**Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019**

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)*

Servier Deutschland GmbH

## Modul 4 A

*Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen*

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 30.03.2020

# Inhaltsverzeichnis

**Seite**

**Inhaltsverzeichnis ... 1**
**Tabellenverzeichnis ... 4**
**Abbildungsverzeichnis ... 11**
**Abkürzungsverzeichnis ... 25**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 30
4.2 Methodik ... 44
4.2.1 Fragestellung ... 44
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 47
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 50
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 50
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 51
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 52
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 53
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 54
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 55
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 58
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 58
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 59
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 66
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 68
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 68
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 71
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 74
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 75
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 75
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 75
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 77
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 79
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 80
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 81
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 83
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 83
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 102
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 103
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 103
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT ... 106
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT ... 112
4.3.1.3.1.3 Tumoransprechen – RCT ... 118

4.3.1.3.1.4 Zeit bis zum Therapieversagen – RCT ..... 125
4.3.1.3.1.5 Gesundheitszustand – RCT ..... 130
4.3.1.3.1.6 Unerwünschte Ereignisse – RCT ..... 135
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ..... 257
4.3.1.3.2.1 Gesamtüberleben – Subgruppen ..... 267
4.3.1.3.2.2 Progressionsfreies Überleben – Subgruppen ..... 268
4.3.1.3.2.3 Tumoransprechen – Subgruppen ..... 269
4.3.1.3.2.4 Zeit bis zum Therapieversagen – Subgruppen ..... 271
4.3.1.3.2.5 Gesundheitszustand – Subgruppen ..... 272
4.3.1.3.2.6 Unerwünschte Ereignisse – Subgruppen ..... 273
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ..... 312
4.3.2 Weitere Unterlagen ..... 313
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ..... 313
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ..... 313
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ..... 313
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ..... 314
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ..... 314
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ..... 316
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ..... 316
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ..... 317
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ..... 317
4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ..... 317
4.3.2.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ..... 319
4.3.2.2.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ..... 321
4.3.2.2.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ..... 322
4.3.2.2.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 322
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ..... 323
4.3.2.2.3 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ..... 332
4.3.2.2.4 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ..... 333
4.3.2.2.4.1 Gesamtüberleben – nicht randomisierte vergleichende Studien ..... 333
4.3.2.2.4.2 Progressionsfreies Überleben – nicht randomisierte vergleichende Studien ..... 336
4.3.2.2.4.3 Tumoransprechen – nicht randomisierte vergleichende Studien ..... 339
4.3.2.2.4.4 Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – nicht randomisierte vergleichende Studien ..... 342
4.3.2.2.4.5 Gesundheitszustand – nicht randomisierte vergleichende Studien 356
4.3.2.2.4.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – nicht randomisierte vergleichende Studien ..... 365
4.3.2.2.4.7 Unerwünschte Ereignisse – nicht randomisierte vergleichende Studien ..... 372
4.3.2.2.4.8 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ..... 377
4.3.2.2.5 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ..... 377

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 377
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 377
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 378
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 378
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 378
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 379
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 379
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 380
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 380
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 381
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 404
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 404
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 404
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 404
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 406
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 406
4.6 Referenzliste ... 408
**Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 415**
**Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 422**
**Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 425**
**Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 427**
**Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 480**
**Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 513**
**Anhang 4-G : Ergänzende Unterlagen ... 549**

**Tabellenverzeichnis**

**Seite**

Tabelle 4-1 Zusatznutzen nach Endpunkt ..... 41
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für RCT zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen ..... 48
Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für nicht-randomisierte vergleichende Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen ..... 49
Tabelle 4-4: Klassifizierung des physischen Zustands von Patienten anhand des ECOG-PS ..... 63
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 76
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 77
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 79
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 80
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 82
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 84
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 88
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (1) ..... 89
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2) ..... 90
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3) ..... 91
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (4) ..... 92
Tabelle 4-16: Behandlungsdauer der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 93
Tabelle 4-17: Geplante und tatsächliche Beobachtungsdauern der Interventionen pro Endpunkt – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 93
Tabelle 4-18: Charakteristika der im Härtefallprogramm eingeschlossenen Patienten (Stichtag 14.08.2016) ..... 101
Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 102
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 103

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Gesamtüberleben ..... 106
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 107
Tabelle 4-23: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 108
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben ..... 112
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 113
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 114
Tabelle 4-27: Operationalisierung von Gesamtansprechrate (ORR), Krankheitskontrollrate (DCR) und Dauer des Ansprechens (DOR) ..... 118
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 119
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 120
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 122
Tabelle 4-31: Operationalisierung von Zeit bis zum Therapieversagen ..... 125
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Therapieversagen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 126
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Zeit bis zum Therapieversagen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 126
Tabelle 4-34: Operationalisierung von Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 ..... 130
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 131
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 132
Tabelle 4-37: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse ..... 135
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 137
Tabelle 4-39: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Überlebenszeitanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 138
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RECOURSE) ..... 162
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von CTCAE-Grad ≥3 nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RECOURSE) ..... 166

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RECOURSE) ..... 169

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie RECOURSE) ..... 170

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom CTCAE-Grad 1-2 nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie RECOURSE) ..... 179

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom CTCAE-Grad ≥3 nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie RECOURSE) ..... 188

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertendem Arzneimittel (Studie RECOURSE) ..... 192

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führte nach SOC und PT (Alle Ereignisse) aus RCT mit dem zu bewertendem Arzneimittel (Studie RECOURSE) ..... 195

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (labelkonforme Teilpopulation der Studie TERRA) ..... 203

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von CTCAE-Grad ≥3 nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (labelkonforme Teilpopulation der Studie TERRA) ..... 208

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (labelkonforme Teilpopulation der Studie TERRA) ..... 210

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (labelkonforme Teilpopulation der Studie TERRA) ..... 212

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von CTCAE-Grad 1-2 nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (labelkonforme Teilpopulation der TERRA) ..... 215

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von CTCAE-Grad ≥3 nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (labelkonforme Teilpopulation der TERRA) ..... 217

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führt, nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (labelkonforme Teilpopulation der Studie TERRA)..... 218

Tabelle 4-55 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Einzelstudien RECOURSE und TERRA (labelkonforme Teilpopulation) sowie für die Meta-Analyse aus den Studien RECOURSE und TERRA (labelkonforme Teilpopulation) ..... 258

Tabelle 4-56: p-Werte der Interaktionstests für die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte basierend auf der Meta-Analyse (RECOURSE, TERRA (labelkonforme Teilpopulation))..... 261

Tabelle 4-57: p-Werte der Interaktionstests für die Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT* basierend auf der Meta-Analyse (RECOURSE, TERRA (labelkonforme Teilpopulation))..... 263

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 für das Subgruppemerkmal „Region“ aus RCT TERRA mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 272

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT für das Subgruppemerkmal „Region 2“ aus RCT RECOURSE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftreten und für die ein statistisch signifikanter Wert in der Gesamtpopulation und zugleich auf Basis des Subgruppenmerkmals vorliegt)..... 273

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von CTCAE-Grad ≥3 nach SOC und PT für das Subgruppemerkmal „Region 2“ aus RCT RECOURSE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftreten und für die ein statistisch signifikanter Wert in der Gesamtpopulation und zugleich auf Basis des Subgruppenmerkmalsvorliegt) ..... 277

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT für das Subgruppemerkmal „Region 2“ aus RCT RECOURSE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ereignisse, die bei ≥5% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftreten und für die ein statistisch signifikanter Wert in der Gesamtpopulation und zugleich auf Basis des Subgruppenmerkmals vorliegt) ..... 279

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT für das Subgruppemerkmal „Region 2“ aus RCT RECOURSE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und 1% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftreten und für die ein statistisch signifikanter Wert in der Gesamtpopulation und zugleich auf Basis des Subgruppenmerkmals vorliegt) ..... 280

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von CTCAE-Grad 1-2 nach SOC und PT für das Subgruppemerkmal „Region 2“ aus RCT RECOURSE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und 1% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftreten und für

die ein statistisch signifikanter Wert in der Gesamtpopulation und zugleich auf Basis des Subgruppenmerkmals vorliegt) ..... 284

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von CTCAE-Grad ≥3 nach SOC und PT für das Subgruppemerkmal „Region 2“ aus RCT RECOURSE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und 1% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftreten und für die ein statistisch signifikanter Wert in der Gesamtpopulation und zugleich auf Basis des Subgruppenmerkmals vorliegt) ..... 286

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT für das Subgruppemerkmal „Region 2“ aus RCT RECOURSE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und 1% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftreten und für die ein statistisch signifikanter Wert in der Gesamtpopulation und zugleich auf Basis des Subgruppenmerkmals vorliegt) ..... 289

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses das zum Therapieabbruch führte, nach SOC und PT für das Subgruppemerkmal „Region 2“ aus RCT RECOURSE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ereignisse für die ein statistisch signifikanter Wert in der Gesamtpopulation und zugleich auf Basis des Subgruppenmerkmals vorliegt) ..... 290

Tabelle 4-67: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ..... 314

Tabelle 4-68: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ..... 314

Tabelle 4-69: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ..... 315

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ..... 315

Tabelle 4-71: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 316

Tabelle 4-72: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 318

Tabelle 4-73: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 318

Tabelle 4-74: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 321

Tabelle 4-75: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 322

Tabelle 4-76: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 323

Tabelle 4-77: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – nicht randomisiert vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 324

Tabelle 4-78: Charakterisierung der Interventionen – nicht randomisiert vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 326

Tabelle 4-79: Charakterisierung der Studienpopulationen – nicht randomisiert vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 327
Tabelle 4-80: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ..... 332
Tabelle 4-81: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien ..... 333
Tabelle 4-82: Operationalisierung von Gesamtüberleben ..... 333
Tabelle 4-83: Verzerrungsaspekte für Gesamtüberleben – nicht randomisierte vergleichende Studien ..... 334
Tabelle 4-84: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 334
Tabelle 4-85: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben ..... 336
Tabelle 4-86: Verzerrungsaspekte für Progressionsfreies Überleben – nicht randomisierte vergleichende Studien ..... 336
Tabelle 4-87: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 337
Tabelle 4-88: Operationalisierung von Tumoransprechen ..... 339
Tabelle 4-89: Verzerrungsaspekte für Tumoransprechen – nicht randomisierte vergleichende Studien ..... 339
Tabelle 4-90: Ergebnisse für Tumoransprechen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 340
Tabelle 4-91: Operationalisierung von Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) ..... 342
Tabelle 4-92: Verzerrungsaspekte für Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – nicht randomisierte vergleichende Studien ..... 343
Tabelle 4-93: Anteil Patienten mit evaluierbarem Fragebogen (EORTC QLQ-C30, FAS-C30-Population[a, b], Zeitpunkt: EoF) ..... 344
Tabelle 4-94: Anteil Patienten mit evaluierbarem Fragebogen (erweiterter Zeitrahmen) (EORTC QLQ-C30, FAS-C30-Population[a, b], Zeitpunkt: EoF) ..... 345
Tabelle 4-95: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung in der Symptomatik (EORTC QLQ-C30) um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS-Population, Zeitpunkt: EoF, erweiterter Zeitrahmen) ..... 350
Tabelle 4-96: Operationalisierung von Gesundheitszustand (Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2, EQ-5D VAS) ..... 356
Tabelle 4-97: Verzerrungsaspekte für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 – nicht randomisierte vergleichende Studien ..... 357
Tabelle 4-98: Verzerrungsaspekte für Zeit bis zur Verschlechterung des EQ-5D VAS – nicht randomisierte vergleichende Studien ..... 357
Tabelle 4-99: Anteil Patienten mit evaluierbarem Fragebogen (EQ-5D VAS, FAS-EQ-Population[a], Zeitpunkt: EoF) ..... 358
Tabelle 4-100: Anteil Patienten mit evaluierbarem Fragebogen (erweiterter Zeitrahmen) (EQ-5D VAS, FAS-EQ-Population[a, b], Zeitpunkt: EoF) ..... 360

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 (FAS-Population) ..... 362
Tabelle 4-102: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung in der Symptomatik (EQ-5D VAS) um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS-C30-Population, Zeitpunkt: EoF, erweiterter Zeitrahmen) ..... 362
Tabelle 4-103: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ..... 365
Tabelle 4-104: Verzerrungsaspekte für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – nicht randomisierte vergleichende Studien ..... 366
Tabelle 4-105: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS-C30-Population, Zeitpunkt: EoF) ..... 367
Tabelle 4-106: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse ..... 372
Tabelle 4-107: Verzerrungsaspekte für Unerwünschte Ereignisse – nicht randomisierte vergleichende Studien ..... 373
Tabelle 4-108: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Überlebenszeitanalyse) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 374
Tabelle 4-109: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .. 378
Tabelle 4-110: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ..... 379
Tabelle 4-111: Ausmaß des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC auf Endpunktebene (ITT-Population) ..... 383
Tabelle 4-112: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ..... 404
Tabelle 4-113 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RECOURSE ..... 481
Tabelle 4-114 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TERRA ..... 494
Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TALLISUR (TREND Statement) ..... 506
Tabelle 4-116 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RECOURSE ..... 514
Tabelle 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TERRA ..... 523
Tabelle 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TALLISUR ..... 532

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 78

Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben aus RCT RECOURSE (ITT-Population, Cut-off 08.10.2014)..... 109

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben aus RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation der ITT-Population) ..... 110

Abbildung 4-4: Meta-Analyse für Gesamtüberleben aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 110

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Plot für Progressionsfreies Überleben aus RCT RECOURSE (ITT-Population, Cut-off 08.10.2014)..... 115

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Plot für Progressionsfreies Überleben aus RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation der ITT-Population) ..... 116

Abbildung 4-7: Meta-Analyse für Progressionsfreies Überleben aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC..... 116

Abbildung 4-8: Meta-Analyse für Krankheitskontrollrate aus RCT (OR); Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC..... 123

Abbildung 4-9: Meta-Analyse für Krankheitskontrollrate aus RCT (RR); Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC..... 123

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Therapieversagen aus RCT RECOURSE (ITT-Population) ..... 128

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Therapieversagen aus RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation der ITT-Population) ..... 128

Abbildung 4-12: Meta-Analyse für Zeit bis zum Therapieversagen aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC..... 129

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 aus RCT RECOURSE (ITT-Population, Update Cut-off 08.10.2014) ..... 133

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 aus RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation, ITT-Population)..... 133

Abbildung 4-15: Meta-Analyse für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC..... 134

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis – Studie RECOURSE..... 143

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis – Studie RECOURSE ..... 143

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad 1-2 – Studie RECOURSE ..... 144

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 – Studie RECOURSE ..... 144

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte – Studie RECOURSE ..... 145
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse – Studie RECOURSE ..... 145
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse – Studie RECOURSE ..... 146
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad 1-2 ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse – Studie RECOURSE ..... 146
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse – Studie RECOURSE ..... 147
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zu einem Unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte, ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse – Studie RECOURSE ..... 147
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit hepatobiliären Auffälligkeiten – Studie RECOURSE ..... 148
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit renalen Auffälligkeiten – Studie RECOURSE ..... 148
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit hämatologischen Störungen – Studie RECOURSE ..... 149
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten infektionsbedingten unerwünschten Ereignis – Studie RECOURSE ..... 149
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit gastrointestinalen Erkrankungen – Studie RECOURSE ..... 150
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit Ermüdung – Studie RECOURSE ..... 150
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit Dyspnoe – Studie RECOURSE ..... 151
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit vermindertem Appetit – Studie RECOURSE ..... 151
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis – Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation) ..... 153
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis – Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation) ..... 153
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad 1-2 – Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation) ..... 154
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 – Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation) ..... 154
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses – Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation) ..... 155

Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse – Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation) ..... 155
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse – Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation) ..... 156
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad 1-2 ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse – Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation) ..... 156
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse – Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation) ..... 157
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse – Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation) ..... 157
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit hepatobiliären Auffälligkeiten – Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation) ..... 158
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit renalen Auffälligkeiten – Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation) ..... 158
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit hämatologischen Störungen – Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation) ..... 159
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten infektionsbedingten unerwünschten Ereignis – Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation) ..... 159
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit gastrointestinalen Erkrankungen – Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation) ..... 160
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit Ermüdung – Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation) ..... 160
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit Dyspnoe – Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation) ..... 161
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit vermindertem Appetit – Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation) ..... 161
Abbildung 4-52: Meta-Analyse für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 221
Abbildung 4-53: Meta-Analyse für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 221
Abbildung 4-54: Meta-Analyse für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad 1-2 aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 221

Abbildung 4-55: Meta-Analyse für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 222

Abbildung 4-56: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 222

Abbildung 4-57: Meta-Analyse für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 223

Abbildung 4-58: Meta-Analyse für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 223

Abbildung 4-59: Meta-Analyse für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad 1-2 ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 224

Abbildung 4-60: Meta-Analyse für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 224

Abbildung 4-61: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte, ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 224

Abbildung 4-62: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit hepatobiliären Auffälligkeiten aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 226

Abbildung 4-63: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit renalen Auffälligkeiten aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 226

Abbildung 4-64: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit hämatologischen Störungen aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 227

Abbildung 4-65: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit infektionsbedingten unerwünschten Ereignissen aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 227

Abbildung 4-66: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit gastrointestinalen Erkrankungen aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 228

Abbildung 4-67: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit Ermüdung aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC. 228

Abbildung 4-68: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit Dyspnoe aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ... 229

Abbildung 4-69: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit vermindertem Appetit aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 229

Abbildung 4-70: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 230

Abbildung 4-71: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT Anämie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 230

Abbildung 4-72: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT Neutropenie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 230

Abbildung 4-73: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 231

Abbildung 4-74: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT Bauchschmerzen (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 231

Abbildung 4-75: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT Verstopfung (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 231

Abbildung 4-76: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT Diarrhö (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 231

Abbildung 4-77: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT Übelkeit (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 232

Abbildung 4-78: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT Erbrechen (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 232

Abbildung 4-79: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 232

Abbildung 4-80: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT Asthenie (allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 232

Abbildung 4-81: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT Fatigue (allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 233

Abbildung 4-82: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT peripherem Ödem (allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 233

Abbildung 4-83: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT Pyrexie (allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 233

Abbildung 4-84: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 233

Abbildung 4-85: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis der SOC Untersuchungen aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 234

Abbildung 4-86: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT verminderte Neutrophilenzahl (Untersuchungen) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 234

Abbildung 4-87: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT verminderte Thrombozytenzahl (Untersuchungen) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 234

Abbildung 4-88: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT verminderte Zahl weißer Blutkörperchen (Untersuchungen) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 234

Abbildung 4-89: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 235

Abbildung 4-90: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT verminderter Appetit (Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 235

Abbildung 4-91: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 235

Abbildung 4-92: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 235

Abbildung 4-93: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 236

Abbildung 4-94: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 236

Abbildung 4-95: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT Dyspnoe (Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 236

Abbildung 4-96: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 238

Abbildung 4-97: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 des PT Anämie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 238

Abbildung 4-98: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 des PT Neutropenie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 238

Abbildung 4-99: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 238

Abbildung 4-100: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 der SOC Leber- und Gallenerkrankungen aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 239

Abbildung 4-101: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 der SOC Untersuchungen aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 239

Abbildung 4-102: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 des PT verminderte Neutrophilenzahl (Untersuchungen) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 239

Abbildung 4-103: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 des PT verminderte Zahl weißer Blutkörperchen (Untersuchungen) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 239

Abbildung 4-104: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 240

Abbildung 4-105: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 240

Abbildung 4-106: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 241

Abbildung 4-107: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 241

Abbildung 4-108: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 242

Abbildung 4-109: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT Anämie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 242

Abbildung 4-110: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT Neutropenie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 242

Abbildung 4-111: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 242

Abbildung 4-112: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT Übelkeit (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 243

Abbildung 4-113: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT Erbrechen (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 243

Abbildung 4-114: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 243

Abbildung 4-115: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT Fatigue (allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 243

Abbildung 4-116: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis der SOC Untersuchungen aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 244

Abbildung 4-117: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT verminderte Neutrophilenzahl (Untersuchungen) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 244

Abbildung 4-118: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT verminderte Thrombozytenzahl (Untersuchungen) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 244

Abbildung 4-119: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT verminderte Zahl weißer Blutkörperchen (Untersuchungen) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 244

Abbildung 4-120: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT erhöhtes Bilirubin im Blut (Untersuchungen) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 245

Abbildung 4-121: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 245

Abbildung 4-122: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT verminderter Appetit (Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 245

Abbildung 4-123: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 245

Abbildung 4-124: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 246

Abbildung 4-125: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE 1-2 der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 248

Abbildung 4-126: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE 1-2 des PT Anämie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 248

Abbildung 4-127: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE 1-2 des PT Neutropenie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 248

Abbildung 4-128: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE 1-2 der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 248

Abbildung 4-129: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE 1-2 des PT Übelkeit (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 249

Abbildung 4-130: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE 1-2 des PT Erbrechen (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 249

Abbildung 4-131: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE 1-2 der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 249

Abbildung 4-132: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE 1-2 des PT Fatigue (allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 249

Abbildung 4-133: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE 1-2 der SOC Untersuchungen aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 250

Abbildung 4-134: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE 1-2 des PT verminderte Neutrophilenzahl (Untersuchungen) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 250

Abbildung 4-135: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE 1-2 des PT verminderte Zahl weißer Blutkörperchen (Untersuchungen) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 250

Abbildung 4-136: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE 1-2 der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 250

Abbildung 4-137: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE 1-2 des PT verminderter Appetit (Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 251

Abbildung 4-138: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE 1-2 der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 251

Abbildung 4-139: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 253

Abbildung 4-140: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 des PT Neutropenie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 253

Abbildung 4-141: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 der SOC Untersuchungen aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 253

Abbildung 4-142: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Krankheitskontrollrate (OR) und das Merkmal „Geschlecht“ aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 269

Abbildung 4-143: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Krankheitskontrollrate (RR) und das Merkmal „Geschlecht“ aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 270

Abbildung 4-144: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte und das Merkmal „Alter“ (Trennpunkt 1) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 292

Abbildung 4-145: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte und das Merkmal „Alter“ (Trennpunkt 2) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 292

Abbildung 4-146: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit hämatologischen Störungen und das Merkmal „Alter“ (Trennpunkt 1) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 293

Abbildung 4-147: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit hämatologischen Störungen und das Merkmal „Alter“ (Trennpunkt 2) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 293

Abbildung 4-148: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit hämatologischen Störungen und das Merkmal „Geschlecht“ aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 294

Abbildung 4-149: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit hämatologischen Störungen und das Merkmal „KRAS-Status“ aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 294

Abbildung 4-150: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und das Merkmal „Alter“ (Trennpunkt 1) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 295

Abbildung 4-151: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und das Merkmal „Alter“ (Trennpunkt 2) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 295

Abbildung 4-152: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und das Merkmal „Geschlecht“ aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 296

Abbildung 4-153: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und das Merkmal „KRAS-Status“ aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ... 296

Abbildung 4-154: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis des PT Anämie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) und das Merkmal „Alter“ (Trennpunkt 1) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ... 296

Abbildung 4-155: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis des PT Anämie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) und das Merkmal „Alter“ (Trennpunkt 2) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ... 297

Abbildung 4-156: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis des PT Anämie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) und das Merkmal „Geschlecht“ aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ... 297

Abbildung 4-157: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten des PT Anämie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) und das Merkmal „KRAS-Status“ aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ... 298

Abbildung 4-158: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und das Merkmal „Alter“ (Trennpunkt 1) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ... 299

Abbildung 4-159: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und das Merkmal „Alter“ (Trennpunkt 2) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ... 299

Abbildung 4-160: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und das Merkmal „Geschlecht“ aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ... 300

Abbildung 4-161: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und das Merkmal „KRAS-Status“ aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ... 300

Abbildung 4-162: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 des PT Anämie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) und das Merkmal „Alter“ (Trennpunkt 1) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ... 300

Abbildung 4-163: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 des PT Anämie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) und das Merkmal „Alter“ (Trennpunkt 2) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ... 301

Abbildung 4-164: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 des PT Anämie (Erkrankungen des Blutes

und des Lymphsystems) und das Merkmal „Geschlecht“ aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 301

Abbildung 4-165: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 des PT Anämie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) und das Merkmal „KRAS-Status“ aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 302

Abbildung 4-166: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und das Merkmal „Alter“ (Trennpunkt 1) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 304

Abbildung 4-167: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und das Merkmal „Alter“ (Trennpunkt 2) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 304

Abbildung 4-168: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und das Merkmal „Geschlecht“ aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 304

Abbildung 4-169: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und das Merkmal „KRAS-Status“ aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ... 305

Abbildung 4-170: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis des PT Anämie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) und das Merkmal „Alter“ (Trennpunkt 1) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 305

Abbildung 4-171: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis des PT Anämie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) und das Merkmal „Alter“ (Trennpunkt 2) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 305

Abbildung 4-172: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis des PT Anämie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) und das Merkmal „Geschlecht“ aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 306

Abbildung 4-173: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten des PT Anämie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) und das Merkmal „KRAS-Status“ aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ... 306

Abbildung 4-174: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und das Merkmal „Alter“ (Trennpunkt 1) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 308

Abbildung 4-175: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und das Merkmal „Alter“ (Trennpunkt 2) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 308

Abbildung 4-176: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und das Merkmal „Geschlecht“ aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 309

Abbildung 4-177: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und das Merkmal „KRAS-Status“ aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC ..... 309

Abbildung 4-178: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 320

Abbildung 4-179: Kommunikationsverlauf zur Verbesserung der Fragenbögen-Rücklaufquote während der Studie TALLISUR ..... 349

Abbildung 4-180: Verlauf der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 für die FAS-C30-Population ..... 351

Abbildung 4-181: Verlauf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 für die FAS-C30-Population ..... 352

Abbildung 4-182: Verlauf der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 für die FAS-C30-Population ..... 352

Abbildung 4-183: Verlauf der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 für die FAS-C30-Population ..... 353

Abbildung 4-184: Verlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 für die FAS-C30-Population ..... 353

Abbildung 4-185: Verlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 für die FAS-C30-Population ..... 354

Abbildung 4-186: Verlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 für die FAS-C30-Population ..... 354

Abbildung 4-187: Verlauf der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 für die FAS-C30-Population ..... 355

Abbildung 4-188: Verlauf der Symptomatik des EQ-5D VAS für die für die FAS-C30-Population ..... 363

Abbildung 4-189: Verlauf des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 für die FAS-C30-Population ..... 368

Abbildung 4-190: Verlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 für die FAS-C30-Population ..... 368

Abbildung 4-191: Verlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 für die FAS-C30-Population ..... 369

Abbildung 4-192: Verlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 für die FAS-C30-Population ..... 369

Abbildung 4-193: Verlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 für die FAS-C30-Population ..... 370

Abbildung 4-194: Verlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 für die FAS-C30-Population ..... 370

Abbildung 4-195 (Anhang): Patientenfluss für Studie RECOURSE ..... 493
Abbildung 4-196 (Anhang): Patientenfluss für Studie TERRA ..... 505
Abbildung 4-197 (Anhang): Flow-Chart für die Studie TALLISUR ..... 512

**Abkürzungsverzeichnis**

| Abkürzung | Bedeutung |
|---|---|
| 5-FU | 5-Fluorouracil |
| acc. to prot. | Gemäß Protokoll (According to protocol) |
| AESI | UE von besonderem Interesse |
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| AMG | Arzneimittelgesetz |
| AMHV | Arzneimittel-Härtefall-Verordnung |
| AMIS | Arzneimittel-Informationssystem |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| ARR | Absolute Risikoreduktion |
| AST | Aspartat-Aminotransferase |
| AT-Population | As treated-Population |
| BRAF | Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B |
| BSA | Body surface area |
| BSC | Best Supportive Care |
| btf | Backward-therapy-free |
| CONSORT | Consolidated Standards of Reporting Trials |
| CUP | „Compassionate-use“-Programm |
| CR | Komplettes Ansprechen (Complete Response) |
| CrCl | Creatinine clearance |
| CRF | Case Report Form |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| DCR | Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate) |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid) |
| DOR | Dauer des Ansprechens (Duration of Response) |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| ECOG-PS | ECOG-Performance Status |
| eCRF | Electronic CRF |
| EG | Europäische Gemeinschaft |
| EGFR | Epidermaler Wachstumsfaktor (Epidermal Growth Factor)-Rezeptor |

| Abkürzung | Bedeutung |
|---|---|
| 5-FU | 5-Fluorouracil |
| acc. to prot. | Gemäß Protokoll (According to protocol) |
| EMA | Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency) |
| EORTC QLQ-C30 | European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire |
| EQ-5D VAS | Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens |
| EQ-5D-5L | Fünfstufige Skala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens |
| EU | Europäische Union |
| EU-CTR | EU Clinical Trials Register |
| EoF | Ende des Follow-Up |
| EoT | Ende der Behandlung (End of Treatment) |
| FAS | Full-Analysis-Set |
| FAS-C30 | Full-Analysis-Set für den EORTC QLQ-C30 |
| FAS-EQ | Full-Analysis-Set für den EQ-5D-VAS |
| FOLFIRI | Folinsäure+Fluorouracil+Irinotecan |
| FOLFOX | Folinsäure+Fluorouracil+Oxaliplatin |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| G-CSF | Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor |
| HR | Hazard Ratio |
| HRQoL | Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life) |
| ICTRP | International Clinical Trials Registry Platform |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ITT | Intention to treat |
| IVRS | Interactive Voice Response System |
| IWRS | Interactive Web Response System |
| KI | Konfidenzintervall |
| KRAS | Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog |
| KRK | Kolorektales Karzinom |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities |
| MID | Minimal Important Difference |
| mKRK | Metastasiertes kolorektales Karzinom |

| Abkürzung | Bedeutung |
|---|---|
| 5-FU | 5-Fluorouracil |
| acc. to prot. | Gemäß Protokoll (According to protocol) |
| MMRM | Mixed effect Model Repeat Measurement |
| MTC | Mixed Treatment Comparison |
| N | Anzahl ausgewerteter Patienten |
| n | Anzahl Patienten mit Ereignis |
| n.b. | Nicht berechenbar |
| NE | Nicht erreicht |
| NYHA | New York Heart Association |
| ONW | Oberer Normwert |
| OR | Odds Ratio |
| ORR | Gesamtansprechrate (Overall Response Rate) |
| OS | Gesamtüberleben (Overall Survival) |
| PD | Progression der Erkrankung (Progressive Disease) |
| PFS | Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival) |
| PR | Partielles Ansprechen (Partial Response) |
| PSUR | Unbedenklichkeitsbericht (Periodic Safety Update Reports) |
| PT | Preferred Terms nach MedDRA |
| QoL | Lebensqualität (Quality of Life) |
| RCT | Randomized Controlled Trial |
| RD | Risikodifferenz |
| RECIST | Response Evaluation Criteria in Solid Tumors |
| RR | Relatives Risiko |
| SAP | Statistischer Analyseplan |
| SD | Stabile Erkrankung (Stable Disease) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SGOT | Serum Glutamat-Oxalacetat-Transaminase |
| SGPT | Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase |
| SMQs | Standardised MedDRA Queries |
| SOC | System Organ Class nach MedDRA |
| STE | Surrogate Threshold Effects |

| **Abkürzung** | **Bedeutung** |
|---|---|
| 5-FU | 5-Fluorouracil |
| acc. to prot. | Gemäß Protokoll (According to protocol) |
| STROBE | Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology |
| SUE | Schwerwiegendes UE |
| TREND | Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design |
| TTF | Zeit bis zum Therapieversagen (Time to Treatment Failure) |
| TTP | Zeit bis zur Progression (Time to Progression) |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| UICC | Union Internationale Contre le Cancer |
| ULN | Oberer Normwert |
| VEGF | Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor) |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization) |
| zVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

# 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

## 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

### Fragestellung

Gegenstand des vorliegenden Dossiers ist der medizinische Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) in der Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, die bereits mit verfügbaren Therapien (Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen) behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind (EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor).

In dieser Indikation hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in einem Beratungsgespräch „Best Supportive Care“ (BSC) als zVT benannt. Darunter wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Gegenstand des vorliegenden Dossiers ist die Neubewertung des Zusatznutzens gegenüber der zVT, basierend auf der aktuellen Studienlage und Ergebnissen aus dem Versorgungsalltag gemäß dem Beschluss des G-BA vom 02.02.2017.

### Datenquellen

Zur Beantwortung der Fragestellung im vorliegenden Dossier sollten alle verfügbaren kontrollierten Studien (randomisierte kontrollierte Studien (RCT) und nicht randomisierte kontrollierte Studien) im Anwendungsgebiet identifiziert werden. Als Datenquellen für die Identifikation von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel dienten firmeninterne Datenbanken von Servier sowie systematische Recherchen in den in der Dossiervorlage geforderten Literaturdatenbanken und Studienregistern. Eine systematische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken Embase, Medline und Cochrane durchgeführt. Des Weiteren wurden die Studienregister ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der Weltgesundheitsorganisation (WHO), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) durchsucht. Zudem wurde auf der Internetseite des G-BA nach relevanten Studien gesucht.

Als relevant in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden die beiden doppelblinden, placebokontrollierten Studien TPU-TAS-102-301 (RECOURSE) und TAS-102 10040090 (TERRA) sowie unterstützend die Phase-IV-Studie TALLISUR.

**Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Die prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifikation von potenziell relevanten Studien mit Trifluridin/Tipiracil und der vom G-BA benannten zVT sind in den Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3 dargestellt.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der dieser Nutzenbewertung zugrundeliegenden Studien wird das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bildeten die Grundlage für die Bewertung des Verzerrungspotenzials. Im Folgenden wird die für RCT relevante Methodik beschrieben.

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfahrensordnung wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern. Für die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird analog verfahren. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wird in der Bewertung berücksichtigt und nach Möglichkeit werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtete sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

Neben der Darstellung der Evidenz im Rahmen von RCT werden auch nicht randomisierte Studien zur Nutzenbewertung herangezogen. Im Folgenden wird die für nicht randomisierte Studien relevante Methodik beschrieben:

Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

- Zeitliche Parallelität der Gruppen
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Keine sonstigen Aspekte

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung Endpunkterheber
- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung
- Keine sonstigen Aspekte

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfahrensordnung wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern. Für die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird analog verfahren. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wird in der Bewertung berücksichtigt und nach Möglichkeit werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtete sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

**Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Um den medizinischen Nutzen und den medizinischen Zusatznutzen abzuleiten, wurden die doppelblinden, placebokontrollierten RCT RECOURSE und TERRA sowie die den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelnde Phase-IV-Studie TALLISUR herangezogen. Die Ergebnisse und die Ableitung des Zusatznutzens sind in Tabelle 4-111 zusammengefasst.

***Gesamtüberleben***

Das Gesamtüberleben war der primäre Endpunkt in den Studien RECOURSE und TERRA. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (Hazard Ratio (HR) [95%-Konfidenzintervall (KI): 0,696 [0,601; 0,807]; p<0,0001). Die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC führt zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos für Tod um mehr als 30%. Zum Zeitpunkt der primären Analyse traten 86,7% Todesfälle im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm der RECOURSE bzw. 86,9% in der Studie TERRA sowie 93,6% bzw. 87,9% Todesfälle im Placebo+BSC-Arm auf.

Das mediane Gesamtüberleben für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC liegt bei 7,2 Monaten in der RECOURSE bzw. bei 8,0 Monaten in der TERRA, für den Placebo+BSC-Arm bei 5,2 Monaten bzw. 4,4 Monaten. Das mediane Gesamtüberleben wird daher unter der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC um mehr als zwei Monate verlängert. In der Studie TALLISUR war ein Vergleich der Therapiearme mithilfe eines Effektmaßes aufgrund der ungleichmäßigen Verteilung der Patienten nicht möglich, aber übereinstimmend mit dem Phase-III-Studienprogramm zeigte sich ein medianes Gesamtüberleben von 6,9 Monaten im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm im Vergleich zu 4,7 Monaten im BSC-Arm zum Zeitpunkt der Interimsanalyse vom 26.08.2019.

***Progressionsfreies Überleben***

Die Tumorprogression wurde anhand der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien (Version 1.1) durch den Prüfarzt beurteilt. In der Meta-Analyse der beiden Studien RECOURSE und TERRA zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,480 [0,413; 0,558]; p<0,0001). Das bedeutet eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Progression oder Tod um 52% durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC lag bei 2,0 Monaten in der RECOURSE bzw. bei 2,2 Monaten in der TERRA, für den Placebo+BSC-Arm bei 1,7 bzw. bei 1,8 Monaten. Die Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens konnte auch in der Studie TALLISUR bestätigt werden, in der das mediane PFS 2,5 Monate im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm betrug im Vergleich zu 2,3 Monaten im BSC-Arm.

***Tumoransprechen***

Für den Endpunkt Gesamtansprechrate konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden, da nicht genügend Beobachtungen vorlagen. Das Ergebnis der Studie RECOURSE (Relatives Risiko (RR) [95%-KI]: 4,11 [0,52; 32,70], p=0,1814) zeigte einen statistisch nicht signifikanten Behandlungsunterschied. Insgesamt sprachen in der Studie RECOURSE 1,6% der Patienten im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 0,4% im Placebo-Arm teilweise oder vollständig auf ihre jeweilige Behandlung an. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in den Studien TERRA (1,7% im Vergleich zu 0%) und TALLISUR (1,6% im Vergleich zu 0%).

Hinsichtlich der Krankheitskontrollrate zeigte die Meta-Analyse der beiden RCT RECOURSE und TERRA einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC (RR [95%-KI]: 2,810 [2,20; 3,60], p<0,0001). Auch die Ergebnisse der Studie TALLISUR waren mit diesem Ergebnis konsistent. Für den Endpunkt Dauer des Ansprechens lagen ausschließlich für die Studie RECOURSE auswertbare Daten vor. Das Ergebnis dieses Endpunktes ist aufgrund der geringen Patientenzahlen (8 Patienten im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm, 1 Patient im Placebo+BSC-Arm) jedoch nicht sinnvoll zu interpretieren.

***Zeit bis zum Therapieversagen***

Die Meta-Analyse der beiden RCT RECOURSE und TERRA zeigte für den Endpunkt Zeit bis zum Therapieversagen einen statistisch signifikanten Vorteil für die Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,486 [0,419; 0,564]; p<0,0001). Das Risiko für eine Progression, einen Therapieabbruch oder Tod war im Trifluridin/Tipiracil+BSC um 51,4% gegenüber dem Vergleichsarm reduziert. Die mediane Zeit bis zum Therapieversagen lag unter der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC bei 1,9 Monaten sowohl in der RECOURSE als auch der TERRA im Vergleich zu jeweils 1,7 Monaten im Placebo+BSC-Arm und war damit 0,2 Monate länger als in der Vergleichsgruppe.

***Gesundheitszustand***

Für die Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,728 [0,629; 0,844], p<0,0001). Dies entspricht einer Reduktion des Risikos für die Verschlechterung des physischen Zustands auf einen ECOG-PS ≥2 um 27,2%. Die mediane Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 über den gesamten Beobachtungszeitraum lag im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm bei 6,2 Monaten in der RECOURSE bzw. bei 7,7 Monaten in der TERRA und war damit 1,8 bzw. 3,9 Monate länger als in der Vergleichsgruppe Placebo+BSC (RECOURSE: 4,4 Monate; TERRA: 3,8 Monate). Im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm der Studie TALLISUR lag die mediane Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 bei 5,8 Monaten.

Ergebnisse zu EQ-5D VAS konnten der Studie TALLISUR entnommen werden. Ein Vergleich der beiden Gruppen wird aufgrund der ungleichmäßigen Verteilung der Patienten in den Therapiearmen und der geringen Patientenzahl im Vergleichsarm als nicht sinnvoll erachtet. Für die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS zeigt die Verlaufskurve, dass zu keinem Zeitpunkt die Irrelevanzschwellen von ±10 Punkten über- oder unterschritten werden. Der patientenberichtete Gesundheitszustand bleibt also während der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC erhalten.

***Patientenberichtete Symptomatik (EORTC QLQ-C30)***

Zur Betrachtung der Symptomatik wurde der Fragebogen European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire C30 (QLQ-C30) herangezogen. Der Fragebogen zur patientenberichteten Symptomatik umfasst drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) sowie fünf Einzelsymptome (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö).

Ergebnisse zur patientenberichteten Symptomatik (EORTC QLQ-C30) liegen nur in der Studie TALLISUR vor. Ein Vergleich der beiden Gruppen wird aufgrund der ungleichmäßigen Verteilung der Patienten in den Therapiearmen und der geringen Patientenzahl im Vergleichsarm als nicht sinnvoll erachtet. Es werden die Änderungen der Symptome über den Beobachtungszeitraum mit Hilfe von Mittelwertdifferenzen mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) präsentiert und die Verlaufskurven der Veränderung

gegenüber dem Ausgangswert zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Aufgrund der im Behandlungsverlauf abnehmenden Patientenzahlen werden nur die Werte bis Zyklus 4 als aussagekräftig erachtet.

Für die mittlere Veränderung des Scores (MMRM) der Symptomskalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen sowie Diarrhö zeigten die Verlaufskurven, dass zu keinem Zeitpunkt die Irrelevanzschwellen von ±10 Punkten über- oder unterschritten wurden. Bei der Symptomskala Schmerz sowie den Einzelsymptomen Schlaflosigkeit, Appetitverlust und Verstopfung über- oder unterschritten die Verlaufskurven der mittleren Veränderung der Scores (MMRM) bis einchließlich Zyklus 4 mit aussagekräftigen Patientenzahlen zu keinem Zeitpunkt die Irrelevanzschwellen von ±10 Punkten. Da nach Zyklus 4 nur noch sehr wenig Patienten mit Trifluridin/Tipiracil+BSC behandelt wurden, lassen diese Beobachtungen keine sinnvolle Aussage zu. Die beim Einzelsymptom Dyspnoe zum Zeitpunkt Zyklus 4 minimal überschrittene Irrelevanzschwelle von +10 Punkten kann zufällig bedingt sein und wird nicht als relevant erachtet.

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Zur Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der Fragebogen EORTC QLQ-C30 herangezogen. Der Fragebogen zur patientenberichteten Lebensqualität umfasst dabei fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion).

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) liegen nur in der Studie TALLISUR vor. Ein Vergleich der beiden Gruppen wird aufgrund der ungleichmäßigen Verteilung der Patienten in den Therapiearmen und der geringen Patientenzahl im Vergleichsarm als nicht sinnvoll erachtet. Es werden die Änderungen der Symptome über den Beobachtungszeitraum mit Hilfe von Mittelwertdifferenzen (MMRM) präsentiert und die Verlaufskurven der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Aufgrund der im Behandlungsverlauf abnehmenden Patientenzahlen werden nur die Werte bis Zyklus 4 als aussagekräftig erachtet.

Für die mittlere Veränderung des Scores (MMRM) der Funktionsskalen körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion sowie der globalen Skala für den Gesundheitszustand zeigten die Verlaufskurven, dass zu keinem Zeitpunkt die Irrelevanzschwellen von ±10 Punkten über- oder unterschritten wurden. Bei den Funktionsskalen kognitive Funktion und soziale Funktion über- oder unterschritten die Verlaufskurven der mittleren Veränderung der Scores (MMRM) bis Zyklus 4 mit aussagekräftigen Patientenzahlen zu keinem Zeitpunkt die Irrelevanzschwellen von ±10 Punkten. Da nach Zyklus 4 nur noch sehr wenig Patienten mit Trifluridin/Tipiracil+BSC behandelt wurden, lassen diese Beobachtungen keine sinnvolle Aussage zu.

***Unerwünschte Ereignisse***

*Zeit bis zum ersten UE*

In der Meta-Analyse der beiden RCT RECOURSE und TERRA trat im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm statistisch signifikant häufiger mindestens ein UE auf als im Placebo+BSC-Arm (HR [95%-KI]: 1,467 [1,263; 1,704], p<0,0001). Die Inzidenz an UE gesamt war auch im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm der TALLISUR höher als unter der Therapie mit BSC. Durch die Erfassung jeglicher UE sind sowohl patientenrelevante als auch nicht patientenrelevante UE in diesem Endpunkt enthalten, weshalb von einer Ableitung eines Zusatznutzens oder geringeren Nutzens abgesehen wird.

*Zeit bis zum ersten SUE*

Der Anteil an Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) war in der Meta-Analyse der beiden Studien RECOURSE und TERRA im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm um 30,8% reduziert. Die Analyse der Zeit bis zum ersten SUE zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,692 [0,538; 0,890], p=0,0041). Die Inzidenz an SUE war auch in der TALLISUR geringer im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm im Vergleich zu BSC.

*Zeit bis zum ersten UE vom CTCAE-Grad 1-2*

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE vom CTCAE-Grad 1-2 ergab einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 1,493 [1,286; 1,734], p<0,0001). In der TALLISUR war ebenfalls die Inzidenz an UE vom CTCAE-Grad 1-2 höher im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm.

*Zeit bis zum ersten UE vom CTCAE-Grad ≥3*

Aufgrund einer heterogenen Datenlage konnte keine Meta-Analyse der Studien RECOURSE und TERRA durchgeführt werden. In der Studie RECOURSE zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Therapie (HR [95%-KI]: 1,44 [1,18; 1,77], p=0,0003). Hierbei stehen sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie der SOC Untersuchungen mit statistisch signifikanten Vorteilen für Trifluridin/Tipiracil+BSC hinsichtlich der SOC Gefäßerkrankungen gegenüber. In der Studie TERRA zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,75 [0,42; 1,35], p=0,3416). Auch in der TALLISUR zeigte sich eine vergleichbare Inzidenz an UE vom CTCAE-Grad ≥3.

*Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines UE*

Die Meta-Analyse aus den Studien RECOURSE und TERRA zeigte für den Endpunkt Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines UE einen statistisch signifikanten Vorteil unter der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,585 [0,392; 0,872], p=0,0085) bei homogener Datenlage.

*Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit hepatobiliären Auffälligkeiten*

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit hepatobiliären Auffälligkeiten zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung und Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,862 [0,663; 1,121], p=0,2681) bei homogener Datenlage. Auch in der TALLISUR zeigte sich eine ähnliche Inzidenz an UE im Zusammenhang mit hepatobiliären Auffälligkeiten zwischen den Studienarmen.

*Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit renalen Auffälligkeiten*

Aufgrund einer heterogenen Datenlage konnte keine Meta-Analyse der Studien RECOURSE und TERRA durchgeführt werden. In der Studie RECOURSE zeigte sich ein statistisch nicht signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Therapie (HR [95%-KI]: 1,36 [0,73; 2,53], p=0,3360). In der Studie TERRA zeigte sich ein statistisch nicht signifikanter Unterschied zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 0,32 [0,10; 1,00], p=0,0379). Auch in der TALLISUR zeigte sich eine geringere Inzidenz von UE im Zusammenhang mit renalen Auffälligkeiten im Vergleich zum Vergleichsarm.

*Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen*

Aufgrund einer heterogenen Datenlage konnte keine Meta-Analyse der Studien RECOURSE und TERRA durchgeführt werden. In beiden Einzelstudien zeigte sich ein höheres Risiko unter der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (RECOURSE: HR [95%-KI]: 7,08 [5,11; 9,81], p<0,0001 bzw. TERRA: HR [95%-KI]: 2,86 [1,48; 5,54], p=0,0011). In der TALLISUR ließ sich konsistent mit diesen Ergebnissen im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm eine höhere Inzidenz an hämatologischen unerwünschten Ereignissen feststellen als im BSC-Arm.

*Zeit bis zum ersten infektionsbedingten UE*

Die Meta-Analyse aus den Studien RECOURSE und TERRA zeigte für den Endpunkt Zeit bis zum ersten infektionsbedingten UE einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 3,155 [2,518; 3,953], p<0,0001) bei homogener Datenlage. In der TALLISUR ließ sich konsistent mit diesen Ergebnissen eine höhere Inzidenz an infektionsbedingten UE feststellen als im BSC-Arm.

*Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit gastrointestinalen Erkrankungen*

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit gastrointestinalen Erkrankungen ergab die Meta-Analyse der beiden RCT RECOURSE und TERRA einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 1,573 [1,321; 1,873], p<0,0001). Durch den gezeigten statistisch signifikanten Vorteil für Trifluridin/Tipiracil+BSC in der Studie TERRA für häufige UE mit CTCAE-Grad ≥3 in der SOC Gastrointestinale Störungen scheinen die aufgetretenen UE im Zusammenhang mit gastrointestinalen Erkrankungen von nicht schwerer Ausprägung zu sein.

In der TALLISUR ließ sich konsistent mit diesen Ergebnissen eine höhere Inzidenz an gastrointestinalen UE feststellen als im BSC-Arm.

*Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit Ermüdung*

Die Meta-Analyse der beiden Studien RECOURSE und TERRA ergab bei dem Endpunkt Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit Ermüdung einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Therapie im Vergleich zu Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 1,490 [1,127; 1,970], p=0,0052). In der TALLISUR zeigte sich dagegen eine vergleichbare Inzidenz zum Vergleichsarm.

*Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit Dyspnoe*

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit Dyspnoe zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung und Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,688 [0,458; 1,035], p=0,0728) bei homogener Datenlage. In der TALLISUR zeigte sich eine geringe Inzidenz an UE im Zusammenhang mit Dyspnoe, die höher war, als im Vergleichsarm.

*Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit vermindertem Appetit*

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit vermindertem Appetit ergab die Meta-Analyse der beiden RCT RECOURSE und TERRA einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 1,387 [1,074; 1,790], p=0,0120). In der TALLISUR zeigte sich eine insgesamt geringe Inzidenz an UE im Zusammenhang mit vermindertem Appetit im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm, die jedoch immer noch höher war als im BSC-Arm.

***Subgruppen***

In den Subgruppenanalysen zeigten sich bei keinem Endpunkt fazitrelevante Effektmodifikationen. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher auf Basis der Gesamtpopulation.

**Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Im Folgenden wird der Zusatznutzen auf Endpunktebene abgeleitet und entsprechend der IQWiG-Methodik quantifiziert.

Das **Gesamtüberleben** stellt aufgrund seiner eindeutigen Definition und seiner zweifelsfreien Patientenrelevanz ein herausragendes Therapieziel in der Onkologie und den Goldstandard für den Nachweis des klinischen Nutzens einer Therapie dar. Aufgrund des statistisch signifikanten Vorteils zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC in diesem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Die Progression des Tumors hat in der Regel eine Verkürzung des Gesamtüberlebens, eine Verschlechterung des Befindens und eine Beeinträchtigung der Lebensqualität zur Folge. Die Verlängerung des **progressionsfreien Überlebens** trägt darüber hinaus zu einer Verringerung

der ständigen Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung und der damit verbundenen emotionalen Belastung bei. Aufgrund des statistisch signifikanten Vorteils zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Für Patienten mit einem Kolorektalkarzinom im metastasierten Stadium kommen neben Trifluridin/Tipiracil als Therapiealternative lediglich palliative Maßnahmen in Betracht, die primär eine Verbesserung des Überlebens und den Erhalt der Lebensqualität zum Ziel haben. Für Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom ist die Stabilisierung der Erkrankung von hoher Relevanz für den Patienten. Aufgrund des statistisch signifikanten Vorteils zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC bei der **Krankheitskontrollrate** ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Ein Versagen der Therapie ist häufig verbunden mit einem Auftreten eines Progresses und damit Verschlechterung der Krankheit bzw. Verkürzung des Gesamtüberlebens, weshalb der Endpunkt **Zeit bis zum Therapieversagen** eine patientenrelevante Kenngröße darstellt. Aufgrund des statistisch signifikanten Vorteils zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Die Betrachtung des **Gesundheitszustands** auf Basis des ECOG-PS zeigt, inwiefern die Erkrankung oder die Nebenwirkungen der Therapie das tägliche Leben des Patienten beeinträchtigen. Er beschreibt somit die Fähigkeit zu einem selbständigen und selbstbestimmten Leben. Da die Patienten bei einem ECOG-PS ≥2 arbeitsunfähig sind, beschreibt das Erreichen eines ECOG-PS von 2 oder schlechter einen besonders gravierenden Einschnitt in das Leben des Patienten mit erheblichen negativen Auswirkungen auch auf seine soziale und finanzielle Situation. Aufgrund des statistisch signifikanten Vorteils zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC ergibt sich ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**.

Unerwünschte Wirkungen einer Therapie können den Patienten physisch und psychisch belasten und somit zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führen. Generell ist anzumerken, dass im Kontext eines Vergleichs einer aktiven Substanz mit Placebo mit höheren UE-Raten für die aktive Substanz zu rechnen ist. Für den Endpunkt **Zeit bis zum ersten UE** ergibt sich für Trifluridin/Tipiracil+BSC ein **Beleg für einen geringeren Nutzen beträchtlichen Ausmaßes**.

Hinsichtlich der **Zeit bis zum ersten SUE** zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Für den Endpunkt **Zeit bis zum ersten UE vom CTCAE-Grad 1-2** ergab sich aufgrund des statistisch signifikanten Behandlungsunterschieds zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC ein **Beleg für einen geringeren Nutzen beträchtlichen Ausmaßes**.

Bei dem Endpunkt **Zeit bis zum ersten UE vom CTCAE-Grad ≥3** lag eine heterogene Datenlage in der Meta-Analyse der Studien RECOURSE und TERRA vor. Für die Studie RECOURSE ergab sich ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von geringem Ausmaß und

für die Studie TERRA kein statistisch signifikanter Zusatznutzen oder geringerer Nutzen. In der Gesamtbetrachtung ergibt sich daher ein **Hinweis auf einen geringeren Nutzen von nicht quantifizierbarem Ausmaß**.

Hinsichtlich der **Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines UE** zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Für den Endpunkt **Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit hepatibiliären Auffälligkeiten** zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich somit **kein Zusatznutzen** für die Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC.

Bei dem Endpunkt **Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit renalen Auffälligkeiten** lag eine heterogene Datenlage in der Meta-Analyse der Studien RECOURSE und TERRA vor. Sowohl für die Studie RECOURSE als auch TERRA ergaben sich keine statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zwischen den Studienarmen. In der Gesamtbetrachtung ergibt sich daher ein **kein Zusatznutzen** für die Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC.

Für die **Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen** lag eine heterologe Datenlage in der Meta-Analyse der Studien RECOURSE und TERRA vor. In beiden Studien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC, weshalb sich ein **Hinweis auf einen geringeren Nutzen beträchtlichen Ausmaßes** ergibt.

Hinsichtlich der **Zeit bis zum ersten infektionsbedingten UE** ergab der statistisch signifikante Unterschied zuungunsten der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung einen **Beleg für einen geringeren Nutzen beträchtlichen Ausmaßes**.

Bei dem Endpunkt **Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit gastrointestinalen Erkrankungen** ergibt sich aufgrund des statistisch signifikanten Behandlungsunterschieds zuungunsten der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC ein **Beleg für einen geringeren Nutzen beträchtlichen Ausmaßes**.

Für die **Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit Ermüdung** zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC. Es ergibt sich daher ein **Beleg für einen geringeren Nutzen geringen Ausmaßes**.

Hinsichtlich der **Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit Dyspnoe** zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, weshalb sich **kein Zusatznutzen** für diesen Endpunkt ergibt.

Der Endpunkt **Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit vermindertem Appetit** zeigte zwar einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Therapie. Aufgrund des geringfügigen Effekts wird aber insgesamt kein geringerer Nutzen bzw. **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Es liegen Daten zum Gesundheitszustand, zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus weiteren Untersuchungen im Rahmen der Studie TALLISUR vor. Diese zeigen einen Erhalt der Lebensqualität unter der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC. Dies unterstreicht und stärkt die Relevanz der positiven Effekte im Gesamtüberleben.

Die Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen nach Endpunkt sind in Tabelle 4-1 zusammengefasst.

Tabelle 4-1 Zusatznutzen nach Endpunkt

| **Endpunkt** | **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens** |
|---|---|
| **Mortalität** | |
| Gesamtüberleben | Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen |
| **Mortalität/Morbidität** | |
| Progressionsfreies Überleben | Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen |
| **Morbidität** | |
| Gesamtansprechrate | Kein Zusatznutzen |
| Krankheitskontrollrate | Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen |
| Dauer des Ansprechens | Kein Zusatznutzen |
| Zeit bis zum Therapieversagen | Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen |
| Gesundheitszustand (Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2) | Beleg für einen geringen Zusatznutzen |
| **Verträglichkeit/unerwünschte Ereignisse** | |
| UE | Beleg für einen geringeren Nutzen, Ausmaß beträchtlich |
| SUE | Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| UE vom CTCAE-Grad 1-2 | Beleg für einen geringeren Nutzen, Ausmaß beträchtlich |
| UE vom CTCAE-Grad ≥3 | Hinweis auf einen geringeren Nutzen, Ausmaß nicht quantifizierbar |
| Therapieabbruch aufgrund eines UE | Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| UE im Zusammenhang mit hepatobiliären Auffälligkeiten | Kein Zusatznutzen |
| UE im Zusammenhang mit renalen Auffälligkeiten | Kein Zusatznutzen |
| UE im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen | Hinweis auf einen geringeren Nutzen, Ausmaß beträchtlich |

| **Endpunkt** | **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens** |
|---|---|
| Infektionsbedingte UE | Beleg für einen geringeren Nutzen, Ausmaß beträchtlich |
| UE im Zusammenhang mit gastrointestinalen Störungen | Beleg für einen geringeren Nutzen, Ausmaß beträchtlich |
| UE im Zusammenhang mit Ermüdung | Beleg für einen geringeren Nutzen, Ausmaß gering |
| UE im Zusammenhang mit Dyspnoe | Kein Zusatznutzen |
| UE im Zusammenhang mit vermindertem Appetit | Kein Zusatznutzen |
| **Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)** | Es zeigt sich ein Erhalt der Lebensqualität unter der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil. Dies unterstreicht und stärkt die Relevanz der positiven Effekte im Gesamtüberleben. |

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Die Meta-Analyse der beiden RCT RECOURSE und TERRA bestätigt, dass die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC zu einer moderaten Verlängerung der Überlebensdauer und damit zu einer nachhaltigen und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens führt. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der palliativen Behandlungssituation zu sehen, in der eine Heilung nicht mehr möglich ist. Trifluridin/Tipiracil stellt für diese Patienten, die alle anderen Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft haben, die einzige in Deutschland verfügbare evidenzbasierte Behandlungsoption dar. Trifluridin/Tipiracil wird als solche in deutschen und europäischen Leitlinien empfohlen und ist aktuell der Therapiestandard jenseits der Zweitlinie. Die Studienergebnisse zum Gesamtüberleben zeigen, dass Trifluridin/Tipiracil+BSC das Überleben dieser Patienten signifikant verlängert, bei einem für eine wirksame antineoplastische Therapie zu erwartenden und beherrschbaren Nebenwirkungsprofil.

Den erheblichen Nutzenaspekten der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC im Gesamtüberleben, progressionsfreien Überleben, der Krankheitskontrollrate und der Zeit bis zum Therapieversagen stehen die für eine wirksame antineoplastische Therapie zu erwartenden Schadensaspekte entgegen. In der Erstbewertung wurde Trifluridin/Tipiracil daher ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen zugesprochen. Der Beschluss wurde befristet mit der Auflage, insbesondere auch Daten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Ergebnisse auch für Patienten mit einem ECOG-PS ≥2 vorzulegen. Dies wird im vorliegenden Dossier umgesetzt, indem die Ergebnisse der Studie TALLISUR dargestellt werden. Diese zeigen insbesondere, dass sich Gesundheitszustand (EQ-5D VAS),

Symptomatik (EORTC QLQ-C30) und Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) während der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC nicht verschlechtern.

Nach Abwägung aller Nutzen- und Schadensaspekte und unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung sowie des Behandlungsziels in der fortgeschrittenen Therapiesituation resultiert somit in der Gesamtschau für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC in der vorliegenden Indikation ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

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

Unter dem Begriff Darmkrebs versteht man im Allgemeinen Krebserkrankungen des Dickdarms und des Mastdarms, die unter der Bezeichnung kolorektales Karzinom (KRK) zusammengefasst werden. Das KRK ist in Deutschland die zweithäufigste Krebsart bei Frauen und die dritthäufigste bei Männern. Jährlich versterben in Deutschland ca. 25.000 Patienten an den Folgen des Darmkrebses (Robert Koch-Institut, 2017). Viele Karzinome werden erst in einem relativ späten Stadium diagnostiziert, ca. 25% sogar erst im weit fortgeschrittenen Stadium IV, in dem sich bereits Fernmetastasen gebildet haben (Van Cutsem et al., 2014). Die Mehrheit der Patienten im metastasierten Krankheitsstadium kommt für eine potenziell kurative Resektion nicht in Frage, so dass hier die Therapie eine palliative Zielsetzung verfolgt (Van Cutsem et al., 2016; DGHO, 2018a; DGHO, 2018b; Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

In der palliativen Behandlungssituation sind verschiedene Kombinations-Chemotherapie-Regime verfügbar. Diese basieren auf 5-Fluorouracil+Folinsäure in Kombination mit Oxaliplatin (FOLFOX) oder Irinotecan (FOLFIRI) und werden in der Regel mit einer Anti-EGFR-Therapie (Cetuximab, Panitumumab) oder einer Anti-VEGF-Therapie (Bevacizumab, Aflibercept, Ramucirumab) kombiniert (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Bis 2016 kamen nach Durchlaufen dieser Therapieoptionen bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung nur noch individuelle, nicht evidenzbasierte Therapieversuche, die Teilnahme an klinischen Studien oder aber BSC für diese Patienten als Behandlungsalternativen in Frage. Für diese Patienten, für die keine weiteren evidenzbasierten Behandlungsoptionen zur Verfügung standen, bestand ein hoher therapeutischer Bedarf nach weiteren Therapien, die das Überleben der Patienten verlängern können. Seit 2016 steht in dieser Behandlungssituation Trifluridin/Tipiracil zur Verfügung und deckt diesen therapeutischen Bedarf. Trifluridin/Tipiracil wird als einzige Therapieoption in deutschen und europäischen Leitlinien empfohlen (Van Cutsem et al., 2016; DGHO, 2018a; DGHO, 2018b; Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Gegenstand des vorliegenden Dossiers ist die Neubewertung des Zusatznutzens gegenüber der zVT, basierend auf der aktuellen Studienlage und Ergebnissen aus dem Versorgungsalltag gemäß dem Beschluss des G-BA vom 02.02.2017 (G-BA, 2017).

**Patientenpopulation**

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom (KRK), die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen (Servier Deutschland GmbH, 2019a).

**Intervention**

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) ist ein Kombinationspräparat der Substanzen Trifluridin und Tipiracil im molaren Verhältnis von 1:0,5. Trifluridin ist der antineoplastische Wirkstoff in Lonsurf® und wird bei der Zellteilung anstelle des Nukleosids Thymidin in die DNA (Desoxyribonukleinsäure) eingebaut. Tipiracil hemmt den Abbau von Trifluridin und erhält damit die therapeutisch wirksame Konzentration von Trifluridin aufrecht.

Gemäß der Fachinformation wird Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) jeweils zwei Wochen lang an den ersten fünf Tagen der Woche zweimal täglich in einer Dosierung von 35 mg/m$^2$ Körperoberfläche eingenommen, gefolgt von zwei Wochen Pause. Ein Behandlungszyklus umfasst somit vier Wochen (Servier Deutschland GmbH, 2019a).

**Vergleichstherapie**

Entsprechend dem Beratungsgespräch mit dem G-BA am 02.12.2015 ist die zVT BSC (siehe auch Modul 3 Abschnitt 3.1). Der G-BA stellte fest, dass im vorliegenden Krankheitsstadium weitere anti-neoplastische Therapien nicht regelhaft infrage kommen. Unter BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (G-BA, 2015).

**Endpunkte**

Die Bewertung erfolgt anhand folgender patientenrelevanter Endpunkte:

***Mortalität***

- Gesamtüberleben

***Mortalität/Morbidität***

- Progressionsfreies Überleben

***Morbidität***

- Tumoransprechen:
    - Gesamtansprechrate
    - Krankheitskontrollrate
    - Dauer des Ansprechens
- Zeit bis zum Therapieversagen
- Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik um 10 Punkte (EORTC-QLQ-C30)
- Gesundheitszustand:
    - Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2
    - EQ-5D VAS (Verschlechterung um 7 Punkte bzw. um 10 Punkte)

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

- Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um 10 Punkte (EORTC-QLQ-C30)

***Nebenwirkungen***

- Unerwünschte Ereignisse

**Studientypen**

Die Nutzenbewertung erfolgt anhand von RCT, da diese mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Für Endpunkte, die nicht im Rahmen einer RCT erhoben wurden (Krankheitssymptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität), erfolgt eine Nutzenbewertung anhand einer nicht randomisierten vergleichenden Studie.

### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Es wird zunächst nach RCT im Anwendungsgebiet von Trifluridin/Tipiracil gesucht, da diese mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind, und mit den in Tabelle 4-2 vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

Die Einschlusskriterien zur Population und zur Intervention ergeben sich dabei aus der Fachinformation für Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) (Servier Deutschland GmbH, 2019a).

Die Vergleichstherapie ist entsprechend der Festlegung des G-BA „Best Supportive Care“. Darunter wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (G-BA, 2015).

Die genannten Endpunkte stellen in der Indikation mKRK etablierte patientenrelevante Endpunkte dar. Zur Begründung der Patientenrelevanz der Endpunkte im Einzelnen siehe Abschnitt 4.2.5.2.

Da die Behandlung gemäß Fachinformation so lange fortgesetzt wird, wie sie Wirkung zeigt, keine inakzeptable Toxizität mit sich bringt und nicht auf Wunsch des Patienten beendet wird (Servier Deutschland GmbH, 2019a), ist die Behandlungsdauer patientenindividuell. Eine Einschränkung hinsichtlich der Studiendauer wird daher nicht vorgenommen.

Es werden Studien eingeschlossen, deren Ergebnisse in Vollpublikationen, Studienberichten oder Registereinträgen berichtet werden. Ergebnisse in Kongressabstracts, Postern o. ä. haben meist vorläufigen Charakter, unterliegen keinem Peer Review und sind oft unvollständig. Diese Publikationstypen werden daher ausgeschlossen.

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für RCT zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

| | **Einschlusskriterium** | **Ausschlusskriterium** |
|---|---|---|
| **Population** | Erwachsene Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, die bereits mit verfügbaren Therapien (Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen) behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind | Patienten <18 Jahre;<br>Patienten mit anderen Erkrankungen |
| **Intervention** | Monotherapie mit Trifluridin/Tipiracil, oral verabreicht<br>Anfangsdosierung:<br>35 mg Trifluridin/$m^2$ Körperoberfläche je Dosis<br>Behandlungsdauer:<br>Zwei Wochen lang 2x täglich an fünf Tagen die Woche gefolgt von zwei Tagen Pause, anschließend 14 Tage Pause (= ein Behandlungszyklus)<br>Wiederholung des Zyklus alle vier Wochen bis zur Progression des Tumors oder bis zum Eintreten von inakzeptablen Toxizitäten oder bis zur Beendigung der Therapie auf Wunsch des Patienten. | Andere Therapien;<br>Anderes Behandlungsschema |
| **Vergleichstherapie** | Best Supportive Care | Andere Vergleichstherapien |
| **Endpunkte** | Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet:<br>• Mortalität<br>  o Gesamtüberleben (OS)<br>• Mortalität/Morbidität<br>  o Progressionsfreies Überleben (PFS)<br>• Morbidität<br>  o Tumoransprechen<br>  o Gesamtansprechrate (ORR)<br>  o Krankheitskontrollrate (DCR)<br>  o Dauer des Ansprechens (DOR)<br>  o Zeit bis zum Therapieversagen (TTF)<br>• Krankheitssymptomatik<br>• Gesundheitszustand<br>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität<br>• Unerwünschte Ereignisse (UE) | Keiner der genannten patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet |
| **Studientyp** | Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) | Nicht-randomisierte Studien |
| **Studiendauer** | Keine Einschränkung | – |

| | **Einschlusskriterium** | **Ausschlusskriterium** |
|---|---|---|
| **Publikationstyp** | Vollpublikation, Studienbericht oder Ergebnisse in Registereinträgen verfügbar | Andere Publikationsarten, (z. B. Reviews, Comments, Letters to the editor, conference abstracts) bzw. keine Ergebnisse verfügbar.<br>In der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, die auch in der Studienregistersuche identifiziert werden. |
| DCR: Krankheitskontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studien; TTF: Zeit bis zum Therapieversagen; UE: Unerwünschte Ereignisse; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor | | |

Um die Auflagen der Befristung zur Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil zu erfüllen, sollten neben RCT auch Daten aus nicht-randomisierten Studien herangezogen werden. Hierzu wurden die in Tabelle 4-3 angegebenen Ein- und Ausschlusskritierien definiert.

Außer dem Einschluss von nicht-randomisierten vergleichenden Studien wurden dieselben Ein- und Ausschlusskriterien wie für RCT beibehalten.

Tabelle 4-3: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für nicht-randomisierte vergleichende Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

| | **Einschlusskriterium** | **Ausschlusskriterium** |
|---|---|---|
| **Population** | Erwachsene Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, die bereits mit verfügbaren Therapien (Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen) behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind | Patienten <18 Jahre;<br>Patienten mit anderen Erkrankungen |
| **Intervention** | Monotherapie mit Trifluridin/Tipiracil, oral verabreicht<br>Anfangsdosierung:<br>35 mg Trifluridin/$m^2$ Körperoberfläche je Dosis<br>Behandlungsdauer:<br>Zwei Wochen lang 2x täglich an fünf Tagen die Woche gefolgt von zwei Tagen Pause, anschließend 14 Tage Pause (= ein Behandlungszyklus)<br>Wiederholung des Zyklus alle vier Wochen bis zur Progression des Tumors oder bis zum Eintreten von inakzeptablen Toxizitäten oder bis zur Beendigung der Therapie auf Wunsch des Patienten. | Andere Therapien;<br>Anderes Behandlungsschema |
| **Vergleichstherapie** | Best Supportive Care | Andere Vergleichstherapien |

| | **Einschlusskriterium** | **Ausschlusskriterium** |
|---|---|---|
| **Endpunkte** | Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet:<br>• Mortalität<br>  o Gesamtüberleben (OS)<br>• Mortalität/Morbidität<br>  o Progressionsfreies Überleben (PFS)<br>• Morbidität<br>  o Tumoransprechen<br>  o Gesamtansprechrate (ORR)<br>  o Krankheitskontrollrate (DCR)<br>  o Dauer des Ansprechens (DOR)<br>  o Zeit bis zum Therapieversagen (TTF)<br>• Krankheitssymptomatik<br>• Gesundheitszustand<br>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität<br>• Unerwünschte Ereignisse (UE) | Keiner der genannten patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet |
| **Studientyp** | Nicht-randomisierte vergleichende Studien | RCT; Beobachtungsstudien; nicht-vergleichende Studien |
| **Studiendauer** | Keine Einschränkung | – |
| **Publikationstyp** | Vollpublikation, Studienbericht oder Ergebnisse in Registereinträgen verfügbar | Andere Publikationsarten, (z. B. Reviews, Comments, Letters to the editor, conference abstracts) bzw. keine Ergebnisse verfügbar.<br>In der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, die auch in der Studienregistersuche identifiziert werden. |

DCR: Krankheitskontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studien; TTF: Zeit bis zum Therapieversagen; UE: Unerwünschte Ereignisse; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT wird über die Suchplattform Ovid in den Datenbanken Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials), Embase (Embase Classic+Embase) und Medline (Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)) durchgeführt. Für Embase und Medline wird der RCT-Filter nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and

specificity – verwendet (Wong et al., 2006). Generelle Einschränkungen (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen) werden nicht vorgenommen.

Für die Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien wurde die systematische Literaturrecherche ohne RCT-Filter auf der Plattform OVID in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und den Cochrane-Datenbanken „EBM Reviews“, „Cochrane Database of Systematic Reviews“, „Cochrane Methodology Register“, „Database of Abstracts of Reviews of Effects“, „Health Technology Assessment“ sowie „NHS Economic Evaluation Database“ durchgeführt.

Die Suchstrategien wurden an die jeweilige Datenbank angepasst und sind inklusive der Anzahl resultierender Treffer in Anhang 4-A dokumentiert. Es wurden ausschließlich validierte Filter verwendet.

Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherchen sind in den Abschnitten 4.3.1.1.2 und 4.3.2.2.1.2 dargestellt.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

Die Suche in Studienregistern wird entsprechend den oben beschriebenen Vorgaben in den Registern Clinicaltrials.gov, EU-CTR, ICTRP, AMIS und dem Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) durchgeführt. Generelle Einschränkungen (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen) werden nicht vorgenommen.

Die Suchstrategien wurden an das jeweilige Register angepasst und sind inklusive der Anzahl resultierender Treffer in Anhang 4-B dokumentiert.

Die Ergebnisse der Suche in Studienregistern sind in den Abschnitten 4.3.1.1.3 und 4.3.2.2.1.3 dargestellt.

#### 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu

Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Auf der Internetseite des G-BA werden alle verfügbaren Nutzenbewertungen in der Indikation Kolorektalkarzinom durchsucht. Dabei werden v. a. die Listen der eingeschlossenen Studien in den Modulen 4 nach den bereits anderweitig identifizierten Studien geprüft und relevante Quellen in den Abschnitten 4.3.1.1.4 und 4.3.2.2.1.4 aufgeführt.

### 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

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

Die bei der bibliografischen Literaturrecherche und bei der Suche in Studienregistern identifizierten Treffer werden von zwei unabhängigen Personen anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Einschlusskriterien bewertet. Diskrepanzen werden durch Diskussion aufgelöst.

Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche wurden zunächst nach Titel und Abstract selektiert. Daraus resultierende, potenziell relevante Publikationen wurden im Volltext erneut gesichtet und bei erfüllten Einschlusskriterien dem Studienpool hinzugefügt.

### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der dieser Nutzenbewertung zugrundeliegenden Studien wird das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bildeten die Grundlage für die Bewertung des Verzerrungspotenzials. Im Folgenden wird die für RCT relevante Methodik beschrieben.

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfahrensordnung wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern. Für die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird analog verfahren. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wird in der Bewertung berücksichtigt und nach Möglichkeit werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtete sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

Neben der Darstellung der Evidenz im Rahmen von RCT werden auch nicht randomisierte Studien zur Nutzenbewertung herangezogen. Im Folgenden wird die für nicht randomisierte Studien relevante Methodik beschrieben:

Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

- Zeitliche Parallelität der Gruppen
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Keine sonstigen Aspekte

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung Endpunkterheber
- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung
- Keine sonstigen Aspekte

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfahrensordnung wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der

verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern. Für die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird analog verfahren. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wird in der Bewertung berücksichtigt und nach Möglichkeit werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtete sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

### 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

#### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Für alle bezüglich der gegebenen Fragestellung relevanten Studien werden Detailinformationen zu Design und Methodik extrahiert und im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Die Beschreibung erfolgt für RCT gemäß den Punkten 2b bis 14 des CONSORT-Statements (siehe Anhang 4-E). Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt. Für nicht randomisierte Studien erfolgt die Beschreibung gemäß dem TREND-Statement.

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

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

Zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien hinsichtlich der untersuchten Patientenpopulation werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten betrachtet. Folgende Patientencharakteristika werden berücksichtigt:

- Alter (stetig, <65 Jahre vs. ≥65 Jahre, <70 Jahre vs. ≥70 Jahre)
- Geschlecht
- ethnische Zugehörigkeit
- geografische Region
- ECOG-PS
- KRAS-Status (IWRS, eCRF)
- BRAF-Status
- Zeit seit der Krebsdiagnose bis zur Randomisierung
- Anzahl vorhergehender systemischer antitumoraler Behandlungen

- Lokalisation des Primärtumors
- Histologie
- Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe
- Zahl der Therapieabbrecher
- Zahl der Studienabbrecher
- Dauer der Exposition

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte werden mittels der in den Studienberichten dargestellten Maßzahlen berichtet. Time-to-event-Endpunkte werden mittels Kaplan-Meier-Methode analysiert. Wenn diese berechenbar sind, werden mediane Überlebensdauern dargestellt. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wird das HR mit dem entsprechenden 95%-KI unter Angabe des statistischen Modells und der eingeschlossenen Faktoren angegeben.

Für dichotome Endpunkte, wie z. B. die Ansprechrate, werden die beobachteten Häufigkeiten und Anteile berichtet. Als Effektschätzer für den Therapievergleich werden hier das OR, das RR und die Risikodifferenz (RD) berichtet.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil erfolgt mittels der folgenden patientenrelevanten Endpunkte:

**Mortalität**

- Gesamtüberleben

**Mortalität/Morbidität**

- Progressionsfreies Überleben

**Morbidität**

- Tumoransprechen
    - Gesamtansprechrate
    - Krankheitskontrollrate
    - Dauer des Ansprechens
- Zeit bis zum Therapieversagen
- Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik um 10 Punkte (EORTC-QLQ-C30)
- Gesundheitszustand:

- Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2
- EQ-5D VAS

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

- Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um 10 Punkte (EORTC-QLQ-C30)

***Nebenwirkungen***

- Unerwünschte Ereignisse

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern in den Studienarmen wird bei der Betrachtung unerwünschter Ereignisse die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mittels Überlebenszeitanalysen verglichen.

**Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte**

***Gesamtüberleben (OS)***

Das Gesamtüberleben, operationalisiert als Zeit zwischen Randomisierung und Tod aus jeglicher Ursache, stellt aufgrund seiner eindeutigen Definition und seiner zweifelsfreien Patientenrelevanz ein herausragendes Therapieziel in der Onkologie und den Goldstandard für den Nachweis des klinischen Nutzens einer Therapie dar (Pazdur, 2008; IQWiG, 2011). Es wird daher auch von Zulassungsbehörden als primärer Endpunkt in onkologischen Studien empfohlen (EMA, 2013).

***Progressionsfreies Überleben (PFS)***

Das progressionsfreie Überleben wird im vorliegenden Dossier als Zeit zwischen Randomisierung und dem radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung oder dem Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert.

Um eine standardisierte und einheitliche Beurteilung des Tumors zu gewährleisten, wurde der internationale Standard der RECIST-Kriterien angewandt. In den Studien RECOURSE, TERRA und TALLISUR wurde die Version 1.1 (Eisenhauer et al., 2009) der RECIST-Kriterien verwendet. Die Beurteilung wurde durch den Prüfarzt vorgenommen.

Die Progression des Tumors hat in der Regel eine Verkürzung des Gesamtüberlebens, eine Verschlechterung des Befindens und eine Beeinträchtigung der Lebensqualität zur Folge. Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens trägt darüber hinaus zu einer Verringerung der ständigen Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung und der damit verbundenen emotionalen Belastung bei. Untersuchungen zeigen diesen direkten Zusammenhang des PFS mit dem Gesamtüberleben und der Lebensqualität sowohl beim mKRK als auch in anderen onkologischen Indikationen (Buyse et al., 2007; Siena et al., 2007; Thong et al., 2009).

Auch die EMA betont den hohen Stellenwert des PFS und empfiehlt dieses alternativ zum OS als primären Endpunkt in onkologischen Studien (EMA, 2012; EMA, 2013).

***Tumoransprechen***

Zur Bewertung des Tumoransprechens werden die Gesamtansprechrate (ORR), die Krankheitskontrollrate (DCR) und die Dauer des Ansprechens (DOR) herangezogen.

Die Gesamtansprechrate ist operationalisiert als der Anteil der Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen nach RECIST-Kriterien als bestes Gesamtansprechen. Die Krankheitskontrollrate ist umfasst zusätzlich dazu auch die Patienten mit stabiler Erkrankung als bestes Gesamtansprechen. Durch eine Verbesserung des Tumoransprechens und damit einhergehender Verkleinerung des Tumors ist so auch die Verbesserung der Symptomatik möglich.

Für die Mehrzahl der Patienten mit mKRK im Stadium IV hat die Therapie einen palliativen Anspruch, die primär eine Linderung der Symptome und die Verlängerung der Überlebenszeit zum Ziel haben. Das Anwendungsgebiet von Trifluridin/Tipiracil umfasst Patienten, bei denen alle etablierten Chemotherapien versagt haben, weshalb vor allem in dieser Therapiesituation eine Stabilisierung der Erkrankung von hoher Relevanz für die Patienten ist.

Für die ORR und DCR ist ein direkter Zusammenhang mit dem OS gezeigt worden (Buyse et al., 2000; Tang et al., 2007), ebenso ein Zusammenhang mit der Lebensqualität (Victorson et al., 2006). Daraus ergibt sich auch die Patientenrelevanz der Dauer des Ansprechens, die für alle Patienten, die ein komplettes oder partielles Ansprechen aufweisen, operationalisiert ist als die Zeit vom ersten kompletten oder partiellen Ansprechen bis zur Krankheitsprogression oder dem Tod aus jeglicher Ursache.

***Zeit bis zum Therapieversagen (TTF)***

Die Zeit bis zum Therapieversagen wird operationalisiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung, dem Abbruch der Behandlung oder dem Tod aus jeglicher Ursache. Die Operationalisierung ähnelt der des PFS, daher gelten die o. g. Ausführungen zur Patientenrelevanz des PFS auch hierfür.

***Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)***

Zur Betrachtung der Symptomatik wurden der Fragebogen EORTC QLQ-C30 herangezogen. Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten.

Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, die zu fünf Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) sowie fünf Einzelsymptomen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö) zusammengefasst werden. Zusätzlich ist eine Frage bezüglich der vom Patienten wahrgenommenen finanziellen Belastung durch die Erkrankung enthalten sowie Fragen zum globalen Gesundheitsstatus/Lebensqualität (Aaronson et al., 1993).

Zur Bewertung der Symptomatik werden die drei Symptomskalen und die fünf Einzelsymptome dargestellt. Der Wertebereich aller Skalen reicht von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert stärker ausgeprägten Symptomen entspricht. Hinsichtlich der Interpretation der Funktionsskalen und der globalen Skala für den Gesundheitszustand bedeutet also ein höherer Wert eine Verbesserung der Lebensqualität. Bei den Symptomskalen hingegen stellt eine höhere Punktzahl eine Verschlechterung der Symptomatik dar.

Der EORTC QLQ-C30 wurde in mehreren Untersuchungen validiert (Aaronson et al., 1993; Hjermstad et al., 1995; Groenvold et al., 1997) und auch vom G-BA in bisherigen Nutzenbewertungen in der Indikation Kolorektalkarzinom anerkannt (G-BA, 2016b; G-BA, 2016a). Als klinische Relevanzschwelle wurde eine Minimal Important Difference (MID) von 10 Punkten für die einzelnen Skalen des Fragebogens identifiziert (Osoba et al., 1998; Cocks et al., 2011), die auch der G-BA in seinen Nutzenbewertungen zum Kolorektalkarzinom verwenden (G-BA, 2016a).

***Gesundheitszustand***

*Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2*

Mit Hilfe des ECOG-PS lässt sich der physische Zustand von Krebspatienten beschreiben (Oken et al., 1982). Er dient der Quantifizierung des allgemeinen Wohlbefindens und der Fähigkeit, alltäglichen Aktivitäten nachzugehen. Auf Basis des ECOG-PS kann beurteilt werden, inwiefern die Erkrankung oder die Nebenwirkungen der Therapie das tägliche Leben des Patienten beeinträchtigen. Der ECOG-PS wird durch den behandelnden Arzt beurteilt und mittels einer Skala von 0 bis 5 eingestuft:

Tabelle 4-4: Klassifizierung des physischen Zustands von Patienten anhand des ECOG-PS

| | |
|---|---|
| 0 | Normale, uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung |
| 1 | Einschränkungen bei körperlich anstrengenden Tätigkeiten, aber gehfähig und in der Lage, leichte körperliche Arbeit zu verrichten, wie z. B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit |
| 2 | Gehfähig und in der Lage sich selbst zu versorgen, aber nicht arbeitsfähig. Kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen |
| 3 | Begrenzt in der Lage sich selbst zu versorgen; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden |
| 4 | Vollständig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden |
| 5 | Tod |
| Quelle: (Oken et al., 1982) | |

Da sich für den ECOG-PS eine gute Übereinstimmung in der Beurteilung von Patienten durch mehrere Onkologen gezeigt hat, ist eine objektive Erhebung dieses Endpunkts möglich (Sorensen et al., 1993).

Veränderungen des ECOG-PS sind direkt patientenrelevant, da sie die Fähigkeit zu einem selbständigen und selbstbestimmten Leben beschreiben. Da die Patienten bei einem ECOG-PS ≥2 arbeitsunfähig sind, beschreibt das Erreichen eines ECOG-PS von 2 oder schlechter einen besonders gravierenden Einschnitt in das Leben des Patienten mit erheblichen negativen Auswirkungen auch auf seine soziale und finanzielle Situation.

Ein weiteres Kriterium für die direkte Patientenrelevanz des ECOG-PS ist seine in anderen Untersuchungen bestätigte Korrelation mit Instrumenten zur Lebensqualitätserhebung. Die ECOG-PS-Einteilung wurde bereits im Rahmen der Validierung des heute in onkologischen Indikationen standardmäßig verwendeten Lebensqualitätsinstrumentes EORTC QLQ-C30 eingesetzt. Die meisten funktionellen und symptomorientierten Messparameter des QLQ-C30 zeigten hierbei deutliche Unterschiede zwischen Patientengruppen, unterteilt in die klinischen Performance-Stadien nach ECOG (Aaronson et al., 1993). Teckle et al. bestätigten die enge Korrelation der Ergebnisse des QLQ-C30 mit dem ECOG-Status (Teckle et al., 2011).

*EQ-5D VAS*

Der Gesundheitszustand der Patienten stellt sowohl gemäß § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV als auch gemäß der IQWiG-Methodik (IQWiG, 2017b) eine patientenrelevante Zielgröße dar und ist geeignet, um zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden.

Der EQ-5D ist ein Instrument zur Selbsteinschätzung des gegenwärtigen Gesundheitszustands. Dabei beschreibt die EQ-5D VAS den Gesundheitszustand, die Nutzwertskala dient zur Erfassung der Lebensqualität. Im vorliegenden Dossier wird die EQ-5D VAS zur Bestimmung des Gesundheitszustands herangezogen. Die Skala der EQ-5D VAS reicht von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbarer Zustand). Die Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands wird dabei durch den Patienten selbst anhand der EQ-5D VAS vorgenommen.

IQWiG und G-BA haben die VAS des EQ-5D in einer ganzen Reihe von Nutzenbewertungsverfahren zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Für die EQ-5D VAS werden folgende Analysen durchgeführt:

- Mittlere Veränderung von Baseline bis zum Zeitpunkt der Erhebung
- Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte
- Zeit bis zur Verbesserung um 10 Punkte

Die MID von 10 Punkten ist validiert (Pickard et al., 2007) und wurde auch schon vom G-BA zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (G-BA, 2019).

Als Sensitivitätsanalysen wird die Zeit bis zur Verschlechterung bzw. Verbesserung um 7 Punkte herangezogen. Auch die MID von 7 Punkten ist validiert (Pickard et al., 2007) und wurde ebenfalls schon vom G-BA zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (G-BA, 2019).

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)***

Zur Betrachtung der Lebensqualität wurde der Fragebogen EORTC QLQ-C30 herangezogen. Der EORTC QLQ-C30 umfasst fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen), eine globale Skala für den Gesundheitszustand und fünf Einzelsymptome, die häufig von Krebspatienten erfahren werden (Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö) (Aaronson et al., 1993).

Zur Bewertung der Lebensqualität werden die fünf Funktionsskalen und die globale Skala für den Gesundheitszustand dargestellt. Der Wertebereich aller Skalen reicht von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert einer höheren Lebensqualität entspricht.

Der EORTC QLQ-C30 wurde in mehreren Untersuchungen validiert ((Aaronson et al., 1993; Hjermstad et al., 1995; Groenvold et al., 1997) und auch vom G-BA in bisherigen Nutzenbewertungen in der Indikation kolorektales Karzinom anerkannt (G-BA, 2016a).

Als klinische Relevanzschwelle wurde eine MID von 10 Punkten für die einzelnen Skalen des Fragebogens identifiziert (Osoba et al., 1998; Cocks et al., 2011). Auch der G-BA verwendet diese Schwelle in seinen Nutzenbewertungen zum kolorektalen Karzinom (G-BA, 2016a).

***Unerwünschte Ereignisse***

Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen dienen der Nutzen-Schadens-Abwägung einer Therapie (IQWiG, 2017b). Die UE werden im vorliegenden Dossier wie folgt operationalisiert:

- Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis
- Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis
- Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Schweregrad ≥3
- Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Zeit bis zum Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:
    - Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit hepatobiliären Auffälligkeiten
    - Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit renalen Auffälligkeiten
    - Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen
    - Zeit bis zum ersten infektionsbedingten unerwünschten Ereignis

Die Verringerung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität (IQWiG, 2017b). Unerwünschte Nebenwirkungen einer Therapie können den Patienten physisch und psychisch belasten und somit zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führen und sind daher direkt patientenrelevant.

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von

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

Heterogenität[7, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Die Meta-Analyse ist ein statistisches Verfahren, um die Ergebnisse mehrerer Studien, die die gleiche Frage bearbeiten, quantitativ zu einem Ergebnis zusammenzufassen und dadurch die Aussagekraft (Genauigkeit der Effektschätzer) gegenüber Einzelstudien zu erhöhen. Sofern die Einzelstudien hinreichend ähnlich in ihrer Fragestellung, in ihren Populations- und Design-Charakteristika (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1, Bewertung der klinischen Heterogenität) und die zu kombinierenden Studienresultate für die einzelnen Endpunkte hinreichend homogen (Bewertung der Heterogenität auf Basis p-Werts des Heterogenitätstests) sind, erfolgt die quantitative Zusammenfassung der Studienresultate durch eine Meta-Analyse.

Für das vorliegende Dossier werden die Daten der beiden RCT kombiniert analysiert. Hierfür wird eine Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten wie im Methodenpapier 5.0 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beschrieben (IQWiG, 2017b) verwendet, d. h. die Daten werden auf Patientenebene im Rahmen eines statistischen Modells mit festen Effekten analysiert, in das die Studie als Effekt und nicht als Beobachtungseinheit eingeht.

Im Folgenden werden Individuelle Patientendaten-Meta-Analysen mit festen Effekten dargestellt, da die Anwendung von zufälligen Effekten im Fall sehr weniger Studien (weniger als fünf) an ihre Grenzen stößt und die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar ist (IQWiG, 2017b). Meta-Analysen mit zufälligen Effekten werden in Anhang 4-G abgelegt.

Um die Heterogenität zwischen den Studien beurteilen zu können, wird das Ergebnis des Interaktionstests berichtet. Dabei wird in die entsprechenden Modelle der Interaktionsterm Behandlung*Studie eingefügt und der p-Wert dieser Interaktion berichtet. Die Analyse aller Endpunkte wird für die Einzelstudien und im Rahmen der beschriebenen Meta-Analyse mit individuellen Patientendaten berichtet. Bei einer signifikanten Interaktion ($p < 0{,}05$) ist ein zusammenfassender Schätzer nicht sinnvoll interpretierbar, daher werden in diesem Fall nur Einzelergebnisse der Studien ohne die gepoolten Analysen dargestellt. Falls der p-Wert des

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

Interaktionstestes ≥0,05 ist, werden die Ergebnisse der Modelle ohne den Interaktionsterm präsentiert.

Die Meta-Analyse wird mithilfe der Software R (Paket: Meta), durchgeführt und grafisch mithilfe des Pakets Metafor dargestellt. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich bei Time-to-event-Endpunkten wird das HR verwendet, für dichotome Endpunkte wird der Therapieeffekt anhand des OR und des RR zusammengefasst.

Die zusammenfassende Darstellung der Resultate der Einzelstudien, sowie eine visuelle Einschätzung möglicher Heterogenität der Studienergebnisse erfolgt mithilfe eines Forest-Plots, in dem die Therapieeffekte der Einzelstudien sowie im Fall hinreichender Homogenität ein zusammenfassender Effektschätzer mit dem entsprechenden Konfidenzintervall abgetragen werden.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse werden Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren, wie z. B. der Stratifizierung statistischer Modelle oder der Analysepopulation durchgeführt.

In den für die Bewertung des Zusatznutzens eingeschlossenen Studien wurde die primäre Analyse des primären Endpunkts Gesamtüberleben stratifiziert nach den bereits bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren durchgeführt. Die unstratifizierte Analyse wurde für beide Studien für den primären Endpunkt OS sowie den Endpunkt progressionsfreies Überleben im Statistischen Analyseplan (SAP) als unterstützende Analysen präspezifiziert und werden in Form einer Sensitivitätsanalyse im Folgenden präsentiert (Details siehe Tabelle 4-23 und Tabelle 4-26).

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die

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

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

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

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

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

Subgruppenanalysen ermöglichen die Identifizierung von möglichen Effektmodifikatoren und dienen der Identifikation von Patientengruppen mit unterschiedlichen Nutzenprofilen. Gemäß der Vorgaben des G-BA und der Methodik des IQWiG (IQWiG, 2017b) sollen potenzielle Effektmodifikatoren auf der Basis von Interaktionstests untersucht werden. Ein Interaktionstest untersucht, ob sich der wahre Therapieeffekt zwischen bestimmten Subgruppen unterscheidet.

Eine Effektmodifikation liegt vor, wenn das Ergebnis eines Interaktionstests einen p-Wert von <0,05 aufzeigt (IQWiG, 2017b).

Die Interaktionen werden basierend auf den individuellen Patientendaten der Meta-Analyse beider Studien durch den Einschluss des Faktors Subgruppe und des entsprechenden Interaktionsterms (Behandlung*subgruppenbildender Faktor) als Faktor in das entsprechende statistische Modell untersucht. Zusätzlich wird für die Meta-Analyse stets der Faktor Studie mit ins Modell aufgenommen. Präspezifizierte Stratifizierungsvariablen werden im Rahmen der Subgruppenanalysen weder für die Meta-Analysen noch für die Einzelstudien berücksichtigt. Da die Interaktionstests nicht adjustiert sind, haben sie im Beisein anderer Effektmodifikationen nur eingeschränkte Aussagekraft.

Falls bei Endpunkten eine Heterogenität zwischen den Studien (p-Wert des Interaktionstests Studie*Treatment <0,05) aufgetreten ist, werden die Subgruppenanalysen nicht anhand der Meta-Analyse präsentiert, sondern es werden die Subgruppenergebnisse der einzelnen Studien betrachtet.

Es werden gemäß Vorgabe im IQWiG-Methodenpapier nur die Ergebnisse zu Subgruppen und Endpunkten präsentiert, bei denen der p-Wert des Interaktionstests (Behandlung*subgruppenbildender Faktor) <0,05 ist (IQWiG, 2017b).

Es werden Subgruppenanalysen regelhaft nur dann dargestellt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Ansonsten wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und nicht im vorliegenden Modul dargestellt. Dies ist angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinen aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt (IQWiG, 2017b).

Die in 4.3.1.3.2. dargestellten Subgruppenmerkmale werden für die Subgruppenanalysen herangezogen. Das Subgruppenmerkmale KRAS Status war in beiden Studien im SAP präspezifiziert (bei RECOURSE nur für OS und PFS, bei TERRA für alle Endpunkte). Dies ist ein wichtiger Prädiktor für das Ansprechen auf anti-EGFR-Therapien, die für Patienten mit Wildtyp, bei denen das KRAS-Onkogen also nicht mutiert ist, vor einer Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil in Frage kommt.

Die Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und Region wurden gemäß Vorgaben des G-BA untersucht. Der Trennpunkt für den Faktor Alter wurde analog zu der von der EMA in ihrer „Guidance on Studies in Support of special populations: Geriatrics“ genannten Grenze für geriatrische Patienten gewählt: 65 Jahre und älter (EMA, 1994). Auch in Deutschland wird die Altersgruppe 65+ vom Statistischen Bundesamt zu Erhebungen für die ältere Bevölkerung gewählt (Statistisches Bundesamt, 2016). Es erscheint daher sinnvoll, diese beiden Altersgruppen (<65/ ≥65 Jahre) als Subgruppen zu betrachten. Eine weitere Subgruppenanalyse nach Alter mit Trennpunkt 70 Jahre wird in Abschnitt 4.3.1.3.2 zusätzlich präsentiert.

In der Studie TALLISUR wurde im SAP das Merkmal Zahl der Zyklen (<2 Zyklen vs. ≥2 Zyklen) präspezifiziert und wird daher neben dem vom G-BA geforderten Subgruppenanalysen im vorliegenden Dossier ebenfalls dargestellt.

Auf die vom G-BA geforderten Analysen von Zentrumseffekten wurde aufgrund der großen Anzahl an Zentren mit einer geringen Patientenzahl pro Zentrum in den vorliegenden Studien verzichtet. Auch auf die Darstellung der geforderten Analysen von Ländereffekten wurde aufgrund der Vielzahl an unterschiedlichen Ländern verzichtet. Stattdessen wird die präspezifizierte Subgruppenanalyse nach dem Merkmal Region präsentiert, um mögliche Effektmodifikationen zu identifizieren. Da in die Studie TERRA lediglich Patienten aus asiatischen Ländern (China, Korea, Thailand) und in die Studie RECOURSE Patienten aus verschiedenen Zentren weltweit eingeschlossen wurden, werden die Subgruppenanalysen nach dem Merkmal Region für beide Studien getrennt betrachtet.

Für alle patientenrelevanten Endpunkte werden somit für die im Dossier dargestellten Studien RECOURSE und TERRA Subgruppenanalysen zu folgenden Faktoren durchgeführt (für RECOURSE und TERRA basierend auf den Meta-Analysen):

- Geschlecht (männlich/ weiblich)
- Alter (<65/ ≥65 Jahre sowie <70/ ≥70 Jahre).
- KRAS-Status (Wildtyp/ mutiert)

In der Studie RECOURSE werden Subgruppenanalysen zusätzlich nach dem Subgruppenmerkmal Region für die Kategorien EU versus Rest der Welt durchgeführt, in der Studie TERRA für die Kategorien China vs. Korea vs. Thailand. Für die Studie TALLISUR werden keine Subgruppenanalysen nach dem Subgruppenmerkmal Region durchgeführt, da in die Studie nur in Deutschland durchgeführt wird. In der TALLISUR werden neben den Subgruppenanalysen für das präspezifizierte Subgruppenmerkmal Zahl der Zyklen (<2 Zyklen vs. ≥2 Zyklen) aufgrund von medizinischen Überlegungen auch für den ECOG-Status zu Baseline (ECOG-PS <2 vs. ECOG-PS ≥2) durchgeführt.

Eine Subgruppenanalyse nach Schweregrad der Erkrankung wird nicht als sinnvoll erachtet, da die betrachteten Patienten bereits im fortgeschrittenen Stadium ihrer Krebserkrankung behandelt werden und somit nur diese Subgruppe der schwer erkrankten Patienten betrachtet wird.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache

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

adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

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

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

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

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

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

[9] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[13] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da für die Bewertung des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet direkt vergleichende Studien gegenüber der zVT BSC vorliegen, wird auf die Beschreibung der Methodik von indirekten Vergleichen verzichtet.

## 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

| **Studie** | **Zulassungs-studie (ja/nein)** | **Sponsor (ja/nein)** | **Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)** | **Studiendauer ggf. Datenschnitt** | **Therapiearme** |
|---|---|---|---|---|---|
| J003-10040030 | ja | nein[a] | abgeschlossen | Behandlung bis zum Progress oder bis zum Eintreten anderer Abbruchkriterien | Trifluridin/Tipiracil+ BSC<br>Placebo+BSC |
| TPU-TAS-102-301 (RECOURSE) | ja | nein[a] | abgeschlossen | Behandlung bis zum Progress oder bis zum Eintreten anderer Abbruchkriterien | Trifluridin/Tipiracil+ BSC<br>Placebo+BSC |
| 10040090 (TERRA) | nein | nein[b] | abgeschlossen | Behandlung bis zum Progress oder bis zum Eintreten anderer Abbruchkriterien | Trifluridin/Tipiracil+ BSC<br>Placebo+BSC |
| IIT-95005-006-DNK | nein | nein | laufend | Behandlung bis zum Progress oder bis zum Eintreten anderer Abbruchkriterien | Trifluridin/Tipiracil<br>Trifluridin/Tipiracil+ Bevacizumab |

a: Sponsor der Studie ist Taiho. Am 19.10.2015 wurde der Zulassungsantrag in der EU auf Les Laboratoires Servier übertragen inkl. der Vermarktungsrechte für Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) in Europa.

b: Sponsor der Studie ist Taiho. Studie zur Beantragung der Zulassung in einzelnen asiatischen Ländern durch den Antragsteller/Zulassungsinhaber Taiho. Diese Zulassungen verbleiben bei Taiho.

BSC: Best Supportive Care

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

Die Angaben sind auf dem Stand vom 10.02.2020.

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

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

| **Studienbezeichnung** | **Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie** |
|---|---|
| J003-10040030 | In der Studie waren Dosisunterbrechungen vorgesehen, die nicht der Zulassung von Trifluridin/Tipiracil entsprechen. Die Studie wurde daher in der Erstbewertung vom G-BA abgelehnt (G-BA, 2017) |
| IIT-95005-006-DNK | Falsche Vergleichstherapie |
| G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss | |

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche am 10.02.2020 ergab insgesamt 456 Treffer. Nach Entfernung von Duplikate blieben 324 Treffer, die anhand von Titel und Abstract gemäß den in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien selektiert wurden. Davon wurden 317 Publikationen als nicht relevant ausgeschlossen, die verbliebenen 7 Publikationen wurden im Volltext gesichtet.

Es wurden vier Publikationen zu zwei Studien als relevant eingeschlossen:

- TPU-TAS-102-301 (RECOURSE) (Mayer et al., 2015; Tabernero et al., 2017; Van Cutsem et al., 2018)
- 10040090 (TERRA) (Xu et al., 2018)

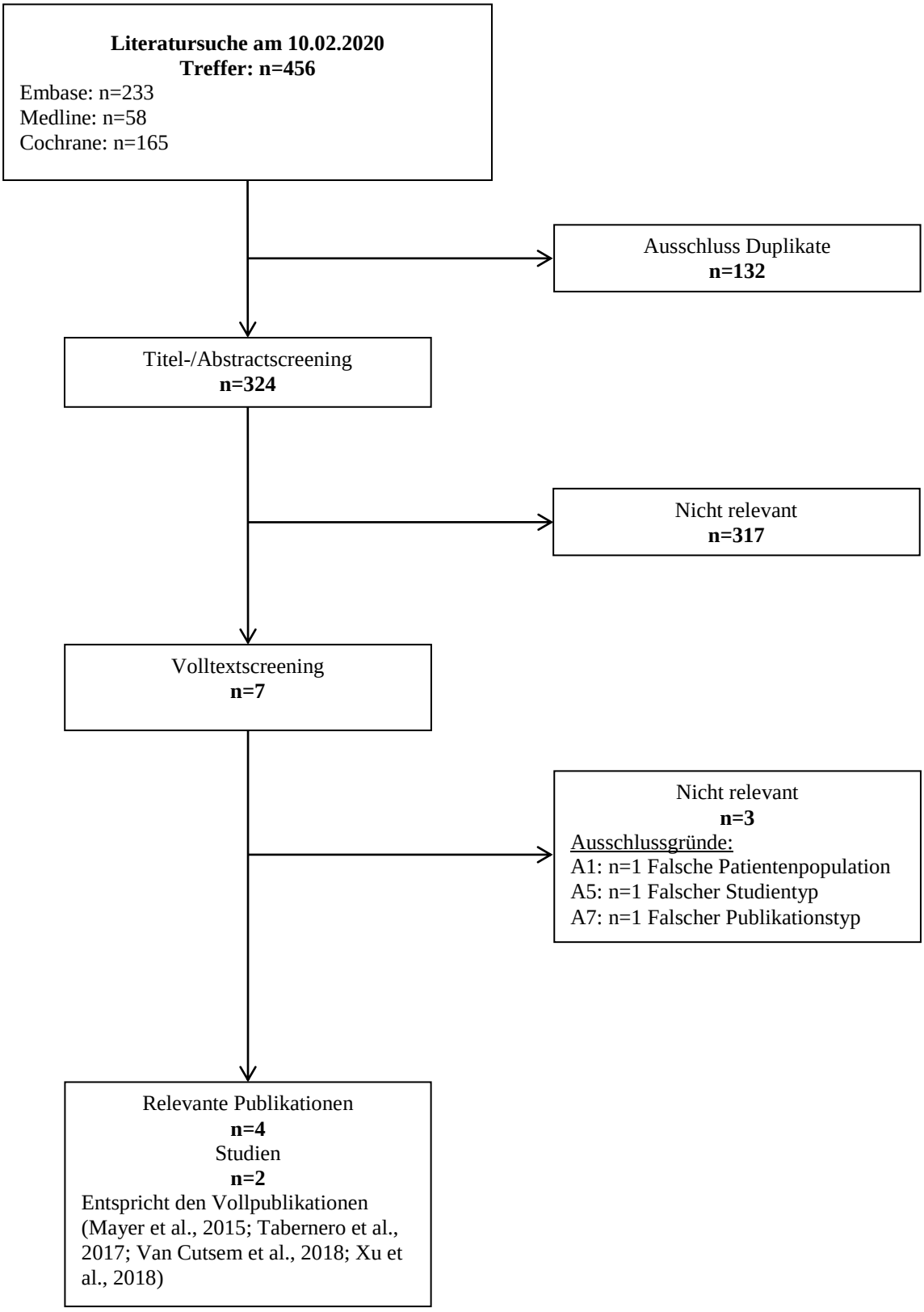



Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

| **Studie** | **Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])** | **Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)** | **Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)** | **Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)** |
|---|---|---|---|---|
| TPU-TAS-102-301 (RECOURSE) | Clinicaltrials.gov [NCT01607957] (ClinicalTrials.gov, 2019)<br>ICTRP [NCT01607957] (ICTRP, 2017)<br>EU-CTR [2012-000109-66] (EU-CTR, 0000b)<br>AMIS [O-2712328-1-0-A8E72B-20170609150603] (Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.), 2014) | ja | ja | abgeschlossen |
| 10040090 (TERRA) | Clinicaltrials.gov [NCT01955837] (ClinicalTrials.gov, 2018)<br>ICTRP [NCT01955837] (ICTRP, 2018a) | ja | ja | abgeschlossen |
| a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. | | | | |

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

Die Angaben sind auf dem Stand vom 10.02.2020.

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

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

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

| **Studie** | **Relevante Quellen**[a] | **Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)** | **Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)** | **Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)** |
|---|---|---|---|---|
| TPU-TAS-102-301 (RECOURSE) | Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2016-08-15-D-252 (Servier Deutschland GmbH, 2016)<br>IQWiG-Nutzenbewertung (A16-54) (IQWiG, 2016)<br>Addendum zur IQWiG-Nutzenbewertung (A16-54) (IQWiG, 2017a)<br>Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA, 2017) | Ja | Ja | Ja |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA<br>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen | | | | |

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

Die Angaben sind auf dem Stand vom 10.02.2020.

#### 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen[a] | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie[b] (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studien-berichte (ja/nein [Zitat]) | Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat]) |
| **placebokontrolliert** | | | | | | |
| TPU-TAS-102-301 (RECOURSE) | ja | nein[e] | nein | ja (Taiho Oncology Inc., 2014) | ja (EU-CTR, 0000b; Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.), 2014; ICTRP, 2017; ClinicalTrials.gov, 2019) | ja (Mayer et al., 2015; IQWiG, 2016; Servier Deutschland GmbH, 2016; G-BA, 2017; IQWiG, 2017a; Tabernero et al., 2017; Van Cutsem et al., 2018) |
| 10040090 (TERRA) | ja | nein[e] | ja | ja (Taiho Pharmaceutical, 2016) | ja (ClinicalTrials.gov, 2018; ICTRP, 2018a) | ja (Xu et al., 2018) |
| **aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)** | | | | | | |
| – | – | – | – | – | – | – |

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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

e: Sponsor der Studie ist Taiho. Am 19.10.2015 wurde der Zulassungsantrag in der EU auf Les Laboratoires Servier übertragen inkl. der Vermarktungsrechte für Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) in Europa.

AMIS: Arzneimittel-Informationssystem; EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

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

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | **Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | **Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)** | **Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | **Ort und Zeitraum der Durchführung** | **Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| RECOURSE | RCT, doppelblind, parallel, Phase III | Erwachsene Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom mit Tumorprogression nach mindestens zwei vorhergehenden Standardtherapien | Trifluridin/ Tipiracil+BSC (n=534)<br>Placebo+BSC (n=266) | Behandlung: Ein Behandlungszyklus dauert vier Wochen mit Gabe der Studienmedikation an den Tagen 1-5 und 8-12. Die Behandlung erfolgte bis zum Erreichen eines Abbruchkriteriums (Krankheitsprogression, unerwünschtes Ereignis (irreversibel, therapiebedingt, Grad 4, klinisch relevant, nicht hämatologisch), inakzeptable Toxizität, Schwangerschaft, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder Entscheidung des Prüfarztes)<br>Nachbeobachtung: Nach Behandlungsende Beobachtung bzgl. Überleben alle acht Wochen bis zum Tod; Patienten mussten bis zwölf Monate nach der ersten Medikation des | Internationale multizentrische Studie in 101 Studienzentren (Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Irland, Italien, Japan, Österreich, Schweden, Spanien, Tschechische Republik, USA).<br>6/2012 – 1/2014 | Primärer Endpunkt:<br>Gesamtüberleben (OS);<br>Sekundäre Endpunkte:<br>Progressionsfreies Überleben (PFS);<br>Zeit bis zum Therapieversagen (TTF);<br>Gesamtansprechrate (ORR);<br>Krankheitskontrollrate (DCR);<br>Dauer des Ansprechens (DOR);<br>Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2;<br>Sicherheit |

| **Studie** | **Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | **Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | **Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)** | **Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | **Ort und Zeitraum der Durchführung** | **Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | letzten randomisierten Patienten bzgl. Überleben beobachtet werden<br><br>Erster Datenschnitt für Gesamtüberleben: 24.01.2014 (Event-getriebener Datenschnitt)<br>Erster Datenschnitt für die restlichen Endpunkte: 31.01.2014 (Event-getriebener Datenschnitt)<br><br>Weiterer Datenschnitt: 08.10.2014 (Anforderung EMA, ungeplant) | | |
| TERRA | RCT, doppelblind, parallel, Phase III | Erwachsene Patienten mit metastatiertem kolorektalem Karzinom nach mindestens zwei vorangegangenen Standardchemotherapien, die refraktär sind oder für eine | Trifluridin/ Tipiracil+ BSC (n=271)<br><br>Placebo+BSC (n=135) | <u>Behandlung:</u> Ein Behandlungszyklus dauert vier Wochen mit oraler, je zweimal täglicher Gabe der Studienmedikation an den Tagen 1-5 und 8-12. Die Behandlung erfolgte bis zum Erreichen eines | Multizentrische Studie an 30 Studienzentren in drei Ländern (China, Korea und Thailand).<br><br>10/2013-06/2016 | <u>Primärer Endpunkt:</u><br>Gesamtüberleben (OS);<br><u>Sekundäre Endpunkte:</u><br>Progressionsfreies Überleben (PFS);<br>Gesamtansprechrate (ORR); |

| **Studie** | **Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | **Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | **Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)** | **Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | **Ort und Zeitraum der Durchführung** | **Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Standardtherapie nicht geeignet sind | | Abbruchkriteriums (Rücknahme der Einwilligungserklärung, Krankheitsprogression (definiert durch RECIST oder klinisch), unerwünschtes Ereignis (irreversibel, therapiebedingt, Grad 4, klinisch relevant, nicht hämatologisch), inakzeptable Toxizität, Entscheidung des Prüfarztes oder Schwangerschaft)<br>Nachbeobachtung: Nach Behandlungsende Beobachtung bzgl. Überleben alle acht Wochen bis zum Tod; Patienten mussten bis zwölf Monate nach der ersten Medikation des letzten randomisierten Patienten bzgl. Überleben beobachtet werden oder bis zur Erreichung der angestrebten Zahl der Ereignisse (Todesfälle), je nachdem, was später eintrat. | | Krankheitskontrollrate (DCR);<br>Dauer des Ansprechens (DOR);<br>Zeit bis zum Therapieversagen (TTF);<br>Sicherheit |

| **Studie** | **Studiendesign**<br><RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | **Population**<br><relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | **Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)** | **Studiendauer/ Datenschnitte**<br><ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | **Ort und Zeitraum der Durchführung** | **Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Datenschnitt TTF und Sicherheit: 22.12.2015 (geplanter Datenschnitt)<br><br>Datenschnitt für OS, PFS, ORR, DCR und DOR:<br>16.02.2016 (geplanter Datenschnitt) | | |

BSC: Best Supportive Care; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; G-CSF: Granulozyten-Kolonie stimulierende Faktor; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

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

| **Studie** | **Trifluridin/Tipiracil + BSC** | **Placebo + BSC** | ***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*** |
|---|---|---|---|
| RECOURSE | Morgens und abends je 35 mg Trifluridin/Tipiracil pro m² Körperoberfläche nach dem Essen | Morgens und abends entsprechende Menge Placebo | 28-tägiger Behandlungszyklus:<br>Tag 1 bis 5: Behandlung<br>Tag 6 und 7: Pause<br>Tag 8 bis 12: Behandlung<br>Tag 13 bis 28: Pause |
| | *Dosisreduktion/-unterbrechung gemäß Fachinformation von Trifluridin/Tipiracil* | | |
| | **Vorbehandlung:**<br>Vorherige Therapie(n) musste(n) ein Fluoropyrimidin, Irinotecan und Oxaliplatin umfassen und einen Anti-VEG -monoklonalen Antikörper (Bevacizumab) und für Patienten mit KRAS-Wildtyp zusätzlich mindestens einen Anti-EGFR monoklonalen Antikörper (Cetuximab oder Panitumumab).<br>**Begleitbehandlung (BSC):**<br>• Hämatologische Unterstützung (beispielsweise Bluttransfusion, Erythropoetin, G-CSF)<br>• Antidiarrhoika (beispielsweise Loperamid), auch als Prophylaxe<br>• Infektionsprophylaxe mit oralen Antibiotika bei Patienten mit persistierender Diarrhö über 24 Stunden oder bei gleichzeitiger Neutropenie vom Grad ≥3<br>• Antiemetika<br>**Verbotene Begleitbehandlung:**<br>• Palliative Radiotherapie sowie alle medikamentösen Krebstherapien außer der erlaubten Begleitmedikation/BSC | | |
| TERRA | Morgens und abends je 35 mg Trifluridin//Tipiracil pro m² Körperoberfläche | Morgens und abends entsprechende Menge Placebo | Identisch zur Studie RECOURSE |
| | *Dosisreduktion/-unterbrechung gemäß Fachinformation von Trifluridin/Tipiracil* | | |
| | **Vorbehandlung:**<br>Patienten mit KRAS Wildtyp mussten eine Vorbehandlung mit Cetuximab oder Panitumumab und zusätzlich eine Vorbehandlung mit Aflibercept oder Bevacizumab oder Ramucirumab erhalten haben.<br>Patienten mit mutiertem KRAS mussten eine Vorbehandlung mit Aflibercept oder Bevacizumab oder Ramucirumab erhalten haben.<br>**Begleitbehandlung (BSC):**<br>• Hämatologische Unterstützung (beispielsweise Bluttransfusion, Erythropoetin, G-CSF)<br>• Antidiarrhoika (beispielsweise Loperamid), auch als Prophylaxe<br>• Infektionsprophylaxe mit oralen Antibiotika bei Patienten mit persistierender Diarrhö über 24 Stunden oder bei gleichzeitiger Neutropenie vom Grad ≥3<br>• Antiemetika<br>**Verbotene Begleitbehandlung:**<br>• Palliative Radiotherapie sowie alle medikamentösen Krebstherapien außer der erlaubten Begleitmedikation/BSC | | |

BSC: Best Supportive Care; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; G-CSF: Granulozyten-Kolonie stimulierende Faktor; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (1)

| **Studie**<br>**Gruppe** | **N** | **Alter in Jahren**<br>Median<br>(Min-Max) | **Altersgruppen**<br><65 / ≥65 Jahre<br>n (%) | **Altersgruppen**<br><70 / ≥70 Jahre<br>n (%) | **Geschlecht**<br>w/m (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| RECOURSE | | | | | |
| Trifluridin/Tipiracil+BSC | 534 | 63 (27-82) | 300 (56,2) / 234 (43,8) | 406 (76,0) / 128 (24,0) | 208 (39,0) /326 (61,0) |
| Placebo+BSC | 266 | 63 (27-82) | 148 (55,6) / 118 (44,4) | 210 (78,9) / 56 (21,1) | 101 (38,0) / 165 (62,0) |
| TERRA<br>(labelkonforme Teilpopulation) | | | | | |
| Trifluridin/Tipiracil+BSC | 61 | 55 (32-80) | 49 (80,3) / 12 (19,7) | 57 (93,4) / 4 (6,6) | 26 (42,6) / 35 (57,4) |
| Placebo+BSC | 33 | 56 (33-75) | 28 (84,8) / 5 (15,2) | 30 (90,9) / 3 (9,1) | 13 (39,4) / 20 (60,6) |

BSC: Best Supportive Care; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2)

| **Studie**<br>**Gruppe** | **N** | **Ethnische Zugehörigkeit**<br>Kaukasisch / asiatisch oder orientalisch / schwarz oder afroamerikanisch / nicht erhoben<br>n (%) | **Geografische Region**<br>Asien / Westen<br>n (%) | **ECOG-PS**<br>0 / 1 / 2<br>n (%) | **KRAS-Status (IWRS)**<br>Wildtyp / mutiert<br>n (%) | **KRAS-Status (eCRF)**<br>Wildtyp / mutiert<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| RECOURSE | | | | | | |
| Trifluridin/Tipiracil+ BSC | 534 | 306 (57,3) / 184 (34,5) / 4 (0,7) / 40 (7,5) | 178 (33,3) [a] / 356 (66,7) [b] | 301 (56,4) / 233 (43,6) / 0 (0) | 262 (49,1) / 272 (50,9) | 260 (48,7) / 274 (51,3) |
| Placebo+BSC | 266 | 155 (58,3) / 94 (35,3) / 5 (1,9) / 12 (4,5) | 88 (33,1) [a] / 178 (66,9) [b] | 147 (55,3) / 119 (44,7) / 0 (0) | 131 (49,2) / 135 (50,8) | 134 (50,4) / 132 (49,6) |
| TERRA (labelkonforme Teilpopulation) | | | | | | |
| Trifluridin/Tipiracil+ BSC | 61 | 0 / 61 (100,0) / 0 / 0 | 61 [c] (100) / 0 (0) | 12 (19,7) / 49 (80,3) / 0 (0) | 25 (41,0) / 36 (59,0) | 25 (41,0) / 36 (59,0) |
| Placebo+BSC | 33 | 0 / 33 (100,0) / 0 / 0 | 33 [c] (100) / 0 (0) | 6 (18,2) / 27 (81,8) / 0 (0) | 19 (57,6) / 14 (42,4) | 19 (57,6) / 14 (42,4) |

a: Japan

b: Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC: Australien : 21 (3,9%) vs. 11 (4,1%), Europa: 271 (50,7%) vs. 132 (49,6), USA: 64 (12,0%) vs. 35 (13,2%)

c: Trifluridin/Tipiracil vs. Placebo: China : 42 (68,9%) vs. 24 (72,7%), Korea: 17 (27,9%) vs. 7 (21,2), Thailand: 2 (3,3%) vs. 2 (6,1%)

BSC: Best Supportive Care; eCRF: electronic Case Report Form; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IWRS: Interactive Web Response System; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (3)

| **Studie**<br>**Gruppe** | **N** | **BRAF-Status**<br>**Wildtyp / mutiert / missing**<br>n (%) | **Zeit seit der Krebs-diagnose bis Randomisierung (Monate)**<br>Median<br>(Min-Max) | **Anzahl vorhergehender systemischer antitumoraler Behandlungen**<br>2 / 3 / ≥ 4<br>n (%) | **Lokalisation des Primärtumors**<br>Kolon / Rektum<br>**n (%)** | **Histologie**<br>Adenokarzinom / Mucinöses Karzinom<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| RECOURSE | | | | | | |
| Trifluridin/Tipiracil+BSC | 534 | 75 (14,0) / 4 (0,7) / 455 (85,2) | 31,0 (5,0-172,0) | 95 (17,8) / 119 (22,3) / 320 (59,9) | 338 (63,3) / 196 (36,7) | 534 (100) / 0 (0) |
| Placebo+BSC | 266 | 41 (15,4) / 4 (1,5) / 221 (83,1) | 32,0 (8,0-154,0) | 45 (16,9) / 54 (20,3) / 167 (62,8) | 161 (60,5) / 105 (39,5) | 266 (100) / 0(0) |
| TERRA<br>(labelkonforme Teilpopulation) | | | | | | |
| Trifluridin/Tipiracil+BSC | 61 | 27 (44,3) / 0 (0,0) / 34 (55,7) | 26,2 (5,2-100,4) | 8 (13,1) / 17 (27,9) / 36 (59,0) | 36 (59,0) / 25 (41,0) | Nicht erhoben |
| Placebo+BSC | 33 | 11 (33,3) / 2 (6,1) / 20 (60,6) | 33,0 (5,3-77,3) | 5 (15,2) / 5 (15,2) / 23 (69,7) | 23 (69,7) / 10 (30,3) | Nicht erhoben |

BRAF: Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; BSC: Best Supportive Care; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

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

| **Studie**<br>**Gruppe** | **N** | **Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe**<br>1-2 / ≥3<br>n (%) | **Therapieabbrecher**<br>n (%) | **Studienabbrecher**<br>**n (%)** | **Dauer der Exposition (Wochen)**<br>**Median (Min – Max)** |
|---|---|---|---|---|---|
| RECOURSE | | | | | |
| Trifluridin/Tipiracil+BSC | 534 | 324 (60,7) / 210 (39,3) | 528 (98,9) | 495 (92,7) | 9,0 (4,0 – 103,7) |
| Placebo+BSC | 266 | 153 (57,5) / 113 (42,5) | 266 (100,0) | 255 (95,9) | 8,0 (4,0 – 85,9) |
| TERRA (labelkonforme Teilpopulation) | | | | | |
| Trifluridin/Tipiracil+BSC | 61 | 34 (55,7) / 27 (44,3) | 61 (100,0) | 51 (83,6) | 8,3 (4,0 – 58,1) |
| Placebo+BSC | 33 | 15 (45,5) / 18 (54,5) | 33 (100,0) | 25 (75,8) | 8,0 (4,0 – 24,3) |

BSC: Best Supportive Care; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-16: Behandlungsdauer der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Trifluridin/Tipiracil + BSC | Placebo + BSC |
|---|---|---|
| **RECOURSE** | | |
| Behandlungsdauer | Bis zu Erreichen eines Abbruchkriteriums (Tabelle 4-10) | Bis zu Erreichen eines Abbruchkriteriums (Tabelle 4-10) |
| **TERRA** | | |
| Behandlungsdauer | Bis zu Erreichen eines Abbruchkriteriums (Tabelle 4-10) | Bis zu Erreichen eines Abbruchkriteriums (Tabelle 4-10) |
| BSC: Best Supportive Care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie | | |

Tabelle 4-17: Geplante und tatsächliche Beobachtungsdauern der Interventionen pro Endpunkt – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Geplante Beobachtungsdauern | Tatsächliche Beobachtungsdauern in Monaten<br>Median (Min–Max) |
|---|---|---|
| **RECOURSE** | | |
| OS<br>Trifluridin/Tipiracil+BSC<br>Placebo+BSC | Bis zwölf Monate nach der ersten Dosis des letzten randomisierten Patienten oder bis zum Tod (je nachdem was später eintrat) | <br>5,1 (0,3–17,3)[a]<br>4,2 (0,7–15,1)[a] |
| PFS<br>Trifluridin/Tipiracil+BSC<br>Placebo+BSC | Bis zur radiologischen Krankheitsprogression oder Beginn einer neuen Antikrebstherapie (je nachdem was früher eintrat) | <br>1,9 (0,3–14,9)[a]<br>1,7 (0,3–15,0)[a] |
| ORR<br>Trifluridin/Tipiracil+BSC<br>Placebo+BSC | Bis zur radiologischen Krankheitsprogression oder Beginn einer neuen Antikrebstherapie (je nachdem was früher eintrat) | <br>3,6 (1,7–9,8)[b]<br>3,5 (3,5–3,5)[b] |
| DCR<br>Trifluridin/Tipiracil+BSC<br>Placebo+BSC | Bis zur radiologischen Krankheitsprogression oder Beginn einer neuen Antikrebstherapie (je nachdem was früher eintrat) | <br>1,8 (1,1–9,8)[b]<br>1,8 (1,2–3,5)[b] |
| DOR<br>Trifluridin/Tipiracil+BSC<br>Placebo+BSC | Bis zur radiologischen Krankheitsprogression oder Beginn einer neuen Antikrebstherapie (je nachdem was früher eintrat) | <br>3,6 (1,7–9,8)[b]<br>2,0 (2,0–2,0)[b] |
| Zeit bis zum Therapieversagen<br>Trifluridin/Tipiracil+BSC<br>Placebo+BSC | Bis zur radiologischen Krankheitsprogression oder Beginn einer neuen Antikrebstherapie (je nachdem was früher eintrat) | <br>1,9 (0,1–14,9)[a]<br>1,7 (0,3–15,0)[a] |
| Zeit bis zum ECOG ≥2 | Bis zur radiologischen Krankheitsprogression oder Beginn | 5,5 (0,3-25,8)[a] |

| Studie | Geplante Beobachtungsdauern | Tatsächliche Beobachtungsdauern in Monaten<br>Median (Min–Max) |
|---|---|---|
| Trifluridin/Tipiracil+BSC<br>Placebo+BSC | einer neuen Antikrebstherapie (je nachdem was früher eintrat) | 4,2 (0,3-25,2)[a] |
| UE<br>Trifluridin/Tipiracil+BSC<br>Placebo+BSC | Bis 30 Tage nach Ende der Behandlung oder bis zum Beginn einer neuen Antikrebsbehandlung (je nachdem was früher eintrat) | <br>2,5 (0,3-24,5)[c]<br>1,9 (0,1-19,4)[c] |
| TERRA (labelkonforme Teilpopulation) | | |
| OS<br>Trifluridin/Tipiracil+BSC<br>Placebo+BSC | bis zwölf Monate nach der ersten Medikation des letzten randomisierten Patienten oder bis zur Erreichung der angestrebten Zahl der Ereignisse (Todesfälle) (je nachdem, was später eintrat) | <br>7,1 (1,6–21,8)[d]<br>3,8 (1,0–19,4)[d] |
| PFS<br>Trifluridin/Tipiracil+BSC<br>Placebo+BSC | Bis zur radiologischen Krankheitsprogression oder Beginn einer neuen Antikrebstherapie (je nachdem was früher eintrat) | <br>2,1 (0,7–13,0)[d]<br>3,6 (1,7–9,8)[c] |
| ORR<br>Trifluridin/Tipiracil+BSC<br>Placebo+BSC | Bis zur radiologischen Krankheitsprogression oder Beginn einer neuen Antikrebstherapie (je nachdem was früher eintrat) | <br>1,7 (1,7–1,7)[e]<br>n.e. |
| DCR<br>Trifluridin/Tipiracil+BSC<br>Placebo+BSC | Bis zur radiologischen Krankheitsprogression oder Beginn einer neuen Antikrebstherapie (je nachdem was früher eintrat) | <br>1,7 (1,5–3,8)[e]<br>1,7 (1,6–1,7)[e] |
| DOR<br>Trifluridin/Tipiracil+BSC<br>Placebo+BSC | Bis zur radiologischen Krankheitsprogression oder Beginn einer neuen Antikrebstherapie (je nachdem was früher eintrat) | <br>5,6 (5,6–5,6)[e]<br>n.e. |
| Zeit bis zum Therapieversagen<br>Trifluridin/Tipiracil+BSC<br>Placebo+BSC | Bis zur radiologischen Krankheitsprogression oder Beginn einer neuen Antikrebstherapie (je nachdem was früher eintrat) | <br>1,9 (0,7–13,0)[d]<br>1,8 (0,4–5,4)[d] |
| Zeit bis zum ECOG-PS ≥2<br>Trifluridin/Tipiracil+BSC<br>Placebo+BSC | Bis zur radiologischen Krankheitsprogression oder Beginn einer neuen Antikrebstherapie (je nachdem was früher eintrat) | <br>7,1 (1,0-21,8)[d]<br>3,7 (0,7-19,4)[d] |
| UE<br>Trifluridin/Tipiracil+BSC<br>Placebo+BSC | Bis 30 Tage nach Ende der Behandlung oder bis zum Beginn einer neuen Antikrebsbehandlung (je nachdem was früher eintrat) | <br>2,3 (0,3-14,1)[f]<br>1,8 (0,7–5,3)[f] |

| Studie | Geplante Beobachtungsdauern | Tatsächliche Beobachtungsdauern in Monaten<br>Median (Min–Max) |
|---|---|---|
| a: ITT-Population (RECOURSE: N=800)<br>b: TR-Population (RECOURSE: N=760)<br>c: AT-Population (RECOURSE : N=798)<br>d: Teilpopulation der ITT-Population (TERRA: N=94)<br>e: Teilpopulation der TR-Population (TERRA: N=90)<br>f: Teilpopulation der AT-Population (TERRA: N=94)<br>AT-Population: As Treated-Population; BSC: Best Care; DCR: Krankheitskontrollrate; DOR: Ansprechdauer; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; n.e.: nicht erreicht; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Geamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie, TR-Population: Tumor response-Population, UE: Unerwünschtes Ereignis | | |

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

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

**Studie RECOURSE**

Die Studie RECOURSE ist eine internationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Trifluridin/Tipiracil+BSC bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom mit Tumorprogression nach mindestens zwei vorausgegangenen Standard-Chemotherapien. Standard-Chemotherapien sind Fluoropyrimidin, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab und für Patienten mit *KRAS* Wildtyp Cetuximab oder Panitumumab. Die Behandlung erfolgte in vierwöchentlichen Zyklen.

Es wurden 534 Patienten in den Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 266 Patienten in den Placebo+BSC-Arm randomisiert. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 stratifiziert nach KRAS-Gen-Status (Wildtyp vs. mutiert), Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (<18 Monate vs. ≥18 Monate) und geografischer Region (Asien vs. Westen). Die Verteilung der drei Stratifizierungsmerkmale ist in beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. Das mediane Alter lag in beiden Behandlungsarmen bei 63 Jahren. Der Frauenanteil war im Interventionsarm ähnlich dem im Placebo+BSC-Arm (39% vs. 38%). Auch bei der ethnischen Zugehörigkeit gab es nur geringe Unterschiede (Behandlungs- vs. Placebo+BSC-Arm 57,3% vs. 58,3% weiß, 34,5% vs. 35,3% asiatisch, 0,7% vs. 1,9% schwarz oder afroamerikanisch, 7,5% vs. 4,5% nicht erhoben). Auch bezüglich der geografischen Region sind die beiden Behandlungsarme sehr vergleichbar: im Behandlungsarm stammen 33,3% der Patienten, im Placebo-Arm 33,1% der Patienten aus Asien und jeweils der Rest der Patienten stammt aus westlichen Ländern. Der ECOG-PS ist in den Behandlungsgruppen ebenfalls gleichmäßig verteilt (ECOG-PS 0: 56,4% vs. 55,3%, ECOG-PS 1: 43,6% vs. 44,7%). Beide Behandlungsarme weisen einen ähnlichen KRAS-Status auf: nach IWRS zeigen 49,1% der Patienten im Behandlungsarm einen KRAS-Status Wildtyp und 49,2% im Placebo+BSC-Arm, nach eCRF liegt bei 48,7% der Patienten im Behandlungsarm und bei 50,4% der Patienten im Placebo+BSC-Arm ein KRAS-Status Wildtyp vor. Für die meisten Patienten existieren keine Angaben zum BRAF-Status (Behandlungsarm: 85,2% bzw. Placebo+BSC-Arm: 83,1%), bei 14,0% der mit Trifluridin/Tipiracil+BSC und 15,4% der mit Placebo+BSC behandelten Patienten ist der BRAF-Status der Wildtyp. Die Zeit von der Krebsdiagnose bis zur Randomisierung ist mit 31 (Behandlungsarm) bzw. 32 Monaten

(Placebo+BSC-Arm) sehr vergleichbar. Ebenso ist die Anzahl der vorangegangenen Therapien in beiden Behandlungsarmen ähnlich (17,8% vs. 16,9% hatten zwei vorhergehende Therapien erhalten, 22,3% vs. 20,3% drei vorhergehende Therapien und 59,9% vs. 62,8% mindestens vier vorhergehende Therapien). Bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten lag der Primärtumor im Kolon (63,3% vs. 60,5% in der Behandlungs- vs. Placebo+BSC-Gruppe) und bei allen Patienten handelte es sich um ein Adenokarzinom. Bei allen Patienten lagen Metastasen vor, bei 60,7% bzw. 57,5% der Patienten in der Behandlungs- bzw. Placebo+BSC-Gruppe handelte es sich dabei um 1-2 von Metastasen betroffene Organe. Die Therapie haben bis zum Datenschnitt vom 08.10.2014 im Behandlungsarm 98,9% der Patienten und im Placebo+BSC-Arm alle Patienten abgebrochen. Daneben haben die Studie bis zum Datenschnitt vom 08.10.2014 im Behandlungsarm 495 (92,7 %) und im Placebo+BSC-Arm 255 (95,9%) der Patienten abgebrochen. Die medianen Behandlungsdauern waren mit 9,0 Wochen im Behandlungsarm bzw. 8,0 Wochen im Vergleichsarm vergleichbar.

Die medianen Beobachtungsdauern variierten für die verschiedenen Endpunkte in der Studie RECOURSE unter Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC zwischen 1,8 und 5,1 Monaten, unter Behandlung mit Placebo+BSC zwischen 1,7 und 4,2 Monaten.

Insgesamt waren die Behandlungsgruppen der Studie RECOURSE hinsichtlich ihrer Demografie, den Baseline-Charakteristika sowie ihrer medianen Behandlungs- und Beobachtungsdauern vergleichbar. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Analysen mit Cut-off 08.10.2014 dargestellt. Präspezifiziert war auch ein Eventgetriebener früherer Datenschnitt vom 24.01.2014 für das Gesamtüberleben bzw. vom 31.01.2014 für alle anderen Endpunkte. Da jedoch im Rahmen des Zulassungsprozesses Daten basierend auf dem späteren Datenschnitt vom 08.10.2014 an die Zulassungsbehörden übermittelt wurden, werden Analysen basierend auf diesem Cut-off im Rahmen des Dossiers dargestellt.

**Studie TERRA**

Die Studie TERRA ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung von Trifluridin/Tipiracil+BSC bei asiatischen Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom mit Tumorprogression nach mindestens zwei vorausgegangenen Standardchemotherapien mit soweit jeweils zugelassen Fluoropyrimidin, Irinotecan und Oxaliplatin, Behandlung mit VEGF und EGFRs und die refraktär oder intolerant gegenüber diesen Behandlungen sind Die Behandlung erfolgte in vierwöchentlichen Zyklen.

Es wurden 406 Patienten randomisiert, davon 271 Patienten zu Trifluridin/Tipiracil+BSC und 135 Patienten zu Placebo+BSC. Alle randomisierten Patienten wurden mit der zugewiesenen Studienmedikation behandelt. Im Rahmen des Dossiers ist lediglich die Population relevant, die entsprechend der Zulassung in der EU behandelt wurde. Daher wurden für diese Nutzenbewertung alle Patienten berücksichtigt, die entweder einen KRAS-Status von Wildtyp zeigten und sowohl mit Cetuximab oder Panitumumab als auch mit Aflibercept oder Bevacizumab oder Ramucirumab behandelt wurden oder Patienten, die einen mutierten KRAS-Status aufwiesen und mit Aflibercept oder Bevacizumab oder Ramucirumab behandelt wurden. Somit wurde aus der Gesamtpopulation eine Teilpopulation nach den genannten Kriterien

herausgerechnet. Im vorliegenden Dossier wird in folgenden Abschnitten lediglich diese Teilpopulation betrachtet und als „labelkonforme Teilpopulation der Studie TERRA“ bezeichnet. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 (Trifluridin/Tipiracil+BSC:Placebo+BSC) stratifiziert nach KRAS-Status (Wildtyp vs. mutiert) und nach Ländern (China vs. Korea vs. Thailand). Die Verteilung der Stratifizierungsfaktoren ist in beiden Behandlungsarmen in etwa ausgeglichen. Das mediane Alter ist im Behandlungsarm ähnlich dem im Placebo+BSC-Arm (55 Jahre vs. 56 Jahre). Der Frauenanteil im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm lag etwas über dem im Placebo+BSC-Arm (42,6% vs. 39,4%). Die Studie wurde ausschließlich in asiatischen Ländern durchgeführt, wobei in beiden Behandlungsarmen der Großteil der Patienten aus China stammte (Trifluridin/Tipiracil+BSC- vs. Placebo+BSC-Arm: 68,9% vs. 72,7%). Die Mehrzahl der Patienten hatten in beiden Behandlungsarmen einen ECOG-PS von 1 (Trifluridin/Tipiracil+BSC- vs. Placebo+BSC-Arm: 80,3% vs. 81,8%). Geringe Unterschiede zeigten sich beim KRAS-Status zwischen den Behandlungsgruppen. So wiesen 59,0% der Patienten im Behandlungsarm einen mutierten KRAS-Status auf, im Vergleichsarm 42,4% der Patienten. Bei der Mehrzahl der Patienten gab es keine Angaben zum BRAF-Status (Trifluridin/Tipiracil+BSC- vs. Placebo+BSC-Arm: 55,7% vs. 60,6%). 44,3% der mit Trifluridin/Tipiracil+BSC und 33,3% der mit Placebo+BSC behandelten Patienten hatten den BRAF-Status Wildtyp. Es lagen geringe Unterschiede bezüglich der Zeit seit der Krebsdiagnose bis zur Randomisierung vor: Bei den mit Trifluridin/Tipiracil+BSC behandelten Patienten lag der Median bei 26,2 Monaten, bei den mit Placebo+BSC behandelten Patienten bei 33,0 Monaten. Geringe Abweichungen bestehen auch in der Anzahl der vorangegangenen systemischen antitumoralen Therapien: Die Mehrzahl der Patienten erhielt bereits mindestens vier vorhergehende Therapien (Trifluridin/Tipiracil+BSC- vs. Placebo+BSC-Arm: 59,0% vs. 69,7%), gefolgt von drei vorhergehenden Therapien (27,9% vs. 15,2%) und zwei vorhergehenden Therapien (13,1% vs. 15,2%). Bei mehr als der Hälfte der Patienten lag der Primärtumor im Kolon (59,0% vs. 69,7% in der Behandlungs- vs. Placebo+BSC-Gruppe). Angaben zur Histologie des Tumors liegen nicht vor. Bei allen Patienten lagen Metastasen vor, bei 55,7% bzw. 45,5% der Patienten in der Behandlungs- bzw. Placebo+BSC-Gruppe handelte es sich dabei um 1-2 von Metastasen betroffene Organe.

In beiden Studienarmen haben alle Patienten der labelkonformen Teilpopulation bis zum Datenschnitt vom 16.02.2016 die Therapie abgebrochen. Die Studie haben im Behandlungsarm 51 (83,6 %) und im Placebo+BSC-Arm 25 (75,8%) der Patienten abgebrochen. Die mediane Behandlungsdauer mit Studienmedikation war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Sie betrug im Behandlungsarm 8,3 Wochen, im Vergleichsarm 8,0 Wochen.

Die medianen Beobachtungsdauern variierten in der Studie TERRA im Behandlungsarm zwischen 1,7 und 7,1 Monaten, im Vergleichsarm zwischen 1,8 und 3,8 Monaten.

Insgesamt werden die Behandlungsgruppen in der Studie TERRA hinsichtlich ihrer Demografie und den Baseline-Charakteristika als vergleichbar angesehen. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Analysen für die Zeit bis zum Therapieversagen und die Sicherheitsdaten wie präspezifiziert mit Cut-off 22.12.2015 dargestellt, für die restlichen Endpunkte werden die Daten mit Cut-off 16.02.16 präsentiert.

**Vergleichbarkeit der beiden Studien**

Mit Ausnahme der designbedingten Unterschiede in den Studien RECOURSE und TERRA (Durchführung: international vs. Asien) und kleinerer Unterschiede im Alter (etwas ältere Patienten in der Studie RECOURSE im Vergleich zur relevanten Teilpopulation der Studie TERRA), im ECOG-Status (höherer Anteil der Patienten mit ECOG-PS von 0 in der Studie RECOURSE im Vergleich zur relevanten Teilpopulation der Studie TERRA), im BRAF-Status (geringerer Anteil der Patienten mit Wildtyp-Status in der Studie RECOURSE im Vergleich zur relevanten Teilpopulation der Studie TERRA) und in der Anzahl der von Metastasen betroffenen Organen (etwas geringerer Anteil der Patienten mit ≥3 von Metastasen betroffenen Organen in der Studie RECOURSE im Vergleich zur relevanten Teilpopulation der Studie TERRA) werden die beiden Studien hinsichtlich ihrer Demografie und den Baseline-Charakteristika als vergleichbar angesehen und können grundsätzlich in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden.

**Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

RECOURSE war die für die europäische Zulassung relevante Studie, die Patienten in der Studie entsprechen daher der in Europa bzw. Deutschland gültigen Zulassung: erwachsene Patienten mit mKRK, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecanbasierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen. Aus der Studie TERRA wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, die der Zulassung entsprechend vorbehandelt waren.

Auch das Behandlungsschema und die Dosierung wurde in den Studien so gehandhabt wie in der europäischen respektive deutschen Fachinformation vorgesehen (Servier Deutschland GmbH, 2019a). Der Anteil der Frauen lag in der Studie RECOURSE bei 39% und in der bewertungsrelevanten Teilpopulation der Studie TERRA bei 41% und entspricht damit weitgehend dem Anteil in Deutschland, der für Darmkrebs insgesamt bei etwa 46% liegt (Robert Koch-Institut, 2017). Bei den Patienten, die eine Drittlinientherapie beginnen, beträgt der Anteil an Frauen gemäß den Ergebnissen einer Analyse von Krankenkassendaten durch die WIG2 GmbH ca. 35,5%, was sehr gut mit dem Frauenanteil in den Studien RECOURSE und TERRA übereinstimmt. Das Alter in den Studien liegt mit einem Median von 63 (RECOURSE) bzw. 55 Jahren (relevante Teilpopulation der TERRA) etwas unter dem medianen Alter der Patienten in Deutschland, wo mehr als die Hälfte der Patienten jenseits des 70. Lebensjahrs erkranken (Robert Koch-Institut, 2017). Insgesamt wurden jedoch 191 Patienten mit 70 Jahren oder älter aus diesen beiden Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Bei den Patienten, die eine Drittlinientherapie beginnen, liegt das mediane Alter gemäß den Ergebnissen einer Analyse von Krankenkassendaten durch die WIG2 GmbH bei etwa 67 Jahren (WIG2 GmbH, 2020). Dies zeigt, dass das Alter der Patienten in der Zielpopulation von Trifluridin/Tipiracil niedriger ist als das mittlere Erkrankungsalter und relativ nahe am Alter der Studienpatienten liegt. Da die Subgruppenanalysen nach dem Alter (</≥65 Jahre und zusätzlich </≥70 Jahre) bei keinem Endpunkt fazitrelevante Effektmodifikationen zeigen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2), kann davon ausgegangen werden, dass die Wirkung von Trifluridin/Tipiracil vom Alter unabhängig ist und die Übertragbarkeit auf die gesamte Zielpopulation gegeben ist.

In die Studie RECOURSE wurden zu 58% Kaukasier eingeschlossen, 35% der Patienten waren Asiaten. In der Studie TERRA wurden nur Asiaten eingeschlossen. Sowohl die Subgruppenanalysen nach der ethnischen Zugehörigkeit als auch diejenigen nach der geografischen Region (Asien/Westen) zeigen bei keinem Endpunkt fazitrelevante Effektmodifikationen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2), so dass davon ausgegangen werden kann, dass in der vorliegenden Indikation mKRK zwischen Kaukasiern und Asiaten kein Unterschied bei der Wirksamkeit von Trifluridin/Tipiracil besteht. Dies wird auch dadurch bestätigt, dass die Meta-Analysen der Studien RECOURSE (mehrheitlich kaukasische Patienten) und TERRA (nur asiatische Patienten) eine weitgehend homogene Datenlage zeigen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1).

Die Einschlusskriterien hinsichtlich des ECOG-PS umfassten in beiden Studien Patienten mit ECOG-PS 0-1.

Hinsichtlich der Verteilung auf ECOG-PS liegen für Patienten mit mKRK, die mit Chemotherapie behandelt werden, nur sehr begrenzt Daten aus dem deutschen Versorgungsalltag vor. Beobachtungsstudien zeigen in der Erstlinie ca. 11% mit ECOG-PS ≥2 im Versorgungsalltag (Hofheinz et al., 2014).

Gemäß der aktuellen deutschen S3-Leitlinie ist die Frage der Therapiefähigkeit entscheidend für die Therapieentscheidung. Im Vordergrund steht der Allgemeinzustand. Eine intensive Therapie wird schon für die Erstlinie im Allgemeinen nur bei einem ECOG-PS von 0-1 empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Vom 12.01.2016 bis 14.08.2016 wurde Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) im Rahmen eines Härtefallprogrammes ("compassionate-use"-Programm, CUP) nach Artikel 83 der Verordnung (EG) 726/2004, in Deutschland § 21 Abs. 2 AMG und der "Arzneimittel-Härtefall-Verordnung" (AMHV) bis zur Marktverfügbarkeit innerhalb der mittlerweile zugelassenen Indikation eingesetzt (BfArM, 2016). Hier ist geregelt, dass Arzneimittel bereits vor der Zulassung und bis zur Markteinführung kostenlos für eine Anwendung bei Patienten zur Verfügung gestellt werden können, die u. a. an einer lebensbedrohenden Krankheit leiden, die mit einem zugelassenen Arzneimittel nicht zufriedenstellend behandelt werden kann.

In Deutschland war die Verordnung im Rahmen des Programmes Ärzten in DGHO- und DKG-zertifizierten Einrichtungen vorbehalten. Zum Stichtag 14.08.2016 war die Population wie folgt charakterisiert:

Tabelle 4-18: Charakteristika der im Härtefallprogramm eingeschlossenen Patienten (Stichtag 14.08.2016)

| | Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) Härtefallprogramm (CUP) zum Stichtag 14.08.2016<br>Eingeschlossene Patienten Deutschland nach § 21 Abs. 2 AMG<br>N= 226 |
|---|---|
| Alter (Mittelwert in Jahren) | 63 |
| | Anzahl (%) |
| männlich | 132 (58,4) |
| weiblich (Anzahl (%)) | 94 (41,6) |
| ECOG-PS 0 (Anzahl (%)) | 63 (28,0) |
| ECOG-PS 1 (Anzahl (%)) | 140 (62,2) |
| ECOG-PS ≥2 (Anzahl (%)) | 22 (9,8) |
| ECOG-PS nicht bekannt (Anzahl (%)) | 1 (0,4%) |
| AMG: Arzneimittelgesetz, CUP: "compassionate-use"-Programm, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N: Anzahl ausgewerteter Patienten<br>Quelle (Kasper et al., 2018) | |

Im Härtefallprogramm zu Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) beträgt der Anteil von Patienten mit ECOG-PS ≥2, die für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil gemäß der aktuellen Zulassung geeignet waren, in Deutschland lediglich 9,8% (bezogen auf Patienten mit Angaben, Stand 14.08.2016) (Kasper et al., 2018).

In die in Deutschland durchgeführte nicht-randomisierte vergleichende Studie TALLISUR (siehe Abschnitt 4.3.2.2) wurden Patienten ohne Beschränkung des ECOG-PS eingeschlossen. Trotzdem hatte die große Mehrheit der Patienten einen ECOG-PS von 0-1, nur bei 8,6% der Patienten im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm war der ECOG-PS ≥2. Dies bestätigt die Beobachtung, dass in der deutschen Versorgungspraxis nur wenige Patienten mit ECOG-PS ≥2 jenseits der Zweitlinie behandelt werden.

Damit ist der Anteil der Patienten mit ECOG-PS ≥2, die tatsächlich in dieser Situation ohne evidenzbasierte Therapieoptionen behandelt werden, niedrig, so dass in Bezug auf den ECOG-PS die Daten der Meta-Analyse dem deutschen Versorgungskontext entsprechen.

Wie im Abschnitt 4.3.1.3.1 beschrieben wurden die Endpunkte nach international gültigen, objektiven Kriterien erhoben, die im deutschen Versorgungsalltag in gleicher Weise angewandt werden.

Insgesamt kann daher davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien in vollem Umfang auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | | |
| RECOURSE | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| TERRA | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| RCT: randomisierte kontrollierte Studie | | | | | | | |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie RECOURSE ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte anhand eines IWRS (Interactive Web Response System). Dadurch waren die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 stratifiziert nach KRAS-Gen-Status (Wildtyp vs. mutiert), Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (<18 Monate vs. ≥18 Monate) und geografischer Region (Asien vs. Westen). Die Verblindung erfolgte adäquat über ein passendes Placebo und die verblindete Zuteilung mittels IWRS. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studie RECOURSE als niedrig bewertet.

Die Studie TERRA ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte anhand eines IWRS. Dadurch waren die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 stratifiziert nach KRAS-Gen-Status (Wildtyp vs. mutiert) und nach Ländern (China vs. Korea vs. Thailand). Die Verblindung erfolgte adäquat über ein passendes Placebo und die verblindete Zuteilung über IWRS. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studie TERRA ebenfalls als niedrig bewertet.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

| Studie | Morta-lität | Morbidität | | | | | Gesundheits-bezogene Lebens-qualität | UE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | PFS | Tumorbe-wertung* | Zeit bis zum Therapie-versagen | Gesundheits-status** | Krankheits-symptomatik | | |
| RECOURSE | ja | ja | ja | ja | ja | nein | nein | ja |
| TERRA | ja | ja | ja | ja | ja | nein | nein | ja |

*bestehend aus Gesamtansprechrate, Krankheitskontrollrate und Dauer des Ansprechens

**gemessen als Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomized Controlled Trial; UE: Unerwünschte Ereignisse

##### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

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

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

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

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

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

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

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

Im Folgenden werden die Operationalisierung, das Verzerrungspotenzial und die Ergebnisse jedes Endpunkts in einem separaten Abschnitt untersucht. Alle hier präsentierten Daten sind dem Studienbericht der beiden Studien (Taiho Oncology Inc., 2014; Taiho Oncology Inc., 2016) einschließlich der post hoc erstellten Zusatzanalysen entnommen.

#### 4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Gesamtüberleben

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| RECOURSE | Das Gesamtüberleben war operationalisiert als die Zeit (in Monaten) zwischen Randomisierung und Tod aus jeglicher Ursache. Falls der Patient zum Zeitpunkt des Studienendes am Leben oder Lost-to-Follow-Up war, wurde die Überlebenszeit zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem bekannt war, dass der Patient noch am Leben war.<br>Methodik:<br>Die Auswertung erfolgt als Ereigniszeitanalyse anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells (Effektschätzer: Hazard Ratio) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) stratifiziert nach KRAS-Status (Wildtyp versus mutiert), der Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (<18 Monate versus ≥18 Monate) sowie nach Region (Asien versus Westen).<br>Zur Bestimmung der medianen Überlebensdauer werden Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen. Als Analysepopulation wird die ITT-Population zugrunde gelegt.<br>Als Sensitivitätsanalyse wird die unstratifizierte Analyse dargestellt. Die zugehörige Kaplan-Meier Kurve findet sich in Anhang 4-G.<br>Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 08.10.2014. |
| TERRA | Das Gesamtüberleben war operationalisiert als die Zeit (in Monaten) zwischen Randomisierung und Tod aus jeglicher Ursache. Falls der Patient zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben war oder der Tod nicht bestätigt wurde, wurde die Überlebenszeit zum letzten geplanten Zeitpunkt des Follow-ups oder zum Datum des Datenschnitts zensiert, je nachdem was früher war. Wenn das Datum, zu dem bekannt war, dass der Patient noch lebte, vor dem Datenschnitt war, wurde die Überlebenszeit zum letzten Datum, an dem bekannt war, dass der Patient noch lebte, zensiert. Umgekehrt, wenn das letzte Datum, zu dem bekannt war, dass der Patient noch lebte, zum oder nach dem Datenschnitt lag, wird die Überlebenszeit zum Datenschnitt zensiert.<br>Methodik:<br>Die Methodik erfolgt analog zu RECOURSE. Stratifizierungsfaktoren sind der KRAS-Status (Wildtyp vs. mutiert) und Länder (China vs. Korea vs. Thailand). Analysepopulation ist eine labelkonform vorbehandelte Teilpopulation der ITT-Population.<br>Als Sensitivitätsanalyse wird die unstratifizierte Analyse dargestellt. Die zugehörige Kaplan-Meier Kurve findet sich in Anhang 4-G.<br>Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 16.02.2016. |
| Meta-analysen | Die Stratifizierung für die Meta-Analysen basierend auf den Studien RECOURSE und TERRA (labelkonforme Teilpopulation) erfolgte anhand des gemeinsamen Stratifizierungsfaktors KRAS-Status. |
| ITT: Intention to treat; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog | |

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

ITT: Intention to treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Gesamtüberleben war der primäre Endpunkt in den Studien RECOURSE und TERRA. Die Analyse dieses Endpunkts wurde in der Studie RECOURSE basierend auf der ITT-Population, in der Studie TERRA basierend auf einer Teilpopulation der ITT-Population jeweils mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Für den Gruppenvergleich wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test verwendet, wobei die Stratifizierung jeweils nach den bereits bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren erfolgte. Für die Studie RECOURSE umfassten diese den KRAS-Gen-Status (Wildtyp vs. mutiert), die Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (<18 Monate vs. ≥18 Monate) und die geografische Region (Asien vs. Westen). Für die Studie TERRA war es der KRAS-Gen-Status (Wildtyp vs. mutiert) und der Faktor Länder (China vs. Korea vs. Thailand). Das HR wurde in jeder Studie mit einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell geschätzt. Das Gesamtüberleben wurde für jeden Behandlungsarm mit Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Da der Endpunkt Gesamtüberleben anhand des objektiv feststellbaren Ereignisses Tod bewertet wurde, wird hier nicht von einer Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Gesamtüberleben wird demnach für beide Studien als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **Trifluridin/Tipiracil+BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungseffekt (Trifluridin/Tipiracil+ BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate) [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate) [95%-KI]** | **HR [95%-KI] p-Wert[c]** |
| **Studie RECOURSE Cut-off 08.10.2014** | | | | | |
| Primäre Analyse (stratifiziert[a]) | 463/534 (86,7) | 7,2 [6,6; 7,8] | 249/266 (93,6) | 5,2 [4,6; 5,9] | 0,69 [0,59; 0,81] **<0,0001** |
| **Sensitivitätsanalyse Studie RECOURSE Cut-off 08.10.2014** | | | | | |
| Unstratifiziert | 463/534 (86,7) | 7,2 [6,6; 7,8] | 249/266 (93,6) | 5,2 [4,6; 5,9] | 0,69 [0,59; 0,81] **<0,0001** |
| **Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation)** | | | | | |
| Primäre Analyse (stratifiziert[b]) | 53/61 (86,9) | 8,0 [6,3; 9,2] | 29/33 (87,9) | 4,4 [3,2; 7,2] | 0,69 [0,43; 1,10] 0,1178 |
| **Sensitivitätsanalyse Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation)** | | | | | |
| Unstratifiziert | 53/61 (86,9) | 8,0 [6,3; 9,2] | 29/33 (87,9) | 4,4 [3,2; 7,2] | 0,74 [0,47; 1,17] 0,2002 |

a: stratifiziert nach KRAS-Gen-Status (Wildtyp vs. mutiert), Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (<18 Monate vs. ≥18 Monate) und geografischer Region (Asien vs. Westen) aus IWRS/IVRS-System

b: stratifiziert nach KRAS-Gen-Status (Wildtyp, mutiert) und nach Länder (China vs. Korea vs. Thailand)

c: aus Log-Rank-Test.

BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; IWRS/IVRS: Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System; KI: Konfidenzintervall; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis (Tod)

Zum Datenschnitt vom 08.10.2014 wurden in der Studie RECOURSE 463 Todesfälle (86,7%) im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 249 Todesfälle (93,6%) im Placebo+BSC-Arm dokumentiert. Die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Tod um 31% (HR [95%-KI], p-Wert: <0.0001). Die Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4-2 dargestellt und zeigt eine frühe und andauernde Separierung der Kurven, was auf einen deutlichen und anhaltenden Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den beiden Behandlungsarmen hinweist. Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse (unstratifizierte Analyse) bestätigt zudem das Ergebnis der primären Analyse, weshalb die Resultate als robust angesehen werden können. Auch Abbildung 4-2 zeigt weiterhin die frühe und andauernde Separierung der Kaplan-Meier-Kurven über den gesamten Beobachtungszeitraum.

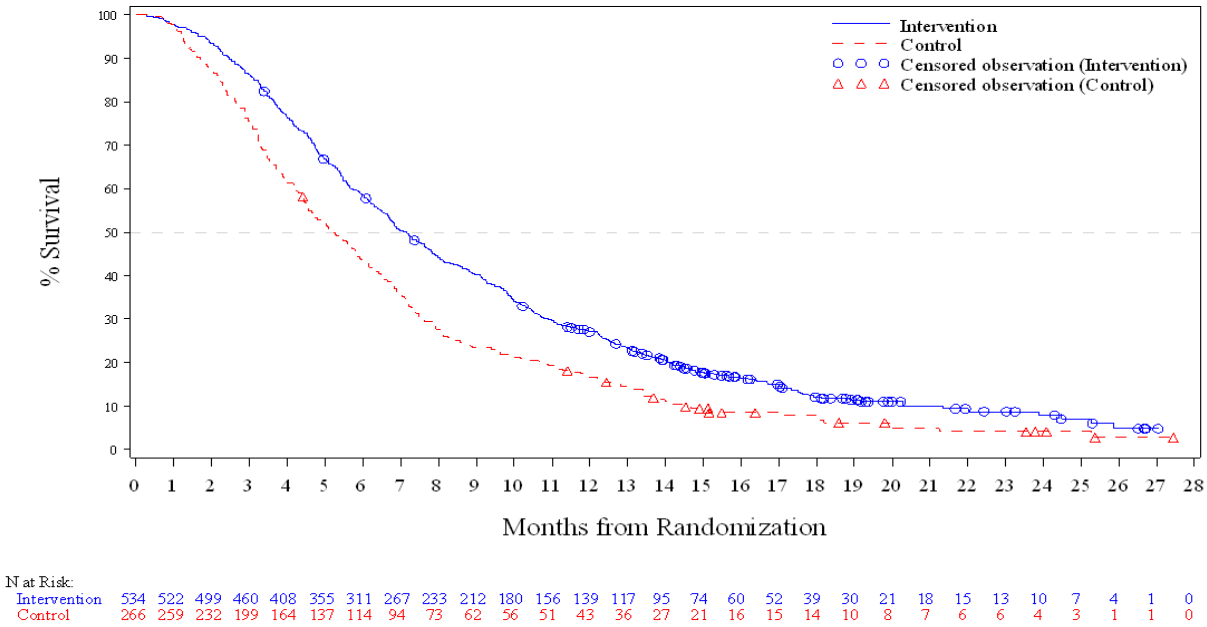



Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben aus RCT RECOURSE (ITT-Population, Cut-off 08.10.2014)

Die labelkonforme Teilpopulation der Studie TERRA liefert ähnliche Ergebnisse: hier wurden 53 Todesfälle (86,9%) im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 29 Todesfälle (87,9%) im Placebo+BSC-Arm dokumentiert. Die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC zeigt eine Reduktion des Risikos für Tod um 31% (HR [95%-KI]: 0,69 [0,43; 1,10]). Dieser Schätzer ist statistisch nicht signifikant (p=0,1178). Im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm liegt das mediane Gesamtüberleben bei 8,0 Monaten und war damit 3,6 Monate länger als im Placebo+BSC-Arm (4,4 Monate). Die Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4-3 dargestellt. Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse (unstratifizierte Analyse) bestätigt die Ergebnisse der primären Analyse.

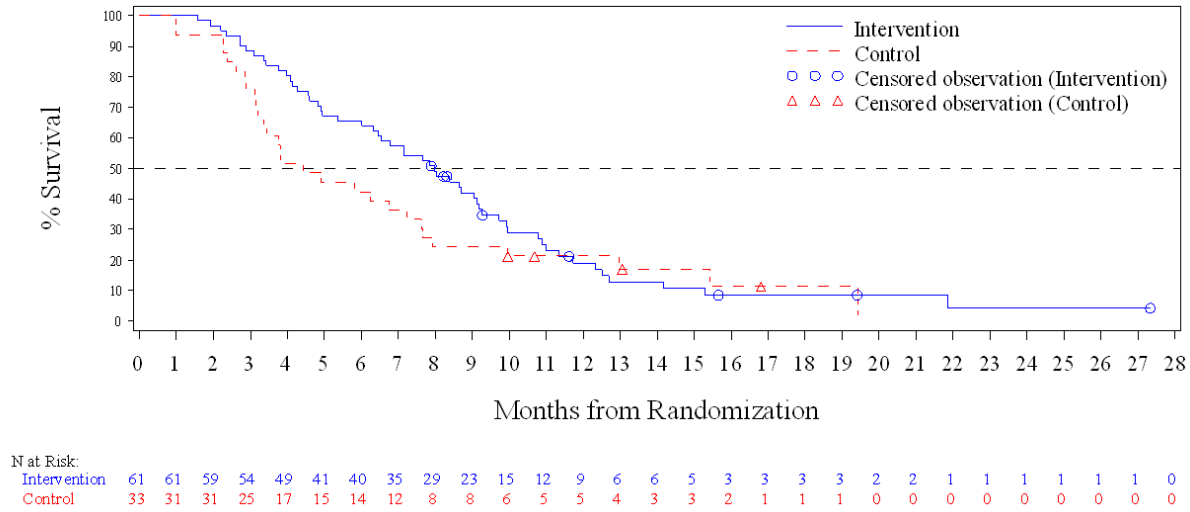



Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben aus RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation der ITT-Population)

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

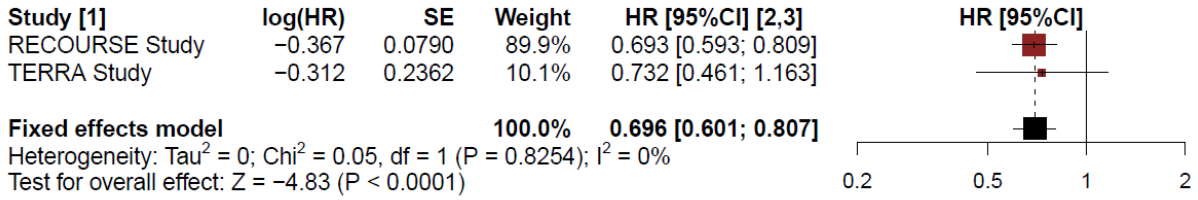



Abbildung 4-4: Meta-Analyse für Gesamtüberleben aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 diskutiert, werden die beiden RCT RECOURSE und TERRA (labelkonforme Teilpopulation) als ähnlich in ihrer Fragestellung, in ihren Populations- und Design-Charakteristika angesehen, weshalb keine klinische Heterogenität vorliegt und eine Meta-Analyse grundsätzlich möglich ist. Für das Gesamtüberleben liegt zudem keine statistische Heterogenität vor (p=0,8254), weshalb die Studienergebnisse quantitativ kombiniert werden können und dadurch die Aussagekraft gegenüber den Einzelstudien noch weiter erhöht wird. Analog zu den Einzelstudienergebnissen zeigt die Meta-Analyse zum Gesamtüberleben einen statistisch signifikanten Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC: Die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC führt

also zu einer signifikanten Reduktion des Risikos für Tod um 30,4% (HR [95%-KI]: 0,696 [0,601; 0,807]).

***Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext***

Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext kann aufgrund der eindeutigen Definition und objektiven Erhebbarkeit dieses Endpunktes ausgegangen werden.

#### 4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| RECOURSE | Das progressionsfreie Überleben ist operationalisiert als Zeit (in Monaten) vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur radiologisch bestätigten Progression der Erkrankung (nach RECIST Version 1.1 beurteilt vom Prüfarzt) oder Tod jedweder Ursache. Die Tumorbewertung fand alle 8 Wochen statt. Patienten, die zum Datenschnitt am Leben waren und keine Progression hatten, wurden zum Datum der letzten Tumorbewertung zensiert. Patienten, die vor Progression eine nicht studienkonforme Anti-Krebsbehandlung erhielten oder Patienten mit klinischer, aber nicht radiologischer Bestätigung der Progression, wurden zum Datum der letzten auswertbaren Tumorbewertung vor Gabe der nicht studienkonformen Anti-Krebsbehandlung zensiert.<br>Methodik:<br>Die Auswertung erfolgt als Ereigniszeitanalyse anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells (Effektschätzer: Hazard Ratio) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) stratifiziert nach KRAS-Status (Wildtyp versus mutiert), der Zeit seit Diagnose der ersten Metastasen (<18 Monate versus ≥18 Monate) sowie nach Region (Asien versus Westen).<br>Zur Bestimmung der medianen Dauer des progressionsfreien Überlebens werden Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen. Als Analysepopulation wird die ITT-Population zugrunde gelegt.<br>Als Sensitivitätsanalyse wird die unstratifizierte Analyse dargestellt. Die zugehörige Kaplan-Meier Kurve findet sich in Anhang 4-G.<br>Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 08.10.2014. |
| TERRA | Das progressionsfreie Überleben ist operationalisiert als Zeit (in Monaten) vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur radiologisch vom Prüfarzt bestätigten Progression (nach RECIST Version 1.1 beurteilt vom Prüfarzt) oder Tod jedweder Ursache. Die Tumorbewertung fand alle 8 Wochen statt. Patienten, die zum Datenschnitt am Leben waren und keine Progression hatten, wurden zum Datum der letzten Tumorbewertung zensiert. Patienten, die vor der radiologisch bestätigten Progression eine nicht studienkonforme Anti-Krebsbehandlung erhielten, wurden zum Datum der letzten auswertbaren Tumorbewertung vor Gabe der nicht studienkonformen Anti-Krebsbehandlung zensiert.<br>Methodik:<br>Die Methodik erfolgt analog zu RECOURSE. Stratifizierungsfaktoren sind der KRAS-Status (Wildtyp vs. mutiert) und Länder (China vs. Korea vs. Thailand). Analysepopulation ist eine labelkonform vorbehandelte Teilpopulation der ITT-Population.<br>Als Sensitivitätsanalyse wird die unstratifizierte Analyse dargestellt. Die zugehörige Kaplan-Meier Kurve findet sich in Anhang 4-G.<br>Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 16.02.2016. |
| Meta-analysen | Die Stratifizierung für die Meta-Analysen basierend auf den Studien RECOURSE und TERRA (labelkonforme Teilpopulation) erfolgte anhand des gemeinsamen Stratifizierungsfaktors KRAS-Status. |
| ITT: Intention to treat; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog; RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors | |

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| RECOURSE | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| TERRA | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| ITT: Intention to treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie | | | | | | |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das progressionsfreie Überleben war ein sekundärer Endpunkt in der Studie RECOURSE. Die Tumorprogression wurde anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch den Prüfarzt alle 8 Wochen beurteilt. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf der ITT-Population mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Für den Gruppenvergleich wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test verwendet, wobei die Stratifizierung nach den bereits bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren erfolgte. Diese umfassten den KRAS-Gen-Status (Wildtyp vs. mutiert), die Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (<18 Monate vs. ≥18 Monate) und die geografische Region (Asien vs. Westen). Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell geschätzt. Das progressionsfreie Überleben wurde für jeden Behandlungsarm mit Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet und es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wird demnach als niedrig bewertet.

In der Studie TERRA war das progressionsfreie Überleben ebenfalls ein sekundärer Endpunkt. Die Tumorbewertung wurde von einem Prüfarzt nach RECIST Version 1.1 durchgeführt. Die Tumorbewertung fand alle 8 Wochen statt. Die Analyse erfolgte basierend auf einer Teilpopulation der ITT-Population mittels Kaplan-Meier-Methode. Für den Gruppenvergleich wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test verwendet, wobei die Stratifizierung jeweils nach den bereits bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren erfolgte (KRAS-Gen-Status (Wildtyp vs. mutiert) und Länder (China vs. Korea vs. Thailand)). Das HR wurde mit

einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell geschätzt und das progressionsfreie Überleben für jeden Behandlungsarm mit Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet und es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wird demnach ebenfalls als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungseffekt (Trifluridin/Tipiracil+ BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate) [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate) [95%-KI]** | **HR [95%-KI] p-Wert[c]** |
| **Studie RECOURSE Cut-off 08.10.2014** | | | | | |
| Analog zur primären Analyse[a] | 496/534 (92,9) | 2,0 [1,9; 2,1] | 254/266 (95,5) | 1,7 [1,7; 1,8] | 0,49 [0,42; 0,58] **<0,0001** |
| **Sensitivitätsanalyse Studie RECOURSE Cut-off 08.10.2014** | | | | | |
| Unstratifiziert | 496/534 (92,9) | 2,0 [1,9; 2,1] | 254/266 (95,5) | 1,7 [1,7; 1,8] | 0,48 [0,41; 0,56] **<0,0001** |
| **Primäre Analyse[b] Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation)** | | | | | |
| Nach Einschätzung des Prüfarztes mittels RECIST Kriterien (Version 1.1) | 58/61 (95,1) | 2,2 [1,9, 3,5] | 27/33 (81,8) | 1,8 [1,7, 1,9] | 0.46 [0,28, 0,75] **0,0019** |
| **Sensitivitätsanalyse Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation)** | | | | | |
| Unstratifiziert | 58/61 (95,1) | 2,2 [1,9; 3,5] | 27/33 (81,8) | 1,8 [1,7; 1,9] | 0,47 [0,29; 0,75] **0,0018** |

a: stratifiziert nach KRAS-Gen-Status (Wildtyp vs. mutiert), Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (<18 vs. ≥18 Monate) und geografischer Region (Asien vs. Westen)

b: stratifiziert nach KRAS-Gen-Status (Wildtyp vs. mutiert) und Länder (China vs. Korea vs. Thailand)

c: aus Log-Rank-Test

BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog, N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

In der Studie RECOURSE wurden zum Datenschnitt 08.10.2014 496 Ereignisse (Tod oder Progression) in der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Gruppe dokumentiert, in der Placebo+BSC-Gruppe waren dies 254 Ereignisse. Die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Progression oder Tod um 51% (HR [95%-KI];

p-Wert: <0,0001). In der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Gruppe lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 2,0 Monaten und war damit 0,3 Monate länger als in der Vergleichsgruppe Placebo+BSC (1,7 Monate). Abbildung 4-5 zeigt eine deutliche Separierung der Kaplan-Meier-Kurven nach etwa 2 Monaten, also zum Zeitpunkt der ersten radiologischen Evaluierung. Die Separierung hält über die gesamte Beobachtungsdauer an. Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse bestätigt das Ergebnis der primären Analyse, weshalb die Resultate als robust angesehen werden können.

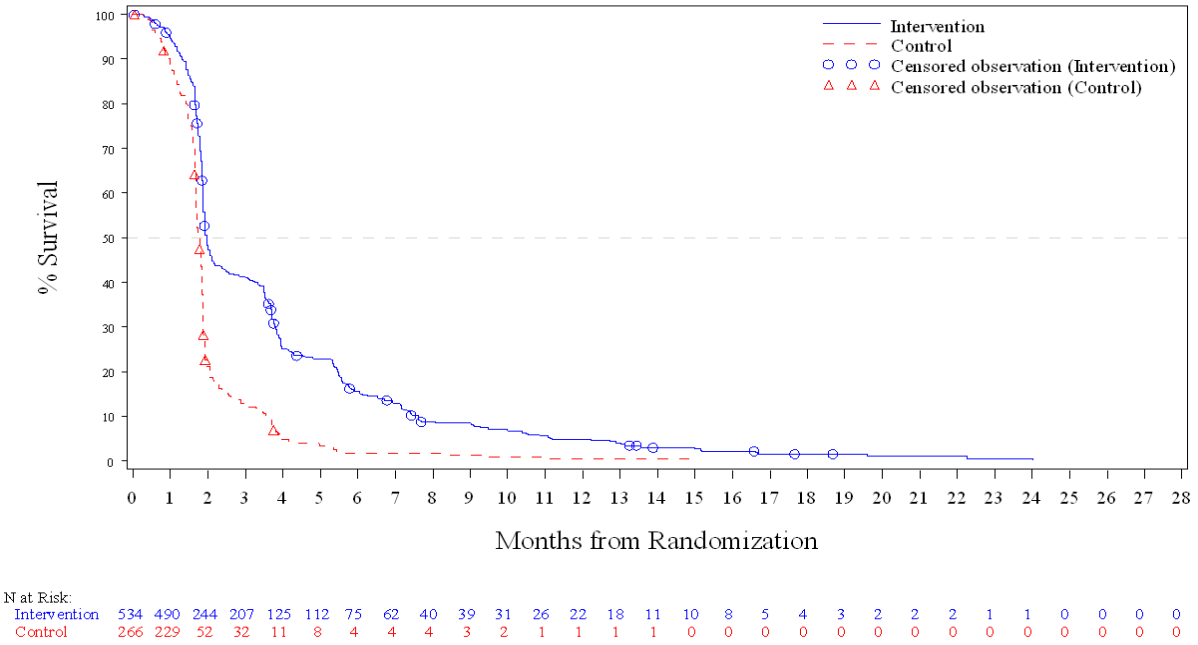



Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Plot für Progressionsfreies Überleben aus RCT RECOURSE (ITT-Population, Cut-off 08.10.2014)

In der labelkonformen Teilpopulation der Studie TERRA erlitten 58 Patienten der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Gruppe und 27 Patienten der Placebo+BSC-Gruppe eine Progression oder verstarben. Die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC zeigt auch hier eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Progression oder Tod um 54% (HR [95%-KI]: 0,46 [0,28; 0,75], p=0,0019). In der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Gruppe der labelkonformen Teilpopulation der Studie TERRA liegt das mediane progressionsfreie Überleben bei 2,2 Monaten und ist damit 0,4 Monate länger als in der Vergleichsgruppe Placebo+BSC (1,8 Monate). Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse bestätigt das Ergebnis der primären Analyse.

Abbildung 4-6 zeigt für die Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation) eine deutliche Separierung der Kaplan-Meier-Kurven nach etwa zwei Monaten (die erste radiologische Untersuchung fand in dieser Studie nach acht Wochen statt), die über die gesamte Beobachtungsdauer anhält.

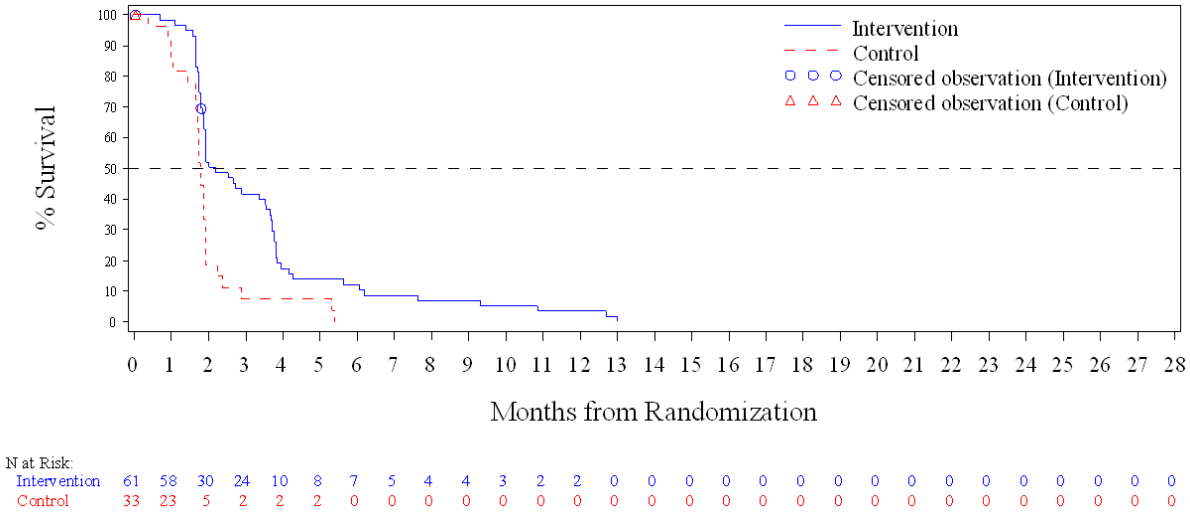



Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Plot für Progressionsfreies Überleben aus RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation der ITT-Population)

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

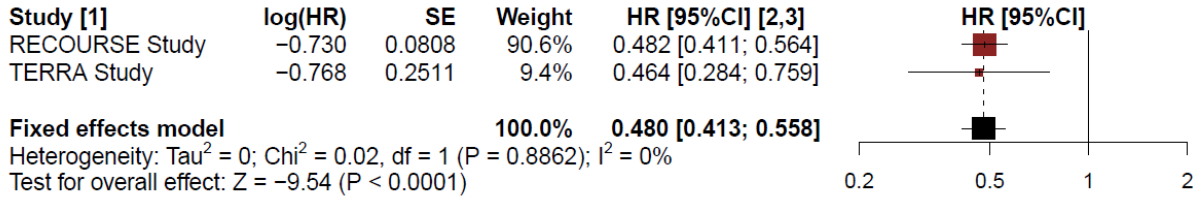



Abbildung 4-7: Meta-Analyse für Progressionsfreies Überleben aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

Auch für das progressionsfreie Überleben konnte eine Meta-Analyse mit den beiden RCT RECOURSE und TERRA (labelkonforme Teilpopulation) durchgeführt werden, da keine statistische Heterogenität vorliegt (p=0,8862). Damit wird die Aussagekraft gegenüber den Einzelstudien noch weiter erhöht. Die Meta-Analyse zeigt analog zu den Einzelstudienergebnissen einen statistisch signifikanten Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,480 [0,413; 0,558]). Das bedeutet eine signifikante Reduktion des Risikos für Progression oder Tod um 52,0% durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC (siehe Abbildung 4-7).

***Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext***

Das progressionsfreie Überleben wird im vorliegenden Dossier als Zeit zwischen Randomisierung und dem radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung oder dem Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert. Um eine standardisierte und einheitliche Beurteilung des Tumors zu gewährleisten, wurde der internationale Standard der RECIST-Kriterien angewandt. Sowohl in der Studie RECOURSE als auch in der Studie TERRA wurde die Version 1.1 (Eisenhauer et al., 2009) der RECIST-Kriterien verwendet. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die deutsche Versorgungsrealität kann durch die Verwendung objektiver und standardisierter Kriterien ausgegangen werden.

#### 4.3.1.3.1.3 Tumoransprechen – RCT

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von Gesamtansprechrate (ORR), Krankheitskontrollrate (DCR) und Dauer des Ansprechens (DOR)

| Studie | Operationalisierung | |
|---|---|---|
| RECOURSE | | Das Tumoransprechen wurde nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) vom Prüfarzt bei Patienten mit messbarer Erkrankung (mindestens eine Zielläsion) bewertet. |
| | ORR: | Die Gesamtansprechrate ist operationalisiert als der Anteil an Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen als bestes Gesamtansprechen über alle Messungen während der Behandlungsphase (Ansprechen nach Progression oder Start einer neuen antitumoralen Therapie wurde nicht gewertet). Die Zuweisung des besten Gesamtansprechens bei einem Patienten auf eine stabile Erkrankung (SD) musste für mindestens 6 Wochen nach Randomisierung beibehalten werden. |
| | DCR: | Die Krankheitskontrollrate ist operationalisiert als der Anteil an Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen oder mit stabiler Erkrankung als bestes Gesamtansprechen. |
| | DOR: | Für alle Patienten, die ein komplettes oder partielles Ansprechen aufweisen: Zeit vom ersten Ansprechen (komplett oder partiell) bis zur Krankheitsprogression oder dem Tod jedweder Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben waren und keine Progression aufwiesen, wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung vor Beginn einer nicht studienkonformen Anti-Krebsbehandlung zensiert.<br><u>Methodik:</u><br>Für die Gesamtansprechrate sowie die Krankheitskontrollrate fand ein Vergleich der beiden Behandlungsgruppen mittels exakten Tests nach Fisher sowie des zugehörigen zweiseitigen 95%-KI statt. Die Schätzung der Anteile wurde an Hand der Clopper-Pearson-Methode für die Schätzung der Differenz zwischen den Gruppen mittels der Normalverteilungsapproximation durchgeführt.<br>Die Auswertung der Dauer des Ansprechens erfolgt als Ereigniszeitanalyse anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells (Hazard Ratio) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) stratifiziert nach KRAS-Status (Wildtyp versus mutiert), der Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (<18 Monate versus ≥18 Monate) sowie nach Region (Asien versus Westen). Zur Bestimmung der medianen Dauer werden Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen. Als Analysepopulation galten die Patienten aus der ITT-Population, die ein vollständiges oder partielles Ansprechen aufwiesen.<br>Der für die Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 08.10.2014 |
| TERRA | | Das Tumoransprechen wurde nach RECIST Version 1.1 vom Prüfarzt bei Patienten mit messbarer Erkrankung bewertet. |
| | ORR: | Die Gesamtansprechrate ist operationalisiert als der Anteil an Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen als bestes Gesamtansprechen über alle Messungen nach Randomisierung (Tumormessungen nach Progression oder Start einer nicht studienkonformen Anti-Krebsbehandlung wurden nicht betrachtet). Die Zuweisung des besten Gesamtansprechens bei einem Patienten auf eine stabile Erkrankung (SD) musste für mindestens 6 Wochen nach Randomisierung beibehalten werden. |
| | DCR: | Die Krankheitskontrollrate ist operationalisiert als der Anteil an Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen oder mit stabiler Erkrankung als bestes |

| Studie | Operationalisierung | |
|---|---|---|
| | | Gesamtansprechen (Tumoransprechen nach Progression oder Start einer nicht studienkonformen Anti-Krebsbehandlung wurden nicht betrachtet). |
| | DOR: | Für alle Patienten, die ein komplettes oder partielles Ansprechen aufweisen: Zeit vom ersten Ansprechen (komplett oder partiell) bis zur Krankheitsprogression oder dem Tod jedweder Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben waren und keine Progression aufwiesen, wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung vor Beginn einer nicht studienkonformen Anti-Krebsbehandlung zensiert.<br>Methodik:<br>Die Methodik erfolgt analog zu RECOURSE. Stratifizierungsfaktoren sind der KRAS-Status (Wildtyp vs. mutiert) und Länder (China vs. Korea vs. Thailand). Analysepopulation ist eine labelkonform vorbehandelte Teilpopulation der ITT-Population, die ein vollständiges oder partielles Ansprechen aufwiesen.<br>Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 16.02.2016. |
| Meta-analysen | Die Stratifizierung für die Meta-Analysen basierend auf den Studien RECOURSE und TERRA (labelkonforme Teilpopulation) erfolgte anhand des gemeinsamen Stratifizierungsfaktors KRAS-Status. | |

DCR: Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration Of Response); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD: Stabile Erkrankung

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

ITT: Intention to treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Tumoransprechen wurde in der Studie RECOURSE anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch den Prüfarzt beurteilt. Die Analyse der Gesamtansprechrate und der Krankheitskontrollrate wurde in den beiden Gruppen mittels exaktem Fisher-Test verglichen, basierend auf der ITT-Population bei Patienten, die eine messbare Erkrankung zu Beginn der Studie aufwiesen. Die Dauer des Ansprechens wurde für Patienten, die ein komplettes oder partielles Ansprechen erreichten, basierend auf der TR-Population (Patienten der ITT-Population mit einer messbaren Erkrankung zu Beginn der Studie und mindestens einer Tumorbeurteilung während der Behandlung) analog zum Gesamtüberleben erhoben. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet und es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Tumoransprechen wird demnach als niedrig bewertet.

In der Studie TERRA wurde die Tumorbewertung vom Prüfarzt nach RECIST Version 1.1 durchgeführt. Die Analyse der Gesamtansprechrate und der Krankheitskontrollrate wurde in den beiden Gruppen mittels exaktem Fisher-Test verglichen, basierend auf der TR-Population, d. h. bei einer Teilpopulation der Patienten der ITT-Population, die eine messbare Erkrankung zu Beginn der Studie aufwiesen und mindestens eine Tumorbeurteilung während der Behandlung. Die Dauer des Ansprechens wurde für Patienten, die ein komplettes oder partielles Ansprechen erreichten, basierend auf der TR-Population analog zum Gesamtüberleben erhoben. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet und es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Tumoransprechen wird demnach für die Studie TERRA ebenfalls als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **Trifluridin/ Tipiracil+BSC** | **Placebo+BSC** | **Behandlungseffekt: Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC[*]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **N n (%)** | **N n (%)** | **OR [95%-KI] p-Wert** | **RR [95%-KI] p-Wert** | **ARR[e] [95%-KI] p-Wert** |
| **Studie RECOURSE Cut-Off 08.10.2014** | | | | | |
| Gesamtansprechrate[b] n (%) [95%-KI][c] | 502 8 (1,6) | 258 1 (0,4) | 4,16 [0,52; 33,46] 0,1800 | 4,11 [0,52; 32,70] 0,1814 | 0,01 [-0,00; 0,03] 0,0760 |

| | **Trifluridin/ Tipiracil+BSC** | **Placebo+BSC** | **Behandlungseffekt: Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC*** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **N n (%)** | **N n (%)** | **OR [95%-KI] p-Wert** | **RR [95%-KI] p-Wert** | **ARR[e] [95%-KI] p-Wert** |
| Krankheitskontrollrate[b] n (%) [95%-KI][c] | 502 221 (44,0) | 258 42 (16,3) | 4,04 [2,78; 5,88] **<0,0001** | 2,70 [2,02; 3,63] **<0,0001** | 0,28 [0,21; 0,34] **<0,0001** |
| **Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation)** | | | | | |
| Bestes Ansprechen[d], n (%) | 59 | 31 | | | |
| CR | 0 (0) | 0 (0) | | | |
| PR | 1 (1,7) | 0 (0) | | | |
| SD | 25 (42,4) | 2 (6,5) | | | |
| PD | 28 (47,5) | 21 (67,7) | | | |
| Nicht evaluierbar | 5 (8,5) | 8 (25,8) | | | |
| Gesamtansprechrate[b] n (%) [95%-KI][c] | 59 1 (1,7) | 31 0 (0) | n.b. | n.b. | n.b. |
| Krankheitskontrollrate[b] n (%) [95%-KI][c] | 59 26 (44,1) | 31 2 (6,5) | 11,42 [2,49; 52,35] **0,0017** | 6,83 [1,73; 26,91] **0,0060** | 0,38 [0,22; 0,53] **<0,0001** |

* unadjustierte Analyse, eigene Berechnung

a: Patienten mit krankheitsbedingtem Tod ohne Tumorevaluation während der Studienbehandlung

b: Gesamtansprechrate: CR+PR, Krankheitskontrollrate: CR+PR+SD

c: Exakte zweiseitige Konfidenzintervalle basierend auf der Clopper-Pearson Methode

d: primäre Bewertung durch Prüfarzt nach RECIST Version 1.1

e: für RECOURSE: Konfidenzintervalle basierend auf Normalapproximation, p-Wert aus exaktem Fisher-Test; für TERRA: Berechnungen in R (Paket: metafor)

ARR: absolute Risikoreduktion (=Differenz Trifluridin/Tipiracil+BSC - Placebo+BSC); BSC: Best Supportive Care; CR: Complete Response; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.b.: aufgrund von wenigen Patienten nicht sinnvoll berechenbar; OR: Odds Ratio; PD: Progressive Disease; PR: Partielles Ansprechen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Stabile Erkrankung

In der Studie RECOURSE zeigt sich für den Endpunkt Gesamtansprechrate kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Krankheitskontrollrate ergibt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Gruppe gegenüber der Placebo+BSC-Gruppe (RR [95%-KI]: 2,70 [2,02; 3,63]; p<0,0001).

Ein ähnliches Bild zeigt sich in der labelkonformen Teilpopulation der Studie TERRA. Von den 59 Patienten mit messbarer Erkrankung in der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Gruppe erreichte kein Patient ein komplettes und 1 Patient (1,7%) ein partielles Ansprechen. Von den 31 Patienten in der Placebo+BSC-Gruppe erreichte kein Patient ein komplettes oder ein

partielles Ansprechen. Damit liegt kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich der Gesamtansprechrate vor (RR [95%-KI]: 1,60 [0,07, 38,16], p=0,7715). Eine stabile Erkrankung als bestes Gesamtansprechen erreichten 25 Patienten (42,4%) in der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Gruppe und 2 Patienten (6,5%) in der Placebo+BSC-Gruppe. Für den Endpunkt Krankheitskontrollrate (definiert als komplette Remission, partielle Remission oder stabile Erkrankung) ergibt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Gruppe gegenüber der Placebo+BSC-Gruppe (RR [95%-KI]: 6,83 [1,73; 26,91], p=0,0060).

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **Trifluridin/Tipiracil+BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungseffekt (Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N** | **Median (Monate) [95%-KI]** | **n/N** | **Median (Monate) [95%-KI]** | **HR [95%-KI] p-Wert[b]** |
| **Studie RECOURSE Cut-off 08.10.2014** | | | | | |
| Analyse (stratifiziert[a]) | 6/8 | 7,4 [1,9; 7,5] | 1/1 | 13,1 [NE; NE] | RR: 0,96 [0,39, 2,36] 0,9343 |
| **Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation)** | | | | | |
| Berechnung der Dauer des Ansprechens nicht sinnvoll, da zu wenige Patienten ein Ansprechen zeigten (siehe Tabelle 4-29) | | | | | |

a: stratifiziert nach KRAS-Gen-Status (Wildtyp vs. mutiert), Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (<18 Monate vs. ≥18 Monate) und geografischer Region (Asien vs. Westen)

b: aus Log-Rank-Test

BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog, N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod); NE: Nicht erreicht; RR: Relatives Risiko; RCT: Randomized Controlled Trial

Die Dauer des Ansprechens konnte in der Studie RECOURSE für die 8 Patienten in der Behandlungsgruppe, die ein partielles Ansprechen zeigten, betrachtet werden. Die mediane Ansprechdauer zum Datenschnitt 08.10.2014 betrug 7,4 Monate (95%-KI [1,9; 7,5]). Ein Patient mit vollständigem Ansprechen in der Placebo+BSC-Gruppe sprach über 13,1 Monate an, bevor radiologisch eine Progression festgestellt wurde. Der Gruppenunterschied ist aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht sinnvoll zu interpretieren.

In der labelkonformen Teilpopulation der Studie TERRA zeigte ein Patient in der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Gruppe ein partielles Ansprechen, in der Placebo+BSC-Gruppe wurde dies für keinen Patienten dokumentiert. Auf Basis dieser geringen Patientenzahlen ist die Betrachtung der Dauer des Ansprechens nicht sinnvoll.

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

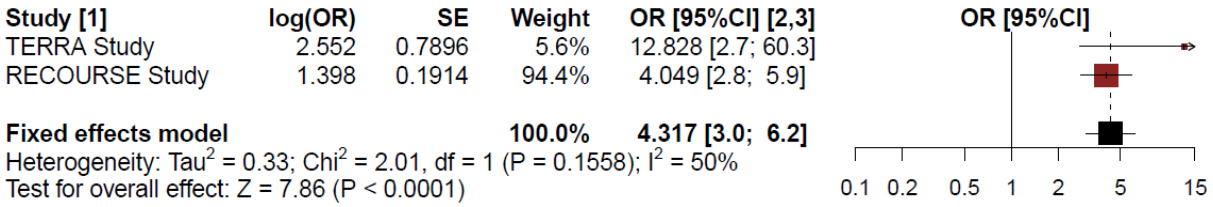



Abbildung 4-8: Meta-Analyse für Krankheitskontrollrate aus RCT (OR); Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

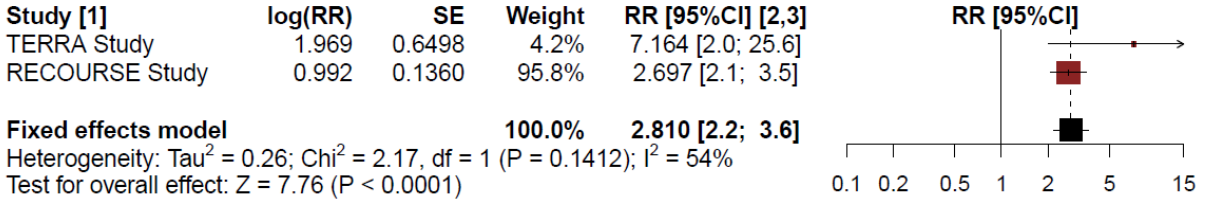



Abbildung 4-9: Meta-Analyse für Krankheitskontrollrate aus RCT (RR); Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

Auch für die Krankheitskontrollrate konnten Meta-Analysen durchgeführt werden, die die beiden RCT RECOURSE und TERRA (labelkonforme Teilpopulation) quantitativ zusammenfassen. Die statistische Homogenität der Datenlage auf Basis des RR ist gegeben (p=0,1412). Das Ergebnis der Meta-Analyse ist konsistent mit den Einzelstudienergebnissen der Krankheitskontrollrate auf Basis des RR und zeigt einen Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (RR [95%-KI]: 2,810 [2,20; 3,60]). Analoges gilt für die Meta-Analyse der Krankheitskontrollrate auf Basis des OR. Für die Gesamtansprechrate sowie die Dauer des Ansprechens liegen für eine Meta-Analyse nicht genügend Beobachtungen vor.

***Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext***

Auch zur Beurteilung des Tumoransprechens wurden in den Studien RECOURSE und TERRA die international standardisierten RECIST-Kriterien (Version: 1.1) angewandt (Eisenhauer et al., 2009). Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die deutsche

Versorgungsrealität kann durch die Verwendung objektiver und standardisierter Kriterien ausgegangen werden.

#### 4.3.1.3.1.4 Zeit bis zum Therapieversagen – RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von Zeit bis zum Therapieversagen

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| RECOURSE | Die Zeit bis zum Therapieversagen ist operationalisiert als Zeit (in Monaten) vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression (nach RECIST Version 1.1 beurteilt vom Prüfarzt), Therapieabbruch oder dem Tod. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch unter Behandlung waren, wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem bekannt war, dass der Patient noch in Behandlung war. Patienten, die eine nicht studienkonforme Krebsbehandlung erhielten, wurden zum Zeitpunkt des Beginns der nicht studienkonformen Krebsbehandlung zensiert.<br><u>Methodik:</u><br>Die Auswertung erfolgt als Ereigniszeitanalyse anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells (Effektschätzer: Hazard Ratio) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) stratifiziert nach KRAS-Status (Wildtyp versus mutiert), der Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (<18 Monate versus ≥18 Monate) sowie nach Region (Asien versus Westen).<br>Zur Bestimmung der medianen Zeit bis zum Therapieversagen werden Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen. Als Analysepopulation wird die ITT-Population zugrunde gelegt.<br>Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 08.10.2014. |
| TERRA | Die Zeit bis zum Therapieversagen ist operationalisiert als Zeit (in Monaten) vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur Progression der Erkrankung (nach RECIST Version 1.1 beurteilt vom Prüfarzt), Therapieabbruch oder Tod jedweder Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch unter Behandlung waren und keine radiologisch bestätigte Progression hatten, wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem bekannt war, dass der Patient noch in Behandlung war. Patienten, die eine nicht studienkonforme Krebsbehandlung erhielten, wurden zum Zeitpunkt des Beginns der nicht studienkonformen Krebsbehandlung zensiert.<br><u>Methodik:</u><br>Die Methodik erfolgt analog zu RECOURSE. Stratifizierungsfaktoren sind der KRAS-Status (Wildtyp vs. mutiert) und Länder (China vs. Korea vs. Thailand). Analysepopulation ist eine labelkonform vorbehandelte Teilpopulation der ITT-Population.<br>Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 22.12.2015. |
| Meta-analysen | Die Stratifizierung für die Meta-Analysen basierend auf den Studien RECOURSE und TERRA (labelkonforme Teilpopulation) erfolgte anhand des gemeinsamen Stratifizierungsfaktors KRAS-Status. |

ITT: Intention to treat; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

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

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

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

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| RECOURSE | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| TERRA | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| ITT; Intention to treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie | | | | | | |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Zeit bis zum Therapieversagen ist operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression, dem Therapieabbruch oder dem Tod gemessen. Aufgrund der ähnlichen Operationalisierung zum progressionsfreien Überleben gelten die Ausführungen zum Verzerrungspotenzial aus Abschnitt 4.3.1.3.1.2 auch hier.

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Zeit bis zum Therapieversagen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **Trifluridin/Tipiracil+BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungseffekt (Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate) [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate) [95%-KI]** | **HR [95%-KI] p-Wert** |
| **Studie RECOURSE Cut-Off 08.10.2014** | | | | | |
| Analyse (stratifiziert[a]) | 494/534 (92,5) | 1,9 [1,9; 2,0] | 261/266 (98,1) | 1,7 [1,7; 1,8] | 0,50 [0,42; 0,58] **<0,0001** |
| **Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation)** | | | | | |
| Analyse (stratifiziert[b,c]) | 60/61 (98,4) | 1,9 [1,9; 2,9] | 33/33 (100,0) | 1,7 [1,7; 1,9] | 0,46 [0,29; 0,72] **0,0007** |
| a: stratifiziert nach KRAS-Gen-Status (Wildtyp vs. mutiert), Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (<18 Monate vs. ≥18 Monate) und geografischer Region (Asien vs. Westen)<br>b: stratifiziert nach KRAS-Status (Wildtyp vs. mutiert) und Ländern (China vs. Korea vs. Thailand) | | | | | |

| | **Trifluridin/Tipiracil+BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungseffekt (Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate) [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate) [95%-KI]** | **HR [95%-KI] p-Wert** |
| c: primäre Bewertung durch Prüfarzt nach RECIST Version 1.1<br>BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog, N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis (Krankheitsprogression nach RECIST, Therapieabbruch oder Tod); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors | | | | | |

In der Studie RECOURSE wurden zum Datenschnitt vom 08.10.2014 494 Ereignisse (Progression, Therapieabbruch oder Tod, 92,5%) in der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Gruppe dokumentiert, in der Placebo+BSC-Gruppe waren dies jeweils 261 Ereignisse (98,1%). Die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Progression, Therapieabbruch oder Tod um 50% (HR [95%-KI]: 0,50 [0,42; 0,58], p<0,0001). In der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Gruppe lag die mediane Zeit bis zum Therapieversagen bei 1,9 Monaten und war damit 0,2 Monate länger als in der Vergleichsgruppe Placebo+BSC (1,7 Monate). Die Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4-10 dargestellt.

In der labelkonformen Teilpopulation der Studie TERRA wurden 60 Ereignisse (Progression, Therapieabbruch oder Tod, 98,4%) in der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Gruppe dokumentiert, in der Placebo+BSC-Gruppe waren dies 33 Ereignisse (100%). Die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC zeigt auch hier eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Progression, Therapieabbruch oder Tod um 54% (HR [95%-KI]: 0,46 [0,29; 0,72], p=0,0007). In der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Gruppe der Studie TERRA liegt die mediane Zeit bis zum Therapieversagen bei 1,9 Monaten und ist damit 0,2 Monate länger als in der Vergleichsgruppe Placebo+BSC (1,7 Monate). Die Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4-11 dargestellt.

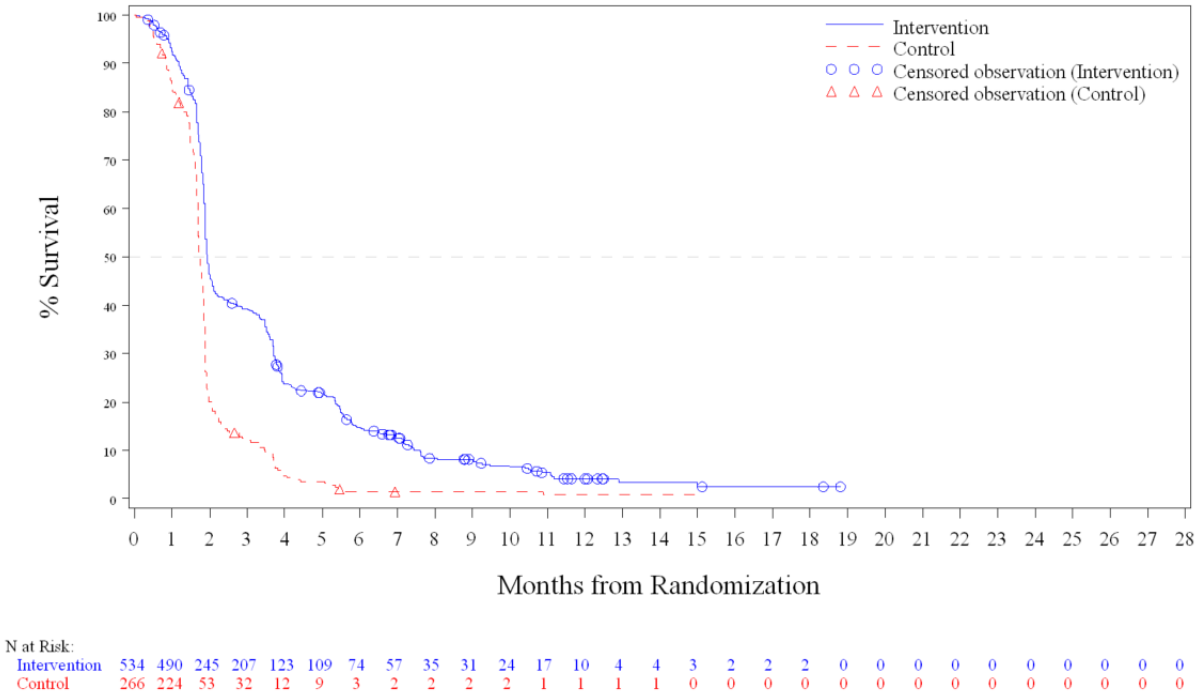



Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Therapieversagen aus RCT RECOURSE (ITT-Population)

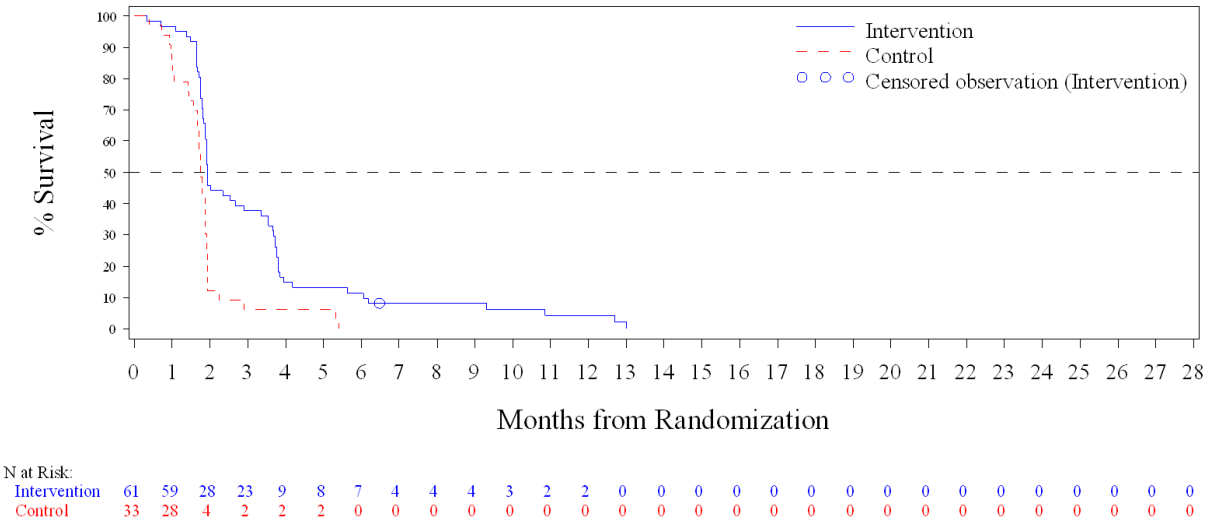



Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Therapieversagen aus RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation der ITT-Population)

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

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

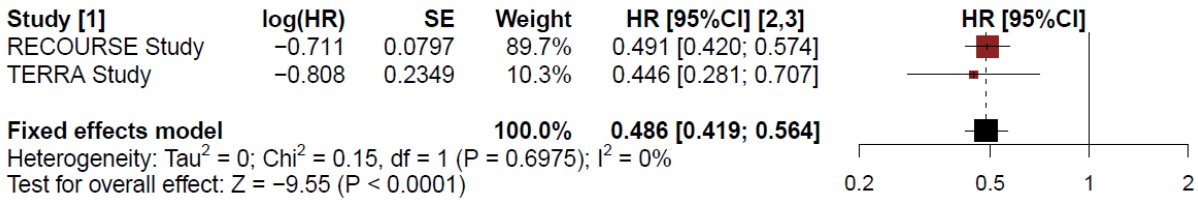



Abbildung 4-12: Meta-Analyse für Zeit bis zum Therapieversagen aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

Für den Endpunkt Zeit bis zum Therapieversagen wurde ebenfalls eine Meta-Analyse durchgeführt, da statistische Homogenität der Daten vorliegt (p=0,6975). Damit wird die Aussagekraft der Ergebnisse gegenüber den Einzelstudienergebnissen erhöht. Die Meta-Analyse zeigt analog zu den Einzelstudienergebnissen einen statistisch signifikanten Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,486 [0,419; 0,564]). Das heißt, dass das Risiko für das Versagen der Therapie unter einer Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung um 51,4% niedriger ist als unter Placebo+BSC.

***Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext***

Die Zeit bis zum Therapieversagen ist operationalisiert als Zeit vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression, Therapieabbruch oder dem Tod. Zur Beurteilung der Krankheitsprogression wurden in den Studien RECOURSE und TERRA die international standardisierten RECIST-Kriterien (Version: 1.1) angewandt (Eisenhauer et al., 2009). Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die deutsche Versorgungsrealität kann durch die Verwendung objektiver und standardisierter Kriterien ausgegangen werden.

#### 4.3.1.3.1.5 Gesundheitszustand – RCT

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| RECOURSE | Der ECOG-PS wurde zu Baseline, jeweils am Tag 1 eines Zyklus, zum Ende der Therapie und in der Follow-up-Visite 30 Tage nach der letzten Medikationseinnahme erfasst. Patienten, die einen ECOG-Status ≥2 nicht erreichten, wurden zum Zeitpunkt der letzten ECOG-Bewertung zensiert. Es wird die Zeit von Randomisierung bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes auf einen ECOG-PS ≥2 betrachtet.<br>Methodik:<br>Die Auswertung erfolgt als Ereigniszeitanalyse anhand eines Cox-Regressionsmodells (Hazard Ratio) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) stratifiziert nach KRAS-Status (Wildtyp versus mutiert), der Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (<18 Monate versus ≥18 Monate) sowie nach Region (Asien versus Westen).<br>Zur Bestimmung der medianen Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 werden Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen. Als Analysepopulation wird die ITT-Population zugrunde gelegt.<br>Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 08.10.2014. |
| TERRA | Der ECOG-PS wurde zu Baseline, jeweils am Tag 1 eines Zyklus, zum Ende der Therapie und in der Follow-up-Visite 30 Tage nach der letzten Medikationseinnahme erfasst. Es wird die Zeit von Randomisierung bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes auf einen ECOG-PS ≥2 betrachtet.<br>Methodik:<br>Die Methodik erfolgt analog zu RECOURSE. Stratifizierungsfaktoren sind der KRAS-Status (Wildtyp vs. mutiert) und Länder (China vs. Korea vs. Thailand). Analysepopulation ist eine labelkonform vorbehandelte Teilpopulation der ITT-Population.<br>Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 16.02.2016. |
| Meta-analysen | Die Stratifizierung für die Meta-Analysen basierend auf den Studien RECOURSE und TERRA (labelkonforme Teilpopulation) erfolgte anhand des gemeinsamen Stratifizierungsfaktors KRAS-Status. |
| ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ITT: Intention to treat; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog | |

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| RECOURSE | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| TERRA | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| ITT: Intention to treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie | | | | | | |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 war ein sekundärer Endpunkt in der Studie RECOURSE, während dieser in der Studie TERRA nicht präspezifiziert war und für die Nutzenbewertung post hoc erhoben wurde. Die Analyse dieses Endpunkts wurde in der Studie RECOURSE basierend auf der ITT-Population, in der Studie TERRA basierend auf einer Teilpopulation der ITT-Population jeweils mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Für den Gruppenvergleich wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test verwendet, wobei die Stratifizierung nach den bereits bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren erfolgte. Für die Studie RECOURSE umfassten diese den KRAS-Gen-Status (Wildtyp vs. mutiert), Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (<18 Monate vs. ≥18 Monate) und geografische Region (Asien vs. Westen). Für die Studie TERRA war es der KRAS-Gen-Status (Wildtyp vs. mutiert) und der Faktor Länder (China vs. Korea vs. Thailand). Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell geschätzt. Die Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 wurde für jeden Behandlungsarm mit Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 wird demnach für beide Studien als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **Trifluridin/Tipiracil+BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungseffekt (Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate) [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate) [95%-KI]** | **HR [95%-KI] p-Wert[c]** |
| **Studie RECOURSE Cut-off 08.10.2014** | | | | | |
| Analyse (stratifiziert[a]) | 469/534 (87,8) | 6,2 [5,6; 6,8] | 250/266 (94,) | 4,4 [3,6; 5,1] | 0,74 [0,64; 0,87] **0,0002** |
| **Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation)** | | | | | |
| Analyse (stratifiziert[b]) | 53/61 (86,9) | 7,7 [5,4; 9,0] | 29/33 (87,9) | 3,8 [3,1; 5,8] | 0,53 [0,32; 0,85] **0,0092** |

a: stratifiziert nach KRAS-Gen-Status (Wildtyp vs. mutiert), Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (<18 Monate vs. ≥18 Monate) und geografischer Region (Asien vs. Westen)

b: stratifiziert nach KRAS-Gen-Status (Wildtyp vs. mutiert) und Länder (China vs. Korea vs. Thailand)

c: aus Log-Rank-Test

BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog, N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis (Verschlechterung des Allgemeinzustandes auf einen ECOG-PS ≥2); RCT: randomisierte kontrollierte Studie

In der Studie RECOURSE wurde zum Datenschnitt 08.10.2014 bei 469 Patienten (87,8%) im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm eine Verschlechterung des ECOG-PS ≥2 dokumentiert, während dies im Placebo+BSC-Arm 250 Patienten (94,0%) betraf. Die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos einer Verschlechterung auf einen ECOG-PS ≥2 um 26% (HR [95%-KI]: 0,74 [0,64; 0,87]; p=0,0002). Für Patienten in der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Gruppe lag die mediane Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 bei 6,2 Monaten und war damit 1,8 Monate länger als in der Vergleichsgruppe Placebo+BSC (4,4 Monate). Diese Verbesserung liegt im Bereich der Verbesserung des Gesamtüberlebens, weshalb davon ausgegangen werden kann, dass der Überlebensvorteil einer Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung im Vergleich zu Placebo+BSC sich für die Patienten auch in ihrem physischen Zustand wiederspiegelt. Die Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 ist in Abbildung 4-13 dargestellt und zeigt den Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC durch die frühe und andauernde Separierung der Kurven.

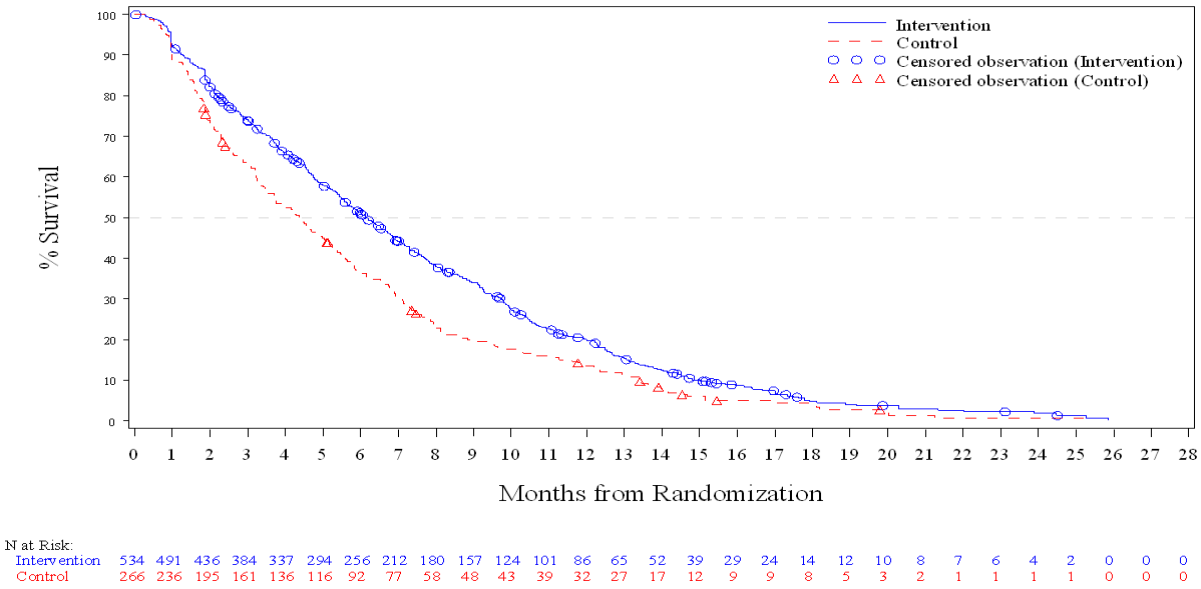



Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 aus RCT RECOURSE (ITT-Population, Update Cut-off 08.10.2014)

Die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC zeigte in der labelkonformen Teilpopulation der Studie TERRA eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos einer Verschlechterung auf einen ECOG-PS ≥2 um 47% (HR [95%-KI]: 0,53 [0,32; 0,85]; p=0,0092). In der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Gruppe lag die mediane Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 bei 7,7 Monaten und war damit 3,9 Monate länger als in der Vergleichsgruppe Placebo+BSC (3,8 Monate). Die Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4-14 dargestellt und zeigt erneut eine frühe und andauernde Separierung der Kurven.

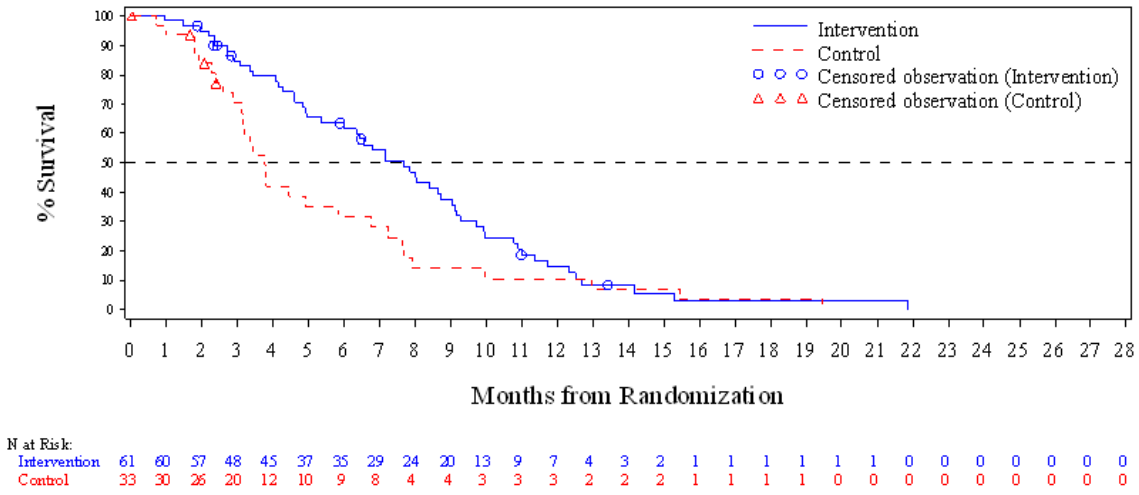



Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 aus RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation, ITT-Population)

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

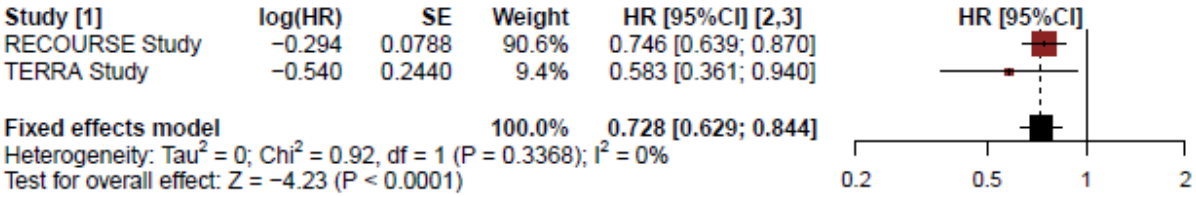



Abbildung 4-15: Meta-Analyse für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

Auch für die Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 wurde eine Meta-Analyse mit den beiden RCT RECOURSE und TERRA durchgeführt, um die Aussagekraft der Ergebnisse gegenüber den Einzelstudien zu erhöhen. Die Meta-Analyse zeigt analog zu den Einzelstudienergebnissen einen statistisch signifikanten Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+ BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,728 [0,629; 0,844]) bei homogener Datenlage ($I^2$=0%; p=0,3368). Das bedeutet eine signifikante Reduktion des Risikos für die Verschlechterung des physischen Zustandes auf einen ECOG-PS ≥2 um 27,2% durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC.

***Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext***

Mit Hilfe des ECOG-PS lässt sich der physische Zustand von Krebspatienten beschreiben (Oken et al., 1982). Er dient der Quantifizierung des allgemeinen Wohlbefindens und der Fähigkeit, alltäglichen Aktivitäten nachzugehen. Dabei besteht eine Beziehung zwischen dem ECOG-PS und der Patientenberichteten Lebensqualität, wie sich bei der Validierung des heute in onkologischen Indikationen standardmäßig verwendeten Lebensqualitätsinstrumentes EORTC QLQ-C30 zeigte (Aaronson et al., 1993). Da sich ferner für den ECOG-PS eine gute Übereinstimmung in der Beurteilung von Patienten durch mehrere Onkologen ergab (Sorensen et al., 1993), ist eine objektive Erhebung dieses Endpunkts möglich. In der klinischen Praxis erfolgt die Einstufung der Patienten mittels des ECOG-PS regelmäßig und wird zudem als Kriterium bei der Wahl der Therapie mit herangezogen. Die Erhebung des ECOG-PS ist folglich für den deutschen Versorgungskontext relevant und die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.1.6 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| RECOURSE | Unerwünschte Ereignisse wurden anhand MedDRA (Version 16.0 oder höher) kodiert und in Systemorganklassen (SOC) und bevorzugte Bezeichnungen (PT) kategorisiert. In die Analyse wurden unerwünschte Ereignisse eingeschlossen, die während der Behandlungsphase (ab dem Tag der ersten Behandlung) und bis 30 Tage nach der letzten Dosis auftraten.<br>Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern in den Studienarmen werden im Rahmen der Nutzenbewertung die Zeiten bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses beider Behandlungsarme verglichen. Dafür wurden post hoc Ereigniszeitanalysen (Zeit von der ersten Behandlung bis zum ersten dokumentierten Ereignis) mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Kaplan-Meier-Kurven wurden für jede Ereigniszeitanalyse dargestellt.<br>Es wurden folgende Endpunkte der Gesamtraten betrachtet:<br>– Unerwünschte Ereignisse (jeglichen Schweregrades)<br>– Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse<br>– Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 1-2<br>– Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥3<br>– Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten<br>– Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:<br>– Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit hepatobiliären Auffälligkeiten<br>– Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit renalen Auffälligkeiten<br>– Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen<br>– Zeit bis zum ersten infektionsbedingten unerwünschten Ereignis<br>– Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit gastrointenstinalen Erkrankungen<br>– Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit Ermüdung<br>– Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit Dyspnoe<br>– Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit vermindertem Appetit<br><br>Darüber hinaus wurden häufige unerwünschte Ereignisse auf Basis der SOC und PT dargestellt:<br>– Unerwünschte Ereignisse bei ≥10% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm<br>– Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥3 und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei ≥5% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm<br>– Unerwünschte Ereignisse (jeglichen Schweregrades), unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 1-2 sowie mit CTCAE-Grad ≥3 und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und ≥1% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm<br>– Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten |

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| | Unerwünschte Ereignisse, die nach Einschätzung des Prüfarztes im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung standen, wurden in den folgenden Auswertungen der Gesamtraten nicht berücksichtigt. Die Spezifizierung, ob ein UE ein Symptom der Krankheitsprogression war, wurde in der Studie vom Prüfarzt im CRF festgehalten. Dabei wurden folgende Endpunkte der Gesamtraten betrachtet:<br>– Unerwünschte Ereignisse (jeglichen Schweregrades)<br>– Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse<br>– Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 1-2<br>– Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥3<br>– Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten<br><br>Häufigste UE, SUE und UE vom CTCAE-Grad 1-2 und ≥3, UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT und die Unerwünschten Ereignisse unter Herausrechnung der Krankheitsprogression sind in folgenden Tabellen zusammengefasst. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.<br><br><u>Methodik:</u><br>Zu allen Endpunkten wurde das HR mit einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell geschätzt, wobei die Stratifizierung nach den bereits bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren KRAS-Gen-Status (Wildtyp vs. mutiert), Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (<18 Monate vs. ≥18 Monate) und geografische Region (Asien vs. Westen) erfolgte. Für den Gruppenvergleich wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test verwendet. In Fällen von geringen Ereigniszahlen, in denen das Cox-Proportional-Hazard-Modell keinen Schätzer errechnen konnte, wurde alternativ das RR unadjustiert berechnet.<br>Alle Auswertungen erfolgten auf Basis der AT-Population.<br>Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 08.10.2014. |
| TERRA | Unerwünschte Ereignisse wurden anhand MedDRA (Version 18.1 oder höher) kodiert und in Systemorganklassen (SOC) und bevorzugte Bezeichnungen (PT) kategorisiert. In die Analyse wurden unerwünschte Ereignisse eingeschlossen, die während der Behandlungsphase (ab dem Tag der ersten Behandlung) und bis 37 Tage nach der letzten Dosis auftraten.<br>Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern in den Studienarmen werden im Rahmen der Nutzenbewertung die Zeiten bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses beider Behandlungsarme verglichen. Dafür wurden post hoc Ereigniszeitanalysen (Zeit von der ersten Behandlung bis zum ersten dokumentierten Ereignis) mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Kaplan-Meier-Kurven wurden für jede Ereigniszeitanalyse dargestellt.<br>Die Darstellung der Endpunkte erfolgte wie in der Studie RECOURSE. Die Darstellung der UE unter Herausrechnen der krankheitsbezogenen Ereignisse erfolgte anhand einer Liste, die in Anhang 4-G abgelegt ist.<br><u>Methodik:</u><br>Die Methodik erfolgt analog zu RECOURSE. Stratifizierungsfaktoren sind der KRAS-Status (Wildtyp vs. mutiert) und Länder (China vs. Korea vs. Thailand). Analysepopulation ist eine Teilpopulation der AT-Population.<br>Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 22.12.2015. |
| Meta-analysen | Die Stratifizierung für die Meta-Analysen basierend auf den Studien RECOURSE und TERRA (labelkonforme Teilpopulation) erfolgte anhand des gemeinsamen Stratifizierungsfaktors KRAS-Status. Bei den Meta-Analysen für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT ist im Forest-Plot kein Testergebnis für den Gesamtschätzer angegeben, wenn zu wenige Patienten mit Ereignissen vorliegen. |

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| AT-Population: As treated-Population; CRF: Case Report Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, HR: Hazard Ratio; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred terms; SOC: system organ class; RR: relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis | |

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

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

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

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| RECOURSE | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| TERRA | niedrig | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| ITT: Intention to treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie | | | | | | |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Unerwünschte Ereignisse wurden anhand des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (Version 16.0 in der Studie RECOURSE, Version 18.1 in der Studie TERRA) kodiert und in Systemorganklassen (SOC) und bevorzugte Bezeichnungen (PT) kategorisiert. Es wurden die Anteile an Patienten mit mindestens einem Ereignis je Behandlungsgruppe erhoben.

Die Beobachtungsdauern waren in beiden Studien in der Interventionsgruppe länger als in der Vergleichsgruppe (Median: RECOURSE: 2,5 Monate vs. 1,9 Monate; TERRA: 2,3 Monate vs. 1,8 Monate). Daher ist auch die Wahrscheinlichkeit, ein unerwünschtes Ereignis zu beobachten, im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm erhöht. Aus diesem Grund wurden im Rahmen des Dossiers Ereigniszeitanalysen (Zeit von der ersten Behandlung bis zum ersten dokumentierten Ereignis) post hoc analysiert.

Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studien gewährleistet. Für die Analyse wurde die AT-Population herangezogen, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation (Intervention oder Placebo) enthält. Die AT-

Population besteht in der Studie RECOURSE aus 533 Patienten im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 265 Patienten im Placebo+BSC-Arm und unterscheidet sich somit nur minimal von der Population der randomisierten Patienten (534 Patienten im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 266 Patienten im Placebo+BSC-Arm). In der Studie TERRA unterscheidet sich die AT-Population nicht von der Population der randomisierten Patienten. Die dargestellten Analysen basieren auf einer labelkonformen Teilpopulation der AT-Population, d. h. auf den Daten von 61 Patienten im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 33 Patienten im Placebo+BSC-Arm. Analysen auf Basis der AT-Population entsprechen in beiden Studien somit einer adäquaten Durchführung nach dem ITT-Prinzip. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird demnach als niedrig bewertet.

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

#### 4.3.1.3.1.6.1 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-39: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Überlebenszeitanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungseffekt (Trifluridin/Tipiracil +BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| **Studie RECOURSE – Datenschnitt 08.10.2014** | | | | | |
| Unerwünschte Ereignisse | 524/533 (98,3) | 0,2 [0,2; 0,3] | 249/265 (94,0) | 0,4 [0,3; 0,4] | 1,47 [1,26; 1,72] **<0,0001** |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | 162/533 (30,4) | 11,6 [8,7; NE] | 89/265 (33,6) | 5,4 [5,1; NE] | 0,72 [0,55; 0,94] **0,0143** |
| Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 1-2 | 515/533 (96,6) | 0,3 [0,2; 0,3] | 241/265 (90,9) | 0,4 [0,4; 0,5] | 1,51 [1,28; 1,76] **<0,0001** |
| Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥3 | 372/533 (69,8) | 1,5 [1,3; 1,8] | 138/265 (52,1) | 2,5 [2,0; 3,3] | 1,44 [1,18; 1,77] **0,0003** |
| Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten | 57/533 (10,7) | NE [NE; NE] | 36/265 (13,6) | NE [NE; NE] | 0,63 [0,41; 0,96] **0,0300** |
| Unerwünschte Ereignisse (ohne krankheitsbezogene Ereignisse)[c,d] | 520/533 (97,6) | 0,2 [0,2; 0,3] | 244/265 (92,1) | 0,4 [0,4; 0,4] | 1,49 [1,28; 1,75] **<0,0001** |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne krankheitsbezogene Ereignisse) [c,d] | 118/533 (22,1) | 13,4 [10,8; NE] | 45/265 (17,0) | NE [NE; NE] | 1,02 [0,72; 1,45], 0,9042 |

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungseffekt (Trifluridin/Tipiracil +BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 1-2 (ohne krankheitsbezogene Ereignisse)[c,d] | 511/533 (96,1) | 0,3 [0,2; 0,3] | 237/265 (89,4) | 0,4 [0,4; 0,5] | 1,51 [1,29; 1,77] **<0,0001** |
| Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥3 (ohne krankheitsbezogene Ereignisse)[c,d] | 343/533 (64,4) | 1,8 [1,6; 2,0] | 110/265 (41,5) | 3,8 [2,8; 18,6] | 1,74 [1,40; 2,17] **<0,0001** |
| Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (ohne krankheitsbezogene Ereignisse)[c,d] | 16/533 (3,0) | NE [NE; NE] | 4/265 (1,5) | NE [NE; NE] | 1,64 [0,54; 4,98] 0,3760 |
| Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit hepatobiliären Auffälligkeiten | 152/533 (28,5) | 19,7 [19,7; NE] | 78/265 (29,4) | NE [NE; NE] | 0,82 [0,62; 1,09] 0,1803 |
| Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit renalen Auffälligkeiten | 48/533 (9,0) | NE [NE; NE] | 13/265 (4,9) | NE [NE; NE] | 1,36 [0,73; 2,53] 0,3360 |
| Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit hämatologischen Störungen | 381/533 (71,5) | 1,3 [1,0; 1,4] | 42/265 (15,8) | 18,6 [NE; NE] | 7,08 [5,11; 9,81] **<0,0001** |
| Infektionsbedingte unerwünschte Ereignisse | 396/533 (74,3) | 1,0 [1,0; 1,4] | 89/265 (33,6) | 5,8 [3,3; 18,6] | 3,16 [2,48; 4,01] **<0,0001** |
| Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit gastrointestinalen Erkrankungen | 413/533 (77,5) | 0,5 [0,4; 0,5] | 161/265 (60,8) | 1,5 [1,1; 1,9] | 1,63 [1,35; 1,96] **<0,0001** |
| Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit Ermüdung | 191/533 (35,8) | 15,6 [7,4; NE] | 63/265 (23,8) | 18,7 [NE; NE] | 1,52 [1,14; 2,04] **0,0045** |
| Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit Dyspnoe | 57/533 (10,7) | NE [NE; NE] | 36/265 (13,6) | NE [NE; NE] | 0,71 [0,46; 1,09] 0,1167 |
| Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit vermindertem Appetit | 210/533 (39,4) | 13,5 [6,9; NE] | 77/265 (29,1) | NE [NE; NE] | 1,43 [1,10; 1,87] **0,0079** |
| Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation) – Datenschnitt 22.12.2015 | | | | | |
| Unerwünschte Ereignisse | 61/61 (100,0) | 0,4 [0,3; 0,4] | 29/33 (87,9) | 0,4 [0,3; 0,9] | 1,72 [1,06; 2,79], **0,0262** |

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungseffekt (Trifluridin/Tipiracil +BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | 15/61 (24,6) | NE [NE; NE] | 12/33 (36,4) | NE [NE; NE] | 0,53 [0,25; 1,14], 0,0975 |
| Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 1-2 | 59/61 (96,7) | 0,4 [0,3; 0,4] | 28/33 (84,8) | 0,5 [0,4; 0,9] | 1,73 [1,07; 2,80], **0,0245** |
| Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥3 | 34/61 (55,7) | 2,3 [1,9; 6,1] | 18/33 (54,5) | 1,4 [0,5; NE] | 0,75 [0,42; 1,35], 0,3416 |
| Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten | 5/61 (8,2) | NE [NE; NE] | 7/33 (21,2) | NE [NE; NE] | 0,36 [0,12; 1,15], 0,0716 |
| Unerwünschte Ereignisse (ohne krankheitsbezogene Ereignisse)[c,d] | 59/61 (96,7) | 0,5 [0,4; 0,6] | 27/33 (81,8) | 0,7 [0,4; 1,8] | 1,88 [1,16; 3,06], **0,0095** |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne krankheitsbezogene Ereignisse)[c,d] | 7/61 (11,5) | NE [NE; NE] | 4/33 (12,1) | NE [NE; NE] | 0,76 [0,22; 2,62], 0,6591 |
| Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 1-2 (ohne krankheitsbezogene Ereignisse)[c,d] | 57/61 (93,4) | 0,5 [0,4; 0,9] | 26/33 (78,8) | 1,1 [0,5; 1,8] | 1,81 [1,11; 2,96], **0,0158** |
| Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥3 (ohne krankheitsbezogene Ereignisse)[c,d] | 28/61 (45,9) | 4,3 [1,9; NE] | 9/33 (27,3) | NE [NE; NE] | 1,42 [0,67; 3,05], 0,3581 |
| Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (ohne krankheitsbezogene Ereignisse)[c,d] | 1/61 (1,6) | NE [NE; NE] | 3/33 (9,1) | NE [NE; NE] | 0,17 [0,02; 1,66], 0,0847 |
| Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit hepatobiliären Auffälligkeiten | 23/61 (37,7) | NE [NE; NE] | 11/33 (33,3) | NE [NE; NE] | 1,01 [0,49; 2,08], 0,9756 |
| Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit renalen Auffälligkeiten | 5/61 (8,2) | NE [NE; NE] | 7/33 (21,2) | NE [NE; NE] | 0,32 [0,10; 1,00], **0,0379** |
| Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit hämatologischen Störungen | 46/61 (75,4) | 1,4 [1,0; 1,4] | 11/33 (33,3) | NE [NE; NE] | 2,86 [1,48; 5,54], **0,0011** |
| Infektionsbedingte unerwünschte Ereignisse | 44/61 (72,1) | 1,4 [1,0; 1,9] | 10/33 (30,3) | 2,6 [2,6; NE] | 3,22 [1,61; 6,42], **0,0005** |

| | Trifluridin/Tipiracil+ BSC | | Placebo+BSC | | Behandlungseffekt (Trifluridin/Tipiracil +BSC vs. Placebo+BSC) |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median (Monate)[a] [95%-KI] | n/N (%) | Median (Monate)[a] [95%-KI] | HR [95%-KI], p-Wert[b] |
| Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit gastrointestinalen Erkrankungen | 43/61 (70,5) | 1,0 [0,4; 1,3] | 20/33 (60,6) | 1,8 [1,5; 5,1] | 1,49 [0,85; 2,59], 0,1592 |
| Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit Ermüdung | 15/61 (24,6) | NE [NE; NE] | 5/33 (15,2) | NE [NE; NE] | 1,64 [0,59; 4,54], 0,3334 |
| Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit Dyspnoe | 4/61 (6,6) | NE [NE; NE] | 4/33 (12,1) | NE [NE; NE] | 0,40 [0,10; 1,66], 0,1927 |
| Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit vermindertem Appetit | 20/61 (32,8) | NE [NE; NE] | 7/33 (21,2) | NE [NE; NE] | 1,90 [0,76; 4,74], 0,1599 |

a: Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses.

b: p-Wert aus dem Log-Rank-Test. RECOURSE: Analyse stratifiziert nach KRAS-Gen-Status (Wildtyp vs. mutiert), Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (<18 Monate vs. ≥18 Monate) und geografischer Region (Asien vs. Westen); TERRA: Analyse stratifiziert nach KRAS-Gen-Status (Wildtyp vs. mutiert) und Länder (China vs. Korea vs. Thailand).

c: Unerwünschte Ereignisse, die nach Einschätzung des Prüfarztes im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung standen, wurden in den hier abgebildeten Auswertungen der Gesamtraten nicht berücksichtigt.

d: ergänzend dargestellt, wird nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit unerwünschtem Ereignis; NE: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

**Studie RECOURSE**

Der Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis war in beiden Behandlungsarmen der Studie RECOURSE gleichermaßen hoch, mit einer etwas höheren Inzidenz unter Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung (98,3%) im Vergleich zu einer Placebo+BSC-Behandlung (94,0%) (HR [95%-KI]: 1,47 [1,26; 1,72], p<0,0001). Hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo + BSC (HR [95%-KI]: 0,72 [0,55; 0,94], p=0,0143). Eine Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC zeigte außerdem gegenüber Placebo+BSC einen statistisch signifikanten Vorteil beim Auftreten von unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten (HR [95%-KI]: 0,63 [0,41; 0,96], p=0,0300). Es zeigte sich ein statistisch signifikant höheres Risiko unter Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Graden 1-2 und ≥3 (CTCAE-Grad 1-2: HR [95%-KI]: 1,51 [1,28; 1,76], p<0,0001; CTCAE-Grad ≥3: HR [95%-KI]: 1,44 [1,18; 1,77], p=0,0003).

In diesem Abschnitt werden unerwünschte Ereignisse beschrieben, bei denen krankheitsbezogene Ereignisse entsprechend einer in Anhang 4-G abgelegten Liste herausgerechnet wurden. Insgesamt zeigt sich dabei ein ähnliches Bild. Der Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse war in beiden Behandlungsarmen hoch, dabei lag die Inzidenz unter Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung bei 97,6%, unter Behandlung mit Placebo+BSC bei 92,1% (Tabelle 4-39). Hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 1,02 [0,72; 1,45], p=0,9042) und Placebo+BSC. Eine Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC zeigte außerdem gegenüber Placebo+BSC kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, sobald krankheitsbezogene Ereignisse für die Analyse ausgeschlossen werden (HR [95%-KI]: 1,64 [0,54; 4,98], p=0,3760). Es zeigte sich ein statistisch signifikant höheres Risiko unter Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Graden 1-2 und ≥3 ohne Berücksichtigung von krankheitsbezogenen Ereignissen (CTCAE-Grad 1-2: HR [95%-KI]: 1,51 [1,29; 1,77], p<0,0001; CTCAE-Grad ≥3: HR [95%-KI]: 1,74 [1,40; 2,17], p<0,0001).

Zwischen den beiden Behandlungsgruppen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen unerwünschten Ereignissen in Zusammenhang mit hepatobiliären und renalen Auffälligkeiten sowie in Zusammenhang mit Dyspnoe. Unter Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC litten statistisch signifikant mehr Patienten an unerwünschten Ereignissen in Zusammenhang mit hämatologischen Störungen (HR [95%-KI]: 7,08 [5,11; 9,81], p<0,0001) und an infektionsbedingten unerwünschten Ereignissen (HR [95%-KI]: 3,16; [2,48; 4,01], p<0,0001). Auch unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit gastrointestinalen Erkrankungen und in Zusammenhang mit Ermüdung traten statistisch signifikant häufiger unter Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC auf (HR [95%-KI]: 1,63 [1,35; 1,96], p<0,0001 bzw. HR [95%-KI]: 1,52 [1,14; 2,04], p=0,0045). Bei unerwünschten Ereignissen in Zusammenhang mit vermindertem Appetit lag ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC vor (HR [95%-KI]: 1,43 [1,10; 1,87], p=0,0079). Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Endpunkten der relevanten unerwünschten Ereignisse sind in Abbildung 4-16 bis Abbildung 4-33 dargestellt.

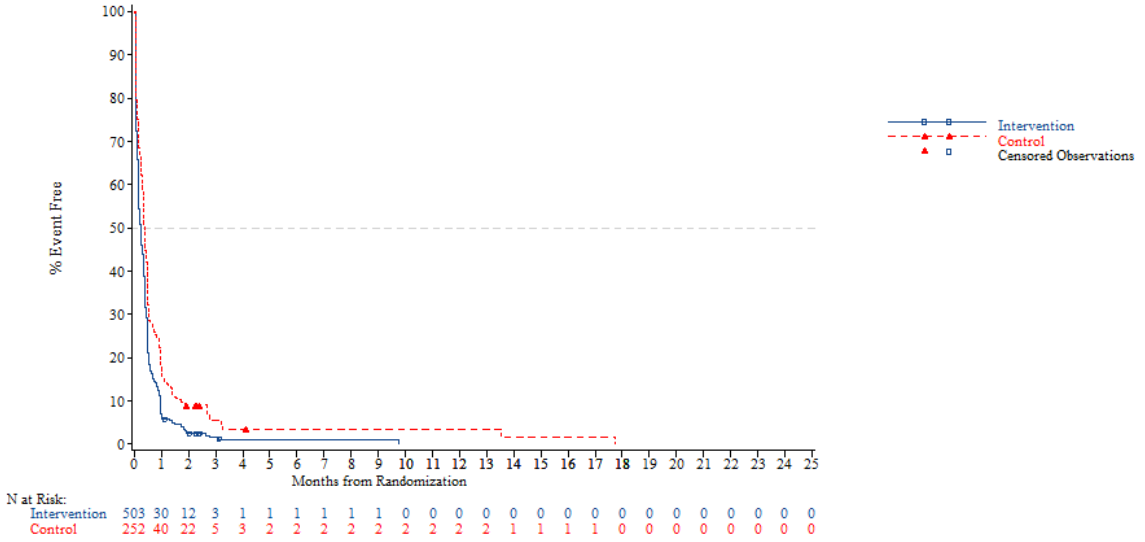



Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis – Studie RECOURSE

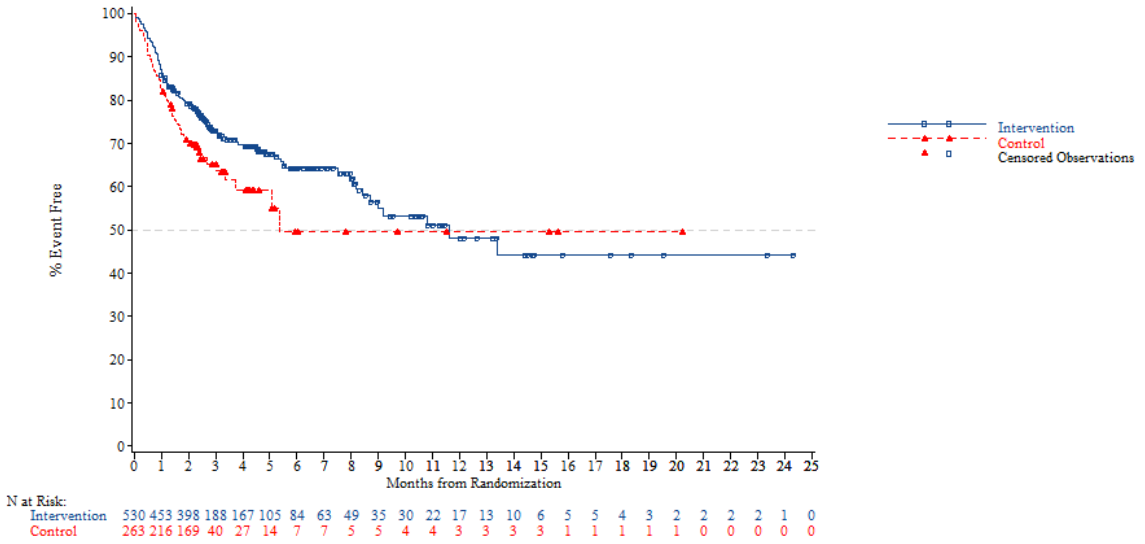



Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis – Studie RECOURSE

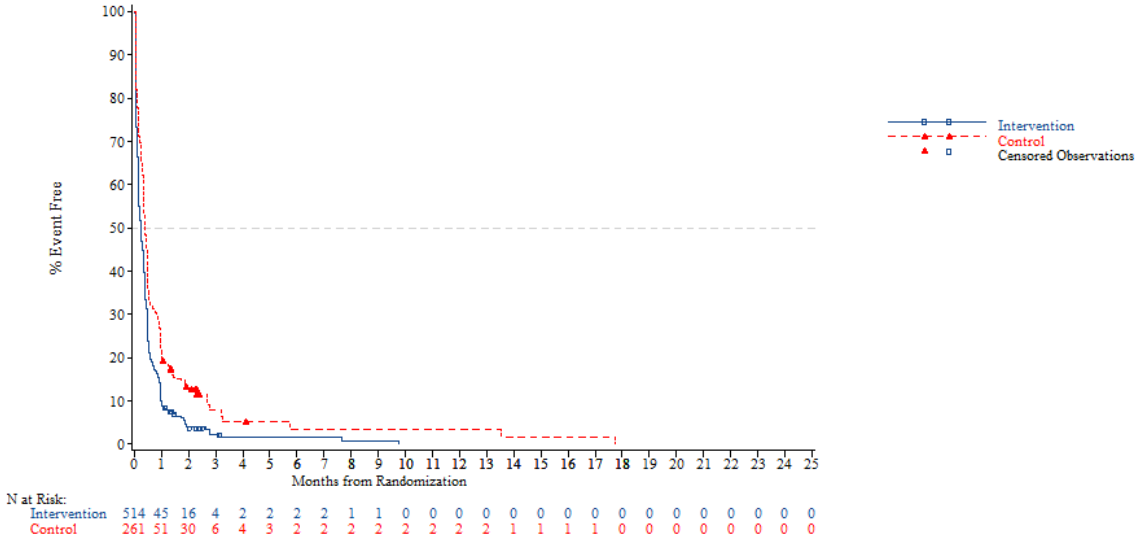



Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad 1-2 – Studie RECOURSE

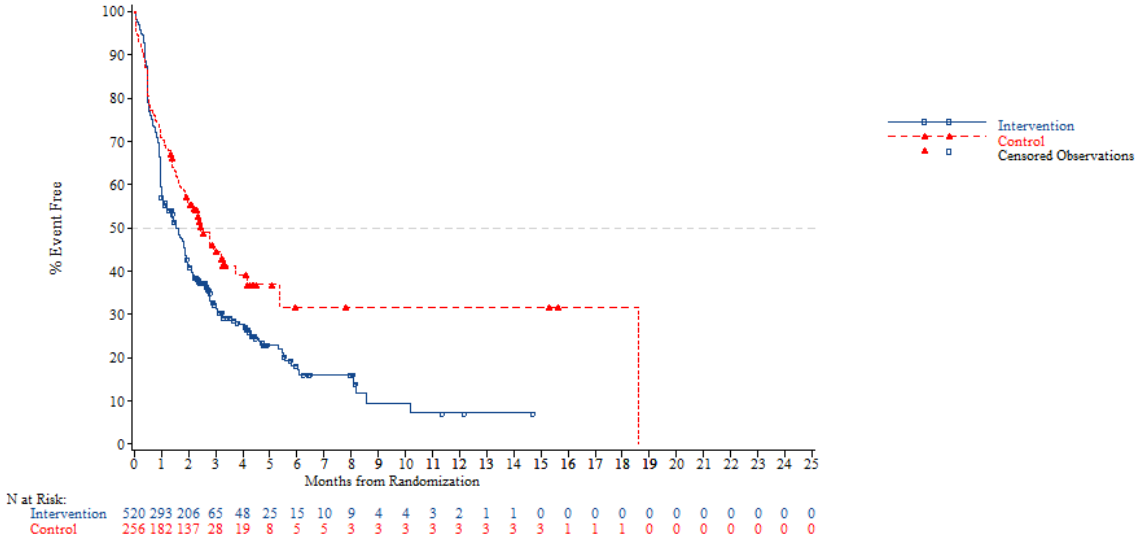



Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 – Studie RECOURSE

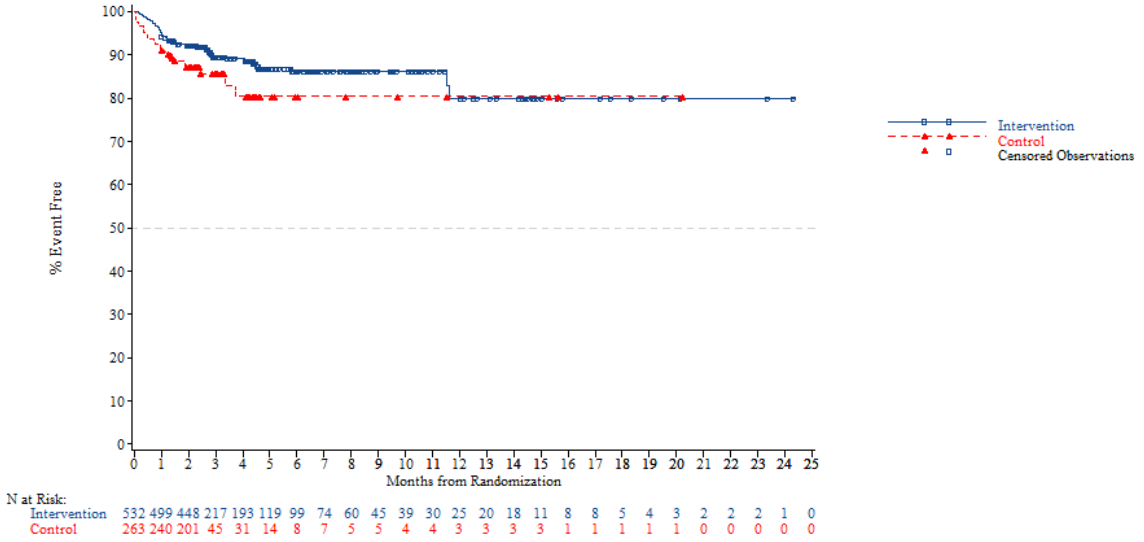



Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte – Studie RECOURSE

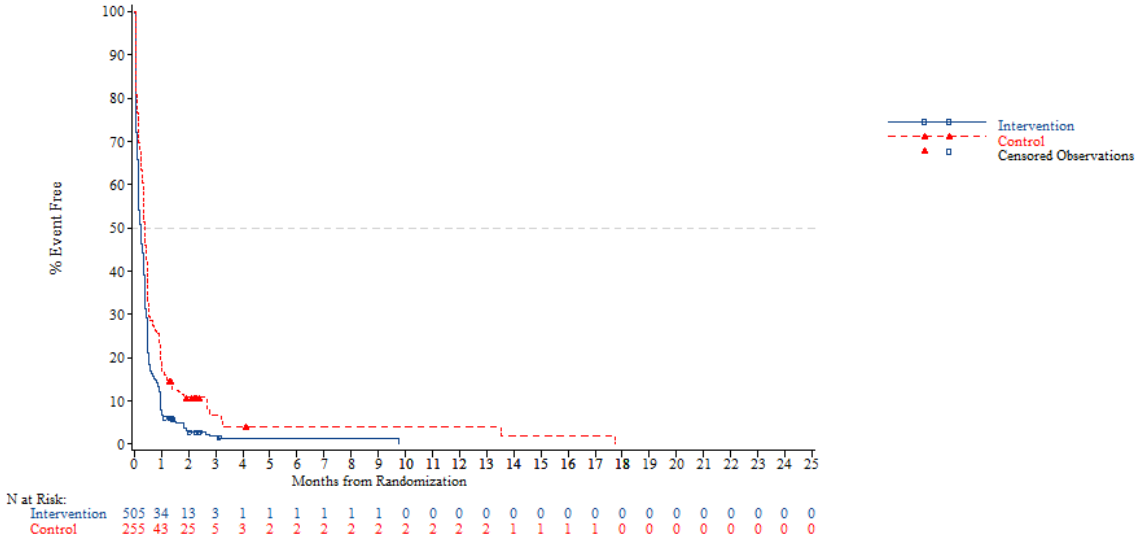



Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse – Studie RECOURSE

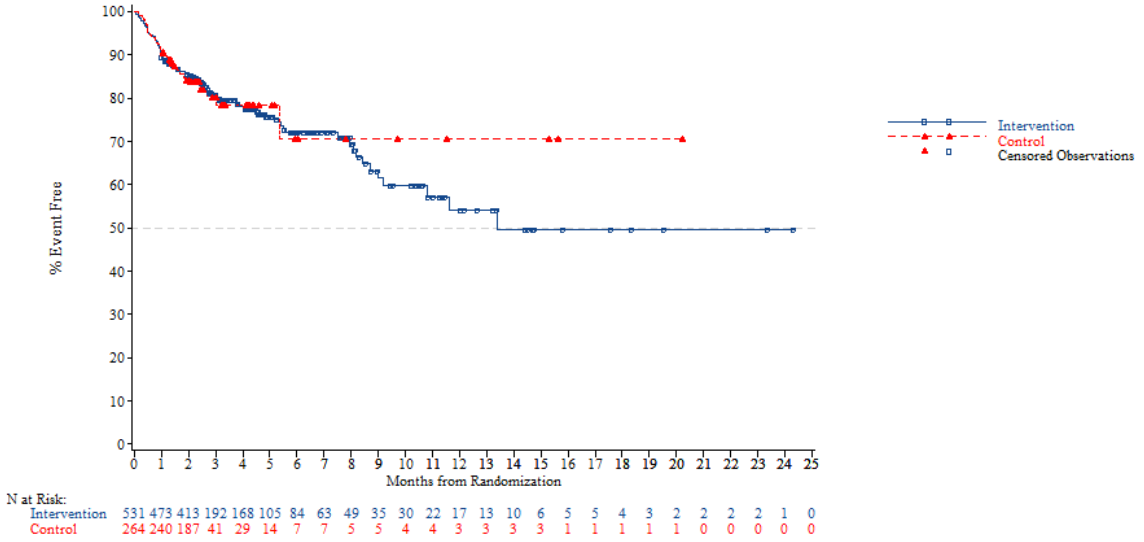



Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse – Studie RECOURSE

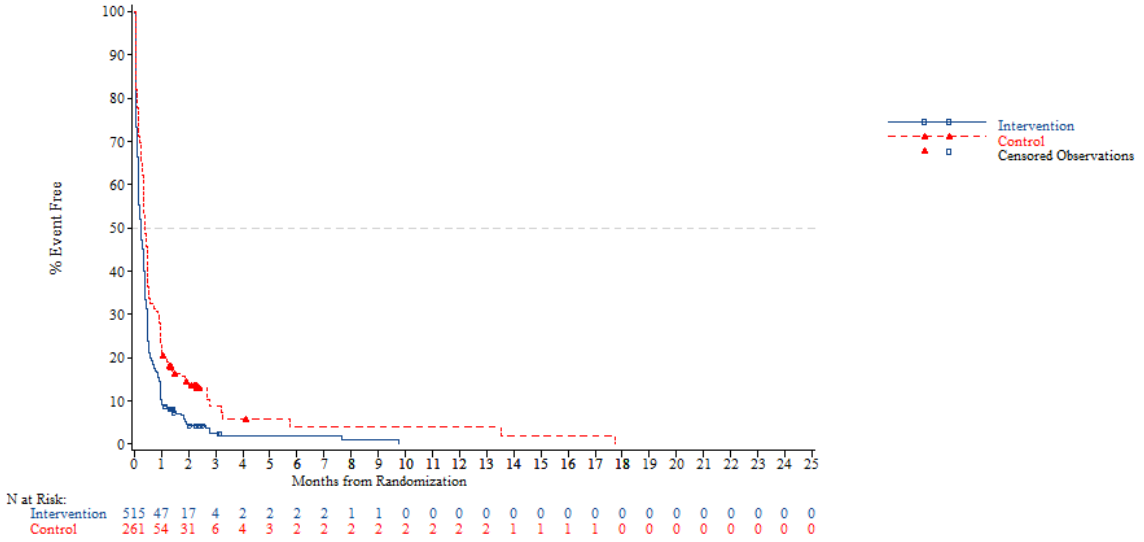



Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad 1-2 ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse – Studie RECOURSE

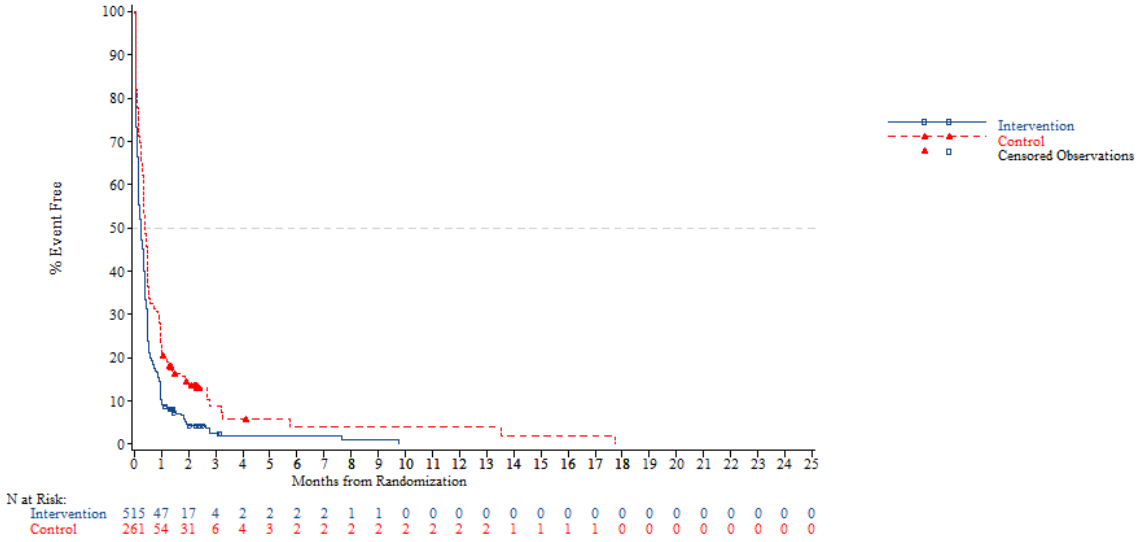



Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse – Studie RECOURSE

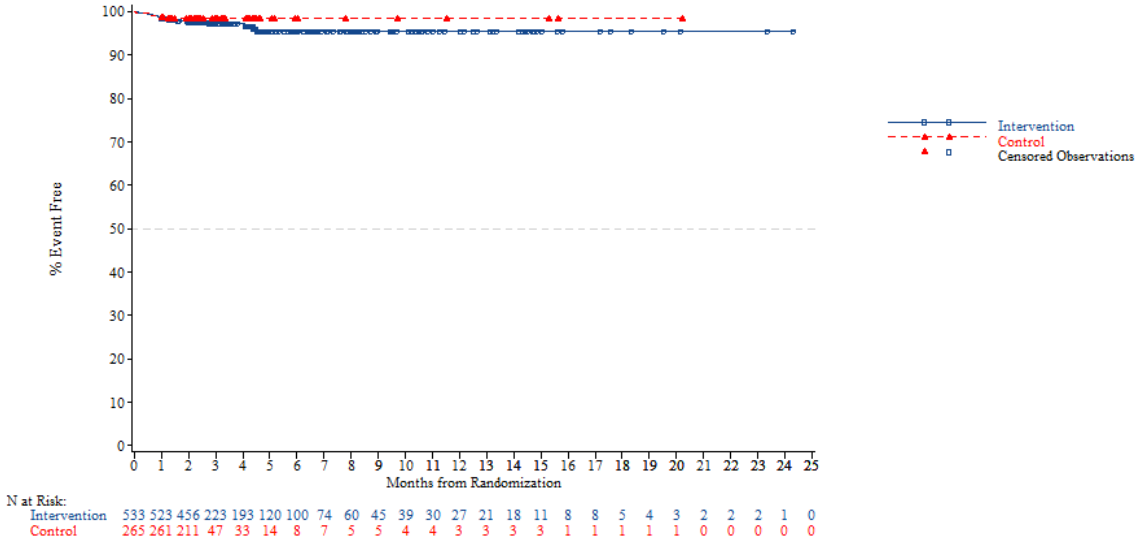



Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zu einem Unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte, ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse – Studie RECOURSE

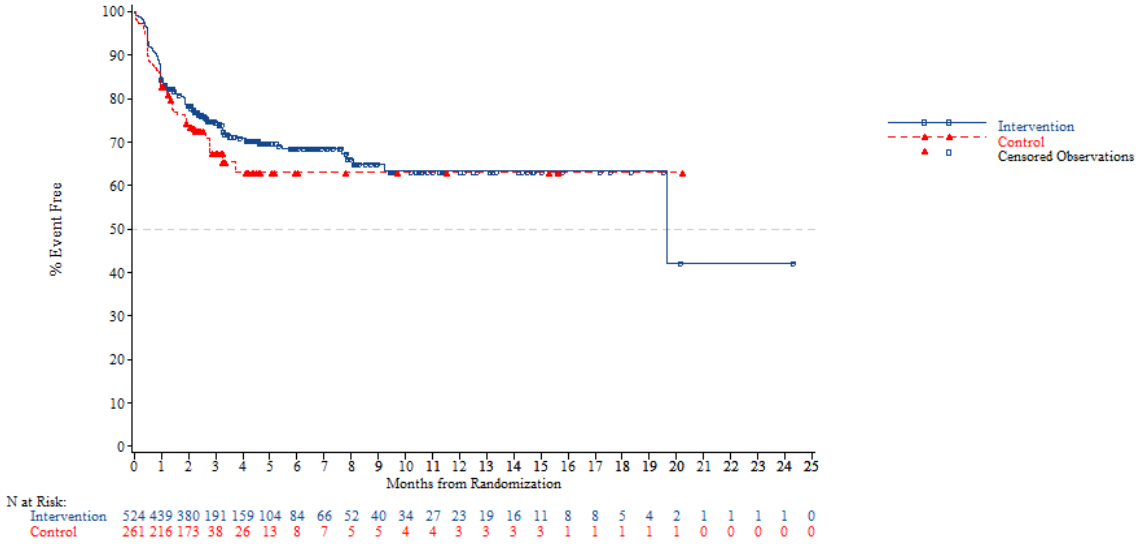



Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit hepatobiliären Auffälligkeiten – Studie RECOURSE

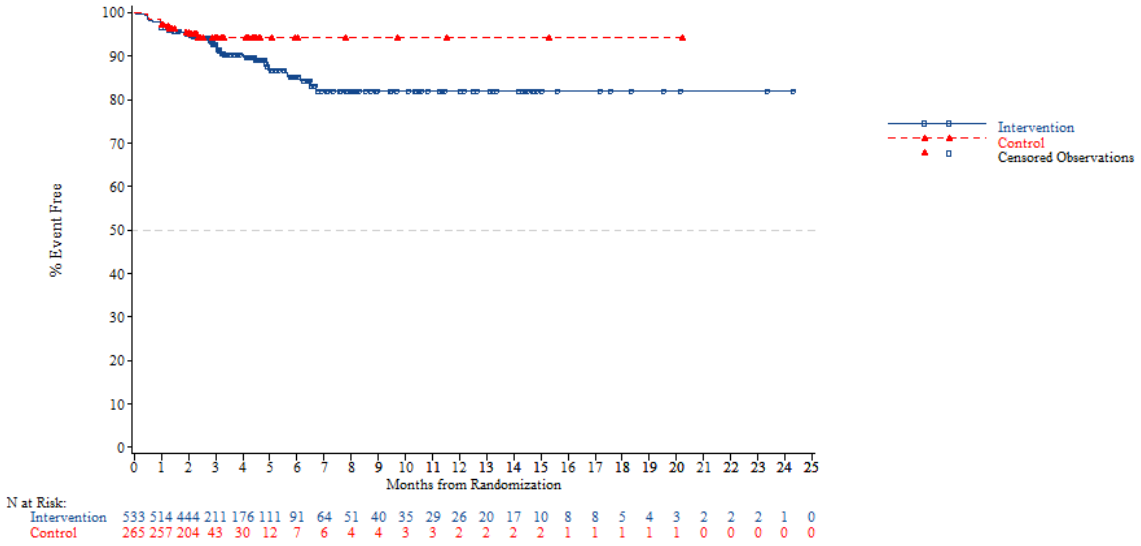



Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit renalen Auffälligkeiten – Studie RECOURSE

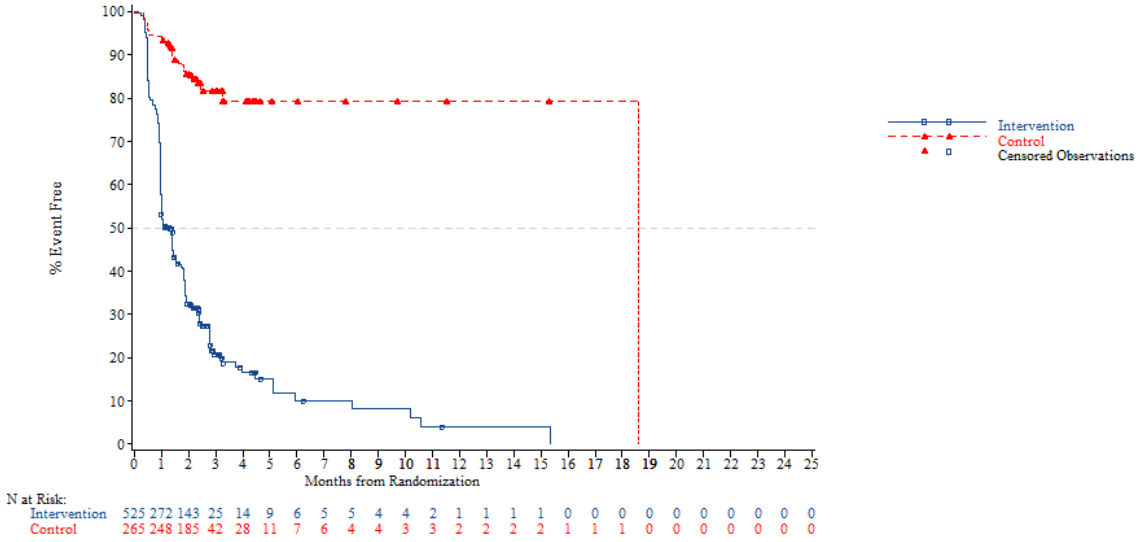



Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit hämatologischen Störungen – Studie RECOURSE

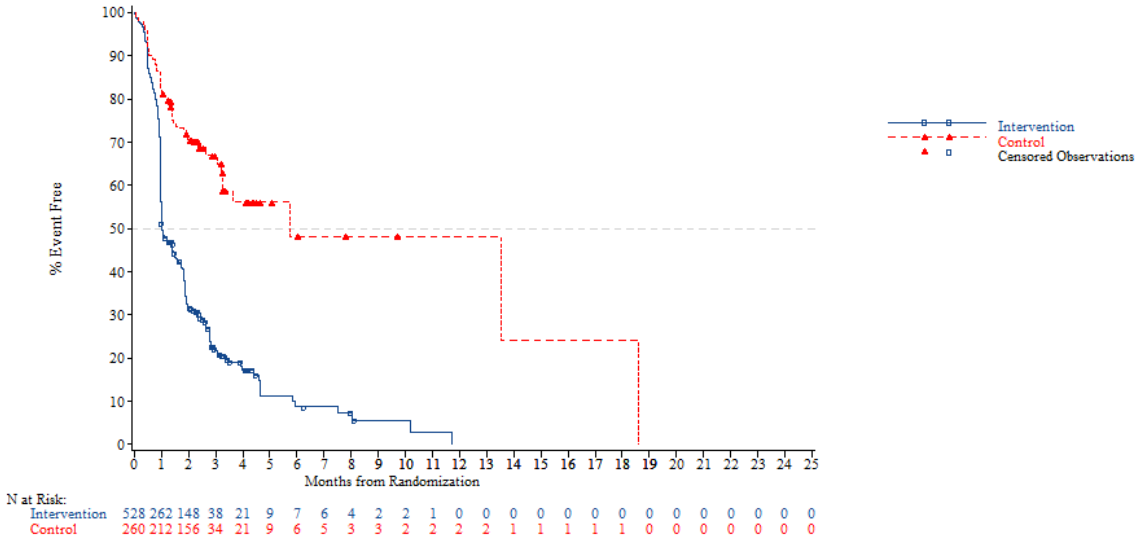



Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten infektionsbedingten unerwünschten Ereignis – Studie RECOURSE

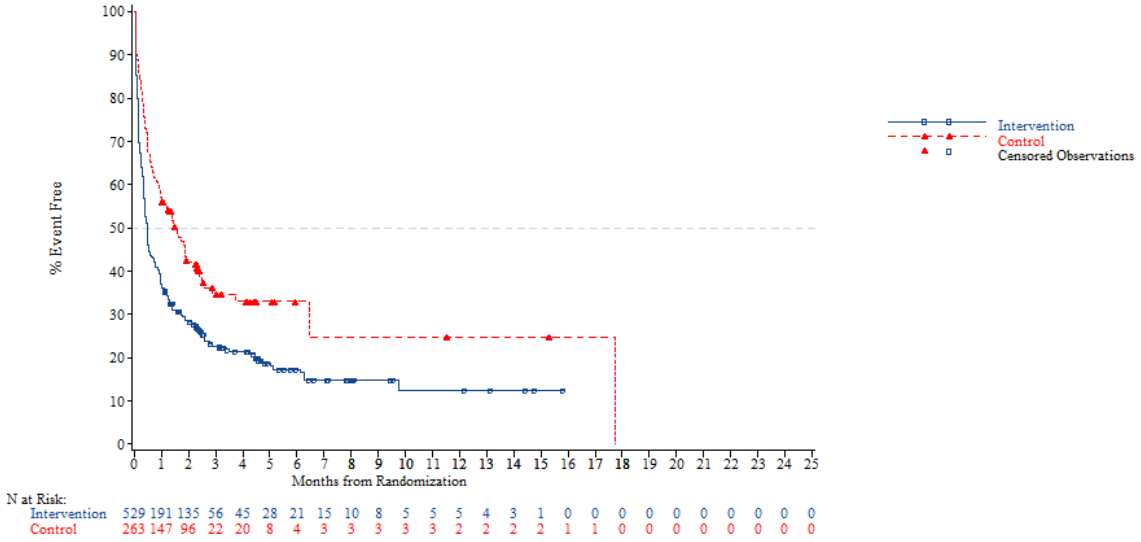



Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit gastrointestinalen Erkrankungen – Studie RECOURSE

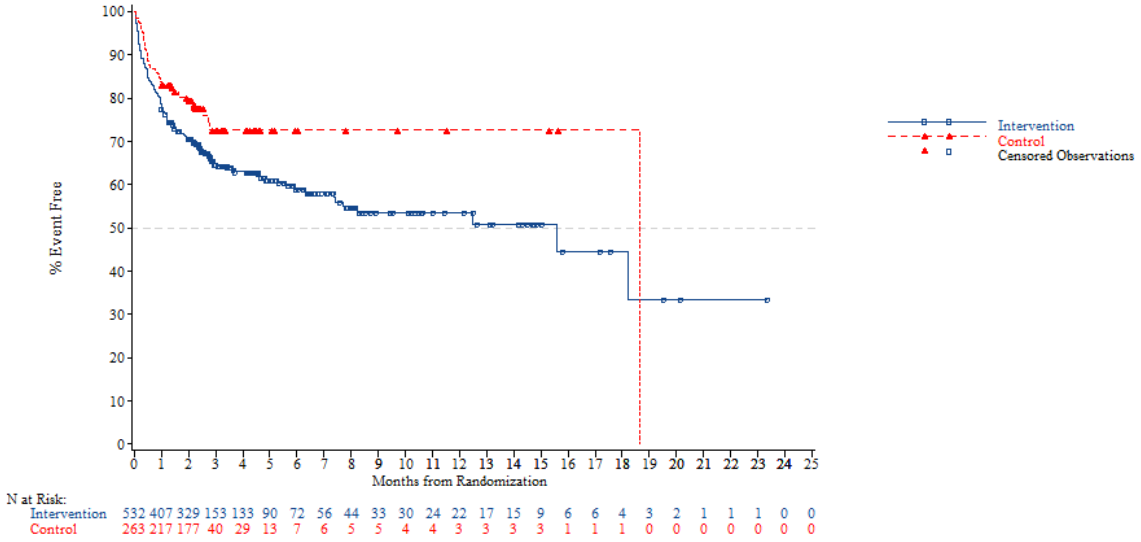



Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit Ermüdung – Studie RECOURSE

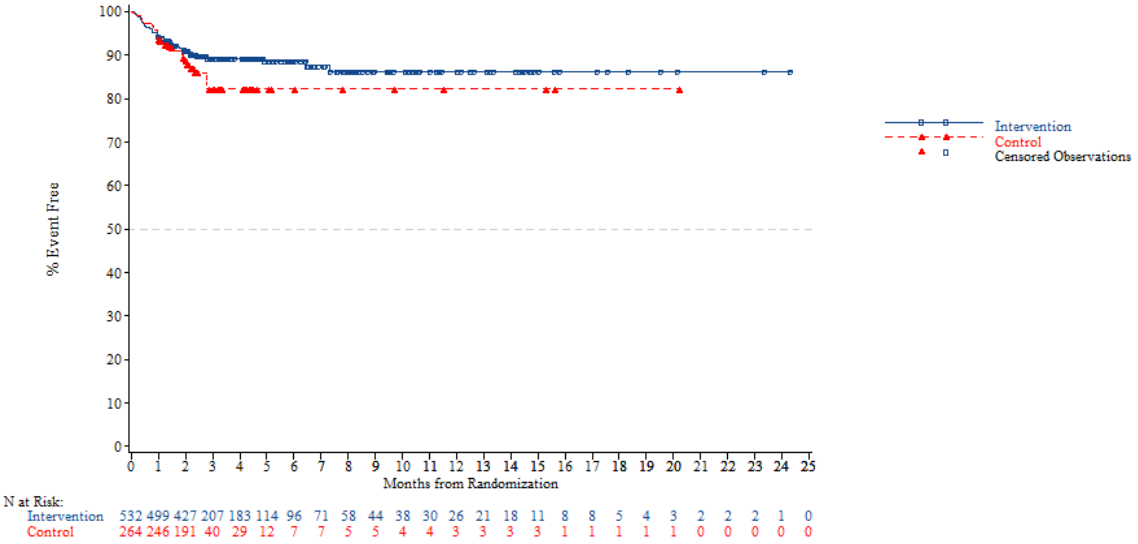



Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit Dyspnoe – Studie RECOURSE

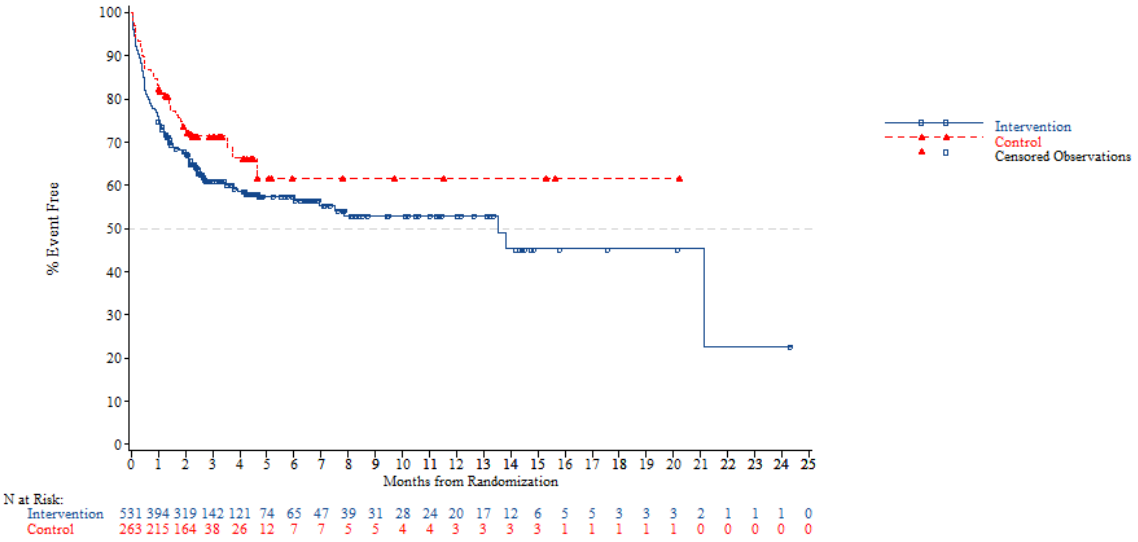



Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit vermindertem Appetit – Studie RECOURSE

**Studie TERRA**

Der Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis war in der labelkonformen Teilpopulation der Studie TERRA unter Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung höher (100,0%) als unter Behandlung mit Placebo+BSC (87,9%, Tabelle 4-39). Dieser Unterschied war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 1,72 [1,06; 2,79], p=0,0262). Hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Trifluridin/Tipiracil+BSC und Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,53 [0,25; 1,14], p=0,0975). Es zeigte sich ein statistisch signifikant höheres Risiko unter Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mit CTCAE-Grad 1-2 (HR [95%-KI]: 1,73 [1,07; 2,80], p=0,0245). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad≥3 ergab sich nicht (HR [95%-KI]: 0,75 [0,42; 1,35], p=0,3416). Eine Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC zeigte außerdem gegenüber Placebo+BSC kein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führte (HR [95%-KI]: 0,36 [0,12; 1,15], p=0,0716).

Bei Betrachtung der unerwünschten Ereignisse unter Herausrechnung der krankheitsbezogenen Ereignisse ergab sich ein ähnliches Bild. Die Liste, anhand welcher krankheitsbezogene Ereignisse herausgerechnet wurden, ist in Anhang 4-G abgelegt. Der Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse war unter Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung etwas höher (96,7%) als unter Behandlung mit Placebo+BSC (81,8%). Dieser Unterschied war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 1,88 [1,16; 3,06], p=0,0095). Hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Trifluridin/Tipiracil+BSC und Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,76 [0,22; 2,62], p=0,6591). Ein statistisch signifikant höheres Risiko unter Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC ergab sich für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mit CTCAE-Grad 1-2 ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse (HR [95%-KI]: 1,81 [1,11; 2,96], p=0,0158). Jedoch zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad≥3 ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse (HR [95%-KI]: 1,42 [0,67; 3,05], p=0,3581). Eine Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC erhöhte gegenüber der Behandlung mit Placebo+BSC auch nicht das Risiko für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führte, wenn krankheitsbezogene Ereignisse herausgerechnet wurden (HR [95%-KI]: 0,17 [0,02; 1,66], p=0,0847).

Zwischen den beiden Behandlungsgruppen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen unerwünschten Ereignissen in Zusammenhang mit hepatobiliären Auffälligkeiten, mit gastrointestinalen Erkrankungen, mit Ermüdung, mit Dyspnoe und in Zusammenhang mit vermindertem Appetit. Der Gruppenvergleich für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen in Zusammenhang mit renalen Auffälligkeiten zeigte im Log-Rank-Test einen p-Wert von 0,0379; das Konfidenzintervall für das HR aus dem stratifizierten Cox-Modell beinhaltet jedoch den Nulleffekt (also 1), weshalb kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied angenommen wird. Unter Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC

litten statistisch signifikant mehr Patienten an unerwünschten Ereignissen in Zusammenhang mit hämatologischen Störungen (HR [95%-KI]: 2,86 [1,48; 5,54], p=0,0011) und an infektionsbedingten unerwünschten Ereignissen (HR [95%-KI]: 3,22 [1,61; 6,42], p=0,0005).

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Endpunkten der relevanten unerwünschten Ereignisse sind in Abbildung 4-34 bis Abbildung 4-51 dargestellt.

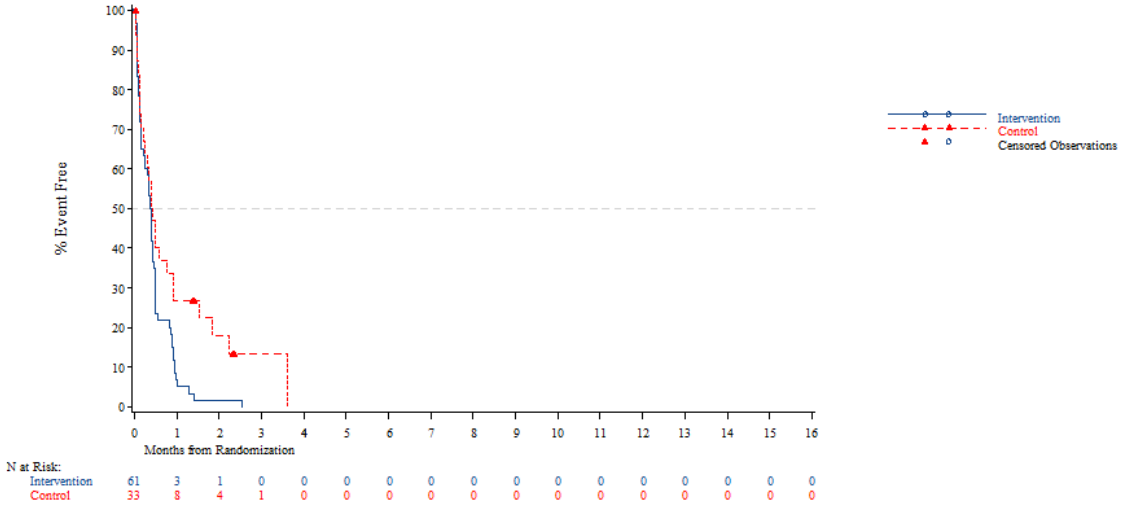



Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis – Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation)

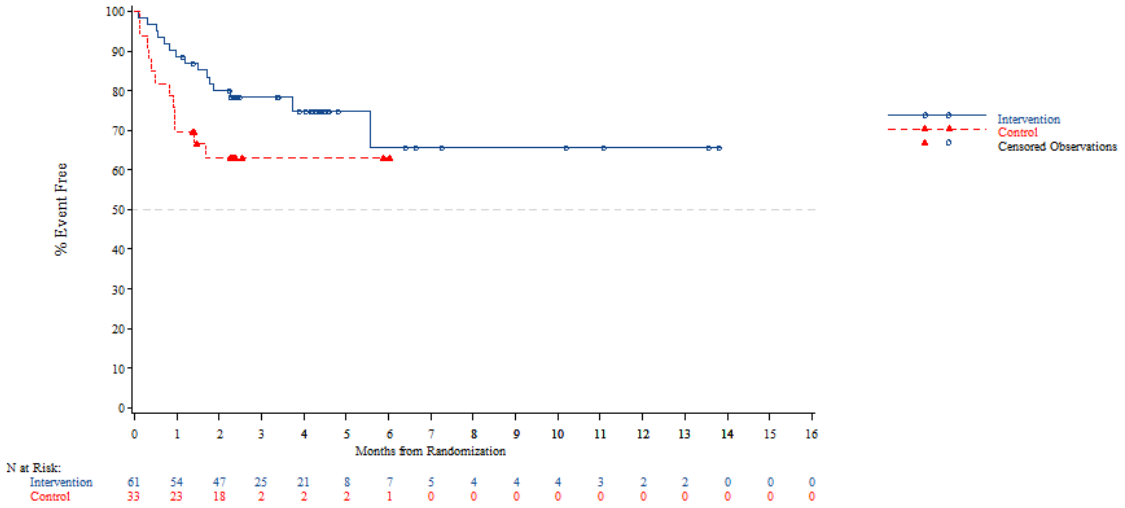



Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis – Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation)

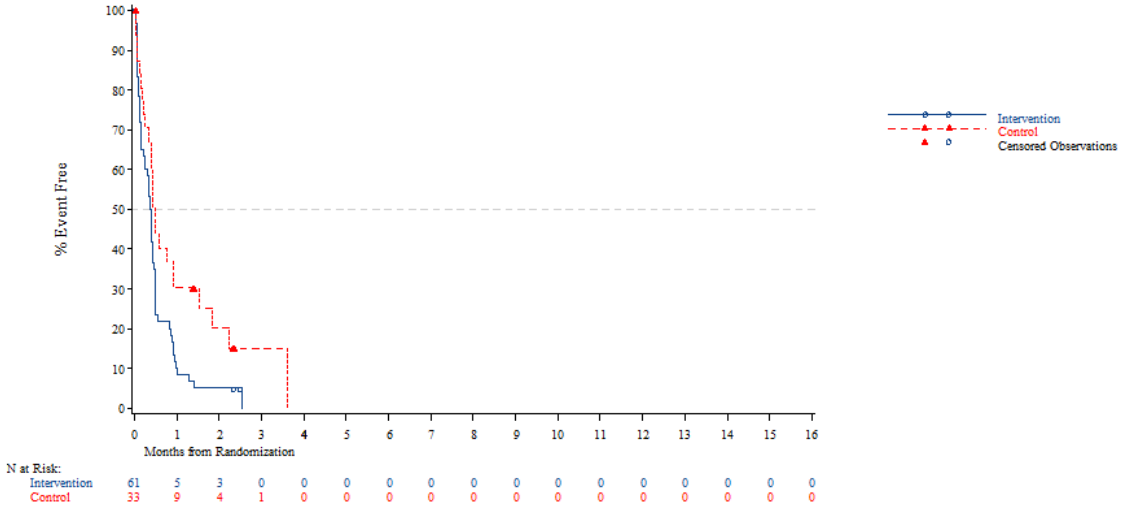



Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad 1-2 – Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation)

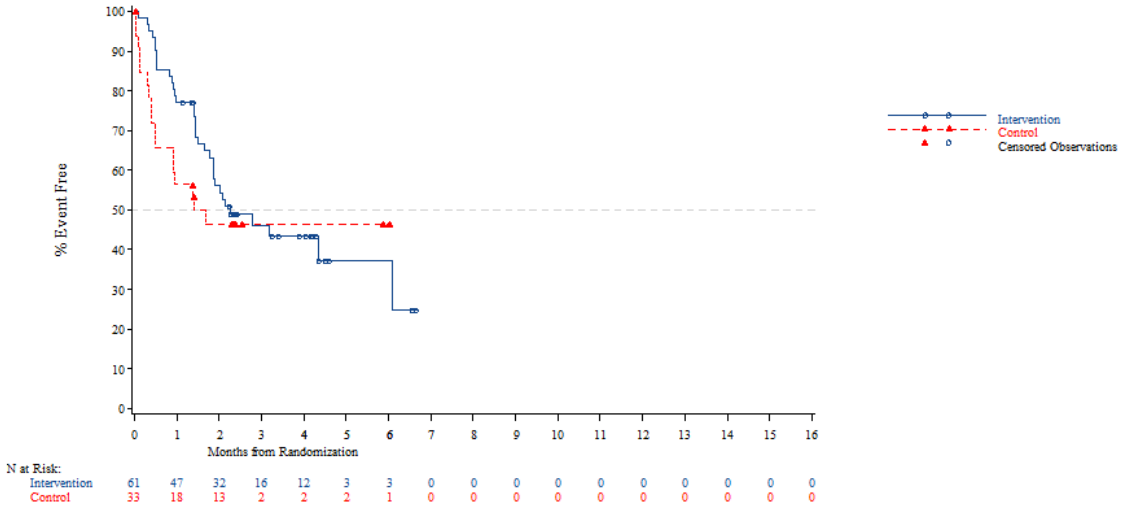



Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 – Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation)

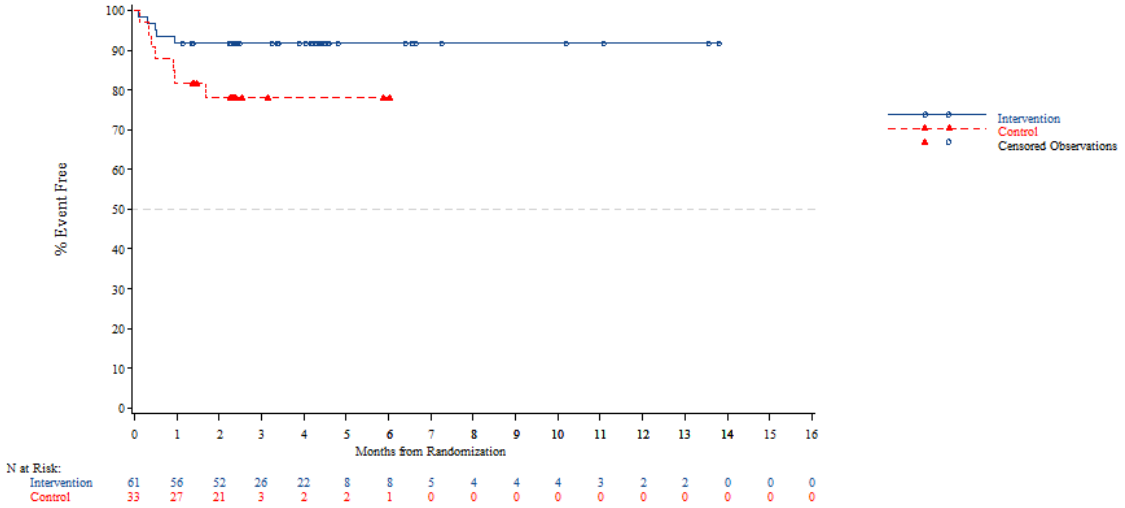



Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses – Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation)

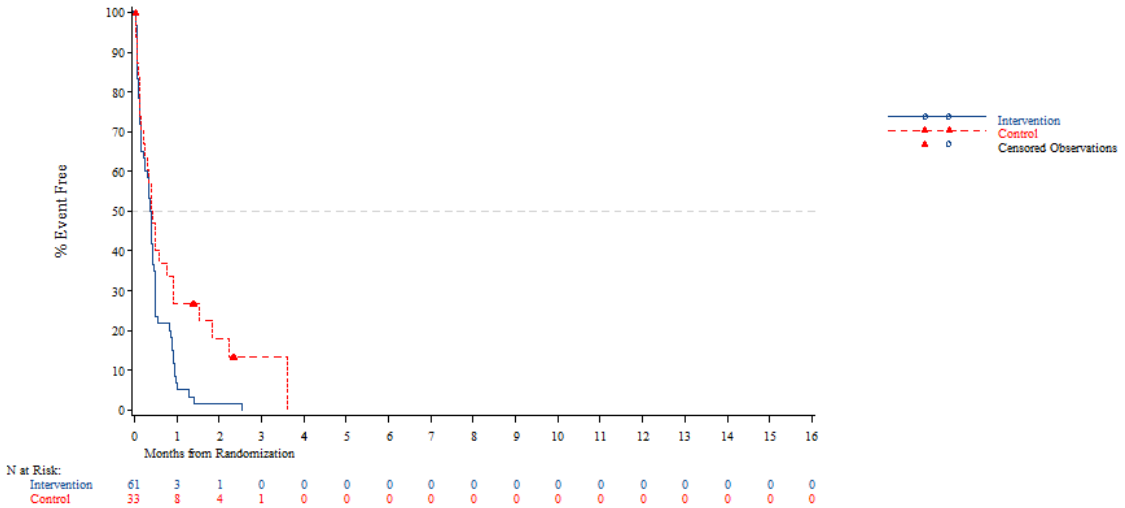



Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse – Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation)

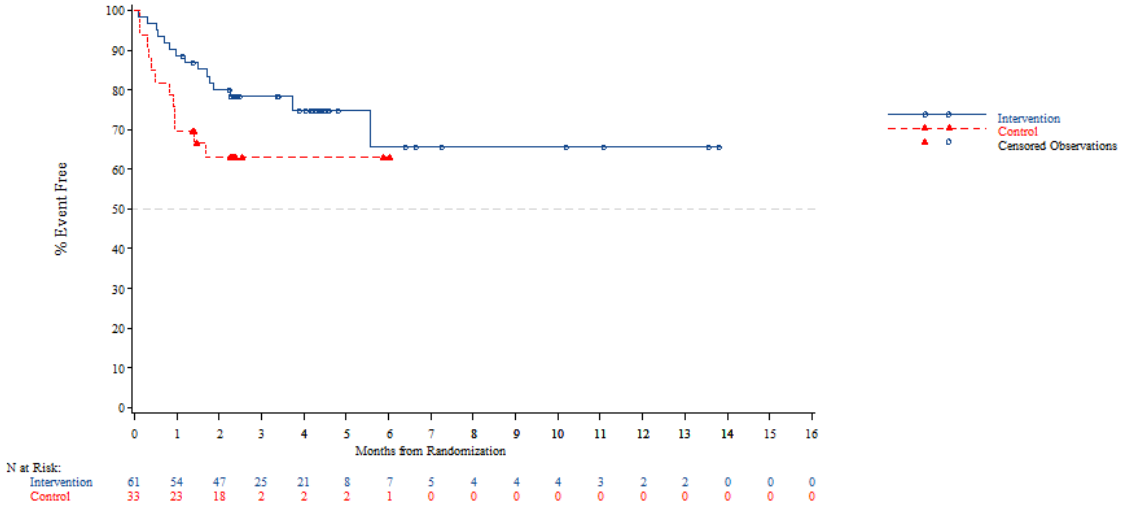



Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse – Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation)

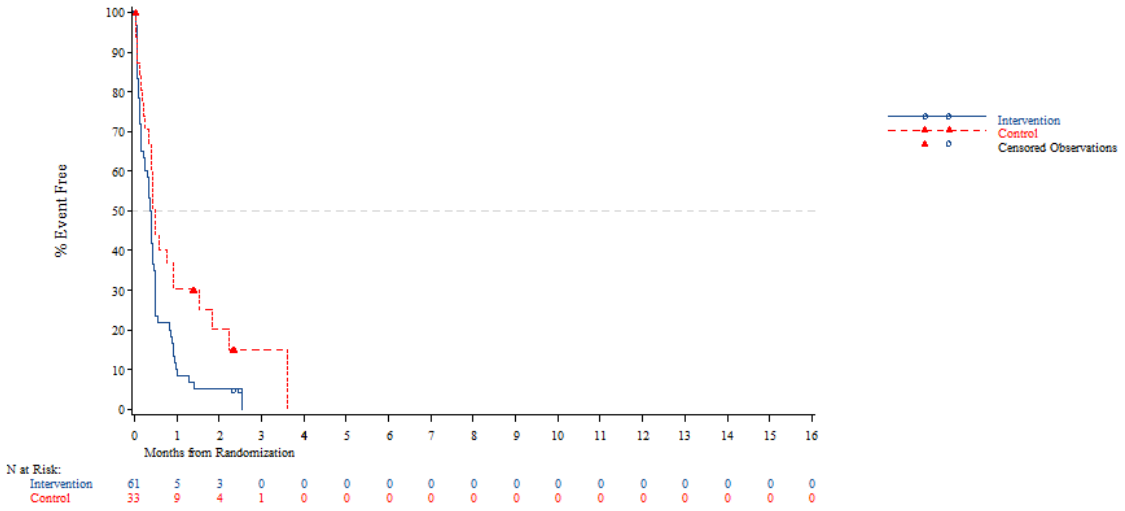



Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad 1-2 ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse – Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation)

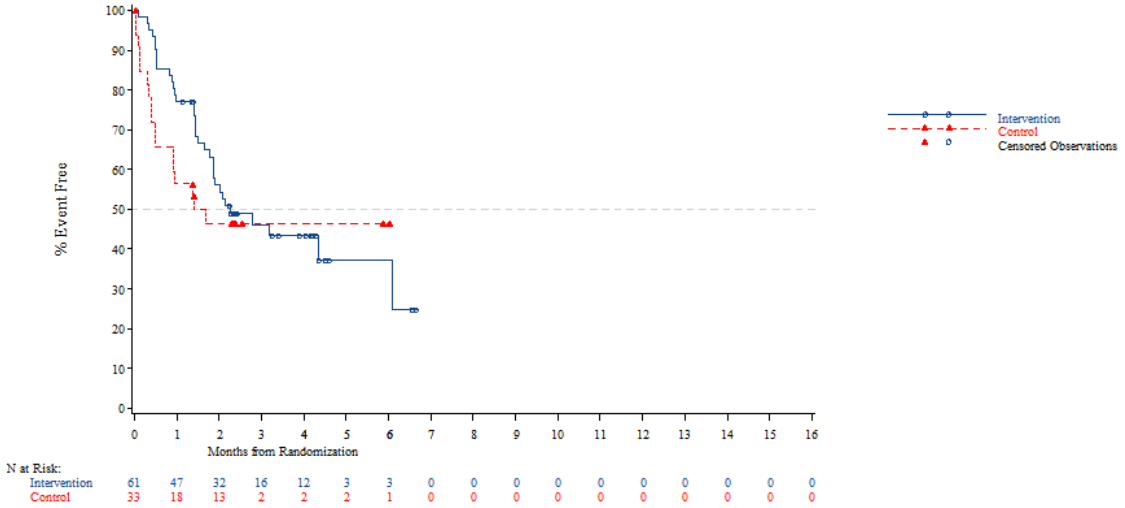



Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse – Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation)

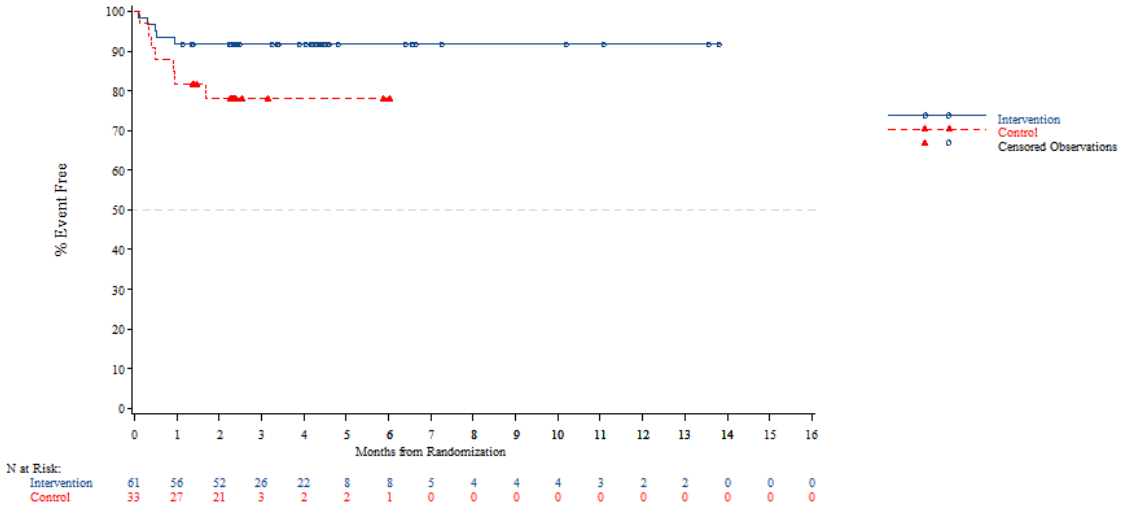



Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse – Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation)

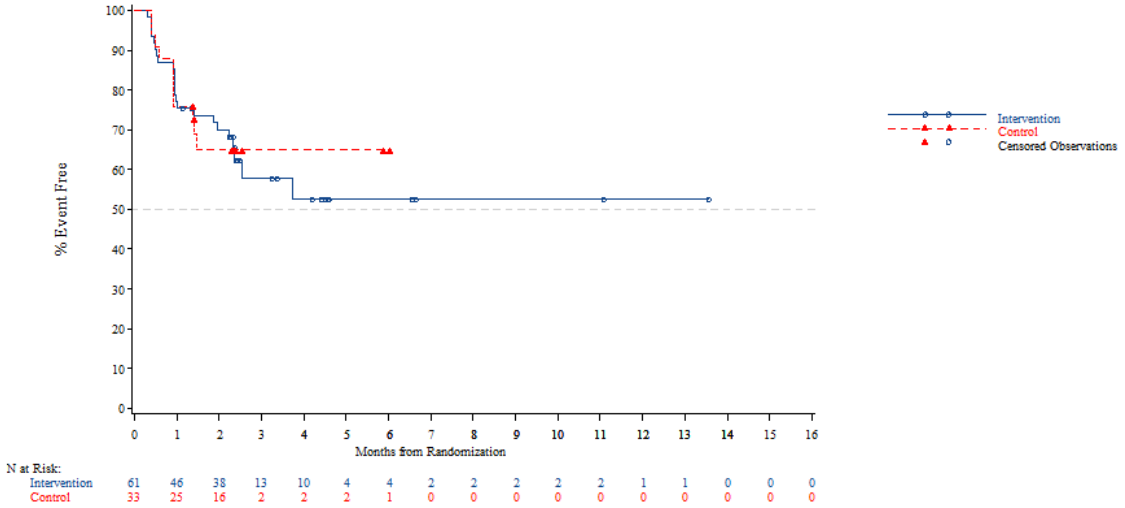



Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit hepatobiliären Auffälligkeiten – Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation)

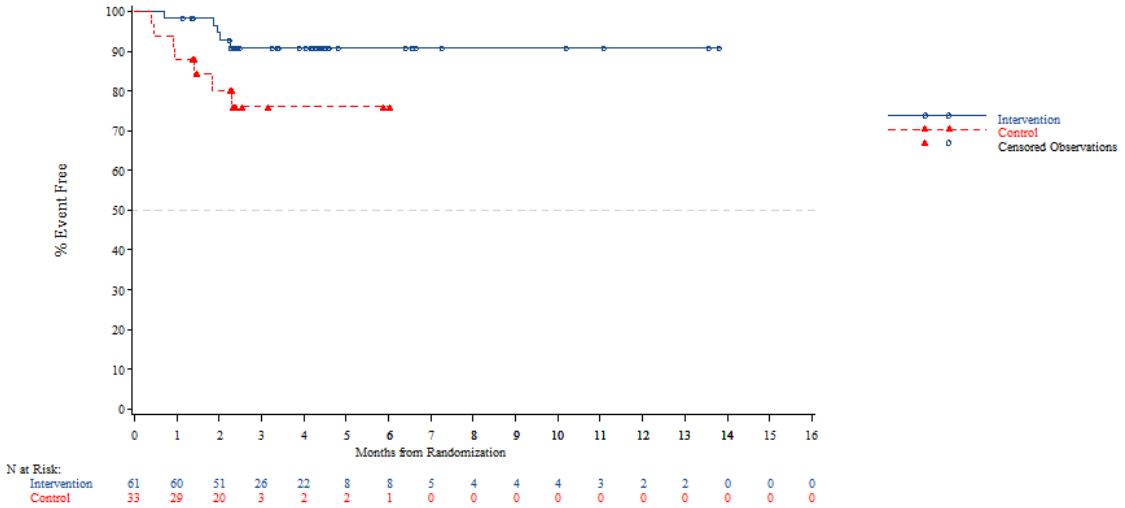



Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit renalen Auffälligkeiten – Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation)

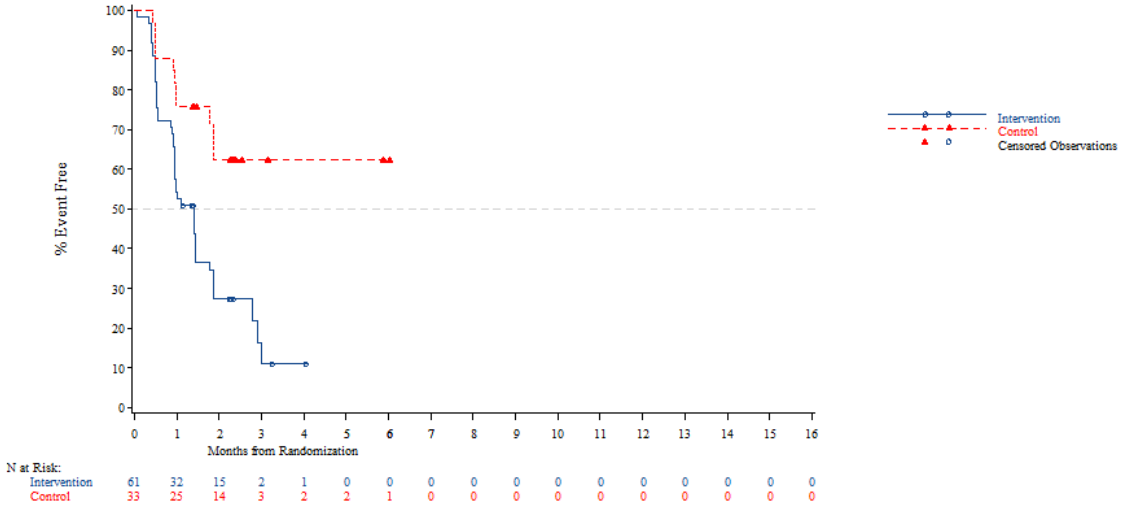



Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit hämatologischen Störungen – Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation)

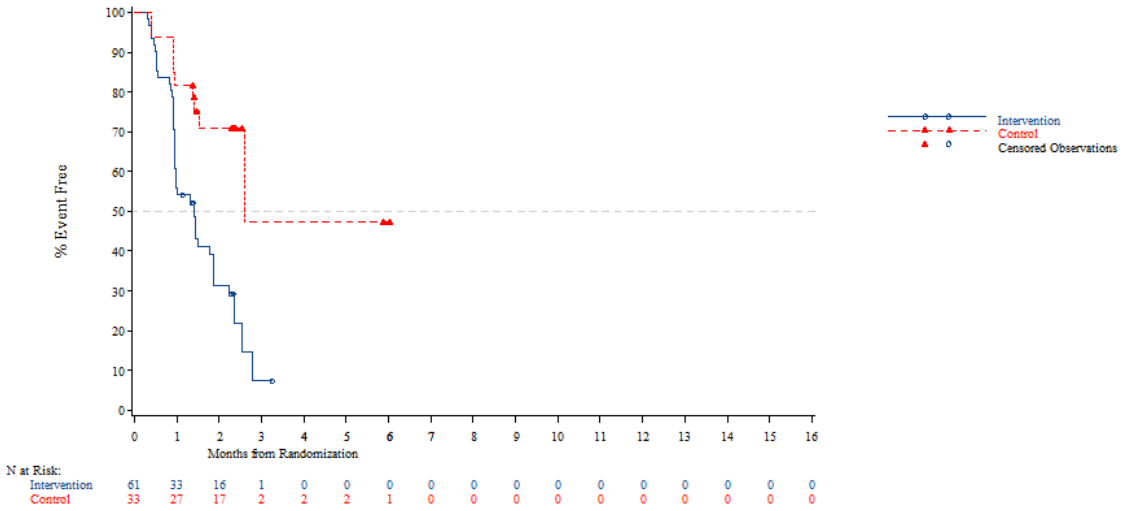



Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten infektionsbedingten unerwünschten Ereignis – Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation)

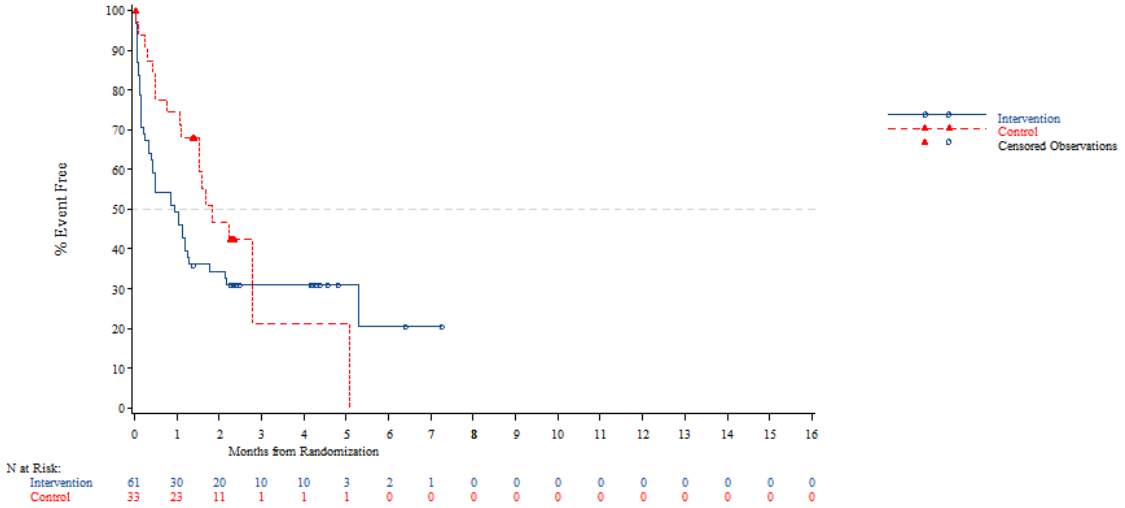



Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit gastrointestinalen Erkrankungen – Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation)

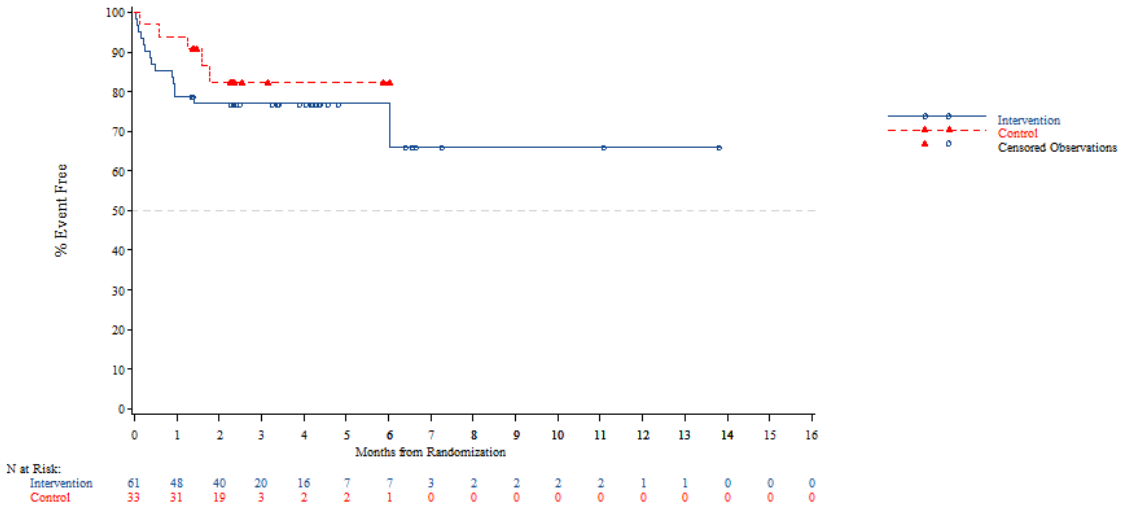



Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit Ermüdung – Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation)

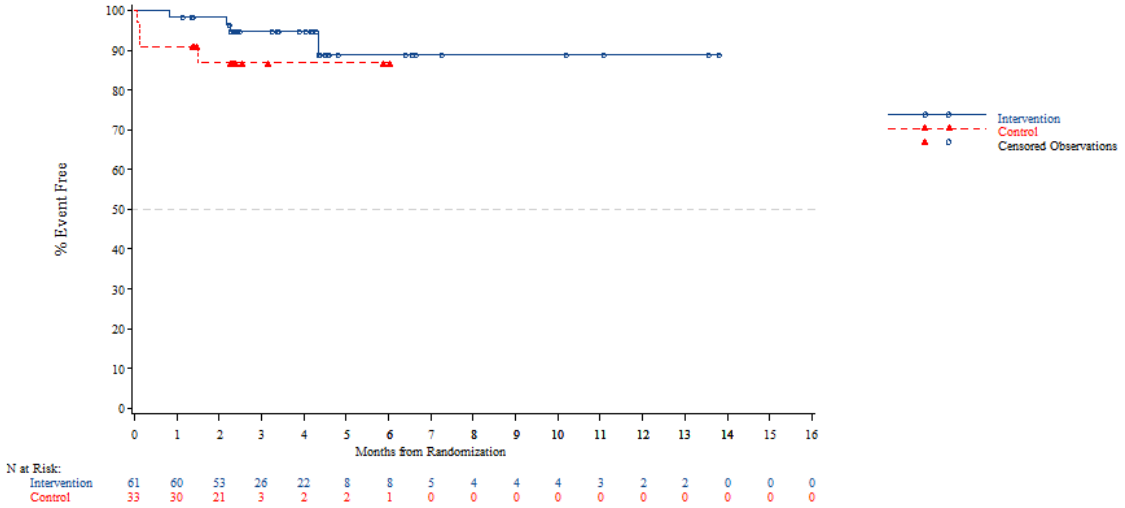



Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit Dyspnoe – Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation)

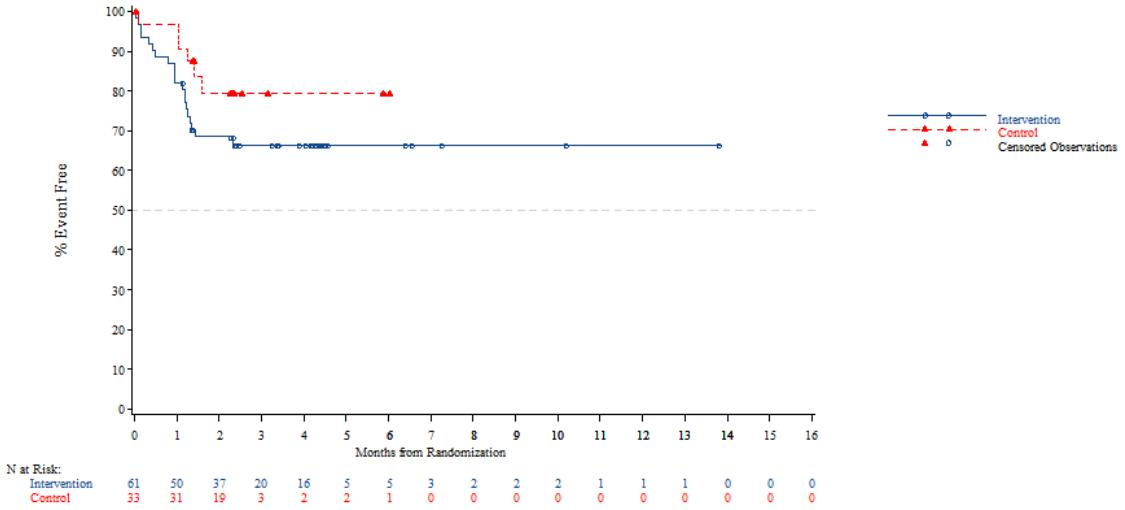



Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit vermindertem Appetit – Studie TERRA (labelkonforme Teilpopulation)

#### 4.3.1.3.1.6.2 Häufigste unerwünschte Ereignisse – RCT

**Studie RECOURSE**

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie RECOURSE)

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungs-effekt (Trifluridin/ Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | | | | | |
| Gesamt | 308/533 (57,8) | 1,9 [1,8; 2,6] | 29/265 (10,9) | NE [NE; NE] | 6,45 [4,40; 9,45] **<0,0001** |
| Anämie (PT) | 218/533 (40,9) | 5,6 [3,7; 8,8] | 22/265 (8,3) | NE [NE; NE] | 4,94 [3,17; 7,67] **<0,0001** |
| Neutropenie (PT) | 159/533 (29,8) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 158,90 [9,93; 2541,58] **0,0003** |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | | | | | |
| Gesamt | 414/533 (77,7) | 0,5 [0,4; 0,5] | 162/265 (61,1) | 1,5 [1,0; 1,9] | 1,62 [1,34; 1,95] **<0,0001** |
| Bauchschmerzen (PT) | 81/533 (15,2) | NE [NE; NE] | 36/265 (13,6) | NE [NE; NE] | 1,02 [0,69; 1,53] 0,9086 |
| Verstopfung (PT) | 82/533 (15,4) | NE [NE; NE] | 40/265 (15,1) | NE [NE; NE] | 0,83 [0,57; 1,23] 0,3540 |
| Diarrhö (PT) | 173/533 (32,5) | 10,3 [7,7; 18,2] | 33/265 (12,5) | NE [NE; NE] | 2,58 [1,78; 3,76] **<0,0001** |
| Übelkeit (PT) | 261/533 (49,0) | 3,4 [2,2; 13,5] | 64/265 (24,2) | 17,7 [NE; NE] | 2,38 [1,81; 3,14] **<0,0001** |

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungs-effekt (Trifluridin/ Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| Erbrechen (PT) | 151/533 (28,3) | NE [NE; NE] | 39/265 (14,7) | 17,7 [NE; NE] | 1,93 [1,35; 2,77] **0,0002** |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | | | | | |
| Gesamt | 377/533 (70,7) | 1,3 [1,0; 1,5] | 143/265 (54,0) | 2,3 [1,6; 3,3] | 1,35 [1,11; 1,64] **0,0024** |
| Asthenie (PT) | 100/533 (18,8) | NE [NE; NE] | 30/265 (11,3) | NE [NE; NE] | 1,47 [0,97; 2,23] 0,0652 |
| Fatigue (PT) | 191/533 (35,8) | 15,6 [7,4; NE] | 63/265 (23,8) | 18,7 [NE; NE] | 1,52 [1,14; 2,04] **0,0045** |
| Peripheres Ödem (PT) | 53/533 (9,9) | NE [NE; NE] | 27/265 (10,2) | NE [NE; NE] | 0,85 [0,53; 1,36] 0,4983 |
| Pyrexie (PT) | 104/533 (19,5) | NE [NE; NE] | 38/265 (14,3) | NE [NE; NE] | 1,07 [0,73; 1,56] 0,7367 |
| **Leber- und Gallenerkrankungen** | | | | | |
| Gesamt | 56/533 (10,5) | NE [NE; NE] | 28/265 (10,6) | NE [NE; NE] | 0,81 [0,51; 1,29] 0,3820 |
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | | | | |
| Gesamt | 150/533 (28,1) | 9,6 [7,1; 12,5] | 44/265 (16,6) | 13,5 [5,8; NE] | 1,34 [0,95; 1,89] 0,0990 |
| **Untersuchungen** | | | | | |
| Gesamt | 292/533 (54,8) | 2,0 [1,6; 3,0] | 93/265 (35,1) | 18,6 [3,3; 18,6] | 2,00 [1,56; 2,55] **<0,0001** |
| Verminderte Neutrophilenzahl (PT) | 148/533 (27,8) | NE [NE; NE] | 2/265 (0,8) | 18,6 [NE; NE] | 93,14 [13,04; 665,48] **<0,0001** |

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungs-effekt (Trifluridin/ Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| Verminderte Thrombozytenzahl (PT) | 83/533 (15,6) | 15,6 [15,6; NE] | 7/265 (2,6) | 19,4 [NE; NE] | 6,49 [2,82; 14,92] **<0,0001** |
| Gewichtsverlust (PT) | 43/533 (8,1) | NE [NE; NE] | 27/265 (10,2) | NE [NE; NE] | 0,57 [0,35; 0,94] **0,0254** |
| Verminderte Zahl weißer Blutkörperchen (PT) | 146/533 (27,4) | NE [NE; NE] | 2/265 (0,8) | 18,6 [10,2; NE] | RR: 36,29 [9,06; 145,36], **<0,0001** |
| **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | | | | | |
| Gesamt | 254/533 (47,7) | 4,2 [3,0; 8,8] | 104/265 (39,2) | 4,6 [3,3; NE] | 1,23 [0,98; 1,56] 0,0786 |
| Verminderter Appetit (PT) | 212/533 (39,8) | 13,5 [6,9; NE] | 78/265 (29,4) | NE [NE; NE] | 1,43 [1,09; 1,86] **0,0086** |
| **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | | | | | |
| Gesamt | 122/533 (22,9) | 18,2 [11,8; NE] | 55/265 (20,8) | 10,8 [6,5; NE] | 0,93 [0,67; 1,29] 0,6758 |
| **Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)** | | | | | |
| Gesamt | 46/533 (8,6) | NE [NE; NE] | 35/265 (13,2) | NE [NE; NE] | 0,51 [0,32; 0,80] **0,0029** |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | | | | | |
| Gesamt | 115/533 (21,6) | NE [NE; NE] | 52/265 (19,6) | NE [NE; NE] | 0,95 [0,68; 1,32] 0,7537 |
| **Psychiatrische Erkrankungen** | | | | | |
| Gesamt | 51/533 (9,6) | NE [NE; NE] | 42/265 (15,8) | NE [NE; NE] | 0,48 [0,32; 0,73] **0,0004** |

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungs-effekt (Trifluridin/ Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| **Erkrankungen der Nieren und Harnwege** | | | | | |
| Gesamt | 72/533 (13,5) | NE [NE; NE] | 30/265 (11,3) | NE [NE; NE] | 0,94 [0,61; 1,46] 0,7861 |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums** | | | | | |
| Gesamt | 147/533 (27,6) | 12,7 [10,8; NE] | 80/265 (30,2) | 13,9 [13,9; NE] | 0,77 [0,58; 1,02] 0,0642 |
| Husten (PT) | 59/533 (11,1) | NE [NE; NE] | 30/265 (11,3) | NE [NE; NE] | 0,76 [0,48; 1,19] 0,2271 |
| Dyspnoe (PT) | 56/533 (10,5) | NE [NE; NE] | 34/265 (12,8) | NE [NE; NE] | 0,75 [0,49; 1,16] 0,1976 |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes** | | | | | |
| Gesamt | 129/533 (24,2) | NE [NE; NE] | 48/265 (18,1) | NE [NE; NE] | 1,20 [0,86; 1,68] 0,2841 |

a: Kaplan-Meier-Schätzung
b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils adjustiert bezüglich Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab Behandlung
BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

### *Häufige unerwünschte Ereignisse (bei ≥10% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm)*

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zuungunsten der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 6,45 [4,40; 9,45], p<0,0001), der auch in den untergeordneten PT Anämie (HR [95%-KI]: 4,94 [3,17; 7,67], p<0,0001) und Neutropenie (RR [95%-KI]: 158,90 [9,93; 2541,58], p=0,0003) vorliegt. Auch in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 1,62 [1,34; 1,95], p<0,0001), der sich auch in den untergeordneten PT Diarrhö (HR [95%-KI]: 2,58 [1,78; 3,76], p<0,0001),

Übelkeit (HR [95%-KI]: 2,38 [1,81; 3,14], p<0,0001) und Erbrechen (HR [95%-KI]: 1,93 [1,35; 2,77], p=0,0002) widerspiegelt. Des Weiteren zeigen sich signifikante Unterschiede mit höherem Auftreten unter Trifluridin/Tipiracil+BSC in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (HR [95%-KI]: 1,35 [1,11; 1,64], p=0,0024) sowie in dem untergeordneten PT Fatigue (HR [95%-KI]: 1,52 [1,14; 2,04], p=0,0045), in der SOC Untersuchungen (HR [95%-KI]: 2,02 [1,58; 2,58], p<0,0001), einschließlich der PT verminderte Neutrophilenzahl (HR [95%-KI]: 93,14 [13,04; 665,48], p<0,0001), verminderte Thrombozytenzahl (HR [95%-KI]: 6,49 [2,82; 14,92], p<0,0001) und verminderte Zahl weißer Blutkörperchen (RR [95%-KI]: 36,29 [9,06; 145,36], p<0,0001), sowie aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen im PT Appetit vermindert (HR [95%-KI]: 1,43 [1,09; 1,86], p=0,0086).

Dem gegenüber stehen statistisch signifikante Unterschiede mit Vorteilen einer Behandlung von Trifluridin/Tipiracil+BSC hinsichtlich dem PT Gewichtsverlust (HR [95%-KI]: 0,57 [0,35; 0,94], p=0,0254) aus der SOC Untersuchungen, sowie bezüglich der SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (HR [95%-KI]: 0,51 [0,32; 0,80], p=0,0029) als auch der SOC Psychiatrische Erkrankungen (HR [95%-KI]: 0,48 [0,32; 0,73], p=0,0004).

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von CTCAE-Grad ≥3 nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie RECOURSE)

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungs-effekt (Trifluridin/ Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | | | | | |
| Gesamt | 193/533 (36,2) | 6,9 [4,7; 9,7] | 11/265 (4,2) | NE [NE; NE] | 8,77 [4,77; 16,13] **<0,0001** |
| Anämie (PT) | 92/533 (17,3) | 17,9 [15,8; ,] | 7/265 (2,6) | NE [NE; NE] | 5,49 [2,53; 11,89] **<0,0001** |
| Neutropenie (PT) | 110/533 (20,6) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 110,09 [6,87; 1764,17] **0,0009** |

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungs-effekt (Trifluridin/ Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | | | | | |
| Gesamt | 65/533 (12,2) | NE [NE; NE] | 36/265 (13,6) | NE [NE; NE] | 0,73 [0,48; 1,11] 0,1400 |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | | | | | |
| Gesamt | 72/533 (13,5) | NE [NE; NE] | 36/265 (13,6) | NE [NE; NE] | 0,87 [0,58; 1,32] 0,5170 |
| Fatigue (PT) | 22/533 (4,1) | NE [NE; NE] | 15/265 (5,7) | NE [NE; NE] | 0,71 [0,35; 1,44] 0,3427 |
| **Leber- und Gallenerkrankungen** | | | | | |
| Gesamt | 34/533 (6,4) | NE [NE; NE] | 18/265 (6,8) | NE [NE; NE] | 0,78 [0,43; 1,39] 0,3923 |
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | | | | |
| Gesamt | 38/533 (7,1) | NE [NE; NE] | 13/265 (4,9) | NE [NE; NE] | 1,15 [0,59; 2,24] 0,6834 |
| **Untersuchungen** | | | | | |
| Gesamt | 152/533 (28,5) | 15,4 [9,3; NE] | 38/265 (14,3) | 18,6 [NE; NE] | 2,12 [1,46; 3,09] **<0,0001** |
| Verminderte Neutrophilenzahl (PT) | 86/533 (16,1) | NE [NE; NE] | 1/265 (0,4) | 18,6 [NE; NE] | RR: 42,76. [5,99; 305,32] **0,0002** |
| Verminderte Zahl weißer Blutkörperchen (PT) | 55/533 (10,3) | NE [NE; NE] | 1/265 (0,4) | 18,6 [NE; NE] | RR: 27,35 [3,81; 196,52] **0,0010** |
| **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | | | | | |
| Gesamt | 55/533 (10,3) | NE [NE; NE] | 27/265 (10,2) | NE [NE; NE] | 0,87 [0,54; 1,40] 0,5653 |

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungs-effekt (Trifluridin/ Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums** | | | | | |
| Gesamt | 29/533 (5,4) | NE [NE; NE] | 18/265 (6,8) | NE [NE; NE] | 0,68 [0,37; 1,26] 0,2166 |
| **Gefäßerkrankungen** | | | | | |
| Gesamt | 11/533 (2,1) | NE [NE; NE] | 15/265 (5,7) | NE [NE; NE] | 0,31 [0,14; 0,69] **0,0024** |

a: Kaplan-Meier-Schätzung
b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils adjustiert bezüglich Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab Behandlung
BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

***Häufige unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥3 (bei ≥5% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm)***

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zuungunsten der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 8,77 [4,77; 16,13], p<0,0001), der auch in den untergeordneten PT Anämie (HR [95%-KI]: 5,49 [2,53; 11,89], p<0,0001) sowie Neutropenie (RR [95%-KI]: 110,09 [6,87; 1764,17], p=0,0009) vorliegt. Auch hinsichtlich der SOC Untersuchungen (HR [95%-KI]: 2,12 [1,46; 3,09], p<0,0001) liegen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC vor, die sich auch in den untergeordneten PT Verminderte Neutrophilenzahl (RR [95%-KI]: 42,76 [5,99; 305,32], p=0,0002) und Verminderte Zahl weißer Blutkörperchen (RR [95%-KI]: 27,35 [3,81; 196,52], p=0,0010) widerspiegeln.

Dem gegenüber stehen statistisch signifikante Unterschiede mit Vorteilen einer Behandlung von Trifluridin/Tipiracil+BSC hinsichtlich der SOC Gefäßerkrankungen (HR [95%-KI]: 0,31 [0,14; 0,69], p=0,0024).

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie RECOURSE)

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungs-effekt (Trifluridin/ Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | | | | | |
| Gesamt | 28/533 (5,3) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 28,39 [1,74; 463,26] **0,0188** |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | | | | | |
| Gesamt | 40/533 (7,5) | NE [NE; NE] | 26/265 (9,8) | NE [NE; NE] | 0,63 [0,38; 1,04] 0,0696 |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | | | | | |
| Gesamt | 28/533 (5,3) | NE [NE; NE] | 16/265 (6,0) | NE [NE; NE] | 0,69 [0,37; 1,30] 0,2527 |

a: Kaplan-Meier-Schätzung
b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils adjustiert bezüglich Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab Behandlung
BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

***Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (bei ≥5% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm)***

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zuungunsten der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC (RR [95%-KI]: 28,39 [1,74; 463,26], p=0,0188).

Hingegen werden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen hinsichtlich Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR [95%-KI]: 0,63 [0,38; 1,04], p=0,0696) und allgemeiner Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (HR [95%-KI]: 0,69 [0,37; 1,30], p=0,2527) festgestellt.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie RECOURSE)

| | **Trifluridin/Tipiracil+BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | | | | | |
| Allgemein | 308/533 (57,8) | 1,9 [1,8; 2,6] | 29/265 (10,9) | NE [NE; NE] | 6,45 [4,40; 9,45] **<0,0001** |
| Anämie (PT) | 218/533 (40,9) | 5,6 [3,7; 8,8] | 22/265 (8,3) | NE [NE; NE] | 4,94 [3,17; 7,67] **<0,0001** |
| Febrile Neutropenie (PT) | 21/533 (3,9) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 21,42 [1,30; 352, 23] **0,0320** |
| Leukopenie (PT) | 31/533 (5,8) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 31,38 [1,93; 510,85] **0,0155** |
| Neutropenie (PT) | 159/533 (29,8) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 158,90 [9,93; 2541,58] **0,0003** |
| Thrombozytopenie (PT) | 40/533 (7,5) | NE [NE; NE] | 1/265 (0,4) | NE [NE; NE] | 14,27 [1,95; 104,35] **0,0006** |
| **Herzerkrankungen** | | | | | |
| Allgemein | 23/533 (4,3) | NE [NE; NE] | 12/265 (4,5) | NE [NE; NE] | 0,81 [0,40; 1,64] 0,5508 |
| **Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths** | | | | | |
| Allgemein | 11/533 (2,1) | NE [NE; NE] | 1/265 (0,4) | NE [NE; NE] | 4,82 [0,62; 37,54] 0,0968 |
| **Augenerkrankungen** | | | | | |
| Allgemein | 20/533 (3,8) | NE [NE; NE] | 5/265 (1,9) | NE [NE; NE] | 1,49 [0,55; 4,04] 0,4289 |

| | **Trifluridin/Tipiracil+BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | | | | | |
| Allgemein | 414/533 (77,7) | 0,5 [0,4; 0,5] | 162/265 (61,1) | 1,5 [1,0; 1,9] | 1,62 [1,34; 1,95] **<0,0001** |
| Blähungen (PT) | 23/533 (4,3) | NE [NE; NE] | 13/265 (4,9) | NE [NE; NE] | 0,85 [0,43; 1,68] 0,6380 |
| Bauchschmerzen (PT) | 81/533 (15,2) | NE [NE; NE] | 36/265 (13,6) | NE [NE; NE] | 1,02 [0,69; 1,53] 0,9086 |
| Oberbauchschmerzen (PT) | 39/533 (7,3) | NE [NE; NE] | 12/265 (4,5) | NE [NE; NE] | 1,35 [0,70; 2,61] 0,3658 |
| Aszites (PT) | 23/533 (4,3) | NE [NE; NE] | 14/265 (5,3) | NE [NE; NE] | 0,67 [0,34; 1,33] 0,2473 |
| Verstopfung (PT) | 82/533 (15,4) | NE [NE; NE] | 40/265 (15,1) | NE [NE; NE] | 0,83 [0,57; 1,23] 0,3540 |
| Diarrhö (PT) | 173/533 (32,5) | 10,3 [7,7; 18,2] | 33/265 (12,5) | NE [NE; NE] | 2,58 [1,78; 3,76] **<0,0001** |
| Trockener Mund (PT) | 10/533 (1,9) | NE [NE; NE] | 3/265 (1,1) | NE [NE; NE] | 1,35 [0,37; 4,95] 0,6535 |
| Dyspepsie (PT) | 17/533 (3,2) | NE [NE; NE] | 1/265 (0,4) | NE [NE; NE] | 6,08 [0,80; 46,38] **0,0476** |
| Übelkeit (PT) | 261/533 (49,0) | 3,4 [2,2; 13,5] | 64/265 (24,2) | 17,7 [NE; NE] | 2,38 [1,80; 3,14] **<0,0001** |
| Stomatitis (PT) | 43/533 (8,1) | NE [NE; NE] | 16/265 (6,0) | NE [NE; NE] | 1,04 [0,58; 1,87] 0,8886 |
| Erbrechen (PT) | 151/533 (28,3) | NE [NE; NE] | 39/265 (14,7) | 17,7 [NE; NE] | 1,93 [1,35; 2,77] **0,0002** |

| | **Trifluridin/Tipiracil+BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | | | | | |
| Allgemein | 377/533 (70,7) | 1,3 [1,0; 1,5] | 143/265 (54,0) | 2,3 [1,6; 3,3] | 1,35 [1,11; 1,64] **0,0024** |
| Asthenie (PT) | 100/533 (18,8) | NE [NE; NE] | 30/265 (11,3) | NE [NE; NE] | 1,47 [0,97; 2,23] 0,0652 |
| Brustschmerz (PT) | 10/533 (1,9) | NE [NE; NE] | 3/265 (1,1) | NE [NE; NE] | 1,07 [0,28; 4,05] 0,9200 |
| Fatigue (PT) | 191/533 (35,8) | 15,6 [7,4; NE] | 63/265 (23,8) | 18,7 [NE; NE] | 1,52 [1,14; 2,04] **0,0045** |
| Allgemeine Verschlechterung der körperlichen Gesundheit (PT) | 22/533 (4,1) | NE [NE; NE] | 15/265 (5,7) | NE [NE; NE] | 0,60 [0,31; 1,18] 0,1368 |
| Unwohlsein (PT) | 24/533 (4,5) | NE [NE; NE] | 6/265 (2,3) | NE [NE; NE] | 1,75 [0,71; 4,33] 0,2206 |
| Schleimhautent-zündung (PT) | 32/533 (6,0) | NE [NE; NE] | 12/265 (4,5) | NE [NE; NE] | 1,18 [0,60; 2,30] 0,6334 |
| Peripheres Ödem (PT) | 53/533 (9,9) | NE [NE; NE] | 27/265 (10,2) | NE [NE; NE] | 0,85 [0,53; 1,36] 0,4983 |
| Schmerz (PT) | 11/533 (2,1) | NE [NE; NE] | 3/265 (1,1) | NE [NE; NE] | 1,59 [0,44; 5,77] 0,4762 |
| Pyrexie (PT) | 104/533 (19,5) | NE [NE; NE] | 38/265 (14,3) | NE [NE; NE] | 1,07 [0,73; 1,56] 0,7367 |
| **Leber- und Gallenerkrankungen** | | | | | |
| Allgemein | 56/533 (10,5) | NE [NE; NE] | 28/265 (10,6) | NE [NE; NE] | 0,81 [0,51; 1,29] 0,3820 |

| | **Trifluridin/Tipiracil+BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| Hyperbilirubinämie (PT) | 20/533 (3,8) | NE [NE; NE] | 7/265 (2,6) | NE [NE; NE] | 1,21 [0,50; 2,89] 0,6705 |
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | | | | |
| Allgemein | 150/533 (28,1) | 9,6 [7,1; 12,5] | 44/265 (16,6) | 13,5 [5,8; NE] | 1,34 [0,95; 1,89] 0,0990 |
| Bronchitis (PT) | 10/533 (1,9) | NE [NE; NE] | 2/265 (0,8) | NE [NE; NE] | 1,50 [0,32; 7,10] 0,6046 |
| Nasopharyngitis (PT) | 26/533 (4,9) | NE [NE; NE] | 4/265 (1,5) | NE [NE; NE] | 1,85 [0,63; 5,42] 0,2549 |
| Infektionen der oberen Atemwege (PT) | 19/533 (3,6) | NE [NE; NE] | 4/265 (1,5) | NE [NE; NE] | 1,71 [0,57; 5,15] 0,3350 |
| Infektion der Harnwege (PT) | 19/533 (3,6) | NE [NE; NE] | 6/265 (2,3) | NE [NE; NE] | 1,02 [0,39; 2,63] 0,9708 |
| **Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen** | | | | | |
| Allgemein | 28/533 (5,3) | NE [NE; NE] | 7/265 (2,6) | NE [NE; NE] | 1,64 [0,67; 4,03] 0,2745 |
| **Untersuchungen** | | | | | |
| Allgemein | 292/533 (54,8) | 2,0 [1,6; 3,0] | 93/265 (35,1) | 18,6 [3,3; 18,6] | 2,00 [1,56; 2,55] **<0,0001** |
| Erhöhte Alanin-Aminotransferase (PT) | 26/533 (4,9) | NE [NE; NE] | 15/265 (5,7) | NE [NE; NE] | 0,55 [0,28; 1,07] 0,0720 |
| Erhöhte Aspartataminotransferase (PT) | 31/533 (5,8) | NE [NE; NE] | 22/265 (8,3) | NE [NE; NE] | 0,50 [0,28; 0,88] **0,0145** |
| Erhöhte alkalische Blutphosphatase (PT) | 47/533 (8,8) | NE [NE; NE] | 26/265 (9,8) | NE [NE; NE] | 0,80 [0,48; 1,32] 0,3775 |

| | **Trifluridin/Tipiracil+BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| Erhöhtes Bilirubin (PT) | 46/533 (8,6) | NE [NE; NE] | 20/265 (7,5) | NE [NE; NE] | 1,04 [0,61; 1,77] 0,8847 |
| Erhöhtes Blutkreatinin (PT) | 18/533 (3,4) | NE [NE; NE] | 7/265 (2,6) | NE [NE; NE] | 1,02 [0,42; 2,46] 0,9716 |
| Erhöhtes Laktatdehydrogenase (PT) | 10/533 (1,9) | NE [NE; NE] | 6/265 (2,3) | NE [NE; NE] | 0,63 [0,22; 1,77] 0,3746 |
| Erhöhtes C-reaktives Protein (PT) | 16/533 (3,0) | NE [NE; NE] | 5/265 (1,9) | NE [NE; NE] | 1,38 [0,50; 3,82] 0,5281 |
| Erhöhtes Gamma-Glutamyltransferase (PT) | 25/533 (4,7) | NE [NE; NE] | 13/265 (4,9) | NE [NE; NE] | 0,77 [0,39; 1,52] 0,4492 |
| Verminderte Lymphozytenzahl (PT) | 26/533 (4,9) | NE [NE; NE] | 5/265 (1,9) | NE [NE; NE] | 2,10 [0,79; 5,55] 0,1271 |
| Verminderte Neutrophilenzahl (PT) | 148/533 (27,8) | NE [NE; NE] | 2/265 (0,8) | 18,6 [NE; NE] | 93,04 [13,04; 665,48] **<0,0001** |
| Verminderte Thrombozytenzahl (PT) | 83/533 (15,6) | 15,6 [15,6; NE] | 7/265 (2,6) | 19,4 [NE; NE] | 6,49 [2,82; 14,92] **<0,0001** |
| Gewichtsverlust (PT) | 43/533 (8,1) | NE [NE; NE] | 27/265 (10,2) | NE [NE; NE] | 0,57 [0,35; 0,94] **0,0254** |
| Verminderte Zahl weißer Blutkörperchen (PT) | 146/533 (27,4) | NE [NE; NE] | 2/265 (0,8) | 18,6 [10,2; 18,6] | RR: 36,29 [9,06; 145,36] **<0,0001** |
| **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | | | | | |
| Allgemein | 254/533 (47,7) | 4,2 [3,0; 8,8] | 104/265 (39,2) | 4,6 [3,3; NE] | 1,23 [0,98; 1,56] 0,0786 |
| Verminderter Appetit (PT) | 212/533 (39,8) | 13,5 [6,9; NE] | 78/265 (29,4) | NE [NE; NE] | 1,43 [1,09; 1,86] **0,0086** |

| | **Trifluridin/Tipiracil+BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| Hyperglykämie (PT) | 17/533 (3,2) | NE [NE; NE] | 9/265 (3,4) | NE [NE; NE] | 0,71 [0,31; 1,64] 0,4181 |
| Hypalbuminämie (PT) | 24/533 (4,5) | NE [NE; NE] | 10/265 (3,8) | NE [NE; NE] | 1,13 [0,54; 2,37] 0,7514 |
| Hypokaliämie (PT) | 24/533 (4,5) | NE [NE; NE] | 5/265 (1,9) | NE [NE; NE] | 1,74 [0,65; 4,65] 0,2676 |
| Hyponatriämie (PT) | 18/533 (3,4) | NE [NE; NE] | 14/265 (5,3) | NE [NE; NE] | 0,51 [0,25; 1,05] 0,0644 |
| **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | | | | | |
| Allgemein | 122/533 (22,9) | 18,2 [11,8; NE] | 55/265 (20,8) | 10,8 [6,5; NE] | 0,93 [0,67; 1,29] 0,6758 |
| Arthralgie (PT) | 20/533 (3,8) | NE [NE; NE] | 8/265 (3,0) | NE [NE; NE] | 0,92 [0,40; 2,12] 0,8395 |
| Rückenschmerzen (PT) | 46/533 (8,6) | NE [NE; NE] | 18/265 (6,8) | NE [NE; NE] | 1,00 [0,57; 1,74] 0,9915 |
| Muskuloskelettale Schmerzen (PT) | 21/533 (3,9) | NE [NE; NE] | 8/265 (3,0) | NE [NE; NE] | 0,93 [0,40; 2,15] 0,8652 |
| Schmerz in den Extremitäten (PT) | 18/533 (3,4) | NE [NE; NE] | 7/265 (2,6) | NE [NE; NE] | 0,98 [0,40; 2,39] 0,9575 |
| **Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen** | | | | | |
| Allgemein | 46/533 (8,6) | NE [NE; NE] | 35/265 (13,2) | NE [NE; NE] | 0,51 [0,32; 0,80] **0,0029** |
| Tumorschmerz (PT) | 30/533 (5,6) | NE [NE; NE] | 23/265 (8,7) | NE [NE; NE] | 0,53 [0,31; 0,92] **0,0229** |

| | Trifluridin/Tipiracil+BSC | | Placebo+BSC | | Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | | | | | |
| Allgemein | 115/533 (21,6) | NE [NE; NE] | 52/265 (19,6) | NE [NE; NE] | 0,95 [0,68; 1,32] 0,7537 |
| Schwindel (PT) | 14/533 (2,6) | NE [NE; NE] | 7/265 (2,6) | NE [NE; NE] | 0,70 [0,28; 1,80] 0,4589 |
| Dysgeusie (PT) | 37/533 (6,9) | NE [NE; NE] | 6/265 (2,3) | NE [NE; NE] | 2,39 [1,00; 5,73] **0,0441** |
| Kopfschmerzen (PT) | 29/533 (5,4) | NE [NE; NE] | 13/265 (4,9) | NE [NE; NE] | 1,04 [0,54; 2,00] 0,9157 |
| **Psychiatrische Erkrankungen** | | | | | |
| Allgemein | 51/533 (9,6) | NE [NE; NE] | 42/265 (15,8) | NE [NE; NE] | 0,48 [0,32; 0,73] **0,0004** |
| Angst (PT) | 16/533 (3,0) | NE [NE; NE] | 8/265 (3,0) | NE [NE; NE] | 0,82 [0,35; 1,96] 0,6608 |
| Insomnia (PT) | 24/533 (4,5) | NE [NE; NE] | 25/265 (9,4) | NE [NE; NE] | 0,39 [0,22; 0,70] **0,0010** |
| **Erkrankungen der Nieren und Harnwege** | | | | | |
| Allgemein | 72/533 (13,5) | NE [NE; NE] | 30/265 (11,3) | NE [NE; NE] | 0,94 [0,61; 1,46] 0,7861 |
| Hämaturie (PT) | 13/533 (2,4) | NE [NE; NE] | 6/265 (2,3) | NE [NE; NE] | 0,69 [0,25; 1,94] 0,4824 |
| Proteinurie (PT) | 22/533 (4,1) | NE [NE; NE] | 5/265 (1,9) | NE [NE; NE] | 1,59 [0,59; 4,28] 0,3504 |
| **Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse** | | | | | |
| Allgemein | 13/533 (2,4) | NE [NE; NE] | 4/265 (1,5) | NE [NE; NE] | 1,41 [0,45; 4,38] 0,5508 |

| | **Trifluridin/Tipiracil+BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | | | | | |
| Allgemein | 147/533 (27,6) | 12,7 [10,8; NE] | 80/265 (30,2) | 13,9 [13,9; NE] | 0,77 [0,58; 1,02] 0,0642 |
| Husten (PT) | 59/533 (11,1) | NE [NE; NE] | 30/265 (11,3) | NE [NE; NE] | 0,76 [0,48; 1,19] 0,2271 |
| Dyspnoe (PT) | 56/533 (10,5) | NE [NE; NE] | 34/265 (12,8) | NE [NE; NE] | 0,75 [0,49; 1,16] 0,1976 |
| Pleuraerguss (PT) | 10/533 (1,9) | NE [NE; NE] | 7/265 (2,6) | NE [NE; NE] | 0,63 [0,24; 1,69] 0,3571 |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes** | | | | | |
| Allgemein | 129/533 (24,2) | NE [NE; NE] | 48/265 (18,1) | NE [NE; NE] | 1,20 [0,86; 1,68] 0,2841 |
| Alopezie (PT) | 36/533 (6,8) | NE [NE; NE] | 3/265 (1,1) | NE [NE; NE] | 4,94 [1,51; 16,11] **0,0033** |
| Trockene Haut (PT) | 22/533 (4,1) | NE [NE; NE] | 10/265 (3,8) | NE [NE; NE] | 0,95 [0,45; 2,02] 0,8937 |
| Hand-Fuß-Syndrom (PT) | 12/533 (2,3) | NE [NE; NE] | 6/265 (2,3) | NE [NE; NE] | 0,91 [0,34; 2,45] 0,8545 |
| Pruritus (PT) | 23/533 (4,3) | NE [NE; NE] | 13/265 (4,9) | NE [NE; NE] | 0,78 [0,39; 1,54] 0,4720 |
| Ausschlag (PT) | 21/533 (3,9) | NE [NE; NE] | 6/265 (2,3) | NE [NE; NE] | 1,35 [0,54; 3,40] 0,5205 |
| **Gefäßerkrankungen** | | | | | |
| Allgemein | 53/533 (9,9) | NE [NE; NE] | 25/265 (9,4) | NE [NE; NE] | 0,80 [0,49; 1,31] 0,3762 |

| | Trifluridin/Tipiracil+BSC | | Placebo+BSC | | Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| Hypertonie (PT) | 19/533 (3,6) | NE [NE; NE] | 14/265 (5,3) | NE [NE; NE] | 0,49 [0,24; 1,00] **0,0461** |

a: Kaplan-Meier-Schätzung

b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils adjustiert bezüglich Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab Behandlung

BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

***Häufige unerwünschte Ereignisse (bei mindestens 10 Patienten und ≥1% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm)***

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zuungunsten der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 6,45 [4,40; 9,45], p<0,0001), der sich in den PT Anämie (HR [95%-KI]: 4,94 [3,17; 7,67], p<0,0001) Febrile Neutropenie (RR [95%-KI]: 21,42 [1,30; 352,23], p=0,0320), Leukopenie (RR [95%-KI]: 31,38 [1,93; 510,85], p=0,0155), Neutropenie (RR [95%-KI]: 158,90 [9,93; 2541,58], p=0,0003) und Thrombozytopenie (HR [95%-KI]: 14,27 [1,95; 104,35], p=0,0006) vorliegt. Auch in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 1,62 [1,34; 1,95], p<0,0001), der sich auch in den zugehörigen PT Diarrhö (HR [95%-KI]: 2,58 [1,78; 3,76], p<0,0001), Dyspepsie (HR [95%-KI]: 6,08 [0,80; 46,38], p=0,0476), Übelkeit (HR [95%-KI]: 2,38 [1,80; 3,14], p<0,0001) und Erbrechen (HR [95%-KI]: 1,93 [1,35; 2,77], p=0,0002) widerspiegelt. Des Weiteren zeigen sich signifikante Unterschiede unter Trifluridin/Tipiracil+BSC in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (HR [95%-KI]: 1,35 [1,11; 1,64], p=0,0024) sowie in der PT Fatigue (HR [95%-KI]: 1,52 [1,14; 2,04], p=0,0045), in der SOC Untersuchungen (HR [95%-KI]: 2,00 [1,56; 2,55], p<0,0001), einschließlich des PT verminderte Neutrophilenzahl (HR [95%-KI]: 93,14 [13,04; 665,48], p<0,0001), verminderte Thrombozytenzahl (HR [95%-KI]: 6,49 [2,82; 14,92], p<0,0001) und verminderte Zahl weißer Blutkörperchen (RR [95%-KI]: 36,29 [9,06; 145,36], p<0,0001), sowie aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen im PT Appetit vermindert (HR [95%-KI]: 1,43 [1,09; 1,86], p=0,0086). Bei dem PT Alopezie aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Untergewebes liegt ebenfalls ein signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC vor (HR [95%-KI]: 4,94 [1,51; 16,11], p=0,0033).

Dem gegenüber stehen statistisch signifikante Vorteile einer Behandlung von Trifluridin/Tipiracil+BSC hinsichtlich dem PT erhöhte Aspartat-Aminotransferase (HR [95%-KI]: 0,50 [0,28; 0,88], 0,0145), und Gewichtverlust (HR [95%-KI]: 0,57 [0,35; 0,94], p=0,0254) aus der SOC Untersuchungen. Ebenso liegt ein signifikanter Unterschied zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC bezüglich der SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (HR [95%-KI]: 0,51 [0,32; 0,80], p=0,0029) einschließlich des PT Tumorschmerz (HR [95%-KI]: 0,53 [0,31; 0,92], p=0,0229) vor. Zudem liegt ein signifikanter Unterschied mit Vorteil von Trifluridin/Tipiracil+BSC auch bei der SOC Psychische Erkrankungen vor HR [95%-KI]: 0,48 [0,32; 0,73], p=0,0004), der sich auch in dem untergeordneten PT Insomnie (HR [95%-KI]: 0,39 [0,22; 0,70], p=0,0010) zeigt. Bei dem zur SOC Gefäßerkrankungen zugeordneten PT Bluthochdruck zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 0,49 [0,24; 1,00], p=0,0461)

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom CTCAE-Grad 1-2 nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie RECOURSE)

| | **Trifluridin/Tipiracil+BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | | | | | |
| Allgemein | 217/533 (40,7) | 5,1 [3,4; 7,8] | 18/265 (6,8) | NE [NE; NE] | 6,20 [3,83; 10,05] **<0,0001** |
| Anämie (PT) | 140/533 (26,3) | NE [NE; NE] | 15/265 (5,7) | NE [NE; NE] | 4,31 [2,53; 7,37] **<0,0001** |
| Leukopenie (PT) | 18/533 (3,4) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 18,43 [1,12; 304,65] **0,0417** |
| Neutropenie (PT) | 91/533 (17,1) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 91,16 [5,68; 1462,73] **0,0014** |
| Thrombozytopenie (PT) | 34/533 (6,4) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 34,37 [2,12; 558,44] **0,0129** |

| | **Trifluridin/Tipiracil+BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| **Herzerkrankungen** | | | | | |
| Allgemein | 18/533 (3,4) | NE [NE; NE] | 10/265 (3,8) | NE [NE; NE] | 0,82 [0,37; 1,79] 0,6111 |
| **Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths** | | | | | |
| Allgemein | 11/533 (2,1) | NE [NE; NE] | 1/265 (0,4) | NE [NE; NE] | 4,82 [0,62; 37,54] 0,0968 |
| **Augenerkrankungen** | | | | | |
| Allgemein | 19/533 (3,6) | NE [NE; NE] | 5/265 (1,9) | NE [NE; NE] | 1,40 [0,51; 3,82] 0,5088 |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | | | | | |
| Allgemein | 404/533 (75,8) | 0,5 [0,4; 0,6] | 150/265 (56,6) | 1,8 [1,4; 2,4] | 1,71 [1,41; 2,06] **<0,0001** |
| Blähungen (PT) | 21/533 (3,9) | NE [NE; NE] | 11/265 (4,2) | NE [NE; NE] | 0,91 [0,44; 1,90] 0,8067 |
| Bauchschmerzen (PT) | 72/533 (13,5) | NE [NE; NE] | 26/265 (9,8) | NE [NE; NE] | 1,31 [0,83; 2,08] 0,2434 |
| Oberbauchschmerzen (PT) | 38/533 (7,1) | NE [NE; NE] | 11/265 (4,2) | NE [NE; NE] | 1,44 [0,73; 2,84] 0,2963 |
| Aszites (PT) | 17/533 (3,2) | NE [NE; NE] | 6/265 (2,3) | NE [NE; NE] | 1,17 [0,46; 3,00] 0,7401 |
| Verstopfung (PT) | 81/533 (15,2) | NE [NE; NE] | 38/265 (14,3) | NE [NE; NE] | 0,86 [0,58; 1,28] 0,4695 |
| Diarrhö (PT) | 164/533 (30,8) | 18,2 [8,4; ,] | 32/265 (12,1) | NE [NE; NE] | 2,48 [1,69; 3,63] **<0,0001** |

| | **Trifluridin/Tipiracil+BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| Mundtrockenheit (PT) | 10/533 (1,9) | NE [NE; NE] | 3/265 (1,1) | NE [NE; NE] | 1,35 [0,37; 4,95] 0,6535 |
| Dyspepsie (PT) | 17/533 (3,2) | NE [NE; NE] | 1/265 (0,4) | NE [NE; NE] | 6,08 [0,80; 46,38] **0,0476** |
| Übelkeit (PT) | 255/533 (47,8) | 4,8 [2,4; 14,5] | 60/265 (22,6) | 17,7 [NE; NE] | 2,47 [1,86; 3,29] **<0,0001** |
| Stomatitis (PT) | 41/533 (7,7) | NE [NE; NE] | 16/265 (6,0) | NE [NE; NE] | 0,98 [0,55; 1,77] 0,9533 |
| Erbrechen (PT) | 146/533 (27,4) | NE [NE; NE] | 38/265 (14,3) | 17,7 [NE; NE] | 1,91 [1,33; 2,75] **0,0004** |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | | | | | |
| Allgemein | 346/533 (64,9) | 1,7 [1,3; 1,9] | 125/265 (47,2) | 3,0 [2,2; 18,7] | 1,40 [1,14; 1,72] **0,0015** |
| Asthenie (PT) | 85/533 (15,9) | NE [NE; NE] | 21/265 (7,9) | NE [NE; NE] | 1,75 [1,08; 2,85] **0,0216** |
| Brustschmerz (PT) | 10/533 (1,9) | NE [NE; NE] | 3/265 (1,1) | NE [NE; NE] | 1,07 [0,28; 4,05] 0,9200 |
| Fatigue (PT) | 174/533 (32,6) | 15,6 [12,5; NE] | 48/265 (18,1) | 18,7 [NE; NE] | 1,78 [1,28; 2,46] **0,0004** |
| Unwohlsein (PT) | 24/533 (4,5) | NE [NE; NE] | 6/265 (2,3) | NE [NE; NE] | 1,75 [0,71; 4,33] 0,2206 |
| Schleimhaut-entzündung (PT) | 32/533 (6,0) | NE [NE; NE] | 12/265 (4,5) | NE [NE; NE] | 1,17 [0,60; 2,29] 0,6436 |
| Peripheres Ödem (PT) | 52/533 (9,8) | NE [NE; NE] | 25/265 (9,4) | NE [NE; NE] | 0,90 [0,56; 1,46] 0,6805 |

| | **Trifluridin/Tipiracil+BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| Pyrexie (PT) | 97/533 (18,2) | NE [NE; NE] | 37/265 (14,0) | NE [NE; NE] | 1,03 [0,70; 1,52] 0,8658 |
| **Leber- und Gallenerkrankungen** | | | | | |
| Allgemein | 25/533 (4,7) | NE [NE; NE] | 13/265 (4,9) | NE [NE; NE] | 0,78 [0,40; 1,54] 0,4791 |
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | | | | |
| Allgemein | 120/533 (22,5) | 11,7 [8,5; NE] | 31/265 (11,7) | 13,5 [7,4; NE] | 1,44 [0,96; 2,15] 0,0767 |
| Nasopharyngitis (PT) | 26/533 (4,9) | NE [NE; NE] | 4/265 (1,5) | NE [NE; NE] | 1,85 [0,63; 5,42] 0,2549 |
| Infektionen der oberen Atemwege (PT) | 19/533 (3,6) | NE [NE; NE] | 4/265 (1,5) | NE [NE; NE] | 1,71 [0,57; 5,15] 0,3350 |
| Infektion der Harnwege (PT) | 17/533 (3,2) | NE [NE; NE] | 3/265 (1,1) | NE [NE; NE] | 1,87 [0,53; 6,57] 0,3186 |
| **Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen** | | | | | |
| Allgemein | 19/533 (3,6) | NE [NE; NE] | 6/265 (2,3) | NE [NE; NE] | 1,10 [0,43; 2,82] 0,8390 |
| **Untersuchungen** | | | | | |
| Allgemein | 252/533 (47,3) | 4,5 [2,8; 5,4] | 74/265 (27,9) | 19,4 [3,3; 19,4] | 2,10 [1,61; 2,74] **<0,0001** |
| Erhöhte Alanin-Aminotransferase (PT) | 23/533 (4,3) | NE [NE; NE] | 11/265 (4,2) | NE [NE; NE] | 0,67 [0,32; 1,43] 0,2974 |
| Erhöhte Aspartataminotrans-ferase (PT) | 24/533 (4,5) | NE [NE; NE] | 14/265 (5,3) | NE [NE; NE] | 0,59 [0,30; 1,17] 0,1262 |

| | **Trifluridin/Tipiracil+BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| Erhöhte alkalische Blutphosphatase (PT) | 29/533 (5,4) | NE [NE; NE] | 13/265 (4,9) | NE [NE; NE] | 0,90 [0,46; 1,75] 0,7526 |
| Erhöhtes Bilirubin (PT) | 25/533 (4,7) | NE [NE; NE] | 9/265 (3,4) | NE [NE; NE] | 1,17 [0,54; 2,54] 0,6889 |
| Erhöhtes Blutkreatinin (PT) | 17/533 (3,2) | NE [NE; NE] | 6/265 (2,3) | NE [NE; NE] | 1,10 [0,43; 2,83] 0,8442 |
| Erhöhtes C-reaktives Protein (PT) | 14/533 (2,6) | NE [NE; NE] | 3/265 (1,1) | NE [NE; NE] | 2,06 [0,59; 7,23] 0,2481 |
| Verminderte Lymphozytenzahl (PT) | 18/533 (3,4) | NE [NE; NE] | 2/265 (0,8) | NE [NE; NE] | 3,80 [0,87; 16,60] 0,0566 |
| Verminderte Neutrophilenzahl (PT) | 114/533 (21,4) | NE [NE; NE] | 1/265 (0,4) | NE [NE; NE] | 60,15 [8,39; 431,16] **<0,0001** |
| Verminderte Thrombozytenzahl (PT) | 78/533 (14,6) | NE [NE; NE] | 7/265 (2,6) | 19,4 [NE; NE] | 6,11 [2,65; 14,08] **<0,0001** |
| Gewichtsverlust (PT) | 42/533 (7,9) | NE [NE; NE] | 27/265 (10,2) | NE [NE; NE] | 0,55 [0,33; 0,91] **0,0180** |
| Verminderte Zahl weißer Blutkörperchen (PT) | 123/533 (23,1) | NE [NE; NE] | 1/265 (0,4) | NE [NE; NE] | RR: 61,15 [8,59; 435,18] **<0,0001** |
| **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | | | | | |
| Allgemein | 230/533 (43,2) | 7,5 [4,0; 13,5] | 83/265 (31,3) | 7,9 [4,6; NE] | 1,42 [1,10; 1,84] **0,0066** |
| Verminderter Appetit (PT) | 195/533 (36,6) | 13,8 [7,9; NE] | 66/265 (24,9) | NE [NE; NE] | 1,52 [1,15; 2,02] **0,0035** |
| Hypalbuminämie (PT) | 19/533 (3,6) | NE [NE; NE] | 8/265 (3,0) | NE [NE; NE] | 1,15 [0,50; 2,64] 0,7388 |

| | **Trifluridin/Tipiracil+BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| Hypokaliämie (PT) | 12/533 (2,3) | NE [NE; NE] | 3/265 (1,1) | NE [NE; NE] | 1,20 [0,32; 4,50] 0,7864 |
| Hyponatriämie (PT) | 10/533 (1,9) | NE [NE; NE] | 10/265 (3,8) | NE [NE; NE] | 0,37 [0,15; 0,91] **0,0253** |
| **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | | | | | |
| Allgemein | 110/533 (20,6) | 18,2 [16,8; NE] | 49/265 (18,5) | NE [NE; NE] | 0,92 [0,65; 1,30] 0,6295 |
| Arthralgie (PT) | 17/533 (3,2) | NE [NE; NE] | 8/265 (3,0) | NE [NE; NE] | 0,79 [0,33; 1,87] 0,5913 |
| Rückenschmerzen (PT) | 37/533 (6,9) | NE [NE; NE] | 17/265 (6,4) | NE [NE; NE] | 0,83 [0,46; 1,50] 0,5393 |
| Muskuloskelettale Schmerzen (PT) | 20/533 (3,8) | NE [NE; NE] | 7/265 (2,6) | NE [NE; NE] | 1,00 [0,41; 2,44] 0,9946 |
| Schmerz in den Extremitäten (PT) | 17/533 (3,2) | NE [NE; NE] | 4/265 (1,5) | NE [NE; NE] | 1,67 [0,55; 5,04] 0,3588 |
| **Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)** | | | | | |
| Allgemein | 43/533 (8,1) | NE [NE; NE] | 27/265 (10,2) | NE [NE; NE] | 0,63 [0,39; 1,04] 0,0700 |
| Tumorschmerz (PT) | 28/533 (5,3) | NE [NE; NE] | 18/265 (6,8) | NE [NE; NE] | 0,64 [0,35; 1,16] 0,1385 |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | | | | | |
| Allgemein | 106/533 (19,9) | NE [NE; NE] | 46/265 (17,4) | NE [NE; NE] | 1,00 [0,70; 1,42] 0,9982 |
| Schwindel (PT) | 14/533 (2,6) | NE [NE; NE] | 7/265 (2,6) | NE [NE; NE] | 0,70 [0,28; 1,80] 0,4589 |

| | **Trifluridin/Tipiracil+BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| Dysgeusie (PT) | 37/533 (6,9) | NE [NE; NE] | 6/265 (2,3) | NE [NE; NE] | 2,39 [1,00; 5,73] **0,0441** |
| Kopfschmerzen (PT) | 29/533 (5,4) | NE [NE; NE] | 13/265 (4,9) | NE [NE; NE] | 1,04 [0,54; 2,00] 0,9157 |
| **Psychiatrische Erkrankungen** | | | | | |
| Allgemein | 51/533 (9,6) | NE [NE; NE] | 42/265 (15,8) | NE [NE; NE] | 0,48 [0,32; 0,73] **0,0004** |
| Angst (PT) | 16/533 (3,0) | NE [NE; NE] | 8/265 (3,0) | NE [NE; NE] | 0,82 [0,35; 1,96] 0,6608 |
| Insomnia (PT) | 24/533 (4,5) | NE [NE; NE] | 25/265 (9,4) | NE [NE; NE] | 0,39 [0,22; 0,70] **0,0010** |
| **Erkrankungen der Nieren und Harnwege** | | | | | |
| Allgemein | 61/533 (11,4) | NE [NE; NE] | 23/265 (8,7) | NE [NE; NE] | 1,10 [0,67; 1,79] 0,7131 |
| Hämaturie (PT) | 10/533 (1,9) | NE [NE; NE] | 3/265 (1,1) | NE [NE; NE] | 1,40 [0,37; 5,22] 0,6192 |
| Proteinurie (PT) | 22/533 (4,1) | NE [NE; NE] | 5/265 (1,9) | NE [NE; NE] | 1,59 [0,59; 4,28] 0,3504 |
| **Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse** | | | | | |
| Allgemein | 11/533 (2,1) | NE [NE; NE] | 3/265 (1,1) | NE [NE; NE] | 1,66 [0,46; 6,02] 0,4325 |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | | | | | |
| Allgemein | 126/533 (23,6) | NE [NE; NE] | 68/265 (25,7) | 13,9 [13,9; NE] | 0,76 [0,57; 1,03] 0,0783 |

| | **Trifluridin/Tipiracil+BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| Husten (PT) | 56/533 (10,5) | NE [NE; NE] | 28/265 (10,6) | NE [NE; NE] | 0,78 [0,49; 1,24] 0,2826 |
| Dyspnoe (PT) | 41/533 (7,7) | NE [NE; NE] | 24/265 (9,1) | NE [NE; NE] | 0,74 [0,45; 1,24] 0,2534 |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes** | | | | | |
| Allgemein | 127/533 (23,8) | NE [NE; NE] | 47/265 (17,7) | NE [NE; NE] | 1,19 [0,85; 1,67] 0,3029 |
| Alopezie (PT) | 35/533 (6,6) | NE [NE; NE] | 3/265 (1,1) | NE [NE; NE] | 4,75 [1,45; 15,52] **0,0044** |
| Trockene Haut (PT) | 22/533 (4,1) | NE [NE; NE] | 10/265 (3,8) | NE [NE; NE] | 0,95 [0,45; 2,02] 0,8937 |
| Hand-Fuß-Syndrom (PT) | 12/533 (2,3) | NE [NE; NE] | 6/265 (2,3) | NE [NE; NE] | 0,91 [0,34; 2,45] 0,8545 |
| Pruritus (PT) | 23/533 (4,3) | NE [NE; NE] | 11/265 (4,2) | NE [NE; NE] | 0,93 [0,45; 1,91] 0,8400 |
| Ausschlag (PT) | 21/533 (3,9) | NE [NE; NE] | 5/265 (1,9) | NE [NE; NE] | 1,65 [0,61; 4,43] 0,3163 |
| **Gefäßerkrankungen** | | | | | |
| Allgemein | 44/533 (8,3) | NE [NE; NE] | 12/265 (4,5) | NE [NE; NE] | 1,35 [0,70; 2,59] 0,3688 |
| Hypertonie (PT) | 12/533 (2,3) | NE [NE; NE] | 4/265 (1,5) | NE [NE; NE] | 1,02 [0,32; 3,28] 0,9763 |

| | Trifluridin/Tipiracil+BSC | | Placebo+BSC | | Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median (Monate)[a] [95%-KI] | n/N (%) | Median (Monate)[a] [95%-KI] | HR [95%-KI], p-Wert[b] |

a: Kaplan-Meier-Schätzung

b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils adjustiert bezüglich Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab Behandlung

BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

***Häufige unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 1-2 (bei mindestens 10 Patienten und ≥1% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm)***

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zuungunsten der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 6,20 [3,83; 10,05], p<0,0001), der auch in den untergeordneten PT Anämie (HR [95%-KI]: 4,31 [2,53; 7,37], <0,0001), Leukopenie (RR [95%-KI]: 18,43 [1,12; 304,65] p=0,0417), Neutropenie (RR [95%-KI]: 91,16 [5,68; 1462,73] p=0,0014) und Thrombozytopenie (RR [95%-KI]: 34,37 [2,12; 558,44] p=0,0129) vorliegt. Auch in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 1,71 [1,41; 2,06], p<0,0001), der sich auch in den untergeordneten PT Diarrhö (HR [95%-KI]: 2,48 [1,69; 3,63], p<0,0001), Dyspepsie (HR [95%-KI]: 6,08 [0,80; 46,38], p=0,0476), Übelkeit (HR [95%-KI]: 2,47 [1,86; 3,29], p<0,0001) und Erbrechen (HR [95%-KI]: 1,91 [1,33; 2,75], p=0,0004) widerspiegelt. Des Weiteren zeigen sich signifikante Unterschiede mit höherem Auftreten unter Trifluridin/Tipiracil+BSC in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (HR [95%-KI]: 1,40 [1,14; 1,72], p=0,0014) sowie in den untergeordneten PT Asthenie (HR [95%-KI]: 1,75 [1,08; 2,85], p=0,0216) und Fatigue (HR [95%-KI]: 1,78 [1,28; 2,46], p=0,0004), in der SOC Untersuchungen (HR [95%-KI]: 2,10 [1,61; 2,74], p<0,0001), einschließlich der PT verminderte Neutrophilenzahl (HR [95%-KI]: 60,15 [8,39; 431,16], p<0,0001), verminderte Thrombozytenzahl (HR [95%-KI]: 6,11 [2,65; 14,08], p<0,0001) und verminderte Zahl weißer Blutkörperchen (RR [95%-KI]: 61,15 [8,59; 435,18] p<0,0001). In der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zeigt sich insgesamt einen signifikanter Effekt zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 1,42 [1,10; 1,84], p=0,0066) genauso wie im untergeordneten PT verminderter Appetit (HR [95%-KI]: 1,52 [1,15; 2,02], p=0,0035). Bei dem PT Dysgeusie aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems liegt ebenfalls ein signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC vor (HR [95%-KI]: 2,39 [1,00; 5,73], p=0,0441).

Dem gegenüber stehen statistisch signifikante Unterschiede mit Vorteilen einer Behandlung von Trifluridin/Tipiracil+BSC hinsichtlich dem PT Gewichtsverlust (HR [95%-KI]: 0,55 [0,33; 0,91], p=0,0180) aus der SOC Untersuchungen. Ebenso liegt ein signifikanter Unterschied zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC in dem PT Hyponatriämie der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (HR [95%-KI]: 0,37 [0,15; 0,91], p=0,0253) vor. Zudem liegt ein signifikanter Unterschied mit Vorteil von Trifluridin/Tipiracil+BSC auch bei der SOC Psychische Erkrankungen vor HR [95%-KI]: 0,48 [0,32; 0,73], p=0,0004), der sich auch in dem untergeordneten PT Insomnie (HR [95%-KI]: 0,39 [0,22; 0,70], p=0,0010) zeigt.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom CTCAE-Grad ≥3 nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie RECOURSE)

| | **Trifluridin/Tipiracil+BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | | | | | |
| Allgemein | 193/533 (36,2) | 6,9 [4,7; 9,7] | 11/265 (4,2) | NE [NE; NE] | 8,77 [4,77; 16,13] **<0,0001** |
| Anämie (PT) | 92/533 (17,3) | 17,9 [15,8; NE] | 7/265 (2,6) | NE [NE; NE] | 5,49 [2,53; 11,89] **<0,0001** |
| Febrile Neutropenie (PT) | 21/533 (3,9) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 21,42 [1,30; 352,23] **0,0320** |
| Leukopenie (PT) | 15/533 (2,8) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 15,44 [0,93; 257,08] 0,0565 |
| Neutropenie (PT) | 110/533 (20,6) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 110,09 [6,87; 1764,17] **0,0009** |
| Thrombozytopenie (PT) | 12/533 (2,3) | NE [NE; NE] | 1/265 (0,4) | NE [NE; NE] | 3,20 [0,41; 25,30] 0,2446 |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | | | | | |
| Allgemein | 65/533 (12,2) | NE [NE; NE] | 36/265 (13,6) | NE [NE; NE] | 0,73 [0,48; 1,11] 0,1400 |

| | **Trifluridin/Tipiracil+BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| Bauchschmerzen (PT) | 12/533 (2,3) | NE [NE; NE] | 10/265 (3,8) | NE [NE; NE] | 0,47 [0,20; 1,12] 0,0803 |
| Diarrhö (PT) | 16/533 (3,0) | NE [NE; NE] | 1/265 (0,4) | NE [NE; NE] | 5,65 [0,74; 43,31] 0,0605 |
| Übelkeit (PT) | 10/533 (1,9) | NE [NE; NE] | 3/265 (1,1) | NE [NE; NE] | 1,21 [0,32; 4,55] 0,7827 |
| Erbrechen (PT) | 11/533 (2,1) | NE [NE; NE] | 1/265 (0,4) | NE [NE; NE] | 4,37 [0,56; 34,26] 0,1258 |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | | | | | |
| Allgemein | 72/533 (13,5) | NE [NE; NE] | 36/265 (13,6) | NE [NE; NE] | 0,87 [0,58; 1,32] 0,5170 |
| Asthenie (PT) | 20/533 (3,8) | NE [NE; NE] | 8/265 (3,0) | NE [NE; NE] | 1,03 [0,45; 2,36] 0,9490 |
| Fatigue (PT) | 22/533 (4,1) | NE [NE; NE] | 15/265 (5,7) | NE [NE; NE] | 0,71 [0,35; 1,44] 0,3427 |
| Allgemeine Verschlechterung der körperlichen Gesundheit (PT) | 18/533 (3,4) | NE [NE; NE] | 12/265 (4,5) | NE [NE; NE] | 0,65 [0,31; 1,36] 0,2487 |
| **Leber- und Gallenerkrankungen** | | | | | |
| Allgemein | 34/533 (6,4) | NE [NE; NE] | 18/265 (6,8) | NE [NE; NE] | 0,78 [0,43; 1,39] 0,3923 |
| Hyperbilirubinaemia (PT) | 11/533 (2,1) | NE [NE; NE] | 4/265 (1,5) | NE [NE; NE] | 1,16 [0,36; 3,71] 0,8033 |
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | | | | |
| Allgemein | 38/533 (7,1) | NE [NE; NE] | 13/265 (4,9) | NE [NE; NE] | 1,15 [0,59; 2,24] 0,6834 |

| | **Trifluridin/Tipiracil+BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| **Untersuchungen** | | | | | |
| Allgemein | 152/533 (28,5) | 15,4 [9,3; NE] | 38/265 (14,3) | 18,6 [NE; NE] | 2,12 [1,46; 3,09] **<0,0001** |
| Erhöhte alkalische Blutphosphatase (PT) | 18/533 (3,4) | NE [NE; NE] | 13/265 (4,9) | NE [NE; NE] | 0,68 [0,31; 1,47] 0,3263 |
| Erhöhtes Bilirubin (PT) | 22/533 (4,1) | NE [NE; NE] | 10/265 (3,8) | NE [NE; NE] | 1,08 [0,51; 2,28] 0,8437 |
| Erhöhtes Gamma-Glutamyltransferase (PT) | 17/533 (3,2) | NE [NE; NE] | 10/265 (3,8) | NE [NE; NE] | 0,70 [0,31; 1,55] 0,3717 |
| Verminderte Lymphozytenzahl (PT) | 11/533 (2,1) | NE [NE; NE] | 3/265 (1,1) | NE [NE; NE] | 1,47 [0,40; 5,42] 0,5564 |
| Verminderte Neutrophilenzahl (PT) | 86/533 (16,1) | NE [NE; NE] | 1/265 (0,4) | 18,6 [NE; NE] | RR: 42,76] [5,99; 305,32] **0,0002** |
| Verminderte Thrombozytenzahl (PT) | 13/533 (2,4) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 13,45 [0,80; 225,38] 0,0708 |
| Verminderte Zahl weißer Blutkörperchen (PT) | 55/533 (10,3) | NE [NE; NE] | 1/265 (0,4) | 18,6 [NE; NE] | RR: 27,35 [3,81; 196,52] **0,0010** |
| **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | | | | | |
| Allgemein | 55/533 (10,3) | NE [NE; NE] | 27/265 (10,2) | NE [NE; NE] | 0,87 [0,54; 1,40] 0,5653 |
| Verminderter Appetit (PT) | 19/533 (3,6) | NE [NE; NE] | 13/265 (4,9) | NE [NE; NE] | 0,73 [0,35; 1,52] 0,3968 |
| Hypokaliämie (PT) | 13/533 (2,4) | NE [NE; NE] | 2/265 (0,8) | NE [NE; NE] | 2,73 [0,61; 12,22] 0,1723 |
| **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | | | | | |

| | **Trifluridin/Tipiracil+BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| Allgemein | 17/533 (3,2) | NE [NE; NE] | 8/265 (3,0) | NE [NE; NE] | 0,84 [0,36; 1,99] 0,6911 |
| Rückenschmerzen (PT) | 10/533 (1,9) | NE [NE; NE] | 2/265 (0,8) | NE [NE; NE] | 1,87 [0,40; 8,77] 0,4195 |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | | | | | |
| Allgemein | 12/533 (2,3) | NE [NE; NE] | 11/265 (4,2) | NE [NE; NE] | 0,36 [0,15; 0,84] **0,0145** |
| **Erkrankungen der Nieren und Harnwege** | | | | | |
| Allgemein | 13/533 (2,4) | NE [NE; NE] | 8/265 (3,0) | NE [NE; NE] | 0,58 [0,23; 1,45] 0,2385 |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | | | | | |
| Allgemein | 29/533 (5,4) | NE [NE; NE] | 18/265 (6,8) | NE [NE; NE] | 0,68 [0,37; 1,26] 0,2166 |
| Dyspnoe (PT) | 14/533 (2,6) | NE [NE; NE] | 10/265 (3,8) | NE [NE; NE] | 0,68 [0,29; 1,60] 0,3754 |
| **Gefäßerkrankungen** | | | | | |
| Allgemein | 11/533 (2,1) | NE [NE; NE] | 15/265 (5,7) | NE [NE; NE] | 0,31 [0,14; 0,69] **0,0024** |
| Hypertonie (PT) | 8/533 (1,5) | NE [NE; NE] | 10/265 (3,8) | NE [NE; NE] | 0,33 [0,13; 0,86] **0,0167** |

a: Kaplan-Meier-Schätzung

b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils adjustiert bezüglich Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab Behandlung

BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

***Häufige unerwünschte Ereignisse vom CTCAE- Grad ≥3 (bei mindestens 10 Patienten und ≥1% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm)***

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zuungunsten der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 8,77 [4,77; 16,13], p<0,0001), der auch in den untergeordneten PT Anämie (HR [95%-KI]: 5,49 [2,53; 11,89], p<0,0001), Febrile Neutropenie (RR [95%-KI]: 21,42 [1,30; 352,23] p=0,0320) sowie Neutropenie (RR [95%-KI]: 110,09 [6,87; 1764,17], p=0,0009) vorliegt. Auch hinsichtlich der SOC Untersuchungen (HR [95%-KI]: 2,12 [1,46; 3,09], p<0,0001) liegen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC vor, die sich auch in den untergeordneten PT Verminderte Neutrophilenzahl (RR [95%-KI]: 42,76 [5,99; 305,32], p=0,0002) und Verminderte Zahl weißer Blutkörperchen (RR [95%-KI]: 27,35 [3,81; 196,52], p=0,0010) widerspiegeln.

Dem gegenüber stehen statistisch signifikante Vorteile einer Behandlung von Trifluridin/Tipiracil+BSC hinsichtlich der SOC Erkrankungen des Nervensystems (HR [95%-KI]: 0,36 [0,15; 0,84], p=0,0145), der SOC Gefäßerkrankungen (HR [95%-KI]: 0,31 [0,14; 0,69], p=0,0024), sowie des untergeordneten PT Hypertonie (HR [95%-KI]: 0,33 [0,13; 0,86], p=0,0167).

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertendem Arzneimittel (Studie RECOURSE)

| | **Trifluridin/Tipiracil+BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | | | | | |
| Allgemein | 28/533 (5,3) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 28,39 [1,74; 463,26] **0,0188** |
| Anämie (PT) | 10/533 (1,9) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 10,46 [0,62; 177,83] 0,1044 |
| Febrile Neutropenie (PT) | 14/533 (2,6) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 14,45 [0,87; 241,23] 0,0630 |

| | Trifluridin/Tipiracil+BSC | | Placebo+BSC | | Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | | | | | |
| Allgemein | 40/533 (7,5) | NE [NE; NE] | 26/265 (9,8) | NE [NE; NE] | 0,63 [0,38; 1,04] 0,0696 |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | | | | | |
| Allgemein | 28/533 (5,3) | NE [NE; NE] | 16/265 (6,0) | NE [NE; NE] | 0,69 [0,37; 1,30] 0,2527 |
| Allgemeine Verschlechterung der körperlichen Gesundheit (PT) | 15/533 (2,8) | NE [NE; NE] | 11/265 (4,2) | NE [NE; NE] | 0,56 [0,25; 1,23] 0,1429 |
| **Leber- und Gallenerkrankungen** | | | | | |
| Allgemein | 20/533 (3,8) | NE [NE; NE] | 13/265 (4,9) | NE [NE; NE] | 0,56 [0,27; 1,14] 0,1064 |
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | | | | |
| Allgemein | 26/533 (4,9) | NE [NE; NE] | 12/265 (4,5) | NE [NE; NE] | 0,88 [0,43; 1,82] 0,7329 |
| **Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen** | | | | | |
| Allgemein | 12/533 (2,3) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 12,45 [0,74; 209,53] 0,0799 |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | | | | | |
| Allgemein | 10/533 (1,9) | NE [NE; NE] | 10/265 (3,8) | NE [NE; NE] | 0,36 [0,15; 0,90] **0,0226** |
| **Erkrankungen der Nieren und Harnwege** | | | | | |
| Allgemein | 13/533 (2,4) | NE [NE; NE] | 2/265 (0,8) | NE [NE; NE] | 2,29 [0,50; 10,40] 0,2700 |

| | Trifluridin/Tipiracil+BSC | | Placebo+BSC | | Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | | | | | |
| Allgemein | 15/533 (2,8) | NE [NE; NE] | 12/265 (4,5) | NE [NE; NE] | 0,43 [0,19; 0,96] **0,0333** |

a: Kaplan-Meier-Schätzung

b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils adjustiert bezüglich Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab Behandlung

BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

***Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (bei mindestens 10 Patienten und ≥1% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm)***

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zuungunsten der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC (RR [95%-KI]: 28,39 [1,74; 463,26], p=0,0188).

Dagegen liegt ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC für die SOC Erkrankungen des Nervensystems (HR [95%-KI]: 0,36 [0,15; 0,90], p=0,0226), sowie für die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (HR [95%-KI]: 0,43 [0,19; 0,96], p=0,0333) vor.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führte nach SOC und PT (Alle Ereignisse) aus RCT mit dem zu bewertendem Arzneimittel (Studie RECOURSE)

| | **Trifluridin/Tipiracil+BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | | | | | |
| Gesamt | 3/533 (0,6) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 3,49 [0,18; 67,26] 0,4081 |
| Anaemie (PT) | 2/533 (0,4) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 2,49 [0,12; 51,69] 0,5554 |
| Disseminierte intravaskulaere Gerinnung (PT) | 1/533 (0,2) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 1,49 [0,06; 36,56] 0,8055 |
| Neutropenie (PT) | 1/533 (0,2) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 1,49 [0,06; 36,56] 0,8055 |
| **Herzerkrankungen** | | | | | |
| Gesamt | 1/533 (0,2) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 1,49 [0,06; 36,56] 0,8055 |
| Perikarderguss (PT) | 1/533 (0,2) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 1,49 [0,06; 36,56] 0,8055 |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | | | | | |
| Gesamt | 11/533 (2,1) | NE [NE; NE] | 12/265 (4,5) | NE [NE; NE] | 0,43 [0,19; 0,98] **0,0391** |
| Blähungen (PT) | 1/533 (0,2) | NE [NE; NE] | 2/265 (0,8) | NE [NE; NE] | 0,28 [0,02; 3,04] 0,2593 |
| Bauchschmerzen (PT) | 1/533 (0,2) | NE [NE; NE] | 3/265 (1,1) | NE [NE; NE] | 0,16 [0,02; 1,56] 0,0716 |
| Aszites (PT) | 2/533 (0,4) | NE [NE; NE] | 5/265 (1,9) | NE [NE; NE] | 0,21 [0,04; 1,07] **0,0373** |

| | Trifluridin/Tipiracil+BSC | | Placebo+BSC | | Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| Diarrhoe (PT) | 2/533 (0,4) | NE [NE; NE] | 1/265 (0,4) | NE [NE; NE] | 0,77 [0,07; 8,65] 0,8345 |
| Dysphagie (PT) | 1/533 (0,2) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 1,49 [0,06; 36,56] 0,8055 |
| Ileus (PT) | 2/533 (0,4) | NE [NE; NE] | 1/265 (0,4) | NE [NE; NE] | 0,85 [0,08; 9,39] 0,8952 |
| Übelkeit (PT) | 1/533 (0,2) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 1,49 [0,06; 36,56] 0,8055 |
| Rektumperforation (PT) | 1/533 (0,2) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 1,49 [0,06; 36,56] 0,8055 |
| Dünndarmobstruktion (PT) | 1/533 (0,2) | NE [NE; NE] | 1/265 (0,4) | NE [NE; NE] | 0,48 [0,03; 7,67] 0,5949 |
| Erbrechen (PT) | 2/533 (0,4) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 2,49 [0,12; 51,69] 0,5554 |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | | | | | |
| Gesamt | 24/533 (4,5) | NE [NE; NE] | 12/265 (4,5) | NE [NE; NE] | 0,84 [0,41; 1,69] 0,6174 |
| Asthenie (PT) | 2/533 (0,4) | NE [NE; NE] | 3/265 (1,1) | NE [NE; NE] | 0,29 [0,05; 1,75] 0,1512 |
| Brustschmerzen (PT) | 0/533 (0,0) | NE [NE; NE] | 1/265 (0,4) | NE [NE; NE] | RR: 0,17 [0,01; 4,06] 0,2710 |
| Fatigue (PT) | 6/533 (1,1) | NE [NE; NE] | 2/265 (0,8) | NE [NE; NE] | 1,18 [0,23; 5,98] 0,8424 |
| Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes (PT) | 12/533 (2,3) | NE [NE; NE] | 5/265 (1,9) | NE [NE; NE] | 1,00 [0,34; 2,89] 0,9951 |

| | Trifluridin/Tipiracil+BSC | | Placebo+BSC | | Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| Unwohlsein (PT) | 1/533 (0,2) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 1,49 [0,06; 36,56] 0,8055 |
| Multiorganversagen (PT) | 1/533 (0,2) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 1,49 [0,06; 36,56] 0,8055 |
| Obstruktion (PT) | 0/533 (0,0) | NE [NE; NE] | 1/265 (0,4) | NE [NE; NE] | RR: 0,17 [0,01; 4,06] 0,2710 |
| Peripheres Ödem (PT) | 0/533 (0,0) | NE [NE; NE] | 1/265 (0,4) | NE [NE; NE] | RR: 0,17 [0,01; 4,06] 0,2710 |
| Schmerz (PT) | 2/533 (0,4) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 2,49 [0,12; 51,69] 0,5554 |
| Pyrexie (PT) | 2/533 (0,4) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 2,49 [0,12; 51,69] 0,5554 |
| **Leber- und Gallenerkrankungen** | | | | | |
| Gesamt | 5/533 (0,9) | NE [NE; NE] | 8/265 (3,0) | NE [NE; NE] | 0,19 [0,06; 0,65] **0,0033** |
| Gallengangobstruktion (PT) | 0/533 (0,0) | NE [NE; NE] | 1/265 (0,4) | NE [NE; NE] | RR: 0,17 [0,01; 4,06] 0,2710 |
| Leberversagen (PT) | 0/533 (0,0) | NE [NE; NE] | 3/265 (1,1) | NE [NE; NE] | RR: 0,07 [0,00; 1,37] 0,0801 |
| Leberschmerzen (PT) | 0/533 (0,0) | NE [NE; NE] | 1/265 (0,4) | NE [NE; NE] | RR: 0,17 [0,01; 4,06] 0,2710 |
| Hyperbilirubinaemie (PT) | 2/533 (0,4) | NE [NE; NE] | 1/265 (0,4) | NE [NE; NE] | 0,48 [0,03; 7,64] 0,5932 |
| Gelbsucht (PT) | 2/533 (0,4) | NE [NE; NE] | 2/265 (0,8) | NE [NE; NE] | 0,35 [0,05; 2,55] 0,2778 |

| | Trifluridin/Tipiracil+BSC | | Placebo+BSC | | Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| Gelbsucht cholestatisch (PT) | 1/533 (0,2) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 1,49 [0,06; 36,56] 0,8055 |
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | | | | |
| Gesamt | 3/533 (0,6) | NE [NE; NE] | 2/265 (0,8) | NE [NE; NE] | 0,73 [0,12; 4,39] 0,7311 |
| Bakteriämie (PT) | 0/533 (0,0) | NE [NE; NE] | 1/265 (0,4) | NE [NE; NE] | RR: 0,17 [0,01; 4,06] 0,2710 |
| Peritonitis bakteriell (PT) | 1/533 (0,2) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 1,49 [0,06; 36,56] 0,8055 |
| Pneumonie (PT) | 0/533 (0,0) | NE [NE; NE] | 1/265 (0,4) | NE [NE; NE] | RR: 0,17 [0,01; 4,06] 0,2710 |
| Pneumonie durch Staphylokokken (PT) | 1/533 (0,2) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 1,49 [0,06; 36,56] 0,8055 |
| Sepsis (PT) | 1/533 (0,2) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 1,49 [0,06; 36,56] 0,8055 |
| **Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen** | | | | | |
| Gesamt | 1/533 (0,2) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 1,49 [0,06; 36,56] 0,8055 |
| Extradurales Haematom (PT) | 1/533 (0,2) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 1,49 [0,06; 36,56] 0,8055 |
| **Untersuchungen** | | | | | |
| Gesamt | 4/533 (0,8) | NE [NE; NE] | 8/265 (3,0) | NE [NE; NE] | 0,21 [0,06; 0,71] **0,0058** |
| Erhöhte Alaninaminotrans-ferase (PT) | 0/533 (0,0) | NE [NE; NE] | 1/265 (0,4) | NE [NE; NE] | RR: 0,17 [0,01; 4,06] 0,2710 |

| | **Trifluridin/Tipiracil+BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| Erhöhte Aspartataminotrans-ferase (PT) | 0/533 (0,0) | NE [NE; NE] | 2/265 (0,8) | NE [NE; NE] | RR: 0,10 [0,00; 2,07] 0,1361 |
| Erhöhte Alkalische Blutphosphatase (PT) | 0/533 (0,0) | NE [NE; NE] | 1/265 (0,4) | NE [NE; NE] | RR: 0,17 [0,01; 4,06] 0,2710 |
| Erhöhtes Bilirubin (PT) | 1/533 (0,2) | NE [NE; NE] | 6/265 (2,3) | NE [NE; NE] | 0,07 [0,01; 0,55] **0,0009** |
| Erhöhtes Kreatinin im Blut (PT) | 1/533 (0,2) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 1,49 [0,06; 36,56] 0,8055 |
| Erhöhtes Carbohydrate-Antigen 19-9 (PT) | 1/533 (0,2) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 1,49 [0,06; 36,56] 0,8055 |
| Erhöhtes Carcinoembryonales Antigen (PT) | 1/533 (0,2) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 1,49 [0,06; 36,56] 0,8055 |
| Allgemeinzustand nach der Eastern Cooperative Oncology Group verschlechtert (PT) | 0/533 (0,0) | NE [NE; NE] | 1/265 (0,4) | NE [NE; NE] | RR: 0,17 [0,01; 4,06] 0,2710 |
| Erhöhtes Gamma-Glutamyltransferase (PT) | 0/533 (0,0) | NE [NE; NE] | 2/265 (0,8) | NE [NE; NE] | RR: 0,10 [0,00; 2,07] 0,1361 |
| Gewichtsverlust (PT) | 1/533 (0,2) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 1,49 [0,06; 36,56] 0,8055 |
| **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | | | | | |
| Gesamt | 2/533 (0,4) | NE [NE; NE] | 4/265 (1,5) | NE [NE; NE] | 0,21 [0,04; 1,19] 0,0536 |
| Kachexie (PT) | 0/533 (0,0) | NE [NE; NE] | 1/265 (0,4) | NE [NE; NE] | RR: 0,17 [0,01; 4,06] 0,2710 |
| Verminderter Appetit (PT) | 1/533 (0,2) | NE [NE; NE] | 4/265 (1,5) | NE [NE; NE] | 0,11 [0,01; 0,96] **0,0159** |

| | Trifluridin/Tipiracil+BSC | | Placebo+BSC | | Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| Dehydratation (PT) | 1/533 (0,2) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 1,49 [0,06; 36,56] 0,8055 |
| **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | | | | | |
| Gesamt | 3/533 (0,6) | NE [NE; NE] | 1/265 (0,4) | NE [NE; NE] | 1,57 [0,16; 15,06] 0,6956 |
| Rückenschmerzen (PT) | 2/533 (0,4) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 2,49 [0,12; 51,69] 0,5554 |
| Muskuläre Schwäche (PT) | 1/533 (0,2) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 1,49 [0,06; 36,56] 0,8055 |
| Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (PT) | 0/533 (0,0) | NE [NE; NE] | 1/265 (0,4) | NE [NE; NE] | RR: 0,17 [0,01; 4,06] 0,2710 |
| **Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)** | | | | | |
| Gesamt | 3/533 (0,6) | NE [NE; NE] | 2/265 (0,8) | NE [NE; NE] | 0,58 [0,10; 3,55] 0,5539 |
| Adenokarzinom (PT) | 1/533 (0,2) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 1,49 [0,06; 36,56] 0,8055 |
| Lymphangiosis carcinomatosa (PT) | 0/533 (0,0) | NE [NE; NE] | 1/265 (0,4) | NE [NE; NE] | RR: 0,17 [0,01; 4,06] 0,2710 |
| Tumorschmerzen (PT) | 2/533 (0,4) | NE [NE; NE] | 1/265 (0,4) | NE [NE; NE] | 0,89 [0,08; 9,78] 0,9214 |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | | | | | |
| Gesamt | 3/533 (0,6) | NE [NE; NE] | 2/265 (0,8) | NE [NE; NE] | 0,53 [0,08; 3,47] 0,5031 |
| Hirnödem (PT) | 1/533 (0,2) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 1,49 [0,06; 36,56] 0,8055 |

| | Trifluridin/Tipiracil+BSC | | Placebo+BSC | | Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| Konvulsion (PT) | 0/533 (0,0) | NE [NE; NE] | 1/265 (0,4) | NE [NE; NE] | RR: 0,17 [0,01; 4,06] 0,2710 |
| Hepatische Enzephalopathie (PT) | 0/533 (0,0) | NE [NE; NE] | 1/265 (0,4) | NE [NE; NE] | RR: 0,17 [0,01; 4,06] 0,2710 |
| Periphere sensorische Neuropathie (PT) | 1/533 (0,2) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 1,49 [0,06; 36,56] 0,8055 |
| Rückenmarkskompression (PT) | 1/533 (0,2) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 1,49 [0,06; 36,56] 0,8055 |
| **Erkrankungen der Nieren und Harnwege** | | | | | |
| Gesamt | 4/533 (0,8) | NE [NE; NE] | 1/265 (0,4) | NE [NE; NE] | 1,33 [0,14; 12,59] 0,8016 |
| Hämaturie (PT) | 1/533 (0,2) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 1,49 [0,06; 36,56] 0,8055 |
| Hydronephrose (PT) | 2/533 (0,4) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 2,49 [0,12; 51,69] 0,5554 |
| Hydroureter (PT) | 1/533 (0,2) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 1,49 [0,06; 36,56] 0,8055 |
| Postrenales Nierenversagen(PT) | 1/533 (0,2) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 1,49 [0,06; 36,56] 0,8055 |
| Akutes Nierenversagen (PT) | 1/533 (0,2) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 1,49 [0,06; 36,56] 0,8055 |
| Nierenfunktionsbeeinträchtigung (PT) | 0/533 (0,0) | NE [NE; NE] | 1/265 (0,4) | NE [NE; NE] | RR: 0,17 [0,01; 4,06] 0,2710 |
| **Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse** | | | | | |
| Gesamt | 1/533 (0,2) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 1,49 [0,06; 36,56] 0,8055 |

| | Trifluridin/Tipiracil+BSC | | Placebo+BSC | | Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| Dammschmerz (PT) | 1/533 (0,2) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 1,49 [0,06; 36,56] 0,8055 |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | | | | | |
| Gesamt | 6/533 (1,1) | NE [NE; NE] | 4/265 (1,5) | NE [NE; NE] | 0,69 [0,19; 2,47] 0,5685 |
| Husten (PT) | 1/533 (0,2) | NE [NE; NE] | 1/265 (0,4) | NE [NE; NE] | 0,47 [0,03; 7,56] 0,5877 |
| Dyspnoe (PT) | 3/533 (0,6) | NE [NE; NE] | 2/265 (0,8) | NE [NE; NE] | 0,72 [0,12; 4,30] 0,7146 |
| Schluckauf (PT) | 1/533 (0,2) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 1,49 [0,06; 36,56] 0,8055 |
| Pleuraerguss (PT) | 1/533 (0,2) | NE [NE; NE] | 2/265 (0,8) | NE [NE; NE] | 0,25 [0,02; 2,78] 0,2230 |
| Lungenembolie (PT) | 1/533 (0,2) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 1,49 [0,06; 36,56] 0,8055 |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes** | | | | | |
| Gesamt | 1/533 (0,2) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 1,49 [0,06; 36,56] 0,8055 |
| Lichtempfindlichkeits-reaktion (PT) | 1/533 (0,2) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 1,49 [0,06; 36,56] 0,8055 |
| **Gefäßerkrankungen** | | | | | |
| Gesamt | 1/533 (0,2) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 1,49 [0,06; 36,56] 0,8055 |
| Tiefe Venenthrombose (PT) | 1/533 (0,2) | NE [NE; NE] | 0/265 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 1,49 [0,06; 36,56] 0,8055 |

| | Trifluridin/Tipiracil+BSC | | Placebo+BSC | | Trifluridin/ Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median (Monate)[a] [95%-KI] | n/N (%) | Median (Monate)[a] [95%-KI] | HR [95%-KI], p-Wert[b] |

a: Kaplan-Meier-Schätzung
b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils adjustiert bezüglich Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab Behandlung
BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

***Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (alle Ereignisse)***

Es zeigen sich statistisch signifikante Vorteile einer Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+ BSC gegenüber Placebo+BSC hinsichtlich der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (HR [95%-KI]: 0,43 [0,19; 0,98], p=0,0391) und der SOC Leber- und Gallenerkrankungen (HR [95%-KI]: 0,19 [0,06; 0,65], p=0,0033). Daneben gibt es einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil durch Trifluridin/Tipiracil+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC in der SOC Untersuchungen (HR [95%-KI]: 0,21 [0,06; 0,71], p=0,0058), die sich auch in der PT Erhöhtes Bilirubin im Blut (HR [95%-KI]: 0,07 [0,01; 0,55], p=0,0009) zeigt. Auch in der PT Verminderter Appetit aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil durch Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,11 [0,01; 0,96], p=0,0159).

**Studie TERRA**

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (labelkonforme Teilpopulation der Studie TERRA)

| | Trifluridin/Tipiracil+ BSC | | Placebo+BSC | | Behandlungs-effekt (Trifluridin/ Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC) |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median (Monate)[a] [95%-KI] | n/N (%) | Median (Monate)[a] [95%-KI] | HR [95%-KI], p-Wert[b] |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | | | | | |
| Gesamt | 34/61 (55,7) | 1,5 [1,4; NE] | 10/33 (30,3) | NE [NE; NE] | 1,92 [0,95; 3,88] 0,0663 |

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungs-effekt (Trifluridin/ Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| Anämie (PT) | 27/61 (44,3) | 9,3 [1,9; NE] | 10/33 (30,3) | NE [NE; NE] | 1,22 [0,59; 2,55] 0,5896 |
| Neutropenie (PT) | 21/61 (34,4) | NE [NE; NE] | 0/33 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 23,58 [1,47; 377,25] **0,0255** |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | | | | | |
| Gesamt | 43/61 (70,5) | 1,0 [0,4; 1,3] | 20/33 (60,6) | 1,8 [1,5; 5,1] | 1,49 [0,85; 2,59] 0,1592 |
| Blähungen (PT) | 5/61 (8,2) | NE [NE; NE] | 4/33 (12,1) | NE [NE; NE] | 0,61 [0,16; 2,27] 0,4532 |
| Bauchschmerzen (PT) | 9/61 (14,8) | NE [NE; NE] | 7/33 (21,2) | NE [NE; NE] | 0,67 [0,24; 1,87] 0,4383 |
| Verstopfung (PT) | 8/61 (13,1) | NE [NE; NE] | 6/33 (18,2) | NE [NE; NE] | 0,77 [0,25; 2,37] 0,6516 |
| Diarrhoe (PT) | 9/61 (14,8) | NE [NE; NE] | 3/33 (9,1) | 5,1 [5,1; NE] | 1,42 [0,38; 5,31] 0,5982 |
| Übelkeit (PT) | 28/61 (45,9) | 5,3 [1,3; NE] | 5/33 (15,2) | NE [NE; NE] | 3,47 [1,34; 9,00] **0,0064** |
| Erbrechen (PT) | 15/61 (24,6) | NE [NE; NE] | 6/33 (18,2) | NE [NE; NE] | 1,26 [0,48; 3,29] 0,6328 |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | | | | | |
| Gesamt | 28/61 (45,9) | 6,1 [1,4; NE] | 14/33 (42,4) | 2,7 [1,6; NE] | 1,01 [0,53; 1,94] 0,9642 |
| Asthenie (PT) | 7/61 (11,5) | NE [NE; NE] | 2/33 (6,1) | NE [NE; NE] | 1,44 [0,29; 7,27] 0,6553 |

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungs-effekt (Trifluridin/ Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| Fatigue (PT) | 15/61 (24,6) | NE [NE; NE] | 5/33 (15,2) | NE [NE; NE] | 1,64 [0,59; 4,54] 0,3334 |
| Peripheres Ödem (PT) | 1/61 (1,6) | NE [NE; NE] | 4/33 (12,1) | NE [NE; NE] | 0,12 [0,01; 1,07] **0,0233** |
| Pyrexie (PT) | 4/61 (6,6) | NE [NE; NE] | 4/33 (12,1) | NE [NE; NE] | 0,28 [0,06; 1,24] 0,0778 |
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | | | | |
| Gesamt | 8/61 (13,1) | NE [NE; NE] | 3/33 (9,1) | NE [NE; NE] | 0,88 [0,22; 3,54] 0,8573 |
| **Untersuchungen** | | | | | |
| Gesamt | 43/61 (70,5) | 1,0 [1,0; 2,2] | 13/33 (39,4) | NE [NE; NE] | 2,20 [1,18; 4,10] **0,0107** |
| Erhöhte Aspartate Aminotransferase | 9/61 (14,8) | NE [NE; NE] | 5/33 (15,2) | NE [NE; NE] | 0,82 [0,27; 2,46] 0,7224 |
| Erhöhte alkalische Phosphatase im Blut | 7/61 (11,5) | NE [NE; NE] | 3/33 (9,1) | NE [NE; NE] | 1,20 [0,31; 4,67] 0,7883 |
| Erhöhtes Bilirubin im Blut | 10/61 (16,4) | NE [NE; NE] | 2/33 (6,1) | NE [NE; NE] | 2,41 [0,52; 11,10] 0,2432 |
| Verminderte Neutrophilenzahl (PT) | 20/61 (32,8) | NE [NE; NE] | 0/33 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 22,48 [1,40; 360,27] **0,0279** |
| Verminderte Thrombozytenzahl (PT) | 10/61 (16,4) | NE [NE; NE] | 0/33 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 11,52 [0,70; 190,52] **0,0878** |
| Verminderte Zahl weißer Blutkörperchen (PT) | 26/61 (42,6) | 3,6 [1,5; NE] | 0/33 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 29,06 [1,83; 462,16] **0,0170** |

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungs-effekt (Trifluridin/ Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | | | | | |
| Gesamt | 24/61 (39,3) | NE [NE; NE] | 17/33 (51,5) | 1,6 [1,1; NE] | 0,68 [0,36; 1,29] 0,2359 |
| Verminderter Appetit (PT) | 20/61 (32,8) | NE [NE; NE] | 7/33 (21,2) | NE [NE; NE] | 1,90 [0,76; 4,74] 0,1599 |
| Hypoalbuminaemie (PT) | 1/61 (1,6) | NE [NE; NE] | 7/33 (21,2) | NE [NE; NE] | 0,07 [0,01; 0,58] **0,0012** |
| Hyponatraemie (PT) | 0/61 (0,0) | NE [NE; NE] | 4/33 (12,1) | NE [NE; NE] | RR: 0,06 [0,00; 1,10] 0,0579 |
| **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | | | | | |
| Gesamt | 10/61 (16,4) | NE [NE; NE] | 5/33 (15,2) | NE [NE; NE] | 0,87 [0,29; 2,60] 0,8029 |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | | | | | |
| Gesamt | 9/61 (14,8) | NE [NE; NE] | 6/33 (18,2) | 5,1 [2,6; 5,1] | 0,51 [0,17; 1,50] 0,2127 |
| **Erkrankungen der Nieren und Harnwege** | | | | | |
| Gesamt | 6/61 (9,8) | NE [NE; NE] | 5/33 (15,2) | 5,3 [2,8; NE] | 0,47 [0,14; 1,56] 0,2043 |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums** | | | | | |
| Gesamt | 12/61 (19,7) | NE [NE; NE] | 8/33 (24,2) | 3,6 [3,6; NE] | 0,57 [0,23; 1,42] 0,2196 |
| Dyspnoe (PT) | 4/61 (6,6) | NE [NE; NE] | 4/33 (12,1) | NE [NE; NE] | 0,40 [0,10; 1,66] 0,1927 |

| | Trifluridin/Tipiracil+ BSC | | Placebo+BSC | | Behandlungs-effekt (Trifluridin/ Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC) |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | Median (Monate)[a] [95%-KI] | n/N (%) | Median (Monate)[a] [95%-KI] | HR [95%-KI], p-Wert[b] |
| a: Kaplan-Meier-Schätzung<br>b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils adjustiert bezüglich Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab Behandlung<br>BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; RCT: Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko | | | | | |

***Häufige unerwünschte Ereignisse (bei ≥10% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm)***

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der PT Neutropenie (RR [95%-KI]: 23,58 [1,47; 377,25], p=0,0255) aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zuungunsten der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC. Auch in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC, der sich in der untergeordneten PT Übelkeit (HR [95%-KI]: 3,47 [1,34; 9,00], p=0,0064) widerspiegelt. Des Weiteren zeigen sich signifikante Unterschiede mit höherem Auftreten unter Trifluridin/Tipiracil+BSC in der SOC Untersuchungen (HR [95%-KI]: 2,20 [1,18; 4,10], p=0,0107), sowie in den untergeordneten PT Verminderte Neutrophilenzahl (RR [95%-KI]: 22,48 [1,40; 360,27], p=0,0279), PT Verminderte Thrombozytenzahl (RR [95%-KI]: 11,52 [0,70; 190,52]; p=0,0878) und PT Verminderte Zahl der weißen Blutkörperchen (RR [95%-KI]: 29,06 [1,83; 462,16], p=0,0170).

Dem gegenüber stehen statistisch signifikante Unterschiede mit Vorteil einer Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC hinsichtlich dem PT Peripheres Ödem (HR [95%-KI]: 0,12 [0,01; 1,07], p=0,0233) aus dem SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, sowie bezüglich der PT Hypoalbuminaemie (HR [95%-KI]: 0,07 [0,01; 0,58], p=0,0012).

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von CTCAE-Grad ≥3 nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (labelkonforme Teilpopulation der Studie TERRA)

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungs-effekt (Trifluridin/ Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | | | | | |
| Gesamt | 17/61 (27,9) | NE [NE; NE] | 5/33 (15,2) | NE [NE; NE] | 1,57 [0,57; 4,30] 0,3774 |
| Anämie (PT) | 7/61 (11,5) | NE [NE; NE] | 5/33 (15,2) | NE [NE; NE] | 0,70 [0,22; 2,22] 0,5458 |
| Neutropenie (PT) | 10/61 (16,4) | NE [NE; NE] | 0/33 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 11,52 [0,70; 190,52] 0,0878 |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | | | | | |
| Gesamt | 4/61 (6,6) | NE [NE; NE] | 7/33 (21,2) | NE [NE; NE] | 0,23 [0,07; 0,81] **0,0130** |
| Ileus (PT) | 1/61 (1,6) | NE [NE; NE] | 2/33 (6,1) | NE [NE; NE] | 0,24 [0,02; 2,71] 0,2134 |
| Darmverschluss (PT) | 0/61 (0,0) | NE [NE; NE] | 2/33 (6,1) | NE [NE; NE] | RR: 0,11 [0,01; 2,22] 0,1497 |
| **Leber- und Gallenerkrankungen** | | | | | |
| Gesamt | 1/61 (1,6) | NE [NE; NE] | 3/33 (9,1) | NE [NE; NE] | 0,17 [0,02; 1,65] 0,0838 |
| Gallengangobstruktion (PT) | 0/61 (0,0) | NE [NE; NE] | 2/33 (6,1) | NE [NE; NE] | RR: 0,11 [0,01; 2,22] 0,1497 |

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungs-effekt (Trifluridin/ Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| **Untersuchungen** | | | | | |
| Gesamt | 17/61 (27,9) | 6,9 [3,8; NE] | 4/33 (12,1) | NE [NE; NE] | 1,80 [0,59; 5,44] 0,2927 |
| Erhöhte Aspartate Aminotransferase | 2/61 (3,3) | NE [NE; NE] | 2/33 (6,1) | NE [NE; NE] | 0,51 [0,07; 3,60] 0,4885 |
| Erhöhtes Bilirubin im Blut | 3/61 (4,9) | NE [NE; NE] | 2/33 (6,1) | NE [NE; NE] | 0,61 [0,10; 3,96] 0,6041 |
| Gamma | 1/61 (1,6) | NE [NE; NE] | 2/33 (6,1) | NE [NE; NE] | 0,27 [0,02; 2,97] 0,2505 |
| Verminderte Neutrophilenzahl (PT) | 9/61 (14,8) | NE [NE; NE] | 0/33 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 10,42 [0,63; 173,57] 0,1025 |
| Verminderte Zahl weißer Blutkörperchen (PT) | 8/61 (13,1) | NE [NE; NE] | 0/33 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 9,32 [0,55; 156,61] 0,1209 |
| **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | | | | | |
| Gesamt | 2/61 (3,3) | NE [NE; NE] | 6/33 (18,2) | NE [NE; NE] | 0,16 [0,03; 0,85] **0,0151** |
| Hyponatraemie (PT) | 0/61 (0,0) | NE [NE; NE] | 3/33 (9,1) | NE [NE; NE] | RR: 0,08 [0,00; 1,47] 0,0888 |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums** | | | | | |
| Gesamt | 2/61 (3,3) | NE [NE; NE] | 3/33 (9,1) | NE [NE; NE] | 0,33 [0,06; 2,01] 0,2081 |
| Dyspnoe (PT) | 1/61 (1,6) | NE [NE; NE] | 2/33 (6,1) | NE [NE; NE] | 0,26 [0,02; 2,92] 0,2436 |

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungs-effekt (Trifluridin/ Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |

a: Kaplan-Meier-Schätzung
b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils adjustiert bezüglich Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab Behandlung
BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NE: Non evaluable (Nicht berechenbar); PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; RCT: Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko

***Häufige unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥3 (bei ≥5% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm)***

Hinsichtlich der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 0,23 [0,07; 0,81], p=0,0130). Auch in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 0,16 [0,03; 0,85], p=0,0151).

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (labelkonforme Teilpopulation der Studie TERRA)

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungs-effekt (Trifluridin/ Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | | | | | |
| Gesamt | 1/61 (1,6) | NE [NE; NE] | 2/33 (6,1) | NE [NE; NE] | 0,23 [0,02; 2,59] 0,1977 |

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungs-effekt (Trifluridin/ Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | | | | | |
| Gesamt | 5/61 (8,2) | NE [NE; NE] | 4/33 (12,1) | NE [NE; NE] | 0,58 [0,15; 2,19] 0,4174 |
| Ileus (PT) | 1/61 (1,6) | NE [NE; NE] | 2/33 (6,1) | NE [NE; NE] | 0,00 [0,00; n. b.] 0,0527 |
| **Leber- und Gallenerkrankungen** | | | | | |
| Gesamt | 1/61 (1,6) | NE [NE; NE] | 3/33 (9,1) | NE [NE; NE] | 0,17 [0,02; 1,66] 0,0847 |
| Gallengangobstruktion (PT) | 0/61 (0,0) | NE [NE; NE] | 2/33 (6,1) | NE [NE; NE] | RR: 0,11 [0,01; 2,22] 0,1497 |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums** | | | | | |
| Gesamt | 1/61 (1,6) | NE [NE; NE] | 2/33 (6,1) | NE [NE; NE] | 0,25 [0,02; 2,74] 0,2173 |
| Dyspnoe (PT) | 0/61 (0,0) | NE [NE; NE] | 2/33 (6,1) | NE [NE; NE] | RR: 0,11 [0,01; 2,22] 0,1497 |

a: Kaplan-Meier-Schätzung
b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils adjustiert bezüglich Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab Behandlung
BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; RCT: Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko

### *Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (bei ≥5% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm)*

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (labelkonforme Teilpopulation der Studie TERRA)

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungs-effekt (Trifluridin/ Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | | | | | |
| Gesamt | 34/61 (55,7) | 1,5 [1,4; NE] | 10/33 (30,3) | NE [NE; NE] | 1,92 [0,95; 3,88] 0,0663 |
| Anämie (PT) | 27/61 (44,3) | 9,3 [1,9; NE] | 10/33 (30,3) | NE [NE; NE] | 1,22 [0,59; 2,55] 0,5896 |
| Neutropenie (PT) | 21/61 (34,4) | NE [NE; NE] | 0/33 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 23,58 [1,47; 377,25] **0,0255** |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | | | | | |
| Gesamt | 43/61 (70,5) | 1,0 [0,4; 1,3] | 20/33 (60,6) | 1,8 [1,5; 5,1] | 1,49 [0,85; 2,59] 0,1592 |
| Übelkeit (PT) | 28/61 (45,9) | 5,3 [1,3; NE] | 5/33 (15,2) | NE [NE; NE] | 3,47 [1,34; 9,00] **0,0064** |
| Erbrechen (PT) | 15/61 (24,6) | NE [NE; NE] | 6/33 (18,2) | NE [NE; NE] | 1,26 [0,48; 3,29] 0,6328 |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | | | | | |
| Gesamt | 28/61 (45,9) | 6,1 [1,4; NE] | 14/33 (42,4) | 2,7 [1,6; NE] | 1,01 [0,53; 1,94] 0,9642 |
| Fatigue (PT) | 15/61 (24,6) | NE [NE; NE] | 5/33 (15,2) | NE [NE; NE] | 1,64 [0,59; 4,54] 0,3334 |

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungs-effekt (Trifluridin/ Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| **Untersuchungen** | | | | | |
| Gesamt | 43/61 (70,5) | 1,0 [1,0; 2,2] | 13/33 (39,4) | NE [NE; NE] | 2,20 [1,18; 4,10] **0,0107** |
| Erhöhtes Bilirubin im Blut | 10/61 (16,4) | NE [NE; NE] | 2/33 (6,1) | NE [NE; NE] | 2,41 [0,52; 11,10] 0,2432 |
| Verminderte Neutrophilenzahl (PT) | 20/61 (32,8) | NE [NE; NE] | 0/33 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 22,48 [1,40; 360,27] **0,0279** |
| Verminderte Thrombozytenzahl (PT) | 10/61 (16,4) | NE [NE; NE] | 0/33 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 11,52 [0,70; 190,52] 0,0878 |
| Verminderte Zahl weißer Blutkörperchen (PT) | 26/61 (42,6) | 3,6 [1,5; NE] | 0/33 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 29,06 [1,83; 462,16] **0,0170** |
| **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | | | | | |
| Gesamt | 24/61 (39,3) | NE [NE; NE] | 17/33 (51,5) | 1,6 [1,1; NE] | 0,68 [0,36; 1,29] 0,2359 |
| Verminderter Appetit (PT) | 20/61 (32,8) | NE [NE; NE] | 7/33 (21,2) | NE [NE; NE] | 1,90 [0,76; 4,74] 0,1599 |
| **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | | | | | |
| Gesamt | 10/61 (16,4) | NE [NE; NE] | 5/33 (15,2) | NE [NE; NE] | 0,87 [0,29; 2,60] 0,8029 |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums** | | | | | |
| Gesamt | 12/61 (19,7) | NE [NE; NE] | 8/33 (24,2) | 3,6 [3,6; NE] | 0,57 [0,23; 1,42] 0,2196 |

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungs-effekt (Trifluridin/ Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |

a: Kaplan-Meier-Schätzung
b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils adjustiert bezüglich Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab Behandlung
BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; RCT: Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko

***Häufige unerwünschte Ereignisse (bei mindestens 10 Patienten und ≥1% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm)***

In der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des PT Neutropenie zuungunsten der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC (RR 95%-KI: 23,58 [1,47; 377,25], p=0,0255). Auch in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC, der sich lediglich in der PT Übelkeit zeigt (HR [95%-KI]: 3,47 [1,34; 9,00]; p=0,0064). Ebenso zeigt sich in der SOC Untersuchungen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 2,20 [1,18; 4,10]), 0=0,0107), der sich auch in der PT Verminderte Neutrophilenzahl (RR 95%-KI: 22,48 [1,40; 360,27], p=0,0279) sowie in der PT Verminderte Zahl weißer Blutkörperchen (RR 95%-KI: 29,06 [1,83; 462,16], p=0,0170) zeigt.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von CTCAE-Grad 1-2 nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (labelkonforme Teilpopulation der Studie TERRA)

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungs-effekt (Trifluridin/ Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | | | | | |
| Gesamt | 28/61 (45,9) | 4,3 [1,4; NE] | 6/33 (18,2) | NE [NE; NE] | 2,57 [1,06; 6,20] **0,0300** |
| Anämie (PT) | 20/61 (32,8) | 9,3 [3,5; NE] | 6/33 (18,2) | NE [NE; NE] | 1,43 [0,57; 3,60] 0,4495 |
| Neutropenie (PT) | 18/61 (29,5) | NE [NE; NE] | 0/33 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 20,29 [1,26; 326,31] **0,0337** |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | | | | | |
| Gesamt | 42/61 (68,9) | 1,1 [0,4; 1,3] | 16/33 (48,5) | 2,2 [1,5; 5,1] | 1,66 [0,93; 2,96] 0,0833 |
| Übelkeit (PT) | 28/61 (45,9) | 5,3 [1,3; NE] | 5/33 (15,2) | NE [NE; NE] | 3,47 [1,34; 9,00] **0,0064** |
| Erbrechen (PT) | 15/61 (24,6) | NE [NE; NE] | 6/33 (18,2) | NE [NE; NE] | 1,26 [0,48; 3,29] 0,6328 |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | | | | | |
| Gesamt | 27/61 (44,3) | 6,1 [1,4; NE] | 14/33 (42,4) | 2,7 [1,8; NE] | 1,02 [0,53; 1,96] 0,9452 |
| Fatigue (PT) | 14/61 (23,0) | NE [NE; NE] | 5/33 (15,2) | NE [NE; NE] | 1,51 [0,54; 4,21] 0,4287 |
| **Untersuchungen** | | | | | |
| Gesamt | 42/61 (68,9) | 1,2 [1,0; 2,5] | 12/33 (36,4) | NE [NE; NE] | 2,24 [1,18; 4,26] **0,0117** |

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungs-effekt (Trifluridin/ Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| Verminderte Neutrophilenzahl (PT) | 18/61 (29,5) | NE [NE; NE] | 0/33 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 20,29 [1,26; 326,31] **0,0337** |
| Verminderte Zahl weißer Blutkörperchen (PT) | 23/61 (37,7) | 4,0 [2,9; NE] | 0/33 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 25,77 [1,62; 411,21] **0,0215** |
| **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | | | | | |
| Gesamt | 24/61 (39,3) | NE [NE; NE] | 14/33 (42,4) | NE [NE; NE] | 0,84 [0,43; 1,62] 0,5952 |
| Verminderter Appetit (PT) | 19/61 (31,1) | NE [NE; NE] | 6/33 (18,2) | NE [NE; NE] | 1,84 [0,73; 4,60] 0,1882 |
| **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | | | | | |
| Gesamt | 10/61 (16,4) | NE [NE; NE] | 5/33 (15,2) | NE [NE; NE] | 0,87 [0,29; 2,60] 0,8029 |

a: Kaplan-Meier-Schätzung

b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils adjustiert bezüglich Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab Behandlung

BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; RCT: Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko

***Häufige unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 1-2 (bei mindestens 10 Patienten und ≥1% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm)***

In der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 2,57 [1,06; 6,20] p=0,0300) zuungunsten der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC, der sich auch in der PT Neutropenie (RR 95%-KI: 20,29 [1,26; 326,31], p=0,0337) findet. Auch in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC, der sich lediglich in der PT Übelkeit zeigt (HR [95%-KI]: 3,47 [1,34; 9,00]; p=0,0064).

Ebenso zeigt sich in der SOC Untersuchungen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 2,24 [1,18; 4,26] p=0,0117), der sich auch in der PT Verminderte Neutrophilenzahl (RR 95%-KI: 20,29 [1,26; 326,31] p=0,0337) sowie in der PT Verminderte Zahl weißer Blutkörperchen (RR 95%-KI: 25,77 [1,62; 411,21], p=0,0215) zeigt.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von CTCAE-Grad ≥3 nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (labelkonforme Teilpopulation der Studie TERRA)

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungs-effekt (Trifluridin/ Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | | | | | |
| Gesamt | 17/61 (27,9) | NE [NE; NE] | 5/33 (15,2) | NE [NE; NE] | 1,57 [0,57; 4,30] 0,3774 |
| Neutropenie (PT) | 10/61 (16,4) | NE [NE; NE] | 0/33 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 11,52 [0,70; 190,52] 0,0878 |
| **Untersuchungen** | | | | | |
| Gesamt | 17/61 (27,9) | 6,9 [3,8; NE] | 4/33 (12,1) | NE [NE; NE] | 1,80 [0,59; 5,44] 0,2927 |

a: Kaplan-Meier-Schätzung
b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils adjustiert bezüglich Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab Behandlung
BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; RCT: Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko

### *Häufige unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥3 (bei mindestens 10 Patienten und ≥1% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm)*

Es traten keine unerwünschten Ereignisse von CTCAE-Grad ≥3 bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auf.

***Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (bei mindestens 10 Patienten und ≥1% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm)***

Es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auf.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führt, nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (labelkonforme Teilpopulation der Studie TERRA)

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungs-effekt (Trifluridin/ Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | | | | | |
| Gesamt | 0/61 (0,0) | NE [NE; NE] | 1/33 (3,0) | NE [NE; NE] | RR: 0,18 [0,01; 4,37] 0,2939 |
| Thrombozytopenie (PT) | 0/61 (0,0) | NE [NE; NE] | 1/33 (3,0) | NE [NE; NE] | RR: 0,18 [0,01; 4,37] 0,2939 |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | | | | | |
| Gesamt | 2/61 (3,3) | NE [NE; NE] | 2/33 (6,1) | NE [NE; NE] | 0,52 [0,07; 3,69] 0,5043 |
| Aszites (PT) | 0/61 (0,0) | NE [NE; NE] | 1/33 (3,0) | NE [NE; NE] | RR: 0,18 [0,01; 4,37] 0,2939 |
| Darmverschluss (PT) | 0/61 (0,0) | NE [NE; NE] | 1/33 (3,0) | NE [NE; NE] | RR: 0,18 [0,01; 4,37] 0,2939 |
| Darmstenose (PT) | 1/61 (1,6) | NE [NE; NE] | 0/33 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 1,65 [0,07; 39,29] 0,7585 |
| Dünndarmverschluss (PT) | 1/61 (1,6) | NE [NE; NE] | 0/33 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 1,65 [0,07; 39,29] 0,7585 |

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungs-effekt (Trifluridin/ Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | | | | | |
| Gesamt | 1/61 (1,6) | NE [NE; NE] | 0/33 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 1,65 [0,07; 39,29] 0,7585 |
| Fatigue (PT) | 1/61 (1,6) | NE [NE; NE] | 0/33 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 1,65 [0,07; 39,29] 0,7585 |
| **Leber- und Gallenerkrankungen** | | | | | |
| Gesamt | 1/61 (1,6) | NE [NE; NE] | 1/33 (3,0) | NE [NE; NE] | 0,54 [0,03; 8,59] 0,6552 |
| Leberversagen (PT) | 0/61 (0,0) | NE [NE; NE] | 1/33 (3,0) | NE [NE; NE] | RR: 0,18 [0,01; 4,37] 0,2939 |
| Leberschädigung (PT) | 1/61 (1,6) | NE [NE; NE] | 0/33 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 1,65 [0,07; 39,29] 0,7585 |
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | | | | |
| Gesamt | 0/61 (0,0) | NE [NE; NE] | 1/33 (3,0) | NE [NE; NE] | RR: 0,18 [0,01; 4,37] 0,2939 |
| Lungeninfektion (PT) | 0/61 (0,0) | NE [NE; NE] | 1/33 (3,0) | NE [NE; NE] | RR: 0,18 [0,01; 4,37] 0,2939 |
| **Untersuchungen** | | | | | |
| Gesamt | 2/61 (3,3) | NE [NE; NE] | 2/33 (6,1) | NE [NE; NE] | 0,54 [0,08; 3,80] 0,5251 |
| Erhöhte Aspartate Aminotransferase | 1/61 (1,6) | NE [NE; NE] | 0/33 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 1,65 [0,07; 39,29] 0,7585 |
| Erhöhte alkalische Phosphatase im Blut | 1/61 (1,6) | NE [NE; NE] | 0/33 (0,0) | NE [NE; NE] | RR: 1,65 [0,07; 39,29] 0,7585 |

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungs-effekt (Trifluridin/ Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| Erhöhtes Bilirubin im Blut | 1/61 (1,6) | NE [NE; NE] | 1/33 (3,0) | NE [NE; NE] | 0,55 [0,03; 8,72] 0,6634 |
| Verminderte Urinausscheidung | 0/61 (0,0) | NE [NE; NE] | 1/33 (3,0) | NE [NE; NE] | RR: 0,18 [0,01; 4,37] 0,2939 |
| **Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)** | | | | | |
| Gesamt | 0/61 (0,0) | NE [NE; NE] | 1/33 (3,0) | NE [NE; NE] | RR: 0,18 [0,01; 4,37] 0,2939 |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums** | | | | | |
| Gesamt | 0/61 (0,0) | NE [NE; NE] | 2/33 (6,1) | NE [NE; NE] | RR: 0,11 [0,01; 2,22] 0,1497 |
| Dyspnoe (PT) | 0/61 (0,0) | NE [NE; NE] | 1/33 (3,0) | NE [NE; NE] | RR: 0,18 [0,01; 4,37] 0,2939 |
| Lungenversagen (PT) | 0/61 (0,0) | NE [NE; NE] | 1/33 (3,0) | NE [NE; NE] | RR: 0,18 [0,01; 4,37] 0,2939 |

a: Kaplan-Meier-Schätzung
b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils adjustiert bezüglich Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab Behandlung
BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; RCT: Randomized Controlled Trial; RR: Relatives Risiko

***Häufige unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen***

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

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

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

#### 4.3.1.3.1.6.3 Unerwünschte Ereignisse auf Basis der Meta-Analysen – RCT

**Ereigniszeitanalysen für unerwünschte Ereignisse auf Basis der Meta-Analysen der Studien RECOURSE und TERRA (labelkonforme Teilpopulation)**

*Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis*

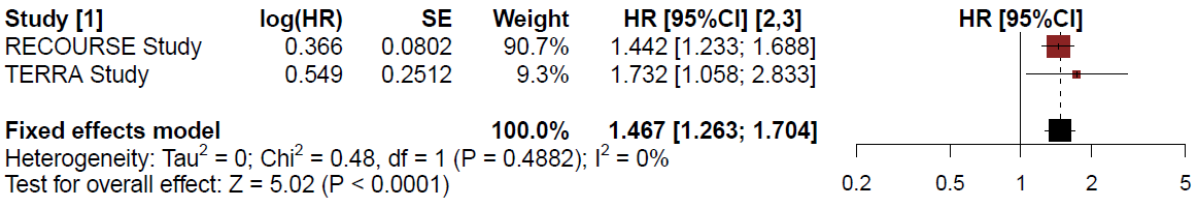



Abbildung 4-52: Meta-Analyse für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

*Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis*

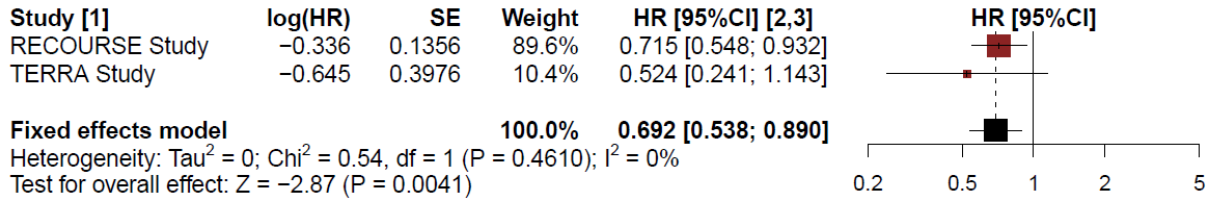



Abbildung 4-53: Meta-Analyse für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

*Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad 1-2*

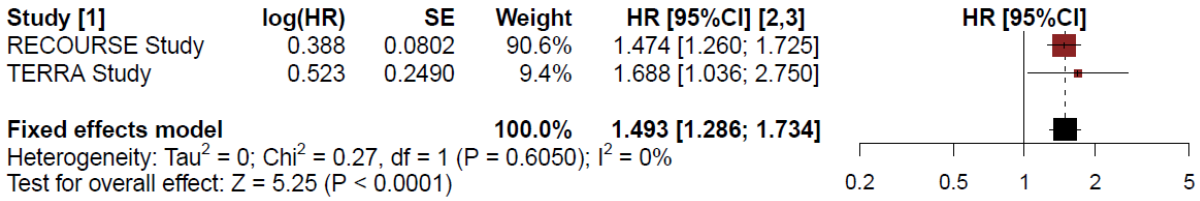



Abbildung 4-54: Meta-Analyse für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad 1-2 aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

*Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3*

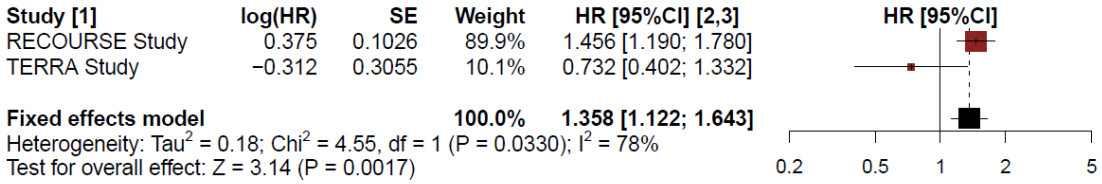



Abbildung 4-55: Meta-Analyse für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

*Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte*

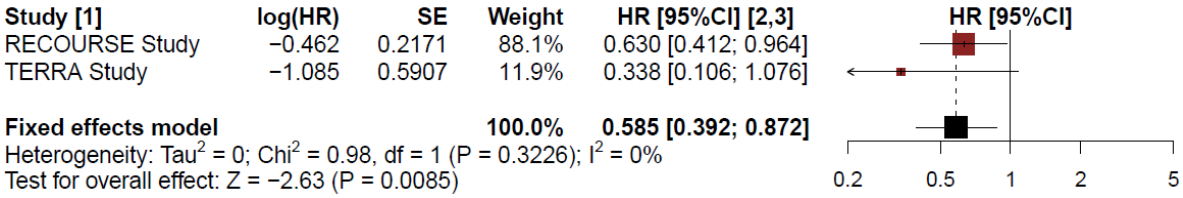



Abbildung 4-56: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

Für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis konnte eine Meta-Analyse mit den beiden RCT RECOURSE und TERRA (labelkonforme Teilpopulation) durchgeführt werden, da statistische Homogenität zwischen den Einzelstudien vorliegt (p=0,4882). Die Meta-Analyse zeigt analog zu den Einzelstudienergebnissen einen statistisch signifikanten Effekt zuungunsten der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber der Behandlung mit Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 1,467 [1,263; 1,704]). Das bedeutet eine Zunahme des Risikos für ein früheres Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses um 46,7% durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC (siehe Abbildung 4-52).

Für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis konnte eine Meta-Analyse mit den beiden RCT RECOURSE und TERRA durchgeführt werden (statistische Homogenität, p=0,4610), womit die Aussagekraft gegenüber den Einzelstudien noch weiter erhöht wird. Die Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber der Behandlung mit Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,692 [0,538; 0,890]). Das bedeutet eine Reduktion des Risikos für ein früheres Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses um 30,8% durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC (siehe Abbildung 4-53).

Für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad 1-2 konnte eine Meta-Analyse mit den beiden RCT RECOURSE und TERRA (labelkonforme Teilpopulation) durchgeführt werden, da statistische Homogenität zwischen den Einzelstudien vorliegt (p=0,6050). Die Meta-Analyse zeigt analog zu den Einzelstudienergebnissen einen statistisch

signifikanten Effekt zuungunsten der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber der Behandlung mit Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 1,493 [1,286; 1,734]). Das bedeutet eine Zunahme des Risikos für ein früheres Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses vom CTCAE-Grad 1-2 um 49,3% durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC (siehe Abbildung 4-54).

Für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 zeigt sich ein Hinweis auf statistische Heterogenität der beiden Einzelstudien (p=0,0330). Da die Effektschätzer der beiden Studien in entgegengesetzte Richtungen zeigen, wird das Zusammenfassen der Einzeleffekte zu einem Gesamtschätzer als nicht sinnvoll erachtet (siehe Abbildung 4-55).

Für die Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte, konnte eine Meta-Analyse mit den beiden RCT RECOURSE und TERRA (labelkonforme Teilpopulation) durchgeführt werden (statistische Homogenität, p=0,3226), womit die Aussagekraft gegenüber den Einzelstudien noch weiter erhöht wird. Die Meta-Analyse zeigt analog zu den Einzelstudienergebnissen einen statistisch signifikanten Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber der Behandlung mit Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,585 [0,392; 0,872]). Das bedeutet eine Reduktion des Risikos für ein früheres Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führt, um 41,5% durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC (siehe Abbildung 4-56).

*Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse*

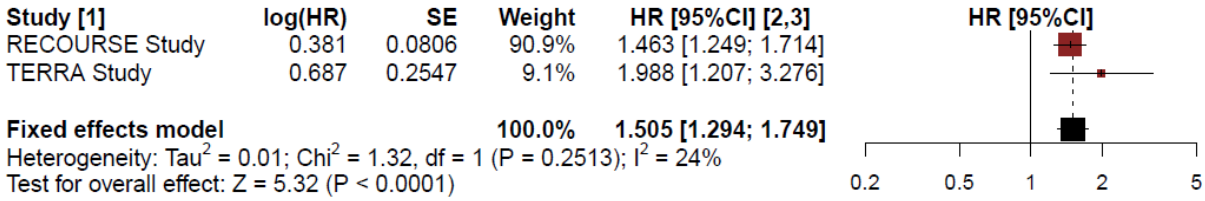



Abbildung 4-57: Meta-Analyse für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

*Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse*

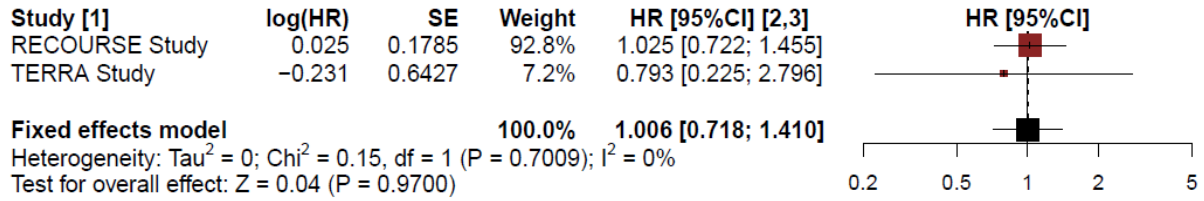



Abbildung 4-58: Meta-Analyse für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

*Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad 1-2 ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse*

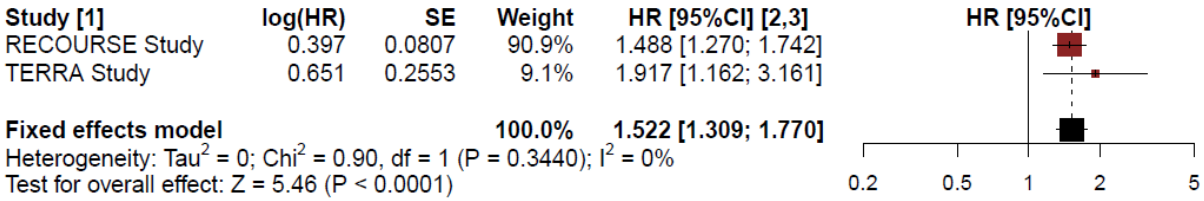



Abbildung 4-59: Meta-Analyse für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad 1-2 ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

*Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse*

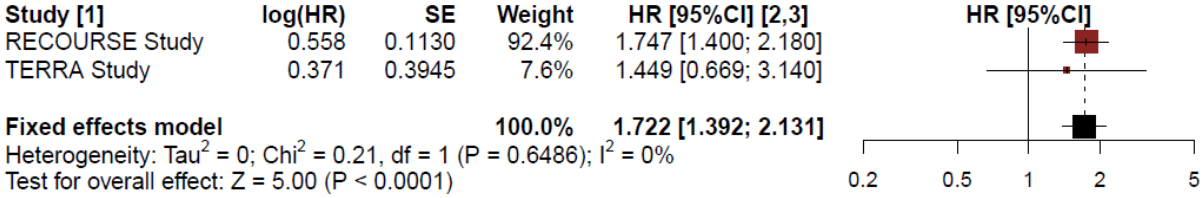



Abbildung 4-60: Meta-Analyse für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

*Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte, ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse*

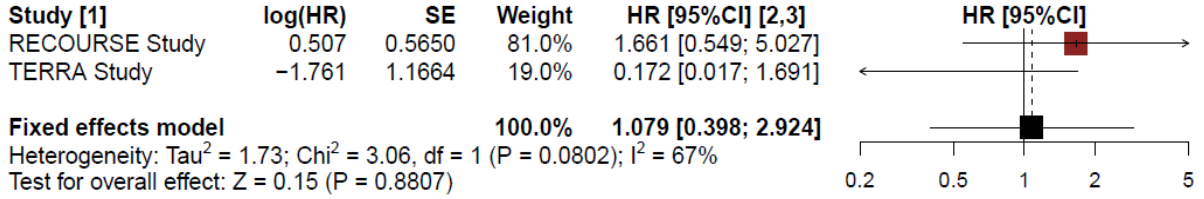



Abbildung 4-61: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte, ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

Für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse konnte eine Meta-Analyse mit den beiden RCT RECOURSE und TERRA (labelkonforme Teilpopulation) durchgeführt werden, da statistische Homogenität

zwischen den Einzelstudien vorliegt (p=0,2513). Die Meta-Analyse zeigt analog zu den Einzelstudienergebnissen einen statistisch signifikanten Effekt zuungunsten der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber der Behandlung mit Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 1,505 [1,294; 1,749]). Das bedeutet eine Zunahme des Risikos für ein früheres Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses um 50,5% durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC (siehe Abbildung 4-52).

Bei der Analyse der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse konnte eine Meta-Analyse mit den beiden RCT RECOURSE und TERRA (labelkonforme Teilpopulation) durchgeführt werden, da statistische Homogenität zwischen den Einzelstudien vorliegt (p=0,7009). Es liegt keine Effektmodifikation vor (HR [95%-KI]: 1,006 [0,718; 1,410]) (siehe Abbildung 4-53).

Für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad 1-2 ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse konnte eine Meta-Analyse mit den beiden RCT RECOURSE und TERRA (labelkonforme Teilpopulation) durchgeführt werden, da statistische Homogenität zwischen den Einzelstudien vorliegt (p=0,3440). Die Meta-Analyse zeigt analog zu den Einzelstudienergebnissen einen statistisch signifikanten Effekt zuungunsten der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber der Behandlung mit Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 1,522 [1,309; 1,770]). Das bedeutet eine Zunahme des Risikos für ein früheres Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses vom CTCAE-Grad 1-2 um 52,2% durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC (siehe Abbildung 4-54).

Bei der Analyse Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse konnte eine Meta-Analyse mit den beiden RCT RECOURSE und TERRA (labelkonforme Teilpopulation) durchgeführt werden, da statistische Homogenität zwischen den Einzelstudien vorliegt (p=0,6486). Hierbei zeigt die Meta-Analyse analog zu den Einzelstudien einen signifikanten Effekt zugunsten der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber der Behandlung mit Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 1,722 [1,392; 2,131]). Das bedeutet eine Zunahme des Risikos für ein früheres Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses vom CTCAE-Grad ≥3 um 72,2% durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC (siehe Abbildung 4-55).

Bei der Analyse der Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte, ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse konnte eine Meta-Analyse mit den beiden RCT RECOURSE und TERRA (labelkonforme Teilpopulation) durchgeführt werden, da statistische Homogenität zwischen den Einzelstudien vorliegt (p=0,0802). Es liegt keine Effektmodifikation vor (HR [95%-KI]: 1,079 [0,398; 2,924]) (siehe Abbildung 4-56).

*Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit hepatobiliären Auffälligkeiten*

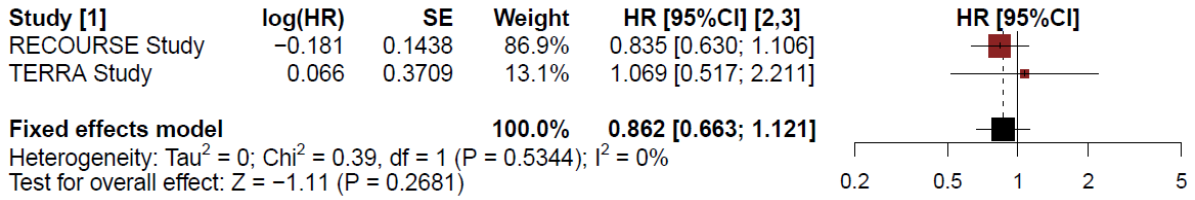



Abbildung 4-62: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit hepatobiliären Auffälligkeiten aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

Für die Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit hepatobiliären Auffälligkeiten konnte eine Meta-Analyse mit den beiden RCT RECOURSE und TERRA (labelkonforme Teilpopulation) durchgeführt werden (statistische Homogenität, p=0,5344). Diese Analyse zeigt analog zu den Einzelstudienergebnissen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,862 [0,663; 1,121], siehe Abbildung 4-62).

*Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit renalen Auffälligkeiten*

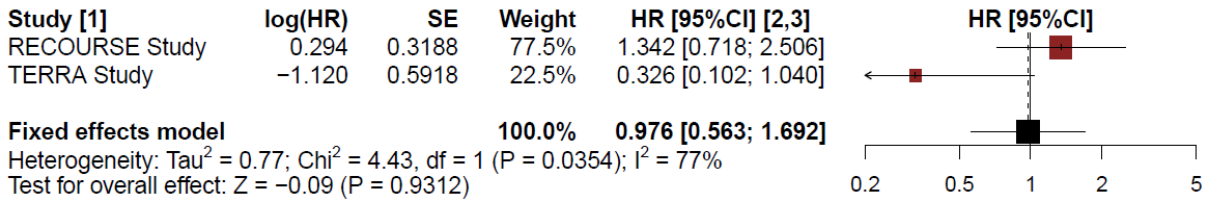



Abbildung 4-63: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit renalen Auffälligkeiten aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

Für die Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit renalen Auffälligkeiten zeigt sich ein Hinweis auf statistische Heterogenität der beiden Einzelstudien (p=0,0354). Da die Effektschätzer der beiden Studien in entgegengesetzte Richtungen zeigen, wird das Zusammenfassen der Einzeleffekte zu einem Gesamtschätzer als nicht sinnvoll erachtet (siehe Abbildung 4-63).

*Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit hämatologischen Störungen*

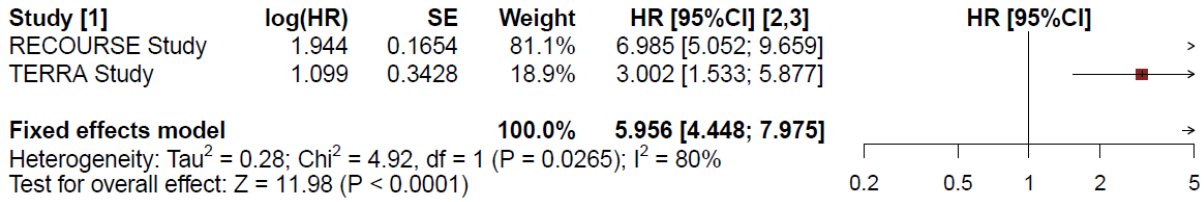



Abbildung 4-64: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit hämatologischen Störungen aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

Für die Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit hämatologischen Störungen zeigt sich ein Hinweis auf statistische Heterogenität der beiden Einzelstudien (p=0,0265). Da sich die Effektschätzer der beiden Studien in ihrem Ausmaß stark unterscheiden, wird das Zusammenfassen der Einzeleffekte zu einem Gesamtschätzer als nicht sinnvoll erachtet (siehe Abbildung 4-64).

*Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit infektionsbedingten unerwünschten Ereignissen*

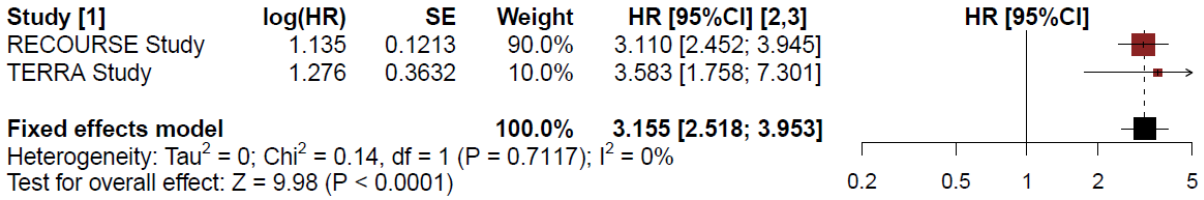



Abbildung 4-65: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit infektionsbedingten unerwünschten Ereignissen aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

Für die Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit infektionsbedingten unerwünschten Ereignissen konnte eine Meta-Analyse mit den beiden RCT RECOURSE und TERRA durchgeführt werden (statistische Homogenität, p=0,7117). Die Meta-Analyse zeigt analog zu den Einzelstudienergebnissen einen statistisch signifikanten Effekt zuungunsten der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber der Behandlung mit Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 3,155 [2,518; 3,953]). Das bedeutet eine Zunahme des Risikos für ein früheres Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses in Zusammenhang mit infektionsbedingten unerwünschten Ereignissen durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC (siehe Abbildung 4-65).

*Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit gastrointestinalen Erkrankungen*

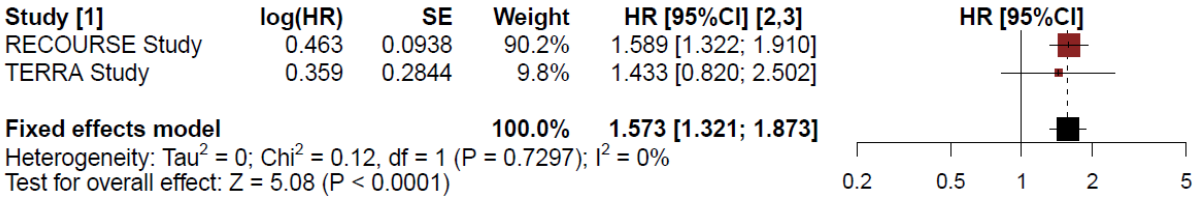



Abbildung 4-66: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit gastrointestinalen Erkrankungen aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

Für die Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit gastrointestinalen Erkrankungen konnte eine Meta-Analyse mit den beiden RCT RECOURSE und TERRA (labelkonforme Teilpopulation) durchgeführt werden (statistische Homogenität, p=0,7297). Diese Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Effekt zuungunsten der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber der Behandlung mit Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 1,573 [1,321; 1,873]). Das bedeutet eine Zunahme des Risikos für ein früheres Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses in Zusammenhang mit gastrointestinalen Erkrankungen um 57,3% durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC (siehe Abbildung 4-66).

*Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit Ermüdung*

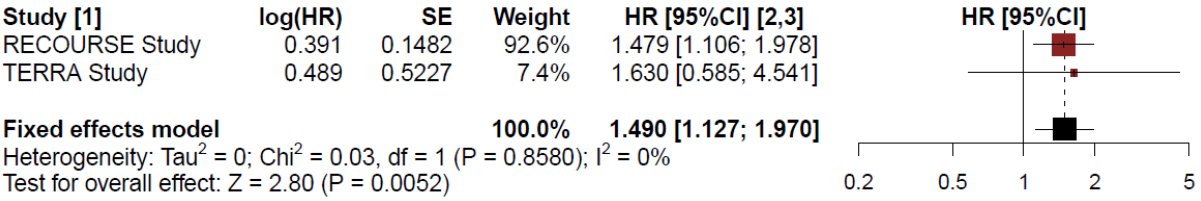



Abbildung 4-67: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit Ermüdung aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

Für die Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit Ermüdung konnte eine Meta-Analyse mit den beiden RCT RECOURSE und TERRA (labelkonforme Teilpopulation) durchgeführt werden (statistische Homogenität, p=0,8580). Diese Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Effekt zuungunsten der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber der Behandlung mit Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 1,490 [1,127; 1,970]). Das bedeutet eine Zunahme des Risikos für ein früheres Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses in Zusammenhang mit Ermüdung um 49,0% durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC (siehe Abbildung 4-67).

*Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit Dyspnoe*

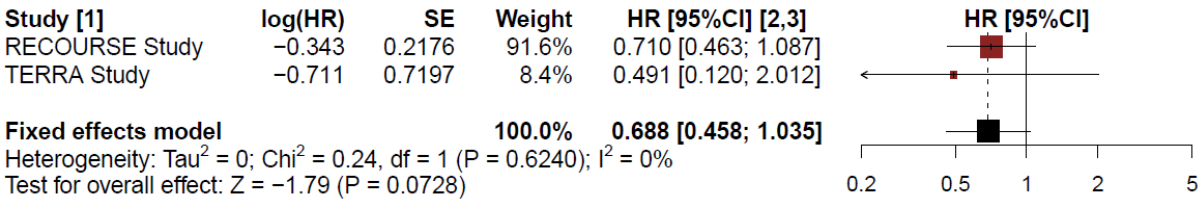



Abbildung 4-68: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit Dyspnoe aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

Für die Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit Dyspnoe konnte eine Meta-Analyse mit den beiden RCT RECOURSE und TERRA (labelkonforme Teilpopulation) durchgeführt werden (statistische Homogenität, p=0,6240), womit die Aussagekraft gegenüber den Einzelstudien noch weiter erhöht wird. Diese Analyse zeigt analog zu den Einzelstudienergebnissen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,688 [0,458; 1,035], siehe Abbildung 4-68).

*Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit vermindertem Appetit*

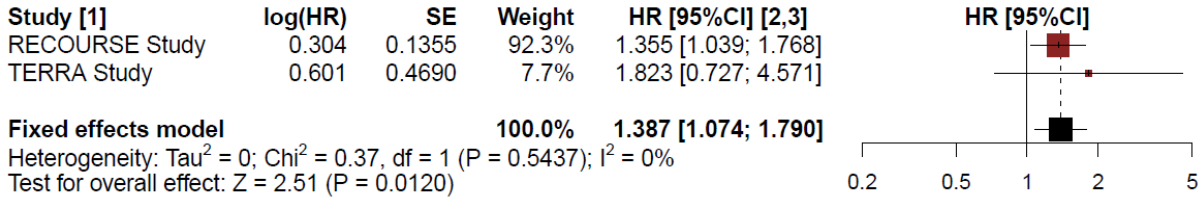



Abbildung 4-69: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit vermindertem Appetit aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

Für die Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit vermindertem Appetit konnte eine Meta-Analyse mit den beiden RCT RECOURSE und TERRA (labelkonforme Teilpopulation) durchgeführt werden (statistische Homogenität, p=0,5437). Diese Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Effekt zuungunsten der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber der Behandlung mit Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 1,387 [1,074; 1,790]). Das bedeutet eine Zunahme des Risikos für ein früheres Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses in Zusammenhang mit Ermüdung um 38,7% durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC (siehe Abbildung 4-69).

**Meta-Analysen nach SOC und PT auf Basis der Studien RECOURSE und TERRA (labelkonforme Teilpopulation)**

***Häufige unerwünschte Ereignisse (bei ≥10% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm)***

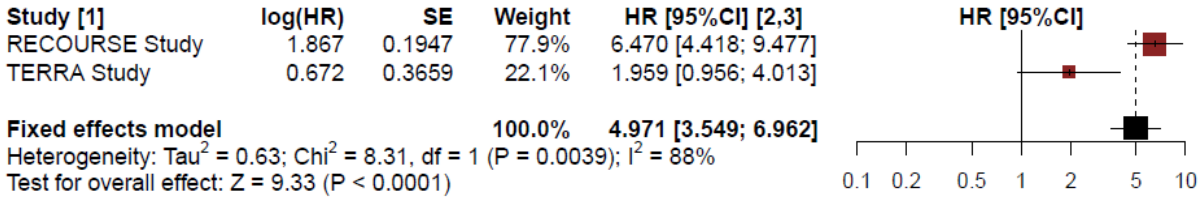



Abbildung 4-70: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

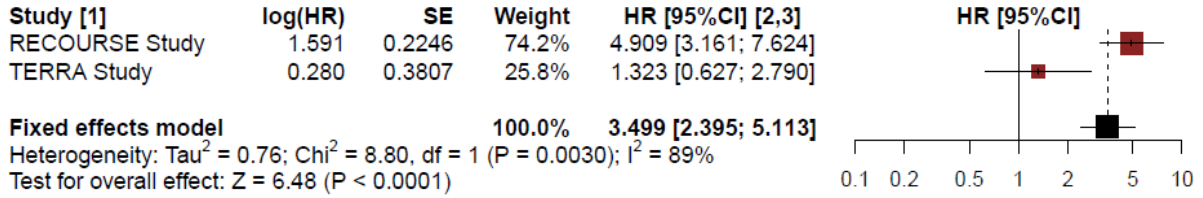



Abbildung 4-71: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT Anämie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

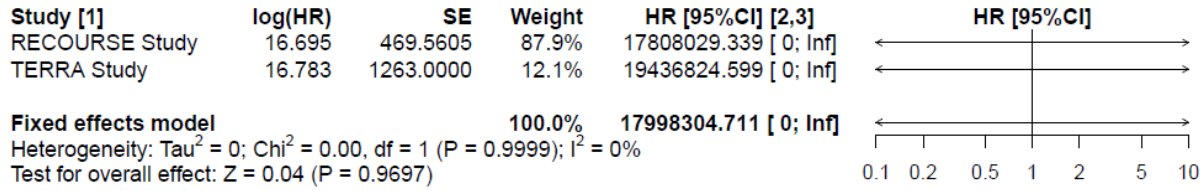



Abbildung 4-72: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT Neutropenie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

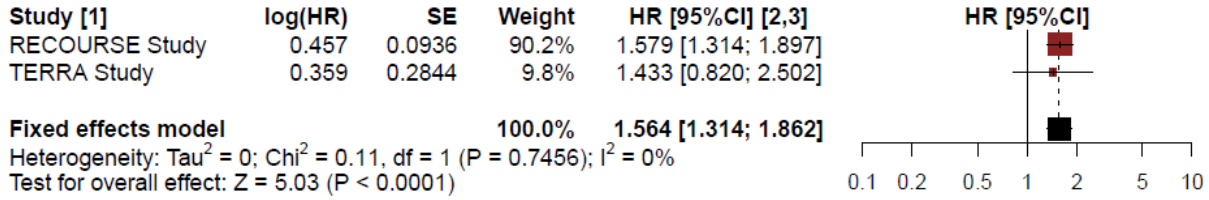



Abbildung 4-73: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

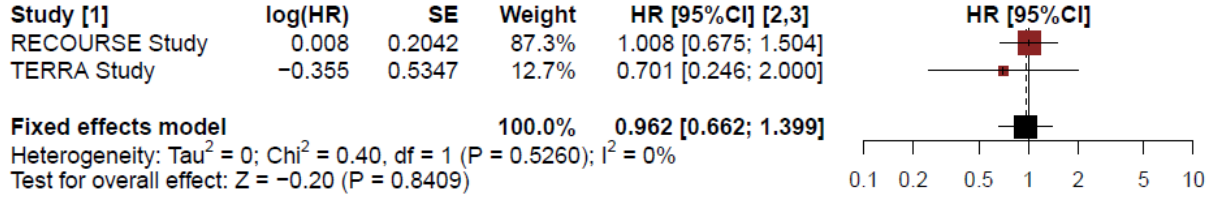



Abbildung 4-74: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT Bauchschmerzen (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

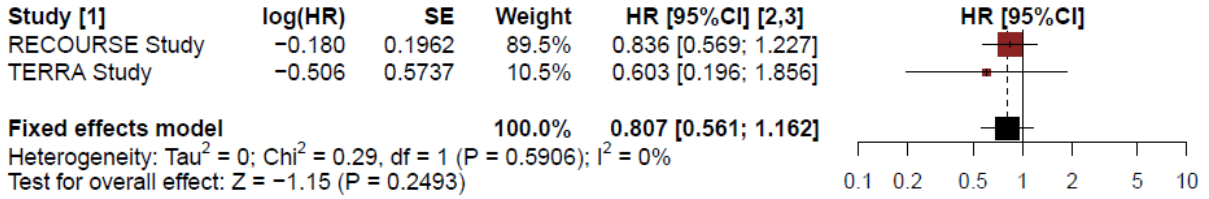



Abbildung 4-75: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT Verstopfung (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

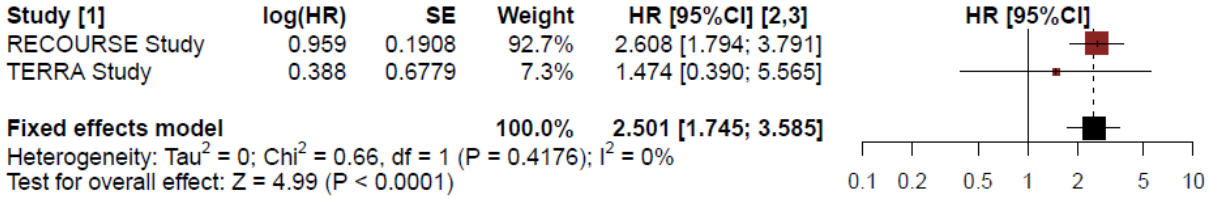



Abbildung 4-76: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT Diarrhö (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

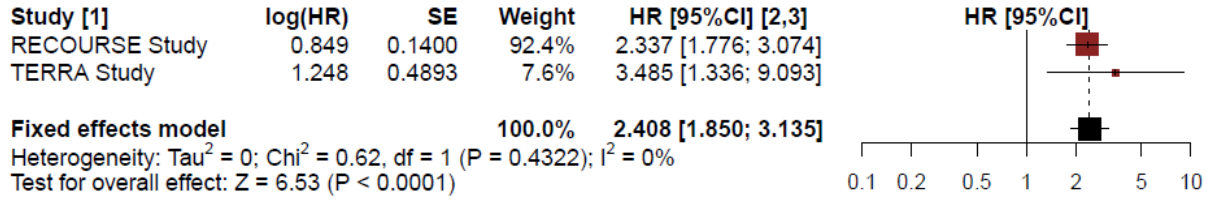



Abbildung 4-77: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT Übelkeit (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

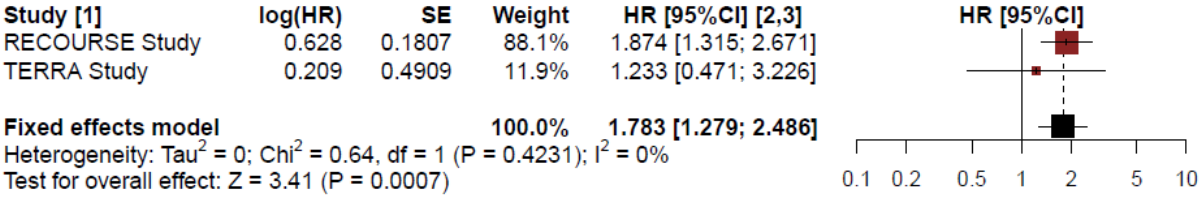



Abbildung 4-78: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT Erbrechen (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

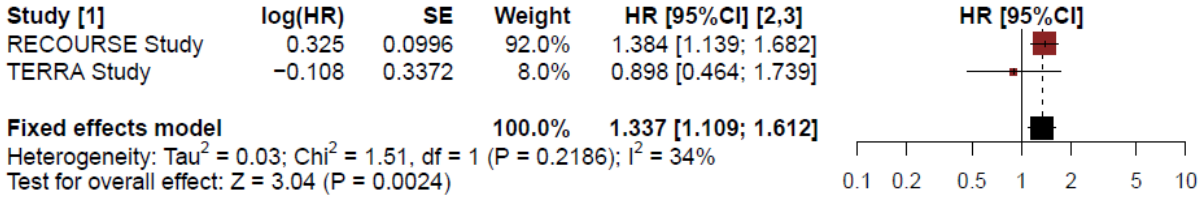



Abbildung 4-79: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

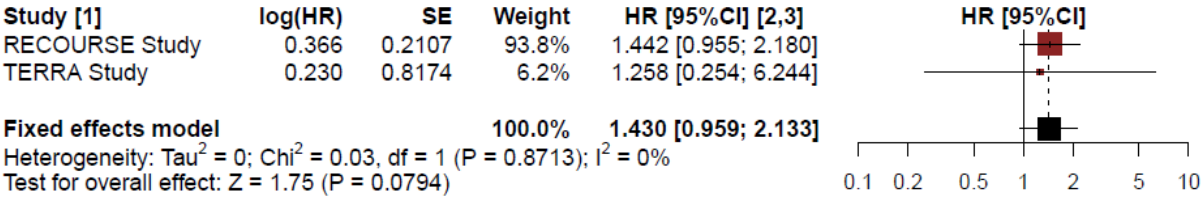



Abbildung 4-80: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT Asthenie (allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

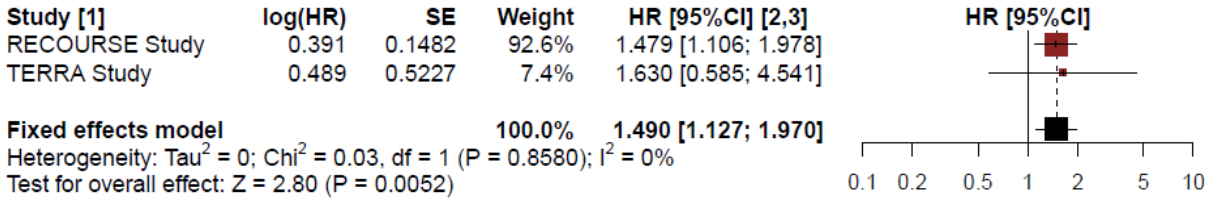



Abbildung 4-81: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT Fatigue (allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

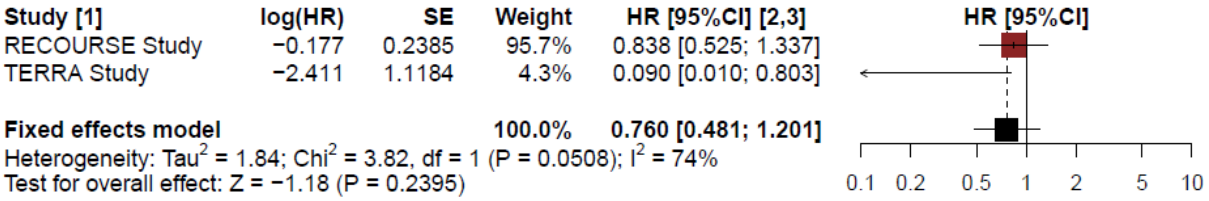



Abbildung 4-82: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT peripherem Ödem (allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

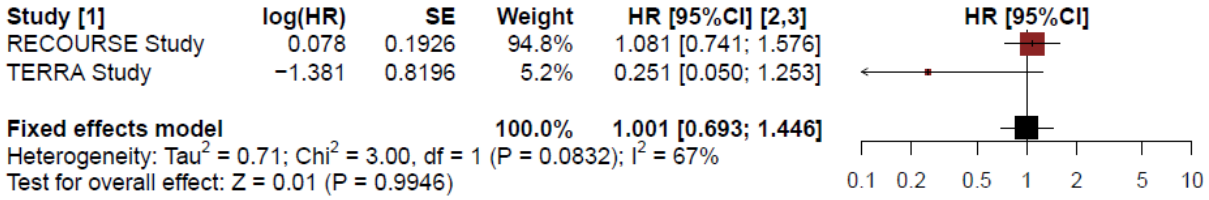



Abbildung 4-83: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT Pyrexie (allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

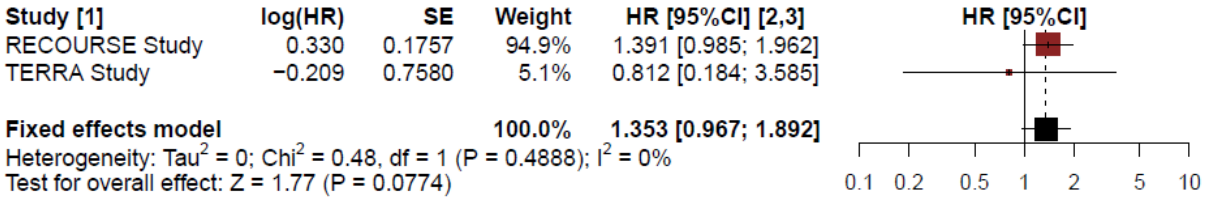



Abbildung 4-84: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

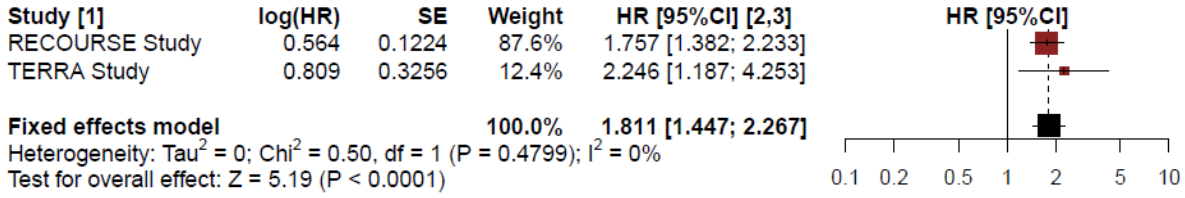



Abbildung 4-85: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis der SOC Untersuchungen aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

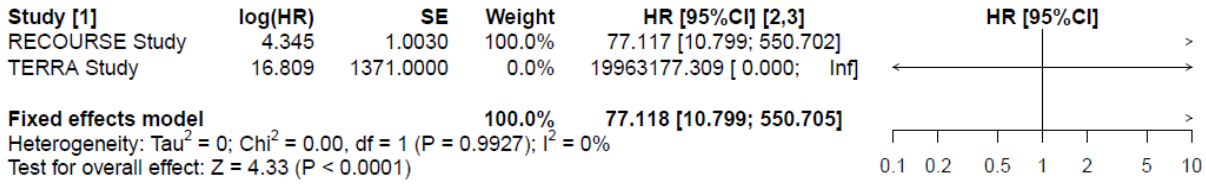



Abbildung 4-86: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT verminderte Neutrophilenzahl (Untersuchungen) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

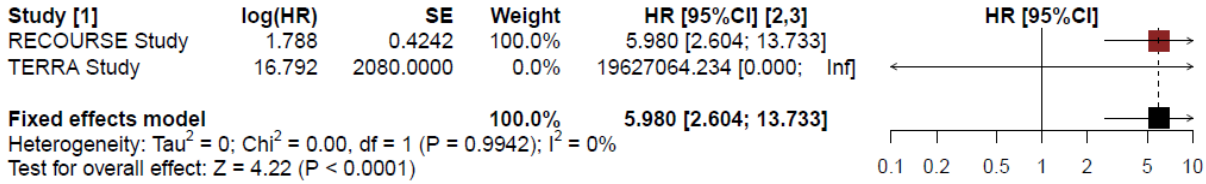



Abbildung 4-87: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT verminderte Thrombozytenzahl (Untersuchungen) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

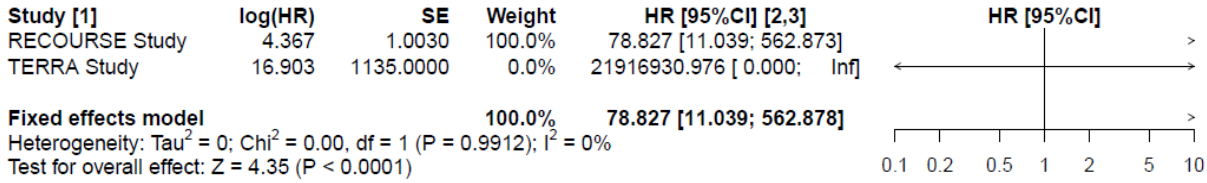



Abbildung 4-88: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT verminderte Zahl weißer Blutkörperchen (Untersuchungen) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

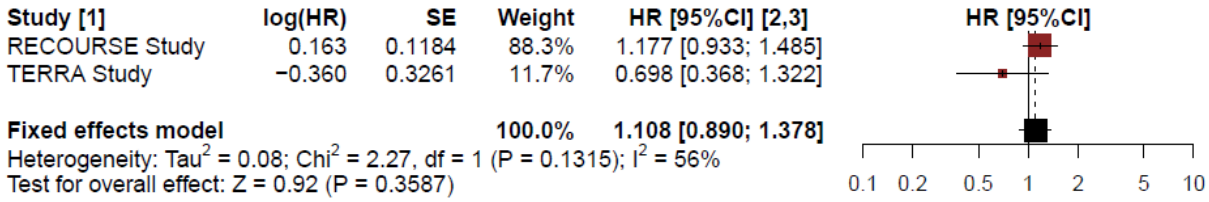



Abbildung 4-89: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

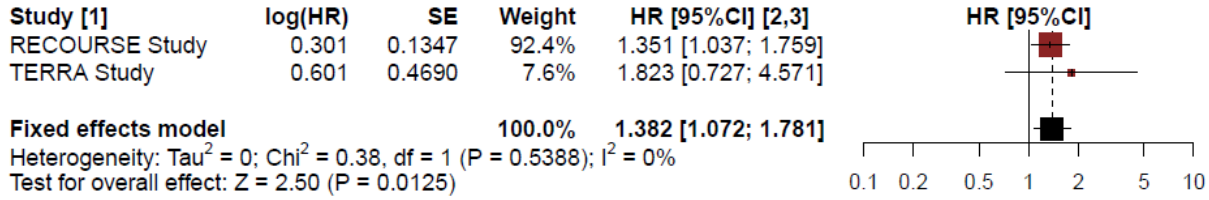



Abbildung 4-90: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT verminderter Appetit (Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

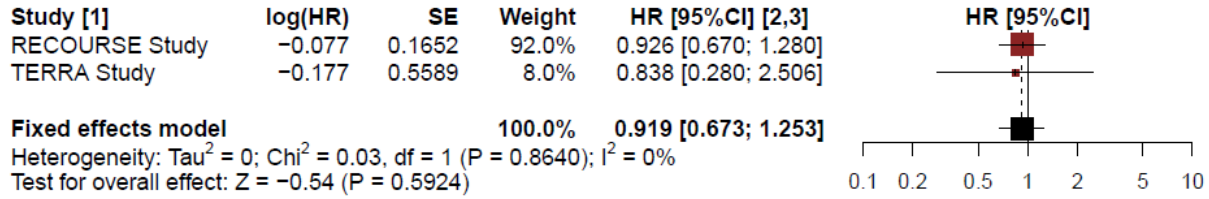



Abbildung 4-91: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

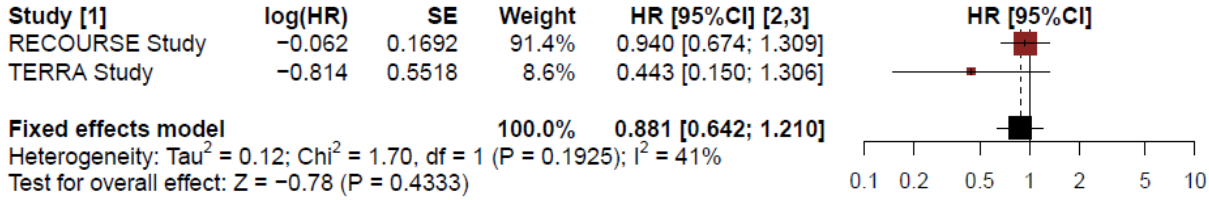



Abbildung 4-92: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

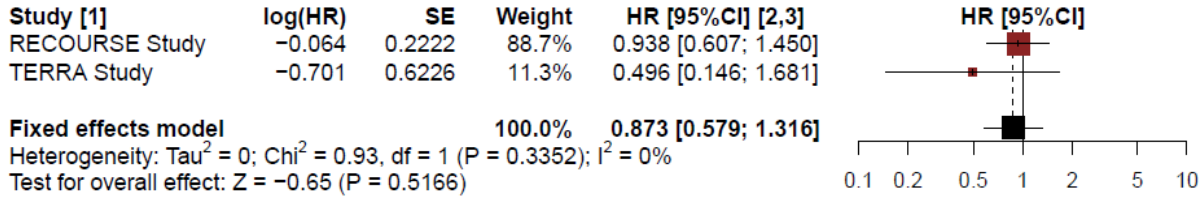



Abbildung 4-93: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

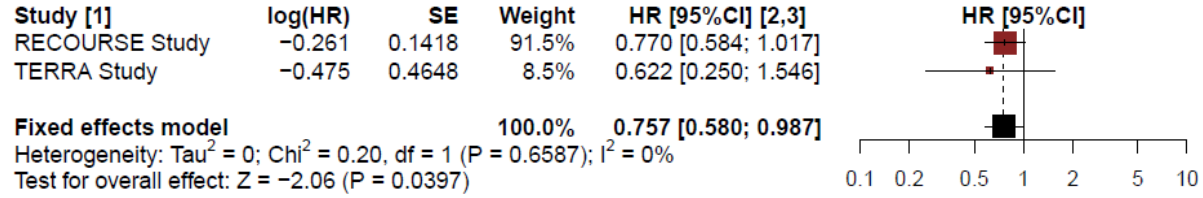



Abbildung 4-94: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

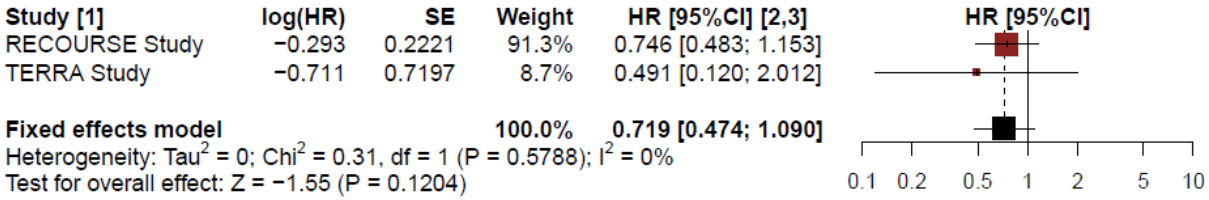



Abbildung 4-95: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT Dyspnoe (Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

Die Meta-Analyse der Ereigniszeiten der Einzelstudien RECOURSE und TERRA (labelkonforme Teilpopulation) der häufigsten UE (Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) zeigten bei der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 4,971 [3,549; 6,962], p<0,0001). Trotz Vorliegen von Heterogenität zwischen den Studien (p=0,0039) kann auf Basis der Einzelergebnisse der Studien von einem konsistenten Effekt ausgegangen werden, der sich lediglich in der Ausprägung unterscheidet (Abbildung 4-70). Der beobachtete Unterschied beruhte größtenteils auf dem PT Anämie (HR [95%-KI]: 3,499 [2,395; 5,113], p<0,0001), der ebenfalls Heterogenität zwischen den Studien und statistische Signifikanz in der Meta-Analyse zeigt (Abbildung 4-71). Das HR des PT Neutropenie ist aufgrund der fehlenden Ereignisse im Placebo+BSC Behandlungsarm nicht sinnvoll interpretierbar (Abbildung 4-72). Die Ergebnisse der Einzelstudien sind jedoch konsistent und zeigen einen Effekt zuungunsten der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC.

In der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigte die Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 1,564 [1,314; 1,862], p<0,0001) (Abbildung 4-73). Hier lag bei Betrachtung der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied bei dem PT Diarrhö (HR [95%-KI]: 2,501 [1,745; 3,585], p<0,0001) (Abbildung 4-76), Übelkeit (HR [95%-KI]: 2,408 [1,850; 3,135], p<0,0001) (Abbildung 4-77), sowie Erbrechen (HR [95%-KI]: 1,783 [1,279; 2,486], p=0,0007) (Abbildung 4-78) vor. Statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Studien zeigte sich weder in der SOC noch bei den PTs.

Bei allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort lag ein signifikanter Effektschätzer zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC vor (HR [95%-KI]: 1,337 [1,109; 1,612], p=0,0024) (Abbildung 4-79). Dieser Unterschied beruhte vor allem auf dem UE Fatigue (HR [95%-KI]: 1,490 [1,127; 1,970], p=0,0052) (Abbildung 4-81). Statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Studien zeigte sich weder in der SOC noch bei den PTs.

Für unerwünschte Ereignisse der SOC Untersuchungen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 1,811 [1,447; 2,267], p<0.0001) (Abbildung 4-85). Für die dazugehörigen PT verminderte Neutrophilenzahl (Abbildung 4-86), verminderte Thrombozytenzahl (Abbildung 4-87) und verminderte Zahl weißer Blutkörperchen (Abbildung 4-88) lag ein signifikanter Unterschied vor. Dieser ist an Hand des HR aufgrund der fehlenden bzw. geringen Anzahl Ereignisse im Placebo+BSC Behandlungsarm nicht sinnvoll interpretierbar. Die Ergebnisse der Einzelstudien sind jedoch konsistent und zeigen einen Effekt zuungunsten der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC.

Im PT verminderter Appetit der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zeigte sich ein signifikanter Effekt zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 1,382 [1,072; 1,781], p=0,0125) (Abbildung 4-90). Statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Studien zeigte sich nicht.

Für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums zeigte sich ein signifikanter Effekt zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 0,757 [0.580; 0,987], p=0,0397) (Abbildung 4-94). Statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Studien zeigte sich nicht.

***Häufige unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥3 (bei ≥5% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm)***

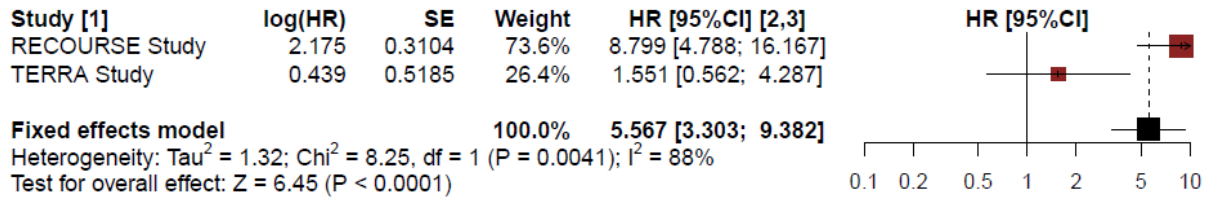



Abbildung 4-96: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

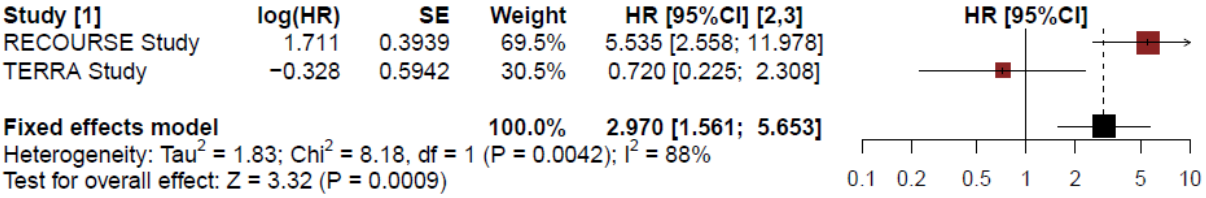



Abbildung 4-97: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 des PT Anämie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

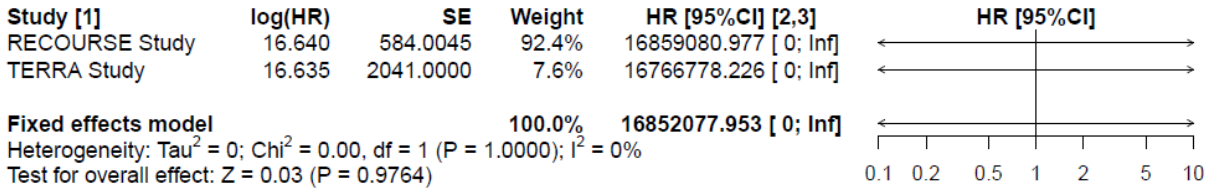



Abbildung 4-98: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 des PT Neutropenie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

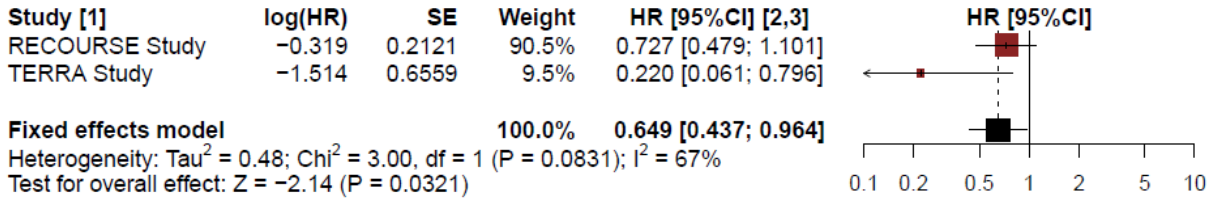



Abbildung 4-99: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

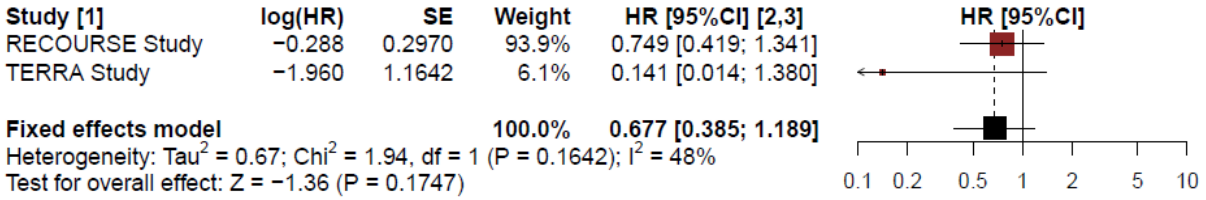



Abbildung 4-100: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 der SOC Leber- und Gallenerkrankungen aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

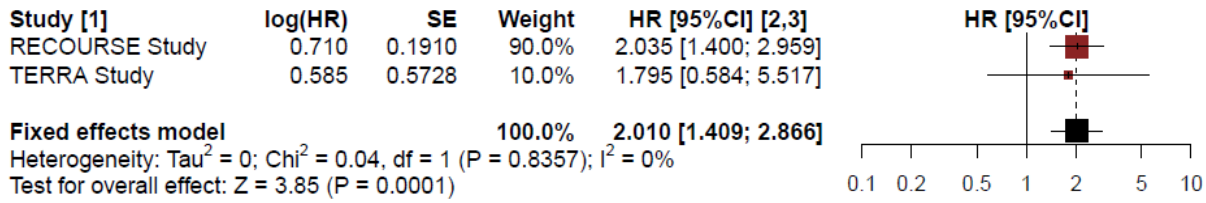



Abbildung 4-101: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 der SOC Untersuchungen aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

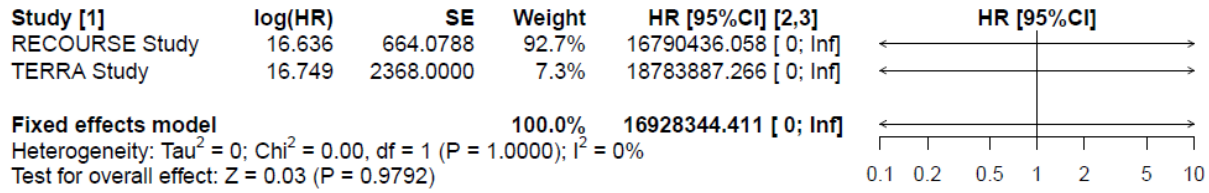



Abbildung 4-102: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 des PT verminderte Neutrophilenzahl (Untersuchungen) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

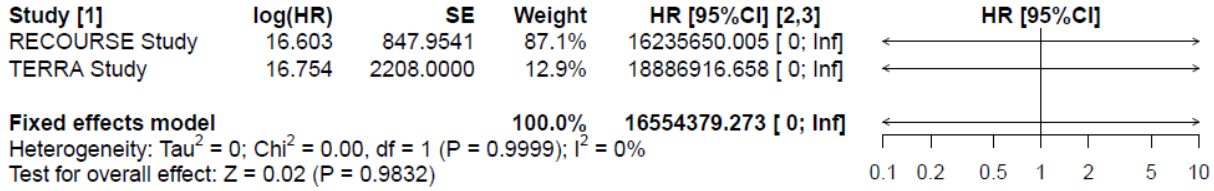



Abbildung 4-103: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 des PT verminderte Zahl weißer Blutkörperchen (Untersuchungen) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

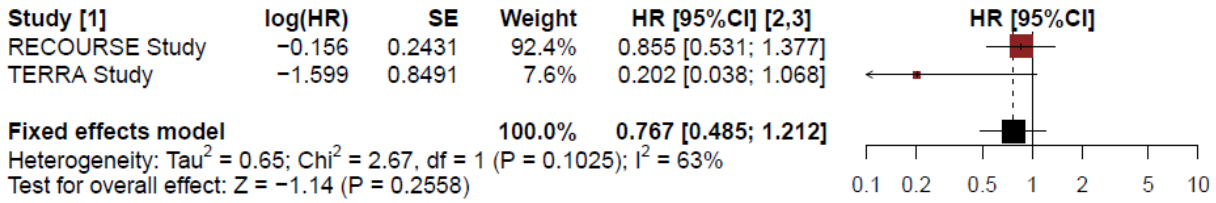



Abbildung 4-104: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

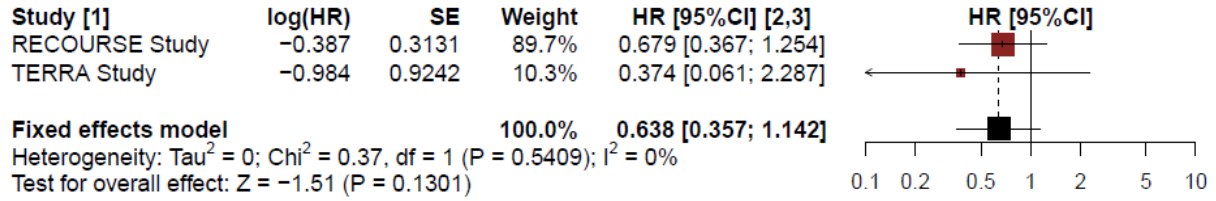



Abbildung 4-105: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

Die Meta-Analyse der Ereigniszeiten der Einzelstudien RECOURSE und TERRA (labelkonforme Teilpopulation) der häufigsten UE mit CTCAE Grad ≥3 (Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) zeigten bei der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 5,567 [3,303; 9,382], p<0,0001) (Abbildung 4-96). Trotz vorliegender Heterogenität (p=0,0041) kann auf Basis der Einzelergebnisse der Studien von einem konsistenten Effekt ausgegangen werden, der sich lediglich im Ausmaß unterscheidet. Für den PT Anämie (Abbildung 4-97), zeigte sich eine Heterogenität zwischen den Studien, daher ist eineMeta-Analyse nicht sinnvoll. Das HR des PT Neutropenie ist aufgrund der fehlenden Ereignisse im Placebo+BSC Behandlungsarm nicht sinnvoll interpretierbar.

In der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigte die Meta-Analyse einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 0,649 [0,437; 0,964], p=0,0321) (Abbildung 4-99). Statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Studien zeigte sich nicht.

Für unerwünschte Ereignisse der SOC Untersuchungen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 2,010 [1,409; 2,866], p<0.0001) (Abbildung 4-101). Eine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Studien zeigte sich weder in der SOC noch bei den PTs. Das HR des PT verminderte Neutrophilenzahl (Abbildung 4-102) und verminderte Zahl weißer Blutkörperchen (Abbildung 4-103) ist aufgrund der fehlenden Ereignisse im Placebo+BSC Behandlungsarm nicht sinnvoll interpretierbar. Die Ergebnisse der Einzelstudien sind jedoch konsistent und zeigen einen Effekt zuungunsten der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC.

***Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (bei ≥5% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm)***

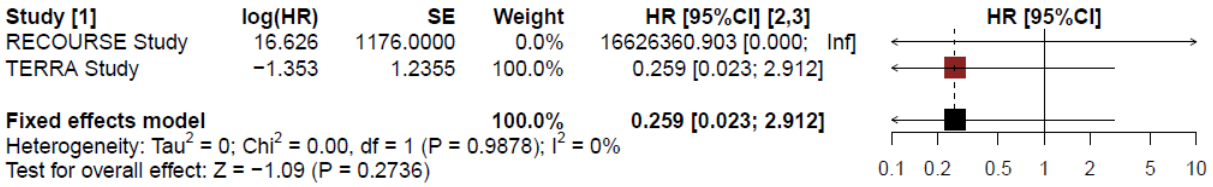



Abbildung 4-106: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

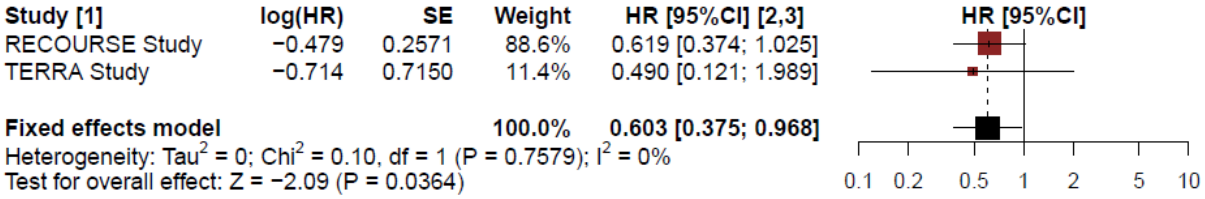



Abbildung 4-107: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

Die Meta-Analyse der Ereigniszeiten der Einzelstudien RECOURSE und TERRA (labelkonforme Teilpopulation) der häufigsten schwerwiegenden UE (Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) zeigte lediglich bei der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Abbildung 4-107) einen statistisch signifikanten Vorteil zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 0,603 [0,375; 0,968], p=0,0364).

***Häufige unerwünschte Ereignisse (bei mindestens 10 Patienten und ≥1% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm)***

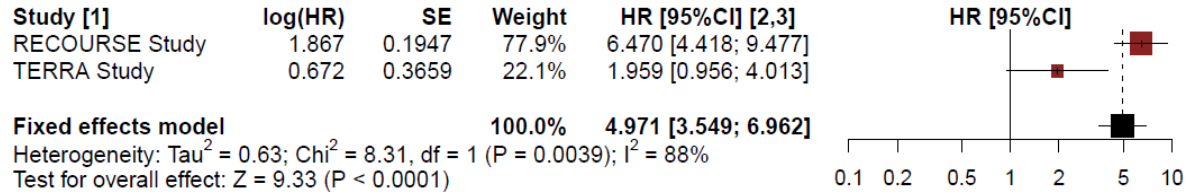



Abbildung 4-108: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

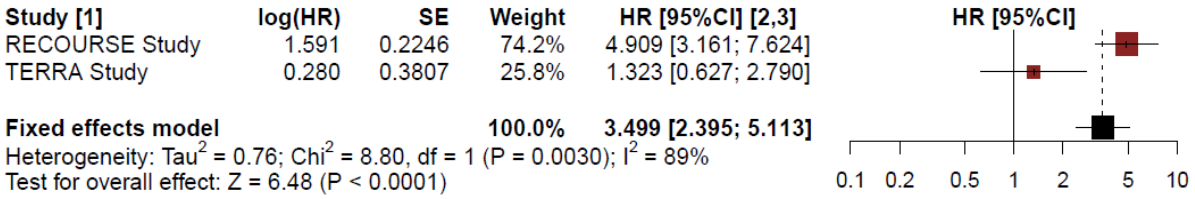



Abbildung 4-109: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT Anämie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

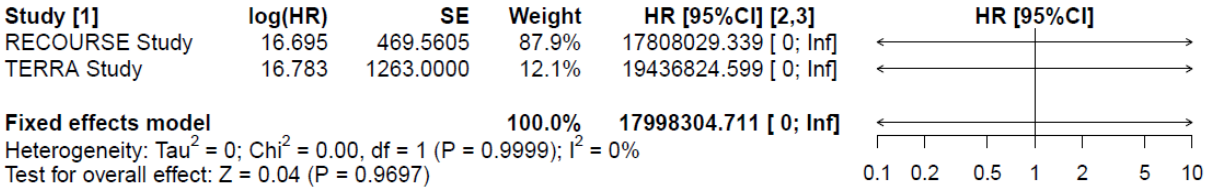



Abbildung 4-110: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT Neutropenie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

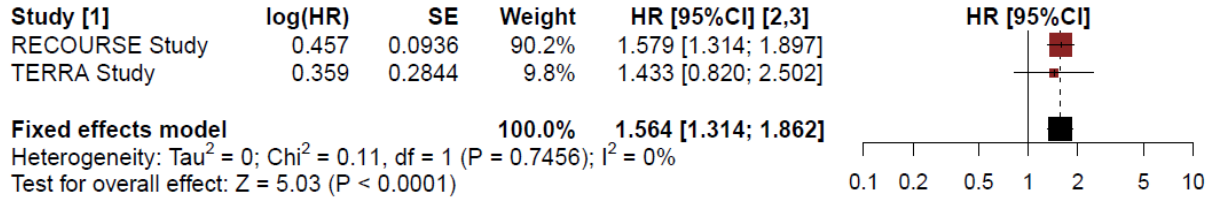



Abbildung 4-111: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

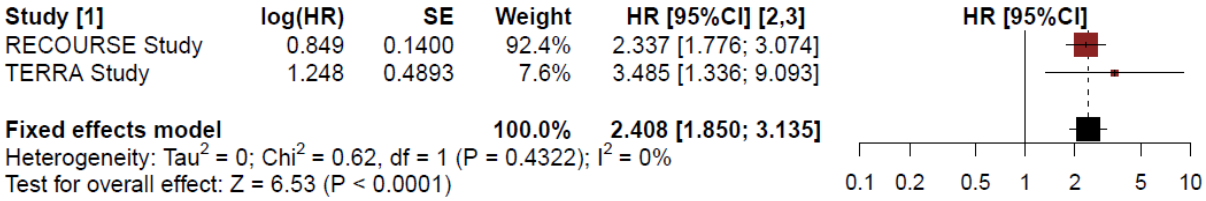



Abbildung 4-112: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT Übelkeit (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

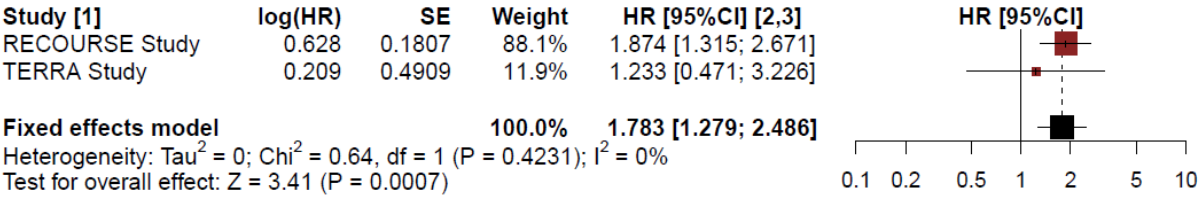



Abbildung 4-113: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT Erbrechen (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

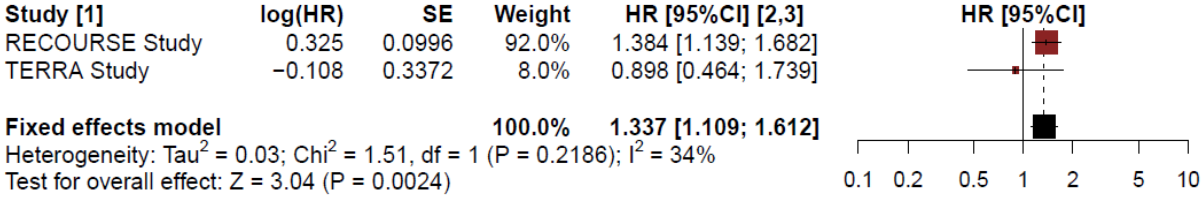



Abbildung 4-114: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

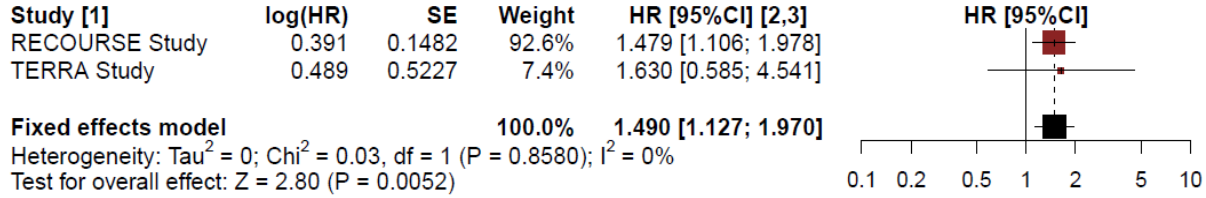



Abbildung 4-115: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT Fatigue (allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

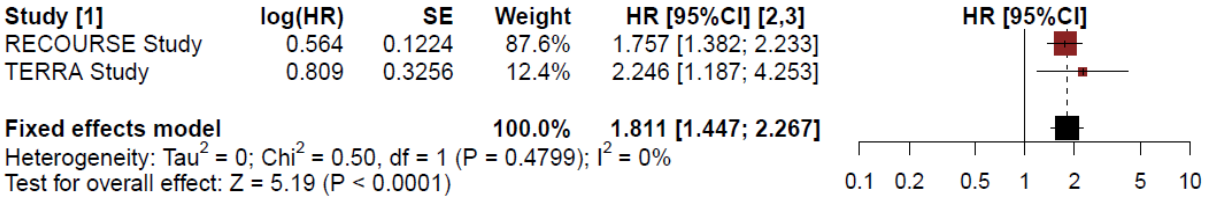



Abbildung 4-116: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis der SOC Untersuchungen aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

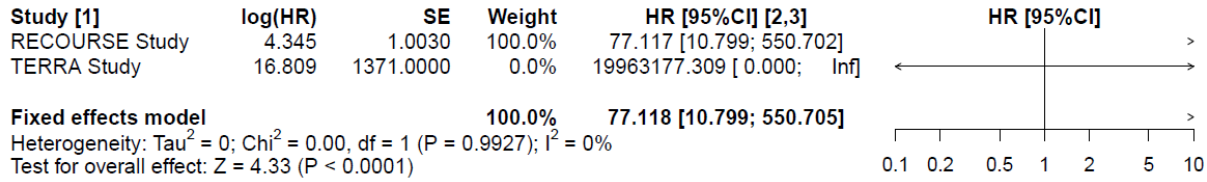



Abbildung 4-117: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT verminderte Neutrophilenzahl (Untersuchungen) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

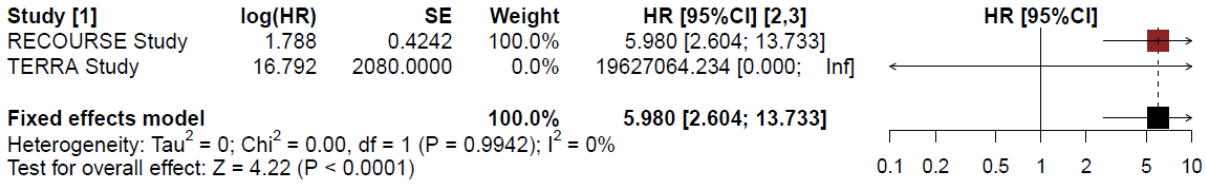



Abbildung 4-118: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT verminderte Thrombozytenzahl (Untersuchungen) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

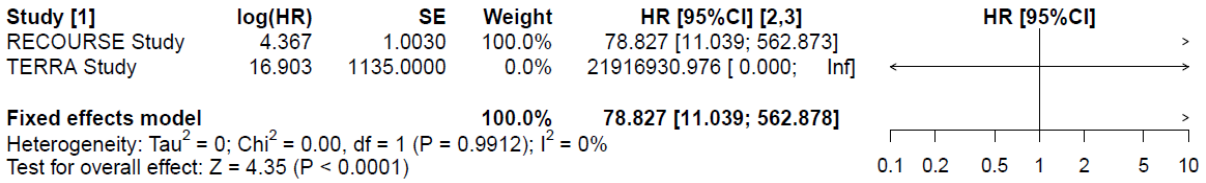



Abbildung 4-119: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT verminderte Zahl weißer Blutkörperchen (Untersuchungen) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

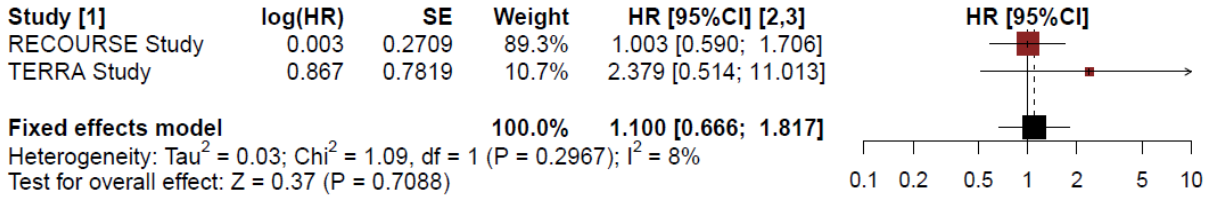



Abbildung 4-120: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT erhöhtes Bilirubin im Blut (Untersuchungen) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

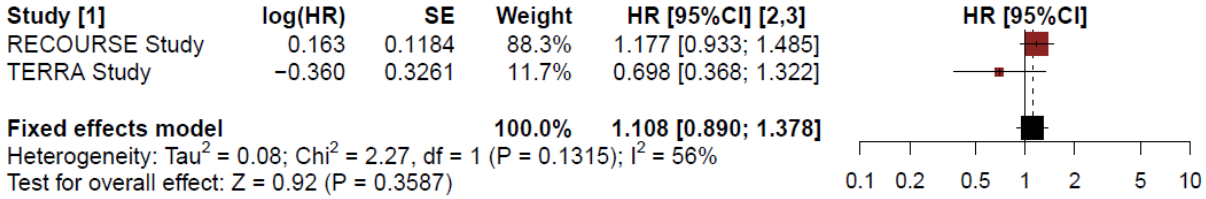



Abbildung 4-121: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

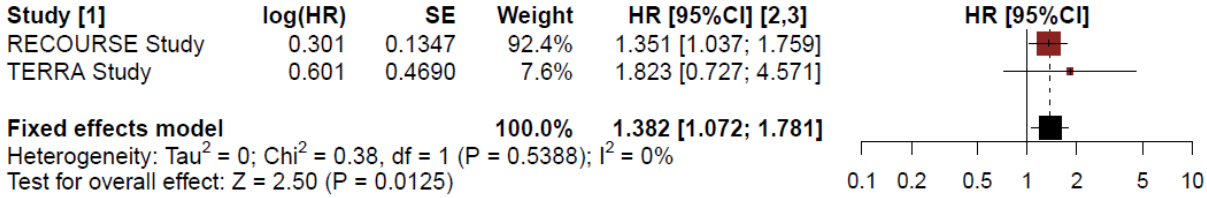



Abbildung 4-122: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis des PT verminderter Appetit (Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

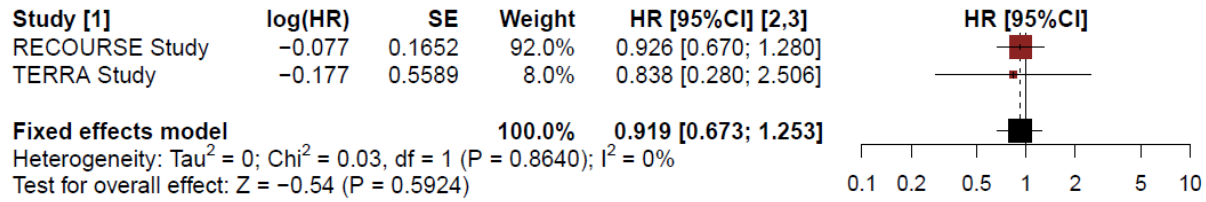



Abbildung 4-123: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

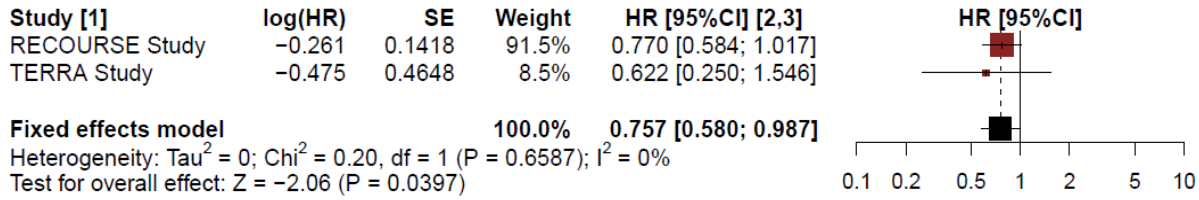



Abbildung 4-124: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

Die Meta-Analyse der Ereigniszeiten der Studien RECOURSE und TERRA (labelkonforme Teilpopulation) der häufigsten UE (Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten und 10 Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) zeigten bei der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 4,971 [3,549; 6,962], p<0,0001) (Abbildung 4-108). Trotz Vorliegen von Heterogenität (p=0,0039) kann auf Basis der Einzelergebnisse der Studien von einem konsistenten Effekt ausgegangen werden, der sich lediglich in der Ausprägung unterscheidet. Der beobachtete Unterschied beruhte größtenteils auf dem PT Anämie (HR [95%-KI]: 3,499 [2,395; 5,113], p<0,0001) (Abbildung 4-109), der ebenfalls Heterogenität zwischen den Studien und statistische Signifikanz in der Meta-Analyse zeigt. Das HR des PT Neutropenie ist aufgrund der fehlenden Ereignisse im Placebo+BSC Behandlungsarm nicht sinnvoll interpretierbar (siehe Abbildung 4-110). Die Ergebnisse der Einzelstudien sind jedoch konsistent und zeigen einen Effekt zuungunsten der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC.

In der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigte die Meta-Analyse einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 1,564 [1,314; 1,862], p<0,0001) (Abbildung 4-111). Hier lag bei Betrachtung der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied bei den PT Übelkeit (HR [95%-KI]: 2,408 [1,850; 3,135], p<0,0001) (Abbildung 4-112) sowie Erbrechen (HR [95%-KI]: 1,783 [1,279; 2,486], p=0,0007) (Abbildung 4-113) vor. Statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Studien zeigte sich weder in der SOC noch bei den PTs.

Bei allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort lag ein signifikanter Effektschätzer zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC vor (HR [95%-KI]: 1,337 [1,109; 1,612], p=0,0024) (Abbildung 4-114). Dieser Unterschied beruhte vor allem auf dem UE Fatigue (HR [95%-KI]: 1,490 [1,127; 1,970], p=0,0052) (Abbildung 4-115). Statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Studien zeigte sich weder in der SOC noch bei der PT.

Für unerwünschte Ereignisse der SOC Untersuchungen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 1,811 [1,447; 2,267], p<0.0001) (Abbildung 4-116). Für die dazugehörigen PT verminderte Neutrophilenzahl (Abbildung 4-117), verminderte Thrombozytenzahl (Abbildung 4-118) und verminderte Zahl weißer Blutkörperchen (Abbildung 4-119) lag ein signifikanter Unterschied vor. Dieser ist an Hand des HR aufgrund der fehlenden bzw. geringen Anzahl Ereignisse im Placebo+BSC Behandlungsarm nicht sinnvoll

interpretierbar. Die Ergebnisse der Einzelstudien sind jedoch konsistent und zeigen einen Effekt zuungunsten der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC.

Im PT verminderter Appetit der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zeigte sich ein signifikanter Effekt zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 1,382 [1,072; 1,781], p=0,0125) (Abbildung 4-122). Statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Studien zeigte sich nicht.

Für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums zeigte sich ein signifikanter Effekt zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 0,757 [0.580; 0,987], p=0,0397) (Abbildung 4-124). Statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Studien zeigte sich nicht.

***Häufige unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1-2 (bei mindestens 10 Patienten und ≥1% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm)***

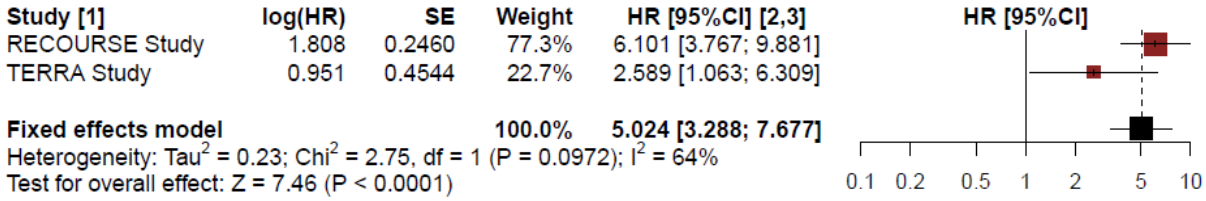



Abbildung 4-125: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE 1-2 der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

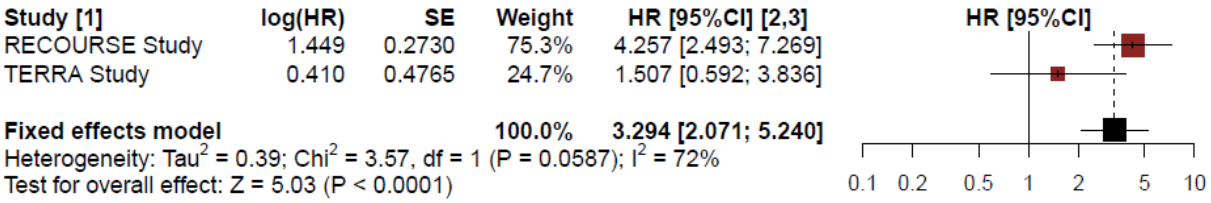



Abbildung 4-126: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE 1-2 des PT Anämie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

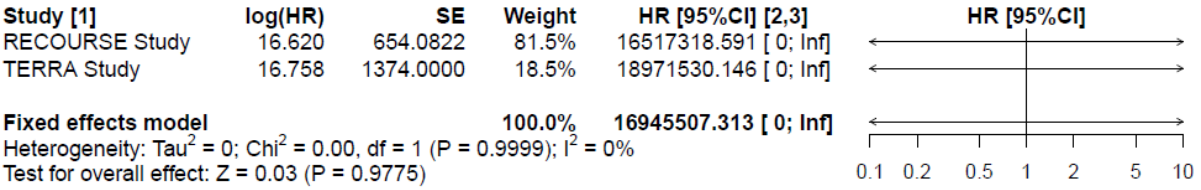



Abbildung 4-127: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE 1-2 des PT Neutropenie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

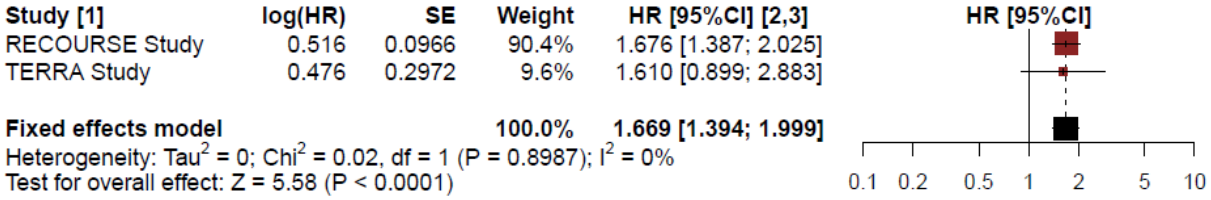



Abbildung 4-128: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE 1-2 der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

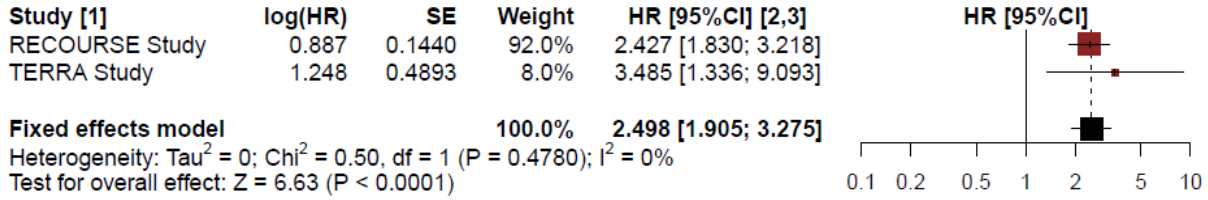



Abbildung 4-129: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE 1-2 des PT Übelkeit (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

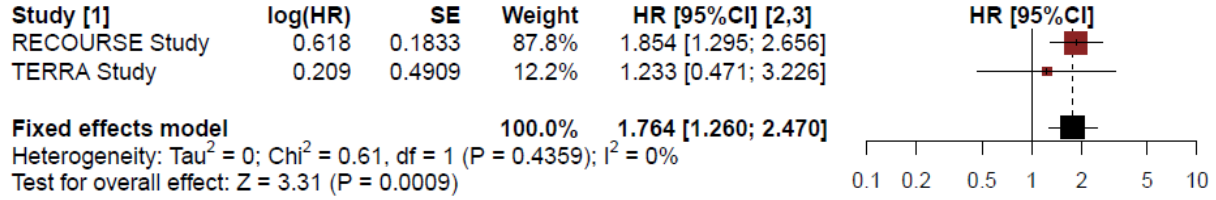



Abbildung 4-130: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE 1-2 des PT Erbrechen (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

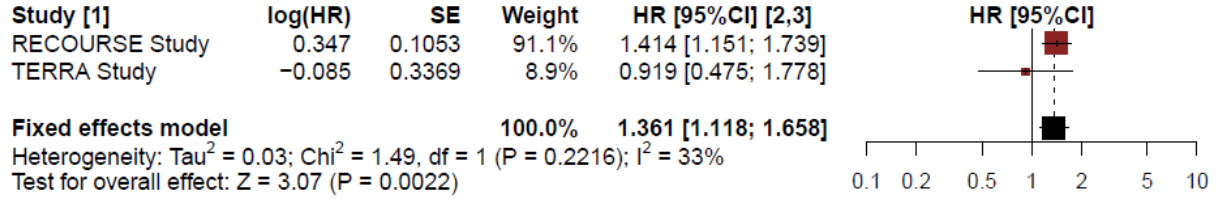



Abbildung 4-131: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE 1-2 der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

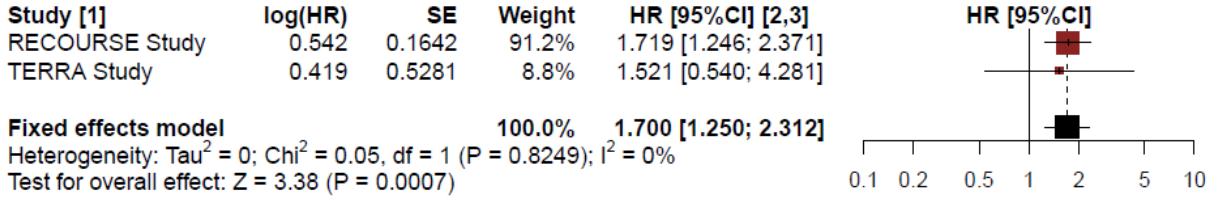



Abbildung 4-132: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE 1-2 des PT Fatigue (allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

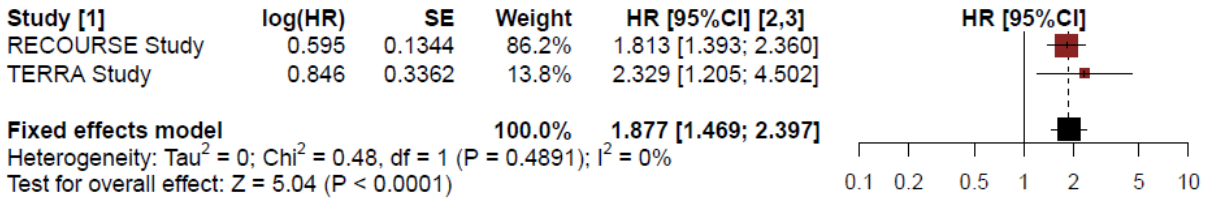



Abbildung 4-133: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE 1-2 der SOC Untersuchungen aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

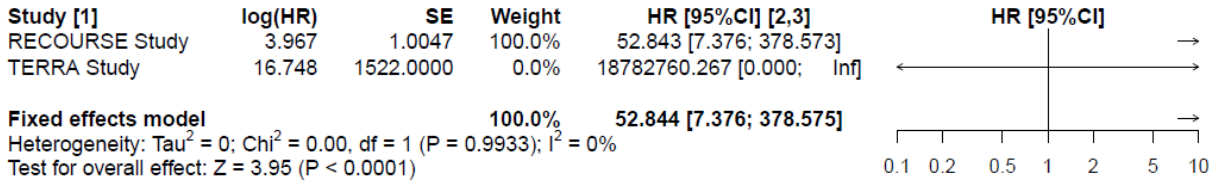



Abbildung 4-134: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE 1-2 des PT verminderte Neutrophilenzahl (Untersuchungen) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

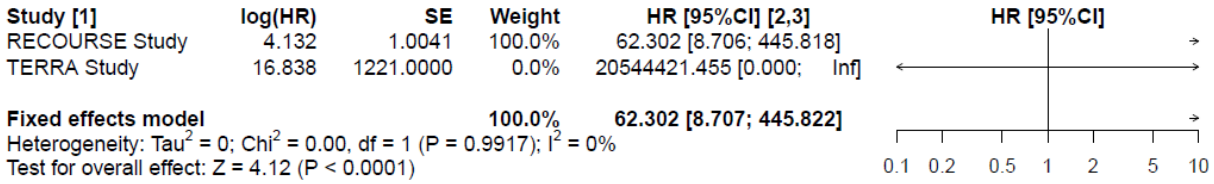



Abbildung 4-135: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE 1-2 des PT verminderte Zahl weißer Blutkörperchen (Untersuchungen) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

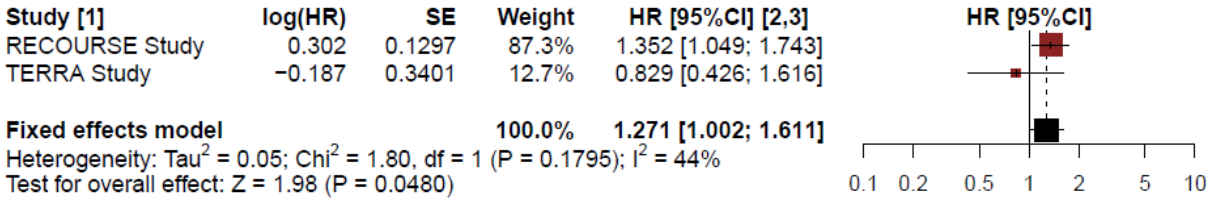



Abbildung 4-136: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE 1-2 der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

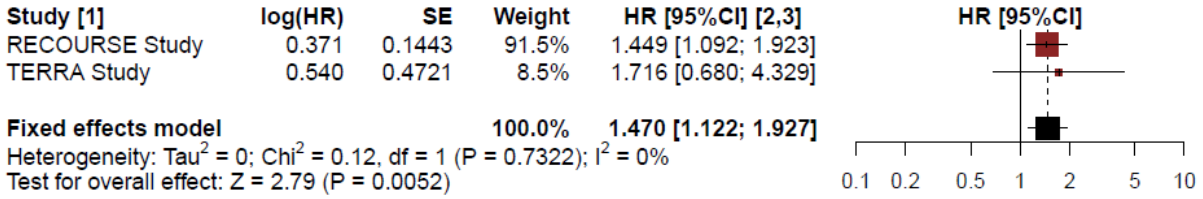



Abbildung 4-137: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE 1-2 des PT verminderter Appetit (Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

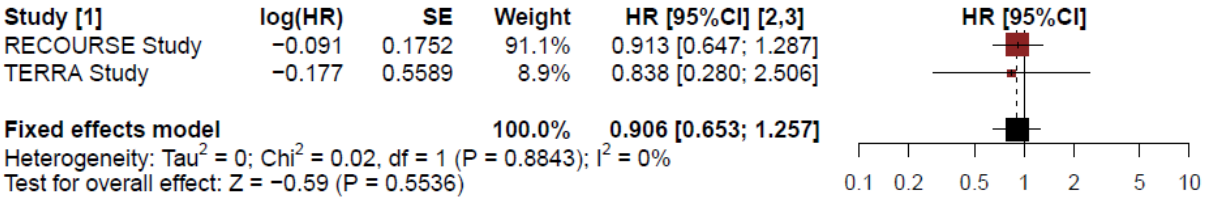



Abbildung 4-138: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE 1-2 der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

Die Meta-Analyse der Ereigniszeiten der Einzelstudien RECOURSE und TERRA (labelkonforme Teilpopulation) der häufigsten UE von CTCAE-Grad 1-2 (Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten und 10 Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) zeigten bei den SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 5,024 [3,288; 7,677], p<0,0001 (Abbildung 4-125). Der beobachtete Unterschied beruhte größtenteils auf dem PT Anämie (HR [95%-KI]: 3,294 [2,071; 5,240], p<0,0001) (Abbildung 4-126), der eine statistische Signifikanz in der Meta-Analyse zeigt. Das HR des PT Neutropenie ist aufgrund der fehlenden Ereignisse im Placebo+BSC Behandlungsarm nicht sinnvoll interpretierbar (Abbildung 4-127). Die Ergebnisse der Einzelstudien sind jedoch konsistent und zeigen einen Effekt zuungunsten der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC.

In der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigte die Meta-Analyse einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 1,669 [1,394; 1,999], p<0,0001) (Abbildung 4-128). Hier lag bei Betrachtung der Meta-Analyse ein signifikanter Unterschied bei den PT Übelkeit (HR [95%-KI]: 2,498 [1,905; 3,275], p<0,0001) (Abbildung 4-129), sowie Erbrechen (HR [95%-KI]: 1,764 [1,260; 2,470], p=0,0009) (Abbildung 4-130) vor. Statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Studien zeigte sich weder in der SOC noch bei den PTs.

Bei allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort lag ein signifikanter Effektschätzer zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC vor (HR [95%-KI]: 1,361 [1,118; 1,658], p=0,0022) (Abbildung 4-131). Dieser Unterschied beruhte vor allem auf dem UE Fatigue

(HR [95%-KI]: 1,700 [1,250; 2,312], p=0,0007) (Abbildung 4-132). Statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Studien zeigte sich weder in der SOC noch bei der PT.

Für unerwünschte Ereignisse der SOC Untersuchungen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 1,877 [1,469; 2,397], p<0.0001) (Abbildung 4-133). Für die dazugehörigen PT verminderte Neutrophilenzahl (Abbildung 4-134) und verminderte Zahl weißer Blutkörperchen (Abbildung 4-135) lag ein signifikanter Unterschied vor. Dieser ist an Hand des HR aufgrund der fehlenden bzw. geringen Anzahl Ereignisse im Placebo+BSC Behandlungsarm nicht sinnvoll interpretierbar.

In der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zeigte sich ein signifikanter Effekt zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 1,271 [1,002; 1,611], p=0,0480) (Abbildung 4-136). Dieser Unterschied beruht größtenteils auf dem PT verminderter Appetit (HR [95%-KI]: 1,470 [1,122; 1,927], p=0,0052) (Abbildung 4-137). Statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Studien zeigte sich weder in der SOC noch bei der PT.

***Häufige unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥3 (bei mindestens 10 Patienten und ≥1% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm)***

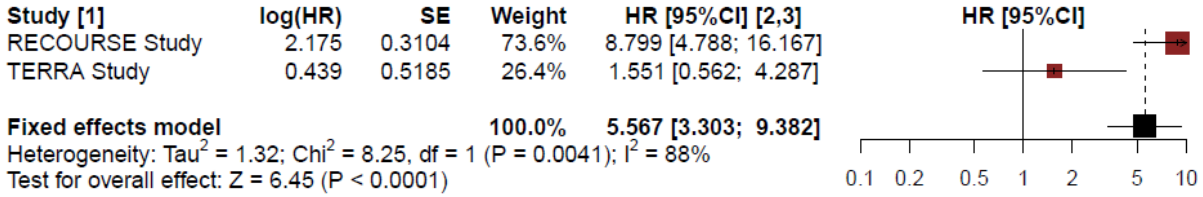



Abbildung 4-139: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

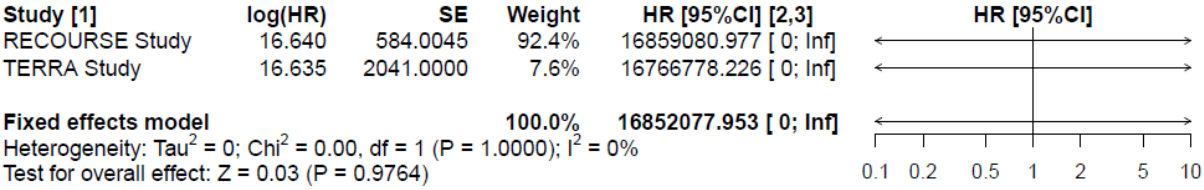



Abbildung 4-140: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 des PT Neutropenie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

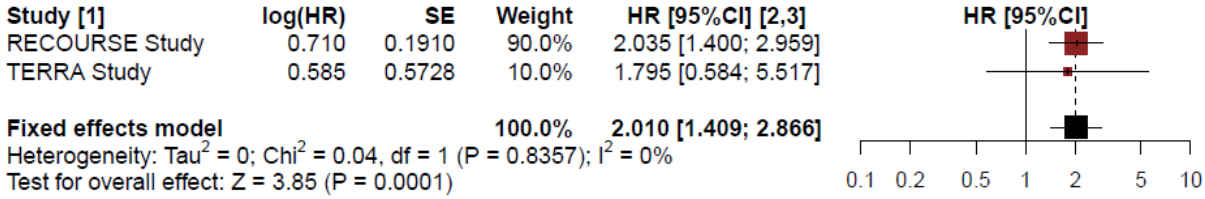



Abbildung 4-141: Meta-Analyse für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 der SOC Untersuchungen aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

Die Meta-Analyse der Ereigniszeiten der Studien RECOURSE und TERRA (labelkonforme Teilpopulation) der häufigsten UE mit CTCAE Grad ≥3 (Ereignisse, die bei mindestens 1% der Patienten und 10 Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) zeigten bei den SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 5,567 [3,303; 9,382], p<0,0001) (Abbildung 4-139). Trotz Vorliegen von Heterogenität zwischen den Studien (p=0,0041) kann auf Basis der Einzelergebnisse der Studien von einem konsistenten Effekt ausgegangen werden, der sich lediglich in der Ausprägung unterscheidet.

Das HR des PT Neutropenie ist aufgrund der fehlenden Ereignisse im Placebo+BSC Behandlungsarm nicht sinnvoll interpretierbar (Abbildung 4-140). Die Ergebnisse der

Einzelstudien sind jedoch konsistent und zeigen einen Effekt zuungunsten der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC.

Für unerwünschte Ereignisse der SOC Untersuchungen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 2,010 [1,409; 2,866], p<0.0001) (Abbildung 4-141). Statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Studien zeigte sich nicht.

***Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (bei mindestens 10 Patienten und ≥1% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm)***

Hier wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da in der Studie TERRA in keinem der Behandlungsarme bei mindestens 10 Patienten Ereignisse auftraten.

***Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten***

Die deskriptive Darstellung unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, erfolgt auf Basis der Einzelstudienergebnisse in Abschnitt 4.3.1.3.1.6.1.

***Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext***

Die Erfassung von Nebenwirkungen stellt auch im klinischen Alltag einen wichtigen Aspekt der ärztlichen Behandlung und Therapieüberwachung dar. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext kann somit ausgegangen werden.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

[16] unbesetzt

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

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

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht, welche Subgruppenanalysen für die verschiedenen Endpunkte durchgeführt und im Folgenden dargestellt wurden. Falls nicht jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien zum zu analysierenden Zeitpunkt aufgetreten sind, wurde aufgrund der stark eingeschränkten Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse auf die Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet.

Tabelle 4-55 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Einzelstudien RECOURSE und TERRA (labelkonforme Teilpopulation) sowie für die Meta-Analyse aus den Studien RECOURSE und TERRA (labelkonforme Teilpopulation)

| **Endpunkt**<br>Studie | **Alter (<65 Jahre/ ≥65 Jahre)** | **Alter (<70 Jahre/ ≥70 Jahre)** | **Geschlecht** | **Region** | **KRAS-Status (Wildtyp vs. mutiert)** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Gesamtmortalität** | | | | | |
| RECOURSE | *○ | *○ | *○ | ○[a] | *● |
| TERRA | *○ | *○ | *○ | ●[b] | *● |
| Metaanalyse (RECOURSE, TERRA) | ○ | ○ | ○ | n.d. | ○ |
| **Morbidität** | | | | | |
| PFS | | | | | |
| ...RECOURSE | *○ | *○ | *○ | ○[a] | *● |
| ...TERRA | *○ | *○ | *○ | ●[b] | *● |
| ...Metaanalyse (RECOURSE, TERRA) | ○ | ○ | ○ | n.d. | ○ |
| ORR | | | | | |
| ...RECOURSE | *○ | *○ | *○ | ○[a] | *○ |
| ...TERRA | *○ | *○ | *○ | ●[b] | *● |
| ...Metaanalyse (RECOURSE, TERRA) | ○ | ○ | ○ | n.d. | ○ |

| **Endpunkt**<br>Studie | **Alter (<65 Jahre/ ≥65 Jahre)** | **Alter (<70 Jahre/ ≥70 Jahre)** | **Geschlecht** | **Region** | **KRAS-Status (Wildtyp vs. mutiert)** |
|---|---|---|---|---|---|
| DCR | | | | | |
| ...RECOURSE | *○ | *○ | *○ | ○[a] | *○ |
| ...TERRA | *○ | *○ | *○ | ●[b] | *● |
| ...Metaanalyse (RECOURSE, TERRA) | ○ | ○ | ○ | n.d. | ○ |
| DOR | | | | | |
| ...RECOURSE | *○ | *○ | *○ | ○[a] | *○ |
| ...TERRA | *○ | *○ | *○ | ●[b] | *● |
| ...Metaanalyse (RECOURSE, TERRA) | ○ | ○ | ○ | n.d. | ○ |
| Zeit bis zum Therapieversagen | | | | | |
| ...RECOURSE | *○ | *○ | *○ | ○[a] | *○ |
| ...TERRA | *○ | *○ | *○ | ●[b] | *● |
| ...Metaanalyse (RECOURSE, TERRA) | ○ | ○ | ○ | n.d. | ○ |
| Zeit bis zum Erreichen eines ECOG≥2 | | | | | |
| ...RECOURSE | *○ | *○ | *○ | ○[a] | *○ |
| ...TERRA | *○ | *○ | *○ | ○[b] | *○ |
| ...Metaanalyse (RECOURSE, TERRA) | ○ | ○ | ○ | n.d. | ○ |
| UE | | | | | |
| ...RECOURSE | *○ | *○ | *○ | ○[a] | *○ |
| ...TERRA | *○ | *○ | *○ | ●[b] | *● |
| ...Metaanalyse (RECOURSE, TERRA) | ○ | ○ | ○ | n.d. | ○ |

a: EU vs. Rest der Welt

b: China vs. Korea vs. Thailand

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. *: Subgruppenanalyse wird in Anhang 4-G dargestellt

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCR: Krankheitskontrollrate; DOR: Ansprechdauer; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog; ORR: Gesamtansprechrate; PFS: Progressionfreies Überleben; UE: Unerwünschtes Ereignis

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-56 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.*

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die patientenrelevanten dichotomen und kontinuierlichen Endpunkte für die patientenindividuelle Meta-Analyse der Studien RECOURSE und TERRA (labelkonforme Teilpopulation) gemäß den in Abschnitt 4.2.5.5 erläuterten statistischen Verfahren dargestellt. Wenn ein Beleg für eine Interaktion (p-Wert des Interaktionstest <0,05) in einer Subgruppe vorliegt, werden die Subgruppenanalysen in diesem Abschnitt dargestellt. Zu beachten gilt, dass aufgrund der Vielzahl der Subgruppenanalysen auch rein zufällig 5% der Tests einen p-Wert kleiner als 0,05 haben, welche dann zu falsch positiven Aussagen führen können. Für die vorliegenden Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien werden für die 33 Endpunkte sechs Subgruppenanalysen betrachtet, wobei basierend auf der Meta-Analyse aus RECOURSE und TERRA (labelkonforme Teilpopulation) vier Subgruppenanalysen durchgeführt werden, basierend auf den einzelnen Studien für die jeweilige Region je eine Subgruppenanalyse. Dies ergibt 33*6=198 medizinisch zu beurteilende Einzeltests, die post hoc nicht auf multiples Testen adjustiert wurden.

Dementsprechend ergeben sich für die 198 Einzeltests schätzungsweise 10 (198*0,05) zu erwartende falsch-positive Ergebnisse des Interaktionstests. Das Problem der Multiplizität in randomisierten Studien ist in der klinischen Forschung bekannt (Bender et al., 2007).

Die vorliegenden Subgruppenanalysen haben aus statistischer Sicht einen rein explorativen Charakter und sollten ohne medizinische oder andere Rationale nicht im Sinne einer konfirmatorischen Analyse interpretiert werden.

Es werden Subgruppenanalysen im Folgenden nur dargestellt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Ansonsten wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und die Ergebnisse werden nicht dargestellt. Dies ist angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinen aktuellen Allgemeinen Methoden 5.0 vorschlägt (IQWiG, 2017b).

Es werden die in den statistischen Analyseplänen präspezifizierten Subgruppenmerkmale sowie die vom G-BA geforderten Subgruppenanalysen dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

In den folgenden Abschnitten (Abschnitt 4.3.1.3.2.1 bis 4.3.1.3.2.6) werden jeweils für jeden Endpunkt zunächst die p-Werte der Interaktionstests dargestellt. Ergibt sich dann ein Beleg (p <0,05) für eine Effektmodifikation, wird die Subgruppenbetrachtung detailliert für den entsprechenden Endpunkt präsentiert. Ergibt sich kein Beleg für eine Effektmodifikation, wird das Ergebnis in Anhang 4-G präsentiert. Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT werden nur dann durchgeführt und dargestellt, wenn in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen besteht. Kaplan-Meier-Kurven der Überlebenszeitanalysen, die einen statistisch signifikanten Interaktionsterm zeigen, werden ebenfalls in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-56: p-Werte der Interaktionstests für die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte basierend auf der Meta-Analyse (RECOURSE, TERRA (labelkonforme Teilpopulation))

| **Endpunkt**<br>Metaanalyse | **Alter (<65 Jahre/ ≥65 Jahre)** | **Alter (<70 Jahre/ ≥70 Jahre)** | **Geschlecht** | **Region[a]** | **KRAS-Status (Wildtyp vs. mutiert)** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Gesamtmortalität** | | | | | |
| OS | p=0,1706 | p=0,4606 | p=0,9077 | p=0,2996[b]<br>p=0,0902[c] | p=0,3163 |
| **Morbidität** | | | | | |
| PFS | p=0,3472 | p=0,6915 | p=0,3242 | p=0,1768[b]<br>p=0,5209[c] | p=0,3356 |
| ORR | NA | NA | NA | NA | NA |
| DCR (Odds Ratio)<br>DCR (Relatives Risiko) | p=0,4797<br>p=0,4845 | p=0,4096<br>p=0,4032 | **p=0,0425**<br>**p=0,0136** | NA<br>NA | p=0,4854<br>p=0,2892 |
| DOR | NA | NA | NA | n.b. | NA |
| Zeit bis zum Therapieversagen | p=0,2406 | p=0,5085 | p=0,1214 | p=0,0892[b]<br>p=0,5093[c] | p=0,1776 |
| Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 | p=0,4035 | p=0,5018 | p=0,7045 | p=0,8091[b]<br>**p=0,0319[c]** | p=0,2093 |
| **Sicherheit** | | | | | |
| Unerwünschte Ereignisse | p=0,9239 | p=0,4333 | p=0,8747 | p=0,9790[b]<br>p=0,3276[c] | p=0,6487 |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | p=0,6116 | p=0,8143 | p=0,2550 | p=0,6310[b]<br>p=0,9997[c] | p=0,2474 |
| Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 1-2 | p=0,8304 | p=0,4697 | p=0,7638 | p=0,7527[b]<br>p=0,4271[c] | p=0,4665 |
| Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥3 | p=0,1912 | p=0,1870 | p=0,1490 | p=0,3420[b]<br>p=0,5009[c] | p=0,2043 |
| Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten | **p=0,0315** | **p=0,0459** | p=0,7970 | p=0,7425[b]<br>p=1,000[c] | p=0,9533 |
| Unerwünschte Ereignisse (ohne krankheitsbezogene Ereignisse) | p=0,7131 | p=0,7653 | p=0,5039 | p=0,8038[b]<br>p=0,6459[c] | p=0,5782 |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne krankheitsbezogene Ereignisse) | p=0,7679 | p=0,8689 | p=0,4007 | p=0,1591[b]<br>p=1,000[c] | p=0,3803 |
| Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 1-2 (ohne krankheitsbezogene Ereignisse) | p=0,6796 | p=0,8159 | p=0,5921 | p=0,6761[b]<br>p=0,6997[c] | p=0,5204 |

| **Endpunkt**<br>Metaanalyse | **Alter (<65 Jahre/ ≥65 Jahre)** | **Alter (<70 Jahre/ ≥70 Jahre)** | **Geschlecht** | **Region[a]** | **KRAS-Status (Wildtyp vs. mutiert)** |
|---|---|---|---|---|---|
| Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥3<br>(ohne krankheitsbezogene Ereignisse) | p=0,3464 | p=0,2936 | p=0,6441 | p=0,5137[b]<br>p=0,5819[c] | p=0,9068 |
| Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten<br>(ohne krankheitsbezogene Ereignisse) | p=0,1495 | p=0,2041 | p=0,4219 | p=0,2344[b]<br>p=1,000[c] | p=0,6602 |
| Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit hepatobiliären Auffälligkeiten | p=0,4793 | p=0,2200 | p=0,9388 | p=0,5302[b]<br>p=0,7097[c] | p=0,7491 |
| Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit renalen Auffälligkeiten | p=0,1190 | p=0,2011 | p=0,1392 | p=0,1709[b]<br>p=0,9734[c] | p=0,1375 |
| Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit hämatologischen Störungen | **p=0,0417** | **p=0,0356** | **p=0,0308** | p=0,8143[b]<br>p=0,0800[c] | **p=0,0219** |
| Infektionsbedingte unerwünschte Ereignisse | p=0,6337 | p=0,6367 | p=0,6581 | p=0,6578[b]<br>p=0,1763[c] | p=0,0730 |
| Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit gastrointestinalen Erkrankungen | p=0,1576 | p=0,4477 | p=0,7198 | p=0,4106[b]<br>p=0,7754[c] | p=0,9846 |
| Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit Ermüdung | p=0,9712 | p=0,9442 | p=0,6753 | p=0,1492[b]<br>p=0,7504[c] | p=0,4524 |
| Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit Dyspnoe | p=0,6260 | p=0,4366 | p=0,3941 | p=0,1851[b]<br>p=1,000[c] | p=0,6043 |
| Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit vermindertem Appetit | p=0,5349 | p=0,8442 | p=0,6443 | p=0,9410[b]<br>p=0,2989[c] | p=0,3634 |

a: Subgruppenanalysen für das Subgruppenmerkmal Region basieren nicht auf der Meta-Analyse, sondern werden getrennt für die Studien RECOURSE und TERRA (labelkonforme Teilpopulation) durchgeführt

b: RECOURSE: EU vs. Rest der Welt

c: TERRA: China vs. Korea vs. Thailand

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCR: Krankheitskontrollrate; DOR: Ansprechdauer; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog; n.b.: nicht berechenbar; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionfreies Überleben;

Tabelle 4-57: p-Werte der Interaktionstests für die Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT* basierend auf der Meta-Analyse (RECOURSE, TERRA (labelkonforme Teilpopulation))

| **Endpunkt**<br>Metaanalyse | **Alter (<65 Jahre/ ≥65 Jahre)** | **Alter (<70 Jahre/ ≥70 Jahre)** | **Geschlecht** | **Region[a]** | **KRAS-Status (Wildtyp vs. mutiert)** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Unerwünschte Ereignisse bei ≥10% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm** | | | | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | **p=0,0043** | **p=0,0052** | **p=0,0027** | p=0,1067[b]<br>p=0,1824[c] | **p=0,0077** |
| Anämie | **p=0,0029** | **p=0,0045** | **p=0,0081** | **p=0,0016[b]**<br>p=0,2172[c] | **p=0,0022** |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | p=0,1883 | p=0,4867 | p=0,6987 | **p=0,0484[b]**<br>p=0,7621[c] | p=0,9905 |
| Diarrhö | p=0,6106 | p=0,7500 | p=0,7393 | p=0,6916[b]<br>p=0,8996[c] | p=0,2389 |
| Übelkeit | p=0,7331 | p=0,4803 | p=0,3090 | p=0,1504[b]<br>p=0,5616[c] | p=0,8168 |
| Erbrechen | p=0,6687 | p=0,5608 | p=0,1829 | **p<0,0001[b]**<br>p=0,8924[c] | p=0,4602 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | p=0,8233 | p=0,8399 | p=0,5578 | **p=0,0119[b]**<br>p=0,1205[c] | p=0,2738 |
| Fatigue | p=0,9712 | p=0,9442 | p=0,6753 | **p=0,0001[b]**<br>p=0,7504[c] | p=0,4524 |
| Untersuchungen | p=0,6171 | p=0,7054 | p=0,7044 | **p<0,0001[b]**<br>p=0,3272[c] | p=0,4837 |
| Verminderte Neutrophilenzahl | p=1,0000 | p=0,9999 | p=1,0000 | **p=0,0003[b]**<br>p=1,0000[c] | p=1,0000 |
| Verminderte Thrombozytenzahl | p=0,9243 | p=0,8874 | p=0,9956 | **p=0,0098[b]**<br>p=1,0000[c] | p=0,9221 |
| Verminderte Zahl weißer Blutkörperchen | p=1,0000 | p=1,0000 | p=1,0000 | **p<0,0001[b]**<br>p=1,0000[c] | p=1,0000 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen<br>Verminderter Appetit | p=0,4712 | p=0,7968 | p=0,6779 | p=0,7717[b]<br>p=0,2971[c] | p=0,3089 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums | p=0,8846 | p=0,9807 | p=0,2101 | **p=0,0059[b]**<br>p=0,9990[c] | p=0,5194 |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen) | n.r. | n.r. | n.r. | **p<0,0001[b]**<br>n.r.[c] | n.r. |

| **Endpunkt**<br>Metaanalyse | **Alter (<65 Jahre/ ≥65 Jahre)** | **Alter (<70 Jahre/ ≥70 Jahre)** | **Geschlecht** | **Region[a]** | **KRAS-Status (Wildtyp vs. mutiert)** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Unerwünschte Ereignisses von CTCAE-Grad ≥3 bei ≥5% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm** | | | | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | **p=0,0055** | **p=0,0106** | **p=0,0165** | **p<0,0001[b]**<br>p=0,8429[c] | **p=0,0214** |
| Anämie | **p=0,0082** | **p=0,0130** | **p=0,0415** | p=0,1487[b]<br>p=0,9521[c] | **p=0,0162** |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | p=0,2768 | p=0,4854 | p=0,3433 | p=0,5805[b]<br>p=0,8782[c] | p=0,7815 |
| Untersuchungen | p=0,8645 | p=0,8083 | p=0,3084 | **p<0,0001[b]**<br>p=1,0000[c] | p=0,2828 |
| Gefäßerkrankungen | n.r. | n.r. | n.r. | **p<0,0001[b]**<br>n.r.[c] | n.r. |
| **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei ≥5% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm** | | | | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | p=0,7523 | p=0,7960 | p=0,9628 | **p=0,0327[b]**<br>p=0,8950[c] | p=0,3052 |
| **Unerwünschte Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und ≥1% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm** | | | | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | **p=0,0043** | **p=0,0052** | **p=0,0027** | p=0,1067[b]<br>p=0,1824[c] | **p=0,0077** |
| Anämie | **p=0,0029** | **p=0,0045** | **p=0,0081** | **p=0,0016[b]**<br>p=0,2172[c] | **p=0,0022** |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | p=0,1883 | p=0,4867 | p=0,6987 | **p=0,0484[b]**<br>p=0,7621[c] | p=0,9905 |
| Übelkeit | p=0,7331 | p=0,4803 | p=0,3090 | p=0,1504[b]<br>p=0,5616 | p=0,8168 |
| Erbrechen | p=0,6687 | p=0,5608 | p=0,1829 | **p<0,0001[b]**<br>p=0,8924 | p=0,4602 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | p=0,8233 | p=0,8399 | p=0,5578 | **p=0,0119[b]**<br>p=0,1205[c] | p=0,2738 |
| Fatigue | p=0,9712 | p=0,9442 | p=0,6753 | **p=0,0001[b]**<br>p=0,7504[c] | p=0,4524 |
| Untersuchungen | p=0,6171 | p=0,7054 | p=0,7044 | **p<0,0001[b]**<br>p=0,3272[c] | p=0,4837 |
| Verminderte Neutrophilenzahl | p=1,0000 | p=0,9999 | p=1,0000 | **p=0,0003[b]**<br>p=1,0000[c] | p=1,0000 |
| Verminderte Thrombozytenzahl | p=0,9243 | p=0,8874 | p=0,9956 | **p=0,0098[b]**<br>p=1,0000[c] | p=0,9221 |

| **Endpunkt**<br>Metaanalyse | **Alter (<65 Jahre/ ≥65 Jahre)** | **Alter (<70 Jahre/ ≥70 Jahre)** | **Geschlecht** | **Region[a]** | **KRAS-Status (Wildtyp vs. mutiert)** |
|---|---|---|---|---|---|
| Verminderte Zahl weißer Blutkörperchen | p=1,0000 | p=1,0000 | p=1,0000 | **p<0,0001[b]**<br>p=1,0000[c] | p=1,0000 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | p=0,4712 | p=0,7968 | p=0,6779 | p=0,7717[b]<br>p=0,2971[c] | p=0,3089 |
| Verminderter Appetit | | | | | |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums | p=0,8846 | p=0,9807 | p=0,2101 | **p=0,0059[b]**<br>p=0,9990[c] | p=0,5194 |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen) | n.r. | n.r. | n.r. | **p<0,0001[b]**<br>n.r.[c] | n.r. |
| Tumorschmerzen | n.r. | n.r. | n.r. | **p<0,0001[b]**<br>n.r.[c] | n.r. |
| **Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1-2 bei mindestens 10 Patienten und ≥1% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm** | | | | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | p=0,1473 | p=0,2070 | p=0,1426 | p=0,9486[b]<br>p=0,1083[c] | p=0,2105 |
| Anämie | p=0,1313 | p=0,1281 | p=0,1200 | **p<0,0001[b]**<br>p=0,1638[c] | p=0,0815 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | p=0,2174 | p=0,6424 | p=0,7980 | **p=0,0362[b]**<br>p=0,8853[c] | p=0,9919 |
| Übelkeit | p=0,7499 | p=0,5655 | p=0,4810 | p=0,1336[b]<br>p=0,5616[c] | p=0,8621 |
| Erbrechen | p=0,6106 | p=0,6172 | p=0,1721 | **p<0,0001[b]**<br>p=0,8924[c] | p=0,5793 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | p=0,7474 | p=0,8248 | p=0,3797 | p=0,1100[b]<br>p=0,1272[c] | p=0,3057 |
| Fatigue | p=0,9505 | p=0,9783 | p=0,3574 | **p<0,0001[b]**<br>p=0,7685[c] | p=0,3331 |
| Untersuchungen | p=0,7221 | p=0,8079 | p=0,6621 | **p<0,0001[b]**<br>p=0,3173[c] | p=0,6010 |
| Verminderte Neutrophilenzahl | p=1,0000 | p=0,9999 | p=1,0000 | p=0,9475[b]<br>p=1,0000[c] | p=1,0000 |
| Verminderte Thrombozytenzahl | n.r. | n.r. | n.r. | **p<0,0001[b]**<br>n.r.[c] | n.r. |
| Verminderte Zahl weißer Blutkörperchen | p=1,0000 | p=1,0000 | p=1,0000 | p=0,9567[b]<br>p=1,0000[c] | p=1,0000 |

| **Endpunkt**<br>Metaanalyse | **Alter (<65 Jahre/ ≥65 Jahre)** | **Alter (<70 Jahre/ ≥70 Jahre)** | **Geschlecht** | **Region[a]** | **KRAS-Status (Wildtyp vs. mutiert)** |
|---|---|---|---|---|---|
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | p=0,5452 | p=0,4151 | p=0,5475 | **p=0,0334[b]**<br>p=0,2154[c] | p=0,4436 |
| Verminderter Appetit | p=0,8150 | p=0,7721 | p=0,7541 | p=0,4806[b]<br>p=0,3022[c] | p=0,5216 |
| **Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad ≥3 bei mindestens 10 Patienten und ≥1% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm** | | | | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | **p=0,0055** | **p=0,0106** | **p=0,0165** | **p<0,0001[b]**<br>p=0,8429[c] | **p=0,0214** |
| Untersuchungen | p=0,8645 | p=0,8083 | p=0,3084 | **p<0,0001[b]**<br>p=1,0000[c] | p=0,2828 |
| Erkrankungen des Nervensystems | n.r. | n.r. | n.r. | **p<0,0018[b]**<br>n.r.[c] | n.r. |
| Gefäßerkrankungen | n.r. | n.r. | n.r. | **p<0,0001[b]**<br>n.r.[c] | n.r. |
| Hypertonie | n.r. | n.r. | n.r. | **p<0,0072[b]**<br>n.r.[c] | n.r. |
| **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und ≥1% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm** | | | | | |
| Erkrankungen des Nervensystems | n.r. | n.r. | n.r. | **p=0,0058[b]**<br>n.r.[c] | n.r. |
| **Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten** | | | | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | n.d. | n.d. | n.d. | **p=0,0094[b]**<br>p=1,000[c] | n.d. |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts<br>Aszites | n.d. | n.d. | n.d. | **p=0,0485[b]**<br>p=1,000[c] | n.d. |

a: Subgruppenanalysen für das Subgruppenmerkmal Region basieren nicht auf der Meta-Analyse, sondern werden getrennt für die Studien RECOURSE und TERRA (labelkonforme Teilpopulation) durchgeführt

b: RECOURSE: EU vs. Rest der Welt

c: TERRA: China vs. Korea vs. Thailand

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog; PT: Preferred Terms nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; n.d.: Darstellung unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT erfolgt lediglich deskriptiv auf Basis der Einzelstudien; n.r.: nicht fazitrelevant, da kein statistisch signifikanter Effekt auf Basis der Metaanalysen vorliegt oder weil zu wenige Patienten mit Ereignissen in der TERRA vorliegen.

*Subgruppenanalysen für UE nach SOC und PT werden nur durchgeführt, wenn für die Analysen auf Basis der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorliegt.

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

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

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

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

#### 4.3.1.3.2.1 Gesamtüberleben – Subgruppen

**Subgruppenergebnisse auf Basis der Einzelstudien:**

Auf Basis der Einzelstudien ergeben sich weder für die RCT RECOURSE noch für die RCT TERRA statistisch signifikante Effektmodifikationen für das Subgruppenmerkmal „Region".

**Subgruppenergebnisse der Meta-Analysen:**

Für die Subgruppenmerkmale Alter (Trennpunkt 1: 65 Jahre; Trennpunkt 2: 70 Jahre), Geschlecht und KRAS-Status zeigen sich keine Effektmodifikation bezüglich des Endpunktes Gesamtüberleben. Diese Ergebnisse, die konsistent zum Haupteffekt sind, unterstreichen die Wirksamkeit von Trifluridin/Tipiracil+BSC über die Subgruppenmerkmale hinweg (siehe Anhang 4-G).

#### 4.3.1.3.2.2 Progressionsfreies Überleben – Subgruppen

**Subgruppenergebnisse auf Basis der Einzelstudien:**

Auf Basis der Einzelstudien ergeben sich weder für die RCT RECOURSE noch für die RCT TERRA statistisch signifikante Effektmodifikationen für das Subgruppenmerkmal „Region“.

**Subgruppenergebnisse der Meta-Analysen:**

Auch für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zeigen sich für die Subgruppenmerkmale nach Alter (Trennpunkt 1: 65 Jahre; Trennpunkt 2: 70 Jahre), Geschlecht und KRAS-Status keine Effektmodifikationen. Diese Ergebnisse, die konsistent zum Haupteffekt sind, unterstreichen die Wirksamkeit von Trifluridin/Tipiracil+BSC über die Subgruppen hinweg (siehe Anhang 4-G).

#### 4.3.1.3.2.3 Tumoransprechen – Subgruppen

**Subgruppenergebnisse auf Basis der Einzelstudien:**

Auf Basis der Einzelstudien ergeben sich weder für die RCT RECOURSE noch für die RCT TERRA statistisch signifikante Effektmodifikationen für das Subgruppenmerkmal „Region“.

**Subgruppenergebnisse der Meta-Analysen:**

Aufgrund der geringen Zahl an Beobachtungen konnten für den Endpunkt Tumoransprechen Meta-Analysen für Subgruppenmerkmale lediglich für die Krankheitskontrollrate (OR+RR) durchgeführt werden. Für die Subgruppen Alter (Trennpunkt 1: 65 Jahre; Trennpunkt 2: 70 Jahre), und KRAS-Status zeigen sich keine Effektmodifikation. (siehe Anhang 4-G). Für das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ zeigt sich eine Effektmodifikation (p=0,0425). Da die Effekte gleich gerichtet und lediglich in ihrer Größenordnung verschieden sind, wird die Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft. (siehe Abbildung 4-142, Abbildung 4-143).

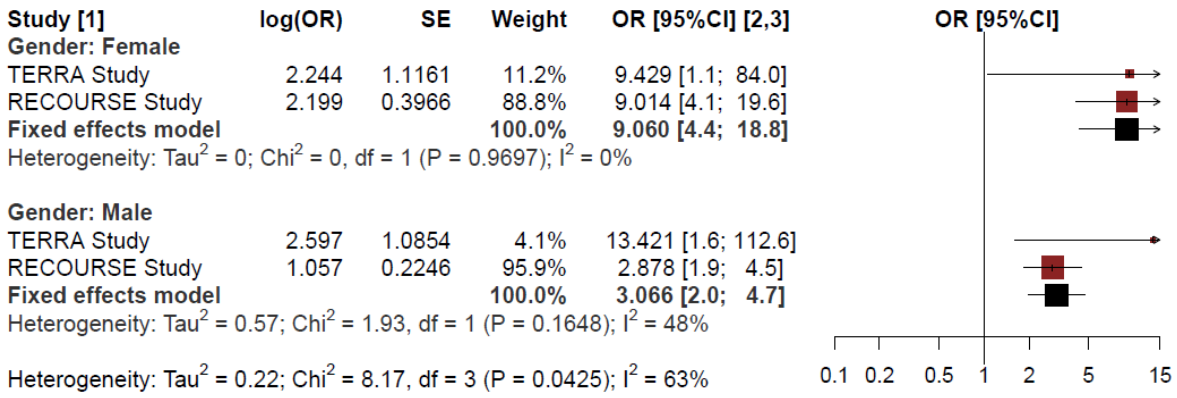



Abbildung 4-142: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Krankheitskontrollrate (OR) und das Merkmal „Geschlecht“ aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

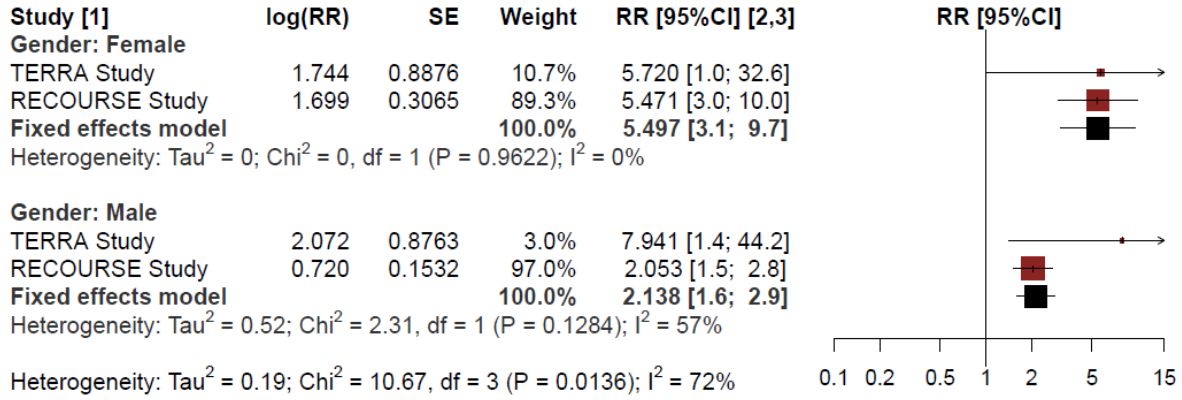



Abbildung 4-143: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Krankheitskontrollrate (RR) und das Merkmal „Geschlecht“ aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

#### 4.3.1.3.2.4 Zeit bis zum Therapieversagen – Subgruppen

**Subgruppenergebnisse auf Basis der Einzelstudien:**

Auf Basis der Einzelstudien ergeben sich weder für die RCT RECOURSE noch für die RCT TERRA statistisch signifikante Effektmodifikationen für das Subgruppenmerkmal „Region“.

**Subgruppenergebnisse der Meta-Analysen:**

Für die Subgruppenmerkmale nach Alter (Trennpunkt 1: 65 Jahre; Trennpunkt 2: 70 Jahre), Geschlecht und KRAS-Status zeigen sich keine Effektmodifikation bezüglich des Endpunktes Therapieversagen. Diese Ergebnisse, die konsistent zum Haupteffekt sind, unterstreichen die Wirksamkeit von Trifluridin/Tipiracil+BSC über die Subgruppen hinweg (siehe Anhang 4-G).

#### 4.3.1.3.2.5 Gesundheitszustand – Subgruppen

**Subgruppenergebnisse auf Basis der Einzelstudien:**

Auf Basis der Einzelstudie RECOURSE ergibt sich keine statistisch signifikante Effektmodifikationen für das Subgruppenmerkmal „Region“. Für die labelkonforme Teilpopulation der Studie TERRA ergibt sich eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal „Region“ (Interaktions-p-Wert: p=0.0319), jedoch ist innerhalb des deutschen Versorgungskontextes eine eventuelle Effektmodifikation innerhalb asiatischer Länder nicht relevant.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 für das Subgruppemerkmal „Region“ aus RCT TERRA mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungs-effekt (Trifluridin/ Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| **Region, p-Wert=0,0319** | | | | | |
| China | 35/42 (83,3) | 7,2 [5,4; 9,0] | 20/24 (83,3) | 3,8 [3,1; 5,8] | 0,27 [0,15; 0.52] **<0,0001** |
| Korea | 16/17 (94,1) | 8,4 [2,9; 11,7] | 7/7 (100,0) | 7,6 [0,7; 15,4] | 1,26 [0,47; 3,41] 0,6472 |
| Thailand | 2/2 (100,0) | 6,0 [1,0; 11,0] | 2/2 (100,0) | 2,1 [1,9; 2,4] | n.b. [0,00; n.b.] 0,9995 |

a: Kaplan-Meier-Schätzung

b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils adjustiert bezüglich Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab Behandlung

BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.b.: nicht berechenbar

**Subgruppenergebnisse der Meta-Analysen:**

Für die Subgruppenmerkmale nach Alter (Trennpunkt 1: 65 Jahre; Trennpunkt 2: 70 Jahre), Geschlecht und KRAS-Status zeigen sich keine Effektmodifikation bezüglich des Endpunktes Erreichen eines ECOG-PS ≥2. Diese Ergebnisse, die konsistent zum Haupteffekt sind, unterstreichen die Wirksamkeit von Trifluridin/Tipiracil+BSC über die Subgruppen hinweg (siehe Anhang 4-G).

#### 4.3.1.3.2.6 Unerwünschte Ereignisse – Subgruppen

**Subgruppenergebnisse auf Basis der Gesamtraten der Einzelstudien:**

Auf Basis der Einzelstudien ergibt sich für keinen der Sicherheitsendpunkte (Gesamtraten) für die Studien RECOURSE und TERRA eine statistisch signifikante Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal „Region“.

**Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT:**

Auf Basis der Einzelstudien ergeben sich lediglich für die Studie RECOURSE Hinweise auf potenzielle Effektmodifikationen für das Subgruppenmerkmal „Region“ für die häufigsten unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT. Diese werden im Folgenden dargestellt und näher erläutert.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT für das Subgruppemerkmal „Region 2“ aus RCT RECOURSE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftreten und für die ein statistisch signifikanter Wert in der Gesamtpopulation und zugleich auf Basis des Subgruppenmerkmals vorliegt)

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungs-effekt (Trifluridin/ Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Anämie Region 2, p-Wert: 0,0016** | | | | | |
| EU-Mitgliedsstaaten | 92/270 (34,1) | 7,5 [4,5; NE] | 11/131 (8,4) | NE [NE; NE] | 3,41 [1,81; 6,42] **<0,0001** |
| Restliche Welt | 126/263 (47,9) | 2,8 [2,4; 7,3] | 11/134 (8,2) | NE [NE; NE] | 6,58 [3,55; 12,22] **<0,0001** |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Region 2, p-Wert: 0,0484** | | | | | |
| EU-Mitgliedsstaaten | 204/270 (75,6) | 0,5 [0,4; 0,7] | 71/131 (54,2) | 1,6 [1,0; 17,7] | 1,74 [1,32; 2,29] **<0,0001** |
| Restliche Welt | 210/263 (79,8) | 0,4 [0,3; 0,5] | 91/134 (67,9) | 1,4 [0,7; 1,9] | 1,48 [1,16; 1,90] **0,0018** |

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungs-effekt (Trifluridin/ Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Erbrechen Region 2, p-Wert: <0,0001** | | | | | |
| EU-Mitgliedsstaaten | 72/270 (26,7) | NE [NE; NE] | 12/131 (9,2) | 17,7 [NE; NE] | 3,01 [1,59; 5,71] 0,0004 |
| Restliche Welt | 79/263 (30,0) | NE [NE; NE] | 27/134 (20,1) | NE [NE; NE] | 1,46 [0,94; 2,27] 0,0874 |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Region 2, p-Wert: 0,0119** | | | | | |
| EU-Mitgliedsstaaten | 204/270 (75,6) | 1,0 [1,0; 1,4] | 79/131 (60,3) | 1,4 [0,9; 2,6] | 1,23 [0,94; 1,60] 0,1238 |
| Restliche Welt | 173/263 (65,8) | 1,6 [1,2; 2,1] | 64/134 (47,8) | 2,8 [1,9; NE] | 1,50 [1,12; 2,01] **0,0056** |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Fatigue Region 2, p-Wert: 0,0001** | | | | | |
| EU-Mitgliedsstaaten | 74/270 (27,4) | 18,2 [12,5; NE] | 28/131 (21,4) | 18,7 [NE; NE] | 1,25 [0,80; 1,96] 0,3304 |
| Restliche Welt | 117/263 (44,5) | 5,3 [2,9; 15,6] | 35/134 (26,1) | NE [NE; NE] | 1,78 [1,21; 2,62] **0,0029** |
| **Untersuchungen Region 2, p-Wert: <0,0001** | | | | | |
| EU-Mitgliedsstaaten | 98/270 (36,3) | NE [NE; NE] | 37/131 (28,2) | 18,6 [3,3; 18,6] | 1,23 [0,82; 1,84] 0,3091 |
| Restliche Welt | 194/263 (73,8) | 1,0 [1,0; 1,0] | 56/134 (41,8) | 3,7 [2,4; NE] | 2,42 [1,79; 3,28] **<0,0001** |

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungs-effekt (Trifluridin/ Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| **Untersuchungen - Verminderte Neutrophilenzahl Region 2, p-Wert: 0,0003** | | | | | |
| EU-Mitgliedsstaaten | 24/270 (8,9) | NE [NE; NE] | 1/131 (0,8) | 18,6 [NE; NE] | RR: 11,64 [1,59; 85,14] **0,0156** |
| Restliche Welt | 124/263 (47,1) | 2,8 [1,9; NE] | 1/134 (0,7) | NE [NE; NE] | 76,70 [10,72; 548,75] **<0,0001** |
| **Untersuchungen - Verminderte Thrombozytenzahl Region 2, p-Wert: 0,0098** | | | | | |
| EU-Mitgliedsstaaten | 17/270 (6,3) | NE [NE; NE] | 3/131 (2,3) | 19,4 [NE; NE] | 2,47 [0,55; 10,99] 0,2207 |
| Restliche Welt | 66/263 (25,1) | 13,0 [8,0; NE] | 4/134 (3,0) | NE [NE; NE] | 8,04 [2,92; 22,10] **<0,0001** |
| **Untersuchungen - Verminderte Zahl weißer Blutkörperchen Region 2, p-Wert: <0,0001** | | | | | |
| EU-Mitgliedsstaaten | 12/270 (4,4) | NE [NE; NE] | 1/131 (0,8) | 18,6 [NE; NE] | RR: 5,82 [0,77; 44,30] 0,0888 |
| Restliche Welt | 134/263 (51,0) | 2,1 [1,6; 7,5] | 1/134 (0,7) | NE [NE; NE] | 88,65 [12,40; 633,63] **<0,0001** |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums Region 2, p-Wert: 0,0059** | | | | | |
| EU-Mitgliedsstaaten | 88/270 (32,6) | 11,8 [8,6; NE] | 41/131 (31,3) | NE [NE; NE] | 0,86 [0,59; 1,26] 0,4346 |
| Restliche Welt | 59/263 (22,4) | NE [NE; NE] | 39/134 (29,1) | 13,9 [13,9; NE] | 0.67 [0.44; 1.01] 0,0555 |

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungs-effekt (Trifluridin/ Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| **Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen) Region 2, p-Wert: <0,0001** | | | | | |
| EU-Mitgliedsstaaten | 10/270 (3,7) | NE [NE; NE] | 13/131 (9,9) | NE [NE; NE] | 0,31 [0,13; 0,72] **0,0039** |
| Restliche Welt | 36/26 (13,7) | NE [NE; NE] | 22/134 (16,4) | NE [NE; NE] | 0,66 [0,38; 1,15] 0,1398 |

a: Kaplan-Meier-Schätzung
b: HR und 95%-KI aus Cox-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test
BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class

### *Häufige unerwünschte Ereignisse (bei ≥10% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm)*

Auf Basis der Einzelstudie RECOURSE ergaben sich für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT für das Subgruppemerkmal „Region 2“ (EU-Mitgliedstaaten vs. Restliche Welt) Hinweise auf potenzielle Effektmodifikationen durch das Vorliegen statistisch signfikanter p-Werte des Interaktionstests. Da die Effekte in den jeweiligen SOC und PT jeweils gleich gerichtet sind, werden diese möglichen Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft. (siehe Tabelle 4-59).

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von CTCAE-Grad ≥3 nach SOC und PT für das Subgruppemerkmal „Region 2“ aus RCT RECOURSE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftreten und für die ein statistisch signifikanter Wert in der Gesamtpopulation und zugleich auf Basis des Subgruppen-merkmalsvorliegt)

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungs-effekt (Trifluridin/ Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Region 2, p-Wert: <0,0001** | | | | | |
| EU-Mitgliedsstaaten | 109/270 (40,4) | 4,6 [3,0; 7,4] | 3/131 (2,3) | NE [NE; NE] | 18,11 [5,74; 57,12] **<0,0001** |
| Restliche Welt | 84/263 (31,9) | 9,7 [6,1; NE] | 8/134 (6,0) | NE [NE; NE] | 5,15 [2,49; 10,67] **<0,0001** |
| **Untersuchungen Region 2, p-Wert: <0,0001** | | | | | |
| EU-Mitgliedsstaaten | 53/270 (19,6) | NE [NE; NE] | 20/131 (15,3) | 18,6 [NE; NE] | 1,25 [0,71; 2,18] 0,4367 |
| Restliche Welt | 99/263 (37,6) | 8,8 [5,5; 15,4] | 18/134 (13,4) | NE [NE; NE] | 3,00 [1,79; 5,02] **<0,0001** |
| **Gefäßerkrankungen Region 2, p-Wert: <0,0001** | | | | | |
| EU-Mitgliedsstaaten | 8/270 (3,0) | NE [NE; NE] | 6/131 (4,6) | NE [NE; NE] | 0,62 [0,21; 1,79] 0,3691 |
| Restliche Welt | 3/263 (1,1) | NE [NE; NE] | 9/134 (6,7) | NE [NE; NE] | 0,12 [0,03; 0,45] **0,0003** |

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungs-effekt (Trifluridin/ Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| a: Kaplan-Meier-Schätzung<br>b: HR und 95%-KI aus Cox-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test;<br>BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class | | | | | |

***Häufige unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥3 (bei ≥5% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm)***

Auf Basis der Einzelstudie RECOURSE ergaben sich für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von CTCAE-Grad ≥3 nach SOC und PT für das Subgruppemerkmal „Region 2“ (EU-Mitgliedstaaten vs. Restliche Welt) Hinweise auf potenzielle Effektmodifikationen durch das Vorliegen statistisch signfikanter p-Werte des Interaktionstests. Da die Effekte in den jeweiligen SOC und PT jeweils gleich gerichtet sind, werden diese möglichen Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft (siehe Tabelle 4-60).

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT für das Subgruppemerkmal „Region 2“ aus RCT RECOURSE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ereignisse, die bei ≥5% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftreten und für die ein statistisch signifikanter Wert in der Gesamtpopulation und zugleich auf Basis des Subgruppenmerkmals vorliegt)

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungs-effekt (Trifluridin/ Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Region 2, p-Wert: 0,0327** | | | | | |
| EU-Mitgliedsstaaten | 20/270 (7,4) | NE [NE; NE] | 10/131 (7,6) | NE [NE; NE] | 0,78 [0,36; 1,69] 0,5249 |
| Restliche Welt | 20/263 (7,6) | NE [NE; NE] | 16/134 (11,9) | NE [NE; NE] | 0,53 [0,27; 1,05] 0,0640 |

a: Kaplan-Meier-Schätzung
b: HR und 95%-KI aus Cox-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test;
BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class

***Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (bei ≥5% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm)***

Auf Basis der Einzelstudie RECOURSE ergaben sich für Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT für das Subgruppemerkmal „Region 2“ (EU-Mitgliedstaaten vs. Restliche Welt) keine Hinweise auf potenzielle Effektmodifikationen durch das Vorliegen statistisch signfikanter p-Werte des Interaktionstests.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT für das Subgruppemerkmal „Region 2“ aus RCT RECOURSE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und 1% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftreten und für die ein statistisch signifikanter Wert in der Gesamtpopulation und zugleich auf Basis des Subgruppenmerkmals vorliegt)

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungs-effekt (Trifluridin/ Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Anämie Region 2, p-Wert: 0,0016** | | | | | |
| EU-Mitgliedsstaaten | 92/270 (34,1) | 7,5 [4,5; NE] | 11/131 (8,4) | NE [NE; NE] | 3,41 [1,81; 6,42] **<0,0001** |
| Restliche Welt | 126/263 (47,9) | 2,8 [2,4; 7,3] | 11/134 (8,2) | NE [NE; NE] | 6,58 [3,55; 12,22] **<0,0001** |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Region 2, p-Wert: 0,0484** | | | | | |
| EU-Mitgliedsstaaten | 204/270 (75,6) | 0,5 [0,4; 0,7] | 71/131 (54,2) | 1,6 [1,0; 17,7] | 1,74 [1,32; 2,29] **<0,0001** |
| Restliche Welt | 210/263 (79,8) | 0,4 [0,3; 0,5] | 91/134 (67,9) | 1,4 [0,7; 1,9] | 1,48 [1,16; 1,90] **0,0018** |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Erbrechen Region 2, p-Wert: <0,0001** | | | | | |
| EU-Mitgliedsstaaten | 72/270 (26,7) | NE [NE; NE] | 12/131 (9,2) | 17,7 [NE; NE] | 3,01 [1,59; 5,71] **0,0004** |
| Restliche Welt | 79/263 (30,0) | NE [NE; NE] | 27/134 (20,1) | NE [NE; NE] | 1,46 [0,94; 2,27] 0,0874 |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Region 2, p-Wert: 0,0119** | | | | | |
| EU-Mitgliedsstaaten | 204/270 (75,6) | 1,0 [1,0; 1,4] | 79/131 (60,3) | 1,4 [0,9; 2,6] | 1,23 [0,94; 1,60] 0,1238 |

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungs-effekt (Trifluridin/ Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| Restliche Welt | 173/263 (65,8) | 1,6 [1,2; 2,1] | 64/134 (47,8) | 2,8 [1,9; NE] | 1,50 [1,12; 2,01] **0,0056** |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Fatigue Region 2, p-Wert: 0,0001** | | | | | |
| EU-Mitgliedsstaaten | 74/270 (27,4) | 18,2 [12,5; NE] | 28/131 (21,4) | 18,7 [NE; NE] | 1,25 [0,80; 1,96] 0,3304 |
| Restliche Welt | 117/263 (44,5) | 5,3 [2,9; 15,6] | 35/134 (26,1) | NE [NE; NE] | 1,78 [1,21; 2,62] **0,0029** |
| **Untersuchungen Region 2, p-Wert: <0,0001** | | | | | |
| EU-Mitgliedsstaaten | 98/270 (36,3) | NE [NE; NE] | 37/131 (28,2) | 18,6 [3,3; 18,6] | 1,23 [0,82; 1,84] 0,3091 |
| Restliche Welt | 194/263 (73,8) | 1,0 [1,0; 1,0] | 56/134 (41,8) | 3,7 [2,4; NE] | 2,42 [1,79; 3,28] **<0,0001** |
| **Untersuchungen - Verminderte Neutrophilenzahl Region 2, p-Wert: 0,0003** | | | | | |
| EU-Mitgliedsstaaten | 24/270 (8,9) | NE [NE; NE] | 1/131 (0,8) | 18,6 [NE; NE] | RR: 11,64 [1,59; 85,14] **0,0156** |
| Restliche Welt | 124/263 (47,1) | 2,8 [1,9; NE] | 1/134 (0,7) | NE [NE; NE] | 76,70 [10,72; 548,75] **<0,0001** |
| **Untersuchungen - Verminderte Thrombozytenzahl Region 2, p-Wert: 0,0098** | | | | | |
| EU-Mitgliedsstaaten | 17/270 (6,3) | NE [NE; NE] | 3/131 (2,3) | 19,4 [NE; NE] | 2,47 [0,55; 10,99] 0,2207 |
| Rest der Welt | 66/263 (25,1) | 13,0 [8,0; NE] | 4/134 (3,0) | NE [NE; NE] | 8,04 [2,92; 22,10] **<0,0001** |

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungs-effekt (Trifluridin/ Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| **Untersuchungen - Verminderte Zahl weißer Blutkörperchen Region 2, p-Wert: <0,0001** | | | | | |
| EU-Mitgliedsstaaten | 12/270 (4,4) | NE [NE; NE] | 1/131 (0,8) | 18,6 [NE; NE] | RR: 5,82 [0,77; 44,30] 0,0888 |
| Restliche Welt | 134/263 (51,0) | 2,1 [1,6; 7,5] | 1/134 (0,7) | NE [NE; NE] | 88,65 [12,40; 633,63] <0,0001 |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums Region 2, p-Wert: 0,0059** | | | | | |
| EU-Mitgliedsstaaten | 88/270 (32,6) | 11,8 [8,6; NE] | 41/131 (31,3) | NE [NE; NE] | 0,86 [0,59; 1,26] **0,4346** |
| Restliche Welt | 59/263 (22,4) | NE [NE; NE] | 39/134 (29,1) | 13,9 [NE; NE] | 0,67 [0,44; 1,01] 0,0555 |
| **Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen) Region 2, p-Wert: <0,0001** | | | | | |
| EU-Mitgliedsstaaten | 10/270 (3,7) | NE [NE; NE] | 13/131 (9,9) | NE [NE; NE] | 0,31 [0,13; 0,72] **0,0039** |
| Restliche Welt | 36/263 (13,7) | NE [NE; NE] | 22/134 (16,4) | NE [NE; NE] | 0,66 [0,38; 1,15] 0,1398 |
| **Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen) - Tumorschmerzen Region 2, p-Wert: <0,0001** | | | | | |
| EU-Mitgliedsstaaten | 4/270 (1,5) | NE [NE; NE] | 10/131 (7,6) | NE [NE; NE] | 0,18 [0,06; 0,58] **0,0012** |
| Restliche Welt | 26/263 (9,9) | NE [NE; NE] | 13/134 (9,7) | NE [NE; NE] | 0,82 [0,42; 1,60] 0,5560 |

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungs-effekt (Trifluridin/ Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| a: Kaplan-Meier-Schätzung<br>b: HR und 95%-KI aus Cox-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test;<br>BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class | | | | | |

***Häufige unerwünschte Ereignisse (bei mindestens 10 Patienten und ≥1% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm)***

Auf Basis der Einzelstudie RECOURSE ergeben sich für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT für das Subgruppemerkmal „Region 2“ (EU-Mitgliedstaaten vs. Restliche Welt) Hinweise auf potenzielle Effektmodifikationen durch das Vorliegen statistisch signfikanter p-Werte des Interaktionstests. Da die Effekte in den jeweiligen SOC und PT jeweils gleich gerichtet sind, werden diese möglichen Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft (siehe Tabelle 4-62).

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von CTCAE-Grad 1-2 nach SOC und PT für das Subgruppemerkmal „Region 2“ aus RCT RECOURSE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und 1% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftreten und für die ein statistisch signifikanter Wert in der Gesamtpopulation und zugleich auf Basis des Subgruppenmerkmals vorliegt)

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungs-effekt (Trifluridin/ Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Anämie Region 2, p-Wert: <0,0001** | | | | | |
| EU-Mitgliedsstaaten | 60/270 (22,2) | NE [NE; NE] | 9/131 (6,9) | NE [NE; NE] | 2,69 [1,32; 5,47] **0,0045** |
| Restliche Welt | 80/263 (30,4) | NE [NE; NE] | 6/134 (4,5) | NE [NE; NE] | 7,16 [3,11; 16,49] **<0,0001** |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Region 2, p-Wert: 0,0362** | | | | | |
| EU-Mitgliedsstaaten | 201/270 (74,4) | 0,5 [0,4; 0,9] | 66/131 (50,4) | 2,6 [1,3; 17,7] | 1,86 [1,40; 2,48] **<0,0001** |
| Restliche Welt | 203/263 (77,2) | 0,5 [0,3; 0,6] | 84/134 (62,7) | 1,6 [1,2; 1,9] | 1,56 [1,21; 2,03] **0,0006** |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Erbrechen Region 2, p-Wert: <0,0001** | | | | | |
| EU-Mitgliedsstaaten | 69/270 (25,6) | NE [NE; NE] | 11/131 (8,4) | 17,7 [NE; NE] | 3,15 [1,62; 6,14] **0,0004** |
| Restliche Welt | 77/263 (29,3) | NE [NE; NE] | 27/134 (20,1) | NE [NE; NE] | 1,42 [0,92; 2,22] 0,1145 |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Fatigue Region 2, p-Wert: <0,0001** | | | | | |
| EU-Mitgliedsstaaten | 62/270 (23,0) | NE [NE; NE] | 22/131 (16,8) | 18,7 [NE; NE] | 1,30 [0,79; 2,14] 0,3038 |

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungs-effekt (Trifluridin/ Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| Restliche Welt | 112/263 (42,6) | 5,6 [3,0; NE] | 26/134 (19,4) | NE [NE; NE] | 2,23 [1,45; 3,43] **0,0002** |
| **Untersuchungen Region 2, p-Wert: <0,0001** | | | | | |
| EU-Mitgliedsstaaten | 69/270 (25,6) | NE [NE; NE] | 26/131 (19,8) | 19,4 [3,3; 19,4] | 1,14 [0,71; 1,83] 0,6012 |
| Restliche Welt | 183/263 (69,6) | 1,0 [1,0; 1,4] | 48/134 (35,8) | NE [NE; NE] | 2,55 [1,85; 3,51] **<0,0001** |
| **Untersuchungen - Verminderte Thrombozytenzahl Region 2, p-Wert: <0,0001** | | | | | |
| EU-Mitgliedsstaaten | 14/270 (5,2) | NE [NE; NE] | 3/131 (2,3) | 19,4 [NE; NE] | 2,09 [0,46; 9,51] 0,3295 |
| Restliche Welt | 64/263 (24,3) | 13,0 [8,1; NE] | 4/134 (3,0) | NE [NE; NE] | 7,65 [2,78; 21,04] **<0,0001** |
| **Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen Region 2, p-Wert: 0,0334** | | | | | |
| EU-Mitgliedsstaaten | 95/270 (35,2) | 11,8 [6,9; NE] | 27/131 (20,6) | NE [NE; NE] | 1,51 [0,98; 2,33] 0,0595 |
| Restliche Welt | 135/263 (51,3) | 2,6 [2,0; 7,9] | 56/134 (41,8) | 4,6 [2,5; NE] | 1,35 [0,98; 1,86] 0,0627 |

a: Kaplan-Meier-Schätzung
b: HR und 95%-KI aus Cox-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test;
BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class

***Häufige unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 1-2 (bei mindestens 10 Patienten und ≥1% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm)***

Auf Basis der Einzelstudie RECOURSE ergeben sich für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom CTCAE-Grad 1-2 nach SOC und PT für das Subgruppemerkmal „Region 2“ (EU-Mitgliedstaaten vs. Restliche Welt) Hinweise auf potenzielle Effektmodifikationen durch das Vorliegen statistisch signfikanter p-Werte des Interaktionstests. Da die Effekte in den jeweiligen SOC und PT jeweils gleich gerichtet sind, werden diese möglichen Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft. (siehe Tabelle 4-63).

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von CTCAE-Grad ≥3 nach SOC und PT für das Subgruppemerkmal „Region 2“ aus RCT RECOURSE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und 1% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftreten und für die ein statistisch signifikanter Wert in der Gesamtpopulation und zugleich auf Basis des Subgruppenmerkmals vorliegt)

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungs-effekt (Trifluridin/ Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Region 2, p-Wert: <0,0001** | | | | | |
| EU-Mitgliedsstaaten | 109/270 (40,4) | 4,6 [3,0; 7,4] | 3/131 (2,3) | NE [NE; NE] | 18,11 [5,74; 57,12] **<0,0001** |
| Restliche Welt | 84/263 (31,9) | 9,7 [6,1; NE] | 8/134 (6,0) | NE [NE; NE] | 5,15 [2,49; 10,67] **<0,0001** |
| **Untersuchungen Region 2, p-Wert: <0,0001** | | | | | |
| EU-Mitgliedsstaaten | 53/270 (19,6) | NE [NE; NE] | 20/131 (15,3) | 18,6 [NE; NE] | 1,25 [0,71; 2,18] 0,4367 |
| Restliche Welt | 99/263 (37,6) | 8,8 [5,5; 15,4] | 18/134 (13,4) | NE [NE; NE] | 3,00 [1,79; 5,02] **<0,0001** |

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungs-effekt (Trifluridin/ Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| **Erkrankungen des Nervensystems Region 2, p-Wert: 0,0018** | | | | | |
| EU-Mitgliedsstaaten | 4/270 (1,5) | NE [NE; NE] | 6/131 (4,6) | NE [NE; NE] | 0,18 [0,04; 0,74] **0,0082** |
| Restliche Welt | 8/263 (3,0) | NE [NE; NE] | 5/134 (3,7) | NE [NE; NE] | 0,66 [0,21; 2,10] 0,4833 |
| **Gefäßerkrankungen Region 2, p-Wert: <0,0001** | | | | | |
| EU-Mitgliedsstaaten | 8/270 (3,0) | NE [NE; NE] | 6/131 (4,6) | NE [NE; NE] | 0,62 [0,21; 1,79] 0,3691 |
| Restliche Welt | 3/263 (1,1) | NE [NE; NE] | 9/134 (6,7) | NE [NE; NE] | 0,12 [0,03; 0,45] **0,0003** |
| **Gefäßerkrankungen - Hypertonie Region 2, p-Wert: 0,0072** | | | | | |
| EU-Mitgliedsstaaten | 6/270 (2,2) | NE [NE; NE] | 5/131 (3,8) | NE [NE; NE] | 0,57 [0,17; 1,88] 0,3476 |
| Restliche Welt | 2/263 (0,8) | NE [NE; NE] | 5/134 (3,7) | NE [NE; NE] | 0,12 [0,02; 0,65] **0,0039** |

a: Kaplan-Meier-Schätzung
b: HR und 95%-KI aus Cox-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test;
BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; SOC. System Organ Class

***Häufige unerwünschte Ereignisse vom CTCAE- Grad ≥3 (bei mindestens 10 Patienten und ≥1% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm)***

Auf Basis der Einzelstudie RECOURSE ergeben sich für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von CTCAE-Grad ≥3 nach SOC und PT für das Subgruppemerkmal „Region 2“ (EU-Mitgliedstaaten vs. Restliche Welt) Hinweise auf potenzielle Effektmodifikationen durch das Vorliegen statistisch signfikanter p-Werte des Interaktionstests. Da die Effekte in den jeweiligen SOC und PT jeweils gleich gerichtet sind, werden diese möglichen Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft (siehe Tabelle 4-64).

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT für das Subgruppemerkmal „Region 2“ aus RCT RECOURSE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und 1% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftreten und für die ein statistisch signifikanter Wert in der Gesamtpopulation und zugleich auf Basis des Subgruppenmerkmals vorliegt)

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungs-effekt (Trifluridin/ Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| **Erkrankungen des Nervensystems Region 2, p-Wert: 0,0058** | | | | | |
| EU-Mitgliedsstaaten | 3/270 (1,1) | NE [NE; NE] | 5/131 (3,8) | NE [NE; NE] | 0,21 [0,05; 0,92] **0,0240** |
| Restliche Welt | 7/263 (2,7) | NE [NE; NE] | 5/134 (3,7) | NE [NE; NE] | 0,59 [0,18; 1,92] 0,3766 |

a: Kaplan-Meier-Schätzung
b: HR und 95%-KI aus Cox-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test;
BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class

***Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (bei mindestens 10 Patienten und ≥1% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm)***

Auf Basis der Einzelstudie RECOURSE ergab sich für Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT für das Subgruppemerkmal „Region 2“ (EU-Mitgliedstaaten vs. Restliche Welt) ein Hinweis auf potenzielle Effektmodifikationen durch das Vorliegen eines statistisch signfikanten p-Wertes des Interaktionstests für die SOC Erkrankungen des Nervensystems. Da die Effekte der Subgruppen gleich gerichtet sind wird die mögliche Effektmodifikation als nicht fazitrelevant eingestuft (siehe Tabelle 4-65).

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses das zum Therapieabbruch führte, nach SOC und PT für das Subgruppemerkmal „Region 2“ aus RCT RECOURSE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ereignisse für die ein statistisch signifikanter Wert in der Gesamtpopulation und zugleich auf Basis des Subgruppenmerkmals vorliegt)

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **Placebo+BSC** | | **Behandlungs-effekt (Trifluridin/ Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate)[a] [95%-KI]** | **HR [95%-KI], p-Wert[b]** |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Region 2, p-Wert: 0,0094** | | | | | |
| EU-Mitgliedsstaaten | 5/270 (1,9) | NE [NE; NE] | 3/131 (2,3) | NE [NE; NE] | 0,72 [0,17; 3,06] 0,6575 |
| Restliche Welt | 6/263 (2,3) | NE [NE; NE] | 9/134 (6,7) | NE [NE; NE] | 0,35 [0,12; 0,98] **0,0369** |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Aszites Region 2, p-Wert: 0,0485** | | | | | |
| EU-Mitgliedsstaaten | 1/270 (0,4) | NE [NE; NE] | 1/131 (0,8) | NE [NE; NE] | 0,45 [0,03; 7,33] 0,5665 |
| Restliche Welt | 1/263 (0,4) | NE [NE; NE] | 4/134 (3,0) | NE [NE; NE] | 0,13 [0,01; 1,16] **0,0306** |

a: Kaplan-Meier-Schätzung
b: HR und 95%-KI aus Cox-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test;
BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class

### *Häufige unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen*

Auf Basis der Einzelstudie RECOURSE ergaben sich für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führte, nach SOC und PT für das Subgruppemerkmal „Region 2“ (EU-Mitgliedstaaten vs. Restliche Welt) Hinweise auf potenzielle Effektmodifikationen durch das Vorliegen statistisch signfikanter p-Werte des Interaktionstests. Da die Effekte in den jeweiligen SOC und PT jeweils gleich gerichtet sind, werden diese möglichen Effektmodifikationen als nicht fazitrelevant eingestuft (siehe Tabelle 4-66)

**Subgruppenergebnisse der Meta-Analysen:**

***Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis:***

Für die Subgruppenmerkmale nach Alter (Trennpunkt 1: 65 Jahre; Trennpunkt 2: 70 Jahre), Geschlecht und KRAS-Status zeigen sich keine Effektmodifikation bezüglich des Endpunktes Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis. Diese Ergebnisse, die konsistent zum Haupteffekt sind, unterstreichen die Sicherheit von Trifluridin/Tipiracil+BSC über die Subgruppen hinweg (siehe Anhang 4-G).

***Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis***

Für die Subgruppenmerkmale nach Alter (Trennpunkt 1: 65 Jahre; Trennpunkt 2: 70 Jahre), Geschlecht und KRAS-Status zeigen sich keine Effektmodifikation bezüglich des Endpunktes Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis. Diese Ergebnisse, die konsistent zum Haupteffekt sind, unterstreichen die Sicherheit von Trifluridin/Tipiracil+BSC über die Subgruppen hinweg (siehe Anhang 4-G).

***Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad 1-2***

Für die Subgruppenmerkmale nach Alter (Trennpunkt 1: 65 Jahre; Trennpunkt 2: 70 Jahre), Geschlecht und KRAS-Status zeigen sich keine Effektmodifikation. Diese Ergebnisse, die konsistent zum Haupteffekt sind, unterstreichen die Sicherheit von Trifluridin/Tipiracil+BSC über die Subgruppen hinweg (siehe Anhang 4-G).

***Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit* CTCAE-Grad ≥3**

Für die Subgruppenmerkmale nach Alter (Trennpunkt 1: 65 Jahre; Trennpunkt 2: 70 Jahre), Geschlecht und KRAS-Status zeigen sich keine Effektmodifikation bezüglich des Endpunktes Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3. Diese Ergebnisse, die konsistent zum Haupteffekt sind, unterstreichen die Sicherheit von Trifluridin/Tipiracil+BSC über die Subgruppen hinweg (siehe Anhang 4-G).

***Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte***

Für die Subgruppenmerkmale nach Geschlecht und KRAS-Status zeigen sich keine Effektmodifikationen (siehe Anhang 4-G).

Für das Subgruppenmerkmal „Alter“ mit Trennpunkt 65 Jahre (Trennpunkt 1:65 Jahre) zeigt sich bei Patienten ≥65 Jahre Heterogenität zwischen den Studien (p=0,0315). Ähnliches zeigt sich für das Subgruppenmerkmal „Alter“ mit Trennpunkt 70 Jahre (Trennpunkt 2:70 Jahre). Hier ergibt sich bei Patienten ≥70 Jahre Heterogenität zwischen den Studien (p=0,0459). Diese vermeintlichen Effektmodifikationen lassen sich auf das Fehlen der über 65-jährigen bzw. 70-jährigen Patienten in der Studie TERRA zurückführen und zeigen daher keine Effektmodifikation (siehe Abbildung 4-144 und Abbildung 4-145).

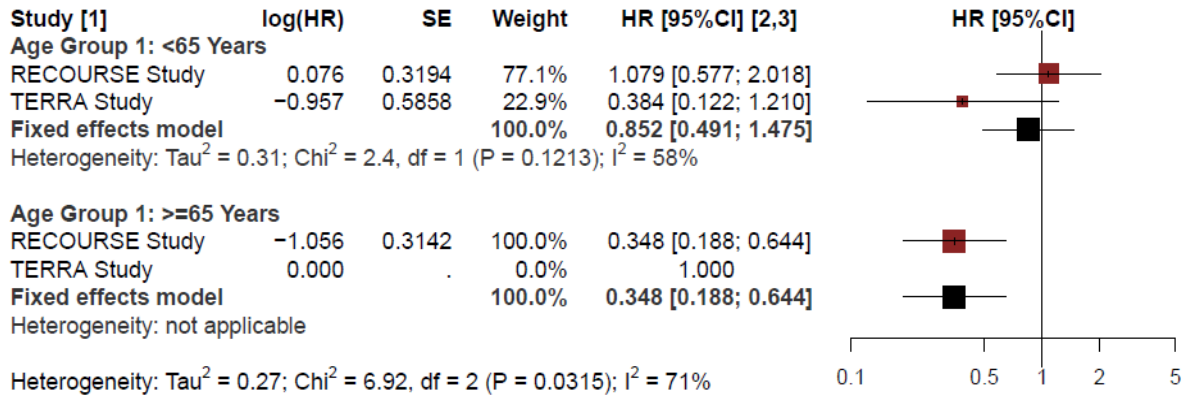



Abbildung 4-144: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte und das Merkmal „Alter“ (Trennpunkt 1) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

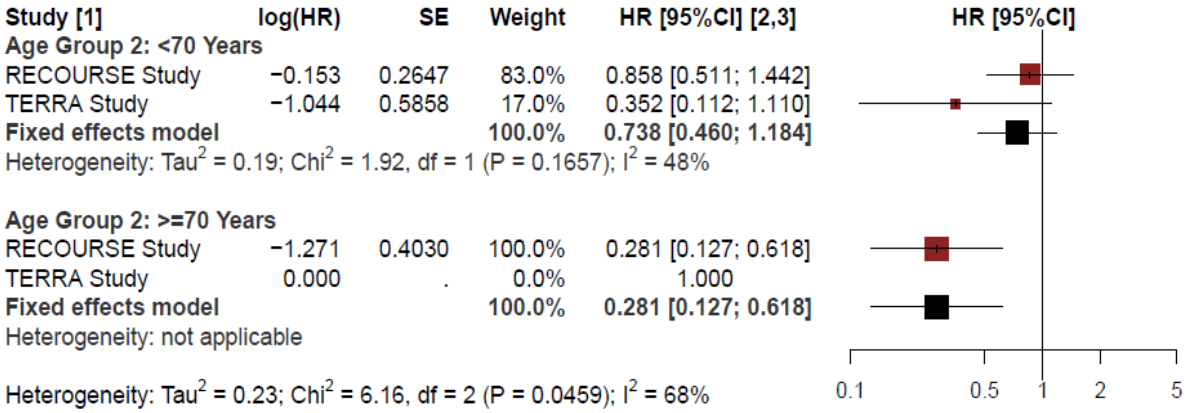



Abbildung 4-145: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte und das Merkmal „Alter“ (Trennpunkt 2) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

***Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit hepatobiliären Auffälligkeiten***

Für die Subgruppenmerkmale nach Alter (Trennpunkt 1: 65 Jahre; Trennpunkt 2: 70 Jahre), Geschlecht und KRAS-Status zeigen sich keine Effektmodifikation. Diese Ergebnisse, die konsistent zum Haupteffekt sind, unterstreichen die Sicherheit von Trifluridin/Tipiracil+BSC über die Subgruppen hinweg (siehe Anhang 4-G).

***Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit renalen Auffälligkeiten***

Für die Subgruppenmerkmale nach Alter (Trennpunkt 1: 65 Jahre; Trennpunkt 2: 70 Jahre), Geschlecht und KRAS-Status zeigen sich keine Effektmodifikation. Diese Ergebnisse, die konsistent zum Haupteffekt sind, unterstreichen die Sicherheit von Trifluridin/Tipiracil+BSC über die Subgruppen hinweg (siehe Anhang 4-G).

***Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit hämatologischen Störungen***

Für den Endpunkt Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit hämatologischen Störungen liegt in allen Subgruppenmerkmalen „Alter“ (Trennpunkt 1: 65 Jahre; Trennpunkt 2: 70 Jahre) „Geschlecht“ und „KRAS-Status“ Heterogenität vor. ($p<0.05$). Dennoch liegt in keinem der Fälle eine relevante Effektmodifikation vor, da die Effekte jeweils gleich gerichtet sind und zudem bei den ≥ 65- und ≥70-jährigen Patienten keine Beobachtungen vorliegen (siehe Abbildung 4-146 bis Abbildung 4-149).

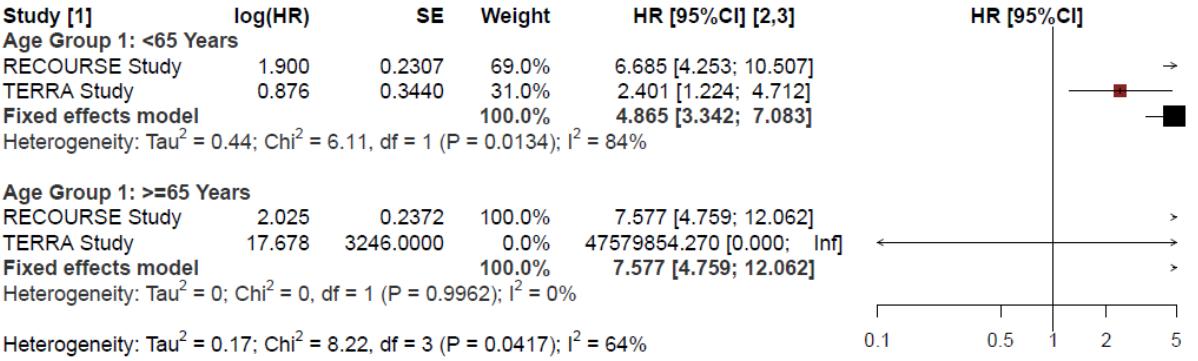



Abbildung 4-146: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit hämatologischen Störungen und das Merkmal „Alter“ (Trennpunkt 1) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

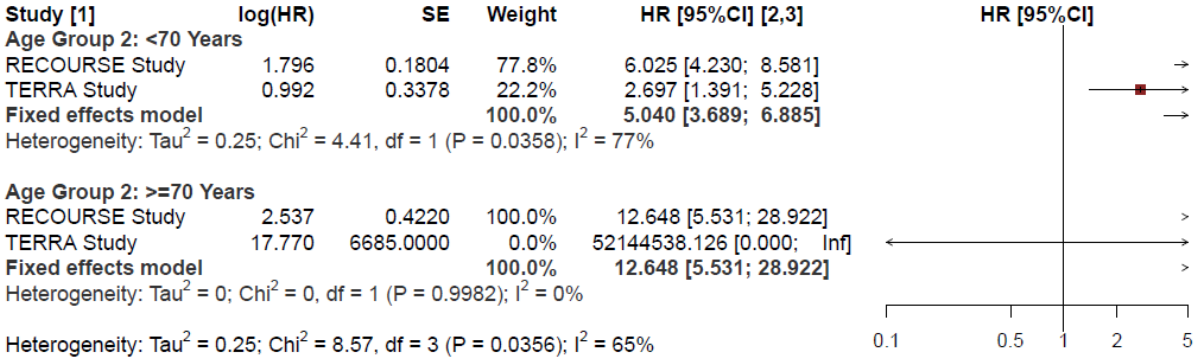



Abbildung 4-147: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit hämatologischen Störungen und das Merkmal „Alter“ (Trennpunkt 2) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

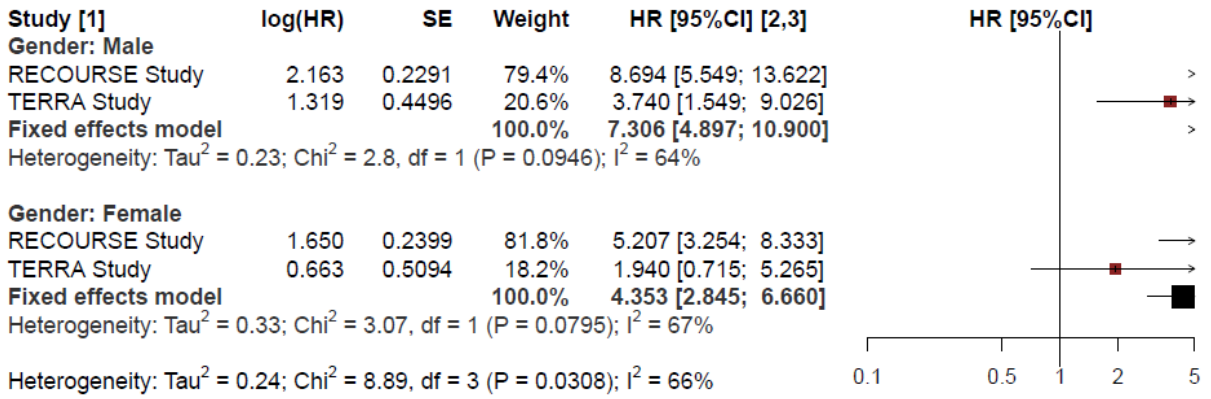



Abbildung 4-148: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit hämatologischen Störungen und das Merkmal „Geschlecht“ aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

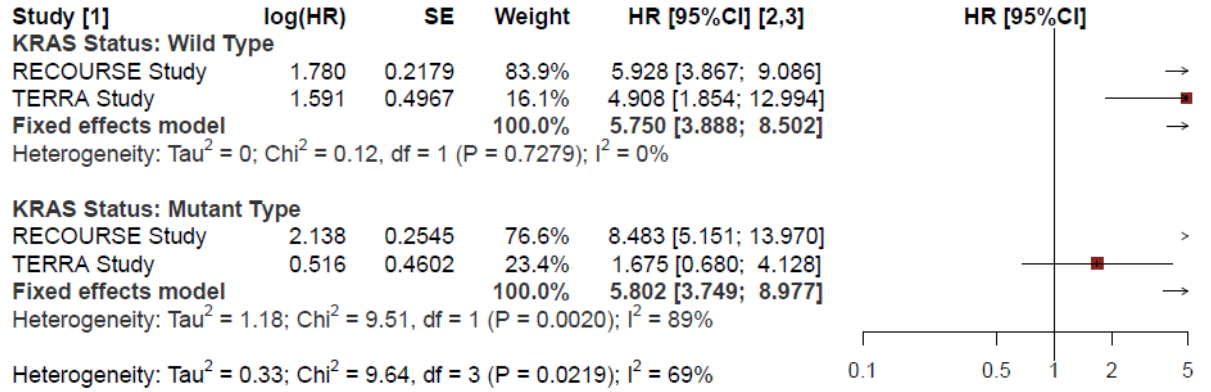



Abbildung 4-149: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit hämatologischen Störungen und das Merkmal „KRAS-Status“ aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

***Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit infektionsbedingten unerwünschten Ereignissen***

Für die Subgruppenmerkmale nach Alter (Trennpunkt 1: 65 Jahre; Trennpunkt 2: 70 Jahre), Geschlecht und KRAS-Status zeigen sich keine Effektmodifikation. Diese Ergebnisse, die konsistent zum Haupteffekt sind, unterstreichen die Sicherheit von Trifluridin/Tipiracil+BSC über die Subgruppen hinweg (siehe Anhang 4-G).

***Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit gastrointestinalen Erkrankungen***

Für die Subgruppenmerkmale nach Alter (Trennpunkt 1: 65 Jahre; Trennpunkt 2: 70 Jahre), Geschlecht und KRAS-Status zeigen sich keine Effektmodifikation. Diese Ergebnisse, die konsistent zum Haupteffekt sind, unterstreichen die Sicherheit von Trifluridin/Tipiracil+BSC über die Subgruppen hinweg (siehe Anhang 4-G).

***Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit Ermüdung***

Für die Subgruppenmerkmale nach Alter (Trennpunkt 1: 65 Jahre; Trennpunkt 2: 70 Jahre), Geschlecht und KRAS-Status zeigen sich keine Effektmodifikation. Diese Ergebnisse, die konsistent zum Haupteffekt sind, unterstreichen die Sicherheit von Trifluridin/Tipiracil+BSC über die Subgruppen hinweg (siehe Anhang 4-G).

***Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis in Zusammenhang mit Dyspnoe***

Für die Subgruppenmerkmale nach Alter (Trennpunkt 1: 65 Jahre; Trennpunkt 2: 70 Jahre), Geschlecht und KRAS-Status zeigen sich keine Effektmodifikation. Diese Ergebnisse, die konsistent zum Haupteffekt sind, unterstreichen die Sicherheit von Trifluridin/Tipiracil+BSC über die Subgruppen hinweg (siehe Anhang 4-G).

***Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT***

***Häufige UE (mindestens 10% der Patienten in einem Behandlungsarm)***

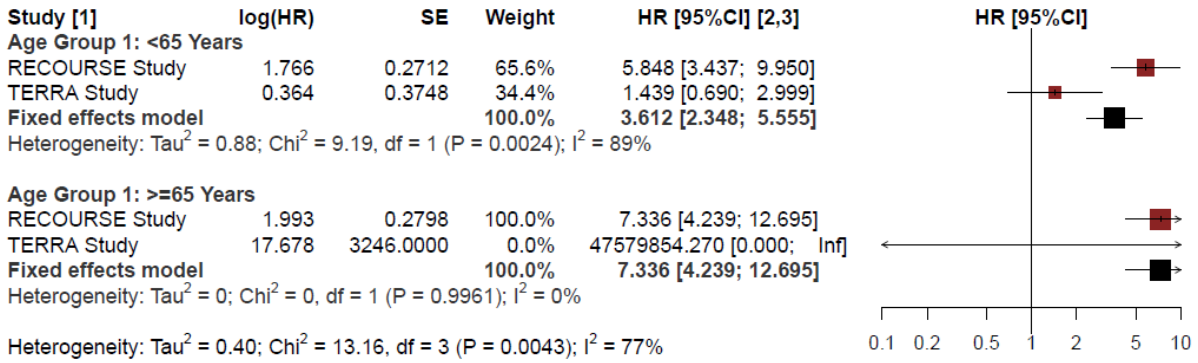



Abbildung 4-150: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und das Merkmal „Alter“ (Trennpunkt 1) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

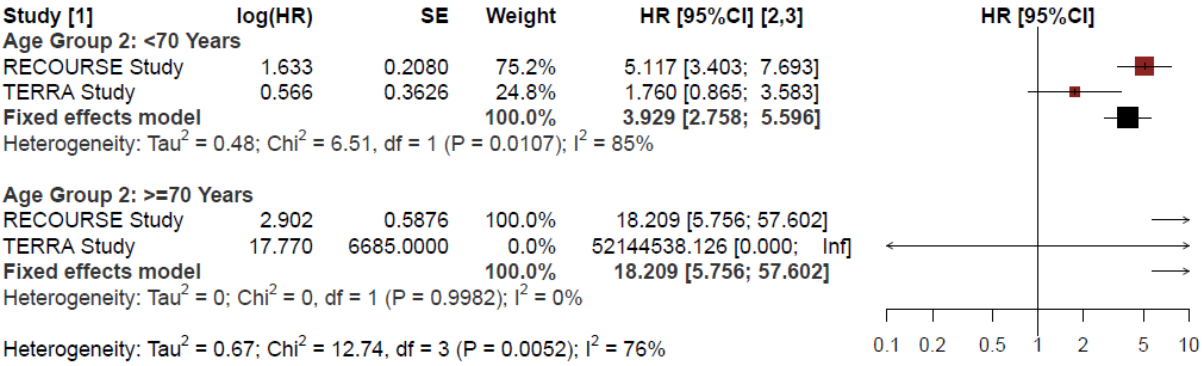



Abbildung 4-151: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und das Merkmal „Alter“ (Trennpunkt 2) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

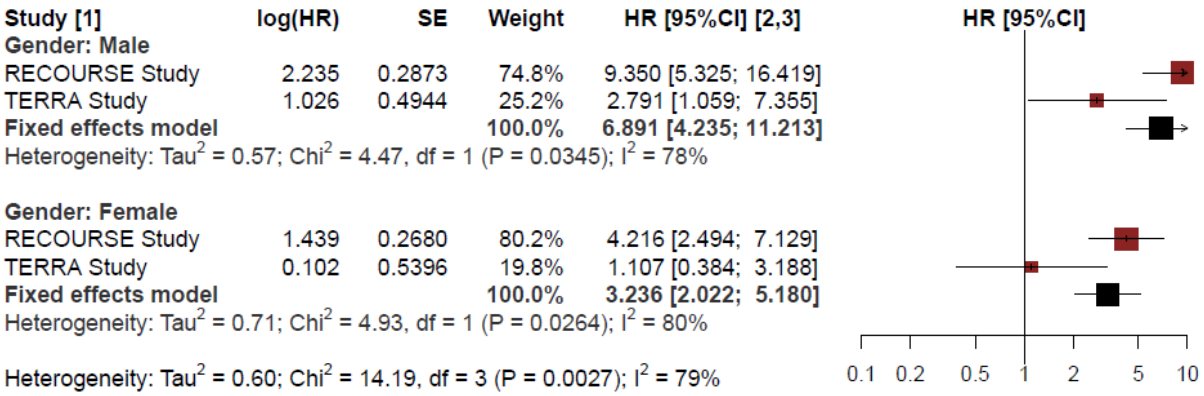



Abbildung 4-152: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und das Merkmal „Geschlecht“ aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

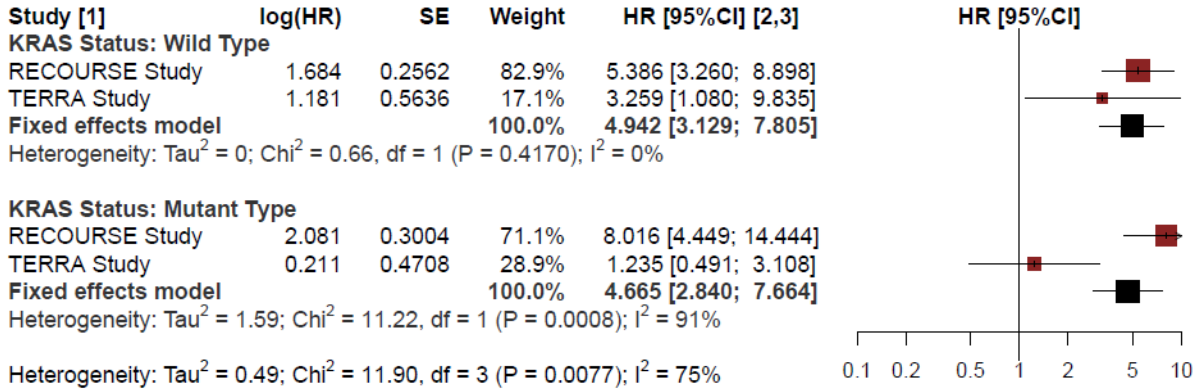



Abbildung 4-153: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und das Merkmal „KRAS-Status“ aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

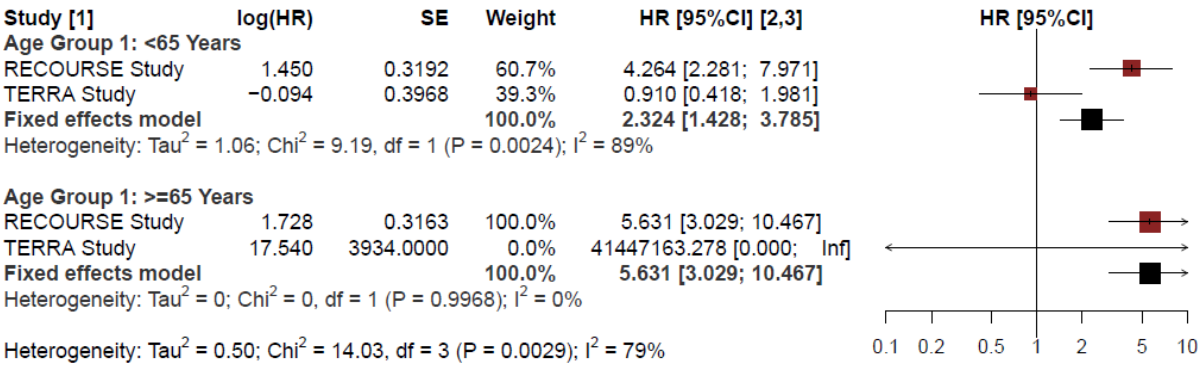



Abbildung 4-154: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis des PT Anämie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems)

und das Merkmal „Alter“ (Trennpunkt 1) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

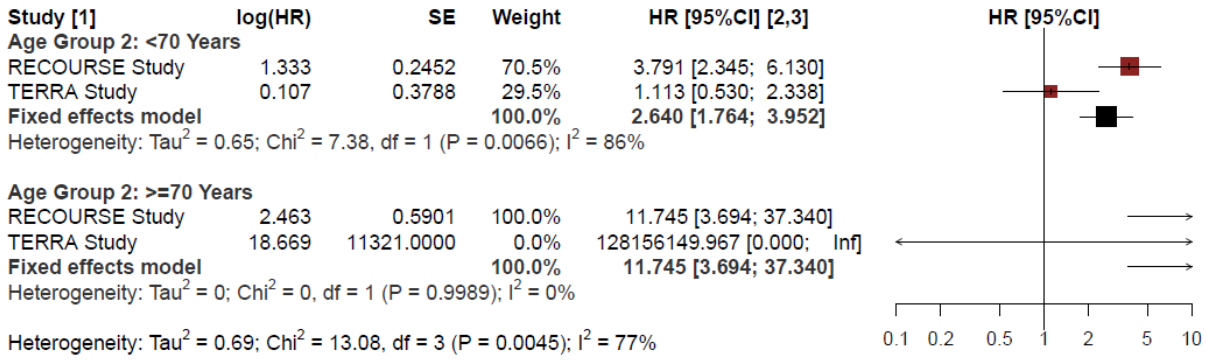



Abbildung 4-155: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis des PT Anämie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) und das Merkmal „Alter“ (Trennpunkt 2) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

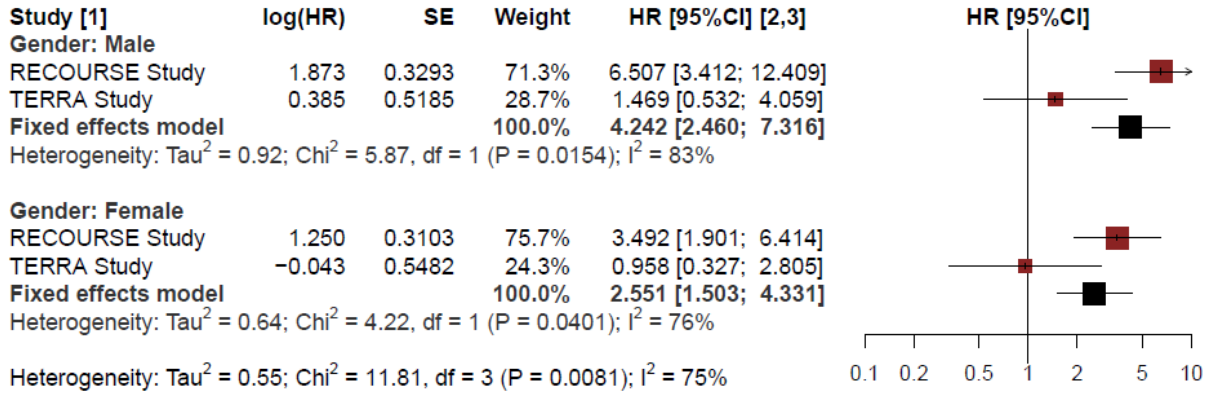



Abbildung 4-156: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis des PT Anämie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) und das Merkmal „Geschlecht“ aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

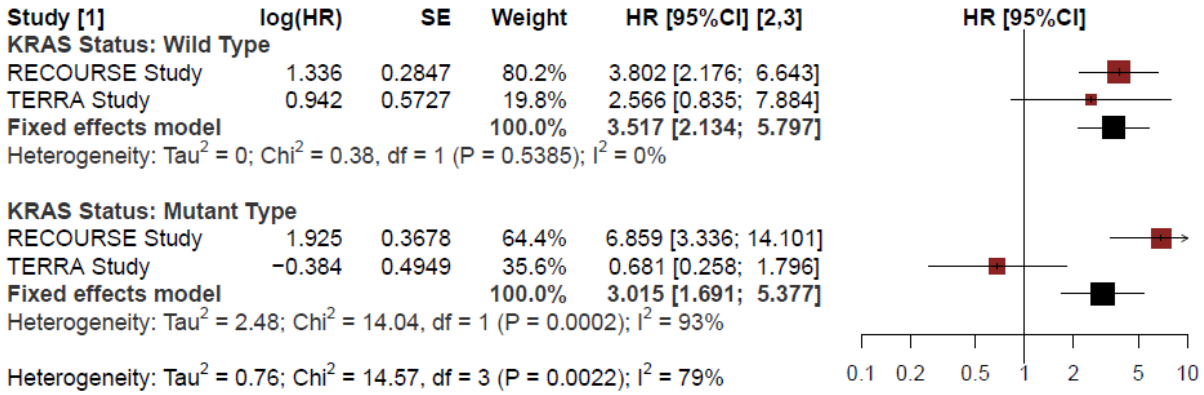



Abbildung 4-157: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten des PT Anämie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) und das Merkmal „KRAS-Status“ aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

Für die Subgruppenanalyse der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zeigen sich Effektmodifikationen in den Subgruppenmerkmalen Alter (Trennpunkt 1: 65 Jahre und Trennpunkt 2: 70 Jahre), Geschlecht und KRAS-Status. Da die Effekte jeweils gleich gerichtet sind und nur für Subgruppenkategorien mit wenigen Patienten Abweichungen festzustellen sind, werden die potenziellen Effektmodifikationen als irrelevant eingestuft (siehe Abbildung 4-150 bis Abbildung 4-153). Analoges gilt für den PT Anämie (siehe Abbildung 4-154 bis Abbildung 4-157).

Für die weiteren häufigen UEs (mindestens 10% der Patienten in einem Behandlungsarm) nach SOC und PT, die einen signifikanten Unterschied in einem Behandlungsarm aufwiesen zeigte die Subgruppenanalyse keine Effektmodifikationen (Siehe Anhang 4-G).

***Häufige unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥3 (bei ≥5% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm)***

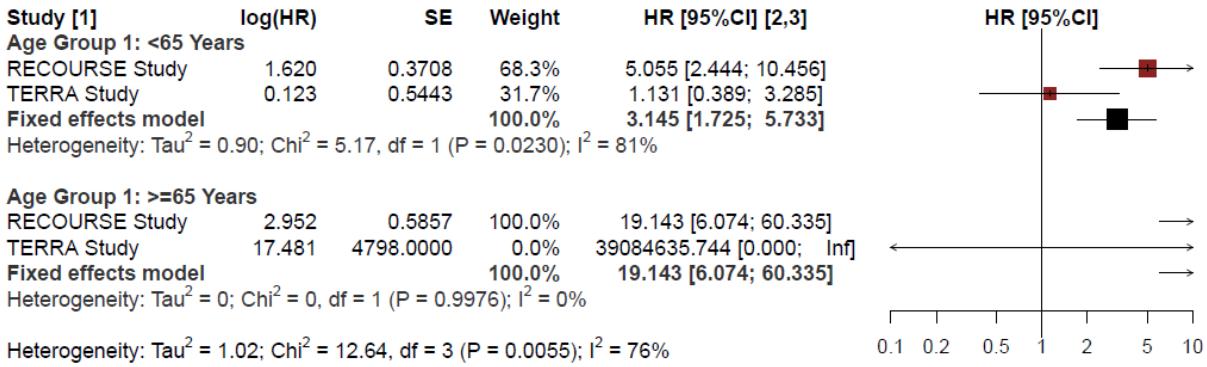



Abbildung 4-158: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und das Merkmal „Alter“ (Trennpunkt 1) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

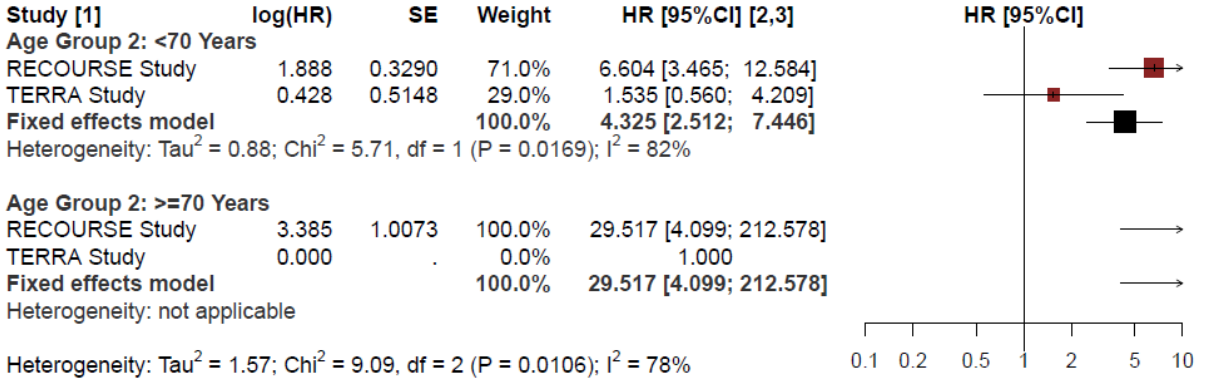



Abbildung 4-159: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und das Merkmal „Alter“ (Trennpunkt 2) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

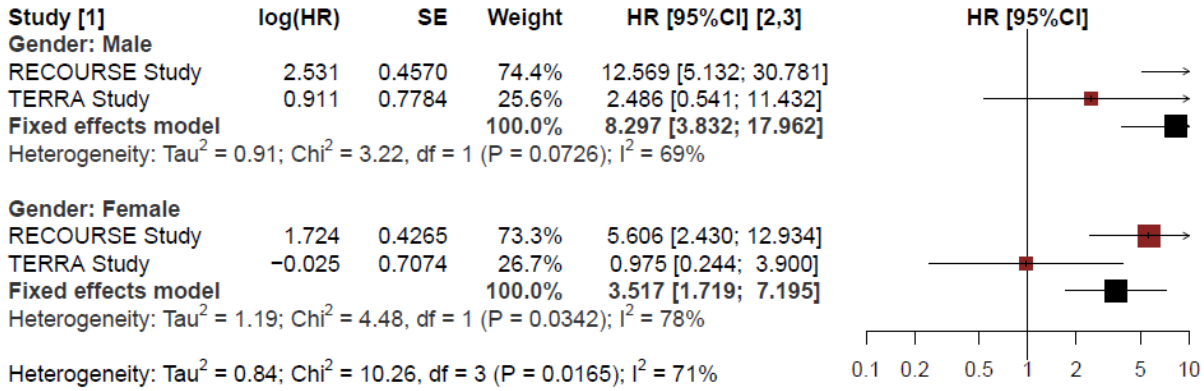



Abbildung 4-160: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und das Merkmal „Geschlecht“ aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

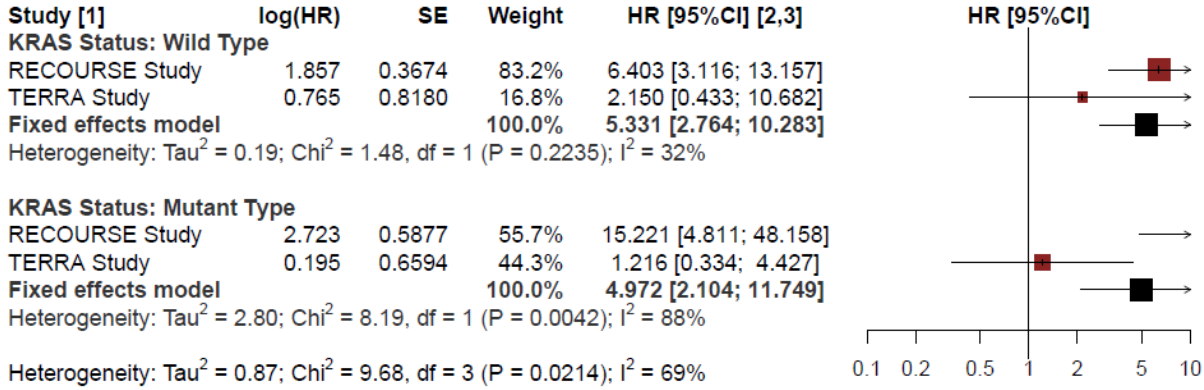



Abbildung 4-161: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und das Merkmal „KRAS-Status“ aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

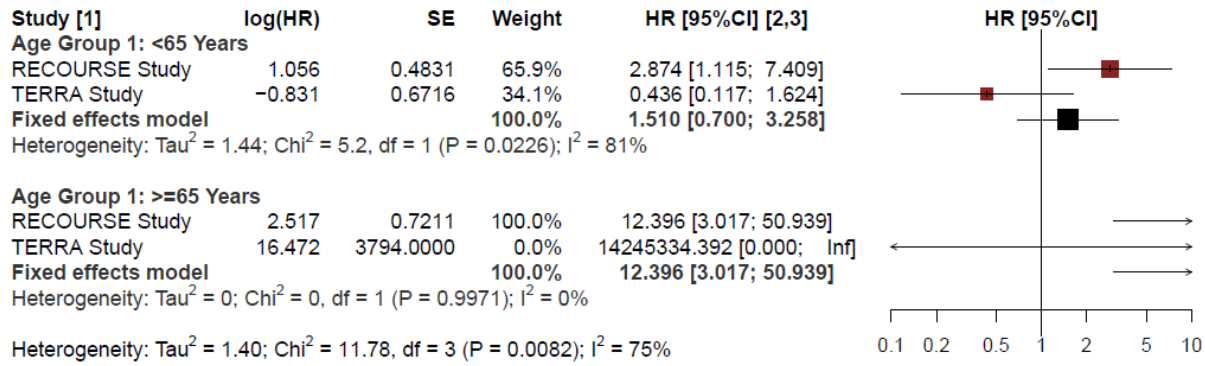



Abbildung 4-162: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 des PT Anämie (Erkrankungen des Blutes und

des Lymphsystems) und das Merkmal „Alter“ (Trennpunkt 1) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

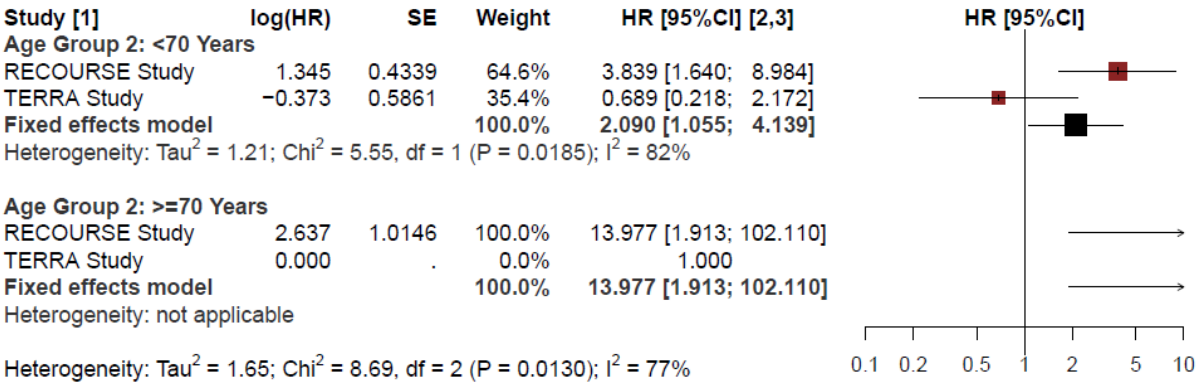



Abbildung 4-163: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 des PT Anämie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) und das Merkmal „Alter“ (Trennpunkt 2) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

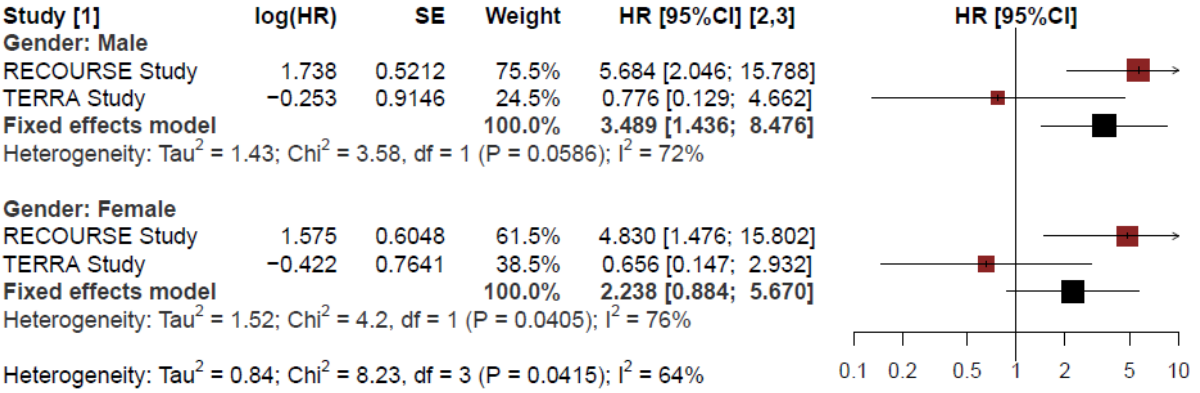



Abbildung 4-164: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 des PT Anämie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) und das Merkmal „Geschlecht“ aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

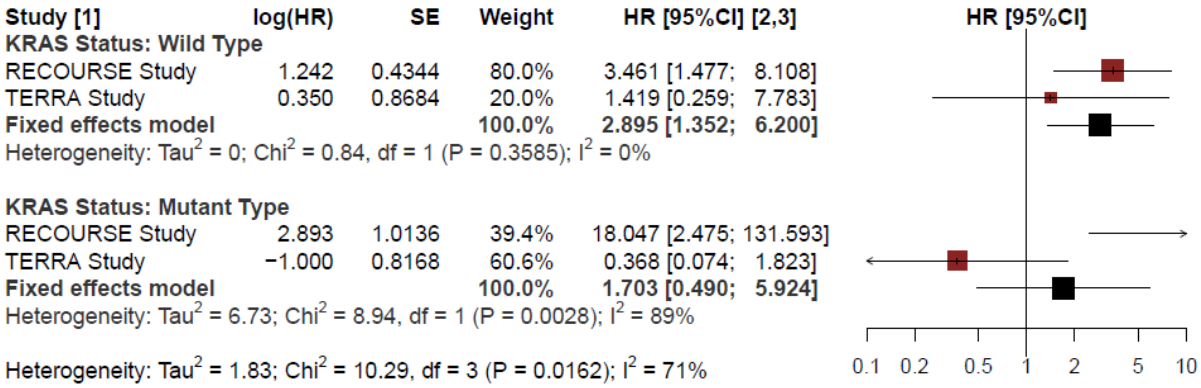



Abbildung 4-165: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 des PT Anämie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) und das Merkmal „KRAS-Status“ aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

Für die Subgruppenanalyse der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zeigen sich Effektmodifikationen in den Subgruppenmerkmalen Alter (Trennpunkt 1: 65 Jahre und Trennpunkt 2: 70 Jahre), Geschlecht und KRAS-Status. Da die Effekte jeweils gleich gerichtet sind, werden die potenziellen Effektmodifikationen als irrelevant eingestuft (siehe Abbildung 4-158 bis Abbildung 4-161). Das gilt auch für den PT Anämie (siehe Abbildung 4-162 bis Abbildung 4-165).

Für die weiteren, häufigsten UEs nach SOC und PT mit CTCAE-Grad ≥3 (mindestens 5% der Patienten in einem Behandlungsarm), die einen signifikanten Unterschied in einem Behandlungsarm aufwiesen zeigten die Subgruppenanalysenkeinen Hinweis auf potenzielle Effektmodifikationen.

***Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (bei ≥5% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm)***

Für die häufigen schwerwiegenden UEs (mindestens 5% der Patienten in einem Behandlungsarm) nach SOC und PT, die einen signifikanten Unterschied in einem Behandlungsarm aufwiesen zeigte die Subgruppenanalyse keinen Hinweis auf potenzielle Effektmodifikationen (Siehe Anhang 4-G).

***Häufige unerwünschte Ereignisse (bei mindestens 10 Patienten und ≥1% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm)***

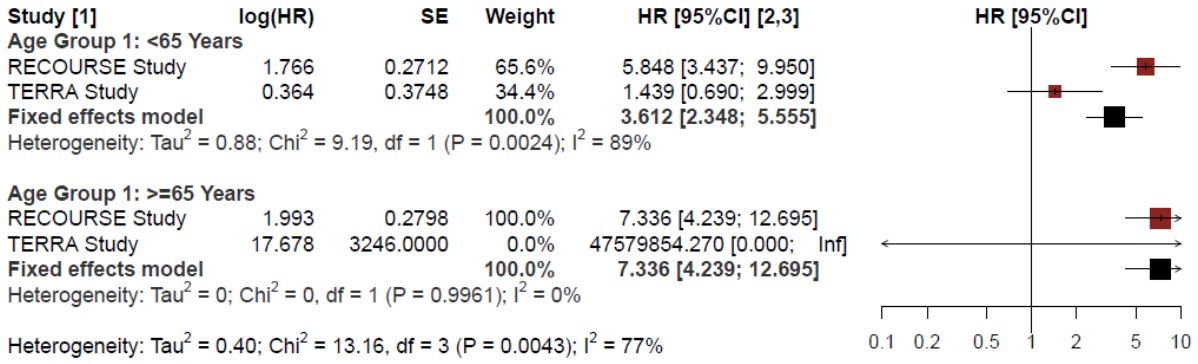



Abbildung 4-166: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und das Merkmal „Alter“ (Trennpunkt 1) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

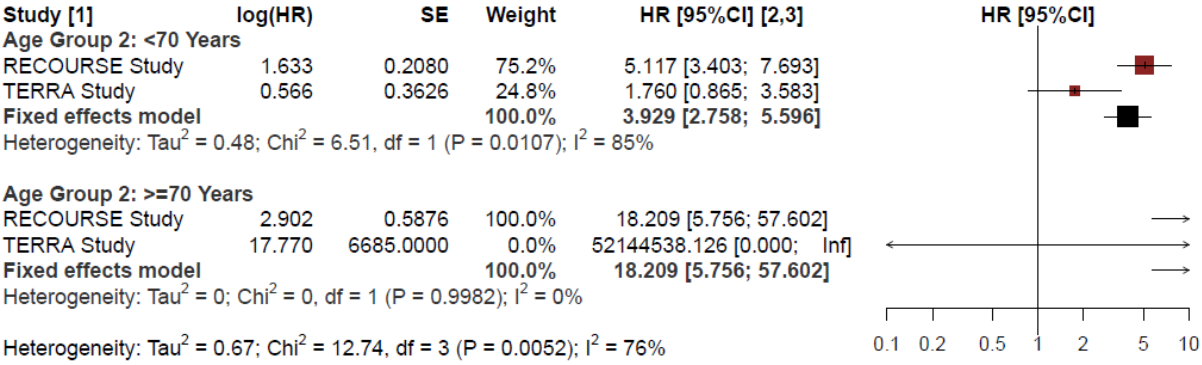



Abbildung 4-167: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und das Merkmal „Alter“ (Trennpunkt 2) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

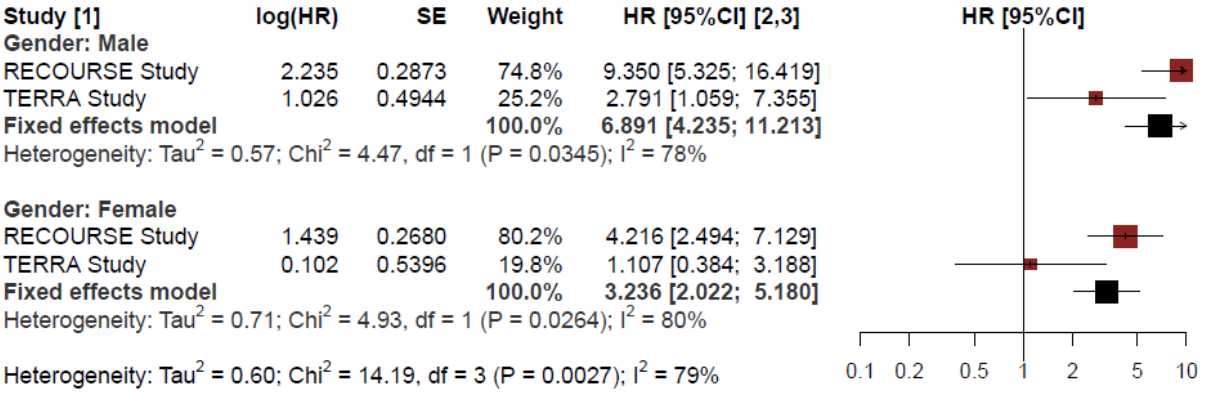



Abbildung 4-168: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und das Merkmal „Geschlecht“ aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

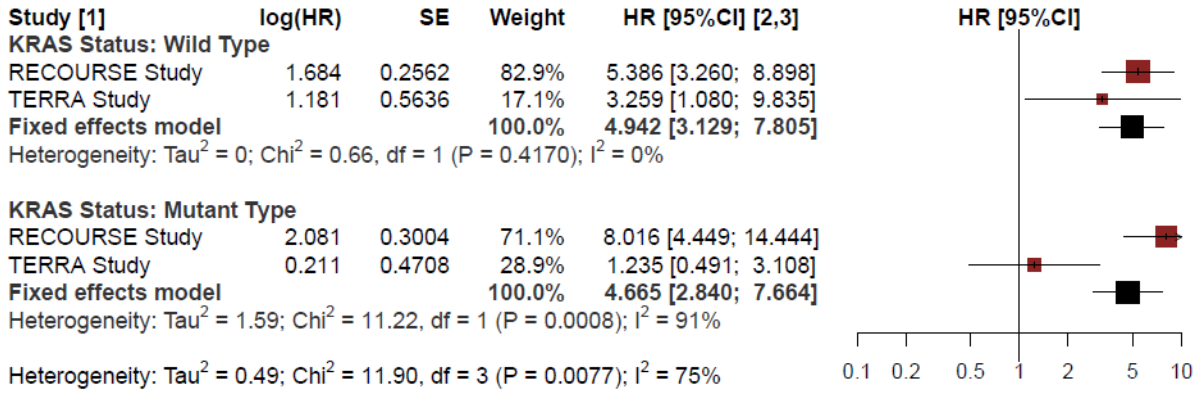



Abbildung 4-169: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und das Merkmal „KRAS-Status“ aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

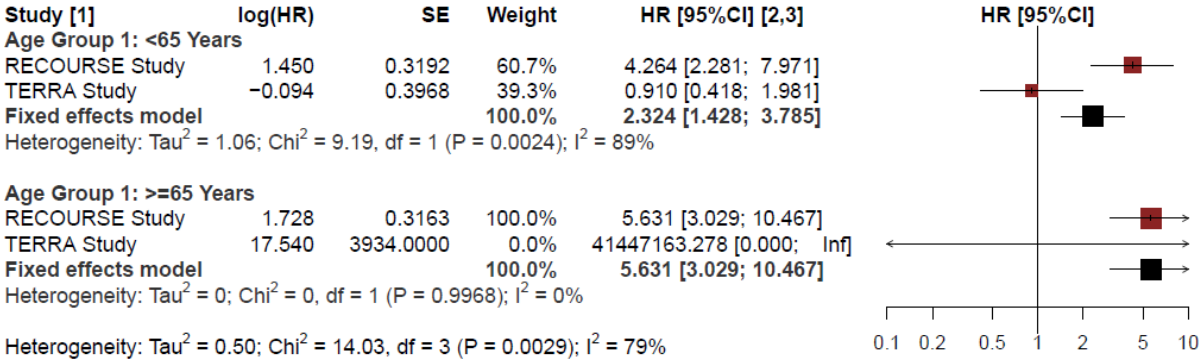



Abbildung 4-170: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis des PT Anämie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) und das Merkmal „Alter“ (Trennpunkt 1) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

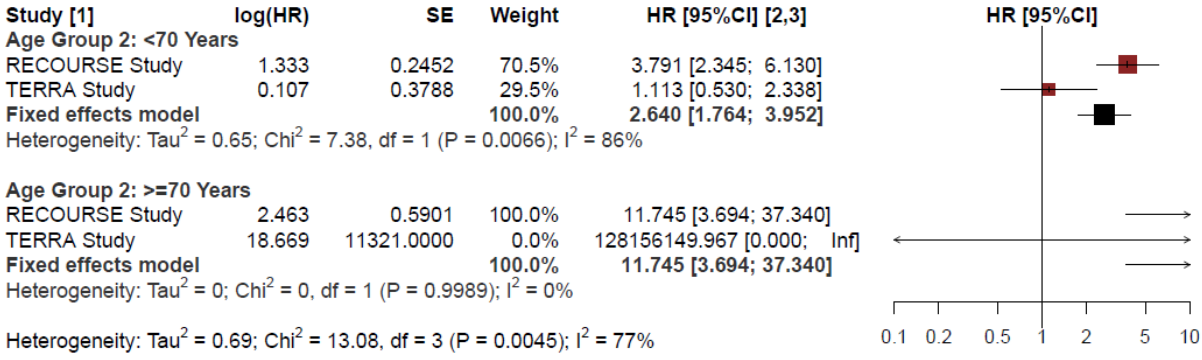



Abbildung 4-171: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis des PT Anämie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) und das Merkmal „Alter“ (Trennpunkt 2) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

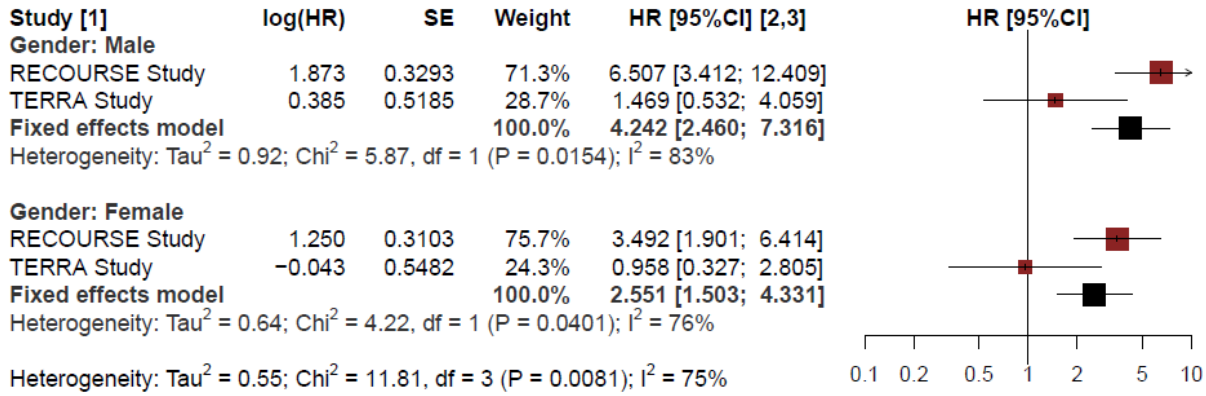



Abbildung 4-172: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis des PT Anämie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) und das Merkmal „Geschlecht“ aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

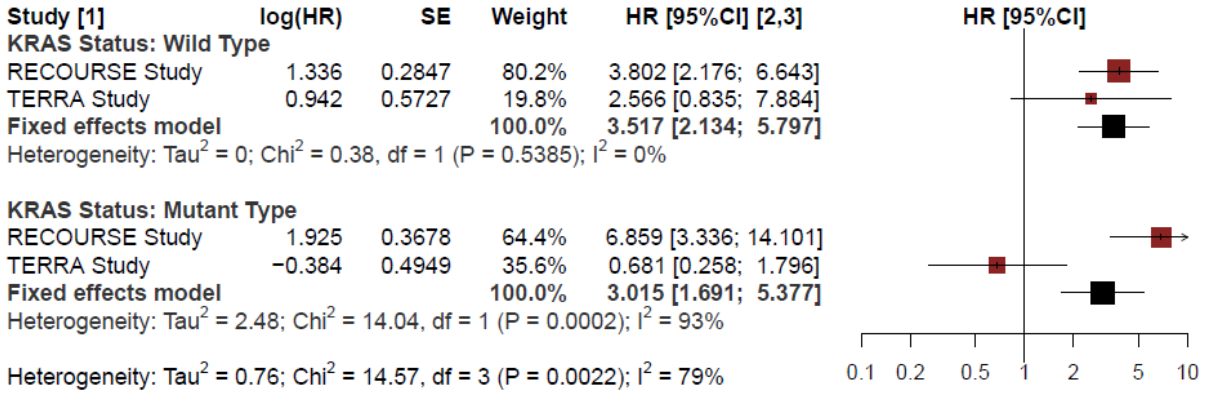



Abbildung 4-173: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten des PT Anämie (Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems) und das Merkmal „KRAS-Status“ aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

Für die Subgruppenanalyse der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems liegen gleich gerichtete Effekte vor. Die potenzielle Effektmodifikationen nach Alter (beide Trennpunkte), Geschlecht und KRAS-Status werden deshalb als irrelevant eingestuft (siehe Abbildung 4-166 bis Abbildung 4-169). Analoges gilt für den PT Anämie bei den vorliegenden Hinweisen auf Effektmodifikationen nach Alter und Geschlecht (siehe Abbildung 4-170 bis Abbildung 4-173).

Für die weiteren häufigen UEs (bei mindestens 10 Patienten und ≥1% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm ) nach SOC und PT, die einen signifikanten Unterschied in einem Behandlungsarm aufwiesen, zeigte die Subgruppenanalyse keinen Hinweis auf potenzielle Effektmodifikationen .

***Häufige unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1-2 (bei mindestens 10 Patienten und ≥1% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm)***

Für die häufigen UEs von CTCAE-Grad 1-2 (mindestens 10 Patienten und ≥1% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm) nach SOC und PT, die einen statistisch signifikanten Unterschied in einem Behandlungsarm aufwiesen, zeigte die Subgruppenanalyse keinen Hinweis auf Effektmodifikationen.

***Häufige unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥3 (bei mindestens 10 Patienten und ≥1% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm)***

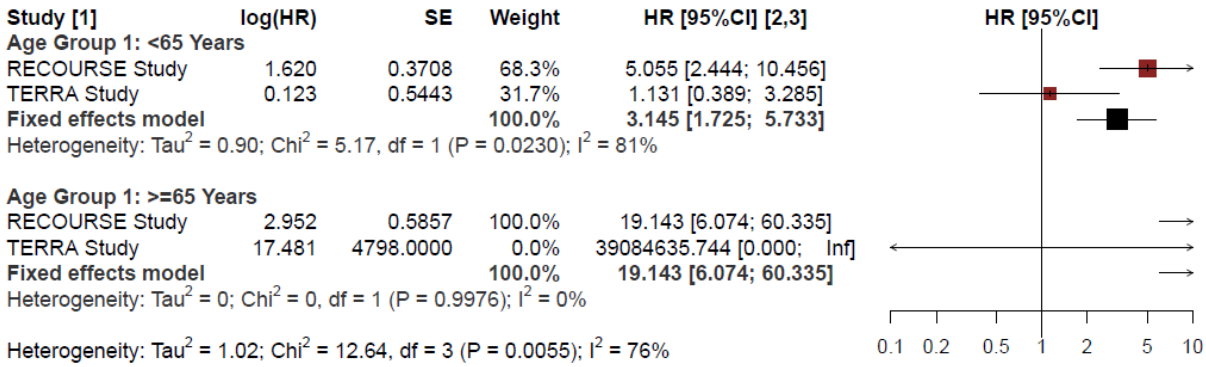



Abbildung 4-174: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und das Merkmal „Alter“ (Trennpunkt 1) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

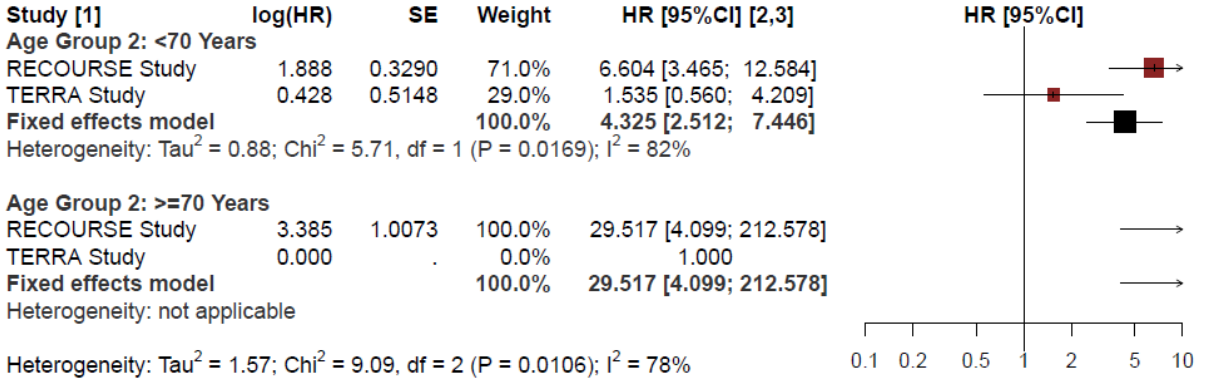



Abbildung 4-175: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und das Merkmal „Alter“ (Trennpunkt 2) aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

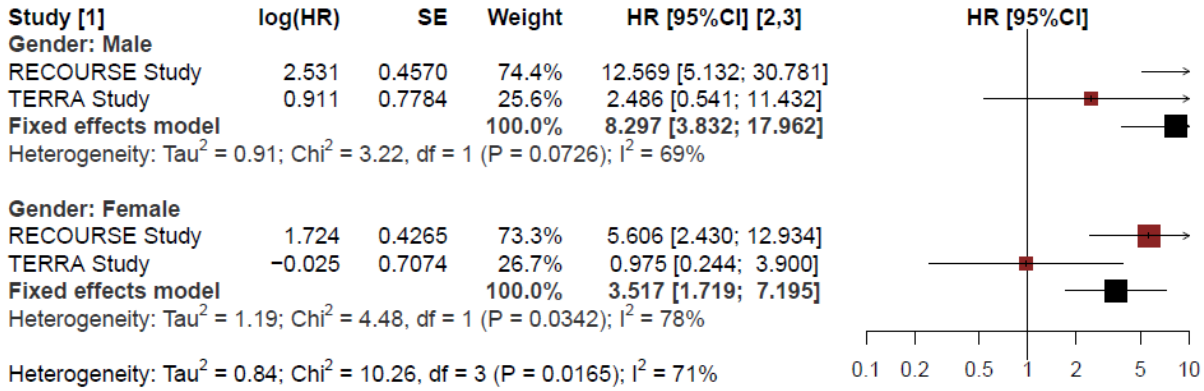



Abbildung 4-176: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und das Merkmal „Geschlecht“ aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

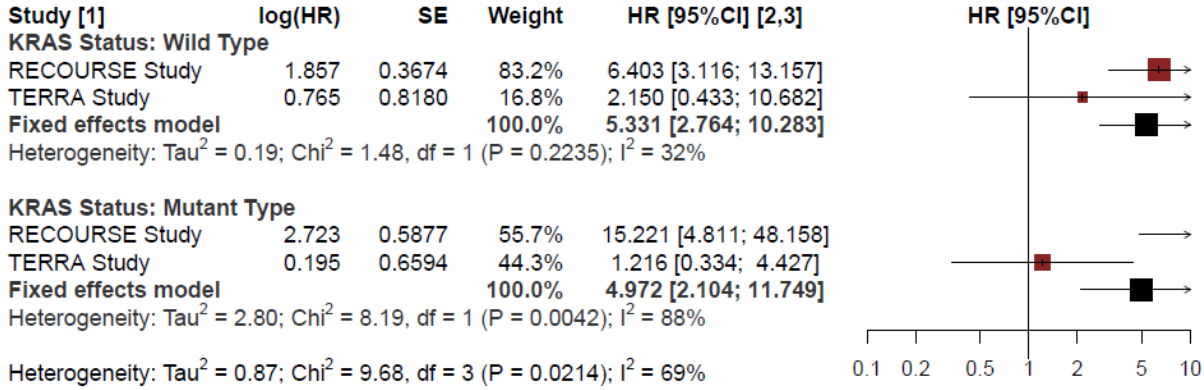



Abbildung 4-177: Ergebnisse der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥3 der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und das Merkmal „KRAS-Status“ aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

Für die Subgruppenanalyse der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems mit CTCAE-Grad ≥3 zeigen sich jeweils gleich gerichtete Effekte, daher werden die Effektmodifikationen als irrelevant eingestuft (siehe Abbildung 4-174 bis Abbildung 4-177).

Für die weiteren häufigen UEs mit CTCAE-Grad ≥3 (mindestens 10 Patienten und 1% der Patienten in einem Behandlungsarm) nach SOC und PT, die einen signifikanten Unterschied in einem Behandlungsarm aufwiesen, zeigte die Subgruppenanalyse keinen Hinweis auf Effektmodifikationen (Siehe Anhang 4-G).

***Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (bei mindestens 10 Patienten und ≥1% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm)***

Hierzu konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

***Häufige unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen (bei mindestens 10 Patienten und ≥1% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm)***

Für die häufigen UEs, die zum Therapieabbruch führen (mindestens 10 Patienten und ≥1% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm) nach SOC und PT werden lediglich deskriptiv auf Basis der Einzelstudienergebnisse dargestellt.

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

**TPU-TAS-102-301 (RECOURSE)**

Randomised, double-blind, phase 3 study of TAS-102 plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapies

- Studienbericht (Taiho Oncology Inc., 2014)
- Studienregistereinträge (EU-CTR, 0000b; Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.), 2014; ICTRP, 2017; ClinicalTrials.gov, 2019)
- Publikationen (Mayer et al., 2015; Tabernero et al., 2017; Van Cutsem et al., 2018)
- Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA (IQWiG, 2016; Servier Deutschland GmbH, 2016; G-BA, 2017; IQWiG, 2017a)

**10040090 (TERRA)**

Randomized, Double-blind, Phase III Study of TAS-102 Versus Placebo in Asian Patients with Metastatic Colorectal Cancer Refractory or Intolerable to Standard Chemotherapies

- Studienbericht (Taiho Pharmaceutical, 2016)
- Studienregistereinträge (ClinicalTrials.gov, 2018; ICTRP, 2018a)
- Publikation (Xu et al., 2018)

### 4.3.2 Weitere Unterlagen

#### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

##### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche.* ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

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

Nicht zutreffend.

##### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien.* ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-67: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-68: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| **Anzahl Studien** | **Studie** | **Intervention** | **<Vergleichs-therapie 1>** | **<Vergleichs-therapie 2>** | **<Vergleichs-therapie 3>** |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | <Studie 1> | ● | | ● | ● |
| 2 | <Studie 2> | ● | | ● | |
| | <Studie 3> | ● | | ● | |
| 1 | <Studie 4> | | ● | ● | ● |
| etc. | etc. | etc. | etc. | | |

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-69: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| <Studie 1> | |
| | |

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

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

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> | <hoch / niedrig> |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-71: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

###### 4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-72: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Zulassungs-studie (ja/nein)** | **Sponsor (ja/nein)** | **Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)** | **Studiendauer ggf. Datenschnitt** | **Therapiearme** |
|---|---|---|---|---|---|
| IC4-95005-183-DEU (TALLISUR) | nein | ja | laufend | Behandlung bis zum Progress oder bis zum Eintreten anderer Abbruchkriterien | Trifluridin/Tipiracil+ BSC<br>BSC |
| BSC: Best Supportive Care | | | | | |

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

Die Angaben sind auf dem Stand vom 10.02.2020.

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

Tabelle 4-73: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studienbezeichnung** | **Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie** |
|---|---|
| – | – |

#### 4.3.2.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche am 10.02.2020 ergab insgesamt 1.282 Treffer. Nach Entfernung von Duplikate blieben 953 Treffer, die anhand von Titel und Abstract gemäß den in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien selektiert wurden. Davon wurden 948 Publikationen als nicht relevant ausgeschlossen, die verbliebenen 5 Publikationen wurden im Volltext gesichtet.

In der bibliografischen Literaturrecherche wurde ein Studienregistereintrag der Studie TALLISUR identifiziert. Da dieser auch bei der Suche in Studienregistern identifiziert wurde, wurde der Eintrag an dieser Stelle aufgrund des falschen Publikationstyps ausgeschlossen. Somit wurden keine Publikationen als relevant eingeschlossen.

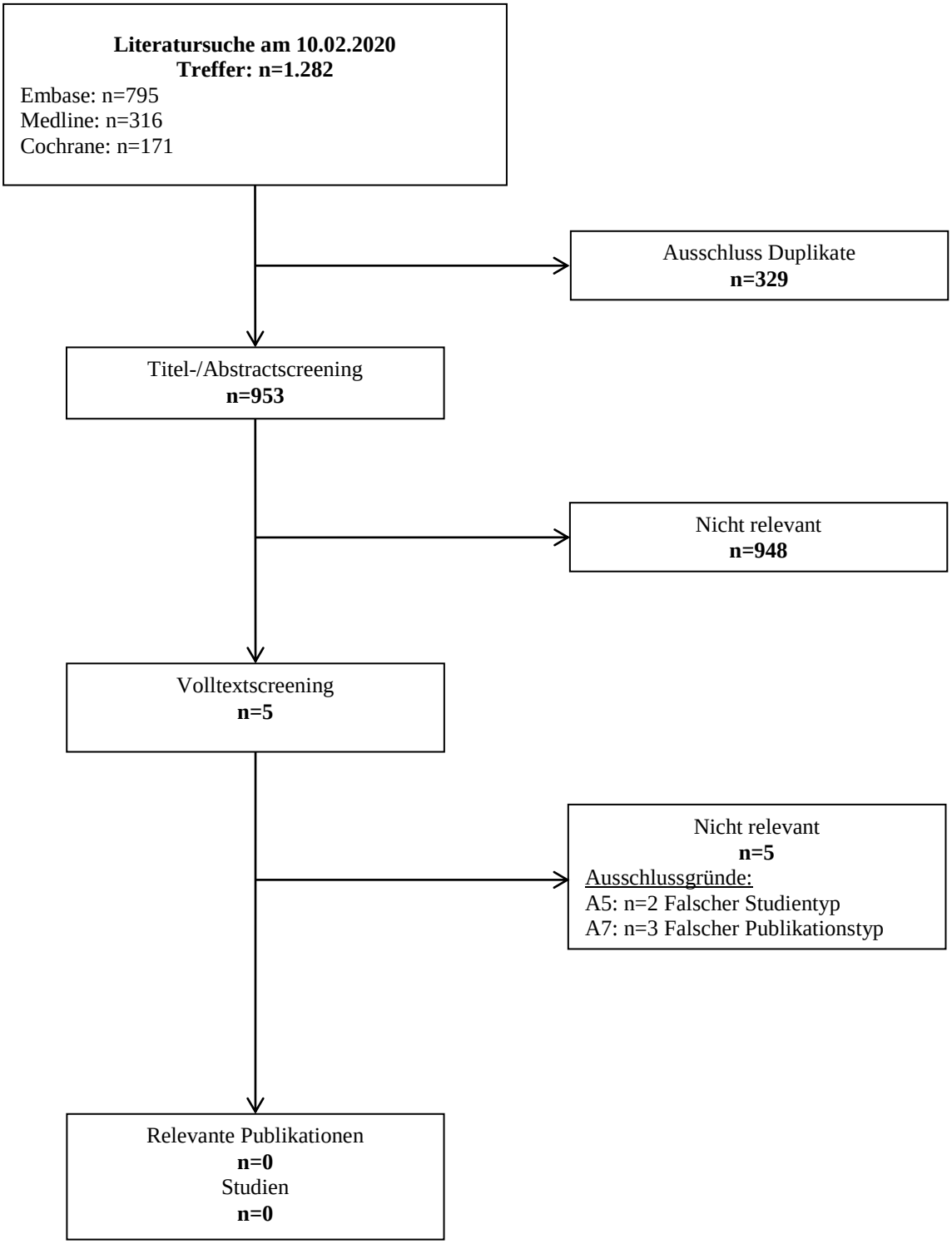



Abbildung 4-178: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.2.2.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Tabelle 4-74: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a]) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|---|---|---|---|---|
| IC4-95005-183-DEU (TALLISUR) | ICTRP [ISRCTN90009147] (ICTRP, 2018b)<br>ICTRP [EUCTR2017-000292-83-DE] (ICTRP, 2019)<br>ICTRP [DRKS00012977] (ICTRP, 2020)<br>EU-CTR [2017-000292-83] (EU-CTR, 0000a) | ja | nein | laufend |
| a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. | | | | |

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

Die Angaben sind auf dem Stand vom 10.02.2020.

#### 4.3.2.2.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

Tabelle 4-75: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Relevante Quellen[a] | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein) |
|---|---|---|---|---|
| – | – | – | – | – |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA<br>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomized Controlled Trial | | | | |

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

Die Angaben sind auf dem Stand vom 10.02.2020.

#### 4.3.2.2.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten*

*Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.*

Tabelle 4-76: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen[a] | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie[b] (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studien-berichte (ja/nein [Zitat]) | Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat]) |
| **placebokontrolliert** | | | | | | |
| IC4-95005-183-DEU (TALLISUR) | nein | ja | nein | ja (Servier Deutschland GmbH, 2020) | ja (EU-CTR, 0000a; ICTRP, 2018b; ICTRP, 2020) | nein |
| **aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)** | | | | | | |
| – | – | – | – | – | – | – |

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomized Controlled Trial

#### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien.* ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung.***

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-77: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – nicht randomisiert vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | **Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | **Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)** | **Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | **Ort und Zeitraum der Durchführung** | **Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| TALLISUR | Prospektiv, multizentrisch, offen, zweiarmig, Phase IV | Erwachsene Patienten, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen | Datenschnitt 26.08.2019:<br>Trifluridin/ Tipiracil+BSC (n= 185)<br>BSC (n= 9) | Behandlung: Ein Behandlungszyklus dauert vier Wochen mit Gabe der Studienmedikation an den Tagen 1-5 und 8-12. Die Behandlung erfolgte bis zum Erreichen eines Abbruchkriteriums (Krankheitsprogression, unerwünschtes Ereignis (irreversibel, therapiebedingt, Grad 4, klinisch relevant, nicht hämatologisch), inakzeptable Toxizität, Schwangerschaft, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder Entscheidung des Prüfarztes)<br>Nachbeobachtung:<br>Nach Behandlungs-/Beobachtungsende Beobachtung alle drei Monate bis zum Studienende, d. h. bis mindestens ein Jahr nach der ersten Medikation (Arm A) oder des ersten Zyklus 1/Tag 1 der Beobachtung (Arm B).<br>Erster Datenschnitt für Baseline-charakteristika und Anzahl | Prospektive, multizentrische Studie in 45 Studienzentren in Deutschland.<br>08/2017 – heute | Primärer Endpunkt:<br>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen an der Skala „Globaler Gesundheitsstatus“ des Fragebogens EORTC-QLQ-C30<br>Sekundäre Endpunkte:<br>Gesamtüberleben (OS);<br>Progressionsfreies Überleben (PFS);<br>Zeit bis zur Progression (TTP);<br>Gesamtansprechrate (ORR);<br>Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30);<br>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (weitere Skalen des Fragebogens EORTC-QLQ-C30; EQ-5D-5L);<br>Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS, |

| **Studie** | **Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | **Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | **Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)** | **Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | **Ort und Zeitraum der Durchführung** | **Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | ausgefüllter Lebensqualitäts-fragebögen: 23.04.2018<br><br>Erster Datenschnitt für den primären Endpunkt (Globaler Gesundheitsstatus des Fragebogens EORTC-QLQ-C30):<br>27.11.2018 (geplante Interimsanalyse)<br><br>Datenschnitt für den primären Endpunkt (Globaler Gesundheitsstatus des Fragebogens EORTC-QLQ-C30) und alle weiteren Endpunkte:<br>26.08.2019 (geplante Interimsanalyse SAP) | | Sicherheit |

BSC: Best Supportive Care; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor (epidermal growth factor)-Rezeptor; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-5L: Fünfstufige Skala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; TTP: Zeit bis zur Progression; RCT: Randomized Controlled Trial; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)

Tabelle 4-78: Charakterisierung der Interventionen – nicht randomisiert vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Trifluridin/Tipiracil + BSC** | **BSC** | ***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*** |
|---|---|---|---|
| TALLISUR | Morgens und abends je 35 mg Trifluridin/ 14,33 mg Tipiracil /m2 KOF oral nach dem Essen +BSC | Best supportive Care (BSC) | 28-tägiger Behandlungszyklus:<br>Tag 1 bis 5: Behandlung<br>Tag 6 und 7: Pause<br>Tag 8 bis 12: Behandlung<br>Tag 13 bis 28: Pause |
| | *Dosisreduktion/-unterbrechung gemäß Fachinformation von Trifluridin/Tipiracil* | | |
| | **Vorbehandlung:**<br>Vorherige Therapie(n) musste(n) bereits verfügbare Therapieoptionen wie Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen umfassen, außer der Patient war für diese nicht geeignet.<br>**Begleitbehandlung (BSC):**<br>• Hämatologische Unterstützung (beispielsweise Bluttransfusion, Blutprodukte , G-CSF)<br>• Antidiarrhoika auch als Prophylaxe<br>• Behandlung von Infektionen mit oralen Antibiotika<br>• Antiemetika falls notwendig<br>• Lokale Exzision von Basalzell- oder Plattenepithelkarzinomen der Haut, Carcinoma in situ geheilt durch eine angemessene Behandlung z. B. Gebärmutterhals-, Brust- oder Prostatakrebs<br>• Arzneimittel, die für das Wohl des Patienten als notwendig erachtet werden und nicht die Beurteilung von Trifluridin/Tipiracil beeinträchtigen<br>**Verbotene Begleitbehandlung:**<br>• Palliative Radiotherapie sowie alle medikamentösen Krebstherapien außer der erlaubten Begleitmedikation/BSC<br>• Arzneimittel, die humane Thymidinkinasesubstrate sind, z. B. Zidovudin | | |

BSC: Best Supportive Care, EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor (epidermal growth factor)-Rezeptor, G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor , KOF: Körperoberfläche; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)

Tabelle 4-79: Charakterisierung der Studienpopulationen – nicht randomisiert vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie TALLISUR** | **Trifluridin/Tipiracil+BSC N=185** | **BSC N=9** | **Total N=194** |
|---|---|---|---|
| Alter | | | |
| Median (Min-Max) in Jahren | 67,0 (40,0-88,0) | 78,0 (54,0-82,0) | 67,0 (40,0-88,0) |
| Altersgruppen in Jahren, n (%) | | | |
| <65 | 74 (40,0) | 2 (22,2) | 76 (39,2) |
| ≥65 | 111 (60,0) | 7 (77,8) | 118 (60,8) |
| <70 | 117 (63,2) | 4 (44,4) | 121 (62,4) |
| ≥70 | 68 (36,8) | 5 (55,6) | 73 (37,6) |
| Geschlecht, n (%) | | | |
| Frauen | 68 (36,8) | 4 (44,4) | 72 (37,1) |
| Männer | 117 (63,2) | 5 (55,6) | 122 (62,9) |
| Ethnische Zugehörigkeit, n (%) | | | |
| Kaukasier/weißer Hautfarbe | 184 (99,5) | 8 (88,9) | 192 (99,0) |
| Hispanisch | 1 (0,5) | 0 (0,0) | 1 (0,5) |
| Andere | 0 (0,0) | 1 (11,1) | 1 (0,5) |
| ECOG-PS[a], n (%) | | | |
| 0 | 73 (39,5) | 0 (0,0) | 73 (37,6) |
| 1 | 92 (49,7) | 4 (44,4) | 96 (49,5) |
| 2 | 16 (8,6) | 3 (33,3) | 19 (9,8) |
| 3 | 0 (0,0) | 1 (11,1) | 1 (0,5) |
| Unbekannt | 4 (2,2) | 1 (11,1) | 5 (2,6) |
| RAS-Status, n (%) | | | |
| Wildtyp | 72 (38,9) | 4 (44,5) | 76 (39,2) |
| Mutiert | 101 (54,6) | 3 (33,3) | 104 (53,6) |
| Unbekannt | 12 (6,5) | 2 (22,2) | 14 (7,2) |
| BRAF-Status, n (%) | | | |
| Wildtyp | 65 (35,1) | 1 (11,1) | 66 (34,0) |
| mutiert | 1 (0,5) | 0 (0,0) | 1 (0,5) |
| unbekannt | 119 (64,3) | 8 (88,9) | 127 (65,5) |
| Zeit seit der Krebsdiagnose bis zur Studienregistrierung + 1 Tag (Monate) | | | |
| Median | 33,6 | 49,8 | 34,3 |
| (Min-Max) | (6,3-188,5) | (14,6-153,0) | (6,3-188,5) |

| **Studie TALLISUR** | **Trifluridin/Tipiracil+BSC N=185** | **BSC N=9** | **Total N=194** |
|---|---|---|---|
| Anzahl vorhergehender systemischer antitumoraler Behandlungen, n (%) | | | |
| 0 | 4 (2,2) | 3 (33,3) | 7 (3,6) |
| 1 | 25 (13,5) | 1 (11,1) | 26 (13,4) |
| 2 | 71 (38,4) | 3 (33,3) | 74 (38,1) |
| 3 | 53 (28,6) | 0 | 53 (27,3) |
| ≥4 | 32 (17,3) | 2 (22,2) | 34 (17,5) |
| Lokalisation des Primärtumors, n (%) | | | |
| Kolon | 100 (54,1) | 4 (44,4) | 104 (53,6) |
| Rektum | 73 (39,5) | 3 (33,3) | 76 (39,2) |
| beide | 10 (5,4) | 2 (22,2) | 12 (6,2) |
| unbekannt | 2 (1,1) | 0 | 2 (1,0) |
| Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe, n (%) | | | |
| 1-2 | 98 (53,0) | 4 (44,4) | 102 (52,6) |
| ≥3 | 86 (46,5) | 4 (44,4) | 90 (46,3) |
| unbekannt | 1 (0,5) | 1 (11,1) | 2 (1,0) |
| Therapieabbruch, n (%) | 170 (91,9) | 9 (100) | 179 (92,3) |
| Studienabbruch, n (%)* | 41 (22,2) | 1 (11,1) | 42 (21,6) |
| Behandlungsdauer / Beobachtungsdauer (Wochen) | | | |
| Median | 68,0 | 87,0 | 68,0 |
| Min; Max | (1,0-537,0) | (28,0-141,0) | (1,0-537,0) |

*vorzeitiger Studienabbruch aufgrund zurückgezogener Einwilligungserklärung (Behandlungsarm: 25; BSC-Arm: 1), Lost-to-follow-up (Behandlungsarm: 7; BSC-Arm: 0), andere Gründe für vorzeitigen Studienabbruch (Behandlungsarm: 9; BSC-Arm: 0)

BRAF: Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis;

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

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

Die Studie TALLISUR ist ein prospektive, multizentrische, offene Phase-IV-Studie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. BSC zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen. Die Behandlung erfolgte in vierwöchentlichen Zyklen. Damit die

Studienpopulation so weit wie möglich der deutschen Versorgungsrealität entspricht, sollten insbesondere auch Patienten mit einem ECOG-Status von 2 oder höher berücksichtigt werden, weshalb die Patienten unabhängig von ihrem ECOG-Status in die Studie eingeschlossen wurden.

Es wurden 185 Patienten für den Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 9 Patienten für den BSC-Arm rekrutiert. Die nicht balancierte Verteilung ist dem offenen Design der Studie geschuldet, da eine randomisierte kontrollierte Studie aufgrund ethischer Bedenken nicht durchführbar war und die meisten Patienten sich für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC entschieden haben. Die Entscheidung über eine Behandlung in der Studie erfolgte entsprechend der üblichen onkologischen Praxis nach eingehender Beratung und gemäß Patientenwunsch im Sinne einer partizipativen Entscheidung von Arzt und Patient. Die Behandlungsgruppen der Studie TALLISUR waren aufgrund des unstratifizierten Studiendesigns und des Anspruchs, dass die Studie dem Versorgungsalltag entsprechen sollte, hinsichtlich ihrer Demografie und den Baseline-Charakteristika in den Gruppen großteils nicht vergleichbar. Das mediane Alter war mit 67 Jahren im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm niedriger als im BSC-Arm mit 78 Jahren. Dies stimmt für den Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm genau mit den Ergebnissen einer Analyse von Krankenkassendaten durch die WIG2 GmbH überein, wo das mediane Alter der Patienten, die eine Drittlinientherapie beginnen, ebenfalls bei 67 Jahren liegt (WIG2 GmbH, 2020).

Der Frauenanteil wich im Interventionsarm nur geringfügig vom BSC-Arm ab (36,8% vs. 44,4%). Auch bei der ethnischen Zugehörigkeit gab es nur geringe Unterschiede. Fast alle Patienten im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm wie auch im BSC-Arm waren kaukasisch/weiß (184 Patienten (99,5%) vs. 8 Patienten (88,9%)). Ein Patient im Behandlungsarm war hispanisch (0,5%) und ein Patient im BSC-Arm gehörte einer anderen Ethnie (11,1%) an.

Der ECOG-PS war im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm folgendermaßen verteilt: 39,5% hatten einen ECOG-PS von 0, 49,7% einen ECOG-PS von 1, 8,6% der Patienten einen ECOG-PS von 2, kein Patient einen ECOG-PS von 3 und bei 2,2% ist der ECOG-PS unbekannt. Im BSC-Arm war die Verteilung nach ECOG-PS folgendermaßen: ECOG-PS 0: 0 Patienten, ECOG-PS 1: 44,4%, ECOG-PS 2: 33,3%, ECOG-PS 3: 11,1%. Bei einem Patient im BSC-Arm ist der ECOG-PS unbekannt. An diesen Daten zum ECOG-PS lässt sich erkennen, dass sich die Patienten im Behandlungsarm hinsichtlich ihres Gesundheitszustands deutlich von den Patienten im Vergleichsarm unterscheiden, so dass ein Vergleich der beiden Behandlungsgruppen nicht sinnvoll ist. Es ist zu vermuten, dass sich die gesünderen und jüngeren Patienten eher für eine aktive Therapie entscheiden.

Beide Behandlungsarme weisen einen ähnlichen KRAS-Status auf: die Zahl der Patienten mit RAS-Wildtyp lag im Behandlungsarm bei 38,9% und bei 44,5% im BSC-Arm. Eine RAS-Mutation lag im Behandlungsarm bei 54,6% und im BSC-Arm bei 33,3%. Bei den meisten Patienten liegen keine Angaben zum BRAF-Status vor (Behandlungsarm: 64,3% bzw. BSC-Arm: 88,9%), bei 35,1% der mit Trifluridin/Tipiracil+BSC und 11,1% der mit BSC behandelten Patienten ist der BRAF-Status Wildtyp.

Die Zeit von der Krebsdiagnose bis zur Randomisierung ist mit 33,6 Monaten (Behandlungsarm) bzw. 49,8 Monaten (BSC-Arm) unterschiedlich. Ebenso unterscheidet sich die Anzahl der vorangegangenen Therapien in beiden Behandlungsarmen (2,2% im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm vs. 33,3% im BSC-Arm erhielten keine vorhergehende Therapie, 13,5% vs. 11,1% eine vorhergehende Therapie, 38,4% vs. 33,3% erhielten zwei vorhergehende Therapien, 28,6% vs. 0,0% drei vorhergehende Therapien und 17,3% vs. 22,2% mindestens vier vorhergehende Therapien). Bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten im Behandlungsarm lag der Primärtumor im Kolon (54,1%) und bei 44,4% im BSC-Arm. Bei allen Patienten lagen Metastasen vor, bei 53,0% bzw. 44,4% der Patienten in der Behandlungs- bzw. BSC-Gruppe handelte es sich dabei um 1-2 von Metastasen betroffene Organe.

Die Therapie haben bis zum Datenschnitt von 26.08.2019 im Behandlungsarm 91,9% beendet, im BSC-Arm 100% der Patienten. Die Studie wurde im Behandlungsarm von 22,2% der Patienten und im BSC-Arm von 11,1% der Patienten durch Zurückziehen der Einwilligungserklärung, durch Loss-to-Follow-up oder durch andere Gründe vorzeitig beendet. Im folgenden Ergebnisteil werden die Ergebnisse der primären Analyse (Cut-off: 26.08.2019) präsentiert.

**Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Studie TALLISUR wurde nur an deutschen Zentren durchgeführt, das Design der Studie richtete sich nach der in Deutschland geltenden Zulassung von Trifluridin/Tipiracil in der Indikation mKRK.

Die Patienten in der Studie TALLISUR entsprechen der in Deutschland gültigen Zulassung: erwachsene Patienten mit mKRK, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecanbasierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen.

Auch das Behandlungsschema und die Dosierung wurde in der Studie TALLISUR so gehandhabt wie in der deutschen Fachinformation vorgesehen (Servier Deutschland GmbH, 2019a). Der Anteil der Frauen lag in der Studie TALLISUR bei 37% und entspricht damit in etwa dem Anteil in Deutschland, der bezogen auf alle Erkrankten bei etwa 46% liegt (Robert Koch-Institut, 2017). Bei den Patienten, die eine Drittlinientherapie beginnen, beträgt der Anteil an Frauen gemäß den Ergebnissen einer Analyse von Krankenkassendaten durch die WIG2 GmbH ca. 35,5% (WIG2 GmbH, 2020), was genau mit dem Frauenanteil in der Studie TALLISUR übereinstimmt. Das Alter in der Studie TALLISUR liegt mit einem Median von 67 Jahren etwas unter dem der Patienten in Deutschland, wo mehr als die Hälfte der Patienten jenseits des 70. Lebensjahrs erkranken (Robert Koch-Institut, 2017). Insgesamt wurden jedoch 73 Patienten mit 70 Jahren oder älter aus dieser Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Bei den Patienten, die eine Drittlinientherapie beginnen, liegt das mediane Alter gemäß den Ergebnissen einer Analyse von Krankenkassendaten durch die WIG2 GmbH bei etwa 67 Jahren (WIG2 GmbH, 2020). Dies zeigt, dass das Alter der Patienten in der Zielpopulation von

Trifluridin/Tipiracil niedriger ist als das mittlere Erkrankungsalter und sehr gut dem Alter der Studienpatienten der TALLISUR entspricht.

In die Studie TALLISUR wurden ausschließlich Patienten aus Deutschland eingeschlossen. Hinsichtlich der Region entsprechen die Ergebnisse somit vollständig dem deutschen Versorgungskontext. Die Patienten wurden ohne Beschränkung des ECOG-PS eingeschlossen und entsprechen daher auch in dieser Hinsicht dem Versorgungsalltag in Deutschland.

Insgesamt kann daher davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der Studie TALLISUR in vollem Umfang auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können.

#### 4.3.2.2.3 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 4-80: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

| Studie | Zeitliche Parallelität der Gruppen | Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | |
| TALLISUR | ja | nein | nein | nein | ja | ja |

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.*

Bei der TALLISUR-Studie handelt es sich um eine nicht randomisierte vergleichende Studie. Diese gilt aufgrund des Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt. Da es sich um eine prospektive Studie handelt, entfällt eine Beurteilung der adäquaten Erzeugung einer Randomisierungssequenz sowie der Verdeckung der Gruppenzuteilung. Aufgrund des Studiendesigns waren weder Patienten noch behandelnde Personen verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

#### 4.3.2.2.4 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-81: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

| Studie | Morta-lität | Morbidität | | | | Gesundheits-bezogene Lebens-qualität | UE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | PFS | Tumorbe-wertung* | Gesundheitsstatus** | Krankheits-symptomatik *** | **** | |
| TALLISUR | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja |

* bestehend aus Gesamtansprechrate, Krankheitskontrollrate und Dauer des Ansprechens

**gemessen als Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2

***erhoben mithilfe des EORTC QLQ-C30 sowie EQ-5D VAS

****erhoben mithilfe des EORTC QLQ-C30

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; PFS: Progressionsfreies Überleben; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; UE: Unerwünschte Ereignisse

##### 4.3.2.2.4.1 Gesamtüberleben – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-82: Operationalisierung von Gesamtüberleben

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| TALLISUR | Das Gesamtüberleben ist operationalisiert als die Zeit (in Monaten) zwischen der ersten Gabe von Trifluridin/Tipiracil oder Tag 1 des Beobachtungszyklus der Kontrollgruppe und Tod aus jeglicher Ursache. Falls der Patient zum Zeitpunkt des Studienendes am Leben oder Lost-to-Follow-Up war, wurde die Überlebenszeit zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem bekannt war, dass der Patient noch am Leben war.<br>Methodik:<br>Zur Bestimmung der medianen Überlebensdauer werden Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen. Als Analysepopulation wird die FAS-Population zugrunde gelegt.<br>Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang 4-G.<br><br>Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 26.08.2019. |
| FAS: Full Analysis Set | |

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

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

Tabelle 4-83: Verzerrungsaspekte für Gesamtüberleben – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|---|---|---|---|---|
| TALLISUR | nein | ja | ja | ja |
| ITT: Intention-to-treat | | | | |

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass das nicht-randomisierte Studiendesign keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial hat, da es sich beim Gesamtüberleben um einen objektiv gemessenen Endpunkt handelt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Tabelle 4-84: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Endpunkt** | **Trifluridin/Tipiracil+BSC** | | **BSC** | |
|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate) [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate) [95%-KI]** |
| **Studie TALLISUR** | | | | |
| Gesamtüberleben | 103/185 (55,7) | 6,9 [6,1; 8,2] | 7/9 (77,8) | 4,7 [3,6; 11,6] |
| BSC: Best Supportive Care; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | |

Für den Datenschnitt am 26.08.2019 ergab sich bei der Studie TALLISUR für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Überlebensvorteil im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm gegenüber dem BSC-Arm. Insgesamt wurden 103 Todesfälle (55,7%) im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 7 Todesfälle (77,8%) im BSC-Arm beobachtet. Somit waren zum Datenschnitt vom 26.08.2019 im Behandlungsarm noch 44,3% der Patienten am Leben, im BSC-Arm noch 22,2% der Patienten. Das mediane Gesamtüberleben im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm beträgt 6,9 Monate und ist damit 2,2 Monate länger als im BSC-Arm (medianes Gesamtüberleben: 4,7 Monate) zum Zeitpunkt des Datenschnitts. Ein Vergleich der beiden Gruppen mithilfe eines Effektmaßes wird aufgrund der ungleichmäßigen Verteilung der Patienten in den Therapiearmen und aufgrund der geringen Patientenzahlen im Vergleichsarm als nicht sinnvoll erachtet. In der Studie TALLISUR ist das mediane Gesamtüberleben von 6,9 Monaten unter Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC mit den Ergebnissen in den Studien RECOURSE (7,2 Monate) und TERRA (8,0 Monate) vergleichbar.

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

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung eine einzige nicht randomisierte vergleichende Studie betrachtet wird, wird keine Meta-Analyse für diesen Studientyp präsentiert. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragbarkeit der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten.

***Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben kann aufgrund der objektiven Erhebung und eindeutigen Definition von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

#### 4.3.2.2.4.2 Progressionsfreies Überleben – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-85: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| TALLISUR | Das Progressionsfreie Überleben ist definiert als die Anzahl der Tage vom Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation oder Tag 1 des Beobachtungszyklus der Kontrollgruppe bis zum Datum der radiologischen (RECIST Version 1.1) oder klinischen Progression des Tumors oder Eintritt des Todes. Patienten, bei denen diese Ereignisse nicht eintraten, wurden zum Datum der letzten progressionsfreien Bestimmung des Krankheitsstatus zensiert.<br><br>Neben dem radiologischen Nachweis des Fortschreitens der Erkrankung wurde auch das **klinische Fortschreiten** der Erkrankung im eCRF erfasst. Das klinische Fortschreiten der Erkrankung war als Verschlechterung der Symptomatik definiert und wurde als PFS-Ereignis im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse zur primären PFS-Analyse berücksichtigt.<br>Methodik:<br>Zur Bestimmung der medianen progressionsfreien Überlebensdauer werden Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen. Als Analysepopulation wird die FAS-Population zugrunde gelegt. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang 4-G.<br><br>Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 26.08.2019. |
| CRF: Case Report Form; eCRF: Electronic CRF; FAS: Full-Analysis-Set; PFS: progressionsfreies Überleben; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors | |

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

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

Tabelle 4-86: Verzerrungsaspekte für Progressionsfreies Überleben – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|---|---|---|---|---|
| TALLISUR | nein | ja | ja | ja |
| ITT: Intention-to-Treat | | | | |

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Die Endpunkterheber und Patienten waren in der TALLISUR-Studie nicht verblindet. Die Studienunterlagen zeigen eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips auf. Die Auswertung erfolgte auf Basis der Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Trifluridin+Tipiracil+BSC erhalten haben (Behandlungsarm) oder bei denen die Beobachtung begonnen wurde (Vergleichsarm). Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben nicht identifiziert werden.

Da aufgrund des nicht-randomisierten Designs der Studien keine Verblindung erfolgte, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben als hoch eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Tabelle 4-87: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Endpunkt** | **Trifluridin/Tipiracil+BSC** | | **BSC** | |
|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Monate) [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Monate) [95%-KI]** |
| **Studie TALLISUR** | | | | |
| Progressionsfreies Überleben (radiologische oder klinische Progression des Tumors oder Eintritt des Todes) | 160/185 (86,5) | 2,5 [2,1; 2,9] | 7/9 (77,8) | 2,3 [2,2; 4,7] |
| Zeit bis zur klinischen Progression (Zensierung: Tod durch jegliche Ursache) | 150/185 (81,1) | 2,6 [2,2; 2,9] | 3/9 (33,3) | 2,2 [0,8; 2,3] |
| BSC: Best Supportive Care; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod) | | | | |

In der Studie TALLISUR wurden für die primäre Analyse PFS (radiologische oder klinische Progression oder Tod) 160 Ereignisse (86,5%) im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 7 Ereignisse (77,8%) im BSC-Arm dokumentiert. Im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 2,5 Monaten und war damit 0,2 Monate länger als in der Vergleichsgruppe BSC (2,3 Monate). Die Sensitivitätsanalyse, die die Zeit bis zur klinischen Progression berücksichtigt, bestätigt die Ergebnisse der primären Analyse. Ein Vergleich der beiden Gruppen mithilfe eines Effektmaßes wird aufgrund der ungleichmäßigen Verteilung der Patienten in den Therapiearmen und der geringen Patientenzahl im Vergleichsarm als nicht sinnvoll erachtet.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ*

*zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung eine einzige nicht randomisierte vergleichende Studie betrachtet wird, wird keine Meta-Analyse für diesen Studientyp präsentiert. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragbarkeit der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten.

***Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext***

Das progressionsfreie Überleben wird im vorliegenden Dossier als Zeit zwischen Randomisierung und dem radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung oder dem Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert. Um eine standardisierte und einheitliche Beurteilung des Tumors zu gewährleisten, wurde der internationale Standard der RECIST-Kriterien angewandt. In der Studie TALLISUR wurde die Version 1.1 (Eisenhauer et al., 2009) der RECIST-Kriterien verwendet. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die deutsche Versorgungsrealität kann durch die Verwendung objektiver und standardisierter Kriterien ausgegangen werden, zumal die Studie ausschließlich in Deutschland durchgeführt wurde.

#### 4.3.2.2.4.3 Tumoransprechen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-88: Operationalisierung von Tumoransprechen

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| TALLISUR | Das Tumoransprechen wurde nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) bewertet und ist definiert als das beste Ansprechen seit Beginn des ersten Einnahmezyklus bis zur letzten Dosis der Studienmedikation bzw. des genauen Beobachtungszeitraums in der BSC-Gruppe + 28 Tage.<br><br>***Gesamtansprechrate:***<br>Die Gesamtansprechrate ist operationalisiert als der Anteil der Patienten, deren bestes Gesamtansprechen entweder mit vollständigem oder partiellem Ansprechen als bestes Gesamtansprechen über alle Messungen während der Behandlungsphase erfasst wurde.<br><br>***Krankheitskontrollrate:***<br>Die Krankheitskontrollrate ist operationalisiert als der Anteil der Patienten, deren bestes Gesamtansprechen entweder vollständiges oder partielles Ansprechen oder eine Krankheitsstabilisierung (SD) war.<br><br>Methodik:<br>Die Darstellung erfolgt rein deskriptiv, da ein Vergleich aufgrund der ungleichmäßigen Verteilung der Patienten in den Therapiearmen und aufgrund der geringen Patientenzahl im Vergleichsarm als nicht sinnvoll erachtet wird.<br><br>Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 26.08.2019. |

BSC: Best Supportive Care; KI: Konfidenzintervall; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SD: Stabile Erkrankung

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

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

Tabelle 4-89: Verzerrungsaspekte für Tumoransprechen – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|---|---|---|---|---|
| TALLISUR | nein | ja | ja | ja |

ITT: Intention-to-Treat

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Die Endpunkterheber und Patienten waren in der Studie TALLISUR nicht verblindet. Die Studienunterlagen zeigen eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips auf. Die Auswertungen der Studie erfolgten auf Basis der Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bzw. Placebo erhalten haben (Behandlungsarm) oder bei denen die Beobachtung begonnen wurde (Vergleichsarm). Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt Tumoransprechen nicht identifiziert werden.

Da aufgrund des nicht-randomisierten Designs der Studie keine Verblindung erfolgte, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Tumoransprechen als hoch eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Tumoransprechen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **Trifluridin/ Tipiracil+BSC** | | **BSC** | |
|---|---|---|---|---|
| | **N** | **n (%)** | **N** | **n (%)** |
| Bestes Ansprechen, n (%) | 185 | | 9 | |
| CR | | 0 | | 0 |
| PR | | 3 (1,6) | | 0 |
| SD | | 46 (24,9) | | 0 |
| PD | | 86 (46,5) | | 2 (22,2) |
| Nicht evaluierbar[a] | | 50 (27,0) | | 7 (77,8) |
| Gesamtansprechrate[b] n (%) [95%-KI][c] | 185 | 3 (1,6) | 9 | 0 (0,0) |
| Krankheitskontrollrate n (%) [95%-KI] | 185 | 49 (26,5) | 9 | 0 (0,0) |

BSC: Best Supportive Care; CR: Komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod); PD: Progression der Erkrankung; PR: Partielles Ansprechen; SD: Stabile Erkrankung

In der Studie TALLISUR erreichte von den 185 Patienten mit messbarer Erkrankung in der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Gruppe kein Patient ein komplettes und 3 Patienten (1,6%) ein partielles Ansprechen. Eine stabile Erkrankung als bestes Gesamtansprechen erreichten 46 Patienten (24,9%) in der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Gruppe. In der BSC-Gruppe erreichte kein Patient ein komplettes oder partielles Ansprechen sowie eine stabile Erkrankung. Ein Vergleich der beiden Gruppen mithilfe eines Effektmaßes wird aufgrund der ungleichmäßigen

Verteilung der Patienten in den Therapiearmen und der geringen Patientenzahl im Vergleichsarm als nicht sinnvoll erachtet.

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

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung eine einzige nicht randomisierte vergleichende Studie betrachtet wird, wird keine Meta-Analyse für diesen Studientyp präsentiert. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragbarkeit der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten.

**Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Auch zur Beurteilung des Tumoransprechens wurden in der Studie TALLISUR die international standardisierten RECIST-Kriterien (Version: 1.1) angewandt (Eisenhauer et al., 2009). Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die deutsche Versorgungsrealität kann durch die Verwendung objektiver und standardisierter Kriterien ausgegangen werden, zumal die Studie ausschließlich in Deutschland durchgeführt wurde.

#### 4.3.2.2.4.4 Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-91: Operationalisierung von Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| TALLISUR | **EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome)**<br><br>Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten.<br>Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, die zu fünf Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) sowie fünf Einzelsymptomen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö) zusammengefasst werden. Zusätzlich ist eine Frage bezüglich der vom Patienten wahrgenommenen finanziellen Belastung durch die Erkrankung enthalten sowie Fragen zum globalen Gesundheitsstatus/Lebensqualität. Die Funktionsskalen, Symptomskalen, Einzelsymptome und der globale Gesundheitsstatus wurden so transformiert, dass Werte zwischen 0 und 100 vorliegen. Höhere Werte für den globalen Gesundheitsstatus und für die Funktionsskalen waren mit einem besseren Gesundheitsstatus bzw. einer besseren Funktion assoziiert. Für die Symptomskalen und die Einzelsymptome waren höhere Werte hingegen mit einer ausgeprägteren Symptomatik assoziiert.<br><br>Für die oben genannten Symptomskalen und Einzelsymptome wurden folgende Analysen durchgeführt:<br>• **Mittlere Änderung des Scores** von Baseline bis zum Zeitpunkt der Erhebung: Es wurde eine MMRM-Analyse zur Veränderung des Scores ab Baseline bis zum Zeitpunkt der Erhebung durchgeführt. Die Analysen werden in Anhang 4-G dargestellt.<br>• **Zeit bis zur Verschlechterung:** Zunahme des Scores um ≥10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Symptomverschlechterung aufwiesen und nicht gestorben sind, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EORTC QLQ-C30-Messung zensiert.<br>• **Zeit bis zur Verbesserung:** Abnahme des Scores um ≥10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Symptomverbesserung aufwiesen und nicht gestorben sind, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EORTC QLQ-C30-Messung zensiert. Die Analysen werden in Anhang 4-G dargestellt.<br><br><u>Methodik:</u><br>Zur Bestimmung der medianen Zeit bis zur Verschlechterung/Verbesserung werden Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen. Als Analysepopulation wird die FAS-C30-Population zugrunde gelegt.<br>Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang 4-G.<br>Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 26.08.2019. |
| EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS-C30: Full-Analysis-Set für den EORTC QLQ-C30; MMRM: Mixed Model Repeat Measurement | |

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

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

Tabelle 4-92: Verzerrungsaspekte für Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|---|---|---|---|---|
| TALLSUR | nein | ja | ja | ja |

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; ITT: Intention to treat

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Die Endpunkterheber und Patienten waren in der Studie TALLISUR nicht verblindet. Die Studienunterlagen zeigen eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips auf. Die Auswertungen der Studie erfolgten auf Basis der Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis des Studien-Arzneimittels erhalten haben (Behandlungsarm) bzw. bei denen die Beobachtung begonnen wurde (Vergleichsarm) und die mindestens einen EORTC-QLQ-C30-Fragebogen zu Baseline und einen weiteren Fragebogen nach Behandlungs- bzw. Beobachtungsbeginn ausgefüllt haben. Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 nicht identifiziert werden.

Da aufgrund des nicht-randomisierten Designs der Studien keine Verblindung erfolgte, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 als hoch eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Die folgende Tabelle zeigt den Anteil der Patienten mit evaluierbaren Fragebögen.

Tabelle 4-93: Anteil Patienten mit evaluierbarem Fragebogen (EORTC QLQ-C30, FAS-C30-Population[a, b], Zeitpunkt: EoF)

| Endpunkt | Trifluridin/Tipiracil+BSC | | BSC | |
|---|---|---|---|---|
| | Patienten unter Beobachtung<br>N | Anteil Patienten mit evaluierbarem Fragebogen<br>n (%) | Patienten unter Beobachtung<br>N | Anteil Patienten mit evaluierbarem Fragebogen<br>n (%) |
| **Studie TALLISUR** | | | | |
| Fragenbogen 1 vor Zyklus 1 (Baseline) | 126 | 126 (100) | 6 | 6 (100) |
| Fragenbogen 2 vor Zyklus 2 | 126 | 74 (58,7) | 6 | 4 (66,7) |
| Fragenbogen 3 vor Zyklus 3 | 82 | 50 (61,0) | 4 | 1 (25,0) |
| Fragenbogen 4 vor Zyklus 4 | 51 | 32 (62,7) | 3 | 1 (33,3) |
| Fragenbogen 5 vor Zyklus 5 | 35 | 17 (48,6) | 1 | 0 (0) |
| Fragenbogen 6 vor Zyklus 6 | 21 | 12 (57,1) | 0 | - |
| Fragenbogen 7 vor Zyklus 7 | 14 | 8 (57,1) | 0 | - |
| Fragenbogen 8 vor Zyklus 8 | 12 | 8 (66,7) | 0 | - |
| Fragenbogen 9 vor Zyklus 9 | 12 | 8 (66,7) | 0 | - |
| Fragenbogen 10 vor Zyklus 10 | 9 | 6 (66,7) | 0 | - |
| Fragenbogen 11 vor Zyklus 11 | 7 | 6 (85,7) | 0 | - |
| Fragenbogen 12 vor Zyklus 12 | 4 | 3 (75,0) | 0 | - |
| Fragenbogen 13 vor Zyklus 13 | 4 | 3 (75,0) | 0 | - |
| Fragenbogen 14 vor Zyklus 14 | 1 | 1 (100) | 0 | - |
| Fragenbogen 18 vor Zyklus 18 | 1 | 1 (100) | 0 | - |
| EoT | 97 | 14 (14,4) | 4 | 2 (50,0) |
| Follow-up 2 | 1 | 0 (0) | 1 | 0 (0) |
| Follow-up 3 | 28 | 11 (39,3) | 2 | 1 (50,0) |
| Follow-up 4 | 37 | 12 (32,4) | 2 | 1 (50,0) |

| Endpunkt | Trifluridin/Tipiracil+BSC | | BSC | |
|---|---|---|---|---|
| | Patienten unter Beobachtung<br>N | Anteil Patienten mit evaluierbarem Fragebogen<br>n (%) | Patienten unter Beobachtung<br>N | Anteil Patienten mit evaluierbarem Fragebogen<br>n (%) |
| Follow-up 5 | 47 | 14 (29,8) | 2 | 1 (50,0) |
| Follow-up 6 | 47 | 14 (29,8) | 2 | 1 (50,0) |
| Follow-up 7 | 44 | 13 (29,5) | 2 | 1 (50,0) |
| Follow-up 8 | 39 | 19 (48,7) | 2 | 2 (100) |
| Follow-up 9 | 30 | 9 (30,0) | 2 | 1 (50,0) |
| Follow-up 10 | 30 | 8 (26,7) | 2 | 0 (0) |
| Follow-up 11 | 25 | 2 (8,0) | 1 | 0 (0) |
| Follow-up 12 | 20 | 0 (0) | 1 | 0 (0) |

a: Die FAS-C30-Population umfasst alle Patienten, die einen evaluierbaren Fragebogen zu Baseline und mindestens einen weiteren evaluierbaren Fragebogen ausgefüllt hatten.
b: Zeitraum der Erfassung der Fragebögen während der Behandlung/Beobachtung: von Tag -2 bis Tag 1 eines jeden Zyklus
BSC: Best Supportive Care; EoF: Ende des Follow-Up; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS-C30: Full-Analysis-Set für den EORTC QLQ-C30; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit evaluierbarem Fragebogen

Tabelle 4-94: Anteil Patienten mit evaluierbarem Fragebogen (erweiterter Zeitrahmen) (EORTC QLQ-C30, FAS-C30-Population[a, b], Zeitpunkt: EoF)

| Endpunkt | Trifluridin/Tipiracil+BSC | | BSC | |
|---|---|---|---|---|
| | Patienten unter Beobachtung<br>N | Anteil Patienten mit evaluierbarem Fragebogen<br>n (%) | Patienten unter Beobachtung<br>N | Anteil Patienten mit evaluierbarem Fragebogen<br>n (%) |
| **Studie TALLISUR** | | | | |
| Fragenbogen 1 vor Zyklus 1 (Baseline) | 126 | 126 (100) | 6 | 6 (100) |
| Fragenbogen 2 vor Zyklus 2 | 126 | 113 (89,7) | 6 | 5 (83,3) |
| Fragenbogen 3 vor Zyklus 3 | 82 | 69 (84,1) | 4 | 3 (75,0) |
| Fragenbogen 4 vor Zyklus 4 | 51 | 45 (88,2) | 3 | 2 (66,7) |
| Fragenbogen 5 vor Zyklus 5 | 35 | 25 (71,4) | 1 | 0 (0) |
| Fragenbogen 6 vor Zyklus 6 | 21 | 16 (76,2) | 0 | - |

| Endpunkt | Trifluridin/Tipiracil+BSC | | BSC | |
|---|---|---|---|---|
| | Patienten unter Beobachtung<br>N | Anteil Patienten mit evaluierbarem Fragebogen<br>n (%) | Patienten unter Beobachtung<br>N | Anteil Patienten mit evaluierbarem Fragebogen<br>n (%) |
| Fragenbogen 7 vor Zyklus 7 | 14 | 12 (85,7) | 0 | - |
| Fragenbogen 8 vor Zyklus 8 | 12 | 11 (91,7) | 0 | - |
| Fragenbogen 9 vor Zyklus 9 | 12 | 10 (83,3) | 0 | - |
| Fragenbogen 10 vor Zyklus 10 | 9 | 8 (88,9) | 0 | - |
| Fragenbogen 11 vor Zyklus 11 | 7 | 6 (85,7) | 0 | - |
| Fragenbogen 12 vor Zyklus 12 | 4 | 3 (75,0) | 0 | - |
| Fragenbogen 13 vor Zyklus 13 | 4 | 4 (100) | 0 | - |
| Fragenbogen 14 vor Zyklus 14 | 1 | 1 (100) | 0 | - |
| Fragenbogen 18 vor Zyklus 18 | 1 | 1 (100) | 0 | - |
| EoT | 97 | 97 (100) | 4 | 4 (100) |
| Follow-up 2 | 1 | 1 (100) | 1 | 0 (0) |
| Follow-up 3 | 28 | 28 (100) | 2 | 1 (50,0) |
| Follow-up 4 | 37 | 37 (100) | 2 | 1 (50,0) |
| Follow-up 5 | 47 | 47 (100) | 2 | 1 (50,0) |
| Follow-up 6 | 47 | 47 (100) | 2 | 1 (50,0) |
| Follow-up 7 | 44 | 44 (100) | 2 | 1 (50,0) |
| Follow-up 8 | 39 | 39 (100) | 2 | 2 (100) |
| Follow-up 9 | 30 | 30 (100) | 2 | 1 (50,0) |
| Follow-up 10 | 30 | 30 (100) | 2 | 0 (0) |
| Follow-up 11 | 25 | 25 (100) | 1 | 0 (0) |
| Follow-up 12 | 20 | 20 (100) | 1 | 0 (0) |

a: Die FAS-C30-Population umfasst alle Patienten, die einen evaluierbaren Fragebogen zu Baseline und mindestens einen weiteren evaluierbaren Fragebogen ausgefüllt hatten.
b: Erfassung der Fragebögen anhand eines erweiterten Zeitrahmens, während der Behandlung/Beobachtung: Nach Tag 12 der vorherigen Trifluridin/Tipiracil+BSC- bzw. BSC-Behandlung bis Tag 1 des nachfolgenden Zyklus
BSC: Best Supportive Care; EoF: Ende des Follow-Up; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS-C30: Full-Analysis-Set für den EORTC QLQ-C30; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit evaluierbarem Fragebogen

Patienten mit Krebserkrankungen leiden in der letzten Lebensphase zunehmend unter krankheitsbedingten Symptomen, weshalb der Erhalt der Lebensqualität als wichtiges Kriterium für eine Therapieentscheidung gilt (Gong et al., 2017; Hamel et al., 2017). Zur Erfassung dieses Endpunktes werden patientenberichtete Fragebögen genutzt, die das subjektive Empfinden der Patienten widerspiegeln (Gong et al., 2017; Hamel et al., 2017). Hiermit soll die Patientenperspektive bei der Bewertung der Therapie, die durch objektive Parameter nicht immer entsprechend abgebildet werden kann, berücksichtigt werden (Klakow-Franck, 2014). Leider gibt es bei der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten in der palliativen Krebssituation – wie hier beim mKRK in der dritten und letzten evidenzbasierten Therapielinie – im Laufe der Erkrankung Probleme, adäquate Rücklaufquoten bei den Fragebögen zu erreichen (siehe auch Tabelle 4-93).

In vielen anerkannten Publikationen wurden diese Schwierigkeiten bereits entsprechend adressiert:

„In vielen multizentrischen klinischen Studien wurden schwerwiegende Probleme bei der Einhaltung der Lebensqualitäts-Bewertung berichtet, insbesondere in Palliativstudien bei Patienten mit schlechter Prognose. In einigen Studien wurde nur etwa die Hälfte der erwarteten Post-Baseline Lebensqualitäts-Fragebögen zurückgesandt. In der palliativen Situation sind viele Patienten gebrechlich und es ist vielleicht nicht überraschend, dass es an Begeisterung für das Ausfüllen von Fragebögen fehlt, wenn der Tod bevorsteht. […] Wenn Patienten mit fortschreitender Krankheit zunehmend erkranken, kann es für diese Patienten schwierig sein, weiterhin Fragebögen auszufüllen (Fayers & Marchin, 2015).“

„Die Palliativversorgung bezieht sich hauptsächlich auf die letzte Linie, bei der die Prognose für das Überleben schlecht ist. […] Dieser Aspekt sollte beim klinischen Studiendesign sorgfältig berücksichtigt werden, einschließlich der Auswahl geeigneter „patient reported outcome“-Maßnahmen, der Erhebung von longitudinalen gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsdaten und der Auswahl des primären Endpunkts, insbesondere da komplizierte multidimensionale Veränderungen relativ schnell auftreten können und die Überlebenszeit der Patienten relativ kurz ist. […] Das Sammeln von „patient reported outcome“-Daten von Patienten mit fortgeschrittener und fortschreitender Krankheit kann wegen der mangelnden Gesundheit und oder kognitiven Herausforderungen schwieriger sein (EMA, 2016).“

Daher wurde bei der Fallzahlplanung der prospektiven TALLISUR-Studie bereits folgender Passus im Protokoll der TALLISUR-Studie festgehalten: „Es wird geschätzt, dass 38% der eingeschlossenen Patienten nicht auswertbar sein werden, z. B. aufgrund nicht oder unvollständig zurückgesandter Lebensqualitäts-Fragebögen oder aufgrund des Widerrufs der Einwilligung […] (Servier Deutschland GmbH, 2019b)“.

Um die in Tabelle 4-93 dargestellten EORTC QLQ-C30-Rücklaufquoten der FAS-C30-Population in der Studie TALLISUR bewerten zu können, sind weiterhin folgende Informationen von besonderer Bedeutung:

- Die prospektiv geplante Berechnungsgrundlage für die FAS-C30-Population im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm (n=126) bzw. im BSC-Arm (n=6) beinhaltet aufgrund fehlender Adhärenz der Dropout-Patienten bei der Lebensqualitäts-Erfassung zur FAS-Population (n=185) und (n=9) eine Dropout-Rate von jeweils 31,89% bzw. 33,33% (Hui et al., 2013; Servier Deutschland GmbH, 2019b).

- Im Studienprotokoll der TALLISUR-Studie wurde die Befragung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) mit folgenden Zeitintervallen festgelegt:

    - Monatlich von Monat 1 bis 6 plus 1 Monat „Safety Follow-Up"-Phase (Trifluridin/Tipiracil+BSC oder BSC).

    - Ab Monat 6 nur noch in 3-Monatsintervallen, d. h. Monat 9 und Monat 12 während der Beobachtungsphase („Follow-Up").

- Die durchschnittliche Zykluszahl für die Trifluridin/Tipiracil+BSC-Therapie betrug während der RCT RECOURSE 3,4±2,56 Zyklen (28 Tage pro Zyklus; 533 Patienten wurden dabei mit Trifluridin/Tipiracil+BSC behandelt) (pCODR, 2018). Während der RCT TERRA erhielten die Patienten durchschnittlich 3,5±2,77 Trifluridin/Tipiracil+BSC-Zyklen (pCODR, 2018). Darüber hinaus sollten 4 Wochen zusätzlich für die Beurteilung der Lebensqualität während der Trifluridin/Tipiracil+BSC-„Safety Follow-Up"-Phase benötigt werden.

- Die Rücklaufquoten unter Trifluridin/Tipiracil+BSC-Therapie werden für zwei unterschiedlich definierte Zeiträume bei der patientenindividuellen Lebensqualitätserfassung bestimmt:

    - Von Tag -2 bis Tag 1 (Behandlungs- bzw. Beobachtungsphase gemäß Studienprotokoll)

    - Nach Tag 12 (vorheriger Zyklus) bis Tag 1 (nachfolgender Zyklus) (für Behandlungs- bzw. Beobachtungsphase – erweiterter Zeitrahmen)

Im Studienprotokoll wurde zunächst ein relativ enges Fenster von nur drei Tagen zur Beantwortung der EORTC QLQ-C30 Lebensqualitätsbögen durch die Patienten geplant (siehe Tabelle 4-93). Diese Patienten-Selbstbefragung wurde zusätzlich durch telefonische Kontaktaufnahme durch die Firma DoCoNet mit Studien-Patienten bzw. deren Angehörigen unterstützt (siehe Abbildung 4-179). Servier erhoffte sich dadurch auch einen adäquaten Rücklauf der Fragenbögen im Rahmen der datenschutzrechtlichen Bestimmungen in Deutschland. Dennoch lagen die Rücklaufquoten der Fragebögen der FAS-C30 Population zum Teil bei ≤70%.

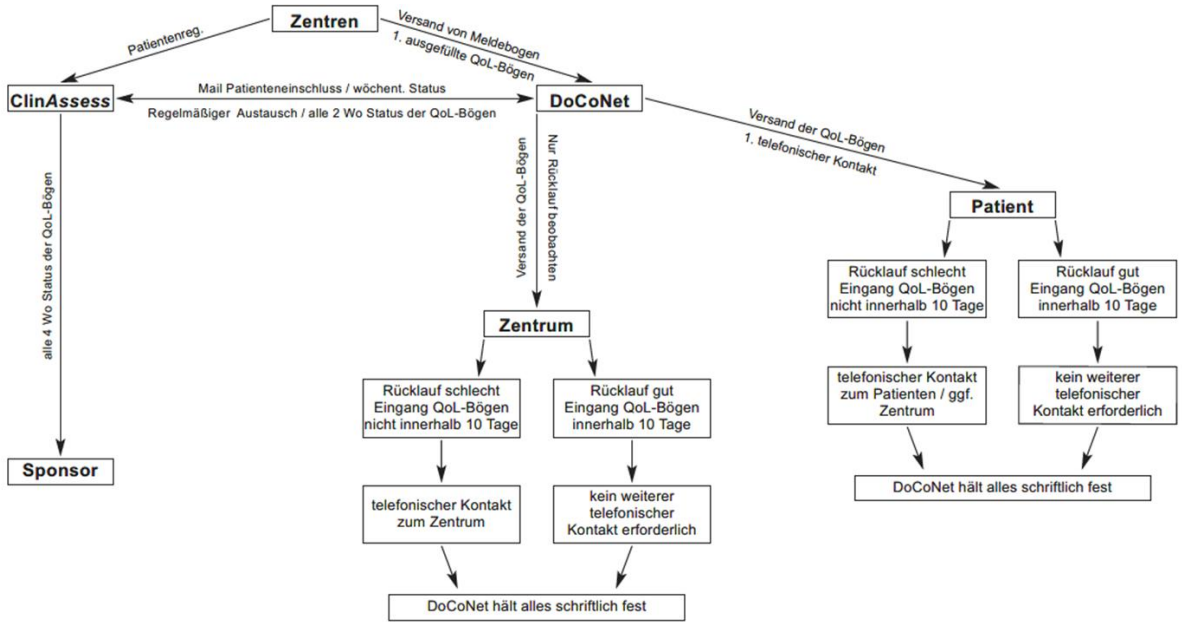



Abbildung 4-179: Kommunikationsverlauf zur Verbesserung der Fragenbögen-Rücklaufquote während der Studie TALLISUR

Da das Zeitfenster als zu eng angesehen wurde, wurde ein erweiterter Zeitrahmen der Lebensqualitätserfassung definiert, der von Tag 13 des vorherigen Trifluridin/Tipiracil+BSC- bzw. BSC-Zyklus bis Tag 1 des nachfolgenden Zyklus reicht. Dieser Zeitraum ist medizinisch-wissenschaftlich vertretbar, da eine Trifluridin/Tipiracil-Exposition des Patienten nur an den Tagen 1-5 und 8-12 eines Chemotherapie-Zyklus stattfindet und bei Mehrfach-Dosierung die Eliminations-Halbwertszeit für Trifluridin nur 2,1 Stunden bzw. für Tipiracil 2,4 Stunden beträgt (Kang et al., 2019; Heinemann, 2020a). Zudem wurde postuliert, dass aufgrund des Auftretens einer Neutropenie mit CTCAE-Grad ≥3 in den Tagen 15-28 des ersten Trifluridin/Tipiracil+BSC-Zyklus der Studie RECOURSE, auch in der TALLISUR-Studie das Auftreten dieser Nebenwirkung mit einer zeitnahen Lebensqualitäts-Erfassung korrelieren könnte (Heinemann, 2020a). Die Rücklaufquoten für diesen erweiterten Zeitrahmen sind in Tabelle 4-94 dargestellt. Zu Baseline liegt für alle Patienten ein evaluierbarer Fragebogen vor. Im weiteren Verlauf haben während der Behandlung zumeist mehr als 70% der Patienten unter Beobachtung einen evaluierbaren Fragebogen zurück gesendet. Während der Nachbeobachtungsphase liegen für alle Patienten im Behandlungsarm und meist mindestens für die Hälfte der Patienten im Vergleichsarm evaluierbare Fragebögen vor.

Zu den Rücklaufquoten der Fragebögen möchte Servier festhalten, dass im erweiterten Zeitrahmen die Patienten-Adhärenz im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Therapiearm bei der FAS-C30 Population während der Behandlungsphase bei 89,1% lag. Bei Fragebogen Nr. 5 (entsprechend der Lebensqualität für Zyklus 4) bis Fragebogen Nr. 6 (entsprechend der Lebensqualität für Zyklus 5) ist die Rücklaufquote mit folgender Begründung etwas geringer (71,4% und 76,2%) (Tabelle 4-94):

Bei einer durchschnittlichen Anzahl von 3,6 Trifluridin/Tipiracil+BSC-Zyklen (n=185) in der Studie TALLISUR korreliert dieser Zeitrahmen der Lebensqualitätserfassung mit der Selbsterkenntnis, dass bei einigen der Patienten nun die Trifluridin/Tipiracil-Therapie nicht mehr anspricht. Neben diesem Gefühl der Hoffnungslosigkeit nehmen bei diesen Patienten nun auch die Symptome der Krebserkrankung wieder zu. Es ist daher durchaus nachvollziehbar, dass Patienten mit dem Bewusstsein des Therapieversagens zunächst nicht mehr an die weitere Erfassung der Lebensqualität denken und damit auch die Fragebögen nicht mehr ausfüllen (in Analogie zu (Greimel et al., 2006)). Ab Fragebogen Nr. 7 liegt die Rücklaufquote aber meist wieder über 83%, da bei diesen Patienten die Trifluridin/Tipiracil+BSC-Therapie weiterhin gut anzusprechen scheint.

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung in der Symptomatik (EORTC QLQ-C30) um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS-Population, Zeitpunkt: EoF, erweiterter Zeitrahmen)

| **Endpunkt** | **Trifluridin/Tipiracil+BSC** | | **BSC** | |
|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Tage) [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Tage) [95%-KI]** |
| **Studie TALLISUR** | | | | |
| Erschöpfung | 86/126 (68,3) | 60 [53,0; 83,0] | 3/6 (50,0) | NE [60,0; NE] |
| Übelkeit und Erbrechen | 71/126 (56,3) | 86,0 [68,0; 119,0] | 3/6 (50,0) | 207,0 [111,0; NE] |
| Schmerzen | 79/126 (62,7) | 85,0 [60,0; 121,0] | 4/6 (66,7) | 116,0 [69,0; NE] |
| Dyspnoe | 63/126 (50,0) | 106,0 [83,0; 159,0] | 1/6 (16,7) | NE [85,0; NE] |
| Schlaflosigkeit | 63/126 (50) | 134,0 [85,0; 236,0] | 3/6 (50,0) | 113,0 [69,0; NE] |
| Appetitverlust | 70/126 (55,6) | 98,0 [64,0; 157,0] | 3/6 (50,0) | 147,0 [69,0; NE] |
| Verstopfung | 52/126 (41,3) | 143,0 [113,0; NE] | 2/6 (33,3) | NE [60,0; NE] |
| Durchfall | 48/126 (38,1) | 222,0 [141,0; NE] | 3/6 (50,0) | 231,0 [84,0; NE] |

BSC: Best Supportive Care; EoF: Ende des Follow-Up; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod); NE: nicht erreicht, RCT: Randomized Controlled Trial

In der Studie TALLISUR wurden im Trifluridin/Tipiracil-Arm 126 Patienten und im BSC-Arm 6 Patienten beobachtet. Ein Vergleich der beiden Gruppen wird aufgrund der ungleichmäßigen

Verteilung der Patienten in den Therapiearmen und der geringen Patientenzahl im Vergleichsarm als nicht sinnvoll erachtet.

Die grafische Darstellung der mittleren Veränderung der einzelnen Symptomskalen im Trifluridin/Tipiracil-Arm der jeweiligen Skala zeigt über die Skalen hinweg keine relevante Änderung vom Baselinewert. Der Verlauf der Grafiken zeigt das Konstantbleiben der Krankheitssymptomatik trotz des fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums und der Einnahme einer aktiven Substanz, die im Vergleich zu BSC in der Regel zu mehr Nebenwirkungen für die aktive Substanz führt. Die grafische Darstellung der mittleren Veränderung erfolgt im Folgenden für den erweiterten Zeitraum zur Lebensqualitätserfassung. Die Verlaufsgrafiken für die Erfassung der Symptomatik und Lebensqualität nach Studienprotokoll befinden im Anhang 4-G.

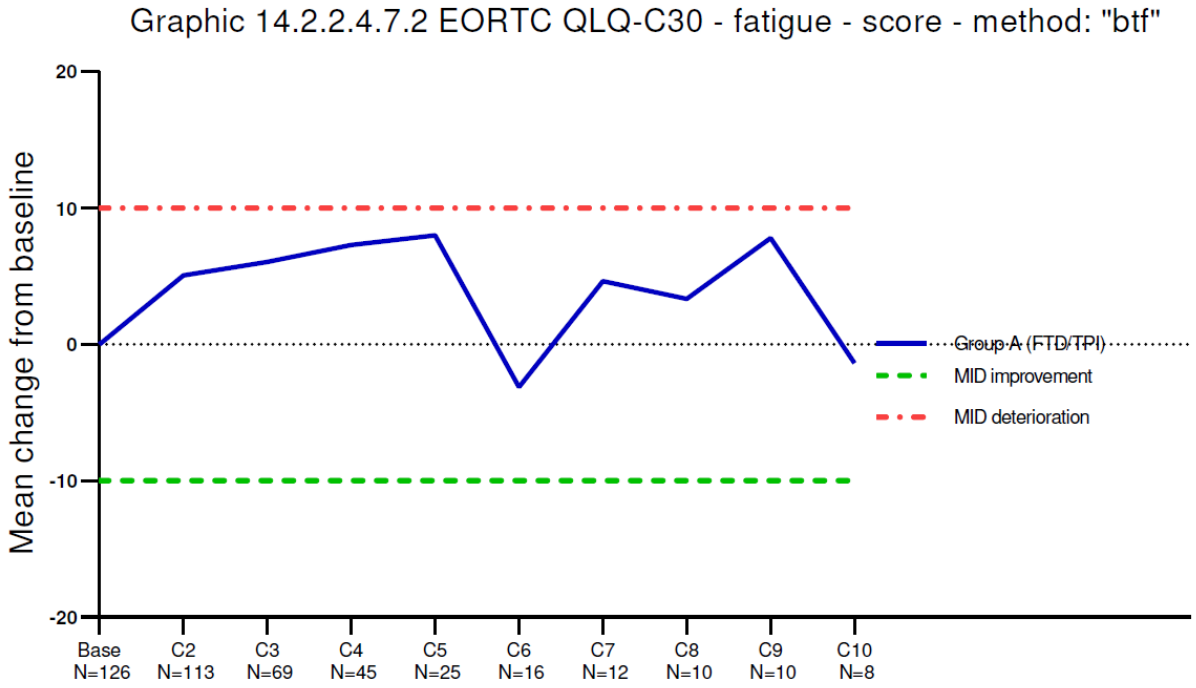



Abbildung 4-180: Verlauf der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 für die FAS-C30-Population

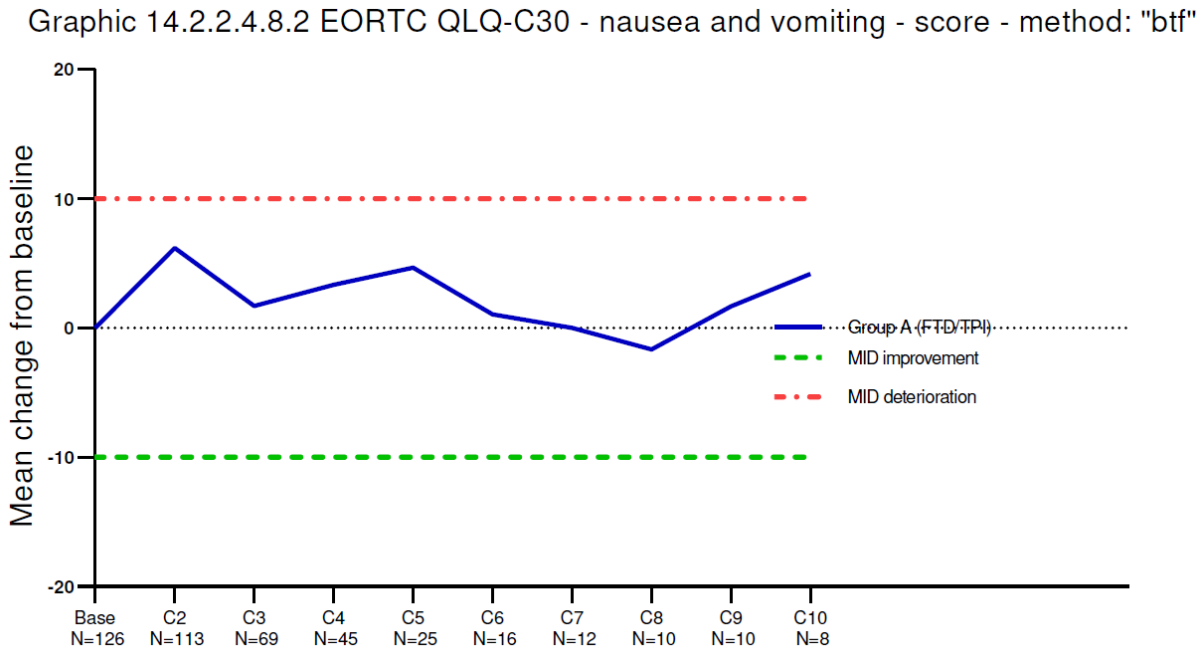



Abbildung 4-181: Verlauf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 für die FAS-C30-Population

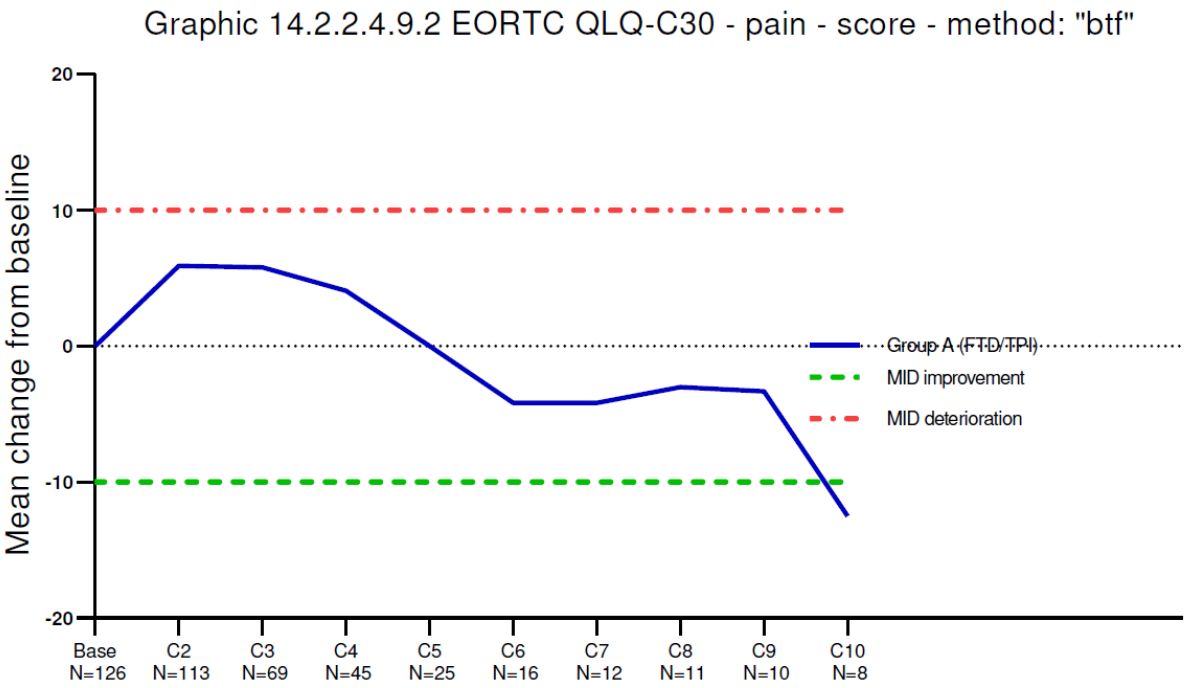



Abbildung 4-182: Verlauf der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 für die FAS-C30-Population

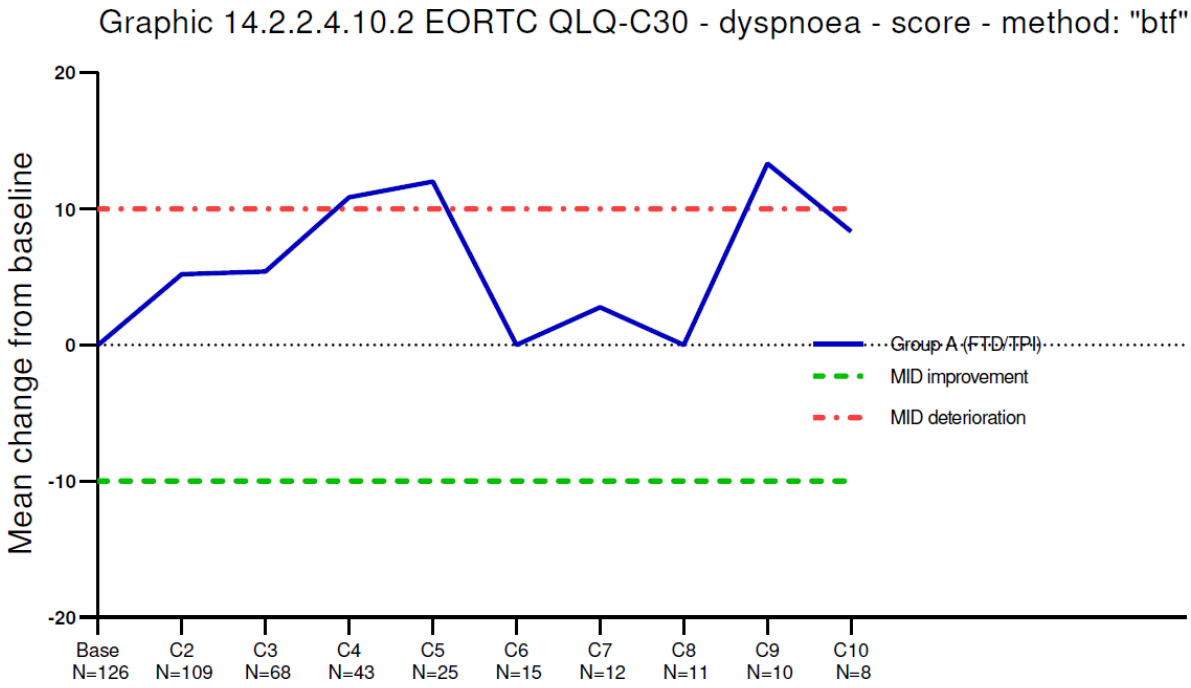



Abbildung 4-183: Verlauf der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 für die FAS-C30-Population

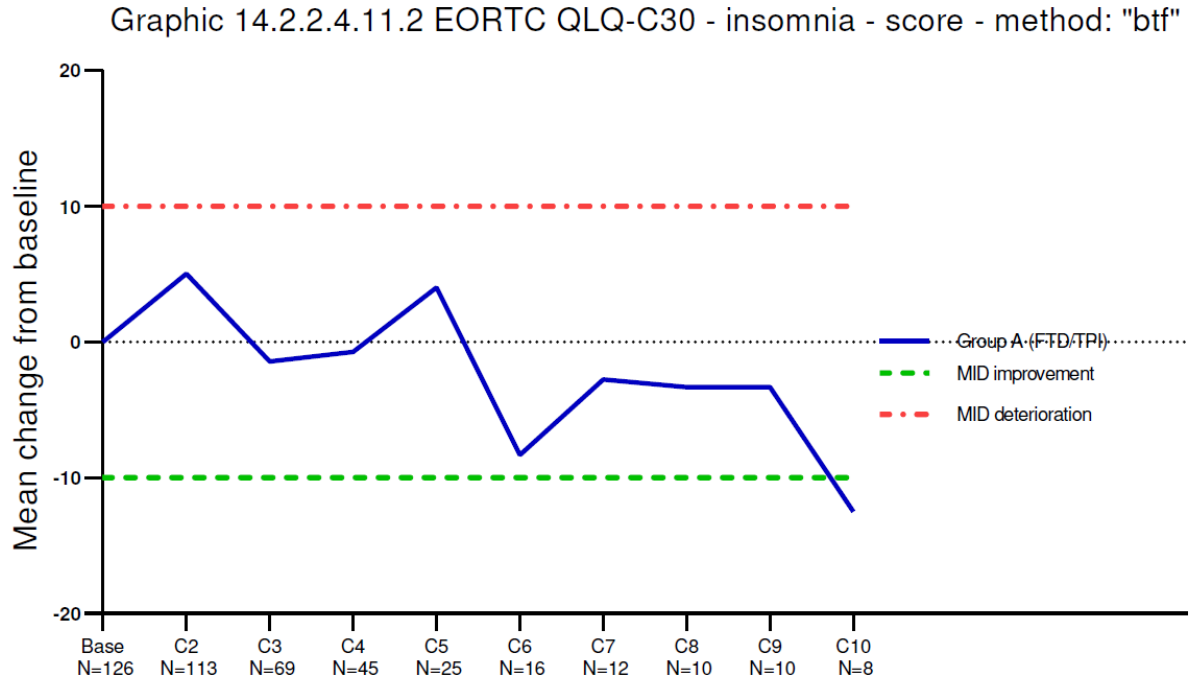



Abbildung 4-184: Verlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 für die FAS-C30-Population

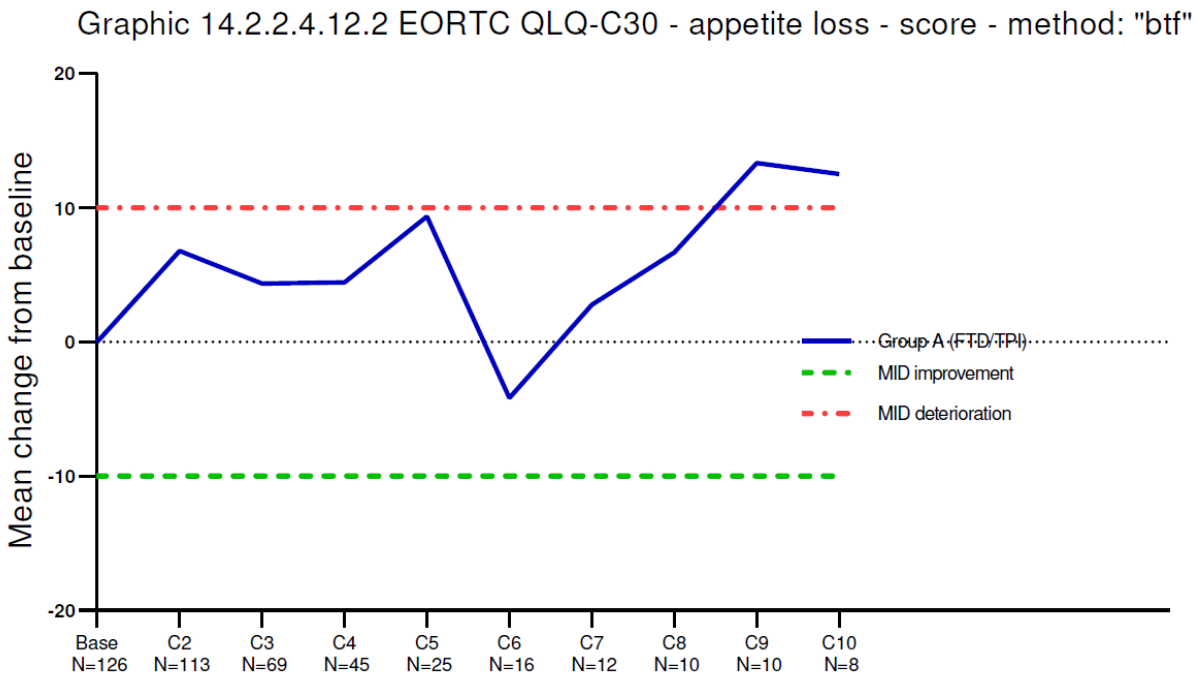



Abbildung 4-185: Verlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 für die FAS-C30-Population

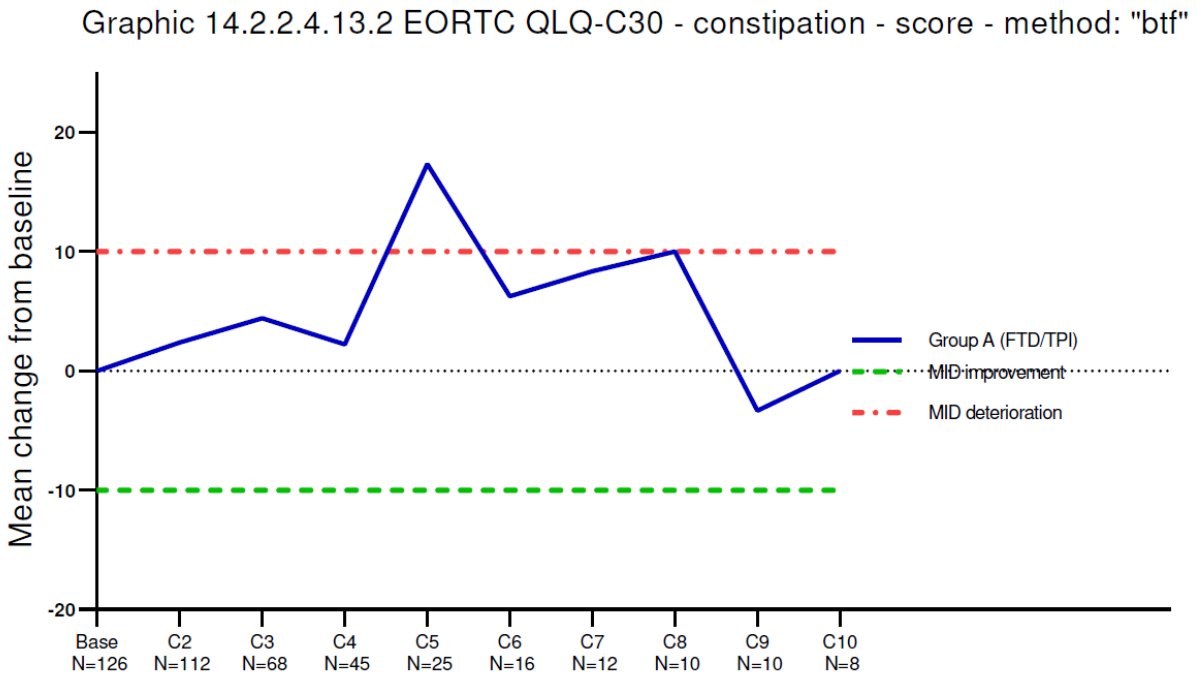



Abbildung 4-186: Verlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 für die FAS-C30-Population

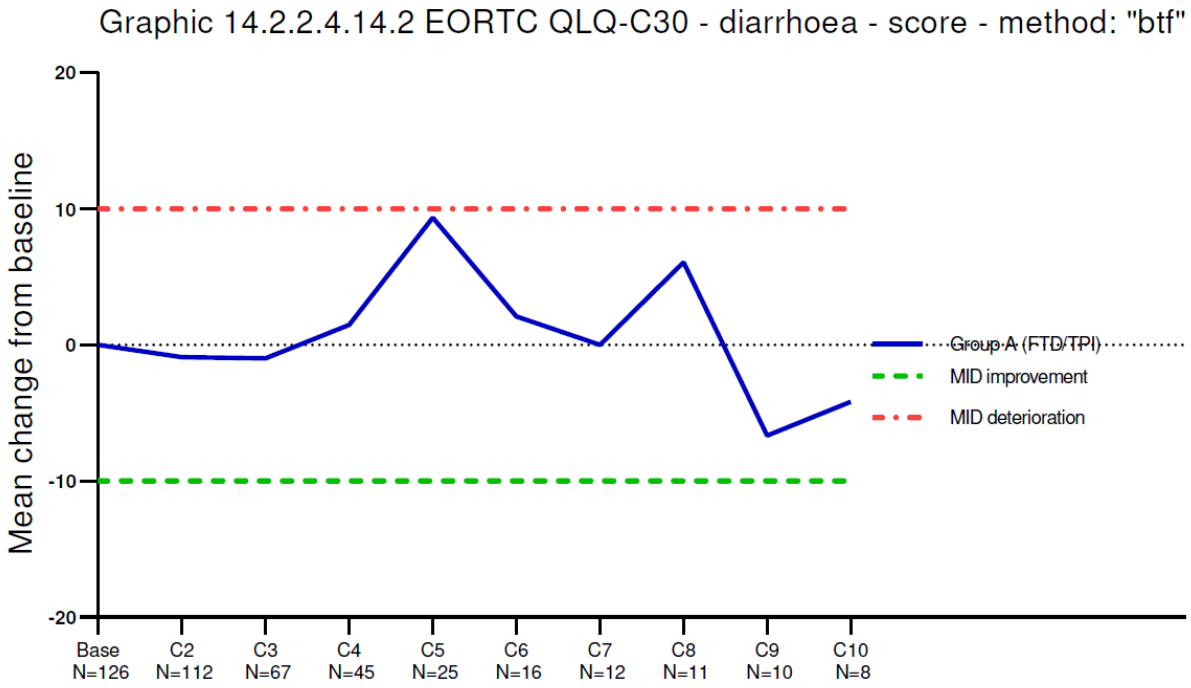



Abbildung 4-187: Verlauf der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 für die FAS-C30-Population

**Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Der EORTC QLQ-C30 ist ein standardisierter und international vergleichbarer Fragebogen. Die Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.2.2.4.5 Gesundheitszustand – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-96: Operationalisierung von Gesundheitszustand (Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2, EQ-5D VAS)

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| TALLISUR | **ECOG-PS ≥2:**<br>Die Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 ist definiert als die Dauer von der ersten Verabreichung der Studienmedikation oder Tag 1 von Beobachtungszyklus 1 der BSC-Gruppe bis zum Datum des Erreichen eines ECOG-PS ≥2. Patienten ohne Ereignis (ECOG ≥2 oder Tod) werden mit dem Datum der letzten physischen Untersuchung zensiert (nur wenn ECOG bewertet wurde).<br><br>**EQ-5D VAS**<br>Der EQ-5D-5L-Fragebogen ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands von Patienten.<br>Anhand einer visuellen Analogskala (EQ-5D VAS) können die Patienten ihren Gesundheitszustand auf einer 100 Punkte-Skala von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester Gesundheitszustand) bewerten.<br>Für die EQ-5D VAS werden folgende Analysen durchgeführt:<br>• **Mittlere Änderung des Scores:** Baseline bis zum Zeitpunkt der Erhebung. Die Analysen werden im Anhang 4-G dargestellt.<br>• **Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte):** Abnahme des Scores um ≥10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Verschlechterung von ≥10 Punkten aufwiesen, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EQ-5D VAS-Messung zensiert.<br>• **Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte):** Abnahme des Scores um ≥7 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Verschlechterung von ≥7 Punkten aufwiesen, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EQ-5D VAS-Messung zensiert. Die Analysen werden im Anhang 4-G dargestellt.<br>• **Zeit bis zur Verbesserung (10 Punkte):** Zunahme des Scores um ≥10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Verbesserung von ≥10 Punkten aufwiesen, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EQ-5D VAS-Messung zensiert. Die Analysen werden im Anhang 4-G dargestellt.<br>• **Zeit bis zur Verbesserung (7 Punkte):** Zunahme des Scores um ≥7 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Verbesserung von ≥7 Punkten aufwiesen, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EQ-5D VAS-Messung zensiert. Die Analysen werden im Anhang 4-G dargestellt.<br><br><u>Methodik:</u><br>Zur Bestimmung der medianen Überlebensdauer werden Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen. Als Analysepopulation wird die für die Analyse der Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 die FAS-Population zugrunde gelegt, für die Analysen zum EQ-5D VAS die FAS-C30-Population. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang 4-G.<br>Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 26.08.2019. |

BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ-5D VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; FAS: Full Analysis Set; FAS-C30: Full-Analysis-Set für den EORTC QLQ-C30

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

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

Tabelle 4-97: Verzerrungsaspekte für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|---|---|---|---|---|
| TALLISUR | nein | ja | ja | ja |
| ECOG PS: ECOG-Performance Status; ITT: Intention-to-treat | | | | |

Tabelle 4-98: Verzerrungsaspekte für Zeit bis zur Verschlechterung des EQ-5D VAS – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|---|---|---|---|---|
| TALLISUR | nein | ja | ja | ja |
| EQ-5D VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; ITT: Intention-to-treat | | | | |

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Die Endpunkterheber und Patienten waren in der TALLISUR-Studie nicht verblindet. Die Studienunterlagen zeigen eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips auf. Die Auswertung des Endpunktes Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 erfolgte auf Basis der Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Trifluridin+Tipiracil+BSC erhalten haben (Behandlungsarm) oder bei denen die Beobachtung begonnen wurde (Vergleichsarm) (FAS-Population). Die Auswertungen des Endpunktes EQ-5D VAS erfolgten auf Basis der Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis des Studien-Arzneimittels erhalten haben (Behandlungsarm) bzw. bei denen die Beobachtung begonnen wurde (Vergleichsarm) und die mindestens einen EORTC-QLQ-C30-Fragebogen zu Baseline und einen weiteren Fragebogen

nach Behandlungs- bzw. Beobachtungsbeginn ausgefüllt haben (FAS-C30-Population). Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende, Punkte konnten für den Endpunkt nicht identifiziert werden.

Da aufgrund des nicht-randomisierten Designs der Studien keine Verblindung erfolgte, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitszustand als hoch eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Folgende Tabelle zeigt den Anteil der Patienten mit evaluierbarem Fragebogen EQ-5D VAS.

Tabelle 4-99: Anteil Patienten mit evaluierbarem Fragebogen (EQ-5D VAS, FAS-EQ-Population[a], Zeitpunkt: EoF)

| **Endpunkt** | **Trifluridin/Tipiracil+BSC** | | **BSC** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Patienten unter Beobachtung** | **Anteil Patienten mit evaluierbarem Fragebogen** | **Patienten unter Beobachtung** | **Anteil Patienten mit evaluierbarem Fragebogen** |
| | **N** | **n (%)** | **N** | **n (%)** |
| **Studie TALLISUR** | | | | |
| Fragenbogen 1 vor Zyklus 1 (Baseline) | 126 | 126 (100) | 6 | 6 (100) |
| Fragenbogen 2 vor Zyklus 2 | 126 | 73 (57,9) | 6 | 4 (66,7) |
| Fragenbogen 3 vor Zyklus 3 | 82 | 49 (59,8) | 4 | 1 (25,0) |
| Fragenbogen 4 vor Zyklus 4 | 53 | 33 (62,3) | 3 | 1 (33,3) |
| Fragenbogen 5 vor Zyklus 5 | 36 | 17 (47,2) | 1 | 0 (0) |
| Fragenbogen 6 vor Zyklus 6 | 22 | 11 (50,0) | 0 | - |
| Fragenbogen 7 vor Zyklus 7 | 15 | 8 (53,3) | 0 | - |
| Fragenbogen 8 vor Zyklus 8 | 13 | 8 (61,5) | 0 | - |
| Fragenbogen 9 vor Zyklus 9 | 13 | 8 (61,5) | 0 | - |
| Fragenbogen 10 vor Zyklus 10 | 9 | 6 (66,7) | 0 | - |
| Fragenbogen 11 vor Zyklus 11 | 7 | 6 (85,7) | 0 | - |

| Endpunkt | Trifluridin/Tipiracil+BSC | | BSC | |
|---|---|---|---|---|
| | Patienten unter Beobachtung<br>N | Anteil Patienten mit evaluierbarem Fragebogen<br>n (%) | Patienten unter Beobachtung<br>N | Anteil Patienten mit evaluierbarem Fragebogen<br>n (%) |
| Fragenbogen 12 vor Zyklus 12 | 4 | 3 (75,0) | 0 | - |
| Fragenbogen 13 vor Zyklus 13 | 4 | 3 (75,0) | 0 | - |
| Fragenbogen 14 vor Zyklus 14 | 1 | 1 (100) | 0 | - |
| Fragenbogen 18 vor Zyklus 18 | 1 | 1 (100) | 0 | - |
| EoT | 98 | 14 (14,3) | 4 | 2 (50,0) |
| Follow-up 2 | 1 | 0 (0) | 1 | 0 (0) |
| Follow-up 3 | 29 | 11 (37,9) | 2 | 1 (50,0) |
| Follow-up 4 | 38 | 13 (34,2) | 2 | 1 (50,0) |
| Follow-up 5 | 48 | 15 (31,3) | 2 | 1 (50,0) |
| Follow-up 6 | 48 | 15 (31,3) | 2 | 1 (50,0) |
| Follow-up 7 | 46 | 14 (30,4) | 2 | 1 (50,0) |
| Follow-up 8 | 40 | 19 (47,5) | 2 | 2 (100) |
| Follow-up 9 | 31 | 9 (29,0) | 2 | 1 (50,0) |
| Follow-up 10 | 32 | 9 (28,1) | 2 | 0 (0) |
| Follow-up 11 | 27 | 2 (7,4) | 1 | 0 (0) |
| Follow-up 12 | 20 | 0 (0) | 1 | 0 (0) |

a: Die FAS-EQ-Population umfasst alle Patienten, die einen evaluierbaren Fragebogen zu Baseline und mindestens einen weiteren evaluierbaren Fragebogen ausgefüllt hatten.
BSC: Best Supportive Care; EoF: Ende des Follow-Up; FAS-EQ: Full-Analysis-Set für den EQ-5D-VAS; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit evaluierbarem Fragebogen; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-100: Anteil Patienten mit evaluierbarem Fragebogen (erweiterter Zeitrahmen) (EQ-5D VAS, FAS-EQ-Population[a, b], Zeitpunkt: EoF)

| Endpunkt | Trifluridin/Tipiracil+BSC | | BSC | |
|---|---|---|---|---|
| | Patienten unter Beobachtung<br>N | Anteil Patienten mit evaluierbarem Fragebogen<br>n (%) | Patienten unter Beobachtung<br>N | Anteil Patienten mit evaluierbarem Fragebogen<br>n (%) |
| **Studie TALLISUR** | | | | |
| Fragenbogen 1 vor Zyklus 1 (Baseline) | 126 | 126 (100) | 6 | 6 (100) |
| Fragenbogen 2 vor Zyklus 2 | 126 | 113 (89,7) | 6 | 5 (83,3) |
| Fragenbogen 3 vor Zyklus 3 | 82 | 68 (82,9) | 4 | 3 (75,0) |
| Fragenbogen 4 vor Zyklus 4 | 53 | 47 (88,7) | 3 | 2 (66,7) |
| Fragenbogen 5 vor Zyklus 5 | 36 | 26 (72,2) | 1 | 1 (100) |
| Fragenbogen 6 vor Zyklus 6 | 22 | 16 (72,7) | 0 | - |
| Fragenbogen 7 vor Zyklus 7 | 15 | 12 (80,0) | 0 | - |
| Fragenbogen 8 vor Zyklus 8 | 13 | 11 (84,6) | 0 | - |
| Fragenbogen 9 vor Zyklus 9 | 13 | 10 (76,9) | 0 | - |
| Fragenbogen 10 vor Zyklus 10 | 9 | 8 (88,9) | 0 | - |
| Fragenbogen 11 vor Zyklus 11 | 7 | 6 (85,7) | 0 | - |
| Fragenbogen 12 vor Zyklus 12 | 4 | 3 (75,0) | 0 | - |
| Fragenbogen 13 vor Zyklus 13 | 4 | 3 (75,0) | 0 | - |
| Fragenbogen 14 vor Zyklus 14 | 1 | 1 (100) | 0 | - |
| Fragenbogen 18 vor Zyklus 18 | 1 | 1 (100) | 0 | - |
| EoT | 98 | 50 (51,0) | 4 | 4 (100) |
| Follow-up 2 | 1 | 0 (0) | 1 | 0 (0) |
| Follow-up 3 | 29 | 9 (31,0) | 2 | 1 (50,0) |
| Follow-up 4 | 38 | 13 (34,2) | 2 | 1 (50,0) |

| Endpunkt | Trifluridin/Tipiracil+BSC | | BSC | |
|---|---|---|---|---|
| | Patienten unter Beobachtung<br>N | Anteil Patienten mit evaluierbarem Fragebogen<br>n (%) | Patienten unter Beobachtung<br>N | Anteil Patienten mit evaluierbarem Fragebogen<br>n (%) |
| Follow-up 5 | 48 | 14 (29,2) | 2 | 1 (50,0) |
| Follow-up 6 | 48 | 15 (31,3) | 2 | 1 (50,0) |
| Follow-up 7 | 46 | 14 (30,4) | 2 | 1 (50,0) |
| Follow-up 8 | 40 | 19 (47,5) | 2 | 2 (100) |
| Follow-up 9 | 31 | 9 (29,0) | 2 | 1 (50,0) |
| Follow-up 10 | 32 | 9 (28,1) | 2 | 0 (0) |
| Follow-up 11 | 27 | 2 (7,4) | 1 | 0 (0) |
| Follow-up 12 | 20 | 0 (0) | 1 | 0 (0) |

a: Die FAS-EQ-Population umfasst alle Patienten, die einen evaluierbaren Fragebogen zu Baseline und mindestens einen weiteren evaluierbaren Fragebogen ausgefüllt hatten.
b: Erfassung der Fragebögen anhand eines erweiterten Zeitrahmens, während der Behandlung/Beobachtung: Tag 12 der vorherigen Trifluridin/Tipiracil+BSC- bzw. BSC-Behandlung bis Tag 1 des nachfolgenden Zyklus
BSC: Best Supportive Care; EoF: Ende des Follow-Up; FAS-EQ: Full-Analysis-Set für den EQ-5D-VAS; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit evaluierbarem Fragebogen; VAS: Visuelle Analogskala

Im Studienprotokoll wurde zunächst ein relativ enges Fenster von nur 3 Tagen zur Beantwortung des Gesundheitszustands anhand EQ-5D VAS durch die Patienten geplant (siehe Tabelle 4-99).

In der FAS-EQ-Population ohne Berücksichtigung der Patienten mit nicht oder unvollständig zurückgesandter Lebensqualitäts-Fragebögen („Dropouts“) lag die Rücklaufquote der Fragebögen bei 68,9% für den Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlungsarm bzw. 60% beim BSC-Vergleichsarm (Tabelle 4-97). In der Follow-Up-Phase der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung bzw. BSC-Beobachtung konnte dagegen nur noch eine Rücklaufquote der EQ-5D-Fragebögen von 29,7% bzw. 42,1% – bei der FAS-EQ-Population – dokumentiert werden.

Entsprechend des im Abschnitt 4.3.2.2.4.4 beschriebenen Vorgehens, wurde ein erweiterter Zeitrahmen der Lebensqualitätserfassung definiert, der von Tag 13 des vorherigen Trifluridin/Tipiracil+BSC- bzw. BSC-Zyklus bis Tag 1 des nachfolgenden Zyklus reicht. Dieser Zeitraum ist medizinisch-wissenschaftlich vertretbar, da eine Trifluridin/Tipiracil-Exposition des Patienten nur an den Tagen 1-5 und 8-12 eines Chemotherapie-Zyklus stattfindet und bei Mehrfach-Dosierung die Eliminations-Halbwertszeit für Trifluridin nur 2,1 Stunden bzw. für Tipiracil 2,4 Stunden beträgt (Kang et al., 2019). Die Rücklaufquoten für diesen erweiterten Zeitrahmen sind in Tabelle 4-100 dargestellt. Zu Baseline liegt für alle Patienten ein evaluierbarer Fragebogen vor.

Im erweiterten Zeitrahmen bei der FAS-EQ-Population erhöhte sich die Rücklaufquote der Fragebögen in der Behandlungsphase auf 88,1% für den Trifluridin/Tipiracil+BSC-

Behandlungsarm bzw. 85% beim BSC-Vergleichsarm (Tabelle 4-100). In der Follow-Up-Phase der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung bzw. BSC-Beobachtung konnte dagegen nur noch eine Rücklaufquote der EQ-5D-Fragebögen von 28,9% bzw. 42,1% – bei der FAS-EQ-Population – festgestellt werden.

Während der Behandlung haben zumeist mehr als 70% der Patienten unter Beobachtung einen evaluierbaren Fragebogen. Während der Nachbeobachtungsphase liegen im Behandlungsarm für meist mehr als 30% der Patienten und im Beobachtungsarm für meist mindestens die Hälfte der Patienten evaluierbare Fragebögen vor.

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 (FAS-Population)

| **Endpunkt** | **Trifluridin/Tipiracil+BSC** | | **BSC** | |
|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Tage) [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Tage) [95%-KI]** |
| **Studie TALLISUR** | | | | |
| ECOG-PS ≥2 | 100/165 (60,6) | 5,8 [4,7; 6,8] | 3/4 (75,0) | 6,4 [0,0; 11,6] |
| BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FAS: Full-Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod) | | | | |

In der Studie TALLISUR wurden 100 Ereignisse (60,6%) im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 3 Ereignisse (75,0%) im BSC-Arm dokumentiert. Im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm lag die mediane Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 bei 5,8 Monaten und war damit 0,6 Monate kürzer als in der Vergleichsgruppe BSC (6,4 Monate). Ein Vergleich der beiden Gruppen mithilfe eines Effektmaßes wird aufgrund der ungleichmäßigen Verteilung der Patienten in den Therapiearmen und der geringen Patientenzahl im Vergleichsarm als nicht sinnvoll erachtet.

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung in der Symptomatik (EQ-5D VAS) um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS-C30-Population, Zeitpunkt: EoF, erweiterter Zeitrahmen)

| **Endpunkt** | **Trifluridin/Tipiracil+BSC** | | **BSC** | |
|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Tage) [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Tage) [95%-KI]** |
| **Studie TALLISUR** | | | | |
| Visuelle Analogskala | 75/126 (59,5) | 84,0 [61,0; 111,0] | 4/6 (66,7) | 76,0 [60,0; NE] |
| BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FAS: Full-Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod) | | | | |

Die Zahl der Patienten mit Ereignissen bezüglich der Verschlechterung der EQ-5D VAS lag im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm bei 63 Patienten (50,0%) und im BSC-Arm bei 2 Patienten (33,3%). Im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm lag die mediane Zeit bis zur Verschlechterung bei 119 Tagen und im BSC-Arm bei 104 Tagen.

Die grafische Darstellung der mittleren Veränderung des EQ-5D VAS im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm zeigt keine relevante Änderung vom Baselinewert. Der Verlauf der Grafik zeigt das Konstantbleiben der Krankheitssymptomatik trotz des fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums und der Einnahme einer aktiven Substanz, die im Vergleich zu BSC in der Regel zu mehr Nebenwirkungen für die aktive Substanz führt. Die grafische Darstellung der mittleren Veränderung des EQ-5D VAS erfolgt im Folgenden für den erweiterten Zeitraum zur Erfassung des Gesundheitszustandes. Die Verlaufsgrafik für den EQ-5D VAS für den Zeitraum nach Studienprotokoll befinde im Anhang 4-G.

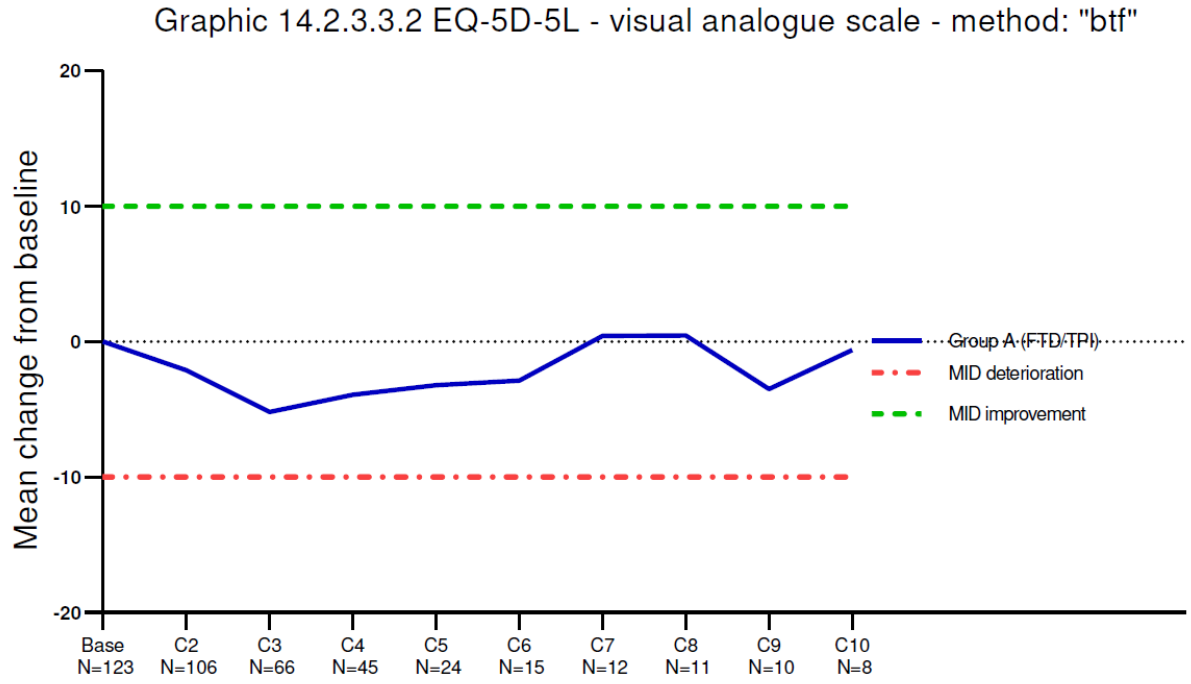



Abbildung 4-188: Verlauf der Symptomatik des EQ-5D VAS für die für die FAS-C30-Population

**Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Mit Hilfe des ECOG-PS lässt sich der physische Zustand von Krebspatienten beschreiben (Oken et al., 1982). Er dient der Quantifizierung des allgemeinen Wohlbefindens und der Fähigkeit, alltäglichen Aktivitäten nachzugehen. Dabei besteht eine Beziehung zwischen dem ECOG-PS und der Patientenberichteten Lebensqualität, wie sich bei der Validierung des heute in onkologischen Indikationen standardmäßig verwendeten Lebensqualitätsinstrumentes EORTC QLQ-C30 zeigte (Aaronson et al., 1993). Da sich ferner für den ECOG-PS eine gute

Übereinstimmung in der Beurteilung von Patienten durch mehrere Onkologen ergab (Sorensen et al., 1993), ist eine objektive Erhebung dieses Endpunkts möglich. In der klinischen Praxis erfolgt die Einstufung der Patienten mittels des ECOG-PS regelmäßig und wird zudem als Kriterium bei der Wahl der Therapie mit herangezogen. Die Erhebung des ECOG-PS ist folglich für den deutschen Versorgungskontext relevant und die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, zumal die Studie TALLISUR ausschließlich in Deutschland durchgeführt wurde.

Die EQ-5D VAS ist ein indikationsübergreifend häufig eingesetztes Messinstrument, welches in zurückliegenden Nutzenbewertungsverfahren auch durch den G-BA herangezogen wurde. Der Endpunkt ist eindeutig definiert und kann objektiv erhoben werden. Die Studienergebnisse zu diesem Endpunkt sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.2.2.4.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-103: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| TALLISUR | Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten.<br>Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, die zu fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) sowie fünf Einzelsymptomen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö). Zusätzlich ist eine Frage bezüglich der vom Patienten wahrgenommenen finanziellen Belastung durch die Erkrankung enthalten sowie Fragen zum globalen Gesundheitsstatus/Lebensqualität. Die Funktionsskalen, Symptomskalen, Einzelsymptome und der globale Gesundheitsstatus wurden so transformiert, dass Werte zwischen 0 und 100 vorliegen. Höhere Werte für den globalen Gesundheitsstatus und für die Funktionsskalen waren mit einem besseren Gesundheitsstatus bzw. einer besseren Funktion assoziiert. Für die Symptomskalen und die Einzelsymptome waren höhere Werte hingegen mit einer ausgeprägteren Symptomatik assoziiert.<br><br>Für die oben genannten Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus werden folgende Analysen durchgeführt:<br>• **Mittlere Änderung des Scores** von Baseline bis zum Zeitpunkt der Erhebung: Es wurde eine MMRM-Analyse zur Veränderung des Scores ab Baseline bis zum Zeitpunkt der Erhebung durchgeführt. Die Analysen werden in Anhang 4-G dargestellt.<br>• **Zeit bis zur Verschlechterung:** Zunahme des Scores um ≥10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Symptomverschlechterung aufwiesen und nicht gestorben sind, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EORTC QLQ-C30-Messung zensiert.<br>• **Zeit bis zur Verbesserung:** Abnahme des Scores um ≥10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert. Patienten, die keine klinisch relevante Symptomverbesserung aufwiesen und nicht gestorben sind, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt der EORTC QLQ-C30-Messung zensiert. Die Analysen werden in Anhang 4-G dargestellt.<br><br><u>Methodik:</u><br>Zur Bestimmung der medianen Zeit bis zur Verschlechterung/Verbesserung werden Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen. Als Analysepopulation wird die FAS-C30-Population zugrunde gelegt.<br>Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang 4-G.<br>Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 26.08.2019. |
| EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS-C30: Full-Analysis-Set für den EORTC QLQ-C30; MMRM: Mixed Model Repeat Measurement | |

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

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

Tabelle 4-104: Verzerrungsaspekte für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|---|---|---|---|---|
| TALLISUR | nein | ja | ja | ja |

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; ITT: Intention-to-treat

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Die Endpunkterheber und Patienten waren in der Studie TALLISUR nicht verblindet. Die Studienunterlagen zeigen eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips auf. Die Auswertungen der Studie erfolgten auf Basis der Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis des Studien-Arzneimittels erhalten haben (Behandlungsarm) bzw. bei denen die Beobachtung begonnen wurde (Vergleichsarm) und die mindestens einen EORTC-QLQ-C30-Fragebogen zu Baseline und einen weiteren Fragebogen nach Behandlungs- bzw. Beobachtungsbeginn ausgefüllt haben. Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 nicht identifiziert werden.

Da aufgrund des nicht-randomisierten Designs der Studien keine Verblindung erfolgte, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 als hoch eingestuft.

Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 befinden sich in Tabelle 4-93 und Tabelle 4-94.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) um mindestens 10 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS-C30-Population, Zeitpunkt: EoF, erweiterter Zeitrahmen)

| **Endpunkt** | **Trifluridin/Tipiracil+BSC** | | **BSC** | |
|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Tage) [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Tage) [95%-KI]** |
| **Studie TALLISUR** | | | | |
| Globaler Gesundheitsstatus | 61/126 (48,4) | 121,0 [87,0; 151,0] | 2/6 (33,3) | 104,0 [60,0; NE] |
| Körperliche Funktion | 59/126 (46,8) | 151,0 [124,0; 206,0] | 1/6 (16,7) | NE [60,0; NE] |
| Rollenfunktion | 62/126 (49,2) | 138,0 [95,0; 189,0] | 1/6 (16,7) | NE [60,0; NE] |
| Emotionale Funktion | 51/126 (40,5) | 149,0 [95,0; 249,0] | 1/6 (16,7) | NE [60,0; NE] |
| Kognitive Funktion | 58/126 (46,0) | 143,0 [87,0; 199,0] | 4/6 (66,7) | 48,0 [28,0; 104,0] |
| Soziale Funktion | 50/126 (39,7) | 151,0 [87,0; 239,0] | 2/6 (33,3) | NE [60,0; NE] |

BSC: Best Supportive Care; EoF: Ende des Follow-Up; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS-C30: Full-Analysis-Set für den EORTC QLQ-C30; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod); NE: nicht erreicht; RCT: Randomized Controlled Trial

In der Studie TALLISUR wurden im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm 126 Patienten und im BSC-Arm 6 Patienten beobachtet. Ein Vergleich der beiden Gruppen wird aufgrund der ungleichmäßigen Verteilung der Patienten in den Therapiearmen und der geringen Patientenzahl im Vergleichsarm als nicht sinnvoll erachtet.

Die grafische Darstellung der mittleren Veränderung der einzelnen Funktionsskalen im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm der jeweiligen Skala zeigt über die Skalen hinweg keine relevante Änderung vom Baselinewert. Der Verlauf der Grafiken zeigt das Konstantbleiben der gesundheitsbezogenen Lebensqualität trotz des fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums und der Einnahme einer aktiven Substanz, die im Vergleich zu BSC in der Regel zu mehr Nebenwirkungen für die aktive Substanz führt. Die grafische Darstellung der mittleren Veränderung erfolgt im Folgenden für den erweiterten Zeitraum zur Lebensqualitätserfassung. Die Verlaufsgrafiken für die Erfassung der Symptomatik und Lebensqualität nach Studienprotokoll befinden im Anhang 4-G.

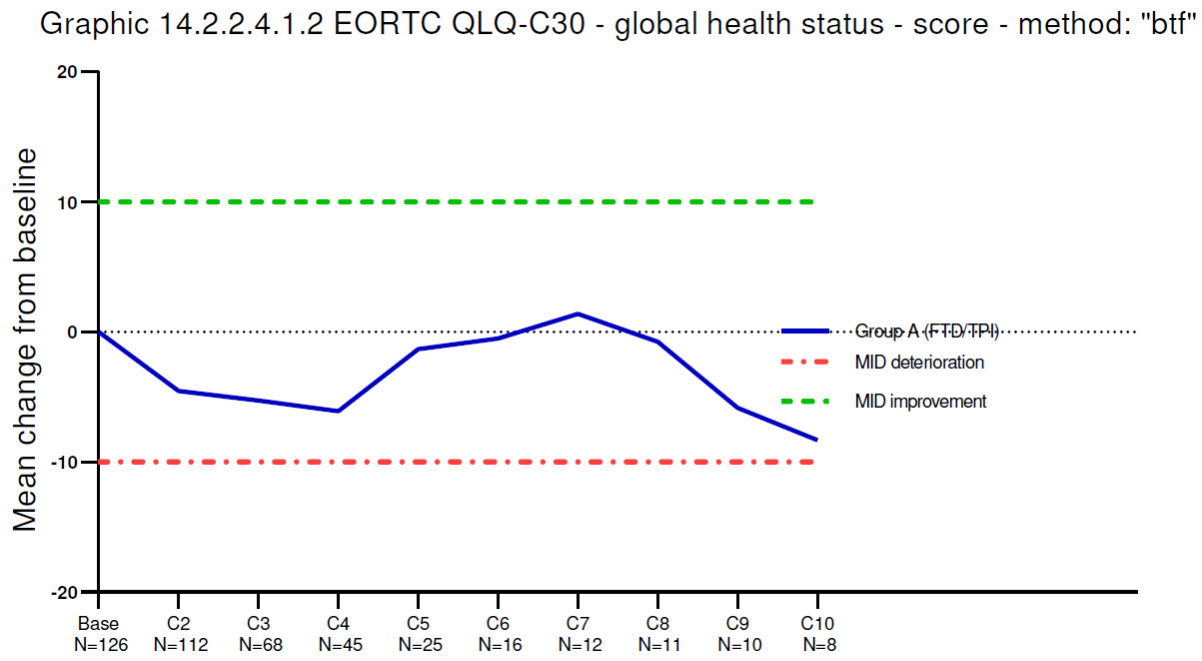



Abbildung 4-189: Verlauf des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 für die FAS-C30-Population

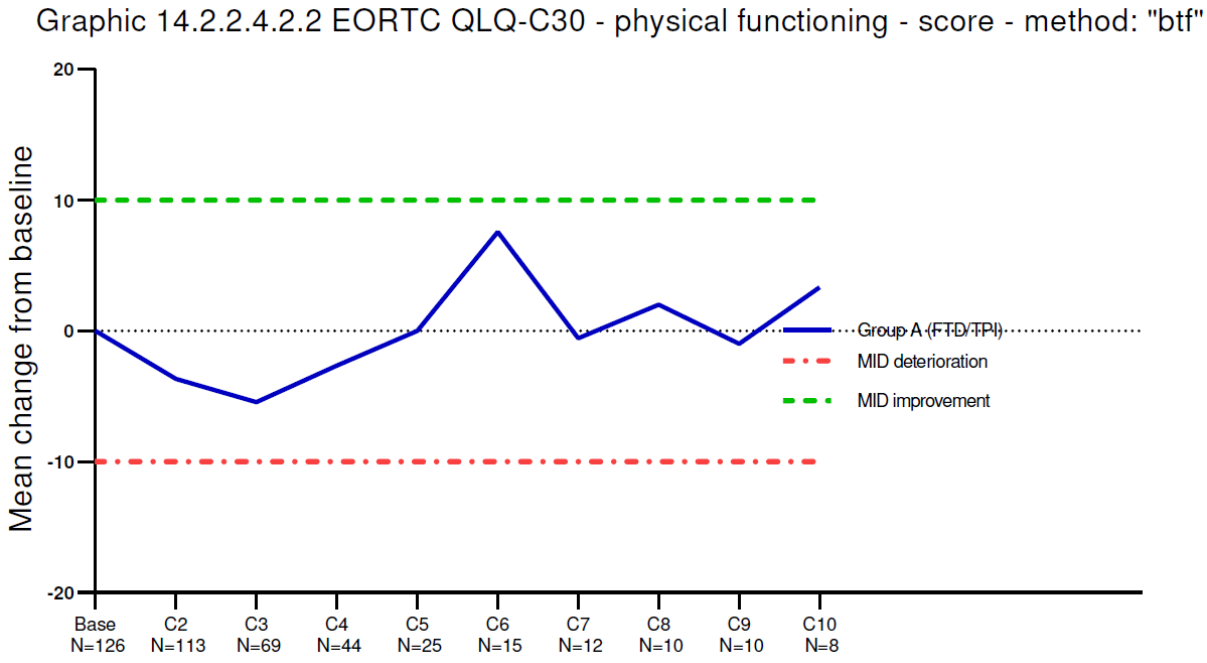



Abbildung 4-190: Verlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 für die FAS-C30-Population

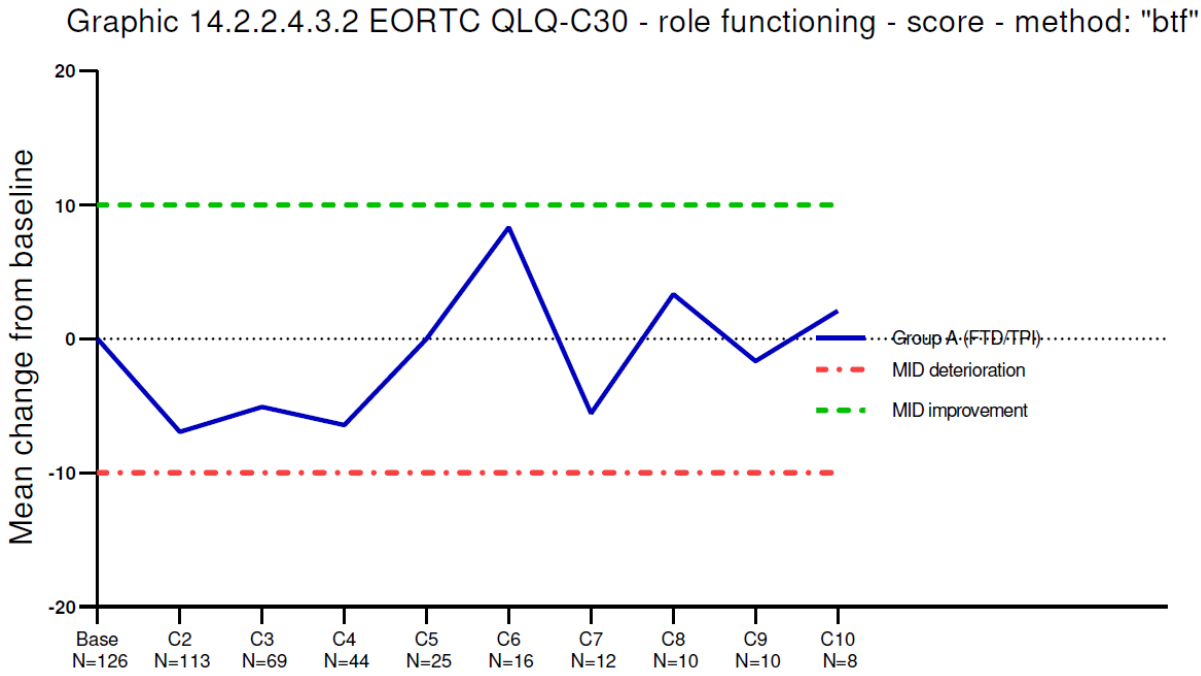



Abbildung 4-191: Verlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 für die FAS-C30-Population

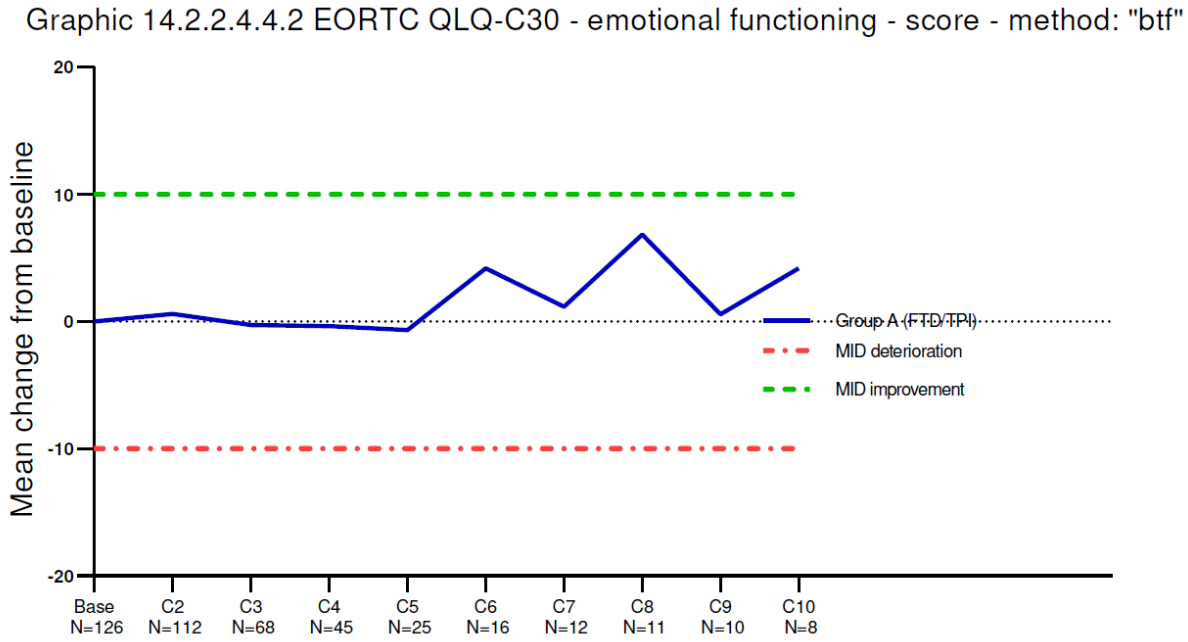



Abbildung 4-192: Verlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 für die FAS-C30-Population

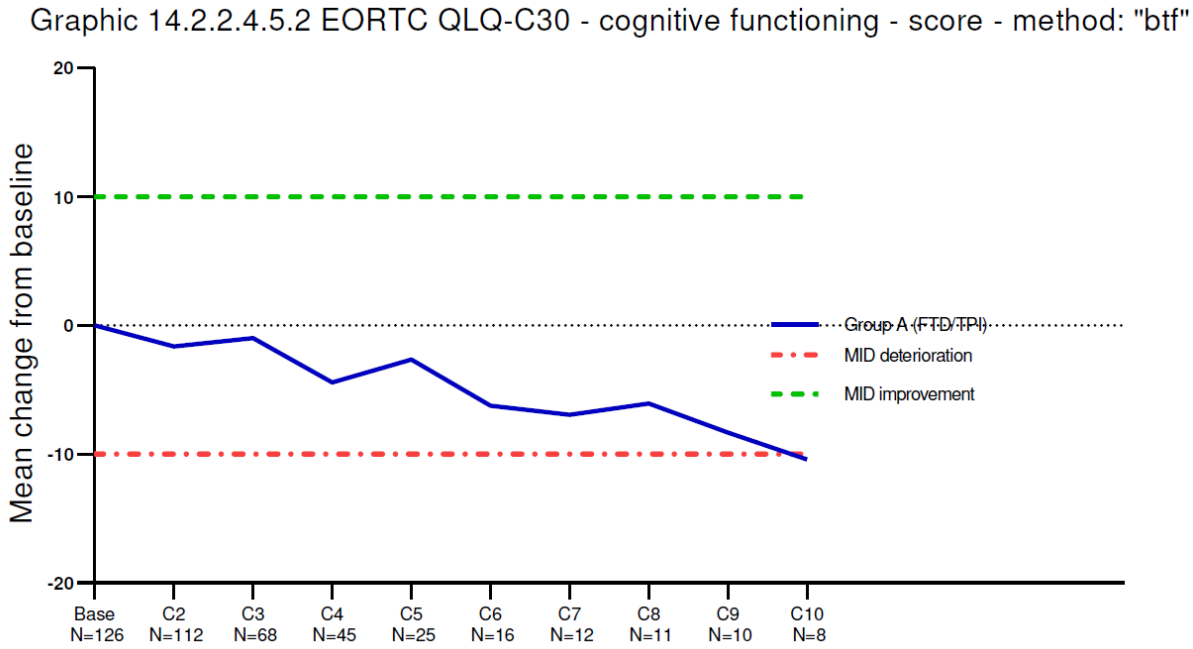



Abbildung 4-193: Verlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 für die FAS-C30-Population

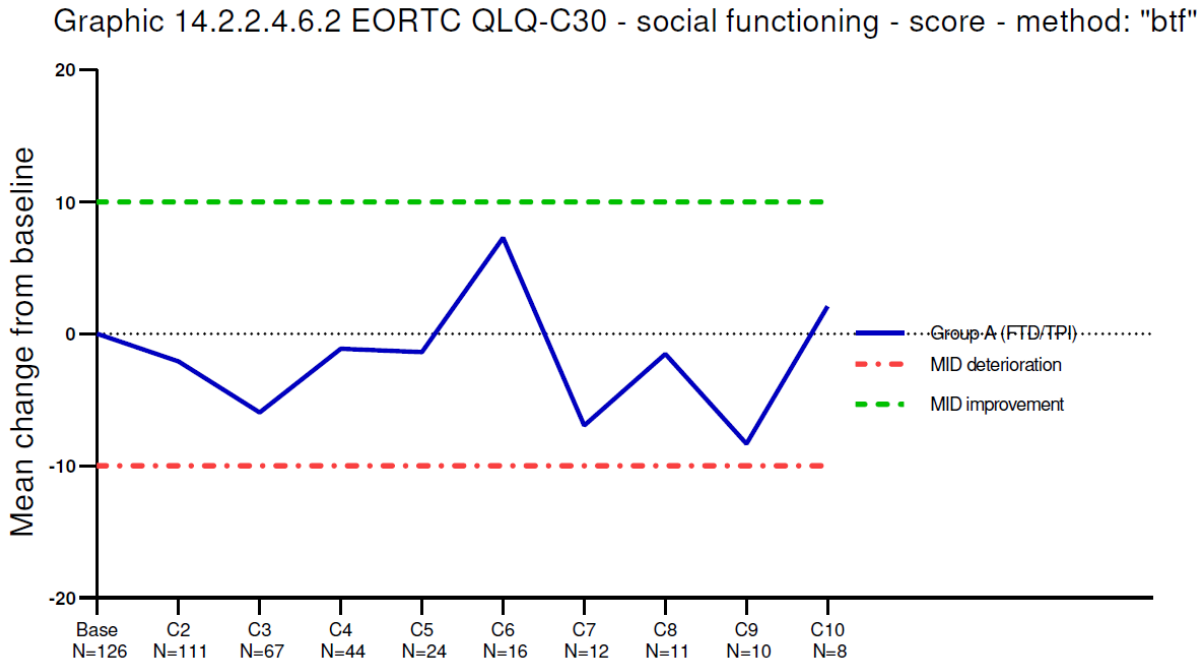



Abbildung 4-194: Verlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 für die FAS-C30-Population

**Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Der EORTC QLQ-C30 ist ein standardisierter und international vergleichbarer Fragebogen. Die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.2.2.4.7 Unerwünschte Ereignisse – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-106: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| TALLISUR | Unerwünschte Ereignisse wurden anhand MedDRA (Version 20.1) kodiert und in Systemorganklassen (SOC) und bevorzugte Bezeichnungen (PT) kategorisiert. In die Analyse wurden unerwünschte Ereignisse eingeschlossen, die während der Behandlungsphase (ab dem Tag der ersten Behandlung) und bis 30 Tage nach der letzten Dosis auftraten.<br>Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern in den Studienarmen werden im Rahmen der Nutzenbewertung die Zeiten bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses beider Behandlungsarme verglichen. Dafür wurden post hoc Ereigniszeitanalysen (Zeit von der ersten Behandlung bis zum ersten dokumentierten Ereignis) mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Kaplan-Meier-Kurven wurden für jede Ereigniszeitanalyse dargestellt.<br>Es wurden folgende Endpunkte der Gesamtraten betrachtet:<br>– Unerwünschte Ereignisse (jeglichen Schweregrades)<br>– Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse<br>– Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 1-2<br>– Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥3<br>– Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten<br>– Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:<br>– Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit hepatobiliären Auffälligkeiten<br>– Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit renalen Auffälligkeiten<br>– Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen<br>– Zeit bis zum ersten infektionsbedingten unerwünschten Ereignis<br>– Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit gastrointenstinalen Erkrankungen<br>– Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit Ermüdung<br>– Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit Dyspnoe<br>– Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit vermindertem Appetit<br><br>Darüber hinaus wurden häufige unerwünschte Ereignisse auf Basis der SOC und PT dargestellt:<br>– Unerwünschte Ereignisse bei ≥10% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm<br>– Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥3 und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei ≥ 5% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm<br>– Unerwünschte Ereignisse (jeglichen Schweregrades), unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 1-2 sowie mit CTCAE-Grad ≥3 und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei mindestens 10 Patienten und ≥1% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm<br>– Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (deskriptiv)<br>Ereignisse auf Basis der SOC und PT werden in Anhang 4-G dargestellt, da auf Basis der nicht-randomisierten Studie für UE kein Zusatznutzen abgeleitet wird. |

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| | Unerwünschte Ereignisse, die nach Einschätzung des Prüfarztes im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung standen, wurden in den folgenden Auswertungen der Gesamtraten nicht berücksichtigt. Die Spezifizierung, ob ein UE mit der Krankheitsprogression in Beziehung stand, wurde in der Studie vom Prüfarzt im CRF festgehalten, wobei unklare Angaben als krankheitsbezogene Ereignisse gewertet wurden.<br>Dabei wurden folgende Endpunkte der Gesamtraten betrachtet:<br>– Unerwünschte Ereignisse (jeglichen Schweregrades)<br>– Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse<br>– Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 1-2<br>– Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥3<br>– Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten<br><br>Unerwünschte Ereignisse unter Herausrechnung der Krankheitsprogression sind in folgenden Tabellen zusammengefasst. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang 4-G.<br><br>**Methodik**:<br>Zur Bestimmung der medianen Zeit werden Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen. Als Analysepopulation wird die Safety-Population zugrunde gelegt.<br>Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang 4-G.<br><br>Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 26.08.2019. |
| CRF: Case Report Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred terms; SOC: system organ class; UE: Unerwünschtes Ereignis | |

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

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

Tabelle 4-107: Verzerrungsaspekte für Unerwünschte Ereignisse – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|---|---|---|---|---|
| TALLISUR | nein | ja | ja | ja |
| ITT: Intention-to-Treat | | | | |

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Aufgrund der einheitlichen Erfassung, Dokumentation und Berichterstattung der unerwünschten Ereignisse gemäß GCP-Standards erfolgt eine zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials für alle unerwünschtern Ereignisse.

Die Endpunkterheber und Patienten waren nicht verblindet. Im Rahmen der UE wird jedoch davon ausgegangen, dass durch das nicht-randomisierte Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wird. Insbesondere hinsichtlich der SUE und der UE, die zum Therapieabbruch führten, erfolgte die Erhebung anhand klar definierter, objektiver Kriterien. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Tabelle 4-108: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Überlebenszeitanalyse) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **BSC** | |
|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Tage)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Tage)[a] [95%-KI]** |
| **Studie TALLISUR** | | | | |
| Unerwünschte Ereignisse | 177/185 (95,7) | 18,0 [14,0; 24,0] | 7/9 (77,8) | 29,0 [17,0; 64,0] |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | 82/185 (44,3) | 157,0 [110,0; 263,0] | 5/9 (55,6) | 57,0 [29,0; NE] |
| Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 1-2 | 160/185 (86,5) | 24,0 [16,0; 26,0] | 6/9 (66,7) | 57,0 [19,0; NE] |
| Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥3 | 123/185 (66,5) | 54,0 [46,0; 69,0] | 6/9 (66,7) | 42,0 [29,0; NE] |
| Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten | 57/185 (30,8) | NE [218,0; NE] | -- | -- |

| | **Trifluridin/Tipiracil+ BSC** | | **BSC** | |
|---|---|---|---|---|
| | **n/N (%)** | **Median (Tage)[a] [95%-KI]** | **n/N (%)** | **Median (Tage)[a] [95%-KI]** |
| Unerwünschte Ereignisse (ohne krankheitsbezogene Ereignisse)[b] | 161/185 (87,0) | 22,0 [16,0; 25,0] | 4/9 (44,4) | 64,0 [42,0; NE] |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (ohne krankheitsbezogene Ereignisse) [b] | 36/185 (19,5) | NE [NE; NE] | 3/9 (33.3) | NE [57,0; NE] |
| Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 1-2 (ohne krankheitsbezogene Ereignisse)[b] | 150/185 (81,1) | 24,0 [18,0; 27,0] | 4/9 (44,4) | 64,0 [57,0; NE] |
| Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥3 (ohne krankheitsbezogene Ereignisse)[b] | 87/185 (47,0) | 118,0 [81,0; 143,0] | 3/9 (33.3) | NE [42,0; NE] |
| Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten (ohne krankheitsbezogene Ereignisse)[b] | 24/185 (13,0) | NE [NE; NE] | -- | -- |
| Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit hepatobiliären Auffälligkeiten | 26/185 (14,1) | NE [NE; NE] | 1/9 (11,1) | NE [NE; NE] |
| Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit renalen Auffälligkeiten | 11/185 (5,9) | NE [NE; NE] | 1/9 (11,1) | NE [NE; NE] |
| Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit hämatologischen Störungen | 97/185 (52,4) | 83,0 [55,0; 114,0] | 1/9 (11,1) | NE [NE; NE] |
| Infektionsbedingte unerwünschte Ereignisse | 113/185 (61,1) | 55,0 [44,0; 81,0] | 3/9 (33,3) | NE [57,0; NE] |
| Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit gastrointestinalen Erkrankungen | 107/185 (57,8) | 57,0 [36,0; 74,0] | 4/9 (44,4) | NE [29,0; NE] |
| Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit Ermüdung | 40/185 (21.6) | NE [NE; NE] | 2/9 (22,2) | NE [NE; NE] |
| Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit Dyspnoe | 19/185 (10,3) | NE [NE; NE] | 0/9 (0,0) | NE [NE; NE] |
| Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit vermindertem Appetit | 26/185 (14,1) | NE [NE; NE] | 0/9 (0,0) | NE [NE; NE] |

a: Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses.

b: Unerwünschte Ereignisse, die nach Einschätzung des Prüfarztes im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung standen, wurden in den hier abgebildeten Auswertungen der Gesamtraten nicht berücksichtigt.

BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit unerwünschtem Ereignis; NE: nicht erreicht;

**Studie TALLISUR**

Die Raten der unerwünschten Ereignisse in der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC sind konsistent zu denen der RCT TERRA und RECOURSE: Der Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis liegt mit 95,7% in der gleichen Größenordnung wie bei TERRA und RECOURSE. Analoges gilt für den Anteil unerwünschter Ereignisse ohne krankheitsbezogene Ereignisse, der mit 87,0% dieselbe Größenordnung der beiden RCTs aufweist.

Die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sind mit einem Anteil von 44,3% (ohne krankheitsbezogene Ereignisse 19,5%) in ihrer Häufigkeit konsistent mit den Ergebnissen der RCT RECOURSE (30,4%, bzw. 22,3%) und TERRA (24,6%, bzw. 11,5%).

Für die Anteile der Patienten im Verumarm der Studie TALLISUR lässt sich bei unerwünschten Ereignissen in Zusammenhang mit hämatologischen Störungen (52,4%), sowie gastrointestinalen Erkrankungen (57,8%) und infektionsbedingten unerwünschten Ereignissen (61,1%) eine höhere Inzidenz als im Kontrollarm feststellen. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der RCTs RECOURSE und TERRA.

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

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung eine einzige nicht randomisierte vergleichende Studie betrachtet wird, wird keine Meta-Analyse für diesen Studientyp präsentiert. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragbarkeit der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten.

**Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Erfassung von Nebenwirkungen stellt auch im klinischen Alltag einen wichtigen Aspekt der ärztlichen Behandlung und Therapieüberwachung dar. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext kann somit ausgegangen werden, zumal die Studie TALLISUR ausschließlich in Deutschland durchgeführt wurde.

#### 4.3.2.2.4.8 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.* ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Aufgrund der ungleichen Verteilung der Patienten im Behandlungs- bzw. Vergleichsarm sowie aufgrund der geringen Patientenzahlen im Vergleichsarm ist es statistisch nicht sinnvoll Subgruppenanalysen durchzuführen, daher werden diese nicht dargestellt.

#### 4.3.2.2.5 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

**IC4-95005-183-DEU (TALLISUR)**

Prospective, Multicenter, Open-label Phase IV trial of Trifluridine/Tipiracil to Evaluate the Health-related Quality of Life in Patients with Metastatic Colorectal Cancer

- Studienbericht (Servier Deutschland GmbH, 2020)
- Studienregistereinträge (EU-CTR, 0000a; ICTRP, 2018b; ICTRP, 2019; ICTRP, 2020)

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind.* ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-109: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

##### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-110: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| <Studie 1> | |
| | |

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen.* ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

## 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

In einer bibliografischen Literaturrecherche und einer systematischen Suche in Studienregistern zu Trifluridin/Tipiracil wurden drei für die Nutzenbewertung relevante Studien identifiziert: die internationale Phase-III Studie RECOURSE, die asiatische Phase-III Studie TERRA sowie die deutsche Phase-IV Studie TALLISUR. Die beiden Studien RECOURSE und TERRA sind randomisierte, kontrollierte Studien, deren Methodik internationalen Standards evidenzbasierter Medizin entspricht. Nach Verfahrungsordnung des G-BA (2. Kapitel, 3. Abschnitt, § 11 Klassifizierung und Bewertung von Unterlagen) handelt es sich somit bei jeder Studie um einen Nachweis des Evidenzlevels Ib, eine Meta-Analyse dieser Studien auf Basis einer systematischen Literaturrecherche entspricht einem Nachweis des Evidenzlevels Ia. Die Studien beinhalten einen direkten Vergleich von Trifluridin/Tipiracil+BSC mit der zVT BSC. Das Verzerrungspotenzial wird sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als niedrig eingeschätzt. Es werden Endpunkte in den Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben) und Morbidität (progressionsfreies Überleben, Tumoransprechen, Zeit bis zum Therapieversagen, Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 und unerwünschte Ereignisse) betrachtet. Diese Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Im Hinblick auf die Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte besitzen die erbrachten Nachweise zum Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil+BSC im direkten Vergleich zu Placebo+BSC anhand der präsentierten Studien RECOURSE und TERRA somit grundsätzlich eine hohe Validität und Aussagekraft und lassen im Falle statistisch signifikanter und klinisch relevanter Ergebnisse einer Meta-Analyse mit geringer Heterogenität die Ableitung von Belegen zu (IQWiG, 2017b).

Unterstützend wird die deutsche prospektive Phase-IV Studie TALLISUR zur Nutzenbewertung herangezogen. Bei der TALLISUR-Studie handelt es sich um eine nicht randomisierte vergleichende Studie. Nach Verfahrungsordnung des G-BA (2. Kapitel, 3. Abschnitt, § 11 Klassifizierung und Bewertung von Unterlagen) handelt es sich somit bei der Studie um einen Nachweis des Evidenzlevels Ic. Die Studie gilt aufgrund des Designs als potenziell hoch verzerrt. Da es sich um eine offene Studie handelt, entfällt eine Beurteilung der adäquaten Erzeugung einer Randomisierungssequenz sowie der Verdeckung der Gruppenzuteilung. Aufgrund des Studiendesigns waren weder Patienten noch behandelnde Personen verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Es werden Endpunkte in den Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben), und Morbidität (progressionsfreies Überleben, Tumoransprechen, Zeit bis zum Therapieversagen, Krankheitssymptomatik gemessen an den Skalen des EORTC QLQ-C30, Zeit bis zum

Erreichen eines ECOG-PS ≥2, EQ-5D VAS, gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen an den Skalen des EORTC QLQ-C30 und unerwünschte Ereignisse) betrachtet. Diese Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

### 4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Das kolorektale Karzinom ist in Deutschland die zweithäufigste Krebsart bei Frauen und die dritthäufigste bei Männern. Jährlich versterben in Deutschland ca. 25.000 Patienten an den Folgen des Darmkrebses (Robert Koch-Institut, 2017). Viele Karzinome werden erst in einem relativ späten Stadium diagnostiziert, ca. 25% sogar erst im weit fortgeschrittenen Stadium IV, in dem sich bereits Fernmetastasen gebildet haben (Van Cutsem et al., 2014). Die Mehrheit der Patienten im metastasierten Krankheitsstadium kommt für eine potenziell kurative Resektion nicht in Frage, so dass hier die Therapie eine palliative Zielsetzung verfolgt (Van Cutsem et al., 2016; DGHO, 2018a; DGHO, 2018b; Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

In der palliativen Behandlungssituation sind verschiedene Kombinations-Chemotherapie-Regime verfügbar. Mit diesen werden im Behandlungsalltag eher jüngere Patienten behandelt: Bei den Patienten, die eine Drittlinientherapie beginnen, liegt das mediane Alter gemäß den Ergebnissen einer Analyse von Krankenkassendaten durch die WIG2 GmbH bei etwa 67 Jahren (WIG2 GmbH, 2020), während das mediane Erkrankungsalter bei über 70 Jahren liegt (Robert Koch-Institut, 2017). Dies entspricht genau dem durchschnittlichen Alter von 67 Jahren der Patienten aus der Studie TALLISUR, die den deutschen Versorgungsalltag repräsentiert (siehe Abschnitt 4.3.2.2.2). Wie auch in anderen onkologischen Indikationen üblich, werden Reinduktionen von bereits in früheren Therapielinien eingesetzten antineoplastischen Substanzen nach einem Progress als weitere Therapie versuchsweise eingesetzt. Wie aber auch von der S3-Leitlinie bestätigt, beruhen diese Re-„challenges“ nicht auf klinischer Evidenz (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Als einzige bei Patienten, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden zugelassene und wirksame Therapie steht seit 2016 Trifluridin/Tipiracil zur Verfügung. Darüber hinaus steht für diese Patienten momentan nur noch die Teilnahme an klinischen Studien oder aber „Best Supportive Care“ als Behandlungsalternative zur Verfügung (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Trifluridin/Tipiracil konnte im Rahmen der frühen Nutzenbewertung für diese Patienten ohne evidenzbasierte Therapieoptionen eine zuvor nicht erreichte Überlebenszeitverlängerung zeigen. Im Behandlungsalltag ist Trifluridin/Tipiracil als Standardtherapie etabliert. So wurden von der Zulassung bis März 2019 104.309 Patientinnen und Patienten mit Trifluridin/Tipiracil behandelt, davon 35.367 in Europa (Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.), 2019). Nach Kenntnisstand von Servier befinden sich derzeit keine Behandlungsalternativen im Zulassungsverfahren. Trifluridin ist der antineoplastische Wirkstoff des Kombinationspräparats und wird bei der Zellteilung anstelle des Nukleosids Thymidin in die DNA eingebaut. Der Wirkmechanismus von Trifluridin/Tipiracil unterscheidet sich damit von konventionellen Uracil-basierten Fluoropyrimidinen. Dies erklärt die Wirksamkeit von Trifluridin/Tipiracil bei Patienten, bei denen beispielsweise 5-Fluorouracil (5-FU) nicht mehr wirksam ist. Tipiracil hemmt den Abbau von Trifluridin und erhält damit die therapeutisch wirksame Konzentration von Trifluridin aufrecht.

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) ist bereits seit dem 25.04.2016 zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mKRK, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen (Servier Deutschland GmbH, 2019a). Trifluridin/Tipiracil wird von den aktuellen deutschen Leitlinien für Patienten empfohlen, welche alle verfügbaren Therapien durchlaufen haben, oder für diese nicht geeignet waren, und zählt mittlerweile in der Indikation mKRK zum Therapiestandard (DGHO, 2018a; DGHO, 2018b; Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Seit dem 03.09.2019 ist Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) auch zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei

systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind (Servier Deutschland GmbH, 2019a).

Mit seinem Beschluss zur Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil sprach der G-BA am 02.02.2017 Trifluridin/Tipiracil einen Zusatznutzen gegenüber der zVT BSC zu, befristete den Beschluss jedoch aufgrund fehlender Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (G-BA, 2017). Das vorliegende Dossier stellt daher den medizinischen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil in der oben genannten Zielpopulation gegenüber der zVT BSC auf Basis weiterer Evidenz dar, um die vom G-BA geforderte Neubewertung zu ermöglichen (G-BA, 2017).

**Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil gegenüber BSC**

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Trifluridin/Tipiracil basierend auf der Meta-Analyse der Studien RECOURSE und TERRA sowie der Phase-IV-Studie TALLISUR auf Endpunktebene zusammengefasst und die sich ergebenden Schlussfolgerungen für das Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber BSC gemäß AM-NutzenV erläutert. Der Zusatznutzen wird entsprechend der IQWiG-Methodik quantifiziert (IQWiG, 2017). Eine tabellarische Übersicht der Ergebnisse zur Gesamtpopulation und die Ableitung des Zusatznutzens befinden sich in Tabelle 4-111.

Tabelle 4-111: Ausmaß des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC auf Endpunktebene (ITT-Population)

| **Endpunkt** | **Effektschätzer [95%-KI], p-Wert**<br>**Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC** | **Endpunktkategorie**<br>**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens** |
|---|---|---|
| **Mortalität** | | |
| Gesamtüberleben | Medianes Überleben:<br>RECOURSE 7,2 Monate vs. 5,2 Monate<br>TERRA 8,0 Monate vs. 4,4 Monate<br>Metaanalyse:<br>HR: 0,696 [0,601; 0,807], p<0,0001 | **Mortalität**<br>Ausmaß: erheblicher Zusatznutzen $KI_o$ <0,85<br>Wahrscheinlichkeit: Beleg |
| **Morbidität/Mortalität** | | |
| Progressionsfreies Überleben | Medianes Überleben:<br>RECOURSE 2,0 Monate vs. 1,7 Monate<br>TERRA 2,2 Monate vs. 1,8 Monate<br>Metaanalyse:<br>HR: 0,480 [0,413; 0,558], p<0,0001 | **Schwerwiegende bzw. schwere Symptome**<br>Ausmaß: erheblicher Zusatznutzen $KI_o$ <0,75 und Risiko in beiden Gruppen ≥5%<br>Wahrscheinlichkeit: Beleg |

| **Endpunkt** | **Effektschätzer [95%-KI], p-Wert**<br>**Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC** | **Endpunktkategorie**<br>**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens** |
|---|---|---|
| **Morbidität** | | |
| Tumoransprechen | | |
| Gesamtansprechrate | RECOURSE 1,6% vs. 0,4%<br>RR: 3,9 [0,5; 31,1], p=<br>TERRA 1,7% vs. 0%<br>RR: n.b. | **Schwerwiegende bzw. schwere Symptome**<br>Ausmaß: kein Zusatznutzen |
| Krankheitskontrollrate | RECOURSE 44,0% vs. 16,3%<br>TERRA 44,1% vs 6,5%<br>Meta-Analyse:<br>RR: 2,810 [2,2; 3,6], p<0,0001 | **Schwerwiegende bzw. schwere Symptome**<br>Ausmaß: erheblicher Zusatznutzen $KI_o$ <0,75 und Risiko in beiden Gruppen ≥5%<br>Wahrscheinlichkeit: Beleg |
| Dauer des Ansprechens | Mediane Dauer<br>RECOURSE<br>7,4 Monate vs. 13,1 Monate<br>RR: 0,96 [0,39; 2,36], p=0,9342<br>TERRA n.b.<br>HR: n.b. | **Schwerwiegende bzw. schwere Symptome**<br>Ausmaß: kein Zusatznutzen |
| Zeit bis zum Therapieversagen | Mediane Zeit:<br>RECOURSE 1,9 Monate vs. 1,7 Monate<br>TERRA 1,9 Monate vs. 1,7 Monate<br>Metaanalyse:<br>HR: 0,486 [0,419; 0,564], p<0,0001 | **Schwerwiegende bzw. schwere Symptome**<br>Ausmaß: erheblicher Zusatznutzen $KI_o$ <0,75 und Risiko in beiden Gruppen ≥5%<br>Wahrscheinlichkeit: Beleg |
| Gesundheitszustand (Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2) | Mediane Zeit:<br>RECOURSE 6,2 Monate vs. 4,4 Monate<br>TERRA 7,7 Monate vs. 3,8 Monate<br>Metaanalyse:<br>HR: 0,728 [0,629; 0,844], p<0,0001 | **Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptome**<br>Ausmaß: geringer Zusatznutzen $KI_o$ <0,90<br>Wahrscheinlichkeit: Beleg |

| **Endpunkt** | **Effektschätzer [95%-KI], p-Wert**<br>**Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC** | **Endpunktkategorie**<br>**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens** |
|---|---|---|
| **Gesundheitszustand, Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30,)** | | |
| Es liegen Daten zum Gesundheitszustand, zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus weiteren Untersuchungen im Rahmen der Studie TALLISUR vor (Abschnitte 4.3.2.2.4.4, 4.3.2.2.4.5 und 4.3.2.2.4.6). Diese zeigen einen Erhalt der Lebensqualität unter der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil. Dies unterstreicht und stärkt die Relevanz der positiven Effekte im Gesamtüberleben. | | |
| **Verträglichkeit/Unerwünschte Ereignisse** | | |
| Zeit bis zum ersten UE[b] | Mediane Zeit:<br>RECOURSE 0,2 Monate vs. 0,4 Monate<br>TERRA 0,4 Monate vs. 0,4 Monate<br>Metaanalyse:<br>HR: 1,467 [1,263; 1,704],<br>p<0,0001 | **Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen**<br>$KI_o$ <0,80<br>Geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich<br>Wahrscheinlichkeit: Beleg |
| Zeit bis zum ersten SUE[b] | Mediane Zeit:<br>RECOURSE 11,6 Monate vs. 5,4 Monate<br>TERRA NE<br>Metaanalyse:<br>HR: 0,692 [0,538; 0,890],<br>p=0,0041 | **Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen**<br>$KI_o$ <0,90<br>Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen<br>Wahrscheinlichkeit: Beleg |
| Zeit bis zum ersten UE vom CTCAE-Grad 1-2 | Mediane Zeit:<br>RECOURSE 0,3 Monate vs. 0,4 Monate<br>TERRA 0,4 Monate vs. 0,5 Monate<br>Metaanalyse:<br>HR: 1,493 [1,286; 1,734],<br>p<0,0001 | **Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen**<br>$KI_o$ <0,80<br>Geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich<br>Wahrscheinlichkeit: Beleg |
| Zeit bis zum ersten UE vom CTCAE-Grad ≥3 | Mediane Zeit:<br>RECOURSE 1,5 Monate vs. 2,5 Monate<br>TERRA 2,3 Monate vs. 1,4 Monate<br>Ergebnisse (wegen Heterogenität werden die Einzelstudienergebnisse herangezogen):<br>RECOURSE<br>HR: 1,44 [1,18; 1,77], p=0,0003<br>TERRA<br>HR: 0,75 [0,42; 1,35], p=0,3416 | **Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen**<br>Geringerer Nutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar<br>Wahrscheinlichkeit: Hinweis |

| **Endpunkt** | **Effektschätzer [95%-KI], p-Wert**<br>**Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC** | **Endpunktkategorie**<br>**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens** |
|---|---|---|
| Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines UE | RECOURSE NE<br>TERRA NE<br>Metaanalyse:<br>HR: 0,585 [0,392; 0,872], p=0,0085 | **Schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen**<br>$KI_o$ <0,90<br>Ausmaß: beträchtlicher Zusatznutzen<br>Wahrscheinlichkeit: Beleg |
| Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit hepatobiliären Auffälligkeiten | Mediane Zeit:<br>RECOURSE 19,7 Monate vs. NE<br>TERRA NE<br>Metaanalyse:<br>HR: 0,862 [0,663; 1,121], p=0,2681 | **Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen**<br>Ausmaß: kein Zusatznutzen<br>Wahrscheinlichkeit: Beleg |
| Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit renalen Auffälligkeiten | Mediane Zeit:<br>RECOURSE NE<br>TERRA NE<br>Ergebnisse (wegen Heterogenität werden die Einzelstudienergebnisse herangezogen):<br>RECOURSE<br>HR: 1,36 [0,73; 2,53], p=0,3360<br>TERRA<br>HR: 0,32 [0,10; 1,00], p=0,0379 | **Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen**<br>Ausmaß: kein Zusatznutzen<br>Wahrscheinlichkeit: Hinweis |
| Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen | Mediane Zeit:<br>RECOURSE 1,3 Monate vs. 18,6 Monate<br>TERRA 1,4 Monate vs. NE<br>Ergebnisse (wegen Heterogenität werden die Einzelstudienergebnisse herangezogen):<br>RECOURSE<br>HR: 7,08 [5,11; 9,81], p<0,0001<br>TERRA<br>HR: 2,86 [1,48; 5,54], p=0,0011 | **Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen**<br>$KI_o$ <0,80<br>Geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich<br>Wahrscheinlichkeit: Hinweis |
| Zeit bis zum ersten infektionsbedingten UE | Mediane Zeit:<br>RECOURSE 1,0 Monate vs. 5,8 Monate<br>TERRA 1,4 Monate vs. 2,6 Monate<br>Metaanalyse:<br>HR: 3,155 [2,518; 3,953], p<0,0001 | **Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen**<br>$KI_o$ <0,80<br>Geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich<br>Wahrscheinlichkeit: Beleg |

| **Endpunkt** | **Effektschätzer [95%-KI], p-Wert**<br>**Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC** | **Endpunktkategorie**<br>**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens** |
|---|---|---|
| Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit gastrointestinalen Erkrankungen | Mediane Zeit:<br>RECOURSE 0,5 Monate vs. 1,5 Monate<br>TERRA 1,0 Monate vs. 1,8 Monate<br>Metaanalyse:<br>HR: 1,573 [1,321; 1,873], p<0,0001 | **Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen**<br>$KI_o$ <0,80<br>Geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich<br>Wahrscheinlichkeit: Beleg |
| Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit Ermüdung | Mediane Zeit:<br>RECOURSE 15,6 Monate vs. 18,7 Monate<br>TERRA NE<br>Metaanalyse:<br>HR: 1,490 [1,127; 1,970], p=0,0052 | **Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen**<br>$KI_o$ <0,90<br>Geringerer Nutzen, Ausmaß: gering<br>Wahrscheinlichkeit: Beleg |
| Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit Dyspnoe | Mediane Zeit:<br>RECOURSE NE<br>TERRA NE<br>Metaanalyse:<br>HR: 0,688 [0,458; 1,035], p=0,0728 | **Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen**<br>Ausmaß: kein Zusatznutzen<br>Wahrscheinlichkeit: Beleg |
| Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit vermindertem Appetit | Mediane Zeit:<br>RECOURSE 13,5 Monate vs. NE<br>TERRA NE<br>Metaanalyse:<br>HR: 1,387 [1,074; 1,790], p=0,0120 | **Nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen**<br>$KI_o$ >0,90<br>Ausmaß: kein Zusatznutzen<br>Wahrscheinlichkeit: Beleg |
| a: umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens<br>BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis | | |

### Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben stellt aufgrund seiner eindeutigen Definition und seiner zweifelsfreien Patientenrelevanz ein herausragendes Therapieziel in der Onkologie und den Goldstandard für den Nachweis des klinischen Nutzens einer Therapie dar.

Die Meta-Analyse der beiden RCT RECOURSE und TERRA zeigte für das Gesamtüberleben einen statistisch signifikanten Vorteil für die Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC. Die homogene Datenlage ermöglichte eine quantitative Kombination der Studien und damit eine höhere Ergebnissicherheit und zeigte unter Therapie

mit Trifluridin/Tipiracil+BSC eine Risikoreduktion zu versterben um 30,4% gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,696 [0,601; 0,807]; p<0,0001). Die Meta-Analyse spiegelte dabei die Ergebnisse der Einzelstudien wider, bei denen zum Stichtag 86,7% Todesfälle im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm der RECOURSE bzw. 86,9% in der Studie TERRA sowie 93,6% bzw. 87,9% im Placebo+BSC-Arm auftraten. Das mediane Gesamtüberleben unter der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC lag bei der primären Analyse bei 7,2 Monaten in der RECOURSE bzw. 8,0 Monaten in der TERRA im Vergleich zu 5,2 Monaten bzw. 4,4 Monaten im Placebo+BSC-Arm. Dieser Überlebensvorteil für die Patienten unter Trifluridin/Tipiracil+BSC konnte auch durch die Sensitivitätsanalyse der TERRA und der den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelnden Studie TALLISUR bestätigt werden. In der Studie TALLISUR war ein Vergleich der Therapiearme mithilfe eines Effektmaßes aufgrund der ungleichmäßigen Verteilung der Patienten nicht möglich, aber übereinstimmend mit dem Phase-III-Studienprogramm zeigte sich ein medianes Gesamtüberleben von 6,9 Monaten im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm im Vergleich zu 4,7 Monaten im BSC-Arm. Zum Datenschnitt vom 26.08.2019 waren im Behandlungsarm noch 44,3% der Patienten am Leben, im BSC-Arm noch 22,2% der Patienten.

In Anbetracht des fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums, in dem alle anderen Therapieoptionen ausgeschöpft sind, stellt diese Verlängerung der medianen Überlebenszeit durch Trifluridin/Tipiracil eine bisher nicht erreichte und jenseits der Zweitlinientherapie bemerkenswerte patientenrelevante Verbesserung dar. Durch die Studie TALLISUR konnte gezeigt werden, dass unter der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhalten bleibt. In Anbetracht dessen ist die Verlängerung des Gesamtüberlebens um mehr als zwei Monate besonders beachtlich. Trifluridin/Tipiracil ist in diesem Krankheitsstadium mit allen ausgeschöpften Vorbehandlungen derzeit die einzige Therapieoption mit einer erheblichen Überlebenszeitverlängerung bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich daher für die Gesamtpopulation ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.

**Progressionsfreies Überleben**

Die Progression des Tumors hat in der Regel eine Verkürzung des Gesamtüberlebens, eine Verschlechterung des Befindens und eine Beeinträchtigung der Lebensqualität zur Folge. Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens trägt darüber hinaus zu einer Verringerung der ständigen Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung und der damit verbundenen emotionalen Belastung bei. Für Patienten in dieser palliativen Therapiesituation sind alle verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten bereits ausgeschöpft, weshalb ein weiterer Progress der Erkrankung ein patientenrelevantes Ereignis bedeutet. Wie auch in anderen onkologischen Indikationen üblich, werden Reinduktionen von bereits in früheren Therapielinien eingesetzten antineoplastischen Substanzen nach einem Progress als weitere Therapie versuchsweise eingesetzt. Wie aber auch von der S3-Leitlinie bestätigt, beruhen diese Re-„challenges“ nicht

auf klinischer Evidenz (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Das Hinauszögern eines Progresses, auch für eine kurze Zeit, stellt daher für die Patienten ein wichtiges Therapieziel dar, da die limitierte Anzahl an Arzneimitteln mit dem Wissen eingesetzt wird, dass diese in einer früheren Therapielinie bereits versagt hatten.

Aufgrund der homogenen Datenlage der RCT RECOURSE und TERRA konnte eine Meta-Analyse der beiden Studien für das progressionsfreie Überleben durchgeführt werden. Dabei konnte ein statistisch signifikanter Vorteil für die Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC gezeigt werden. Das Risiko für eine Progression oder Tod war unter Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC um 52% gegenüber Placebo+BSC reduziert (HR [95%-KI]: 0,480 [0,413; 0,558]; p<0,0001). Die Meta-Analyse spiegelte dabei die Ergebnisse der Einzelstudien wider, bei denen die Zeit bis zur radiologisch bestätigten Progression im Median bei 2,0 Monaten im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm der RECOURSE bzw. bei 2,2 Monaten in der Studie TERRA sowie bei 1,7 bzw. 1,8 Monate im Placebo+BSC-Arm lag. Die Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens konnte auch anhand der Studie TALLISUR bestätigt werden. In der Studie TALLISUR war ein Vergleich der Therapiearme mithilfe eines Effektmaßes aufgrund der ungleichmäßigen Verteilung der Patienten nicht möglich, aber auch hier zeigte sich ein medianes progressionsfreies Überleben von 2,5 Monaten im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm im Vergleich zu 2,3 Monaten im BSC-Arm.

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben ergibt sich anhand der Meta-Analyse der beiden RCT RECOURSE und TERRA für die Gesamtpopulation ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.

**Tumoransprechen**

Für die Mehrzahl der Patienten mit mKRK im Stadium IV hat die Therapie einen palliativen Anspruch, der primär die Verlängerung der Überlebenszeit und eine Linderung der Symptome zum Ziel hat. Das Anwendungsgebiet von Trifluridin/Tipiracil umfasst Patienten, bei denen alle etablierten Chemotherapien versagt haben, weshalb vor allem in dieser Therapiesituation eine Stabilisierung der Erkrankung von hoher Relevanz für die Patienten ist.

***Gesamtansprechrate***

Die Gesamtansprechrate betrug in der Studie RECOURSE 1,6% im Trifluridin/Tipiracil+BSC- und 0,4% im Placebo+BSC-Arm. Der nummerische Vorteil für den Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm war dabei statistisch nicht signifikant (RR [95%-KI]: 4,11 [0,52; 32,70], p=0,1814). In der Studie TERRA wurde eine Gesamtansprechrate von 1,7% bei Patienten unter einer Trifluridin/Tipiracil+BSC-Therapie und von 0% für Patienten im Placebo+BSC-Arm beobachtet. Die Berechnung der Gesamtansprechrate in der TERRA war jedoch nicht sinnvoll, da zu wenig Beobachtungen vorlagen. Für die deskriptiv dargestellte Studie TALLISUR konnte auch bei diesem Endpunkt kein Effektschätzer berechnet werden. Der Vergleich der beiden Therapiearme zeigte jedoch auch hierbei einen Vorteil für den Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm, bei dem die Gesamtansprechrate bei 1,6% im Vergleich zu 0% im BSC-Arm lag.

Ein Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtansprechrate in der Gesamtpopulation ist somit nicht belegt.

***Krankheitskontrollrate***

Für den Endpunkte Krankheitskontrollrate konnten die beiden RCT RECOURSE und TERRA quantitativ mittels Meta-Analyse zusammengefasst werden. Das Ergebnis der Meta-Analyse war konsistent mit den Ergebnissen der Einzelstudien und zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber dem Placebo+BSC-Arm (RR [95%-KI]: 2,810 [2,2; 3,6], p<0,0001). In der Studie RECOURSE lag die Krankheitskontrollrate bei Patienten im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm bei 44,0% gegenüber 16,3% im Placebo+BSC-Arm. In der Studie TERRA war dieser Unterschied sogar noch deutlicher. Dabei lag die Krankheitskontrollrate bei 44,1% für die Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung und bei 6,5% bei Gabe von Placebo+BSC. Auch die Ergebnisse der Phase-IV-Studie TALLISUR waren mit diesem Ergebnis konsistent. Im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm lag die Krankheitskontrollrate bei 26,5% im Vergleich zu 0% im BSC-Arm.

Für die DCR wurde bereits ein direkter Zusammenhang zu OS und Lebensqualität gezeigt (Buyse et al., 2000; Victorson et al., 2006; Tang et al., 2007). Daher ist der Endpunkt DCR, in den alle Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen oder einer stabilen Erkrankung als bestes Gesamtansprechen einfließen, von hoher Patientenrelevanz.

Für den Endpunkt Krankheitskontrollrate ergibt sich für die Gesamtpopulation ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.

***Dauer des Ansprechens***

Für den Endpunkt Dauer des Ansprechens lagen ausschließlich für die Studie RECOURSE auswertbare Daten vor. Die mittlere Dauer des Ansprechens betrug dabei 7,4 Monate im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 13,1 Monate im Placebo+BSC-Arm. Da jedoch die Anzahl der ausgewerteten Patienten sehr gering war (8 Patienten im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm, 1 Patient im BSC-Arm), ist der Gruppenunterschied nicht sinnvoll zu interpretieren.

Für den Endpunkt Dauer des Ansprechens ergibt sich für die Gesamtpopulation kein Zusatznutzen.

**Zeit bis zum Therapieversagen**

Die Meta-Analyse der beiden RCT RECOURSE und TERRA zeigte für den Endpunkt Zeit bis zum Therapieversagen einen statistisch signifikanten Vorteil für die Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC. Die homogene Datenlage ermöglichte eine quantitative Kombination der Studien und damit eine höhere Ergebnissicherheit und zeigte unter Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC eine Risikoreduktion für Progression, Therapieabbruch oder Tod um 51,4% gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,486 [0,419; 0,564]; p<0,0001). Die Meta-Analyse spiegelte dabei die Ergebnisse der Einzelstudien wider, bei denen zum Stichtag bei 92,5% der Patienten

im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm der RECOURSE bzw. 98,4% in der Studie TERRA sowie bei 98,1% bzw. 100% im Placebo+BSC-Arm Ereignisse auftraten. Die hohen Zahlen ergeben sich aus dem Studiendesign. Beide Studien waren ereignisgetrieben und wurden durchgeführt, bis ca. 72% der Patienten verstorben waren. Die mediane Zeit bis zum Therapieversagen lag unter der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC bei 1,9 Monaten sowohl in der RECOURSE als auch der TERRA im Vergleich zu jeweils 1,7 Monaten im Placebo+BSC-Arm und war damit 0,2 Monate länger als in der Vergleichsgruppe.

Wie auch für das progressionsfreie Überleben spiegelt sich hier der Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Therapie wider, indem das Auftreten eines Progresses, ein Behandlungsabbruch und der Tod hinausgezögert werden. Da in diesem Anwendungsgebiet von Trifluridin/Tipiracil keine anderen Therapiemöglichkeiten für die Patienten zur Verfügung stehen, stellt der Endpunkt eine patientenrelevante Kenngröße dar.

Für den Endpunkt Zeit bis zum Therapieversagen liegt für die Gesamtpopulation ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen vor.

**Gesundheitszustand**

***Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2***

Auf Basis des ECOG-PS kann beurteilt werden, inwiefern die Erkrankung oder die Nebenwirkungen der Therapie das tägliche Leben des Patienten beeinträchtigen. Er beschreibt somit die Fähigkeit zu einem selbständigen und selbstbestimmten Leben. Da die Patienten bei einem ECOG-PS ≥2 arbeitsunfähig sind, beschreibt das Erreichen eines ECOG-PS von 2 oder schlechter einen besonders gravierenden Einschnitt in das Leben des Patienten mit erheblichen negativen Auswirkungen auch auf seine soziale und finanzielle Situation.

In der Meta-Analyse der Studien RECOURSE und TERRA zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,728 [0,629; 0,844], p<0,0001). Dies entspricht einer Reduktion des Risikos für die Verschlechterung des physischen Zustands auf einen ECOG-PS ≥2 um 27,2% durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC. Die mediane Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 über den gesamten Beobachtungszeitraum lag im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm bei 6,2 Monaten in der RECOURSE bzw. bei 7,7 Monaten in der TERRA und war damit 1,8 bzw. 3,9 Monate länger als in der Vergleichsgruppe Placebo+BSC (RECOURSE: 4,4 Monate; TERRA: 3,8 Monate).

Im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm der Studie TALLISUR lag die mediane Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 bei 5,8 Monaten.

Für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 liegt somit ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen vor.

***EQ-5D VAS***

Der EQ-5D ist ein Instrument zur Selbsteinschätzung des gegenwärtigen Gesundheitszustands. Dabei beschreibt die EQ-5D VAS den Gesundheitszustand, die Nutzwertskala dient zur Erfassung der Lebensqualität. Im vorliegenden Dossier wird die EQ-5D VAS zur Bestimmung des Gesundheitszustands herangezogen. Die Skala der EQ-5D VAS reicht von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbarer Zustand). Die Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands wird dabei durch den Patienten selbst anhand der EQ-5D VAS vorgenommen.

Für die EQ-5D VAS werden folgende Analysen durchgeführt:

- Mittlere Veränderung von Baseline bis zum Zeitpunkt der Erhebung
- Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte
- Zeit bis zur Verbesserung um 10 Punkte

Die Ergebnisse zur EQ-5D VAS stammen aus der Studie TALLISUR. Ein Vergleich der beiden Gruppen wird aufgrund der ungleichmäßigen Verteilung der Patienten in den Therapiearmen und der geringen Patientenzahl im Vergleichsarm als nicht sinnvoll erachtet. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird daher die Verlaufskurve der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert herangezogen. Aufgrund der im Behandlungsverlauf abnehmenden Patientenzahlen werden nur die Werte bis Zyklus 4 als aussagekräftig erachtet.

Für die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS zeigt die Verlaufskurve, dass zu keinem Zeitpunkt die Irrelevanzschwellen von ±10 Punkten über- oder unterschritten werden (Abbildung 4-188). Der patientenberichtete Gesundheitszustand bleibt also während der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil erhalten.

Für die EQ-5D VAS ergibt sich daher weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen.

**Patientenberichtete Symptomatik (EORTC QLQ-C30)**

Die Reduktion von bzw. das Verzögern der Verschlechterung von tumorassoziierten Symptomen stellt eines der Haupttherapieziele bei der palliativen Behandlung von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom dar. Krankheitssymptome werden vom Patienten direkt wahrgenommen und sind zweifelsfrei als patientenrelevant zu erachten.

Zur Bewertung der Symptomatik werden die drei Symptomskalen und die fünf Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 dargestellt. Der Wertebereich aller Skalen reicht von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert stärker ausgeprägten Symptomen entspricht.

Für die Symptomskalen und Einzelsymptome wurden folgende Analysen durchgeführt:

- Mittlere Veränderung des Scores von Baseline bis zum Zeitpunkt der Erhebung (MMRM)

- Zeit bis zur Verschlechterung: Zunahme des Scores um ≥10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert.
- Zeit bis zur Verbesserung: Abnahme des Scores um ≥10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert.

Ergebnisse zur patientenberichteten Symptomatik (EORTC QLQ-C30) liegen nur in der Studie TALLISUR vor. Ein Vergleich der beiden Gruppen wird aufgrund der ungleichmäßigen Verteilung der Patienten in den Therapiearmen und der geringen Patientenzahl im Vergleichsarm als nicht sinnvoll erachtet. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden daher die Verlaufskurven der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert herangezogen. Aufgrund der im Behandlungsverlauf abnehmenden Patientenzahlen werden nur die Werte bis Zyklus 4 als aussagekräftig erachtet.

***Fatigue***

Für die mittlere Veränderung des Scores für Fatigue (MMRM) zeigt die Verlaufskurve, dass zu keinem Zeitpunkt die Irrelevanzschwellen von ±10 Punkten über- oder unterschritten werden (Abbildung 4-180).

Für die Symptomskala Fatigue ergibt sich daher weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen.

***Übelkeit und Erbrechen***

Für die mittlere Veränderung des Scores für Übelkeit und Erbrechen (MMRM) zeigt die Verlaufskurve, dass zu keinem Zeitpunkt die Irrelevanzschwellen von ±10 Punkten über- oder unterschritten werden (Abbildung 4-181).

Für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen ergibt sich daher weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen.

***Schmerz***

Für die mittlere Veränderung des Scores für den Schmerz (MMRM) zeigt die Verlaufskurve, dass lediglich in Zyklus 10 die Irrelevanzschwelle von 10 Punkten unterschritten wird (Abbildung 4-182).

Für die Symptomskala Schmerz ergibt sich daher weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen.

***Dyspnoe***

Für die mittlere Veränderung des Scores für Dyspnoe (MMRM) zeigt die Verlaufskurve, dass lediglich in Zyklus 4 und Zyklus 5 und zu Zyklus 9 die Irrelevanzschwelle von 10 Punkten überschritten wird (Abbildung 4-183). Die zum Zeitpunkt Zyklus 4 minimal überschritteneIrrelevanzschwelle von +10 Punkten kann zufällig bedingt sein und wird nicht als relevant erachtet. Zu den späteren Zyklen wurden nur 25 Patienten (Zyklus 5) bzw. 10 Patienten (Zyklus 9) mit Trifluridin/Tipiracil behandelt, so dass diese Werte keine sinnvolle Aussage zulassen.

Für das Einzelsymptom Dyspnoe ergibt sich daher weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen.

***Schlaflosigkeit***

Für die mittlere Veränderung des Scores für Schlaflosigkeit (MMRM) zeigt die Verlaufskurve, dass in Zyklus 10 die Irrelevanzschwelle von -10 Punkten unterschritten wird (Abbildung 4-184). Zu diesem Zeitpunkt wurden aber nur noch 8 Patienten mit Trifluridin/Tipiracil behandelt, so dass dieser Wert keine sinnvolle Aussage zulässt.

Für das Einzelsymptom Schlaflosigkeit ergibt sich daher weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen.

***Appetitverlust***

Für die mittlere Veränderung des Scores für Appetitverlust (MMRM) zeigt die Verlaufskurve, dass lediglich ab Zyklus 9 die Irrelevanzschwelle von 10 Punkten überschritten wird (Abbildung 4-185). Zu diesem Zeitpunkt wurden aber nur noch 10 Patienten (Zyklus 9) bzw. 8 Patienten (Zyklus 10) mit Trifluridin/Tipiracil behandelt, so dass dieser Wert keine sinnvolle Aussage zulässt.

Für das Einzelsymptom Appetitverlust ergibt sich daher weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen.

***Verstopfung***

Für die mittlere Veränderung des Scores für Verstopfung (MMRM) zeigt die Verlaufskurve, dass lediglich in Zyklus 5 die Irrelevanzschwelle von 10 Punkten überschritten wird (Abbildung 4-186). Zu diesen Zeitpunkten wurden aber nur noch 25 Patienten mit Trifluridin/Tipiracil behandelt, so dass dieser Wert keine sinnvolle Aussage zulässt.

Für das Einzelsymptom Verstopfung ergibt sich daher weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen.

***Diarrhö***

Für die mittlere Veränderung des Scores für Diarrhö (MMRM) zeigt die Verlaufskurve, dass zu keinem Zeitpunkt die Irrelevanzschwellen von ±10 Punkten überschritten werden (Abbildung 4-187).

Für das Einzelsymptom Diarrhö ergibt sich daher weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen.

***Gesamtbetrachtung der Krankheitssymptomatik***

Die Reduktion von bzw. das Verzögern der Verschlechterung von tumorassoziierten Symptomen stellt eines der Haupttherapieziele bei der palliativen Behandlung von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom dar.

Für keines der im EORTC QLQ-C30 erfassten Symptome zeigte sich im Verlauf der Behandlung eine relevante Verschlechterung. Das Therapieziel, eine Verschlechterung der Symptomatik zu vermeiden, wird durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil daher vollumfänglich erreicht. Für die Krankheitssymptomatik ergibt sich daher weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen.

Die Daten zur Symptomatik bestätigen die Ergebnisse der Studie TAGS, einer randomisierten Studie in einer anderen gastrointestinalen Indikation, dem metastasierten Magenkarzinom (Shitara et al., 2018). Auch hier zeigte sich, dass die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil keine Verschlechterung der patientenberichteten Symptomatik zur Folge hatte. Die Ergebnisse werden auch durch die Ergebnisse zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) bestätigt, bei dem sich ebenfalls keine Verschlechterung zeigt.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Der Erhalt der Lebensqualität stellt einen von IQWiG (IQWiG, 2017b) und G-BA (Verfahrensordnung 5. Kapitel § 3) akzeptierten patientenrelevanten Endpunkt dar.

Zur Bewertung der Lebensqualität werden die fünf Funktionsskalen und die globale Skala für den Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 dargestellt. Der Wertebereich aller Skalen reicht von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert einer höheren Lebensqualität entspricht.

Für die Symptomskalen und Einzelsymptome wurden folgende Analysen durchgeführt:

- Mittlere Veränderung des Scores von Baseline bis zum Zeitpunkt der Erhebung (MMRM)
- Zeit bis zur Verschlechterung: Abnahme des Scores um ≥10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert.
- Zeit bis zur Verbesserung: Zunahme des Scores um ≥10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert.

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) liegen nur in der Studie TALLISUR vor. Ein Vergleich der beiden Gruppen wird aufgrund der ungleichmäßigen Verteilung der Patienten in den Therapiearmen und der geringen Patientenzahl im Vergleichsarm als nicht sinnvoll erachtet. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden daher die Verlaufskurven der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert herangezogen. Aufgrund der im Behandlungsverlauf abnehmenden Patientenzahlen werden nur die Werte bis Zyklus 4 als aussagekräftig erachtet.

***Globaler Gesundheitszustand***

Für die mittlere Veränderung des Scores für den globalen Gesundheitszustand (MMRM) zeigt die Verlaufskurve, dass zu keinem Zeitpunkt die Irrelevanzschwellen von ±10 Punkten über- oder unterschritten werden (Abbildung 4-189).
Für die globale Skala für den Gesundheitszustand ergibt sich daher weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen.

***Körperliche Funktion***

Für die mittlere Veränderung des Scores für die körperliche Funktion (MMRM) zeigt die Verlaufskurve, dass zu keinem Zeitpunkt die Irrelevanzschwellen von ±10 Punkten über- oder unterschritten werden (Abbildung 4-190).

Für die Zeit bis zur Verbesserung der körperlichen Funktion ergibt sich daher weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen.

***Rollenfunktion***

Für die mittlere Veränderung des Scores für die Rollenfunktion (MMRM) zeigt die Verlaufskurve, dass zu keinem Zeitpunkt die Irrelevanzschwellen von ±10 Punkten über- oder unterschritten werden (Abbildung 4-191).

Für die Funktionsskala Rollenfunktion ergibt sich daher weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen.

***Emotionale Funktion***

Für die mittlere Veränderung des Scores für die emotionale Funktion (MMRM) zeigt die Verlaufskurve, dass zu keinem Zeitpunkt die Irrelevanzschwellen von ±10 Punkten über- oder unterschritten werden (Abbildung 4-192).

Für die Funktionsskala emotionale Funktion ergibt sich daher weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen.

***Kognitive Funktion***

Für die mittlere Veränderung des Scores für die kognitive Funktion (MMRM) zeigt die Verlaufskurve, dass lediglich zu Zyklus 10 die Irrelevanzschwelle von -10 Punkten unterschritten wird (Abbildung 4-193). Zu diesem Zeitpunkt wurden aber nur noch 8 Patienten mit Trifluridin/Tipiracil behandelt, so dass diese Werte keine sinnvolle Aussage zulassen.

Für die Funktionsskala kognitive Funktion ergibt sich daher weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen.

***Soziale Funktion***

Für die mittlere Veränderung des Scores für die soziale Funktion (MMRM) zeigt die Verlaufskurve, dass zu keinem Zeitpunkt die Irrelevanzschwellen von ±10 Punkten überschritten werden (Abbildung 4-194).

Für die Funktionsskala soziale Funktion ergibt sich daher weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen.

***Gesamtbetrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität***

Eine Verschlechterung der Lebensqualität zu vermeiden stellt eines der Haupttherapieziele bei der palliativen Behandlung von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom dar.

Für die im EORTC-QLQ-C30 erfassten Funktionsskalen und die globale Skala für den Gesundheitszustand zeigte sich im Verlauf der Behandlung in keinem Fall eine relevante Verschlechterung. Das Therapieziel, eine Verschlechterung der Lebensqualität zu vermeiden, wird durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil daher vollumfänglich erreicht. Für die Krankheitssymptomatik ergibt sich daher weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen.

Die Daten zur Lebensqualität bestätigen die Ergebnisse der Studie TAGS, einer randomisierten Studie in einer anderen gastrointestinalen Indikation, dem metastasierten Magenkarzinom (Shitara et al., 2018; Alsina et al., 2019). Auch hier zeigte sich, dass bei Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil die Lebensqualität erhalten blieb. Die Population der Studie TAGS ist hinsichtlich Alter, Geschlecht, Ethnie und Region mit der Patientenpopulation mit mKRK vergleichbar, somit zeigt sich indikationsübergreifend eine sehr gute Konsistenz der Lebensqualitätsdaten.

**Unerwünschte Ereignisse**

Trifluridin/Tipiracil hat bereits 2016 die Zulassung für das in diesem Dossier dargelegte Anwendungsgebiet erhalten. In der dazugehörigen Nutzenbewertung (Vorgangsnummer 2016-08-15-D-252) wurde die Studie RECOURSE eingeschlossen und ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen zugesprochen. Zu den im Dossier am häufigsten berichteten UE zählten vor allem die für eine wirksame antineoplastische Therapie zu erwartenden hämatologischen Ereignisse. Gegenüber der Erstzulassung kamen im Zulassungsverfahren für das Magenkarzinom keine unerwarteten, nicht aus den Studien zum Kolonkarzinom ersichtlichen Nebenwirkungen hinzu (Servier Deutschland GmbH, 2019a). Aufgrund der Befristung der Bewertung werden im vorliegenden Dossier weitere Daten aus den beiden RCT RECOURSE und TERRA sowie der Phase-IV-Studie TALLISUR vorgelegt.

Unerwünschte Nebenwirkungen einer Therapie können den Patienten physisch und psychisch belasten und somit zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führen. In den Studien RECOURSE und TERRA wurden die Anteile an Patienten mit mindestens einem Ereignis je Behandlungsgruppe erhoben. Aufgrund unterschiedlich langer Beobachtungsdauern in Interventions- und Vergleichsgruppe wurde für die Nutzenbewertung der Endpunkt Zeit (ab Verabreichung der ersten Studienmedikation) bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses post hoc analysiert. Darüber hinaus werden unterstützend die Ergebnisse der Phase-IV-Studie TALLISUR hinzugezogen. Wie bereits das IQWiG in seiner Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil in der Indikation Magenkarzinom darlegt, lassen sich aufgrund des Anwendungsgebietes und des Wirkmechanismus von Trifluridin/Tipiracil

insbesondere gastrointestinale Ereignisse nicht eindeutig den Nebenwirkungen der Therapie oder der Symptomatik der Grunderkrankung bzw. einem Progress zuordnen. Die Betrachtung des Zusatznutzen oder geringeren Nutzens der Therapie beruht daher auf den Auswertungen, bei denen auch Ereignisse eingeschlossen sind, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sein könnten. Die Sicherheitsendpunkte gelten daher – analog zum Vorgehen des IQWiG – als Mischung aus Progression/Symptomatik und Nebenwirkungen.

***Zeit bis zum ersten UE***

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE zeigte ein statistisch signifikant höheres Risiko unter der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 1,467 [1,263; 1,704], p<0,0001) bei homogener Datenlage. Die Inzidenz an UE gesamt war auch im Vergleichsarm der TALLISUR höher als unter der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC. Zu berücksichtigen ist hierbei jedoch, dass durch die Erfassung jeglicher UE in diesem Endpunkt sowohl patientenrelevante als auch nicht patientenrelevante UE enthalten sind. Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE ergibt sich für Trifluridin/Tipiracil+BSC ein Beleg für einen geringeren Nutzen beträchtlichen Ausmaßes.

***Zeit bis zum ersten SUE***

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten SUE war ebenfalls eine Meta-Analyse der beiden RCT RECOURSE und TERRA möglich und zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,692 [0,538; 0,890], p=0,0041). Aufgrund der homogenen Datenlage ermöglicht die Meta-Analyse eine noch höhere Aussagesicherheit. Die Zeit bis zum ersten SUE war unter Trifluridin/Tipiracil+BSC um 30,8% gesenkt und ergab für die Gesamtpopulation einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie. Dieses Ergebnis war auch konsistent mit den Ergebnissen der TALLISUR, in der die Inzidenz an SUE geringer im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm im Vergleich zu BSC war.

***Zeit bis zum ersten UE vom CTCAE-Grad 1-2***

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE vom CTCAE-Grad 1-2 ergab einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 1,493 [1,286; 1,734], p<0,0001). In der TALLISUR war ebenfalls die Inzidenz an UE vom CTCAE-Grad 1-2 höher im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen geringeren Nutzen beträchtlichen Ausmaßes.

***Zeit bis zum ersten UE vom CTCAE-Grad ≥3***

Die Meta-Analyse der Studien RECOURSE und TERRA zeigte für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE vom CTCAE-Grad ≥3 eine heterogene Studienlage. Da die Effektschätzer aus den beiden Studien in entgegengesetzte Richtung zeigten, war ein Gesamtschätzer nicht sinnvoll interpretierbar. Während in der Studie RECOURSE ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Therapie festgestellt wurde (HR [95%-KI]: 1,44 [1,18; 1,77], p=0,0003), zeigte die Studie TERRA keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 0,75 [0,42; 1,36],

0,3439). Auch in der TALLISUR zeigte sich eine vergleichbare Inzidenz an UE vom CTCAE-Grad ≥3.

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE vom CTCAE-Grad ≥3 liegt somit anhand der Ergebnisse der Studie RECOURSE ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von geringem Ausmaß vor und anhand der Ergebnisse der Studie TERRA kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber der Vergleichstherapie BSC.

***Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines UE***

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines UE zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil unter der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,585 [0,392; 0,872], p=0,0085) bei homogener Datenlage. Bei der Studie RECOURSE traten unter Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung bei 10,7% der Patienten UE auf, die zum Therapieabbruch führten, bei der TERRA war dies bei 8,2% der Patienten. In der Studie TALLISUR war der Anteil an UE, die zum Therapieabbruch führten, mit 30,8% höher.

Für den Endpunkt Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines UE liegt somit ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Gesamtpopulation vor.

***UE von besonderem Interesse***

*Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit hepatobiliären Auffälligkeiten*

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit hepatobiliären Auffälligkeiten zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung und Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,862 [0,663; 1,121], p=0,2861) bei homogener Datenlage. Auch in der TALLISUR zeigte sich eine ähnliche Inzidenz an UE im Zusammenhang mit hepatobiliären Auffälligkeiten zwischen den Studienarmen.

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit hepatobiliären Auffälligkeiten ergibt sich somit für die Gesamtpopulation kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC.

*Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit renalen Auffälligkeiten*

Die Meta-Analyse der Studien RECOURSE und TERRA zeigte für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit renalen Auffälligkeiten eine heterogene Datenlage. Die Effektschätzer aus den beiden Studien ergaben jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied, zeigten jedoch in entgegengesetzte Richtung. Daher war ein Gesamtschätzer nicht sinnvoll interpretierbar. Während in der Studie RECOURSE ein statistisch nicht signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Therapie festgestellt wurde (HR [95%-KI]: 1,36 [0,73; 2,53], p=0,3360), zeigte die Studie TERRA einen statistisch nicht signifikanten Unterschied zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 0,32 [0,10; 1,00], p=0,0379). Auch in der TALLISUR zeigte sich eine geringere Inzidenz von UE im Zusammenhang mit renalen Auffälligkeiten im Vergleich zum Vergleichsarm.

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit renalen Auffälligkeiten liegt somit anhand der Ergebnisse beider Studien kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen für die Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC.

*Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen*

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen zeigte eine heterogene Studienlage. Da sich die Effektschätzer der beiden Studien in ihrem Ausmaß stark unterscheiden, war ein Gesamtschätzer nicht sinnvoll interpretierbar. Die Zusatznutzenbewertung erfolgt somit auf Basis der Einzelstudien, wobei in beiden Studien ein höheres Risiko unter der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC zu beobachten war (RECOURSE: HR [95%-KI]: 7,08 [5,11; 9,81], p<0,0001 bzw. TERRA: HR [95%-KI]: 2,86 [1,48; 5,54], p=0,0011). In der TALLISUR ließ sich konsistent mit diesen Ergebnissen eine höhere Inzidenz an hämatologischen unerwünschten Ereignissen feststellen als im BSC-Arm.

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen liegt somit anhand der Ergebnisse der Studien RECOURSE und TERRA jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen beträchtlichen Ausmaßes für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC vor.

*Zeit bis zum ersten infektionsbedingten UE*

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten infektionsbedingten UE zeigte ein statistisch signifikant höheres Risiko unter der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 3,155 [2,518; 3,953], p<0,0001) bei homogener Datenlage. In der TALLISUR ließ sich konsistent mit diesen Ergebnissen eine höhere Inzidenz an infektionsbedingten UE feststellen als im BSC-Arm.

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten infektionsbedingten UE liegt somit ein Beleg für einen geringeren Nutzen beträchtlichen Ausmaßes vor.

*Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit gastrointestinalen Erkrankungen*

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit gastrointestinalen Erkrankungen ergab die Meta-Analyse der beiden RCT RECOURSE und TERRA einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 1,573 [1,321; 1,873], p<0,0001). In der TALLISUR ließ sich konsistent mit diesen Ergebnissen eine höhere Inzidenz an gastrointestinalen UE feststellen als im BSC-Arm.

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit gastrointestinalen Erkrankungen ergibt sich somit ein Beleg für einen geringeren Nutzen beträchtlichen Ausmaßes.

*Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit Ermüdung*

Die Meta-Analyse der beiden Studien RECOURSE und TERRA ergab bei dem Endpunkt Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit Ermüdung einen statistisch signifikanten

Behandlungsunterschied zuungunsten der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Therapie im Vergleich zu Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 1,490 [1,127; 1,970], p=0,0052). In der TALLISUR zeigte sich dagegen eine vergleichbare Inzidenz zum Vergleichsarm.

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit Ermüdung ergibt sich somit ein Beleg für einen geringeren Nutzen geringen Ausmaßes.

*Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit Dyspnoe*

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit Dyspnoe zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung und Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,688 [0,458; 1,035], p=0,0728) bei homogener Datenlage. In der TALLISUR zeigte sich eine geringe Inzidenz an UE im Zusammenhang mit Dyspnoe, die höher war, als im Vergleichsarm.

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit Dyspnoe ergibt sich somit für die Gesamtpopulation kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC.

*Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit vermindertem Appetit*

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit vermindertem Appetit ergab die Meta-Analyse der beiden RCT RECOURSE und TERRA einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 1,387 [1,074; 1,790], p=0,0120). In der TALLISUR zeigte sich eine geringe Inzidenz an UE im Zusammenhang mit vermindertem Appetit, die höher war, als im Vergleichsarm.

Der Endpunkt Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit vermindertem Appetit wird als nicht schweres Ereignis eingeordnet. Aufgrund des geringfügigen Effektes wird insgesamt kein geringerer Nutzen abgeleitet. Ein Nutzen bzw. geringerer Nutzen ist damit nicht belegt.

***Gesamtbetrachtung unerwünschte Ereignisse***

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse zeigten sich insgesamt die für eine wirksame antineoplastische Therapie zu erwartenden Schadensaspekte, vor allem hämatologische und gastrointestinale Ereignisse. Ein beträchtlicher Zusatznutzen konnte dagegen für die Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC beim Endpunkt Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE gezeigt werden, weshalb die in den Studien RECOURSE und TERRA beobachteten UE keinen Einfluss auf die Rate der Therapieabbrüche haben. Weiterhin ergab die Meta-Analyse der beiden RCT einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Zeit bis zum Auftreten eines SUE, was vor allem in dieser Therapielinie von patientenrelevantem Nutzen ist. Die Phase-IV-Studie TALLISUR ließ keinen Vergleich zwischen den Studienarmen zu, die aufgetretenen Inzidenzen waren jedoch vergleichbar mit den beiden RCT RECOURSE und TERRA.

Insgesamt ist zu beachten, dass die Bewertung des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil gegenüber Placebo+BSC erfolgt. Die Aktivität von Trifluridin/Tipiracil, einer aktiven antineoplastischen Substanz, wird somit gegen eine unterstützende Behandlung zur Linderung

von Symptomen verglichen. Daher sind generell mehr Nebenwirkungen im Therapiearm zu erwarten. Viele der in den untersuchten Studien aufgetretenen UE lassen sich auch von erfahrenen Onkologen nicht eindeutig differenzieren zwischen krankheitsbezogenen und therapiebezogenen UE. So können UE von der Grunderkrankung hervorgerufen werden, aber auch durch das Arzneimittel verstärkt werden. Bei dieser gastrointestinalen Tumorerkrankung sind daher vor allem gastrointestinale UE sehr unspezifisch und erlauben keine eindeutige Trennung der krankheitsbezogenen UE.

Insgesamt wird Trifluridin/Tipiracil jedoch gut toleriert. Dieser Befund ist auch konsistent mit den Ergebnissen der Erstbewertung in der Indikation metastasiertes Kolorektalkarzinom und der Indikationserweiterung bei der weiteren gastrointestinalen Tumorerkrankung, dem Magenkarzinom. Eine gepoolte Analyse der Sicherheitsdaten aus den beiden RCT RECOURSE zum Kolorektalkarzinom und TAGS zum Magenkarzinom zeigte, dass Trifluridin/Tipiracil in beiden Indikationen gut verträglich war und ein konsistentes Sicherheitsprofil aufwies (Van Cutsem et al., 2019). In beiden Studien war die Rate der Therapieabbrüche sehr gering. Zum UE-Management wurden häufiger Dosisverzögerungen als Dosisreduktionen genutzt, was wiederum auf das insgesamt gute Verträglichkeitsprofil hindeutet. In diesem Zusammenhang sind die gezeigten Vorteile für die Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC besonders hervorzuheben.

Unterstützt wird diese Aussage durch die regelmäßige Bewertung der weltweit gemeldeten unerwünschten Wirkungen unter Trifluridin/Tipiracil seit der Zulassung (in Japan am 24.03.2014, in den USA am 22.09.2015 und in der EU seit dem 25.04.2016) im Rahmen der regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte (periodic safety update reports, PSUR) durch die EMA. Aus den PSUR, in welche sämtliche Daten zur Sicherheit des Arzneimittels seit der Zulassung einfließen, sind keine neuen wesentlichen Nebenwirkungen hervorgegangen. Dies zeigt sich auch daran, dass keiner der bislang eingereichten und vom PRAC beurteilten PSURs zu einer Änderung der Fachinformation geführt hat; zudem wurde aufgrund des stabilen Sicherheitsprofils der vorgegebene Abstand zur Einreichung des nächsten Berichts bereits im Bewertungsbericht zum vierten PSUR von 6 Monate auf 12 Monate verlängert (Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.), 2019). Anfangs fand diese Bewertung wie üblich im 6-monatigen Abstand statt, inzwischen hat die EMA die Beurteilungsintervalle auf 1 Jahr ausgedehnt, da keine neuen Sicherheitsrisiken oder Signale unter der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil identifiziert wurden.

**Fazit**

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)+BSC führt gegenüber der zVT zu einer moderaten Verlängerung der Überlebensdauer und damit zu einer nachhaltigen und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der palliativen Behandlungssituation zu sehen, in der eine Heilung nicht mehr möglich ist.

Trifluridin/Tipiracil+BSC stellt für diese Patienten, die alle anderen Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft haben, die einzige in Deutschland verfügbare evidenzbasierte Behandlungsoption dar und wird als solche in deutschen und europäischen Leitlinien empfohlen (Van Cutsem et al., 2016; DGHO, 2018a; DGHO, 2018b; Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Zwar ist auch die Strategie einer „Re-Challenge" mit Substanzen, die in früherer Therapielinien wirksam waren, in der Praxis verbreitet. Die Nachweise für die klinische Wirksamkeit dieser Strategie sind jedoch limitiert (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Somit ist Trifluridin/Tipiracil aktuell der Therapiestandard jenseits der Zweitlinie. Die Studienergebnisse zum Gesamtüberleben zeigen, dass Trifluridin/Tipiracil+BSC das Überleben dieser Patienten signifikant verlängert, bei einem für eine wirksame antineoplastische Therapie zu erwartenden und beherrschbaren Nebenwirkungsprofil.

In der Erstbewertung wurde Trifluridin/Tipiracil daher ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen zugesprochen (G-BA, 2017). Der Beschluss wurde befristet mit der Auflage, insbesondere auch Daten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Ergebnisse auch für Patienten mit einem ECOG-PS ≥2 vorzulegen. Dies wird im vorliegenden Dossier umgesetzt, indem die Ergebnisse der Studie TALLISUR dargestellt werden. Diese zeigen insbesondere, dass sich Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Symptomatik und Lebensqualität während der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil nicht verschlechtern. Die Ergebnisse zu Symptomatik und Lebensqualität werden gestützt durch die Studie TAGS, einer randomisierten Studie in einer anderen gastrointestinalen Indikation, dem metastasierten Magenkarzinom (Shitara et al., 2018). Auch hier zeigte sich, dass die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil keine Verschlechterung der Symptomatik oder Lebensqualität zur Folge hatte.

In die Studie TALLISUR wurden Patienten ohne Beschränkung des ECOG-PS eingeschlossen, so dass diese vollumfänglich den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt. Über 90% der Patienten hatten einen ECOG-PS von 0-1. Dies deckt sich mit den Daten aus dem Härtefallprogramm zu Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) (Kasper et al., 2018) und zeigt, dass die Studien RECOURSE und TERRA weitestgehend dem deutschen Versorgungskontext entsprechen und deren Ergebnisse uneingeschränkt zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden können.

Den erheblichen Nutzenaspekten stehen die für eine wirksame antineoplastische Therapie zu erwartenden Schadensaspekte entgegen. Nach Abwägung aller Nutzen- und Schadensaspekten und unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung sowie des Behandlungsziels in der fortgeschrittenen Therapiesituation resultiert somit in der Gesamtschau für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)+BSC gegenüber Placebo+BSC in der vorliegenden Indikation ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-112: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|
| Erwachsene Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen | beträchtlich |
| EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor (epidermal growth factor)-Rezeptor; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor) | |

## 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend.

### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

In der Erstbewertung wurde Trifluridin/Tipiracil ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen zugesprochen (G-BA, 2017). Der Beschluss wurde befristet mit der Auflage, insbesondere auch Daten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

sowie Ergebnisse auch für Patienten mit einem ECOG-PS ≥2 vorzulegen. In die identifizierten RCT RECOURSE und TERRA wurden nur Patienten mit einem ECOG-PS von 0-1 eingeschlossen, Daten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden darin nicht erhoben. Es wurde daher eine Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt, die die Befristungsauflagen erfüllen. Dabei wurde die Studie TALLISUR identifiziert.

Trifluridin/Tipiracil hat in der Phase-3-Zulassungsstudie RECOURSE bereits seine Wirksamkeit und Sicherheit unter Beweis gestellt. Es war daher aus ethischen Gründen nicht möglich, eine weitere RCT durchzuführen, in der einem Teil der Patienten eine erwiesenermaßen wirksame Therapie vorenthalten worden wäre, indem sie auf Placebo randomisiert worden wären. In der Studie TALLISUR konnten sich die Patienten daher entscheiden, welcher Behandlungsgruppe sie zugeteilt wurden.

Trotz des hierdurch erhöhten Verzerrungspotenzials wurde die Studie TALLISUR in die Nutzenbewertung eingeschlossen, um die Befristungsauflagen des G-BA zu erfüllen.

Das Studien-Design zur TALLISUR bedarf noch folgender Erläuterung:

Die Ansprüche an klinische Studien, insbesondere im Rahmen der frühen Nutzenbewertung, sind hoch. Randomisierte klinische Studien gelten als Goldstandard, auch wenn die Umsetzbarkeit zuweilen unmöglich erscheint (z. B. aus ethischen Gründen mit Best-Supportive-Care als Komparator). Nichtsdestotrotz sind RCT (inkl. dem methodischen Aspekt der Randomisierung) eine notwendige Voraussetzung, um zur Sicherung einer adäquaten frühen Nutzenbewertung auf hohem klinischen Evidenzlevel beizutragen (Windeler et al., 2008).

Randomisierung beschreibt die zufällige Zuteilung der Studienteilnehmer auf den Interventions- und den Kontrollarm der Studie und wird eingesetzt, um mögliche Störfaktoren zu neutralisieren. Diesem Zufallsprinzip bei der Studieneinteilung stehen oftmals ethische Einwände gegenüber, welche sich beispielsweise auf das Equipoise („Gleichgewicht“) beziehen. In diesem Sinne ist die ethische Voraussetzung für das Aufsetzen einer RCT die Gleichwertigkeit bzw. das Gleichgewicht zwischen den Studieninterventionen (Lange et al., 2018).

Da im vorliegenden Anwendungsgebiet aber mit der Rücknahme der Regorafenib-Vermarktung in Deutschland im April 2016 kein gleichwertiger Komparator zur Verfügung stand, musste Servier auf das oben skizzierte und aus den RCT RECOURSE und TERRA bekannte Studiendesign (allerdings ohne Randomisierung) zurückgreifen. Hierbei möchte Servier nochmals betonen, dass aufgrunddessen eine Randomisierung im Zusammenhang mit einer ethisch nicht-vertretbaren Kontrollgruppe (BSC) im Rahmen dieser TALLISUR-Studie nicht möglich war.

Weil die Gleichwertigkeit beider Studieninterventionen Trifluridin/Tipiracil und BSC nicht gegeben war, wäre es unethisch gewesen, Patientinnen und Patienten nach dem Zufallsprinzip einer dieser Vergleichsgruppen zuzuteilen.

Hinzu kommt bei der Wahl einer BSC-Behandlung als Komparator in einer Studie, dass ethische Bedenken umso mehr in den Vordergrund treten, wenn die Wirkstoff-Kombination Trifluridin/Tipiracil bereits in dieser mKRK-Indikation zugelassen ist. Patienten mit schwerwiegender Krebserkrankung sollte eine bereits anerkannte Therapie nicht vorenthalten werden. Daher konnten auch nur Patienten auf eigenen Wunsch dieser BSC-Vergleichsgruppe zugeordnet werden.

Abschließend zum BSC-Komparator der TALLISUR-Studie gibt uns Prof. Dr. Volker Heinemann (Klinikum Großhadern, LMU München), Leiter der klinischen Studie, folgende Erkenntnisse mit:

„Aus meiner Erfahrung im Klinikum Großhadern, an der LMU München, kann ich konstatieren, dass nach vielen Patienten-Screening-Gesprächen, die Patienten kaum bereit sind, sich an dem BSC-Arm des Studienprotokolls zu beteiligen. Die Patienten lehnen eine chemotherapeutische Behandlung gewöhnlich erst dann ab, wenn sie sich in einem sehr schlechten Allgemeinzustand befinden und die mögliche Behandlung nicht mehr tolerieren. Einerseits kann diesen todkranken Patienten in den letzten Tagen ihres Lebens eine Studienteilnahme nur schwerlich angeboten werden. Andererseits würde die Aufnahme von Patienten mit sehr begrenzter Lebenszeit auch das Studienergebnis verfälschen, da eine Vergleichbarkeit mit dem Behandlungsarm nicht gegeben ist. Das Verzerrungspotenzial ist in diesem Arm sehr groß, da zwischen tumorbedingten Symptomen und behandlungsbedingten Nebenwirkungen nicht mehr sinnvoll unterschieden werden kann“ (Heinemann, 2020b).

### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

## 4.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., et al 1993. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst,* 85(5), 365-76.
2. Alsina, M., Tabernero, J., Shitara, K., Doi, T., Dvorkin, M., Mansoor, W., et al 2019. Analysis of symptoms and functional HRQoL scales in TAGS, a phase III trial of trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) in metastatic gastric cancer (mGC). *Journal of Clinical Oncology,* 37(15_suppl), 4043-.
3. Bender, R., Lange, S. & Ziegler, A. 2007. [Multiple testing]. *Dtsch Med Wochenschr,* 132 Suppl 1, e26-9.
4. BfArM. 2016. *Härtefallprogramme / Compassionate Use* [Online]. [Aufgerufen am 18.05.2016].
5. Buyse, M., Thirion, P., Carlson, R. W., Burzykowski, T., Molenberghs, G. & Piedbois, P. 2000. Relation between tumour response to first-line chemotherapy and survival in advanced colorectal cancer: a meta-analysis. Meta-Analysis Group in Cancer. *Lancet,* 356(9227), 373-8.
6. Buyse, M., Burzykowski, T., Carroll, K., Michiels, S., Sargent, D. J., Miller, L. L., et al 2007. Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol,* 25(33), 5218-24.
7. ClinicalTrials.gov. 2018. NCT01955837 - Titel: Study of TAS-102 in Patients With Metastatic Colorectal Cancer in Asia. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01955837
8. ClinicalTrials.gov. 2019. NCT01607957 - Titel: Study of TAS-102 in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Chemotherapies. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01607957
9. Cocks, K., King, M. T., Velikova, G., Martyn St-James, M., Fayers, P. M. & Brown, J. M. 2011. Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *J Clin Oncol,* 29(1), 89-96.
10. DGHO. 2018a. Kolonkarzinom – Leitlinie – Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Oktober 2018. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html [Zugriff am: 01.08.2019]
11. DGHO. 2018b. Rektumkarzinom – Leitlinie – Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Oktober 2018. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rektumkarzinom/@@guideline/html/index.html [Zugriff am: 01.08.2019]
12. Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D., Ford, R., et al 2009. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer,* 45(2), 228-47.

13. EMA. 1994. ICH Topic E 7 - Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002875.pdf [Zugriff am: 05.03.2020]
14. EMA. 2012. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf [Zugriff am: 05.03.2020]
15. EMA. 2013. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf [Zugriff am: 05.03.2020]
16. EMA. 2016. Appendix 2 to the Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies. EMA/CHMP/292464/2014. 1. April 2016. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf [Zugriff am: 05.03.2020]
17. EU-CTR. 0000a. 2017-000292-83 - Titel: Prospective, Multicenter, Open-label Phase IV trial of Trifluridine/Tipiracil to Evaluate the Health-related Quality of Life in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000292-83 [Zugriff am: 05.03.2020]
18. EU-CTR. 0000b. 2012-000109-66 - Titel: RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PHASE 3 STUDY OF TAS-102 PLUS BEST SUPPORTIVE CARE (BSC) VERSUS PLACEBO PLUS BSC IN PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER REFRACTORY TO STANDARD CHEMOTHERAPIES. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000109-66 [Zugriff am: 05.03.2020]
19. Fayers, P. M. & Marchin, D. 2015. Chapter 10.3 Compliance. p. 264-265. *Quality of Life: The assessment, analysis and reporting of patient-reported outcomes.* John Wiley & Sons.
20. G-BA. 2015. Niederschrift zum Beratungsgespräch am 02.12.2015 (Vorgangsnummer 2015-B-134).
21. G-BA. 2016a. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ramucirumab (neues Anwendungsgebiet). Vom 1. September 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3954/2016-09-01_AM-RL-XII_Ramucirumab_D-216_TrG.pdf [Zugriff am: 06.12.2019]
22. G-BA. 2016b. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Regorafenib. Vom 17. März 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3667/2016-03-17_AM-RL-XII_Regorafenib_2015-10-01-D-189_TrG.pdf [Zugriff am: 06.12.2019]
23. G-BA. 2017. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB

V – Trifluridin/ Tipiracil. Vom 2. Februar 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4189/2017-02-02_AM-RL-XII_Trifluridin-Tipiracil_D-252_TrG.pdf [Zugriff am: 30.04.2019]

24. G-BA. 2019. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie(AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nicht-plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6021/2019-09-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-447_TrG.pdf [Zugriff am: 13.12.2019]
25. Gong, J., Wu, D., Chuang, J., Tuli, R., Simard, J. & Hendifar, A. 2017. Moving Beyond Conventional Clinical Trial End Points in Treatment-refractory Metastatic Colorectal Cancer: A Composite Quality-of-life and Symptom Control End Point. *Clin Ther*, 39(11), 2135-45.
26. Greimel, E. R., Bjelic-Radisic, V., Pfisterer, J., Hilpert, F., Daghofer, F., du Bois, A., et al 2006. Randomized study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group comparing quality of life in patients with ovarian cancer treated with cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel. *J Clin Oncol*, 24(4), 579-86.
27. Groenvold, M., Klee, M. C., Sprangers, M. A. & Aaronson, N. K. 1997. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement. *J Clin Epidemiol*, 50(4), 441-50.
28. Hamel, J. F., Saulnier, P., Pe, M., Zikos, E., Musoro, J., Coens, C., et al 2017. A systematic review of the quality of statistical methods employed for analysing quality of life data in cancer randomised controlled trials. *Eur J Cancer*, 83, 166-76.
29. Heinemann, P. D. V. 2020a. Statement zur Erfassung der Lebensqualität in der Studie TALLISUR.
30. Heinemann, V. 2020b. Statement zur Rekrutierung von Patienten der BSC-Gruppe in der Studie TALLISUR.
31. Hjermstad, M. J., Fossa, S. D., Bjordal, K. & Kaasa, S. 1995. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *J Clin Oncol*, 13(5), 1249-54.
32. Hofheinz, R., Petersen, V., Kindler, M., Schulze, M., Seraphin, J., Hoeffkes, H. G., et al 2014. Bevacizumab in first-line treatment of elderly patients with metastatic colorectal cancer: German community-based observational cohort study results. *BMC Cancer*, 14, 761.
33. Hui, D., Glitza, I., Chisholm, G., Yennu, S. & Bruera, E. 2013. Attrition rates, reasons, and predictive factors in supportive care and palliative oncology clinical trials. *Cancer*, 119(5), 1098-105.
34. ICTRP. 2017. NCT01607957 - Titel: Study of TAS-102 in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Chemotherapies. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01607957 [Zugriff am: 05.03.2020]
35. ICTRP. 2018a. NCT01955837 - Titel: Study of TAS-102 in Patients With Metastatic Colorectal Cancer in Asia. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01955837 [Zugriff am: 05.03.2020]

36. ICTRP. 2018b. ISRCTN90009147 - Titel: Trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) quality of life study in mCRC patients. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN90009147 [Zugriff am: 05.03.2020]
37. ICTRP. 2019. EUCTR2017-000292-83-DE – Titel: Prospective, Multicenter, Open-label Phase IV trial of Trifluridine/Tipiracil to Evaluate the Health-related Quality of Life in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000292-83-DE [Zugriff am: 03.03.2020]
38. ICTRP. 2020. DRKS00012977 - Titel: Prospective, Multicenter, Open-label Phase IV trial of Trifluridine/Tipiracil to Evaluate the Health-related Quality of Life in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00012977 [Zugriff am: 05.03.2020]
39. Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.). 2014. Randomised, double-blind, phase 3 study of tas-102 plus Best supportive care (bsc) versus placebo plus bsc in Patients with metastatic colorectal cancer Refractory to standard chemotherapies. TPU-TAS-102-301 Clinical Study Report Synopsis. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2712328-1-0-A8E72B-20170609150603.pdf [Zugriff am: 6.12.2019]
40. Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.). 2019. Periodic Benefit-Risk Evaluation Report for Trifluridine-Tipiracil (S 95005/Tas-102) 25 March 2018 to 24 March 2019.
41. IQWiG. 2011. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. *IQWiG-Berichte – Jahr: 2011* [Online]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf [Zugriff am: 05.03.2020]
42. IQWiG. 2016. Trifluridin/Tipiracil (Kolorektalkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1669/2016-08-15_Nutzenbewertung_IQWiG_Trifluridin-Tipiracil_D-252.pdf [Zugriff am: 05.03.2020]
43. IQWiG. 2017a. Trifluridin/Tipiracil (Kolorektalkarzinom) – Addendum zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1733/2017-02-02_AM-RL-XII_Trifluridin-Tipiracil_D-252_Addendum.pdf [Zugriff am: 05.03.2020]
44. IQWiG. 2017b. Allgemeine Methoden Version 5.0. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf [Zugriff am: 05.03.2020]
45. Kang, C., Dhillon, S. & Deeks, E. D. 2019. Trifluridine/Tipiracil: A Review in Metastatic Gastric Cancer. *Drugs,* 79(14), 1583-90.
46. Kasper, S., Kisro, J., Fuchs, M., Muller, C., Schulz-Abelius, A., Karthaus, M., et al 2018. Safety profile of trifluridine/tipiracil monotherapy in clinical practice: results of the German compassionate-use program for patients with metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer,* 18(1), 1124.
47. Klakow-Franck, R. 2014. [The relevance of quality of life for the work of the Federal Joint Committee]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes,* 108(2-3), 151-6.

48. Lange, S., Sauerland, S., Lauterberg, J. & Windeler, J. 2018. Klinische Studien und Equipoise: Ethische Vorbehalte werden zu oft bemüht. *Dtsch Arztebl,* 115(3), A-70 / B-63 / C-.
49. Leitlinienprogramm Onkologie. 2019. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1. Stand: Januar 2019. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLl_S3_Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01.pdf [Zugriff am: 05.03.2020]
50. Mayer, R. J., Van Cutsem, E., Falcone, A., Yoshino, T., Garcia-Carbonero, R., Mizunuma, N., et al 2015. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med,* 372(20), 1909-19.
51. Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., Horton, J., Davis, T. E., McFadden, E. T., et al 1982. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol,* 5(6), 649-55.
52. Osoba, D., Rodrigues, G., Myles, J., Zee, B. & Pater, J. 1998. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol,* 16(1), 139-44.
53. Pazdur, R. 2008. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist,* 13 Suppl 2, 19-21.
54. pCODR. 2018. Pan-Canadian Oncology Drug Review: Final Clinical Guidance Report –Trifluridine-Tipiracil (Lonsurf) for metastatic Colorectal Cancer. 6. Juli 2018. Verfügbar unter: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_trifluridine_tipiracil_lonsurf_mcrc_fn_cgr.pdf [Zugriff am: 12.02.2020]
55. Pickard, A. S., Neary, M. P. & Cella, D. 2007. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes,* 5, 70.
56. Robert Koch-Institut. 2017. Krebs in Deutschland 2013/2014. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff am: 05.03.2020]
57. Servier Deutschland GmbH. 2016. Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®). Dossier zur Nutzenbewertunggemäß § 35a SGB V, Modul 4. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1668/2016-08-10_Modul4A_Trifluridin-Tipiracil.pdf [Zugriff am: 01.07.2019]
58. Servier Deutschland GmbH. 2019a. Fachinformation Lonsurf®. Stand September 2019. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/ [Zugriff am: 03.02.2020]
59. Servier Deutschland GmbH. 2019b. Prospective, Multicenter, Open-label Phase IV trial of Trifluridine/Tipiracil to Evaluate the Health-related Quality of Life in Patients with Metastatic Colorectal Cancer - TALLISUR Study Protocol.
60. Servier Deutschland GmbH. 2020. Prospective, Multicenter, Open-label Phase IV trial of Trifluridine/Tipiracil to Evaluate the Health-related Quality of Life in Patients with Metastatic Colorectal Cancer - TALLISUR Clinical Study Report.
61. Shitara, K., Doi, T., Dvorkin, M., Mansoor, W., Arkenau, H. T., Prokharau, A., et al 2018. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol,* 19(11), 1437-48.

62. Siena, S., Peeters, M., Van Cutsem, E., Humblet, Y., Conte, P., Bajetta, E., et al 2007. Association of progression-free survival with patient-reported outcomes and survival: results from a randomised phase 3 trial of panitumumab. *Br J Cancer,* 97(11), 1469-74.
63. Sorensen, J. B., Klee, M., Palshof, T. & Hansen, H. H. 1993. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. *Br J Cancer,* 67(4), 773-5.
64. Statistisches Bundesamt. 2016. Ältere Menschen in Deutschland und der EU. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Publikationen/Downloads-Bevoelkerungsstand/broschuere-aeltere-menschen-0010020169004.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff am: 15.03.2016]
65. Tabernero, J., Van Cutsem, E., Ohtsu, A., Amellal, N., Cadour, S., Fougeray, R., et al 2017. QTWiST analysis of the RECOURSE trial of trifluridine/tipiracil in metastatic colorectal cancer. *Esmo Open,* 2(5), e000284.
66. Taiho Oncology Inc. 2014. Randomised, double-blind, phase 3 study of tas-102 plus Best supportive care (bsc) versus placebo plus bsc in Patients with metastatic colorectal cancer Refractory to standard chemotherapies. TPU-TAS-102-301 Clinical Study Report. FINAL REPORT: 26 August 2014. Revised: 20 November 2014.
67. Taiho Oncology Inc. 2016. Addendum to Clinical Study Report. Study TPU-TAS-102-301 (RECOURSE).
68. Taiho Pharmaceutical. 2016. Randomized, Double-blind, Phase III Study of TAS-102 Versus Placebo in Asian Patients with Metastatic Colorectal Cancer Refractory or Intolerable to Standard Chemotherapies. TERRA Clinical Study Report.
69. Tang, P. A., Bentzen, S. M., Chen, E. X. & Siu, L. L. 2007. Surrogate end points for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 39 randomized controlled trials of first-line chemotherapy. *J Clin Oncol,* 25(29), 4562-8.
70. Teckle, P., Peacock, S., McTaggart-Cowan, H., van der Hoek, K., Chia, S., Melosky, B., et al 2011. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. *Health Qual Life Outcomes,* 9, 106.
71. Thong, M. S., Mols, F., Coebergh, J. W., Roukema, J. A. & van de Poll-Franse, L. V. 2009. The impact of disease progression on perceived health status and quality of life of long-term cancer survivors. *J Cancer Surviv,* 3(3), 164-73.
72. Van Cutsem, E., Cervantes, A., Nordlinger, B., Arnold, D. & Group, E. G. W. 2014. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol,* 25 Suppl 3, iii1-9.
73. Van Cutsem, E., Cervantes, A., Adam, R., Sobrero, A., Van Krieken, J. H., Aderka, D., et al 2016. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol,* 27(8), 1386-422.
74. Van Cutsem, E., Mayer, R. J., Laurent, S., Winkler, R., Gravalos, C., Benavides, M., et al 2018. The subgroups of the phase III RECOURSE trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) versus placebo with best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer,* 90, 63-72.
75. Van Cutsem, E., Hochster, H. S., Shitara, K., Mayer, R. J., Ohtsu, A., Falcone, A., et al 2019. Pooled safety analysis from phase 3 studies of trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) in patients (pts) with metastatic gastric/gastroesophageal junction cancer (mGC/mGEJC)

and metastatic colorectal cancer (mCRC). *Journal of Clinical Oncology*, 37(15_suppl), 4039-.

76. Victorson, D., Soni, M. & Cella, D. 2006. Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes. *Cancer*, 106(3), 494-504.
77. WIG2 GmbH. 2020. Outputs – Metastasiertes kolorektales Karzinom in Deutschland: Eine retrospektive Analyse auf Basis von Routinedaten der Gesetzlichen Krankenversicherung.
78. Windeler, J., Antes, G., Behrens, J., Donner-Banzhoff, N. & Lelgemann, M. 2008. Randomisierte kontrollierte Studien: Kritische Evaluation ist ein Wesensmerkmal ärztlichen Handelns. *Dtsch Arztebl*, 105(11), A-565 / B-02 / C-491.
79. Wong, S. S., Wilczynski, N. L. & Haynes, R. B. 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*, 94(4), 451-5.
80. Xu, J., Kim, T. W., Shen, L., Sriuranpong, V., Pan, H., Xu, R., et al 2018. Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) Monotherapy in Asian Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The TERRA Study. *J Clin Oncol*, 36(4), 350-8.

## Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

*Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):*

| | | |
|---|---|---|
| **Datenbankname** | EMBASE | |
| **Suchoberfläche** | Ovid | |
| **Datum der Suche** | 07.11.2016 | |
| **Zeitsegment** | 1974 to 2016 November 04 | |
| **Suchfilter** | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity | |
| **#** | **Suchbegriffe** | **Ergebnis** |
| 1 | Diabetes Mellitus/ | 552986 |
| 2 | Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/ | 195234 |
| 3 | (diabet* or niddm or t2dm).ab,ti. | 714228 |
| 4 | or/1-3 | 847068 |
| 5 | linagliptin*.mp. | 1562 |
| 6 | (random* or double-blind*).tw. | 1193849 |
| 7 | placebo*.mp. | 388057 |
| 8 | or/6-7 | 1382838 |
| 9 | and/4,5,8 | 633 |

[21] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

## Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|---|---|
| **Datenbankname** | Database(s): EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials |
| **Suchoberfläche** | Ovid |
| **Datum der Suche** | 10.02.2020 |
| **Zeitsegment** | Siehe Datenbanknamen |
| **Suchfilter** | Es wurde kein Suchfilter verwendet |

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|---|---|---|
| 1 | exp Colorectal Neoplasms/ | 7846 |
| 2 | (colo* or rect* or bowel or large intestin*).mp. | 83643 |
| 3 | (cancer* or carcinom* or tumo?r* or neoplas*).mp. | 212683 |
| 4 | 2 and 3 | 31232 |
| 5 | mCRC.mp. | 1626 |
| 6 | 1 or 4 or 5 | 31380 |
| 7 | exp Trifluridine/ | 61 |
| 8 | (trifluridin* or FTD or trifluor?thymidin* or TFT).mp. | 435 |
| 9 | (tipiracil* or TPI).mp. | 248 |
| 10 | (TAS-102 or Lonsurf).mp. | 145 |
| 11 | 7 or 8 or 9 or 10 | 583 |
| 12 | 6 and 11 | 165 |

| | |
|---|---|
| **Datenbankname** | Embase Classic+Embase |
| **Suchoberfläche** | Ovid |
| **Datum der Suche** | 10.02.2020 |
| **Zeitsegment** | 1947 bis 07.02.2020 |
| **Suchfilter** | Es wurde kein Suchfilter verwendet |

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|---|---|---|
| 1 | exp large intestine tumor/ | 375188 |
| 2 | (colo* or rect* or bowel or large intestin*).mp. | 1888643 |
| 3 | (cancer* or carcinom* or tumo?r* or neoplas*).mp. | 5455457 |
| 4 | 2 and 3 | 693903 |
| 5 | mCRC.mp. | 7564 |
| 6 | 1 or 4 or 5 | 710860 |
| 7 | exp Trifluridine/ | 1798 |
| 8 | (trifluridin* or FTD or trifluor?thymidin* or TFT).mp. | 10421 |
| 9 | (tipiracil* or TPI).mp. | 3505 |
| 10 | (TAS-102 or Lonsurf).mp. | 542 |
| 11 | 7 or 8 or 9 or 10 | 13264 |
| 12 | 6 and 11 | 795 |
| 13 | random:.tw. or placebo:.mp. or double-blind:.tw. | 1776448 |
| 14 | 12 and 13 | 233 |

| | | |
|---|---|---|
| **Datenbankname** | Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) | |
| **Suchoberfläche** | Ovid | |
| **Datum der Suche** | 10.02.2020 | |
| **Zeitsegment** | 1947 bis 07.02.2020 | |
| **Suchfilter** | Es wurde kein Suchfilter verwendet | |
| **#** | **Suchbegriffe** | **Ergebnis** |
| 1 | exp Colorectal Neoplasms/ | 196639 |
| 2 | (colo* or rect* or bowel or large intestin*).mp. | 1305414 |
| 3 | (cancer* or carcinom* or tumo?r* or neoplas*).mp. | 3959969 |
| 4 | 2 and 3 | 414580 |
| 5 | mCRC.mp. | 2807 |
| 6 | 1 or 4 or 5 | 421768 |
| 7 | exp Trifluridine/ | 527 |
| 8 | (trifluridin* or FTD or trifluor?thymidin* or TFT).mp. | 5261 |
| 9 | (tipiracil* or TPI).mp. | 2157 |
| 10 | (TAS-102 or Lonsurf).mp. | 206 |
| 11 | 7 or 8 or 9 or 10 | 7213 |
| 12 | 6 and 11 | 316 |
| 13 | randomi#ed controlled trial.pt. or randomi#ed.mp. or placebo.mp. | 918836 |
| 14 | 12 and 13 | 58 |

## Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

## Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

| | |
|---|---|
| **Datenbankname** | Database(s): EBM Reviews - ACP Journal Club 1991 to January 2020, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials January 2020, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to February 4, 2020, EBM Reviews - Cochrane Methodology Register 3rd Quarter 2012, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016, EBM Reviews - Health Technology Assessment 4th Quarter 2016, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016 |
| **Suchoberfläche** | Ovid |
| **Datum der Suche** | 10.02.2020 |
| **Zeitsegment** | Siehe Datenbanknamen |
| **Suchfilter** | Es wurde kein Suchfilter verwendet |

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|---|---|---|
| 1 | exp Colorectal Neoplasms/ | 8503 |
| 2 | (colo* or rect* or bowel or large intestin*).mp. | 91264 |
| 3 | (cancer* or carcinom* or tumo?r* or neoplas*).mp. | 231497 |
| 4 | 2 and 3 | 35099 |
| 5 | mCRC.mp. | 1642 |
| 6 | 1 or 4 or 5 | 35269 |
| 7 | exp Trifluridine/ | 63 |
| 8 | (trifluridin* or FTD or trifluor?thymidin* or TFT).mp. | 481 |
| 9 | (tipiracil* or TPI).mp. | 256 |
| 10 | (TAS-102 or Lonsurf).mp. | 149 |
| 11 | 7 or 8 or 9 or 10 | 634 |
| 12 | 6 and 11 | 171 |

| | |
|---|---|
| **Datenbankname** | Embase Classic+Embase |
| **Suchoberfläche** | Ovid |
| **Datum der Suche** | 10.02.2020 |
| **Zeitsegment** | 1947 bis 07.02.2020 |
| **Suchfilter** | Es wurde kein Suchfilter verwendet |

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|---|---|---|
| 1 | exp large intestine tumor/ | 375188 |
| 2 | (colo* or rect* or bowel or large intestin*).mp. | 1888643 |
| 3 | (cancer* or carcinom* or tumo?r* or neoplas*).mp. | 5455457 |
| 4 | 2 and 3 | 693903 |
| 5 | mCRC.mp. | 7564 |
| 6 | 1 or 4 or 5 | 710860 |
| 7 | exp Trifluridine/ | 1798 |
| 8 | (trifluridin* or FTD or trifluor?thymidin* or TFT).mp. | 10421 |
| 9 | (tipiracil* or TPI).mp. | 3505 |
| 10 | (TAS-102 or Lonsurf).mp. | 542 |
| 11 | 7 or 8 or 9 or 10 | 13264 |
| 12 | 6 and 11 | 795 |

| | | |
|---|---|---|
| **Datenbankname** | Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) | |
| **Suchoberfläche** | Ovid | |
| **Datum der Suche** | 10.02.2020 | |
| **Zeitsegment** | 1946 bis 07.02.2020 | |
| **Suchfilter** | Es wurde kein Suchfilter verwendet | |
| **#** | **Suchbegriffe** | **Ergebnis** |
| 1 | exp Colorectal Neoplasms/ | 196639 |
| 2 | (colo* or rect* or bowel or large intestin*).mp. | 1305414 |
| 3 | (cancer* or carcinom* or tumo?r* or neoplas*).mp. | 3959969 |
| 4 | 2 and 3 | 414580 |
| 5 | mCRC.mp. | 2807 |
| 6 | 1 or 4 or 5 | 421768 |
| 7 | exp Trifluridine/ | 527 |
| 8 | (trifluridin* or FTD or trifluor?thymidin* or TFT).mp. | 5261 |
| 9 | (tipiracil* or TPI).mp. | 2157 |
| 10 | (TAS-102 or Lonsurf).mp. | 206 |
| 11 | 7 or 8 or 9 or 10 | 7213 |
| 12 | 6 and 11 | 316 |

## Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

## Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

*Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:*

| | |
|---|---|
| **Studienregister/ Studienergebnisdatenbank** | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal |
| **Internetadresse** | http://apps.who.int/trialsearch/ |
| **Datum der Suche** | 07.11.2016 |
| **Eingabeoberfläche** | Standard Search |
| **Suchstrategie** | linagliptin OR BI 1356 |
| **Treffer** | 169 |

## Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|---|---|
| **Studienregister** | clinicaltrials.gov |
| **Internetadresse** | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced |
| **Datum der Suche** | 10.02.2020 |
| **Suchstrategie** | colorectal neoplasms OR colorectal tumor OR colorectal tumour OR colorectal carcinoma OR colorectal cancer [Conditions]<br>TAS-102 OR trifluridine OR FTD OR tipiracil OR tipiracil hydrochloride OR TPI [Intervention]<br>All Studies |
| **Trefferzahl** | 38 |

| | |
|---|---|
| **Studienregister** | EU-CTR |
| **Internetadresse** | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| **Datum der Suche** | 10.02.2020 |
| **Suchstrategie** | ((Colorectal neoplasms) OR (colorectal carcinoma) OR (colorectal cancer) OR (colorectal tumour) OR (colorectal tumor)) AND (TAS-102 OR trifluridine OR FTD OR tipiracil OR "tipiracil hydrochloride" OR TPI) |
| **Trefferzahl** | 62 |

| | |
|---|---|
| **Studienregister** | ICTRP |
| **Internetadresse** | http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx |
| **Datum der Suche** | 10.02.2020 |
| **Suchstrategie** | colorectal neoplasms OR colorectal carcinoma OR colorectal cancer OR colorectal tumour OR colorectal tumor [Condition]<br>TAS-102 OR trifluridine OR FTD OR tipiracil hydrochloride OR TPI [Intervention]<br>Recruitment status ALL |
| **Trefferzahl** | 117 Treffer für 75 Studien |

## Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

## Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

| | |
|---|---|
| **Studienregister** | clinicaltrials.gov |
| **Internetadresse** | https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced |
| **Datum der Suche** | 10.02.2020 |
| **Suchstrategie** | colorectal neoplasms OR colorectal tumor OR colorectal tumour OR colorectal carcinoma OR colorectal cancer [Conditions]<br>TAS-102 OR trifluridine OR FTD OR tipiracil OR tipiracil hydrochloride OR TPI [Intervention]<br>All Studies |
| **Trefferzahl** | 38 |

| | |
|---|---|
| **Studienregister** | EU-CTR |
| **Internetadresse** | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| **Datum der Suche** | 10.02.2020 |
| **Suchstrategie** | ((Colorectal neoplasms) OR (colorectal carcinoma) OR (colorectal cancer) OR (colorectal tumour) OR (colorectal tumor)) AND (TAS-102 OR trifluridine OR FTD OR tipiracil OR “tipiracil hydrochloride” OR TPI) |
| **Trefferzahl** | 62 |

| | |
|---|---|
| **Studienregister** | ICTRP |
| **Internetadresse** | http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx |
| **Datum der Suche** | 10.02.2020 |
| **Suchstrategie** | colorectal neoplasms OR colorectal carcinoma OR colorectal cancer OR colorectal tumour OR colorectal tumor [Condition]<br>TAS-102 OR trifluridine OR FTD OR tipiracil hydrochloride OR TPI [Intervention]<br>Recruitment status ALL |
| **Trefferzahl** | 117 Treffer für 75 Studien |

## Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

## Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

*Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

### Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| # | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|
| (1) | Marcus,L.; Lemery, S.J.; Khasar, S.; Wearne, E.; Helms, W.S.; Yuan, W.; He, K.; Cao, X.; Yu, J.; Zhao, H.; Wang, Y.; Stephens, O.; Englund, E.; Agarwal, R.; Keegan, P.; Pazdur, R.. 2017. FDA approval summary: tAS-102. Clinical cancer research, 23(12): 2924-2927 | A7 – Falscher Publikationstyp |
| (2) | Yoshino, T.; Mizunuma, N.; Yamazaki, K.; Nishina, T.; Komatsu, Y.; Baba, H.; Tsuji, A.; Yamaguchi, K.; Muro, K.; Sugimoto, N.; Tsuji, Y.; Moriwaki, T.; Esaki, T.; Hamada, C.; Tanase, T.Ohtsu, A.. 2012. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: A double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. The Lancet Oncology, 13(10): 993-1001 | A1 – Falsche Patientenpopulation |
| (3) | Yoshino, T.; Cleary, J. M.; Van Cutsem, E.; Mayer, R. J.; Ohtsu, A.; Shinozaki, E.; Falcone, A.; Yamazaki, K.; Nishina, T.; Garcia-Carbonero, R.; Komatsu, Y.; Baba, H.; Argiles, G.; Tsuji, A.; Sobrero, A.; Yamaguchi, K.; Peeters, M.; Muro, K.; Zaniboni, A.; Sugimoto, N.; Shimada, Y.; Tsuji, Y.; Hochster, H. S.; Moriwaki, T.; Tran, B.; Esaki, T.; Hamada, C.; Tanase, T.; Benedetti, F.; Makris, L.; Yamashita, F.Lenz, H. J.. 2020. Neutropenia and survival outcomes in metastatic colorectal cancer patients treated with trifluridine/tipiracil in the RECOURSE and J003 trials. Annals of Oncology, 31(1): 88-95 | A5 – Falscher Studientyp |

### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

| # | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|
| (1) | Kimura, M.; Iwai, M.; Usami, E.; Teramachi, H.Yoshimura, T.. 2018. Prognostic factors in patients with advanced and recurrent colorectal cancer receiving last-line chemotherapy. Pharmazie, 73(2): 115-119 | A5 – Falscher Studientyp |
| (2) | Kimura, M.; Usami, E.; Iwai, M.; Teramachi, H.Yoshimura, T.. 2017. Severe neutropenia: A prognosticator in patients with advanced/recurrent colorectal cancer under oral trifluridine-tipiracil (TAS-102) chemotherapy. Pharmazie, 72(1): 49-52 | A5 – Falscher Studientyp |
| (3) | Kish, T.Uppal, P.. 2016. Trifluridine/tipiracil (Lonsurf) for the treatment of metastatic colorectal cancer. P and T, 41(5): 314-317 | A7 – Falscher Publikationstyp |
| (4) | Marcus, L.; Lemery, S.J.; Khasar, S.; Wearne, E.; Helms, W.S.; Yuan, W.; He, K.; Cao, X.; Yu, J.; Zhao, H.; Wang, Y.; Stephens, O.; Englund, E.; Agarwal, R.; Keegan, P.; Pazdur, R.. 2017. FDA approval summary: tAS-102. Clinical cancer research, 23(12): 2924-2927 | A7 – Falscher Publikationstyp |
| (5) | Raedler, L. A.. 2016. Lonsurf (Trifluridine plus Tipiracil): A New Oral Treatment Approved for Patients with Metastatic Colorectal Cancer. American Health & Drug Benefits, 9(Spec Feature): 97-100 | A7 – Falscher Publikationstyp |

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

## Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

*Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

## Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Register | Trefferzahl Anhang 4-B1 | Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1 | Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-7 |
|---|---|---|---|
| clinicaltrials.gov | 38 | 36 (Laufende Nr. 1-36) | 2 |
| EU-CTR | 62 | 61 (Laufende Nr. 37-97) | 1 |
| ICTRP | 75 | 73 (Laufende Nr. 98-170) | 2 |
| Summe | Σ=176 | Σ=170 | Σ=5 |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| **ClinicalTrials.gov** | | | |
| (1) | NCT0189 6856 | Phase I Study of SGI-110 With Irinotecan Followed by Randomized Phase II Study of SGI-110 With Irinotecan Versus Regorafenib or TAS-102 in Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896856 | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| (2) | NCT0228 6492 | Expanded Access Study of TAS-102 in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02286492 | A5 – Falscher Studientyp |
| (3) | NCT0260 2327 | Tas-102 and Radioembolization With 90Y Resin Microspheres for Chemo-refractory Colorectal Liver Metastases. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02602327 | A2 – Falsche Intervention |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (4) | NCT02613221 | A Phase I/II Study for the Safety and Efficacy of Panitumumab in Combination With TAS-102 for Patients With Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02613221 | A2 – Falsche Intervention |
| (5) | NCT02654639 | Ph 2 Study of TAS-102 / Bevacizumab Maintenance Therapy Post Induction Chemotherapy in Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02654639 | A2 – Falsche Intervention |
| (6) | NCT02743221 | A Study Evaluating S 95005 Plus Bevacizumab and Capecitabine Plus Bevacizumab in Patients With Previously Untreated Colorectal Cancer Who Are Non-eligible for Intensive Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02743221 | A2 – Falsche Intervention |
| (7) | NCT02848079 | TAS-OX for Refractory Metastatic Colon Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02848079 | A2 – Falsche Intervention |
| (8) | NCT02848443 | Study of S 95005 in Combination With Oxaliplatin in Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02848443 | A2 – Falsche Intervention |
| (9) | NCT02860546 | A Study Evaluating TAS-102 Plus Nivolumab in Patients With MSS CRC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02860546 | A2 – Falsche Intervention |
| (10) | NCT03031691 | A Study of Brontictuzumab With Chemotherapy for Subjects With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03031691 | A2 – Falsche Intervention |
| (11) | NCT03223779 | Study of TAS-102 Plus Radiation Therapy for the Treatment of the Liver in Patients With Hepatic Metastases From Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03223779 | A2 – Falsche Intervention |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (12) | NCT0325 1612 | Predictive Value of Drug Sensitivity Testing Tumorspheres From Patients With Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03251612 | A5 – Falscher Studientyp |
| (13) | NCT0327 4882 | Study of Efficacy and Safety of S 95005 (TAS-102) in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Who Failed Standard Chemotherapies. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03274882 | A5 – Falscher Studientyp |
| (14) | NCT0329 7710 | TAS-102 and Radiation Therapy in Treating Patients With Rectal Cancer That Is Locally Recurrent, Metastatic, or Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03297710 | A2 – Falsche Intervention |
| (15) | NCT0330 5913 | Regorafenib in Combination With TAS-102 in Subjects With Metastatic Colorectal Cancer Who Have Progressed After Standard Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03305913 | A2 – Falsche Intervention |
| (16) | NCT0330 6394 | A Study of Trifluridine/Tipiracil (Also Known as S 95005 or TAS-102) in Patients With a Pretreated Colorectal Cancer That Has Spread (Metastatic).. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03306394 | A5 – Falscher Studientyp |
| (17) | NCT0331 7119 | Trametinib and Trifluridine and Tipiracil Hydrochloride in Treating Patients With Colon or Rectal Cancer That is Advanced, Metastatic, or Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03317119 | A2 – Falsche Intervention |
| (18) | NCT0336 8963 | TAS102 in Combination With NAL-IRI in Advanced GI Cancers. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03368963 | A2 – Falsche Intervention |
| (19) | NCT0352 0946 | RAMucirumab in Combination Wth TAS102 vs. TAS102 Alone in Chemotherapy Refractory Metastatic Colorectal Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03520946 | A3 – Falsche Vergleichstherapie |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (20) | NCT03616574 | First-in-human Study of CA102N Monotherapy and of CA102N Combined With Trifluridine/Tipiracil (LONSURF) in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03616574 | A2 – Falsche Intervention |
| (21) | NCT03665506 | Trifluridin/tipirACil in meTastatIc Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03665506 | A5 – Falscher Studientyp |
| (22) | NCT03717038 | Sym004 Versus TAS-102 in Patients With mCRC. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03717038 | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| (23) | NCT03761914 | Galinpepimut-S in Combination With Pembrolizumab in Patients With Selected Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03761914 | A2 – Falsche Intervention |
| (24) | NCT03799731 | Study for Evaluation of GM102 Anti-tumoral Activity in Colorectal Cancers. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03799731 | A2 – Falsche Intervention |
| (25) | NCT03844620 | Circulating Cell-Free Tumor DNA Testing in Guiding Treatment for Patients With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03844620 | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| (26) | NCT03869892 | Phase III Study in First-line Treatment of Patients With Metastatic Colorectal Cancer Who Are Not Candidate for Intensive Therapy.. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03869892 | A2 – Falsche Intervention |
| (27) | NCT03909724 | Pulsatile High-dose Sunitinib Versus TAS-102 in Patients With Metastatic Colorectal Carcinoma (mCRC). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03909724 | A3 – Falsche Vergleichstherapie |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (28) | NCT0397 4594 | Bioequivalence Study of Trifluridine and Tipiracil Tablets in Colorectal Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03974594 | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| (29) | NCT0398 1614 | Binimetinib and Palbociclib or TAS-102 in Treating Patients With KRAS and NRAS Mutant Metastatic or Unresectable Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03981614 | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| (30) | NCT0399 2456 | Panitumumab, Regorafenib, or TAS-102, in Treating Patients With Metastatic and/or Unresectable RAS Wild-Type Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03992456 | A2 – Falsche Intervention |
| (31) | NCT0405 4908 | Gut Microbiome in Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04054908 | A5 – Falscher Studientyp |
| (32) | NCT0407 3615 | Phase 1b/2 Study of Rivoceranib and Trifluridine/Tipiracil for Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04073615 | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| (33) | NCT0410 4139 | TAS-102 With Concurrent Radiation for the Treatment of Untreated Resectable Stage II-III Rectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04104139 | A5 – Falscher Studientyp |
| (34) | NCT0410 9924 | TAS-102, Irinotecan, and Bevacizumab for the Treatment of Pre-treated Metastatic or Unresectable Colorectal Cancer, the TABAsCO Study. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04109924 | A5 – Falscher Studientyp |
| (35) | NCT0416 6604 | LONsurf and G-CSF Use: Being On A Right Dose-intensity to Optimize Treatment Efficacy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04166604 | A5 – Falscher Studientyp |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (36) | NCT0417 7602 | Evaluating Trifluridine/Tipiracil Based Chemoradiation in Locally Advanced Rectal Cancer - The Phase I/II TARC Trial. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04177602 | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| **EUCTR** | | | |
| (37) | 2004-000280-99 | A Phase III, Multicentre, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Parallel Group, Dose-Titration Study of Imidapril Hydrochloride (EG006) in the Treatment of Cancer Cachexia. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000280-99 | A2 – Falsche Intervention |
| (38) | 2004-003880-61 | A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO INVESTIGATE THE POTENTIAL EFFICACY, SAFETY AND TOLERABILITY OF DIFFERENT ORAL DOSES OF YM060 IN PATIENTS WITH DIARRHEA-PREDOMINANT IRRITABLE [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003880-61 | A1 – Falsche Patientenpopulation |
| (39) | 2004-005068-26 | A Phase 2 Study of Oral Enzastaurin HCl in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005068-26 | A2 – Falsche Intervention |
| (40) | 2005-000526-23 | A PHASE 1 STUDY OF SU011248 IN COMBINATION WITH FOLFIRI (IRINOTECAN, 5-FLUOROURACIL AND LEUCOVORIN) IN PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000526-23 | A2 – Falsche Intervention |
| (41) | 2005-002570-30 | A multicenter, randomized double-blind placebo controlled Phase III study of the efficacy of xaliproden in preventing the neurotoxicity of oxaliplatin in first-line treatment of patients with metas [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002570-30 | A2 – Falsche Intervention |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (42) | 2005-003492-20 | A randomised clinical trial of treatment for fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer comparing standard single-agent irinotecan versus irinotecan plus panitumumab and versus irinotecan pl [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003492-20 | A2 – Falsche Intervention |
| (43) | 2006-004030-32 | Randomisierte Studie zur Wirksamkeit von FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab vs. Bevacizumab in der Erstlinien-Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms English translation: Ra [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004030-32 | A2 – Falsche Intervention |
| (44) | 2006-005023-42 | A phase II, double-blind, placebo controlled, randomised study to assess the efficacy and safety of 2 doses of ZACTIMA (ZD6474) in combination with FOLFIRI vs. FOLFIRI alone for the treatment of co [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005023-42 | A2 – Falsche Intervention |
| (45) | 2006-005530-21 | Comparison of dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) with gadofosveset trisodium (Vasovist, Schering, Berlin, Germany) to gadopentetate dimeglumine (GD-DTPA, Magnevist, Sche [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005530-21 | A2 – Falsche Intervention |
| (46) | 2007-000325-21 | A MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PHASE 3 STUDY OF SUNITINIB IN METASTATIC COLORECTAL CANCER PATIENTS RECEIVING IRINOTECAN, 5-FLUOROURACIL AND LEUCOVORIN (FOLFIRI) AS FIRST LINE TREATMENT. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000325-21 | A2 – Falsche Intervention |
| (47) | 2007-000945-36 | A multicenter, randomized, double blind, placebo controlled Phase III study to assess the efficacy of xaliproden in patients with oxaliplatin-induced peripheral sensory neuropathy (PSN) following a [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000945-36 | A2 – Falsche Intervention |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (48) | 2007-001116-22 | A Phase II/III Study of MK-0646 Treatment in Combination with Cetuximab and Irinotecan for Patients with Metastatic Colorectal Cancer. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001116-22 | A2 – Falsche Intervention |
| (49) | 2007-003844-31 | A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 2 Study of Enzastaurin with 5 FU/LV plus Bevacizumab as Maintenance Regimen Following First Line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003844-31 | A2 – Falsche Intervention |
| (50) | 2007-005097-31 | A Blinded, Randomized, Phase ½ Study of Brivanib Alaninate vs. Placebo in Combination with Erbitux and Irinotecan in K-Ras wild type Subjects with Metastatic Colorectal Cancer. Revised Protocol [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005097-31 | A2 – Falsche Intervention |
| (51) | 2007-005169-36 | NKV110721, A Study of Single Dose Intravenous Casopitant in Combination with Ondansetron and Dexamethasone for the Prevention of Oxaliplatin-Induced Nausea and Vomiting. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005169-36 | A2 – Falsche Intervention |
| (52) | 2007-005284-98 | Ensayo Clínico aleatorio y a doble cieo de eficacia analgésica postoperatoria en cirugía colo-rectal y cirugía hepática con infusión contínua de anestesico local verus suero salino en la incisión q [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005284-98 | A2 – Falsche Intervention |
| (53) | 2008-006561-89 | A Randomized, Double-Blind, Phase II Trial of CT-322 (BMS-844203) plus Irinotecan, 5-FU and Leucovorin (FOLFIRI) versus Bevacizumab plus FOLFIRI as Second-Line Treatment for Metastatic Colorectal C [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006561-89 | A2 – Falsche Intervention |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (54) | 2009-013099-38 | Sequential first-line therapy in metastatic colorectal cancer with Capecitabine/FUFA, Irinotecan and Bevacizumab - Capecitabine/FUFA plus Bevacizumab versus Capecitabine/FUFA plus Irinotecan plus [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013099-38 | A2 – Falsche Intervention |
| (55) | 2009-015952-11 | Phase Fase II examination of irinotecan, cetuximab and everolimus for patients resistente to chemoptherapy with metastatic colorectal cancer and KRAS mutation or with KRAS wildtype after progressio [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015952-11 | A2 – Falsche Intervention |
| (56) | 2010-018700-90 | En fase II undersøgelse af pemetrexed og gemcitabin til behandlingsresistente patienter med KRAS muteret metastaserende colorectal cancer. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018700-90 | A2 – Falsche Intervention |
| (57) | 2010-020348-36 | Randomized double-blind Phase III trial of FOLF(HA)iri vs FOLFIRI for second or third line therapy in irinotecan-naïve patients with metastatic colorectal cancer. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020348-36 | A2 – Falsche Intervention |
| (58) | 2010-022162-27 | FOLFOX/bevacizumab with or without irinotecan in first-line treatment for metastatic colorectal cancer. A randomized phase II study.. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022162-27 | A2 – Falsche Intervention |
| (59) | 2010-023575-25 | Perioperative FOLFOXIRI and bevacizumab compared with postoperative FOLFOX in patients with resectable liver metastases from colorectal cancer (PERIMAX).. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023575-25 | A2 – Falsche Intervention |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (60) | 2011-000877-29 | Phase III clinical trial for evaluation of prophylactic treatment with minocycline versus reactive treatment of dermatological toxicity secondary to cetuximab in patients with metastatic colorectal [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000877-29 | A2 – Falsche Intervention |
| (61) | 2011-001010-34 | A randomized, placebo-controlled, double-blind multicenter phase II study to investigate the protectivity and efficacy of Metformin against steatosis in combination with FOLFIRI and Cetuximab in su [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001010-34 | A2 – Falsche Intervention |
| (62) | 2011-003288-31 | Open, randomized, multicenter phase II trial with cetuximab /5-FU/FA/irinotecan or cetuximab/5-FU/FA /irinotecan/oxaliplatin in ras wild type patients or with irinotecan/oxaliplatin/5-FU/FA with or [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003288-31 | A2 – Falsche Intervention |
| (63) | 2011-003502-24 | A Phase 2, Open Label, Multicenter, Randomized Trial Comparing Tivozanib in Combination with mFOLFOX6 with Bevacizumab in Combination with mFOLFOX6 in Stage IV Metastatic Corectal Cancer (mCRC) Sub [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003502-24 | A2 – Falsche Intervention |
| (64) | 2011-003754-61 | A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GS-6624 Combined with FOLFIRI as Second Line Treatment for Metastatic KRAS Mutant Colorectal Aden [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003754-61 | A2 – Falsche Intervention |
| (65) | 2011-004182-33 | Phase II Study of gemcitabin and capecitabine in Chemotherapy Refractory Metastatic Colorectal Cancer. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004182-33 | A2 – Falsche Intervention |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (66) | 2011-006332-23 | PHASE II RANDOMIZED STUDY OF MAINTENANCE TREATMENT WITH BEVACIZUMAB OR BEVACIZUMAB PLUS METRONOMIC CHEMOTHERAPY AFTER FIRST-LINE INDUCTION FOLFOXIRI PLUS BEVACIZUMAB FOR METASTATIC COLORECTAL CANCE [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006332-23 | A2 – Falsche Intervention |
| (67) | 2012-000221-42 | Estudio farmacogenético fase II randomizado para evaluar la eficacia y seguridad del esquema FOLFIRI con altas dosis de irinotecán (FOLFIRI-AD) en pacientes con cáncer colorrectal metastásico de a [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000221-42 | A2 – Falsche Intervention |
| (68) | 2012-000709-59 | A Multi-Center, Randomized, Placebo-Controlled Phase II Study of Regorafenib in Combination With FOLFIRI (Irinotecan, 5-Fluorouracil, and Leucovorin) Versus Placebo With FOLFIRI as Second-Line Ther [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000709-59 | A2 – Falsche Intervention |
| (69) | 2012-003638-18 | Randomised Phase II study of cetuximab alone or in combination with irinotecan in patients with metastatic CRC with either KRAS WT or G13D mutation. ICE CREAM: The Irinotecan Cetuximab Evaluation a [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003638-18 | A2 – Falsche Intervention |
| (70) | 2013-001688-22 | Randomized multicenter trial in colorectal cancer patients with non-resectable metastasis. Impact of tumor resection versus chemotherapy alone in survival.. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001688-22 | A2 – Falsche Intervention |
| (71) | 2013-002347-28 | Phase II interventional trial for the assessment of histological responses in all resected colorectal cancer liver metastases after preoperative cetuximab-based chemotherapy.. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002347-28 | A2 – Falsche Intervention |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (72) | 2013-003184-62 | A phase I study of SGI-110 combined with irinotecan followed by a randomized phase II study of SGI-110 combined with irinotecan versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003184-62 | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| (73) | 2013-003244-23 | B-FOLFIRI followed by B-FOLFOX/B-XELOX or the reverse sequence versus standard B-FOLFIRI for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer: a randomized SICOG study. SEveSTA study (Seq [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003244-23 | A2 – Falsche Intervention |
| (74) | 2014-003787-21 | Randomised study of the efficacy of cetuximab rechallenge in patients with metastatic colorectal cancer (RAS wild-type) responding to first-line treatment with FOLFIRI plus cetuximab. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003787-21 | A2 – Falsche Intervention |
| (75) | 2015-004544-18 | An open-label, randomised, non-comparative phase 2 study evaluating S 95005 (TAS-102) plus bevacizumab and capecitabine plus bevacizumab in patients with previously untreated metastatic COlorectal [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004544-18 | A2 – Falsche Intervention |
| (76) | 2015-004824-77 | A randomized, phase II, double-blind, placebo-controlled, multicenter, 2x2 factorial design biomarker tertiary prevention trial of low-dose aspirin and metformin in resected stage I-III colorectal [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004824-77 | A2 – Falsche Intervention |
| (77) | 2015-004850-17 | A randomized investigation of side effects to FOLFOXIRI in combination with tocotrienol or placebo as first line treatment of metastatic colorectal cancer.. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004850-17 | A2 – Falsche Intervention |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (78) | 2015-005805-35 | A Multicenter, Randomized, Open-label, 3-Arm Phase 3 Study of Encorafenib + Cetuximab Plus or Minus Binimetinib vs. Irinotecan/Cetuximab or Infusional 5-Fluorouracil (5-FU)/Folinic Acid (FA) /Irino [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005805-35 | A2 – Falsche Intervention |
| (79) | 2016-002001-19 | A phase II open-label study with the anti-PD-L1 Atezolizumab monoclonal antibody in combination with Bevacizumab in patients with advanced chemotherapy resistant colorectal cancer and MSI-like mole [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002001-19 | A2 – Falsche Intervention |
| (80) | 2016-002222-37 | A randomized phase II study between regorafenib and continuing biologic treatment to multi treated patients with colorectal cancer.. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002222-37 | A2 – Falsche Intervention |
| (81) | 2016-002311-18 | An open-label early access phase IIIb study of trifluridine / tipiracil (S 95005/TAS-102) in patients with a pretreated metastatic colorectal cancer.. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002311-18 | A5 – Falscher Studientyp |
| (82) | 2016-002738-55 | Safety of Intraperitoneal (IP) OXAliplatin (OXA) in Association With Systemic FOLFIRI Bevacizumab Chemotherapy in Patients With Peritoneal Carcinosis ( IPOXA ). Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002738-55 | A2 – Falsche Intervention |
| (83) | 2016-003657-15 | A Two-Part, Open-Label Phase ½ Study to Evaluate Pharmacodynamic Effects and Safety of Olaptesed Pegol Monotherapy and Safety and Efficacy of Olaptesed Pegol / Pembrolizumab Combination Therapy i [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: | A2 – Falsche Intervention |
| (84) | 2016-005241-23 | Lonsurf - RII Lonsurf (TAS-102) with or without bevacizumab in patients with chemo-refractory metastatic colorectal cancer. A randomized phase II study. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005241-23 | A3 – Falsche Vergleichstherapie |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (85) | 2017-000292-83 | Prospective, Multicenter, Open-label Phase IV trial of Trifluridine/Tipiracil to Evaluate the Health-related Quality of Life in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000292-83 | A5 – Falscher Studientyp |
| (86) | 2017-000364-15 | A randomized phase II/III study of pulsatile high-dose sunitinib versus TAS-102 in patients with metastatic colorectal carcinoma (mCRC).. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000364-15 | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| (87) | 2017-000456-26 | Predictive value of in-vitro testing anti-cancer therapy sensitivity on tumorspheres from patients with metastatic colorectal cancer. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000456-26 | A5 – Falscher Studientyp |
| (88) | 2017-001714-29 | Influence of epidural analgesia on opioid consumption and patients recovery after laparoskopic colorectal surgery.. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001714-29 | A2 – Falsche Intervention |
| (89) | 2017-001725-40 | A Phase 1b/2 Study of BMS-813160 in Combination with Chemotherapy or Nivolumab in Patients with Advanced Solid Tumors.. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001725-40 | A2 – Falsche Intervention |
| (90) | 2017-003242-25 | Analysis of 2nd line panitumumab + FOLFIRI efficacy in wild type RAS converted subjects from initially mutated RAS subjects with metastatic colorectal cancer treated in 1st line with standard FOLFO [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003242-25 | A2 – Falsche Intervention |
| (91) | 2017-004059-22 | An open-label, randomised, phase III Study cOmparing trifLuridine/tipiracil (S 95005) in combination with bevacizumab to capecitabine in combination with bevacizumab in firST-line treatment of pati [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004059-22 | A2 – Falsche Intervention |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (92) | 2017-004162-99 | RAMTAS A Phase IIb study of RAMucirumab in combination with TAS102 vs. TAS102 monotherapy in chemotherapy refractory metastatic colorectal cancer patients. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004162-99 | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| (93) | 2017-005200-96 | Improving perioperative pain management for laparoscopic surgery due to colon cancer using the ultrasound-guided Transmuscular Quadratus Lumborum block. A double blind, randomized, placebo controll [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005200-96 | A2 – Falsche Intervention |
| (94) | 2018-000040-26 | A Phase 3b Randomized Clinical Trial of Nivolumab alone, Nivolumab in Combination with Ipilimumab, or an Investigator's Choice Chemotherapy in Participants with Microsatellite Instability High (MSI [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000040-26 | A2 – Falsche Intervention |
| (95) | 2018-000618-39 | A Phase 2, Randomized, Open-Label, Multicenter, Three-Arm Trial of Sym004 versus each of its Component Monoclonal Antibodies, Futuximab and Modotuximab, in Patients with Chemotherapy-Refractory Met [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000618-39 | A2 – Falsche Intervention |
| (96) | 2018-000627-13 | OPEN, NON CONTROLLED, PARALLEL COHORTS, MULTICENTER, PHASE 2A STUDY FOR THE EVALUATION OF THE ANTITUMOR ACTIVITY OF GM102 SINGLE AGENT AND IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000627-13 | A2 – Falsche Intervention |
| (97) | 2019-002074-32 | POST-SURGICAL LIQUID BIOPSY-GUIDED TREATMENT OF STAGE III AND HIGH-RISK STAGE II COLON CANCER PATIENTS. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002074-32 | A1 – Falsche Patientenpopulation |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| **ICTRP** | | | |
| (98) | ACTRN12617001190392 | An open label dose-finding, safety and tolerability study of Panitumumab, Irinotecan, Trifluridine/Tipiracil in RAS wild-type patients with metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001190392 | A2 – Falsche Intervention |
| (99) | DRKS00012977 | Prospective, Multicenter, Open-label Phase IV trial of Trifluridine/Tipiracil to Evaluate the Health-related Quality of Life in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00012977 | A5 – Falscher Studientyp |
| (100) | EUCTR2015-004544-18-GB | A phase 2 study evaluating S 95005 plus bevacizumab and capecitabine plus bevacizumab in patients with previously untreated colorectal cancer who are non-eligible for intensive therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004544-18-GB | A2 – Falsche Intervention |
| (101) | EUCTR2016-002311-18-ES | An early access study of trifluridine / tipiracil (S 95005/TAS-102) in patients with a pretreated metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002311-18-ES | A5 – Falscher Studientyp |
| (102) | EUCTR2016-005241-23-DK | "Lonsurf - RII<br>Lonsurf (TAS-102) with or without bevacizumab in patients with chemo-refractory metastatic colorectal cancer.<br>A randomized phase II study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005241-23-DK" | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| (103) | EUCTR2017-000292-83-DE | Prospective, Multicenter, Open-label Phase IV trial of Trifluridine/Tipiracil to Evaluate the Health-related Quality of Life in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000292-83-DE | A5 – Falscher Studientyp |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (104) | EUCTR2017-004059-22-AT | Phase III study in first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer who are not candidate for intensive therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004059-22-AT | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| (105) | EUCTR2017-004059-22-ES | Phase III study in first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer who are not candidate for intensive therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004059-22-ES | A2 – Falsche Intervention |
| (106) | EUCTR2017-004059-22-GB | Phase III study in first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer who are not candidate for intensive therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004059-22-GB | A2 – Falsche Intervention |
| (107) | EUCTR2017-004059-22-SE | Phase III study in first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer who are not candidate for intensive therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004059-22-SE | A2 – Falsche Intervention |
| (108) | EUCTR2017-004162-99-DE | Comparison of a standard chemotherapy with additional medication (Ramucirumab) in one group for patients with metastatic colorectal cancer after chemotherapie. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004162-99-DE | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| (109) | EUCTR2018-000627-13-BE | This is an exploratory study (phase 2a) assessing the antitumor activity (capability to control or reduce the tumor itself and/or metastases) of GM102, a monoclonal antibody, administered alone or in combination with a chemotherapy in patients with previously treated colorectal cancer. The open study means that the medical staff, the patient and the sponsor or its delegates know exactly the study treatment given to the patient. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000627-13-BE | A3 – Falsche Vergleichstherapie |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (110) | EUCTR2018-000627-13-CZ | This is an exploratory study (phase 2a) assessing the antitumor activity (capability to control or reduce the tumor itself and/or metastases) of GM102, a monoclonal antibody, administered alone or in combination with a chemotherapy in patients with previously treated colorectal cancer. The open study means that the medical staff, the patient and the sponsor or its delegates know exactly the study treatment given to the patient. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000627-13-CZ | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| (111) | ISRCTN14228310 | Study of efficacy and safety of S 95005 (TAS-102) in patients with metastatic colorectal cancer who failed standard chemotherapies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14228310 | A5 – Falscher Studientyp |
| (112) | ISRCTN15566373 | Phase I study of S 95005 in combination with oxaliplatin in metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN15566373 | A5 – Falscher Studientyp |
| (113) | ISRCTN90009147 | Trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) quality of life study in mCRC patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN90009147 | A5 – Falscher Studientyp |
| (114) | JPRN-JapicCTI-090880 | Phase II study of TAS-102 in patients with metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-090880 | A2 – Falsche Intervention |
| (115) | JPRN-JapicCTI-121918 | A Pharmacogenomics Study of TAS-102. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121918 | A5 – Falscher Studientyp |
| (116) | JPRN-JapicCTI-132099 | A phase I study of TAS-102 and irinotecan. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132099 | A2 – Falsche Intervention |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (117) | JPRN-JapicCTI-142659 | Use-results survey for Lonsurf combination tablet T15 & Lonsurf combination tablet T20. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142659 | A5 – Falscher Studientyp |
| (118) | JPRN-JapicCTI-173618 | Phase 2/3 study of fluoropyrimidine and irinotecan plus bevacizumab versus trifluridine/tipiracil plus bevacizumab as second-line for metastatic colorectal cancer (TRUSTY). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173618 | A2 – Falsche Intervention |
| (119) | JPRN-jRCTs031180104 | PhaseII study investigating efficacy and safety of TFTD plus bevacizumab by RAS mutation status in patients with unresectable advanced or recurrent colorectal cancer refractory or intolerant to standard chemotherapy (JFMC51-1702-C7). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180104 | A2 – Falsche Intervention |
| (120) | JPRN-jRCTs031180424 | TAS-CC4 Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180424 | A2 – Falsche Intervention |
| (121) | JPRN-jRCTs041180156 | A phase II trial of TAS-102 in combination with cetuximab for metastatic colorectal cancer patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041180156 | A2 – Falsche Intervention |
| (122) | JPRN-jRCTs051180184 | BiTS Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180184 | A2 – Falsche Intervention |
| (123) | JPRN-jRCTs071180065 | A Phase 2 study of concurrent combination therapy of TFTD (TAS-102) and bevacizumab in patients of more than 70 years of age with unresectable, advanced/recurrent colorectal cancer (KSCC 1602). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180065 | A2 – Falsche Intervention |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (124) | JPRN-UMIN000012883 | „Multicenter Phase 1b/2 Trial of TAS-102 with Bevacizumab in Patients with Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) who had the progression or intolerant to standard therapies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012883“ | A2 – Falsche Intervention |
| (125) | JPRN-UMIN000017114 | „Multicenter Phase 1b/2 Trial of Nintedanib with TAS-102 in Patients with Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) who had the progression or intolerant to standard therapies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017114“ | A2 – Falsche Intervention |
| (126) | JPRN-UMIN000017589 | A phase II study of an oral nucleoside antitumor agent consisting trifluridine and tipiracil hydrochloride for previously fluoropyrimidine-treated elderly patients with unresectable or recurrent colorectal cancer (T-CORE1401). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017589 | A5 – Falscher Studientyp |
| (127) | JPRN-UMIN000019828 | “A phase I study of irinotecan, bevacizumab and biweekly TAS-102 in Japanese patients with metastatic colorectal cancer refractory to fluoropyrimidine and oxaliplatin. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019828“ | A5 – Falscher Studientyp |
| (128) | JPRN-UMIN000019876 | A phase I/II study for the safety and efficacy of Panitumumab in combination with TAS-102 for patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019876 | A5 – Falscher Studientyp |
| (129) | JPRN-UMIN000020240 | TAS-102 plus Bevacizumab combination as first-line treatment in elderly patients with metastatic colorectal cancer, phase 2 trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020240 | A5 – Falscher Studientyp |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (130) | JPRN-UMIN000021664 | TAS-102 plus Bevacizumab combination as salvage therapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer, phase 2 trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021664 | A5 – Falscher Studientyp |
| (131) | JPRN-UMIN000022437 | TAS-102 and Bevacizumab as second line chemotherapy for colorectal cancer. Phase 2 trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022437 | A5 – Falscher Studientyp |
| (132) | JPRN-UMIN000022438 | TAS-102 and Bevacizumab as third line chemotherapy for colorectal cancer. Phase 2 trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022438 | A5 – Falscher Studientyp |
| (133) | JPRN-UMIN000022535 | A phase II study for the safety and efficacy of TAS-102 and Bevacizumab for patients with unresectable colorectal cancer considering Oxaliplatin to stop and go. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022535 | A5 – Falscher Studientyp |
| (134) | JPRN-UMIN000022705 | A phase II study of TAS-102 plus Bevacizumab therapy for advanced/recurrent colorectal cancer with difficulty on intensive chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022705 | A5 – Falscher Studientyp |
| (135) | JPRN-UMIN000025241 | A Phase 2 study of concurrent combination therapy of TFTD (TAS-102) and bevacizumab in patients of more than 70 years of age with unresectable, advanced/recurrent colorectal cancer (KSCC 1602). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025241 | A5 – Falscher Studientyp |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (136) | JPRN-UMIN000026043 | Phase 2 trial of TAS-102 plus bevacizumab in patients with advanced/recurrent colorectal cancer who had previously received on oxaliplatin, irinotecan and fluoropyrimidine. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026043 | A5 – Falscher Studientyp |
| (137) | JPRN-UMIN000027210 | A phase II trial of TAS-102 in combination with cetuximab for patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer refractory to previous anti-EGFR antibodies(WJOG8916G). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027210 | A5 – Falscher Studientyp |
| (138) | JPRN-UMIN000029198 | Biweekly TAS-102 with Bevacizumab combination study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029198 | A5 – Falscher Studientyp |
| (139) | JPRN-UMIN000030030 | TAS-102 and Bevacizumab as third line chemotherapy for colorectal cancer. Phase 2 trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030030 | A5 – Falscher Studientyp |
| (140) | JPRN-UMIN000030077 | Phase II study investigating efficacy and safety of TFTD plus bevacizumab by RAS mutation status in patients with unresectable advanced or recurrent colorectal cancer refractory or intolerant to standard chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030077 | A5 – Falscher Studientyp |
| (141) | JPRN-UMIN000031317 | Phase II study of TAS-102 plus bevacizumab as maintenance therapy after induction chemotherapy with bevacizumab, oxaliplatin, and fluoropyrimidine in patients with metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031317 | A5 – Falscher Studientyp |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (142) | JPRN-UMIN000031790 | TAS-102 and Bevacizumab as salvage line chemotherapy for colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031790 | A5 – Falscher Studientyp |
| (143) | JPRN-UMIN000035638 | A phase II study of TFTD plus Bevacizumab in patients with unresectable advanced colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000035638 | A5 – Falscher Studientyp |
| (144) | NCT01896856 | Phase I Study of SGI-110 With Irinotecan Followed by Randomized Phase II Study of SGI-110 With Irinotecan Versus Regorafenib or TAS-102 in Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01896856 | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| (145) | NCT02269631 | Legume Diet Satiety Pilot Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02269631 | A1 – Falsche Patientenpopulation |
| (146) | NCT02286492 | Expanded Access Study of TAS-102 in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02286492 | A5 – Falscher Studientyp |
| (147) | NCT02654639 | Ph 2 Study of TAS-102 / Bevacizumab Maintenance Therapy Post Induction Chemotherapy in Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02654639 | A2 – Falsche Intervention |
| (148) | NCT02743221 | A Study Evaluating S 95005 Plus Bevacizumab and Capecitabine Plus Bevacizumab in Patients With Previously Untreated Colorectal Cancer Who Are Non-eligible for Intensive Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02743221 | A2 – Falsche Intervention |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (149) | NCT02848079 | TAS-OX for Refractory Metastatic Colon Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02848079 | A2 – Falsche Intervention |
| (150) | NCT02848443 | Study of S 95005 in Combination With Oxaliplatin in Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02848443 | A2 – Falsche Intervention |
| (151) | NCT02860546 | A Study Evaluating TAS-102 Plus Nivolumab in Patients With MSS CRC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02860546 | A2 – Falsche Intervention |
| (152) | NCT03031691 | A Study of Brontictuzumab With Chemotherapy for Subjects With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03031691 | A2 – Falsche Intervention |
| (153) | NCT03223779 | Study of TAS-102 Plus Radiation Therapy for the Treatment of the Liver in Patients With Hepatic Metastases From Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03223779 | A2 – Falsche Intervention |
| (154) | NCT03305913 | Regorafenib in Combination With TAS-102 in Subjects With Metastatic Colorectal Cancer Who Have Progressed After Standard Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03305913 | A2 – Falsche Intervention |
| (155) | NCT03306394 | A Study of Trifluridine/Tipiracil (Also Known as S 95005 or TAS-102) in Patients With a Pretreated Colorectal Cancer That Has Spread (Metastatic). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03306394 | A5 – Falscher Studientyp |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (156) | NCT03317119 | Trametinib and Trifluridine and Tipiracil Hydrochloride in Treating Patients With Colon or Rectal Cancer That is Advanced, Metastatic, or Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03317119 | A2 – Falsche Intervention |
| (157) | NCT03368963 | TAS102 in Combination With NAL-IRI in Advanced GI Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03368963 | A2 – Falsche Intervention |
| (158) | NCT03520946 | RAMucirumab in Combination Wth TAS102 vs. TAS102 Alone in Chemotherapy Refractory Metastatic Colorectal Cancer Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03520946 | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| (159) | NCT03717038 | Sym004 Versus TAS-102 in Patients With mCRC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03717038 | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| (160) | NCT03799731 | Study for Evaluation of GM102 Anti-tumoral Activity in Colorectal Cancers. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03799731 | A2 – Falsche Intervention |
| (161) | NCT03844620 | Circulating Cell-Free Tumor DNA Testing in Guiding Treatment for Patients With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03844620 | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| (162) | NCT03909724 | Pulsatile High-dose Sunitinib Versus TAS-102 in Patients With Metastatic Colorectal Carcinoma (mCRC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03909724 | A3 – Falsche Vergleichstherapie |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (163) | NCT0397 4594 | Bioequivalence Study of Trifluridine and Tipiracil Tablets in Colorectal Cancer Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03974594 | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| (164) | NCT0398 1614 | Binimetinib and Palbociclib or TAS-102 in Treating Patients With KRAS and NRAS Mutant Metastatic or Unresectable Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03981614 | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| (165) | NCT0399 2456 | Panitumumab, Regorafenib, or TAS-102, in Treating Patients With Metastatic and/or Unresectable RAS Wild-Type Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03992456 | A2 – Falsche Intervention |
| (166) | NCT0407 3615 | Phase 1b/2 Study of Rivoceranib and Trifluridine/Tipiracil for Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04073615 | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| (167) | NCT0410 9924 | TAS-102, Irinotecan, and Bevacizumab for the Treatment of Pre-treated Metastatic or Unresectable Colorectal Cancer, the TABAsCO Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04109924 | A5 – Falscher Studientyp |
| (168) | NCT0416 6604 | LONsurf and G-CSF Use: Being On A Right Dose-intensity to Optimize Treatment Efficacy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04166604 | A2 – Falsche Intervention |
| (169) | NL8081 | A randomized phase II study of pulsatile high-dose sunitinib versus TAS-102 in patients with metastatic colorectal carcinoma (mCRC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL8081 | A3 – Falsche Vergleichstherapie |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (170) | NTR6957 | Intestinal microbiota in colorectalcancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6957 | A5 – Falscher Studientyp |

## Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

## Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

| Register | Trefferzahl Anhang 4-B3 | Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D3 | Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-7 |
|---|---|---|---|
| clinicaltrials.gov | 38 | 38 (Laufende Nr. 1-38) | 0 |
| EU-CTR | 62 | 61 (Laufende Nr. 39-99) | 1 |
| ICTRP | 75 | 72 (Laufende Nr. 100-171) | 3 |
| Summe | Σ=176 | Σ=171 | Σ=4 |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| **ClinicalTrials.gov** | | | |
| (1) | NCT01607957 | Study of TAS-102 in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Chemotherapies. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01607957 | A5 – Falscher Studientyp |
| (2) | NCT01896856 | Phase I Study of SGI-110 With Irinotecan Followed by Randomized Phase II Study of SGI-110 With Irinotecan Versus Regorafenib or TAS-102 in Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896856 | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| (3) | NCT01955837 | Study of TAS-102 in Patients With Metastatic Colorectal Cancer in Asia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01955837 | A5 – Falscher Studientyp |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (4) | NCT02286492 | Expanded Access Study of TAS-102 in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02286492 | A5 – Falscher Studientyp |
| (5) | NCT02602327 | Tas-102 and Radioembolization With 90Y Resin Microspheres for Chemo-refractory Colorectal Liver Metastases. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02602327 | A2 – Falsche Intervention |
| (6) | NCT02613221 | A Phase I/II Study for the Safety and Efficacy of Panitumumab in Combination With TAS-102 for Patients With Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02613221 | A2 – Falsche Intervention |
| (7) | NCT02654639 | Ph 2 Study of TAS-102 / Bevacizumab Maintenance Therapy Post Induction Chemotherapy in Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02654639 | A2 – Falsche Intervention |
| (8) | NCT02743221 | A Study Evaluating S 95005 Plus Bevacizumab and Capecitabine Plus Bevacizumab in Patients With Previously Untreated Colorectal Cancer Who Are Non-eligible for Intensive Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02743221 | A2 – Falsche Intervention |
| (9) | NCT02848079 | TAS-OX for Refractory Metastatic Colon Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02848079 | A2 – Falsche Intervention |
| (10) | NCT02848443 | Study of S 95005 in Combination With Oxaliplatin in Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02848443 | A2 – Falsche Intervention |
| (11) | NCT02860546 | A Study Evaluating TAS-102 Plus Nivolumab in Patients With MSS CRC. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02860546 | A2 – Falsche Intervention |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (12) | NCT0303 1691 | A Study of Brontictuzumab With Chemotherapy for Subjects With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03031691 | A2 – Falsche Intervention |
| (13) | NCT0322 3779 | Study of TAS-102 Plus Radiation Therapy for the Treatment of the Liver in Patients With Hepatic Metastases From Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03223779 | A2 – Falsche Intervention |
| (14) | NCT0325 1612 | Predictive Value of Drug Sensitivity Testing Tumorspheres From Patients With Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03251612 | A5 – Falscher Studientyp |
| (15) | NCT0327 4882 | Study of Efficacy and Safety of S 95005 (TAS-102) in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Who Failed Standard Chemotherapies. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03274882 | A5 – Falscher Studientyp |
| (16) | NCT0329 7710 | TAS-102 and Radiation Therapy in Treating Patients With Rectal Cancer That Is Locally Recurrent, Metastatic, or Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03297710 | A2 – Falsche Intervention |
| (17) | NCT0330 5913 | Regorafenib in Combination With TAS-102 in Subjects With Metastatic Colorectal Cancer Who Have Progressed After Standard Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03305913 | A2 – Falsche Intervention |
| (18) | NCT0330 6394 | A Study of Trifluridine/Tipiracil (Also Known as S 95005 or TAS-102) in Patients With a Pretreated Colorectal Cancer That Has Spread (Metastatic).. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03306394 | A5 – Falscher Studientyp |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (19) | NCT03317119 | Trametinib and Trifluridine and Tipiracil Hydrochloride in Treating Patients With Colon or Rectal Cancer That is Advanced, Metastatic, or Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03317119 | A2 – Falsche Intervention |
| (20) | NCT03368963 | TAS102 in Combination With NAL-IRI in Advanced GI Cancers. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03368963 | A2 – Falsche Intervention |
| (21) | NCT03520946 | RAMucirumab in Combination Wth TAS102 vs. TAS102 Alone in Chemotherapy Refractory Metastatic Colorectal Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03520946 | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| (22) | NCT03616574 | First-in-human Study of CA102N Monotherapy and of CA102N Combined With Trifluridine/Tipiracil (LONSURF) in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03616574 | A2 – Falsche Intervention |
| (23) | NCT03665506 | Trifluridin/tipirACil in meTastatIc Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03665506 | A5 – Falscher Studientyp |
| (24) | NCT03717038 | Sym004 Versus TAS-102 in Patients With mCRC. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03717038 | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| (25) | NCT03761914 | Galinpepimut-S in Combination With Pembrolizumab in Patients With Selected Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03761914 | A2 – Falsche Intervention |
| (26) | NCT03799731 | Study for Evaluation of GM102 Anti-tumoral Activity in Colorectal Cancers. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03799731 | A2 – Falsche Intervention |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (27) | NCT03844620 | Circulating Cell-Free Tumor DNA Testing in Guiding Treatment for Patients With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03844620 | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| (28) | NCT03869892 | Phase III Study in First-line Treatment of Patients With Metastatic Colorectal Cancer Who Are Not Candidate for Intensive Therapy.. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03869892 | A2 – Falsche Intervention |
| (29) | NCT03909724 | Pulsatile High-dose Sunitinib Versus TAS-102 in Patients With Metastatic Colorectal Carcinoma (mCRC). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03909724 | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| (30) | NCT03974594 | Bioequivalence Study of Trifluridine and Tipiracil Tablets in Colorectal Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03974594 | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| (31) | NCT03981614 | Binimetinib and Palbociclib or TAS-102 in Treating Patients With KRAS and NRAS Mutant Metastatic or Unresectable Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03981614 | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| (32) | NCT03992456 | Panitumumab, Regorafenib, or TAS-102, in Treating Patients With Metastatic and/or Unresectable RAS Wild-Type Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03992456 | A2 – Falsche Intervention |
| (33) | NCT04054908 | Gut Microbiome in Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04054908 | A5 – Falscher Studientyp |
| (34) | NCT04073615 | Phase 1b/2 Study of Rivoceranib and Trifluridine/Tipiracil for Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04073615 | A3 – Falsche Vergleichstherapie |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (35) | NCT04104139 | TAS-102 With Concurrent Radiation for the Treatment of Untreated Resectable Stage II-III Rectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04104139 | A5 – Falscher Studientyp |
| (36) | NCT04109924 | TAS-102, Irinotecan, and Bevacizumab for the Treatment of Pre-treated Metastatic or Unresectable Colorectal Cancer, the TABAsCO Study. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04109924 | A5 – Falscher Studientyp |
| (37) | NCT04166604 | LONsurf and G-CSF Use: Being On A Right Dose-intensity to Optimize Treatment Efficacy. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04166604 | A5 – Falscher Studientyp |
| (38) | NCT04177602 | Evaluating Trifluridine/Tipiracil Based Chemoradiation in Locally Advanced Rectal Cancer - The Phase I/II TARC Trial. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04177602 | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| **EUCTR** | | | |
| (39) | 2004-000280-99 | A Phase III, Multicentre, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Parallel Group, Dose-Titration Study of Imidapril Hydrochloride (EG006) in the Treatment of Cancer Cachexia. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000280-99 | A2 – Falsche Intervention |
| (40) | 2004-003880-61 | A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO INVESTIGATE THE POTENTIAL EFFICACY, SAFETY AND TOLERABILITY OF DIFFERENT ORAL DOSES OF YM060 IN PATIENTS WITH DIARRHEA-PREDOMINANT IRRITABLE [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003880-61 | A1 – Falsche Patientenpopulation |
| (41) | 2004-005068-26 | A Phase 2 Study of Oral Enzastaurin HCl in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005068-26 | A2 – Falsche Intervention |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (42) | 2005-000526-23 | A PHASE 1 STUDY OF SU011248 IN COMBINATION WITH FOLFIRI (IRINOTECAN, 5-FLUOROURACIL AND LEUCOVORIN) IN PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000526-23 | A2 – Falsche Intervention |
| (43) | 2005-002570-30 | A multicenter, randomized double-blind placebo controlled Phase III study of the efficacy of xaliproden in preventing the neurotoxicity of oxaliplatin in first-line treatment of patients with metas [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002570-30 | A2 – Falsche Intervention |
| (44) | 2005-003492-20 | A randomised clinical trial of treatment for fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer comparing standard single-agent irinotecan versus irinotecan plus panitumumab and versus irinotecan pl [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003492-20 | A2 – Falsche Intervention |
| (45) | 2006-004030-32 | Randomisierte Studie zur Wirksamkeit von FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab vs. Bevacizumab in der Erstlinien-Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms English translation: Ra [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004030-32 | A2 – Falsche Intervention |
| (46) | 2006-005023-42 | A phase II, double-blind, placebo controlled, randomised study to assess the efficacy and safety of 2 doses of ZACTIMA (ZD6474) in combination with FOLFIRI vs. FOLFIRI alone for the treatment of co [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005023-42 | A2 – Falsche Intervention |
| (47) | 2006-005530-21 | Comparison of dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) with gadofosveset trisodium (Vasovist, Schering, Berlin, Germany) to gadopentetate dimeglumine (GD-DTPA, Magnevist, Sche [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005530-21 | A2 – Falsche Intervention |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (48) | 2007-000325-21 | A MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PHASE 3 STUDY OF SUNITINIB IN METASTATIC COLORECTAL CANCER PATIENTS RECEIVING IRINOTECAN, 5-FLUOROURACIL AND LEUCOVORIN (FOLFIRI) AS FIRST LINE TREATMENT. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000325-21 | A2 – Falsche Intervention |
| (49) | 2007-000945-36 | A multicenter, randomized, double blind, placebo controlled Phase III study to assess the efficacy of xaliproden in patients with oxaliplatin-induced peripheral sensory neuropathy (PSN) following a [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000945-36 | A2 – Falsche Intervention |
| (50) | 2007-001116-22 | A Phase II/III Study of MK-0646 Treatment in Combination with Cetuximab and Irinotecan for Patients with Metastatic Colorectal Cancer. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001116-22 | A2 – Falsche Intervention |
| (51) | 2007-003844-31 | A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 2 Study of Enzastaurin with 5 FU/LV plus Bevacizumab as Maintenance Regimen Following First Line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003844-31 | A2 – Falsche Intervention |
| (52) | 2007-005097-31 | A Blinded, Randomized, Phase ½ Study of Brivanib Alaninate vs. Placebo in Combination with Erbitux and Irinotecan in K-Ras wild type Subjects with Metastatic Colorectal Cancer. Revised Protocol [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005097-31 | A2 – Falsche Intervention |
| (53) | 2007-005169-36 | NKV110721, A Study of Single Dose Intravenous Casopitant in Combination with Ondansetron and Dexamethasone for the Prevention of Oxaliplatin-Induced Nausea and Vomiting. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005169-36 | A2 – Falsche Intervention |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (54) | 2007-005284-98 | Ensayo Clínico aleatorio y a doble cieo de eficacia analgésica postoperatoria en cirugía colo-rectal y cirugía hepática con infusión contínua de anestesico local verus suero salino en la incisión q [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005284-98 | A2 – Falsche Intervention |
| (55) | 2008-006561-89 | A Randomized, Double-Blind, Phase II Trial of CT-322 (BMS-844203) plus Irinotecan, 5-FU and Leucovorin (FOLFIRI) versus Bevacizumab plus FOLFIRI as Second-Line Treatment for Metastatic Colorectal C [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006561-89 | A2 – Falsche Intervention |
| (56) | 2009-013099-38 | Sequential first-line therapy in metastatic colorectal cancer with Capecitabine/FUFA, Irinotecan and Bevacizumab - Capecitabine/FUFA plus Bevacizumab versus Capecitabine/FUFA plus Irinotecan plus [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013099-38 | A2 – Falsche Intervention |
| (57) | 2009-015952-11 | Phase Fase II examination of irinotecan, cetuximab and everolimus for patients resistente to chemoptherapy with metastatic colorectal cancer and KRAS mutation or with KRAS wildtype after progressio [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015952-11 | A2 – Falsche Intervention |
| (58) | 2010-018700-90 | En fase II undersøgelse af pemetrexed og gemcitabin til behandlingsresistente patienter med KRAS muteret metastaserende colorectal cancer. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018700-90 | A2 – Falsche Intervention |
| (59) | 2010-020348-36 | Randomized double-blind Phase III trial of FOLF(HA)iri vs FOLFIRI for second or third line therapy in irinotecan-naïve patients with metastatic colorectal cancer. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020348-36 | A2 – Falsche Intervention |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (60) | 2010-022162-27 | FOLFOX/bevacizumab with or without irinotecan in first-line treatment for metastatic colorectal cancer. A randomized phase II study.. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022162-27 | A2 – Falsche Intervention |
| (61) | 2010-023575-25 | Perioperative FOLFOXIRI and bevacizumab compared with postoperative FOLFOX in patients with resectable liver metastases from colorectal cancer (PERIMAX).. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023575-25 | A2 – Falsche Intervention |
| (62) | 2011-000877-29 | Phase III clinical trial for evaluation of prophylactic treatment with minocycline versus reactive treatment of dermatological toxicity secondary to cetuximab in patients with metastatic colorectal [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000877-29 | A2 – Falsche Intervention |
| (63) | 2011-001010-34 | A randomized, placebo-controlled, double-blind multicenter phase II study to investigate the protectivity and efficacy of Metformin against steatosis in combination with FOLFIRI and Cetuximab in su [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001010-34 | A2 – Falsche Intervention |
| (64) | 2011-003288-31 | Open, randomized, multicenter phase II trial with cetuximab /5-FU/FA/irinotecan or cetuximab/5-FU/FA /irinotecan/oxaliplatin in ras wild type patients or with irinotecan/oxaliplatin/5-FU/FA with or [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003288-31 | A2 – Falsche Intervention |
| (65) | 2011-003502-24 | A Phase 2, Open Label, Multicenter, Randomized Trial Comparing Tivozanib in Combination with mFOLFOX6 with Bevacizumab in Combination with mFOLFOX6 in Stage IV Metastatic Corectal Cancer (mCRC) Sub [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003502-24 | A2 – Falsche Intervention |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (66) | 2011-003754-61 | A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GS-6624 Combined with FOLFIRI as Second Line Treatment for Metastatic KRAS Mutant Colorectal Aden [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003754-61 | A2 – Falsche Intervention |
| (67) | 2011-004182-33 | Phase II Study of gemcitabin and capecitabine in Chemotherapy Refractory Metastatic Colorectal Cancer. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004182-33 | A2 – Falsche Intervention |
| (68) | 2011-006332-23 | PHASE II RANDOMIZED STUDY OF MAINTENANCE TREATMENT WITH BEVACIZUMAB OR BEVACIZUMAB PLUS METRONOMIC CHEMOTHERAPY AFTER FIRST-LINE INDUCTION FOLFOXIRI PLUS BEVACIZUMAB FOR METASTATIC COLORECTAL CANCE [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006332-23 | A2 – Falsche Intervention |
| (69) | 2012-000109-66 | RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PHASE 3 STUDY OF TAS-102 PLUS BEST SUPPORTIVE CARE (BSC) VERSUS PLACEBO PLUS BSC IN PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER REFRACTORY TO STANDARD CHEMOTHERAPIES. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000109-66 | A5 – Falscher Studientyp |
| (70) | 2012-000221-42 | Estudio farmacogenético fase II randomizado para evaluar la eficacia y seguridad del esquema FOLFIRI con altas dosis de irinotecán (FOLFIRI-AD) en pacientes con cáncer colorrectal metastásico de a [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000221-42 | A2 – Falsche Intervention |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (71) | 2012-000709-59 | A Multi-Center, Randomized, Placebo-Controlled Phase II Study of Regorafenib in Combination With FOLFIRI (Irinotecan, 5-Fluorouracil, and Leucovorin) Versus Placebo With FOLFIRI as Second-Line Ther [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000709-59 | A2 – Falsche Intervention |
| (72) | 2012-003638-18 | Randomised Phase II study of cetuximab alone or in combination with irinotecan in patients with metastatic CRC with either KRAS WT or G13D mutation. ICE CREAM: The Irinotecan Cetuximab Evaluation a [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003638-18 | A2 – Falsche Intervention |
| (73) | 2013-001688-22 | Randomized multicenter trial in colorectal cancer patients with non-resectable metastasis. Impact of tumor resection versus chemotherapy alone in survival.. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001688-22 | A2 – Falsche Intervention |
| (74) | 2013-002347-28 | Phase II interventional trial for the assessment of histological responses in all resected colorectal cancer liver metastases after preoperative cetuximab-based chemotherapy.. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002347-28 | A2 – Falsche Intervention |
| (75) | 2013-003184-62 | A phase I study of SGI-110 combined with irinotecan followed by a randomized phase II study of SGI-110 combined with irinotecan versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003184-62 | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| (76) | 2013-003244-23 | B-FOLFIRI followed by B-FOLFOX/B-XELOX or the reverse sequence versus standard B-FOLFIRI for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer: a randomized SICOG study. SEveSTA study (Seq [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003244-23 | A2 – Falsche Intervention |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (77) | 2014-003787-21 | Randomised study of the efficacy of cetuximab rechallenge in patients with metastatic colorectal cancer (RAS wild-type) responding to first-line treatment with FOLFIRI plus cetuximab. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003787-21 | A2 – Falsche Intervention |
| (78) | 2015-004544-18 | An open-label, randomised, non-comparative phase 2 study evaluating S 95005 (TAS-102) plus bevacizumab and capecitabine plus bevacizumab in patients with previously untreated metastatic COlorectal [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004544-18 | A2 – Falsche Intervention |
| (79) | 2015-004824-77 | A randomized, phase II, double-blind, placebo-controlled, multicenter, 2x2 factorial design biomarker tertiary prevention trial of low-dose aspirin and metformin in resected stage I-III colorectal [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004824-77 | A2 – Falsche Intervention |
| (80) | 2015-004850-17 | A randomized investigation of side effects to FOLFOXIRI in combination with tocotrienol or placebo as first line treatment of metastatic colorectal cancer.. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004850-17 | A2 – Falsche Intervention |
| (81) | 2015-005805-35 | A Multicenter, Randomized, Open-label, 3-Arm Phase 3 Study of Encorafenib + Cetuximab Plus or Minus Binimetinib vs. Irinotecan/Cetuximab or Infusional 5-Fluorouracil (5-FU)/Folinic Acid (FA) /Irino [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005805-35 | A2 – Falsche Intervention |
| (82) | 2016-002001-19 | A phase II open-label study with the anti-PD-L1 Atezolizumab monoclonal antibody in combination with Bevacizumab in patients with advanced chemotherapy resistant colorectal cancer and MSI-like mole [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002001-19 | A2 – Falsche Intervention |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (83) | 2016-002222-37 | A randomized phase II study between regorafenib and continuing biologic treatment to multi treated patients with colorectal cancer.. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002222-37 | A2 – Falsche Intervention |
| (84) | 2016-002311-18 | An open-label early access phase IIIb study of trifluridine / tipiracil (S 95005/TAS-102) in patients with a pretreated metastatic colorectal cancer.. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002311-18 | A5 – Falscher Studientyp |
| (85) | 2016-002738-55 | Safety of Intraperitoneal (IP) OXAliplatin (OXA) in Association With Systemic FOLFIRI Bevacizumab Chemotherapy in Patients With Peritoneal Carcinosis ( IPOXA ). Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002738-55 | A2 – Falsche Intervention |
| (86) | 2016-003657-15 | A Two-Part, Open-Label Phase ½ Study to Evaluate Pharmacodynamic Effects and Safety of Olaptesed Pegol Monotherapy and Safety and Efficacy of Olaptesed Pegol / Pembrolizumab Combination Therapy i [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003657-15 | A2 – Falsche Intervention |
| (87) | 2016-005241-23 | Lonsurf - RII Lonsurf (TAS-102) with or without bevacizumab in patients with chemo-refractory metastatic colorectal cancer. A randomized phase II study. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005241-23 | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| (88) | 2017-000364-15 | A randomized phase II/III study of pulsatile high-dose sunitinib versus TAS-102 in patients with metastatic colorectal carcinoma (mCRC).. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000364-15 | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| (89) | 2017-000456-26 | Predictive value of in-vitro testing anti-cancer therapy sensitivity on tumorspheres from patients with metastatic colorectal cancer. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000456-26 | A5 – Falscher Studientyp |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (90) | 2017-001714-29 | Influence of epidural analgesia on opioid consumption and patients recovery after laparoskopic colorectal surgery.. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001714-29 | A2 – Falsche Intervention |
| (91) | 2017-001725-40 | A Phase 1b/2 Study of BMS-813160 in Combination with Chemotherapy or Nivolumab in Patients with Advanced Solid Tumors.. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001725-40 | A2 – Falsche Intervention |
| (92) | 2017-003242-25 | Analysis of 2nd line panitumumab + FOLFIRI efficacy in wild type RAS converted subjects from initially mutated RAS subjects with metastatic colorectal cancer treated in 1st line with standard FOLFO [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003242-25 | A2 – Falsche Intervention |
| (93) | 2017-004059-22 | An open-label, randomised, phase III Study cOmparing trifLuridine/tipiracil (S 95005) in combination with bevacizumab to capecitabine in combination with bevacizumab in firST-line treatment of pati [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004059-22 | A2 – Falsche Intervention |
| (94) | 2017-004162-99 | RAMTAS A Phase IIb study of RAMucirumab in combination with TAS102 vs. TAS102 monotherapy in chemotherapy refractory metastatic colorectal cancer patients. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004162-99 | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| (95) | 2017-005200-96 | Improving perioperative pain management for laparoscopic surgery due to colon cancer using the ultrasound-guided Transmuscular Quadratus Lumborum block. A double blind, randomized, placebo controll [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005200-96 | A2 – Falsche Intervention |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (96) | 2018-000040-26 | A Phase 3b Randomized Clinical Trial of Nivolumab alone, Nivolumab in Combination with Ipilimumab, or an Investigator's Choice Chemotherapy in Participants with Microsatellite Instability High (MSI [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000040-26 | A2 – Falsche Intervention |
| (97) | 2018-000618-39 | A Phase 2, Randomized, Open-Label, Multicenter, Three-Arm Trial of Sym004 versus each of its Component Monoclonal Antibodies, Futuximab and Modotuximab, in Patients with Chemotherapy-Refractory Met [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000618-39 | A2 – Falsche Intervention |
| (98) | 2018-000627-13 | OPEN, NON CONTROLLED, PARALLEL COHORTS, MULTICENTER, PHASE 2A STUDY FOR THE EVALUATION OF THE ANTITUMOR ACTIVITY OF GM102 SINGLE AGENT AND IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY [...]. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000627-13 | A2 – Falsche Intervention |
| (99) | 2019-002074-32 | POST-SURGICAL LIQUID BIOPSY-GUIDED TREATMENT OF STAGE III AND HIGH-RISK STAGE II COLON CANCER PATIENTS. Eudra CT. 0000. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002074-32 | A1 – Falsche Patientenpopulation |
| **ICTRP** | | | |
| (100) | ACTRN12617001190392 | An open label dose-finding, safety and tolerability study of Panitumumab, Irinotecan, Trifluridine/Tipiracil in RAS wild-type patients with metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001190392 | A2 – Falsche Intervention |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (101) | EUCTR2015-004544-18-GB | A phase 2 study evaluating S 95005 plus bevacizumab and capecitabine plus bevacizumab in patients with previously untreated colorectal cancer who are non-eligible for intensive therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004544-18-GB | A2 – Falsche Intervention |
| (102) | EUCTR2016-002311-18-ES | An early access study of trifluridine / tipiracil (S 95005/TAS-102) in patients with a pretreated metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002311-18-ES | A5 – Falscher Studientyp |
| (103) | EUCTR2016-005241-23-DK | "Lonsurf - RII<br>Lonsurf (TAS-102) with or without bevacizumab in patients with chemo-refractory metastatic colorectal cancer.<br>A randomized phase II study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005241-23-DK" | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| (104) | EUCTR2017-004059-22-AT | Phase III study in first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer who are not candidate for intensive therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004059-22-AT | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| (105) | EUCTR2017-004059-22-ES | Phase III study in first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer who are not candidate for intensive therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004059-22-ES | A2 – Falsche Intervention |
| (106) | EUCTR2017-004059-22-GB | Phase III study in first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer who are not candidate for intensive therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004059-22-GB | A2 – Falsche Intervention |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (107) | EUCTR2017-004059-22-SE | Phase III study in first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer who are not candidate for intensive therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004059-22-SE | A2 – Falsche Intervention |
| (108) | EUCTR2017-004162-99-DE | Comparison of a standard chemotherapy with additional medication (Ramucirumab) in one group for patients with metastatic colorectal cancer after chemotherapie. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004162-99-DE | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| (109) | EUCTR2018-000627-13-BE | This is an exploratory study (phase 2a) assessing the antitumor activity (capability to control or reduce the tumor itself and/or metastases) of GM102, a monoclonal antibody, administered alone or in combination with a chemotherapy in patients with previously treated colorectal cancer. The open study means that the medical staff, the patient and the sponsor or its delegates know exactly the study treatment given to the patient. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000627-13-BE | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| (110) | EUCTR2018-000627-13-CZ | This is an exploratory study (phase 2a) assessing the antitumor activity (capability to control or reduce the tumor itself and/or metastases) of GM102, a monoclonal antibody, administered alone or in combination with a chemotherapy in patients with previously treated colorectal cancer. The open study means that the medical staff, the patient and the sponsor or its delegates know exactly the study treatment given to the patient. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000627-13-CZ | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| (111) | ISRCTN14228310 | Study of efficacy and safety of S 95005 (TAS-102) in patients with metastatic colorectal cancer who failed standard chemotherapies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14228310 | A5 – Falscher Studientyp |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (112) | ISRCTN15566373 | Phase I study of S 95005 in combination with oxaliplatin in metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN15566373 | A5 – Falscher Studientyp |
| (113) | JPRN-JapicCTI-090880 | Phase II study of TAS-102 in patients with metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-090880 | A2 – Falsche Intervention |
| (114) | JPRN-JapicCTI-121918 | A Pharmacogenomics Study of TAS-102. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121918 | A5 – Falscher Studientyp |
| (115) | JPRN-JapicCTI-132099 | A phase I study of TAS-102 and irinotecan. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132099 | A2 – Falsche Intervention |
| (116) | JPRN-JapicCTI-142659 | Use-results survey for Lonsurf combination tablet T15 & Lonsurf combination tablet T20. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142659 | A5 – Falscher Studientyp |
| (117) | JPRN-JapicCTI-173618 | Phase 2/3 study of fluoropyrimidine and irinotecan plus bevacizumab versus trifluridine/tipiracil plus bevacizumab as second-line for metastatic colorectal cancer (TRUSTY). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173618 | A2 – Falsche Intervention |
| (118) | JPRN-jRCTs031180104 | PhaseII study investigating efficacy and safety of TFTD plus bevacizumab by RAS mutation status in patients with unresectable advanced or recurrent colorectal cancer refractory or intolerant to standard chemotherapy (JFMC51-1702-C7). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180104 | A2 – Falsche Intervention |
| (119) | JPRN-jRCTs031180424 | TAS-CC4 Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180424 | A2 – Falsche Intervention |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (120) | JPRN-jRCTs041180156 | A phase II trial of TAS-102 in combination with cetuximab for metastatic colorectal cancer patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041180156 | A2 – Falsche Intervention |
| (121) | JPRN-jRCTs051180184 | BiTS Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180184 | A2 – Falsche Intervention |
| (122) | JPRN-jRCTs071180065 | A Phase 2 study of concurrent combination therapy of TFTD (TAS-102) and bevacizumab in patients of more than 70 years of age with unresectable, advanced/recurrent colorectal cancer (KSCC 1602). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180065 | A2 – Falsche Intervention |
| (123) | JPRN-UMIN000012883 | „Multicenter Phase 1b/2 Trial of TAS-102 with Bevacizumab in Patients with Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) who had the progression or intolerant to standard therapies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012883“ | A2 – Falsche Intervention |
| (124) | JPRN-UMIN000017114 | „Multicenter Phase 1b/2 Trial of Nintedanib with TAS-102 in Patients with Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) who had the progression or intolerant to standard therapies. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017114“ | A2 – Falsche Intervention |
| (125) | JPRN-UMIN000017589 | A phase II study of an oral nucleoside antitumor agent consisting trifluridine and tipiracil hydrochloride for previously fluoropyrimidine-treated elderly patients with unresectable or recurrent colorectal cancer (T-CORE1401). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017589 | A5 – Falscher Studientyp |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (126) | JPRN-UMIN000019828 | "A phase I study of irinotecan, bevacizumab and biweekly TAS-102 in Japanese patients with metastatic colorectal cancer refractory to fluoropyrimidine and oxaliplatin. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019828" | A5 – Falscher Studientyp |
| (127) | JPRN-UMIN000019876 | A phase I/II study for the safety and efficacy of Panitumumab in combination with TAS-102 for patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019876 | A5 – Falscher Studientyp |
| (128) | JPRN-UMIN000020240 | TAS-102 plus Bevacizumab combination as first-line treatment in elderly patients with metastatic colorectal cancer, phase 2 trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020240 | A5 – Falscher Studientyp |
| (129) | JPRN-UMIN000021664 | TAS-102 plus Bevacizumab combination as salvage therapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer, phase 2 trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021664 | A5 – Falscher Studientyp |
| (130) | JPRN-UMIN000022437 | TAS-102 and Bevacizumab as second line chemotherapy for colorectal cancer. Phase 2 trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022437 | A5 – Falscher Studientyp |
| (131) | JPRN-UMIN000022438 | TAS-102 and Bevacizumab as third line chemotherapy for colorectal cancer. Phase 2 trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022438 | A5 – Falscher Studientyp |
| (132) | JPRN-UMIN000022535 | A phase II study for the safety and efficacy of TAS-102 and Bevacizumab for patients with unresectable colorectal cancer considering Oxaliplatin to stop and go. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022535 | A5 – Falscher Studientyp |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (133) | JPRN-UMIN000022705 | A phase II study of TAS-102 plus Bevacizumab therapy for advanced/recurrent colorectal cancer with difficulty on intensive chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022705 | A5 – Falscher Studientyp |
| (134) | JPRN-UMIN000025241 | A Phase 2 study of concurrent combination therapy of TFTD (TAS-102) and bevacizumab in patients of more than 70 years of age with unresectable, advanced/recurrent colorectal cancer (KSCC 1602). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025241 | A5 – Falscher Studientyp |
| (135) | JPRN-UMIN000026043 | Phase 2 trial of TAS-102 plus bevacizumab in patients with advanced/recurrent colorectal cancer who had previously received on oxaliplatin, irinotecan and fluoropyrimidine. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026043 | A5 – Falscher Studientyp |
| (136) | JPRN-UMIN000027210 | A phase II trial of TAS-102 in combination with cetuximab for patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer refractory to previous anti-EGFR antibodies(WJOG8916G). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027210 | A5 – Falscher Studientyp |
| (137) | JPRN-UMIN000029198 | Biweekly TAS-102 with Bevacizumab combination study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029198 | A5 – Falscher Studientyp |
| (138) | JPRN-UMIN000030030 | TAS-102 and Bevacizumab as third line chemotherapy for colorectal cancer. Phase 2 trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030030 | A5 – Falscher Studientyp |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (139) | JPRN-UMIN000030077 | Phase II study investigating efficacy and safety of TFTD plus bevacizumab by RAS mutation status in patients with unresectable advanced or recurrent colorectal cancer refractory or intolerant to standard chemotherapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030077 | A5 – Falscher Studientyp |
| (140) | JPRN-UMIN000031317 | Phase II study of TAS-102 plus bevacizumab as maintenance therapy after induction chemotherapy with bevacizumab, oxaliplatin, and fluoropyrimidine in patients with metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031317 | A5 – Falscher Studientyp |
| (141) | JPRN-UMIN000031790 | TAS-102 and Bevacizumab as salvage line chemotherapy for colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031790 | A5 – Falscher Studientyp |
| (142) | JPRN-UMIN000035638 | A phase II study of TFTD plus Bevacizumab in patients with unresectable advanced colorectal cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000035638 | A5 – Falscher Studientyp |
| (143) | NCT01607957 | Study of TAS-102 in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Chemotherapies. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01607957 | A5 – Falscher Studientyp |
| (144) | NCT01896856 | Phase I Study of SGI-110 With Irinotecan Followed by Randomized Phase II Study of SGI-110 With Irinotecan Versus Regorafenib or TAS-102 in Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01896856 | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| (145) | NCT01955837 | Study of TAS-102 in Patients With Metastatic Colorectal Cancer in Asia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01955837 | A5 – Falscher Studientyp |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (146) | NCT02269631 | Legume Diet Satiety Pilot Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02269631 | A1 – Falsche Patientenpopulation |
| (147) | NCT02286492 | Expanded Access Study of TAS-102 in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02286492 | A5 – Falscher Studientyp |
| (148) | NCT02654639 | Ph 2 Study of TAS-102 / Bevacizumab Maintenance Therapy Post Induction Chemotherapy in Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02654639 | A2 – Falsche Intervention |
| (149) | NCT02743221 | A Study Evaluating S 95005 Plus Bevacizumab and Capecitabine Plus Bevacizumab in Patients With Previously Untreated Colorectal Cancer Who Are Non-eligible for Intensive Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02743221 | A2 – Falsche Intervention |
| (150) | NCT02848079 | TAS-OX for Refractory Metastatic Colon Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02848079 | A2 – Falsche Intervention |
| (151) | NCT02848443 | Study of S 95005 in Combination With Oxaliplatin in Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02848443 | A2 – Falsche Intervention |
| (152) | NCT02860546 | A Study Evaluating TAS-102 Plus Nivolumab in Patients With MSS CRC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02860546 | A2 – Falsche Intervention |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (153) | NCT03031691 | A Study of Brontictuzumab With Chemotherapy for Subjects With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03031691 | A2 – Falsche Intervention |
| (154) | NCT03223779 | Study of TAS-102 Plus Radiation Therapy for the Treatment of the Liver in Patients With Hepatic Metastases From Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03223779 | A2 – Falsche Intervention |
| (155) | NCT03305913 | Regorafenib in Combination With TAS-102 in Subjects With Metastatic Colorectal Cancer Who Have Progressed After Standard Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03305913 | A2 – Falsche Intervention |
| (156) | NCT03306394 | A Study of Trifluridine/Tipiracil (Also Known as S 95005 or TAS-102) in Patients With a Pretreated Colorectal Cancer That Has Spread (Metastatic). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03306394 | A5 – Falscher Studientyp |
| (157) | NCT03317119 | Trametinib and Trifluridine and Tipiracil Hydrochloride in Treating Patients With Colon or Rectal Cancer That is Advanced, Metastatic, or Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03317119 | A2 – Falsche Intervention |
| (158) | NCT03368963 | TAS102 in Combination With NAL-IRI in Advanced GI Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03368963 | A2 – Falsche Intervention |
| (159) | NCT03520946 | RAMucirumab in Combination Wth TAS102 vs. TAS102 Alone in Chemotherapy Refractory Metastatic Colorectal Cancer Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03520946 | A3 – Falsche Vergleichstherapie |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (160) | NCT03717038 | Sym004 Versus TAS-102 in Patients With mCRC. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03717038 | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| (161) | NCT03799731 | Study for Evaluation of GM102 Anti-tumoral Activity in Colorectal Cancers. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03799731 | A2 – Falsche Intervention |
| (162) | NCT03844620 | Circulating Cell-Free Tumor DNA Testing in Guiding Treatment for Patients With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03844620 | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| (163) | NCT03909724 | Pulsatile High-dose Sunitinib Versus TAS-102 in Patients With Metastatic Colorectal Carcinoma (mCRC). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03909724 | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| (164) | NCT03974594 | Bioequivalence Study of Trifluridine and Tipiracil Tablets in Colorectal Cancer Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03974594 | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| (165) | NCT03981614 | Binimetinib and Palbociclib or TAS-102 in Treating Patients With KRAS and NRAS Mutant Metastatic or Unresectable Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03981614 | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| (166) | NCT03992456 | Panitumumab, Regorafenib, or TAS-102, in Treating Patients With Metastatic and/or Unresectable RAS Wild-Type Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03992456 | A2 – Falsche Intervention |

| # | Studien-nummer | Quelle | Ausschlussgrund |
|---|---|---|---|
| (167) | NCT04073615 | Phase 1b/2 Study of Rivoceranib and Trifluridine/Tipiracil for Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04073615 | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| (168) | NCT04109924 | TAS-102, Irinotecan, and Bevacizumab for the Treatment of Pre-treated Metastatic or Unresectable Colorectal Cancer, the TABAsCO Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04109924 | A5 – Falscher Studientyp |
| (169) | NCT04166604 | LONsurf and G-CSF Use: Being On A Right Dose-intensity to Optimize Treatment Efficacy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04166604 | A2 – Falsche Intervention |
| (170) | NL8081 | A randomized phase II study of pulsatile high-dose sunitinib versus TAS-102 in patients with metastatic colorectal carcinoma (mCRC). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL8081 | A3 – Falsche Vergleichstherapie |
| (171) | NTR6957 | Intestinal microbiota in colorectalcancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 10.02.2020]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6957 | A5 – Falscher Studientyp |

## Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

## Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-113 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-113 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-113 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RECOURSE

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **Studienziel** | | |
| **2 b** | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+Best Supportive Care (BSC) mit Placebo+BSC bei metastasiertem kolorektalem Karzinom mit Progression nach Standard-Vortherapien.<br><br>Nachzuweisen ist, ob die Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC bezüglich des Gesamtüberlebens der Behandlung mit Placebo+BSC überlegen ist. |
| **Methoden** | | |
| **3** | Studiendesign | |
| **3a** | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Prospektive, Phase-III-Studie, doppelblind, 2:1 randomisiert, multizentrisch mit zwei parallelen Gruppen (Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC) |
| **3b** | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | Keine |
| **4** | Probanden / Patienten | |
| **4a** | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom mit Progression nach mindestens zwei Standard-Vortherapien welche eine Progression innerhalb von drei Monaten nach der letzten Gabe der Therapie nicht verhindern konnten oder darunter eine intolerable Toxizität entwickelten. Bei Patienten, die unter adjuvanter Chemotherapie innerhalb von sechs Monaten einen Rückfall erlitten, wurde dies ebenfalls als eine Vortherapie gewertet.<br>Um eine gleichmäßige Verteilung von Faktoren, die das Ergebnis unter Umständen beeinflussen könnten zu gewährleisten, wurde nach KRAS-Gen-Status (Wildtyp, mutiert), Zeit seit Diagnose der ersten Metastasen (≥18 Monate, <18 Monate) sowie nach der geografischen Region (Asien [Japan], Westen [USA, Europa, Australien]) stratifiziert.<br>Einschlusskriterien:<br>1. Schriftliche Einverständniserklärung vor der ersten studienspezifischen Maßnahme.<br>2. Männer und Frauen ≥18 Jahre |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | 3. Histologisch oder zytologisch bestätigtes Adenokarzinom des Kolons oder Rektums mit bekanntem KRAS-Gen-Status sowie einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status von 0 oder 1 zur Baseline sowie an Tag 1 des ersten Behandlungszyklus.<br>4. Patienten müssen wenigstens zwei Standardtherapien erhalten haben ohne geeignet darauf anzusprechen.<br>Die Standard-Chemotherapien müssen alle die folgenden zugelassenen Wirkstoffe enthalten haben: Fluoropyrimidin, Irinotecan und Oxaliplatin, ein anti-VEGF monoklonaler Antikörper (Bevacizumab); Patienten mit KRAS-Gen-Status Wildtyp zusätzlich mindestens einen anti-EGFR monoklonaler Antikörper (Cetuximab oder Panitumumab).<br>Nach jeder der Standardtherapien muss es innerhalb von drei Monaten nach der letzten Gabe zu einer in bildgebenden Verfahren bestätigten Progression gekommen sein.<br>Patienten, die aufgrund einer intolerablen Toxizität eine Behandlung vor einer Progression abgebrochen haben da eine erneute Behandlung mit der gleichen Substanz nicht indiziert war.<br>Patienten, die unter adjuvanter Chemotherapie innerhalb von sechs Monaten einen Rückfall erlitten. Dies wurde als eine Vortherapie gewertet.<br>5. ECOG- PS 0 oder 1.<br>6. Patienten, die in der Lage sind oral Arzneimittel einzunehmen.<br>7. Vorliegen von messbaren oder nicht-messbaren Läsionen wie in RECIST, Version 1.1 definiert.<br>8. Adäquate Organfunktionen bestimmt mittels der folgenden Laborparameter gemessen innerhalb von sieben Tagen vor Studienmedikation:<br>- Hämoglobinwert von ≥9,0g/dl<br>- Absolute Neutrophilenzahl ≥1500/mm³<br>- Thrombozytenzahl ≥100.000/mm³,<br>- Gesamtbilirubin von ≤1.5 mg/dl (außer für Grad 1 |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Hyperbilirubinämie auf Grund eines diagnostizierten Gilbert-Syndroms).<br>- Aspartataminotransferase (AST/SGOT) und Alaninaminotransferase (ALT/SGPT) ≤ dem 3-fachen des oberen Normwerts (ONW), bei gestörter Leberfunktion aufgrund von Lebermetastasen von ≤ dem 5-fachen des ONW<br>- Serumkreatinin von ≤1,5 mg/dl<br>9. Gebärfähige Frauen benötigen einen negativen Schwangerschaftstest innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung sowie die Einwilligung, adäquate Verhütungsmaßnahmen während und sechs Monate nach Beendigung der Studienmedikation anzuwenden.<br>10. Fähigkeit und Einverständnis, sich den angestrebten Visiten und Prozeduren zu unterziehen.<br><br>Ausschlusskriterien:<br>1. Schwerwiegende Krankheit oder medizinische Zustände einschließlich aber nicht beschränkt auf:<br>- Andere zeitgleich bestehende Tumorerkrankungen, außer sie bestehen seit mehr als fünf Jahren nicht mehr oder kurativ behandelte Karzinoma in situ.<br>- Bekannte Hirn- oder Leptomeningeale Metastasen<br>- Aktive Infektionen, z. B. Körpertemperatur ≥38˚C<br>- Ascites, Pleuraerguss, Perikardflüssigkeit, die eine Drainage erfordert während der letzten vier Wochen<br>- Darmverschluss, Lungenfibrose, Nieren- oder Leberversagen oder zerebrovaskuläre Störungen<br>- Unkontrollieter Diabetes<br>- Myokardinfarkt während der letzten zwölf Monate, schwere/instabile Angina, symptomatische Herzinsuffizienz Klasse III oder IV nach New York Heart Association<br>- Gastrointestinale Blutung |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | - Bekannte HIV-Infektion, oder eine Erkrankung mit Bezug zu AIDS, Infektion mit Hepatitis B oder C<br>- Patienten mit Autoimmunerkrankungen oder Organtransplantationen in der Vergangenheit, die einer immunsuppresiven Therapie bedürfen<br>- Psychiatrische Erkrankungen, die Risiken bezüglich der Studienteilnahme erhöhen oder die Interpretation der Ergebnisse erschweren<br><br>2. Eine der folgenden Behandlungen innerhalb der angegebenen Zeit vor Beginn der Studienbehandlung:<br>- Größere Operationen (innerhalb vier Wochen vor Beginn der Studienmedikation), die Operationswunde soll vor Beginn der Studienmedikation verheilt sein<br>- Antitumorale Therapie (drei Wochen), außer Bevacizumab (vier Wochen)<br>- Extended-Field Radiotherapie (vierWochen), Limited-Field Radiotherapie (zwei Wochen)<br>- Jedwedes Prüfpräparat (vier Wochen)<br><br>3. Vorangegangene Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil.<br>4. Patienten mit ungeklärter Toxizität größer oder gleich Grad 2 der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) die auf vorangegangene Therapien zurückzuführen sind, außer Anämie, Haarausfall, Hautpigmentierung und Platin-induzierter Neurotoxizität.<br>5. Schwangere oder stillende Frauen.<br>6. Aufgrund der Einschätzung des Prüfarztes ungeeignet für die Teilnahme an der Studie. |
| **4b** | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Multizentrische Studie in 101 Studienzentren in folgenden Ländern (Anzahl der Zentren):<br>USA (21), Japan (20), Spanien (11), Italien (9), Deutschland (8), Belgien (6), Frankreich (6), Australien (5), Großbritannien (5), |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Österreich (4), Irland (3), Schweden (2), Tschechische Republik (1). |
| **5** | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | Interventionsgruppe:<br>Die Trifluridin/Tipiracil Dosierung bemisst sich an der Körperoberfläche (body surface area, BSA). Die initiale Dosis beträgt morgens und abends 35mg /$m^2$, eingenommen jeweils nach den Mahlzeiten über zwei Wochen jeweils für fünf Tage gefolgt von zwei Tagen Pause. Dieser Behandlung folgt eine zwei-wöchige Pause (entspricht einem vier-wöchigen Zyklus). Der gesamte Behandlungszyklus wird wiederholt bis zum Erreichen eines der Abbruchkriterien.<br><br>Der Wirkstoff liegt in zwei Dosierungen vor; Filmtabletten mit 15 mg Trifluridine (α,α,α-trifluorothymidine, FTD ) (weiß, rund) und Filmtabletten mit 20mg FTD (hellrot, rund).<br><br>Kontrollgruppe:<br>Das Behandlungsschema sowie Aussehen und Zusammensetzung bis auf den Wirkstoff der Tabletten entspricht dem der Interventionsgruppe. |
| **6** | Zielkriterien | |
| **6a** | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | Primäres Zielkriterium:<br>Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) definiert als Zeit (in Monaten) vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod in der Interventionsgruppe mit der Kontrollgruppe.<br><br>Wesentliche sekundäre Zielkriterien:<br>- Progressionsfreies Überleben (PFS)<br>Das PFS ist definiert als Zeit (in Monaten) vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung oder Tod jedweder Ursache. Patienten, die ohne radiologisch diagnostiziertes Fortschreiten bis zum Ende des Beobachtungszeitraums am Leben waren, wurden zum letzten radiologisch erhobenen Befund zensiert.<br>- Sicherheit und Verträglichkeit |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Andere sekundäre Zielkriterien:<br>- Zeit bis zum Therapieversagen (Time to treatment failure, TTF)<br>Patienten, die am Ende des Beobachtungszeitraums noch mit der Studienmedikation behandelt wurden, wurden zu dem Zeitpunkt zensiert, an dem gesichert war, dass sie die Studienmedikation noch erhielten. Patienten, die zusätzlich eine weitere Tumorbehandlung erhielten, diese wurden zum Beginn der zusätzlichen Behandlung zensiert.<br>- Gesamtsansprechrate (overall response rate, ORR)<br>Die ORR ist der Anteil der Patienten, die der Einschätzung des Prüfarztes nach (an Hand der radiologischen Befunde mittels der RECIST-Kriterien Version 1.1) auf die Studienbehandlung ansprachen: Patienten mit vollständiger Remission (CR) und partieller Remission (PR), hier ist keine radiologische Absicherung notwendig) während der Studienbehandlung. Die Auswertung der ORR wurde mit der ITT-Population durchgeführt, beschränkt auf Patienten mit mindestens einer Target-Läsion.<br>Die Einteilung der Patienten für die Analyse erfolgte an Hand des besten Ansprechens (CR, PR) Falls möglich wurden Remissionen nach vorausgegangener Progression sowie nach Gabe von weiteren tumoralen Therapien ausgeschlossen.<br>- Krankheitskontrollrate (DCR)<br>Die DCR ist definiert als der Anteil der Patienten mit CR, PR oder stabiler Erkrankung (SD, falls diese über mindestens sechs Wochen anhielt) gemessen über die gesamte Behandlungsdauer (ohne die Nachbeobachtungszeit).<br>- Dauer des Ansprechens (DOR)<br>Für alle Patienten, die eine CR oder PR aufweisen: Zeit vom ersten Ansprechen (CR oder PR) bis zur Krankheitsprogression oder dem Tod gleich aus welchem Grund. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Lebende Patienten ohne Anzeichen einer Krankheitsprogression wurden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung vor dem Beginn jedweder anderen antitumoralen Therapie zensiert.<br><br>Explorative Zielkriterien:<br>- Untersuchung der Effekte von intrinsischen und extrinsischen Faktoren auf die Pharmakokinetik<br>- Untersuchung der Beziehung zwischen der Plasmakonzentration von Komponenten des Wirkstoffs Trifluridin/Tipiracil und der Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung. |
| **6b** | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | keine |
| **7** | Fallzahl | |
| **7a** | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Die Fallzahl wurde so geplant, dass eine Hazardrate von 0,75 im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm verglichen mit dem Placebo+BSC-Arm detektiert werden kann. Der Fehler erster Art wird mit einem einseitigen Fehler von 0,025 begrenzt, der Fehler 2. Art auf 0,1 begrenzt.<br>Eine Rekrutierungsdauer von 18 Monaten und ein Verlust für die Nachbeobachtung von 3% der Patienten pro Jahr wurde für die Planung angenommen.<br>Bei dem gewünschten Verhältnis von 2:1 (Trifluridin/Tipiracil:Placebo) werden 800 Patienten mit 571 Todesfällen benötigt. |
| **7b** | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Es waren keine Zwischenanalysen geplant und keine Zwischenanalysen durchgeführt. |
| **8** | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| **8a** | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Geeignete Patienten wurden zufällig und verblindet im Verhältnis 2:1 in die Interventionsgruppe und die Kotrollgruppe eingeteilt.<br>Die Randomisierung erfolgte zentral über ein Interaktives Voice/Web Response System (IWRS) basierend auf einer dynamischen Allokationsmethode. |
| **8b** | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Die Randomisierung wurde stratifiziert nach: |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | - KRAS-Gen-Status (Wildtyp, mutiert),<br>- Zeit seit Diagnose der ersten Metastasen (≥18 Monate, <18 Monate)<br>- Geografische Region (Asien [Japan], West [USA, Europa, Australien]) |
| **9** | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Die Geheimhaltung der Behandlungsfolge wurde durch das zentrale Randomisierungsverfahren uns die zentrale Vergabe der Patientennummern über das IWRS gewährleistet. |
| **10** | Randomisierung, Durchführung<br>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Zentrales Randomisierungsverfahren, das von den Studienzentren über IWRS abgerufen wurde. |
| **11** | Verblindung | |
| **11a** | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | a) ja<br>b) ja<br>c) ja<br>Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, d. h. weder Patient noch Prüfarzt oder Sponsor wussten, welcher Behandlungsmethoder der Patient zugeteilt wurde. Trifluridin/Tipiracil und Placebo waren identisch im Aussehen und die Menge der einzunehmenden Tabletten richtete sich in der gleichen Art und Weise nach der Körperoberfläche des Patienten. Die Verpackung trug nur die Packungsnummer, die Mittels des IWRS dem Patienten zugeordnet war. |
| **11b** | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Die Interventionen waren identisch. |
| **12** | Statistische Methoden | |
| **12a** | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | ITT-Population: alle Patienten, die randomisiert und den Behandlungsgruppen zugeteilt wurden.<br>TR-Population: alle Patienten, der ITT-Population, mit messbarer Erkrankung (mindestens eine Zielläsion zur Baseline) sowie mindestens einer Tumorevaluation während der Studienbehandlung. Patienten mit fortschreitender Erkrankung oder aufgrund der Krebserkrankung verstorbene Patienten wurden ebenfalls in dieser Population evaluiert. Alle Analysen bezüglich dieser Population basieren auf der |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | mittels des IWRS vergebenen Zuordnung der Behandlungsmethode.<br>AT-Population: alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Auswertungen beziehen sich auf die tatsächlich erhaltene Medikamentation. Diese Population wird für die Analyse der Sicherheit verwendet.<br><br>Die Analyse des primären Zielkriteriums sowie für PFS und TTF wurde mit der ITT-Population durchgeführt. Für die Analyse der DOR wurde die TP-Population verwendet.<br><br>Gesamtüberleben (OS):<br>Der Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests eines Cox-Modells mit den Faktoren Behandlung (ja/nein) und den drei Stratifizierungsfaktoren durchgeführt. Kaplan-Meier (KM)-Schätzungen für das Gesamtüberleben und KM-Überlebenskurven wurden für jede der Behandlungsgruppen dargestellt. Der Median der KM-Schätzungen zu den Zeitpunkten drei Monate, sechs Monate, neun und zwölf Monaten zusammen mit den zweiseitigen 95%-Konfidenzintervallen (KI, nach Brookmeyer and Crowley) dargestellt. Schätzer für die OS-KI wurden mit einer log-log-Transformation berechnet. Zusätzlich werden Anzahlen und Anteile von Patienten, die zu bestimmten Zeitpunkten am Leben waren, mit den zugehörigen Clopper-Pearson-KI erstellt.<br><br>Unterstützende Analysen in der ITT-Population zum Gesamtüberleben beinhalteten:<br>- Einen unstratifizierten Log-Rank-Test nur mit dem Behandlungserfolg als Faktor<br>- Multivariate Analysen mittels eines Cox-Modells, mit den drei Stratifizierungsfaktoren sowie BRAF-Status (Wildtyp, mutiert, unbekannt), Alter (<65, ≥65), Ethnische Zugehörigkeit, Geschlecht, Ort des Primärtumors (Kolon, Rektum), ECOG-PS (0, ≥1), Anzahl der vorhergehenden Therapien (2, 3, ≥4), Anzahl der |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | von Metastasen befallenen Organe/Gewebe (1-2, ≥3).<br>Die in das Cox-Modell eingeschlossenen Faktoren wurden auf Kolinearität untersucht und durch eine Variablenselektion (Faktoren signifikant bei alpha=0.1) reduziert. Zu dem selektierten Modell wurde die Behandlungsgruppe als Faktor hinzugefügt, um den Behandlungseffekt beurteilen zu können. In einer explorativen Analyse wurde die Interaktion des Behandlungseffekts mit den selektierten Faktoren untersucht.<br>- Eine Subgruppenanalyse nach dem KRAS-Status mit der für die Primäranalyse der Gesamtpopulation verwendeten Methode getrennt nach KRAS-Status Wildtyp und mutiert. Ebenso für die beiden anderen Stratifizierungsfaktoren sowie die in der Variablenselektion identifizierten weiteren Faktoren. Es werden die Hazard-Rate und die zugehörigen KIs vorgestellt.<br>- Eine Analyse analog zur Primäranalyse ohne diejenigen Patienten, die die Einschlusskriterien bezüglich der Therapieresistenz nicht erfüllen.<br>- Eine Analyse analog zur Primäranalyse mit den folgenden Einschränkungen/Zensierungen:<br>-ist wie darüber, oder?<br>-ohne Patienten, deren Behandlung nicht der Randomisierung entsprach<br>-mit einer Zensierung derjenigen Patienten, die eine zusätzliche antitumorale Behandlung erhielten (zum Zeitpunkt der Gabe der ersten Dosis der weiteren Therapie)<br>-mit einer Zensierung derjenigen Patienten, deren Verblindung inadäquat aufgehoben wurde.<br>- Ein stratifizierter Log-Rank-Test für die final auf den eCRF aufgezeichneten Stratifizierungen (AT-Population)<br>- OS berechnet an Hand des Tages der ersten Gabe der Studienmedikation anstatt dem Tag der Randomisierung. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Progressionsfreies Überleben (PFS):<br>Analyse analog zu der des primären Zielkriteriums.<br><br>Zeit bis zum Therapieversagen (TTF)<br>Analyse analog zu der des primären Zielkriteriums.<br><br>Gesamtansprechrate (ORR)<br>Vergleich der beiden Behandlungsgruppen mittels Fishers-Exakt-Test in der TR-Population sowie dem zugehörigen zweiseitigen 95%-KI. Für die Schätzung die Schätzung der Anteile an Hand der Clopper-Pearson-Methodefür die Schätzung der Differenz zwischen den Gruppen mittels der Normalverteilungsapproximation. Die Zeit bis zum Erreichen des ECOG-Performance Status 2 oder höher wird analog zum primären Zielkriterium ausgewertet (Zensierung der Patienten, die den ECOG-Status 2 nicht erreicht haben zum letzten Zeitpunkt, an dem der ECOG-Status bekannt war). Die grafische Darstellung erfolgt als relatives Risiko, also dem Verhältnis der non-Responder bezüglich der ORR (Trifluridin/Tipiracil-Behandlung: Placebo) mit zugehörigem KI um die Vergleichbarkeit mit den anderen Endpunkten zu gewährleisten.<br><br>Krankheitskontrollrate (DCR)<br>Analyse analog zur Analyse der ORR.<br><br>Dauer des Ansprechens (DOR)<br>Analyse analog zu der des primären Zielkriteriums. |
| **12b** | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | Es wurde eine Subgruppenanalyse nach KRAS-Gen-Status für OS und PFS durchgeführt.<br>Es waren keine Zwischenanalysen geplant und es wurden keine ungeplanten Zwischenanalysen durchgeführt. |
| **Resultate** | | |
| **13** | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| **13a** | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden, | a) Trifluridin/Tipiracil+BSC: N=534<br>Placebo+BSC: N=266<br>b) Trifluridin/Tipiracil+BSC: N=533 |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | Placebo+BSC: N=265<br>c) wie a) |
| **13b** | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Siehe Flow-Chart |
| **14** | Aufnahme / Rekrutierung | |
| **14a** | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Der erste Patient wurde am 17. Juni 2012 randomisiert.<br>Abschluss der Datenerhebung war für das Gesamtüberleben der 24.01.2014 (Beobachtung des 571. Todesfalls), für alle anderen klinischen Daten der 31.01.2014. |
| **14b** | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Erreichen des primären Endpunktes (Beobachtung des 571. Todesfalls). |
| **a: nach CONSORT 2010.** | | |
| ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; AT-Population: As Treated-Population; BSA: Body surface area; BSC: Best Supportive Care; CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); CRF: Case Report Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCR: Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG-PS: ECOG-Performance Status; eCRF: Electronic CRF; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor (epidermal growth factor)-Rezeptor; FTD: Trifluridin; ITT: Intention to treat; IWRS: Interactive Web Response System; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; ONW: Oberer Normwert; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD: Stabile Erkrankung (Stable Disease); SGOT: Serum Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; SGPT: Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase; TR-Population: Tumor response-Population; TTF: Zeit bis zum Therapieversagen (Time to Treatment Failure); VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor) | | |

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

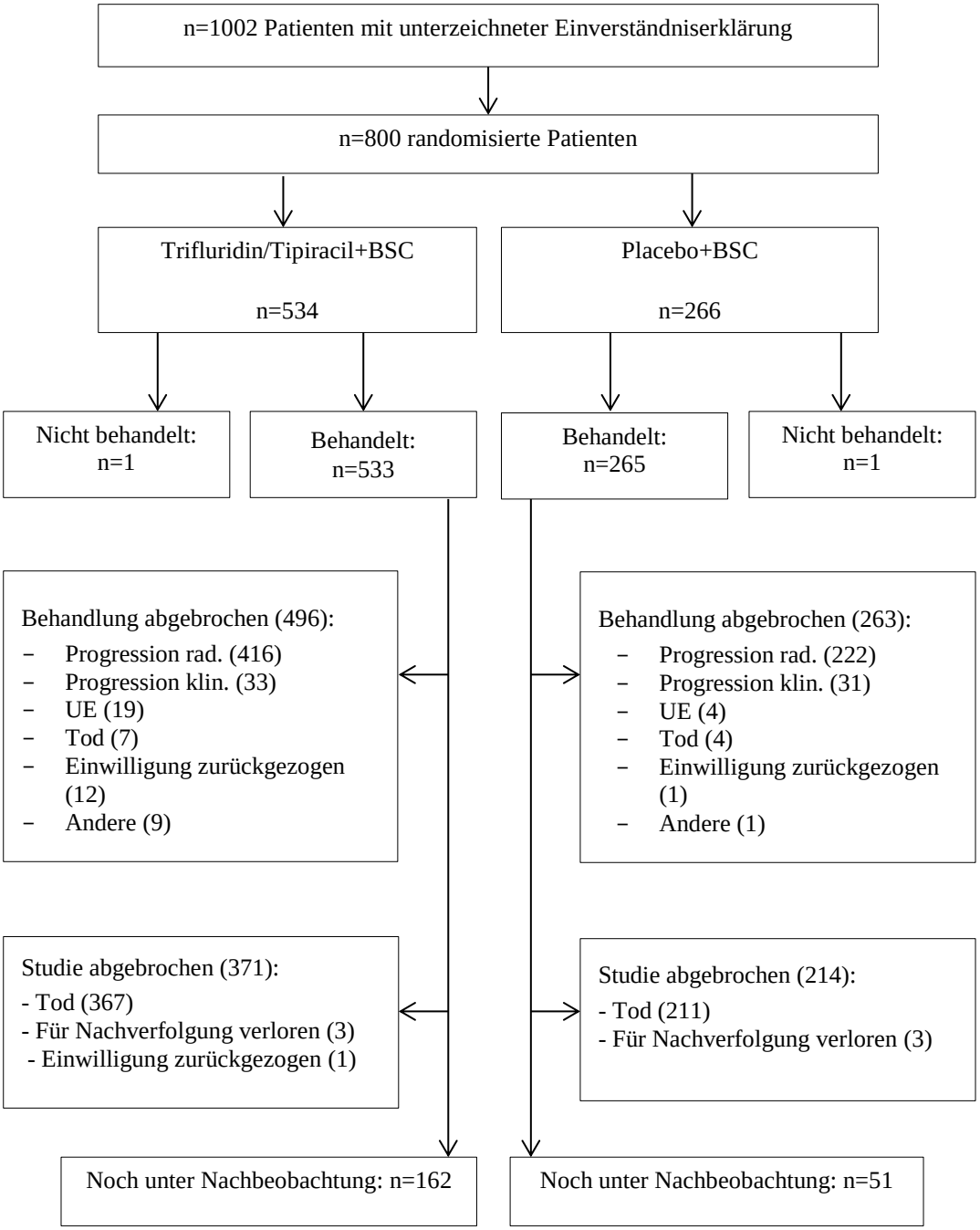



Abbildung 4-195 (Anhang): Patientenfluss für Studie RECOURSE

Tabelle 4-114 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TERRA

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **Studienziel** | | |
| **2 b** | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil mit Placebo in Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die refraktär oder intolerabel gegenüber Standard-Chemotherapien sind.<br><br>Nachzuweisen ist, ob die Therapie mit Trifluridin/Tipiracil bezüglich des Gesamtüberlebens der Behandlung mit Placebo überlegen ist. |
| **Methoden** | | |
| **3** | Studiendesign | |
| **3a** | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Phase-III-, doppelblinde, placebokontrollierte 2:1-randomisierte multinationale Studie mit zwei parallelen Gruppen<br>(Trifluridin/Tipiracil vs. Placebo) |
| **3b** | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | Keine |
| **4** | Probanden / Patienten | |
| **4a** | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die refraktär oder intolerabel gegenüber Standard-Chemotherapien sind.<br>Einschlusskriterien:<br>1. Schriftliche Einverständniserklärung vor der ersten studienspezifischen Maßnahme<br>2. Männer und Frauen ≥18 Jahre<br>3. Histologisch oder zytologisch bestätigtes Adenokarzinom des Kolons oder Rektums mit bekanntem KRAS-Gen-Status (mutiert oder wild)<br>4. Patienten müssen mindestens zwei Standard-Chemotherapien für das metastasierte kolorektale Karzinom erhalten haben und refraktär oder intolerant darauf reagiert haben<br>- Die Standard-Chemotherapien müssen alle die folgenden zugelassenen Wirkstoffe enthalten haben: Fluoropyrimidin, Irinotecan und Oxaliplatin<br>- Nach jeder der Standard-Chemotherapien muss es innerhalb von drei Monaten nach der letzten |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Gabe zu einer in bildgebenden Verfahren bestätigten Progression gekommen sein. Wenn die Bildgebung der Erstlinien-Standard-Chemotherapie nicht verfügbar ist, ist eine Bestätigung des Progresses anhand relevanter medizinischer Informationen (wie Datum, Diagnose) erforderlich.<br>- Patienten, die aufgrund einer intolerablen Toxizität eine Behandlung abgebrochen haben, können ebenso in die Studie eingeschlossen werden<br>- Patienten, die unter adjuvanter Chemotherapie innerhalb von 6 Monaten einen Rückfall erlitten, können diese als eine Vortherapie werten.<br>- Patienten, die für eine Anti-VEGFR- oder Anti-EGFR-Therapie in Frage kommen<br>5. Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status von 0 oder 1.<br>6. Patienten müssen fähig sein, die Medikation oral einzunehmen.<br>7. Vorliegen von messbaren oder nicht-messbaren Läsionen wie in RECIST, Version 1.1 definiert.<br>8. Adäquate Organfunktionen bestimmt mittels der folgenden Laborparameter gemessen innerhalb von sieben Tagen vor Beginn der Studienmedikation an Tag 1 des ersten Zyklus:<br>- Hämoglobinwert von ≥9,0g/dl<br>- Absolute Neutrophilenzahl ≥1500/mm³<br>- Thrombozytenzahl ≥100.000/mm³,<br>- Gesamtbilirubin von ≤1.5mg/dl (außer für Grad 1 Hyperbilirubinämie auf Grund eines diagnostizierten Gilbert-Syndroms).<br>- Aspartataminotransferase (AST/SGOT) und Alaninaminotransferase (ALT/SGPT) ≤ dem 3-fachen des oberen Normwerts (ONW), bei gestörter Leberfunktion aufgrund von Lebermetastasen von ≤5-fachen des ONW<br>- Serumkreatinin von ≤1,5mg/dl |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | 9. Gebärfähige Frauen benötigen einen negativen Schwangerschaftstest (Urin oder Serum) innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung sowie die Einwilligung, adäquate Verhütungsmaßnahmen während und sechs Monate nach Beendigung der Studienmedikation anzuwenden.<br>10. Eine Lebenserwartung von mindestens 3 Monaten<br>11. Fähigkeit und Einverständnis, sich den angestrebten Visiten und Prozeduren zu unterziehen.<br><br>Ausschlusskriterien:<br>1. Schwerwiegende Krankheit oder medizinische Zustände einschließlich aber nicht beschränkt auf:<br>- Andere zeitgleich bestehende Tumorerkrankungen, außer sie bestehen seit mehr als fünf Jahren nicht mehr oder kurativ behandelte Karzinoma in situ.<br>- Bekannte Hirn- oder Leptomeningeale Metastasen<br>- Aktive systemische Infektionen, z. B. Körpertemperatur ≥38˚C<br>- Ascites, Pleuraerguss, Perikardflüssigkeit, die eine Drainage erfordert während der letzten vier Wochen<br>- Darmverschluss, Lungenfibrose, Nieren- oder Leberversagen oder zerebrovaskuläre Störungen<br>- Unkontrollieter Diabetes<br>- Myokardinfarkt während der letzten zwölf Monate, schwere/instabile Angina, symptomatische Herzinsuffizienz Klasse III oder IV nach New York Heart Association<br>- Gastrointestinale Blutung<br>- Bekannte HIV-Infektion, oder eine Erkrankung mit Bezug zu AIDS, Infektion mit Hepatitis B oder C<br>- Patienten mit Autoimmunerkrankungen oder Organtransplantationen in der Vergangenheit, die einer immunsuppresiven Therapie bedürfen<br>- Psychiatrische Erkrankungen, die Risiken bezüglich der |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Studienteilnahme erhöhen oder die Interpretation der Ergebnisse erschweren<br>2. Eine der folgenden Behandlungen innerhalb der angegebenen Zeit vor Beginn der Studienbehandlung:<br>- Größere Operationen (innerhalb vier Wochen vor Beginn der Studienmedikation), die Operationswunde soll vor Beginn der Studienmedikation verheilt sein<br>- Antitumorale Therapie (drei Wochen), außer Bevacizumab (vier Wochen) oder Mitomycin C (sechs Wochen)<br>- Extended-Field Radiotherapie (vierWochen), Limited-Field Radiotherapie (zwei Wochen)<br>- Jedwedes Prüfpräparat (vier Wochen)<br>3. Vorangegangene Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil<br>4. Patienten mit ungeklärter Toxizität größer oder gleich Grad 2 der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) die auf vorangegangene Therapien zurückzuführen sind (außer Anämie, Haarausfall, Hautpigmentierung und Chemotherapie-induzierter Neurotoxizität).<br>5. Schwangere oder stillende Frauen.<br>6. Aufgrund der Einschätzung des Prüfarztes ungeeignet für die Teilnahme an der Studie |
| **4b** | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Multizentrische Studie in 30 Studienzentren in folgenden Ländern (Zahl der Zentren): China (23), Korea (4) und Thailand (3) |
| **5** | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | Interventionsgruppe:<br>Die Trifluridin/Tipiracil Dosierung bemisst sich an der Körperoberfläche (body surface area, BSA). Die initiale Dosis beträgt 35mg/m$^2$.<br>Jeder Behandlungszyklus umfasst 28 Tage:<br>Tag 1-5: Trifluridin/Tipiracil zweimal täglich oral, die erste Dosis wird morgens an Tag 1 und die letzte Dosis abends an Tag 5 verabreicht.<br>Tag 6-7: Pause<br>Tag 8-12: Trifluridin/Tipiracil zweimal täglich oral, die erste Dosis wird morgens an |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Tag 8 und die letzte Dosis abends an Tag 12 verabreicht.<br>Tag 13-28: Pause<br>Bei dem Auftritt von Toxizitäten kann die Dosis in 5mg/m$^2$-Schritten auf 20mg/m$^2$ reduziert werden. Falls bei dieser Dosierung noch Toxizitäten auftreten, wird die Studienmedikation abgebrochen.<br>Kontrollgruppe:<br>Das Behandlungsschema sowie Aussehen und Zusammensetzung bis auf den Wirkstoff der Tabletten entspricht dem der Interventionsgruppe. |
| **6** | Zielkriterien | |
| **6a** | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | Primäres Zielkriterium:<br>Vergleich des Gesamtüberlebens (OS), definiert als Zeit (Monate) von der Randomisierung bis zum Tod, in der Interventionsgruppe mit der Kontrollgruppe<br><br>Wesentliche sekundäre Zielkriterien:<br>- Progressionsfreies Überleben (PFS) Das PFS ist definiert als Zeit (in Monaten) vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung oder Tod jedweder Ursache. Patienten, die ohne radiologisch diagnostiziertes Fortschreiten bis zum Ende des Beobachtungszeitraums am Leben waren, wurden zum letzten radiologisch erhobenen Befund zensiert.<br>- Sicherheit und Verträglichkeit<br><br>Andere sekundäre Zielkriterien:<br>- Gesamtsansprechrate (overall response rate, ORR)<br>Die ORR ist der Anteil der Patienten, die der Einschätzung des Prüfarztes nach (an Hand der radiologischen Befunde mittels der RECIST-Kriterien Version 1.1) auf die Studienbehandlung mit vollständiger Remission (CR) oder partieller Remission (PR) ansprachen.<br>- Krankheitskontrollrate (DCR) |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Patienten mit CR, PR oder stabiler Erkrankung (SD)<br>- Dauer des Ansprechens (DOR)<br>Für alle Patienten, die eine CR oder PR aufweisen: Zeit vom ersten Ansprechen (CR oder PR) bis zur Krankheitsprogression oder dem Tod gleich aus welchem Grund. Lebende Patienten ohne Anzeichen einer Krankheitsprogression wurden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung vor dem Beginn jedweder anderen antitumoralen Therapie zensiert.<br>- Zeit bis zum Therapieversagen (Time to treatment failure, TTF)<br>- Subgruppenanalyse nach KRAS-Gen-Status zu OS und PFS |
| **6b** | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | keine |
| **7** | Fallzahl | |
| **7a** | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Die Fallzahl wurde so geplant, dass mit einer statistischen Power von 90% ein Hazard Ratio für OS von 0,67 (33%ige Risikoreduktion) im Trifluridin/Tipiracil-Arm verglichen mit dem Placebo-Arm mit einem einseitigen Typ-1-Fehler von 0,025 ermittelt werden kann.<br>Für die Planung wurden eine variable Rekrutierungsdauer von 18 Monaten und ein Verlust für die Nachbeobachtung für das Gesamtüberleben von etwa 10% angenommen.<br>Bei dem gewünschten Verhältnis von 2:1 (Trifluridin/Tipiracil:Placebo) werden 400 Patienten mit 288 Todesfällen benötigt. |
| **7b** | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Es waren keine Zwischenanalysen geplant und keine Zwischenanalysen durchgeführt. |
| **8** | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| **8a** | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Geeignete Patienten wurden zufällig und verblindet im Verhältnis 2:1 in die Interventionsgruppe und die Kotrollgruppe eingeteilt.<br>Die Randomisierung erfolgte zentral über ein Interaktives Voice/Web Response System (IWRS) basierend auf einer dynamischen Allokationsmethode. |
| **8b** | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Die Randomisierung wurde stratifiziert nach: |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | - KRAS-Gen-Status (Wildtyp, mutiert),<br>- Land (China, Korea, Thailand) |
| **9** | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Die Geheimhaltung der Behandlungsfolge wurde durch das zentrale Randomisierungsverfahren und die zentrale Vergabe der Patientennummern über das IWRS gewährleistet. |
| **10** | Randomisierung, Durchführung<br>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Zentrales Randomisierungsverfahren, das von den Studienzentren über IWRS abgerufen wurde |
| **11** | Verblindung | |
| **11a** | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | a) ja<br>b) ja<br>c) ja<br>Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, d. h. weder Patient noch Prüfarzt oder Sponsor wussten, welcher Behandlungsmethoder der Patient zugeteilt wurde. Trifluridin/Tipiracil und Placebo waren identisch im Aussehen und der Menge der einzunehmenden Tabletten. In Notfällen, wenn spezifische Medikationskenntnisse zur Behandlung nötig sind, kann der Prüfarzt die Verblindung aufheben. Es wird emphohlen, in diesem Fall den Sponsor darüber zu informieren. In jedem Fall muss der Prüfarzt das Datum und den Grund für die Entblindung dokumentieren. |
| **11b** | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Die Interventionen waren identisch. |
| **12** | Statistische Methoden | |
| **12a** | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | ITT-Population: alle Patienten, die randomisiert und den Behandlungsgruppen zugeteilt wurden. Die Population wird zur Analyse der Endpunkte OS, PFS und TTF herangezogen.<br>TR-Population: alle Patienten der ITT-Population, mit messbarer Erkrankung (mindestens eine Zielläsion zur Baseline) sowie mindestens einer Tumorevaluation während der Studienbehandlung. Patienten mit fortschreitender Erkrankung oder aufgrund der Krebserkrankung verstorbene Patienten wurden ebenfalls in dieser Population evaluiert. Alle Analysen bezüglich dieser Population basieren auf der mittels des IWRS vergebenen Zuordnung |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | der Behandlungsmethode, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. Die Population wird zur Analyse der Endpunkte ORR, DCR und DOR herangezogen<br>AT-Population: alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Auswertungen beziehen sich auf die tatsächlich erhaltene Medikamentation. Diese Population wird für die Analyse der Sicherheit verwendet.<br><br>Gesamtüberleben (OS)<br>Der Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde mittels eines einseitigen stratifizierten Log-Rank-Test mit einem Signifikanzlevel von 0,025 durchgeführt. Der Hazard-Ratio und das 95%-KI wird mit dem Cox-Modell für Behandlung und die zwei Stratifizierungsfaktoren geschätzt. Die Überlebenskurven werden mit der Kaplan-Meier-Methode dargestellt.<br>Die 95%-KI für das 25.-; 50.- und 75. Perzentil der Anzahl der Überlebensmonate wurde mit der Methode nach nach Brookmeyer and Crowley dargestellt. Zusätzlich werden Anzahlen und Anteile von Patienten, die zu bestimmten Zeitpunkten am Leben waren, mit log-log-Transformation nach Kalbfleisch und Prentice erstellt.<br><br>Unterstützende Analysen für OS in der ITT-Population beinhalten:<br>- Einen unstratifizierten Log-Rank-Test und ein Cox-Modell<br>- Multivariate Analysen mittels eines Cox-Modells, mit den zwei Stratifizierungsfaktoren sowie Alter (<65, ≥65), Geschlecht, Ort des Primärtumors (Kolon, Rektum), ECOG-PS (0, ≥1), Anzahl der vorhergehenden Therapien (2, 3, ≥4), Zeit seit der Diagnose der ersten Metastase (<18; ≥18)Anzahl der von Metastasen befallenen Organe/Gewebe (1-2, ≥3).<br>- Die in das Modell eingeschlossenen Faktoren werden auf Kolinearität untersucht und finale prognostische/prädiktive Faktoren |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | in einem schrittweisen Selektionsprozess identifiziert.<br>- Die in das Cox-Modell eingeschlossenen Faktoren wurden auf Kolinearität mit Hilfe eines Varianz-Inflations-Faktors untersucht. Dabei wurde eine lineare Regression für jede erklärende Variable durchgeführt.<br>- Eine Subgruppenanalyse nach dem KRAS-Status: dabei wurde die Methode der primären Analyse für jede der beiden KRAS-Gruppen (wild und mutiert) angewendet, wobei der KRAS-Status aus dem Modell ausgeschlossen wurde.<br>- Eine Subgruppenanalyse nach Land und potenziellen prognostischen/prädiktiven Faktoren. Der Hazard-Ratio und das dazugehörige 95%-KI werden für jede Subgruppe präsentiert<br>- Eine Subgruppenanalyse nach KRAS-Status in jedem Land und potenzielle prgognostische/prädiktive Faktoren. Der Hazard-Ratio und das zugehörige 95%-KI werden für jeden KRAS-Status in jedem Land präsentiert.<br>- Eine Analyse analog zur Primäranalyse ohne diejenigen Patienten, die die Einschlusskriterien bezüglich der Diagnose refraktäres metastasiertes kolorektale Karzinom nicht erfüllen.<br>Analysen der sekundären Zielkriterien wurde auf einem zweisitigen 0,05 Signifikanzlevel durchgeführt.<br>- Progressionsfreies Überleben (PFS): Analyse analog zu der des primären Zielkriteriums.<br>- Zeit bis zum Therapieversagen (TTF): Analyse analog zu der des primären Zielkriteriums.<br>- Gesamtansprechrate (ORR): Vergleich der beiden Behandlungsgruppen mittels Fishers-Exakt-Test in der TR-Population. Behandlungsschätzungen wurden anhand der Clopper-Pearson-Methode vorgenommen, |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Behandlungsunterschiede mit der Newcombe-Methode berechnet.<br>- Krankheitskontrollrate (DCR): Analyse analog zur Analyse der ORR. |
| **12b** | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | Folgende Subgruppenanalysen wurden durchgeführt:<br>- Subgruppenanalyse nach KRAS-Gen-Status<br>- Subgruppenanalyse für Land und potenzielle prognostische/prädiktive Faktoren<br>- Subgruppenanalyse nach KRAS-Gen-Status in jedem Land und den potenziellen prognostischen/prädiktiven Faktoren.<br>Es waren keine Zwischenanalysen geplant und es wurden keine ungeplanten Zwischenanalysen durchgeführt |
| **Resultate** | | |
| **13** | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| **13a** | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | a) Trifluridin/Tipiracil: N=271<br>Placebo: N=135<br>b) wie a)<br>c) wie a) |
| **13b** | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Siehe Flow-Chart |
| **14** | Aufnahme / Rekrutierung | |
| **14a** | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Der erste Patient wurde am 16. Oktober 2013 in die Studie aufgenommen.<br>Abschluss der Datenerhebung der Endpunkte OS, PFS, ORR, DCR und DOR war der 16. Februar 2016. Für die Endpunkte TTF und SUE/UE endete die Datenerhebung am 22. Dezember 2015, was der Beobachtung des 288. Todesfalls entspricht. |
| **14b** | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Erreichen des primären Endpunktes (Beobachtung des 288. Todesfalls). |
| **a: nach CONSORT 2010.** | | |

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; AT-Population: As Treated-Population; BSA: Body surface area; BSC: Best Supportive Care; CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DCR: Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG-PS: ECOG-Performance

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| Status; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor (epidermal growth factor)-Rezeptor; ITT: Intention to treat; IWRS: Interactive Web Response System; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; ONW: Oberer Normwert; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD: Stabile Erkrankung (Stable Disease); SGOT: Serum Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; SGPT: Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase; SUE: Schwerwiegendes UE; TTF: Zeit bis zum Therapieversagen (Time to Treatment Failure); TR-Population: Tumor response-Population; UE: Unerwünschtes Ereignis; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor) | | |

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

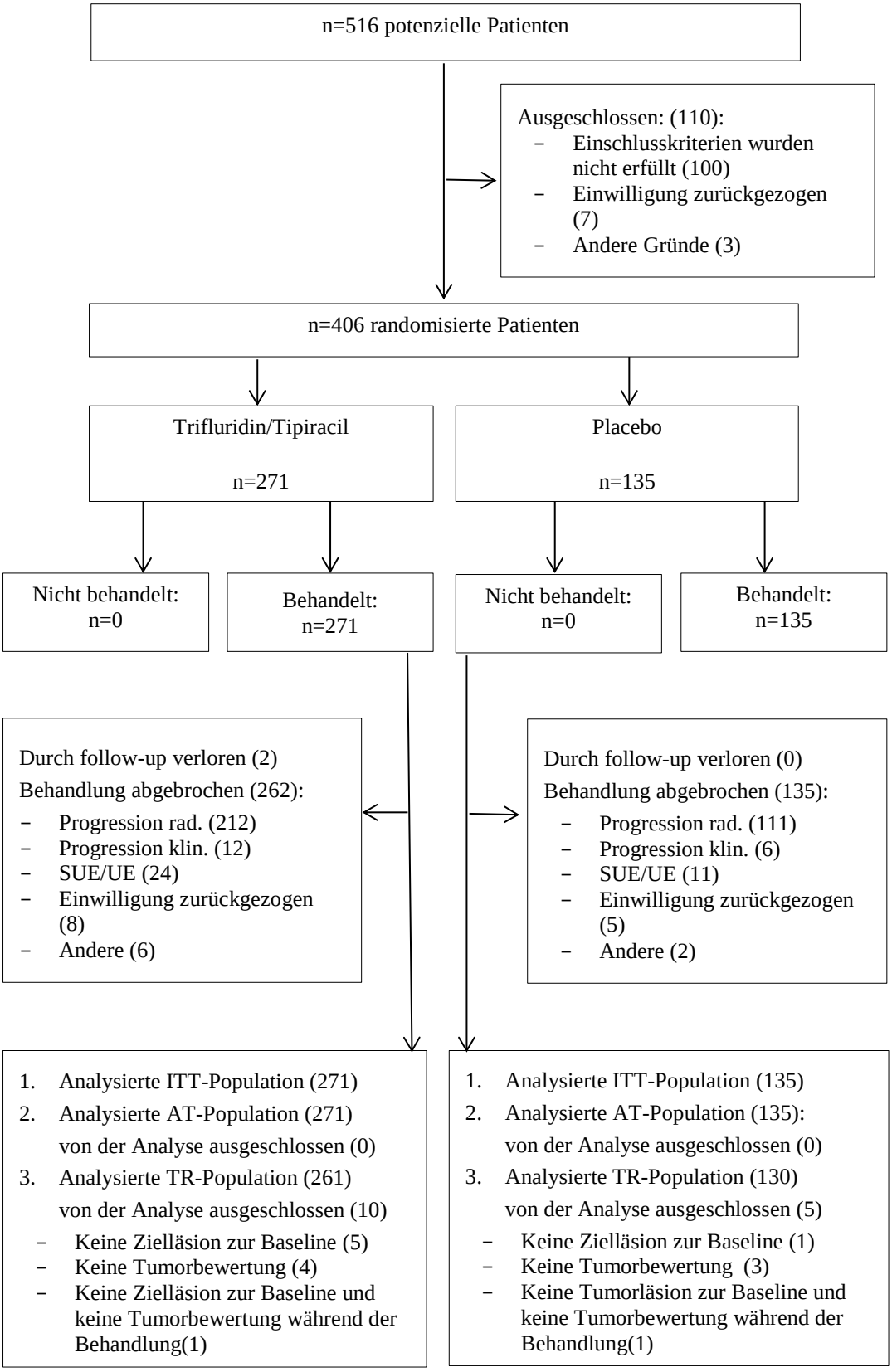



Abbildung 4-196 (Anhang): Patientenfluss für Studie TERRA

Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TALLISUR (TREND Statement)

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| - | **Titel und Zusammenfassung** | |
| 1 | Titel<br><br>Zusammenfassung | *Prospektive, multizentrische, offene Phase-IV- Studie mit Trifluridin/Tipiracil zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Patienten mit metastastierendem Kolorektalkrebs*<br><br>Multizentrische, nicht-randomisierte, offene, interventionelle Phase-IV-Studie zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom unter Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil (FTD/TPI). Patienten wurden nach informiertem Einverständnis je nach Patientenwunsch entweder mit FTD/TPI behandelt oder erhielten BSC. Im Behandlungsarm mit BSC war keine weitere aktive anti-Tumorbehandlung vorgesehen. |
| | **Einleitung** | |
| 2 | Hintergrund | Im Jahr 2013 wurden in Deutschland 60 580 Patienten neu mit CRC diagnostiziert, wovon 33 370 Männer waren. Die 5-Jahresüberlebensrate von Patienten mit metastasiertem CRC im Stadium IV machten nur etwa 15% aus. Obwohl sich das Outcome von Patienten mit metastasierendem CRC in den letzten Jahren deutlich verbessert hat und das mediane Überleben in den letzten klinischen Studien inzwischen mehr als 30 Monate beträgt, sind mehr Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit Fortschreiten der Erkrankung nach der Behandlung mit Fluoropyrimidin (5-FU), Irinotecan, Oxaliplatin, anwendbaren Anti-VEGF-Arzneimittel und Anti-EGFR Arzneimittel, erforderlich.<br>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kolorektalkrebs-Patienten während und nach der Behandlng mit FTD/TPI wurde zuvor nicht in klinischen Studien untersucht.<br>Die Lebensqualität der Patienten wird mittels EORTC-QLC-C30 erfasst und bewertet. Das Studiendesign war weiterhin darauf ausgelegt, weitere relevante Daten zu HRQoL, Krankheitsbedingter Morbidität, sowie FTD/TPI-assoziierten UE zu erheben. |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | **Methoden** | |
| 3 | Patienten (z. B. Einschlusskriterien, Sampling-Methode, Rekrutierungsplan) | **Einschlusskriterien**<br>• Schriftliche Einverständniserklärung vor der ersten studienspezifischen Maßnahme<br>• Patienten sind ≥18 Jahre zum Zeitpunkt der schriftlichen Einverständniserklärung<br>• Histologisch und zytologisch bestätigtes, voranschreitendes Kolonkarzinom oder metastasierter Kolorektalkrebs im UICC Stadium IV<br>• Mindestens eine messbare oder nicht messbare Läsion nach der Definition von RECIST Version 1.1.<br>• Patienten, die zuvor mit verfügbaren Therapien wie Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin-, oder Irinotecan-basierten Chemotherapien, anti-VEGF- und anti-EGFR-Agenzien behandelt wurden oder dafür nicht in Frage kommen.<br>• Patient ist in der Lage Arzneimittel oral einzunehmen<br>• mCRC Patienten, unabhängig von deren ECOG Performancestatus bei Studieneinschluss<br>• Adäquate Organfunktion, die innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Behandlung mit FTD/TPI an Tag 1 des Zyklus 1 durch folgende Laborwerte definiert sind:<br>o Absolute Neutrophilenzahl ≥1,5 x $10^9$/L<br>o Blutplättchenzahl ≥75 x $10^9$/L<br>o Gesamtbilirubin ≤1,5 ULN<br>o AST/SGOT und ALT/(SGPT ≤3,0 x ULN; falls abweichende Leberfunktionswerte auf zugrunde liegende Lebermetastasen zurückzuführen sind: AST und ALT ≤5 x ULN<br>o CrCl ≥30 ml/min<br>• Gebährfähige Patientinnen müssen innerhalb von 7 Tagen vor der Einschreibung einen negativen Schwangerschaftstest (Urintest) aufweisen.<br>• Alle Patienten müssen der Verwendung von hochwirksamen Verhütungsmitteln während der Behandlungszeit mit FTD/TPI, bzw. bis zu 6 Monaten nach Beendingung der Behandlung, zustimmen.<br>• Patient ist in der Lage das Ziel und die Risiken der Studie zu verstehen, in die Teilnahme der Studie einzuwilligen und in der Lage die Fragebögen zu verstehen und auszufüllen<br>**Ausschlusskriterien**<br>• Patienten, die nicht mit FTD/TPI behandelt werden möchten jedoch andere gegen den Tumor gerichtete Behandlungsmöglichkeiten in Betracht ziehen |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | • Gleichzeitige aktive Tumorerkrankungen neben mCRC, mit Ausnahme von Tumorkrankungen mit kranhkeitsfreiem Intervall seit mehr als 5 Jahren oder adäquat behandeltem Basalzell- oder Plattenzell-Hautkrebs oder Karzinome in situ.<br>• Hirn- oder leptomeningeale Metastasen, die nicht durch Operation oder Bestrahlungstherapie kontrolliert werden können<br>• Aktive Infektion (z. B. mit infektionsbedingter Körpertemperatur ≥38°C)<br>• Darmverschluss<br>• Unkontrollierter Durchfall<br>• Unkontrollierte Diabetes<br>• Lungenfibrose oder interstitielle Pneumonie<br>• Niereversagen mit CrCl <30 ml/min<br>• Leberversagen ≥Grad 3 gemäß CTCAE Version 4<br>• Zerebrovaskulärer Unfall innerhalb der letzten 6 Monate<br>• Myokardialer Infarkt innerhalb der letzten 6 Monate, schwere/ unstabile Angina, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz Klasse III oder IV nach NYHA<br>• Gastrointestinale Blutungen innerhalb der letzten 3 Monate<br>• Autoimmunerkrankungen oder eine vorangegangen Organtransplantation, die eine Therapie mit Immunsuppresiva erfordert.<br>• Psychiatrische Erkrankung, die das mit der Teilnahme an Studien oder der Verabreichung von Studien-Arzneimittel verbundene Risiko erhöhen oder die Generierung von QoL-Ergebnissen beeinträchtigen können.<br>• Jede andere schwere Begleiterkrankung oder Störung, einschließlich abweichender Laborwerte, die den Patienten einem unannehmbaren Risiko aussetzt oder die Fähigkeit des Patienten zur Teilnahme an der Studie und seine Sicherheit während der Studie beeinträchtigen oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen könnte.<br>• Behandlung mit einer der folgenden Substanzen innerhalb des angegebenen Zeitraums vor der ersten Behandlung mit FTD/TPI oder Tag 1 des Beobachtungszykluses 1:<br>o Große Operation innerhalb der letzten 4 Wochen; die Operationswunde sollte vollständig verheilt sein<br>o Jedwede Art von Krebstherapie innerhalb der 2 Wochen vor Behandlungsbeginn<br>o „Extended field“-Bestrahlung innerhalb der letzten 4 Wochen oder begrenzte |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Bestrahlung innerhalb der letzten 2 Wochen<br>• Teilnahme an einer anderen klinischen Studie oder Behandlung mit experimentellen Arzneimitteln oder Therapien innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Behandlung<br>• Patienten, die bereits mit FTD/TPI behandelt wurden<br>• Ungelöste nicht-hämatologische Toxizitäten mit ≥Grad III gemäß CTCAE Version 4 aufgrund vorangegangener Therapien mit Ausnahme von Anämie, Alopezie, Hautpigmentierung und platininduzierte Neurotoxizität<br>• Überempfindlichkeit gegen Trifluridin, Tipiracil oder von enthaltenen Arzneimtteträgerstoffen<br>• Erbliche Galaktoseintoleranz, Lapp-Laktasemangel oder Glukosegalaktose-Malabsoprtion<br>• Schwangere oder stillende Patientinnen<br>• Nach Einschätzung des Versuchsleiters ungeeignet für die Studienteilnahme<br>• Der Patient in Freiheitsentzug<br>• Vom Studienleiter abhängige Personen wie z. B. Ehepartner, Kinder oder nahe Angehörige |
| **4** | Intervention | Behandlungsarm mit FTD/TPI:<br>35 mg FTD/TPI /$m^2$Körperoberfläche zweimal täglich oral eingenommen an Tag 1 bis 5 und Tag 8 bis 12 eines jeden 28-Tagezykluses.<br>Behandlungsarm mit BSC:<br>Keine über BSC hinausgehende Intervention. |
| **5** | Ziele | Evaluierung der Wirksamkeit von FTD/TPI hinsichtlich HRQoL, welche mittels EORTC QLQ-C30 bewertet wird. |
| **6** | Zielkriterien (z. B. Methoden zur Datengewinnung) | Primäre Studienziele:<br>• Evaluierung der Wirksamkeit von FTD/TPI hinsichtlich HRQoL, welche mittels EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und QoL-Skala) bewertet wird.<br>Sekundäre Studienziele:<br>• Beurteilung des HRQoL, das über den EORTC QLQ-C30 (alle Skalen/Items) und den EQ-5D-5L Fragebogen unter FTD/TPI und unter BSC Behandlung ermittelt wird.<br>• Beurteilung der Time-to-event Endpunkten (PFS, OS) während der Behandlung mit FTD/TPI bzw. BSC<br>• Bewertung der Sicherheit der Behandlung mit FTD/TPI |
| **7** | Fallzahlbestimmung | Betrachtet wird die Anzahl Patienten mit unverminderter HRQoL (=Ansprecher), definiert als |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Patienten mit einer Verschlechterung um weniger als 10 Einheiten des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und QoL-Skala.<br>Die benötigte Gesamtzahl von 195 eingeschlossenen Patienten errechnet sich wie folgt:<br>In Gruppe A wird eine Ansprechrate von 45%±10% als angemessen angesehen. Berücksichtigt man einen 2-seitigen Fehler erster Art von 5%, werden 96 Patienten benötigt. Eine erfolgreiche Strategie ist erreicht, wenn die untere Grenze des 2-seitgen 95% Konfidenzintervals der Ansprechrate ≥35% ist.<br>Für Gruppe B ist geplant 24 Patienten zu rekrutieren, da mit dieser Anzahl unter denselben Annahmen eine Ansprechrate von 45%±20% getestet werden kann. Eine erfolgreiche Strategie ist erreicht, wenn die untere Grenze des 2-seitgen 95% Konfidenzintervals der Ansprechrate ≥25% ist.<br>Es wird angenommen, dass 38% der Patienten entweder <2 Zyklen FTD/TPI erhalten oder nicht hinreichend beobachtet werden können und/oder nicht evaluierbar sind, da z. B. der QoL Fragebogen nicht oder nur unvollständig zurückgegeben wird oder die Einverständniserklärung zurückgezogen wird.<br>Bei Einschluss von 195 Patienten und einer Ausfallrate von 38% sind liegt eine hinreichende Anzahl auswertbarer Patienten (gemäß oben genannter Kriterien) vor.<br>Mit der oben genannten Patientenzahl wird angenommen, dass mindestens 24 Patienten in Gruppe A, die <2 Zyklen FTD/TPI in Gruppe A durchlaufen, für die Subgruppenauswertung evaluierbar sind. |
| **8** | Zuordnungsmethode | Aufgrund des offenen, nicht-randomisierten Studiendesigns liegt keine spezielle Methode zur Zuordnung der Patienten vor. Die Patienten konnten sich nach Aufklärung für eine Behandlung mit FTD/TPI oder BSC entscheiden. |
| **9** | Verblindung | Aufgrund des offenen Studiendesigns waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen nicht verblindet. |
| **10** | Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode) | Kleinste Analyseeinheit: Patient bzw. Ereignis |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **11** | Statistische Methoden | Analysepopulation, Saftety Analyseset:<br>Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben oder in den BSC-Arm eingeschlossen wurden.<br><br>Full Analysis-C30 Set umfasst Patienten<br>• die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben<br>und<br>• für die für patientenberichtete Endpunkte mindestens eine Erhebung zu Baseline und eine Erhebung nach Beginn der Studienmedikation bzw. Beobachtung im BSC-Arm vorlagen.<br><br>Primäre Zielkriterien:<br>• Es werden exakte Konfidenzintervalle für die Ansprechraten in beiden Behandlungsgruppen berechnet.<br><br>Sekundäre Zielkriterien:<br>• Es werden exakte Konfidenzintervalle für die Ansprechraten in beiden Behandlungsgruppen berechnet.<br>• Ereigniszeitanalysen werden mittels Kaplan-Meier Analysen ausgewertet.<br><br>Datenschnitte:<br>1. Datenschnitt für die Interimanalyse (nur Baseline-Charakteristika, Zahl der ausgefüllten Fragebögen): 23.04.2018<br>2. Datenschnitt für die Interimanalyse (nur primärer Endpunkt): 27.11.2018<br>3. Datenschnitt für die Interimanalyse: 26.08.2019 |
| | **Resultate** | |
| **12** | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle | Siehe Flow-Chart |
| **13** | Aufnahme / Rekrutierung | Die Rekrutierung ist abgeschlossen.<br>Die Studie ist noch laufend. |

**a: TREND Statement (http://www.cdc.gov/trendstatement/)**

5-FU: 5-Fluorouracil; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BSC: best supportive care; CRC: colorectal cancer; CrCl: creatinine clearance; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor (epidermal growth factor)-Rezeptor; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-5L: Fünfstufige Skala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens; FTD/TPI: Trifluridin/Tipiracil; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life); mCRC: metastasiertes CRC; NYHA: New York Heart Association; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival) QoL: Lebensqualität (Quality of Life); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SGOT: Serum-Glutamat-Oxalacetat-

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| Transaminase; SGPT: Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase; UE: unerwünschte Ereignisse; UICC: Union Internationale Contre le Cancer; ULN: Oberer Normwert; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor) | | |

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

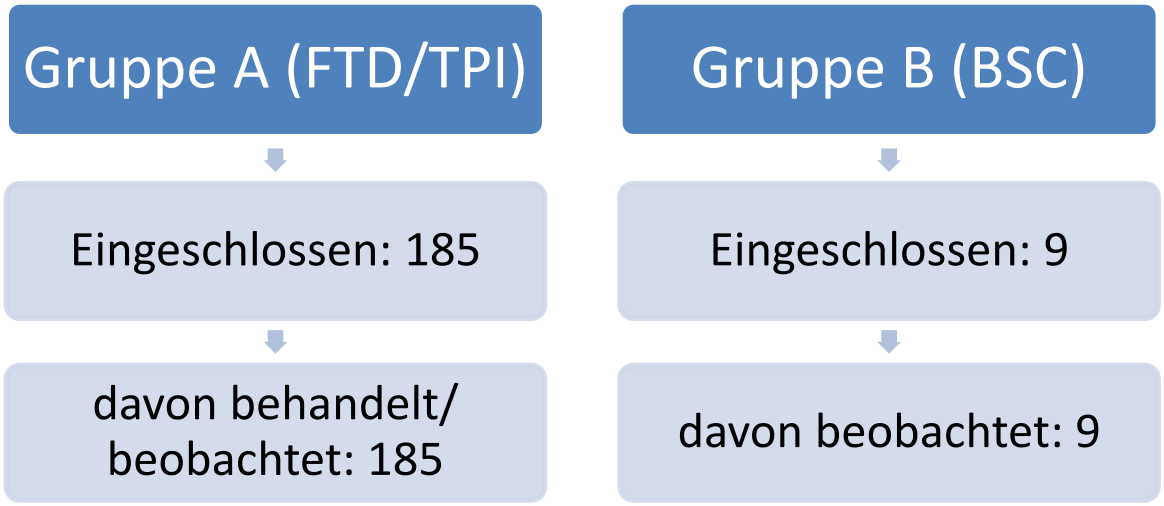



Abbildung 4-197 (Anhang): Flow-Chart für die Studie TALLISUR

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-116 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RECOURSE

**Studie: RECOURSE**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genaue Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|---|
| Studienunterlagen zur Studie RECOURSE (CSP, SAP, CSR) | A |
| | |

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

**1.**

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**2.**

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie RECOURSE ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte anhand eines IWRS (Interactive Web Response System). Dadurch

waren die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 stratifiziert nach KRAS-Gen-Status (Wildtyp vs. mutiert), Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (<18 Monate vs. ≥18 Monate) und geografischer Region (Asien vs. Westen). Die Verblindung erfolgte adäquat über ein passendes Placebo und die verblindete Zuteilung mittels IWRS. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studie RECOURSE als niedrig bewertet.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

**Endpunkt: Gesamtüberleben**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Gesamtüberleben war der primäre Endpunkt der Studie RECOURSE. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf der ITT-Population mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Da der Endpunkt Gesamtüberleben anhand des objektiv feststellbaren Ereignisses Tod bewertet wurde, wird hier nicht von einer Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Gesamtüberleben wird demnach als niedrig bewertet.

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das progressionsfreie Überleben war ein sekundärer Endpunkt in der Studie RECOURSE. Die Tumorprogression wurde anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch den Prüfarzt alle 8 Wochen beurteilt. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf der ITT-Population mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet und es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wird demnach als niedrig bewertet.

**Endpunkt: Tumoransprechen**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Tumoransprechen wurde in der Studie RECOURSE anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch den Prüfarzt beurteilt. Die Analyse der Gesamtansprechrate und der Krankheitskontrollrate wurde in den beiden Gruppen mittels exaktem Fisher-Test verglichen, basierend auf der ITT-Population bei Patienten, die eine messbare Erkrankung zu Beginn der Studie aufwiesen. Die Dauer des Ansprechens wurde für Patienten, die ein komplettes oder partielles Ansprechen erreichten, basierend auf der TR-Population (Patienten der ITT-Population mit einer messbaren Erkrankung zu Beginn der Studie und mindestens einer Tumorbeurteilung während der Behandlung) analog zum Gesamtüberleben erhoben. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet und es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Tumoransprechen wird demnach als niedrig bewertet.

**Endpunkt: Zeit bis zum Therpaieversagen**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Zeit bis zum Therapieversagen ist operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression, dem Therapieabbruch oder dem Tod gemessen. Aufgrund der ähnlichen Operationalisierung zum progressionsfreien Überleben gelten die Ausführungen zum Verzerrungspotenzial auch hier.

**Endpunkt: Gesundheitszustand**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 war ein sekundärer Endpunkt in der Studie RECOURSE. Die Analyse dieses Endpunkts wurde in der Studie RECOURSE basierend auf der ITT-Population mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 wird demnach als niedrig bewertet.

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unerwünschte Ereignisse wurden anhand des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert und in Systemorganklassen (SOC) und bevorzugte Bezeichnungen (PT) kategorisiert. Es wurden die Anteile an Patienten mit mindestens einem Ereignis je Behandlungsgruppe erhoben.
Die Beobachtungsdauern waren in beiden Studien in der Interventionsgruppe länger als in der Vergleichsgruppe. Daher ist auch die Wahrscheinlichkeit, ein unerwünschtes Ereignis zu beobachten, im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm erhöht. Aus diesem Grund wurde im Rahmen des Dossiers Ereigniszeitanalysen (Zeit von der ersten Behandlung bis zum ersten dokumentierten Ereignis) post hoc analysiert.
Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studien gewährleistet. Für die Analyse wurde die AT-Population herangezogen, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation (Intervention oder Placebo) enthält. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird demnach als niedrig bewertet.

Tabelle 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TERRA

**Studie: TERRA**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genaue Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|---|
| Studienunterlagen zur Studie TERRA (CSP, SAP, CSR) | A |
| | |

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

**1.**

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**2.**

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie TERRA ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte anhand eines IWRS. Dadurch waren die adäquate Erzeugung der

Randomisierungssequenz sowie die Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 stratifiziert nach KRAS-Gen-Status (Wildtyp vs. mutiert) und nach Ländern (China vs. Korea vs. Thailand). Die Verblindung erfolgte adäquat über ein passendes Placebo und die verblindete Zuteilung über IWRS. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studie TERRA als niedrig bewertet.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

**Endpunkt: Gesamtüberleben**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Gesamtüberleben war der primäre Endpunkt in der Studie TERRA. Die Analyse dieses Endpunkts wurde in der Studie TERRA basierend auf einer Teilpopulation der ITT-Population jeweils mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Da der Endpunkt Gesamtüberleben anhand des objektiv feststellbaren Ereignisses Tod bewertet wurde, wird hier nicht von einer Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Gesamtüberleben wird demnach als niedrig bewertet.

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Studie TERRA war das progressionsfreie Überleben ein sekundärer Endpunkt. Die Tumorbewertung wurde von einem Prüfarzt nach RECIST Version 1.1 durchgeführt. Die Tumorbewertung fand alle 8 Wochen statt. Die Analyse erfolgte basierend auf einer Teilpopulation der ITT-Population mittels Kaplan-Meier-Methode. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet und es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wird demnach ebenfalls als niedrig bewertet.

**Endpunkt: Tumoransprechen**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Studie TERRA wurde die Tumorbewertung vom Prüfarzt nach RECIST Version 1.1 durchgeführt. Die Analyse der Gesamtansprechrate und der Krankheitskontrollrate wurde in den beiden Gruppen mittels exaktem Fisher-Test verglichen, basierend auf der TR-Population, d.h bei einer Teilpopulation der Patienten der ITT-Population, die eine messbare Erkrankung zu Beginn der Studie aufwiesen und mindestens eine Tumorbeurteilung während der Behandlung. Die Dauer des Ansprechens wurde für Patienten, die ein komplettes oder partielles Ansprechen erreichten, basierend auf der TR-Population analog zum Gesamtüberleben erhoben. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet und es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Tumoransprechen wird demnach für die Studie TERRA ebenfalls als niedrig bewertet.

**Endpunkt: Zeit bis zum Therapieversagen**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Zeit bis zum Therapieversagen ist operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression, dem Therapieabbruch oder dem Tod gemessen. Aufgrund der ähnlichen Operationalisierung zum progressionsfreien Überleben gelten die Ausführungen zum Verzerrungspotenzial auch hier.

**Endpunkt: Gesundheitszustand**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 war in der Studie TERRA nicht präspezifiziert und wurde für die Nutzenbewertung post hoc erhoben wurde. Jedoch war der Endpunkt für die Studie RECOURSE präspezifiziert und wird daher analog dazu dargestellt. Die Analyse dieses Endpunkts wurde in der Studie TERRA basierend auf einer Teilpopulation der ITT-Population mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2 wird demnach als niedrig bewertet.

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unerwünschte Ereignisse wurden anhand des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert und in Systemorganklassen (SOC) und bevorzugte Bezeichnungen (PT) kategorisiert. Es wurden die Anteile an Patienten mit mindestens einem Ereignis je Behandlungsgruppe erhoben.
Die Beobachtungsdauern waren in beiden Studien in der Interventionsgruppe länger als in der Vergleichsgruppe. Daher ist auch die Wahrscheinlichkeit, ein unerwünschtes Ereignis zu beobachten, im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm erhöht. Aus diesem Grund wurde im Rahmen des Dossiers Ereigniszeitanalysen (Zeit von der ersten Behandlung bis zum ersten dokumentierten Ereignis) post hoc analysiert.
Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studien gewährleistet. Für die Analyse wurde die AT-Population herangezogen, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation (Intervention oder Placebo) enthält. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird demnach als niedrig bewertet.

Tabelle 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TALLISUR

**Studie: TALLISUR**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genaue Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|---|
| Studienunterlagen zur Studie TALLISUR (CSP, SAP, CSR) | A |
| | |

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

**1.**

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**2.**

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden 185 Patienten für den Trifluridin/Tipiracil+BSC Arm und 9 Patienten für den BSC Arm rekrutiert. Die nicht balancierte Verteilung ist dem offenen Design der Studie geschuldet, da eine randomisierte kontrollierte Studie aufgrund ethischer Bedenken nicht durchführbar war und die meisten Patienten sich für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC entschieden haben. Somit waren die Behandlungsgruppen der Studie TALLISUR hinsichtlich ihrer Demografie und den Baseline-Charakteristika aufgrund der unterschiedlichen Patientenzahlen in den Gruppen nicht vergleichbar.

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Offenes Studiendesign.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Offenes Studiendesign.

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der TALLISUR-Studie handelt es sich um eine nicht randomisierte vergleichende Studie. Diese gilt aufgrund des Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt. Da es sich um eine prospektive Studie handelt, entfällt eine Beurteilung der adäquaten Erzeugung einer Randomisierungssequenz sowie der Verdeckung der Gruppenzuteilung. Aufgrund des Studiendesigns waren weder Patienten noch behandelnde Personen verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

**Endpunkt: Gesamtüberleben**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Offenes Studiendesign.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass das nicht-randomisierte Studiendesign keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial hat, da es sich beim Gesamtüberleben um einen objektiv gemessenen Endpunkt handelt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt nicht identifiziert werden.
Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Offenes Studiendesign.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber und Patienten waren in der TALLISUR-Studie nicht verblindet. Die Studienunterlagen zeigen eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips auf. Die Auswertung erfolgte auf Basis der Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Trifluridin+Tipiracil+BSC erhalten haben. Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben nicht identifiziert werden.
Da aufgrund des nicht-randomisierten Designs der Studien keine Verblindung erfolgte, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben als hoch eingestuft.

**Endpunkt: Tumoransprechen**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Offenes Studiendesign.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber und Patienten waren in der Studie TALLISUR nicht verblindet. Die Studienunterlagen zeigen eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips auf. Die Auswertungen der Studie erfolgten auf Basis der Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation bzw. Placebo erhalten haben. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt Tumoransprechen nicht identifiziert werden. Da aufgrund des nicht-randomisierten Designs der Studie keine Verblindung erfolgte, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Tumoransprechen als hoch eingestuft.

**Endpunkt: Krankheitssymptomatik**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Offenes Studiendesign.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber und Patienten waren in der Studie TALLISUR nicht verblindet. Die Studienunterlagen zeigen eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips auf. Die Auswertungen der Studie erfolgten auf Basis der Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis des Studien-Arzneimittel oder Placebo erhalten haben. Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 nicht identifiziert werden.
Da aufgrund des nicht-randomisierten Designs der Studien keine Verblindung erfolgte, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 als hoch eingestuft.

**Endpunkt: Gesundheitszustand**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Offenes Studiendesign.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber und Patienten waren in der TALLISUR-Studie nicht verblindet. Die Studienunterlagen zeigen eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips auf. Die Auswertung erfolgte auf Basis der Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis Trifluridin+Tipiracil+BSC erhalten haben. Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten für den Endpunkt nicht identifiziert werden.
Da aufgrund des nicht-randomisierten Designs der Studien keine Verblindung erfolgte, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitszustand als hoch eingestuft.

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Offenes Studiendesign.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber und Patienten waren in der Studie TALLISUR nicht verblindet. Die Studienunterlagen zeigen eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips auf. Die Auswertungen der Studie erfolgten auf Basis der Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis des Studien-Arzneimittels oder Placebo erhalten haben (Behandlungsarm) oder bei denen die Beobachtung begonnen wurde (Vergleichsarm). Es lagen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 nicht identifiziert werden.
Da aufgrund des nicht-randomisierten Designs der Studien keine Verblindung erfolgte, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 als hoch eingestuft.

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der einheitlichen Erfassung, Dokumentation und Berichterstattung der unerwünschten Ereignisse gemäß GCP-Standards erfolgt eine zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials für alle unerwünschtern Ereignisse.
Die Endpunkterheber und Patienten waren nicht verblindet. Im Rahmen der UE wird jedoch davon ausgegangen, dass durch das nicht-randomisierte Studiendesign keine Verzerrung der Ergebnisse hervorgerufen wird. Insbesondere hinsichtlich der SUE und der UE, die zum Therapieabbruch führen, erfolgte die Erhebung anhand klar definierter, objektiver Kriterien. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da der Endpunkt an allen Patienten erhoben wurde, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nicht identifiziert werden.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

**Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)**

*Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).*

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

**1.**

**für randomisierte Studien:**

**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien:**

**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**2.**

**für randomisierte Studien:**

**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien:**

**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  *Zulässige Gründe sind:*
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

*Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.*
*Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.*

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können**

*z. B.*
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

*Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).*

**Endpunkt: _____**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*
*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

*Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

*z. B.*
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

## Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen

### Inhaltsübersicht

| | Seite |
|---|---|
| Ergänzende Unterlagen - Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) | 550 |
| Ergänzende Unterlagen - Metaanalyse auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) | 6161 |
| Ergänzende Unterlagen - Nichtrandomisierte kontrollierte Studien | 7978 |

**Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen - Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)**

**Inhaltsverzeichnis**

**Seite**

**Anhang 4-G1: Gesamtüberleben - RCT ..... 552**
Anhang 4-G1.1: Ergebnisse für das Gesamtüberleben (Hauptanalyse) - RCT RECOURSE (beide Datenschnitte) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation) ..... 552
Anhang 4-G1.2: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse des Gesamtüberleben (Hauptanalyse) - RCT RECOURSE (beide Datenschnitte) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation) ..... 556
Anhang 4-G1.3: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse des Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation) ..... 579
**Anhang 4-G2: Progressionsfreies Überleben - RCT ..... 589**
Anhang 4-G2.1: Ergebnisse für das progressionfreies Überleben (Hauptanalyse) - RCT RECOURSE (beide Datenschnitte) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation) ..... 589
Anhang 4-G2.2: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse des progressionsfreien Überlebens (Hauptanalyse) - RCT RECOURSE (beide Datenschnitte) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation) ..... 593
Anhang 4-G2.3: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse des progressionsfreien Überlebens (Sensitivitätsanalyse) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation) ..... 616
**Anhang 4-G3: Tumoransprechen - RCT ..... 618**
Anhang 4-G3.1: Ergebnisse für Tumoransprechen (Hauptanalyse) - RCT RECOURSE (beide Datenschnitte) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation) ..... 618
Anhang 4-G3.2: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens (Hauptanalyse) - RCT RECOURSE (beide Datenschnitte) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation) ..... 632
Anhang 4-G3.3: Kaplan-Meier-Kurven für Dauer des Ansprechens (Hauptanalyse) - RCT RECOURSE (beide Datenschnitte) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation) ..... 636
**Anhang 4-G4: Zeit bis zum Therapieversagen - RCT ..... 675**
Anhang 4-G4.1: Ergebnisse für Zeit bis zum Therapieversagen (Hauptanalyse) - RCT RECOURSE (beide Datenschnitte) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation) ..... 675
Anhang 4-G4.2: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Therapieversagen (Hauptanalyse) - RCT RECOURSE (beide Datenschnitte) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation) ..... 679
**Anhang 4-G5: Gesundheitszustand - RCT ..... 702**

Anhang 4-G5.1: Ergebnisse für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS $\geq$ 2 (Hauptanalyse) - RCT RECOURSE (beide Datenschnitte) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation) ..... 702
Anhang 4-G5.2: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS $\geq$ 2 (Hauptanalyse) - RCT RECOURSE (beide Datenschnitte) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation) ..... 706
**Anhang 4-G6: Unerwünschte Ereignisse - RCT ..... 729**
Anhang 4-G6.1: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Hauptanalyse) - RCT RECOURSE (beide Datenschnitte) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation) ..... 729
Anhang 4-G6.2: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse) - RCT RECOURSE (beide Datenschnitte) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation) ..... 833
Anhang 4-G6.3: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (nach SOC und PT) - RCT RECOURSE (beide Datenschnitte) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation) ..... 849
Anhang 4-G6.4: Kaplan Meier Kurven für die Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse (Hauptanalyse) - RCT RECOURSE (beide Datenschnitte) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation) ..... 1672
Anhang 4-G6.5: Kaplan Meier Kurven für die Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse (ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse) - RCT RECOURSE (beide Datenschnitte) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation) ..... 2487
Anhang 4-G6.6: Kaplan Meier Kurven für die Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse (nach SOC und PT) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation) ..... 2598
Anhang 4-G6.7: Liste zur Bestimmung krankheitsbezogener unerwünschter Ereignisse - RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation) ..... 6154

## Anhang 4-G1: Gesamtüberleben - RCT

## Anhang 4-G1.1: Ergebnisse für das Gesamtüberleben (Hauptanalyse) - RCT RECOURSE (beide Datenschnitte) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)

Overall Survival - ITT Population (N=800)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value * | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 534 | 463 (86.7) | 7.2 [6.6; 7.8] | 266 | 249 (93.6) | 5.2 [4.6; 5.9] | 0.69 [0.59; 0.81], <.0001 | |
| Age: <65 years | 300 | 263 (87.7) | 7.2 [6.5; 8.0] | 148 | 137 (92.6) | 5.6 [4.9; 6.5] | 0.76 [0.62; 0.94], 0.0121 | 0.0566 |
| Age: >= 65 years | 234 | 200 (85.5) | 7.1 [6.3; 8.0] | 118 | 112 (94.9) | 4.5 [3.9; 6.0] | 0.60 [0.47; 0.76], <.0001 | |
| Age 2: <70 years | 406 | 355 (87.4) | 7.2 [6.4; 7.8] | 210 | 195 (92.9) | 5.3 [4.5; 5.9] | 0.72 [0.60; 0.86], 0.0002 | 0.2930 |
| Age 2: >= 70 years | 128 | 108 (84.4) | 7.1 [6.3; 9.2] | 56 | 54 (96.4) | 4.7 [3.3; 6.8] | 0.65 [0.46; 0.92], 0.0150 | |
| Gender: Male | 326 | 283 (86.8) | 7.3 [6.6; 8.5] | 165 | 152 (92.1) | 5.0 [4.2; 6.2] | 0.72 [0.59; 0.88], 0.0012 | 0.6092 |
| Gender: Female | 208 | 180 (86.5) | 6.9 [6.0; 7.7] | 101 | 97 (96.0) | 5.6 [4.5; 6.6] | 0.66 [0.51; 0.85], 0.0015 | |
| Region: Asia | 178 | 164 (92.1) | 7.8 [7.0; 9.1] | 88 | 83 (94.3) | 6.7 [5.1; 7.5] | 0.76 [0.59; 1.00], 0.0492 | 0.2067 |
| Region: Western | 356 | 299 (84.0) | 6.6 [5.9; 7.5] | 178 | 166 (93.3) | 4.7 [4.2; 5.6] | 0.65 [0.54; 0.79], <.0001 | |
| Region 2: Europe | 271 | 223 (82.3) | 6.8 [6.0; 7.9] | 132 | 122 (92.4) | 4.8 [3.9; 5.8] | 0.64 [0.51; 0.80], <.0001 | 0.2996 |
| Region 2: Rest of the world | 263 | 240 (91.3) | 7.3 [6.7; 8.4] | 134 | 127 (94.8) | 5.7 [4.6; 6.9] | 0.74 [0.59; 0.92], 0.0067 | |
| KRAS: Wild | 262 | 223 (85.1) | 8.0 [7.2; 9.3] | 131 | 124 (94.7) | 5.6 [4.5; 6.5] | 0.60 [0.48; 0.75], <.0001 | 0.1195 |
| KRAS: Mutant | 272 | 240 (88.2) | 6.5 [5.6; 7.1] | 135 | 125 (92.6) | 4.9 [4.2; 6.1] | 0.78 [0.63; 0.97], 0.0276 | |
| Nb of prior reg: 2 | 95 | 88 (92.6) | 6.2 [4.7; 7.3] | 45 | 39 (86.7) | 4.8 [3.7; 7.2] | 1.03 [0.69; 1.53], 0.8922 | 0.0620 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 107 (89.9) | 6.7 [5.9; 7.5] | 54 | 51 (94.4) | 5.1 [3.5; 6.7] | 0.73 [0.52; 1.03], 0.0730 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 268 (83.8) | 7.8 [6.9; 9.2] | 167 | 159 (95.2) | 5.5 [4.5; 6.2] | 0.60 [0.49; 0.73], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
** Stratified log-rank test (stratification factors: KRAS Status, Time since Diagnosis of First Metastasis and Region)*

Overall Survival - ITT Population (N=800)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value * | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 534 | 364 (68.2) | 7.1 [6.5; 7.8] | 266 | 210 (78.9) | 5.3 [4.6; 6.0] | 0.68 [0.58; 0.81], <.0001 | |
| Age: <65 years | 300 | 203 (67.7) | 7.1 [6.4; 8.1] | 148 | 113 (76.4) | 5.7 [4.9; 6.5] | 0.74 [0.59; 0.94], 0.0130 | 0.1948 |
| Age: >= 65 years | 234 | 161 (68.8) | 7.0 [6.2; 7.9] | 118 | 97 (82.2) | 4.6 [3.9; 6.0] | 0.62 [0.48; 0.80], 0.0002 | |
| Age 2: <70 years | 406 | 278 (68.5) | 7.1 [6.4; 7.9] | 210 | 162 (77.1) | 5.3 [4.6; 6.0] | 0.70 [0.57; 0.85], 0.0003 | 0.4806 |
| Age 2: >= 70 years | 128 | 86 (67.2) | 7.0 [6.2; 9.1] | 56 | 48 (85.7) | 4.7 [3.3; 6.8] | 0.65 [0.45; 0.95], 0.0231 | |
| Gender: Male | 326 | 220 (67.5) | 7.3 [6.5; 8.5] | 165 | 128 (77.6) | 5.0 [4.2; 6.3] | 0.69 [0.56; 0.87], 0.0012 | 0.6421 |
| Gender: Female | 208 | 144 (69.2) | 6.8 [5.9; 7.7] | 101 | 82 (81.2) | 5.6 [4.5; 6.3] | 0.68 [0.52; 0.91], 0.0076 | |
| Region: Asia | 178 | 149 (83.7) | 7.8 [6.9; 9.1] | 88 | 78 (88.6) | 6.7 [4.9; 7.5] | 0.75 [0.57; 1.00], 0.0470 | 0.3176 |
| Region: Western | 356 | 215 (60.4) | 6.5 [5.7; 7.8] | 178 | 132 (74.2) | 4.8 [4.2; 5.7] | 0.64 [0.52; 0.80], <.0001 | |
| Region 2: Europe | 271 | 159 (58.7) | 6.8 [5.9; 8.0] | 132 | 96 (72.7) | 4.9 [4.2; 5.8] | 0.62 [0.48; 0.80], 0.0002 | 0.5105 |
| Region 2: Rest of the world | 263 | 205 (77.9) | 7.3 [6.7; 8.1] | 134 | 114 (85.1) | 5.6 [4.6; 6.9] | 0.72 [0.57; 0.91], 0.0051 | |
| KRAS: Wild | 262 | 173 (66.0) | 8.0 [6.9; 9.2] | 131 | 107 (81.7) | 5.7 [4.5; 6.6] | 0.58 [0.45; 0.74], <.0001 | 0.1076 |
| KRAS: Mutant | 272 | 191 (70.2) | 6.5 [5.6; 7.1] | 135 | 103 (76.3) | 4.9 [4.2; 6.1] | 0.80 [0.63; 1.02], 0.0712 | |
| Nb of prior reg: 2 | 95 | 70 (73.7) | 6.2 [4.7; 7.3] | 45 | 36 (80.0) | 4.8 [3.5; 7.2] | 0.92 [0.61; 1.40], 0.6994 | 0.3439 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 93 (78.2) | 6.7 [5.9; 7.4] | 54 | 44 (81.5) | 4.7 [3.5; 6.8] | 0.74 [0.51; 1.06], 0.1003 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 201 (62.8) | 7.9 [6.8; 9.2] | 167 | 130 (77.8) | 5.6 [4.6; 6.3] | 0.60 [0.48; 0.75], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
** Stratified log-rank test (stratification factors: KRAS Status, Time since Diagnosis of First Metastasis and Region)*

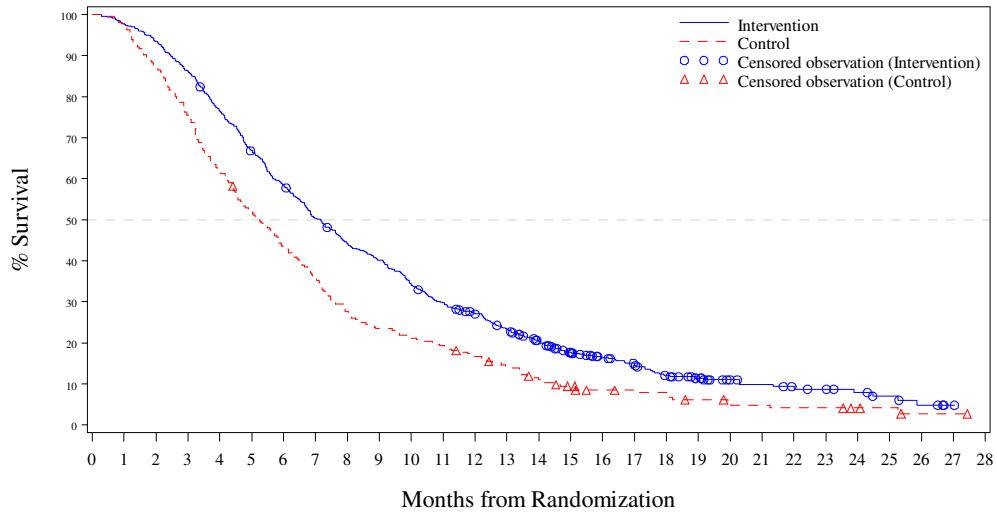
Overall Survival - ITT Modified Population (N=94)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value * | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 53 (86.9) | 8.0 [6.3; 9.2] | 33 | 29 (87.9) | 4.4 [3.2; 7.2] | 0.69 [0.43; 1.10], 0.1178 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 43 (87.8) | 8.7 [6.5; 9.9] | 28 | 24 (85.7) | 5.4 [3.2; 7.7] | 0.73 [0.44; 1.22], 0.2310 | 0.2938 |
| Age1: ≥65 years | 12 | 10 (83.3) | 6.4 [2.9; 8.4] | 5 | 5 (100.0) | 3.4 [1.0; 7.2] | 0.39 [0.09; 1.81], 0.2318 | |
| Age2: <70 years | 57 | 49 (86.0) | 8.4 [6.0; 9.3] | 30 | 26 (86.7) | 5.4 [3.2; 7.7] | 0.73 [0.45; 1.18], 0.1974 | 0.2905 |
| Age2: ≥70 years | 4 | 4 (100.0) | 6.4 [3.1; 8.0] | 3 | 3 (100.0) | 3.4 [1.0; 3.8] | 0.00 [0.00; .], 0.9990 | |
| Gender: Male | 35 | 29 (82.9) | 8.4 [6.8; 9.9] | 20 | 17 (85.0) | 4.1 [3.1; 10.0] | 0.62 [0.33; 1.18], 0.1470 | 0.7815 |
| Gender: Female | 26 | 24 (92.3) | 5.7 [4.1; 9.7] | 13 | 12 (92.3) | 4.9 [2.9; 7.6] | 0.80 [0.38; 1.69], 0.5666 | |
| Country: China | 42 | 35 (83.3) | 7.9 [6.3; 9.3] | 24 | 20 (83.3) | 4.7 [3.4; 7.2] | 0.57 [0.32; 1.02], 0.0579 | 0.0902 |
| Country: Korea | 17 | 16 (94.1) | 8.4 [3.1; 11.7] | 7 | 7 (100.0) | 7.6 [1.0; 15.4] | 0.96 [0.38; 2.46], 0.9378 | |
| Country: Thailand | 2 | 2 (100.0) | 7.4 [3.8; 11.0] | 2 | 2 (100.0) | 2.3 [2.3; 2.4] | 0.00 [0.00; .], 0.9994 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 21 (84.0) | 9.1 [7.2; 12.3] | 19 | 16 (84.2) | 4.4 [3.2; 7.9] | 0.58 [0.29; 1.15], 0.1196 | 0.4666 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 32 (88.9) | 5.9 [4.3; 8.4] | 14 | 13 (92.9) | 4.8 [2.4; 7.6] | 0.78 [0.39; 1.55], 0.4796 | |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
** Hazard ratio was obtained from a Cox proportional hazard model in which treatment, KRAS Status and country were included as factors; the p-value for testing treatment difference from the Cox model was also reported.*

## Anhang 4-G1.2: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse des Gesamtüberleben (Hauptanalyse) - RCT RECOURSE (beide Datenschnitte) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)

Overall Survival by Treatment Group - ITT (N=800)

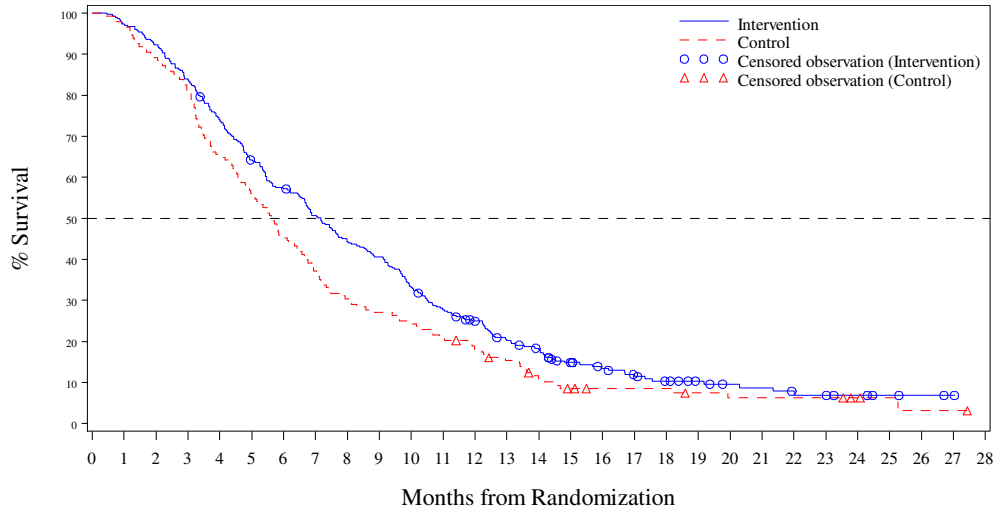



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 534 | 522 | 499 | 460 | 408 | 355 | 311 | 267 | 233 | 212 | 180 | 156 | 139 | 117 | 95 | 74 | 60 | 52 | 39 | 30 | 21 | 18 | 15 | 13 | 10 | 7 | 4 | 1 | 0 |
| Control | 266 | 259 | 232 | 199 | 164 | 137 | 114 | 94 | 73 | 62 | 56 | 51 | 43 | 36 | 27 | 21 | 16 | 15 | 14 | 10 | 8 | 7 | 6 | 6 | 4 | 3 | 1 | 1 | 0 |

*Page 1/16*
*CL395005301 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : OCT 2014*

Overall Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Age Group 1 (<65, >=65): <65 (N=448)

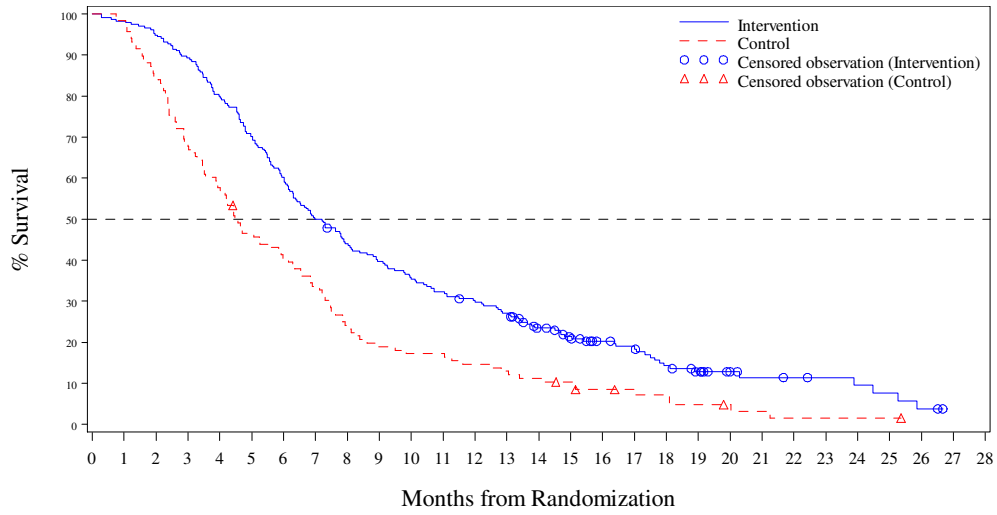



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 300 | 292 | 277 | 251 | 221 | 191 | 170 | 150 | 131 | 120 | 98 | 81 | 70 | 55 | 47 | 34 | 28 | 23 | 18 | 14 | 11 | 10 | 8 | 7 | 5 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| Control | 148 | 143 | 132 | 119 | 96 | 83 | 67 | 55 | 45 | 40 | 36 | 31 | 26 | 21 | 14 | 10 | 8 | 8 | 8 | 6 | 5 | 5 | 5 | 5 | 3 | 2 | 1 | 1 | 0 |

*Page 2/16*
*CL395005301 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : OCT 2014*

Overall Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Age Group 1 (<65, >=65): >= 65 (N=352)

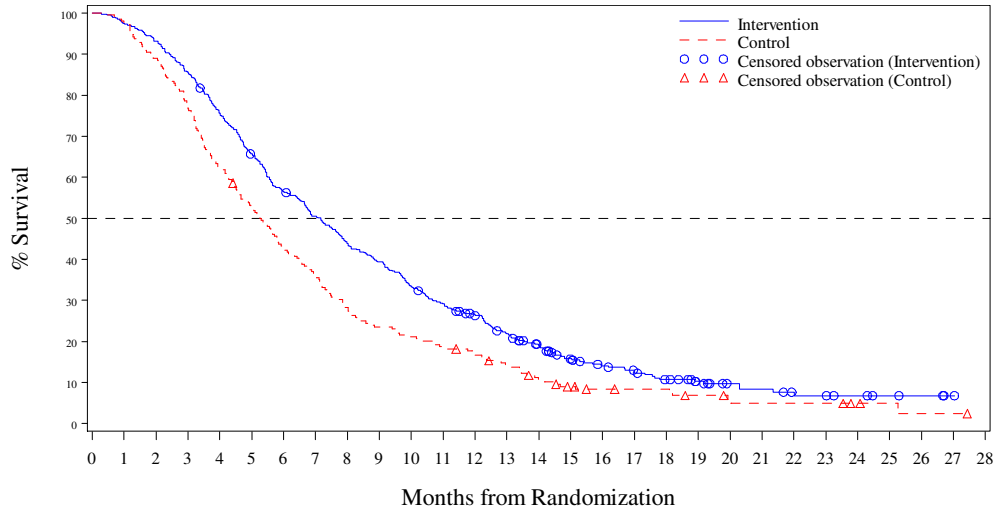



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 234 | 230 | 222 | 209 | 187 | 164 | 141 | 117 | 102 | 92 | 82 | 75 | 69 | 62 | 48 | 40 | 32 | 29 | 21 | 16 | 10 | 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 2 | 0 | 0 |
| Control | 118 | 116 | 100 | 80 | 68 | 54 | 47 | 39 | 28 | 22 | 20 | 20 | 17 | 15 | 13 | 11 | 8 | 7 | 6 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |



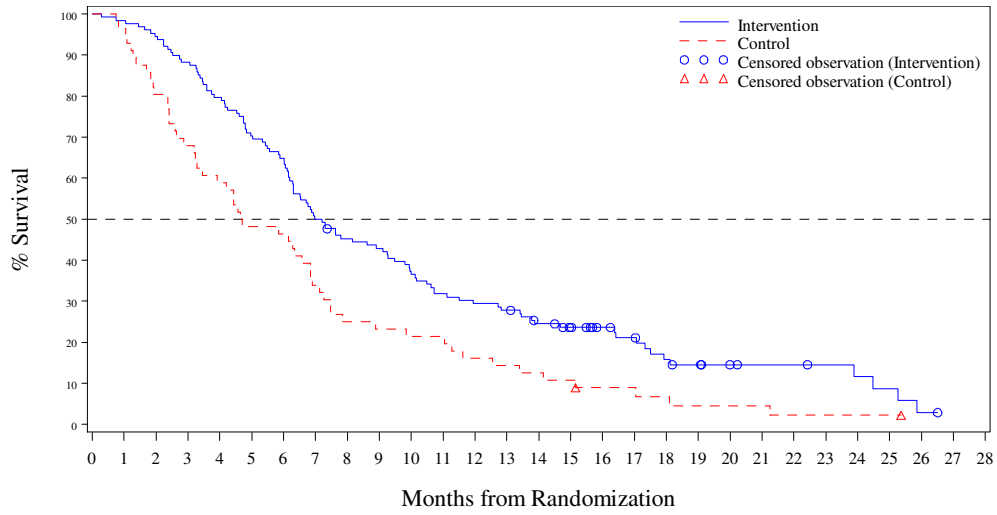
Overall Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Age 2: <70 (N=616)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 406 | 396 | 378 | 347 | 306 | 265 | 228 | 203 | 176 | 158 | 134 | 116 | 102 | 82 | 66 | 49 | 40 | 35 | 27 | 20 | 14 | 12 | 9 | 8 | 6 | 4 | 3 | 1 | 0 |
| Control | 210 | 205 | 187 | 161 | 131 | 110 | 88 | 75 | 59 | 49 | 44 | 39 | 34 | 28 | 20 | 15 | 12 | 11 | 11 | 8 | 6 | 5 | 5 | 5 | 3 | 2 | 1 | 1 | 0 |

Overall Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Age 2: >= 70 (N=184)

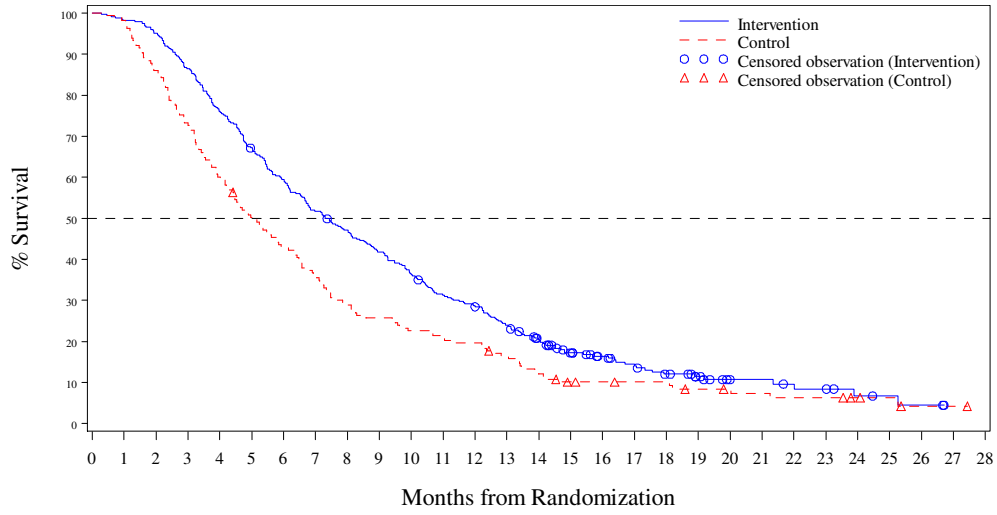



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 128 | 126 | 121 | 113 | 102 | 90 | 83 | 64 | 57 | 54 | 46 | 40 | 37 | 35 | 29 | 25 | 20 | 17 | 12 | 10 | 7 | 6 | 6 | 5 | 4 | 3 | 1 | 0 | 0 |
| Control | 56 | 54 | 45 | 38 | 33 | 27 | 26 | 19 | 14 | 13 | 12 | 12 | 9 | 8 | 7 | 6 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |

*, age 5/16*
*CL395005301 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : OCT 2014*

Overall Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Gender: Male (N=491)

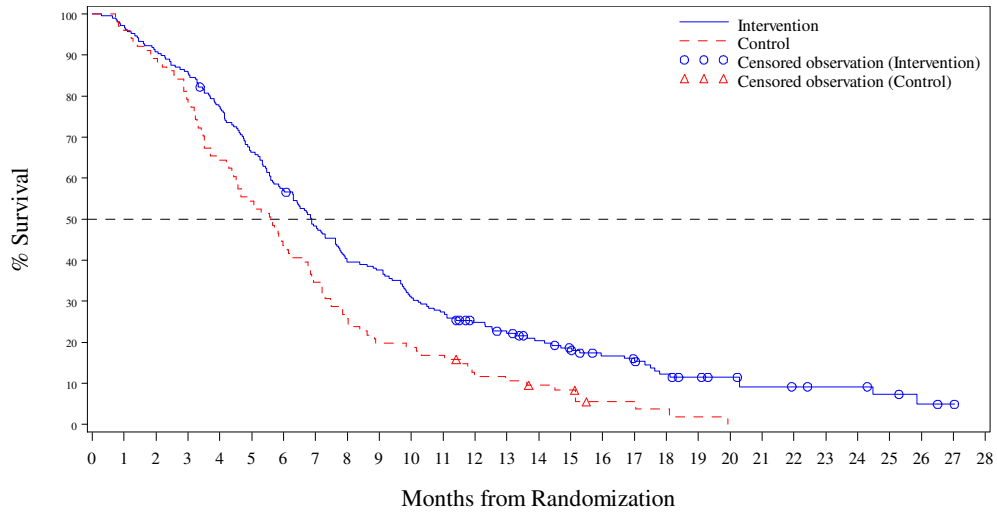



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 320 | 310 | 282 | 248 | 218 | 193 | 168 | 152 | 135 | 117 | 100 | 92 | 76 | 60 | 44 | 36 | 30 | 23 | 17 | 10 | 10 | 8 | 7 | 4 | 3 | 2 | 0 | 0 |
| Control | 165 | 162 | 142 | 120 | 99 | 82 | 70 | 59 | 47 | 42 | 37 | 34 | 32 | 26 | 19 | 14 | 13 | 12 | 12 | 9 | 8 | 7 | 6 | 6 | 4 | 3 | 1 | 1 | 0 |

*, age 6/16*
*CL395005301 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : OCT 2014*

Overall Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Gender: Female (N=309)

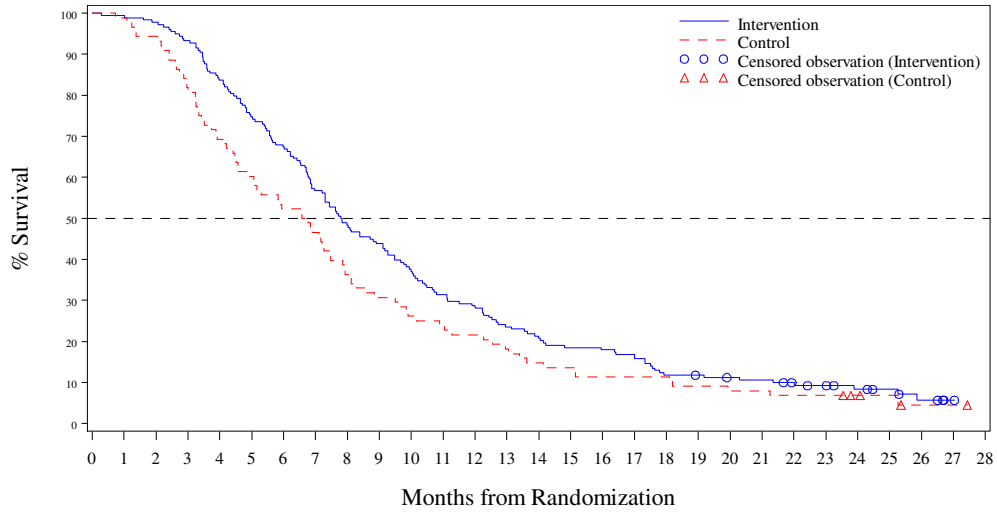



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 208 | 202 | 189 | 178 | 160 | 137 | 118 | 99 | 81 | 77 | 63 | 56 | 47 | 41 | 35 | 30 | 24 | 22 | 16 | 13 | 11 | 8 | 7 | 6 | 6 | 4 | 2 | 1 | 0 |
| Control | 101 | 97 | 90 | 79 | 65 | 55 | 44 | 35 | 26 | 20 | 19 | 17 | 11 | 10 | 8 | 7 | 3 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



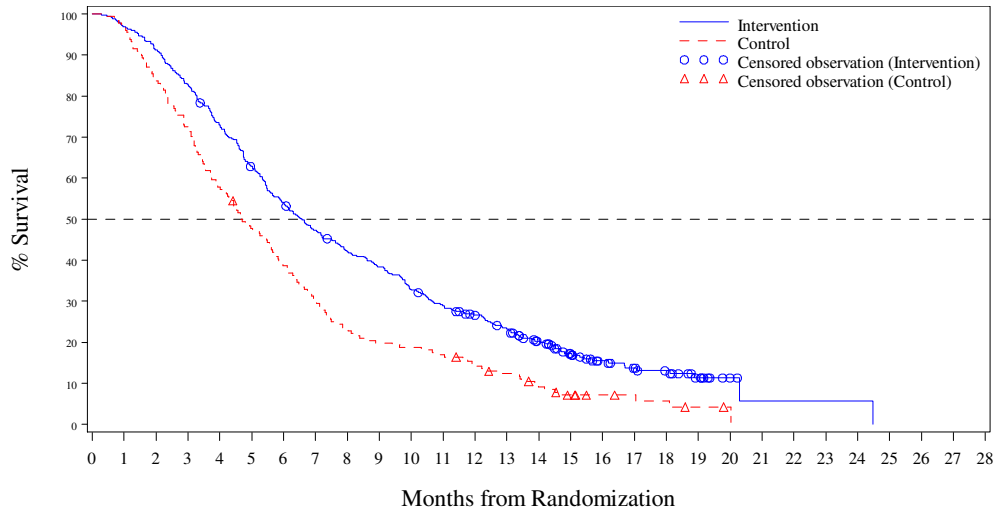
Overall Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Region: ASIA (N=266)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 178 | 177 | 174 | 166 | 149 | 133 | 120 | 101 | 86 | 78 | 66 | 56 | 51 | 42 | 37 | 33 | 32 | 30 | 21 | 20 | 18 | 17 | 14 | 12 | 9 | 7 | 4 | 1 | 0 |
| Control | 88 | 87 | 83 | 71 | 61 | 53 | 46 | 41 | 32 | 27 | 23 | 21 | 19 | 16 | 13 | 12 | 10 | 10 | 10 | 8 | 7 | 7 | 6 | 6 | 4 | 3 | 1 | 1 | 0 |

Overall Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Region: WESTERN (N=534)

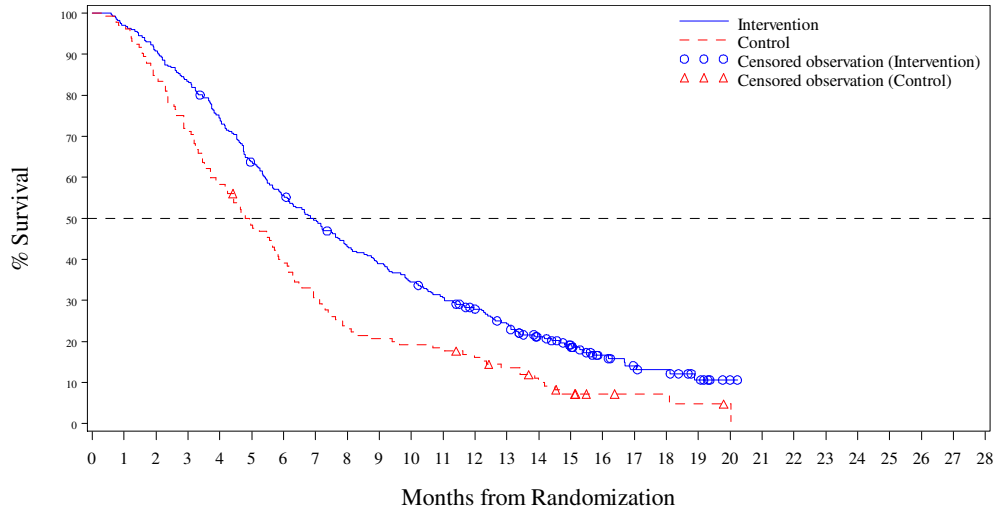



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 356 | 345 | 325 | 294 | 259 | 222 | 191 | 166 | 147 | 134 | 114 | 100 | 88 | 75 | 58 | 41 | 28 | 22 | 18 | 10 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 178 | 172 | 149 | 128 | 103 | 84 | 68 | 53 | 41 | 35 | 33 | 30 | 24 | 20 | 14 | 9 | 6 | 5 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



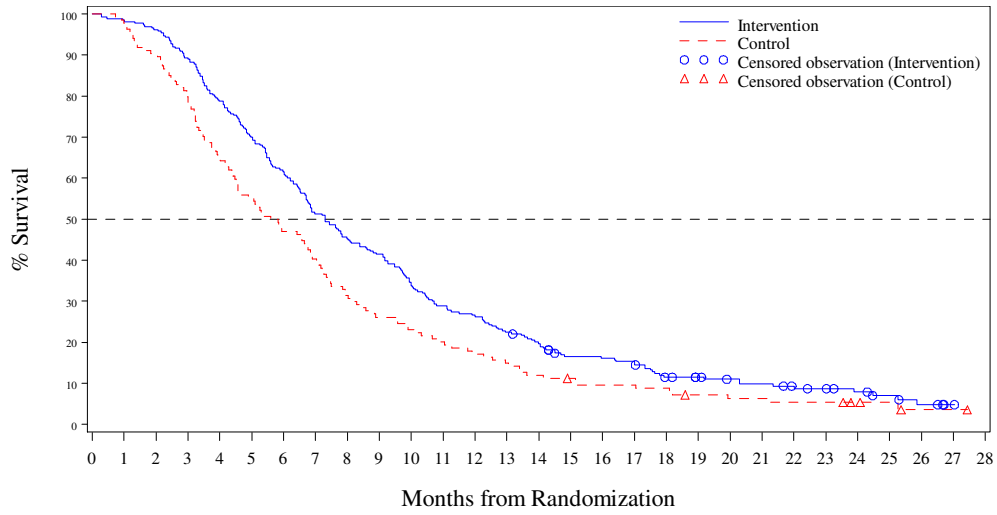
Overall Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Region 2: Europe (N=403)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 271 | 263 | 246 | 226 | 201 | 171 | 149 | 132 | 114 | 103 | 91 | 80 | 69 | 58 | 44 | 34 | 21 | 15 | 13 | 7 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 132 | 128 | 111 | 94 | 77 | 63 | 51 | 40 | 31 | 27 | 25 | 24 | 20 | 16 | 11 | 7 | 4 | 3 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Overall Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Region 2: Rest of the world (N=397)

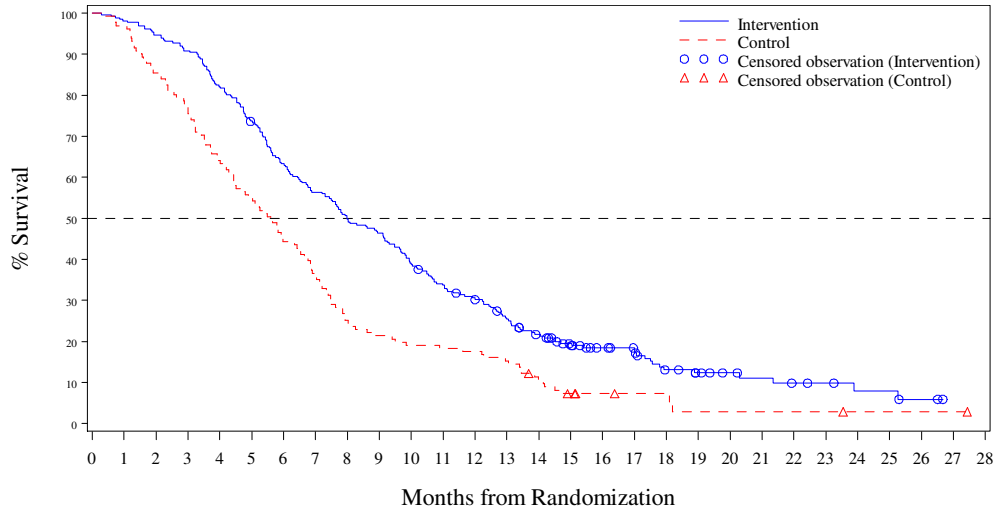



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 263 | 259 | 253 | 234 | 207 | 184 | 162 | 135 | 119 | 109 | 89 | 76 | 70 | 59 | 51 | 40 | 39 | 37 | 26 | 23 | 20 | 18 | 15 | 13 | 10 | 7 | 4 | 1 | 0 |
| Control | 134 | 131 | 121 | 105 | 87 | 74 | 63 | 54 | 42 | 35 | 31 | 27 | 23 | 20 | 16 | 14 | 12 | 12 | 11 | 8 | 7 | 7 | 6 | 6 | 4 | 3 | 1 | 1 | 0 |

*Page 11/16*
*CL395005301 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : OCT 2014*

Overall Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
KRAS Status: WILD (N=393)

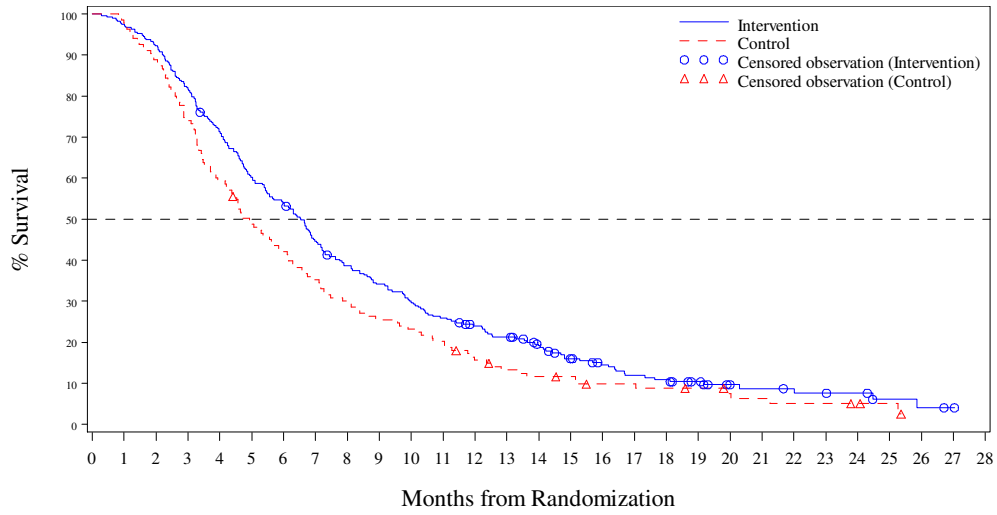



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 262 | 257 | 248 | 238 | 215 | 192 | 165 | 147 | 130 | 121 | 101 | 87 | 78 | 63 | 51 | 40 | 32 | 29 | 18 | 14 | 11 | 9 | 7 | 6 | 4 | 4 | 2 | 0 | 0 |
| Control | 131 | 127 | 112 | 99 | 84 | 72 | 58 | 47 | 33 | 28 | 25 | 24 | 23 | 20 | 13 | 8 | 6 | 5 | 5 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |

*Page 12/16*
*CL395005301 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : OCT 2014*

Overall Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
KRAS Status: MUTANT (N=407)

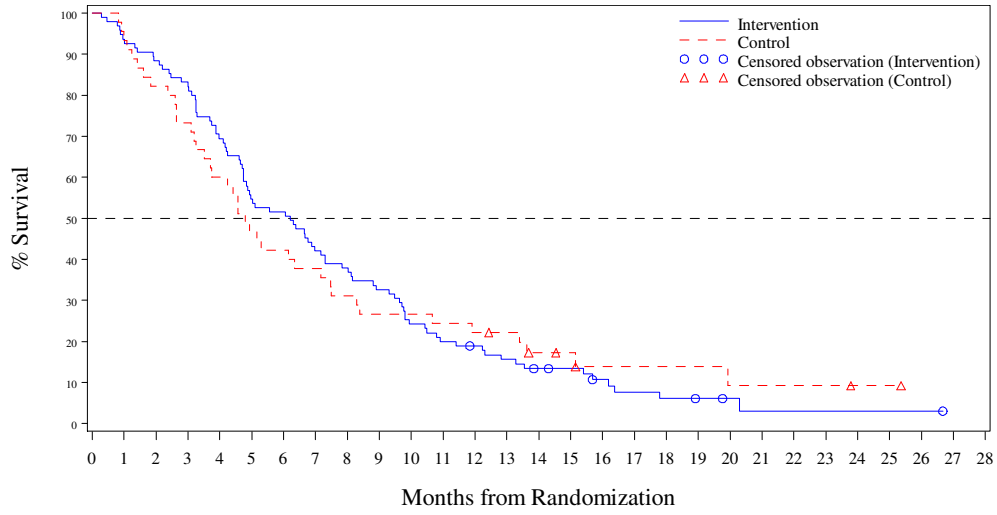



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 272 | 265 | 251 | 222 | 193 | 163 | 146 | 120 | 103 | 91 | 79 | 69 | 61 | 54 | 44 | 34 | 28 | 23 | 21 | 16 | 10 | 9 | 8 | 7 | 6 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| Control | 135 | 132 | 120 | 100 | 80 | 65 | 56 | 47 | 40 | 34 | 31 | 27 | 20 | 16 | 14 | 13 | 10 | 10 | 9 | 8 | 6 | 5 | 4 | 4 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 |



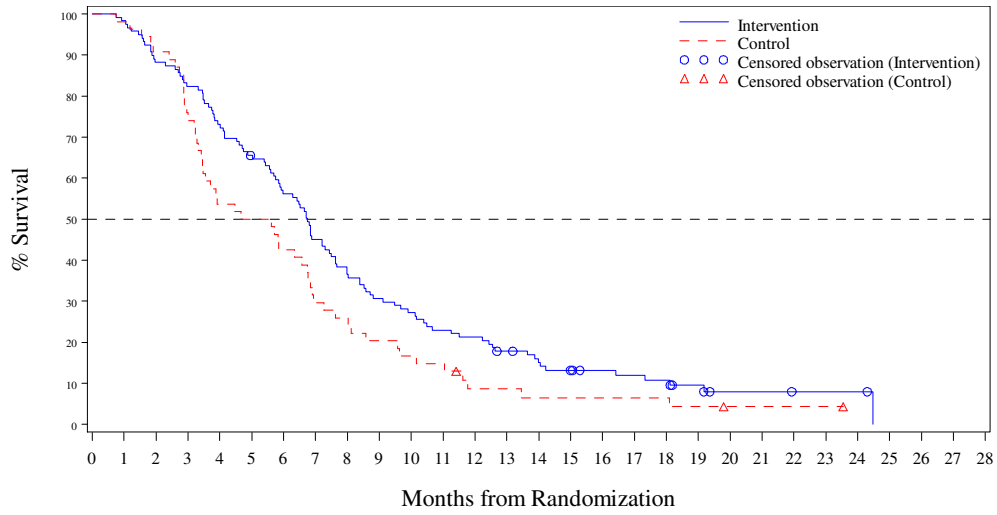
Overall Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Number of Prior Regimens Group: 2 (N=140)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 95 | 89 | 84 | 78 | 66 | 52 | 49 | 40 | 36 | 31 | 23 | 19 | 17 | 14 | 11 | 10 | 7 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Control | 45 | 42 | 37 | 33 | 27 | 21 | 19 | 17 | 14 | 12 | 12 | 11 | 10 | 9 | 6 | 5 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |

Overall Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Number of Prior Regimens Group: 3 (N=173)

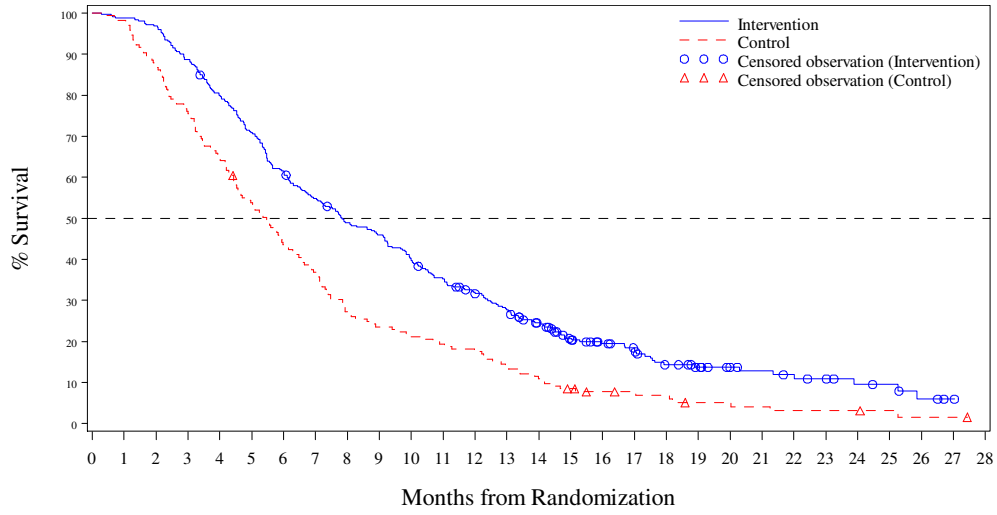



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 119 | 117 | 105 | 98 | 87 | 77 | 66 | 53 | 43 | 36 | 32 | 27 | 25 | 20 | 16 | 13 | 11 | 10 | 9 | 6 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 54 | 53 | 49 | 40 | 29 | 27 | 23 | 16 | 14 | 11 | 9 | 8 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



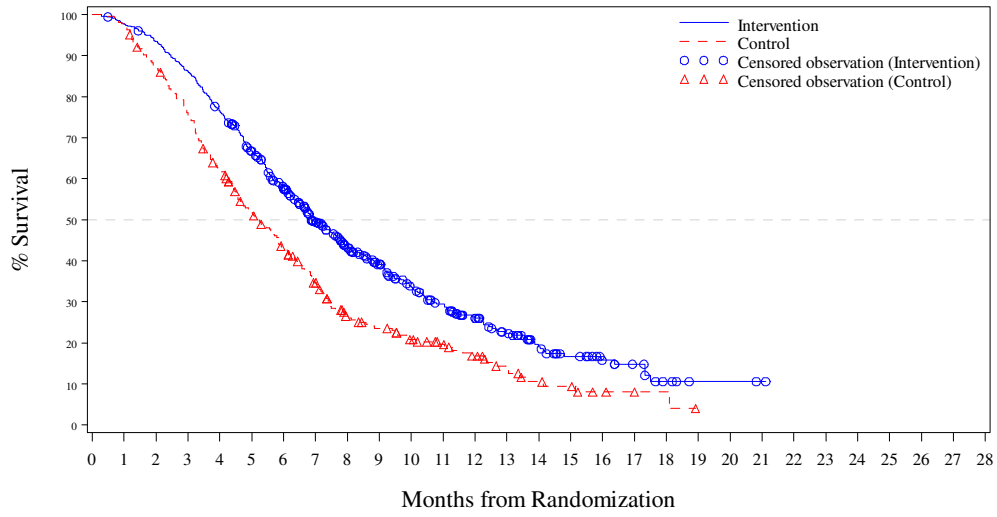
Overall Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Number of Prior Regimens Group: >=4 (N=487)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 320 | 316 | 310 | 284 | 255 | 226 | 196 | 174 | 154 | 145 | 125 | 110 | 97 | 83 | 68 | 51 | 42 | 37 | 26 | 21 | 16 | 14 | 12 | 10 | 7 | 6 | 3 | 1 | 0 |
| Control | 167 | 164 | 146 | 126 | 108 | 89 | 72 | 61 | 45 | 39 | 35 | 32 | 29 | 23 | 18 | 13 | 10 | 9 | 8 | 5 | 5 | 4 | 3 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 0 |

Overall Survival by Treatment Group - ITT (N=800)

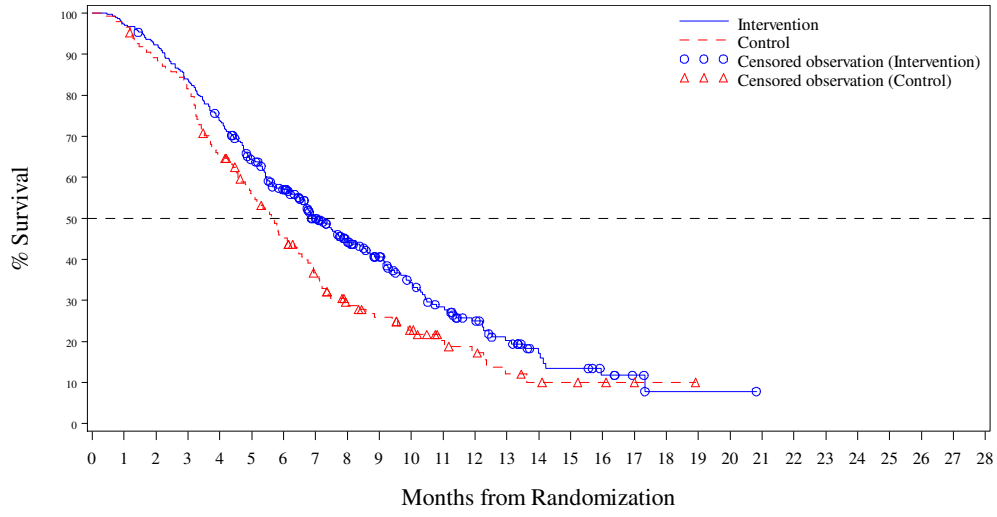



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 534 | 521 | 497 | 458 | 406 | 345 | 289 | 218 | 172 | 140 | 109 | 89 | 70 | 51 | 34 | 24 | 16 | 12 | 5 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 266 | 259 | 230 | 198 | 161 | 129 | 104 | 80 | 54 | 46 | 37 | 30 | 23 | 15 | 10 | 8 | 4 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*Page 1/16*
*CL395005301 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : JAN 2014*

Overall Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Age Group 1 (<65, >=65): <65 (N=448)

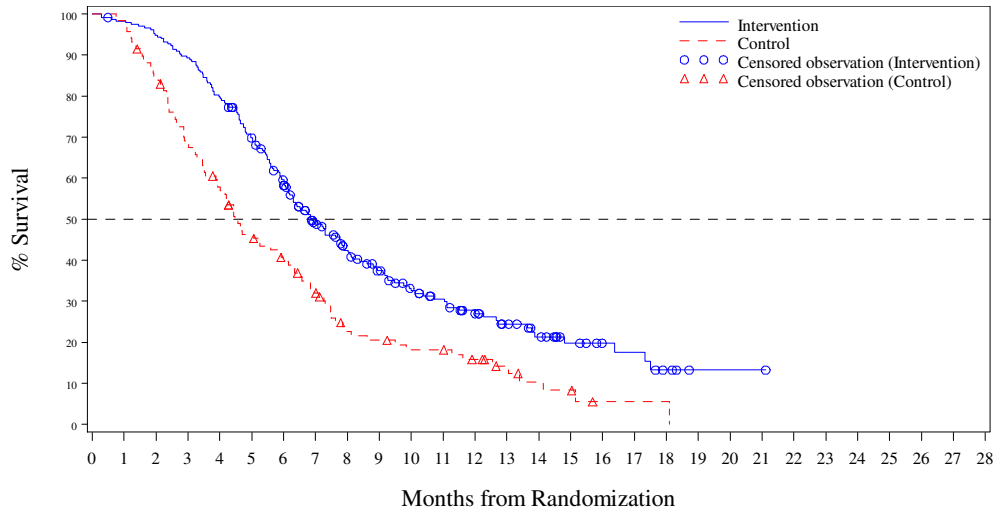



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 300 | 292 | 276 | 250 | 220 | 186 | 157 | 121 | 94 | 76 | 58 | 45 | 34 | 24 | 14 | 11 | 7 | 4 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 148 | 143 | 131 | 119 | 95 | 78 | 62 | 47 | 33 | 27 | 21 | 14 | 11 | 7 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*Page 2/16*
*CL395005301 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : JAN 2014*

Overall Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Age Group 1 (<65, >=65): >= 65 (N=352)

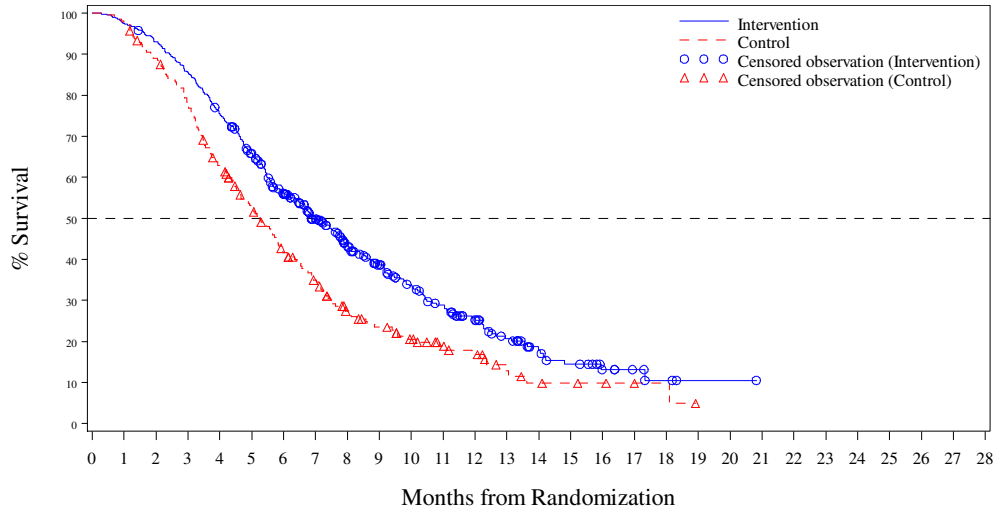



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 234 | 229 | 221 | 208 | 186 | 159 | 132 | 97 | 78 | 64 | 51 | 44 | 36 | 27 | 20 | 13 | 9 | 8 | 4 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 118 | 116 | 99 | 79 | 66 | 51 | 42 | 33 | 21 | 19 | 16 | 16 | 12 | 8 | 5 | 4 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



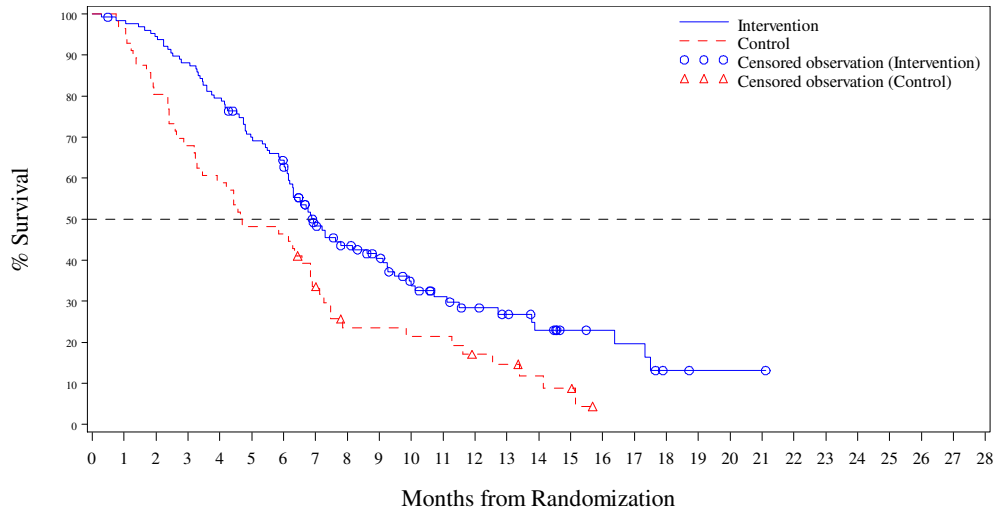
Overall Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Age 2: <70 (N=616)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 406 | 396 | 377 | 346 | 305 | 258 | 210 | 165 | 127 | 102 | 81 | 66 | 51 | 35 | 22 | 16 | 9 | 6 | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 210 | 205 | 185 | 160 | 128 | 102 | 78 | 62 | 43 | 35 | 27 | 20 | 16 | 9 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Overall Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Age 2: >= 70 (N=184)

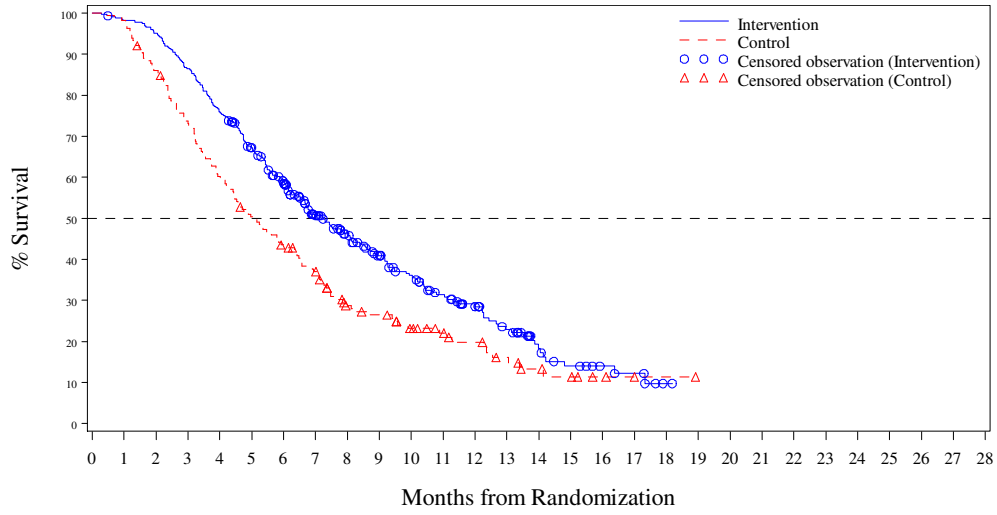



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 128 | 125 | 120 | 112 | 101 | 87 | 79 | 53 | 45 | 38 | 28 | 23 | 19 | 16 | 12 | 8 | 7 | 6 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 56 | 54 | 45 | 38 | 33 | 27 | 26 | 18 | 11 | 11 | 10 | 10 | 7 | 6 | 4 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



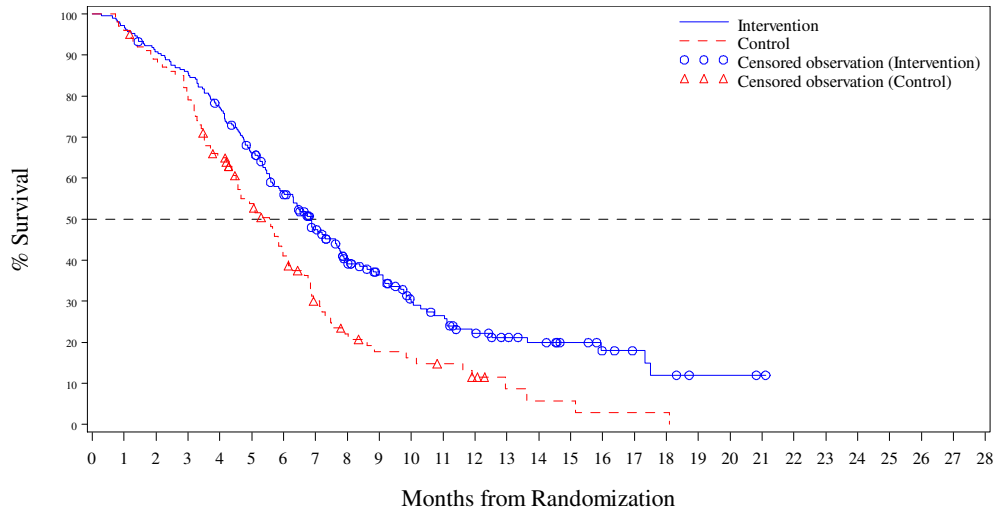
Overall Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Gender: Male (N=491)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 319 | 309 | 281 | 247 | 211 | 178 | 133 | 109 | 88 | 72 | 57 | 46 | 32 | 18 | 12 | 8 | 6 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 165 | 162 | 141 | 119 | 98 | 81 | 69 | 57 | 38 | 34 | 26 | 21 | 17 | 12 | 8 | 6 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Overall Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Gender: Female (N=309)

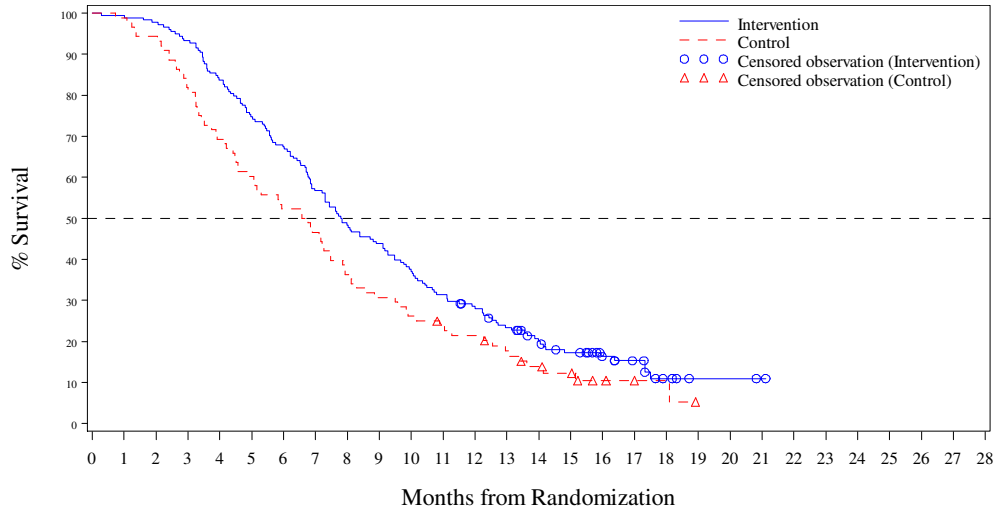



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 208 | 202 | 188 | 177 | 159 | 134 | 111 | 85 | 63 | 52 | 37 | 32 | 24 | 19 | 16 | 12 | 8 | 6 | 4 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 101 | 97 | 89 | 79 | 63 | 48 | 35 | 23 | 16 | 12 | 11 | 9 | 6 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



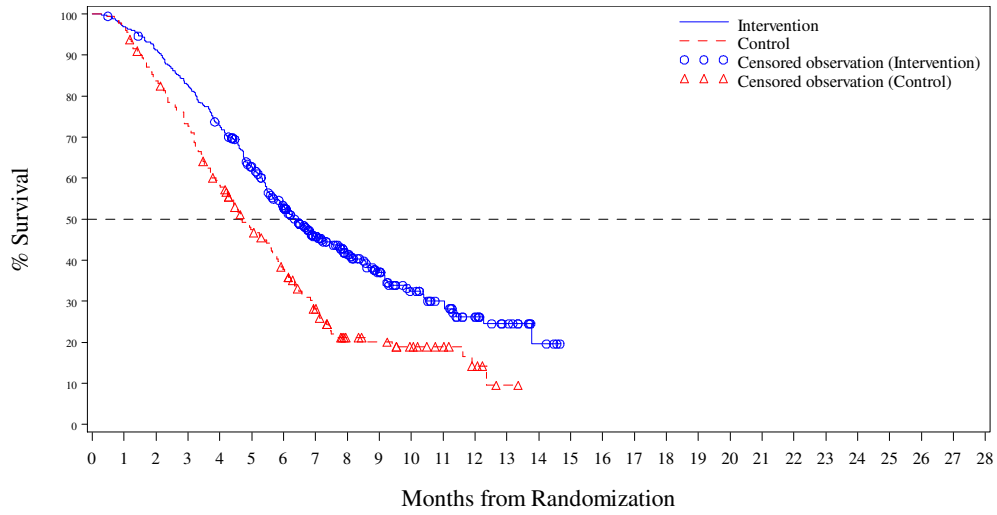
Overall Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Region: ASIA (N=266)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 178 | 177 | 174 | 166 | 149 | 133 | 120 | 101 | 86 | 78 | 66 | 56 | 49 | 39 | 30 | 24 | 16 | 12 | 5 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 88 | 87 | 83 | 71 | 61 | 53 | 46 | 41 | 32 | 27 | 23 | 20 | 18 | 14 | 10 | 8 | 4 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Overall Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Region: WESTERN (N=534)

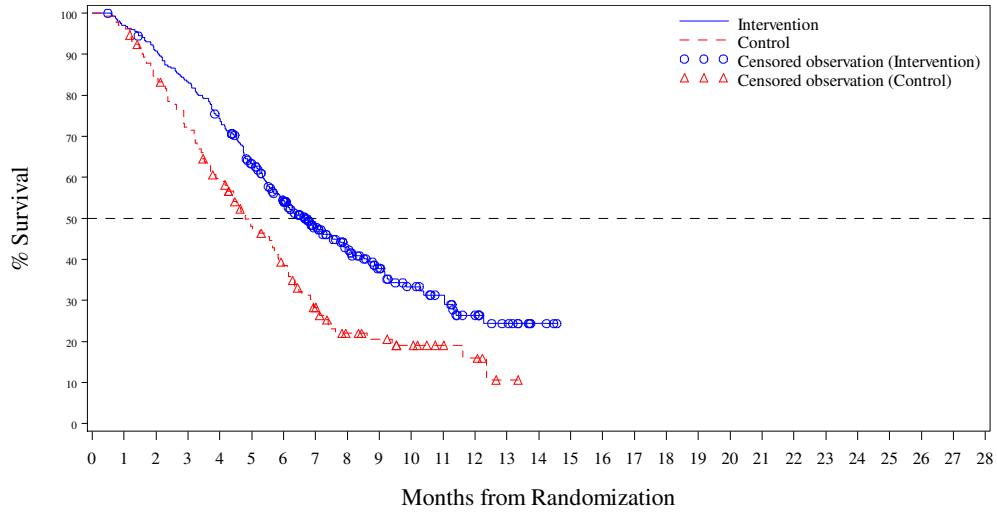



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 356 | 344 | 323 | 292 | 257 | 212 | 169 | 117 | 86 | 62 | 43 | 33 | 21 | 12 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 178 | 172 | 147 | 127 | 100 | 76 | 58 | 39 | 22 | 19 | 14 | 10 | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



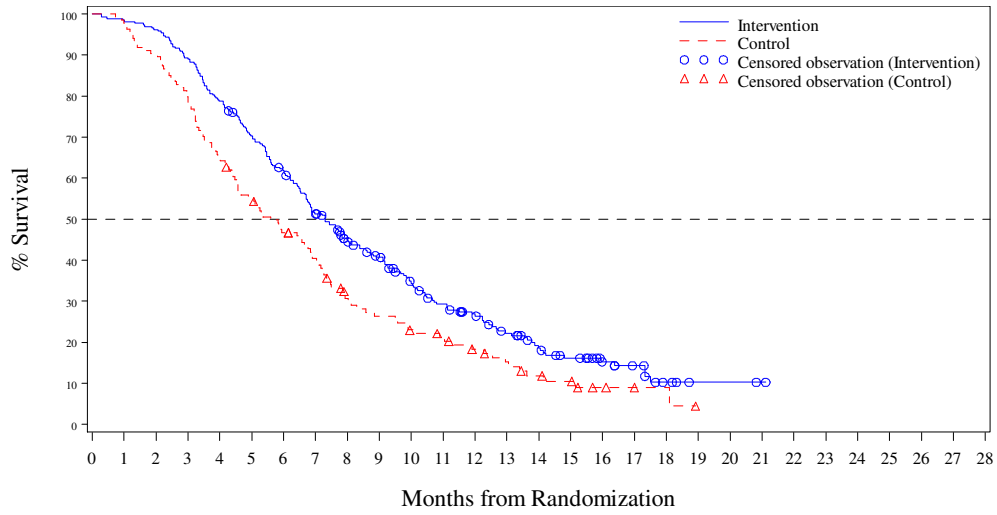
Overall Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Region 2: Europe (N=403)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 271 | 262 | 244 | 224 | 199 | 162 | 129 | 86 | 64 | 46 | 34 | 27 | 17 | 10 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 132 | 128 | 109 | 93 | 74 | 56 | 43 | 29 | 18 | 15 | 11 | 7 | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Overall Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Region 2: Rest of the world (N=397)

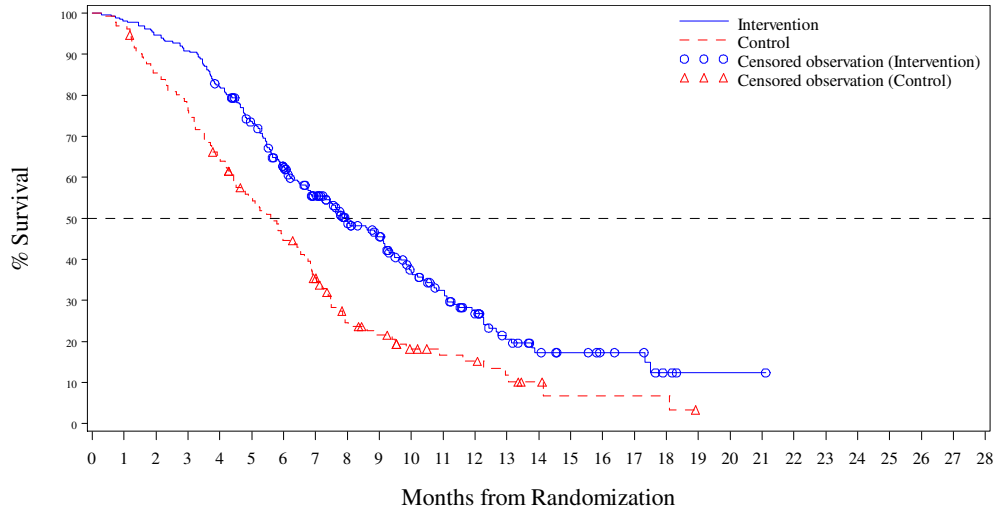



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 263 | 259 | 253 | 234 | 207 | 183 | 160 | 132 | 108 | 94 | 75 | 62 | 53 | 41 | 31 | 24 | 16 | 12 | 5 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 134 | 131 | 121 | 105 | 87 | 73 | 61 | 51 | 36 | 31 | 26 | 23 | 18 | 14 | 10 | 8 | 4 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



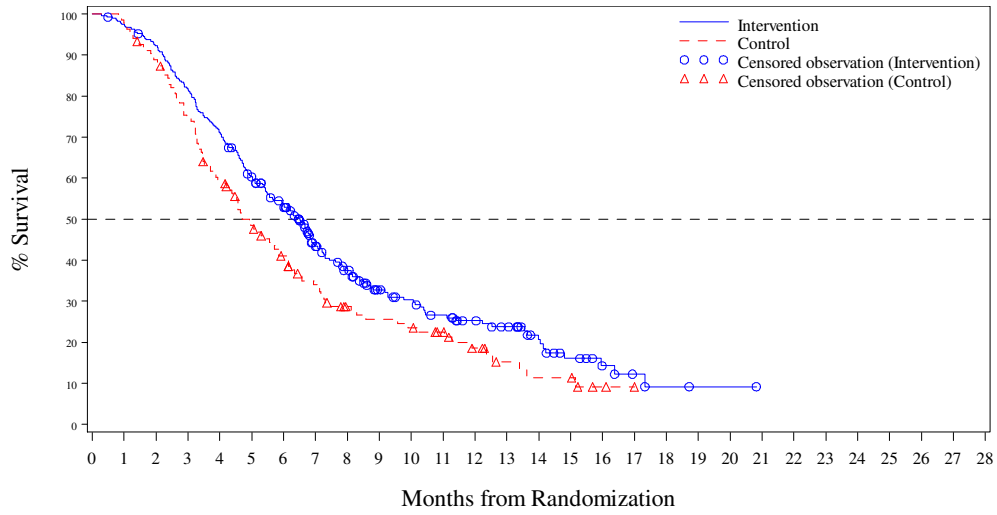
Overall Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
KRAS Status: WILD (N=393)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 262 | 257 | 248 | 238 | 214 | 186 | 153 | 125 | 97 | 84 | 60 | 48 | 36 | 22 | 15 | 12 | 9 | 8 | 3 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 131 | 127 | 111 | 99 | 83 | 68 | 55 | 42 | 26 | 21 | 14 | 11 | 10 | 7 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Overall Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
KRAS Status: MUTANT (N=407)

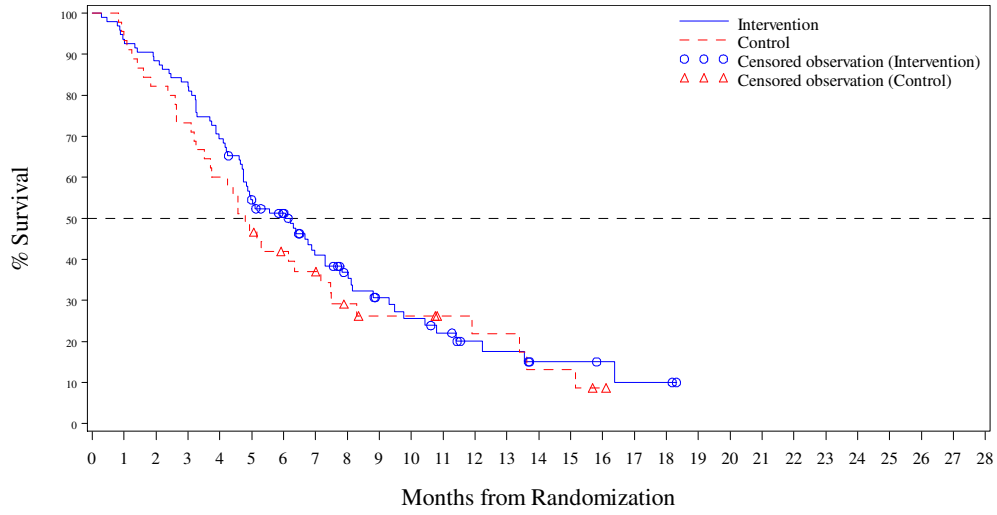



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 272 | 264 | 249 | 220 | 192 | 159 | 136 | 93 | 75 | 56 | 49 | 41 | 34 | 29 | 19 | 12 | 7 | 4 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 135 | 132 | 119 | 99 | 78 | 61 | 49 | 38 | 28 | 25 | 23 | 19 | 13 | 8 | 6 | 6 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



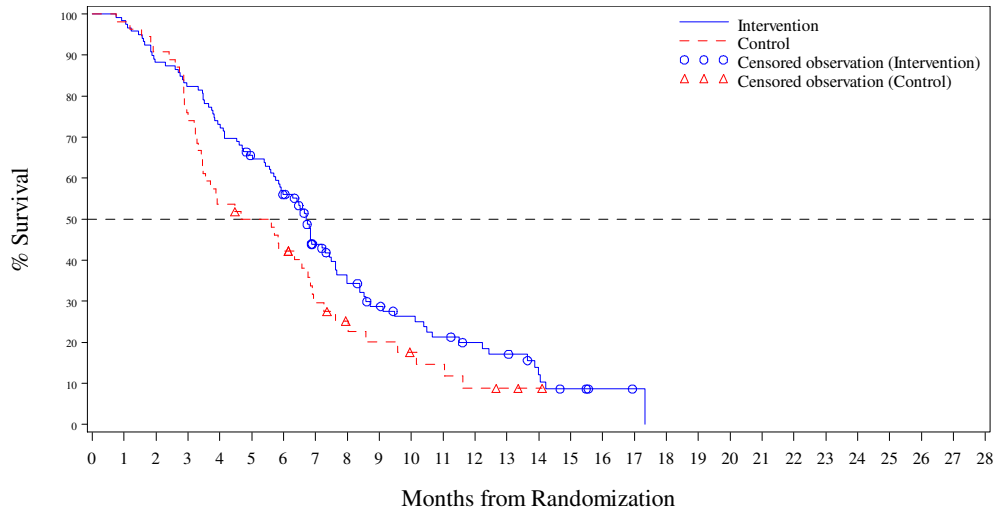
Overall Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Number of Prior Regimens Group: 2 (N=140)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 95 | 89 | 84 | 78 | 66 | 50 | 43 | 31 | 24 | 18 | 15 | 12 | 8 | 7 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 45 | 42 | 37 | 33 | 27 | 21 | 17 | 15 | 10 | 8 | 8 | 6 | 5 | 5 | 3 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Overall Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Number of Prior Regimens Group: 3 (N=173)

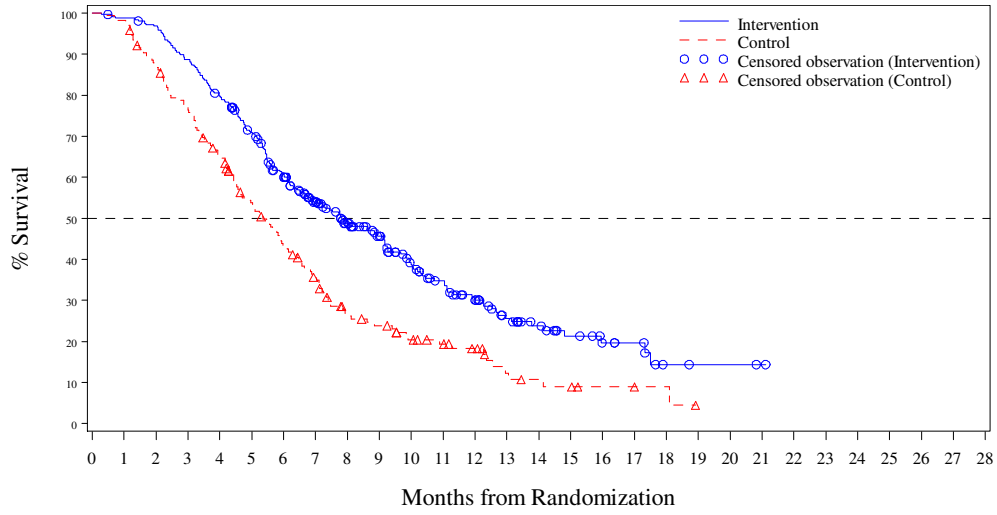



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 119 | 117 | 105 | 98 | 87 | 76 | 64 | 43 | 32 | 25 | 21 | 17 | 14 | 12 | 7 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 54 | 53 | 49 | 40 | 29 | 26 | 22 | 14 | 10 | 8 | 6 | 5 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



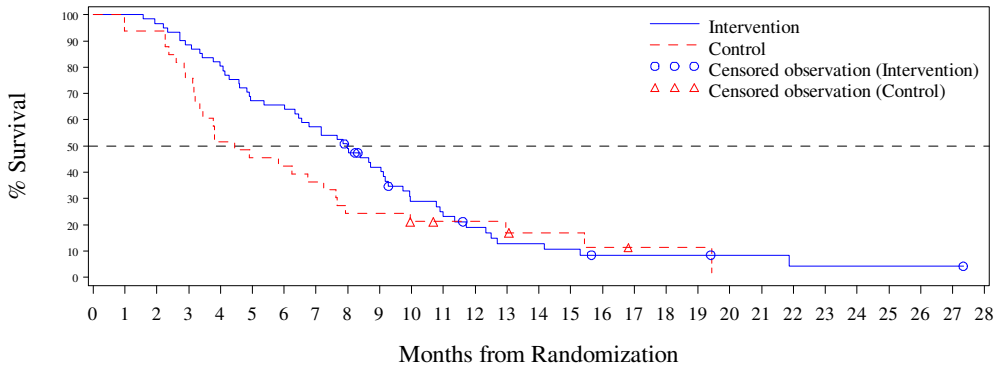
Overall Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Number of Prior Regimens Group: >=4 (N=487)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 320 | 315 | 308 | 282 | 253 | 219 | 182 | 144 | 116 | 97 | 73 | 60 | 48 | 32 | 23 | 16 | 11 | 9 | 3 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 167 | 164 | 144 | 125 | 105 | 82 | 65 | 51 | 34 | 30 | 23 | 19 | 15 | 8 | 6 | 5 | 3 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Overall Survival by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)



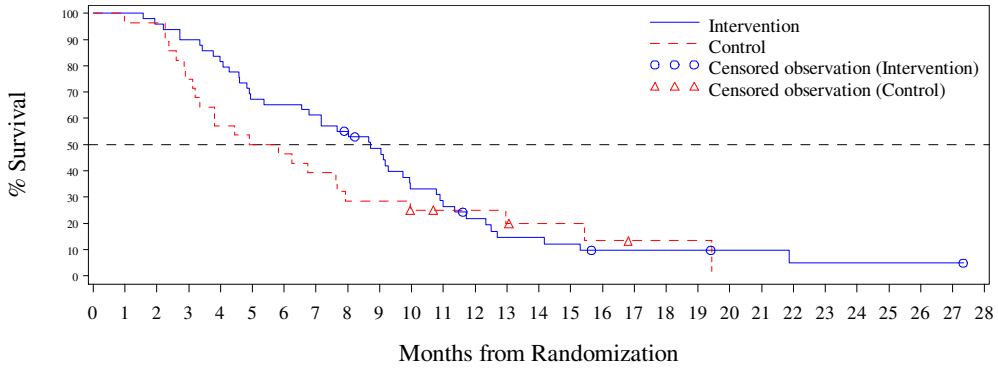

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 61 | 61 | 59 | 54 | 49 | 41 | 40 | 35 | 29 | 23 | 15 | 12 | 9 | 6 | 6 | 5 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 33 | 31 | 31 | 25 | 17 | 15 | 14 | 12 | 8 | 8 | 6 | 5 | 5 | 4 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*



Overall Survival by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)
Age Group 1: <65 (N=77)

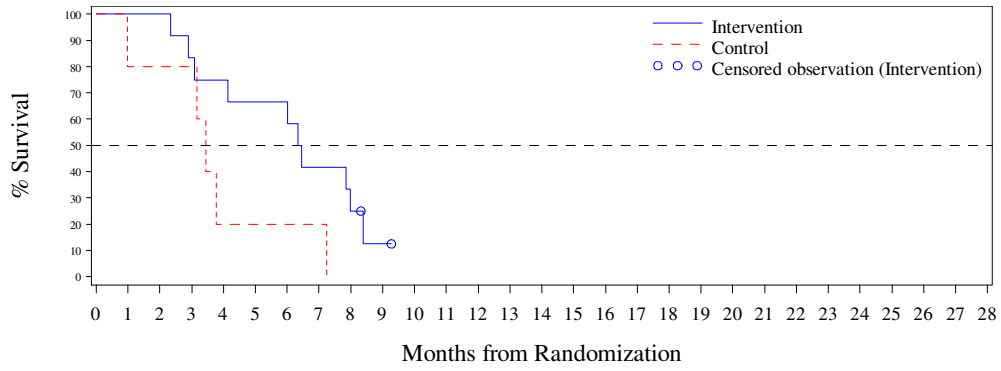



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 49 | 49 | 47 | 44 | 40 | 33 | 32 | 30 | 26 | 22 | 15 | 12 | 9 | 6 | 6 | 5 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 28 | 27 | 27 | 21 | 16 | 14 | 13 | 11 | 8 | 8 | 6 | 5 | 5 | 4 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*

Overall Survival by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)
Age Group 1: >=65 (N=17)



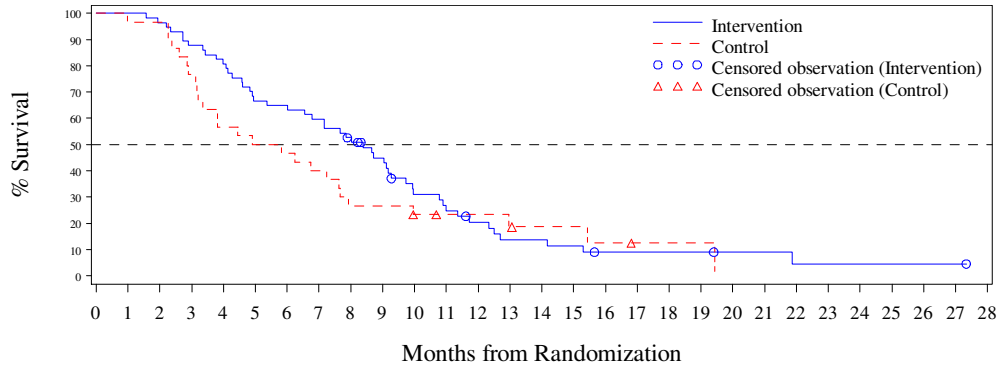

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 12 | 12 | 12 | 10 | 9 | 8 | 8 | 5 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 5 | 4 | 4 | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
- *Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
- *Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*



Overall Survival by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)
Age Group 2: <70 (N=87)

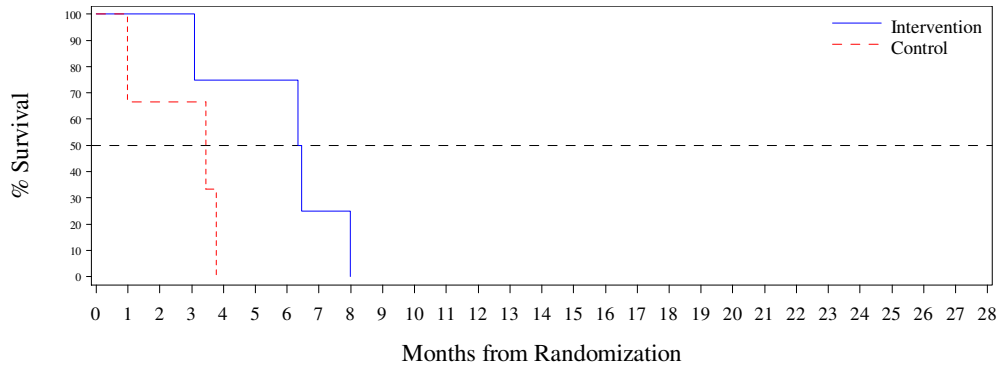



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 57 | 57 | 55 | 50 | 46 | 38 | 37 | 34 | 29 | 23 | 15 | 12 | 9 | 6 | 6 | 5 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 30 | 29 | 29 | 23 | 17 | 15 | 14 | 12 | 8 | 8 | 6 | 5 | 5 | 4 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
- *Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
- *Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*

Overall Survival by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)
Age Group 2: >=70 (N=7)



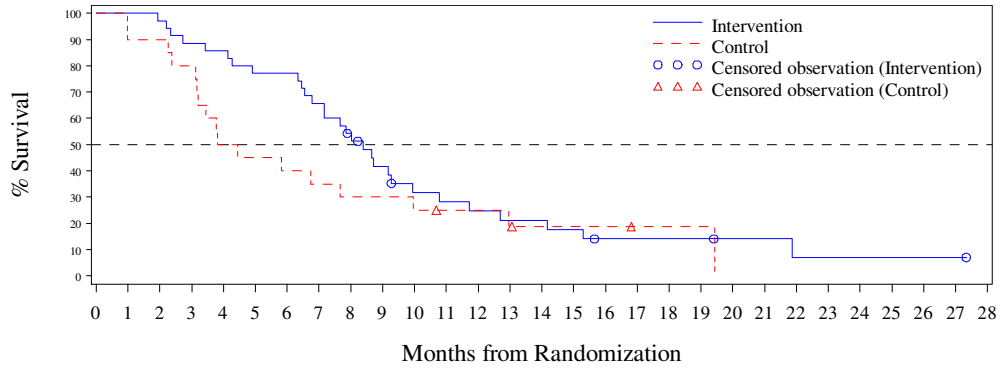

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 3 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*



Overall Survival by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)
Sex: Male (N=55)

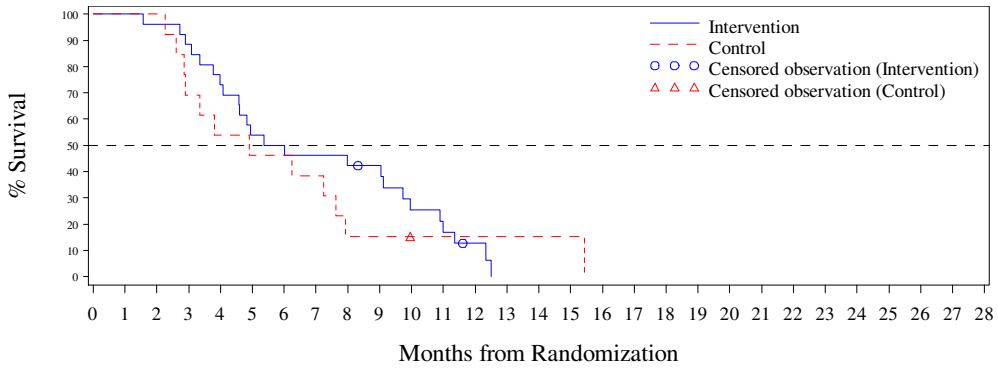



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 35 | 35 | 34 | 31 | 30 | 27 | 27 | 23 | 18 | 13 | 9 | 8 | 7 | 6 | 6 | 5 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 20 | 18 | 18 | 16 | 10 | 9 | 8 | 7 | 6 | 6 | 5 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*

Overall Survival by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)
Sex: Female (N=39)



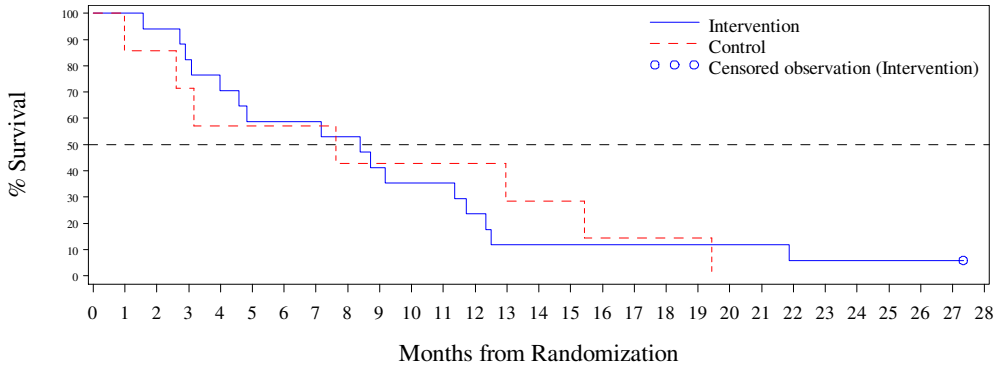

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 26 | 26 | 25 | 23 | 19 | 14 | 13 | 12 | 11 | 10 | 6 | 4 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 13 | 13 | 13 | 9 | 7 | 6 | 6 | 5 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
- *Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
- *Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*



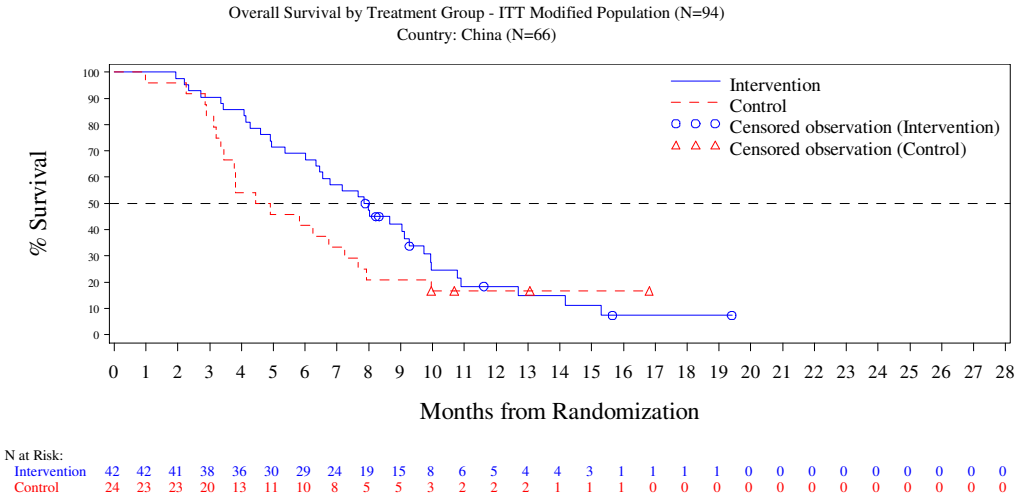
Overall Survival by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)
Country: Korea (N=24)




N at Risk:

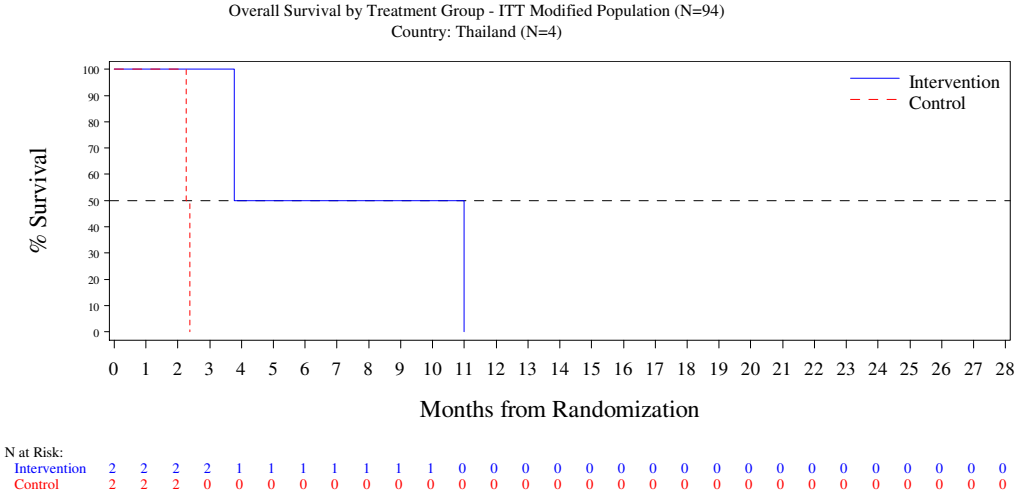
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 17 | 17 | 16 | 14 | 12 | 10 | 10 | 10 | 9 | 7 | 6 | 6 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 7 | 6 | 6 | 5 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
- *Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
- *Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*



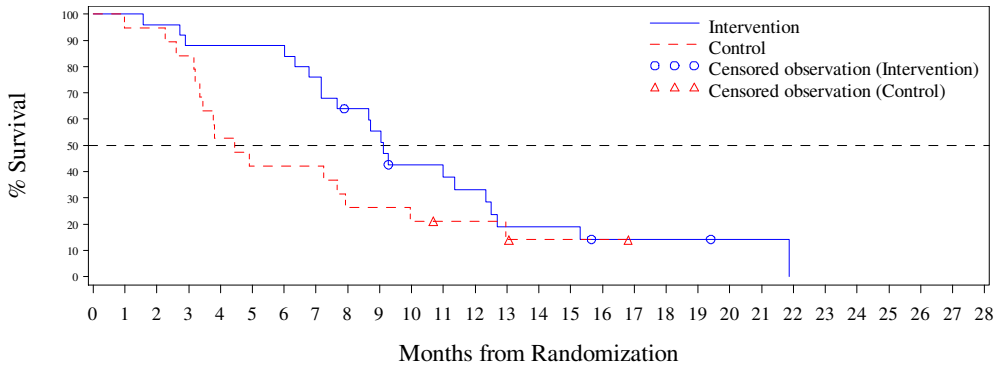

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
- *Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
- *Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*






*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
- *Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
- *Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*

Overall Survival by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)
KRAS Status: Wild Type (N=44)



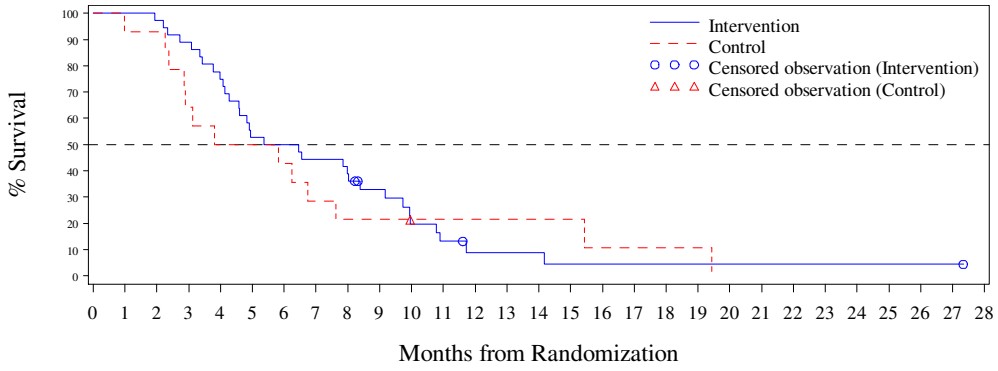

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 25 | 25 | 24 | 22 | 22 | 22 | 22 | 19 | 15 | 13 | 9 | 8 | 7 | 4 | 4 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 19 | 18 | 18 | 16 | 10 | 8 | 8 | 8 | 5 | 5 | 4 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*



Overall Survival by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)
KRAS Status: Mutant Type (N=50)



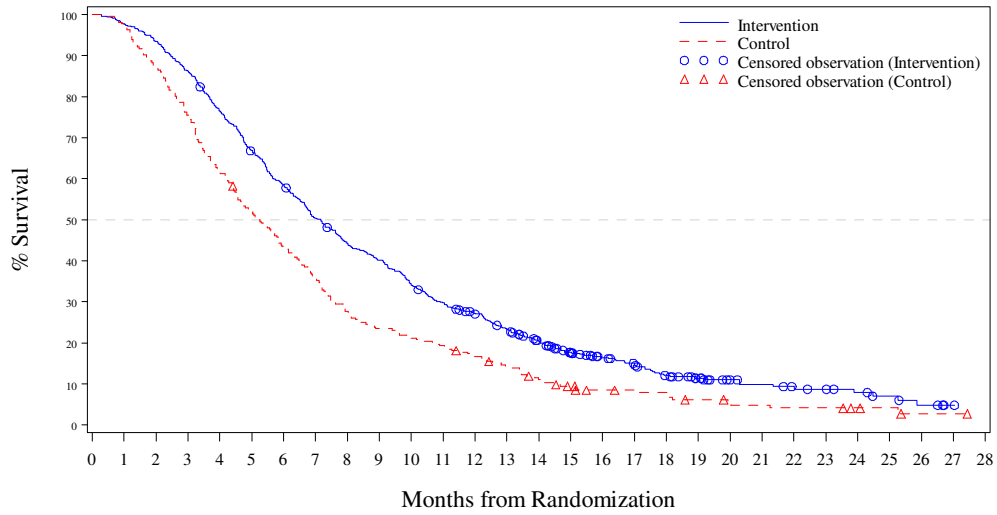

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 36 | 36 | 35 | 32 | 27 | 19 | 18 | 16 | 14 | 10 | 6 | 4 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 14 | 13 | 13 | 9 | 7 | 7 | 6 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*

## Anhang 4-G1.3: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse des Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)

Overall Survival by Treatment Group - Unstratified Analysis - ITT (N=800)

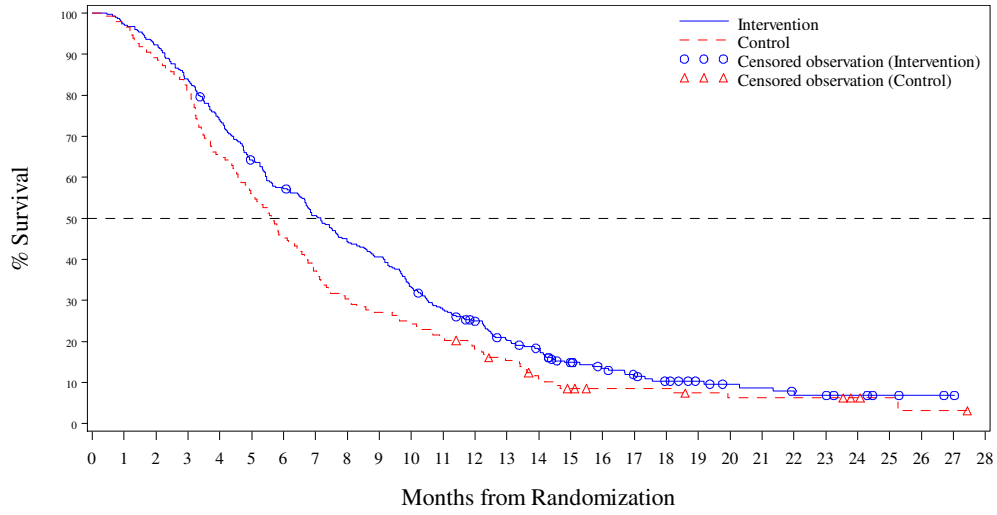



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 534 | 522 | 499 | 460 | 408 | 355 | 311 | 267 | 233 | 212 | 180 | 156 | 139 | 117 | 95 | 74 | 60 | 52 | 39 | 30 | 21 | 18 | 15 | 13 | 10 | 7 | 4 | 1 | 0 |
| Control | 266 | 259 | 232 | 199 | 164 | 137 | 114 | 94 | 73 | 62 | 56 | 51 | 43 | 36 | 27 | 21 | 16 | 15 | 14 | 10 | 8 | 7 | 6 | 6 | 4 | 3 | 1 | 1 | 0 |

*Page 1/16*
*CL395005301 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : OCT 2014*

Overall Survival by Treatment Group - Unstratified Analysis - ITT (N=800)
Age Group 1 (<65, >=65): <65 (N=448)

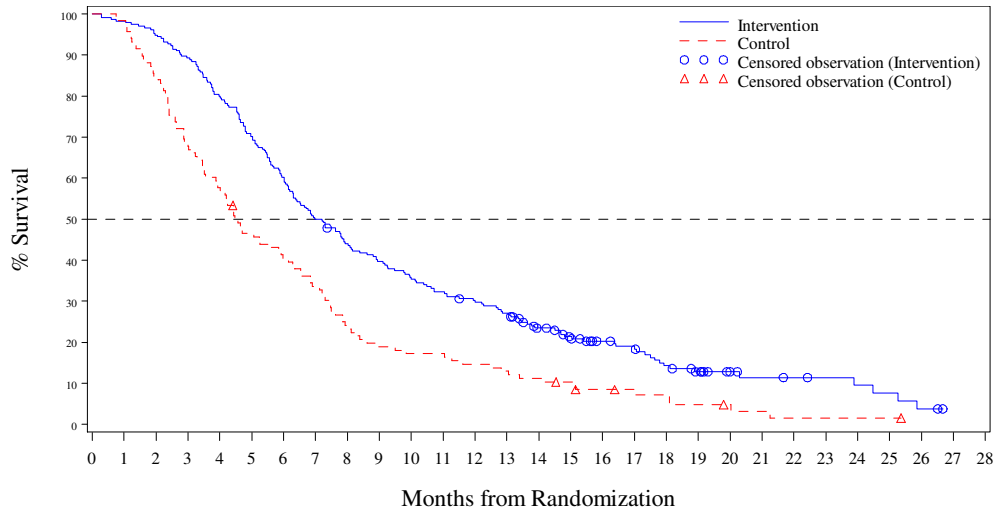



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 300 | 292 | 277 | 251 | 221 | 191 | 170 | 150 | 131 | 120 | 98 | 81 | 70 | 55 | 47 | 34 | 28 | 23 | 18 | 14 | 11 | 10 | 8 | 7 | 5 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| Control | 148 | 143 | 132 | 119 | 96 | 83 | 67 | 55 | 45 | 40 | 36 | 31 | 26 | 21 | 14 | 10 | 8 | 8 | 8 | 6 | 5 | 5 | 5 | 5 | 3 | 2 | 1 | 1 | 0 |

*Page 2/16*
*CL395005301 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : OCT 2014*

Overall Survival by Treatment Group - Unstratified Analysis - ITT (N=800)
Age Group 1 (<65, >=65): >= 65 (N=352)

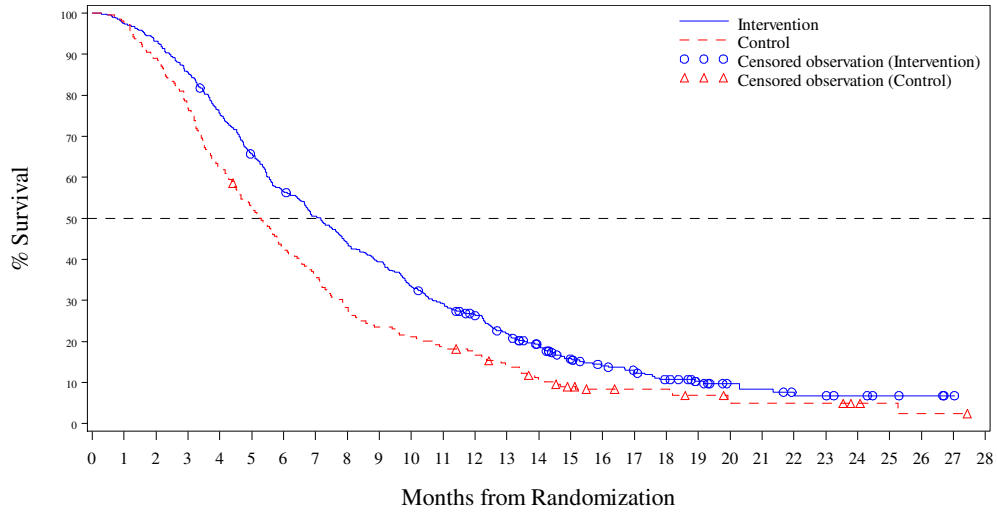



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 234 | 230 | 222 | 209 | 187 | 164 | 141 | 117 | 102 | 92 | 82 | 75 | 69 | 62 | 48 | 40 | 32 | 29 | 21 | 16 | 10 | 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 2 | 0 | 0 |
| Control | 118 | 116 | 100 | 80 | 68 | 54 | 47 | 39 | 28 | 22 | 20 | 20 | 17 | 15 | 13 | 11 | 8 | 7 | 6 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |



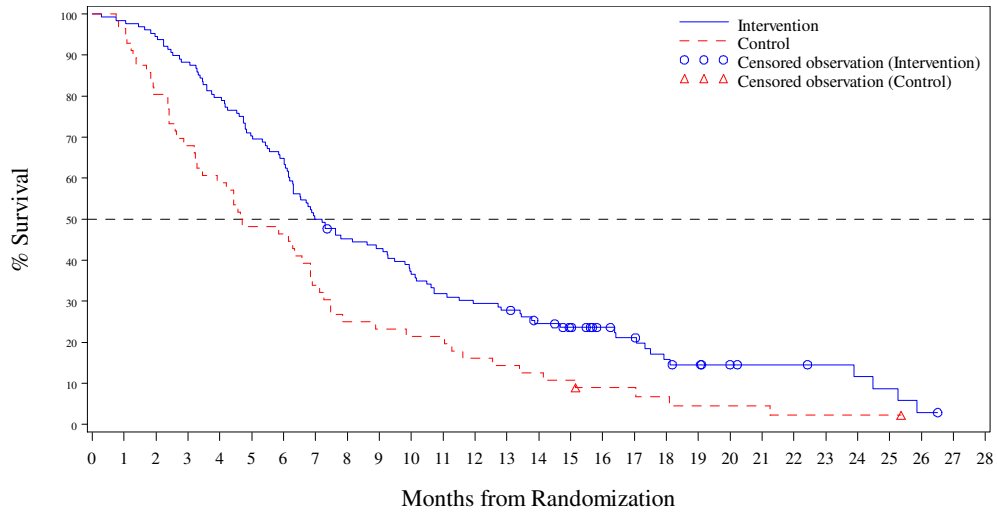
Overall Survival by Treatment Group - Unstratified Analysis - ITT (N=800)
Age 2: <70 (N=616)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 406 | 396 | 378 | 347 | 306 | 265 | 228 | 203 | 176 | 158 | 134 | 116 | 102 | 82 | 66 | 49 | 40 | 35 | 27 | 20 | 14 | 12 | 9 | 8 | 6 | 4 | 3 | 1 | 0 |
| Control | 210 | 205 | 187 | 161 | 131 | 110 | 88 | 75 | 59 | 49 | 44 | 39 | 34 | 28 | 20 | 15 | 12 | 11 | 11 | 8 | 6 | 5 | 5 | 5 | 3 | 2 | 1 | 1 | 0 |

Overall Survival by Treatment Group - Unstratified Analysis - ITT (N=800)
Age 2: >= 70 (N=184)

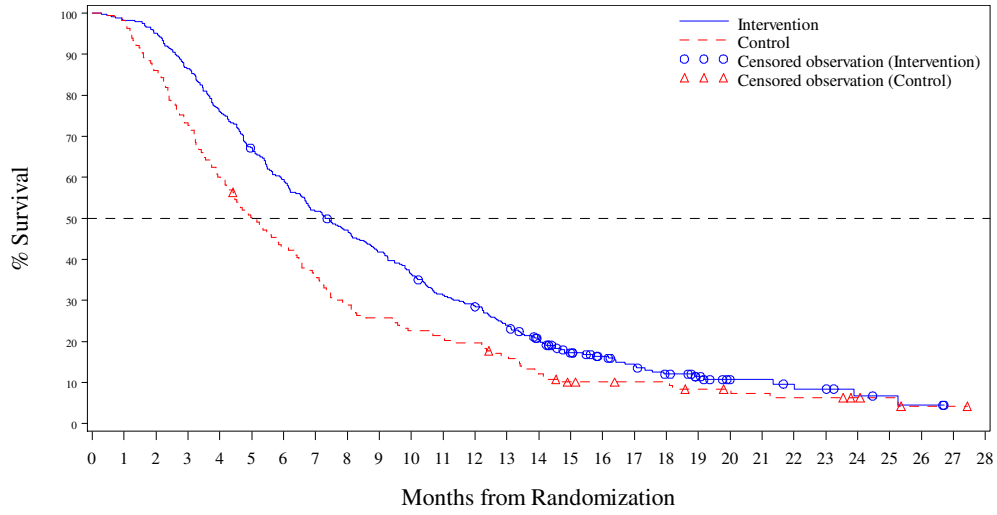



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 128 | 126 | 121 | 113 | 102 | 90 | 83 | 64 | 57 | 54 | 46 | 40 | 37 | 35 | 29 | 25 | 20 | 17 | 12 | 10 | 7 | 6 | 6 | 5 | 4 | 3 | 1 | 0 | 0 |
| Control | 56 | 54 | 45 | 38 | 33 | 27 | 26 | 19 | 14 | 13 | 12 | 12 | 9 | 8 | 7 | 6 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |



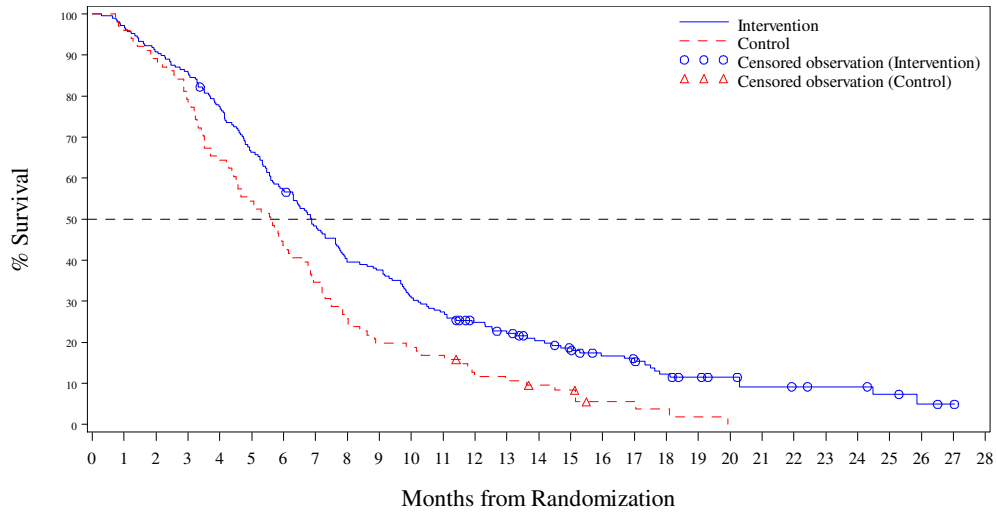
Overall Survival by Treatment Group - Unstratified Analysis - ITT (N=800)
Gender: Male (N=491)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 320 | 310 | 282 | 248 | 218 | 193 | 168 | 152 | 135 | 117 | 100 | 92 | 76 | 60 | 44 | 36 | 30 | 23 | 17 | 10 | 10 | 8 | 7 | 4 | 3 | 2 | 0 | 0 |
| Control | 165 | 162 | 142 | 120 | 99 | 82 | 70 | 59 | 47 | 42 | 37 | 34 | 32 | 26 | 19 | 14 | 13 | 12 | 12 | 9 | 8 | 7 | 6 | 6 | 4 | 3 | 1 | 1 | 0 |

Overall Survival by Treatment Group - Unstratified Analysis - ITT (N=800)
Gender: Female (N=309)

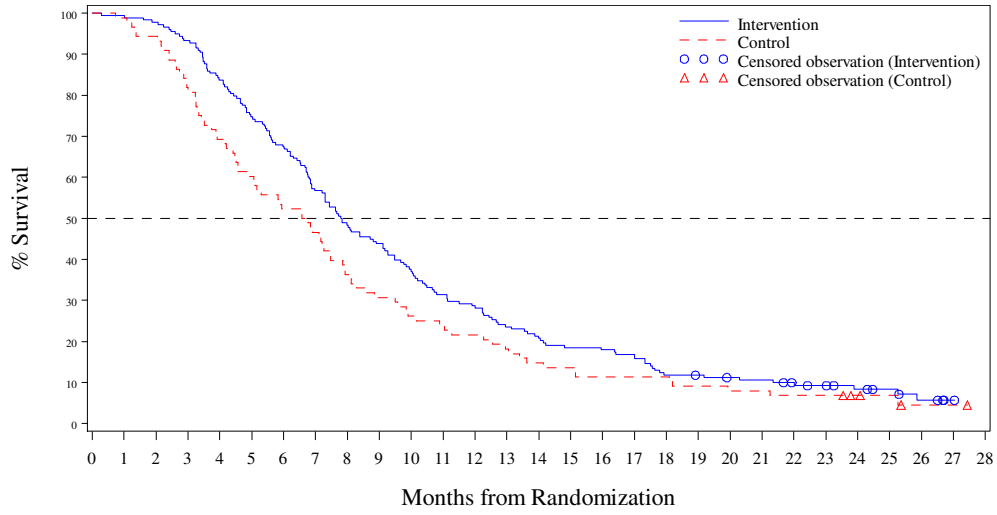



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 208 | 202 | 189 | 178 | 160 | 137 | 118 | 99 | 81 | 77 | 63 | 56 | 47 | 41 | 35 | 30 | 24 | 22 | 16 | 13 | 11 | 8 | 7 | 6 | 6 | 4 | 2 | 1 | 0 |
| Control | 101 | 97 | 90 | 79 | 65 | 55 | 44 | 35 | 26 | 20 | 19 | 17 | 11 | 10 | 8 | 7 | 3 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



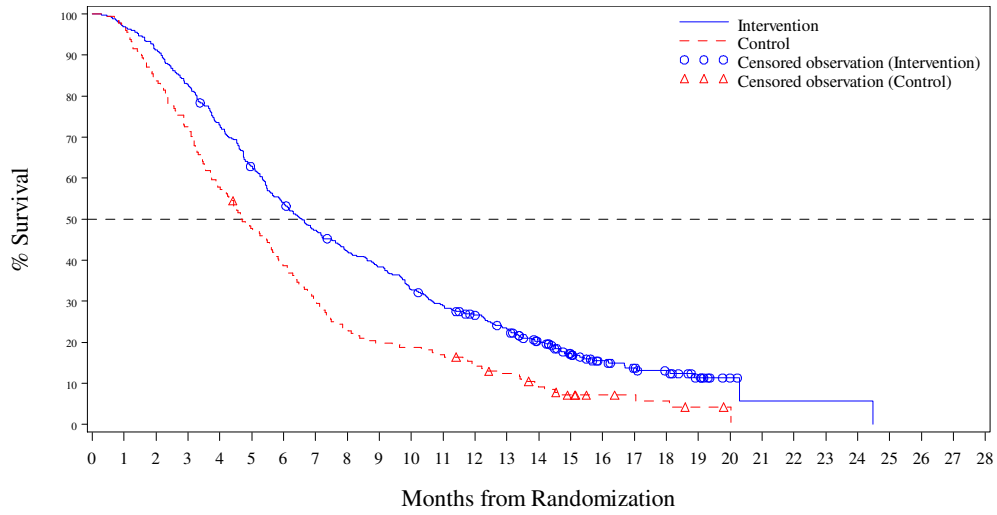
Overall Survival by Treatment Group - Unstratified Analysis - ITT (N=800)
Region: ASIA (N=266)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 178 | 177 | 174 | 166 | 149 | 133 | 120 | 101 | 86 | 78 | 66 | 56 | 51 | 42 | 37 | 33 | 32 | 30 | 21 | 20 | 18 | 17 | 14 | 12 | 9 | 7 | 4 | 1 | 0 |
| Control | 88 | 87 | 83 | 71 | 61 | 53 | 46 | 41 | 32 | 27 | 23 | 21 | 19 | 16 | 13 | 12 | 10 | 10 | 10 | 8 | 7 | 7 | 6 | 6 | 4 | 3 | 1 | 1 | 0 |

Overall Survival by Treatment Group - Unstratified Analysis - ITT (N=800)
Region: WESTERN (N=534)

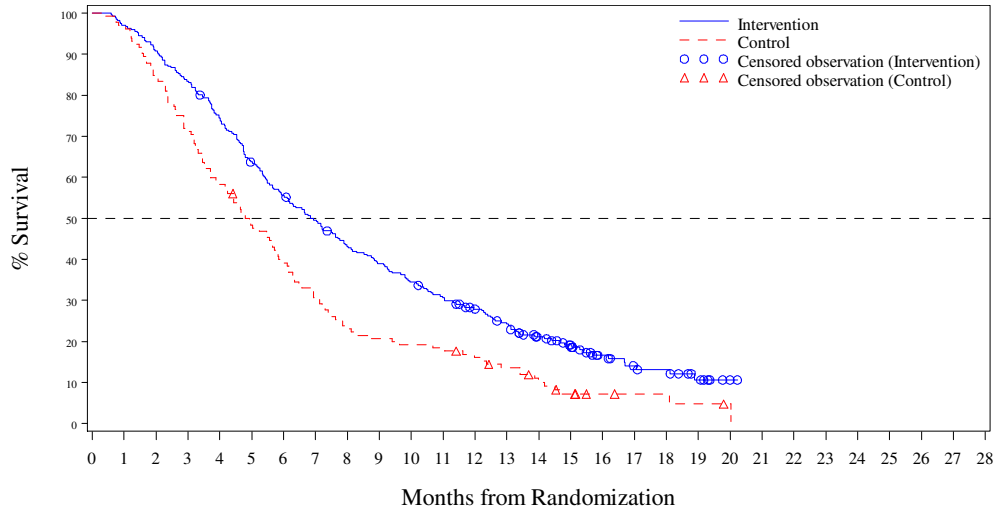



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 356 | 345 | 325 | 294 | 259 | 222 | 191 | 166 | 147 | 134 | 114 | 100 | 88 | 75 | 58 | 41 | 28 | 22 | 18 | 10 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 178 | 172 | 149 | 128 | 103 | 84 | 68 | 53 | 41 | 35 | 33 | 30 | 24 | 20 | 14 | 9 | 6 | 5 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



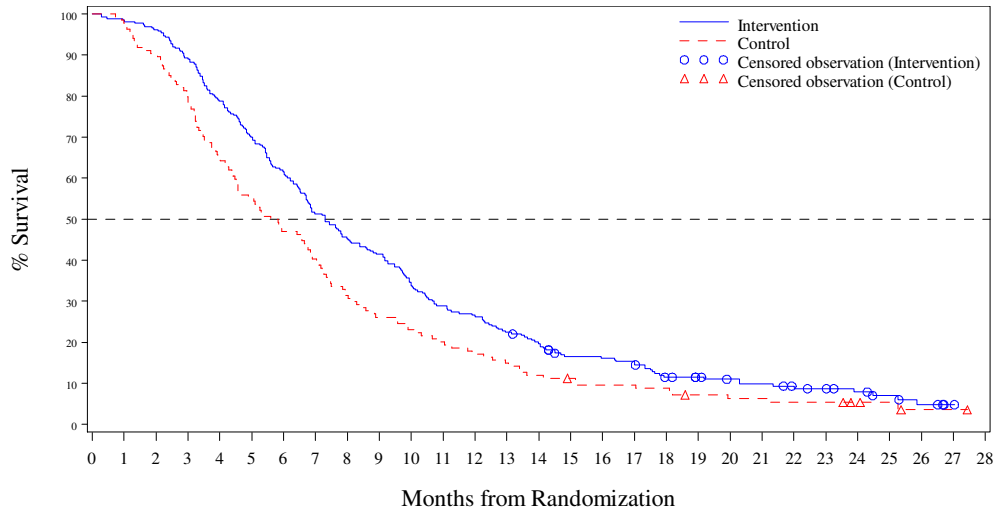
Overall Survival by Treatment Group - Unstratified Analysis - ITT (N=800)
Region 2: Europe (N=403)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 271 | 263 | 246 | 226 | 201 | 171 | 149 | 132 | 114 | 103 | 91 | 80 | 69 | 58 | 44 | 34 | 21 | 15 | 13 | 7 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 132 | 128 | 111 | 94 | 77 | 63 | 51 | 40 | 31 | 27 | 25 | 24 | 20 | 16 | 11 | 7 | 4 | 3 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Overall Survival by Treatment Group - Unstratified Analysis - ITT (N=800)
Region 2: Rest of the world (N=397)

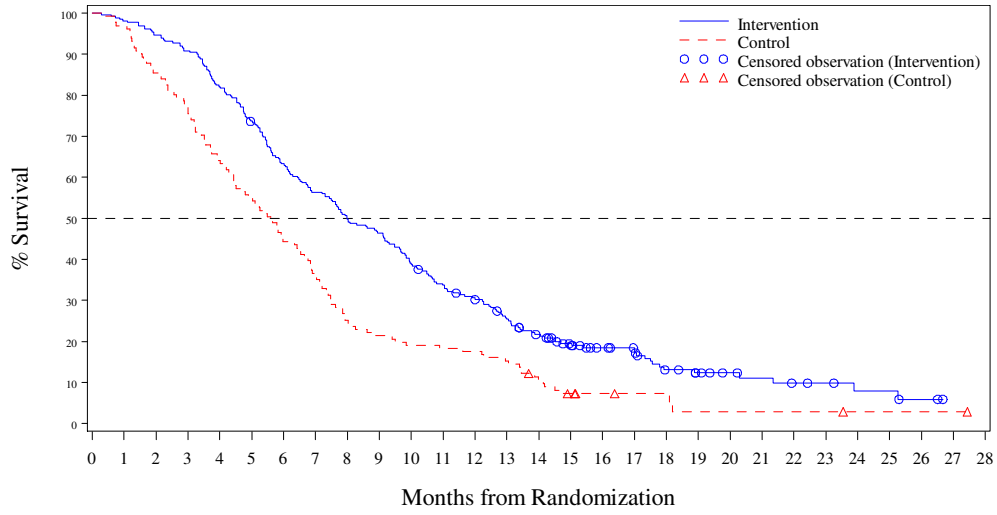



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 263 | 259 | 253 | 234 | 207 | 184 | 162 | 135 | 119 | 109 | 89 | 76 | 70 | 59 | 51 | 40 | 39 | 37 | 26 | 23 | 20 | 18 | 15 | 13 | 10 | 7 | 4 | 1 | 0 |
| Control | 134 | 131 | 121 | 105 | 87 | 74 | 63 | 54 | 42 | 35 | 31 | 27 | 23 | 20 | 16 | 14 | 12 | 12 | 11 | 8 | 7 | 7 | 6 | 6 | 4 | 3 | 1 | 1 | 0 |



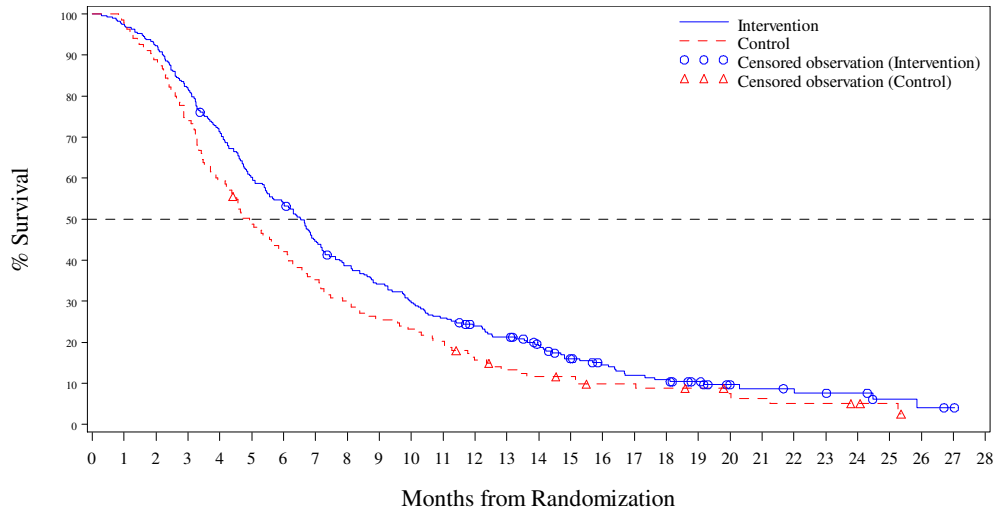
Overall Survival by Treatment Group - Unstratified Analysis - ITT (N=800)
KRAS Status: WILD (N=393)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 262 | 257 | 248 | 238 | 215 | 192 | 165 | 147 | 130 | 121 | 101 | 87 | 78 | 63 | 51 | 40 | 32 | 29 | 18 | 14 | 11 | 9 | 7 | 6 | 4 | 4 | 2 | 0 | 0 |
| Control | 131 | 127 | 112 | 99 | 84 | 72 | 58 | 47 | 33 | 28 | 25 | 24 | 23 | 20 | 13 | 8 | 6 | 5 | 5 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |

Overall Survival by Treatment Group - Unstratified Analysis - ITT (N=800)
KRAS Status: MUTANT (N=407)

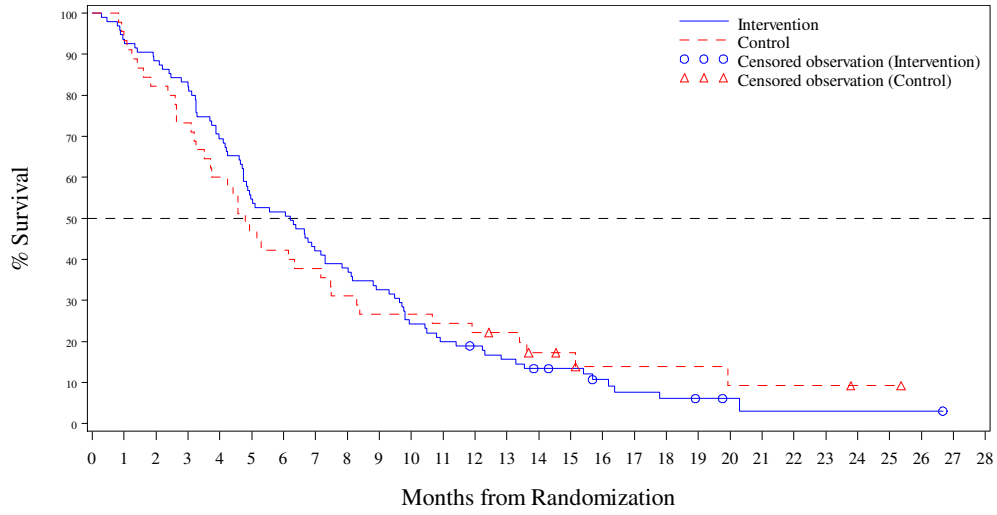



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 272 | 265 | 251 | 222 | 193 | 163 | 146 | 120 | 103 | 91 | 79 | 69 | 61 | 54 | 44 | 34 | 28 | 23 | 21 | 16 | 10 | 9 | 8 | 7 | 6 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| Control | 135 | 132 | 120 | 100 | 80 | 65 | 56 | 47 | 40 | 34 | 31 | 27 | 20 | 16 | 14 | 13 | 10 | 10 | 9 | 8 | 6 | 5 | 4 | 4 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 |



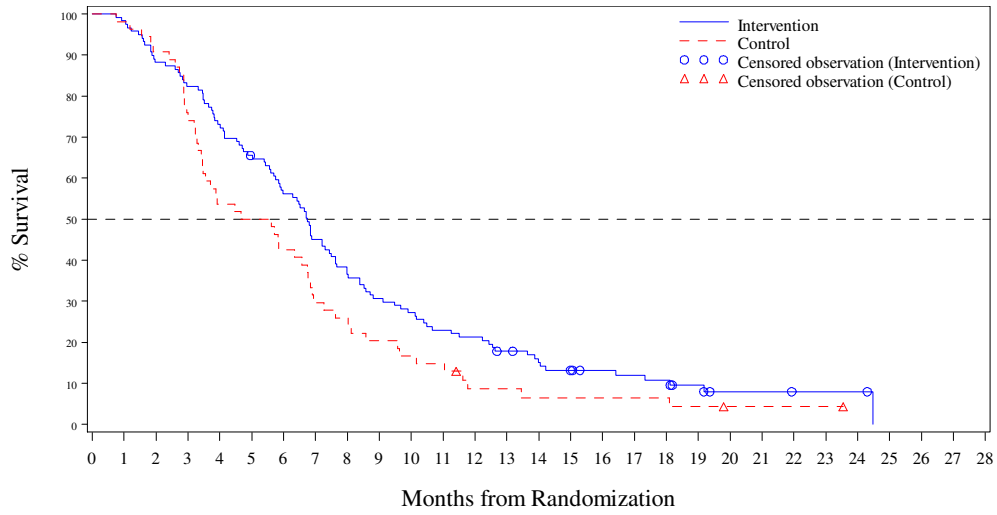
Overall Survival by Treatment Group - Unstratified Analysis - ITT (N=800)
Number of Prior Regimens Group: 2 (N=140)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 95 | 89 | 84 | 78 | 66 | 52 | 49 | 40 | 36 | 31 | 23 | 19 | 17 | 14 | 11 | 10 | 7 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Control | 45 | 42 | 37 | 33 | 27 | 21 | 19 | 17 | 14 | 12 | 12 | 11 | 10 | 9 | 6 | 5 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |

Overall Survival by Treatment Group - Unstratified Analysis - ITT (N=800)
Number of Prior Regimens Group: 3 (N=173)

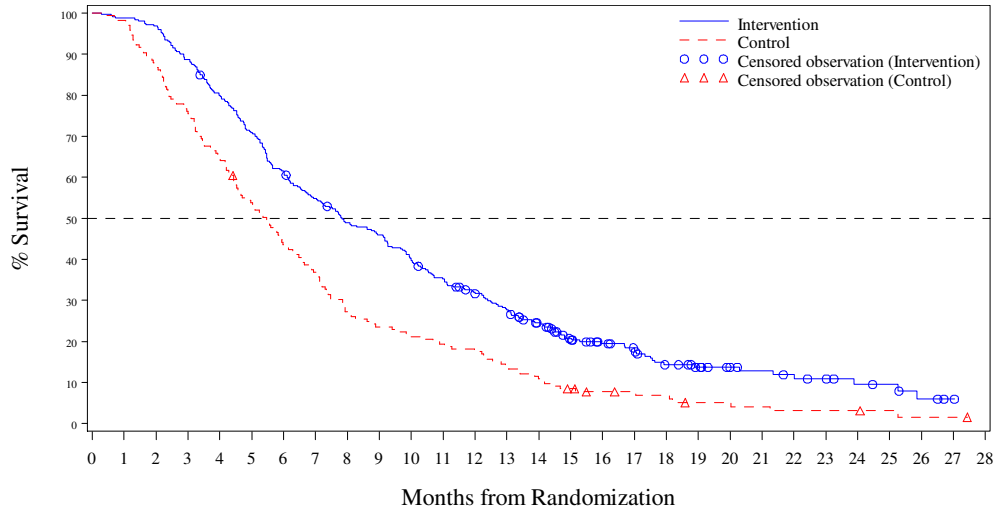



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 119 | 117 | 105 | 98 | 87 | 77 | 66 | 53 | 43 | 36 | 32 | 27 | 25 | 20 | 16 | 13 | 11 | 10 | 9 | 6 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 54 | 53 | 49 | 40 | 29 | 27 | 23 | 16 | 14 | 11 | 9 | 8 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



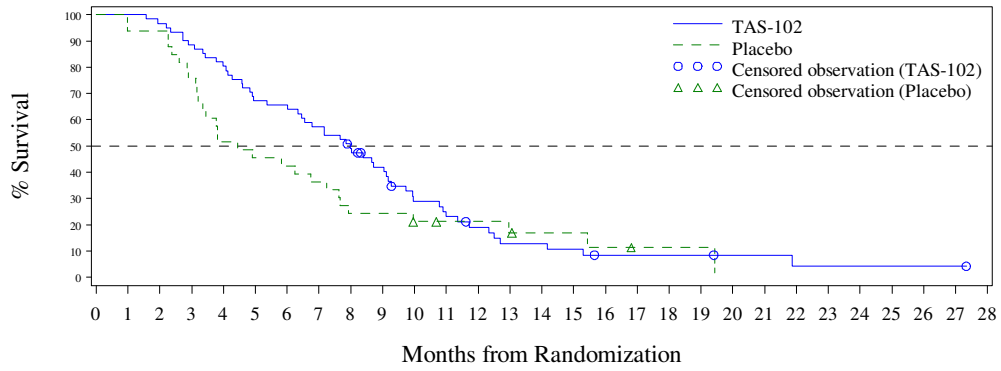
Overall Survival by Treatment Group - Unstratified Analysis - ITT (N=800)
Number of Prior Regimens Group: >=4 (N=487)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 320 | 316 | 310 | 284 | 255 | 226 | 196 | 174 | 154 | 145 | 125 | 110 | 97 | 83 | 68 | 51 | 42 | 37 | 26 | 21 | 16 | 14 | 12 | 10 | 7 | 6 | 3 | 1 | 0 |
| Control | 167 | 164 | 146 | 126 | 108 | 89 | 72 | 61 | 45 | 39 | 35 | 32 | 29 | 23 | 18 | 13 | 10 | 9 | 8 | 5 | 5 | 4 | 3 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 0 |

Overall Survival in SA - Sensitivity analysis non-stratified model by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TAS-102 | 61 | 61 | 59 | 54 | 49 | 41 | 40 | 35 | 29 | 23 | 15 | 12 | 9 | 6 | 6 | 5 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Placebo | 33 | 31 | 31 | 25 | 17 | 15 | 14 | 12 | 8 | 8 | 6 | 5 | 5 | 4 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
- *Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
- *Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*

*21NOV2019 - Page 1/1*
*TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : FEBRUARY 16th 2016*

## Anhang 4-G2: Progressionsfreies Überleben - RCT

## Anhang 4-G2.1: Ergebnisse für das progressionfreies Überleben (Hauptanalyse) - RCT RECOURSE (beide Datenschnitte) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)

Radiologic Progression-Free Survival - ITT Population (N=800)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value * | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 534 | 496 (92.9) | 2.0 [1.9; 2.1] | 266 | 254 (95.5) | 1.7 [1.7; 1.8] | 0.49 [0.42; 0.58], <.0001 | |
| Age: <65 years | 300 | 278 (92.7) | 1.9 [1.9; 2.0] | 148 | 139 (93.9) | 1.7 [1.7; 1.8] | 0.53 [0.42; 0.65], <.0001 | 0.1716 |
| Age: >= 65 years | 234 | 218 (93.2) | 2.1 [1.9; 3.5] | 118 | 115 (97.5) | 1.8 [1.7; 1.9] | 0.40 [0.31; 0.52], <.0001 | |
| Age 2: <70 years | 406 | 379 (93.3) | 1.9 [1.9; 2.0] | 210 | 198 (94.3) | 1.7 [1.7; 1.8] | 0.50 [0.42; 0.60], <.0001 | 0.1770 |
| Age 2: >= 70 years | 128 | 117 (91.4) | 2.5 [2.0; 3.8] | 56 | 56 (100.0) | 1.8 [1.7; 1.9] | 0.44 [0.30; 0.63], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 303 (92.9) | 1.9 [1.9; 2.1] | 165 | 157 (95.2) | 1.8 [1.7; 1.8] | 0.54 [0.44; 0.66], <.0001 | 0.1146 |
| Gender: Female | 208 | 193 (92.8) | 2.0 [1.9; 2.7] | 101 | 97 (96.0) | 1.7 [1.7; 1.8] | 0.41 [0.31; 0.54], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 175 (98.3) | 2.0 [1.9; 2.6] | 88 | 87 (98.9) | 1.8 [1.7; 1.9] | 0.58 [0.44; 0.75], <.0001 | 0.2054 |
| Region: Western | 356 | 321 (90.2) | 2.0 [1.9; 2.2] | 178 | 167 (93.8) | 1.7 [1.7; 1.8] | 0.45 [0.37; 0.55], <.0001 | |
| Region 2: Europe | 271 | 245 (90.4) | 2.0 [1.9; 2.1] | 132 | 125 (94.7) | 1.7 [1.7; 1.8] | 0.42 [0.34; 0.54], <.0001 | 0.1768 |
| Region 2: Rest of the world | 263 | 251 (95.4) | 2.0 [1.9; 2.6] | 134 | 129 (96.3) | 1.8 [1.7; 1.8] | 0.55 [0.44; 0.68], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 248 (94.7) | 2.1 [1.9; 2.7] | 131 | 122 (93.1) | 1.7 [1.7; 1.8] | 0.50 [0.40; 0.62], <.0001 | 0.7264 |
| KRAS: Mutant | 272 | 248 (91.2) | 1.9 [1.9; 2.1] | 135 | 132 (97.8) | 1.8 [1.7; 1.8] | 0.49 [0.39; 0.61], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 95 | 91 (95.8) | 1.8 [1.7; 1.9] | 45 | 45 (100.0) | 1.7 [1.6; 1.8] | 0.63 [0.43; 0.93], 0.0200 | 0.3585 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 111 (93.3) | 1.9 [1.8; 2.1] | 54 | 53 (98.1) | 1.7 [1.6; 1.8] | 0.43 [0.30; 0.62], <.0001 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 294 (91.9) | 2.3 [2.0; 3.4] | 167 | 156 (93.4) | 1.8 [1.7; 1.9] | 0.45 [0.36; 0.55], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
** Stratified log-rank test (stratification factors: KRAS Status, Time since Diagnosis of First Metastasis and Region)*

Radiologic Progression-Free Survival - ITT Population (N=800)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value * | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 534 | 472 (88.4) | 2.0 [1.9; 2.1] | 266 | 251 (94.4) | 1.7 [1.7; 1.8] | 0.48 [0.41; 0.57], <.0001 | |
| Age: <65 years | 300 | 269 (89.7) | 1.9 [1.9; 2.0] | 148 | 136 (91.9) | 1.7 [1.7; 1.8] | 0.52 [0.42; 0.65], <.0001 | 0.1741 |
| Age: >= 65 years | 234 | 203 (86.8) | 2.1 [1.9; 3.5] | 118 | 115 (97.5) | 1.8 [1.7; 1.9] | 0.41 [0.32; 0.52], <.0001 | |
| Age 2: <70 years | 406 | 364 (89.7) | 1.9 [1.9; 2.0] | 210 | 195 (92.9) | 1.7 [1.7; 1.8] | 0.49 [0.41; 0.59], <.0001 | 0.1848 |
| Age 2: >= 70 years | 128 | 108 (84.4) | 2.5 [1.9; 3.8] | 56 | 56 (100.0) | 1.8 [1.7; 1.9] | 0.44 [0.30; 0.63], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 292 (89.6) | 1.9 [1.9; 2.1] | 165 | 156 (94.5) | 1.8 [1.7; 1.8] | 0.54 [0.44; 0.67], <.0001 | 0.0560 |
| Gender: Female | 208 | 180 (86.5) | 2.0 [1.9; 2.6] | 101 | 95 (94.1) | 1.7 [1.7; 1.8] | 0.40 [0.31; 0.53], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 171 (96.1) | 2.0 [1.9; 2.6] | 88 | 87 (98.9) | 1.8 [1.7; 1.9] | 0.58 [0.44; 0.75], <.0001 | 0.1788 |
| Region: Western | 356 | 301 (84.6) | 2.0 [1.9; 2.2] | 178 | 164 (92.1) | 1.7 [1.7; 1.8] | 0.43 [0.36; 0.53], <.0001 | |
| Region 2: Europe | 271 | 226 (83.4) | 2.0 [1.9; 2.1] | 132 | 123 (93.2) | 1.7 [1.7; 1.8] | 0.41 [0.33; 0.52], <.0001 | 0.1360 |
| Region 2: Rest of the world | 263 | 246 (93.5) | 2.0 [1.9; 2.6] | 134 | 128 (95.5) | 1.8 [1.7; 1.8] | 0.55 [0.44; 0.69], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 236 (90.1) | 2.1 [1.9; 2.7] | 131 | 119 (90.8) | 1.7 [1.7; 1.8] | 0.48 [0.38; 0.60], <.0001 | 0.8199 |
| KRAS: Mutant | 272 | 236 (86.8) | 1.9 [1.9; 2.1] | 135 | 132 (97.8) | 1.8 [1.7; 1.8] | 0.49 [0.39; 0.61], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 95 | 89 (93.7) | 1.8 [1.7; 1.9] | 45 | 44 (97.8) | 1.7 [1.4; 1.8] | 0.58 [0.39; 0.86], 0.0058 | 0.4043 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 109 (91.6) | 1.9 [1.8; 2.1] | 54 | 53 (98.1) | 1.7 [1.6; 1.8] | 0.43 [0.30; 0.62], <.0001 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 274 (85.6) | 2.3 [2.0; 3.4] | 167 | 154 (92.2) | 1.8 [1.7; 1.9] | 0.45 [0.36; 0.55], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
** Stratified log-rank test (stratification factors: KRAS Status, Time since Diagnosis of First Metastasis and Region)*

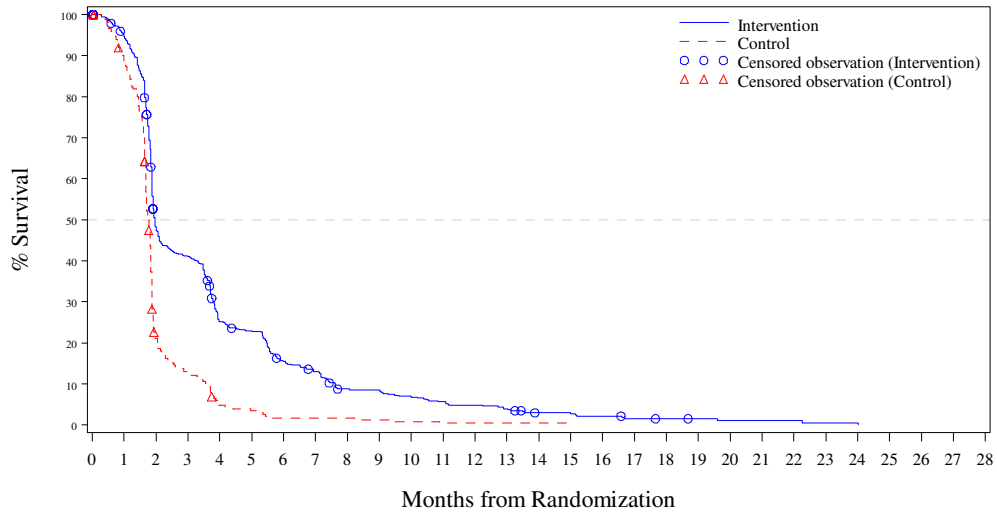
=Progression-Free Survival - ITT Modified Population (N=94)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value * | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 58 (95.1) | 2.2 [1.9; 3.5] | 33 | 27 (81.8) | 1.8 [1.7; 1.9] | 0.46 [0.28; 0.75], 0.0019 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 46 (93.9) | 2.2 [1.9; 3.6] | 28 | 22 (78.6) | 1.8 [1.7; 1.9] | 0.48 [0.27; 0.83], 0.0088 | 0.7853 |
| Age1: ≥65 years | 12 | 12 (100.0) | 2.3 [1.7; 3.8] | 5 | 5 (100.0) | 1.7 [0.4; 2.2] | 0.82 [0.20; 3.46], 0.7922 | |
| Age2: <70 years | 57 | 54 (94.7) | 2.2 [1.9; 3.5] | 30 | 24 (80.0) | 1.8 [1.7; 1.9] | 0.47 [0.28; 0.78], 0.0038 | 0.9268 |
| Age2: ≥70 years | 4 | 4 (100.0) | 2.8 [1.7; 3.8] | 3 | 3 (100.0) | 1.7 [1.0; 2.2] | 1.41 [0.08; 23.57], 0.8092 | |
| Gender: Male | 35 | 33 (94.3) | 2.7 [1.9; 3.7] | 20 | 15 (75.0) | 1.8 [1.0; 1.9] | 0.30 [0.15; 0.61], 0.0008 | 0.2323 |
| Gender: Female | 26 | 25 (96.2) | 1.9 [1.7; 3.7] | 13 | 12 (92.3) | 1.8 [1.1; 1.9] | 0.68 [0.33; 1.42], 0.3083 | |
| Country: China | 42 | 39 (92.9) | 2.5 [1.9; 3.5] | 24 | 18 (75.0) | 1.8 [1.7; 1.9] | 0.29 [0.15; 0.56], 0.0002 | 0.5209 |
| Country: Korea | 17 | 17 (100.0) | 1.7 [1.6; 3.8] | 7 | 7 (100.0) | 1.7 [0.4; 5.3] | 0.67 [0.26; 1.74], 0.4107 | |
| Country: Thailand | 2 | 2 (100.0) | 3.7 [3.7; 3.8] | 2 | 2 (100.0) | 1.9 [1.4; 2.4] | 0.00 [0.00; .], 0.9991 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 24 (96.0) | 2.9 [1.8; 3.7] | 19 | 15 (78.9) | 1.7 [1.0; 1.9] | 0.23 [0.10; 0.53], 0.0006 | 0.0563 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 34 (94.4) | 2.0 [1.7; 3.5] | 14 | 12 (85.7) | 1.8 [1.4; 2.9] | 0.65 [0.31; 1.34], 0.2430 | |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
** Hazard ratio was obtained from a Cox proportional hazard model in which treatment, KRAS Status and country were included as factors; the p-value for testing treatment difference from the Cox model was also reported.*

## Anhang 4-G2.2: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse des progressionsfreien Überlebens (Hauptanalyse) - RCT RECOURSE (beide Datenschnitte) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)

Radiologic Progression Free Survival by Treatment Group - ITT (N=800)

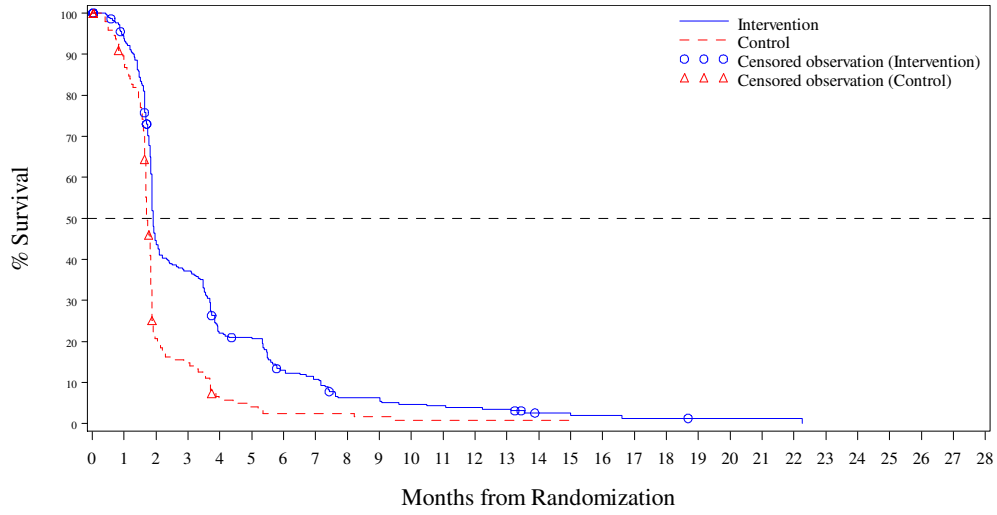



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 534 | 490 | 244 | 207 | 125 | 112 | 75 | 62 | 40 | 39 | 31 | 26 | 22 | 18 | 11 | 10 | 8 | 5 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 266 | 229 | 52 | 32 | 11 | 8 | 4 | 4 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*Page 1/16*
*CL395005301 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : OCT 2014*

Radiologic Progression Free Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Age Group 1 (<65, >=65): <65 (N=448)

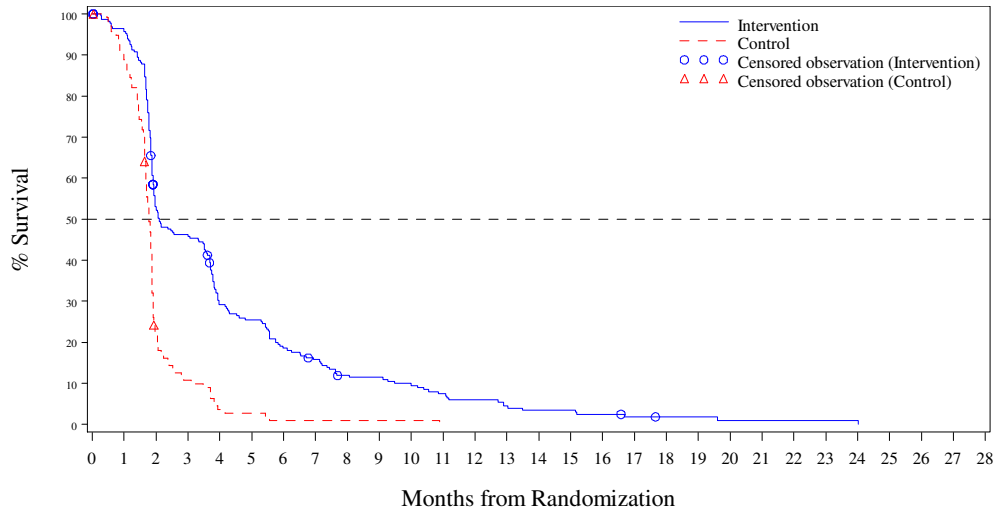



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 300 | 271 | 127 | 106 | 62 | 57 | 35 | 29 | 16 | 16 | 12 | 11 | 10 | 9 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 148 | 125 | 28 | 20 | 7 | 5 | 3 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*Page 2/16*
*CL395005301 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : OCT 2014*

Radiologic Progression Free Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Age Group 1 (<65, >=65): >= 65 (N=352)

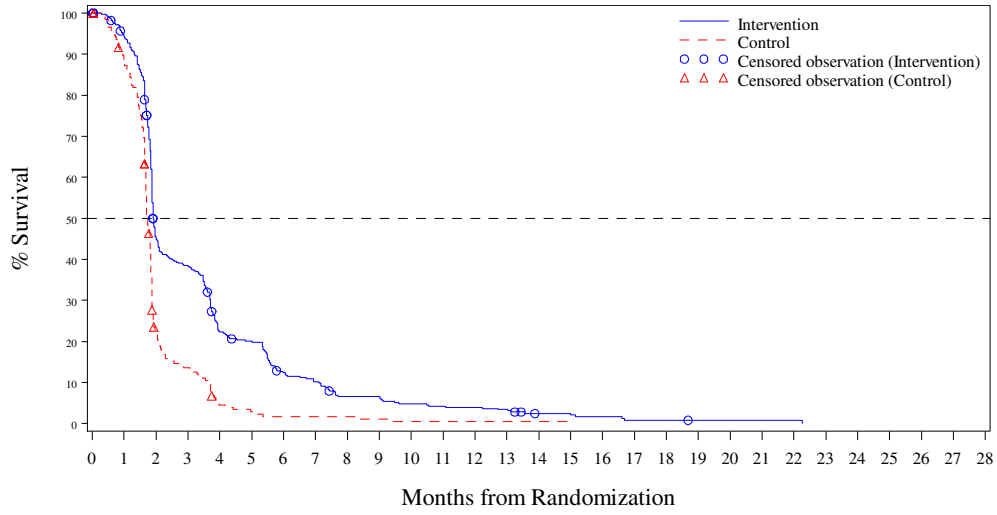



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 234 | 219 | 117 | 101 | 63 | 55 | 40 | 33 | 24 | 23 | 19 | 15 | 12 | 9 | 7 | 7 | 5 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 118 | 104 | 24 | 12 | 4 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



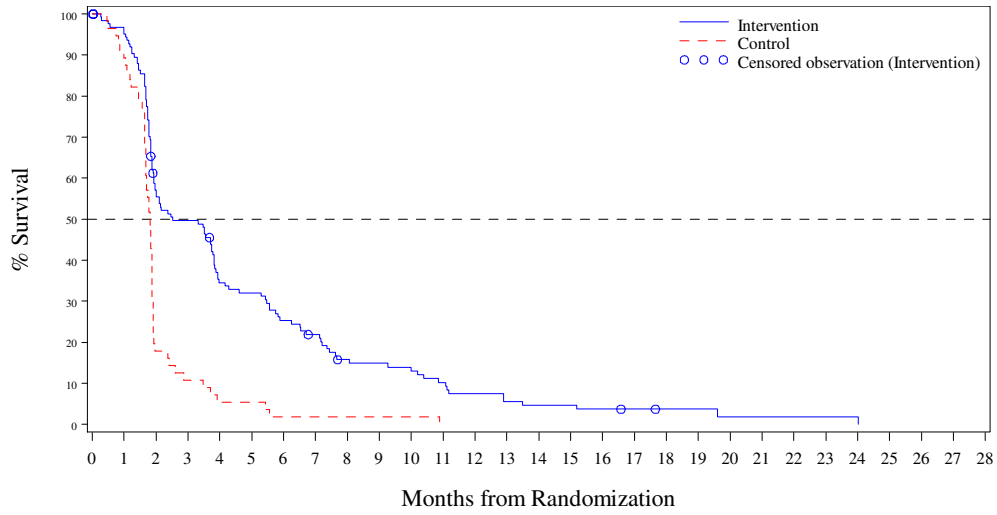
Radiologic Progression Free Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Age 2: <70 (N=616)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 406 | 372 | 175 | 147 | 84 | 74 | 45 | 37 | 23 | 23 | 17 | 15 | 14 | 12 | 6 | 5 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 210 | 179 | 42 | 26 | 8 | 5 | 3 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Radiologic Progression Free Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Age 2: >= 70 (N=184)

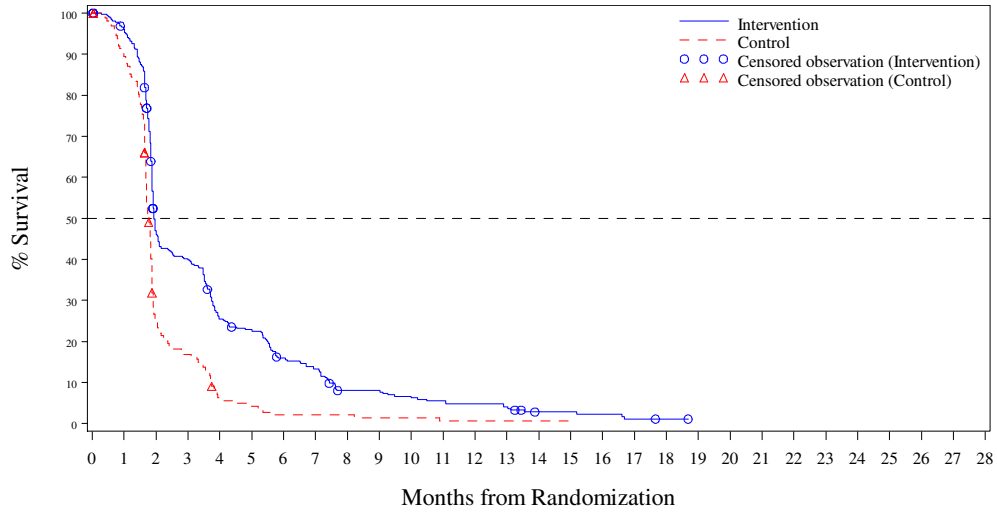



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 128 | 118 | 69 | 60 | 41 | 38 | 30 | 25 | 17 | 16 | 14 | 11 | 8 | 6 | 5 | 5 | 4 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 56 | 50 | 10 | 6 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



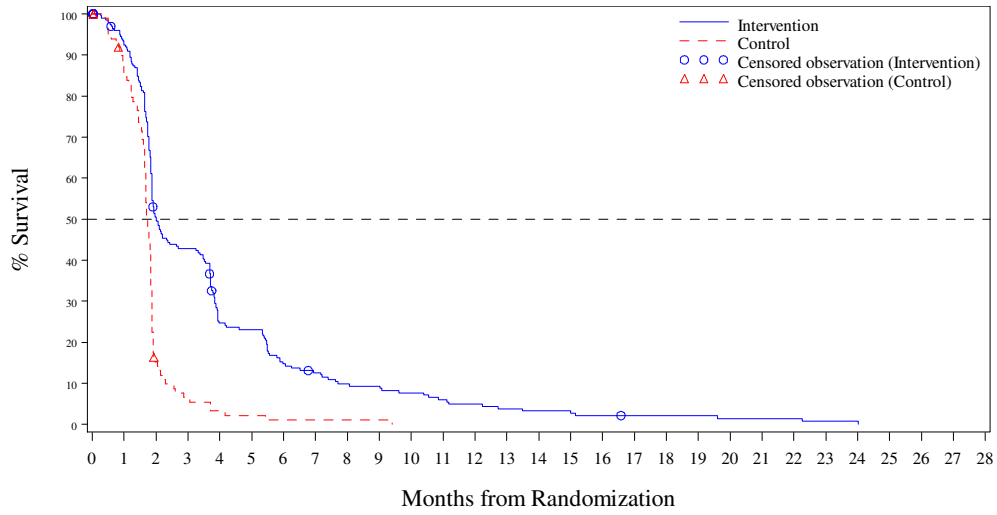
Radiologic Progression Free Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Gender: Male (N=491)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 307 | 145 | 123 | 78 | 68 | 47 | 39 | 22 | 22 | 17 | 15 | 13 | 11 | 5 | 5 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 165 | 145 | 38 | 26 | 8 | 6 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Radiologic Progression Free Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Gender: Female (N=309)

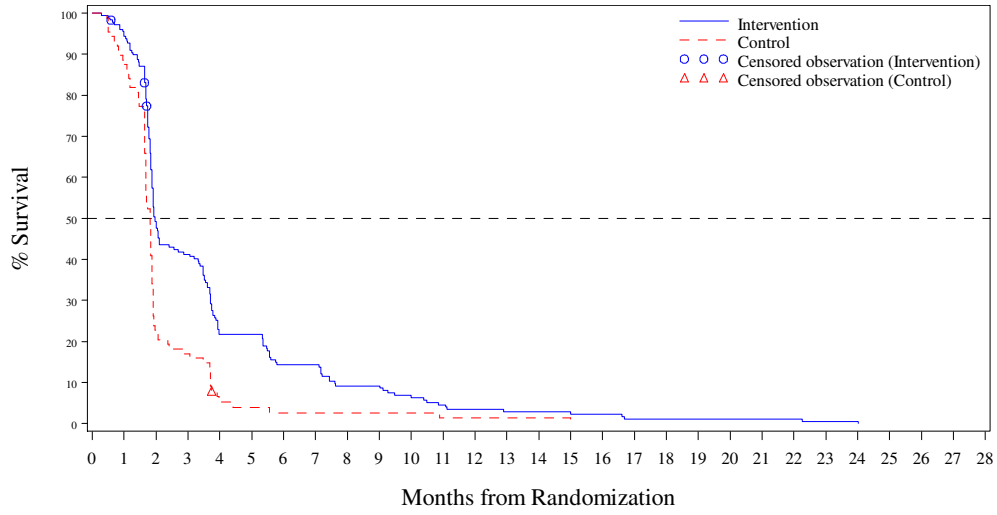



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 208 | 183 | 99 | 84 | 47 | 44 | 28 | 23 | 18 | 17 | 14 | 11 | 9 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 101 | 84 | 14 | 6 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



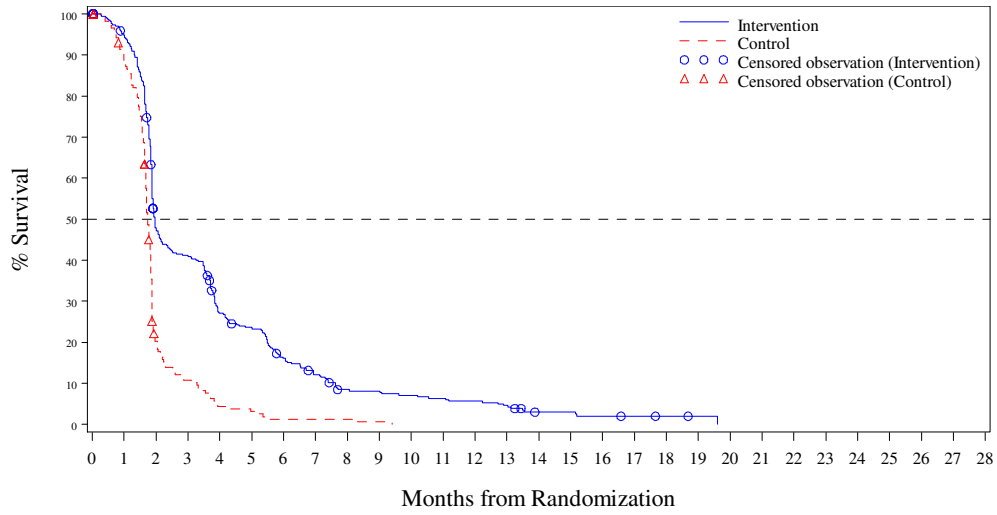
Radiologic Progression Free Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Region: ASIA (N=266)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 178 | 167 | 86 | 72 | 38 | 38 | 25 | 25 | 16 | 16 | 11 | 8 | 6 | 5 | 5 | 4 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 88 | 77 | 20 | 15 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Radiologic Progression Free Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Region: WESTERN (N=534)

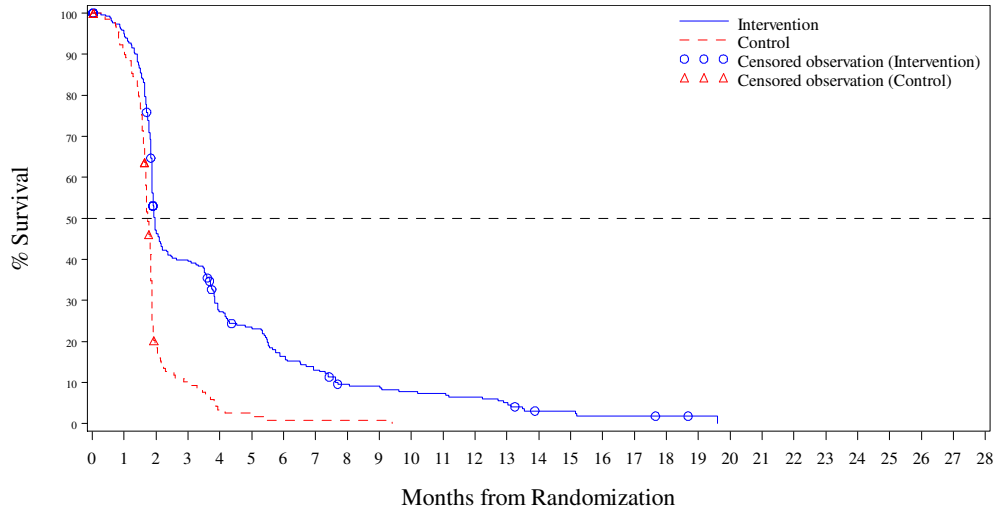



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 356 | 323 | 158 | 135 | 87 | 74 | 50 | 37 | 24 | 23 | 20 | 18 | 16 | 13 | 6 | 6 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 178 | 152 | 32 | 17 | 7 | 5 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



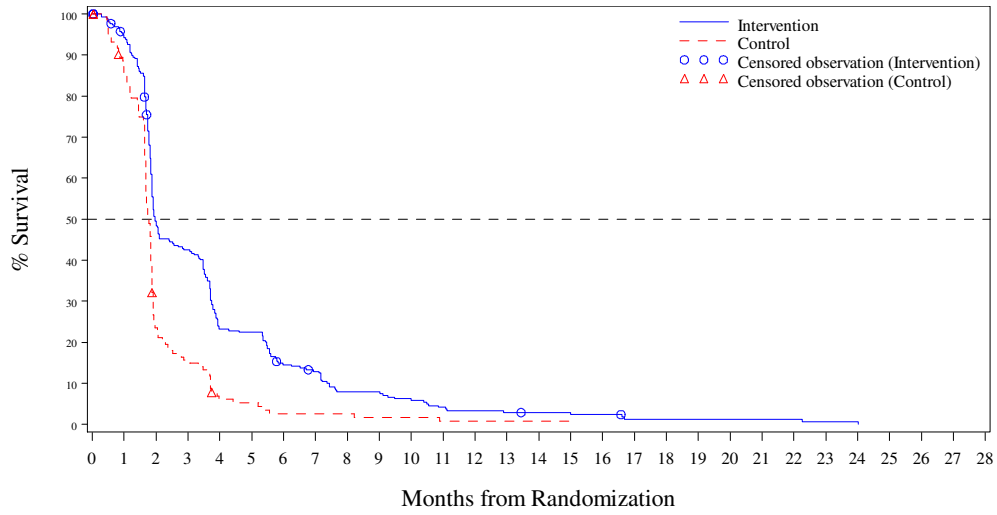
Radiologic Progression Free Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Region 2: Europe (N=403)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 271 | 248 | 118 | 99 | 66 | 55 | 39 | 31 | 21 | 20 | 17 | 16 | 14 | 11 | 5 | 5 | 3 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 132 | 117 | 22 | 12 | 4 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Radiologic Progression Free Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Region 2: Rest of the world (N=397)

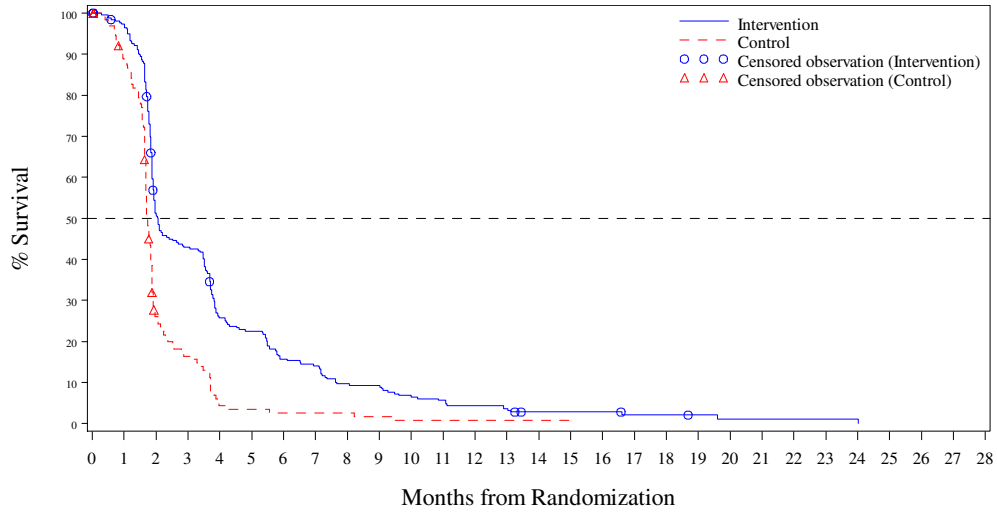



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 263 | 242 | 126 | 108 | 59 | 57 | 36 | 31 | 19 | 19 | 14 | 10 | 8 | 7 | 6 | 5 | 5 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 134 | 112 | 30 | 20 | 7 | 6 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



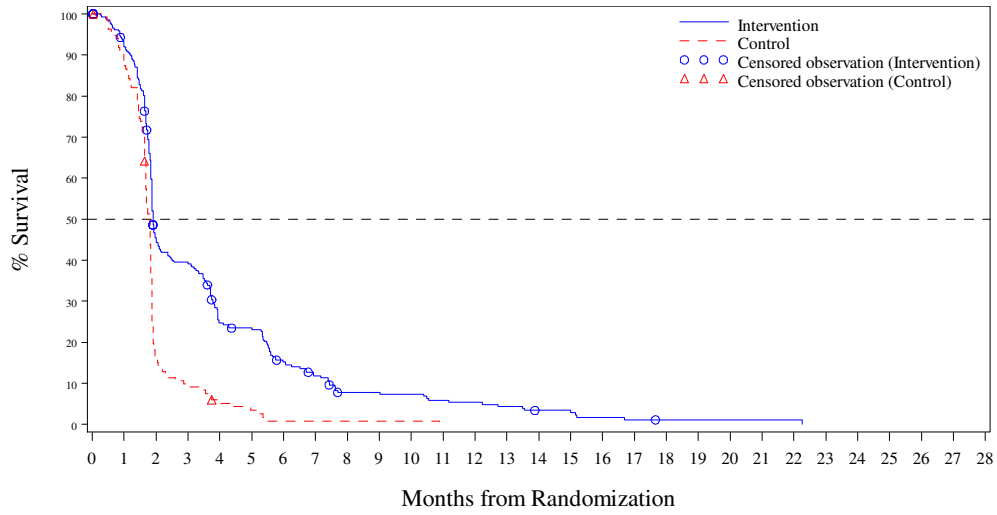
Radiologic Progression Free Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
KRAS Status: WILD (N=393)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 262 | 249 | 129 | 108 | 64 | 56 | 39 | 35 | 24 | 23 | 16 | 14 | 11 | 9 | 5 | 5 | 5 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 131 | 111 | 30 | 19 | 5 | 4 | 3 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Radiologic Progression Free Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
KRAS Status: MUTANT (N=407)

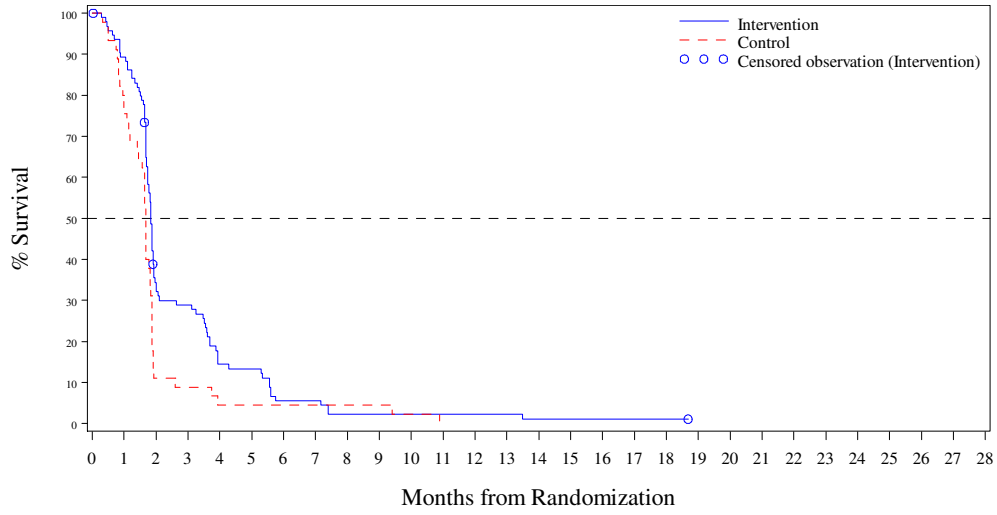



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 272 | 241 | 115 | 99 | 61 | 56 | 36 | 27 | 16 | 16 | 15 | 12 | 11 | 9 | 6 | 5 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 135 | 118 | 22 | 13 | 6 | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



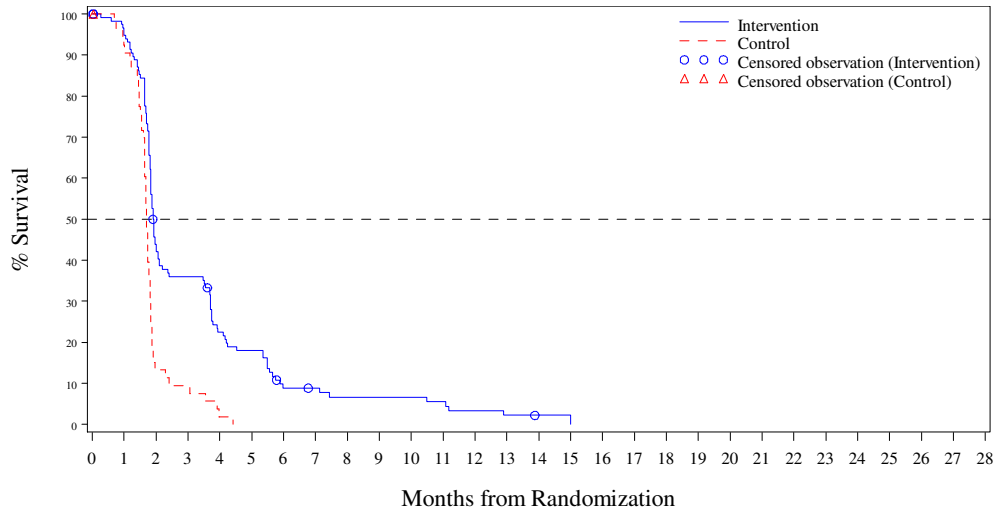
Radiologic Progression Free Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Number of Prior Regimens Group: 2 (N=140)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 95 | 84 | 31 | 26 | 13 | 12 | 5 | 5 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 45 | 34 | 5 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Radiologic Progression Free Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Number of Prior Regimens Group: 3 (N=173)

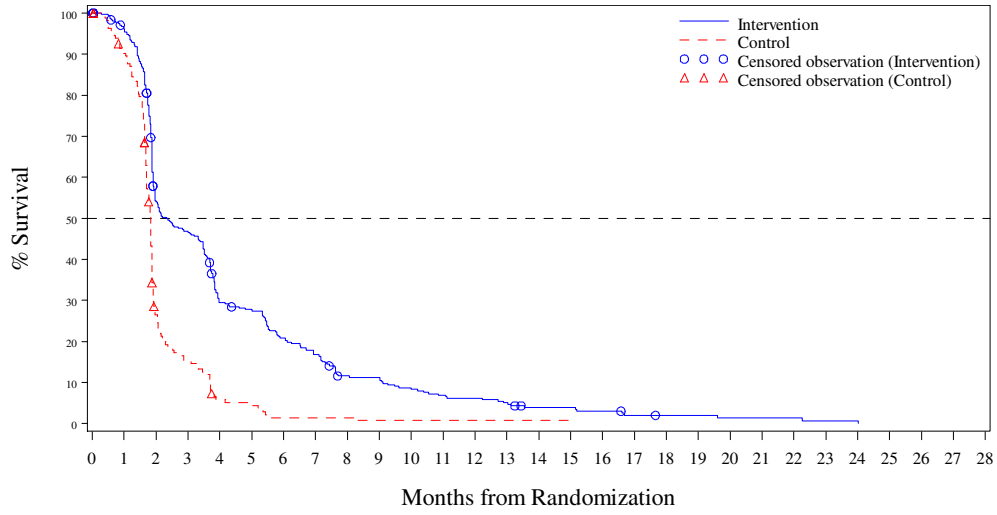



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 119 | 110 | 50 | 41 | 25 | 20 | 9 | 8 | 6 | 6 | 6 | 5 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 54 | 49 | 7 | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



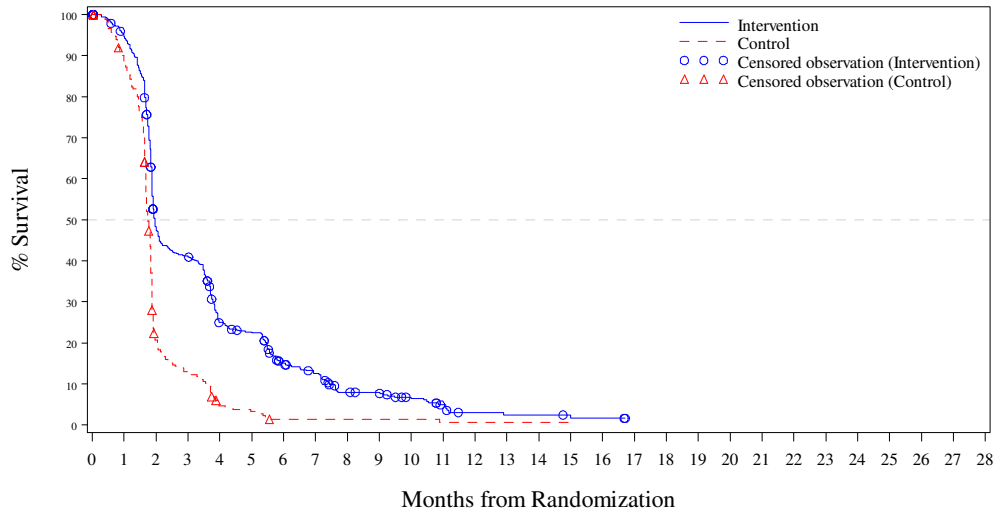
Radiologic Progression Free Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Number of Prior Regimens Group: >=4 (N=487)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 320 | 296 | 163 | 140 | 87 | 80 | 61 | 49 | 32 | 31 | 23 | 19 | 17 | 14 | 9 | 9 | 7 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 167 | 146 | 40 | 23 | 8 | 6 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Radiologic Progression Free Survival by Treatment Group - ITT (N=800)

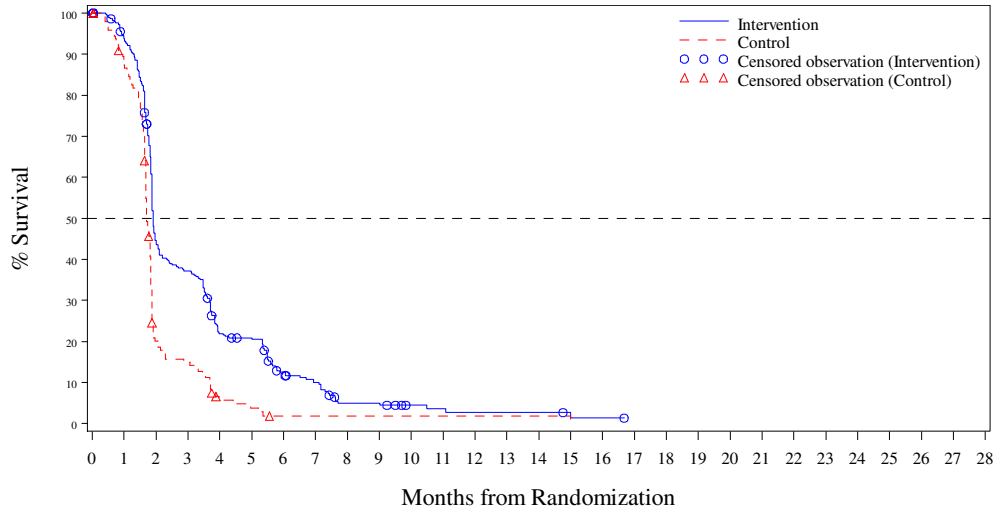



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 534 | 490 | 243 | 206 | 121 | 107 | 66 | 52 | 30 | 28 | 18 | 11 | 5 | 4 | 4 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 266 | 228 | 51 | 32 | 10 | 7 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*Page 1/16*
*CL395005301 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : JAN 2014*

Radiologic Progression Free Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Age Group 1 (<65, >=65): <65 (N=448)

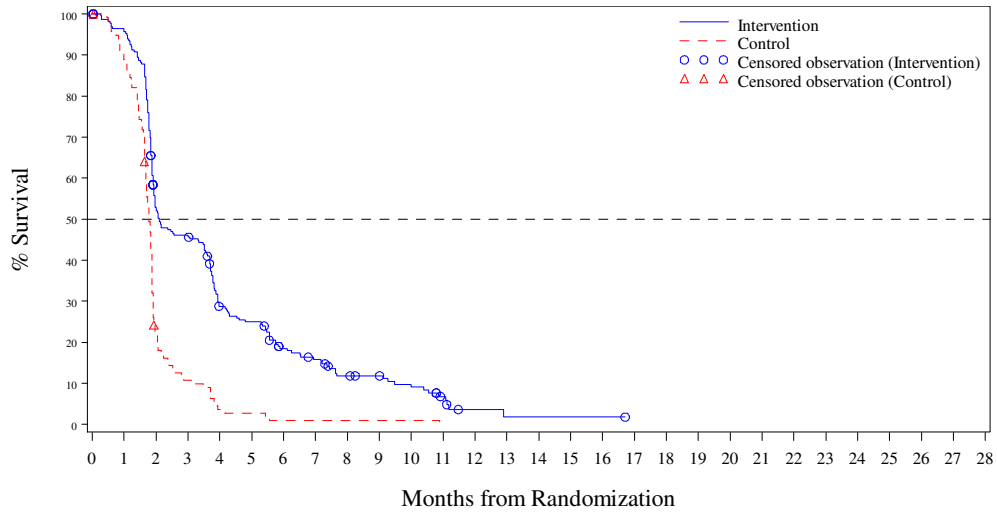



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 300 | 271 | 127 | 106 | 61 | 55 | 31 | 23 | 10 | 10 | 5 | 4 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 148 | 124 | 27 | 20 | 6 | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*, age 2/16*
*CL395005301 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : JAN 2014*

Radiologic Progression Free Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Age Group 1 (<65, >=65): >= 65 (N=352)

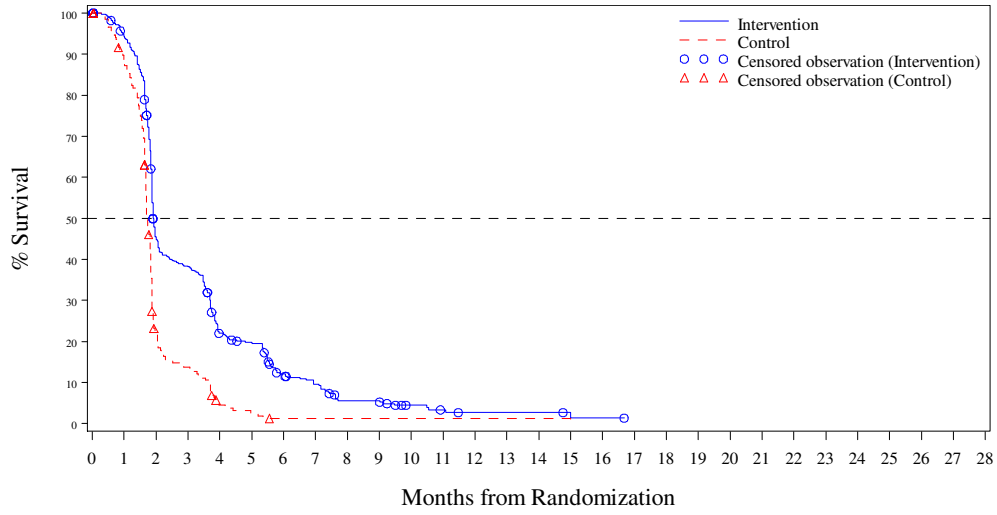



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 234 | 219 | 116 | 100 | 60 | 52 | 35 | 29 | 20 | 18 | 13 | 7 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 118 | 104 | 24 | 12 | 4 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



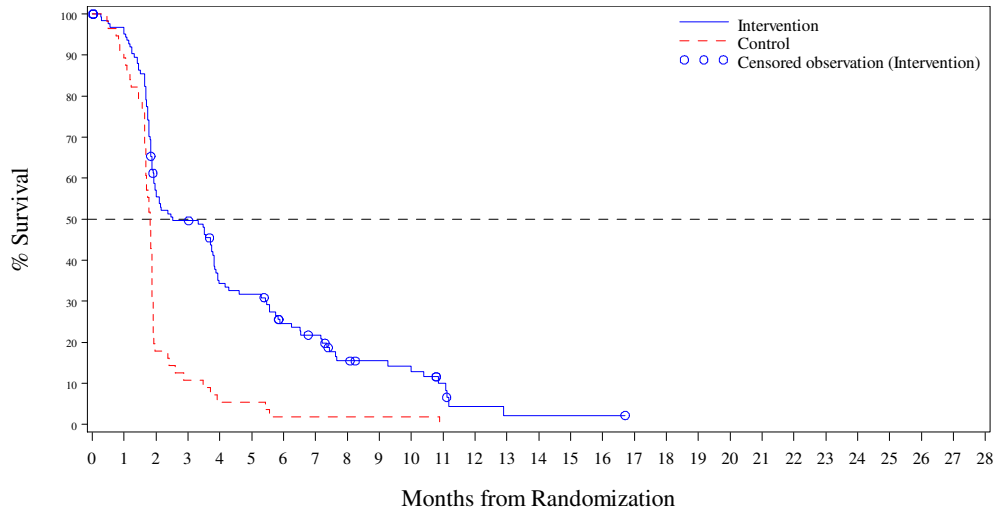
Radiologic Progression Free Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Age 2: <70 (N=616)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 406 | 372 | 174 | 146 | 81 | 70 | 40 | 30 | 16 | 16 | 8 | 5 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 210 | 178 | 41 | 26 | 7 | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Radiologic Progression Free Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Age 2: >= 70 (N=184)

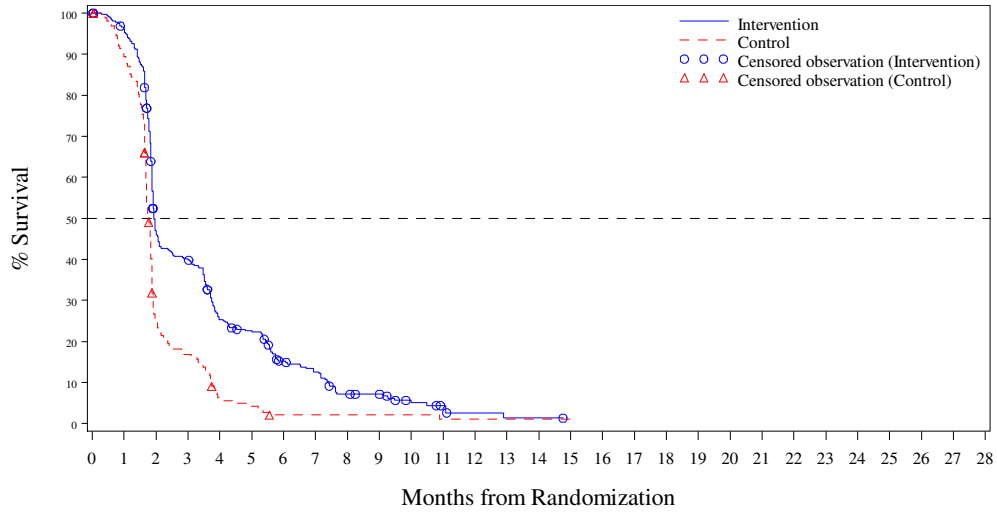



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 128 | 118 | 69 | 60 | 40 | 37 | 26 | 22 | 14 | 12 | 10 | 6 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 56 | 50 | 10 | 6 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



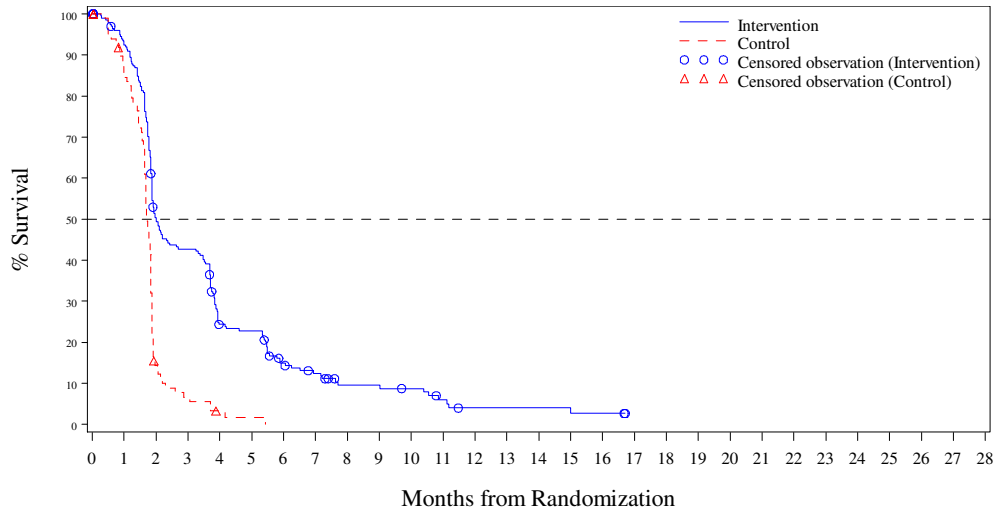
Radiologic Progression Free Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Gender: Male (N=491)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 307 | 145 | 123 | 76 | 65 | 41 | 33 | 18 | 16 | 8 | 5 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 165 | 145 | 38 | 26 | 8 | 6 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Radiologic Progression Free Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Gender: Female (N=309)

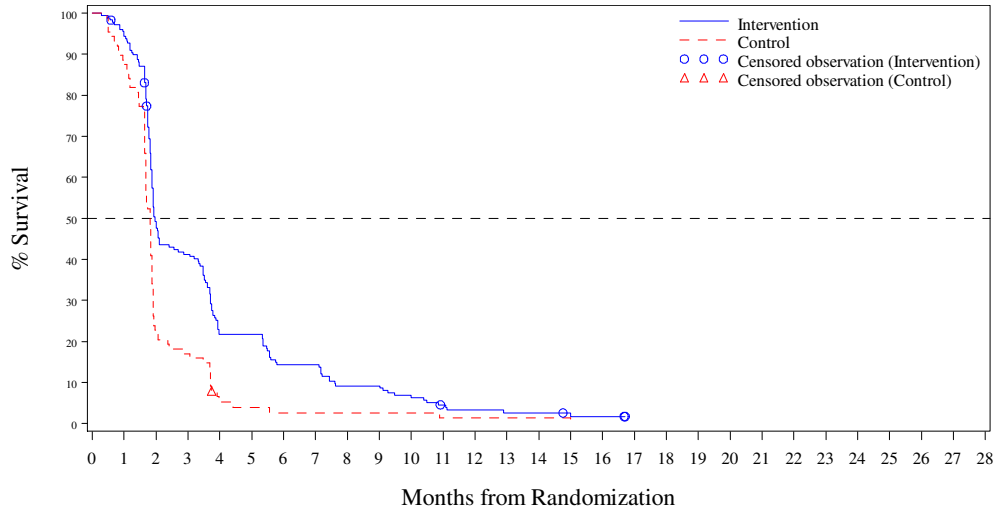



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 208 | 183 | 98 | 83 | 45 | 42 | 25 | 19 | 12 | 12 | 10 | 6 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 101 | 83 | 13 | 6 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



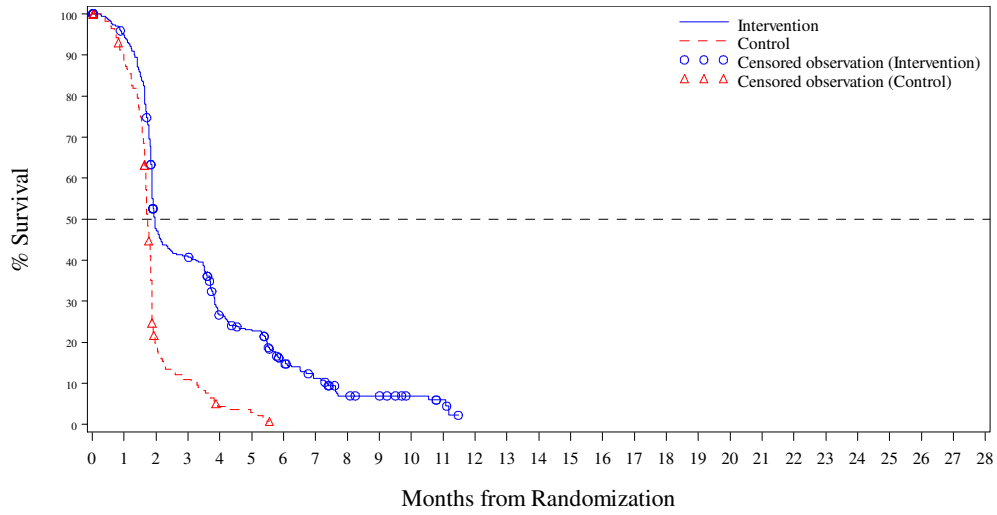
Radiologic Progression Free Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Region: ASIA (N=266)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 178 | 167 | 86 | 72 | 38 | 38 | 25 | 25 | 16 | 16 | 11 | 7 | 5 | 4 | 4 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 88 | 77 | 20 | 15 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Radiologic Progression Free Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Region: WESTERN (N=534)

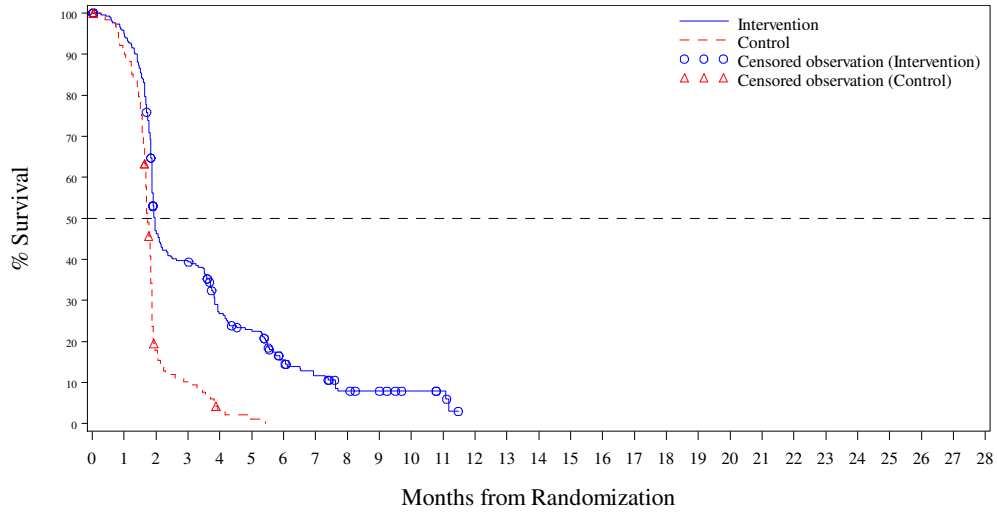



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 356 | 323 | 157 | 134 | 83 | 69 | 41 | 27 | 14 | 12 | 7 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 178 | 151 | 31 | 17 | 6 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



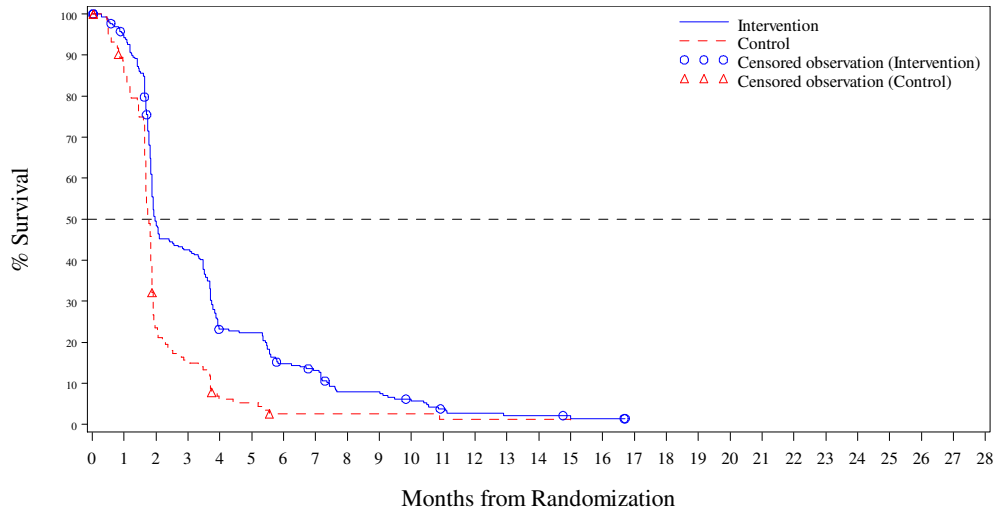
Radiologic Progression Free Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Region 2: Europe (N=403)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 271 | 248 | 117 | 98 | 63 | 51 | 30 | 21 | 12 | 10 | 6 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 132 | 116 | 21 | 12 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Radiologic Progression Free Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Region 2: Rest of the world (N=397)

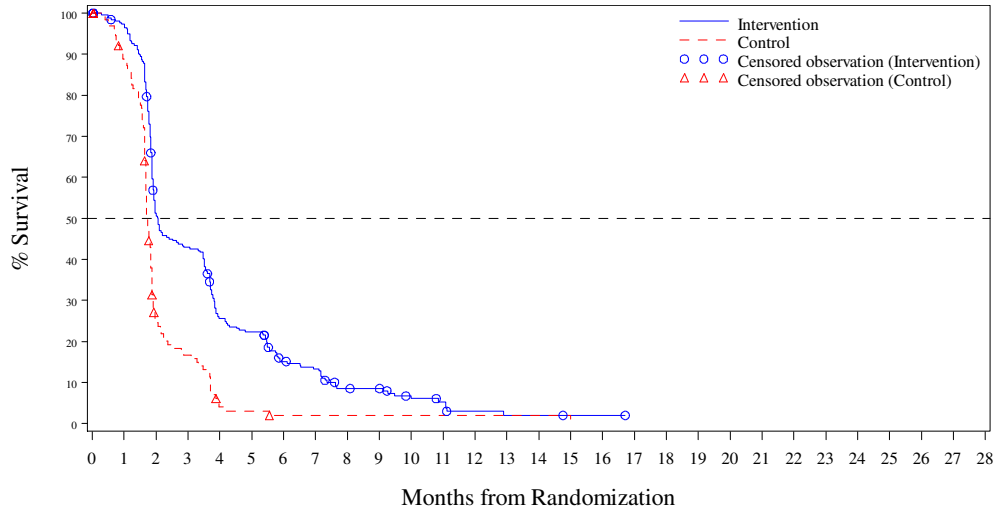



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 263 | 242 | 126 | 108 | 58 | 56 | 36 | 31 | 18 | 18 | 12 | 7 | 5 | 4 | 4 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 134 | 112 | 30 | 20 | 7 | 6 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



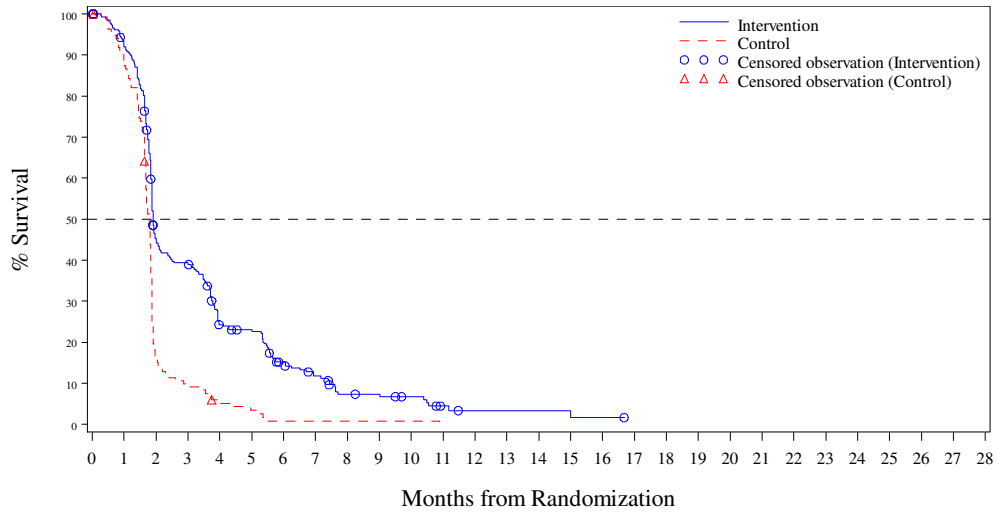
Radiologic Progression Free Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
KRAS Status: WILD (N=393)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 262 | 249 | 129 | 108 | 63 | 55 | 34 | 29 | 17 | 16 | 9 | 7 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 131 | 110 | 29 | 19 | 4 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Radiologic Progression Free Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
KRAS Status: MUTANT (N=407)

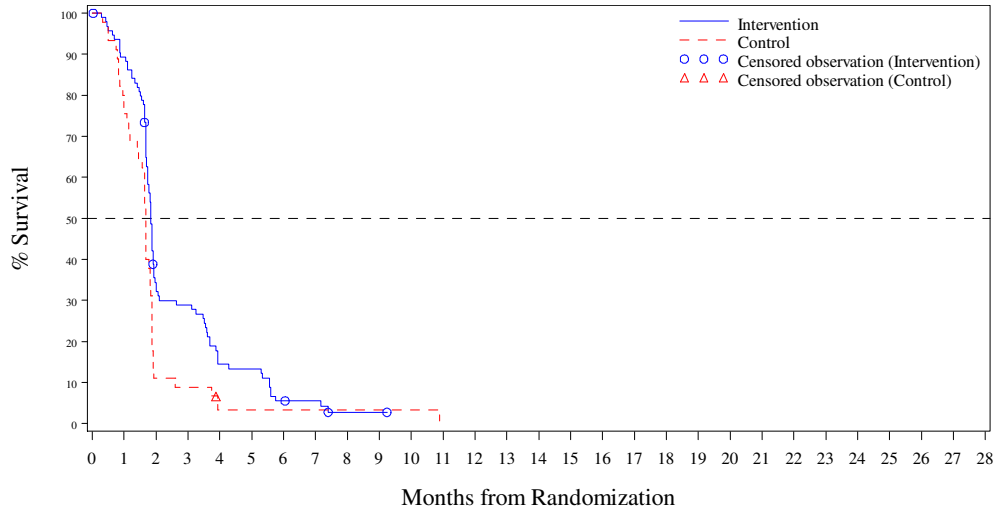



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 272 | 241 | 114 | 98 | 58 | 52 | 32 | 23 | 13 | 12 | 9 | 4 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 135 | 118 | 22 | 13 | 6 | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



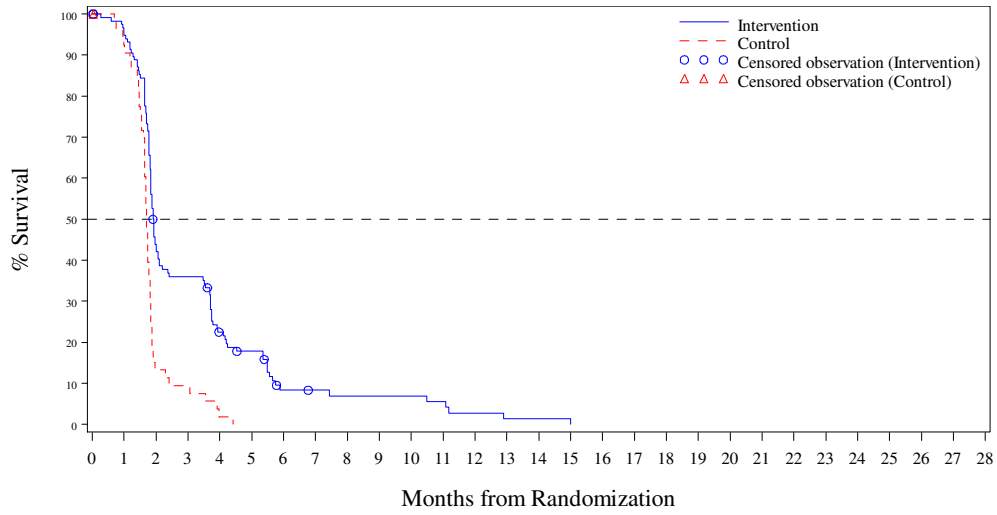
Radiologic Progression Free Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Number of Prior Regimens Group: 2 (N=140)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 95 | 84 | 31 | 26 | 13 | 12 | 5 | 4 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 45 | 34 | 5 | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Radiologic Progression Free Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Number of Prior Regimens Group: 3 (N=173)

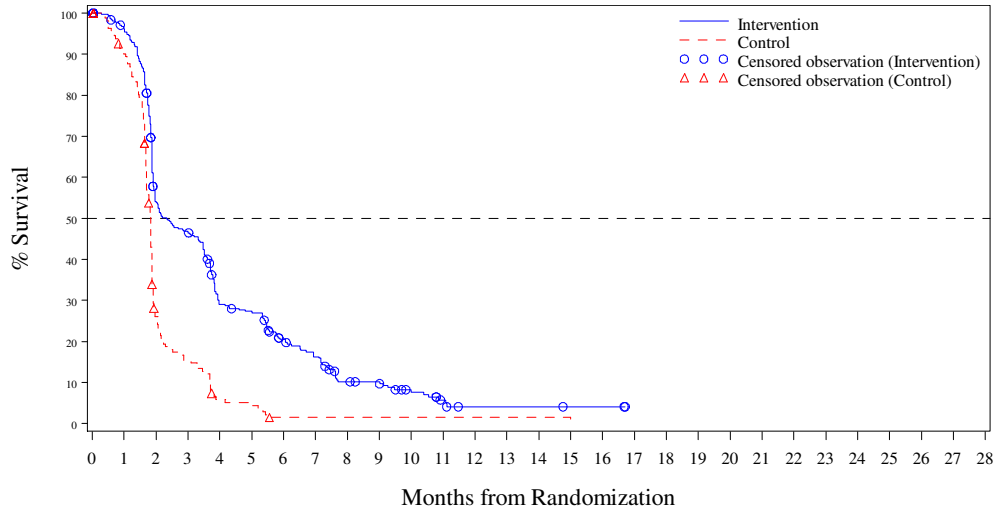



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 119 | 110 | 50 | 41 | 24 | 18 | 7 | 6 | 5 | 5 | 5 | 4 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 54 | 49 | 7 | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



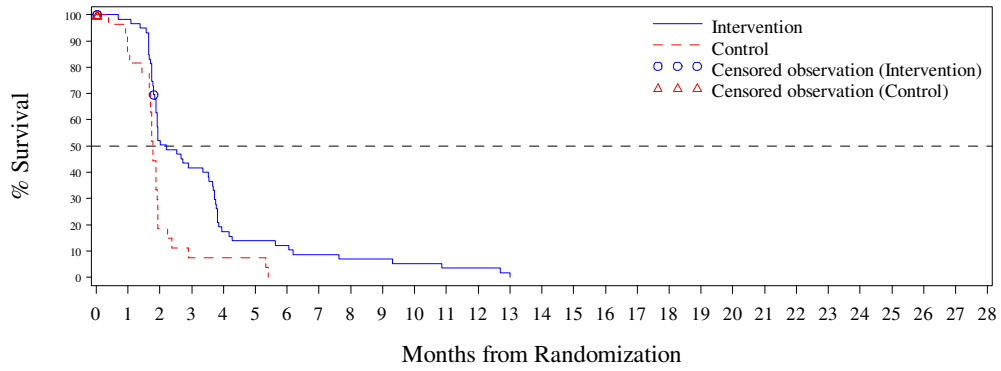
Radiologic Progression Free Survival by Treatment Group - ITT (N=800)
Number of Prior Regimens Group: >=4 (N=487)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 320 | 296 | 162 | 139 | 84 | 77 | 54 | 42 | 24 | 22 | 13 | 7 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 167 | 145 | 39 | 23 | 8 | 6 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Progression-Free Survival by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)



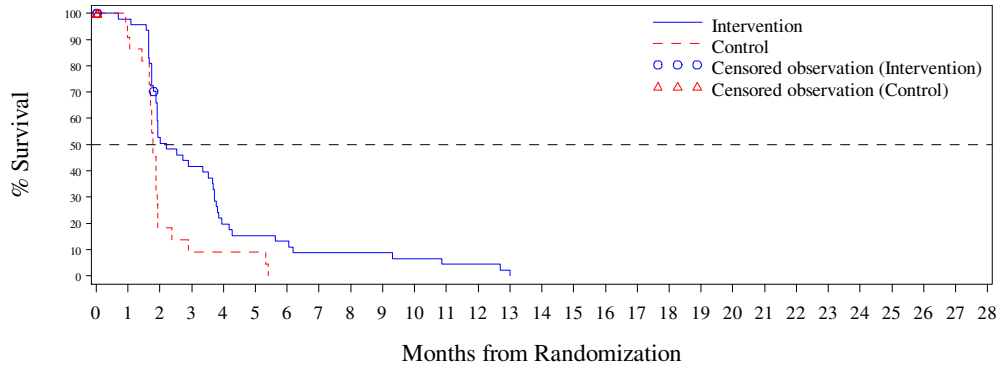

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 61 | 58 | 30 | 24 | 10 | 8 | 7 | 5 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 33 | 23 | 5 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*



Progression-Free Survival by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)
Age Group 1: <65 (N=77)

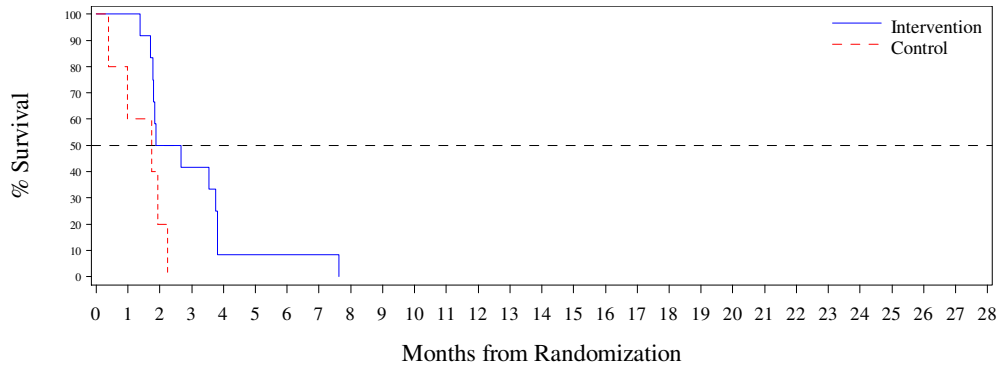



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 49 | 46 | 24 | 19 | 9 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 28 | 20 | 4 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*

Progression-Free Survival by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)
Age Group 1: >=65 (N=17)



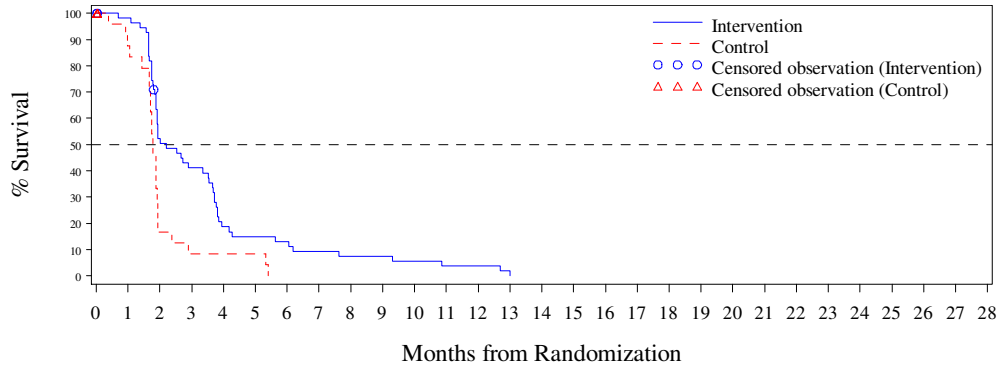

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 12 | 12 | 6 | 5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 5 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
- *Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
- *Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*



Progression-Free Survival by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)
Age Group 2: <70 (N=87)

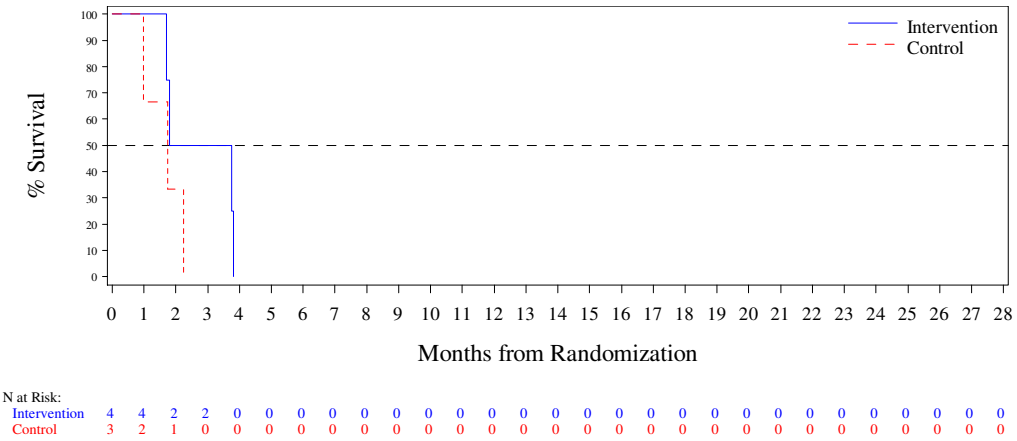



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 57 | 54 | 28 | 22 | 10 | 8 | 7 | 5 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 30 | 21 | 4 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
- *Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
- *Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*

Progression-Free Survival by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)
Age Group 2: >=70 (N=7)



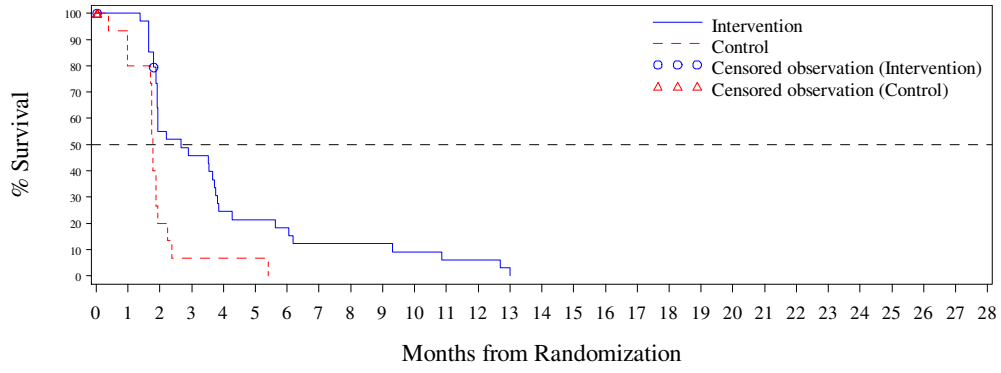

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 4 | 4 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*



Progression-Free Survival by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)
Sex: Male (N=55)

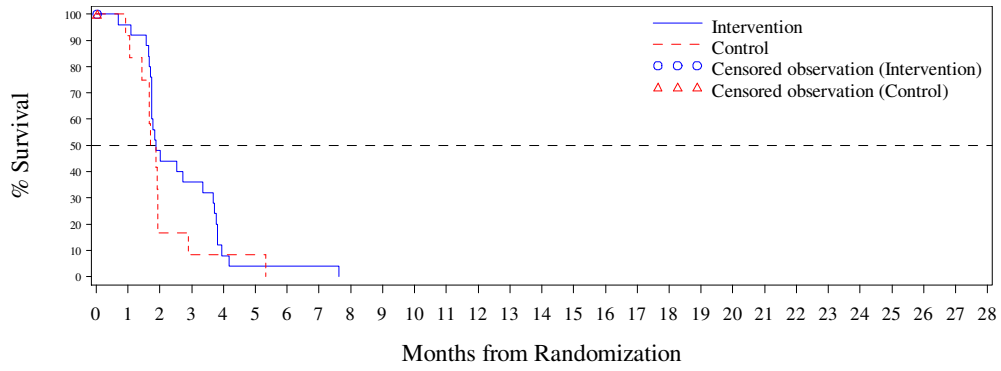



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 35 | 34 | 18 | 15 | 8 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 20 | 12 | 3 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*

Progression-Free Survival by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)
Sex: Female (N=39)



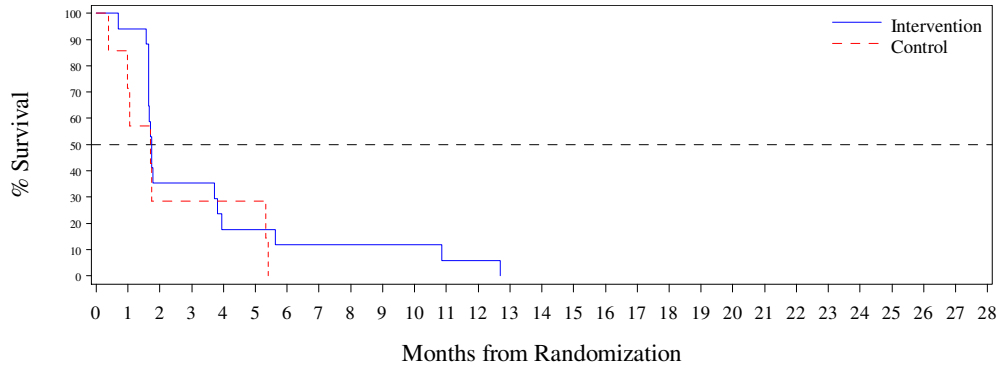

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 26 | 24 | 12 | 9 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 13 | 11 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*



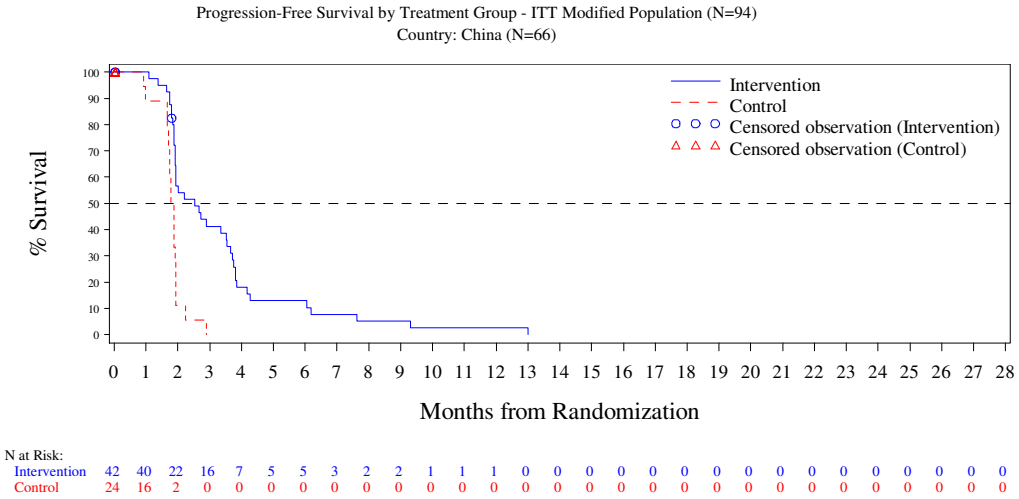
Progression-Free Survival by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)
Country: Korea (N=24)




N at Risk:

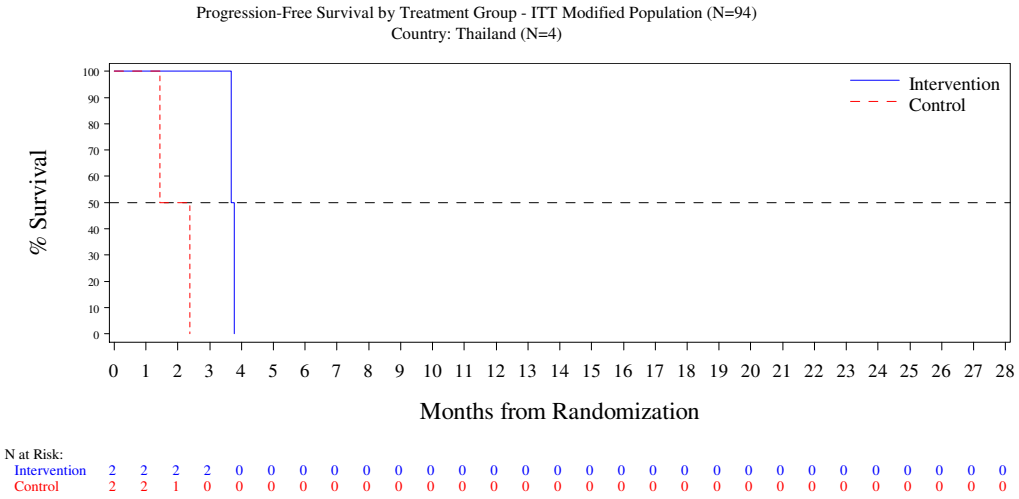
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 17 | 16 | 6 | 6 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 7 | 5 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*



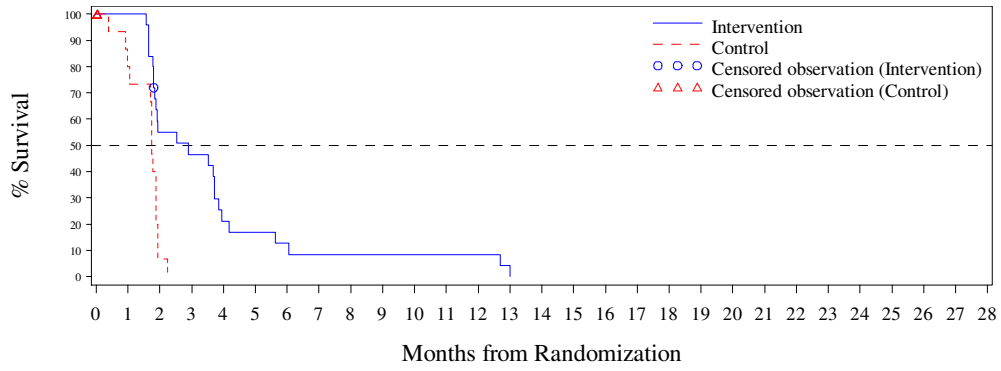

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
- *Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
- *Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*






*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
- *Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
- *Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*

Progression-Free Survival by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)
KRAS Status: Wild Type (N=44)



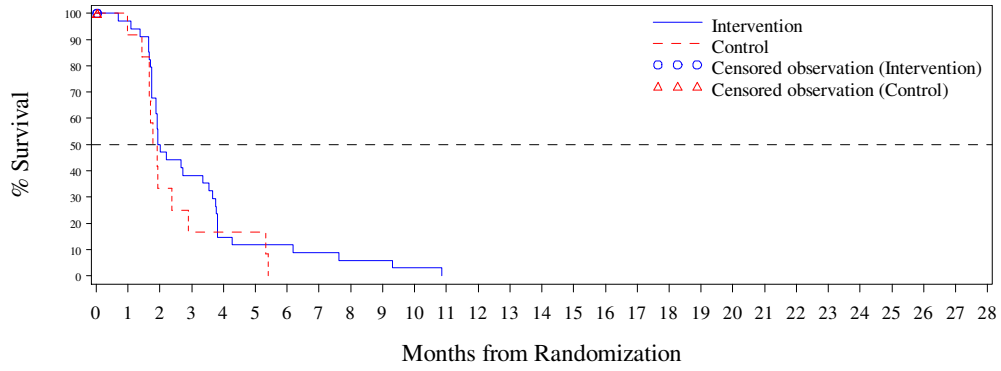

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 25 | 25 | 13 | 11 | 5 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 19 | 12 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*



Progression-Free Survival by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)
KRAS Status: Mutant Type (N=50)



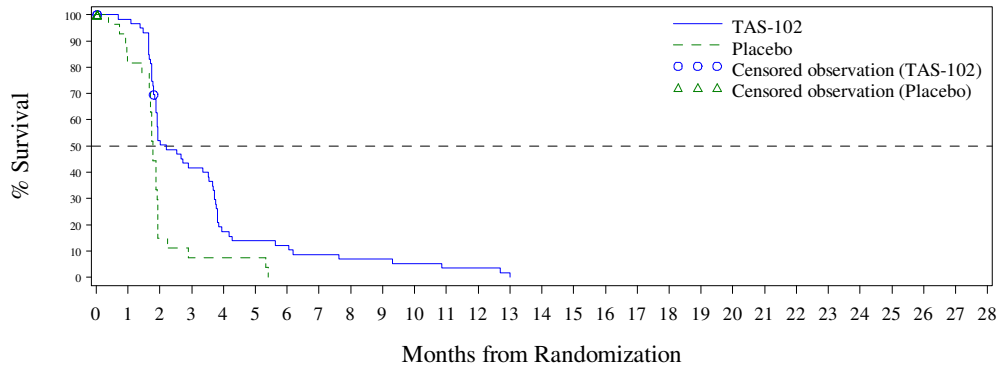

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 36 | 33 | 17 | 13 | 5 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 14 | 11 | 4 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*

**Anhang 4-G2.3: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse des progressionsfreien Überlebens (Sensitivitätsanalyse) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)**

Progression-Free Survival in SA - Sensitivity analysis non-stratified model by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TAS-102 | 61 | 58 | 30 | 24 | 10 | 8 | 7 | 5 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Placebo | 33 | 22 | 4 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
- *Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
- *Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*

*21NOV2019 - Page 1/1*
*TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : FEBRUARY 16th 2016*

## Anhang 4-G3: Tumoransprechen - RCT

### Anhang 4-G3.1: Ergebnisse für Tumoransprechen (Hauptanalyse) - RCT RECOURSE (beide Datenschnitte) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)

Overview on Efficacy Endpoints - Tumor Response Population (N=760)
By Treatment Group

| | **Intervention (N=502)** | **Control (N=258)** | **All (N=760)** |
|---|---|---|---|
| Overall Response rate, n (%) | | | |
| Yes | 8 (1.6) | 1 (0.4) | 9 (1.2) |
| No | 494 (98.4) | 257 (99.6) | 751 (98.8) |
| Relative Risk [95% IC], p-value (1) | 3.9 [0.5;31.1], 0.1945 | | |
| Odds Ratio [95% IC], p-value (1) | 4.0 [0.5;32.7], 0.1905 | | |
| Risk Difference (%) [95% IC], p-value (1) | 1.2 [-6.6;9.1], 0.7553 | | |
| Disease Control rate, n (%) | | | |
| Yes | 221 (44.0) | 42 (16.3) | 263 (34.6) |
| No | 281 (56.0) | 216 (83.7) | 497 (65.4) |
| Relative Risk [95% IC], p-value (1) | 2.7 [2.0;3.6], <.0001 | | |
| Odds Ratio [95% IC], p-value (1) | 4.1 [2.8;6.0], <.0001 | | |
| Risk Difference (%) [95% IC], p-value (1) | 26.8 [20.7;32.9], <.0001 | | |

*Overall Response rate is defined as the proportion of patients with a best overall reponse of CR or PR.*
*Disease Control rate is defined as the proportion of patients with a best overall reponse of CR, PR or SD.*
*(1) Odds ratio, relative risk and risk difference were obtained from a logistic model in which treatment, KRAS Status, time since diagnosis metastasis and region were included as factors.*

Overview on Efficacy Endpoints - Tumor Response Population (N=760)
By Geographical Region from IVRs and Treatment Group

| | Intervention | | Control | | All | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **ASIA (N=171)** | **WESTERN (N=331)** | **ASIA (N=86)** | **WESTERN (N=172)** | **ASIA (N=257)** | **WESTERN (N=503)** |
| Overall Response Rate, n (%) | | | | | | |
| Yes | 3 (1.8) | 5 (1.5) | 1 (1.2) | 0 (0.0) | 4 (1.6) | 5 (1.0) |
| No | 168 (98.2) | 326 (98.5) | 85 (98.8) | 172 (100.0) | 253 (98.4) | 498 (99.0) |
| Relative Risk [95% IC] (1) | 1.5 [0.2;14.3] | | | | | |
| Odds Ratio [95% IC] (1) | 1.5 [0.2;14.8] | | | | | |
| Risk Difference (%) [95% IC] (1) | 0.6 [-2.4;3.6] | 1.5 [0.2;2.8] | | | | |
| Interaction p-value (2) | 0.9497 | | | | | |
| Disease Control Rate, n (%) | | | | | | |
| Yes | 76 (44.4) | 145 (43.8) | 18 (20.9) | 24 (14.0) | 94 (36.6) | 169 (33.6) |
| No | 95 (55.6) | 186 (56.2) | 68 (79.1) | 148 (86.0) | 163 (63.4) | 334 (66.4) |
| Relative Risk [95% IC] (1) | 2.1 [1.4;3.3] | 3.1 [2.1;4.6] | | | | |
| Odds Ratio [95% IC] (1) | 3.0 [1.7;5.5] | 4.8 [3.0;7.8] | | | | |
| Risk Difference (%) [95% IC] (1) | 23.5 [12.1;34.9] | 29.9 [22.4;37.3] | | | | |
| Interaction p-value (2) | 0.2381 | | | | | |

*Overall Response rate is defined as the proportion of patients with a best overall reponse of CR or PR.*
*Disease Control rate is defined as the proportion of patients with a best overall reponse of CR, PR or SD.*
*(1) Odds ratio, relative risk and risk difference were obtained from a logistic model in which treatment was included as factors.*
*(2) Interaction p-value was obtained from a logistic model in which treatment, Geographical Region from IVRs and treatment*Geographical Region from IVRs were included as factors.*

Overview on Efficacy Endpoints - Tumor Response Population (N=760)
By Region 2 and Treatment Group

| | Intervention | | Control | | All | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Europe (N=254)** | **Rest of the world (N=248)** | **Europe (N=128)** | **Rest of the world (N=130)** | **Europe (N=382)** | **Rest of the world (N=378)** |
| Overall Response Rate, n (%) | | | | | | |
| Yes | 3 (1.2) | 5 (2.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 3 (0.8) | 6 (1.6) |
| No | 251 (98.8) | 243 (98.0) | 128 (100.0) | 129 (99.2) | 379 (99.2) | 372 (98.4) |
| Relative Risk [95% IC] (1) | | 2.6 [0.3;22.2] | | | | |
| Odds Ratio [95% IC] (1) | | 2.7 [0.3;23.0] | | | | |
| Risk Difference (%) [95% IC] (1) | 1.2 [-0.1;2.5] | 1.2 [-1.1;3.6] | | | | |
| Interaction p-value (2) | 0.9599 | | | | | |
| Disease Control Rate, n (%) | | | | | | |
| Yes | 107 (42.1) | 114 (46.0) | 16 (12.5) | 26 (20.0) | 123 (32.2) | 140 (37.0) |
| No | 147 (57.9) | 134 (54.0) | 112 (87.5) | 104 (80.0) | 259 (67.8) | 238 (63.0) |
| Relative Risk [95% IC] (1) | 3.4 [2.1;5.4] | 2.3 [1.6;3.3] | | | | |
| Odds Ratio [95% IC] (1) | 5.1 [2.9;9.1] | 3.4 [2.1;5.6] | | | | |
| Risk Difference (%) [95% IC] (1) | 29.6 [21.3;38.0] | 26.0 [16.7;35.2] | | | | |
| Interaction p-value (2) | 0.3008 | | | | | |

*Overall Response rate is defined as the proportion of patients with a best overall reponse of CR or PR.*
*Disease Control rate is defined as the proportion of patients with a best overall reponse of CR, PR or SD.*
*(1) Odds ratio, relative risk and risk difference were obtained from a logistic model in which treatment was included as factors.*
*(2) Interaction p-value was obtained from a logistic model in which treatment, Region 2 and treatment*Region 2 were included as factors.*

Overview on Efficacy Endpoints - Tumor Response Population (N=760)
By Treatment Group

| | **Intervention (N=502)** | **Control (N=258)** | **All (N=760)** |
|---|---|---|---|
| Overall Response rate, n (%) | | | |
| Yes | 8 (1.6) | 1 (0.4) | 9 (1.2) |
| No | 494 (98.4) | 257 (99.6) | 751 (98.8) |
| Relative Risk | 4.112 [0.5;32.7] | | |
| Odds Ratio | 4.2 [0.5;33.5] | | |
| Risk Difference % | 1.2 [-0.1;2.5] | | |
| Disease Control rate, n (%) | | | |
| Yes | 221 (44.0) | 42 (16.3) | 263 (34.6) |
| No | 281 (56.0) | 216 (83.7) | 497 (65.4) |
| Relative Risk | 2.704 [2.0;3.6] | | |
| Odds Ratio | 4.0 [2.8;5.9] | | |
| Risk Difference % | 27.7 [21.5;34.0] | | |

*Overall Response rate is defined as the proportion of patients with a best overall reponse of CR or PR.*
*Disease Control rate is defined as the proportion of patients with a best overall reponse of CR, PR or SD.*

Overview on Efficacy Endpoints - Tumor Response Population (N=760)
By Age Group 1 (<65, >=65) and Treatment Group

| | Intervention | | Control | | All | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **<65 (N=278)** | **>= 65 (N=224)** | **<65 (N=142)** | **>= 65 (N=116)** | **<65 (N=420)** | **>= 65 (N=340)** |
| Overall Response Rate, n (%) | | | | | | |
| Yes | 7 (2.5) | 1 (0.4) | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 8 (1.9) | 1 (0.3) |
| No | 271 (97.5) | 223 (99.6) | 141 (99.3) | 116 (100.0) | 412 (98.1) | 339 (99.7) |
| Relative Risk | 3.6 [0.4;28.8] | | | | | |
| Odds Ratio | 3.6 [0.4;29.9] | | | | | |
| Risk Difference % | 1.8 [-0.5;4.1] | 0.4 [-0.4;1.3] | | | | |
| Disease Control Rate, n (%) | | | | | | |
| Yes | 112 (40.3) | 109 (48.7) | 24 (16.9) | 18 (15.5) | 136 (32.4) | 127 (37.4) |
| No | 166 (59.7) | 115 (51.3) | 118 (83.1) | 98 (84.5) | 284 (67.6) | 213 (62.6) |
| Relative Risk | 2.4 [1.6;3.5] | 3.1 [2.0;4.9] | | | | |
| Odds Ratio | 3.3 [2.0;5.5] | 5.2 [2.9;9.1] | | | | |
| Risk Difference % | 23.4 [14.9;31.8] | 33.1 [23.9;42.4] | | | | |

*Overall Response rate is defined as the proportion of patients with a best overall reponse of CR or PR.*
*Disease Control rate is defined as the proportion of patients with a best overall reponse of CR, PR or SD.*

Overview on Efficacy Endpoints - Tumor Response Population (N=760)
By AGEGR3 and Treatment Group

| | Intervention | | Control | | All | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **<70 (N=383)** | **>= 70 (N=119)** | **<70 (N=203)** | **>= 70 (N=55)** | **<70 (N=586)** | **>= 70 (N=174)** |
| Overall Response Rate, n (%) | | | | | | |
| Yes | 7 (1.8) | 1 (0.8) | 1 (0.5) | 0 (0.0) | 8 (1.4) | 1 (0.6) |
| No | 376 (98.2) | 118 (99.2) | 202 (99.5) | 55 (100.0) | 578 (98.6) | 173 (99.4) |
| Relative Risk | 3.7 [0.5;29.9] | | | | | |
| Odds Ratio | 3.8 [0.5;30.8] | | | | | |
| Risk Difference % | 1.3 [-0.3;3.0] | 0.8 [-0.8;2.5] | | | | |
| Disease Control Rate, n (%) | | | | | | |
| Yes | 159 (41.5) | 62 (52.1) | 34 (16.7) | 8 (14.5) | 193 (32.9) | 70 (40.2) |
| No | 224 (58.5) | 57 (47.9) | 169 (83.3) | 47 (85.5) | 393 (67.1) | 104 (59.8) |
| Relative Risk | 2.5 [1.8;3.4] | 3.6 [1.8;7.0] | | | | |
| Odds Ratio | 3.5 [2.3;5.4] | 6.4 [2.8;14.7] | | | | |
| Risk Difference % | 24.8 [17.6;31.9] | 37.6 [24.6;50.5] | | | | |

*Overall Response rate is defined as the proportion of patients with a best overall reponse of CR or PR.*
*Disease Control rate is defined as the proportion of patients with a best overall reponse of CR, PR or SD.*

Overview on Efficacy Endpoints - Tumor Response Population (N=760)
By Sex and Treatment Group

| | Intervention | | Control | | All | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **M (N=312)** | **F (N=190)** | **M (N=159)** | **F (N=99)** | **M (N=471)** | **F (N=289)** |
| Overall Response Rate, n (%) | | | | | | |
| Yes | 6 (1.9) | 2 (1.1) | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 7 (1.5) | 2 (0.7) |
| No | 306 (98.1) | 188 (98.9) | 158 (99.4) | 99 (100.0) | 464 (98.5) | 287 (99.3) |
| Relative Risk | 3.1 [0.4;25.2] | | | | | |
| Odds Ratio | 3.1 [0.4;26.0] | | | | | |
| Risk Difference % | 1.3 [-0.7;3.3] | 1.1 [-0.4;2.5] | | | | |
| Disease Control Rate, n (%) | | | | | | |
| Yes | 137 (43.9) | 84 (44.2) | 34 (21.4) | 8 (8.1) | 171 (36.3) | 92 (31.8) |
| No | 175 (56.1) | 106 (55.8) | 125 (78.6) | 91 (91.9) | 300 (63.7) | 197 (68.2) |
| Relative Risk | 2.1 [1.5;2.8] | 5.5 [2.8;10.8] | | | | |
| Odds Ratio | 2.9 [1.9;4.5] | 9.0 [4.1;19.6] | | | | |
| Risk Difference % | 22.5 [14.1;30.9] | 36.1 [27.3;45.0] | | | | |

*Overall Response rate is defined as the proportion of patients with a best overall reponse of CR or PR.*
*Disease Control rate is defined as the proportion of patients with a best overall reponse of CR, PR or SD.*

Overview on Efficacy Endpoints - Tumor Response Population (N=760)
By Geographical Region from IVRs and Treatment Group

| | Intervention | | Control | | All | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **ASIA (N=171)** | **WESTERN (N=331)** | **ASIA (N=86)** | **WESTERN (N=172)** | **ASIA (N=257)** | **WESTERN (N=503)** |
| Overall Response Rate, n (%) | | | | | | |
| Yes | 3 (1.8) | 5 (1.5) | 1 (1.2) | 0 (0.0) | 4 (1.6) | 5 (1.0) |
| No | 168 (98.2) | 326 (98.5) | 85 (98.8) | 172 (100.0) | 253 (98.4) | 498 (99.0) |
| Relative Risk | 1.5 [0.2;14.3] | | | | | |
| Odds Ratio | 1.5 [0.2;14.8] | | | | | |
| Risk Difference % | 0.6 [-2.4;3.6] | 1.5 [0.2;2.8] | | | | |
| Disease Control Rate, n (%) | | | | | | |
| Yes | 76 (44.4) | 145 (43.8) | 18 (20.9) | 24 (14.0) | 94 (36.6) | 169 (33.6) |
| No | 95 (55.6) | 186 (56.2) | 68 (79.1) | 148 (86.0) | 163 (63.4) | 334 (66.4) |
| Relative Risk | 2.1 [1.4;3.3] | 3.1 [2.1;4.6] | | | | |
| Odds Ratio | 3.0 [1.7;5.5] | 4.8 [3.0;7.8] | | | | |
| Risk Difference % | 23.5 [12.1;34.9] | 29.9 [22.4;37.3] | | | | |

*Overall Response rate is defined as the proportion of patients with a best overall reponse of CR or PR.*
*Disease Control rate is defined as the proportion of patients with a best overall reponse of CR, PR or SD.*

Overview on Efficacy Endpoints - Tumor Response Population (N=760)
By Region 2 and Treatment Group

| | Intervention | | Control | | All | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Europe (N=254)** | **Rest of the world (N=248)** | **Europe (N=128)** | **Rest of the world (N=130)** | **Europe (N=382)** | **Rest of the world (N=378)** |
| Overall Response Rate, n (%) | | | | | | |
| Yes | 3 (1.2) | 5 (2.0) | 0 (0.0) | 1 (0.8) | 3 (0.8) | 6 (1.6) |
| No | 251 (98.8) | 243 (98.0) | 128 (100.0) | 129 (99.2) | 379 (99.2) | 372 (98.4) |
| Relative Risk | | 2.6 [0.3;22.2] | | | | |
| Odds Ratio | | 2.7 [0.3;23.0] | | | | |
| Risk Difference % | 1.2 [-0.1;2.5] | 1.2 [-1.1;3.6] | | | | |
| Disease Control Rate, n (%) | | | | | | |
| Yes | 107 (42.1) | 114 (46.0) | 16 (12.5) | 26 (20.0) | 123 (32.2) | 140 (37.0) |
| No | 147 (57.9) | 134 (54.0) | 112 (87.5) | 104 (80.0) | 259 (67.8) | 238 (63.0) |
| Relative Risk | 3.4 [2.1;5.4] | 2.3 [1.6;3.3] | | | | |
| Odds Ratio | 5.1 [2.9;9.1] | 3.4 [2.1;5.6] | | | | |
| Risk Difference % | 29.6 [21.3;38.0] | 26.0 [16.7;35.2] | | | | |

*Overall Response rate is defined as the proportion of patients with a best overall reponse of CR or PR.*
*Disease Control rate is defined as the proportion of patients with a best overall reponse of CR, PR or SD.*

Overview on Efficacy Endpoints - Tumor Response Population (N=760)
By KRAS Gene Type from IVRs and Treatment Group

| | Intervention | | Control | | All | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **WILD (N=253)** | **MUTANT (N=249)** | **WILD (N=126)** | **MUTANT (N=132)** | **WILD (N=379)** | **MUTANT (N=381)** |
| Overall Response Rate, n (%) | | | | | | |
| Yes | 7 (2.8) | 1 (0.4) | 1 (0.8) | 0 (0.0) | 8 (2.1) | 1 (0.3) |
| No | 246 (97.2) | 248 (99.6) | 125 (99.2) | 132 (100.0) | 371 (97.9) | 380 (99.7) |
| Relative Risk | 3.5 [0.4;28.0] | | | | | |
| Odds Ratio | 3.6 [0.4;29.2] | | | | | |
| Risk Difference % | 2.0 [-0.6;4.5] | 0.4 [-0.4;1.2] | | | | |
| Disease Control Rate, n (%) | | | | | | |
| Yes | 116 (45.8) | 105 (42.2) | 27 (21.4) | 15 (11.4) | 143 (37.7) | 120 (31.5) |
| No | 137 (54.2) | 144 (57.8) | 99 (78.6) | 117 (88.6) | 236 (62.3) | 261 (68.5) |
| Relative Risk | 2.1 [1.5;3.1] | 3.7 [2.3;6.1] | | | | |
| Odds Ratio | 3.1 [1.9;5.1] | 5.7 [3.1;10.3] | | | | |
| Risk Difference % | 24.4 [15.0;33.9] | 30.8 [22.6;39.0] | | | | |

*Overall Response rate is defined as the proportion of patients with a best overall reponse of CR or PR.*
*Disease Control rate is defined as the proportion of patients with a best overall reponse of CR, PR or SD.*

Overview on Efficacy Endpoints - Tumor Response Population (N=760)
By Number of Prior Regimens Group and Treatment Group

| | Intervention | | | Control | | | All | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **2 (N=87)** | **3 (N=113)** | **>=4 (N=302)** | **2 (N=45)** | **3 (N=53)** | **>=4 (N=160)** | **2 (N=132)** | **3 (N=166)** | **>=4 (N=462)** |
| Overall Response Rate, n (%) | | | | | | | | | |
| Yes | 1 (1.1) | 2 (1.8) | 5 (1.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.6) | 1 (0.8) | 2 (1.2) | 6 (1.3) |
| No | 86 (98.9) | 111 (98.2) | 297 (98.3) | 45 (100.0) | 53 (100.0) | 159 (99.4) | 131 (99.2) | 164 (98.8) | 456 (98.7) |
| Risk Difference % | 1.1 [-1.1;3.4] | 1.8 [-0.7;4.2] | | | | | | | |
| Disease Control Rate, n (%) | | | | | | | | | |
| Yes | 28 (32.2) | 42 (37.2) | 151 (50.0) | 4 (8.9) | 6 (11.3) | 32 (20.0) | 32 (24.2) | 48 (28.9) | 183 (39.6) |
| No | 59 (67.8) | 71 (62.8) | 151 (50.0) | 41 (91.1) | 47 (88.7) | 128 (80.0) | 100 (75.8) | 118 (71.1) | 279 (60.4) |
| Relative Risk | 3.6 [1.4;9.7] | 3.3 [1.5;7.2] | | | | | | | |
| Odds Ratio | 4.9 [1.6;14.9] | 4.6 [1.8;11.8] | | | | | | | |
| Risk Difference % | 23.3 [10.4;36.2] | 25.8 [13.5;38.2] | | | | | | | |

*Overall Response rate is defined as the proportion of patients with a best overall reponse of CR or PR.*
*Disease Control rate is defined as the proportion of patients with a best overall reponse of CR, PR or SD.*

Overview on Efficacy Endpoints - Tumor Response Modified Population (N=90)
By Treatment Group

| | **TAS-102 (N=59)** | **Placebo (N=31)** | **Total (N=90)** |
|---|---|---|---|
| Overall Response rate, n (%) | | | |
| Yes | 1 (1.7) | 0 (0.0) | 1 (1.1) |
| No | 58 (98.3) | 31 (100.0) | 89 (98.9) |
| Risk Difference (%) * | 1.5 [-39.2;42.2] | | |
| Disease Control rate, n (%) | | | |
| Yes | 26 (44.1) | 2 (6.5) | 28 (31.1) |
| No | 33 (55.9) | 29 (93.5) | 62 (68.9) |
| Relative Risk * | 2.4 [1.3;4.3] | | |
| Odds Ratio * | 14.4 [2.9;71.4] | | |
| Risk Difference (%) * | 37.4 [12.4;62.3] | | |
| Best Overall Response, n (%) | | | |
| PD | 28 (47.5) | 21 (67.7) | 49 (54.4) |
| PR | 1 (1.7) | 0 (0.0) | 1 (1.1) |
| SD | 25 (42.4) | 2 (6.5) | 27 (30.0) |

*The Tumor Response Modified population contains all subjects in the Tumor Response population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*CR=Complete Reponse, PR=Partial Response, PD=Progression of Disease, SD=Stable Disease.*
*Overall Response rate is defined as the proportion of patients with a best overall reponse of CR or PR.*
*Disease Control rate is defined as the proportion of patients with a best overall reponse of CR, PR or SD.*
*Response rate is defined as the proportion of patients with a best overall reponse of CR, PR, SD or PD.*
** Odds ratio, relative risk and risk difference were obtained from a logistic model in which treatment, KRAS Status and country were included as factors.*

Overview on Efficacy Endpoints - Tumor Response Modified Population (N=90)
By Country and Treatment Group

| | TAS-102 | | | Placebo | | | Total | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | China (N=40) | Korea (N=17) | Thailand (N=2) | China (N=22) | Korea (N=7) | Thailand (N=2) | China (N=62) | Korea (N=24) | Thailand (N=4) |
| Overall Response Rate, n (%) | | | | | | | | | |
| Yes | 0 (0.0) | 1 (5.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.2) | 0 (0.0) |
| No | 40 (100.0) | 16 (94.1) | 2 (100.0) | 22 (100.0) | 7 (100.0) | 2 (100.0) | 62 (100.0) | 23 (95.8) | 4 (100.0) |
| Risk Difference % | | 5.9 [-5.3;17.1] | | | | | | | |
| Disease Control Rate, n (%) | | | | | | | | | |
| Yes | 17 (42.5) | 7 (41.2) | 2 (100.0) | 0 (0.0) | 2 (28.6) | 0 (0.0) | 17 (27.4) | 9 (37.5) | 2 (50.0) |
| No | 23 (57.5) | 10 (58.8) | 0 (0.0) | 22 (100.0) | 5 (71.4) | 2 (100.0) | 45 (72.6) | 15 (62.5) | 2 (50.0) |
| Relative Risk | | 1.4 [0.39;5.30] | | | | | | | |
| Odds Ratio | | 1.750 [0.3;11.74] | | | | | | | |
| Risk Difference % | 42.5 [27.2;57.8] | 12.6 [-28.2;53.4] | 100.0 [100.0;100.0] | | | | | | |
| Best Overall Response, n (%) | | | | | | | | | |
| PD | 18 (45.0) | 10 (58.8) | 0 (0.0) | 16 (72.7) | 4 (57.1) | 1 (50.0) | 34 (54.8) | 14 (58.3) | 1 (25.0) |
| PR | 0 (0.0) | 1 (5.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.2) | 0 (0.0) |
| SD | 17 (42.5) | 6 (35.3) | 2 (100.0) | 0 (0.0) | 2 (28.6) | 0 (0.0) | 17 (27.4) | 8 (33.3) | 2 (50.0) |

*The Tumor Response Modified population contains all subjects in the Tumor Response population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*CR=Complete Reponse, PR=Partial Response, PD=Progression of Disease (radiological), SD=Stable Disease.*
*Overall Response rate is defined as the proportion of patients with a best overall reponse of CR or PR.*
*Disease Control rate is defined as the proportion of patients with a best overall reponse of CR, PR or SD.*
*Response rate is defined as the proportion of patients with a best overall reponse of CR, PR, SD or PD.*

## Anhang 4-G3.2: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens (Hauptanalyse) - RCT RECOURSE (beide Datenschnitte) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)

Disease Duration - TR Population (N=760)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value * | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 8 | 6 (75.0) | 7.4 [1.9; 7.5] | 1 | 1 (100.0) | 13.1 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.1823 | |
| Age: <65 years | 7 | 5 (71.4) | 3.4 [1.9; 10.4] | 1 | 1 (100.0) | 13.1 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.2253 | NA |
| Age: >= 65 years | 1 | 1 (100.0) | 7.5 [.; .] | 0 | 0 (0.0) | | NA | |
| Age 2: <70 years | 7 | 5 (71.4) | 3.4 [1.9; 10.4] | 1 | 1 (100.0) | 13.1 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.2253 | NA |
| Age 2: >= 70 years | 1 | 1 (100.0) | 7.5 [.; .] | 0 | 0 (0.0) | | NA | |
| Gender: Male | 6 | 4 (66.7) | 7.4 [1.5; 7.5] | 1 | 1 (100.0) | 13.1 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.2253 | NA |
| Gender: Female | 2 | 2 (100.0) | 6.9 [3.4; 10.4] | 0 | 0 (0.0) | | NA | |
| Region: Asia | 3 | 3 (100.0) | 3.4 [1.5; 7.5] | 1 | 1 (100.0) | 13.1 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.1823 | NA |
| Region: Western | 5 | 3 (60.0) | 7.4 [1.9; 10.4] | 0 | 0 (0.0) | | NA | |
| Region 2: Europe | 3 | 2 (66.7) | 8.9 [7.4; 10.4] | 0 | 0 (0.0) | | NA | NA |
| Region 2: Rest of the world | 5 | 4 (80.0) | 2.6 [1.5; 7.5] | 1 | 1 (100.0) | 13.1 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.1564 | |
| KRAS: Wild | 7 | 5 (71.4) | 3.4 [1.9; 7.5] | 1 | 1 (100.0) | 13.1 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.1823 | NA |
| KRAS: Mutant | 1 | 1 (100.0) | 10.4 [.; .] | 0 | 0 (0.0) | | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 1 | 0 (0.0) | NA | 0 | 0 (0.0) | | NA | NA |
| Nb of prior reg: 3 | 2 | 2 (100.0) | 5.4 [3.4; 7.4] | 0 | 0 (0.0) | | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 5 | 4 (80.0) | 4.7 [1.5; 10.4] | 1 | 1 (100.0) | 13.1 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.2253 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
** Stratified log-rank test (stratification factors: KRAS Status, Time since Diagnosis of First Metastasis and Region)*

Disease Duration - TR Population (N=760)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value * | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 8 | 5 (62.5) | 7.4 [1.5; 7.5] | 1 | 1 (100.0) | 13.1 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.1823 | |
| Age: <65 years | 7 | 4 (57.1) | 3.4 [1.5; 7.4] | 1 | 1 (100.0) | 13.1 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.2253 | NA |
| Age: >= 65 years | 1 | 1 (100.0) | 7.5 [.; .] | 0 | 0 (0.0) | | NA | |
| Age 2: <70 years | 7 | 4 (57.1) | 3.4 [1.5; 7.4] | 1 | 1 (100.0) | 13.1 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.2253 | NA |
| Age 2: >= 70 years | 1 | 1 (100.0) | 7.5 [.; .] | 0 | 0 (0.0) | | NA | |
| Gender: Male | 6 | 4 (66.7) | 7.4 [1.5; 7.5] | 1 | 1 (100.0) | 13.1 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.2253 | NA |
| Gender: Female | 2 | 1 (50.0) | NA | 0 | 0 (0.0) | | NA | |
| Region: Asia | 3 | 3 (100.0) | 3.4 [1.5; 7.5] | 1 | 1 (100.0) | 13.1 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.1823 | NA |
| Region: Western | 5 | 2 (40.0) | 7.4 [1.9; 7.4] | 0 | 0 (0.0) | | NA | |
| Region 2: Europe | 3 | 1 (33.3) | 7.4 [.; .] | 0 | 0 (0.0) | | NA | NA |
| Region 2: Rest of the world | 5 | 4 (80.0) | 2.6 [1.5; 7.5] | 1 | 1 (100.0) | 13.1 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.1564 | |
| KRAS: Wild | 7 | 5 (71.4) | 3.4 [1.5; 7.5] | 1 | 1 (100.0) | 13.1 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.1823 | NA |
| KRAS: Mutant | 1 | 0 (0.0) | NA | 0 | 0 (0.0) | | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 1 | 0 (0.0) | NA | 0 | 0 (0.0) | | NA | NA |
| Nb of prior reg: 3 | 2 | 2 (100.0) | 5.4 [3.4; 7.4] | 0 | 0 (0.0) | | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 5 | 3 (60.0) | 4.7 [1.5; 7.5] | 1 | 1 (100.0) | 13.1 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.2253 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
** Stratified log-rank test (stratification factors: KRAS Status, Time since Diagnosis of First Metastasis and Region)*

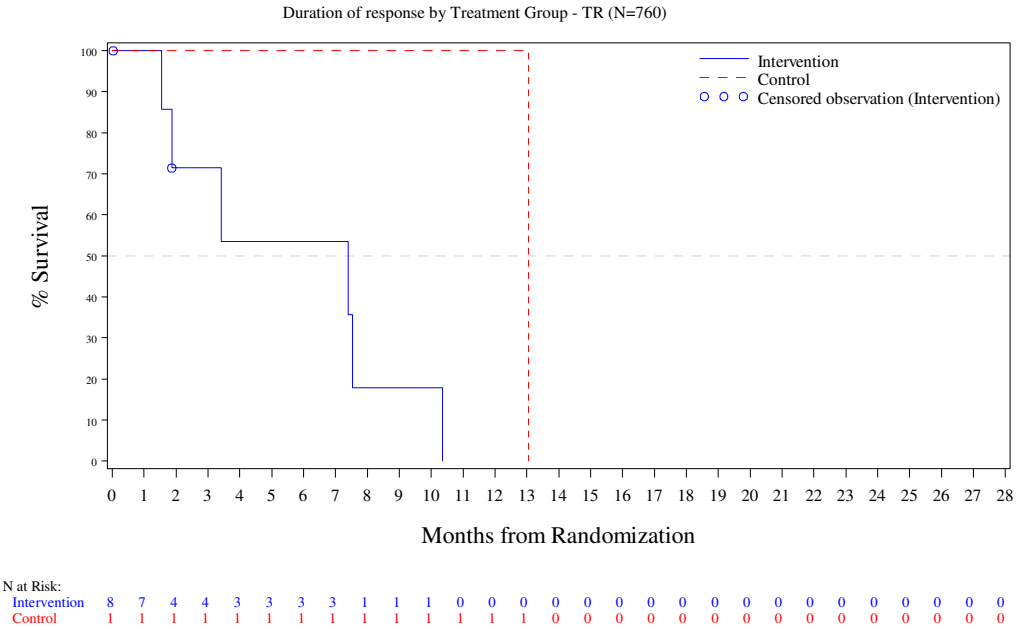
Duration of Response - AT Modified Population (N=94)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value * | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 1 | 1 (100.0) | 3.9 [.; .] | 0 | 0 (0.0) | . | | NA |
| Age1: <65 years | 1 | 1 (100.0) | 3.9 [.; .] | 0 | 0 (0.0) | . | | |
| Age2: <70 years | 1 | 1 (100.0) | 3.9 [.; .] | 0 | 0 (0.0) | . | | |
| Gender: Male | 1 | 1 (100.0) | 3.9 [.; .] | 0 | 0 (0.0) | . | | |
| Country: Korea | 1 | 1 (100.0) | 3.9 [.; .] | 0 | 0 (0.0) | . | | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 1 | 1 (100.0) | 3.9 [.; .] | 0 | 0 (0.0) | . | | |

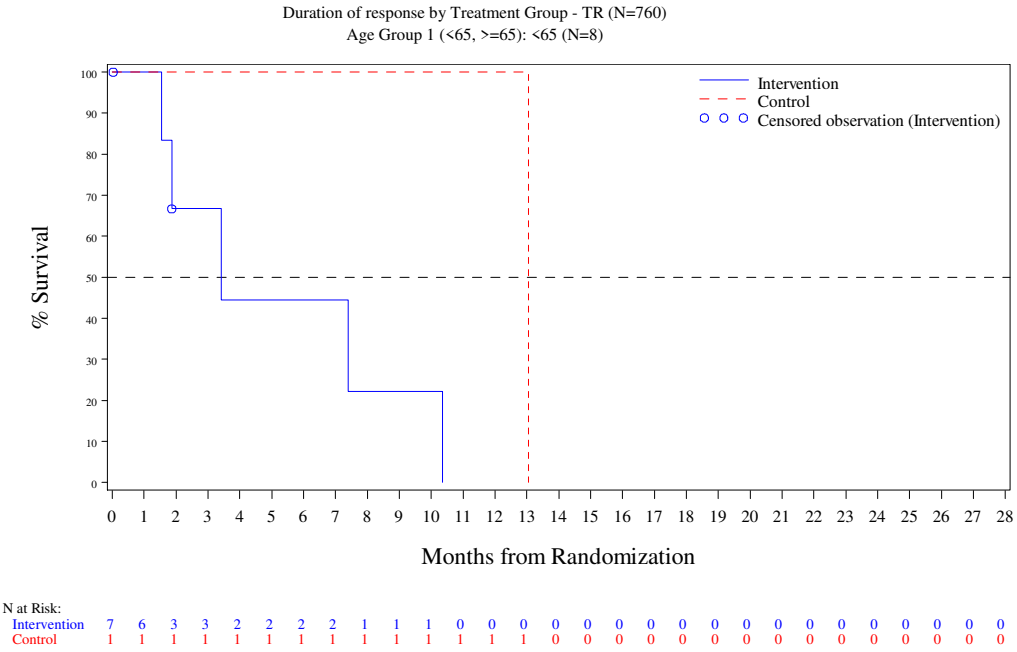
*The TR Modified population contains all subjects in the TR population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
** Hazard ratio was obtained from a Cox proportional hazard model in which treatment, KRAS Status and country were included as factors; the p-value for testing treatment difference from the Cox model was also reported.*

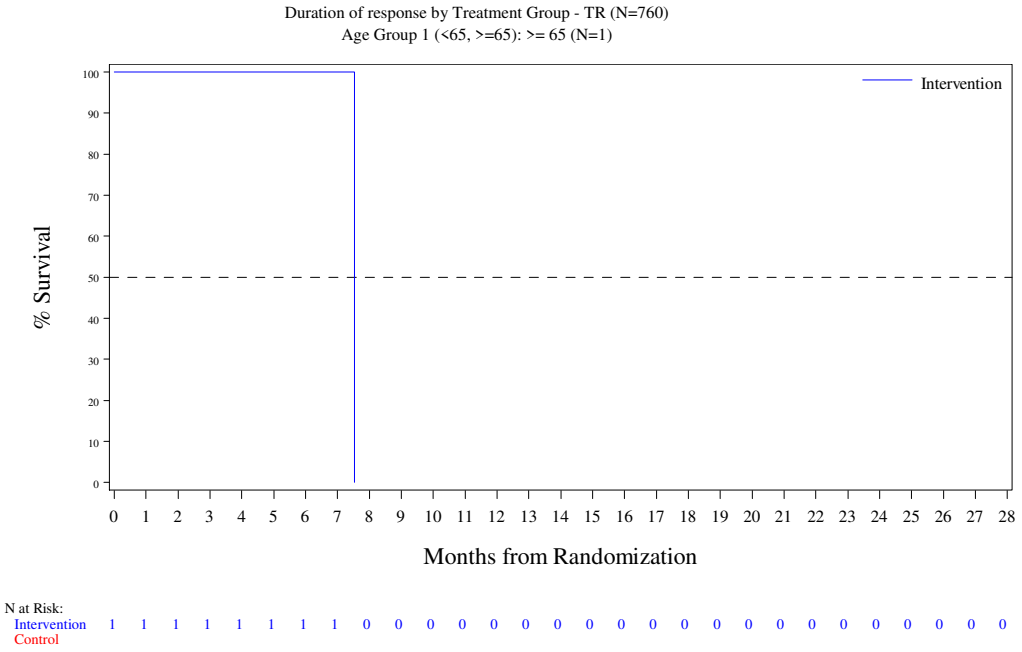
*23DEC2019 - Page 1/1*
*TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : FEBRUARY 16th 2016*

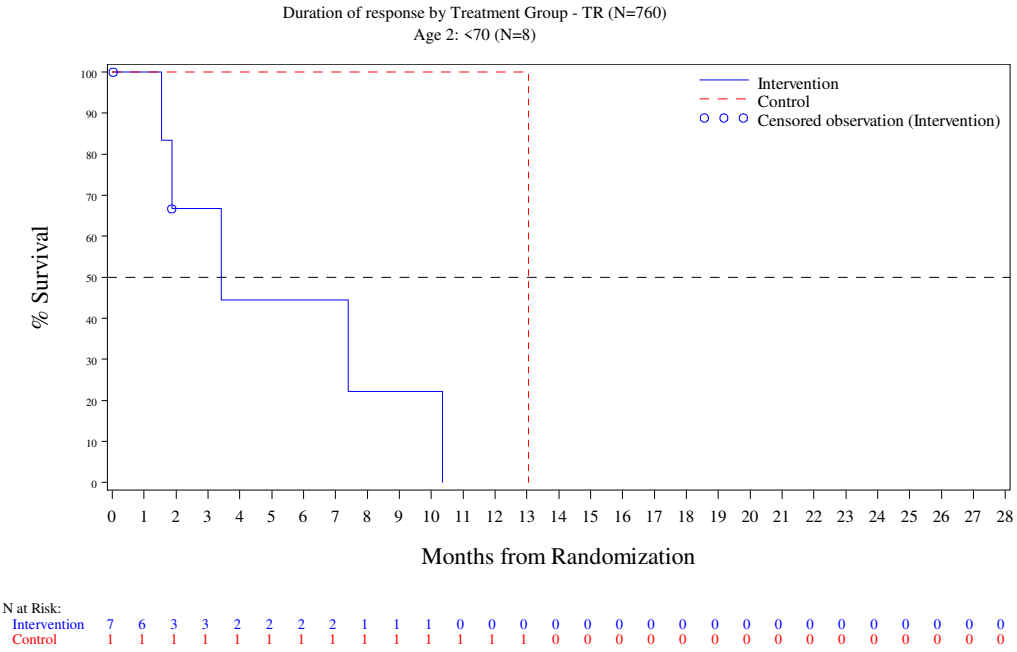
## Anhang 4-G3.3: Kaplan-Meier-Kurven für Dauer des Ansprechens (Hauptanalyse) - RCT RECOURSE (beide Datenschnitte) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)

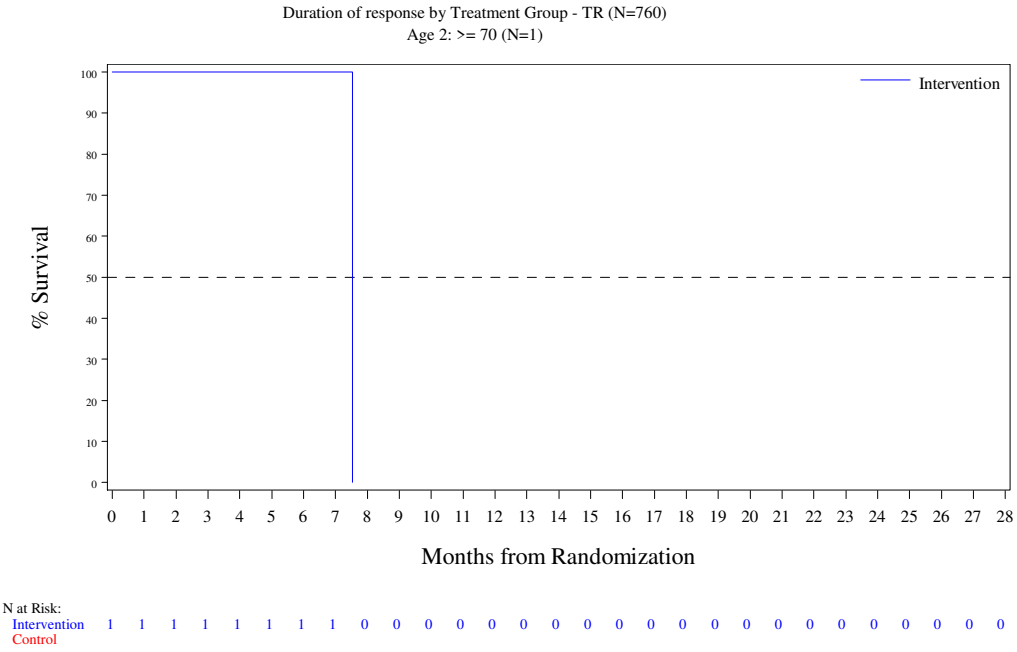


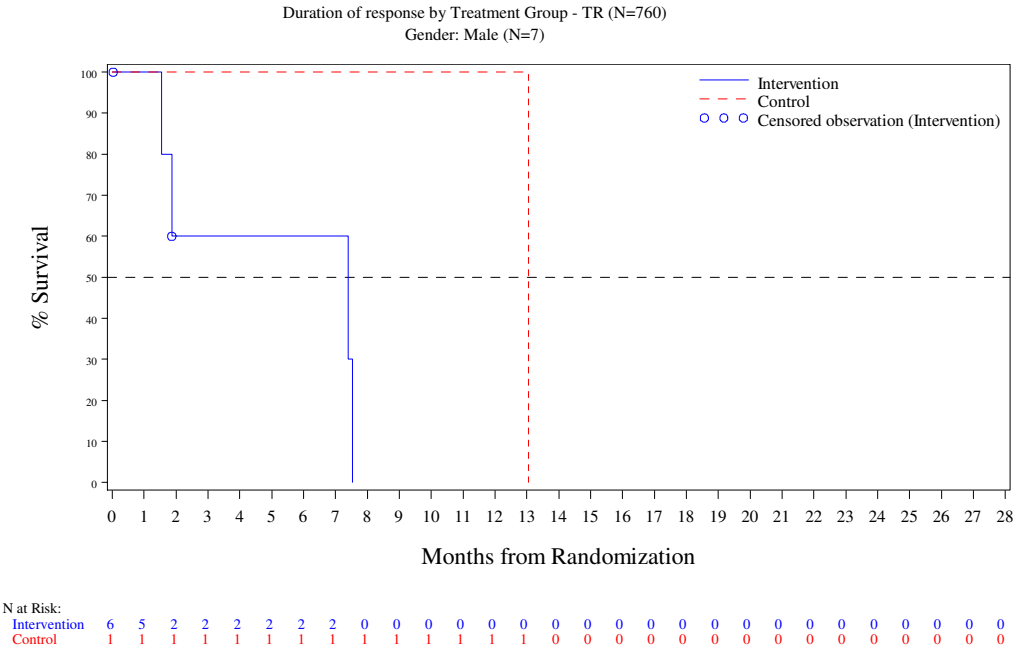

*Page 1/16*
*CL395005301 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : OCT 2014*

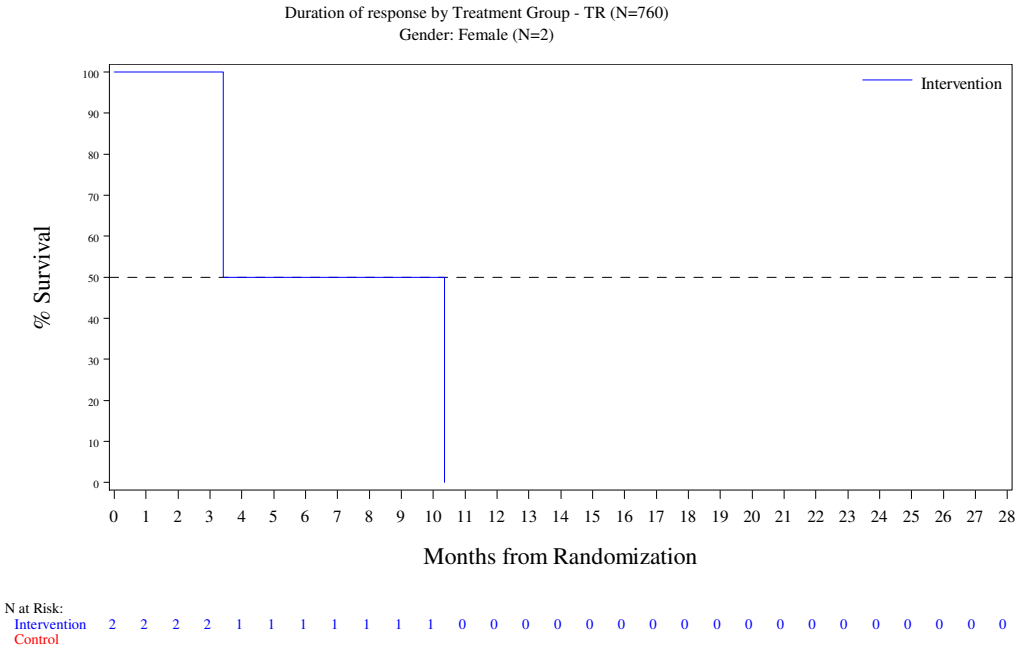

Duration of response by Treatment Group - TR (N=760)
Age Group 1 (<65, >=65): <65 (N=8)
Intervention
Control
Censored observation (Intervention)
% Survival
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28
Months from Randomization
N at Risk:
Intervention 7 6 3 3 2 2 2 2 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
Control 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

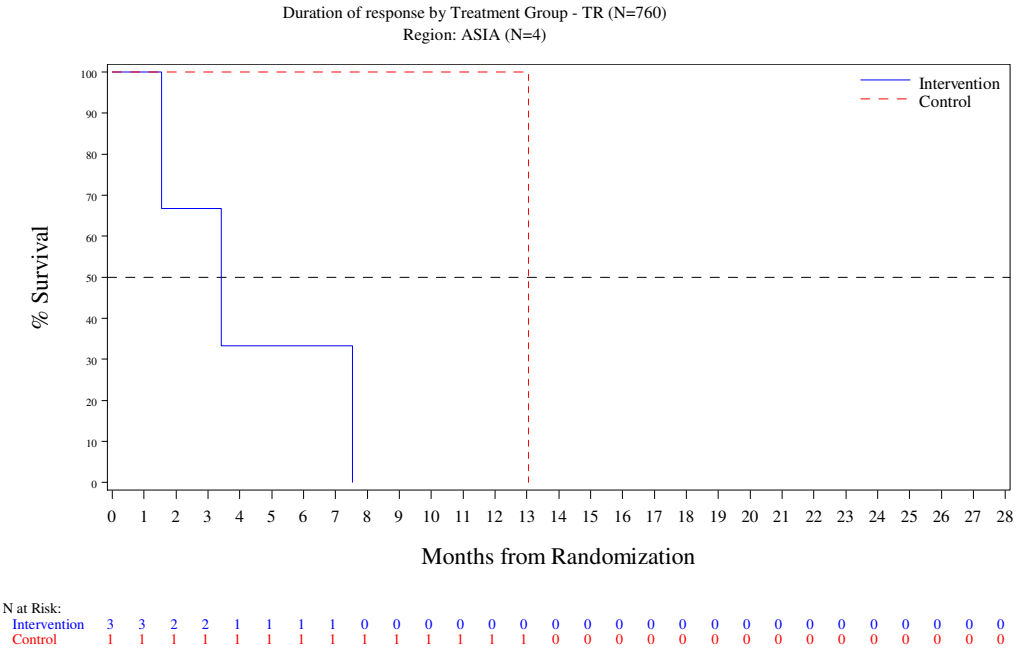

Duration of response by Treatment Group - TR (N=760)
Age Group 1 (<65, >=65): >= 65 (N=1)
Intervention
% Survival
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28
Months from Randomization
N at Risk:
Intervention 1 1 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
Control

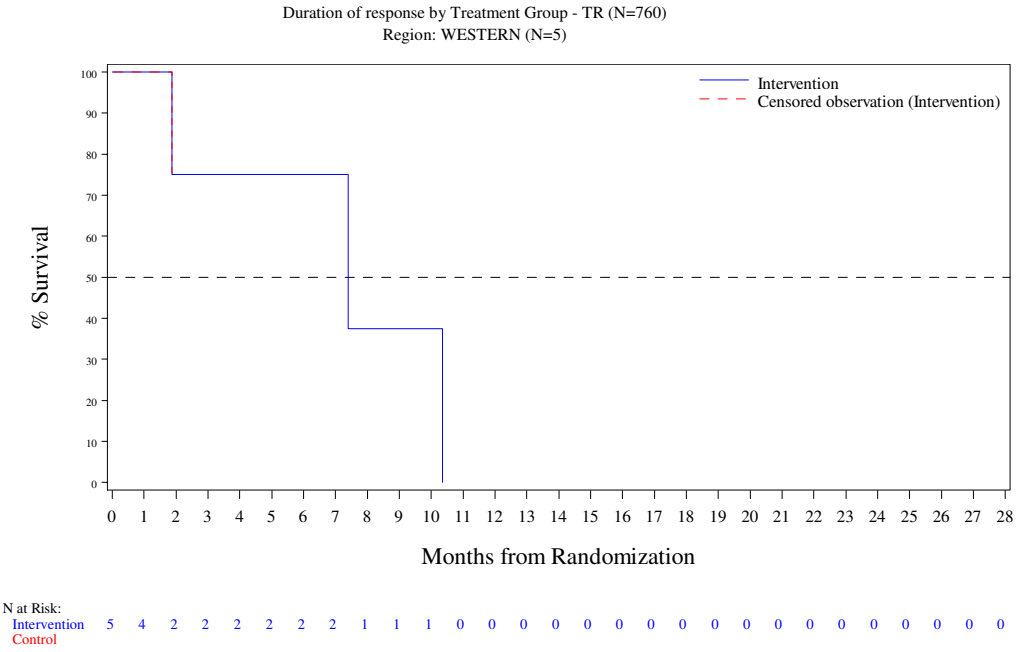

Duration of response by Treatment Group - TR (N=760)
Age 2: <70 (N=8)
Intervention
Control
Censored observation (Intervention)
% Survival
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28
Months from Randomization
N at Risk:
Intervention 7 6 3 3 2 2 2 2 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
Control 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

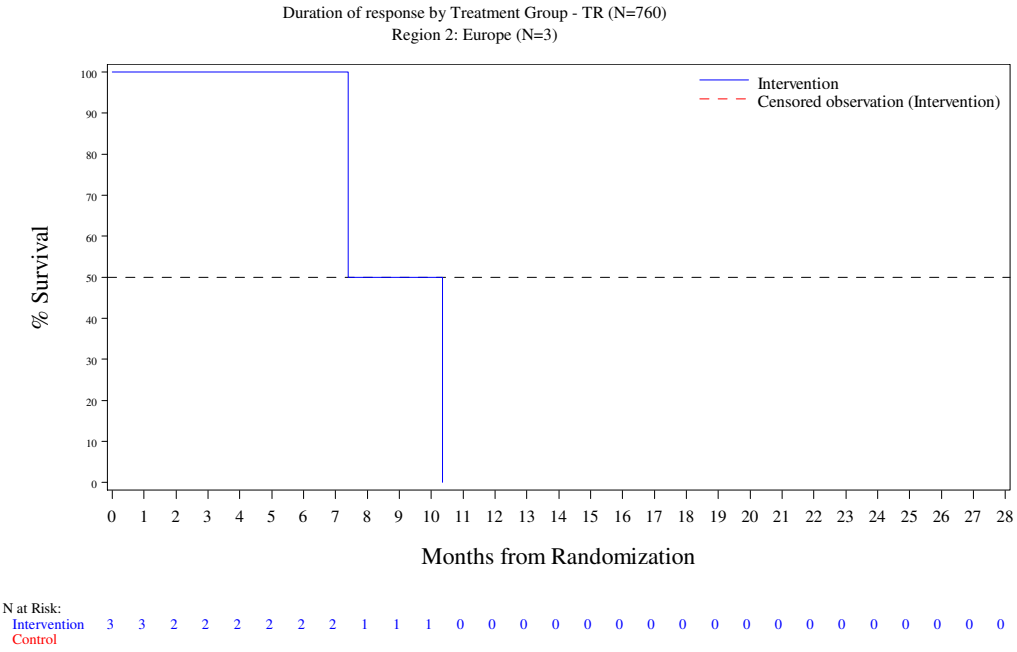

Duration of response by Treatment Group - TR (N=760)
Age 2: >= 70 (N=1)
Intervention
% Survival
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28
Months from Randomization
N at Risk:
Intervention 1 1 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
Control

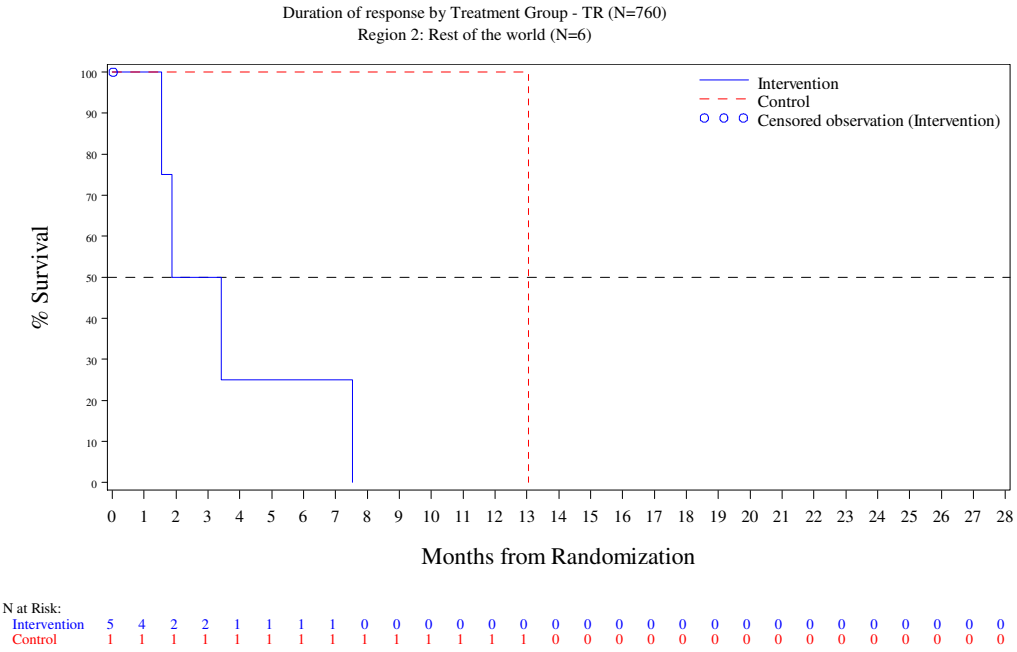

Duration of response by Treatment Group - TR (N=760)
Gender: Male (N=7)
Intervention
Control
Censored observation (Intervention)
% Survival
Months from Randomization
N at Risk:
Intervention 6 5 2 2 2 2 2 2 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
Control 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

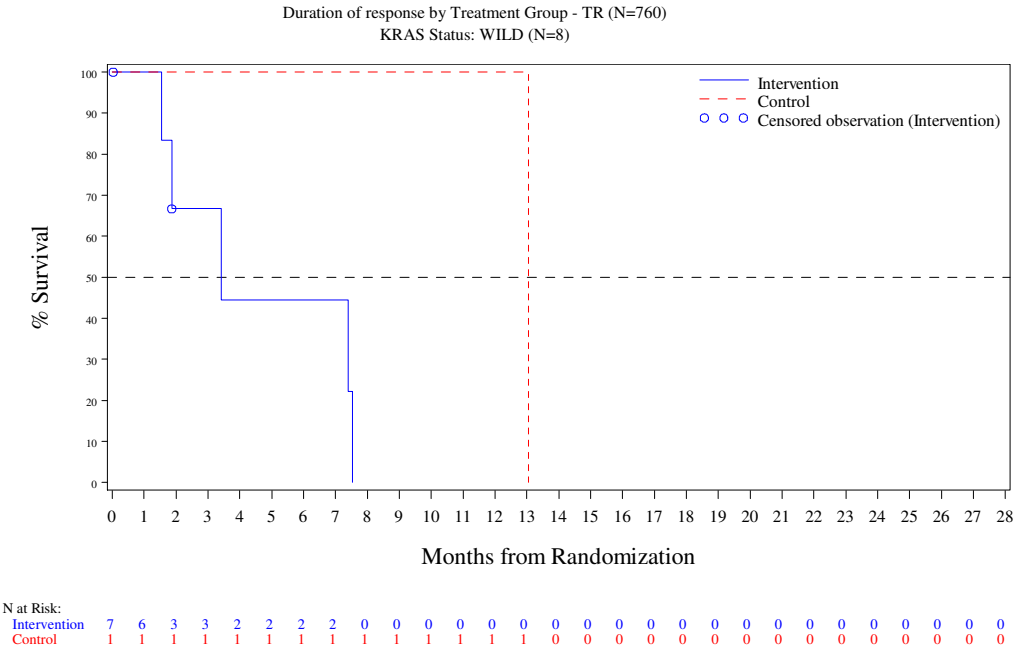

Duration of response by Treatment Group - TR (N=760)
Gender: Female (N=2)
Intervention
% Survival
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28
Months from Randomization
N at Risk:
Intervention 2 2 2 2 1 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
Control

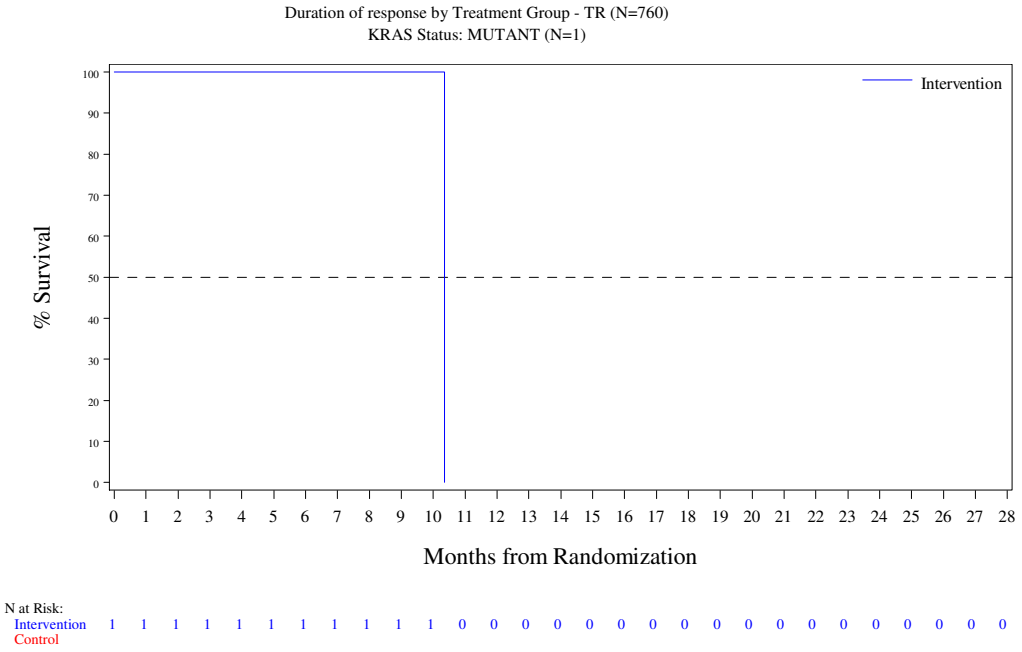

Duration of response by Treatment Group - TR (N=760)
Region: ASIA (N=4)
Intervention
Control
% Survival
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28
Months from Randomization
N at Risk:
Intervention 3 3 2 2 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
Control 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

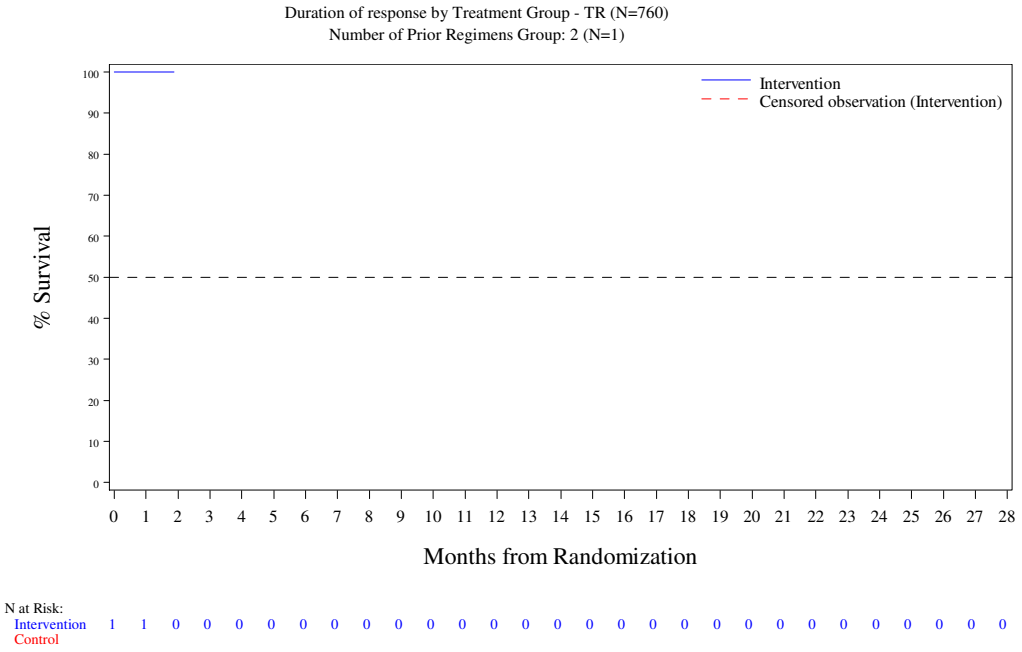

Duration of response by Treatment Group - TR (N=760)
Region: WESTERN (N=5)
Intervention
Censored observation (Intervention)
% Survival
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28
Months from Randomization
N at Risk:
Intervention 5 4 2 2 2 2 2 2 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
Control

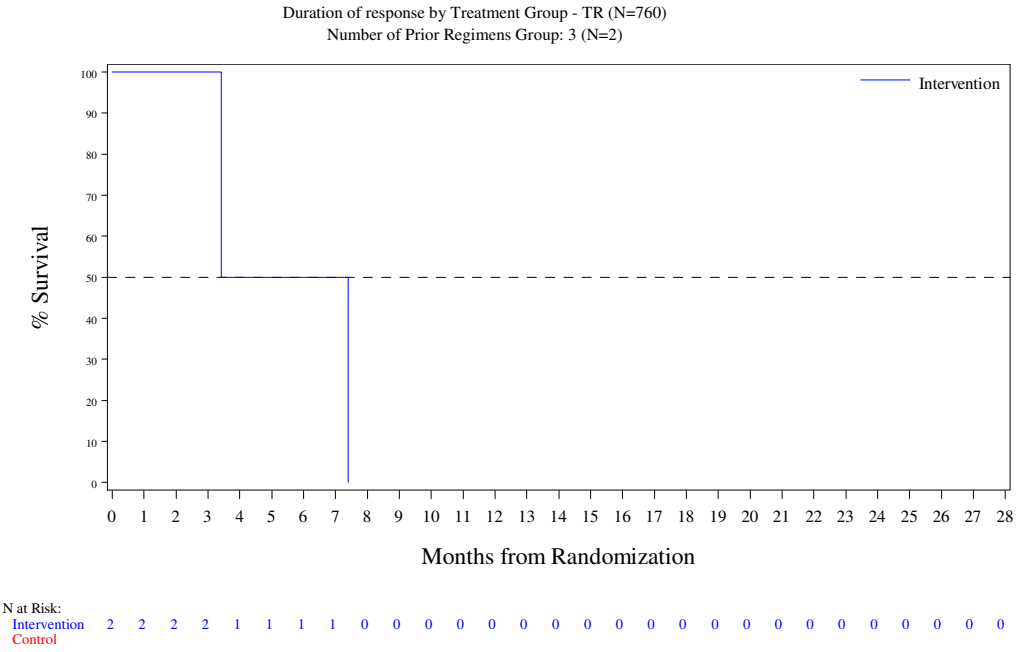

Duration of response by Treatment Group - TR (N=760)
Region 2: Europe (N=3)
Intervention
Censored observation (Intervention)
% Survival
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28
Months from Randomization
N at Risk:
Intervention 3 3 2 2 2 2 2 2 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
Control

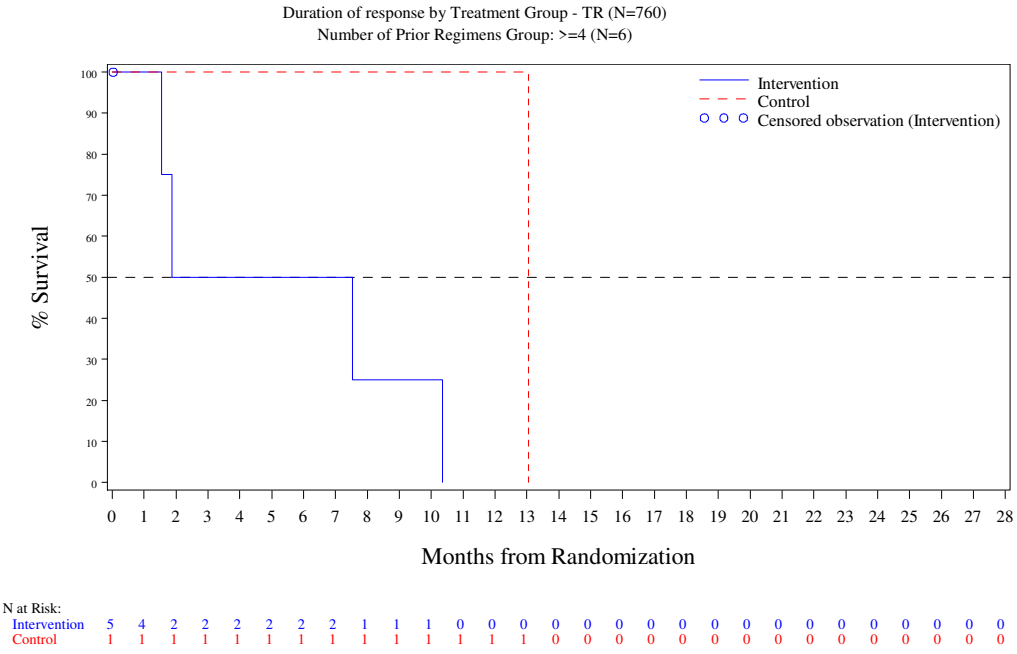

Duration of response by Treatment Group - TR (N=760)
Region 2: Rest of the world (N=6)
Intervention
Control
Censored observation (Intervention)
% Survival
Months from Randomization
N at Risk:
Intervention 5 4 2 2 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
Control 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0


Duration of response by Treatment Group - TR (N=760)
KRAS Status: WILD (N=8)
Intervention
Control
Censored observation (Intervention)
% Survival
Months from Randomization
N at Risk:
Intervention 7 6 3 3 2 2 2 2 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
Control 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

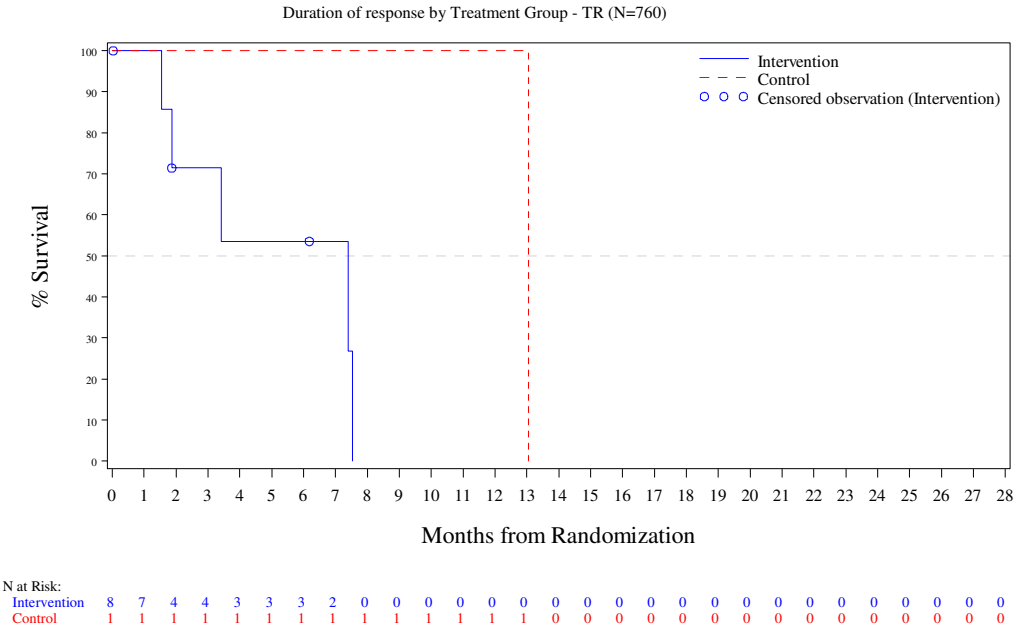

Duration of response by Treatment Group - TR (N=760)
KRAS Status: MUTANT (N=1)
Intervention
% Survival
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28
Months from Randomization
N at Risk:
Intervention 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
Control


Duration of response by Treatment Group - TR (N=760)
Number of Prior Regimens Group: 2 (N=1)
Intervention
Censored observation (Intervention)
% Survival
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28
Months from Randomization
N at Risk:
Intervention 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
Control

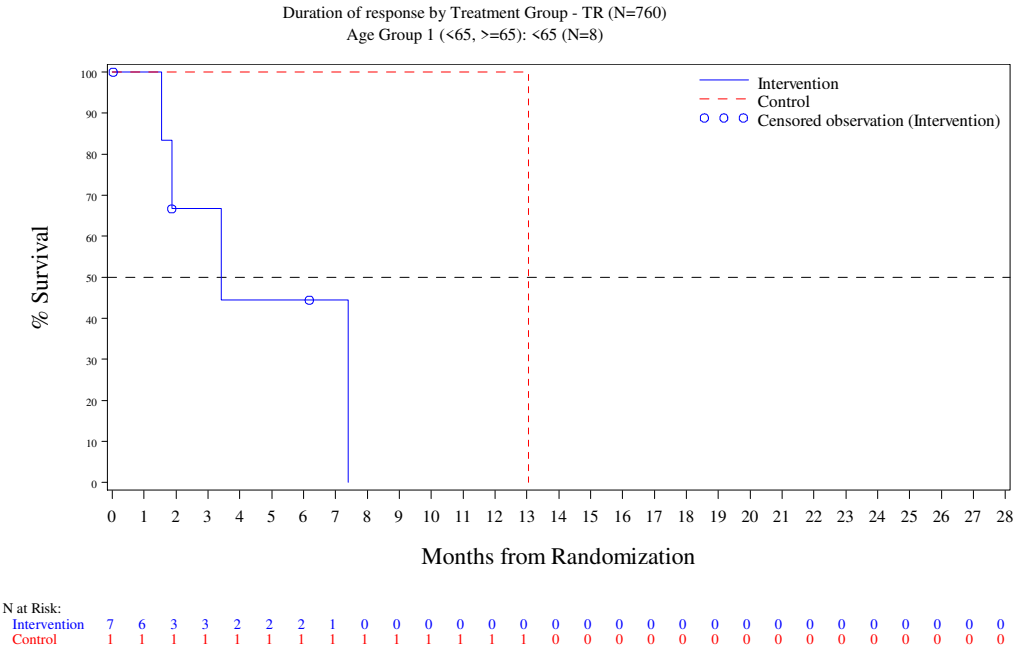

Duration of response by Treatment Group - TR (N=760)
Number of Prior Regimens Group: 3 (N=2)
Intervention
% Survival
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28
Months from Randomization
N at Risk:
Intervention 2 2 2 2 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
Control

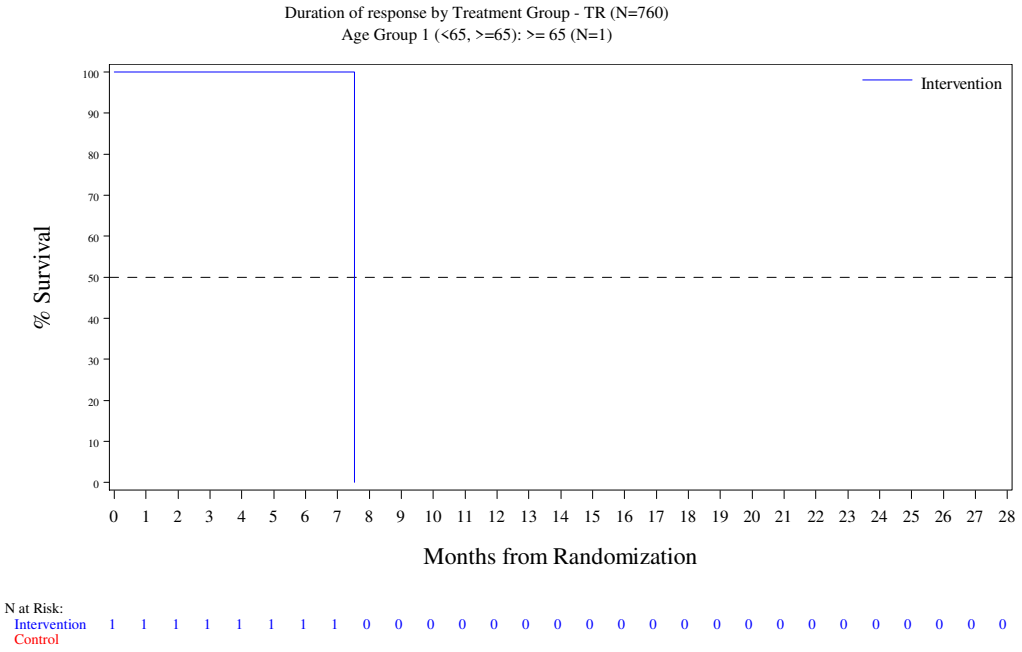


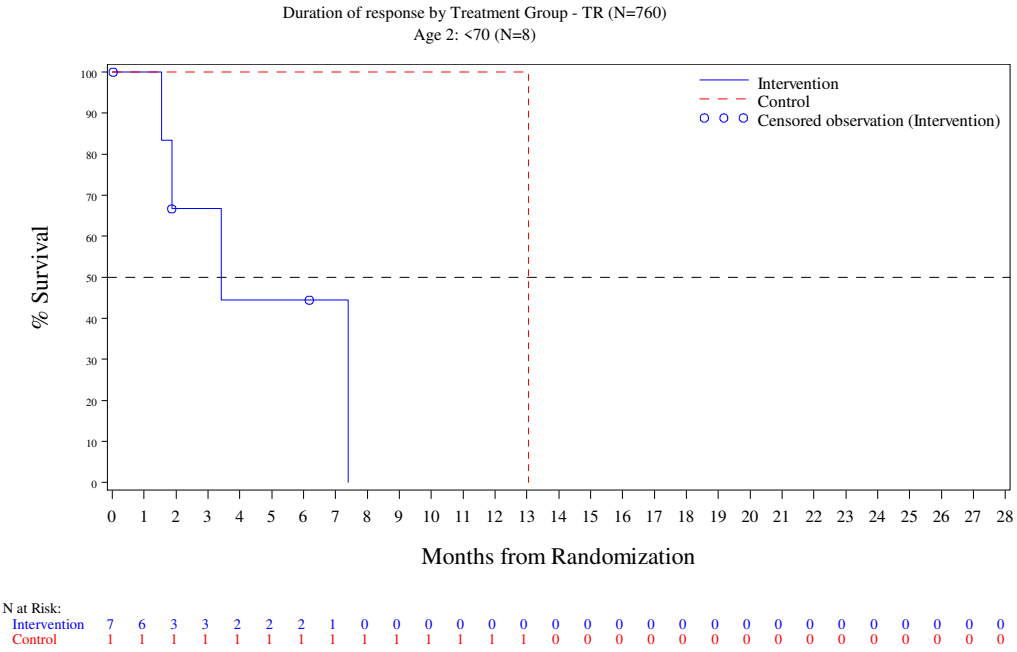

*Page 16/16*
*CL395005301 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : OCT 2014*

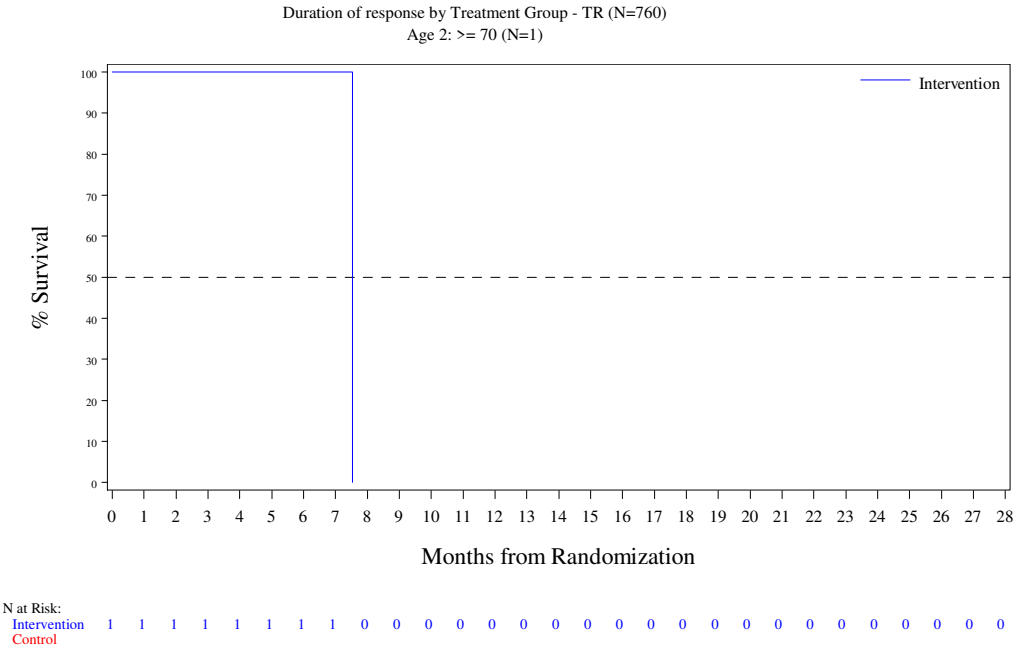


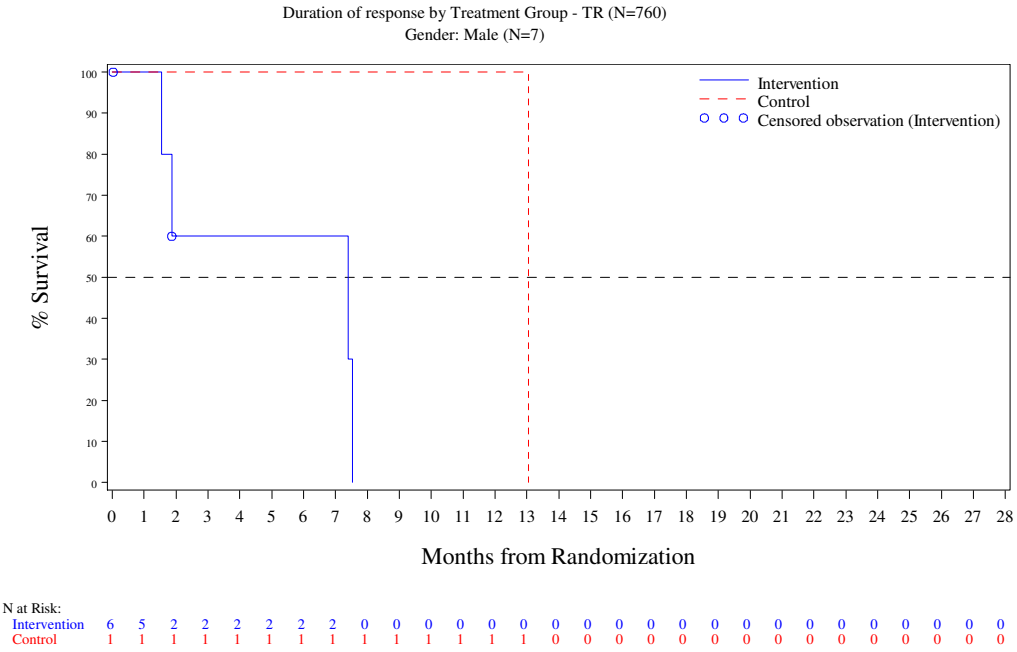

*Page 1/16*
*CL395005301 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : JAN 2014*

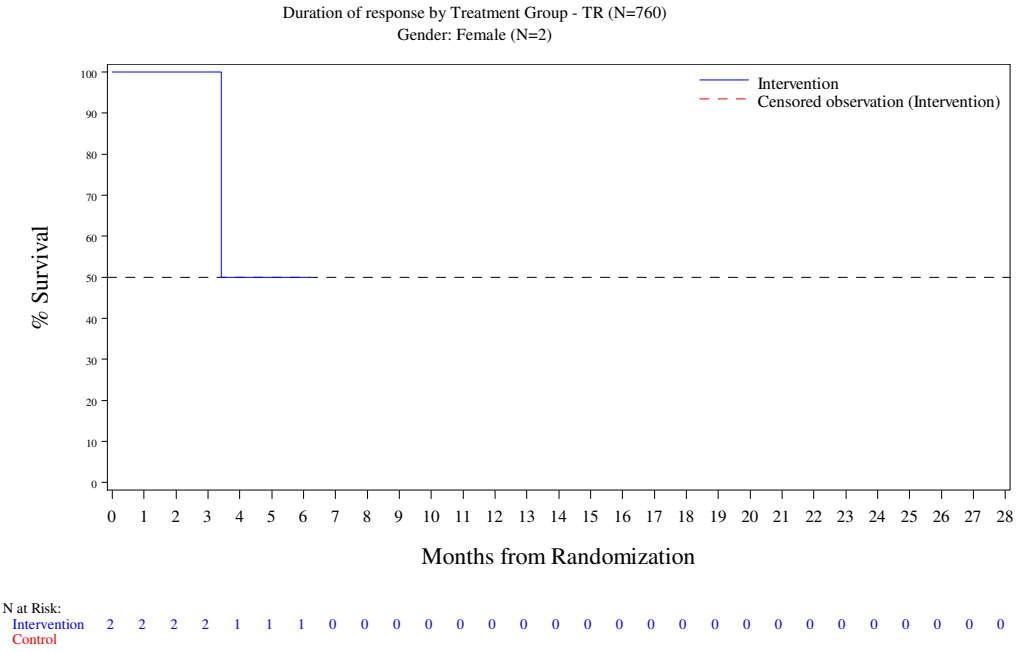

Duration of response by Treatment Group - TR (N=760)
Age Group 1 (<65, >=65): <65 (N=8)
Intervention
Control
Censored observation (Intervention)
% Survival
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28
Months from Randomization
N at Risk:
Intervention 7 6 3 3 2 2 2 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
Control 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

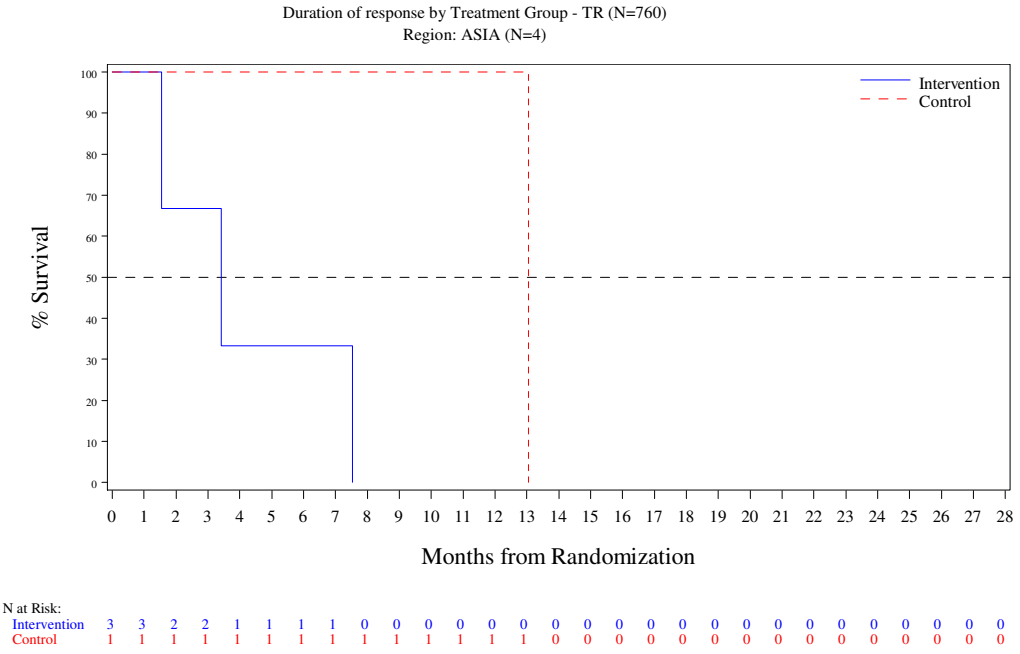

Duration of response by Treatment Group - TR (N=760)
Age Group 1 (<65, >=65): >= 65 (N=1)
Intervention
% Survival
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28
Months from Randomization
N at Risk:
Intervention 1 1 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
Control

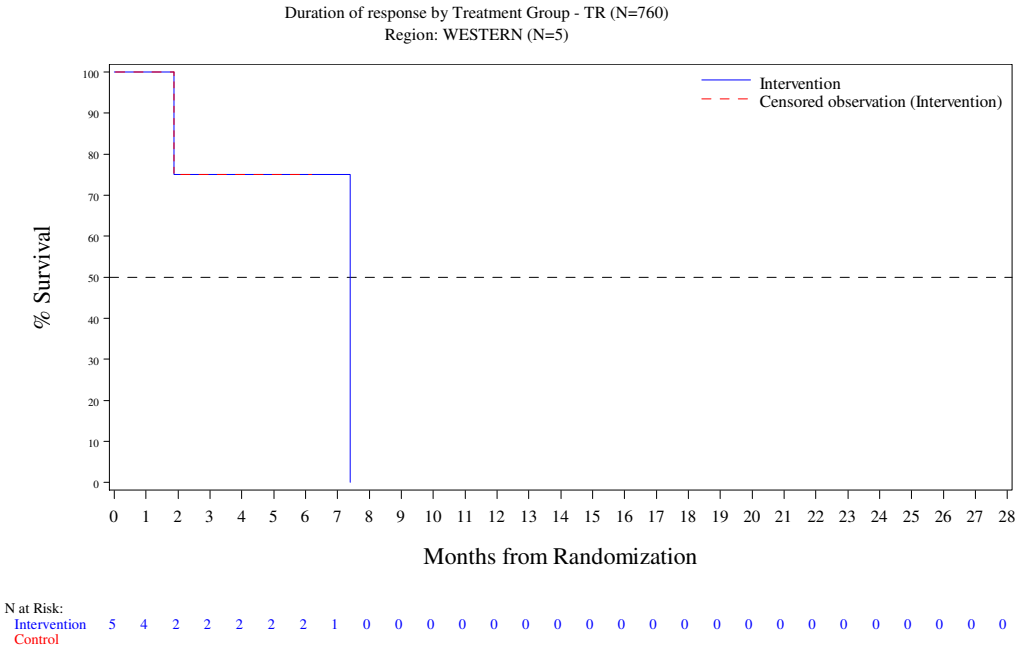

Duration of response by Treatment Group - TR (N=760)
Age 2: <70 (N=8)
Intervention
Control
Censored observation (Intervention)
% Survival
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28
Months from Randomization
N at Risk:
Intervention 7 6 3 3 2 2 2 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
Control 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

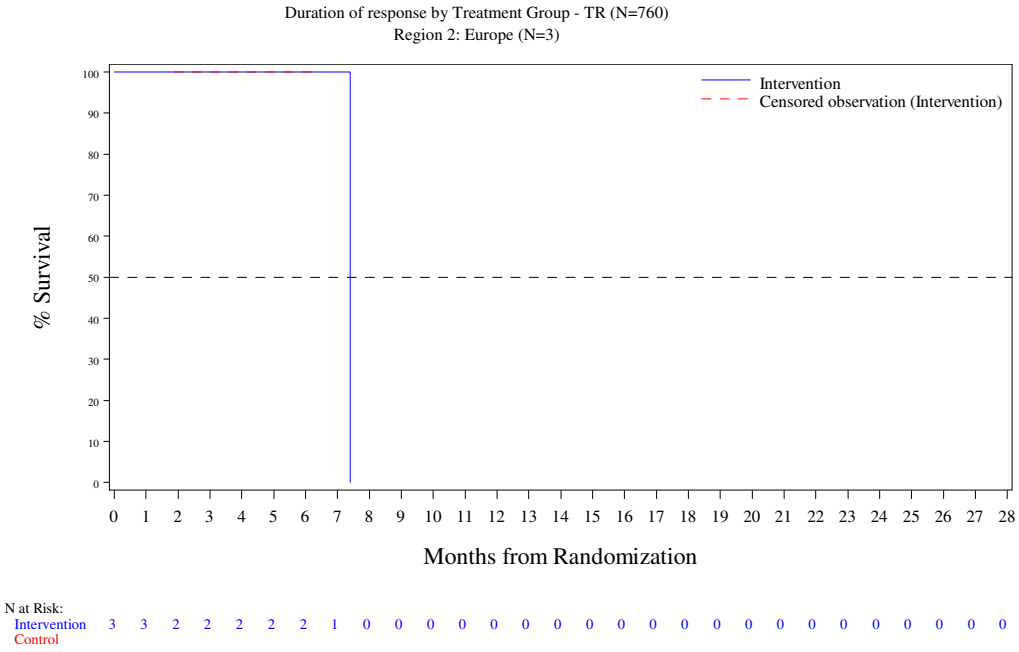

Duration of response by Treatment Group - TR (N=760)
Age 2: >= 70 (N=1)
Intervention
% Survival
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28
Months from Randomization
N at Risk:
Intervention 1 1 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
Control

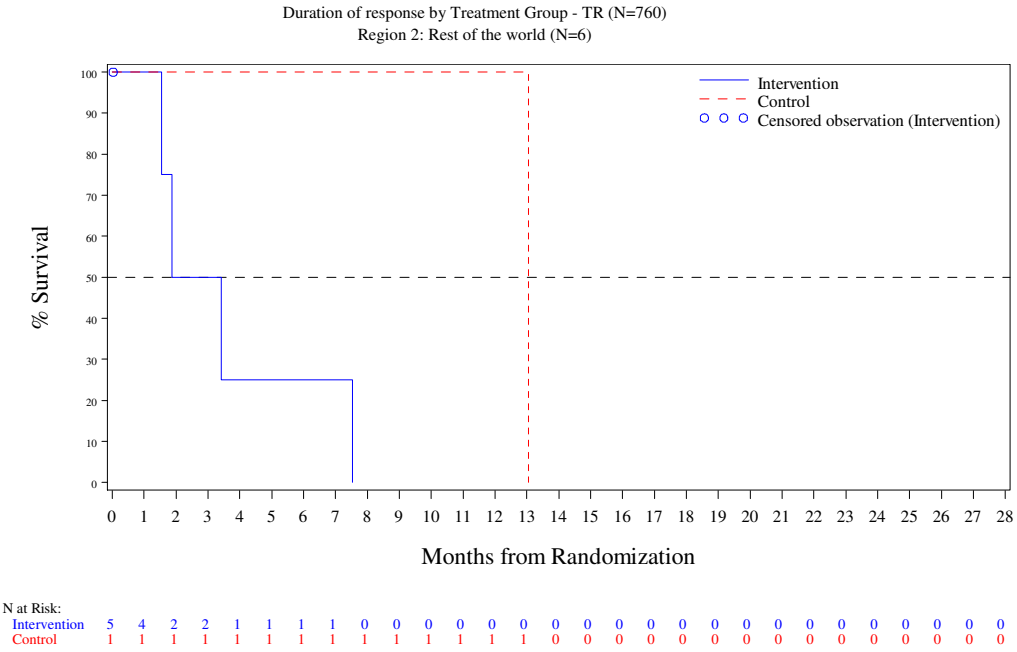

Duration of response by Treatment Group - TR (N=760)
Gender: Male (N=7)
Intervention
Control
Censored observation (Intervention)
% Survival
Months from Randomization
N at Risk:
Intervention 6 5 2 2 2 2 2 2 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
Control 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0


Duration of response by Treatment Group - TR (N=760)
Gender: Female (N=2)
Intervention
Censored observation (Intervention)
% Survival
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28
Months from Randomization
N at Risk:
Intervention 2 2 2 2 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
Control

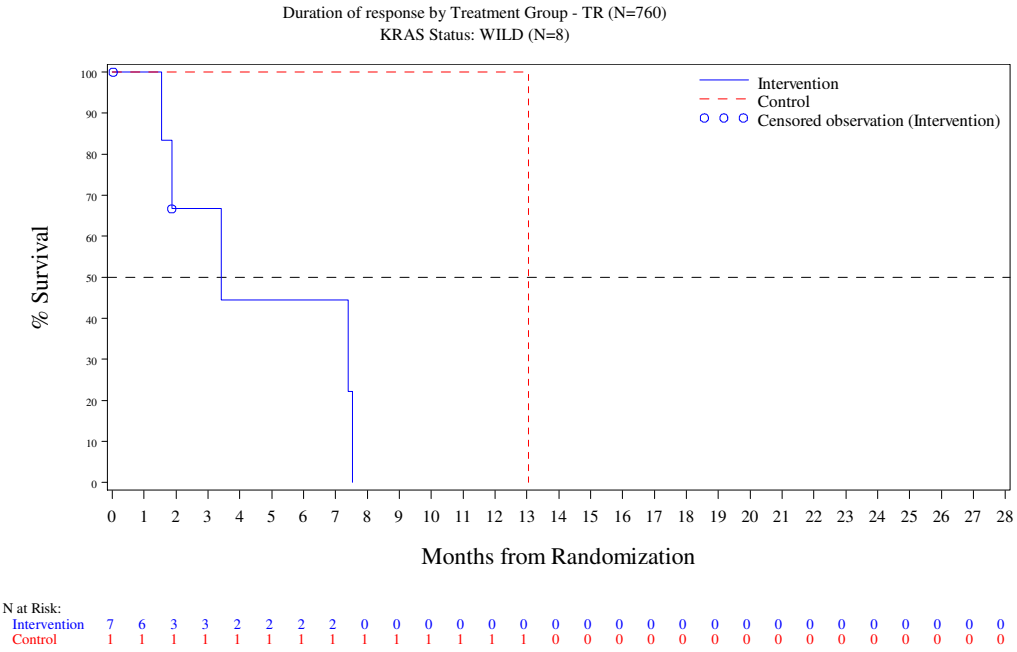

Duration of response by Treatment Group - TR (N=760)
Region: ASIA (N=4)
Intervention
Control
% Survival
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28
Months from Randomization
N at Risk:
Intervention 3 3 2 2 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
Control 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

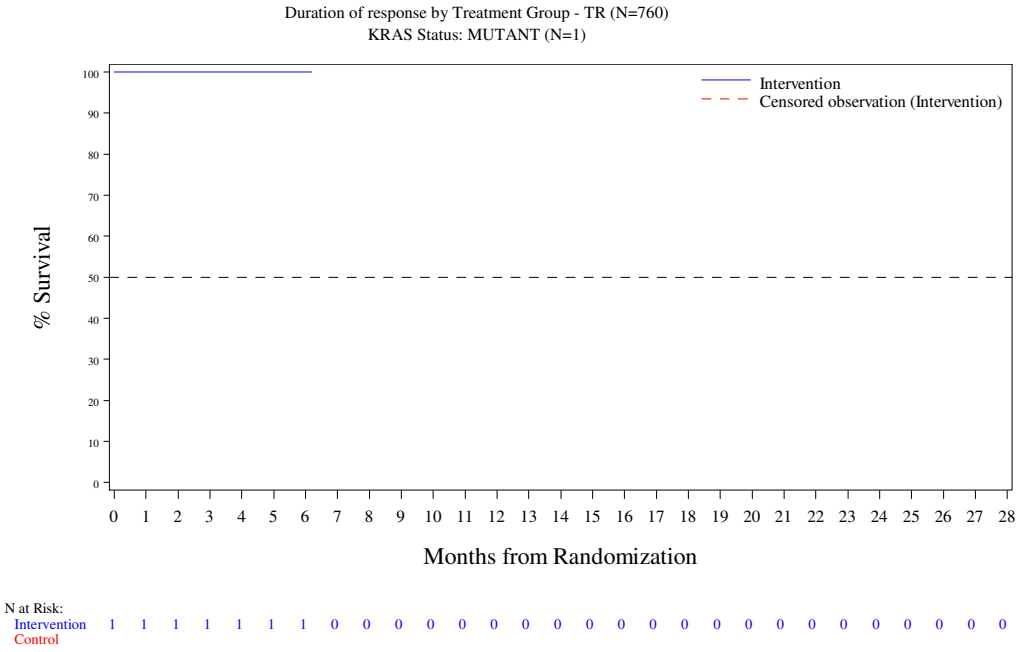

Duration of response by Treatment Group - TR (N=760)
Region: WESTERN (N=5)
Intervention
Censored observation (Intervention)
% Survival
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28
Months from Randomization
N at Risk:
Intervention 5 4 2 2 2 2 2 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
Control

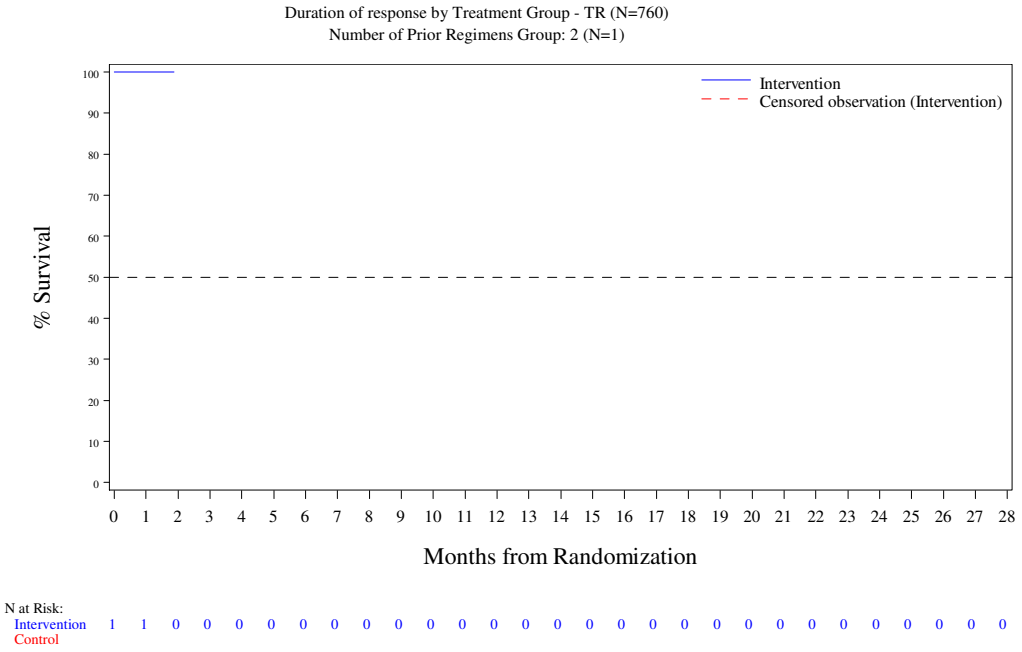

Duration of response by Treatment Group - TR (N=760)
Region 2: Europe (N=3)
Intervention
Censored observation (Intervention)
% Survival
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28
Months from Randomization
N at Risk:
Intervention 3 3 2 2 2 2 2 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
Control

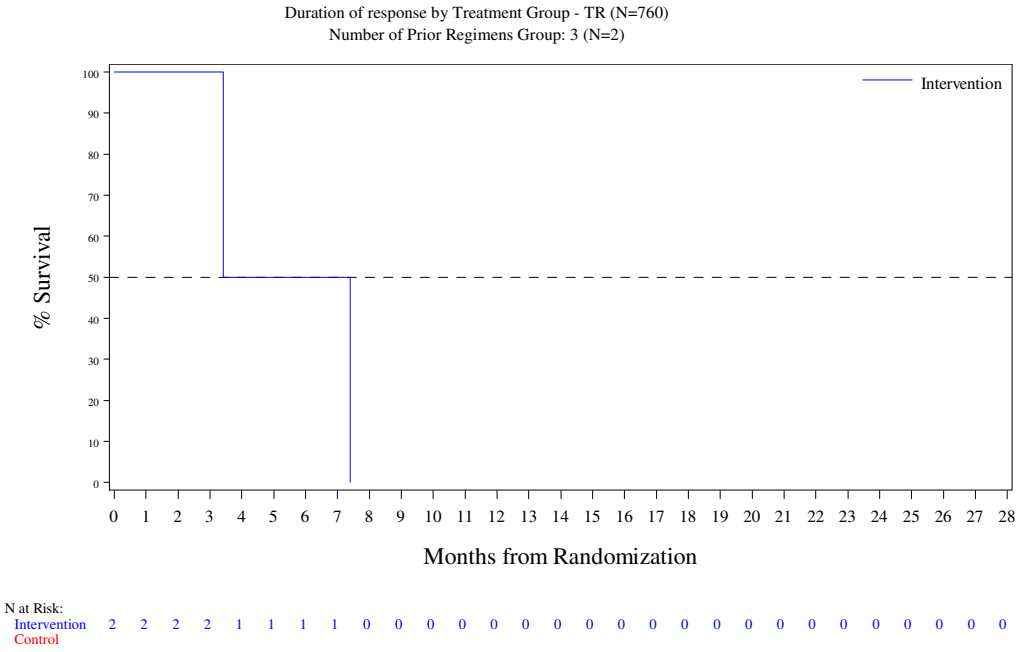


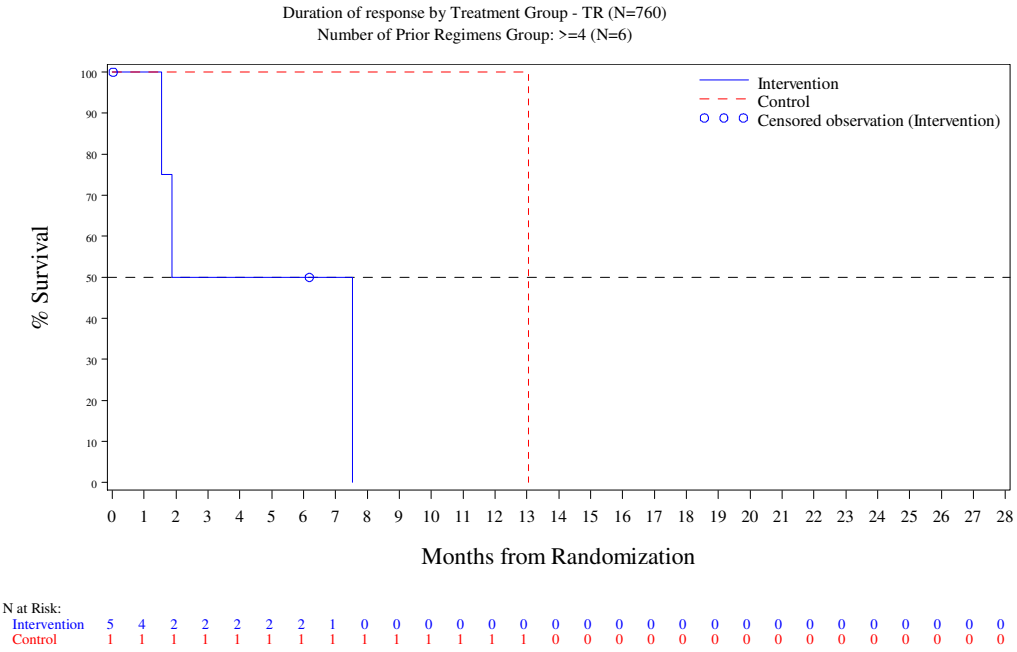

Page 11/16
CL395005301 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : JAN 2014

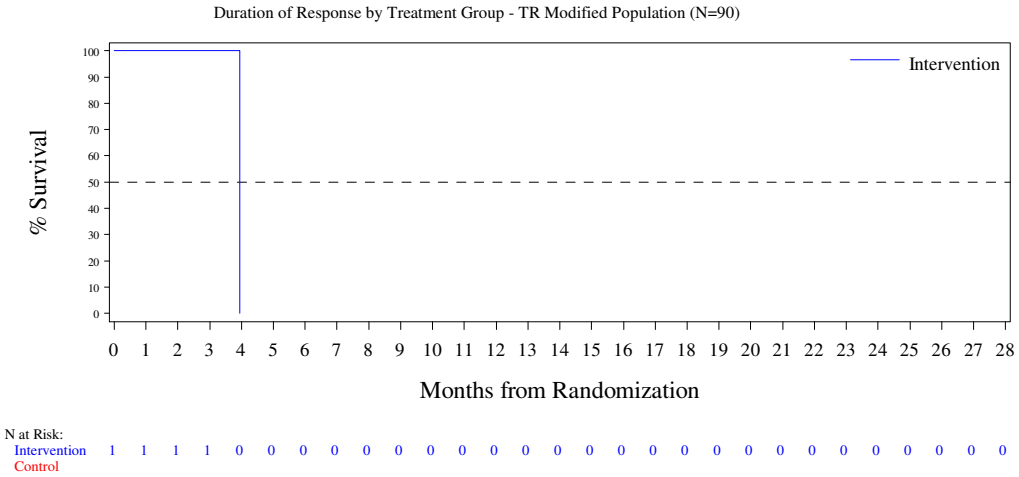

Duration of response by Treatment Group - TR (N=760)
KRAS Status: WILD (N=8)
Intervention
Control
Censored observation (Intervention)
% Survival
Months from Randomization
N at Risk:
Intervention 7 6 3 3 2 2 2 2 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
Control 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0


Duration of response by Treatment Group - TR (N=760)
KRAS Status: MUTANT (N=1)
Intervention
Censored observation (Intervention)
% Survival
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28
Months from Randomization
N at Risk:
Intervention 1 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
Control

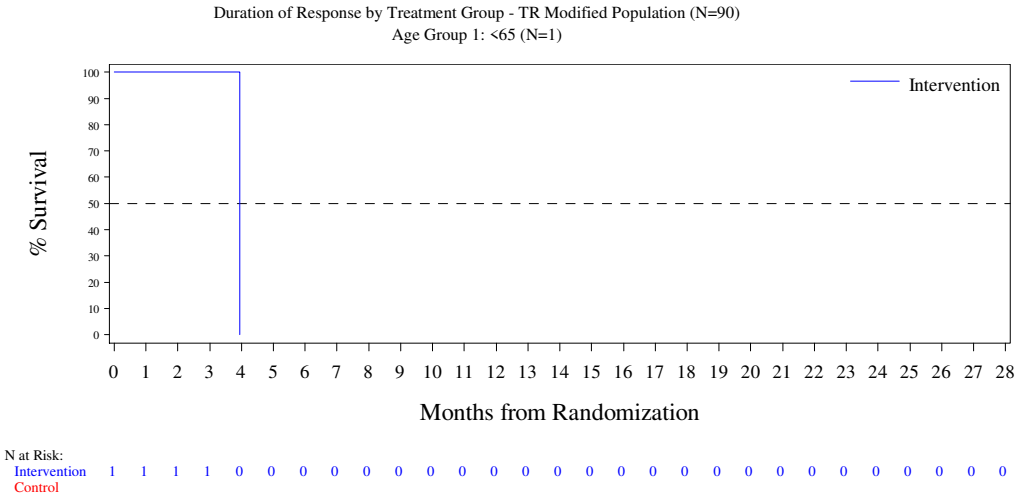

Duration of response by Treatment Group - TR (N=760)
Number of Prior Regimens Group: 2 (N=1)
Intervention
Censored observation (Intervention)
% Survival
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28
Months from Randomization
N at Risk:
Intervention 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
Control


Duration of response by Treatment Group - TR (N=760)
Number of Prior Regimens Group: 3 (N=2)
Intervention
% Survival
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28
Months from Randomization
N at Risk:
Intervention 2 2 2 2 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
Control

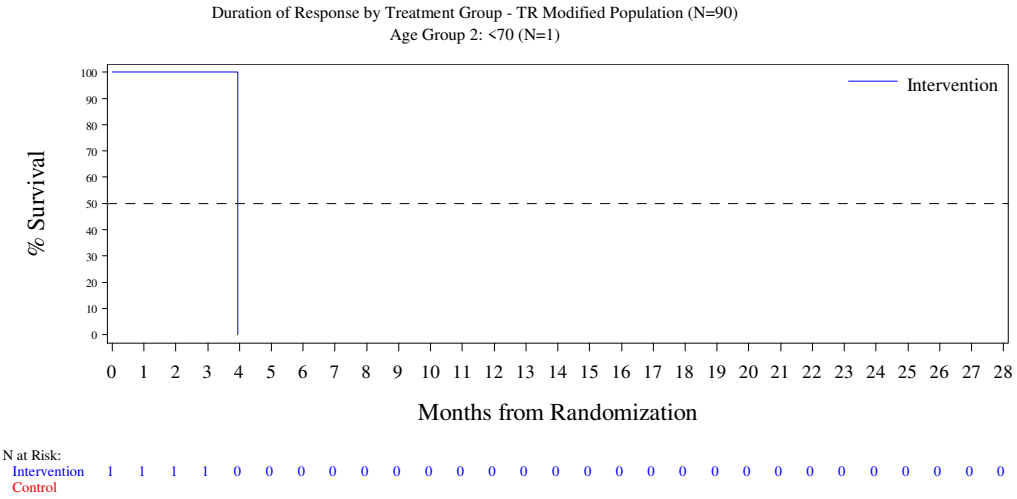

Duration of response by Treatment Group - TR (N=760)
Number of Prior Regimens Group: >=4 (N=6)
Intervention
Control
Censored observation (Intervention)
% Survival
Months from Randomization
N at Risk:
Intervention 5 4 2 2 2 2 2 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
Control 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0



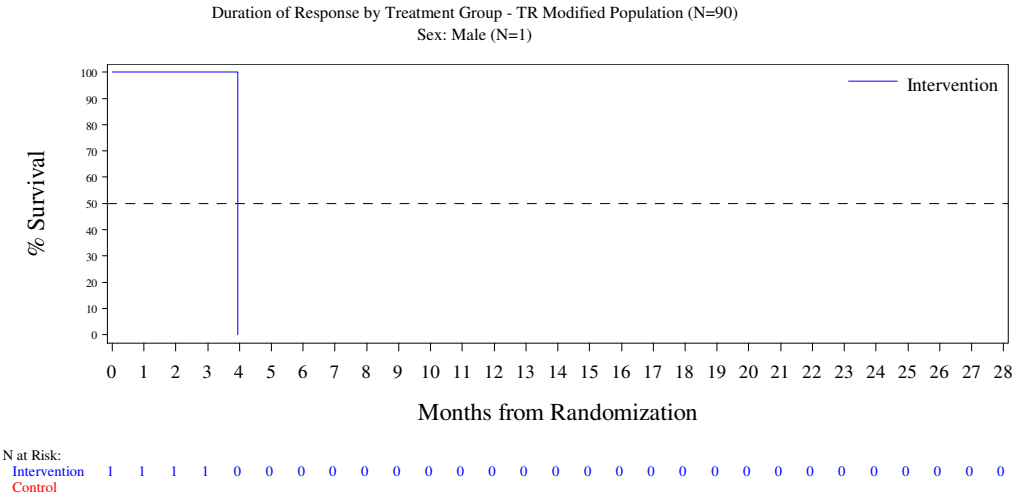

*The Tumour Response Modified population contains all subjects in the Tumour Response population who have:*
*- Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*




*The Tumour Response Modified population contains all subjects in the Tumour Response population who have:*
- *Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
- *Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*

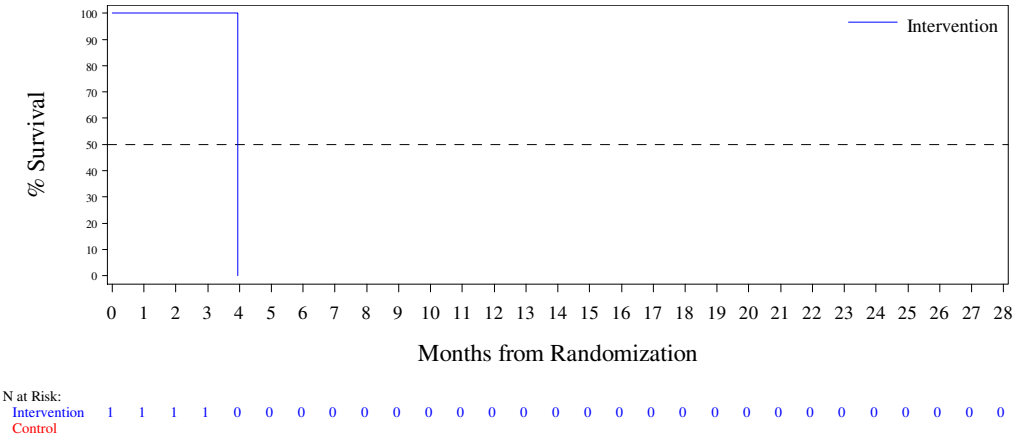



*The Tumour Response Modified population contains all subjects in the Tumour Response population who have:*
- *Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
- *Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*

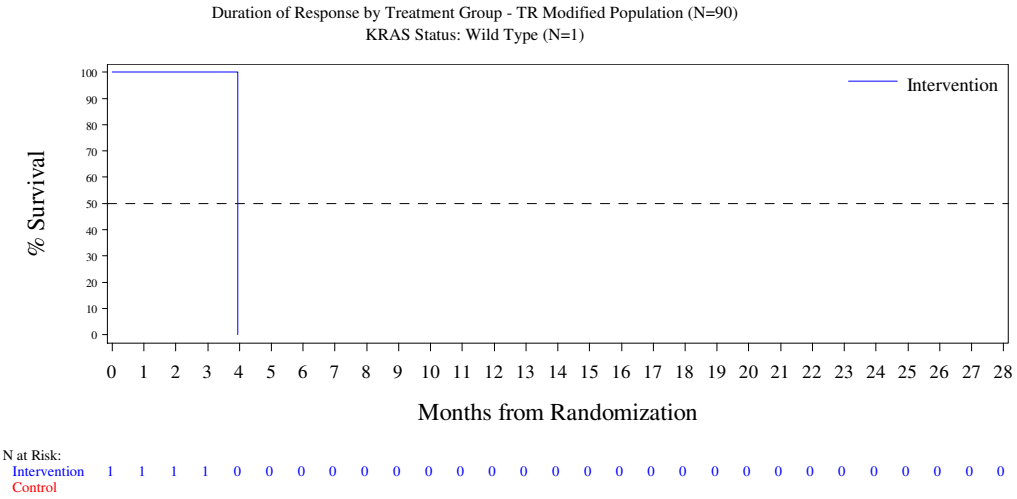



*The Tumour Response Modified population contains all subjects in the Tumour Response population who have:*
- *Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
- *Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*

Duration of Response by Treatment Group - TR Modified Population (N=90)
Country: Korea (N=1)




*The Tumour Response Modified population contains all subjects in the Tumour Response population who have:*
- *Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
- *Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*




*The Tumour Response Modified population contains all subjects in the Tumour Response population who have:*
- *Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
- *Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*

## Anhang 4-G4: Zeit bis zum Therapieversagen - RCT

## Anhang 4-G4.1: Ergebnisse für Zeit bis zum Therapieversagen (Hauptanalyse) - RCT RECOURSE (beide Datenschnitte) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)

Time to Treatment Failure - ITT Population (N=800)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value * | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 534 | 494 (92.5) | 1.9 [1.9; 2.0] | 266 | 261 (98.1) | 1.7 [1.7; 1.8] | 0.50 [0.42; 0.58], <.0001 | |
| Age: <65 years | 300 | 282 (94.0) | 1.9 [1.9; 1.9] | 148 | 143 (96.6) | 1.7 [1.7; 1.8] | 0.55 [0.45; 0.68], <.0001 | 0.0682 |
| Age: >= 65 years | 234 | 212 (90.6) | 2.1 [1.9; 3.1] | 118 | 118 (100.0) | 1.8 [1.7; 1.8] | 0.41 [0.32; 0.52], <.0001 | |
| Age 2: <70 years | 406 | 380 (93.6) | 1.9 [1.9; 2.0] | 210 | 205 (97.6) | 1.7 [1.7; 1.8] | 0.52 [0.44; 0.62], <.0001 | 0.0762 |
| Age 2: >= 70 years | 128 | 114 (89.1) | 2.3 [1.9; 3.7] | 56 | 56 (100.0) | 1.8 [1.6; 1.9] | 0.43 [0.30; 0.62], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 304 (93.3) | 1.9 [1.9; 2.0] | 165 | 161 (97.6) | 1.8 [1.7; 1.8] | 0.56 [0.46; 0.69], <.0001 | 0.0323 |
| Gender: Female | 208 | 190 (91.3) | 2.0 [1.9; 2.5] | 101 | 100 (99.0) | 1.7 [1.6; 1.8] | 0.40 [0.31; 0.53], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 174 (97.8) | 1.9 [1.9; 2.1] | 88 | 88 (100.0) | 1.8 [1.7; 1.8] | 0.58 [0.44; 0.75], <.0001 | 0.1926 |
| Region: Western | 356 | 320 (89.9) | 1.9 [1.9; 2.0] | 178 | 173 (97.2) | 1.7 [1.7; 1.8] | 0.46 [0.38; 0.56], <.0001 | |
| Region 2: Europe | 271 | 238 (87.8) | 1.9 [1.9; 2.0] | 132 | 129 (97.7) | 1.7 [1.6; 1.8] | 0.43 [0.34; 0.54], <.0001 | 0.0892 |
| Region 2: Rest of the world | 263 | 256 (97.3) | 1.9 [1.9; 2.1] | 134 | 132 (98.5) | 1.8 [1.7; 1.8] | 0.56 [0.45; 0.69], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 242 (92.4) | 2.0 [1.9; 2.2] | 131 | 126 (96.2) | 1.7 [1.7; 1.8] | 0.50 [0.40; 0.62], <.0001 | 0.7697 |
| KRAS: Mutant | 272 | 252 (92.6) | 1.9 [1.9; 2.0] | 135 | 135 (100.0) | 1.7 [1.7; 1.8] | 0.50 [0.40; 0.62], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 95 | 91 (95.8) | 1.8 [1.7; 1.9] | 45 | 44 (97.8) | 1.7 [1.4; 1.8] | 0.60 [0.40; 0.88], 0.0086 | 0.4475 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 115 (96.6) | 1.9 [1.8; 2.0] | 54 | 53 (98.1) | 1.7 [1.6; 1.8] | 0.44 [0.31; 0.63], <.0001 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 288 (90.0) | 2.1 [1.9; 3.0] | 167 | 164 (98.2) | 1.8 [1.7; 1.8] | 0.46 [0.37; 0.56], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
** Stratified log-rank test (stratification factors: KRAS Status, Time since Diagnosis of First Metastasis and Region)*

Time to Treatment Failure - ITT Population (N=800)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value * | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 534 | 494 (92.5) | 1.9 [1.9; 2.0] | 266 | 261 (98.1) | 1.7 [1.7; 1.8] | 0.50 [0.42; 0.58], <.0001 | |
| Age: <65 years | 300 | 282 (94.0) | 1.9 [1.9; 1.9] | 148 | 143 (96.6) | 1.7 [1.7; 1.8] | 0.55 [0.45; 0.68], <.0001 | 0.0682 |
| Age: >= 65 years | 234 | 212 (90.6) | 2.1 [1.9; 3.1] | 118 | 118 (100.0) | 1.8 [1.7; 1.8] | 0.41 [0.32; 0.52], <.0001 | |
| Age 2: <70 years | 406 | 380 (93.6) | 1.9 [1.9; 2.0] | 210 | 205 (97.6) | 1.7 [1.7; 1.8] | 0.52 [0.44; 0.62], <.0001 | 0.0762 |
| Age 2: >= 70 years | 128 | 114 (89.1) | 2.3 [1.9; 3.7] | 56 | 56 (100.0) | 1.8 [1.6; 1.8] | 0.43 [0.30; 0.62], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 304 (93.3) | 1.9 [1.9; 2.0] | 165 | 161 (97.6) | 1.8 [1.7; 1.8] | 0.56 [0.46; 0.69], <.0001 | 0.0323 |
| Gender: Female | 208 | 190 (91.3) | 2.0 [1.9; 2.5] | 101 | 100 (99.0) | 1.7 [1.6; 1.8] | 0.40 [0.31; 0.53], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 174 (97.8) | 1.9 [1.9; 2.1] | 88 | 88 (100.0) | 1.8 [1.7; 1.8] | 0.58 [0.44; 0.75], <.0001 | 0.1926 |
| Region: Western | 356 | 320 (89.9) | 1.9 [1.9; 2.0] | 178 | 173 (97.2) | 1.7 [1.7; 1.8] | 0.46 [0.38; 0.56], <.0001 | |
| Region 2: Europe | 271 | 238 (87.8) | 1.9 [1.9; 2.0] | 132 | 129 (97.7) | 1.7 [1.6; 1.8] | 0.43 [0.34; 0.54], <.0001 | 0.0892 |
| Region 2: Rest of the world | 263 | 256 (97.3) | 1.9 [1.9; 2.1] | 134 | 132 (98.5) | 1.8 [1.7; 1.8] | 0.56 [0.45; 0.69], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 242 (92.4) | 2.0 [1.9; 2.2] | 131 | 126 (96.2) | 1.7 [1.7; 1.8] | 0.50 [0.40; 0.62], <.0001 | 0.7697 |
| KRAS: Mutant | 272 | 252 (92.6) | 1.9 [1.9; 2.0] | 135 | 135 (100.0) | 1.7 [1.7; 1.8] | 0.50 [0.40; 0.62], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 95 | 91 (95.8) | 1.8 [1.7; 1.9] | 45 | 44 (97.8) | 1.7 [1.4; 1.8] | 0.60 [0.40; 0.88], 0.0086 | 0.4475 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 115 (96.6) | 1.9 [1.8; 2.0] | 54 | 53 (98.1) | 1.7 [1.6; 1.8] | 0.44 [0.31; 0.63], <.0001 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 288 (90.0) | 2.1 [1.9; 3.0] | 167 | 164 (98.2) | 1.8 [1.7; 1.8] | 0.46 [0.37; 0.56], <.0001 | |

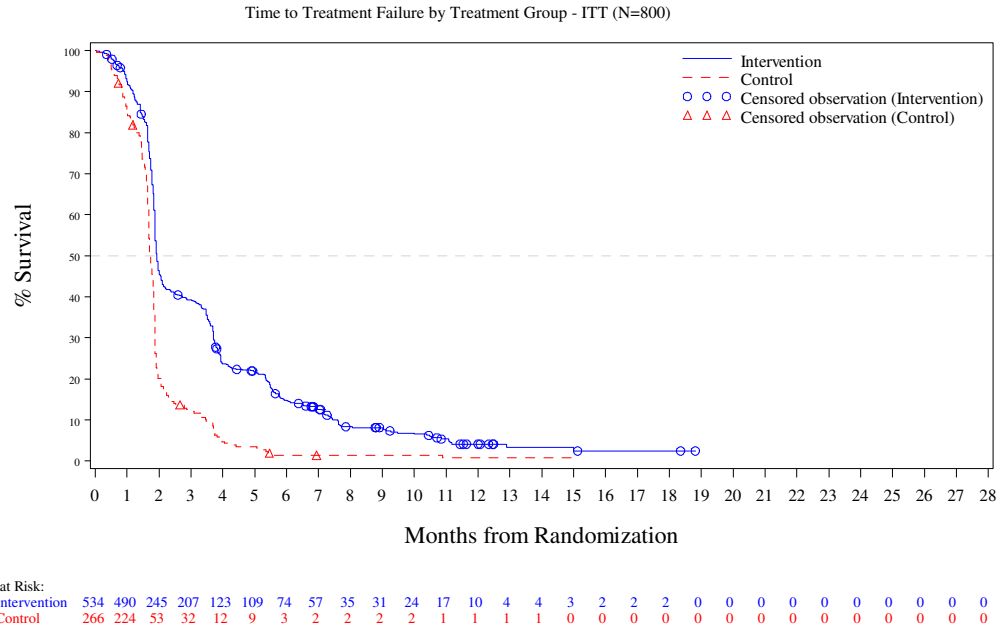
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
** Stratified log-rank test (stratification factors: KRAS Status, Time since Diagnosis of First Metastasis and Region)*

Time to Treatment Failure - ITT Modified Population (N=94)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value * | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 60 (98.4) | 1.9 [1.9; 2.9] | 33 | 33 (100.0) | 1.7 [1.7; 1.9] | 0.46 [0.29; 0.72], 0.0007 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 49 (100.0) | 1.9 [1.9; 2.9] | 28 | 28 (100.0) | 1.8 [1.7; 1.9] | 0.46 [0.28; 0.77], 0.0028 | 0.7886 |
| Age1: ≥65 years | 12 | 11 (91.7) | 2.3 [1.7; 3.8] | 5 | 5 (100.0) | 1.7 [0.4; 2.2] | 0.82 [0.20; 3.46], 0.7922 | |
| Age2: <70 years | 57 | 56 (98.2) | 1.9 [1.9; 2.9] | 30 | 30 (100.0) | 1.8 [1.7; 1.9] | 0.46 [0.29; 0.74], 0.0012 | 0.9598 |
| Age2: ≥70 years | 4 | 4 (100.0) | 2.8 [1.7; 3.8] | 3 | 3 (100.0) | 1.7 [0.7; 2.2] | 1.41 [0.08; 23.57], 0.8092 | |
| Gender: Male | 35 | 35 (100.0) | 1.9 [1.9; 3.6] | 20 | 20 (100.0) | 1.7 [1.1; 1.9] | 0.29 [0.16; 0.55], 0.0001 | 0.1307 |
| Gender: Female | 26 | 25 (96.2) | 1.9 [1.7; 2.5] | 13 | 13 (100.0) | 1.9 [1.4; 1.9] | 0.73 [0.36; 1.48], 0.3884 | |
| Country: China | 42 | 41 (97.6) | 1.9 [1.9; 3.4] | 24 | 24 (100.0) | 1.8 [1.7; 1.9] | 0.31 [0.17; 0.55], <.0001 | 0.5093 |
| Country: Korea | 17 | 17 (100.0) | 1.7 [1.6; 3.8] | 7 | 7 (100.0) | 1.7 [0.4; 5.3] | 0.67 [0.26; 1.74], 0.4107 | |
| Country: Thailand | 2 | 2 (100.0) | 3.0 [2.3; 3.7] | 2 | 2 (100.0) | 1.7 [1.4; 1.9] | 0.00 [0.00; .], 0.9994 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 25 (100.0) | 2.9 [1.8; 3.7] | 19 | 19 (100.0) | 1.7 [1.1; 1.9] | 0.20 [0.09; 0.45], 0.0001 | 0.0360 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 35 (97.2) | 1.9 [1.7; 2.3] | 14 | 14 (100.0) | 1.8 [1.4; 1.9] | 0.67 [0.34; 1.31], 0.2392 | |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
** Hazard ratio was obtained from a Cox proportional hazard model in which treatment, KRAS Status and country were included as factors; the p-value for testing treatment difference from the Cox model was also reported.*

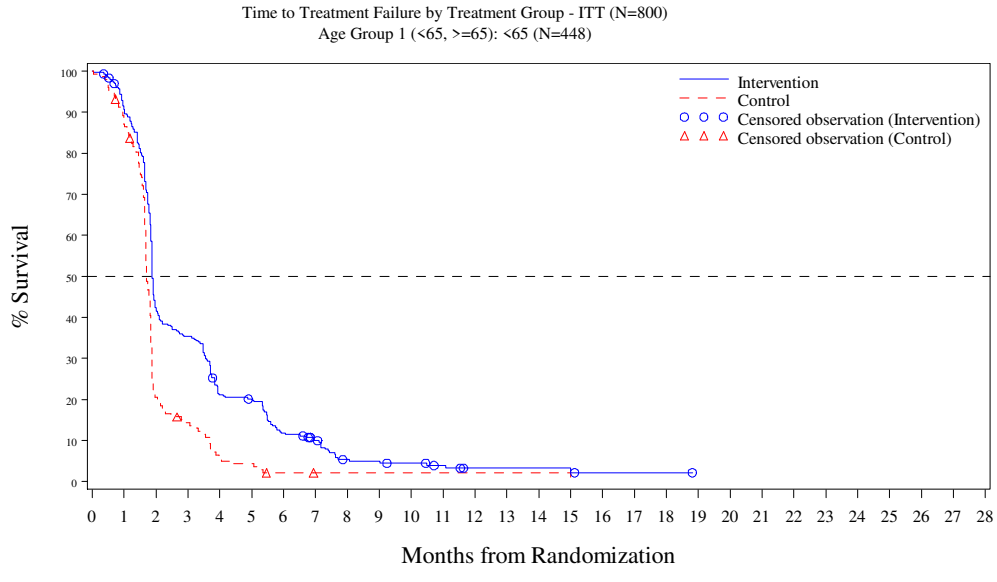
## Anhang 4-G4.2: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Therapieversagen (Hauptanalyse) - RCT RECOURSE (beide Datenschnitte) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 534 | 490 | 245 | 207 | 123 | 109 | 74 | 57 | 35 | 31 | 24 | 17 | 10 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 266 | 224 | 53 | 32 | 12 | 9 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

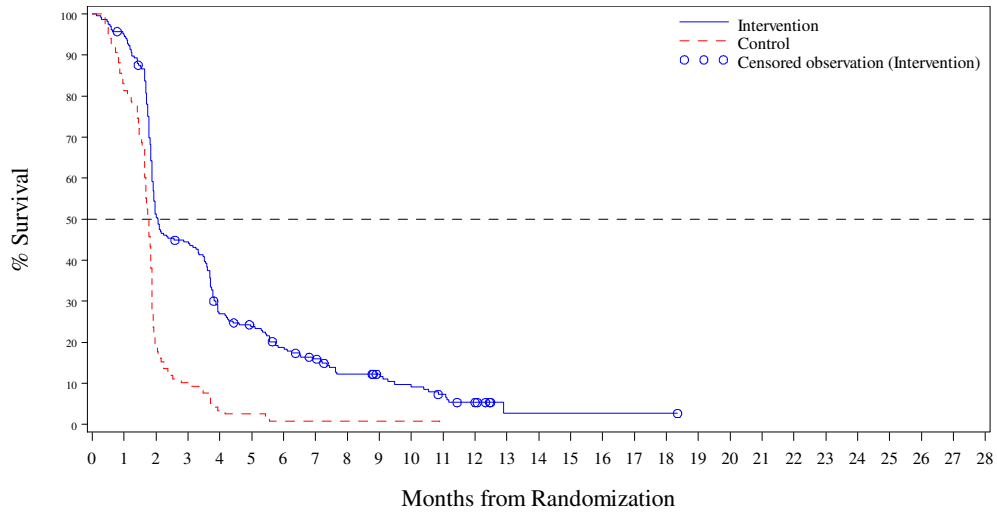





N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 300 | 269 | 126 | 105 | 62 | 57 | 34 | 25 | 12 | 11 | 9 | 6 | 3 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 148 | 128 | 30 | 20 | 8 | 6 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Time to Treatment Failure by Treatment Group - ITT (N=800)
Age Group 1 (<65, >=65): >= 65 (N=352)

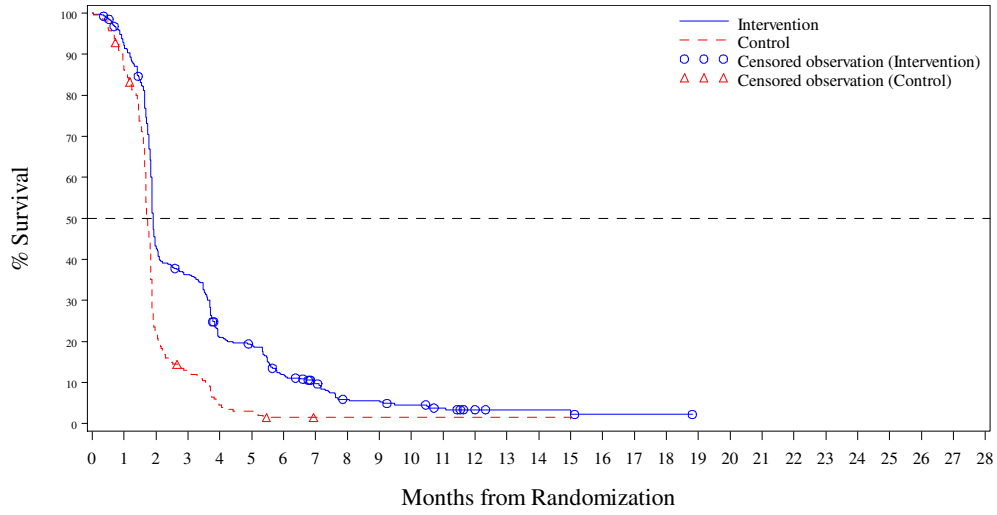



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 234 | 221 | 119 | 102 | 61 | 52 | 40 | 32 | 23 | 20 | 15 | 11 | 7 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 118 | 96 | 23 | 12 | 4 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



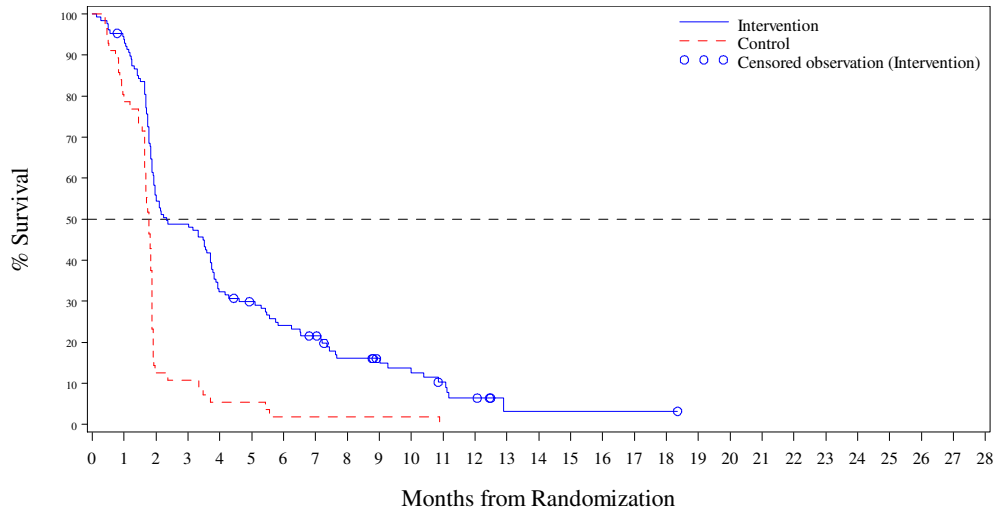
Time to Treatment Failure by Treatment Group - ITT (N=800)
Age 2: <70 (N=616)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 406 | 371 | 174 | 145 | 82 | 73 | 45 | 32 | 18 | 17 | 13 | 9 | 5 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 210 | 180 | 46 | 26 | 9 | 6 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Time to Treatment Failure by Treatment Group - ITT (N=800)
Age 2: >= 70 (N=184)

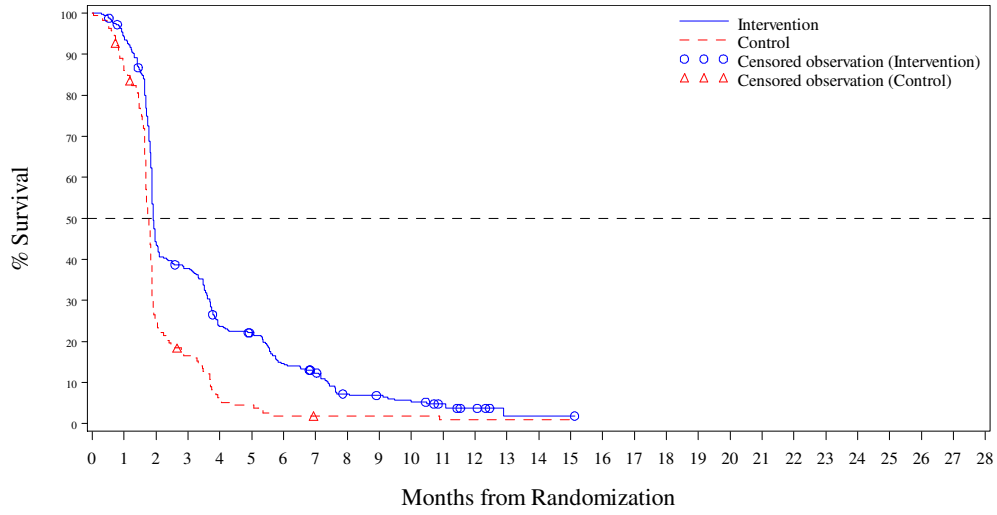



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 128 | 119 | 71 | 62 | 41 | 36 | 29 | 25 | 17 | 14 | 11 | 8 | 5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 56 | 44 | 7 | 6 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



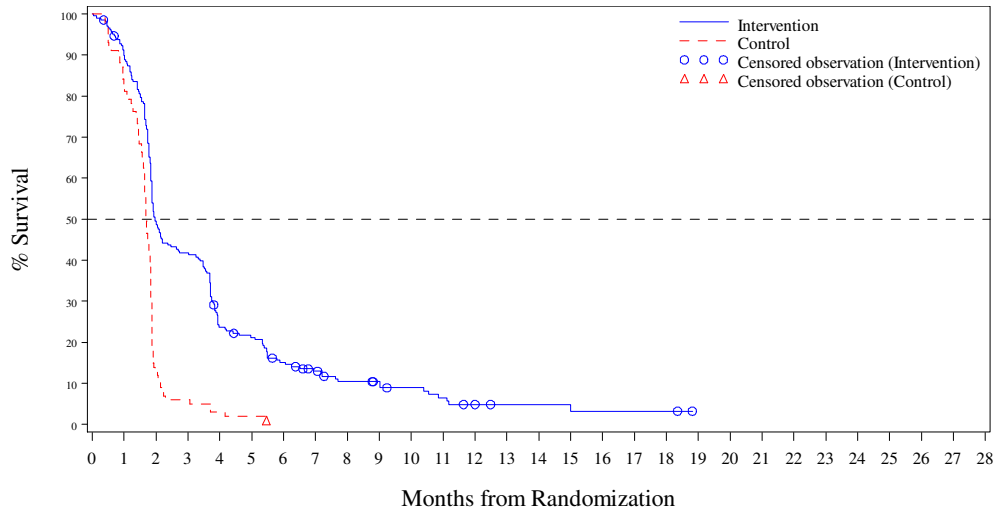
Time to Treatment Failure by Treatment Group - ITT (N=800)
Gender: Male (N=491)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 305 | 143 | 121 | 75 | 67 | 45 | 35 | 19 | 17 | 13 | 9 | 5 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 165 | 141 | 40 | 26 | 9 | 7 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Time to Treatment Failure by Treatment Group - ITT (N=800)
Gender: Female (N=309)

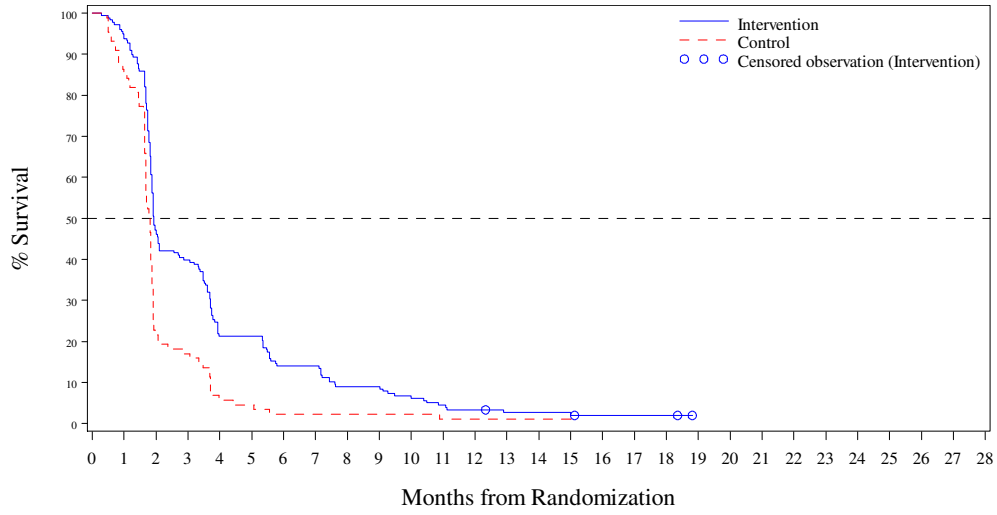



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 208 | 185 | 102 | 86 | 48 | 42 | 29 | 22 | 16 | 14 | 11 | 8 | 5 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 101 | 83 | 13 | 6 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



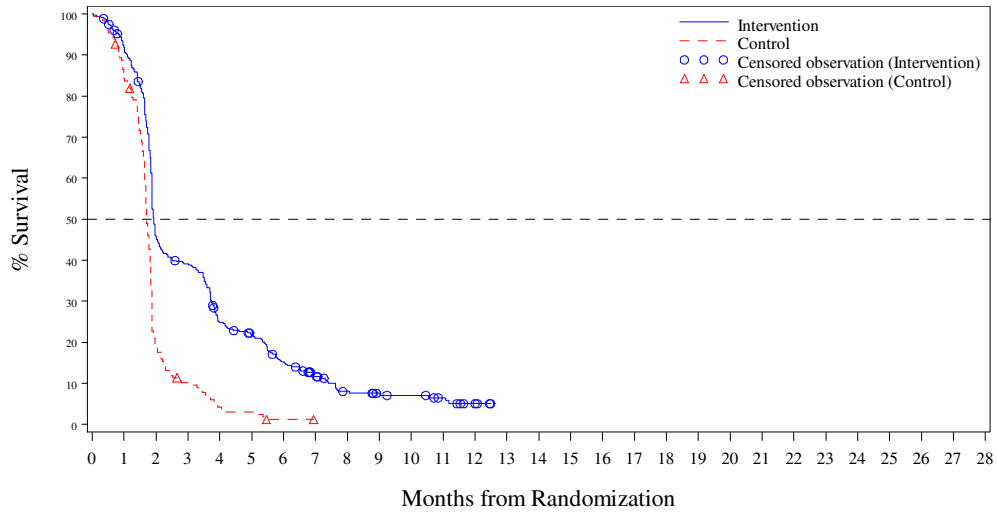
Time to Treatment Failure by Treatment Group - ITT (N=800)
Region: ASIA (N=266)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 178 | 167 | 84 | 71 | 38 | 38 | 25 | 25 | 16 | 16 | 11 | 8 | 6 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 88 | 75 | 19 | 15 | 5 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Time to Treatment Failure by Treatment Group - ITT (N=800)
Region: WESTERN (N=534)

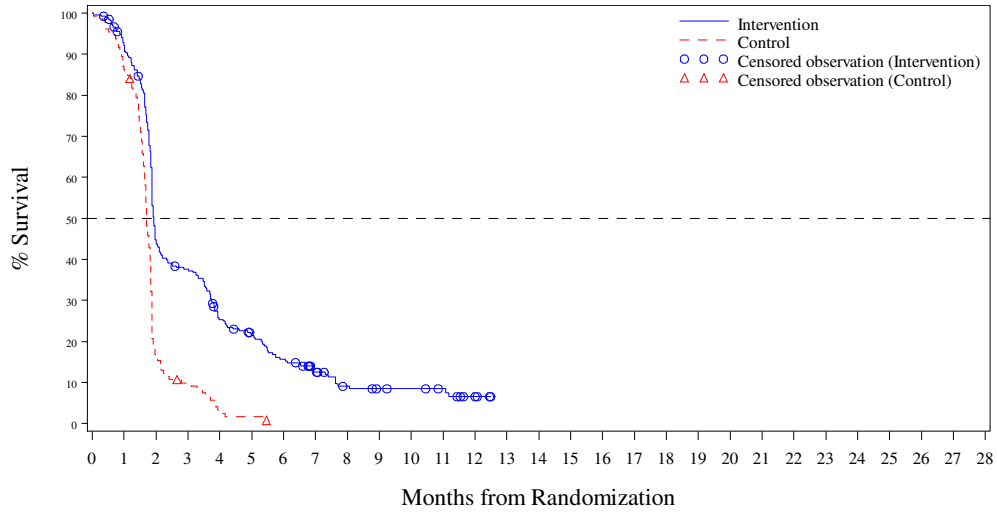



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 356 | 323 | 161 | 136 | 85 | 71 | 49 | 32 | 19 | 15 | 13 | 9 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 178 | 149 | 34 | 17 | 7 | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



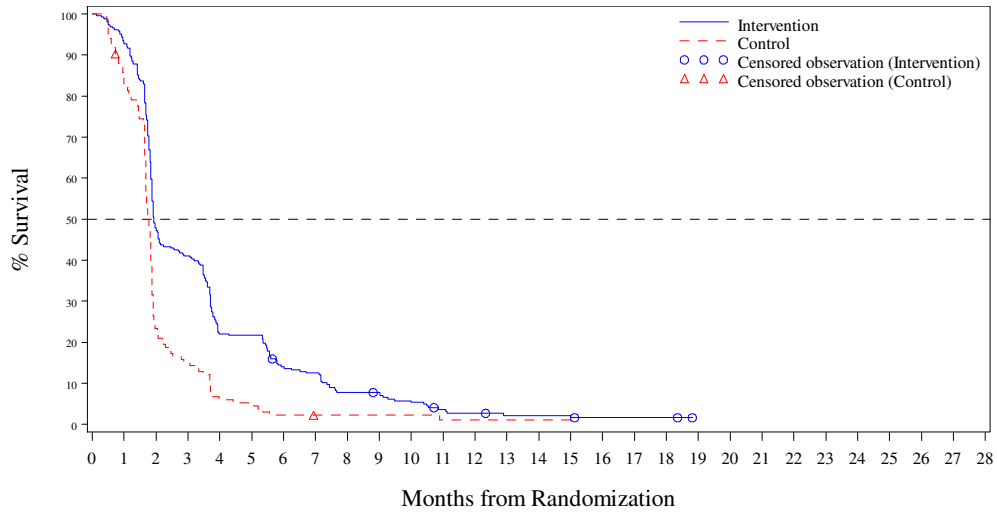
Time to Treatment Failure by Treatment Group - ITT (N=800)
Region 2: Europe (N=403)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 271 | 246 | 119 | 99 | 65 | 52 | 38 | 25 | 15 | 12 | 11 | 9 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 132 | 114 | 22 | 12 | 4 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Time to Treatment Failure by Treatment Group - ITT (N=800)
Region 2: Rest of the world (N=397)

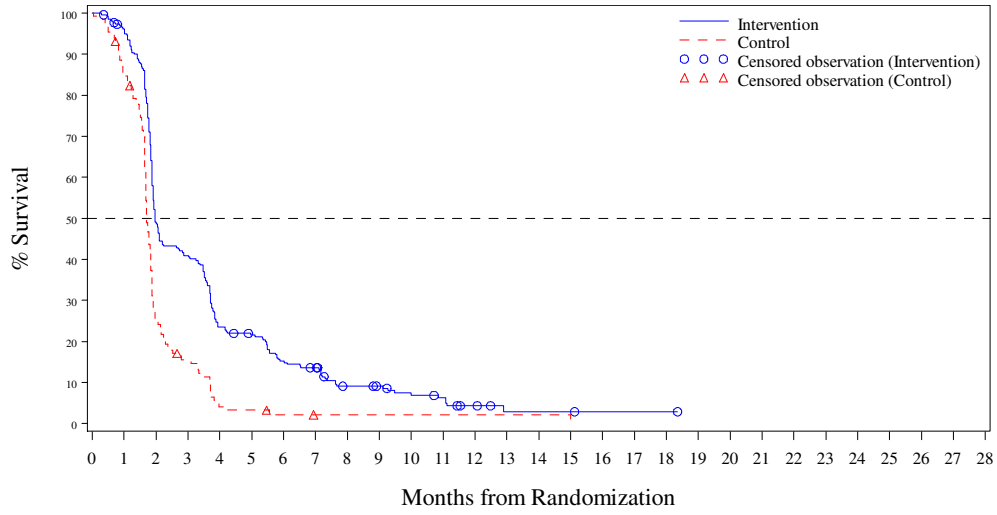



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 263 | 244 | 126 | 108 | 58 | 57 | 36 | 32 | 20 | 19 | 13 | 8 | 6 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 134 | 110 | 31 | 20 | 8 | 7 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



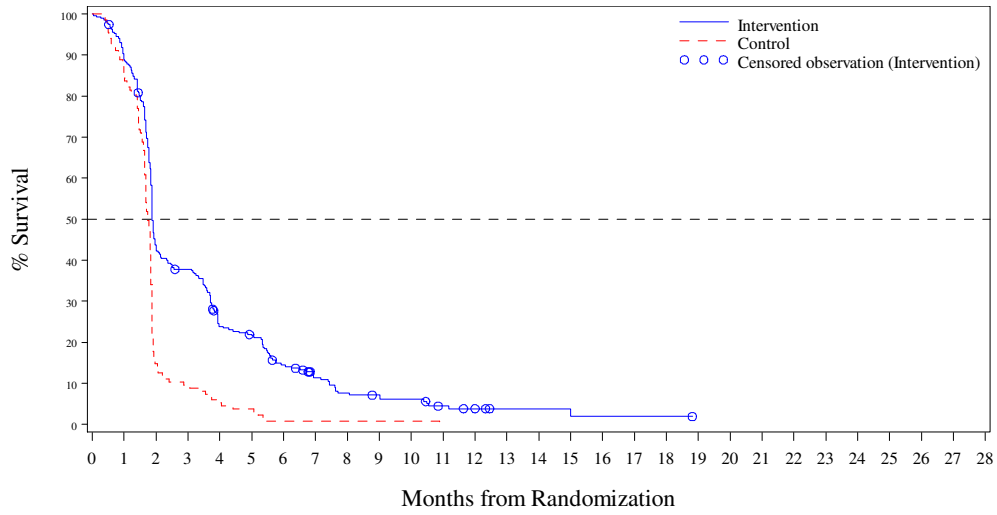
Time to Treatment Failure by Treatment Group - ITT (N=800)
KRAS Status: WILD (N=393)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 262 | 249 | 127 | 106 | 61 | 54 | 38 | 33 | 19 | 17 | 12 | 10 | 5 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 131 | 110 | 33 | 19 | 5 | 4 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Time to Treatment Failure by Treatment Group - ITT (N=800)
KRAS Status: MUTANT (N=407)

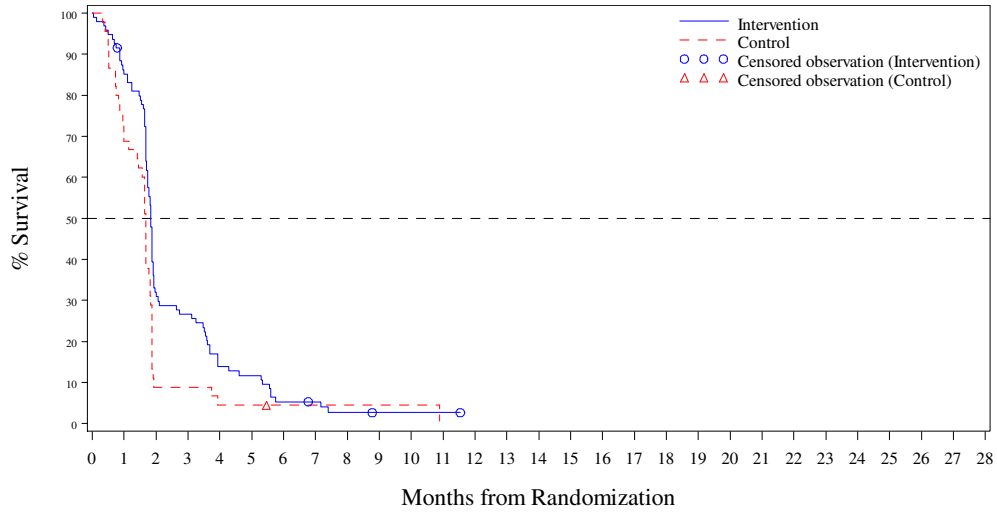



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 272 | 241 | 118 | 101 | 62 | 55 | 36 | 24 | 16 | 14 | 12 | 7 | 5 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 135 | 114 | 20 | 13 | 7 | 5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



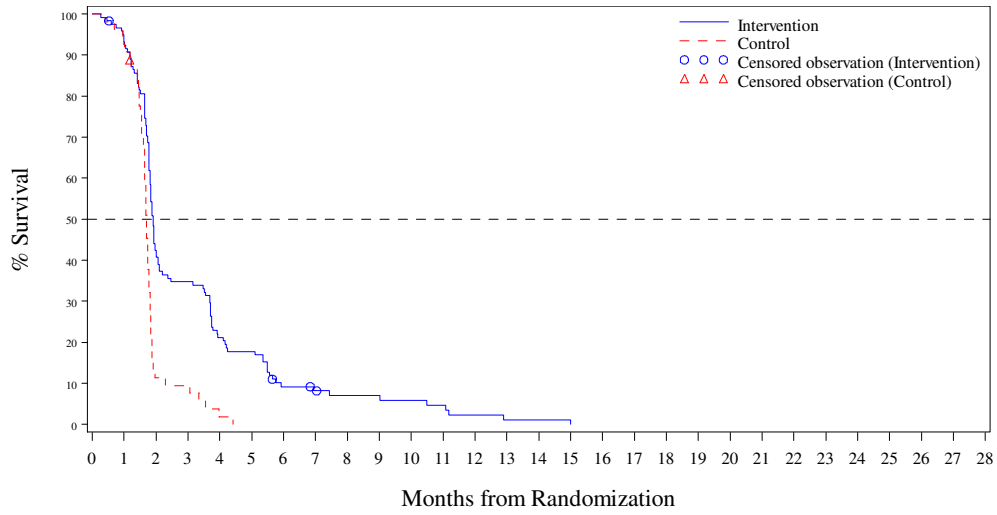
Time to Treatment Failure by Treatment Group - ITT (N=800)
Number of Prior Regimens Group: 2 (N=140)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 95 | 80 | 30 | 25 | 13 | 11 | 5 | 4 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 45 | 31 | 4 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Time to Treatment Failure by Treatment Group - ITT (N=800)
Number of Prior Regimens Group: 3 (N=173)

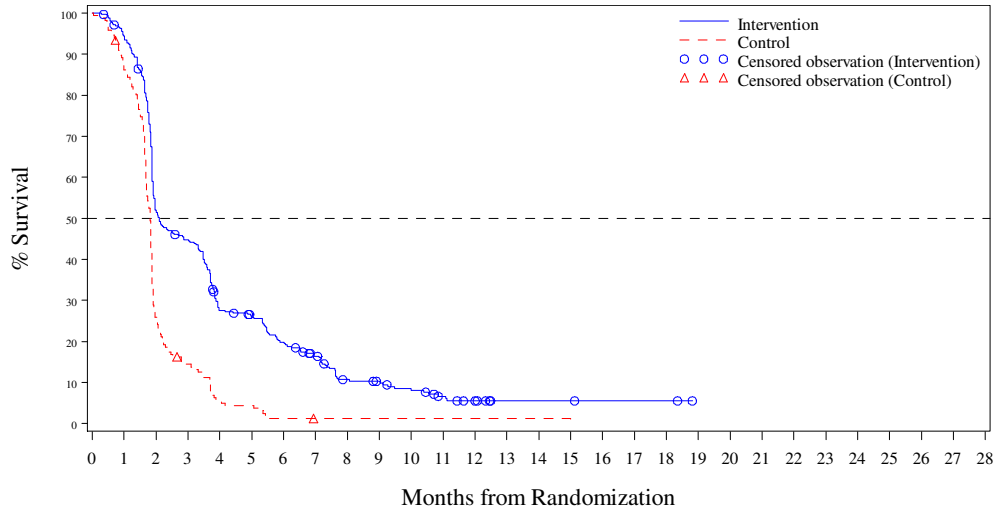



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 119 | 110 | 50 | 41 | 25 | 21 | 10 | 8 | 6 | 6 | 5 | 4 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 54 | 50 | 6 | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



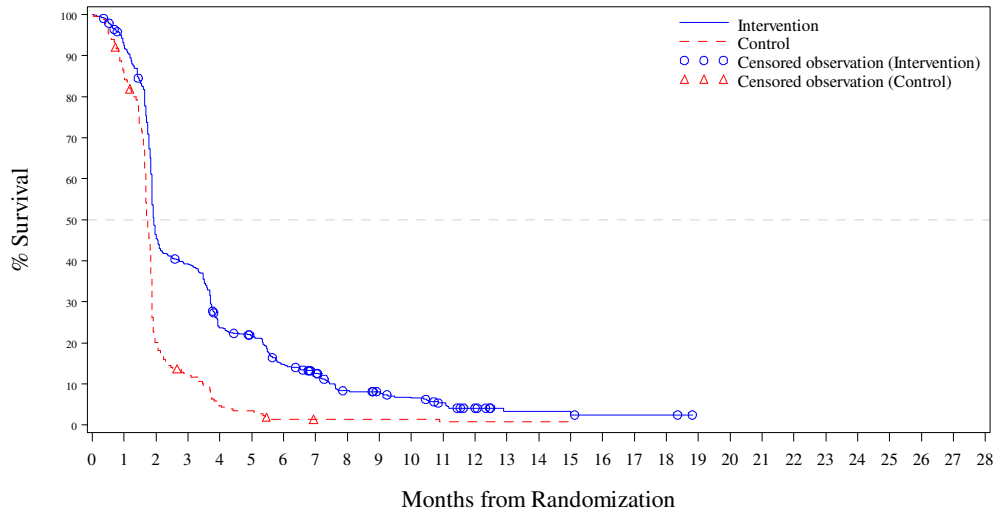
Time to Treatment Failure by Treatment Group - ITT (N=800)
Number of Prior Regimens Group: >=4 (N=487)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 320 | 300 | 165 | 141 | 85 | 77 | 59 | 45 | 27 | 24 | 18 | 12 | 8 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 167 | 143 | 43 | 23 | 9 | 7 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Time to Treatment Failure by Treatment Group - ITT (N=800)

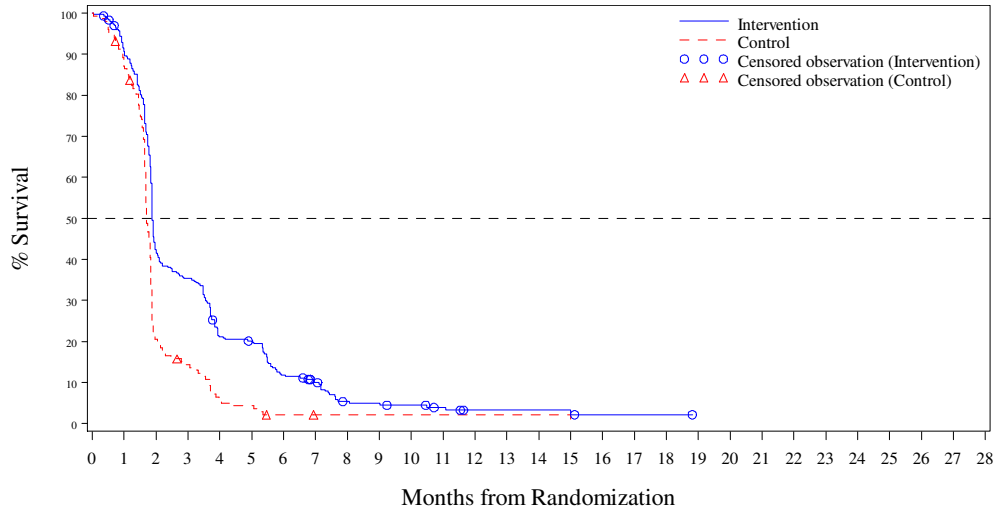



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 534 | 490 | 245 | 207 | 123 | 109 | 74 | 57 | 35 | 31 | 24 | 17 | 10 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 266 | 224 | 53 | 32 | 12 | 9 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



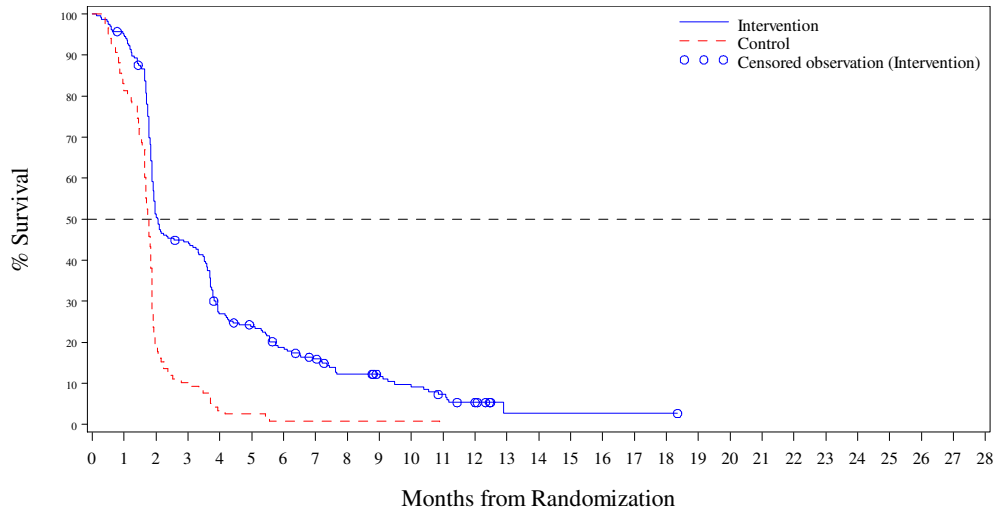
Time to Treatment Failure by Treatment Group - ITT (N=800)
Age Group 1 (<65, >=65): <65 (N=448)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 300 | 269 | 126 | 105 | 62 | 57 | 34 | 25 | 12 | 11 | 9 | 6 | 3 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 148 | 128 | 30 | 20 | 8 | 6 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Time to Treatment Failure by Treatment Group - ITT (N=800)
Age Group 1 (<65, >=65): >= 65 (N=352)

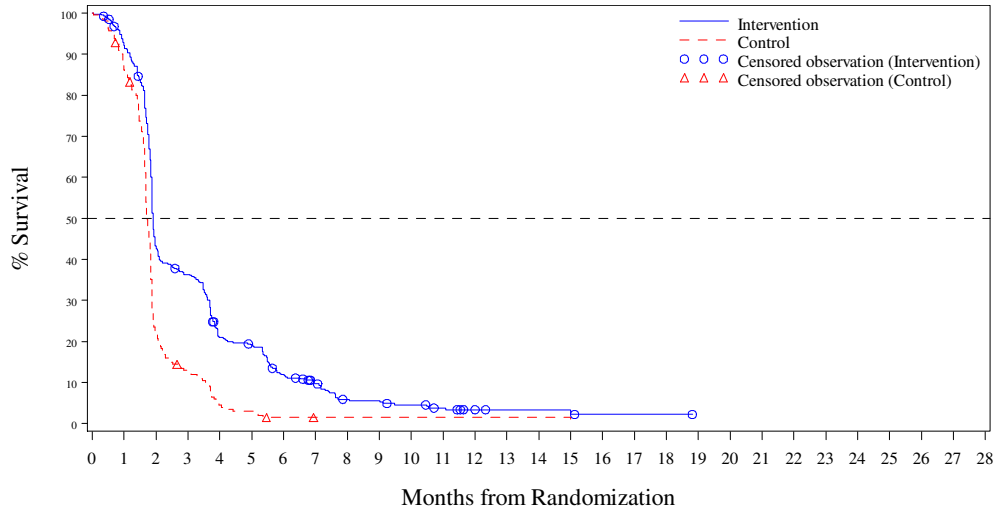



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 234 | 221 | 119 | 102 | 61 | 52 | 40 | 32 | 23 | 20 | 15 | 11 | 7 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 118 | 96 | 23 | 12 | 4 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



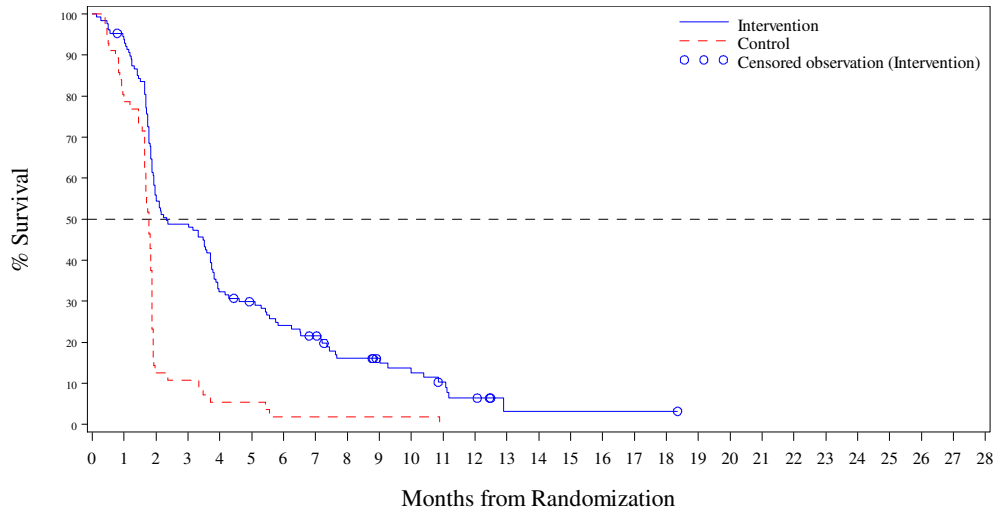
Time to Treatment Failure by Treatment Group - ITT (N=800)
Age 2: <70 (N=616)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 406 | 371 | 174 | 145 | 82 | 73 | 45 | 32 | 18 | 17 | 13 | 9 | 5 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 210 | 180 | 46 | 26 | 9 | 6 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Time to Treatment Failure by Treatment Group - ITT (N=800)
Age 2: >= 70 (N=184)

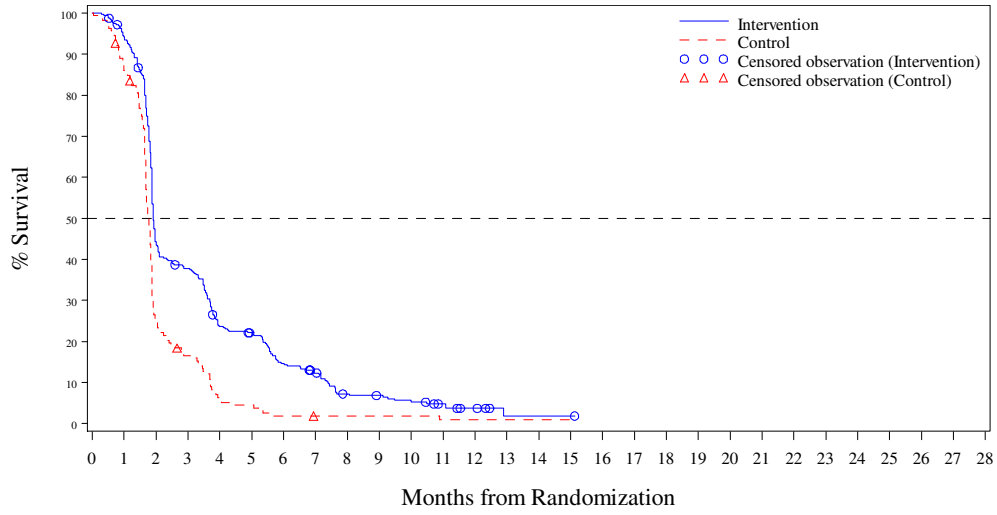



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 128 | 119 | 71 | 62 | 41 | 36 | 29 | 25 | 17 | 14 | 11 | 8 | 5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 56 | 44 | 7 | 6 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



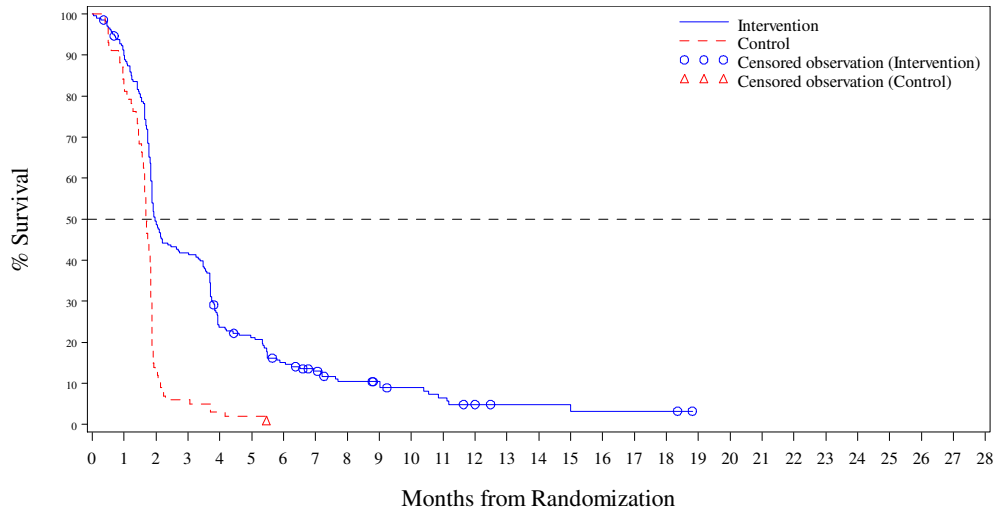
Time to Treatment Failure by Treatment Group - ITT (N=800)
Gender: Male (N=491)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 305 | 143 | 121 | 75 | 67 | 45 | 35 | 19 | 17 | 13 | 9 | 5 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 165 | 141 | 40 | 26 | 9 | 7 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Time to Treatment Failure by Treatment Group - ITT (N=800)
Gender: Female (N=309)

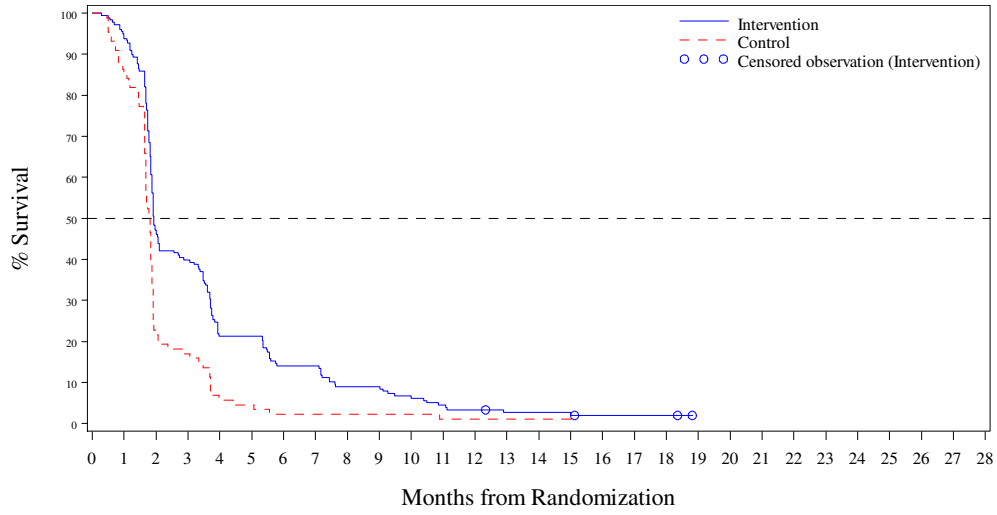



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 208 | 185 | 102 | 86 | 48 | 42 | 29 | 22 | 16 | 14 | 11 | 8 | 5 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 101 | 83 | 13 | 6 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



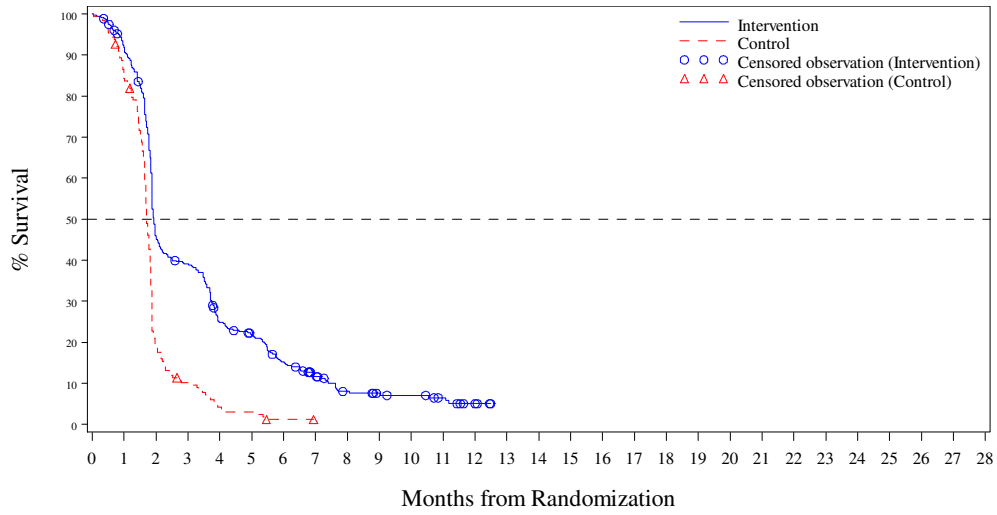
Time to Treatment Failure by Treatment Group - ITT (N=800)
Region: ASIA (N=266)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 178 | 167 | 84 | 71 | 38 | 38 | 25 | 25 | 16 | 16 | 11 | 8 | 6 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 88 | 75 | 19 | 15 | 5 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Time to Treatment Failure by Treatment Group - ITT (N=800)
Region: WESTERN (N=534)

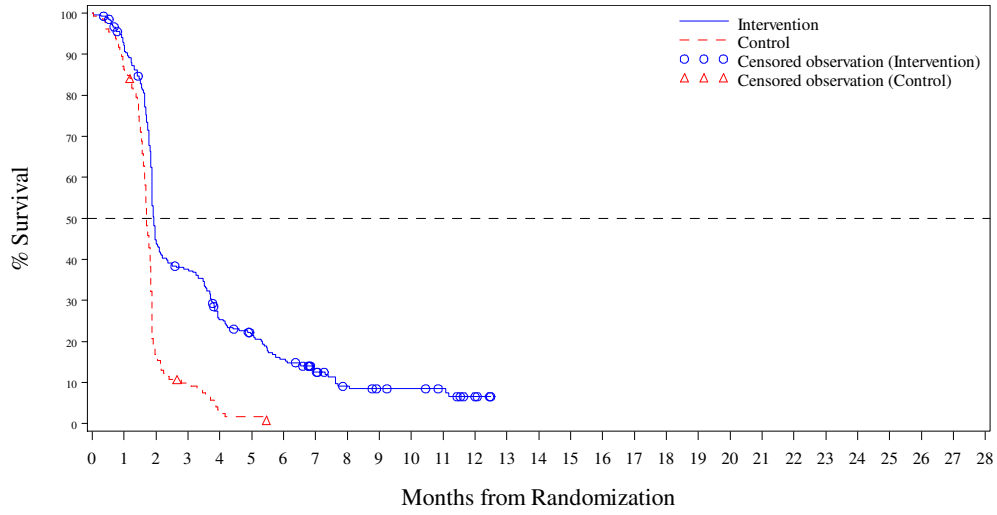



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 356 | 323 | 161 | 136 | 85 | 71 | 49 | 32 | 19 | 15 | 13 | 9 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 178 | 149 | 34 | 17 | 7 | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



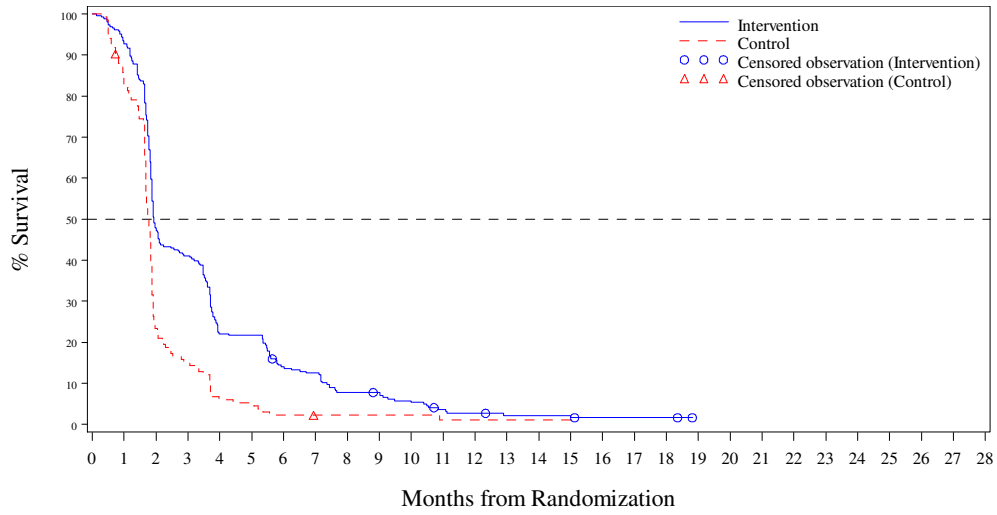
Time to Treatment Failure by Treatment Group - ITT (N=800)
Region 2: Europe (N=403)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 271 | 246 | 119 | 99 | 65 | 52 | 38 | 25 | 15 | 12 | 11 | 9 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 132 | 114 | 22 | 12 | 4 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Time to Treatment Failure by Treatment Group - ITT (N=800)
Region 2: Rest of the world (N=397)

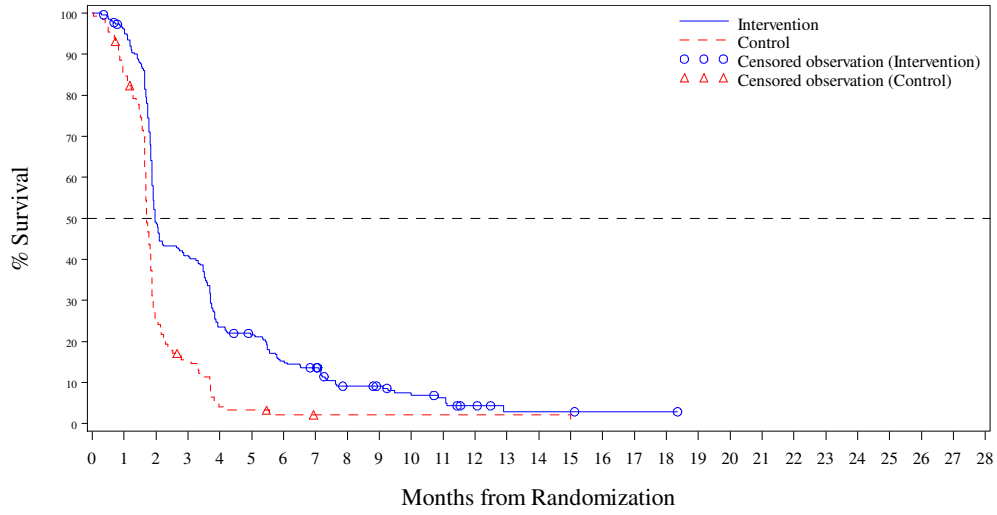



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 263 | 244 | 126 | 108 | 58 | 57 | 36 | 32 | 20 | 19 | 13 | 8 | 6 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 134 | 110 | 31 | 20 | 8 | 7 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



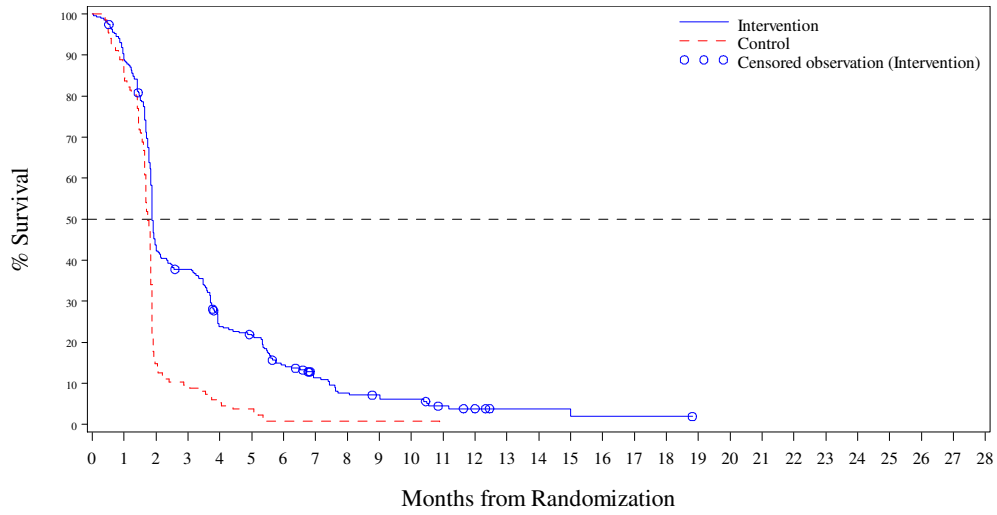
Time to Treatment Failure by Treatment Group - ITT (N=800)
KRAS Status: WILD (N=393)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 262 | 249 | 127 | 106 | 61 | 54 | 38 | 33 | 19 | 17 | 12 | 10 | 5 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 131 | 110 | 33 | 19 | 5 | 4 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Time to Treatment Failure by Treatment Group - ITT (N=800)
KRAS Status: MUTANT (N=407)

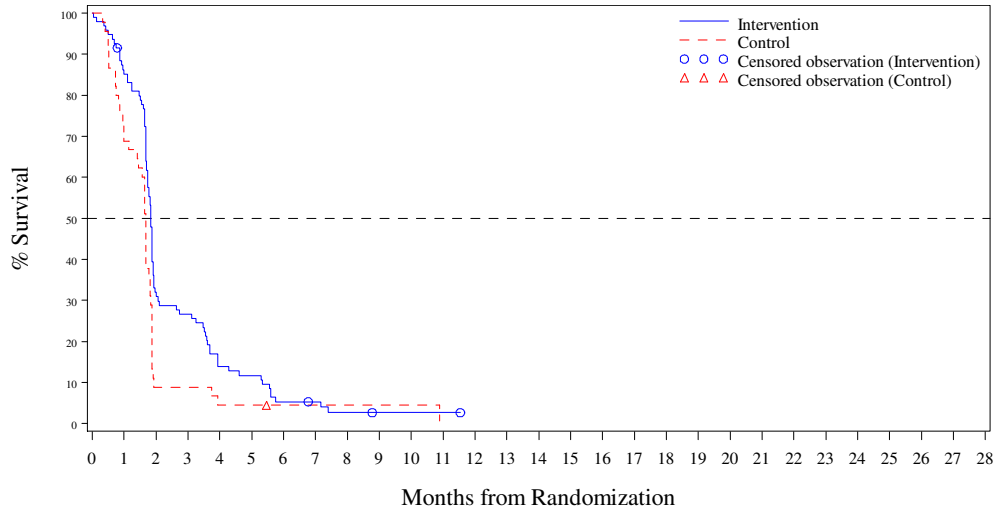



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 272 | 241 | 118 | 101 | 62 | 55 | 36 | 24 | 16 | 14 | 12 | 7 | 5 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 135 | 114 | 20 | 13 | 7 | 5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



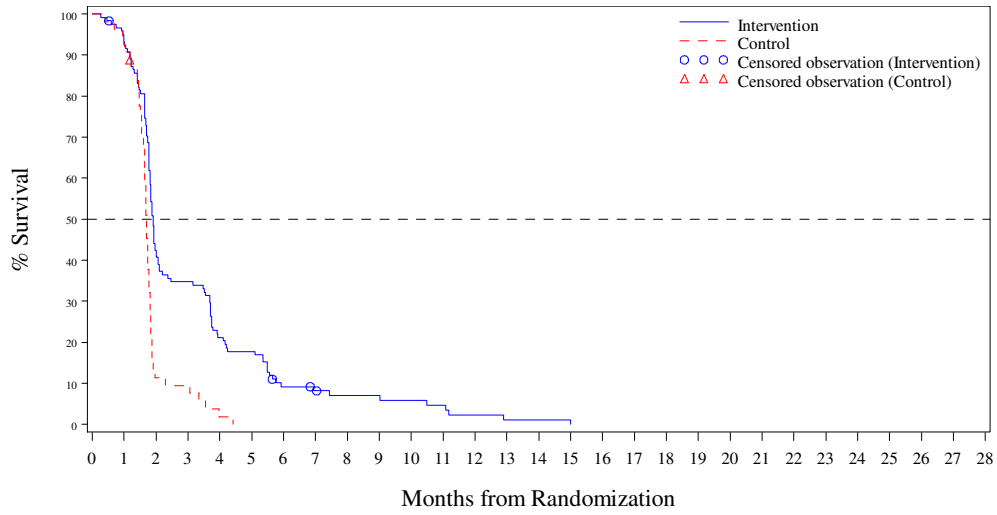
Time to Treatment Failure by Treatment Group - ITT (N=800)
Number of Prior Regimens Group: 2 (N=140)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 95 | 80 | 30 | 25 | 13 | 11 | 5 | 4 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 45 | 31 | 4 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Time to Treatment Failure by Treatment Group - ITT (N=800)
Number of Prior Regimens Group: 3 (N=173)

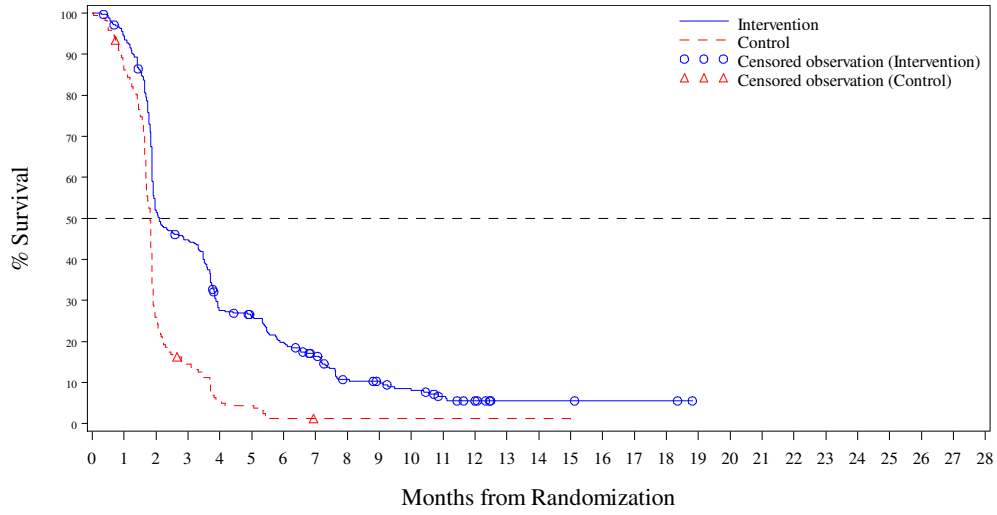



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 119 | 110 | 50 | 41 | 25 | 21 | 10 | 8 | 6 | 6 | 5 | 4 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 54 | 50 | 6 | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



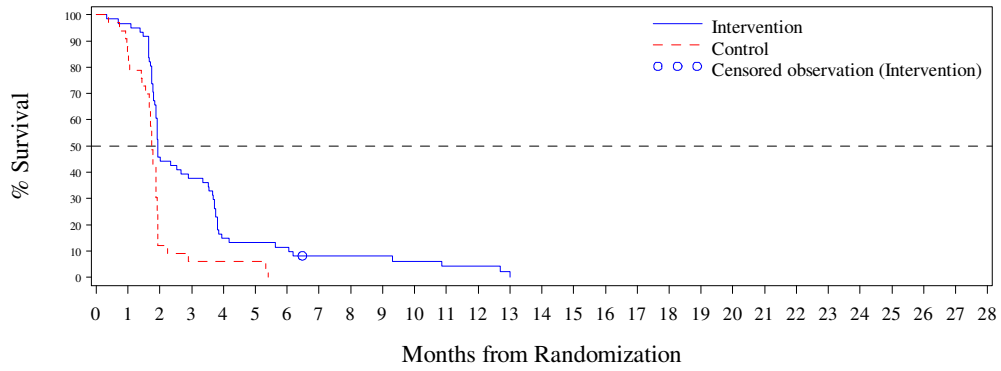
Time to Treatment Failure by Treatment Group - ITT (N=800)
Number of Prior Regimens Group: >=4 (N=487)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 320 | 300 | 165 | 141 | 85 | 77 | 59 | 45 | 27 | 24 | 18 | 12 | 8 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 167 | 143 | 43 | 23 | 9 | 7 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Time to Treatment Failure by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)



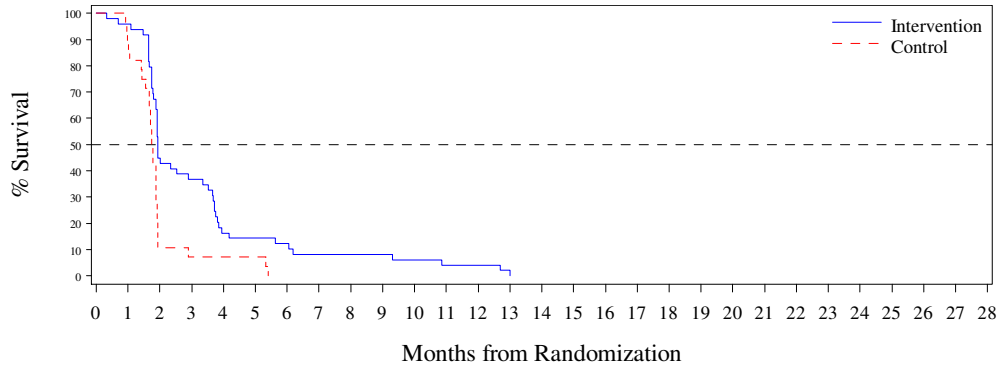

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 61 | 59 | 28 | 23 | 9 | 8 | 7 | 4 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 33 | 28 | 4 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*

*22DEC2019 - Page 1/12*
*TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : FEBRUARY 16th 2016*

Time to Treatment Failure by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)
Age Group 1: <65 (N=77)



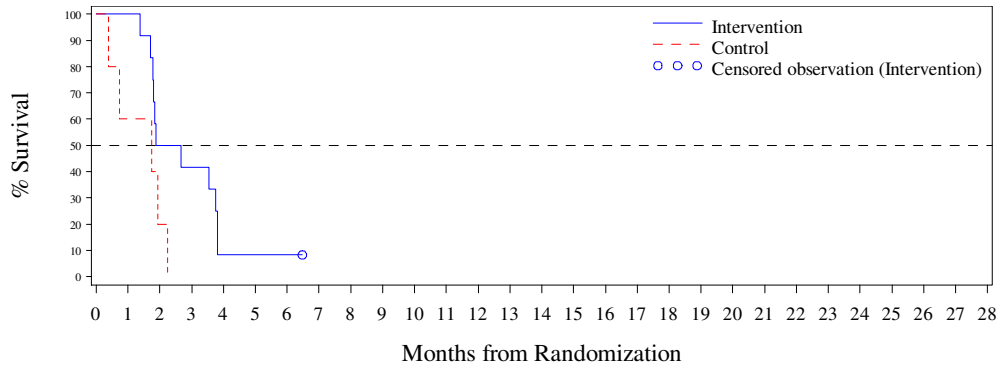

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 49 | 47 | 22 | 18 | 8 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 28 | 25 | 3 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*

*22DEC2019 - Page 2/12*
*TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : FEBRUARY 16th 2016*

Time to Treatment Failure by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)
Age Group 1: >=65 (N=17)



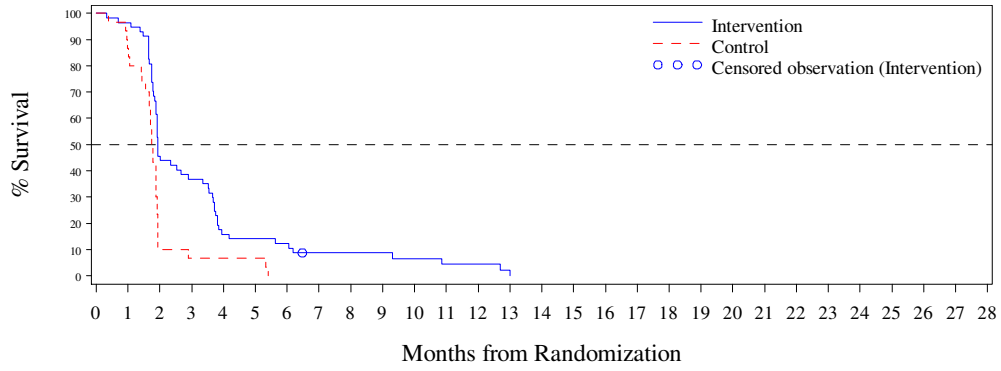

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 12 | 12 | 6 | 5 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 5 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
- *Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
- *Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*

*22DEC2019 - Page 3/12*
*TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : FEBRUARY 16th 2016*

Time to Treatment Failure by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)
Age Group 2: <70 (N=87)



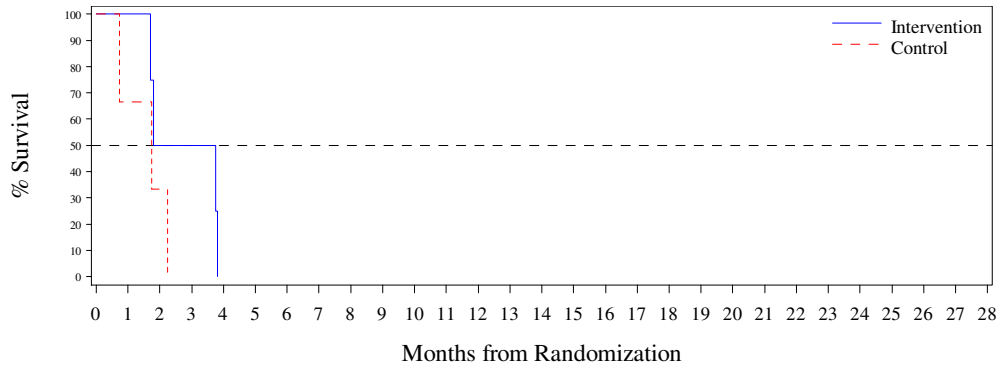

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 57 | 55 | 26 | 21 | 9 | 8 | 7 | 4 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 30 | 26 | 3 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
- *Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
- *Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*

*22DEC2019 - Page 4/12*
*TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : FEBRUARY 16th 2016*

Time to Treatment Failure by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)
Age Group 2: >=70 (N=7)



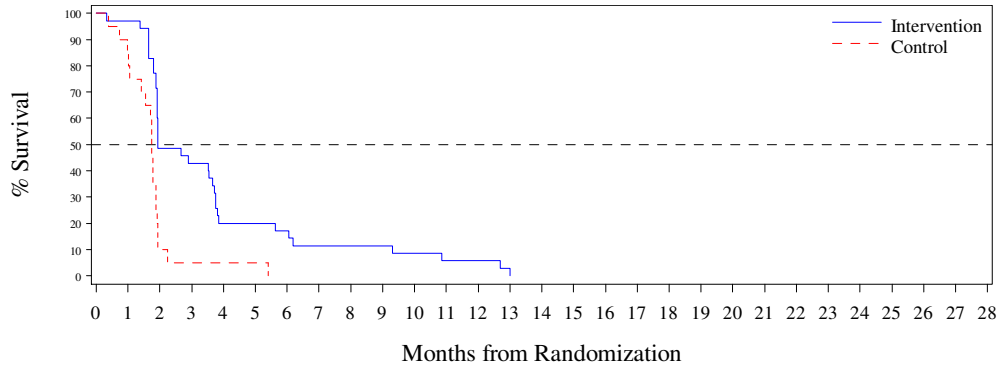

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 4 | 4 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
- *Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
- *Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*



Time to Treatment Failure by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)
Sex: Male (N=55)

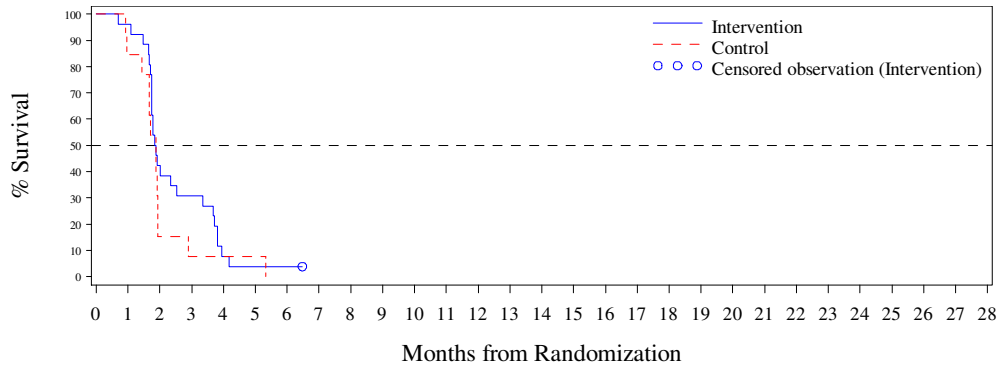



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 35 | 34 | 17 | 15 | 7 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 20 | 17 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
- *Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
- *Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*

Time to Treatment Failure by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)
Sex: Female (N=39)



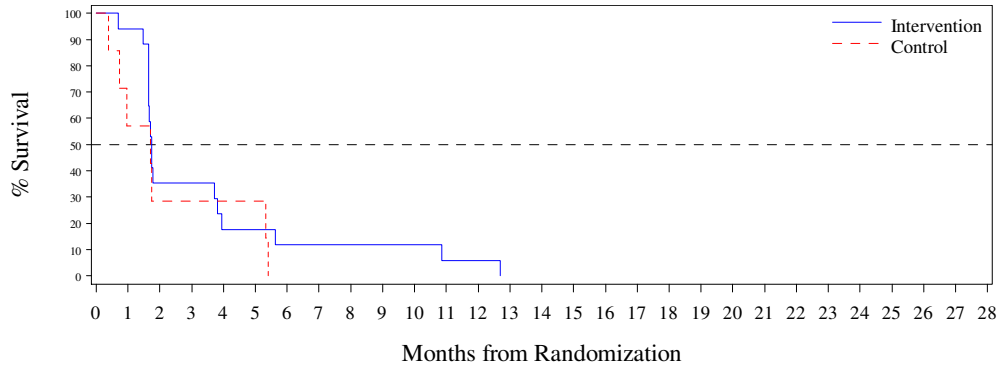

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 26 | 25 | 11 | 8 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 13 | 11 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
- *Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
- *Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*



Time to Treatment Failure by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)
Country: Korea (N=24)

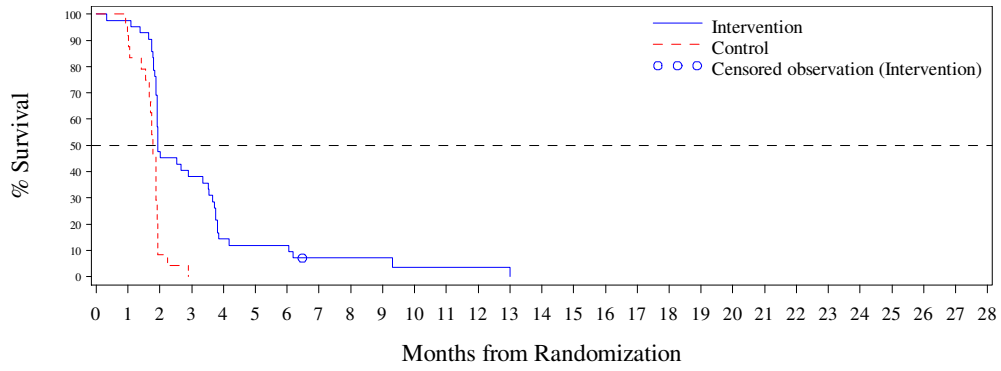



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 17 | 16 | 6 | 6 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 7 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
- *Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
- *Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*

Time to Treatment Failure by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)
Country: China (N=66)



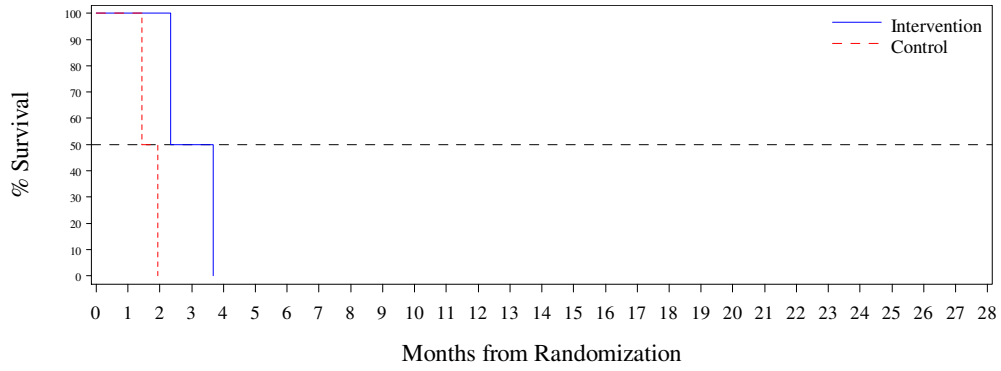

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 42 | 41 | 20 | 16 | 6 | 5 | 5 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 24 | 22 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*

*22DEC2019 - Page 9/12*
*TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : FEBRUARY 16th 2016*

Time to Treatment Failure by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)
Country: Thailand (N=4)



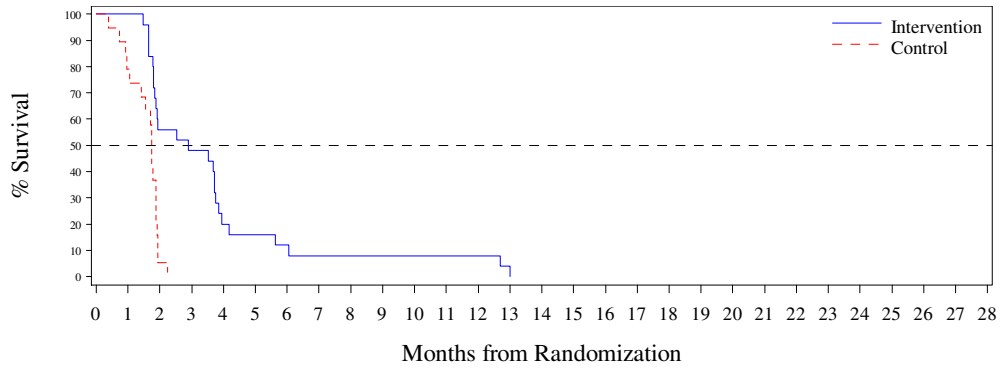

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*

*22DEC2019 - Page 10/12*
*TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : FEBRUARY 16th 2016*

Time to Treatment Failure by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)
KRAS Status: Wild Type (N=44)



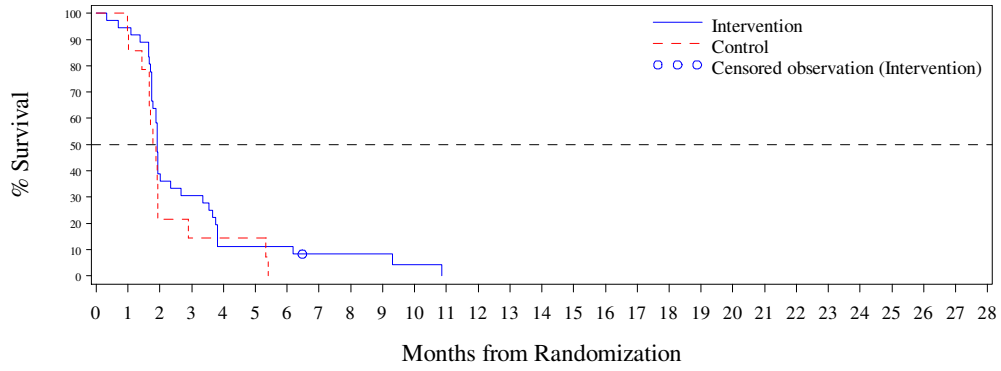

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 25 | 25 | 14 | 12 | 5 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 19 | 15 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*



Time to Treatment Failure by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)
KRAS Status: Mutant Type (N=50)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 36 | 34 | 14 | 11 | 4 | 4 | 4 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 14 | 13 | 3 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*

## Anhang 4-G5: Gesundheitszustand - RCT

### Anhang 4-G5.1: Ergebnisse für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS $\geq$ 2 (Hauptanalyse) - RCT RECOURSE (beide Datenschnitte) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)

Time to ECOG>=2 - ITT Population (N=800)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value * | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 534 | 469 (87.8) | 6.2 [5.6; 6.8] | 266 | 250 (94.0) | 4.4 [3.6; 5.1] | 0.74 [0.64; 0.87], 0.0002 | |
| Age: <65 years | 300 | 265 (88.3) | 6.2 [5.3; 7.1] | 148 | 138 (93.2) | 4.9 [3.9; 5.6] | 0.79 [0.64; 0.98], 0.0288 | 0.1479 |
| Age: >= 65 years | 234 | 204 (87.2) | 6.1 [5.5; 7.0] | 118 | 112 (94.9) | 3.5 [2.5; 4.6] | 0.68 [0.54; 0.86], 0.0013 | |
| Age 2: <70 years | 406 | 358 (88.2) | 6.0 [5.4; 6.9] | 210 | 196 (93.3) | 4.5 [3.7; 5.3] | 0.76 [0.64; 0.91], 0.0024 | 0.3497 |
| Age 2: >= 70 years | 128 | 111 (86.7) | 6.3 [4.8; 7.6] | 56 | 54 (96.4) | 3.4 [2.0; 6.3] | 0.76 [0.54; 1.08], 0.1301 | |
| Gender: Male | 326 | 285 (87.4) | 6.1 [5.5; 7.1] | 165 | 152 (92.1) | 4.2 [3.3; 5.3] | 0.77 [0.63; 0.95], 0.0141 | 0.4799 |
| Gender: Female | 208 | 184 (88.5) | 6.3 [5.0; 7.0] | 101 | 98 (97.0) | 4.5 [3.4; 5.7] | 0.71 [0.55; 0.91], 0.0075 | |
| Region: Asia | 178 | 164 (92.1) | 7.3 [6.7; 8.4] | 88 | 83 (94.3) | 5.3 [4.4; 7.1] | 0.75 [0.57; 0.98], 0.0361 | 0.8269 |
| Region: Western | 356 | 305 (85.7) | 5.4 [4.7; 6.2] | 178 | 167 (93.8) | 3.7 [3.2; 4.7] | 0.74 [0.61; 0.89], 0.0017 | |
| Region 2: Europe | 271 | 228 (84.1) | 5.7 [4.8; 6.6] | 132 | 123 (93.2) | 3.7 [3.2; 4.9] | 0.72 [0.58; 0.90], 0.0036 | 0.8091 |
| Region 2: Rest of the world | 263 | 241 (91.6) | 6.7 [5.8; 7.4] | 134 | 127 (94.8) | 4.9 [3.9; 5.9] | 0.76 [0.61; 0.95], 0.0145 | |
| KRAS: Wild | 262 | 227 (86.6) | 6.8 [5.9; 7.8] | 131 | 125 (95.4) | 4.8 [3.8; 5.8] | 0.69 [0.56; 0.87], 0.0012 | 0.3986 |
| KRAS: Mutant | 272 | 242 (89.0) | 5.4 [4.6; 6.4] | 135 | 125 (92.6) | 3.9 [3.2; 5.0] | 0.79 [0.64; 0.98], 0.0339 | |
| Nb of prior reg: 2 | 95 | 89 (93.7) | 4.7 [3.9; 7.0] | 45 | 39 (86.7) | 4.6 [2.7; 6.2] | 1.07 [0.72; 1.59], 0.7373 | 0.1292 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 108 (90.8) | 5.9 [4.1; 6.8] | 54 | 51 (94.4) | 3.6 [2.8; 6.6] | 0.78 [0.55; 1.10], 0.1592 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 272 (85.0) | 6.5 [5.7; 7.6] | 167 | 160 (95.8) | 4.4 [3.7; 5.4] | 0.65 [0.53; 0.80], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
** Stratified log-rank test (stratification factors: KRAS Status, Time since Diagnosis of First Metastasis and Region)*

*Page 1/1*
*CL395005301 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : OCT 2014*

Time to ECOG>=2 - ITT Population (N=800)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value * | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 534 | 383 (71.7) | 5.7 [5.3; 6.2] | 266 | 216 (81.2) | 4.0 [3.4; 4.6] | 0.66 [0.56; 0.79], <.0001 | |
| Age: <65 years | 300 | 213 (71.0) | 5.6 [4.8; 6.7] | 148 | 115 (77.7) | 4.5 [3.7; 5.2] | 0.68 [0.54; 0.86], 0.0015 | 0.4927 |
| Age: >= 65 years | 234 | 170 (72.6) | 5.9 [5.2; 6.3] | 118 | 101 (85.6) | 3.5 [2.4; 4.2] | 0.61 [0.47; 0.79], 0.0002 | |
| Age 2: <70 years | 406 | 290 (71.4) | 5.6 [5.1; 6.2] | 210 | 166 (79.0) | 4.2 [3.5; 4.9] | 0.65 [0.53; 0.79], <.0001 | 0.7553 |
| Age 2: >= 70 years | 128 | 93 (72.7) | 6.2 [4.7; 6.9] | 56 | 50 (89.3) | 3.3 [2.0; 6.2] | 0.68 [0.47; 1.00], 0.0460 | |
| Gender: Male | 326 | 232 (71.2) | 5.7 [5.1; 6.2] | 165 | 131 (79.4) | 3.8 [3.2; 4.7] | 0.62 [0.50; 0.77], <.0001 | 0.7991 |
| Gender: Female | 208 | 151 (72.6) | 5.7 [4.7; 6.7] | 101 | 85 (84.2) | 4.4 [3.2; 5.1] | 0.70 [0.53; 0.93], 0.0138 | |
| Region: Asia | 178 | 151 (84.8) | 7.3 [6.4; 7.8] | 88 | 78 (88.6) | 5.2 [4.2; 6.8] | 0.77 [0.58; 1.02], 0.0708 | 0.1975 |
| Region: Western | 356 | 232 (65.2) | 4.9 [4.5; 5.5] | 178 | 138 (77.5) | 3.5 [3.0; 4.2] | 0.60 [0.49; 0.75], <.0001 | |
| Region 2: Europe | 271 | 171 (63.1) | 5.0 [4.5; 5.7] | 132 | 101 (76.5) | 3.5 [3.0; 4.2] | 0.56 [0.44; 0.72], <.0001 | 0.1882 |
| Region 2: Rest of the world | 263 | 212 (80.6) | 6.5 [5.6; 7.1] | 134 | 115 (85.8) | 4.6 [3.5; 5.4] | 0.74 [0.59; 0.94], 0.0134 | |
| KRAS: Wild | 262 | 183 (69.8) | 6.2 [5.6; 7.1] | 131 | 108 (82.4) | 4.4 [3.6; 5.3] | 0.66 [0.51; 0.84], 0.0007 | 0.9333 |
| KRAS: Mutant | 272 | 200 (73.5) | 5.0 [4.5; 6.0] | 135 | 108 (80.0) | 3.5 [3.0; 4.6] | 0.67 [0.52; 0.85], 0.0009 | |
| Nb of prior reg: 2 | 95 | 72 (75.8) | 4.6 [3.7; 6.2] | 45 | 37 (82.2) | 4.2 [2.1; 5.2] | 0.95 [0.62; 1.44], 0.8017 | 0.1983 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 96 (80.7) | 5.7 [3.9; 6.7] | 54 | 45 (83.3) | 3.5 [2.6; 5.6] | 0.66 [0.46; 0.96], 0.0285 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 215 (67.2) | 6.0 [5.4; 6.8] | 167 | 134 (80.2) | 4.2 [3.4; 5.0] | 0.57 [0.46; 0.72], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
** Stratified log-rank test (stratification factors: KRAS Status, Time since Diagnosis of First Metastasis and Region)*

*Page 1/1*
*CL395005301 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : JAN 2014*

Time to ECOG >= 2 - ITT Modified Population (N=94)

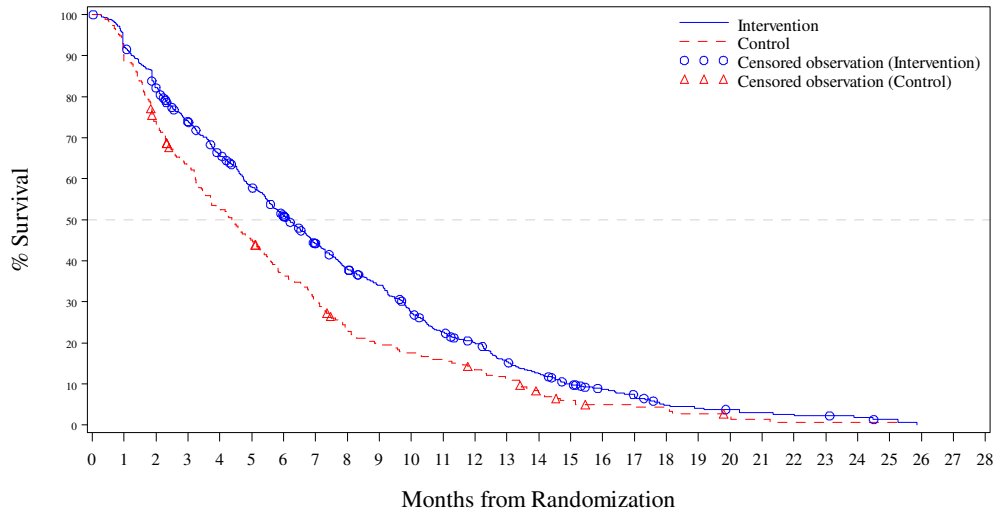
| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value * | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 53 (86.9) | 7.7 [5.4; 9.0] | 33 | 29 (87.9) | 3.8 [3.1; 5.8] | 0.53 [0.32; 0.85], 0.0092 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 43 (87.8) | 8.0 [5.4; 9.7] | 28 | 24 (85.7) | 3.8 [2.9; 6.7] | 0.53 [0.31; 0.91], 0.0210 | 0.7705 |
| Age1: ≥65 years | 12 | 10 (83.3) | 6.3 [2.9; 7.9] | 5 | 5 (100.0) | 3.4 [0.7; 7.2] | 0.85 [0.19; 3.79], 0.8359 | |
| Age2: <70 years | 57 | 49 (86.0) | 7.9 [5.4; 9.1] | 30 | 26 (86.7) | 3.8 [2.9; 6.7] | 0.55 [0.33; 0.91], 0.0200 | 0.4360 |
| Age2: ≥70 years | 4 | 4 (100.0) | 6.4 [3.1; 8.0] | 3 | 3 (100.0) | 3.4 [0.7; 3.8] | 0.00 [0.00; .], 0.9990 | |
| | 35 | 29 (82.9) | 7.9 [6.5; 9.2] | 20 | 17 (85.0) | 3.8 [3.1; 6.7] | 0.44 [0.23; 0.85], 0.0142 | 0.6030 |
| | 26 | 24 (92.3) | 5.4 [4.1; 9.1] | 13 | 12 (92.3) | 3.6 [1.8; 7.6] | 0.69 [0.32; 1.46], 0.3309 | |
| | 42 | 35 (83.3) | 7.2 [5.4; 9.0] | 24 | 20 (83.3) | 3.8 [3.1; 5.8] | 0.27 [0.15; 0.52], <.0001 | 0.0319 |
| | 17 | 16 (94.1) | 8.4 [2.9; 11.7] | 7 | 7 (100.0) | 7.6 [0.7; 15.4] | 1.26 [0.47; 3.41], 0.6472 | |
| | 2 | 2 (100.0) | 6.0 [1.0; 11.0] | 2 | 2 (100.0) | 2.1 [1.9; 2.4] | >999 [0.00; .], 0.9995 | |
| | 25 | 21 (84.0) | 9.0 [7.2; 11.3] | 19 | 16 (84.2) | 3.8 [3.2; 7.2] | 0.39 [0.19; 0.77], 0.0073 | 0.0864 |
| | 36 | 32 (88.9) | 5.4 [4.1; 8.0] | 14 | 13 (92.9) | 3.1 [1.8; 6.7] | 0.83 [0.36; 1.90], 0.6560 | |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
** Hazard ratio was obtained from a Cox proportional hazard model in which treatment, KRAS Status and country were included as factors; the p-value for testing treatment difference from the Cox model was also reported.*

*23DEC2019 - Page 1/1*
*TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : FEBRUARY 16th 2016*

## Anhang 4-G5.2: Kaplan-Meier-Kurven für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS $\geq$ 2 (Hauptanalyse) - RCT RECOURSE (beide Datenschnitte) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)

Time to ECOG Performance Status 2 or Higher by Treatment Group - ITT (N=800)

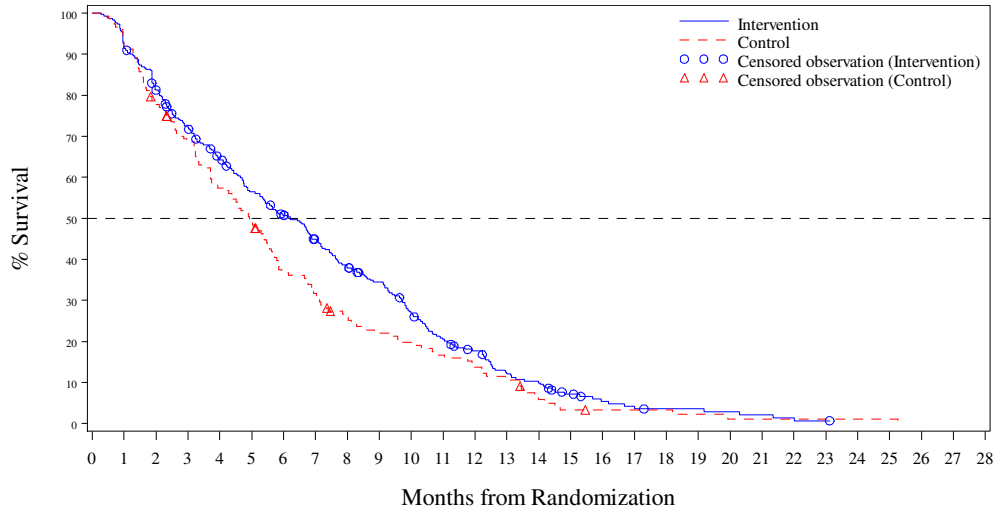



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 534 | 491 | 436 | 384 | 337 | 294 | 256 | 212 | 180 | 157 | 124 | 101 | 86 | 65 | 52 | 39 | 29 | 24 | 14 | 12 | 10 | 8 | 7 | 6 | 4 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 266 | 236 | 195 | 161 | 136 | 116 | 92 | 77 | 58 | 48 | 43 | 39 | 32 | 27 | 17 | 12 | 9 | 9 | 8 | 5 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |

*Page 1/16*
*CL395005301 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : OCT 2014*

Time to ECOG Performance Status 2 or Higher by Treatment Group - ITT (N=800)
Age Group 1 (<65, >=65): <65 (N=448)

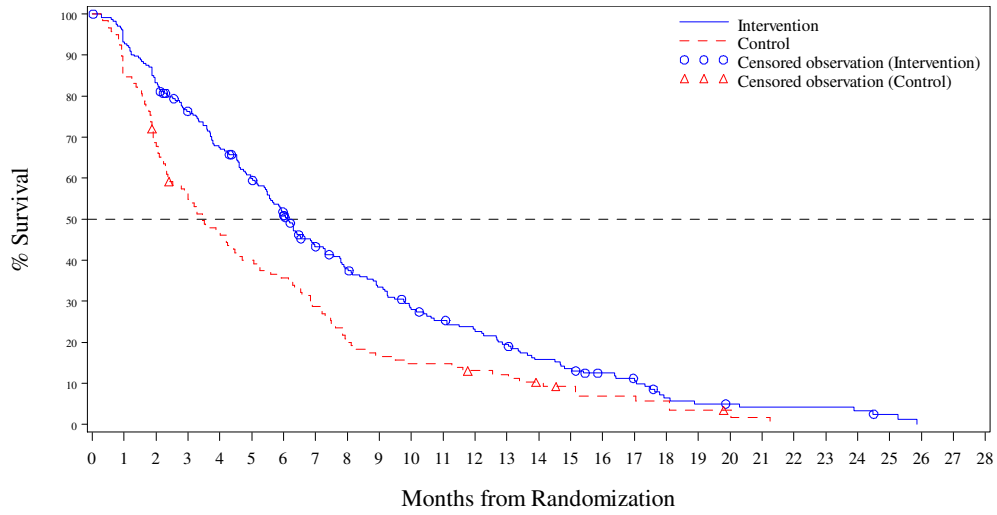



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 300 | 274 | 242 | 211 | 184 | 160 | 142 | 122 | 103 | 90 | 69 | 52 | 42 | 28 | 23 | 14 | 9 | 7 | 5 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 148 | 136 | 115 | 98 | 82 | 70 | 51 | 44 | 34 | 29 | 26 | 22 | 18 | 14 | 7 | 4 | 3 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |

*Page 2/16*
*CL395005301 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : OCT 2014*

Time to ECOG Performance Status 2 or Higher by Treatment Group - ITT (N=800)
Age Group 1 (<65, >=65): >= 65 (N=352)

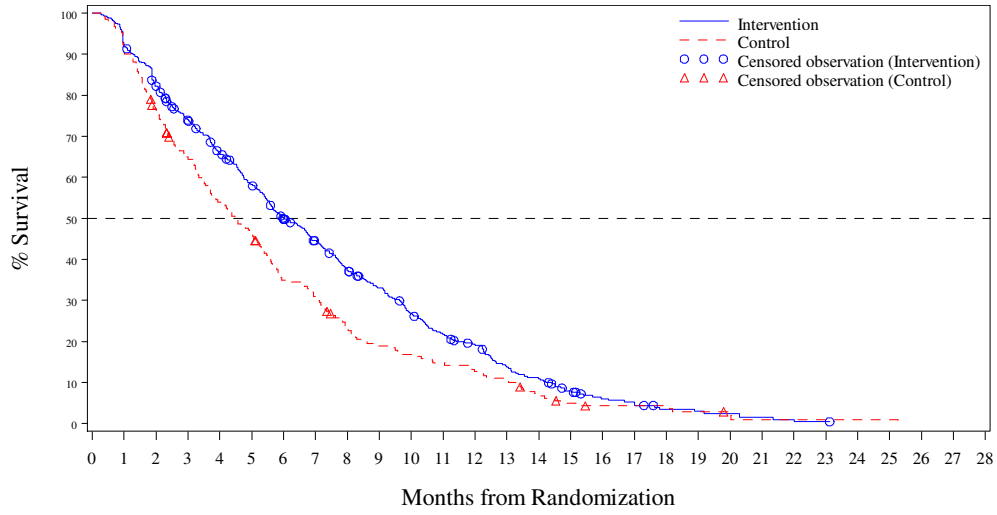



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 234 | 217 | 194 | 173 | 153 | 134 | 114 | 90 | 77 | 67 | 55 | 49 | 44 | 37 | 29 | 25 | 20 | 17 | 9 | 7 | 6 | 5 | 5 | 5 | 4 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 118 | 100 | 80 | 63 | 54 | 46 | 41 | 33 | 24 | 19 | 17 | 17 | 14 | 13 | 10 | 8 | 6 | 6 | 5 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



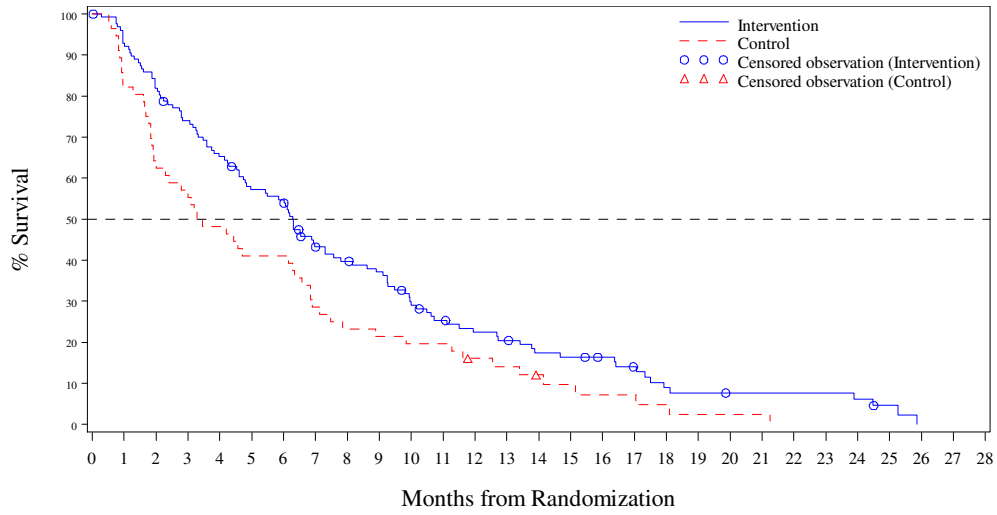
Time to ECOG Performance Status 2 or Higher by Treatment Group - ITT (N=800)
Age 2: <70 (N=616)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 406 | 373 | 332 | 291 | 255 | 223 | 188 | 161 | 134 | 115 | 92 | 74 | 63 | 44 | 35 | 23 | 15 | 13 | 7 | 6 | 5 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 210 | 190 | 159 | 130 | 109 | 93 | 69 | 61 | 45 | 36 | 32 | 28 | 24 | 20 | 12 | 8 | 6 | 6 | 6 | 4 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |

Time to ECOG Performance Status 2 or Higher by Treatment Group - ITT (N=800)
Age 2: >= 70 (N=184)

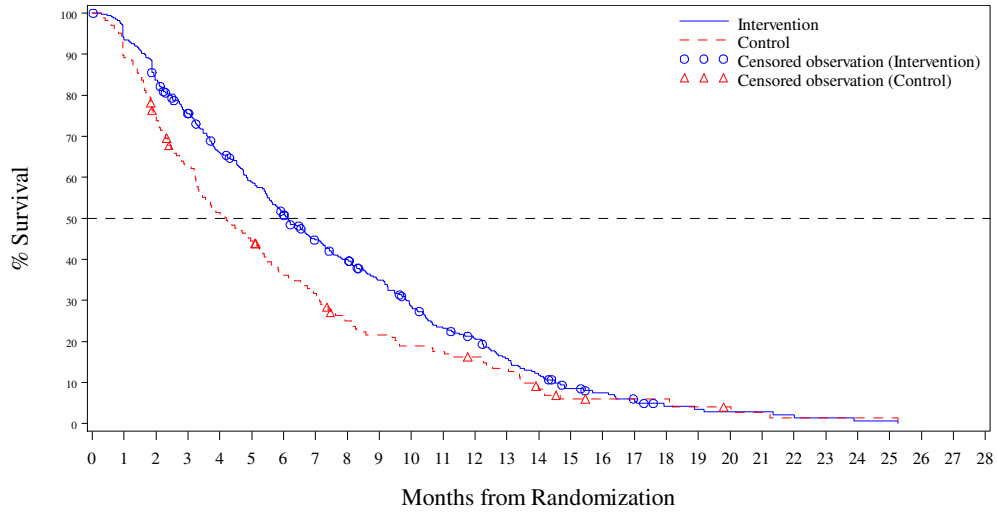



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 128 | 118 | 104 | 93 | 82 | 71 | 68 | 51 | 46 | 42 | 32 | 27 | 23 | 21 | 17 | 16 | 14 | 11 | 7 | 6 | 5 | 5 | 5 | 5 | 4 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 56 | 46 | 36 | 31 | 27 | 23 | 23 | 16 | 13 | 12 | 11 | 11 | 8 | 7 | 5 | 4 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



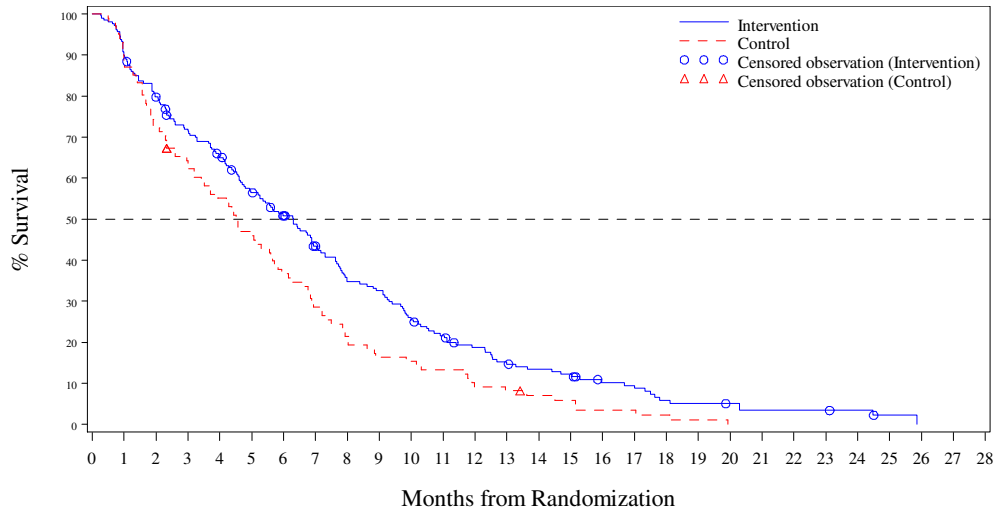
Time to ECOG Performance Status 2 or Higher by Treatment Group - ITT (N=800)
Gender: Male (N=491)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 304 | 271 | 239 | 206 | 182 | 158 | 131 | 116 | 97 | 77 | 62 | 54 | 40 | 30 | 19 | 15 | 11 | 6 | 5 | 4 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 165 | 147 | 122 | 100 | 82 | 71 | 56 | 49 | 37 | 32 | 28 | 26 | 23 | 19 | 11 | 7 | 6 | 6 | 6 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |

Time to ECOG Performance Status 2 or Higher by Treatment Group - ITT (N=800)
Gender: Female (N=309)

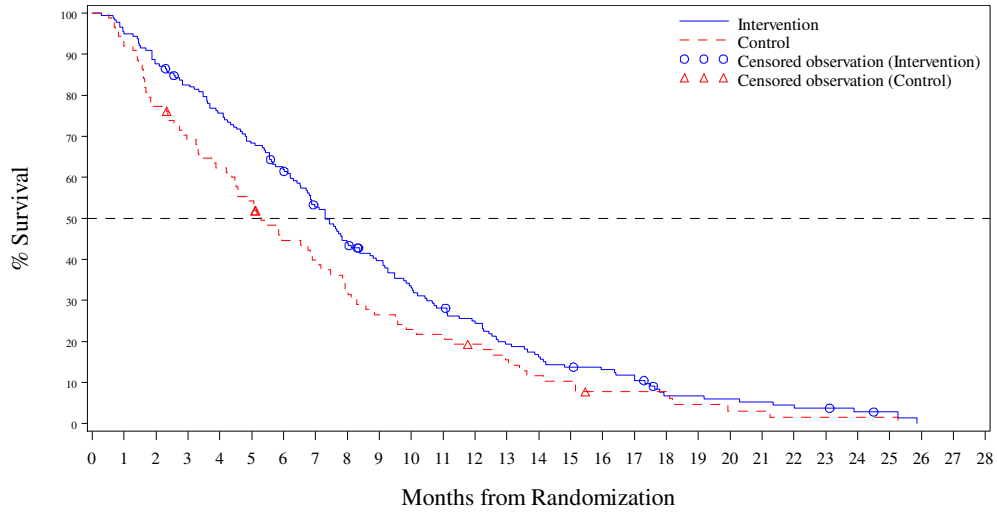



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 208 | 187 | 165 | 145 | 131 | 112 | 98 | 81 | 64 | 60 | 47 | 39 | 32 | 25 | 22 | 20 | 14 | 13 | 8 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 101 | 89 | 73 | 61 | 54 | 45 | 36 | 28 | 21 | 16 | 15 | 13 | 9 | 8 | 6 | 5 | 3 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



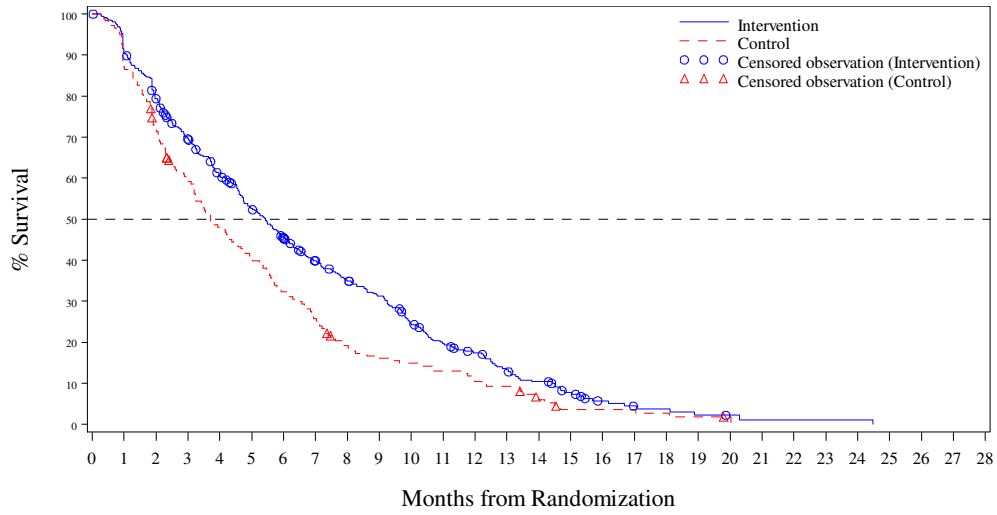
Time to ECOG Performance Status 2 or Higher by Treatment Group - ITT (N=800)
Region: ASIA (N=266)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 178 | 169 | 156 | 145 | 133 | 120 | 108 | 90 | 75 | 65 | 54 | 46 | 40 | 31 | 26 | 22 | 20 | 18 | 9 | 9 | 8 | 7 | 6 | 5 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 88 | 81 | 68 | 60 | 54 | 47 | 37 | 33 | 27 | 22 | 19 | 18 | 15 | 12 | 9 | 8 | 5 | 5 | 5 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |

Time to ECOG Performance Status 2 or Higher by Treatment Group - ITT (N=800)
Region: WESTERN (N=534)

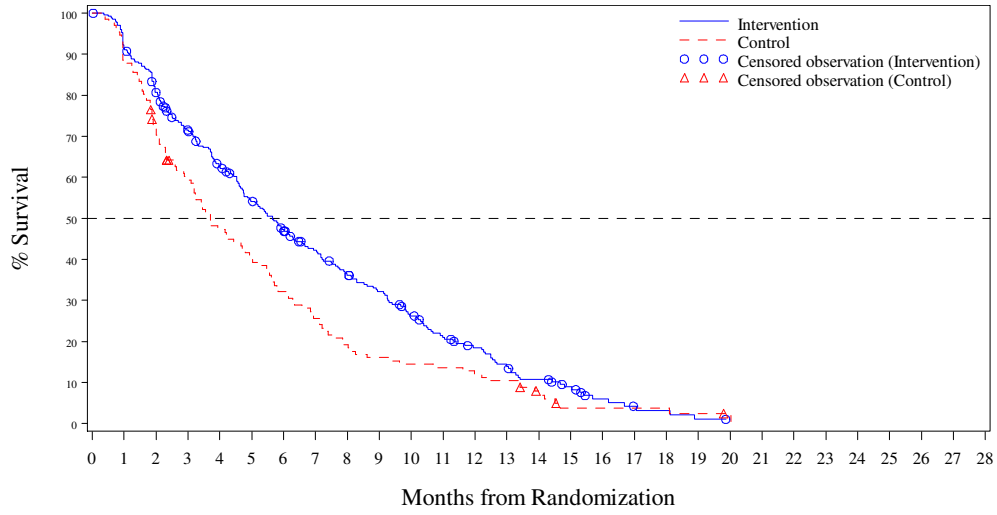



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 356 | 322 | 280 | 239 | 204 | 174 | 148 | 122 | 105 | 92 | 70 | 55 | 46 | 34 | 26 | 17 | 9 | 6 | 5 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 178 | 155 | 127 | 101 | 82 | 69 | 55 | 44 | 31 | 26 | 24 | 21 | 17 | 15 | 8 | 4 | 4 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



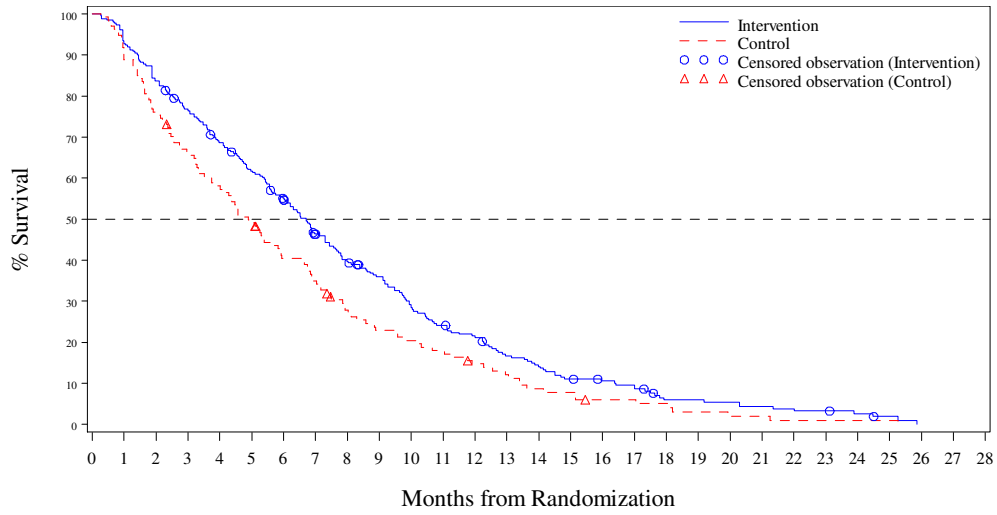
Time to ECOG Performance Status 2 or Higher by Treatment Group - ITT (N=800)
Region 2: Europe (N=403)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 271 | 247 | 216 | 185 | 159 | 135 | 116 | 98 | 83 | 72 | 57 | 44 | 36 | 27 | 20 | 14 | 7 | 4 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 132 | 117 | 93 | 74 | 59 | 50 | 40 | 32 | 24 | 20 | 18 | 17 | 15 | 13 | 7 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Time to ECOG Performance Status 2 or Higher by Treatment Group - ITT (N=800)
Region 2: Rest of the world (N=397)

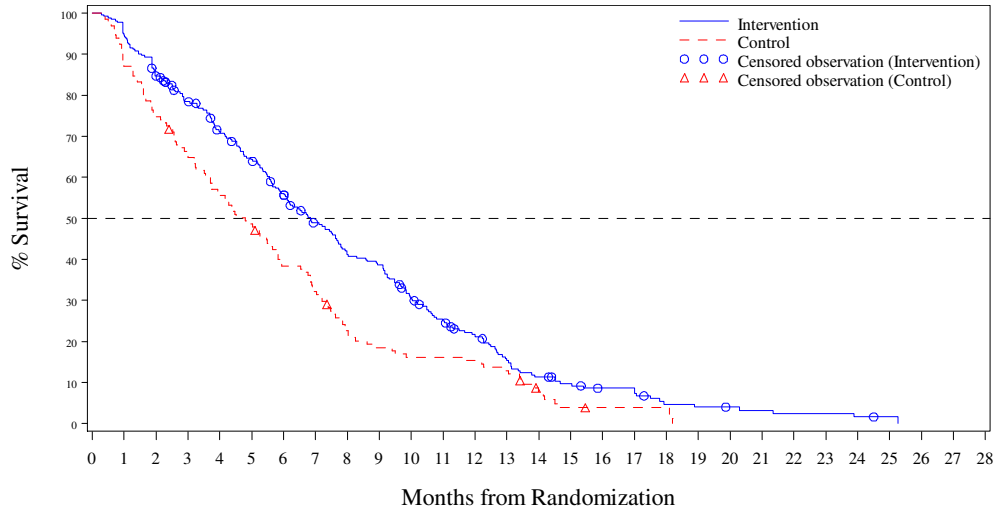



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 263 | 244 | 220 | 199 | 178 | 159 | 140 | 114 | 97 | 85 | 67 | 57 | 50 | 38 | 32 | 25 | 22 | 20 | 11 | 11 | 10 | 8 | 7 | 6 | 4 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 134 | 119 | 102 | 87 | 77 | 66 | 52 | 45 | 34 | 28 | 25 | 22 | 17 | 14 | 10 | 9 | 6 | 6 | 5 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |



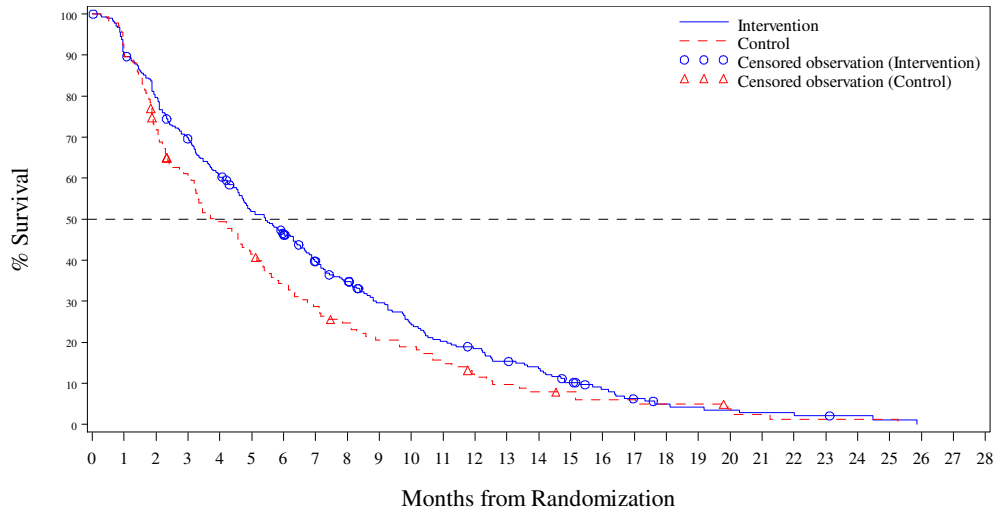
Time to ECOG Performance Status 2 or Higher by Treatment Group - ITT (N=800)
KRAS Status: WILD (N=393)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 262 | 248 | 221 | 198 | 176 | 158 | 136 | 114 | 96 | 90 | 69 | 55 | 45 | 31 | 23 | 18 | 14 | 14 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 131 | 114 | 99 | 84 | 73 | 63 | 49 | 41 | 28 | 23 | 20 | 20 | 19 | 16 | 8 | 4 | 3 | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Time to ECOG Performance Status 2 or Higher by Treatment Group - ITT (N=800)
KRAS Status: MUTANT (N=407)

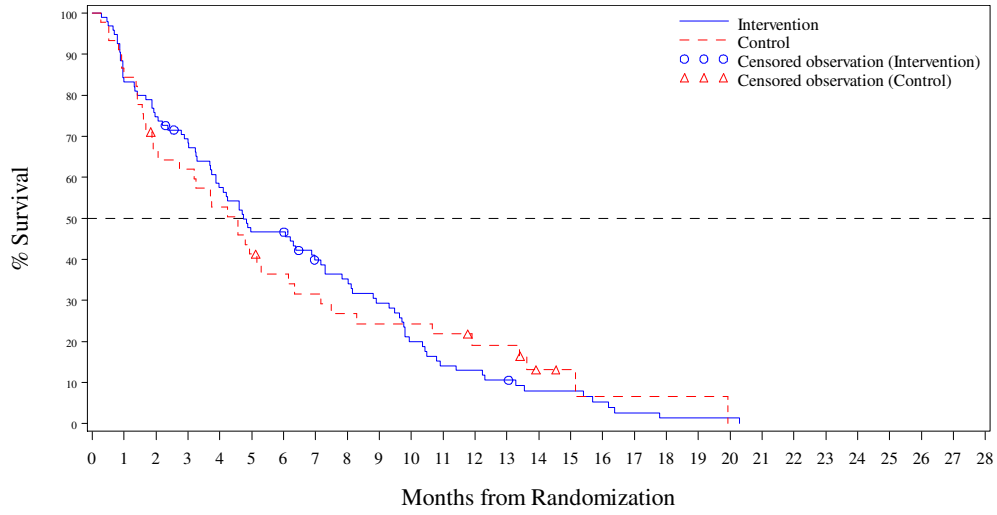



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 272 | 243 | 215 | 186 | 161 | 136 | 120 | 98 | 84 | 67 | 55 | 46 | 41 | 34 | 29 | 21 | 15 | 10 | 7 | 6 | 5 | 4 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 135 | 122 | 96 | 77 | 63 | 53 | 43 | 36 | 30 | 25 | 23 | 19 | 13 | 11 | 9 | 8 | 6 | 6 | 5 | 5 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |



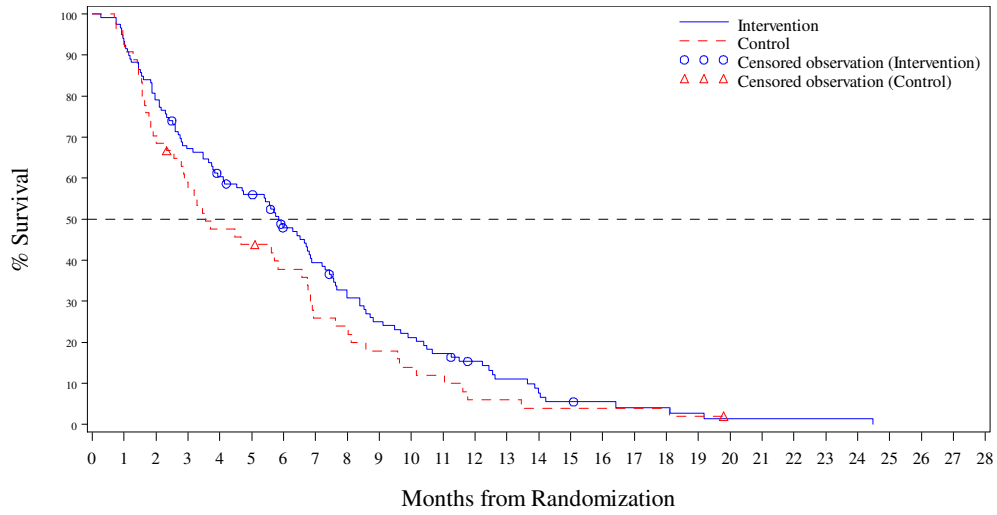
Time to ECOG Performance Status 2 or Higher by Treatment Group - ITT (N=800)
Number of Prior Regimens Group: 2 (N=140)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 95 | 79 | 71 | 63 | 53 | 43 | 43 | 34 | 30 | 25 | 17 | 12 | 11 | 9 | 6 | 6 | 4 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 45 | 38 | 29 | 27 | 23 | 18 | 15 | 13 | 11 | 10 | 10 | 9 | 7 | 7 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Time to ECOG Performance Status 2 or Higher by Treatment Group - ITT (N=800)
Number of Prior Regimens Group: 3 (N=173)

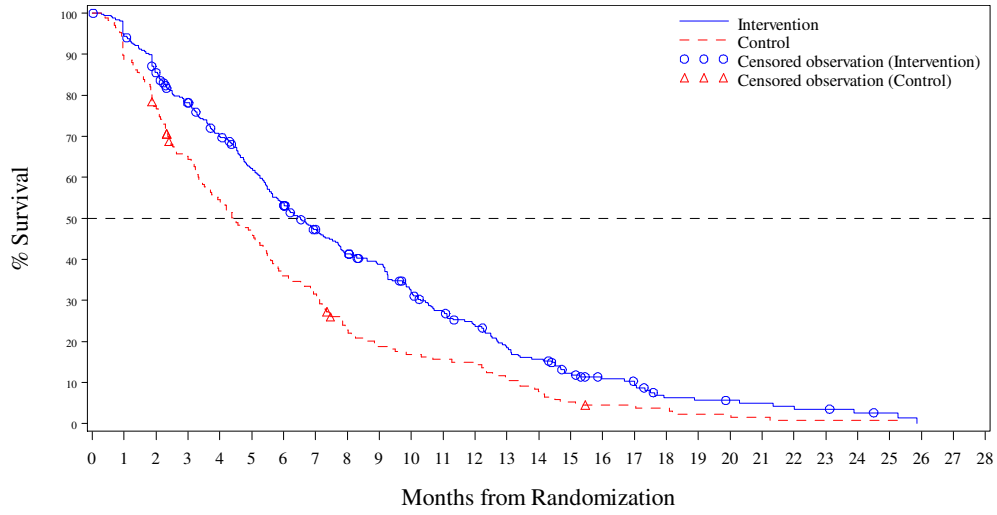



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 119 | 111 | 94 | 79 | 70 | 64 | 51 | 42 | 32 | 26 | 22 | 18 | 14 | 10 | 7 | 5 | 4 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 54 | 50 | 38 | 30 | 25 | 23 | 19 | 13 | 12 | 9 | 7 | 6 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



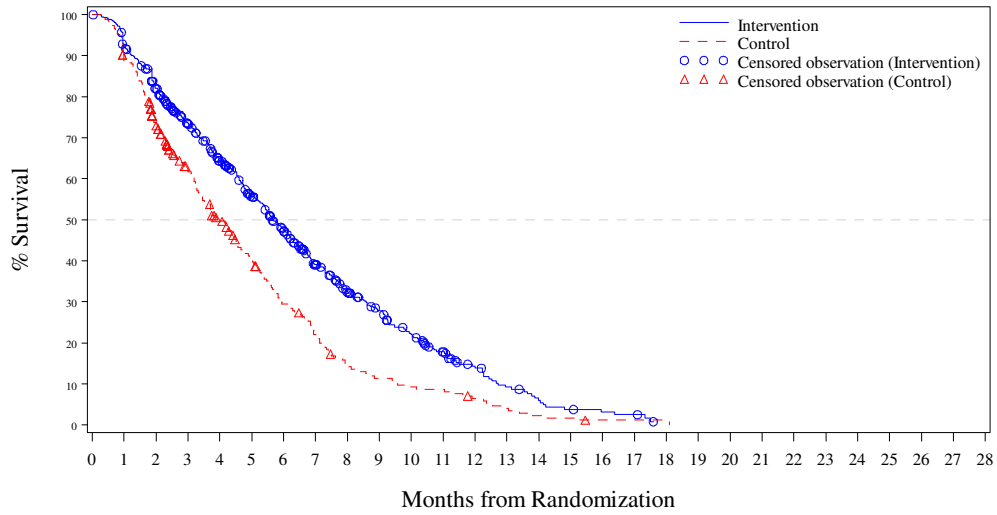
Time to ECOG Performance Status 2 or Higher by Treatment Group - ITT (N=800)
Number of Prior Regimens Group: >=4 (N=487)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 320 | 301 | 271 | 242 | 214 | 187 | 162 | 136 | 118 | 106 | 85 | 71 | 61 | 46 | 39 | 28 | 21 | 19 | 10 | 9 | 8 | 7 | 6 | 5 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 167 | 148 | 128 | 104 | 88 | 75 | 58 | 51 | 35 | 29 | 26 | 24 | 22 | 17 | 12 | 8 | 6 | 6 | 5 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |

Time to ECOG Performance Status 2 or Higher by Treatment Group - ITT (N=800)

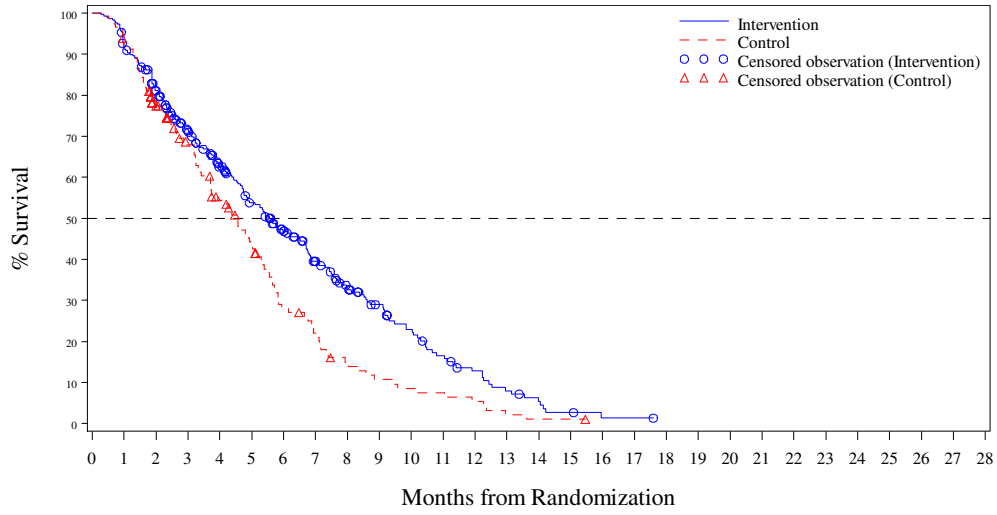



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 534 | 489 | 426 | 354 | 296 | 240 | 194 | 142 | 106 | 84 | 62 | 44 | 29 | 18 | 11 | 7 | 5 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 266 | 234 | 183 | 134 | 105 | 80 | 57 | 42 | 27 | 21 | 17 | 16 | 11 | 7 | 4 | 3 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*Page 1/16*
*CL395005301 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : JAN 2014*

Time to ECOG Performance Status 2 or Higher by Treatment Group - ITT (N=800)
Age Group 1 (<65, >=65): <65 (N=448)

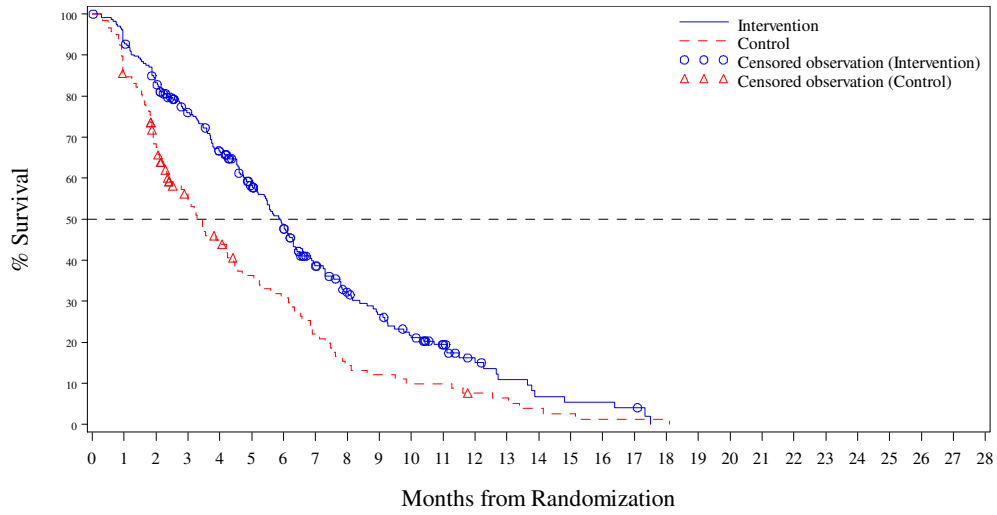



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 300 | 272 | 234 | 191 | 156 | 127 | 102 | 78 | 58 | 45 | 33 | 23 | 16 | 10 | 6 | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 148 | 135 | 106 | 81 | 62 | 47 | 29 | 22 | 14 | 10 | 8 | 7 | 5 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*Page 2/16*
*CL395005301 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : JAN 2014*

Time to ECOG Performance Status 2 or Higher by Treatment Group - ITT (N=800)
Age Group 1 (<65, >=65): >= 65 (N=352)

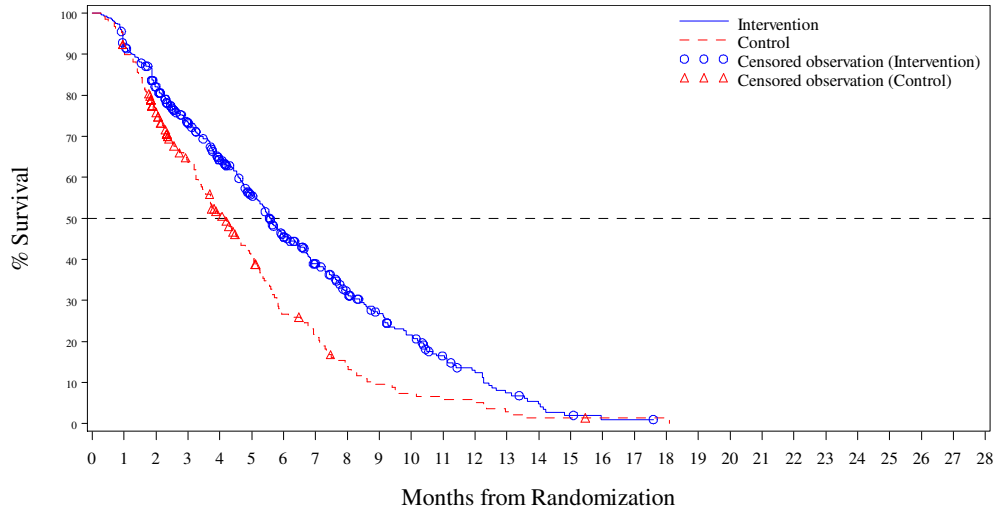



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 234 | 217 | 192 | 163 | 140 | 113 | 92 | 64 | 48 | 39 | 29 | 21 | 13 | 8 | 5 | 4 | 4 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 118 | 99 | 77 | 53 | 43 | 33 | 28 | 20 | 13 | 11 | 9 | 9 | 6 | 5 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*, age 3/16*
*CL395005301 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : JAN 2014*

Time to ECOG Performance Status 2 or Higher by Treatment Group - ITT (N=800)
Age 2: <70 (N=616)

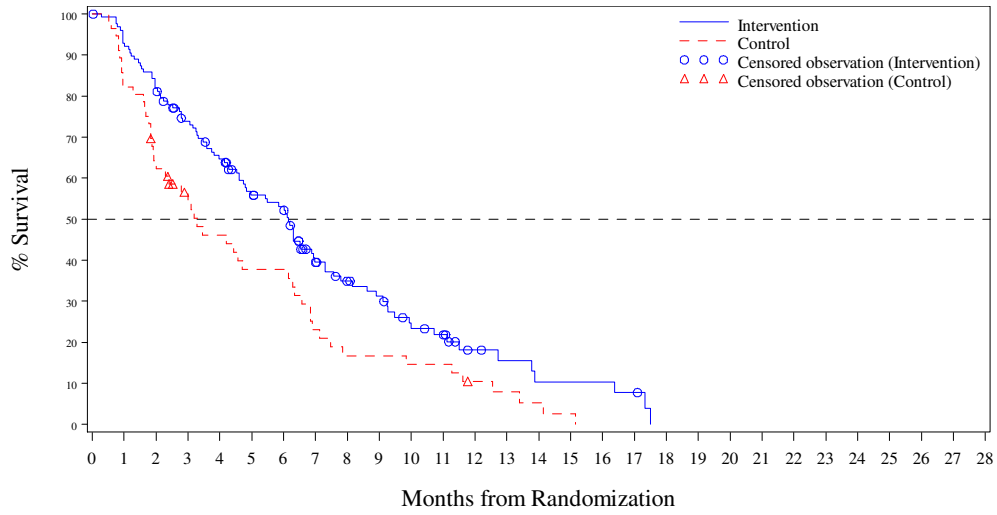



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 406 | 371 | 322 | 265 | 219 | 177 | 136 | 105 | 77 | 59 | 45 | 29 | 21 | 12 | 7 | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 210 | 188 | 148 | 108 | 83 | 62 | 39 | 31 | 19 | 13 | 10 | 9 | 7 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*, age 4/16*
*CL395005301 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : JAN 2014*

Time to ECOG Performance Status 2 or Higher by Treatment Group - ITT (N=800)
Age 2: >= 70 (N=184)

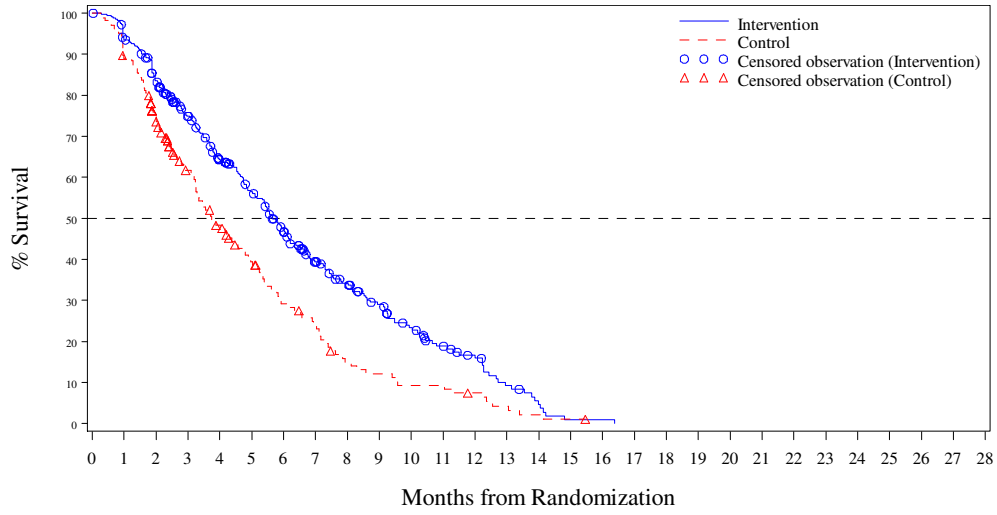



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 128 | 118 | 104 | 89 | 77 | 63 | 58 | 37 | 29 | 25 | 17 | 15 | 8 | 6 | 4 | 4 | 4 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 56 | 46 | 35 | 26 | 22 | 18 | 18 | 11 | 8 | 8 | 7 | 7 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*, age 5/16*
*CL395005301 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : JAN 2014*

Time to ECOG Performance Status 2 or Higher by Treatment Group - ITT (N=800)
Gender: Male (N=491)

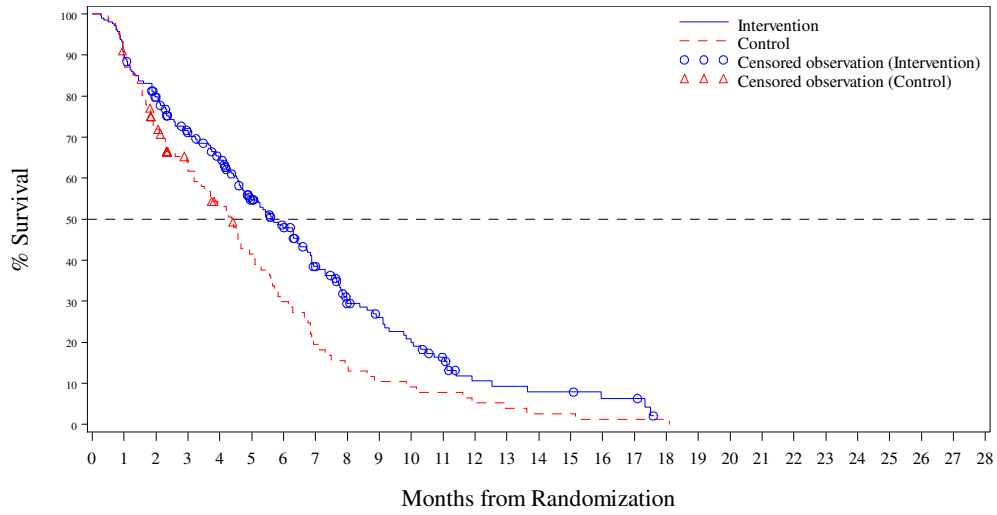



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 302 | 264 | 217 | 176 | 148 | 119 | 87 | 70 | 54 | 39 | 28 | 21 | 11 | 5 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 165 | 146 | 115 | 83 | 63 | 48 | 34 | 27 | 16 | 13 | 10 | 10 | 7 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*, age 6/16*
*CL395005301 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : JAN 2014*

Time to ECOG Performance Status 2 or Higher by Treatment Group - ITT (N=800)
Gender: Female (N=309)

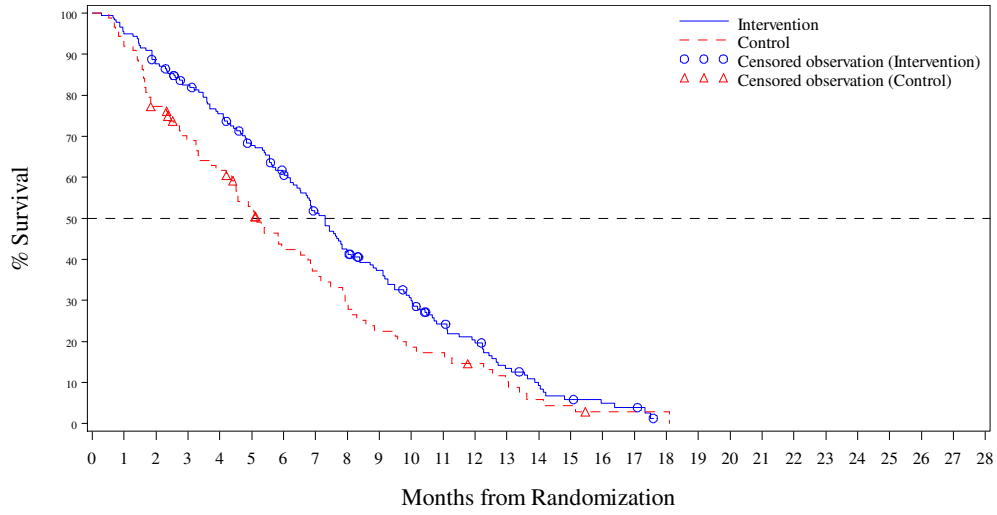



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 208 | 187 | 162 | 137 | 120 | 92 | 75 | 55 | 36 | 30 | 23 | 16 | 8 | 7 | 6 | 6 | 4 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 101 | 88 | 68 | 51 | 42 | 32 | 23 | 15 | 11 | 8 | 7 | 6 | 4 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



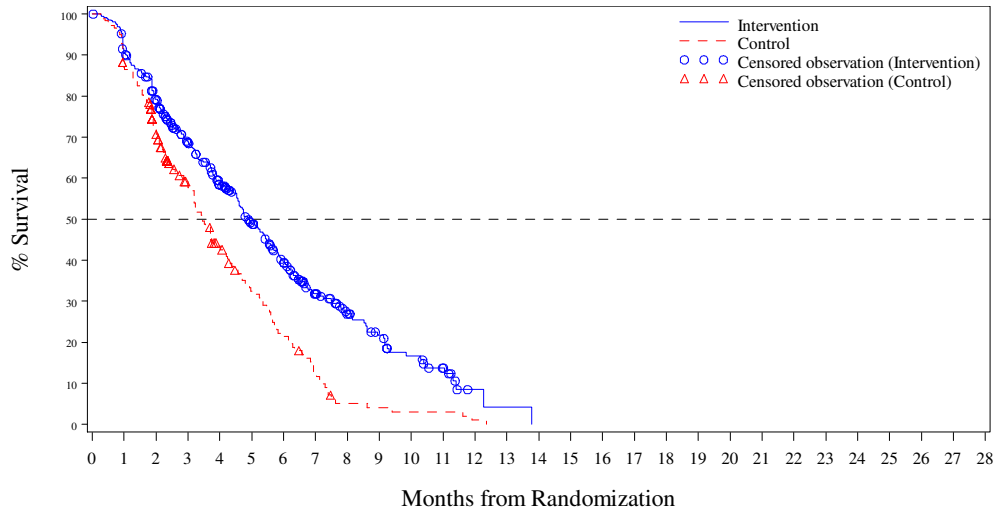
Time to ECOG Performance Status 2 or Higher by Treatment Group - ITT (N=800)
Region: ASIA (N=266)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 178 | 169 | 155 | 142 | 129 | 113 | 100 | 82 | 67 | 56 | 44 | 33 | 27 | 17 | 11 | 7 | 5 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 88 | 81 | 67 | 57 | 51 | 42 | 32 | 28 | 22 | 17 | 14 | 13 | 10 | 7 | 4 | 3 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Time to ECOG Performance Status 2 or Higher by Treatment Group - ITT (N=800)
Region: WESTERN (N=534)

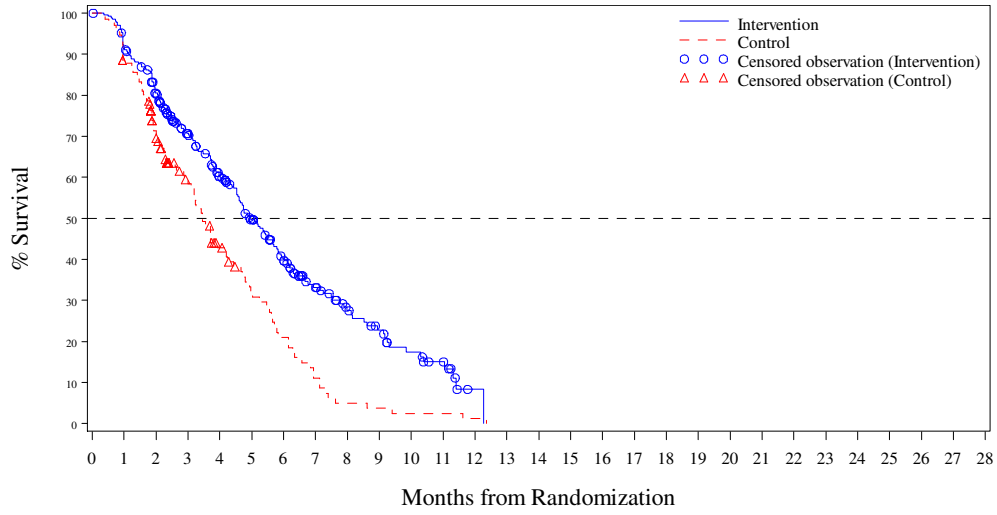



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 356 | 320 | 271 | 212 | 167 | 127 | 94 | 60 | 39 | 28 | 18 | 11 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 178 | 153 | 116 | 77 | 54 | 38 | 25 | 14 | 5 | 4 | 3 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



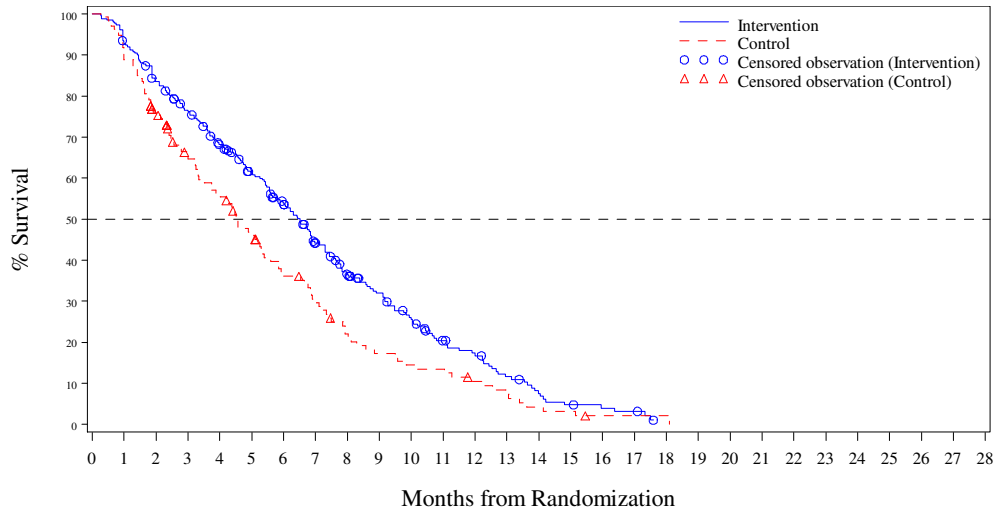
Time to ECOG Performance Status 2 or Higher by Treatment Group - ITT (N=800)
Region 2: Europe (N=403)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 271 | 246 | 209 | 160 | 127 | 95 | 70 | 46 | 31 | 23 | 15 | 10 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 132 | 115 | 85 | 57 | 38 | 26 | 17 | 9 | 4 | 3 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Time to ECOG Performance Status 2 or Higher by Treatment Group - ITT (N=800)
Region 2: Rest of the world (N=397)

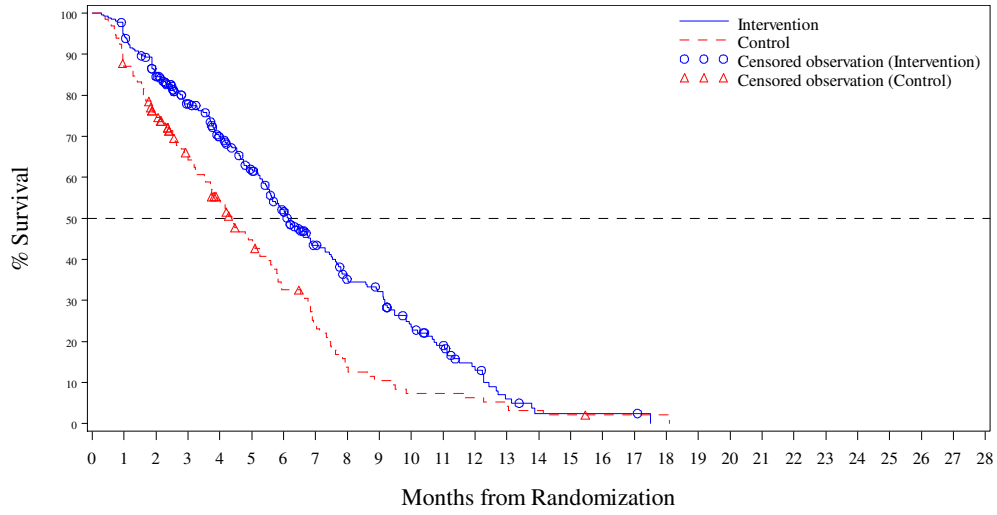



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 263 | 243 | 217 | 194 | 169 | 145 | 124 | 96 | 75 | 61 | 47 | 34 | 28 | 18 | 11 | 7 | 5 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 134 | 119 | 98 | 77 | 67 | 54 | 40 | 33 | 23 | 18 | 15 | 14 | 10 | 7 | 4 | 3 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



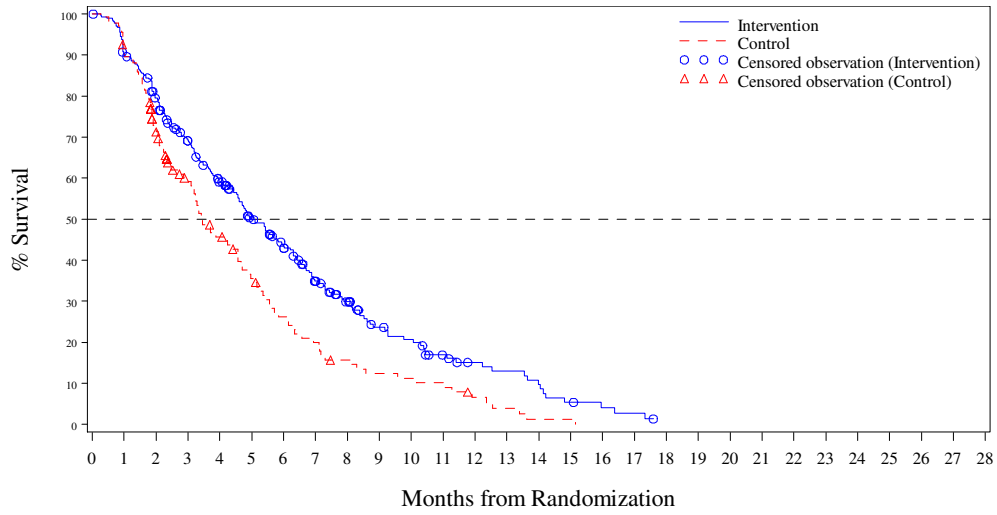
Time to ECOG Performance Status 2 or Higher by Treatment Group - ITT (N=800)
KRAS Status: WILD (N=393)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 262 | 247 | 216 | 181 | 153 | 129 | 103 | 75 | 57 | 51 | 34 | 25 | 15 | 6 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 131 | 113 | 94 | 72 | 58 | 45 | 32 | 23 | 13 | 10 | 7 | 7 | 6 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Time to ECOG Performance Status 2 or Higher by Treatment Group - ITT (N=800)
KRAS Status: MUTANT (N=407)

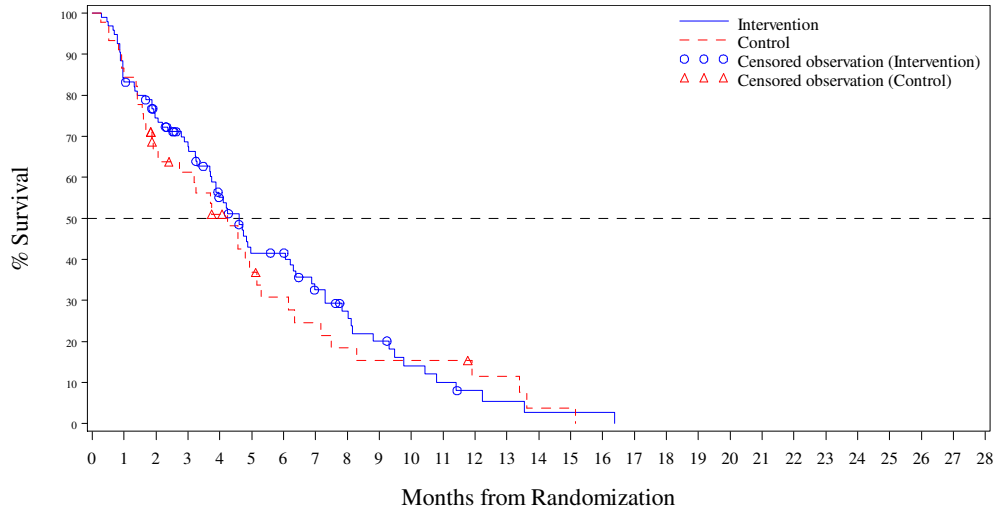



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 272 | 242 | 210 | 173 | 143 | 111 | 91 | 67 | 49 | 33 | 28 | 19 | 14 | 12 | 9 | 5 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 135 | 121 | 89 | 62 | 47 | 35 | 25 | 19 | 14 | 11 | 10 | 9 | 5 | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



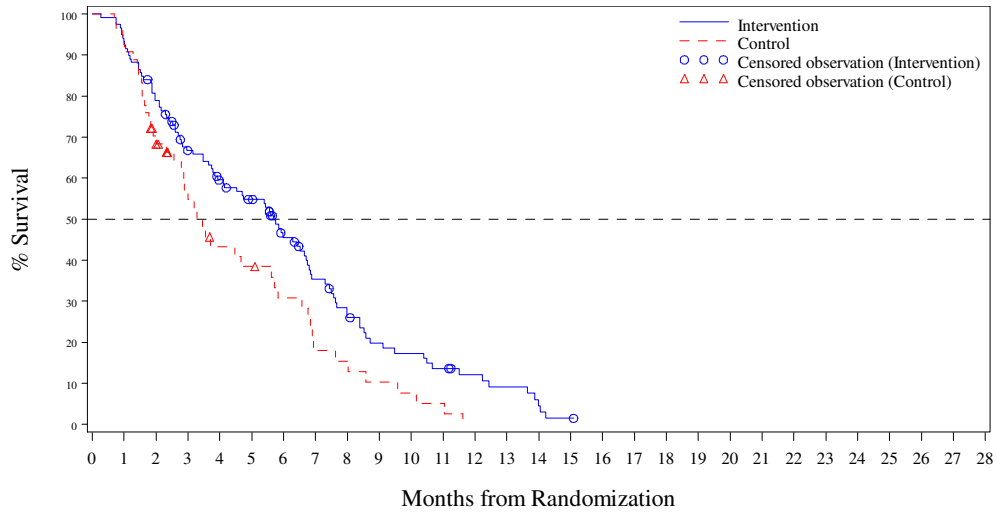
Time to ECOG Performance Status 2 or Higher by Treatment Group - ITT (N=800)
Number of Prior Regimens Group: 2 (N=140)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 95 | 79 | 67 | 56 | 42 | 30 | 29 | 20 | 15 | 11 | 7 | 5 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 45 | 38 | 27 | 24 | 19 | 13 | 10 | 8 | 6 | 5 | 5 | 5 | 3 | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Time to ECOG Performance Status 2 or Higher by Treatment Group - ITT (N=800)
Number of Prior Regimens Group: 3 (N=173)

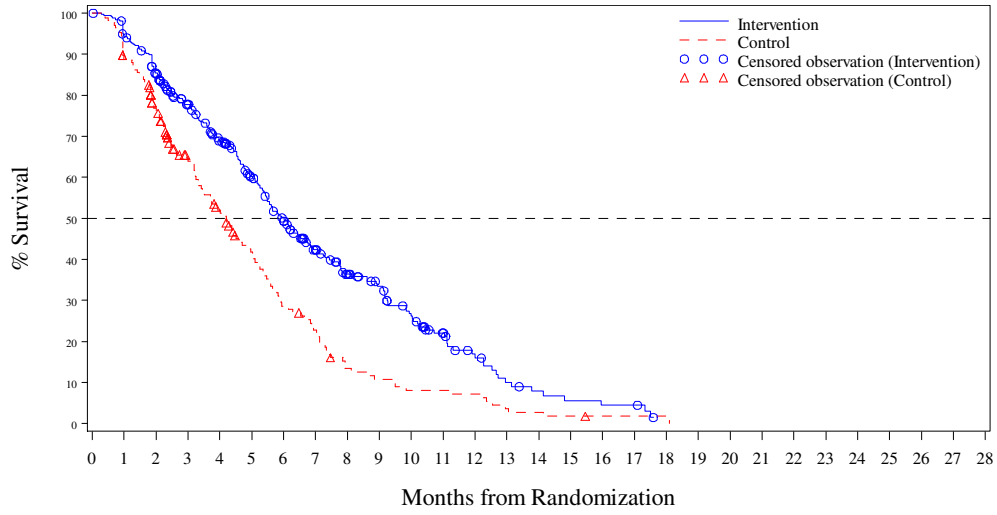



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 119 | 111 | 93 | 74 | 64 | 57 | 42 | 31 | 22 | 16 | 14 | 11 | 8 | 6 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 54 | 50 | 36 | 24 | 18 | 16 | 12 | 7 | 6 | 4 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |



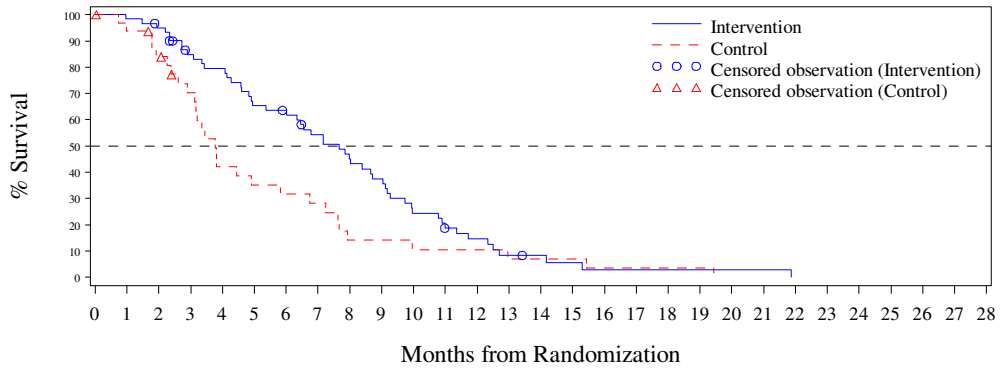
Time to ECOG Performance Status 2 or Higher by Treatment Group - ITT (N=800)
Number of Prior Regimens Group: >=4 (N=487)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 320 | 299 | 266 | 224 | 190 | 153 | 123 | 91 | 69 | 57 | 41 | 28 | 18 | 10 | 7 | 5 | 4 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 167 | 146 | 120 | 86 | 68 | 51 | 35 | 27 | 15 | 12 | 9 | 9 | 8 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Time to ECOG >= 2 by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)



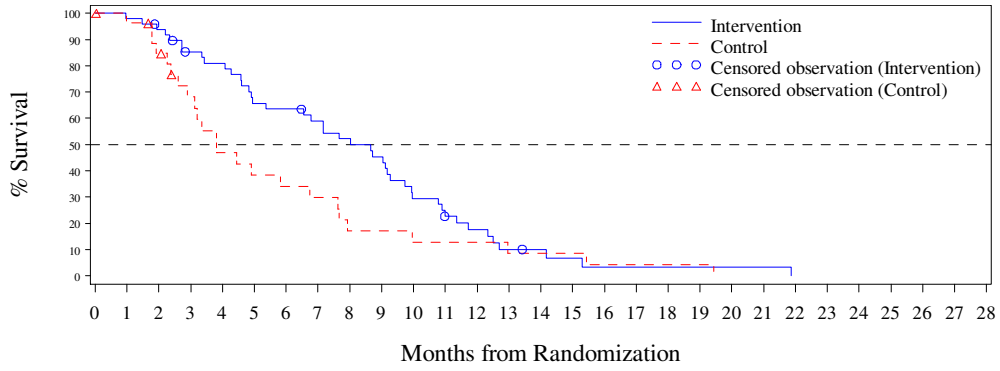

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 61 | 60 | 57 | 48 | 45 | 37 | 35 | 29 | 24 | 20 | 13 | 9 | 7 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 33 | 30 | 26 | 20 | 12 | 10 | 9 | 8 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*



Time to ECOG >= 2 by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)
Age Group 1: <65 (N=77)

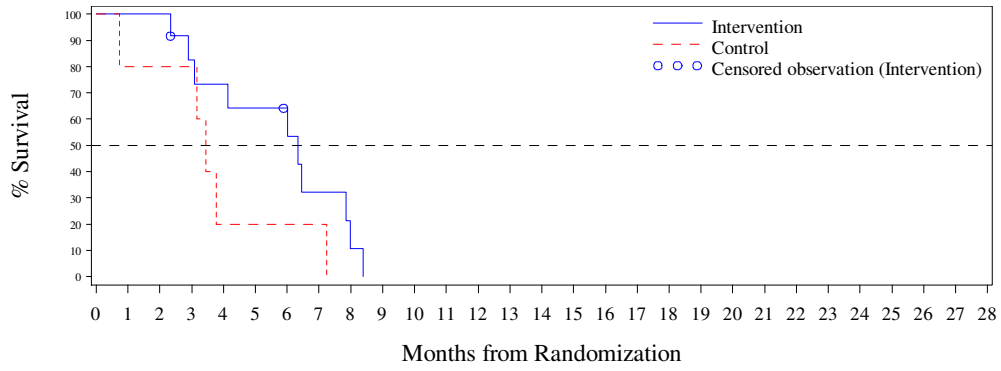



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 49 | 48 | 45 | 39 | 37 | 30 | 29 | 26 | 23 | 20 | 13 | 9 | 7 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 28 | 26 | 22 | 16 | 11 | 9 | 8 | 7 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*

Time to ECOG >= 2 by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)
Age Group 1: >=65 (N=17)



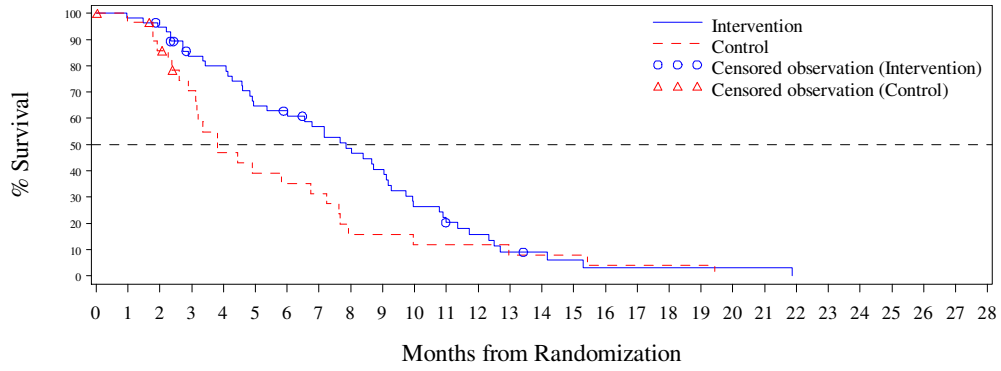

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 12 | 12 | 12 | 9 | 8 | 7 | 6 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 5 | 4 | 4 | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
- *Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
- *Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*



Time to ECOG >= 2 by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)
Age Group 2: <70 (N=87)

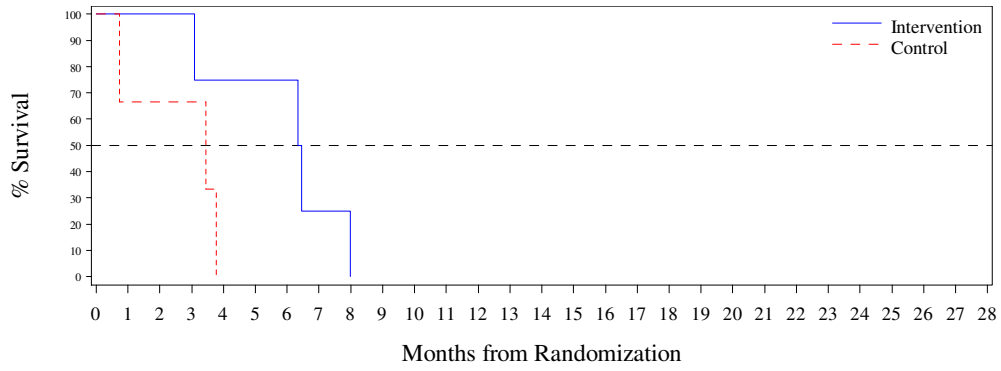



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 57 | 56 | 53 | 44 | 42 | 34 | 32 | 28 | 24 | 20 | 13 | 9 | 7 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 30 | 28 | 24 | 18 | 12 | 10 | 9 | 8 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
- *Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
- *Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*

Time to ECOG >= 2 by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)
Age Group 2: >=70 (N=7)



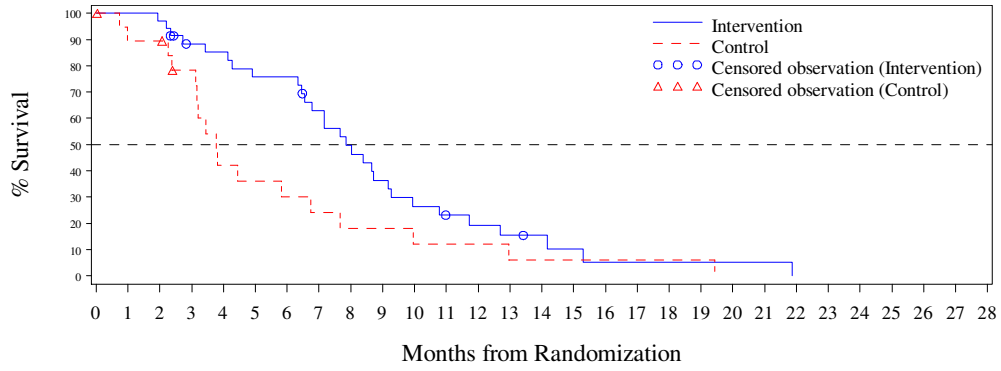

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 3 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*



Time to ECOG >= 2 by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)
Sex: Male (N=55)

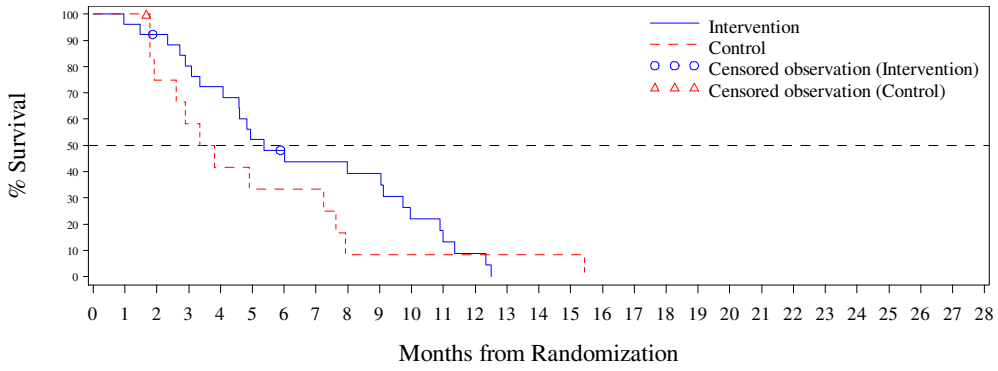



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 35 | 35 | 34 | 28 | 27 | 24 | 24 | 19 | 15 | 11 | 8 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 20 | 17 | 17 | 13 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*

Time to ECOG >= 2 by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)
Sex: Female (N=39)



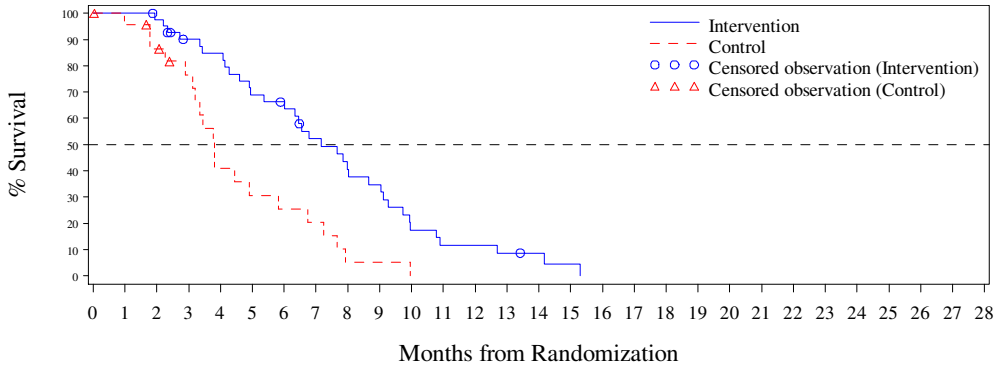

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 26 | 25 | 23 | 20 | 18 | 13 | 11 | 10 | 9 | 9 | 5 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 13 | 13 | 9 | 7 | 5 | 4 | 4 | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
- *Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
- *Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*



Time to ECOG >= 2 by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)
Country: China (N=66)

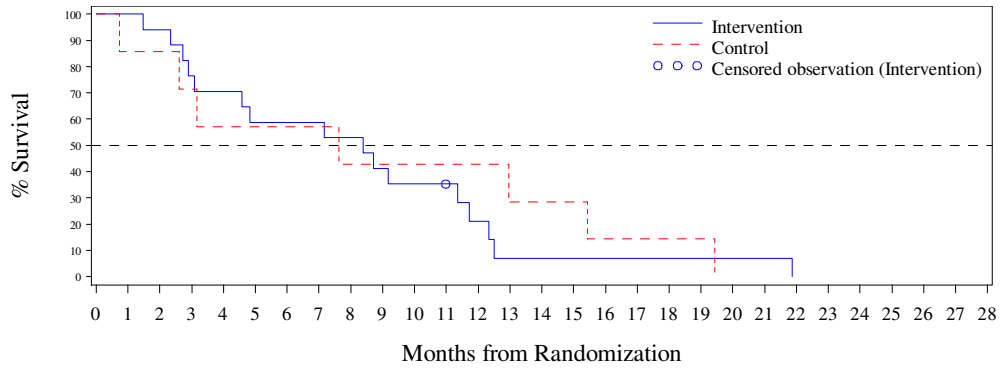



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 42 | 42 | 40 | 34 | 32 | 26 | 24 | 18 | 14 | 12 | 6 | 4 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 24 | 22 | 19 | 15 | 8 | 6 | 5 | 4 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
- *Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
- *Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*

Time to ECOG >= 2 by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)
Country: Korea (N=24)



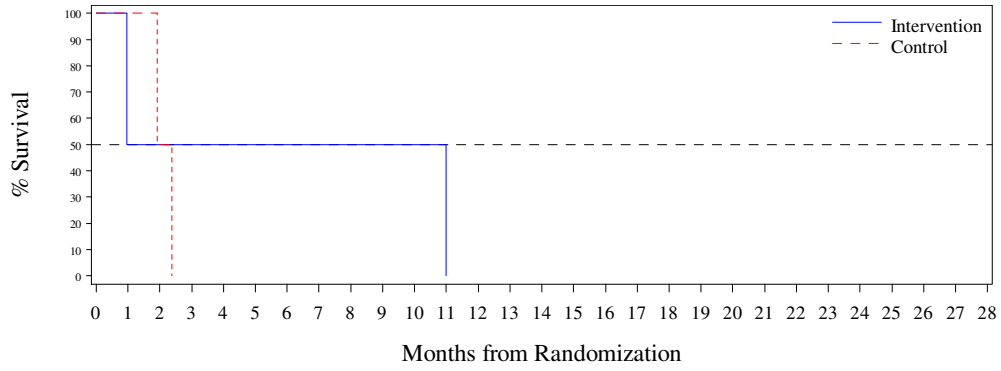

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 17 | 17 | 16 | 13 | 12 | 10 | 10 | 10 | 9 | 7 | 6 | 5 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 7 | 6 | 6 | 5 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*



Time to ECOG >= 2 by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)
Country: Thailand (N=4)

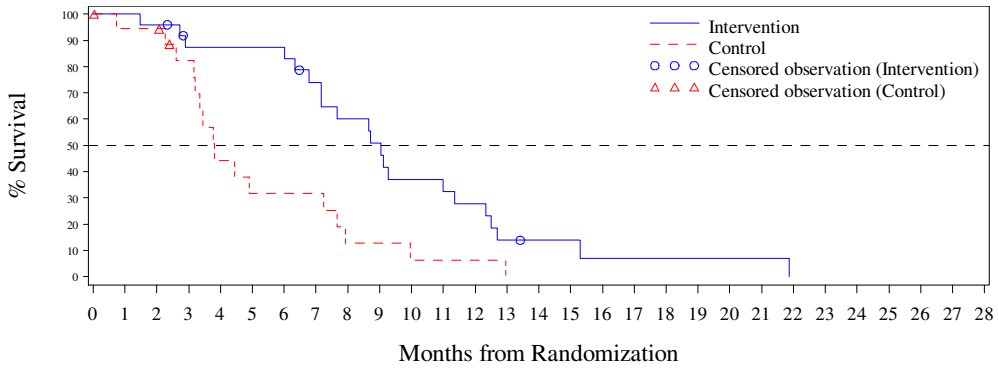



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*

Time to ECOG >= 2 by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)
KRAS Status: Wild Type (N=44)



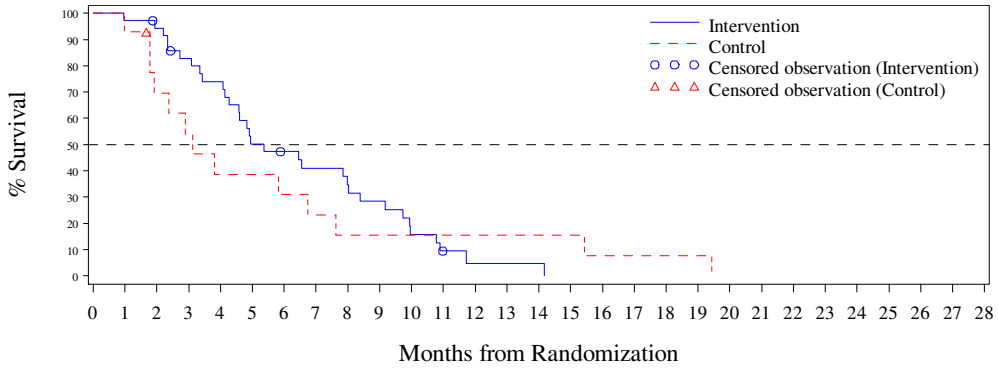

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 25 | 25 | 24 | 20 | 20 | 20 | 20 | 16 | 13 | 11 | 8 | 7 | 6 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 19 | 17 | 17 | 13 | 7 | 5 | 5 | 5 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*



Time to ECOG >= 2 by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)
KRAS Status: Mutant Type (N=50)




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 36 | 35 | 33 | 28 | 25 | 17 | 15 | 13 | 11 | 9 | 5 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 14 | 13 | 9 | 7 | 5 | 5 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*

## Anhang 4-G6: Unerwünschte Ereignisse - RCT

## Anhang 4-G6.1: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Hauptanalyse) - RCT RECOURSE (beide Datenschnitte) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first adverse event

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 524 (98.3) | 0.2 [0.2; 0.3] | 265 | 249 (94.0) | 0.4 [0.3; 0.4] | 1.47 [1.26; 1.72], <.0001 | |
| Age: <65 years | 299 | 293 (98.0) | 0.2 [0.2; 0.3] | 147 | 137 (93.2) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.53 [1.23; 1.89], <.0001 | 0.7349 |
| Age: >= 65 years | 234 | 231 (98.7) | 0.3 [0.2; 0.4] | 118 | 112 (94.9) | 0.4 [0.3; 0.4] | 1.41 [1.11; 1.79], 0.0041 | |
| Age: <70 years | 405 | 397 (98.0) | 0.2 [0.2; 0.3] | 209 | 194 (92.8) | 0.4 [0.3; 0.4] | 1.49 [1.25; 1.79], <.0001 | 0.4124 |
| Age: >= 70 years | 128 | 127 (99.2) | 0.3 [0.2; 0.4] | 56 | 55 (98.2) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.31 [0.94; 1.85], 0.1145 | |
| Gender: Male | 326 | 322 (98.8) | 0.3 [0.2; 0.4] | 164 | 154 (93.9) | 0.4 [0.4; 0.5] | 1.50 [1.22; 1.83], <.0001 | 0.6821 |
| Gender: Female | 207 | 202 (97.6) | 0.2 [0.2; 0.3] | 101 | 95 (94.1) | 0.4 [0.3; 0.4] | 1.47 [1.14; 1.90], 0.0030 | |
| Region: Asia | 178 | 177 (99.4) | 0.2 [0.2; 0.3] | 88 | 81 (92.0) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.62 [1.23; 2.12], 0.0005 | 0.4181 |
| Region: Western | 355 | 347 (97.7) | 0.3 [0.2; 0.3] | 177 | 168 (94.9) | 0.4 [0.3; 0.4] | 1.41 [1.17; 1.70], 0.0004 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 266 (98.5) | 0.3 [0.2; 0.4] | 131 | 122 (93.1) | 0.4 [0.3; 0.4] | 1.47 [1.18; 1.83], 0.0006 | 0.9790 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 258 (98.1) | 0.2 [0.2; 0.3] | 134 | 127 (94.8) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.48 [1.19; 1.84], 0.0003 | |
| KRAS: Wild | 262 | 260 (99.2) | 0.3 [0.2; 0.4] | 130 | 122 (93.8) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.36 [1.09; 1.70], 0.0062 | 0.2358 |
| KRAS: Mutant | 271 | 264 (97.4) | 0.2 [0.2; 0.3] | 135 | 127 (94.1) | 0.4 [0.3; 0.4] | 1.60 [1.28; 1.99], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 93 (98.9) | 0.2 [0.2; 0.4] | 45 | 41 (91.1) | 0.4 [0.2; 0.5] | 1.61 [1.08; 2.40], 0.0178 | 0.7711 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 117 (98.3) | 0.2 [0.2; 0.3] | 54 | 53 (98.1) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.58 [1.12; 2.22], 0.0091 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 314 (98.1) | 0.2 [0.2; 0.3] | 166 | 155 (93.4) | 0.4 [0.3; 0.4] | 1.39 [1.14; 1.69], 0.0009 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of CTC-Grade 1-2

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 515 (96.6) | 0.3 [0.2; 0.3] | 265 | 241 (90.9) | 0.4 [0.4; 0.5] | 1.51 [1.28; 1.76], <.0001 | |
| Age: <65 years | 299 | 287 (96.0) | 0.2 [0.2; 0.3] | 147 | 136 (92.5) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.49 [1.20; 1.85], 0.0002 | 0.5556 |
| Age: >= 65 years | 234 | 228 (97.4) | 0.3 [0.2; 0.4] | 118 | 105 (89.0) | 0.4 [0.4; 0.5] | 1.53 [1.20; 1.96], 0.0006 | |
| Age: <70 years | 405 | 390 (96.3) | 0.2 [0.2; 0.3] | 209 | 188 (90.0) | 0.4 [0.4; 0.5] | 1.53 [1.27; 1.83], <.0001 | 0.5172 |
| Age: >= 70 years | 128 | 125 (97.7) | 0.3 [0.2; 0.4] | 56 | 53 (94.6) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.34 [0.94; 1.90], 0.1039 | |
| Gender: Male | 326 | 315 (96.6) | 0.3 [0.2; 0.4] | 164 | 148 (90.2) | 0.4 [0.4; 0.5] | 1.58 [1.28; 1.94], <.0001 | 0.5576 |
| Gender: Female | 207 | 200 (96.6) | 0.2 [0.2; 0.3] | 101 | 93 (92.1) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.44 [1.11; 1.86], 0.0057 | |
| Region: Asia | 178 | 176 (98.9) | 0.2 [0.2; 0.3] | 88 | 80 (90.9) | 0.4 [0.4; 0.5] | 1.69 [1.28; 2.23], 0.0002 | 0.4804 |
| Region: Western | 355 | 339 (95.5) | 0.3 [0.2; 0.3] | 177 | 161 (91.0) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.42 [1.17; 1.73], 0.0004 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 259 (95.9) | 0.3 [0.2; 0.4] | 131 | 116 (88.5) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.51 [1.20; 1.89], 0.0004 | 0.7527 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 256 (97.3) | 0.2 [0.2; 0.3] | 134 | 125 (93.3) | 0.4 [0.4; 0.5] | 1.47 [1.18; 1.84], 0.0005 | |
| KRAS: Wild | 262 | 255 (97.3) | 0.3 [0.2; 0.4] | 130 | 119 (91.5) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.33 [1.06; 1.66], 0.0120 | 0.1271 |
| KRAS: Mutant | 271 | 260 (95.9) | 0.2 [0.2; 0.3] | 135 | 122 (90.4) | 0.4 [0.4; 0.5] | 1.70 [1.36; 2.13], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 92 (97.9) | 0.3 [0.2; 0.4] | 45 | 40 (88.9) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.70 [1.13; 2.57], 0.0107 | 0.6992 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 115 (96.6) | 0.3 [0.2; 0.3] | 54 | 52 (96.3) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.47 [1.04; 2.07], 0.0285 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 308 (96.3) | 0.2 [0.2; 0.3] | 166 | 149 (89.8) | 0.4 [0.4; 0.5] | 1.43 [1.17; 1.74], 0.0005 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of CTC-Grade >=3

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 372 (69.8) | 1.5 [1.3; 1.8] | 265 | 138 (52.1) | 2.5 [2.0; 3.3] | 1.44 [1.18; 1.77], 0.0003 | |
| Age: <65 years | 299 | 196 (65.6) | 1.8 [1.4; 2.1] | 147 | 73 (49.7) | 2.8 [2.0; 5.4] | 1.38 [1.04; 1.83], 0.0234 | 0.5985 |
| Age: >= 65 years | 234 | 176 (75.2) | 1.4 [1.0; 1.7] | 118 | 65 (55.1) | 2.3 [1.5; 18.6] | 1.53 [1.14; 2.05], 0.0043 | |
| Age: <70 years | 405 | 275 (67.9) | 1.6 [1.4; 1.9] | 209 | 108 (51.7) | 2.8 [2.0; 4.1] | 1.41 [1.12; 1.77], 0.0035 | 0.6278 |
| Age: >= 70 years | 128 | 97 (75.8) | 1.2 [1.0; 1.7] | 56 | 30 (53.6) | 2.3 [1.4; .] | 1.50 [0.97; 2.31], 0.0634 | |
| Gender: Male | 326 | 215 (66.0) | 1.9 [1.4; 2.1] | 164 | 86 (52.4) | 2.4 [1.9; 5.4] | 1.30 [1.00; 1.68], 0.0488 | 0.2152 |
| Gender: Female | 207 | 157 (75.8) | 1.0 [1.0; 1.5] | 101 | 52 (51.5) | 2.5 [1.5; 2.9] | 1.68 [1.21; 2.34], 0.0020 | |
| Region: Asia | 178 | 118 (66.3) | 1.7 [1.1; 2.1] | 88 | 44 (50.0) | 2.4 [2.0; 4.1] | 1.41 [0.99; 2.01], 0.0561 | 0.9482 |
| Region: Western | 355 | 254 (71.5) | 1.5 [1.1; 1.9] | 177 | 94 (53.1) | 2.5 [1.7; 5.4] | 1.46 [1.14; 1.87], 0.0024 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 193 (71.5) | 1.8 [1.4; 1.9] | 131 | 73 (55.7) | 2.3 [1.5; 3.3] | 1.30 [0.98; 1.72], 0.0680 | 0.3420 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 179 (68.1) | 1.4 [1.0; 1.8] | 134 | 65 (48.5) | 2.8 [2.1; 5.4] | 1.59 [1.19; 2.13], 0.0014 | |
| KRAS: Wild | 262 | 180 (68.7) | 1.6 [1.4; 1.9] | 130 | 68 (52.3) | 2.4 [1.9; .] | 1.41 [1.06; 1.88], 0.0195 | 0.8576 |
| KRAS: Mutant | 271 | 192 (70.8) | 1.4 [1.0; 1.9] | 135 | 70 (51.9) | 2.8 [1.9; 4.1] | 1.48 [1.11; 1.96], 0.0063 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 65 (69.1) | 1.6 [1.0; 2.1] | 45 | 24 (53.3) | 2.5 [1.3; .] | 1.39 [0.85; 2.28], 0.1889 | 0.9278 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 79 (66.4) | 1.4 [1.0; 1.9] | 54 | 28 (51.9) | 2.8 [1.5; 18.6] | 1.53 [0.97; 2.43], 0.0649 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 228 (71.3) | 1.6 [1.1; 1.9] | 166 | 86 (51.8) | 2.4 [1.9; 5.4] | 1.45 [1.12; 1.87], 0.0040 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 162 (30.4) | 11.6 [8.7; .] | 265 | 89 (33.6) | 5.4 [5.1; .] | 0.72 [0.55; 0.94], 0.0143 | |
| Age: <65 years | 299 | 88 (29.4) | 13.4 [8.7; .] | 147 | 46 (31.3) | 5.4 [5.1; .] | 0.76 [0.52; 1.10], 0.1443 | 0.7077 |
| Age: >= 65 years | 234 | 74 (31.6) | 9.2 [8.0; .] | 118 | 43 (36.4) | NA | 0.68 [0.46; 1.01], 0.0525 | |
| Age: <70 years | 405 | 118 (29.1) | 13.4 [8.7; .] | 209 | 66 (31.6) | 5.4 [5.1; .] | 0.74 [0.54; 1.01], 0.0589 | 0.5872 |
| Age: >= 70 years | 128 | 44 (34.4) | 9.0 [7.5; .] | 56 | 23 (41.1) | 3.4 [2.3; .] | 0.64 [0.37; 1.09], 0.0995 | |
| Gender: Male | 326 | 91 (27.9) | 13.4 [8.2; .] | 164 | 60 (36.6) | 5.4 [3.4; .] | 0.62 [0.44; 0.87], 0.0049 | 0.1912 |
| Gender: Female | 207 | 71 (34.3) | 10.8 [8.7; .] | 101 | 29 (28.7) | NA | 0.86 [0.54; 1.36], 0.5213 | |
| Region: Asia | 178 | 47 (26.4) | NA | 88 | 34 (38.6) | 5.1 [2.4; .] | 0.55 [0.35; 0.87], 0.0097 | 0.1692 |
| Region: Western | 355 | 115 (32.4) | 11.6 [9.0; .] | 177 | 55 (31.1) | NA | 0.82 [0.59; 1.14], 0.2344 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 86 (31.9) | 11.6 [9.0; .] | 131 | 42 (32.1) | NA | 0.75 [0.51; 1.09], 0.1312 | 0.6310 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 76 (28.9) | NA | 134 | 47 (35.1) | 5.4 [3.4; .] | 0.68 [0.47; 1.00], 0.0461 | |
| KRAS: Wild | 262 | 86 (32.8) | 10.8 [8.1; .] | 130 | 41 (31.5) | NA | 0.84 [0.57; 1.23], 0.3671 | 0.2186 |
| KRAS: Mutant | 271 | 76 (28.0) | 11.6 [8.4; .] | 135 | 48 (35.6) | 5.1 [3.7; .] | 0.62 [0.43; 0.90], 0.0104 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 23 (24.5) | NA | 45 | 16 (35.6) | NA | 0.70 [0.36; 1.35], 0.2836 | 0.8899 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 35 (29.4) | 8.4 [7.5; .] | 54 | 19 (35.2) | 5.1 [3.4; .] | 0.65 [0.36; 1.17], 0.1482 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 104 (32.5) | 11.6 [8.2; .] | 166 | 54 (32.5) | 5.4 [3.7; .] | 0.71 [0.51; 1.00], 0.0518 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 57 (10.7) | NA | 265 | 36 (13.6) | NA | 0.63 [0.41; 0.96], 0.0300 | |
| Age: <65 years | 299 | 36 (12.0) | NA | 147 | 14 (9.5) | NA | 1.05 [0.56; 1.97], 0.8764 | 0.0154 |
| Age: >= 65 years | 234 | 21 (9.0) | NA | 118 | 22 (18.6) | NA | 0.36 [0.19; 0.67], 0.0009 | |
| Age: <70 years | 405 | 45 (11.1) | NA | 209 | 22 (10.5) | NA | 0.87 [0.52; 1.46], 0.6000 | 0.0154 |
| Age: >= 70 years | 128 | 12 (9.4) | NA | 56 | 14 (25.0) | NA | 0.25 [0.11; 0.58], 0.0006 | |
| Gender: Male | 326 | 35 (10.7) | NA | 164 | 24 (14.6) | NA | 0.62 [0.36; 1.05], 0.0715 | 0.9459 |
| Gender: Female | 207 | 22 (10.6) | NA | 101 | 12 (11.9) | NA | 0.67 [0.32; 1.40], 0.2818 | |
| Region: Asia | 178 | 13 (7.3) | NA | 88 | 7 (8.0) | NA | 0.81 [0.32; 2.05], 0.6525 | 0.6033 |
| Region: Western | 355 | 44 (12.4) | NA | 177 | 29 (16.4) | NA | 0.58 [0.36; 0.94], 0.0262 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 36 (13.3) | NA | 131 | 23 (17.6) | NA | 0.57 [0.33; 0.98], 0.0412 | 0.7425 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 21 (8.0) | NA | 134 | 13 (9.7) | NA | 0.70 [0.34; 1.42], 0.3170 | |
| KRAS: Wild | 262 | 27 (10.3) | NA | 130 | 18 (13.8) | NA | 0.57 [0.31; 1.06], 0.0709 | 0.7078 |
| KRAS: Mutant | 271 | 30 (11.1) | NA | 135 | 18 (13.3) | NA | 0.68 [0.37; 1.23], 0.2018 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 14 (14.9) | 11.5 [11.5; .] | 45 | 7 (15.6) | NA | 0.89 [0.36; 2.23], 0.8079 | 0.3773 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 13 (10.9) | NA | 54 | 5 (9.3) | NA | 1.06 [0.37; 3.03], 0.9120 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 30 (9.4) | NA | 166 | 24 (14.5) | NA | 0.49 [0.28; 0.85], 0.0102 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 152 (28.5) | 19.7 [19.7; .] | 265 | 78 (29.4) | NA | 0.82 [0.62; 1.09], 0.1803 | |
| Age: <65 years | 299 | 95 (31.8) | 19.7 [.; .] | 147 | 45 (30.6) | NA | 0.95 [0.66; 1.38], 0.8055 | 0.1579 |
| Age: >= 65 years | 234 | 57 (24.4) | NA | 118 | 33 (28.0) | NA | 0.65 [0.42; 1.02], 0.0616 | |
| Age: <70 years | 405 | 121 (29.9) | 19.7 [.; .] | 209 | 59 (28.2) | NA | 0.95 [0.69; 1.31], 0.7389 | 0.0445 |
| Age: >= 70 years | 128 | 31 (24.2) | NA | 56 | 19 (33.9) | NA | 0.51 [0.28; 0.95], 0.0301 | |
| Gender: Male | 326 | 96 (29.4) | NA | 164 | 50 (30.5) | NA | 0.85 [0.60; 1.20], 0.3471 | 0.8271 |
| Gender: Female | 207 | 56 (27.1) | 19.7 [19.7; .] | 101 | 28 (27.7) | NA | 0.70 [0.42; 1.17], 0.1758 | |
| Region: Asia | 178 | 57 (32.0) | 19.7 [8.1; .] | 88 | 24 (27.3) | NA | 0.99 [0.61; 1.60], 0.9565 | 0.2598 |
| Region: Western | 355 | 95 (26.8) | NA | 177 | 54 (30.5) | NA | 0.75 [0.53; 1.06], 0.1024 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 66 (24.4) | NA | 131 | 35 (26.7) | NA | 0.75 [0.49; 1.16], 0.1952 | 0.5302 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 86 (32.7) | 19.7 [8.1; .] | 134 | 43 (32.1) | NA | 0.89 [0.61; 1.30], 0.5513 | |
| KRAS: Wild | 262 | 79 (30.2) | NA | 130 | 39 (30.0) | NA | 0.83 [0.56; 1.23], 0.3536 | 0.8150 |
| KRAS: Mutant | 271 | 73 (26.9) | 19.7 [.; .] | 135 | 39 (28.9) | NA | 0.82 [0.55; 1.23], 0.3331 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 33 (35.1) | NA | 45 | 16 (35.6) | NA | 0.84 [0.45; 1.57], 0.5792 | 0.7414 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 32 (26.9) | NA | 54 | 14 (25.9) | 3.7 [2.8; .] | 0.95 [0.47; 1.88], 0.8728 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 87 (27.2) | 19.7 [19.7; .] | 166 | 48 (28.9) | NA | 0.76 [0.53; 1.09], 0.1365 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 105 (19.7) | 19.7 [19.7; .] | 265 | 49 (18.5) | NA | 0.87 [0.61; 1.23], 0.4202 | |
| Age: <65 years | 299 | 67 (22.4) | 19.7 [.; .] | 147 | 28 (19.0) | NA | 1.03 [0.66; 1.60], 0.9131 | 0.2469 |
| Age: >= 65 years | 234 | 38 (16.2) | NA | 118 | 21 (17.8) | NA | 0.66 [0.38; 1.15], 0.1376 | |
| Age: <70 years | 405 | 84 (20.7) | 19.7 [.; .] | 209 | 37 (17.7) | NA | 1.01 [0.68; 1.50], 0.9494 | 0.0955 |
| Age: >= 70 years | 128 | 21 (16.4) | NA | 56 | 12 (21.4) | NA | 0.51 [0.24; 1.09], 0.0764 | |
| Gender: Male | 326 | 66 (20.2) | NA | 164 | 35 (21.3) | NA | 0.82 [0.54; 1.25], 0.3580 | 0.5587 |
| Gender: Female | 207 | 39 (18.8) | 19.7 [19.7; .] | 101 | 14 (13.9) | NA | 0.92 [0.48; 1.77], 0.8065 | |
| Region: Asia | 178 | 44 (24.7) | 19.7 [19.7; .] | 88 | 15 (17.0) | NA | 1.14 [0.63; 2.07], 0.6715 | 0.1683 |
| Region: Western | 355 | 61 (17.2) | NA | 177 | 34 (19.2) | NA | 0.75 [0.49; 1.15], 0.1792 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 35 (13.0) | NA | 131 | 20 (15.3) | NA | 0.71 [0.40; 1.24], 0.2253 | 0.2554 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 70 (26.6) | 19.7 [19.7; .] | 134 | 29 (21.6) | NA | 1.02 [0.66; 1.59], 0.9275 | |
| KRAS: Wild | 262 | 57 (21.8) | NA | 130 | 25 (19.2) | NA | 0.89 [0.55; 1.44], 0.6486 | 0.7660 |
| KRAS: Mutant | 271 | 48 (17.7) | 19.7 [.; .] | 135 | 24 (17.8) | NA | 0.84 [0.51; 1.38], 0.4898 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 22 (23.4) | NA | 45 | 7 (15.6) | NA | 1.27 [0.53; 3.02], 0.5869 | 0.5673 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 19 (16.0) | NA | 54 | 11 (20.4) | 3.7 [2.8; .] | 0.65 [0.30; 1.40], 0.2677 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 64 (20.0) | 19.7 [19.7; .] | 166 | 31 (18.7) | NA | 0.86 [0.56; 1.34], 0.5082 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade >=3)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 76 (14.3) | NA | 265 | 48 (18.1) | NA | 0.70 [0.48; 1.02], 0.0619 | |
| Age: <65 years | 299 | 45 (15.1) | NA | 147 | 28 (19.0) | NA | 0.76 [0.46; 1.25], 0.2772 | 0.5272 |
| Age: >= 65 years | 234 | 31 (13.2) | NA | 118 | 20 (16.9) | NA | 0.61 [0.34; 1.09], 0.0935 | |
| Age: <70 years | 405 | 61 (15.1) | NA | 209 | 37 (17.7) | NA | 0.77 [0.50; 1.18], 0.2263 | 0.2478 |
| Age: >= 70 years | 128 | 15 (11.7) | NA | 56 | 11 (19.6) | NA | 0.47 [0.21; 1.06], 0.0629 | |
| Gender: Male | 326 | 47 (14.4) | NA | 164 | 30 (18.3) | NA | 0.70 [0.44; 1.11], 0.1306 | 0.9992 |
| Gender: Female | 207 | 29 (14.0) | NA | 101 | 18 (17.8) | NA | 0.64 [0.33; 1.26], 0.1960 | |
| Region: Asia | 178 | 23 (12.9) | NA | 88 | 13 (14.8) | NA | 0.79 [0.40; 1.58], 0.5035 | 0.6425 |
| Region: Western | 355 | 53 (14.9) | NA | 177 | 35 (19.8) | NA | 0.66 [0.42; 1.04], 0.0720 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 46 (17.0) | NA | 131 | 25 (19.1) | NA | 0.75 [0.44; 1.25], 0.2646 | 0.5746 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 30 (11.4) | NA | 134 | 23 (17.2) | NA | 0.62 [0.35; 1.08], 0.0896 | |
| KRAS: Wild | 262 | 40 (15.3) | NA | 130 | 23 (17.7) | NA | 0.76 [0.45; 1.29], 0.3129 | 0.5455 |
| KRAS: Mutant | 271 | 36 (13.3) | NA | 135 | 25 (18.5) | NA | 0.64 [0.37; 1.10], 0.1007 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 18 (19.1) | NA | 45 | 10 (22.2) | NA | 0.79 [0.35; 1.78], 0.5638 | 0.5394 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 17 (14.3) | NA | 54 | 8 (14.8) | NA | 1.01 [0.38; 2.66], 0.9815 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 41 (12.8) | NA | 166 | 30 (18.1) | NA | 0.57 [0.35; 0.92], 0.0209 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 48 (9.0) | NA | 265 | 13 (4.9) | NA | 1.36 [0.73; 2.53], 0.3360 | |
| Age: <65 years | 299 | 24 (8.0) | NA | 147 | 5 (3.4) | NA | 1.79 [0.67; 4.78], 0.2372 | 0.3866 |
| Age: >= 65 years | 234 | 24 (10.3) | NA | 118 | 8 (6.8) | NA | 1.04 [0.45; 2.37], 0.9327 | |
| Age: <70 years | 405 | 33 (8.1) | NA | 209 | 10 (4.8) | NA | 1.25 [0.60; 2.58], 0.5474 | 0.8367 |
| Age: >= 70 years | 128 | 15 (11.7) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 1.51 [0.41; 5.51], 0.5297 | |
| Gender: Male | 326 | 27 (8.3) | NA | 164 | 8 (4.9) | NA | 1.41 [0.63; 3.14], 0.4000 | 0.9450 |
| Gender: Female | 207 | 21 (10.1) | NA | 101 | 5 (5.0) | NA | 1.13 [0.40; 3.19], 0.8217 | |
| Region: Asia | 178 | 25 (14.0) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 4.36 [1.02; 18.68], 0.0304 | 0.0226 |
| Region: Western | 355 | 23 (6.5) | NA | 177 | 11 (6.2) | NA | 0.81 [0.39; 1.68], 0.5717 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 17 (6.3) | NA | 131 | 7 (5.3) | NA | 0.89 [0.36; 2.20], 0.8023 | 0.1709 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 31 (11.8) | NA | 134 | 6 (4.5) | NA | 1.88 [0.77; 4.57], 0.1577 | |
| KRAS: Wild | 262 | 24 (9.2) | NA | 130 | 8 (6.2) | NA | 0.96 [0.42; 2.19], 0.9230 | 0.4316 |
| KRAS: Mutant | 271 | 24 (8.9) | NA | 135 | 5 (3.7) | NA | 2.02 [0.76; 5.33], 0.1499 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 8 (8.5) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 3.05 [0.36; 25.51], 0.2803 | 0.3969 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 13 (10.9) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 2.06 [0.45; 9.46], 0.3439 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 27 (8.4) | NA | 166 | 10 (6.0) | NA | 1.00 [0.47; 2.11], 0.9931 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 43 (8.1) | NA | 265 | 10 (3.8) | NA | 1.57 [0.78; 3.16], 0.2042 | |
| Age: <65 years | 299 | 22 (7.4) | NA | 147 | 5 (3.4) | NA | 1.59 [0.59; 4.29], 0.3525 | 0.8531 |
| Age: >= 65 years | 234 | 21 (9.0) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 1.48 [0.54; 4.03], 0.4426 | |
| Age: <70 years | 405 | 30 (7.4) | NA | 209 | 9 (4.3) | NA | 1.21 [0.56; 2.60], 0.6217 | 0.3243 |
| Age: >= 70 years | 128 | 13 (10.2) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 4.47 [0.57; 35.42], 0.1210 | |
| Gender: Male | 326 | 26 (8.0) | NA | 164 | 5 (3.0) | NA | 2.11 [0.80; 5.57], 0.1212 | 0.3854 |
| Gender: Female | 207 | 17 (8.2) | NA | 101 | 5 (5.0) | NA | 0.93 [0.32; 2.73], 0.8969 | |
| Region: Asia | 178 | 23 (12.9) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 4.02 [0.93; 17.28], 0.0436 | 0.0582 |
| Region: Western | 355 | 20 (5.6) | NA | 177 | 8 (4.5) | NA | 0.95 [0.41; 2.20], 0.9116 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 15 (5.6) | NA | 131 | 5 (3.8) | NA | 1.05 [0.37; 2.97], 0.9248 | 0.3027 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 28 (10.6) | NA | 134 | 5 (3.7) | NA | 2.05 [0.78; 5.38], 0.1387 | |
| KRAS: Wild | 262 | 21 (8.0) | NA | 130 | 7 (5.4) | NA | 0.96 [0.40; 2.33], 0.9349 | 0.2179 |
| KRAS: Mutant | 271 | 22 (8.1) | NA | 135 | 3 (2.2) | NA | 3.02 [0.89; 10.17], 0.0614 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 6 (6.4) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 1.98 [0.22; 17.89], 0.5374 | 0.7059 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 13 (10.9) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 2.06 [0.45; 9.46], 0.3439 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 24 (7.5) | NA | 166 | 7 (4.2) | NA | 1.28 [0.54; 3.04], 0.5682 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade >=3)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 6 (1.1) | NA | 265 | 3 (1.1) | NA | 0.72 [0.17; 2.99], 0.6504 | |
| Age: <65 years | 299 | 3 (1.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3034 | 0.9937 |
| Age: >= 65 years | 234 | 3 (1.3) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 0.32 [0.06; 1.74], 0.1679 | |
| Age: <70 years | 405 | 4 (1.0) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 1.76 [0.19; 16.32], 0.6151 | 0.2583 |
| Age: >= 70 years | 128 | 2 (1.6) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.17 [0.02; 1.55], 0.0884 | |
| Gender: Male | 326 | 2 (0.6) | NA | 164 | 3 (1.8) | NA | 0.28 [0.04; 1.75], 0.1484 | 0.9907 |
| Gender: Female | 207 | 4 (1.9) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3277 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4076 | 0.9943 |
| Region: Western | 355 | 4 (1.1) | NA | 177 | 3 (1.7) | NA | 0.49 [0.11; 2.29], 0.3583 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 3 (1.1) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 0.54 [0.08; 3.45], 0.5049 | 0.5881 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 3 (1.1) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 1.03 [0.10; 10.50], 0.9770 | |
| KRAS: Wild | 262 | 3 (1.1) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 1.01 [0.10; 10.19], 0.9950 | 0.6317 |
| KRAS: Mutant | 271 | 3 (1.1) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 0.57 [0.09; 3.60], 0.5462 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3041 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 4 (1.3) | NA | 166 | 3 (1.8) | NA | 0.39 [0.08; 1.97], 0.2420 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-5)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 381 (71.5) | 1.3 [1.0; 1.4] | 265 | 42 (15.8) | 18.6 [.; .] | 7.08 [5.11; 9.81], <.0001 | |
| Age: <65 years | 299 | 199 (66.6) | 1.7 [1.4; 1.9] | 147 | 21 (14.3) | NA | 6.58 [4.18; 10.36], <.0001 | 0.5989 |
| Age: >= 65 years | 234 | 182 (77.8) | 1.0 [1.0; 1.1] | 118 | 21 (17.8) | 18.6 [.; .] | 7.45 [4.66; 11.92], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 278 (68.6) | 1.4 [1.1; 1.7] | 209 | 36 (17.2) | 18.6 [.; .] | 5.94 [4.17; 8.48], <.0001 | 0.0837 |
| Age: >= 70 years | 128 | 103 (80.5) | 1.0 [1.0; 1.1] | 56 | 6 (10.7) | NA | 13.51 [5.80; 31.48], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 233 (71.5) | 1.3 [1.0; 1.5] | 164 | 22 (13.4) | 18.6 [.; .] | 8.69 [5.53; 13.64], <.0001 | 0.1010 |
| Gender: Female | 207 | 148 (71.5) | 1.1 [1.0; 1.4] | 101 | 20 (19.8) | NA | 5.22 [3.21; 8.49], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 145 (81.5) | 1.0 [1.0; 1.0] | 88 | 15 (17.0) | NA | 8.68 [5.05; 14.92], <.0001 | 0.2126 |
| Region: Western | 355 | 236 (66.5) | 1.7 [1.4; 1.9] | 177 | 27 (15.3) | 18.6 [.; .] | 6.21 [4.14; 9.34], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 178 (65.9) | 1.8 [1.4; 1.9] | 131 | 16 (12.2) | 18.6 [.; .] | 7.85 [4.63; 13.33], <.0001 | 0.8143 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 203 (77.2) | 1.0 [1.0; 1.0] | 134 | 26 (19.4) | NA | 6.44 [4.26; 9.74], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 193 (73.7) | 1.1 [1.0; 1.4] | 130 | 24 (18.5) | NA | 5.79 [3.78; 8.89], <.0001 | 0.3198 |
| KRAS: Mutant | 271 | 188 (69.4) | 1.4 [1.0; 1.5] | 135 | 18 (13.3) | 18.6 [.; .] | 8.96 [5.42; 14.83], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 64 (68.1) | 1.4 [1.0; 1.8] | 45 | 6 (13.3) | NA | 7.47 [3.20; 17.43], <.0001 | 0.5405 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 82 (68.9) | 1.4 [1.0; 1.6] | 54 | 12 (22.2) | 18.6 [2.5; 18.6] | 4.95 [2.62; 9.33], <.0001 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 235 (73.4) | 1.1 [1.0; 1.4] | 166 | 24 (14.5) | NA | 7.89 [5.16; 12.07], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-2)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 312 (58.5) | 1.9 [1.6; 2.6] | 265 | 29 (10.9) | 19.4 [.; .] | 7.16 [4.85; 10.57], <.0001 | |
| Age: <65 years | 299 | 161 (53.8) | 2.6 [1.9; 3.0] | 147 | 14 (9.5) | NA | 7.19 [4.14; 12.47], <.0001 | 0.9420 |
| Age: >= 65 years | 234 | 151 (64.5) | 1.4 [1.4; 1.9] | 118 | 15 (12.7) | 19.4 [.; .] | 6.99 [4.02; 12.16], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 224 (55.3) | 2.1 [1.8; 2.8] | 209 | 26 (12.4) | 19.4 [.; .] | 5.70 [3.76; 8.65], <.0001 | 0.0727 |
| Age: >= 70 years | 128 | 88 (68.8) | 1.4 [1.2; 1.8] | 56 | 3 (5.4) | NA | 18.15 [5.66; 58.22], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 190 (58.3) | 1.9 [1.5; 2.6] | 164 | 14 (8.5) | 19.4 [.; .] | 10.31 [5.84; 18.19], <.0001 | 0.0542 |
| Gender: Female | 207 | 122 (58.9) | 1.9 [1.4; 3.1] | 101 | 15 (14.9) | NA | 4.20 [2.43; 7.24], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 134 (75.3) | 1.0 [1.0; 1.4] | 88 | 8 (9.1) | NA | 13.16 [6.41; 27.01], <.0001 | 0.0136 |
| Region: Western | 355 | 178 (50.1) | 3.0 [2.6; 3.5] | 177 | 21 (11.9) | 19.4 [.; .] | 4.88 [3.07; 7.76], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 135 (50.0) | 3.0 [2.4; 3.5] | 131 | 13 (9.9) | 19.4 [.; .] | 5.90 [3.26; 10.67], <.0001 | 0.4340 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 177 (67.3) | 1.4 [1.0; 1.5] | 134 | 16 (11.9) | NA | 7.83 [4.68; 13.09], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 158 (60.3) | 1.8 [1.4; 2.4] | 130 | 16 (12.3) | NA | 5.97 [3.56; 10.00], <.0001 | 0.5631 |
| KRAS: Mutant | 271 | 154 (56.8) | 1.9 [1.5; 3.0] | 135 | 13 (9.6) | 19.4 [.; .] | 8.79 [4.85; 15.93], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 56 (59.6) | 1.5 [1.4; 2.4] | 45 | 5 (11.1) | NA | 7.31 [2.91; 18.41], <.0001 | 0.8595 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 64 (53.8) | 2.6 [1.4; 5.9] | 54 | 7 (13.0) | 19.4 [.; .] | 5.61 [2.41; 13.04], <.0001 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 192 (60.0) | 1.9 [1.5; 2.7] | 166 | 17 (10.2) | NA | 7.66 [4.65; 12.63], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade >=3)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 253 (47.5) | 3.2 [2.8; 4.2] | 265 | 16 (6.0) | 18.6 [.; .] | 9.26 [5.50; 15.60], <.0001 | |
| Age: <65 years | 299 | 117 (39.1) | 4.3 [3.3; 8.8] | 147 | 9 (6.1) | NA | 6.51 [3.30; 12.85], <.0001 | 0.1766 |
| Age: >= 65 years | 234 | 136 (58.1) | 2.1 [1.8; 3.0] | 118 | 7 (5.9) | 18.6 [.; .] | 13.57 [5.98; 30.79], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 173 (42.7) | 4.0 [2.8; 5.0] | 209 | 13 (6.2) | 18.6 [.; .] | 7.87 [4.37; 14.14], <.0001 | 0.3681 |
| Age: >= 70 years | 128 | 80 (62.5) | 1.9 [1.7; 2.9] | 56 | 3 (5.4) | NA | 13.94 [4.38; 44.39], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 151 (46.3) | 3.3 [2.8; 6.0] | 164 | 9 (5.5) | 18.6 [.; .] | 10.86 [5.33; 22.13], <.0001 | 0.4582 |
| Gender: Female | 207 | 102 (49.3) | 2.8 [2.4; 4.3] | 101 | 7 (6.9) | NA | 7.25 [3.35; 15.68], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 91 (51.1) | 2.8 [2.1; 6.0] | 88 | 9 (10.2) | NA | 5.60 [2.82; 11.12], <.0001 | 0.0809 |
| Region: Western | 355 | 162 (45.6) | 3.8 [2.8; 4.5] | 177 | 7 (4.0) | 18.6 [.; .] | 14.75 [6.53; 33.36], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 123 (45.6) | 3.9 [2.8; 4.6] | 131 | 4 (3.1) | 18.6 [.; .] | 21.71 [6.90; 68.31], <.0001 | 0.0617 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 130 (49.4) | 2.8 [2.5; 4.2] | 134 | 12 (9.0) | NA | 6.30 [3.48; 11.40], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 134 (51.1) | 2.8 [2.4; 3.9] | 130 | 10 (7.7) | NA | 7.46 [3.92; 14.19], <.0001 | 0.3438 |
| KRAS: Mutant | 271 | 119 (43.9) | 4.0 [2.8; 6.0] | 135 | 6 (4.4) | 18.6 [.; .] | 12.87 [5.25; 31.53], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 36 (38.3) | 4.0 [2.8; .] | 45 | 1 (2.2) | NA | 17.62 [2.41; 129.13], 0.0001 | 0.1811 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 52 (43.7) | 2.8 [2.4; 7.3] | 54 | 7 (13.0) | 18.6 [.; .] | 4.31 [1.84; 10.09], 0.0002 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 165 (51.6) | 2.9 [2.5; 4.1] | 166 | 8 (4.8) | NA | 11.90 [5.85; 24.23], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-5)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 396 (74.3) | 1.0 [1.0; 1.4] | 265 | 89 (33.6) | 5.8 [3.3; 18.6] | 3.16 [2.48; 4.01], <.0001 | |
| Age: <65 years | 299 | 211 (70.6) | 1.4 [1.0; 1.8] | 147 | 51 (34.7) | NA | 2.68 [1.95; 3.68], <.0001 | 0.1832 |
| Age: >= 65 years | 234 | 185 (79.1) | 1.0 [1.0; 1.0] | 118 | 38 (32.2) | 5.8 [3.1; 13.5] | 4.15 [2.82; 6.11], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 293 (72.3) | 1.2 [1.0; 1.6] | 209 | 73 (34.9) | 18.6 [3.3; 18.6] | 2.85 [2.18; 3.72], <.0001 | 0.1983 |
| Age: >= 70 years | 128 | 103 (80.5) | 1.0 [1.0; 1.0] | 56 | 16 (28.6) | 3.6 [2.6; 13.5] | 5.58 [3.01; 10.35], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 233 (71.5) | 1.1 [1.0; 1.6] | 164 | 57 (34.8) | 5.8 [3.3; 18.6] | 2.83 [2.09; 3.82], <.0001 | 0.2854 |
| Gender: Female | 207 | 163 (78.7) | 1.0 [1.0; 1.4] | 101 | 32 (31.7) | NA | 3.71 [2.47; 5.60], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 145 (81.5) | 1.0 [1.0; 1.0] | 88 | 33 (37.5) | 3.6 [2.6; 5.8] | 3.27 [2.22; 4.84], <.0001 | 0.9126 |
| Region: Western | 355 | 251 (70.7) | 1.4 [1.1; 1.8] | 177 | 56 (31.6) | 13.5 [3.3; 18.6] | 3.08 [2.27; 4.18], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 188 (69.6) | 1.8 [1.4; 1.9] | 131 | 41 (31.3) | 13.5 [3.3; 18.6] | 2.97 [2.07; 4.25], <.0001 | 0.6578 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 208 (79.1) | 1.0 [1.0; 1.0] | 134 | 48 (35.8) | 5.8 [2.6; .] | 3.30 [2.39; 4.55], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 198 (75.6) | 1.0 [1.0; 1.4] | 130 | 51 (39.2) | 3.6 [3.1; 13.5] | 2.68 [1.94; 3.69], <.0001 | 0.1099 |
| KRAS: Mutant | 271 | 198 (73.1) | 1.1 [1.0; 1.5] | 135 | 38 (28.1) | 18.6 [5.8; 18.6] | 3.82 [2.65; 5.49], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 68 (72.3) | 1.1 [1.0; 1.8] | 45 | 13 (28.9) | 13.5 [5.8; 13.5] | 3.86 [1.97; 7.55], <.0001 | 0.7005 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 88 (73.9) | 1.0 [1.0; 1.4] | 54 | 20 (37.0) | 18.6 [.; .] | 3.17 [1.87; 5.36], <.0001 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 240 (75.0) | 1.0 [1.0; 1.5] | 166 | 56 (33.7) | NA | 3.09 [2.29; 4.17], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-2)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 308 (57.8) | 2.6 [1.9; 2.8] | 265 | 63 (23.8) | 13.5 [5.8; .] | 2.63 [1.99; 3.47], <.0001 | |
| Age: <65 years | 299 | 165 (55.2) | 2.6 [1.9; 3.0] | 147 | 32 (21.8) | NA | 2.77 [1.88; 4.08], <.0001 | 0.6946 |
| Age: >= 65 years | 234 | 143 (61.1) | 2.4 [1.8; 2.8] | 118 | 31 (26.3) | 5.8 [3.3; 13.5] | 2.36 [1.58; 3.52], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 226 (55.8) | 2.4 [1.9; 2.8] | 209 | 50 (23.9) | NA | 2.60 [1.90; 3.56], <.0001 | 0.8076 |
| Age: >= 70 years | 128 | 82 (64.1) | 2.6 [1.6; 3.9] | 56 | 13 (23.2) | 5.8 [2.6; 13.5] | 2.84 [1.55; 5.21], 0.0004 | |
| Gender: Male | 326 | 180 (55.2) | 2.8 [1.9; 3.0] | 164 | 42 (25.6) | 13.5 [3.6; .] | 2.41 [1.71; 3.41], <.0001 | 0.3704 |
| Gender: Female | 207 | 128 (61.8) | 2.1 [1.8; 2.8] | 101 | 21 (20.8) | NA | 2.99 [1.85; 4.84], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 127 (71.3) | 1.4 [1.0; 1.9] | 88 | 28 (31.8) | 5.8 [3.2; 5.8] | 2.62 [1.72; 3.99], <.0001 | 0.9574 |
| Region: Western | 355 | 181 (51.0) | 3.0 [2.6; 3.3] | 177 | 35 (19.8) | 13.5 [13.5; .] | 2.63 [1.82; 3.81], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 134 (49.6) | 3.0 [2.7; 4.1] | 131 | 24 (18.3) | 13.5 [13.5; .] | 2.70 [1.73; 4.23], <.0001 | 0.7818 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 174 (66.2) | 1.6 [1.1; 1.9] | 134 | 39 (29.1) | 5.8 [3.2; .] | 2.65 [1.86; 3.78], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 157 (59.9) | 1.9 [1.8; 2.8] | 130 | 40 (30.8) | 13.5 [3.2; 13.5] | 2.10 [1.47; 3.01], <.0001 | 0.0552 |
| KRAS: Mutant | 271 | 151 (55.7) | 2.8 [2.1; 3.0] | 135 | 23 (17.0) | NA | 3.51 [2.25; 5.46], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 54 (57.4) | 1.9 [1.6; 3.0] | 45 | 8 (17.8) | 13.5 [5.8; 13.5] | 5.01 [2.14; 11.75], <.0001 | 0.4167 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 66 (55.5) | 2.8 [1.9; 4.6] | 54 | 13 (24.1) | NA | 2.37 [1.29; 4.35], 0.0040 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 188 (58.8) | 2.4 [1.9; 2.8] | 166 | 42 (25.3) | NA | 2.55 [1.81; 3.58], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade >=3)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 245 (46.0) | 4.0 [3.0; 5.0] | 265 | 38 (14.3) | 18.6 [.; .] | 3.67 [2.56; 5.25], <.0001 | |
| Age: <65 years | 299 | 119 (39.8) | 4.7 [3.8; 8.0] | 147 | 25 (17.0) | NA | 2.50 [1.58; 3.96], <.0001 | 0.0347 |
| Age: >= 65 years | 234 | 126 (53.8) | 2.8 [2.0; 4.0] | 118 | 13 (11.0) | 18.6 [.; .] | 5.93 [3.27; 10.76], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 174 (43.0) | 4.3 [3.3; 6.0] | 209 | 33 (15.8) | 18.6 [.; .] | 3.02 [2.04; 4.49], <.0001 | 0.1186 |
| Age: >= 70 years | 128 | 71 (55.5) | 2.6 [1.8; 4.4] | 56 | 5 (8.9) | NA | 6.58 [2.63; 16.47], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 144 (44.2) | 4.2 [3.0; 7.4] | 164 | 22 (13.4) | 18.6 [.; .] | 3.54 [2.23; 5.60], <.0001 | 0.8926 |
| Gender: Female | 207 | 101 (48.8) | 3.9 [2.6; 4.6] | 101 | 16 (15.8) | NA | 3.69 [2.06; 6.62], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 82 (46.1) | 3.5 [2.6; 7.2] | 88 | 7 (8.0) | NA | 6.15 [2.83; 13.33], <.0001 | 0.1093 |
| Region: Western | 355 | 163 (45.9) | 4.0 [2.8; 4.7] | 177 | 31 (17.5) | 18.6 [.; .] | 3.03 [2.01; 4.56], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 124 (45.9) | 4.0 [3.0; 5.1] | 131 | 23 (17.6) | 18.6 [.; .] | 2.96 [1.84; 4.75], <.0001 | 0.2287 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 121 (46.0) | 3.3 [2.8; 6.0] | 134 | 15 (11.2) | NA | 4.70 [2.70; 8.19], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 125 (47.7) | 3.5 [2.8; 5.5] | 130 | 18 (13.8) | NA | 3.83 [2.31; 6.36], <.0001 | 0.8316 |
| KRAS: Mutant | 271 | 120 (44.3) | 4.2 [2.8; 7.4] | 135 | 20 (14.8) | 18.6 [.; .] | 3.50 [2.10; 5.83], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 39 (41.5) | 4.0 [2.8; .] | 45 | 7 (15.6) | NA | 2.88 [1.21; 6.84], 0.0123 | 0.8629 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 52 (43.7) | 4.4 [2.8; .] | 54 | 9 (16.7) | 18.6 [.; .] | 4.12 [1.76; 9.66], 0.0004 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 154 (48.1) | 3.5 [2.8; 4.7] | 166 | 22 (13.3) | NA | 3.64 [2.33; 5.70], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 413 (77.5) | 0.5 [0.4; 0.5] | 265 | 161 (60.8) | 1.5 [1.1; 1.9] | 1.63 [1.35; 1.96], <.0001 | |
| Age: <65 years | 299 | 236 (78.9) | 0.4 [0.4; 0.5] | 147 | 99 (67.3) | 1.0 [0.6; 1.8] | 1.47 [1.16; 1.87], 0.0016 | 0.1774 |
| Age: >= 65 years | 234 | 177 (75.6) | 0.5 [0.4; 0.9] | 118 | 62 (52.5) | 1.9 [1.4; 17.7] | 1.90 [1.41; 2.56], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 322 (79.5) | 0.4 [0.4; 0.5] | 209 | 134 (64.1) | 1.2 [0.8; 1.8] | 1.60 [1.30; 1.97], <.0001 | 0.5514 |
| Age: >= 70 years | 128 | 91 (71.1) | 0.8 [0.5; 1.3] | 56 | 27 (48.2) | 2.4 [1.5; .] | 1.76 [1.13; 2.74], 0.0111 | |
| Gender: Male | 326 | 239 (73.3) | 0.5 [0.4; 0.9] | 164 | 93 (56.7) | 1.9 [1.4; 2.6] | 1.64 [1.28; 2.10], <.0001 | 0.8138 |
| Gender: Female | 207 | 174 (84.1) | 0.3 [0.3; 0.5] | 101 | 68 (67.3) | 1.0 [0.6; 1.4] | 1.54 [1.15; 2.06], 0.0033 | |
| Region: Asia | 178 | 139 (78.1) | 0.5 [0.4; 0.8] | 88 | 56 (63.6) | 1.5 [0.7; 2.3] | 1.50 [1.09; 2.06], 0.0111 | 0.7118 |
| Region: Western | 355 | 274 (77.2) | 0.5 [0.4; 0.5] | 177 | 105 (59.3) | 1.5 [1.0; 2.1] | 1.70 [1.35; 2.14], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 203 (75.2) | 0.5 [0.4; 0.7] | 131 | 70 (53.4) | 1.8 [1.0; 17.7] | 1.76 [1.34; 2.33], <.0001 | 0.4106 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 210 (79.8) | 0.4 [0.3; 0.5] | 134 | 91 (67.9) | 1.4 [0.7; 1.9] | 1.48 [1.16; 1.90], 0.0018 | |
| KRAS: Wild | 262 | 201 (76.7) | 0.5 [0.4; 0.9] | 130 | 75 (57.7) | 1.6 [1.1; 2.4] | 1.70 [1.29; 2.23], 0.0001 | 0.8386 |
| KRAS: Mutant | 271 | 212 (78.2) | 0.4 [0.4; 0.5] | 135 | 86 (63.7) | 1.4 [0.7; 1.9] | 1.57 [1.21; 2.02], 0.0005 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 78 (83.0) | 0.4 [0.2; 0.5] | 45 | 26 (57.8) | 1.4 [0.6; .] | 1.96 [1.24; 3.11], 0.0036 | 0.3991 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 87 (73.1) | 0.4 [0.3; 0.8] | 54 | 38 (70.4) | 1.5 [1.0; 1.9] | 1.46 [0.98; 2.16], 0.0587 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 248 (77.5) | 0.5 [0.4; 0.7] | 166 | 97 (58.4) | 1.6 [1.1; 2.4] | 1.53 [1.21; 1.94], 0.0004 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 404 (75.8) | 0.5 [0.4; 0.6] | 265 | 150 (56.6) | 1.8 [1.4; 2.4] | 1.71 [1.41; 2.06], <.0001 | |
| Age: <65 years | 299 | 230 (76.9) | 0.4 [0.4; 0.5] | 147 | 93 (63.3) | 1.3 [0.9; 1.9] | 1.56 [1.22; 2.00], 0.0004 | 0.1862 |
| Age: >= 65 years | 234 | 174 (74.4) | 0.5 [0.4; 1.0] | 118 | 57 (48.3) | 2.4 [1.5; 17.7] | 1.96 [1.44; 2.67], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 315 (77.8) | 0.4 [0.4; 0.5] | 209 | 126 (60.3) | 1.5 [1.0; 1.9] | 1.70 [1.38; 2.11], <.0001 | 0.5334 |
| Age: >= 70 years | 128 | 89 (69.5) | 1.0 [0.5; 1.6] | 56 | 24 (42.9) | 2.4 [1.7; .] | 1.81 [1.14; 2.88], 0.0104 | |
| Gender: Male | 326 | 233 (71.5) | 0.6 [0.5; 1.0] | 164 | 86 (52.4) | 2.4 [1.7; 6.5] | 1.70 [1.32; 2.19], <.0001 | 0.8607 |
| Gender: Female | 207 | 171 (82.6) | 0.4 [0.3; 0.5] | 101 | 64 (63.4) | 1.4 [0.7; 1.6] | 1.64 [1.22; 2.21], 0.0009 | |
| Region: Asia | 178 | 136 (76.4) | 0.5 [0.4; 1.0] | 88 | 53 (60.2) | 1.7 [1.0; 2.4] | 1.57 [1.14; 2.17], 0.0056 | 0.6829 |
| Region: Western | 355 | 268 (75.5) | 0.5 [0.4; 0.6] | 177 | 97 (54.8) | 1.8 [1.3; 3.7] | 1.78 [1.40; 2.26], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 201 (74.4) | 0.5 [0.4; 0.9] | 131 | 66 (50.4) | 2.6 [1.3; 17.7] | 1.86 [1.40; 2.48], <.0001 | 0.4285 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 203 (77.2) | 0.5 [0.3; 0.6] | 134 | 84 (62.7) | 1.6 [1.2; 1.9] | 1.56 [1.21; 2.03], 0.0006 | |
| KRAS: Wild | 262 | 197 (75.2) | 0.6 [0.4; 1.0] | 130 | 70 (53.8) | 1.9 [1.4; 6.5] | 1.73 [1.31; 2.29], <.0001 | 0.9555 |
| KRAS: Mutant | 271 | 207 (76.4) | 0.4 [0.4; 0.5] | 135 | 80 (59.3) | 1.6 [1.0; 2.5] | 1.68 [1.29; 2.19], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 76 (80.9) | 0.4 [0.2; 0.5] | 45 | 22 (48.9) | 2.1 [0.7; .] | 2.30 [1.41; 3.75], 0.0006 | 0.1369 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 86 (72.3) | 0.4 [0.3; 0.8] | 54 | 38 (70.4) | 1.5 [1.0; 1.9] | 1.43 [0.96; 2.12], 0.0744 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 242 (75.6) | 0.5 [0.4; 0.9] | 166 | 90 (54.2) | 1.9 [1.4; 2.9] | 1.60 [1.25; 2.04], 0.0002 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade >=3)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 65 (12.2) | NA | 265 | 36 (13.6) | NA | 0.73 [0.48; 1.11], 0.1400 | |
| Age: <65 years | 299 | 38 (12.7) | NA | 147 | 17 (11.6) | NA | 0.90 [0.50; 1.62], 0.7240 | 0.2015 |
| Age: >= 65 years | 234 | 27 (11.5) | NA | 118 | 19 (16.1) | NA | 0.57 [0.31; 1.05], 0.0696 | |
| Age: <70 years | 405 | 45 (11.1) | NA | 209 | 26 (12.4) | NA | 0.73 [0.44; 1.20], 0.2104 | 0.8812 |
| Age: >= 70 years | 128 | 20 (15.6) | NA | 56 | 10 (17.9) | NA | 0.63 [0.28; 1.42], 0.2619 | |
| Gender: Male | 326 | 37 (11.3) | NA | 164 | 21 (12.8) | NA | 0.69 [0.40; 1.21], 0.1968 | 0.9178 |
| Gender: Female | 207 | 28 (13.5) | NA | 101 | 15 (14.9) | NA | 0.73 [0.38; 1.39], 0.3301 | |
| Region: Asia | 178 | 18 (10.1) | NA | 88 | 11 (12.5) | NA | 0.60 [0.28; 1.32], 0.2011 | 0.7618 |
| Region: Western | 355 | 47 (13.2) | NA | 177 | 25 (14.1) | NA | 0.79 [0.48; 1.29], 0.3435 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 30 (11.1) | NA | 131 | 15 (11.5) | NA | 0.80 [0.42; 1.52], 0.4958 | 0.8345 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 35 (13.3) | NA | 134 | 21 (15.7) | NA | 0.70 [0.40; 1.21], 0.1999 | |
| KRAS: Wild | 262 | 35 (13.4) | NA | 130 | 16 (12.3) | NA | 0.93 [0.51; 1.70], 0.8158 | 0.3100 |
| KRAS: Mutant | 271 | 30 (11.1) | NA | 135 | 20 (14.8) | NA | 0.57 [0.32; 1.03], 0.0600 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 10 (10.6) | NA | 45 | 8 (17.8) | NA | 0.55 [0.22; 1.42], 0.2142 | 0.7274 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 14 (11.8) | NA | 54 | 6 (11.1) | NA | 0.69 [0.25; 1.94], 0.4773 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 41 (12.8) | NA | 166 | 22 (13.3) | NA | 0.79 [0.47; 1.35], 0.3961 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-5)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 191 (35.8) | 15.6 [7.4; .] | 265 | 63 (23.8) | 18.7 [.; .] | 1.52 [1.14; 2.04], 0.0045 | |
| Age: <65 years | 299 | 103 (34.4) | NA | 147 | 37 (25.2) | NA | 1.43 [0.97; 2.10], 0.0695 | 0.5076 |
| Age: >= 65 years | 234 | 88 (37.6) | 12.5 [6.3; 18.2] | 118 | 26 (22.0) | 18.7 [.; .] | 1.69 [1.07; 2.67], 0.0231 | |
| Age: <70 years | 405 | 138 (34.1) | NA | 209 | 51 (24.4) | 18.7 [.; .] | 1.44 [1.03; 2.00], 0.0303 | 0.4506 |
| Age: >= 70 years | 128 | 53 (41.4) | 8.2 [3.7; 18.2] | 56 | 12 (21.4) | NA | 1.77 [0.91; 3.44], 0.0898 | |
| Gender: Male | 326 | 113 (34.7) | 12.5 [7.4; .] | 164 | 34 (20.7) | 18.7 [.; .] | 1.80 [1.21; 2.70], 0.0036 | 0.2358 |
| Gender: Female | 207 | 78 (37.7) | 15.6 [4.8; .] | 101 | 29 (28.7) | NA | 1.22 [0.79; 1.88], 0.3764 | |
| Region: Asia | 178 | 74 (41.6) | 7.7 [4.6; .] | 88 | 16 (18.2) | NA | 2.74 [1.57; 4.79], 0.0002 | 0.0128 |
| Region: Western | 355 | 117 (33.0) | 18.2 [8.2; .] | 177 | 47 (26.6) | 18.7 [.; .] | 1.14 [0.81; 1.62], 0.4506 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 74 (27.4) | 18.2 [12.5; .] | 131 | 28 (21.4) | 18.7 [.; .] | 1.25 [0.80; 1.96], 0.3304 | 0.1492 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 117 (44.5) | 5.3 [2.9; 15.6] | 134 | 35 (26.1) | NA | 1.78 [1.21; 2.62], 0.0029 | |
| KRAS: Wild | 262 | 93 (35.5) | 12.5 [5.9; .] | 130 | 29 (22.3) | NA | 1.57 [1.02; 2.42], 0.0394 | 0.6634 |
| KRAS: Mutant | 271 | 98 (36.2) | 18.2 [7.4; .] | 135 | 34 (25.2) | 18.7 [.; .] | 1.49 [1.00; 2.22], 0.0501 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 32 (34.0) | NA | 45 | 13 (28.9) | NA | 1.05 [0.54; 2.02], 0.8923 | 0.4323 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 44 (37.0) | NA | 54 | 11 (20.4) | 18.7 [.; .] | 2.11 [1.05; 4.22], 0.0316 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 115 (35.9) | 12.5 [7.4; .] | 166 | 39 (23.5) | NA | 1.42 [0.98; 2.07], 0.0647 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-2)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 174 (32.6) | 15.6 [12.5; .] | 265 | 48 (18.1) | 18.7 [.; .] | 1.78 [1.28; 2.46], 0.0004 | |
| Age: <65 years | 299 | 96 (32.1) | NA | 147 | 29 (19.7) | NA | 1.64 [1.08; 2.50], 0.0193 | 0.5407 |
| Age: >= 65 years | 234 | 78 (33.3) | 15.6 [7.7; .] | 118 | 19 (16.1) | 18.7 [.; .] | 1.98 [1.18; 3.33], 0.0087 | |
| Age: <70 years | 405 | 129 (31.9) | NA | 209 | 39 (18.7) | 18.7 [.; .] | 1.74 [1.21; 2.51], 0.0026 | 0.7336 |
| Age: >= 70 years | 128 | 45 (35.2) | 15.6 [7.4; .] | 56 | 9 (16.1) | NA | 1.87 [0.90; 3.89], 0.0885 | |
| Gender: Male | 326 | 106 (32.5) | NA | 164 | 24 (14.6) | 18.7 [.; .] | 2.30 [1.46; 3.63], 0.0002 | 0.0892 |
| Gender: Female | 207 | 68 (32.9) | 15.6 [8.2; .] | 101 | 24 (23.8) | NA | 1.26 [0.78; 2.04], 0.3342 | |
| Region: Asia | 178 | 71 (39.9) | 15.6 [4.8; .] | 88 | 10 (11.4) | NA | 3.90 [2.01; 7.59], <.0001 | 0.0038 |
| Region: Western | 355 | 103 (29.0) | NA | 177 | 38 (21.5) | 18.7 [.; .] | 1.23 [0.84; 1.80], 0.2846 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 62 (23.0) | NA | 131 | 22 (16.8) | 18.7 [.; .] | 1.30 [0.79; 2.14], 0.3038 | 0.0573 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 112 (42.6) | 5.6 [3.0; .] | 134 | 26 (19.4) | NA | 2.23 [1.45; 3.43], 0.0002 | |
| KRAS: Wild | 262 | 87 (33.2) | 15.6 [7.4; .] | 130 | 22 (16.9) | NA | 1.82 [1.13; 2.91], 0.0117 | 0.6763 |
| KRAS: Mutant | 271 | 87 (32.1) | NA | 135 | 26 (19.3) | 18.7 [.; .] | 1.74 [1.11; 2.73], 0.0145 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 32 (34.0) | NA | 45 | 9 (20.0) | NA | 1.58 [0.75; 3.36], 0.2254 | 0.5026 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 38 (31.9) | NA | 54 | 7 (13.0) | 18.7 [.; .] | 3.05 [1.28; 7.27], 0.0083 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 104 (32.5) | 15.6 [8.2; .] | 166 | 32 (19.3) | NA | 1.50 [1.00; 2.24], 0.0464 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade >=3)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 22 (4.1) | NA | 265 | 15 (5.7) | NA | 0.71 [0.35; 1.44], 0.3427 | |
| Age: <65 years | 299 | 12 (4.0) | NA | 147 | 8 (5.4) | NA | 0.72 [0.28; 1.88], 0.5044 | 0.9200 |
| Age: >= 65 years | 234 | 10 (4.3) | NA | 118 | 7 (5.9) | NA | 0.76 [0.27; 2.13], 0.5977 | |
| Age: <70 years | 405 | 14 (3.5) | NA | 209 | 12 (5.7) | NA | 0.54 [0.24; 1.21], 0.1279 | 0.3626 |
| Age: >= 70 years | 128 | 8 (6.3) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 1.16 [0.23; 5.90], 0.8544 | |
| Gender: Male | 326 | 9 (2.8) | 18.2 [18.2; .] | 164 | 10 (6.1) | NA | 0.51 [0.19; 1.34], 0.1624 | 0.3276 |
| Gender: Female | 207 | 13 (6.3) | NA | 101 | 5 (5.0) | NA | 1.01 [0.35; 2.92], 0.9914 | |
| Region: Asia | 178 | 5 (2.8) | NA | 88 | 6 (6.8) | NA | 0.45 [0.13; 1.56], 0.1965 | 0.3094 |
| Region: Western | 355 | 17 (4.8) | NA | 177 | 9 (5.1) | NA | 0.88 [0.37; 2.08], 0.7718 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 13 (4.8) | NA | 131 | 6 (4.6) | NA | 1.10 [0.38; 3.19], 0.8542 | 0.2646 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 9 (3.4) | NA | 134 | 9 (6.7) | NA | 0.48 [0.18; 1.26], 0.1292 | |
| KRAS: Wild | 262 | 10 (3.8) | NA | 130 | 7 (5.4) | NA | 0.78 [0.26; 2.33], 0.6532 | 0.7447 |
| KRAS: Mutant | 271 | 12 (4.4) | 18.2 [18.2; .] | 135 | 8 (5.9) | NA | 0.67 [0.27; 1.67], 0.3887 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 4 (8.9) | NA | 0.11 [0.01; 1.01], 0.0194 | 0.1183 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 4 (7.4) | NA | 0.58 [0.16; 2.12], 0.4085 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 15 (4.7) | NA | 166 | 7 (4.2) | NA | 1.17 [0.42; 3.31], 0.7606 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade 1-5)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 57 (10.7) | NA | 265 | 36 (13.6) | NA | 0.71 [0.46; 1.09], 0.1167 | |
| Age: <65 years | 299 | 35 (11.7) | NA | 147 | 18 (12.2) | NA | 0.89 [0.49; 1.60], 0.6906 | 0.2090 |
| Age: >= 65 years | 234 | 22 (9.4) | NA | 118 | 18 (15.3) | NA | 0.53 [0.28; 1.00], 0.0474 | |
| Age: <70 years | 405 | 43 (10.6) | NA | 209 | 33 (15.8) | NA | 0.62 [0.39; 0.99], 0.0422 | 0.1122 |
| Age: >= 70 years | 128 | 14 (10.9) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 1.96 [0.55; 7.04], 0.2930 | |
| Gender: Male | 326 | 29 (8.9) | NA | 164 | 20 (12.2) | NA | 0.69 [0.39; 1.25], 0.2192 | 0.8131 |
| Gender: Female | 207 | 28 (13.5) | NA | 101 | 16 (15.8) | NA | 0.76 [0.40; 1.43], 0.3954 | |
| Region: Asia | 178 | 6 (3.4) | NA | 88 | 7 (8.0) | NA | 0.40 [0.13; 1.20], 0.0906 | 0.2304 |
| Region: Western | 355 | 51 (14.4) | NA | 177 | 29 (16.4) | NA | 0.79 [0.49; 1.26], 0.3190 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 40 (14.8) | NA | 131 | 20 (15.3) | NA | 0.90 [0.52; 1.57], 0.7201 | 0.1851 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 17 (6.5) | NA | 134 | 16 (11.9) | NA | 0.45 [0.23; 0.90], 0.0210 | |
| KRAS: Wild | 262 | 26 (9.9) | NA | 130 | 21 (16.2) | NA | 0.61 [0.34; 1.09], 0.0913 | 0.2750 |
| KRAS: Mutant | 271 | 31 (11.4) | NA | 135 | 15 (11.1) | NA | 0.85 [0.45; 1.60], 0.6124 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 10 (10.6) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 4.82 [0.61; 38.13], 0.1000 | 0.0902 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 12 (10.1) | NA | 54 | 5 (9.3) | NA | 1.04 [0.36; 2.99], 0.9452 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 35 (10.9) | NA | 166 | 30 (18.1) | NA | 0.54 [0.32; 0.89], 0.0135 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade 1-2)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 44 (8.3) | NA | 265 | 26 (9.8) | NA | 0.73 [0.45; 1.19], 0.2057 | |
| Age: <65 years | 299 | 27 (9.0) | NA | 147 | 11 (7.5) | NA | 1.06 [0.52; 2.17], 0.8634 | 0.0918 |
| Age: >= 65 years | 234 | 17 (7.3) | NA | 118 | 15 (12.7) | NA | 0.49 [0.24; 0.98], 0.0406 | |
| Age: <70 years | 405 | 34 (8.4) | NA | 209 | 24 (11.5) | NA | 0.66 [0.38; 1.12], 0.1180 | 0.2032 |
| Age: >= 70 years | 128 | 10 (7.8) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 2.03 [0.43; 9.58], 0.3616 | |
| Gender: Male | 326 | 22 (6.7) | NA | 164 | 13 (7.9) | NA | 0.80 [0.40; 1.59], 0.5210 | 0.8783 |
| Gender: Female | 207 | 22 (10.6) | NA | 101 | 13 (12.9) | NA | 0.67 [0.33; 1.38], 0.2771 | |
| Region: Asia | 178 | 6 (3.4) | NA | 88 | 4 (4.5) | NA | 0.75 [0.21; 2.67], 0.6547 | 0.8583 |
| Region: Western | 355 | 38 (10.7) | NA | 177 | 22 (12.4) | NA | 0.72 [0.42; 1.24], 0.2360 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 28 (10.4) | NA | 131 | 13 (9.9) | NA | 0.90 [0.46; 1.76], 0.7621 | 0.3215 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 16 (6.1) | NA | 134 | 13 (9.7) | NA | 0.53 [0.25; 1.12], 0.0911 | |
| KRAS: Wild | 262 | 19 (7.3) | NA | 130 | 15 (11.5) | NA | 0.59 [0.30; 1.17], 0.1249 | 0.2219 |
| KRAS: Mutant | 271 | 25 (9.2) | NA | 135 | 11 (8.1) | NA | 0.91 [0.44; 1.89], 0.8077 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 9 (9.6) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0445 | 0.9408 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 7 (5.9) | NA | 54 | 4 (7.4) | NA | 0.71 [0.20; 2.48], 0.5894 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 28 (8.8) | NA | 166 | 22 (13.3) | NA | 0.57 [0.32; 1.00], 0.0484 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade >=3)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 14 (2.6) | NA | 265 | 10 (3.8) | NA | 0.68 [0.29; 1.60], 0.3754 | |
| Age: <65 years | 299 | 9 (3.0) | NA | 147 | 7 (4.8) | NA | 0.60 [0.21; 1.75], 0.3490 | 0.8148 |
| Age: >= 65 years | 234 | 5 (2.1) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 0.80 [0.19; 3.40], 0.7664 | |
| Age: <70 years | 405 | 10 (2.5) | NA | 209 | 9 (4.3) | NA | 0.55 [0.21; 1.42], 0.2082 | 0.3773 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 1.78 [0.19; 16.82], 0.6118 | |
| Gender: Male | 326 | 7 (2.1) | NA | 164 | 7 (4.3) | NA | 0.48 [0.15; 1.49], 0.1910 | 0.3873 |
| Gender: Female | 207 | 7 (3.4) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 1.15 [0.29; 4.54], 0.8435 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 3 (3.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0051 | 0.9858 |
| Region: Western | 355 | 14 (3.9) | NA | 177 | 7 (4.0) | NA | 1.05 [0.40; 2.78], 0.9139 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 13 (4.8) | NA | 131 | 7 (5.3) | NA | 0.94 [0.35; 2.51], 0.9013 | 0.1679 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 3 (2.2) | NA | 0.12 [0.01; 1.22], 0.0350 | |
| KRAS: Wild | 262 | 7 (2.7) | NA | 130 | 6 (4.6) | NA | 0.69 [0.22; 2.17], 0.5212 | 0.9131 |
| KRAS: Mutant | 271 | 7 (2.6) | NA | 135 | 4 (3.0) | NA | 0.67 [0.19; 2.40], 0.5403 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.59 [0.04; 9.40], 0.7038 | 0.4521 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 5 (4.2) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 2.27 [0.26; 19.69], 0.4450 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 8 (2.5) | NA | 166 | 8 (4.8) | NA | 0.49 [0.17; 1.40], 0.1719 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Decreased Appetite-Related (CTC-Grade 1-5)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 210 (39.4) | 13.5 [6.9; .] | 265 | 77 (29.1) | NA | 1.43 [1.10; 1.87], 0.0079 | |
| Age: <65 years | 299 | 111 (37.1) | 13.8 [6.9; 21.1] | 147 | 46 (31.3) | NA | 1.17 [0.83; 1.67], 0.3680 | 0.1761 |
| Age: >= 65 years | 234 | 99 (42.3) | 13.5 [3.9; .] | 118 | 31 (26.3) | NA | 1.75 [1.15; 2.66], 0.0085 | |
| Age: <70 years | 405 | 160 (39.5) | 7.9 [6.0; 21.1] | 209 | 63 (30.1) | NA | 1.34 [0.99; 1.80], 0.0549 | 0.5327 |
| Age: >= 70 years | 128 | 50 (39.1) | 13.5 [2.7; .] | 56 | 14 (25.0) | NA | 1.92 [1.03; 3.60], 0.0375 | |
| Gender: Male | 326 | 123 (37.7) | 13.5 [6.9; .] | 164 | 43 (26.2) | NA | 1.58 [1.11; 2.26], 0.0107 | 0.3623 |
| Gender: Female | 207 | 87 (42.0) | 21.1 [2.7; .] | 101 | 34 (33.7) | NA | 1.20 [0.80; 1.81], 0.3854 | |
| Region: Asia | 178 | 96 (53.9) | 2.4 [1.4; 7.9] | 88 | 33 (37.5) | NA | 1.76 [1.17; 2.65], 0.0057 | 0.3353 |
| Region: Western | 355 | 114 (32.1) | 13.8 [13.5; .] | 177 | 44 (24.9) | NA | 1.21 [0.85; 1.72], 0.2911 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 85 (31.5) | 13.8 [13.5; .] | 131 | 28 (21.4) | NA | 1.31 [0.85; 2.01], 0.2247 | 0.9410 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 125 (47.5) | 3.8 [2.4; .] | 134 | 49 (36.6) | NA | 1.49 [1.06; 2.09], 0.0216 | |
| KRAS: Wild | 262 | 88 (33.6) | NA | 130 | 39 (30.0) | NA | 1.10 [0.75; 1.61], 0.6402 | 0.1237 |
| KRAS: Mutant | 271 | 122 (45.0) | 7.5 [2.7; 21.1] | 135 | 38 (28.1) | NA | 1.79 [1.24; 2.59], 0.0018 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 41 (43.6) | 6.9 [2.2; .] | 45 | 11 (24.4) | NA | 2.02 [1.02; 3.97], 0.0392 | 0.6225 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 46 (38.7) | NA | 54 | 17 (31.5) | NA | 1.40 [0.79; 2.46], 0.2431 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 123 (38.4) | 13.8 [7.5; .] | 166 | 49 (29.5) | NA | 1.25 [0.89; 1.76], 0.1932 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Decreased Appetite-Related (CTC-Grade 1-2)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 195 (36.6) | 13.8 [7.9; .] | 265 | 66 (24.9) | NA | 1.52 [1.15; 2.02], 0.0035 | |
| Age: <65 years | 299 | 104 (34.8) | 13.8 [7.5; 21.1] | 147 | 39 (26.5) | NA | 1.29 [0.89; 1.88], 0.1776 | 0.3443 |
| Age: >= 65 years | 234 | 91 (38.9) | 13.5 [6.0; .] | 118 | 27 (22.9) | NA | 1.75 [1.12; 2.73], 0.0121 | |
| Age: <70 years | 405 | 149 (36.8) | 13.8 [6.9; 21.1] | 209 | 56 (26.8) | NA | 1.39 [1.02; 1.90], 0.0377 | 0.3593 |
| Age: >= 70 years | 128 | 46 (35.9) | NA | 56 | 10 (17.9) | NA | 2.35 [1.17; 4.72], 0.0138 | |
| Gender: Male | 326 | 114 (35.0) | 13.8 [7.9; .] | 164 | 37 (22.6) | NA | 1.61 [1.11; 2.35], 0.0119 | 0.5195 |
| Gender: Female | 207 | 81 (39.1) | 21.1 [4.2; .] | 101 | 29 (28.7) | NA | 1.34 [0.87; 2.08], 0.1834 | |
| Region: Asia | 178 | 87 (48.9) | 3.9 [2.2; 21.1] | 88 | 28 (31.8) | NA | 1.78 [1.15; 2.74], 0.0083 | 0.5333 |
| Region: Western | 355 | 108 (30.4) | NA | 177 | 38 (21.5) | NA | 1.35 [0.92; 1.96], 0.1207 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 79 (29.3) | NA | 131 | 23 (17.6) | NA | 1.49 [0.93; 2.38], 0.0944 | 0.7898 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 116 (44.1) | 7.9 [2.6; .] | 134 | 43 (32.1) | NA | 1.52 [1.07; 2.18], 0.0202 | |
| KRAS: Wild | 262 | 80 (30.5) | NA | 130 | 32 (24.6) | NA | 1.19 [0.78; 1.80], 0.4243 | 0.1929 |
| KRAS: Mutant | 271 | 115 (42.4) | 13.5 [3.8; 21.1] | 135 | 34 (25.2) | NA | 1.85 [1.26; 2.73], 0.0016 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 39 (41.5) | 6.9 [2.4; .] | 45 | 10 (22.2) | NA | 2.01 [0.99; 4.08], 0.0483 | 0.6939 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 44 (37.0) | NA | 54 | 15 (27.8) | NA | 1.54 [0.85; 2.78], 0.1538 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 112 (35.0) | 13.8 [13.5; .] | 166 | 41 (24.7) | NA | 1.34 [0.93; 1.93], 0.1191 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Decreased Appetite-Related (CTC-Grade >=3)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 19 (3.6) | NA | 265 | 13 (4.9) | NA | 0.73 [0.35; 1.52], 0.3968 | |
| Age: <65 years | 299 | 9 (3.0) | NA | 147 | 7 (4.8) | NA | 0.57 [0.21; 1.57], 0.2679 | 0.5565 |
| Age: >= 65 years | 234 | 10 (4.3) | NA | 118 | 6 (5.1) | NA | 0.96 [0.33; 2.83], 0.9476 | |
| Age: <70 years | 405 | 15 (3.7) | NA | 209 | 8 (3.8) | NA | 0.87 [0.36; 2.07], 0.7511 | 0.3092 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 5 (8.9) | NA | 0.35 [0.09; 1.46], 0.1351 | |
| Gender: Male | 326 | 10 (3.1) | NA | 164 | 6 (3.7) | NA | 1.04 [0.35; 3.05], 0.9439 | 0.5028 |
| Gender: Female | 207 | 9 (4.3) | NA | 101 | 7 (6.9) | NA | 0.54 [0.20; 1.51], 0.2349 | |
| Region: Asia | 178 | 10 (5.6) | NA | 88 | 7 (8.0) | NA | 0.82 [0.30; 2.26], 0.7005 | 0.8917 |
| Region: Western | 355 | 9 (2.5) | NA | 177 | 6 (3.4) | NA | 0.64 [0.22; 1.85], 0.4067 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 5 (3.8) | NA | 0.78 [0.26; 2.39], 0.6647 | 0.8083 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 10 (3.8) | NA | 134 | 8 (6.0) | NA | 0.72 [0.27; 1.89], 0.4971 | |
| KRAS: Wild | 262 | 9 (3.4) | NA | 130 | 7 (5.4) | NA | 0.69 [0.25; 1.95], 0.4843 | 0.8545 |
| KRAS: Mutant | 271 | 10 (3.7) | NA | 135 | 6 (4.4) | NA | 0.77 [0.27; 2.16], 0.6165 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 0.38 [0.06; 2.33], 0.2797 | 0.3964 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 0.41 [0.06; 2.89], 0.3531 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 15 (4.7) | NA | 166 | 8 (4.8) | NA | 1.01 [0.41; 2.50], 0.9882 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First SAE of Hepatobiliary Abnormality-Related

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 16 (3.0) | NA | 265 | 16 (6.0) | NA | 0.40 [0.20; 0.83], 0.0104 | |
| Age: <65 years | 299 | 9 (3.0) | NA | 147 | 8 (5.4) | NA | 0.50 [0.19; 1.34], 0.1592 | 0.7830 |
| Age: >= 65 years | 234 | 7 (3.0) | NA | 118 | 8 (6.8) | NA | 0.32 [0.11; 0.91], 0.0250 | |
| Age: <70 years | 405 | 12 (3.0) | NA | 209 | 12 (5.7) | NA | 0.44 [0.19; 1.00], 0.0438 | 0.8198 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 4 (7.1) | NA | 0.35 [0.08; 1.47], 0.1353 | |
| Gender: Male | 326 | 12 (3.7) | NA | 164 | 9 (5.5) | NA | 0.61 [0.25; 1.45], 0.2553 | 0.1154 |
| Gender: Female | 207 | 4 (1.9) | NA | 101 | 7 (6.9) | NA | 0.13 [0.03; 0.62], 0.0025 | |
| Region: Asia | 178 | 8 (4.5) | NA | 88 | 7 (8.0) | NA | 0.48 [0.17; 1.36], 0.1600 | 0.5760 |
| Region: Western | 355 | 8 (2.3) | NA | 177 | 9 (5.1) | NA | 0.34 [0.13; 0.93], 0.0277 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 7 (2.6) | NA | 131 | 7 (5.3) | NA | 0.36 [0.12; 1.10], 0.0615 | 0.7583 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 9 (3.4) | NA | 134 | 9 (6.7) | NA | 0.43 [0.17; 1.11], 0.0728 | |
| KRAS: Wild | 262 | 12 (4.6) | NA | 130 | 10 (7.7) | NA | 0.43 [0.18; 1.04], 0.0539 | 0.5196 |
| KRAS: Mutant | 271 | 4 (1.5) | NA | 135 | 6 (4.4) | NA | 0.35 [0.10; 1.24], 0.0883 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 5 (11.1) | NA | 0.28 [0.07; 1.19], 0.0654 | 0.6878 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 1.06 [0.09; 11.88], 0.9649 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 11 (3.4) | NA | 166 | 10 (6.0) | NA | 0.38 [0.15; 0.94], 0.0304 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First SAE of Renal Abnormality-Related

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 7 (1.3) | NA | 265 | 2 (0.8) | NA | 1.26 [0.26; 6.25], 0.7735 | |
| Age: <65 years | 299 | 5 (1.7) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1536 | 0.9925 |
| Age: >= 65 years | 234 | 2 (0.9) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 0.26 [0.03; 2.12], 0.1807 | |
| Age: <70 years | 405 | 5 (1.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1495 | 0.9907 |
| Age: >= 70 years | 128 | 2 (1.6) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.17 [0.02; 1.55], 0.0884 | |
| Gender: Male | 326 | 3 (0.9) | NA | 164 | 2 (1.2) | NA | 0.64 [0.10; 3.93], 0.6242 | 0.9940 |
| Gender: Female | 207 | 4 (1.9) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3110 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4076 | 0.9943 |
| Region: Western | 355 | 5 (1.4) | NA | 177 | 2 (1.1) | NA | 0.92 [0.18; 4.88], 0.9263 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 3 (1.1) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.99 [0.10; 10.19], 0.9957 | 0.8138 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 4 (1.5) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 1.50 [0.16; 13.93], 0.7173 | |
| KRAS: Wild | 262 | 3 (1.1) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3515 | 0.9932 |
| KRAS: Mutant | 271 | 4 (1.5) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 0.80 [0.14; 4.50], 0.7964 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3041 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5419 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 4 (1.3) | NA | 166 | 2 (1.2) | NA | 0.56 [0.09; 3.43], 0.5258 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First SAE of Haematologic Impairment-Related

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 29 (5.4) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 11.67 [1.58; 86.07], 0.0022 | |
| Age: <65 years | 299 | 10 (3.3) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 4.49 [0.57; 35.14], 0.1170 | 0.9893 |
| Age: >= 65 years | 234 | 19 (8.1) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0085 | |
| Age: <70 years | 405 | 17 (4.2) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 7.74 [1.03; 58.38], 0.0191 | 0.9889 |
| Age: >= 70 years | 128 | 12 (9.4) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0828 | |
| Gender: Male | 326 | 15 (4.6) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 6.43 [0.84; 48.94], 0.0392 | 0.9904 |
| Gender: Female | 207 | 14 (6.8) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0304 | |
| Region: Asia | 178 | 12 (6.7) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0369 | 0.9906 |
| Region: Western | 355 | 17 (4.8) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 7.27 [0.96; 54.95], 0.0245 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0695 | 0.9900 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 20 (7.6) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 8.47 [1.13; 63.46], 0.0127 | |
| KRAS: Wild | 262 | 22 (8.4) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 8.26 [1.10; 61.70], 0.0142 | 0.9904 |
| KRAS: Mutant | 271 | 7 (2.6) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0642 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2175 | 0.9999 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 7 (5.9) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1195 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 19 (5.9) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 7.54 [1.00; 56.90], 0.0213 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 524 (98.3) | 0.2 [0.2; 0.3] | 265 | 247 (93.2) | 0.4 [0.3; 0.4] | 1.46 [1.25; 1.71], <.0001 | |
| Age: <65 years | 299 | 293 (98.0) | 0.2 [0.2; 0.3] | 147 | 137 (93.2) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.53 [1.23; 1.89], <.0001 | 0.6206 |
| Age: >= 65 years | 234 | 231 (98.7) | 0.3 [0.2; 0.4] | 118 | 110 (93.2) | 0.4 [0.3; 0.4] | 1.40 [1.10; 1.77], 0.0054 | |
| Age: <70 years | 405 | 397 (98.0) | 0.2 [0.2; 0.3] | 209 | 193 (92.3) | 0.4 [0.3; 0.4] | 1.49 [1.25; 1.78], <.0001 | 0.3959 |
| Age: >= 70 years | 128 | 127 (99.2) | 0.3 [0.2; 0.4] | 56 | 54 (96.4) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.30 [0.92; 1.82], 0.1334 | |
| Gender: Male | 326 | 322 (98.8) | 0.3 [0.2; 0.4] | 164 | 152 (92.7) | 0.4 [0.4; 0.5] | 1.48 [1.21; 1.81], 0.0001 | 0.7411 |
| Gender: Female | 207 | 202 (97.6) | 0.2 [0.2; 0.3] | 101 | 95 (94.1) | 0.4 [0.3; 0.4] | 1.47 [1.14; 1.90], 0.0030 | |
| Region: Asia | 178 | 177 (99.4) | 0.2 [0.2; 0.3] | 88 | 81 (92.0) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.61 [1.23; 2.11], 0.0006 | 0.3592 |
| Region: Western | 355 | 347 (97.7) | 0.3 [0.2; 0.3] | 177 | 166 (93.8) | 0.4 [0.3; 0.4] | 1.39 [1.15; 1.68], 0.0006 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 266 (98.5) | 0.3 [0.2; 0.4] | 131 | 120 (91.6) | 0.4 [0.3; 0.4] | 1.45 [1.16; 1.81], 0.0011 | 0.8659 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 258 (98.1) | 0.2 [0.2; 0.3] | 134 | 127 (94.8) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.48 [1.19; 1.84], 0.0004 | |
| KRAS: Wild | 262 | 260 (99.2) | 0.3 [0.2; 0.4] | 130 | 121 (93.1) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.34 [1.08; 1.67], 0.0087 | 0.2573 |
| KRAS: Mutant | 271 | 264 (97.4) | 0.2 [0.2; 0.3] | 135 | 126 (93.3) | 0.4 [0.3; 0.4] | 1.59 [1.27; 1.97], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 93 (98.9) | 0.2 [0.2; 0.4] | 45 | 40 (88.9) | 0.4 [0.2; 0.5] | 1.61 [1.08; 2.40], 0.0178 | 0.8012 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 117 (98.3) | 0.2 [0.2; 0.3] | 54 | 52 (96.3) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.58 [1.12; 2.22], 0.0091 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 314 (98.1) | 0.2 [0.2; 0.3] | 166 | 155 (93.4) | 0.4 [0.3; 0.4] | 1.39 [1.14; 1.69], 0.0010 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of CTC-Grade 1-2

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 515 (96.6) | 0.3 [0.2; 0.3] | 265 | 239 (90.2) | 0.4 [0.4; 0.5] | 1.49 [1.27; 1.75], <.0001 | |
| Age: <65 years | 299 | 287 (96.0) | 0.2 [0.2; 0.3] | 147 | 136 (92.5) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.49 [1.20; 1.85], 0.0002 | 0.6558 |
| Age: >= 65 years | 234 | 228 (97.4) | 0.3 [0.2; 0.4] | 118 | 103 (87.3) | 0.4 [0.4; 0.5] | 1.52 [1.19; 1.94], 0.0008 | |
| Age: <70 years | 405 | 390 (96.3) | 0.2 [0.2; 0.3] | 209 | 187 (89.5) | 0.4 [0.4; 0.5] | 1.53 [1.27; 1.83], <.0001 | 0.4890 |
| Age: >= 70 years | 128 | 125 (97.7) | 0.3 [0.2; 0.4] | 56 | 52 (92.9) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.32 [0.93; 1.87], 0.1220 | |
| Gender: Male | 326 | 315 (96.6) | 0.3 [0.2; 0.4] | 164 | 146 (89.0) | 0.4 [0.4; 0.5] | 1.56 [1.27; 1.92], <.0001 | 0.6462 |
| Gender: Female | 207 | 200 (96.6) | 0.2 [0.2; 0.3] | 101 | 93 (92.1) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.45 [1.12; 1.87], 0.0050 | |
| Region: Asia | 178 | 176 (98.9) | 0.2 [0.2; 0.3] | 88 | 80 (90.9) | 0.4 [0.4; 0.5] | 1.68 [1.27; 2.22], 0.0002 | 0.4051 |
| Region: Western | 355 | 339 (95.5) | 0.3 [0.2; 0.3] | 177 | 159 (89.8) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.40 [1.15; 1.70], 0.0006 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 259 (95.9) | 0.3 [0.2; 0.4] | 131 | 114 (87.0) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.49 [1.18; 1.87], 0.0006 | 0.8623 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 256 (97.3) | 0.2 [0.2; 0.3] | 134 | 125 (93.3) | 0.4 [0.4; 0.5] | 1.47 [1.18; 1.83], 0.0006 | |
| KRAS: Wild | 262 | 255 (97.3) | 0.3 [0.2; 0.4] | 130 | 118 (90.8) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.31 [1.05; 1.64], 0.0166 | 0.1293 |
| KRAS: Mutant | 271 | 260 (95.9) | 0.2 [0.2; 0.3] | 135 | 121 (89.6) | 0.4 [0.4; 0.5] | 1.68 [1.34; 2.11], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 92 (97.9) | 0.3 [0.2; 0.4] | 45 | 39 (86.7) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.70 [1.13; 2.57], 0.0107 | 0.6670 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 115 (96.6) | 0.3 [0.2; 0.3] | 54 | 51 (94.4) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.44 [1.02; 2.03], 0.0369 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 308 (96.3) | 0.2 [0.2; 0.3] | 166 | 149 (89.8) | 0.4 [0.4; 0.5] | 1.43 [1.17; 1.74], 0.0005 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of CTC-Grade >=3

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 370 (69.4) | 1.5 [1.3; 1.8] | 265 | 137 (51.7) | 2.5 [2.0; 3.3] | 1.42 [1.16; 1.74], 0.0006 | |
| Age: <65 years | 299 | 195 (65.2) | 1.8 [1.4; 2.1] | 147 | 73 (49.7) | 2.8 [2.0; 5.4] | 1.38 [1.04; 1.83], 0.0234 | 0.7308 |
| Age: >= 65 years | 234 | 175 (74.8) | 1.4 [1.0; 1.7] | 118 | 64 (54.2) | 2.3 [1.5; 3.2] | 1.48 [1.10; 1.99], 0.0086 | |
| Age: <70 years | 405 | 274 (67.7) | 1.6 [1.4; 1.9] | 209 | 107 (51.2) | 2.8 [2.0; 4.1] | 1.40 [1.11; 1.76], 0.0041 | 0.7304 |
| Age: >= 70 years | 128 | 96 (75.0) | 1.2 [1.0; 1.7] | 56 | 30 (53.6) | 2.3 [1.4; .] | 1.44 [0.93; 2.21], 0.1008 | |
| Gender: Male | 326 | 213 (65.3) | 1.9 [1.4; 2.1] | 164 | 85 (51.8) | 2.4 [1.9; 4.1] | 1.27 [0.98; 1.65], 0.0659 | 0.1709 |
| Gender: Female | 207 | 157 (75.8) | 1.0 [1.0; 1.5] | 101 | 52 (51.5) | 2.5 [1.5; 2.9] | 1.68 [1.20; 2.34], 0.0021 | |
| Region: Asia | 178 | 118 (66.3) | 1.7 [1.1; 2.1] | 88 | 44 (50.0) | 2.4 [2.0; 4.1] | 1.41 [0.99; 2.01], 0.0561 | 0.9614 |
| Region: Western | 355 | 252 (71.0) | 1.5 [1.1; 1.9] | 177 | 93 (52.5) | 2.5 [1.7; 5.4] | 1.43 [1.12; 1.83], 0.0040 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 191 (70.7) | 1.8 [1.4; 1.9] | 131 | 72 (55.0) | 2.3 [1.5; 3.3] | 1.26 [0.95; 1.67], 0.1093 | 0.2557 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 179 (68.1) | 1.4 [1.0; 1.8] | 134 | 65 (48.5) | 2.8 [2.1; 5.4] | 1.59 [1.19; 2.13], 0.0014 | |
| KRAS: Wild | 262 | 178 (67.9) | 1.6 [1.4; 1.9] | 130 | 68 (52.3) | 2.4 [1.9; .] | 1.38 [1.03; 1.84], 0.0280 | 0.8119 |
| KRAS: Mutant | 271 | 192 (70.8) | 1.4 [1.0; 1.9] | 135 | 69 (51.1) | 2.8 [1.9; 4.1] | 1.47 [1.11; 1.95], 0.0074 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 65 (69.1) | 1.6 [1.0; 2.1] | 45 | 24 (53.3) | 2.5 [1.3; .] | 1.37 [0.83; 2.24], 0.2140 | 0.9028 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 79 (66.4) | 1.4 [1.0; 1.9] | 54 | 27 (50.0) | 2.8 [1.5; .] | 1.52 [0.96; 2.41], 0.0710 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 226 (70.6) | 1.6 [1.1; 1.9] | 166 | 86 (51.8) | 2.4 [1.9; 5.4] | 1.45 [1.12; 1.86], 0.0041 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 158 (29.6) | NA | 265 | 89 (33.6) | 5.4 [3.7; .] | 0.70 [0.53; 0.91], 0.0078 | |
| Age: <65 years | 299 | 86 (28.8) | NA | 147 | 46 (31.3) | 5.4 [5.1; .] | 0.76 [0.52; 1.10], 0.1443 | 0.5905 |
| Age: >= 65 years | 234 | 72 (30.8) | 10.8 [8.0; .] | 118 | 43 (36.4) | NA | 0.64 [0.43; 0.95], 0.0253 | |
| Age: <70 years | 405 | 116 (28.6) | NA | 209 | 66 (31.6) | 5.4 [5.1; .] | 0.73 [0.53; 1.00], 0.0481 | 0.4774 |
| Age: >= 70 years | 128 | 42 (32.8) | 10.8 [7.5; .] | 56 | 23 (41.1) | 3.4 [2.3; .] | 0.55 [0.32; 0.96], 0.0338 | |
| Gender: Male | 326 | 89 (27.3) | NA | 164 | 60 (36.6) | 5.1 [3.4; .] | 0.60 [0.43; 0.85], 0.0030 | 0.1935 |
| Gender: Female | 207 | 69 (33.3) | 10.8 [8.7; .] | 101 | 29 (28.7) | NA | 0.86 [0.54; 1.36], 0.5213 | |
| Region: Asia | 178 | 47 (26.4) | NA | 88 | 34 (38.6) | 5.1 [2.4; .] | 0.55 [0.35; 0.87], 0.0097 | 0.2178 |
| Region: Western | 355 | 111 (31.3) | 10.8 [9.2; .] | 177 | 55 (31.1) | 5.4 [3.7; .] | 0.78 [0.56; 1.09], 0.1520 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 82 (30.4) | 10.8 [9.2; .] | 131 | 42 (32.1) | NA | 0.70 [0.47; 1.02], 0.0644 | 0.7870 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 76 (28.9) | NA | 134 | 47 (35.1) | 5.4 [3.4; .] | 0.68 [0.47; 1.00], 0.0461 | |
| KRAS: Wild | 262 | 83 (31.7) | 10.8 [8.0; .] | 130 | 41 (31.5) | NA | 0.80 [0.54; 1.18], 0.2678 | 0.2482 |
| KRAS: Mutant | 271 | 75 (27.7) | NA | 135 | 48 (35.6) | 5.1 [3.7; .] | 0.61 [0.42; 0.88], 0.0082 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 23 (24.5) | NA | 45 | 16 (35.6) | NA | 0.70 [0.36; 1.35], 0.2836 | 0.8432 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 35 (29.4) | 8.4 [7.5; .] | 54 | 19 (35.2) | 5.1 [3.4; .] | 0.65 [0.36; 1.16], 0.1407 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 100 (31.3) | NA | 166 | 54 (32.5) | 5.4 [3.7; .] | 0.71 [0.51; 1.01], 0.0528 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 55 (10.3) | NA | 265 | 36 (13.6) | NA | 0.61 [0.39; 0.93], 0.0211 | |
| Age: <65 years | 299 | 35 (11.7) | NA | 147 | 14 (9.5) | NA | 1.05 [0.56; 1.97], 0.8764 | 0.0133 |
| Age: >= 65 years | 234 | 20 (8.5) | NA | 118 | 22 (18.6) | NA | 0.34 [0.18; 0.64], 0.0005 | |
| Age: <70 years | 405 | 44 (10.9) | NA | 209 | 22 (10.5) | NA | 0.84 [0.50; 1.42], 0.5236 | 0.0118 |
| Age: >= 70 years | 128 | 11 (8.6) | NA | 56 | 14 (25.0) | NA | 0.24 [0.10; 0.57], 0.0005 | |
| Gender: Male | 326 | 34 (10.4) | NA | 164 | 24 (14.6) | NA | 0.60 [0.35; 1.02], 0.0586 | 0.9409 |
| Gender: Female | 207 | 21 (10.1) | NA | 101 | 12 (11.9) | NA | 0.67 [0.32; 1.40], 0.2818 | |
| Region: Asia | 178 | 13 (7.3) | NA | 88 | 7 (8.0) | NA | 0.81 [0.32; 2.05], 0.6525 | 0.5420 |
| Region: Western | 355 | 42 (11.8) | NA | 177 | 29 (16.4) | NA | 0.56 [0.34; 0.91], 0.0172 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 35 (13.0) | NA | 131 | 23 (17.6) | NA | 0.56 [0.32; 0.96], 0.0326 | 0.7761 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 20 (7.6) | NA | 134 | 13 (9.7) | NA | 0.68 [0.33; 1.39], 0.2907 | |
| KRAS: Wild | 262 | 26 (9.9) | NA | 130 | 18 (13.8) | NA | 0.55 [0.29; 1.02], 0.0528 | 0.7145 |
| KRAS: Mutant | 271 | 29 (10.7) | NA | 135 | 18 (13.3) | NA | 0.66 [0.36; 1.21], 0.1798 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 13 (13.8) | NA | 45 | 7 (15.6) | NA | 0.79 [0.31; 2.03], 0.6242 | 0.4375 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 13 (10.9) | NA | 54 | 5 (9.3) | NA | 1.04 [0.36; 2.98], 0.9371 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 29 (9.1) | NA | 166 | 24 (14.5) | NA | 0.49 [0.28; 0.85], 0.0102 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 149 (28.0) | NA | 265 | 78 (29.4) | NA | 0.81 [0.61; 1.07], 0.1418 | |
| Age: <65 years | 299 | 94 (31.4) | NA | 147 | 45 (30.6) | NA | 0.96 [0.66; 1.38], 0.8092 | 0.1227 |
| Age: >= 65 years | 234 | 55 (23.5) | NA | 118 | 33 (28.0) | NA | 0.64 [0.41; 1.01], 0.0530 | |
| Age: <70 years | 405 | 120 (29.6) | NA | 209 | 59 (28.2) | NA | 0.94 [0.68; 1.30], 0.7297 | 0.0330 |
| Age: >= 70 years | 128 | 29 (22.7) | NA | 56 | 19 (33.9) | NA | 0.50 [0.27; 0.93], 0.0251 | |
| Gender: Male | 326 | 95 (29.1) | NA | 164 | 50 (30.5) | NA | 0.84 [0.59; 1.19], 0.3275 | 0.8326 |
| Gender: Female | 207 | 54 (26.1) | NA | 101 | 28 (27.7) | NA | 0.70 [0.42; 1.17], 0.1758 | |
| Region: Asia | 178 | 56 (31.5) | NA | 88 | 24 (27.3) | NA | 0.99 [0.61; 1.60], 0.9565 | 0.2328 |
| Region: Western | 355 | 93 (26.2) | NA | 177 | 54 (30.5) | NA | 0.73 [0.51; 1.03], 0.0718 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 64 (23.7) | NA | 131 | 35 (26.7) | NA | 0.72 [0.47; 1.11], 0.1375 | 0.4533 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 85 (32.3) | NA | 134 | 43 (32.1) | NA | 0.89 [0.61; 1.30], 0.5513 | |
| KRAS: Wild | 262 | 77 (29.4) | NA | 130 | 39 (30.0) | NA | 0.80 [0.54; 1.19], 0.2765 | 0.8148 |
| KRAS: Mutant | 271 | 72 (26.6) | NA | 135 | 39 (28.9) | NA | 0.82 [0.54; 1.22], 0.3228 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 33 (35.1) | NA | 45 | 16 (35.6) | NA | 0.82 [0.43; 1.54], 0.5304 | 0.7625 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 32 (26.9) | NA | 54 | 14 (25.9) | 3.7 [2.8; .] | 0.93 [0.46; 1.85], 0.8266 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 84 (26.3) | NA | 166 | 48 (28.9) | NA | 0.76 [0.53; 1.09], 0.1328 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 103 (19.3) | NA | 265 | 49 (18.5) | NA | 0.86 [0.61; 1.22], 0.3945 | |
| Age: <65 years | 299 | 66 (22.1) | NA | 147 | 28 (19.0) | NA | 1.03 [0.66; 1.60], 0.9131 | 0.2146 |
| Age: >= 65 years | 234 | 37 (15.8) | NA | 118 | 21 (17.8) | NA | 0.65 [0.37; 1.13], 0.1215 | |
| Age: <70 years | 405 | 83 (20.5) | NA | 209 | 37 (17.7) | NA | 1.01 [0.68; 1.50], 0.9623 | 0.0883 |
| Age: >= 70 years | 128 | 20 (15.6) | NA | 56 | 12 (21.4) | NA | 0.48 [0.22; 1.05], 0.0624 | |
| Gender: Male | 326 | 66 (20.2) | NA | 164 | 35 (21.3) | NA | 0.82 [0.54; 1.24], 0.3407 | 0.5919 |
| Gender: Female | 207 | 37 (17.9) | NA | 101 | 14 (13.9) | NA | 0.92 [0.48; 1.77], 0.8065 | |
| Region: Asia | 178 | 43 (24.2) | NA | 88 | 15 (17.0) | NA | 1.14 [0.63; 2.07], 0.6715 | 0.1577 |
| Region: Western | 355 | 60 (16.9) | NA | 177 | 34 (19.2) | NA | 0.74 [0.48; 1.13], 0.1603 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 34 (12.6) | NA | 131 | 20 (15.3) | NA | 0.70 [0.40; 1.22], 0.2053 | 0.2201 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 69 (26.2) | NA | 134 | 29 (21.6) | NA | 1.02 [0.66; 1.59], 0.9275 | |
| KRAS: Wild | 262 | 56 (21.4) | NA | 130 | 25 (19.2) | NA | 0.89 [0.55; 1.43], 0.6210 | 0.7218 |
| KRAS: Mutant | 271 | 47 (17.3) | NA | 135 | 24 (17.8) | NA | 0.83 [0.50; 1.37], 0.4742 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 22 (23.4) | NA | 45 | 7 (15.6) | NA | 1.23 [0.51; 2.95], 0.6412 | 0.5484 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 19 (16.0) | NA | 54 | 11 (20.4) | 3.7 [2.8; .] | 0.64 [0.30; 1.38], 0.2535 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 62 (19.4) | NA | 166 | 31 (18.7) | NA | 0.86 [0.55; 1.33], 0.4981 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade >=3)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 75 (14.1) | NA | 265 | 48 (18.1) | NA | 0.68 [0.47; 0.99], 0.0454 | |
| Age: <65 years | 299 | 45 (15.1) | NA | 147 | 28 (19.0) | NA | 0.76 [0.46; 1.25], 0.2786 | 0.4678 |
| Age: >= 65 years | 234 | 30 (12.8) | NA | 118 | 20 (16.9) | NA | 0.60 [0.34; 1.09], 0.0887 | |
| Age: <70 years | 405 | 61 (15.1) | NA | 209 | 37 (17.7) | NA | 0.77 [0.50; 1.18], 0.2232 | 0.1958 |
| Age: >= 70 years | 128 | 14 (10.9) | NA | 56 | 11 (19.6) | NA | 0.47 [0.21; 1.06], 0.0629 | |
| Gender: Male | 326 | 46 (14.1) | NA | 164 | 30 (18.3) | NA | 0.70 [0.44; 1.11], 0.1250 | 0.9377 |
| Gender: Female | 207 | 29 (14.0) | NA | 101 | 18 (17.8) | NA | 0.64 [0.33; 1.26], 0.1960 | |
| Region: Asia | 178 | 23 (12.9) | NA | 88 | 13 (14.8) | NA | 0.79 [0.40; 1.58], 0.5035 | 0.5998 |
| Region: Western | 355 | 52 (14.6) | NA | 177 | 35 (19.8) | NA | 0.64 [0.40; 1.00], 0.0496 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 45 (16.7) | NA | 131 | 25 (19.1) | NA | 0.71 [0.42; 1.19], 0.1921 | 0.6271 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 30 (11.4) | NA | 134 | 23 (17.2) | NA | 0.62 [0.35; 1.08], 0.0896 | |
| KRAS: Wild | 262 | 39 (14.9) | NA | 130 | 23 (17.7) | NA | 0.73 [0.43; 1.24], 0.2366 | 0.5878 |
| KRAS: Mutant | 271 | 36 (13.3) | NA | 135 | 25 (18.5) | NA | 0.64 [0.37; 1.09], 0.0987 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 18 (19.1) | NA | 45 | 10 (22.2) | NA | 0.79 [0.35; 1.78], 0.5638 | 0.5377 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 17 (14.3) | NA | 54 | 8 (14.8) | NA | 0.99 [0.37; 2.62], 0.9856 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 40 (12.5) | NA | 166 | 30 (18.1) | NA | 0.57 [0.35; 0.92], 0.0209 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 48 (9.0) | NA | 265 | 13 (4.9) | NA | 1.34 [0.72; 2.51], 0.3521 | |
| Age: <65 years | 299 | 24 (8.0) | NA | 147 | 5 (3.4) | NA | 1.79 [0.67; 4.78], 0.2372 | 0.3640 |
| Age: >= 65 years | 234 | 24 (10.3) | NA | 118 | 8 (6.8) | NA | 1.00 [0.43; 2.31], 0.9974 | |
| Age: <70 years | 405 | 33 (8.1) | NA | 209 | 10 (4.8) | NA | 1.24 [0.60; 2.57], 0.5543 | 0.8587 |
| Age: >= 70 years | 128 | 15 (11.7) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 1.44 [0.39; 5.31], 0.5856 | |
| Gender: Male | 326 | 27 (8.3) | NA | 164 | 8 (4.9) | NA | 1.39 [0.62; 3.10], 0.4194 | 0.9238 |
| Gender: Female | 207 | 21 (10.1) | NA | 101 | 5 (5.0) | NA | 1.13 [0.40; 3.19], 0.8203 | |
| Region: Asia | 178 | 25 (14.0) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 4.36 [1.02; 18.68], 0.0304 | 0.0214 |
| Region: Western | 355 | 23 (6.5) | NA | 177 | 11 (6.2) | NA | 0.79 [0.38; 1.66], 0.5374 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 17 (6.3) | NA | 131 | 7 (5.3) | NA | 0.86 [0.35; 2.14], 0.7445 | 0.1590 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 31 (11.8) | NA | 134 | 6 (4.5) | NA | 1.88 [0.77; 4.57], 0.1577 | |
| KRAS: Wild | 262 | 24 (9.2) | NA | 130 | 8 (6.2) | NA | 0.95 [0.41; 2.17], 0.8986 | 0.4223 |
| KRAS: Mutant | 271 | 24 (8.9) | NA | 135 | 5 (3.7) | NA | 2.00 [0.76; 5.30], 0.1542 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 8 (8.5) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 3.05 [0.36; 25.51], 0.2803 | 0.4423 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 13 (10.9) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 1.95 [0.42; 9.08], 0.3860 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 27 (8.4) | NA | 166 | 10 (6.0) | NA | 1.00 [0.47; 2.11], 0.9948 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 43 (8.1) | NA | 265 | 10 (3.8) | NA | 1.55 [0.77; 3.13], 0.2150 | |
| Age: <65 years | 299 | 22 (7.4) | NA | 147 | 5 (3.4) | NA | 1.59 [0.59; 4.29], 0.3525 | 0.8231 |
| Age: >= 65 years | 234 | 21 (9.0) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 1.43 [0.52; 3.93], 0.4843 | |
| Age: <70 years | 405 | 30 (7.4) | NA | 209 | 9 (4.3) | NA | 1.21 [0.56; 2.59], 0.6296 | 0.3336 |
| Age: >= 70 years | 128 | 13 (10.2) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 4.34 [0.54; 34.55], 0.1311 | |
| Gender: Male | 326 | 26 (8.0) | NA | 164 | 5 (3.0) | NA | 2.09 [0.79; 5.51], 0.1289 | 0.3988 |
| Gender: Female | 207 | 17 (8.2) | NA | 101 | 5 (5.0) | NA | 0.93 [0.32; 2.73], 0.8986 | |
| Region: Asia | 178 | 23 (12.9) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 4.02 [0.93; 17.28], 0.0436 | 0.0555 |
| Region: Western | 355 | 20 (5.6) | NA | 177 | 8 (4.5) | NA | 0.93 [0.40; 2.16], 0.8729 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 15 (5.6) | NA | 131 | 5 (3.8) | NA | 1.01 [0.35; 2.88], 0.9873 | 0.2860 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 28 (10.6) | NA | 134 | 5 (3.7) | NA | 2.05 [0.78; 5.38], 0.1387 | |
| KRAS: Wild | 262 | 21 (8.0) | NA | 130 | 7 (5.4) | NA | 0.95 [0.39; 2.30], 0.9124 | 0.2123 |
| KRAS: Mutant | 271 | 22 (8.1) | NA | 135 | 3 (2.2) | NA | 3.00 [0.89; 10.11], 0.0634 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 6 (6.4) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 1.98 [0.22; 17.89], 0.5374 | 0.7524 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 13 (10.9) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 1.95 [0.42; 9.08], 0.3860 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 24 (7.5) | NA | 166 | 7 (4.2) | NA | 1.29 [0.54; 3.05], 0.5668 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade >=3)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 6 (1.1) | NA | 265 | 3 (1.1) | NA | 0.71 [0.17; 2.95], 0.6326 | |
| Age: <65 years | 299 | 3 (1.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3034 | 0.9939 |
| Age: >= 65 years | 234 | 3 (1.3) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 0.31 [0.06; 1.71], 0.1599 | |
| Age: <70 years | 405 | 4 (1.0) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 1.72 [0.18; 16.08], 0.6323 | 0.2510 |
| Age: >= 70 years | 128 | 2 (1.6) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.12 [0.01; 1.58], 0.0658 | |
| Gender: Male | 326 | 2 (0.6) | NA | 164 | 3 (1.8) | NA | 0.26 [0.04; 1.68], 0.1320 | 0.9908 |
| Gender: Female | 207 | 4 (1.9) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3277 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4076 | 0.9943 |
| Region: Western | 355 | 4 (1.1) | NA | 177 | 3 (1.7) | NA | 0.48 [0.10; 2.25], 0.3419 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 3 (1.1) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 0.51 [0.08; 3.39], 0.4769 | 0.5728 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 3 (1.1) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 1.03 [0.10; 10.50], 0.9770 | |
| KRAS: Wild | 262 | 3 (1.1) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 1.00 [0.10; 10.08], 0.9969 | 0.6363 |
| KRAS: Mutant | 271 | 3 (1.1) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 0.56 [0.09; 3.55], 0.5295 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3041 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 4 (1.3) | NA | 166 | 3 (1.8) | NA | 0.40 [0.08; 1.97], 0.2451 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-5)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 377 (70.7) | 1.3 [1.0; 1.4] | 265 | 41 (15.5) | NA | 6.99 [5.04; 9.68], <.0001 | |
| Age: <65 years | 299 | 197 (65.9) | 1.7 [1.4; 1.9] | 147 | 21 (14.3) | NA | 6.58 [4.18; 10.36], <.0001 | 0.6762 |
| Age: >= 65 years | 234 | 180 (76.9) | 1.0 [1.0; 1.1] | 118 | 20 (16.9) | NA | 7.33 [4.58; 11.73], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 276 (68.1) | 1.4 [1.1; 1.7] | 209 | 35 (16.7) | NA | 5.90 [4.13; 8.41], <.0001 | 0.0950 |
| Age: >= 70 years | 128 | 101 (78.9) | 1.0 [1.0; 1.1] | 56 | 6 (10.7) | NA | 13.37 [5.74; 31.19], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 230 (70.6) | 1.3 [1.0; 1.5] | 164 | 21 (12.8) | NA | 8.54 [5.44; 13.42], <.0001 | 0.1220 |
| Gender: Female | 207 | 147 (71.0) | 1.1 [1.0; 1.4] | 101 | 20 (19.8) | NA | 5.22 [3.21; 8.48], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 145 (81.5) | 1.0 [1.0; 1.0] | 88 | 15 (17.0) | NA | 8.68 [5.05; 14.92], <.0001 | 0.1902 |
| Region: Western | 355 | 232 (65.4) | 1.8 [1.4; 1.9] | 177 | 26 (14.7) | NA | 6.07 [4.04; 9.12], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 175 (64.8) | 1.8 [1.4; 1.9] | 131 | 15 (11.5) | NA | 7.56 [4.45; 12.84], <.0001 | 0.9083 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 202 (76.8) | 1.0 [1.0; 1.0] | 134 | 26 (19.4) | NA | 6.44 [4.26; 9.74], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 190 (72.5) | 1.1 [1.0; 1.4] | 130 | 24 (18.5) | NA | 5.70 [3.72; 8.75], <.0001 | 0.3245 |
| KRAS: Mutant | 271 | 187 (69.0) | 1.4 [1.0; 1.5] | 135 | 17 (12.6) | NA | 8.86 [5.35; 14.66], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 64 (68.1) | 1.4 [1.0; 1.8] | 45 | 6 (13.3) | NA | 7.38 [3.16; 17.24], <.0001 | 0.4858 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 82 (68.9) | 1.4 [1.0; 1.6] | 54 | 11 (20.4) | NA | 4.81 [2.55; 9.07], <.0001 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 231 (72.2) | 1.1 [1.0; 1.4] | 166 | 24 (14.5) | NA | 7.89 [5.16; 12.07], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-2)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 309 (58.0) | 1.9 [1.6; 2.4] | 265 | 28 (10.6) | NA | 7.07 [4.79; 10.45], <.0001 | |
| Age: <65 years | 299 | 159 (53.2) | 2.6 [1.9; 3.0] | 147 | 14 (9.5) | NA | 7.19 [4.14; 12.47], <.0001 | 0.9954 |
| Age: >= 65 years | 234 | 150 (64.1) | 1.4 [1.4; 1.8] | 118 | 14 (11.9) | NA | 6.86 [3.94; 11.95], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 222 (54.8) | 2.1 [1.8; 2.8] | 209 | 25 (12.0) | NA | 5.67 [3.73; 8.60], <.0001 | 0.0860 |
| Age: >= 70 years | 128 | 87 (68.0) | 1.4 [1.2; 1.8] | 56 | 3 (5.4) | NA | 17.92 [5.58; 57.51], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 187 (57.4) | 1.9 [1.5; 2.6] | 164 | 13 (7.9) | NA | 10.18 [5.77; 17.98], <.0001 | 0.0645 |
| Gender: Female | 207 | 122 (58.9) | 1.9 [1.4; 3.1] | 101 | 15 (14.9) | NA | 4.25 [2.47; 7.33], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 134 (75.3) | 1.0 [1.0; 1.4] | 88 | 8 (9.1) | NA | 13.16 [6.41; 27.01], <.0001 | 0.0123 |
| Region: Western | 355 | 175 (49.3) | 3.0 [2.4; 3.4] | 177 | 20 (11.3) | NA | 4.76 [2.99; 7.57], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 132 (48.9) | 3.0 [2.4; 3.4] | 131 | 12 (9.2) | NA | 5.71 [3.15; 10.33], <.0001 | 0.3874 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 177 (67.3) | 1.4 [1.0; 1.5] | 134 | 16 (11.9) | NA | 7.83 [4.68; 13.09], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 157 (59.9) | 1.8 [1.4; 2.4] | 130 | 16 (12.3) | NA | 5.88 [3.51; 9.86], <.0001 | 0.5587 |
| KRAS: Mutant | 271 | 152 (56.1) | 1.9 [1.5; 3.0] | 135 | 12 (8.9) | NA | 8.71 [4.80; 15.78], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 56 (59.6) | 1.6 [1.4; 2.4] | 45 | 5 (11.1) | NA | 7.22 [2.87; 18.19], <.0001 | 0.8163 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 63 (52.9) | 2.6 [1.4; 5.9] | 54 | 6 (11.1) | NA | 5.24 [2.25; 12.21], <.0001 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 190 (59.4) | 1.9 [1.5; 2.6] | 166 | 17 (10.2) | NA | 7.71 [4.68; 12.72], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade >=3)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 248 (46.5) | 3.2 [2.8; 4.2] | 265 | 15 (5.7) | NA | 9.05 [5.37; 15.25], <.0001 | |
| Age: <65 years | 299 | 116 (38.8) | 4.3 [3.3; 8.8] | 147 | 9 (6.1) | NA | 6.51 [3.30; 12.85], <.0001 | 0.2102 |
| Age: >= 65 years | 234 | 132 (56.4) | 2.1 [1.8; 3.0] | 118 | 6 (5.1) | NA | 13.03 [5.74; 29.58], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 171 (42.2) | 4.0 [2.8; 5.0] | 209 | 12 (5.7) | NA | 7.82 [4.35; 14.06], <.0001 | 0.3967 |
| Age: >= 70 years | 128 | 77 (60.2) | 1.9 [1.7; 2.9] | 56 | 3 (5.4) | NA | 13.59 [4.26; 43.34], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 147 (45.1) | 3.3 [2.8; 6.0] | 164 | 8 (4.9) | NA | 10.60 [5.20; 21.62], <.0001 | 0.5180 |
| Gender: Female | 207 | 101 (48.8) | 2.8 [2.4; 4.3] | 101 | 7 (6.9) | NA | 7.24 [3.35; 15.67], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 90 (50.6) | 2.8 [2.1; 6.0] | 88 | 9 (10.2) | NA | 5.60 [2.82; 11.12], <.0001 | 0.0954 |
| Region: Western | 355 | 158 (44.5) | 3.8 [2.8; 4.5] | 177 | 6 (3.4) | NA | 14.22 [6.29; 32.17], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 120 (44.4) | 3.9 [2.8; 4.6] | 131 | 3 (2.3) | NA | 20.69 [6.57; 65.15], <.0001 | 0.0760 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 128 (48.7) | 2.8 [2.5; 4.2] | 134 | 12 (9.0) | NA | 6.22 [3.44; 11.26], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 131 (50.0) | 2.8 [2.4; 3.9] | 130 | 10 (7.7) | NA | 7.24 [3.80; 13.79], <.0001 | 0.3370 |
| KRAS: Mutant | 271 | 117 (43.2) | 4.0 [2.8; 6.0] | 135 | 5 (3.7) | NA | 12.67 [5.17; 31.05], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 36 (38.3) | 4.0 [2.8; .] | 45 | 1 (2.2) | NA | 16.64 [2.26; 122.21], 0.0002 | 0.1518 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 52 (43.7) | 2.8 [2.4; 7.3] | 54 | 6 (11.1) | NA | 4.25 [1.81; 9.95], 0.0003 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 160 (50.0) | 2.9 [2.5; 4.1] | 166 | 8 (4.8) | NA | 11.86 [5.82; 24.14], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-5)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 393 (73.7) | 1.0 [1.0; 1.4] | 265 | 87 (32.8) | 5.8 [3.3; .] | 3.09 [2.43; 3.92], <.0001 | |
| Age: <65 years | 299 | 209 (69.9) | 1.4 [1.0; 1.8] | 147 | 51 (34.7) | NA | 2.68 [1.95; 3.68], <.0001 | 0.2538 |
| Age: >= 65 years | 234 | 184 (78.6) | 1.0 [1.0; 1.0] | 118 | 36 (30.5) | 3.6 [3.1; 5.8] | 4.02 [2.73; 5.93], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 291 (71.9) | 1.2 [1.0; 1.6] | 209 | 72 (34.4) | NA | 2.82 [2.15; 3.68], <.0001 | 0.2028 |
| Age: >= 70 years | 128 | 102 (79.7) | 1.0 [1.0; 1.0] | 56 | 15 (26.8) | 3.6 [2.6; 5.8] | 5.39 [2.90; 10.02], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 230 (70.6) | 1.1 [1.0; 1.6] | 164 | 55 (33.5) | 5.8 [3.2; .] | 2.75 [2.03; 3.72], <.0001 | 0.2345 |
| Gender: Female | 207 | 163 (78.7) | 1.0 [1.0; 1.4] | 101 | 32 (31.7) | NA | 3.71 [2.47; 5.60], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 145 (81.5) | 1.0 [1.0; 1.0] | 88 | 33 (37.5) | 3.6 [2.6; 5.8] | 3.27 [2.22; 4.84], <.0001 | 0.7956 |
| Region: Western | 355 | 248 (69.9) | 1.4 [1.1; 1.8] | 177 | 54 (30.5) | NA | 2.97 [2.19; 4.03], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 185 (68.5) | 1.8 [1.4; 1.9] | 131 | 39 (29.8) | NA | 2.81 [1.96; 4.03], <.0001 | 0.5047 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 208 (79.1) | 1.0 [1.0; 1.0] | 134 | 48 (35.8) | 5.8 [2.6; .] | 3.30 [2.39; 4.55], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 196 (74.8) | 1.0 [1.0; 1.4] | 130 | 50 (38.5) | 3.6 [3.1; .] | 2.60 [1.89; 3.59], <.0001 | 0.1153 |
| KRAS: Mutant | 271 | 197 (72.7) | 1.1 [1.0; 1.5] | 135 | 37 (27.4) | 5.8 [5.8; .] | 3.75 [2.60; 5.40], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 68 (72.3) | 1.1 [1.0; 1.8] | 45 | 12 (26.7) | 5.8 [.; .] | 3.83 [1.96; 7.50], <.0001 | 0.7431 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 88 (73.9) | 1.0 [1.0; 1.4] | 54 | 19 (35.2) | NA | 3.04 [1.80; 5.16], <.0001 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 237 (74.1) | 1.0 [1.0; 1.5] | 166 | 56 (33.7) | NA | 3.09 [2.29; 4.17], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-2)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 305 (57.2) | 2.6 [1.9; 2.8] | 265 | 62 (23.4) | 5.8 [5.8; .] | 2.60 [1.97; 3.44], <.0001 | |
| Age: <65 years | 299 | 163 (54.5) | 2.6 [1.9; 3.0] | 147 | 32 (21.8) | NA | 2.77 [1.88; 4.08], <.0001 | 0.6612 |
| Age: >= 65 years | 234 | 142 (60.7) | 2.4 [1.8; 2.8] | 118 | 30 (25.4) | 3.6 [3.1; 5.8] | 2.35 [1.56; 3.53], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 224 (55.3) | 2.4 [1.9; 2.8] | 209 | 50 (23.9) | NA | 2.56 [1.87; 3.50], <.0001 | 0.7262 |
| Age: >= 70 years | 128 | 81 (63.3) | 2.6 [1.6; 3.9] | 56 | 12 (21.4) | 3.6 [2.6; 5.8] | 2.96 [1.58; 5.56], 0.0004 | |
| Gender: Male | 326 | 177 (54.3) | 2.8 [1.9; 3.0] | 164 | 41 (25.0) | 5.8 [3.6; .] | 2.34 [1.66; 3.31], <.0001 | 0.3409 |
| Gender: Female | 207 | 128 (61.8) | 2.1 [1.8; 2.8] | 101 | 21 (20.8) | NA | 2.99 [1.85; 4.84], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 127 (71.3) | 1.4 [1.0; 1.9] | 88 | 28 (31.8) | 5.8 [3.2; 5.8] | 2.62 [1.72; 3.99], <.0001 | 0.9759 |
| Region: Western | 355 | 178 (50.1) | 3.0 [2.6; 3.3] | 177 | 34 (19.2) | NA | 2.59 [1.78; 3.76], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 131 (48.5) | 3.0 [2.7; 4.1] | 131 | 23 (17.6) | NA | 2.61 [1.65; 4.13], <.0001 | 0.8411 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 174 (66.2) | 1.6 [1.1; 1.9] | 134 | 39 (29.1) | 5.8 [3.2; .] | 2.65 [1.86; 3.78], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 155 (59.2) | 1.9 [1.8; 2.8] | 130 | 39 (30.0) | NA | 2.10 [1.47; 3.02], <.0001 | 0.0750 |
| KRAS: Mutant | 271 | 150 (55.4) | 2.8 [2.1; 3.0] | 135 | 23 (17.0) | NA | 3.41 [2.19; 5.32], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 54 (57.4) | 1.9 [1.6; 3.0] | 45 | 7 (15.6) | 5.8 [.; .] | 4.88 [2.08; 11.47], <.0001 | 0.3660 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 66 (55.5) | 2.8 [1.9; 4.6] | 54 | 13 (24.1) | NA | 2.28 [1.24; 4.19], 0.0066 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 185 (57.8) | 2.4 [1.9; 2.8] | 166 | 42 (25.3) | NA | 2.55 [1.81; 3.59], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade >=3)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 241 (45.2) | 4.0 [3.0; 5.0] | 265 | 37 (14.0) | NA | 3.58 [2.50; 5.13], <.0001 | |
| Age: <65 years | 299 | 118 (39.5) | 4.7 [3.8; 8.0] | 147 | 25 (17.0) | NA | 2.50 [1.58; 3.96], <.0001 | 0.0440 |
| Age: >= 65 years | 234 | 123 (52.6) | 2.8 [2.0; 4.0] | 118 | 12 (10.2) | NA | 5.72 [3.15; 10.39], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 172 (42.5) | 4.3 [3.3; 6.0] | 209 | 32 (15.3) | NA | 3.00 [2.02; 4.46], <.0001 | 0.1288 |
| Age: >= 70 years | 128 | 69 (53.9) | 2.6 [1.8; 4.4] | 56 | 5 (8.9) | NA | 6.46 [2.58; 16.18], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 140 (42.9) | 4.2 [3.0; 8.0] | 164 | 21 (12.8) | NA | 3.45 [2.18; 5.46], <.0001 | 0.7945 |
| Gender: Female | 207 | 101 (48.8) | 3.9 [2.6; 4.6] | 101 | 16 (15.8) | NA | 3.69 [2.06; 6.62], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 81 (45.5) | 3.5 [2.6; 7.2] | 88 | 7 (8.0) | NA | 6.15 [2.83; 13.33], <.0001 | 0.0958 |
| Region: Western | 355 | 160 (45.1) | 4.0 [2.8; 4.7] | 177 | 30 (16.9) | NA | 2.92 [1.94; 4.40], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 121 (44.8) | 4.0 [3.0; 5.1] | 131 | 22 (16.8) | NA | 2.82 [1.75; 4.54], <.0001 | 0.1760 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 120 (45.6) | 3.3 [2.8; 6.0] | 134 | 15 (11.2) | NA | 4.70 [2.70; 8.19], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 123 (46.9) | 3.5 [2.8; 5.5] | 130 | 18 (13.8) | NA | 3.72 [2.24; 6.19], <.0001 | 0.8241 |
| KRAS: Mutant | 271 | 118 (43.5) | 4.2 [2.8; 8.0] | 135 | 19 (14.1) | NA | 3.44 [2.06; 5.73], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 39 (41.5) | 4.0 [2.8; .] | 45 | 7 (15.6) | NA | 2.71 [1.13; 6.47], 0.0195 | 0.8354 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 52 (43.7) | 4.4 [2.8; .] | 54 | 8 (14.8) | NA | 4.06 [1.73; 9.52], 0.0005 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 150 (46.9) | 3.5 [2.8; 4.7] | 166 | 22 (13.3) | NA | 3.63 [2.32; 5.69], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 412 (77.3) | 0.5 [0.4; 0.5] | 265 | 160 (60.4) | 1.5 [1.1; 1.9] | 1.61 [1.34; 1.94], <.0001 | |
| Age: <65 years | 299 | 236 (78.9) | 0.4 [0.4; 0.5] | 147 | 99 (67.3) | 1.0 [0.6; 1.8] | 1.46 [1.14; 1.85], 0.0022 | 0.2023 |
| Age: >= 65 years | 234 | 176 (75.2) | 0.5 [0.4; 0.9] | 118 | 61 (51.7) | 1.9 [1.4; .] | 1.88 [1.39; 2.54], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 322 (79.5) | 0.4 [0.4; 0.5] | 209 | 133 (63.6) | 1.2 [0.8; 1.8] | 1.59 [1.29; 1.95], <.0001 | 0.5937 |
| Age: >= 70 years | 128 | 90 (70.3) | 0.8 [0.5; 1.3] | 56 | 27 (48.2) | 2.4 [1.5; .] | 1.74 [1.12; 2.71], 0.0136 | |
| Gender: Male | 326 | 239 (73.3) | 0.5 [0.4; 0.9] | 164 | 92 (56.1) | 1.9 [1.4; 2.6] | 1.62 [1.27; 2.08], 0.0001 | 0.7909 |
| Gender: Female | 207 | 173 (83.6) | 0.3 [0.3; 0.5] | 101 | 68 (67.3) | 1.0 [0.6; 1.4] | 1.53 [1.15; 2.05], 0.0038 | |
| Region: Asia | 178 | 139 (78.1) | 0.5 [0.4; 0.8] | 88 | 56 (63.6) | 1.5 [0.7; 2.3] | 1.50 [1.09; 2.05], 0.0119 | 0.7336 |
| Region: Western | 355 | 273 (76.9) | 0.5 [0.4; 0.5] | 177 | 104 (58.8) | 1.5 [1.0; 2.1] | 1.68 [1.33; 2.12], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 202 (74.8) | 0.5 [0.4; 0.7] | 131 | 69 (52.7) | 1.8 [1.0; .] | 1.74 [1.32; 2.30], <.0001 | 0.4430 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 210 (79.8) | 0.4 [0.3; 0.5] | 134 | 91 (67.9) | 1.4 [0.7; 1.9] | 1.48 [1.15; 1.89], 0.0021 | |
| KRAS: Wild | 262 | 200 (76.3) | 0.5 [0.4; 0.9] | 130 | 75 (57.7) | 1.6 [1.1; 2.4] | 1.68 [1.28; 2.21], 0.0002 | 0.8533 |
| KRAS: Mutant | 271 | 212 (78.2) | 0.4 [0.4; 0.5] | 135 | 85 (63.0) | 1.4 [0.7; 1.9] | 1.56 [1.20; 2.01], 0.0006 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 78 (83.0) | 0.4 [0.2; 0.5] | 45 | 26 (57.8) | 1.4 [0.6; .] | 1.93 [1.21; 3.05], 0.0047 | 0.3912 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 87 (73.1) | 0.4 [0.3; 0.8] | 54 | 37 (68.5) | 1.5 [1.0; 1.9] | 1.46 [0.98; 2.16], 0.0602 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 247 (77.2) | 0.5 [0.4; 0.7] | 166 | 97 (58.4) | 1.6 [1.1; 2.4] | 1.52 [1.20; 1.93], 0.0005 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 402 (75.4) | 0.5 [0.4; 0.6] | 265 | 149 (56.2) | 1.8 [1.4; 2.4] | 1.69 [1.39; 2.04], <.0001 | |
| Age: <65 years | 299 | 229 (76.6) | 0.4 [0.4; 0.5] | 147 | 93 (63.3) | 1.3 [0.9; 1.9] | 1.55 [1.21; 1.98], 0.0005 | 0.2033 |
| Age: >= 65 years | 234 | 173 (73.9) | 0.5 [0.4; 1.0] | 118 | 56 (47.5) | 2.4 [1.5; .] | 1.94 [1.43; 2.64], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 314 (77.5) | 0.4 [0.4; 0.5] | 209 | 125 (59.8) | 1.5 [1.0; 1.9] | 1.69 [1.36; 2.09], <.0001 | 0.5662 |
| Age: >= 70 years | 128 | 88 (68.8) | 1.0 [0.5; 1.6] | 56 | 24 (42.9) | 2.4 [1.7; .] | 1.77 [1.11; 2.81], 0.0148 | |
| Gender: Male | 326 | 233 (71.5) | 0.6 [0.5; 1.0] | 164 | 85 (51.8) | 2.4 [1.7; 6.5] | 1.69 [1.31; 2.17], <.0001 | 0.8072 |
| Gender: Female | 207 | 169 (81.6) | 0.4 [0.3; 0.5] | 101 | 64 (63.4) | 1.4 [0.7; 1.6] | 1.63 [1.21; 2.20], 0.0011 | |
| Region: Asia | 178 | 135 (75.8) | 0.5 [0.4; 1.0] | 88 | 53 (60.2) | 1.7 [1.0; 2.4] | 1.55 [1.12; 2.14], 0.0074 | 0.6681 |
| Region: Western | 355 | 267 (75.2) | 0.5 [0.4; 0.6] | 177 | 96 (54.2) | 1.8 [1.3; 3.7] | 1.76 [1.39; 2.23], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 200 (74.1) | 0.5 [0.4; 0.9] | 131 | 65 (49.6) | 2.6 [1.3; .] | 1.84 [1.38; 2.45], <.0001 | 0.4421 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 202 (76.8) | 0.5 [0.3; 0.6] | 134 | 84 (62.7) | 1.6 [1.2; 1.9] | 1.55 [1.20; 2.01], 0.0008 | |
| KRAS: Wild | 262 | 196 (74.8) | 0.6 [0.4; 1.0] | 130 | 70 (53.8) | 1.9 [1.4; 6.5] | 1.72 [1.30; 2.27], 0.0001 | 0.9357 |
| KRAS: Mutant | 271 | 206 (76.0) | 0.4 [0.4; 0.5] | 135 | 79 (58.5) | 1.6 [1.0; 2.5] | 1.66 [1.27; 2.16], 0.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 76 (80.9) | 0.4 [0.2; 0.5] | 45 | 22 (48.9) | 2.1 [0.7; .] | 2.26 [1.38; 3.69], 0.0008 | 0.1397 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 86 (72.3) | 0.4 [0.3; 0.8] | 54 | 37 (68.5) | 1.5 [1.0; 1.9] | 1.43 [0.96; 2.12], 0.0763 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 240 (75.0) | 0.5 [0.4; 0.9] | 166 | 90 (54.2) | 1.9 [1.4; 2.9] | 1.59 [1.24; 2.02], 0.0002 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade >=3)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 64 (12.0) | NA | 265 | 36 (13.6) | NA | 0.71 [0.47; 1.08], 0.1126 | |
| Age: <65 years | 299 | 38 (12.7) | NA | 147 | 17 (11.6) | NA | 0.90 [0.50; 1.62], 0.7324 | 0.1576 |
| Age: >= 65 years | 234 | 26 (11.1) | NA | 118 | 19 (16.1) | NA | 0.57 [0.30; 1.05], 0.0672 | |
| Age: <70 years | 405 | 45 (11.1) | NA | 209 | 26 (12.4) | NA | 0.72 [0.44; 1.19], 0.2032 | 0.7746 |
| Age: >= 70 years | 128 | 19 (14.8) | NA | 56 | 10 (17.9) | NA | 0.62 [0.28; 1.40], 0.2457 | |
| Gender: Male | 326 | 36 (11.0) | NA | 164 | 21 (12.8) | NA | 0.69 [0.39; 1.20], 0.1880 | 0.9865 |
| Gender: Female | 207 | 28 (13.5) | NA | 101 | 15 (14.9) | NA | 0.73 [0.38; 1.39], 0.3301 | |
| Region: Asia | 178 | 18 (10.1) | NA | 88 | 11 (12.5) | NA | 0.60 [0.28; 1.32], 0.2011 | 0.7965 |
| Region: Western | 355 | 46 (13.0) | NA | 177 | 25 (14.1) | NA | 0.76 [0.46; 1.25], 0.2827 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 29 (10.7) | NA | 131 | 15 (11.5) | NA | 0.74 [0.39; 1.41], 0.3611 | 0.9069 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 35 (13.3) | NA | 134 | 21 (15.7) | NA | 0.70 [0.40; 1.21], 0.1999 | |
| KRAS: Wild | 262 | 34 (13.0) | NA | 130 | 16 (12.3) | NA | 0.89 [0.49; 1.64], 0.7196 | 0.3500 |
| KRAS: Mutant | 271 | 30 (11.1) | NA | 135 | 20 (14.8) | NA | 0.57 [0.32; 1.02], 0.0573 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 10 (10.6) | NA | 45 | 8 (17.8) | NA | 0.52 [0.20; 1.36], 0.1760 | 0.6896 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 14 (11.8) | NA | 54 | 6 (11.1) | NA | 0.66 [0.23; 1.87], 0.4293 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 40 (12.5) | NA | 166 | 22 (13.3) | NA | 0.80 [0.47; 1.36], 0.4026 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-5)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 187 (35.1) | NA | 265 | 62 (23.4) | NA | 1.49 [1.11; 1.99], 0.0078 | |
| Age: <65 years | 299 | 103 (34.4) | NA | 147 | 37 (25.2) | NA | 1.43 [0.97; 2.10], 0.0695 | 0.5709 |
| Age: >= 65 years | 234 | 84 (35.9) | NA | 118 | 25 (21.2) | NA | 1.62 [1.02; 2.56], 0.0388 | |
| Age: <70 years | 405 | 137 (33.8) | NA | 209 | 50 (23.9) | NA | 1.43 [1.03; 2.00], 0.0312 | 0.5338 |
| Age: >= 70 years | 128 | 50 (39.1) | NA | 56 | 12 (21.4) | NA | 1.73 [0.89; 3.38], 0.1031 | |
| Gender: Male | 326 | 111 (34.0) | NA | 164 | 33 (20.1) | NA | 1.76 [1.17; 2.63], 0.0055 | 0.2300 |
| Gender: Female | 207 | 76 (36.7) | NA | 101 | 29 (28.7) | NA | 1.22 [0.79; 1.88], 0.3764 | |
| Region: Asia | 178 | 73 (41.0) | 7.7 [4.6; .] | 88 | 16 (18.2) | NA | 2.70 [1.54; 4.73], 0.0003 | 0.0135 |
| Region: Western | 355 | 114 (32.1) | NA | 177 | 46 (26.0) | NA | 1.11 [0.78; 1.57], 0.5749 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 71 (26.3) | NA | 131 | 27 (20.6) | NA | 1.20 [0.76; 1.89], 0.4235 | 0.1520 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 116 (44.1) | 5.3 [2.9; .] | 134 | 35 (26.1) | NA | 1.77 [1.20; 2.61], 0.0032 | |
| KRAS: Wild | 262 | 90 (34.4) | NA | 130 | 29 (22.3) | NA | 1.52 [0.99; 2.35], 0.0552 | 0.7603 |
| KRAS: Mutant | 271 | 97 (35.8) | NA | 135 | 33 (24.4) | NA | 1.46 [0.98; 2.17], 0.0647 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 32 (34.0) | NA | 45 | 13 (28.9) | NA | 0.99 [0.51; 1.93], 0.9880 | 0.3803 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 44 (37.0) | NA | 54 | 10 (18.5) | NA | 2.09 [1.04; 4.18], 0.0342 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 111 (34.7) | NA | 166 | 39 (23.5) | NA | 1.41 [0.97; 2.06], 0.0702 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-2)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 171 (32.1) | NA | 265 | 47 (17.7) | NA | 1.75 [1.26; 2.42], 0.0007 | |
| Age: <65 years | 299 | 96 (32.1) | NA | 147 | 29 (19.7) | NA | 1.64 [1.08; 2.50], 0.0193 | 0.5497 |
| Age: >= 65 years | 234 | 75 (32.1) | NA | 118 | 18 (15.3) | NA | 1.94 [1.15; 3.26], 0.0115 | |
| Age: <70 years | 405 | 128 (31.6) | NA | 209 | 38 (18.2) | NA | 1.74 [1.21; 2.51], 0.0027 | 0.8187 |
| Age: >= 70 years | 128 | 43 (33.6) | NA | 56 | 9 (16.1) | NA | 1.83 [0.88; 3.82], 0.1020 | |
| Gender: Male | 326 | 105 (32.2) | NA | 164 | 23 (14.0) | NA | 2.28 [1.44; 3.59], 0.0003 | 0.0743 |
| Gender: Female | 207 | 66 (31.9) | NA | 101 | 24 (23.8) | NA | 1.26 [0.78; 2.04], 0.3342 | |
| Region: Asia | 178 | 70 (39.3) | NA | 88 | 10 (11.4) | NA | 3.85 [1.98; 7.50], <.0001 | 0.0045 |
| Region: Western | 355 | 101 (28.5) | NA | 177 | 37 (20.9) | NA | 1.21 [0.82; 1.77], 0.3334 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 60 (22.2) | NA | 131 | 21 (16.0) | NA | 1.28 [0.78; 2.11], 0.3315 | 0.0679 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 111 (42.2) | 5.6 [3.0; .] | 134 | 26 (19.4) | NA | 2.21 [1.44; 3.41], 0.0002 | |
| KRAS: Wild | 262 | 84 (32.1) | NA | 130 | 22 (16.9) | NA | 1.76 [1.10; 2.83], 0.0173 | 0.8220 |
| KRAS: Mutant | 271 | 87 (32.1) | NA | 135 | 25 (18.5) | NA | 1.73 [1.11; 2.72], 0.0152 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 32 (34.0) | NA | 45 | 9 (20.0) | NA | 1.51 [0.71; 3.23], 0.2797 | 0.3875 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 38 (31.9) | NA | 54 | 6 (11.1) | NA | 3.04 [1.27; 7.24], 0.0085 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 101 (31.6) | NA | 166 | 32 (19.3) | NA | 1.49 [1.00; 2.23], 0.0508 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade >=3)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 21 (3.9) | NA | 265 | 15 (5.7) | NA | 0.65 [0.32; 1.32], 0.2321 | |
| Age: <65 years | 299 | 12 (4.0) | NA | 147 | 8 (5.4) | NA | 0.73 [0.28; 1.88], 0.5078 | 0.7654 |
| Age: >= 65 years | 234 | 9 (3.8) | NA | 118 | 7 (5.9) | NA | 0.62 [0.21; 1.80], 0.3719 | |
| Age: <70 years | 405 | 14 (3.5) | NA | 209 | 12 (5.7) | NA | 0.54 [0.24; 1.21], 0.1266 | 0.4115 |
| Age: >= 70 years | 128 | 7 (5.5) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 1.16 [0.23; 5.90], 0.8544 | |
| Gender: Male | 326 | 8 (2.5) | NA | 164 | 10 (6.1) | NA | 0.41 [0.15; 1.13], 0.0755 | 0.2250 |
| Gender: Female | 207 | 13 (6.3) | NA | 101 | 5 (5.0) | NA | 1.01 [0.35; 2.92], 0.9914 | |
| Region: Asia | 178 | 5 (2.8) | NA | 88 | 6 (6.8) | NA | 0.45 [0.13; 1.56], 0.1965 | 0.3845 |
| Region: Western | 355 | 16 (4.5) | NA | 177 | 9 (5.1) | NA | 0.78 [0.32; 1.86], 0.5687 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 12 (4.4) | NA | 131 | 6 (4.6) | NA | 0.93 [0.31; 2.73], 0.8878 | 0.3454 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 9 (3.4) | NA | 134 | 9 (6.7) | NA | 0.48 [0.18; 1.26], 0.1292 | |
| KRAS: Wild | 262 | 10 (3.8) | NA | 130 | 7 (5.4) | NA | 0.77 [0.25; 2.30], 0.6331 | 0.6129 |
| KRAS: Mutant | 271 | 11 (4.1) | NA | 135 | 8 (5.9) | NA | 0.58 [0.23; 1.47], 0.2431 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 4 (8.9) | NA | 0.11 [0.01; 1.01], 0.0194 | 0.1213 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 4 (7.4) | NA | 0.55 [0.15; 2.05], 0.3625 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 14 (4.4) | NA | 166 | 7 (4.2) | NA | 1.18 [0.42; 3.32], 0.7583 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade 1-5)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 57 (10.7) | NA | 265 | 36 (13.6) | NA | 0.71 [0.46; 1.09], 0.1117 | |
| Age: <65 years | 299 | 35 (11.7) | NA | 147 | 18 (12.2) | NA | 0.89 [0.49; 1.60], 0.6914 | 0.2025 |
| Age: >= 65 years | 234 | 22 (9.4) | NA | 118 | 18 (15.3) | NA | 0.52 [0.27; 0.98], 0.0409 | |
| Age: <70 years | 405 | 43 (10.6) | NA | 209 | 33 (15.8) | NA | 0.61 [0.38; 0.98], 0.0395 | 0.1143 |
| Age: >= 70 years | 128 | 14 (10.9) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 1.92 [0.53; 6.93], 0.3114 | |
| Gender: Male | 326 | 29 (8.9) | NA | 164 | 20 (12.2) | NA | 0.69 [0.38; 1.24], 0.2090 | 0.8071 |
| Gender: Female | 207 | 28 (13.5) | NA | 101 | 16 (15.8) | NA | 0.76 [0.40; 1.43], 0.3954 | |
| Region: Asia | 178 | 6 (3.4) | NA | 88 | 7 (8.0) | NA | 0.40 [0.13; 1.20], 0.0906 | 0.2300 |
| Region: Western | 355 | 51 (14.4) | NA | 177 | 29 (16.4) | NA | 0.78 [0.49; 1.25], 0.3080 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 40 (14.8) | NA | 131 | 20 (15.3) | NA | 0.90 [0.52; 1.57], 0.7148 | 0.1861 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 17 (6.5) | NA | 134 | 16 (11.9) | NA | 0.45 [0.23; 0.90], 0.0210 | |
| KRAS: Wild | 262 | 26 (9.9) | NA | 130 | 21 (16.2) | NA | 0.61 [0.34; 1.09], 0.0900 | 0.2723 |
| KRAS: Mutant | 271 | 31 (11.4) | NA | 135 | 15 (11.1) | NA | 0.84 [0.45; 1.59], 0.5963 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 10 (10.6) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 4.82 [0.61; 38.13], 0.1000 | 0.0940 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 12 (10.1) | NA | 54 | 5 (9.3) | NA | 1.03 [0.36; 2.97], 0.9587 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 35 (10.9) | NA | 166 | 30 (18.1) | NA | 0.54 [0.33; 0.89], 0.0139 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade 1-2)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 44 (8.3) | NA | 265 | 26 (9.8) | NA | 0.72 [0.44; 1.18], 0.1954 | |
| Age: <65 years | 299 | 27 (9.0) | NA | 147 | 11 (7.5) | NA | 1.07 [0.52; 2.17], 0.8625 | 0.0879 |
| Age: >= 65 years | 234 | 17 (7.3) | NA | 118 | 15 (12.7) | NA | 0.47 [0.23; 0.96], 0.0342 | |
| Age: <70 years | 405 | 34 (8.4) | NA | 209 | 24 (11.5) | NA | 0.65 [0.38; 1.11], 0.1094 | 0.2070 |
| Age: >= 70 years | 128 | 10 (7.8) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 1.97 [0.41; 9.39], 0.3853 | |
| Gender: Male | 326 | 22 (6.7) | NA | 164 | 13 (7.9) | NA | 0.79 [0.40; 1.58], 0.5014 | 0.8853 |
| Gender: Female | 207 | 22 (10.6) | NA | 101 | 13 (12.9) | NA | 0.67 [0.33; 1.38], 0.2771 | |
| Region: Asia | 178 | 6 (3.4) | NA | 88 | 4 (4.5) | NA | 0.75 [0.21; 2.67], 0.6547 | 0.8576 |
| Region: Western | 355 | 38 (10.7) | NA | 177 | 22 (12.4) | NA | 0.72 [0.42; 1.23], 0.2236 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 28 (10.4) | NA | 131 | 13 (9.9) | NA | 0.90 [0.46; 1.75], 0.7503 | 0.3226 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 16 (6.1) | NA | 134 | 13 (9.7) | NA | 0.53 [0.25; 1.12], 0.0911 | |
| KRAS: Wild | 262 | 19 (7.3) | NA | 130 | 15 (11.5) | NA | 0.59 [0.30; 1.16], 0.1230 | 0.2191 |
| KRAS: Mutant | 271 | 25 (9.2) | NA | 135 | 11 (8.1) | NA | 0.90 [0.44; 1.87], 0.7835 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 9 (9.6) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0445 | 0.9468 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 7 (5.9) | NA | 54 | 4 (7.4) | NA | 0.70 [0.20; 2.45], 0.5722 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 28 (8.8) | NA | 166 | 22 (13.3) | NA | 0.57 [0.32; 1.01], 0.0496 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade >=3)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 14 (2.6) | NA | 265 | 10 (3.8) | NA | 0.68 [0.29; 1.60], 0.3754 | |
| Age: <65 years | 299 | 9 (3.0) | NA | 147 | 7 (4.8) | NA | 0.60 [0.21; 1.75], 0.3490 | 0.8177 |
| Age: >= 65 years | 234 | 5 (2.1) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 0.80 [0.19; 3.40], 0.7664 | |
| Age: <70 years | 405 | 10 (2.5) | NA | 209 | 9 (4.3) | NA | 0.55 [0.21; 1.42], 0.2082 | 0.3780 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 1.78 [0.19; 16.82], 0.6118 | |
| Gender: Male | 326 | 7 (2.1) | NA | 164 | 7 (4.3) | NA | 0.48 [0.15; 1.49], 0.1910 | 0.3861 |
| Gender: Female | 207 | 7 (3.4) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 1.15 [0.29; 4.54], 0.8435 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 3 (3.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0051 | 0.9858 |
| Region: Western | 355 | 14 (3.9) | NA | 177 | 7 (4.0) | NA | 1.05 [0.40; 2.78], 0.9139 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 13 (4.8) | NA | 131 | 7 (5.3) | NA | 0.94 [0.35; 2.51], 0.9013 | 0.1687 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 3 (2.2) | NA | 0.12 [0.01; 1.22], 0.0350 | |
| KRAS: Wild | 262 | 7 (2.7) | NA | 130 | 6 (4.6) | NA | 0.69 [0.22; 2.17], 0.5212 | 0.9137 |
| KRAS: Mutant | 271 | 7 (2.6) | NA | 135 | 4 (3.0) | NA | 0.67 [0.19; 2.40], 0.5403 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.59 [0.04; 9.40], 0.7038 | 0.4539 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 5 (4.2) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 2.27 [0.26; 19.69], 0.4450 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 8 (2.5) | NA | 166 | 8 (4.8) | NA | 0.49 [0.17; 1.40], 0.1719 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Decreased Appetite-Related (CTC-Grade 1-5)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 206 (38.6) | NA | 265 | 77 (29.1) | NA | 1.42 [1.08; 1.85], 0.0102 | |
| Age: <65 years | 299 | 109 (36.5) | NA | 147 | 46 (31.3) | NA | 1.18 [0.83; 1.67], 0.3628 | 0.1934 |
| Age: >= 65 years | 234 | 97 (41.5) | NA | 118 | 31 (26.3) | NA | 1.71 [1.12; 2.61], 0.0115 | |
| Age: <70 years | 405 | 157 (38.8) | 7.9 [6.0; .] | 209 | 63 (30.1) | NA | 1.32 [0.98; 1.78], 0.0645 | 0.5290 |
| Age: >= 70 years | 128 | 49 (38.3) | NA | 56 | 14 (25.0) | NA | 1.92 [1.02; 3.59], 0.0386 | |
| Gender: Male | 326 | 121 (37.1) | NA | 164 | 43 (26.2) | NA | 1.56 [1.09; 2.22], 0.0140 | 0.3898 |
| Gender: Female | 207 | 85 (41.1) | NA | 101 | 34 (33.7) | NA | 1.20 [0.79; 1.80], 0.3911 | |
| Region: Asia | 178 | 95 (53.4) | 2.4 [1.4; 7.9] | 88 | 33 (37.5) | NA | 1.76 [1.17; 2.65], 0.0057 | 0.2864 |
| Region: Western | 355 | 111 (31.3) | NA | 177 | 44 (24.9) | NA | 1.18 [0.83; 1.69], 0.3533 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 82 (30.4) | NA | 131 | 28 (21.4) | NA | 1.26 [0.82; 1.95], 0.2874 | 0.8370 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 124 (47.1) | 3.8 [2.4; .] | 134 | 49 (36.6) | NA | 1.49 [1.06; 2.09], 0.0216 | |
| KRAS: Wild | 262 | 88 (33.6) | NA | 130 | 39 (30.0) | NA | 1.09 [0.74; 1.61], 0.6526 | 0.1587 |
| KRAS: Mutant | 271 | 118 (43.5) | 7.5 [2.7; .] | 135 | 38 (28.1) | NA | 1.76 [1.22; 2.55], 0.0025 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 41 (43.6) | 6.9 [2.2; .] | 45 | 11 (24.4) | NA | 1.97 [1.00; 3.90], 0.0468 | 0.6452 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 46 (38.7) | NA | 54 | 17 (31.5) | NA | 1.39 [0.79; 2.45], 0.2462 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 119 (37.2) | NA | 166 | 49 (29.5) | NA | 1.25 [0.89; 1.76], 0.1976 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Decreased Appetite-Related (CTC-Grade 1-2)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 191 (35.8) | NA | 265 | 66 (24.9) | NA | 1.51 [1.13; 2.00], 0.0046 | |
| Age: <65 years | 299 | 102 (34.1) | NA | 147 | 39 (26.5) | NA | 1.29 [0.89; 1.88], 0.1745 | 0.3735 |
| Age: >= 65 years | 234 | 89 (38.0) | NA | 118 | 27 (22.9) | NA | 1.71 [1.10; 2.67], 0.0164 | |
| Age: <70 years | 405 | 146 (36.0) | NA | 209 | 56 (26.8) | NA | 1.38 [1.01; 1.88], 0.0449 | 0.3564 |
| Age: >= 70 years | 128 | 45 (35.2) | NA | 56 | 10 (17.9) | NA | 2.34 [1.16; 4.71], 0.0142 | |
| Gender: Male | 326 | 112 (34.4) | NA | 164 | 37 (22.6) | NA | 1.58 [1.09; 2.31], 0.0158 | 0.5536 |
| Gender: Female | 207 | 79 (38.2) | NA | 101 | 29 (28.7) | NA | 1.34 [0.87; 2.08], 0.1868 | |
| Region: Asia | 178 | 86 (48.3) | 3.9 [2.2; .] | 88 | 28 (31.8) | NA | 1.78 [1.15; 2.74], 0.0083 | 0.4695 |
| Region: Western | 355 | 105 (29.6) | NA | 177 | 38 (21.5) | NA | 1.31 [0.90; 1.92], 0.1542 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 76 (28.1) | NA | 131 | 23 (17.6) | NA | 1.44 [0.90; 2.31], 0.1279 | 0.8918 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 115 (43.7) | 7.9 [2.6; .] | 134 | 43 (32.1) | NA | 1.52 [1.07; 2.18], 0.0202 | |
| KRAS: Wild | 262 | 80 (30.5) | NA | 130 | 32 (24.6) | NA | 1.18 [0.78; 1.79], 0.4347 | 0.2407 |
| KRAS: Mutant | 271 | 111 (41.0) | NA | 135 | 34 (25.2) | NA | 1.82 [1.23; 2.69], 0.0022 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 39 (41.5) | 6.9 [2.4; .] | 45 | 10 (22.2) | NA | 1.97 [0.97; 4.00], 0.0577 | 0.7159 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 44 (37.0) | NA | 54 | 15 (27.8) | NA | 1.53 [0.85; 2.78], 0.1560 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 108 (33.8) | NA | 166 | 41 (24.7) | NA | 1.33 [0.92; 1.92], 0.1222 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Decreased Appetite-Related (CTC-Grade >=3)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 19 (3.6) | NA | 265 | 13 (4.9) | NA | 0.73 [0.35; 1.52], 0.3968 | |
| Age: <65 years | 299 | 9 (3.0) | NA | 147 | 7 (4.8) | NA | 0.57 [0.21; 1.57], 0.2679 | 0.5592 |
| Age: >= 65 years | 234 | 10 (4.3) | NA | 118 | 6 (5.1) | NA | 0.96 [0.33; 2.83], 0.9476 | |
| Age: <70 years | 405 | 15 (3.7) | NA | 209 | 8 (3.8) | NA | 0.87 [0.36; 2.07], 0.7511 | 0.3075 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 5 (8.9) | NA | 0.35 [0.09; 1.46], 0.1351 | |
| Gender: Male | 326 | 10 (3.1) | NA | 164 | 6 (3.7) | NA | 1.04 [0.35; 3.05], 0.9439 | 0.5044 |
| Gender: Female | 207 | 9 (4.3) | NA | 101 | 7 (6.9) | NA | 0.54 [0.20; 1.51], 0.2349 | |
| Region: Asia | 178 | 10 (5.6) | NA | 88 | 7 (8.0) | NA | 0.82 [0.30; 2.26], 0.7005 | 0.8910 |
| Region: Western | 355 | 9 (2.5) | NA | 177 | 6 (3.4) | NA | 0.64 [0.22; 1.85], 0.4067 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 5 (3.8) | NA | 0.78 [0.26; 2.39], 0.6647 | 0.8095 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 10 (3.8) | NA | 134 | 8 (6.0) | NA | 0.72 [0.27; 1.89], 0.4971 | |
| KRAS: Wild | 262 | 9 (3.4) | NA | 130 | 7 (5.4) | NA | 0.69 [0.25; 1.95], 0.4843 | 0.8538 |
| KRAS: Mutant | 271 | 10 (3.7) | NA | 135 | 6 (4.4) | NA | 0.77 [0.27; 2.16], 0.6165 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 0.38 [0.06; 2.33], 0.2797 | 0.3932 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 0.41 [0.06; 2.89], 0.3531 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 15 (4.7) | NA | 166 | 8 (4.8) | NA | 1.01 [0.41; 2.50], 0.9882 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First SAE of Hepatobiliary Abnormality-Related

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 16 (3.0) | NA | 265 | 16 (6.0) | NA | 0.40 [0.20; 0.82], 0.0099 | |
| Age: <65 years | 299 | 9 (3.0) | NA | 147 | 8 (5.4) | NA | 0.50 [0.19; 1.34], 0.1592 | 0.7677 |
| Age: >= 65 years | 234 | 7 (3.0) | NA | 118 | 8 (6.8) | NA | 0.31 [0.11; 0.89], 0.0225 | |
| Age: <70 years | 405 | 12 (3.0) | NA | 209 | 12 (5.7) | NA | 0.44 [0.19; 1.00], 0.0438 | 0.8077 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 4 (7.1) | NA | 0.35 [0.08; 1.47], 0.1353 | |
| Gender: Male | 326 | 12 (3.7) | NA | 164 | 9 (5.5) | NA | 0.60 [0.25; 1.43], 0.2459 | 0.1176 |
| Gender: Female | 207 | 4 (1.9) | NA | 101 | 7 (6.9) | NA | 0.13 [0.03; 0.62], 0.0025 | |
| Region: Asia | 178 | 8 (4.5) | NA | 88 | 7 (8.0) | NA | 0.48 [0.17; 1.36], 0.1600 | 0.5688 |
| Region: Western | 355 | 8 (2.3) | NA | 177 | 9 (5.1) | NA | 0.34 [0.12; 0.92], 0.0261 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 7 (2.6) | NA | 131 | 7 (5.3) | NA | 0.36 [0.12; 1.08], 0.0579 | 0.7477 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 9 (3.4) | NA | 134 | 9 (6.7) | NA | 0.43 [0.17; 1.11], 0.0728 | |
| KRAS: Wild | 262 | 12 (4.6) | NA | 130 | 10 (7.7) | NA | 0.43 [0.18; 1.03], 0.0516 | 0.5201 |
| KRAS: Mutant | 271 | 4 (1.5) | NA | 135 | 6 (4.4) | NA | 0.35 [0.10; 1.24], 0.0883 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 5 (11.1) | NA | 0.28 [0.07; 1.19], 0.0654 | 0.6813 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 1.06 [0.09; 11.88], 0.9649 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 11 (3.4) | NA | 166 | 10 (6.0) | NA | 0.38 [0.15; 0.94], 0.0304 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First SAE of Renal Abnormality-Related

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 7 (1.3) | NA | 265 | 2 (0.8) | NA | 1.24 [0.25; 6.17], 0.7892 | |
| Age: <65 years | 299 | 5 (1.7) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1536 | 0.9925 |
| Age: >= 65 years | 234 | 2 (0.9) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 0.25 [0.03; 2.05], 0.1689 | |
| Age: <70 years | 405 | 5 (1.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1530 | 0.9911 |
| Age: >= 70 years | 128 | 2 (1.6) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.12 [0.01; 1.58], 0.0658 | |
| Gender: Male | 326 | 3 (0.9) | NA | 164 | 2 (1.2) | NA | 0.61 [0.10; 3.82], 0.5910 | 0.9941 |
| Gender: Female | 207 | 4 (1.9) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3110 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4076 | 0.9943 |
| Region: Western | 355 | 5 (1.4) | NA | 177 | 2 (1.1) | NA | 0.90 [0.17; 4.80], 0.9061 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 3 (1.1) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.95 [0.09; 9.98], 0.9643 | 0.8008 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 4 (1.5) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 1.50 [0.16; 13.93], 0.7173 | |
| KRAS: Wild | 262 | 3 (1.1) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3555 | 0.9933 |
| KRAS: Mutant | 271 | 4 (1.5) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 0.78 [0.14; 4.45], 0.7809 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3041 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5419 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 4 (1.3) | NA | 166 | 2 (1.2) | NA | 0.56 [0.09; 3.44], 0.5307 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First SAE of Haematologic Impairment-Related

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 29 (5.4) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 11.62 [1.58; 85.69], 0.0023 | |
| Age: <65 years | 299 | 10 (3.3) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 4.49 [0.57; 35.14], 0.1170 | 0.9895 |
| Age: >= 65 years | 234 | 19 (8.1) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0090 | |
| Age: <70 years | 405 | 17 (4.2) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 7.74 [1.03; 58.38], 0.0191 | 0.9891 |
| Age: >= 70 years | 128 | 12 (9.4) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0875 | |
| Gender: Male | 326 | 15 (4.6) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 6.43 [0.84; 48.94], 0.0392 | 0.9904 |
| Gender: Female | 207 | 14 (6.8) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0304 | |
| Region: Asia | 178 | 12 (6.7) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0369 | 0.9906 |
| Region: Western | 355 | 17 (4.8) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 7.22 [0.95; 54.58], 0.0253 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0716 | 0.9901 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 20 (7.6) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 8.47 [1.13; 63.46], 0.0127 | |
| KRAS: Wild | 262 | 22 (8.4) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 8.20 [1.10; 61.32], 0.0146 | 0.9905 |
| KRAS: Mutant | 271 | 7 (2.6) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0642 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2175 | 0.9999 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 7 (5.9) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1225 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 19 (5.9) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 7.54 [1.00; 56.91], 0.0213 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First SAE of Infection-Related

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 42 (7.9) | NA | 265 | 14 (5.3) | NA | 1.29 [0.68; 2.43], 0.4352 | |
| Age: <65 years | 299 | 19 (6.4) | NA | 147 | 9 (6.1) | NA | 0.95 [0.41; 2.20], 0.8961 | 0.3658 |
| Age: >= 65 years | 234 | 23 (9.8) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 1.91 [0.71; 5.16], 0.1929 | |
| Age: <70 years | 405 | 29 (7.2) | NA | 209 | 13 (6.2) | NA | 1.06 [0.53; 2.10], 0.8728 | 0.2020 |
| Age: >= 70 years | 128 | 13 (10.2) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 3.79 [0.47; 30.55], 0.1804 | |
| Gender: Male | 326 | 23 (7.1) | NA | 164 | 9 (5.5) | NA | 1.05 [0.48; 2.30], 0.9036 | 0.4302 |
| Gender: Female | 207 | 19 (9.2) | NA | 101 | 5 (5.0) | NA | 1.69 [0.56; 5.09], 0.3469 | |
| Region: Asia | 178 | 16 (9.0) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 6.63 [0.87; 50.46], 0.0354 | 0.0612 |
| Region: Western | 355 | 26 (7.3) | NA | 177 | 13 (7.3) | NA | 0.85 [0.42; 1.71], 0.6388 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 19 (7.0) | NA | 131 | 10 (7.6) | NA | 0.75 [0.33; 1.72], 0.5015 | 0.1024 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 23 (8.7) | NA | 134 | 4 (3.0) | NA | 2.59 [0.88; 7.58], 0.0721 | |
| KRAS: Wild | 262 | 24 (9.2) | NA | 130 | 9 (6.9) | NA | 1.17 [0.52; 2.64], 0.7092 | 0.7570 |
| KRAS: Mutant | 271 | 18 (6.6) | NA | 135 | 5 (3.7) | NA | 1.48 [0.54; 4.07], 0.4432 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 9 (9.6) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 2.32 [0.50; 10.77], 0.2700 | 0.7496 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 9 (7.6) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 1.47 [0.30; 7.10], 0.6297 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 24 (7.5) | NA | 166 | 9 (5.4) | NA | 0.96 [0.44; 2.13], 0.9276 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First SAE of Gastrointestinal Disorders-Related

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 40 (7.5) | NA | 265 | 26 (9.8) | NA | 0.62 [0.37; 1.03], 0.0652 | |
| Age: <65 years | 299 | 24 (8.0) | NA | 147 | 12 (8.2) | NA | 0.83 [0.41; 1.69], 0.6017 | 0.2123 |
| Age: >= 65 years | 234 | 16 (6.8) | NA | 118 | 14 (11.9) | NA | 0.44 [0.21; 0.95], 0.0329 | |
| Age: <70 years | 405 | 29 (7.2) | NA | 209 | 17 (8.1) | NA | 0.74 [0.40; 1.37], 0.3294 | 0.2580 |
| Age: >= 70 years | 128 | 11 (8.6) | NA | 56 | 9 (16.1) | NA | 0.37 [0.14; 0.97], 0.0371 | |
| Gender: Male | 326 | 21 (6.4) | NA | 164 | 16 (9.8) | NA | 0.58 [0.30; 1.12], 0.1026 | 0.6321 |
| Gender: Female | 207 | 19 (9.2) | NA | 101 | 10 (9.9) | NA | 0.69 [0.31; 1.55], 0.3632 | |
| Region: Asia | 178 | 9 (5.1) | NA | 88 | 10 (11.4) | NA | 0.32 [0.12; 0.85], 0.0165 | 0.1673 |
| Region: Western | 355 | 31 (8.7) | NA | 177 | 16 (9.0) | NA | 0.81 [0.44; 1.49], 0.4924 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 20 (7.4) | NA | 131 | 10 (7.6) | NA | 0.77 [0.35; 1.67], 0.5000 | 0.4289 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 20 (7.6) | NA | 134 | 16 (11.9) | NA | 0.53 [0.27; 1.05], 0.0640 | |
| KRAS: Wild | 262 | 23 (8.8) | NA | 130 | 10 (7.7) | NA | 0.97 [0.46; 2.08], 0.9435 | 0.1260 |
| KRAS: Mutant | 271 | 17 (6.3) | NA | 135 | 16 (11.9) | NA | 0.41 [0.20; 0.83], 0.0106 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 9 (9.6) | NA | 45 | 6 (13.3) | NA | 0.72 [0.25; 2.04], 0.5304 | 0.5916 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 9 (7.6) | NA | 54 | 8 (14.8) | 5.1 [5.1; .] | 0.35 [0.12; 1.01], 0.0421 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 22 (6.9) | NA | 166 | 12 (7.2) | NA | 0.76 [0.37; 1.56], 0.4532 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 61 (100.0) | 0.4 [0.3; 0.4] | 33 | 29 (87.9) | 0.4 [0.2; 0.9] | 1.72 [1.06; 2.79], 0.0262 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 49 (100.0) | 0.4 [0.2; 0.5] | 28 | 24 (85.7) | 0.4 [0.3; 0.8] | 1.71 [1.01; 2.89], 0.0445 | 0.8020 |
| Age1: ≥65 years | 12 | 12 (100.0) | 0.4 [0.1; 0.5] | 5 | 5 (100.0) | 0.5 [0.0; 2.2] | 1.78 [0.49; 6.51], 0.3794 | |
| Age2: <70 years | 57 | 57 (100.0) | 0.4 [0.2; 0.4] | 30 | 26 (86.7) | 0.4 [0.3; 0.9] | 1.89 [1.13; 3.15], 0.0139 | 0.0996 |
| Age2: ≥70 years | 4 | 4 (100.0) | 0.7 [0.1; 1.4] | 3 | 3 (100.0) | 0.1 [0.0; 0.9] | 0.52 [0.10; 2.63], 0.4259 | |
| Gender: Male | 35 | 35 (100.0) | 0.3 [0.1; 0.5] | 20 | 16 (80.0) | 0.3 [0.2; 0.9] | 1.75 [0.91; 3.37], 0.0898 | 0.5494 |
| Gender: Female | 26 | 26 (100.0) | 0.4 [0.2; 0.5] | 13 | 13 (100.0) | 0.5 [0.4; 0.9] | 1.53 [0.75; 3.10], 0.2400 | |
| Country: China | 42 | 42 (100.0) | 0.4 [0.3; 0.5] | 24 | 20 (83.3) | 0.4 [0.3; 0.9] | 1.61 [0.92; 2.81], 0.0927 | 0.3276 |
| Country: Korea | 17 | 17 (100.0) | 0.3 [0.1; 0.4] | 7 | 7 (100.0) | 0.1 [0.0; 3.6] | 2.09 [0.59; 7.47], 0.2469 | |
| Country: Thailand | 2 | 2 (100.0) | 0.7 [0.5; 0.9] | 2 | 2 (100.0) | 0.3 [0.2; 0.5] | 0.31 [0.03; 3.50], 0.3173 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 25 (100.0) | 0.4 [0.1; 0.5] | 19 | 16 (84.2) | 0.4 [0.1; 1.5] | 1.93 [0.93; 3.99], 0.0728 | 0.7058 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 36 (100.0) | 0.4 [0.3; 0.5] | 14 | 13 (92.9) | 0.4 [0.2; 0.9] | 1.58 [0.81; 3.07], 0.1745 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTCAE-grade 1-2

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 59 (96.7) | 0.4 [0.3; 0.4] | 33 | 28 (84.8) | 0.5 [0.3; 0.9] | 1.73 [1.07; 2.80], 0.0245 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 47 (95.9) | 0.4 [0.2; 0.5] | 28 | 23 (82.1) | 0.5 [0.3; 0.9] | 1.72 [1.01; 2.92], 0.0435 | 0.8766 |
| Age1: ≥65 years | 12 | 12 (100.0) | 0.4 [0.1; 0.5] | 5 | 5 (100.0) | 0.7 [0.0; 2.2] | 2.04 [0.56; 7.39], 0.2707 | |
| Age2: <70 years | 57 | 55 (96.5) | 0.4 [0.2; 0.4] | 30 | 25 (83.3) | 0.5 [0.3; 1.5] | 1.86 [1.12; 3.11], 0.0155 | 0.2008 |
| Age2: ≥70 years | 4 | 4 (100.0) | 0.7 [0.1; 1.4] | 3 | 3 (100.0) | 0.4 [0.0; 0.9] | 0.52 [0.10; 2.63], 0.4259 | |
| Gender: Male | 35 | 34 (97.1) | 0.3 [0.1; 0.5] | 20 | 15 (75.0) | 0.4 [0.3; 3.6] | 1.99 [1.02; 3.88], 0.0401 | 0.3328 |
| Gender: Female | 26 | 25 (96.2) | 0.4 [0.2; 0.5] | 13 | 13 (100.0) | 0.5 [0.4; 0.9] | 1.36 [0.67; 2.75], 0.3925 | |
| Country: China | 42 | 41 (97.6) | 0.4 [0.3; 0.5] | 24 | 19 (79.2) | 0.5 [0.4; 0.9] | 1.72 [0.98; 3.03], 0.0567 | 0.4271 |
| Country: Korea | 17 | 16 (94.1) | 0.3 [0.1; 0.4] | 7 | 7 (100.0) | 0.4 [0.0; 3.6] | 1.74 [0.56; 5.40], 0.3313 | |
| Country: Thailand | 2 | 2 (100.0) | 0.7 [0.5; 0.9] | 2 | 2 (100.0) | 0.3 [0.2; 0.5] | 0.31 [0.03; 3.50], 0.3173 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 24 (96.0) | 0.4 [0.1; 0.5] | 19 | 15 (78.9) | 0.5 [0.3; 2.2] | 1.96 [0.96; 3.99], 0.0589 | 0.5269 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 35 (97.2) | 0.4 [0.3; 0.5] | 14 | 13 (92.9) | 0.4 [0.2; 0.9] | 1.47 [0.76; 2.85], 0.2511 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTCAE-grade >=3

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 34 (55.7) | 2.3 [1.9; 6.1] | 33 | 18 (54.5) | 1.4 [0.5; .] | 0.75 [0.42; 1.35], 0.3416 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 27 (55.1) | 2.8 [1.9; 6.1] | 28 | 15 (53.6) | 1.4 [0.5; .] | 0.73 [0.39; 1.39], 0.3398 | 0.8135 |
| Age1: ≥65 years | 12 | 7 (58.3) | 2.0 [1.4; .] | 5 | 3 (60.0) | NA | 0.89 [0.18; 4.30], 0.8834 | |
| Age2: <70 years | 57 | 32 (56.1) | 2.1 [1.6; 6.1] | 30 | 16 (53.3) | 1.7 [0.5; .] | 0.80 [0.43; 1.48], 0.4727 | 0.4778 |
| Age2: ≥70 years | 4 | 2 (50.0) | NA | 3 | 2 (66.7) | 1.0 [0.1; .] | 0.42 [0.06; 3.11], 0.3826 | |
| Gender: Male | 35 | 20 (57.1) | 2.8 [1.8; 6.1] | 20 | 11 (55.0) | 1.4 [0.5; .] | 0.72 [0.33; 1.56], 0.4068 | 0.8799 |
| Gender: Female | 26 | 14 (53.8) | 2.3 [1.4; .] | 13 | 7 (53.8) | 1.7 [0.4; .] | 0.79 [0.32; 1.98], 0.6211 | |
| Country: China | 42 | 21 (50.0) | 3.2 [1.8; .] | 24 | 13 (54.2) | 1.5 [0.5; .] | 0.63 [0.31; 1.28], 0.1962 | 0.5009 |
| Country: Korea | 17 | 11 (64.7) | 2.3 [1.4; 6.1] | 7 | 4 (57.1) | NA | 0.93 [0.25; 3.41], 0.9157 | |
| Country: Thailand | 2 | 2 (100.0) | 1.3 [0.5; 2.1] | 2 | 1 (50.0) | NA | 2.56 [0.23; 29.12], 0.4328 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 14 (56.0) | 2.8 [1.4; .] | 19 | 10 (52.6) | NA | 0.73 [0.31; 1.73], 0.4735 | 0.9733 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 20 (55.6) | 2.1 [1.6; 6.1] | 14 | 8 (57.1) | 1.5 [0.5; .] | 0.73 [0.32; 1.68], 0.4645 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 15 (24.6) | NA | 33 | 12 (36.4) | NA | 0.53 [0.25; 1.14], 0.0975 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 12 (24.5) | NA | 28 | 9 (32.1) | NA | 0.62 [0.26; 1.49], 0.2809 | 0.2734 |
| Age1: ≥65 years | 12 | 3 (25.0) | NA | 5 | 3 (60.0) | 1.0 [0.1; .] | 0.26 [0.05; 1.33], 0.0841 | |
| Age2: <70 years | 57 | 13 (22.8) | NA | 30 | 10 (33.3) | NA | 0.55 [0.24; 1.27], 0.1550 | 0.7668 |
| Age2: ≥70 years | 4 | 2 (50.0) | NA | 3 | 2 (66.7) | 1.0 [0.1; .] | 0.42 [0.06; 3.11], 0.3826 | |
| Gender: Male | 35 | 9 (25.7) | NA | 20 | 9 (45.0) | NA | 0.36 [0.14; 0.93], 0.0276 | 0.2452 |
| Gender: Female | 26 | 6 (23.1) | NA | 13 | 3 (23.1) | NA | 1.05 [0.26; 4.18], 0.9500 | |
| Country: China | 42 | 10 (23.8) | NA | 24 | 8 (33.3) | NA | 0.55 [0.21; 1.42], 0.2067 | 0.9997 |
| Country: Korea | 17 | 5 (29.4) | NA | 7 | 3 (42.9) | NA | 0.59 [0.14; 2.49], 0.4662 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 1 (50.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.3173 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 5 (20.0) | NA | 19 | 8 (42.1) | NA | 0.27 [0.08; 0.91], 0.0242 | 0.1434 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 10 (27.8) | NA | 14 | 4 (28.6) | NA | 0.95 [0.30; 3.04], 0.9289 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to adverse event resulting in treatment discontinuation

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 5 (8.2) | NA | 33 | 7 (21.2) | NA | 0.36 [0.12; 1.15], 0.0716 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 5 (10.2) | NA | 28 | 7 (25.0) | NA | 0.38 [0.12; 1.21], 0.0896 | 0.9999 |
| Age1: ≥65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age2: <70 years | 57 | 5 (8.8) | NA | 30 | 7 (23.3) | NA | 0.35 [0.11; 1.11], 0.0624 | 0.9998 |
| Age2: ≥70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 2 (5.7) | NA | 20 | 4 (20.0) | NA | 0.26 [0.05; 1.44], 0.0980 | 0.5611 |
| Gender: Female | 26 | 3 (11.5) | NA | 13 | 3 (23.1) | NA | 0.50 [0.10; 2.49], 0.3914 | |
| Country: China | 42 | 4 (9.5) | NA | 24 | 6 (25.0) | NA | 0.35 [0.10; 1.25], 0.0917 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 1 (14.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1191 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3173 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 4 (21.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0167 | 0.9929 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 5 (13.9) | NA | 14 | 3 (21.4) | NA | 0.66 [0.16; 2.75], 0.5613 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 23 (37.7) | NA | 33 | 11 (33.3) | NA | 1.01 [0.49; 2.08], 0.9756 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 18 (36.7) | NA | 28 | 10 (35.7) | NA | 0.91 [0.42; 1.98], 0.8122 | 0.5429 |
| Age1: ≥65 years | 12 | 5 (41.7) | NA | 5 | 1 (20.0) | NA | 1.97 [0.23; 17.09], 0.5325 | |
| Age2: <70 years | 57 | 22 (38.6) | NA | 30 | 10 (33.3) | NA | 1.06 [0.50; 2.25], 0.8711 | 0.5956 |
| Age2: ≥70 years | 4 | 1 (25.0) | NA | 3 | 1 (33.3) | NA | 0.43 [0.02; 7.69], 0.5594 | |
| Gender: Male | 35 | 14 (40.0) | NA | 20 | 7 (35.0) | NA | 0.90 [0.36; 2.27], 0.8291 | 0.8441 |
| Gender: Female | 26 | 9 (34.6) | NA | 13 | 4 (30.8) | NA | 1.09 [0.33; 3.53], 0.8921 | |
| Country: China | 42 | 21 (50.0) | 2.5 [1.9; .] | 24 | 9 (37.5) | NA | 1.17 [0.53; 2.57], 0.7012 | 0.7097 |
| Country: Korea | 17 | 1 (5.9) | NA | 7 | 1 (14.3) | NA | 0.41 [0.03; 6.59], 0.5169 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 1 (50.0) | NA | 1.41 [0.08; 23.57], 0.8084 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 11 (44.0) | NA | 19 | 5 (26.3) | NA | 1.52 [0.53; 4.38], 0.4380 | 0.4045 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 12 (33.3) | NA | 14 | 6 (42.9) | NA | 0.76 [0.29; 2.03], 0.5863 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 5 (8.2) | NA | 33 | 7 (21.2) | NA | 0.32 [0.10; 1.00], 0.0379 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 2 (4.1) | NA | 28 | 5 (17.9) | NA | 0.19 [0.04; 1.00], 0.0294 | 0.5214 |
| Age1: ≥65 years | 12 | 3 (25.0) | NA | 5 | 2 (40.0) | NA | 0.47 [0.08; 2.81], 0.3930 | |
| Age2: <70 years | 57 | 4 (7.0) | NA | 30 | 6 (20.0) | NA | 0.29 [0.08; 1.02], 0.0398 | 0.6818 |
| Age2: ≥70 years | 4 | 1 (25.0) | NA | 3 | 1 (33.3) | NA | 0.61 [0.04; 9.93], 0.7276 | |
| Gender: Male | 35 | 1 (2.9) | NA | 20 | 5 (25.0) | NA | 0.09 [0.01; 0.77], 0.0059 | 0.0922 |
| Gender: Female | 26 | 4 (15.4) | NA | 13 | 2 (15.4) | NA | 0.88 [0.16; 4.81], 0.8824 | |
| Country: China | 42 | 2 (4.8) | NA | 24 | 3 (12.5) | NA | 0.32 [0.05; 1.90], 0.1837 | 0.9734 |
| Country: Korea | 17 | 3 (17.6) | NA | 7 | 2 (28.6) | NA | 0.48 [0.08; 2.88], 0.4102 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 2 (100.0) | 1.2 [1.0; 1.4] | 0.00 [0.00; .], 0.0896 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 3 (12.0) | NA | 19 | 4 (21.1) | NA | 0.43 [0.09; 1.92], 0.2520 | 0.5976 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 2 (5.6) | NA | 14 | 3 (21.4) | NA | 0.23 [0.04; 1.37], 0.0766 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-5)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 46 (75.4) | 1.4 [1.0; 1.4] | 33 | 11 (33.3) | NA | 2.86 [1.48; 5.54], 0.0011 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 37 (75.5) | 1.0 [0.9; 1.9] | 28 | 11 (39.3) | NA | 2.40 [1.22; 4.71], 0.0086 | 0.9877 |
| Age1: ≥65 years | 12 | 9 (75.0) | 1.4 [1.0; 1.4] | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0339 | |
| Age2: <70 years | 57 | 44 (77.2) | 1.0 [1.0; 1.4] | 30 | 11 (36.7) | NA | 2.70 [1.39; 5.23], 0.0022 | 0.9858 |
| Age2: ≥70 years | 4 | 2 (50.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2807 | |
| Gender: Male | 35 | 29 (82.9) | 1.0 [0.9; 1.4] | 20 | 6 (30.0) | NA | 3.74 [1.55; 9.03], 0.0016 | 0.3564 |
| Gender: Female | 26 | 17 (65.4) | 1.4 [1.0; 2.9] | 13 | 5 (38.5) | NA | 1.94 [0.71; 5.27], 0.1851 | |
| Country: China | 42 | 33 (78.6) | 1.0 [0.6; 1.4] | 24 | 8 (33.3) | NA | 3.19 [1.47; 6.95], 0.0020 | 0.0800 |
| Country: Korea | 17 | 12 (70.6) | 1.4 [1.0; 2.8] | 7 | 1 (14.3) | NA | 6.87 [0.87; 54.31], 0.0367 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 2 (100.0) | 0.7 [0.5; 1.0] | 0.39 [0.03; 4.44], 0.4328 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 23 (92.0) | 0.9 [0.5; 1.4] | 19 | 5 (26.3) | NA | 4.91 [1.85; 12.99], 0.0004 | 0.1052 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 23 (63.9) | 1.4 [1.0; 2.9] | 14 | 6 (42.9) | NA | 1.68 [0.68; 4.13], 0.2572 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-5)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 44 (72.1) | 1.4 [1.0; 1.9] | 33 | 10 (30.3) | 2.6 [2.6; .] | 3.22 [1.61; 6.42], 0.0005 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 35 (71.4) | 1.4 [1.0; 1.8] | 28 | 8 (28.6) | NA | 3.37 [1.56; 7.29], 0.0010 | 0.7281 |
| Age1: ≥65 years | 12 | 9 (75.0) | 1.6 [0.9; 2.2] | 5 | 2 (40.0) | 2.6 [0.4; 2.6] | 4.23 [0.53; 33.51], 0.1376 | |
| Age2: <70 years | 57 | 41 (71.9) | 1.3 [1.0; 1.8] | 30 | 9 (30.0) | NA | 3.19 [1.55; 6.59], 0.0009 | 0.8681 |
| Age2: ≥70 years | 4 | 3 (75.0) | 2.1 [1.4; .] | 3 | 1 (33.3) | 2.6 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.1439 | |
| Gender: Male | 35 | 28 (80.0) | 1.0 [1.0; 1.4] | 20 | 6 (30.0) | 2.6 [2.6; .] | 3.55 [1.47; 8.61], 0.0028 | 0.6997 |
| Gender: Female | 26 | 16 (61.5) | 1.8 [1.0; 2.5] | 13 | 4 (30.8) | NA | 2.64 [0.87; 8.01], 0.0745 | |
| Country: China | 42 | 32 (76.2) | 1.2 [1.0; 1.5] | 24 | 7 (29.2) | 2.6 [.; .] | 3.79 [1.66; 8.63], 0.0007 | 0.1763 |
| Country: Korea | 17 | 11 (64.7) | 1.9 [1.0; 2.8] | 7 | 1 (14.3) | NA | 6.03 [0.75; 48.39], 0.0576 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 2 (100.0) | 1.2 [1.0; 1.4] | 0.62 [0.05; 7.00], 0.6949 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 24 (96.0) | 1.0 [0.9; 1.4] | 19 | 4 (21.1) | 2.6 [.; .] | 7.27 [2.49; 21.23], <.0001 | 0.0422 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 20 (55.6) | 1.9 [1.4; 2.5] | 14 | 6 (42.9) | NA | 1.52 [0.60; 3.87], 0.3725 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 43 (70.5) | 1.0 [0.4; 1.3] | 33 | 20 (60.6) | 1.8 [1.5; 5.1] | 1.49 [0.85; 2.59], 0.1592 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 36 (73.5) | 1.0 [0.3; 1.3] | 28 | 15 (53.6) | 1.8 [1.5; 5.1] | 1.88 [1.01; 3.51], 0.0426 | 0.0788 |
| Age1: ≥65 years | 12 | 7 (58.3) | 1.5 [0.1; .] | 5 | 5 (100.0) | 1.3 [0.0; 2.8] | 0.53 [0.16; 1.83], 0.3113 | |
| Age2: <70 years | 57 | 41 (71.9) | 1.0 [0.4; 1.3] | 30 | 17 (56.7) | 1.8 [1.5; 5.1] | 1.75 [0.97; 3.18], 0.0610 | 0.1142 |
| Age2: ≥70 years | 4 | 2 (50.0) | NA | 3 | 3 (100.0) | 0.4 [0.0; 2.8] | 0.40 [0.06; 2.47], 0.3091 | |
| Gender: Male | 35 | 23 (65.7) | 1.2 [0.3; 5.3] | 20 | 8 (40.0) | 2.8 [1.5; 5.1] | 2.05 [0.88; 4.82], 0.0911 | 0.1739 |
| Gender: Female | 26 | 20 (76.9) | 0.5 [0.3; 1.2] | 13 | 12 (92.3) | 1.3 [0.8; 1.7] | 1.10 [0.53; 2.31], 0.7976 | |
| Country: China | 42 | 26 (61.9) | 1.2 [0.4; .] | 24 | 12 (50.0) | 2.2 [1.5; 2.8] | 1.32 [0.66; 2.64], 0.4302 | 0.7754 |
| Country: Korea | 17 | 16 (94.1) | 0.3 [0.2; 0.9] | 7 | 7 (100.0) | 1.5 [0.4; 5.1] | 2.28 [0.75; 6.94], 0.1364 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 1 (50.0) | NA | 1.00 [0.06; 15.99], 1.0000 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 16 (64.0) | 1.1 [0.2; 5.3] | 19 | 10 (52.6) | 2.8 [1.5; 2.8] | 1.46 [0.62; 3.48], 0.3840 | 0.7730 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 27 (75.0) | 0.9 [0.3; 1.2] | 14 | 10 (71.4) | 1.6 [0.8; 5.1] | 1.41 [0.68; 2.92], 0.3528 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related correspond to Systeme Organ Class Gastrointestinal disorders*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-5)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 15 (24.6) | NA | 33 | 5 (15.2) | NA | 1.64 [0.59; 4.54], 0.3334 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 13 (26.5) | NA | 28 | 5 (17.9) | NA | 1.53 [0.54; 4.32], 0.4152 | 0.9903 |
| Age1: ≥65 years | 12 | 2 (16.7) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4070 | |
| Age2: <70 years | 57 | 14 (24.6) | NA | 30 | 5 (16.7) | NA | 1.50 [0.54; 4.20], 0.4318 | 0.9921 |
| Age2: ≥70 years | 4 | 1 (25.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | |
| Gender: Male | 35 | 8 (22.9) | NA | 20 | 2 (10.0) | NA | 2.07 [0.44; 9.86], 0.3493 | 0.6279 |
| Gender: Female | 26 | 7 (26.9) | NA | 13 | 3 (23.1) | NA | 1.35 [0.35; 5.21], 0.6652 | |
| Country: China | 42 | 7 (16.7) | NA | 24 | 3 (12.5) | NA | 1.15 [0.29; 4.58], 0.8478 | 0.7504 |
| Country: Korea | 17 | 7 (41.2) | NA | 7 | 1 (14.3) | NA | 3.15 [0.39; 25.63], 0.2569 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 1 (50.0) | NA | 1.41 [0.08; 23.57], 0.8084 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 7 (28.0) | NA | 19 | 1 (5.3) | NA | 5.60 [0.69; 45.53], 0.0693 | 0.1222 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 8 (22.2) | NA | 14 | 4 (28.6) | NA | 0.80 [0.24; 2.67], 0.7168 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*Time to First AE of Fatigue-Related correspond to Preferred Term Fatigue*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade 1-5)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 4 (6.6) | NA | 33 | 4 (12.1) | NA | 0.40 [0.10; 1.66], 0.1927 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 3 (6.1) | NA | 28 | 3 (10.7) | NA | 0.50 [0.10; 2.47], 0.3847 | 0.7621 |
| Age1: ≥65 years | 12 | 1 (8.3) | NA | 5 | 1 (20.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1213 | |
| Age2: <70 years | 57 | 4 (7.0) | NA | 30 | 3 (10.0) | NA | 0.51 [0.11; 2.36], 0.3830 | 0.9954 |
| Age2: ≥70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 1 (33.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2482 | |
| Gender: Male | 35 | 1 (2.9) | NA | 20 | 3 (15.0) | NA | 0.10 [0.01; 1.09], 0.0269 | 0.1618 |
| Gender: Female | 26 | 3 (11.5) | NA | 13 | 1 (7.7) | NA | 1.45 [0.15; 13.97], 0.7449 | |
| Country: China | 42 | 0 (0.0) | NA | 24 | 2 (8.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0463 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 4 (23.5) | NA | 7 | 2 (28.6) | NA | 0.64 [0.12; 3.53], 0.6086 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 1 (4.0) | NA | 19 | 3 (15.8) | NA | 0.24 [0.02; 2.27], 0.1734 | 0.2176 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 3 (8.3) | NA | 14 | 1 (7.1) | NA | 1.02 [0.11; 9.85], 0.9846 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*Time to First AE of Dyspnoea-Related correspond to Preferred Term Dyspnoea or Dyspnoea exertional*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Decreased Appetite-Related (CTC-Grade 1-5)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 20 (32.8) | NA | 33 | 7 (21.2) | NA | 1.90 [0.76; 4.74], 0.1599 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 17 (34.7) | NA | 28 | 6 (21.4) | NA | 1.77 [0.70; 4.50], 0.2215 | 0.9894 |
| Age1: ≥65 years | 12 | 3 (25.0) | NA | 5 | 1 (20.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2950 | |
| Age2: <70 years | 57 | 19 (33.3) | NA | 30 | 7 (23.3) | NA | 1.75 [0.70; 4.39], 0.2262 | 0.9909 |
| Age2: ≥70 years | 4 | 1 (25.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3865 | |
| Gender: Male | 35 | 7 (20.0) | NA | 20 | 2 (10.0) | NA | 3.95 [0.49; 32.08], 0.1654 | 0.4399 |
| Gender: Female | 26 | 13 (50.0) | 2.3 [1.2; .] | 13 | 5 (38.5) | NA | 1.54 [0.55; 4.32], 0.4104 | |
| Country: China | 42 | 7 (16.7) | NA | 24 | 4 (16.7) | NA | 0.98 [0.29; 3.34], 0.9699 | 0.2989 |
| Country: Korea | 17 | 11 (64.7) | 1.0 [0.4; .] | 7 | 2 (28.6) | NA | 5.41 [0.70; 42.09], 0.0703 | |
| Country: Thailand | 2 | 2 (100.0) | 1.1 [0.8; 1.3] | 2 | 1 (50.0) | NA | 2.56 [0.23; 29.12], 0.4328 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 8 (32.0) | NA | 19 | 3 (15.8) | NA | 2.96 [0.63; 13.96], 0.1511 | 0.3902 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 12 (33.3) | NA | 14 | 4 (28.6) | NA | 1.32 [0.43; 4.11], 0.6266 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*Time to First AE of Decreased Appetite-Related correspond to Preferred Decreased Appetite*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 21 (34.4) | NA | 33 | 9 (27.3) | NA | 1.17 [0.54; 2.57], 0.6870 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 16 (32.7) | NA | 28 | 8 (28.6) | NA | 1.06 [0.45; 2.49], 0.8877 | 0.6242 |
| Age1: ≥65 years | 12 | 5 (41.7) | NA | 5 | 1 (20.0) | NA | 1.97 [0.23; 17.09], 0.5325 | |
| Age2: <70 years | 57 | 20 (35.1) | NA | 30 | 8 (26.7) | NA | 1.26 [0.56; 2.88], 0.5761 | 0.5299 |
| Age2: ≥70 years | 4 | 1 (25.0) | NA | 3 | 1 (33.3) | NA | 0.43 [0.02; 7.69], 0.5594 | |
| Gender: Male | 35 | 13 (37.1) | NA | 20 | 6 (30.0) | NA | 1.04 [0.39; 2.76], 0.9383 | 0.7609 |
| Gender: Female | 26 | 8 (30.8) | NA | 13 | 3 (23.1) | NA | 1.35 [0.36; 5.09], 0.6588 | |
| Country: China | 42 | 19 (45.2) | 2.5 [2.0; .] | 24 | 8 (33.3) | NA | 1.25 [0.54; 2.87], 0.5979 | 0.9997 |
| Country: Korea | 17 | 1 (5.9) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5211 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 1 (50.0) | NA | 1.41 [0.08; 23.57], 0.8084 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 11 (44.0) | NA | 19 | 4 (21.1) | NA | 1.97 [0.62; 6.21], 0.2393 | 0.2620 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 10 (27.8) | NA | 14 | 5 (35.7) | NA | 0.77 [0.26; 2.26], 0.6380 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 5 (8.2) | NA | 33 | 6 (18.2) | NA | 0.36 [0.11; 1.20], 0.0827 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 2 (4.1) | NA | 28 | 4 (14.3) | NA | 0.24 [0.04; 1.30], 0.0714 | 0.6363 |
| Age1: ≥65 years | 12 | 3 (25.0) | NA | 5 | 2 (40.0) | NA | 0.47 [0.08; 2.81], 0.3930 | |
| Age2: <70 years | 57 | 4 (7.0) | NA | 30 | 5 (16.7) | NA | 0.34 [0.09; 1.27], 0.0916 | 0.7618 |
| Age2: ≥70 years | 4 | 1 (25.0) | NA | 3 | 1 (33.3) | NA | 0.61 [0.04; 9.93], 0.7276 | |
| Gender: Male | 35 | 1 (2.9) | NA | 20 | 4 (20.0) | NA | 0.11 [0.01; 0.99], 0.0168 | 0.1329 |
| Gender: Female | 26 | 4 (15.4) | NA | 13 | 2 (15.4) | NA | 0.88 [0.16; 4.81], 0.8824 | |
| Country: China | 42 | 2 (4.8) | NA | 24 | 2 (8.3) | NA | 0.45 [0.06; 3.22], 0.4172 | 0.9972 |
| Country: Korea | 17 | 3 (17.6) | NA | 7 | 2 (28.6) | NA | 0.48 [0.08; 2.88], 0.4102 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 2 (100.0) | 1.2 [1.0; 1.4] | 0.00 [0.00; .], 0.0896 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 3 (12.0) | NA | 19 | 4 (21.1) | NA | 0.43 [0.09; 1.92], 0.2520 | 0.8683 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 2 (5.6) | NA | 14 | 2 (14.3) | NA | 0.34 [0.05; 2.40], 0.2543 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-2)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 41 (67.2) | 1.4 [1.0; 2.4] | 33 | 7 (21.2) | NA | 3.79 [1.70; 8.45], 0.0005 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 34 (69.4) | 1.4 [1.0; 2.4] | 28 | 7 (25.0) | NA | 3.42 [1.51; 7.74], 0.0018 | 0.9900 |
| Age1: ≥65 years | 12 | 7 (58.3) | 1.4 [1.0; .] | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0801 | |
| Age2: <70 years | 57 | 39 (68.4) | 1.4 [1.0; 2.4] | 30 | 7 (23.3) | NA | 3.64 [1.62; 8.17], 0.0008 | 0.9881 |
| Age2: ≥70 years | 4 | 2 (50.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2807 | |
| Gender: Male | 35 | 27 (77.1) | 1.4 [1.0; 1.9] | 20 | 5 (25.0) | NA | 3.80 [1.46; 9.88], 0.0033 | 0.8831 |
| Gender: Female | 26 | 14 (53.8) | 1.9 [1.4; 2.9] | 13 | 2 (15.4) | NA | 4.01 [0.91; 17.66], 0.0470 | |
| Country: China | 42 | 32 (76.2) | 1.2 [0.9; 1.8] | 24 | 5 (20.8) | NA | 4.63 [1.79; 11.98], 0.0005 | 0.0681 |
| Country: Korea | 17 | 8 (47.1) | 3.9 [1.9; 3.9] | 7 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0414 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 2 (100.0) | 0.7 [0.5; 1.0] | 0.39 [0.03; 4.44], 0.4328 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 20 (80.0) | 1.4 [0.6; 2.4] | 19 | 3 (15.8) | NA | 5.05 [1.48; 17.27], 0.0042 | 0.3912 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 21 (58.3) | 1.4 [1.0; 2.9] | 14 | 4 (28.6) | NA | 2.43 [0.83; 7.11], 0.0942 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-2)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 41 (67.2) | 1.8 [1.3; 2.2] | 33 | 9 (27.3) | 2.6 [2.6; .] | 3.11 [1.50; 6.42], 0.0013 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 32 (65.3) | 1.8 [1.0; 2.4] | 28 | 7 (25.0) | NA | 3.23 [1.42; 7.33], 0.0030 | 0.5891 |
| Age1: ≥65 years | 12 | 9 (75.0) | 1.6 [0.9; 4.0] | 5 | 2 (40.0) | 2.6 [0.4; 2.6] | 1.98 [0.42; 9.46], 0.3808 | |
| Age2: <70 years | 57 | 38 (66.7) | 1.6 [1.0; 2.4] | 30 | 8 (26.7) | NA | 3.10 [1.44; 6.68], 0.0023 | 0.9161 |
| Age2: ≥70 years | 4 | 3 (75.0) | 2.1 [1.4; .] | 3 | 1 (33.3) | 2.6 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.1439 | |
| Gender: Male | 35 | 25 (71.4) | 1.4 [1.0; 2.4] | 20 | 5 (25.0) | 2.6 [2.6; .] | 3.41 [1.30; 8.94], 0.0079 | 0.7695 |
| Gender: Female | 26 | 16 (61.5) | 1.9 [1.3; 2.4] | 13 | 4 (30.8) | NA | 2.57 [0.85; 7.78], 0.0847 | |
| Country: China | 42 | 30 (71.4) | 1.4 [1.0; 1.9] | 24 | 6 (25.0) | 2.6 [.; .] | 3.91 [1.62; 9.44], 0.0011 | 0.1692 |
| Country: Korea | 17 | 10 (58.8) | 3.1 [1.3; 4.0] | 7 | 1 (14.3) | NA | 5.75 [0.71; 46.92], 0.0693 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 2 (100.0) | 1.2 [1.0; 1.4] | 0.62 [0.05; 7.00], 0.6949 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 23 (92.0) | 1.0 [0.9; 1.9] | 19 | 4 (21.1) | 2.6 [.; .] | 5.50 [1.88; 16.09], 0.0005 | 0.1514 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 18 (50.0) | 2.2 [1.4; 4.0] | 14 | 5 (35.7) | NA | 1.72 [0.62; 4.75], 0.2883 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 42 (68.9) | 1.1 [0.4; 1.3] | 33 | 18 (54.5) | 2.2 [1.5; 5.1] | 1.66 [0.93; 2.96], 0.0833 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 36 (73.5) | 1.0 [0.3; 1.3] | 28 | 14 (50.0) | 5.1 [1.5; 5.1] | 2.07 [1.09; 3.91], 0.0229 | 0.1037 |
| Age1: ≥65 years | 12 | 6 (50.0) | NA | 5 | 4 (80.0) | 1.3 [0.0; .] | 0.59 [0.15; 2.35], 0.4465 | |
| Age2: <70 years | 57 | 40 (70.2) | 1.1 [0.4; 1.3] | 30 | 16 (53.3) | 2.2 [1.5; 5.1] | 1.84 [1.00; 3.39], 0.0484 | 0.2550 |
| Age2: ≥70 years | 4 | 2 (50.0) | NA | 3 | 2 (66.7) | 0.4 [0.0; .] | 0.54 [0.07; 3.91], 0.5341 | |
| Gender: Male | 35 | 22 (62.9) | 1.3 [0.3; 5.3] | 20 | 7 (35.0) | 5.1 [1.5; 5.1] | 2.30 [0.92; 5.70], 0.0653 | 0.2262 |
| Gender: Female | 26 | 20 (76.9) | 0.5 [0.3; 1.2] | 13 | 11 (84.6) | 1.3 [0.8; 1.8] | 1.27 [0.59; 2.72], 0.5350 | |
| Country: China | 42 | 25 (59.5) | 1.3 [0.4; .] | 24 | 10 (41.7) | NA | 1.58 [0.75; 3.30], 0.2217 | 0.8941 |
| Country: Korea | 17 | 16 (94.1) | 0.3 [0.2; 0.9] | 7 | 7 (100.0) | 1.5 [0.4; 5.1] | 2.28 [0.75; 6.94], 0.1364 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 1 (50.0) | NA | 1.00 [0.06; 15.99], 1.0000 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 16 (64.0) | 1.1 [0.2; 5.3] | 19 | 9 (47.4) | NA | 1.78 [0.72; 4.37], 0.2040 | 0.6699 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 26 (72.2) | 1.0 [0.3; 1.3] | 14 | 9 (64.3) | 1.6 [0.8; 5.1] | 1.50 [0.70; 3.20], 0.2947 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related correspond to Systeme Organ Class Gastrointestinal disorders*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-2)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 14 (23.0) | NA | 33 | 5 (15.2) | NA | 1.51 [0.54; 4.21], 0.4287 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 12 (24.5) | NA | 28 | 5 (17.9) | NA | 1.39 [0.49; 3.96], 0.5378 | 0.9904 |
| Age1: ≥65 years | 12 | 2 (16.7) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4070 | |
| Age2: <70 years | 57 | 13 (22.8) | NA | 30 | 5 (16.7) | NA | 1.37 [0.49; 3.88], 0.5464 | 0.9922 |
| Age2: ≥70 years | 4 | 1 (25.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | |
| Gender: Male | 35 | 8 (22.9) | NA | 20 | 2 (10.0) | NA | 2.07 [0.44; 9.86], 0.3493 | 0.5173 |
| Gender: Female | 26 | 6 (23.1) | NA | 13 | 3 (23.1) | NA | 1.12 [0.28; 4.47], 0.8752 | |
| Country: China | 42 | 7 (16.7) | NA | 24 | 3 (12.5) | NA | 1.15 [0.29; 4.58], 0.8478 | 0.7685 |
| Country: Korea | 17 | 7 (41.2) | NA | 7 | 1 (14.3) | NA | 3.15 [0.39; 25.63], 0.2569 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 1 (50.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.3173 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 7 (28.0) | NA | 19 | 1 (5.3) | NA | 5.60 [0.69; 45.53], 0.0693 | 0.0984 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 7 (19.4) | NA | 14 | 4 (28.6) | NA | 0.68 [0.20; 2.33], 0.5383 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*Time to First AE of Fatigue-Related correspond to Preferred Term Fatigue*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade 1-2)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 3 (4.9) | NA | 33 | 2 (6.1) | NA | 0.54 [0.09; 3.41], 0.5093 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 2 (4.1) | NA | 28 | 2 (7.1) | NA | 0.50 [0.07; 3.54], 0.4768 | 0.9957 |
| Age1: ≥65 years | 12 | 1 (8.3) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age2: <70 years | 57 | 3 (5.3) | NA | 30 | 2 (6.7) | NA | 0.54 [0.09; 3.35], 0.4978 | 0.9999 |
| Age2: ≥70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 1 (2.9) | NA | 20 | 1 (5.0) | NA | 0.20 [0.01; 3.83], 0.2479 | 0.6368 |
| Gender: Female | 26 | 2 (7.7) | NA | 13 | 1 (7.7) | NA | 0.98 [0.09; 10.85], 0.9895 | |
| Country: China | 42 | 0 (0.0) | NA | 24 | 1 (4.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1456 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 3 (17.6) | NA | 7 | 1 (14.3) | NA | 0.97 [0.10; 9.34], 0.9762 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 1 (5.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2513 | 0.9949 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 3 (8.3) | NA | 14 | 1 (7.1) | NA | 1.02 [0.11; 9.85], 0.9846 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*Time to First AE of Dyspnoea-Related correspond to Preferred Term Dyspnoea or Dyspnoea exertional*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Decreased Appetite-Related (CTC-Grade 1-2)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 19 (31.1) | NA | 33 | 6 (18.2) | NA | 1.84 [0.73; 4.60], 0.1882 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 16 (32.7) | NA | 28 | 6 (21.4) | NA | 1.64 [0.64; 4.20], 0.2944 | 0.9925 |
| Age1: ≥65 years | 12 | 3 (25.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2417 | |
| Age2: <70 years | 57 | 18 (31.6) | NA | 30 | 6 (20.0) | NA | 1.69 [0.67; 4.25], 0.2624 | 0.9911 |
| Age2: ≥70 years | 4 | 1 (25.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3865 | |
| Gender: Male | 35 | 7 (20.0) | NA | 20 | 1 (5.0) | NA | 4.14 [0.51; 33.67], 0.1493 | 0.3675 |
| Gender: Female | 26 | 12 (46.2) | NA | 13 | 5 (38.5) | NA | 1.38 [0.48; 3.92], 0.5451 | |
| Country: China | 42 | 7 (16.7) | NA | 24 | 4 (16.7) | NA | 0.98 [0.29; 3.34], 0.9699 | 0.3022 |
| Country: Korea | 17 | 10 (58.8) | 1.2 [0.5; .] | 7 | 1 (14.3) | NA | 5.39 [0.69; 42.23], 0.0723 | |
| Country: Thailand | 2 | 2 (100.0) | 1.1 [0.8; 1.3] | 2 | 1 (50.0) | NA | 2.56 [0.23; 29.12], 0.4328 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 7 (28.0) | NA | 19 | 2 (10.5) | NA | 2.62 [0.54; 12.64], 0.2141 | 0.4679 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 12 (33.3) | NA | 14 | 4 (28.6) | NA | 1.32 [0.43; 4.11], 0.6266 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*Time to First AE of Decreased Appetite-Related correspond to Preferred Decreased Appetite*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade >=3)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 5 (8.2) | NA | 33 | 5 (15.2) | NA | 0.45 [0.13; 1.61], 0.2070 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 5 (10.2) | NA | 28 | 5 (17.9) | NA | 0.48 [0.13; 1.70], 0.2443 | 0.9999 |
| Age1: ≥65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age2: <70 years | 57 | 5 (8.8) | NA | 30 | 5 (16.7) | NA | 0.44 [0.12; 1.56], 0.1914 | 0.9999 |
| Age2: ≥70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 3 (8.6) | NA | 20 | 2 (10.0) | NA | 0.64 [0.10; 4.18], 0.6380 | 0.4243 |
| Gender: Female | 26 | 2 (7.7) | NA | 13 | 3 (23.1) | NA | 0.30 [0.05; 1.80], 0.1624 | |
| Country: China | 42 | 4 (9.5) | NA | 24 | 4 (16.7) | NA | 0.41 [0.09; 1.84], 0.2313 | 0.9922 |
| Country: Korea | 17 | 1 (5.9) | NA | 7 | 1 (14.3) | NA | 0.38 [0.02; 6.11], 0.4789 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 1 (4.0) | NA | 19 | 2 (10.5) | NA | 0.37 [0.03; 4.10], 0.3999 | 0.7950 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 4 (11.1) | NA | 14 | 3 (21.4) | NA | 0.43 [0.10; 1.96], 0.2624 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade >=3)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 0 (0.0) | NA | 33 | 1 (3.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1740 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 0 (0.0) | NA | 28 | 1 (3.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 0.9995 |
| Age1: ≥65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age2: <70 years | 57 | 0 (0.0) | NA | 30 | 1 (3.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1681 | 0.9996 |
| Age2: ≥70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 0 (0.0) | NA | 20 | 1 (5.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 0.9993 |
| Gender: Female | 26 | 0 (0.0) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: China | 42 | 0 (0.0) | NA | 24 | 1 (4.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9994 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 0 (0.0) | NA | 14 | 1 (7.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1088 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade >=3)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 25 (41.0) | 6.1 [2.8; .] | 33 | 5 (15.2) | NA | 2.23 [0.84; 5.91], 0.0968 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 20 (40.8) | 6.1 [2.8; .] | 28 | 5 (17.9) | NA | 1.82 [0.67; 4.95], 0.2353 | 0.9886 |
| Age1: ≥65 years | 12 | 5 (41.7) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1929 | |
| Age2: <70 years | 57 | 25 (43.9) | 6.1 [2.1; .] | 30 | 5 (16.7) | NA | 2.19 [0.83; 5.80], 0.1051 | 0.9998 |
| Age2: ≥70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 16 (45.7) | 6.1 [2.0; .] | 20 | 2 (10.0) | NA | 3.46 [0.78; 15.33], 0.0820 | 0.3809 |
| Gender: Female | 26 | 9 (34.6) | NA | 13 | 3 (23.1) | NA | 1.43 [0.39; 5.33], 0.5890 | |
| Country: China | 42 | 15 (35.7) | 6.9 [2.8; .] | 24 | 3 (12.5) | NA | 2.30 [0.65; 8.11], 0.1845 | 0.7290 |
| Country: Korea | 17 | 9 (52.9) | 2.8 [1.4; .] | 7 | 1 (14.3) | NA | 3.36 [0.42; 26.91], 0.2261 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 1 (50.0) | NA | 0.71 [0.04; 11.79], 0.8084 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 12 (48.0) | 3.2 [1.4; .] | 19 | 2 (10.5) | NA | 3.91 [0.86; 17.78], 0.0575 | 0.3619 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 13 (36.1) | 6.1 [2.8; 6.9] | 14 | 3 (21.4) | NA | 1.34 [0.37; 4.80], 0.6547 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade >=3)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 23 (37.7) | 6.1 [2.8; .] | 33 | 3 (9.1) | NA | 3.17 [0.94; 10.70], 0.0503 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 19 (38.8) | 6.1 [2.8; .] | 28 | 3 (10.7) | NA | 2.83 [0.82; 9.77], 0.0849 | 0.9904 |
| Age1: ≥65 years | 12 | 4 (33.3) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3644 | |
| Age2: <70 years | 57 | 22 (38.6) | 6.1 [2.8; .] | 30 | 3 (10.0) | NA | 2.93 [0.86; 9.94], 0.0713 | 0.9925 |
| Age2: ≥70 years | 4 | 1 (25.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | |
| Gender: Male | 35 | 16 (45.7) | 6.1 [2.0; .] | 20 | 1 (5.0) | NA | 6.88 [0.90; 52.62], 0.0312 | 0.2599 |
| Gender: Female | 26 | 7 (26.9) | NA | 13 | 2 (15.4) | NA | 1.38 [0.28; 6.80], 0.6871 | |
| Country: China | 42 | 15 (35.7) | 6.9 [3.2; .] | 24 | 3 (12.5) | NA | 2.04 [0.57; 7.29], 0.2634 | 0.9999 |
| Country: Korea | 17 | 7 (41.2) | 6.1 [1.9; .] | 7 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1194 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3173 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 11 (44.0) | NA | 19 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0107 | 0.9919 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 12 (33.3) | 6.1 [2.8; 6.9] | 14 | 3 (21.4) | NA | 1.17 [0.32; 4.25], 0.8162 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade >=3)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 4 (6.6) | NA | 33 | 7 (21.2) | NA | 0.23 [0.07; 0.81], 0.0130 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 2 (4.1) | NA | 28 | 5 (17.9) | NA | 0.20 [0.04; 1.03], 0.0320 | 0.6457 |
| Age1: ≥65 years | 12 | 2 (16.7) | NA | 5 | 2 (40.0) | 2.8 [0.3; 2.8] | 0.30 [0.04; 2.13], 0.1996 | |
| Age2: <70 years | 57 | 3 (5.3) | NA | 30 | 6 (20.0) | NA | 0.23 [0.06; 0.91], 0.0223 | 0.4583 |
| Age2: ≥70 years | 4 | 1 (25.0) | NA | 3 | 1 (33.3) | 2.8 [.; .] | 0.50 [0.03; 7.99], 0.6171 | |
| Gender: Male | 35 | 1 (2.9) | NA | 20 | 4 (20.0) | 2.8 [2.8; .] | 0.09 [0.01; 0.88], 0.0129 | 0.3276 |
| Gender: Female | 26 | 3 (11.5) | NA | 13 | 3 (23.1) | NA | 0.46 [0.09; 2.26], 0.3238 | |
| Country: China | 42 | 2 (4.8) | NA | 24 | 5 (20.8) | 2.8 [.; .] | 0.14 [0.02; 0.82], 0.0133 | 0.8782 |
| Country: Korea | 17 | 2 (11.8) | NA | 7 | 2 (28.6) | NA | 0.32 [0.05; 2.32], 0.2377 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 5 (26.3) | 2.8 [.; .] | 0.00 [0.00; .], 0.0013 | 0.9937 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 4 (11.1) | NA | 14 | 2 (14.3) | NA | 0.71 [0.13; 3.88], 0.6914 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related correspond to Systeme Organ Class Gastrointestinal disorders*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade >=3)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 1 (1.6) | NA | 33 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4620 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 1 (2.0) | NA | 28 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4497 | 0.9993 |
| Age1: ≥65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age2: <70 years | 57 | 1 (1.8) | NA | 30 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4682 | 0.9995 |
| Age2: ≥70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 0 (0.0) | NA | 20 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9994 |
| Gender: Female | 26 | 1 (3.8) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | |
| Country: China | 42 | 0 (0.0) | NA | 24 | 0 (0.0) | NA | NA | NA |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3173 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9992 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 1 (2.8) | NA | 14 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5329 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*Time to First AE of Fatigue-Related correspond to Preferred Term Fatigue*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade >=3)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 1 (1.6) | NA | 33 | 2 (6.1) | NA | 0.26 [0.02; 2.92], 0.2436 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 1 (2.0) | NA | 28 | 1 (3.6) | NA | 0.56 [0.04; 8.97], 0.6787 | 0.9967 |
| Age1: ≥65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 1 (20.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1213 | |
| Age2: <70 years | 57 | 1 (1.8) | NA | 30 | 1 (3.3) | NA | 0.52 [0.03; 8.27], 0.6353 | 0.9970 |
| Age2: ≥70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 1 (33.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2482 | |
| Gender: Male | 35 | 0 (0.0) | NA | 20 | 2 (10.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0614 | 0.9971 |
| Gender: Female | 26 | 1 (3.8) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | |
| Country: China | 42 | 0 (0.0) | NA | 24 | 1 (4.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 1 (5.9) | NA | 7 | 1 (14.3) | NA | 0.38 [0.02; 6.11], 0.4789 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 1 (4.0) | NA | 19 | 2 (10.5) | NA | 0.37 [0.03; 4.04], 0.3924 | 0.9999 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 0 (0.0) | NA | 14 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*Time to First AE of Dyspnoea-Related correspond to Preferred Term Dyspnoea or Dyspnoea exertional*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Decreased Appetite-Related (CTC-Grade >=3)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 1 (1.6) | NA | 33 | 1 (3.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4689 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 1 (2.0) | NA | 28 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4497 | 0.9994 |
| Age1: ≥65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 1 (20.0) | NA | NA | |
| Age2: <70 years | 57 | 1 (1.8) | NA | 30 | 1 (3.3) | NA | >999 [0.00; .], 0.4757 | 0.9995 |
| Age2: ≥70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 0 (0.0) | NA | 20 | 1 (5.0) | NA | NA | 0.9994 |
| Gender: Female | 26 | 1 (3.8) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | |
| Country: China | 42 | 0 (0.0) | NA | 24 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 1 (5.9) | NA | 7 | 1 (14.3) | NA | >999 [0.00; .], 0.5525 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 1 (4.0) | NA | 19 | 1 (5.3) | NA | >999 [0.00; .], 0.3961 | 0.9994 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 0 (0.0) | NA | 14 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*Time to First AE of Decreased Appetite-Related correspond to Preferred Decreased Appetite*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Hepatobiliary Abnormality-Related

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 3 (4.9) | NA | 33 | 2 (6.1) | NA | 0.61 [0.09; 3.93], 0.5987 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 3 (6.1) | NA | 28 | 2 (7.1) | NA | 0.66 [0.10; 4.19], 0.6537 | 1.0000 |
| Age1: ≥65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age2: <70 years | 57 | 3 (5.3) | NA | 30 | 2 (6.7) | NA | 0.60 [0.09; 3.84], 0.5850 | 0.9999 |
| Age2: ≥70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 3 (8.6) | NA | 20 | 1 (5.0) | NA | 1.26 [0.12; 13.10], 0.8488 | 0.9951 |
| Gender: Female | 26 | 0 (0.0) | NA | 13 | 1 (7.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1573 | |
| Country: China | 42 | 3 (7.1) | NA | 24 | 1 (4.2) | NA | 1.15 [0.10; 12.73], 0.9065 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 1 (14.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1191 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 1 (5.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2513 | 0.9952 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 3 (8.3) | NA | 14 | 1 (7.1) | NA | 0.98 [0.10; 9.63], 0.9861 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Renal Abnormality-Related

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 0 (0.0) | NA | 33 | 0 (0.0) | NA | NA | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 0 (0.0) | NA | 28 | 0 (0.0) | NA | NA | NA |
| Age1: ≥65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age2: <70 years | 57 | 0 (0.0) | NA | 30 | 0 (0.0) | NA | NA | NA |
| Age2: ≥70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 0 (0.0) | NA | 20 | 0 (0.0) | NA | NA | NA |
| Gender: Female | 26 | 0 (0.0) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: China | 42 | 0 (0.0) | NA | 24 | 0 (0.0) | NA | NA | NA |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 0 (0.0) | NA | NA | NA |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 0 (0.0) | NA | 14 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Haematologic Impairment-Related

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 1 (1.6) | NA | 33 | 2 (6.1) | NA | 0.23 [0.02; 2.59], 0.1977 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 1 (2.0) | NA | 28 | 2 (7.1) | NA | 0.26 [0.02; 2.86], 0.2349 | 0.9999 |
| Age1: ≥65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age2: <70 years | 57 | 1 (1.8) | NA | 30 | 2 (6.7) | NA | 0.23 [0.02; 2.55], 0.1916 | 0.9999 |
| Age2: ≥70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 1 (2.9) | NA | 20 | 2 (10.0) | NA | 0.23 [0.02; 2.54], 0.1902 | 0.9998 |
| Gender: Female | 26 | 0 (0.0) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: China | 42 | 1 (2.4) | NA | 24 | 1 (4.2) | NA | 0.52 [0.03; 8.33], 0.6377 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 1 (50.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.3173 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 1 (4.0) | NA | 19 | 1 (5.3) | NA | 0.62 [0.04; 10.01], 0.7313 | 0.9962 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 0 (0.0) | NA | 14 | 1 (7.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1044 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Infection-Related

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 5 (8.2) | NA | 33 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1532 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 4 (8.2) | NA | 28 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1875 | 1.0000 |
| Age1: ≥65 years | 12 | 1 (8.3) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6171 | |
| Age2: <70 years | 57 | 4 (7.0) | NA | 30 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2098 | 0.9999 |
| Age2: ≥70 years | 4 | 1 (25.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | |
| Gender: Male | 35 | 4 (11.4) | NA | 20 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2276 | 0.9999 |
| Gender: Female | 26 | 1 (3.8) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | |
| Country: China | 42 | 4 (9.5) | NA | 24 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2164 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 1 (5.9) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5211 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 3 (12.0) | NA | 19 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1832 | 0.9999 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 2 (5.6) | NA | 14 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4576 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Gastrointestinal Disorders-Related

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 5 (8.2) | NA | 33 | 4 (12.1) | NA | 0.58 [0.15; 2.19], 0.4174 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 3 (6.1) | NA | 28 | 3 (10.7) | NA | 0.49 [0.10; 2.48], 0.3813 | 0.8923 |
| Age1: ≥65 years | 12 | 2 (16.7) | NA | 5 | 1 (20.0) | NA | 0.67 [0.06; 7.50], 0.7476 | |
| Age2: <70 years | 57 | 4 (7.0) | NA | 30 | 4 (13.3) | NA | 0.46 [0.11; 1.86], 0.2654 | 0.9948 |
| Age2: ≥70 years | 4 | 1 (25.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | |
| Gender: Male | 35 | 2 (5.7) | NA | 20 | 2 (10.0) | NA | 0.40 [0.05; 3.03], 0.3572 | 0.6347 |
| Gender: Female | 26 | 3 (11.5) | NA | 13 | 2 (15.4) | NA | 0.74 [0.12; 4.42], 0.7386 | |
| Country: China | 42 | 3 (7.1) | NA | 24 | 2 (8.3) | NA | 0.82 [0.14; 4.93], 0.8303 | 0.8950 |
| Country: Korea | 17 | 2 (11.8) | NA | 7 | 2 (28.6) | NA | 0.40 [0.05; 2.92], 0.3511 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 1 (4.0) | NA | 19 | 3 (15.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0411 | 0.1635 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 4 (11.1) | NA | 14 | 1 (7.1) | NA | 1.56 [0.17; 13.96], 0.6885 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related correspond to Systeme Organ Class Gastrointestinal disorders*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Fatigue-Related

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 0 (0.0) | NA | 33 | 0 (0.0) | NA | NA | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 0 (0.0) | NA | 28 | 0 (0.0) | NA | NA | NA |
| Age1: ≥65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age2: <70 years | 57 | 0 (0.0) | NA | 30 | 0 (0.0) | NA | NA | NA |
| Age2: ≥70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 0 (0.0) | NA | 20 | 0 (0.0) | NA | NA | NA |
| Gender: Female | 26 | 0 (0.0) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: China | 42 | 0 (0.0) | NA | 24 | 0 (0.0) | NA | NA | NA |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 0 (0.0) | NA | NA | NA |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 0 (0.0) | NA | 14 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*Time to First AE of Fatigue-Related correspond to Preferred Term Fatigue*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Dyspnoea-Related

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 0 (0.0) | NA | 33 | 2 (6.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0545 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 0 (0.0) | NA | 28 | 1 (3.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 0.9999 |
| Age1: ≥65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 1 (20.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1213 | |
| Age2: <70 years | 57 | 0 (0.0) | NA | 30 | 1 (3.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1681 | 0.9999 |
| Age2: ≥70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 1 (33.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2482 | |
| Gender: Male | 35 | 0 (0.0) | NA | 20 | 2 (10.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0614 | 0.9989 |
| Gender: Female | 26 | 0 (0.0) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: China | 42 | 0 (0.0) | NA | 24 | 1 (4.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 1 (14.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1191 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 2 (10.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1048 | 0.9990 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 0 (0.0) | NA | 14 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*Time to First AE of Dyspnoea-Related correspond to Preferred Term Dyspnoea or Dyspnoea exertional*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Decreased Appetite-Related

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 0 (0.0) | NA | 33 | 0 (0.0) | NA | NA | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 0 (0.0) | NA | 28 | 0 (0.0) | NA | NA | NA |
| Age1: ≥65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age2: <70 years | 57 | 0 (0.0) | NA | 30 | 0 (0.0) | NA | NA | NA |
| Age2: ≥70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 0 (0.0) | NA | 20 | 0 (0.0) | NA | NA | NA |
| Gender: Female | 26 | 0 (0.0) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: China | 42 | 0 (0.0) | NA | 24 | 0 (0.0) | NA | NA | NA |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 0 (0.0) | NA | NA | NA |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 0 (0.0) | NA | 14 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*Time to First AE of Decreased Appetite-Related correspond to Preferred Decreased Appetite*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

**Anhang 4-G6.2: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse) - RCT RECOURSE (beide Datenschnitte) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)**

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE (excluding AE in relation to disease progression)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 520 (97.6) | 0.2 [0.2; 0.3] | 265 | 244 (92.1) | 0.4 [0.4; 0.4] | 1.49 [1.28; 1.75], <.0001 | |
| Age: <65 years | 299 | 289 (96.7) | 0.2 [0.2; 0.3] | 147 | 137 (93.2) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.51 [1.22; 1.87], 0.0002 | 0.8238 |
| Age: >= 65 years | 234 | 231 (98.7) | 0.3 [0.2; 0.4] | 118 | 107 (90.7) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.47 [1.16; 1.87], 0.0014 | |
| Age: <70 years | 405 | 393 (97.0) | 0.2 [0.2; 0.3] | 209 | 191 (91.4) | 0.4 [0.4; 0.5] | 1.51 [1.26; 1.81], <.0001 | 0.6642 |
| Age: >= 70 years | 128 | 127 (99.2) | 0.3 [0.2; 0.4] | 56 | 53 (94.6) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.35 [0.96; 1.91], 0.0829 | |
| Gender: Male | 326 | 318 (97.5) | 0.3 [0.2; 0.4] | 164 | 150 (91.5) | 0.4 [0.4; 0.5] | 1.49 [1.22; 1.83], <.0001 | 0.7436 |
| Gender: Female | 207 | 202 (97.6) | 0.2 [0.2; 0.3] | 101 | 94 (93.1) | 0.4 [0.3; 0.4] | 1.52 [1.18; 1.96], 0.0013 | |
| Region: Asia | 178 | 176 (98.9) | 0.2 [0.2; 0.3] | 88 | 81 (92.0) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.62 [1.23; 2.13], 0.0005 | 0.5504 |
| Region: Western | 355 | 344 (96.9) | 0.3 [0.2; 0.3] | 177 | 163 (92.1) | 0.4 [0.3; 0.4] | 1.43 [1.18; 1.74], 0.0002 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 264 (97.8) | 0.3 [0.2; 0.4] | 131 | 118 (90.1) | 0.4 [0.3; 0.4] | 1.50 [1.20; 1.88], 0.0004 | 0.8038 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 256 (97.3) | 0.2 [0.2; 0.3] | 134 | 126 (94.0) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.47 [1.19; 1.83], 0.0004 | |
| KRAS: Wild | 262 | 259 (98.9) | 0.3 [0.2; 0.4] | 130 | 119 (91.5) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.40 [1.12; 1.75], 0.0026 | 0.3287 |
| KRAS: Mutant | 271 | 261 (96.3) | 0.2 [0.2; 0.3] | 135 | 125 (92.6) | 0.4 [0.3; 0.4] | 1.58 [1.27; 1.97], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 92 (97.9) | 0.2 [0.2; 0.4] | 45 | 40 (88.9) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.65 [1.11; 2.47], 0.0136 | 0.6092 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 117 (98.3) | 0.2 [0.2; 0.3] | 54 | 51 (94.4) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.67 [1.18; 2.36], 0.0035 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 311 (97.2) | 0.2 [0.2; 0.3] | 166 | 153 (92.2) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.38 [1.14; 1.69], 0.0012 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade 1-2 (excluding AE in relation to disease progression)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 511 (95.9) | 0.3 [0.2; 0.3] | 265 | 237 (89.4) | 0.4 [0.4; 0.5] | 1.51 [1.29; 1.77], <.0001 | |
| Age: <65 years | 299 | 285 (95.3) | 0.2 [0.2; 0.3] | 147 | 135 (91.8) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.49 [1.20; 1.85], 0.0002 | 0.5042 |
| Age: >= 65 years | 234 | 226 (96.6) | 0.3 [0.2; 0.4] | 118 | 102 (86.4) | 0.4 [0.4; 0.5] | 1.52 [1.19; 1.94], 0.0007 | |
| Age: <70 years | 405 | 388 (95.8) | 0.2 [0.2; 0.3] | 209 | 185 (88.5) | 0.4 [0.4; 0.5] | 1.55 [1.30; 1.86], <.0001 | 0.4878 |
| Age: >= 70 years | 128 | 123 (96.1) | 0.3 [0.2; 0.4] | 56 | 52 (92.9) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.29 [0.91; 1.83], 0.1492 | |
| Gender: Male | 326 | 311 (95.4) | 0.3 [0.2; 0.4] | 164 | 145 (88.4) | 0.4 [0.4; 0.5] | 1.56 [1.27; 1.92], <.0001 | 0.6411 |
| Gender: Female | 207 | 200 (96.6) | 0.2 [0.2; 0.3] | 101 | 92 (91.1) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.45 [1.12; 1.86], 0.0043 | |
| Region: Asia | 178 | 175 (98.3) | 0.2 [0.2; 0.3] | 88 | 79 (89.8) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.71 [1.30; 2.26], 0.0001 | 0.4992 |
| Region: Western | 355 | 336 (94.6) | 0.3 [0.2; 0.3] | 177 | 158 (89.3) | 0.4 [0.4; 0.5] | 1.42 [1.17; 1.72], 0.0004 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 256 (94.8) | 0.3 [0.2; 0.4] | 131 | 113 (86.3) | 0.4 [0.4; 0.5] | 1.51 [1.20; 1.90], 0.0003 | 0.6761 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 255 (97.0) | 0.2 [0.2; 0.3] | 134 | 124 (92.5) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.49 [1.19; 1.85], 0.0004 | |
| KRAS: Wild | 262 | 253 (96.6) | 0.3 [0.2; 0.4] | 130 | 116 (89.2) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.35 [1.08; 1.69], 0.0081 | 0.1730 |
| KRAS: Mutant | 271 | 258 (95.2) | 0.2 [0.2; 0.3] | 135 | 121 (89.6) | 0.4 [0.4; 0.5] | 1.68 [1.35; 2.11], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 92 (97.9) | 0.3 [0.2; 0.4] | 45 | 40 (88.9) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.76 [1.17; 2.64], 0.0064 | 0.6445 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 115 (96.6) | 0.2 [0.2; 0.3] | 54 | 51 (94.4) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.52 [1.08; 2.14], 0.0170 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 304 (95.0) | 0.3 [0.2; 0.3] | 166 | 146 (88.0) | 0.4 [0.4; 0.5] | 1.42 [1.16; 1.73], 0.0006 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade >=3 (excluding AE in relation to disease progression)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 338 (63.4) | 1.8 [1.6; 2.0] | 265 | 105 (39.6) | 3.8 [2.8; 18.6] | 1.74 [1.40; 2.17], <.0001 | |
| Age: <65 years | 299 | 175 (58.5) | 2.1 [1.8; 2.8] | 147 | 59 (40.1) | 3.8 [2.5; .] | 1.49 [1.11; 2.01], 0.0079 | 0.1188 |
| Age: >= 65 years | 234 | 163 (69.7) | 1.5 [1.1; 1.9] | 118 | 46 (39.0) | 18.6 [2.8; 18.6] | 2.10 [1.50; 2.93], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 245 (60.5) | 1.9 [1.6; 2.4] | 209 | 86 (41.1) | 3.8 [2.8; 18.6] | 1.56 [1.22; 2.00], 0.0004 | 0.0884 |
| Age: >= 70 years | 128 | 93 (72.7) | 1.4 [1.0; 1.8] | 56 | 19 (33.9) | NA | 2.49 [1.50; 4.12], 0.0003 | |
| Gender: Male | 326 | 196 (60.1) | 2.0 [1.8; 2.8] | 164 | 66 (40.2) | 4.1 [3.2; 18.6] | 1.57 [1.18; 2.08], 0.0017 | 0.2492 |
| Gender: Female | 207 | 142 (68.6) | 1.5 [1.0; 1.8] | 101 | 39 (38.6) | 2.8 [2.5; .] | 2.01 [1.40; 2.89], 0.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 112 (62.9) | 1.8 [1.4; 2.6] | 88 | 39 (44.3) | 3.2 [2.3; .] | 1.48 [1.02; 2.13], 0.0372 | 0.3165 |
| Region: Western | 355 | 226 (63.7) | 1.9 [1.5; 2.1] | 177 | 66 (37.3) | 5.4 [2.8; 18.6] | 1.90 [1.44; 2.51], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 173 (64.1) | 1.9 [1.6; 2.1] | 131 | 48 (36.6) | 3.3 [2.8; 18.6] | 1.88 [1.36; 2.60], 0.0001 | 0.5137 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 165 (62.7) | 1.7 [1.1; 2.2] | 134 | 57 (42.5) | 3.8 [2.4; .] | 1.62 [1.20; 2.20], 0.0016 | |
| KRAS: Wild | 262 | 168 (64.1) | 1.8 [1.4; 2.3] | 130 | 49 (37.7) | NA | 1.85 [1.35; 2.55], 0.0001 | 0.5534 |
| KRAS: Mutant | 271 | 170 (62.7) | 1.9 [1.4; 2.1] | 135 | 56 (41.5) | 3.8 [2.4; 18.6] | 1.64 [1.21; 2.23], 0.0014 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 56 (59.6) | 1.9 [1.2; 2.8] | 45 | 16 (35.6) | 3.8 [2.5; .] | 1.78 [1.02; 3.13], 0.0407 | 0.9900 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 71 (59.7) | 1.6 [1.4; 2.8] | 54 | 22 (40.7) | 2.8 [2.3; 18.6] | 1.73 [1.06; 2.83], 0.0278 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 211 (65.9) | 1.9 [1.5; 2.1] | 166 | 67 (40.4) | 5.4 [2.8; .] | 1.78 [1.35; 2.35], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation (excluding AE in relation to disease progression)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 16 (3.0) | NA | 265 | 4 (1.5) | NA | 1.64 [0.54; 4.98], 0.3760 | |
| Age: <65 years | 299 | 9 (3.0) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 3.65 [0.45; 29.24], 0.1925 | 0.2587 |
| Age: >= 65 years | 234 | 7 (3.0) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 0.94 [0.24; 3.72], 0.9340 | |
| Age: <70 years | 405 | 12 (3.0) | NA | 209 | 3 (1.4) | NA | 1.69 [0.47; 6.10], 0.4191 | 0.8433 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 1.37 [0.14; 13.16], 0.7858 | |
| Gender: Male | 326 | 9 (2.8) | NA | 164 | 4 (2.4) | NA | 1.00 [0.30; 3.29], 0.9982 | 0.9905 |
| Gender: Female | 207 | 7 (3.4) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1072 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 0.49 [0.07; 3.50], 0.4686 | 0.1233 |
| Region: Western | 355 | 14 (3.9) | NA | 177 | 2 (1.1) | NA | 2.77 [0.62; 12.36], 0.1639 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 13 (4.8) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 2.51 [0.56; 11.32], 0.2162 | 0.2344 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 3 (1.1) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 0.74 [0.12; 4.41], 0.7370 | |
| KRAS: Wild | 262 | 8 (3.1) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 3.43 [0.42; 27.78], 0.2187 | 0.3827 |
| KRAS: Mutant | 271 | 8 (3.0) | NA | 135 | 3 (2.2) | NA | 1.05 [0.27; 4.06], 0.9436 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2497 | 0.5528 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 3 (2.5) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 0.50 [0.08; 3.08], 0.4469 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 10 (3.1) | NA | 166 | 2 (1.2) | NA | 2.28 [0.49; 10.54], 0.2786 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first serious AE (excluding AE in relation to disease progression)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 118 (22.1) | 13.4 [10.8; .] | 265 | 45 (17.0) | NA | 1.02 [0.72; 1.45], 0.9042 | |
| Age: <65 years | 299 | 59 (19.7) | NA | 147 | 23 (15.6) | NA | 1.00 [0.61; 1.64], 0.9943 | 0.9250 |
| Age: >= 65 years | 234 | 59 (25.2) | 10.8 [8.2; .] | 118 | 22 (18.6) | NA | 1.06 [0.64; 1.76], 0.8105 | |
| Age: <70 years | 405 | 80 (19.8) | NA | 209 | 35 (16.7) | NA | 0.92 [0.61; 1.39], 0.6988 | 0.5336 |
| Age: >= 70 years | 128 | 38 (29.7) | 9.2 [8.0; .] | 56 | 10 (17.9) | NA | 1.36 [0.66; 2.80], 0.4027 | |
| Gender: Male | 326 | 63 (19.3) | NA | 164 | 31 (18.9) | NA | 0.80 [0.52; 1.24], 0.3179 | 0.1297 |
| Gender: Female | 207 | 55 (26.6) | 11.6 [9.0; .] | 101 | 14 (13.9) | NA | 1.38 [0.75; 2.54], 0.2987 | |
| Region: Asia | 178 | 38 (21.3) | NA | 88 | 20 (22.7) | NA | 0.74 [0.43; 1.29], 0.2924 | 0.1228 |
| Region: Western | 355 | 80 (22.5) | 13.4 [10.8; .] | 177 | 25 (14.1) | NA | 1.24 [0.79; 1.97], 0.3472 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 56 (20.7) | 13.4 [10.8; .] | 131 | 15 (11.5) | NA | 1.34 [0.75; 2.40], 0.3236 | 0.1591 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 62 (23.6) | NA | 134 | 30 (22.4) | NA | 0.89 [0.57; 1.38], 0.5940 | |
| KRAS: Wild | 262 | 66 (25.2) | 13.4 [9.0; .] | 130 | 19 (14.6) | NA | 1.36 [0.81; 2.28], 0.2435 | 0.1146 |
| KRAS: Mutant | 271 | 52 (19.2) | NA | 135 | 26 (19.3) | NA | 0.77 [0.48; 1.25], 0.2965 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 14 (14.9) | NA | 45 | 8 (17.8) | NA | 0.82 [0.34; 1.97], 0.6501 | 0.5538 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 27 (22.7) | 8.7 [7.5; .] | 54 | 12 (22.2) | NA | 0.76 [0.37; 1.55], 0.4507 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 77 (24.1) | 13.4 [9.2; .] | 166 | 25 (15.1) | NA | 1.13 [0.71; 1.80], 0.5990 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE (excluding AE in relation to disease progression)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 520 (97.6) | 0.2 [0.2; 0.3] | 265 | 242 (91.3) | 0.4 [0.4; 0.4] | 1.48 [1.27; 1.73], <.0001 | |
| Age: <65 years | 299 | 289 (96.7) | 0.2 [0.2; 0.3] | 147 | 137 (93.2) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.51 [1.22; 1.87], 0.0002 | 0.9334 |
| Age: >= 65 years | 234 | 231 (98.7) | 0.3 [0.2; 0.4] | 118 | 105 (89.0) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.46 [1.15; 1.86], 0.0017 | |
| Age: <70 years | 405 | 393 (97.0) | 0.2 [0.2; 0.3] | 209 | 190 (90.9) | 0.4 [0.4; 0.5] | 1.51 [1.26; 1.80], <.0001 | 0.6423 |
| Age: >= 70 years | 128 | 127 (99.2) | 0.3 [0.2; 0.4] | 56 | 52 (92.9) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.34 [0.95; 1.88], 0.0976 | |
| Gender: Male | 326 | 318 (97.5) | 0.3 [0.2; 0.4] | 164 | 148 (90.2) | 0.4 [0.4; 0.5] | 1.48 [1.21; 1.81], 0.0001 | 0.7977 |
| Gender: Female | 207 | 202 (97.6) | 0.2 [0.2; 0.3] | 101 | 94 (93.1) | 0.4 [0.3; 0.4] | 1.52 [1.18; 1.96], 0.0013 | |
| Region: Asia | 178 | 176 (98.9) | 0.2 [0.2; 0.3] | 88 | 81 (92.0) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.62 [1.23; 2.13], 0.0005 | 0.4684 |
| Region: Western | 355 | 344 (96.9) | 0.3 [0.2; 0.3] | 177 | 161 (91.0) | 0.4 [0.3; 0.4] | 1.42 [1.17; 1.72], 0.0003 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 264 (97.8) | 0.3 [0.2; 0.4] | 131 | 116 (88.5) | 0.4 [0.3; 0.4] | 1.48 [1.18; 1.85], 0.0006 | 0.9273 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 256 (97.3) | 0.2 [0.2; 0.3] | 134 | 126 (94.0) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.47 [1.19; 1.83], 0.0004 | |
| KRAS: Wild | 262 | 259 (98.9) | 0.3 [0.2; 0.4] | 130 | 118 (90.8) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.39 [1.11; 1.73], 0.0038 | 0.3486 |
| KRAS: Mutant | 271 | 261 (96.3) | 0.2 [0.2; 0.3] | 135 | 124 (91.9) | 0.4 [0.3; 0.4] | 1.58 [1.27; 1.97], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 92 (97.9) | 0.2 [0.2; 0.4] | 45 | 39 (86.7) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.65 [1.11; 2.47], 0.0136 | 0.6819 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 117 (98.3) | 0.2 [0.2; 0.3] | 54 | 50 (92.6) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.67 [1.18; 2.36], 0.0035 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 311 (97.2) | 0.2 [0.2; 0.3] | 166 | 153 (92.2) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.38 [1.14; 1.69], 0.0012 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade 1-2 (excluding AE in relation to disease progression)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 511 (95.9) | 0.3 [0.2; 0.3] | 265 | 235 (88.7) | 0.4 [0.4; 0.5] | 1.50 [1.28; 1.75], <.0001 | |
| Age: <65 years | 299 | 285 (95.3) | 0.2 [0.2; 0.3] | 147 | 135 (91.8) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.49 [1.20; 1.85], 0.0002 | 0.5945 |
| Age: >= 65 years | 234 | 226 (96.6) | 0.3 [0.2; 0.4] | 118 | 100 (84.7) | 0.4 [0.4; 0.5] | 1.51 [1.18; 1.92], 0.0009 | |
| Age: <70 years | 405 | 388 (95.8) | 0.2 [0.2; 0.3] | 209 | 184 (88.0) | 0.4 [0.4; 0.5] | 1.55 [1.29; 1.86], <.0001 | 0.4620 |
| Age: >= 70 years | 128 | 123 (96.1) | 0.3 [0.2; 0.4] | 56 | 51 (91.1) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.28 [0.90; 1.81], 0.1645 | |
| Gender: Male | 326 | 311 (95.4) | 0.3 [0.2; 0.4] | 164 | 143 (87.2) | 0.4 [0.4; 0.5] | 1.54 [1.25; 1.90], <.0001 | 0.7376 |
| Gender: Female | 207 | 200 (96.6) | 0.2 [0.2; 0.3] | 101 | 92 (91.1) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.45 [1.13; 1.87], 0.0038 | |
| Region: Asia | 178 | 175 (98.3) | 0.2 [0.2; 0.3] | 88 | 79 (89.8) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.71 [1.29; 2.25], 0.0001 | 0.4286 |
| Region: Western | 355 | 336 (94.6) | 0.3 [0.2; 0.3] | 177 | 156 (88.1) | 0.4 [0.4; 0.5] | 1.40 [1.15; 1.70], 0.0006 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 256 (94.8) | 0.3 [0.2; 0.4] | 131 | 111 (84.7) | 0.4 [0.4; 0.5] | 1.50 [1.19; 1.88], 0.0005 | 0.7768 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 255 (97.0) | 0.2 [0.2; 0.3] | 134 | 124 (92.5) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.48 [1.19; 1.85], 0.0004 | |
| KRAS: Wild | 262 | 253 (96.6) | 0.3 [0.2; 0.4] | 130 | 115 (88.5) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.33 [1.07; 1.67], 0.0109 | 0.1755 |
| KRAS: Mutant | 271 | 258 (95.2) | 0.2 [0.2; 0.3] | 135 | 120 (88.9) | 0.4 [0.4; 0.5] | 1.67 [1.33; 2.09], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 92 (97.9) | 0.3 [0.2; 0.4] | 45 | 39 (86.7) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.76 [1.17; 2.64], 0.0064 | 0.6375 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 115 (96.6) | 0.2 [0.2; 0.3] | 54 | 50 (92.6) | 0.4 [0.3; 0.5] | 1.49 [1.06; 2.11], 0.0224 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 304 (95.0) | 0.3 [0.2; 0.4] | 166 | 146 (88.0) | 0.4 [0.4; 0.5] | 1.42 [1.16; 1.73], 0.0006 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade >=3 (excluding AE in relation to disease progression)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 336 (63.0) | 1.8 [1.6; 2.0] | 265 | 104 (39.2) | 3.8 [2.8; .] | 1.72 [1.38; 2.14], <.0001 | |
| Age: <65 years | 299 | 174 (58.2) | 2.1 [1.8; 2.8] | 147 | 59 (40.1) | 3.8 [2.5; .] | 1.49 [1.11; 2.01], 0.0079 | 0.1662 |
| Age: >= 65 years | 234 | 162 (69.2) | 1.5 [1.1; 1.9] | 118 | 45 (38.1) | 3.2 [2.8; .] | 2.04 [1.46; 2.85], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 244 (60.2) | 1.9 [1.6; 2.4] | 209 | 85 (40.7) | 3.3 [2.8; .] | 1.55 [1.21; 1.99], 0.0005 | 0.1135 |
| Age: >= 70 years | 128 | 92 (71.9) | 1.4 [1.0; 1.8] | 56 | 19 (33.9) | 3.2 [3.2; .] | 2.42 [1.46; 4.01], 0.0004 | |
| Gender: Male | 326 | 194 (59.5) | 2.0 [1.8; 2.8] | 164 | 65 (39.6) | 4.1 [3.2; .] | 1.54 [1.16; 2.05], 0.0026 | 0.2015 |
| Gender: Female | 207 | 142 (68.6) | 1.5 [1.0; 1.8] | 101 | 39 (38.6) | 2.8 [2.5; .] | 2.01 [1.40; 2.88], 0.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 112 (62.9) | 1.8 [1.4; 2.6] | 88 | 39 (44.3) | 3.2 [2.3; .] | 1.48 [1.02; 2.13], 0.0372 | 0.3700 |
| Region: Western | 355 | 224 (63.1) | 1.9 [1.5; 2.1] | 177 | 65 (36.7) | 5.4 [2.8; .] | 1.86 [1.41; 2.46], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 171 (63.3) | 1.9 [1.6; 2.1] | 131 | 47 (35.9) | 3.3 [2.5; .] | 1.83 [1.32; 2.53], 0.0002 | 0.6261 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 165 (62.7) | 1.7 [1.1; 2.2] | 134 | 57 (42.5) | 3.8 [2.4; .] | 1.62 [1.20; 2.20], 0.0016 | |
| KRAS: Wild | 262 | 166 (63.4) | 1.8 [1.4; 2.3] | 130 | 49 (37.7) | NA | 1.82 [1.32; 2.50], 0.0002 | 0.5889 |
| KRAS: Mutant | 271 | 170 (62.7) | 1.9 [1.4; 2.1] | 135 | 55 (40.7) | 3.8 [2.4; 5.4] | 1.63 [1.20; 2.21], 0.0017 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 56 (59.6) | 1.9 [1.2; 2.8] | 45 | 16 (35.6) | 3.8 [2.5; .] | 1.74 [0.99; 3.06], 0.0514 | 0.9652 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 71 (59.7) | 1.6 [1.4; 2.8] | 54 | 21 (38.9) | 2.8 [2.3; .] | 1.71 [1.05; 2.81], 0.0305 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 209 (65.3) | 1.9 [1.5; 2.1] | 166 | 67 (40.4) | 5.4 [2.8; .] | 1.78 [1.35; 2.34], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation (excluding AE in relation to disease progression)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 16 (3.0) | NA | 265 | 4 (1.5) | NA | 1.62 [0.53; 4.93], 0.3893 | |
| Age: <65 years | 299 | 9 (3.0) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 3.65 [0.45; 29.24], 0.1925 | 0.2544 |
| Age: >= 65 years | 234 | 7 (3.0) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 0.92 [0.23; 3.64], 0.9019 | |
| Age: <70 years | 405 | 12 (3.0) | NA | 209 | 3 (1.4) | NA | 1.67 [0.46; 6.05], 0.4300 | 0.8353 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 1.31 [0.13; 12.88], 0.8191 | |
| Gender: Male | 326 | 9 (2.8) | NA | 164 | 4 (2.4) | NA | 0.98 [0.29; 3.24], 0.9689 | 0.9905 |
| Gender: Female | 207 | 7 (3.4) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1072 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 0.49 [0.07; 3.50], 0.4686 | 0.1249 |
| Region: Western | 355 | 14 (3.9) | NA | 177 | 2 (1.1) | NA | 2.73 [0.61; 12.21], 0.1710 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 13 (4.8) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 2.45 [0.54; 11.11], 0.2291 | 0.2381 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 3 (1.1) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 0.74 [0.12; 4.41], 0.7370 | |
| KRAS: Wild | 262 | 8 (3.1) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 3.39 [0.42; 27.51], 0.2240 | 0.3835 |
| KRAS: Mutant | 271 | 8 (3.0) | NA | 135 | 3 (2.2) | NA | 1.04 [0.27; 4.02], 0.9600 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2782 | 0.5442 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 3 (2.5) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 0.48 [0.08; 3.00], 0.4228 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 10 (3.1) | NA | 166 | 2 (1.2) | NA | 2.28 [0.49; 10.55], 0.2780 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first serious AE (excluding AE in relation to disease progression)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median in months [95% CI] | N | n (%) | Median in months [95% CI] | Hazard Ratio [95% CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 114 (21.4) | NA | 265 | 45 (17.0) | NA | 0.98 [0.69; 1.40], 0.9243 | |
| Age: <65 years | 299 | 57 (19.1) | NA | 147 | 23 (15.6) | NA | 1.00 [0.61; 1.64], 0.9943 | 0.9559 |
| Age: >= 65 years | 234 | 57 (24.4) | NA | 118 | 22 (18.6) | NA | 0.99 [0.59; 1.64], 0.9634 | |
| Age: <70 years | 405 | 78 (19.3) | NA | 209 | 35 (16.7) | NA | 0.90 [0.60; 1.36], 0.6277 | 0.6292 |
| Age: >= 70 years | 128 | 36 (28.1) | 10.8 [8.0; .] | 56 | 10 (17.9) | NA | 1.17 [0.56; 2.44], 0.6811 | |
| Gender: Male | 326 | 61 (18.7) | NA | 164 | 31 (18.9) | NA | 0.77 [0.50; 1.20], 0.2475 | 0.1294 |
| Gender: Female | 207 | 53 (25.6) | NA | 101 | 14 (13.9) | NA | 1.38 [0.75; 2.54], 0.2987 | |
| Region: Asia | 178 | 38 (21.3) | NA | 88 | 20 (22.7) | NA | 0.74 [0.43; 1.29], 0.2924 | 0.1628 |
| Region: Western | 355 | 76 (21.4) | NA | 177 | 25 (14.1) | NA | 1.18 [0.74; 1.87], 0.4909 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 52 (19.3) | NA | 131 | 15 (11.5) | NA | 1.21 [0.67; 2.18], 0.5296 | 0.2340 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 62 (23.6) | NA | 134 | 30 (22.4) | NA | 0.89 [0.57; 1.38], 0.5940 | |
| KRAS: Wild | 262 | 63 (24.0) | NA | 130 | 19 (14.6) | NA | 1.29 [0.77; 2.18], 0.3357 | 0.1304 |
| KRAS: Mutant | 271 | 51 (18.8) | NA | 135 | 26 (19.3) | NA | 0.76 [0.47; 1.23], 0.2595 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 14 (14.9) | NA | 45 | 8 (17.8) | NA | 0.82 [0.34; 1.97], 0.6501 | 0.5012 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 27 (22.7) | 8.4 [7.5; .] | 54 | 12 (22.2) | NA | 0.76 [0.37; 1.54], 0.4418 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 73 (22.8) | NA | 166 | 25 (15.1) | NA | 1.14 [0.71; 1.81], 0.5926 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event excluding AE in relation to disease progression

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 59 (96.7) | 0.5 [0.4; 0.6] | 33 | 27 (81.8) | 0.7 [0.4; 1.8] | 1.88 [1.16; 3.06], 0.0095 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 47 (95.9) | 0.5 [0.3; 0.8] | 28 | 23 (82.1) | 0.7 [0.4; 1.6] | 1.74 [1.04; 2.93], 0.0340 | 0.6128 |
| Age1: ≥65 years | 12 | 12 (100.0) | 0.5 [0.1; 1.0] | 5 | 4 (80.0) | 1.5 [0.0; 2.6] | 2.80 [0.60; 13.16], 0.1760 | |
| Age2: <70 years | 57 | 55 (96.5) | 0.5 [0.4; 0.6] | 30 | 24 (80.0) | 0.8 [0.5; 1.8] | 1.95 [1.17; 3.25], 0.0094 | 0.6042 |
| Age2: ≥70 years | 4 | 4 (100.0) | 0.7 [0.1; 1.4] | 3 | 3 (100.0) | 0.4 [0.0; 2.6] | 1.20 [0.22; 6.71], 0.8339 | |
| Gender: Male | 35 | 35 (100.0) | 0.4 [0.2; 0.9] | 20 | 16 (80.0) | 0.7 [0.4; 2.6] | 2.45 [1.25; 4.81], 0.0073 | 0.2302 |
| Gender: Female | 26 | 24 (92.3) | 0.5 [0.5; 1.0] | 13 | 11 (84.6) | 0.7 [0.4; 1.8] | 1.34 [0.65; 2.78], 0.4317 | |
| Country: China | 42 | 40 (95.2) | 0.5 [0.4; 0.9] | 24 | 18 (75.0) | 0.9 [0.4; 1.9] | 1.82 [1.02; 3.25], 0.0400 | 0.6459 |
| Country: Korea | 17 | 17 (100.0) | 0.3 [0.2; 1.0] | 7 | 7 (100.0) | 1.0 [0.1; 1.8] | 2.49 [0.79; 7.80], 0.1098 | |
| Country: Thailand | 2 | 2 (100.0) | 0.7 [0.5; 0.9] | 2 | 2 (100.0) | 0.5 [.; .] | 0.50 [0.05; 5.51], 0.5637 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 25 (100.0) | 0.4 [0.2; 0.6] | 19 | 15 (78.9) | 0.4 [0.3; 1.5] | 2.15 [1.04; 4.41], 0.0341 | 0.7099 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 34 (94.4) | 0.5 [0.4; 1.0] | 14 | 12 (85.7) | 1.3 [0.5; 1.8] | 1.85 [0.93; 3.68], 0.0755 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTCAE-grade 1-2 excluding AE in relation to disease progression

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 57 (93.4) | 0.5 [0.4; 0.9] | 33 | 26 (78.8) | 1.1 [0.5; 1.8] | 1.81 [1.11; 2.96], 0.0158 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 45 (91.8) | 0.5 [0.3; 0.9] | 28 | 22 (78.6) | 1.1 [0.5; 1.8] | 1.67 [0.99; 2.84], 0.0539 | 0.5383 |
| Age1: ≥65 years | 12 | 12 (100.0) | 0.5 [0.1; 1.0] | 5 | 4 (80.0) | 1.5 [0.0; 2.6] | 2.80 [0.60; 13.16], 0.1760 | |
| Age2: <70 years | 57 | 53 (93.0) | 0.5 [0.4; 0.9] | 30 | 23 (76.7) | 1.3 [0.5; 1.8] | 1.89 [1.12; 3.17], 0.0147 | 0.6754 |
| Age2: ≥70 years | 4 | 4 (100.0) | 0.7 [0.1; 1.4] | 3 | 3 (100.0) | 0.4 [0.0; 2.6] | 1.20 [0.22; 6.71], 0.8339 | |
| Gender: Male | 35 | 33 (94.3) | 0.5 [0.2; 0.9] | 20 | 15 (75.0) | 1.2 [0.4; 2.6] | 2.29 [1.15; 4.57], 0.0159 | 0.2621 |
| Gender: Female | 26 | 24 (92.3) | 0.5 [0.5; 1.0] | 13 | 11 (84.6) | 1.1 [0.4; 1.8] | 1.35 [0.65; 2.78], 0.4198 | |
| Country: China | 42 | 39 (92.9) | 0.5 [0.4; 0.9] | 24 | 17 (70.8) | 1.5 [0.5; 1.9] | 1.95 [1.08; 3.53], 0.0248 | 0.6997 |
| Country: Korea | 17 | 16 (94.1) | 0.3 [0.2; 1.2] | 7 | 7 (100.0) | 1.0 [0.1; 1.8] | 1.46 [0.53; 4.05], 0.4633 | |
| Country: Thailand | 2 | 2 (100.0) | 0.7 [0.5; 0.9] | 2 | 2 (100.0) | 0.5 [.; .] | 0.50 [0.05; 5.51], 0.5637 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 24 (96.0) | 0.5 [0.2; 0.9] | 19 | 14 (73.7) | 0.5 [0.3; 2.6] | 1.99 [0.96; 4.09], 0.0579 | 0.8186 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 33 (91.7) | 0.6 [0.4; 1.0] | 14 | 12 (85.7) | 1.4 [0.5; 1.8] | 1.85 [0.93; 3.70], 0.0763 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTCAE-grade >=3 excluding AE in relation to disease progression

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 28 (45.9) | 4.3 [1.9; .] | 33 | 9 (27.3) | NA | 1.42 [0.67; 3.05], 0.3581 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 22 (44.9) | 4.3 [2.0; .] | 28 | 8 (28.6) | NA | 1.33 [0.58; 3.02], 0.4955 | 0.6210 |
| Age1: ≥65 years | 12 | 6 (50.0) | NA | 5 | 1 (20.0) | 2.6 [.; .] | 2.21 [0.26; 18.45], 0.4528 | |
| Age2: <70 years | 57 | 27 (47.4) | 3.2 [1.9; .] | 30 | 8 (26.7) | NA | 1.54 [0.69; 3.42], 0.2837 | 0.5055 |
| Age2: ≥70 years | 4 | 1 (25.0) | NA | 3 | 1 (33.3) | 2.6 [.; .] | 0.50 [0.03; 7.99], 0.6171 | |
| Gender: Male | 35 | 19 (54.3) | 2.8 [1.9; .] | 20 | 6 (30.0) | 2.6 [2.6; .] | 1.42 [0.56; 3.62], 0.4550 | 0.9790 |
| Gender: Female | 26 | 9 (34.6) | NA | 13 | 3 (23.1) | NA | 1.43 [0.39; 5.33], 0.5890 | |
| Country: China | 42 | 18 (42.9) | 4.3 [1.9; .] | 24 | 7 (29.2) | 2.6 [2.6; .] | 1.21 [0.50; 2.96], 0.6712 | 0.5819 |
| Country: Korea | 17 | 9 (52.9) | 2.8 [1.4; .] | 7 | 1 (14.3) | NA | 3.38 [0.42; 27.12], 0.2224 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 1 (50.0) | NA | 0.71 [0.04; 11.79], 0.8084 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 14 (56.0) | 2.8 [1.4; .] | 19 | 5 (26.3) | 2.6 [.; .] | 1.66 [0.58; 4.77], 0.3374 | 0.6797 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 14 (38.9) | 4.3 [1.9; .] | 14 | 4 (28.6) | NA | 1.22 [0.40; 3.76], 0.7238 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event excluding AE in relation to disease progression

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 7 (11.5) | NA | 33 | 4 (12.1) | NA | 0.76 [0.22; 2.62], 0.6591 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 6 (12.2) | NA | 28 | 3 (10.7) | NA | 1.04 [0.26; 4.16], 0.9565 | 0.4905 |
| Age1: ≥65 years | 12 | 1 (8.3) | NA | 5 | 1 (20.0) | 2.6 [.; .] | 0.22 [0.01; 3.59], 0.2467 | |
| Age2: <70 years | 57 | 6 (10.5) | NA | 30 | 3 (10.0) | NA | 0.94 [0.23; 3.76], 0.9289 | 0.8405 |
| Age2: ≥70 years | 4 | 1 (25.0) | NA | 3 | 1 (33.3) | 2.6 [.; .] | 0.50 [0.03; 7.99], 0.6171 | |
| Gender: Male | 35 | 5 (14.3) | NA | 20 | 4 (20.0) | 2.6 [2.6; .] | 0.50 [0.13; 1.90], 0.3005 | 0.9928 |
| Gender: Female | 26 | 2 (7.7) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3125 | |
| Country: China | 42 | 5 (11.9) | NA | 24 | 3 (12.5) | 2.6 [.; .] | 0.72 [0.16; 3.14], 0.6603 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 2 (11.8) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3568 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 1 (50.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.3173 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 4 (16.0) | NA | 19 | 3 (15.8) | 2.6 [.; .] | 0.66 [0.14; 3.12], 0.5954 | 0.7815 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 3 (8.3) | NA | 14 | 1 (7.1) | NA | 1.14 [0.12; 10.96], 0.9101 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to adverse event resulting in treatment discontinuation excluding AE in relation to disease progression

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 1 (1.6) | NA | 33 | 3 (9.1) | NA | 0.17 [0.02; 1.66], 0.0847 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 1 (2.0) | NA | 28 | 3 (10.7) | NA | 0.18 [0.02; 1.74], 0.0955 | 0.9998 |
| Age1: ≥65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age2: <70 years | 57 | 1 (1.8) | NA | 30 | 3 (10.0) | NA | 0.17 [0.02; 1.61], 0.0779 | 0.9997 |
| Age2: ≥70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 1 (2.9) | NA | 20 | 3 (15.0) | NA | 0.18 [0.02; 1.70], 0.0904 | 0.9998 |
| Gender: Female | 26 | 0 (0.0) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: China | 42 | 1 (2.4) | NA | 24 | 3 (12.5) | NA | 0.18 [0.02; 1.73], 0.0934 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 2 (10.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1001 | 0.9965 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 1 (2.8) | NA | 14 | 1 (7.1) | NA | 0.38 [0.02; 6.08], 0.4771 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

**Anhang 4-G6.3: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (nach SOC und PT) - RCT RECOURSE (beide Datenschnitte) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)**

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 308 (57.8) | 1.9 [1.8; 2.6] | 265 | 29 (10.9) | NA | 6.45 [4.40; 9.45], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 152 (50.8) | 2.6 [2.1; 2.8] | 147 | 15 (10.2) | NA | 5.75 [3.37; 9.79], <.0001 | 0.1494 |
| Age: >= 65 years | 234 | 156 (66.7) | 1.5 [1.4; 1.8] | 118 | 14 (11.9) | NA | 7.35 [4.24; 12.74], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 217 (53.6) | 2.4 [1.9; 2.8] | 209 | 26 (12.4) | NA | 5.10 [3.39; 7.68], <.0001 | <.0001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 91 (71.1) | 1.4 [1.4; 1.8] | 56 | 3 (5.4) | NA | 18.98 [5.97; 60.35], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 187 (57.4) | 2.0 [1.8; 2.8] | 164 | 13 (7.9) | NA | 9.13 [5.20; 16.05], <.0001 | <.0001 |
| Gender: Female | 207 | 121 (58.5) | 1.9 [1.5; 2.5] | 101 | 16 (15.8) | NA | 4.05 [2.39; 6.86], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 97 (54.5) | 2.6 [1.7; 3.5] | 88 | 8 (9.1) | NA | 6.91 [3.35; 14.25], <.0001 | 0.4978 |
| Region: Western | 355 | 211 (59.4) | 1.9 [1.8; 2.4] | 177 | 21 (11.9) | NA | 6.27 [4.00; 9.83], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 159 (58.9) | 1.9 [1.8; 2.4] | 131 | 13 (9.9) | NA | 7.36 [4.17; 12.98], <.0001 | 0.1067 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 149 (56.7) | 2.0 [1.6; 2.8] | 134 | 16 (11.9) | NA | 5.71 [3.40; 9.58], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 152 (58.0) | 1.9 [1.8; 2.8] | 130 | 17 (13.1) | NA | 5.41 [3.27; 8.95], <.0001 | 0.0097 |
| KRAS: Mutant | 271 | 156 (57.6) | 1.9 [1.7; 2.8] | 135 | 12 (8.9) | NA | 7.92 [4.40; 14.28], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 50 (53.2) | 1.9 [1.6; 2.8] | 45 | 4 (8.9) | NA | 7.05 [2.52; 19.73], <.0001 | 0.0090 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 64 (53.8) | 2.0 [1.4; 5.9] | 54 | 8 (14.8) | NA | 4.30 [2.05; 9.01], <.0001 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 194 (60.6) | 1.9 [1.8; 2.7] | 166 | 17 (10.2) | NA | 7.31 [4.45; 12.03], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 218 (40.9) | 5.6 [3.7; 8.8] | 265 | 22 (8.3) | NA | 4.94 [3.17; 7.67], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 97 (32.4) | 10.6 [7.5; .] | 147 | 11 (7.5) | NA | 4.19 [2.24; 7.85], <.0001 | 0.0802 |
| Age: >= 65 years | 234 | 121 (51.7) | 3.3 [2.4; 4.5] | 118 | 11 (9.3) | NA | 5.66 [3.03; 10.54], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 144 (35.6) | 8.8 [5.1; .] | 209 | 19 (9.1) | NA | 3.71 [2.29; 6.00], <.0001 | <.0001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 74 (57.8) | 2.8 [1.7; 3.7] | 56 | 3 (5.4) | NA | 13.43 [4.19; 43.03], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 124 (38.0) | 7.3 [4.1; 15.8] | 164 | 10 (6.1) | NA | 6.60 [3.46; 12.60], <.0001 | 0.0003 |
| Gender: Female | 207 | 94 (45.4) | 4.1 [2.8; 7.5] | 101 | 12 (11.9) | NA | 3.47 [1.88; 6.40], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 93 (52.2) | 2.8 [1.8; 5.1] | 88 | 5 (5.7) | NA | 10.68 [4.33; 26.30], <.0001 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 125 (35.2) | 8.2 [4.6; .] | 177 | 17 (9.6) | NA | 3.28 [1.97; 5.46], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 92 (34.1) | 7.5 [4.5; .] | 131 | 11 (8.4) | NA | 3.41 [1.81; 6.42], <.0001 | 0.0016 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 126 (47.9) | 2.8 [2.4; 7.3] | 134 | 11 (8.2) | NA | 6.58 [3.55; 12.22], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 109 (41.6) | 5.1 [3.3; 8.8] | 130 | 14 (10.8) | NA | 3.76 [2.15; 6.58], <.0001 | 0.0011 |
| KRAS: Mutant | 271 | 109 (40.2) | 7.3 [3.5; 10.6] | 135 | 8 (5.9) | NA | 7.01 [3.40; 14.44], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 37 (39.4) | 3.3 [2.6; .] | 45 | 4 (8.9) | NA | 4.63 [1.63; 13.14], 0.0016 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 43 (36.1) | 7.3 [6.3; .] | 54 | 7 (13.0) | NA | 2.72 [1.21; 6.09], 0.0114 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 138 (43.1) | 5.1 [3.5; 8.8] | 166 | 11 (6.6) | NA | 6.35 [3.42; 11.78], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 159 (29.8) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 80 (26.8) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9991 |
| Age: >= 65 years | 234 | 79 (33.8) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 119 (29.4) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 1.0000 |
| Age: >= 70 years | 128 | 40 (31.3) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 100 (30.7) | 10.2 [7.4; .] | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9998 |
| Gender: Female | 207 | 59 (28.5) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 4 (2.2) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2065 | 0.9906 |
| Region: Western | 355 | 155 (43.7) | 3.5 [2.8; 5.1] | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 120 (44.4) | 3.5 [2.8; 5.1] | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9958 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 39 (14.8) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 80 (30.5) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 1.0000 |
| KRAS: Mutant | 271 | 79 (29.2) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 25 (26.6) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0004 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 30 (25.2) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0001 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 104 (32.5) | 10.2 [7.4; .] | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 414 (77.7) | 0.5 [0.4; 0.5] | 265 | 162 (61.1) | 1.5 [1.0; 1.9] | 1.62 [1.34; 1.95], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 237 (79.3) | 0.4 [0.4; 0.5] | 147 | 99 (67.3) | 1.0 [0.6; 1.8] | 1.48 [1.16; 1.88], 0.0014 | 0.0015 |
| Age: >= 65 years | 234 | 177 (75.6) | 0.5 [0.4; 0.9] | 118 | 63 (53.4) | 1.9 [1.4; 17.7] | 1.85 [1.37; 2.49], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 323 (79.8) | 0.4 [0.4; 0.5] | 209 | 134 (64.1) | 1.2 [0.8; 1.8] | 1.61 [1.31; 1.98], <.0001 | 0.3221 |
| Age: >= 70 years | 128 | 91 (71.1) | 0.8 [0.5; 1.3] | 56 | 28 (50.0) | 2.3 [1.4; .] | 1.65 [1.06; 2.55], 0.0238 | |
| Gender: Male | 326 | 240 (73.6) | 0.5 [0.4; 0.9] | 164 | 93 (56.7) | 1.9 [1.4; 2.6] | 1.65 [1.29; 2.11], <.0001 | 0.2951 |
| Gender: Female | 207 | 174 (84.1) | 0.3 [0.3; 0.5] | 101 | 69 (68.3) | 0.9 [0.6; 1.4] | 1.50 [1.12; 2.00], 0.0057 | |
| Region: Asia | 178 | 139 (78.1) | 0.5 [0.4; 0.8] | 88 | 56 (63.6) | 1.5 [0.7; 2.3] | 1.50 [1.09; 2.06], 0.0111 | 0.3978 |
| Region: Western | 355 | 275 (77.5) | 0.5 [0.4; 0.5] | 177 | 106 (59.9) | 1.4 [1.0; 2.1] | 1.68 [1.33; 2.11], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 204 (75.6) | 0.5 [0.4; 0.7] | 131 | 71 (54.2) | 1.6 [1.0; 17.7] | 1.74 [1.32; 2.29], <.0001 | 0.0484 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 210 (79.8) | 0.4 [0.3; 0.5] | 134 | 91 (67.9) | 1.4 [0.7; 1.9] | 1.48 [1.16; 1.90], 0.0018 | |
| KRAS: Wild | 262 | 201 (76.7) | 0.5 [0.4; 0.9] | 130 | 76 (58.5) | 1.6 [1.0; 2.4] | 1.66 [1.27; 2.18], 0.0002 | 0.8708 |
| KRAS: Mutant | 271 | 213 (78.6) | 0.4 [0.4; 0.5] | 135 | 86 (63.7) | 1.4 [0.7; 1.9] | 1.58 [1.22; 2.04], 0.0004 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 78 (83.0) | 0.4 [0.2; 0.5] | 45 | 26 (57.8) | 1.4 [0.6; .] | 1.96 [1.24; 3.11], 0.0036 | 0.0006 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 88 (73.9) | 0.4 [0.3; 0.8] | 54 | 39 (72.2) | 1.2 [0.9; 1.9] | 1.42 [0.96; 2.10], 0.0755 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 248 (77.5) | 0.5 [0.4; 0.7] | 166 | 97 (58.4) | 1.6 [1.1; 2.4] | 1.53 [1.21; 1.94], 0.0004 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Abdominal pain

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 81 (15.2) | NA | 265 | 36 (13.6) | NA | 1.02 [0.69; 1.53], 0.9086 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 43 (14.4) | NA | 147 | 18 (12.2) | NA | 1.03 [0.59; 1.81], 0.9168 | 0.3792 |
| Age: >= 65 years | 234 | 38 (16.2) | NA | 118 | 18 (15.3) | NA | 1.03 [0.58; 1.84], 0.9225 | |
| Age: <70 years | 405 | 57 (14.1) | NA | 209 | 29 (13.9) | NA | 0.94 [0.59; 1.49], 0.7973 | 0.1184 |
| Age: >= 70 years | 128 | 24 (18.8) | NA | 56 | 7 (12.5) | NA | 1.17 [0.48; 2.81], 0.7329 | |
| Gender: Male | 326 | 43 (13.2) | NA | 164 | 22 (13.4) | NA | 0.92 [0.54; 1.57], 0.7692 | 0.2344 |
| Gender: Female | 207 | 38 (18.4) | NA | 101 | 14 (13.9) | NA | 1.06 [0.56; 1.98], 0.8661 | |
| Region: Asia | 178 | 16 (9.0) | NA | 88 | 8 (9.1) | NA | 1.01 [0.41; 2.49], 0.9837 | 0.8261 |
| Region: Western | 355 | 65 (18.3) | 14.9 [14.9; .] | 177 | 28 (15.8) | NA | 1.03 [0.66; 1.61], 0.9061 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 49 (18.1) | 14.9 [14.9; .] | 131 | 15 (11.5) | NA | 1.42 [0.79; 2.55], 0.2343 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 32 (12.2) | NA | 134 | 21 (15.7) | NA | 0.71 [0.40; 1.25], 0.2332 | |
| KRAS: Wild | 262 | 42 (16.0) | NA | 130 | 15 (11.5) | NA | 1.29 [0.71; 2.34], 0.4026 | 0.0096 |
| KRAS: Mutant | 271 | 39 (14.4) | NA | 135 | 21 (15.6) | NA | 0.83 [0.48; 1.43], 0.5030 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 17 (18.1) | 13.5 [.; .] | 45 | 6 (13.3) | NA | 1.32 [0.51; 3.38], 0.5661 | 0.2838 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 19 (16.0) | NA | 54 | 9 (16.7) | NA | 0.98 [0.42; 2.29], 0.9710 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 45 (14.1) | NA | 166 | 21 (12.7) | NA | 0.95 [0.56; 1.61], 0.8443 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Constipation

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 82 (15.4) | NA | 265 | 40 (15.1) | NA | 0.83 [0.57; 1.23], 0.3540 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 47 (15.7) | NA | 147 | 20 (13.6) | NA | 0.92 [0.53; 1.57], 0.7498 | 0.0126 |
| Age: >= 65 years | 234 | 35 (15.0) | NA | 118 | 20 (16.9) | NA | 0.75 [0.43; 1.32], 0.3193 | |
| Age: <70 years | 405 | 59 (14.6) | NA | 209 | 31 (14.8) | NA | 0.80 [0.51; 1.25], 0.3205 | 0.7166 |
| Age: >= 70 years | 128 | 23 (18.0) | NA | 56 | 9 (16.1) | NA | 0.86 [0.38; 1.92], 0.7098 | |
| Gender: Male | 326 | 47 (14.4) | NA | 164 | 24 (14.6) | NA | 0.83 [0.50; 1.36], 0.4549 | 0.9502 |
| Gender: Female | 207 | 35 (16.9) | NA | 101 | 16 (15.8) | NA | 0.80 [0.43; 1.48], 0.4730 | |
| Region: Asia | 178 | 26 (14.6) | NA | 88 | 12 (13.6) | NA | 0.87 [0.43; 1.76], 0.7052 | 0.4869 |
| Region: Western | 355 | 56 (15.8) | NA | 177 | 28 (15.8) | NA | 0.82 [0.51; 1.30], 0.3886 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 42 (15.6) | NA | 131 | 17 (13.0) | NA | 0.97 [0.54; 1.72], 0.9052 | 0.0553 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 40 (15.2) | NA | 134 | 23 (17.2) | NA | 0.74 [0.44; 1.25], 0.2649 | |
| KRAS: Wild | 262 | 35 (13.4) | NA | 130 | 20 (15.4) | NA | 0.74 [0.42; 1.29], 0.2821 | 0.0331 |
| KRAS: Mutant | 271 | 47 (17.3) | NA | 135 | 20 (14.8) | NA | 0.93 [0.54; 1.59], 0.7909 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 20 (21.3) | NA | 45 | 4 (8.9) | NA | 2.20 [0.74; 6.56], 0.1467 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 16 (13.4) | NA | 54 | 8 (14.8) | NA | 0.67 [0.28; 1.62], 0.3742 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 46 (14.4) | NA | 166 | 28 (16.9) | NA | 0.69 [0.43; 1.12], 0.1318 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Diarrhoea

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 173 (32.5) | 10.3 [7.7; 18.2] | 265 | 33 (12.5) | NA | 2.58 [1.78; 3.76], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 96 (32.1) | 8.6 [8.4; .] | 147 | 21 (14.3) | NA | 2.23 [1.38; 3.59], 0.0007 | 0.0401 |
| Age: >= 65 years | 234 | 77 (32.9) | 10.3 [7.7; 18.2] | 118 | 12 (10.2) | NA | 3.14 [1.70; 5.79], 0.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 129 (31.9) | NA | 209 | 26 (12.4) | NA | 2.54 [1.66; 3.88], <.0001 | 0.6675 |
| Age: >= 70 years | 128 | 44 (34.4) | 10.3 [6.1; 18.2] | 56 | 7 (12.5) | NA | 2.28 [1.01; 5.14], 0.0408 | |
| Gender: Male | 326 | 95 (29.1) | 18.2 [8.4; 18.2] | 164 | 19 (11.6) | NA | 2.50 [1.52; 4.10], 0.0002 | 0.5703 |
| Gender: Female | 207 | 78 (37.7) | 6.1 [3.4; .] | 101 | 14 (13.9) | NA | 2.54 [1.43; 4.51], 0.0010 | |
| Region: Asia | 178 | 58 (32.6) | 8.6 [7.7; .] | 88 | 9 (10.2) | NA | 3.10 [1.52; 6.29], 0.0010 | 0.0709 |
| Region: Western | 355 | 115 (32.4) | 18.2 [7.7; 18.2] | 177 | 24 (13.6) | NA | 2.39 [1.54; 3.72], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 92 (34.1) | 18.2 [6.1; 18.2] | 131 | 17 (13.0) | NA | 2.70 [1.61; 4.55], <.0001 | 0.6916 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 81 (30.8) | 10.3 [7.7; .] | 134 | 16 (11.9) | NA | 2.45 [1.43; 4.20], 0.0008 | |
| KRAS: Wild | 262 | 75 (28.6) | NA | 130 | 18 (13.8) | NA | 1.88 [1.12; 3.15], 0.0155 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 98 (36.2) | 8.4 [7.7; 18.2] | 135 | 15 (11.1) | NA | 3.45 [2.00; 5.95], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 28 (29.8) | NA | 45 | 4 (8.9) | NA | 3.19 [1.11; 9.17], 0.0232 | 0.0107 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 35 (29.4) | NA | 54 | 9 (16.7) | NA | 1.91 [0.91; 4.02], 0.0807 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 110 (34.4) | 10.3 [7.7; 18.2] | 166 | 20 (12.0) | NA | 2.71 [1.67; 4.37], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Nausea

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 261 (49.0) | 3.4 [2.2; 13.5] | 265 | 64 (24.2) | 17.7 [.; .] | 2.38 [1.81; 3.14], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 157 (52.5) | 2.1 [1.3; .] | 147 | 40 (27.2) | NA | 2.32 [1.63; 3.30], <.0001 | 0.4518 |
| Age: >= 65 years | 234 | 104 (44.4) | 7.7 [3.4; 14.5] | 118 | 24 (20.3) | 17.7 [.; .] | 2.51 [1.59; 3.96], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 212 (52.3) | 2.2 [1.3; 7.7] | 209 | 53 (25.4) | 17.7 [.; .] | 2.50 [1.84; 3.40], <.0001 | 0.1614 |
| Age: >= 70 years | 128 | 49 (38.3) | 13.5 [4.6; .] | 56 | 11 (19.6) | NA | 1.92 [0.98; 3.74], 0.0523 | |
| Gender: Male | 326 | 146 (44.8) | 7.7 [2.8; .] | 164 | 32 (19.5) | 17.7 [.; .] | 2.78 [1.88; 4.10], <.0001 | 0.0009 |
| Gender: Female | 207 | 115 (55.6) | 1.6 [1.0; 4.6] | 101 | 32 (31.7) | NA | 1.90 [1.28; 2.83], 0.0013 | |
| Region: Asia | 178 | 97 (54.5) | 2.3 [0.8; 4.8] | 88 | 24 (27.3) | NA | 2.45 [1.57; 3.85], <.0001 | 0.3364 |
| Region: Western | 355 | 164 (46.2) | 13.4 [2.4; 14.5] | 177 | 40 (22.6) | 17.7 [.; .] | 2.34 [1.64; 3.32], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 121 (44.8) | 13.4 [2.6; .] | 131 | 29 (22.1) | 17.7 [.; .] | 2.29 [1.52; 3.47], <.0001 | 0.1504 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 140 (53.2) | 2.4 [1.1; 4.8] | 134 | 35 (26.1) | NA | 2.48 [1.71; 3.59], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 128 (48.9) | 2.9 [1.7; .] | 130 | 29 (22.3) | NA | 2.52 [1.68; 3.78], <.0001 | 0.1347 |
| KRAS: Mutant | 271 | 133 (49.1) | 4.8 [1.6; 13.5] | 135 | 35 (25.9) | 17.7 [3.7; 17.7] | 2.26 [1.55; 3.30], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 48 (51.1) | 2.5 [1.1; .] | 45 | 8 (17.8) | NA | 2.99 [1.40; 6.37], 0.0030 | 0.0154 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 61 (51.3) | 1.7 [0.9; .] | 54 | 16 (29.6) | 17.7 [.; .] | 2.38 [1.34; 4.23], 0.0023 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 152 (47.5) | 5.0 [2.4; 14.5] | 166 | 40 (24.1) | NA | 2.13 [1.50; 3.02], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Vomiting

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 151 (28.3) | NA | 265 | 39 (14.7) | 17.7 [.; .] | 1.93 [1.35; 2.77], 0.0002 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 91 (30.4) | NA | 147 | 27 (18.4) | NA | 1.66 [1.08; 2.56], 0.0201 | 0.0130 |
| Age: >= 65 years | 234 | 60 (25.6) | NA | 118 | 12 (10.2) | 17.7 [.; .] | 2.52 [1.31; 4.83], 0.0040 | |
| Age: <70 years | 405 | 117 (28.9) | NA | 209 | 35 (16.7) | 17.7 [.; .] | 1.75 [1.19; 2.57], 0.0038 | 0.0012 |
| Age: >= 70 years | 128 | 34 (26.6) | NA | 56 | 4 (7.1) | NA | 2.94 [1.02; 8.45], 0.0360 | |
| Gender: Male | 326 | 64 (19.6) | NA | 164 | 19 (11.6) | 17.7 [.; .] | 1.64 [0.97; 2.78], 0.0630 | 0.0540 |
| Gender: Female | 207 | 87 (42.0) | 6.0 [3.2; .] | 101 | 20 (19.8) | NA | 2.23 [1.35; 3.66], 0.0012 | |
| Region: Asia | 178 | 48 (27.0) | NA | 88 | 18 (20.5) | NA | 1.23 [0.71; 2.13], 0.4546 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 103 (29.0) | NA | 177 | 21 (11.9) | 17.7 [.; .] | 2.58 [1.59; 4.17], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 72 (26.7) | NA | 131 | 12 (9.2) | 17.7 [.; .] | 3.01 [1.59; 5.71], 0.0004 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 79 (30.0) | NA | 134 | 27 (20.1) | NA | 1.46 [0.94; 2.27], 0.0874 | |
| KRAS: Wild | 262 | 77 (29.4) | NA | 130 | 16 (12.3) | NA | 2.36 [1.37; 4.05], 0.0014 | 0.0029 |
| KRAS: Mutant | 271 | 74 (27.3) | NA | 135 | 23 (17.0) | 17.7 [.; .] | 1.63 [1.01; 2.63], 0.0451 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 29 (30.9) | NA | 45 | 4 (8.9) | NA | 3.63 [1.26; 10.44], 0.0107 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 33 (27.7) | NA | 54 | 13 (24.1) | 17.7 [.; .] | 1.23 [0.63; 2.39], 0.5428 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 89 (27.8) | NA | 166 | 22 (13.3) | NA | 1.89 [1.18; 3.02], 0.0074 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 377 (70.7) | 1.3 [1.0; 1.5] | 265 | 143 (54.0) | 2.3 [1.6; 3.3] | 1.35 [1.11; 1.64], 0.0024 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 212 (70.9) | 1.2 [1.0; 1.5] | 147 | 78 (53.1) | 2.4 [1.3; 3.7] | 1.33 [1.02; 1.73], 0.0364 | 0.2958 |
| Age: >= 65 years | 234 | 165 (70.5) | 1.4 [1.1; 2.0] | 118 | 65 (55.1) | 2.3 [1.4; 14.8] | 1.36 [1.01; 1.83], 0.0389 | |
| Age: <70 years | 405 | 288 (71.1) | 1.2 [1.0; 1.5] | 209 | 116 (55.5) | 2.2 [1.4; 2.8] | 1.32 [1.06; 1.64], 0.0131 | 0.5024 |
| Age: >= 70 years | 128 | 89 (69.5) | 1.7 [1.0; 2.4] | 56 | 27 (48.2) | 3.3 [1.6; 14.8] | 1.44 [0.91; 2.28], 0.1147 | |
| Gender: Male | 326 | 231 (70.9) | 1.3 [1.0; 1.8] | 164 | 86 (52.4) | 2.6 [1.6; 3.7] | 1.42 [1.10; 1.84], 0.0062 | 0.0167 |
| Gender: Female | 207 | 146 (70.5) | 1.3 [1.0; 1.7] | 101 | 57 (56.4) | 1.9 [1.0; .] | 1.20 [0.88; 1.64], 0.2588 | |
| Region: Asia | 178 | 112 (62.9) | 1.9 [1.2; 2.1] | 88 | 37 (42.0) | NA | 1.75 [1.20; 2.56], 0.0033 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 265 (74.6) | 1.1 [1.0; 1.4] | 177 | 106 (59.9) | 1.6 [1.0; 2.4] | 1.22 [0.97; 1.53], 0.0863 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 204 (75.6) | 1.0 [1.0; 1.4] | 131 | 79 (60.3) | 1.4 [0.9; 2.6] | 1.23 [0.94; 1.60], 0.1238 | 0.0119 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 173 (65.8) | 1.6 [1.2; 2.1] | 134 | 64 (47.8) | 2.8 [1.9; .] | 1.50 [1.12; 2.01], 0.0056 | |
| KRAS: Wild | 262 | 176 (67.2) | 1.5 [1.1; 2.0] | 130 | 73 (56.2) | 2.2 [1.4; 3.0] | 1.18 [0.89; 1.55], 0.2511 | 0.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 201 (74.2) | 1.2 [1.0; 1.4] | 135 | 70 (51.9) | 2.7 [1.4; 18.7] | 1.54 [1.17; 2.03], 0.0020 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 69 (73.4) | 1.2 [0.9; 1.9] | 45 | 24 (53.3) | 1.9 [0.5; 14.8] | 1.32 [0.81; 2.16], 0.2625 | 0.5137 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 76 (63.9) | 1.5 [1.0; 2.3] | 54 | 29 (53.7) | 2.2 [1.1; 18.7] | 1.22 [0.79; 1.90], 0.3671 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 232 (72.5) | 1.3 [1.0; 1.5] | 166 | 90 (54.2) | 2.3 [1.6; 3.0] | 1.36 [1.06; 1.75], 0.0142 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Asthenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 100 (18.8) | NA | 265 | 30 (11.3) | NA | 1.47 [0.97; 2.23], 0.0652 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 54 (18.1) | NA | 147 | 16 (10.9) | NA | 1.35 [0.77; 2.39], 0.2958 | 0.9260 |
| Age: >= 65 years | 234 | 46 (19.7) | NA | 118 | 14 (11.9) | NA | 1.53 [0.83; 2.81], 0.1715 | |
| Age: <70 years | 405 | 76 (18.8) | NA | 209 | 24 (11.5) | NA | 1.52 [0.95; 2.41], 0.0774 | 0.9172 |
| Age: >= 70 years | 128 | 24 (18.8) | NA | 56 | 6 (10.7) | NA | 1.07 [0.42; 2.77], 0.8845 | |
| Gender: Male | 326 | 58 (17.8) | NA | 164 | 20 (12.2) | NA | 1.29 [0.77; 2.16], 0.3349 | 0.0783 |
| Gender: Female | 207 | 42 (20.3) | NA | 101 | 10 (9.9) | NA | 1.75 [0.87; 3.53], 0.1130 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9993 |
| Region: Western | 355 | 100 (28.2) | NA | 177 | 30 (16.9) | NA | 1.47 [0.97; 2.23], 0.0652 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 96 (35.6) | 10.7 [7.8; .] | 131 | 30 (22.9) | NA | 1.39 [0.92; 2.11], 0.1165 | 0.9488 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 4 (1.5) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2726 | |
| KRAS: Wild | 262 | 40 (15.3) | NA | 130 | 17 (13.1) | NA | 1.04 [0.58; 1.86], 0.8891 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 60 (22.1) | NA | 135 | 13 (9.6) | NA | 2.03 [1.11; 3.72], 0.0193 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 18 (19.1) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 2.63 [0.76; 9.13], 0.1153 | 0.0056 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 19 (16.0) | NA | 54 | 5 (9.3) | NA | 1.59 [0.59; 4.28], 0.3544 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 63 (19.7) | NA | 166 | 22 (13.3) | NA | 1.27 [0.78; 2.09], 0.3379 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Fatigue

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 191 (35.8) | 15.6 [7.4; .] | 265 | 63 (23.8) | 18.7 [.; .] | 1.52 [1.14; 2.04], 0.0045 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 103 (34.4) | NA | 147 | 37 (25.2) | NA | 1.43 [0.97; 2.10], 0.0695 | 0.0796 |
| Age: >= 65 years | 234 | 88 (37.6) | 12.5 [6.3; 18.2] | 118 | 26 (22.0) | 18.7 [.; .] | 1.69 [1.07; 2.67], 0.0231 | |
| Age: <70 years | 405 | 138 (34.1) | NA | 209 | 51 (24.4) | 18.7 [.; .] | 1.44 [1.03; 2.00], 0.0303 | 0.0460 |
| Age: >= 70 years | 128 | 53 (41.4) | 8.2 [3.7; 18.2] | 56 | 12 (21.4) | NA | 1.77 [0.91; 3.44], 0.0898 | |
| Gender: Male | 326 | 113 (34.7) | 12.5 [7.4; .] | 164 | 34 (20.7) | 18.7 [.; .] | 1.80 [1.21; 2.70], 0.0036 | 0.0017 |
| Gender: Female | 207 | 78 (37.7) | 15.6 [4.8; .] | 101 | 29 (28.7) | NA | 1.22 [0.79; 1.88], 0.3764 | |
| Region: Asia | 178 | 74 (41.6) | 7.7 [4.6; .] | 88 | 16 (18.2) | NA | 2.74 [1.57; 4.79], 0.0002 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 117 (33.0) | 18.2 [8.2; .] | 177 | 47 (26.6) | 18.7 [.; .] | 1.14 [0.81; 1.62], 0.4506 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 74 (27.4) | 18.2 [12.5; .] | 131 | 28 (21.4) | 18.7 [.; .] | 1.25 [0.80; 1.96], 0.3304 | 0.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 117 (44.5) | 5.3 [2.9; 15.6] | 134 | 35 (26.1) | NA | 1.78 [1.21; 2.62], 0.0029 | |
| KRAS: Wild | 262 | 93 (35.5) | 12.5 [5.9; .] | 130 | 29 (22.3) | NA | 1.57 [1.02; 2.42], 0.0394 | 0.2496 |
| KRAS: Mutant | 271 | 98 (36.2) | 18.2 [7.4; .] | 135 | 34 (25.2) | 18.7 [.; .] | 1.49 [1.00; 2.22], 0.0501 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 32 (34.0) | NA | 45 | 13 (28.9) | NA | 1.05 [0.54; 2.02], 0.8923 | 0.0028 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 44 (37.0) | NA | 54 | 11 (20.4) | 18.7 [.; .] | 2.11 [1.05; 4.22], 0.0316 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 115 (35.9) | 12.5 [7.4; .] | 166 | 39 (23.5) | NA | 1.42 [0.98; 2.07], 0.0647 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 53 (9.9) | NA | 265 | 27 (10.2) | NA | 0.85 [0.53; 1.36], 0.4983 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 28 (9.4) | NA | 147 | 14 (9.5) | NA | 0.90 [0.47; 1.71], 0.7403 | 0.6192 |
| Age: >= 65 years | 234 | 25 (10.7) | NA | 118 | 13 (11.0) | NA | 0.80 [0.41; 1.60], 0.5343 | |
| Age: <70 years | 405 | 39 (9.6) | NA | 209 | 22 (10.5) | NA | 0.86 [0.51; 1.46], 0.5741 | 0.3109 |
| Age: >= 70 years | 128 | 14 (10.9) | NA | 56 | 5 (8.9) | NA | 0.86 [0.30; 2.49], 0.7805 | |
| Gender: Male | 326 | 27 (8.3) | NA | 164 | 17 (10.4) | NA | 0.74 [0.40; 1.35], 0.3222 | 0.0492 |
| Gender: Female | 207 | 26 (12.6) | NA | 101 | 10 (9.9) | NA | 1.14 [0.54; 2.40], 0.7319 | |
| Region: Asia | 178 | 16 (9.0) | NA | 88 | 7 (8.0) | NA | 1.00 [0.41; 2.46], 0.9946 | 0.2048 |
| Region: Western | 355 | 37 (10.4) | NA | 177 | 20 (11.3) | NA | 0.80 [0.46; 1.38], 0.4200 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 25 (9.3) | NA | 131 | 12 (9.2) | NA | 0.90 [0.45; 1.80], 0.7615 | 0.7882 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 28 (10.6) | NA | 134 | 15 (11.2) | NA | 0.81 [0.43; 1.52], 0.5058 | |
| KRAS: Wild | 262 | 31 (11.8) | NA | 130 | 18 (13.8) | NA | 0.72 [0.40; 1.29], 0.2708 | 0.0443 |
| KRAS: Mutant | 271 | 22 (8.1) | NA | 135 | 9 (6.7) | NA | 1.12 [0.51; 2.45], 0.7744 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 8 (8.5) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 1.47 [0.39; 5.58], 0.5664 | 0.0031 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 10 (8.4) | NA | 54 | 8 (14.8) | NA | 0.45 [0.17; 1.19], 0.0983 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 35 (10.9) | NA | 166 | 16 (9.6) | NA | 0.95 [0.52; 1.73], 0.8690 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Pyrexia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 104 (19.5) | NA | 265 | 38 (14.3) | NA | 1.07 [0.73; 1.56], 0.7367 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 57 (19.1) | NA | 147 | 20 (13.6) | NA | 1.17 [0.70; 1.97], 0.5544 | 0.2609 |
| Age: >= 65 years | 234 | 47 (20.1) | 14.0 [10.5; .] | 118 | 18 (15.3) | 14.8 [14.8; .] | 1.03 [0.59; 1.80], 0.9283 | |
| Age: <70 years | 405 | 75 (18.5) | NA | 209 | 31 (14.8) | NA | 1.01 [0.66; 1.54], 0.9808 | 0.1300 |
| Age: >= 70 years | 128 | 29 (22.7) | 14.0 [9.1; .] | 56 | 7 (12.5) | 14.8 [.; .] | 1.51 [0.64; 3.57], 0.3390 | |
| Gender: Male | 326 | 61 (18.7) | NA | 164 | 23 (14.0) | NA | 1.08 [0.66; 1.75], 0.7701 | 0.4449 |
| Gender: Female | 207 | 43 (20.8) | 12.7 [9.1; .] | 101 | 15 (14.9) | NA | 0.95 [0.51; 1.78], 0.8820 | |
| Region: Asia | 178 | 41 (23.0) | NA | 88 | 13 (14.8) | NA | 1.36 [0.72; 2.57], 0.3344 | 0.0571 |
| Region: Western | 355 | 63 (17.7) | 14.0 [11.7; .] | 177 | 25 (14.1) | 14.8 [14.8; .] | 0.92 [0.57; 1.48], 0.7242 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 52 (19.3) | 12.7 [11.4; .] | 131 | 20 (15.3) | 14.8 [14.8; .] | 0.91 [0.53; 1.54], 0.7184 | 0.1874 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 52 (19.8) | 14.0 [14.0; .] | 134 | 18 (13.4) | NA | 1.30 [0.75; 2.24], 0.3433 | |
| KRAS: Wild | 262 | 47 (17.9) | 14.0 [11.4; .] | 130 | 21 (16.2) | 14.8 [14.8; .] | 0.79 [0.47; 1.34], 0.3818 | 0.0014 |
| KRAS: Mutant | 271 | 57 (21.0) | NA | 135 | 17 (12.6) | NA | 1.43 [0.82; 2.48], 0.2040 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 21 (22.3) | NA | 45 | 7 (15.6) | 14.8 [.; .] | 1.22 [0.51; 2.91], 0.6607 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 21 (17.6) | NA | 54 | 12 (22.2) | NA | 0.57 [0.27; 1.21], 0.1398 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 62 (19.4) | 14.0 [11.4; .] | 166 | 19 (11.4) | NA | 1.21 [0.71; 2.05], 0.4864 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Hepatobiliary disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 56 (10.5) | NA | 265 | 28 (10.6) | NA | 0.81 [0.51; 1.29], 0.3820 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 33 (11.0) | NA | 147 | 15 (10.2) | NA | 0.96 [0.51; 1.77], 0.8860 | 0.0841 |
| Age: >= 65 years | 234 | 23 (9.8) | NA | 118 | 13 (11.0) | NA | 0.64 [0.31; 1.31], 0.2162 | |
| Age: <70 years | 405 | 41 (10.1) | NA | 209 | 21 (10.0) | NA | 0.88 [0.51; 1.50], 0.6313 | 0.3244 |
| Age: >= 70 years | 128 | 15 (11.7) | NA | 56 | 7 (12.5) | NA | 0.66 [0.25; 1.72], 0.3928 | |
| Gender: Male | 326 | 41 (12.6) | NA | 164 | 18 (11.0) | NA | 1.00 [0.57; 1.74], 0.9890 | 0.0004 |
| Gender: Female | 207 | 15 (7.2) | NA | 101 | 10 (9.9) | NA | 0.47 [0.20; 1.13], 0.0838 | |
| Region: Asia | 178 | 13 (7.3) | NA | 88 | 7 (8.0) | NA | 0.70 [0.28; 1.79], 0.4571 | 0.7652 |
| Region: Western | 355 | 43 (12.1) | NA | 177 | 21 (11.9) | NA | 0.85 [0.50; 1.45], 0.5553 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 32 (11.9) | NA | 131 | 14 (10.7) | NA | 0.92 [0.48; 1.73], 0.7886 | 0.3082 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 24 (9.1) | NA | 134 | 14 (10.4) | NA | 0.69 [0.35; 1.35], 0.2784 | |
| KRAS: Wild | 262 | 36 (13.7) | NA | 130 | 12 (9.2) | NA | 1.16 [0.60; 2.25], 0.6646 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 20 (7.4) | NA | 135 | 16 (11.9) | NA | 0.55 [0.28; 1.07], 0.0745 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 10 (10.6) | NA | 45 | 7 (15.6) | NA | 0.56 [0.21; 1.49], 0.2421 | 0.1072 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 10 (8.4) | NA | 54 | 4 (7.4) | NA | 0.89 [0.27; 2.97], 0.8468 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 36 (11.3) | NA | 166 | 17 (10.2) | NA | 0.80 [0.44; 1.44], 0.4539 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Infections and infestations

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 150 (28.1) | 9.6 [7.1; 12.5] | 265 | 44 (16.6) | 13.5 [5.8; .] | 1.34 [0.95; 1.89], 0.0990 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 79 (26.4) | 11.7 [5.9; .] | 147 | 22 (15.0) | NA | 1.50 [0.92; 2.46], 0.1009 | 0.0795 |
| Age: >= 65 years | 234 | 71 (30.3) | 7.3 [6.6; 12.5] | 118 | 22 (18.6) | 5.8 [5.8; .] | 1.22 [0.74; 2.01], 0.4459 | |
| Age: <70 years | 405 | 112 (27.7) | 11.7 [7.3; 12.6] | 209 | 37 (17.7) | NA | 1.29 [0.88; 1.90], 0.1869 | 0.1962 |
| Age: >= 70 years | 128 | 38 (29.7) | 8.5 [6.6; .] | 56 | 7 (12.5) | 5.8 [3.6; 13.5] | 1.82 [0.75; 4.47], 0.1820 | |
| Gender: Male | 326 | 83 (25.5) | 11.7 [7.2; 12.6] | 164 | 29 (17.7) | 13.5 [5.8; .] | 1.14 [0.74; 1.75], 0.5621 | 0.0066 |
| Gender: Female | 207 | 67 (32.4) | 6.9 [4.8; .] | 101 | 15 (14.9) | NA | 1.72 [0.95; 3.12], 0.0706 | |
| Region: Asia | 178 | 55 (30.9) | 7.1 [5.3; .] | 88 | 13 (14.8) | 5.8 [5.8; .] | 1.61 [0.87; 2.97], 0.1279 | 0.0166 |
| Region: Western | 355 | 95 (26.8) | 11.7 [7.2; 12.6] | 177 | 31 (17.5) | 13.5 [7.4; .] | 1.22 [0.80; 1.85], 0.3524 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 70 (25.9) | 11.7 [6.6; 12.5] | 131 | 22 (16.8) | 13.5 [13.5; .] | 1.20 [0.73; 1.97], 0.4826 | 0.1611 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 80 (30.4) | 9.6 [5.8; .] | 134 | 22 (16.4) | 7.4 [5.8; .] | 1.51 [0.93; 2.43], 0.0912 | |
| KRAS: Wild | 262 | 73 (27.9) | 11.7 [7.2; .] | 130 | 28 (21.5) | 13.5 [7.4; .] | 1.06 [0.67; 1.65], 0.8122 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 77 (28.4) | 9.6 [5.2; 11.8] | 135 | 16 (11.9) | NA | 1.81 [1.05; 3.14], 0.0310 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 20 (21.3) | NA | 45 | 6 (13.3) | 13.5 [5.8; 13.5] | 1.61 [0.59; 4.37], 0.3442 | 0.1422 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 30 (25.2) | 9.6 [7.2; .] | 54 | 7 (13.0) | NA | 1.71 [0.74; 3.93], 0.2005 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 100 (31.3) | 8.5 [6.6; 11.8] | 166 | 31 (18.7) | 7.4 [7.4; .] | 1.25 [0.82; 1.88], 0.2984 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Investigations

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 292 (54.8) | 2.0 [1.6; 3.0] | 265 | 93 (35.1) | 18.6 [3.3; 18.6] | 2.00 [1.56; 2.55], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 156 (52.2) | 2.3 [1.6; 4.5] | 147 | 54 (36.7) | 3.7 [2.9; .] | 1.73 [1.25; 2.39], 0.0007 | 0.0089 |
| Age: >= 65 years | 234 | 136 (58.1) | 1.9 [1.4; 2.6] | 118 | 39 (33.1) | 18.6 [2.8; 18.6] | 2.47 [1.68; 3.64], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 213 (52.6) | 2.5 [1.7; 4.5] | 209 | 76 (36.4) | 3.7 [3.3; 18.6] | 1.75 [1.33; 2.31], <.0001 | 0.0030 |
| Age: >= 70 years | 128 | 79 (61.7) | 1.4 [1.0; 2.6] | 56 | 17 (30.4) | NA | 3.10 [1.77; 5.45], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 172 (52.8) | 2.2 [1.5; 3.8] | 164 | 59 (36.0) | 18.6 [2.9; 18.6] | 1.86 [1.37; 2.52], <.0001 | 0.0660 |
| Gender: Female | 207 | 120 (58.0) | 1.9 [1.4; 3.7] | 101 | 34 (33.7) | 3.3 [2.8; .] | 2.25 [1.48; 3.41], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 148 (83.1) | 1.0 [0.9; 1.0] | 88 | 32 (36.4) | NA | 3.83 [2.59; 5.66], <.0001 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 144 (40.6) | 5.4 [4.5; .] | 177 | 61 (34.5) | 3.3 [2.8; 18.6] | 1.13 [0.82; 1.54], 0.4607 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 98 (36.3) | NA | 131 | 37 (28.2) | 18.6 [3.3; 18.6] | 1.23 [0.82; 1.84], 0.3091 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 194 (73.8) | 1.0 [1.0; 1.0] | 134 | 56 (41.8) | 3.7 [2.4; .] | 2.42 [1.79; 3.28], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 151 (57.6) | 1.9 [1.1; 2.6] | 130 | 49 (37.7) | 3.7 [2.8; .] | 1.83 [1.31; 2.55], 0.0003 | 0.5869 |
| KRAS: Mutant | 271 | 141 (52.0) | 2.4 [1.6; 5.0] | 135 | 44 (32.6) | 18.6 [2.8; 18.6] | 2.20 [1.54; 3.16], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 52 (55.3) | 1.9 [1.0; .] | 45 | 14 (31.1) | NA | 2.40 [1.28; 4.48], 0.0049 | 0.0942 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 68 (57.1) | 1.9 [1.0; 4.5] | 54 | 20 (37.0) | 18.6 [3.7; 18.6] | 2.26 [1.32; 3.89], 0.0024 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 172 (53.8) | 2.5 [1.6; 3.8] | 166 | 59 (35.5) | 3.3 [2.8; .] | 1.78 [1.31; 2.41], 0.0002 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Investigations - Neutrophil count decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 148 (27.8) | NA | 265 | 2 (0.8) | 18.6 [.; .] | 93.14 [13.04; 665.48], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 75 (25.1) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 46.15 [6.40; 332.66], <.0001 | 0.9868 |
| Age: >= 65 years | 234 | 73 (31.2) | NA | 118 | 1 (0.8) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 103 (25.4) | NA | 209 | 2 (1.0) | 18.6 [.; .] | 62.07 [8.65; 445.45], <.0001 | 0.9368 |
| Age: >= 70 years | 128 | 45 (35.2) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 86 (26.4) | NA | 164 | 2 (1.2) | 18.6 [.; .] | 52.15 [7.26; 374.87], <.0001 | 0.9441 |
| Gender: Female | 207 | 62 (30.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 112 (62.9) | 1.5 [1.1; 1.9] | 88 | 1 (1.1) | NA | 78.30 [10.93; 561.03], <.0001 | 0.0027 |
| Region: Western | 355 | 36 (10.1) | NA | 177 | 1 (0.6) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 24 (8.9) | NA | 131 | 1 (0.8) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.0026 | 0.0003 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 124 (47.1) | 2.8 [1.9; .] | 134 | 1 (0.7) | NA | 76.70 [10.72; 548.75], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 79 (30.2) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 48.12 [6.69; 346.33], <.0001 | 0.8305 |
| KRAS: Mutant | 271 | 69 (25.5) | NA | 135 | 1 (0.7) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 24 (25.5) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.2566 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 36 (30.3) | 7.5 [7.5; .] | 54 | 1 (1.9) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 88 (27.5) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 60.31 [8.38; 433.79], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Investigations - Platelet count decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 83 (15.6) | 15.6 [15.6; .] | 265 | 7 (2.6) | 19.4 [.; .] | 6.49 [2.82; 14.92], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 31 (10.4) | NA | 147 | 3 (2.0) | NA | 4.95 [1.50; 16.35], 0.0037 | 0.1141 |
| Age: >= 65 years | 234 | 52 (22.2) | 15.6 [13.0; .] | 118 | 4 (3.4) | 19.4 [.; .] | 7.74 [2.40; 24.91], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 52 (12.8) | NA | 209 | 6 (2.9) | 19.4 [.; .] | 4.77 [1.89; 12.01], 0.0003 | 0.0464 |
| Age: >= 70 years | 128 | 31 (24.2) | 15.6 [7.5; .] | 56 | 1 (1.8) | NA | 13.20 [1.79; 97.52], 0.0011 | |
| Gender: Male | 326 | 53 (16.3) | NA | 164 | 5 (3.0) | 19.4 [.; .] | 6.67 [2.41; 18.50], <.0001 | 0.8282 |
| Gender: Female | 207 | 30 (14.5) | 15.6 [15.6; .] | 101 | 2 (2.0) | NA | 5.58 [1.31; 23.74], 0.0089 | |
| Region: Asia | 178 | 61 (34.3) | 8.0 [6.2; 15.6] | 88 | 2 (2.3) | NA | 16.12 [3.93; 66.04], <.0001 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 22 (6.2) | NA | 177 | 5 (2.8) | 19.4 [.; .] | 1.77 [0.60; 5.26], 0.2961 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 17 (6.3) | NA | 131 | 3 (2.3) | 19.4 [.; .] | 2.47 [0.55; 10.99], 0.2207 | 0.0098 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 66 (25.1) | 13.0 [8.0; .] | 134 | 4 (3.0) | NA | 8.04 [2.92; 22.10], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 45 (17.2) | 15.6 [9.8; .] | 130 | 4 (3.1) | NA | 4.71 [1.68; 13.19], 0.0012 | 0.1121 |
| KRAS: Mutant | 271 | 38 (14.0) | NA | 135 | 3 (2.2) | 19.4 [.; .] | 10.08 [2.42; 41.95], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 12 (12.8) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 6.07 [0.78; 47.43], 0.0512 | 0.8176 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 17 (14.3) | NA | 54 | 2 (3.7) | 19.4 [.; .] | 6.33 [0.83; 48.06], 0.0408 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 54 (16.9) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 6.46 [2.33; 17.95], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Investigations - Weight decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 43 (8.1) | NA | 265 | 27 (10.2) | NA | 0.57 [0.35; 0.94], 0.0254 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 18 (6.0) | NA | 147 | 15 (10.2) | NA | 0.45 [0.22; 0.92], 0.0243 | 0.0169 |
| Age: >= 65 years | 234 | 25 (10.7) | NA | 118 | 12 (10.2) | NA | 0.54 [0.26; 1.14], 0.1009 | |
| Age: <70 years | 405 | 27 (6.7) | NA | 209 | 22 (10.5) | NA | 0.47 [0.26; 0.84], 0.0093 | 0.0042 |
| Age: >= 70 years | 128 | 16 (12.5) | NA | 56 | 5 (8.9) | NA | 0.80 [0.28; 2.33], 0.6845 | |
| Gender: Male | 326 | 27 (8.3) | NA | 164 | 16 (9.8) | NA | 0.57 [0.30; 1.08], 0.0809 | 0.0166 |
| Gender: Female | 207 | 16 (7.7) | NA | 101 | 11 (10.9) | NA | 0.41 [0.18; 0.97], 0.0356 | |
| Region: Asia | 178 | 13 (7.3) | NA | 88 | 7 (8.0) | NA | 0.57 [0.22; 1.46], 0.2342 | 0.2103 |
| Region: Western | 355 | 30 (8.5) | NA | 177 | 20 (11.3) | NA | 0.57 [0.32; 1.03], 0.0583 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 22 (8.1) | NA | 131 | 13 (9.9) | NA | 0.66 [0.33; 1.34], 0.2474 | 0.7603 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 21 (8.0) | NA | 134 | 14 (10.4) | NA | 0.49 [0.24; 0.98], 0.0400 | |
| KRAS: Wild | 262 | 26 (9.9) | NA | 130 | 16 (12.3) | NA | 0.64 [0.34; 1.21], 0.1688 | 0.8676 |
| KRAS: Mutant | 271 | 17 (6.3) | NA | 135 | 11 (8.1) | NA | 0.47 [0.21; 1.05], 0.0603 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 1.16 [0.12; 11.65], 0.8992 | 0.0278 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 12 (10.1) | NA | 54 | 6 (11.1) | NA | 0.74 [0.27; 2.02], 0.5539 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 28 (8.8) | NA | 166 | 20 (12.0) | NA | 0.47 [0.25; 0.85], 0.0111 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Investigations - White blood cell count decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 146 (27.4) | NA | 265 | 2 (0.8) | 18.6 [10.2; 18.6] | >999 [0.00; .], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 72 (24.1) | NA | 147 | 1 (0.7) | 10.2 [.; .] | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9405 |
| Age: >= 65 years | 234 | 74 (31.6) | NA | 118 | 1 (0.8) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 100 (24.7) | NA | 209 | 2 (1.0) | 14.4 [10.2; 18.6] | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9369 |
| Age: >= 70 years | 128 | 46 (35.9) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 86 (26.4) | NA | 164 | 2 (1.2) | 18.6 [10.2; 18.6] | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9441 |
| Gender: Female | 207 | 60 (29.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 116 (65.2) | 1.4 [1.0; 1.6] | 88 | 1 (1.1) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.0005 |
| Region: Western | 355 | 30 (8.5) | NA | 177 | 1 (0.6) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.0002 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 12 (4.4) | NA | 131 | 1 (0.8) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.0201 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 134 (51.0) | 2.1 [1.6; 7.5] | 134 | 1 (0.7) | NA | 88.65 [12.40; 633.63], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 82 (31.3) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.6446 |
| KRAS: Mutant | 271 | 64 (23.6) | NA | 135 | 1 (0.7) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 21 (22.3) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.1691 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 35 (29.4) | NA | 54 | 1 (1.9) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 90 (28.1) | NA | 166 | 1 (0.6) | 10.2 [.; .] | >999 [0.00; .], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 254 (47.7) | 4.2 [3.0; 8.8] | 265 | 104 (39.2) | 4.6 [3.3; .] | 1.23 [0.98; 1.56], 0.0786 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 138 (46.2) | 3.8 [2.6; 13.0] | 147 | 58 (39.5) | 7.9 [2.4; .] | 1.17 [0.85; 1.60], 0.3335 | 0.2243 |
| Age: >= 65 years | 234 | 116 (49.6) | 4.2 [2.5; 8.8] | 118 | 46 (39.0) | 4.6 [2.5; .] | 1.28 [0.90; 1.83], 0.1685 | |
| Age: <70 years | 405 | 191 (47.2) | 4.2 [3.0; 11.1] | 209 | 82 (39.2) | 7.9 [3.7; .] | 1.21 [0.93; 1.58], 0.1499 | 0.5416 |
| Age: >= 70 years | 128 | 63 (49.2) | 4.7 [2.1; .] | 56 | 22 (39.3) | 3.3 [2.5; .] | 1.38 [0.83; 2.31], 0.2128 | |
| Gender: Male | 326 | 146 (44.8) | 6.9 [3.4; 11.8] | 164 | 62 (37.8) | 4.6 [3.3; .] | 1.22 [0.90; 1.65], 0.2016 | 0.9330 |
| Gender: Female | 207 | 108 (52.2) | 2.7 [1.6; 7.5] | 101 | 42 (41.6) | NA | 1.24 [0.86; 1.80], 0.2510 | |
| Region: Asia | 178 | 103 (57.9) | 2.0 [1.2; 3.9] | 88 | 42 (47.7) | 3.3 [1.9; 7.9] | 1.44 [1.00; 2.09], 0.0517 | 0.0544 |
| Region: Western | 355 | 151 (42.5) | 7.5 [3.8; 13.5] | 177 | 62 (35.0) | NA | 1.11 [0.82; 1.50], 0.5107 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 108 (40.0) | 11.1 [4.7; .] | 131 | 38 (29.0) | NA | 1.19 [0.82; 1.74], 0.3540 | 0.5992 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 146 (55.5) | 2.2 [1.4; 3.9] | 134 | 66 (49.3) | 2.5 [1.9; 7.9] | 1.23 [0.92; 1.67], 0.1660 | |
| KRAS: Wild | 262 | 120 (45.8) | 6.5 [3.2; .] | 130 | 51 (39.2) | 4.6 [2.4; .] | 1.09 [0.78; 1.53], 0.6039 | 0.0905 |
| KRAS: Mutant | 271 | 134 (49.4) | 3.8 [2.3; 11.1] | 135 | 53 (39.3) | 3.7 [3.3; .] | 1.37 [0.99; 1.90], 0.0546 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 48 (51.1) | 3.9 [1.4; .] | 45 | 15 (33.3) | NA | 1.55 [0.86; 2.82], 0.1427 | 0.0031 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 56 (47.1) | 8.8 [2.1; .] | 54 | 20 (37.0) | NA | 1.39 [0.83; 2.33], 0.2131 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 150 (46.9) | 6.0 [3.1; 11.8] | 166 | 69 (41.6) | 4.6 [2.4; 7.9] | 1.03 [0.77; 1.38], 0.8603 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 212 (39.8) | 13.5 [6.9; .] | 265 | 78 (29.4) | NA | 1.43 [1.09; 1.86], 0.0086 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 112 (37.5) | 13.8 [6.9; 21.1] | 147 | 47 (32.0) | NA | 1.16 [0.82; 1.64], 0.4129 | 0.0001 |
| Age: >= 65 years | 234 | 100 (42.7) | 13.5 [3.4; .] | 118 | 31 (26.3) | NA | 1.77 [1.16; 2.70], 0.0069 | |
| Age: <70 years | 405 | 161 (39.8) | 7.9 [6.0; 21.1] | 209 | 64 (30.6) | NA | 1.32 [0.98; 1.78], 0.0638 | 0.0530 |
| Age: >= 70 years | 128 | 51 (39.8) | 13.5 [2.7; .] | 56 | 14 (25.0) | NA | 1.97 [1.06; 3.69], 0.0300 | |
| Gender: Male | 326 | 124 (38.0) | 13.5 [6.9; .] | 164 | 44 (26.8) | NA | 1.55 [1.09; 2.21], 0.0134 | 0.0294 |
| Gender: Female | 207 | 88 (42.5) | 7.5 [2.7; .] | 101 | 34 (33.7) | NA | 1.21 [0.81; 1.83], 0.3532 | |
| Region: Asia | 178 | 96 (53.9) | 2.4 [1.4; 7.9] | 88 | 33 (37.5) | NA | 1.76 [1.17; 2.65], 0.0057 | 0.0092 |
| Region: Western | 355 | 116 (32.7) | 13.8 [13.5; .] | 177 | 45 (25.4) | NA | 1.20 [0.85; 1.71], 0.3031 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 87 (32.2) | 13.8 [13.5; .] | 131 | 29 (22.1) | NA | 1.29 [0.84; 1.97], 0.2393 | 0.7717 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 125 (47.5) | 3.8 [2.4; .] | 134 | 49 (36.6) | NA | 1.49 [1.06; 2.09], 0.0216 | |
| KRAS: Wild | 262 | 89 (34.0) | NA | 130 | 40 (30.8) | NA | 1.07 [0.73; 1.57], 0.7119 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 123 (45.4) | 4.7 [2.7; 21.1] | 135 | 38 (28.1) | NA | 1.81 [1.25; 2.61], 0.0015 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 41 (43.6) | 6.9 [2.2; .] | 45 | 11 (24.4) | NA | 2.02 [1.02; 3.97], 0.0392 | 0.0326 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 47 (39.5) | NA | 54 | 17 (31.5) | NA | 1.43 [0.81; 2.51], 0.2115 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 124 (38.8) | 13.5 [7.5; .] | 166 | 50 (30.1) | NA | 1.23 [0.88; 1.73], 0.2246 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 122 (22.9) | 18.2 [11.8; .] | 265 | 55 (20.8) | 10.8 [6.5; .] | 0.93 [0.67; 1.29], 0.6758 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 74 (24.7) | 11.9 [10.2; .] | 147 | 27 (18.4) | 10.8 [6.5; 10.8] | 1.16 [0.73; 1.83], 0.5311 | <.0001 |
| Age: >= 65 years | 234 | 48 (20.5) | 18.2 [18.2; .] | 118 | 28 (23.7) | NA | 0.70 [0.43; 1.12], 0.1344 | |
| Age: <70 years | 405 | 93 (23.0) | 11.9 [10.2; .] | 209 | 44 (21.1) | 10.8 [6.5; .] | 0.96 [0.66; 1.39], 0.8370 | 0.6528 |
| Age: >= 70 years | 128 | 29 (22.7) | 18.2 [18.2; .] | 56 | 11 (19.6) | NA | 0.83 [0.40; 1.71], 0.6112 | |
| Gender: Male | 326 | 59 (18.1) | 18.2 [11.8; 18.2] | 164 | 32 (19.5) | 10.8 [6.5; .] | 0.77 [0.49; 1.20], 0.2461 | 0.0026 |
| Gender: Female | 207 | 63 (30.4) | 11.9 [9.9; .] | 101 | 23 (22.8) | NA | 1.14 [0.70; 1.86], 0.5979 | |
| Region: Asia | 178 | 18 (10.1) | NA | 88 | 10 (11.4) | 10.8 [10.8; .] | 0.75 [0.34; 1.63], 0.4603 | 0.1061 |
| Region: Western | 355 | 104 (29.3) | 11.8 [9.9; .] | 177 | 45 (25.4) | NA | 0.98 [0.68; 1.39], 0.8935 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 86 (31.9) | 10.2 [6.5; 18.2] | 131 | 30 (22.9) | NA | 1.23 [0.80; 1.87], 0.3446 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 36 (13.7) | NA | 134 | 25 (18.7) | 10.8 [6.5; .] | 0.58 [0.34; 0.97], 0.0364 | |
| KRAS: Wild | 262 | 46 (17.6) | NA | 130 | 27 (20.8) | 10.8 [6.5; .] | 0.68 [0.42; 1.11], 0.1196 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 76 (28.0) | 18.2 [11.9; .] | 135 | 28 (20.7) | NA | 1.18 [0.76; 1.84], 0.4546 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 17 (18.1) | 10.2 [10.2; .] | 45 | 9 (20.0) | NA | 0.77 [0.34; 1.76], 0.5396 | 0.0058 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 31 (26.1) | NA | 54 | 10 (18.5) | NA | 1.28 [0.62; 2.65], 0.4981 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 74 (23.1) | 18.2 [11.8; .] | 166 | 36 (21.7) | 6.5 [6.5; 10.8] | 0.82 [0.54; 1.24], 0.3484 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 46 (8.6) | NA | 265 | 35 (13.2) | NA | 0.51 [0.32; 0.80], 0.0029 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 31 (10.4) | NA | 147 | 21 (14.3) | NA | 0.59 [0.34; 1.04], 0.0660 | 0.0560 |
| Age: >= 65 years | 234 | 15 (6.4) | NA | 118 | 14 (11.9) | NA | 0.39 [0.18; 0.85], 0.0145 | |
| Age: <70 years | 405 | 38 (9.4) | NA | 209 | 27 (12.9) | NA | 0.56 [0.33; 0.93], 0.0232 | 0.0007 |
| Age: >= 70 years | 128 | 8 (6.3) | NA | 56 | 8 (14.3) | NA | 0.38 [0.14; 1.07], 0.0589 | |
| Gender: Male | 326 | 22 (6.7) | NA | 164 | 20 (12.2) | NA | 0.51 [0.27; 0.94], 0.0294 | 0.3517 |
| Gender: Female | 207 | 24 (11.6) | NA | 101 | 15 (14.9) | NA | 0.45 [0.22; 0.90], 0.0211 | |
| Region: Asia | 178 | 32 (18.0) | NA | 88 | 21 (23.9) | NA | 0.59 [0.33; 1.04], 0.0635 | 0.0087 |
| Region: Western | 355 | 14 (3.9) | NA | 177 | 14 (7.9) | NA | 0.39 [0.18; 0.84], 0.0130 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 10 (3.7) | NA | 131 | 13 (9.9) | NA | 0.31 [0.13; 0.72], 0.0039 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 36 (13.7) | NA | 134 | 22 (16.4) | NA | 0.66 [0.38; 1.15], 0.1398 | |
| KRAS: Wild | 262 | 23 (8.8) | NA | 130 | 12 (9.2) | NA | 0.70 [0.34; 1.42], 0.3171 | 0.0003 |
| KRAS: Mutant | 271 | 23 (8.5) | NA | 135 | 23 (17.0) | NA | 0.40 [0.22; 0.73], 0.0021 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 9 (9.6) | NA | 45 | 6 (13.3) | NA | 0.65 [0.22; 1.93], 0.4391 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 10 (18.5) | NA | 0.20 [0.07; 0.56], 0.0009 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 31 (9.7) | NA | 166 | 19 (11.4) | NA | 0.67 [0.37; 1.22], 0.1911 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Nervous system disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 115 (21.6) | NA | 265 | 52 (19.6) | NA | 0.95 [0.68; 1.32], 0.7537 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 62 (20.7) | NA | 147 | 25 (17.0) | NA | 1.07 [0.67; 1.72], 0.7689 | 0.0332 |
| Age: >= 65 years | 234 | 53 (22.6) | NA | 118 | 27 (22.9) | 8.1 [8.1; .] | 0.86 [0.53; 1.38], 0.5326 | |
| Age: <70 years | 405 | 85 (21.0) | NA | 209 | 40 (19.1) | NA | 0.96 [0.66; 1.41], 0.8459 | 0.5073 |
| Age: >= 70 years | 128 | 30 (23.4) | NA | 56 | 12 (21.4) | 8.1 [8.1; .] | 1.00 [0.49; 2.05], 0.9934 | |
| Gender: Male | 326 | 69 (21.2) | NA | 164 | 34 (20.7) | NA | 0.86 [0.57; 1.31], 0.4858 | 0.2911 |
| Gender: Female | 207 | 46 (22.2) | NA | 101 | 18 (17.8) | NA | 1.04 [0.59; 1.82], 0.8892 | |
| Region: Asia | 178 | 29 (16.3) | NA | 88 | 18 (20.5) | 8.1 [8.1; .] | 0.63 [0.34; 1.15], 0.1297 | 0.0003 |
| Region: Western | 355 | 86 (24.2) | NA | 177 | 34 (19.2) | NA | 1.12 [0.75; 1.67], 0.5795 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 58 (21.5) | NA | 131 | 22 (16.8) | NA | 1.10 [0.67; 1.81], 0.7058 | 0.0311 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 57 (21.7) | NA | 134 | 30 (22.4) | 8.1 [8.1; .] | 0.82 [0.52; 1.28], 0.3758 | |
| KRAS: Wild | 262 | 53 (20.2) | NA | 130 | 21 (16.2) | NA | 1.07 [0.64; 1.79], 0.7959 | 0.0645 |
| KRAS: Mutant | 271 | 62 (22.9) | NA | 135 | 31 (23.0) | 8.1 [8.1; .] | 0.87 [0.56; 1.34], 0.5166 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 26 (27.7) | 9.5 [9.5; .] | 45 | 10 (22.2) | 8.1 [4.1; .] | 1.32 [0.61; 2.86], 0.4741 | 0.0003 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 14 (11.8) | NA | 54 | 10 (18.5) | NA | 0.49 [0.21; 1.16], 0.0967 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 75 (23.4) | NA | 166 | 32 (19.3) | NA | 1.00 [0.65; 1.52], 0.9920 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Psychiatric disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 51 (9.6) | NA | 265 | 42 (15.8) | NA | 0.48 [0.32; 0.73], 0.0004 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 28 (9.4) | NA | 147 | 24 (16.3) | NA | 0.46 [0.26; 0.80], 0.0048 | 0.9070 |
| Age: >= 65 years | 234 | 23 (9.8) | NA | 118 | 18 (15.3) | NA | 0.49 [0.26; 0.92], 0.0244 | |
| Age: <70 years | 405 | 34 (8.4) | NA | 209 | 33 (15.8) | NA | 0.43 [0.26; 0.70], 0.0006 | 0.0504 |
| Age: >= 70 years | 128 | 17 (13.3) | NA | 56 | 9 (16.1) | NA | 0.65 [0.28; 1.53], 0.3242 | |
| Gender: Male | 326 | 23 (7.1) | NA | 164 | 23 (14.0) | NA | 0.41 [0.23; 0.74], 0.0022 | 0.0724 |
| Gender: Female | 207 | 28 (13.5) | NA | 101 | 19 (18.8) | NA | 0.57 [0.31; 1.05], 0.0690 | |
| Region: Asia | 178 | 16 (9.0) | NA | 88 | 17 (19.3) | NA | 0.36 [0.18; 0.73], 0.0030 | 0.0212 |
| Region: Western | 355 | 35 (9.9) | NA | 177 | 25 (14.1) | NA | 0.56 [0.33; 0.95], 0.0298 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 25 (9.3) | NA | 131 | 18 (13.7) | NA | 0.55 [0.29; 1.02], 0.0540 | 0.2455 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 26 (9.9) | NA | 134 | 24 (17.9) | NA | 0.46 [0.26; 0.82], 0.0064 | |
| KRAS: Wild | 262 | 24 (9.2) | NA | 130 | 18 (13.8) | NA | 0.50 [0.27; 0.94], 0.0286 | 0.3785 |
| KRAS: Mutant | 271 | 27 (10.0) | NA | 135 | 24 (17.8) | NA | 0.46 [0.26; 0.81], 0.0058 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 9 (9.6) | NA | 45 | 8 (17.8) | NA | 0.47 [0.18; 1.24], 0.1202 | 0.0620 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 7 (5.9) | NA | 54 | 8 (14.8) | NA | 0.35 [0.12; 1.02], 0.0450 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 35 (10.9) | NA | 166 | 26 (15.7) | NA | 0.52 [0.31; 0.88], 0.0126 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Renal and urinary disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 72 (13.5) | NA | 265 | 30 (11.3) | NA | 0.94 [0.61; 1.46], 0.7861 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 31 (10.4) | NA | 147 | 16 (10.9) | NA | 0.84 [0.45; 1.55], 0.5741 | 0.0143 |
| Age: >= 65 years | 234 | 41 (17.5) | NA | 118 | 14 (11.9) | NA | 1.09 [0.58; 2.04], 0.7974 | |
| Age: <70 years | 405 | 50 (12.3) | NA | 209 | 23 (11.0) | NA | 0.94 [0.57; 1.56], 0.8246 | 0.4698 |
| Age: >= 70 years | 128 | 22 (17.2) | NA | 56 | 7 (12.5) | NA | 0.80 [0.33; 1.95], 0.6198 | |
| Gender: Male | 326 | 40 (12.3) | NA | 164 | 19 (11.6) | NA | 0.88 [0.50; 1.54], 0.6515 | 0.2286 |
| Gender: Female | 207 | 32 (15.5) | NA | 101 | 11 (10.9) | NA | 1.18 [0.58; 2.42], 0.6498 | |
| Region: Asia | 178 | 18 (10.1) | NA | 88 | 10 (11.4) | NA | 0.72 [0.33; 1.59], 0.4167 | 0.0275 |
| Region: Western | 355 | 54 (15.2) | NA | 177 | 20 (11.3) | NA | 1.05 [0.62; 1.78], 0.8509 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 37 (13.7) | NA | 131 | 14 (10.7) | NA | 1.00 [0.53; 1.89], 0.9946 | 0.3716 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 35 (13.3) | NA | 134 | 16 (11.9) | NA | 0.90 [0.49; 1.65], 0.7296 | |
| KRAS: Wild | 262 | 39 (14.9) | NA | 130 | 17 (13.1) | NA | 0.81 [0.45; 1.47], 0.4918 | 0.4141 |
| KRAS: Mutant | 271 | 33 (12.2) | NA | 135 | 13 (9.6) | NA | 1.11 [0.58; 2.14], 0.7444 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 6 (6.4) | NA | 45 | 4 (8.9) | NA | 0.72 [0.20; 2.60], 0.6194 | 0.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 12 (10.1) | NA | 54 | 8 (14.8) | NA | 0.64 [0.26; 1.60], 0.3380 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 54 (16.9) | NA | 166 | 18 (10.8) | NA | 1.16 [0.67; 2.00], 0.6053 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 147 (27.6) | 12.7 [10.8; .] | 265 | 80 (30.2) | 13.9 [13.9; .] | 0.77 [0.58; 1.02], 0.0642 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 78 (26.1) | NA | 147 | 42 (28.6) | 13.9 [.; .] | 0.80 [0.54; 1.18], 0.2523 | 0.4736 |
| Age: >= 65 years | 234 | 69 (29.5) | 11.8 [8.6; .] | 118 | 38 (32.2) | NA | 0.73 [0.48; 1.10], 0.1291 | |
| Age: <70 years | 405 | 109 (26.9) | NA | 209 | 63 (30.1) | 13.9 [13.9; .] | 0.76 [0.55; 1.05], 0.0928 | 0.8901 |
| Age: >= 70 years | 128 | 38 (29.7) | 12.7 [8.6; .] | 56 | 17 (30.4) | NA | 0.77 [0.42; 1.40], 0.3936 | |
| Gender: Male | 326 | 80 (24.5) | NA | 164 | 49 (29.9) | 13.9 [13.9; .] | 0.73 [0.51; 1.05], 0.0866 | 0.1134 |
| Gender: Female | 207 | 67 (32.4) | 10.8 [7.2; .] | 101 | 31 (30.7) | NA | 0.81 [0.52; 1.27], 0.3644 | |
| Region: Asia | 178 | 36 (20.2) | NA | 88 | 21 (23.9) | 13.9 [.; .] | 0.78 [0.45; 1.34], 0.3700 | 0.6441 |
| Region: Western | 355 | 111 (31.3) | 11.8 [8.6; .] | 177 | 59 (33.3) | NA | 0.76 [0.55; 1.06], 0.1052 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 88 (32.6) | 11.8 [8.6; .] | 131 | 41 (31.3) | NA | 0.86 [0.59; 1.26], 0.4346 | 0.0059 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 59 (22.4) | NA | 134 | 39 (29.1) | 13.9 [.; .] | 0.67 [0.44; 1.01], 0.0555 | |
| KRAS: Wild | 262 | 68 (26.0) | 12.7 [10.8; .] | 130 | 44 (33.8) | 13.9 [13.9; .] | 0.65 [0.44; 0.96], 0.0311 | 0.0003 |
| KRAS: Mutant | 271 | 79 (29.2) | NA | 135 | 36 (26.7) | NA | 0.91 [0.61; 1.36], 0.6401 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 23 (24.5) | NA | 45 | 7 (15.6) | NA | 1.36 [0.57; 3.22], 0.4828 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 33 (27.7) | NA | 54 | 14 (25.9) | NA | 0.89 [0.47; 1.69], 0.7324 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 91 (28.4) | 12.7 [10.8; .] | 166 | 59 (35.5) | 13.9 [.; .] | 0.63 [0.45; 0.88], 0.0067 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 59 (11.1) | NA | 265 | 30 (11.3) | NA | 0.76 [0.48; 1.19], 0.2271 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 31 (10.4) | NA | 147 | 22 (15.0) | NA | 0.51 [0.29; 0.91], 0.0195 | <.0001 |
| Age: >= 65 years | 234 | 28 (12.0) | NA | 118 | 8 (6.8) | NA | 1.30 [0.57; 2.93], 0.5305 | |
| Age: <70 years | 405 | 48 (11.9) | NA | 209 | 24 (11.5) | NA | 0.78 [0.47; 1.29], 0.3346 | 0.1247 |
| Age: >= 70 years | 128 | 11 (8.6) | NA | 56 | 6 (10.7) | NA | 0.57 [0.20; 1.65], 0.2974 | |
| Gender: Male | 326 | 29 (8.9) | NA | 164 | 16 (9.8) | NA | 0.76 [0.41; 1.42], 0.3939 | 0.9437 |
| Gender: Female | 207 | 30 (14.5) | NA | 101 | 14 (13.9) | NA | 0.65 [0.33; 1.29], 0.2122 | |
| Region: Asia | 178 | 16 (9.0) | NA | 88 | 8 (9.1) | NA | 0.87 [0.37; 2.04], 0.7418 | 0.5639 |
| Region: Western | 355 | 43 (12.1) | NA | 177 | 22 (12.4) | NA | 0.72 [0.42; 1.22], 0.2217 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 33 (12.2) | NA | 131 | 17 (13.0) | NA | 0.68 [0.37; 1.25], 0.2088 | 0.4561 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 26 (9.9) | NA | 134 | 13 (9.7) | NA | 0.85 [0.43; 1.68], 0.6429 | |
| KRAS: Wild | 262 | 25 (9.5) | NA | 130 | 16 (12.3) | NA | 0.69 [0.36; 1.30], 0.2469 | 0.0042 |
| KRAS: Mutant | 271 | 34 (12.5) | NA | 135 | 14 (10.4) | NA | 0.83 [0.44; 1.59], 0.5811 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 11 (11.7) | NA | 45 | 4 (8.9) | NA | 1.01 [0.31; 3.30], 0.9871 | 0.1742 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 12 (10.1) | NA | 54 | 7 (13.0) | NA | 0.54 [0.20; 1.43], 0.2067 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 36 (11.3) | NA | 166 | 19 (11.4) | NA | 0.75 [0.43; 1.34], 0.3330 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 56 (10.5) | NA | 265 | 34 (12.8) | NA | 0.75 [0.49; 1.16], 0.1976 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 33 (11.0) | NA | 147 | 16 (10.9) | NA | 0.97 [0.52; 1.80], 0.9133 | 0.0009 |
| Age: >= 65 years | 234 | 23 (9.8) | NA | 118 | 18 (15.3) | NA | 0.57 [0.30; 1.06], 0.0704 | |
| Age: <70 years | 405 | 41 (10.1) | NA | 209 | 31 (14.8) | NA | 0.64 [0.40; 1.04], 0.0674 | <.0001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 15 (11.7) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 2.06 [0.58; 7.32], 0.2552 | |
| Gender: Male | 326 | 30 (9.2) | NA | 164 | 19 (11.6) | NA | 0.77 [0.43; 1.40], 0.3949 | 0.9758 |
| Gender: Female | 207 | 26 (12.6) | NA | 101 | 15 (14.9) | NA | 0.75 [0.39; 1.44], 0.3852 | |
| Region: Asia | 178 | 6 (3.4) | NA | 88 | 7 (8.0) | NA | 0.40 [0.13; 1.20], 0.0906 | 0.0006 |
| Region: Western | 355 | 50 (14.1) | NA | 177 | 27 (15.3) | NA | 0.85 [0.52; 1.37], 0.4933 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 39 (14.4) | NA | 131 | 20 (15.3) | NA | 0.89 [0.51; 1.55], 0.6781 | 0.0122 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 17 (6.5) | NA | 134 | 14 (10.4) | NA | 0.53 [0.26; 1.08], 0.0744 | |
| KRAS: Wild | 262 | 28 (10.7) | NA | 130 | 21 (16.2) | NA | 0.66 [0.37; 1.17], 0.1545 | 0.0111 |
| KRAS: Mutant | 271 | 28 (10.3) | NA | 135 | 13 (9.6) | NA | 0.89 [0.45; 1.75], 0.7365 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 8 (8.5) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 3.95 [0.49; 31.96], 0.1652 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 11 (9.2) | NA | 54 | 5 (9.3) | NA | 0.92 [0.31; 2.68], 0.8767 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 37 (11.6) | NA | 166 | 28 (16.9) | NA | 0.62 [0.38; 1.03], 0.0648 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Skin and subcutaneous tissue disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 129 (24.2) | NA | 265 | 48 (18.1) | NA | 1.20 [0.86; 1.68], 0.2841 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 63 (21.1) | NA | 147 | 22 (15.0) | NA | 1.31 [0.80; 2.14], 0.2821 | 0.1737 |
| Age: >= 65 years | 234 | 66 (28.2) | NA | 118 | 26 (22.0) | NA | 1.09 [0.69; 1.74], 0.7024 | |
| Age: <70 years | 405 | 93 (23.0) | NA | 209 | 36 (17.2) | NA | 1.23 [0.83; 1.81], 0.2952 | 0.5816 |
| Age: >= 70 years | 128 | 36 (28.1) | NA | 56 | 12 (21.4) | NA | 1.09 [0.56; 2.14], 0.7931 | |
| Gender: Male | 326 | 74 (22.7) | NA | 164 | 26 (15.9) | NA | 1.30 [0.83; 2.04], 0.2511 | 0.0852 |
| Gender: Female | 207 | 55 (26.6) | NA | 101 | 22 (21.8) | NA | 1.04 [0.63; 1.73], 0.8640 | |
| Region: Asia | 178 | 44 (24.7) | NA | 88 | 20 (22.7) | NA | 0.94 [0.55; 1.61], 0.8304 | 0.0034 |
| Region: Western | 355 | 85 (23.9) | NA | 177 | 28 (15.8) | NA | 1.39 [0.90; 2.13], 0.1351 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 65 (24.1) | NA | 131 | 21 (16.0) | NA | 1.41 [0.86; 2.32], 0.1748 | 0.0400 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 64 (24.3) | NA | 134 | 27 (20.1) | NA | 1.06 [0.67; 1.68], 0.7911 | |
| KRAS: Wild | 262 | 67 (25.6) | NA | 130 | 25 (19.2) | NA | 1.19 [0.75; 1.89], 0.4633 | 0.8518 |
| KRAS: Mutant | 271 | 62 (22.9) | NA | 135 | 23 (17.0) | NA | 1.21 [0.75; 1.97], 0.4337 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 19 (20.2) | NA | 45 | 6 (13.3) | NA | 1.28 [0.51; 3.24], 0.6022 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 23 (19.3) | NA | 54 | 14 (25.9) | NA | 0.63 [0.32; 1.23], 0.1700 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 87 (27.2) | NA | 166 | 28 (16.9) | NA | 1.42 [0.93; 2.19], 0.1056 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 193 (36.2) | 6.9 [4.7; 9.7] | 265 | 11 (4.2) | NA | 8.77 [4.77; 16.13], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 85 (28.4) | 10.2 [6.1; .] | 147 | 8 (5.4) | NA | 4.93 [2.38; 10.20], <.0001 | <.0001 |
| Age: >= 65 years | 234 | 108 (46.2) | 4.0 [2.8; 7.4] | 118 | 3 (2.5) | NA | 19.52 [6.19; 61.61], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 128 (31.6) | 10.2 [5.5; .] | 209 | 10 (4.8) | NA | 6.62 [3.47; 12.63], <.0001 | 0.0001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 65 (50.8) | 3.3 [2.4; 7.3] | 56 | 1 (1.8) | NA | 29.43 [4.07; 212.84], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 117 (35.9) | 7.3 [5.6; 10.2] | 164 | 5 (3.0) | NA | 12.30 [5.02; 30.13], <.0001 | 0.0009 |
| Gender: Female | 207 | 76 (36.7) | 4.7 [3.9; .] | 101 | 6 (5.9) | NA | 5.61 [2.43; 12.97], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 51 (28.7) | 15.8 [8.0; .] | 88 | 6 (6.8) | NA | 3.90 [1.67; 9.12], 0.0007 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 142 (40.0) | 4.6 [3.2; 6.9] | 177 | 5 (2.8) | NA | 14.66 [6.00; 35.81], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 109 (40.4) | 4.6 [3.0; 7.4] | 131 | 3 (2.3) | NA | 18.11 [5.74; 57.12], <.0001 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 84 (31.9) | 9.7 [6.1; .] | 134 | 8 (6.0) | NA | 5.15 [2.49; 10.67], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 104 (39.7) | 5.5 [3.3; 8.2] | 130 | 8 (6.2) | NA | 6.46 [3.14; 13.28], <.0001 | 0.0019 |
| KRAS: Mutant | 271 | 89 (32.8) | 15.8 [5.0; .] | 135 | 3 (2.2) | NA | 14.96 [4.73; 47.36], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 23 (24.5) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 9.38 [1.26; 69.97], 0.0079 | 0.0026 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 40 (33.6) | 7.3 [2.8; .] | 54 | 4 (7.4) | NA | 4.80 [1.70; 13.49], 0.0011 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 130 (40.6) | 5.5 [4.1; 8.2] | 166 | 6 (3.6) | NA | 11.27 [4.96; 25.60], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 92 (17.3) | 17.9 [15.8; .] | 265 | 7 (2.6) | NA | 5.49 [2.53; 11.89], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 33 (11.0) | NA | 147 | 5 (3.4) | NA | 2.84 [1.10; 7.35], 0.0241 | <.0001 |
| Age: >= 65 years | 234 | 59 (25.2) | 11.8 [9.7; 17.9] | 118 | 2 (1.7) | NA | 12.86 [3.12; 52.95], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 52 (12.8) | NA | 209 | 6 (2.9) | NA | 3.75 [1.60; 8.80], 0.0011 | 0.0013 |
| Age: >= 70 years | 128 | 40 (31.3) | 10.9 [7.8; 17.9] | 56 | 1 (1.8) | NA | 16.90 [2.30; 124.00], 0.0002 | |
| Gender: Male | 326 | 49 (15.0) | 17.9 [15.8; .] | 164 | 4 (2.4) | NA | 5.87 [2.11; 16.34], 0.0001 | 0.9231 |
| Gender: Female | 207 | 43 (20.8) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 4.79 [1.46; 15.70], 0.0044 | |
| Region: Asia | 178 | 42 (23.6) | 15.8 [9.7; .] | 88 | 3 (3.4) | NA | 6.44 [1.99; 20.85], 0.0004 | 0.3780 |
| Region: Western | 355 | 50 (14.1) | 17.9 [17.9; .] | 177 | 4 (2.3) | NA | 4.77 [1.71; 13.35], 0.0010 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 40 (14.8) | 17.9 [17.9; .] | 131 | 2 (1.5) | NA | 6.71 [1.60; 28.11], 0.0027 | 0.1487 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 52 (19.8) | 15.8 [15.8; .] | 134 | 5 (3.7) | NA | 4.88 [1.94; 12.26], 0.0002 | |
| KRAS: Wild | 262 | 50 (19.1) | NA | 130 | 6 (4.6) | NA | 3.36 [1.44; 7.88], 0.0030 | 0.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 42 (15.5) | 15.8 [15.8; .] | 135 | 1 (0.7) | NA | 18.43 [2.52; 134.69], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 12 (12.8) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 5.60 [0.72; 43.57], 0.0641 | 0.0068 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 21 (17.6) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 2.66 [0.78; 9.03], 0.1037 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 59 (18.4) | 15.8 [15.8; .] | 166 | 3 (1.8) | NA | 7.91 [2.46; 25.40], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 110 (20.6) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 50 (16.7) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9987 |
| Age: >= 65 years | 234 | 60 (25.6) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 79 (19.5) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9997 |
| Age: >= 70 years | 128 | 31 (24.2) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0010 | |
| Gender: Male | 326 | 69 (21.2) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9999 |
| Gender: Female | 207 | 41 (19.8) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 3 (1.7) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3077 | 0.9926 |
| Region: Western | 355 | 107 (30.1) | 6.9 [4.7; .] | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 82 (30.4) | 7.4 [4.7; .] | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9968 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 28 (10.6) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0006 | |
| KRAS: Wild | 262 | 59 (22.5) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9997 |
| KRAS: Mutant | 271 | 51 (18.8) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 14 (14.9) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0222 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 18 (15.1) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0052 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 78 (24.4) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 65 (12.2) | NA | 265 | 36 (13.6) | NA | 0.73 [0.48; 1.11], 0.1400 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 38 (12.7) | NA | 147 | 17 (11.6) | NA | 0.90 [0.50; 1.62], 0.7240 | 0.0007 |
| Age: >= 65 years | 234 | 27 (11.5) | NA | 118 | 19 (16.1) | NA | 0.57 [0.31; 1.05], 0.0696 | |
| Age: <70 years | 405 | 45 (11.1) | NA | 209 | 26 (12.4) | NA | 0.73 [0.44; 1.20], 0.2104 | 0.6926 |
| Age: >= 70 years | 128 | 20 (15.6) | NA | 56 | 10 (17.9) | NA | 0.63 [0.28; 1.42], 0.2619 | |
| Gender: Male | 326 | 37 (11.3) | NA | 164 | 21 (12.8) | NA | 0.69 [0.40; 1.21], 0.1968 | 0.7849 |
| Gender: Female | 207 | 28 (13.5) | NA | 101 | 15 (14.9) | NA | 0.73 [0.38; 1.39], 0.3301 | |
| Region: Asia | 178 | 18 (10.1) | NA | 88 | 11 (12.5) | NA | 0.60 [0.28; 1.32], 0.2011 | 0.4226 |
| Region: Western | 355 | 47 (13.2) | NA | 177 | 25 (14.1) | NA | 0.79 [0.48; 1.29], 0.3435 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 30 (11.1) | NA | 131 | 15 (11.5) | NA | 0.80 [0.42; 1.52], 0.4958 | 0.5805 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 35 (13.3) | NA | 134 | 21 (15.7) | NA | 0.70 [0.40; 1.21], 0.1999 | |
| KRAS: Wild | 262 | 35 (13.4) | NA | 130 | 16 (12.3) | NA | 0.93 [0.51; 1.70], 0.8158 | 0.0072 |
| KRAS: Mutant | 271 | 30 (11.1) | NA | 135 | 20 (14.8) | NA | 0.57 [0.32; 1.03], 0.0600 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 10 (10.6) | NA | 45 | 8 (17.8) | NA | 0.55 [0.22; 1.42], 0.2142 | 0.1077 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 14 (11.8) | NA | 54 | 6 (11.1) | NA | 0.69 [0.25; 1.94], 0.4773 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 41 (12.8) | NA | 166 | 22 (13.3) | NA | 0.79 [0.47; 1.35], 0.3961 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 72 (13.5) | NA | 265 | 36 (13.6) | NA | 0.87 [0.58; 1.32], 0.5170 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 35 (11.7) | NA | 147 | 21 (14.3) | NA | 0.75 [0.43; 1.31], 0.3074 | 0.0115 |
| Age: >= 65 years | 234 | 37 (15.8) | 18.2 [14.0; .] | 118 | 15 (12.7) | NA | 1.13 [0.61; 2.13], 0.6928 | |
| Age: <70 years | 405 | 51 (12.6) | NA | 209 | 27 (12.9) | NA | 0.87 [0.54; 1.40], 0.5580 | 0.9843 |
| Age: >= 70 years | 128 | 21 (16.4) | 18.2 [12.3; .] | 56 | 9 (16.1) | NA | 0.76 [0.32; 1.80], 0.5343 | |
| Gender: Male | 326 | 36 (11.0) | 18.2 [18.2; .] | 164 | 21 (12.8) | NA | 0.82 [0.46; 1.43], 0.4780 | 0.3698 |
| Gender: Female | 207 | 36 (17.4) | NA | 101 | 15 (14.9) | NA | 0.88 [0.47; 1.65], 0.6974 | |
| Region: Asia | 178 | 10 (5.6) | NA | 88 | 8 (9.1) | NA | 0.62 [0.24; 1.65], 0.3364 | 0.0237 |
| Region: Western | 355 | 62 (17.5) | 18.2 [14.0; .] | 177 | 28 (15.8) | NA | 0.94 [0.59; 1.48], 0.7804 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 54 (20.0) | 18.2 [18.2; .] | 131 | 24 (18.3) | NA | 0.92 [0.56; 1.51], 0.7404 | 0.0820 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 18 (6.8) | NA | 134 | 12 (9.0) | NA | 0.71 [0.33; 1.51], 0.3734 | |
| KRAS: Wild | 262 | 33 (12.6) | NA | 130 | 20 (15.4) | NA | 0.74 [0.42; 1.33], 0.3200 | 0.0369 |
| KRAS: Mutant | 271 | 39 (14.4) | 18.2 [18.2; .] | 135 | 16 (11.9) | NA | 1.02 [0.56; 1.84], 0.9527 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 8 (8.5) | NA | 45 | 6 (13.3) | NA | 0.59 [0.20; 1.71], 0.3230 | 0.0251 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 17 (14.3) | NA | 54 | 8 (14.8) | NA | 0.86 [0.36; 2.04], 0.7364 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 47 (14.7) | 18.2 [18.2; .] | 166 | 22 (13.3) | NA | 0.96 [0.56; 1.64], 0.8751 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Fatigue

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 22 (4.1) | NA | 265 | 15 (5.7) | NA | 0.71 [0.35; 1.44], 0.3427 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 12 (4.0) | NA | 147 | 8 (5.4) | NA | 0.72 [0.28; 1.88], 0.5044 | 0.7906 |
| Age: >= 65 years | 234 | 10 (4.3) | NA | 118 | 7 (5.9) | NA | 0.76 [0.27; 2.13], 0.5977 | |
| Age: <70 years | 405 | 14 (3.5) | NA | 209 | 12 (5.7) | NA | 0.54 [0.24; 1.21], 0.1279 | 0.0160 |
| Age: >= 70 years | 128 | 8 (6.3) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 1.16 [0.23; 5.90], 0.8544 | |
| Gender: Male | 326 | 9 (2.8) | 18.2 [18.2; .] | 164 | 10 (6.1) | NA | 0.51 [0.19; 1.34], 0.1624 | 0.0096 |
| Gender: Female | 207 | 13 (6.3) | NA | 101 | 5 (5.0) | NA | 1.01 [0.35; 2.92], 0.9914 | |
| Region: Asia | 178 | 5 (2.8) | NA | 88 | 6 (6.8) | NA | 0.45 [0.13; 1.56], 0.1965 | 0.0072 |
| Region: Western | 355 | 17 (4.8) | NA | 177 | 9 (5.1) | NA | 0.88 [0.37; 2.08], 0.7718 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 13 (4.8) | NA | 131 | 6 (4.6) | NA | 1.10 [0.38; 3.19], 0.8542 | 0.0032 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 9 (3.4) | NA | 134 | 9 (6.7) | NA | 0.48 [0.18; 1.26], 0.1292 | |
| KRAS: Wild | 262 | 10 (3.8) | NA | 130 | 7 (5.4) | NA | 0.78 [0.26; 2.33], 0.6532 | 0.3889 |
| KRAS: Mutant | 271 | 12 (4.4) | 18.2 [18.2; .] | 135 | 8 (5.9) | NA | 0.67 [0.27; 1.67], 0.3887 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 4 (8.9) | NA | 0.11 [0.01; 1.01], 0.0194 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 4 (7.4) | NA | 0.58 [0.16; 2.12], 0.4085 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 15 (4.7) | NA | 166 | 7 (4.2) | NA | 1.17 [0.42; 3.31], 0.7606 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Hepatobiliary disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 34 (6.4) | NA | 265 | 18 (6.8) | NA | 0.78 [0.43; 1.39], 0.3923 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 19 (6.4) | NA | 147 | 10 (6.8) | NA | 0.82 [0.38; 1.80], 0.6249 | 0.7633 |
| Age: >= 65 years | 234 | 15 (6.4) | NA | 118 | 8 (6.8) | NA | 0.70 [0.29; 1.72], 0.4403 | |
| Age: <70 years | 405 | 25 (6.2) | NA | 209 | 14 (6.7) | NA | 0.79 [0.41; 1.54], 0.4896 | 0.8902 |
| Age: >= 70 years | 128 | 9 (7.0) | NA | 56 | 4 (7.1) | NA | 0.81 [0.24; 2.76], 0.7409 | |
| Gender: Male | 326 | 23 (7.1) | NA | 164 | 13 (7.9) | NA | 0.75 [0.38; 1.50], 0.4219 | 0.8846 |
| Gender: Female | 207 | 11 (5.3) | NA | 101 | 5 (5.0) | NA | 0.64 [0.21; 1.99], 0.4404 | |
| Region: Asia | 178 | 8 (4.5) | NA | 88 | 6 (6.8) | NA | 0.53 [0.18; 1.57], 0.2480 | 0.0793 |
| Region: Western | 355 | 26 (7.3) | NA | 177 | 12 (6.8) | NA | 0.90 [0.45; 1.80], 0.7631 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 20 (7.4) | NA | 131 | 8 (6.1) | NA | 0.95 [0.41; 2.20], 0.9103 | 0.0418 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 14 (5.3) | NA | 134 | 10 (7.5) | NA | 0.60 [0.26; 1.36], 0.2144 | |
| KRAS: Wild | 262 | 22 (8.4) | NA | 130 | 8 (6.2) | NA | 1.05 [0.46; 2.40], 0.9064 | 0.0005 |
| KRAS: Mutant | 271 | 12 (4.4) | NA | 135 | 10 (7.4) | NA | 0.55 [0.24; 1.28], 0.1594 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 7 (7.4) | NA | 45 | 5 (11.1) | NA | 0.57 [0.18; 1.82], 0.3365 | 0.1477 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 1.44 [0.29; 7.18], 0.6571 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 21 (6.6) | NA | 166 | 11 (6.6) | NA | 0.66 [0.31; 1.40], 0.2747 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Infections and infestations

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 38 (7.1) | NA | 265 | 13 (4.9) | NA | 1.15 [0.59; 2.24], 0.6834 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 21 (7.0) | NA | 147 | 8 (5.4) | NA | 1.14 [0.47; 2.78], 0.7693 | 0.8158 |
| Age: >= 65 years | 234 | 17 (7.3) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 1.32 [0.47; 3.67], 0.5929 | |
| Age: <70 years | 405 | 31 (7.7) | NA | 209 | 12 (5.7) | NA | 1.16 [0.57; 2.35], 0.6822 | 0.2054 |
| Age: >= 70 years | 128 | 7 (5.5) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 2.05 [0.24; 17.76], 0.5043 | |
| Gender: Male | 326 | 22 (6.7) | NA | 164 | 7 (4.3) | NA | 1.20 [0.50; 2.87], 0.6833 | 0.5389 |
| Gender: Female | 207 | 16 (7.7) | NA | 101 | 6 (5.9) | NA | 0.98 [0.34; 2.83], 0.9675 | |
| Region: Asia | 178 | 16 (9.0) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 5.95 [0.78; 45.58], 0.0512 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 22 (6.2) | NA | 177 | 12 (6.8) | NA | 0.72 [0.34; 1.52], 0.3829 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 17 (6.3) | NA | 131 | 9 (6.9) | NA | 0.67 [0.28; 1.61], 0.3691 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 21 (8.0) | NA | 134 | 4 (3.0) | NA | 2.13 [0.72; 6.30], 0.1638 | |
| KRAS: Wild | 262 | 19 (7.3) | NA | 130 | 9 (6.9) | NA | 0.89 [0.38; 2.07], 0.7851 | 0.0060 |
| KRAS: Mutant | 271 | 19 (7.0) | NA | 135 | 4 (3.0) | NA | 1.67 [0.55; 5.05], 0.3566 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 6 (6.4) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 3.07 [0.37; 25.62], 0.2765 | 0.0412 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 7 (5.9) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 1.21 [0.24; 6.00], 0.8174 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 25 (7.8) | NA | 166 | 9 (5.4) | NA | 0.82 [0.37; 1.86], 0.6395 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Investigations

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 152 (28.5) | 15.4 [9.3; .] | 265 | 38 (14.3) | 18.6 [.; .] | 2.12 [1.46; 3.09], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 75 (25.1) | NA | 147 | 23 (15.6) | NA | 1.68 [1.02; 2.77], 0.0390 | 0.0207 |
| Age: >= 65 years | 234 | 77 (32.9) | 15.4 [9.2; .] | 118 | 15 (12.7) | 18.6 [.; .] | 2.67 [1.50; 4.77], 0.0005 | |
| Age: <70 years | 405 | 105 (25.9) | 16.0 [9.3; 16.0] | 209 | 30 (14.4) | 18.6 [.; .] | 1.82 [1.18; 2.81], 0.0063 | 0.1581 |
| Age: >= 70 years | 128 | 47 (36.7) | 15.4 [5.8; .] | 56 | 8 (14.3) | NA | 2.89 [1.34; 6.23], 0.0046 | |
| Gender: Male | 326 | 78 (23.9) | 16.0 [16.0; .] | 164 | 25 (15.2) | 18.6 [.; .] | 1.55 [0.98; 2.47], 0.0596 | <.0001 |
| Gender: Female | 207 | 74 (35.7) | 9.3 [5.5; .] | 101 | 13 (12.9) | NA | 3.32 [1.70; 6.50], 0.0002 | |
| Region: Asia | 178 | 80 (44.9) | 4.2 [2.6; 8.8] | 88 | 11 (12.5) | NA | 3.83 [2.03; 7.21], <.0001 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 72 (20.3) | NA | 177 | 27 (15.3) | 18.6 [.; .] | 1.32 [0.82; 2.14], 0.2465 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 53 (19.6) | NA | 131 | 20 (15.3) | 18.6 [.; .] | 1.25 [0.71; 2.18], 0.4367 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 99 (37.6) | 8.8 [5.5; 15.4] | 134 | 18 (13.4) | NA | 3.00 [1.79; 5.02], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 77 (29.4) | 15.4 [9.2; .] | 130 | 15 (11.5) | NA | 2.69 [1.52; 4.77], 0.0004 | 0.0011 |
| KRAS: Mutant | 271 | 75 (27.7) | 16.0 [8.8; .] | 135 | 23 (17.0) | 18.6 [.; .] | 1.72 [1.04; 2.84], 0.0324 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 28 (29.8) | NA | 45 | 8 (17.8) | NA | 1.86 [0.80; 4.31], 0.1402 | 0.4033 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 32 (26.9) | NA | 54 | 10 (18.5) | 18.6 [.; .] | 1.83 [0.80; 4.20], 0.1496 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 92 (28.8) | 15.4 [9.2; .] | 166 | 20 (12.0) | NA | 2.22 [1.36; 3.62], 0.0010 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Investigations - Neutrophil count decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 86 (16.1) | NA | 265 | 1 (0.4) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 40 (13.4) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9510 |
| Age: >= 65 years | 234 | 46 (19.7) | NA | 118 | 1 (0.8) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 56 (13.8) | 16.0 [.; .] | 209 | 1 (0.5) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9546 |
| Age: >= 70 years | 128 | 30 (23.4) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0002 | |
| Gender: Male | 326 | 46 (14.1) | 16.0 [16.0; .] | 164 | 1 (0.6) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9402 |
| Gender: Female | 207 | 40 (19.3) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 63 (35.4) | 7.2 [3.5; 16.0] | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9415 |
| Region: Western | 355 | 23 (6.5) | NA | 177 | 1 (0.6) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.0026 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 14 (5.2) | NA | 131 | 1 (0.8) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.0230 | 0.9330 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 72 (27.4) | 9.3 [7.2; .] | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 46 (17.6) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9523 |
| KRAS: Mutant | 271 | 40 (14.8) | 16.0 [9.3; .] | 135 | 1 (0.7) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 12 (12.8) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0224 | 0.9970 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 20 (16.8) | NA | 54 | 1 (1.9) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.0034 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 54 (16.9) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Investigations - White blood cell count decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 55 (10.3) | NA | 265 | 1 (0.4) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 26 (8.7) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0007 | 0.9601 |
| Age: >= 65 years | 234 | 29 (12.4) | NA | 118 | 1 (0.8) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.0008 | |
| Age: <70 years | 405 | 34 (8.4) | NA | 209 | 1 (0.5) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.0001 | 0.9627 |
| Age: >= 70 years | 128 | 21 (16.4) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0055 | |
| Gender: Male | 326 | 27 (8.3) | NA | 164 | 1 (0.6) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.0005 | 0.9522 |
| Gender: Female | 207 | 28 (13.5) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0022 | |
| Region: Asia | 178 | 41 (23.0) | 8.8 [6.0; .] | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9458 |
| Region: Western | 355 | 14 (3.9) | NA | 177 | 1 (0.6) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.0109 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 6 (2.2) | NA | 131 | 1 (0.8) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.1010 | 0.9453 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 49 (18.6) | 14.5 [8.8; .] | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 36 (13.7) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9605 |
| KRAS: Mutant | 271 | 19 (7.0) | NA | 135 | 1 (0.7) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.0031 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 6 (6.4) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0935 | 0.9979 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 11 (9.2) | NA | 54 | 1 (1.9) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.0471 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 38 (11.9) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 55 (10.3) | NA | 265 | 27 (10.2) | NA | 0.87 [0.54; 1.40], 0.5653 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 29 (9.7) | NA | 147 | 12 (8.2) | NA | 1.01 [0.51; 2.01], 0.9790 | 0.0508 |
| Age: >= 65 years | 234 | 26 (11.1) | NA | 118 | 15 (12.7) | NA | 0.67 [0.34; 1.33], 0.2516 | |
| Age: <70 years | 405 | 40 (9.9) | NA | 209 | 16 (7.7) | NA | 1.14 [0.63; 2.05], 0.6640 | <.0001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 15 (11.7) | NA | 56 | 11 (19.6) | NA | 0.29 [0.11; 0.73], 0.0054 | |
| Gender: Male | 326 | 30 (9.2) | NA | 164 | 16 (9.8) | NA | 0.78 [0.41; 1.49], 0.4474 | 0.5082 |
| Gender: Female | 207 | 25 (12.1) | NA | 101 | 11 (10.9) | NA | 0.93 [0.45; 1.92], 0.8405 | |
| Region: Asia | 178 | 17 (9.6) | NA | 88 | 11 (12.5) | NA | 0.68 [0.30; 1.53], 0.3478 | 0.1818 |
| Region: Western | 355 | 38 (10.7) | NA | 177 | 16 (9.0) | NA | 0.99 [0.54; 1.79], 0.9656 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 28 (10.4) | NA | 131 | 11 (8.4) | NA | 1.02 [0.50; 2.08], 0.9609 | 0.1740 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 27 (10.3) | NA | 134 | 16 (11.9) | NA | 0.75 [0.39; 1.43], 0.3804 | |
| KRAS: Wild | 262 | 32 (12.2) | NA | 130 | 11 (8.5) | NA | 1.37 [0.66; 2.81], 0.3934 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 23 (8.5) | NA | 135 | 16 (11.9) | NA | 0.56 [0.28; 1.09], 0.0818 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 7 (7.4) | NA | 45 | 7 (15.6) | NA | 0.44 [0.15; 1.33], 0.1367 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 12 (10.1) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 1.23 [0.33; 4.57], 0.7557 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 36 (11.3) | NA | 166 | 17 (10.2) | NA | 0.97 [0.53; 1.76], 0.9110 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 29 (5.4) | NA | 265 | 18 (6.8) | NA | 0.68 [0.37; 1.26], 0.2166 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 19 (6.4) | NA | 147 | 9 (6.1) | NA | 0.99 [0.43; 2.30], 0.9865 | 0.0012 |
| Age: >= 65 years | 234 | 10 (4.3) | NA | 118 | 9 (7.6) | NA | 0.40 [0.16; 1.03], 0.0512 | |
| Age: <70 years | 405 | 22 (5.4) | NA | 209 | 12 (5.7) | NA | 0.87 [0.42; 1.82], 0.7117 | 0.0024 |
| Age: >= 70 years | 128 | 7 (5.5) | NA | 56 | 6 (10.7) | NA | 0.37 [0.11; 1.18], 0.0833 | |
| Gender: Male | 326 | 14 (4.3) | NA | 164 | 15 (9.1) | NA | 0.40 [0.18; 0.86], 0.0154 | <.0001 |
| Gender: Female | 207 | 15 (7.2) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 2.13 [0.60; 7.55], 0.2288 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 6 (6.8) | NA | 0.07 [0.01; 0.62], 0.0019 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 28 (7.9) | NA | 177 | 12 (6.8) | NA | 1.01 [0.49; 2.06], 0.9786 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 20 (7.4) | NA | 131 | 10 (7.6) | NA | 0.89 [0.40; 1.98], 0.7693 | 0.0220 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 9 (3.4) | NA | 134 | 8 (6.0) | NA | 0.44 [0.16; 1.17], 0.0906 | |
| KRAS: Wild | 262 | 12 (4.6) | NA | 130 | 9 (6.9) | NA | 0.57 [0.23; 1.44], 0.2302 | 0.3686 |
| KRAS: Mutant | 271 | 17 (6.3) | NA | 135 | 9 (6.7) | NA | 0.78 [0.34; 1.78], 0.5505 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 1.44 [0.15; 14.29], 0.7529 | 0.2006 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 0.90 [0.22; 3.65], 0.8857 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 20 (6.3) | NA | 166 | 14 (8.4) | NA | 0.54 [0.26; 1.14], 0.0997 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Vascular disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 11 (2.1) | NA | 265 | 15 (5.7) | NA | 0.31 [0.14; 0.69], 0.0024 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 3 (1.0) | NA | 147 | 8 (5.4) | NA | 0.15 [0.04; 0.59], 0.0017 | 0.0014 |
| Age: >= 65 years | 234 | 8 (3.4) | NA | 118 | 7 (5.9) | NA | 0.47 [0.17; 1.32], 0.1428 | |
| Age: <70 years | 405 | 7 (1.7) | NA | 209 | 11 (5.3) | NA | 0.29 [0.11; 0.76], 0.0077 | 0.6664 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 4 (7.1) | NA | 0.31 [0.07; 1.34], 0.1002 | |
| Gender: Male | 326 | 8 (2.5) | NA | 164 | 9 (5.5) | NA | 0.38 [0.14; 0.99], 0.0406 | 0.0304 |
| Gender: Female | 207 | 3 (1.4) | NA | 101 | 6 (5.9) | NA | 0.19 [0.05; 0.79], 0.0115 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 4 (4.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0006 | 0.9631 |
| Region: Western | 355 | 11 (3.1) | NA | 177 | 11 (6.2) | NA | 0.45 [0.19; 1.05], 0.0570 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 8 (3.0) | NA | 131 | 6 (4.6) | NA | 0.62 [0.21; 1.79], 0.3691 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 3 (1.1) | NA | 134 | 9 (6.7) | NA | 0.12 [0.03; 0.45], 0.0003 | |
| KRAS: Wild | 262 | 9 (3.4) | NA | 130 | 7 (5.4) | NA | 0.57 [0.21; 1.55], 0.2681 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 2 (0.7) | NA | 135 | 8 (5.9) | NA | 0.10 [0.02; 0.47], 0.0004 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0042 | 0.3988 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 0.31 [0.05; 1.84], 0.1703 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 9 (2.8) | NA | 166 | 9 (5.4) | NA | 0.45 [0.18; 1.15], 0.0866 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 28 (5.3) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0007 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 10 (3.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0350 | 0.9989 |
| Age: >= 65 years | 234 | 18 (7.7) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0088 | |
| Age: <70 years | 405 | 17 (4.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0058 | 0.9993 |
| Age: >= 70 years | 128 | 11 (8.6) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0877 | |
| Gender: Male | 326 | 15 (4.6) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0116 | 0.9995 |
| Gender: Female | 207 | 13 (6.3) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0304 | |
| Region: Asia | 178 | 11 (6.2) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0400 | 0.9996 |
| Region: Western | 355 | 17 (4.8) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0072 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0695 | 0.9989 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 19 (7.2) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0039 | |
| KRAS: Wild | 262 | 21 (8.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0046 | 0.9985 |
| KRAS: Mutant | 271 | 7 (2.6) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0642 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2175 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 7 (5.9) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1195 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 18 (5.6) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0065 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 40 (7.5) | NA | 265 | 26 (9.8) | NA | 0.63 [0.38; 1.04], 0.0696 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 24 (8.0) | NA | 147 | 12 (8.2) | NA | 0.83 [0.41; 1.69], 0.6017 | 0.0014 |
| Age: >= 65 years | 234 | 16 (6.8) | NA | 118 | 14 (11.9) | NA | 0.46 [0.22; 0.98], 0.0393 | |
| Age: <70 years | 405 | 29 (7.2) | NA | 209 | 17 (8.1) | NA | 0.74 [0.40; 1.37], 0.3391 | 0.0035 |
| Age: >= 70 years | 128 | 11 (8.6) | NA | 56 | 9 (16.1) | NA | 0.39 [0.15; 1.00], 0.0431 | |
| Gender: Male | 326 | 21 (6.4) | NA | 164 | 16 (9.8) | NA | 0.58 [0.30; 1.13], 0.1067 | 0.2162 |
| Gender: Female | 207 | 19 (9.2) | NA | 101 | 10 (9.9) | NA | 0.69 [0.31; 1.55], 0.3632 | |
| Region: Asia | 178 | 9 (5.1) | NA | 88 | 10 (11.4) | NA | 0.32 [0.12; 0.85], 0.0165 | 0.0002 |
| Region: Western | 355 | 31 (8.7) | NA | 177 | 16 (9.0) | NA | 0.81 [0.44; 1.51], 0.5126 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 20 (7.4) | NA | 131 | 10 (7.6) | NA | 0.78 [0.36; 1.69], 0.5249 | 0.0327 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 20 (7.6) | NA | 134 | 16 (11.9) | NA | 0.53 [0.27; 1.05], 0.0640 | |
| KRAS: Wild | 262 | 23 (8.8) | NA | 130 | 10 (7.7) | NA | 0.98 [0.46; 2.08], 0.9546 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 17 (6.3) | NA | 135 | 16 (11.9) | NA | 0.41 [0.20; 0.84], 0.0116 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 9 (9.6) | NA | 45 | 6 (13.3) | NA | 0.72 [0.25; 2.04], 0.5304 | 0.0350 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 9 (7.6) | NA | 54 | 8 (14.8) | NA | 0.35 [0.12; 1.01], 0.0421 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 22 (6.9) | NA | 166 | 12 (7.2) | NA | 0.76 [0.37; 1.56], 0.4516 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 28 (5.3) | NA | 265 | 16 (6.0) | NA | 0.69 [0.37; 1.30], 0.2527 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 15 (5.0) | NA | 147 | 9 (6.1) | NA | 0.76 [0.33; 1.74], 0.5119 | 0.7822 |
| Age: >= 65 years | 234 | 13 (5.6) | NA | 118 | 7 (5.9) | NA | 0.63 [0.24; 1.64], 0.3397 | |
| Age: <70 years | 405 | 20 (4.9) | NA | 209 | 11 (5.3) | NA | 0.80 [0.38; 1.69], 0.5604 | 0.1399 |
| Age: >= 70 years | 128 | 8 (6.3) | NA | 56 | 5 (8.9) | NA | 0.40 [0.12; 1.33], 0.1245 | |
| Gender: Male | 326 | 15 (4.6) | NA | 164 | 10 (6.1) | NA | 0.65 [0.29; 1.45], 0.2891 | 0.2795 |
| Gender: Female | 207 | 13 (6.3) | NA | 101 | 6 (5.9) | NA | 0.74 [0.27; 2.05], 0.5651 | |
| Region: Asia | 178 | 5 (2.8) | NA | 88 | 5 (5.7) | NA | 0.44 [0.13; 1.53], 0.1832 | 0.0089 |
| Region: Western | 355 | 23 (6.5) | NA | 177 | 11 (6.2) | NA | 0.81 [0.39; 1.69], 0.5753 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 19 (7.0) | NA | 131 | 11 (8.4) | NA | 0.59 [0.28; 1.28], 0.1800 | 0.6042 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 9 (3.4) | NA | 134 | 5 (3.7) | NA | 0.85 [0.28; 2.53], 0.7664 | |
| KRAS: Wild | 262 | 11 (4.2) | NA | 130 | 8 (6.2) | NA | 0.56 [0.22; 1.41], 0.2118 | 0.0536 |
| KRAS: Mutant | 271 | 17 (6.3) | NA | 135 | 8 (5.9) | NA | 0.83 [0.35; 1.97], 0.6739 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 4 (4.3) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 0.45 [0.09; 2.20], 0.3132 | 0.4501 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 7 (5.9) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 0.92 [0.23; 3.76], 0.9088 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 17 (5.3) | NA | 166 | 10 (6.0) | NA | 0.78 [0.35; 1.73], 0.5454 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 308 (57.8) | 1.9 [1.8; 2.6] | 265 | 29 (10.9) | NA | 6.45 [4.40; 9.45], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 152 (50.8) | 2.6 [2.1; 2.8] | 147 | 15 (10.2) | NA | 5.75 [3.37; 9.79], <.0001 | 0.1494 |
| Age: >= 65 years | 234 | 156 (66.7) | 1.5 [1.4; 1.8] | 118 | 14 (11.9) | NA | 7.35 [4.24; 12.74], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 217 (53.6) | 2.4 [1.9; 2.8] | 209 | 26 (12.4) | NA | 5.10 [3.39; 7.68], <.0001 | <.0001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 91 (71.1) | 1.4 [1.4; 1.8] | 56 | 3 (5.4) | NA | 18.98 [5.97; 60.35], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 187 (57.4) | 2.0 [1.8; 2.8] | 164 | 13 (7.9) | NA | 9.13 [5.20; 16.05], <.0001 | <.0001 |
| Gender: Female | 207 | 121 (58.5) | 1.9 [1.5; 2.5] | 101 | 16 (15.8) | NA | 4.05 [2.39; 6.86], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 97 (54.5) | 2.6 [1.7; 3.5] | 88 | 8 (9.1) | NA | 6.91 [3.35; 14.25], <.0001 | 0.4978 |
| Region: Western | 355 | 211 (59.4) | 1.9 [1.8; 2.4] | 177 | 21 (11.9) | NA | 6.27 [4.00; 9.83], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 159 (58.9) | 1.9 [1.8; 2.4] | 131 | 13 (9.9) | NA | 7.36 [4.17; 12.98], <.0001 | 0.1067 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 149 (56.7) | 2.0 [1.6; 2.8] | 134 | 16 (11.9) | NA | 5.71 [3.40; 9.58], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 152 (58.0) | 1.9 [1.8; 2.8] | 130 | 17 (13.1) | NA | 5.41 [3.27; 8.95], <.0001 | 0.0097 |
| KRAS: Mutant | 271 | 156 (57.6) | 1.9 [1.7; 2.8] | 135 | 12 (8.9) | NA | 7.92 [4.40; 14.28], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 50 (53.2) | 1.9 [1.6; 2.8] | 45 | 4 (8.9) | NA | 7.05 [2.52; 19.73], <.0001 | 0.0090 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 64 (53.8) | 2.0 [1.4; 5.9] | 54 | 8 (14.8) | NA | 4.30 [2.05; 9.01], <.0001 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 194 (60.6) | 1.9 [1.8; 2.7] | 166 | 17 (10.2) | NA | 7.31 [4.45; 12.03], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 218 (40.9) | 5.6 [3.7; 8.8] | 265 | 22 (8.3) | NA | 4.94 [3.17; 7.67], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 97 (32.4) | 10.6 [7.5; .] | 147 | 11 (7.5) | NA | 4.19 [2.24; 7.85], <.0001 | 0.0802 |
| Age: >= 65 years | 234 | 121 (51.7) | 3.3 [2.4; 4.5] | 118 | 11 (9.3) | NA | 5.66 [3.03; 10.54], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 144 (35.6) | 8.8 [5.1; .] | 209 | 19 (9.1) | NA | 3.71 [2.29; 6.00], <.0001 | <.0001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 74 (57.8) | 2.8 [1.7; 3.7] | 56 | 3 (5.4) | NA | 13.43 [4.19; 43.03], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 124 (38.0) | 7.3 [4.1; 15.8] | 164 | 10 (6.1) | NA | 6.60 [3.46; 12.60], <.0001 | 0.0003 |
| Gender: Female | 207 | 94 (45.4) | 4.1 [2.8; 7.5] | 101 | 12 (11.9) | NA | 3.47 [1.88; 6.40], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 93 (52.2) | 2.8 [1.8; 5.1] | 88 | 5 (5.7) | NA | 10.68 [4.33; 26.30], <.0001 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 125 (35.2) | 8.2 [4.6; .] | 177 | 17 (9.6) | NA | 3.28 [1.97; 5.46], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 92 (34.1) | 7.5 [4.5; .] | 131 | 11 (8.4) | NA | 3.41 [1.81; 6.42], <.0001 | 0.0016 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 126 (47.9) | 2.8 [2.4; 7.3] | 134 | 11 (8.2) | NA | 6.58 [3.55; 12.22], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 109 (41.6) | 5.1 [3.3; 8.8] | 130 | 14 (10.8) | NA | 3.76 [2.15; 6.58], <.0001 | 0.0011 |
| KRAS: Mutant | 271 | 109 (40.2) | 7.3 [3.5; 10.6] | 135 | 8 (5.9) | NA | 7.01 [3.40; 14.44], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 37 (39.4) | 3.3 [2.6; .] | 45 | 4 (8.9) | NA | 4.63 [1.63; 13.14], 0.0016 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 43 (36.1) | 7.3 [6.3; .] | 54 | 7 (13.0) | NA | 2.72 [1.21; 6.09], 0.0114 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 138 (43.1) | 5.1 [3.5; 8.8] | 166 | 11 (6.6) | NA | 6.35 [3.42; 11.78], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 21 (3.9) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0038 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 7 (2.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0872 | 0.9990 |
| Age: >= 65 years | 234 | 14 (6.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0225 | |
| Age: <70 years | 405 | 11 (2.7) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0236 | 0.9992 |
| Age: >= 70 years | 128 | 10 (7.8) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1104 | |
| Gender: Male | 326 | 15 (4.6) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0174 | 0.9995 |
| Gender: Female | 207 | 6 (2.9) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1494 | |
| Region: Asia | 178 | 10 (5.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0588 | 0.9993 |
| Region: Western | 355 | 11 (3.1) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0281 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 7 (2.6) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0819 | 0.9991 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 14 (5.3) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0190 | |
| KRAS: Wild | 262 | 14 (5.3) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0228 | 0.9992 |
| KRAS: Mutant | 271 | 7 (2.6) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0732 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 5 (4.2) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1234 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 16 (5.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0170 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 31 (5.8) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 16 (5.4) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0075 | 0.9998 |
| Age: >= 65 years | 234 | 15 (6.4) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0087 | |
| Age: <70 years | 405 | 22 (5.4) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0007 | 0.9998 |
| Age: >= 70 years | 128 | 9 (7.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0603 | |
| Gender: Male | 326 | 19 (5.8) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0031 | 1.0000 |
| Gender: Female | 207 | 12 (5.8) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0284 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3313 | 0.9973 |
| Region: Western | 355 | 29 (8.2) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0002 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 16 (5.9) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0117 | 1.0000 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 15 (5.7) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0063 | |
| KRAS: Wild | 262 | 17 (6.5) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0036 | 0.9997 |
| KRAS: Mutant | 271 | 14 (5.2) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0145 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 5 (5.3) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1348 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 5 (4.2) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1288 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 21 (6.6) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0022 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 159 (29.8) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 80 (26.8) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9991 |
| Age: >= 65 years | 234 | 79 (33.8) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 119 (29.4) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 1.0000 |
| Age: >= 70 years | 128 | 40 (31.3) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 100 (30.7) | 10.2 [7.4; .] | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9998 |
| Gender: Female | 207 | 59 (28.5) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 4 (2.2) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2065 | 0.9906 |
| Region: Western | 355 | 155 (43.7) | 3.5 [2.8; 5.1] | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 120 (44.4) | 3.5 [2.8; 5.1] | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9958 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 39 (14.8) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 80 (30.5) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 1.0000 |
| KRAS: Mutant | 271 | 79 (29.2) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 25 (26.6) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0004 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 30 (25.2) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0001 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 104 (32.5) | 10.2 [7.4; .] | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 40 (7.5) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 14.27 [1.95; 104.35], 0.0006 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 16 (5.4) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 5.09 [0.66; 39.34], 0.0832 | 0.9524 |
| Age: >= 65 years | 234 | 24 (10.3) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0041 | |
| Age: <70 years | 405 | 26 (6.4) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 11.08 [1.49; 82.35], 0.0032 | 0.9677 |
| Age: >= 70 years | 128 | 14 (10.9) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0683 | |
| Gender: Male | 326 | 25 (7.7) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0015 | 0.9603 |
| Gender: Female | 207 | 15 (7.2) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 3.16 [0.38; 26.10], 0.2604 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1282 | 0.9637 |
| Region: Western | 355 | 40 (11.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0002 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 28 (10.4) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0017 | 0.9673 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 12 (4.6) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 4.30 [0.55; 33.77], 0.1309 | |
| KRAS: Wild | 262 | 21 (8.0) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 8.86 [1.19; 66.11], 0.0102 | 0.9678 |
| KRAS: Mutant | 271 | 19 (7.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0213 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3199 | 0.9987 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 9 (7.6) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0592 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 28 (8.8) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 9.71 [1.30; 72.20], 0.0065 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Cardiac disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 23 (4.3) | NA | 265 | 12 (4.5) | NA | 0.81 [0.40; 1.64], 0.5508 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 11 (3.7) | NA | 147 | 5 (3.4) | NA | 0.95 [0.32; 2.78], 0.9184 | 0.2997 |
| Age: >= 65 years | 234 | 12 (5.1) | NA | 118 | 7 (5.9) | NA | 0.71 [0.27; 1.83], 0.4744 | |
| Age: <70 years | 405 | 17 (4.2) | NA | 209 | 10 (4.8) | NA | 0.80 [0.36; 1.77], 0.5784 | 0.3900 |
| Age: >= 70 years | 128 | 6 (4.7) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.87 [0.17; 4.46], 0.8657 | |
| Gender: Male | 326 | 15 (4.6) | NA | 164 | 5 (3.0) | NA | 1.26 [0.45; 3.51], 0.6583 | <.0001 |
| Gender: Female | 207 | 8 (3.9) | NA | 101 | 7 (6.9) | NA | 0.41 [0.14; 1.22], 0.0976 | |
| Region: Asia | 178 | 3 (1.7) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2379 | 0.9552 |
| Region: Western | 355 | 20 (5.6) | NA | 177 | 12 (6.8) | NA | 0.69 [0.33; 1.44], 0.3216 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 13 (4.8) | NA | 131 | 7 (5.3) | NA | 0.74 [0.29; 1.90], 0.5269 | 0.5943 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 10 (3.8) | NA | 134 | 5 (3.7) | NA | 0.97 [0.33; 2.89], 0.9636 | |
| KRAS: Wild | 262 | 11 (4.2) | NA | 130 | 10 (7.7) | NA | 0.42 [0.17; 1.02], 0.0500 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 12 (4.4) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 2.77 [0.62; 12.43], 0.1658 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 1.71 [0.18; 16.47], 0.6374 | 0.1995 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2285 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 16 (5.0) | NA | 166 | 11 (6.6) | NA | 0.57 [0.25; 1.27], 0.1640 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Ear and labyrinth disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 11 (2.1) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 4.82 [0.62; 37.54], 0.0968 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 7 (2.3) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 3.35 [0.41; 27.25], 0.2304 | 0.9804 |
| Age: >= 65 years | 234 | 4 (1.7) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2073 | |
| Age: <70 years | 405 | 10 (2.5) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 5.09 [0.65; 39.83], 0.0845 | 0.9815 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 6 (1.8) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 2.90 [0.35; 24.11], 0.3018 | 0.9816 |
| Gender: Female | 207 | 5 (2.4) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1892 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | 0.9779 |
| Region: Western | 355 | 10 (2.8) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 4.39 [0.56; 34.48], 0.1247 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 4.00 [0.50; 31.77], 0.1570 | 0.9825 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 2 (0.8) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3288 | |
| KRAS: Wild | 262 | 5 (1.9) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1162 | 0.9790 |
| KRAS: Mutant | 271 | 6 (2.2) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 2.38 [0.28; 20.06], 0.4116 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9999 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 3 (2.5) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2579 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 8 (2.5) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 4.27 [0.53; 34.15], 0.1356 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Eye disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 20 (3.8) | NA | 265 | 5 (1.9) | NA | 1.49 [0.55; 4.04], 0.4289 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 10 (3.3) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 1.68 [0.36; 7.89], 0.5094 | 0.1837 |
| Age: >= 65 years | 234 | 10 (4.3) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 1.17 [0.31; 4.49], 0.8141 | |
| Age: <70 years | 405 | 15 (3.7) | NA | 209 | 3 (1.4) | NA | 1.93 [0.55; 6.82], 0.2992 | 0.0080 |
| Age: >= 70 years | 128 | 5 (3.9) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.85 [0.15; 4.86], 0.8573 | |
| Gender: Male | 326 | 12 (3.7) | NA | 164 | 2 (1.2) | NA | 2.53 [0.56; 11.47], 0.2118 | 0.0090 |
| Gender: Female | 207 | 8 (3.9) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 0.87 [0.22; 3.49], 0.8441 | |
| Region: Asia | 178 | 5 (2.8) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 2.14 [0.24; 18.69], 0.4827 | 0.4614 |
| Region: Western | 355 | 15 (4.2) | NA | 177 | 4 (2.3) | NA | 1.33 [0.43; 4.11], 0.6139 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 12 (4.4) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 1.99 [0.43; 9.16], 0.3666 | 0.0621 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 8 (3.0) | NA | 134 | 3 (2.2) | NA | 1.19 [0.31; 4.55], 0.8009 | |
| KRAS: Wild | 262 | 6 (2.3) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 0.67 [0.16; 2.82], 0.5876 | 0.0007 |
| KRAS: Mutant | 271 | 14 (5.2) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 2.74 [0.61; 12.24], 0.1689 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.99 [0.10; 9.88], 0.9927 | 0.9976 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2725 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 13 (4.1) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 1.24 [0.39; 3.93], 0.7090 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 414 (77.7) | 0.5 [0.4; 0.5] | 265 | 162 (61.1) | 1.5 [1.0; 1.9] | 1.62 [1.34; 1.95], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 237 (79.3) | 0.4 [0.4; 0.5] | 147 | 99 (67.3) | 1.0 [0.6; 1.8] | 1.48 [1.16; 1.88], 0.0014 | 0.0015 |
| Age: >= 65 years | 234 | 177 (75.6) | 0.5 [0.4; 0.9] | 118 | 63 (53.4) | 1.9 [1.4; 17.7] | 1.85 [1.37; 2.49], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 323 (79.8) | 0.4 [0.4; 0.5] | 209 | 134 (64.1) | 1.2 [0.8; 1.8] | 1.61 [1.31; 1.98], <.0001 | 0.3221 |
| Age: >= 70 years | 128 | 91 (71.1) | 0.8 [0.5; 1.3] | 56 | 28 (50.0) | 2.3 [1.4; .] | 1.65 [1.06; 2.55], 0.0238 | |
| Gender: Male | 326 | 240 (73.6) | 0.5 [0.4; 0.9] | 164 | 93 (56.7) | 1.9 [1.4; 2.6] | 1.65 [1.29; 2.11], <.0001 | 0.2951 |
| Gender: Female | 207 | 174 (84.1) | 0.3 [0.3; 0.5] | 101 | 69 (68.3) | 0.9 [0.6; 1.4] | 1.50 [1.12; 2.00], 0.0057 | |
| Region: Asia | 178 | 139 (78.1) | 0.5 [0.4; 0.8] | 88 | 56 (63.6) | 1.5 [0.7; 2.3] | 1.50 [1.09; 2.06], 0.0111 | 0.3978 |
| Region: Western | 355 | 275 (77.5) | 0.5 [0.4; 0.5] | 177 | 106 (59.9) | 1.4 [1.0; 2.1] | 1.68 [1.33; 2.11], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 204 (75.6) | 0.5 [0.4; 0.7] | 131 | 71 (54.2) | 1.6 [1.0; 17.7] | 1.74 [1.32; 2.29], <.0001 | 0.0484 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 210 (79.8) | 0.4 [0.3; 0.5] | 134 | 91 (67.9) | 1.4 [0.7; 1.9] | 1.48 [1.16; 1.90], 0.0018 | |
| KRAS: Wild | 262 | 201 (76.7) | 0.5 [0.4; 0.9] | 130 | 76 (58.5) | 1.6 [1.0; 2.4] | 1.66 [1.27; 2.18], 0.0002 | 0.8708 |
| KRAS: Mutant | 271 | 213 (78.6) | 0.4 [0.4; 0.5] | 135 | 86 (63.7) | 1.4 [0.7; 1.9] | 1.58 [1.22; 2.04], 0.0004 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 78 (83.0) | 0.4 [0.2; 0.5] | 45 | 26 (57.8) | 1.4 [0.6; .] | 1.96 [1.24; 3.11], 0.0036 | 0.0006 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 88 (73.9) | 0.4 [0.3; 0.8] | 54 | 39 (72.2) | 1.2 [0.9; 1.9] | 1.42 [0.96; 2.10], 0.0755 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 248 (77.5) | 0.5 [0.4; 0.7] | 166 | 97 (58.4) | 1.6 [1.1; 2.4] | 1.53 [1.21; 1.94], 0.0004 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Abdominal distension

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 23 (4.3) | NA | 265 | 13 (4.9) | NA | 0.85 [0.43; 1.68], 0.6380 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 14 (4.7) | NA | 147 | 7 (4.8) | NA | 1.03 [0.41; 2.55], 0.9512 | 0.2528 |
| Age: >= 65 years | 234 | 9 (3.8) | NA | 118 | 6 (5.1) | NA | 0.67 [0.24; 1.89], 0.4405 | |
| Age: <70 years | 405 | 21 (5.2) | NA | 209 | 9 (4.3) | NA | 1.15 [0.52; 2.51], 0.7327 | <.0001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 2 (1.6) | NA | 56 | 4 (7.1) | NA | 0.26 [0.05; 1.45], 0.0997 | |
| Gender: Male | 326 | 14 (4.3) | NA | 164 | 7 (4.3) | NA | 0.98 [0.39; 2.45], 0.9685 | 0.2165 |
| Gender: Female | 207 | 9 (4.3) | NA | 101 | 6 (5.9) | NA | 0.72 [0.26; 2.02], 0.5307 | |
| Region: Asia | 178 | 14 (7.9) | NA | 88 | 7 (8.0) | NA | 0.93 [0.38; 2.33], 0.8846 | 0.2732 |
| Region: Western | 355 | 9 (2.5) | NA | 177 | 6 (3.4) | NA | 0.75 [0.27; 2.10], 0.5800 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 4 (1.5) | NA | 131 | 3 (2.3) | NA | 0.64 [0.14; 2.85], 0.5506 | 0.2032 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 19 (7.2) | NA | 134 | 10 (7.5) | NA | 0.91 [0.42; 1.96], 0.8058 | |
| KRAS: Wild | 262 | 11 (4.2) | NA | 130 | 7 (5.4) | NA | 0.73 [0.28; 1.89], 0.5173 | 0.3481 |
| KRAS: Mutant | 271 | 12 (4.4) | NA | 135 | 6 (4.4) | NA | 0.99 [0.37; 2.65], 0.9836 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 10 (10.6) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 2.63 [0.57; 12.12], 0.1978 | 0.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 0.62 [0.14; 2.79], 0.5281 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 9 (2.8) | NA | 166 | 8 (4.8) | NA | 0.55 [0.21; 1.42], 0.2090 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Abdominal pain

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 81 (15.2) | NA | 265 | 36 (13.6) | NA | 1.02 [0.69; 1.53], 0.9086 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 43 (14.4) | NA | 147 | 18 (12.2) | NA | 1.03 [0.59; 1.81], 0.9168 | 0.3792 |
| Age: >= 65 years | 234 | 38 (16.2) | NA | 118 | 18 (15.3) | NA | 1.03 [0.58; 1.84], 0.9225 | |
| Age: <70 years | 405 | 57 (14.1) | NA | 209 | 29 (13.9) | NA | 0.94 [0.59; 1.49], 0.7973 | 0.1184 |
| Age: >= 70 years | 128 | 24 (18.8) | NA | 56 | 7 (12.5) | NA | 1.17 [0.48; 2.81], 0.7329 | |
| Gender: Male | 326 | 43 (13.2) | NA | 164 | 22 (13.4) | NA | 0.92 [0.54; 1.57], 0.7692 | 0.2344 |
| Gender: Female | 207 | 38 (18.4) | NA | 101 | 14 (13.9) | NA | 1.06 [0.56; 1.98], 0.8661 | |
| Region: Asia | 178 | 16 (9.0) | NA | 88 | 8 (9.1) | NA | 1.01 [0.41; 2.49], 0.9837 | 0.8261 |
| Region: Western | 355 | 65 (18.3) | 14.9 [14.9; .] | 177 | 28 (15.8) | NA | 1.03 [0.66; 1.61], 0.9061 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 49 (18.1) | 14.9 [14.9; .] | 131 | 15 (11.5) | NA | 1.42 [0.79; 2.55], 0.2343 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 32 (12.2) | NA | 134 | 21 (15.7) | NA | 0.71 [0.40; 1.25], 0.2332 | |
| KRAS: Wild | 262 | 42 (16.0) | NA | 130 | 15 (11.5) | NA | 1.29 [0.71; 2.34], 0.4026 | 0.0096 |
| KRAS: Mutant | 271 | 39 (14.4) | NA | 135 | 21 (15.6) | NA | 0.83 [0.48; 1.43], 0.5030 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 17 (18.1) | 13.5 [.; .] | 45 | 6 (13.3) | NA | 1.32 [0.51; 3.38], 0.5661 | 0.2838 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 19 (16.0) | NA | 54 | 9 (16.7) | NA | 0.98 [0.42; 2.29], 0.9710 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 45 (14.1) | NA | 166 | 21 (12.7) | NA | 0.95 [0.56; 1.61], 0.8443 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Abdominal pain upper

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 39 (7.3) | NA | 265 | 12 (4.5) | NA | 1.35 [0.70; 2.61], 0.3658 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 20 (6.7) | NA | 147 | 7 (4.8) | NA | 1.30 [0.55; 3.10], 0.5461 | 0.3099 |
| Age: >= 65 years | 234 | 19 (8.1) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 1.44 [0.52; 3.98], 0.4791 | |
| Age: <70 years | 405 | 31 (7.7) | NA | 209 | 11 (5.3) | NA | 1.35 [0.68; 2.71], 0.3902 | 0.0591 |
| Age: >= 70 years | 128 | 8 (6.3) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 1.72 [0.20; 14.96], 0.6216 | |
| Gender: Male | 326 | 13 (4.0) | NA | 164 | 7 (4.3) | NA | 0.92 [0.36; 2.33], 0.8592 | 0.0004 |
| Gender: Female | 207 | 26 (12.6) | NA | 101 | 5 (5.0) | NA | 1.82 [0.68; 4.90], 0.2270 | |
| Region: Asia | 178 | 8 (4.5) | NA | 88 | 6 (6.8) | NA | 0.59 [0.20; 1.74], 0.3356 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 31 (8.7) | NA | 177 | 6 (3.4) | NA | 2.10 [0.87; 5.09], 0.0923 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 27 (10.0) | NA | 131 | 4 (3.1) | NA | 2.66 [0.92; 7.67], 0.0606 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 12 (4.6) | NA | 134 | 8 (6.0) | NA | 0.61 [0.24; 1.52], 0.2861 | |
| KRAS: Wild | 262 | 15 (5.7) | NA | 130 | 8 (6.2) | NA | 0.75 [0.31; 1.82], 0.5276 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 24 (8.9) | NA | 135 | 4 (3.0) | NA | 2.56 [0.88; 7.44], 0.0742 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 8 (8.5) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 1.84 [0.38; 8.92], 0.4396 | 0.1173 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 10 (8.4) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 2.07 [0.44; 9.65], 0.3444 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 21 (6.6) | NA | 166 | 8 (4.8) | NA | 1.05 [0.45; 2.43], 0.9126 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Ascites

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 23 (4.3) | NA | 265 | 14 (5.3) | NA | 0.67 [0.34; 1.33], 0.2473 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 14 (4.7) | NA | 147 | 6 (4.1) | NA | 1.03 [0.39; 2.72], 0.9530 | 0.0005 |
| Age: >= 65 years | 234 | 9 (3.8) | NA | 118 | 8 (6.8) | NA | 0.45 [0.16; 1.21], 0.1048 | |
| Age: <70 years | 405 | 19 (4.7) | NA | 209 | 9 (4.3) | NA | 0.91 [0.40; 2.05], 0.8207 | <.0001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 5 (8.9) | NA | 0.23 [0.06; 0.91], 0.0238 | |
| Gender: Male | 326 | 14 (4.3) | NA | 164 | 10 (6.1) | NA | 0.65 [0.29; 1.49], 0.3100 | 0.0957 |
| Gender: Female | 207 | 9 (4.3) | NA | 101 | 4 (4.0) | NA | 0.63 [0.17; 2.32], 0.4801 | |
| Region: Asia | 178 | 4 (2.2) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 1.00 [0.18; 5.49], 0.9971 | 0.3918 |
| Region: Western | 355 | 19 (5.4) | NA | 177 | 12 (6.8) | NA | 0.62 [0.29; 1.30], 0.2024 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 14 (5.2) | NA | 131 | 9 (6.9) | NA | 0.56 [0.23; 1.35], 0.1917 | 0.2648 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 9 (3.4) | NA | 134 | 5 (3.7) | NA | 0.81 [0.27; 2.47], 0.7163 | |
| KRAS: Wild | 262 | 12 (4.6) | NA | 130 | 6 (4.6) | NA | 0.82 [0.30; 2.23], 0.6960 | 0.0781 |
| KRAS: Mutant | 271 | 11 (4.1) | NA | 135 | 8 (5.9) | NA | 0.56 [0.22; 1.43], 0.2175 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 6 (6.4) | NA | 45 | 5 (11.1) | NA | 0.46 [0.14; 1.54], 0.1970 | 0.9886 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1360 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 11 (3.4) | NA | 166 | 9 (5.4) | NA | 0.50 [0.20; 1.26], 0.1362 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Constipation

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 82 (15.4) | NA | 265 | 40 (15.1) | NA | 0.83 [0.57; 1.23], 0.3540 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 47 (15.7) | NA | 147 | 20 (13.6) | NA | 0.92 [0.53; 1.57], 0.7498 | 0.0126 |
| Age: >= 65 years | 234 | 35 (15.0) | NA | 118 | 20 (16.9) | NA | 0.75 [0.43; 1.32], 0.3193 | |
| Age: <70 years | 405 | 59 (14.6) | NA | 209 | 31 (14.8) | NA | 0.80 [0.51; 1.25], 0.3205 | 0.7166 |
| Age: >= 70 years | 128 | 23 (18.0) | NA | 56 | 9 (16.1) | NA | 0.86 [0.38; 1.92], 0.7098 | |
| Gender: Male | 326 | 47 (14.4) | NA | 164 | 24 (14.6) | NA | 0.83 [0.50; 1.36], 0.4549 | 0.9502 |
| Gender: Female | 207 | 35 (16.9) | NA | 101 | 16 (15.8) | NA | 0.80 [0.43; 1.48], 0.4730 | |
| Region: Asia | 178 | 26 (14.6) | NA | 88 | 12 (13.6) | NA | 0.87 [0.43; 1.76], 0.7052 | 0.4869 |
| Region: Western | 355 | 56 (15.8) | NA | 177 | 28 (15.8) | NA | 0.82 [0.51; 1.30], 0.3886 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 42 (15.6) | NA | 131 | 17 (13.0) | NA | 0.97 [0.54; 1.72], 0.9052 | 0.0553 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 40 (15.2) | NA | 134 | 23 (17.2) | NA | 0.74 [0.44; 1.25], 0.2649 | |
| KRAS: Wild | 262 | 35 (13.4) | NA | 130 | 20 (15.4) | NA | 0.74 [0.42; 1.29], 0.2821 | 0.0331 |
| KRAS: Mutant | 271 | 47 (17.3) | NA | 135 | 20 (14.8) | NA | 0.93 [0.54; 1.59], 0.7909 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 20 (21.3) | NA | 45 | 4 (8.9) | NA | 2.20 [0.74; 6.56], 0.1467 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 16 (13.4) | NA | 54 | 8 (14.8) | NA | 0.67 [0.28; 1.62], 0.3742 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 46 (14.4) | NA | 166 | 28 (16.9) | NA | 0.69 [0.43; 1.12], 0.1318 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Diarrhoea

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 173 (32.5) | 10.3 [7.7; 18.2] | 265 | 33 (12.5) | NA | 2.58 [1.78; 3.76], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 96 (32.1) | 8.6 [8.4; .] | 147 | 21 (14.3) | NA | 2.23 [1.38; 3.59], 0.0007 | 0.0401 |
| Age: >= 65 years | 234 | 77 (32.9) | 10.3 [7.7; 18.2] | 118 | 12 (10.2) | NA | 3.14 [1.70; 5.79], 0.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 129 (31.9) | NA | 209 | 26 (12.4) | NA | 2.54 [1.66; 3.88], <.0001 | 0.6675 |
| Age: >= 70 years | 128 | 44 (34.4) | 10.3 [6.1; 18.2] | 56 | 7 (12.5) | NA | 2.28 [1.01; 5.14], 0.0408 | |
| Gender: Male | 326 | 95 (29.1) | 18.2 [8.4; 18.2] | 164 | 19 (11.6) | NA | 2.50 [1.52; 4.10], 0.0002 | 0.5703 |
| Gender: Female | 207 | 78 (37.7) | 6.1 [3.4; .] | 101 | 14 (13.9) | NA | 2.54 [1.43; 4.51], 0.0010 | |
| Region: Asia | 178 | 58 (32.6) | 8.6 [7.7; .] | 88 | 9 (10.2) | NA | 3.10 [1.52; 6.29], 0.0010 | 0.0709 |
| Region: Western | 355 | 115 (32.4) | 18.2 [7.7; 18.2] | 177 | 24 (13.6) | NA | 2.39 [1.54; 3.72], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 92 (34.1) | 18.2 [6.1; 18.2] | 131 | 17 (13.0) | NA | 2.70 [1.61; 4.55], <.0001 | 0.6916 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 81 (30.8) | 10.3 [7.7; .] | 134 | 16 (11.9) | NA | 2.45 [1.43; 4.20], 0.0008 | |
| KRAS: Wild | 262 | 75 (28.6) | NA | 130 | 18 (13.8) | NA | 1.88 [1.12; 3.15], 0.0155 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 98 (36.2) | 8.4 [7.7; 18.2] | 135 | 15 (11.1) | NA | 3.45 [2.00; 5.95], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 28 (29.8) | NA | 45 | 4 (8.9) | NA | 3.19 [1.11; 9.17], 0.0232 | 0.0107 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 35 (29.4) | NA | 54 | 9 (16.7) | NA | 1.91 [0.91; 4.02], 0.0807 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 110 (34.4) | 10.3 [7.7; 18.2] | 166 | 20 (12.0) | NA | 2.71 [1.67; 4.37], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Dry mouth

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 10 (1.9) | NA | 265 | 3 (1.1) | NA | 1.35 [0.37; 4.95], 0.6535 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 4 (1.3) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 0.95 [0.17; 5.21], 0.9549 | 0.0505 |
| Age: >= 65 years | 234 | 6 (2.6) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 1.92 [0.22; 16.45], 0.5457 | |
| Age: <70 years | 405 | 8 (2.0) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 1.79 [0.37; 8.52], 0.4609 | 0.0802 |
| Age: >= 70 years | 128 | 2 (1.6) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.83 [0.07; 9.58], 0.8831 | |
| Gender: Male | 326 | 3 (0.9) | NA | 164 | 2 (1.2) | NA | 0.61 [0.10; 3.64], 0.5798 | 0.0076 |
| Gender: Female | 207 | 7 (3.4) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 2.60 [0.31; 21.79], 0.3619 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 0.40 [0.06; 2.92], 0.3535 | 0.0002 |
| Region: Western | 355 | 8 (2.3) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 3.25 [0.40; 26.28], 0.2426 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 8 (3.0) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 3.31 [0.41; 26.79], 0.2346 | 0.0003 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 2 (0.8) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 0.39 [0.05; 2.82], 0.3317 | |
| KRAS: Wild | 262 | 2 (0.8) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 0.31 [0.05; 1.87], 0.1783 | 0.9759 |
| KRAS: Mutant | 271 | 8 (3.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0838 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9998 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4348 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 8 (2.5) | NA | 166 | 3 (1.8) | NA | 1.23 [0.32; 4.67], 0.7628 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Dyspepsia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 17 (3.2) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 6.08 [0.80; 46.38], 0.0476 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 12 (4.0) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 3.97 [0.50; 31.64], 0.1592 | 0.9792 |
| Age: >= 65 years | 234 | 5 (2.1) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1310 | |
| Age: <70 years | 405 | 14 (3.5) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 5.20 [0.67; 40.42], 0.0793 | 0.9777 |
| Age: >= 70 years | 128 | 3 (2.3) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2573 | |
| Gender: Male | 326 | 10 (3.1) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0566 | 0.9718 |
| Gender: Female | 207 | 7 (3.4) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 2.39 [0.28; 20.26], 0.4096 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3258 | 0.9744 |
| Region: Western | 355 | 15 (4.2) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 5.12 [0.66; 39.53], 0.0819 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 10 (3.7) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 2.99 [0.37; 24.00], 0.2805 | 0.9764 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 7 (2.7) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0782 | |
| KRAS: Wild | 262 | 8 (3.1) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0766 | 0.9760 |
| KRAS: Mutant | 271 | 9 (3.3) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 2.94 [0.36; 23.94], 0.2922 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3822 | 0.9993 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2991 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 13 (4.1) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 4.65 [0.59; 36.55], 0.1086 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Nausea

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 261 (49.0) | 3.4 [2.2; 13.5] | 265 | 64 (24.2) | 17.7 [.; .] | 2.38 [1.81; 3.14], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 157 (52.5) | 2.1 [1.3; .] | 147 | 40 (27.2) | NA | 2.32 [1.63; 3.30], <.0001 | 0.4518 |
| Age: >= 65 years | 234 | 104 (44.4) | 7.7 [3.4; 14.5] | 118 | 24 (20.3) | 17.7 [.; .] | 2.51 [1.59; 3.96], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 212 (52.3) | 2.2 [1.3; 7.7] | 209 | 53 (25.4) | 17.7 [.; .] | 2.50 [1.84; 3.40], <.0001 | 0.1614 |
| Age: >= 70 years | 128 | 49 (38.3) | 13.5 [4.6; .] | 56 | 11 (19.6) | NA | 1.92 [0.98; 3.74], 0.0523 | |
| Gender: Male | 326 | 146 (44.8) | 7.7 [2.8; .] | 164 | 32 (19.5) | 17.7 [.; .] | 2.78 [1.88; 4.10], <.0001 | 0.0009 |
| Gender: Female | 207 | 115 (55.6) | 1.6 [1.0; 4.6] | 101 | 32 (31.7) | NA | 1.90 [1.28; 2.83], 0.0013 | |
| Region: Asia | 178 | 97 (54.5) | 2.3 [0.8; 4.8] | 88 | 24 (27.3) | NA | 2.45 [1.57; 3.85], <.0001 | 0.3364 |
| Region: Western | 355 | 164 (46.2) | 13.4 [2.4; 14.5] | 177 | 40 (22.6) | 17.7 [.; .] | 2.34 [1.64; 3.32], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 121 (44.8) | 13.4 [2.6; .] | 131 | 29 (22.1) | 17.7 [.; .] | 2.29 [1.52; 3.47], <.0001 | 0.1504 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 140 (53.2) | 2.4 [1.1; 4.8] | 134 | 35 (26.1) | NA | 2.48 [1.71; 3.59], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 128 (48.9) | 2.9 [1.7; .] | 130 | 29 (22.3) | NA | 2.52 [1.68; 3.78], <.0001 | 0.1347 |
| KRAS: Mutant | 271 | 133 (49.1) | 4.8 [1.6; 13.5] | 135 | 35 (25.9) | 17.7 [3.7; 17.7] | 2.26 [1.55; 3.30], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 48 (51.1) | 2.5 [1.1; .] | 45 | 8 (17.8) | NA | 2.99 [1.40; 6.37], 0.0030 | 0.0154 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 61 (51.3) | 1.7 [0.9; .] | 54 | 16 (29.6) | 17.7 [.; .] | 2.38 [1.34; 4.23], 0.0023 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 152 (47.5) | 5.0 [2.4; 14.5] | 166 | 40 (24.1) | NA | 2.13 [1.50; 3.02], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Stomatitis

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 43 (8.1) | NA | 265 | 16 (6.0) | NA | 1.04 [0.58; 1.87], 0.8886 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 21 (7.0) | NA | 147 | 9 (6.1) | NA | 1.04 [0.47; 2.30], 0.9270 | 0.3213 |
| Age: >= 65 years | 234 | 22 (9.4) | NA | 118 | 7 (5.9) | NA | 1.10 [0.46; 2.63], 0.8274 | |
| Age: <70 years | 405 | 32 (7.9) | NA | 209 | 15 (7.2) | NA | 0.88 [0.47; 1.64], 0.6824 | 0.0011 |
| Age: >= 70 years | 128 | 11 (8.6) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 3.21 [0.40; 26.11], 0.2507 | |
| Gender: Male | 326 | 23 (7.1) | NA | 164 | 9 (5.5) | NA | 1.06 [0.49; 2.33], 0.8763 | 0.7811 |
| Gender: Female | 207 | 20 (9.7) | NA | 101 | 7 (6.9) | NA | 0.77 [0.31; 1.94], 0.5816 | |
| Region: Asia | 178 | 24 (13.5) | NA | 88 | 8 (9.1) | NA | 1.18 [0.52; 2.66], 0.6922 | 0.2349 |
| Region: Western | 355 | 19 (5.4) | NA | 177 | 8 (4.5) | NA | 0.91 [0.39; 2.10], 0.8232 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 16 (5.9) | NA | 131 | 5 (3.8) | NA | 1.19 [0.43; 3.29], 0.7373 | 0.4018 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 27 (10.3) | NA | 134 | 11 (8.2) | NA | 1.00 [0.49; 2.04], 0.9933 | |
| KRAS: Wild | 262 | 20 (7.6) | NA | 130 | 6 (4.6) | NA | 1.16 [0.46; 2.94], 0.7483 | 0.0910 |
| KRAS: Mutant | 271 | 23 (8.5) | NA | 135 | 10 (7.4) | NA | 0.97 [0.45; 2.06], 0.9289 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 9 (9.6) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0271 | 0.0260 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 11 (9.2) | 13.9 [13.9; .] | 54 | 3 (5.6) | NA | 1.30 [0.35; 4.89], 0.6960 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 23 (7.2) | NA | 166 | 13 (7.8) | NA | 0.65 [0.32; 1.31], 0.2257 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Vomiting

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 151 (28.3) | NA | 265 | 39 (14.7) | 17.7 [.; .] | 1.93 [1.35; 2.77], 0.0002 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 91 (30.4) | NA | 147 | 27 (18.4) | NA | 1.66 [1.08; 2.56], 0.0201 | 0.0130 |
| Age: >= 65 years | 234 | 60 (25.6) | NA | 118 | 12 (10.2) | 17.7 [.; .] | 2.52 [1.31; 4.83], 0.0040 | |
| Age: <70 years | 405 | 117 (28.9) | NA | 209 | 35 (16.7) | 17.7 [.; .] | 1.75 [1.19; 2.57], 0.0038 | 0.0012 |
| Age: >= 70 years | 128 | 34 (26.6) | NA | 56 | 4 (7.1) | NA | 2.94 [1.02; 8.45], 0.0360 | |
| Gender: Male | 326 | 64 (19.6) | NA | 164 | 19 (11.6) | 17.7 [.; .] | 1.64 [0.97; 2.78], 0.0630 | 0.0540 |
| Gender: Female | 207 | 87 (42.0) | 6.0 [3.2; .] | 101 | 20 (19.8) | NA | 2.23 [1.35; 3.66], 0.0012 | |
| Region: Asia | 178 | 48 (27.0) | NA | 88 | 18 (20.5) | NA | 1.23 [0.71; 2.13], 0.4546 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 103 (29.0) | NA | 177 | 21 (11.9) | 17.7 [.; .] | 2.58 [1.59; 4.17], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 72 (26.7) | NA | 131 | 12 (9.2) | 17.7 [.; .] | 3.01 [1.59; 5.71], 0.0004 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 79 (30.0) | NA | 134 | 27 (20.1) | NA | 1.46 [0.94; 2.27], 0.0874 | |
| KRAS: Wild | 262 | 77 (29.4) | NA | 130 | 16 (12.3) | NA | 2.36 [1.37; 4.05], 0.0014 | 0.0029 |
| KRAS: Mutant | 271 | 74 (27.3) | NA | 135 | 23 (17.0) | 17.7 [.; .] | 1.63 [1.01; 2.63], 0.0451 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 29 (30.9) | NA | 45 | 4 (8.9) | NA | 3.63 [1.26; 10.44], 0.0107 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 33 (27.7) | NA | 54 | 13 (24.1) | 17.7 [.; .] | 1.23 [0.63; 2.39], 0.5428 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 89 (27.8) | NA | 166 | 22 (13.3) | NA | 1.89 [1.18; 3.02], 0.0074 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 377 (70.7) | 1.3 [1.0; 1.5] | 265 | 143 (54.0) | 2.3 [1.6; 3.3] | 1.35 [1.11; 1.64], 0.0024 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 212 (70.9) | 1.2 [1.0; 1.5] | 147 | 78 (53.1) | 2.4 [1.3; 3.7] | 1.33 [1.02; 1.73], 0.0364 | 0.2958 |
| Age: >= 65 years | 234 | 165 (70.5) | 1.4 [1.1; 2.0] | 118 | 65 (55.1) | 2.3 [1.4; 14.8] | 1.36 [1.01; 1.83], 0.0389 | |
| Age: <70 years | 405 | 288 (71.1) | 1.2 [1.0; 1.5] | 209 | 116 (55.5) | 2.2 [1.4; 2.8] | 1.32 [1.06; 1.64], 0.0131 | 0.5024 |
| Age: >= 70 years | 128 | 89 (69.5) | 1.7 [1.0; 2.4] | 56 | 27 (48.2) | 3.3 [1.6; 14.8] | 1.44 [0.91; 2.28], 0.1147 | |
| Gender: Male | 326 | 231 (70.9) | 1.3 [1.0; 1.8] | 164 | 86 (52.4) | 2.6 [1.6; 3.7] | 1.42 [1.10; 1.84], 0.0062 | 0.0167 |
| Gender: Female | 207 | 146 (70.5) | 1.3 [1.0; 1.7] | 101 | 57 (56.4) | 1.9 [1.0; .] | 1.20 [0.88; 1.64], 0.2588 | |
| Region: Asia | 178 | 112 (62.9) | 1.9 [1.2; 2.1] | 88 | 37 (42.0) | NA | 1.75 [1.20; 2.56], 0.0033 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 265 (74.6) | 1.1 [1.0; 1.4] | 177 | 106 (59.9) | 1.6 [1.0; 2.4] | 1.22 [0.97; 1.53], 0.0863 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 204 (75.6) | 1.0 [1.0; 1.4] | 131 | 79 (60.3) | 1.4 [0.9; 2.6] | 1.23 [0.94; 1.60], 0.1238 | 0.0119 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 173 (65.8) | 1.6 [1.2; 2.1] | 134 | 64 (47.8) | 2.8 [1.9; .] | 1.50 [1.12; 2.01], 0.0056 | |
| KRAS: Wild | 262 | 176 (67.2) | 1.5 [1.1; 2.0] | 130 | 73 (56.2) | 2.2 [1.4; 3.0] | 1.18 [0.89; 1.55], 0.2511 | 0.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 201 (74.2) | 1.2 [1.0; 1.4] | 135 | 70 (51.9) | 2.7 [1.4; 18.7] | 1.54 [1.17; 2.03], 0.0020 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 69 (73.4) | 1.2 [0.9; 1.9] | 45 | 24 (53.3) | 1.9 [0.5; 14.8] | 1.32 [0.81; 2.16], 0.2625 | 0.5137 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 76 (63.9) | 1.5 [1.0; 2.3] | 54 | 29 (53.7) | 2.2 [1.1; 18.7] | 1.22 [0.79; 1.90], 0.3671 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 232 (72.5) | 1.3 [1.0; 1.5] | 166 | 90 (54.2) | 2.3 [1.6; 3.0] | 1.36 [1.06; 1.75], 0.0142 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Asthenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 100 (18.8) | NA | 265 | 30 (11.3) | NA | 1.47 [0.97; 2.23], 0.0652 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 54 (18.1) | NA | 147 | 16 (10.9) | NA | 1.35 [0.77; 2.39], 0.2958 | 0.9260 |
| Age: >= 65 years | 234 | 46 (19.7) | NA | 118 | 14 (11.9) | NA | 1.53 [0.83; 2.81], 0.1715 | |
| Age: <70 years | 405 | 76 (18.8) | NA | 209 | 24 (11.5) | NA | 1.52 [0.95; 2.41], 0.0774 | 0.9172 |
| Age: >= 70 years | 128 | 24 (18.8) | NA | 56 | 6 (10.7) | NA | 1.07 [0.42; 2.77], 0.8845 | |
| Gender: Male | 326 | 58 (17.8) | NA | 164 | 20 (12.2) | NA | 1.29 [0.77; 2.16], 0.3349 | 0.0783 |
| Gender: Female | 207 | 42 (20.3) | NA | 101 | 10 (9.9) | NA | 1.75 [0.87; 3.53], 0.1130 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9993 |
| Region: Western | 355 | 100 (28.2) | NA | 177 | 30 (16.9) | NA | 1.47 [0.97; 2.23], 0.0652 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 96 (35.6) | 10.7 [7.8; .] | 131 | 30 (22.9) | NA | 1.39 [0.92; 2.11], 0.1165 | 0.9488 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 4 (1.5) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2726 | |
| KRAS: Wild | 262 | 40 (15.3) | NA | 130 | 17 (13.1) | NA | 1.04 [0.58; 1.86], 0.8891 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 60 (22.1) | NA | 135 | 13 (9.6) | NA | 2.03 [1.11; 3.72], 0.0193 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 18 (19.1) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 2.63 [0.76; 9.13], 0.1153 | 0.0056 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 19 (16.0) | NA | 54 | 5 (9.3) | NA | 1.59 [0.59; 4.28], 0.3544 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 63 (19.7) | NA | 166 | 22 (13.3) | NA | 1.27 [0.78; 2.09], 0.3379 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Chest pain

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 10 (1.9) | NA | 265 | 3 (1.1) | NA | 1.07 [0.28; 4.05], 0.9200 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 4 (1.3) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 1.48 [0.15; 14.18], 0.7321 | 0.4455 |
| Age: >= 65 years | 234 | 6 (2.6) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 1.09 [0.21; 5.66], 0.9163 | |
| Age: <70 years | 405 | 6 (1.5) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 1.15 [0.22; 5.91], 0.8699 | 0.9544 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.84 [0.09; 8.28], 0.8848 | |
| Gender: Male | 326 | 6 (1.8) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1465 | 0.9770 |
| Gender: Female | 207 | 4 (1.9) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 0.27 [0.05; 1.58], 0.1248 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3313 | 0.9735 |
| Region: Western | 355 | 8 (2.3) | NA | 177 | 3 (1.7) | NA | 0.77 [0.19; 3.09], 0.7170 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 7 (2.6) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 1.02 [0.20; 5.20], 0.9803 | 0.8892 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 3 (1.1) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 1.06 [0.10; 10.90], 0.9606 | |
| KRAS: Wild | 262 | 3 (1.1) | NA | 130 | 2 (1.5) | NA | 0.46 [0.07; 3.07], 0.4161 | 0.0031 |
| KRAS: Mutant | 271 | 7 (2.6) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 2.28 [0.27; 19.20], 0.4361 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 4 (4.3) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2326 | 0.9995 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5298 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 5 (1.6) | NA | 166 | 3 (1.8) | NA | 0.42 [0.09; 2.02], 0.2694 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Fatigue

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 191 (35.8) | 15.6 [7.4; .] | 265 | 63 (23.8) | 18.7 [.; .] | 1.52 [1.14; 2.04], 0.0045 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 103 (34.4) | NA | 147 | 37 (25.2) | NA | 1.43 [0.97; 2.10], 0.0695 | 0.0796 |
| Age: >= 65 years | 234 | 88 (37.6) | 12.5 [6.3; 18.2] | 118 | 26 (22.0) | 18.7 [.; .] | 1.69 [1.07; 2.67], 0.0231 | |
| Age: <70 years | 405 | 138 (34.1) | NA | 209 | 51 (24.4) | 18.7 [.; .] | 1.44 [1.03; 2.00], 0.0303 | 0.0460 |
| Age: >= 70 years | 128 | 53 (41.4) | 8.2 [3.7; 18.2] | 56 | 12 (21.4) | NA | 1.77 [0.91; 3.44], 0.0898 | |
| Gender: Male | 326 | 113 (34.7) | 12.5 [7.4; .] | 164 | 34 (20.7) | 18.7 [.; .] | 1.80 [1.21; 2.70], 0.0036 | 0.0017 |
| Gender: Female | 207 | 78 (37.7) | 15.6 [4.8; .] | 101 | 29 (28.7) | NA | 1.22 [0.79; 1.88], 0.3764 | |
| Region: Asia | 178 | 74 (41.6) | 7.7 [4.6; .] | 88 | 16 (18.2) | NA | 2.74 [1.57; 4.79], 0.0002 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 117 (33.0) | 18.2 [8.2; .] | 177 | 47 (26.6) | 18.7 [.; .] | 1.14 [0.81; 1.62], 0.4506 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 74 (27.4) | 18.2 [12.5; .] | 131 | 28 (21.4) | 18.7 [.; .] | 1.25 [0.80; 1.96], 0.3304 | 0.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 117 (44.5) | 5.3 [2.9; 15.6] | 134 | 35 (26.1) | NA | 1.78 [1.21; 2.62], 0.0029 | |
| KRAS: Wild | 262 | 93 (35.5) | 12.5 [5.9; .] | 130 | 29 (22.3) | NA | 1.57 [1.02; 2.42], 0.0394 | 0.2496 |
| KRAS: Mutant | 271 | 98 (36.2) | 18.2 [7.4; .] | 135 | 34 (25.2) | 18.7 [.; .] | 1.49 [1.00; 2.22], 0.0501 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 32 (34.0) | NA | 45 | 13 (28.9) | NA | 1.05 [0.54; 2.02], 0.8923 | 0.0028 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 44 (37.0) | NA | 54 | 11 (20.4) | 18.7 [.; .] | 2.11 [1.05; 4.22], 0.0316 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 115 (35.9) | 12.5 [7.4; .] | 166 | 39 (23.5) | NA | 1.42 [0.98; 2.07], 0.0647 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 22 (4.1) | NA | 265 | 15 (5.7) | NA | 0.60 [0.31; 1.18], 0.1368 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 12 (4.0) | NA | 147 | 10 (6.8) | NA | 0.50 [0.21; 1.19], 0.1098 | 0.0765 |
| Age: >= 65 years | 234 | 10 (4.3) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 0.68 [0.22; 2.07], 0.4946 | |
| Age: <70 years | 405 | 16 (4.0) | NA | 209 | 12 (5.7) | NA | 0.61 [0.29; 1.31], 0.2019 | 0.5920 |
| Age: >= 70 years | 128 | 6 (4.7) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 0.52 [0.11; 2.35], 0.3874 | |
| Gender: Male | 326 | 15 (4.6) | NA | 164 | 9 (5.5) | NA | 0.74 [0.32; 1.70], 0.4711 | 0.0739 |
| Gender: Female | 207 | 7 (3.4) | NA | 101 | 6 (5.9) | NA | 0.39 [0.12; 1.29], 0.1091 | |
| Region: Asia | 178 | 3 (1.7) | NA | 88 | 3 (3.4) | NA | 0.44 [0.09; 2.18], 0.2992 | 0.2087 |
| Region: Western | 355 | 19 (5.4) | NA | 177 | 12 (6.8) | NA | 0.65 [0.31; 1.36], 0.2444 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 19 (7.0) | NA | 131 | 12 (9.2) | NA | 0.60 [0.29; 1.27], 0.1787 | 0.2706 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 3 (1.1) | NA | 134 | 3 (2.2) | NA | 0.46 [0.09; 2.30], 0.3348 | |
| KRAS: Wild | 262 | 11 (4.2) | NA | 130 | 7 (5.4) | NA | 0.73 [0.28; 1.90], 0.5194 | 0.6318 |
| KRAS: Mutant | 271 | 11 (4.1) | NA | 135 | 8 (5.9) | NA | 0.50 [0.19; 1.28], 0.1399 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 0.37 [0.05; 2.58], 0.3044 | 0.0251 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 8 (6.7) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 1.25 [0.33; 4.78], 0.7420 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 11 (3.4) | NA | 166 | 10 (6.0) | NA | 0.49 [0.20; 1.18], 0.1023 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Malaise

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 24 (4.5) | NA | 265 | 6 (2.3) | NA | 1.75 [0.71; 4.33], 0.2206 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 12 (4.0) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 2.54 [0.55; 11.62], 0.2142 | 0.0435 |
| Age: >= 65 years | 234 | 12 (5.1) | NA | 118 | 4 (3.4) | NA | 1.35 [0.43; 4.22], 0.6071 | |
| Age: <70 years | 405 | 17 (4.2) | NA | 209 | 5 (2.4) | NA | 1.35 [0.49; 3.74], 0.5615 | 0.2803 |
| Age: >= 70 years | 128 | 7 (5.5) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 2.94 [0.36; 24.23], 0.2933 | |
| Gender: Male | 326 | 14 (4.3) | NA | 164 | 4 (2.4) | NA | 1.70 [0.56; 5.20], 0.3471 | 0.4780 |
| Gender: Female | 207 | 10 (4.8) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 1.52 [0.31; 7.42], 0.5989 | |
| Region: Asia | 178 | 18 (10.1) | NA | 88 | 6 (6.8) | NA | 1.44 [0.57; 3.66], 0.4354 | 0.9699 |
| Region: Western | 355 | 6 (1.7) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1836 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 3 (1.1) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4394 | 0.9725 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 21 (8.0) | NA | 134 | 6 (4.5) | NA | 1.72 [0.69; 4.27], 0.2409 | |
| KRAS: Wild | 262 | 11 (4.2) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 4.59 [0.59; 35.73], 0.1100 | 0.0011 |
| KRAS: Mutant | 271 | 13 (4.8) | NA | 135 | 5 (3.7) | NA | 1.16 [0.40; 3.34], 0.7856 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 6 (6.4) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 1.35 [0.27; 6.87], 0.7153 | 0.7623 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4817 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 16 (5.0) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 1.63 [0.53; 4.99], 0.3852 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Mucosal inflammation

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 32 (6.0) | NA | 265 | 12 (4.5) | NA | 1.18 [0.60; 2.30], 0.6334 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 18 (6.0) | NA | 147 | 7 (4.8) | NA | 1.23 [0.51; 2.97], 0.6453 | 0.8174 |
| Age: >= 65 years | 234 | 14 (6.0) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 1.07 [0.37; 3.08], 0.8996 | |
| Age: <70 years | 405 | 26 (6.4) | NA | 209 | 10 (4.8) | NA | 1.30 [0.62; 2.72], 0.4893 | 0.8202 |
| Age: >= 70 years | 128 | 6 (4.7) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 1.16 [0.22; 6.02], 0.8613 | |
| Gender: Male | 326 | 18 (5.5) | NA | 164 | 9 (5.5) | NA | 0.89 [0.39; 2.01], 0.7763 | 0.0107 |
| Gender: Female | 207 | 14 (6.8) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 2.12 [0.60; 7.46], 0.2337 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 0.37 [0.02; 6.29], 0.4761 | 0.0620 |
| Region: Western | 355 | 31 (8.7) | NA | 177 | 11 (6.2) | NA | 1.25 [0.63; 2.51], 0.5234 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 30 (11.1) | NA | 131 | 9 (6.9) | NA | 1.46 [0.69; 3.10], 0.3234 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 2 (0.8) | NA | 134 | 3 (2.2) | NA | 0.27 [0.04; 1.62], 0.1248 | |
| KRAS: Wild | 262 | 19 (7.3) | NA | 130 | 7 (5.4) | NA | 1.27 [0.53; 3.05], 0.5888 | 0.8938 |
| KRAS: Mutant | 271 | 13 (4.8) | NA | 135 | 5 (3.7) | NA | 1.05 [0.37; 2.98], 0.9288 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 5 (5.3) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 0.98 [0.18; 5.27], 0.9828 | 0.0004 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 5 (4.2) | NA | 54 | 4 (7.4) | NA | 0.43 [0.11; 1.71], 0.2152 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 22 (6.9) | NA | 166 | 6 (3.6) | NA | 1.67 [0.67; 4.17], 0.2658 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 53 (9.9) | NA | 265 | 27 (10.2) | NA | 0.85 [0.53; 1.36], 0.4983 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 28 (9.4) | NA | 147 | 14 (9.5) | NA | 0.90 [0.47; 1.71], 0.7403 | 0.6192 |
| Age: >= 65 years | 234 | 25 (10.7) | NA | 118 | 13 (11.0) | NA | 0.80 [0.41; 1.60], 0.5343 | |
| Age: <70 years | 405 | 39 (9.6) | NA | 209 | 22 (10.5) | NA | 0.86 [0.51; 1.46], 0.5741 | 0.3109 |
| Age: >= 70 years | 128 | 14 (10.9) | NA | 56 | 5 (8.9) | NA | 0.86 [0.30; 2.49], 0.7805 | |
| Gender: Male | 326 | 27 (8.3) | NA | 164 | 17 (10.4) | NA | 0.74 [0.40; 1.35], 0.3222 | 0.0492 |
| Gender: Female | 207 | 26 (12.6) | NA | 101 | 10 (9.9) | NA | 1.14 [0.54; 2.40], 0.7319 | |
| Region: Asia | 178 | 16 (9.0) | NA | 88 | 7 (8.0) | NA | 1.00 [0.41; 2.46], 0.9946 | 0.2048 |
| Region: Western | 355 | 37 (10.4) | NA | 177 | 20 (11.3) | NA | 0.80 [0.46; 1.38], 0.4200 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 25 (9.3) | NA | 131 | 12 (9.2) | NA | 0.90 [0.45; 1.80], 0.7615 | 0.7882 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 28 (10.6) | NA | 134 | 15 (11.2) | NA | 0.81 [0.43; 1.52], 0.5058 | |
| KRAS: Wild | 262 | 31 (11.8) | NA | 130 | 18 (13.8) | NA | 0.72 [0.40; 1.29], 0.2708 | 0.0443 |
| KRAS: Mutant | 271 | 22 (8.1) | NA | 135 | 9 (6.7) | NA | 1.12 [0.51; 2.45], 0.7744 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 8 (8.5) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 1.47 [0.39; 5.58], 0.5664 | 0.0031 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 10 (8.4) | NA | 54 | 8 (14.8) | NA | 0.45 [0.17; 1.19], 0.0983 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 35 (10.9) | NA | 166 | 16 (9.6) | NA | 0.95 [0.52; 1.73], 0.8690 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Pain

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 11 (2.1) | NA | 265 | 3 (1.1) | NA | 1.59 [0.44; 5.77], 0.4762 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 4 (1.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1877 | 0.9758 |
| Age: >= 65 years | 234 | 7 (3.0) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 1.18 [0.30; 4.66], 0.8172 | |
| Age: <70 years | 405 | 6 (1.5) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1132 | 0.9764 |
| Age: >= 70 years | 128 | 5 (3.9) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 0.73 [0.17; 3.16], 0.6764 | |
| Gender: Male | 326 | 5 (1.5) | NA | 164 | 3 (1.8) | NA | 0.75 [0.18; 3.18], 0.6969 | 0.9666 |
| Gender: Female | 207 | 6 (2.9) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1049 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9996 |
| Region: Western | 355 | 11 (3.1) | NA | 177 | 3 (1.7) | NA | 1.59 [0.44; 5.77], 0.4762 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 8 (3.0) | NA | 131 | 3 (2.3) | NA | 1.22 [0.32; 4.63], 0.7652 | 0.9774 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 3 (1.1) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3667 | |
| KRAS: Wild | 262 | 5 (1.9) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1256 | 0.9757 |
| KRAS: Mutant | 271 | 6 (2.2) | NA | 135 | 3 (2.2) | NA | 0.83 [0.20; 3.37], 0.7919 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.58 [0.04; 9.35], 0.7009 | 0.1163 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 3 (2.5) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2470 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 7 (2.2) | NA | 166 | 2 (1.2) | NA | 1.47 [0.30; 7.28], 0.6332 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Pyrexia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 104 (19.5) | NA | 265 | 38 (14.3) | NA | 1.07 [0.73; 1.56], 0.7367 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 57 (19.1) | NA | 147 | 20 (13.6) | NA | 1.17 [0.70; 1.97], 0.5544 | 0.2609 |
| Age: >= 65 years | 234 | 47 (20.1) | 14.0 [10.5; .] | 118 | 18 (15.3) | 14.8 [14.8; .] | 1.03 [0.59; 1.80], 0.9283 | |
| Age: <70 years | 405 | 75 (18.5) | NA | 209 | 31 (14.8) | NA | 1.01 [0.66; 1.54], 0.9808 | 0.1300 |
| Age: >= 70 years | 128 | 29 (22.7) | 14.0 [9.1; .] | 56 | 7 (12.5) | 14.8 [.; .] | 1.51 [0.64; 3.57], 0.3390 | |
| Gender: Male | 326 | 61 (18.7) | NA | 164 | 23 (14.0) | NA | 1.08 [0.66; 1.75], 0.7701 | 0.4449 |
| Gender: Female | 207 | 43 (20.8) | 12.7 [9.1; .] | 101 | 15 (14.9) | NA | 0.95 [0.51; 1.78], 0.8820 | |
| Region: Asia | 178 | 41 (23.0) | NA | 88 | 13 (14.8) | NA | 1.36 [0.72; 2.57], 0.3344 | 0.0571 |
| Region: Western | 355 | 63 (17.7) | 14.0 [11.7; .] | 177 | 25 (14.1) | 14.8 [14.8; .] | 0.92 [0.57; 1.48], 0.7242 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 52 (19.3) | 12.7 [11.4; .] | 131 | 20 (15.3) | 14.8 [14.8; .] | 0.91 [0.53; 1.54], 0.7184 | 0.1874 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 52 (19.8) | 14.0 [14.0; .] | 134 | 18 (13.4) | NA | 1.30 [0.75; 2.24], 0.3433 | |
| KRAS: Wild | 262 | 47 (17.9) | 14.0 [11.4; .] | 130 | 21 (16.2) | 14.8 [14.8; .] | 0.79 [0.47; 1.34], 0.3818 | 0.0014 |
| KRAS: Mutant | 271 | 57 (21.0) | NA | 135 | 17 (12.6) | NA | 1.43 [0.82; 2.48], 0.2040 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 21 (22.3) | NA | 45 | 7 (15.6) | 14.8 [.; .] | 1.22 [0.51; 2.91], 0.6607 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 21 (17.6) | NA | 54 | 12 (22.2) | NA | 0.57 [0.27; 1.21], 0.1398 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 62 (19.4) | 14.0 [11.4; .] | 166 | 19 (11.4) | NA | 1.21 [0.71; 2.05], 0.4864 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Hepatobiliary disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 56 (10.5) | NA | 265 | 28 (10.6) | NA | 0.81 [0.51; 1.29], 0.3820 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 33 (11.0) | NA | 147 | 15 (10.2) | NA | 0.96 [0.51; 1.77], 0.8860 | 0.0841 |
| Age: >= 65 years | 234 | 23 (9.8) | NA | 118 | 13 (11.0) | NA | 0.64 [0.31; 1.31], 0.2162 | |
| Age: <70 years | 405 | 41 (10.1) | NA | 209 | 21 (10.0) | NA | 0.88 [0.51; 1.50], 0.6313 | 0.3244 |
| Age: >= 70 years | 128 | 15 (11.7) | NA | 56 | 7 (12.5) | NA | 0.66 [0.25; 1.72], 0.3928 | |
| Gender: Male | 326 | 41 (12.6) | NA | 164 | 18 (11.0) | NA | 1.00 [0.57; 1.74], 0.9890 | 0.0004 |
| Gender: Female | 207 | 15 (7.2) | NA | 101 | 10 (9.9) | NA | 0.47 [0.20; 1.13], 0.0838 | |
| Region: Asia | 178 | 13 (7.3) | NA | 88 | 7 (8.0) | NA | 0.70 [0.28; 1.79], 0.4571 | 0.7652 |
| Region: Western | 355 | 43 (12.1) | NA | 177 | 21 (11.9) | NA | 0.85 [0.50; 1.45], 0.5553 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 32 (11.9) | NA | 131 | 14 (10.7) | NA | 0.92 [0.48; 1.73], 0.7886 | 0.3082 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 24 (9.1) | NA | 134 | 14 (10.4) | NA | 0.69 [0.35; 1.35], 0.2784 | |
| KRAS: Wild | 262 | 36 (13.7) | NA | 130 | 12 (9.2) | NA | 1.16 [0.60; 2.25], 0.6646 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 20 (7.4) | NA | 135 | 16 (11.9) | NA | 0.55 [0.28; 1.07], 0.0745 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 10 (10.6) | NA | 45 | 7 (15.6) | NA | 0.56 [0.21; 1.49], 0.2421 | 0.1072 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 10 (8.4) | NA | 54 | 4 (7.4) | NA | 0.89 [0.27; 2.97], 0.8468 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 36 (11.3) | NA | 166 | 17 (10.2) | NA | 0.80 [0.44; 1.44], 0.4539 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 20 (3.8) | NA | 265 | 7 (2.6) | NA | 1.21 [0.50; 2.89], 0.6705 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 15 (5.0) | NA | 147 | 5 (3.4) | NA | 1.27 [0.46; 3.57], 0.6435 | 0.6061 |
| Age: >= 65 years | 234 | 5 (2.1) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 1.39 [0.27; 7.25], 0.6949 | |
| Age: <70 years | 405 | 17 (4.2) | NA | 209 | 7 (3.3) | NA | 1.14 [0.46; 2.79], 0.7787 | 0.9676 |
| Age: >= 70 years | 128 | 3 (2.3) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2193 | |
| Gender: Male | 326 | 16 (4.9) | NA | 164 | 6 (3.7) | NA | 1.24 [0.48; 3.18], 0.6543 | 0.9843 |
| Gender: Female | 207 | 4 (1.9) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 1.03 [0.09; 11.45], 0.9778 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3819 | 0.9621 |
| Region: Western | 355 | 18 (5.1) | NA | 177 | 7 (4.0) | NA | 1.09 [0.45; 2.65], 0.8444 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 13 (4.8) | NA | 131 | 3 (2.3) | NA | 1.77 [0.50; 6.32], 0.3734 | 0.0236 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 7 (2.7) | NA | 134 | 4 (3.0) | NA | 0.73 [0.21; 2.53], 0.6130 | |
| KRAS: Wild | 262 | 14 (5.3) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 1.98 [0.56; 7.00], 0.2794 | 0.0018 |
| KRAS: Mutant | 271 | 6 (2.2) | NA | 135 | 4 (3.0) | NA | 0.64 [0.18; 2.30], 0.4900 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 4 (4.3) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 1.85 [0.20; 16.71], 0.5797 | 0.0070 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 0.34 [0.05; 2.57], 0.2775 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 14 (4.4) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 1.54 [0.50; 4.76], 0.4500 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Infections and infestations

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 150 (28.1) | 9.6 [7.1; 12.5] | 265 | 44 (16.6) | 13.5 [5.8; .] | 1.34 [0.95; 1.89], 0.0990 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 79 (26.4) | 11.7 [5.9; .] | 147 | 22 (15.0) | NA | 1.50 [0.92; 2.46], 0.1009 | 0.0795 |
| Age: >= 65 years | 234 | 71 (30.3) | 7.3 [6.6; 12.5] | 118 | 22 (18.6) | 5.8 [5.8; .] | 1.22 [0.74; 2.01], 0.4459 | |
| Age: <70 years | 405 | 112 (27.7) | 11.7 [7.3; 12.6] | 209 | 37 (17.7) | NA | 1.29 [0.88; 1.90], 0.1869 | 0.1962 |
| Age: >= 70 years | 128 | 38 (29.7) | 8.5 [6.6; .] | 56 | 7 (12.5) | 5.8 [3.6; 13.5] | 1.82 [0.75; 4.47], 0.1820 | |
| Gender: Male | 326 | 83 (25.5) | 11.7 [7.2; 12.6] | 164 | 29 (17.7) | 13.5 [5.8; .] | 1.14 [0.74; 1.75], 0.5621 | 0.0066 |
| Gender: Female | 207 | 67 (32.4) | 6.9 [4.8; .] | 101 | 15 (14.9) | NA | 1.72 [0.95; 3.12], 0.0706 | |
| Region: Asia | 178 | 55 (30.9) | 7.1 [5.3; .] | 88 | 13 (14.8) | 5.8 [5.8; .] | 1.61 [0.87; 2.97], 0.1279 | 0.0166 |
| Region: Western | 355 | 95 (26.8) | 11.7 [7.2; 12.6] | 177 | 31 (17.5) | 13.5 [7.4; .] | 1.22 [0.80; 1.85], 0.3524 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 70 (25.9) | 11.7 [6.6; 12.5] | 131 | 22 (16.8) | 13.5 [13.5; .] | 1.20 [0.73; 1.97], 0.4826 | 0.1611 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 80 (30.4) | 9.6 [5.8; .] | 134 | 22 (16.4) | 7.4 [5.8; .] | 1.51 [0.93; 2.43], 0.0912 | |
| KRAS: Wild | 262 | 73 (27.9) | 11.7 [7.2; .] | 130 | 28 (21.5) | 13.5 [7.4; .] | 1.06 [0.67; 1.65], 0.8122 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 77 (28.4) | 9.6 [5.2; 11.8] | 135 | 16 (11.9) | NA | 1.81 [1.05; 3.14], 0.0310 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 20 (21.3) | NA | 45 | 6 (13.3) | 13.5 [5.8; 13.5] | 1.61 [0.59; 4.37], 0.3442 | 0.1422 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 30 (25.2) | 9.6 [7.2; .] | 54 | 7 (13.0) | NA | 1.71 [0.74; 3.93], 0.2005 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 100 (31.3) | 8.5 [6.6; 11.8] | 166 | 31 (18.7) | 7.4 [7.4; .] | 1.25 [0.82; 1.88], 0.2984 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Infections and infestations - Bronchitis

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 10 (1.9) | NA | 265 | 2 (0.8) | NA | 1.50 [0.32; 7.10], 0.6046 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 7 (2.3) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 0.96 [0.18; 4.99], 0.9614 | 0.9817 |
| Age: >= 65 years | 234 | 3 (1.3) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4231 | |
| Age: <70 years | 405 | 8 (2.0) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 1.20 [0.24; 5.93], 0.8245 | 0.9797 |
| Age: >= 70 years | 128 | 2 (1.6) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5016 | |
| Gender: Male | 326 | 5 (1.5) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 1.60 [0.18; 14.18], 0.6711 | 0.5816 |
| Gender: Female | 207 | 5 (2.4) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 1.17 [0.12; 11.39], 0.8896 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5701 | 0.9750 |
| Region: Western | 355 | 8 (2.3) | NA | 177 | 2 (1.1) | NA | 1.32 [0.27; 6.44], 0.7299 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 7 (2.6) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 1.12 [0.22; 5.57], 0.8938 | 0.9808 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 3 (1.1) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3612 | |
| KRAS: Wild | 262 | 4 (1.5) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3493 | 0.9800 |
| KRAS: Mutant | 271 | 6 (2.2) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 1.03 [0.20; 5.31], 0.9678 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4452 | 0.0320 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.39 [0.02; 6.30], 0.4944 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 7 (2.2) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 1.75 [0.20; 15.67], 0.6117 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Infections and infestations - Nasopharyngitis

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 26 (4.9) | NA | 265 | 4 (1.5) | NA | 1.85 [0.63; 5.42], 0.2549 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 16 (5.4) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 2.24 [0.50; 10.09], 0.2799 | 0.1295 |
| Age: >= 65 years | 234 | 10 (4.3) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 1.48 [0.32; 6.96], 0.6134 | |
| Age: <70 years | 405 | 19 (4.7) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 2.94 [0.67; 12.89], 0.1345 | 0.0008 |
| Age: >= 70 years | 128 | 7 (5.5) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.75 [0.14; 4.12], 0.7428 | |
| Gender: Male | 326 | 15 (4.6) | NA | 164 | 3 (1.8) | NA | 1.62 [0.46; 5.70], 0.4463 | 0.2730 |
| Gender: Female | 207 | 11 (5.3) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 2.72 [0.33; 22.26], 0.3322 | |
| Region: Asia | 178 | 7 (3.9) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 1.12 [0.23; 5.49], 0.8893 | 0.0201 |
| Region: Western | 355 | 19 (5.4) | NA | 177 | 2 (1.1) | NA | 2.59 [0.59; 11.43], 0.1939 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 18 (6.7) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 2.29 [0.51; 10.28], 0.2648 | 0.0764 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 8 (3.0) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 1.25 [0.26; 6.02], 0.7831 | |
| KRAS: Wild | 262 | 11 (4.2) | NA | 130 | 2 (1.5) | NA | 1.67 [0.36; 7.72], 0.5051 | 0.4037 |
| KRAS: Mutant | 271 | 15 (5.5) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 2.03 [0.45; 9.19], 0.3499 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3461 | 0.1749 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 7 (5.9) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 1.45 [0.30; 6.97], 0.6433 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 16 (5.0) | NA | 166 | 2 (1.2) | NA | 1.67 [0.36; 7.71], 0.5057 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Infections and infestations - Upper respiratory tract infection

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 19 (3.6) | NA | 265 | 4 (1.5) | NA | 1.71 [0.57; 5.15], 0.3350 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 9 (3.0) | 18.7 [18.7; .] | 147 | 1 (0.7) | NA | 3.23 [0.40; 26.28], 0.2464 | 0.0283 |
| Age: >= 65 years | 234 | 10 (4.3) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 1.12 [0.29; 4.26], 0.8704 | |
| Age: <70 years | 405 | 15 (3.7) | 18.7 [18.7; .] | 209 | 4 (1.9) | NA | 1.26 [0.40; 3.96], 0.6902 | 0.9725 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1820 | |
| Gender: Male | 326 | 10 (3.1) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 3.34 [0.42; 26.74], 0.2277 | 0.0007 |
| Gender: Female | 207 | 9 (4.3) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 1.10 [0.28; 4.32], 0.8883 | |
| Region: Asia | 178 | 16 (9.0) | 18.7 [18.7; .] | 88 | 2 (2.3) | NA | 2.75 [0.62; 12.29], 0.1678 | 0.0001 |
| Region: Western | 355 | 3 (0.8) | NA | 177 | 2 (1.1) | NA | 0.67 [0.11; 4.03], 0.6561 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.39 [0.02; 6.54], 0.4994 | 0.0015 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 18 (6.8) | 18.7 [18.7; .] | 134 | 3 (2.2) | NA | 2.16 [0.62; 7.53], 0.2147 | |
| KRAS: Wild | 262 | 8 (3.1) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 0.90 [0.23; 3.46], 0.8769 | 0.0011 |
| KRAS: Mutant | 271 | 11 (4.1) | 18.7 [.; .] | 135 | 1 (0.7) | NA | 4.31 [0.54; 34.33], 0.1333 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.47 [0.03; 7.73], 0.5923 | 0.0258 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 3 (2.5) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3299 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 15 (4.7) | NA | 166 | 3 (1.8) | NA | 1.79 [0.50; 6.37], 0.3642 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Infections and infestations - Urinary tract infection

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 19 (3.6) | NA | 265 | 6 (2.3) | NA | 1.02 [0.39; 2.63], 0.9708 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 12 (4.0) | NA | 147 | 3 (2.0) | NA | 1.23 [0.33; 4.60], 0.7599 | 0.0860 |
| Age: >= 65 years | 234 | 7 (3.0) | NA | 118 | 3 (2.5) | 14.8 [14.8; .] | 0.77 [0.18; 3.23], 0.7181 | |
| Age: <70 years | 405 | 14 (3.5) | NA | 209 | 5 (2.4) | NA | 1.11 [0.39; 3.17], 0.8486 | 0.6449 |
| Age: >= 70 years | 128 | 5 (3.9) | NA | 56 | 1 (1.8) | 14.8 [.; .] | 0.81 [0.09; 7.65], 0.8556 | |
| Gender: Male | 326 | 8 (2.5) | NA | 164 | 4 (2.4) | NA | 0.82 [0.24; 2.83], 0.7532 | 0.0508 |
| Gender: Female | 207 | 11 (5.3) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 1.31 [0.26; 6.46], 0.7434 | |
| Region: Asia | 178 | 4 (2.2) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2223 | 0.9632 |
| Region: Western | 355 | 15 (4.2) | NA | 177 | 6 (3.4) | 14.8 [14.8; .] | 0.77 [0.28; 2.07], 0.5999 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 10 (3.7) | NA | 131 | 5 (3.8) | 14.8 [14.8; .] | 0.57 [0.18; 1.76], 0.3203 | 0.0004 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 9 (3.4) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 3.69 [0.46; 29.82], 0.1908 | |
| KRAS: Wild | 262 | 8 (3.1) | NA | 130 | 2 (1.5) | 14.8 [14.8; .] | 1.47 [0.30; 7.16], 0.6300 | 0.2542 |
| KRAS: Mutant | 271 | 11 (4.1) | NA | 135 | 4 (3.0) | NA | 0.80 [0.24; 2.64], 0.7114 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 2 (4.4) | 14.8 [.; .] | 0.27 [0.02; 3.18], 0.2707 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 0.36 [0.07; 1.76], 0.1925 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 14 (4.4) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 4.19 [0.53; 33.06], 0.1397 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Injury, poisoning and procedural complications

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 28 (5.3) | NA | 265 | 7 (2.6) | NA | 1.64 [0.67; 4.03], 0.2745 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 11 (3.7) | NA | 147 | 4 (2.7) | NA | 1.26 [0.34; 4.75], 0.7302 | 0.2566 |
| Age: >= 65 years | 234 | 17 (7.3) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 2.18 [0.63; 7.57], 0.2094 | |
| Age: <70 years | 405 | 18 (4.4) | NA | 209 | 6 (2.9) | NA | 1.35 [0.49; 3.72], 0.5660 | 0.1014 |
| Age: >= 70 years | 128 | 10 (7.8) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 3.21 [0.40; 25.83], 0.2469 | |
| Gender: Male | 326 | 18 (5.5) | NA | 164 | 3 (1.8) | NA | 3.36 [0.77; 14.64], 0.0867 | <.0001 |
| Gender: Female | 207 | 10 (4.8) | NA | 101 | 4 (4.0) | NA | 0.72 [0.20; 2.56], 0.6092 | |
| Region: Asia | 178 | 8 (4.5) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 1.57 [0.33; 7.55], 0.5695 | 0.6857 |
| Region: Western | 355 | 20 (5.6) | NA | 177 | 5 (2.8) | NA | 1.68 [0.56; 5.01], 0.3499 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 14 (5.2) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | >999 [0.00; .], 0.0303 | 0.9643 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 14 (5.3) | NA | 134 | 6 (4.5) | NA | 0.90 [0.34; 2.40], 0.8380 | |
| KRAS: Wild | 262 | 16 (6.1) | NA | 130 | 4 (3.1) | NA | 1.74 [0.50; 6.10], 0.3825 | 0.4372 |
| KRAS: Mutant | 271 | 12 (4.4) | NA | 135 | 3 (2.2) | NA | 1.54 [0.43; 5.59], 0.5056 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 4 (4.3) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 1.66 [0.18; 15.10], 0.6517 | 0.1042 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 5 (4.2) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 0.90 [0.16; 4.96], 0.9004 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 19 (5.9) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 1.89 [0.54; 6.67], 0.3143 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 292 (54.8) | 2.0 [1.6; 3.0] | 265 | 93 (35.1) | 18.6 [3.3; 18.6] | 2.00 [1.56; 2.55], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 156 (52.2) | 2.3 [1.6; 4.5] | 147 | 54 (36.7) | 3.7 [2.9; .] | 1.73 [1.25; 2.39], 0.0007 | 0.0089 |
| Age: >= 65 years | 234 | 136 (58.1) | 1.9 [1.4; 2.6] | 118 | 39 (33.1) | 18.6 [2.8; 18.6] | 2.47 [1.68; 3.64], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 213 (52.6) | 2.5 [1.7; 4.5] | 209 | 76 (36.4) | 3.7 [3.3; 18.6] | 1.75 [1.33; 2.31], <.0001 | 0.0030 |
| Age: >= 70 years | 128 | 79 (61.7) | 1.4 [1.0; 2.6] | 56 | 17 (30.4) | NA | 3.10 [1.77; 5.45], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 172 (52.8) | 2.2 [1.5; 3.8] | 164 | 59 (36.0) | 18.6 [2.9; 18.6] | 1.86 [1.37; 2.52], <.0001 | 0.0660 |
| Gender: Female | 207 | 120 (58.0) | 1.9 [1.4; 3.7] | 101 | 34 (33.7) | 3.3 [2.8; .] | 2.25 [1.48; 3.41], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 148 (83.1) | 1.0 [0.9; 1.0] | 88 | 32 (36.4) | NA | 3.83 [2.59; 5.66], <.0001 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 144 (40.6) | 5.4 [4.5; .] | 177 | 61 (34.5) | 3.3 [2.8; 18.6] | 1.13 [0.82; 1.54], 0.4607 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 98 (36.3) | NA | 131 | 37 (28.2) | 18.6 [3.3; 18.6] | 1.23 [0.82; 1.84], 0.3091 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 194 (73.8) | 1.0 [1.0; 1.0] | 134 | 56 (41.8) | 3.7 [2.4; .] | 2.42 [1.79; 3.28], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 151 (57.6) | 1.9 [1.1; 2.6] | 130 | 49 (37.7) | 3.7 [2.8; .] | 1.83 [1.31; 2.55], 0.0003 | 0.5869 |
| KRAS: Mutant | 271 | 141 (52.0) | 2.4 [1.6; 5.0] | 135 | 44 (32.6) | 18.6 [2.8; 18.6] | 2.20 [1.54; 3.16], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 52 (55.3) | 1.9 [1.0; .] | 45 | 14 (31.1) | NA | 2.40 [1.28; 4.48], 0.0049 | 0.0942 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 68 (57.1) | 1.9 [1.0; 4.5] | 54 | 20 (37.0) | 18.6 [3.7; 18.6] | 2.26 [1.32; 3.89], 0.0024 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 172 (53.8) | 2.5 [1.6; 3.8] | 166 | 59 (35.5) | 3.3 [2.8; .] | 1.78 [1.31; 2.41], 0.0002 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Alanine aminotransferase increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 26 (4.9) | NA | 265 | 15 (5.7) | NA | 0.55 [0.28; 1.07], 0.0720 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 16 (5.4) | 19.7 [.; .] | 147 | 11 (7.5) | NA | 0.48 [0.21; 1.09], 0.0751 | 0.1093 |
| Age: >= 65 years | 234 | 10 (4.3) | NA | 118 | 4 (3.4) | NA | 0.63 [0.18; 2.16], 0.4603 | |
| Age: <70 years | 405 | 22 (5.4) | 19.7 [.; .] | 209 | 13 (6.2) | NA | 0.57 [0.28; 1.18], 0.1256 | 0.1653 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.37 [0.05; 2.62], 0.3054 | |
| Gender: Male | 326 | 11 (3.4) | NA | 164 | 11 (6.7) | NA | 0.43 [0.19; 1.01], 0.0454 | 0.0018 |
| Gender: Female | 207 | 15 (7.2) | NA | 101 | 4 (4.0) | NA | 0.82 [0.24; 2.82], 0.7487 | |
| Region: Asia | 178 | 14 (7.9) | 19.7 [19.7; .] | 88 | 5 (5.7) | NA | 0.78 [0.27; 2.29], 0.6525 | 0.0011 |
| Region: Western | 355 | 12 (3.4) | NA | 177 | 10 (5.6) | NA | 0.42 [0.18; 1.02], 0.0479 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 6 (2.2) | NA | 131 | 7 (5.3) | NA | 0.29 [0.09; 0.94], 0.0288 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 20 (7.6) | 19.7 [19.7; .] | 134 | 8 (6.0) | NA | 0.81 [0.35; 1.91], 0.6318 | |
| KRAS: Wild | 262 | 15 (5.7) | NA | 130 | 7 (5.4) | NA | 0.69 [0.27; 1.74], 0.4273 | 0.0666 |
| KRAS: Mutant | 271 | 11 (4.1) | 19.7 [.; .] | 135 | 8 (5.9) | NA | 0.42 [0.16; 1.11], 0.0727 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 5 (5.3) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 0.95 [0.17; 5.25], 0.9535 | 0.0919 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 5 (4.2) | NA | 54 | 5 (9.3) | NA | 0.33 [0.09; 1.24], 0.0884 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 16 (5.0) | NA | 166 | 8 (4.8) | NA | 0.62 [0.26; 1.53], 0.2981 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Aspartate aminotransferase increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 31 (5.8) | NA | 265 | 22 (8.3) | NA | 0.50 [0.28; 0.88], 0.0146 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 19 (6.4) | 19.7 [.; .] | 147 | 14 (9.5) | NA | 0.51 [0.25; 1.03], 0.0571 | 0.9649 |
| Age: >= 65 years | 234 | 12 (5.1) | NA | 118 | 8 (6.8) | NA | 0.45 [0.18; 1.17], 0.0925 | |
| Age: <70 years | 405 | 26 (6.4) | 19.7 [.; .] | 209 | 19 (9.1) | NA | 0.50 [0.27; 0.93], 0.0245 | 0.8078 |
| Age: >= 70 years | 128 | 5 (3.9) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 0.47 [0.11; 2.11], 0.3160 | |
| Gender: Male | 326 | 15 (4.6) | NA | 164 | 14 (8.5) | NA | 0.49 [0.23; 1.02], 0.0507 | 0.1934 |
| Gender: Female | 207 | 16 (7.7) | NA | 101 | 8 (7.9) | NA | 0.49 [0.19; 1.29], 0.1404 | |
| Region: Asia | 178 | 15 (8.4) | 19.7 [19.7; .] | 88 | 8 (9.1) | NA | 0.64 [0.26; 1.56], 0.3231 | 0.0071 |
| Region: Western | 355 | 16 (4.5) | NA | 177 | 14 (7.9) | NA | 0.42 [0.20; 0.88], 0.0179 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 7 (2.6) | NA | 131 | 5 (3.8) | NA | 0.53 [0.16; 1.75], 0.2919 | 0.7045 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 24 (9.1) | 19.7 [19.7; .] | 134 | 17 (12.7) | NA | 0.52 [0.27; 1.00], 0.0480 | |
| KRAS: Wild | 262 | 15 (5.7) | NA | 130 | 10 (7.7) | NA | 0.51 [0.22; 1.16], 0.1016 | 0.3449 |
| KRAS: Mutant | 271 | 16 (5.9) | 19.7 [.; .] | 135 | 12 (8.9) | NA | 0.49 [0.22; 1.08], 0.0696 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 8 (8.5) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 1.11 [0.28; 4.34], 0.8843 | 0.0451 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 8 (6.7) | NA | 54 | 6 (11.1) | NA | 0.39 [0.13; 1.23], 0.0972 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 15 (4.7) | NA | 166 | 13 (7.8) | NA | 0.43 [0.20; 0.92], 0.0250 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Blood alkaline phosphatase increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 47 (8.8) | NA | 265 | 26 (9.8) | NA | 0.80 [0.48; 1.32], 0.3775 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 29 (9.7) | NA | 147 | 16 (10.9) | NA | 0.87 [0.45; 1.67], 0.6795 | 0.2231 |
| Age: >= 65 years | 234 | 18 (7.7) | NA | 118 | 10 (8.5) | NA | 0.61 [0.27; 1.39], 0.2370 | |
| Age: <70 years | 405 | 37 (9.1) | NA | 209 | 22 (10.5) | NA | 0.80 [0.46; 1.39], 0.4321 | 0.8462 |
| Age: >= 70 years | 128 | 10 (7.8) | NA | 56 | 4 (7.1) | NA | 0.63 [0.18; 2.17], 0.4582 | |
| Gender: Male | 326 | 25 (7.7) | NA | 164 | 17 (10.4) | NA | 0.63 [0.34; 1.17], 0.1415 | 0.0014 |
| Gender: Female | 207 | 22 (10.6) | NA | 101 | 9 (8.9) | NA | 1.12 [0.46; 2.73], 0.8028 | |
| Region: Asia | 178 | 20 (11.2) | NA | 88 | 11 (12.5) | NA | 0.70 [0.33; 1.50], 0.3579 | 0.6079 |
| Region: Western | 355 | 27 (7.6) | NA | 177 | 15 (8.5) | NA | 0.88 [0.45; 1.72], 0.7093 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 13 (4.8) | NA | 131 | 7 (5.3) | NA | 0.85 [0.31; 2.30], 0.7473 | 0.9567 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 34 (12.9) | NA | 134 | 19 (14.2) | NA | 0.79 [0.44; 1.41], 0.4280 | |
| KRAS: Wild | 262 | 25 (9.5) | NA | 130 | 14 (10.8) | NA | 0.74 [0.38; 1.43], 0.3676 | 0.3496 |
| KRAS: Mutant | 271 | 22 (8.1) | NA | 135 | 12 (8.9) | NA | 0.88 [0.41; 1.90], 0.7524 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 9 (9.6) | NA | 45 | 4 (8.9) | NA | 0.98 [0.29; 3.27], 0.9686 | 0.7350 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 13 (10.9) | NA | 54 | 8 (14.8) | NA | 0.76 [0.27; 2.08], 0.5863 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 25 (7.8) | NA | 166 | 14 (8.4) | NA | 0.78 [0.40; 1.52], 0.4658 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Blood bilirubin increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 46 (8.6) | NA | 265 | 20 (7.5) | NA | 1.04 [0.61; 1.77], 0.8847 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 26 (8.7) | NA | 147 | 10 (6.8) | NA | 1.27 [0.61; 2.65], 0.5164 | 0.0759 |
| Age: >= 65 years | 234 | 20 (8.5) | NA | 118 | 10 (8.5) | NA | 0.75 [0.34; 1.67], 0.4818 | |
| Age: <70 years | 405 | 33 (8.1) | NA | 209 | 15 (7.2) | NA | 1.08 [0.58; 1.99], 0.8067 | 0.5336 |
| Age: >= 70 years | 128 | 13 (10.2) | NA | 56 | 5 (8.9) | NA | 0.82 [0.27; 2.50], 0.7327 | |
| Gender: Male | 326 | 32 (9.8) | NA | 164 | 15 (9.1) | NA | 0.94 [0.51; 1.76], 0.8563 | 0.3725 |
| Gender: Female | 207 | 14 (6.8) | NA | 101 | 5 (5.0) | NA | 1.22 [0.43; 3.48], 0.7037 | |
| Region: Asia | 178 | 23 (12.9) | NA | 88 | 4 (4.5) | NA | 2.77 [0.95; 8.03], 0.0509 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 23 (6.5) | NA | 177 | 16 (9.0) | NA | 0.62 [0.32; 1.18], 0.1405 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 19 (7.0) | NA | 131 | 12 (9.2) | NA | 0.67 [0.32; 1.40], 0.2840 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 27 (10.3) | NA | 134 | 8 (6.0) | NA | 1.60 [0.72; 3.55], 0.2406 | |
| KRAS: Wild | 262 | 24 (9.2) | NA | 130 | 11 (8.5) | NA | 0.90 [0.44; 1.86], 0.7797 | 0.4025 |
| KRAS: Mutant | 271 | 22 (8.1) | NA | 135 | 9 (6.7) | NA | 1.22 [0.56; 2.65], 0.6236 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 11 (11.7) | NA | 45 | 4 (8.9) | NA | 1.17 [0.37; 3.75], 0.7912 | 0.1883 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 7 (5.9) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 1.51 [0.31; 7.43], 0.6058 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 28 (8.8) | NA | 166 | 14 (8.4) | NA | 0.84 [0.44; 1.63], 0.6128 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Blood creatinine increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 18 (3.4) | NA | 265 | 7 (2.6) | NA | 1.02 [0.42; 2.46], 0.9716 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 9 (3.0) | NA | 147 | 3 (2.0) | NA | 1.05 [0.27; 4.05], 0.9389 | 0.2705 |
| Age: >= 65 years | 234 | 9 (3.8) | NA | 118 | 4 (3.4) | NA | 0.85 [0.25; 2.85], 0.7869 | |
| Age: <70 years | 405 | 10 (2.5) | NA | 209 | 7 (3.3) | NA | 0.53 [0.19; 1.47], 0.2169 | 0.9668 |
| Age: >= 70 years | 128 | 8 (6.3) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0935 | |
| Gender: Male | 326 | 12 (3.7) | NA | 164 | 3 (1.8) | NA | 1.70 [0.48; 6.07], 0.4075 | 0.0008 |
| Gender: Female | 207 | 6 (2.9) | NA | 101 | 4 (4.0) | NA | 0.46 [0.12; 1.77], 0.2491 | |
| Region: Asia | 178 | 11 (6.2) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 2.01 [0.44; 9.25], 0.3593 | 0.0001 |
| Region: Western | 355 | 7 (2.0) | NA | 177 | 5 (2.8) | NA | 0.61 [0.19; 1.93], 0.3948 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 4 (1.5) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 0.86 [0.16; 4.73], 0.8594 | 0.2665 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 14 (5.3) | NA | 134 | 5 (3.7) | NA | 1.06 [0.38; 3.01], 0.9077 | |
| KRAS: Wild | 262 | 8 (3.1) | NA | 130 | 6 (4.6) | NA | 0.51 [0.17; 1.50], 0.2139 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 10 (3.7) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 4.10 [0.52; 32.37], 0.1470 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.43 [0.03; 7.07], 0.5429 | 0.5814 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 1.19 [0.13; 10.97], 0.8760 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 12 (3.8) | NA | 166 | 5 (3.0) | NA | 0.98 [0.34; 2.86], 0.9777 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Blood lactate dehydrogenase increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 10 (1.9) | NA | 265 | 6 (2.3) | NA | 0.63 [0.22; 1.77], 0.3746 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 6 (2.0) | NA | 147 | 3 (2.0) | NA | 0.62 [0.15; 2.58], 0.5108 | 0.2224 |
| Age: >= 65 years | 234 | 4 (1.7) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 0.64 [0.14; 2.94], 0.5666 | |
| Age: <70 years | 405 | 9 (2.2) | NA | 209 | 5 (2.4) | NA | 0.66 [0.21; 2.03], 0.4675 | 0.1279 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.34 [0.02; 5.76], 0.4377 | |
| Gender: Male | 326 | 6 (1.8) | NA | 164 | 4 (2.4) | NA | 0.71 [0.20; 2.54], 0.5985 | 0.8663 |
| Gender: Female | 207 | 4 (1.9) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 0.33 [0.05; 2.13], 0.2330 | |
| Region: Asia | 178 | 8 (4.5) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 1.72 [0.36; 8.22], 0.4942 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 2 (0.6) | NA | 177 | 4 (2.3) | NA | 0.14 [0.02; 0.83], 0.0136 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 2 (0.7) | NA | 131 | 4 (3.1) | NA | 0.14 [0.02; 0.83], 0.0140 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 8 (3.0) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 1.81 [0.38; 8.71], 0.4535 | |
| KRAS: Wild | 262 | 5 (1.9) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 0.59 [0.14; 2.55], 0.4787 | 0.9112 |
| KRAS: Mutant | 271 | 5 (1.8) | NA | 135 | 3 (2.2) | NA | 0.66 [0.15; 2.90], 0.5834 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3787 | 0.4664 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 0.22 [0.03; 1.78], 0.1319 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 6 (1.9) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 0.61 [0.17; 2.21], 0.4461 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - C-reactive protein increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 16 (3.0) | NA | 265 | 5 (1.9) | NA | 1.38 [0.50; 3.82], 0.5281 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 7 (2.3) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 1.77 [0.37; 8.55], 0.4724 | 0.5636 |
| Age: >= 65 years | 234 | 9 (3.8) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 1.00 [0.26; 3.89], 0.9956 | |
| Age: <70 years | 405 | 12 (3.0) | NA | 209 | 3 (1.4) | NA | 1.95 [0.55; 6.96], 0.2942 | 0.0195 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.50 [0.08; 3.23], 0.4622 | |
| Gender: Male | 326 | 8 (2.5) | NA | 164 | 3 (1.8) | NA | 1.17 [0.31; 4.44], 0.8185 | 0.4725 |
| Gender: Female | 207 | 8 (3.9) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 1.66 [0.34; 8.16], 0.5305 | |
| Region: Asia | 178 | 14 (7.9) | NA | 88 | 3 (3.4) | NA | 1.98 [0.56; 6.98], 0.2779 | 0.0004 |
| Region: Western | 355 | 2 (0.6) | NA | 177 | 2 (1.1) | NA | 0.48 [0.07; 3.42], 0.4537 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 2 (0.7) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 0.47 [0.07; 3.35], 0.4399 | 0.0003 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 14 (5.3) | NA | 134 | 3 (2.2) | NA | 2.06 [0.58; 7.27], 0.2526 | |
| KRAS: Wild | 262 | 7 (2.7) | NA | 130 | 4 (3.1) | NA | 0.67 [0.19; 2.31], 0.5179 | 0.0004 |
| KRAS: Mutant | 271 | 9 (3.3) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 4.45 [0.56; 35.41], 0.1230 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 5 (5.3) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 1.61 [0.18; 14.62], 0.6700 | 0.0200 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1093 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 5 (1.6) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 0.49 [0.13; 1.91], 0.2942 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 25 (4.7) | NA | 265 | 13 (4.9) | NA | 0.77 [0.39; 1.52], 0.4492 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 17 (5.7) | NA | 147 | 7 (4.8) | NA | 0.93 [0.38; 2.28], 0.8751 | 0.0087 |
| Age: >= 65 years | 234 | 8 (3.4) | NA | 118 | 6 (5.1) | NA | 0.59 [0.20; 1.70], 0.3202 | |
| Age: <70 years | 405 | 20 (4.9) | NA | 209 | 8 (3.8) | NA | 1.02 [0.44; 2.35], 0.9625 | <.0001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 5 (3.9) | NA | 56 | 5 (8.9) | NA | 0.39 [0.11; 1.38], 0.1302 | |
| Gender: Male | 326 | 14 (4.3) | NA | 164 | 9 (5.5) | NA | 0.71 [0.31; 1.65], 0.4247 | 0.1415 |
| Gender: Female | 207 | 11 (5.3) | NA | 101 | 4 (4.0) | NA | 0.86 [0.25; 2.95], 0.8080 | |
| Region: Asia | 178 | 11 (6.2) | NA | 88 | 4 (4.5) | NA | 1.19 [0.38; 3.78], 0.7659 | 0.0250 |
| Region: Western | 355 | 14 (3.9) | NA | 177 | 9 (5.1) | NA | 0.58 [0.25; 1.38], 0.2165 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 13 (4.8) | NA | 131 | 9 (6.9) | NA | 0.54 [0.22; 1.30], 0.1611 | 0.0032 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 12 (4.6) | NA | 134 | 4 (3.0) | NA | 1.34 [0.43; 4.23], 0.6114 | |
| KRAS: Wild | 262 | 15 (5.7) | NA | 130 | 8 (6.2) | NA | 0.73 [0.31; 1.76], 0.4868 | 0.8169 |
| KRAS: Mutant | 271 | 10 (3.7) | NA | 135 | 5 (3.7) | NA | 0.82 [0.27; 2.48], 0.7311 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 4 (4.3) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1829 | 0.0075 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 0.19 [0.03; 1.25], 0.0609 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 19 (5.9) | NA | 166 | 10 (6.0) | NA | 0.78 [0.36; 1.70], 0.5310 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Lymphocyte count decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 26 (4.9) | NA | 265 | 5 (1.9) | NA | 2.10 [0.79; 5.55], 0.1271 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 10 (3.3) | NA | 147 | 3 (2.0) | NA | 1.48 [0.40; 5.45], 0.5528 | 0.0482 |
| Age: >= 65 years | 234 | 16 (6.8) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 2.87 [0.64; 12.78], 0.1479 | |
| Age: <70 years | 405 | 16 (4.0) | NA | 209 | 4 (1.9) | NA | 1.75 [0.58; 5.31], 0.3182 | 0.2441 |
| Age: >= 70 years | 128 | 10 (7.8) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 4.09 [0.51; 32.92], 0.1513 | |
| Gender: Male | 326 | 18 (5.5) | NA | 164 | 2 (1.2) | NA | 3.96 [0.91; 17.21], 0.0474 | 0.0005 |
| Gender: Female | 207 | 8 (3.9) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 0.83 [0.20; 3.47], 0.7966 | |
| Region: Asia | 178 | 14 (7.9) | NA | 88 | 5 (5.7) | NA | 1.37 [0.49; 3.82], 0.5463 | 0.9638 |
| Region: Western | 355 | 12 (3.4) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0613 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 8 (3.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1649 | 0.9686 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 18 (6.8) | NA | 134 | 5 (3.7) | NA | 1.80 [0.67; 4.87], 0.2402 | |
| KRAS: Wild | 262 | 14 (5.3) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 1.69 [0.48; 6.01], 0.4119 | 0.3581 |
| KRAS: Mutant | 271 | 12 (4.4) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 2.73 [0.60; 12.45], 0.1764 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 5 (5.3) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 2.26 [0.26; 19.54], 0.4459 | 0.0484 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0064 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 20 (6.3) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 8.28 [1.10; 62.22], 0.0141 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Neutrophil count decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 148 (27.8) | NA | 265 | 2 (0.8) | 18.6 [.; .] | 93.14 [13.04; 665.48], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 75 (25.1) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 46.15 [6.40; 332.66], <.0001 | 0.9868 |
| Age: >= 65 years | 234 | 73 (31.2) | NA | 118 | 1 (0.8) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 103 (25.4) | NA | 209 | 2 (1.0) | 18.6 [.; .] | 62.07 [8.65; 445.45], <.0001 | 0.9368 |
| Age: >= 70 years | 128 | 45 (35.2) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 86 (26.4) | NA | 164 | 2 (1.2) | 18.6 [.; .] | 52.15 [7.26; 374.87], <.0001 | 0.9441 |
| Gender: Female | 207 | 62 (30.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 112 (62.9) | 1.5 [1.1; 1.9] | 88 | 1 (1.1) | NA | 78.30 [10.93; 561.03], <.0001 | 0.0027 |
| Region: Western | 355 | 36 (10.1) | NA | 177 | 1 (0.6) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 24 (8.9) | NA | 131 | 1 (0.8) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.0026 | 0.0003 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 124 (47.1) | 2.8 [1.9; .] | 134 | 1 (0.7) | NA | 76.70 [10.72; 548.75], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 79 (30.2) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 48.12 [6.69; 346.33], <.0001 | 0.8305 |
| KRAS: Mutant | 271 | 69 (25.5) | NA | 135 | 1 (0.7) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 24 (25.5) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.2566 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 36 (30.3) | 7.5 [7.5; .] | 54 | 1 (1.9) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 88 (27.5) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 60.31 [8.38; 433.79], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Platelet count decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 83 (15.6) | 15.6 [15.6; .] | 265 | 7 (2.6) | 19.4 [.; .] | 6.49 [2.82; 14.92], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 31 (10.4) | NA | 147 | 3 (2.0) | NA | 4.95 [1.50; 16.35], 0.0037 | 0.1141 |
| Age: >= 65 years | 234 | 52 (22.2) | 15.6 [13.0; .] | 118 | 4 (3.4) | 19.4 [.; .] | 7.74 [2.40; 24.91], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 52 (12.8) | NA | 209 | 6 (2.9) | 19.4 [.; .] | 4.77 [1.89; 12.01], 0.0003 | 0.0464 |
| Age: >= 70 years | 128 | 31 (24.2) | 15.6 [7.5; .] | 56 | 1 (1.8) | NA | 13.20 [1.79; 97.52], 0.0011 | |
| Gender: Male | 326 | 53 (16.3) | NA | 164 | 5 (3.0) | 19.4 [.; .] | 6.67 [2.41; 18.50], <.0001 | 0.8282 |
| Gender: Female | 207 | 30 (14.5) | 15.6 [15.6; .] | 101 | 2 (2.0) | NA | 5.58 [1.31; 23.74], 0.0089 | |
| Region: Asia | 178 | 61 (34.3) | 8.0 [6.2; 15.6] | 88 | 2 (2.3) | NA | 16.12 [3.93; 66.04], <.0001 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 22 (6.2) | NA | 177 | 5 (2.8) | 19.4 [.; .] | 1.77 [0.60; 5.26], 0.2961 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 17 (6.3) | NA | 131 | 3 (2.3) | 19.4 [.; .] | 2.47 [0.55; 10.99], 0.2207 | 0.0098 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 66 (25.1) | 13.0 [8.0; .] | 134 | 4 (3.0) | NA | 8.04 [2.92; 22.10], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 45 (17.2) | 15.6 [9.8; .] | 130 | 4 (3.1) | NA | 4.71 [1.68; 13.19], 0.0012 | 0.1121 |
| KRAS: Mutant | 271 | 38 (14.0) | NA | 135 | 3 (2.2) | 19.4 [.; .] | 10.08 [2.42; 41.95], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 12 (12.8) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 6.07 [0.78; 47.43], 0.0512 | 0.8176 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 17 (14.3) | NA | 54 | 2 (3.7) | 19.4 [.; .] | 6.33 [0.83; 48.06], 0.0408 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 54 (16.9) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 6.46 [2.33; 17.95], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Weight decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 43 (8.1) | NA | 265 | 27 (10.2) | NA | 0.57 [0.35; 0.94], 0.0254 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 18 (6.0) | NA | 147 | 15 (10.2) | NA | 0.45 [0.22; 0.92], 0.0243 | 0.0169 |
| Age: >= 65 years | 234 | 25 (10.7) | NA | 118 | 12 (10.2) | NA | 0.54 [0.26; 1.14], 0.1009 | |
| Age: <70 years | 405 | 27 (6.7) | NA | 209 | 22 (10.5) | NA | 0.47 [0.26; 0.84], 0.0093 | 0.0042 |
| Age: >= 70 years | 128 | 16 (12.5) | NA | 56 | 5 (8.9) | NA | 0.80 [0.28; 2.33], 0.6845 | |
| Gender: Male | 326 | 27 (8.3) | NA | 164 | 16 (9.8) | NA | 0.57 [0.30; 1.08], 0.0809 | 0.0166 |
| Gender: Female | 207 | 16 (7.7) | NA | 101 | 11 (10.9) | NA | 0.41 [0.18; 0.97], 0.0356 | |
| Region: Asia | 178 | 13 (7.3) | NA | 88 | 7 (8.0) | NA | 0.57 [0.22; 1.46], 0.2342 | 0.2103 |
| Region: Western | 355 | 30 (8.5) | NA | 177 | 20 (11.3) | NA | 0.57 [0.32; 1.03], 0.0583 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 22 (8.1) | NA | 131 | 13 (9.9) | NA | 0.66 [0.33; 1.34], 0.2474 | 0.7603 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 21 (8.0) | NA | 134 | 14 (10.4) | NA | 0.49 [0.24; 0.98], 0.0400 | |
| KRAS: Wild | 262 | 26 (9.9) | NA | 130 | 16 (12.3) | NA | 0.64 [0.34; 1.21], 0.1688 | 0.8676 |
| KRAS: Mutant | 271 | 17 (6.3) | NA | 135 | 11 (8.1) | NA | 0.47 [0.21; 1.05], 0.0603 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 1.16 [0.12; 11.65], 0.8992 | 0.0278 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 12 (10.1) | NA | 54 | 6 (11.1) | NA | 0.74 [0.27; 2.02], 0.5539 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 28 (8.8) | NA | 166 | 20 (12.0) | NA | 0.47 [0.25; 0.85], 0.0111 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - White blood cell count decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 146 (27.4) | NA | 265 | 2 (0.8) | 18.6 [10.2; 18.6] | >999 [0.00; .], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 72 (24.1) | NA | 147 | 1 (0.7) | 10.2 [.; .] | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9405 |
| Age: >= 65 years | 234 | 74 (31.6) | NA | 118 | 1 (0.8) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 100 (24.7) | NA | 209 | 2 (1.0) | 14.4 [10.2; 18.6] | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9369 |
| Age: >= 70 years | 128 | 46 (35.9) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 86 (26.4) | NA | 164 | 2 (1.2) | 18.6 [10.2; 18.6] | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9441 |
| Gender: Female | 207 | 60 (29.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 116 (65.2) | 1.4 [1.0; 1.6] | 88 | 1 (1.1) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.0005 |
| Region: Western | 355 | 30 (8.5) | NA | 177 | 1 (0.6) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.0002 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 12 (4.4) | NA | 131 | 1 (0.8) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.0201 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 134 (51.0) | 2.1 [1.6; 7.5] | 134 | 1 (0.7) | NA | 88.65 [12.40; 633.63], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 82 (31.3) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.6446 |
| KRAS: Mutant | 271 | 64 (23.6) | NA | 135 | 1 (0.7) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 21 (22.3) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.1691 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 35 (29.4) | NA | 54 | 1 (1.9) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 90 (28.1) | NA | 166 | 1 (0.6) | 10.2 [.; .] | >999 [0.00; .], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 254 (47.7) | 4.2 [3.0; 8.8] | 265 | 104 (39.2) | 4.6 [3.3; .] | 1.23 [0.98; 1.56], 0.0786 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 138 (46.2) | 3.8 [2.6; 13.0] | 147 | 58 (39.5) | 7.9 [2.4; .] | 1.17 [0.85; 1.60], 0.3335 | 0.2243 |
| Age: >= 65 years | 234 | 116 (49.6) | 4.2 [2.5; 8.8] | 118 | 46 (39.0) | 4.6 [2.5; .] | 1.28 [0.90; 1.83], 0.1685 | |
| Age: <70 years | 405 | 191 (47.2) | 4.2 [3.0; 11.1] | 209 | 82 (39.2) | 7.9 [3.7; .] | 1.21 [0.93; 1.58], 0.1499 | 0.5416 |
| Age: >= 70 years | 128 | 63 (49.2) | 4.7 [2.1; .] | 56 | 22 (39.3) | 3.3 [2.5; .] | 1.38 [0.83; 2.31], 0.2128 | |
| Gender: Male | 326 | 146 (44.8) | 6.9 [3.4; 11.8] | 164 | 62 (37.8) | 4.6 [3.3; .] | 1.22 [0.90; 1.65], 0.2016 | 0.9330 |
| Gender: Female | 207 | 108 (52.2) | 2.7 [1.6; 7.5] | 101 | 42 (41.6) | NA | 1.24 [0.86; 1.80], 0.2510 | |
| Region: Asia | 178 | 103 (57.9) | 2.0 [1.2; 3.9] | 88 | 42 (47.7) | 3.3 [1.9; 7.9] | 1.44 [1.00; 2.09], 0.0517 | 0.0544 |
| Region: Western | 355 | 151 (42.5) | 7.5 [3.8; 13.5] | 177 | 62 (35.0) | NA | 1.11 [0.82; 1.50], 0.5107 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 108 (40.0) | 11.1 [4.7; .] | 131 | 38 (29.0) | NA | 1.19 [0.82; 1.74], 0.3540 | 0.5992 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 146 (55.5) | 2.2 [1.4; 3.9] | 134 | 66 (49.3) | 2.5 [1.9; 7.9] | 1.23 [0.92; 1.67], 0.1660 | |
| KRAS: Wild | 262 | 120 (45.8) | 6.5 [3.2; .] | 130 | 51 (39.2) | 4.6 [2.4; .] | 1.09 [0.78; 1.53], 0.6039 | 0.0905 |
| KRAS: Mutant | 271 | 134 (49.4) | 3.8 [2.3; 11.1] | 135 | 53 (39.3) | 3.7 [3.3; .] | 1.37 [0.99; 1.90], 0.0546 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 48 (51.1) | 3.9 [1.4; .] | 45 | 15 (33.3) | NA | 1.55 [0.86; 2.82], 0.1427 | 0.0031 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 56 (47.1) | 8.8 [2.1; .] | 54 | 20 (37.0) | NA | 1.39 [0.83; 2.33], 0.2131 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 150 (46.9) | 6.0 [3.1; 11.8] | 166 | 69 (41.6) | 4.6 [2.4; 7.9] | 1.03 [0.77; 1.38], 0.8603 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 212 (39.8) | 13.5 [6.9; .] | 265 | 78 (29.4) | NA | 1.43 [1.09; 1.86], 0.0086 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 112 (37.5) | 13.8 [6.9; 21.1] | 147 | 47 (32.0) | NA | 1.16 [0.82; 1.64], 0.4129 | 0.0001 |
| Age: >= 65 years | 234 | 100 (42.7) | 13.5 [3.4; .] | 118 | 31 (26.3) | NA | 1.77 [1.16; 2.70], 0.0069 | |
| Age: <70 years | 405 | 161 (39.8) | 7.9 [6.0; 21.1] | 209 | 64 (30.6) | NA | 1.32 [0.98; 1.78], 0.0638 | 0.0530 |
| Age: >= 70 years | 128 | 51 (39.8) | 13.5 [2.7; .] | 56 | 14 (25.0) | NA | 1.97 [1.06; 3.69], 0.0300 | |
| Gender: Male | 326 | 124 (38.0) | 13.5 [6.9; .] | 164 | 44 (26.8) | NA | 1.55 [1.09; 2.21], 0.0134 | 0.0294 |
| Gender: Female | 207 | 88 (42.5) | 7.5 [2.7; .] | 101 | 34 (33.7) | NA | 1.21 [0.81; 1.83], 0.3532 | |
| Region: Asia | 178 | 96 (53.9) | 2.4 [1.4; 7.9] | 88 | 33 (37.5) | NA | 1.76 [1.17; 2.65], 0.0057 | 0.0092 |
| Region: Western | 355 | 116 (32.7) | 13.8 [13.5; .] | 177 | 45 (25.4) | NA | 1.20 [0.85; 1.71], 0.3031 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 87 (32.2) | 13.8 [13.5; .] | 131 | 29 (22.1) | NA | 1.29 [0.84; 1.97], 0.2393 | 0.7717 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 125 (47.5) | 3.8 [2.4; .] | 134 | 49 (36.6) | NA | 1.49 [1.06; 2.09], 0.0216 | |
| KRAS: Wild | 262 | 89 (34.0) | NA | 130 | 40 (30.8) | NA | 1.07 [0.73; 1.57], 0.7119 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 123 (45.4) | 4.7 [2.7; 21.1] | 135 | 38 (28.1) | NA | 1.81 [1.25; 2.61], 0.0015 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 41 (43.6) | 6.9 [2.2; .] | 45 | 11 (24.4) | NA | 2.02 [1.02; 3.97], 0.0392 | 0.0326 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 47 (39.5) | NA | 54 | 17 (31.5) | NA | 1.43 [0.81; 2.51], 0.2115 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 124 (38.8) | 13.5 [7.5; .] | 166 | 50 (30.1) | NA | 1.23 [0.88; 1.73], 0.2246 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Hyperglycaemia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 17 (3.2) | NA | 265 | 9 (3.4) | NA | 0.71 [0.31; 1.64], 0.4181 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 10 (3.3) | NA | 147 | 5 (3.4) | NA | 0.91 [0.31; 2.68], 0.8653 | 0.0923 |
| Age: >= 65 years | 234 | 7 (3.0) | NA | 118 | 4 (3.4) | NA | 0.39 [0.09; 1.58], 0.1706 | |
| Age: <70 years | 405 | 12 (3.0) | NA | 209 | 6 (2.9) | NA | 1.00 [0.37; 2.67], 0.9934 | 0.0068 |
| Age: >= 70 years | 128 | 5 (3.9) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 0.27 [0.05; 1.55], 0.1218 | |
| Gender: Male | 326 | 11 (3.4) | NA | 164 | 6 (3.7) | NA | 0.63 [0.22; 1.84], 0.3987 | 0.6659 |
| Gender: Female | 207 | 6 (2.9) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 0.80 [0.20; 3.26], 0.7588 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 3 (3.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0063 | 0.9602 |
| Region: Western | 355 | 17 (4.8) | NA | 177 | 6 (3.4) | NA | 1.08 [0.41; 2.80], 0.8790 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 2.72 [0.33; 22.24], 0.3296 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 8 (3.0) | NA | 134 | 8 (6.0) | NA | 0.42 [0.15; 1.13], 0.0770 | |
| KRAS: Wild | 262 | 12 (4.6) | NA | 130 | 4 (3.1) | NA | 1.08 [0.34; 3.44], 0.8995 | 0.0002 |
| KRAS: Mutant | 271 | 5 (1.8) | NA | 135 | 5 (3.7) | NA | 0.40 [0.11; 1.48], 0.1530 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 1.20 [0.11; 13.28], 0.8792 | 0.4948 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.39 [0.02; 6.24], 0.4904 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 12 (3.8) | NA | 166 | 7 (4.2) | NA | 0.66 [0.25; 1.73], 0.3990 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 24 (4.5) | NA | 265 | 10 (3.8) | NA | 1.13 [0.54; 2.37], 0.7514 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 14 (4.7) | NA | 147 | 8 (5.4) | NA | 0.88 [0.37; 2.10], 0.7718 | 0.0021 |
| Age: >= 65 years | 234 | 10 (4.3) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 1.96 [0.42; 9.17], 0.3860 | |
| Age: <70 years | 405 | 16 (4.0) | NA | 209 | 10 (4.8) | NA | 0.81 [0.36; 1.79], 0.5957 | 0.9588 |
| Age: >= 70 years | 128 | 8 (6.3) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0810 | |
| Gender: Male | 326 | 9 (2.8) | NA | 164 | 6 (3.7) | NA | 0.71 [0.25; 2.02], 0.5172 | 0.0026 |
| Gender: Female | 207 | 15 (7.2) | NA | 101 | 4 (4.0) | NA | 1.75 [0.57; 5.34], 0.3202 | |
| Region: Asia | 178 | 12 (6.7) | NA | 88 | 4 (4.5) | NA | 1.46 [0.47; 4.57], 0.5130 | 0.1492 |
| Region: Western | 355 | 12 (3.4) | NA | 177 | 6 (3.4) | NA | 0.91 [0.34; 2.45], 0.8544 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 5 (1.9) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1544 | 0.9659 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 19 (7.2) | NA | 134 | 10 (7.5) | NA | 0.93 [0.43; 2.01], 0.8531 | |
| KRAS: Wild | 262 | 11 (4.2) | NA | 130 | 5 (3.8) | NA | 0.97 [0.33; 2.82], 0.9590 | 0.4629 |
| KRAS: Mutant | 271 | 13 (4.8) | NA | 135 | 5 (3.7) | NA | 1.29 [0.46; 3.64], 0.6321 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 0.49 [0.10; 2.47], 0.3806 | 0.0044 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 8 (6.7) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 1.08 [0.28; 4.23], 0.9114 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 13 (4.1) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 1.59 [0.52; 4.91], 0.4116 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 24 (4.5) | NA | 265 | 5 (1.9) | NA | 1.74 [0.65; 4.65], 0.2676 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 12 (4.0) | NA | 147 | 3 (2.0) | NA | 1.32 [0.35; 4.91], 0.6775 | 0.2654 |
| Age: >= 65 years | 234 | 12 (5.1) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 2.25 [0.49; 10.30], 0.2820 | |
| Age: <70 years | 405 | 15 (3.7) | NA | 209 | 5 (2.4) | NA | 1.14 [0.40; 3.25], 0.8057 | 0.9659 |
| Age: >= 70 years | 128 | 9 (7.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1521 | |
| Gender: Male | 326 | 12 (3.7) | NA | 164 | 3 (1.8) | NA | 1.52 [0.42; 5.51], 0.5247 | 0.3885 |
| Gender: Female | 207 | 12 (5.8) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 2.05 [0.44; 9.62], 0.3531 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3251 | 0.9645 |
| Region: Western | 355 | 22 (6.2) | NA | 177 | 5 (2.8) | NA | 1.54 [0.57; 4.19], 0.3899 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 11 (4.1) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 1.70 [0.36; 7.98], 0.4994 | 0.6159 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 13 (4.9) | NA | 134 | 3 (2.2) | NA | 1.64 [0.46; 5.85], 0.4416 | |
| KRAS: Wild | 262 | 16 (6.1) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 2.04 [0.58; 7.15], 0.2567 | 0.5366 |
| KRAS: Mutant | 271 | 8 (3.0) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 1.29 [0.26; 6.42], 0.7584 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 4 (4.3) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2184 | 0.9986 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2967 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 18 (5.6) | NA | 166 | 5 (3.0) | NA | 1.31 [0.47; 3.66], 0.6051 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 18 (3.4) | NA | 265 | 14 (5.3) | NA | 0.51 [0.25; 1.05], 0.0644 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 9 (3.0) | NA | 147 | 9 (6.1) | 8.8 [8.8; .] | 0.32 [0.11; 0.88], 0.0200 | 0.0499 |
| Age: >= 65 years | 234 | 9 (3.8) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 0.77 [0.25; 2.37], 0.6456 | |
| Age: <70 years | 405 | 14 (3.5) | NA | 209 | 12 (5.7) | NA | 0.49 [0.22; 1.09], 0.0760 | 0.6001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.74 [0.12; 4.50], 0.7421 | |
| Gender: Male | 326 | 8 (2.5) | NA | 164 | 8 (4.9) | NA | 0.35 [0.12; 0.97], 0.0359 | 0.2181 |
| Gender: Female | 207 | 10 (4.8) | NA | 101 | 6 (5.9) | NA | 0.66 [0.22; 1.95], 0.4495 | |
| Region: Asia | 178 | 6 (3.4) | NA | 88 | 5 (5.7) | 8.8 [8.8; .] | 0.40 [0.11; 1.44], 0.1470 | 0.7680 |
| Region: Western | 355 | 12 (3.4) | NA | 177 | 9 (5.1) | NA | 0.57 [0.24; 1.39], 0.2114 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 6 (2.2) | NA | 131 | 3 (2.3) | NA | 0.87 [0.21; 3.57], 0.8423 | 0.0954 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 12 (4.6) | NA | 134 | 11 (8.2) | 8.8 [8.8; .] | 0.42 [0.18; 0.99], 0.0412 | |
| KRAS: Wild | 262 | 9 (3.4) | NA | 130 | 8 (6.2) | NA | 0.47 [0.18; 1.24], 0.1196 | 0.1859 |
| KRAS: Mutant | 271 | 9 (3.3) | NA | 135 | 6 (4.4) | NA | 0.57 [0.19; 1.68], 0.2993 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 0.52 [0.07; 3.69], 0.5023 | 0.3789 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 5 (4.2) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 0.72 [0.17; 3.04], 0.6493 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 11 (3.4) | NA | 166 | 9 (5.4) | 8.8 [.; .] | 0.31 [0.11; 0.84], 0.0151 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 122 (22.9) | 18.2 [11.8; .] | 265 | 55 (20.8) | 10.8 [6.5; .] | 0.93 [0.67; 1.29], 0.6758 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 74 (24.7) | 11.9 [10.2; .] | 147 | 27 (18.4) | 10.8 [6.5; 10.8] | 1.16 [0.73; 1.83], 0.5311 | <.0001 |
| Age: >= 65 years | 234 | 48 (20.5) | 18.2 [18.2; .] | 118 | 28 (23.7) | NA | 0.70 [0.43; 1.12], 0.1344 | |
| Age: <70 years | 405 | 93 (23.0) | 11.9 [10.2; .] | 209 | 44 (21.1) | 10.8 [6.5; .] | 0.96 [0.66; 1.39], 0.8370 | 0.6528 |
| Age: >= 70 years | 128 | 29 (22.7) | 18.2 [18.2; .] | 56 | 11 (19.6) | NA | 0.83 [0.40; 1.71], 0.6112 | |
| Gender: Male | 326 | 59 (18.1) | 18.2 [11.8; 18.2] | 164 | 32 (19.5) | 10.8 [6.5; .] | 0.77 [0.49; 1.20], 0.2461 | 0.0026 |
| Gender: Female | 207 | 63 (30.4) | 11.9 [9.9; .] | 101 | 23 (22.8) | NA | 1.14 [0.70; 1.86], 0.5979 | |
| Region: Asia | 178 | 18 (10.1) | NA | 88 | 10 (11.4) | 10.8 [10.8; .] | 0.75 [0.34; 1.63], 0.4603 | 0.1061 |
| Region: Western | 355 | 104 (29.3) | 11.8 [9.9; .] | 177 | 45 (25.4) | NA | 0.98 [0.68; 1.39], 0.8935 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 86 (31.9) | 10.2 [6.5; 18.2] | 131 | 30 (22.9) | NA | 1.23 [0.80; 1.87], 0.3446 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 36 (13.7) | NA | 134 | 25 (18.7) | 10.8 [6.5; .] | 0.58 [0.34; 0.97], 0.0364 | |
| KRAS: Wild | 262 | 46 (17.6) | NA | 130 | 27 (20.8) | 10.8 [6.5; .] | 0.68 [0.42; 1.11], 0.1196 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 76 (28.0) | 18.2 [11.9; .] | 135 | 28 (20.7) | NA | 1.18 [0.76; 1.84], 0.4546 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 17 (18.1) | 10.2 [10.2; .] | 45 | 9 (20.0) | NA | 0.77 [0.34; 1.76], 0.5396 | 0.0058 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 31 (26.1) | NA | 54 | 10 (18.5) | NA | 1.28 [0.62; 2.65], 0.4981 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 74 (23.1) | 18.2 [11.8; .] | 166 | 36 (21.7) | 6.5 [6.5; 10.8] | 0.82 [0.54; 1.24], 0.3484 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders - Arthralgia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 20 (3.8) | NA | 265 | 8 (3.0) | NA | 0.92 [0.40; 2.12], 0.8395 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 9 (3.0) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 1.81 [0.38; 8.65], 0.4528 | 0.0056 |
| Age: >= 65 years | 234 | 11 (4.7) | NA | 118 | 6 (5.1) | NA | 0.61 [0.21; 1.72], 0.3420 | |
| Age: <70 years | 405 | 15 (3.7) | NA | 209 | 7 (3.3) | NA | 0.89 [0.35; 2.22], 0.7989 | 0.2347 |
| Age: >= 70 years | 128 | 5 (3.9) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 1.16 [0.12; 11.02], 0.8960 | |
| Gender: Male | 326 | 7 (2.1) | NA | 164 | 7 (4.3) | NA | 0.33 [0.11; 1.01], 0.0417 | <.0001 |
| Gender: Female | 207 | 13 (6.3) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 4.77 [0.61; 37.11], 0.0994 | |
| Region: Asia | 178 | 3 (1.7) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 1.47 [0.15; 14.14], 0.7390 | 0.5504 |
| Region: Western | 355 | 17 (4.8) | NA | 177 | 7 (4.0) | NA | 0.84 [0.34; 2.08], 0.7108 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 14 (5.2) | NA | 131 | 4 (3.1) | NA | 1.17 [0.38; 3.65], 0.7857 | 0.0209 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 6 (2.3) | NA | 134 | 4 (3.0) | NA | 0.58 [0.15; 2.18], 0.4148 | |
| KRAS: Wild | 262 | 9 (3.4) | NA | 130 | 4 (3.1) | NA | 0.74 [0.22; 2.51], 0.6316 | 0.4336 |
| KRAS: Mutant | 271 | 11 (4.1) | NA | 135 | 4 (3.0) | NA | 1.10 [0.34; 3.50], 0.8773 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 0.43 [0.06; 3.22], 0.4026 | 0.0527 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 3 (2.5) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 1.00 [0.10; 9.91], 0.9974 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 15 (4.7) | NA | 166 | 5 (3.0) | NA | 1.04 [0.36; 2.99], 0.9459 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 46 (8.6) | NA | 265 | 18 (6.8) | NA | 1.00 [0.57; 1.74], 0.9915 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 26 (8.7) | NA | 147 | 11 (7.5) | 10.8 [6.5; 10.8] | 0.89 [0.42; 1.92], 0.7713 | 0.6340 |
| Age: >= 65 years | 234 | 20 (8.5) | NA | 118 | 7 (5.9) | NA | 1.28 [0.53; 3.07], 0.5819 | |
| Age: <70 years | 405 | 37 (9.1) | NA | 209 | 17 (8.1) | 10.8 [6.5; .] | 0.95 [0.52; 1.74], 0.8748 | 0.0111 |
| Age: >= 70 years | 128 | 9 (7.0) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 2.90 [0.35; 24.34], 0.3038 | |
| Gender: Male | 326 | 21 (6.4) | 18.2 [.; .] | 164 | 8 (4.9) | NA | 1.04 [0.45; 2.42], 0.9210 | 0.2101 |
| Gender: Female | 207 | 25 (12.1) | NA | 101 | 10 (9.9) | NA | 0.91 [0.42; 1.94], 0.7981 | |
| Region: Asia | 178 | 6 (3.4) | NA | 88 | 5 (5.7) | 10.8 [10.8; .] | 0.49 [0.15; 1.65], 0.2423 | 0.0003 |
| Region: Western | 355 | 40 (11.3) | 18.2 [12.7; .] | 177 | 13 (7.3) | NA | 1.19 [0.63; 2.26], 0.5905 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 36 (13.3) | 18.2 [12.4; .] | 131 | 8 (6.1) | NA | 1.74 [0.80; 3.79], 0.1584 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 10 (3.8) | NA | 134 | 10 (7.5) | 10.8 [6.5; .] | 0.40 [0.16; 0.99], 0.0414 | |
| KRAS: Wild | 262 | 16 (6.1) | NA | 130 | 8 (6.2) | 10.8 [6.5; .] | 0.69 [0.29; 1.67], 0.4090 | 0.0240 |
| KRAS: Mutant | 271 | 30 (11.1) | 18.2 [12.4; .] | 135 | 10 (7.4) | NA | 1.25 [0.60; 2.59], 0.5484 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 9 (9.6) | NA | 45 | 5 (11.1) | NA | 0.76 [0.25; 2.31], 0.6301 | 0.5484 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 13 (10.9) | NA | 54 | 5 (9.3) | NA | 1.08 [0.38; 3.09], 0.8833 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 24 (7.5) | NA | 166 | 8 (4.8) | 10.8 [6.5; 10.8] | 0.94 [0.40; 2.20], 0.8810 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 21 (3.9) | NA | 265 | 8 (3.0) | NA | 0.93 [0.40; 2.15], 0.8652 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 15 (5.0) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 2.29 [0.51; 10.32], 0.2682 | <.0001 |
| Age: >= 65 years | 234 | 6 (2.6) | NA | 118 | 6 (5.1) | NA | 0.41 [0.13; 1.29], 0.1147 | |
| Age: <70 years | 405 | 19 (4.7) | NA | 209 | 5 (2.4) | NA | 1.36 [0.49; 3.74], 0.5496 | <.0001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 2 (1.6) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 0.24 [0.04; 1.43], 0.0886 | |
| Gender: Male | 326 | 13 (4.0) | NA | 164 | 6 (3.7) | NA | 0.75 [0.27; 2.04], 0.5668 | 0.1402 |
| Gender: Female | 207 | 8 (3.9) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 1.52 [0.31; 7.48], 0.6029 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 0.44 [0.06; 3.12], 0.3958 | 0.0061 |
| Region: Western | 355 | 19 (5.4) | NA | 177 | 6 (3.4) | NA | 1.09 [0.42; 2.82], 0.8535 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 15 (5.6) | NA | 131 | 4 (3.1) | NA | 1.29 [0.42; 4.01], 0.6579 | 0.0068 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 6 (2.3) | NA | 134 | 4 (3.0) | NA | 0.55 [0.15; 2.05], 0.3640 | |
| KRAS: Wild | 262 | 6 (2.3) | NA | 130 | 5 (3.8) | NA | 0.42 [0.12; 1.43], 0.1534 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 15 (5.5) | NA | 135 | 3 (2.2) | NA | 1.80 [0.51; 6.37], 0.3560 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3932 | 0.9984 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2492 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 15 (4.7) | NA | 166 | 8 (4.8) | NA | 0.70 [0.28; 1.70], 0.4240 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders - Pain in extremity

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 18 (3.4) | NA | 265 | 7 (2.6) | NA | 0.98 [0.40; 2.39], 0.9575 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 11 (3.7) | NA | 147 | 3 (2.0) | NA | 1.50 [0.41; 5.43], 0.5377 | 0.0175 |
| Age: >= 65 years | 234 | 7 (3.0) | NA | 118 | 4 (3.4) | NA | 0.58 [0.16; 2.07], 0.4005 | |
| Age: <70 years | 405 | 14 (3.5) | NA | 209 | 5 (2.4) | NA | 1.09 [0.38; 3.11], 0.8749 | 0.1032 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.55 [0.09; 3.23], 0.4987 | |
| Gender: Male | 326 | 10 (3.1) | NA | 164 | 5 (3.0) | NA | 0.96 [0.33; 2.82], 0.9409 | 0.1437 |
| Gender: Female | 207 | 8 (3.9) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 0.88 [0.16; 4.97], 0.8836 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7055 | 0.9664 |
| Region: Western | 355 | 17 (4.8) | NA | 177 | 7 (4.0) | NA | 0.95 [0.39; 2.34], 0.9109 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 14 (5.2) | NA | 131 | 5 (3.8) | NA | 1.00 [0.35; 2.87], 0.9942 | 0.4515 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 4 (1.5) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 0.83 [0.15; 4.68], 0.8366 | |
| KRAS: Wild | 262 | 5 (1.9) | NA | 130 | 5 (3.8) | NA | 0.40 [0.11; 1.45], 0.1508 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 13 (4.8) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 2.38 [0.53; 10.75], 0.2459 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2952 | 0.9985 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 5 (4.2) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2002 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 10 (3.1) | NA | 166 | 7 (4.2) | NA | 0.57 [0.21; 1.57], 0.2699 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 46 (8.6) | NA | 265 | 35 (13.2) | NA | 0.51 [0.32; 0.80], 0.0029 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 31 (10.4) | NA | 147 | 21 (14.3) | NA | 0.59 [0.34; 1.04], 0.0660 | 0.0560 |
| Age: >= 65 years | 234 | 15 (6.4) | NA | 118 | 14 (11.9) | NA | 0.39 [0.18; 0.85], 0.0145 | |
| Age: <70 years | 405 | 38 (9.4) | NA | 209 | 27 (12.9) | NA | 0.56 [0.33; 0.93], 0.0232 | 0.0007 |
| Age: >= 70 years | 128 | 8 (6.3) | NA | 56 | 8 (14.3) | NA | 0.38 [0.14; 1.07], 0.0589 | |
| Gender: Male | 326 | 22 (6.7) | NA | 164 | 20 (12.2) | NA | 0.51 [0.27; 0.94], 0.0294 | 0.3517 |
| Gender: Female | 207 | 24 (11.6) | NA | 101 | 15 (14.9) | NA | 0.45 [0.22; 0.90], 0.0211 | |
| Region: Asia | 178 | 32 (18.0) | NA | 88 | 21 (23.9) | NA | 0.59 [0.33; 1.04], 0.0635 | 0.0087 |
| Region: Western | 355 | 14 (3.9) | NA | 177 | 14 (7.9) | NA | 0.39 [0.18; 0.84], 0.0130 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 10 (3.7) | NA | 131 | 13 (9.9) | NA | 0.31 [0.13; 0.72], 0.0039 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 36 (13.7) | NA | 134 | 22 (16.4) | NA | 0.66 [0.38; 1.15], 0.1398 | |
| KRAS: Wild | 262 | 23 (8.8) | NA | 130 | 12 (9.2) | NA | 0.70 [0.34; 1.42], 0.3171 | 0.0003 |
| KRAS: Mutant | 271 | 23 (8.5) | NA | 135 | 23 (17.0) | NA | 0.40 [0.22; 0.73], 0.0021 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 9 (9.6) | NA | 45 | 6 (13.3) | NA | 0.65 [0.22; 1.93], 0.4391 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 10 (18.5) | NA | 0.20 [0.07; 0.56], 0.0009 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 31 (9.7) | NA | 166 | 19 (11.4) | NA | 0.67 [0.37; 1.22], 0.1911 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 30 (5.6) | NA | 265 | 23 (8.7) | NA | 0.53 [0.31; 0.92], 0.0229 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 21 (7.0) | NA | 147 | 15 (10.2) | NA | 0.59 [0.30; 1.17], 0.1274 | 0.1961 |
| Age: >= 65 years | 234 | 9 (3.8) | NA | 118 | 8 (6.8) | NA | 0.47 [0.18; 1.23], 0.1165 | |
| Age: <70 years | 405 | 23 (5.7) | NA | 209 | 16 (7.7) | NA | 0.58 [0.30; 1.12], 0.1024 | 0.0040 |
| Age: >= 70 years | 128 | 7 (5.5) | NA | 56 | 7 (12.5) | NA | 0.43 [0.15; 1.26], 0.1140 | |
| Gender: Male | 326 | 14 (4.3) | NA | 164 | 14 (8.5) | NA | 0.45 [0.21; 0.96], 0.0347 | 0.0413 |
| Gender: Female | 207 | 16 (7.7) | NA | 101 | 9 (8.9) | NA | 0.63 [0.27; 1.46], 0.2771 | |
| Region: Asia | 178 | 25 (14.0) | NA | 88 | 13 (14.8) | NA | 0.74 [0.38; 1.47], 0.3929 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 5 (1.4) | NA | 177 | 10 (5.6) | NA | 0.24 [0.08; 0.70], 0.0048 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 4 (1.5) | NA | 131 | 10 (7.6) | NA | 0.18 [0.06; 0.58], 0.0012 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 26 (9.9) | NA | 134 | 13 (9.7) | NA | 0.82 [0.42; 1.60], 0.5560 | |
| KRAS: Wild | 262 | 16 (6.1) | NA | 130 | 7 (5.4) | NA | 0.88 [0.36; 2.17], 0.7824 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 14 (5.2) | NA | 135 | 16 (11.9) | NA | 0.37 [0.18; 0.77], 0.0058 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 6 (6.4) | NA | 45 | 5 (11.1) | NA | 0.46 [0.13; 1.62], 0.2152 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 7 (13.0) | NA | 0.20 [0.05; 0.71], 0.0068 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 20 (6.3) | NA | 166 | 11 (6.6) | NA | 0.78 [0.37; 1.64], 0.5101 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Nervous system disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 115 (21.6) | NA | 265 | 52 (19.6) | NA | 0.95 [0.68; 1.32], 0.7537 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 62 (20.7) | NA | 147 | 25 (17.0) | NA | 1.07 [0.67; 1.72], 0.7689 | 0.0332 |
| Age: >= 65 years | 234 | 53 (22.6) | NA | 118 | 27 (22.9) | 8.1 [8.1; .] | 0.86 [0.53; 1.38], 0.5326 | |
| Age: <70 years | 405 | 85 (21.0) | NA | 209 | 40 (19.1) | NA | 0.96 [0.66; 1.41], 0.8459 | 0.5073 |
| Age: >= 70 years | 128 | 30 (23.4) | NA | 56 | 12 (21.4) | 8.1 [8.1; .] | 1.00 [0.49; 2.05], 0.9934 | |
| Gender: Male | 326 | 69 (21.2) | NA | 164 | 34 (20.7) | NA | 0.86 [0.57; 1.31], 0.4858 | 0.2911 |
| Gender: Female | 207 | 46 (22.2) | NA | 101 | 18 (17.8) | NA | 1.04 [0.59; 1.82], 0.8892 | |
| Region: Asia | 178 | 29 (16.3) | NA | 88 | 18 (20.5) | 8.1 [8.1; .] | 0.63 [0.34; 1.15], 0.1297 | 0.0003 |
| Region: Western | 355 | 86 (24.2) | NA | 177 | 34 (19.2) | NA | 1.12 [0.75; 1.67], 0.5795 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 58 (21.5) | NA | 131 | 22 (16.8) | NA | 1.10 [0.67; 1.81], 0.7058 | 0.0311 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 57 (21.7) | NA | 134 | 30 (22.4) | 8.1 [8.1; .] | 0.82 [0.52; 1.28], 0.3758 | |
| KRAS: Wild | 262 | 53 (20.2) | NA | 130 | 21 (16.2) | NA | 1.07 [0.64; 1.79], 0.7959 | 0.0645 |
| KRAS: Mutant | 271 | 62 (22.9) | NA | 135 | 31 (23.0) | 8.1 [8.1; .] | 0.87 [0.56; 1.34], 0.5166 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 26 (27.7) | 9.5 [9.5; .] | 45 | 10 (22.2) | 8.1 [4.1; .] | 1.32 [0.61; 2.86], 0.4741 | 0.0003 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 14 (11.8) | NA | 54 | 10 (18.5) | NA | 0.49 [0.21; 1.16], 0.0967 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 75 (23.4) | NA | 166 | 32 (19.3) | NA | 1.00 [0.65; 1.52], 0.9920 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Nervous system disorders - Dizziness

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 14 (2.6) | NA | 265 | 7 (2.6) | NA | 0.70 [0.28; 1.80], 0.4589 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 5 (1.7) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 0.71 [0.12; 4.26], 0.7057 | 0.2626 |
| Age: >= 65 years | 234 | 9 (3.8) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 0.60 [0.19; 1.86], 0.3714 | |
| Age: <70 years | 405 | 8 (2.0) | NA | 209 | 5 (2.4) | NA | 0.57 [0.18; 1.86], 0.3491 | 0.3521 |
| Age: >= 70 years | 128 | 6 (4.7) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.70 [0.13; 3.63], 0.6670 | |
| Gender: Male | 326 | 10 (3.1) | NA | 164 | 3 (1.8) | NA | 1.20 [0.32; 4.47], 0.7863 | 0.0001 |
| Gender: Female | 207 | 4 (1.9) | NA | 101 | 4 (4.0) | NA | 0.27 [0.05; 1.36], 0.0910 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3576 | 0.9665 |
| Region: Western | 355 | 12 (3.4) | NA | 177 | 7 (4.0) | NA | 0.58 [0.22; 1.54], 0.2695 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 8 (3.0) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 1.43 [0.29; 7.03], 0.6543 | 0.0023 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 6 (2.3) | NA | 134 | 5 (3.7) | NA | 0.43 [0.13; 1.44], 0.1586 | |
| KRAS: Wild | 262 | 10 (3.8) | NA | 130 | 4 (3.1) | NA | 0.92 [0.28; 3.04], 0.8941 | 0.0966 |
| KRAS: Mutant | 271 | 4 (1.5) | NA | 135 | 3 (2.2) | NA | 0.42 [0.09; 2.01], 0.2674 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 1.00 [0.10; 10.00], 0.9994 | 0.1895 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.21 [0.01; 4.30], 0.2813 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 10 (3.1) | NA | 166 | 5 (3.0) | NA | 0.76 [0.25; 2.32], 0.6246 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Nervous system disorders - Dysgeusia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 37 (6.9) | NA | 265 | 6 (2.3) | NA | 2.39 [1.00; 5.73], 0.0441 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 20 (6.7) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 7.10 [0.94; 53.75], 0.0272 | <.0001 |
| Age: >= 65 years | 234 | 17 (7.3) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 1.39 [0.50; 3.87], 0.5281 | |
| Age: <70 years | 405 | 27 (6.7) | NA | 209 | 4 (1.9) | NA | 2.66 [0.92; 7.71], 0.0618 | 0.1006 |
| Age: >= 70 years | 128 | 10 (7.8) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 1.64 [0.34; 7.93], 0.5369 | |
| Gender: Male | 326 | 19 (5.8) | NA | 164 | 3 (1.8) | NA | 2.73 [0.80; 9.31], 0.0954 | 0.5419 |
| Gender: Female | 207 | 18 (8.7) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 1.81 [0.51; 6.42], 0.3513 | |
| Region: Asia | 178 | 14 (7.9) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 2.55 [0.57; 11.51], 0.2072 | 0.5553 |
| Region: Western | 355 | 23 (6.5) | NA | 177 | 4 (2.3) | NA | 2.31 [0.79; 6.76], 0.1162 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 17 (6.3) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 3.33 [0.76; 14.63], 0.0919 | 0.2088 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 20 (7.6) | NA | 134 | 4 (3.0) | NA | 1.98 [0.66; 5.90], 0.2124 | |
| KRAS: Wild | 262 | 17 (6.5) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 2.19 [0.63; 7.59], 0.2052 | 0.6258 |
| KRAS: Mutant | 271 | 20 (7.4) | NA | 135 | 3 (2.2) | NA | 2.59 [0.76; 8.86], 0.1160 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 12 (12.8) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 5.40 [0.69; 42.24], 0.0721 | 0.0365 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 5 (4.2) | 14.6 [.; .] | 54 | 1 (1.9) | NA | 1.40 [0.15; 13.03], 0.7647 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 20 (6.3) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 1.96 [0.66; 5.86], 0.2204 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Nervous system disorders - Headache

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 29 (5.4) | NA | 265 | 13 (4.9) | NA | 1.04 [0.54; 2.00], 0.9157 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 16 (5.4) | NA | 147 | 6 (4.1) | NA | 1.27 [0.49; 3.25], 0.6230 | 0.1184 |
| Age: >= 65 years | 234 | 13 (5.6) | NA | 118 | 7 (5.9) | NA | 0.81 [0.32; 2.07], 0.6596 | |
| Age: <70 years | 405 | 25 (6.2) | NA | 209 | 8 (3.8) | NA | 1.57 [0.71; 3.50], 0.2618 | <.0001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 5 (8.9) | 8.1 [8.1; .] | 0.34 [0.09; 1.29], 0.0979 | |
| Gender: Male | 326 | 15 (4.6) | NA | 164 | 8 (4.9) | NA | 0.82 [0.34; 1.96], 0.6531 | 0.2046 |
| Gender: Female | 207 | 14 (6.8) | NA | 101 | 5 (5.0) | NA | 1.32 [0.47; 3.70], 0.5939 | |
| Region: Asia | 178 | 6 (3.4) | NA | 88 | 7 (8.0) | 8.1 [8.1; .] | 0.38 [0.13; 1.16], 0.0788 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 23 (6.5) | NA | 177 | 6 (3.4) | NA | 1.80 [0.73; 4.43], 0.1964 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 15 (5.6) | NA | 131 | 5 (3.8) | NA | 1.35 [0.49; 3.73], 0.5634 | 0.0575 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 14 (5.3) | NA | 134 | 8 (6.0) | 8.1 [8.1; .] | 0.81 [0.34; 1.96], 0.6435 | |
| KRAS: Wild | 262 | 13 (5.0) | NA | 130 | 5 (3.8) | NA | 1.19 [0.42; 3.38], 0.7386 | 0.3267 |
| KRAS: Mutant | 271 | 16 (5.9) | NA | 135 | 8 (5.9) | 8.1 [8.1; .] | 0.94 [0.40; 2.21], 0.8828 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 6 (6.4) | NA | 45 | 5 (11.1) | NA | 0.64 [0.18; 2.28], 0.4848 | 0.0021 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 2.18 [0.25; 19.22], 0.4708 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 17 (5.3) | NA | 166 | 7 (4.2) | NA | 1.19 [0.49; 2.89], 0.6951 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Psychiatric disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 51 (9.6) | NA | 265 | 42 (15.8) | NA | 0.48 [0.32; 0.73], 0.0004 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 28 (9.4) | NA | 147 | 24 (16.3) | NA | 0.46 [0.26; 0.80], 0.0048 | 0.9070 |
| Age: >= 65 years | 234 | 23 (9.8) | NA | 118 | 18 (15.3) | NA | 0.49 [0.26; 0.92], 0.0244 | |
| Age: <70 years | 405 | 34 (8.4) | NA | 209 | 33 (15.8) | NA | 0.43 [0.26; 0.70], 0.0006 | 0.0504 |
| Age: >= 70 years | 128 | 17 (13.3) | NA | 56 | 9 (16.1) | NA | 0.65 [0.28; 1.53], 0.3242 | |
| Gender: Male | 326 | 23 (7.1) | NA | 164 | 23 (14.0) | NA | 0.41 [0.23; 0.74], 0.0022 | 0.0724 |
| Gender: Female | 207 | 28 (13.5) | NA | 101 | 19 (18.8) | NA | 0.57 [0.31; 1.05], 0.0690 | |
| Region: Asia | 178 | 16 (9.0) | NA | 88 | 17 (19.3) | NA | 0.36 [0.18; 0.73], 0.0030 | 0.0212 |
| Region: Western | 355 | 35 (9.9) | NA | 177 | 25 (14.1) | NA | 0.56 [0.33; 0.95], 0.0298 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 25 (9.3) | NA | 131 | 18 (13.7) | NA | 0.55 [0.29; 1.02], 0.0540 | 0.2455 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 26 (9.9) | NA | 134 | 24 (17.9) | NA | 0.46 [0.26; 0.82], 0.0064 | |
| KRAS: Wild | 262 | 24 (9.2) | NA | 130 | 18 (13.8) | NA | 0.50 [0.27; 0.94], 0.0286 | 0.3785 |
| KRAS: Mutant | 271 | 27 (10.0) | NA | 135 | 24 (17.8) | NA | 0.46 [0.26; 0.81], 0.0058 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 9 (9.6) | NA | 45 | 8 (17.8) | NA | 0.47 [0.18; 1.24], 0.1202 | 0.0620 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 7 (5.9) | NA | 54 | 8 (14.8) | NA | 0.35 [0.12; 1.02], 0.0450 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 35 (10.9) | NA | 166 | 26 (15.7) | NA | 0.52 [0.31; 0.88], 0.0126 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Psychiatric disorders - Anxiety

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 16 (3.0) | NA | 265 | 8 (3.0) | NA | 0.82 [0.35; 1.96], 0.6608 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 12 (4.0) | NA | 147 | 6 (4.1) | NA | 0.86 [0.32; 2.31], 0.7592 | 0.8752 |
| Age: >= 65 years | 234 | 4 (1.7) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 0.76 [0.13; 4.25], 0.7501 | |
| Age: <70 years | 405 | 13 (3.2) | NA | 209 | 6 (2.9) | NA | 0.98 [0.37; 2.61], 0.9667 | 0.1090 |
| Age: >= 70 years | 128 | 3 (2.3) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.55 [0.08; 3.68], 0.5362 | |
| Gender: Male | 326 | 7 (2.1) | NA | 164 | 4 (2.4) | NA | 0.71 [0.20; 2.46], 0.5824 | 0.6695 |
| Gender: Female | 207 | 9 (4.3) | NA | 101 | 4 (4.0) | NA | 1.03 [0.31; 3.39], 0.9655 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 1.03 [0.09; 11.39], 0.9831 | 0.9591 |
| Region: Western | 355 | 14 (3.9) | NA | 177 | 7 (4.0) | NA | 0.80 [0.32; 2.01], 0.6303 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 6 (4.6) | NA | 0.58 [0.20; 1.68], 0.3107 | 0.0119 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 7 (2.7) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 1.74 [0.36; 8.48], 0.4883 | |
| KRAS: Wild | 262 | 6 (2.3) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 0.81 [0.20; 3.34], 0.7698 | 0.9594 |
| KRAS: Mutant | 271 | 10 (3.7) | NA | 135 | 5 (3.7) | NA | 0.83 [0.28; 2.48], 0.7426 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 0.37 [0.07; 1.90], 0.2161 | 0.0046 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.49 [0.03; 7.83], 0.6063 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 12 (3.8) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 1.21 [0.38; 3.86], 0.7528 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Psychiatric disorders - Insomnia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 24 (4.5) | NA | 265 | 25 (9.4) | NA | 0.39 [0.22; 0.70], 0.0010 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 12 (4.0) | NA | 147 | 13 (8.8) | NA | 0.35 [0.15; 0.79], 0.0086 | 0.9358 |
| Age: >= 65 years | 234 | 12 (5.1) | NA | 118 | 12 (10.2) | NA | 0.44 [0.19; 1.00], 0.0450 | |
| Age: <70 years | 405 | 15 (3.7) | NA | 209 | 20 (9.6) | NA | 0.30 [0.15; 0.61], 0.0004 | 0.0088 |
| Age: >= 70 years | 128 | 9 (7.0) | NA | 56 | 5 (8.9) | NA | 0.76 [0.24; 2.33], 0.6245 | |
| Gender: Male | 326 | 11 (3.4) | NA | 164 | 16 (9.8) | NA | 0.30 [0.14; 0.66], 0.0014 | 0.0031 |
| Gender: Female | 207 | 13 (6.3) | NA | 101 | 9 (8.9) | NA | 0.53 [0.22; 1.28], 0.1510 | |
| Region: Asia | 178 | 11 (6.2) | NA | 88 | 13 (14.8) | NA | 0.34 [0.15; 0.76], 0.0062 | 0.2675 |
| Region: Western | 355 | 13 (3.7) | NA | 177 | 12 (6.8) | NA | 0.46 [0.20; 1.03], 0.0519 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 9 (6.9) | NA | 0.43 [0.17; 1.11], 0.0734 | 0.9861 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 15 (5.7) | NA | 134 | 16 (11.9) | NA | 0.40 [0.19; 0.82], 0.0099 | |
| KRAS: Wild | 262 | 12 (4.6) | NA | 130 | 9 (6.9) | NA | 0.56 [0.24; 1.35], 0.1936 | 0.0099 |
| KRAS: Mutant | 271 | 12 (4.4) | NA | 135 | 16 (11.9) | NA | 0.29 [0.13; 0.64], 0.0012 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 4 (8.9) | NA | 0.37 [0.08; 1.66], 0.1761 | 0.3338 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 5 (4.2) | NA | 54 | 6 (11.1) | NA | 0.31 [0.09; 1.09], 0.0542 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 16 (5.0) | NA | 166 | 15 (9.0) | NA | 0.44 [0.21; 0.90], 0.0212 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Renal and urinary disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 72 (13.5) | NA | 265 | 30 (11.3) | NA | 0.94 [0.61; 1.46], 0.7861 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 31 (10.4) | NA | 147 | 16 (10.9) | NA | 0.84 [0.45; 1.55], 0.5741 | 0.0143 |
| Age: >= 65 years | 234 | 41 (17.5) | NA | 118 | 14 (11.9) | NA | 1.09 [0.58; 2.04], 0.7974 | |
| Age: <70 years | 405 | 50 (12.3) | NA | 209 | 23 (11.0) | NA | 0.94 [0.57; 1.56], 0.8246 | 0.4698 |
| Age: >= 70 years | 128 | 22 (17.2) | NA | 56 | 7 (12.5) | NA | 0.80 [0.33; 1.95], 0.6198 | |
| Gender: Male | 326 | 40 (12.3) | NA | 164 | 19 (11.6) | NA | 0.88 [0.50; 1.54], 0.6515 | 0.2286 |
| Gender: Female | 207 | 32 (15.5) | NA | 101 | 11 (10.9) | NA | 1.18 [0.58; 2.42], 0.6498 | |
| Region: Asia | 178 | 18 (10.1) | NA | 88 | 10 (11.4) | NA | 0.72 [0.33; 1.59], 0.4167 | 0.0275 |
| Region: Western | 355 | 54 (15.2) | NA | 177 | 20 (11.3) | NA | 1.05 [0.62; 1.78], 0.8509 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 37 (13.7) | NA | 131 | 14 (10.7) | NA | 1.00 [0.53; 1.89], 0.9946 | 0.3716 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 35 (13.3) | NA | 134 | 16 (11.9) | NA | 0.90 [0.49; 1.65], 0.7296 | |
| KRAS: Wild | 262 | 39 (14.9) | NA | 130 | 17 (13.1) | NA | 0.81 [0.45; 1.47], 0.4918 | 0.4141 |
| KRAS: Mutant | 271 | 33 (12.2) | NA | 135 | 13 (9.6) | NA | 1.11 [0.58; 2.14], 0.7444 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 6 (6.4) | NA | 45 | 4 (8.9) | NA | 0.72 [0.20; 2.60], 0.6194 | 0.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 12 (10.1) | NA | 54 | 8 (14.8) | NA | 0.64 [0.26; 1.60], 0.3380 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 54 (16.9) | NA | 166 | 18 (10.8) | NA | 1.16 [0.67; 2.00], 0.6053 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Renal and urinary disorders - Haematuria

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 13 (2.4) | NA | 265 | 6 (2.3) | NA | 0.69 [0.25; 1.94], 0.4824 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 6 (2.0) | NA | 147 | 3 (2.0) | NA | 0.47 [0.09; 2.35], 0.3445 | 0.4689 |
| Age: >= 65 years | 234 | 7 (3.0) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 0.97 [0.25; 3.85], 0.9679 | |
| Age: <70 years | 405 | 8 (2.0) | NA | 209 | 3 (1.4) | NA | 0.81 [0.19; 3.46], 0.7744 | 0.0941 |
| Age: >= 70 years | 128 | 5 (3.9) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 0.55 [0.13; 2.38], 0.4163 | |
| Gender: Male | 326 | 7 (2.1) | NA | 164 | 5 (3.0) | NA | 0.55 [0.17; 1.81], 0.3224 | 0.0181 |
| Gender: Female | 207 | 6 (2.9) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 1.79 [0.20; 16.10], 0.5977 | |
| Region: Asia | 178 | 3 (1.7) | NA | 88 | 3 (3.4) | NA | 0.44 [0.09; 2.25], 0.3128 | 0.0065 |
| Region: Western | 355 | 10 (2.8) | NA | 177 | 3 (1.7) | NA | 0.94 [0.24; 3.69], 0.9243 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 6 (2.2) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 0.90 [0.16; 4.90], 0.8993 | 0.1259 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 7 (2.7) | NA | 134 | 4 (3.0) | NA | 0.66 [0.18; 2.40], 0.5277 | |
| KRAS: Wild | 262 | 6 (2.3) | NA | 130 | 4 (3.1) | NA | 0.33 [0.08; 1.35], 0.1085 | 0.0823 |
| KRAS: Mutant | 271 | 7 (2.6) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 1.51 [0.30; 7.51], 0.6095 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 0.17 [0.01; 2.00], 0.1168 | 0.0073 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5419 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 11 (3.4) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 0.90 [0.27; 3.05], 0.8635 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Renal and urinary disorders - Proteinuria

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 22 (4.1) | NA | 265 | 5 (1.9) | NA | 1.59 [0.59; 4.28], 0.3504 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 10 (3.3) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 2.03 [0.44; 9.41], 0.3555 | 0.3983 |
| Age: >= 65 years | 234 | 12 (5.1) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 1.32 [0.36; 4.89], 0.6769 | |
| Age: <70 years | 405 | 17 (4.2) | NA | 209 | 4 (1.9) | NA | 1.71 [0.57; 5.15], 0.3333 | 0.7361 |
| Age: >= 70 years | 128 | 5 (3.9) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 1.51 [0.16; 14.24], 0.7161 | |
| Gender: Male | 326 | 14 (4.3) | NA | 164 | 3 (1.8) | NA | 1.90 [0.54; 6.75], 0.3112 | 0.3702 |
| Gender: Female | 207 | 8 (3.9) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 1.16 [0.22; 6.18], 0.8640 | |
| Region: Asia | 178 | 9 (5.1) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0629 | 0.9578 |
| Region: Western | 355 | 13 (3.7) | NA | 177 | 5 (2.8) | NA | 0.90 [0.31; 2.61], 0.8526 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 12 (4.4) | NA | 131 | 5 (3.8) | NA | 0.78 [0.26; 2.31], 0.6529 | 0.9675 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 10 (3.8) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0440 | |
| KRAS: Wild | 262 | 12 (4.6) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 1.29 [0.35; 4.68], 0.7016 | 0.5713 |
| KRAS: Mutant | 271 | 10 (3.7) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 2.08 [0.45; 9.66], 0.3408 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2061 | 0.4386 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 2.39 [0.27; 20.76], 0.4175 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 13 (4.1) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 1.12 [0.35; 3.54], 0.8471 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Reproductive system and breast disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 13 (2.4) | NA | 265 | 4 (1.5) | NA | 1.41 [0.45; 4.38], 0.5508 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 10 (3.3) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 2.36 [0.52; 10.80], 0.2534 | 0.0059 |
| Age: >= 65 years | 234 | 3 (1.3) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 0.52 [0.08; 3.46], 0.4935 | |
| Age: <70 years | 405 | 10 (2.5) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 2.49 [0.54; 11.39], 0.2234 | 0.0014 |
| Age: >= 70 years | 128 | 3 (2.3) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.27 [0.03; 2.28], 0.2073 | |
| Gender: Male | 326 | 2 (0.6) | NA | 164 | 2 (1.2) | NA | 0.51 [0.07; 3.60], 0.4891 | 0.0006 |
| Gender: Female | 207 | 11 (5.3) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 2.29 [0.50; 10.61], 0.2743 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 0.43 [0.03; 6.95], 0.5444 | 0.0192 |
| Region: Western | 355 | 12 (3.4) | NA | 177 | 3 (1.7) | NA | 1.74 [0.49; 6.26], 0.3887 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 3 (2.3) | NA | 1.27 [0.34; 4.73], 0.7247 | 0.4499 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 4 (1.5) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 1.72 [0.19; 15.97], 0.6295 | |
| KRAS: Wild | 262 | 6 (2.3) | NA | 130 | 2 (1.5) | NA | 1.30 [0.26; 6.58], 0.7518 | 0.6625 |
| KRAS: Mutant | 271 | 7 (2.6) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 1.52 [0.31; 7.41], 0.6022 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 4 (4.3) | 11.5 [11.5; .] | 45 | 1 (2.2) | NA | 2.08 [0.23; 18.76], 0.5053 | 0.0446 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.39 [0.02; 6.24], 0.4904 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 8 (2.5) | NA | 166 | 2 (1.2) | NA | 1.78 [0.37; 8.51], 0.4636 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 147 (27.6) | 12.7 [10.8; .] | 265 | 80 (30.2) | 13.9 [13.9; .] | 0.77 [0.58; 1.02], 0.0642 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 78 (26.1) | NA | 147 | 42 (28.6) | 13.9 [.; .] | 0.80 [0.54; 1.18], 0.2523 | 0.4736 |
| Age: >= 65 years | 234 | 69 (29.5) | 11.8 [8.6; .] | 118 | 38 (32.2) | NA | 0.73 [0.48; 1.10], 0.1291 | |
| Age: <70 years | 405 | 109 (26.9) | NA | 209 | 63 (30.1) | 13.9 [13.9; .] | 0.76 [0.55; 1.05], 0.0928 | 0.8901 |
| Age: >= 70 years | 128 | 38 (29.7) | 12.7 [8.6; .] | 56 | 17 (30.4) | NA | 0.77 [0.42; 1.40], 0.3936 | |
| Gender: Male | 326 | 80 (24.5) | NA | 164 | 49 (29.9) | 13.9 [13.9; .] | 0.73 [0.51; 1.05], 0.0866 | 0.1134 |
| Gender: Female | 207 | 67 (32.4) | 10.8 [7.2; .] | 101 | 31 (30.7) | NA | 0.81 [0.52; 1.27], 0.3644 | |
| Region: Asia | 178 | 36 (20.2) | NA | 88 | 21 (23.9) | 13.9 [.; .] | 0.78 [0.45; 1.34], 0.3700 | 0.6441 |
| Region: Western | 355 | 111 (31.3) | 11.8 [8.6; .] | 177 | 59 (33.3) | NA | 0.76 [0.55; 1.06], 0.1052 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 88 (32.6) | 11.8 [8.6; .] | 131 | 41 (31.3) | NA | 0.86 [0.59; 1.26], 0.4346 | 0.0059 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 59 (22.4) | NA | 134 | 39 (29.1) | 13.9 [.; .] | 0.67 [0.44; 1.01], 0.0555 | |
| KRAS: Wild | 262 | 68 (26.0) | 12.7 [10.8; .] | 130 | 44 (33.8) | 13.9 [13.9; .] | 0.65 [0.44; 0.96], 0.0311 | 0.0003 |
| KRAS: Mutant | 271 | 79 (29.2) | NA | 135 | 36 (26.7) | NA | 0.91 [0.61; 1.36], 0.6401 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 23 (24.5) | NA | 45 | 7 (15.6) | NA | 1.36 [0.57; 3.22], 0.4828 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 33 (27.7) | NA | 54 | 14 (25.9) | NA | 0.89 [0.47; 1.69], 0.7324 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 91 (28.4) | 12.7 [10.8; .] | 166 | 59 (35.5) | 13.9 [.; .] | 0.63 [0.45; 0.88], 0.0067 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 59 (11.1) | NA | 265 | 30 (11.3) | NA | 0.76 [0.48; 1.19], 0.2271 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 31 (10.4) | NA | 147 | 22 (15.0) | NA | 0.51 [0.29; 0.91], 0.0195 | <.0001 |
| Age: >= 65 years | 234 | 28 (12.0) | NA | 118 | 8 (6.8) | NA | 1.30 [0.57; 2.93], 0.5305 | |
| Age: <70 years | 405 | 48 (11.9) | NA | 209 | 24 (11.5) | NA | 0.78 [0.47; 1.29], 0.3346 | 0.1247 |
| Age: >= 70 years | 128 | 11 (8.6) | NA | 56 | 6 (10.7) | NA | 0.57 [0.20; 1.65], 0.2974 | |
| Gender: Male | 326 | 29 (8.9) | NA | 164 | 16 (9.8) | NA | 0.76 [0.41; 1.42], 0.3939 | 0.9437 |
| Gender: Female | 207 | 30 (14.5) | NA | 101 | 14 (13.9) | NA | 0.65 [0.33; 1.29], 0.2122 | |
| Region: Asia | 178 | 16 (9.0) | NA | 88 | 8 (9.1) | NA | 0.87 [0.37; 2.04], 0.7418 | 0.5639 |
| Region: Western | 355 | 43 (12.1) | NA | 177 | 22 (12.4) | NA | 0.72 [0.42; 1.22], 0.2217 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 33 (12.2) | NA | 131 | 17 (13.0) | NA | 0.68 [0.37; 1.25], 0.2088 | 0.4561 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 26 (9.9) | NA | 134 | 13 (9.7) | NA | 0.85 [0.43; 1.68], 0.6429 | |
| KRAS: Wild | 262 | 25 (9.5) | NA | 130 | 16 (12.3) | NA | 0.69 [0.36; 1.30], 0.2469 | 0.0042 |
| KRAS: Mutant | 271 | 34 (12.5) | NA | 135 | 14 (10.4) | NA | 0.83 [0.44; 1.59], 0.5811 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 11 (11.7) | NA | 45 | 4 (8.9) | NA | 1.01 [0.31; 3.30], 0.9871 | 0.1742 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 12 (10.1) | NA | 54 | 7 (13.0) | NA | 0.54 [0.20; 1.43], 0.2067 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 36 (11.3) | NA | 166 | 19 (11.4) | NA | 0.75 [0.43; 1.34], 0.3330 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 56 (10.5) | NA | 265 | 34 (12.8) | NA | 0.75 [0.49; 1.16], 0.1976 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 33 (11.0) | NA | 147 | 16 (10.9) | NA | 0.97 [0.52; 1.80], 0.9133 | 0.0009 |
| Age: >= 65 years | 234 | 23 (9.8) | NA | 118 | 18 (15.3) | NA | 0.57 [0.30; 1.06], 0.0704 | |
| Age: <70 years | 405 | 41 (10.1) | NA | 209 | 31 (14.8) | NA | 0.64 [0.40; 1.04], 0.0674 | <.0001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 15 (11.7) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 2.06 [0.58; 7.32], 0.2552 | |
| Gender: Male | 326 | 30 (9.2) | NA | 164 | 19 (11.6) | NA | 0.77 [0.43; 1.40], 0.3949 | 0.9758 |
| Gender: Female | 207 | 26 (12.6) | NA | 101 | 15 (14.9) | NA | 0.75 [0.39; 1.44], 0.3852 | |
| Region: Asia | 178 | 6 (3.4) | NA | 88 | 7 (8.0) | NA | 0.40 [0.13; 1.20], 0.0906 | 0.0006 |
| Region: Western | 355 | 50 (14.1) | NA | 177 | 27 (15.3) | NA | 0.85 [0.52; 1.37], 0.4933 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 39 (14.4) | NA | 131 | 20 (15.3) | NA | 0.89 [0.51; 1.55], 0.6781 | 0.0122 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 17 (6.5) | NA | 134 | 14 (10.4) | NA | 0.53 [0.26; 1.08], 0.0744 | |
| KRAS: Wild | 262 | 28 (10.7) | NA | 130 | 21 (16.2) | NA | 0.66 [0.37; 1.17], 0.1545 | 0.0111 |
| KRAS: Mutant | 271 | 28 (10.3) | NA | 135 | 13 (9.6) | NA | 0.89 [0.45; 1.75], 0.7365 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 8 (8.5) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 3.95 [0.49; 31.96], 0.1652 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 11 (9.2) | NA | 54 | 5 (9.3) | NA | 0.92 [0.31; 2.68], 0.8767 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 37 (11.6) | NA | 166 | 28 (16.9) | NA | 0.62 [0.38; 1.03], 0.0648 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pleural effusion

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 10 (1.9) | NA | 265 | 7 (2.6) | NA | 0.63 [0.24; 1.69], 0.3571 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 6 (2.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1393 | 0.9634 |
| Age: >= 65 years | 234 | 4 (1.7) | NA | 118 | 7 (5.9) | NA | 0.25 [0.07; 0.88], 0.0200 | |
| Age: <70 years | 405 | 9 (2.2) | NA | 209 | 3 (1.4) | NA | 1.34 [0.36; 5.06], 0.6603 | <.0001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 4 (7.1) | NA | 0.08 [0.01; 0.73], 0.0056 | |
| Gender: Male | 326 | 6 (1.8) | NA | 164 | 7 (4.3) | NA | 0.42 [0.14; 1.25], 0.1060 | 0.9647 |
| Gender: Female | 207 | 4 (1.9) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2304 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 3 (3.4) | NA | 0.34 [0.06; 2.02], 0.2101 | 0.0073 |
| Region: Western | 355 | 8 (2.3) | NA | 177 | 4 (2.3) | NA | 0.85 [0.25; 2.88], 0.7911 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 6 (2.2) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 1.20 [0.24; 6.17], 0.8232 | 0.0014 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 4 (1.5) | NA | 134 | 5 (3.7) | NA | 0.38 [0.10; 1.44], 0.1386 | |
| KRAS: Wild | 262 | 4 (1.5) | NA | 130 | 5 (3.8) | NA | 0.29 [0.07; 1.16], 0.0649 | 0.0007 |
| KRAS: Mutant | 271 | 6 (2.2) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 1.54 [0.31; 7.63], 0.5949 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.46 [0.03; 7.55], 0.5811 | 0.9522 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3522 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 7 (2.2) | NA | 166 | 6 (3.6) | NA | 0.49 [0.16; 1.49], 0.1976 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Skin and subcutaneous tissue disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 129 (24.2) | NA | 265 | 48 (18.1) | NA | 1.20 [0.86; 1.68], 0.2841 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 63 (21.1) | NA | 147 | 22 (15.0) | NA | 1.31 [0.80; 2.14], 0.2821 | 0.1737 |
| Age: >= 65 years | 234 | 66 (28.2) | NA | 118 | 26 (22.0) | NA | 1.09 [0.69; 1.74], 0.7024 | |
| Age: <70 years | 405 | 93 (23.0) | NA | 209 | 36 (17.2) | NA | 1.23 [0.83; 1.81], 0.2952 | 0.5816 |
| Age: >= 70 years | 128 | 36 (28.1) | NA | 56 | 12 (21.4) | NA | 1.09 [0.56; 2.14], 0.7931 | |
| Gender: Male | 326 | 74 (22.7) | NA | 164 | 26 (15.9) | NA | 1.30 [0.83; 2.04], 0.2511 | 0.0852 |
| Gender: Female | 207 | 55 (26.6) | NA | 101 | 22 (21.8) | NA | 1.04 [0.63; 1.73], 0.8640 | |
| Region: Asia | 178 | 44 (24.7) | NA | 88 | 20 (22.7) | NA | 0.94 [0.55; 1.61], 0.8304 | 0.0034 |
| Region: Western | 355 | 85 (23.9) | NA | 177 | 28 (15.8) | NA | 1.39 [0.90; 2.13], 0.1351 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 65 (24.1) | NA | 131 | 21 (16.0) | NA | 1.41 [0.86; 2.32], 0.1748 | 0.0400 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 64 (24.3) | NA | 134 | 27 (20.1) | NA | 1.06 [0.67; 1.68], 0.7911 | |
| KRAS: Wild | 262 | 67 (25.6) | NA | 130 | 25 (19.2) | NA | 1.19 [0.75; 1.89], 0.4633 | 0.8518 |
| KRAS: Mutant | 271 | 62 (22.9) | NA | 135 | 23 (17.0) | NA | 1.21 [0.75; 1.97], 0.4337 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 19 (20.2) | NA | 45 | 6 (13.3) | NA | 1.28 [0.51; 3.24], 0.6022 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 23 (19.3) | NA | 54 | 14 (25.9) | NA | 0.63 [0.32; 1.23], 0.1700 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 87 (27.2) | NA | 166 | 28 (16.9) | NA | 1.42 [0.93; 2.19], 0.1056 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Skin and subcutaneous tissue disorders - Alopecia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 36 (6.8) | NA | 265 | 3 (1.1) | NA | 4.94 [1.51; 16.11], 0.0033 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 16 (5.4) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 3.39 [0.77; 14.83], 0.0856 | 0.0670 |
| Age: >= 65 years | 234 | 20 (8.5) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 8.49 [1.13; 63.59], 0.0126 | |
| Age: <70 years | 405 | 28 (6.9) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 6.53 [1.55; 27.50], 0.0033 | 0.0789 |
| Age: >= 70 years | 128 | 8 (6.3) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 2.45 [0.28; 21.36], 0.4037 | |
| Gender: Male | 326 | 16 (4.9) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0086 | 0.9601 |
| Gender: Female | 207 | 20 (9.7) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 2.59 [0.75; 8.92], 0.1169 | |
| Region: Asia | 178 | 6 (3.4) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1626 | 0.9581 |
| Region: Western | 355 | 30 (8.5) | NA | 177 | 3 (1.7) | NA | 4.27 [1.30; 14.07], 0.0093 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 22 (8.1) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 4.54 [1.06; 19.47], 0.0255 | 0.5656 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 14 (5.3) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 6.16 [0.80; 47.24], 0.0460 | |
| KRAS: Wild | 262 | 14 (5.3) | NA | 130 | 2 (1.5) | NA | 3.15 [0.71; 13.90], 0.1105 | 0.0141 |
| KRAS: Mutant | 271 | 22 (8.1) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 8.50 [1.14; 63.41], 0.0123 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 5 (5.3) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 2.10 [0.24; 18.24], 0.4923 | 0.0005 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 1.75 [0.20; 15.65], 0.6127 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 27 (8.4) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 11.66 [1.58; 86.22], 0.0023 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Skin and subcutaneous tissue disorders - Dry skin

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 22 (4.1) | NA | 265 | 10 (3.8) | NA | 0.95 [0.45; 2.02], 0.8937 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 9 (3.0) | NA | 147 | 3 (2.0) | NA | 1.18 [0.31; 4.45], 0.8084 | 0.0970 |
| Age: >= 65 years | 234 | 13 (5.6) | NA | 118 | 7 (5.9) | NA | 0.88 [0.35; 2.23], 0.7953 | |
| Age: <70 years | 405 | 13 (3.2) | NA | 209 | 10 (4.8) | NA | 0.56 [0.24; 1.30], 0.1707 | 0.9605 |
| Age: >= 70 years | 128 | 9 (7.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0832 | |
| Gender: Male | 326 | 12 (3.7) | NA | 164 | 8 (4.9) | NA | 0.69 [0.28; 1.69], 0.4104 | 0.0011 |
| Gender: Female | 207 | 10 (4.8) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 2.17 [0.47; 9.99], 0.3084 | |
| Region: Asia | 178 | 9 (5.1) | NA | 88 | 5 (5.7) | NA | 0.72 [0.24; 2.18], 0.5609 | 0.2138 |
| Region: Western | 355 | 13 (3.7) | NA | 177 | 5 (2.8) | NA | 1.19 [0.42; 3.34], 0.7473 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 12 (4.4) | NA | 131 | 3 (2.3) | NA | 1.80 [0.50; 6.43], 0.3575 | 0.0011 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 10 (3.8) | NA | 134 | 7 (5.2) | NA | 0.60 [0.23; 1.61], 0.3066 | |
| KRAS: Wild | 262 | 14 (5.3) | NA | 130 | 4 (3.1) | NA | 1.50 [0.49; 4.59], 0.4728 | 0.0009 |
| KRAS: Mutant | 271 | 8 (3.0) | NA | 135 | 6 (4.4) | NA | 0.58 [0.20; 1.69], 0.3114 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 4 (4.3) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 1.89 [0.21; 17.42], 0.5682 | 0.0362 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 0.53 [0.12; 2.44], 0.4115 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 14 (4.4) | NA | 166 | 6 (3.6) | NA | 1.03 [0.39; 2.71], 0.9485 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Skin and subcutaneous tissue disorders - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 12 (2.3) | NA | 265 | 6 (2.3) | NA | 0.91 [0.34; 2.45], 0.8545 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 7 (2.3) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 2.93 [0.35; 24.15], 0.2957 | <.0001 |
| Age: >= 65 years | 234 | 5 (2.1) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 0.47 [0.14; 1.63], 0.2231 | |
| Age: <70 years | 405 | 10 (2.5) | NA | 209 | 6 (2.9) | NA | 0.80 [0.29; 2.24], 0.6740 | 0.9719 |
| Age: >= 70 years | 128 | 2 (1.6) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4895 | |
| Gender: Male | 326 | 7 (2.1) | NA | 164 | 4 (2.4) | NA | 0.77 [0.22; 2.67], 0.6785 | 0.4381 |
| Gender: Female | 207 | 5 (2.4) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 1.11 [0.21; 5.75], 0.9021 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0439 | 0.9659 |
| Region: Western | 355 | 12 (3.4) | NA | 177 | 4 (2.3) | NA | 1.36 [0.44; 4.26], 0.5930 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 11 (4.1) | NA | 131 | 4 (3.1) | NA | 1.24 [0.39; 3.93], 0.7198 | 0.0012 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 0.24 [0.02; 2.61], 0.1994 | |
| KRAS: Wild | 262 | 6 (2.3) | NA | 130 | 5 (3.8) | NA | 0.59 [0.18; 1.93], 0.3738 | 0.0005 |
| KRAS: Mutant | 271 | 6 (2.2) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 2.49 [0.30; 21.05], 0.3854 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4639 | 0.9718 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.95 [0.09; 10.56], 0.9661 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 8 (2.5) | NA | 166 | 5 (3.0) | NA | 0.74 [0.24; 2.29], 0.5951 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Skin and subcutaneous tissue disorders - Pruritus

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 23 (4.3) | NA | 265 | 13 (4.9) | NA | 0.78 [0.39; 1.54], 0.4720 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 12 (4.0) | NA | 147 | 6 (4.1) | NA | 0.98 [0.37; 2.64], 0.9700 | 0.2755 |
| Age: >= 65 years | 234 | 11 (4.7) | NA | 118 | 7 (5.9) | NA | 0.66 [0.25; 1.72], 0.3923 | |
| Age: <70 years | 405 | 17 (4.2) | NA | 209 | 8 (3.8) | NA | 0.98 [0.42; 2.29], 0.9649 | 0.0030 |
| Age: >= 70 years | 128 | 6 (4.7) | NA | 56 | 5 (8.9) | NA | 0.42 [0.13; 1.42], 0.1516 | |
| Gender: Male | 326 | 14 (4.3) | NA | 164 | 6 (3.7) | NA | 1.00 [0.38; 2.61], 0.9964 | 0.0117 |
| Gender: Female | 207 | 9 (4.3) | NA | 101 | 7 (6.9) | NA | 0.58 [0.21; 1.56], 0.2736 | |
| Region: Asia | 178 | 14 (7.9) | NA | 88 | 8 (9.1) | NA | 0.76 [0.32; 1.83], 0.5468 | 0.9016 |
| Region: Western | 355 | 9 (2.5) | NA | 177 | 5 (2.8) | NA | 0.80 [0.27; 2.41], 0.6906 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 7 (2.6) | NA | 131 | 4 (3.1) | NA | 0.74 [0.21; 2.56], 0.6298 | 0.8130 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 16 (6.1) | NA | 134 | 9 (6.7) | NA | 0.84 [0.37; 1.91], 0.6758 | |
| KRAS: Wild | 262 | 13 (5.0) | NA | 130 | 7 (5.4) | NA | 0.79 [0.31; 1.98], 0.6131 | 0.7496 |
| KRAS: Mutant | 271 | 10 (3.7) | NA | 135 | 6 (4.4) | NA | 0.77 [0.27; 2.13], 0.6077 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 0.28 [0.04; 2.04], 0.1808 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 3 (2.5) | NA | 54 | 4 (7.4) | NA | 0.34 [0.08; 1.55], 0.1469 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 18 (5.6) | NA | 166 | 7 (4.2) | NA | 1.20 [0.50; 2.88], 0.6903 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Skin and subcutaneous tissue disorders - Rash

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 21 (3.9) | NA | 265 | 6 (2.3) | NA | 1.35 [0.54; 3.40], 0.5205 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 14 (4.7) | NA | 147 | 3 (2.0) | NA | 2.11 [0.60; 7.49], 0.2360 | 0.0204 |
| Age: >= 65 years | 234 | 7 (3.0) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 0.69 [0.16; 2.88], 0.6074 | |
| Age: <70 years | 405 | 17 (4.2) | NA | 209 | 5 (2.4) | NA | 1.48 [0.54; 4.06], 0.4411 | 0.7184 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 1.01 [0.10; 9.75], 0.9951 | |
| Gender: Male | 326 | 13 (4.0) | NA | 164 | 3 (1.8) | NA | 1.74 [0.49; 6.19], 0.3881 | 0.0874 |
| Gender: Female | 207 | 8 (3.9) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 0.75 [0.18; 3.04], 0.6829 | |
| Region: Asia | 178 | 9 (5.1) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0477 | 0.9564 |
| Region: Western | 355 | 12 (3.4) | NA | 177 | 6 (3.4) | NA | 0.71 [0.26; 1.94], 0.4973 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 7 (2.6) | NA | 131 | 4 (3.1) | NA | 0.61 [0.17; 2.19], 0.4453 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 14 (5.3) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 2.83 [0.63; 12.57], 0.1543 | |
| KRAS: Wild | 262 | 12 (4.6) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 1.48 [0.41; 5.36], 0.5464 | 0.4359 |
| KRAS: Mutant | 271 | 9 (3.3) | NA | 135 | 3 (2.2) | NA | 1.22 [0.32; 4.59], 0.7692 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3222 | 0.7639 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 1.78 [0.20; 16.03], 0.6012 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 14 (4.4) | NA | 166 | 5 (3.0) | NA | 1.01 [0.35; 2.92], 0.9819 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Vascular disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 53 (9.9) | NA | 265 | 25 (9.4) | NA | 0.80 [0.49; 1.31], 0.3762 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 34 (11.4) | NA | 147 | 14 (9.5) | NA | 0.96 [0.51; 1.83], 0.9133 | 0.0097 |
| Age: >= 65 years | 234 | 19 (8.1) | NA | 118 | 11 (9.3) | NA | 0.65 [0.31; 1.40], 0.2688 | |
| Age: <70 years | 405 | 40 (9.9) | NA | 209 | 20 (9.6) | NA | 0.82 [0.47; 1.42], 0.4739 | 0.6947 |
| Age: >= 70 years | 128 | 13 (10.2) | NA | 56 | 5 (8.9) | NA | 0.81 [0.28; 2.35], 0.6984 | |
| Gender: Male | 326 | 28 (8.6) | NA | 164 | 14 (8.5) | NA | 0.80 [0.42; 1.54], 0.5081 | 0.9854 |
| Gender: Female | 207 | 25 (12.1) | NA | 101 | 11 (10.9) | NA | 0.72 [0.34; 1.53], 0.3920 | |
| Region: Asia | 178 | 12 (6.7) | NA | 88 | 5 (5.7) | NA | 0.82 [0.28; 2.41], 0.7142 | 0.4371 |
| Region: Western | 355 | 41 (11.5) | NA | 177 | 20 (11.3) | NA | 0.80 [0.46; 1.38], 0.4200 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 26 (9.6) | NA | 131 | 13 (9.9) | NA | 0.71 [0.36; 1.42], 0.3347 | 0.2930 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 27 (10.3) | NA | 134 | 12 (9.0) | NA | 0.94 [0.47; 1.88], 0.8583 | |
| KRAS: Wild | 262 | 26 (9.9) | NA | 130 | 11 (8.5) | NA | 0.90 [0.44; 1.85], 0.7707 | 0.3184 |
| KRAS: Mutant | 271 | 27 (10.0) | NA | 135 | 14 (10.4) | NA | 0.73 [0.37; 1.41], 0.3446 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 8 (8.5) | NA | 45 | 6 (13.3) | 3.8 [2.7; .] | 0.55 [0.19; 1.62], 0.2731 | 0.0066 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 10 (8.4) | NA | 54 | 6 (11.1) | NA | 0.41 [0.14; 1.23], 0.1027 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 35 (10.9) | NA | 166 | 13 (7.8) | NA | 1.12 [0.58; 2.15], 0.7314 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Vascular disorders - Hypertension

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 19 (3.6) | NA | 265 | 14 (5.3) | NA | 0.49 [0.24; 1.00], 0.0461 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 11 (3.7) | NA | 147 | 6 (4.1) | NA | 0.72 [0.26; 2.00], 0.5228 | 0.0069 |
| Age: >= 65 years | 234 | 8 (3.4) | NA | 118 | 8 (6.8) | NA | 0.34 [0.12; 0.94], 0.0295 | |
| Age: <70 years | 405 | 13 (3.2) | NA | 209 | 11 (5.3) | NA | 0.47 [0.20; 1.09], 0.0714 | 0.5060 |
| Age: >= 70 years | 128 | 6 (4.7) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 0.60 [0.14; 2.61], 0.4942 | |
| Gender: Male | 326 | 13 (4.0) | NA | 164 | 10 (6.1) | NA | 0.50 [0.21; 1.16], 0.0990 | 0.8206 |
| Gender: Female | 207 | 6 (2.9) | NA | 101 | 4 (4.0) | NA | 0.53 [0.14; 2.02], 0.3418 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0069 | 0.0267 |
| Region: Western | 355 | 18 (5.1) | NA | 177 | 12 (6.8) | NA | 0.59 [0.28; 1.24], 0.1567 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 11 (4.1) | NA | 131 | 9 (6.9) | NA | 0.44 [0.18; 1.11], 0.0749 | 0.1988 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 8 (3.0) | NA | 134 | 5 (3.7) | NA | 0.59 [0.19; 1.87], 0.3666 | |
| KRAS: Wild | 262 | 10 (3.8) | NA | 130 | 5 (3.8) | NA | 0.79 [0.26; 2.37], 0.6755 | 0.0088 |
| KRAS: Mutant | 271 | 9 (3.3) | NA | 135 | 9 (6.7) | NA | 0.32 [0.12; 0.87], 0.0189 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 5 (11.1) | 3.8 [2.7; .] | 0.06 [0.01; 0.55], 0.0012 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 1.58 [0.18; 14.19], 0.6780 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 12 (3.8) | NA | 166 | 8 (4.8) | NA | 0.65 [0.26; 1.64], 0.3637 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 217 (40.7) | 5.1 [3.4; 7.8] | 265 | 18 (6.8) | NA | 6.20 [3.83; 10.05], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 111 (37.1) | 5.1 [3.3; 10.6] | 147 | 7 (4.8) | NA | 7.98 [3.70; 17.17], <.0001 | 0.0046 |
| Age: >= 65 years | 234 | 106 (45.3) | 4.3 [3.1; 8.1] | 118 | 11 (9.3) | NA | 5.02 [2.68; 9.39], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 157 (38.8) | 5.9 [3.5; 8.1] | 209 | 16 (7.7) | NA | 5.28 [3.15; 8.86], <.0001 | 0.0018 |
| Age: >= 70 years | 128 | 60 (46.9) | 3.7 [2.7; 8.1] | 56 | 2 (3.6) | NA | 13.71 [3.32; 56.69], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 132 (40.5) | 5.1 [3.3; 8.1] | 164 | 8 (4.9) | NA | 8.88 [4.34; 18.17], <.0001 | <.0001 |
| Gender: Female | 207 | 85 (41.1) | 6.1 [3.2; 10.4] | 101 | 10 (9.9) | NA | 3.61 [1.86; 7.02], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 60 (33.7) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 15.67 [3.82; 64.24], <.0001 | 0.0003 |
| Region: Western | 355 | 157 (44.2) | 3.4 [3.0; 5.9] | 177 | 16 (9.0) | NA | 5.02 [3.00; 8.42], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 121 (44.8) | 3.3 [3.0; 5.1] | 131 | 10 (7.6) | NA | 5.87 [3.07; 11.22], <.0001 | 0.9486 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 96 (36.5) | 10.4 [7.2; .] | 134 | 8 (6.0) | NA | 6.55 [3.17; 13.52], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 104 (39.7) | 7.2 [3.2; .] | 130 | 9 (6.9) | NA | 6.23 [3.15; 12.32], <.0001 | 0.7250 |
| KRAS: Mutant | 271 | 113 (41.7) | 4.4 [3.3; 7.8] | 135 | 9 (6.7) | NA | 6.18 [3.12; 12.22], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 42 (44.7) | 2.6 [1.8; .] | 45 | 3 (6.7) | NA | 7.30 [2.25; 23.70], 0.0001 | 0.1719 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 41 (34.5) | 6.3 [3.5; .] | 54 | 4 (7.4) | NA | 4.51 [1.60; 12.70], 0.0018 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 134 (41.9) | 5.1 [3.4; 10.4] | 166 | 11 (6.6) | NA | 6.51 [3.51; 12.06], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 140 (26.3) | NA | 265 | 15 (5.7) | NA | 4.31 [2.53; 7.37], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 66 (22.1) | NA | 147 | 6 (4.1) | NA | 4.99 [2.15; 11.57], <.0001 | 0.1329 |
| Age: >= 65 years | 234 | 74 (31.6) | 10.4 [8.2; .] | 118 | 9 (7.6) | NA | 3.73 [1.85; 7.50], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 97 (24.0) | NA | 209 | 13 (6.2) | NA | 3.46 [1.93; 6.19], <.0001 | 0.0030 |
| Age: >= 70 years | 128 | 43 (33.6) | 10.4 [6.3; .] | 56 | 2 (3.6) | NA | 9.24 [2.21; 38.67], 0.0002 | |
| Gender: Male | 326 | 82 (25.2) | NA | 164 | 6 (3.7) | NA | 6.48 [2.82; 14.90], <.0001 | <.0001 |
| Gender: Female | 207 | 58 (28.0) | NA | 101 | 9 (8.9) | NA | 2.72 [1.33; 5.55], 0.0042 | |
| Region: Asia | 178 | 57 (32.0) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 14.83 [3.61; 60.87], <.0001 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 83 (23.4) | NA | 177 | 13 (7.3) | NA | 2.72 [1.51; 4.91], 0.0005 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 60 (22.2) | NA | 131 | 9 (6.9) | NA | 2.69 [1.32; 5.47], 0.0045 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 80 (30.4) | NA | 134 | 6 (4.5) | NA | 7.16 [3.11; 16.49], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 68 (26.0) | NA | 130 | 8 (6.2) | NA | 3.87 [1.85; 8.08], 0.0001 | 0.2898 |
| KRAS: Mutant | 271 | 72 (26.6) | 10.6 [10.4; .] | 135 | 7 (5.2) | NA | 4.83 [2.21; 10.55], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 27 (28.7) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 4.01 [1.20; 13.39], 0.0151 | 0.0124 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 24 (20.2) | NA | 54 | 4 (7.4) | NA | 2.51 [0.86; 7.31], 0.0799 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 89 (27.8) | NA | 166 | 8 (4.8) | NA | 5.20 [2.51; 10.78], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 18 (3.4) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0037 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 9 (3.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0294 | 0.9997 |
| Age: >= 65 years | 234 | 9 (3.8) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0509 | |
| Age: <70 years | 405 | 12 (3.0) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0094 | 0.9996 |
| Age: >= 70 years | 128 | 6 (4.7) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1491 | |
| Gender: Male | 326 | 11 (3.4) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0249 | 1.0000 |
| Gender: Female | 207 | 7 (3.4) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0728 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3313 | 0.9985 |
| Region: Western | 355 | 16 (4.5) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0062 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 7 (2.6) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1044 | 0.9994 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 11 (4.2) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0218 | |
| KRAS: Wild | 262 | 12 (4.6) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0186 | 0.9992 |
| KRAS: Mutant | 271 | 6 (2.2) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0889 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 4 (4.3) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1993 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 13 (4.1) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0112 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 91 (17.1) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 54 (18.1) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9994 |
| Age: >= 65 years | 234 | 37 (15.8) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 72 (17.8) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9993 |
| Age: >= 70 years | 128 | 19 (14.8) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0234 | |
| Gender: Male | 326 | 55 (16.9) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9999 |
| Gender: Female | 207 | 36 (17.4) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0006 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3742 | 0.9930 |
| Region: Western | 355 | 89 (25.1) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 75 (27.8) | 7.8 [5.9; .] | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9963 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 16 (6.1) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0055 | |
| KRAS: Wild | 262 | 43 (16.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9996 |
| KRAS: Mutant | 271 | 48 (17.7) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 17 (18.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0052 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 18 (15.1) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0065 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 56 (17.5) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 34 (6.4) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0007 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 14 (4.7) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0425 | 0.9993 |
| Age: >= 65 years | 234 | 20 (8.5) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0096 | |
| Age: <70 years | 405 | 24 (5.9) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0015 | 1.0000 |
| Age: >= 70 years | 128 | 10 (7.8) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1360 | |
| Gender: Male | 326 | 21 (6.4) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0039 | 1.0000 |
| Gender: Female | 207 | 13 (6.3) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1001 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9884 |
| Region: Western | 355 | 34 (9.6) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0007 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 25 (9.3) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0034 | 0.9986 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 9 (3.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0702 | |
| KRAS: Wild | 262 | 18 (6.9) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0063 | 0.9999 |
| KRAS: Mutant | 271 | 16 (5.9) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0419 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3199 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 9 (7.6) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0549 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 22 (6.9) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0073 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Cardiac disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 18 (3.4) | NA | 265 | 10 (3.8) | NA | 0.82 [0.37; 1.79], 0.6111 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 9 (3.0) | NA | 147 | 4 (2.7) | NA | 1.11 [0.34; 3.62], 0.8620 | 0.1628 |
| Age: >= 65 years | 234 | 9 (3.8) | NA | 118 | 6 (5.1) | NA | 0.62 [0.21; 1.79], 0.3726 | |
| Age: <70 years | 405 | 14 (3.5) | NA | 209 | 9 (4.3) | NA | 0.81 [0.35; 1.88], 0.6222 | 0.1156 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.99 [0.11; 9.28], 0.9912 | |
| Gender: Male | 326 | 10 (3.1) | NA | 164 | 3 (1.8) | NA | 1.61 [0.44; 5.87], 0.4683 | 0.0001 |
| Gender: Female | 207 | 8 (3.9) | NA | 101 | 7 (6.9) | NA | 0.41 [0.14; 1.22], 0.0976 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2810 | 0.9599 |
| Region: Western | 355 | 16 (4.5) | NA | 177 | 10 (5.6) | NA | 0.71 [0.32; 1.58], 0.3978 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 6 (4.6) | NA | 0.65 [0.23; 1.86], 0.4196 | 0.1196 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 9 (3.4) | NA | 134 | 4 (3.0) | NA | 1.14 [0.35; 3.74], 0.8332 | |
| KRAS: Wild | 262 | 7 (2.7) | NA | 130 | 9 (6.9) | NA | 0.34 [0.12; 0.94], 0.0297 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 11 (4.1) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 5.09 [0.65; 39.59], 0.0839 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 1.15 [0.10; 12.65], 0.9108 | 0.7168 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2285 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 12 (3.8) | NA | 166 | 9 (5.4) | NA | 0.60 [0.25; 1.46], 0.2585 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Ear and labyrinth disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 11 (2.1) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 4.82 [0.62; 37.54], 0.0968 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 7 (2.3) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 3.35 [0.41; 27.25], 0.2304 | 0.9804 |
| Age: >= 65 years | 234 | 4 (1.7) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2073 | |
| Age: <70 years | 405 | 10 (2.5) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 5.09 [0.65; 39.83], 0.0845 | 0.9815 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 6 (1.8) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 2.90 [0.35; 24.11], 0.3018 | 0.9816 |
| Gender: Female | 207 | 5 (2.4) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1892 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | 0.9779 |
| Region: Western | 355 | 10 (2.8) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 4.39 [0.56; 34.48], 0.1247 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 4.00 [0.50; 31.77], 0.1570 | 0.9825 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 2 (0.8) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3288 | |
| KRAS: Wild | 262 | 5 (1.9) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1162 | 0.9790 |
| KRAS: Mutant | 271 | 6 (2.2) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 2.38 [0.28; 20.06], 0.4116 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9999 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 3 (2.5) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2579 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 8 (2.5) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 4.27 [0.53; 34.15], 0.1356 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Eye disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 19 (3.6) | NA | 265 | 5 (1.9) | NA | 1.40 [0.51; 3.82], 0.5088 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 10 (3.3) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 1.68 [0.36; 7.89], 0.5094 | 0.1105 |
| Age: >= 65 years | 234 | 9 (3.8) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 1.03 [0.26; 4.05], 0.9656 | |
| Age: <70 years | 405 | 15 (3.7) | NA | 209 | 3 (1.4) | NA | 1.93 [0.55; 6.82], 0.2992 | 0.0016 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.62 [0.10; 4.00], 0.6157 | |
| Gender: Male | 326 | 11 (3.4) | NA | 164 | 2 (1.2) | NA | 2.31 [0.50; 10.57], 0.2689 | 0.0165 |
| Gender: Female | 207 | 8 (3.9) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 0.87 [0.22; 3.49], 0.8441 | |
| Region: Asia | 178 | 5 (2.8) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 2.14 [0.24; 18.69], 0.4827 | 0.3725 |
| Region: Western | 355 | 14 (3.9) | NA | 177 | 4 (2.3) | NA | 1.22 [0.39; 3.81], 0.7291 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 11 (4.1) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 1.76 [0.38; 8.19], 0.4681 | 0.1054 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 8 (3.0) | NA | 134 | 3 (2.2) | NA | 1.19 [0.31; 4.55], 0.8009 | |
| KRAS: Wild | 262 | 6 (2.3) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 0.67 [0.16; 2.82], 0.5876 | 0.0014 |
| KRAS: Mutant | 271 | 13 (4.8) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 2.51 [0.56; 11.33], 0.2149 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.99 [0.10; 9.88], 0.9927 | 0.9959 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 3 (2.5) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3712 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 13 (4.1) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 1.24 [0.39; 3.93], 0.7090 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 404 (75.8) | 0.5 [0.4; 0.6] | 265 | 150 (56.6) | 1.8 [1.4; 2.4] | 1.71 [1.41; 2.06], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 230 (76.9) | 0.4 [0.4; 0.5] | 147 | 93 (63.3) | 1.3 [0.9; 1.9] | 1.56 [1.22; 2.00], 0.0004 | 0.0005 |
| Age: >= 65 years | 234 | 174 (74.4) | 0.5 [0.4; 1.0] | 118 | 57 (48.3) | 2.4 [1.5; 17.7] | 1.96 [1.44; 2.67], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 315 (77.8) | 0.4 [0.4; 0.5] | 209 | 126 (60.3) | 1.5 [1.0; 1.9] | 1.70 [1.38; 2.11], <.0001 | 0.0994 |
| Age: >= 70 years | 128 | 89 (69.5) | 1.0 [0.5; 1.6] | 56 | 24 (42.9) | 2.4 [1.7; .] | 1.81 [1.14; 2.88], 0.0104 | |
| Gender: Male | 326 | 233 (71.5) | 0.6 [0.5; 1.0] | 164 | 86 (52.4) | 2.4 [1.7; 6.5] | 1.70 [1.32; 2.19], <.0001 | 0.6425 |
| Gender: Female | 207 | 171 (82.6) | 0.4 [0.3; 0.5] | 101 | 64 (63.4) | 1.4 [0.7; 1.6] | 1.64 [1.22; 2.21], 0.0009 | |
| Region: Asia | 178 | 136 (76.4) | 0.5 [0.4; 1.0] | 88 | 53 (60.2) | 1.7 [1.0; 2.4] | 1.57 [1.14; 2.17], 0.0056 | 0.2798 |
| Region: Western | 355 | 268 (75.5) | 0.5 [0.4; 0.6] | 177 | 97 (54.8) | 1.8 [1.3; 3.7] | 1.78 [1.40; 2.26], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 201 (74.4) | 0.5 [0.4; 0.9] | 131 | 66 (50.4) | 2.6 [1.3; 17.7] | 1.86 [1.40; 2.48], <.0001 | 0.0362 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 203 (77.2) | 0.5 [0.3; 0.6] | 134 | 84 (62.7) | 1.6 [1.2; 1.9] | 1.56 [1.21; 2.03], 0.0006 | |
| KRAS: Wild | 262 | 197 (75.2) | 0.6 [0.4; 1.0] | 130 | 70 (53.8) | 1.9 [1.4; 6.5] | 1.73 [1.31; 2.29], <.0001 | 0.8826 |
| KRAS: Mutant | 271 | 207 (76.4) | 0.4 [0.4; 0.5] | 135 | 80 (59.3) | 1.6 [1.0; 2.5] | 1.68 [1.29; 2.19], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 76 (80.9) | 0.4 [0.2; 0.5] | 45 | 22 (48.9) | 2.1 [0.7; .] | 2.30 [1.41; 3.75], 0.0006 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 86 (72.3) | 0.4 [0.3; 0.8] | 54 | 38 (70.4) | 1.5 [1.0; 1.9] | 1.43 [0.96; 2.12], 0.0744 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 242 (75.6) | 0.5 [0.4; 0.9] | 166 | 90 (54.2) | 1.9 [1.4; 2.9] | 1.60 [1.25; 2.04], 0.0002 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Abdominal distension

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 21 (3.9) | NA | 265 | 11 (4.2) | NA | 0.91 [0.44; 1.90], 0.8067 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 13 (4.3) | NA | 147 | 5 (3.4) | NA | 1.33 [0.47; 3.75], 0.5856 | 0.0147 |
| Age: >= 65 years | 234 | 8 (3.4) | NA | 118 | 6 (5.1) | NA | 0.59 [0.20; 1.72], 0.3280 | |
| Age: <70 years | 405 | 19 (4.7) | NA | 209 | 7 (3.3) | NA | 1.33 [0.55; 3.17], 0.5249 | <.0001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 2 (1.6) | NA | 56 | 4 (7.1) | NA | 0.26 [0.05; 1.45], 0.0997 | |
| Gender: Male | 326 | 12 (3.7) | NA | 164 | 6 (3.7) | NA | 0.97 [0.36; 2.60], 0.9510 | 0.6167 |
| Gender: Female | 207 | 9 (4.3) | NA | 101 | 5 (5.0) | NA | 0.88 [0.30; 2.64], 0.8239 | |
| Region: Asia | 178 | 12 (6.7) | NA | 88 | 5 (5.7) | NA | 1.11 [0.39; 3.16], 0.8485 | 0.0841 |
| Region: Western | 355 | 9 (2.5) | NA | 177 | 6 (3.4) | NA | 0.75 [0.27; 2.10], 0.5800 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 4 (1.5) | NA | 131 | 3 (2.3) | NA | 0.64 [0.14; 2.85], 0.5506 | 0.1054 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 17 (6.5) | NA | 134 | 8 (6.0) | NA | 1.01 [0.44; 2.36], 0.9756 | |
| KRAS: Wild | 262 | 11 (4.2) | NA | 130 | 7 (5.4) | NA | 0.73 [0.28; 1.89], 0.5173 | 0.0967 |
| KRAS: Mutant | 271 | 10 (3.7) | NA | 135 | 4 (3.0) | NA | 1.24 [0.39; 3.97], 0.7184 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 8 (8.5) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 4.49 [0.56; 36.14], 0.1227 | 0.0002 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 0.62 [0.14; 2.79], 0.5281 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 9 (2.8) | NA | 166 | 7 (4.2) | NA | 0.63 [0.23; 1.69], 0.3526 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Abdominal pain

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 72 (13.5) | NA | 265 | 26 (9.8) | NA | 1.31 [0.83; 2.08], 0.2434 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 38 (12.7) | NA | 147 | 13 (8.8) | NA | 1.28 [0.67; 2.43], 0.4497 | 0.6459 |
| Age: >= 65 years | 234 | 34 (14.5) | NA | 118 | 13 (11.0) | NA | 1.32 [0.68; 2.57], 0.4143 | |
| Age: <70 years | 405 | 52 (12.8) | NA | 209 | 21 (10.0) | NA | 1.24 [0.73; 2.08], 0.4273 | 0.3601 |
| Age: >= 70 years | 128 | 20 (15.6) | NA | 56 | 5 (8.9) | NA | 1.24 [0.45; 3.43], 0.6822 | |
| Gender: Male | 326 | 40 (12.3) | NA | 164 | 18 (11.0) | NA | 1.07 [0.60; 1.90], 0.8161 | 0.0120 |
| Gender: Female | 207 | 32 (15.5) | NA | 101 | 8 (7.9) | NA | 1.71 [0.78; 3.77], 0.1754 | |
| Region: Asia | 178 | 15 (8.4) | NA | 88 | 7 (8.0) | NA | 1.21 [0.47; 3.13], 0.6932 | 0.2645 |
| Region: Western | 355 | 57 (16.1) | 14.9 [14.9; .] | 177 | 19 (10.7) | NA | 1.35 [0.80; 2.27], 0.2658 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 46 (17.0) | 14.9 [14.9; .] | 131 | 11 (8.4) | NA | 1.85 [0.95; 3.60], 0.0642 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 26 (9.9) | NA | 134 | 15 (11.2) | NA | 0.88 [0.46; 1.69], 0.6986 | |
| KRAS: Wild | 262 | 37 (14.1) | NA | 130 | 12 (9.2) | NA | 1.47 [0.76; 2.82], 0.2503 | 0.3658 |
| KRAS: Mutant | 271 | 35 (12.9) | NA | 135 | 14 (10.4) | NA | 1.17 [0.62; 2.24], 0.6236 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 17 (18.1) | 13.5 [.; .] | 45 | 3 (6.7) | NA | 2.76 [0.80; 9.55], 0.0939 | 0.0009 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 16 (13.4) | NA | 54 | 8 (14.8) | NA | 0.98 [0.40; 2.41], 0.9633 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 39 (12.2) | NA | 166 | 15 (9.0) | NA | 1.17 [0.64; 2.14], 0.6130 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Abdominal pain upper

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 38 (7.1) | NA | 265 | 11 (4.2) | NA | 1.44 [0.73; 2.84], 0.2963 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 19 (6.4) | NA | 147 | 7 (4.8) | NA | 1.24 [0.52; 2.97], 0.6259 | 0.0453 |
| Age: >= 65 years | 234 | 19 (8.1) | NA | 118 | 4 (3.4) | NA | 1.82 [0.60; 5.52], 0.2827 | |
| Age: <70 years | 405 | 30 (7.4) | NA | 209 | 10 (4.8) | NA | 1.44 [0.70; 2.96], 0.3195 | 0.0842 |
| Age: >= 70 years | 128 | 8 (6.3) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 1.72 [0.20; 14.96], 0.6216 | |
| Gender: Male | 326 | 13 (4.0) | NA | 164 | 6 (3.7) | NA | 1.08 [0.41; 2.87], 0.8777 | 0.0071 |
| Gender: Female | 207 | 25 (12.1) | NA | 101 | 5 (5.0) | NA | 1.73 [0.64; 4.67], 0.2745 | |
| Region: Asia | 178 | 8 (4.5) | NA | 88 | 6 (6.8) | NA | 0.59 [0.20; 1.74], 0.3356 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 30 (8.5) | NA | 177 | 5 (2.8) | NA | 2.43 [0.93; 6.34], 0.0602 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 27 (10.0) | NA | 131 | 4 (3.1) | NA | 2.66 [0.92; 7.67], 0.0606 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 11 (4.2) | NA | 134 | 7 (5.2) | NA | 0.63 [0.24; 1.67], 0.3512 | |
| KRAS: Wild | 262 | 15 (5.7) | NA | 130 | 7 (5.4) | NA | 0.86 [0.34; 2.16], 0.7536 | 0.0002 |
| KRAS: Mutant | 271 | 23 (8.5) | NA | 135 | 4 (3.0) | NA | 2.44 [0.84; 7.13], 0.0921 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 8 (8.5) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 1.84 [0.38; 8.92], 0.4396 | 0.2242 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 10 (8.4) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 2.07 [0.44; 9.65], 0.3444 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 20 (6.3) | NA | 166 | 7 (4.2) | NA | 1.12 [0.46; 2.72], 0.8044 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Ascites

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 17 (3.2) | NA | 265 | 6 (2.3) | NA | 1.17 [0.46; 3.00], 0.7401 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 10 (3.3) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 2.17 [0.47; 9.96], 0.3087 | 0.0025 |
| Age: >= 65 years | 234 | 7 (3.0) | NA | 118 | 4 (3.4) | NA | 0.75 [0.21; 2.63], 0.6491 | |
| Age: <70 years | 405 | 14 (3.5) | NA | 209 | 4 (1.9) | NA | 1.57 [0.51; 4.81], 0.4228 | 0.0050 |
| Age: >= 70 years | 128 | 3 (2.3) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.48 [0.08; 3.06], 0.4290 | |
| Gender: Male | 326 | 9 (2.8) | NA | 164 | 5 (3.0) | NA | 0.85 [0.28; 2.55], 0.7759 | 0.0021 |
| Gender: Female | 207 | 8 (3.9) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 2.52 [0.29; 21.66], 0.3831 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3893 | 0.9644 |
| Region: Western | 355 | 15 (4.2) | NA | 177 | 6 (3.4) | NA | 1.04 [0.40; 2.72], 0.9322 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 10 (3.7) | NA | 131 | 5 (3.8) | NA | 0.78 [0.26; 2.34], 0.6592 | 0.0033 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 7 (2.7) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 2.98 [0.36; 24.63], 0.2881 | |
| KRAS: Wild | 262 | 9 (3.4) | NA | 130 | 2 (1.5) | NA | 1.85 [0.40; 8.71], 0.4266 | 0.0324 |
| KRAS: Mutant | 271 | 8 (3.0) | NA | 135 | 4 (3.0) | NA | 0.83 [0.25; 2.80], 0.7680 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 5 (5.3) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 0.91 [0.17; 4.85], 0.9135 | 0.7118 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 5 (4.2) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1435 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 7 (2.2) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 0.74 [0.21; 2.62], 0.6440 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Constipation

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 81 (15.2) | NA | 265 | 38 (14.3) | NA | 0.86 [0.58; 1.28], 0.4695 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 46 (15.4) | NA | 147 | 18 (12.2) | NA | 0.99 [0.57; 1.74], 0.9786 | 0.0023 |
| Age: >= 65 years | 234 | 35 (15.0) | NA | 118 | 20 (16.9) | NA | 0.75 [0.43; 1.32], 0.3193 | |
| Age: <70 years | 405 | 58 (14.3) | NA | 209 | 29 (13.9) | NA | 0.84 [0.53; 1.33], 0.4535 | 0.9655 |
| Age: >= 70 years | 128 | 23 (18.0) | NA | 56 | 9 (16.1) | NA | 0.86 [0.38; 1.92], 0.7098 | |
| Gender: Male | 326 | 46 (14.1) | NA | 164 | 23 (14.0) | NA | 0.84 [0.50; 1.40], 0.5000 | 0.7239 |
| Gender: Female | 207 | 35 (16.9) | NA | 101 | 15 (14.9) | NA | 0.86 [0.45; 1.61], 0.6319 | |
| Region: Asia | 178 | 25 (14.0) | NA | 88 | 11 (12.5) | NA | 0.91 [0.44; 1.88], 0.7946 | 0.4490 |
| Region: Western | 355 | 56 (15.8) | NA | 177 | 27 (15.3) | NA | 0.85 [0.53; 1.35], 0.4877 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 42 (15.6) | NA | 131 | 17 (13.0) | NA | 0.97 [0.54; 1.72], 0.9052 | 0.1589 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 39 (14.8) | NA | 134 | 21 (15.7) | NA | 0.79 [0.46; 1.36], 0.3899 | |
| KRAS: Wild | 262 | 35 (13.4) | NA | 130 | 19 (14.6) | NA | 0.78 [0.44; 1.37], 0.3867 | 0.0536 |
| KRAS: Mutant | 271 | 46 (17.0) | NA | 135 | 19 (14.1) | NA | 0.95 [0.55; 1.65], 0.8577 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 19 (20.2) | NA | 45 | 4 (8.9) | NA | 2.04 [0.68; 6.10], 0.1955 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 16 (13.4) | NA | 54 | 7 (13.0) | NA | 0.77 [0.31; 1.94], 0.5779 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 46 (14.4) | NA | 166 | 27 (16.3) | NA | 0.72 [0.44; 1.17], 0.1819 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Diarrhoea

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 164 (30.8) | 18.2 [8.4; .] | 265 | 32 (12.1) | NA | 2.48 [1.69; 3.63], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 91 (30.4) | NA | 147 | 21 (14.3) | NA | 2.13 [1.32; 3.44], 0.0015 | 0.0103 |
| Age: >= 65 years | 234 | 73 (31.2) | 10.3 [7.7; 18.2] | 118 | 11 (9.3) | NA | 3.14 [1.66; 5.96], 0.0002 | |
| Age: <70 years | 405 | 124 (30.6) | NA | 209 | 26 (12.4) | NA | 2.46 [1.61; 3.76], <.0001 | 0.8711 |
| Age: >= 70 years | 128 | 40 (31.3) | 10.3 [6.3; 18.2] | 56 | 6 (10.7) | NA | 2.38 [0.99; 5.71], 0.0452 | |
| Gender: Male | 326 | 90 (27.6) | 18.2 [8.4; 18.2] | 164 | 18 (11.0) | NA | 2.49 [1.49; 4.14], 0.0003 | 0.9363 |
| Gender: Female | 207 | 74 (35.7) | 6.3 [4.5; .] | 101 | 14 (13.9) | NA | 2.32 [1.30; 4.15], 0.0033 | |
| Region: Asia | 178 | 56 (31.5) | 10.3 [7.7; .] | 88 | 8 (9.1) | NA | 3.33 [1.58; 7.02], 0.0008 | 0.0066 |
| Region: Western | 355 | 108 (30.4) | 18.2 [7.7; 18.2] | 177 | 24 (13.6) | NA | 2.20 [1.41; 3.43], 0.0004 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 87 (32.2) | 18.2 [6.3; 18.2] | 131 | 17 (13.0) | NA | 2.48 [1.47; 4.18], 0.0004 | 0.8671 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 77 (29.3) | NA | 134 | 15 (11.2) | NA | 2.48 [1.42; 4.34], 0.0009 | |
| KRAS: Wild | 262 | 72 (27.5) | NA | 130 | 18 (13.8) | NA | 1.75 [1.04; 2.95], 0.0331 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 92 (33.9) | 18.2 [7.7; .] | 135 | 14 (10.4) | NA | 3.44 [1.96; 6.06], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 28 (29.8) | NA | 45 | 4 (8.9) | NA | 3.17 [1.10; 9.11], 0.0243 | 0.0274 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 32 (26.9) | NA | 54 | 8 (14.8) | NA | 1.97 [0.90; 4.32], 0.0835 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 104 (32.5) | 18.2 [7.7; .] | 166 | 20 (12.0) | NA | 2.52 [1.55; 4.08], 0.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Dry mouth

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 10 (1.9) | NA | 265 | 3 (1.1) | NA | 1.35 [0.37; 4.95], 0.6535 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 4 (1.3) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 0.95 [0.17; 5.21], 0.9549 | 0.0505 |
| Age: >= 65 years | 234 | 6 (2.6) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 1.92 [0.22; 16.45], 0.5457 | |
| Age: <70 years | 405 | 8 (2.0) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 1.79 [0.37; 8.52], 0.4609 | 0.0802 |
| Age: >= 70 years | 128 | 2 (1.6) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.83 [0.07; 9.58], 0.8831 | |
| Gender: Male | 326 | 3 (0.9) | NA | 164 | 2 (1.2) | NA | 0.61 [0.10; 3.64], 0.5798 | 0.0076 |
| Gender: Female | 207 | 7 (3.4) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 2.60 [0.31; 21.79], 0.3619 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 0.40 [0.06; 2.92], 0.3535 | 0.0002 |
| Region: Western | 355 | 8 (2.3) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 3.25 [0.40; 26.28], 0.2426 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 8 (3.0) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 3.31 [0.41; 26.79], 0.2346 | 0.0003 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 2 (0.8) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 0.39 [0.05; 2.82], 0.3317 | |
| KRAS: Wild | 262 | 2 (0.8) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 0.31 [0.05; 1.87], 0.1783 | 0.9759 |
| KRAS: Mutant | 271 | 8 (3.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0838 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9998 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4348 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 8 (2.5) | NA | 166 | 3 (1.8) | NA | 1.23 [0.32; 4.67], 0.7628 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Dyspepsia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 17 (3.2) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 6.08 [0.80; 46.38], 0.0476 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 12 (4.0) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 3.97 [0.50; 31.64], 0.1592 | 0.9792 |
| Age: >= 65 years | 234 | 5 (2.1) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1310 | |
| Age: <70 years | 405 | 14 (3.5) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 5.20 [0.67; 40.42], 0.0793 | 0.9777 |
| Age: >= 70 years | 128 | 3 (2.3) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2573 | |
| Gender: Male | 326 | 10 (3.1) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0566 | 0.9718 |
| Gender: Female | 207 | 7 (3.4) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 2.39 [0.28; 20.26], 0.4096 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3258 | 0.9744 |
| Region: Western | 355 | 15 (4.2) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 5.12 [0.66; 39.53], 0.0819 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 10 (3.7) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 2.99 [0.37; 24.00], 0.2805 | 0.9764 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 7 (2.7) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0782 | |
| KRAS: Wild | 262 | 8 (3.1) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0766 | 0.9760 |
| KRAS: Mutant | 271 | 9 (3.3) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 2.94 [0.36; 23.94], 0.2922 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3822 | 0.9993 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2991 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 13 (4.1) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 4.65 [0.59; 36.55], 0.1086 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Nausea

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 255 (47.8) | 4.8 [2.4; 14.5] | 265 | 60 (22.6) | 17.7 [.; .] | 2.47 [1.86; 3.29], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 155 (51.8) | 2.2 [1.3; .] | 147 | 38 (25.9) | NA | 2.39 [1.67; 3.42], <.0001 | 0.3986 |
| Age: >= 65 years | 234 | 100 (42.7) | 13.5 [4.6; .] | 118 | 22 (18.6) | 17.7 [.; .] | 2.65 [1.65; 4.26], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 209 (51.6) | 2.4 [1.4; 7.7] | 209 | 51 (24.4) | 17.7 [.; .] | 2.55 [1.87; 3.48], <.0001 | 0.6175 |
| Age: >= 70 years | 128 | 46 (35.9) | 13.5 [4.8; .] | 56 | 9 (16.1) | NA | 2.27 [1.10; 4.69], 0.0233 | |
| Gender: Male | 326 | 143 (43.9) | 13.4 [2.9; .] | 164 | 32 (19.5) | 17.7 [.; .] | 2.69 [1.82; 3.98], <.0001 | 0.0523 |
| Gender: Female | 207 | 112 (54.1) | 1.6 [1.0; 4.8] | 101 | 28 (27.7) | NA | 2.14 [1.40; 3.25], 0.0003 | |
| Region: Asia | 178 | 95 (53.4) | 2.4 [1.0; 5.0] | 88 | 22 (25.0) | NA | 2.60 [1.63; 4.14], <.0001 | 0.2365 |
| Region: Western | 355 | 160 (45.1) | 13.4 [2.5; .] | 177 | 38 (21.5) | 17.7 [.; .] | 2.40 [1.68; 3.44], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 120 (44.4) | 13.4 [2.9; .] | 131 | 28 (21.4) | 17.7 [.; .] | 2.36 [1.55; 3.60], <.0001 | 0.1336 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 135 (51.3) | 2.4 [1.3; 7.7] | 134 | 32 (23.9) | NA | 2.58 [1.75; 3.80], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 123 (46.9) | 4.6 [2.4; .] | 130 | 27 (20.8) | NA | 2.60 [1.71; 3.95], <.0001 | 0.1938 |
| KRAS: Mutant | 271 | 132 (48.7) | 4.8 [1.7; 13.5] | 135 | 33 (24.4) | 17.7 [3.7; 17.7] | 2.37 [1.60; 3.49], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 48 (51.1) | 2.5 [1.1; .] | 45 | 8 (17.8) | NA | 2.99 [1.40; 6.37], 0.0030 | 0.0251 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 59 (49.6) | 2.9 [1.0; .] | 54 | 14 (25.9) | 17.7 [.; .] | 2.70 [1.47; 4.97], 0.0009 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 148 (46.3) | 7.7 [2.5; 14.5] | 166 | 38 (22.9) | NA | 2.17 [1.51; 3.10], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Stomatitis

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 41 (7.7) | NA | 265 | 16 (6.0) | NA | 0.98 [0.55; 1.77], 0.9533 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 20 (6.7) | NA | 147 | 9 (6.1) | NA | 0.98 [0.44; 2.19], 0.9654 | 0.3308 |
| Age: >= 65 years | 234 | 21 (9.0) | NA | 118 | 7 (5.9) | NA | 1.03 [0.43; 2.47], 0.9491 | |
| Age: <70 years | 405 | 30 (7.4) | NA | 209 | 15 (7.2) | NA | 0.81 [0.43; 1.52], 0.5100 | 0.0006 |
| Age: >= 70 years | 128 | 11 (8.6) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 3.21 [0.40; 26.11], 0.2507 | |
| Gender: Male | 326 | 22 (6.7) | NA | 164 | 9 (5.5) | NA | 1.01 [0.46; 2.22], 0.9870 | 0.7316 |
| Gender: Female | 207 | 19 (9.2) | NA | 101 | 7 (6.9) | NA | 0.71 [0.28; 1.81], 0.4737 | |
| Region: Asia | 178 | 23 (12.9) | NA | 88 | 8 (9.1) | NA | 1.12 [0.49; 2.55], 0.7821 | 0.2145 |
| Region: Western | 355 | 18 (5.1) | NA | 177 | 8 (4.5) | NA | 0.85 [0.36; 1.97], 0.6972 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 15 (5.6) | NA | 131 | 5 (3.8) | NA | 1.09 [0.39; 3.04], 0.8726 | 0.4793 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 26 (9.9) | NA | 134 | 11 (8.2) | NA | 0.95 [0.46; 1.96], 0.8986 | |
| KRAS: Wild | 262 | 18 (6.9) | NA | 130 | 6 (4.6) | NA | 1.01 [0.39; 2.58], 0.9865 | 0.2278 |
| KRAS: Mutant | 271 | 23 (8.5) | NA | 135 | 10 (7.4) | NA | 0.97 [0.45; 2.06], 0.9289 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 9 (9.6) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0271 | 0.0095 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 11 (9.2) | 13.9 [13.9; .] | 54 | 3 (5.6) | NA | 1.30 [0.35; 4.89], 0.6960 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 21 (6.6) | NA | 166 | 13 (7.8) | NA | 0.57 [0.28; 1.18], 0.1262 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Vomiting

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 146 (27.4) | NA | 265 | 38 (14.3) | 17.7 [.; .] | 1.91 [1.33; 2.75], 0.0004 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 89 (29.8) | NA | 147 | 27 (18.4) | NA | 1.61 [1.04; 2.49], 0.0298 | 0.0048 |
| Age: >= 65 years | 234 | 57 (24.4) | NA | 118 | 11 (9.3) | 17.7 [.; .] | 2.64 [1.34; 5.21], 0.0037 | |
| Age: <70 years | 405 | 114 (28.1) | NA | 209 | 34 (16.3) | 17.7 [.; .] | 1.75 [1.19; 2.59], 0.0044 | 0.0037 |
| Age: >= 70 years | 128 | 32 (25.0) | NA | 56 | 4 (7.1) | NA | 2.82 [0.98; 8.12], 0.0457 | |
| Gender: Male | 326 | 62 (19.0) | NA | 164 | 19 (11.6) | 17.7 [.; .] | 1.58 [0.93; 2.68], 0.0899 | 0.0246 |
| Gender: Female | 207 | 84 (40.6) | 8.6 [3.2; .] | 101 | 19 (18.8) | NA | 2.26 [1.36; 3.76], 0.0013 | |
| Region: Asia | 178 | 48 (27.0) | NA | 88 | 18 (20.5) | NA | 1.23 [0.71; 2.12], 0.4642 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 98 (27.6) | NA | 177 | 20 (11.3) | 17.7 [.; .] | 2.58 [1.57; 4.22], 0.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 69 (25.6) | NA | 131 | 11 (8.4) | 17.7 [.; .] | 3.15 [1.62; 6.14], 0.0004 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 77 (29.3) | NA | 134 | 27 (20.1) | NA | 1.42 [0.92; 2.22], 0.1145 | |
| KRAS: Wild | 262 | 72 (27.5) | NA | 130 | 16 (12.3) | NA | 2.19 [1.27; 3.78], 0.0039 | 0.0386 |
| KRAS: Mutant | 271 | 74 (27.3) | NA | 135 | 22 (16.3) | 17.7 [.; .] | 1.70 [1.04; 2.78], 0.0310 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 29 (30.9) | NA | 45 | 4 (8.9) | NA | 3.63 [1.26; 10.44], 0.0107 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 33 (27.7) | NA | 54 | 13 (24.1) | 17.7 [.; .] | 1.22 [0.63; 2.37], 0.5586 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 84 (26.3) | NA | 166 | 21 (12.7) | NA | 1.86 [1.15; 3.02], 0.0107 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 346 (64.9) | 1.7 [1.3; 1.9] | 265 | 125 (47.2) | 3.0 [2.2; 18.7] | 1.40 [1.14; 1.72], 0.0014 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 197 (65.9) | 1.5 [1.1; 1.9] | 147 | 68 (46.3) | 3.7 [2.0; .] | 1.41 [1.07; 1.87], 0.0151 | 0.0786 |
| Age: >= 65 years | 234 | 149 (63.7) | 1.9 [1.3; 2.7] | 118 | 57 (48.3) | 3.0 [1.8; 18.7] | 1.34 [0.98; 1.84], 0.0651 | |
| Age: <70 years | 405 | 265 (65.4) | 1.5 [1.2; 1.9] | 209 | 102 (48.8) | 2.7 [1.9; 18.7] | 1.38 [1.09; 1.74], 0.0065 | 0.5964 |
| Age: >= 70 years | 128 | 81 (63.3) | 2.1 [1.2; 2.9] | 56 | 23 (41.1) | 14.8 [2.3; 14.8] | 1.48 [0.91; 2.40], 0.1101 | |
| Gender: Male | 326 | 216 (66.3) | 1.6 [1.2; 1.9] | 164 | 74 (45.1) | 3.7 [2.6; 18.7] | 1.54 [1.18; 2.02], 0.0014 | 0.0006 |
| Gender: Female | 207 | 130 (62.8) | 1.9 [1.2; 2.5] | 101 | 51 (50.5) | 2.2 [1.4; .] | 1.16 [0.83; 1.62], 0.3846 | |
| Region: Asia | 178 | 107 (60.1) | 2.0 [1.3; 2.8] | 88 | 33 (37.5) | NA | 1.81 [1.22; 2.68], 0.0028 | 0.0002 |
| Region: Western | 355 | 239 (67.3) | 1.4 [1.2; 1.9] | 177 | 92 (52.0) | 2.3 [1.4; 3.7] | 1.26 [0.98; 1.60], 0.0655 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 182 (67.4) | 1.4 [1.0; 1.9] | 131 | 66 (50.4) | 2.6 [1.6; 14.8] | 1.30 [0.98; 1.73], 0.0684 | 0.1100 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 164 (62.4) | 1.9 [1.4; 2.4] | 134 | 59 (44.0) | 3.3 [2.2; .] | 1.50 [1.11; 2.02], 0.0078 | |
| KRAS: Wild | 262 | 162 (61.8) | 2.0 [1.4; 2.6] | 130 | 64 (49.2) | 2.8 [1.6; .] | 1.21 [0.91; 1.62], 0.1951 | 0.0002 |
| KRAS: Mutant | 271 | 184 (67.9) | 1.4 [1.0; 1.9] | 135 | 61 (45.2) | 3.7 [2.2; 18.7] | 1.60 [1.19; 2.15], 0.0016 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 68 (72.3) | 1.3 [1.0; 1.9] | 45 | 19 (42.2) | 14.8 [1.3; 14.8] | 1.80 [1.05; 3.08], 0.0306 | 0.0004 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 65 (54.6) | 2.2 [1.3; 5.9] | 54 | 27 (50.0) | 3.3 [1.4; 18.7] | 1.12 [0.71; 1.78], 0.6274 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 213 (66.6) | 1.6 [1.2; 2.1] | 166 | 79 (47.6) | 2.8 [2.2; .] | 1.36 [1.05; 1.77], 0.0200 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Asthenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 85 (15.9) | NA | 265 | 21 (7.9) | NA | 1.75 [1.08; 2.85], 0.0216 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 47 (15.7) | NA | 147 | 11 (7.5) | NA | 1.72 [0.88; 3.35], 0.1083 | 0.5547 |
| Age: >= 65 years | 234 | 38 (16.2) | NA | 118 | 10 (8.5) | NA | 1.72 [0.84; 3.50], 0.1334 | |
| Age: <70 years | 405 | 64 (15.8) | NA | 209 | 18 (8.6) | NA | 1.70 [1.00; 2.88], 0.0477 | 0.0637 |
| Age: >= 70 years | 128 | 21 (16.4) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 1.95 [0.55; 6.92], 0.2913 | |
| Gender: Male | 326 | 52 (16.0) | NA | 164 | 15 (9.1) | NA | 1.51 [0.85; 2.71], 0.1600 | 0.0618 |
| Gender: Female | 207 | 33 (15.9) | NA | 101 | 6 (5.9) | NA | 2.19 [0.90; 5.31], 0.0750 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9991 |
| Region: Western | 355 | 85 (23.9) | NA | 177 | 21 (11.9) | NA | 1.75 [1.08; 2.85], 0.0216 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 81 (30.0) | 10.7 [9.3; .] | 131 | 21 (16.0) | NA | 1.65 [1.01; 2.68], 0.0428 | 0.9306 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 4 (1.5) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2726 | |
| KRAS: Wild | 262 | 36 (13.7) | NA | 130 | 11 (8.5) | NA | 1.46 [0.73; 2.90], 0.2809 | 0.0077 |
| KRAS: Mutant | 271 | 49 (18.1) | NA | 135 | 10 (7.4) | NA | 2.07 [1.04; 4.12], 0.0340 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 16 (17.0) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 2.17 [0.61; 7.64], 0.2192 | 0.1764 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 14 (11.8) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 1.93 [0.55; 6.77], 0.2934 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 55 (17.2) | NA | 166 | 15 (9.0) | NA | 1.62 [0.90; 2.91], 0.1008 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Chest pain

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 10 (1.9) | NA | 265 | 3 (1.1) | NA | 1.07 [0.28; 4.05], 0.9200 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 4 (1.3) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 1.48 [0.15; 14.18], 0.7321 | 0.4455 |
| Age: >= 65 years | 234 | 6 (2.6) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 1.09 [0.21; 5.66], 0.9163 | |
| Age: <70 years | 405 | 6 (1.5) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 1.15 [0.22; 5.91], 0.8699 | 0.9544 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.84 [0.09; 8.28], 0.8848 | |
| Gender: Male | 326 | 6 (1.8) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1465 | 0.9770 |
| Gender: Female | 207 | 4 (1.9) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 0.27 [0.05; 1.58], 0.1248 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3313 | 0.9735 |
| Region: Western | 355 | 8 (2.3) | NA | 177 | 3 (1.7) | NA | 0.77 [0.19; 3.09], 0.7170 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 7 (2.6) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 1.02 [0.20; 5.20], 0.9803 | 0.8892 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 3 (1.1) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 1.06 [0.10; 10.90], 0.9606 | |
| KRAS: Wild | 262 | 3 (1.1) | NA | 130 | 2 (1.5) | NA | 0.46 [0.07; 3.07], 0.4161 | 0.0031 |
| KRAS: Mutant | 271 | 7 (2.6) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 2.28 [0.27; 19.20], 0.4361 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 4 (4.3) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2326 | 0.9995 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5298 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 5 (1.6) | NA | 166 | 3 (1.8) | NA | 0.42 [0.09; 2.02], 0.2694 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Fatigue

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 174 (32.6) | 15.6 [12.5; .] | 265 | 48 (18.1) | 18.7 [.; .] | 1.78 [1.28; 2.46], 0.0004 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 96 (32.1) | NA | 147 | 29 (19.7) | NA | 1.64 [1.08; 2.50], 0.0193 | 0.1056 |
| Age: >= 65 years | 234 | 78 (33.3) | 15.6 [7.7; .] | 118 | 19 (16.1) | 18.7 [.; .] | 1.98 [1.18; 3.33], 0.0087 | |
| Age: <70 years | 405 | 129 (31.9) | NA | 209 | 39 (18.7) | 18.7 [.; .] | 1.74 [1.21; 2.51], 0.0026 | 0.3679 |
| Age: >= 70 years | 128 | 45 (35.2) | 15.6 [7.4; .] | 56 | 9 (16.1) | NA | 1.87 [0.90; 3.89], 0.0885 | |
| Gender: Male | 326 | 106 (32.5) | NA | 164 | 24 (14.6) | 18.7 [.; .] | 2.30 [1.46; 3.63], 0.0002 | <.0001 |
| Gender: Female | 207 | 68 (32.9) | 15.6 [8.2; .] | 101 | 24 (23.8) | NA | 1.26 [0.78; 2.04], 0.3342 | |
| Region: Asia | 178 | 71 (39.9) | 15.6 [4.8; .] | 88 | 10 (11.4) | NA | 3.90 [2.01; 7.59], <.0001 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 103 (29.0) | NA | 177 | 38 (21.5) | 18.7 [.; .] | 1.23 [0.84; 1.80], 0.2846 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 62 (23.0) | NA | 131 | 22 (16.8) | 18.7 [.; .] | 1.30 [0.79; 2.14], 0.3038 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 112 (42.6) | 5.6 [3.0; .] | 134 | 26 (19.4) | NA | 2.23 [1.45; 3.43], 0.0002 | |
| KRAS: Wild | 262 | 87 (33.2) | 15.6 [7.4; .] | 130 | 22 (16.9) | NA | 1.82 [1.13; 2.91], 0.0117 | 0.2693 |
| KRAS: Mutant | 271 | 87 (32.1) | NA | 135 | 26 (19.3) | 18.7 [.; .] | 1.74 [1.11; 2.73], 0.0145 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 32 (34.0) | NA | 45 | 9 (20.0) | NA | 1.58 [0.75; 3.36], 0.2254 | 0.0081 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 38 (31.9) | NA | 54 | 7 (13.0) | 18.7 [.; .] | 3.05 [1.28; 7.27], 0.0083 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 104 (32.5) | 15.6 [8.2; .] | 166 | 32 (19.3) | NA | 1.50 [1.00; 2.24], 0.0464 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Malaise

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 24 (4.5) | NA | 265 | 6 (2.3) | NA | 1.75 [0.71; 4.33], 0.2206 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 12 (4.0) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 2.54 [0.55; 11.62], 0.2142 | 0.0435 |
| Age: >= 65 years | 234 | 12 (5.1) | NA | 118 | 4 (3.4) | NA | 1.35 [0.43; 4.22], 0.6071 | |
| Age: <70 years | 405 | 17 (4.2) | NA | 209 | 5 (2.4) | NA | 1.35 [0.49; 3.74], 0.5615 | 0.2803 |
| Age: >= 70 years | 128 | 7 (5.5) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 2.94 [0.36; 24.23], 0.2933 | |
| Gender: Male | 326 | 14 (4.3) | NA | 164 | 4 (2.4) | NA | 1.70 [0.56; 5.20], 0.3471 | 0.4780 |
| Gender: Female | 207 | 10 (4.8) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 1.52 [0.31; 7.42], 0.5989 | |
| Region: Asia | 178 | 18 (10.1) | NA | 88 | 6 (6.8) | NA | 1.44 [0.57; 3.66], 0.4354 | 0.9699 |
| Region: Western | 355 | 6 (1.7) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1836 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 3 (1.1) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4394 | 0.9725 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 21 (8.0) | NA | 134 | 6 (4.5) | NA | 1.72 [0.69; 4.27], 0.2409 | |
| KRAS: Wild | 262 | 11 (4.2) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 4.59 [0.59; 35.73], 0.1100 | 0.0011 |
| KRAS: Mutant | 271 | 13 (4.8) | NA | 135 | 5 (3.7) | NA | 1.16 [0.40; 3.34], 0.7856 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 6 (6.4) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 1.35 [0.27; 6.87], 0.7153 | 0.7623 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4817 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 16 (5.0) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 1.63 [0.53; 4.99], 0.3852 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Mucosal inflammation

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 32 (6.0) | NA | 265 | 12 (4.5) | NA | 1.17 [0.60; 2.29], 0.6436 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 18 (6.0) | NA | 147 | 7 (4.8) | NA | 1.22 [0.50; 2.95], 0.6581 | 0.8246 |
| Age: >= 65 years | 234 | 14 (6.0) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 1.07 [0.37; 3.08], 0.8996 | |
| Age: <70 years | 405 | 26 (6.4) | NA | 209 | 10 (4.8) | NA | 1.29 [0.62; 2.70], 0.4982 | 0.8151 |
| Age: >= 70 years | 128 | 6 (4.7) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 1.16 [0.22; 6.02], 0.8613 | |
| Gender: Male | 326 | 18 (5.5) | NA | 164 | 9 (5.5) | NA | 0.88 [0.39; 2.00], 0.7660 | 0.0106 |
| Gender: Female | 207 | 14 (6.8) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 2.12 [0.60; 7.46], 0.2337 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 0.37 [0.02; 6.29], 0.4761 | 0.0624 |
| Region: Western | 355 | 31 (8.7) | NA | 177 | 11 (6.2) | NA | 1.25 [0.62; 2.50], 0.5329 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 30 (11.1) | NA | 131 | 9 (6.9) | NA | 1.45 [0.68; 3.08], 0.3318 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 2 (0.8) | NA | 134 | 3 (2.2) | NA | 0.27 [0.04; 1.62], 0.1248 | |
| KRAS: Wild | 262 | 19 (7.3) | NA | 130 | 7 (5.4) | NA | 1.26 [0.53; 3.03], 0.6013 | 0.8996 |
| KRAS: Mutant | 271 | 13 (4.8) | NA | 135 | 5 (3.7) | NA | 1.05 [0.37; 2.98], 0.9288 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 5 (5.3) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 0.98 [0.18; 5.27], 0.9828 | 0.0004 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 5 (4.2) | NA | 54 | 4 (7.4) | NA | 0.43 [0.11; 1.71], 0.2152 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 22 (6.9) | NA | 166 | 6 (3.6) | NA | 1.66 [0.67; 4.15], 0.2692 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 52 (9.8) | NA | 265 | 25 (9.4) | NA | 0.90 [0.56; 1.46], 0.6805 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 28 (9.4) | NA | 147 | 13 (8.8) | NA | 0.97 [0.50; 1.88], 0.9303 | 0.4848 |
| Age: >= 65 years | 234 | 24 (10.3) | NA | 118 | 12 (10.2) | NA | 0.82 [0.40; 1.67], 0.5890 | |
| Age: <70 years | 405 | 39 (9.6) | NA | 209 | 20 (9.6) | NA | 0.95 [0.55; 1.64], 0.8564 | 0.8484 |
| Age: >= 70 years | 128 | 13 (10.2) | NA | 56 | 5 (8.9) | NA | 0.78 [0.27; 2.31], 0.6553 | |
| Gender: Male | 326 | 26 (8.0) | NA | 164 | 15 (9.1) | NA | 0.81 [0.42; 1.53], 0.5072 | 0.1599 |
| Gender: Female | 207 | 26 (12.6) | NA | 101 | 10 (9.9) | NA | 1.14 [0.54; 2.40], 0.7319 | |
| Region: Asia | 178 | 15 (8.4) | NA | 88 | 7 (8.0) | NA | 0.94 [0.38; 2.33], 0.8936 | 0.7080 |
| Region: Western | 355 | 37 (10.4) | NA | 177 | 18 (10.2) | NA | 0.89 [0.50; 1.57], 0.6873 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 25 (9.3) | NA | 131 | 12 (9.2) | NA | 0.90 [0.45; 1.80], 0.7615 | 0.7155 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 27 (10.3) | NA | 134 | 13 (9.7) | NA | 0.89 [0.46; 1.75], 0.7440 | |
| KRAS: Wild | 262 | 30 (11.5) | NA | 130 | 17 (13.1) | NA | 0.74 [0.40; 1.35], 0.3223 | 0.0157 |
| KRAS: Mutant | 271 | 22 (8.1) | NA | 135 | 8 (5.9) | NA | 1.27 [0.56; 2.87], 0.5703 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 8 (8.5) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 2.23 [0.47; 10.54], 0.3005 | 0.0003 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 10 (8.4) | NA | 54 | 8 (14.8) | NA | 0.45 [0.17; 1.19], 0.0983 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 34 (10.6) | NA | 166 | 15 (9.0) | NA | 0.98 [0.53; 1.82], 0.9577 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Pyrexia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 97 (18.2) | NA | 265 | 37 (14.0) | NA | 1.03 [0.70; 1.52], 0.8658 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 55 (18.4) | NA | 147 | 19 (12.9) | NA | 1.19 [0.70; 2.03], 0.5237 | 0.0411 |
| Age: >= 65 years | 234 | 42 (17.9) | NA | 118 | 18 (15.3) | 14.8 [14.8; .] | 0.90 [0.51; 1.60], 0.7281 | |
| Age: <70 years | 405 | 70 (17.3) | NA | 209 | 30 (14.4) | NA | 0.98 [0.63; 1.52], 0.9362 | 0.1994 |
| Age: >= 70 years | 128 | 27 (21.1) | NA | 56 | 7 (12.5) | 14.8 [.; .] | 1.34 [0.56; 3.19], 0.5037 | |
| Gender: Male | 326 | 57 (17.5) | NA | 164 | 22 (13.4) | NA | 1.06 [0.64; 1.74], 0.8323 | 0.2921 |
| Gender: Female | 207 | 40 (19.3) | 12.7 [11.7; .] | 101 | 15 (14.9) | NA | 0.93 [0.50; 1.75], 0.8280 | |
| Region: Asia | 178 | 41 (23.0) | NA | 88 | 13 (14.8) | NA | 1.36 [0.72; 2.57], 0.3344 | 0.0165 |
| Region: Western | 355 | 56 (15.8) | NA | 177 | 24 (13.6) | 14.8 [14.8; .] | 0.86 [0.53; 1.41], 0.5486 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 47 (17.4) | NA | 131 | 19 (14.5) | 14.8 [14.8; .] | 0.88 [0.51; 1.52], 0.6392 | 0.1838 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 50 (19.0) | NA | 134 | 18 (13.4) | NA | 1.24 [0.72; 2.14], 0.4408 | |
| KRAS: Wild | 262 | 45 (17.2) | NA | 130 | 20 (15.4) | 14.8 [14.8; .] | 0.81 [0.47; 1.39], 0.4423 | 0.0149 |
| KRAS: Mutant | 271 | 52 (19.2) | NA | 135 | 17 (12.6) | NA | 1.31 [0.75; 2.29], 0.3395 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 20 (21.3) | NA | 45 | 6 (13.3) | 14.8 [.; .] | 1.32 [0.52; 3.36], 0.5574 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 19 (16.0) | NA | 54 | 12 (22.2) | NA | 0.53 [0.25; 1.13], 0.0973 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 58 (18.1) | NA | 166 | 19 (11.4) | NA | 1.14 [0.67; 1.94], 0.6323 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Hepatobiliary disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 25 (4.7) | NA | 265 | 13 (4.9) | NA | 0.78 [0.40; 1.54], 0.4791 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 15 (5.0) | NA | 147 | 8 (5.4) | NA | 0.81 [0.34; 1.93], 0.6360 | 0.9227 |
| Age: >= 65 years | 234 | 10 (4.3) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 0.75 [0.24; 2.33], 0.6161 | |
| Age: <70 years | 405 | 19 (4.7) | NA | 209 | 10 (4.8) | NA | 0.85 [0.39; 1.84], 0.6846 | 0.4205 |
| Age: >= 70 years | 128 | 6 (4.7) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 0.44 [0.09; 2.17], 0.3039 | |
| Gender: Male | 326 | 20 (6.1) | NA | 164 | 8 (4.9) | NA | 1.09 [0.48; 2.50], 0.8299 | 0.0002 |
| Gender: Female | 207 | 5 (2.4) | NA | 101 | 5 (5.0) | NA | 0.41 [0.11; 1.49], 0.1635 | |
| Region: Asia | 178 | 6 (3.4) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 2.25 [0.27; 19.02], 0.4448 | 0.0015 |
| Region: Western | 355 | 19 (5.4) | NA | 177 | 12 (6.8) | NA | 0.66 [0.32; 1.37], 0.2589 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 14 (5.2) | NA | 131 | 7 (5.3) | NA | 0.85 [0.34; 2.12], 0.7272 | 0.9363 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 11 (4.2) | NA | 134 | 6 (4.5) | NA | 0.70 [0.25; 1.93], 0.4877 | |
| KRAS: Wild | 262 | 14 (5.3) | NA | 130 | 5 (3.8) | NA | 1.08 [0.38; 3.04], 0.8854 | 0.0082 |
| KRAS: Mutant | 271 | 11 (4.1) | NA | 135 | 8 (5.9) | NA | 0.60 [0.24; 1.49], 0.2622 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 4 (4.3) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 0.78 [0.14; 4.33], 0.7759 | 0.2654 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 0.76 [0.14; 4.14], 0.7489 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 15 (4.7) | NA | 166 | 9 (5.4) | NA | 0.71 [0.30; 1.64], 0.4154 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Infections and infestations

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 120 (22.5) | 11.7 [8.5; .] | 265 | 31 (11.7) | 13.5 [7.4; .] | 1.44 [0.96; 2.15], 0.0767 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 65 (21.7) | 11.7 [11.7; .] | 147 | 14 (9.5) | NA | 1.79 [0.99; 3.22], 0.0501 | 0.0018 |
| Age: >= 65 years | 234 | 55 (23.5) | 11.8 [7.1; .] | 118 | 17 (14.4) | 5.8 [5.8; .] | 1.11 [0.63; 1.94], 0.7278 | |
| Age: <70 years | 405 | 89 (22.0) | 11.7 [11.7; .] | 209 | 25 (12.0) | NA | 1.43 [0.91; 2.25], 0.1220 | 0.9677 |
| Age: >= 70 years | 128 | 31 (24.2) | NA | 56 | 6 (10.7) | 5.8 [3.6; 13.5] | 1.47 [0.59; 3.68], 0.4058 | |
| Gender: Male | 326 | 66 (20.2) | 11.8 [11.7; .] | 164 | 22 (13.4) | 13.5 [5.8; .] | 1.18 [0.72; 1.93], 0.5139 | 0.0014 |
| Gender: Female | 207 | 54 (26.1) | 8.5 [5.8; .] | 101 | 9 (8.9) | NA | 2.10 [1.02; 4.35], 0.0407 | |
| Region: Asia | 178 | 43 (24.2) | 11.8 [6.9; .] | 88 | 12 (13.6) | 5.8 [5.8; .] | 1.32 [0.69; 2.54], 0.4001 | 0.5285 |
| Region: Western | 355 | 77 (21.7) | 11.7 [8.5; .] | 177 | 19 (10.7) | 13.5 [7.4; .] | 1.51 [0.90; 2.52], 0.1132 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 57 (21.1) | 11.7 [7.2; .] | 131 | 13 (9.9) | 13.5 [13.5; .] | 1.53 [0.83; 2.84], 0.1737 | 0.3377 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 63 (24.0) | 11.8 [7.1; .] | 134 | 18 (13.4) | 7.4 [5.8; .] | 1.39 [0.82; 2.38], 0.2183 | |
| KRAS: Wild | 262 | 57 (21.8) | 12.6 [8.5; .] | 130 | 19 (14.6) | 13.5 [7.4; .] | 1.13 [0.67; 1.92], 0.6456 | 0.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 63 (23.2) | 11.7 [5.9; .] | 135 | 12 (8.9) | NA | 1.92 [1.02; 3.61], 0.0384 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 14 (14.9) | NA | 45 | 4 (8.9) | 13.5 [5.8; 13.5] | 1.23 [0.39; 3.83], 0.7262 | 0.9038 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 22 (18.5) | NA | 54 | 5 (9.3) | NA | 1.88 [0.71; 4.99], 0.2004 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 84 (26.3) | 11.7 [7.1; .] | 166 | 22 (13.3) | NA | 1.45 [0.90; 2.35], 0.1253 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Infections and infestations - Nasopharyngitis

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 26 (4.9) | NA | 265 | 4 (1.5) | NA | 1.85 [0.63; 5.42], 0.2549 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 16 (5.4) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 2.24 [0.50; 10.09], 0.2799 | 0.1295 |
| Age: >= 65 years | 234 | 10 (4.3) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 1.48 [0.32; 6.96], 0.6134 | |
| Age: <70 years | 405 | 19 (4.7) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 2.94 [0.67; 12.89], 0.1345 | 0.0008 |
| Age: >= 70 years | 128 | 7 (5.5) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.75 [0.14; 4.12], 0.7428 | |
| Gender: Male | 326 | 15 (4.6) | NA | 164 | 3 (1.8) | NA | 1.62 [0.46; 5.70], 0.4463 | 0.2730 |
| Gender: Female | 207 | 11 (5.3) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 2.72 [0.33; 22.26], 0.3322 | |
| Region: Asia | 178 | 7 (3.9) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 1.12 [0.23; 5.49], 0.8893 | 0.0201 |
| Region: Western | 355 | 19 (5.4) | NA | 177 | 2 (1.1) | NA | 2.59 [0.59; 11.43], 0.1939 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 18 (6.7) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 2.29 [0.51; 10.28], 0.2648 | 0.0764 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 8 (3.0) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 1.25 [0.26; 6.02], 0.7831 | |
| KRAS: Wild | 262 | 11 (4.2) | NA | 130 | 2 (1.5) | NA | 1.67 [0.36; 7.72], 0.5051 | 0.4037 |
| KRAS: Mutant | 271 | 15 (5.5) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 2.03 [0.45; 9.19], 0.3499 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3461 | 0.1749 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 7 (5.9) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 1.45 [0.30; 6.97], 0.6433 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 16 (5.0) | NA | 166 | 2 (1.2) | NA | 1.67 [0.36; 7.71], 0.5057 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Infections and infestations - Upper respiratory tract infection

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 19 (3.6) | NA | 265 | 4 (1.5) | NA | 1.71 [0.57; 5.15], 0.3350 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 9 (3.0) | 18.7 [18.7; .] | 147 | 1 (0.7) | NA | 3.23 [0.40; 26.28], 0.2464 | 0.0283 |
| Age: >= 65 years | 234 | 10 (4.3) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 1.12 [0.29; 4.26], 0.8704 | |
| Age: <70 years | 405 | 15 (3.7) | 18.7 [18.7; .] | 209 | 4 (1.9) | NA | 1.26 [0.40; 3.96], 0.6902 | 0.9725 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1820 | |
| Gender: Male | 326 | 10 (3.1) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 3.34 [0.42; 26.74], 0.2277 | 0.0007 |
| Gender: Female | 207 | 9 (4.3) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 1.10 [0.28; 4.32], 0.8883 | |
| Region: Asia | 178 | 16 (9.0) | 18.7 [18.7; .] | 88 | 2 (2.3) | NA | 2.75 [0.62; 12.29], 0.1678 | 0.0001 |
| Region: Western | 355 | 3 (0.8) | NA | 177 | 2 (1.1) | NA | 0.67 [0.11; 4.03], 0.6561 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.39 [0.02; 6.54], 0.4994 | 0.0015 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 18 (6.8) | 18.7 [18.7; .] | 134 | 3 (2.2) | NA | 2.16 [0.62; 7.53], 0.2147 | |
| KRAS: Wild | 262 | 8 (3.1) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 0.90 [0.23; 3.46], 0.8769 | 0.0011 |
| KRAS: Mutant | 271 | 11 (4.1) | 18.7 [.; .] | 135 | 1 (0.7) | NA | 4.31 [0.54; 34.33], 0.1333 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.47 [0.03; 7.73], 0.5923 | 0.0258 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 3 (2.5) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3299 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 15 (4.7) | NA | 166 | 3 (1.8) | NA | 1.79 [0.50; 6.37], 0.3642 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Infections and infestations - Urinary tract infection

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 17 (3.2) | NA | 265 | 3 (1.1) | NA | 1.87 [0.53; 6.57], 0.3186 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 10 (3.3) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 3.31 [0.41; 26.76], 0.2347 | 0.0270 |
| Age: >= 65 years | 234 | 7 (3.0) | NA | 118 | 2 (1.7) | 14.8 [14.8; .] | 1.05 [0.20; 5.45], 0.9509 | |
| Age: <70 years | 405 | 12 (3.0) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 2.55 [0.56; 11.64], 0.2112 | 0.2936 |
| Age: >= 70 years | 128 | 5 (3.9) | NA | 56 | 1 (1.8) | 14.8 [.; .] | 0.81 [0.09; 7.65], 0.8556 | |
| Gender: Male | 326 | 7 (2.1) | NA | 164 | 2 (1.2) | NA | 1.60 [0.32; 7.95], 0.5607 | 0.1332 |
| Gender: Female | 207 | 10 (4.8) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 2.39 [0.28; 20.37], 0.4107 | |
| Region: Asia | 178 | 3 (1.7) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2647 | 0.9690 |
| Region: Western | 355 | 14 (3.9) | NA | 177 | 3 (1.7) | 14.8 [14.8; .] | 1.46 [0.41; 5.28], 0.5588 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 3 (2.3) | 14.8 [14.8; .] | 0.88 [0.22; 3.43], 0.8502 | 0.9732 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 8 (3.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0768 | |
| KRAS: Wild | 262 | 8 (3.1) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 2.92 [0.36; 23.99], 0.2965 | 0.2008 |
| KRAS: Mutant | 271 | 9 (3.3) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 1.36 [0.28; 6.60], 0.7019 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 1 (2.2) | 14.8 [.; .] | 0.57 [0.03; 10.13], 0.6957 | 0.0032 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 1.10 [0.11; 10.51], 0.9359 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 12 (3.8) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 3.92 [0.49; 31.18], 0.1649 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Injury, poisoning and procedural complications

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 19 (3.6) | NA | 265 | 6 (2.3) | NA | 1.10 [0.43; 2.82], 0.8390 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 5 (1.7) | NA | 147 | 3 (2.0) | NA | 0.67 [0.16; 2.87], 0.5923 | 0.0090 |
| Age: >= 65 years | 234 | 14 (6.0) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 1.65 [0.46; 5.88], 0.4333 | |
| Age: <70 years | 405 | 11 (2.7) | NA | 209 | 5 (2.4) | NA | 0.90 [0.31; 2.63], 0.8521 | 0.0285 |
| Age: >= 70 years | 128 | 8 (6.3) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 2.15 [0.26; 17.95], 0.4674 | |
| Gender: Male | 326 | 12 (3.7) | NA | 164 | 2 (1.2) | NA | 2.25 [0.50; 10.17], 0.2787 | 0.0001 |
| Gender: Female | 207 | 7 (3.4) | NA | 101 | 4 (4.0) | NA | 0.46 [0.11; 1.83], 0.2565 | |
| Region: Asia | 178 | 5 (2.8) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 0.94 [0.18; 4.99], 0.9434 | 0.4503 |
| Region: Western | 355 | 14 (3.9) | NA | 177 | 4 (2.3) | NA | 1.18 [0.38; 3.69], 0.7733 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0666 | 0.9693 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 10 (3.8) | NA | 134 | 6 (4.5) | NA | 0.63 [0.22; 1.79], 0.3848 | |
| KRAS: Wild | 262 | 12 (4.6) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 1.29 [0.35; 4.69], 0.7000 | 0.1407 |
| KRAS: Mutant | 271 | 7 (2.6) | NA | 135 | 3 (2.2) | NA | 0.91 [0.23; 3.62], 0.8918 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 1.11 [0.11; 10.92], 0.9271 | 0.0019 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 0.48 [0.07; 3.46], 0.4562 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 14 (4.4) | NA | 166 | 3 (1.8) | NA | 1.50 [0.41; 5.45], 0.5327 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 252 (47.3) | 4.5 [2.8; 5.4] | 265 | 74 (27.9) | 19.4 [3.3; 19.4] | 2.10 [1.61; 2.74], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 132 (44.1) | 5.0 [3.1; .] | 147 | 42 (28.6) | NA | 1.86 [1.31; 2.66], 0.0005 | 0.0099 |
| Age: >= 65 years | 234 | 120 (51.3) | 2.9 [2.0; 5.1] | 118 | 32 (27.1) | 19.4 [2.8; 19.4] | 2.30 [1.53; 3.47], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 182 (44.9) | 4.6 [2.9; .] | 209 | 60 (28.7) | 19.4 [3.3; 19.4] | 1.88 [1.39; 2.54], <.0001 | 0.0148 |
| Age: >= 70 years | 128 | 70 (54.7) | 2.6 [1.5; 6.8] | 56 | 14 (25.0) | NA | 3.00 [1.65; 5.45], 0.0002 | |
| Gender: Male | 326 | 154 (47.2) | 3.0 [2.3; .] | 164 | 46 (28.0) | 19.4 [3.3; 19.4] | 2.16 [1.54; 3.04], <.0001 | 0.1787 |
| Gender: Female | 207 | 98 (47.3) | 4.5 [2.8; 6.8] | 101 | 28 (27.7) | 3.3 [2.8; .] | 1.96 [1.26; 3.06], 0.0025 | |
| Region: Asia | 178 | 145 (81.5) | 1.0 [1.0; 1.0] | 88 | 28 (31.8) | NA | 4.05 [2.69; 6.11], <.0001 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 107 (30.1) | NA | 177 | 46 (26.0) | 19.4 [3.3; 19.4] | 1.03 [0.72; 1.47], 0.8762 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 69 (25.6) | NA | 131 | 26 (19.8) | 19.4 [3.3; 19.4] | 1.14 [0.71; 1.83], 0.6012 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 183 (69.6) | 1.0 [1.0; 1.4] | 134 | 48 (35.8) | NA | 2.55 [1.85; 3.51], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 135 (51.5) | 2.9 [1.9; 5.1] | 130 | 42 (32.3) | NA | 1.84 [1.29; 2.63], 0.0006 | 0.1752 |
| KRAS: Mutant | 271 | 117 (43.2) | 4.6 [2.8; .] | 135 | 32 (23.7) | 19.4 [2.9; 19.4] | 2.46 [1.64; 3.70], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 43 (45.7) | 5.0 [1.7; .] | 45 | 8 (17.8) | NA | 3.44 [1.59; 7.47], 0.0010 | 0.0086 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 58 (48.7) | 3.7 [1.8; .] | 54 | 17 (31.5) | 19.4 [3.7; 19.4] | 1.98 [1.13; 3.47], 0.0150 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 151 (47.2) | 3.8 [2.8; 8.1] | 166 | 49 (29.5) | 3.3 [2.9; .] | 1.89 [1.35; 2.64], 0.0002 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Alanine aminotransferase increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 23 (4.3) | NA | 265 | 11 (4.2) | NA | 0.67 [0.32; 1.43], 0.2974 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 15 (5.0) | 19.7 [.; .] | 147 | 8 (5.4) | NA | 0.67 [0.27; 1.63], 0.3705 | 0.6180 |
| Age: >= 65 years | 234 | 8 (3.4) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 0.57 [0.14; 2.39], 0.4415 | |
| Age: <70 years | 405 | 20 (4.9) | 19.7 [.; .] | 209 | 10 (4.8) | NA | 0.70 [0.32; 1.56], 0.3851 | 0.3204 |
| Age: >= 70 years | 128 | 3 (2.3) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.33 [0.02; 4.86], 0.4027 | |
| Gender: Male | 326 | 9 (2.8) | NA | 164 | 8 (4.9) | NA | 0.50 [0.19; 1.31], 0.1523 | 0.0012 |
| Gender: Female | 207 | 14 (6.8) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 1.07 [0.27; 4.18], 0.9264 | |
| Region: Asia | 178 | 14 (7.9) | 19.7 [19.7; .] | 88 | 4 (4.5) | NA | 0.98 [0.31; 3.14], 0.9724 | 0.0016 |
| Region: Western | 355 | 9 (2.5) | NA | 177 | 7 (4.0) | NA | 0.49 [0.18; 1.35], 0.1613 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 4 (1.5) | NA | 131 | 5 (3.8) | NA | 0.34 [0.09; 1.30], 0.0985 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 19 (7.2) | 19.7 [19.7; .] | 134 | 6 (4.5) | NA | 1.00 [0.38; 2.58], 0.9932 | |
| KRAS: Wild | 262 | 13 (5.0) | NA | 130 | 5 (3.8) | NA | 0.81 [0.28; 2.36], 0.6977 | 0.2161 |
| KRAS: Mutant | 271 | 10 (3.7) | 19.7 [.; .] | 135 | 6 (4.4) | NA | 0.55 [0.19; 1.61], 0.2719 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 4 (4.3) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 0.95 [0.17; 5.25], 0.9535 | 0.1310 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 5 (4.2) | NA | 54 | 4 (7.4) | NA | 0.39 [0.10; 1.56], 0.1690 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 14 (4.4) | NA | 166 | 5 (3.0) | NA | 0.85 [0.29; 2.47], 0.7579 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Aspartate aminotransferase increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 24 (4.5) | NA | 265 | 14 (5.3) | NA | 0.59 [0.30; 1.17], 0.1262 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 15 (5.0) | 19.7 [.; .] | 147 | 8 (5.4) | NA | 0.67 [0.28; 1.63], 0.3720 | 0.3799 |
| Age: >= 65 years | 234 | 9 (3.8) | NA | 118 | 6 (5.1) | NA | 0.45 [0.15; 1.34], 0.1437 | |
| Age: <70 years | 405 | 20 (4.9) | 19.7 [.; .] | 209 | 11 (5.3) | NA | 0.66 [0.31; 1.42], 0.2832 | 0.0369 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 0.34 [0.07; 1.67], 0.1691 | |
| Gender: Male | 326 | 12 (3.7) | NA | 164 | 8 (4.9) | NA | 0.68 [0.28; 1.67], 0.3956 | 0.7850 |
| Gender: Female | 207 | 12 (5.8) | NA | 101 | 6 (5.9) | NA | 0.42 [0.14; 1.32], 0.1272 | |
| Region: Asia | 178 | 13 (7.3) | 19.7 [19.7; .] | 88 | 4 (4.5) | NA | 1.02 [0.32; 3.25], 0.9728 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 11 (3.1) | NA | 177 | 10 (5.6) | NA | 0.41 [0.17; 1.00], 0.0428 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 4 (1.5) | NA | 131 | 3 (2.3) | NA | 0.64 [0.14; 2.84], 0.5494 | 0.4777 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 20 (7.6) | 19.7 [19.7; .] | 134 | 11 (8.2) | NA | 0.63 [0.29; 1.37], 0.2413 | |
| KRAS: Wild | 262 | 13 (5.0) | NA | 130 | 6 (4.6) | NA | 0.71 [0.27; 1.93], 0.5053 | 0.0643 |
| KRAS: Mutant | 271 | 11 (4.1) | 19.7 [.; .] | 135 | 8 (5.9) | NA | 0.49 [0.19; 1.28], 0.1363 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 7 (7.4) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 2.64 [0.31; 22.24], 0.3539 | 0.0007 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 5 (4.2) | NA | 54 | 5 (9.3) | NA | 0.29 [0.08; 1.09], 0.0542 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 12 (3.8) | NA | 166 | 8 (4.8) | NA | 0.55 [0.22; 1.40], 0.2031 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Blood alkaline phosphatase increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 29 (5.4) | NA | 265 | 13 (4.9) | NA | 0.90 [0.46; 1.75], 0.7526 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 18 (6.0) | NA | 147 | 6 (4.1) | NA | 1.24 [0.49; 3.18], 0.6481 | 0.0035 |
| Age: >= 65 years | 234 | 11 (4.7) | NA | 118 | 7 (5.9) | NA | 0.53 [0.20; 1.45], 0.2099 | |
| Age: <70 years | 405 | 23 (5.7) | NA | 209 | 11 (5.3) | NA | 0.90 [0.43; 1.86], 0.7674 | 0.8437 |
| Age: >= 70 years | 128 | 6 (4.7) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.75 [0.14; 4.05], 0.7372 | |
| Gender: Male | 326 | 17 (5.2) | NA | 164 | 10 (6.1) | NA | 0.68 [0.31; 1.51], 0.3444 | 0.0093 |
| Gender: Female | 207 | 12 (5.8) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 1.32 [0.36; 4.83], 0.6783 | |
| Region: Asia | 178 | 13 (7.3) | NA | 88 | 7 (8.0) | NA | 0.73 [0.29; 1.86], 0.5058 | 0.1594 |
| Region: Western | 355 | 16 (4.5) | NA | 177 | 6 (3.4) | NA | 1.10 [0.42; 2.85], 0.8442 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 4 (1.5) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 0.69 [0.12; 4.07], 0.6796 | 0.5679 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 25 (9.5) | NA | 134 | 11 (8.2) | NA | 0.97 [0.47; 1.99], 0.9403 | |
| KRAS: Wild | 262 | 16 (6.1) | NA | 130 | 8 (6.2) | NA | 0.85 [0.36; 2.00], 0.7068 | 0.2660 |
| KRAS: Mutant | 271 | 13 (4.8) | NA | 135 | 5 (3.7) | NA | 0.98 [0.34; 2.82], 0.9680 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 6 (6.4) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 0.79 [0.19; 3.35], 0.7464 | 0.6637 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 1.22 [0.23; 6.32], 0.8135 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 17 (5.3) | NA | 166 | 8 (4.8) | NA | 0.92 [0.39; 2.16], 0.8474 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Blood bilirubin increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 25 (4.7) | NA | 265 | 9 (3.4) | NA | 1.17 [0.54; 2.54], 0.6889 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 14 (4.7) | NA | 147 | 4 (2.7) | NA | 1.77 [0.58; 5.42], 0.3078 | 0.0416 |
| Age: >= 65 years | 234 | 11 (4.7) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 0.69 [0.23; 2.09], 0.5054 | |
| Age: <70 years | 405 | 16 (4.0) | NA | 209 | 6 (2.9) | NA | 1.29 [0.50; 3.32], 0.5914 | 0.4457 |
| Age: >= 70 years | 128 | 9 (7.0) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 0.85 [0.21; 3.50], 0.8260 | |
| Gender: Male | 326 | 18 (5.5) | NA | 164 | 6 (3.7) | NA | 1.31 [0.51; 3.34], 0.5739 | 0.2912 |
| Gender: Female | 207 | 7 (3.4) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 0.95 [0.23; 3.94], 0.9384 | |
| Region: Asia | 178 | 17 (9.6) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 3.99 [0.92; 17.35], 0.0462 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 8 (2.3) | NA | 177 | 7 (4.0) | NA | 0.39 [0.13; 1.15], 0.0772 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 6 (2.2) | NA | 131 | 4 (3.1) | NA | 0.57 [0.15; 2.15], 0.4013 | 0.0002 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 19 (7.2) | NA | 134 | 5 (3.7) | NA | 1.72 [0.63; 4.66], 0.2806 | |
| KRAS: Wild | 262 | 15 (5.7) | NA | 130 | 6 (4.6) | NA | 0.94 [0.36; 2.48], 0.9029 | 0.2599 |
| KRAS: Mutant | 271 | 10 (3.7) | NA | 135 | 3 (2.2) | NA | 1.66 [0.45; 6.08], 0.4417 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 5 (5.3) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 2.09 [0.24; 18.49], 0.4995 | 0.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 0.16 [0.01; 2.04], 0.1203 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 19 (5.9) | NA | 166 | 6 (3.6) | NA | 1.37 [0.54; 3.49], 0.5016 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Blood creatinine increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 17 (3.2) | NA | 265 | 6 (2.3) | NA | 1.10 [0.43; 2.83], 0.8442 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 9 (3.0) | NA | 147 | 3 (2.0) | NA | 1.05 [0.27; 4.05], 0.9389 | 0.5661 |
| Age: >= 65 years | 234 | 8 (3.4) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 0.97 [0.25; 3.81], 0.9630 | |
| Age: <70 years | 405 | 9 (2.2) | NA | 209 | 6 (2.9) | NA | 0.53 [0.18; 1.55], 0.2377 | 0.9686 |
| Age: >= 70 years | 128 | 8 (6.3) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0935 | |
| Gender: Male | 326 | 12 (3.7) | NA | 164 | 2 (1.2) | NA | 2.52 [0.56; 11.31], 0.2130 | <.0001 |
| Gender: Female | 207 | 5 (2.4) | NA | 101 | 4 (4.0) | NA | 0.36 [0.09; 1.51], 0.1476 | |
| Region: Asia | 178 | 11 (6.2) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 2.01 [0.44; 9.25], 0.3593 | 0.0004 |
| Region: Western | 355 | 6 (1.7) | NA | 177 | 4 (2.3) | NA | 0.63 [0.18; 2.28], 0.4820 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 3 (1.1) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 1.19 [0.12; 11.57], 0.8832 | 0.9618 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 14 (5.3) | NA | 134 | 5 (3.7) | NA | 1.06 [0.38; 3.01], 0.9077 | |
| KRAS: Wild | 262 | 7 (2.7) | NA | 130 | 5 (3.8) | NA | 0.51 [0.16; 1.66], 0.2565 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 10 (3.7) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 4.10 [0.52; 32.37], 0.1470 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.43 [0.03; 7.07], 0.5429 | 0.6622 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 1.19 [0.13; 10.97], 0.8760 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 11 (3.4) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 1.10 [0.34; 3.54], 0.8771 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - C-reactive protein increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 14 (2.6) | NA | 265 | 3 (1.1) | NA | 2.06 [0.59; 7.23], 0.2481 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 6 (2.0) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 3.09 [0.37; 25.74], 0.2713 | 0.3550 |
| Age: >= 65 years | 234 | 8 (3.4) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 1.43 [0.29; 6.97], 0.6582 | |
| Age: <70 years | 405 | 11 (2.7) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 5.32 [0.68; 41.42], 0.0743 | <.0001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 3 (2.3) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.43 [0.06; 3.09], 0.3905 | |
| Gender: Male | 326 | 8 (2.5) | NA | 164 | 2 (1.2) | NA | 1.72 [0.36; 8.17], 0.4880 | 0.5732 |
| Gender: Female | 207 | 6 (2.9) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 3.08 [0.36; 26.14], 0.2779 | |
| Region: Asia | 178 | 12 (6.7) | NA | 88 | 3 (3.4) | NA | 1.75 [0.49; 6.25], 0.3855 | 0.9710 |
| Region: Western | 355 | 2 (0.6) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3298 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 2 (0.7) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3320 | 0.9790 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 12 (4.6) | NA | 134 | 3 (2.2) | NA | 1.83 [0.51; 6.58], 0.3466 | |
| KRAS: Wild | 262 | 6 (2.3) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 0.80 [0.20; 3.22], 0.7548 | 0.9727 |
| KRAS: Mutant | 271 | 8 (3.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0471 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 5 (5.3) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2070 | 0.9991 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 5 (4.2) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1407 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 4 (1.3) | NA | 166 | 3 (1.8) | NA | 0.60 [0.13; 2.72], 0.5054 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Lymphocyte count decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 18 (3.4) | NA | 265 | 2 (0.8) | NA | 3.80 [0.87; 16.60], 0.0566 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 8 (2.7) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 1.91 [0.40; 9.09], 0.4075 | 0.9743 |
| Age: >= 65 years | 234 | 10 (4.3) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0628 | |
| Age: <70 years | 405 | 11 (2.7) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 2.35 [0.51; 10.79], 0.2578 | 0.9731 |
| Age: >= 70 years | 128 | 7 (5.5) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0672 | |
| Gender: Male | 326 | 13 (4.0) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0157 | 0.9682 |
| Gender: Female | 207 | 5 (2.4) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 0.87 [0.16; 4.74], 0.8703 | |
| Region: Asia | 178 | 10 (5.6) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 2.57 [0.56; 11.79], 0.2068 | 0.9732 |
| Region: Western | 355 | 8 (2.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1237 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 6 (2.2) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2453 | 0.9760 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 12 (4.6) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 3.16 [0.70; 14.16], 0.1127 | |
| KRAS: Wild | 262 | 8 (3.1) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 2.90 [0.35; 23.67], 0.2984 | 0.4851 |
| KRAS: Mutant | 271 | 10 (3.7) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 4.73 [0.60; 37.46], 0.1054 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 5 (5.3) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 2.10 [0.24; 18.24], 0.4924 | 0.9989 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1115 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 12 (3.8) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0263 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Neutrophil count decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 114 (21.4) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 60.15 [8.39; 431.16], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 59 (19.7) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 31.75 [4.39; 229.54], <.0001 | 0.9491 |
| Age: >= 65 years | 234 | 55 (23.5) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 81 (20.0) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 43.03 [5.98; 309.76], <.0001 | 0.9481 |
| Age: >= 70 years | 128 | 33 (25.8) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 68 (20.9) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 37.61 [5.21; 271.24], <.0001 | 0.9318 |
| Gender: Female | 207 | 46 (22.2) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 92 (51.7) | 2.8 [1.9; 3.9] | 88 | 1 (1.1) | NA | 52.52 [7.31; 377.17], <.0001 | 0.9551 |
| Region: Western | 355 | 22 (6.2) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0060 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 16 (5.9) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0217 | 0.9475 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 98 (37.3) | 7.5 [3.9; .] | 134 | 1 (0.7) | NA | 51.62 [7.19; 370.39], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 59 (22.5) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 29.02 [4.02; 209.51], <.0001 | 0.9460 |
| KRAS: Mutant | 271 | 55 (20.3) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 20 (21.3) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0003 | 0.9962 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 27 (22.7) | 11.6 [7.5; .] | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0005 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 67 (20.9) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 38.58 [5.35; 278.44], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Platelet count decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 78 (14.6) | NA | 265 | 7 (2.6) | 19.4 [.; .] | 6.11 [2.65; 14.08], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 29 (9.7) | NA | 147 | 3 (2.0) | NA | 4.76 [1.44; 15.78], 0.0049 | 0.2999 |
| Age: >= 65 years | 234 | 49 (20.9) | 15.6 [13.0; .] | 118 | 4 (3.4) | 19.4 [.; .] | 7.05 [2.18; 22.76], 0.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 47 (11.6) | NA | 209 | 6 (2.9) | 19.4 [.; .] | 4.37 [1.73; 11.05], 0.0007 | 0.0082 |
| Age: >= 70 years | 128 | 31 (24.2) | 15.6 [8.1; .] | 56 | 1 (1.8) | NA | 12.56 [1.70; 92.96], 0.0015 | |
| Gender: Male | 326 | 52 (16.0) | NA | 164 | 5 (3.0) | 19.4 [.; .] | 6.67 [2.40; 18.50], <.0001 | 0.9670 |
| Gender: Female | 207 | 26 (12.6) | 15.6 [15.6; .] | 101 | 2 (2.0) | NA | 4.79 [1.11; 20.60], 0.0203 | |
| Region: Asia | 178 | 60 (33.7) | 8.0 [6.2; 15.6] | 88 | 2 (2.3) | NA | 15.63 [3.81; 64.07], <.0001 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 18 (5.1) | NA | 177 | 5 (2.8) | 19.4 [.; .] | 1.46 [0.48; 4.42], 0.5040 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 14 (5.2) | NA | 131 | 3 (2.3) | 19.4 [.; .] | 2.09 [0.46; 9.51], 0.3295 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 64 (24.3) | 13.0 [8.1; .] | 134 | 4 (3.0) | NA | 7.65 [2.78; 21.04], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 40 (15.3) | 15.6 [15.6; .] | 130 | 4 (3.1) | NA | 4.15 [1.47; 11.69], 0.0035 | 0.2592 |
| KRAS: Mutant | 271 | 38 (14.0) | NA | 135 | 3 (2.2) | 19.4 [.; .] | 10.08 [2.42; 41.95], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 11 (11.7) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 5.72 [0.73; 45.07], 0.0624 | 0.6503 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 16 (13.4) | NA | 54 | 2 (3.7) | 19.4 [.; .] | 5.89 [0.77; 44.94], 0.0524 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 51 (15.9) | 15.6 [15.6; .] | 166 | 4 (2.4) | NA | 5.97 [2.14; 16.61], 0.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Weight decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 42 (7.9) | NA | 265 | 27 (10.2) | NA | 0.55 [0.33; 0.91], 0.0180 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 18 (6.0) | NA | 147 | 15 (10.2) | NA | 0.45 [0.22; 0.92], 0.0243 | 0.0334 |
| Age: >= 65 years | 234 | 24 (10.3) | NA | 118 | 12 (10.2) | NA | 0.50 [0.24; 1.06], 0.0657 | |
| Age: <70 years | 405 | 27 (6.7) | NA | 209 | 22 (10.5) | NA | 0.47 [0.26; 0.84], 0.0093 | 0.0122 |
| Age: >= 70 years | 128 | 15 (11.7) | NA | 56 | 5 (8.9) | NA | 0.74 [0.25; 2.19], 0.5909 | |
| Gender: Male | 326 | 27 (8.3) | NA | 164 | 16 (9.8) | NA | 0.57 [0.30; 1.08], 0.0809 | 0.0056 |
| Gender: Female | 207 | 15 (7.2) | NA | 101 | 11 (10.9) | NA | 0.36 [0.15; 0.87], 0.0187 | |
| Region: Asia | 178 | 13 (7.3) | NA | 88 | 7 (8.0) | NA | 0.57 [0.22; 1.46], 0.2342 | 0.1515 |
| Region: Western | 355 | 29 (8.2) | NA | 177 | 20 (11.3) | NA | 0.54 [0.30; 0.98], 0.0409 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 21 (7.8) | NA | 131 | 13 (9.9) | NA | 0.62 [0.30; 1.26], 0.1827 | 0.9760 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 21 (8.0) | NA | 134 | 14 (10.4) | NA | 0.49 [0.24; 0.98], 0.0400 | |
| KRAS: Wild | 262 | 25 (9.5) | NA | 130 | 16 (12.3) | NA | 0.61 [0.32; 1.16], 0.1249 | 0.9512 |
| KRAS: Mutant | 271 | 17 (6.3) | NA | 135 | 11 (8.1) | NA | 0.47 [0.21; 1.05], 0.0603 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 1.16 [0.12; 11.65], 0.8992 | 0.0165 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 12 (10.1) | NA | 54 | 6 (11.1) | NA | 0.74 [0.27; 2.02], 0.5539 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 27 (8.4) | NA | 166 | 20 (12.0) | NA | 0.44 [0.24; 0.81], 0.0068 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - White blood cell count decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 123 (23.1) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 61 (20.4) | NA | 147 | 1 (0.7) | 10.2 [.; .] | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9464 |
| Age: >= 65 years | 234 | 62 (26.5) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 85 (21.0) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9455 |
| Age: >= 70 years | 128 | 38 (29.7) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 75 (23.0) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9280 |
| Gender: Female | 207 | 48 (23.2) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 106 (59.6) | 1.9 [1.4; 2.9] | 88 | 1 (1.1) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9567 |
| Region: Western | 355 | 17 (4.8) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0058 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 7 (2.6) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0872 | 0.9567 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 116 (44.1) | 4.2 [2.9; .] | 134 | 1 (0.7) | NA | 69.83 [9.75; 499.96], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 68 (26.0) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9441 |
| KRAS: Mutant | 271 | 55 (20.3) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 19 (20.2) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0001 | 0.9958 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 30 (25.2) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 74 (23.1) | NA | 166 | 1 (0.6) | 10.2 [.; .] | >999 [0.00; .], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 230 (43.2) | 7.5 [4.0; 13.5] | 265 | 83 (31.3) | 7.9 [4.6; .] | 1.42 [1.10; 1.84], 0.0066 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 124 (41.5) | 11.1 [3.8; 21.1] | 147 | 47 (32.0) | 7.9 [7.9; .] | 1.31 [0.93; 1.85], 0.1162 | 0.1561 |
| Age: >= 65 years | 234 | 106 (45.3) | 6.5 [3.4; .] | 118 | 36 (30.5) | NA | 1.51 [1.02; 2.23], 0.0365 | |
| Age: <70 years | 405 | 173 (42.7) | 7.5 [3.8; 21.1] | 209 | 69 (33.0) | 7.9 [7.9; .] | 1.32 [0.99; 1.75], 0.0548 | 0.0107 |
| Age: >= 70 years | 128 | 57 (44.5) | 13.5 [2.7; .] | 56 | 14 (25.0) | NA | 2.03 [1.11; 3.69], 0.0185 | |
| Gender: Male | 326 | 134 (41.1) | 7.9 [3.9; .] | 164 | 48 (29.3) | 7.9 [4.6; .] | 1.45 [1.04; 2.03], 0.0283 | 0.3031 |
| Gender: Female | 207 | 96 (46.4) | 6.5 [2.3; .] | 101 | 35 (34.7) | NA | 1.36 [0.91; 2.04], 0.1313 | |
| Region: Asia | 178 | 94 (52.8) | 2.6 [1.5; 7.9] | 88 | 35 (39.8) | 4.6 [2.5; .] | 1.54 [1.04; 2.29], 0.0307 | 0.7372 |
| Region: Western | 355 | 136 (38.3) | 11.1 [6.5; .] | 177 | 48 (27.1) | NA | 1.34 [0.96; 1.87], 0.0845 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 95 (35.2) | 11.8 [6.9; .] | 131 | 27 (20.6) | NA | 1.51 [0.98; 2.33], 0.0595 | 0.0334 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 135 (51.3) | 2.6 [2.0; 7.9] | 134 | 56 (41.8) | 4.6 [2.5; .] | 1.35 [0.98; 1.86], 0.0627 | |
| KRAS: Wild | 262 | 103 (39.3) | 11.8 [6.0; .] | 130 | 40 (30.8) | 7.9 [4.6; .] | 1.22 [0.84; 1.77], 0.2968 | 0.0229 |
| KRAS: Mutant | 271 | 127 (46.9) | 4.2 [2.5; 13.5] | 135 | 43 (31.9) | NA | 1.62 [1.14; 2.30], 0.0066 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 47 (50.0) | 2.6 [1.4; .] | 45 | 12 (26.7) | NA | 1.99 [1.04; 3.79], 0.0331 | 0.0007 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 52 (43.7) | NA | 54 | 17 (31.5) | NA | 1.59 [0.92; 2.77], 0.0957 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 131 (40.9) | 11.1 [6.0; 21.1] | 166 | 54 (32.5) | 4.6 [3.7; 7.9] | 1.14 [0.82; 1.58], 0.4353 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 195 (36.6) | 13.8 [7.9; .] | 265 | 66 (24.9) | NA | 1.52 [1.15; 2.02], 0.0035 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 104 (34.8) | 13.8 [7.5; 21.1] | 147 | 39 (26.5) | NA | 1.29 [0.89; 1.88], 0.1776 | 0.0126 |
| Age: >= 65 years | 234 | 91 (38.9) | 13.5 [6.0; .] | 118 | 27 (22.9) | NA | 1.75 [1.12; 2.73], 0.0121 | |
| Age: <70 years | 405 | 149 (36.8) | 13.8 [6.9; 21.1] | 209 | 56 (26.8) | NA | 1.39 [1.02; 1.90], 0.0377 | 0.0153 |
| Age: >= 70 years | 128 | 46 (35.9) | NA | 56 | 10 (17.9) | NA | 2.35 [1.17; 4.72], 0.0138 | |
| Gender: Male | 326 | 114 (35.0) | 13.8 [7.9; .] | 164 | 37 (22.6) | NA | 1.61 [1.11; 2.35], 0.0119 | 0.0884 |
| Gender: Female | 207 | 81 (39.1) | 21.1 [4.2; .] | 101 | 29 (28.7) | NA | 1.34 [0.87; 2.08], 0.1834 | |
| Region: Asia | 178 | 87 (48.9) | 3.9 [2.2; 21.1] | 88 | 28 (31.8) | NA | 1.78 [1.15; 2.74], 0.0083 | 0.0993 |
| Region: Western | 355 | 108 (30.4) | NA | 177 | 38 (21.5) | NA | 1.35 [0.92; 1.96], 0.1207 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 79 (29.3) | NA | 131 | 23 (17.6) | NA | 1.49 [0.93; 2.38], 0.0944 | 0.4806 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 116 (44.1) | 7.9 [2.6; .] | 134 | 43 (32.1) | NA | 1.52 [1.07; 2.18], 0.0202 | |
| KRAS: Wild | 262 | 80 (30.5) | NA | 130 | 32 (24.6) | NA | 1.19 [0.78; 1.80], 0.4243 | 0.0006 |
| KRAS: Mutant | 271 | 115 (42.4) | 13.5 [3.8; 21.1] | 135 | 34 (25.2) | NA | 1.85 [1.26; 2.73], 0.0016 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 39 (41.5) | 6.9 [2.4; .] | 45 | 10 (22.2) | NA | 2.01 [0.99; 4.08], 0.0483 | 0.0775 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 44 (37.0) | NA | 54 | 15 (27.8) | NA | 1.54 [0.85; 2.78], 0.1538 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 112 (35.0) | 13.8 [13.5; .] | 166 | 41 (24.7) | NA | 1.34 [0.93; 1.93], 0.1191 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 19 (3.6) | NA | 265 | 8 (3.0) | NA | 1.15 [0.50; 2.64], 0.7388 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 11 (3.7) | NA | 147 | 6 (4.1) | NA | 0.93 [0.34; 2.51], 0.8818 | 0.0287 |
| Age: >= 65 years | 234 | 8 (3.4) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 1.75 [0.37; 8.36], 0.4792 | |
| Age: <70 years | 405 | 13 (3.2) | NA | 209 | 8 (3.8) | NA | 0.80 [0.33; 1.94], 0.6162 | 0.9632 |
| Age: >= 70 years | 128 | 6 (4.7) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1054 | |
| Gender: Male | 326 | 6 (1.8) | NA | 164 | 4 (2.4) | NA | 0.78 [0.22; 2.77], 0.6949 | 0.0245 |
| Gender: Female | 207 | 13 (6.3) | NA | 101 | 4 (4.0) | NA | 1.50 [0.48; 4.69], 0.4777 | |
| Region: Asia | 178 | 11 (6.2) | NA | 88 | 4 (4.5) | NA | 1.43 [0.45; 4.50], 0.5402 | 0.3127 |
| Region: Western | 355 | 8 (2.3) | NA | 177 | 4 (2.3) | NA | 0.88 [0.26; 2.97], 0.8428 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 2 (0.7) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4491 | 0.9722 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 17 (6.5) | NA | 134 | 8 (6.0) | NA | 1.11 [0.48; 2.57], 0.8114 | |
| KRAS: Wild | 262 | 7 (2.7) | NA | 130 | 4 (3.1) | NA | 0.81 [0.24; 2.76], 0.7335 | 0.0813 |
| KRAS: Mutant | 271 | 12 (4.4) | NA | 135 | 4 (3.0) | NA | 1.51 [0.48; 4.72], 0.4758 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 0.49 [0.10; 2.47], 0.3806 | 0.0002 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 0.94 [0.23; 3.81], 0.9305 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 10 (3.1) | NA | 166 | 2 (1.2) | NA | 2.41 [0.52; 11.05], 0.2432 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 12 (2.3) | NA | 265 | 3 (1.1) | NA | 1.20 [0.32; 4.50], 0.7864 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 6 (2.0) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 0.87 [0.16; 4.85], 0.8758 | 0.2472 |
| Age: >= 65 years | 234 | 6 (2.6) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 1.81 [0.20; 16.10], 0.5882 | |
| Age: <70 years | 405 | 8 (2.0) | NA | 209 | 3 (1.4) | NA | 0.95 [0.24; 3.82], 0.9435 | 0.9759 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3483 | |
| Gender: Male | 326 | 7 (2.1) | NA | 164 | 2 (1.2) | NA | 1.37 [0.28; 6.75], 0.6989 | 0.8987 |
| Gender: Female | 207 | 5 (2.4) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 1.16 [0.10; 13.00], 0.9059 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4533 | 0.9747 |
| Region: Western | 355 | 11 (3.1) | NA | 177 | 3 (1.7) | NA | 1.03 [0.27; 3.93], 0.9682 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 6 (2.2) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2751 | 0.9774 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 6 (2.3) | NA | 134 | 3 (2.2) | NA | 0.76 [0.19; 3.08], 0.6975 | |
| KRAS: Wild | 262 | 7 (2.7) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 0.81 [0.20; 3.29], 0.7650 | 0.9777 |
| KRAS: Mutant | 271 | 5 (1.8) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2826 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3422 | 0.9993 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4884 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 8 (2.5) | NA | 166 | 3 (1.8) | NA | 0.76 [0.18; 3.19], 0.7031 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 10 (1.9) | NA | 265 | 10 (3.8) | NA | 0.37 [0.15; 0.91], 0.0253 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 7 (2.3) | NA | 147 | 7 (4.8) | 8.8 [8.8; .] | 0.33 [0.11; 1.03], 0.0453 | 0.8712 |
| Age: >= 65 years | 234 | 3 (1.3) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 0.49 [0.10; 2.43], 0.3700 | |
| Age: <70 years | 405 | 9 (2.2) | NA | 209 | 10 (4.8) | NA | 0.38 [0.15; 0.96], 0.0331 | 0.9758 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5016 | |
| Gender: Male | 326 | 3 (0.9) | NA | 164 | 5 (3.0) | NA | 0.20 [0.05; 0.88], 0.0193 | 0.0781 |
| Gender: Female | 207 | 7 (3.4) | NA | 101 | 5 (5.0) | NA | 0.60 [0.18; 2.02], 0.4026 | |
| Region: Asia | 178 | 3 (1.7) | NA | 88 | 3 (3.4) | 8.8 [8.8; .] | 0.35 [0.07; 1.86], 0.2007 | 0.9163 |
| Region: Western | 355 | 7 (2.0) | NA | 177 | 7 (4.0) | NA | 0.38 [0.13; 1.11], 0.0663 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 3 (1.1) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 0.54 [0.09; 3.34], 0.5022 | 0.2612 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 7 (2.7) | NA | 134 | 8 (6.0) | 8.8 [8.8; .] | 0.35 [0.12; 1.01], 0.0426 | |
| KRAS: Wild | 262 | 6 (2.3) | NA | 130 | 5 (3.8) | NA | 0.44 [0.13; 1.50], 0.1792 | 0.2824 |
| KRAS: Mutant | 271 | 4 (1.5) | NA | 135 | 5 (3.7) | NA | 0.29 [0.07; 1.16], 0.0646 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0379 | 0.9133 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 0.51 [0.07; 3.65], 0.4925 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 8 (2.5) | NA | 166 | 6 (3.6) | 8.8 [.; .] | 0.38 [0.12; 1.20], 0.0880 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 110 (20.6) | 18.2 [16.8; .] | 265 | 49 (18.5) | NA | 0.92 [0.65; 1.30], 0.6295 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 67 (22.4) | 16.8 [11.8; .] | 147 | 24 (16.3) | 10.8 [6.5; 10.8] | 1.11 [0.68; 1.82], 0.6653 | <.0001 |
| Age: >= 65 years | 234 | 43 (18.4) | 18.2 [18.2; .] | 118 | 25 (21.2) | NA | 0.69 [0.42; 1.15], 0.1537 | |
| Age: <70 years | 405 | 84 (20.7) | 16.8 [11.8; .] | 209 | 40 (19.1) | 10.8 [6.5; .] | 0.92 [0.62; 1.36], 0.6806 | 0.9370 |
| Age: >= 70 years | 128 | 26 (20.3) | 18.2 [18.2; .] | 56 | 9 (16.1) | NA | 0.91 [0.41; 1.99], 0.8047 | |
| Gender: Male | 326 | 55 (16.9) | 16.8 [16.8; 18.2] | 164 | 30 (18.3) | 10.8 [6.5; .] | 0.73 [0.46; 1.15], 0.1733 | 0.0010 |
| Gender: Female | 207 | 55 (26.6) | NA | 101 | 19 (18.8) | NA | 1.21 [0.71; 2.07], 0.4752 | |
| Region: Asia | 178 | 18 (10.1) | NA | 88 | 9 (10.2) | 10.8 [10.8; .] | 0.83 [0.37; 1.87], 0.6563 | 0.3939 |
| Region: Western | 355 | 92 (25.9) | 16.8 [11.8; .] | 177 | 40 (22.6) | NA | 0.94 [0.64; 1.37], 0.7442 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 77 (28.5) | 11.9 [6.9; 18.2] | 131 | 27 (20.6) | NA | 1.17 [0.75; 1.84], 0.4787 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 33 (12.5) | NA | 134 | 22 (16.4) | 10.8 [6.5; .] | 0.59 [0.34; 1.02], 0.0548 | |
| KRAS: Wild | 262 | 42 (16.0) | 16.8 [16.8; .] | 130 | 23 (17.7) | 10.8 [6.5; .] | 0.73 [0.43; 1.22], 0.2271 | 0.0011 |
| KRAS: Mutant | 271 | 68 (25.1) | 18.2 [11.9; .] | 135 | 26 (19.3) | NA | 1.09 [0.69; 1.73], 0.7080 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 14 (14.9) | 16.8 [.; .] | 45 | 9 (20.0) | NA | 0.57 [0.24; 1.37], 0.2062 | 0.0021 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 30 (25.2) | NA | 54 | 10 (18.5) | NA | 1.23 [0.60; 2.55], 0.5721 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 66 (20.6) | 18.2 [11.9; .] | 166 | 30 (18.1) | 6.5 [6.5; 10.8] | 0.85 [0.54; 1.33], 0.4702 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders - Arthralgia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 17 (3.2) | NA | 265 | 8 (3.0) | NA | 0.79 [0.33; 1.87], 0.5913 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 7 (2.3) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 1.35 [0.26; 6.86], 0.7185 | 0.0229 |
| Age: >= 65 years | 234 | 10 (4.3) | NA | 118 | 6 (5.1) | NA | 0.57 [0.20; 1.65], 0.2918 | |
| Age: <70 years | 405 | 13 (3.2) | NA | 209 | 7 (3.3) | NA | 0.75 [0.29; 1.94], 0.5528 | 0.3207 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.93 [0.09; 9.63], 0.9535 | |
| Gender: Male | 326 | 5 (1.5) | NA | 164 | 7 (4.3) | NA | 0.21 [0.06; 0.73], 0.0077 | <.0001 |
| Gender: Female | 207 | 12 (5.8) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 4.77 [0.61; 37.11], 0.0994 | |
| Region: Asia | 178 | 3 (1.7) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 1.47 [0.15; 14.14], 0.7390 | 0.3207 |
| Region: Western | 355 | 14 (3.9) | NA | 177 | 7 (4.0) | NA | 0.70 [0.28; 1.78], 0.4517 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 12 (4.4) | NA | 131 | 4 (3.1) | NA | 1.03 [0.32; 3.27], 0.9641 | 0.0182 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 5 (1.9) | NA | 134 | 4 (3.0) | NA | 0.46 [0.11; 1.86], 0.2638 | |
| KRAS: Wild | 262 | 8 (3.1) | NA | 130 | 4 (3.1) | NA | 0.72 [0.21; 2.45], 0.5940 | 0.6615 |
| KRAS: Mutant | 271 | 9 (3.3) | NA | 135 | 4 (3.0) | NA | 0.87 [0.26; 2.88], 0.8144 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 0.28 [0.02; 3.04], 0.2594 | 0.0044 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 3 (2.5) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 1.00 [0.10; 9.91], 0.9974 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 13 (4.1) | NA | 166 | 5 (3.0) | NA | 0.93 [0.32; 2.73], 0.8991 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 37 (6.9) | NA | 265 | 17 (6.4) | NA | 0.83 [0.46; 1.50], 0.5393 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 21 (7.0) | 16.8 [12.4; .] | 147 | 11 (7.5) | 10.8 [6.5; 10.8] | 0.65 [0.29; 1.45], 0.2881 | 0.2434 |
| Age: >= 65 years | 234 | 16 (6.8) | NA | 118 | 6 (5.1) | NA | 1.22 [0.47; 3.17], 0.6886 | |
| Age: <70 years | 405 | 30 (7.4) | NA | 209 | 16 (7.7) | 10.8 [6.5; .] | 0.79 [0.42; 1.50], 0.4762 | 0.0320 |
| Age: >= 70 years | 128 | 7 (5.5) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 2.12 [0.24; 19.11], 0.4920 | |
| Gender: Male | 326 | 17 (5.2) | 18.2 [16.8; 18.2] | 164 | 8 (4.9) | NA | 0.81 [0.33; 1.95], 0.6355 | 0.4140 |
| Gender: Female | 207 | 20 (9.7) | NA | 101 | 9 (8.9) | NA | 0.77 [0.34; 1.75], 0.5322 | |
| Region: Asia | 178 | 6 (3.4) | NA | 88 | 5 (5.7) | 10.8 [10.8; .] | 0.49 [0.15; 1.65], 0.2423 | 0.0026 |
| Region: Western | 355 | 31 (8.7) | 18.2 [16.8; .] | 177 | 12 (6.8) | NA | 0.97 [0.49; 1.93], 0.9374 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 28 (10.4) | 16.8 [16.8; .] | 131 | 8 (6.1) | NA | 1.31 [0.59; 2.93], 0.5108 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 9 (3.4) | NA | 134 | 9 (6.7) | 10.8 [6.5; .] | 0.40 [0.15; 1.03], 0.0500 | |
| KRAS: Wild | 262 | 12 (4.6) | NA | 130 | 7 (5.4) | 10.8 [6.5; .] | 0.54 [0.20; 1.45], 0.2179 | 0.0391 |
| KRAS: Mutant | 271 | 25 (9.2) | 18.2 [12.4; .] | 135 | 10 (7.4) | NA | 1.04 [0.49; 2.20], 0.9157 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 7 (7.4) | 16.8 [.; .] | 45 | 5 (11.1) | NA | 0.53 [0.16; 1.77], 0.2944 | 0.1562 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 12 (10.1) | NA | 54 | 5 (9.3) | NA | 0.97 [0.34; 2.80], 0.9539 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 18 (5.6) | NA | 166 | 7 (4.2) | 10.8 [6.5; 10.8] | 0.70 [0.27; 1.83], 0.4702 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 20 (3.8) | NA | 265 | 7 (2.6) | NA | 1.00 [0.41; 2.44], 0.9946 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 14 (4.7) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 2.08 [0.46; 9.49], 0.3333 | <.0001 |
| Age: >= 65 years | 234 | 6 (2.6) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 0.50 [0.15; 1.68], 0.2519 | |
| Age: <70 years | 405 | 18 (4.4) | NA | 209 | 5 (2.4) | NA | 1.27 [0.46; 3.52], 0.6476 | 0.0001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 2 (1.6) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.37 [0.05; 2.65], 0.3013 | |
| Gender: Male | 326 | 13 (4.0) | NA | 164 | 6 (3.7) | NA | 0.75 [0.27; 2.04], 0.5668 | 0.0161 |
| Gender: Female | 207 | 7 (3.4) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 2.60 [0.30; 22.13], 0.3654 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 0.92 [0.08; 10.19], 0.9449 | 0.4271 |
| Region: Western | 355 | 18 (5.1) | NA | 177 | 6 (3.4) | NA | 1.02 [0.39; 2.65], 0.9727 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 14 (5.2) | NA | 131 | 4 (3.1) | NA | 1.17 [0.37; 3.69], 0.7842 | 0.1326 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 6 (2.3) | NA | 134 | 3 (2.2) | NA | 0.74 [0.18; 3.10], 0.6763 | |
| KRAS: Wild | 262 | 6 (2.3) | NA | 130 | 4 (3.1) | NA | 0.53 [0.14; 1.96], 0.3315 | 0.0009 |
| KRAS: Mutant | 271 | 14 (5.2) | NA | 135 | 3 (2.2) | NA | 1.64 [0.46; 5.89], 0.4402 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3932 | 0.9985 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2492 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 14 (4.4) | NA | 166 | 7 (4.2) | NA | 0.72 [0.28; 1.87], 0.5038 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders - Pain in extremity

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 17 (3.2) | NA | 265 | 4 (1.5) | NA | 1.67 [0.55; 5.04], 0.3588 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 11 (3.7) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 2.21 [0.48; 10.10], 0.2932 | 0.1109 |
| Age: >= 65 years | 234 | 6 (2.6) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 1.00 [0.19; 5.17], 0.9975 | |
| Age: <70 years | 405 | 13 (3.2) | NA | 209 | 3 (1.4) | NA | 1.75 [0.49; 6.27], 0.3864 | 0.4584 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 1.01 [0.10; 9.73], 0.9931 | |
| Gender: Male | 326 | 10 (3.1) | NA | 164 | 2 (1.2) | NA | 2.41 [0.53; 11.06], 0.2415 | 0.2188 |
| Gender: Female | 207 | 7 (3.4) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 0.88 [0.16; 4.97], 0.8836 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7055 | 0.9703 |
| Region: Western | 355 | 16 (4.5) | NA | 177 | 4 (2.3) | NA | 1.63 [0.54; 4.94], 0.3858 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 13 (4.8) | NA | 131 | 3 (2.3) | NA | 1.61 [0.45; 5.76], 0.4630 | 0.9502 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 4 (1.5) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 1.62 [0.18; 14.86], 0.6669 | |
| KRAS: Wild | 262 | 5 (1.9) | NA | 130 | 4 (3.1) | NA | 0.50 [0.13; 1.92], 0.3029 | 0.9700 |
| KRAS: Mutant | 271 | 12 (4.4) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0317 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3420 | 0.9988 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 5 (4.2) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2002 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 10 (3.1) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 0.99 [0.30; 3.27], 0.9806 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 43 (8.1) | NA | 265 | 27 (10.2) | NA | 0.63 [0.39; 1.04], 0.0700 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 28 (9.4) | NA | 147 | 15 (10.2) | NA | 0.74 [0.39; 1.41], 0.3645 | 0.0260 |
| Age: >= 65 years | 234 | 15 (6.4) | NA | 118 | 12 (10.2) | NA | 0.48 [0.21; 1.07], 0.0680 | |
| Age: <70 years | 405 | 35 (8.6) | NA | 209 | 19 (9.1) | NA | 0.76 [0.42; 1.36], 0.3492 | <.0001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 8 (6.3) | NA | 56 | 8 (14.3) | NA | 0.38 [0.14; 1.07], 0.0589 | |
| Gender: Male | 326 | 20 (6.1) | NA | 164 | 15 (9.1) | NA | 0.64 [0.32; 1.28], 0.2054 | 0.5210 |
| Gender: Female | 207 | 23 (11.1) | NA | 101 | 12 (11.9) | NA | 0.56 [0.27; 1.19], 0.1273 | |
| Region: Asia | 178 | 31 (17.4) | NA | 88 | 15 (17.0) | NA | 0.83 [0.43; 1.58], 0.5650 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 12 (3.4) | NA | 177 | 12 (6.8) | NA | 0.40 [0.18; 0.91], 0.0242 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 12 (9.2) | NA | 0.31 [0.13; 0.75], 0.0060 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 34 (12.9) | NA | 134 | 15 (11.2) | NA | 0.94 [0.50; 1.77], 0.8457 | |
| KRAS: Wild | 262 | 22 (8.4) | NA | 130 | 10 (7.7) | NA | 0.82 [0.38; 1.75], 0.6085 | 0.0048 |
| KRAS: Mutant | 271 | 21 (7.7) | NA | 135 | 17 (12.6) | NA | 0.51 [0.26; 1.00], 0.0464 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 9 (9.6) | NA | 45 | 4 (8.9) | NA | 1.12 [0.34; 3.75], 0.8499 | 0.0004 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 7 (13.0) | NA | 0.30 [0.10; 0.93], 0.0282 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 28 (8.8) | NA | 166 | 16 (9.6) | NA | 0.73 [0.38; 1.38], 0.3311 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 28 (5.3) | NA | 265 | 18 (6.8) | NA | 0.64 [0.35; 1.16], 0.1385 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 19 (6.4) | NA | 147 | 10 (6.8) | NA | 0.80 [0.37; 1.75], 0.5813 | 0.0095 |
| Age: >= 65 years | 234 | 9 (3.8) | NA | 118 | 8 (6.8) | NA | 0.47 [0.18; 1.23], 0.1165 | |
| Age: <70 years | 405 | 21 (5.2) | NA | 209 | 11 (5.3) | NA | 0.77 [0.37; 1.63], 0.4938 | <.0001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 7 (5.5) | NA | 56 | 7 (12.5) | NA | 0.43 [0.15; 1.26], 0.1140 | |
| Gender: Male | 326 | 13 (4.0) | NA | 164 | 10 (6.1) | NA | 0.61 [0.26; 1.41], 0.2401 | 0.3661 |
| Gender: Female | 207 | 15 (7.2) | NA | 101 | 8 (7.9) | NA | 0.66 [0.27; 1.61], 0.3570 | |
| Region: Asia | 178 | 24 (13.5) | NA | 88 | 8 (9.1) | NA | 1.17 [0.52; 2.64], 0.7023 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 4 (1.1) | NA | 177 | 10 (5.6) | NA | 0.19 [0.06; 0.61], 0.0018 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 3 (1.1) | NA | 131 | 10 (7.6) | NA | 0.13 [0.04; 0.49], 0.0003 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 25 (9.5) | NA | 134 | 8 (6.0) | NA | 1.28 [0.57; 2.86], 0.5519 | |
| KRAS: Wild | 262 | 15 (5.7) | NA | 130 | 6 (4.6) | NA | 0.96 [0.37; 2.51], 0.9388 | 0.0003 |
| KRAS: Mutant | 271 | 13 (4.8) | NA | 135 | 12 (8.9) | NA | 0.46 [0.21; 1.03], 0.0548 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 6 (6.4) | NA | 45 | 4 (8.9) | NA | 0.68 [0.18; 2.50], 0.5570 | 0.0701 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 4 (7.4) | NA | 0.35 [0.08; 1.50], 0.1400 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 18 (5.6) | NA | 166 | 10 (6.0) | NA | 0.76 [0.35; 1.66], 0.4892 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Nervous system disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 106 (19.9) | NA | 265 | 46 (17.4) | NA | 1.00 [0.70; 1.42], 0.9982 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 56 (18.7) | NA | 147 | 24 (16.3) | NA | 1.02 [0.63; 1.66], 0.9318 | 0.7274 |
| Age: >= 65 years | 234 | 50 (21.4) | NA | 118 | 22 (18.6) | 8.1 [8.1; .] | 0.99 [0.59; 1.65], 0.9624 | |
| Age: <70 years | 405 | 78 (19.3) | NA | 209 | 36 (17.2) | NA | 0.99 [0.66; 1.48], 0.9621 | 0.9057 |
| Age: >= 70 years | 128 | 28 (21.9) | NA | 56 | 10 (17.9) | 8.1 [8.1; .] | 1.02 [0.48; 2.15], 0.9634 | |
| Gender: Male | 326 | 62 (19.0) | NA | 164 | 29 (17.7) | NA | 0.92 [0.59; 1.45], 0.7289 | 0.4804 |
| Gender: Female | 207 | 44 (21.3) | NA | 101 | 17 (16.8) | NA | 1.05 [0.59; 1.86], 0.8725 | |
| Region: Asia | 178 | 25 (14.0) | NA | 88 | 17 (19.3) | 8.1 [8.1; .] | 0.59 [0.31; 1.12], 0.1010 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 81 (22.8) | NA | 177 | 29 (16.4) | NA | 1.24 [0.81; 1.91], 0.3195 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 56 (20.7) | NA | 131 | 18 (13.7) | NA | 1.32 [0.77; 2.26], 0.3098 | 0.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 50 (19.0) | NA | 134 | 28 (20.9) | 8.1 [8.1; .] | 0.76 [0.48; 1.22], 0.2558 | |
| KRAS: Wild | 262 | 51 (19.5) | NA | 130 | 20 (15.4) | NA | 1.10 [0.65; 1.86], 0.7223 | 0.1721 |
| KRAS: Mutant | 271 | 55 (20.3) | NA | 135 | 26 (19.3) | 8.1 [8.1; .] | 0.92 [0.58; 1.48], 0.7426 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 25 (26.6) | 9.5 [9.5; .] | 45 | 10 (22.2) | 8.1 [4.1; .] | 1.29 [0.59; 2.80], 0.5189 | 0.0032 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 12 (10.1) | NA | 54 | 8 (14.8) | NA | 0.56 [0.22; 1.40], 0.2084 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 69 (21.6) | NA | 166 | 28 (16.9) | NA | 1.08 [0.69; 1.69], 0.7385 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Nervous system disorders - Dizziness

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 14 (2.6) | NA | 265 | 7 (2.6) | NA | 0.70 [0.28; 1.80], 0.4589 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 5 (1.7) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 0.71 [0.12; 4.26], 0.7057 | 0.2626 |
| Age: >= 65 years | 234 | 9 (3.8) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 0.60 [0.19; 1.86], 0.3714 | |
| Age: <70 years | 405 | 8 (2.0) | NA | 209 | 5 (2.4) | NA | 0.57 [0.18; 1.86], 0.3491 | 0.3521 |
| Age: >= 70 years | 128 | 6 (4.7) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.70 [0.13; 3.63], 0.6670 | |
| Gender: Male | 326 | 10 (3.1) | NA | 164 | 3 (1.8) | NA | 1.20 [0.32; 4.47], 0.7863 | 0.0001 |
| Gender: Female | 207 | 4 (1.9) | NA | 101 | 4 (4.0) | NA | 0.27 [0.05; 1.36], 0.0910 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3576 | 0.9665 |
| Region: Western | 355 | 12 (3.4) | NA | 177 | 7 (4.0) | NA | 0.58 [0.22; 1.54], 0.2695 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 8 (3.0) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 1.43 [0.29; 7.03], 0.6543 | 0.0023 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 6 (2.3) | NA | 134 | 5 (3.7) | NA | 0.43 [0.13; 1.44], 0.1586 | |
| KRAS: Wild | 262 | 10 (3.8) | NA | 130 | 4 (3.1) | NA | 0.92 [0.28; 3.04], 0.8941 | 0.0966 |
| KRAS: Mutant | 271 | 4 (1.5) | NA | 135 | 3 (2.2) | NA | 0.42 [0.09; 2.01], 0.2674 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 1.00 [0.10; 10.00], 0.9994 | 0.1895 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.21 [0.01; 4.30], 0.2813 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 10 (3.1) | NA | 166 | 5 (3.0) | NA | 0.76 [0.25; 2.32], 0.6246 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Nervous system disorders - Dysgeusia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 37 (6.9) | NA | 265 | 6 (2.3) | NA | 2.39 [1.00; 5.73], 0.0441 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 20 (6.7) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 7.10 [0.94; 53.75], 0.0272 | <.0001 |
| Age: >= 65 years | 234 | 17 (7.3) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 1.39 [0.50; 3.87], 0.5281 | |
| Age: <70 years | 405 | 27 (6.7) | NA | 209 | 4 (1.9) | NA | 2.66 [0.92; 7.71], 0.0618 | 0.1006 |
| Age: >= 70 years | 128 | 10 (7.8) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 1.64 [0.34; 7.93], 0.5369 | |
| Gender: Male | 326 | 19 (5.8) | NA | 164 | 3 (1.8) | NA | 2.73 [0.80; 9.31], 0.0954 | 0.5419 |
| Gender: Female | 207 | 18 (8.7) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 1.81 [0.51; 6.42], 0.3513 | |
| Region: Asia | 178 | 14 (7.9) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 2.55 [0.57; 11.51], 0.2072 | 0.5553 |
| Region: Western | 355 | 23 (6.5) | NA | 177 | 4 (2.3) | NA | 2.31 [0.79; 6.76], 0.1162 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 17 (6.3) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 3.33 [0.76; 14.63], 0.0919 | 0.2088 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 20 (7.6) | NA | 134 | 4 (3.0) | NA | 1.98 [0.66; 5.90], 0.2124 | |
| KRAS: Wild | 262 | 17 (6.5) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 2.19 [0.63; 7.59], 0.2052 | 0.6258 |
| KRAS: Mutant | 271 | 20 (7.4) | NA | 135 | 3 (2.2) | NA | 2.59 [0.76; 8.86], 0.1160 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 12 (12.8) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 5.40 [0.69; 42.24], 0.0721 | 0.0365 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 5 (4.2) | 14.6 [.; .] | 54 | 1 (1.9) | NA | 1.40 [0.15; 13.03], 0.7647 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 20 (6.3) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 1.96 [0.66; 5.86], 0.2204 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Nervous system disorders - Headache

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 29 (5.4) | NA | 265 | 13 (4.9) | NA | 1.04 [0.54; 2.00], 0.9157 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 16 (5.4) | NA | 147 | 6 (4.1) | NA | 1.27 [0.49; 3.25], 0.6230 | 0.1184 |
| Age: >= 65 years | 234 | 13 (5.6) | NA | 118 | 7 (5.9) | NA | 0.81 [0.32; 2.07], 0.6596 | |
| Age: <70 years | 405 | 25 (6.2) | NA | 209 | 8 (3.8) | NA | 1.57 [0.71; 3.50], 0.2618 | <.0001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 5 (8.9) | 8.1 [8.1; .] | 0.34 [0.09; 1.29], 0.0979 | |
| Gender: Male | 326 | 15 (4.6) | NA | 164 | 8 (4.9) | NA | 0.82 [0.34; 1.96], 0.6531 | 0.2046 |
| Gender: Female | 207 | 14 (6.8) | NA | 101 | 5 (5.0) | NA | 1.32 [0.47; 3.70], 0.5939 | |
| Region: Asia | 178 | 6 (3.4) | NA | 88 | 7 (8.0) | 8.1 [8.1; .] | 0.38 [0.13; 1.16], 0.0788 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 23 (6.5) | NA | 177 | 6 (3.4) | NA | 1.80 [0.73; 4.43], 0.1964 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 15 (5.6) | NA | 131 | 5 (3.8) | NA | 1.35 [0.49; 3.73], 0.5634 | 0.0575 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 14 (5.3) | NA | 134 | 8 (6.0) | 8.1 [8.1; .] | 0.81 [0.34; 1.96], 0.6435 | |
| KRAS: Wild | 262 | 13 (5.0) | NA | 130 | 5 (3.8) | NA | 1.19 [0.42; 3.38], 0.7386 | 0.3267 |
| KRAS: Mutant | 271 | 16 (5.9) | NA | 135 | 8 (5.9) | 8.1 [8.1; .] | 0.94 [0.40; 2.21], 0.8828 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 6 (6.4) | NA | 45 | 5 (11.1) | NA | 0.64 [0.18; 2.28], 0.4848 | 0.0021 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 2.18 [0.25; 19.22], 0.4708 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 17 (5.3) | NA | 166 | 7 (4.2) | NA | 1.19 [0.49; 2.89], 0.6951 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Psychiatric disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 51 (9.6) | NA | 265 | 42 (15.8) | NA | 0.48 [0.32; 0.73], 0.0004 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 28 (9.4) | NA | 147 | 24 (16.3) | NA | 0.46 [0.26; 0.80], 0.0048 | 0.9070 |
| Age: >= 65 years | 234 | 23 (9.8) | NA | 118 | 18 (15.3) | NA | 0.49 [0.26; 0.92], 0.0244 | |
| Age: <70 years | 405 | 34 (8.4) | NA | 209 | 33 (15.8) | NA | 0.43 [0.26; 0.70], 0.0006 | 0.0504 |
| Age: >= 70 years | 128 | 17 (13.3) | NA | 56 | 9 (16.1) | NA | 0.65 [0.28; 1.53], 0.3242 | |
| Gender: Male | 326 | 23 (7.1) | NA | 164 | 23 (14.0) | NA | 0.41 [0.23; 0.74], 0.0022 | 0.0724 |
| Gender: Female | 207 | 28 (13.5) | NA | 101 | 19 (18.8) | NA | 0.57 [0.31; 1.05], 0.0690 | |
| Region: Asia | 178 | 16 (9.0) | NA | 88 | 17 (19.3) | NA | 0.36 [0.18; 0.73], 0.0030 | 0.0212 |
| Region: Western | 355 | 35 (9.9) | NA | 177 | 25 (14.1) | NA | 0.56 [0.33; 0.95], 0.0298 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 25 (9.3) | NA | 131 | 18 (13.7) | NA | 0.55 [0.29; 1.02], 0.0540 | 0.2455 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 26 (9.9) | NA | 134 | 24 (17.9) | NA | 0.46 [0.26; 0.82], 0.0064 | |
| KRAS: Wild | 262 | 24 (9.2) | NA | 130 | 18 (13.8) | NA | 0.50 [0.27; 0.94], 0.0286 | 0.3785 |
| KRAS: Mutant | 271 | 27 (10.0) | NA | 135 | 24 (17.8) | NA | 0.46 [0.26; 0.81], 0.0058 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 9 (9.6) | NA | 45 | 8 (17.8) | NA | 0.47 [0.18; 1.24], 0.1202 | 0.0620 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 7 (5.9) | NA | 54 | 8 (14.8) | NA | 0.35 [0.12; 1.02], 0.0450 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 35 (10.9) | NA | 166 | 26 (15.7) | NA | 0.52 [0.31; 0.88], 0.0126 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Psychiatric disorders - Anxiety

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 16 (3.0) | NA | 265 | 8 (3.0) | NA | 0.82 [0.35; 1.96], 0.6608 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 12 (4.0) | NA | 147 | 6 (4.1) | NA | 0.86 [0.32; 2.31], 0.7592 | 0.8752 |
| Age: >= 65 years | 234 | 4 (1.7) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 0.76 [0.13; 4.25], 0.7501 | |
| Age: <70 years | 405 | 13 (3.2) | NA | 209 | 6 (2.9) | NA | 0.98 [0.37; 2.61], 0.9667 | 0.1090 |
| Age: >= 70 years | 128 | 3 (2.3) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.55 [0.08; 3.68], 0.5362 | |
| Gender: Male | 326 | 7 (2.1) | NA | 164 | 4 (2.4) | NA | 0.71 [0.20; 2.46], 0.5824 | 0.6695 |
| Gender: Female | 207 | 9 (4.3) | NA | 101 | 4 (4.0) | NA | 1.03 [0.31; 3.39], 0.9655 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 1.03 [0.09; 11.39], 0.9831 | 0.9591 |
| Region: Western | 355 | 14 (3.9) | NA | 177 | 7 (4.0) | NA | 0.80 [0.32; 2.01], 0.6303 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 6 (4.6) | NA | 0.58 [0.20; 1.68], 0.3107 | 0.0119 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 7 (2.7) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 1.74 [0.36; 8.48], 0.4883 | |
| KRAS: Wild | 262 | 6 (2.3) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 0.81 [0.20; 3.34], 0.7698 | 0.9594 |
| KRAS: Mutant | 271 | 10 (3.7) | NA | 135 | 5 (3.7) | NA | 0.83 [0.28; 2.48], 0.7426 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 0.37 [0.07; 1.90], 0.2161 | 0.0046 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.49 [0.03; 7.83], 0.6063 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 12 (3.8) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 1.21 [0.38; 3.86], 0.7528 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Psychiatric disorders - Insomnia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 24 (4.5) | NA | 265 | 25 (9.4) | NA | 0.39 [0.22; 0.70], 0.0010 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 12 (4.0) | NA | 147 | 13 (8.8) | NA | 0.35 [0.15; 0.79], 0.0086 | 0.9358 |
| Age: >= 65 years | 234 | 12 (5.1) | NA | 118 | 12 (10.2) | NA | 0.44 [0.19; 1.00], 0.0450 | |
| Age: <70 years | 405 | 15 (3.7) | NA | 209 | 20 (9.6) | NA | 0.30 [0.15; 0.61], 0.0004 | 0.0088 |
| Age: >= 70 years | 128 | 9 (7.0) | NA | 56 | 5 (8.9) | NA | 0.76 [0.24; 2.33], 0.6245 | |
| Gender: Male | 326 | 11 (3.4) | NA | 164 | 16 (9.8) | NA | 0.30 [0.14; 0.66], 0.0014 | 0.0031 |
| Gender: Female | 207 | 13 (6.3) | NA | 101 | 9 (8.9) | NA | 0.53 [0.22; 1.28], 0.1510 | |
| Region: Asia | 178 | 11 (6.2) | NA | 88 | 13 (14.8) | NA | 0.34 [0.15; 0.76], 0.0062 | 0.2675 |
| Region: Western | 355 | 13 (3.7) | NA | 177 | 12 (6.8) | NA | 0.46 [0.20; 1.03], 0.0519 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 9 (6.9) | NA | 0.43 [0.17; 1.11], 0.0734 | 0.9861 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 15 (5.7) | NA | 134 | 16 (11.9) | NA | 0.40 [0.19; 0.82], 0.0099 | |
| KRAS: Wild | 262 | 12 (4.6) | NA | 130 | 9 (6.9) | NA | 0.56 [0.24; 1.35], 0.1936 | 0.0099 |
| KRAS: Mutant | 271 | 12 (4.4) | NA | 135 | 16 (11.9) | NA | 0.29 [0.13; 0.64], 0.0012 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 4 (8.9) | NA | 0.37 [0.08; 1.66], 0.1761 | 0.3338 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 5 (4.2) | NA | 54 | 6 (11.1) | NA | 0.31 [0.09; 1.09], 0.0542 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 16 (5.0) | NA | 166 | 15 (9.0) | NA | 0.44 [0.21; 0.90], 0.0212 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Renal and urinary disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 61 (11.4) | NA | 265 | 23 (8.7) | NA | 1.10 [0.67; 1.79], 0.7131 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 25 (8.4) | NA | 147 | 12 (8.2) | NA | 0.91 [0.45; 1.83], 0.7817 | 0.0172 |
| Age: >= 65 years | 234 | 36 (15.4) | NA | 118 | 11 (9.3) | NA | 1.25 [0.62; 2.50], 0.5374 | |
| Age: <70 years | 405 | 42 (10.4) | NA | 209 | 19 (9.1) | NA | 0.99 [0.57; 1.72], 0.9720 | 0.0178 |
| Age: >= 70 years | 128 | 19 (14.8) | NA | 56 | 4 (7.1) | NA | 1.25 [0.41; 3.85], 0.6911 | |
| Gender: Male | 326 | 35 (10.7) | NA | 164 | 14 (8.5) | NA | 1.04 [0.55; 1.96], 0.9047 | 0.9113 |
| Gender: Female | 207 | 26 (12.6) | NA | 101 | 9 (8.9) | NA | 1.16 [0.52; 2.56], 0.7173 | |
| Region: Asia | 178 | 14 (7.9) | NA | 88 | 6 (6.8) | NA | 0.97 [0.37; 2.57], 0.9534 | 0.4835 |
| Region: Western | 355 | 47 (13.2) | NA | 177 | 17 (9.6) | NA | 1.14 [0.65; 2.01], 0.6491 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 32 (11.9) | NA | 131 | 12 (9.2) | NA | 1.06 [0.54; 2.09], 0.8717 | 0.8645 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 29 (11.0) | NA | 134 | 11 (8.2) | NA | 1.13 [0.55; 2.29], 0.7444 | |
| KRAS: Wild | 262 | 32 (12.2) | NA | 130 | 12 (9.2) | NA | 1.07 [0.54; 2.11], 0.8395 | 0.9654 |
| KRAS: Mutant | 271 | 29 (10.7) | NA | 135 | 11 (8.1) | NA | 1.12 [0.55; 2.27], 0.7494 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 4 (4.3) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 1.02 [0.18; 5.60], 0.9848 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 12 (10.1) | NA | 54 | 8 (14.8) | NA | 0.64 [0.26; 1.60], 0.3380 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 45 (14.1) | NA | 166 | 13 (7.8) | NA | 1.34 [0.71; 2.52], 0.3697 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Renal and urinary disorders - Haematuria

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 10 (1.9) | NA | 265 | 3 (1.1) | NA | 1.40 [0.37; 5.22], 0.6192 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 4 (1.3) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 0.79 [0.13; 4.75], 0.7977 | 0.0108 |
| Age: >= 65 years | 234 | 6 (2.6) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 2.81 [0.33; 23.75], 0.3216 | |
| Age: <70 years | 405 | 6 (1.5) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 1.37 [0.27; 7.10], 0.7032 | 0.6181 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 1.28 [0.14; 12.01], 0.8292 | |
| Gender: Male | 326 | 5 (1.5) | NA | 164 | 3 (1.8) | NA | 0.76 [0.18; 3.30], 0.7154 | 0.9794 |
| Gender: Female | 207 | 5 (2.4) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1664 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 1.16 [0.10; 12.75], 0.9059 | 0.2986 |
| Region: Western | 355 | 8 (2.3) | NA | 177 | 2 (1.1) | NA | 1.51 [0.31; 7.38], 0.6094 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 5 (1.9) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 2.11 [0.24; 18.55], 0.4922 | 0.1020 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 5 (1.9) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 1.10 [0.20; 6.02], 0.9134 | |
| KRAS: Wild | 262 | 3 (1.1) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 1.16 [0.11; 11.94], 0.8997 | 0.9868 |
| KRAS: Mutant | 271 | 7 (2.6) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 1.51 [0.30; 7.51], 0.6095 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.47 [0.03; 7.73], 0.5923 | 0.0971 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5419 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 8 (2.5) | NA | 166 | 2 (1.2) | NA | 1.67 [0.34; 8.16], 0.5241 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Renal and urinary disorders - Proteinuria

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 22 (4.1) | NA | 265 | 5 (1.9) | NA | 1.59 [0.59; 4.28], 0.3504 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 10 (3.3) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 2.03 [0.44; 9.41], 0.3555 | 0.3983 |
| Age: >= 65 years | 234 | 12 (5.1) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 1.32 [0.36; 4.89], 0.6769 | |
| Age: <70 years | 405 | 17 (4.2) | NA | 209 | 4 (1.9) | NA | 1.71 [0.57; 5.15], 0.3333 | 0.7361 |
| Age: >= 70 years | 128 | 5 (3.9) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 1.51 [0.16; 14.24], 0.7161 | |
| Gender: Male | 326 | 14 (4.3) | NA | 164 | 3 (1.8) | NA | 1.90 [0.54; 6.75], 0.3112 | 0.3702 |
| Gender: Female | 207 | 8 (3.9) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 1.16 [0.22; 6.18], 0.8640 | |
| Region: Asia | 178 | 9 (5.1) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0629 | 0.9578 |
| Region: Western | 355 | 13 (3.7) | NA | 177 | 5 (2.8) | NA | 0.90 [0.31; 2.61], 0.8526 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 12 (4.4) | NA | 131 | 5 (3.8) | NA | 0.78 [0.26; 2.31], 0.6529 | 0.9675 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 10 (3.8) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0440 | |
| KRAS: Wild | 262 | 12 (4.6) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 1.29 [0.35; 4.68], 0.7016 | 0.5713 |
| KRAS: Mutant | 271 | 10 (3.7) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 2.08 [0.45; 9.66], 0.3408 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2061 | 0.4386 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 2.39 [0.27; 20.76], 0.4175 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 13 (4.1) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 1.12 [0.35; 3.54], 0.8471 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Reproductive system and breast disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 11 (2.1) | NA | 265 | 3 (1.1) | NA | 1.66 [0.46; 6.02], 0.4325 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 9 (3.0) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 4.13 [0.52; 32.62], 0.1446 | <.0001 |
| Age: >= 65 years | 234 | 2 (0.9) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 0.38 [0.05; 3.08], 0.3498 | |
| Age: <70 years | 405 | 9 (2.2) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 4.44 [0.56; 35.14], 0.1218 | <.0001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 2 (1.6) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.27 [0.03; 2.28], 0.2073 | |
| Gender: Male | 326 | 2 (0.6) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 1.02 [0.09; 11.30], 0.9847 | 0.1571 |
| Gender: Female | 207 | 9 (4.3) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 1.94 [0.41; 9.07], 0.3925 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 0.43 [0.03; 6.95], 0.5444 | 0.0077 |
| Region: Western | 355 | 10 (2.8) | NA | 177 | 2 (1.1) | NA | 2.30 [0.50; 10.57], 0.2727 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 7 (2.6) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 1.58 [0.33; 7.64], 0.5636 | 0.7225 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 4 (1.5) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 1.72 [0.19; 15.97], 0.6295 | |
| KRAS: Wild | 262 | 5 (1.9) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 2.11 [0.24; 18.53], 0.4922 | 0.3326 |
| KRAS: Mutant | 271 | 6 (2.2) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 1.44 [0.29; 7.15], 0.6515 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 1.57 [0.16; 15.28], 0.6959 | 0.0086 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.39 [0.02; 6.24], 0.4904 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 7 (2.2) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 3.15 [0.38; 25.95], 0.2615 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 126 (23.6) | NA | 265 | 68 (25.7) | 13.9 [13.9; .] | 0.76 [0.57; 1.03], 0.0783 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 67 (22.4) | NA | 147 | 38 (25.9) | 13.9 [.; .] | 0.73 [0.48; 1.09], 0.1227 | 0.5546 |
| Age: >= 65 years | 234 | 59 (25.2) | 12.7 [11.8; .] | 118 | 30 (25.4) | NA | 0.79 [0.50; 1.24], 0.3090 | |
| Age: <70 years | 405 | 97 (24.0) | NA | 209 | 56 (26.8) | 13.9 [13.9; .] | 0.74 [0.53; 1.04], 0.0813 | 0.4965 |
| Age: >= 70 years | 128 | 29 (22.7) | NA | 56 | 12 (21.4) | NA | 0.84 [0.41; 1.69], 0.6147 | |
| Gender: Male | 326 | 70 (21.5) | NA | 164 | 38 (23.2) | 13.9 [13.9; .] | 0.82 [0.55; 1.23], 0.3394 | 0.3260 |
| Gender: Female | 207 | 56 (27.1) | 12.7 [7.3; .] | 101 | 30 (29.7) | NA | 0.65 [0.41; 1.05], 0.0771 | |
| Region: Asia | 178 | 35 (19.7) | NA | 88 | 18 (20.5) | 13.9 [.; .] | 0.88 [0.49; 1.56], 0.6555 | 0.3189 |
| Region: Western | 355 | 91 (25.6) | NA | 177 | 50 (28.2) | NA | 0.72 [0.51; 1.03], 0.0716 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 72 (26.7) | NA | 131 | 33 (25.2) | NA | 0.84 [0.55; 1.28], 0.4241 | 0.0154 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 54 (20.5) | NA | 134 | 35 (26.1) | 13.9 [.; .] | 0.68 [0.44; 1.05], 0.0812 | |
| KRAS: Wild | 262 | 56 (21.4) | NA | 130 | 37 (28.5) | 13.9 [13.9; .] | 0.64 [0.42; 0.98], 0.0398 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 70 (25.8) | NA | 135 | 31 (23.0) | NA | 0.91 [0.59; 1.40], 0.6540 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 21 (22.3) | NA | 45 | 6 (13.3) | NA | 1.41 [0.56; 3.55], 0.4639 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 27 (22.7) | NA | 54 | 12 (22.2) | NA | 0.82 [0.41; 1.65], 0.5863 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 78 (24.4) | NA | 166 | 50 (30.1) | 13.9 [.; .] | 0.64 [0.44; 0.92], 0.0161 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 56 (10.5) | NA | 265 | 28 (10.6) | NA | 0.78 [0.49; 1.24], 0.2826 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 30 (10.0) | NA | 147 | 20 (13.6) | NA | 0.54 [0.30; 0.98], 0.0402 | <.0001 |
| Age: >= 65 years | 234 | 26 (11.1) | NA | 118 | 8 (6.8) | NA | 1.22 [0.54; 2.79], 0.6290 | |
| Age: <70 years | 405 | 45 (11.1) | NA | 209 | 22 (10.5) | NA | 0.80 [0.47; 1.35], 0.3969 | 0.1080 |
| Age: >= 70 years | 128 | 11 (8.6) | NA | 56 | 6 (10.7) | NA | 0.57 [0.20; 1.65], 0.2974 | |
| Gender: Male | 326 | 28 (8.6) | NA | 164 | 15 (9.1) | NA | 0.78 [0.41; 1.48], 0.4546 | 0.8542 |
| Gender: Female | 207 | 28 (13.5) | NA | 101 | 13 (12.9) | NA | 0.67 [0.33; 1.35], 0.2544 | |
| Region: Asia | 178 | 16 (9.0) | NA | 88 | 8 (9.1) | NA | 0.87 [0.37; 2.04], 0.7418 | 0.6509 |
| Region: Western | 355 | 40 (11.3) | NA | 177 | 20 (11.3) | NA | 0.74 [0.42; 1.29], 0.2843 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 32 (11.9) | NA | 131 | 16 (12.2) | NA | 0.69 [0.37; 1.29], 0.2475 | 0.6236 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 24 (9.1) | NA | 134 | 12 (9.0) | NA | 0.86 [0.43; 1.74], 0.6739 | |
| KRAS: Wild | 262 | 24 (9.2) | NA | 130 | 15 (11.5) | NA | 0.70 [0.37; 1.36], 0.2917 | 0.0077 |
| KRAS: Mutant | 271 | 32 (11.8) | NA | 135 | 13 (9.6) | NA | 0.85 [0.44; 1.66], 0.6418 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 11 (11.7) | NA | 45 | 4 (8.9) | NA | 1.01 [0.31; 3.30], 0.9871 | 0.1775 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 12 (10.1) | NA | 54 | 7 (13.0) | NA | 0.54 [0.20; 1.43], 0.2067 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 33 (10.3) | NA | 166 | 17 (10.2) | NA | 0.77 [0.42; 1.41], 0.4006 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 41 (7.7) | NA | 265 | 24 (9.1) | NA | 0.74 [0.45; 1.24], 0.2534 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 24 (8.0) | NA | 147 | 9 (6.1) | NA | 1.19 [0.55; 2.60], 0.6567 | <.0001 |
| Age: >= 65 years | 234 | 17 (7.3) | NA | 118 | 15 (12.7) | NA | 0.49 [0.24; 0.98], 0.0406 | |
| Age: <70 years | 405 | 31 (7.7) | NA | 209 | 22 (10.5) | NA | 0.67 [0.38; 1.16], 0.1517 | 0.0007 |
| Age: >= 70 years | 128 | 10 (7.8) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 2.03 [0.43; 9.58], 0.3616 | |
| Gender: Male | 326 | 22 (6.7) | NA | 164 | 12 (7.3) | NA | 0.88 [0.43; 1.78], 0.7217 | 0.2637 |
| Gender: Female | 207 | 19 (9.2) | NA | 101 | 12 (11.9) | NA | 0.62 [0.29; 1.33], 0.2156 | |
| Region: Asia | 178 | 6 (3.4) | NA | 88 | 4 (4.5) | NA | 0.75 [0.21; 2.67], 0.6547 | 0.5978 |
| Region: Western | 355 | 35 (9.9) | NA | 177 | 20 (11.3) | NA | 0.74 [0.42; 1.30], 0.2932 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 25 (9.3) | NA | 131 | 13 (9.9) | NA | 0.80 [0.41; 1.58], 0.5259 | 0.2848 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 16 (6.1) | NA | 134 | 11 (8.2) | NA | 0.64 [0.30; 1.40], 0.2649 | |
| KRAS: Wild | 262 | 19 (7.3) | NA | 130 | 15 (11.5) | NA | 0.59 [0.30; 1.17], 0.1249 | 0.0006 |
| KRAS: Mutant | 271 | 22 (8.1) | NA | 135 | 9 (6.7) | NA | 0.99 [0.45; 2.20], 0.9896 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 7 (7.4) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0735 | 0.9969 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 4 (7.4) | NA | 0.58 [0.16; 2.10], 0.3999 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 28 (8.8) | NA | 166 | 20 (12.0) | NA | 0.64 [0.35; 1.14], 0.1245 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Skin and subcutaneous tissue disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 127 (23.8) | NA | 265 | 47 (17.7) | NA | 1.19 [0.85; 1.67], 0.3029 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 61 (20.4) | NA | 147 | 22 (15.0) | NA | 1.23 [0.75; 2.02], 0.4109 | 0.4987 |
| Age: >= 65 years | 234 | 66 (28.2) | NA | 118 | 25 (21.2) | NA | 1.14 [0.71; 1.82], 0.5903 | |
| Age: <70 years | 405 | 91 (22.5) | NA | 209 | 36 (17.2) | NA | 1.18 [0.80; 1.74], 0.4046 | 0.7874 |
| Age: >= 70 years | 128 | 36 (28.1) | NA | 56 | 11 (19.6) | NA | 1.19 [0.60; 2.39], 0.6196 | |
| Gender: Male | 326 | 73 (22.4) | NA | 164 | 25 (15.2) | NA | 1.31 [0.83; 2.08], 0.2404 | 0.0414 |
| Gender: Female | 207 | 54 (26.1) | NA | 101 | 22 (21.8) | NA | 1.02 [0.62; 1.70], 0.9295 | |
| Region: Asia | 178 | 43 (24.2) | NA | 88 | 20 (22.7) | NA | 0.91 [0.54; 1.56], 0.7442 | 0.0011 |
| Region: Western | 355 | 84 (23.7) | 13.2 [9.1; .] | 177 | 27 (15.3) | NA | 1.40 [0.91; 2.17], 0.1264 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 64 (23.7) | 13.2 [9.1; .] | 131 | 20 (15.3) | NA | 1.43 [0.86; 2.38], 0.1628 | 0.0178 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 63 (24.0) | NA | 134 | 27 (20.1) | NA | 1.04 [0.66; 1.64], 0.8589 | |
| KRAS: Wild | 262 | 67 (25.6) | NA | 130 | 25 (19.2) | NA | 1.17 [0.74; 1.87], 0.4951 | 0.7706 |
| KRAS: Mutant | 271 | 60 (22.1) | NA | 135 | 22 (16.3) | NA | 1.22 [0.74; 1.99], 0.4366 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 19 (20.2) | NA | 45 | 6 (13.3) | NA | 1.28 [0.51; 3.24], 0.6022 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 22 (18.5) | NA | 54 | 14 (25.9) | NA | 0.60 [0.30; 1.18], 0.1344 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 86 (26.9) | NA | 166 | 27 (16.3) | NA | 1.43 [0.92; 2.22], 0.1080 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Skin and subcutaneous tissue disorders - Alopecia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 35 (6.6) | NA | 265 | 3 (1.1) | NA | 4.75 [1.45; 15.52], 0.0044 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 15 (5.0) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 3.10 [0.70; 13.67], 0.1151 | 0.0488 |
| Age: >= 65 years | 234 | 20 (8.5) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 8.49 [1.13; 63.59], 0.0126 | |
| Age: <70 years | 405 | 27 (6.7) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 6.19 [1.47; 26.14], 0.0046 | 0.0933 |
| Age: >= 70 years | 128 | 8 (6.3) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 2.45 [0.28; 21.36], 0.4037 | |
| Gender: Male | 326 | 15 (4.6) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0118 | 0.9610 |
| Gender: Female | 207 | 20 (9.7) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 2.59 [0.75; 8.92], 0.1169 | |
| Region: Asia | 178 | 6 (3.4) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1626 | 0.9584 |
| Region: Western | 355 | 29 (8.2) | NA | 177 | 3 (1.7) | NA | 4.09 [1.24; 13.48], 0.0123 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 21 (7.8) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 4.25 [0.99; 18.30], 0.0345 | 0.4955 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 14 (5.3) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 6.16 [0.80; 47.24], 0.0460 | |
| KRAS: Wild | 262 | 13 (5.0) | NA | 130 | 2 (1.5) | NA | 2.87 [0.64; 12.76], 0.1478 | 0.0090 |
| KRAS: Mutant | 271 | 22 (8.1) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 8.50 [1.14; 63.41], 0.0123 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 5 (5.3) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 2.10 [0.24; 18.24], 0.4923 | 0.0008 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 1.75 [0.20; 15.65], 0.6127 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 26 (8.1) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 11.07 [1.49; 82.03], 0.0032 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Skin and subcutaneous tissue disorders - Dry skin

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 22 (4.1) | NA | 265 | 10 (3.8) | NA | 0.95 [0.45; 2.02], 0.8937 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 9 (3.0) | NA | 147 | 3 (2.0) | NA | 1.18 [0.31; 4.45], 0.8084 | 0.0970 |
| Age: >= 65 years | 234 | 13 (5.6) | NA | 118 | 7 (5.9) | NA | 0.88 [0.35; 2.23], 0.7953 | |
| Age: <70 years | 405 | 13 (3.2) | NA | 209 | 10 (4.8) | NA | 0.56 [0.24; 1.30], 0.1707 | 0.9605 |
| Age: >= 70 years | 128 | 9 (7.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0832 | |
| Gender: Male | 326 | 12 (3.7) | NA | 164 | 8 (4.9) | NA | 0.69 [0.28; 1.69], 0.4104 | 0.0011 |
| Gender: Female | 207 | 10 (4.8) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 2.17 [0.47; 9.99], 0.3084 | |
| Region: Asia | 178 | 9 (5.1) | NA | 88 | 5 (5.7) | NA | 0.72 [0.24; 2.18], 0.5609 | 0.2138 |
| Region: Western | 355 | 13 (3.7) | NA | 177 | 5 (2.8) | NA | 1.19 [0.42; 3.34], 0.7473 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 12 (4.4) | NA | 131 | 3 (2.3) | NA | 1.80 [0.50; 6.43], 0.3575 | 0.0011 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 10 (3.8) | NA | 134 | 7 (5.2) | NA | 0.60 [0.23; 1.61], 0.3066 | |
| KRAS: Wild | 262 | 14 (5.3) | NA | 130 | 4 (3.1) | NA | 1.50 [0.49; 4.59], 0.4728 | 0.0009 |
| KRAS: Mutant | 271 | 8 (3.0) | NA | 135 | 6 (4.4) | NA | 0.58 [0.20; 1.69], 0.3114 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 4 (4.3) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 1.89 [0.21; 17.42], 0.5682 | 0.0362 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 0.53 [0.12; 2.44], 0.4115 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 14 (4.4) | NA | 166 | 6 (3.6) | NA | 1.03 [0.39; 2.71], 0.9485 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Skin and subcutaneous tissue disorders - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 12 (2.3) | NA | 265 | 6 (2.3) | NA | 0.91 [0.34; 2.45], 0.8545 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 7 (2.3) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 2.93 [0.35; 24.15], 0.2957 | <.0001 |
| Age: >= 65 years | 234 | 5 (2.1) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 0.47 [0.14; 1.63], 0.2231 | |
| Age: <70 years | 405 | 10 (2.5) | NA | 209 | 6 (2.9) | NA | 0.80 [0.29; 2.24], 0.6740 | 0.9719 |
| Age: >= 70 years | 128 | 2 (1.6) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4895 | |
| Gender: Male | 326 | 7 (2.1) | NA | 164 | 4 (2.4) | NA | 0.77 [0.22; 2.67], 0.6785 | 0.4381 |
| Gender: Female | 207 | 5 (2.4) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 1.11 [0.21; 5.75], 0.9021 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0439 | 0.9659 |
| Region: Western | 355 | 12 (3.4) | NA | 177 | 4 (2.3) | NA | 1.36 [0.44; 4.26], 0.5930 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 11 (4.1) | NA | 131 | 4 (3.1) | NA | 1.24 [0.39; 3.93], 0.7198 | 0.0012 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 0.24 [0.02; 2.61], 0.1994 | |
| KRAS: Wild | 262 | 6 (2.3) | NA | 130 | 5 (3.8) | NA | 0.59 [0.18; 1.93], 0.3738 | 0.0005 |
| KRAS: Mutant | 271 | 6 (2.2) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 2.49 [0.30; 21.05], 0.3854 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4639 | 0.9718 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.95 [0.09; 10.56], 0.9661 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 8 (2.5) | NA | 166 | 5 (3.0) | NA | 0.74 [0.24; 2.29], 0.5951 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Skin and subcutaneous tissue disorders - Pruritus

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 23 (4.3) | NA | 265 | 11 (4.2) | NA | 0.93 [0.45; 1.91], 0.8400 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 12 (4.0) | NA | 147 | 6 (4.1) | NA | 0.98 [0.37; 2.64], 0.9700 | 0.8331 |
| Age: >= 65 years | 234 | 11 (4.7) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 0.95 [0.32; 2.76], 0.9178 | |
| Age: <70 years | 405 | 17 (4.2) | NA | 209 | 7 (3.3) | NA | 1.13 [0.46; 2.74], 0.7886 | 0.0137 |
| Age: >= 70 years | 128 | 6 (4.7) | NA | 56 | 4 (7.1) | NA | 0.52 [0.14; 1.90], 0.3175 | |
| Gender: Male | 326 | 14 (4.3) | NA | 164 | 4 (2.4) | NA | 1.51 [0.49; 4.63], 0.4647 | 0.0002 |
| Gender: Female | 207 | 9 (4.3) | NA | 101 | 7 (6.9) | NA | 0.58 [0.21; 1.56], 0.2736 | |
| Region: Asia | 178 | 14 (7.9) | NA | 88 | 8 (9.1) | NA | 0.76 [0.32; 1.83], 0.5468 | 0.0687 |
| Region: Western | 355 | 9 (2.5) | NA | 177 | 3 (1.7) | NA | 1.37 [0.37; 5.11], 0.6360 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 7 (2.6) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 1.51 [0.31; 7.37], 0.6081 | 0.0651 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 16 (6.1) | NA | 134 | 9 (6.7) | NA | 0.84 [0.37; 1.91], 0.6758 | |
| KRAS: Wild | 262 | 13 (5.0) | NA | 130 | 6 (4.6) | NA | 0.93 [0.35; 2.46], 0.8892 | 0.8433 |
| KRAS: Mutant | 271 | 10 (3.7) | NA | 135 | 5 (3.7) | NA | 0.92 [0.31; 2.73], 0.8831 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 0.28 [0.04; 2.04], 0.1808 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 3 (2.5) | NA | 54 | 4 (7.4) | NA | 0.34 [0.08; 1.55], 0.1469 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 18 (5.6) | NA | 166 | 5 (3.0) | NA | 1.70 [0.63; 4.61], 0.2898 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Skin and subcutaneous tissue disorders - Rash

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 21 (3.9) | NA | 265 | 5 (1.9) | NA | 1.65 [0.61; 4.43], 0.3163 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 14 (4.7) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 3.26 [0.73; 14.56], 0.1017 | 0.0017 |
| Age: >= 65 years | 234 | 7 (3.0) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 0.69 [0.16; 2.88], 0.6074 | |
| Age: <70 years | 405 | 17 (4.2) | NA | 209 | 4 (1.9) | NA | 1.87 [0.62; 5.63], 0.2557 | 0.4246 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 1.01 [0.10; 9.75], 0.9951 | |
| Gender: Male | 326 | 13 (4.0) | NA | 164 | 3 (1.8) | NA | 1.74 [0.49; 6.19], 0.3881 | 0.6545 |
| Gender: Female | 207 | 8 (3.9) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 1.25 [0.25; 6.20], 0.7882 | |
| Region: Asia | 178 | 9 (5.1) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0477 | 0.9576 |
| Region: Western | 355 | 12 (3.4) | NA | 177 | 5 (2.8) | NA | 0.87 [0.30; 2.54], 0.7970 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 7 (2.6) | NA | 131 | 3 (2.3) | NA | 0.86 [0.21; 3.46], 0.8296 | 0.0020 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 14 (5.3) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 2.83 [0.63; 12.57], 0.1543 | |
| KRAS: Wild | 262 | 12 (4.6) | NA | 130 | 2 (1.5) | NA | 2.29 [0.50; 10.41], 0.2701 | 0.0816 |
| KRAS: Mutant | 271 | 9 (3.3) | NA | 135 | 3 (2.2) | NA | 1.22 [0.32; 4.59], 0.7692 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3222 | 0.9654 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 1.78 [0.20; 16.03], 0.6012 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 14 (4.4) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 1.31 [0.42; 4.12], 0.6417 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Vascular disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 44 (8.3) | NA | 265 | 12 (4.5) | NA | 1.35 [0.70; 2.59], 0.3688 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 32 (10.7) | NA | 147 | 7 (4.8) | NA | 1.86 [0.81; 4.26], 0.1390 | 0.0028 |
| Age: >= 65 years | 234 | 12 (5.1) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 0.81 [0.28; 2.36], 0.6980 | |
| Age: <70 years | 405 | 34 (8.4) | NA | 209 | 11 (5.3) | NA | 1.24 [0.62; 2.49], 0.5452 | 0.0354 |
| Age: >= 70 years | 128 | 10 (7.8) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 2.70 [0.33; 21.74], 0.3330 | |
| Gender: Male | 326 | 21 (6.4) | NA | 164 | 7 (4.3) | NA | 1.17 [0.49; 2.78], 0.7304 | 0.2952 |
| Gender: Female | 207 | 23 (11.1) | NA | 101 | 5 (5.0) | NA | 1.50 [0.55; 4.09], 0.4238 | |
| Region: Asia | 178 | 12 (6.7) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 4.49 [0.57; 35.08], 0.1173 | 0.0003 |
| Region: Western | 355 | 32 (9.0) | NA | 177 | 11 (6.2) | NA | 1.06 [0.52; 2.14], 0.8691 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 19 (7.0) | NA | 131 | 7 (5.3) | NA | 0.87 [0.35; 2.14], 0.7609 | 0.0041 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 25 (9.5) | NA | 134 | 5 (3.7) | NA | 2.15 [0.81; 5.68], 0.1149 | |
| KRAS: Wild | 262 | 19 (7.3) | NA | 130 | 6 (4.6) | NA | 1.10 [0.43; 2.82], 0.8396 | 0.2133 |
| KRAS: Mutant | 271 | 25 (9.2) | NA | 135 | 6 (4.4) | NA | 1.60 [0.64; 3.96], 0.3075 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 8 (8.5) | NA | 45 | 4 (8.9) | NA | 0.85 [0.25; 2.89], 0.7998 | 0.0038 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 8 (6.7) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 0.48 [0.11; 2.04], 0.3117 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 28 (8.8) | NA | 166 | 5 (3.0) | NA | 2.24 [0.85; 5.91], 0.0943 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Vascular disorders - Hypertension

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 12 (2.3) | NA | 265 | 4 (1.5) | NA | 1.02 [0.32; 3.28], 0.9763 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 9 (3.0) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 3.53 [0.44; 28.42], 0.2067 | <.0001 |
| Age: >= 65 years | 234 | 3 (1.3) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 0.29 [0.05; 1.50], 0.1180 | |
| Age: <70 years | 405 | 9 (2.2) | NA | 209 | 4 (1.9) | NA | 0.86 [0.25; 2.94], 0.8074 | 0.9745 |
| Age: >= 70 years | 128 | 3 (2.3) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3876 | |
| Gender: Male | 326 | 8 (2.5) | NA | 164 | 3 (1.8) | NA | 0.99 [0.26; 3.82], 0.9868 | 0.6950 |
| Gender: Female | 207 | 4 (1.9) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 1.48 [0.15; 14.24], 0.7343 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.8026 | 0.9726 |
| Region: Western | 355 | 11 (3.1) | NA | 177 | 4 (2.3) | NA | 1.00 [0.31; 3.23], 0.9958 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 6 (2.2) | NA | 131 | 4 (3.1) | NA | 0.43 [0.11; 1.64], 0.2071 | 0.9749 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 6 (2.3) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0949 | |
| KRAS: Wild | 262 | 5 (1.9) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 1.89 [0.21; 16.87], 0.5642 | 0.1248 |
| KRAS: Mutant | 271 | 7 (2.6) | NA | 135 | 3 (2.2) | NA | 0.74 [0.18; 3.02], 0.6732 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 0.15 [0.01; 1.73], 0.0843 | 0.0046 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4344 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 7 (2.2) | NA | 166 | 2 (1.2) | NA | 1.61 [0.33; 7.98], 0.5551 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 193 (36.2) | 6.9 [4.7; 9.7] | 265 | 11 (4.2) | NA | 8.77 [4.77; 16.13], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 85 (28.4) | 10.2 [6.1; .] | 147 | 8 (5.4) | NA | 4.93 [2.38; 10.20], <.0001 | <.0001 |
| Age: >= 65 years | 234 | 108 (46.2) | 4.0 [2.8; 7.4] | 118 | 3 (2.5) | NA | 19.52 [6.19; 61.61], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 128 (31.6) | 10.2 [5.5; .] | 209 | 10 (4.8) | NA | 6.62 [3.47; 12.63], <.0001 | 0.0001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 65 (50.8) | 3.3 [2.4; 7.3] | 56 | 1 (1.8) | NA | 29.43 [4.07; 212.84], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 117 (35.9) | 7.3 [5.6; 10.2] | 164 | 5 (3.0) | NA | 12.30 [5.02; 30.13], <.0001 | 0.0009 |
| Gender: Female | 207 | 76 (36.7) | 4.7 [3.9; .] | 101 | 6 (5.9) | NA | 5.61 [2.43; 12.97], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 51 (28.7) | 15.8 [8.0; .] | 88 | 6 (6.8) | NA | 3.90 [1.67; 9.12], 0.0007 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 142 (40.0) | 4.6 [3.2; 6.9] | 177 | 5 (2.8) | NA | 14.66 [6.00; 35.81], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 109 (40.4) | 4.6 [3.0; 7.4] | 131 | 3 (2.3) | NA | 18.11 [5.74; 57.12], <.0001 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 84 (31.9) | 9.7 [6.1; .] | 134 | 8 (6.0) | NA | 5.15 [2.49; 10.67], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 104 (39.7) | 5.5 [3.3; 8.2] | 130 | 8 (6.2) | NA | 6.46 [3.14; 13.28], <.0001 | 0.0019 |
| KRAS: Mutant | 271 | 89 (32.8) | 15.8 [5.0; .] | 135 | 3 (2.2) | NA | 14.96 [4.73; 47.36], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 23 (24.5) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 9.38 [1.26; 69.97], 0.0079 | 0.0026 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 40 (33.6) | 7.3 [2.8; .] | 54 | 4 (7.4) | NA | 4.80 [1.70; 13.49], 0.0011 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 130 (40.6) | 5.5 [4.1; 8.2] | 166 | 6 (3.6) | NA | 11.27 [4.96; 25.60], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 92 (17.3) | 17.9 [15.8; .] | 265 | 7 (2.6) | NA | 5.49 [2.53; 11.89], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 33 (11.0) | NA | 147 | 5 (3.4) | NA | 2.84 [1.10; 7.35], 0.0241 | <.0001 |
| Age: >= 65 years | 234 | 59 (25.2) | 11.8 [9.7; 17.9] | 118 | 2 (1.7) | NA | 12.86 [3.12; 52.95], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 52 (12.8) | NA | 209 | 6 (2.9) | NA | 3.75 [1.60; 8.80], 0.0011 | 0.0013 |
| Age: >= 70 years | 128 | 40 (31.3) | 10.9 [7.8; 17.9] | 56 | 1 (1.8) | NA | 16.90 [2.30; 124.00], 0.0002 | |
| Gender: Male | 326 | 49 (15.0) | 17.9 [15.8; .] | 164 | 4 (2.4) | NA | 5.87 [2.11; 16.34], 0.0001 | 0.9231 |
| Gender: Female | 207 | 43 (20.8) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 4.79 [1.46; 15.70], 0.0044 | |
| Region: Asia | 178 | 42 (23.6) | 15.8 [9.7; .] | 88 | 3 (3.4) | NA | 6.44 [1.99; 20.85], 0.0004 | 0.3780 |
| Region: Western | 355 | 50 (14.1) | 17.9 [17.9; .] | 177 | 4 (2.3) | NA | 4.77 [1.71; 13.35], 0.0010 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 40 (14.8) | 17.9 [17.9; .] | 131 | 2 (1.5) | NA | 6.71 [1.60; 28.11], 0.0027 | 0.1487 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 52 (19.8) | 15.8 [15.8; .] | 134 | 5 (3.7) | NA | 4.88 [1.94; 12.26], 0.0002 | |
| KRAS: Wild | 262 | 50 (19.1) | NA | 130 | 6 (4.6) | NA | 3.36 [1.44; 7.88], 0.0030 | 0.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 42 (15.5) | 15.8 [15.8; .] | 135 | 1 (0.7) | NA | 18.43 [2.52; 134.69], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 12 (12.8) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 5.60 [0.72; 43.57], 0.0641 | 0.0068 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 21 (17.6) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 2.66 [0.78; 9.03], 0.1037 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 59 (18.4) | 15.8 [15.8; .] | 166 | 3 (1.8) | NA | 7.91 [2.46; 25.40], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 21 (3.9) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0038 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 7 (2.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0872 | 0.9990 |
| Age: >= 65 years | 234 | 14 (6.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0225 | |
| Age: <70 years | 405 | 11 (2.7) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0236 | 0.9992 |
| Age: >= 70 years | 128 | 10 (7.8) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1104 | |
| Gender: Male | 326 | 15 (4.6) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0174 | 0.9995 |
| Gender: Female | 207 | 6 (2.9) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1494 | |
| Region: Asia | 178 | 10 (5.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0588 | 0.9993 |
| Region: Western | 355 | 11 (3.1) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0281 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 7 (2.6) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0819 | 0.9991 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 14 (5.3) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0190 | |
| KRAS: Wild | 262 | 14 (5.3) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0228 | 0.9992 |
| KRAS: Mutant | 271 | 7 (2.6) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0732 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 5 (4.2) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1234 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 16 (5.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0170 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 15 (2.8) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0126 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 8 (2.7) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1196 | 1.0000 |
| Age: >= 65 years | 234 | 7 (3.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0798 | |
| Age: <70 years | 405 | 11 (2.7) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0303 | 0.9999 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2337 | |
| Gender: Male | 326 | 8 (2.5) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0581 | 0.9997 |
| Gender: Female | 207 | 7 (3.4) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1379 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9922 |
| Region: Western | 355 | 15 (4.2) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0126 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 11 (4.1) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0470 | 0.9991 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 4 (1.5) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1422 | |
| KRAS: Wild | 262 | 6 (2.3) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0788 | 0.9996 |
| KRAS: Mutant | 271 | 9 (3.3) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0764 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4480 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 5 (4.2) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1288 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 9 (2.8) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0891 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 110 (20.6) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 50 (16.7) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9987 |
| Age: >= 65 years | 234 | 60 (25.6) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 79 (19.5) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9997 |
| Age: >= 70 years | 128 | 31 (24.2) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0010 | |
| Gender: Male | 326 | 69 (21.2) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9999 |
| Gender: Female | 207 | 41 (19.8) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 3 (1.7) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3077 | 0.9926 |
| Region: Western | 355 | 107 (30.1) | 6.9 [4.7; .] | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 82 (30.4) | 7.4 [4.7; .] | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9968 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 28 (10.6) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0006 | |
| KRAS: Wild | 262 | 59 (22.5) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9997 |
| KRAS: Mutant | 271 | 51 (18.8) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 14 (14.9) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0222 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 18 (15.1) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0052 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 78 (24.4) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 12 (2.3) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 3.20 [0.41; 25.30], 0.2446 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 3 (1.0) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 0.95 [0.09; 9.68], 0.9626 | 0.9717 |
| Age: >= 65 years | 234 | 9 (3.8) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1439 | |
| Age: <70 years | 405 | 6 (1.5) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 1.68 [0.19; 14.76], 0.6342 | 0.9804 |
| Age: >= 70 years | 128 | 6 (4.7) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2613 | |
| Gender: Male | 326 | 8 (2.5) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1309 | 0.9760 |
| Gender: Female | 207 | 4 (1.9) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.96 [0.09; 10.14], 0.9715 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1282 | 0.9790 |
| Region: Western | 355 | 12 (3.4) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0787 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1591 | 0.9706 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 3 (1.1) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 0.94 [0.09; 10.38], 0.9593 | |
| KRAS: Wild | 262 | 7 (2.7) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 1.88 [0.22; 15.97], 0.5585 | 0.9725 |
| KRAS: Mutant | 271 | 5 (1.8) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2538 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9999 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7341 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 10 (3.1) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 2.62 [0.31; 22.02], 0.3566 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 65 (12.2) | NA | 265 | 36 (13.6) | NA | 0.73 [0.48; 1.11], 0.1400 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 38 (12.7) | NA | 147 | 17 (11.6) | NA | 0.90 [0.50; 1.62], 0.7240 | 0.0007 |
| Age: >= 65 years | 234 | 27 (11.5) | NA | 118 | 19 (16.1) | NA | 0.57 [0.31; 1.05], 0.0696 | |
| Age: <70 years | 405 | 45 (11.1) | NA | 209 | 26 (12.4) | NA | 0.73 [0.44; 1.20], 0.2104 | 0.6926 |
| Age: >= 70 years | 128 | 20 (15.6) | NA | 56 | 10 (17.9) | NA | 0.63 [0.28; 1.42], 0.2619 | |
| Gender: Male | 326 | 37 (11.3) | NA | 164 | 21 (12.8) | NA | 0.69 [0.40; 1.21], 0.1968 | 0.7849 |
| Gender: Female | 207 | 28 (13.5) | NA | 101 | 15 (14.9) | NA | 0.73 [0.38; 1.39], 0.3301 | |
| Region: Asia | 178 | 18 (10.1) | NA | 88 | 11 (12.5) | NA | 0.60 [0.28; 1.32], 0.2011 | 0.4226 |
| Region: Western | 355 | 47 (13.2) | NA | 177 | 25 (14.1) | NA | 0.79 [0.48; 1.29], 0.3435 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 30 (11.1) | NA | 131 | 15 (11.5) | NA | 0.80 [0.42; 1.52], 0.4958 | 0.5805 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 35 (13.3) | NA | 134 | 21 (15.7) | NA | 0.70 [0.40; 1.21], 0.1999 | |
| KRAS: Wild | 262 | 35 (13.4) | NA | 130 | 16 (12.3) | NA | 0.93 [0.51; 1.70], 0.8158 | 0.0072 |
| KRAS: Mutant | 271 | 30 (11.1) | NA | 135 | 20 (14.8) | NA | 0.57 [0.32; 1.03], 0.0600 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 10 (10.6) | NA | 45 | 8 (17.8) | NA | 0.55 [0.22; 1.42], 0.2142 | 0.1077 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 14 (11.8) | NA | 54 | 6 (11.1) | NA | 0.69 [0.25; 1.94], 0.4773 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 41 (12.8) | NA | 166 | 22 (13.3) | NA | 0.79 [0.47; 1.35], 0.3961 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Abdominal pain

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 12 (2.3) | NA | 265 | 10 (3.8) | NA | 0.47 [0.20; 1.12], 0.0803 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 6 (2.0) | NA | 147 | 5 (3.4) | NA | 0.49 [0.14; 1.70], 0.2487 | 0.8086 |
| Age: >= 65 years | 234 | 6 (2.6) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 0.49 [0.14; 1.73], 0.2572 | |
| Age: <70 years | 405 | 6 (1.5) | NA | 209 | 8 (3.8) | NA | 0.31 [0.10; 0.96], 0.0317 | 0.0025 |
| Age: >= 70 years | 128 | 6 (4.7) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 1.20 [0.22; 6.49], 0.8330 | |
| Gender: Male | 326 | 5 (1.5) | NA | 164 | 4 (2.4) | NA | 0.43 [0.11; 1.72], 0.2179 | 0.5024 |
| Gender: Female | 207 | 7 (3.4) | NA | 101 | 6 (5.9) | NA | 0.37 [0.11; 1.17], 0.0783 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0455 | 0.7819 |
| Region: Western | 355 | 11 (3.1) | NA | 177 | 9 (5.1) | NA | 0.54 [0.22; 1.31], 0.1638 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 6 (2.2) | NA | 131 | 4 (3.1) | NA | 0.63 [0.18; 2.24], 0.4726 | 0.3162 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 6 (2.3) | NA | 134 | 6 (4.5) | NA | 0.36 [0.11; 1.20], 0.0830 | |
| KRAS: Wild | 262 | 6 (2.3) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 0.71 [0.17; 3.01], 0.6362 | 0.0130 |
| KRAS: Mutant | 271 | 6 (2.2) | NA | 135 | 7 (5.2) | NA | 0.37 [0.12; 1.11], 0.0649 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 0.33 [0.05; 1.97], 0.1991 | 0.0412 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 3 (2.5) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.96 [0.09; 10.64], 0.9715 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 7 (2.2) | NA | 166 | 6 (3.6) | NA | 0.44 [0.14; 1.39], 0.1498 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Diarrhoea

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 16 (3.0) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 5.65 [0.74; 43.31], 0.0605 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 7 (2.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1507 | 0.9763 |
| Age: >= 65 years | 234 | 9 (3.8) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 3.56 [0.43; 29.16], 0.2077 | |
| Age: <70 years | 405 | 9 (2.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1086 | 0.9725 |
| Age: >= 70 years | 128 | 7 (5.5) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 2.54 [0.30; 21.26], 0.3724 | |
| Gender: Male | 326 | 7 (2.1) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 2.14 [0.25; 18.51], 0.4789 | 0.9707 |
| Gender: Female | 207 | 9 (4.3) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0696 | |
| Region: Asia | 178 | 3 (1.7) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 0.73 [0.06; 8.56], 0.7978 | 0.9721 |
| Region: Western | 355 | 13 (3.7) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0271 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0579 | 0.9768 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 7 (2.7) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 2.08 [0.24; 18.16], 0.5000 | |
| KRAS: Wild | 262 | 7 (2.7) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0994 | 0.9772 |
| KRAS: Mutant | 271 | 9 (3.3) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 2.92 [0.36; 23.89], 0.2959 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5716 | 0.9993 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.82 [0.07; 10.17], 0.8771 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 11 (3.4) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0348 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Nausea

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 10 (1.9) | NA | 265 | 3 (1.1) | NA | 1.21 [0.32; 4.55], 0.7827 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 5 (1.7) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 0.95 [0.18; 5.09], 0.9488 | 0.2484 |
| Age: >= 65 years | 234 | 5 (2.1) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 1.62 [0.18; 14.96], 0.6657 | |
| Age: <70 years | 405 | 6 (1.5) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 1.24 [0.24; 6.35], 0.7942 | 0.9628 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.84 [0.08; 9.22], 0.8895 | |
| Gender: Male | 326 | 6 (1.8) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1323 | 0.9757 |
| Gender: Female | 207 | 4 (1.9) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 0.50 [0.11; 2.40], 0.3812 | |
| Region: Asia | 178 | 4 (2.2) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 0.85 [0.15; 4.73], 0.8571 | 0.0408 |
| Region: Western | 355 | 6 (1.7) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 1.91 [0.21; 17.07], 0.5544 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 3 (1.1) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4410 | 0.9797 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 7 (2.7) | NA | 134 | 3 (2.2) | NA | 1.02 [0.26; 4.00], 0.9747 | |
| KRAS: Wild | 262 | 7 (2.7) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 2.86 [0.35; 23.51], 0.3077 | 0.0036 |
| KRAS: Mutant | 271 | 3 (1.1) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 0.36 [0.05; 2.90], 0.3227 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6831 | 0.5738 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.86 [0.08; 9.46], 0.8993 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 7 (2.2) | NA | 166 | 2 (1.2) | NA | 1.26 [0.25; 6.27], 0.7794 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Vomiting

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 11 (2.1) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 4.37 [0.56; 34.26], 0.1258 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 6 (2.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1317 | 0.9780 |
| Age: >= 65 years | 234 | 5 (2.1) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 2.00 [0.23; 17.46], 0.5241 | |
| Age: <70 years | 405 | 7 (1.7) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 2.72 [0.33; 22.54], 0.3333 | 0.9796 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2855 | |
| Gender: Male | 326 | 6 (1.8) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0971 | 0.9766 |
| Gender: Female | 207 | 5 (2.4) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 1.90 [0.21; 17.49], 0.5662 | |
| Region: Asia | 178 | 3 (1.7) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2768 | 0.9748 |
| Region: Western | 355 | 8 (2.3) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 3.17 [0.39; 25.80], 0.2549 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 5 (1.9) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 1.89 [0.21; 16.72], 0.5611 | 0.9788 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 6 (2.3) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1261 | |
| KRAS: Wild | 262 | 8 (3.1) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0720 | 0.9791 |
| KRAS: Mutant | 271 | 3 (1.1) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 1.11 [0.11; 11.27], 0.9321 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9999 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5298 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 10 (3.1) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 3.80 [0.48; 30.22], 0.1750 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 72 (13.5) | NA | 265 | 36 (13.6) | NA | 0.87 [0.58; 1.32], 0.5170 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 35 (11.7) | NA | 147 | 21 (14.3) | NA | 0.75 [0.43; 1.31], 0.3074 | 0.0115 |
| Age: >= 65 years | 234 | 37 (15.8) | 18.2 [14.0; .] | 118 | 15 (12.7) | NA | 1.13 [0.61; 2.13], 0.6928 | |
| Age: <70 years | 405 | 51 (12.6) | NA | 209 | 27 (12.9) | NA | 0.87 [0.54; 1.40], 0.5580 | 0.9843 |
| Age: >= 70 years | 128 | 21 (16.4) | 18.2 [12.3; .] | 56 | 9 (16.1) | NA | 0.76 [0.32; 1.80], 0.5343 | |
| Gender: Male | 326 | 36 (11.0) | 18.2 [18.2; .] | 164 | 21 (12.8) | NA | 0.82 [0.46; 1.43], 0.4780 | 0.3698 |
| Gender: Female | 207 | 36 (17.4) | NA | 101 | 15 (14.9) | NA | 0.88 [0.47; 1.65], 0.6974 | |
| Region: Asia | 178 | 10 (5.6) | NA | 88 | 8 (9.1) | NA | 0.62 [0.24; 1.65], 0.3364 | 0.0237 |
| Region: Western | 355 | 62 (17.5) | 18.2 [14.0; .] | 177 | 28 (15.8) | NA | 0.94 [0.59; 1.48], 0.7804 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 54 (20.0) | 18.2 [18.2; .] | 131 | 24 (18.3) | NA | 0.92 [0.56; 1.51], 0.7404 | 0.0820 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 18 (6.8) | NA | 134 | 12 (9.0) | NA | 0.71 [0.33; 1.51], 0.3734 | |
| KRAS: Wild | 262 | 33 (12.6) | NA | 130 | 20 (15.4) | NA | 0.74 [0.42; 1.33], 0.3200 | 0.0369 |
| KRAS: Mutant | 271 | 39 (14.4) | 18.2 [18.2; .] | 135 | 16 (11.9) | NA | 1.02 [0.56; 1.84], 0.9527 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 8 (8.5) | NA | 45 | 6 (13.3) | NA | 0.59 [0.20; 1.71], 0.3230 | 0.0251 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 17 (14.3) | NA | 54 | 8 (14.8) | NA | 0.86 [0.36; 2.04], 0.7364 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 47 (14.7) | 18.2 [18.2; .] | 166 | 22 (13.3) | NA | 0.96 [0.56; 1.64], 0.8751 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Asthenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 20 (3.8) | NA | 265 | 8 (3.0) | NA | 1.03 [0.45; 2.36], 0.9490 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 8 (2.7) | NA | 147 | 4 (2.7) | NA | 0.79 [0.23; 2.68], 0.7078 | 0.2290 |
| Age: >= 65 years | 234 | 12 (5.1) | NA | 118 | 4 (3.4) | NA | 1.36 [0.43; 4.26], 0.6004 | |
| Age: <70 years | 405 | 15 (3.7) | NA | 209 | 5 (2.4) | NA | 1.36 [0.49; 3.76], 0.5568 | 0.0103 |
| Age: >= 70 years | 128 | 5 (3.9) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 0.46 [0.10; 2.02], 0.2935 | |
| Gender: Male | 326 | 7 (2.1) | NA | 164 | 4 (2.4) | NA | 0.68 [0.19; 2.38], 0.5435 | 0.1274 |
| Gender: Female | 207 | 13 (6.3) | NA | 101 | 4 (4.0) | NA | 1.24 [0.39; 3.93], 0.7094 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Region: Western | 355 | 20 (5.6) | NA | 177 | 8 (4.5) | NA | 1.03 [0.45; 2.36], 0.9490 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 20 (7.4) | NA | 131 | 8 (6.1) | NA | 1.01 [0.44; 2.31], 0.9903 | 1.0000 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 7 (2.7) | NA | 130 | 5 (3.8) | NA | 0.58 [0.18; 1.88], 0.3610 | 0.0006 |
| KRAS: Mutant | 271 | 13 (4.8) | NA | 135 | 3 (2.2) | NA | 1.76 [0.50; 6.24], 0.3761 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2191 | 0.5333 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 3 (2.5) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 0.62 [0.10; 3.74], 0.6022 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 14 (4.4) | NA | 166 | 6 (3.6) | NA | 0.85 [0.31; 2.30], 0.7438 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Fatigue

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 22 (4.1) | NA | 265 | 15 (5.7) | NA | 0.71 [0.35; 1.44], 0.3427 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 12 (4.0) | NA | 147 | 8 (5.4) | NA | 0.72 [0.28; 1.88], 0.5044 | 0.7906 |
| Age: >= 65 years | 234 | 10 (4.3) | NA | 118 | 7 (5.9) | NA | 0.76 [0.27; 2.13], 0.5977 | |
| Age: <70 years | 405 | 14 (3.5) | NA | 209 | 12 (5.7) | NA | 0.54 [0.24; 1.21], 0.1279 | 0.0160 |
| Age: >= 70 years | 128 | 8 (6.3) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 1.16 [0.23; 5.90], 0.8544 | |
| Gender: Male | 326 | 9 (2.8) | 18.2 [18.2; .] | 164 | 10 (6.1) | NA | 0.51 [0.19; 1.34], 0.1624 | 0.0096 |
| Gender: Female | 207 | 13 (6.3) | NA | 101 | 5 (5.0) | NA | 1.01 [0.35; 2.92], 0.9914 | |
| Region: Asia | 178 | 5 (2.8) | NA | 88 | 6 (6.8) | NA | 0.45 [0.13; 1.56], 0.1965 | 0.0072 |
| Region: Western | 355 | 17 (4.8) | NA | 177 | 9 (5.1) | NA | 0.88 [0.37; 2.08], 0.7718 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 13 (4.8) | NA | 131 | 6 (4.6) | NA | 1.10 [0.38; 3.19], 0.8542 | 0.0032 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 9 (3.4) | NA | 134 | 9 (6.7) | NA | 0.48 [0.18; 1.26], 0.1292 | |
| KRAS: Wild | 262 | 10 (3.8) | NA | 130 | 7 (5.4) | NA | 0.78 [0.26; 2.33], 0.6532 | 0.3889 |
| KRAS: Mutant | 271 | 12 (4.4) | 18.2 [18.2; .] | 135 | 8 (5.9) | NA | 0.67 [0.27; 1.67], 0.3887 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 4 (8.9) | NA | 0.11 [0.01; 1.01], 0.0194 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 4 (7.4) | NA | 0.58 [0.16; 2.12], 0.4085 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 15 (4.7) | NA | 166 | 7 (4.2) | NA | 1.17 [0.42; 3.31], 0.7606 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 18 (3.4) | NA | 265 | 12 (4.5) | NA | 0.65 [0.31; 1.36], 0.2487 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 9 (3.0) | NA | 147 | 8 (5.4) | NA | 0.53 [0.20; 1.37], 0.1824 | 0.0250 |
| Age: >= 65 years | 234 | 9 (3.8) | NA | 118 | 4 (3.4) | NA | 0.80 [0.24; 2.72], 0.7255 | |
| Age: <70 years | 405 | 13 (3.2) | NA | 209 | 9 (4.3) | NA | 0.69 [0.30; 1.63], 0.4006 | 0.7963 |
| Age: >= 70 years | 128 | 5 (3.9) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 0.45 [0.09; 2.18], 0.3116 | |
| Gender: Male | 326 | 13 (4.0) | NA | 164 | 8 (4.9) | NA | 0.74 [0.30; 1.79], 0.4972 | 0.2577 |
| Gender: Female | 207 | 5 (2.4) | NA | 101 | 4 (4.0) | NA | 0.53 [0.13; 2.12], 0.3583 | |
| Region: Asia | 178 | 3 (1.7) | NA | 88 | 3 (3.4) | NA | 0.44 [0.09; 2.18], 0.2992 | 0.1540 |
| Region: Western | 355 | 15 (4.2) | NA | 177 | 9 (5.1) | NA | 0.72 [0.31; 1.67], 0.4430 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 15 (5.6) | NA | 131 | 9 (6.9) | NA | 0.68 [0.29; 1.57], 0.3587 | 0.2043 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 3 (1.1) | NA | 134 | 3 (2.2) | NA | 0.46 [0.09; 2.30], 0.3348 | |
| KRAS: Wild | 262 | 10 (3.8) | NA | 130 | 7 (5.4) | NA | 0.66 [0.25; 1.74], 0.3977 | 0.6377 |
| KRAS: Mutant | 271 | 8 (3.0) | NA | 135 | 5 (3.7) | NA | 0.63 [0.20; 2.01], 0.4314 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.80 [0.07; 9.67], 0.8592 | 0.0033 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 7 (5.9) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 1.67 [0.34; 8.16], 0.5232 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 9 (2.8) | NA | 166 | 9 (5.4) | NA | 0.48 [0.19; 1.23], 0.1178 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Hepatobiliary disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 34 (6.4) | NA | 265 | 18 (6.8) | NA | 0.78 [0.43; 1.39], 0.3923 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 19 (6.4) | NA | 147 | 10 (6.8) | NA | 0.82 [0.38; 1.80], 0.6249 | 0.7633 |
| Age: >= 65 years | 234 | 15 (6.4) | NA | 118 | 8 (6.8) | NA | 0.70 [0.29; 1.72], 0.4403 | |
| Age: <70 years | 405 | 25 (6.2) | NA | 209 | 14 (6.7) | NA | 0.79 [0.41; 1.54], 0.4896 | 0.8902 |
| Age: >= 70 years | 128 | 9 (7.0) | NA | 56 | 4 (7.1) | NA | 0.81 [0.24; 2.76], 0.7409 | |
| Gender: Male | 326 | 23 (7.1) | NA | 164 | 13 (7.9) | NA | 0.75 [0.38; 1.50], 0.4219 | 0.8846 |
| Gender: Female | 207 | 11 (5.3) | NA | 101 | 5 (5.0) | NA | 0.64 [0.21; 1.99], 0.4404 | |
| Region: Asia | 178 | 8 (4.5) | NA | 88 | 6 (6.8) | NA | 0.53 [0.18; 1.57], 0.2480 | 0.0793 |
| Region: Western | 355 | 26 (7.3) | NA | 177 | 12 (6.8) | NA | 0.90 [0.45; 1.80], 0.7631 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 20 (7.4) | NA | 131 | 8 (6.1) | NA | 0.95 [0.41; 2.20], 0.9103 | 0.0418 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 14 (5.3) | NA | 134 | 10 (7.5) | NA | 0.60 [0.26; 1.36], 0.2144 | |
| KRAS: Wild | 262 | 22 (8.4) | NA | 130 | 8 (6.2) | NA | 1.05 [0.46; 2.40], 0.9064 | 0.0005 |
| KRAS: Mutant | 271 | 12 (4.4) | NA | 135 | 10 (7.4) | NA | 0.55 [0.24; 1.28], 0.1594 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 7 (7.4) | NA | 45 | 5 (11.1) | NA | 0.57 [0.18; 1.82], 0.3365 | 0.1477 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 1.44 [0.29; 7.18], 0.6571 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 21 (6.6) | NA | 166 | 11 (6.6) | NA | 0.66 [0.31; 1.40], 0.2747 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 11 (2.1) | NA | 265 | 4 (1.5) | NA | 1.16 [0.36; 3.71], 0.8033 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 8 (2.7) | NA | 147 | 3 (2.0) | NA | 1.10 [0.28; 4.29], 0.8871 | 0.7352 |
| Age: >= 65 years | 234 | 3 (1.3) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 1.80 [0.18; 17.64], 0.6103 | |
| Age: <70 years | 405 | 10 (2.5) | NA | 209 | 4 (1.9) | NA | 1.17 [0.36; 3.82], 0.7961 | 0.9773 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4142 | |
| Gender: Male | 326 | 8 (2.5) | NA | 164 | 4 (2.4) | NA | 0.99 [0.30; 3.29], 0.9856 | 0.9697 |
| Gender: Female | 207 | 3 (1.4) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5104 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5637 | 0.9722 |
| Region: Western | 355 | 10 (2.8) | NA | 177 | 4 (2.3) | NA | 1.07 [0.33; 3.48], 0.9137 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 8 (3.0) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 1.56 [0.32; 7.58], 0.5758 | 0.0852 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 3 (1.1) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 0.61 [0.10; 3.74], 0.5855 | |
| KRAS: Wild | 262 | 8 (3.1) | NA | 130 | 2 (1.5) | NA | 1.62 [0.33; 7.86], 0.5447 | 0.0678 |
| KRAS: Mutant | 271 | 3 (1.1) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 0.70 [0.12; 4.20], 0.6953 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 4 (4.3) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1786 | 0.9993 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5142 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 6 (1.9) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 0.60 [0.16; 2.26], 0.4450 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Infections and infestations

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 38 (7.1) | NA | 265 | 13 (4.9) | NA | 1.15 [0.59; 2.24], 0.6834 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 21 (7.0) | NA | 147 | 8 (5.4) | NA | 1.14 [0.47; 2.78], 0.7693 | 0.8158 |
| Age: >= 65 years | 234 | 17 (7.3) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 1.32 [0.47; 3.67], 0.5929 | |
| Age: <70 years | 405 | 31 (7.7) | NA | 209 | 12 (5.7) | NA | 1.16 [0.57; 2.35], 0.6822 | 0.2054 |
| Age: >= 70 years | 128 | 7 (5.5) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 2.05 [0.24; 17.76], 0.5043 | |
| Gender: Male | 326 | 22 (6.7) | NA | 164 | 7 (4.3) | NA | 1.20 [0.50; 2.87], 0.6833 | 0.5389 |
| Gender: Female | 207 | 16 (7.7) | NA | 101 | 6 (5.9) | NA | 0.98 [0.34; 2.83], 0.9675 | |
| Region: Asia | 178 | 16 (9.0) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 5.95 [0.78; 45.58], 0.0512 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 22 (6.2) | NA | 177 | 12 (6.8) | NA | 0.72 [0.34; 1.52], 0.3829 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 17 (6.3) | NA | 131 | 9 (6.9) | NA | 0.67 [0.28; 1.61], 0.3691 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 21 (8.0) | NA | 134 | 4 (3.0) | NA | 2.13 [0.72; 6.30], 0.1638 | |
| KRAS: Wild | 262 | 19 (7.3) | NA | 130 | 9 (6.9) | NA | 0.89 [0.38; 2.07], 0.7851 | 0.0060 |
| KRAS: Mutant | 271 | 19 (7.0) | NA | 135 | 4 (3.0) | NA | 1.67 [0.55; 5.05], 0.3566 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 6 (6.4) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 3.07 [0.37; 25.62], 0.2765 | 0.0412 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 7 (5.9) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 1.21 [0.24; 6.00], 0.8174 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 25 (7.8) | NA | 166 | 9 (5.4) | NA | 0.82 [0.37; 1.86], 0.6395 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 152 (28.5) | 15.4 [9.3; .] | 265 | 38 (14.3) | 18.6 [.; .] | 2.12 [1.46; 3.09], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 75 (25.1) | NA | 147 | 23 (15.6) | NA | 1.68 [1.02; 2.77], 0.0390 | 0.0207 |
| Age: >= 65 years | 234 | 77 (32.9) | 15.4 [9.2; .] | 118 | 15 (12.7) | 18.6 [.; .] | 2.67 [1.50; 4.77], 0.0005 | |
| Age: <70 years | 405 | 105 (25.9) | 16.0 [9.3; 16.0] | 209 | 30 (14.4) | 18.6 [.; .] | 1.82 [1.18; 2.81], 0.0063 | 0.1581 |
| Age: >= 70 years | 128 | 47 (36.7) | 15.4 [5.8; .] | 56 | 8 (14.3) | NA | 2.89 [1.34; 6.23], 0.0046 | |
| Gender: Male | 326 | 78 (23.9) | 16.0 [16.0; .] | 164 | 25 (15.2) | 18.6 [.; .] | 1.55 [0.98; 2.47], 0.0596 | <.0001 |
| Gender: Female | 207 | 74 (35.7) | 9.3 [5.5; .] | 101 | 13 (12.9) | NA | 3.32 [1.70; 6.50], 0.0002 | |
| Region: Asia | 178 | 80 (44.9) | 4.2 [2.6; 8.8] | 88 | 11 (12.5) | NA | 3.83 [2.03; 7.21], <.0001 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 72 (20.3) | NA | 177 | 27 (15.3) | 18.6 [.; .] | 1.32 [0.82; 2.14], 0.2465 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 53 (19.6) | NA | 131 | 20 (15.3) | 18.6 [.; .] | 1.25 [0.71; 2.18], 0.4367 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 99 (37.6) | 8.8 [5.5; 15.4] | 134 | 18 (13.4) | NA | 3.00 [1.79; 5.02], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 77 (29.4) | 15.4 [9.2; .] | 130 | 15 (11.5) | NA | 2.69 [1.52; 4.77], 0.0004 | 0.0011 |
| KRAS: Mutant | 271 | 75 (27.7) | 16.0 [8.8; .] | 135 | 23 (17.0) | 18.6 [.; .] | 1.72 [1.04; 2.84], 0.0324 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 28 (29.8) | NA | 45 | 8 (17.8) | NA | 1.86 [0.80; 4.31], 0.1402 | 0.4033 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 32 (26.9) | NA | 54 | 10 (18.5) | 18.6 [.; .] | 1.83 [0.80; 4.20], 0.1496 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 92 (28.8) | 15.4 [9.2; .] | 166 | 20 (12.0) | NA | 2.22 [1.36; 3.62], 0.0010 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Blood alkaline phosphatase increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 18 (3.4) | NA | 265 | 13 (4.9) | NA | 0.68 [0.31; 1.47], 0.3263 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 11 (3.7) | NA | 147 | 10 (6.8) | NA | 0.61 [0.24; 1.54], 0.2897 | 0.2335 |
| Age: >= 65 years | 234 | 7 (3.0) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 0.81 [0.20; 3.33], 0.7684 | |
| Age: <70 years | 405 | 14 (3.5) | NA | 209 | 11 (5.3) | NA | 0.70 [0.30; 1.64], 0.4050 | 0.5339 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.53 [0.08; 3.46], 0.4991 | |
| Gender: Male | 326 | 8 (2.5) | NA | 164 | 7 (4.3) | NA | 0.57 [0.21; 1.59], 0.2800 | 0.0325 |
| Gender: Female | 207 | 10 (4.8) | NA | 101 | 6 (5.9) | NA | 0.96 [0.28; 3.32], 0.9481 | |
| Region: Asia | 178 | 7 (3.9) | NA | 88 | 4 (4.5) | NA | 0.66 [0.18; 2.38], 0.5188 | 0.5026 |
| Region: Western | 355 | 11 (3.1) | NA | 177 | 9 (5.1) | NA | 0.69 [0.26; 1.83], 0.4573 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 5 (3.8) | NA | 0.93 [0.28; 3.11], 0.9108 | 0.1685 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 9 (3.4) | NA | 134 | 8 (6.0) | NA | 0.52 [0.19; 1.46], 0.2087 | |
| KRAS: Wild | 262 | 9 (3.4) | NA | 130 | 6 (4.6) | NA | 0.59 [0.20; 1.72], 0.3279 | 0.7869 |
| KRAS: Mutant | 271 | 9 (3.3) | NA | 135 | 7 (5.2) | NA | 0.79 [0.26; 2.43], 0.6841 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 1.56 [0.16; 15.04], 0.7004 | 0.2329 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 7 (5.9) | NA | 54 | 6 (11.1) | NA | 0.57 [0.15; 2.15], 0.4038 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 8 (2.5) | NA | 166 | 6 (3.6) | NA | 0.60 [0.21; 1.77], 0.3530 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Blood bilirubin increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 22 (4.1) | NA | 265 | 10 (3.8) | NA | 1.08 [0.51; 2.28], 0.8437 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 12 (4.0) | NA | 147 | 5 (3.4) | NA | 1.14 [0.40; 3.24], 0.8081 | 0.4572 |
| Age: >= 65 years | 234 | 10 (4.3) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 0.90 [0.30; 2.74], 0.8594 | |
| Age: <70 years | 405 | 17 (4.2) | NA | 209 | 8 (3.8) | NA | 1.05 [0.45; 2.44], 0.9064 | 0.8729 |
| Age: >= 70 years | 128 | 5 (3.9) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.87 [0.15; 4.93], 0.8774 | |
| Gender: Male | 326 | 15 (4.6) | NA | 164 | 8 (4.9) | NA | 0.85 [0.35; 2.02], 0.7086 | 0.0924 |
| Gender: Female | 207 | 7 (3.4) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 1.62 [0.34; 7.83], 0.5417 | |
| Region: Asia | 178 | 6 (3.4) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 1.44 [0.29; 7.16], 0.6526 | 0.2425 |
| Region: Western | 355 | 16 (4.5) | NA | 177 | 8 (4.5) | NA | 0.99 [0.42; 2.31], 0.9746 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 14 (5.2) | NA | 131 | 7 (5.3) | NA | 0.92 [0.37; 2.28], 0.8491 | 0.2639 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 8 (3.0) | NA | 134 | 3 (2.2) | NA | 1.36 [0.36; 5.16], 0.6484 | |
| KRAS: Wild | 262 | 10 (3.8) | NA | 130 | 4 (3.1) | NA | 1.22 [0.38; 3.93], 0.7380 | 0.5393 |
| KRAS: Mutant | 271 | 12 (4.4) | NA | 135 | 6 (4.4) | NA | 0.98 [0.37; 2.63], 0.9757 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 6 (6.4) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 0.84 [0.21; 3.41], 0.8056 | 0.5959 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0995 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 10 (3.1) | NA | 166 | 7 (4.2) | NA | 0.60 [0.22; 1.62], 0.3077 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 17 (3.2) | NA | 265 | 10 (3.8) | NA | 0.70 [0.31; 1.55], 0.3717 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 11 (3.7) | NA | 147 | 6 (4.1) | NA | 0.73 [0.26; 2.00], 0.5342 | 0.3934 |
| Age: >= 65 years | 234 | 6 (2.6) | NA | 118 | 4 (3.4) | NA | 0.67 [0.19; 2.38], 0.5310 | |
| Age: <70 years | 405 | 12 (3.0) | NA | 209 | 7 (3.3) | NA | 0.69 [0.27; 1.80], 0.4481 | 0.3936 |
| Age: >= 70 years | 128 | 5 (3.9) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 0.66 [0.15; 2.83], 0.5716 | |
| Gender: Male | 326 | 9 (2.8) | NA | 164 | 6 (3.7) | NA | 0.69 [0.24; 1.95], 0.4829 | 0.6254 |
| Gender: Female | 207 | 8 (3.9) | NA | 101 | 4 (4.0) | NA | 0.66 [0.18; 2.47], 0.5395 | |
| Region: Asia | 178 | 7 (3.9) | NA | 88 | 3 (3.4) | NA | 1.06 [0.27; 4.13], 0.9327 | 0.1021 |
| Region: Western | 355 | 10 (2.8) | NA | 177 | 7 (4.0) | NA | 0.54 [0.20; 1.47], 0.2253 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 7 (5.3) | NA | 0.50 [0.18; 1.38], 0.1705 | 0.0127 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 8 (3.0) | NA | 134 | 3 (2.2) | NA | 1.22 [0.32; 4.67], 0.7725 | |
| KRAS: Wild | 262 | 10 (3.8) | NA | 130 | 6 (4.6) | NA | 0.73 [0.26; 2.02], 0.5379 | 0.8863 |
| KRAS: Mutant | 271 | 7 (2.6) | NA | 135 | 4 (3.0) | NA | 0.65 [0.18; 2.33], 0.5083 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2461 | 0.0231 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 0.19 [0.03; 1.25], 0.0609 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 12 (3.8) | NA | 166 | 7 (4.2) | NA | 0.76 [0.29; 1.94], 0.5594 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Lymphocyte count decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 11 (2.1) | NA | 265 | 3 (1.1) | NA | 1.47 [0.40; 5.42], 0.5564 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 3 (1.0) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 1.04 [0.10; 10.26], 0.9755 | 0.7143 |
| Age: >= 65 years | 234 | 8 (3.4) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 1.68 [0.34; 8.14], 0.5179 | |
| Age: <70 years | 405 | 6 (1.5) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 1.33 [0.26; 6.71], 0.7304 | 0.7483 |
| Age: >= 70 years | 128 | 5 (3.9) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 1.76 [0.19; 15.83], 0.6115 | |
| Gender: Male | 326 | 8 (2.5) | NA | 164 | 2 (1.2) | NA | 1.76 [0.37; 8.34], 0.4697 | 0.3547 |
| Gender: Female | 207 | 3 (1.4) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.72 [0.05; 10.84], 0.8128 | |
| Region: Asia | 178 | 7 (3.9) | NA | 88 | 3 (3.4) | NA | 1.09 [0.28; 4.25], 0.8979 | 0.9764 |
| Region: Western | 355 | 4 (1.1) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2914 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 2 (0.7) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4477 | 0.9796 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 9 (3.4) | NA | 134 | 3 (2.2) | NA | 1.47 [0.39; 5.48], 0.5641 | |
| KRAS: Wild | 262 | 7 (2.7) | NA | 130 | 2 (1.5) | NA | 1.28 [0.26; 6.36], 0.7611 | 0.7759 |
| KRAS: Mutant | 271 | 4 (1.5) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 1.88 [0.20; 17.47], 0.5713 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3787 | 0.9994 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0268 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 9 (2.8) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 3.66 [0.45; 29.42], 0.1918 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Neutrophil count decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 86 (16.1) | NA | 265 | 1 (0.4) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 40 (13.4) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9510 |
| Age: >= 65 years | 234 | 46 (19.7) | NA | 118 | 1 (0.8) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 56 (13.8) | 16.0 [.; .] | 209 | 1 (0.5) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9546 |
| Age: >= 70 years | 128 | 30 (23.4) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0002 | |
| Gender: Male | 326 | 46 (14.1) | 16.0 [16.0; .] | 164 | 1 (0.6) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9402 |
| Gender: Female | 207 | 40 (19.3) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 63 (35.4) | 7.2 [3.5; 16.0] | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9415 |
| Region: Western | 355 | 23 (6.5) | NA | 177 | 1 (0.6) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.0026 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 14 (5.2) | NA | 131 | 1 (0.8) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.0230 | 0.9330 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 72 (27.4) | 9.3 [7.2; .] | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 46 (17.6) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9523 |
| KRAS: Mutant | 271 | 40 (14.8) | 16.0 [9.3; .] | 135 | 1 (0.7) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 12 (12.8) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0224 | 0.9970 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 20 (16.8) | NA | 54 | 1 (1.9) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.0034 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 54 (16.9) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Platelet count decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 13 (2.4) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0319 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 3 (1.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2742 | 0.9989 |
| Age: >= 65 years | 234 | 10 (4.3) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0798 | |
| Age: <70 years | 405 | 7 (1.7) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0964 | 0.9994 |
| Age: >= 70 years | 128 | 6 (4.7) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1438 | |
| Gender: Male | 326 | 8 (2.5) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1134 | 1.0000 |
| Gender: Female | 207 | 5 (2.4) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1687 | |
| Region: Asia | 178 | 9 (5.1) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0650 | 0.9990 |
| Region: Western | 355 | 4 (1.1) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2730 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 3 (1.1) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4108 | 0.9990 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 10 (3.8) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0528 | |
| KRAS: Wild | 262 | 10 (3.8) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0762 | 0.9990 |
| KRAS: Mutant | 271 | 3 (1.1) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2257 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4142 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2683 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 7 (2.2) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1045 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - White blood cell count decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 55 (10.3) | NA | 265 | 1 (0.4) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 26 (8.7) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0007 | 0.9601 |
| Age: >= 65 years | 234 | 29 (12.4) | NA | 118 | 1 (0.8) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.0008 | |
| Age: <70 years | 405 | 34 (8.4) | NA | 209 | 1 (0.5) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.0001 | 0.9627 |
| Age: >= 70 years | 128 | 21 (16.4) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0055 | |
| Gender: Male | 326 | 27 (8.3) | NA | 164 | 1 (0.6) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.0005 | 0.9522 |
| Gender: Female | 207 | 28 (13.5) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0022 | |
| Region: Asia | 178 | 41 (23.0) | 8.8 [6.0; .] | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9458 |
| Region: Western | 355 | 14 (3.9) | NA | 177 | 1 (0.6) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.0109 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 6 (2.2) | NA | 131 | 1 (0.8) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.1010 | 0.9453 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 49 (18.6) | 14.5 [8.8; .] | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 36 (13.7) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9605 |
| KRAS: Mutant | 271 | 19 (7.0) | NA | 135 | 1 (0.7) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.0031 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 6 (6.4) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0935 | 0.9979 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 11 (9.2) | NA | 54 | 1 (1.9) | 18.6 [.; .] | >999 [0.00; .], 0.0471 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 38 (11.9) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 55 (10.3) | NA | 265 | 27 (10.2) | NA | 0.87 [0.54; 1.40], 0.5653 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 29 (9.7) | NA | 147 | 12 (8.2) | NA | 1.01 [0.51; 2.01], 0.9790 | 0.0508 |
| Age: >= 65 years | 234 | 26 (11.1) | NA | 118 | 15 (12.7) | NA | 0.67 [0.34; 1.33], 0.2516 | |
| Age: <70 years | 405 | 40 (9.9) | NA | 209 | 16 (7.7) | NA | 1.14 [0.63; 2.05], 0.6640 | <.0001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 15 (11.7) | NA | 56 | 11 (19.6) | NA | 0.29 [0.11; 0.73], 0.0054 | |
| Gender: Male | 326 | 30 (9.2) | NA | 164 | 16 (9.8) | NA | 0.78 [0.41; 1.49], 0.4474 | 0.5082 |
| Gender: Female | 207 | 25 (12.1) | NA | 101 | 11 (10.9) | NA | 0.93 [0.45; 1.92], 0.8405 | |
| Region: Asia | 178 | 17 (9.6) | NA | 88 | 11 (12.5) | NA | 0.68 [0.30; 1.53], 0.3478 | 0.1818 |
| Region: Western | 355 | 38 (10.7) | NA | 177 | 16 (9.0) | NA | 0.99 [0.54; 1.79], 0.9656 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 28 (10.4) | NA | 131 | 11 (8.4) | NA | 1.02 [0.50; 2.08], 0.9609 | 0.1740 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 27 (10.3) | NA | 134 | 16 (11.9) | NA | 0.75 [0.39; 1.43], 0.3804 | |
| KRAS: Wild | 262 | 32 (12.2) | NA | 130 | 11 (8.5) | NA | 1.37 [0.66; 2.81], 0.3934 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 23 (8.5) | NA | 135 | 16 (11.9) | NA | 0.56 [0.28; 1.09], 0.0818 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 7 (7.4) | NA | 45 | 7 (15.6) | NA | 0.44 [0.15; 1.33], 0.1367 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 12 (10.1) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 1.23 [0.33; 4.57], 0.7557 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 36 (11.3) | NA | 166 | 17 (10.2) | NA | 0.97 [0.53; 1.76], 0.9110 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 19 (3.6) | NA | 265 | 13 (4.9) | NA | 0.73 [0.35; 1.52], 0.3968 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 9 (3.0) | NA | 147 | 7 (4.8) | NA | 0.57 [0.21; 1.57], 0.2679 | 0.1198 |
| Age: >= 65 years | 234 | 10 (4.3) | NA | 118 | 6 (5.1) | NA | 0.96 [0.33; 2.83], 0.9476 | |
| Age: <70 years | 405 | 15 (3.7) | NA | 209 | 8 (3.8) | NA | 0.87 [0.36; 2.07], 0.7511 | 0.0071 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 5 (8.9) | NA | 0.35 [0.09; 1.46], 0.1351 | |
| Gender: Male | 326 | 10 (3.1) | NA | 164 | 6 (3.7) | NA | 1.04 [0.35; 3.05], 0.9439 | 0.0762 |
| Gender: Female | 207 | 9 (4.3) | NA | 101 | 7 (6.9) | NA | 0.54 [0.20; 1.51], 0.2349 | |
| Region: Asia | 178 | 10 (5.6) | NA | 88 | 7 (8.0) | NA | 0.82 [0.30; 2.26], 0.7005 | 0.7188 |
| Region: Western | 355 | 9 (2.5) | NA | 177 | 6 (3.4) | NA | 0.64 [0.22; 1.85], 0.4067 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 5 (3.8) | NA | 0.78 [0.26; 2.39], 0.6647 | 0.5210 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 10 (3.8) | NA | 134 | 8 (6.0) | NA | 0.72 [0.27; 1.89], 0.4971 | |
| KRAS: Wild | 262 | 9 (3.4) | NA | 130 | 7 (5.4) | NA | 0.69 [0.25; 1.95], 0.4843 | 0.6276 |
| KRAS: Mutant | 271 | 10 (3.7) | NA | 135 | 6 (4.4) | NA | 0.77 [0.27; 2.16], 0.6165 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 0.38 [0.06; 2.33], 0.2797 | 0.0015 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 0.41 [0.06; 2.89], 0.3531 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 15 (4.7) | NA | 166 | 8 (4.8) | NA | 1.01 [0.41; 2.50], 0.9882 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 13 (2.4) | NA | 265 | 2 (0.8) | NA | 2.73 [0.61; 12.22], 0.1723 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 7 (2.3) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 2.63 [0.32; 21.93], 0.3522 | 0.9247 |
| Age: >= 65 years | 234 | 6 (2.6) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 2.52 [0.30; 21.18], 0.3790 | |
| Age: <70 years | 405 | 8 (2.0) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 1.64 [0.34; 7.90], 0.5367 | 0.9764 |
| Age: >= 70 years | 128 | 5 (3.9) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2909 | |
| Gender: Male | 326 | 6 (1.8) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 2.24 [0.26; 19.27], 0.4513 | 0.6606 |
| Gender: Female | 207 | 7 (3.4) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 2.83 [0.34; 23.29], 0.3121 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5228 | 0.9750 |
| Region: Western | 355 | 12 (3.4) | NA | 177 | 2 (1.1) | NA | 2.52 [0.56; 11.40], 0.2149 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 6 (2.2) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 1.30 [0.26; 6.48], 0.7496 | 0.9754 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 7 (2.7) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1061 | |
| KRAS: Wild | 262 | 9 (3.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0568 | 0.9752 |
| KRAS: Mutant | 271 | 4 (1.5) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 0.91 [0.17; 5.00], 0.9182 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4480 | 0.9994 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4467 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 11 (3.4) | NA | 166 | 2 (1.2) | NA | 2.38 [0.52; 10.95], 0.2493 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 17 (3.2) | NA | 265 | 8 (3.0) | NA | 0.84 [0.36; 1.99], 0.6911 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 10 (3.3) | NA | 147 | 3 (2.0) | NA | 1.43 [0.39; 5.31], 0.5872 | 0.0049 |
| Age: >= 65 years | 234 | 7 (3.0) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 0.54 [0.17; 1.75], 0.3000 | |
| Age: <70 years | 405 | 12 (3.0) | NA | 209 | 6 (2.9) | NA | 0.87 [0.32; 2.38], 0.7880 | 0.8664 |
| Age: >= 70 years | 128 | 5 (3.9) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.87 [0.17; 4.59], 0.8731 | |
| Gender: Male | 326 | 8 (2.5) | NA | 164 | 4 (2.4) | NA | 0.82 [0.24; 2.78], 0.7523 | 0.9407 |
| Gender: Female | 207 | 9 (4.3) | NA | 101 | 4 (4.0) | NA | 0.90 [0.26; 3.08], 0.8626 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1177 | 0.9634 |
| Region: Western | 355 | 17 (4.8) | NA | 177 | 7 (4.0) | NA | 0.96 [0.39; 2.37], 0.9380 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 13 (4.8) | NA | 131 | 5 (3.8) | NA | 0.99 [0.34; 2.86], 0.9875 | 0.0953 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 4 (1.5) | NA | 134 | 3 (2.2) | NA | 0.67 [0.15; 3.01], 0.5984 | |
| KRAS: Wild | 262 | 7 (2.7) | NA | 130 | 4 (3.1) | NA | 0.62 [0.17; 2.25], 0.4623 | 0.1754 |
| KRAS: Mutant | 271 | 10 (3.7) | NA | 135 | 4 (3.0) | NA | 1.06 [0.33; 3.42], 0.9222 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 5 (5.3) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 1.49 [0.17; 13.09], 0.7174 | 0.0080 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3095 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 10 (3.1) | NA | 166 | 7 (4.2) | NA | 0.59 [0.22; 1.64], 0.3087 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 10 (1.9) | NA | 265 | 2 (0.8) | NA | 1.87 [0.40; 8.77], 0.4195 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 6 (2.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1167 | 0.9768 |
| Age: >= 65 years | 234 | 4 (1.7) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 0.80 [0.14; 4.42], 0.7937 | |
| Age: <70 years | 405 | 8 (2.0) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 1.65 [0.34; 8.06], 0.5346 | 0.9789 |
| Age: >= 70 years | 128 | 2 (1.6) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3883 | |
| Gender: Male | 326 | 5 (1.5) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 1.74 [0.20; 15.35], 0.6154 | 0.7075 |
| Gender: Female | 207 | 5 (2.4) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 2.33 [0.26; 21.05], 0.4375 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9997 |
| Region: Western | 355 | 10 (2.8) | NA | 177 | 2 (1.1) | NA | 1.87 [0.40; 8.77], 0.4195 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 3.30 [0.41; 26.68], 0.2358 | 0.0015 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 0.47 [0.03; 7.53], 0.5855 | |
| KRAS: Wild | 262 | 5 (1.9) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 1.80 [0.20; 16.31], 0.5952 | 0.9097 |
| KRAS: Mutant | 271 | 5 (1.8) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 1.94 [0.22; 16.96], 0.5425 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.83 [0.09; 8.07], 0.8755 | 0.7460 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4344 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 6 (1.9) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 2.63 [0.31; 22.48], 0.3598 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Nervous system disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 12 (2.3) | NA | 265 | 11 (4.2) | NA | 0.36 [0.15; 0.84], 0.0145 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 7 (2.3) | NA | 147 | 4 (2.7) | NA | 0.64 [0.19; 2.21], 0.4766 | 0.0021 |
| Age: >= 65 years | 234 | 5 (2.1) | NA | 118 | 7 (5.9) | NA | 0.22 [0.06; 0.75], 0.0086 | |
| Age: <70 years | 405 | 8 (2.0) | NA | 209 | 8 (3.8) | NA | 0.41 [0.15; 1.12], 0.0720 | 0.8600 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 0.30 [0.05; 1.63], 0.1399 | |
| Gender: Male | 326 | 8 (2.5) | NA | 164 | 9 (5.5) | NA | 0.35 [0.13; 0.91], 0.0254 | 0.1248 |
| Gender: Female | 207 | 4 (1.9) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 0.53 [0.08; 3.32], 0.4907 | |
| Region: Asia | 178 | 4 (2.2) | NA | 88 | 3 (3.4) | NA | 0.36 [0.08; 1.69], 0.1780 | 0.2905 |
| Region: Western | 355 | 8 (2.3) | NA | 177 | 8 (4.5) | NA | 0.36 [0.13; 1.00], 0.0412 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 4 (1.5) | NA | 131 | 6 (4.6) | NA | 0.18 [0.04; 0.74], 0.0082 | 0.0018 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 8 (3.0) | NA | 134 | 5 (3.7) | NA | 0.66 [0.21; 2.10], 0.4833 | |
| KRAS: Wild | 262 | 3 (1.1) | NA | 130 | 4 (3.1) | NA | 0.20 [0.04; 0.91], 0.0224 | 0.1520 |
| KRAS: Mutant | 271 | 9 (3.3) | NA | 135 | 7 (5.2) | NA | 0.47 [0.17; 1.32], 0.1430 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.67 [0.06; 7.96], 0.7471 | 0.0889 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 0.15 [0.02; 1.41], 0.0534 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 8 (2.5) | NA | 166 | 7 (4.2) | NA | 0.38 [0.13; 1.09], 0.0617 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Renal and urinary disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 13 (2.4) | NA | 265 | 8 (3.0) | NA | 0.58 [0.23; 1.45], 0.2385 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 8 (2.7) | NA | 147 | 4 (2.7) | NA | 0.77 [0.22; 2.69], 0.6811 | 0.0971 |
| Age: >= 65 years | 234 | 5 (2.1) | NA | 118 | 4 (3.4) | NA | 0.40 [0.10; 1.62], 0.1840 | |
| Age: <70 years | 405 | 10 (2.5) | NA | 209 | 4 (1.9) | NA | 1.01 [0.31; 3.35], 0.9853 | <.0001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 3 (2.3) | NA | 56 | 4 (7.1) | NA | 0.17 [0.03; 0.94], 0.0224 | |
| Gender: Male | 326 | 6 (1.8) | NA | 164 | 6 (3.7) | NA | 0.40 [0.12; 1.27], 0.1076 | 0.0030 |
| Gender: Female | 207 | 7 (3.4) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 1.26 [0.25; 6.26], 0.7749 | |
| Region: Asia | 178 | 4 (2.2) | NA | 88 | 4 (4.5) | NA | 0.36 [0.09; 1.53], 0.1517 | 0.0252 |
| Region: Western | 355 | 9 (2.5) | NA | 177 | 4 (2.3) | NA | 0.80 [0.24; 2.68], 0.7160 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 6 (2.2) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 1.03 [0.20; 5.31], 0.9701 | 0.0210 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 7 (2.7) | NA | 134 | 6 (4.5) | NA | 0.45 [0.15; 1.37], 0.1471 | |
| KRAS: Wild | 262 | 7 (2.7) | NA | 130 | 5 (3.8) | NA | 0.42 [0.13; 1.40], 0.1470 | 0.2429 |
| KRAS: Mutant | 271 | 6 (2.2) | NA | 135 | 3 (2.2) | NA | 0.88 [0.22; 3.57], 0.8554 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 0.43 [0.06; 3.20], 0.3966 | 0.3982 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 11 (3.4) | NA | 166 | 6 (3.6) | NA | 0.67 [0.24; 1.91], 0.4521 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 29 (5.4) | NA | 265 | 18 (6.8) | NA | 0.68 [0.37; 1.26], 0.2166 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 19 (6.4) | NA | 147 | 9 (6.1) | NA | 0.99 [0.43; 2.30], 0.9865 | 0.0012 |
| Age: >= 65 years | 234 | 10 (4.3) | NA | 118 | 9 (7.6) | NA | 0.40 [0.16; 1.03], 0.0512 | |
| Age: <70 years | 405 | 22 (5.4) | NA | 209 | 12 (5.7) | NA | 0.87 [0.42; 1.82], 0.7117 | 0.0024 |
| Age: >= 70 years | 128 | 7 (5.5) | NA | 56 | 6 (10.7) | NA | 0.37 [0.11; 1.18], 0.0833 | |
| Gender: Male | 326 | 14 (4.3) | NA | 164 | 15 (9.1) | NA | 0.40 [0.18; 0.86], 0.0154 | <.0001 |
| Gender: Female | 207 | 15 (7.2) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 2.13 [0.60; 7.55], 0.2288 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 6 (6.8) | NA | 0.07 [0.01; 0.62], 0.0019 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 28 (7.9) | NA | 177 | 12 (6.8) | NA | 1.01 [0.49; 2.06], 0.9786 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 20 (7.4) | NA | 131 | 10 (7.6) | NA | 0.89 [0.40; 1.98], 0.7693 | 0.0220 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 9 (3.4) | NA | 134 | 8 (6.0) | NA | 0.44 [0.16; 1.17], 0.0906 | |
| KRAS: Wild | 262 | 12 (4.6) | NA | 130 | 9 (6.9) | NA | 0.57 [0.23; 1.44], 0.2302 | 0.3686 |
| KRAS: Mutant | 271 | 17 (6.3) | NA | 135 | 9 (6.7) | NA | 0.78 [0.34; 1.78], 0.5505 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 1.44 [0.15; 14.29], 0.7529 | 0.2006 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 0.90 [0.22; 3.65], 0.8857 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 20 (6.3) | NA | 166 | 14 (8.4) | NA | 0.54 [0.26; 1.14], 0.0997 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 14 (2.6) | NA | 265 | 10 (3.8) | NA | 0.68 [0.29; 1.60], 0.3754 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 9 (3.0) | NA | 147 | 7 (4.8) | NA | 0.60 [0.21; 1.75], 0.3490 | 0.5355 |
| Age: >= 65 years | 234 | 5 (2.1) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 0.80 [0.19; 3.40], 0.7664 | |
| Age: <70 years | 405 | 10 (2.5) | NA | 209 | 9 (4.3) | NA | 0.55 [0.21; 1.42], 0.2082 | 0.0195 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 1.78 [0.19; 16.82], 0.6118 | |
| Gender: Male | 326 | 7 (2.1) | NA | 164 | 7 (4.3) | NA | 0.48 [0.15; 1.49], 0.1910 | 0.0222 |
| Gender: Female | 207 | 7 (3.4) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 1.15 [0.29; 4.54], 0.8435 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 3 (3.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0051 | 0.9625 |
| Region: Western | 355 | 14 (3.9) | NA | 177 | 7 (4.0) | NA | 1.05 [0.40; 2.78], 0.9139 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 13 (4.8) | NA | 131 | 7 (5.3) | NA | 0.94 [0.35; 2.51], 0.9013 | 0.0003 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 3 (2.2) | NA | 0.12 [0.01; 1.22], 0.0350 | |
| KRAS: Wild | 262 | 7 (2.7) | NA | 130 | 6 (4.6) | NA | 0.69 [0.22; 2.17], 0.5212 | 0.7727 |
| KRAS: Mutant | 271 | 7 (2.6) | NA | 135 | 4 (3.0) | NA | 0.67 [0.19; 2.40], 0.5403 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.59 [0.04; 9.40], 0.7038 | 0.0039 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 5 (4.2) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 2.27 [0.26; 19.69], 0.4450 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 8 (2.5) | NA | 166 | 8 (4.8) | NA | 0.49 [0.17; 1.40], 0.1719 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Vascular disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 11 (2.1) | NA | 265 | 15 (5.7) | NA | 0.31 [0.14; 0.69], 0.0024 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 3 (1.0) | NA | 147 | 8 (5.4) | NA | 0.15 [0.04; 0.59], 0.0017 | 0.0014 |
| Age: >= 65 years | 234 | 8 (3.4) | NA | 118 | 7 (5.9) | NA | 0.47 [0.17; 1.32], 0.1428 | |
| Age: <70 years | 405 | 7 (1.7) | NA | 209 | 11 (5.3) | NA | 0.29 [0.11; 0.76], 0.0077 | 0.6664 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 4 (7.1) | NA | 0.31 [0.07; 1.34], 0.1002 | |
| Gender: Male | 326 | 8 (2.5) | NA | 164 | 9 (5.5) | NA | 0.38 [0.14; 0.99], 0.0406 | 0.0304 |
| Gender: Female | 207 | 3 (1.4) | NA | 101 | 6 (5.9) | NA | 0.19 [0.05; 0.79], 0.0115 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 4 (4.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0006 | 0.9631 |
| Region: Western | 355 | 11 (3.1) | NA | 177 | 11 (6.2) | NA | 0.45 [0.19; 1.05], 0.0570 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 8 (3.0) | NA | 131 | 6 (4.6) | NA | 0.62 [0.21; 1.79], 0.3691 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 3 (1.1) | NA | 134 | 9 (6.7) | NA | 0.12 [0.03; 0.45], 0.0003 | |
| KRAS: Wild | 262 | 9 (3.4) | NA | 130 | 7 (5.4) | NA | 0.57 [0.21; 1.55], 0.2681 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 2 (0.7) | NA | 135 | 8 (5.9) | NA | 0.10 [0.02; 0.47], 0.0004 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0042 | 0.3988 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 0.31 [0.05; 1.84], 0.1703 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 9 (2.8) | NA | 166 | 9 (5.4) | NA | 0.45 [0.18; 1.15], 0.0866 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Vascular disorders - Hypertension

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 8 (1.5) | NA | 265 | 10 (3.8) | NA | 0.33 [0.13; 0.86], 0.0167 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 3 (1.0) | NA | 147 | 5 (3.4) | NA | 0.26 [0.06; 1.10], 0.0488 | 0.2544 |
| Age: >= 65 years | 234 | 5 (2.1) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 0.39 [0.11; 1.38], 0.1313 | |
| Age: <70 years | 405 | 5 (1.2) | NA | 209 | 7 (3.3) | NA | 0.33 [0.10; 1.05], 0.0491 | 0.9375 |
| Age: >= 70 years | 128 | 3 (2.3) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 0.32 [0.06; 1.76], 0.1691 | |
| Gender: Male | 326 | 5 (1.5) | NA | 164 | 7 (4.3) | NA | 0.29 [0.09; 0.95], 0.0302 | 0.6712 |
| Gender: Female | 207 | 3 (1.4) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 0.40 [0.08; 2.07], 0.2576 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0069 | 0.9706 |
| Region: Western | 355 | 8 (2.3) | NA | 177 | 8 (4.5) | NA | 0.44 [0.16; 1.18], 0.0951 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 6 (2.2) | NA | 131 | 5 (3.8) | NA | 0.57 [0.17; 1.88], 0.3476 | 0.0072 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 2 (0.8) | NA | 134 | 5 (3.7) | NA | 0.12 [0.02; 0.65], 0.0039 | |
| KRAS: Wild | 262 | 6 (2.3) | NA | 130 | 4 (3.1) | NA | 0.65 [0.18; 2.34], 0.5061 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 2 (0.7) | NA | 135 | 6 (4.4) | NA | 0.13 [0.02; 0.66], 0.0042 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0042 | 0.5483 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.89 [0.08; 9.85], 0.9261 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 6 (1.9) | NA | 166 | 6 (3.6) | NA | 0.44 [0.14; 1.38], 0.1476 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 28 (5.3) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0007 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 10 (3.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0350 | 0.9989 |
| Age: >= 65 years | 234 | 18 (7.7) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0088 | |
| Age: <70 years | 405 | 17 (4.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0058 | 0.9993 |
| Age: >= 70 years | 128 | 11 (8.6) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0877 | |
| Gender: Male | 326 | 15 (4.6) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0116 | 0.9995 |
| Gender: Female | 207 | 13 (6.3) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0304 | |
| Region: Asia | 178 | 11 (6.2) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0400 | 0.9996 |
| Region: Western | 355 | 17 (4.8) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0072 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0695 | 0.9989 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 19 (7.2) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0039 | |
| KRAS: Wild | 262 | 21 (8.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0046 | 0.9985 |
| KRAS: Mutant | 271 | 7 (2.6) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0642 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2175 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 7 (5.9) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1195 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 18 (5.6) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0065 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 10 (1.9) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0452 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 5 (1.7) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1219 | 0.9998 |
| Age: >= 65 years | 234 | 5 (2.1) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1987 | |
| Age: <70 years | 405 | 7 (1.7) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0881 | 0.9998 |
| Age: >= 70 years | 128 | 3 (2.3) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3451 | |
| Gender: Male | 326 | 5 (1.5) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1188 | 0.9996 |
| Gender: Female | 207 | 5 (2.4) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2016 | |
| Region: Asia | 178 | 4 (2.2) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1927 | 0.9998 |
| Region: Western | 355 | 6 (1.7) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1281 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 3 (1.1) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3907 | 0.9993 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 7 (2.7) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0676 | |
| KRAS: Wild | 262 | 7 (2.7) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1063 | 0.9993 |
| KRAS: Mutant | 271 | 3 (1.1) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2359 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3306 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 3 (2.5) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3252 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 5 (1.6) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1385 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 14 (2.6) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0174 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 4 (1.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2136 | 0.9990 |
| Age: >= 65 years | 234 | 10 (4.3) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0499 | |
| Age: <70 years | 405 | 7 (1.7) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0805 | 0.9993 |
| Age: >= 70 years | 128 | 7 (5.5) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1567 | |
| Gender: Male | 326 | 8 (2.5) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0949 | 0.9998 |
| Gender: Female | 207 | 6 (2.9) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1494 | |
| Region: Asia | 178 | 6 (3.4) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1574 | 0.9996 |
| Region: Western | 355 | 8 (2.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0557 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 4 (1.5) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1576 | 0.9991 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 10 (3.8) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0496 | |
| KRAS: Wild | 262 | 11 (4.2) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0413 | 0.9988 |
| KRAS: Mutant | 271 | 3 (1.1) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2209 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 3 (2.5) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2285 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 11 (3.4) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0440 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 40 (7.5) | NA | 265 | 26 (9.8) | NA | 0.63 [0.38; 1.04], 0.0696 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 24 (8.0) | NA | 147 | 12 (8.2) | NA | 0.83 [0.41; 1.69], 0.6017 | 0.0014 |
| Age: >= 65 years | 234 | 16 (6.8) | NA | 118 | 14 (11.9) | NA | 0.46 [0.22; 0.98], 0.0393 | |
| Age: <70 years | 405 | 29 (7.2) | NA | 209 | 17 (8.1) | NA | 0.74 [0.40; 1.37], 0.3391 | 0.0035 |
| Age: >= 70 years | 128 | 11 (8.6) | NA | 56 | 9 (16.1) | NA | 0.39 [0.15; 1.00], 0.0431 | |
| Gender: Male | 326 | 21 (6.4) | NA | 164 | 16 (9.8) | NA | 0.58 [0.30; 1.13], 0.1067 | 0.2162 |
| Gender: Female | 207 | 19 (9.2) | NA | 101 | 10 (9.9) | NA | 0.69 [0.31; 1.55], 0.3632 | |
| Region: Asia | 178 | 9 (5.1) | NA | 88 | 10 (11.4) | NA | 0.32 [0.12; 0.85], 0.0165 | 0.0002 |
| Region: Western | 355 | 31 (8.7) | NA | 177 | 16 (9.0) | NA | 0.81 [0.44; 1.51], 0.5126 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 20 (7.4) | NA | 131 | 10 (7.6) | NA | 0.78 [0.36; 1.69], 0.5249 | 0.0327 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 20 (7.6) | NA | 134 | 16 (11.9) | NA | 0.53 [0.27; 1.05], 0.0640 | |
| KRAS: Wild | 262 | 23 (8.8) | NA | 130 | 10 (7.7) | NA | 0.98 [0.46; 2.08], 0.9546 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 17 (6.3) | NA | 135 | 16 (11.9) | NA | 0.41 [0.20; 0.84], 0.0116 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 9 (9.6) | NA | 45 | 6 (13.3) | NA | 0.72 [0.25; 2.04], 0.5304 | 0.0350 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 9 (7.6) | NA | 54 | 8 (14.8) | NA | 0.35 [0.12; 1.01], 0.0421 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 22 (6.9) | NA | 166 | 12 (7.2) | NA | 0.76 [0.37; 1.56], 0.4516 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 28 (5.3) | NA | 265 | 16 (6.0) | NA | 0.69 [0.37; 1.30], 0.2527 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 15 (5.0) | NA | 147 | 9 (6.1) | NA | 0.76 [0.33; 1.74], 0.5119 | 0.7822 |
| Age: >= 65 years | 234 | 13 (5.6) | NA | 118 | 7 (5.9) | NA | 0.63 [0.24; 1.64], 0.3397 | |
| Age: <70 years | 405 | 20 (4.9) | NA | 209 | 11 (5.3) | NA | 0.80 [0.38; 1.69], 0.5604 | 0.1399 |
| Age: >= 70 years | 128 | 8 (6.3) | NA | 56 | 5 (8.9) | NA | 0.40 [0.12; 1.33], 0.1245 | |
| Gender: Male | 326 | 15 (4.6) | NA | 164 | 10 (6.1) | NA | 0.65 [0.29; 1.45], 0.2891 | 0.2795 |
| Gender: Female | 207 | 13 (6.3) | NA | 101 | 6 (5.9) | NA | 0.74 [0.27; 2.05], 0.5651 | |
| Region: Asia | 178 | 5 (2.8) | NA | 88 | 5 (5.7) | NA | 0.44 [0.13; 1.53], 0.1832 | 0.0089 |
| Region: Western | 355 | 23 (6.5) | NA | 177 | 11 (6.2) | NA | 0.81 [0.39; 1.69], 0.5753 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 19 (7.0) | NA | 131 | 11 (8.4) | NA | 0.59 [0.28; 1.28], 0.1800 | 0.6042 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 9 (3.4) | NA | 134 | 5 (3.7) | NA | 0.85 [0.28; 2.53], 0.7664 | |
| KRAS: Wild | 262 | 11 (4.2) | NA | 130 | 8 (6.2) | NA | 0.56 [0.22; 1.41], 0.2118 | 0.0536 |
| KRAS: Mutant | 271 | 17 (6.3) | NA | 135 | 8 (5.9) | NA | 0.83 [0.35; 1.97], 0.6739 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 4 (4.3) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 0.45 [0.09; 2.20], 0.3132 | 0.4501 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 7 (5.9) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 0.92 [0.23; 3.76], 0.9088 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 17 (5.3) | NA | 166 | 10 (6.0) | NA | 0.78 [0.35; 1.73], 0.5454 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 15 (2.8) | NA | 265 | 11 (4.2) | NA | 0.56 [0.25; 1.23], 0.1429 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 9 (3.0) | NA | 147 | 7 (4.8) | NA | 0.58 [0.22; 1.57], 0.2803 | 0.7292 |
| Age: >= 65 years | 234 | 6 (2.6) | NA | 118 | 4 (3.4) | NA | 0.45 [0.11; 1.74], 0.2335 | |
| Age: <70 years | 405 | 11 (2.7) | NA | 209 | 8 (3.8) | NA | 0.64 [0.26; 1.60], 0.3357 | 0.4305 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 0.22 [0.04; 1.20], 0.0615 | |
| Gender: Male | 326 | 10 (3.1) | NA | 164 | 8 (4.9) | NA | 0.55 [0.22; 1.41], 0.2086 | 0.5365 |
| Gender: Female | 207 | 5 (2.4) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 0.60 [0.13; 2.72], 0.5044 | |
| Region: Asia | 178 | 3 (1.7) | NA | 88 | 3 (3.4) | NA | 0.44 [0.09; 2.18], 0.2992 | 0.2738 |
| Region: Western | 355 | 12 (3.4) | NA | 177 | 8 (4.5) | NA | 0.60 [0.24; 1.51], 0.2729 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 12 (4.4) | NA | 131 | 8 (6.1) | NA | 0.55 [0.22; 1.39], 0.1997 | 0.3468 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 3 (1.1) | NA | 134 | 3 (2.2) | NA | 0.46 [0.09; 2.30], 0.3348 | |
| KRAS: Wild | 262 | 5 (1.9) | NA | 130 | 6 (4.6) | NA | 0.38 [0.12; 1.26], 0.0996 | 0.0036 |
| KRAS: Mutant | 271 | 10 (3.7) | NA | 135 | 5 (3.7) | NA | 0.76 [0.25; 2.31], 0.6289 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.89 [0.08; 9.93], 0.9240 | 0.0003 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 1.41 [0.28; 7.15], 0.6747 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 6 (1.9) | NA | 166 | 8 (4.8) | NA | 0.37 [0.13; 1.08], 0.0586 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Hepatobiliary disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 20 (3.8) | NA | 265 | 13 (4.9) | NA | 0.56 [0.27; 1.14], 0.1064 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 10 (3.3) | NA | 147 | 8 (5.4) | NA | 0.47 [0.18; 1.25], 0.1235 | 0.0816 |
| Age: >= 65 years | 234 | 10 (4.3) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 0.56 [0.18; 1.79], 0.3252 | |
| Age: <70 years | 405 | 13 (3.2) | NA | 209 | 11 (5.3) | NA | 0.45 [0.20; 1.05], 0.0573 | 0.0150 |
| Age: >= 70 years | 128 | 7 (5.5) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.95 [0.18; 5.09], 0.9559 | |
| Gender: Male | 326 | 12 (3.7) | NA | 164 | 8 (4.9) | NA | 0.56 [0.22; 1.41], 0.2123 | 0.2710 |
| Gender: Female | 207 | 8 (3.9) | NA | 101 | 5 (5.0) | NA | 0.45 [0.13; 1.52], 0.1858 | |
| Region: Asia | 178 | 9 (5.1) | NA | 88 | 5 (5.7) | NA | 0.69 [0.23; 2.10], 0.5102 | 0.1355 |
| Region: Western | 355 | 11 (3.1) | NA | 177 | 8 (4.5) | NA | 0.48 [0.18; 1.23], 0.1160 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 8 (3.0) | NA | 131 | 6 (4.6) | NA | 0.42 [0.14; 1.28], 0.1159 | 0.0858 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 12 (4.6) | NA | 134 | 7 (5.2) | NA | 0.68 [0.26; 1.75], 0.4171 | |
| KRAS: Wild | 262 | 14 (5.3) | NA | 130 | 8 (6.2) | NA | 0.57 [0.23; 1.39], 0.2081 | 0.2841 |
| KRAS: Mutant | 271 | 6 (2.2) | NA | 135 | 5 (3.7) | NA | 0.54 [0.16; 1.81], 0.3115 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 0.29 [0.05; 1.79], 0.1582 | 0.0002 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 2.32 [0.27; 20.02], 0.4327 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 12 (3.8) | NA | 166 | 9 (5.4) | NA | 0.36 [0.14; 0.91], 0.0246 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Infections and infestations

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 26 (4.9) | NA | 265 | 12 (4.5) | NA | 0.88 [0.43; 1.82], 0.7329 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 14 (4.7) | NA | 147 | 8 (5.4) | NA | 0.69 [0.27; 1.81], 0.4524 | 0.2253 |
| Age: >= 65 years | 234 | 12 (5.1) | NA | 118 | 4 (3.4) | NA | 1.34 [0.42; 4.25], 0.6138 | |
| Age: <70 years | 405 | 23 (5.7) | NA | 209 | 11 (5.3) | NA | 0.94 [0.44; 2.01], 0.8757 | 0.8672 |
| Age: >= 70 years | 128 | 3 (2.3) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 1.19 [0.12; 12.33], 0.8829 | |
| Gender: Male | 326 | 12 (3.7) | NA | 164 | 7 (4.3) | NA | 0.66 [0.25; 1.71], 0.3853 | 0.0389 |
| Gender: Female | 207 | 14 (6.8) | NA | 101 | 5 (5.0) | NA | 1.11 [0.35; 3.56], 0.8621 | |
| Region: Asia | 178 | 11 (6.2) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0365 | 0.9492 |
| Region: Western | 355 | 15 (4.2) | NA | 177 | 12 (6.8) | NA | 0.49 [0.22; 1.10], 0.0759 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 13 (4.8) | NA | 131 | 9 (6.9) | NA | 0.53 [0.21; 1.35], 0.1790 | 0.0002 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 13 (4.9) | NA | 134 | 3 (2.2) | NA | 1.91 [0.54; 6.83], 0.3090 | |
| KRAS: Wild | 262 | 12 (4.6) | NA | 130 | 8 (6.2) | NA | 0.70 [0.27; 1.81], 0.4610 | 0.0087 |
| KRAS: Mutant | 271 | 14 (5.2) | NA | 135 | 4 (3.0) | NA | 1.19 [0.38; 3.75], 0.7618 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 6 (6.4) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 3.07 [0.37; 25.62], 0.2765 | 0.0136 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 0.77 [0.14; 4.22], 0.7629 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 16 (5.0) | NA | 166 | 8 (4.8) | NA | 0.57 [0.22; 1.43], 0.2231 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Injury, poisoning and procedural complications

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 12 (2.3) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0409 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 5 (1.7) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2447 | 0.9997 |
| Age: >= 65 years | 234 | 7 (3.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0887 | |
| Age: <70 years | 405 | 9 (2.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0929 | 0.9998 |
| Age: >= 70 years | 128 | 3 (2.3) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2534 | |
| Gender: Male | 326 | 8 (2.5) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0724 | 0.9999 |
| Gender: Female | 207 | 4 (1.9) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3081 | |
| Region: Asia | 178 | 3 (1.7) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2571 | 0.9997 |
| Region: Western | 355 | 9 (2.5) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0886 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 8 (3.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1232 | 0.9995 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 4 (1.5) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1987 | |
| KRAS: Wild | 262 | 3 (1.1) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3778 | 0.9990 |
| KRAS: Mutant | 271 | 9 (3.3) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0650 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4480 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2683 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 7 (2.2) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1602 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Nervous system disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 10 (1.9) | NA | 265 | 10 (3.8) | NA | 0.36 [0.15; 0.90], 0.0226 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 6 (2.0) | NA | 147 | 4 (2.7) | NA | 0.60 [0.17; 2.13], 0.4206 | 0.0098 |
| Age: >= 65 years | 234 | 4 (1.7) | NA | 118 | 6 (5.1) | NA | 0.25 [0.07; 0.90], 0.0226 | |
| Age: <70 years | 405 | 7 (1.7) | NA | 209 | 8 (3.8) | NA | 0.39 [0.14; 1.08], 0.0591 | 0.5884 |
| Age: >= 70 years | 128 | 3 (2.3) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.44 [0.07; 2.89], 0.3771 | |
| Gender: Male | 326 | 8 (2.5) | NA | 164 | 8 (4.9) | NA | 0.40 [0.15; 1.10], 0.0663 | 0.6283 |
| Gender: Female | 207 | 2 (1.0) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 0.32 [0.04; 2.41], 0.2434 | |
| Region: Asia | 178 | 3 (1.7) | NA | 88 | 3 (3.4) | NA | 0.31 [0.06; 1.65], 0.1489 | 0.8894 |
| Region: Western | 355 | 7 (2.0) | NA | 177 | 7 (4.0) | NA | 0.39 [0.14; 1.13], 0.0735 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 3 (1.1) | NA | 131 | 5 (3.8) | NA | 0.21 [0.05; 0.92], 0.0240 | 0.0058 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 7 (2.7) | NA | 134 | 5 (3.7) | NA | 0.59 [0.18; 1.92], 0.3766 | |
| KRAS: Wild | 262 | 4 (1.5) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 0.36 [0.08; 1.68], 0.1790 | 0.1863 |
| KRAS: Mutant | 271 | 6 (2.2) | NA | 135 | 7 (5.2) | NA | 0.37 [0.12; 1.11], 0.0649 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.46 [0.03; 7.55], 0.5811 | 0.0004 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 4 (7.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0019 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 8 (2.5) | NA | 166 | 5 (3.0) | NA | 0.54 [0.17; 1.75], 0.3006 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Renal and urinary disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 13 (2.4) | NA | 265 | 2 (0.8) | NA | 2.29 [0.50; 10.40], 0.2700 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 8 (2.7) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0745 | 0.9751 |
| Age: >= 65 years | 234 | 5 (2.1) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 0.71 [0.13; 3.92], 0.6922 | |
| Age: <70 years | 405 | 9 (2.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0535 | 0.9725 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.43 [0.07; 2.80], 0.3702 | |
| Gender: Male | 326 | 5 (1.5) | NA | 164 | 2 (1.2) | NA | 1.11 [0.21; 5.82], 0.9000 | 0.9703 |
| Gender: Female | 207 | 8 (3.9) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1339 | |
| Region: Asia | 178 | 3 (1.7) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2657 | 0.9719 |
| Region: Western | 355 | 10 (2.8) | NA | 177 | 2 (1.1) | NA | 1.68 [0.36; 7.92], 0.5063 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 7 (2.6) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 2.47 [0.30; 20.61], 0.3865 | 0.6538 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 6 (2.3) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 2.07 [0.24; 18.18], 0.5028 | |
| KRAS: Wild | 262 | 5 (1.9) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1808 | 0.9776 |
| KRAS: Mutant | 271 | 8 (3.0) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 1.37 [0.28; 6.78], 0.6975 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3041 | 0.9993 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3563 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 9 (2.8) | NA | 166 | 2 (1.2) | NA | 1.38 [0.28; 6.80], 0.6889 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 15 (2.8) | NA | 265 | 12 (4.5) | NA | 0.43 [0.19; 0.96], 0.0333 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 9 (3.0) | NA | 147 | 5 (3.4) | NA | 0.66 [0.21; 2.04], 0.4628 | 0.0205 |
| Age: >= 65 years | 234 | 6 (2.6) | NA | 118 | 7 (5.9) | NA | 0.28 [0.09; 0.88], 0.0215 | |
| Age: <70 years | 405 | 11 (2.7) | NA | 209 | 7 (3.3) | NA | 0.65 [0.24; 1.72], 0.3787 | 0.0056 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 5 (8.9) | NA | 0.14 [0.03; 0.61], 0.0037 | |
| Gender: Male | 326 | 7 (2.1) | NA | 164 | 9 (5.5) | NA | 0.26 [0.09; 0.76], 0.0085 | 0.0002 |
| Gender: Female | 207 | 8 (3.9) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 0.99 [0.25; 3.88], 0.9867 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 5 (5.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0010 | 0.9592 |
| Region: Western | 355 | 15 (4.2) | NA | 177 | 7 (4.0) | NA | 0.72 [0.28; 1.84], 0.4953 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 10 (3.7) | NA | 131 | 6 (4.6) | NA | 0.57 [0.20; 1.63], 0.2883 | 0.1014 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 5 (1.9) | NA | 134 | 6 (4.5) | NA | 0.32 [0.09; 1.10], 0.0575 | |
| KRAS: Wild | 262 | 8 (3.1) | NA | 130 | 7 (5.4) | NA | 0.37 [0.13; 1.07], 0.0563 | 0.8056 |
| KRAS: Mutant | 271 | 7 (2.6) | NA | 135 | 5 (3.7) | NA | 0.52 [0.16; 1.75], 0.2852 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4480 | 0.9991 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0260 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 14 (4.4) | NA | 166 | 10 (6.0) | NA | 0.43 [0.18; 1.04], 0.0543 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Blood and lymphatic system disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 3 (0.6) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3680 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4960 | 0.9997 |
| Age: >= 65 years | 234 | 2 (0.9) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5561 | |
| Age: <70 years | 405 | 2 (0.5) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4432 | 0.9999 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.8312 | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9975 |
| Gender: Female | 207 | 3 (1.4) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4342 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | 1.0000 |
| Region: Western | 355 | 2 (0.6) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5355 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 2 (0.7) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5408 | 0.9997 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5005 | |
| KRAS: Wild | 262 | 3 (1.1) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3680 | 0.9969 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7003 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 2 (0.6) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4360 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 2 (0.4) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5355 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9978 |
| Age: >= 65 years | 234 | 2 (0.9) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5561 | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7003 | 0.9998 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.8312 | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9984 |
| Gender: Female | 207 | 2 (1.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6573 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9976 |
| Region: Western | 355 | 2 (0.6) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5355 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 2 (0.7) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5408 | 0.9978 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 2 (0.8) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5355 | 0.9978 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7003 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7389 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Blood and lymphatic system disorders - Disseminated intravascular coagulation

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4960 | 0.9979 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5040 | 0.9981 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9976 |
| Gender: Female | 207 | 1 (0.5) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5148 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | 0.9980 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9970 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5005 | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | 0.9970 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4770 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7180 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9986 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7237 | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9986 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.8026 | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9990 |
| Gender: Female | 207 | 1 (0.5) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.8026 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9985 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7180 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7055 | 0.9986 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7180 | 0.9986 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.8185 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Cardiac disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6214 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6336 | 0.9983 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6726 | 0.9984 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5716 | 0.9985 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6214 | 0.9980 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9983 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6056 | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6214 | 0.9983 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6207 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Cardiac disorders - Pericardial effusion

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6214 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6336 | 0.9983 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6726 | 0.9984 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5716 | 0.9985 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6214 | 0.9980 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9983 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6056 | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6214 | 0.9983 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6207 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 11 (2.1) | NA | 265 | 12 (4.5) | NA | 0.43 [0.19; 0.98], 0.0391 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 9 (3.0) | NA | 147 | 7 (4.8) | NA | 0.58 [0.22; 1.57], 0.2773 | 0.0013 |
| Age: >= 65 years | 234 | 2 (0.9) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 0.22 [0.04; 1.16], 0.0515 | |
| Age: <70 years | 405 | 10 (2.5) | NA | 209 | 9 (4.3) | NA | 0.54 [0.22; 1.33], 0.1748 | 0.0025 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 0.14 [0.01; 1.37], 0.0502 | |
| Gender: Male | 326 | 5 (1.5) | NA | 164 | 7 (4.3) | NA | 0.36 [0.11; 1.13], 0.0667 | 0.1456 |
| Gender: Female | 207 | 6 (2.9) | NA | 101 | 5 (5.0) | NA | 0.54 [0.16; 1.78], 0.3047 | |
| Region: Asia | 178 | 3 (1.7) | NA | 88 | 3 (3.4) | NA | 0.49 [0.10; 2.45], 0.3769 | 0.7401 |
| Region: Western | 355 | 8 (2.3) | NA | 177 | 9 (5.1) | NA | 0.41 [0.16; 1.07], 0.0606 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 5 (1.9) | NA | 131 | 3 (2.3) | NA | 0.72 [0.17; 3.06], 0.6575 | 0.0094 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 6 (2.3) | NA | 134 | 9 (6.7) | NA | 0.35 [0.12; 0.98], 0.0369 | |
| KRAS: Wild | 262 | 4 (1.5) | NA | 130 | 6 (4.6) | NA | 0.30 [0.09; 1.08], 0.0518 | 0.0792 |
| KRAS: Mutant | 271 | 7 (2.6) | NA | 135 | 6 (4.4) | NA | 0.56 [0.19; 1.68], 0.2961 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 5 (11.1) | NA | 0.31 [0.07; 1.32], 0.0940 | 0.6813 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 3 (2.5) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2458 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 5 (1.6) | NA | 166 | 7 (4.2) | NA | 0.35 [0.11; 1.10], 0.0610 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders - Abdominal distension

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 2 (0.8) | NA | 0.28 [0.02; 3.04], 0.2593 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 0.29 [0.03; 3.16], 0.2771 | 0.9994 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 0.28 [0.03; 3.07], 0.2644 | 0.9995 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 0.62 [0.04; 9.94], 0.7345 | 0.9872 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1797 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 0.55 [0.03; 8.87], 0.6724 | 0.9854 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1745 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9996 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 0.25 [0.02; 2.73], 0.2164 | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1745 | 0.9852 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 0.55 [0.03; 8.87], 0.6724 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.57 [0.04; 9.19], 0.6914 | 0.9999 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1731 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders - Abdominal pain

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 3 (1.1) | NA | 0.16 [0.02; 1.56], 0.0716 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1115 | 0.9878 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 0.32 [0.03; 3.60], 0.3335 | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 0.25 [0.02; 2.76], 0.2210 | 0.9849 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2207 | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 0.54 [0.03; 8.66], 0.6597 | 0.9867 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0302 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9990 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 3 (1.7) | NA | 0.16 [0.02; 1.56], 0.0716 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.45 [0.03; 7.26], 0.5618 | 0.9854 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0948 | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4628 | 0.9880 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 3 (2.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0115 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0189 | 0.9999 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5204 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders - Ascites

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 2 (0.4) | NA | 265 | 5 (1.9) | NA | 0.21 [0.04; 1.07], 0.0373 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 2 (0.7) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 0.47 [0.07; 3.36], 0.4409 | 0.9809 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0198 | |
| Age: <70 years | 405 | 2 (0.5) | NA | 209 | 3 (1.4) | NA | 0.35 [0.06; 2.09], 0.2277 | 0.9834 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0161 | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 4 (2.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0070 | 0.9772 |
| Gender: Female | 207 | 2 (1.0) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.95 [0.09; 10.53], 0.9676 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0635 | 0.9823 |
| Region: Western | 355 | 2 (0.6) | NA | 177 | 3 (1.7) | NA | 0.33 [0.05; 1.97], 0.2009 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.45 [0.03; 7.33], 0.5665 | 0.0485 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 4 (3.0) | NA | 0.13 [0.01; 1.16], 0.0306 | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0152 | 0.9788 |
| KRAS: Mutant | 271 | 2 (0.7) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 0.52 [0.07; 3.73], 0.5116 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 0.25 [0.02; 2.81], 0.2261 | 0.9997 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5142 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 3 (1.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0167 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders - Diarrhoea

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 2 (0.4) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 0.77 [0.07; 8.65], 0.8345 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 0.37 [0.02; 5.96], 0.4657 | 0.9845 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5169 | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 0.41 [0.03; 6.52], 0.5109 | 0.9887 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5154 | |
| Gender: Male | 326 | 2 (0.6) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 0.84 [0.08; 9.31], 0.8879 | 0.9999 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9999 |
| Region: Western | 355 | 2 (0.6) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.77 [0.07; 8.65], 0.8345 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 2 (0.7) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.78 [0.07; 8.71], 0.8364 | 0.9999 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0561 | 0.9899 |
| KRAS: Mutant | 271 | 2 (0.7) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3413 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 2 (0.6) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 0.84 [0.07; 9.54], 0.8889 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders - Dysphagia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4996 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5181 | 0.9979 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4990 | 0.9981 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4913 | 0.9979 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9979 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4996 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9970 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4703 | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9969 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4996 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4629 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders - Ileus

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 2 (0.4) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 0.85 [0.08; 9.39], 0.8952 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 2 (0.7) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 0.90 [0.08; 9.94], 0.9325 | 1.0000 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 2 (0.5) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 0.87 [0.08; 9.64], 0.9125 | 1.0000 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1306 | 0.9907 |
| Gender: Female | 207 | 2 (1.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3533 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 0.85 [0.08; 9.39], 0.8952 | 1.0000 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 2 (0.8) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 0.90 [0.08; 9.91], 0.9306 | |
| KRAS: Wild | 262 | 2 (0.8) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 0.85 [0.08; 9.39], 0.8952 | 1.0000 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4386 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 0.50 [0.03; 7.99], 0.6170 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders - Nausea

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4628 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9972 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4727 | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4220 | 0.9981 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4617 | 0.9979 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9979 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4628 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4591 | 0.9969 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4628 | 0.9970 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5204 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders - Rectal perforation

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4960 | 0.9979 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5040 | 0.9981 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9976 |
| Gender: Female | 207 | 1 (0.5) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5148 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | 0.9980 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9970 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5005 | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | 0.9970 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4770 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders - Small intestinal obstruction

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 0.48 [0.03; 7.67], 0.5949 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 0.44 [0.03; 7.00], 0.5476 | 0.9997 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 0.46 [0.03; 7.36], 0.5739 | 0.9998 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9998 |
| Gender: Female | 207 | 1 (0.5) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.47 [0.03; 7.47], 0.5814 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9997 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.48 [0.03; 7.67], 0.5949 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9997 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 0.62 [0.04; 10.15], 0.7374 | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9997 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 0.48 [0.03; 7.67], 0.5949 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9999 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1607 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders - Vomiting

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 2 (0.4) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2974 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4578 | 0.9999 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4760 | |
| Age: <70 years | 405 | 2 (0.5) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2567 | 0.9973 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4661 | 0.9998 |
| Gender: Female | 207 | 1 (0.5) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4561 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9970 |
| Region: Western | 355 | 2 (0.6) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2974 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 2 (0.7) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2928 | 0.9956 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 2 (0.8) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2974 | 0.9957 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5204 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4629 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
General disorders and administration site conditions

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 24 (4.5) | NA | 265 | 12 (4.5) | NA | 0.84 [0.41; 1.69], 0.6174 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 13 (4.3) | NA | 147 | 3 (2.0) | NA | 1.78 [0.50; 6.33], 0.3666 | <.0001 |
| Age: >= 65 years | 234 | 11 (4.7) | NA | 118 | 9 (7.6) | NA | 0.51 [0.20; 1.28], 0.1432 | |
| Age: <70 years | 405 | 15 (3.7) | NA | 209 | 8 (3.8) | NA | 0.84 [0.35; 2.00], 0.6941 | 0.7748 |
| Age: >= 70 years | 128 | 9 (7.0) | NA | 56 | 4 (7.1) | NA | 0.79 [0.23; 2.73], 0.7113 | |
| Gender: Male | 326 | 15 (4.6) | NA | 164 | 7 (4.3) | NA | 0.95 [0.39; 2.35], 0.9174 | 0.2753 |
| Gender: Female | 207 | 9 (4.3) | NA | 101 | 5 (5.0) | NA | 0.70 [0.22; 2.22], 0.5414 | |
| Region: Asia | 178 | 4 (2.2) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 1.83 [0.20; 16.53], 0.5841 | 0.0679 |
| Region: Western | 355 | 20 (5.6) | NA | 177 | 11 (6.2) | NA | 0.75 [0.35; 1.58], 0.4431 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 20 (7.4) | NA | 131 | 10 (7.6) | NA | 0.78 [0.36; 1.69], 0.5251 | 0.8347 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 4 (1.5) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 0.96 [0.17; 5.40], 0.9594 | |
| KRAS: Wild | 262 | 9 (3.4) | NA | 130 | 6 (4.6) | NA | 0.67 [0.24; 1.89], 0.4445 | 0.0492 |
| KRAS: Mutant | 271 | 15 (5.5) | NA | 135 | 6 (4.4) | NA | 1.00 [0.38; 2.64], 0.9950 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 7 (7.4) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 1.50 [0.31; 7.33], 0.6165 | 0.0351 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 7 (5.9) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 1.05 [0.27; 4.11], 0.9489 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 10 (3.1) | NA | 166 | 7 (4.2) | NA | 0.69 [0.26; 1.82], 0.4495 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
General disorders and administration site conditions - Asthenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 2 (0.4) | NA | 265 | 3 (1.1) | NA | 0.29 [0.05; 1.75], 0.1512 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 0.33 [0.02; 5.31], 0.4094 | 0.2867 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 0.24 [0.02; 2.69], 0.2104 | |
| Age: <70 years | 405 | 2 (0.5) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 0.81 [0.07; 8.98], 0.8620 | 0.9818 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0026 | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 2 (1.2) | NA | 0.20 [0.02; 2.28], 0.1534 | 0.4330 |
| Gender: Female | 207 | 1 (0.5) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.50 [0.03; 7.98], 0.6144 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9994 |
| Region: Western | 355 | 2 (0.6) | NA | 177 | 3 (1.7) | NA | 0.29 [0.05; 1.75], 0.1512 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 2 (0.7) | NA | 131 | 3 (2.3) | NA | 0.27 [0.04; 1.67], 0.1337 | 0.9995 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0071 | 0.9858 |
| KRAS: Mutant | 271 | 2 (0.7) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3332 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4480 | 0.9999 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1253 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 2 (1.2) | NA | 0.19 [0.02; 2.23], 0.1453 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
General disorders and administration site conditions - Chest pain

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 0 (0.0) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1745 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9975 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1701 | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2109 | 0.9980 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9974 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1797 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9981 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1745 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1805 | 0.9980 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1745 | 0.9969 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1731 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
General disorders and administration site conditions - Fatigue

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 6 (1.1) | NA | 265 | 2 (0.8) | NA | 1.18 [0.23; 5.98], 0.8424 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 2 (0.7) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5637 | 0.9825 |
| Age: >= 65 years | 234 | 4 (1.7) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 1.03 [0.19; 5.64], 0.9707 | |
| Age: <70 years | 405 | 2 (0.5) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 0.32 [0.04; 2.37], 0.2395 | 0.9824 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2061 | |
| Gender: Male | 326 | 3 (0.9) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 1.19 [0.12; 11.67], 0.8834 | 0.7807 |
| Gender: Female | 207 | 3 (1.4) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.94 [0.08; 10.34], 0.9565 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5637 | 0.9785 |
| Region: Western | 355 | 5 (1.4) | NA | 177 | 2 (1.1) | NA | 1.00 [0.19; 5.31], 0.9990 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 5 (1.9) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 1.02 [0.19; 5.42], 0.9776 | 0.9845 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6831 | |
| KRAS: Wild | 262 | 2 (0.8) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3515 | 0.9829 |
| KRAS: Mutant | 271 | 4 (1.5) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 0.75 [0.13; 4.26], 0.7428 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4142 | 0.2883 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.43 [0.03; 6.88], 0.5390 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 3 (0.9) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 1.61 [0.17; 15.52], 0.6750 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 12 (2.3) | NA | 265 | 5 (1.9) | NA | 1.00 [0.34; 2.89], 0.9951 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 6 (2.0) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 1.42 [0.29; 7.06], 0.6663 | 0.2404 |
| Age: >= 65 years | 234 | 6 (2.6) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 0.62 [0.14; 2.70], 0.5237 | |
| Age: <70 years | 405 | 7 (1.7) | NA | 209 | 3 (1.4) | NA | 1.15 [0.30; 4.48], 0.8382 | 0.6473 |
| Age: >= 70 years | 128 | 5 (3.9) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.80 [0.14; 4.65], 0.7988 | |
| Gender: Male | 326 | 8 (2.5) | NA | 164 | 4 (2.4) | NA | 0.92 [0.27; 3.07], 0.8865 | 0.2233 |
| Gender: Female | 207 | 4 (1.9) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 1.76 [0.18; 17.11], 0.6207 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 0.47 [0.03; 7.53], 0.5811 | 0.0859 |
| Region: Western | 355 | 11 (3.1) | NA | 177 | 4 (2.3) | NA | 1.13 [0.35; 3.63], 0.8381 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 11 (4.1) | NA | 131 | 4 (3.1) | NA | 1.06 [0.33; 3.42], 0.9190 | 0.1035 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 0.48 [0.03; 7.76], 0.6006 | |
| KRAS: Wild | 262 | 6 (2.3) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 0.94 [0.23; 3.79], 0.9336 | 0.3169 |
| KRAS: Mutant | 271 | 6 (2.2) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 1.08 [0.21; 5.65], 0.9304 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4012 | 0.0025 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 2.85 [0.34; 24.14], 0.3151 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 4 (1.3) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 0.48 [0.12; 1.94], 0.2925 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
General disorders and administration site conditions - Malaise

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4386 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4561 | 0.9979 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4227 | 0.9981 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4533 | 0.9979 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4386 | 0.9980 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9970 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3918 | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9969 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4386 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5403 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
General disorders and administration site conditions - Multi-organ failure

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4960 | 0.9979 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5040 | 0.9981 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9976 |
| Gender: Female | 207 | 1 (0.5) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5148 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | 0.9980 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9970 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5005 | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | 0.9970 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4770 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
General disorders and administration site conditions - Obstruction

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 0 (0.0) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1532 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9975 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2542 | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9971 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2207 | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9974 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1336 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9981 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1532 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0983 | 0.9980 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9978 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1532 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1875 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 0 (0.0) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1532 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9975 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2542 | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1371 | 0.9980 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1742 | 0.9971 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9981 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1532 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9979 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2429 | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9978 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1532 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1875 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
General disorders and administration site conditions - Pain

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 2 (0.4) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3424 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5181 | 0.9999 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5271 | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4990 | 0.9997 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5154 | |
| Gender: Male | 326 | 2 (0.6) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3416 | 0.9970 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9970 |
| Region: Western | 355 | 2 (0.6) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3424 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 2 (0.7) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3378 | 0.9956 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9957 |
| KRAS: Mutant | 271 | 2 (0.7) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3424 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 2 (0.6) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3068 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
General disorders and administration site conditions - Pyrexia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 2 (0.4) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3050 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 2 (0.7) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3265 | 0.9971 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 2 (0.5) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2976 | 0.9973 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 2 (0.6) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3075 | 0.9970 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4533 | 0.9998 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4838 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5453 | 1.0000 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4421 | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9957 |
| KRAS: Mutant | 271 | 2 (0.7) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3050 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3776 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Hepatobiliary disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 5 (0.9) | NA | 265 | 8 (3.0) | NA | 0.19 [0.06; 0.65], 0.0033 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 2 (0.7) | NA | 147 | 3 (2.0) | NA | 0.11 [0.01; 1.17], 0.0323 | 0.3573 |
| Age: >= 65 years | 234 | 3 (1.3) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 0.28 [0.06; 1.23], 0.0736 | |
| Age: <70 years | 405 | 4 (1.0) | NA | 209 | 5 (2.4) | NA | 0.21 [0.05; 0.92], 0.0247 | 0.0837 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 0.18 [0.02; 1.72], 0.0931 | |
| Gender: Male | 326 | 4 (1.2) | NA | 164 | 5 (3.0) | NA | 0.32 [0.09; 1.22], 0.0807 | 0.9741 |
| Gender: Female | 207 | 1 (0.5) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0066 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 0.36 [0.02; 6.31], 0.4685 | 0.1255 |
| Region: Western | 355 | 4 (1.1) | NA | 177 | 7 (4.0) | NA | 0.16 [0.04; 0.66], 0.0039 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 4 (1.5) | NA | 131 | 5 (3.8) | NA | 0.21 [0.05; 0.90], 0.0211 | 0.3119 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 3 (2.2) | NA | 0.16 [0.02; 1.65], 0.0849 | |
| KRAS: Wild | 262 | 4 (1.5) | NA | 130 | 2 (1.5) | NA | 0.57 [0.09; 3.52], 0.5430 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 6 (4.4) | NA | 0.06 [0.01; 0.53], 0.0009 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 5 (11.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0015 | 0.9996 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 5 (1.6) | NA | 166 | 3 (1.8) | NA | 0.44 [0.10; 2.06], 0.2882 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 0 (0.0) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0051 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0114 | 0.9984 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0082 | 0.9985 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0308 | 0.9989 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9987 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0051 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0042 | 0.9985 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9978 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0051 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0122 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Hepatobiliary disorders - Hepatic failure

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 0 (0.0) | NA | 265 | 3 (1.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0186 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1115 | 0.9996 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0635 | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0535 | 0.9997 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1573 | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 2 (1.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0563 | 0.9999 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1336 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1967 | 1.0000 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 2 (1.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0489 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1805 | 0.9998 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0948 | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1745 | 0.9998 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0547 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0379 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1731 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Hepatobiliary disorders - Hepatic pain

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 0 (0.0) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1532 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9975 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2542 | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9971 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2207 | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9974 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1336 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9981 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1532 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0983 | 0.9980 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9978 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1532 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1875 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 2 (0.4) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 0.48 [0.03; 7.64], 0.5932 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 2 (0.7) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4827 | 0.9901 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2542 | |
| Age: <70 years | 405 | 2 (0.5) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 0.51 [0.03; 8.12], 0.6238 | 0.9998 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 0.51 [0.03; 8.24], 0.6326 | 0.9997 |
| Gender: Female | 207 | 1 (0.5) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9997 |
| Region: Western | 355 | 2 (0.6) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.48 [0.03; 7.64], 0.5932 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 2 (0.7) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4980 | 0.9884 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2429 | |
| KRAS: Wild | 262 | 2 (0.8) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4950 | 0.9883 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1532 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1875 | 0.9999 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 2 (0.6) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4771 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Hepatobiliary disorders - Jaundice

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 2 (0.4) | NA | 265 | 2 (0.8) | NA | 0.35 [0.05; 2.55], 0.2778 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1904 | 0.9880 |
| Age: >= 65 years | 234 | 2 (0.9) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 0.71 [0.06; 8.62], 0.7845 | |
| Age: <70 years | 405 | 2 (0.5) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 0.63 [0.05; 7.29], 0.7084 | 0.9870 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2207 | |
| Gender: Male | 326 | 2 (0.6) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 0.67 [0.06; 7.35], 0.7384 | 0.9838 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1336 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6419 | 0.9872 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 2 (1.1) | NA | 0.20 [0.02; 2.26], 0.1512 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 0.18 [0.02; 1.97], 0.1129 | 0.9859 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6576 | |
| KRAS: Wild | 262 | 2 (0.8) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 0.63 [0.06; 7.20], 0.7087 | 0.9880 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1532 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1875 | 0.9999 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 2 (0.6) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 0.52 [0.05; 5.86], 0.5894 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Hepatobiliary disorders - Jaundice cholestatic

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4996 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9972 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4757 | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9977 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5016 | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4913 | 0.9979 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9979 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4996 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4966 | 0.9969 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9969 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4996 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4629 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Infections and infestations

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 3 (0.6) | NA | 265 | 2 (0.8) | NA | 0.73 [0.12; 4.39], 0.7311 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 2 (0.7) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 1.06 [0.10; 11.74], 0.9608 | 0.3433 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 0.46 [0.03; 7.42], 0.5756 | |
| Age: <70 years | 405 | 3 (0.7) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 0.78 [0.13; 4.72], 0.7906 | 0.9999 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 2 (1.2) | NA | 0.25 [0.02; 2.75], 0.2191 | 0.9784 |
| Gender: Female | 207 | 2 (1.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2717 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3511 | 0.9797 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 2 (1.1) | NA | 0.26 [0.02; 2.90], 0.2403 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 0.26 [0.02; 2.90], 0.2400 | 0.9850 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 2 (0.8) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3397 | |
| KRAS: Wild | 262 | 3 (1.1) | NA | 130 | 2 (1.5) | NA | 0.73 [0.12; 4.39], 0.7311 | 0.9999 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9999 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4884 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 2 (0.6) | NA | 166 | 2 (1.2) | NA | 0.52 [0.07; 3.71], 0.5087 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Infections and infestations - Bacteraemia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 0 (0.0) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1745 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9975 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1701 | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2109 | 0.9980 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1720 | 0.9971 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9981 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1745 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1805 | 0.9980 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1745 | 0.9969 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1731 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Infections and infestations - Peritonitis bacterial

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4960 | 0.9979 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5040 | 0.9981 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9976 |
| Gender: Female | 207 | 1 (0.5) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5148 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | 0.9980 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9970 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5005 | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | 0.9970 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4770 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Infections and infestations - Pneumonia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 0 (0.0) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1745 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1780 | 0.9975 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2109 | 0.9980 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1720 | 0.9971 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9981 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1745 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1805 | 0.9980 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1745 | 0.9969 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1731 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Infections and infestations - Pneumonia staphylococcal

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4450 | 0.9979 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4913 | 0.9981 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9976 |
| Gender: Female | 207 | 1 (0.5) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3711 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9979 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4913 | 0.9969 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | 0.9970 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4884 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Infections and infestations - Sepsis

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9972 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5271 | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5040 | 0.9981 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5083 | 0.9979 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | 0.9980 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9970 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5005 | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | 0.9970 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4770 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Injury, poisoning and procedural complications

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7213 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6926 | 0.9984 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7055 | 0.9985 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6434 | 0.9987 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9982 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7213 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7269 | 0.9984 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9984 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7213 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6866 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Injury, poisoning and procedural complications - Extradural haematoma

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7213 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6926 | 0.9984 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7055 | 0.9985 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6434 | 0.9987 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9982 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7213 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7269 | 0.9984 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9984 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7213 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6866 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Investigations

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 4 (0.8) | NA | 265 | 8 (3.0) | NA | 0.21 [0.06; 0.71], 0.0058 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 3 (1.0) | NA | 147 | 3 (2.0) | NA | 0.38 [0.08; 1.91], 0.2245 | 0.0012 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 0.11 [0.01; 0.92], 0.0131 | |
| Age: <70 years | 405 | 3 (0.7) | NA | 209 | 5 (2.4) | NA | 0.26 [0.06; 1.10], 0.0485 | 0.1062 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 0.14 [0.01; 1.41], 0.0556 | |
| Gender: Male | 326 | 3 (0.9) | NA | 164 | 6 (3.7) | NA | 0.22 [0.05; 0.88], 0.0190 | 0.8161 |
| Gender: Female | 207 | 1 (0.5) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 0.31 [0.03; 3.42], 0.3105 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5228 | 0.9697 |
| Region: Western | 355 | 3 (0.8) | NA | 177 | 8 (4.5) | NA | 0.16 [0.04; 0.61], 0.0022 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 3 (1.1) | NA | 131 | 6 (4.6) | NA | 0.22 [0.05; 0.87], 0.0179 | 0.9129 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 0.20 [0.02; 2.36], 0.1625 | |
| KRAS: Wild | 262 | 2 (0.8) | NA | 130 | 4 (3.1) | NA | 0.20 [0.04; 1.10], 0.0407 | 0.9874 |
| KRAS: Mutant | 271 | 2 (0.7) | NA | 135 | 4 (3.0) | NA | 0.23 [0.04; 1.25], 0.0635 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 0.26 [0.02; 2.89], 0.2393 | 0.8396 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5302 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 2 (0.6) | NA | 166 | 6 (3.6) | NA | 0.14 [0.03; 0.68], 0.0049 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Investigations - Alanine aminotransferase increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 0 (0.0) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0561 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0791 | 0.9981 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0981 | 0.9986 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0929 | 0.9986 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9980 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0561 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0495 | 0.9983 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0561 | 0.9980 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0477 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Investigations - Aspartate aminotransferase increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 0 (0.0) | NA | 265 | 2 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0205 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0833 | 0.9999 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2542 | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0281 | 0.9971 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 2 (1.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0335 | 0.9974 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9976 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 2 (1.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0205 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0539 | 1.0000 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2429 | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0595 | 0.9999 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1532 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1875 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0444 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Investigations - Blood alkaline phosphatase increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 0 (0.0) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1573 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9975 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1266 | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9971 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9974 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2636 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9981 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1573 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1462 | 0.9980 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1573 | 0.9969 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0995 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Investigations - Blood bilirubin increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 6 (2.3) | NA | 0.07 [0.01; 0.55], 0.0009 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 3 (2.0) | NA | 0.12 [0.01; 1.17], 0.0299 | 0.9840 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0093 | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 4 (1.9) | NA | 0.11 [0.01; 0.97], 0.0159 | 0.9797 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0436 | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 4 (2.4) | NA | 0.10 [0.01; 0.91], 0.0122 | 0.9849 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0825 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9983 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 6 (3.4) | NA | 0.07 [0.01; 0.55], 0.0009 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 5 (3.8) | NA | 0.08 [0.01; 0.71], 0.0038 | 0.9847 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0369 | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 4 (3.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0010 | 0.9791 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 0.23 [0.02; 2.53], 0.1896 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4480 | 0.9999 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 6 (3.6) | NA | 0.00 [0.00; .], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Investigations - Blood creatinine increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4996 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5181 | 0.9979 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4990 | 0.9981 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4913 | 0.9979 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9979 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4996 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4966 | 0.9969 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9969 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4996 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4629 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Investigations - Carbohydrate antigen 19-9 increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5228 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5186 | 0.9980 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5127 | 0.9981 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5465 | 0.9979 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5228 | 0.9980 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9970 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5107 | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5228 | 0.9980 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5302 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Investigations - Carcinoembryonic antigen increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5228 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5186 | 0.9980 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5127 | 0.9981 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5465 | 0.9979 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5228 | 0.9980 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9970 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5107 | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5228 | 0.9980 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5302 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Investigations - Eastern Cooperative Oncology Group performance status worsened

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 0 (0.0) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1401 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9969 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2320 | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9980 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2207 | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2138 | 0.9973 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9972 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1401 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1225 | 0.9971 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9980 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1401 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1396 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 0 (0.0) | NA | 265 | 2 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0203 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0791 | 0.9999 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1266 | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0981 | 0.9998 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0929 | 0.9996 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2636 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9975 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 2 (1.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0203 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0171 | 0.9968 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 2 (1.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0203 | 0.9973 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 2 (1.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0108 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Investigations - Weight decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4615 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9972 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4661 | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9977 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6276 | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9976 |
| Gender: Female | 207 | 1 (0.5) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4561 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9979 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4615 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4552 | 0.9969 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4615 | 0.9970 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4629 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Metabolism and nutrition disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 2 (0.4) | NA | 265 | 4 (1.5) | NA | 0.21 [0.04; 1.19], 0.0536 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 0.36 [0.02; 5.82], 0.4495 | 0.0947 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 0.18 [0.02; 1.74], 0.0963 | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 0.20 [0.02; 2.21], 0.1450 | 0.6939 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.13 [0.01; 1.52], 0.0590 | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 3 (1.8) | NA | 0.14 [0.01; 1.41], 0.0547 | 0.1575 |
| Gender: Female | 207 | 1 (0.5) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.49 [0.03; 7.81], 0.6025 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | 0.9772 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 4 (2.3) | NA | 0.11 [0.01; 0.96], 0.0159 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 3 (2.3) | NA | 0.14 [0.01; 1.36], 0.0497 | 0.0935 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 0.58 [0.04; 9.41], 0.6959 | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 0.14 [0.01; 1.34], 0.0467 | 0.1124 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 0.47 [0.03; 7.51], 0.5843 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1875 | 0.9998 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1253 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 2 (0.6) | NA | 166 | 2 (1.2) | NA | 0.42 [0.06; 3.10], 0.3831 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Metabolism and nutrition disorders - Cachexia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 0 (0.0) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1532 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9975 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2542 | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1371 | 0.9980 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1742 | 0.9971 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9981 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1532 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9979 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2429 | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9978 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1532 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1875 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 4 (1.5) | NA | 0.11 [0.01; 0.96], 0.0159 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0555 | 0.9878 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 0.18 [0.02; 1.74], 0.0963 | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0217 | 0.9856 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.13 [0.01; 1.52], 0.0590 | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 3 (1.8) | NA | 0.14 [0.01; 1.41], 0.0547 | 0.9876 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1797 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9991 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 4 (2.3) | NA | 0.11 [0.01; 0.96], 0.0159 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 3 (2.3) | NA | 0.14 [0.01; 1.36], 0.0497 | 0.9823 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2429 | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0071 | 0.9858 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 0.47 [0.03; 7.51], 0.5843 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1875 | 0.9997 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1253 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 2 (1.2) | NA | 0.19 [0.02; 2.23], 0.1459 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Metabolism and nutrition disorders - Dehydration

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4960 | 0.9979 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5040 | 0.9981 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9976 |
| Gender: Female | 207 | 1 (0.5) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5148 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | 0.9980 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9970 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5005 | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | 0.9970 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4770 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Musculoskeletal and connective tissue disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 3 (0.6) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 1.57 [0.16; 15.06], 0.6956 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 2 (0.7) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2921 | 0.9851 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 0.52 [0.03; 8.31], 0.6378 | |
| Age: <70 years | 405 | 2 (0.5) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2572 | 0.9866 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.33 [0.02; 5.41], 0.4116 | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1720 | 0.9850 |
| Gender: Female | 207 | 3 (1.4) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2124 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9998 |
| Region: Western | 355 | 3 (0.8) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 1.57 [0.16; 15.06], 0.6956 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 3 (1.1) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 1.61 [0.17; 15.46], 0.6786 | 0.9999 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 2 (0.8) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 1.09 [0.10; 12.02], 0.9441 | 0.9869 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4996 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9999 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5142 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 2 (0.6) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 1.08 [0.10; 11.92], 0.9492 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 2 (0.4) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2968 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 2 (0.7) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2921 | 0.9971 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 2 (0.5) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2572 | 0.9973 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9966 |
| Gender: Female | 207 | 2 (1.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2891 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9970 |
| Region: Western | 355 | 2 (0.6) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2968 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 2 (0.7) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2897 | 0.9956 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 2 (0.8) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2968 | 0.9957 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 2 (0.6) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2986 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Musculoskeletal and connective tissue disorders - Muscular weakness

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4996 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9972 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4757 | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9977 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5016 | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9976 |
| Gender: Female | 207 | 1 (0.5) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5104 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9979 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4996 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4966 | 0.9969 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9969 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4996 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5142 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 0 (0.0) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1745 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9975 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1701 | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9971 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0393 | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1720 | 0.9971 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9981 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1745 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1805 | 0.9980 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1745 | 0.9969 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1731 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 3 (0.6) | NA | 265 | 2 (0.8) | NA | 0.58 [0.10; 3.55], 0.5539 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 2 (0.7) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 0.86 [0.08; 9.45], 0.8993 | 0.2766 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 0.31 [0.02; 5.06], 0.3820 | |
| Age: <70 years | 405 | 2 (0.5) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 0.90 [0.08; 9.93], 0.9320 | 0.1818 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.38 [0.02; 6.03], 0.4721 | |
| Gender: Male | 326 | 2 (0.6) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 0.83 [0.07; 9.20], 0.8787 | 0.2152 |
| Gender: Female | 207 | 1 (0.5) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.43 [0.03; 6.86], 0.5373 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 0.31 [0.02; 5.09], 0.3836 | 0.3445 |
| Region: Western | 355 | 2 (0.6) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.90 [0.08; 9.90], 0.9295 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.46 [0.03; 7.35], 0.5728 | 0.2958 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 2 (0.8) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 0.74 [0.06; 8.57], 0.8117 | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 0.31 [0.02; 5.09], 0.3836 | 0.3296 |
| KRAS: Mutant | 271 | 2 (0.7) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 0.90 [0.08; 9.90], 0.9295 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9999 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0082 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 3 (0.9) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 1.56 [0.16; 15.00], 0.6976 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Adenocarcinoma

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4996 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5181 | 0.9979 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4990 | 0.9981 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4913 | 0.9979 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9979 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4996 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9970 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4703 | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9969 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4996 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4629 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Lymphangiosis carcinomatosa

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 0 (0.0) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0315 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9979 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0339 | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0833 | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0833 | 0.9990 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0315 | 0.9985 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9985 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0241 | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0315 | 0.9985 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | . |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0082 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 2 (0.4) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 0.89 [0.08; 9.78], 0.9214 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 0.44 [0.03; 7.04], 0.5507 | 0.9887 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5169 | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 0.45 [0.03; 7.22], 0.5641 | 0.9878 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5154 | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5042 | 0.9884 |
| Gender: Female | 207 | 1 (0.5) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.43 [0.03; 6.86], 0.5373 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | 0.9843 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.45 [0.03; 7.18], 0.5606 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.46 [0.03; 7.35], 0.5728 | 0.9883 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5005 | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | 0.9884 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 0.45 [0.03; 7.18], 0.5606 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 2 (0.6) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 1.03 [0.09; 11.37], 0.9800 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Nervous system disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 3 (0.6) | NA | 265 | 2 (0.8) | NA | 0.53 [0.08; 3.47], 0.5031 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 2 (0.7) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 0.21 [0.02; 2.36], 0.1643 | 0.9834 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4250 | |
| Age: <70 years | 405 | 3 (0.7) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 0.59 [0.09; 3.73], 0.5739 | 0.9997 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 3 (0.9) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 1.26 [0.13; 12.57], 0.8438 | 0.9798 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1336 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 0.58 [0.04; 9.29], 0.6975 | 0.3615 |
| Region: Western | 355 | 2 (0.6) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.49 [0.04; 6.15], 0.5764 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7518 | 0.9838 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 2 (0.8) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 0.53 [0.07; 3.94], 0.5327 | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6007 | 0.9838 |
| KRAS: Mutant | 271 | 2 (0.7) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 0.36 [0.04; 2.94], 0.3233 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.84 [0.07; 9.40], 0.8868 | 0.9998 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1115 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6135 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Nervous system disorders - Brain oedema

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6007 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5690 | 0.9983 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5455 | 0.9984 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5518 | 0.9985 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9981 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6007 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9983 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5994 | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6007 | 0.9983 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6135 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Nervous system disorders - Convulsion

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 0 (0.0) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1824 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1967 | 0.9975 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1698 | 0.9980 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2092 | 0.9972 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1824 | 0.9974 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9979 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1660 | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9978 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1824 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1115 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Nervous system disorders - Hepatic encephalopathy

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 0 (0.0) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1532 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1115 | 0.9975 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1371 | 0.9980 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9974 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1336 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9981 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1532 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9979 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2429 | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9978 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1532 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1875 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Nervous system disorders - Peripheral sensory neuropathy

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7728 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9988 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7055 | 0.9986 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6547 | 0.9988 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9985 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7728 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7518 | 0.9986 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9988 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7728 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5637 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Nervous system disorders - Spinal cord compression

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4386 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9972 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4250 | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4227 | 0.9981 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4533 | 0.9979 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4386 | 0.9980 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9970 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3918 | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9969 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4386 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5403 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Renal and urinary disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 4 (0.8) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 1.33 [0.14; 12.59], 0.8016 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 3 (1.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3005 | 0.9861 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1609 | |
| Age: <70 years | 405 | 4 (1.0) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2089 | 0.9824 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1367 | |
| Gender: Male | 326 | 4 (1.2) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 1.24 [0.12; 12.58], 0.8572 | 0.9999 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4561 | 0.9839 |
| Region: Western | 355 | 3 (0.8) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.83 [0.08; 8.66], 0.8793 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.44 [0.03; 7.05], 0.5510 | 0.9867 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 3 (1.1) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3989 | |
| KRAS: Wild | 262 | 2 (0.8) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5900 | 0.9870 |
| KRAS: Mutant | 271 | 2 (0.7) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 0.98 [0.09; 10.81], 0.9854 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4984 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 3 (0.9) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 0.52 [0.03; 8.30], 0.6370 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Renal and urinary disorders - Haematuria

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7630 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9988 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9986 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7237 | . |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9985 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7630 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9989 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7055 | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7630 | 0.9986 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Renal and urinary disorders - Hydronephrosis

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 2 (0.4) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5900 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 2 (0.5) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | 0.9980 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 2 (0.6) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7237 | 0.9988 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9980 |
| Region: Western | 355 | 2 (0.6) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5900 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9983 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 2 (0.8) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7055 | |
| KRAS: Wild | 262 | 2 (0.8) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5900 | 0.9981 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 2 (0.6) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Renal and urinary disorders - Hydroureter

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6547 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9987 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | 0.9986 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9989 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9987 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6547 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9988 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6547 | 0.9987 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Renal and urinary disorders - Postrenal failure

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4561 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3980 | 0.9980 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4142 | 0.9981 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | 0.9979 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4561 | 0.9979 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9970 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4450 | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9980 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4561 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Renal and urinary disorders - Renal failure acute

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4979 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5428 | 0.9980 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5173 | 0.9981 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4212 | 0.9979 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9979 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4979 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5173 | 0.9980 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9970 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4979 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4984 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Renal and urinary disorders - Renal impairment

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 0 (0.0) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1386 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9975 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1609 | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9971 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1367 | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1462 | 0.9971 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9981 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1386 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1413 | 0.9980 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9978 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1386 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1731 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Reproductive system and breast disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7237 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9986 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6547 | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9986 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | . |
| Gender: Female | 207 | 1 (0.5) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9983 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7237 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7237 | 0.9983 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9986 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7237 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Reproductive system and breast disorders - Perineal pain

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7237 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9986 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6547 | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9986 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | . |
| Gender: Female | 207 | 1 (0.5) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9983 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7237 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7237 | 0.9983 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9986 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7237 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 6 (1.1) | NA | 265 | 4 (1.5) | NA | 0.69 [0.19; 2.47], 0.5685 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 3 (1.0) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 1.32 [0.14; 12.74], 0.8096 | 0.0315 |
| Age: >= 65 years | 234 | 3 (1.3) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 0.41 [0.08; 2.05], 0.2600 | |
| Age: <70 years | 405 | 4 (1.0) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 2.05 [0.23; 18.44], 0.5116 | 0.0002 |
| Age: >= 70 years | 128 | 2 (1.6) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 0.15 [0.02; 1.05], 0.0329 | |
| Gender: Male | 326 | 4 (1.2) | NA | 164 | 3 (1.8) | NA | 0.66 [0.15; 2.97], 0.5878 | 0.5853 |
| Gender: Female | 207 | 2 (1.0) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.62 [0.05; 7.34], 0.6997 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0473 | 0.9741 |
| Region: Western | 355 | 6 (1.7) | NA | 177 | 2 (1.1) | NA | 1.36 [0.27; 6.75], 0.7088 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 5 (1.9) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 1.07 [0.21; 5.55], 0.9370 | 0.0056 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 0.31 [0.03; 3.51], 0.3206 | |
| KRAS: Wild | 262 | 3 (1.1) | NA | 130 | 2 (1.5) | NA | 0.64 [0.11; 3.89], 0.6297 | 0.9995 |
| KRAS: Mutant | 271 | 3 (1.1) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 0.74 [0.12; 4.46], 0.7440 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 1.02 [0.09; 11.33], 0.9896 | 0.5595 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5342 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 3 (0.9) | NA | 166 | 3 (1.8) | NA | 0.46 [0.09; 2.29], 0.3292 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 0.47 [0.03; 7.56], 0.5877 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 0.41 [0.03; 6.50], 0.5099 | 0.9997 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 0.45 [0.03; 7.27], 0.5675 | 0.9998 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9998 |
| Gender: Female | 207 | 1 (0.5) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.44 [0.03; 7.02], 0.5492 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9997 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.47 [0.03; 7.56], 0.5877 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.41 [0.03; 6.61], 0.5171 | 0.9997 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9997 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 0.47 [0.03; 7.56], 0.5877 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4480 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1731 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 3 (0.6) | NA | 265 | 2 (0.8) | NA | 0.72 [0.12; 4.30], 0.7146 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 2 (0.7) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 0.90 [0.08; 10.01], 0.9333 | 0.3102 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 0.43 [0.03; 6.84], 0.5360 | |
| Age: <70 years | 405 | 2 (0.5) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 1.02 [0.09; 11.36], 0.9853 | 0.2062 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.26 [0.01; 4.48], 0.3200 | |
| Gender: Male | 326 | 2 (0.6) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 0.98 [0.09; 10.81], 0.9862 | 0.3013 |
| Gender: Female | 207 | 1 (0.5) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.44 [0.03; 7.02], 0.5492 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9998 |
| Region: Western | 355 | 3 (0.8) | NA | 177 | 2 (1.1) | NA | 0.72 [0.12; 4.30], 0.7146 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 3 (1.1) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 0.69 [0.11; 4.12], 0.6781 | 0.9999 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 0.50 [0.03; 8.05], 0.6200 | 0.3088 |
| KRAS: Mutant | 271 | 2 (0.7) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 0.92 [0.08; 10.20], 0.9489 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4480 | 0.9999 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 2 (0.6) | NA | 166 | 2 (1.2) | NA | 0.52 [0.07; 3.66], 0.4994 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Hiccups

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4950 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9972 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5093 | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4520 | 0.9981 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4843 | 0.9979 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9979 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4950 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4980 | 0.9980 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4950 | 0.9980 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5342 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pleural effusion

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 2 (0.8) | NA | 0.25 [0.02; 2.78], 0.2230 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5298 | 0.9841 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0461 | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5012 | 0.9865 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0344 | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 2 (1.2) | NA | 0.25 [0.02; 2.82], 0.2292 | 0.9995 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0473 | 0.9855 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4838 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9995 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 0.31 [0.03; 3.51], 0.3206 | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1282 | 0.9852 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 0.54 [0.03; 8.70], 0.6608 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.46 [0.03; 7.55], 0.5811 | 0.9999 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1597 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pulmonary embolism

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5930 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9983 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6326 | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9987 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.8273 | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9988 |
| Gender: Female | 207 | 1 (0.5) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7237 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9982 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5930 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6003 | 0.9983 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5930 | 0.9983 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6171 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Skin and subcutaneous tissue disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7728 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7855 | 0.9986 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7758 | 0.9987 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7341 | 0.9988 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9985 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7728 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.8162 | 0.9986 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9986 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7728 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6831 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Skin and subcutaneous tissue disorders - Photosensitivity reaction

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7728 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7855 | 0.9986 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7758 | 0.9987 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7341 | 0.9988 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9985 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7728 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.8162 | 0.9986 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9986 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7728 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6831 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Vascular disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5183 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9972 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5358 | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4750 | 0.9982 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5026 | 0.9979 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9979 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5183 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5217 | 0.9980 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5183 | 0.9980 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4924 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Vascular disorders - Deep vein thrombosis

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5183 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9972 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5358 | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4750 | 0.9982 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5026 | 0.9979 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9979 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5183 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5217 | 0.9980 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5183 | 0.9980 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4924 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 304 (57.0) | 1.9 [1.8; 2.6] | 265 | 29 (10.9) | NA | 6.34 [4.32; 9.29], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 150 (50.2) | 2.6 [2.1; 2.8] | 147 | 15 (10.2) | NA | 5.75 [3.37; 9.79], <.0001 | 0.2061 |
| Age: >= 65 years | 234 | 154 (65.8) | 1.5 [1.4; 1.8] | 118 | 14 (11.9) | NA | 7.22 [4.16; 12.52], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 214 (52.8) | 2.4 [1.9; 2.8] | 209 | 26 (12.4) | NA | 5.05 [3.36; 7.61], <.0001 | <.0001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 90 (70.3) | 1.6 [1.4; 1.8] | 56 | 3 (5.4) | NA | 18.79 [5.91; 59.74], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 183 (56.1) | 2.0 [1.8; 2.8] | 164 | 13 (7.9) | NA | 8.95 [5.09; 15.74], <.0001 | <.0001 |
| Gender: Female | 207 | 121 (58.5) | 1.9 [1.5; 2.5] | 101 | 16 (15.8) | NA | 4.04 [2.39; 6.85], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 96 (53.9) | 2.6 [1.7; 3.5] | 88 | 8 (9.1) | NA | 6.91 [3.35; 14.25], <.0001 | 0.4040 |
| Region: Western | 355 | 208 (58.6) | 1.9 [1.8; 2.4] | 177 | 21 (11.9) | NA | 6.12 [3.90; 9.60], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 156 (57.8) | 1.9 [1.8; 2.4] | 131 | 13 (9.9) | NA | 7.09 [4.02; 12.52], <.0001 | 0.1939 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 148 (56.3) | 2.0 [1.6; 2.8] | 134 | 16 (11.9) | NA | 5.71 [3.40; 9.58], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 150 (57.3) | 1.9 [1.8; 2.8] | 130 | 17 (13.1) | NA | 5.31 [3.21; 8.78], <.0001 | 0.0092 |
| KRAS: Mutant | 271 | 154 (56.8) | 1.9 [1.8; 2.8] | 135 | 12 (8.9) | NA | 7.80 [4.33; 14.06], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 50 (53.2) | 1.9 [1.7; 2.8] | 45 | 4 (8.9) | NA | 6.93 [2.47; 19.40], <.0001 | 0.0062 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 64 (53.8) | 2.0 [1.4; 5.9] | 54 | 8 (14.8) | NA | 4.20 [2.00; 8.81], <.0001 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 190 (59.4) | 1.9 [1.8; 2.7] | 166 | 17 (10.2) | NA | 7.32 [4.45; 12.04], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 214 (40.2) | 6.3 [3.8; 10.4] | 265 | 22 (8.3) | NA | 4.82 [3.10; 7.49], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 96 (32.1) | NA | 147 | 11 (7.5) | NA | 4.19 [2.24; 7.85], <.0001 | 0.1597 |
| Age: >= 65 years | 234 | 118 (50.4) | 3.3 [2.4; 5.6] | 118 | 11 (9.3) | NA | 5.44 [2.91; 10.15], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 142 (35.1) | 7.5 [5.1; .] | 209 | 19 (9.1) | NA | 3.68 [2.27; 5.97], <.0001 | <.0001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 72 (56.3) | 2.8 [1.7; 3.8] | 56 | 3 (5.4) | NA | 13.05 [4.07; 41.84], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 121 (37.1) | 7.3 [4.1; .] | 164 | 10 (6.1) | NA | 6.51 [3.41; 12.44], <.0001 | 0.0006 |
| Gender: Female | 207 | 93 (44.9) | 4.1 [2.8; 10.4] | 101 | 12 (11.9) | NA | 3.41 [1.85; 6.29], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 92 (51.7) | 2.8 [1.8; 5.1] | 88 | 5 (5.7) | NA | 10.68 [4.33; 26.30], <.0001 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 122 (34.4) | 8.8 [4.6; .] | 177 | 17 (9.6) | NA | 3.13 [1.87; 5.22], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 89 (33.0) | 7.5 [4.5; .] | 131 | 11 (8.4) | NA | 3.15 [1.67; 5.95], 0.0002 | 0.0004 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 125 (47.5) | 2.8 [2.4; 7.3] | 134 | 11 (8.2) | NA | 6.58 [3.55; 12.22], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 108 (41.2) | 5.1 [3.3; .] | 130 | 14 (10.8) | NA | 3.67 [2.10; 6.42], <.0001 | 0.0020 |
| KRAS: Mutant | 271 | 106 (39.1) | 7.3 [3.5; .] | 135 | 8 (5.9) | NA | 6.86 [3.33; 14.13], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 36 (38.3) | 3.3 [2.6; .] | 45 | 4 (8.9) | NA | 4.51 [1.58; 12.84], 0.0021 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 43 (36.1) | 7.3 [6.3; .] | 54 | 7 (13.0) | NA | 2.68 [1.20; 6.02], 0.0127 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 135 (42.2) | 5.1 [3.5; 10.4] | 166 | 11 (6.6) | NA | 6.35 [3.43; 11.78], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 156 (29.3) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 79 (26.4) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9992 |
| Age: >= 65 years | 234 | 77 (32.9) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 118 (29.1) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 1.0000 |
| Age: >= 70 years | 128 | 38 (29.7) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 97 (29.8) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9998 |
| Gender: Female | 207 | 59 (28.5) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 4 (2.2) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2065 | 0.9908 |
| Region: Western | 355 | 152 (42.8) | 3.5 [2.8; 5.0] | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 117 (43.3) | 3.5 [2.8; 5.1] | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9960 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 39 (14.8) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 78 (29.8) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9999 |
| KRAS: Mutant | 271 | 78 (28.8) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 25 (26.6) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0004 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 30 (25.2) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0002 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 101 (31.6) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 413 (77.5) | 0.5 [0.4; 0.5] | 265 | 161 (60.8) | 1.5 [1.0; 1.9] | 1.60 [1.33; 1.93], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 237 (79.3) | 0.4 [0.4; 0.5] | 147 | 99 (67.3) | 1.0 [0.6; 1.8] | 1.48 [1.16; 1.88], 0.0014 | 0.0035 |
| Age: >= 65 years | 234 | 176 (75.2) | 0.5 [0.4; 0.9] | 118 | 62 (52.5) | 1.9 [1.4; .] | 1.83 [1.36; 2.47], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 323 (79.8) | 0.4 [0.4; 0.5] | 209 | 133 (63.6) | 1.2 [0.8; 1.8] | 1.60 [1.30; 1.97], <.0001 | 0.4335 |
| Age: >= 70 years | 128 | 90 (70.3) | 0.8 [0.5; 1.3] | 56 | 28 (50.0) | 2.3 [1.4; .] | 1.63 [1.05; 2.52], 0.0287 | |
| Gender: Male | 326 | 240 (73.6) | 0.5 [0.4; 0.9] | 164 | 92 (56.1) | 1.9 [1.4; 2.6] | 1.63 [1.28; 2.09], <.0001 | 0.3032 |
| Gender: Female | 207 | 173 (83.6) | 0.3 [0.3; 0.5] | 101 | 69 (68.3) | 0.9 [0.6; 1.4] | 1.50 [1.12; 2.00], 0.0057 | |
| Region: Asia | 178 | 139 (78.1) | 0.5 [0.4; 0.8] | 88 | 56 (63.6) | 1.5 [0.7; 2.3] | 1.50 [1.09; 2.06], 0.0111 | 0.4895 |
| Region: Western | 355 | 274 (77.2) | 0.5 [0.4; 0.5] | 177 | 105 (59.3) | 1.4 [1.0; 2.1] | 1.66 [1.32; 2.09], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 203 (75.2) | 0.5 [0.4; 0.7] | 131 | 70 (53.4) | 1.6 [1.0; .] | 1.72 [1.30; 2.27], 0.0001 | 0.0789 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 210 (79.8) | 0.4 [0.3; 0.5] | 134 | 91 (67.9) | 1.4 [0.7; 1.9] | 1.48 [1.16; 1.90], 0.0018 | |
| KRAS: Wild | 262 | 200 (76.3) | 0.5 [0.4; 0.9] | 130 | 76 (58.5) | 1.6 [1.0; 2.4] | 1.65 [1.25; 2.16], 0.0003 | 0.9446 |
| KRAS: Mutant | 271 | 213 (78.6) | 0.4 [0.4; 0.5] | 135 | 85 (63.0) | 1.4 [0.7; 1.9] | 1.57 [1.22; 2.03], 0.0005 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 78 (83.0) | 0.4 [0.2; 0.5] | 45 | 26 (57.8) | 1.4 [0.6; .] | 1.93 [1.21; 3.05], 0.0047 | 0.0006 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 88 (73.9) | 0.4 [0.3; 0.8] | 54 | 38 (70.4) | 1.2 [0.9; 1.9] | 1.42 [0.96; 2.10], 0.0774 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 247 (77.2) | 0.5 [0.4; 0.7] | 166 | 97 (58.4) | 1.6 [1.1; 2.4] | 1.53 [1.21; 1.94], 0.0004 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Abdominal pain

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 79 (14.8) | NA | 265 | 36 (13.6) | NA | 1.00 [0.66; 1.49], 0.9808 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 42 (14.0) | NA | 147 | 18 (12.2) | NA | 1.03 [0.59; 1.81], 0.9131 | 0.3140 |
| Age: >= 65 years | 234 | 37 (15.8) | NA | 118 | 18 (15.3) | NA | 0.98 [0.54; 1.76], 0.9417 | |
| Age: <70 years | 405 | 56 (13.8) | NA | 209 | 29 (13.9) | NA | 0.94 [0.59; 1.49], 0.7840 | 0.1556 |
| Age: >= 70 years | 128 | 23 (18.0) | NA | 56 | 7 (12.5) | NA | 1.14 [0.47; 2.76], 0.7719 | |
| Gender: Male | 326 | 41 (12.6) | NA | 164 | 22 (13.4) | NA | 0.88 [0.52; 1.50], 0.6347 | 0.0944 |
| Gender: Female | 207 | 38 (18.4) | NA | 101 | 14 (13.9) | NA | 1.06 [0.56; 1.98], 0.8661 | |
| Region: Asia | 178 | 16 (9.0) | NA | 88 | 8 (9.1) | NA | 1.01 [0.41; 2.49], 0.9837 | 0.9766 |
| Region: Western | 355 | 63 (17.7) | NA | 177 | 28 (15.8) | 6.5 [6.5; .] | 0.99 [0.63; 1.56], 0.9703 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 47 (17.4) | NA | 131 | 15 (11.5) | NA | 1.36 [0.75; 2.45], 0.3058 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 32 (12.2) | NA | 134 | 21 (15.7) | NA | 0.71 [0.40; 1.25], 0.2332 | |
| KRAS: Wild | 262 | 41 (15.6) | NA | 130 | 15 (11.5) | 6.5 [6.5; .] | 1.27 [0.70; 2.31], 0.4320 | 0.0117 |
| KRAS: Mutant | 271 | 38 (14.0) | NA | 135 | 21 (15.6) | NA | 0.79 [0.46; 1.38], 0.4117 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 16 (17.0) | NA | 45 | 6 (13.3) | NA | 1.19 [0.46; 3.07], 0.7223 | 0.5682 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 19 (16.0) | NA | 54 | 9 (16.7) | NA | 0.95 [0.40; 2.22], 0.9009 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 44 (13.8) | NA | 166 | 21 (12.7) | NA | 0.95 [0.56; 1.61], 0.8490 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Constipation

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 81 (15.2) | NA | 265 | 40 (15.1) | NA | 0.82 [0.56; 1.21], 0.3140 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 46 (15.4) | NA | 147 | 20 (13.6) | NA | 0.91 [0.53; 1.56], 0.7315 | 0.0127 |
| Age: >= 65 years | 234 | 35 (15.0) | NA | 118 | 20 (16.9) | NA | 0.74 [0.42; 1.30], 0.2924 | |
| Age: <70 years | 405 | 58 (14.3) | NA | 209 | 31 (14.8) | NA | 0.78 [0.50; 1.22], 0.2811 | 0.6636 |
| Age: >= 70 years | 128 | 23 (18.0) | NA | 56 | 9 (16.1) | NA | 0.85 [0.38; 1.90], 0.6887 | |
| Gender: Male | 326 | 46 (14.1) | NA | 164 | 24 (14.6) | NA | 0.81 [0.49; 1.34], 0.4086 | 0.7694 |
| Gender: Female | 207 | 35 (16.9) | NA | 101 | 16 (15.8) | NA | 0.80 [0.43; 1.48], 0.4730 | |
| Region: Asia | 178 | 26 (14.6) | NA | 88 | 12 (13.6) | NA | 0.87 [0.43; 1.76], 0.7052 | 0.4051 |
| Region: Western | 355 | 55 (15.5) | NA | 177 | 28 (15.8) | NA | 0.80 [0.50; 1.27], 0.3373 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 41 (15.2) | NA | 131 | 17 (13.0) | NA | 0.94 [0.52; 1.67], 0.8253 | 0.0879 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 40 (15.2) | NA | 134 | 23 (17.2) | NA | 0.74 [0.44; 1.25], 0.2649 | |
| KRAS: Wild | 262 | 35 (13.4) | NA | 130 | 20 (15.4) | NA | 0.73 [0.42; 1.28], 0.2677 | 0.0537 |
| KRAS: Mutant | 271 | 46 (17.0) | NA | 135 | 20 (14.8) | NA | 0.91 [0.53; 1.56], 0.7326 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 20 (21.3) | 9.2 [9.2; .] | 45 | 4 (8.9) | NA | 2.11 [0.70; 6.33], 0.1727 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 15 (12.6) | NA | 54 | 8 (14.8) | NA | 0.63 [0.26; 1.54], 0.3052 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 46 (14.4) | NA | 166 | 28 (16.9) | NA | 0.69 [0.43; 1.12], 0.1320 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Diarrhoea

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 170 (31.9) | 10.3 [7.7; .] | 265 | 33 (12.5) | NA | 2.54 [1.75; 3.70], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 95 (31.8) | NA | 147 | 21 (14.3) | NA | 2.23 [1.38; 3.59], 0.0007 | 0.0811 |
| Age: >= 65 years | 234 | 75 (32.1) | 10.3 [7.7; .] | 118 | 12 (10.2) | NA | 3.00 [1.62; 5.55], 0.0002 | |
| Age: <70 years | 405 | 128 (31.6) | NA | 209 | 26 (12.4) | NA | 2.52 [1.65; 3.86], <.0001 | 0.5556 |
| Age: >= 70 years | 128 | 42 (32.8) | 10.3 [7.7; .] | 56 | 7 (12.5) | NA | 2.14 [0.94; 4.85], 0.0626 | |
| Gender: Male | 326 | 93 (28.5) | NA | 164 | 19 (11.6) | NA | 2.42 [1.47; 3.98], 0.0003 | 0.4659 |
| Gender: Female | 207 | 77 (37.2) | 8.6 [3.4; .] | 101 | 14 (13.9) | NA | 2.54 [1.43; 4.51], 0.0010 | |
| Region: Asia | 178 | 58 (32.6) | 8.6 [7.7; .] | 88 | 9 (10.2) | NA | 3.10 [1.52; 6.29], 0.0010 | 0.0411 |
| Region: Western | 355 | 112 (31.5) | NA | 177 | 24 (13.6) | NA | 2.33 [1.50; 3.63], 0.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 89 (33.0) | NA | 131 | 17 (13.0) | NA | 2.62 [1.55; 4.41], 0.0002 | 0.9629 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 81 (30.8) | 10.3 [7.7; .] | 134 | 16 (11.9) | NA | 2.45 [1.43; 4.20], 0.0008 | |
| KRAS: Wild | 262 | 74 (28.2) | NA | 130 | 18 (13.8) | NA | 1.86 [1.11; 3.13], 0.0171 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 96 (35.4) | 8.6 [7.7; .] | 135 | 15 (11.1) | NA | 3.37 [1.95; 5.82], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 28 (29.8) | NA | 45 | 4 (8.9) | NA | 3.13 [1.09; 9.03], 0.0259 | 0.0033 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 34 (28.6) | NA | 54 | 9 (16.7) | NA | 1.87 [0.89; 3.93], 0.0946 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 108 (33.8) | 10.3 [7.7; .] | 166 | 20 (12.0) | NA | 2.70 [1.67; 4.37], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Nausea

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 258 (48.4) | 3.4 [2.2; .] | 265 | 63 (23.8) | NA | 2.36 [1.79; 3.11], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 156 (52.2) | 2.1 [1.3; .] | 147 | 40 (27.2) | NA | 2.32 [1.63; 3.30], <.0001 | 0.4275 |
| Age: >= 65 years | 234 | 102 (43.6) | 7.7 [3.4; .] | 118 | 23 (19.5) | NA | 2.46 [1.56; 3.88], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 211 (52.1) | 2.2 [1.3; 7.7] | 209 | 52 (24.9) | NA | 2.48 [1.83; 3.37], <.0001 | 0.0805 |
| Age: >= 70 years | 128 | 47 (36.7) | NA | 56 | 11 (19.6) | NA | 1.86 [0.95; 3.63], 0.0660 | |
| Gender: Male | 326 | 144 (44.2) | 7.7 [2.8; .] | 164 | 31 (18.9) | NA | 2.74 [1.86; 4.05], <.0001 | 0.0011 |
| Gender: Female | 207 | 114 (55.1) | 1.6 [1.0; 4.6] | 101 | 32 (31.7) | NA | 1.90 [1.28; 2.83], 0.0013 | |
| Region: Asia | 178 | 97 (54.5) | 2.3 [0.8; 4.8] | 88 | 24 (27.3) | NA | 2.45 [1.57; 3.85], <.0001 | 0.3289 |
| Region: Western | 355 | 161 (45.4) | NA | 177 | 39 (22.0) | NA | 2.30 [1.62; 3.27], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 118 (43.7) | NA | 131 | 28 (21.4) | NA | 2.25 [1.48; 3.40], <.0001 | 0.1545 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 140 (53.2) | 2.4 [1.1; 4.8] | 134 | 35 (26.1) | NA | 2.48 [1.71; 3.59], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 127 (48.5) | 2.9 [1.7; .] | 130 | 29 (22.3) | NA | 2.50 [1.67; 3.76], <.0001 | 0.1923 |
| KRAS: Mutant | 271 | 131 (48.3) | 4.8 [1.6; .] | 135 | 34 (25.2) | NA | 2.23 [1.53; 3.26], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 48 (51.1) | 2.5 [1.1; .] | 45 | 8 (17.8) | NA | 2.95 [1.38; 6.29], 0.0035 | 0.0236 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 61 (51.3) | 1.7 [0.9; .] | 54 | 15 (27.8) | NA | 2.38 [1.34; 4.23], 0.0023 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 149 (46.6) | 5.0 [2.4; .] | 166 | 40 (24.1) | NA | 2.13 [1.50; 3.02], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Vomiting

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 148 (27.8) | NA | 265 | 38 (14.3) | NA | 1.90 [1.33; 2.72], 0.0004 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 90 (30.1) | NA | 147 | 27 (18.4) | NA | 1.66 [1.07; 2.56], 0.0209 | 0.0070 |
| Age: >= 65 years | 234 | 58 (24.8) | NA | 118 | 11 (9.3) | NA | 2.46 [1.28; 4.73], 0.0052 | |
| Age: <70 years | 405 | 115 (28.4) | NA | 209 | 34 (16.3) | NA | 1.74 [1.19; 2.56], 0.0042 | 0.0019 |
| Age: >= 70 years | 128 | 33 (25.8) | NA | 56 | 4 (7.1) | NA | 2.88 [1.00; 8.30], 0.0407 | |
| Gender: Male | 326 | 61 (18.7) | NA | 164 | 18 (11.0) | NA | 1.60 [0.94; 2.73], 0.0772 | 0.0366 |
| Gender: Female | 207 | 87 (42.0) | 6.0 [3.2; .] | 101 | 20 (19.8) | NA | 2.23 [1.35; 3.66], 0.0012 | |
| Region: Asia | 178 | 48 (27.0) | NA | 88 | 18 (20.5) | NA | 1.23 [0.71; 2.13], 0.4546 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 100 (28.2) | NA | 177 | 20 (11.3) | NA | 2.51 [1.55; 4.06], 0.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 69 (25.6) | NA | 131 | 11 (8.4) | NA | 2.89 [1.52; 5.48], 0.0007 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 79 (30.0) | NA | 134 | 27 (20.1) | NA | 1.46 [0.94; 2.27], 0.0874 | |
| KRAS: Wild | 262 | 75 (28.6) | NA | 130 | 16 (12.3) | NA | 2.29 [1.33; 3.93], 0.0021 | 0.0066 |
| KRAS: Mutant | 271 | 73 (26.9) | NA | 135 | 22 (16.3) | NA | 1.61 [1.00; 2.61], 0.0488 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 29 (30.9) | NA | 45 | 4 (8.9) | NA | 3.58 [1.24; 10.32], 0.0118 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 32 (26.9) | NA | 54 | 12 (22.2) | NA | 1.19 [0.61; 2.32], 0.6179 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 87 (27.2) | NA | 166 | 22 (13.3) | NA | 1.89 [1.18; 3.02], 0.0074 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 373 (70.0) | 1.3 [1.0; 1.5] | 265 | 141 (53.2) | 2.3 [1.6; 3.0] | 1.33 [1.10; 1.62], 0.0040 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 211 (70.6) | 1.2 [1.0; 1.5] | 147 | 78 (53.1) | 2.4 [1.3; 3.7] | 1.33 [1.02; 1.73], 0.0364 | 0.2044 |
| Age: >= 65 years | 234 | 162 (69.2) | 1.4 [1.1; 2.0] | 118 | 63 (53.4) | 2.3 [1.4; 3.3] | 1.31 [0.98; 1.77], 0.0709 | |
| Age: <70 years | 405 | 287 (70.9) | 1.2 [1.0; 1.5] | 209 | 115 (55.0) | 2.2 [1.4; 2.8] | 1.31 [1.05; 1.63], 0.0171 | 0.4366 |
| Age: >= 70 years | 128 | 86 (67.2) | 1.7 [1.0; 2.4] | 56 | 26 (46.4) | 3.3 [1.6; .] | 1.41 [0.89; 2.23], 0.1444 | |
| Gender: Male | 326 | 229 (70.2) | 1.3 [1.0; 1.8] | 164 | 84 (51.2) | 2.6 [1.6; 3.7] | 1.41 [1.09; 1.82], 0.0088 | 0.0157 |
| Gender: Female | 207 | 144 (69.6) | 1.3 [1.0; 1.7] | 101 | 57 (56.4) | 1.9 [1.0; .] | 1.20 [0.88; 1.64], 0.2588 | |
| Region: Asia | 178 | 112 (62.9) | 1.9 [1.2; 2.1] | 88 | 37 (42.0) | NA | 1.75 [1.20; 2.56], 0.0033 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 261 (73.5) | 1.1 [1.0; 1.4] | 177 | 104 (58.8) | 1.6 [1.0; 2.4] | 1.20 [0.95; 1.51], 0.1269 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 200 (74.1) | 1.0 [1.0; 1.4] | 131 | 77 (58.8) | 1.4 [0.9; 2.6] | 1.19 [0.92; 1.56], 0.1901 | 0.0038 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 173 (65.8) | 1.6 [1.2; 2.1] | 134 | 64 (47.8) | 2.8 [1.9; .] | 1.50 [1.12; 2.01], 0.0056 | |
| KRAS: Wild | 262 | 173 (66.0) | 1.5 [1.1; 2.0] | 130 | 72 (55.4) | 2.2 [1.4; 3.0] | 1.17 [0.88; 1.54], 0.2809 | 0.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 200 (73.8) | 1.2 [1.0; 1.4] | 135 | 69 (51.1) | 2.7 [1.4; .] | 1.51 [1.14; 1.99], 0.0033 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 69 (73.4) | 1.2 [0.9; 1.9] | 45 | 23 (51.1) | 1.9 [0.5; .] | 1.26 [0.77; 2.07], 0.3578 | 0.3157 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 76 (63.9) | 1.5 [1.0; 2.3] | 54 | 28 (51.9) | 2.2 [1.1; .] | 1.20 [0.78; 1.87], 0.4073 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 228 (71.3) | 1.3 [1.0; 1.5] | 166 | 90 (54.2) | 2.3 [1.6; 3.0] | 1.36 [1.06; 1.74], 0.0152 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Asthenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 97 (18.2) | NA | 265 | 30 (11.3) | NA | 1.42 [0.93; 2.15], 0.0987 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 53 (17.7) | NA | 147 | 16 (10.9) | NA | 1.35 [0.77; 2.39], 0.2958 | 0.7419 |
| Age: >= 65 years | 234 | 44 (18.8) | NA | 118 | 14 (11.9) | NA | 1.47 [0.80; 2.73], 0.2152 | |
| Age: <70 years | 405 | 75 (18.5) | NA | 209 | 24 (11.5) | NA | 1.49 [0.94; 2.38], 0.0898 | 0.7888 |
| Age: >= 70 years | 128 | 22 (17.2) | NA | 56 | 6 (10.7) | NA | 0.97 [0.37; 2.57], 0.9578 | |
| Gender: Male | 326 | 56 (17.2) | NA | 164 | 20 (12.2) | NA | 1.24 [0.74; 2.09], 0.4080 | 0.0585 |
| Gender: Female | 207 | 41 (19.8) | NA | 101 | 10 (9.9) | NA | 1.75 [0.87; 3.53], 0.1130 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9993 |
| Region: Western | 355 | 97 (27.3) | NA | 177 | 30 (16.9) | NA | 1.42 [0.93; 2.15], 0.0987 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 93 (34.4) | 10.7 [8.2; .] | 131 | 30 (22.9) | NA | 1.34 [0.88; 2.03], 0.1725 | 0.9488 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 4 (1.5) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2726 | |
| KRAS: Wild | 262 | 38 (14.5) | NA | 130 | 17 (13.1) | NA | 0.97 [0.54; 1.75], 0.9325 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 59 (21.8) | NA | 135 | 13 (9.6) | NA | 2.00 [1.09; 3.66], 0.0232 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 18 (19.1) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 2.55 [0.73; 8.91], 0.1296 | 0.0093 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 18 (15.1) | NA | 54 | 5 (9.3) | NA | 1.49 [0.55; 4.05], 0.4317 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 61 (19.1) | NA | 166 | 22 (13.3) | NA | 1.27 [0.77; 2.08], 0.3467 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Fatigue

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 188 (35.3) | 15.6 [7.4; .] | 265 | 62 (23.4) | NA | 1.50 [1.12; 2.01], 0.0065 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 103 (34.4) | NA | 147 | 37 (25.2) | NA | 1.43 [0.97; 2.10], 0.0695 | 0.1254 |
| Age: >= 65 years | 234 | 85 (36.3) | 15.6 [6.3; 15.6] | 118 | 25 (21.2) | NA | 1.62 [1.02; 2.56], 0.0388 | |
| Age: <70 years | 405 | 137 (33.8) | NA | 209 | 50 (23.9) | NA | 1.43 [1.03; 2.00], 0.0312 | 0.0861 |
| Age: >= 70 years | 128 | 51 (39.8) | 15.6 [3.7; 15.6] | 56 | 12 (21.4) | NA | 1.73 [0.89; 3.38], 0.1031 | |
| Gender: Male | 326 | 111 (34.0) | NA | 164 | 33 (20.1) | NA | 1.76 [1.17; 2.63], 0.0055 | 0.0013 |
| Gender: Female | 207 | 77 (37.2) | 15.6 [4.8; .] | 101 | 29 (28.7) | NA | 1.22 [0.79; 1.88], 0.3764 | |
| Region: Asia | 178 | 74 (41.6) | 7.7 [4.6; .] | 88 | 16 (18.2) | NA | 2.76 [1.58; 4.83], 0.0002 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 114 (32.1) | NA | 177 | 46 (26.0) | NA | 1.11 [0.78; 1.57], 0.5749 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 71 (26.3) | NA | 131 | 27 (20.6) | NA | 1.20 [0.76; 1.89], 0.4235 | 0.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 117 (44.5) | 5.3 [2.9; 15.6] | 134 | 35 (26.1) | NA | 1.80 [1.22; 2.64], 0.0025 | |
| KRAS: Wild | 262 | 91 (34.7) | 15.6 [5.9; 15.6] | 130 | 29 (22.3) | NA | 1.55 [1.01; 2.40], 0.0446 | 0.3251 |
| KRAS: Mutant | 271 | 97 (35.8) | NA | 135 | 33 (24.4) | NA | 1.46 [0.98; 2.17], 0.0647 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 32 (34.0) | NA | 45 | 13 (28.9) | NA | 0.99 [0.51; 1.93], 0.9880 | 0.0012 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 44 (37.0) | NA | 54 | 10 (18.5) | NA | 2.09 [1.04; 4.18], 0.0342 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 112 (35.0) | 15.6 [7.4; .] | 166 | 39 (23.5) | NA | 1.43 [0.98; 2.08], 0.0624 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 53 (9.9) | NA | 265 | 27 (10.2) | NA | 0.85 [0.53; 1.35], 0.4838 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 28 (9.4) | NA | 147 | 14 (9.5) | NA | 0.90 [0.47; 1.71], 0.7403 | 0.5782 |
| Age: >= 65 years | 234 | 25 (10.7) | NA | 118 | 13 (11.0) | NA | 0.80 [0.40; 1.58], 0.5149 | |
| Age: <70 years | 405 | 39 (9.6) | NA | 209 | 22 (10.5) | NA | 0.86 [0.51; 1.45], 0.5668 | 0.3311 |
| Age: >= 70 years | 128 | 14 (10.9) | NA | 56 | 5 (8.9) | NA | 0.86 [0.30; 2.49], 0.7805 | |
| Gender: Male | 326 | 27 (8.3) | NA | 164 | 17 (10.4) | NA | 0.73 [0.39; 1.34], 0.3034 | 0.0455 |
| Gender: Female | 207 | 26 (12.6) | NA | 101 | 10 (9.9) | NA | 1.14 [0.54; 2.40], 0.7319 | |
| Region: Asia | 178 | 16 (9.0) | NA | 88 | 7 (8.0) | NA | 1.00 [0.41; 2.46], 0.9946 | 0.1912 |
| Region: Western | 355 | 37 (10.4) | NA | 177 | 20 (11.3) | NA | 0.79 [0.46; 1.37], 0.4041 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 25 (9.3) | NA | 131 | 12 (9.2) | NA | 0.89 [0.45; 1.79], 0.7458 | 0.8313 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 28 (10.6) | NA | 134 | 15 (11.2) | NA | 0.81 [0.43; 1.52], 0.5058 | |
| KRAS: Wild | 262 | 31 (11.8) | NA | 130 | 18 (13.8) | NA | 0.72 [0.40; 1.29], 0.2637 | 0.0437 |
| KRAS: Mutant | 271 | 22 (8.1) | NA | 135 | 9 (6.7) | NA | 1.11 [0.51; 2.44], 0.7863 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 8 (8.5) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 1.47 [0.39; 5.58], 0.5664 | 0.0027 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 10 (8.4) | NA | 54 | 8 (14.8) | NA | 0.44 [0.17; 1.18], 0.0939 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 35 (10.9) | NA | 166 | 16 (9.6) | NA | 0.95 [0.52; 1.73], 0.8690 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Pyrexia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 98 (18.4) | NA | 265 | 37 (14.0) | NA | 1.05 [0.72; 1.55], 0.7923 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 55 (18.4) | NA | 147 | 20 (13.6) | NA | 1.17 [0.69; 1.96], 0.5645 | 0.2129 |
| Age: >= 65 years | 234 | 43 (18.4) | NA | 118 | 17 (14.4) | NA | 0.97 [0.54; 1.74], 0.9133 | |
| Age: <70 years | 405 | 72 (17.8) | NA | 209 | 31 (14.8) | NA | 0.98 [0.64; 1.51], 0.9433 | 0.0562 |
| Age: >= 70 years | 128 | 26 (20.3) | NA | 56 | 6 (10.7) | NA | 1.55 [0.62; 3.90], 0.3474 | |
| Gender: Male | 326 | 59 (18.1) | NA | 164 | 22 (13.4) | NA | 1.09 [0.66; 1.79], 0.7465 | 0.2871 |
| Gender: Female | 207 | 39 (18.8) | NA | 101 | 15 (14.9) | NA | 0.95 [0.51; 1.78], 0.8820 | |
| Region: Asia | 178 | 41 (23.0) | NA | 88 | 13 (14.8) | NA | 1.36 [0.72; 2.57], 0.3344 | 0.0263 |
| Region: Western | 355 | 57 (16.1) | NA | 177 | 24 (13.6) | NA | 0.89 [0.54; 1.45], 0.6375 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 47 (17.4) | NA | 131 | 19 (14.5) | NA | 0.85 [0.49; 1.48], 0.5684 | 0.1256 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 51 (19.4) | NA | 134 | 18 (13.4) | NA | 1.27 [0.74; 2.20], 0.3836 | |
| KRAS: Wild | 262 | 42 (16.0) | NA | 130 | 20 (15.4) | NA | 0.78 [0.45; 1.34], 0.3593 | 0.0006 |
| KRAS: Mutant | 271 | 56 (20.7) | NA | 135 | 17 (12.6) | NA | 1.40 [0.80; 2.43], 0.2357 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 21 (22.3) | NA | 45 | 6 (13.3) | NA | 1.30 [0.51; 3.31], 0.5758 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 21 (17.6) | NA | 54 | 12 (22.2) | NA | 0.54 [0.25; 1.16], 0.1071 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 56 (17.5) | NA | 166 | 19 (11.4) | NA | 1.20 [0.71; 2.04], 0.4989 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Hepatobiliary disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 55 (10.3) | NA | 265 | 28 (10.6) | NA | 0.80 [0.50; 1.26], 0.3310 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 33 (11.0) | NA | 147 | 15 (10.2) | NA | 0.96 [0.51; 1.77], 0.8860 | 0.0352 |
| Age: >= 65 years | 234 | 22 (9.4) | NA | 118 | 13 (11.0) | NA | 0.63 [0.31; 1.29], 0.2005 | |
| Age: <70 years | 405 | 41 (10.1) | NA | 209 | 21 (10.0) | NA | 0.87 [0.51; 1.49], 0.6238 | 0.1556 |
| Age: >= 70 years | 128 | 14 (10.9) | NA | 56 | 7 (12.5) | NA | 0.65 [0.25; 1.70], 0.3744 | |
| Gender: Male | 326 | 40 (12.3) | 12.5 [12.5; .] | 164 | 18 (11.0) | NA | 0.98 [0.56; 1.72], 0.9529 | 0.0006 |
| Gender: Female | 207 | 15 (7.2) | NA | 101 | 10 (9.9) | NA | 0.47 [0.20; 1.13], 0.0838 | |
| Region: Asia | 178 | 13 (7.3) | NA | 88 | 7 (8.0) | NA | 0.70 [0.28; 1.79], 0.4571 | 0.7877 |
| Region: Western | 355 | 42 (11.8) | NA | 177 | 21 (11.9) | NA | 0.83 [0.49; 1.41], 0.4840 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 31 (11.5) | NA | 131 | 14 (10.7) | NA | 0.87 [0.46; 1.66], 0.6718 | 0.3756 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 24 (9.1) | NA | 134 | 14 (10.4) | NA | 0.70 [0.36; 1.36], 0.2874 | |
| KRAS: Wild | 262 | 35 (13.4) | NA | 130 | 12 (9.2) | NA | 1.12 [0.57; 2.18], 0.7447 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 20 (7.4) | NA | 135 | 16 (11.9) | NA | 0.55 [0.28; 1.07], 0.0725 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 10 (10.6) | NA | 45 | 7 (15.6) | NA | 0.56 [0.21; 1.49], 0.2421 | 0.0882 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 10 (8.4) | 12.5 [12.5; .] | 54 | 4 (7.4) | NA | 0.86 [0.25; 2.90], 0.8062 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 35 (10.9) | NA | 166 | 17 (10.2) | NA | 0.80 [0.44; 1.44], 0.4546 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Infections and infestations

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 144 (27.0) | 9.6 [6.9; .] | 265 | 42 (15.8) | NA | 1.35 [0.95; 1.93], 0.0929 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 76 (25.4) | NA | 147 | 21 (14.3) | NA | 1.60 [0.97; 2.63], 0.0645 | 0.0237 |
| Age: >= 65 years | 234 | 68 (29.1) | 7.3 [6.6; .] | 118 | 21 (17.8) | 5.8 [3.6; 5.8] | 1.10 [0.66; 1.83], 0.7144 | |
| Age: <70 years | 405 | 108 (26.7) | 9.6 [7.3; .] | 209 | 36 (17.2) | NA | 1.31 [0.89; 1.93], 0.1753 | 0.0882 |
| Age: >= 70 years | 128 | 36 (28.1) | 8.5 [6.6; .] | 56 | 6 (10.7) | 5.8 [3.6; 5.8] | 1.54 [0.62; 3.83], 0.3443 | |
| Gender: Male | 326 | 78 (23.9) | NA | 164 | 27 (16.5) | NA | 1.15 [0.74; 1.80], 0.5292 | 0.0059 |
| Gender: Female | 207 | 66 (31.9) | 6.9 [4.8; .] | 101 | 15 (14.9) | NA | 1.72 [0.95; 3.12], 0.0706 | |
| Region: Asia | 178 | 54 (30.3) | 7.1 [5.3; .] | 88 | 13 (14.8) | 5.8 [5.8; .] | 1.61 [0.87; 2.97], 0.1279 | 0.0225 |
| Region: Western | 355 | 90 (25.4) | NA | 177 | 29 (16.4) | NA | 1.24 [0.80; 1.91], 0.3395 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 65 (24.1) | 8.5 [6.6; .] | 131 | 21 (16.0) | NA | 1.12 [0.67; 1.89], 0.6611 | 0.0370 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 79 (30.0) | 9.6 [5.8; .] | 134 | 21 (15.7) | NA | 1.59 [0.97; 2.59], 0.0614 | |
| KRAS: Wild | 262 | 69 (26.3) | NA | 130 | 26 (20.0) | NA | 1.10 [0.69; 1.75], 0.6891 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 75 (27.7) | 9.6 [5.2; .] | 135 | 16 (11.9) | NA | 1.75 [1.01; 3.04], 0.0436 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 20 (21.3) | NA | 45 | 5 (11.1) | 5.8 [.; .] | 1.73 [0.58; 5.20], 0.3219 | 0.1260 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 29 (24.4) | 9.6 [9.6; .] | 54 | 7 (13.0) | NA | 1.60 [0.69; 3.71], 0.2651 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 95 (29.7) | 8.5 [5.8; .] | 166 | 30 (18.1) | NA | 1.29 [0.85; 1.96], 0.2338 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Investigations

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 291 (54.6) | 2.0 [1.6; 3.0] | 265 | 92 (34.7) | 3.7 [2.9; .] | 1.99 [1.56; 2.54], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 156 (52.2) | 2.3 [1.6; 4.5] | 147 | 54 (36.7) | 3.7 [2.9; .] | 1.73 [1.25; 2.39], 0.0007 | 0.0140 |
| Age: >= 65 years | 234 | 135 (57.7) | 1.9 [1.4; 2.6] | 118 | 38 (32.2) | 3.3 [2.8; .] | 2.44 [1.66; 3.60], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 213 (52.6) | 2.5 [1.7; 4.5] | 209 | 75 (35.9) | 3.7 [3.3; .] | 1.75 [1.33; 2.30], <.0001 | 0.0036 |
| Age: >= 70 years | 128 | 78 (60.9) | 1.4 [1.0; 2.6] | 56 | 17 (30.4) | 2.8 [2.6; .] | 3.07 [1.75; 5.39], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 172 (52.8) | 2.2 [1.5; 3.8] | 164 | 58 (35.4) | 3.7 [2.8; .] | 1.85 [1.36; 2.51], <.0001 | 0.0619 |
| Gender: Female | 207 | 119 (57.5) | 1.9 [1.4; 3.7] | 101 | 34 (33.7) | 3.3 [2.8; .] | 2.25 [1.48; 3.41], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 148 (83.1) | 1.0 [0.9; 1.0] | 88 | 32 (36.4) | NA | 3.83 [2.59; 5.66], <.0001 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 143 (40.3) | 5.4 [4.5; .] | 177 | 60 (33.9) | 3.3 [2.8; .] | 1.11 [0.81; 1.52], 0.5041 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 98 (36.3) | NA | 131 | 36 (27.5) | 3.3 [3.3; .] | 1.21 [0.81; 1.81], 0.3558 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 193 (73.4) | 1.0 [1.0; 1.0] | 134 | 56 (41.8) | 3.7 [2.4; .] | 2.42 [1.79; 3.28], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 150 (57.3) | 1.9 [1.1; 2.6] | 130 | 49 (37.7) | 3.7 [2.8; .] | 1.82 [1.30; 2.54], 0.0004 | 0.5615 |
| KRAS: Mutant | 271 | 141 (52.0) | 2.4 [1.6; 5.0] | 135 | 43 (31.9) | NA | 2.20 [1.53; 3.15], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 52 (55.3) | 1.9 [1.0; .] | 45 | 14 (31.1) | NA | 2.38 [1.27; 4.45], 0.0052 | 0.1433 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 68 (57.1) | 1.9 [1.0; 4.5] | 54 | 19 (35.2) | 3.7 [3.7; .] | 2.26 [1.31; 3.88], 0.0025 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 171 (53.4) | 2.5 [1.6; 3.8] | 166 | 59 (35.5) | 3.3 [2.8; .] | 1.78 [1.31; 2.42], 0.0002 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Investigations - Neutrophil count decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 148 (27.8) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 92.95 [13.01; 664.12], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 75 (25.1) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 46.17 [6.41; 332.78], <.0001 | 0.9421 |
| Age: >= 65 years | 234 | 73 (31.2) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 103 (25.4) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 61.84 [8.62; 443.79], <.0001 | 0.9411 |
| Age: >= 70 years | 128 | 45 (35.2) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 86 (26.4) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 51.88 [7.22; 372.92], <.0001 | 0.9205 |
| Gender: Female | 207 | 62 (30.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 112 (62.9) | 1.5 [1.1; 1.9] | 88 | 1 (1.1) | NA | 78.30 [10.93; 561.03], <.0001 | 0.9499 |
| Region: Western | 355 | 36 (10.1) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 24 (8.9) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0028 | 0.9410 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 124 (47.1) | 2.8 [1.9; .] | 134 | 1 (0.7) | NA | 76.70 [10.72; 548.75], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 79 (30.2) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 48.08 [6.68; 346.05], <.0001 | 0.9388 |
| KRAS: Mutant | 271 | 69 (25.5) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 24 (25.5) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9952 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 36 (30.3) | 7.5 [7.5; .] | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 88 (27.5) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 60.34 [8.39; 434.03], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Investigations - Platelet count decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 81 (15.2) | 15.6 [.; .] | 265 | 6 (2.3) | NA | 6.42 [2.79; 14.77], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 31 (10.4) | NA | 147 | 3 (2.0) | NA | 4.95 [1.50; 16.36], 0.0037 | 0.1959 |
| Age: >= 65 years | 234 | 50 (21.4) | 15.6 [.; .] | 118 | 3 (2.5) | NA | 7.61 [2.36; 24.53], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 51 (12.6) | NA | 209 | 5 (2.4) | NA | 4.76 [1.89; 12.00], 0.0003 | 0.0560 |
| Age: >= 70 years | 128 | 30 (23.4) | 15.6 [7.5; 15.6] | 56 | 1 (1.8) | NA | 12.86 [1.74; 95.17], 0.0013 | |
| Gender: Male | 326 | 52 (16.0) | NA | 164 | 4 (2.4) | NA | 6.60 [2.38; 18.32], <.0001 | 0.7600 |
| Gender: Female | 207 | 29 (14.0) | 15.6 [.; .] | 101 | 2 (2.0) | NA | 5.58 [1.31; 23.74], 0.0089 | |
| Region: Asia | 178 | 60 (33.7) | 8.0 [6.2; 15.6] | 88 | 2 (2.3) | NA | 16.12 [3.93; 66.04], <.0001 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 21 (5.9) | NA | 177 | 4 (2.3) | NA | 1.66 [0.55; 4.99], 0.3591 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 16 (5.9) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 2.25 [0.50; 10.19], 0.2796 | 0.0061 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 65 (24.7) | 15.6 [8.0; 15.6] | 134 | 4 (3.0) | NA | 8.15 [2.96; 22.41], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 44 (16.8) | 15.6 [9.8; 15.6] | 130 | 4 (3.1) | NA | 4.62 [1.65; 12.96], 0.0014 | 0.1294 |
| KRAS: Mutant | 271 | 37 (13.7) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 10.06 [2.42; 41.85], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 12 (12.8) | 9.8 [9.8; .] | 45 | 1 (2.2) | NA | 5.72 [0.73; 45.07], 0.0624 | 0.8579 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 17 (14.3) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 6.18 [0.81; 47.04], 0.0445 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 52 (16.3) | 15.6 [.; .] | 166 | 4 (2.4) | NA | 6.33 [2.28; 17.59], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Investigations - Weight decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 41 (7.7) | NA | 265 | 27 (10.2) | NA | 0.54 [0.33; 0.90], 0.0154 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 18 (6.0) | NA | 147 | 15 (10.2) | NA | 0.45 [0.22; 0.92], 0.0243 | 0.1103 |
| Age: >= 65 years | 234 | 23 (9.8) | 15.0 [.; .] | 118 | 12 (10.2) | NA | 0.50 [0.24; 1.07], 0.0698 | |
| Age: <70 years | 405 | 27 (6.7) | NA | 209 | 22 (10.5) | NA | 0.46 [0.26; 0.83], 0.0082 | 0.0332 |
| Age: >= 70 years | 128 | 14 (10.9) | 15.0 [.; .] | 56 | 5 (8.9) | NA | 0.75 [0.25; 2.20], 0.5932 | |
| Gender: Male | 326 | 26 (8.0) | NA | 164 | 16 (9.8) | NA | 0.56 [0.30; 1.06], 0.0734 | 0.0121 |
| Gender: Female | 207 | 15 (7.2) | NA | 101 | 11 (10.9) | NA | 0.41 [0.18; 0.97], 0.0356 | |
| Region: Asia | 178 | 13 (7.3) | 15.0 [15.0; .] | 88 | 7 (8.0) | NA | 0.59 [0.23; 1.53], 0.2731 | 0.0987 |
| Region: Western | 355 | 28 (7.9) | NA | 177 | 20 (11.3) | NA | 0.52 [0.29; 0.95], 0.0300 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 20 (7.4) | NA | 131 | 13 (9.9) | NA | 0.58 [0.28; 1.20], 0.1361 | 0.7165 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 21 (8.0) | NA | 134 | 14 (10.4) | NA | 0.50 [0.25; 1.02], 0.0524 | |
| KRAS: Wild | 262 | 24 (9.2) | 15.0 [.; .] | 130 | 16 (12.3) | NA | 0.60 [0.31; 1.15], 0.1180 | 0.9695 |
| KRAS: Mutant | 271 | 17 (6.3) | NA | 135 | 11 (8.1) | NA | 0.46 [0.21; 1.03], 0.0529 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.95 [0.09; 10.66], 0.9686 | 0.0620 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 12 (10.1) | NA | 54 | 6 (11.1) | NA | 0.72 [0.26; 1.99], 0.5262 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 26 (8.1) | 15.0 [15.0; .] | 166 | 20 (12.0) | NA | 0.47 [0.26; 0.86], 0.0123 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Investigations - White blood cell count decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 146 (27.4) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 72 (24.1) | NA | 147 | 1 (0.7) | 10.2 [.; .] | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9419 |
| Age: >= 65 years | 234 | 74 (31.6) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 100 (24.7) | NA | 209 | 1 (0.5) | 10.2 [.; .] | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9412 |
| Age: >= 70 years | 128 | 46 (35.9) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 86 (26.4) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9474 |
| Gender: Female | 207 | 60 (29.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 116 (65.2) | 1.4 [1.0; 1.6] | 88 | 1 (1.1) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9380 |
| Region: Western | 355 | 30 (8.5) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0002 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 12 (4.4) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0206 | 0.9517 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 134 (51.0) | 2.1 [1.6; 7.5] | 134 | 1 (0.7) | NA | 89.14 [12.47; 637.16], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 82 (31.3) | NA | 130 | 1 (0.8) | 10.2 [.; .] | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9398 |
| KRAS: Mutant | 271 | 64 (23.6) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 21 (22.3) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9953 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 35 (29.4) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 90 (28.1) | NA | 166 | 1 (0.6) | 10.2 [.; .] | >999 [0.00; .], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 248 (46.5) | 6.0 [3.0; .] | 265 | 104 (39.2) | 4.6 [3.3; 7.9] | 1.21 [0.96; 1.53], 0.1076 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 137 (45.8) | 3.8 [2.6; .] | 147 | 58 (39.5) | 7.9 [2.4; 7.9] | 1.17 [0.85; 1.60], 0.3311 | 0.5959 |
| Age: >= 65 years | 234 | 111 (47.4) | 6.0 [2.5; .] | 118 | 46 (39.0) | 4.6 [2.5; .] | 1.24 [0.86; 1.77], 0.2448 | |
| Age: <70 years | 405 | 188 (46.4) | 3.9 [3.0; 13.0] | 209 | 82 (39.2) | 7.9 [3.7; 7.9] | 1.20 [0.92; 1.57], 0.1687 | 0.8821 |
| Age: >= 70 years | 128 | 60 (46.9) | 8.8 [2.1; .] | 56 | 22 (39.3) | 3.3 [2.5; .] | 1.36 [0.81; 2.28], 0.2410 | |
| Gender: Male | 326 | 143 (43.9) | 6.9 [3.4; .] | 164 | 62 (37.8) | 4.6 [3.3; 7.9] | 1.20 [0.88; 1.63], 0.2499 | 0.9794 |
| Gender: Female | 207 | 105 (50.7) | 2.7 [1.6; .] | 101 | 42 (41.6) | NA | 1.22 [0.84; 1.77], 0.2847 | |
| Region: Asia | 178 | 103 (57.9) | 2.0 [1.2; 3.9] | 88 | 42 (47.7) | 3.3 [1.9; 7.9] | 1.44 [1.00; 2.09], 0.0517 | 0.0173 |
| Region: Western | 355 | 145 (40.8) | 7.5 [4.0; .] | 177 | 62 (35.0) | NA | 1.07 [0.79; 1.45], 0.6514 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 102 (37.8) | NA | 131 | 38 (29.0) | NA | 1.14 [0.78; 1.66], 0.4945 | 0.9203 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 146 (55.5) | 2.2 [1.4; 3.9] | 134 | 66 (49.3) | 2.5 [1.9; 7.9] | 1.23 [0.92; 1.67], 0.1660 | |
| KRAS: Wild | 262 | 117 (44.7) | 6.9 [3.2; .] | 130 | 51 (39.2) | 4.6 [2.4; 7.9] | 1.07 [0.76; 1.50], 0.6927 | 0.0888 |
| KRAS: Mutant | 271 | 131 (48.3) | 3.8 [2.3; 13.0] | 135 | 53 (39.3) | 3.7 [3.3; .] | 1.35 [0.98; 1.88], 0.0671 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 48 (51.1) | 3.9 [1.4; .] | 45 | 15 (33.3) | 3.3 [3.3; .] | 1.52 [0.84; 2.76], 0.1649 | 0.0032 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 56 (47.1) | 8.8 [2.1; .] | 54 | 20 (37.0) | NA | 1.39 [0.82; 2.33], 0.2160 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 144 (45.0) | 7.5 [3.1; .] | 166 | 69 (41.6) | 4.6 [2.4; 7.9] | 1.01 [0.76; 1.36], 0.9249 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 208 (39.0) | NA | 265 | 78 (29.4) | NA | 1.41 [1.08; 1.84], 0.0110 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 110 (36.8) | NA | 147 | 47 (32.0) | NA | 1.16 [0.82; 1.64], 0.4074 | 0.0002 |
| Age: >= 65 years | 234 | 98 (41.9) | NA | 118 | 31 (26.3) | NA | 1.74 [1.14; 2.65], 0.0093 | |
| Age: <70 years | 405 | 158 (39.0) | 7.9 [6.0; .] | 209 | 64 (30.6) | NA | 1.31 [0.97; 1.76], 0.0746 | 0.0510 |
| Age: >= 70 years | 128 | 50 (39.1) | NA | 56 | 14 (25.0) | NA | 1.97 [1.05; 3.68], 0.0309 | |
| Gender: Male | 326 | 122 (37.4) | NA | 164 | 44 (26.8) | NA | 1.53 [1.07; 2.17], 0.0175 | 0.0410 |
| Gender: Female | 207 | 86 (41.5) | NA | 101 | 34 (33.7) | NA | 1.21 [0.80; 1.82], 0.3585 | |
| Region: Asia | 178 | 95 (53.4) | 2.4 [1.4; 7.9] | 88 | 33 (37.5) | NA | 1.76 [1.17; 2.65], 0.0057 | 0.0040 |
| Region: Western | 355 | 113 (31.8) | NA | 177 | 45 (25.4) | NA | 1.18 [0.83; 1.67], 0.3674 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 84 (31.1) | NA | 131 | 29 (22.1) | NA | 1.25 [0.82; 1.92], 0.3054 | 0.5249 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 124 (47.1) | 3.8 [2.4; .] | 134 | 49 (36.6) | NA | 1.49 [1.06; 2.09], 0.0216 | |
| KRAS: Wild | 262 | 89 (34.0) | NA | 130 | 40 (30.8) | NA | 1.07 [0.73; 1.57], 0.7263 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 119 (43.9) | 7.5 [2.7; .] | 135 | 38 (28.1) | NA | 1.78 [1.23; 2.58], 0.0021 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 41 (43.6) | 6.9 [2.2; .] | 45 | 11 (24.4) | NA | 1.97 [1.00; 3.90], 0.0468 | 0.0420 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 47 (39.5) | NA | 54 | 17 (31.5) | NA | 1.43 [0.81; 2.50], 0.2144 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 120 (37.5) | NA | 166 | 50 (30.1) | NA | 1.23 [0.88; 1.73], 0.2295 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 117 (22.0) | NA | 265 | 55 (20.8) | 10.8 [6.5; .] | 0.89 [0.65; 1.24], 0.5044 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 71 (23.7) | NA | 147 | 27 (18.4) | 6.5 [6.5; 10.8] | 1.15 [0.73; 1.83], 0.5428 | <.0001 |
| Age: >= 65 years | 234 | 46 (19.7) | NA | 118 | 28 (23.7) | NA | 0.65 [0.40; 1.05], 0.0756 | |
| Age: <70 years | 405 | 90 (22.2) | NA | 209 | 44 (21.1) | 6.5 [6.5; 10.8] | 0.94 [0.65; 1.36], 0.7442 | 0.5686 |
| Age: >= 70 years | 128 | 27 (21.1) | NA | 56 | 11 (19.6) | NA | 0.80 [0.38; 1.65], 0.5381 | |
| Gender: Male | 326 | 56 (17.2) | NA | 164 | 32 (19.5) | 10.8 [6.5; .] | 0.71 [0.45; 1.11], 0.1327 | 0.0006 |
| Gender: Female | 207 | 61 (29.5) | NA | 101 | 23 (22.8) | NA | 1.14 [0.70; 1.86], 0.5979 | |
| Region: Asia | 178 | 18 (10.1) | NA | 88 | 10 (11.4) | 10.8 [10.8; .] | 0.75 [0.34; 1.63], 0.4603 | 0.2260 |
| Region: Western | 355 | 99 (27.9) | NA | 177 | 45 (25.4) | 6.5 [.; .] | 0.93 [0.65; 1.33], 0.6875 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 81 (30.0) | 10.2 [6.5; .] | 131 | 30 (22.9) | NA | 1.15 [0.75; 1.77], 0.5131 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 36 (13.7) | NA | 134 | 25 (18.7) | 10.8 [6.5; .] | 0.58 [0.34; 0.98], 0.0382 | |
| KRAS: Wild | 262 | 43 (16.4) | NA | 130 | 27 (20.8) | 6.5 [6.5; 10.8] | 0.65 [0.40; 1.06], 0.0817 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 74 (27.3) | NA | 135 | 28 (20.7) | NA | 1.14 [0.73; 1.77], 0.5675 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 17 (18.1) | 10.2 [10.2; .] | 45 | 9 (20.0) | NA | 0.73 [0.32; 1.68], 0.4614 | 0.0072 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 31 (26.1) | NA | 54 | 10 (18.5) | NA | 1.25 [0.60; 2.59], 0.5483 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 69 (21.6) | NA | 166 | 36 (21.7) | 6.5 [6.5; 10.8] | 0.82 [0.54; 1.24], 0.3416 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 46 (8.6) | NA | 265 | 35 (13.2) | NA | 0.50 [0.32; 0.80], 0.0027 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 31 (10.4) | NA | 147 | 21 (14.3) | NA | 0.59 [0.34; 1.04], 0.0667 | 0.0414 |
| Age: >= 65 years | 234 | 15 (6.4) | NA | 118 | 14 (11.9) | NA | 0.38 [0.18; 0.84], 0.0129 | |
| Age: <70 years | 405 | 38 (9.4) | NA | 209 | 27 (12.9) | NA | 0.55 [0.33; 0.92], 0.0215 | 0.0005 |
| Age: >= 70 years | 128 | 8 (6.3) | NA | 56 | 8 (14.3) | NA | 0.38 [0.14; 1.07], 0.0589 | |
| Gender: Male | 326 | 22 (6.7) | NA | 164 | 20 (12.2) | NA | 0.51 [0.27; 0.94], 0.0291 | 0.3353 |
| Gender: Female | 207 | 24 (11.6) | NA | 101 | 15 (14.9) | NA | 0.45 [0.22; 0.90], 0.0211 | |
| Region: Asia | 178 | 32 (18.0) | NA | 88 | 21 (23.9) | NA | 0.59 [0.33; 1.04], 0.0635 | 0.0080 |
| Region: Western | 355 | 14 (3.9) | NA | 177 | 14 (7.9) | NA | 0.39 [0.18; 0.83], 0.0114 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 10 (3.7) | NA | 131 | 13 (9.9) | NA | 0.30 [0.13; 0.70], 0.0034 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 36 (13.7) | NA | 134 | 22 (16.4) | NA | 0.66 [0.38; 1.15], 0.1398 | |
| KRAS: Wild | 262 | 23 (8.8) | NA | 130 | 12 (9.2) | NA | 0.69 [0.34; 1.41], 0.3122 | 0.0003 |
| KRAS: Mutant | 271 | 23 (8.5) | NA | 135 | 23 (17.0) | NA | 0.40 [0.22; 0.73], 0.0020 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 9 (9.6) | NA | 45 | 6 (13.3) | NA | 0.65 [0.22; 1.93], 0.4391 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 10 (18.5) | NA | 0.19 [0.07; 0.55], 0.0008 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 31 (9.7) | NA | 166 | 19 (11.4) | NA | 0.67 [0.37; 1.22], 0.1929 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Nervous system disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 113 (21.2) | NA | 265 | 52 (19.6) | 8.1 [8.1; .] | 0.93 [0.66; 1.30], 0.6648 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 61 (20.4) | NA | 147 | 25 (17.0) | NA | 1.07 [0.67; 1.71], 0.7850 | 0.0190 |
| Age: >= 65 years | 234 | 52 (22.2) | NA | 118 | 27 (22.9) | 8.1 [.; .] | 0.80 [0.50; 1.30], 0.3769 | |
| Age: <70 years | 405 | 84 (20.7) | NA | 209 | 40 (19.1) | NA | 0.95 [0.65; 1.40], 0.8065 | 0.3711 |
| Age: >= 70 years | 128 | 29 (22.7) | NA | 56 | 12 (21.4) | 8.1 [.; .] | 0.90 [0.43; 1.86], 0.7715 | |
| Gender: Male | 326 | 68 (20.9) | NA | 164 | 34 (20.7) | 8.1 [8.1; .] | 0.84 [0.55; 1.28], 0.4208 | 0.2956 |
| Gender: Female | 207 | 45 (21.7) | NA | 101 | 18 (17.8) | NA | 1.04 [0.59; 1.82], 0.8883 | |
| Region: Asia | 178 | 29 (16.3) | NA | 88 | 18 (20.5) | 8.1 [8.1; .] | 0.63 [0.34; 1.15], 0.1297 | 0.0005 |
| Region: Western | 355 | 84 (23.7) | NA | 177 | 34 (19.2) | NA | 1.09 [0.73; 1.63], 0.6720 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 56 (20.7) | NA | 131 | 22 (16.8) | NA | 1.06 [0.64; 1.75], 0.8174 | 0.0581 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 57 (21.7) | NA | 134 | 30 (22.4) | 8.1 [8.1; .] | 0.82 [0.52; 1.28], 0.3758 | |
| KRAS: Wild | 262 | 51 (19.5) | NA | 130 | 21 (16.2) | NA | 1.03 [0.62; 1.73], 0.9018 | 0.1312 |
| KRAS: Mutant | 271 | 62 (22.9) | NA | 135 | 31 (23.0) | 8.1 [.; .] | 0.86 [0.55; 1.33], 0.4940 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 26 (27.7) | 9.5 [.; .] | 45 | 10 (22.2) | 8.1 [4.1; 8.1] | 1.27 [0.58; 2.75], 0.5477 | 0.0003 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 14 (11.8) | NA | 54 | 10 (18.5) | NA | 0.48 [0.21; 1.14], 0.0908 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 73 (22.8) | NA | 166 | 32 (19.3) | NA | 1.00 [0.65; 1.52], 0.9824 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Psychiatric disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 50 (9.4) | NA | 265 | 42 (15.8) | NA | 0.47 [0.31; 0.71], 0.0003 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 28 (9.4) | NA | 147 | 24 (16.3) | NA | 0.46 [0.26; 0.80], 0.0048 | 0.7381 |
| Age: >= 65 years | 234 | 22 (9.4) | NA | 118 | 18 (15.3) | NA | 0.47 [0.24; 0.90], 0.0192 | |
| Age: <70 years | 405 | 34 (8.4) | NA | 209 | 33 (15.8) | NA | 0.43 [0.26; 0.70], 0.0005 | 0.1206 |
| Age: >= 70 years | 128 | 16 (12.5) | NA | 56 | 9 (16.1) | NA | 0.60 [0.25; 1.45], 0.2518 | |
| Gender: Male | 326 | 22 (6.7) | NA | 164 | 23 (14.0) | NA | 0.40 [0.22; 0.73], 0.0019 | 0.0340 |
| Gender: Female | 207 | 28 (13.5) | NA | 101 | 19 (18.8) | NA | 0.57 [0.31; 1.05], 0.0690 | |
| Region: Asia | 178 | 16 (9.0) | NA | 88 | 17 (19.3) | NA | 0.36 [0.18; 0.73], 0.0030 | 0.0370 |
| Region: Western | 355 | 34 (9.6) | NA | 177 | 25 (14.1) | NA | 0.54 [0.32; 0.92], 0.0215 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 24 (8.9) | NA | 131 | 18 (13.7) | NA | 0.51 [0.27; 0.96], 0.0325 | 0.3889 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 26 (9.9) | NA | 134 | 24 (17.9) | NA | 0.46 [0.26; 0.82], 0.0064 | |
| KRAS: Wild | 262 | 23 (8.8) | NA | 130 | 18 (13.8) | NA | 0.48 [0.25; 0.90], 0.0202 | 0.5341 |
| KRAS: Mutant | 271 | 27 (10.0) | NA | 135 | 24 (17.8) | NA | 0.46 [0.26; 0.80], 0.0054 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 8 (8.5) | NA | 45 | 8 (17.8) | NA | 0.42 [0.16; 1.15], 0.0827 | 0.0231 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 7 (5.9) | NA | 54 | 8 (14.8) | NA | 0.35 [0.12; 1.02], 0.0450 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 35 (10.9) | NA | 166 | 26 (15.7) | NA | 0.52 [0.31; 0.88], 0.0127 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Renal and urinary disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 70 (13.1) | NA | 265 | 30 (11.3) | NA | 0.92 [0.60; 1.43], 0.7258 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 30 (10.0) | NA | 147 | 16 (10.9) | NA | 0.84 [0.45; 1.55], 0.5741 | 0.0193 |
| Age: >= 65 years | 234 | 40 (17.1) | NA | 118 | 14 (11.9) | NA | 1.05 [0.55; 1.97], 0.8874 | |
| Age: <70 years | 405 | 49 (12.1) | NA | 209 | 23 (11.0) | NA | 0.94 [0.57; 1.56], 0.8053 | 0.6168 |
| Age: >= 70 years | 128 | 21 (16.4) | NA | 56 | 7 (12.5) | NA | 0.72 [0.29; 1.80], 0.4785 | |
| Gender: Male | 326 | 38 (11.7) | NA | 164 | 19 (11.6) | NA | 0.85 [0.49; 1.50], 0.5843 | 0.0976 |
| Gender: Female | 207 | 32 (15.5) | NA | 101 | 11 (10.9) | NA | 1.18 [0.58; 2.42], 0.6469 | |
| Region: Asia | 178 | 18 (10.1) | NA | 88 | 10 (11.4) | NA | 0.72 [0.33; 1.59], 0.4167 | 0.0510 |
| Region: Western | 355 | 52 (14.6) | NA | 177 | 20 (11.3) | NA | 1.03 [0.60; 1.74], 0.9215 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 36 (13.3) | NA | 131 | 14 (10.7) | NA | 0.97 [0.51; 1.84], 0.9309 | 0.3885 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 34 (12.9) | NA | 134 | 16 (11.9) | NA | 0.88 [0.48; 1.62], 0.6885 | |
| KRAS: Wild | 262 | 37 (14.1) | NA | 130 | 17 (13.1) | NA | 0.79 [0.44; 1.43], 0.4399 | 0.2702 |
| KRAS: Mutant | 271 | 33 (12.2) | NA | 135 | 13 (9.6) | NA | 1.10 [0.57; 2.12], 0.7667 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 6 (6.4) | NA | 45 | 4 (8.9) | NA | 0.72 [0.20; 2.60], 0.6194 | 0.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 12 (10.1) | NA | 54 | 8 (14.8) | NA | 0.60 [0.24; 1.54], 0.2841 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 52 (16.3) | NA | 166 | 18 (10.8) | NA | 1.16 [0.67; 2.01], 0.6008 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 142 (26.6) | NA | 265 | 80 (30.2) | 13.9 [.; .] | 0.75 [0.56; 0.99], 0.0414 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 77 (25.8) | NA | 147 | 42 (28.6) | 13.9 [.; .] | 0.80 [0.54; 1.17], 0.2456 | 0.1409 |
| Age: >= 65 years | 234 | 65 (27.8) | NA | 118 | 38 (32.2) | NA | 0.67 [0.44; 1.01], 0.0561 | |
| Age: <70 years | 405 | 106 (26.2) | NA | 209 | 63 (30.1) | 13.9 [.; .] | 0.75 [0.55; 1.04], 0.0805 | 0.8994 |
| Age: >= 70 years | 128 | 36 (28.1) | 10.8 [8.6; .] | 56 | 17 (30.4) | NA | 0.68 [0.37; 1.25], 0.2078 | |
| Gender: Male | 326 | 78 (23.9) | NA | 164 | 49 (29.9) | 13.9 [.; .] | 0.72 [0.50; 1.03], 0.0712 | 0.1696 |
| Gender: Female | 207 | 64 (30.9) | 10.8 [7.7; .] | 101 | 31 (30.7) | NA | 0.81 [0.52; 1.27], 0.3644 | |
| Region: Asia | 178 | 36 (20.2) | NA | 88 | 21 (23.9) | 13.9 [.; .] | 0.78 [0.45; 1.34], 0.3700 | 0.8945 |
| Region: Western | 355 | 106 (29.9) | 10.8 [10.8; .] | 177 | 59 (33.3) | NA | 0.74 [0.53; 1.02], 0.0654 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 83 (30.7) | 10.8 [10.8; .] | 131 | 41 (31.3) | NA | 0.82 [0.56; 1.20], 0.3070 | 0.0263 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 59 (22.4) | NA | 134 | 39 (29.1) | 13.9 [.; .] | 0.67 [0.44; 1.01], 0.0555 | |
| KRAS: Wild | 262 | 64 (24.4) | NA | 130 | 44 (33.8) | 13.9 [.; .] | 0.62 [0.42; 0.92], 0.0171 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 78 (28.8) | NA | 135 | 36 (26.7) | NA | 0.90 [0.60; 1.35], 0.6041 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 23 (24.5) | NA | 45 | 7 (15.6) | NA | 1.34 [0.57; 3.19], 0.5034 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 33 (27.7) | 7.7 [7.7; .] | 54 | 14 (25.9) | NA | 0.88 [0.46; 1.67], 0.6969 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 86 (26.9) | NA | 166 | 59 (35.5) | 13.9 [.; .] | 0.62 [0.44; 0.88], 0.0063 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 57 (10.7) | NA | 265 | 30 (11.3) | NA | 0.73 [0.46; 1.15], 0.1733 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 31 (10.4) | NA | 147 | 22 (15.0) | NA | 0.51 [0.29; 0.91], 0.0195 | <.0001 |
| Age: >= 65 years | 234 | 26 (11.1) | NA | 118 | 8 (6.8) | NA | 1.25 [0.55; 2.85], 0.5965 | |
| Age: <70 years | 405 | 47 (11.6) | NA | 209 | 24 (11.5) | NA | 0.76 [0.46; 1.27], 0.2957 | 0.0727 |
| Age: >= 70 years | 128 | 10 (7.8) | NA | 56 | 6 (10.7) | NA | 0.57 [0.20; 1.65], 0.2974 | |
| Gender: Male | 326 | 28 (8.6) | NA | 164 | 16 (9.8) | NA | 0.75 [0.40; 1.40], 0.3668 | 0.9935 |
| Gender: Female | 207 | 29 (14.0) | NA | 101 | 14 (13.9) | NA | 0.65 [0.33; 1.29], 0.2122 | |
| Region: Asia | 178 | 16 (9.0) | NA | 88 | 8 (9.1) | NA | 0.87 [0.37; 2.04], 0.7418 | 0.4046 |
| Region: Western | 355 | 41 (11.5) | NA | 177 | 22 (12.4) | NA | 0.68 [0.40; 1.17], 0.1589 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 31 (11.5) | NA | 131 | 17 (13.0) | NA | 0.63 [0.34; 1.17], 0.1392 | 0.2633 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 26 (9.9) | NA | 134 | 13 (9.7) | NA | 0.85 [0.43; 1.68], 0.6429 | |
| KRAS: Wild | 262 | 24 (9.2) | NA | 130 | 16 (12.3) | NA | 0.66 [0.34; 1.25], 0.1939 | 0.0044 |
| KRAS: Mutant | 271 | 33 (12.2) | NA | 135 | 14 (10.4) | NA | 0.81 [0.42; 1.55], 0.5292 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 11 (11.7) | NA | 45 | 4 (8.9) | NA | 0.98 [0.30; 3.24], 0.9755 | 0.2019 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 12 (10.1) | NA | 54 | 7 (13.0) | NA | 0.52 [0.19; 1.40], 0.1856 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 34 (10.6) | NA | 166 | 19 (11.4) | NA | 0.75 [0.42; 1.33], 0.3251 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 56 (10.5) | NA | 265 | 34 (12.8) | NA | 0.75 [0.48; 1.16], 0.1913 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 33 (11.0) | NA | 147 | 16 (10.9) | NA | 0.97 [0.52; 1.80], 0.9141 | 0.0008 |
| Age: >= 65 years | 234 | 23 (9.8) | NA | 118 | 18 (15.3) | NA | 0.55 [0.29; 1.04], 0.0615 | |
| Age: <70 years | 405 | 41 (10.1) | NA | 209 | 31 (14.8) | NA | 0.64 [0.39; 1.03], 0.0640 | <.0001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 15 (11.7) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 2.01 [0.56; 7.20], 0.2720 | |
| Gender: Male | 326 | 30 (9.2) | NA | 164 | 19 (11.6) | NA | 0.77 [0.43; 1.39], 0.3841 | 0.9621 |
| Gender: Female | 207 | 26 (12.6) | NA | 101 | 15 (14.9) | NA | 0.75 [0.39; 1.44], 0.3852 | |
| Region: Asia | 178 | 6 (3.4) | NA | 88 | 7 (8.0) | NA | 0.40 [0.13; 1.20], 0.0906 | 0.0006 |
| Region: Western | 355 | 50 (14.1) | NA | 177 | 27 (15.3) | NA | 0.84 [0.52; 1.36], 0.4814 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 39 (14.4) | NA | 131 | 20 (15.3) | NA | 0.89 [0.51; 1.55], 0.6728 | 0.0123 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 17 (6.5) | NA | 134 | 14 (10.4) | NA | 0.53 [0.26; 1.08], 0.0744 | |
| KRAS: Wild | 262 | 28 (10.7) | NA | 130 | 21 (16.2) | NA | 0.66 [0.37; 1.17], 0.1526 | 0.0106 |
| KRAS: Mutant | 271 | 28 (10.3) | NA | 135 | 13 (9.6) | NA | 0.88 [0.45; 1.74], 0.7221 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 8 (8.5) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 3.95 [0.49; 31.96], 0.1652 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 11 (9.2) | NA | 54 | 5 (9.3) | NA | 0.91 [0.31; 2.66], 0.8621 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 37 (11.6) | NA | 166 | 28 (16.9) | NA | 0.63 [0.38; 1.04], 0.0661 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Skin and subcutaneous tissue disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 127 (23.8) | NA | 265 | 48 (18.1) | NA | 1.18 [0.84; 1.64], 0.3425 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 62 (20.7) | NA | 147 | 22 (15.0) | NA | 1.30 [0.80; 2.13], 0.2927 | 0.1541 |
| Age: >= 65 years | 234 | 65 (27.8) | NA | 118 | 26 (22.0) | NA | 1.06 [0.67; 1.69], 0.8065 | |
| Age: <70 years | 405 | 92 (22.7) | NA | 209 | 36 (17.2) | NA | 1.21 [0.82; 1.79], 0.3305 | 0.4966 |
| Age: >= 70 years | 128 | 35 (27.3) | NA | 56 | 12 (21.4) | NA | 1.03 [0.52; 2.03], 0.9314 | |
| Gender: Male | 326 | 73 (22.4) | NA | 164 | 26 (15.9) | NA | 1.28 [0.81; 2.00], 0.2894 | 0.0822 |
| Gender: Female | 207 | 54 (26.1) | NA | 101 | 22 (21.8) | NA | 1.05 [0.63; 1.73], 0.8618 | |
| Region: Asia | 178 | 44 (24.7) | NA | 88 | 20 (22.7) | NA | 0.94 [0.55; 1.61], 0.8304 | 0.0072 |
| Region: Western | 355 | 83 (23.4) | NA | 177 | 28 (15.8) | NA | 1.35 [0.87; 2.07], 0.1770 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 63 (23.3) | NA | 131 | 21 (16.0) | NA | 1.37 [0.83; 2.26], 0.2154 | 0.0795 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 64 (24.3) | NA | 134 | 27 (20.1) | NA | 1.06 [0.67; 1.68], 0.7911 | |
| KRAS: Wild | 262 | 65 (24.8) | NA | 130 | 25 (19.2) | NA | 1.16 [0.73; 1.84], 0.5382 | 0.6942 |
| KRAS: Mutant | 271 | 62 (22.9) | NA | 135 | 23 (17.0) | NA | 1.20 [0.74; 1.94], 0.4661 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 19 (20.2) | NA | 45 | 6 (13.3) | NA | 1.17 [0.45; 2.99], 0.7498 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 23 (19.3) | NA | 54 | 14 (25.9) | NA | 0.62 [0.32; 1.22], 0.1628 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 85 (26.6) | NA | 166 | 28 (16.9) | NA | 1.42 [0.92; 2.19], 0.1093 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 189 (35.5) | 6.9 [4.7; .] | 265 | 11 (4.2) | NA | 8.53 [4.64; 15.69], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 84 (28.1) | NA | 147 | 8 (5.4) | NA | 4.94 [2.39; 10.23], <.0001 | <.0001 |
| Age: >= 65 years | 234 | 105 (44.9) | 4.0 [2.8; 7.3] | 118 | 3 (2.5) | NA | 18.76 [5.94; 59.23], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 126 (31.1) | NA | 209 | 10 (4.8) | NA | 6.60 [3.46; 12.59], <.0001 | 0.0002 |
| Age: >= 70 years | 128 | 63 (49.2) | 3.3 [2.4; 7.3] | 56 | 1 (1.8) | NA | 28.82 [3.98; 208.62], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 113 (34.7) | 7.3 [5.6; .] | 164 | 5 (3.0) | NA | 11.96 [4.88; 29.33], <.0001 | 0.0022 |
| Gender: Female | 207 | 76 (36.7) | 4.7 [3.9; .] | 101 | 6 (5.9) | NA | 5.61 [2.42; 12.96], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 50 (28.1) | NA | 88 | 6 (6.8) | NA | 3.90 [1.67; 9.12], 0.0007 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 139 (39.2) | 4.6 [3.2; 6.9] | 177 | 5 (2.8) | NA | 14.13 [5.78; 34.52], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 106 (39.3) | 4.6 [3.0; .] | 131 | 3 (2.3) | NA | 17.25 [5.47; 54.42], <.0001 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 83 (31.6) | 9.7 [6.1; .] | 134 | 8 (6.0) | NA | 5.16 [2.50; 10.69], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 102 (38.9) | 5.5 [3.3; 9.7] | 130 | 8 (6.2) | NA | 6.22 [3.03; 12.80], <.0001 | 0.0019 |
| KRAS: Mutant | 271 | 87 (32.1) | NA | 135 | 3 (2.2) | NA | 14.71 [4.65; 46.58], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 23 (24.5) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 8.49 [1.13; 63.81], 0.0128 | 0.0019 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 40 (33.6) | 7.3 [2.8; .] | 54 | 4 (7.4) | NA | 4.72 [1.68; 13.27], 0.0012 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 126 (39.4) | 5.5 [4.1; .] | 166 | 6 (3.6) | NA | 11.24 [4.95; 25.53], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 86 (16.1) | NA | 265 | 7 (2.6) | NA | 5.19 [2.39; 11.27], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 32 (10.7) | NA | 147 | 5 (3.4) | NA | 2.82 [1.09; 7.30], 0.0253 | <.0001 |
| Age: >= 65 years | 234 | 54 (23.1) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 11.63 [2.82; 48.04], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 49 (12.1) | NA | 209 | 6 (2.9) | NA | 3.63 [1.55; 8.55], 0.0016 | 0.0012 |
| Age: >= 70 years | 128 | 37 (28.9) | 10.9 [9.7; .] | 56 | 1 (1.8) | NA | 16.36 [2.23; 120.29], 0.0002 | |
| Gender: Male | 326 | 46 (14.1) | NA | 164 | 4 (2.4) | NA | 5.56 [2.00; 15.50], 0.0002 | 0.9592 |
| Gender: Female | 207 | 40 (19.3) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 4.62 [1.41; 15.20], 0.0056 | |
| Region: Asia | 178 | 41 (23.0) | NA | 88 | 3 (3.4) | NA | 6.44 [1.99; 20.85], 0.0004 | 0.2087 |
| Region: Western | 355 | 45 (12.7) | NA | 177 | 4 (2.3) | NA | 4.26 [1.52; 11.97], 0.0028 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 35 (13.0) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 5.68 [1.35; 23.95], 0.0075 | 0.3381 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 51 (19.4) | NA | 134 | 5 (3.7) | NA | 4.89 [1.95; 12.28], 0.0002 | |
| KRAS: Wild | 262 | 49 (18.7) | NA | 130 | 6 (4.6) | NA | 3.32 [1.42; 7.80], 0.0034 | 0.0004 |
| KRAS: Mutant | 271 | 37 (13.7) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 16.57 [2.26; 121.38], 0.0002 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 12 (12.8) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 5.60 [0.72; 43.57], 0.0641 | 0.0047 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 21 (17.6) | 10.9 [7.3; .] | 54 | 3 (5.6) | NA | 2.51 [0.73; 8.60], 0.1285 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 53 (16.6) | NA | 166 | 3 (1.8) | NA | 7.66 [2.38; 24.63], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 107 (20.1) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 49 (16.4) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9987 |
| Age: >= 65 years | 234 | 58 (24.8) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 78 (19.3) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9997 |
| Age: >= 70 years | 128 | 29 (22.7) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0013 | |
| Gender: Male | 326 | 66 (20.2) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 1.0000 |
| Gender: Female | 207 | 41 (19.8) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 3 (1.7) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3077 | 0.9928 |
| Region: Western | 355 | 104 (29.3) | 6.9 [4.7; .] | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 79 (29.3) | 6.9 [4.7; .] | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9969 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 28 (10.6) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0006 | |
| KRAS: Wild | 262 | 57 (21.8) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9997 |
| KRAS: Mutant | 271 | 50 (18.5) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 14 (14.9) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0367 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 18 (15.1) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0062 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 75 (23.4) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 64 (12.0) | NA | 265 | 36 (13.6) | NA | 0.71 [0.47; 1.08], 0.1126 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 38 (12.7) | NA | 147 | 17 (11.6) | NA | 0.90 [0.50; 1.62], 0.7324 | 0.0002 |
| Age: >= 65 years | 234 | 26 (11.1) | NA | 118 | 19 (16.1) | NA | 0.57 [0.30; 1.05], 0.0672 | |
| Age: <70 years | 405 | 45 (11.1) | NA | 209 | 26 (12.4) | NA | 0.72 [0.44; 1.19], 0.2032 | 0.4486 |
| Age: >= 70 years | 128 | 19 (14.8) | NA | 56 | 10 (17.9) | NA | 0.62 [0.28; 1.40], 0.2457 | |
| Gender: Male | 326 | 36 (11.0) | NA | 164 | 21 (12.8) | NA | 0.69 [0.39; 1.20], 0.1880 | 0.9642 |
| Gender: Female | 207 | 28 (13.5) | NA | 101 | 15 (14.9) | NA | 0.73 [0.38; 1.39], 0.3301 | |
| Region: Asia | 178 | 18 (10.1) | NA | 88 | 11 (12.5) | NA | 0.60 [0.28; 1.32], 0.2011 | 0.4950 |
| Region: Western | 355 | 46 (13.0) | NA | 177 | 25 (14.1) | NA | 0.76 [0.46; 1.25], 0.2827 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 29 (10.7) | NA | 131 | 15 (11.5) | NA | 0.74 [0.39; 1.41], 0.3611 | 0.7570 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 35 (13.3) | NA | 134 | 21 (15.7) | NA | 0.70 [0.40; 1.21], 0.1999 | |
| KRAS: Wild | 262 | 34 (13.0) | NA | 130 | 16 (12.3) | NA | 0.89 [0.49; 1.64], 0.7196 | 0.0132 |
| KRAS: Mutant | 271 | 30 (11.1) | NA | 135 | 20 (14.8) | NA | 0.57 [0.32; 1.02], 0.0573 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 10 (10.6) | NA | 45 | 8 (17.8) | NA | 0.52 [0.20; 1.36], 0.1760 | 0.0741 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 14 (11.8) | NA | 54 | 6 (11.1) | NA | 0.66 [0.23; 1.87], 0.4293 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 40 (12.5) | NA | 166 | 22 (13.3) | NA | 0.80 [0.47; 1.36], 0.4026 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 69 (12.9) | NA | 265 | 36 (13.6) | NA | 0.83 [0.55; 1.26], 0.3853 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 35 (11.7) | NA | 147 | 21 (14.3) | NA | 0.75 [0.43; 1.31], 0.3088 | 0.0708 |
| Age: >= 65 years | 234 | 34 (14.5) | NA | 118 | 15 (12.7) | NA | 1.00 [0.53; 1.89], 0.9905 | |
| Age: <70 years | 405 | 51 (12.6) | NA | 209 | 27 (12.9) | NA | 0.86 [0.54; 1.40], 0.5521 | 0.4417 |
| Age: >= 70 years | 128 | 18 (14.1) | NA | 56 | 9 (16.1) | NA | 0.65 [0.27; 1.57], 0.3335 | |
| Gender: Male | 326 | 35 (10.7) | NA | 164 | 21 (12.8) | NA | 0.76 [0.43; 1.35], 0.3509 | 0.3502 |
| Gender: Female | 207 | 34 (16.4) | NA | 101 | 15 (14.9) | NA | 0.88 [0.47; 1.65], 0.6974 | |
| Region: Asia | 178 | 10 (5.6) | NA | 88 | 8 (9.1) | NA | 0.62 [0.24; 1.65], 0.3364 | 0.0566 |
| Region: Western | 355 | 59 (16.6) | NA | 177 | 28 (15.8) | NA | 0.89 [0.56; 1.41], 0.6063 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 52 (19.3) | NA | 131 | 24 (18.3) | NA | 0.86 [0.52; 1.43], 0.5685 | 0.0847 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 17 (6.5) | NA | 134 | 12 (9.0) | NA | 0.68 [0.31; 1.45], 0.3136 | |
| KRAS: Wild | 262 | 31 (11.8) | NA | 130 | 20 (15.4) | NA | 0.71 [0.40; 1.29], 0.2604 | 0.0227 |
| KRAS: Mutant | 271 | 38 (14.0) | NA | 135 | 16 (11.9) | NA | 0.96 [0.53; 1.75], 0.9041 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 8 (8.5) | NA | 45 | 6 (13.3) | NA | 0.59 [0.20; 1.71], 0.3230 | 0.0302 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 17 (14.3) | NA | 54 | 8 (14.8) | NA | 0.84 [0.35; 2.00], 0.6926 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 44 (13.8) | NA | 166 | 22 (13.3) | NA | 0.96 [0.56; 1.64], 0.8788 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Fatigue

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 21 (3.9) | NA | 265 | 15 (5.7) | NA | 0.65 [0.32; 1.32], 0.2321 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 12 (4.0) | NA | 147 | 8 (5.4) | NA | 0.73 [0.28; 1.88], 0.5078 | 0.4276 |
| Age: >= 65 years | 234 | 9 (3.8) | NA | 118 | 7 (5.9) | NA | 0.62 [0.21; 1.80], 0.3719 | |
| Age: <70 years | 405 | 14 (3.5) | NA | 209 | 12 (5.7) | NA | 0.54 [0.24; 1.21], 0.1266 | 0.0298 |
| Age: >= 70 years | 128 | 7 (5.5) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 1.16 [0.23; 5.90], 0.8544 | |
| Gender: Male | 326 | 8 (2.5) | NA | 164 | 10 (6.1) | NA | 0.41 [0.15; 1.13], 0.0755 | 0.0013 |
| Gender: Female | 207 | 13 (6.3) | NA | 101 | 5 (5.0) | NA | 1.01 [0.35; 2.92], 0.9914 | |
| Region: Asia | 178 | 5 (2.8) | NA | 88 | 6 (6.8) | NA | 0.45 [0.13; 1.56], 0.1965 | 0.0214 |
| Region: Western | 355 | 16 (4.5) | NA | 177 | 9 (5.1) | NA | 0.78 [0.32; 1.86], 0.5687 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 12 (4.4) | NA | 131 | 6 (4.6) | NA | 0.93 [0.31; 2.73], 0.8878 | 0.0125 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 9 (3.4) | NA | 134 | 9 (6.7) | NA | 0.48 [0.18; 1.26], 0.1292 | |
| KRAS: Wild | 262 | 10 (3.8) | NA | 130 | 7 (5.4) | NA | 0.77 [0.25; 2.30], 0.6331 | 0.1807 |
| KRAS: Mutant | 271 | 11 (4.1) | NA | 135 | 8 (5.9) | NA | 0.58 [0.23; 1.47], 0.2431 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 4 (8.9) | NA | 0.11 [0.01; 1.01], 0.0194 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 4 (7.4) | NA | 0.55 [0.15; 2.05], 0.3625 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 14 (4.4) | NA | 166 | 7 (4.2) | NA | 1.18 [0.42; 3.32], 0.7583 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Hepatobiliary disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 33 (6.2) | NA | 265 | 18 (6.8) | NA | 0.75 [0.42; 1.35], 0.3355 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 19 (6.4) | NA | 147 | 10 (6.8) | NA | 0.82 [0.38; 1.80], 0.6249 | 0.5209 |
| Age: >= 65 years | 234 | 14 (6.0) | NA | 118 | 8 (6.8) | NA | 0.69 [0.28; 1.70], 0.4188 | |
| Age: <70 years | 405 | 25 (6.2) | NA | 209 | 14 (6.7) | NA | 0.79 [0.40; 1.54], 0.4850 | 0.5679 |
| Age: >= 70 years | 128 | 8 (6.3) | NA | 56 | 4 (7.1) | NA | 0.81 [0.24; 2.76], 0.7409 | |
| Gender: Male | 326 | 22 (6.7) | NA | 164 | 13 (7.9) | NA | 0.74 [0.37; 1.49], 0.4007 | 0.9312 |
| Gender: Female | 207 | 11 (5.3) | NA | 101 | 5 (5.0) | NA | 0.64 [0.21; 1.99], 0.4404 | |
| Region: Asia | 178 | 8 (4.5) | NA | 88 | 6 (6.8) | NA | 0.53 [0.18; 1.57], 0.2480 | 0.1207 |
| Region: Western | 355 | 25 (7.0) | NA | 177 | 12 (6.8) | NA | 0.86 [0.43; 1.73], 0.6736 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 19 (7.0) | NA | 131 | 8 (6.1) | NA | 0.88 [0.38; 2.05], 0.7667 | 0.0779 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 14 (5.3) | NA | 134 | 10 (7.5) | NA | 0.60 [0.26; 1.36], 0.2144 | |
| KRAS: Wild | 262 | 21 (8.0) | NA | 130 | 8 (6.2) | NA | 1.00 [0.43; 2.29], 0.9944 | 0.0010 |
| KRAS: Mutant | 271 | 12 (4.4) | NA | 135 | 10 (7.4) | NA | 0.55 [0.23; 1.28], 0.1568 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 7 (7.4) | NA | 45 | 5 (11.1) | NA | 0.57 [0.18; 1.82], 0.3365 | 0.1291 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 1.44 [0.29; 7.18], 0.6571 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 20 (6.3) | NA | 166 | 11 (6.6) | NA | 0.66 [0.31; 1.40], 0.2750 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Infections and infestations

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 35 (6.6) | NA | 265 | 13 (4.9) | NA | 1.09 [0.56; 2.14], 0.7989 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 20 (6.7) | NA | 147 | 8 (5.4) | NA | 1.14 [0.47; 2.78], 0.7693 | 0.7599 |
| Age: >= 65 years | 234 | 15 (6.4) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 1.16 [0.41; 3.31], 0.7830 | |
| Age: <70 years | 405 | 29 (7.2) | NA | 209 | 12 (5.7) | NA | 1.09 [0.53; 2.23], 0.8083 | 0.3021 |
| Age: >= 70 years | 128 | 6 (4.7) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 1.78 [0.20; 16.02], 0.6013 | |
| Gender: Male | 326 | 22 (6.7) | 14.7 [.; .] | 164 | 7 (4.3) | NA | 1.16 [0.48; 2.79], 0.7377 | 0.1820 |
| Gender: Female | 207 | 13 (6.3) | NA | 101 | 6 (5.9) | NA | 0.98 [0.34; 2.83], 0.9675 | |
| Region: Asia | 178 | 16 (9.0) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 5.95 [0.78; 45.58], 0.0512 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 19 (5.4) | NA | 177 | 12 (6.8) | NA | 0.65 [0.30; 1.40], 0.2692 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 14 (5.2) | NA | 131 | 9 (6.9) | NA | 0.56 [0.22; 1.42], 0.2154 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 21 (8.0) | NA | 134 | 4 (3.0) | NA | 2.16 [0.73; 6.40], 0.1541 | |
| KRAS: Wild | 262 | 18 (6.9) | 14.7 [14.7; .] | 130 | 9 (6.9) | NA | 0.86 [0.37; 2.03], 0.7378 | 0.0141 |
| KRAS: Mutant | 271 | 17 (6.3) | NA | 135 | 4 (3.0) | NA | 1.55 [0.51; 4.76], 0.4366 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 6 (6.4) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 3.07 [0.37; 25.62], 0.2765 | 0.0642 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 7 (5.9) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 1.21 [0.24; 6.00], 0.8174 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 22 (6.9) | NA | 166 | 9 (5.4) | NA | 0.84 [0.37; 1.88], 0.6634 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Investigations

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 149 (28.0) | NA | 265 | 37 (14.0) | NA | 2.08 [1.43; 3.03], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 75 (25.1) | NA | 147 | 23 (15.6) | NA | 1.68 [1.02; 2.77], 0.0389 | 0.0154 |
| Age: >= 65 years | 234 | 74 (31.6) | NA | 118 | 14 (11.9) | NA | 2.64 [1.48; 4.71], 0.0007 | |
| Age: <70 years | 405 | 104 (25.7) | NA | 209 | 29 (13.9) | NA | 1.80 [1.17; 2.79], 0.0071 | 0.1840 |
| Age: >= 70 years | 128 | 45 (35.2) | NA | 56 | 8 (14.3) | NA | 2.88 [1.34; 6.21], 0.0048 | |
| Gender: Male | 326 | 76 (23.3) | NA | 164 | 24 (14.6) | NA | 1.54 [0.97; 2.45], 0.0636 | <.0001 |
| Gender: Female | 207 | 73 (35.3) | 8.8 [5.5; .] | 101 | 13 (12.9) | NA | 3.32 [1.70; 6.50], 0.0002 | |
| Region: Asia | 178 | 79 (44.4) | 4.2 [2.6; 8.8] | 88 | 11 (12.5) | NA | 3.83 [2.03; 7.21], <.0001 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 70 (19.7) | NA | 177 | 26 (14.7) | NA | 1.27 [0.79; 2.06], 0.3210 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 52 (19.3) | NA | 131 | 19 (14.5) | NA | 1.18 [0.67; 2.07], 0.5596 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 97 (36.9) | 8.8 [5.5; .] | 134 | 18 (13.4) | NA | 2.94 [1.75; 4.94], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 75 (28.6) | NA | 130 | 15 (11.5) | NA | 2.62 [1.48; 4.65], 0.0006 | 0.0024 |
| KRAS: Mutant | 271 | 74 (27.3) | NA | 135 | 22 (16.3) | NA | 1.70 [1.03; 2.82], 0.0353 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 28 (29.8) | NA | 45 | 8 (17.8) | NA | 1.84 [0.79; 4.26], 0.1501 | 0.4006 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 32 (26.9) | NA | 54 | 9 (16.7) | NA | 1.82 [0.79; 4.18], 0.1539 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 89 (27.8) | NA | 166 | 20 (12.0) | NA | 2.22 [1.36; 3.62], 0.0010 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Investigations - Neutrophil count decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 85 (15.9) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 40 (13.4) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9991 |
| Age: >= 65 years | 234 | 45 (19.2) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 55 (13.6) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9989 |
| Age: >= 70 years | 128 | 30 (23.4) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0002 | |
| Gender: Male | 326 | 45 (13.8) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9990 |
| Gender: Female | 207 | 40 (19.3) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 62 (34.8) | 7.2 [3.5; .] | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9959 |
| Region: Western | 355 | 23 (6.5) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0029 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 14 (5.2) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0247 | 0.9963 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 71 (27.0) | 8.8 [7.2; .] | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 46 (17.6) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9995 |
| KRAS: Mutant | 271 | 39 (14.4) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 12 (12.8) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0241 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 20 (16.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0035 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 53 (16.6) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Investigations - White blood cell count decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 55 (10.3) | 14.5 [.; .] | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 26 (8.7) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0007 | 0.9995 |
| Age: >= 65 years | 234 | 29 (12.4) | 14.5 [.; .] | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0008 | |
| Age: <70 years | 405 | 34 (8.4) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0001 | 0.9992 |
| Age: >= 70 years | 128 | 21 (16.4) | 14.5 [.; .] | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0056 | |
| Gender: Male | 326 | 27 (8.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0005 | 0.9991 |
| Gender: Female | 207 | 28 (13.5) | 14.5 [.; .] | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0022 | |
| Region: Asia | 178 | 41 (23.0) | 8.8 [6.0; 14.5] | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9963 |
| Region: Western | 355 | 14 (3.9) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0111 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 6 (2.2) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1023 | 0.9966 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 49 (18.6) | 14.5 [8.8; 14.5] | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 36 (13.7) | 14.5 [.; .] | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9987 |
| KRAS: Mutant | 271 | 19 (7.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0031 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 6 (6.4) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0935 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 11 (9.2) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0471 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 38 (11.9) | 14.5 [.; .] | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 53 (9.9) | NA | 265 | 27 (10.2) | NA | 0.82 [0.50; 1.32], 0.4121 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 29 (9.7) | NA | 147 | 12 (8.2) | NA | 1.01 [0.51; 2.01], 0.9790 | 0.0121 |
| Age: >= 65 years | 234 | 24 (10.3) | NA | 118 | 15 (12.7) | NA | 0.63 [0.32; 1.25], 0.1841 | |
| Age: <70 years | 405 | 40 (9.9) | NA | 209 | 16 (7.7) | NA | 1.14 [0.63; 2.05], 0.6677 | <.0001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 13 (10.2) | NA | 56 | 11 (19.6) | NA | 0.24 [0.09; 0.64], 0.0023 | |
| Gender: Male | 326 | 29 (8.9) | NA | 164 | 16 (9.8) | NA | 0.77 [0.41; 1.48], 0.4375 | 0.6177 |
| Gender: Female | 207 | 24 (11.6) | NA | 101 | 11 (10.9) | NA | 0.88 [0.42; 1.82], 0.7215 | |
| Region: Asia | 178 | 17 (9.6) | NA | 88 | 11 (12.5) | NA | 0.68 [0.30; 1.53], 0.3478 | 0.2678 |
| Region: Western | 355 | 36 (10.1) | NA | 177 | 16 (9.0) | NA | 0.90 [0.49; 1.65], 0.7379 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 26 (9.6) | NA | 131 | 11 (8.4) | NA | 0.90 [0.43; 1.85], 0.7640 | 0.3148 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 27 (10.3) | NA | 134 | 16 (11.9) | NA | 0.75 [0.39; 1.43], 0.3804 | |
| KRAS: Wild | 262 | 30 (11.5) | NA | 130 | 11 (8.5) | NA | 1.23 [0.59; 2.54], 0.5781 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 23 (8.5) | 13.0 [13.0; .] | 135 | 16 (11.9) | NA | 0.55 [0.28; 1.08], 0.0807 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 7 (7.4) | NA | 45 | 7 (15.6) | NA | 0.44 [0.15; 1.33], 0.1367 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 12 (10.1) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 1.23 [0.33; 4.57], 0.7557 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 34 (10.6) | NA | 166 | 17 (10.2) | NA | 0.94 [0.51; 1.71], 0.8300 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 29 (5.4) | NA | 265 | 18 (6.8) | NA | 0.67 [0.36; 1.24], 0.1951 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 19 (6.4) | NA | 147 | 9 (6.1) | NA | 0.99 [0.43; 2.30], 0.9865 | 0.0007 |
| Age: >= 65 years | 234 | 10 (4.3) | NA | 118 | 9 (7.6) | NA | 0.35 [0.13; 0.94], 0.0294 | |
| Age: <70 years | 405 | 22 (5.4) | NA | 209 | 12 (5.7) | NA | 0.86 [0.41; 1.81], 0.6965 | 0.0017 |
| Age: >= 70 years | 128 | 7 (5.5) | NA | 56 | 6 (10.7) | NA | 0.27 [0.07; 1.00], 0.0380 | |
| Gender: Male | 326 | 14 (4.3) | NA | 164 | 15 (9.1) | NA | 0.39 [0.18; 0.84], 0.0131 | <.0001 |
| Gender: Female | 207 | 15 (7.2) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 2.13 [0.60; 7.55], 0.2288 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 6 (6.8) | NA | 0.07 [0.01; 0.62], 0.0019 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 28 (7.9) | NA | 177 | 12 (6.8) | NA | 0.99 [0.48; 2.03], 0.9772 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 20 (7.4) | NA | 131 | 10 (7.6) | NA | 0.87 [0.39; 1.95], 0.7320 | 0.0251 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 9 (3.4) | NA | 134 | 8 (6.0) | NA | 0.44 [0.16; 1.17], 0.0906 | |
| KRAS: Wild | 262 | 12 (4.6) | NA | 130 | 9 (6.9) | NA | 0.55 [0.21; 1.40], 0.2017 | 0.3682 |
| KRAS: Mutant | 271 | 17 (6.3) | NA | 135 | 9 (6.7) | NA | 0.77 [0.34; 1.77], 0.5392 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 1.44 [0.15; 14.29], 0.7529 | 0.2380 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 0.90 [0.22; 3.65], 0.8857 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 20 (6.3) | NA | 166 | 14 (8.4) | NA | 0.54 [0.26; 1.14], 0.1010 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Vascular disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 11 (2.1) | NA | 265 | 15 (5.7) | NA | 0.31 [0.14; 0.69], 0.0023 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 3 (1.0) | NA | 147 | 8 (5.4) | NA | 0.15 [0.04; 0.59], 0.0017 | 0.0016 |
| Age: >= 65 years | 234 | 8 (3.4) | NA | 118 | 7 (5.9) | NA | 0.46 [0.16; 1.29], 0.1306 | |
| Age: <70 years | 405 | 7 (1.7) | NA | 209 | 11 (5.3) | NA | 0.29 [0.11; 0.76], 0.0077 | 0.6917 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 4 (7.1) | NA | 0.29 [0.06; 1.31], 0.0865 | |
| Gender: Male | 326 | 8 (2.5) | NA | 164 | 9 (5.5) | NA | 0.37 [0.14; 0.99], 0.0391 | 0.0318 |
| Gender: Female | 207 | 3 (1.4) | NA | 101 | 6 (5.9) | NA | 0.19 [0.05; 0.79], 0.0115 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 4 (4.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0006 | 0.9631 |
| Region: Western | 355 | 11 (3.1) | NA | 177 | 11 (6.2) | NA | 0.45 [0.19; 1.04], 0.0550 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 8 (3.0) | NA | 131 | 6 (4.6) | NA | 0.61 [0.21; 1.78], 0.3648 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 3 (1.1) | NA | 134 | 9 (6.7) | NA | 0.12 [0.03; 0.45], 0.0003 | |
| KRAS: Wild | 262 | 9 (3.4) | NA | 130 | 7 (5.4) | NA | 0.57 [0.21; 1.54], 0.2608 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 2 (0.7) | NA | 135 | 8 (5.9) | NA | 0.10 [0.02; 0.47], 0.0004 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0042 | 0.3823 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 0.31 [0.05; 1.84], 0.1703 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 9 (2.8) | NA | 166 | 9 (5.4) | NA | 0.45 [0.18; 1.15], 0.0866 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 28 (5.3) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0007 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 10 (3.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0350 | 0.9989 |
| Age: >= 65 years | 234 | 18 (7.7) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0093 | |
| Age: <70 years | 405 | 17 (4.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0058 | 0.9993 |
| Age: >= 70 years | 128 | 11 (8.6) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0926 | |
| Gender: Male | 326 | 15 (4.6) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0116 | 0.9995 |
| Gender: Female | 207 | 13 (6.3) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0304 | |
| Region: Asia | 178 | 11 (6.2) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0400 | 0.9997 |
| Region: Western | 355 | 17 (4.8) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0074 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0716 | 0.9990 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 19 (7.2) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0039 | |
| KRAS: Wild | 262 | 21 (8.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0047 | 0.9985 |
| KRAS: Mutant | 271 | 7 (2.6) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0642 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2175 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 7 (5.9) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1225 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 18 (5.6) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0065 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 40 (7.5) | NA | 265 | 26 (9.8) | NA | 0.62 [0.37; 1.03], 0.0652 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 24 (8.0) | NA | 147 | 12 (8.2) | NA | 0.83 [0.41; 1.69], 0.6017 | 0.0010 |
| Age: >= 65 years | 234 | 16 (6.8) | NA | 118 | 14 (11.9) | NA | 0.44 [0.21; 0.95], 0.0329 | |
| Age: <70 years | 405 | 29 (7.2) | NA | 209 | 17 (8.1) | NA | 0.74 [0.40; 1.37], 0.3294 | 0.0028 |
| Age: >= 70 years | 128 | 11 (8.6) | NA | 56 | 9 (16.1) | NA | 0.37 [0.14; 0.97], 0.0371 | |
| Gender: Male | 326 | 21 (6.4) | NA | 164 | 16 (9.8) | NA | 0.58 [0.30; 1.12], 0.1026 | 0.2052 |
| Gender: Female | 207 | 19 (9.2) | NA | 101 | 10 (9.9) | NA | 0.69 [0.31; 1.55], 0.3632 | |
| Region: Asia | 178 | 9 (5.1) | NA | 88 | 10 (11.4) | NA | 0.32 [0.12; 0.85], 0.0165 | 0.0003 |
| Region: Western | 355 | 31 (8.7) | NA | 177 | 16 (9.0) | NA | 0.81 [0.44; 1.49], 0.4924 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 20 (7.4) | NA | 131 | 10 (7.6) | NA | 0.77 [0.35; 1.67], 0.5000 | 0.0363 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 20 (7.6) | NA | 134 | 16 (11.9) | NA | 0.53 [0.27; 1.05], 0.0640 | |
| KRAS: Wild | 262 | 23 (8.8) | NA | 130 | 10 (7.7) | NA | 0.97 [0.46; 2.08], 0.9435 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 17 (6.3) | NA | 135 | 16 (11.9) | NA | 0.41 [0.20; 0.83], 0.0106 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 9 (9.6) | NA | 45 | 6 (13.3) | NA | 0.72 [0.25; 2.04], 0.5304 | 0.0254 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 9 (7.6) | NA | 54 | 8 (14.8) | 5.1 [5.1; .] | 0.35 [0.12; 1.01], 0.0421 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 22 (6.9) | NA | 166 | 12 (7.2) | NA | 0.76 [0.37; 1.56], 0.4532 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 27 (5.1) | NA | 265 | 16 (6.0) | NA | 0.69 [0.36; 1.29], 0.2383 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 15 (5.0) | NA | 147 | 9 (6.1) | NA | 0.76 [0.33; 1.74], 0.5119 | 0.9706 |
| Age: >= 65 years | 234 | 12 (5.1) | NA | 118 | 7 (5.9) | NA | 0.58 [0.22; 1.55], 0.2761 | |
| Age: <70 years | 405 | 20 (4.9) | NA | 209 | 11 (5.3) | NA | 0.80 [0.38; 1.69], 0.5604 | 0.0575 |
| Age: >= 70 years | 128 | 7 (5.5) | NA | 56 | 5 (8.9) | NA | 0.36 [0.10; 1.23], 0.0913 | |
| Gender: Male | 326 | 15 (4.6) | NA | 164 | 10 (6.1) | NA | 0.64 [0.28; 1.44], 0.2769 | 0.4103 |
| Gender: Female | 207 | 12 (5.8) | NA | 101 | 6 (5.9) | NA | 0.74 [0.27; 2.05], 0.5651 | |
| Region: Asia | 178 | 5 (2.8) | NA | 88 | 5 (5.7) | NA | 0.44 [0.13; 1.53], 0.1832 | 0.0148 |
| Region: Western | 355 | 22 (6.2) | NA | 177 | 11 (6.2) | NA | 0.80 [0.38; 1.67], 0.5494 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 18 (6.7) | NA | 131 | 11 (8.4) | NA | 0.58 [0.27; 1.26], 0.1619 | 0.4607 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 9 (3.4) | NA | 134 | 5 (3.7) | NA | 0.85 [0.28; 2.53], 0.7664 | |
| KRAS: Wild | 262 | 10 (3.8) | NA | 130 | 8 (6.2) | NA | 0.54 [0.21; 1.39], 0.1957 | 0.0238 |
| KRAS: Mutant | 271 | 17 (6.3) | NA | 135 | 8 (5.9) | NA | 0.83 [0.35; 1.96], 0.6663 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 4 (4.3) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 0.45 [0.09; 2.20], 0.3132 | 0.4068 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 7 (5.9) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 0.91 [0.22; 3.72], 0.8914 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 16 (5.0) | NA | 166 | 10 (6.0) | NA | 0.78 [0.35; 1.73], 0.5454 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 304 (57.0) | 1.9 [1.8; 2.6] | 265 | 29 (10.9) | NA | 6.34 [4.32; 9.29], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 150 (50.2) | 2.6 [2.1; 2.8] | 147 | 15 (10.2) | NA | 5.75 [3.37; 9.79], <.0001 | 0.2061 |
| Age: >= 65 years | 234 | 154 (65.8) | 1.5 [1.4; 1.8] | 118 | 14 (11.9) | NA | 7.22 [4.16; 12.52], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 214 (52.8) | 2.4 [1.9; 2.8] | 209 | 26 (12.4) | NA | 5.05 [3.36; 7.61], <.0001 | <.0001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 90 (70.3) | 1.6 [1.4; 1.8] | 56 | 3 (5.4) | NA | 18.79 [5.91; 59.74], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 183 (56.1) | 2.0 [1.8; 2.8] | 164 | 13 (7.9) | NA | 8.95 [5.09; 15.74], <.0001 | <.0001 |
| Gender: Female | 207 | 121 (58.5) | 1.9 [1.5; 2.5] | 101 | 16 (15.8) | NA | 4.04 [2.39; 6.85], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 96 (53.9) | 2.6 [1.7; 3.5] | 88 | 8 (9.1) | NA | 6.91 [3.35; 14.25], <.0001 | 0.4040 |
| Region: Western | 355 | 208 (58.6) | 1.9 [1.8; 2.4] | 177 | 21 (11.9) | NA | 6.12 [3.90; 9.60], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 156 (57.8) | 1.9 [1.8; 2.4] | 131 | 13 (9.9) | NA | 7.09 [4.02; 12.52], <.0001 | 0.1939 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 148 (56.3) | 2.0 [1.6; 2.8] | 134 | 16 (11.9) | NA | 5.71 [3.40; 9.58], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 150 (57.3) | 1.9 [1.8; 2.8] | 130 | 17 (13.1) | NA | 5.31 [3.21; 8.78], <.0001 | 0.0092 |
| KRAS: Mutant | 271 | 154 (56.8) | 1.9 [1.8; 2.8] | 135 | 12 (8.9) | NA | 7.80 [4.33; 14.06], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 50 (53.2) | 1.9 [1.7; 2.8] | 45 | 4 (8.9) | NA | 6.93 [2.47; 19.40], <.0001 | 0.0062 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 64 (53.8) | 2.0 [1.4; 5.9] | 54 | 8 (14.8) | NA | 4.20 [2.00; 8.81], <.0001 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 190 (59.4) | 1.9 [1.8; 2.7] | 166 | 17 (10.2) | NA | 7.32 [4.45; 12.04], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 214 (40.2) | 6.3 [3.8; 10.4] | 265 | 22 (8.3) | NA | 4.82 [3.10; 7.49], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 96 (32.1) | NA | 147 | 11 (7.5) | NA | 4.19 [2.24; 7.85], <.0001 | 0.1597 |
| Age: >= 65 years | 234 | 118 (50.4) | 3.3 [2.4; 5.6] | 118 | 11 (9.3) | NA | 5.44 [2.91; 10.15], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 142 (35.1) | 7.5 [5.1; .] | 209 | 19 (9.1) | NA | 3.68 [2.27; 5.97], <.0001 | <.0001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 72 (56.3) | 2.8 [1.7; 3.8] | 56 | 3 (5.4) | NA | 13.05 [4.07; 41.84], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 121 (37.1) | 7.3 [4.1; .] | 164 | 10 (6.1) | NA | 6.51 [3.41; 12.44], <.0001 | 0.0006 |
| Gender: Female | 207 | 93 (44.9) | 4.1 [2.8; 10.4] | 101 | 12 (11.9) | NA | 3.41 [1.85; 6.29], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 92 (51.7) | 2.8 [1.8; 5.1] | 88 | 5 (5.7) | NA | 10.68 [4.33; 26.30], <.0001 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 122 (34.4) | 8.8 [4.6; .] | 177 | 17 (9.6) | NA | 3.13 [1.87; 5.22], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 89 (33.0) | 7.5 [4.5; .] | 131 | 11 (8.4) | NA | 3.15 [1.67; 5.95], 0.0002 | 0.0004 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 125 (47.5) | 2.8 [2.4; 7.3] | 134 | 11 (8.2) | NA | 6.58 [3.55; 12.22], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 108 (41.2) | 5.1 [3.3; .] | 130 | 14 (10.8) | NA | 3.67 [2.10; 6.42], <.0001 | 0.0020 |
| KRAS: Mutant | 271 | 106 (39.1) | 7.3 [3.5; .] | 135 | 8 (5.9) | NA | 6.86 [3.33; 14.13], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 36 (38.3) | 3.3 [2.6; .] | 45 | 4 (8.9) | NA | 4.51 [1.58; 12.84], 0.0021 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 43 (36.1) | 7.3 [6.3; .] | 54 | 7 (13.0) | NA | 2.68 [1.20; 6.02], 0.0127 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 135 (42.2) | 5.1 [3.5; 10.4] | 166 | 11 (6.6) | NA | 6.35 [3.43; 11.78], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 20 (3.8) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0042 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 7 (2.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0872 | 0.9991 |
| Age: >= 65 years | 234 | 13 (5.6) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0277 | |
| Age: <70 years | 405 | 11 (2.7) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0236 | 0.9992 |
| Age: >= 70 years | 128 | 9 (7.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1137 | |
| Gender: Male | 326 | 14 (4.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0201 | 0.9996 |
| Gender: Female | 207 | 6 (2.9) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1494 | |
| Region: Asia | 178 | 10 (5.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0588 | 0.9993 |
| Region: Western | 355 | 10 (2.8) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0317 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 6 (2.2) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0922 | 0.9991 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 14 (5.3) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0190 | |
| KRAS: Wild | 262 | 14 (5.3) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0230 | 0.9990 |
| KRAS: Mutant | 271 | 6 (2.2) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0822 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 5 (4.2) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1234 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 15 (4.7) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0170 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 29 (5.4) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0002 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 15 (5.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0075 | 0.9997 |
| Age: >= 65 years | 234 | 14 (6.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0089 | |
| Age: <70 years | 405 | 21 (5.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0008 | 0.9998 |
| Age: >= 70 years | 128 | 8 (6.3) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0620 | |
| Gender: Male | 326 | 18 (5.5) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0031 | 1.0000 |
| Gender: Female | 207 | 11 (5.3) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0283 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3313 | 0.9974 |
| Region: Western | 355 | 27 (7.6) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0003 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 14 (5.2) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0171 | 0.9999 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 15 (5.7) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0063 | |
| KRAS: Wild | 262 | 16 (6.1) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0048 | 0.9997 |
| KRAS: Mutant | 271 | 13 (4.8) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0157 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 5 (5.3) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1348 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 5 (4.2) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1288 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 19 (5.9) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0022 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 156 (29.3) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 79 (26.4) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9992 |
| Age: >= 65 years | 234 | 77 (32.9) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 118 (29.1) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 1.0000 |
| Age: >= 70 years | 128 | 38 (29.7) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 97 (29.8) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9998 |
| Gender: Female | 207 | 59 (28.5) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 4 (2.2) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2065 | 0.9908 |
| Region: Western | 355 | 152 (42.8) | 3.5 [2.8; 5.0] | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 117 (43.3) | 3.5 [2.8; 5.1] | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9960 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 39 (14.8) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 78 (29.8) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9999 |
| KRAS: Mutant | 271 | 78 (28.8) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 25 (26.6) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0004 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 30 (25.2) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0002 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 101 (31.6) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 37 (6.9) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 13.11 [1.79; 96.20], 0.0011 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 15 (5.0) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 5.10 [0.66; 39.39], 0.0828 | 0.9547 |
| Age: >= 65 years | 234 | 22 (9.4) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0052 | |
| Age: <70 years | 405 | 24 (5.9) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 10.17 [1.36; 75.86], 0.0053 | 0.9693 |
| Age: >= 70 years | 128 | 13 (10.2) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0774 | |
| Gender: Male | 326 | 24 (7.4) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0017 | 0.9615 |
| Gender: Female | 207 | 13 (6.3) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 3.17 [0.38; 26.14], 0.2595 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1282 | 0.9650 |
| Region: Western | 355 | 37 (10.4) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0003 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 25 (9.3) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0030 | 0.9521 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 12 (4.6) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 4.30 [0.55; 33.77], 0.1309 | |
| KRAS: Wild | 262 | 20 (7.6) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 8.19 [1.09; 61.43], 0.0148 | 0.9686 |
| KRAS: Mutant | 271 | 17 (6.3) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0280 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3199 | 0.9988 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 9 (7.6) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0762 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 25 (7.8) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 9.74 [1.31; 72.43], 0.0064 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Cardiac disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 21 (3.9) | NA | 265 | 12 (4.5) | NA | 0.76 [0.37; 1.58], 0.4656 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 10 (3.3) | NA | 147 | 5 (3.4) | NA | 0.95 [0.32; 2.78], 0.9184 | 0.2931 |
| Age: >= 65 years | 234 | 11 (4.7) | NA | 118 | 7 (5.9) | NA | 0.61 [0.22; 1.64], 0.3175 | |
| Age: <70 years | 405 | 16 (4.0) | NA | 209 | 10 (4.8) | NA | 0.80 [0.36; 1.77], 0.5784 | 0.5517 |
| Age: >= 70 years | 128 | 5 (3.9) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.60 [0.10; 3.45], 0.5620 | |
| Gender: Male | 326 | 14 (4.3) | NA | 164 | 5 (3.0) | NA | 1.18 [0.42; 3.34], 0.7521 | <.0001 |
| Gender: Female | 207 | 7 (3.4) | NA | 101 | 7 (6.9) | NA | 0.41 [0.14; 1.22], 0.0976 | |
| Region: Asia | 178 | 3 (1.7) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2379 | 0.9554 |
| Region: Western | 355 | 18 (5.1) | NA | 177 | 12 (6.8) | NA | 0.65 [0.31; 1.37], 0.2541 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 12 (4.4) | NA | 131 | 7 (5.3) | NA | 0.69 [0.26; 1.80], 0.4399 | 0.7033 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 9 (3.4) | NA | 134 | 5 (3.7) | NA | 0.92 [0.31; 2.78], 0.8875 | |
| KRAS: Wild | 262 | 9 (3.4) | NA | 130 | 10 (7.7) | NA | 0.37 [0.14; 0.94], 0.0292 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 12 (4.4) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 2.76 [0.61; 12.39], 0.1676 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 1.71 [0.18; 16.47], 0.6374 | 0.1858 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2363 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 14 (4.4) | NA | 166 | 11 (6.6) | NA | 0.57 [0.25; 1.27], 0.1640 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Ear and labyrinth disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 11 (2.1) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 4.71 [0.60; 36.83], 0.1031 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 7 (2.3) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 3.35 [0.41; 27.25], 0.2304 | 0.9808 |
| Age: >= 65 years | 234 | 4 (1.7) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2312 | |
| Age: <70 years | 405 | 10 (2.5) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 5.09 [0.65; 39.83], 0.0845 | 0.9818 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 6 (1.8) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 2.90 [0.35; 24.11], 0.3018 | 0.9816 |
| Gender: Female | 207 | 5 (2.4) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1892 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | 0.9779 |
| Region: Western | 355 | 10 (2.8) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 4.28 [0.54; 33.78], 0.1329 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 3.87 [0.48; 31.00], 0.1688 | 0.9825 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 2 (0.8) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3288 | |
| KRAS: Wild | 262 | 5 (1.9) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1162 | 0.9790 |
| KRAS: Mutant | 271 | 6 (2.2) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 2.26 [0.26; 19.38], 0.4431 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9999 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 3 (2.5) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3766 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 8 (2.5) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 4.27 [0.53; 34.15], 0.1356 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Eye disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 18 (3.4) | NA | 265 | 5 (1.9) | NA | 1.44 [0.53; 3.92], 0.4782 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 9 (3.0) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 1.68 [0.36; 7.89], 0.5094 | 0.1842 |
| Age: >= 65 years | 234 | 9 (3.8) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 1.12 [0.29; 4.33], 0.8747 | |
| Age: <70 years | 405 | 13 (3.2) | NA | 209 | 3 (1.4) | NA | 1.86 [0.52; 6.62], 0.3317 | 0.0295 |
| Age: >= 70 years | 128 | 5 (3.9) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.85 [0.15; 4.86], 0.8573 | |
| Gender: Male | 326 | 11 (3.4) | NA | 164 | 2 (1.2) | NA | 2.43 [0.53; 11.09], 0.2369 | 0.0114 |
| Gender: Female | 207 | 7 (3.4) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 0.87 [0.22; 3.49], 0.8441 | |
| Region: Asia | 178 | 5 (2.8) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 2.14 [0.24; 18.69], 0.4827 | 0.3159 |
| Region: Western | 355 | 13 (3.7) | NA | 177 | 4 (2.3) | NA | 1.26 [0.40; 3.94], 0.6862 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 10 (3.7) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 1.87 [0.40; 8.72], 0.4187 | 0.1456 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 8 (3.0) | NA | 134 | 3 (2.2) | NA | 1.19 [0.31; 4.55], 0.8009 | |
| KRAS: Wild | 262 | 5 (1.9) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 0.63 [0.15; 2.72], 0.5326 | 0.0005 |
| KRAS: Mutant | 271 | 13 (4.8) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 2.66 [0.59; 11.96], 0.1837 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.75 [0.07; 8.62], 0.8193 | 0.9980 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2725 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 11 (3.4) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 1.22 [0.39; 3.88], 0.7302 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 413 (77.5) | 0.5 [0.4; 0.5] | 265 | 161 (60.8) | 1.5 [1.0; 1.9] | 1.60 [1.33; 1.93], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 237 (79.3) | 0.4 [0.4; 0.5] | 147 | 99 (67.3) | 1.0 [0.6; 1.8] | 1.48 [1.16; 1.88], 0.0014 | 0.0035 |
| Age: >= 65 years | 234 | 176 (75.2) | 0.5 [0.4; 0.9] | 118 | 62 (52.5) | 1.9 [1.4; .] | 1.83 [1.36; 2.47], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 323 (79.8) | 0.4 [0.4; 0.5] | 209 | 133 (63.6) | 1.2 [0.8; 1.8] | 1.60 [1.30; 1.97], <.0001 | 0.4335 |
| Age: >= 70 years | 128 | 90 (70.3) | 0.8 [0.5; 1.3] | 56 | 28 (50.0) | 2.3 [1.4; .] | 1.63 [1.05; 2.52], 0.0287 | |
| Gender: Male | 326 | 240 (73.6) | 0.5 [0.4; 0.9] | 164 | 92 (56.1) | 1.9 [1.4; 2.6] | 1.63 [1.28; 2.09], <.0001 | 0.3032 |
| Gender: Female | 207 | 173 (83.6) | 0.3 [0.3; 0.5] | 101 | 69 (68.3) | 0.9 [0.6; 1.4] | 1.50 [1.12; 2.00], 0.0057 | |
| Region: Asia | 178 | 139 (78.1) | 0.5 [0.4; 0.8] | 88 | 56 (63.6) | 1.5 [0.7; 2.3] | 1.50 [1.09; 2.06], 0.0111 | 0.4895 |
| Region: Western | 355 | 274 (77.2) | 0.5 [0.4; 0.5] | 177 | 105 (59.3) | 1.4 [1.0; 2.1] | 1.66 [1.32; 2.09], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 203 (75.2) | 0.5 [0.4; 0.7] | 131 | 70 (53.4) | 1.6 [1.0; .] | 1.72 [1.30; 2.27], 0.0001 | 0.0789 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 210 (79.8) | 0.4 [0.3; 0.5] | 134 | 91 (67.9) | 1.4 [0.7; 1.9] | 1.48 [1.16; 1.90], 0.0018 | |
| KRAS: Wild | 262 | 200 (76.3) | 0.5 [0.4; 0.9] | 130 | 76 (58.5) | 1.6 [1.0; 2.4] | 1.65 [1.25; 2.16], 0.0003 | 0.9446 |
| KRAS: Mutant | 271 | 213 (78.6) | 0.4 [0.4; 0.5] | 135 | 85 (63.0) | 1.4 [0.7; 1.9] | 1.57 [1.22; 2.03], 0.0005 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 78 (83.0) | 0.4 [0.2; 0.5] | 45 | 26 (57.8) | 1.4 [0.6; .] | 1.93 [1.21; 3.05], 0.0047 | 0.0006 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 88 (73.9) | 0.4 [0.3; 0.8] | 54 | 38 (70.4) | 1.2 [0.9; 1.9] | 1.42 [0.96; 2.10], 0.0774 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 247 (77.2) | 0.5 [0.4; 0.7] | 166 | 97 (58.4) | 1.6 [1.1; 2.4] | 1.53 [1.21; 1.94], 0.0004 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Abdominal distension

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 23 (4.3) | NA | 265 | 13 (4.9) | NA | 0.85 [0.43; 1.68], 0.6380 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 14 (4.7) | NA | 147 | 7 (4.8) | NA | 1.03 [0.41; 2.55], 0.9512 | 0.2502 |
| Age: >= 65 years | 234 | 9 (3.8) | NA | 118 | 6 (5.1) | NA | 0.67 [0.24; 1.89], 0.4405 | |
| Age: <70 years | 405 | 21 (5.2) | NA | 209 | 9 (4.3) | NA | 1.15 [0.52; 2.51], 0.7327 | <.0001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 2 (1.6) | NA | 56 | 4 (7.1) | NA | 0.26 [0.05; 1.45], 0.0997 | |
| Gender: Male | 326 | 14 (4.3) | NA | 164 | 7 (4.3) | NA | 0.98 [0.39; 2.45], 0.9685 | 0.2179 |
| Gender: Female | 207 | 9 (4.3) | NA | 101 | 6 (5.9) | NA | 0.72 [0.26; 2.02], 0.5307 | |
| Region: Asia | 178 | 14 (7.9) | NA | 88 | 7 (8.0) | NA | 0.93 [0.38; 2.33], 0.8846 | 0.2714 |
| Region: Western | 355 | 9 (2.5) | NA | 177 | 6 (3.4) | NA | 0.75 [0.27; 2.10], 0.5800 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 4 (1.5) | NA | 131 | 3 (2.3) | NA | 0.64 [0.14; 2.85], 0.5506 | 0.2017 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 19 (7.2) | NA | 134 | 10 (7.5) | NA | 0.91 [0.42; 1.96], 0.8058 | |
| KRAS: Wild | 262 | 11 (4.2) | NA | 130 | 7 (5.4) | NA | 0.73 [0.28; 1.89], 0.5173 | 0.3481 |
| KRAS: Mutant | 271 | 12 (4.4) | NA | 135 | 6 (4.4) | NA | 0.99 [0.37; 2.65], 0.9836 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 10 (10.6) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 2.63 [0.57; 12.12], 0.1978 | 0.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 0.62 [0.14; 2.79], 0.5281 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 9 (2.8) | NA | 166 | 8 (4.8) | NA | 0.55 [0.21; 1.42], 0.2090 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Abdominal pain

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 79 (14.8) | NA | 265 | 36 (13.6) | NA | 1.00 [0.66; 1.49], 0.9808 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 42 (14.0) | NA | 147 | 18 (12.2) | NA | 1.03 [0.59; 1.81], 0.9131 | 0.3140 |
| Age: >= 65 years | 234 | 37 (15.8) | NA | 118 | 18 (15.3) | NA | 0.98 [0.54; 1.76], 0.9417 | |
| Age: <70 years | 405 | 56 (13.8) | NA | 209 | 29 (13.9) | NA | 0.94 [0.59; 1.49], 0.7840 | 0.1556 |
| Age: >= 70 years | 128 | 23 (18.0) | NA | 56 | 7 (12.5) | NA | 1.14 [0.47; 2.76], 0.7719 | |
| Gender: Male | 326 | 41 (12.6) | NA | 164 | 22 (13.4) | NA | 0.88 [0.52; 1.50], 0.6347 | 0.0944 |
| Gender: Female | 207 | 38 (18.4) | NA | 101 | 14 (13.9) | NA | 1.06 [0.56; 1.98], 0.8661 | |
| Region: Asia | 178 | 16 (9.0) | NA | 88 | 8 (9.1) | NA | 1.01 [0.41; 2.49], 0.9837 | 0.9766 |
| Region: Western | 355 | 63 (17.7) | NA | 177 | 28 (15.8) | 6.5 [6.5; .] | 0.99 [0.63; 1.56], 0.9703 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 47 (17.4) | NA | 131 | 15 (11.5) | NA | 1.36 [0.75; 2.45], 0.3058 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 32 (12.2) | NA | 134 | 21 (15.7) | NA | 0.71 [0.40; 1.25], 0.2332 | |
| KRAS: Wild | 262 | 41 (15.6) | NA | 130 | 15 (11.5) | 6.5 [6.5; .] | 1.27 [0.70; 2.31], 0.4320 | 0.0117 |
| KRAS: Mutant | 271 | 38 (14.0) | NA | 135 | 21 (15.6) | NA | 0.79 [0.46; 1.38], 0.4117 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 16 (17.0) | NA | 45 | 6 (13.3) | NA | 1.19 [0.46; 3.07], 0.7223 | 0.5682 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 19 (16.0) | NA | 54 | 9 (16.7) | NA | 0.95 [0.40; 2.22], 0.9009 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 44 (13.8) | NA | 166 | 21 (12.7) | NA | 0.95 [0.56; 1.61], 0.8490 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Abdominal pain upper

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 38 (7.1) | NA | 265 | 12 (4.5) | NA | 1.32 [0.68; 2.55], 0.4126 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 20 (6.7) | NA | 147 | 7 (4.8) | NA | 1.30 [0.55; 3.10], 0.5461 | 0.4798 |
| Age: >= 65 years | 234 | 18 (7.7) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 1.30 [0.46; 3.67], 0.6164 | |
| Age: <70 years | 405 | 30 (7.4) | NA | 209 | 11 (5.3) | NA | 1.31 [0.65; 2.64], 0.4428 | 0.0537 |
| Age: >= 70 years | 128 | 8 (6.3) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 1.49 [0.16; 13.67], 0.7206 | |
| Gender: Male | 326 | 13 (4.0) | NA | 164 | 7 (4.3) | NA | 0.91 [0.36; 2.31], 0.8411 | 0.0005 |
| Gender: Female | 207 | 25 (12.1) | NA | 101 | 5 (5.0) | NA | 1.82 [0.68; 4.90], 0.2267 | |
| Region: Asia | 178 | 8 (4.5) | NA | 88 | 6 (6.8) | NA | 0.59 [0.20; 1.74], 0.3356 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 30 (8.5) | NA | 177 | 6 (3.4) | NA | 2.03 [0.84; 4.95], 0.1100 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 26 (9.6) | NA | 131 | 4 (3.1) | NA | 2.55 [0.88; 7.41], 0.0742 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 12 (4.6) | NA | 134 | 8 (6.0) | NA | 0.61 [0.24; 1.52], 0.2861 | |
| KRAS: Wild | 262 | 15 (5.7) | NA | 130 | 8 (6.2) | NA | 0.74 [0.31; 1.79], 0.5052 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 23 (8.5) | NA | 135 | 4 (3.0) | NA | 2.48 [0.85; 7.24], 0.0863 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 8 (8.5) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 1.71 [0.35; 8.48], 0.5056 | 0.1261 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 10 (8.4) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 2.02 [0.43; 9.47], 0.3628 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 20 (6.3) | NA | 166 | 8 (4.8) | NA | 1.05 [0.45; 2.44], 0.9076 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Ascites

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 22 (4.1) | NA | 265 | 14 (5.3) | NA | 0.65 [0.33; 1.30], 0.2231 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 14 (4.7) | NA | 147 | 6 (4.1) | NA | 1.03 [0.39; 2.72], 0.9490 | 0.0001 |
| Age: >= 65 years | 234 | 8 (3.4) | NA | 118 | 8 (6.8) | NA | 0.42 [0.15; 1.17], 0.0882 | |
| Age: <70 years | 405 | 19 (4.7) | NA | 209 | 9 (4.3) | NA | 0.91 [0.40; 2.05], 0.8164 | <.0001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 3 (2.3) | NA | 56 | 5 (8.9) | NA | 0.19 [0.04; 0.83], 0.0152 | |
| Gender: Male | 326 | 14 (4.3) | NA | 164 | 10 (6.1) | NA | 0.65 [0.28; 1.49], 0.3074 | 0.2036 |
| Gender: Female | 207 | 8 (3.9) | NA | 101 | 4 (4.0) | NA | 0.63 [0.17; 2.32], 0.4801 | |
| Region: Asia | 178 | 4 (2.2) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 1.00 [0.18; 5.49], 0.9971 | 0.3019 |
| Region: Western | 355 | 18 (5.1) | NA | 177 | 12 (6.8) | NA | 0.60 [0.28; 1.27], 0.1787 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 13 (4.8) | NA | 131 | 9 (6.9) | NA | 0.54 [0.22; 1.32], 0.1686 | 0.1648 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 9 (3.4) | NA | 134 | 5 (3.7) | NA | 0.81 [0.27; 2.47], 0.7163 | |
| KRAS: Wild | 262 | 11 (4.2) | NA | 130 | 6 (4.6) | NA | 0.79 [0.29; 2.17], 0.6425 | 0.1578 |
| KRAS: Mutant | 271 | 11 (4.1) | NA | 135 | 8 (5.9) | NA | 0.56 [0.22; 1.42], 0.2142 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 6 (6.4) | NA | 45 | 5 (11.1) | NA | 0.42 [0.12; 1.48], 0.1653 | 0.9636 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1435 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 10 (3.1) | NA | 166 | 9 (5.4) | NA | 0.49 [0.19; 1.24], 0.1260 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Constipation

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 81 (15.2) | NA | 265 | 40 (15.1) | NA | 0.82 [0.56; 1.21], 0.3140 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 46 (15.4) | NA | 147 | 20 (13.6) | NA | 0.91 [0.53; 1.56], 0.7315 | 0.0127 |
| Age: >= 65 years | 234 | 35 (15.0) | NA | 118 | 20 (16.9) | NA | 0.74 [0.42; 1.30], 0.2924 | |
| Age: <70 years | 405 | 58 (14.3) | NA | 209 | 31 (14.8) | NA | 0.78 [0.50; 1.22], 0.2811 | 0.6636 |
| Age: >= 70 years | 128 | 23 (18.0) | NA | 56 | 9 (16.1) | NA | 0.85 [0.38; 1.90], 0.6887 | |
| Gender: Male | 326 | 46 (14.1) | NA | 164 | 24 (14.6) | NA | 0.81 [0.49; 1.34], 0.4086 | 0.7694 |
| Gender: Female | 207 | 35 (16.9) | NA | 101 | 16 (15.8) | NA | 0.80 [0.43; 1.48], 0.4730 | |
| Region: Asia | 178 | 26 (14.6) | NA | 88 | 12 (13.6) | NA | 0.87 [0.43; 1.76], 0.7052 | 0.4051 |
| Region: Western | 355 | 55 (15.5) | NA | 177 | 28 (15.8) | NA | 0.80 [0.50; 1.27], 0.3373 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 41 (15.2) | NA | 131 | 17 (13.0) | NA | 0.94 [0.52; 1.67], 0.8253 | 0.0879 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 40 (15.2) | NA | 134 | 23 (17.2) | NA | 0.74 [0.44; 1.25], 0.2649 | |
| KRAS: Wild | 262 | 35 (13.4) | NA | 130 | 20 (15.4) | NA | 0.73 [0.42; 1.28], 0.2677 | 0.0537 |
| KRAS: Mutant | 271 | 46 (17.0) | NA | 135 | 20 (14.8) | NA | 0.91 [0.53; 1.56], 0.7326 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 20 (21.3) | 9.2 [9.2; .] | 45 | 4 (8.9) | NA | 2.11 [0.70; 6.33], 0.1727 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 15 (12.6) | NA | 54 | 8 (14.8) | NA | 0.63 [0.26; 1.54], 0.3052 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 46 (14.4) | NA | 166 | 28 (16.9) | NA | 0.69 [0.43; 1.12], 0.1320 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Diarrhoea

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 170 (31.9) | 10.3 [7.7; .] | 265 | 33 (12.5) | NA | 2.54 [1.75; 3.70], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 95 (31.8) | NA | 147 | 21 (14.3) | NA | 2.23 [1.38; 3.59], 0.0007 | 0.0811 |
| Age: >= 65 years | 234 | 75 (32.1) | 10.3 [7.7; .] | 118 | 12 (10.2) | NA | 3.00 [1.62; 5.55], 0.0002 | |
| Age: <70 years | 405 | 128 (31.6) | NA | 209 | 26 (12.4) | NA | 2.52 [1.65; 3.86], <.0001 | 0.5556 |
| Age: >= 70 years | 128 | 42 (32.8) | 10.3 [7.7; .] | 56 | 7 (12.5) | NA | 2.14 [0.94; 4.85], 0.0626 | |
| Gender: Male | 326 | 93 (28.5) | NA | 164 | 19 (11.6) | NA | 2.42 [1.47; 3.98], 0.0003 | 0.4659 |
| Gender: Female | 207 | 77 (37.2) | 8.6 [3.4; .] | 101 | 14 (13.9) | NA | 2.54 [1.43; 4.51], 0.0010 | |
| Region: Asia | 178 | 58 (32.6) | 8.6 [7.7; .] | 88 | 9 (10.2) | NA | 3.10 [1.52; 6.29], 0.0010 | 0.0411 |
| Region: Western | 355 | 112 (31.5) | NA | 177 | 24 (13.6) | NA | 2.33 [1.50; 3.63], 0.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 89 (33.0) | NA | 131 | 17 (13.0) | NA | 2.62 [1.55; 4.41], 0.0002 | 0.9629 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 81 (30.8) | 10.3 [7.7; .] | 134 | 16 (11.9) | NA | 2.45 [1.43; 4.20], 0.0008 | |
| KRAS: Wild | 262 | 74 (28.2) | NA | 130 | 18 (13.8) | NA | 1.86 [1.11; 3.13], 0.0171 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 96 (35.4) | 8.6 [7.7; .] | 135 | 15 (11.1) | NA | 3.37 [1.95; 5.82], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 28 (29.8) | NA | 45 | 4 (8.9) | NA | 3.13 [1.09; 9.03], 0.0259 | 0.0033 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 34 (28.6) | NA | 54 | 9 (16.7) | NA | 1.87 [0.89; 3.93], 0.0946 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 108 (33.8) | 10.3 [7.7; .] | 166 | 20 (12.0) | NA | 2.70 [1.67; 4.37], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Dry mouth

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 10 (1.9) | NA | 265 | 3 (1.1) | NA | 1.34 [0.36; 4.92], 0.6621 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 4 (1.3) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 0.95 [0.17; 5.21], 0.9549 | 0.0529 |
| Age: >= 65 years | 234 | 6 (2.6) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 1.85 [0.21; 16.01], 0.5708 | |
| Age: <70 years | 405 | 8 (2.0) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 1.77 [0.37; 8.47], 0.4671 | 0.0782 |
| Age: >= 70 years | 128 | 2 (1.6) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.83 [0.07; 9.58], 0.8831 | |
| Gender: Male | 326 | 3 (0.9) | NA | 164 | 2 (1.2) | NA | 0.61 [0.10; 3.64], 0.5798 | 0.0074 |
| Gender: Female | 207 | 7 (3.4) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 2.60 [0.31; 21.79], 0.3619 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 0.40 [0.06; 2.92], 0.3535 | 0.0002 |
| Region: Western | 355 | 8 (2.3) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 3.22 [0.40; 26.08], 0.2470 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 8 (3.0) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 3.27 [0.40; 26.53], 0.2401 | 0.0003 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 2 (0.8) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 0.39 [0.05; 2.82], 0.3317 | |
| KRAS: Wild | 262 | 2 (0.8) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 0.31 [0.05; 1.87], 0.1783 | 0.9760 |
| KRAS: Mutant | 271 | 8 (3.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0853 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9998 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4475 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 8 (2.5) | NA | 166 | 3 (1.8) | NA | 1.23 [0.32; 4.67], 0.7628 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Dyspepsia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 16 (3.0) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 5.71 [0.74; 43.90], 0.0586 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 11 (3.7) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 3.97 [0.50; 31.64], 0.1592 | 0.9798 |
| Age: >= 65 years | 234 | 5 (2.1) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1336 | |
| Age: <70 years | 405 | 13 (3.2) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 4.65 [0.59; 36.55], 0.1086 | 0.9783 |
| Age: >= 70 years | 128 | 3 (2.3) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2573 | |
| Gender: Male | 326 | 9 (2.8) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0691 | 0.9730 |
| Gender: Female | 207 | 7 (3.4) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 2.39 [0.28; 20.26], 0.4096 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3258 | 0.9745 |
| Region: Western | 355 | 14 (3.9) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 4.75 [0.61; 37.05], 0.1014 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 2.59 [0.31; 21.39], 0.3593 | 0.9763 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 7 (2.7) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0782 | |
| KRAS: Wild | 262 | 8 (3.1) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0793 | 0.9764 |
| KRAS: Mutant | 271 | 8 (3.0) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 2.63 [0.32; 21.95], 0.3528 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4480 | 0.9994 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2991 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 12 (3.8) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 4.65 [0.59; 36.55], 0.1086 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Nausea

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 258 (48.4) | 3.4 [2.2; .] | 265 | 63 (23.8) | NA | 2.36 [1.79; 3.11], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 156 (52.2) | 2.1 [1.3; .] | 147 | 40 (27.2) | NA | 2.32 [1.63; 3.30], <.0001 | 0.4275 |
| Age: >= 65 years | 234 | 102 (43.6) | 7.7 [3.4; .] | 118 | 23 (19.5) | NA | 2.46 [1.56; 3.88], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 211 (52.1) | 2.2 [1.3; 7.7] | 209 | 52 (24.9) | NA | 2.48 [1.83; 3.37], <.0001 | 0.0805 |
| Age: >= 70 years | 128 | 47 (36.7) | NA | 56 | 11 (19.6) | NA | 1.86 [0.95; 3.63], 0.0660 | |
| Gender: Male | 326 | 144 (44.2) | 7.7 [2.8; .] | 164 | 31 (18.9) | NA | 2.74 [1.86; 4.05], <.0001 | 0.0011 |
| Gender: Female | 207 | 114 (55.1) | 1.6 [1.0; 4.6] | 101 | 32 (31.7) | NA | 1.90 [1.28; 2.83], 0.0013 | |
| Region: Asia | 178 | 97 (54.5) | 2.3 [0.8; 4.8] | 88 | 24 (27.3) | NA | 2.45 [1.57; 3.85], <.0001 | 0.3289 |
| Region: Western | 355 | 161 (45.4) | NA | 177 | 39 (22.0) | NA | 2.30 [1.62; 3.27], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 118 (43.7) | NA | 131 | 28 (21.4) | NA | 2.25 [1.48; 3.40], <.0001 | 0.1545 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 140 (53.2) | 2.4 [1.1; 4.8] | 134 | 35 (26.1) | NA | 2.48 [1.71; 3.59], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 127 (48.5) | 2.9 [1.7; .] | 130 | 29 (22.3) | NA | 2.50 [1.67; 3.76], <.0001 | 0.1923 |
| KRAS: Mutant | 271 | 131 (48.3) | 4.8 [1.6; .] | 135 | 34 (25.2) | NA | 2.23 [1.53; 3.26], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 48 (51.1) | 2.5 [1.1; .] | 45 | 8 (17.8) | NA | 2.95 [1.38; 6.29], 0.0035 | 0.0236 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 61 (51.3) | 1.7 [0.9; .] | 54 | 15 (27.8) | NA | 2.38 [1.34; 4.23], 0.0023 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 149 (46.6) | 5.0 [2.4; .] | 166 | 40 (24.1) | NA | 2.13 [1.50; 3.02], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Stomatitis

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 42 (7.9) | NA | 265 | 16 (6.0) | NA | 1.01 [0.56; 1.81], 0.9821 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 21 (7.0) | NA | 147 | 9 (6.1) | NA | 1.04 [0.47; 2.30], 0.9270 | 0.5553 |
| Age: >= 65 years | 234 | 21 (9.0) | NA | 118 | 7 (5.9) | NA | 1.02 [0.42; 2.48], 0.9562 | |
| Age: <70 years | 405 | 32 (7.9) | NA | 209 | 15 (7.2) | NA | 0.88 [0.47; 1.64], 0.6776 | 0.0028 |
| Age: >= 70 years | 128 | 10 (7.8) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 2.80 [0.34; 23.36], 0.3217 | |
| Gender: Male | 326 | 23 (7.1) | NA | 164 | 9 (5.5) | NA | 1.06 [0.48; 2.32], 0.8825 | 0.6112 |
| Gender: Female | 207 | 19 (9.2) | NA | 101 | 7 (6.9) | NA | 0.77 [0.31; 1.94], 0.5816 | |
| Region: Asia | 178 | 24 (13.5) | NA | 88 | 8 (9.1) | NA | 1.18 [0.52; 2.66], 0.6922 | 0.1680 |
| Region: Western | 355 | 18 (5.1) | NA | 177 | 8 (4.5) | NA | 0.84 [0.36; 1.97], 0.6812 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 15 (5.6) | NA | 131 | 5 (3.8) | NA | 1.01 [0.36; 2.87], 0.9788 | 0.5651 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 27 (10.3) | NA | 134 | 11 (8.2) | NA | 1.00 [0.49; 2.04], 0.9933 | |
| KRAS: Wild | 262 | 19 (7.3) | NA | 130 | 6 (4.6) | NA | 1.08 [0.42; 2.75], 0.8762 | 0.1190 |
| KRAS: Mutant | 271 | 23 (8.5) | 13.9 [13.9; .] | 135 | 10 (7.4) | NA | 0.96 [0.45; 2.05], 0.9207 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 9 (9.6) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0271 | 0.0508 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 11 (9.2) | 13.9 [.; .] | 54 | 3 (5.6) | NA | 1.26 [0.33; 4.78], 0.7294 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 22 (6.9) | NA | 166 | 13 (7.8) | NA | 0.65 [0.32; 1.31], 0.2260 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Vomiting

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 148 (27.8) | NA | 265 | 38 (14.3) | NA | 1.90 [1.33; 2.72], 0.0004 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 90 (30.1) | NA | 147 | 27 (18.4) | NA | 1.66 [1.07; 2.56], 0.0209 | 0.0070 |
| Age: >= 65 years | 234 | 58 (24.8) | NA | 118 | 11 (9.3) | NA | 2.46 [1.28; 4.73], 0.0052 | |
| Age: <70 years | 405 | 115 (28.4) | NA | 209 | 34 (16.3) | NA | 1.74 [1.19; 2.56], 0.0042 | 0.0019 |
| Age: >= 70 years | 128 | 33 (25.8) | NA | 56 | 4 (7.1) | NA | 2.88 [1.00; 8.30], 0.0407 | |
| Gender: Male | 326 | 61 (18.7) | NA | 164 | 18 (11.0) | NA | 1.60 [0.94; 2.73], 0.0772 | 0.0366 |
| Gender: Female | 207 | 87 (42.0) | 6.0 [3.2; .] | 101 | 20 (19.8) | NA | 2.23 [1.35; 3.66], 0.0012 | |
| Region: Asia | 178 | 48 (27.0) | NA | 88 | 18 (20.5) | NA | 1.23 [0.71; 2.13], 0.4546 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 100 (28.2) | NA | 177 | 20 (11.3) | NA | 2.51 [1.55; 4.06], 0.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 69 (25.6) | NA | 131 | 11 (8.4) | NA | 2.89 [1.52; 5.48], 0.0007 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 79 (30.0) | NA | 134 | 27 (20.1) | NA | 1.46 [0.94; 2.27], 0.0874 | |
| KRAS: Wild | 262 | 75 (28.6) | NA | 130 | 16 (12.3) | NA | 2.29 [1.33; 3.93], 0.0021 | 0.0066 |
| KRAS: Mutant | 271 | 73 (26.9) | NA | 135 | 22 (16.3) | NA | 1.61 [1.00; 2.61], 0.0488 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 29 (30.9) | NA | 45 | 4 (8.9) | NA | 3.58 [1.24; 10.32], 0.0118 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 32 (26.9) | NA | 54 | 12 (22.2) | NA | 1.19 [0.61; 2.32], 0.6179 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 87 (27.2) | NA | 166 | 22 (13.3) | NA | 1.89 [1.18; 3.02], 0.0074 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 373 (70.0) | 1.3 [1.0; 1.5] | 265 | 141 (53.2) | 2.3 [1.6; 3.0] | 1.33 [1.10; 1.62], 0.0040 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 211 (70.6) | 1.2 [1.0; 1.5] | 147 | 78 (53.1) | 2.4 [1.3; 3.7] | 1.33 [1.02; 1.73], 0.0364 | 0.2044 |
| Age: >= 65 years | 234 | 162 (69.2) | 1.4 [1.1; 2.0] | 118 | 63 (53.4) | 2.3 [1.4; 3.3] | 1.31 [0.98; 1.77], 0.0709 | |
| Age: <70 years | 405 | 287 (70.9) | 1.2 [1.0; 1.5] | 209 | 115 (55.0) | 2.2 [1.4; 2.8] | 1.31 [1.05; 1.63], 0.0171 | 0.4366 |
| Age: >= 70 years | 128 | 86 (67.2) | 1.7 [1.0; 2.4] | 56 | 26 (46.4) | 3.3 [1.6; .] | 1.41 [0.89; 2.23], 0.1444 | |
| Gender: Male | 326 | 229 (70.2) | 1.3 [1.0; 1.8] | 164 | 84 (51.2) | 2.6 [1.6; 3.7] | 1.41 [1.09; 1.82], 0.0088 | 0.0157 |
| Gender: Female | 207 | 144 (69.6) | 1.3 [1.0; 1.7] | 101 | 57 (56.4) | 1.9 [1.0; .] | 1.20 [0.88; 1.64], 0.2588 | |
| Region: Asia | 178 | 112 (62.9) | 1.9 [1.2; 2.1] | 88 | 37 (42.0) | NA | 1.75 [1.20; 2.56], 0.0033 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 261 (73.5) | 1.1 [1.0; 1.4] | 177 | 104 (58.8) | 1.6 [1.0; 2.4] | 1.20 [0.95; 1.51], 0.1269 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 200 (74.1) | 1.0 [1.0; 1.4] | 131 | 77 (58.8) | 1.4 [0.9; 2.6] | 1.19 [0.92; 1.56], 0.1901 | 0.0038 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 173 (65.8) | 1.6 [1.2; 2.1] | 134 | 64 (47.8) | 2.8 [1.9; .] | 1.50 [1.12; 2.01], 0.0056 | |
| KRAS: Wild | 262 | 173 (66.0) | 1.5 [1.1; 2.0] | 130 | 72 (55.4) | 2.2 [1.4; 3.0] | 1.17 [0.88; 1.54], 0.2809 | 0.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 200 (73.8) | 1.2 [1.0; 1.4] | 135 | 69 (51.1) | 2.7 [1.4; .] | 1.51 [1.14; 1.99], 0.0033 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 69 (73.4) | 1.2 [0.9; 1.9] | 45 | 23 (51.1) | 1.9 [0.5; .] | 1.26 [0.77; 2.07], 0.3578 | 0.3157 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 76 (63.9) | 1.5 [1.0; 2.3] | 54 | 28 (51.9) | 2.2 [1.1; .] | 1.20 [0.78; 1.87], 0.4073 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 228 (71.3) | 1.3 [1.0; 1.5] | 166 | 90 (54.2) | 2.3 [1.6; 3.0] | 1.36 [1.06; 1.74], 0.0152 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Asthenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 97 (18.2) | NA | 265 | 30 (11.3) | NA | 1.42 [0.93; 2.15], 0.0987 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 53 (17.7) | NA | 147 | 16 (10.9) | NA | 1.35 [0.77; 2.39], 0.2958 | 0.7419 |
| Age: >= 65 years | 234 | 44 (18.8) | NA | 118 | 14 (11.9) | NA | 1.47 [0.80; 2.73], 0.2152 | |
| Age: <70 years | 405 | 75 (18.5) | NA | 209 | 24 (11.5) | NA | 1.49 [0.94; 2.38], 0.0898 | 0.7888 |
| Age: >= 70 years | 128 | 22 (17.2) | NA | 56 | 6 (10.7) | NA | 0.97 [0.37; 2.57], 0.9578 | |
| Gender: Male | 326 | 56 (17.2) | NA | 164 | 20 (12.2) | NA | 1.24 [0.74; 2.09], 0.4080 | 0.0585 |
| Gender: Female | 207 | 41 (19.8) | NA | 101 | 10 (9.9) | NA | 1.75 [0.87; 3.53], 0.1130 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9993 |
| Region: Western | 355 | 97 (27.3) | NA | 177 | 30 (16.9) | NA | 1.42 [0.93; 2.15], 0.0987 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 93 (34.4) | 10.7 [8.2; .] | 131 | 30 (22.9) | NA | 1.34 [0.88; 2.03], 0.1725 | 0.9488 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 4 (1.5) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2726 | |
| KRAS: Wild | 262 | 38 (14.5) | NA | 130 | 17 (13.1) | NA | 0.97 [0.54; 1.75], 0.9325 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 59 (21.8) | NA | 135 | 13 (9.6) | NA | 2.00 [1.09; 3.66], 0.0232 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 18 (19.1) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 2.55 [0.73; 8.91], 0.1296 | 0.0093 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 18 (15.1) | NA | 54 | 5 (9.3) | NA | 1.49 [0.55; 4.05], 0.4317 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 61 (19.1) | NA | 166 | 22 (13.3) | NA | 1.27 [0.77; 2.08], 0.3467 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Fatigue

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 188 (35.3) | 15.6 [7.4; .] | 265 | 62 (23.4) | NA | 1.50 [1.12; 2.01], 0.0065 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 103 (34.4) | NA | 147 | 37 (25.2) | NA | 1.43 [0.97; 2.10], 0.0695 | 0.1254 |
| Age: >= 65 years | 234 | 85 (36.3) | 15.6 [6.3; 15.6] | 118 | 25 (21.2) | NA | 1.62 [1.02; 2.56], 0.0388 | |
| Age: <70 years | 405 | 137 (33.8) | NA | 209 | 50 (23.9) | NA | 1.43 [1.03; 2.00], 0.0312 | 0.0861 |
| Age: >= 70 years | 128 | 51 (39.8) | 15.6 [3.7; 15.6] | 56 | 12 (21.4) | NA | 1.73 [0.89; 3.38], 0.1031 | |
| Gender: Male | 326 | 111 (34.0) | NA | 164 | 33 (20.1) | NA | 1.76 [1.17; 2.63], 0.0055 | 0.0013 |
| Gender: Female | 207 | 77 (37.2) | 15.6 [4.8; .] | 101 | 29 (28.7) | NA | 1.22 [0.79; 1.88], 0.3764 | |
| Region: Asia | 178 | 74 (41.6) | 7.7 [4.6; .] | 88 | 16 (18.2) | NA | 2.76 [1.58; 4.83], 0.0002 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 114 (32.1) | NA | 177 | 46 (26.0) | NA | 1.11 [0.78; 1.57], 0.5749 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 71 (26.3) | NA | 131 | 27 (20.6) | NA | 1.20 [0.76; 1.89], 0.4235 | 0.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 117 (44.5) | 5.3 [2.9; 15.6] | 134 | 35 (26.1) | NA | 1.80 [1.22; 2.64], 0.0025 | |
| KRAS: Wild | 262 | 91 (34.7) | 15.6 [5.9; 15.6] | 130 | 29 (22.3) | NA | 1.55 [1.01; 2.40], 0.0446 | 0.3251 |
| KRAS: Mutant | 271 | 97 (35.8) | NA | 135 | 33 (24.4) | NA | 1.46 [0.98; 2.17], 0.0647 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 32 (34.0) | NA | 45 | 13 (28.9) | NA | 0.99 [0.51; 1.93], 0.9880 | 0.0012 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 44 (37.0) | NA | 54 | 10 (18.5) | NA | 2.09 [1.04; 4.18], 0.0342 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 112 (35.0) | 15.6 [7.4; .] | 166 | 39 (23.5) | NA | 1.43 [0.98; 2.08], 0.0624 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 21 (3.9) | NA | 265 | 15 (5.7) | NA | 0.59 [0.30; 1.16], 0.1207 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 11 (3.7) | NA | 147 | 10 (6.8) | NA | 0.50 [0.21; 1.19], 0.1098 | 0.0379 |
| Age: >= 65 years | 234 | 10 (4.3) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 0.66 [0.21; 2.02], 0.4629 | |
| Age: <70 years | 405 | 15 (3.7) | NA | 209 | 12 (5.7) | NA | 0.59 [0.28; 1.27], 0.1738 | 0.4324 |
| Age: >= 70 years | 128 | 6 (4.7) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 0.52 [0.11; 2.35], 0.3874 | |
| Gender: Male | 326 | 15 (4.6) | NA | 164 | 9 (5.5) | NA | 0.73 [0.32; 1.68], 0.4568 | 0.0267 |
| Gender: Female | 207 | 6 (2.9) | NA | 101 | 6 (5.9) | NA | 0.39 [0.12; 1.29], 0.1091 | |
| Region: Asia | 178 | 3 (1.7) | NA | 88 | 3 (3.4) | NA | 0.44 [0.09; 2.18], 0.2992 | 0.2615 |
| Region: Western | 355 | 18 (5.1) | NA | 177 | 12 (6.8) | NA | 0.63 [0.30; 1.32], 0.2178 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 18 (6.7) | NA | 131 | 12 (9.2) | NA | 0.58 [0.28; 1.24], 0.1552 | 0.3369 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 3 (1.1) | NA | 134 | 3 (2.2) | NA | 0.46 [0.09; 2.30], 0.3348 | |
| KRAS: Wild | 262 | 11 (4.2) | NA | 130 | 7 (5.4) | NA | 0.73 [0.28; 1.89], 0.5163 | 0.3995 |
| KRAS: Mutant | 271 | 10 (3.7) | NA | 135 | 8 (5.9) | NA | 0.47 [0.18; 1.23], 0.1161 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 0.37 [0.05; 2.58], 0.3044 | 0.0175 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 8 (6.7) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 1.24 [0.32; 4.74], 0.7552 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 10 (3.1) | NA | 166 | 10 (6.0) | NA | 0.49 [0.20; 1.18], 0.1023 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Malaise

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 23 (4.3) | NA | 265 | 6 (2.3) | NA | 1.73 [0.70; 4.29], 0.2312 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 12 (4.0) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 2.54 [0.55; 11.62], 0.2142 | 0.0253 |
| Age: >= 65 years | 234 | 11 (4.7) | NA | 118 | 4 (3.4) | NA | 1.32 [0.42; 4.16], 0.6332 | |
| Age: <70 years | 405 | 16 (4.0) | NA | 209 | 5 (2.4) | NA | 1.32 [0.47; 3.68], 0.5924 | 0.2086 |
| Age: >= 70 years | 128 | 7 (5.5) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 2.94 [0.36; 24.23], 0.2933 | |
| Gender: Male | 326 | 14 (4.3) | NA | 164 | 4 (2.4) | NA | 1.70 [0.56; 5.20], 0.3471 | 0.6520 |
| Gender: Female | 207 | 9 (4.3) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 1.52 [0.31; 7.42], 0.5989 | |
| Region: Asia | 178 | 18 (10.1) | NA | 88 | 6 (6.8) | NA | 1.44 [0.57; 3.66], 0.4354 | 0.9713 |
| Region: Western | 355 | 5 (1.4) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1950 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 2 (0.7) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4552 | 0.9741 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 21 (8.0) | NA | 134 | 6 (4.5) | NA | 1.72 [0.69; 4.27], 0.2409 | |
| KRAS: Wild | 262 | 11 (4.2) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 4.57 [0.59; 35.61], 0.1112 | 0.0006 |
| KRAS: Mutant | 271 | 12 (4.4) | NA | 135 | 5 (3.7) | NA | 1.14 [0.39; 3.29], 0.8140 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 6 (6.4) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 1.35 [0.27; 6.87], 0.7153 | 0.7659 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5057 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 15 (4.7) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 1.61 [0.53; 4.94], 0.3967 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Mucosal inflammation

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 30 (5.6) | NA | 265 | 12 (4.5) | NA | 1.15 [0.59; 2.26], 0.6826 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 17 (5.7) | NA | 147 | 7 (4.8) | NA | 1.23 [0.51; 2.97], 0.6453 | 0.8823 |
| Age: >= 65 years | 234 | 13 (5.6) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 1.01 [0.35; 2.95], 0.9870 | |
| Age: <70 years | 405 | 24 (5.9) | NA | 209 | 10 (4.8) | NA | 1.28 [0.61; 2.69], 0.5128 | 0.9773 |
| Age: >= 70 years | 128 | 6 (4.7) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 1.16 [0.22; 6.02], 0.8613 | |
| Gender: Male | 326 | 17 (5.2) | NA | 164 | 9 (5.5) | NA | 0.86 [0.38; 1.96], 0.7189 | 0.0097 |
| Gender: Female | 207 | 13 (6.3) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 2.09 [0.59; 7.41], 0.2408 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 0.37 [0.02; 6.29], 0.4761 | 0.0790 |
| Region: Western | 355 | 29 (8.2) | NA | 177 | 11 (6.2) | NA | 1.23 [0.61; 2.47], 0.5684 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 28 (10.4) | NA | 131 | 9 (6.9) | NA | 1.42 [0.67; 3.04], 0.3575 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 2 (0.8) | NA | 134 | 3 (2.2) | NA | 0.27 [0.04; 1.62], 0.1248 | |
| KRAS: Wild | 262 | 18 (6.9) | NA | 130 | 7 (5.4) | NA | 1.25 [0.52; 3.02], 0.6131 | 0.7946 |
| KRAS: Mutant | 271 | 12 (4.4) | NA | 135 | 5 (3.7) | NA | 1.01 [0.35; 2.91], 0.9823 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 5 (5.3) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 0.90 [0.16; 5.03], 0.9031 | 0.0009 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 5 (4.2) | NA | 54 | 4 (7.4) | NA | 0.43 [0.11; 1.71], 0.2152 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 20 (6.3) | NA | 166 | 6 (3.6) | NA | 1.64 [0.66; 4.11], 0.2834 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 53 (9.9) | NA | 265 | 27 (10.2) | NA | 0.85 [0.53; 1.35], 0.4838 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 28 (9.4) | NA | 147 | 14 (9.5) | NA | 0.90 [0.47; 1.71], 0.7403 | 0.5782 |
| Age: >= 65 years | 234 | 25 (10.7) | NA | 118 | 13 (11.0) | NA | 0.80 [0.40; 1.58], 0.5149 | |
| Age: <70 years | 405 | 39 (9.6) | NA | 209 | 22 (10.5) | NA | 0.86 [0.51; 1.45], 0.5668 | 0.3311 |
| Age: >= 70 years | 128 | 14 (10.9) | NA | 56 | 5 (8.9) | NA | 0.86 [0.30; 2.49], 0.7805 | |
| Gender: Male | 326 | 27 (8.3) | NA | 164 | 17 (10.4) | NA | 0.73 [0.39; 1.34], 0.3034 | 0.0455 |
| Gender: Female | 207 | 26 (12.6) | NA | 101 | 10 (9.9) | NA | 1.14 [0.54; 2.40], 0.7319 | |
| Region: Asia | 178 | 16 (9.0) | NA | 88 | 7 (8.0) | NA | 1.00 [0.41; 2.46], 0.9946 | 0.1912 |
| Region: Western | 355 | 37 (10.4) | NA | 177 | 20 (11.3) | NA | 0.79 [0.46; 1.37], 0.4041 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 25 (9.3) | NA | 131 | 12 (9.2) | NA | 0.89 [0.45; 1.79], 0.7458 | 0.8313 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 28 (10.6) | NA | 134 | 15 (11.2) | NA | 0.81 [0.43; 1.52], 0.5058 | |
| KRAS: Wild | 262 | 31 (11.8) | NA | 130 | 18 (13.8) | NA | 0.72 [0.40; 1.29], 0.2637 | 0.0437 |
| KRAS: Mutant | 271 | 22 (8.1) | NA | 135 | 9 (6.7) | NA | 1.11 [0.51; 2.44], 0.7863 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 8 (8.5) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 1.47 [0.39; 5.58], 0.5664 | 0.0027 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 10 (8.4) | NA | 54 | 8 (14.8) | NA | 0.44 [0.17; 1.18], 0.0939 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 35 (10.9) | NA | 166 | 16 (9.6) | NA | 0.95 [0.52; 1.73], 0.8690 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Pain

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 11 (2.1) | NA | 265 | 3 (1.1) | NA | 1.58 [0.43; 5.72], 0.4861 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 4 (1.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1877 | 0.9758 |
| Age: >= 65 years | 234 | 7 (3.0) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 1.15 [0.29; 4.59], 0.8414 | |
| Age: <70 years | 405 | 6 (1.5) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1156 | 0.9766 |
| Age: >= 70 years | 128 | 5 (3.9) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 0.73 [0.17; 3.16], 0.6764 | |
| Gender: Male | 326 | 5 (1.5) | NA | 164 | 3 (1.8) | NA | 0.74 [0.18; 3.15], 0.6861 | 0.9666 |
| Gender: Female | 207 | 6 (2.9) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1047 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9996 |
| Region: Western | 355 | 11 (3.1) | NA | 177 | 3 (1.7) | NA | 1.58 [0.43; 5.72], 0.4861 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 8 (3.0) | NA | 131 | 3 (2.3) | NA | 1.22 [0.32; 4.63], 0.7652 | 0.9774 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 3 (1.1) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3667 | |
| KRAS: Wild | 262 | 5 (1.9) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1271 | 0.9757 |
| KRAS: Mutant | 271 | 6 (2.2) | NA | 135 | 3 (2.2) | NA | 0.82 [0.20; 3.35], 0.7800 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.58 [0.04; 9.35], 0.7009 | 0.1091 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 3 (2.5) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2470 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 7 (2.2) | NA | 166 | 2 (1.2) | NA | 1.48 [0.30; 7.30], 0.6303 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Pyrexia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 98 (18.4) | NA | 265 | 37 (14.0) | NA | 1.05 [0.72; 1.55], 0.7923 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 55 (18.4) | NA | 147 | 20 (13.6) | NA | 1.17 [0.69; 1.96], 0.5645 | 0.2129 |
| Age: >= 65 years | 234 | 43 (18.4) | NA | 118 | 17 (14.4) | NA | 0.97 [0.54; 1.74], 0.9133 | |
| Age: <70 years | 405 | 72 (17.8) | NA | 209 | 31 (14.8) | NA | 0.98 [0.64; 1.51], 0.9433 | 0.0562 |
| Age: >= 70 years | 128 | 26 (20.3) | NA | 56 | 6 (10.7) | NA | 1.55 [0.62; 3.90], 0.3474 | |
| Gender: Male | 326 | 59 (18.1) | NA | 164 | 22 (13.4) | NA | 1.09 [0.66; 1.79], 0.7465 | 0.2871 |
| Gender: Female | 207 | 39 (18.8) | NA | 101 | 15 (14.9) | NA | 0.95 [0.51; 1.78], 0.8820 | |
| Region: Asia | 178 | 41 (23.0) | NA | 88 | 13 (14.8) | NA | 1.36 [0.72; 2.57], 0.3344 | 0.0263 |
| Region: Western | 355 | 57 (16.1) | NA | 177 | 24 (13.6) | NA | 0.89 [0.54; 1.45], 0.6375 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 47 (17.4) | NA | 131 | 19 (14.5) | NA | 0.85 [0.49; 1.48], 0.5684 | 0.1256 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 51 (19.4) | NA | 134 | 18 (13.4) | NA | 1.27 [0.74; 2.20], 0.3836 | |
| KRAS: Wild | 262 | 42 (16.0) | NA | 130 | 20 (15.4) | NA | 0.78 [0.45; 1.34], 0.3593 | 0.0006 |
| KRAS: Mutant | 271 | 56 (20.7) | NA | 135 | 17 (12.6) | NA | 1.40 [0.80; 2.43], 0.2357 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 21 (22.3) | NA | 45 | 6 (13.3) | NA | 1.30 [0.51; 3.31], 0.5758 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 21 (17.6) | NA | 54 | 12 (22.2) | NA | 0.54 [0.25; 1.16], 0.1071 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 56 (17.5) | NA | 166 | 19 (11.4) | NA | 1.20 [0.71; 2.04], 0.4989 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Hepatobiliary disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 55 (10.3) | NA | 265 | 28 (10.6) | NA | 0.80 [0.50; 1.26], 0.3310 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 33 (11.0) | NA | 147 | 15 (10.2) | NA | 0.96 [0.51; 1.77], 0.8860 | 0.0352 |
| Age: >= 65 years | 234 | 22 (9.4) | NA | 118 | 13 (11.0) | NA | 0.63 [0.31; 1.29], 0.2005 | |
| Age: <70 years | 405 | 41 (10.1) | NA | 209 | 21 (10.0) | NA | 0.87 [0.51; 1.49], 0.6238 | 0.1556 |
| Age: >= 70 years | 128 | 14 (10.9) | NA | 56 | 7 (12.5) | NA | 0.65 [0.25; 1.70], 0.3744 | |
| Gender: Male | 326 | 40 (12.3) | 12.5 [12.5; .] | 164 | 18 (11.0) | NA | 0.98 [0.56; 1.72], 0.9529 | 0.0006 |
| Gender: Female | 207 | 15 (7.2) | NA | 101 | 10 (9.9) | NA | 0.47 [0.20; 1.13], 0.0838 | |
| Region: Asia | 178 | 13 (7.3) | NA | 88 | 7 (8.0) | NA | 0.70 [0.28; 1.79], 0.4571 | 0.7877 |
| Region: Western | 355 | 42 (11.8) | NA | 177 | 21 (11.9) | NA | 0.83 [0.49; 1.41], 0.4840 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 31 (11.5) | NA | 131 | 14 (10.7) | NA | 0.87 [0.46; 1.66], 0.6718 | 0.3756 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 24 (9.1) | NA | 134 | 14 (10.4) | NA | 0.70 [0.36; 1.36], 0.2874 | |
| KRAS: Wild | 262 | 35 (13.4) | NA | 130 | 12 (9.2) | NA | 1.12 [0.57; 2.18], 0.7447 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 20 (7.4) | NA | 135 | 16 (11.9) | NA | 0.55 [0.28; 1.07], 0.0725 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 10 (10.6) | NA | 45 | 7 (15.6) | NA | 0.56 [0.21; 1.49], 0.2421 | 0.0882 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 10 (8.4) | 12.5 [12.5; .] | 54 | 4 (7.4) | NA | 0.86 [0.25; 2.90], 0.8062 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 35 (10.9) | NA | 166 | 17 (10.2) | NA | 0.80 [0.44; 1.44], 0.4546 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 20 (3.8) | NA | 265 | 7 (2.6) | NA | 1.20 [0.50; 2.88], 0.6806 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 15 (5.0) | NA | 147 | 5 (3.4) | NA | 1.27 [0.46; 3.57], 0.6435 | 0.5879 |
| Age: >= 65 years | 234 | 5 (2.1) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 1.39 [0.27; 7.25], 0.6949 | |
| Age: <70 years | 405 | 17 (4.2) | NA | 209 | 7 (3.3) | NA | 1.13 [0.46; 2.78], 0.7840 | 0.9677 |
| Age: >= 70 years | 128 | 3 (2.3) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2193 | |
| Gender: Male | 326 | 16 (4.9) | NA | 164 | 6 (3.7) | NA | 1.23 [0.48; 3.15], 0.6706 | 0.9938 |
| Gender: Female | 207 | 4 (1.9) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 1.03 [0.09; 11.45], 0.9778 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3819 | 0.9621 |
| Region: Western | 355 | 18 (5.1) | NA | 177 | 7 (4.0) | NA | 1.09 [0.45; 2.64], 0.8560 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 13 (4.8) | NA | 131 | 3 (2.3) | NA | 1.76 [0.49; 6.28], 0.3807 | 0.0252 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 7 (2.7) | NA | 134 | 4 (3.0) | NA | 0.73 [0.21; 2.53], 0.6130 | |
| KRAS: Wild | 262 | 14 (5.3) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 1.97 [0.56; 6.97], 0.2837 | 0.0018 |
| KRAS: Mutant | 271 | 6 (2.2) | NA | 135 | 4 (3.0) | NA | 0.64 [0.18; 2.28], 0.4839 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 4 (4.3) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 1.85 [0.20; 16.71], 0.5797 | 0.0066 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 0.32 [0.04; 2.49], 0.2557 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 14 (4.4) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 1.54 [0.50; 4.76], 0.4500 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Infections and infestations

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 144 (27.0) | 9.6 [6.9; .] | 265 | 42 (15.8) | NA | 1.35 [0.95; 1.93], 0.0929 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 76 (25.4) | NA | 147 | 21 (14.3) | NA | 1.60 [0.97; 2.63], 0.0645 | 0.0237 |
| Age: >= 65 years | 234 | 68 (29.1) | 7.3 [6.6; .] | 118 | 21 (17.8) | 5.8 [3.6; 5.8] | 1.10 [0.66; 1.83], 0.7144 | |
| Age: <70 years | 405 | 108 (26.7) | 9.6 [7.3; .] | 209 | 36 (17.2) | NA | 1.31 [0.89; 1.93], 0.1753 | 0.0882 |
| Age: >= 70 years | 128 | 36 (28.1) | 8.5 [6.6; .] | 56 | 6 (10.7) | 5.8 [3.6; 5.8] | 1.54 [0.62; 3.83], 0.3443 | |
| Gender: Male | 326 | 78 (23.9) | NA | 164 | 27 (16.5) | NA | 1.15 [0.74; 1.80], 0.5292 | 0.0059 |
| Gender: Female | 207 | 66 (31.9) | 6.9 [4.8; .] | 101 | 15 (14.9) | NA | 1.72 [0.95; 3.12], 0.0706 | |
| Region: Asia | 178 | 54 (30.3) | 7.1 [5.3; .] | 88 | 13 (14.8) | 5.8 [5.8; .] | 1.61 [0.87; 2.97], 0.1279 | 0.0225 |
| Region: Western | 355 | 90 (25.4) | NA | 177 | 29 (16.4) | NA | 1.24 [0.80; 1.91], 0.3395 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 65 (24.1) | 8.5 [6.6; .] | 131 | 21 (16.0) | NA | 1.12 [0.67; 1.89], 0.6611 | 0.0370 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 79 (30.0) | 9.6 [5.8; .] | 134 | 21 (15.7) | NA | 1.59 [0.97; 2.59], 0.0614 | |
| KRAS: Wild | 262 | 69 (26.3) | NA | 130 | 26 (20.0) | NA | 1.10 [0.69; 1.75], 0.6891 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 75 (27.7) | 9.6 [5.2; .] | 135 | 16 (11.9) | NA | 1.75 [1.01; 3.04], 0.0436 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 20 (21.3) | NA | 45 | 5 (11.1) | 5.8 [.; .] | 1.73 [0.58; 5.20], 0.3219 | 0.1260 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 29 (24.4) | 9.6 [9.6; .] | 54 | 7 (13.0) | NA | 1.60 [0.69; 3.71], 0.2651 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 95 (29.7) | 8.5 [5.8; .] | 166 | 30 (18.1) | NA | 1.29 [0.85; 1.96], 0.2338 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Infections and infestations - Nasopharyngitis

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 23 (4.3) | NA | 265 | 4 (1.5) | NA | 1.69 [0.57; 5.01], 0.3406 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 14 (4.7) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 2.24 [0.50; 10.09], 0.2799 | 0.1241 |
| Age: >= 65 years | 234 | 9 (3.8) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 1.33 [0.28; 6.43], 0.7184 | |
| Age: <70 years | 405 | 17 (4.2) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 2.73 [0.62; 12.07], 0.1695 | 0.0006 |
| Age: >= 70 years | 128 | 6 (4.7) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.67 [0.12; 3.86], 0.6531 | |
| Gender: Male | 326 | 12 (3.7) | NA | 164 | 3 (1.8) | NA | 1.30 [0.36; 4.75], 0.6858 | 0.0795 |
| Gender: Female | 207 | 11 (5.3) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 2.72 [0.33; 22.26], 0.3322 | |
| Region: Asia | 178 | 7 (3.9) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 1.12 [0.23; 5.49], 0.8893 | 0.0659 |
| Region: Western | 355 | 16 (4.5) | NA | 177 | 2 (1.1) | NA | 2.27 [0.50; 10.25], 0.2736 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 15 (5.6) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 1.94 [0.42; 8.98], 0.3904 | 0.2162 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 8 (3.0) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 1.25 [0.26; 6.02], 0.7831 | |
| KRAS: Wild | 262 | 9 (3.4) | NA | 130 | 2 (1.5) | NA | 1.53 [0.33; 7.22], 0.5850 | 0.2592 |
| KRAS: Mutant | 271 | 14 (5.2) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 1.84 [0.40; 8.50], 0.4272 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3461 | 0.0686 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 1.27 [0.26; 6.30], 0.7680 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 14 (4.4) | NA | 166 | 2 (1.2) | NA | 1.69 [0.37; 7.77], 0.4970 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Infections and infestations - Upper respiratory tract infection

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 17 (3.2) | NA | 265 | 4 (1.5) | NA | 1.71 [0.57; 5.14], 0.3369 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 8 (2.7) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 3.23 [0.40; 26.28], 0.2464 | 0.0206 |
| Age: >= 65 years | 234 | 9 (3.8) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 1.11 [0.29; 4.23], 0.8802 | |
| Age: <70 years | 405 | 13 (3.2) | NA | 209 | 4 (1.9) | NA | 1.26 [0.40; 3.96], 0.6902 | 0.9725 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1820 | |
| Gender: Male | 326 | 9 (2.8) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 3.32 [0.42; 26.59], 0.2303 | 0.0024 |
| Gender: Female | 207 | 8 (3.9) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 1.10 [0.28; 4.32], 0.8883 | |
| Region: Asia | 178 | 14 (7.9) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 2.75 [0.62; 12.29], 0.1678 | 0.0002 |
| Region: Western | 355 | 3 (0.8) | NA | 177 | 2 (1.1) | NA | 0.66 [0.11; 4.00], 0.6491 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.38 [0.02; 6.36], 0.4832 | 0.0020 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 16 (6.1) | NA | 134 | 3 (2.2) | NA | 2.16 [0.62; 7.53], 0.2147 | |
| KRAS: Wild | 262 | 8 (3.1) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 0.90 [0.23; 3.44], 0.8719 | 0.0109 |
| KRAS: Mutant | 271 | 9 (3.3) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 4.31 [0.54; 34.33], 0.1333 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.47 [0.03; 7.73], 0.5923 | 0.0363 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 3 (2.5) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3299 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 13 (4.1) | NA | 166 | 3 (1.8) | NA | 1.71 [0.48; 6.15], 0.4051 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Infections and infestations - Urinary tract infection

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 18 (3.4) | NA | 265 | 5 (1.9) | NA | 1.14 [0.41; 3.19], 0.8065 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 11 (3.7) | NA | 147 | 3 (2.0) | NA | 1.23 [0.33; 4.60], 0.7599 | 0.6110 |
| Age: >= 65 years | 234 | 7 (3.0) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 1.02 [0.19; 5.61], 0.9780 | |
| Age: <70 years | 405 | 13 (3.2) | NA | 209 | 5 (2.4) | NA | 0.98 [0.33; 2.86], 0.9679 | 0.9709 |
| Age: >= 70 years | 128 | 5 (3.9) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4994 | |
| Gender: Male | 326 | 7 (2.1) | NA | 164 | 3 (1.8) | NA | 0.85 [0.21; 3.47], 0.8167 | 0.0727 |
| Gender: Female | 207 | 11 (5.3) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 1.31 [0.26; 6.46], 0.7434 | |
| Region: Asia | 178 | 4 (2.2) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2223 | 0.9641 |
| Region: Western | 355 | 14 (3.9) | NA | 177 | 5 (2.8) | NA | 0.83 [0.28; 2.46], 0.7387 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 4 (3.1) | NA | 0.59 [0.16; 2.13], 0.4172 | 0.0012 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 9 (3.4) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 3.69 [0.46; 29.82], 0.1908 | |
| KRAS: Wild | 262 | 8 (3.1) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 2.99 [0.36; 24.64], 0.2856 | 0.0102 |
| KRAS: Mutant | 271 | 10 (3.7) | NA | 135 | 4 (3.0) | NA | 0.69 [0.20; 2.37], 0.5527 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.42 [0.03; 6.97], 0.5367 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 0.32 [0.06; 1.67], 0.1533 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 13 (4.1) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 4.21 [0.53; 33.15], 0.1387 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Injury, poisoning and procedural complications

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 26 (4.9) | NA | 265 | 7 (2.6) | NA | 1.54 [0.62; 3.81], 0.3473 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 10 (3.3) | NA | 147 | 4 (2.7) | NA | 1.26 [0.34; 4.75], 0.7302 | 0.3290 |
| Age: >= 65 years | 234 | 16 (6.8) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 1.86 [0.52; 6.61], 0.3296 | |
| Age: <70 years | 405 | 17 (4.2) | NA | 209 | 6 (2.9) | NA | 1.33 [0.48; 3.69], 0.5775 | 0.1504 |
| Age: >= 70 years | 128 | 9 (7.0) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 2.24 [0.26; 19.09], 0.4486 | |
| Gender: Male | 326 | 16 (4.9) | NA | 164 | 3 (1.8) | NA | 3.08 [0.70; 13.54], 0.1179 | 0.0002 |
| Gender: Female | 207 | 10 (4.8) | NA | 101 | 4 (4.0) | NA | 0.72 [0.20; 2.56], 0.6092 | |
| Region: Asia | 178 | 8 (4.5) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 1.57 [0.33; 7.55], 0.5695 | 0.8734 |
| Region: Western | 355 | 18 (5.1) | NA | 177 | 5 (2.8) | NA | 1.52 [0.50; 4.63], 0.4540 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 12 (4.4) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | >999 [0.00; .], 0.0398 | 0.9663 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 14 (5.3) | NA | 134 | 6 (4.5) | NA | 0.90 [0.34; 2.40], 0.8380 | |
| KRAS: Wild | 262 | 14 (5.3) | NA | 130 | 4 (3.1) | NA | 1.55 [0.43; 5.56], 0.4976 | 0.7178 |
| KRAS: Mutant | 271 | 12 (4.4) | NA | 135 | 3 (2.2) | NA | 1.53 [0.42; 5.55], 0.5152 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 4 (4.3) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 1.66 [0.18; 15.10], 0.6517 | 0.0784 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 5 (4.2) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 0.90 [0.16; 4.96], 0.9004 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 17 (5.3) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 1.90 [0.54; 6.68], 0.3122 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 291 (54.6) | 2.0 [1.6; 3.0] | 265 | 92 (34.7) | 3.7 [2.9; .] | 1.99 [1.56; 2.54], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 156 (52.2) | 2.3 [1.6; 4.5] | 147 | 54 (36.7) | 3.7 [2.9; .] | 1.73 [1.25; 2.39], 0.0007 | 0.0140 |
| Age: >= 65 years | 234 | 135 (57.7) | 1.9 [1.4; 2.6] | 118 | 38 (32.2) | 3.3 [2.8; .] | 2.44 [1.66; 3.60], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 213 (52.6) | 2.5 [1.7; 4.5] | 209 | 75 (35.9) | 3.7 [3.3; .] | 1.75 [1.33; 2.30], <.0001 | 0.0036 |
| Age: >= 70 years | 128 | 78 (60.9) | 1.4 [1.0; 2.6] | 56 | 17 (30.4) | 2.8 [2.6; .] | 3.07 [1.75; 5.39], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 172 (52.8) | 2.2 [1.5; 3.8] | 164 | 58 (35.4) | 3.7 [2.8; .] | 1.85 [1.36; 2.51], <.0001 | 0.0619 |
| Gender: Female | 207 | 119 (57.5) | 1.9 [1.4; 3.7] | 101 | 34 (33.7) | 3.3 [2.8; .] | 2.25 [1.48; 3.41], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 148 (83.1) | 1.0 [0.9; 1.0] | 88 | 32 (36.4) | NA | 3.83 [2.59; 5.66], <.0001 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 143 (40.3) | 5.4 [4.5; .] | 177 | 60 (33.9) | 3.3 [2.8; .] | 1.11 [0.81; 1.52], 0.5041 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 98 (36.3) | NA | 131 | 36 (27.5) | 3.3 [3.3; .] | 1.21 [0.81; 1.81], 0.3558 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 193 (73.4) | 1.0 [1.0; 1.0] | 134 | 56 (41.8) | 3.7 [2.4; .] | 2.42 [1.79; 3.28], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 150 (57.3) | 1.9 [1.1; 2.6] | 130 | 49 (37.7) | 3.7 [2.8; .] | 1.82 [1.30; 2.54], 0.0004 | 0.5615 |
| KRAS: Mutant | 271 | 141 (52.0) | 2.4 [1.6; 5.0] | 135 | 43 (31.9) | NA | 2.20 [1.53; 3.15], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 52 (55.3) | 1.9 [1.0; .] | 45 | 14 (31.1) | NA | 2.38 [1.27; 4.45], 0.0052 | 0.1433 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 68 (57.1) | 1.9 [1.0; 4.5] | 54 | 19 (35.2) | 3.7 [3.7; .] | 2.26 [1.31; 3.88], 0.0025 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 171 (53.4) | 2.5 [1.6; 3.8] | 166 | 59 (35.5) | 3.3 [2.8; .] | 1.78 [1.31; 2.42], 0.0002 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Alanine aminotransferase increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 25 (4.7) | NA | 265 | 15 (5.7) | NA | 0.54 [0.28; 1.06], 0.0680 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 15 (5.0) | NA | 147 | 11 (7.5) | NA | 0.48 [0.21; 1.09], 0.0751 | 0.1166 |
| Age: >= 65 years | 234 | 10 (4.3) | NA | 118 | 4 (3.4) | NA | 0.61 [0.18; 2.11], 0.4346 | |
| Age: <70 years | 405 | 21 (5.2) | NA | 209 | 13 (6.2) | NA | 0.57 [0.28; 1.18], 0.1234 | 0.2897 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.37 [0.05; 2.62], 0.3054 | |
| Gender: Male | 326 | 11 (3.4) | NA | 164 | 11 (6.7) | NA | 0.43 [0.18; 1.00], 0.0430 | 0.0015 |
| Gender: Female | 207 | 14 (6.8) | NA | 101 | 4 (4.0) | NA | 0.82 [0.24; 2.82], 0.7487 | |
| Region: Asia | 178 | 13 (7.3) | NA | 88 | 5 (5.7) | NA | 0.78 [0.27; 2.29], 0.6525 | 0.0012 |
| Region: Western | 355 | 12 (3.4) | NA | 177 | 10 (5.6) | NA | 0.42 [0.17; 1.00], 0.0439 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 6 (2.2) | NA | 131 | 7 (5.3) | NA | 0.28 [0.09; 0.93], 0.0268 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 19 (7.2) | NA | 134 | 8 (6.0) | NA | 0.81 [0.35; 1.91], 0.6318 | |
| KRAS: Wild | 262 | 15 (5.7) | NA | 130 | 7 (5.4) | NA | 0.68 [0.27; 1.73], 0.4177 | 0.0124 |
| KRAS: Mutant | 271 | 10 (3.7) | NA | 135 | 8 (5.9) | NA | 0.41 [0.15; 1.10], 0.0696 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 5 (5.3) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 0.95 [0.17; 5.25], 0.9535 | 0.0358 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 5 (4.2) | NA | 54 | 5 (9.3) | NA | 0.32 [0.08; 1.21], 0.0816 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 15 (4.7) | NA | 166 | 8 (4.8) | NA | 0.62 [0.26; 1.53], 0.2981 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Aspartate aminotransferase increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 30 (5.6) | NA | 265 | 22 (8.3) | NA | 0.50 [0.28; 0.88], 0.0139 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 18 (6.0) | NA | 147 | 14 (9.5) | NA | 0.51 [0.25; 1.03], 0.0571 | 0.9029 |
| Age: >= 65 years | 234 | 12 (5.1) | NA | 118 | 8 (6.8) | NA | 0.45 [0.17; 1.16], 0.0886 | |
| Age: <70 years | 405 | 25 (6.2) | NA | 209 | 19 (9.1) | NA | 0.50 [0.27; 0.93], 0.0245 | 0.9149 |
| Age: >= 70 years | 128 | 5 (3.9) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 0.47 [0.11; 2.11], 0.3160 | |
| Gender: Male | 326 | 15 (4.6) | NA | 164 | 14 (8.5) | NA | 0.48 [0.23; 1.01], 0.0484 | 0.1835 |
| Gender: Female | 207 | 15 (7.2) | NA | 101 | 8 (7.9) | NA | 0.49 [0.19; 1.29], 0.1404 | |
| Region: Asia | 178 | 14 (7.9) | NA | 88 | 8 (9.1) | NA | 0.64 [0.26; 1.56], 0.3231 | 0.0082 |
| Region: Western | 355 | 16 (4.5) | NA | 177 | 14 (7.9) | NA | 0.41 [0.19; 0.87], 0.0168 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 7 (2.6) | NA | 131 | 5 (3.8) | NA | 0.53 [0.16; 1.74], 0.2875 | 0.6421 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 23 (8.7) | NA | 134 | 17 (12.7) | NA | 0.52 [0.27; 1.00], 0.0480 | |
| KRAS: Wild | 262 | 15 (5.7) | NA | 130 | 10 (7.7) | NA | 0.51 [0.22; 1.15], 0.0981 | 0.1323 |
| KRAS: Mutant | 271 | 15 (5.5) | NA | 135 | 12 (8.9) | NA | 0.49 [0.22; 1.07], 0.0686 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 8 (8.5) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 1.11 [0.28; 4.34], 0.8843 | 0.0315 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 8 (6.7) | NA | 54 | 6 (11.1) | NA | 0.38 [0.12; 1.21], 0.0915 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 14 (4.4) | NA | 166 | 13 (7.8) | NA | 0.43 [0.20; 0.92], 0.0250 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Blood alkaline phosphatase increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 47 (8.8) | NA | 265 | 26 (9.8) | NA | 0.79 [0.48; 1.31], 0.3692 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 29 (9.7) | NA | 147 | 16 (10.9) | NA | 0.87 [0.45; 1.67], 0.6795 | 0.2004 |
| Age: >= 65 years | 234 | 18 (7.7) | NA | 118 | 10 (8.5) | NA | 0.61 [0.27; 1.38], 0.2293 | |
| Age: <70 years | 405 | 37 (9.1) | NA | 209 | 22 (10.5) | NA | 0.80 [0.46; 1.39], 0.4250 | 0.8179 |
| Age: >= 70 years | 128 | 10 (7.8) | NA | 56 | 4 (7.1) | NA | 0.63 [0.18; 2.17], 0.4582 | |
| Gender: Male | 326 | 25 (7.7) | NA | 164 | 17 (10.4) | NA | 0.63 [0.34; 1.17], 0.1374 | 0.0013 |
| Gender: Female | 207 | 22 (10.6) | NA | 101 | 9 (8.9) | NA | 1.12 [0.46; 2.73], 0.8028 | |
| Region: Asia | 178 | 20 (11.2) | NA | 88 | 11 (12.5) | NA | 0.70 [0.33; 1.50], 0.3579 | 0.6103 |
| Region: Western | 355 | 27 (7.6) | NA | 177 | 15 (8.5) | NA | 0.87 [0.45; 1.71], 0.6946 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 13 (4.8) | NA | 131 | 7 (5.3) | NA | 0.84 [0.31; 2.28], 0.7319 | 0.9662 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 34 (12.9) | NA | 134 | 19 (14.2) | NA | 0.79 [0.44; 1.41], 0.4280 | |
| KRAS: Wild | 262 | 25 (9.5) | NA | 130 | 14 (10.8) | NA | 0.74 [0.38; 1.43], 0.3653 | 0.3478 |
| KRAS: Mutant | 271 | 22 (8.1) | NA | 135 | 12 (8.9) | NA | 0.88 [0.41; 1.89], 0.7389 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 9 (9.6) | NA | 45 | 4 (8.9) | NA | 0.98 [0.29; 3.27], 0.9686 | 0.7690 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 13 (10.9) | NA | 54 | 8 (14.8) | NA | 0.74 [0.27; 2.06], 0.5689 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 25 (7.8) | NA | 166 | 14 (8.4) | NA | 0.78 [0.40; 1.52], 0.4658 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Blood bilirubin increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 45 (8.4) | NA | 265 | 20 (7.5) | NA | 1.00 [0.59; 1.70], 0.9980 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 26 (8.7) | NA | 147 | 10 (6.8) | NA | 1.27 [0.61; 2.65], 0.5164 | 0.0426 |
| Age: >= 65 years | 234 | 19 (8.1) | NA | 118 | 10 (8.5) | NA | 0.74 [0.33; 1.64], 0.4569 | |
| Age: <70 years | 405 | 33 (8.1) | NA | 209 | 15 (7.2) | NA | 1.08 [0.58; 1.99], 0.8067 | 0.3446 |
| Age: >= 70 years | 128 | 12 (9.4) | NA | 56 | 5 (8.9) | NA | 0.81 [0.27; 2.47], 0.7107 | |
| Gender: Male | 326 | 31 (9.5) | NA | 164 | 15 (9.1) | NA | 0.94 [0.50; 1.75], 0.8381 | 0.2713 |
| Gender: Female | 207 | 14 (6.8) | NA | 101 | 5 (5.0) | NA | 1.22 [0.43; 3.48], 0.7037 | |
| Region: Asia | 178 | 23 (12.9) | NA | 88 | 4 (4.5) | NA | 2.77 [0.95; 8.03], 0.0509 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 22 (6.2) | NA | 177 | 16 (9.0) | NA | 0.57 [0.30; 1.10], 0.0895 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 18 (6.7) | NA | 131 | 12 (9.2) | NA | 0.61 [0.29; 1.28], 0.1895 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 27 (10.3) | NA | 134 | 8 (6.0) | NA | 1.60 [0.72; 3.55], 0.2406 | |
| KRAS: Wild | 262 | 23 (8.8) | NA | 130 | 11 (8.5) | NA | 0.83 [0.40; 1.73], 0.6232 | 0.3068 |
| KRAS: Mutant | 271 | 22 (8.1) | NA | 135 | 9 (6.7) | NA | 1.21 [0.56; 2.64], 0.6270 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 11 (11.7) | NA | 45 | 4 (8.9) | NA | 1.14 [0.35; 3.67], 0.8294 | 0.1827 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 7 (5.9) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 1.51 [0.31; 7.43], 0.6058 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 27 (8.4) | NA | 166 | 14 (8.4) | NA | 0.84 [0.44; 1.63], 0.6128 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Blood creatinine increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 18 (3.4) | NA | 265 | 7 (2.6) | NA | 1.01 [0.42; 2.45], 0.9786 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 9 (3.0) | NA | 147 | 3 (2.0) | NA | 1.05 [0.27; 4.05], 0.9389 | 0.2427 |
| Age: >= 65 years | 234 | 9 (3.8) | NA | 118 | 4 (3.4) | NA | 0.83 [0.25; 2.81], 0.7652 | |
| Age: <70 years | 405 | 10 (2.5) | NA | 209 | 7 (3.3) | NA | 0.53 [0.19; 1.47], 0.2169 | 0.9672 |
| Age: >= 70 years | 128 | 8 (6.3) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0959 | |
| Gender: Male | 326 | 12 (3.7) | NA | 164 | 3 (1.8) | NA | 1.70 [0.47; 6.05], 0.4110 | 0.0010 |
| Gender: Female | 207 | 6 (2.9) | NA | 101 | 4 (4.0) | NA | 0.46 [0.12; 1.77], 0.2491 | |
| Region: Asia | 178 | 11 (6.2) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 2.01 [0.44; 9.25], 0.3593 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 7 (2.0) | NA | 177 | 5 (2.8) | NA | 0.60 [0.19; 1.92], 0.3868 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 4 (1.5) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 0.85 [0.15; 4.69], 0.8489 | 0.2486 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 14 (5.3) | NA | 134 | 5 (3.7) | NA | 1.06 [0.38; 3.01], 0.9077 | |
| KRAS: Wild | 262 | 8 (3.1) | NA | 130 | 6 (4.6) | NA | 0.51 [0.17; 1.49], 0.2086 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 10 (3.7) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 4.10 [0.52; 32.37], 0.1470 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.43 [0.03; 7.07], 0.5429 | 0.5997 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 1.19 [0.13; 10.97], 0.8760 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 12 (3.8) | NA | 166 | 5 (3.0) | NA | 0.98 [0.34; 2.86], 0.9777 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Blood lactate dehydrogenase increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 10 (1.9) | NA | 265 | 6 (2.3) | NA | 0.62 [0.22; 1.75], 0.3635 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 6 (2.0) | NA | 147 | 3 (2.0) | NA | 0.62 [0.15; 2.58], 0.5108 | 0.2052 |
| Age: >= 65 years | 234 | 4 (1.7) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 0.64 [0.14; 2.94], 0.5666 | |
| Age: <70 years | 405 | 9 (2.2) | NA | 209 | 5 (2.4) | NA | 0.65 [0.21; 2.02], 0.4566 | 0.1226 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.34 [0.02; 5.76], 0.4377 | |
| Gender: Male | 326 | 6 (1.8) | NA | 164 | 4 (2.4) | NA | 0.70 [0.20; 2.53], 0.5893 | 0.8438 |
| Gender: Female | 207 | 4 (1.9) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 0.33 [0.05; 2.13], 0.2330 | |
| Region: Asia | 178 | 8 (4.5) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 1.72 [0.36; 8.22], 0.4942 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 2 (0.6) | NA | 177 | 4 (2.3) | NA | 0.14 [0.02; 0.79], 0.0116 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 2 (0.7) | NA | 131 | 4 (3.1) | NA | 0.13 [0.02; 0.78], 0.0113 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 8 (3.0) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 1.81 [0.38; 8.71], 0.4535 | |
| KRAS: Wild | 262 | 5 (1.9) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 0.59 [0.14; 2.53], 0.4709 | 0.9053 |
| KRAS: Mutant | 271 | 5 (1.8) | NA | 135 | 3 (2.2) | NA | 0.65 [0.15; 2.87], 0.5719 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3787 | 0.4344 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 0.21 [0.03; 1.68], 0.1162 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 6 (1.9) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 0.61 [0.17; 2.21], 0.4468 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - C-reactive protein increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 16 (3.0) | NA | 265 | 5 (1.9) | NA | 1.38 [0.50; 3.82], 0.5281 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 7 (2.3) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 1.77 [0.37; 8.55], 0.4724 | 0.5421 |
| Age: >= 65 years | 234 | 9 (3.8) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 1.00 [0.26; 3.89], 0.9956 | |
| Age: <70 years | 405 | 12 (3.0) | NA | 209 | 3 (1.4) | NA | 1.95 [0.55; 6.96], 0.2942 | 0.0182 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.50 [0.08; 3.23], 0.4622 | |
| Gender: Male | 326 | 8 (2.5) | NA | 164 | 3 (1.8) | NA | 1.17 [0.31; 4.44], 0.8185 | 0.4605 |
| Gender: Female | 207 | 8 (3.9) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 1.66 [0.34; 8.16], 0.5305 | |
| Region: Asia | 178 | 14 (7.9) | NA | 88 | 3 (3.4) | NA | 1.98 [0.56; 6.98], 0.2779 | 0.0004 |
| Region: Western | 355 | 2 (0.6) | NA | 177 | 2 (1.1) | NA | 0.48 [0.07; 3.42], 0.4537 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 2 (0.7) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 0.47 [0.07; 3.35], 0.4399 | 0.0003 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 14 (5.3) | NA | 134 | 3 (2.2) | NA | 2.06 [0.58; 7.27], 0.2526 | |
| KRAS: Wild | 262 | 7 (2.7) | NA | 130 | 4 (3.1) | NA | 0.67 [0.19; 2.31], 0.5179 | 0.0004 |
| KRAS: Mutant | 271 | 9 (3.3) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 4.45 [0.56; 35.41], 0.1230 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 5 (5.3) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 1.61 [0.18; 14.62], 0.6700 | 0.0225 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1093 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 5 (1.6) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 0.49 [0.13; 1.91], 0.2942 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 25 (4.7) | NA | 265 | 13 (4.9) | NA | 0.76 [0.38; 1.51], 0.4296 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 17 (5.7) | NA | 147 | 7 (4.8) | NA | 0.93 [0.38; 2.29], 0.8764 | 0.0072 |
| Age: >= 65 years | 234 | 8 (3.4) | NA | 118 | 6 (5.1) | NA | 0.59 [0.20; 1.70], 0.3202 | |
| Age: <70 years | 405 | 20 (4.9) | NA | 209 | 8 (3.8) | NA | 1.01 [0.44; 2.34], 0.9788 | <.0001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 5 (3.9) | NA | 56 | 5 (8.9) | NA | 0.39 [0.11; 1.38], 0.1302 | |
| Gender: Male | 326 | 14 (4.3) | NA | 164 | 9 (5.5) | NA | 0.70 [0.30; 1.64], 0.4143 | 0.1324 |
| Gender: Female | 207 | 11 (5.3) | NA | 101 | 4 (4.0) | NA | 0.86 [0.25; 2.95], 0.8080 | |
| Region: Asia | 178 | 11 (6.2) | NA | 88 | 4 (4.5) | NA | 1.19 [0.38; 3.78], 0.7659 | 0.0227 |
| Region: Western | 355 | 14 (3.9) | NA | 177 | 9 (5.1) | NA | 0.57 [0.24; 1.36], 0.1991 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 13 (4.8) | NA | 131 | 9 (6.9) | NA | 0.52 [0.22; 1.27], 0.1443 | 0.0027 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 12 (4.6) | NA | 134 | 4 (3.0) | NA | 1.34 [0.43; 4.23], 0.6114 | |
| KRAS: Wild | 262 | 15 (5.7) | NA | 130 | 8 (6.2) | NA | 0.73 [0.30; 1.74], 0.4724 | 0.8158 |
| KRAS: Mutant | 271 | 10 (3.7) | NA | 135 | 5 (3.7) | NA | 0.81 [0.27; 2.45], 0.7131 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 4 (4.3) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1829 | 0.0064 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 0.15 [0.02; 1.11], 0.0429 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 19 (5.9) | NA | 166 | 10 (6.0) | NA | 0.78 [0.36; 1.70], 0.5323 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Lymphocyte count decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 24 (4.5) | NA | 265 | 5 (1.9) | NA | 2.07 [0.78; 5.48], 0.1350 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 10 (3.3) | NA | 147 | 3 (2.0) | NA | 1.48 [0.40; 5.45], 0.5528 | 0.0943 |
| Age: >= 65 years | 234 | 14 (6.0) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 2.79 [0.62; 12.48], 0.1618 | |
| Age: <70 years | 405 | 15 (3.7) | NA | 209 | 4 (1.9) | NA | 1.70 [0.56; 5.20], 0.3448 | 0.2233 |
| Age: >= 70 years | 128 | 9 (7.0) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 4.09 [0.51; 32.92], 0.1513 | |
| Gender: Male | 326 | 18 (5.5) | NA | 164 | 2 (1.2) | NA | 3.93 [0.90; 17.10], 0.0488 | <.0001 |
| Gender: Female | 207 | 6 (2.9) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 0.83 [0.20; 3.48], 0.7975 | |
| Region: Asia | 178 | 14 (7.9) | NA | 88 | 5 (5.7) | NA | 1.37 [0.49; 3.82], 0.5463 | 0.9659 |
| Region: Western | 355 | 10 (2.8) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0656 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 7 (2.6) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1813 | 0.9695 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 17 (6.5) | NA | 134 | 5 (3.7) | NA | 1.73 [0.63; 4.70], 0.2786 | |
| KRAS: Wild | 262 | 13 (5.0) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 1.69 [0.47; 6.00], 0.4142 | 0.3791 |
| KRAS: Mutant | 271 | 11 (4.1) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 2.67 [0.58; 12.24], 0.1884 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 5 (5.3) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 2.26 [0.26; 19.54], 0.4459 | 0.0548 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0064 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 18 (5.6) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 8.28 [1.10; 62.23], 0.0141 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Neutrophil count decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 148 (27.8) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 92.95 [13.01; 664.12], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 75 (25.1) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 46.17 [6.41; 332.78], <.0001 | 0.9421 |
| Age: >= 65 years | 234 | 73 (31.2) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 103 (25.4) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 61.84 [8.62; 443.79], <.0001 | 0.9411 |
| Age: >= 70 years | 128 | 45 (35.2) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 86 (26.4) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 51.88 [7.22; 372.92], <.0001 | 0.9205 |
| Gender: Female | 207 | 62 (30.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 112 (62.9) | 1.5 [1.1; 1.9] | 88 | 1 (1.1) | NA | 78.30 [10.93; 561.03], <.0001 | 0.9499 |
| Region: Western | 355 | 36 (10.1) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 24 (8.9) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0028 | 0.9410 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 124 (47.1) | 2.8 [1.9; .] | 134 | 1 (0.7) | NA | 76.70 [10.72; 548.75], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 79 (30.2) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 48.08 [6.68; 346.05], <.0001 | 0.9388 |
| KRAS: Mutant | 271 | 69 (25.5) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 24 (25.5) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9952 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 36 (30.3) | 7.5 [7.5; .] | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 88 (27.5) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 60.34 [8.39; 434.03], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Platelet count decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 81 (15.2) | 15.6 [.; .] | 265 | 6 (2.3) | NA | 6.42 [2.79; 14.77], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 31 (10.4) | NA | 147 | 3 (2.0) | NA | 4.95 [1.50; 16.36], 0.0037 | 0.1959 |
| Age: >= 65 years | 234 | 50 (21.4) | 15.6 [.; .] | 118 | 3 (2.5) | NA | 7.61 [2.36; 24.53], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 51 (12.6) | NA | 209 | 5 (2.4) | NA | 4.76 [1.89; 12.00], 0.0003 | 0.0560 |
| Age: >= 70 years | 128 | 30 (23.4) | 15.6 [7.5; 15.6] | 56 | 1 (1.8) | NA | 12.86 [1.74; 95.17], 0.0013 | |
| Gender: Male | 326 | 52 (16.0) | NA | 164 | 4 (2.4) | NA | 6.60 [2.38; 18.32], <.0001 | 0.7600 |
| Gender: Female | 207 | 29 (14.0) | 15.6 [.; .] | 101 | 2 (2.0) | NA | 5.58 [1.31; 23.74], 0.0089 | |
| Region: Asia | 178 | 60 (33.7) | 8.0 [6.2; 15.6] | 88 | 2 (2.3) | NA | 16.12 [3.93; 66.04], <.0001 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 21 (5.9) | NA | 177 | 4 (2.3) | NA | 1.66 [0.55; 4.99], 0.3591 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 16 (5.9) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 2.25 [0.50; 10.19], 0.2796 | 0.0061 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 65 (24.7) | 15.6 [8.0; 15.6] | 134 | 4 (3.0) | NA | 8.15 [2.96; 22.41], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 44 (16.8) | 15.6 [9.8; 15.6] | 130 | 4 (3.1) | NA | 4.62 [1.65; 12.96], 0.0014 | 0.1294 |
| KRAS: Mutant | 271 | 37 (13.7) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 10.06 [2.42; 41.85], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 12 (12.8) | 9.8 [9.8; .] | 45 | 1 (2.2) | NA | 5.72 [0.73; 45.07], 0.0624 | 0.8579 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 17 (14.3) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 6.18 [0.81; 47.04], 0.0445 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 52 (16.3) | 15.6 [.; .] | 166 | 4 (2.4) | NA | 6.33 [2.28; 17.59], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Weight decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 41 (7.7) | NA | 265 | 27 (10.2) | NA | 0.54 [0.33; 0.90], 0.0154 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 18 (6.0) | NA | 147 | 15 (10.2) | NA | 0.45 [0.22; 0.92], 0.0243 | 0.1103 |
| Age: >= 65 years | 234 | 23 (9.8) | 15.0 [.; .] | 118 | 12 (10.2) | NA | 0.50 [0.24; 1.07], 0.0698 | |
| Age: <70 years | 405 | 27 (6.7) | NA | 209 | 22 (10.5) | NA | 0.46 [0.26; 0.83], 0.0082 | 0.0332 |
| Age: >= 70 years | 128 | 14 (10.9) | 15.0 [.; .] | 56 | 5 (8.9) | NA | 0.75 [0.25; 2.20], 0.5932 | |
| Gender: Male | 326 | 26 (8.0) | NA | 164 | 16 (9.8) | NA | 0.56 [0.30; 1.06], 0.0734 | 0.0121 |
| Gender: Female | 207 | 15 (7.2) | NA | 101 | 11 (10.9) | NA | 0.41 [0.18; 0.97], 0.0356 | |
| Region: Asia | 178 | 13 (7.3) | 15.0 [15.0; .] | 88 | 7 (8.0) | NA | 0.59 [0.23; 1.53], 0.2731 | 0.0987 |
| Region: Western | 355 | 28 (7.9) | NA | 177 | 20 (11.3) | NA | 0.52 [0.29; 0.95], 0.0300 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 20 (7.4) | NA | 131 | 13 (9.9) | NA | 0.58 [0.28; 1.20], 0.1361 | 0.7165 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 21 (8.0) | NA | 134 | 14 (10.4) | NA | 0.50 [0.25; 1.02], 0.0524 | |
| KRAS: Wild | 262 | 24 (9.2) | 15.0 [.; .] | 130 | 16 (12.3) | NA | 0.60 [0.31; 1.15], 0.1180 | 0.9695 |
| KRAS: Mutant | 271 | 17 (6.3) | NA | 135 | 11 (8.1) | NA | 0.46 [0.21; 1.03], 0.0529 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.95 [0.09; 10.66], 0.9686 | 0.0620 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 12 (10.1) | NA | 54 | 6 (11.1) | NA | 0.72 [0.26; 1.99], 0.5262 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 26 (8.1) | 15.0 [15.0; .] | 166 | 20 (12.0) | NA | 0.47 [0.26; 0.86], 0.0123 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - White blood cell count decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 146 (27.4) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 72 (24.1) | NA | 147 | 1 (0.7) | 10.2 [.; .] | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9419 |
| Age: >= 65 years | 234 | 74 (31.6) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 100 (24.7) | NA | 209 | 1 (0.5) | 10.2 [.; .] | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9412 |
| Age: >= 70 years | 128 | 46 (35.9) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 86 (26.4) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9474 |
| Gender: Female | 207 | 60 (29.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 116 (65.2) | 1.4 [1.0; 1.6] | 88 | 1 (1.1) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9380 |
| Region: Western | 355 | 30 (8.5) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0002 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 12 (4.4) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0206 | 0.9517 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 134 (51.0) | 2.1 [1.6; 7.5] | 134 | 1 (0.7) | NA | 89.14 [12.47; 637.16], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 82 (31.3) | NA | 130 | 1 (0.8) | 10.2 [.; .] | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9398 |
| KRAS: Mutant | 271 | 64 (23.6) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 21 (22.3) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9953 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 35 (29.4) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 90 (28.1) | NA | 166 | 1 (0.6) | 10.2 [.; .] | >999 [0.00; .], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 248 (46.5) | 6.0 [3.0; .] | 265 | 104 (39.2) | 4.6 [3.3; 7.9] | 1.21 [0.96; 1.53], 0.1076 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 137 (45.8) | 3.8 [2.6; .] | 147 | 58 (39.5) | 7.9 [2.4; 7.9] | 1.17 [0.85; 1.60], 0.3311 | 0.5959 |
| Age: >= 65 years | 234 | 111 (47.4) | 6.0 [2.5; .] | 118 | 46 (39.0) | 4.6 [2.5; .] | 1.24 [0.86; 1.77], 0.2448 | |
| Age: <70 years | 405 | 188 (46.4) | 3.9 [3.0; 13.0] | 209 | 82 (39.2) | 7.9 [3.7; 7.9] | 1.20 [0.92; 1.57], 0.1687 | 0.8821 |
| Age: >= 70 years | 128 | 60 (46.9) | 8.8 [2.1; .] | 56 | 22 (39.3) | 3.3 [2.5; .] | 1.36 [0.81; 2.28], 0.2410 | |
| Gender: Male | 326 | 143 (43.9) | 6.9 [3.4; .] | 164 | 62 (37.8) | 4.6 [3.3; 7.9] | 1.20 [0.88; 1.63], 0.2499 | 0.9794 |
| Gender: Female | 207 | 105 (50.7) | 2.7 [1.6; .] | 101 | 42 (41.6) | NA | 1.22 [0.84; 1.77], 0.2847 | |
| Region: Asia | 178 | 103 (57.9) | 2.0 [1.2; 3.9] | 88 | 42 (47.7) | 3.3 [1.9; 7.9] | 1.44 [1.00; 2.09], 0.0517 | 0.0173 |
| Region: Western | 355 | 145 (40.8) | 7.5 [4.0; .] | 177 | 62 (35.0) | NA | 1.07 [0.79; 1.45], 0.6514 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 102 (37.8) | NA | 131 | 38 (29.0) | NA | 1.14 [0.78; 1.66], 0.4945 | 0.9203 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 146 (55.5) | 2.2 [1.4; 3.9] | 134 | 66 (49.3) | 2.5 [1.9; 7.9] | 1.23 [0.92; 1.67], 0.1660 | |
| KRAS: Wild | 262 | 117 (44.7) | 6.9 [3.2; .] | 130 | 51 (39.2) | 4.6 [2.4; 7.9] | 1.07 [0.76; 1.50], 0.6927 | 0.0888 |
| KRAS: Mutant | 271 | 131 (48.3) | 3.8 [2.3; 13.0] | 135 | 53 (39.3) | 3.7 [3.3; .] | 1.35 [0.98; 1.88], 0.0671 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 48 (51.1) | 3.9 [1.4; .] | 45 | 15 (33.3) | 3.3 [3.3; .] | 1.52 [0.84; 2.76], 0.1649 | 0.0032 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 56 (47.1) | 8.8 [2.1; .] | 54 | 20 (37.0) | NA | 1.39 [0.82; 2.33], 0.2160 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 144 (45.0) | 7.5 [3.1; .] | 166 | 69 (41.6) | 4.6 [2.4; 7.9] | 1.01 [0.76; 1.36], 0.9249 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 208 (39.0) | NA | 265 | 78 (29.4) | NA | 1.41 [1.08; 1.84], 0.0110 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 110 (36.8) | NA | 147 | 47 (32.0) | NA | 1.16 [0.82; 1.64], 0.4074 | 0.0002 |
| Age: >= 65 years | 234 | 98 (41.9) | NA | 118 | 31 (26.3) | NA | 1.74 [1.14; 2.65], 0.0093 | |
| Age: <70 years | 405 | 158 (39.0) | 7.9 [6.0; .] | 209 | 64 (30.6) | NA | 1.31 [0.97; 1.76], 0.0746 | 0.0510 |
| Age: >= 70 years | 128 | 50 (39.1) | NA | 56 | 14 (25.0) | NA | 1.97 [1.05; 3.68], 0.0309 | |
| Gender: Male | 326 | 122 (37.4) | NA | 164 | 44 (26.8) | NA | 1.53 [1.07; 2.17], 0.0175 | 0.0410 |
| Gender: Female | 207 | 86 (41.5) | NA | 101 | 34 (33.7) | NA | 1.21 [0.80; 1.82], 0.3585 | |
| Region: Asia | 178 | 95 (53.4) | 2.4 [1.4; 7.9] | 88 | 33 (37.5) | NA | 1.76 [1.17; 2.65], 0.0057 | 0.0040 |
| Region: Western | 355 | 113 (31.8) | NA | 177 | 45 (25.4) | NA | 1.18 [0.83; 1.67], 0.3674 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 84 (31.1) | NA | 131 | 29 (22.1) | NA | 1.25 [0.82; 1.92], 0.3054 | 0.5249 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 124 (47.1) | 3.8 [2.4; .] | 134 | 49 (36.6) | NA | 1.49 [1.06; 2.09], 0.0216 | |
| KRAS: Wild | 262 | 89 (34.0) | NA | 130 | 40 (30.8) | NA | 1.07 [0.73; 1.57], 0.7263 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 119 (43.9) | 7.5 [2.7; .] | 135 | 38 (28.1) | NA | 1.78 [1.23; 2.58], 0.0021 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 41 (43.6) | 6.9 [2.2; .] | 45 | 11 (24.4) | NA | 1.97 [1.00; 3.90], 0.0468 | 0.0420 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 47 (39.5) | NA | 54 | 17 (31.5) | NA | 1.43 [0.81; 2.50], 0.2144 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 120 (37.5) | NA | 166 | 50 (30.1) | NA | 1.23 [0.88; 1.73], 0.2295 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Hyperglycaemia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 17 (3.2) | NA | 265 | 9 (3.4) | NA | 0.70 [0.31; 1.63], 0.4103 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 10 (3.3) | NA | 147 | 5 (3.4) | NA | 0.91 [0.31; 2.68], 0.8653 | 0.0850 |
| Age: >= 65 years | 234 | 7 (3.0) | NA | 118 | 4 (3.4) | NA | 0.38 [0.09; 1.56], 0.1641 | |
| Age: <70 years | 405 | 12 (3.0) | NA | 209 | 6 (2.9) | NA | 1.00 [0.37; 2.67], 0.9934 | 0.0062 |
| Age: >= 70 years | 128 | 5 (3.9) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 0.24 [0.04; 1.52], 0.1027 | |
| Gender: Male | 326 | 11 (3.4) | NA | 164 | 6 (3.7) | NA | 0.63 [0.22; 1.83], 0.3900 | 0.6504 |
| Gender: Female | 207 | 6 (2.9) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 0.80 [0.20; 3.26], 0.7588 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 3 (3.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0063 | 0.9602 |
| Region: Western | 355 | 17 (4.8) | NA | 177 | 6 (3.4) | NA | 1.07 [0.41; 2.78], 0.8892 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 2.69 [0.33; 21.95], 0.3374 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 8 (3.0) | NA | 134 | 8 (6.0) | NA | 0.42 [0.15; 1.13], 0.0770 | |
| KRAS: Wild | 262 | 12 (4.6) | NA | 130 | 4 (3.1) | NA | 1.07 [0.33; 3.41], 0.9119 | 0.0002 |
| KRAS: Mutant | 271 | 5 (1.8) | NA | 135 | 5 (3.7) | NA | 0.40 [0.11; 1.48], 0.1530 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 1.20 [0.11; 13.28], 0.8792 | 0.4854 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.39 [0.02; 6.24], 0.4904 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 12 (3.8) | NA | 166 | 7 (4.2) | NA | 0.66 [0.25; 1.73], 0.3990 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 24 (4.5) | NA | 265 | 10 (3.8) | NA | 1.13 [0.53; 2.37], 0.7553 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 14 (4.7) | NA | 147 | 8 (5.4) | NA | 0.88 [0.37; 2.10], 0.7718 | 0.0024 |
| Age: >= 65 years | 234 | 10 (4.3) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 1.93 [0.41; 9.08], 0.3966 | |
| Age: <70 years | 405 | 16 (4.0) | NA | 209 | 10 (4.8) | NA | 0.80 [0.36; 1.78], 0.5898 | 0.9589 |
| Age: >= 70 years | 128 | 8 (6.3) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0810 | |
| Gender: Male | 326 | 9 (2.8) | NA | 164 | 6 (3.7) | NA | 0.71 [0.25; 2.02], 0.5172 | 0.0026 |
| Gender: Female | 207 | 15 (7.2) | NA | 101 | 4 (4.0) | NA | 1.75 [0.57; 5.34], 0.3202 | |
| Region: Asia | 178 | 12 (6.7) | NA | 88 | 4 (4.5) | NA | 1.46 [0.47; 4.57], 0.5130 | 0.1543 |
| Region: Western | 355 | 12 (3.4) | NA | 177 | 6 (3.4) | NA | 0.91 [0.34; 2.44], 0.8484 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 5 (1.9) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1567 | 0.9660 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 19 (7.2) | NA | 134 | 10 (7.5) | NA | 0.93 [0.43; 2.01], 0.8531 | |
| KRAS: Wild | 262 | 11 (4.2) | NA | 130 | 5 (3.8) | NA | 0.97 [0.33; 2.82], 0.9590 | 0.4842 |
| KRAS: Mutant | 271 | 13 (4.8) | NA | 135 | 5 (3.7) | NA | 1.28 [0.45; 3.63], 0.6368 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 0.49 [0.10; 2.47], 0.3806 | 0.0037 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 8 (6.7) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 1.08 [0.28; 4.23], 0.9114 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 13 (4.1) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 1.59 [0.52; 4.91], 0.4116 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 20 (3.8) | NA | 265 | 5 (1.9) | NA | 1.55 [0.57; 4.21], 0.3874 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 11 (3.7) | NA | 147 | 3 (2.0) | NA | 1.32 [0.35; 4.91], 0.6775 | 0.5784 |
| Age: >= 65 years | 234 | 9 (3.8) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 1.72 [0.36; 8.18], 0.4913 | |
| Age: <70 years | 405 | 13 (3.2) | NA | 209 | 5 (2.4) | NA | 1.10 [0.38; 3.16], 0.8615 | 0.9680 |
| Age: >= 70 years | 128 | 7 (5.5) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2029 | |
| Gender: Male | 326 | 10 (3.1) | NA | 164 | 3 (1.8) | NA | 1.37 [0.37; 5.10], 0.6383 | 0.3006 |
| Gender: Female | 207 | 10 (4.8) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 1.76 [0.37; 8.41], 0.4758 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3251 | 0.9650 |
| Region: Western | 355 | 18 (5.1) | NA | 177 | 5 (2.8) | NA | 1.36 [0.49; 3.75], 0.5534 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 7 (2.6) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 1.26 [0.25; 6.28], 0.7790 | 0.5575 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 13 (4.9) | NA | 134 | 3 (2.2) | NA | 1.64 [0.46; 5.85], 0.4416 | |
| KRAS: Wild | 262 | 13 (5.0) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 1.77 [0.49; 6.32], 0.3745 | 0.6925 |
| KRAS: Mutant | 271 | 7 (2.6) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 1.22 [0.24; 6.22], 0.8079 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 4 (4.3) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2184 | 0.9988 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2967 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 14 (4.4) | NA | 166 | 5 (3.0) | NA | 1.19 [0.42; 3.37], 0.7395 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 16 (3.0) | NA | 265 | 14 (5.3) | 8.8 [8.8; .] | 0.44 [0.21; 0.93], 0.0274 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 8 (2.7) | NA | 147 | 9 (6.1) | 8.8 [.; .] | 0.32 [0.11; 0.88], 0.0202 | 0.0714 |
| Age: >= 65 years | 234 | 8 (3.4) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 0.77 [0.25; 2.37], 0.6456 | |
| Age: <70 years | 405 | 13 (3.2) | NA | 209 | 12 (5.7) | 8.8 [.; .] | 0.45 [0.20; 1.03], 0.0521 | 0.9029 |
| Age: >= 70 years | 128 | 3 (2.3) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.74 [0.12; 4.50], 0.7421 | |
| Gender: Male | 326 | 6 (1.8) | NA | 164 | 8 (4.9) | 8.8 [8.8; .] | 0.30 [0.10; 0.89], 0.0223 | 0.0264 |
| Gender: Female | 207 | 10 (4.8) | NA | 101 | 6 (5.9) | NA | 0.66 [0.22; 1.95], 0.4495 | |
| Region: Asia | 178 | 6 (3.4) | NA | 88 | 5 (5.7) | 8.8 [8.8; .] | 0.40 [0.11; 1.44], 0.1470 | 0.8182 |
| Region: Western | 355 | 10 (2.8) | NA | 177 | 9 (5.1) | NA | 0.46 [0.18; 1.16], 0.0941 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 4 (1.5) | NA | 131 | 3 (2.3) | NA | 0.55 [0.12; 2.48], 0.4276 | 0.5306 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 12 (4.6) | NA | 134 | 11 (8.2) | 8.8 [8.8; .] | 0.42 [0.18; 0.99], 0.0412 | |
| KRAS: Wild | 262 | 8 (3.1) | NA | 130 | 8 (6.2) | 8.8 [.; .] | 0.39 [0.14; 1.06], 0.0571 | 0.2355 |
| KRAS: Mutant | 271 | 8 (3.0) | 13.0 [13.0; .] | 135 | 6 (4.4) | NA | 0.51 [0.17; 1.57], 0.2343 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 0.52 [0.07; 3.69], 0.5023 | 0.4857 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 5 (4.2) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 0.72 [0.17; 3.04], 0.6493 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 9 (2.8) | NA | 166 | 9 (5.4) | 8.8 [.; .] | 0.31 [0.12; 0.84], 0.0154 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 117 (22.0) | NA | 265 | 55 (20.8) | 10.8 [6.5; .] | 0.89 [0.65; 1.24], 0.5044 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 71 (23.7) | NA | 147 | 27 (18.4) | 6.5 [6.5; 10.8] | 1.15 [0.73; 1.83], 0.5428 | <.0001 |
| Age: >= 65 years | 234 | 46 (19.7) | NA | 118 | 28 (23.7) | NA | 0.65 [0.40; 1.05], 0.0756 | |
| Age: <70 years | 405 | 90 (22.2) | NA | 209 | 44 (21.1) | 6.5 [6.5; 10.8] | 0.94 [0.65; 1.36], 0.7442 | 0.5686 |
| Age: >= 70 years | 128 | 27 (21.1) | NA | 56 | 11 (19.6) | NA | 0.80 [0.38; 1.65], 0.5381 | |
| Gender: Male | 326 | 56 (17.2) | NA | 164 | 32 (19.5) | 10.8 [6.5; .] | 0.71 [0.45; 1.11], 0.1327 | 0.0006 |
| Gender: Female | 207 | 61 (29.5) | NA | 101 | 23 (22.8) | NA | 1.14 [0.70; 1.86], 0.5979 | |
| Region: Asia | 178 | 18 (10.1) | NA | 88 | 10 (11.4) | 10.8 [10.8; .] | 0.75 [0.34; 1.63], 0.4603 | 0.2260 |
| Region: Western | 355 | 99 (27.9) | NA | 177 | 45 (25.4) | 6.5 [.; .] | 0.93 [0.65; 1.33], 0.6875 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 81 (30.0) | 10.2 [6.5; .] | 131 | 30 (22.9) | NA | 1.15 [0.75; 1.77], 0.5131 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 36 (13.7) | NA | 134 | 25 (18.7) | 10.8 [6.5; .] | 0.58 [0.34; 0.98], 0.0382 | |
| KRAS: Wild | 262 | 43 (16.4) | NA | 130 | 27 (20.8) | 6.5 [6.5; 10.8] | 0.65 [0.40; 1.06], 0.0817 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 74 (27.3) | NA | 135 | 28 (20.7) | NA | 1.14 [0.73; 1.77], 0.5675 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 17 (18.1) | 10.2 [10.2; .] | 45 | 9 (20.0) | NA | 0.73 [0.32; 1.68], 0.4614 | 0.0072 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 31 (26.1) | NA | 54 | 10 (18.5) | NA | 1.25 [0.60; 2.59], 0.5483 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 69 (21.6) | NA | 166 | 36 (21.7) | 6.5 [6.5; 10.8] | 0.82 [0.54; 1.24], 0.3416 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders - Arthralgia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 18 (3.4) | NA | 265 | 8 (3.0) | NA | 0.88 [0.38; 2.05], 0.7647 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 8 (2.7) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 1.81 [0.38; 8.65], 0.4528 | 0.0068 |
| Age: >= 65 years | 234 | 10 (4.3) | NA | 118 | 6 (5.1) | NA | 0.55 [0.19; 1.60], 0.2623 | |
| Age: <70 years | 405 | 14 (3.5) | NA | 209 | 7 (3.3) | NA | 0.88 [0.35; 2.21], 0.7825 | 0.3769 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.86 [0.08; 9.35], 0.9045 | |
| Gender: Male | 326 | 6 (1.8) | NA | 164 | 7 (4.3) | NA | 0.29 [0.09; 0.93], 0.0275 | <.0001 |
| Gender: Female | 207 | 12 (5.8) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 4.77 [0.61; 37.11], 0.0994 | |
| Region: Asia | 178 | 3 (1.7) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 1.47 [0.15; 14.14], 0.7390 | 0.4129 |
| Region: Western | 355 | 15 (4.2) | NA | 177 | 7 (4.0) | NA | 0.80 [0.32; 2.00], 0.6304 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 12 (4.4) | NA | 131 | 4 (3.1) | NA | 1.08 [0.34; 3.44], 0.8922 | 0.0592 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 6 (2.3) | NA | 134 | 4 (3.0) | NA | 0.58 [0.15; 2.18], 0.4148 | |
| KRAS: Wild | 262 | 7 (2.7) | NA | 130 | 4 (3.1) | NA | 0.68 [0.19; 2.36], 0.5404 | 0.1468 |
| KRAS: Mutant | 271 | 11 (4.1) | NA | 135 | 4 (3.0) | NA | 1.08 [0.34; 3.47], 0.8948 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 0.43 [0.06; 3.22], 0.4026 | 0.0528 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 3 (2.5) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.96 [0.10; 9.62], 0.9735 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 13 (4.1) | NA | 166 | 5 (3.0) | NA | 1.04 [0.36; 2.99], 0.9440 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 42 (7.9) | NA | 265 | 18 (6.8) | 10.8 [6.5; .] | 0.91 [0.52; 1.61], 0.7467 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 24 (8.0) | NA | 147 | 11 (7.5) | 10.8 [6.5; 10.8] | 0.90 [0.42; 1.92], 0.7777 | 0.9405 |
| Age: >= 65 years | 234 | 18 (7.7) | NA | 118 | 7 (5.9) | NA | 1.11 [0.45; 2.70], 0.8229 | |
| Age: <70 years | 405 | 35 (8.6) | NA | 209 | 17 (8.1) | 10.8 [6.5; 10.8] | 0.92 [0.50; 1.68], 0.7860 | 0.0304 |
| Age: >= 70 years | 128 | 7 (5.5) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 2.63 [0.31; 22.61], 0.3600 | |
| Gender: Male | 326 | 18 (5.5) | NA | 164 | 8 (4.9) | 10.8 [6.5; .] | 0.86 [0.36; 2.04], 0.7274 | 0.7433 |
| Gender: Female | 207 | 24 (11.6) | NA | 101 | 10 (9.9) | NA | 0.91 [0.42; 1.94], 0.7981 | |
| Region: Asia | 178 | 6 (3.4) | NA | 88 | 5 (5.7) | 10.8 [10.8; .] | 0.49 [0.15; 1.65], 0.2423 | 0.0017 |
| Region: Western | 355 | 36 (10.1) | NA | 177 | 13 (7.3) | 6.5 [6.5; .] | 1.07 [0.56; 2.06], 0.8321 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 32 (11.9) | NA | 131 | 8 (6.1) | NA | 1.54 [0.70; 3.40], 0.2764 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 10 (3.8) | NA | 134 | 10 (7.5) | 10.8 [6.5; .] | 0.41 [0.17; 1.00], 0.0442 | |
| KRAS: Wild | 262 | 15 (5.7) | NA | 130 | 8 (6.2) | 6.5 [6.5; 10.8] | 0.64 [0.26; 1.58], 0.3346 | 0.0590 |
| KRAS: Mutant | 271 | 27 (10.0) | NA | 135 | 10 (7.4) | NA | 1.13 [0.54; 2.36], 0.7488 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 9 (9.6) | 10.2 [10.2; .] | 45 | 5 (11.1) | NA | 0.69 [0.22; 2.13], 0.5152 | 0.6082 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 13 (10.9) | NA | 54 | 5 (9.3) | NA | 1.01 [0.35; 2.92], 0.9877 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 20 (6.3) | NA | 166 | 8 (4.8) | 10.8 [6.5; 10.8] | 0.94 [0.40; 2.20], 0.8859 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 20 (3.8) | NA | 265 | 8 (3.0) | NA | 0.89 [0.38; 2.09], 0.7958 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 14 (4.7) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 2.25 [0.50; 10.18], 0.2797 | <.0001 |
| Age: >= 65 years | 234 | 6 (2.6) | NA | 118 | 6 (5.1) | NA | 0.38 [0.12; 1.25], 0.0976 | |
| Age: <70 years | 405 | 18 (4.4) | NA | 209 | 5 (2.4) | NA | 1.31 [0.47; 3.64], 0.5993 | <.0001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 2 (1.6) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 0.24 [0.04; 1.43], 0.0886 | |
| Gender: Male | 326 | 12 (3.7) | NA | 164 | 6 (3.7) | NA | 0.69 [0.25; 1.93], 0.4831 | 0.0791 |
| Gender: Female | 207 | 8 (3.9) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 1.52 [0.31; 7.48], 0.6029 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 0.44 [0.06; 3.12], 0.3958 | 0.0094 |
| Region: Western | 355 | 18 (5.1) | NA | 177 | 6 (3.4) | NA | 1.05 [0.40; 2.72], 0.9251 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 14 (5.2) | NA | 131 | 4 (3.1) | NA | 1.22 [0.39; 3.83], 0.7383 | 0.0140 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 6 (2.3) | NA | 134 | 4 (3.0) | NA | 0.55 [0.15; 2.05], 0.3640 | |
| KRAS: Wild | 262 | 5 (1.9) | NA | 130 | 5 (3.8) | NA | 0.37 [0.10; 1.35], 0.1195 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 15 (5.5) | NA | 135 | 3 (2.2) | NA | 1.77 [0.50; 6.29], 0.3718 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4480 | 0.9985 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2561 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 14 (4.4) | NA | 166 | 8 (4.8) | NA | 0.68 [0.28; 1.68], 0.4051 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders - Pain in extremity

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 16 (3.0) | NA | 265 | 7 (2.6) | NA | 0.93 [0.38; 2.31], 0.8818 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 10 (3.3) | NA | 147 | 3 (2.0) | NA | 1.46 [0.40; 5.32], 0.5684 | 0.0137 |
| Age: >= 65 years | 234 | 6 (2.6) | NA | 118 | 4 (3.4) | NA | 0.53 [0.14; 1.96], 0.3343 | |
| Age: <70 years | 405 | 12 (3.0) | NA | 209 | 5 (2.4) | NA | 1.02 [0.35; 2.97], 0.9655 | 0.2674 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.50 [0.08; 3.14], 0.4536 | |
| Gender: Male | 326 | 10 (3.1) | NA | 164 | 5 (3.0) | NA | 0.95 [0.32; 2.80], 0.9295 | 0.4468 |
| Gender: Female | 207 | 6 (2.9) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 0.88 [0.16; 4.97], 0.8836 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7055 | 0.9664 |
| Region: Western | 355 | 15 (4.2) | NA | 177 | 7 (4.0) | NA | 0.91 [0.36; 2.26], 0.8340 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 12 (4.4) | NA | 131 | 5 (3.8) | NA | 0.95 [0.33; 2.75], 0.9238 | 0.7232 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 4 (1.5) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 0.83 [0.15; 4.68], 0.8366 | |
| KRAS: Wild | 262 | 4 (1.5) | NA | 130 | 5 (3.8) | NA | 0.36 [0.10; 1.37], 0.1203 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 12 (4.4) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 2.32 [0.51; 10.55], 0.2616 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2952 | 0.9986 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 5 (4.2) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2078 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 8 (2.5) | NA | 166 | 7 (4.2) | NA | 0.55 [0.20; 1.54], 0.2516 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 46 (8.6) | NA | 265 | 35 (13.2) | NA | 0.50 [0.32; 0.80], 0.0027 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 31 (10.4) | NA | 147 | 21 (14.3) | NA | 0.59 [0.34; 1.04], 0.0667 | 0.0414 |
| Age: >= 65 years | 234 | 15 (6.4) | NA | 118 | 14 (11.9) | NA | 0.38 [0.18; 0.84], 0.0129 | |
| Age: <70 years | 405 | 38 (9.4) | NA | 209 | 27 (12.9) | NA | 0.55 [0.33; 0.92], 0.0215 | 0.0005 |
| Age: >= 70 years | 128 | 8 (6.3) | NA | 56 | 8 (14.3) | NA | 0.38 [0.14; 1.07], 0.0589 | |
| Gender: Male | 326 | 22 (6.7) | NA | 164 | 20 (12.2) | NA | 0.51 [0.27; 0.94], 0.0291 | 0.3353 |
| Gender: Female | 207 | 24 (11.6) | NA | 101 | 15 (14.9) | NA | 0.45 [0.22; 0.90], 0.0211 | |
| Region: Asia | 178 | 32 (18.0) | NA | 88 | 21 (23.9) | NA | 0.59 [0.33; 1.04], 0.0635 | 0.0080 |
| Region: Western | 355 | 14 (3.9) | NA | 177 | 14 (7.9) | NA | 0.39 [0.18; 0.83], 0.0114 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 10 (3.7) | NA | 131 | 13 (9.9) | NA | 0.30 [0.13; 0.70], 0.0034 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 36 (13.7) | NA | 134 | 22 (16.4) | NA | 0.66 [0.38; 1.15], 0.1398 | |
| KRAS: Wild | 262 | 23 (8.8) | NA | 130 | 12 (9.2) | NA | 0.69 [0.34; 1.41], 0.3122 | 0.0003 |
| KRAS: Mutant | 271 | 23 (8.5) | NA | 135 | 23 (17.0) | NA | 0.40 [0.22; 0.73], 0.0020 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 9 (9.6) | NA | 45 | 6 (13.3) | NA | 0.65 [0.22; 1.93], 0.4391 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 10 (18.5) | NA | 0.19 [0.07; 0.55], 0.0008 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 31 (9.7) | NA | 166 | 19 (11.4) | NA | 0.67 [0.37; 1.22], 0.1929 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 30 (5.6) | NA | 265 | 23 (8.7) | NA | 0.53 [0.31; 0.92], 0.0229 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 21 (7.0) | NA | 147 | 15 (10.2) | NA | 0.59 [0.30; 1.17], 0.1274 | 0.1713 |
| Age: >= 65 years | 234 | 9 (3.8) | NA | 118 | 8 (6.8) | NA | 0.47 [0.18; 1.23], 0.1165 | |
| Age: <70 years | 405 | 23 (5.7) | NA | 209 | 16 (7.7) | NA | 0.58 [0.30; 1.12], 0.1024 | 0.0033 |
| Age: >= 70 years | 128 | 7 (5.5) | NA | 56 | 7 (12.5) | NA | 0.43 [0.15; 1.26], 0.1140 | |
| Gender: Male | 326 | 14 (4.3) | NA | 164 | 14 (8.5) | NA | 0.45 [0.21; 0.96], 0.0347 | 0.0392 |
| Gender: Female | 207 | 16 (7.7) | NA | 101 | 9 (8.9) | NA | 0.63 [0.27; 1.46], 0.2771 | |
| Region: Asia | 178 | 25 (14.0) | NA | 88 | 13 (14.8) | NA | 0.74 [0.38; 1.47], 0.3929 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 5 (1.4) | NA | 177 | 10 (5.6) | NA | 0.24 [0.08; 0.70], 0.0048 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 4 (1.5) | NA | 131 | 10 (7.6) | NA | 0.18 [0.06; 0.58], 0.0012 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 26 (9.9) | NA | 134 | 13 (9.7) | NA | 0.82 [0.42; 1.60], 0.5560 | |
| KRAS: Wild | 262 | 16 (6.1) | NA | 130 | 7 (5.4) | NA | 0.88 [0.36; 2.17], 0.7824 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 14 (5.2) | NA | 135 | 16 (11.9) | NA | 0.37 [0.18; 0.77], 0.0058 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 6 (6.4) | NA | 45 | 5 (11.1) | NA | 0.46 [0.13; 1.62], 0.2152 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 7 (13.0) | NA | 0.20 [0.05; 0.71], 0.0068 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 20 (6.3) | NA | 166 | 11 (6.6) | NA | 0.78 [0.37; 1.64], 0.5101 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Nervous system disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 113 (21.2) | NA | 265 | 52 (19.6) | 8.1 [8.1; .] | 0.93 [0.66; 1.30], 0.6648 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 61 (20.4) | NA | 147 | 25 (17.0) | NA | 1.07 [0.67; 1.71], 0.7850 | 0.0190 |
| Age: >= 65 years | 234 | 52 (22.2) | NA | 118 | 27 (22.9) | 8.1 [.; .] | 0.80 [0.50; 1.30], 0.3769 | |
| Age: <70 years | 405 | 84 (20.7) | NA | 209 | 40 (19.1) | NA | 0.95 [0.65; 1.40], 0.8065 | 0.3711 |
| Age: >= 70 years | 128 | 29 (22.7) | NA | 56 | 12 (21.4) | 8.1 [.; .] | 0.90 [0.43; 1.86], 0.7715 | |
| Gender: Male | 326 | 68 (20.9) | NA | 164 | 34 (20.7) | 8.1 [8.1; .] | 0.84 [0.55; 1.28], 0.4208 | 0.2956 |
| Gender: Female | 207 | 45 (21.7) | NA | 101 | 18 (17.8) | NA | 1.04 [0.59; 1.82], 0.8883 | |
| Region: Asia | 178 | 29 (16.3) | NA | 88 | 18 (20.5) | 8.1 [8.1; .] | 0.63 [0.34; 1.15], 0.1297 | 0.0005 |
| Region: Western | 355 | 84 (23.7) | NA | 177 | 34 (19.2) | NA | 1.09 [0.73; 1.63], 0.6720 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 56 (20.7) | NA | 131 | 22 (16.8) | NA | 1.06 [0.64; 1.75], 0.8174 | 0.0581 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 57 (21.7) | NA | 134 | 30 (22.4) | 8.1 [8.1; .] | 0.82 [0.52; 1.28], 0.3758 | |
| KRAS: Wild | 262 | 51 (19.5) | NA | 130 | 21 (16.2) | NA | 1.03 [0.62; 1.73], 0.9018 | 0.1312 |
| KRAS: Mutant | 271 | 62 (22.9) | NA | 135 | 31 (23.0) | 8.1 [.; .] | 0.86 [0.55; 1.33], 0.4940 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 26 (27.7) | 9.5 [.; .] | 45 | 10 (22.2) | 8.1 [4.1; 8.1] | 1.27 [0.58; 2.75], 0.5477 | 0.0003 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 14 (11.8) | NA | 54 | 10 (18.5) | NA | 0.48 [0.21; 1.14], 0.0908 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 73 (22.8) | NA | 166 | 32 (19.3) | NA | 1.00 [0.65; 1.52], 0.9824 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Nervous system disorders - Dizziness

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 14 (2.6) | NA | 265 | 7 (2.6) | NA | 0.68 [0.26; 1.74], 0.4145 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 5 (1.7) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 0.71 [0.12; 4.26], 0.7057 | 0.2219 |
| Age: >= 65 years | 234 | 9 (3.8) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 0.56 [0.18; 1.77], 0.3176 | |
| Age: <70 years | 405 | 8 (2.0) | NA | 209 | 5 (2.4) | NA | 0.57 [0.18; 1.86], 0.3491 | 0.3828 |
| Age: >= 70 years | 128 | 6 (4.7) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.64 [0.12; 3.46], 0.6053 | |
| Gender: Male | 326 | 10 (3.1) | NA | 164 | 3 (1.8) | NA | 1.13 [0.30; 4.27], 0.8610 | 0.0002 |
| Gender: Female | 207 | 4 (1.9) | NA | 101 | 4 (4.0) | NA | 0.27 [0.05; 1.36], 0.0910 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3576 | 0.9665 |
| Region: Western | 355 | 12 (3.4) | NA | 177 | 7 (4.0) | NA | 0.55 [0.21; 1.48], 0.2338 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 8 (3.0) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 1.37 [0.28; 6.82], 0.6974 | 0.0026 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 6 (2.3) | NA | 134 | 5 (3.7) | NA | 0.43 [0.13; 1.44], 0.1586 | |
| KRAS: Wild | 262 | 10 (3.8) | NA | 130 | 4 (3.1) | NA | 0.88 [0.26; 2.95], 0.8371 | 0.0997 |
| KRAS: Mutant | 271 | 4 (1.5) | NA | 135 | 3 (2.2) | NA | 0.42 [0.09; 1.99], 0.2597 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | 9.5 [9.5; .] | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.65 [0.06; 7.70], 0.7339 | 0.1956 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.15 [0.01; 3.89], 0.2187 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 10 (3.1) | NA | 166 | 5 (3.0) | NA | 0.76 [0.25; 2.32], 0.6267 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Nervous system disorders - Dysgeusia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 36 (6.8) | NA | 265 | 6 (2.3) | NA | 2.34 [0.97; 5.62], 0.0507 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 19 (6.4) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 7.02 [0.93; 53.19], 0.0284 | <.0001 |
| Age: >= 65 years | 234 | 17 (7.3) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 1.37 [0.49; 3.83], 0.5469 | |
| Age: <70 years | 405 | 26 (6.4) | NA | 209 | 4 (1.9) | NA | 2.61 [0.90; 7.59], 0.0677 | 0.1161 |
| Age: >= 70 years | 128 | 10 (7.8) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 1.64 [0.34; 7.96], 0.5326 | |
| Gender: Male | 326 | 19 (5.8) | NA | 164 | 3 (1.8) | NA | 2.68 [0.78; 9.18], 0.1020 | 0.4156 |
| Gender: Female | 207 | 17 (8.2) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 1.81 [0.51; 6.43], 0.3498 | |
| Region: Asia | 178 | 14 (7.9) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 2.55 [0.57; 11.51], 0.2072 | 0.5115 |
| Region: Western | 355 | 22 (6.2) | NA | 177 | 4 (2.3) | NA | 2.23 [0.76; 6.56], 0.1347 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 16 (5.9) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 3.19 [0.72; 14.14], 0.1065 | 0.2656 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 20 (7.6) | NA | 134 | 4 (3.0) | NA | 1.98 [0.66; 5.90], 0.2124 | |
| KRAS: Wild | 262 | 16 (6.1) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 2.12 [0.61; 7.38], 0.2294 | 0.5181 |
| KRAS: Mutant | 271 | 20 (7.4) | 14.6 [14.6; .] | 135 | 3 (2.2) | NA | 2.56 [0.75; 8.78], 0.1212 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 12 (12.8) | 9.8 [9.8; .] | 45 | 1 (2.2) | NA | 5.06 [0.64; 39.88], 0.0880 | 0.0543 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 5 (4.2) | 14.6 [.; .] | 54 | 1 (1.9) | NA | 1.30 [0.14; 12.51], 0.8197 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 19 (5.9) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 1.95 [0.65; 5.83], 0.2247 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Nervous system disorders - Headache

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 29 (5.4) | NA | 265 | 13 (4.9) | 8.1 [8.1; .] | 1.04 [0.54; 2.00], 0.9180 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 16 (5.4) | NA | 147 | 6 (4.1) | NA | 1.27 [0.49; 3.25], 0.6230 | 0.1061 |
| Age: >= 65 years | 234 | 13 (5.6) | NA | 118 | 7 (5.9) | 8.1 [.; .] | 0.81 [0.31; 2.06], 0.6522 | |
| Age: <70 years | 405 | 25 (6.2) | NA | 209 | 8 (3.8) | NA | 1.57 [0.71; 3.50], 0.2618 | <.0001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 5 (8.9) | 8.1 [.; .] | 0.34 [0.09; 1.29], 0.0979 | |
| Gender: Male | 326 | 15 (4.6) | NA | 164 | 8 (4.9) | 8.1 [8.1; .] | 0.82 [0.34; 1.96], 0.6490 | 0.1974 |
| Gender: Female | 207 | 14 (6.8) | NA | 101 | 5 (5.0) | NA | 1.32 [0.47; 3.70], 0.5939 | |
| Region: Asia | 178 | 6 (3.4) | NA | 88 | 7 (8.0) | 8.1 [8.1; .] | 0.38 [0.13; 1.16], 0.0788 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 23 (6.5) | NA | 177 | 6 (3.4) | NA | 1.79 [0.73; 4.42], 0.1975 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 15 (5.6) | NA | 131 | 5 (3.8) | NA | 1.34 [0.49; 3.72], 0.5670 | 0.0554 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 14 (5.3) | NA | 134 | 8 (6.0) | 8.1 [8.1; .] | 0.81 [0.34; 1.96], 0.6435 | |
| KRAS: Wild | 262 | 13 (5.0) | NA | 130 | 5 (3.8) | NA | 1.19 [0.42; 3.37], 0.7418 | 0.3214 |
| KRAS: Mutant | 271 | 16 (5.9) | NA | 135 | 8 (5.9) | 8.1 [.; .] | 0.94 [0.40; 2.21], 0.8828 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 6 (6.4) | NA | 45 | 5 (11.1) | 8.1 [.; .] | 0.64 [0.18; 2.28], 0.4848 | 0.0018 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 2.18 [0.25; 19.22], 0.4708 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 17 (5.3) | NA | 166 | 7 (4.2) | NA | 1.19 [0.49; 2.89], 0.6951 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Psychiatric disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 50 (9.4) | NA | 265 | 42 (15.8) | NA | 0.47 [0.31; 0.71], 0.0003 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 28 (9.4) | NA | 147 | 24 (16.3) | NA | 0.46 [0.26; 0.80], 0.0048 | 0.7381 |
| Age: >= 65 years | 234 | 22 (9.4) | NA | 118 | 18 (15.3) | NA | 0.47 [0.24; 0.90], 0.0192 | |
| Age: <70 years | 405 | 34 (8.4) | NA | 209 | 33 (15.8) | NA | 0.43 [0.26; 0.70], 0.0005 | 0.1206 |
| Age: >= 70 years | 128 | 16 (12.5) | NA | 56 | 9 (16.1) | NA | 0.60 [0.25; 1.45], 0.2518 | |
| Gender: Male | 326 | 22 (6.7) | NA | 164 | 23 (14.0) | NA | 0.40 [0.22; 0.73], 0.0019 | 0.0340 |
| Gender: Female | 207 | 28 (13.5) | NA | 101 | 19 (18.8) | NA | 0.57 [0.31; 1.05], 0.0690 | |
| Region: Asia | 178 | 16 (9.0) | NA | 88 | 17 (19.3) | NA | 0.36 [0.18; 0.73], 0.0030 | 0.0370 |
| Region: Western | 355 | 34 (9.6) | NA | 177 | 25 (14.1) | NA | 0.54 [0.32; 0.92], 0.0215 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 24 (8.9) | NA | 131 | 18 (13.7) | NA | 0.51 [0.27; 0.96], 0.0325 | 0.3889 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 26 (9.9) | NA | 134 | 24 (17.9) | NA | 0.46 [0.26; 0.82], 0.0064 | |
| KRAS: Wild | 262 | 23 (8.8) | NA | 130 | 18 (13.8) | NA | 0.48 [0.25; 0.90], 0.0202 | 0.5341 |
| KRAS: Mutant | 271 | 27 (10.0) | NA | 135 | 24 (17.8) | NA | 0.46 [0.26; 0.80], 0.0054 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 8 (8.5) | NA | 45 | 8 (17.8) | NA | 0.42 [0.16; 1.15], 0.0827 | 0.0231 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 7 (5.9) | NA | 54 | 8 (14.8) | NA | 0.35 [0.12; 1.02], 0.0450 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 35 (10.9) | NA | 166 | 26 (15.7) | NA | 0.52 [0.31; 0.88], 0.0127 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Psychiatric disorders - Anxiety

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 16 (3.0) | NA | 265 | 8 (3.0) | NA | 0.81 [0.34; 1.94], 0.6417 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 12 (4.0) | NA | 147 | 6 (4.1) | NA | 0.86 [0.32; 2.31], 0.7592 | 0.8471 |
| Age: >= 65 years | 234 | 4 (1.7) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 0.74 [0.13; 4.18], 0.7295 | |
| Age: <70 years | 405 | 13 (3.2) | NA | 209 | 6 (2.9) | NA | 0.96 [0.36; 2.58], 0.9437 | 0.1021 |
| Age: >= 70 years | 128 | 3 (2.3) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.51 [0.07; 3.63], 0.4915 | |
| Gender: Male | 326 | 7 (2.1) | NA | 164 | 4 (2.4) | NA | 0.68 [0.19; 2.40], 0.5466 | 0.6550 |
| Gender: Female | 207 | 9 (4.3) | NA | 101 | 4 (4.0) | NA | 1.03 [0.31; 3.39], 0.9655 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 1.03 [0.09; 11.39], 0.9831 | 0.9437 |
| Region: Western | 355 | 14 (3.9) | NA | 177 | 7 (4.0) | NA | 0.79 [0.31; 1.99], 0.6098 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 6 (4.6) | NA | 0.56 [0.19; 1.65], 0.2899 | 0.0108 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 7 (2.7) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 1.74 [0.36; 8.48], 0.4883 | |
| KRAS: Wild | 262 | 6 (2.3) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 0.80 [0.19; 3.32], 0.7622 | 0.9528 |
| KRAS: Mutant | 271 | 10 (3.7) | NA | 135 | 5 (3.7) | NA | 0.82 [0.27; 2.46], 0.7231 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 0.37 [0.07; 1.90], 0.2161 | 0.0036 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.49 [0.03; 7.83], 0.6063 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 12 (3.8) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 1.21 [0.38; 3.87], 0.7512 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Psychiatric disorders - Insomnia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 24 (4.5) | NA | 265 | 25 (9.4) | NA | 0.39 [0.22; 0.70], 0.0009 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 12 (4.0) | NA | 147 | 13 (8.8) | NA | 0.35 [0.15; 0.79], 0.0086 | 0.9661 |
| Age: >= 65 years | 234 | 12 (5.1) | NA | 118 | 12 (10.2) | NA | 0.44 [0.19; 1.00], 0.0450 | |
| Age: <70 years | 405 | 15 (3.7) | NA | 209 | 20 (9.6) | NA | 0.30 [0.15; 0.61], 0.0004 | 0.0104 |
| Age: >= 70 years | 128 | 9 (7.0) | NA | 56 | 5 (8.9) | NA | 0.76 [0.24; 2.33], 0.6245 | |
| Gender: Male | 326 | 11 (3.4) | NA | 164 | 16 (9.8) | NA | 0.30 [0.14; 0.66], 0.0014 | 0.0028 |
| Gender: Female | 207 | 13 (6.3) | NA | 101 | 9 (8.9) | NA | 0.53 [0.22; 1.28], 0.1513 | |
| Region: Asia | 178 | 11 (6.2) | NA | 88 | 13 (14.8) | NA | 0.34 [0.15; 0.76], 0.0062 | 0.2667 |
| Region: Western | 355 | 13 (3.7) | NA | 177 | 12 (6.8) | NA | 0.45 [0.20; 1.02], 0.0507 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 9 (6.9) | NA | 0.43 [0.17; 1.11], 0.0734 | 0.9693 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 15 (5.7) | NA | 134 | 16 (11.9) | NA | 0.40 [0.19; 0.82], 0.0100 | |
| KRAS: Wild | 262 | 12 (4.6) | NA | 130 | 9 (6.9) | NA | 0.56 [0.24; 1.35], 0.1936 | 0.0095 |
| KRAS: Mutant | 271 | 12 (4.4) | NA | 135 | 16 (11.9) | NA | 0.29 [0.13; 0.64], 0.0011 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 4 (8.9) | NA | 0.37 [0.08; 1.66], 0.1761 | 0.2785 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 5 (4.2) | NA | 54 | 6 (11.1) | NA | 0.31 [0.09; 1.09], 0.0542 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 16 (5.0) | NA | 166 | 15 (9.0) | NA | 0.44 [0.21; 0.90], 0.0213 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Renal and urinary disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 70 (13.1) | NA | 265 | 30 (11.3) | NA | 0.92 [0.60; 1.43], 0.7258 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 30 (10.0) | NA | 147 | 16 (10.9) | NA | 0.84 [0.45; 1.55], 0.5741 | 0.0193 |
| Age: >= 65 years | 234 | 40 (17.1) | NA | 118 | 14 (11.9) | NA | 1.05 [0.55; 1.97], 0.8874 | |
| Age: <70 years | 405 | 49 (12.1) | NA | 209 | 23 (11.0) | NA | 0.94 [0.57; 1.56], 0.8053 | 0.6168 |
| Age: >= 70 years | 128 | 21 (16.4) | NA | 56 | 7 (12.5) | NA | 0.72 [0.29; 1.80], 0.4785 | |
| Gender: Male | 326 | 38 (11.7) | NA | 164 | 19 (11.6) | NA | 0.85 [0.49; 1.50], 0.5843 | 0.0976 |
| Gender: Female | 207 | 32 (15.5) | NA | 101 | 11 (10.9) | NA | 1.18 [0.58; 2.42], 0.6469 | |
| Region: Asia | 178 | 18 (10.1) | NA | 88 | 10 (11.4) | NA | 0.72 [0.33; 1.59], 0.4167 | 0.0510 |
| Region: Western | 355 | 52 (14.6) | NA | 177 | 20 (11.3) | NA | 1.03 [0.60; 1.74], 0.9215 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 36 (13.3) | NA | 131 | 14 (10.7) | NA | 0.97 [0.51; 1.84], 0.9309 | 0.3885 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 34 (12.9) | NA | 134 | 16 (11.9) | NA | 0.88 [0.48; 1.62], 0.6885 | |
| KRAS: Wild | 262 | 37 (14.1) | NA | 130 | 17 (13.1) | NA | 0.79 [0.44; 1.43], 0.4399 | 0.2702 |
| KRAS: Mutant | 271 | 33 (12.2) | NA | 135 | 13 (9.6) | NA | 1.10 [0.57; 2.12], 0.7667 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 6 (6.4) | NA | 45 | 4 (8.9) | NA | 0.72 [0.20; 2.60], 0.6194 | 0.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 12 (10.1) | NA | 54 | 8 (14.8) | NA | 0.60 [0.24; 1.54], 0.2841 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 52 (16.3) | NA | 166 | 18 (10.8) | NA | 1.16 [0.67; 2.01], 0.6008 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Renal and urinary disorders - Haematuria

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 12 (2.3) | NA | 265 | 6 (2.3) | NA | 0.66 [0.23; 1.88], 0.4360 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 5 (1.7) | NA | 147 | 3 (2.0) | NA | 0.47 [0.09; 2.35], 0.3445 | 0.2189 |
| Age: >= 65 years | 234 | 7 (3.0) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 0.95 [0.24; 3.79], 0.9406 | |
| Age: <70 years | 405 | 7 (1.7) | NA | 209 | 3 (1.4) | NA | 0.81 [0.19; 3.46], 0.7744 | 0.2141 |
| Age: >= 70 years | 128 | 5 (3.9) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 0.51 [0.11; 2.30], 0.3721 | |
| Gender: Male | 326 | 6 (1.8) | NA | 164 | 5 (3.0) | NA | 0.50 [0.15; 1.72], 0.2635 | 0.0056 |
| Gender: Female | 207 | 6 (2.9) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 1.79 [0.20; 16.10], 0.5977 | |
| Region: Asia | 178 | 3 (1.7) | NA | 88 | 3 (3.4) | NA | 0.44 [0.09; 2.25], 0.3128 | 0.0150 |
| Region: Western | 355 | 9 (2.5) | NA | 177 | 3 (1.7) | NA | 0.88 [0.22; 3.54], 0.8559 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 6 (2.2) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 0.87 [0.16; 4.82], 0.8740 | 0.0468 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 6 (2.3) | NA | 134 | 4 (3.0) | NA | 0.60 [0.16; 2.27], 0.4513 | |
| KRAS: Wild | 262 | 5 (1.9) | NA | 130 | 4 (3.1) | NA | 0.28 [0.06; 1.24], 0.0778 | 0.0305 |
| KRAS: Mutant | 271 | 7 (2.6) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 1.51 [0.30; 7.51], 0.6095 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 0.17 [0.01; 2.00], 0.1168 | 0.0072 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5419 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 10 (3.1) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 0.90 [0.27; 3.05], 0.8659 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Renal and urinary disorders - Proteinuria

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 22 (4.1) | NA | 265 | 5 (1.9) | NA | 1.57 [0.58; 4.22], 0.3695 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 10 (3.3) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 2.03 [0.44; 9.41], 0.3555 | 0.3609 |
| Age: >= 65 years | 234 | 12 (5.1) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 1.25 [0.33; 4.72], 0.7391 | |
| Age: <70 years | 405 | 17 (4.2) | NA | 209 | 4 (1.9) | NA | 1.70 [0.56; 5.13], 0.3394 | 0.7042 |
| Age: >= 70 years | 128 | 5 (3.9) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 1.42 [0.15; 13.80], 0.7606 | |
| Gender: Male | 326 | 14 (4.3) | NA | 164 | 3 (1.8) | NA | 1.86 [0.52; 6.64], 0.3290 | 0.3891 |
| Gender: Female | 207 | 8 (3.9) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 1.16 [0.22; 6.19], 0.8620 | |
| Region: Asia | 178 | 9 (5.1) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0629 | 0.9577 |
| Region: Western | 355 | 13 (3.7) | NA | 177 | 5 (2.8) | NA | 0.88 [0.30; 2.55], 0.8084 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 12 (4.4) | NA | 131 | 5 (3.8) | NA | 0.74 [0.24; 2.21], 0.5842 | 0.9674 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 10 (3.8) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0440 | |
| KRAS: Wild | 262 | 12 (4.6) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 1.26 [0.35; 4.61], 0.7227 | 0.5562 |
| KRAS: Mutant | 271 | 10 (3.7) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 2.05 [0.44; 9.55], 0.3524 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2061 | 0.5022 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 2.17 [0.24; 19.55], 0.4801 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 13 (4.1) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 1.12 [0.35; 3.54], 0.8449 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Reproductive system and breast disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 12 (2.3) | NA | 265 | 4 (1.5) | NA | 1.36 [0.44; 4.26], 0.5938 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 10 (3.3) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 2.36 [0.52; 10.80], 0.2534 | 0.0005 |
| Age: >= 65 years | 234 | 2 (0.9) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 0.34 [0.04; 2.99], 0.3113 | |
| Age: <70 years | 405 | 10 (2.5) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 2.49 [0.54; 11.39], 0.2234 | 0.0001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 2 (1.6) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.20 [0.02; 2.32], 0.1585 | |
| Gender: Male | 326 | 2 (0.6) | NA | 164 | 2 (1.2) | NA | 0.51 [0.07; 3.60], 0.4891 | 0.0009 |
| Gender: Female | 207 | 10 (4.8) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 2.29 [0.50; 10.61], 0.2743 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 0.43 [0.03; 6.95], 0.5444 | 0.0256 |
| Region: Western | 355 | 11 (3.1) | NA | 177 | 3 (1.7) | NA | 1.68 [0.46; 6.09], 0.4234 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 8 (3.0) | NA | 131 | 3 (2.3) | NA | 1.21 [0.32; 4.59], 0.7740 | 0.3577 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 4 (1.5) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 1.72 [0.19; 15.97], 0.6295 | |
| KRAS: Wild | 262 | 6 (2.3) | NA | 130 | 2 (1.5) | NA | 1.28 [0.25; 6.53], 0.7647 | 0.9765 |
| KRAS: Mutant | 271 | 6 (2.2) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 1.44 [0.29; 7.15], 0.6515 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 1.57 [0.16; 15.28], 0.6959 | 0.0480 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.39 [0.02; 6.24], 0.4904 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 8 (2.5) | NA | 166 | 2 (1.2) | NA | 1.78 [0.37; 8.52], 0.4622 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 142 (26.6) | NA | 265 | 80 (30.2) | 13.9 [.; .] | 0.75 [0.56; 0.99], 0.0414 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 77 (25.8) | NA | 147 | 42 (28.6) | 13.9 [.; .] | 0.80 [0.54; 1.17], 0.2456 | 0.1409 |
| Age: >= 65 years | 234 | 65 (27.8) | NA | 118 | 38 (32.2) | NA | 0.67 [0.44; 1.01], 0.0561 | |
| Age: <70 years | 405 | 106 (26.2) | NA | 209 | 63 (30.1) | 13.9 [.; .] | 0.75 [0.55; 1.04], 0.0805 | 0.8994 |
| Age: >= 70 years | 128 | 36 (28.1) | 10.8 [8.6; .] | 56 | 17 (30.4) | NA | 0.68 [0.37; 1.25], 0.2078 | |
| Gender: Male | 326 | 78 (23.9) | NA | 164 | 49 (29.9) | 13.9 [.; .] | 0.72 [0.50; 1.03], 0.0712 | 0.1696 |
| Gender: Female | 207 | 64 (30.9) | 10.8 [7.7; .] | 101 | 31 (30.7) | NA | 0.81 [0.52; 1.27], 0.3644 | |
| Region: Asia | 178 | 36 (20.2) | NA | 88 | 21 (23.9) | 13.9 [.; .] | 0.78 [0.45; 1.34], 0.3700 | 0.8945 |
| Region: Western | 355 | 106 (29.9) | 10.8 [10.8; .] | 177 | 59 (33.3) | NA | 0.74 [0.53; 1.02], 0.0654 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 83 (30.7) | 10.8 [10.8; .] | 131 | 41 (31.3) | NA | 0.82 [0.56; 1.20], 0.3070 | 0.0263 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 59 (22.4) | NA | 134 | 39 (29.1) | 13.9 [.; .] | 0.67 [0.44; 1.01], 0.0555 | |
| KRAS: Wild | 262 | 64 (24.4) | NA | 130 | 44 (33.8) | 13.9 [.; .] | 0.62 [0.42; 0.92], 0.0171 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 78 (28.8) | NA | 135 | 36 (26.7) | NA | 0.90 [0.60; 1.35], 0.6041 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 23 (24.5) | NA | 45 | 7 (15.6) | NA | 1.34 [0.57; 3.19], 0.5034 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 33 (27.7) | 7.7 [7.7; .] | 54 | 14 (25.9) | NA | 0.88 [0.46; 1.67], 0.6969 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 86 (26.9) | NA | 166 | 59 (35.5) | 13.9 [.; .] | 0.62 [0.44; 0.88], 0.0063 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 57 (10.7) | NA | 265 | 30 (11.3) | NA | 0.73 [0.46; 1.15], 0.1733 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 31 (10.4) | NA | 147 | 22 (15.0) | NA | 0.51 [0.29; 0.91], 0.0195 | <.0001 |
| Age: >= 65 years | 234 | 26 (11.1) | NA | 118 | 8 (6.8) | NA | 1.25 [0.55; 2.85], 0.5965 | |
| Age: <70 years | 405 | 47 (11.6) | NA | 209 | 24 (11.5) | NA | 0.76 [0.46; 1.27], 0.2957 | 0.0727 |
| Age: >= 70 years | 128 | 10 (7.8) | NA | 56 | 6 (10.7) | NA | 0.57 [0.20; 1.65], 0.2974 | |
| Gender: Male | 326 | 28 (8.6) | NA | 164 | 16 (9.8) | NA | 0.75 [0.40; 1.40], 0.3668 | 0.9935 |
| Gender: Female | 207 | 29 (14.0) | NA | 101 | 14 (13.9) | NA | 0.65 [0.33; 1.29], 0.2122 | |
| Region: Asia | 178 | 16 (9.0) | NA | 88 | 8 (9.1) | NA | 0.87 [0.37; 2.04], 0.7418 | 0.4046 |
| Region: Western | 355 | 41 (11.5) | NA | 177 | 22 (12.4) | NA | 0.68 [0.40; 1.17], 0.1589 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 31 (11.5) | NA | 131 | 17 (13.0) | NA | 0.63 [0.34; 1.17], 0.1392 | 0.2633 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 26 (9.9) | NA | 134 | 13 (9.7) | NA | 0.85 [0.43; 1.68], 0.6429 | |
| KRAS: Wild | 262 | 24 (9.2) | NA | 130 | 16 (12.3) | NA | 0.66 [0.34; 1.25], 0.1939 | 0.0044 |
| KRAS: Mutant | 271 | 33 (12.2) | NA | 135 | 14 (10.4) | NA | 0.81 [0.42; 1.55], 0.5292 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 11 (11.7) | NA | 45 | 4 (8.9) | NA | 0.98 [0.30; 3.24], 0.9755 | 0.2019 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 12 (10.1) | NA | 54 | 7 (13.0) | NA | 0.52 [0.19; 1.40], 0.1856 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 34 (10.6) | NA | 166 | 19 (11.4) | NA | 0.75 [0.42; 1.33], 0.3251 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 56 (10.5) | NA | 265 | 34 (12.8) | NA | 0.75 [0.48; 1.16], 0.1913 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 33 (11.0) | NA | 147 | 16 (10.9) | NA | 0.97 [0.52; 1.80], 0.9141 | 0.0008 |
| Age: >= 65 years | 234 | 23 (9.8) | NA | 118 | 18 (15.3) | NA | 0.55 [0.29; 1.04], 0.0615 | |
| Age: <70 years | 405 | 41 (10.1) | NA | 209 | 31 (14.8) | NA | 0.64 [0.39; 1.03], 0.0640 | <.0001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 15 (11.7) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 2.01 [0.56; 7.20], 0.2720 | |
| Gender: Male | 326 | 30 (9.2) | NA | 164 | 19 (11.6) | NA | 0.77 [0.43; 1.39], 0.3841 | 0.9621 |
| Gender: Female | 207 | 26 (12.6) | NA | 101 | 15 (14.9) | NA | 0.75 [0.39; 1.44], 0.3852 | |
| Region: Asia | 178 | 6 (3.4) | NA | 88 | 7 (8.0) | NA | 0.40 [0.13; 1.20], 0.0906 | 0.0006 |
| Region: Western | 355 | 50 (14.1) | NA | 177 | 27 (15.3) | NA | 0.84 [0.52; 1.36], 0.4814 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 39 (14.4) | NA | 131 | 20 (15.3) | NA | 0.89 [0.51; 1.55], 0.6728 | 0.0123 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 17 (6.5) | NA | 134 | 14 (10.4) | NA | 0.53 [0.26; 1.08], 0.0744 | |
| KRAS: Wild | 262 | 28 (10.7) | NA | 130 | 21 (16.2) | NA | 0.66 [0.37; 1.17], 0.1526 | 0.0106 |
| KRAS: Mutant | 271 | 28 (10.3) | NA | 135 | 13 (9.6) | NA | 0.88 [0.45; 1.74], 0.7221 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 8 (8.5) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 3.95 [0.49; 31.96], 0.1652 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 11 (9.2) | NA | 54 | 5 (9.3) | NA | 0.91 [0.31; 2.66], 0.8621 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 37 (11.6) | NA | 166 | 28 (16.9) | NA | 0.63 [0.38; 1.04], 0.0661 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Skin and subcutaneous tissue disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 127 (23.8) | NA | 265 | 48 (18.1) | NA | 1.18 [0.84; 1.64], 0.3425 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 62 (20.7) | NA | 147 | 22 (15.0) | NA | 1.30 [0.80; 2.13], 0.2927 | 0.1541 |
| Age: >= 65 years | 234 | 65 (27.8) | NA | 118 | 26 (22.0) | NA | 1.06 [0.67; 1.69], 0.8065 | |
| Age: <70 years | 405 | 92 (22.7) | NA | 209 | 36 (17.2) | NA | 1.21 [0.82; 1.79], 0.3305 | 0.4966 |
| Age: >= 70 years | 128 | 35 (27.3) | NA | 56 | 12 (21.4) | NA | 1.03 [0.52; 2.03], 0.9314 | |
| Gender: Male | 326 | 73 (22.4) | NA | 164 | 26 (15.9) | NA | 1.28 [0.81; 2.00], 0.2894 | 0.0822 |
| Gender: Female | 207 | 54 (26.1) | NA | 101 | 22 (21.8) | NA | 1.05 [0.63; 1.73], 0.8618 | |
| Region: Asia | 178 | 44 (24.7) | NA | 88 | 20 (22.7) | NA | 0.94 [0.55; 1.61], 0.8304 | 0.0072 |
| Region: Western | 355 | 83 (23.4) | NA | 177 | 28 (15.8) | NA | 1.35 [0.87; 2.07], 0.1770 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 63 (23.3) | NA | 131 | 21 (16.0) | NA | 1.37 [0.83; 2.26], 0.2154 | 0.0795 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 64 (24.3) | NA | 134 | 27 (20.1) | NA | 1.06 [0.67; 1.68], 0.7911 | |
| KRAS: Wild | 262 | 65 (24.8) | NA | 130 | 25 (19.2) | NA | 1.16 [0.73; 1.84], 0.5382 | 0.6942 |
| KRAS: Mutant | 271 | 62 (22.9) | NA | 135 | 23 (17.0) | NA | 1.20 [0.74; 1.94], 0.4661 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 19 (20.2) | NA | 45 | 6 (13.3) | NA | 1.17 [0.45; 2.99], 0.7498 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 23 (19.3) | NA | 54 | 14 (25.9) | NA | 0.62 [0.32; 1.22], 0.1628 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 85 (26.6) | NA | 166 | 28 (16.9) | NA | 1.42 [0.92; 2.19], 0.1093 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Skin and subcutaneous tissue disorders - Alopecia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 36 (6.8) | NA | 265 | 3 (1.1) | NA | 4.90 [1.50; 16.00], 0.0035 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 16 (5.4) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 3.39 [0.77; 14.83], 0.0856 | 0.0718 |
| Age: >= 65 years | 234 | 20 (8.5) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 8.26 [1.10; 62.00], 0.0143 | |
| Age: <70 years | 405 | 28 (6.9) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 6.51 [1.54; 27.44], 0.0033 | 0.0762 |
| Age: >= 70 years | 128 | 8 (6.3) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 2.42 [0.28; 21.19], 0.4127 | |
| Gender: Male | 326 | 16 (4.9) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0089 | 0.9603 |
| Gender: Female | 207 | 20 (9.7) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 2.60 [0.76; 8.93], 0.1163 | |
| Region: Asia | 178 | 6 (3.4) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1626 | 0.9580 |
| Region: Western | 355 | 30 (8.5) | NA | 177 | 3 (1.7) | NA | 4.24 [1.29; 13.95], 0.0098 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 22 (8.1) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 4.48 [1.04; 19.22], 0.0274 | 0.5507 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 14 (5.3) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 6.16 [0.80; 47.24], 0.0460 | |
| KRAS: Wild | 262 | 14 (5.3) | NA | 130 | 2 (1.5) | NA | 3.14 [0.71; 13.87], 0.1113 | 0.0144 |
| KRAS: Mutant | 271 | 22 (8.1) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 8.41 [1.13; 62.76], 0.0130 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 5 (5.3) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 1.75 [0.19; 15.91], 0.6169 | 0.0004 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 1.75 [0.20; 15.65], 0.6127 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 27 (8.4) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 11.66 [1.58; 86.26], 0.0023 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Skin and subcutaneous tissue disorders - Dry skin

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 22 (4.1) | NA | 265 | 10 (3.8) | NA | 0.95 [0.45; 2.01], 0.8867 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 9 (3.0) | NA | 147 | 3 (2.0) | NA | 1.18 [0.31; 4.45], 0.8084 | 0.0907 |
| Age: >= 65 years | 234 | 13 (5.6) | NA | 118 | 7 (5.9) | NA | 0.88 [0.35; 2.22], 0.7869 | |
| Age: <70 years | 405 | 13 (3.2) | NA | 209 | 10 (4.8) | NA | 0.56 [0.24; 1.30], 0.1707 | 0.9607 |
| Age: >= 70 years | 128 | 9 (7.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0857 | |
| Gender: Male | 326 | 12 (3.7) | NA | 164 | 8 (4.9) | NA | 0.68 [0.28; 1.68], 0.4011 | 0.0011 |
| Gender: Female | 207 | 10 (4.8) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 2.17 [0.47; 9.99], 0.3084 | |
| Region: Asia | 178 | 9 (5.1) | NA | 88 | 5 (5.7) | NA | 0.72 [0.24; 2.18], 0.5609 | 0.2221 |
| Region: Western | 355 | 13 (3.7) | NA | 177 | 5 (2.8) | NA | 1.18 [0.42; 3.33], 0.7555 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 12 (4.4) | NA | 131 | 3 (2.3) | NA | 1.79 [0.50; 6.38], 0.3655 | 0.0012 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 10 (3.8) | NA | 134 | 7 (5.2) | NA | 0.60 [0.23; 1.61], 0.3066 | |
| KRAS: Wild | 262 | 14 (5.3) | NA | 130 | 4 (3.1) | NA | 1.49 [0.49; 4.57], 0.4791 | 0.0009 |
| KRAS: Mutant | 271 | 8 (3.0) | NA | 135 | 6 (4.4) | NA | 0.58 [0.20; 1.69], 0.3114 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 4 (4.3) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 1.89 [0.21; 17.42], 0.5682 | 0.0350 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 0.53 [0.12; 2.44], 0.4115 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 14 (4.4) | NA | 166 | 6 (3.6) | NA | 1.03 [0.39; 2.71], 0.9485 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Skin and subcutaneous tissue disorders - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 12 (2.3) | NA | 265 | 6 (2.3) | NA | 0.91 [0.34; 2.44], 0.8469 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 7 (2.3) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 2.93 [0.35; 24.15], 0.2957 | <.0001 |
| Age: >= 65 years | 234 | 5 (2.1) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 0.47 [0.14; 1.63], 0.2231 | |
| Age: <70 years | 405 | 10 (2.5) | NA | 209 | 6 (2.9) | NA | 0.80 [0.28; 2.23], 0.6626 | 0.9720 |
| Age: >= 70 years | 128 | 2 (1.6) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4895 | |
| Gender: Male | 326 | 7 (2.1) | NA | 164 | 4 (2.4) | NA | 0.76 [0.22; 2.63], 0.6602 | 0.4322 |
| Gender: Female | 207 | 5 (2.4) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 1.11 [0.21; 5.75], 0.9021 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0439 | 0.9659 |
| Region: Western | 355 | 12 (3.4) | NA | 177 | 4 (2.3) | NA | 1.36 [0.43; 4.25], 0.5990 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 11 (4.1) | NA | 131 | 4 (3.1) | NA | 1.23 [0.38; 3.90], 0.7306 | 0.0012 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 0.24 [0.02; 2.61], 0.1994 | |
| KRAS: Wild | 262 | 6 (2.3) | NA | 130 | 5 (3.8) | NA | 0.59 [0.18; 1.93], 0.3738 | 0.0005 |
| KRAS: Mutant | 271 | 6 (2.2) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 2.47 [0.29; 20.90], 0.3913 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4639 | 0.9764 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.95 [0.09; 10.56], 0.9661 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 8 (2.5) | NA | 166 | 5 (3.0) | NA | 0.74 [0.24; 2.29], 0.5975 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Skin and subcutaneous tissue disorders - Pruritus

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 23 (4.3) | NA | 265 | 13 (4.9) | NA | 0.78 [0.39; 1.54], 0.4695 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 12 (4.0) | NA | 147 | 6 (4.1) | NA | 0.98 [0.37; 2.64], 0.9700 | 0.2690 |
| Age: >= 65 years | 234 | 11 (4.7) | NA | 118 | 7 (5.9) | NA | 0.66 [0.25; 1.72], 0.3923 | |
| Age: <70 years | 405 | 17 (4.2) | NA | 209 | 8 (3.8) | NA | 0.98 [0.42; 2.29], 0.9600 | 0.0029 |
| Age: >= 70 years | 128 | 6 (4.7) | NA | 56 | 5 (8.9) | NA | 0.42 [0.13; 1.42], 0.1516 | |
| Gender: Male | 326 | 14 (4.3) | NA | 164 | 6 (3.7) | NA | 0.99 [0.38; 2.60], 0.9896 | 0.0122 |
| Gender: Female | 207 | 9 (4.3) | NA | 101 | 7 (6.9) | NA | 0.58 [0.21; 1.56], 0.2736 | |
| Region: Asia | 178 | 14 (7.9) | NA | 88 | 8 (9.1) | NA | 0.76 [0.32; 1.83], 0.5468 | 0.9087 |
| Region: Western | 355 | 9 (2.5) | NA | 177 | 5 (2.8) | NA | 0.80 [0.26; 2.40], 0.6859 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 7 (2.6) | NA | 131 | 4 (3.1) | NA | 0.73 [0.21; 2.55], 0.6228 | 0.8041 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 16 (6.1) | NA | 134 | 9 (6.7) | NA | 0.84 [0.37; 1.91], 0.6758 | |
| KRAS: Wild | 262 | 13 (5.0) | NA | 130 | 7 (5.4) | NA | 0.79 [0.31; 1.98], 0.6131 | 0.7499 |
| KRAS: Mutant | 271 | 10 (3.7) | NA | 135 | 6 (4.4) | NA | 0.76 [0.27; 2.13], 0.6035 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 0.28 [0.04; 2.04], 0.1808 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 3 (2.5) | NA | 54 | 4 (7.4) | NA | 0.34 [0.08; 1.55], 0.1469 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 18 (5.6) | NA | 166 | 7 (4.2) | NA | 1.20 [0.50; 2.88], 0.6903 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Skin and subcutaneous tissue disorders - Rash

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 20 (3.8) | NA | 265 | 6 (2.3) | NA | 1.30 [0.51; 3.29], 0.5803 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 13 (4.3) | NA | 147 | 3 (2.0) | NA | 2.07 [0.58; 7.37], 0.2517 | 0.0333 |
| Age: >= 65 years | 234 | 7 (3.0) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 0.64 [0.15; 2.76], 0.5437 | |
| Age: <70 years | 405 | 16 (4.0) | NA | 209 | 5 (2.4) | NA | 1.43 [0.52; 3.95], 0.4888 | 0.8406 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.80 [0.07; 8.85], 0.8569 | |
| Gender: Male | 326 | 13 (4.0) | NA | 164 | 3 (1.8) | NA | 1.67 [0.47; 6.00], 0.4261 | 0.0405 |
| Gender: Female | 207 | 7 (3.4) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 0.75 [0.18; 3.04], 0.6829 | |
| Region: Asia | 178 | 9 (5.1) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0477 | 0.9564 |
| Region: Western | 355 | 11 (3.1) | NA | 177 | 6 (3.4) | NA | 0.65 [0.23; 1.83], 0.4066 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 6 (2.2) | NA | 131 | 4 (3.1) | NA | 0.55 [0.15; 2.07], 0.3693 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 14 (5.3) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 2.83 [0.63; 12.57], 0.1543 | |
| KRAS: Wild | 262 | 11 (4.2) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 1.41 [0.38; 5.15], 0.6035 | 0.6040 |
| KRAS: Mutant | 271 | 9 (3.3) | NA | 135 | 3 (2.2) | NA | 1.19 [0.31; 4.51], 0.7999 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3222 | 0.7455 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 1.78 [0.20; 16.03], 0.6012 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 13 (4.1) | NA | 166 | 5 (3.0) | NA | 1.00 [0.34; 2.88], 0.9931 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Vascular disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 51 (9.6) | NA | 265 | 25 (9.4) | NA | 0.78 [0.48; 1.28], 0.3213 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 34 (11.4) | NA | 147 | 14 (9.5) | NA | 0.97 [0.51; 1.83], 0.9164 | 0.0006 |
| Age: >= 65 years | 234 | 17 (7.3) | NA | 118 | 11 (9.3) | NA | 0.56 [0.26; 1.24], 0.1507 | |
| Age: <70 years | 405 | 39 (9.6) | NA | 209 | 20 (9.6) | NA | 0.81 [0.46; 1.40], 0.4470 | 0.4482 |
| Age: >= 70 years | 128 | 12 (9.4) | NA | 56 | 5 (8.9) | NA | 0.63 [0.20; 1.92], 0.4100 | |
| Gender: Male | 326 | 28 (8.6) | NA | 164 | 14 (8.5) | NA | 0.79 [0.41; 1.53], 0.4877 | 0.6768 |
| Gender: Female | 207 | 23 (11.1) | NA | 101 | 11 (10.9) | NA | 0.72 [0.34; 1.53], 0.3920 | |
| Region: Asia | 178 | 12 (6.7) | NA | 88 | 5 (5.7) | NA | 0.82 [0.28; 2.41], 0.7142 | 0.3204 |
| Region: Western | 355 | 39 (11.0) | NA | 177 | 20 (11.3) | NA | 0.77 [0.44; 1.34], 0.3540 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 25 (9.3) | NA | 131 | 13 (9.9) | NA | 0.67 [0.33; 1.36], 0.2645 | 0.2769 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 26 (9.9) | NA | 134 | 12 (9.0) | NA | 0.93 [0.46; 1.86], 0.8292 | |
| KRAS: Wild | 262 | 25 (9.5) | NA | 130 | 11 (8.5) | NA | 0.86 [0.42; 1.79], 0.6913 | 0.2997 |
| KRAS: Mutant | 271 | 26 (9.6) | NA | 135 | 14 (10.4) | NA | 0.71 [0.36; 1.40], 0.3224 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 8 (8.5) | NA | 45 | 6 (13.3) | 3.8 [2.7; .] | 0.55 [0.19; 1.62], 0.2731 | 0.0047 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 10 (8.4) | NA | 54 | 6 (11.1) | NA | 0.37 [0.12; 1.16], 0.0774 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 33 (10.3) | NA | 166 | 13 (7.8) | NA | 1.12 [0.58; 2.16], 0.7293 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Vascular disorders - Hypertension

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 19 (3.6) | NA | 265 | 14 (5.3) | NA | 0.47 [0.23; 0.98], 0.0386 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 11 (3.7) | NA | 147 | 6 (4.1) | NA | 0.72 [0.26; 2.00], 0.5228 | 0.0027 |
| Age: >= 65 years | 234 | 8 (3.4) | NA | 118 | 8 (6.8) | NA | 0.29 [0.10; 0.84], 0.0160 | |
| Age: <70 years | 405 | 13 (3.2) | NA | 209 | 11 (5.3) | NA | 0.47 [0.20; 1.08], 0.0696 | 0.6601 |
| Age: >= 70 years | 128 | 6 (4.7) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 0.44 [0.09; 2.22], 0.3074 | |
| Gender: Male | 326 | 13 (4.0) | NA | 164 | 10 (6.1) | NA | 0.49 [0.21; 1.14], 0.0912 | 0.8281 |
| Gender: Female | 207 | 6 (2.9) | NA | 101 | 4 (4.0) | NA | 0.53 [0.14; 2.02], 0.3418 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0069 | 0.0220 |
| Region: Western | 355 | 18 (5.1) | NA | 177 | 12 (6.8) | NA | 0.57 [0.27; 1.21], 0.1369 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 11 (4.1) | NA | 131 | 9 (6.9) | NA | 0.42 [0.16; 1.06], 0.0587 | 0.1925 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 8 (3.0) | NA | 134 | 5 (3.7) | NA | 0.59 [0.19; 1.87], 0.3666 | |
| KRAS: Wild | 262 | 10 (3.8) | NA | 130 | 5 (3.8) | NA | 0.75 [0.25; 2.29], 0.6175 | 0.0083 |
| KRAS: Mutant | 271 | 9 (3.3) | NA | 135 | 9 (6.7) | NA | 0.32 [0.12; 0.86], 0.0183 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 5 (11.1) | 3.8 [2.7; .] | 0.06 [0.01; 0.55], 0.0012 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 1.47 [0.16; 13.49], 0.7334 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 12 (3.8) | NA | 166 | 8 (4.8) | NA | 0.65 [0.26; 1.64], 0.3637 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 214 (40.2) | 5.1 [3.4; 10.4] | 265 | 18 (6.8) | NA | 6.08 [3.75; 9.86], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 109 (36.5) | 5.1 [3.3; .] | 147 | 7 (4.8) | NA | 7.98 [3.70; 17.17], <.0001 | 0.0041 |
| Age: >= 65 years | 234 | 105 (44.9) | 4.3 [2.8; 10.4] | 118 | 11 (9.3) | NA | 4.93 [2.63; 9.23], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 155 (38.3) | 5.9 [3.5; .] | 209 | 16 (7.7) | NA | 5.24 [3.12; 8.79], <.0001 | 0.0023 |
| Age: >= 70 years | 128 | 59 (46.1) | 3.7 [2.7; 10.4] | 56 | 2 (3.6) | NA | 13.43 [3.24; 55.60], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 129 (39.6) | 5.1 [3.3; .] | 164 | 8 (4.9) | NA | 8.69 [4.25; 17.77], <.0001 | <.0001 |
| Gender: Female | 207 | 85 (41.1) | 6.1 [3.1; .] | 101 | 10 (9.9) | NA | 3.67 [1.89; 7.14], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 60 (33.7) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 15.67 [3.82; 64.24], <.0001 | 0.0002 |
| Region: Western | 355 | 154 (43.4) | 3.4 [3.0; 5.9] | 177 | 16 (9.0) | NA | 4.89 [2.92; 8.20], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 118 (43.7) | 3.3 [3.0; 5.1] | 131 | 10 (7.6) | NA | 5.62 [2.94; 10.76], <.0001 | 0.8269 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 96 (36.5) | 10.4 [7.2; .] | 134 | 8 (6.0) | NA | 6.55 [3.17; 13.52], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 103 (39.3) | 7.2 [3.2; .] | 130 | 9 (6.9) | NA | 6.08 [3.07; 12.03], <.0001 | 0.7144 |
| KRAS: Mutant | 271 | 111 (41.0) | 4.4 [3.1; 7.6] | 135 | 9 (6.7) | NA | 6.09 [3.08; 12.05], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 42 (44.7) | 2.6 [1.8; .] | 45 | 3 (6.7) | NA | 7.15 [2.20; 23.25], 0.0001 | 0.1498 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 40 (33.6) | 6.3 [3.5; .] | 54 | 4 (7.4) | NA | 4.01 [1.42; 11.35], 0.0047 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 132 (41.3) | 5.1 [3.3; .] | 166 | 11 (6.6) | NA | 6.58 [3.55; 12.19], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 139 (26.1) | NA | 265 | 15 (5.7) | NA | 4.22 [2.47; 7.21], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 66 (22.1) | NA | 147 | 6 (4.1) | NA | 5.01 [2.16; 11.62], <.0001 | 0.0841 |
| Age: >= 65 years | 234 | 73 (31.2) | 10.4 [7.2; .] | 118 | 9 (7.6) | NA | 3.60 [1.79; 7.27], 0.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 97 (24.0) | NA | 209 | 13 (6.2) | NA | 3.47 [1.94; 6.22], <.0001 | 0.0059 |
| Age: >= 70 years | 128 | 42 (32.8) | 10.4 [7.1; .] | 56 | 2 (3.6) | NA | 8.86 [2.11; 37.18], 0.0003 | |
| Gender: Male | 326 | 80 (24.5) | NA | 164 | 6 (3.7) | NA | 6.36 [2.76; 14.62], <.0001 | <.0001 |
| Gender: Female | 207 | 59 (28.5) | 10.4 [7.5; .] | 101 | 9 (8.9) | NA | 2.72 [1.33; 5.55], 0.0042 | |
| Region: Asia | 178 | 57 (32.0) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 14.83 [3.61; 60.87], <.0001 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 82 (23.1) | NA | 177 | 13 (7.3) | NA | 2.61 [1.45; 4.72], 0.0010 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 59 (21.9) | NA | 131 | 9 (6.9) | NA | 2.49 [1.22; 5.08], 0.0096 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 80 (30.4) | NA | 134 | 6 (4.5) | NA | 7.16 [3.11; 16.49], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 68 (26.0) | NA | 130 | 8 (6.2) | NA | 3.74 [1.79; 7.81], 0.0002 | 0.3318 |
| KRAS: Mutant | 271 | 71 (26.2) | NA | 135 | 7 (5.2) | NA | 4.77 [2.18; 10.43], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 26 (27.7) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 3.83 [1.14; 12.86], 0.0198 | 0.0075 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 24 (20.2) | NA | 54 | 4 (7.4) | NA | 2.47 [0.85; 7.21], 0.0867 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 89 (27.8) | NA | 166 | 8 (4.8) | NA | 5.32 [2.57; 11.01], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 17 (3.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0041 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 9 (3.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0294 | 0.9999 |
| Age: >= 65 years | 234 | 8 (3.4) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0549 | |
| Age: <70 years | 405 | 12 (3.0) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0094 | 0.9997 |
| Age: >= 70 years | 128 | 5 (3.9) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1536 | |
| Gender: Male | 326 | 10 (3.1) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0289 | 0.9999 |
| Gender: Female | 207 | 7 (3.4) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0728 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3313 | 0.9986 |
| Region: Western | 355 | 15 (4.2) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0069 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 6 (2.2) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1164 | 0.9993 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 11 (4.2) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0218 | |
| KRAS: Wild | 262 | 11 (4.2) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0206 | 0.9993 |
| KRAS: Mutant | 271 | 6 (2.2) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0889 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 4 (4.3) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1993 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 12 (3.8) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0122 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 89 (16.7) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 53 (17.7) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9994 |
| Age: >= 65 years | 234 | 36 (15.4) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 70 (17.3) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9994 |
| Age: >= 70 years | 128 | 19 (14.8) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0278 | |
| Gender: Male | 326 | 54 (16.6) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9999 |
| Gender: Female | 207 | 35 (16.9) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0006 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3742 | 0.9931 |
| Region: Western | 355 | 87 (24.5) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 73 (27.0) | 7.8 [5.5; .] | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9964 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 16 (6.1) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0055 | |
| KRAS: Wild | 262 | 43 (16.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9998 |
| KRAS: Mutant | 271 | 46 (17.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 17 (18.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0055 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 17 (14.3) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0101 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 55 (17.2) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 30 (5.6) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0010 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 12 (4.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0424 | 0.9992 |
| Age: >= 65 years | 234 | 18 (7.7) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0124 | |
| Age: <70 years | 405 | 21 (5.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0024 | 0.9998 |
| Age: >= 70 years | 128 | 9 (7.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1551 | |
| Gender: Male | 326 | 19 (5.8) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0044 | 0.9999 |
| Gender: Female | 207 | 11 (5.3) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0999 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9889 |
| Region: Western | 355 | 30 (8.5) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0010 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 21 (7.8) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0060 | 0.9988 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 9 (3.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0702 | |
| KRAS: Wild | 262 | 17 (6.5) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0076 | 0.9996 |
| KRAS: Mutant | 271 | 13 (4.8) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0560 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3199 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 8 (6.7) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0797 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 19 (5.9) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0072 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Cardiac disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 17 (3.2) | NA | 265 | 10 (3.8) | NA | 0.80 [0.36; 1.75], 0.5712 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 9 (3.0) | NA | 147 | 4 (2.7) | NA | 1.11 [0.34; 3.62], 0.8620 | 0.0731 |
| Age: >= 65 years | 234 | 8 (3.4) | NA | 118 | 6 (5.1) | NA | 0.55 [0.18; 1.65], 0.2785 | |
| Age: <70 years | 405 | 14 (3.5) | NA | 209 | 9 (4.3) | NA | 0.81 [0.35; 1.88], 0.6222 | 0.3317 |
| Age: >= 70 years | 128 | 3 (2.3) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.72 [0.07; 7.53], 0.7866 | |
| Gender: Male | 326 | 10 (3.1) | NA | 164 | 3 (1.8) | NA | 1.60 [0.44; 5.85], 0.4739 | <.0001 |
| Gender: Female | 207 | 7 (3.4) | NA | 101 | 7 (6.9) | NA | 0.41 [0.14; 1.22], 0.0976 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2810 | 0.9600 |
| Region: Western | 355 | 15 (4.2) | NA | 177 | 10 (5.6) | NA | 0.69 [0.31; 1.55], 0.3631 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 6 (4.6) | NA | 0.64 [0.22; 1.84], 0.4050 | 0.2626 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 8 (3.0) | NA | 134 | 4 (3.0) | NA | 1.07 [0.32; 3.59], 0.9089 | |
| KRAS: Wild | 262 | 6 (2.3) | NA | 130 | 9 (6.9) | NA | 0.32 [0.11; 0.90], 0.0232 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 11 (4.1) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 5.07 [0.65; 39.46], 0.0848 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 1.15 [0.10; 12.65], 0.9108 | 0.6894 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2363 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 11 (3.4) | NA | 166 | 9 (5.4) | NA | 0.60 [0.25; 1.46], 0.2585 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Ear and labyrinth disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 11 (2.1) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 4.71 [0.60; 36.83], 0.1031 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 7 (2.3) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 3.35 [0.41; 27.25], 0.2304 | 0.9808 |
| Age: >= 65 years | 234 | 4 (1.7) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2312 | |
| Age: <70 years | 405 | 10 (2.5) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 5.09 [0.65; 39.83], 0.0845 | 0.9818 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 6 (1.8) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 2.90 [0.35; 24.11], 0.3018 | 0.9816 |
| Gender: Female | 207 | 5 (2.4) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1892 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | 0.9779 |
| Region: Western | 355 | 10 (2.8) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 4.28 [0.54; 33.78], 0.1329 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 3.87 [0.48; 31.00], 0.1688 | 0.9825 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 2 (0.8) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3288 | |
| KRAS: Wild | 262 | 5 (1.9) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1162 | 0.9790 |
| KRAS: Mutant | 271 | 6 (2.2) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 2.26 [0.26; 19.38], 0.4431 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9999 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 3 (2.5) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3766 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 8 (2.5) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 4.27 [0.53; 34.15], 0.1356 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Eye disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 16 (3.0) | NA | 265 | 5 (1.9) | NA | 1.24 [0.45; 3.43], 0.6836 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 9 (3.0) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 1.68 [0.36; 7.89], 0.5094 | 0.0471 |
| Age: >= 65 years | 234 | 7 (3.0) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 0.80 [0.19; 3.35], 0.7567 | |
| Age: <70 years | 405 | 12 (3.0) | NA | 209 | 3 (1.4) | NA | 1.68 [0.47; 6.06], 0.4219 | 0.0125 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.62 [0.10; 4.00], 0.6157 | |
| Gender: Male | 326 | 9 (2.8) | NA | 164 | 2 (1.2) | NA | 1.90 [0.40; 8.94], 0.4078 | 0.0439 |
| Gender: Female | 207 | 7 (3.4) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 0.87 [0.22; 3.49], 0.8441 | |
| Region: Asia | 178 | 4 (2.2) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 1.58 [0.17; 14.60], 0.6833 | 0.4964 |
| Region: Western | 355 | 12 (3.4) | NA | 177 | 4 (2.3) | NA | 1.15 [0.36; 3.64], 0.8117 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 1.63 [0.34; 7.75], 0.5346 | 0.1324 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 7 (2.7) | NA | 134 | 3 (2.2) | NA | 1.01 [0.26; 4.00], 0.9834 | |
| KRAS: Wild | 262 | 5 (1.9) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 0.63 [0.15; 2.72], 0.5326 | 0.0024 |
| KRAS: Mutant | 271 | 11 (4.1) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 2.16 [0.47; 9.90], 0.3117 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.75 [0.07; 8.62], 0.8193 | 0.9635 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 3 (2.5) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3712 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 10 (3.1) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 1.10 [0.34; 3.54], 0.8762 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 402 (75.4) | 0.5 [0.4; 0.6] | 265 | 149 (56.2) | 1.8 [1.4; 2.4] | 1.69 [1.39; 2.04], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 229 (76.6) | 0.4 [0.4; 0.5] | 147 | 93 (63.3) | 1.3 [0.9; 1.9] | 1.55 [1.21; 1.98], 0.0005 | 0.0008 |
| Age: >= 65 years | 234 | 173 (73.9) | 0.5 [0.4; 1.0] | 118 | 56 (47.5) | 2.4 [1.5; .] | 1.94 [1.43; 2.64], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 314 (77.5) | 0.4 [0.4; 0.5] | 209 | 125 (59.8) | 1.5 [1.0; 1.9] | 1.69 [1.36; 2.09], <.0001 | 0.1291 |
| Age: >= 70 years | 128 | 88 (68.8) | 1.0 [0.5; 1.6] | 56 | 24 (42.9) | 2.4 [1.7; .] | 1.77 [1.11; 2.81], 0.0148 | |
| Gender: Male | 326 | 233 (71.5) | 0.6 [0.5; 1.0] | 164 | 85 (51.8) | 2.4 [1.7; 6.5] | 1.69 [1.31; 2.17], <.0001 | 0.5184 |
| Gender: Female | 207 | 169 (81.6) | 0.4 [0.3; 0.5] | 101 | 64 (63.4) | 1.4 [0.7; 1.6] | 1.63 [1.21; 2.20], 0.0011 | |
| Region: Asia | 178 | 135 (75.8) | 0.5 [0.4; 1.0] | 88 | 53 (60.2) | 1.7 [1.0; 2.4] | 1.55 [1.12; 2.14], 0.0074 | 0.2566 |
| Region: Western | 355 | 267 (75.2) | 0.5 [0.4; 0.6] | 177 | 96 (54.2) | 1.8 [1.3; 3.7] | 1.76 [1.39; 2.23], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 200 (74.1) | 0.5 [0.4; 0.9] | 131 | 65 (49.6) | 2.6 [1.3; .] | 1.84 [1.38; 2.45], <.0001 | 0.0420 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 202 (76.8) | 0.5 [0.3; 0.6] | 134 | 84 (62.7) | 1.6 [1.2; 1.9] | 1.55 [1.20; 2.01], 0.0008 | |
| KRAS: Wild | 262 | 196 (74.8) | 0.6 [0.4; 1.0] | 130 | 70 (53.8) | 1.9 [1.4; 6.5] | 1.72 [1.30; 2.27], 0.0001 | 0.8309 |
| KRAS: Mutant | 271 | 206 (76.0) | 0.4 [0.4; 0.5] | 135 | 79 (58.5) | 1.6 [1.0; 2.5] | 1.66 [1.27; 2.16], 0.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 76 (80.9) | 0.4 [0.2; 0.5] | 45 | 22 (48.9) | 2.1 [0.7; .] | 2.26 [1.38; 3.69], 0.0008 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 86 (72.3) | 0.4 [0.3; 0.8] | 54 | 37 (68.5) | 1.5 [1.0; 1.9] | 1.43 [0.96; 2.12], 0.0763 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 240 (75.0) | 0.5 [0.4; 0.9] | 166 | 90 (54.2) | 1.9 [1.4; 2.9] | 1.59 [1.24; 2.02], 0.0002 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Abdominal distension

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 21 (3.9) | NA | 265 | 11 (4.2) | NA | 0.91 [0.44; 1.90], 0.8067 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 13 (4.3) | NA | 147 | 5 (3.4) | NA | 1.33 [0.47; 3.75], 0.5856 | 0.0145 |
| Age: >= 65 years | 234 | 8 (3.4) | NA | 118 | 6 (5.1) | NA | 0.59 [0.20; 1.72], 0.3280 | |
| Age: <70 years | 405 | 19 (4.7) | NA | 209 | 7 (3.3) | NA | 1.33 [0.55; 3.17], 0.5249 | <.0001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 2 (1.6) | NA | 56 | 4 (7.1) | NA | 0.26 [0.05; 1.45], 0.0997 | |
| Gender: Male | 326 | 12 (3.7) | NA | 164 | 6 (3.7) | NA | 0.97 [0.36; 2.60], 0.9510 | 0.6194 |
| Gender: Female | 207 | 9 (4.3) | NA | 101 | 5 (5.0) | NA | 0.88 [0.30; 2.64], 0.8239 | |
| Region: Asia | 178 | 12 (6.7) | NA | 88 | 5 (5.7) | NA | 1.11 [0.39; 3.16], 0.8485 | 0.0833 |
| Region: Western | 355 | 9 (2.5) | NA | 177 | 6 (3.4) | NA | 0.75 [0.27; 2.10], 0.5800 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 4 (1.5) | NA | 131 | 3 (2.3) | NA | 0.64 [0.14; 2.85], 0.5506 | 0.1044 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 17 (6.5) | NA | 134 | 8 (6.0) | NA | 1.01 [0.44; 2.36], 0.9756 | |
| KRAS: Wild | 262 | 11 (4.2) | NA | 130 | 7 (5.4) | NA | 0.73 [0.28; 1.89], 0.5173 | 0.0967 |
| KRAS: Mutant | 271 | 10 (3.7) | NA | 135 | 4 (3.0) | NA | 1.24 [0.39; 3.97], 0.7184 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 8 (8.5) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 4.49 [0.56; 36.14], 0.1227 | 0.0002 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 0.62 [0.14; 2.79], 0.5281 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 9 (2.8) | NA | 166 | 7 (4.2) | NA | 0.63 [0.23; 1.69], 0.3526 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Abdominal pain

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 70 (13.1) | NA | 265 | 26 (9.8) | NA | 1.27 [0.80; 2.02], 0.3020 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 37 (12.4) | NA | 147 | 13 (8.8) | NA | 1.28 [0.68; 2.43], 0.4469 | 0.5697 |
| Age: >= 65 years | 234 | 33 (14.1) | NA | 118 | 13 (11.0) | NA | 1.25 [0.64; 2.45], 0.5121 | |
| Age: <70 years | 405 | 51 (12.6) | NA | 209 | 21 (10.0) | NA | 1.23 [0.73; 2.08], 0.4371 | 0.4366 |
| Age: >= 70 years | 128 | 19 (14.8) | NA | 56 | 5 (8.9) | NA | 1.22 [0.44; 3.40], 0.7018 | |
| Gender: Male | 326 | 38 (11.7) | NA | 164 | 18 (11.0) | NA | 1.01 [0.57; 1.81], 0.9603 | 0.0032 |
| Gender: Female | 207 | 32 (15.5) | NA | 101 | 8 (7.9) | NA | 1.71 [0.78; 3.77], 0.1754 | |
| Region: Asia | 178 | 15 (8.4) | NA | 88 | 7 (8.0) | NA | 1.21 [0.47; 3.13], 0.6932 | 0.3900 |
| Region: Western | 355 | 55 (15.5) | NA | 177 | 19 (10.7) | 6.5 [6.5; .] | 1.29 [0.76; 2.20], 0.3367 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 44 (16.3) | NA | 131 | 11 (8.4) | NA | 1.77 [0.91; 3.45], 0.0906 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 26 (9.9) | NA | 134 | 15 (11.2) | NA | 0.88 [0.46; 1.69], 0.6986 | |
| KRAS: Wild | 262 | 36 (13.7) | NA | 130 | 12 (9.2) | 6.5 [6.5; .] | 1.44 [0.75; 2.79], 0.2706 | 0.3991 |
| KRAS: Mutant | 271 | 34 (12.5) | NA | 135 | 14 (10.4) | NA | 1.12 [0.59; 2.14], 0.7316 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 16 (17.0) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 2.47 [0.71; 8.58], 0.1399 | 0.0030 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 16 (13.4) | NA | 54 | 8 (14.8) | NA | 0.94 [0.38; 2.32], 0.8882 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 38 (11.9) | NA | 166 | 15 (9.0) | NA | 1.17 [0.64; 2.15], 0.6090 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Abdominal pain upper

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 37 (6.9) | NA | 265 | 11 (4.2) | NA | 1.40 [0.70; 2.77], 0.3373 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 19 (6.4) | NA | 147 | 7 (4.8) | NA | 1.24 [0.52; 2.97], 0.6259 | 0.0884 |
| Age: >= 65 years | 234 | 18 (7.7) | NA | 118 | 4 (3.4) | NA | 1.65 [0.54; 5.09], 0.3782 | |
| Age: <70 years | 405 | 29 (7.2) | NA | 209 | 10 (4.8) | NA | 1.39 [0.68; 2.88], 0.3663 | 0.0767 |
| Age: >= 70 years | 128 | 8 (6.3) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 1.49 [0.16; 13.67], 0.7206 | |
| Gender: Male | 326 | 13 (4.0) | NA | 164 | 6 (3.7) | NA | 1.07 [0.40; 2.85], 0.8952 | 0.0085 |
| Gender: Female | 207 | 24 (11.6) | NA | 101 | 5 (5.0) | NA | 1.73 [0.64; 4.68], 0.2742 | |
| Region: Asia | 178 | 8 (4.5) | NA | 88 | 6 (6.8) | NA | 0.59 [0.20; 1.74], 0.3356 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 29 (8.2) | NA | 177 | 5 (2.8) | NA | 2.35 [0.90; 6.15], 0.0724 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 26 (9.6) | NA | 131 | 4 (3.1) | NA | 2.55 [0.88; 7.41], 0.0742 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 11 (4.2) | NA | 134 | 7 (5.2) | NA | 0.63 [0.24; 1.67], 0.3512 | |
| KRAS: Wild | 262 | 15 (5.7) | NA | 130 | 7 (5.4) | NA | 0.85 [0.34; 2.14], 0.7283 | 0.0003 |
| KRAS: Mutant | 271 | 22 (8.1) | NA | 135 | 4 (3.0) | NA | 2.36 [0.80; 6.93], 0.1072 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 8 (8.5) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 1.71 [0.35; 8.48], 0.5056 | 0.2368 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 10 (8.4) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 2.02 [0.43; 9.47], 0.3628 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 19 (5.9) | NA | 166 | 7 (4.2) | NA | 1.12 [0.46; 2.73], 0.7996 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Ascites

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 16 (3.0) | NA | 265 | 6 (2.3) | NA | 1.15 [0.45; 2.95], 0.7775 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 10 (3.3) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 2.17 [0.47; 9.96], 0.3087 | 0.0007 |
| Age: >= 65 years | 234 | 6 (2.6) | NA | 118 | 4 (3.4) | NA | 0.70 [0.20; 2.54], 0.5902 | |
| Age: <70 years | 405 | 14 (3.5) | NA | 209 | 4 (1.9) | NA | 1.57 [0.51; 4.80], 0.4274 | 0.0005 |
| Age: >= 70 years | 128 | 2 (1.6) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.39 [0.05; 2.85], 0.3354 | |
| Gender: Male | 326 | 9 (2.8) | NA | 164 | 5 (3.0) | NA | 0.85 [0.28; 2.55], 0.7710 | 0.0051 |
| Gender: Female | 207 | 7 (3.4) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 2.52 [0.29; 21.66], 0.3831 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3893 | 0.9643 |
| Region: Western | 355 | 14 (3.9) | NA | 177 | 6 (3.4) | NA | 1.02 [0.39; 2.66], 0.9754 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 5 (3.8) | NA | 0.76 [0.25; 2.29], 0.6241 | 0.0017 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 7 (2.7) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 2.98 [0.36; 24.63], 0.2881 | |
| KRAS: Wild | 262 | 8 (3.1) | NA | 130 | 2 (1.5) | NA | 1.79 [0.38; 8.48], 0.4572 | 0.0695 |
| KRAS: Mutant | 271 | 8 (3.0) | NA | 135 | 4 (3.0) | NA | 0.83 [0.25; 2.79], 0.7607 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 5 (5.3) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 0.84 [0.15; 4.63], 0.8395 | 0.6121 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 5 (4.2) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1435 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 6 (1.9) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 0.72 [0.20; 2.57], 0.6115 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Constipation

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 79 (14.8) | NA | 265 | 38 (14.3) | NA | 0.84 [0.56; 1.24], 0.3765 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 44 (14.7) | NA | 147 | 18 (12.2) | NA | 0.95 [0.54; 1.67], 0.8638 | 0.0043 |
| Age: >= 65 years | 234 | 35 (15.0) | NA | 118 | 20 (16.9) | NA | 0.74 [0.42; 1.30], 0.2924 | |
| Age: <70 years | 405 | 56 (13.8) | NA | 209 | 29 (13.9) | NA | 0.80 [0.51; 1.28], 0.3540 | 0.8109 |
| Age: >= 70 years | 128 | 23 (18.0) | NA | 56 | 9 (16.1) | NA | 0.85 [0.38; 1.90], 0.6887 | |
| Gender: Male | 326 | 45 (13.8) | NA | 164 | 23 (14.0) | NA | 0.82 [0.49; 1.37], 0.4506 | 0.7358 |
| Gender: Female | 207 | 34 (16.4) | NA | 101 | 15 (14.9) | NA | 0.83 [0.44; 1.56], 0.5579 | |
| Region: Asia | 178 | 24 (13.5) | NA | 88 | 11 (12.5) | NA | 0.86 [0.41; 1.79], 0.6845 | 0.5553 |
| Region: Western | 355 | 55 (15.5) | NA | 177 | 27 (15.3) | NA | 0.83 [0.52; 1.33], 0.4293 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 41 (15.2) | NA | 131 | 17 (13.0) | NA | 0.94 [0.52; 1.67], 0.8253 | 0.1587 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 38 (14.4) | NA | 134 | 21 (15.7) | NA | 0.76 [0.44; 1.32], 0.3306 | |
| KRAS: Wild | 262 | 35 (13.4) | NA | 130 | 19 (14.6) | NA | 0.77 [0.44; 1.36], 0.3691 | 0.1265 |
| KRAS: Mutant | 271 | 44 (16.2) | NA | 135 | 19 (14.1) | NA | 0.90 [0.52; 1.57], 0.7148 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 19 (20.2) | 9.2 [9.2; .] | 45 | 4 (8.9) | NA | 1.95 [0.64; 5.87], 0.2295 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 15 (12.6) | NA | 54 | 7 (13.0) | NA | 0.72 [0.28; 1.84], 0.4910 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 45 (14.1) | NA | 166 | 27 (16.3) | NA | 0.70 [0.43; 1.14], 0.1518 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Diarrhoea

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 161 (30.2) | NA | 265 | 32 (12.1) | NA | 2.44 [1.66; 3.57], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 90 (30.1) | NA | 147 | 21 (14.3) | NA | 2.13 [1.32; 3.44], 0.0015 | 0.0234 |
| Age: >= 65 years | 234 | 71 (30.3) | 10.3 [7.7; .] | 118 | 11 (9.3) | NA | 2.98 [1.57; 5.67], 0.0005 | |
| Age: <70 years | 405 | 123 (30.4) | NA | 209 | 26 (12.4) | NA | 2.44 [1.60; 3.74], <.0001 | 0.9378 |
| Age: >= 70 years | 128 | 38 (29.7) | 10.3 [7.7; .] | 56 | 6 (10.7) | NA | 2.19 [0.90; 5.28], 0.0753 | |
| Gender: Male | 326 | 88 (27.0) | NA | 164 | 18 (11.0) | NA | 2.41 [1.45; 4.02], 0.0005 | 0.8014 |
| Gender: Female | 207 | 73 (35.3) | NA | 101 | 14 (13.9) | NA | 2.32 [1.30; 4.15], 0.0033 | |
| Region: Asia | 178 | 56 (31.5) | 10.3 [7.7; .] | 88 | 8 (9.1) | NA | 3.33 [1.58; 7.02], 0.0008 | 0.0029 |
| Region: Western | 355 | 105 (29.6) | NA | 177 | 24 (13.6) | NA | 2.14 [1.37; 3.34], 0.0006 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 84 (31.1) | NA | 131 | 17 (13.0) | NA | 2.39 [1.41; 4.04], 0.0008 | 0.5894 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 77 (29.3) | NA | 134 | 15 (11.2) | NA | 2.48 [1.42; 4.34], 0.0009 | |
| KRAS: Wild | 262 | 71 (27.1) | NA | 130 | 18 (13.8) | NA | 1.73 [1.03; 2.92], 0.0370 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 90 (33.2) | NA | 135 | 14 (10.4) | NA | 3.36 [1.91; 5.92], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 28 (29.8) | NA | 45 | 4 (8.9) | NA | 3.11 [1.08; 8.97], 0.0270 | 0.0149 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 31 (26.1) | NA | 54 | 8 (14.8) | NA | 1.93 [0.88; 4.23], 0.0962 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 102 (31.9) | NA | 166 | 20 (12.0) | NA | 2.52 [1.55; 4.08], 0.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Dry mouth

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 10 (1.9) | NA | 265 | 3 (1.1) | NA | 1.34 [0.36; 4.92], 0.6621 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 4 (1.3) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 0.95 [0.17; 5.21], 0.9549 | 0.0529 |
| Age: >= 65 years | 234 | 6 (2.6) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 1.85 [0.21; 16.01], 0.5708 | |
| Age: <70 years | 405 | 8 (2.0) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 1.77 [0.37; 8.47], 0.4671 | 0.0782 |
| Age: >= 70 years | 128 | 2 (1.6) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.83 [0.07; 9.58], 0.8831 | |
| Gender: Male | 326 | 3 (0.9) | NA | 164 | 2 (1.2) | NA | 0.61 [0.10; 3.64], 0.5798 | 0.0074 |
| Gender: Female | 207 | 7 (3.4) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 2.60 [0.31; 21.79], 0.3619 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 0.40 [0.06; 2.92], 0.3535 | 0.0002 |
| Region: Western | 355 | 8 (2.3) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 3.22 [0.40; 26.08], 0.2470 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 8 (3.0) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 3.27 [0.40; 26.53], 0.2401 | 0.0003 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 2 (0.8) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 0.39 [0.05; 2.82], 0.3317 | |
| KRAS: Wild | 262 | 2 (0.8) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 0.31 [0.05; 1.87], 0.1783 | 0.9760 |
| KRAS: Mutant | 271 | 8 (3.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0853 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9998 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4475 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 8 (2.5) | NA | 166 | 3 (1.8) | NA | 1.23 [0.32; 4.67], 0.7628 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Dyspepsia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 16 (3.0) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 5.71 [0.74; 43.90], 0.0586 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 11 (3.7) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 3.97 [0.50; 31.64], 0.1592 | 0.9798 |
| Age: >= 65 years | 234 | 5 (2.1) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1336 | |
| Age: <70 years | 405 | 13 (3.2) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 4.65 [0.59; 36.55], 0.1086 | 0.9783 |
| Age: >= 70 years | 128 | 3 (2.3) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2573 | |
| Gender: Male | 326 | 9 (2.8) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0691 | 0.9730 |
| Gender: Female | 207 | 7 (3.4) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 2.39 [0.28; 20.26], 0.4096 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3258 | 0.9745 |
| Region: Western | 355 | 14 (3.9) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 4.75 [0.61; 37.05], 0.1014 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 2.59 [0.31; 21.39], 0.3593 | 0.9763 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 7 (2.7) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0782 | |
| KRAS: Wild | 262 | 8 (3.1) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0793 | 0.9764 |
| KRAS: Mutant | 271 | 8 (3.0) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 2.63 [0.32; 21.95], 0.3528 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4480 | 0.9994 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2991 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 12 (3.8) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 4.65 [0.59; 36.55], 0.1086 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Nausea

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 252 (47.3) | 4.8 [2.4; .] | 265 | 59 (22.3) | NA | 2.45 [1.84; 3.26], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 154 (51.5) | 2.2 [1.3; .] | 147 | 38 (25.9) | NA | 2.39 [1.67; 3.42], <.0001 | 0.3653 |
| Age: >= 65 years | 234 | 98 (41.9) | 7.7 [4.6; .] | 118 | 21 (17.8) | NA | 2.60 [1.62; 4.18], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 208 (51.4) | 2.4 [1.4; 7.7] | 209 | 50 (23.9) | NA | 2.53 [1.85; 3.45], <.0001 | 0.3987 |
| Age: >= 70 years | 128 | 44 (34.4) | NA | 56 | 9 (16.1) | NA | 2.21 [1.07; 4.58], 0.0286 | |
| Gender: Male | 326 | 141 (43.3) | 7.7 [2.9; .] | 164 | 31 (18.9) | NA | 2.66 [1.80; 3.93], <.0001 | 0.0602 |
| Gender: Female | 207 | 111 (53.6) | 1.6 [1.0; 4.8] | 101 | 28 (27.7) | NA | 2.14 [1.40; 3.25], 0.0003 | |
| Region: Asia | 178 | 95 (53.4) | 2.4 [1.0; 5.0] | 88 | 22 (25.0) | NA | 2.60 [1.63; 4.14], <.0001 | 0.2340 |
| Region: Western | 355 | 157 (44.2) | NA | 177 | 37 (20.9) | NA | 2.36 [1.65; 3.39], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 117 (43.3) | NA | 131 | 27 (20.6) | NA | 2.31 [1.52; 3.53], <.0001 | 0.1401 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 135 (51.3) | 2.4 [1.3; 7.7] | 134 | 32 (23.9) | NA | 2.58 [1.75; 3.80], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 122 (46.6) | 4.6 [2.4; .] | 130 | 27 (20.8) | NA | 2.58 [1.70; 3.93], <.0001 | 0.2732 |
| KRAS: Mutant | 271 | 130 (48.0) | 4.8 [1.7; .] | 135 | 32 (23.7) | NA | 2.34 [1.58; 3.45], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 48 (51.1) | 2.5 [1.1; .] | 45 | 8 (17.8) | NA | 2.95 [1.38; 6.29], 0.0035 | 0.0319 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 59 (49.6) | 2.9 [1.0; .] | 54 | 13 (24.1) | NA | 2.70 [1.47; 4.97], 0.0009 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 145 (45.3) | 7.7 [2.5; .] | 166 | 38 (22.9) | NA | 2.17 [1.51; 3.10], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Stomatitis

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 40 (7.5) | NA | 265 | 16 (6.0) | NA | 0.95 [0.52; 1.71], 0.8558 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 20 (6.7) | NA | 147 | 9 (6.1) | NA | 0.98 [0.44; 2.19], 0.9654 | 0.5821 |
| Age: >= 65 years | 234 | 20 (8.5) | NA | 118 | 7 (5.9) | NA | 0.95 [0.39; 2.32], 0.9142 | |
| Age: <70 years | 405 | 30 (7.4) | NA | 209 | 15 (7.2) | NA | 0.81 [0.43; 1.52], 0.5056 | 0.0017 |
| Age: >= 70 years | 128 | 10 (7.8) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 2.80 [0.34; 23.36], 0.3217 | |
| Gender: Male | 326 | 22 (6.7) | NA | 164 | 9 (5.5) | NA | 1.00 [0.46; 2.21], 0.9935 | 0.5598 |
| Gender: Female | 207 | 18 (8.7) | NA | 101 | 7 (6.9) | NA | 0.71 [0.28; 1.81], 0.4737 | |
| Region: Asia | 178 | 23 (12.9) | NA | 88 | 8 (9.1) | NA | 1.12 [0.49; 2.55], 0.7821 | 0.1484 |
| Region: Western | 355 | 17 (4.8) | NA | 177 | 8 (4.5) | NA | 0.77 [0.33; 1.83], 0.5573 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 14 (5.2) | NA | 131 | 5 (3.8) | NA | 0.91 [0.32; 2.62], 0.8652 | 0.6673 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 26 (9.9) | NA | 134 | 11 (8.2) | NA | 0.95 [0.46; 1.96], 0.8986 | |
| KRAS: Wild | 262 | 17 (6.5) | NA | 130 | 6 (4.6) | NA | 0.92 [0.35; 2.39], 0.8670 | 0.2909 |
| KRAS: Mutant | 271 | 23 (8.5) | 13.9 [13.9; .] | 135 | 10 (7.4) | NA | 0.96 [0.45; 2.05], 0.9207 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 9 (9.6) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0271 | 0.0210 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 11 (9.2) | 13.9 [.; .] | 54 | 3 (5.6) | NA | 1.26 [0.33; 4.78], 0.7294 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 20 (6.3) | NA | 166 | 13 (7.8) | NA | 0.57 [0.28; 1.18], 0.1264 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Vomiting

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 143 (26.8) | NA | 265 | 37 (14.0) | NA | 1.88 [1.30; 2.70], 0.0006 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 88 (29.4) | NA | 147 | 27 (18.4) | NA | 1.61 [1.04; 2.48], 0.0310 | 0.0023 |
| Age: >= 65 years | 234 | 55 (23.5) | NA | 118 | 10 (8.5) | NA | 2.58 [1.31; 5.11], 0.0047 | |
| Age: <70 years | 405 | 112 (27.7) | NA | 209 | 33 (15.8) | NA | 1.74 [1.18; 2.58], 0.0047 | 0.0058 |
| Age: >= 70 years | 128 | 31 (24.2) | NA | 56 | 4 (7.1) | NA | 2.78 [0.96; 8.04], 0.0490 | |
| Gender: Male | 326 | 59 (18.1) | NA | 164 | 18 (11.0) | NA | 1.54 [0.90; 2.62], 0.1094 | 0.0155 |
| Gender: Female | 207 | 84 (40.6) | 8.6 [3.2; .] | 101 | 19 (18.8) | NA | 2.26 [1.36; 3.76], 0.0013 | |
| Region: Asia | 178 | 48 (27.0) | NA | 88 | 18 (20.5) | NA | 1.23 [0.71; 2.12], 0.4642 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 95 (26.8) | NA | 177 | 19 (10.7) | NA | 2.50 [1.53; 4.11], 0.0002 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 66 (24.4) | NA | 131 | 10 (7.6) | NA | 3.01 [1.54; 5.89], 0.0007 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 77 (29.3) | NA | 134 | 27 (20.1) | NA | 1.42 [0.92; 2.22], 0.1145 | |
| KRAS: Wild | 262 | 70 (26.7) | NA | 130 | 16 (12.3) | NA | 2.12 [1.23; 3.66], 0.0058 | 0.0733 |
| KRAS: Mutant | 271 | 73 (26.9) | NA | 135 | 21 (15.6) | NA | 1.69 [1.04; 2.76], 0.0337 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 29 (30.9) | NA | 45 | 4 (8.9) | NA | 3.58 [1.24; 10.32], 0.0118 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 32 (26.9) | NA | 54 | 12 (22.2) | NA | 1.18 [0.60; 2.30], 0.6351 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 82 (25.6) | NA | 166 | 21 (12.7) | NA | 1.86 [1.15; 3.02], 0.0107 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 343 (64.4) | 1.7 [1.3; 1.9] | 265 | 123 (46.4) | 3.0 [2.2; .] | 1.38 [1.12; 1.70], 0.0021 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 196 (65.6) | 1.5 [1.1; 1.9] | 147 | 68 (46.3) | 3.7 [2.0; .] | 1.41 [1.07; 1.87], 0.0151 | 0.0621 |
| Age: >= 65 years | 234 | 147 (62.8) | 1.9 [1.3; 2.7] | 118 | 55 (46.6) | 2.7 [1.8; .] | 1.30 [0.95; 1.78], 0.1015 | |
| Age: <70 years | 405 | 264 (65.2) | 1.5 [1.2; 1.9] | 209 | 101 (48.3) | 2.7 [1.9; .] | 1.36 [1.08; 1.72], 0.0088 | 0.5079 |
| Age: >= 70 years | 128 | 79 (61.7) | 2.1 [1.2; 2.9] | 56 | 22 (39.3) | NA | 1.44 [0.89; 2.34], 0.1387 | |
| Gender: Male | 326 | 215 (66.0) | 1.6 [1.2; 1.9] | 164 | 72 (43.9) | 3.7 [2.6; .] | 1.53 [1.17; 2.01], 0.0018 | 0.0004 |
| Gender: Female | 207 | 128 (61.8) | 1.9 [1.2; 2.5] | 101 | 51 (50.5) | 2.2 [1.4; .] | 1.16 [0.83; 1.62], 0.3846 | |
| Region: Asia | 178 | 107 (60.1) | 2.0 [1.3; 2.8] | 88 | 33 (37.5) | NA | 1.81 [1.22; 2.68], 0.0028 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 236 (66.5) | 1.4 [1.2; 1.9] | 177 | 90 (50.8) | 2.3 [1.4; 3.7] | 1.24 [0.97; 1.58], 0.0893 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 179 (66.3) | 1.4 [1.0; 1.9] | 131 | 64 (48.9) | 2.6 [1.6; .] | 1.27 [0.95; 1.70], 0.0994 | 0.0610 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 164 (62.4) | 1.9 [1.4; 2.4] | 134 | 59 (44.0) | 3.3 [2.2; .] | 1.50 [1.11; 2.02], 0.0078 | |
| KRAS: Wild | 262 | 159 (60.7) | 2.0 [1.4; 2.6] | 130 | 63 (48.5) | 2.8 [1.6; .] | 1.20 [0.90; 1.61], 0.2197 | 0.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 184 (67.9) | 1.4 [1.0; 1.9] | 135 | 60 (44.4) | 3.7 [2.2; .] | 1.58 [1.18; 2.12], 0.0021 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 68 (72.3) | 1.3 [1.0; 1.9] | 45 | 18 (40.0) | NA | 1.72 [1.00; 2.95], 0.0480 | 0.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 65 (54.6) | 2.2 [1.3; 5.9] | 54 | 26 (48.1) | 3.3 [1.4; .] | 1.10 [0.69; 1.75], 0.6860 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 210 (65.6) | 1.6 [1.2; 2.1] | 166 | 79 (47.6) | 2.8 [2.2; .] | 1.36 [1.05; 1.76], 0.0213 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Asthenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 82 (15.4) | NA | 265 | 21 (7.9) | NA | 1.67 [1.03; 2.73], 0.0360 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 46 (15.4) | NA | 147 | 11 (7.5) | NA | 1.72 [0.88; 3.35], 0.1083 | 0.4016 |
| Age: >= 65 years | 234 | 36 (15.4) | NA | 118 | 10 (8.5) | NA | 1.64 [0.80; 3.37], 0.1716 | |
| Age: <70 years | 405 | 63 (15.6) | NA | 209 | 18 (8.6) | NA | 1.67 [0.98; 2.84], 0.0565 | 0.1286 |
| Age: >= 70 years | 128 | 19 (14.8) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 1.77 [0.49; 6.40], 0.3784 | |
| Gender: Male | 326 | 50 (15.3) | NA | 164 | 15 (9.1) | NA | 1.46 [0.81; 2.62], 0.2042 | 0.0489 |
| Gender: Female | 207 | 32 (15.5) | NA | 101 | 6 (5.9) | NA | 2.19 [0.90; 5.31], 0.0750 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9991 |
| Region: Western | 355 | 82 (23.1) | NA | 177 | 21 (11.9) | NA | 1.67 [1.03; 2.73], 0.0360 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 78 (28.9) | NA | 131 | 21 (16.0) | NA | 1.57 [0.96; 2.56], 0.0701 | 0.9543 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 4 (1.5) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2726 | |
| KRAS: Wild | 262 | 34 (13.0) | NA | 130 | 11 (8.5) | NA | 1.35 [0.68; 2.70], 0.3915 | 0.0045 |
| KRAS: Mutant | 271 | 48 (17.7) | NA | 135 | 10 (7.4) | NA | 2.03 [1.02; 4.04], 0.0409 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 16 (17.0) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 2.09 [0.59; 7.42], 0.2463 | 0.2496 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 13 (10.9) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 1.77 [0.50; 6.29], 0.3711 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 53 (16.6) | NA | 166 | 15 (9.0) | NA | 1.61 [0.90; 2.89], 0.1044 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Fatigue

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 171 (32.1) | NA | 265 | 47 (17.7) | NA | 1.75 [1.26; 2.42], 0.0007 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 96 (32.1) | NA | 147 | 29 (19.7) | NA | 1.64 [1.08; 2.50], 0.0193 | 0.1135 |
| Age: >= 65 years | 234 | 75 (32.1) | NA | 118 | 18 (15.3) | NA | 1.94 [1.15; 3.26], 0.0115 | |
| Age: <70 years | 405 | 128 (31.6) | NA | 209 | 38 (18.2) | NA | 1.74 [1.21; 2.51], 0.0027 | 0.5443 |
| Age: >= 70 years | 128 | 43 (33.6) | NA | 56 | 9 (16.1) | NA | 1.83 [0.88; 3.82], 0.1020 | |
| Gender: Male | 326 | 105 (32.2) | NA | 164 | 23 (14.0) | NA | 2.28 [1.44; 3.59], 0.0003 | <.0001 |
| Gender: Female | 207 | 66 (31.9) | NA | 101 | 24 (23.8) | NA | 1.26 [0.78; 2.04], 0.3342 | |
| Region: Asia | 178 | 70 (39.3) | NA | 88 | 10 (11.4) | NA | 3.85 [1.98; 7.50], <.0001 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 101 (28.5) | NA | 177 | 37 (20.9) | NA | 1.21 [0.82; 1.77], 0.3334 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 60 (22.2) | NA | 131 | 21 (16.0) | NA | 1.28 [0.78; 2.11], 0.3315 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 111 (42.2) | 5.6 [3.0; .] | 134 | 26 (19.4) | NA | 2.21 [1.44; 3.41], 0.0002 | |
| KRAS: Wild | 262 | 84 (32.1) | NA | 130 | 22 (16.9) | NA | 1.76 [1.10; 2.83], 0.0173 | 0.5517 |
| KRAS: Mutant | 271 | 87 (32.1) | NA | 135 | 25 (18.5) | NA | 1.73 [1.11; 2.72], 0.0152 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 32 (34.0) | NA | 45 | 9 (20.0) | NA | 1.51 [0.71; 3.23], 0.2797 | 0.0013 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 38 (31.9) | NA | 54 | 6 (11.1) | NA | 3.04 [1.27; 7.24], 0.0085 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 101 (31.6) | NA | 166 | 32 (19.3) | NA | 1.49 [1.00; 2.23], 0.0508 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Malaise

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 23 (4.3) | NA | 265 | 6 (2.3) | NA | 1.73 [0.70; 4.29], 0.2312 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 12 (4.0) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 2.54 [0.55; 11.62], 0.2142 | 0.0253 |
| Age: >= 65 years | 234 | 11 (4.7) | NA | 118 | 4 (3.4) | NA | 1.32 [0.42; 4.16], 0.6332 | |
| Age: <70 years | 405 | 16 (4.0) | NA | 209 | 5 (2.4) | NA | 1.32 [0.47; 3.68], 0.5924 | 0.2086 |
| Age: >= 70 years | 128 | 7 (5.5) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 2.94 [0.36; 24.23], 0.2933 | |
| Gender: Male | 326 | 14 (4.3) | NA | 164 | 4 (2.4) | NA | 1.70 [0.56; 5.20], 0.3471 | 0.6520 |
| Gender: Female | 207 | 9 (4.3) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 1.52 [0.31; 7.42], 0.5989 | |
| Region: Asia | 178 | 18 (10.1) | NA | 88 | 6 (6.8) | NA | 1.44 [0.57; 3.66], 0.4354 | 0.9713 |
| Region: Western | 355 | 5 (1.4) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1950 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 2 (0.7) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4552 | 0.9741 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 21 (8.0) | NA | 134 | 6 (4.5) | NA | 1.72 [0.69; 4.27], 0.2409 | |
| KRAS: Wild | 262 | 11 (4.2) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 4.57 [0.59; 35.61], 0.1112 | 0.0006 |
| KRAS: Mutant | 271 | 12 (4.4) | NA | 135 | 5 (3.7) | NA | 1.14 [0.39; 3.29], 0.8140 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 6 (6.4) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 1.35 [0.27; 6.87], 0.7153 | 0.7659 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5057 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 15 (4.7) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 1.61 [0.53; 4.94], 0.3967 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Mucosal inflammation

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 30 (5.6) | NA | 265 | 12 (4.5) | NA | 1.15 [0.58; 2.25], 0.6933 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 17 (5.7) | NA | 147 | 7 (4.8) | NA | 1.22 [0.50; 2.95], 0.6581 | 0.8899 |
| Age: >= 65 years | 234 | 13 (5.6) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 1.01 [0.35; 2.95], 0.9870 | |
| Age: <70 years | 405 | 24 (5.9) | NA | 209 | 10 (4.8) | NA | 1.27 [0.61; 2.68], 0.5220 | 0.9827 |
| Age: >= 70 years | 128 | 6 (4.7) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 1.16 [0.22; 6.02], 0.8613 | |
| Gender: Male | 326 | 17 (5.2) | NA | 164 | 9 (5.5) | NA | 0.86 [0.38; 1.95], 0.7087 | 0.0096 |
| Gender: Female | 207 | 13 (6.3) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 2.09 [0.59; 7.41], 0.2408 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 0.37 [0.02; 6.29], 0.4761 | 0.0795 |
| Region: Western | 355 | 29 (8.2) | NA | 177 | 11 (6.2) | NA | 1.22 [0.61; 2.45], 0.5784 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 28 (10.4) | NA | 131 | 9 (6.9) | NA | 1.41 [0.66; 3.02], 0.3666 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 2 (0.8) | NA | 134 | 3 (2.2) | NA | 0.27 [0.04; 1.62], 0.1248 | |
| KRAS: Wild | 262 | 18 (6.9) | NA | 130 | 7 (5.4) | NA | 1.24 [0.52; 2.99], 0.6260 | 0.8005 |
| KRAS: Mutant | 271 | 12 (4.4) | NA | 135 | 5 (3.7) | NA | 1.01 [0.35; 2.91], 0.9823 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 5 (5.3) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 0.90 [0.16; 5.03], 0.9031 | 0.0010 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 5 (4.2) | NA | 54 | 4 (7.4) | NA | 0.43 [0.11; 1.71], 0.2152 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 20 (6.3) | NA | 166 | 6 (3.6) | NA | 1.64 [0.65; 4.09], 0.2869 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 52 (9.8) | NA | 265 | 25 (9.4) | NA | 0.90 [0.55; 1.46], 0.6637 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 28 (9.4) | NA | 147 | 13 (8.8) | NA | 0.97 [0.50; 1.88], 0.9303 | 0.4487 |
| Age: >= 65 years | 234 | 24 (10.3) | NA | 118 | 12 (10.2) | NA | 0.81 [0.40; 1.66], 0.5682 | |
| Age: <70 years | 405 | 39 (9.6) | NA | 209 | 20 (9.6) | NA | 0.95 [0.55; 1.63], 0.8482 | 0.8817 |
| Age: >= 70 years | 128 | 13 (10.2) | NA | 56 | 5 (8.9) | NA | 0.78 [0.27; 2.31], 0.6553 | |
| Gender: Male | 326 | 26 (8.0) | NA | 164 | 15 (9.1) | NA | 0.80 [0.42; 1.51], 0.4822 | 0.1501 |
| Gender: Female | 207 | 26 (12.6) | NA | 101 | 10 (9.9) | NA | 1.14 [0.54; 2.40], 0.7319 | |
| Region: Asia | 178 | 15 (8.4) | NA | 88 | 7 (8.0) | NA | 0.94 [0.38; 2.33], 0.8936 | 0.6790 |
| Region: Western | 355 | 37 (10.4) | NA | 177 | 18 (10.2) | NA | 0.88 [0.50; 1.56], 0.6672 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 25 (9.3) | NA | 131 | 12 (9.2) | NA | 0.89 [0.45; 1.79], 0.7458 | 0.6739 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 27 (10.3) | NA | 134 | 13 (9.7) | NA | 0.89 [0.46; 1.75], 0.7440 | |
| KRAS: Wild | 262 | 30 (11.5) | NA | 130 | 17 (13.1) | NA | 0.74 [0.40; 1.34], 0.3142 | 0.0154 |
| KRAS: Mutant | 271 | 22 (8.1) | NA | 135 | 8 (5.9) | NA | 1.26 [0.56; 2.85], 0.5805 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 8 (8.5) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 2.23 [0.47; 10.54], 0.3005 | 0.0002 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 10 (8.4) | NA | 54 | 8 (14.8) | NA | 0.44 [0.17; 1.18], 0.0939 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 34 (10.6) | NA | 166 | 15 (9.0) | NA | 0.98 [0.53; 1.82], 0.9577 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Pyrexia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 92 (17.3) | NA | 265 | 36 (13.6) | NA | 1.03 [0.69; 1.52], 0.8982 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 53 (17.7) | NA | 147 | 19 (12.9) | NA | 1.18 [0.69; 2.02], 0.5336 | 0.0438 |
| Age: >= 65 years | 234 | 39 (16.7) | NA | 118 | 17 (14.4) | NA | 0.88 [0.48; 1.59], 0.6634 | |
| Age: <70 years | 405 | 67 (16.5) | NA | 209 | 30 (14.4) | NA | 0.96 [0.62; 1.49], 0.8582 | 0.0584 |
| Age: >= 70 years | 128 | 25 (19.5) | NA | 56 | 6 (10.7) | NA | 1.46 [0.58; 3.70], 0.4231 | |
| Gender: Male | 326 | 55 (16.9) | NA | 164 | 21 (12.8) | NA | 1.07 [0.64; 1.78], 0.8051 | 0.2168 |
| Gender: Female | 207 | 37 (17.9) | NA | 101 | 15 (14.9) | NA | 0.93 [0.50; 1.75], 0.8280 | |
| Region: Asia | 178 | 41 (23.0) | NA | 88 | 13 (14.8) | NA | 1.36 [0.72; 2.57], 0.3344 | 0.0079 |
| Region: Western | 355 | 51 (14.4) | NA | 177 | 23 (13.0) | NA | 0.84 [0.51; 1.39], 0.4962 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 42 (15.6) | NA | 131 | 18 (13.7) | NA | 0.82 [0.46; 1.45], 0.4913 | 0.0806 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 50 (19.0) | NA | 134 | 18 (13.4) | NA | 1.24 [0.72; 2.15], 0.4378 | |
| KRAS: Wild | 262 | 41 (15.6) | NA | 130 | 19 (14.6) | NA | 0.81 [0.46; 1.41], 0.4549 | 0.0126 |
| KRAS: Mutant | 271 | 51 (18.8) | NA | 135 | 17 (12.6) | NA | 1.28 [0.73; 2.24], 0.3871 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 20 (21.3) | NA | 45 | 5 (11.1) | NA | 1.45 [0.53; 3.95], 0.4702 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 19 (16.0) | NA | 54 | 12 (22.2) | NA | 0.50 [0.23; 1.08], 0.0719 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 53 (16.6) | NA | 166 | 19 (11.4) | NA | 1.13 [0.66; 1.94], 0.6473 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Hepatobiliary disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 25 (4.7) | NA | 265 | 13 (4.9) | NA | 0.78 [0.39; 1.53], 0.4666 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 15 (5.0) | NA | 147 | 8 (5.4) | NA | 0.81 [0.34; 1.93], 0.6360 | 0.7995 |
| Age: >= 65 years | 234 | 10 (4.3) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 0.74 [0.24; 2.31], 0.6034 | |
| Age: <70 years | 405 | 19 (4.7) | NA | 209 | 10 (4.8) | NA | 0.85 [0.39; 1.84], 0.6795 | 0.3344 |
| Age: >= 70 years | 128 | 6 (4.7) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 0.41 [0.08; 2.12], 0.2727 | |
| Gender: Male | 326 | 20 (6.1) | 12.5 [12.5; .] | 164 | 8 (4.9) | NA | 1.08 [0.47; 2.48], 0.8478 | 0.0001 |
| Gender: Female | 207 | 5 (2.4) | NA | 101 | 5 (5.0) | NA | 0.41 [0.11; 1.49], 0.1635 | |
| Region: Asia | 178 | 6 (3.4) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 2.25 [0.27; 19.02], 0.4448 | 0.0023 |
| Region: Western | 355 | 19 (5.4) | NA | 177 | 12 (6.8) | NA | 0.65 [0.31; 1.36], 0.2491 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 14 (5.2) | NA | 131 | 7 (5.3) | NA | 0.84 [0.34; 2.11], 0.7139 | 0.8449 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 11 (4.2) | NA | 134 | 6 (4.5) | NA | 0.72 [0.26; 1.98], 0.5199 | |
| KRAS: Wild | 262 | 14 (5.3) | NA | 130 | 5 (3.8) | NA | 1.07 [0.38; 3.02], 0.9012 | 0.0076 |
| KRAS: Mutant | 271 | 11 (4.1) | NA | 135 | 8 (5.9) | NA | 0.59 [0.24; 1.48], 0.2591 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 4 (4.3) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 0.78 [0.14; 4.33], 0.7759 | 0.3912 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | 12.5 [12.5; .] | 54 | 2 (3.7) | NA | 0.70 [0.12; 3.97], 0.6896 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 15 (4.7) | NA | 166 | 9 (5.4) | NA | 0.71 [0.30; 1.64], 0.4158 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Infections and infestations

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 115 (21.6) | NA | 265 | 29 (10.9) | NA | 1.49 [0.98; 2.25], 0.0597 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 62 (20.7) | NA | 147 | 13 (8.8) | NA | 1.95 [1.06; 3.58], 0.0279 | 0.0007 |
| Age: >= 65 years | 234 | 53 (22.6) | NA | 118 | 16 (13.6) | 5.8 [3.6; 5.8] | 1.07 [0.60; 1.93], 0.8117 | |
| Age: <70 years | 405 | 85 (21.0) | NA | 209 | 24 (11.5) | NA | 1.45 [0.91; 2.30], 0.1123 | 0.4628 |
| Age: >= 70 years | 128 | 30 (23.4) | 8.5 [6.9; .] | 56 | 5 (8.9) | 5.8 [3.6; 5.8] | 1.52 [0.56; 4.13], 0.4057 | |
| Gender: Male | 326 | 61 (18.7) | NA | 164 | 20 (12.2) | NA | 1.22 [0.73; 2.04], 0.4497 | 0.0011 |
| Gender: Female | 207 | 54 (26.1) | 8.5 [5.8; .] | 101 | 9 (8.9) | NA | 2.10 [1.02; 4.35], 0.0407 | |
| Region: Asia | 178 | 42 (23.6) | NA | 88 | 12 (13.6) | 5.8 [5.8; .] | 1.32 [0.69; 2.54], 0.4001 | 0.3158 |
| Region: Western | 355 | 73 (20.6) | NA | 177 | 17 (9.6) | NA | 1.61 [0.94; 2.76], 0.0827 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 53 (19.6) | NA | 131 | 12 (9.2) | NA | 1.50 [0.79; 2.87], 0.2141 | 0.6053 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 62 (23.6) | NA | 134 | 17 (12.7) | NA | 1.49 [0.86; 2.56], 0.1513 | |
| KRAS: Wild | 262 | 54 (20.6) | NA | 130 | 17 (13.1) | NA | 1.24 [0.71; 2.16], 0.4489 | 0.0015 |
| KRAS: Mutant | 271 | 61 (22.5) | NA | 135 | 12 (8.9) | NA | 1.84 [0.98; 3.47], 0.0548 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 14 (14.9) | NA | 45 | 3 (6.7) | 5.8 [.; .] | 1.26 [0.35; 4.60], 0.7213 | 0.7029 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 21 (17.6) | NA | 54 | 5 (9.3) | NA | 1.74 [0.65; 4.66], 0.2678 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 80 (25.0) | NA | 166 | 21 (12.7) | NA | 1.53 [0.93; 2.49], 0.0892 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Infections and infestations - Nasopharyngitis

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 23 (4.3) | NA | 265 | 4 (1.5) | NA | 1.69 [0.57; 5.01], 0.3406 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 14 (4.7) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 2.24 [0.50; 10.09], 0.2799 | 0.1241 |
| Age: >= 65 years | 234 | 9 (3.8) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 1.33 [0.28; 6.43], 0.7184 | |
| Age: <70 years | 405 | 17 (4.2) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 2.73 [0.62; 12.07], 0.1695 | 0.0006 |
| Age: >= 70 years | 128 | 6 (4.7) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.67 [0.12; 3.86], 0.6531 | |
| Gender: Male | 326 | 12 (3.7) | NA | 164 | 3 (1.8) | NA | 1.30 [0.36; 4.75], 0.6858 | 0.0795 |
| Gender: Female | 207 | 11 (5.3) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 2.72 [0.33; 22.26], 0.3322 | |
| Region: Asia | 178 | 7 (3.9) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 1.12 [0.23; 5.49], 0.8893 | 0.0659 |
| Region: Western | 355 | 16 (4.5) | NA | 177 | 2 (1.1) | NA | 2.27 [0.50; 10.25], 0.2736 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 15 (5.6) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 1.94 [0.42; 8.98], 0.3904 | 0.2162 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 8 (3.0) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 1.25 [0.26; 6.02], 0.7831 | |
| KRAS: Wild | 262 | 9 (3.4) | NA | 130 | 2 (1.5) | NA | 1.53 [0.33; 7.22], 0.5850 | 0.2592 |
| KRAS: Mutant | 271 | 14 (5.2) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 1.84 [0.40; 8.50], 0.4272 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3461 | 0.0686 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 1.27 [0.26; 6.30], 0.7680 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 14 (4.4) | NA | 166 | 2 (1.2) | NA | 1.69 [0.37; 7.77], 0.4970 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Infections and infestations - Upper respiratory tract infection

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 17 (3.2) | NA | 265 | 4 (1.5) | NA | 1.71 [0.57; 5.14], 0.3369 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 8 (2.7) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 3.23 [0.40; 26.28], 0.2464 | 0.0206 |
| Age: >= 65 years | 234 | 9 (3.8) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 1.11 [0.29; 4.23], 0.8802 | |
| Age: <70 years | 405 | 13 (3.2) | NA | 209 | 4 (1.9) | NA | 1.26 [0.40; 3.96], 0.6902 | 0.9725 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1820 | |
| Gender: Male | 326 | 9 (2.8) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 3.32 [0.42; 26.59], 0.2303 | 0.0024 |
| Gender: Female | 207 | 8 (3.9) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 1.10 [0.28; 4.32], 0.8883 | |
| Region: Asia | 178 | 14 (7.9) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 2.75 [0.62; 12.29], 0.1678 | 0.0002 |
| Region: Western | 355 | 3 (0.8) | NA | 177 | 2 (1.1) | NA | 0.66 [0.11; 4.00], 0.6491 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.38 [0.02; 6.36], 0.4832 | 0.0020 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 16 (6.1) | NA | 134 | 3 (2.2) | NA | 2.16 [0.62; 7.53], 0.2147 | |
| KRAS: Wild | 262 | 8 (3.1) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 0.90 [0.23; 3.44], 0.8719 | 0.0109 |
| KRAS: Mutant | 271 | 9 (3.3) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 4.31 [0.54; 34.33], 0.1333 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.47 [0.03; 7.73], 0.5923 | 0.0363 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 3 (2.5) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3299 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 13 (4.1) | NA | 166 | 3 (1.8) | NA | 1.71 [0.48; 6.15], 0.4051 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Infections and infestations - Urinary tract infection

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 16 (3.0) | NA | 265 | 2 (0.8) | NA | 2.67 [0.60; 11.94], 0.1826 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 9 (3.0) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 3.31 [0.41; 26.76], 0.2347 | 0.5087 |
| Age: >= 65 years | 234 | 7 (3.0) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 1.84 [0.21; 16.49], 0.5803 | |
| Age: <70 years | 405 | 11 (2.7) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 2.29 [0.49; 10.61], 0.2768 | 0.9754 |
| Age: >= 70 years | 128 | 5 (3.9) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4994 | |
| Gender: Male | 326 | 6 (1.8) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 2.56 [0.30; 21.66], 0.3714 | 0.5340 |
| Gender: Female | 207 | 10 (4.8) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 2.39 [0.28; 20.37], 0.4107 | |
| Region: Asia | 178 | 3 (1.7) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2647 | 0.9708 |
| Region: Western | 355 | 13 (3.7) | NA | 177 | 2 (1.1) | NA | 2.04 [0.44; 9.44], 0.3506 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 8 (3.0) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 1.16 [0.23; 5.87], 0.8595 | 0.9743 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 8 (3.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0768 | |
| KRAS: Wild | 262 | 8 (3.1) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0854 | 0.9749 |
| KRAS: Mutant | 271 | 8 (3.0) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 1.19 [0.24; 5.99], 0.8290 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5716 | 0.1456 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.99 [0.10; 9.92], 0.9903 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 11 (3.4) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 3.93 [0.49; 31.27], 0.1636 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Injury, poisoning and procedural complications

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 19 (3.6) | NA | 265 | 6 (2.3) | NA | 1.07 [0.42; 2.75], 0.8917 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 5 (1.7) | NA | 147 | 3 (2.0) | NA | 0.67 [0.16; 2.87], 0.5923 | 0.0148 |
| Age: >= 65 years | 234 | 14 (6.0) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 1.50 [0.41; 5.43], 0.5365 | |
| Age: <70 years | 405 | 11 (2.7) | NA | 209 | 5 (2.4) | NA | 0.90 [0.31; 2.62], 0.8430 | 0.0349 |
| Age: >= 70 years | 128 | 8 (6.3) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 1.67 [0.19; 14.74], 0.6386 | |
| Gender: Male | 326 | 12 (3.7) | NA | 164 | 2 (1.2) | NA | 2.21 [0.49; 9.99], 0.2916 | 0.0001 |
| Gender: Female | 207 | 7 (3.4) | NA | 101 | 4 (4.0) | NA | 0.46 [0.11; 1.83], 0.2565 | |
| Region: Asia | 178 | 5 (2.8) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 0.94 [0.18; 4.99], 0.9434 | 0.4496 |
| Region: Western | 355 | 14 (3.9) | NA | 177 | 4 (2.3) | NA | 1.13 [0.36; 3.56], 0.8336 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0714 | 0.9700 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 10 (3.8) | NA | 134 | 6 (4.5) | NA | 0.63 [0.22; 1.79], 0.3848 | |
| KRAS: Wild | 262 | 12 (4.6) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 1.23 [0.33; 4.52], 0.7560 | 0.1371 |
| KRAS: Mutant | 271 | 7 (2.6) | NA | 135 | 3 (2.2) | NA | 0.90 [0.23; 3.60], 0.8827 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 1.11 [0.11; 10.92], 0.9271 | 0.0012 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 0.48 [0.07; 3.46], 0.4562 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 14 (4.4) | NA | 166 | 3 (1.8) | NA | 1.51 [0.42; 5.46], 0.5297 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 250 (46.9) | 4.5 [2.8; 5.4] | 265 | 73 (27.5) | NA | 2.09 [1.60; 2.73], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 132 (44.1) | 5.0 [3.1; .] | 147 | 42 (28.6) | NA | 1.86 [1.31; 2.66], 0.0005 | 0.0221 |
| Age: >= 65 years | 234 | 118 (50.4) | 2.9 [2.0; 5.1] | 118 | 31 (26.3) | NA | 2.26 [1.50; 3.42], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 181 (44.7) | 4.6 [2.9; .] | 209 | 59 (28.2) | NA | 1.87 [1.38; 2.53], <.0001 | 0.0223 |
| Age: >= 70 years | 128 | 69 (53.9) | 2.6 [1.5; 8.1] | 56 | 14 (25.0) | NA | 2.96 [1.63; 5.39], 0.0002 | |
| Gender: Male | 326 | 154 (47.2) | 3.0 [2.3; .] | 164 | 45 (27.4) | NA | 2.15 [1.53; 3.02], <.0001 | 0.1502 |
| Gender: Female | 207 | 96 (46.4) | 4.5 [2.8; .] | 101 | 28 (27.7) | 3.3 [2.8; .] | 1.96 [1.26; 3.06], 0.0025 | |
| Region: Asia | 178 | 145 (81.5) | 1.0 [1.0; 1.0] | 88 | 28 (31.8) | NA | 4.05 [2.69; 6.11], <.0001 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 105 (29.6) | NA | 177 | 45 (25.4) | NA | 1.01 [0.70; 1.44], 0.9688 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 67 (24.8) | NA | 131 | 25 (19.1) | NA | 1.10 [0.68; 1.77], 0.7066 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 183 (69.6) | 1.0 [1.0; 1.4] | 134 | 48 (35.8) | NA | 2.55 [1.85; 3.51], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 134 (51.1) | 2.9 [1.9; 5.1] | 130 | 42 (32.3) | 3.7 [3.3; .] | 1.83 [1.28; 2.62], 0.0007 | 0.1738 |
| KRAS: Mutant | 271 | 116 (42.8) | 4.6 [2.8; .] | 135 | 31 (23.0) | NA | 2.44 [1.63; 3.67], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 43 (45.7) | 5.0 [1.7; .] | 45 | 8 (17.8) | NA | 3.39 [1.56; 7.38], 0.0011 | 0.0126 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 58 (48.7) | 3.7 [1.8; .] | 54 | 16 (29.6) | 3.7 [3.7; .] | 1.97 [1.12; 3.45], 0.0164 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 149 (46.6) | 3.8 [2.8; 8.1] | 166 | 49 (29.5) | 3.3 [2.9; .] | 1.88 [1.35; 2.63], 0.0002 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Alanine aminotransferase increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 22 (4.1) | NA | 265 | 11 (4.2) | NA | 0.67 [0.31; 1.41], 0.2874 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 14 (4.7) | NA | 147 | 8 (5.4) | NA | 0.67 [0.27; 1.63], 0.3705 | 0.6689 |
| Age: >= 65 years | 234 | 8 (3.4) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 0.55 [0.13; 2.32], 0.4105 | |
| Age: <70 years | 405 | 19 (4.7) | NA | 209 | 10 (4.8) | NA | 0.70 [0.32; 1.55], 0.3803 | 0.4866 |
| Age: >= 70 years | 128 | 3 (2.3) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.33 [0.02; 4.86], 0.4027 | |
| Gender: Male | 326 | 9 (2.8) | NA | 164 | 8 (4.9) | NA | 0.50 [0.19; 1.30], 0.1475 | 0.0009 |
| Gender: Female | 207 | 13 (6.3) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 1.07 [0.27; 4.18], 0.9264 | |
| Region: Asia | 178 | 13 (7.3) | NA | 88 | 4 (4.5) | NA | 0.98 [0.31; 3.14], 0.9724 | 0.0016 |
| Region: Western | 355 | 9 (2.5) | NA | 177 | 7 (4.0) | NA | 0.48 [0.17; 1.33], 0.1515 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 4 (1.5) | NA | 131 | 5 (3.8) | NA | 0.33 [0.08; 1.29], 0.0947 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 18 (6.8) | NA | 134 | 6 (4.5) | NA | 1.00 [0.38; 2.58], 0.9932 | |
| KRAS: Wild | 262 | 13 (5.0) | NA | 130 | 5 (3.8) | NA | 0.80 [0.28; 2.35], 0.6889 | 0.0594 |
| KRAS: Mutant | 271 | 9 (3.3) | NA | 135 | 6 (4.4) | NA | 0.55 [0.19; 1.60], 0.2634 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 4 (4.3) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 0.95 [0.17; 5.25], 0.9535 | 0.0482 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 5 (4.2) | NA | 54 | 4 (7.4) | NA | 0.37 [0.09; 1.52], 0.1573 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 13 (4.1) | NA | 166 | 5 (3.0) | NA | 0.85 [0.29; 2.47], 0.7579 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Aspartate aminotransferase increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 23 (4.3) | NA | 265 | 14 (5.3) | NA | 0.59 [0.30; 1.16], 0.1227 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 14 (4.7) | NA | 147 | 8 (5.4) | NA | 0.67 [0.28; 1.63], 0.3720 | 0.4252 |
| Age: >= 65 years | 234 | 9 (3.8) | NA | 118 | 6 (5.1) | NA | 0.45 [0.15; 1.33], 0.1373 | |
| Age: <70 years | 405 | 19 (4.7) | NA | 209 | 11 (5.3) | NA | 0.66 [0.31; 1.42], 0.2832 | 0.0993 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 0.34 [0.07; 1.67], 0.1691 | |
| Gender: Male | 326 | 12 (3.7) | NA | 164 | 8 (4.9) | NA | 0.67 [0.27; 1.66], 0.3875 | 0.8384 |
| Gender: Female | 207 | 11 (5.3) | NA | 101 | 6 (5.9) | NA | 0.42 [0.14; 1.32], 0.1272 | |
| Region: Asia | 178 | 12 (6.7) | NA | 88 | 4 (4.5) | NA | 1.02 [0.32; 3.25], 0.9728 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 11 (3.1) | NA | 177 | 10 (5.6) | NA | 0.41 [0.17; 0.99], 0.0407 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 4 (1.5) | NA | 131 | 3 (2.3) | NA | 0.64 [0.14; 2.84], 0.5494 | 0.4139 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 19 (7.2) | NA | 134 | 11 (8.2) | NA | 0.63 [0.29; 1.37], 0.2413 | |
| KRAS: Wild | 262 | 13 (5.0) | NA | 130 | 6 (4.6) | NA | 0.71 [0.26; 1.92], 0.4977 | 0.0129 |
| KRAS: Mutant | 271 | 10 (3.7) | NA | 135 | 8 (5.9) | NA | 0.49 [0.18; 1.28], 0.1342 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 7 (7.4) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 2.64 [0.31; 22.24], 0.3539 | 0.0003 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 5 (4.2) | NA | 54 | 5 (9.3) | NA | 0.29 [0.08; 1.06], 0.0496 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 11 (3.4) | NA | 166 | 8 (4.8) | NA | 0.55 [0.22; 1.40], 0.2031 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Blood alkaline phosphatase increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 29 (5.4) | NA | 265 | 13 (4.9) | NA | 0.89 [0.46; 1.74], 0.7380 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 18 (6.0) | NA | 147 | 6 (4.1) | NA | 1.24 [0.49; 3.18], 0.6481 | 0.0028 |
| Age: >= 65 years | 234 | 11 (4.7) | NA | 118 | 7 (5.9) | NA | 0.52 [0.19; 1.43], 0.2007 | |
| Age: <70 years | 405 | 23 (5.7) | NA | 209 | 11 (5.3) | NA | 0.89 [0.43; 1.85], 0.7559 | 0.8691 |
| Age: >= 70 years | 128 | 6 (4.7) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.75 [0.14; 4.05], 0.7372 | |
| Gender: Male | 326 | 17 (5.2) | NA | 164 | 10 (6.1) | NA | 0.68 [0.31; 1.50], 0.3349 | 0.0087 |
| Gender: Female | 207 | 12 (5.8) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 1.32 [0.36; 4.83], 0.6783 | |
| Region: Asia | 178 | 13 (7.3) | NA | 88 | 7 (8.0) | NA | 0.73 [0.29; 1.86], 0.5058 | 0.1581 |
| Region: Western | 355 | 16 (4.5) | NA | 177 | 6 (3.4) | NA | 1.09 [0.42; 2.82], 0.8636 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 4 (1.5) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 0.66 [0.11; 3.98], 0.6495 | 0.5666 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 25 (9.5) | NA | 134 | 11 (8.2) | NA | 0.97 [0.47; 1.99], 0.9403 | |
| KRAS: Wild | 262 | 16 (6.1) | NA | 130 | 8 (6.2) | NA | 0.85 [0.36; 1.99], 0.7030 | 0.2671 |
| KRAS: Mutant | 271 | 13 (4.8) | NA | 135 | 5 (3.7) | NA | 0.97 [0.33; 2.79], 0.9493 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 6 (6.4) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 0.79 [0.19; 3.35], 0.7464 | 0.6605 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 1.19 [0.23; 6.23], 0.8368 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 17 (5.3) | NA | 166 | 8 (4.8) | NA | 0.92 [0.39; 2.16], 0.8474 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Blood bilirubin increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 25 (4.7) | NA | 265 | 9 (3.4) | NA | 1.17 [0.54; 2.53], 0.6970 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 14 (4.7) | NA | 147 | 4 (2.7) | NA | 1.77 [0.58; 5.42], 0.3078 | 0.0385 |
| Age: >= 65 years | 234 | 11 (4.7) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 0.67 [0.22; 2.04], 0.4749 | |
| Age: <70 years | 405 | 16 (4.0) | NA | 209 | 6 (2.9) | NA | 1.29 [0.50; 3.32], 0.5914 | 0.4313 |
| Age: >= 70 years | 128 | 9 (7.0) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 0.83 [0.20; 3.45], 0.7975 | |
| Gender: Male | 326 | 18 (5.5) | NA | 164 | 6 (3.7) | NA | 1.30 [0.51; 3.31], 0.5871 | 0.3008 |
| Gender: Female | 207 | 7 (3.4) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 0.95 [0.23; 3.94], 0.9384 | |
| Region: Asia | 178 | 17 (9.6) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 3.99 [0.92; 17.35], 0.0462 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 8 (2.3) | NA | 177 | 7 (4.0) | NA | 0.39 [0.13; 1.13], 0.0731 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 6 (2.2) | NA | 131 | 4 (3.1) | NA | 0.57 [0.15; 2.13], 0.3958 | 0.0002 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 19 (7.2) | NA | 134 | 5 (3.7) | NA | 1.72 [0.63; 4.66], 0.2806 | |
| KRAS: Wild | 262 | 15 (5.7) | NA | 130 | 6 (4.6) | NA | 0.94 [0.36; 2.47], 0.8961 | 0.2602 |
| KRAS: Mutant | 271 | 10 (3.7) | NA | 135 | 3 (2.2) | NA | 1.65 [0.45; 6.06], 0.4455 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 5 (5.3) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 1.97 [0.22; 17.83], 0.5397 | 0.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 0.16 [0.01; 2.04], 0.1203 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 19 (5.9) | NA | 166 | 6 (3.6) | NA | 1.37 [0.54; 3.49], 0.5016 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Blood creatinine increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 17 (3.2) | NA | 265 | 6 (2.3) | NA | 1.09 [0.43; 2.81], 0.8512 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 9 (3.0) | NA | 147 | 3 (2.0) | NA | 1.05 [0.27; 4.05], 0.9389 | 0.5216 |
| Age: >= 65 years | 234 | 8 (3.4) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 0.95 [0.24; 3.75], 0.9392 | |
| Age: <70 years | 405 | 9 (2.2) | NA | 209 | 6 (2.9) | NA | 0.53 [0.18; 1.55], 0.2377 | 0.9690 |
| Age: >= 70 years | 128 | 8 (6.3) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0959 | |
| Gender: Male | 326 | 12 (3.7) | NA | 164 | 2 (1.2) | NA | 2.51 [0.56; 11.27], 0.2151 | <.0001 |
| Gender: Female | 207 | 5 (2.4) | NA | 101 | 4 (4.0) | NA | 0.36 [0.09; 1.51], 0.1476 | |
| Region: Asia | 178 | 11 (6.2) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 2.01 [0.44; 9.25], 0.3593 | 0.0003 |
| Region: Western | 355 | 6 (1.7) | NA | 177 | 4 (2.3) | NA | 0.63 [0.17; 2.26], 0.4723 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 3 (1.1) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 1.17 [0.12; 11.42], 0.8951 | 0.9326 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 14 (5.3) | NA | 134 | 5 (3.7) | NA | 1.06 [0.38; 3.01], 0.9077 | |
| KRAS: Wild | 262 | 7 (2.7) | NA | 130 | 5 (3.8) | NA | 0.51 [0.16; 1.64], 0.2499 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 10 (3.7) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 4.10 [0.52; 32.37], 0.1470 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.43 [0.03; 7.07], 0.5429 | 0.6568 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 1.19 [0.13; 10.97], 0.8760 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 11 (3.4) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 1.10 [0.34; 3.54], 0.8771 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - C-reactive protein increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 14 (2.6) | NA | 265 | 3 (1.1) | NA | 2.06 [0.59; 7.23], 0.2481 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 6 (2.0) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 3.09 [0.37; 25.74], 0.2713 | 0.3453 |
| Age: >= 65 years | 234 | 8 (3.4) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 1.43 [0.29; 6.97], 0.6582 | |
| Age: <70 years | 405 | 11 (2.7) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 5.32 [0.68; 41.42], 0.0743 | <.0001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 3 (2.3) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.43 [0.06; 3.09], 0.3905 | |
| Gender: Male | 326 | 8 (2.5) | NA | 164 | 2 (1.2) | NA | 1.72 [0.36; 8.17], 0.4880 | 0.5653 |
| Gender: Female | 207 | 6 (2.9) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 3.08 [0.36; 26.14], 0.2779 | |
| Region: Asia | 178 | 12 (6.7) | NA | 88 | 3 (3.4) | NA | 1.75 [0.49; 6.25], 0.3855 | 0.9711 |
| Region: Western | 355 | 2 (0.6) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3298 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 2 (0.7) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3320 | 0.9791 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 12 (4.6) | NA | 134 | 3 (2.2) | NA | 1.83 [0.51; 6.58], 0.3466 | |
| KRAS: Wild | 262 | 6 (2.3) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 0.80 [0.20; 3.22], 0.7548 | 0.9727 |
| KRAS: Mutant | 271 | 8 (3.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0471 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 5 (5.3) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2070 | 0.9991 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 5 (4.2) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1407 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 4 (1.3) | NA | 166 | 3 (1.8) | NA | 0.60 [0.13; 2.72], 0.5054 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Lymphocyte count decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 17 (3.2) | NA | 265 | 2 (0.8) | NA | 3.74 [0.86; 16.37], 0.0601 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 8 (2.7) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 1.91 [0.40; 9.09], 0.4075 | 0.9747 |
| Age: >= 65 years | 234 | 9 (3.8) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0684 | |
| Age: <70 years | 405 | 10 (2.5) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 2.27 [0.49; 10.52], 0.2802 | 0.9738 |
| Age: >= 70 years | 128 | 7 (5.5) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0672 | |
| Gender: Male | 326 | 13 (4.0) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0162 | 0.9685 |
| Gender: Female | 207 | 4 (1.9) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 0.87 [0.16; 4.74], 0.8703 | |
| Region: Asia | 178 | 10 (5.6) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 2.57 [0.56; 11.79], 0.2068 | 0.9746 |
| Region: Western | 355 | 7 (2.0) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1316 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 5 (1.9) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2675 | 0.9771 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 12 (4.6) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 3.16 [0.70; 14.16], 0.1127 | |
| KRAS: Wild | 262 | 8 (3.1) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 2.89 [0.35; 23.58], 0.3007 | 0.6250 |
| KRAS: Mutant | 271 | 9 (3.3) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 4.63 [0.58; 36.84], 0.1115 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 5 (5.3) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 2.10 [0.24; 18.24], 0.4924 | 0.9989 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1115 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 11 (3.4) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0263 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Neutrophil count decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 114 (21.4) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 60.01 [8.37; 430.14], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 59 (19.7) | 11.6 [11.6; .] | 147 | 1 (0.7) | NA | 31.75 [4.39; 229.58], <.0001 | 0.9498 |
| Age: >= 65 years | 234 | 55 (23.5) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 81 (20.0) | 11.6 [11.6; .] | 209 | 1 (0.5) | NA | 42.92 [5.96; 308.97], <.0001 | 0.9487 |
| Age: >= 70 years | 128 | 33 (25.8) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 68 (20.9) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 37.43 [5.19; 269.99], <.0001 | 0.9319 |
| Gender: Female | 207 | 46 (22.2) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 92 (51.7) | 2.8 [1.9; 3.9] | 88 | 1 (1.1) | NA | 52.52 [7.31; 377.17], <.0001 | 0.9550 |
| Region: Western | 355 | 22 (6.2) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0065 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 16 (5.9) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0236 | 0.9478 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 98 (37.3) | 7.5 [3.9; 11.6] | 134 | 1 (0.7) | NA | 51.62 [7.19; 370.39], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 59 (22.5) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 28.95 [4.01; 209.06], <.0001 | 0.9462 |
| KRAS: Mutant | 271 | 55 (20.3) | 11.6 [11.6; .] | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 20 (21.3) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0004 | 0.9963 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 27 (22.7) | 7.5 [7.5; 11.6] | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0005 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 67 (20.9) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 38.59 [5.35; 278.48], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Platelet count decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 76 (14.3) | 15.6 [.; .] | 265 | 6 (2.3) | NA | 6.06 [2.63; 13.98], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 29 (9.7) | NA | 147 | 3 (2.0) | NA | 4.77 [1.44; 15.79], 0.0049 | 0.2077 |
| Age: >= 65 years | 234 | 47 (20.1) | 15.6 [.; .] | 118 | 3 (2.5) | NA | 6.94 [2.15; 22.45], 0.0002 | |
| Age: <70 years | 405 | 46 (11.4) | NA | 209 | 5 (2.4) | NA | 4.36 [1.73; 11.04], 0.0007 | 0.0330 |
| Age: >= 70 years | 128 | 30 (23.4) | 15.6 [8.1; 15.6] | 56 | 1 (1.8) | NA | 12.22 [1.65; 90.61], 0.0018 | |
| Gender: Male | 326 | 51 (15.6) | NA | 164 | 4 (2.4) | NA | 6.63 [2.39; 18.41], <.0001 | 0.4642 |
| Gender: Female | 207 | 25 (12.1) | 15.6 [.; .] | 101 | 2 (2.0) | NA | 4.79 [1.11; 20.60], 0.0203 | |
| Region: Asia | 178 | 59 (33.1) | 8.0 [6.2; 15.6] | 88 | 2 (2.3) | NA | 15.63 [3.81; 64.07], <.0001 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 17 (4.8) | NA | 177 | 4 (2.3) | NA | 1.38 [0.45; 4.23], 0.5697 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 13 (4.8) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 1.96 [0.42; 9.03], 0.3815 | 0.0015 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 63 (24.0) | 15.6 [8.1; 15.6] | 134 | 4 (3.0) | NA | 7.76 [2.82; 21.36], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 39 (14.9) | 15.6 [.; .] | 130 | 4 (3.1) | NA | 4.10 [1.45; 11.55], 0.0039 | 0.0563 |
| KRAS: Mutant | 271 | 37 (13.7) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 10.06 [2.42; 41.85], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 11 (11.7) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 5.72 [0.73; 45.07], 0.0624 | 0.8355 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 16 (13.4) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 5.74 [0.75; 43.95], 0.0570 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 49 (15.3) | 15.6 [.; .] | 166 | 4 (2.4) | NA | 5.83 [2.09; 16.25], 0.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Weight decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 39 (7.3) | NA | 265 | 27 (10.2) | NA | 0.50 [0.30; 0.83], 0.0064 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 18 (6.0) | NA | 147 | 15 (10.2) | NA | 0.45 [0.22; 0.92], 0.0243 | 0.2485 |
| Age: >= 65 years | 234 | 21 (9.0) | NA | 118 | 12 (10.2) | NA | 0.46 [0.21; 0.99], 0.0431 | |
| Age: <70 years | 405 | 27 (6.7) | NA | 209 | 22 (10.5) | NA | 0.46 [0.26; 0.83], 0.0082 | 0.1434 |
| Age: >= 70 years | 128 | 12 (9.4) | NA | 56 | 5 (8.9) | NA | 0.69 [0.23; 2.06], 0.5008 | |
| Gender: Male | 326 | 26 (8.0) | NA | 164 | 16 (9.8) | NA | 0.56 [0.30; 1.06], 0.0734 | 0.0034 |
| Gender: Female | 207 | 13 (6.3) | NA | 101 | 11 (10.9) | NA | 0.36 [0.15; 0.87], 0.0187 | |
| Region: Asia | 178 | 12 (6.7) | NA | 88 | 7 (8.0) | NA | 0.50 [0.19; 1.32], 0.1572 | 0.1424 |
| Region: Western | 355 | 27 (7.6) | NA | 177 | 20 (11.3) | NA | 0.50 [0.27; 0.90], 0.0199 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 19 (7.0) | NA | 131 | 13 (9.9) | NA | 0.54 [0.26; 1.12], 0.0930 | 0.6739 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 20 (7.6) | NA | 134 | 14 (10.4) | NA | 0.46 [0.23; 0.94], 0.0291 | |
| KRAS: Wild | 262 | 22 (8.4) | NA | 130 | 16 (12.3) | NA | 0.53 [0.27; 1.02], 0.0523 | 0.4776 |
| KRAS: Mutant | 271 | 17 (6.3) | NA | 135 | 11 (8.1) | NA | 0.46 [0.21; 1.03], 0.0529 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.95 [0.09; 10.66], 0.9686 | 0.0196 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 12 (10.1) | NA | 54 | 6 (11.1) | NA | 0.72 [0.26; 1.99], 0.5262 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 24 (7.5) | NA | 166 | 20 (12.0) | NA | 0.42 [0.23; 0.78], 0.0048 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - White blood cell count decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 123 (23.1) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 61 (20.4) | NA | 147 | 1 (0.7) | 10.2 [.; .] | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9468 |
| Age: >= 65 years | 234 | 62 (26.5) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 85 (21.0) | NA | 209 | 1 (0.5) | 10.2 [.; .] | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9458 |
| Age: >= 70 years | 128 | 38 (29.7) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 75 (23.0) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9281 |
| Gender: Female | 207 | 48 (23.2) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 106 (59.6) | 1.9 [1.4; 2.9] | 88 | 1 (1.1) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9568 |
| Region: Western | 355 | 17 (4.8) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0060 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 7 (2.6) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0896 | 0.9569 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 116 (44.1) | 4.2 [2.9; .] | 134 | 1 (0.7) | NA | 70.48 [9.84; 504.68], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 68 (26.0) | NA | 130 | 1 (0.8) | 10.2 [.; .] | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9442 |
| KRAS: Mutant | 271 | 55 (20.3) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 19 (20.2) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0001 | 0.9959 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 30 (25.2) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 74 (23.1) | NA | 166 | 1 (0.6) | 10.2 [.; .] | >999 [0.00; .], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 224 (42.0) | 7.9 [4.0; .] | 265 | 83 (31.3) | 7.9 [4.6; .] | 1.41 [1.09; 1.82], 0.0088 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 122 (40.8) | 7.5 [3.8; .] | 147 | 47 (32.0) | 7.9 [.; .] | 1.31 [0.93; 1.85], 0.1153 | 0.2980 |
| Age: >= 65 years | 234 | 102 (43.6) | 7.9 [3.4; .] | 118 | 36 (30.5) | 4.6 [4.6; .] | 1.47 [0.99; 2.17], 0.0516 | |
| Age: <70 years | 405 | 169 (41.7) | 7.5 [3.8; .] | 209 | 69 (33.0) | 7.9 [.; .] | 1.31 [0.98; 1.74], 0.0629 | 0.0131 |
| Age: >= 70 years | 128 | 55 (43.0) | NA | 56 | 14 (25.0) | 4.6 [4.6; .] | 2.02 [1.11; 3.68], 0.0195 | |
| Gender: Male | 326 | 131 (40.2) | 7.9 [3.9; .] | 164 | 48 (29.3) | 7.9 [4.6; .] | 1.42 [1.02; 1.99], 0.0379 | 0.3528 |
| Gender: Female | 207 | 93 (44.9) | 7.5 [2.3; .] | 101 | 35 (34.7) | NA | 1.36 [0.91; 2.04], 0.1336 | |
| Region: Asia | 178 | 93 (52.2) | 2.6 [1.5; 7.9] | 88 | 35 (39.8) | 4.6 [2.5; .] | 1.54 [1.04; 2.29], 0.0307 | 0.4366 |
| Region: Western | 355 | 131 (36.9) | NA | 177 | 48 (27.1) | NA | 1.31 [0.94; 1.84], 0.1107 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 90 (33.3) | NA | 131 | 27 (20.6) | NA | 1.46 [0.95; 2.26], 0.0836 | 0.1146 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 134 (51.0) | 2.6 [2.0; 7.9] | 134 | 56 (41.8) | 4.6 [2.5; .] | 1.35 [0.98; 1.86], 0.0627 | |
| KRAS: Wild | 262 | 101 (38.5) | NA | 130 | 40 (30.8) | 7.9 [4.6; 7.9] | 1.21 [0.83; 1.75], 0.3191 | 0.0398 |
| KRAS: Mutant | 271 | 123 (45.4) | 4.7 [2.5; .] | 135 | 43 (31.9) | NA | 1.60 [1.12; 2.27], 0.0085 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 47 (50.0) | 2.6 [1.4; .] | 45 | 12 (26.7) | NA | 1.95 [1.02; 3.72], 0.0395 | 0.0009 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 52 (43.7) | NA | 54 | 17 (31.5) | NA | 1.59 [0.91; 2.77], 0.0972 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 125 (39.1) | NA | 166 | 54 (32.5) | 4.6 [3.7; 7.9] | 1.14 [0.82; 1.57], 0.4436 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 191 (35.8) | NA | 265 | 66 (24.9) | NA | 1.51 [1.13; 2.00], 0.0046 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 102 (34.1) | NA | 147 | 39 (26.5) | NA | 1.29 [0.89; 1.88], 0.1745 | 0.0185 |
| Age: >= 65 years | 234 | 89 (38.0) | NA | 118 | 27 (22.9) | NA | 1.71 [1.10; 2.67], 0.0164 | |
| Age: <70 years | 405 | 146 (36.0) | NA | 209 | 56 (26.8) | NA | 1.38 [1.01; 1.88], 0.0449 | 0.0147 |
| Age: >= 70 years | 128 | 45 (35.2) | NA | 56 | 10 (17.9) | NA | 2.34 [1.16; 4.71], 0.0142 | |
| Gender: Male | 326 | 112 (34.4) | NA | 164 | 37 (22.6) | NA | 1.58 [1.09; 2.31], 0.0158 | 0.1171 |
| Gender: Female | 207 | 79 (38.2) | NA | 101 | 29 (28.7) | NA | 1.34 [0.87; 2.08], 0.1868 | |
| Region: Asia | 178 | 86 (48.3) | 3.9 [2.2; .] | 88 | 28 (31.8) | NA | 1.78 [1.15; 2.74], 0.0083 | 0.0556 |
| Region: Western | 355 | 105 (29.6) | NA | 177 | 38 (21.5) | NA | 1.31 [0.90; 1.92], 0.1542 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 76 (28.1) | NA | 131 | 23 (17.6) | NA | 1.44 [0.90; 2.31], 0.1279 | 0.7188 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 115 (43.7) | 7.9 [2.6; .] | 134 | 43 (32.1) | NA | 1.52 [1.07; 2.18], 0.0202 | |
| KRAS: Wild | 262 | 80 (30.5) | NA | 130 | 32 (24.6) | NA | 1.18 [0.78; 1.79], 0.4347 | 0.0019 |
| KRAS: Mutant | 271 | 111 (41.0) | NA | 135 | 34 (25.2) | NA | 1.82 [1.23; 2.69], 0.0022 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 39 (41.5) | 6.9 [2.4; .] | 45 | 10 (22.2) | NA | 1.97 [0.97; 4.00], 0.0577 | 0.0963 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 44 (37.0) | NA | 54 | 15 (27.8) | NA | 1.53 [0.85; 2.78], 0.1560 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 108 (33.8) | NA | 166 | 41 (24.7) | NA | 1.33 [0.92; 1.92], 0.1222 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 19 (3.6) | NA | 265 | 8 (3.0) | NA | 1.15 [0.50; 2.64], 0.7430 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 11 (3.7) | NA | 147 | 6 (4.1) | NA | 0.93 [0.34; 2.51], 0.8818 | 0.0291 |
| Age: >= 65 years | 234 | 8 (3.4) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 1.72 [0.36; 8.28], 0.4919 | |
| Age: <70 years | 405 | 13 (3.2) | NA | 209 | 8 (3.8) | NA | 0.79 [0.33; 1.93], 0.6095 | 0.9632 |
| Age: >= 70 years | 128 | 6 (4.7) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1054 | |
| Gender: Male | 326 | 6 (1.8) | NA | 164 | 4 (2.4) | NA | 0.78 [0.22; 2.77], 0.6949 | 0.0243 |
| Gender: Female | 207 | 13 (6.3) | NA | 101 | 4 (4.0) | NA | 1.50 [0.48; 4.69], 0.4777 | |
| Region: Asia | 178 | 11 (6.2) | NA | 88 | 4 (4.5) | NA | 1.43 [0.45; 4.50], 0.5402 | 0.3106 |
| Region: Western | 355 | 8 (2.3) | NA | 177 | 4 (2.3) | NA | 0.88 [0.26; 2.96], 0.8354 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 2 (0.7) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4582 | 0.9723 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 17 (6.5) | NA | 134 | 8 (6.0) | NA | 1.11 [0.48; 2.57], 0.8114 | |
| KRAS: Wild | 262 | 7 (2.7) | NA | 130 | 4 (3.1) | NA | 0.81 [0.24; 2.76], 0.7335 | 0.0813 |
| KRAS: Mutant | 271 | 12 (4.4) | NA | 135 | 4 (3.0) | NA | 1.50 [0.48; 4.70], 0.4799 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 0.49 [0.10; 2.47], 0.3806 | 0.0002 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 0.94 [0.23; 3.81], 0.9305 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 10 (3.1) | NA | 166 | 2 (1.2) | NA | 2.41 [0.52; 11.05], 0.2432 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 9 (1.7) | NA | 265 | 10 (3.8) | 8.8 [8.8; .] | 0.34 [0.13; 0.85], 0.0166 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 6 (2.0) | NA | 147 | 7 (4.8) | 8.8 [.; .] | 0.33 [0.11; 1.03], 0.0458 | 0.9827 |
| Age: >= 65 years | 234 | 3 (1.3) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 0.49 [0.10; 2.43], 0.3700 | |
| Age: <70 years | 405 | 8 (2.0) | NA | 209 | 10 (4.8) | 8.8 [.; .] | 0.33 [0.13; 0.87], 0.0190 | 0.9768 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5016 | |
| Gender: Male | 326 | 2 (0.6) | NA | 164 | 5 (3.0) | 8.8 [8.8; .] | 0.14 [0.03; 0.74], 0.0077 | 0.0058 |
| Gender: Female | 207 | 7 (3.4) | NA | 101 | 5 (5.0) | NA | 0.60 [0.18; 2.02], 0.4026 | |
| Region: Asia | 178 | 3 (1.7) | NA | 88 | 3 (3.4) | 8.8 [8.8; .] | 0.35 [0.07; 1.86], 0.2007 | 0.5683 |
| Region: Western | 355 | 6 (1.7) | NA | 177 | 7 (4.0) | NA | 0.33 [0.11; 1.02], 0.0429 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 2 (0.7) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 0.40 [0.05; 2.93], 0.3525 | 0.9403 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 7 (2.7) | NA | 134 | 8 (6.0) | 8.8 [8.8; .] | 0.35 [0.12; 1.01], 0.0426 | |
| KRAS: Wild | 262 | 6 (2.3) | NA | 130 | 5 (3.8) | 8.8 [.; .] | 0.44 [0.13; 1.49], 0.1765 | 0.0590 |
| KRAS: Mutant | 271 | 3 (1.1) | NA | 135 | 5 (3.7) | NA | 0.22 [0.05; 1.02], 0.0358 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0379 | 0.8829 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 0.51 [0.07; 3.65], 0.4925 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 7 (2.2) | NA | 166 | 6 (3.6) | 8.8 [.; .] | 0.38 [0.12; 1.20], 0.0896 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 105 (19.7) | NA | 265 | 49 (18.5) | 10.8 [6.5; .] | 0.88 [0.62; 1.25], 0.4774 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 63 (21.1) | NA | 147 | 24 (16.3) | 6.5 [6.5; 10.8] | 1.11 [0.68; 1.81], 0.6794 | <.0001 |
| Age: >= 65 years | 234 | 42 (17.9) | NA | 118 | 25 (21.2) | NA | 0.65 [0.39; 1.09], 0.0982 | |
| Age: <70 years | 405 | 80 (19.8) | NA | 209 | 40 (19.1) | 6.5 [6.5; 10.8] | 0.90 [0.60; 1.33], 0.5837 | 0.7247 |
| Age: >= 70 years | 128 | 25 (19.5) | NA | 56 | 9 (16.1) | NA | 0.90 [0.41; 1.98], 0.7871 | |
| Gender: Male | 326 | 51 (15.6) | NA | 164 | 30 (18.3) | 10.8 [6.5; .] | 0.67 [0.42; 1.07], 0.0905 | <.0001 |
| Gender: Female | 207 | 54 (26.1) | NA | 101 | 19 (18.8) | NA | 1.21 [0.71; 2.07], 0.4752 | |
| Region: Asia | 178 | 18 (10.1) | NA | 88 | 9 (10.2) | 10.8 [10.8; .] | 0.83 [0.37; 1.87], 0.6563 | 0.6953 |
| Region: Western | 355 | 87 (24.5) | NA | 177 | 40 (22.6) | 6.5 [.; .] | 0.89 [0.61; 1.31], 0.5645 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 72 (26.7) | NA | 131 | 27 (20.6) | NA | 1.11 [0.71; 1.74], 0.6554 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 33 (12.5) | NA | 134 | 22 (16.4) | 10.8 [6.5; .] | 0.59 [0.34; 1.02], 0.0575 | |
| KRAS: Wild | 262 | 39 (14.9) | NA | 130 | 23 (17.7) | 6.5 [6.5; 10.8] | 0.70 [0.42; 1.19], 0.1853 | 0.0005 |
| KRAS: Mutant | 271 | 66 (24.4) | NA | 135 | 26 (19.3) | NA | 1.04 [0.66; 1.66], 0.8592 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 13 (13.8) | NA | 45 | 9 (20.0) | NA | 0.57 [0.24; 1.37], 0.2062 | 0.0016 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 30 (25.2) | NA | 54 | 10 (18.5) | NA | 1.20 [0.58; 2.49], 0.6275 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 62 (19.4) | NA | 166 | 30 (18.1) | 6.5 [6.5; 10.8] | 0.84 [0.54; 1.33], 0.4620 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders - Arthralgia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 16 (3.0) | NA | 265 | 8 (3.0) | NA | 0.76 [0.32; 1.82], 0.5428 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 6 (2.0) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 1.35 [0.26; 6.86], 0.7185 | 0.0624 |
| Age: >= 65 years | 234 | 10 (4.3) | NA | 118 | 6 (5.1) | NA | 0.55 [0.19; 1.60], 0.2623 | |
| Age: <70 years | 405 | 12 (3.0) | NA | 209 | 7 (3.3) | NA | 0.74 [0.29; 1.92], 0.5370 | 0.2294 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.86 [0.08; 9.35], 0.9045 | |
| Gender: Male | 326 | 4 (1.2) | NA | 164 | 7 (4.3) | NA | 0.16 [0.04; 0.66], 0.0040 | <.0001 |
| Gender: Female | 207 | 12 (5.8) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 4.77 [0.61; 37.11], 0.0994 | |
| Region: Asia | 178 | 3 (1.7) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 1.47 [0.15; 14.14], 0.7390 | 0.2571 |
| Region: Western | 355 | 13 (3.7) | NA | 177 | 7 (4.0) | NA | 0.67 [0.26; 1.72], 0.4030 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 11 (4.1) | NA | 131 | 4 (3.1) | NA | 0.97 [0.30; 3.12], 0.9553 | 0.0349 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 5 (1.9) | NA | 134 | 4 (3.0) | NA | 0.46 [0.11; 1.86], 0.2638 | |
| KRAS: Wild | 262 | 7 (2.7) | NA | 130 | 4 (3.1) | NA | 0.68 [0.19; 2.36], 0.5404 | 0.4243 |
| KRAS: Mutant | 271 | 9 (3.3) | NA | 135 | 4 (3.0) | NA | 0.85 [0.25; 2.85], 0.7941 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 0.28 [0.02; 3.04], 0.2594 | 0.0043 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 3 (2.5) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.96 [0.10; 9.62], 0.9735 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 12 (3.8) | NA | 166 | 5 (3.0) | NA | 0.93 [0.32; 2.74], 0.9011 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 33 (6.2) | NA | 265 | 17 (6.4) | 10.8 [6.5; .] | 0.76 [0.41; 1.38], 0.3598 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 18 (6.0) | NA | 147 | 11 (7.5) | 10.8 [6.5; 10.8] | 0.65 [0.29; 1.46], 0.2929 | 0.2124 |
| Age: >= 65 years | 234 | 15 (6.4) | NA | 118 | 6 (5.1) | NA | 1.06 [0.40; 2.79], 0.9117 | |
| Age: <70 years | 405 | 27 (6.7) | NA | 209 | 16 (7.7) | 10.8 [6.5; 10.8] | 0.76 [0.40; 1.44], 0.3971 | 0.0249 |
| Age: >= 70 years | 128 | 6 (4.7) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 2.12 [0.24; 19.11], 0.4920 | |
| Gender: Male | 326 | 14 (4.3) | NA | 164 | 8 (4.9) | 10.8 [6.5; .] | 0.67 [0.27; 1.67], 0.3887 | 0.7825 |
| Gender: Female | 207 | 19 (9.2) | NA | 101 | 9 (8.9) | NA | 0.77 [0.34; 1.75], 0.5322 | |
| Region: Asia | 178 | 6 (3.4) | NA | 88 | 5 (5.7) | 10.8 [10.8; .] | 0.49 [0.15; 1.65], 0.2423 | 0.0223 |
| Region: Western | 355 | 27 (7.6) | NA | 177 | 12 (6.8) | 6.5 [6.5; .] | 0.87 [0.43; 1.74], 0.6857 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 24 (8.9) | NA | 131 | 8 (6.1) | NA | 1.15 [0.51; 2.60], 0.7377 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 9 (3.4) | NA | 134 | 9 (6.7) | 10.8 [6.5; .] | 0.40 [0.16; 1.04], 0.0536 | |
| KRAS: Wild | 262 | 11 (4.2) | NA | 130 | 7 (5.4) | 6.5 [6.5; 10.8] | 0.53 [0.20; 1.42], 0.2015 | 0.1151 |
| KRAS: Mutant | 271 | 22 (8.1) | NA | 135 | 10 (7.4) | NA | 0.92 [0.43; 1.97], 0.8312 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 6 (6.4) | NA | 45 | 5 (11.1) | NA | 0.53 [0.16; 1.77], 0.2944 | 0.1368 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 12 (10.1) | NA | 54 | 5 (9.3) | NA | 0.90 [0.30; 2.63], 0.8418 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 15 (4.7) | NA | 166 | 7 (4.2) | 10.8 [6.5; 10.8] | 0.71 [0.27; 1.83], 0.4750 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 19 (3.6) | NA | 265 | 7 (2.6) | NA | 0.96 [0.39; 2.36], 0.9338 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 13 (4.3) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 2.04 [0.45; 9.35], 0.3477 | <.0001 |
| Age: >= 65 years | 234 | 6 (2.6) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 0.47 [0.14; 1.63], 0.2216 | |
| Age: <70 years | 405 | 17 (4.2) | NA | 209 | 5 (2.4) | NA | 1.22 [0.44; 3.42], 0.7041 | 0.0002 |
| Age: >= 70 years | 128 | 2 (1.6) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.37 [0.05; 2.65], 0.3013 | |
| Gender: Male | 326 | 12 (3.7) | NA | 164 | 6 (3.7) | NA | 0.69 [0.25; 1.93], 0.4831 | 0.0085 |
| Gender: Female | 207 | 7 (3.4) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 2.60 [0.30; 22.13], 0.3654 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 0.92 [0.08; 10.19], 0.9449 | 0.5045 |
| Region: Western | 355 | 17 (4.8) | NA | 177 | 6 (3.4) | NA | 0.97 [0.37; 2.55], 0.9507 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 13 (4.8) | NA | 131 | 4 (3.1) | NA | 1.10 [0.34; 3.51], 0.8759 | 0.2109 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 6 (2.3) | NA | 134 | 3 (2.2) | NA | 0.74 [0.18; 3.10], 0.6763 | |
| KRAS: Wild | 262 | 5 (1.9) | NA | 130 | 4 (3.1) | NA | 0.47 [0.12; 1.85], 0.2731 | 0.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 14 (5.2) | NA | 135 | 3 (2.2) | NA | 1.61 [0.45; 5.80], 0.4595 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4480 | 0.9986 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2561 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 13 (4.1) | NA | 166 | 7 (4.2) | NA | 0.71 [0.27; 1.85], 0.4822 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders - Pain in extremity

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 15 (2.8) | NA | 265 | 4 (1.5) | NA | 1.60 [0.53; 4.88], 0.4032 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 10 (3.3) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 2.15 [0.47; 9.89], 0.3121 | 0.0837 |
| Age: >= 65 years | 234 | 5 (2.1) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 0.90 [0.17; 4.85], 0.9028 | |
| Age: <70 years | 405 | 11 (2.7) | NA | 209 | 3 (1.4) | NA | 1.65 [0.45; 5.99], 0.4437 | 0.7672 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.94 [0.09; 9.40], 0.9571 | |
| Gender: Male | 326 | 10 (3.1) | NA | 164 | 2 (1.2) | NA | 2.39 [0.52; 10.98], 0.2463 | 0.0592 |
| Gender: Female | 207 | 5 (2.4) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 0.88 [0.16; 4.97], 0.8836 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7055 | 0.9702 |
| Region: Western | 355 | 14 (3.9) | NA | 177 | 4 (2.3) | NA | 1.56 [0.51; 4.77], 0.4333 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 11 (4.1) | NA | 131 | 3 (2.3) | NA | 1.52 [0.42; 5.53], 0.5201 | 0.7875 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 4 (1.5) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 1.62 [0.18; 14.86], 0.6669 | |
| KRAS: Wild | 262 | 4 (1.5) | NA | 130 | 4 (3.1) | NA | 0.45 [0.11; 1.83], 0.2520 | 0.9705 |
| KRAS: Mutant | 271 | 11 (4.1) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0335 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3420 | 0.9989 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 5 (4.2) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2078 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 8 (2.5) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 0.96 [0.29; 3.22], 0.9504 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 43 (8.1) | NA | 265 | 27 (10.2) | NA | 0.63 [0.38; 1.04], 0.0668 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 28 (9.4) | NA | 147 | 15 (10.2) | NA | 0.75 [0.39; 1.41], 0.3670 | 0.0186 |
| Age: >= 65 years | 234 | 15 (6.4) | NA | 118 | 12 (10.2) | NA | 0.47 [0.21; 1.06], 0.0644 | |
| Age: <70 years | 405 | 35 (8.6) | NA | 209 | 19 (9.1) | NA | 0.75 [0.42; 1.35], 0.3351 | <.0001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 8 (6.3) | NA | 56 | 8 (14.3) | NA | 0.38 [0.14; 1.07], 0.0589 | |
| Gender: Male | 326 | 20 (6.1) | NA | 164 | 15 (9.1) | NA | 0.64 [0.32; 1.28], 0.2037 | 0.5029 |
| Gender: Female | 207 | 23 (11.1) | NA | 101 | 12 (11.9) | NA | 0.56 [0.27; 1.19], 0.1273 | |
| Region: Asia | 178 | 31 (17.4) | NA | 88 | 15 (17.0) | NA | 0.83 [0.43; 1.58], 0.5650 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 12 (3.4) | NA | 177 | 12 (6.8) | NA | 0.39 [0.17; 0.90], 0.0217 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 12 (9.2) | NA | 0.31 [0.13; 0.74], 0.0056 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 34 (12.9) | NA | 134 | 15 (11.2) | NA | 0.94 [0.50; 1.77], 0.8457 | |
| KRAS: Wild | 262 | 22 (8.4) | NA | 130 | 10 (7.7) | NA | 0.82 [0.38; 1.75], 0.6060 | 0.0050 |
| KRAS: Mutant | 271 | 21 (7.7) | NA | 135 | 17 (12.6) | NA | 0.51 [0.26; 0.99], 0.0435 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 9 (9.6) | NA | 45 | 4 (8.9) | NA | 1.12 [0.34; 3.75], 0.8499 | 0.0003 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 7 (13.0) | NA | 0.29 [0.09; 0.92], 0.0261 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 28 (8.8) | NA | 166 | 16 (9.6) | NA | 0.73 [0.38; 1.39], 0.3335 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 28 (5.3) | NA | 265 | 18 (6.8) | NA | 0.64 [0.35; 1.16], 0.1385 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 19 (6.4) | NA | 147 | 10 (6.8) | NA | 0.80 [0.37; 1.75], 0.5813 | 0.0075 |
| Age: >= 65 years | 234 | 9 (3.8) | NA | 118 | 8 (6.8) | NA | 0.47 [0.18; 1.23], 0.1165 | |
| Age: <70 years | 405 | 21 (5.2) | NA | 209 | 11 (5.3) | NA | 0.77 [0.37; 1.63], 0.4938 | <.0001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 7 (5.5) | NA | 56 | 7 (12.5) | NA | 0.43 [0.15; 1.26], 0.1140 | |
| Gender: Male | 326 | 13 (4.0) | NA | 164 | 10 (6.1) | NA | 0.61 [0.26; 1.41], 0.2401 | 0.3542 |
| Gender: Female | 207 | 15 (7.2) | NA | 101 | 8 (7.9) | NA | 0.66 [0.27; 1.61], 0.3570 | |
| Region: Asia | 178 | 24 (13.5) | NA | 88 | 8 (9.1) | NA | 1.17 [0.52; 2.64], 0.7023 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 4 (1.1) | NA | 177 | 10 (5.6) | NA | 0.19 [0.06; 0.61], 0.0018 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 3 (1.1) | NA | 131 | 10 (7.6) | NA | 0.13 [0.04; 0.49], 0.0003 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 25 (9.5) | NA | 134 | 8 (6.0) | NA | 1.28 [0.57; 2.86], 0.5519 | |
| KRAS: Wild | 262 | 15 (5.7) | NA | 130 | 6 (4.6) | NA | 0.96 [0.37; 2.51], 0.9388 | 0.0003 |
| KRAS: Mutant | 271 | 13 (4.8) | NA | 135 | 12 (8.9) | NA | 0.46 [0.21; 1.03], 0.0548 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 6 (6.4) | NA | 45 | 4 (8.9) | NA | 0.68 [0.18; 2.50], 0.5570 | 0.0589 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 4 (7.4) | NA | 0.35 [0.08; 1.50], 0.1400 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 18 (5.6) | NA | 166 | 10 (6.0) | NA | 0.76 [0.35; 1.66], 0.4892 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Nervous system disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 105 (19.7) | NA | 265 | 46 (17.4) | 8.1 [8.1; .] | 0.99 [0.69; 1.40], 0.9334 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 55 (18.4) | NA | 147 | 24 (16.3) | NA | 1.02 [0.63; 1.65], 0.9494 | 0.7178 |
| Age: >= 65 years | 234 | 50 (21.4) | NA | 118 | 22 (18.6) | 8.1 [.; .] | 0.95 [0.57; 1.60], 0.8622 | |
| Age: <70 years | 405 | 77 (19.0) | NA | 209 | 36 (17.2) | NA | 0.98 [0.66; 1.46], 0.9205 | 0.9033 |
| Age: >= 70 years | 128 | 28 (21.9) | NA | 56 | 10 (17.9) | 8.1 [.; .] | 0.97 [0.46; 2.07], 0.9475 | |
| Gender: Male | 326 | 62 (19.0) | NA | 164 | 29 (17.7) | 8.1 [8.1; .] | 0.91 [0.58; 1.43], 0.6823 | 0.5613 |
| Gender: Female | 207 | 43 (20.8) | NA | 101 | 17 (16.8) | NA | 1.05 [0.59; 1.86], 0.8716 | |
| Region: Asia | 178 | 25 (14.0) | NA | 88 | 17 (19.3) | 8.1 [8.1; .] | 0.59 [0.31; 1.12], 0.1010 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 80 (22.5) | NA | 177 | 29 (16.4) | NA | 1.22 [0.79; 1.88], 0.3660 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 55 (20.4) | NA | 131 | 18 (13.7) | NA | 1.29 [0.75; 2.21], 0.3563 | 0.0002 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 50 (19.0) | NA | 134 | 28 (20.9) | 8.1 [8.1; .] | 0.76 [0.48; 1.22], 0.2558 | |
| KRAS: Wild | 262 | 50 (19.1) | NA | 130 | 20 (15.4) | NA | 1.08 [0.63; 1.82], 0.7863 | 0.2234 |
| KRAS: Mutant | 271 | 55 (20.3) | NA | 135 | 26 (19.3) | 8.1 [.; .] | 0.92 [0.57; 1.47], 0.7148 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 25 (26.6) | 9.5 [.; .] | 45 | 10 (22.2) | 8.1 [4.1; 8.1] | 1.23 [0.57; 2.69], 0.5976 | 0.0031 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 12 (10.1) | NA | 54 | 8 (14.8) | NA | 0.55 [0.22; 1.39], 0.1974 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 68 (21.3) | NA | 166 | 28 (16.9) | NA | 1.08 [0.69; 1.68], 0.7476 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Nervous system disorders - Dizziness

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 14 (2.6) | NA | 265 | 7 (2.6) | NA | 0.68 [0.26; 1.74], 0.4145 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 5 (1.7) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 0.71 [0.12; 4.26], 0.7057 | 0.2219 |
| Age: >= 65 years | 234 | 9 (3.8) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 0.56 [0.18; 1.77], 0.3176 | |
| Age: <70 years | 405 | 8 (2.0) | NA | 209 | 5 (2.4) | NA | 0.57 [0.18; 1.86], 0.3491 | 0.3828 |
| Age: >= 70 years | 128 | 6 (4.7) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.64 [0.12; 3.46], 0.6053 | |
| Gender: Male | 326 | 10 (3.1) | NA | 164 | 3 (1.8) | NA | 1.13 [0.30; 4.27], 0.8610 | 0.0002 |
| Gender: Female | 207 | 4 (1.9) | NA | 101 | 4 (4.0) | NA | 0.27 [0.05; 1.36], 0.0910 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3576 | 0.9665 |
| Region: Western | 355 | 12 (3.4) | NA | 177 | 7 (4.0) | NA | 0.55 [0.21; 1.48], 0.2338 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 8 (3.0) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 1.37 [0.28; 6.82], 0.6974 | 0.0026 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 6 (2.3) | NA | 134 | 5 (3.7) | NA | 0.43 [0.13; 1.44], 0.1586 | |
| KRAS: Wild | 262 | 10 (3.8) | NA | 130 | 4 (3.1) | NA | 0.88 [0.26; 2.95], 0.8371 | 0.0997 |
| KRAS: Mutant | 271 | 4 (1.5) | NA | 135 | 3 (2.2) | NA | 0.42 [0.09; 1.99], 0.2597 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | 9.5 [9.5; .] | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.65 [0.06; 7.70], 0.7339 | 0.1956 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.15 [0.01; 3.89], 0.2187 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 10 (3.1) | NA | 166 | 5 (3.0) | NA | 0.76 [0.25; 2.32], 0.6267 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Nervous system disorders - Dysgeusia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 35 (6.6) | NA | 265 | 6 (2.3) | NA | 2.25 [0.93; 5.41], 0.0641 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 19 (6.4) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 7.02 [0.93; 53.19], 0.0284 | <.0001 |
| Age: >= 65 years | 234 | 16 (6.8) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 1.26 [0.45; 3.56], 0.6609 | |
| Age: <70 years | 405 | 26 (6.4) | NA | 209 | 4 (1.9) | NA | 2.61 [0.90; 7.59], 0.0677 | 0.0584 |
| Age: >= 70 years | 128 | 9 (7.0) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 1.51 [0.30; 7.47], 0.6113 | |
| Gender: Male | 326 | 19 (5.8) | NA | 164 | 3 (1.8) | NA | 2.68 [0.78; 9.18], 0.1020 | 0.3045 |
| Gender: Female | 207 | 16 (7.7) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 1.62 [0.45; 5.82], 0.4521 | |
| Region: Asia | 178 | 14 (7.9) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 2.55 [0.57; 11.51], 0.2072 | 0.4231 |
| Region: Western | 355 | 21 (5.9) | NA | 177 | 4 (2.3) | NA | 2.09 [0.71; 6.19], 0.1722 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 15 (5.6) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 2.91 [0.65; 12.99], 0.1433 | 0.3631 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 20 (7.6) | NA | 134 | 4 (3.0) | NA | 1.98 [0.66; 5.90], 0.2124 | |
| KRAS: Wild | 262 | 15 (5.7) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 1.93 [0.55; 6.80], 0.2961 | 0.3955 |
| KRAS: Mutant | 271 | 20 (7.4) | 14.6 [14.6; .] | 135 | 3 (2.2) | NA | 2.56 [0.75; 8.78], 0.1212 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 12 (12.8) | 9.8 [9.8; .] | 45 | 1 (2.2) | NA | 5.06 [0.64; 39.88], 0.0880 | 0.0407 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 5 (4.2) | 14.6 [.; .] | 54 | 1 (1.9) | NA | 1.30 [0.14; 12.51], 0.8197 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 18 (5.6) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 1.81 [0.60; 5.47], 0.2841 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Nervous system disorders - Headache

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 29 (5.4) | NA | 265 | 13 (4.9) | 8.1 [8.1; .] | 1.04 [0.54; 2.00], 0.9180 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 16 (5.4) | NA | 147 | 6 (4.1) | NA | 1.27 [0.49; 3.25], 0.6230 | 0.1061 |
| Age: >= 65 years | 234 | 13 (5.6) | NA | 118 | 7 (5.9) | 8.1 [.; .] | 0.81 [0.31; 2.06], 0.6522 | |
| Age: <70 years | 405 | 25 (6.2) | NA | 209 | 8 (3.8) | NA | 1.57 [0.71; 3.50], 0.2618 | <.0001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 5 (8.9) | 8.1 [.; .] | 0.34 [0.09; 1.29], 0.0979 | |
| Gender: Male | 326 | 15 (4.6) | NA | 164 | 8 (4.9) | 8.1 [8.1; .] | 0.82 [0.34; 1.96], 0.6490 | 0.1974 |
| Gender: Female | 207 | 14 (6.8) | NA | 101 | 5 (5.0) | NA | 1.32 [0.47; 3.70], 0.5939 | |
| Region: Asia | 178 | 6 (3.4) | NA | 88 | 7 (8.0) | 8.1 [8.1; .] | 0.38 [0.13; 1.16], 0.0788 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 23 (6.5) | NA | 177 | 6 (3.4) | NA | 1.79 [0.73; 4.42], 0.1975 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 15 (5.6) | NA | 131 | 5 (3.8) | NA | 1.34 [0.49; 3.72], 0.5670 | 0.0554 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 14 (5.3) | NA | 134 | 8 (6.0) | 8.1 [8.1; .] | 0.81 [0.34; 1.96], 0.6435 | |
| KRAS: Wild | 262 | 13 (5.0) | NA | 130 | 5 (3.8) | NA | 1.19 [0.42; 3.37], 0.7418 | 0.3214 |
| KRAS: Mutant | 271 | 16 (5.9) | NA | 135 | 8 (5.9) | 8.1 [.; .] | 0.94 [0.40; 2.21], 0.8828 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 6 (6.4) | NA | 45 | 5 (11.1) | 8.1 [.; .] | 0.64 [0.18; 2.28], 0.4848 | 0.0018 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 2.18 [0.25; 19.22], 0.4708 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 17 (5.3) | NA | 166 | 7 (4.2) | NA | 1.19 [0.49; 2.89], 0.6951 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Psychiatric disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 50 (9.4) | NA | 265 | 42 (15.8) | NA | 0.47 [0.31; 0.71], 0.0003 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 28 (9.4) | NA | 147 | 24 (16.3) | NA | 0.46 [0.26; 0.80], 0.0048 | 0.7381 |
| Age: >= 65 years | 234 | 22 (9.4) | NA | 118 | 18 (15.3) | NA | 0.47 [0.24; 0.90], 0.0192 | |
| Age: <70 years | 405 | 34 (8.4) | NA | 209 | 33 (15.8) | NA | 0.43 [0.26; 0.70], 0.0005 | 0.1206 |
| Age: >= 70 years | 128 | 16 (12.5) | NA | 56 | 9 (16.1) | NA | 0.60 [0.25; 1.45], 0.2518 | |
| Gender: Male | 326 | 22 (6.7) | NA | 164 | 23 (14.0) | NA | 0.40 [0.22; 0.73], 0.0019 | 0.0340 |
| Gender: Female | 207 | 28 (13.5) | NA | 101 | 19 (18.8) | NA | 0.57 [0.31; 1.05], 0.0690 | |
| Region: Asia | 178 | 16 (9.0) | NA | 88 | 17 (19.3) | NA | 0.36 [0.18; 0.73], 0.0030 | 0.0370 |
| Region: Western | 355 | 34 (9.6) | NA | 177 | 25 (14.1) | NA | 0.54 [0.32; 0.92], 0.0215 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 24 (8.9) | NA | 131 | 18 (13.7) | NA | 0.51 [0.27; 0.96], 0.0325 | 0.3889 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 26 (9.9) | NA | 134 | 24 (17.9) | NA | 0.46 [0.26; 0.82], 0.0064 | |
| KRAS: Wild | 262 | 23 (8.8) | NA | 130 | 18 (13.8) | NA | 0.48 [0.25; 0.90], 0.0202 | 0.5341 |
| KRAS: Mutant | 271 | 27 (10.0) | NA | 135 | 24 (17.8) | NA | 0.46 [0.26; 0.80], 0.0054 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 8 (8.5) | NA | 45 | 8 (17.8) | NA | 0.42 [0.16; 1.15], 0.0827 | 0.0231 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 7 (5.9) | NA | 54 | 8 (14.8) | NA | 0.35 [0.12; 1.02], 0.0450 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 35 (10.9) | NA | 166 | 26 (15.7) | NA | 0.52 [0.31; 0.88], 0.0127 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Psychiatric disorders - Anxiety

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 16 (3.0) | NA | 265 | 8 (3.0) | NA | 0.81 [0.34; 1.94], 0.6417 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 12 (4.0) | NA | 147 | 6 (4.1) | NA | 0.86 [0.32; 2.31], 0.7592 | 0.8471 |
| Age: >= 65 years | 234 | 4 (1.7) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 0.74 [0.13; 4.18], 0.7295 | |
| Age: <70 years | 405 | 13 (3.2) | NA | 209 | 6 (2.9) | NA | 0.96 [0.36; 2.58], 0.9437 | 0.1021 |
| Age: >= 70 years | 128 | 3 (2.3) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.51 [0.07; 3.63], 0.4915 | |
| Gender: Male | 326 | 7 (2.1) | NA | 164 | 4 (2.4) | NA | 0.68 [0.19; 2.40], 0.5466 | 0.6550 |
| Gender: Female | 207 | 9 (4.3) | NA | 101 | 4 (4.0) | NA | 1.03 [0.31; 3.39], 0.9655 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 1.03 [0.09; 11.39], 0.9831 | 0.9437 |
| Region: Western | 355 | 14 (3.9) | NA | 177 | 7 (4.0) | NA | 0.79 [0.31; 1.99], 0.6098 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 6 (4.6) | NA | 0.56 [0.19; 1.65], 0.2899 | 0.0108 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 7 (2.7) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 1.74 [0.36; 8.48], 0.4883 | |
| KRAS: Wild | 262 | 6 (2.3) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 0.80 [0.19; 3.32], 0.7622 | 0.9528 |
| KRAS: Mutant | 271 | 10 (3.7) | NA | 135 | 5 (3.7) | NA | 0.82 [0.27; 2.46], 0.7231 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 0.37 [0.07; 1.90], 0.2161 | 0.0036 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.49 [0.03; 7.83], 0.6063 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 12 (3.8) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 1.21 [0.38; 3.87], 0.7512 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Psychiatric disorders - Insomnia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 24 (4.5) | NA | 265 | 25 (9.4) | NA | 0.39 [0.22; 0.70], 0.0009 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 12 (4.0) | NA | 147 | 13 (8.8) | NA | 0.35 [0.15; 0.79], 0.0086 | 0.9661 |
| Age: >= 65 years | 234 | 12 (5.1) | NA | 118 | 12 (10.2) | NA | 0.44 [0.19; 1.00], 0.0450 | |
| Age: <70 years | 405 | 15 (3.7) | NA | 209 | 20 (9.6) | NA | 0.30 [0.15; 0.61], 0.0004 | 0.0104 |
| Age: >= 70 years | 128 | 9 (7.0) | NA | 56 | 5 (8.9) | NA | 0.76 [0.24; 2.33], 0.6245 | |
| Gender: Male | 326 | 11 (3.4) | NA | 164 | 16 (9.8) | NA | 0.30 [0.14; 0.66], 0.0014 | 0.0028 |
| Gender: Female | 207 | 13 (6.3) | NA | 101 | 9 (8.9) | NA | 0.53 [0.22; 1.28], 0.1513 | |
| Region: Asia | 178 | 11 (6.2) | NA | 88 | 13 (14.8) | NA | 0.34 [0.15; 0.76], 0.0062 | 0.2667 |
| Region: Western | 355 | 13 (3.7) | NA | 177 | 12 (6.8) | NA | 0.45 [0.20; 1.02], 0.0507 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 9 (6.9) | NA | 0.43 [0.17; 1.11], 0.0734 | 0.9693 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 15 (5.7) | NA | 134 | 16 (11.9) | NA | 0.40 [0.19; 0.82], 0.0100 | |
| KRAS: Wild | 262 | 12 (4.6) | NA | 130 | 9 (6.9) | NA | 0.56 [0.24; 1.35], 0.1936 | 0.0095 |
| KRAS: Mutant | 271 | 12 (4.4) | NA | 135 | 16 (11.9) | NA | 0.29 [0.13; 0.64], 0.0011 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 4 (8.9) | NA | 0.37 [0.08; 1.66], 0.1761 | 0.2785 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 5 (4.2) | NA | 54 | 6 (11.1) | NA | 0.31 [0.09; 1.09], 0.0542 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 16 (5.0) | NA | 166 | 15 (9.0) | NA | 0.44 [0.21; 0.90], 0.0213 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Renal and urinary disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 60 (11.3) | NA | 265 | 23 (8.7) | NA | 1.04 [0.63; 1.70], 0.8792 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 25 (8.4) | NA | 147 | 12 (8.2) | NA | 0.91 [0.45; 1.83], 0.7817 | 0.0320 |
| Age: >= 65 years | 234 | 35 (15.0) | NA | 118 | 11 (9.3) | NA | 1.20 [0.59; 2.43], 0.6130 | |
| Age: <70 years | 405 | 42 (10.4) | NA | 209 | 19 (9.1) | NA | 0.96 [0.55; 1.66], 0.8757 | 0.0366 |
| Age: >= 70 years | 128 | 18 (14.1) | NA | 56 | 4 (7.1) | NA | 1.13 [0.36; 3.55], 0.8374 | |
| Gender: Male | 326 | 34 (10.4) | NA | 164 | 14 (8.5) | NA | 1.02 [0.54; 1.93], 0.9498 | 0.7398 |
| Gender: Female | 207 | 26 (12.6) | NA | 101 | 9 (8.9) | NA | 1.16 [0.52; 2.57], 0.7145 | |
| Region: Asia | 178 | 14 (7.9) | NA | 88 | 6 (6.8) | NA | 0.97 [0.37; 2.57], 0.9534 | 0.5845 |
| Region: Western | 355 | 46 (13.0) | NA | 177 | 17 (9.6) | NA | 1.06 [0.60; 1.88], 0.8344 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 31 (11.5) | NA | 131 | 12 (9.2) | NA | 0.96 [0.48; 1.92], 0.9135 | 0.6765 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 29 (11.0) | NA | 134 | 11 (8.2) | NA | 1.13 [0.55; 2.29], 0.7444 | |
| KRAS: Wild | 262 | 31 (11.8) | NA | 130 | 12 (9.2) | NA | 0.97 [0.49; 1.94], 0.9424 | 0.8929 |
| KRAS: Mutant | 271 | 29 (10.7) | NA | 135 | 11 (8.1) | NA | 1.11 [0.55; 2.25], 0.7731 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 4 (4.3) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 1.02 [0.18; 5.60], 0.9848 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 12 (10.1) | NA | 54 | 8 (14.8) | NA | 0.60 [0.24; 1.54], 0.2841 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 44 (13.8) | NA | 166 | 13 (7.8) | NA | 1.34 [0.71; 2.52], 0.3665 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Renal and urinary disorders - Haematuria

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 10 (1.9) | NA | 265 | 3 (1.1) | NA | 1.38 [0.37; 5.19], 0.6287 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 4 (1.3) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 0.79 [0.13; 4.75], 0.7977 | 0.0112 |
| Age: >= 65 years | 234 | 6 (2.6) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 2.75 [0.32; 23.37], 0.3344 | |
| Age: <70 years | 405 | 6 (1.5) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 1.37 [0.27; 7.10], 0.7032 | 0.6259 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 1.18 [0.12; 11.54], 0.8850 | |
| Gender: Male | 326 | 5 (1.5) | NA | 164 | 3 (1.8) | NA | 0.74 [0.17; 3.26], 0.6906 | 0.9794 |
| Gender: Female | 207 | 5 (2.4) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1664 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 1.16 [0.10; 12.75], 0.9059 | 0.3002 |
| Region: Western | 355 | 8 (2.3) | NA | 177 | 2 (1.1) | NA | 1.49 [0.30; 7.32], 0.6201 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 5 (1.9) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 2.06 [0.23; 18.29], 0.5067 | 0.1031 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 5 (1.9) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 1.10 [0.20; 6.02], 0.9134 | |
| KRAS: Wild | 262 | 3 (1.1) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 1.13 [0.11; 11.77], 0.9210 | 0.9850 |
| KRAS: Mutant | 271 | 7 (2.6) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 1.51 [0.30; 7.51], 0.6095 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.47 [0.03; 7.73], 0.5923 | 0.0927 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5419 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 8 (2.5) | NA | 166 | 2 (1.2) | NA | 1.67 [0.34; 8.17], 0.5223 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Renal and urinary disorders - Proteinuria

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 22 (4.1) | NA | 265 | 5 (1.9) | NA | 1.57 [0.58; 4.22], 0.3695 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 10 (3.3) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 2.03 [0.44; 9.41], 0.3555 | 0.3609 |
| Age: >= 65 years | 234 | 12 (5.1) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 1.25 [0.33; 4.72], 0.7391 | |
| Age: <70 years | 405 | 17 (4.2) | NA | 209 | 4 (1.9) | NA | 1.70 [0.56; 5.13], 0.3394 | 0.7042 |
| Age: >= 70 years | 128 | 5 (3.9) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 1.42 [0.15; 13.80], 0.7606 | |
| Gender: Male | 326 | 14 (4.3) | NA | 164 | 3 (1.8) | NA | 1.86 [0.52; 6.64], 0.3290 | 0.3891 |
| Gender: Female | 207 | 8 (3.9) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 1.16 [0.22; 6.19], 0.8620 | |
| Region: Asia | 178 | 9 (5.1) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0629 | 0.9577 |
| Region: Western | 355 | 13 (3.7) | NA | 177 | 5 (2.8) | NA | 0.88 [0.30; 2.55], 0.8084 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 12 (4.4) | NA | 131 | 5 (3.8) | NA | 0.74 [0.24; 2.21], 0.5842 | 0.9674 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 10 (3.8) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0440 | |
| KRAS: Wild | 262 | 12 (4.6) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 1.26 [0.35; 4.61], 0.7227 | 0.5562 |
| KRAS: Mutant | 271 | 10 (3.7) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 2.05 [0.44; 9.55], 0.3524 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2061 | 0.5022 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 2.17 [0.24; 19.55], 0.4801 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 13 (4.1) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 1.12 [0.35; 3.54], 0.8449 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Reproductive system and breast disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 11 (2.1) | NA | 265 | 3 (1.1) | NA | 1.65 [0.46; 5.99], 0.4391 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 9 (3.0) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 4.13 [0.52; 32.62], 0.1446 | <.0001 |
| Age: >= 65 years | 234 | 2 (0.9) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 0.34 [0.04; 2.99], 0.3113 | |
| Age: <70 years | 405 | 9 (2.2) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 4.44 [0.56; 35.14], 0.1218 | <.0001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 2 (1.6) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.20 [0.02; 2.32], 0.1585 | |
| Gender: Male | 326 | 2 (0.6) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 1.02 [0.09; 11.30], 0.9847 | 0.1551 |
| Gender: Female | 207 | 9 (4.3) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 1.94 [0.41; 9.07], 0.3925 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 0.43 [0.03; 6.95], 0.5444 | 0.0077 |
| Region: Western | 355 | 10 (2.8) | NA | 177 | 2 (1.1) | NA | 2.28 [0.49; 10.52], 0.2773 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 7 (2.6) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 1.58 [0.33; 7.64], 0.5636 | 0.7192 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 4 (1.5) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 1.72 [0.19; 15.97], 0.6295 | |
| KRAS: Wild | 262 | 5 (1.9) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 2.07 [0.23; 18.34], 0.5024 | 0.3336 |
| KRAS: Mutant | 271 | 6 (2.2) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 1.44 [0.29; 7.15], 0.6515 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 1.57 [0.16; 15.28], 0.6959 | 0.0083 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.39 [0.02; 6.24], 0.4904 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 7 (2.2) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 3.15 [0.38; 25.98], 0.2607 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 121 (22.7) | NA | 265 | 68 (25.7) | 13.9 [.; .] | 0.74 [0.55; 1.01], 0.0531 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 66 (22.1) | NA | 147 | 38 (25.9) | 13.9 [.; .] | 0.72 [0.48; 1.09], 0.1184 | 0.9070 |
| Age: >= 65 years | 234 | 55 (23.5) | NA | 118 | 30 (25.4) | NA | 0.74 [0.47; 1.17], 0.1986 | |
| Age: <70 years | 405 | 94 (23.2) | NA | 209 | 56 (26.8) | 13.9 [.; .] | 0.73 [0.52; 1.02], 0.0679 | 0.6677 |
| Age: >= 70 years | 128 | 27 (21.1) | NA | 56 | 12 (21.4) | NA | 0.78 [0.38; 1.59], 0.4965 | |
| Gender: Male | 326 | 68 (20.9) | NA | 164 | 38 (23.2) | 13.9 [.; .] | 0.81 [0.54; 1.21], 0.2998 | 0.2412 |
| Gender: Female | 207 | 53 (25.6) | NA | 101 | 30 (29.7) | NA | 0.65 [0.41; 1.05], 0.0771 | |
| Region: Asia | 178 | 35 (19.7) | NA | 88 | 18 (20.5) | 13.9 [.; .] | 0.88 [0.49; 1.56], 0.6555 | 0.1816 |
| Region: Western | 355 | 86 (24.2) | NA | 177 | 50 (28.2) | NA | 0.69 [0.49; 0.99], 0.0442 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 67 (24.8) | NA | 131 | 33 (25.2) | NA | 0.80 [0.52; 1.23], 0.3062 | 0.0621 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 54 (20.5) | NA | 134 | 35 (26.1) | 13.9 [.; .] | 0.68 [0.44; 1.05], 0.0812 | |
| KRAS: Wild | 262 | 52 (19.8) | NA | 130 | 37 (28.5) | 13.9 [.; .] | 0.62 [0.40; 0.94], 0.0246 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 69 (25.5) | NA | 135 | 31 (23.0) | NA | 0.89 [0.58; 1.38], 0.6102 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 21 (22.3) | NA | 45 | 6 (13.3) | NA | 1.39 [0.55; 3.51], 0.4850 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 27 (22.7) | NA | 54 | 12 (22.2) | NA | 0.81 [0.40; 1.63], 0.5496 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 73 (22.8) | NA | 166 | 50 (30.1) | 13.9 [.; .] | 0.64 [0.44; 0.92], 0.0153 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 54 (10.1) | NA | 265 | 28 (10.6) | NA | 0.75 [0.47; 1.19], 0.2205 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 30 (10.0) | NA | 147 | 20 (13.6) | NA | 0.54 [0.30; 0.98], 0.0402 | 0.0005 |
| Age: >= 65 years | 234 | 24 (10.3) | NA | 118 | 8 (6.8) | NA | 1.18 [0.52; 2.72], 0.6886 | |
| Age: <70 years | 405 | 44 (10.9) | NA | 209 | 22 (10.5) | NA | 0.78 [0.46; 1.33], 0.3570 | 0.0635 |
| Age: >= 70 years | 128 | 10 (7.8) | NA | 56 | 6 (10.7) | NA | 0.57 [0.20; 1.65], 0.2974 | |
| Gender: Male | 326 | 27 (8.3) | NA | 164 | 15 (9.1) | NA | 0.77 [0.41; 1.46], 0.4246 | 0.9006 |
| Gender: Female | 207 | 27 (13.0) | NA | 101 | 13 (12.9) | NA | 0.67 [0.33; 1.35], 0.2544 | |
| Region: Asia | 178 | 16 (9.0) | NA | 88 | 8 (9.1) | NA | 0.87 [0.37; 2.04], 0.7418 | 0.4710 |
| Region: Western | 355 | 38 (10.7) | NA | 177 | 20 (11.3) | NA | 0.70 [0.40; 1.23], 0.2092 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 30 (11.1) | NA | 131 | 16 (12.2) | NA | 0.64 [0.34; 1.21], 0.1670 | 0.3894 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 24 (9.1) | NA | 134 | 12 (9.0) | NA | 0.86 [0.43; 1.74], 0.6739 | |
| KRAS: Wild | 262 | 23 (8.8) | NA | 130 | 15 (11.5) | NA | 0.67 [0.35; 1.30], 0.2307 | 0.0080 |
| KRAS: Mutant | 271 | 31 (11.4) | NA | 135 | 13 (9.6) | NA | 0.83 [0.43; 1.63], 0.5919 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 11 (11.7) | NA | 45 | 4 (8.9) | NA | 0.98 [0.30; 3.24], 0.9755 | 0.2058 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 12 (10.1) | NA | 54 | 7 (13.0) | NA | 0.52 [0.19; 1.40], 0.1856 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 31 (9.7) | NA | 166 | 17 (10.2) | NA | 0.77 [0.42; 1.41], 0.3916 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 41 (7.7) | NA | 265 | 24 (9.1) | NA | 0.74 [0.44; 1.23], 0.2428 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 24 (8.0) | NA | 147 | 9 (6.1) | NA | 1.19 [0.55; 2.60], 0.6559 | <.0001 |
| Age: >= 65 years | 234 | 17 (7.3) | NA | 118 | 15 (12.7) | NA | 0.47 [0.23; 0.96], 0.0342 | |
| Age: <70 years | 405 | 31 (7.7) | NA | 209 | 22 (10.5) | NA | 0.66 [0.38; 1.15], 0.1426 | 0.0008 |
| Age: >= 70 years | 128 | 10 (7.8) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 1.97 [0.41; 9.39], 0.3853 | |
| Gender: Male | 326 | 22 (6.7) | NA | 164 | 12 (7.3) | NA | 0.87 [0.43; 1.77], 0.7056 | 0.2730 |
| Gender: Female | 207 | 19 (9.2) | NA | 101 | 12 (11.9) | NA | 0.62 [0.29; 1.33], 0.2156 | |
| Region: Asia | 178 | 6 (3.4) | NA | 88 | 4 (4.5) | NA | 0.75 [0.21; 2.67], 0.6547 | 0.5939 |
| Region: Western | 355 | 35 (9.9) | NA | 177 | 20 (11.3) | NA | 0.74 [0.42; 1.29], 0.2803 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 25 (9.3) | NA | 131 | 13 (9.9) | NA | 0.80 [0.40; 1.58], 0.5151 | 0.2857 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 16 (6.1) | NA | 134 | 11 (8.2) | NA | 0.64 [0.30; 1.40], 0.2649 | |
| KRAS: Wild | 262 | 19 (7.3) | NA | 130 | 15 (11.5) | NA | 0.59 [0.30; 1.16], 0.1230 | 0.0005 |
| KRAS: Mutant | 271 | 22 (8.1) | NA | 135 | 9 (6.7) | NA | 0.98 [0.44; 2.18], 0.9680 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 7 (7.4) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0735 | 0.9934 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 4 (7.4) | NA | 0.57 [0.15; 2.07], 0.3841 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 28 (8.8) | NA | 166 | 20 (12.0) | NA | 0.64 [0.36; 1.14], 0.1270 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Skin and subcutaneous tissue disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 122 (22.9) | NA | 265 | 47 (17.7) | NA | 1.14 [0.81; 1.61], 0.4410 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 59 (19.7) | NA | 147 | 22 (15.0) | NA | 1.22 [0.75; 2.01], 0.4236 | 0.3341 |
| Age: >= 65 years | 234 | 63 (26.9) | NA | 118 | 25 (21.2) | NA | 1.06 [0.66; 1.71], 0.8003 | |
| Age: <70 years | 405 | 89 (22.0) | NA | 209 | 36 (17.2) | NA | 1.16 [0.79; 1.72], 0.4475 | 0.7724 |
| Age: >= 70 years | 128 | 33 (25.8) | NA | 56 | 11 (19.6) | NA | 1.09 [0.54; 2.21], 0.8044 | |
| Gender: Male | 326 | 70 (21.5) | NA | 164 | 25 (15.2) | NA | 1.26 [0.80; 2.00], 0.3228 | 0.0453 |
| Gender: Female | 207 | 52 (25.1) | NA | 101 | 22 (21.8) | NA | 0.99 [0.60; 1.65], 0.9789 | |
| Region: Asia | 178 | 43 (24.2) | NA | 88 | 20 (22.7) | NA | 0.91 [0.54; 1.56], 0.7442 | 0.0071 |
| Region: Western | 355 | 79 (22.3) | NA | 177 | 27 (15.3) | NA | 1.32 [0.85; 2.04], 0.2223 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 59 (21.9) | NA | 131 | 20 (15.3) | NA | 1.33 [0.80; 2.23], 0.2720 | 0.0982 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 63 (24.0) | NA | 134 | 27 (20.1) | NA | 1.04 [0.66; 1.64], 0.8589 | |
| KRAS: Wild | 262 | 62 (23.7) | NA | 130 | 25 (19.2) | NA | 1.09 [0.68; 1.75], 0.7093 | 0.3629 |
| KRAS: Mutant | 271 | 60 (22.1) | NA | 135 | 22 (16.3) | NA | 1.20 [0.73; 1.97], 0.4697 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 19 (20.2) | NA | 45 | 6 (13.3) | NA | 1.17 [0.45; 2.99], 0.7498 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 22 (18.5) | NA | 54 | 14 (25.9) | NA | 0.59 [0.30; 1.17], 0.1282 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 81 (25.3) | NA | 166 | 27 (16.3) | NA | 1.39 [0.89; 2.16], 0.1422 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Skin and subcutaneous tissue disorders - Alopecia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 35 (6.6) | NA | 265 | 3 (1.1) | NA | 4.72 [1.44; 15.41], 0.0047 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 15 (5.0) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 3.10 [0.70; 13.67], 0.1151 | 0.0529 |
| Age: >= 65 years | 234 | 20 (8.5) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 8.26 [1.10; 62.00], 0.0143 | |
| Age: <70 years | 405 | 27 (6.7) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 6.17 [1.46; 26.08], 0.0047 | 0.0897 |
| Age: >= 70 years | 128 | 8 (6.3) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 2.42 [0.28; 21.19], 0.4127 | |
| Gender: Male | 326 | 15 (4.6) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0123 | 0.9612 |
| Gender: Female | 207 | 20 (9.7) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 2.60 [0.76; 8.93], 0.1163 | |
| Region: Asia | 178 | 6 (3.4) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1626 | 0.9583 |
| Region: Western | 355 | 29 (8.2) | NA | 177 | 3 (1.7) | NA | 4.05 [1.23; 13.36], 0.0130 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 21 (7.8) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 4.19 [0.97; 18.05], 0.0370 | 0.4830 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 14 (5.3) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 6.16 [0.80; 47.24], 0.0460 | |
| KRAS: Wild | 262 | 13 (5.0) | NA | 130 | 2 (1.5) | NA | 2.86 [0.64; 12.73], 0.1489 | 0.0092 |
| KRAS: Mutant | 271 | 22 (8.1) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 8.41 [1.13; 62.76], 0.0130 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 5 (5.3) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 1.75 [0.19; 15.91], 0.6169 | 0.0006 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 1.75 [0.20; 15.65], 0.6127 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 26 (8.1) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 11.08 [1.50; 82.07], 0.0032 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Skin and subcutaneous tissue disorders - Dry skin

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 20 (3.8) | NA | 265 | 10 (3.8) | NA | 0.86 [0.40; 1.86], 0.7077 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 9 (3.0) | NA | 147 | 3 (2.0) | NA | 1.18 [0.31; 4.45], 0.8084 | 0.0271 |
| Age: >= 65 years | 234 | 11 (4.7) | NA | 118 | 7 (5.9) | NA | 0.77 [0.30; 1.99], 0.5859 | |
| Age: <70 years | 405 | 13 (3.2) | NA | 209 | 10 (4.8) | NA | 0.56 [0.24; 1.30], 0.1707 | 0.9618 |
| Age: >= 70 years | 128 | 7 (5.5) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0997 | |
| Gender: Male | 326 | 11 (3.4) | NA | 164 | 8 (4.9) | NA | 0.63 [0.25; 1.59], 0.3269 | 0.0014 |
| Gender: Female | 207 | 9 (4.3) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 1.90 [0.41; 8.88], 0.4080 | |
| Region: Asia | 178 | 9 (5.1) | NA | 88 | 5 (5.7) | NA | 0.72 [0.24; 2.18], 0.5609 | 0.5217 |
| Region: Western | 355 | 11 (3.1) | NA | 177 | 5 (2.8) | NA | 1.01 [0.35; 2.93], 0.9832 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 10 (3.7) | NA | 131 | 3 (2.3) | NA | 1.51 [0.41; 5.53], 0.5305 | 0.0093 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 10 (3.8) | NA | 134 | 7 (5.2) | NA | 0.60 [0.23; 1.61], 0.3066 | |
| KRAS: Wild | 262 | 12 (4.6) | NA | 130 | 4 (3.1) | NA | 1.29 [0.41; 4.02], 0.6627 | 0.0063 |
| KRAS: Mutant | 271 | 8 (3.0) | NA | 135 | 6 (4.4) | NA | 0.58 [0.20; 1.69], 0.3114 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 4 (4.3) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 1.89 [0.21; 17.42], 0.5682 | 0.0552 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 0.53 [0.12; 2.44], 0.4115 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 12 (3.8) | NA | 166 | 6 (3.6) | NA | 0.90 [0.33; 2.42], 0.8304 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Skin and subcutaneous tissue disorders - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 12 (2.3) | NA | 265 | 6 (2.3) | NA | 0.91 [0.34; 2.44], 0.8469 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 7 (2.3) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 2.93 [0.35; 24.15], 0.2957 | <.0001 |
| Age: >= 65 years | 234 | 5 (2.1) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 0.47 [0.14; 1.63], 0.2231 | |
| Age: <70 years | 405 | 10 (2.5) | NA | 209 | 6 (2.9) | NA | 0.80 [0.28; 2.23], 0.6626 | 0.9720 |
| Age: >= 70 years | 128 | 2 (1.6) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4895 | |
| Gender: Male | 326 | 7 (2.1) | NA | 164 | 4 (2.4) | NA | 0.76 [0.22; 2.63], 0.6602 | 0.4322 |
| Gender: Female | 207 | 5 (2.4) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 1.11 [0.21; 5.75], 0.9021 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0439 | 0.9659 |
| Region: Western | 355 | 12 (3.4) | NA | 177 | 4 (2.3) | NA | 1.36 [0.43; 4.25], 0.5990 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 11 (4.1) | NA | 131 | 4 (3.1) | NA | 1.23 [0.38; 3.90], 0.7306 | 0.0012 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 0.24 [0.02; 2.61], 0.1994 | |
| KRAS: Wild | 262 | 6 (2.3) | NA | 130 | 5 (3.8) | NA | 0.59 [0.18; 1.93], 0.3738 | 0.0005 |
| KRAS: Mutant | 271 | 6 (2.2) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 2.47 [0.29; 20.90], 0.3913 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4639 | 0.9764 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.95 [0.09; 10.56], 0.9661 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 8 (2.5) | NA | 166 | 5 (3.0) | NA | 0.74 [0.24; 2.29], 0.5975 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Skin and subcutaneous tissue disorders - Pruritus

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 23 (4.3) | NA | 265 | 11 (4.2) | NA | 0.93 [0.45; 1.91], 0.8369 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 12 (4.0) | NA | 147 | 6 (4.1) | NA | 0.98 [0.37; 2.64], 0.9700 | 0.8426 |
| Age: >= 65 years | 234 | 11 (4.7) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 0.95 [0.32; 2.76], 0.9178 | |
| Age: <70 years | 405 | 17 (4.2) | NA | 209 | 7 (3.3) | NA | 1.13 [0.46; 2.74], 0.7931 | 0.0132 |
| Age: >= 70 years | 128 | 6 (4.7) | NA | 56 | 4 (7.1) | NA | 0.52 [0.14; 1.90], 0.3175 | |
| Gender: Male | 326 | 14 (4.3) | NA | 164 | 4 (2.4) | NA | 1.51 [0.49; 4.61], 0.4695 | 0.0002 |
| Gender: Female | 207 | 9 (4.3) | NA | 101 | 7 (6.9) | NA | 0.58 [0.21; 1.56], 0.2736 | |
| Region: Asia | 178 | 14 (7.9) | NA | 88 | 8 (9.1) | NA | 0.76 [0.32; 1.83], 0.5468 | 0.0698 |
| Region: Western | 355 | 9 (2.5) | NA | 177 | 3 (1.7) | NA | 1.37 [0.37; 5.10], 0.6401 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 7 (2.6) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 1.50 [0.31; 7.34], 0.6140 | 0.0663 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 16 (6.1) | NA | 134 | 9 (6.7) | NA | 0.84 [0.37; 1.91], 0.6758 | |
| KRAS: Wild | 262 | 13 (5.0) | NA | 130 | 6 (4.6) | NA | 0.93 [0.35; 2.46], 0.8892 | 0.8448 |
| KRAS: Mutant | 271 | 10 (3.7) | NA | 135 | 5 (3.7) | NA | 0.92 [0.31; 2.73], 0.8784 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 0.28 [0.04; 2.04], 0.1808 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 3 (2.5) | NA | 54 | 4 (7.4) | NA | 0.34 [0.08; 1.55], 0.1469 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 18 (5.6) | NA | 166 | 5 (3.0) | NA | 1.70 [0.63; 4.61], 0.2898 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Skin and subcutaneous tissue disorders - Rash

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 20 (3.8) | NA | 265 | 5 (1.9) | NA | 1.59 [0.59; 4.30], 0.3564 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 13 (4.3) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 3.20 [0.71; 14.34], 0.1089 | 0.0031 |
| Age: >= 65 years | 234 | 7 (3.0) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 0.64 [0.15; 2.76], 0.5437 | |
| Age: <70 years | 405 | 16 (4.0) | NA | 209 | 4 (1.9) | NA | 1.81 [0.60; 5.47], 0.2869 | 0.5272 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.80 [0.07; 8.85], 0.8569 | |
| Gender: Male | 326 | 13 (4.0) | NA | 164 | 3 (1.8) | NA | 1.67 [0.47; 6.00], 0.4261 | 0.4391 |
| Gender: Female | 207 | 7 (3.4) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 1.25 [0.25; 6.20], 0.7882 | |
| Region: Asia | 178 | 9 (5.1) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0477 | 0.9575 |
| Region: Western | 355 | 11 (3.1) | NA | 177 | 5 (2.8) | NA | 0.80 [0.27; 2.41], 0.6940 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 6 (2.2) | NA | 131 | 3 (2.3) | NA | 0.79 [0.19; 3.31], 0.7446 | 0.0006 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 14 (5.3) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 2.83 [0.63; 12.57], 0.1543 | |
| KRAS: Wild | 262 | 11 (4.2) | NA | 130 | 2 (1.5) | NA | 2.19 [0.48; 10.06], 0.3005 | 0.1338 |
| KRAS: Mutant | 271 | 9 (3.3) | NA | 135 | 3 (2.2) | NA | 1.19 [0.31; 4.51], 0.7999 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3222 | 0.9551 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 1.78 [0.20; 16.03], 0.6012 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 13 (4.1) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 1.29 [0.41; 4.07], 0.6621 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Vascular disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 41 (7.7) | NA | 265 | 12 (4.5) | NA | 1.31 [0.68; 2.52], 0.4240 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 32 (10.7) | NA | 147 | 7 (4.8) | NA | 1.86 [0.81; 4.27], 0.1381 | <.0001 |
| Age: >= 65 years | 234 | 9 (3.8) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 0.63 [0.20; 1.96], 0.4210 | |
| Age: <70 years | 405 | 33 (8.1) | NA | 209 | 11 (5.3) | NA | 1.22 [0.61; 2.46], 0.5743 | 0.1054 |
| Age: >= 70 years | 128 | 8 (6.3) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 1.84 [0.21; 15.68], 0.5730 | |
| Gender: Male | 326 | 21 (6.4) | NA | 164 | 7 (4.3) | NA | 1.15 [0.48; 2.74], 0.7565 | 0.5487 |
| Gender: Female | 207 | 20 (9.7) | NA | 101 | 5 (5.0) | NA | 1.50 [0.55; 4.09], 0.4238 | |
| Region: Asia | 178 | 12 (6.7) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 4.49 [0.57; 35.08], 0.1173 | 0.0001 |
| Region: Western | 355 | 29 (8.2) | NA | 177 | 11 (6.2) | NA | 1.01 [0.50; 2.06], 0.9692 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 17 (6.3) | NA | 131 | 7 (5.3) | NA | 0.80 [0.32; 2.01], 0.6350 | 0.0019 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 24 (9.1) | NA | 134 | 5 (3.7) | NA | 2.12 [0.80; 5.62], 0.1218 | |
| KRAS: Wild | 262 | 17 (6.5) | NA | 130 | 6 (4.6) | NA | 1.04 [0.40; 2.70], 0.9311 | 0.1387 |
| KRAS: Mutant | 271 | 24 (8.9) | NA | 135 | 6 (4.4) | NA | 1.57 [0.63; 3.91], 0.3250 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 8 (8.5) | NA | 45 | 4 (8.9) | NA | 0.85 [0.25; 2.89], 0.7998 | 0.0040 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 8 (6.7) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 0.42 [0.09; 1.85], 0.2386 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 25 (7.8) | NA | 166 | 5 (3.0) | NA | 2.24 [0.85; 5.91], 0.0938 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Vascular disorders - Hypertension

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 11 (2.1) | NA | 265 | 4 (1.5) | NA | 0.98 [0.30; 3.18], 0.9710 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 9 (3.0) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 3.53 [0.44; 28.42], 0.2067 | <.0001 |
| Age: >= 65 years | 234 | 2 (0.9) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 0.19 [0.03; 1.24], 0.0565 | |
| Age: <70 years | 405 | 9 (2.2) | NA | 209 | 4 (1.9) | NA | 0.85 [0.25; 2.92], 0.7976 | 0.9759 |
| Age: >= 70 years | 128 | 2 (1.6) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5016 | |
| Gender: Male | 326 | 8 (2.5) | NA | 164 | 3 (1.8) | NA | 0.97 [0.25; 3.75], 0.9631 | 0.9270 |
| Gender: Female | 207 | 3 (1.4) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 1.48 [0.15; 14.24], 0.7343 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.8026 | 0.9726 |
| Region: Western | 355 | 10 (2.8) | NA | 177 | 4 (2.3) | NA | 0.96 [0.29; 3.14], 0.9421 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 5 (1.9) | NA | 131 | 4 (3.1) | NA | 0.38 [0.09; 1.52], 0.1561 | 0.9750 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 6 (2.3) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0949 | |
| KRAS: Wild | 262 | 4 (1.5) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 1.76 [0.19; 16.17], 0.6132 | 0.2800 |
| KRAS: Mutant | 271 | 7 (2.6) | NA | 135 | 3 (2.2) | NA | 0.73 [0.18; 3.00], 0.6641 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 0.15 [0.01; 1.73], 0.0843 | 0.0054 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4733 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 6 (1.9) | NA | 166 | 2 (1.2) | NA | 1.61 [0.33; 7.98], 0.5551 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 189 (35.5) | 6.9 [4.7; .] | 265 | 11 (4.2) | NA | 8.53 [4.64; 15.69], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 84 (28.1) | NA | 147 | 8 (5.4) | NA | 4.94 [2.39; 10.23], <.0001 | <.0001 |
| Age: >= 65 years | 234 | 105 (44.9) | 4.0 [2.8; 7.3] | 118 | 3 (2.5) | NA | 18.76 [5.94; 59.23], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 126 (31.1) | NA | 209 | 10 (4.8) | NA | 6.60 [3.46; 12.59], <.0001 | 0.0002 |
| Age: >= 70 years | 128 | 63 (49.2) | 3.3 [2.4; 7.3] | 56 | 1 (1.8) | NA | 28.82 [3.98; 208.62], <.0001 | |
| Gender: Male | 326 | 113 (34.7) | 7.3 [5.6; .] | 164 | 5 (3.0) | NA | 11.96 [4.88; 29.33], <.0001 | 0.0022 |
| Gender: Female | 207 | 76 (36.7) | 4.7 [3.9; .] | 101 | 6 (5.9) | NA | 5.61 [2.42; 12.96], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 50 (28.1) | NA | 88 | 6 (6.8) | NA | 3.90 [1.67; 9.12], 0.0007 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 139 (39.2) | 4.6 [3.2; 6.9] | 177 | 5 (2.8) | NA | 14.13 [5.78; 34.52], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 106 (39.3) | 4.6 [3.0; .] | 131 | 3 (2.3) | NA | 17.25 [5.47; 54.42], <.0001 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 83 (31.6) | 9.7 [6.1; .] | 134 | 8 (6.0) | NA | 5.16 [2.50; 10.69], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 102 (38.9) | 5.5 [3.3; 9.7] | 130 | 8 (6.2) | NA | 6.22 [3.03; 12.80], <.0001 | 0.0019 |
| KRAS: Mutant | 271 | 87 (32.1) | NA | 135 | 3 (2.2) | NA | 14.71 [4.65; 46.58], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 23 (24.5) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 8.49 [1.13; 63.81], 0.0128 | 0.0019 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 40 (33.6) | 7.3 [2.8; .] | 54 | 4 (7.4) | NA | 4.72 [1.68; 13.27], 0.0012 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 126 (39.4) | 5.5 [4.1; .] | 166 | 6 (3.6) | NA | 11.24 [4.95; 25.53], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 86 (16.1) | NA | 265 | 7 (2.6) | NA | 5.19 [2.39; 11.27], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 32 (10.7) | NA | 147 | 5 (3.4) | NA | 2.82 [1.09; 7.30], 0.0253 | <.0001 |
| Age: >= 65 years | 234 | 54 (23.1) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 11.63 [2.82; 48.04], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 49 (12.1) | NA | 209 | 6 (2.9) | NA | 3.63 [1.55; 8.55], 0.0016 | 0.0012 |
| Age: >= 70 years | 128 | 37 (28.9) | 10.9 [9.7; .] | 56 | 1 (1.8) | NA | 16.36 [2.23; 120.29], 0.0002 | |
| Gender: Male | 326 | 46 (14.1) | NA | 164 | 4 (2.4) | NA | 5.56 [2.00; 15.50], 0.0002 | 0.9592 |
| Gender: Female | 207 | 40 (19.3) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 4.62 [1.41; 15.20], 0.0056 | |
| Region: Asia | 178 | 41 (23.0) | NA | 88 | 3 (3.4) | NA | 6.44 [1.99; 20.85], 0.0004 | 0.2087 |
| Region: Western | 355 | 45 (12.7) | NA | 177 | 4 (2.3) | NA | 4.26 [1.52; 11.97], 0.0028 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 35 (13.0) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 5.68 [1.35; 23.95], 0.0075 | 0.3381 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 51 (19.4) | NA | 134 | 5 (3.7) | NA | 4.89 [1.95; 12.28], 0.0002 | |
| KRAS: Wild | 262 | 49 (18.7) | NA | 130 | 6 (4.6) | NA | 3.32 [1.42; 7.80], 0.0034 | 0.0004 |
| KRAS: Mutant | 271 | 37 (13.7) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 16.57 [2.26; 121.38], 0.0002 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 12 (12.8) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 5.60 [0.72; 43.57], 0.0641 | 0.0047 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 21 (17.6) | 10.9 [7.3; .] | 54 | 3 (5.6) | NA | 2.51 [0.73; 8.60], 0.1285 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 53 (16.6) | NA | 166 | 3 (1.8) | NA | 7.66 [2.38; 24.63], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 20 (3.8) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0042 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 7 (2.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0872 | 0.9991 |
| Age: >= 65 years | 234 | 13 (5.6) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0277 | |
| Age: <70 years | 405 | 11 (2.7) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0236 | 0.9992 |
| Age: >= 70 years | 128 | 9 (7.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1137 | |
| Gender: Male | 326 | 14 (4.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0201 | 0.9996 |
| Gender: Female | 207 | 6 (2.9) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1494 | |
| Region: Asia | 178 | 10 (5.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0588 | 0.9993 |
| Region: Western | 355 | 10 (2.8) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0317 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 6 (2.2) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0922 | 0.9991 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 14 (5.3) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0190 | |
| KRAS: Wild | 262 | 14 (5.3) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0230 | 0.9990 |
| KRAS: Mutant | 271 | 6 (2.2) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0822 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 5 (4.2) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1234 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 15 (4.7) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0170 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 13 (2.4) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0183 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 7 (2.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1196 | 0.9999 |
| Age: >= 65 years | 234 | 6 (2.6) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0798 | |
| Age: <70 years | 405 | 10 (2.5) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0349 | 0.9999 |
| Age: >= 70 years | 128 | 3 (2.3) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2337 | |
| Gender: Male | 326 | 7 (2.1) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0581 | 0.9997 |
| Gender: Female | 207 | 6 (2.9) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1374 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9925 |
| Region: Western | 355 | 13 (3.7) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0183 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0705 | 0.9992 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 4 (1.5) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1422 | |
| KRAS: Wild | 262 | 5 (1.9) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1076 | 0.9996 |
| KRAS: Mutant | 271 | 8 (3.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0843 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4480 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 5 (4.2) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1288 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 7 (2.2) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0887 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 107 (20.1) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 49 (16.4) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9987 |
| Age: >= 65 years | 234 | 58 (24.8) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 78 (19.3) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9997 |
| Age: >= 70 years | 128 | 29 (22.7) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0013 | |
| Gender: Male | 326 | 66 (20.2) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 1.0000 |
| Gender: Female | 207 | 41 (19.8) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 3 (1.7) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3077 | 0.9928 |
| Region: Western | 355 | 104 (29.3) | 6.9 [4.7; .] | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 79 (29.3) | 6.9 [4.7; .] | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9969 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 28 (10.6) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0006 | |
| KRAS: Wild | 262 | 57 (21.8) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9997 |
| KRAS: Mutant | 271 | 50 (18.5) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 14 (14.9) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0367 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 18 (15.1) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0062 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 75 (23.4) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 11 (2.1) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 2.61 [0.32; 21.39], 0.3531 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 3 (1.0) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 0.95 [0.09; 9.68], 0.9626 | 0.9740 |
| Age: >= 65 years | 234 | 8 (3.4) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1987 | |
| Age: <70 years | 405 | 5 (1.2) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 1.38 [0.15; 12.76], 0.7754 | 0.9820 |
| Age: >= 70 years | 128 | 6 (4.7) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3018 | |
| Gender: Male | 326 | 8 (2.5) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1516 | 0.9771 |
| Gender: Female | 207 | 3 (1.4) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.96 [0.09; 10.15], 0.9729 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1282 | 0.9801 |
| Region: Western | 355 | 11 (3.1) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1106 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 8 (3.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2005 | 0.9735 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 3 (1.1) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 0.94 [0.09; 10.38], 0.9593 | |
| KRAS: Wild | 262 | 7 (2.7) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 1.46 [0.16; 13.32], 0.7355 | 0.9739 |
| KRAS: Mutant | 271 | 4 (1.5) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2878 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9999 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7815 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 9 (2.8) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 2.64 [0.31; 22.11], 0.3533 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 64 (12.0) | NA | 265 | 36 (13.6) | NA | 0.71 [0.47; 1.08], 0.1126 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 38 (12.7) | NA | 147 | 17 (11.6) | NA | 0.90 [0.50; 1.62], 0.7324 | 0.0002 |
| Age: >= 65 years | 234 | 26 (11.1) | NA | 118 | 19 (16.1) | NA | 0.57 [0.30; 1.05], 0.0672 | |
| Age: <70 years | 405 | 45 (11.1) | NA | 209 | 26 (12.4) | NA | 0.72 [0.44; 1.19], 0.2032 | 0.4486 |
| Age: >= 70 years | 128 | 19 (14.8) | NA | 56 | 10 (17.9) | NA | 0.62 [0.28; 1.40], 0.2457 | |
| Gender: Male | 326 | 36 (11.0) | NA | 164 | 21 (12.8) | NA | 0.69 [0.39; 1.20], 0.1880 | 0.9642 |
| Gender: Female | 207 | 28 (13.5) | NA | 101 | 15 (14.9) | NA | 0.73 [0.38; 1.39], 0.3301 | |
| Region: Asia | 178 | 18 (10.1) | NA | 88 | 11 (12.5) | NA | 0.60 [0.28; 1.32], 0.2011 | 0.4950 |
| Region: Western | 355 | 46 (13.0) | NA | 177 | 25 (14.1) | NA | 0.76 [0.46; 1.25], 0.2827 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 29 (10.7) | NA | 131 | 15 (11.5) | NA | 0.74 [0.39; 1.41], 0.3611 | 0.7570 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 35 (13.3) | NA | 134 | 21 (15.7) | NA | 0.70 [0.40; 1.21], 0.1999 | |
| KRAS: Wild | 262 | 34 (13.0) | NA | 130 | 16 (12.3) | NA | 0.89 [0.49; 1.64], 0.7196 | 0.0132 |
| KRAS: Mutant | 271 | 30 (11.1) | NA | 135 | 20 (14.8) | NA | 0.57 [0.32; 1.02], 0.0573 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 10 (10.6) | NA | 45 | 8 (17.8) | NA | 0.52 [0.20; 1.36], 0.1760 | 0.0741 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 14 (11.8) | NA | 54 | 6 (11.1) | NA | 0.66 [0.23; 1.87], 0.4293 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 40 (12.5) | NA | 166 | 22 (13.3) | NA | 0.80 [0.47; 1.36], 0.4026 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Abdominal pain

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 11 (2.1) | NA | 265 | 10 (3.8) | NA | 0.43 [0.18; 1.04], 0.0551 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 6 (2.0) | NA | 147 | 5 (3.4) | NA | 0.49 [0.14; 1.70], 0.2487 | 0.4374 |
| Age: >= 65 years | 234 | 5 (2.1) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 0.48 [0.13; 1.71], 0.2473 | |
| Age: <70 years | 405 | 6 (1.5) | NA | 209 | 8 (3.8) | NA | 0.31 [0.10; 0.96], 0.0317 | 0.0108 |
| Age: >= 70 years | 128 | 5 (3.9) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 1.16 [0.21; 6.39], 0.8652 | |
| Gender: Male | 326 | 4 (1.2) | NA | 164 | 4 (2.4) | NA | 0.43 [0.11; 1.72], 0.2179 | 0.9537 |
| Gender: Female | 207 | 7 (3.4) | NA | 101 | 6 (5.9) | NA | 0.37 [0.11; 1.17], 0.0783 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0455 | 0.9242 |
| Region: Western | 355 | 10 (2.8) | NA | 177 | 9 (5.1) | NA | 0.49 [0.20; 1.22], 0.1195 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 5 (1.9) | NA | 131 | 4 (3.1) | NA | 0.52 [0.14; 1.92], 0.3151 | 0.6587 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 6 (2.3) | NA | 134 | 6 (4.5) | NA | 0.36 [0.11; 1.20], 0.0830 | |
| KRAS: Wild | 262 | 5 (1.9) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 0.57 [0.13; 2.63], 0.4699 | 0.0553 |
| KRAS: Mutant | 271 | 6 (2.2) | NA | 135 | 7 (5.2) | NA | 0.37 [0.12; 1.11], 0.0649 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 0.33 [0.05; 1.97], 0.1991 | 0.0296 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 3 (2.5) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.96 [0.09; 10.64], 0.9715 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 6 (1.9) | NA | 166 | 6 (3.6) | NA | 0.44 [0.14; 1.39], 0.1501 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Diarrhoea

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 16 (3.0) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 5.60 [0.73; 42.95], 0.0624 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 7 (2.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1507 | 0.9763 |
| Age: >= 65 years | 234 | 9 (3.8) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 3.47 [0.42; 28.61], 0.2192 | |
| Age: <70 years | 405 | 9 (2.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1116 | 0.9726 |
| Age: >= 70 years | 128 | 7 (5.5) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 2.47 [0.29; 20.80], 0.3911 | |
| Gender: Male | 326 | 7 (2.1) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 2.12 [0.24; 18.33], 0.4866 | 0.9709 |
| Gender: Female | 207 | 9 (4.3) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0696 | |
| Region: Asia | 178 | 3 (1.7) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 0.73 [0.06; 8.56], 0.7978 | 0.9728 |
| Region: Western | 355 | 13 (3.7) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0279 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0586 | 0.9775 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 7 (2.7) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 2.08 [0.24; 18.16], 0.5000 | |
| KRAS: Wild | 262 | 7 (2.7) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1008 | 0.9775 |
| KRAS: Mutant | 271 | 9 (3.3) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 2.89 [0.35; 23.68], 0.3018 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5716 | 0.9993 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.78 [0.06; 9.96], 0.8456 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 11 (3.4) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0348 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Nausea

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 10 (1.9) | NA | 265 | 3 (1.1) | NA | 1.19 [0.31; 4.50], 0.8020 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 5 (1.7) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 0.96 [0.18; 5.14], 0.9630 | 0.2787 |
| Age: >= 65 years | 234 | 5 (2.1) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 1.59 [0.17; 14.73], 0.6822 | |
| Age: <70 years | 405 | 6 (1.5) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 1.21 [0.24; 6.24], 0.8185 | 0.9292 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.76 [0.07; 8.96], 0.8305 | |
| Gender: Male | 326 | 6 (1.8) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1374 | 0.9760 |
| Gender: Female | 207 | 4 (1.9) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 0.50 [0.11; 2.40], 0.3812 | |
| Region: Asia | 178 | 4 (2.2) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 0.85 [0.15; 4.73], 0.8571 | 0.0396 |
| Region: Western | 355 | 6 (1.7) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 1.86 [0.21; 16.73], 0.5750 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 3 (1.1) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4591 | 0.9801 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 7 (2.7) | NA | 134 | 3 (2.2) | NA | 1.02 [0.26; 4.00], 0.9747 | |
| KRAS: Wild | 262 | 7 (2.7) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 2.84 [0.34; 23.39], 0.3111 | 0.0037 |
| KRAS: Mutant | 271 | 3 (1.1) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 0.34 [0.04; 2.84], 0.2993 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.5161 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.86 [0.08; 9.46], 0.8993 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 7 (2.2) | NA | 166 | 2 (1.2) | NA | 1.28 [0.26; 6.34], 0.7624 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Vomiting

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 11 (2.1) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 4.32 [0.55; 33.90], 0.1299 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 6 (2.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1290 | 0.9779 |
| Age: >= 65 years | 234 | 5 (2.1) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 1.96 [0.22; 17.22], 0.5370 | |
| Age: <70 years | 405 | 7 (1.7) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 2.67 [0.32; 22.15], 0.3457 | 0.9799 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2969 | |
| Gender: Male | 326 | 6 (1.8) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1007 | 0.9767 |
| Gender: Female | 207 | 5 (2.4) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 1.90 [0.21; 17.49], 0.5662 | |
| Region: Asia | 178 | 3 (1.7) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2768 | 0.9748 |
| Region: Western | 355 | 8 (2.3) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 3.12 [0.38; 25.44], 0.2636 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 5 (1.9) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 1.82 [0.20; 16.34], 0.5881 | 0.9787 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 6 (2.3) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1261 | |
| KRAS: Wild | 262 | 8 (3.1) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0728 | 0.9792 |
| KRAS: Mutant | 271 | 3 (1.1) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 1.07 [0.10; 11.06], 0.9578 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9999 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5298 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 10 (3.1) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 3.85 [0.48; 30.50], 0.1705 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 69 (12.9) | NA | 265 | 36 (13.6) | NA | 0.83 [0.55; 1.26], 0.3853 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 35 (11.7) | NA | 147 | 21 (14.3) | NA | 0.75 [0.43; 1.31], 0.3088 | 0.0708 |
| Age: >= 65 years | 234 | 34 (14.5) | NA | 118 | 15 (12.7) | NA | 1.00 [0.53; 1.89], 0.9905 | |
| Age: <70 years | 405 | 51 (12.6) | NA | 209 | 27 (12.9) | NA | 0.86 [0.54; 1.40], 0.5521 | 0.4417 |
| Age: >= 70 years | 128 | 18 (14.1) | NA | 56 | 9 (16.1) | NA | 0.65 [0.27; 1.57], 0.3335 | |
| Gender: Male | 326 | 35 (10.7) | NA | 164 | 21 (12.8) | NA | 0.76 [0.43; 1.35], 0.3509 | 0.3502 |
| Gender: Female | 207 | 34 (16.4) | NA | 101 | 15 (14.9) | NA | 0.88 [0.47; 1.65], 0.6974 | |
| Region: Asia | 178 | 10 (5.6) | NA | 88 | 8 (9.1) | NA | 0.62 [0.24; 1.65], 0.3364 | 0.0566 |
| Region: Western | 355 | 59 (16.6) | NA | 177 | 28 (15.8) | NA | 0.89 [0.56; 1.41], 0.6063 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 52 (19.3) | NA | 131 | 24 (18.3) | NA | 0.86 [0.52; 1.43], 0.5685 | 0.0847 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 17 (6.5) | NA | 134 | 12 (9.0) | NA | 0.68 [0.31; 1.45], 0.3136 | |
| KRAS: Wild | 262 | 31 (11.8) | NA | 130 | 20 (15.4) | NA | 0.71 [0.40; 1.29], 0.2604 | 0.0227 |
| KRAS: Mutant | 271 | 38 (14.0) | NA | 135 | 16 (11.9) | NA | 0.96 [0.53; 1.75], 0.9041 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 8 (8.5) | NA | 45 | 6 (13.3) | NA | 0.59 [0.20; 1.71], 0.3230 | 0.0302 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 17 (14.3) | NA | 54 | 8 (14.8) | NA | 0.84 [0.35; 2.00], 0.6926 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 44 (13.8) | NA | 166 | 22 (13.3) | NA | 0.96 [0.56; 1.64], 0.8788 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Asthenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 18 (3.4) | NA | 265 | 8 (3.0) | NA | 0.97 [0.42; 2.25], 0.9396 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 8 (2.7) | NA | 147 | 4 (2.7) | NA | 0.79 [0.23; 2.68], 0.7078 | 0.5689 |
| Age: >= 65 years | 234 | 10 (4.3) | NA | 118 | 4 (3.4) | NA | 1.15 [0.36; 3.74], 0.8117 | |
| Age: <70 years | 405 | 15 (3.7) | NA | 209 | 5 (2.4) | NA | 1.35 [0.49; 3.74], 0.5633 | 0.0002 |
| Age: >= 70 years | 128 | 3 (2.3) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 0.25 [0.05; 1.29], 0.0759 | |
| Gender: Male | 326 | 7 (2.1) | NA | 164 | 4 (2.4) | NA | 0.65 [0.18; 2.32], 0.5070 | 0.2230 |
| Gender: Female | 207 | 11 (5.3) | NA | 101 | 4 (4.0) | NA | 1.24 [0.39; 3.93], 0.7094 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Region: Western | 355 | 18 (5.1) | NA | 177 | 8 (4.5) | NA | 0.97 [0.42; 2.25], 0.9396 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 18 (6.7) | NA | 131 | 8 (6.1) | NA | 0.93 [0.40; 2.17], 0.8651 | 1.0000 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 5 (1.9) | NA | 130 | 5 (3.8) | NA | 0.49 [0.14; 1.69], 0.2465 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 13 (4.8) | NA | 135 | 3 (2.2) | NA | 1.74 [0.49; 6.19], 0.3848 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2191 | 0.6114 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 3 (2.5) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 0.62 [0.10; 3.74], 0.6022 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 12 (3.8) | NA | 166 | 6 (3.6) | NA | 0.85 [0.31; 2.30], 0.7465 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Fatigue

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 21 (3.9) | NA | 265 | 15 (5.7) | NA | 0.65 [0.32; 1.32], 0.2321 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 12 (4.0) | NA | 147 | 8 (5.4) | NA | 0.73 [0.28; 1.88], 0.5078 | 0.4276 |
| Age: >= 65 years | 234 | 9 (3.8) | NA | 118 | 7 (5.9) | NA | 0.62 [0.21; 1.80], 0.3719 | |
| Age: <70 years | 405 | 14 (3.5) | NA | 209 | 12 (5.7) | NA | 0.54 [0.24; 1.21], 0.1266 | 0.0298 |
| Age: >= 70 years | 128 | 7 (5.5) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 1.16 [0.23; 5.90], 0.8544 | |
| Gender: Male | 326 | 8 (2.5) | NA | 164 | 10 (6.1) | NA | 0.41 [0.15; 1.13], 0.0755 | 0.0013 |
| Gender: Female | 207 | 13 (6.3) | NA | 101 | 5 (5.0) | NA | 1.01 [0.35; 2.92], 0.9914 | |
| Region: Asia | 178 | 5 (2.8) | NA | 88 | 6 (6.8) | NA | 0.45 [0.13; 1.56], 0.1965 | 0.0214 |
| Region: Western | 355 | 16 (4.5) | NA | 177 | 9 (5.1) | NA | 0.78 [0.32; 1.86], 0.5687 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 12 (4.4) | NA | 131 | 6 (4.6) | NA | 0.93 [0.31; 2.73], 0.8878 | 0.0125 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 9 (3.4) | NA | 134 | 9 (6.7) | NA | 0.48 [0.18; 1.26], 0.1292 | |
| KRAS: Wild | 262 | 10 (3.8) | NA | 130 | 7 (5.4) | NA | 0.77 [0.25; 2.30], 0.6331 | 0.1807 |
| KRAS: Mutant | 271 | 11 (4.1) | NA | 135 | 8 (5.9) | NA | 0.58 [0.23; 1.47], 0.2431 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 4 (8.9) | NA | 0.11 [0.01; 1.01], 0.0194 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 4 (7.4) | NA | 0.55 [0.15; 2.05], 0.3625 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 14 (4.4) | NA | 166 | 7 (4.2) | NA | 1.18 [0.42; 3.32], 0.7583 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 18 (3.4) | NA | 265 | 12 (4.5) | NA | 0.65 [0.31; 1.36], 0.2449 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 9 (3.0) | NA | 147 | 8 (5.4) | NA | 0.53 [0.20; 1.37], 0.1824 | 0.0266 |
| Age: >= 65 years | 234 | 9 (3.8) | NA | 118 | 4 (3.4) | NA | 0.79 [0.23; 2.67], 0.6999 | |
| Age: <70 years | 405 | 13 (3.2) | NA | 209 | 9 (4.3) | NA | 0.69 [0.30; 1.63], 0.4006 | 0.7805 |
| Age: >= 70 years | 128 | 5 (3.9) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 0.45 [0.09; 2.18], 0.3116 | |
| Gender: Male | 326 | 13 (4.0) | NA | 164 | 8 (4.9) | NA | 0.73 [0.30; 1.78], 0.4869 | 0.2646 |
| Gender: Female | 207 | 5 (2.4) | NA | 101 | 4 (4.0) | NA | 0.53 [0.13; 2.12], 0.3583 | |
| Region: Asia | 178 | 3 (1.7) | NA | 88 | 3 (3.4) | NA | 0.44 [0.09; 2.18], 0.2992 | 0.1578 |
| Region: Western | 355 | 15 (4.2) | NA | 177 | 9 (5.1) | NA | 0.72 [0.31; 1.67], 0.4369 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 15 (5.6) | NA | 131 | 9 (6.9) | NA | 0.67 [0.29; 1.56], 0.3513 | 0.2107 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 3 (1.1) | NA | 134 | 3 (2.2) | NA | 0.46 [0.09; 2.30], 0.3348 | |
| KRAS: Wild | 262 | 10 (3.8) | NA | 130 | 7 (5.4) | NA | 0.66 [0.25; 1.74], 0.3949 | 0.6362 |
| KRAS: Mutant | 271 | 8 (3.0) | NA | 135 | 5 (3.7) | NA | 0.63 [0.20; 2.00], 0.4263 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.80 [0.07; 9.67], 0.8592 | 0.0036 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 7 (5.9) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 1.65 [0.34; 8.08], 0.5345 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 9 (2.8) | NA | 166 | 9 (5.4) | NA | 0.48 [0.19; 1.23], 0.1178 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Hepatobiliary disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 33 (6.2) | NA | 265 | 18 (6.8) | NA | 0.75 [0.42; 1.35], 0.3355 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 19 (6.4) | NA | 147 | 10 (6.8) | NA | 0.82 [0.38; 1.80], 0.6249 | 0.5209 |
| Age: >= 65 years | 234 | 14 (6.0) | NA | 118 | 8 (6.8) | NA | 0.69 [0.28; 1.70], 0.4188 | |
| Age: <70 years | 405 | 25 (6.2) | NA | 209 | 14 (6.7) | NA | 0.79 [0.40; 1.54], 0.4850 | 0.5679 |
| Age: >= 70 years | 128 | 8 (6.3) | NA | 56 | 4 (7.1) | NA | 0.81 [0.24; 2.76], 0.7409 | |
| Gender: Male | 326 | 22 (6.7) | NA | 164 | 13 (7.9) | NA | 0.74 [0.37; 1.49], 0.4007 | 0.9312 |
| Gender: Female | 207 | 11 (5.3) | NA | 101 | 5 (5.0) | NA | 0.64 [0.21; 1.99], 0.4404 | |
| Region: Asia | 178 | 8 (4.5) | NA | 88 | 6 (6.8) | NA | 0.53 [0.18; 1.57], 0.2480 | 0.1207 |
| Region: Western | 355 | 25 (7.0) | NA | 177 | 12 (6.8) | NA | 0.86 [0.43; 1.73], 0.6736 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 19 (7.0) | NA | 131 | 8 (6.1) | NA | 0.88 [0.38; 2.05], 0.7667 | 0.0779 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 14 (5.3) | NA | 134 | 10 (7.5) | NA | 0.60 [0.26; 1.36], 0.2144 | |
| KRAS: Wild | 262 | 21 (8.0) | NA | 130 | 8 (6.2) | NA | 1.00 [0.43; 2.29], 0.9944 | 0.0010 |
| KRAS: Mutant | 271 | 12 (4.4) | NA | 135 | 10 (7.4) | NA | 0.55 [0.23; 1.28], 0.1568 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 7 (7.4) | NA | 45 | 5 (11.1) | NA | 0.57 [0.18; 1.82], 0.3365 | 0.1291 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 1.44 [0.29; 7.18], 0.6571 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 20 (6.3) | NA | 166 | 11 (6.6) | NA | 0.66 [0.31; 1.40], 0.2750 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 11 (2.1) | NA | 265 | 4 (1.5) | NA | 1.16 [0.36; 3.70], 0.8072 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 8 (2.7) | NA | 147 | 3 (2.0) | NA | 1.10 [0.28; 4.29], 0.8871 | 0.7471 |
| Age: >= 65 years | 234 | 3 (1.3) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 1.80 [0.18; 17.64], 0.6103 | |
| Age: <70 years | 405 | 10 (2.5) | NA | 209 | 4 (1.9) | NA | 1.17 [0.36; 3.82], 0.7961 | 0.9774 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4142 | |
| Gender: Male | 326 | 8 (2.5) | NA | 164 | 4 (2.4) | NA | 0.98 [0.30; 3.28], 0.9793 | 0.9697 |
| Gender: Female | 207 | 3 (1.4) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5104 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5637 | 0.9722 |
| Region: Western | 355 | 10 (2.8) | NA | 177 | 4 (2.3) | NA | 1.06 [0.33; 3.47], 0.9180 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 8 (3.0) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 1.55 [0.32; 7.54], 0.5815 | 0.0881 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 3 (1.1) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 0.61 [0.10; 3.74], 0.5855 | |
| KRAS: Wild | 262 | 8 (3.1) | NA | 130 | 2 (1.5) | NA | 1.61 [0.33; 7.83], 0.5486 | 0.0678 |
| KRAS: Mutant | 271 | 3 (1.1) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 0.70 [0.12; 4.20], 0.6953 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 4 (4.3) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1786 | 0.9993 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5142 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 6 (1.9) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 0.60 [0.16; 2.26], 0.4450 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Infections and infestations

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 35 (6.6) | NA | 265 | 13 (4.9) | NA | 1.09 [0.56; 2.14], 0.7989 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 20 (6.7) | NA | 147 | 8 (5.4) | NA | 1.14 [0.47; 2.78], 0.7693 | 0.7599 |
| Age: >= 65 years | 234 | 15 (6.4) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 1.16 [0.41; 3.31], 0.7830 | |
| Age: <70 years | 405 | 29 (7.2) | NA | 209 | 12 (5.7) | NA | 1.09 [0.53; 2.23], 0.8083 | 0.3021 |
| Age: >= 70 years | 128 | 6 (4.7) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 1.78 [0.20; 16.02], 0.6013 | |
| Gender: Male | 326 | 22 (6.7) | 14.7 [.; .] | 164 | 7 (4.3) | NA | 1.16 [0.48; 2.79], 0.7377 | 0.1820 |
| Gender: Female | 207 | 13 (6.3) | NA | 101 | 6 (5.9) | NA | 0.98 [0.34; 2.83], 0.9675 | |
| Region: Asia | 178 | 16 (9.0) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 5.95 [0.78; 45.58], 0.0512 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 19 (5.4) | NA | 177 | 12 (6.8) | NA | 0.65 [0.30; 1.40], 0.2692 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 14 (5.2) | NA | 131 | 9 (6.9) | NA | 0.56 [0.22; 1.42], 0.2154 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 21 (8.0) | NA | 134 | 4 (3.0) | NA | 2.16 [0.73; 6.40], 0.1541 | |
| KRAS: Wild | 262 | 18 (6.9) | 14.7 [14.7; .] | 130 | 9 (6.9) | NA | 0.86 [0.37; 2.03], 0.7378 | 0.0141 |
| KRAS: Mutant | 271 | 17 (6.3) | NA | 135 | 4 (3.0) | NA | 1.55 [0.51; 4.76], 0.4366 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 6 (6.4) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 3.07 [0.37; 25.62], 0.2765 | 0.0642 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 7 (5.9) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 1.21 [0.24; 6.00], 0.8174 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 22 (6.9) | NA | 166 | 9 (5.4) | NA | 0.84 [0.37; 1.88], 0.6634 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 149 (28.0) | NA | 265 | 37 (14.0) | NA | 2.08 [1.43; 3.03], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 75 (25.1) | NA | 147 | 23 (15.6) | NA | 1.68 [1.02; 2.77], 0.0389 | 0.0154 |
| Age: >= 65 years | 234 | 74 (31.6) | NA | 118 | 14 (11.9) | NA | 2.64 [1.48; 4.71], 0.0007 | |
| Age: <70 years | 405 | 104 (25.7) | NA | 209 | 29 (13.9) | NA | 1.80 [1.17; 2.79], 0.0071 | 0.1840 |
| Age: >= 70 years | 128 | 45 (35.2) | NA | 56 | 8 (14.3) | NA | 2.88 [1.34; 6.21], 0.0048 | |
| Gender: Male | 326 | 76 (23.3) | NA | 164 | 24 (14.6) | NA | 1.54 [0.97; 2.45], 0.0636 | <.0001 |
| Gender: Female | 207 | 73 (35.3) | 8.8 [5.5; .] | 101 | 13 (12.9) | NA | 3.32 [1.70; 6.50], 0.0002 | |
| Region: Asia | 178 | 79 (44.4) | 4.2 [2.6; 8.8] | 88 | 11 (12.5) | NA | 3.83 [2.03; 7.21], <.0001 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 70 (19.7) | NA | 177 | 26 (14.7) | NA | 1.27 [0.79; 2.06], 0.3210 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 52 (19.3) | NA | 131 | 19 (14.5) | NA | 1.18 [0.67; 2.07], 0.5596 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 97 (36.9) | 8.8 [5.5; .] | 134 | 18 (13.4) | NA | 2.94 [1.75; 4.94], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 75 (28.6) | NA | 130 | 15 (11.5) | NA | 2.62 [1.48; 4.65], 0.0006 | 0.0024 |
| KRAS: Mutant | 271 | 74 (27.3) | NA | 135 | 22 (16.3) | NA | 1.70 [1.03; 2.82], 0.0353 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 28 (29.8) | NA | 45 | 8 (17.8) | NA | 1.84 [0.79; 4.26], 0.1501 | 0.4006 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 32 (26.9) | NA | 54 | 9 (16.7) | NA | 1.82 [0.79; 4.18], 0.1539 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 89 (27.8) | NA | 166 | 20 (12.0) | NA | 2.22 [1.36; 3.62], 0.0010 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Blood alkaline phosphatase increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 18 (3.4) | NA | 265 | 13 (4.9) | NA | 0.68 [0.31; 1.47], 0.3263 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 11 (3.7) | NA | 147 | 10 (6.8) | NA | 0.61 [0.24; 1.54], 0.2897 | 0.2401 |
| Age: >= 65 years | 234 | 7 (3.0) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 0.81 [0.20; 3.33], 0.7684 | |
| Age: <70 years | 405 | 14 (3.5) | NA | 209 | 11 (5.3) | NA | 0.70 [0.30; 1.64], 0.4050 | 0.5231 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.53 [0.08; 3.46], 0.4991 | |
| Gender: Male | 326 | 8 (2.5) | NA | 164 | 7 (4.3) | NA | 0.57 [0.21; 1.59], 0.2800 | 0.0315 |
| Gender: Female | 207 | 10 (4.8) | NA | 101 | 6 (5.9) | NA | 0.96 [0.28; 3.32], 0.9481 | |
| Region: Asia | 178 | 7 (3.9) | NA | 88 | 4 (4.5) | NA | 0.66 [0.18; 2.38], 0.5188 | 0.4944 |
| Region: Western | 355 | 11 (3.1) | NA | 177 | 9 (5.1) | NA | 0.69 [0.26; 1.83], 0.4573 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 5 (3.8) | NA | 0.93 [0.28; 3.11], 0.9108 | 0.1739 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 9 (3.4) | NA | 134 | 8 (6.0) | NA | 0.52 [0.19; 1.46], 0.2087 | |
| KRAS: Wild | 262 | 9 (3.4) | NA | 130 | 6 (4.6) | NA | 0.59 [0.20; 1.72], 0.3279 | 0.7793 |
| KRAS: Mutant | 271 | 9 (3.3) | NA | 135 | 7 (5.2) | NA | 0.79 [0.26; 2.43], 0.6841 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 1.56 [0.16; 15.04], 0.7004 | 0.2444 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 7 (5.9) | NA | 54 | 6 (11.1) | NA | 0.57 [0.15; 2.15], 0.4038 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 8 (2.5) | NA | 166 | 6 (3.6) | NA | 0.60 [0.21; 1.77], 0.3530 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Blood bilirubin increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 21 (3.9) | NA | 265 | 10 (3.8) | NA | 1.00 [0.47; 2.13], 0.9957 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 12 (4.0) | NA | 147 | 5 (3.4) | NA | 1.14 [0.40; 3.24], 0.8081 | 0.2970 |
| Age: >= 65 years | 234 | 9 (3.8) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 0.90 [0.30; 2.72], 0.8516 | |
| Age: <70 years | 405 | 17 (4.2) | NA | 209 | 8 (3.8) | NA | 1.05 [0.45; 2.44], 0.9064 | 0.4958 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.87 [0.15; 4.93], 0.8774 | |
| Gender: Male | 326 | 14 (4.3) | NA | 164 | 8 (4.9) | NA | 0.85 [0.35; 2.02], 0.7048 | 0.0526 |
| Gender: Female | 207 | 7 (3.4) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 1.62 [0.34; 7.83], 0.5417 | |
| Region: Asia | 178 | 6 (3.4) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 1.44 [0.29; 7.16], 0.6526 | 0.1767 |
| Region: Western | 355 | 15 (4.2) | NA | 177 | 8 (4.5) | NA | 0.89 [0.38; 2.11], 0.7952 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 13 (4.8) | NA | 131 | 7 (5.3) | NA | 0.81 [0.32; 2.04], 0.6564 | 0.1814 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 8 (3.0) | NA | 134 | 3 (2.2) | NA | 1.36 [0.36; 5.16], 0.6484 | |
| KRAS: Wild | 262 | 9 (3.4) | NA | 130 | 4 (3.1) | NA | 1.03 [0.31; 3.35], 0.9643 | 0.7642 |
| KRAS: Mutant | 271 | 12 (4.4) | NA | 135 | 6 (4.4) | NA | 0.98 [0.37; 2.63], 0.9757 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 6 (6.4) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 0.84 [0.21; 3.41], 0.8056 | 0.5478 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0995 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 9 (2.8) | NA | 166 | 7 (4.2) | NA | 0.60 [0.22; 1.62], 0.3077 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 17 (3.2) | NA | 265 | 10 (3.8) | NA | 0.69 [0.31; 1.53], 0.3584 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 11 (3.7) | NA | 147 | 6 (4.1) | NA | 0.73 [0.26; 2.00], 0.5342 | 0.3726 |
| Age: >= 65 years | 234 | 6 (2.6) | NA | 118 | 4 (3.4) | NA | 0.67 [0.19; 2.38], 0.5310 | |
| Age: <70 years | 405 | 12 (3.0) | NA | 209 | 7 (3.3) | NA | 0.68 [0.26; 1.77], 0.4303 | 0.3764 |
| Age: >= 70 years | 128 | 5 (3.9) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 0.66 [0.15; 2.83], 0.5716 | |
| Gender: Male | 326 | 9 (2.8) | NA | 164 | 6 (3.7) | NA | 0.68 [0.24; 1.94], 0.4735 | 0.6080 |
| Gender: Female | 207 | 8 (3.9) | NA | 101 | 4 (4.0) | NA | 0.66 [0.18; 2.47], 0.5395 | |
| Region: Asia | 178 | 7 (3.9) | NA | 88 | 3 (3.4) | NA | 1.06 [0.27; 4.13], 0.9327 | 0.0970 |
| Region: Western | 355 | 10 (2.8) | NA | 177 | 7 (4.0) | NA | 0.53 [0.20; 1.45], 0.2122 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 7 (5.3) | NA | 0.49 [0.17; 1.35], 0.1591 | 0.0116 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 8 (3.0) | NA | 134 | 3 (2.2) | NA | 1.22 [0.32; 4.67], 0.7725 | |
| KRAS: Wild | 262 | 10 (3.8) | NA | 130 | 6 (4.6) | NA | 0.72 [0.26; 2.01], 0.5328 | 0.8861 |
| KRAS: Mutant | 271 | 7 (2.6) | NA | 135 | 4 (3.0) | NA | 0.64 [0.18; 2.29], 0.4885 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2461 | 0.0211 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 0.15 [0.02; 1.11], 0.0429 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 12 (3.8) | NA | 166 | 7 (4.2) | NA | 0.76 [0.29; 1.94], 0.5594 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Lymphocyte count decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 10 (1.9) | NA | 265 | 3 (1.1) | NA | 1.47 [0.40; 5.40], 0.5609 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 3 (1.0) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 1.04 [0.10; 10.26], 0.9755 | 0.8300 |
| Age: >= 65 years | 234 | 7 (3.0) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 1.68 [0.34; 8.14], 0.5179 | |
| Age: <70 years | 405 | 6 (1.5) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 1.32 [0.26; 6.67], 0.7390 | 0.8920 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 1.76 [0.19; 15.83], 0.6115 | |
| Gender: Male | 326 | 8 (2.5) | NA | 164 | 2 (1.2) | NA | 1.76 [0.37; 8.34], 0.4697 | 0.1520 |
| Gender: Female | 207 | 2 (1.0) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.72 [0.05; 10.84], 0.8144 | |
| Region: Asia | 178 | 7 (3.9) | NA | 88 | 3 (3.4) | NA | 1.09 [0.28; 4.25], 0.8979 | 0.9783 |
| Region: Western | 355 | 3 (0.8) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2949 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 2 (0.7) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4565 | 0.9797 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 8 (3.0) | NA | 134 | 3 (2.2) | NA | 1.35 [0.35; 5.12], 0.6616 | |
| KRAS: Wild | 262 | 6 (2.3) | NA | 130 | 2 (1.5) | NA | 1.28 [0.26; 6.36], 0.7611 | 0.5637 |
| KRAS: Mutant | 271 | 4 (1.5) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 1.87 [0.20; 17.36], 0.5781 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3787 | 0.9994 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0268 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 8 (2.5) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 3.66 [0.45; 29.43], 0.1916 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Neutrophil count decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 85 (15.9) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 40 (13.4) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9991 |
| Age: >= 65 years | 234 | 45 (19.2) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Age: <70 years | 405 | 55 (13.6) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9989 |
| Age: >= 70 years | 128 | 30 (23.4) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0002 | |
| Gender: Male | 326 | 45 (13.8) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9990 |
| Gender: Female | 207 | 40 (19.3) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Region: Asia | 178 | 62 (34.8) | 7.2 [3.5; .] | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9959 |
| Region: Western | 355 | 23 (6.5) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0029 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 14 (5.2) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0247 | 0.9963 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 71 (27.0) | 8.8 [7.2; .] | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 46 (17.6) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9995 |
| KRAS: Mutant | 271 | 39 (14.4) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 12 (12.8) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0241 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 20 (16.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0035 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 53 (16.6) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Platelet count decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 13 (2.4) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0335 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 3 (1.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2742 | 0.9989 |
| Age: >= 65 years | 234 | 10 (4.3) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0821 | |
| Age: <70 years | 405 | 7 (1.7) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0964 | 0.9994 |
| Age: >= 70 years | 128 | 6 (4.7) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1438 | |
| Gender: Male | 326 | 8 (2.5) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1204 | 1.0000 |
| Gender: Female | 207 | 5 (2.4) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1687 | |
| Region: Asia | 178 | 9 (5.1) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0650 | 0.9990 |
| Region: Western | 355 | 4 (1.1) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2903 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 3 (1.1) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4492 | 0.9990 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 10 (3.8) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0528 | |
| KRAS: Wild | 262 | 10 (3.8) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0803 | 0.9990 |
| KRAS: Mutant | 271 | 3 (1.1) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2257 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | 9.8 [9.8; .] | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5637 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2683 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 7 (2.2) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1043 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - White blood cell count decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 55 (10.3) | 14.5 [.; .] | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 26 (8.7) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0007 | 0.9995 |
| Age: >= 65 years | 234 | 29 (12.4) | 14.5 [.; .] | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0008 | |
| Age: <70 years | 405 | 34 (8.4) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0001 | 0.9992 |
| Age: >= 70 years | 128 | 21 (16.4) | 14.5 [.; .] | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0056 | |
| Gender: Male | 326 | 27 (8.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0005 | 0.9991 |
| Gender: Female | 207 | 28 (13.5) | 14.5 [.; .] | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0022 | |
| Region: Asia | 178 | 41 (23.0) | 8.8 [6.0; 14.5] | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9963 |
| Region: Western | 355 | 14 (3.9) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0111 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 6 (2.2) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1023 | 0.9966 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 49 (18.6) | 14.5 [8.8; 14.5] | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |
| KRAS: Wild | 262 | 36 (13.7) | 14.5 [.; .] | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 0.9987 |
| KRAS: Mutant | 271 | 19 (7.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0031 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 6 (6.4) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0935 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 11 (9.2) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0471 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 38 (11.9) | 14.5 [.; .] | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 53 (9.9) | NA | 265 | 27 (10.2) | NA | 0.82 [0.50; 1.32], 0.4121 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 29 (9.7) | NA | 147 | 12 (8.2) | NA | 1.01 [0.51; 2.01], 0.9790 | 0.0121 |
| Age: >= 65 years | 234 | 24 (10.3) | NA | 118 | 15 (12.7) | NA | 0.63 [0.32; 1.25], 0.1841 | |
| Age: <70 years | 405 | 40 (9.9) | NA | 209 | 16 (7.7) | NA | 1.14 [0.63; 2.05], 0.6677 | <.0001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 13 (10.2) | NA | 56 | 11 (19.6) | NA | 0.24 [0.09; 0.64], 0.0023 | |
| Gender: Male | 326 | 29 (8.9) | NA | 164 | 16 (9.8) | NA | 0.77 [0.41; 1.48], 0.4375 | 0.6177 |
| Gender: Female | 207 | 24 (11.6) | NA | 101 | 11 (10.9) | NA | 0.88 [0.42; 1.82], 0.7215 | |
| Region: Asia | 178 | 17 (9.6) | NA | 88 | 11 (12.5) | NA | 0.68 [0.30; 1.53], 0.3478 | 0.2678 |
| Region: Western | 355 | 36 (10.1) | NA | 177 | 16 (9.0) | NA | 0.90 [0.49; 1.65], 0.7379 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 26 (9.6) | NA | 131 | 11 (8.4) | NA | 0.90 [0.43; 1.85], 0.7640 | 0.3148 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 27 (10.3) | NA | 134 | 16 (11.9) | NA | 0.75 [0.39; 1.43], 0.3804 | |
| KRAS: Wild | 262 | 30 (11.5) | NA | 130 | 11 (8.5) | NA | 1.23 [0.59; 2.54], 0.5781 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 23 (8.5) | 13.0 [13.0; .] | 135 | 16 (11.9) | NA | 0.55 [0.28; 1.08], 0.0807 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 7 (7.4) | NA | 45 | 7 (15.6) | NA | 0.44 [0.15; 1.33], 0.1367 | <.0001 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 12 (10.1) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 1.23 [0.33; 4.57], 0.7557 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 34 (10.6) | NA | 166 | 17 (10.2) | NA | 0.94 [0.51; 1.71], 0.8300 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 19 (3.6) | NA | 265 | 13 (4.9) | NA | 0.73 [0.35; 1.52], 0.3968 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 9 (3.0) | NA | 147 | 7 (4.8) | NA | 0.57 [0.21; 1.57], 0.2679 | 0.1223 |
| Age: >= 65 years | 234 | 10 (4.3) | NA | 118 | 6 (5.1) | NA | 0.96 [0.33; 2.83], 0.9476 | |
| Age: <70 years | 405 | 15 (3.7) | NA | 209 | 8 (3.8) | NA | 0.87 [0.36; 2.07], 0.7511 | 0.0069 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 5 (8.9) | NA | 0.35 [0.09; 1.46], 0.1351 | |
| Gender: Male | 326 | 10 (3.1) | NA | 164 | 6 (3.7) | NA | 1.04 [0.35; 3.05], 0.9439 | 0.0773 |
| Gender: Female | 207 | 9 (4.3) | NA | 101 | 7 (6.9) | NA | 0.54 [0.20; 1.51], 0.2349 | |
| Region: Asia | 178 | 10 (5.6) | NA | 88 | 7 (8.0) | NA | 0.82 [0.30; 2.26], 0.7005 | 0.7169 |
| Region: Western | 355 | 9 (2.5) | NA | 177 | 6 (3.4) | NA | 0.64 [0.22; 1.85], 0.4067 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 5 (3.8) | NA | 0.78 [0.26; 2.39], 0.6647 | 0.5236 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 10 (3.8) | NA | 134 | 8 (6.0) | NA | 0.72 [0.27; 1.89], 0.4971 | |
| KRAS: Wild | 262 | 9 (3.4) | NA | 130 | 7 (5.4) | NA | 0.69 [0.25; 1.95], 0.4843 | 0.6258 |
| KRAS: Mutant | 271 | 10 (3.7) | NA | 135 | 6 (4.4) | NA | 0.77 [0.27; 2.16], 0.6165 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 0.38 [0.06; 2.33], 0.2797 | 0.0015 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 0.41 [0.06; 2.89], 0.3531 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 15 (4.7) | NA | 166 | 8 (4.8) | NA | 1.01 [0.41; 2.50], 0.9882 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 12 (2.3) | NA | 265 | 2 (0.8) | NA | 2.44 [0.54; 11.04], 0.2327 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 7 (2.3) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 2.63 [0.32; 21.93], 0.3522 | 0.6626 |
| Age: >= 65 years | 234 | 5 (2.1) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 1.92 [0.22; 16.83], 0.5475 | |
| Age: <70 years | 405 | 8 (2.0) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 1.64 [0.34; 7.90], 0.5367 | 0.9769 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3665 | |
| Gender: Male | 326 | 6 (1.8) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 2.22 [0.26; 19.13], 0.4561 | 0.8722 |
| Gender: Female | 207 | 6 (2.9) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 2.27 [0.27; 19.16], 0.4380 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5228 | 0.9754 |
| Region: Western | 355 | 11 (3.1) | NA | 177 | 2 (1.1) | NA | 2.23 [0.49; 10.22], 0.2898 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 5 (1.9) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 1.03 [0.20; 5.35], 0.9743 | 0.9759 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 7 (2.7) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1061 | |
| KRAS: Wild | 262 | 8 (3.1) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0816 | 0.9760 |
| KRAS: Mutant | 271 | 4 (1.5) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 0.91 [0.17; 5.00], 0.9182 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4480 | 0.9994 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4467 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 10 (3.1) | NA | 166 | 2 (1.2) | NA | 2.11 [0.45; 9.84], 0.3309 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 15 (2.8) | NA | 265 | 8 (3.0) | NA | 0.79 [0.33; 1.90], 0.5996 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 10 (3.3) | NA | 147 | 3 (2.0) | NA | 1.43 [0.39; 5.31], 0.5872 | 0.0002 |
| Age: >= 65 years | 234 | 5 (2.1) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 0.44 [0.12; 1.52], 0.1800 | |
| Age: <70 years | 405 | 12 (3.0) | NA | 209 | 6 (2.9) | NA | 0.87 [0.32; 2.38], 0.7880 | 0.1680 |
| Age: >= 70 years | 128 | 3 (2.3) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.58 [0.09; 3.52], 0.5466 | |
| Gender: Male | 326 | 7 (2.1) | NA | 164 | 4 (2.4) | NA | 0.72 [0.20; 2.56], 0.6135 | 0.8679 |
| Gender: Female | 207 | 8 (3.9) | NA | 101 | 4 (4.0) | NA | 0.90 [0.26; 3.08], 0.8626 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1177 | 0.9649 |
| Region: Western | 355 | 15 (4.2) | NA | 177 | 7 (4.0) | NA | 0.91 [0.36; 2.27], 0.8412 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 11 (4.1) | NA | 131 | 5 (3.8) | NA | 0.90 [0.31; 2.68], 0.8569 | 0.2026 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 4 (1.5) | NA | 134 | 3 (2.2) | NA | 0.67 [0.15; 3.01], 0.5984 | |
| KRAS: Wild | 262 | 5 (1.9) | NA | 130 | 4 (3.1) | NA | 0.51 [0.13; 2.04], 0.3315 | 0.0231 |
| KRAS: Mutant | 271 | 10 (3.7) | NA | 135 | 4 (3.0) | NA | 1.06 [0.33; 3.42], 0.9222 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 5 (5.3) | 10.2 [10.2; .] | 45 | 1 (2.2) | NA | 1.16 [0.12; 10.72], 0.8988 | 0.0063 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3095 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 8 (2.5) | NA | 166 | 7 (4.2) | NA | 0.59 [0.22; 1.64], 0.3087 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Nervous system disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 11 (2.1) | NA | 265 | 11 (4.2) | NA | 0.34 [0.14; 0.81], 0.0113 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 7 (2.3) | NA | 147 | 4 (2.7) | NA | 0.64 [0.19; 2.21], 0.4766 | 0.0001 |
| Age: >= 65 years | 234 | 4 (1.7) | NA | 118 | 7 (5.9) | NA | 0.17 [0.04; 0.66], 0.0038 | |
| Age: <70 years | 405 | 8 (2.0) | NA | 209 | 8 (3.8) | NA | 0.41 [0.15; 1.12], 0.0720 | 0.3012 |
| Age: >= 70 years | 128 | 3 (2.3) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 0.14 [0.01; 1.34], 0.0462 | |
| Gender: Male | 326 | 7 (2.1) | NA | 164 | 9 (5.5) | NA | 0.32 [0.12; 0.87], 0.0185 | 0.0480 |
| Gender: Female | 207 | 4 (1.9) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 0.53 [0.08; 3.32], 0.4907 | |
| Region: Asia | 178 | 4 (2.2) | NA | 88 | 3 (3.4) | NA | 0.36 [0.08; 1.69], 0.1780 | 0.1633 |
| Region: Western | 355 | 7 (2.0) | NA | 177 | 8 (4.5) | NA | 0.33 [0.11; 0.96], 0.0318 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 3 (1.1) | NA | 131 | 6 (4.6) | NA | 0.14 [0.03; 0.68], 0.0045 | 0.0002 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 8 (3.0) | NA | 134 | 5 (3.7) | NA | 0.66 [0.21; 2.10], 0.4833 | |
| KRAS: Wild | 262 | 2 (0.8) | NA | 130 | 4 (3.1) | NA | 0.15 [0.03; 0.82], 0.0121 | 0.0157 |
| KRAS: Mutant | 271 | 9 (3.3) | NA | 135 | 7 (5.2) | NA | 0.47 [0.17; 1.32], 0.1430 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.67 [0.06; 7.96], 0.7471 | 0.0906 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 0.15 [0.02; 1.41], 0.0534 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 7 (2.2) | NA | 166 | 7 (4.2) | NA | 0.38 [0.13; 1.09], 0.0617 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Renal and urinary disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 12 (2.3) | NA | 265 | 8 (3.0) | NA | 0.56 [0.22; 1.41], 0.2129 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 7 (2.3) | NA | 147 | 4 (2.7) | NA | 0.77 [0.22; 2.69], 0.6811 | 0.1888 |
| Age: >= 65 years | 234 | 5 (2.1) | NA | 118 | 4 (3.4) | NA | 0.40 [0.10; 1.62], 0.1840 | |
| Age: <70 years | 405 | 9 (2.2) | NA | 209 | 4 (1.9) | NA | 1.00 [0.30; 3.32], 0.9991 | <.0001 |
| Age: >= 70 years | 128 | 3 (2.3) | NA | 56 | 4 (7.1) | NA | 0.17 [0.03; 0.94], 0.0224 | |
| Gender: Male | 326 | 5 (1.5) | NA | 164 | 6 (3.7) | NA | 0.35 [0.11; 1.19], 0.0794 | 0.0004 |
| Gender: Female | 207 | 7 (3.4) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 1.26 [0.25; 6.26], 0.7749 | |
| Region: Asia | 178 | 4 (2.2) | NA | 88 | 4 (4.5) | NA | 0.36 [0.09; 1.53], 0.1517 | 0.0548 |
| Region: Western | 355 | 8 (2.3) | NA | 177 | 4 (2.3) | NA | 0.76 [0.22; 2.59], 0.6605 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 6 (2.2) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 1.01 [0.19; 5.23], 0.9921 | 0.0064 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 6 (2.3) | NA | 134 | 6 (4.5) | NA | 0.41 [0.13; 1.29], 0.1147 | |
| KRAS: Wild | 262 | 6 (2.3) | NA | 130 | 5 (3.8) | NA | 0.39 [0.11; 1.35], 0.1245 | 0.1144 |
| KRAS: Mutant | 271 | 6 (2.2) | NA | 135 | 3 (2.2) | NA | 0.87 [0.21; 3.55], 0.8429 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 0.43 [0.06; 3.20], 0.3966 | 0.3840 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 10 (3.1) | NA | 166 | 6 (3.6) | NA | 0.67 [0.24; 1.91], 0.4546 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 29 (5.4) | NA | 265 | 18 (6.8) | NA | 0.67 [0.36; 1.24], 0.1951 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 19 (6.4) | NA | 147 | 9 (6.1) | NA | 0.99 [0.43; 2.30], 0.9865 | 0.0007 |
| Age: >= 65 years | 234 | 10 (4.3) | NA | 118 | 9 (7.6) | NA | 0.35 [0.13; 0.94], 0.0294 | |
| Age: <70 years | 405 | 22 (5.4) | NA | 209 | 12 (5.7) | NA | 0.86 [0.41; 1.81], 0.6965 | 0.0017 |
| Age: >= 70 years | 128 | 7 (5.5) | NA | 56 | 6 (10.7) | NA | 0.27 [0.07; 1.00], 0.0380 | |
| Gender: Male | 326 | 14 (4.3) | NA | 164 | 15 (9.1) | NA | 0.39 [0.18; 0.84], 0.0131 | <.0001 |
| Gender: Female | 207 | 15 (7.2) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 2.13 [0.60; 7.55], 0.2288 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 6 (6.8) | NA | 0.07 [0.01; 0.62], 0.0019 | <.0001 |
| Region: Western | 355 | 28 (7.9) | NA | 177 | 12 (6.8) | NA | 0.99 [0.48; 2.03], 0.9772 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 20 (7.4) | NA | 131 | 10 (7.6) | NA | 0.87 [0.39; 1.95], 0.7320 | 0.0251 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 9 (3.4) | NA | 134 | 8 (6.0) | NA | 0.44 [0.16; 1.17], 0.0906 | |
| KRAS: Wild | 262 | 12 (4.6) | NA | 130 | 9 (6.9) | NA | 0.55 [0.21; 1.40], 0.2017 | 0.3682 |
| KRAS: Mutant | 271 | 17 (6.3) | NA | 135 | 9 (6.7) | NA | 0.77 [0.34; 1.77], 0.5392 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 1.44 [0.15; 14.29], 0.7529 | 0.2380 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 0.90 [0.22; 3.65], 0.8857 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 20 (6.3) | NA | 166 | 14 (8.4) | NA | 0.54 [0.26; 1.14], 0.1010 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 14 (2.6) | NA | 265 | 10 (3.8) | NA | 0.68 [0.29; 1.60], 0.3754 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 9 (3.0) | NA | 147 | 7 (4.8) | NA | 0.60 [0.21; 1.75], 0.3490 | 0.5419 |
| Age: >= 65 years | 234 | 5 (2.1) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 0.80 [0.19; 3.40], 0.7664 | |
| Age: <70 years | 405 | 10 (2.5) | NA | 209 | 9 (4.3) | NA | 0.55 [0.21; 1.42], 0.2082 | 0.0197 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 1.78 [0.19; 16.82], 0.6118 | |
| Gender: Male | 326 | 7 (2.1) | NA | 164 | 7 (4.3) | NA | 0.48 [0.15; 1.49], 0.1910 | 0.0219 |
| Gender: Female | 207 | 7 (3.4) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 1.15 [0.29; 4.54], 0.8435 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 3 (3.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0051 | 0.9625 |
| Region: Western | 355 | 14 (3.9) | NA | 177 | 7 (4.0) | NA | 1.05 [0.40; 2.78], 0.9139 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 13 (4.8) | NA | 131 | 7 (5.3) | NA | 0.94 [0.35; 2.51], 0.9013 | 0.0003 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 3 (2.2) | NA | 0.12 [0.01; 1.22], 0.0350 | |
| KRAS: Wild | 262 | 7 (2.7) | NA | 130 | 6 (4.6) | NA | 0.69 [0.22; 2.17], 0.5212 | 0.7743 |
| KRAS: Mutant | 271 | 7 (2.6) | NA | 135 | 4 (3.0) | NA | 0.67 [0.19; 2.40], 0.5403 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.59 [0.04; 9.40], 0.7038 | 0.0040 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 5 (4.2) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 2.27 [0.26; 19.69], 0.4450 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 8 (2.5) | NA | 166 | 8 (4.8) | NA | 0.49 [0.17; 1.40], 0.1719 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Vascular disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 11 (2.1) | NA | 265 | 15 (5.7) | NA | 0.31 [0.14; 0.69], 0.0023 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 3 (1.0) | NA | 147 | 8 (5.4) | NA | 0.15 [0.04; 0.59], 0.0017 | 0.0016 |
| Age: >= 65 years | 234 | 8 (3.4) | NA | 118 | 7 (5.9) | NA | 0.46 [0.16; 1.29], 0.1306 | |
| Age: <70 years | 405 | 7 (1.7) | NA | 209 | 11 (5.3) | NA | 0.29 [0.11; 0.76], 0.0077 | 0.6917 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 4 (7.1) | NA | 0.29 [0.06; 1.31], 0.0865 | |
| Gender: Male | 326 | 8 (2.5) | NA | 164 | 9 (5.5) | NA | 0.37 [0.14; 0.99], 0.0391 | 0.0318 |
| Gender: Female | 207 | 3 (1.4) | NA | 101 | 6 (5.9) | NA | 0.19 [0.05; 0.79], 0.0115 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 4 (4.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0006 | 0.9631 |
| Region: Western | 355 | 11 (3.1) | NA | 177 | 11 (6.2) | NA | 0.45 [0.19; 1.04], 0.0550 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 8 (3.0) | NA | 131 | 6 (4.6) | NA | 0.61 [0.21; 1.78], 0.3648 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 3 (1.1) | NA | 134 | 9 (6.7) | NA | 0.12 [0.03; 0.45], 0.0003 | |
| KRAS: Wild | 262 | 9 (3.4) | NA | 130 | 7 (5.4) | NA | 0.57 [0.21; 1.54], 0.2608 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 2 (0.7) | NA | 135 | 8 (5.9) | NA | 0.10 [0.02; 0.47], 0.0004 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0042 | 0.3823 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 0.31 [0.05; 1.84], 0.1703 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 9 (2.8) | NA | 166 | 9 (5.4) | NA | 0.45 [0.18; 1.15], 0.0866 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Vascular disorders - Hypertension

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 8 (1.5) | NA | 265 | 10 (3.8) | NA | 0.33 [0.13; 0.85], 0.0159 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 3 (1.0) | NA | 147 | 5 (3.4) | NA | 0.26 [0.06; 1.10], 0.0488 | 0.2761 |
| Age: >= 65 years | 234 | 5 (2.1) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 0.37 [0.10; 1.34], 0.1169 | |
| Age: <70 years | 405 | 5 (1.2) | NA | 209 | 7 (3.3) | NA | 0.33 [0.10; 1.05], 0.0491 | 0.9695 |
| Age: >= 70 years | 128 | 3 (2.3) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 0.28 [0.05; 1.73], 0.1466 | |
| Gender: Male | 326 | 5 (1.5) | NA | 164 | 7 (4.3) | NA | 0.29 [0.09; 0.94], 0.0287 | 0.6558 |
| Gender: Female | 207 | 3 (1.4) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 0.40 [0.08; 2.07], 0.2576 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0069 | 0.9707 |
| Region: Western | 355 | 8 (2.3) | NA | 177 | 8 (4.5) | NA | 0.44 [0.16; 1.17], 0.0916 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 6 (2.2) | NA | 131 | 5 (3.8) | NA | 0.57 [0.17; 1.87], 0.3429 | 0.0081 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 2 (0.8) | NA | 134 | 5 (3.7) | NA | 0.12 [0.02; 0.65], 0.0039 | |
| KRAS: Wild | 262 | 6 (2.3) | NA | 130 | 4 (3.1) | NA | 0.64 [0.18; 2.31], 0.4930 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 2 (0.7) | NA | 135 | 6 (4.4) | NA | 0.13 [0.02; 0.66], 0.0042 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0042 | 0.5697 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.89 [0.08; 9.85], 0.9261 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 6 (1.9) | NA | 166 | 6 (3.6) | NA | 0.44 [0.14; 1.38], 0.1476 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 28 (5.3) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0007 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 10 (3.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0350 | 0.9989 |
| Age: >= 65 years | 234 | 18 (7.7) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0093 | |
| Age: <70 years | 405 | 17 (4.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0058 | 0.9993 |
| Age: >= 70 years | 128 | 11 (8.6) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0926 | |
| Gender: Male | 326 | 15 (4.6) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0116 | 0.9995 |
| Gender: Female | 207 | 13 (6.3) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0304 | |
| Region: Asia | 178 | 11 (6.2) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0400 | 0.9997 |
| Region: Western | 355 | 17 (4.8) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0074 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 9 (3.3) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0716 | 0.9990 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 19 (7.2) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0039 | |
| KRAS: Wild | 262 | 21 (8.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0047 | 0.9985 |
| KRAS: Mutant | 271 | 7 (2.6) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0642 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2175 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 7 (5.9) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1225 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 18 (5.6) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0065 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 10 (1.9) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0462 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 5 (1.7) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1219 | 0.9998 |
| Age: >= 65 years | 234 | 5 (2.1) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2089 | |
| Age: <70 years | 405 | 7 (1.7) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0881 | 0.9998 |
| Age: >= 70 years | 128 | 3 (2.3) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3562 | |
| Gender: Male | 326 | 5 (1.5) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1188 | 0.9996 |
| Gender: Female | 207 | 5 (2.4) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2016 | |
| Region: Asia | 178 | 4 (2.2) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1927 | 0.9998 |
| Region: Western | 355 | 6 (1.7) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1313 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 3 (1.1) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4071 | 0.9993 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 7 (2.7) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0676 | |
| KRAS: Wild | 262 | 7 (2.7) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1089 | 0.9993 |
| KRAS: Mutant | 271 | 3 (1.1) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2359 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3306 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 3 (2.5) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3351 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 5 (1.6) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1383 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 14 (2.6) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0175 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 4 (1.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2136 | 0.9990 |
| Age: >= 65 years | 234 | 10 (4.3) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0508 | |
| Age: <70 years | 405 | 7 (1.7) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0805 | 0.9993 |
| Age: >= 70 years | 128 | 7 (5.5) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1615 | |
| Gender: Male | 326 | 8 (2.5) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0949 | 0.9998 |
| Gender: Female | 207 | 6 (2.9) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1494 | |
| Region: Asia | 178 | 6 (3.4) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1574 | 0.9997 |
| Region: Western | 355 | 8 (2.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0562 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 4 (1.5) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1576 | 0.9992 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 10 (3.8) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0496 | |
| KRAS: Wild | 262 | 11 (4.2) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0417 | 0.9988 |
| KRAS: Mutant | 271 | 3 (1.1) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2209 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 3 (2.5) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2285 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 11 (3.4) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0440 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 40 (7.5) | NA | 265 | 26 (9.8) | NA | 0.62 [0.37; 1.03], 0.0652 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 24 (8.0) | NA | 147 | 12 (8.2) | NA | 0.83 [0.41; 1.69], 0.6017 | 0.0010 |
| Age: >= 65 years | 234 | 16 (6.8) | NA | 118 | 14 (11.9) | NA | 0.44 [0.21; 0.95], 0.0329 | |
| Age: <70 years | 405 | 29 (7.2) | NA | 209 | 17 (8.1) | NA | 0.74 [0.40; 1.37], 0.3294 | 0.0028 |
| Age: >= 70 years | 128 | 11 (8.6) | NA | 56 | 9 (16.1) | NA | 0.37 [0.14; 0.97], 0.0371 | |
| Gender: Male | 326 | 21 (6.4) | NA | 164 | 16 (9.8) | NA | 0.58 [0.30; 1.12], 0.1026 | 0.2052 |
| Gender: Female | 207 | 19 (9.2) | NA | 101 | 10 (9.9) | NA | 0.69 [0.31; 1.55], 0.3632 | |
| Region: Asia | 178 | 9 (5.1) | NA | 88 | 10 (11.4) | NA | 0.32 [0.12; 0.85], 0.0165 | 0.0003 |
| Region: Western | 355 | 31 (8.7) | NA | 177 | 16 (9.0) | NA | 0.81 [0.44; 1.49], 0.4924 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 20 (7.4) | NA | 131 | 10 (7.6) | NA | 0.77 [0.35; 1.67], 0.5000 | 0.0363 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 20 (7.6) | NA | 134 | 16 (11.9) | NA | 0.53 [0.27; 1.05], 0.0640 | |
| KRAS: Wild | 262 | 23 (8.8) | NA | 130 | 10 (7.7) | NA | 0.97 [0.46; 2.08], 0.9435 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 17 (6.3) | NA | 135 | 16 (11.9) | NA | 0.41 [0.20; 0.83], 0.0106 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 9 (9.6) | NA | 45 | 6 (13.3) | NA | 0.72 [0.25; 2.04], 0.5304 | 0.0254 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 9 (7.6) | NA | 54 | 8 (14.8) | 5.1 [5.1; .] | 0.35 [0.12; 1.01], 0.0421 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 22 (6.9) | NA | 166 | 12 (7.2) | NA | 0.76 [0.37; 1.56], 0.4532 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 27 (5.1) | NA | 265 | 16 (6.0) | NA | 0.69 [0.36; 1.29], 0.2383 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 15 (5.0) | NA | 147 | 9 (6.1) | NA | 0.76 [0.33; 1.74], 0.5119 | 0.9706 |
| Age: >= 65 years | 234 | 12 (5.1) | NA | 118 | 7 (5.9) | NA | 0.58 [0.22; 1.55], 0.2761 | |
| Age: <70 years | 405 | 20 (4.9) | NA | 209 | 11 (5.3) | NA | 0.80 [0.38; 1.69], 0.5604 | 0.0575 |
| Age: >= 70 years | 128 | 7 (5.5) | NA | 56 | 5 (8.9) | NA | 0.36 [0.10; 1.23], 0.0913 | |
| Gender: Male | 326 | 15 (4.6) | NA | 164 | 10 (6.1) | NA | 0.64 [0.28; 1.44], 0.2769 | 0.4103 |
| Gender: Female | 207 | 12 (5.8) | NA | 101 | 6 (5.9) | NA | 0.74 [0.27; 2.05], 0.5651 | |
| Region: Asia | 178 | 5 (2.8) | NA | 88 | 5 (5.7) | NA | 0.44 [0.13; 1.53], 0.1832 | 0.0148 |
| Region: Western | 355 | 22 (6.2) | NA | 177 | 11 (6.2) | NA | 0.80 [0.38; 1.67], 0.5494 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 18 (6.7) | NA | 131 | 11 (8.4) | NA | 0.58 [0.27; 1.26], 0.1619 | 0.4607 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 9 (3.4) | NA | 134 | 5 (3.7) | NA | 0.85 [0.28; 2.53], 0.7664 | |
| KRAS: Wild | 262 | 10 (3.8) | NA | 130 | 8 (6.2) | NA | 0.54 [0.21; 1.39], 0.1957 | 0.0238 |
| KRAS: Mutant | 271 | 17 (6.3) | NA | 135 | 8 (5.9) | NA | 0.83 [0.35; 1.96], 0.6663 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 4 (4.3) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 0.45 [0.09; 2.20], 0.3132 | 0.4068 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 7 (5.9) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 0.91 [0.22; 3.72], 0.8914 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 16 (5.0) | NA | 166 | 10 (6.0) | NA | 0.78 [0.35; 1.73], 0.5454 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 15 (2.8) | NA | 265 | 11 (4.2) | NA | 0.55 [0.25; 1.23], 0.1398 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 9 (3.0) | NA | 147 | 7 (4.8) | NA | 0.58 [0.22; 1.57], 0.2803 | 0.7458 |
| Age: >= 65 years | 234 | 6 (2.6) | NA | 118 | 4 (3.4) | NA | 0.43 [0.11; 1.69], 0.2123 | |
| Age: <70 years | 405 | 11 (2.7) | NA | 209 | 8 (3.8) | NA | 0.64 [0.26; 1.60], 0.3357 | 0.4208 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 0.22 [0.04; 1.20], 0.0615 | |
| Gender: Male | 326 | 10 (3.1) | NA | 164 | 8 (4.9) | NA | 0.54 [0.21; 1.40], 0.2005 | 0.5265 |
| Gender: Female | 207 | 5 (2.4) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 0.60 [0.13; 2.72], 0.5044 | |
| Region: Asia | 178 | 3 (1.7) | NA | 88 | 3 (3.4) | NA | 0.44 [0.09; 2.18], 0.2992 | 0.2794 |
| Region: Western | 355 | 12 (3.4) | NA | 177 | 8 (4.5) | NA | 0.60 [0.24; 1.50], 0.2673 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 12 (4.4) | NA | 131 | 8 (6.1) | NA | 0.55 [0.22; 1.38], 0.1935 | 0.3557 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 3 (1.1) | NA | 134 | 3 (2.2) | NA | 0.46 [0.09; 2.30], 0.3348 | |
| KRAS: Wild | 262 | 5 (1.9) | NA | 130 | 6 (4.6) | NA | 0.38 [0.12; 1.26], 0.0996 | 0.0036 |
| KRAS: Mutant | 271 | 10 (3.7) | NA | 135 | 5 (3.7) | NA | 0.76 [0.25; 2.29], 0.6191 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.89 [0.08; 9.93], 0.9240 | 0.0003 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 1.39 [0.27; 7.07], 0.6892 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 6 (1.9) | NA | 166 | 8 (4.8) | NA | 0.37 [0.13; 1.08], 0.0586 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Hepatobiliary disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 19 (3.6) | NA | 265 | 13 (4.9) | NA | 0.53 [0.26; 1.09], 0.0812 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 10 (3.3) | NA | 147 | 8 (5.4) | NA | 0.47 [0.18; 1.25], 0.1235 | 0.2512 |
| Age: >= 65 years | 234 | 9 (3.8) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 0.55 [0.17; 1.76], 0.3074 | |
| Age: <70 years | 405 | 13 (3.2) | NA | 209 | 11 (5.3) | NA | 0.45 [0.19; 1.04], 0.0558 | 0.0711 |
| Age: >= 70 years | 128 | 6 (4.7) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.95 [0.18; 5.09], 0.9559 | |
| Gender: Male | 326 | 11 (3.4) | 12.5 [12.5; .] | 164 | 8 (4.9) | NA | 0.55 [0.22; 1.38], 0.1954 | 0.3580 |
| Gender: Female | 207 | 8 (3.9) | NA | 101 | 5 (5.0) | NA | 0.45 [0.13; 1.52], 0.1858 | |
| Region: Asia | 178 | 9 (5.1) | NA | 88 | 5 (5.7) | NA | 0.69 [0.23; 2.10], 0.5102 | 0.0834 |
| Region: Western | 355 | 10 (2.8) | NA | 177 | 8 (4.5) | NA | 0.43 [0.16; 1.13], 0.0790 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 7 (2.6) | NA | 131 | 6 (4.6) | NA | 0.33 [0.10; 1.07], 0.0536 | 0.0315 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 12 (4.6) | NA | 134 | 7 (5.2) | NA | 0.69 [0.27; 1.79], 0.4451 | |
| KRAS: Wild | 262 | 13 (5.0) | NA | 130 | 8 (6.2) | NA | 0.52 [0.21; 1.30], 0.1578 | 0.4035 |
| KRAS: Mutant | 271 | 6 (2.2) | NA | 135 | 5 (3.7) | NA | 0.54 [0.16; 1.80], 0.3057 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 0.29 [0.05; 1.79], 0.1582 | 0.0003 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | 12.5 [12.5; .] | 54 | 1 (1.9) | NA | 2.32 [0.27; 20.02], 0.4327 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 11 (3.4) | NA | 166 | 9 (5.4) | NA | 0.36 [0.14; 0.91], 0.0247 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Infections and infestations

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 24 (4.5) | NA | 265 | 12 (4.5) | NA | 0.83 [0.40; 1.74], 0.6261 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 13 (4.3) | NA | 147 | 8 (5.4) | NA | 0.69 [0.27; 1.81], 0.4524 | 0.2923 |
| Age: >= 65 years | 234 | 11 (4.7) | NA | 118 | 4 (3.4) | NA | 1.24 [0.39; 4.00], 0.7125 | |
| Age: <70 years | 405 | 21 (5.2) | NA | 209 | 11 (5.3) | NA | 0.86 [0.40; 1.87], 0.7071 | 0.9572 |
| Age: >= 70 years | 128 | 3 (2.3) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 1.19 [0.12; 12.33], 0.8829 | |
| Gender: Male | 326 | 12 (3.7) | NA | 164 | 7 (4.3) | NA | 0.63 [0.24; 1.65], 0.3394 | 0.0920 |
| Gender: Female | 207 | 12 (5.8) | NA | 101 | 5 (5.0) | NA | 1.11 [0.35; 3.56], 0.8621 | |
| Region: Asia | 178 | 11 (6.2) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0365 | 0.9496 |
| Region: Western | 355 | 13 (3.7) | NA | 177 | 12 (6.8) | NA | 0.43 [0.18; 1.01], 0.0455 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 11 (4.1) | NA | 131 | 9 (6.9) | NA | 0.46 [0.17; 1.21], 0.1074 | <.0001 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 13 (4.9) | NA | 134 | 3 (2.2) | NA | 1.91 [0.54; 6.83], 0.3090 | |
| KRAS: Wild | 262 | 12 (4.6) | NA | 130 | 8 (6.2) | NA | 0.70 [0.27; 1.81], 0.4583 | 0.0401 |
| KRAS: Mutant | 271 | 12 (4.4) | NA | 135 | 4 (3.0) | NA | 1.07 [0.33; 3.46], 0.9106 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 6 (6.4) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 3.07 [0.37; 25.62], 0.2765 | 0.0147 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 0.77 [0.14; 4.22], 0.7629 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 14 (4.4) | NA | 166 | 8 (4.8) | NA | 0.57 [0.22; 1.43], 0.2242 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Injury, poisoning and procedural complications

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 10 (1.9) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0479 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 4 (1.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2447 | 0.9996 |
| Age: >= 65 years | 234 | 6 (2.6) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1052 | |
| Age: <70 years | 405 | 8 (2.0) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0954 | 0.9997 |
| Age: >= 70 years | 128 | 2 (1.6) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3023 | |
| Gender: Male | 326 | 6 (1.8) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0948 | 1.0000 |
| Gender: Female | 207 | 4 (1.9) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3081 | |
| Region: Asia | 178 | 3 (1.7) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2571 | 0.9998 |
| Region: Western | 355 | 7 (2.0) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1049 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 6 (2.2) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1518 | 0.9996 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 4 (1.5) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1987 | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4615 | 0.9985 |
| KRAS: Mutant | 271 | 9 (3.3) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0663 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4480 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 4 (3.4) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2683 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 5 (1.6) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1600 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Nervous system disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 9 (1.7) | NA | 265 | 10 (3.8) | NA | 0.34 [0.14; 0.86], 0.0173 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 6 (2.0) | NA | 147 | 4 (2.7) | NA | 0.60 [0.17; 2.13], 0.4206 | 0.0007 |
| Age: >= 65 years | 234 | 3 (1.3) | NA | 118 | 6 (5.1) | NA | 0.19 [0.05; 0.78], 0.0108 | |
| Age: <70 years | 405 | 7 (1.7) | NA | 209 | 8 (3.8) | NA | 0.39 [0.14; 1.08], 0.0591 | 0.6271 |
| Age: >= 70 years | 128 | 2 (1.6) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.21 [0.02; 2.32], 0.1587 | |
| Gender: Male | 326 | 7 (2.1) | NA | 164 | 8 (4.9) | NA | 0.37 [0.13; 1.04], 0.0497 | 0.9374 |
| Gender: Female | 207 | 2 (1.0) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 0.32 [0.04; 2.41], 0.2434 | |
| Region: Asia | 178 | 3 (1.7) | NA | 88 | 3 (3.4) | NA | 0.31 [0.06; 1.65], 0.1489 | 0.6302 |
| Region: Western | 355 | 6 (1.7) | NA | 177 | 7 (4.0) | NA | 0.36 [0.12; 1.08], 0.0569 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 2 (0.7) | NA | 131 | 5 (3.8) | NA | 0.16 [0.03; 0.84], 0.0138 | 0.0004 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 7 (2.7) | NA | 134 | 5 (3.7) | NA | 0.59 [0.18; 1.92], 0.3766 | |
| KRAS: Wild | 262 | 3 (1.1) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 0.30 [0.06; 1.52], 0.1243 | 0.6513 |
| KRAS: Mutant | 271 | 6 (2.2) | NA | 135 | 7 (5.2) | NA | 0.37 [0.12; 1.11], 0.0649 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.46 [0.03; 7.55], 0.5811 | 0.0005 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 4 (7.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0019 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 7 (2.2) | NA | 166 | 5 (3.0) | NA | 0.54 [0.17; 1.75], 0.3006 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Renal and urinary disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 13 (2.4) | NA | 265 | 2 (0.8) | NA | 2.26 [0.50; 10.28], 0.2787 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 8 (2.7) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0745 | 0.9751 |
| Age: >= 65 years | 234 | 5 (2.1) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 0.67 [0.12; 3.77], 0.6458 | |
| Age: <70 years | 405 | 9 (2.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0546 | 0.9728 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.39 [0.06; 2.72], 0.3315 | |
| Gender: Male | 326 | 5 (1.5) | NA | 164 | 2 (1.2) | NA | 1.08 [0.21; 5.71], 0.9257 | 0.9703 |
| Gender: Female | 207 | 8 (3.9) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1339 | |
| Region: Asia | 178 | 3 (1.7) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2657 | 0.9718 |
| Region: Western | 355 | 10 (2.8) | NA | 177 | 2 (1.1) | NA | 1.65 [0.35; 7.80], 0.5223 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 7 (2.6) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 2.41 [0.29; 20.19], 0.4035 | 0.6775 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 6 (2.3) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 2.07 [0.24; 18.18], 0.5028 | |
| KRAS: Wild | 262 | 5 (1.9) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1825 | 0.9778 |
| KRAS: Mutant | 271 | 8 (3.0) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 1.35 [0.27; 6.69], 0.7148 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3041 | 0.9993 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 2 (1.7) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3563 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 9 (2.8) | NA | 166 | 2 (1.2) | NA | 1.39 [0.28; 6.82], 0.6860 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 15 (2.8) | NA | 265 | 12 (4.5) | NA | 0.41 [0.18; 0.92], 0.0264 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 9 (3.0) | NA | 147 | 5 (3.4) | NA | 0.66 [0.21; 2.04], 0.4628 | 0.0113 |
| Age: >= 65 years | 234 | 6 (2.6) | NA | 118 | 7 (5.9) | NA | 0.21 [0.06; 0.76], 0.0094 | |
| Age: <70 years | 405 | 11 (2.7) | NA | 209 | 7 (3.3) | NA | 0.64 [0.24; 1.71], 0.3688 | 0.0038 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 5 (8.9) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0002 | |
| Gender: Male | 326 | 7 (2.1) | NA | 164 | 9 (5.5) | NA | 0.24 [0.08; 0.73], 0.0066 | 0.0002 |
| Gender: Female | 207 | 8 (3.9) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 0.99 [0.25; 3.88], 0.9867 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 5 (5.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0010 | 0.9587 |
| Region: Western | 355 | 15 (4.2) | NA | 177 | 7 (4.0) | NA | 0.69 [0.27; 1.79], 0.4430 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 10 (3.7) | NA | 131 | 6 (4.6) | NA | 0.54 [0.18; 1.57], 0.2487 | 0.1167 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 5 (1.9) | NA | 134 | 6 (4.5) | NA | 0.32 [0.09; 1.10], 0.0575 | |
| KRAS: Wild | 262 | 8 (3.1) | NA | 130 | 7 (5.4) | NA | 0.34 [0.11; 1.01], 0.0428 | 0.8089 |
| KRAS: Mutant | 271 | 7 (2.6) | NA | 135 | 5 (3.7) | NA | 0.52 [0.15; 1.74], 0.2777 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4480 | 0.9991 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 2 (3.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0260 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 14 (4.4) | NA | 166 | 10 (6.0) | NA | 0.43 [0.18; 1.04], 0.0553 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Blood and lymphatic system disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 3 (0.6) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3795 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4960 | 0.9997 |
| Age: >= 65 years | 234 | 2 (0.9) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6002 | |
| Age: <70 years | 405 | 2 (0.5) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4432 | 0.9999 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9975 |
| Gender: Female | 207 | 3 (1.4) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4342 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | 1.0000 |
| Region: Western | 355 | 2 (0.6) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5562 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 2 (0.7) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5687 | 0.9997 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5005 | |
| KRAS: Wild | 262 | 3 (1.1) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3795 | 0.9969 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7389 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 2 (0.6) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4353 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 2 (0.4) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5562 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9979 |
| Age: >= 65 years | 234 | 2 (0.9) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6002 | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7003 | 0.9998 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9984 |
| Gender: Female | 207 | 2 (1.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6573 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9976 |
| Region: Western | 355 | 2 (0.6) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5562 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 2 (0.7) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5687 | 0.9978 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 2 (0.8) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5562 | 0.9978 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7389 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7369 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Blood and lymphatic system disorders - Disseminated intravascular coagulation

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4960 | 0.9979 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5040 | 0.9981 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9976 |
| Gender: Female | 207 | 1 (0.5) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5148 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | 0.9980 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9970 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5005 | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | 0.9970 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4770 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7416 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9987 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7728 | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9988 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9990 |
| Gender: Female | 207 | 1 (0.5) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.8026 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9985 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7416 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7353 | 0.9986 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7416 | 0.9986 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Cardiac disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6214 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6336 | 0.9983 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6726 | 0.9985 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5716 | 0.9984 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6214 | 0.9980 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9983 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6056 | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6214 | 0.9983 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6207 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Cardiac disorders - Pericardial effusion

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6214 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6336 | 0.9983 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6726 | 0.9985 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5716 | 0.9984 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6214 | 0.9980 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9983 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6056 | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6214 | 0.9983 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6207 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 11 (2.1) | NA | 265 | 12 (4.5) | NA | 0.43 [0.19; 0.98], 0.0386 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 9 (3.0) | NA | 147 | 7 (4.8) | NA | 0.58 [0.22; 1.57], 0.2773 | 0.0012 |
| Age: >= 65 years | 234 | 2 (0.9) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 0.22 [0.04; 1.16], 0.0515 | |
| Age: <70 years | 405 | 10 (2.5) | NA | 209 | 9 (4.3) | NA | 0.54 [0.22; 1.33], 0.1748 | 0.0025 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 0.14 [0.01; 1.37], 0.0502 | |
| Gender: Male | 326 | 5 (1.5) | NA | 164 | 7 (4.3) | NA | 0.35 [0.11; 1.12], 0.0653 | 0.1443 |
| Gender: Female | 207 | 6 (2.9) | NA | 101 | 5 (5.0) | NA | 0.54 [0.16; 1.78], 0.3047 | |
| Region: Asia | 178 | 3 (1.7) | NA | 88 | 3 (3.4) | NA | 0.49 [0.10; 2.45], 0.3769 | 0.7363 |
| Region: Western | 355 | 8 (2.3) | NA | 177 | 9 (5.1) | NA | 0.41 [0.16; 1.07], 0.0598 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 5 (1.9) | NA | 131 | 3 (2.3) | NA | 0.72 [0.17; 3.04], 0.6502 | 0.0096 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 6 (2.3) | NA | 134 | 9 (6.7) | NA | 0.35 [0.12; 0.98], 0.0369 | |
| KRAS: Wild | 262 | 4 (1.5) | NA | 130 | 6 (4.6) | NA | 0.30 [0.08; 1.08], 0.0508 | 0.0793 |
| KRAS: Mutant | 271 | 7 (2.6) | NA | 135 | 6 (4.4) | NA | 0.56 [0.19; 1.68], 0.2961 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 3 (3.2) | NA | 45 | 5 (11.1) | NA | 0.31 [0.07; 1.32], 0.0940 | 0.6754 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 3 (2.5) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2458 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 5 (1.6) | NA | 166 | 7 (4.2) | NA | 0.35 [0.11; 1.10], 0.0610 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders - Abdominal distension

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 2 (0.8) | NA | 0.28 [0.02; 3.04], 0.2593 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 0.29 [0.03; 3.16], 0.2771 | 0.9994 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 0.28 [0.03; 3.07], 0.2644 | 0.9995 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 0.62 [0.04; 9.94], 0.7345 | 0.9872 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1797 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 0.55 [0.03; 8.87], 0.6724 | 0.9854 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1745 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9996 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 0.25 [0.02; 2.73], 0.2164 | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1745 | 0.9852 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 0.55 [0.03; 8.87], 0.6724 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.57 [0.04; 9.19], 0.6914 | 0.9999 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1731 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders - Abdominal pain

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 3 (1.1) | NA | 0.16 [0.02; 1.56], 0.0716 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1115 | 0.9878 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 0.32 [0.03; 3.60], 0.3335 | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 0.25 [0.02; 2.76], 0.2210 | 0.9849 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2207 | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 0.54 [0.03; 8.66], 0.6597 | 0.9867 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0302 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9990 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 3 (1.7) | NA | 0.16 [0.02; 1.56], 0.0716 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.45 [0.03; 7.26], 0.5618 | 0.9854 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0948 | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4628 | 0.9880 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 3 (2.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0115 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 3 (6.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0189 | 0.9999 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5204 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders - Ascites

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 2 (0.4) | NA | 265 | 5 (1.9) | NA | 0.21 [0.04; 1.07], 0.0373 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 2 (0.7) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 0.47 [0.07; 3.36], 0.4409 | 0.9809 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0198 | |
| Age: <70 years | 405 | 2 (0.5) | NA | 209 | 3 (1.4) | NA | 0.35 [0.06; 2.09], 0.2277 | 0.9834 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0161 | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 4 (2.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0070 | 0.9772 |
| Gender: Female | 207 | 2 (1.0) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.95 [0.09; 10.53], 0.9676 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0635 | 0.9823 |
| Region: Western | 355 | 2 (0.6) | NA | 177 | 3 (1.7) | NA | 0.33 [0.05; 1.97], 0.2009 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.45 [0.03; 7.33], 0.5665 | 0.0485 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 4 (3.0) | NA | 0.13 [0.01; 1.16], 0.0306 | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0152 | 0.9788 |
| KRAS: Mutant | 271 | 2 (0.7) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 0.52 [0.07; 3.73], 0.5116 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 0.25 [0.02; 2.81], 0.2261 | 0.9997 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5142 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 3 (1.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0167 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders - Diarrhoea

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 2 (0.4) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 0.76 [0.07; 8.55], 0.8252 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 0.37 [0.02; 5.96], 0.4657 | 0.9846 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5169 | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 0.41 [0.03; 6.52], 0.5109 | 0.9888 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5154 | |
| Gender: Male | 326 | 2 (0.6) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 0.83 [0.07; 9.16], 0.8758 | 0.9999 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9999 |
| Region: Western | 355 | 2 (0.6) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.76 [0.07; 8.55], 0.8252 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 2 (0.7) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.76 [0.07; 8.57], 0.8234 | 0.9999 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0500 | 0.9899 |
| KRAS: Mutant | 271 | 2 (0.7) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3413 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 2 (0.6) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 0.84 [0.07; 9.54], 0.8889 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders - Dysphagia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4996 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5181 | 0.9979 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4990 | 0.9981 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4913 | 0.9979 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9979 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4996 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9970 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4703 | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9969 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4996 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4629 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders - Ileus

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 2 (0.4) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 0.85 [0.08; 9.39], 0.8952 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 2 (0.7) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 0.90 [0.08; 9.94], 0.9325 | 1.0000 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 2 (0.5) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 0.87 [0.08; 9.64], 0.9125 | 1.0000 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1306 | 0.9907 |
| Gender: Female | 207 | 2 (1.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3533 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 0.85 [0.08; 9.39], 0.8952 | 1.0000 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 2 (0.8) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 0.90 [0.08; 9.91], 0.9306 | |
| KRAS: Wild | 262 | 2 (0.8) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 0.85 [0.08; 9.39], 0.8952 | 1.0000 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4386 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 0.50 [0.03; 7.99], 0.6170 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders - Nausea

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4628 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9972 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4727 | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4220 | 0.9981 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4617 | 0.9979 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9979 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4628 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4591 | 0.9969 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4628 | 0.9970 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5204 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders - Rectal perforation

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4960 | 0.9979 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5040 | 0.9981 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9976 |
| Gender: Female | 207 | 1 (0.5) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5148 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | 0.9980 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9970 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5005 | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | 0.9970 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4770 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders - Small intestinal obstruction

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 0.48 [0.03; 7.67], 0.5949 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 0.44 [0.03; 7.00], 0.5476 | 0.9997 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 0.46 [0.03; 7.36], 0.5739 | 0.9998 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9998 |
| Gender: Female | 207 | 1 (0.5) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.47 [0.03; 7.47], 0.5814 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9997 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.48 [0.03; 7.67], 0.5949 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9997 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 0.62 [0.04; 10.15], 0.7374 | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9997 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 0.48 [0.03; 7.67], 0.5949 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9999 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1607 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders - Vomiting

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 2 (0.4) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2974 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4578 | 0.9999 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4760 | |
| Age: <70 years | 405 | 2 (0.5) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2567 | 0.9973 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4661 | 0.9998 |
| Gender: Female | 207 | 1 (0.5) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4561 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9970 |
| Region: Western | 355 | 2 (0.6) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2974 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 2 (0.7) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2928 | 0.9956 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 2 (0.8) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2974 | 0.9957 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5204 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4629 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
General disorders and administration site conditions

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 24 (4.5) | NA | 265 | 12 (4.5) | NA | 0.82 [0.41; 1.67], 0.5878 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 13 (4.3) | NA | 147 | 3 (2.0) | NA | 1.78 [0.50; 6.33], 0.3666 | <.0001 |
| Age: >= 65 years | 234 | 11 (4.7) | NA | 118 | 9 (7.6) | NA | 0.50 [0.20; 1.26], 0.1346 | |
| Age: <70 years | 405 | 15 (3.7) | NA | 209 | 8 (3.8) | NA | 0.82 [0.34; 1.96], 0.6489 | 0.7518 |
| Age: >= 70 years | 128 | 9 (7.0) | NA | 56 | 4 (7.1) | NA | 0.79 [0.23; 2.73], 0.7113 | |
| Gender: Male | 326 | 15 (4.6) | NA | 164 | 7 (4.3) | NA | 0.91 [0.36; 2.27], 0.8377 | 0.2893 |
| Gender: Female | 207 | 9 (4.3) | NA | 101 | 5 (5.0) | NA | 0.70 [0.22; 2.22], 0.5414 | |
| Region: Asia | 178 | 4 (2.2) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 1.83 [0.20; 16.53], 0.5841 | 0.0698 |
| Region: Western | 355 | 20 (5.6) | NA | 177 | 11 (6.2) | NA | 0.73 [0.34; 1.56], 0.4149 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 20 (7.4) | NA | 131 | 10 (7.6) | NA | 0.76 [0.35; 1.66], 0.4867 | 0.8303 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 4 (1.5) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 0.96 [0.17; 5.40], 0.9594 | |
| KRAS: Wild | 262 | 9 (3.4) | NA | 130 | 6 (4.6) | NA | 0.66 [0.23; 1.88], 0.4382 | 0.0515 |
| KRAS: Mutant | 271 | 15 (5.5) | NA | 135 | 6 (4.4) | NA | 0.98 [0.37; 2.59], 0.9697 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 7 (7.4) | 9.3 [9.3; .] | 45 | 2 (4.4) | NA | 1.32 [0.26; 6.65], 0.7388 | 0.0450 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 7 (5.9) | NA | 54 | 3 (5.6) | NA | 1.03 [0.26; 4.07], 0.9648 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 10 (3.1) | NA | 166 | 7 (4.2) | NA | 0.69 [0.26; 1.82], 0.4495 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
General disorders and administration site conditions - Asthenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 2 (0.4) | NA | 265 | 3 (1.1) | NA | 0.28 [0.05; 1.74], 0.1482 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 0.33 [0.02; 5.31], 0.4094 | 0.2786 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 0.24 [0.02; 2.69], 0.2104 | |
| Age: <70 years | 405 | 2 (0.5) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 0.81 [0.07; 8.98], 0.8620 | 0.9818 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0026 | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 2 (1.2) | NA | 0.20 [0.02; 2.24], 0.1477 | 0.4277 |
| Gender: Female | 207 | 1 (0.5) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.50 [0.03; 7.98], 0.6144 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9994 |
| Region: Western | 355 | 2 (0.6) | NA | 177 | 3 (1.7) | NA | 0.28 [0.05; 1.74], 0.1482 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 2 (0.7) | NA | 131 | 3 (2.3) | NA | 0.27 [0.04; 1.65], 0.1299 | 0.9995 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0067 | 0.9860 |
| KRAS: Mutant | 271 | 2 (0.7) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3332 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4480 | 0.9999 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1253 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 2 (1.2) | NA | 0.19 [0.02; 2.23], 0.1453 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
General disorders and administration site conditions - Chest pain

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 0 (0.0) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1745 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9975 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1701 | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2109 | 0.9980 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9974 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1797 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9981 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1745 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1805 | 0.9980 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1745 | 0.9969 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1731 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
General disorders and administration site conditions - Fatigue

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 6 (1.1) | NA | 265 | 2 (0.8) | NA | 1.12 [0.22; 5.81], 0.8883 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 2 (0.7) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5637 | 0.9826 |
| Age: >= 65 years | 234 | 4 (1.7) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 1.03 [0.19; 5.64], 0.9707 | |
| Age: <70 years | 405 | 2 (0.5) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 0.20 [0.02; 2.26], 0.1511 | 0.9826 |
| Age: >= 70 years | 128 | 4 (3.1) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2061 | |
| Gender: Male | 326 | 3 (0.9) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 0.95 [0.09; 10.44], 0.9644 | 0.7977 |
| Gender: Female | 207 | 3 (1.4) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.94 [0.08; 10.34], 0.9565 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5637 | 0.9785 |
| Region: Western | 355 | 5 (1.4) | NA | 177 | 2 (1.1) | NA | 0.94 [0.17; 5.15], 0.9453 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 5 (1.9) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 0.96 [0.18; 5.23], 0.9598 | 0.9846 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6831 | |
| KRAS: Wild | 262 | 2 (0.8) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3515 | 0.9831 |
| KRAS: Mutant | 271 | 4 (1.5) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 0.69 [0.11; 4.11], 0.6797 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | 9.3 [9.3; .] | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5637 | 0.2280 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.43 [0.03; 6.88], 0.5390 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 3 (0.9) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 1.61 [0.17; 15.52], 0.6750 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 12 (2.3) | NA | 265 | 5 (1.9) | NA | 0.99 [0.34; 2.88], 0.9862 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 6 (2.0) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 1.42 [0.29; 7.06], 0.6663 | 0.2291 |
| Age: >= 65 years | 234 | 6 (2.6) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 0.60 [0.14; 2.63], 0.4935 | |
| Age: <70 years | 405 | 7 (1.7) | NA | 209 | 3 (1.4) | NA | 1.15 [0.30; 4.48], 0.8382 | 0.6292 |
| Age: >= 70 years | 128 | 5 (3.9) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.80 [0.14; 4.65], 0.7988 | |
| Gender: Male | 326 | 8 (2.5) | NA | 164 | 4 (2.4) | NA | 0.90 [0.27; 3.04], 0.8706 | 0.2167 |
| Gender: Female | 207 | 4 (1.9) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 1.76 [0.18; 17.11], 0.6207 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 0.47 [0.03; 7.53], 0.5811 | 0.0883 |
| Region: Western | 355 | 11 (3.1) | NA | 177 | 4 (2.3) | NA | 1.12 [0.35; 3.61], 0.8470 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 11 (4.1) | NA | 131 | 4 (3.1) | NA | 1.05 [0.33; 3.39], 0.9315 | 0.1074 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 0.48 [0.03; 7.76], 0.6006 | |
| KRAS: Wild | 262 | 6 (2.3) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 0.94 [0.23; 3.78], 0.9286 | 0.3158 |
| KRAS: Mutant | 271 | 6 (2.2) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 1.07 [0.20; 5.62], 0.9380 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4012 | 0.0027 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 6 (5.0) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 2.81 [0.33; 23.88], 0.3230 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 4 (1.3) | NA | 166 | 4 (2.4) | NA | 0.48 [0.12; 1.94], 0.2925 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
General disorders and administration site conditions - Malaise

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4386 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4561 | 0.9979 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4227 | 0.9981 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4533 | 0.9979 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4386 | 0.9980 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9970 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3918 | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9969 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4386 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5403 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
General disorders and administration site conditions - Multi-organ failure

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4960 | 0.9979 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5040 | 0.9981 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9976 |
| Gender: Female | 207 | 1 (0.5) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5148 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | 0.9980 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9970 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5005 | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | 0.9970 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4770 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
General disorders and administration site conditions - Obstruction

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 0 (0.0) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1532 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9975 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2542 | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9971 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2207 | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9974 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1336 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9981 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1532 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0983 | 0.9980 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9978 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1532 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1875 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 0 (0.0) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1532 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9975 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2542 | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1371 | 0.9980 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1742 | 0.9971 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9981 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1532 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9979 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2429 | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9978 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1532 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1875 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
General disorders and administration site conditions - Pain

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 2 (0.4) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3424 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5181 | 0.9999 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5271 | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4990 | 0.9997 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5154 | |
| Gender: Male | 326 | 2 (0.6) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3416 | 0.9970 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9970 |
| Region: Western | 355 | 2 (0.6) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3424 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 2 (0.7) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3378 | 0.9956 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9957 |
| KRAS: Mutant | 271 | 2 (0.7) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3424 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 2 (0.6) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3068 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
General disorders and administration site conditions - Pyrexia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 2 (0.4) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3050 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 2 (0.7) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3265 | 0.9971 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 2 (0.5) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2976 | 0.9973 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 2 (0.6) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3075 | 0.9970 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4533 | 0.9998 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4838 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5453 | 1.0000 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4421 | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9957 |
| KRAS: Mutant | 271 | 2 (0.7) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3050 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3776 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Hepatobiliary disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 5 (0.9) | NA | 265 | 8 (3.0) | NA | 0.19 [0.05; 0.64], 0.0031 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 2 (0.7) | NA | 147 | 3 (2.0) | NA | 0.11 [0.01; 1.17], 0.0323 | 0.3851 |
| Age: >= 65 years | 234 | 3 (1.3) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 0.28 [0.06; 1.21], 0.0703 | |
| Age: <70 years | 405 | 4 (1.0) | NA | 209 | 5 (2.4) | NA | 0.21 [0.05; 0.91], 0.0231 | 0.0765 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 0.18 [0.02; 1.72], 0.0931 | |
| Gender: Male | 326 | 4 (1.2) | NA | 164 | 5 (3.0) | NA | 0.32 [0.08; 1.20], 0.0744 | 0.9741 |
| Gender: Female | 207 | 1 (0.5) | NA | 101 | 3 (3.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0066 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 0.36 [0.02; 6.31], 0.4685 | 0.1182 |
| Region: Western | 355 | 4 (1.1) | NA | 177 | 7 (4.0) | NA | 0.16 [0.04; 0.65], 0.0036 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 4 (1.5) | NA | 131 | 5 (3.8) | NA | 0.20 [0.05; 0.87], 0.0188 | 0.3326 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 3 (2.2) | NA | 0.16 [0.02; 1.65], 0.0849 | |
| KRAS: Wild | 262 | 4 (1.5) | NA | 130 | 2 (1.5) | NA | 0.57 [0.09; 3.49], 0.5363 | <.0001 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 6 (4.4) | NA | 0.06 [0.01; 0.52], 0.0008 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 5 (11.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0015 | 0.9996 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 5 (1.6) | NA | 166 | 3 (1.8) | NA | 0.44 [0.10; 2.06], 0.2882 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 0 (0.0) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0025 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0114 | 0.9984 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0038 | 0.9987 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0180 | 0.9987 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9981 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0025 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0014 | 0.9981 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9981 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0025 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0122 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Hepatobiliary disorders - Hepatic failure

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 0 (0.0) | NA | 265 | 3 (1.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0186 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1115 | 0.9996 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0635 | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0535 | 0.9997 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1573 | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 2 (1.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0563 | 0.9999 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1336 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1967 | 1.0000 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 2 (1.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0489 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1805 | 0.9998 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0948 | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1745 | 0.9998 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0547 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0379 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1731 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Hepatobiliary disorders - Hepatic pain

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 0 (0.0) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1532 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9975 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2542 | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9971 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2207 | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9974 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1336 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9981 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1532 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0983 | 0.9980 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9978 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1532 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1875 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 2 (0.4) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 0.48 [0.03; 7.64], 0.5932 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 2 (0.7) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4827 | 0.9901 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2542 | |
| Age: <70 years | 405 | 2 (0.5) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 0.51 [0.03; 8.12], 0.6238 | 0.9998 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 0.51 [0.03; 8.24], 0.6326 | 0.9997 |
| Gender: Female | 207 | 1 (0.5) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9997 |
| Region: Western | 355 | 2 (0.6) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.48 [0.03; 7.64], 0.5932 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 2 (0.7) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4980 | 0.9884 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2429 | |
| KRAS: Wild | 262 | 2 (0.8) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4950 | 0.9883 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1532 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1875 | 0.9999 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 2 (0.6) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4771 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Hepatobiliary disorders - Jaundice

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 2 (0.4) | NA | 265 | 2 (0.8) | NA | 0.34 [0.05; 2.52], 0.2719 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1904 | 0.9881 |
| Age: >= 65 years | 234 | 2 (0.9) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 0.68 [0.05; 8.39], 0.7620 | |
| Age: <70 years | 405 | 2 (0.5) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 0.63 [0.05; 7.29], 0.7084 | 0.9872 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2207 | |
| Gender: Male | 326 | 2 (0.6) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 0.65 [0.06; 7.20], 0.7255 | 0.9838 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1336 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6419 | 0.9874 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 2 (1.1) | NA | 0.20 [0.02; 2.23], 0.1465 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 0.17 [0.02; 1.93], 0.1072 | 0.9869 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6576 | |
| KRAS: Wild | 262 | 2 (0.8) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 0.62 [0.05; 7.09], 0.6987 | 0.9880 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1532 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1875 | 0.9999 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 2 (0.6) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 0.52 [0.05; 5.86], 0.5894 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Hepatobiliary disorders - Jaundice cholestatic

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4996 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9972 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4757 | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9977 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5016 | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4913 | 0.9979 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9979 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4996 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4966 | 0.9969 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9969 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4996 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4629 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Infections and infestations

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 3 (0.6) | NA | 265 | 2 (0.8) | NA | 0.73 [0.12; 4.39], 0.7311 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 2 (0.7) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 1.06 [0.10; 11.74], 0.9608 | 0.3433 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 0.46 [0.03; 7.42], 0.5756 | |
| Age: <70 years | 405 | 3 (0.7) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 0.78 [0.13; 4.72], 0.7906 | 0.9999 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 2 (1.2) | NA | 0.25 [0.02; 2.75], 0.2191 | 0.9784 |
| Gender: Female | 207 | 2 (1.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2717 | |
| Region: Asia | 178 | 2 (1.1) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3511 | 0.9797 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 2 (1.1) | NA | 0.26 [0.02; 2.90], 0.2403 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 0.26 [0.02; 2.90], 0.2400 | 0.9850 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 2 (0.8) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3397 | |
| KRAS: Wild | 262 | 3 (1.1) | NA | 130 | 2 (1.5) | NA | 0.73 [0.12; 4.39], 0.7311 | 0.9999 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9999 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4884 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 2 (0.6) | NA | 166 | 2 (1.2) | NA | 0.52 [0.07; 3.71], 0.5087 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Infections and infestations - Bacteraemia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 0 (0.0) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1745 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9975 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1701 | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2109 | 0.9980 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1720 | 0.9971 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9981 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1745 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1805 | 0.9980 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1745 | 0.9969 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1731 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Infections and infestations - Peritonitis bacterial

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4960 | 0.9979 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5040 | 0.9981 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9976 |
| Gender: Female | 207 | 1 (0.5) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5148 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | 0.9980 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9970 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5005 | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | 0.9970 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4770 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Infections and infestations - Pneumonia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 0 (0.0) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1745 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1780 | 0.9975 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2109 | 0.9980 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1720 | 0.9971 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9981 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1745 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1805 | 0.9980 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1745 | 0.9969 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1731 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Infections and infestations - Pneumonia staphylococcal

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4450 | 0.9979 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4913 | 0.9981 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9976 |
| Gender: Female | 207 | 1 (0.5) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3711 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9979 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4913 | 0.9969 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | 0.9970 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4884 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Infections and infestations - Sepsis

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9972 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5271 | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5040 | 0.9981 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5083 | 0.9979 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | 0.9980 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9970 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5005 | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | 0.9970 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4770 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Injury, poisoning and procedural complications

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7389 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6926 | 0.9985 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7269 | 0.9986 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6726 | 0.9987 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9983 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7389 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7518 | 0.9985 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9985 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7389 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6849 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Injury, poisoning and procedural complications - Extradural haematoma

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7389 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6926 | 0.9985 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7269 | 0.9986 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6726 | 0.9987 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9983 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7389 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7518 | 0.9985 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9985 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7389 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6849 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Investigations

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 4 (0.8) | NA | 265 | 8 (3.0) | NA | 0.21 [0.06; 0.71], 0.0057 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 3 (1.0) | NA | 147 | 3 (2.0) | NA | 0.38 [0.08; 1.91], 0.2245 | 0.0012 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 5 (4.2) | NA | 0.11 [0.01; 0.92], 0.0131 | |
| Age: <70 years | 405 | 3 (0.7) | NA | 209 | 5 (2.4) | NA | 0.26 [0.06; 1.10], 0.0485 | 0.1044 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 0.14 [0.01; 1.41], 0.0556 | |
| Gender: Male | 326 | 3 (0.9) | NA | 164 | 6 (3.7) | NA | 0.22 [0.05; 0.87], 0.0184 | 0.8217 |
| Gender: Female | 207 | 1 (0.5) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 0.31 [0.03; 3.42], 0.3105 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5228 | 0.9697 |
| Region: Western | 355 | 3 (0.8) | NA | 177 | 8 (4.5) | NA | 0.16 [0.04; 0.60], 0.0021 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 3 (1.1) | NA | 131 | 6 (4.6) | NA | 0.21 [0.05; 0.86], 0.0173 | 0.9017 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 0.20 [0.02; 2.36], 0.1625 | |
| KRAS: Wild | 262 | 2 (0.8) | NA | 130 | 4 (3.1) | NA | 0.20 [0.04; 1.09], 0.0395 | 0.9831 |
| KRAS: Mutant | 271 | 2 (0.7) | NA | 135 | 4 (3.0) | NA | 0.23 [0.04; 1.25], 0.0635 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 2 (4.4) | NA | 0.26 [0.02; 2.89], 0.2393 | 0.8465 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5302 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 2 (0.6) | NA | 166 | 6 (3.6) | NA | 0.14 [0.03; 0.68], 0.0049 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Investigations - Alanine aminotransferase increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 0 (0.0) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0500 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0791 | 0.9982 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0981 | 0.9987 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0833 | 0.9987 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9984 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0500 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0415 | 0.9982 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0500 | 0.9982 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0477 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Investigations - Aspartate aminotransferase increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 0 (0.0) | NA | 265 | 2 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0190 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0833 | 0.9999 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2542 | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0281 | 0.9972 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 2 (1.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0309 | 0.9974 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9977 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 2 (1.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0190 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0455 | 1.0000 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2429 | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0532 | 0.9999 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1532 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1875 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0444 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Investigations - Blood alkaline phosphatase increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 0 (0.0) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1573 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9975 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1266 | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9971 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9974 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2636 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9981 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1573 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1462 | 0.9980 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1573 | 0.9969 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0995 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Investigations - Blood bilirubin increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 6 (2.3) | NA | 0.07 [0.01; 0.55], 0.0009 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 3 (2.0) | NA | 0.12 [0.01; 1.17], 0.0299 | 0.9840 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0093 | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 4 (1.9) | NA | 0.11 [0.01; 0.97], 0.0159 | 0.9799 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0436 | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 4 (2.4) | NA | 0.10 [0.01; 0.90], 0.0115 | 0.9849 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 2 (2.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0825 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9984 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 6 (3.4) | NA | 0.07 [0.01; 0.55], 0.0009 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 5 (3.8) | NA | 0.08 [0.01; 0.70], 0.0036 | 0.9849 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0369 | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 4 (3.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0010 | 0.9791 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 0.23 [0.02; 2.53], 0.1896 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4480 | 0.9999 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 6 (3.6) | NA | 0.00 [0.00; .], <.0001 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Investigations - Blood creatinine increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4996 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5181 | 0.9979 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4990 | 0.9981 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4913 | 0.9979 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9979 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4996 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4966 | 0.9969 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9969 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4996 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4629 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Investigations - Carbohydrate antigen 19-9 increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5228 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5186 | 0.9980 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5127 | 0.9981 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5465 | 0.9979 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5228 | 0.9980 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9970 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5107 | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5228 | 0.9980 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5302 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Investigations - Carcinoembryonic antigen increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5228 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5186 | 0.9980 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5127 | 0.9981 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5465 | 0.9979 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5228 | 0.9980 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9970 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5107 | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5228 | 0.9980 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5302 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Investigations - Eastern Cooperative Oncology Group performance status worsened

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 0 (0.0) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1401 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9969 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2320 | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9980 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2207 | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2138 | 0.9973 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9972 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1401 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1225 | 0.9971 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9980 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1401 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1396 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 0 (0.0) | NA | 265 | 2 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0188 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0791 | 0.9999 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1266 | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0981 | 0.9996 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0833 | 0.9996 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2636 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9976 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 2 (1.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0188 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0153 | 0.9970 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 2 (1.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0188 | 0.9974 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 2 (1.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0108 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Investigations - Weight decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4615 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9972 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4661 | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9977 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6276 | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9976 |
| Gender: Female | 207 | 1 (0.5) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4561 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9979 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4615 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4552 | 0.9969 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4615 | 0.9970 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4629 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Metabolism and nutrition disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 2 (0.4) | NA | 265 | 4 (1.5) | NA | 0.21 [0.04; 1.18], 0.0523 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 0.36 [0.02; 5.82], 0.4495 | 0.0915 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 0.18 [0.02; 1.74], 0.0963 | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 0.20 [0.02; 2.21], 0.1450 | 0.6829 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.13 [0.01; 1.52], 0.0590 | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 3 (1.8) | NA | 0.14 [0.01; 1.39], 0.0525 | 0.1553 |
| Gender: Female | 207 | 1 (0.5) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.49 [0.03; 7.81], 0.6025 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | 0.9773 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 4 (2.3) | NA | 0.10 [0.01; 0.95], 0.0154 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 3 (2.3) | NA | 0.13 [0.01; 1.34], 0.0475 | 0.0908 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 0.58 [0.04; 9.41], 0.6959 | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 0.13 [0.01; 1.32], 0.0452 | 0.1125 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 0.47 [0.03; 7.51], 0.5843 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1875 | 0.9998 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1253 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 2 (0.6) | NA | 166 | 2 (1.2) | NA | 0.42 [0.06; 3.10], 0.3831 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Metabolism and nutrition disorders - Cachexia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 0 (0.0) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1532 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9975 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2542 | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1371 | 0.9980 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1742 | 0.9971 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9981 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1532 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9979 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2429 | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9978 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1532 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1875 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 4 (1.5) | NA | 0.10 [0.01; 0.95], 0.0154 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0555 | 0.9882 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 0.18 [0.02; 1.74], 0.0963 | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0217 | 0.9878 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.13 [0.01; 1.52], 0.0590 | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 3 (1.8) | NA | 0.14 [0.01; 1.39], 0.0525 | 0.9876 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1797 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9991 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 4 (2.3) | NA | 0.10 [0.01; 0.95], 0.0154 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 3 (2.3) | NA | 0.13 [0.01; 1.34], 0.0475 | 0.9827 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2429 | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 3 (2.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0067 | 0.9859 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 0.47 [0.03; 7.51], 0.5843 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1875 | 0.9998 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1253 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 2 (1.2) | NA | 0.19 [0.02; 2.23], 0.1459 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Metabolism and nutrition disorders - Dehydration

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4960 | 0.9979 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5040 | 0.9981 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9976 |
| Gender: Female | 207 | 1 (0.5) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5148 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | 0.9980 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9970 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5005 | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | 0.9970 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4770 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Musculoskeletal and connective tissue disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 3 (0.6) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 1.57 [0.16; 15.06], 0.6956 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 2 (0.7) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2921 | 0.9851 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 0.52 [0.03; 8.31], 0.6378 | |
| Age: <70 years | 405 | 2 (0.5) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2572 | 0.9866 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.33 [0.02; 5.41], 0.4116 | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1720 | 0.9850 |
| Gender: Female | 207 | 3 (1.4) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2124 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9998 |
| Region: Western | 355 | 3 (0.8) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 1.57 [0.16; 15.06], 0.6956 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 3 (1.1) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 1.61 [0.17; 15.46], 0.6786 | 0.9999 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 2 (0.8) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 1.09 [0.10; 12.02], 0.9441 | 0.9869 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4996 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9999 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5142 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 2 (0.6) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 1.08 [0.10; 11.92], 0.9492 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 2 (0.4) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2968 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 2 (0.7) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2921 | 0.9971 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 2 (0.5) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2572 | 0.9973 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9966 |
| Gender: Female | 207 | 2 (1.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2891 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9970 |
| Region: Western | 355 | 2 (0.6) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2968 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 2 (0.7) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2897 | 0.9956 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 2 (0.8) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2968 | 0.9957 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 2 (0.6) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2986 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Musculoskeletal and connective tissue disorders - Muscular weakness

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4996 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9972 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4757 | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9977 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5016 | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9976 |
| Gender: Female | 207 | 1 (0.5) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5104 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9979 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4996 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4966 | 0.9969 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9969 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4996 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5142 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 0 (0.0) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1745 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9975 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1701 | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9971 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0393 | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1720 | 0.9971 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9981 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1745 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1805 | 0.9980 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1745 | 0.9969 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1731 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 3 (0.6) | NA | 265 | 2 (0.8) | NA | 0.58 [0.10; 3.55], 0.5539 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 2 (0.7) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 0.86 [0.08; 9.45], 0.8993 | 0.2670 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 0.31 [0.02; 5.06], 0.3820 | |
| Age: <70 years | 405 | 2 (0.5) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 0.90 [0.08; 9.93], 0.9320 | 0.1763 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.38 [0.02; 6.03], 0.4721 | |
| Gender: Male | 326 | 2 (0.6) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 0.83 [0.07; 9.20], 0.8787 | 0.2196 |
| Gender: Female | 207 | 1 (0.5) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.43 [0.03; 6.86], 0.5373 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 0.31 [0.02; 5.09], 0.3836 | 0.3516 |
| Region: Western | 355 | 2 (0.6) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.90 [0.08; 9.90], 0.9295 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.46 [0.03; 7.35], 0.5728 | 0.2875 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 2 (0.8) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 0.74 [0.06; 8.57], 0.8117 | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 0.31 [0.02; 5.09], 0.3836 | 0.3299 |
| KRAS: Mutant | 271 | 2 (0.7) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 0.90 [0.08; 9.90], 0.9295 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9999 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0082 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 3 (0.9) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 1.56 [0.16; 15.00], 0.6976 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Adenocarcinoma

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4996 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5181 | 0.9979 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4990 | 0.9981 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4913 | 0.9979 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9979 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4996 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9970 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4703 | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9969 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4996 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4629 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Lymphangiosis carcinomatosa

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 0 (0.0) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0315 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9992 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0339 | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | NA | . |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0833 | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0833 | 0.9988 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0315 | 0.9985 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9985 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0241 | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0315 | 0.9988 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | . |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0082 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 2 (0.4) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 0.89 [0.08; 9.78], 0.9214 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 0.44 [0.03; 7.04], 0.5507 | 0.9887 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5169 | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 0.45 [0.03; 7.22], 0.5641 | 0.9878 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5154 | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5042 | 0.9884 |
| Gender: Female | 207 | 1 (0.5) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.43 [0.03; 6.86], 0.5373 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | 0.9843 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.45 [0.03; 7.18], 0.5606 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.46 [0.03; 7.35], 0.5728 | 0.9883 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5005 | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5110 | 0.9884 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 0.45 [0.03; 7.18], 0.5606 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 2 (0.6) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 1.03 [0.09; 11.37], 0.9800 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Nervous system disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 3 (0.6) | NA | 265 | 2 (0.8) | NA | 0.46 [0.06; 3.33], 0.4286 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 2 (0.7) | NA | 147 | 2 (1.4) | NA | 0.21 [0.02; 2.36], 0.1643 | 0.9843 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4250 | |
| Age: <70 years | 405 | 3 (0.7) | NA | 209 | 2 (1.0) | NA | 0.49 [0.07; 3.50], 0.4654 | 0.9997 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 3 (0.9) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 1.00 [0.09; 11.21], 0.9981 | 0.9799 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1336 | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 0.58 [0.04; 9.29], 0.6975 | 0.3440 |
| Region: Western | 355 | 2 (0.6) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.36 [0.02; 5.91], 0.4538 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9845 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 2 (0.8) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 0.53 [0.07; 3.94], 0.5327 | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6099 | 0.9846 |
| KRAS: Mutant | 271 | 2 (0.7) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 0.27 [0.02; 3.03], 0.2582 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | 9.3 [9.3; .] | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.46 [0.03; 7.55], 0.5811 | 0.9999 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1115 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6135 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Nervous system disorders - Brain oedema

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6099 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5690 | 0.9983 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5455 | 0.9985 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5637 | 0.9984 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9981 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6099 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9983 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5994 | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6099 | 0.9983 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6135 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Nervous system disorders - Convulsion

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 0 (0.0) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1824 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1967 | 0.9975 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1698 | 0.9980 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2092 | 0.9972 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 1 (1.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1824 | 0.9974 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9979 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1660 | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9978 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1824 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 1 (1.9) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1115 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Nervous system disorders - Hepatic encephalopathy

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 0 (0.0) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1532 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1115 | 0.9975 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1371 | 0.9980 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9974 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1336 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9981 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1532 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9979 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2429 | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9978 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1532 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1875 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Nervous system disorders - Peripheral sensory neuropathy

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | NA | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9990 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9989 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | . |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | . |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | . |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9990 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9992 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Nervous system disorders - Spinal cord compression

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4386 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9972 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4250 | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4227 | 0.9981 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4533 | 0.9979 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4386 | 0.9980 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9970 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3918 | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9969 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4386 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5403 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Renal and urinary disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 3 (0.6) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 0.98 [0.09; 10.81], 0.9854 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 2 (0.7) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3005 | 0.9871 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1609 | |
| Age: <70 years | 405 | 3 (0.7) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2989 | 0.9822 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1367 | |
| Gender: Male | 326 | 3 (0.9) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 1.07 [0.10; 11.90], 0.9539 | 1.0000 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4561 | 0.9842 |
| Region: Western | 355 | 2 (0.6) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.46 [0.03; 7.32], 0.5708 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.44 [0.03; 7.05], 0.5510 | 0.9873 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 2 (0.8) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4450 | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9887 |
| KRAS: Mutant | 271 | 2 (0.7) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 0.98 [0.09; 10.81], 0.9854 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4984 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 2 (0.6) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 0.52 [0.03; 8.30], 0.6370 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Renal and urinary disorders - Hydronephrosis

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | NA | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9989 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9988 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9991 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9988 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9992 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9989 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9991 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Renal and urinary disorders - Hydroureter

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | NA | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9989 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9988 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9991 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9988 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9992 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9989 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9991 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Renal and urinary disorders - Postrenal failure

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4561 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3980 | 0.9980 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4142 | 0.9981 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | 0.9979 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 1 (0.6) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4561 | 0.9979 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9970 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4450 | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9980 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4561 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Renal and urinary disorders - Renal failure acute

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4979 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5428 | 0.9980 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5173 | 0.9981 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4212 | 0.9979 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9979 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4979 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5173 | 0.9980 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9970 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4979 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4984 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Renal and urinary disorders - Renal impairment

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 0 (0.0) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1386 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9975 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1609 | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9971 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1367 | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1462 | 0.9971 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9981 |
| Region: Western | 355 | 0 (0.0) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1386 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1413 | 0.9980 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9978 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1386 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1731 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 6 (1.1) | NA | 265 | 4 (1.5) | NA | 0.69 [0.19; 2.46], 0.5640 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 3 (1.0) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 1.32 [0.14; 12.74], 0.8096 | 0.0306 |
| Age: >= 65 years | 234 | 3 (1.3) | NA | 118 | 3 (2.5) | NA | 0.40 [0.08; 2.02], 0.2502 | |
| Age: <70 years | 405 | 4 (1.0) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 2.05 [0.23; 18.44], 0.5116 | 0.0002 |
| Age: >= 70 years | 128 | 2 (1.6) | NA | 56 | 3 (5.4) | NA | 0.11 [0.01; 1.09], 0.0247 | |
| Gender: Male | 326 | 4 (1.2) | NA | 164 | 3 (1.8) | NA | 0.66 [0.15; 2.97], 0.5878 | 0.5813 |
| Gender: Female | 207 | 2 (1.0) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.62 [0.05; 7.34], 0.6997 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0473 | 0.9741 |
| Region: Western | 355 | 6 (1.7) | NA | 177 | 2 (1.1) | NA | 1.35 [0.27; 6.72], 0.7134 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 5 (1.9) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 1.06 [0.20; 5.51], 0.9449 | 0.0058 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 0.31 [0.03; 3.51], 0.3206 | |
| KRAS: Wild | 262 | 3 (1.1) | NA | 130 | 2 (1.5) | NA | 0.64 [0.11; 3.86], 0.6228 | 0.9992 |
| KRAS: Mutant | 271 | 3 (1.1) | NA | 135 | 2 (1.5) | NA | 0.74 [0.12; 4.46], 0.7440 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 2 (2.1) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 1.02 [0.09; 11.33], 0.9896 | 0.5684 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5342 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 3 (0.9) | NA | 166 | 3 (1.8) | NA | 0.46 [0.09; 2.29], 0.3292 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 1 (0.4) | NA | 0.47 [0.03; 7.56], 0.5877 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 0.41 [0.03; 6.50], 0.5099 | 0.9997 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 0.45 [0.03; 7.27], 0.5675 | 0.9998 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9998 |
| Gender: Female | 207 | 1 (0.5) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.44 [0.03; 7.02], 0.5492 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9997 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 1 (0.6) | NA | 0.47 [0.03; 7.56], 0.5877 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 1 (0.8) | NA | 0.41 [0.03; 6.61], 0.5171 | 0.9997 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9997 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 0.47 [0.03; 7.56], 0.5877 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4480 | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1731 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 3 (0.6) | NA | 265 | 2 (0.8) | NA | 0.72 [0.12; 4.30], 0.7146 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 2 (0.7) | NA | 147 | 1 (0.7) | NA | 0.90 [0.08; 10.01], 0.9333 | 0.3102 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 1 (0.8) | NA | 0.43 [0.03; 6.84], 0.5360 | |
| Age: <70 years | 405 | 2 (0.5) | NA | 209 | 1 (0.5) | NA | 1.02 [0.09; 11.36], 0.9853 | 0.2062 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 1 (1.8) | NA | 0.26 [0.01; 4.48], 0.3200 | |
| Gender: Male | 326 | 2 (0.6) | NA | 164 | 1 (0.6) | NA | 0.98 [0.09; 10.81], 0.9862 | 0.3013 |
| Gender: Female | 207 | 1 (0.5) | NA | 101 | 1 (1.0) | NA | 0.44 [0.03; 7.02], 0.5492 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9998 |
| Region: Western | 355 | 3 (0.8) | NA | 177 | 2 (1.1) | NA | 0.72 [0.12; 4.30], 0.7146 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 3 (1.1) | NA | 131 | 2 (1.5) | NA | 0.69 [0.11; 4.12], 0.6781 | 0.9999 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 0.50 [0.03; 8.05], 0.6200 | 0.3088 |
| KRAS: Mutant | 271 | 2 (0.7) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 0.92 [0.08; 10.20], 0.9489 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4480 | 0.9999 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 2 (0.6) | NA | 166 | 2 (1.2) | NA | 0.52 [0.07; 3.66], 0.4994 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Hiccups

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4950 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9972 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5093 | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4520 | 0.9981 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4843 | 0.9979 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9979 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4950 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4980 | 0.9980 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4950 | 0.9980 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 1 (0.8) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5342 | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pleural effusion

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 2 (0.8) | NA | 0.25 [0.02; 2.78], 0.2230 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5298 | 0.9841 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 2 (1.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0461 | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5012 | 0.9865 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 2 (3.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0344 | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 2 (1.2) | NA | 0.25 [0.02; 2.82], 0.2292 | 0.9995 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 2 (2.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0473 | 0.9855 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4838 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 0 (0.0) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9995 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 1 (0.4) | NA | 134 | 2 (1.5) | NA | 0.31 [0.03; 3.51], 0.3206 | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 1 (0.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1282 | 0.9852 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 1 (0.7) | NA | 0.54 [0.03; 8.70], 0.6608 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 1 (2.2) | NA | 0.46 [0.03; 7.55], 0.5811 | 0.9999 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 1 (0.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1597 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pulmonary embolism

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6024 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9984 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6547 | |
| Age: <70 years | 405 | 0 (0.0) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9987 |
| Age: >= 70 years | 128 | 1 (0.8) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 0 (0.0) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9988 |
| Gender: Female | 207 | 1 (0.5) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7237 | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9982 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6024 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6136 | 0.9983 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6024 | 0.9983 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6171 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Skin and subcutaneous tissue disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.8005 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7855 | 0.9986 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.8137 | 0.9988 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7815 | 0.9988 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9985 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.8005 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.8676 | 0.9986 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9986 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.8005 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Skin and subcutaneous tissue disorders - Photosensitivity reaction

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.8005 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 1 (0.3) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7855 | 0.9986 |
| Age: >= 65 years | 234 | 0 (0.0) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.8137 | 0.9988 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.7815 | 0.9988 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9985 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.8005 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.8676 | 0.9986 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 0 (0.0) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9986 |
| KRAS: Mutant | 271 | 1 (0.4) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.8005 | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 1 (1.1) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 0 (0.0) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Vascular disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5183 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9972 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5358 | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4750 | 0.9982 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5026 | 0.9979 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9979 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5183 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5217 | 0.9980 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5183 | 0.9980 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4924 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Vascular disorders - Deep vein thrombosis

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 533 | 1 (0.2) | NA | 265 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5183 | NA |
| Age: <65 years | 299 | 0 (0.0) | NA | 147 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9972 |
| Age: >= 65 years | 234 | 1 (0.4) | NA | 118 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5358 | |
| Age: <70 years | 405 | 1 (0.2) | NA | 209 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4750 | 0.9982 |
| Age: >= 70 years | 128 | 0 (0.0) | NA | 56 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 326 | 1 (0.3) | NA | 164 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5026 | 0.9979 |
| Gender: Female | 207 | 0 (0.0) | NA | 101 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Region: Asia | 178 | 0 (0.0) | NA | 88 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9979 |
| Region: Western | 355 | 1 (0.3) | NA | 177 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5183 | |
| Region 2 : Europe | 270 | 1 (0.4) | NA | 131 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5217 | 0.9980 |
| Region 2 : Rest of the world | 263 | 0 (0.0) | NA | 134 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS: Wild | 262 | 1 (0.4) | NA | 130 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5183 | 0.9980 |
| KRAS: Mutant | 271 | 0 (0.0) | NA | 135 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: 2 | 94 | 0 (0.0) | NA | 45 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Nb of prior reg: 3 | 119 | 0 (0.0) | NA | 54 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Nb of prior reg: >=4 | 320 | 1 (0.3) | NA | 166 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4924 | |

*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 34 (55.7) | 1.5 [1.4; .] | 33 | 10 (30.3) | NA | 1.92 [0.95; 3.88], 0.0663 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 25 (51.0) | 1.9 [1.4; .] | 28 | 10 (35.7) | NA | 1.44 [0.69; 3.00], 0.3291 | 0.9895 |
| Age1: >=65 years | 12 | 9 (75.0) | 1.4 [1.0; 1.4] | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0339 | |
| Age2: <70 years | 57 | 32 (56.1) | 1.5 [1.4; .] | 30 | 10 (33.3) | NA | 1.76 [0.86; 3.58], 0.1140 | 0.9878 |
| Age2: >=70 years | 4 | 2 (50.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2807 | |
| Gender: Male | 35 | 23 (65.7) | 1.4 [1.0; 4.3] | 20 | 5 (25.0) | NA | 2.79 [1.06; 7.36], 0.0302 | 0.2020 |
| Gender: Female | 26 | 11 (42.3) | NA | 13 | 5 (38.5) | NA | 1.11 [0.38; 3.19], 0.8505 | |
| Country: China | 42 | 24 (57.1) | 1.4 [1.0; .] | 24 | 7 (29.2) | NA | 2.09 [0.89; 4.86], 0.0816 | 0.1824 |
| Country: Korea | 17 | 9 (52.9) | 1.9 [1.4; .] | 7 | 1 (14.3) | NA | 3.71 [0.47; 29.36], 0.1829 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 2 (100.0) | 0.7 [0.5; 1.0] | 0.39 [0.03; 4.44], 0.4328 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 15 (60.0) | 1.4 [0.6; .] | 19 | 4 (21.1) | NA | 3.26 [1.08; 9.83], 0.0265 | 0.1852 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 19 (52.8) | 1.9 [1.4; .] | 14 | 6 (42.9) | NA | 1.24 [0.49; 3.11], 0.6531 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 27 (44.3) | 9.3 [1.9; .] | 33 | 10 (30.3) | NA | 1.22 [0.59; 2.55], 0.5896 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 19 (38.8) | 9.3 [3.3; .] | 28 | 10 (35.7) | NA | 0.91 [0.42; 1.98], 0.8130 | 0.9859 |
| Age1: >=65 years | 12 | 8 (66.7) | 1.9 [1.4; .] | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1022 | |
| Age2: <70 years | 57 | 25 (43.9) | 9.3 [1.6; .] | 30 | 10 (33.3) | NA | 1.11 [0.53; 2.34], 0.7776 | 0.9890 |
| Age2: >=70 years | 4 | 2 (50.0) | 2.4 [1.4; .] | 3 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3173 | |
| Gender: Male | 35 | 17 (48.6) | 3.5 [1.5; .] | 20 | 5 (25.0) | NA | 1.47 [0.53; 4.06], 0.4555 | 0.4820 |
| Gender: Female | 26 | 10 (38.5) | NA | 13 | 5 (38.5) | NA | 0.96 [0.33; 2.81], 0.9380 | |
| Country: China | 42 | 22 (52.4) | 3.3 [1.4; 9.3] | 24 | 7 (29.2) | NA | 1.51 [0.63; 3.59], 0.3501 | 0.2172 |
| Country: Korea | 17 | 4 (23.5) | NA | 7 | 1 (14.3) | NA | 1.46 [0.16; 13.21], 0.7333 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 2 (100.0) | 0.7 [0.5; 1.0] | 0.00 [0.00; .], 0.0896 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 13 (52.0) | 1.9 [1.4; .] | 19 | 4 (21.1) | NA | 2.57 [0.84; 7.88], 0.0880 | 0.1363 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 14 (38.9) | 3.5 [2.4; .] | 14 | 6 (42.9) | NA | 0.68 [0.26; 1.80], 0.4348 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 21 (34.4) | NA | 33 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0006 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 17 (34.7) | NA | 28 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0012 | 1.0000 |
| Age1: >=65 years | 12 | 4 (33.3) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2316 | |
| Age2: <70 years | 57 | 20 (35.1) | NA | 30 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0008 | 0.9999 |
| Age2: >=70 years | 4 | 1 (25.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | |
| Gender: Male | 35 | 16 (45.7) | 4.3 [1.9; .] | 20 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0025 | 0.9997 |
| Gender: Female | 26 | 5 (19.2) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1017 | |
| Country: China | 42 | 15 (35.7) | NA | 24 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0031 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 5 (29.4) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1835 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3173 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 7 (28.0) | NA | 19 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0233 | 0.9999 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 14 (38.9) | 4.3 [1.9; .] | 14 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0083 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 43 (70.5) | 1.0 [0.4; 1.3] | 33 | 20 (60.6) | 1.8 [1.5; 5.1] | 1.49 [0.85; 2.59], 0.1592 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 36 (73.5) | 1.0 [0.3; 1.3] | 28 | 15 (53.6) | 1.8 [1.5; 5.1] | 1.88 [1.01; 3.51], 0.0426 | 0.0788 |
| Age1: >=65 years | 12 | 7 (58.3) | 1.5 [0.1; .] | 5 | 5 (100.0) | 1.3 [0.0; 2.8] | 0.53 [0.16; 1.83], 0.3113 | |
| Age2: <70 years | 57 | 41 (71.9) | 1.0 [0.4; 1.3] | 30 | 17 (56.7) | 1.8 [1.5; 5.1] | 1.75 [0.97; 3.18], 0.0610 | 0.1142 |
| Age2: >=70 years | 4 | 2 (50.0) | NA | 3 | 3 (100.0) | 0.4 [0.0; 2.8] | 0.40 [0.06; 2.47], 0.3091 | |
| Gender: Male | 35 | 23 (65.7) | 1.2 [0.3; 5.3] | 20 | 8 (40.0) | 2.8 [1.5; 5.1] | 2.05 [0.88; 4.82], 0.0911 | 0.1739 |
| Gender: Female | 26 | 20 (76.9) | 0.5 [0.3; 1.2] | 13 | 12 (92.3) | 1.3 [0.8; 1.7] | 1.10 [0.53; 2.31], 0.7976 | |
| Country: China | 42 | 26 (61.9) | 1.2 [0.4; .] | 24 | 12 (50.0) | 2.2 [1.5; 2.8] | 1.32 [0.66; 2.64], 0.4302 | 0.7754 |
| Country: Korea | 17 | 16 (94.1) | 0.3 [0.2; 0.9] | 7 | 7 (100.0) | 1.5 [0.4; 5.1] | 2.28 [0.75; 6.94], 0.1364 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 1 (50.0) | NA | 1.00 [0.06; 15.99], 1.0000 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 16 (64.0) | 1.1 [0.2; 5.3] | 19 | 10 (52.6) | 2.8 [1.5; 2.8] | 1.46 [0.62; 3.48], 0.3840 | 0.7730 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 27 (75.0) | 0.9 [0.3; 1.2] | 14 | 10 (71.4) | 1.6 [0.8; 5.1] | 1.41 [0.68; 2.92], 0.3528 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Abdominal distension

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 5 (8.2) | NA | 33 | 4 (12.1) | NA | 0.61 [0.16; 2.27], 0.4532 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 5 (10.2) | NA | 28 | 3 (10.7) | NA | 0.90 [0.21; 3.77], 0.8849 | 0.9926 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 1 (20.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0455 | |
| Age2: <70 years | 57 | 5 (8.8) | NA | 30 | 4 (13.3) | NA | 0.59 [0.16; 2.22], 0.4323 | 0.9999 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 3 (8.6) | NA | 20 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1839 | 0.9940 |
| Gender: Female | 26 | 2 (7.7) | NA | 13 | 4 (30.8) | NA | 0.21 [0.04; 1.16], 0.0490 | |
| Country: China | 42 | 5 (11.9) | NA | 24 | 4 (16.7) | NA | 0.65 [0.17; 2.42], 0.5174 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 1 (4.0) | NA | 19 | 2 (10.5) | NA | 0.29 [0.03; 3.18], 0.2775 | 0.5582 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 4 (11.1) | NA | 14 | 2 (14.3) | NA | 0.77 [0.14; 4.20], 0.7618 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Abdominal pain

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 9 (14.8) | NA | 33 | 7 (21.2) | NA | 0.67 [0.24; 1.87], 0.4383 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 8 (16.3) | NA | 28 | 6 (21.4) | NA | 0.77 [0.25; 2.36], 0.6463 | 0.5373 |
| Age1: >=65 years | 12 | 1 (8.3) | NA | 5 | 1 (20.0) | NA | 0.32 [0.02; 5.28], 0.4041 | |
| Age2: <70 years | 57 | 8 (14.0) | NA | 30 | 6 (20.0) | NA | 0.70 [0.23; 2.14], 0.5252 | 0.8528 |
| Age2: >=70 years | 4 | 1 (25.0) | NA | 3 | 1 (33.3) | NA | 0.61 [0.04; 9.93], 0.7276 | |
| Gender: Male | 35 | 4 (11.4) | NA | 20 | 1 (5.0) | NA | 2.07 [0.23; 18.60], 0.5056 | 0.1879 |
| Gender: Female | 26 | 5 (19.2) | NA | 13 | 6 (46.2) | NA | 0.35 [0.10; 1.23], 0.0876 | |
| Country: China | 42 | 2 (4.8) | NA | 24 | 3 (12.5) | NA | 0.29 [0.05; 1.78], 0.1564 | 0.5441 |
| Country: Korea | 17 | 7 (41.2) | NA | 7 | 3 (42.9) | NA | 1.16 [0.24; 5.61], 0.8493 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 1 (50.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.3173 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 5 (20.0) | NA | 19 | 4 (21.1) | NA | 1.05 [0.25; 4.39], 0.9507 | 0.4282 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 4 (11.1) | NA | 14 | 3 (21.4) | NA | 0.44 [0.10; 1.95], 0.2628 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Constipation

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 8 (13.1) | NA | 33 | 6 (18.2) | NA | 0.77 [0.25; 2.37], 0.6516 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 5 (10.2) | NA | 28 | 5 (17.9) | NA | 0.49 [0.14; 1.69], 0.2489 | 0.9920 |
| Age1: >=65 years | 12 | 3 (25.0) | NA | 5 | 1 (20.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2950 | |
| Age2: <70 years | 57 | 7 (12.3) | NA | 30 | 6 (20.0) | NA | 0.64 [0.20; 2.03], 0.4499 | 0.9932 |
| Age2: >=70 years | 4 | 1 (25.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3865 | |
| Gender: Male | 35 | 3 (8.6) | NA | 20 | 1 (5.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2157 | 0.9920 |
| Gender: Female | 26 | 5 (19.2) | NA | 13 | 5 (38.5) | NA | 0.44 [0.13; 1.52], 0.1800 | |
| Country: China | 42 | 4 (9.5) | NA | 24 | 2 (8.3) | NA | 1.12 [0.20; 6.10], 0.8992 | 0.7253 |
| Country: Korea | 17 | 3 (17.6) | NA | 7 | 3 (42.9) | NA | 0.41 [0.07; 2.49], 0.3194 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 1 (50.0) | NA | 1.41 [0.08; 23.57], 0.8084 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 1 (4.0) | NA | 19 | 1 (5.3) | NA | >999 [0.00; .], 0.3961 | 0.9923 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 7 (19.4) | NA | 14 | 5 (35.7) | NA | 0.50 [0.16; 1.57], 0.2260 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Diarrhoea

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 9 (14.8) | NA | 33 | 3 (9.1) | 5.1 [5.1; .] | 1.42 [0.38; 5.31], 0.5982 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 7 (14.3) | NA | 28 | 3 (10.7) | 5.1 [5.1; .] | 1.14 [0.29; 4.50], 0.8476 | 0.9924 |
| Age1: >=65 years | 12 | 2 (16.7) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4070 | |
| Age2: <70 years | 57 | 8 (14.0) | NA | 30 | 3 (10.0) | 5.1 [5.1; .] | 1.19 [0.31; 4.55], 0.7993 | 0.9938 |
| Age2: >=70 years | 4 | 1 (25.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3865 | |
| Gender: Male | 35 | 5 (14.3) | NA | 20 | 2 (10.0) | 5.1 [.; .] | 0.98 [0.18; 5.25], 0.9848 | 0.6904 |
| Gender: Female | 26 | 4 (15.4) | NA | 13 | 1 (7.7) | NA | 1.97 [0.22; 17.63], 0.5366 | |
| Country: China | 42 | 4 (9.5) | NA | 24 | 1 (4.2) | NA | 1.83 [0.19; 17.27], 0.5902 | 0.8996 |
| Country: Korea | 17 | 4 (23.5) | NA | 7 | 2 (28.6) | 5.1 [5.1; .] | 0.98 [0.16; 5.89], 0.9833 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3173 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 5 (20.0) | NA | 19 | 1 (5.3) | NA | 2.95 [0.33; 26.02], 0.3085 | 0.3465 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 4 (11.1) | NA | 14 | 2 (14.3) | 5.1 [5.1; .] | 0.83 [0.15; 4.54], 0.8296 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Nausea

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 28 (45.9) | 5.3 [1.3; .] | 33 | 5 (15.2) | NA | 3.47 [1.34; 9.00], 0.0064 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 24 (49.0) | 5.3 [1.2; .] | 28 | 4 (14.3) | NA | 4.19 [1.45; 12.08], 0.0040 | 0.3848 |
| Age1: >=65 years | 12 | 4 (33.3) | NA | 5 | 1 (20.0) | NA | 1.56 [0.17; 14.01], 0.6872 | |
| Age2: <70 years | 57 | 27 (47.4) | 5.3 [1.2; .] | 30 | 4 (13.3) | NA | 4.27 [1.49; 12.20], 0.0032 | 0.1600 |
| Age2: >=70 years | 4 | 1 (25.0) | NA | 3 | 1 (33.3) | NA | 0.61 [0.04; 9.93], 0.7276 | |
| Gender: Male | 35 | 15 (42.9) | 5.3 [1.1; .] | 20 | 1 (5.0) | NA | 9.48 [1.25; 71.89], 0.0078 | 0.1562 |
| Gender: Female | 26 | 13 (50.0) | 2.1 [1.1; .] | 13 | 4 (30.8) | NA | 1.91 [0.62; 5.87], 0.2528 | |
| Country: China | 42 | 15 (35.7) | 5.3 [5.3; .] | 24 | 4 (16.7) | NA | 2.19 [0.72; 6.66], 0.1561 | 0.5616 |
| Country: Korea | 17 | 12 (70.6) | 0.5 [0.2; .] | 7 | 1 (14.3) | NA | 6.24 [0.81; 48.10], 0.0443 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3173 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 13 (52.0) | 5.3 [0.2; .] | 19 | 3 (15.8) | NA | 3.28 [0.92; 11.63], 0.0514 | 0.9984 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 15 (41.7) | NA | 14 | 2 (14.3) | NA | 3.77 [0.86; 16.53], 0.0585 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Vomiting

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 15 (24.6) | NA | 33 | 6 (18.2) | NA | 1.26 [0.48; 3.29], 0.6328 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 13 (26.5) | NA | 28 | 5 (17.9) | NA | 1.41 [0.50; 3.99], 0.5197 | 0.6356 |
| Age1: >=65 years | 12 | 2 (16.7) | NA | 5 | 1 (20.0) | NA | 0.75 [0.07; 8.39], 0.8158 | |
| Age2: <70 years | 57 | 14 (24.6) | NA | 30 | 5 (16.7) | NA | 1.39 [0.49; 3.89], 0.5328 | 0.6066 |
| Age2: >=70 years | 4 | 1 (25.0) | NA | 3 | 1 (33.3) | NA | 0.61 [0.04; 9.93], 0.7276 | |
| Gender: Male | 35 | 9 (25.7) | NA | 20 | 1 (5.0) | NA | 4.67 [0.58; 37.41], 0.1096 | 0.0855 |
| Gender: Female | 26 | 6 (23.1) | NA | 13 | 5 (38.5) | NA | 0.58 [0.18; 1.90], 0.3616 | |
| Country: China | 42 | 10 (23.8) | 10.1 [10.1; .] | 24 | 4 (16.7) | NA | 1.34 [0.41; 4.34], 0.6291 | 0.8924 |
| Country: Korea | 17 | 5 (29.4) | NA | 7 | 2 (28.6) | NA | 0.93 [0.18; 4.80], 0.9296 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 6 (24.0) | 10.1 [.; .] | 19 | 4 (21.1) | NA | 0.82 [0.22; 3.05], 0.7630 | 0.5316 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 9 (25.0) | NA | 14 | 2 (14.3) | NA | 1.97 [0.42; 9.11], 0.3783 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 28 (45.9) | 6.1 [1.4; .] | 33 | 14 (42.4) | 2.7 [1.6; .] | 1.01 [0.53; 1.94], 0.9642 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 24 (49.0) | 6.1 [1.3; .] | 28 | 13 (46.4) | 2.1 [1.5; .] | 1.00 [0.50; 1.98], 0.9999 | 0.6260 |
| Age1: >=65 years | 12 | 4 (33.3) | NA | 5 | 1 (20.0) | 2.7 [.; .] | 1.62 [0.18; 14.58], 0.6631 | |
| Age2: <70 years | 57 | 26 (45.6) | 6.1 [1.4; .] | 30 | 13 (43.3) | NA | 1.00 [0.51; 1.96], 0.9962 | 0.7322 |
| Age2: >=70 years | 4 | 2 (50.0) | NA | 3 | 1 (33.3) | 2.7 [.; .] | 1.27 [0.11; 14.07], 0.8473 | |
| Gender: Male | 35 | 16 (45.7) | 6.1 [1.4; .] | 20 | 6 (30.0) | 2.7 [2.7; .] | 1.28 [0.49; 3.33], 0.6164 | 0.3936 |
| Gender: Female | 26 | 12 (46.2) | NA | 13 | 8 (61.5) | 1.6 [0.8; .] | 0.79 [0.32; 1.93], 0.6043 | |
| Country: China | 42 | 15 (35.7) | 6.1 [2.9; .] | 24 | 11 (45.8) | 2.7 [1.5; 2.7] | 0.56 [0.24; 1.28], 0.1601 | 0.1207 |
| Country: Korea | 17 | 12 (70.6) | 1.0 [0.3; 2.0] | 7 | 2 (28.6) | NA | 3.11 [0.69; 13.95], 0.1177 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 1 (50.0) | NA | 1.00 [0.06; 15.99], 1.0000 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 9 (36.0) | NA | 19 | 5 (26.3) | 2.7 [.; .] | 1.09 [0.35; 3.39], 0.8848 | 0.5630 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 19 (52.8) | 6.1 [1.0; 6.1] | 14 | 9 (64.3) | 1.6 [0.6; .] | 0.81 [0.36; 1.82], 0.6136 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Asthenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 7 (11.5) | NA | 33 | 2 (6.1) | NA | 1.44 [0.29; 7.27], 0.6553 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 4 (8.2) | NA | 28 | 2 (7.1) | NA | 0.84 [0.14; 5.03], 0.8486 | 0.9947 |
| Age1: >=65 years | 12 | 3 (25.0) | 4.3 [4.3; .] | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3507 | |
| Age2: <70 years | 57 | 6 (10.5) | NA | 30 | 2 (6.7) | NA | 1.14 [0.22; 5.98], 0.8802 | 0.9948 |
| Age2: >=70 years | 4 | 1 (25.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3865 | |
| Gender: Male | 35 | 4 (11.4) | NA | 20 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2934 | 0.9950 |
| Gender: Female | 26 | 3 (11.5) | NA | 13 | 2 (15.4) | NA | 0.74 [0.12; 4.41], 0.7372 | |
| Country: China | 42 | 5 (11.9) | NA | 24 | 2 (8.3) | NA | 1.15 [0.21; 6.28], 0.8723 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 2 (11.8) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3882 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 1 (4.0) | NA | 19 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4617 | 0.9958 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 6 (16.7) | NA | 14 | 2 (14.3) | NA | 1.01 [0.20; 5.20], 0.9923 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Fatigue

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 15 (24.6) | NA | 33 | 5 (15.2) | NA | 1.64 [0.59; 4.54], 0.3334 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 13 (26.5) | NA | 28 | 5 (17.9) | NA | 1.53 [0.54; 4.32], 0.4152 | 0.9903 |
| Age1: >=65 years | 12 | 2 (16.7) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4070 | |
| Age2: <70 years | 57 | 14 (24.6) | NA | 30 | 5 (16.7) | NA | 1.50 [0.54; 4.20], 0.4318 | 0.9921 |
| Age2: >=70 years | 4 | 1 (25.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | |
| Gender: Male | 35 | 8 (22.9) | NA | 20 | 2 (10.0) | NA | 2.07 [0.44; 9.86], 0.3493 | 0.6279 |
| Gender: Female | 26 | 7 (26.9) | NA | 13 | 3 (23.1) | NA | 1.35 [0.35; 5.21], 0.6652 | |
| Country: China | 42 | 7 (16.7) | NA | 24 | 3 (12.5) | NA | 1.15 [0.29; 4.58], 0.8478 | 0.7504 |
| Country: Korea | 17 | 7 (41.2) | NA | 7 | 1 (14.3) | NA | 3.15 [0.39; 25.63], 0.2569 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 1 (50.0) | NA | 1.41 [0.08; 23.57], 0.8084 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 7 (28.0) | NA | 19 | 1 (5.3) | NA | 5.60 [0.69; 45.53], 0.0693 | 0.1222 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 8 (22.2) | NA | 14 | 4 (28.6) | NA | 0.80 [0.24; 2.67], 0.7168 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 1 (1.6) | NA | 33 | 4 (12.1) | NA | 0.12 [0.01; 1.07], 0.0233 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 1 (2.0) | NA | 28 | 4 (14.3) | NA | 0.13 [0.01; 1.16], 0.0308 | 0.9997 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age2: <70 years | 57 | 1 (1.8) | NA | 30 | 4 (13.3) | NA | 0.12 [0.01; 1.05], 0.0213 | 0.9997 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 1 (2.9) | NA | 20 | 1 (5.0) | NA | 0.56 [0.03; 8.91], 0.6747 | 0.9959 |
| Gender: Female | 26 | 0 (0.0) | NA | 13 | 3 (23.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0085 | |
| Country: China | 42 | 0 (0.0) | NA | 24 | 2 (8.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0497 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 1 (5.9) | NA | 7 | 1 (14.3) | NA | 0.34 [0.02; 5.55], 0.4300 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 1 (50.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.3173 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9997 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 1 (2.8) | NA | 14 | 4 (28.6) | NA | 0.09 [0.01; 0.80], 0.0066 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Pyrexia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 4 (6.6) | NA | 33 | 4 (12.1) | NA | 0.28 [0.06; 1.24], 0.0778 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 4 (8.2) | NA | 28 | 3 (10.7) | NA | 0.49 [0.10; 2.36], 0.3624 | 0.9935 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 1 (20.0) | 2.7 [.; .] | 0.00 [0.00; .], 0.0253 | |
| Age2: <70 years | 57 | 4 (7.0) | NA | 30 | 3 (10.0) | NA | 0.44 [0.09; 2.14], 0.2971 | 0.9950 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 1 (33.3) | 2.7 [.; .] | 0.00 [0.00; .], 0.1573 | |
| Gender: Male | 35 | 3 (8.6) | NA | 20 | 3 (15.0) | 2.7 [2.7; .] | 0.22 [0.04; 1.28], 0.0732 | 0.9604 |
| Gender: Female | 26 | 1 (3.8) | NA | 13 | 1 (7.7) | NA | 0.51 [0.03; 8.18], 0.6294 | |
| Country: China | 42 | 3 (7.1) | NA | 24 | 4 (16.7) | 2.7 [.; .] | 0.07 [0.01; 0.76], 0.0087 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 1 (5.9) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5211 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 1 (4.0) | NA | 19 | 4 (21.1) | 2.7 [.; .] | 0.00 [0.00; .], 0.0018 | 0.9944 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 3 (8.3) | NA | 14 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3296 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Infections and infestations

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 8 (13.1) | NA | 33 | 3 (9.1) | NA | 0.88 [0.22; 3.54], 0.8573 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 6 (12.2) | NA | 28 | 2 (7.1) | NA | 1.09 [0.21; 5.76], 0.9213 | 0.5487 |
| Age1: >=65 years | 12 | 2 (16.7) | NA | 5 | 1 (20.0) | 2.6 [.; .] | 0.57 [0.05; 6.50], 0.6507 | |
| Age2: <70 years | 57 | 7 (12.3) | NA | 30 | 2 (6.7) | NA | 1.24 [0.24; 6.31], 0.7938 | 0.5087 |
| Age2: >=70 years | 4 | 1 (25.0) | NA | 3 | 1 (33.3) | 2.6 [.; .] | 0.50 [0.03; 7.99], 0.6171 | |
| Gender: Male | 35 | 3 (8.6) | NA | 20 | 2 (10.0) | 2.6 [2.6; .] | 0.44 [0.06; 2.99], 0.3871 | 0.3872 |
| Gender: Female | 26 | 5 (19.2) | NA | 13 | 1 (7.7) | NA | 1.84 [0.20; 16.50], 0.5814 | |
| Country: China | 42 | 2 (4.8) | NA | 24 | 3 (12.5) | 2.6 [.; .] | 0.22 [0.03; 1.59], 0.1063 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 5 (29.4) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1525 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | 2.8 [.; .] | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 7 (28.0) | NA | 19 | 2 (10.5) | 2.6 [.; .] | 1.07 [0.18; 6.22], 0.9437 | 0.3820 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 1 (2.8) | NA | 14 | 1 (7.1) | NA | 0.39 [0.02; 6.31], 0.4953 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Investigations

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 43 (70.5) | 1.0 [1.0; 2.2] | 33 | 13 (39.4) | NA | 2.20 [1.18; 4.10], 0.0107 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 34 (69.4) | 1.0 [1.0; 2.5] | 28 | 12 (42.9) | NA | 1.96 [1.02; 3.80], 0.0410 | 0.4325 |
| Age1: >=65 years | 12 | 9 (75.0) | 1.3 [0.9; 2.2] | 5 | 1 (20.0) | NA | 4.44 [0.56; 35.24], 0.1224 | |
| Age2: <70 years | 57 | 40 (70.2) | 1.0 [1.0; 2.5] | 30 | 13 (43.3) | NA | 1.97 [1.05; 3.69], 0.0310 | 0.9852 |
| Age2: >=70 years | 4 | 3 (75.0) | 1.8 [0.9; .] | 3 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1212 | |
| Gender: Male | 35 | 28 (80.0) | 1.0 [0.9; 1.2] | 20 | 8 (40.0) | NA | 2.64 [1.20; 5.83], 0.0124 | 0.6134 |
| Gender: Female | 26 | 15 (57.7) | 2.2 [1.0; 3.2] | 13 | 5 (38.5) | NA | 1.83 [0.66; 5.05], 0.2389 | |
| Country: China | 42 | 35 (83.3) | 1.0 [0.6; 1.0] | 24 | 10 (41.7) | NA | 2.85 [1.39; 5.82], 0.0027 | 0.3272 |
| Country: Korea | 17 | 7 (41.2) | 2.8 [1.9; .] | 7 | 1 (14.3) | NA | 3.34 [0.40; 27.68], 0.2378 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 2 (100.0) | 1.2 [1.0; 1.4] | 0.62 [0.05; 7.00], 0.6949 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 22 (88.0) | 1.0 [0.6; 1.4] | 19 | 6 (31.6) | NA | 3.48 [1.39; 8.74], 0.0047 | 0.1522 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 21 (58.3) | 1.8 [1.0; 4.6] | 14 | 7 (50.0) | 1.5 [0.9; .] | 1.38 [0.58; 3.27], 0.4588 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Investigations - Aspartate aminotransferase increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 9 (14.8) | NA | 33 | 5 (15.2) | NA | 0.82 [0.27; 2.46], 0.7224 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 7 (14.3) | NA | 28 | 5 (17.9) | NA | 0.67 [0.21; 2.14], 0.4976 | 0.9915 |
| Age1: >=65 years | 12 | 2 (16.7) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4070 | |
| Age2: <70 years | 57 | 9 (15.8) | NA | 30 | 5 (16.7) | NA | 0.79 [0.26; 2.39], 0.6786 | 0.9999 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 5 (14.3) | NA | 20 | 2 (10.0) | NA | 1.19 [0.23; 6.20], 0.8326 | 0.5845 |
| Gender: Female | 26 | 4 (15.4) | NA | 13 | 3 (23.1) | NA | 0.58 [0.13; 2.64], 0.4803 | |
| Country: China | 42 | 8 (19.0) | NA | 24 | 5 (20.8) | NA | 0.76 [0.24; 2.35], 0.6322 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3173 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 3 (12.0) | NA | 19 | 2 (10.5) | NA | 0.86 [0.14; 5.19], 0.8676 | 0.9193 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 6 (16.7) | NA | 14 | 3 (21.4) | NA | 0.76 [0.19; 3.03], 0.6922 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Investigations - Blood alkaline phosphatase increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 7 (11.5) | NA | 33 | 3 (9.1) | NA | 1.20 [0.31; 4.67], 0.7883 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 6 (12.2) | NA | 28 | 3 (10.7) | NA | 1.09 [0.27; 4.36], 0.9072 | 0.9930 |
| Age1: >=65 years | 12 | 1 (8.3) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5186 | |
| Age2: <70 years | 57 | 7 (12.3) | NA | 30 | 3 (10.0) | NA | 1.17 [0.30; 4.55], 0.8177 | 1.0000 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 3 (8.6) | NA | 20 | 2 (10.0) | NA | 0.70 [0.12; 4.32], 0.7039 | 0.5023 |
| Gender: Female | 26 | 4 (15.4) | NA | 13 | 1 (7.7) | NA | 2.00 [0.22; 17.91], 0.5268 | |
| Country: China | 42 | 5 (11.9) | NA | 24 | 2 (8.3) | NA | 1.31 [0.25; 6.83], 0.7457 | 0.9987 |
| Country: Korea | 17 | 1 (5.9) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5211 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 1 (50.0) | NA | 1.41 [0.08; 23.57], 0.8084 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 4 (16.0) | NA | 19 | 1 (5.3) | NA | 2.86 [0.32; 25.87], 0.3295 | 0.2474 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 3 (8.3) | NA | 14 | 2 (14.3) | NA | 0.57 [0.09; 3.40], 0.5297 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Investigations - Blood bilirubin increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 10 (16.4) | NA | 33 | 2 (6.1) | NA | 2.41 [0.52; 11.10], 0.2432 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 7 (14.3) | NA | 28 | 2 (7.1) | NA | 1.71 [0.35; 8.33], 0.5046 | 0.9927 |
| Age1: >=65 years | 12 | 3 (25.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2797 | |
| Age2: <70 years | 57 | 9 (15.8) | NA | 30 | 2 (6.7) | NA | 2.13 [0.46; 9.96], 0.3242 | 0.9943 |
| Age2: >=70 years | 4 | 1 (25.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | |
| Gender: Male | 35 | 7 (20.0) | NA | 20 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0709 | 0.9936 |
| Gender: Female | 26 | 3 (11.5) | NA | 13 | 2 (15.4) | NA | 0.72 [0.12; 4.29], 0.7143 | |
| Country: China | 42 | 9 (21.4) | NA | 24 | 2 (8.3) | NA | 2.21 [0.47; 10.44], 0.3025 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 1 (5.9) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5211 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 4 (16.0) | NA | 19 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0907 | 0.9940 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 6 (16.7) | NA | 14 | 2 (14.3) | NA | 1.11 [0.22; 5.50], 0.9005 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Investigations - Neutrophil count decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 20 (32.8) | NA | 33 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0025 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 18 (36.7) | 3.0 [2.8; .] | 28 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0023 | 0.9998 |
| Age1: >=65 years | 12 | 2 (16.7) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5186 | |
| Age2: <70 years | 57 | 20 (35.1) | 3.8 [2.8; .] | 30 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0028 | 0.9976 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 12 (34.3) | NA | 20 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0142 | 1.0000 |
| Gender: Female | 26 | 8 (30.8) | 3.8 [2.9; .] | 13 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0684 | |
| Country: China | 42 | 16 (38.1) | 3.8 [2.9; .] | 24 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0069 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 4 (23.5) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1985 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 13 (52.0) | 2.8 [1.9; .] | 19 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0046 | 0.9997 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 7 (19.4) | NA | 14 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1156 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Investigations - Platelet count decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 10 (16.4) | NA | 33 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0456 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 9 (18.4) | NA | 28 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0502 | 0.9999 |
| Age1: >=65 years | 12 | 1 (8.3) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6171 | |
| Age2: <70 years | 57 | 9 (15.8) | NA | 30 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0634 | 0.9999 |
| Age2: >=70 years | 4 | 1 (25.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | |
| Gender: Male | 35 | 9 (25.7) | NA | 20 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0653 | 0.9997 |
| Gender: Female | 26 | 1 (3.8) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | |
| Country: China | 42 | 9 (21.4) | 6.2 [6.2; .] | 24 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0582 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 1 (5.9) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5211 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 6 (24.0) | NA | 19 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0586 | 0.9999 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 4 (11.1) | NA | 14 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3309 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Investigations - White blood cell count decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 26 (42.6) | 3.6 [1.5; .] | 33 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 21 (42.9) | 3.6 [1.5; .] | 28 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0002 | 1.0000 |
| Age1: >=65 years | 12 | 5 (41.7) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1756 | |
| Age2: <70 years | 57 | 25 (43.9) | 3.6 [1.5; .] | 30 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0001 | 0.9999 |
| Age2: >=70 years | 4 | 1 (25.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3865 | |
| Gender: Male | 35 | 17 (48.6) | NA | 20 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0008 | 0.9998 |
| Gender: Female | 26 | 9 (34.6) | 3.6 [2.9; .] | 13 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0358 | |
| Country: China | 42 | 24 (57.1) | 1.5 [1.4; 3.6] | 24 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 2 (11.8) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4041 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 14 (56.0) | 1.9 [1.0; .] | 19 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0007 | 0.9998 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 12 (33.3) | NA | 14 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0196 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 24 (39.3) | NA | 33 | 17 (51.5) | 1.6 [1.1; .] | 0.68 [0.36; 1.29], 0.2359 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 20 (40.8) | NA | 28 | 15 (53.6) | 1.4 [1.1; .] | 0.67 [0.34; 1.30], 0.2330 | 0.6022 |
| Age1: >=65 years | 12 | 4 (33.3) | NA | 5 | 2 (40.0) | NA | 1.19 [0.13; 10.66], 0.8772 | |
| Age2: <70 years | 57 | 22 (38.6) | NA | 30 | 16 (53.3) | 1.6 [1.1; .] | 0.64 [0.33; 1.24], 0.1873 | 0.5805 |
| Age2: >=70 years | 4 | 2 (50.0) | NA | 3 | 1 (33.3) | NA | 1.27 [0.11; 14.07], 0.8473 | |
| Gender: Male | 35 | 10 (28.6) | NA | 20 | 10 (50.0) | NA | 0.46 [0.19; 1.14], 0.0867 | 0.2171 |
| Gender: Female | 26 | 14 (53.8) | 1.9 [1.2; .] | 13 | 7 (53.8) | 1.6 [1.0; .] | 1.04 [0.42; 2.57], 0.9378 | |
| Country: China | 42 | 10 (23.8) | NA | 24 | 11 (45.8) | NA | 0.40 [0.17; 0.93], 0.0285 | 0.1402 |
| Country: Korea | 17 | 12 (70.6) | 1.0 [0.4; .] | 7 | 4 (57.1) | NA | 1.75 [0.49; 6.21], 0.3806 | |
| Country: Thailand | 2 | 2 (100.0) | 1.1 [0.8; 1.3] | 2 | 2 (100.0) | 1.2 [1.0; 1.4] | 2.56 [0.23; 29.12], 0.4328 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 10 (40.0) | NA | 19 | 10 (52.6) | NA | 0.65 [0.26; 1.60], 0.3425 | 0.8051 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 14 (38.9) | NA | 14 | 7 (50.0) | 1.6 [1.0; .] | 0.75 [0.30; 1.87], 0.5377 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 20 (32.8) | NA | 33 | 7 (21.2) | NA | 1.90 [0.76; 4.74], 0.1599 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 17 (34.7) | NA | 28 | 6 (21.4) | NA | 1.77 [0.70; 4.50], 0.2215 | 0.9894 |
| Age1: >=65 years | 12 | 3 (25.0) | NA | 5 | 1 (20.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2950 | |
| Age2: <70 years | 57 | 19 (33.3) | NA | 30 | 7 (23.3) | NA | 1.75 [0.70; 4.39], 0.2262 | 0.9909 |
| Age2: >=70 years | 4 | 1 (25.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3865 | |
| Gender: Male | 35 | 7 (20.0) | NA | 20 | 2 (10.0) | NA | 3.95 [0.49; 32.08], 0.1654 | 0.4399 |
| Gender: Female | 26 | 13 (50.0) | 2.3 [1.2; .] | 13 | 5 (38.5) | NA | 1.54 [0.55; 4.32], 0.4104 | |
| Country: China | 42 | 7 (16.7) | NA | 24 | 4 (16.7) | NA | 0.98 [0.29; 3.34], 0.9699 | 0.2989 |
| Country: Korea | 17 | 11 (64.7) | 1.0 [0.4; .] | 7 | 2 (28.6) | NA | 5.41 [0.70; 42.09], 0.0703 | |
| Country: Thailand | 2 | 2 (100.0) | 1.1 [0.8; 1.3] | 2 | 1 (50.0) | NA | 2.56 [0.23; 29.12], 0.4328 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 8 (32.0) | NA | 19 | 3 (15.8) | NA | 2.96 [0.63; 13.96], 0.1511 | 0.3902 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 12 (33.3) | NA | 14 | 4 (28.6) | NA | 1.32 [0.43; 4.11], 0.6266 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 1 (1.6) | NA | 33 | 7 (21.2) | NA | 0.07 [0.01; 0.58], 0.0012 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 1 (2.0) | NA | 28 | 6 (21.4) | NA | 0.09 [0.01; 0.73], 0.0045 | 0.9954 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 1 (20.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1213 | |
| Age2: <70 years | 57 | 1 (1.8) | NA | 30 | 6 (20.0) | NA | 0.08 [0.01; 0.68], 0.0029 | 0.9948 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 1 (33.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2482 | |
| Gender: Male | 35 | 0 (0.0) | NA | 20 | 4 (20.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0062 | 0.9949 |
| Gender: Female | 26 | 1 (3.8) | NA | 13 | 3 (23.1) | NA | 0.16 [0.02; 1.51], 0.0650 | |
| Country: China | 42 | 0 (0.0) | NA | 24 | 4 (16.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0065 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 1 (5.9) | NA | 7 | 2 (28.6) | NA | 0.19 [0.02; 2.09], 0.1287 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 1 (50.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.3173 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 1 (4.0) | NA | 19 | 4 (21.1) | NA | 0.18 [0.02; 1.60], 0.0819 | 0.9948 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 0 (0.0) | NA | 14 | 3 (21.4) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0039 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 0 (0.0) | NA | 33 | 4 (12.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0045 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 0 (0.0) | NA | 28 | 4 (14.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0059 | 0.9991 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age2: <70 years | 57 | 0 (0.0) | NA | 30 | 4 (13.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0040 | 0.9993 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 0 (0.0) | NA | 20 | 4 (20.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0045 | 0.9987 |
| Gender: Female | 26 | 0 (0.0) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: China | 42 | 0 (0.0) | NA | 24 | 3 (12.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0192 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 1 (50.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.3173 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 2 (10.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1001 | 1.0000 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 0 (0.0) | NA | 14 | 2 (14.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0211 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 10 (16.4) | NA | 33 | 5 (15.2) | NA | 0.87 [0.29; 2.60], 0.8029 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 8 (16.3) | NA | 28 | 5 (17.9) | NA | 0.72 [0.23; 2.26], 0.5675 | 0.9912 |
| Age1: >=65 years | 12 | 2 (16.7) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4070 | |
| Age2: <70 years | 57 | 10 (17.5) | NA | 30 | 5 (16.7) | NA | 0.84 [0.28; 2.50], 0.7510 | 1.0000 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 2 (5.7) | NA | 20 | 2 (10.0) | NA | 0.36 [0.04; 2.97], 0.3216 | 0.4545 |
| Gender: Female | 26 | 8 (30.8) | NA | 13 | 3 (23.1) | NA | 1.15 [0.30; 4.37], 0.8426 | |
| Country: China | 42 | 5 (11.9) | NA | 24 | 4 (16.7) | NA | 0.43 [0.10; 1.82], 0.2367 | 0.7512 |
| Country: Korea | 17 | 4 (23.5) | NA | 7 | 1 (14.3) | NA | 1.41 [0.16; 12.66], 0.7599 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3173 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 3 (12.0) | NA | 19 | 2 (10.5) | NA | 1.01 [0.17; 6.11], 0.9875 | 0.9421 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 7 (19.4) | NA | 14 | 3 (21.4) | NA | 0.75 [0.19; 2.92], 0.6745 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Nervous system disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 9 (14.8) | NA | 33 | 6 (18.2) | 5.1 [2.6; 5.1] | 0.51 [0.17; 1.50], 0.2127 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 7 (14.3) | NA | 28 | 4 (14.3) | 5.1 [.; .] | 0.74 [0.21; 2.63], 0.6423 | 0.3301 |
| Age1: >=65 years | 12 | 2 (16.7) | NA | 5 | 2 (40.0) | 2.6 [0.0; 2.6] | 0.15 [0.01; 1.69], 0.0777 | |
| Age2: <70 years | 57 | 9 (15.8) | NA | 30 | 4 (13.3) | 5.1 [.; .] | 0.82 [0.24; 2.78], 0.7516 | 0.9933 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 2 (66.7) | 2.6 [0.0; 2.6] | 0.00 [0.00; .], 0.0701 | |
| Gender: Male | 35 | 5 (14.3) | NA | 20 | 4 (20.0) | 2.6 [2.6; 5.1] | 0.36 [0.09; 1.48], 0.1433 | 0.6787 |
| Gender: Female | 26 | 4 (15.4) | NA | 13 | 2 (15.4) | NA | 0.94 [0.17; 5.12], 0.9398 | |
| Country: China | 42 | 5 (11.9) | NA | 24 | 3 (12.5) | 2.6 [2.6; .] | 0.58 [0.13; 2.71], 0.4873 | 0.9919 |
| Country: Korea | 17 | 3 (17.6) | NA | 7 | 2 (28.6) | 5.1 [1.8; 5.1] | 0.49 [0.08; 3.01], 0.4339 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 1 (50.0) | NA | 0.71 [0.04; 11.79], 0.8084 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 1 (4.0) | NA | 19 | 2 (10.5) | 2.6 [.; .] | 0.00 [0.00; .], 0.0068 | 0.3508 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 8 (22.2) | NA | 14 | 4 (28.6) | 5.1 [.; .] | 0.69 [0.21; 2.28], 0.5369 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Renal and urinary disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 6 (9.8) | NA | 33 | 5 (15.2) | 5.3 [2.8; .] | 0.47 [0.14; 1.56], 0.2043 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 3 (6.1) | NA | 28 | 3 (10.7) | 5.3 [5.3; .] | 0.45 [0.09; 2.23], 0.3129 | 0.9659 |
| Age1: >=65 years | 12 | 3 (25.0) | NA | 5 | 2 (40.0) | 2.8 [0.5; 2.8] | 0.42 [0.07; 2.55], 0.3328 | |
| Age2: <70 years | 57 | 5 (8.8) | NA | 30 | 3 (10.0) | 5.3 [5.3; .] | 0.68 [0.16; 2.87], 0.5999 | 0.5442 |
| Age2: >=70 years | 4 | 1 (25.0) | NA | 3 | 2 (66.7) | 2.8 [0.5; 2.8] | 0.28 [0.03; 3.17], 0.2758 | |
| Gender: Male | 35 | 1 (2.9) | NA | 20 | 3 (15.0) | 2.8 [2.8; .] | 0.10 [0.01; 1.03], 0.0207 | 0.1024 |
| Gender: Female | 26 | 5 (19.2) | NA | 13 | 2 (15.4) | 5.3 [.; .] | 1.34 [0.26; 7.00], 0.7289 | |
| Country: China | 42 | 3 (7.1) | NA | 24 | 2 (8.3) | 2.8 [.; .] | 0.53 [0.08; 3.51], 0.5070 | 0.9952 |
| Country: Korea | 17 | 3 (17.6) | NA | 7 | 2 (28.6) | 5.3 [5.3; .] | 0.55 [0.09; 3.38], 0.5147 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 1 (50.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.3173 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 3 (12.0) | NA | 19 | 3 (15.8) | 2.8 [.; .] | 0.43 [0.08; 2.32], 0.3130 | 0.8564 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 3 (8.3) | NA | 14 | 2 (14.3) | 5.3 [5.3; .] | 0.58 [0.10; 3.51], 0.5517 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 12 (19.7) | NA | 33 | 8 (24.2) | 3.6 [3.6; .] | 0.57 [0.23; 1.42], 0.2196 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 10 (20.4) | NA | 28 | 7 (25.0) | 3.6 [3.6; .] | 0.60 [0.23; 1.62], 0.3107 | 0.9145 |
| Age1: >=65 years | 12 | 2 (16.7) | NA | 5 | 1 (20.0) | NA | 0.37 [0.02; 5.98], 0.4683 | |
| Age2: <70 years | 57 | 12 (21.1) | NA | 30 | 7 (23.3) | 3.6 [3.6; .] | 0.63 [0.24; 1.64], 0.3380 | 0.9898 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 1 (33.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2482 | |
| Gender: Male | 35 | 3 (8.6) | NA | 20 | 5 (25.0) | 3.6 [.; .] | 0.14 [0.02; 0.79], 0.0112 | 0.0732 |
| Gender: Female | 26 | 9 (34.6) | NA | 13 | 3 (23.1) | NA | 1.33 [0.36; 4.96], 0.6708 | |
| Country: China | 42 | 6 (14.3) | NA | 24 | 5 (20.8) | NA | 0.48 [0.14; 1.64], 0.2352 | 0.9990 |
| Country: Korea | 17 | 5 (29.4) | NA | 7 | 3 (42.9) | 3.6 [0.1; .] | 0.50 [0.12; 2.13], 0.3421 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3173 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 3 (12.0) | NA | 19 | 4 (21.1) | NA | 0.45 [0.10; 2.03], 0.2862 | 0.3203 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 9 (25.0) | NA | 14 | 4 (28.6) | 3.6 [3.6; .] | 0.76 [0.23; 2.48], 0.6456 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 4 (6.6) | NA | 33 | 4 (12.1) | NA | 0.40 [0.10; 1.66], 0.1927 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 3 (6.1) | NA | 28 | 3 (10.7) | NA | 0.50 [0.10; 2.47], 0.3847 | 0.7621 |
| Age1: >=65 years | 12 | 1 (8.3) | NA | 5 | 1 (20.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1213 | |
| Age2: <70 years | 57 | 4 (7.0) | NA | 30 | 3 (10.0) | NA | 0.51 [0.11; 2.36], 0.3830 | 0.9954 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 1 (33.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2482 | |
| Gender: Male | 35 | 1 (2.9) | NA | 20 | 3 (15.0) | NA | 0.10 [0.01; 1.09], 0.0269 | 0.1618 |
| Gender: Female | 26 | 3 (11.5) | NA | 13 | 1 (7.7) | NA | 1.45 [0.15; 13.97], 0.7449 | |
| Country: China | 42 | 0 (0.0) | NA | 24 | 2 (8.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0463 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 4 (23.5) | NA | 7 | 2 (28.6) | NA | 0.64 [0.12; 3.53], 0.6086 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 1 (4.0) | NA | 19 | 3 (15.8) | NA | 0.24 [0.02; 2.27], 0.1734 | 0.2176 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 3 (8.3) | NA | 14 | 1 (7.1) | NA | 1.02 [0.11; 9.85], 0.9846 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 17 (27.9) | NA | 33 | 5 (15.2) | NA | 1.57 [0.57; 4.30], 0.3774 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 12 (24.5) | NA | 28 | 5 (17.9) | NA | 1.13 [0.39; 3.29], 0.8215 | 0.9897 |
| Age1: >=65 years | 12 | 5 (41.7) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1929 | |
| Age2: <70 years | 57 | 17 (29.8) | NA | 30 | 5 (16.7) | NA | 1.53 [0.56; 4.21], 0.4015 | 0.9999 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 11 (31.4) | NA | 20 | 2 (10.0) | NA | 2.49 [0.54; 11.43], 0.2262 | 0.3412 |
| Gender: Female | 26 | 6 (23.1) | NA | 13 | 3 (23.1) | NA | 0.97 [0.24; 3.90], 0.9715 | |
| Country: China | 42 | 9 (21.4) | NA | 24 | 3 (12.5) | NA | 1.49 [0.40; 5.57], 0.5546 | 0.8429 |
| Country: Korea | 17 | 7 (41.2) | 6.1 [1.9; .] | 7 | 1 (14.3) | NA | 2.31 [0.28; 19.33], 0.4251 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 1 (50.0) | NA | 0.71 [0.04; 11.79], 0.8084 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 6 (24.0) | NA | 19 | 2 (10.5) | NA | 2.15 [0.43; 10.68], 0.3379 | 0.7664 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 11 (30.6) | 6.1 [2.8; .] | 14 | 3 (21.4) | NA | 1.22 [0.33; 4.43], 0.7667 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 7 (11.5) | NA | 33 | 5 (15.2) | NA | 0.70 [0.22; 2.22], 0.5458 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 4 (8.2) | NA | 28 | 5 (17.9) | NA | 0.44 [0.12; 1.62], 0.2028 | 0.9919 |
| Age1: >=65 years | 12 | 3 (25.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3204 | |
| Age2: <70 years | 57 | 7 (12.3) | NA | 30 | 5 (16.7) | NA | 0.69 [0.22; 2.17], 0.5222 | 0.9999 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 3 (8.6) | NA | 20 | 2 (10.0) | NA | 0.78 [0.13; 4.66], 0.7814 | 0.8829 |
| Gender: Female | 26 | 4 (15.4) | NA | 13 | 3 (23.1) | NA | 0.66 [0.15; 2.93], 0.5782 | |
| Country: China | 42 | 4 (9.5) | NA | 24 | 3 (12.5) | NA | 0.71 [0.16; 3.18], 0.6544 | 0.9521 |
| Country: Korea | 17 | 3 (17.6) | NA | 7 | 1 (14.3) | NA | 1.18 [0.12; 11.40], 0.8892 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 1 (50.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.3173 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 4 (16.0) | NA | 19 | 2 (10.5) | NA | 1.42 [0.26; 7.78], 0.6854 | 0.2638 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 3 (8.3) | NA | 14 | 3 (21.4) | NA | 0.37 [0.07; 1.82], 0.2019 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 10 (16.4) | NA | 33 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0428 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 8 (16.3) | NA | 28 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0647 | 1.0000 |
| Age1: >=65 years | 12 | 2 (16.7) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4697 | |
| Age2: <70 years | 57 | 10 (17.5) | NA | 30 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0451 | 0.9984 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 9 (25.7) | NA | 20 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0545 | 0.9997 |
| Gender: Female | 26 | 1 (3.8) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4902 | |
| Country: China | 42 | 5 (11.9) | NA | 24 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1393 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 4 (23.5) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3219 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3173 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 3 (12.0) | NA | 19 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1774 | 0.9999 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 7 (19.4) | NA | 14 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1388 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 4 (6.6) | NA | 33 | 7 (21.2) | NA | 0.23 [0.07; 0.81], 0.0130 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 2 (4.1) | NA | 28 | 5 (17.9) | NA | 0.20 [0.04; 1.03], 0.0320 | 0.6457 |
| Age1: >=65 years | 12 | 2 (16.7) | NA | 5 | 2 (40.0) | 2.8 [0.3; 2.8] | 0.30 [0.04; 2.13], 0.1996 | |
| Age2: <70 years | 57 | 3 (5.3) | NA | 30 | 6 (20.0) | NA | 0.23 [0.06; 0.91], 0.0223 | 0.4583 |
| Age2: >=70 years | 4 | 1 (25.0) | NA | 3 | 1 (33.3) | 2.8 [.; .] | 0.50 [0.03; 7.99], 0.6171 | |
| Gender: Male | 35 | 1 (2.9) | NA | 20 | 4 (20.0) | 2.8 [2.8; .] | 0.09 [0.01; 0.88], 0.0129 | 0.3276 |
| Gender: Female | 26 | 3 (11.5) | NA | 13 | 3 (23.1) | NA | 0.46 [0.09; 2.26], 0.3238 | |
| Country: China | 42 | 2 (4.8) | NA | 24 | 5 (20.8) | 2.8 [.; .] | 0.14 [0.02; 0.82], 0.0133 | 0.8782 |
| Country: Korea | 17 | 2 (11.8) | NA | 7 | 2 (28.6) | NA | 0.32 [0.05; 2.32], 0.2377 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 5 (26.3) | 2.8 [.; .] | 0.00 [0.00; .], 0.0013 | 0.9937 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 4 (11.1) | NA | 14 | 2 (14.3) | NA | 0.71 [0.13; 3.88], 0.6914 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Ileus

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 1 (1.6) | NA | 33 | 2 (6.1) | NA | 0.24 [0.02; 2.71], 0.2134 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 1 (2.0) | NA | 28 | 1 (3.6) | NA | 0.51 [0.03; 8.26], 0.6328 | 0.9967 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 1 (20.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1213 | |
| Age2: <70 years | 57 | 1 (1.8) | NA | 30 | 2 (6.7) | NA | 0.24 [0.02; 2.64], 0.2041 | 0.9999 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 0 (0.0) | NA | 20 | 2 (10.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0581 | 0.9974 |
| Gender: Female | 26 | 1 (3.8) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4902 | |
| Country: China | 42 | 0 (0.0) | NA | 24 | 1 (4.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 1 (5.9) | NA | 7 | 1 (14.3) | NA | 0.33 [0.02; 5.39], 0.4149 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 2 (10.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1001 | 0.9965 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 1 (2.8) | NA | 14 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5380 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Intestinal obstruction

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 0 (0.0) | NA | 33 | 2 (6.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0038 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 0 (0.0) | NA | 28 | 1 (3.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1522 | 1.0000 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 1 (20.0) | 2.8 [.; .] | 0.00 [0.00; .], 0.0253 | |
| Age2: <70 years | 57 | 0 (0.0) | NA | 30 | 1 (3.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1266 | 1.0000 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 1 (33.3) | 2.8 [.; .] | 0.00 [0.00; .], 0.1573 | |
| Gender: Male | 35 | 0 (0.0) | NA | 20 | 1 (5.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0047 | 1.0000 |
| Gender: Female | 26 | 0 (0.0) | NA | 13 | 1 (7.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1473 | |
| Country: China | 42 | 0 (0.0) | NA | 24 | 2 (8.3) | 2.8 [.; .] | 0.00 [0.00; .], 0.0016 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 1 (5.3) | 2.8 [.; .] | 0.00 [0.00; .], 0.0002 | 1.0000 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 0 (0.0) | NA | 14 | 1 (7.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1044 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Hepatobiliary disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 1 (1.6) | NA | 33 | 3 (9.1) | NA | 0.17 [0.02; 1.65], 0.0838 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 1 (2.0) | NA | 28 | 2 (7.1) | NA | 0.28 [0.02; 3.04], 0.2596 | 0.9965 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 1 (20.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1213 | |
| Age2: <70 years | 57 | 1 (1.8) | NA | 30 | 2 (6.7) | NA | 0.25 [0.02; 2.80], 0.2273 | 0.9955 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 1 (33.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2482 | |
| Gender: Male | 35 | 1 (2.9) | NA | 20 | 2 (10.0) | NA | 0.27 [0.02; 2.99], 0.2532 | 0.9965 |
| Gender: Female | 26 | 0 (0.0) | NA | 13 | 1 (7.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1573 | |
| Country: China | 42 | 1 (2.4) | NA | 24 | 3 (12.5) | NA | 0.18 [0.02; 1.71], 0.0920 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 1 (5.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2513 | 0.9965 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 1 (2.8) | NA | 14 | 2 (14.3) | NA | 0.18 [0.02; 1.99], 0.1149 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 0 (0.0) | NA | 33 | 2 (6.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0527 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 0 (0.0) | NA | 28 | 1 (3.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 0.9999 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 1 (20.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1213 | |
| Age2: <70 years | 57 | 0 (0.0) | NA | 30 | 1 (3.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1681 | 0.9999 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 1 (33.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2482 | |
| Gender: Male | 35 | 0 (0.0) | NA | 20 | 1 (5.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 1.0000 |
| Gender: Female | 26 | 0 (0.0) | NA | 13 | 1 (7.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1573 | |
| Country: China | 42 | 0 (0.0) | NA | 24 | 2 (8.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0586 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 1 (5.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2513 | 1.0000 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 0 (0.0) | NA | 14 | 1 (7.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1088 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Investigations

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 17 (27.9) | 6.9 [3.8; .] | 33 | 4 (12.1) | NA | 1.80 [0.59; 5.44], 0.2927 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 15 (30.6) | 6.9 [3.2; .] | 28 | 4 (14.3) | NA | 1.78 [0.58; 5.46], 0.3074 | 0.9911 |
| Age1: >=65 years | 12 | 2 (16.7) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6171 | |
| Age2: <70 years | 57 | 17 (29.8) | 6.9 [3.8; .] | 30 | 4 (13.3) | NA | 1.76 [0.58; 5.33], 0.3108 | 0.9999 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 11 (31.4) | 6.9 [2.8; .] | 20 | 2 (10.0) | NA | 2.45 [0.53; 11.29], 0.2339 | 0.5904 |
| Gender: Female | 26 | 6 (23.1) | NA | 13 | 2 (15.4) | NA | 1.12 [0.22; 5.75], 0.8876 | |
| Country: China | 42 | 13 (31.0) | 6.9 [3.8; 6.9] | 24 | 4 (16.7) | NA | 1.37 [0.43; 4.37], 0.5928 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 4 (23.5) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2017 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 9 (36.0) | NA | 19 | 1 (5.3) | NA | 5.21 [0.64; 42.26], 0.0854 | 0.1283 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 8 (22.2) | 6.9 [6.9; .] | 14 | 3 (21.4) | NA | 0.82 [0.21; 3.20], 0.7794 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Investigations - Aspartate aminotransferase increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 2 (3.3) | NA | 33 | 2 (6.1) | NA | 0.51 [0.07; 3.60], 0.4885 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 2 (4.1) | NA | 28 | 2 (7.1) | NA | 0.54 [0.08; 3.86], 0.5349 | 0.9999 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age2: <70 years | 57 | 2 (3.5) | NA | 30 | 2 (6.7) | NA | 0.49 [0.07; 3.51], 0.4720 | 0.9999 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 1 (2.9) | NA | 20 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4497 | 0.9948 |
| Gender: Female | 26 | 1 (3.8) | NA | 13 | 2 (15.4) | NA | 0.24 [0.02; 2.68], 0.2106 | |
| Country: China | 42 | 2 (4.8) | NA | 24 | 2 (8.3) | NA | 0.54 [0.08; 3.82], 0.5279 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9999 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 2 (5.6) | NA | 14 | 2 (14.3) | NA | 0.38 [0.05; 2.67], 0.3085 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Investigations - Blood bilirubin increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 3 (4.9) | NA | 33 | 2 (6.1) | NA | 0.61 [0.10; 3.96], 0.6041 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 3 (6.1) | NA | 28 | 2 (7.1) | NA | 0.66 [0.10; 4.22], 0.6603 | 1.0000 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age2: <70 years | 57 | 3 (5.3) | NA | 30 | 2 (6.7) | NA | 0.60 [0.09; 3.87], 0.5909 | 0.9999 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 2 (5.7) | NA | 20 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4271 | 0.9955 |
| Gender: Female | 26 | 1 (3.8) | NA | 13 | 2 (15.4) | NA | 0.24 [0.02; 2.65], 0.2055 | |
| Country: China | 42 | 2 (4.8) | NA | 24 | 2 (8.3) | NA | 0.29 [0.03; 3.16], 0.2760 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 1 (5.9) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5211 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 1 (4.0) | NA | 19 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3833 | 0.9954 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 2 (5.6) | NA | 14 | 2 (14.3) | NA | 0.31 [0.04; 2.31], 0.2309 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 1 (1.6) | NA | 33 | 2 (6.1) | NA | 0.27 [0.02; 2.97], 0.2505 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 1 (2.0) | NA | 28 | 2 (7.1) | NA | 0.28 [0.03; 3.14], 0.2737 | 0.9998 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age2: <70 years | 57 | 1 (1.8) | NA | 30 | 2 (6.7) | NA | 0.26 [0.02; 2.89], 0.2390 | 0.9999 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 1 (2.9) | NA | 20 | 1 (5.0) | NA | 0.60 [0.04; 9.55], 0.7124 | 0.9967 |
| Gender: Female | 26 | 0 (0.0) | NA | 13 | 1 (7.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1573 | |
| Country: China | 42 | 1 (2.4) | NA | 24 | 2 (8.3) | NA | 0.28 [0.03; 3.14], 0.2735 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 1 (5.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2513 | 0.9968 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 1 (2.8) | NA | 14 | 1 (7.1) | NA | 0.38 [0.02; 6.08], 0.4771 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Investigations - Neutrophil count decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 9 (14.8) | NA | 33 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0952 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 8 (16.3) | NA | 28 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0855 | 0.9999 |
| Age1: >=65 years | 12 | 1 (8.3) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age2: <70 years | 57 | 9 (15.8) | NA | 30 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0982 | 0.9986 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 5 (14.3) | NA | 20 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2141 | 0.9999 |
| Gender: Female | 26 | 4 (15.4) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2550 | |
| Country: China | 42 | 7 (16.7) | 6.9 [6.9; .] | 24 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1473 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 2 (11.8) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3676 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 6 (24.0) | NA | 19 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0960 | 0.9998 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 3 (8.3) | 6.9 [6.9; .] | 14 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4614 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Investigations - White blood cell count decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 8 (13.1) | NA | 33 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0600 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 7 (14.3) | NA | 28 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0670 | 0.9999 |
| Age1: >=65 years | 12 | 1 (8.3) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6171 | |
| Age2: <70 years | 57 | 8 (14.0) | NA | 30 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0619 | 0.9987 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 6 (17.1) | NA | 20 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1172 | 0.9999 |
| Gender: Female | 26 | 2 (7.7) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3056 | |
| Country: China | 42 | 6 (14.3) | 7.9 [.; .] | 24 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1013 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 2 (11.8) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4041 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 4 (16.0) | NA | 19 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1000 | 0.9999 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 4 (11.1) | 7.9 [7.9; .] | 14 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2813 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 2 (3.3) | NA | 33 | 6 (18.2) | NA | 0.16 [0.03; 0.85], 0.0151 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 2 (4.1) | NA | 28 | 5 (17.9) | NA | 0.17 [0.03; 0.94], 0.0232 | 0.9998 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 1 (20.0) | NA | NA | |
| Age2: <70 years | 57 | 2 (3.5) | NA | 30 | 6 (20.0) | NA | 0.15 [0.03; 0.83], 0.0133 | 0.9997 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 1 (2.9) | NA | 20 | 6 (30.0) | NA | 0.06 [0.01; 0.61], 0.0023 | 0.9954 |
| Gender: Female | 26 | 1 (3.8) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | |
| Country: China | 42 | 1 (2.4) | NA | 24 | 4 (16.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0062 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 1 (5.9) | NA | 7 | 1 (14.3) | NA | >999 [0.00; .], 0.5525 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 1 (50.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.3173 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 1 (4.0) | NA | 19 | 4 (21.1) | NA | 0.24 [0.02; 2.28], 0.1745 | 0.8819 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 1 (2.8) | NA | 14 | 2 (14.3) | NA | 0.17 [0.02; 1.90], 0.1030 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 0 (0.0) | NA | 33 | 3 (9.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0142 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 0 (0.0) | NA | 28 | 3 (10.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0180 | 0.9992 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age2: <70 years | 57 | 0 (0.0) | NA | 30 | 3 (10.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0131 | 0.9994 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 0 (0.0) | NA | 20 | 3 (15.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0146 | 0.9989 |
| Gender: Female | 26 | 0 (0.0) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: China | 42 | 0 (0.0) | NA | 24 | 2 (8.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0586 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 1 (50.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.3173 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 1 (5.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2513 | 0.9998 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 0 (0.0) | NA | 14 | 2 (14.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0211 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 2 (3.3) | NA | 33 | 3 (9.1) | NA | 0.33 [0.06; 2.01], 0.2081 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 2 (4.1) | NA | 28 | 2 (7.1) | NA | 0.54 [0.08; 3.81], 0.5257 | 0.9959 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 1 (20.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1213 | |
| Age2: <70 years | 57 | 2 (3.5) | NA | 30 | 2 (6.7) | NA | 0.49 [0.07; 3.47], 0.4640 | 0.9961 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 1 (33.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2482 | |
| Gender: Male | 35 | 1 (2.9) | NA | 20 | 3 (15.0) | NA | 0.17 [0.02; 1.60], 0.0776 | 0.9958 |
| Gender: Female | 26 | 1 (3.8) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | |
| Country: China | 42 | 1 (2.4) | NA | 24 | 2 (8.3) | NA | 0.26 [0.02; 2.86], 0.2347 | 0.9874 |
| Country: Korea | 17 | 1 (5.9) | NA | 7 | 1 (14.3) | NA | 0.38 [0.02; 6.11], 0.4789 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 1 (4.0) | NA | 19 | 2 (10.5) | NA | 0.37 [0.03; 4.04], 0.3924 | 0.9330 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 1 (2.8) | NA | 14 | 1 (7.1) | NA | 0.38 [0.02; 6.14], 0.4822 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 1 (1.6) | NA | 33 | 2 (6.1) | NA | 0.26 [0.02; 2.92], 0.2436 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 1 (2.0) | NA | 28 | 1 (3.6) | NA | 0.56 [0.04; 8.97], 0.6787 | 0.9967 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 1 (20.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1213 | |
| Age2: <70 years | 57 | 1 (1.8) | NA | 30 | 1 (3.3) | NA | 0.52 [0.03; 8.27], 0.6353 | 0.9970 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 1 (33.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2482 | |
| Gender: Male | 35 | 0 (0.0) | NA | 20 | 2 (10.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0614 | 0.9971 |
| Gender: Female | 26 | 1 (3.8) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | |
| Country: China | 42 | 0 (0.0) | NA | 24 | 1 (4.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 1 (5.9) | NA | 7 | 1 (14.3) | NA | 0.38 [0.02; 6.11], 0.4789 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 1 (4.0) | NA | 19 | 2 (10.5) | NA | 0.37 [0.03; 4.04], 0.3924 | 0.9999 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 0 (0.0) | NA | 14 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 1 (1.6) | NA | 33 | 2 (6.1) | NA | 0.23 [0.02; 2.59], 0.1977 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 1 (2.0) | NA | 28 | 2 (7.1) | NA | 0.26 [0.02; 2.86], 0.2349 | 0.9999 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age2: <70 years | 57 | 1 (1.8) | NA | 30 | 2 (6.7) | NA | 0.23 [0.02; 2.55], 0.1916 | 0.9999 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 1 (2.9) | NA | 20 | 2 (10.0) | NA | 0.23 [0.02; 2.54], 0.1902 | 0.9998 |
| Gender: Female | 26 | 0 (0.0) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: China | 42 | 1 (2.4) | NA | 24 | 1 (4.2) | NA | 0.52 [0.03; 8.33], 0.6377 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 1 (50.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.3173 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 1 (4.0) | NA | 19 | 1 (5.3) | NA | 0.62 [0.04; 10.01], 0.7313 | 0.9962 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 0 (0.0) | NA | 14 | 1 (7.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1044 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 5 (8.2) | NA | 33 | 4 (12.1) | NA | 0.58 [0.15; 2.19], 0.4174 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 3 (6.1) | NA | 28 | 3 (10.7) | NA | 0.49 [0.10; 2.48], 0.3813 | 0.8923 |
| Age1: >=65 years | 12 | 2 (16.7) | NA | 5 | 1 (20.0) | NA | 0.67 [0.06; 7.50], 0.7476 | |
| Age2: <70 years | 57 | 4 (7.0) | NA | 30 | 4 (13.3) | NA | 0.46 [0.11; 1.86], 0.2654 | 0.9948 |
| Age2: >=70 years | 4 | 1 (25.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | |
| Gender: Male | 35 | 2 (5.7) | NA | 20 | 2 (10.0) | NA | 0.40 [0.05; 3.03], 0.3572 | 0.6347 |
| Gender: Female | 26 | 3 (11.5) | NA | 13 | 2 (15.4) | NA | 0.74 [0.12; 4.42], 0.7386 | |
| Country: China | 42 | 3 (7.1) | NA | 24 | 2 (8.3) | NA | 0.82 [0.14; 4.93], 0.8303 | 0.8950 |
| Country: Korea | 17 | 2 (11.8) | NA | 7 | 2 (28.6) | NA | 0.40 [0.05; 2.92], 0.3511 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 1 (4.0) | NA | 19 | 3 (15.8) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0411 | 0.1635 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 4 (11.1) | NA | 14 | 1 (7.1) | NA | 1.56 [0.17; 13.96], 0.6885 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Ileus

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 1 (1.6) | NA | 33 | 2 (6.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0527 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 1 (2.0) | NA | 28 | 1 (3.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 0.9973 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 1 (20.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1213 | |
| Age2: <70 years | 57 | 1 (1.8) | NA | 30 | 2 (6.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0493 | 0.9995 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 1 (2.9) | NA | 20 | 2 (10.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0581 | 0.9998 |
| Gender: Female | 26 | 0 (0.0) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: China | 42 | 0 (0.0) | NA | 24 | 1 (4.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 1 (5.9) | NA | 7 | 1 (14.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1191 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 1 (4.0) | NA | 19 | 2 (10.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1001 | 0.9999 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 0 (0.0) | NA | 14 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group)
Hepatobiliary disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 1 (1.6) | NA | 33 | 3 (9.1) | NA | 0.17 [0.02; 1.66], 0.0847 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 1 (2.0) | NA | 28 | 2 (7.1) | NA | 0.28 [0.03; 3.06], 0.2625 | 0.9965 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 1 (20.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1213 | |
| Age2: <70 years | 57 | 1 (1.8) | NA | 30 | 2 (6.7) | NA | 0.26 [0.02; 2.82], 0.2296 | 0.9955 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 1 (33.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2482 | |
| Gender: Male | 35 | 1 (2.9) | NA | 20 | 2 (10.0) | NA | 0.27 [0.02; 3.02], 0.2572 | 0.9965 |
| Gender: Female | 26 | 0 (0.0) | NA | 13 | 1 (7.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1573 | |
| Country: China | 42 | 1 (2.4) | NA | 24 | 3 (12.5) | NA | 0.18 [0.02; 1.73], 0.0934 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 1 (5.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2513 | 0.9964 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 1 (2.8) | NA | 14 | 2 (14.3) | NA | 0.18 [0.02; 2.01], 0.1174 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group)
Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 0 (0.0) | NA | 33 | 2 (6.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0527 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 0 (0.0) | NA | 28 | 1 (3.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 0.9999 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 1 (20.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1213 | |
| Age2: <70 years | 57 | 0 (0.0) | NA | 30 | 1 (3.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1681 | 0.9999 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 1 (33.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2482 | |
| Gender: Male | 35 | 0 (0.0) | NA | 20 | 1 (5.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 1.0000 |
| Gender: Female | 26 | 0 (0.0) | NA | 13 | 1 (7.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1573 | |
| Country: China | 42 | 0 (0.0) | NA | 24 | 2 (8.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0586 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 1 (5.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2513 | 1.0000 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 0 (0.0) | NA | 14 | 1 (7.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1088 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 1 (1.6) | NA | 33 | 2 (6.1) | NA | 0.25 [0.02; 2.74], 0.2173 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 1 (2.0) | NA | 28 | 1 (3.6) | NA | 0.51 [0.03; 8.26], 0.6328 | 0.9967 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 1 (20.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1213 | |
| Age2: <70 years | 57 | 1 (1.8) | NA | 30 | 1 (3.3) | NA | 0.46 [0.03; 7.45], 0.5782 | 0.9971 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 1 (33.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2482 | |
| Gender: Male | 35 | 1 (2.9) | NA | 20 | 2 (10.0) | NA | 0.25 [0.02; 2.75], 0.2188 | 0.9998 |
| Gender: Female | 26 | 0 (0.0) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: China | 42 | 1 (2.4) | NA | 24 | 1 (4.2) | NA | 0.50 [0.03; 8.10], 0.6220 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 1 (14.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1191 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 2 (10.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1048 | 0.9964 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 1 (2.8) | NA | 14 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5380 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 0 (0.0) | NA | 33 | 2 (6.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0545 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 0 (0.0) | NA | 28 | 1 (3.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 0.9999 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 1 (20.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1213 | |
| Age2: <70 years | 57 | 0 (0.0) | NA | 30 | 1 (3.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1681 | 0.9999 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 1 (33.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2482 | |
| Gender: Male | 35 | 0 (0.0) | NA | 20 | 2 (10.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0614 | 0.9989 |
| Gender: Female | 26 | 0 (0.0) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: China | 42 | 0 (0.0) | NA | 24 | 1 (4.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 1 (14.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1191 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 2 (10.5) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1048 | 0.9990 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 0 (0.0) | NA | 14 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 34 (55.7) | 1.5 [1.4; .] | 33 | 10 (30.3) | NA | 1.92 [0.95; 3.88], 0.0663 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 25 (51.0) | 1.9 [1.4; .] | 28 | 10 (35.7) | NA | 1.44 [0.69; 3.00], 0.3291 | 0.9895 |
| Age1: >=65 years | 12 | 9 (75.0) | 1.4 [1.0; 1.4] | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0339 | |
| Age2: <70 years | 57 | 32 (56.1) | 1.5 [1.4; .] | 30 | 10 (33.3) | NA | 1.76 [0.86; 3.58], 0.1140 | 0.9878 |
| Age2: >=70 years | 4 | 2 (50.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2807 | |
| Gender: Male | 35 | 23 (65.7) | 1.4 [1.0; 4.3] | 20 | 5 (25.0) | NA | 2.79 [1.06; 7.36], 0.0302 | 0.2020 |
| Gender: Female | 26 | 11 (42.3) | NA | 13 | 5 (38.5) | NA | 1.11 [0.38; 3.19], 0.8505 | |
| Country: China | 42 | 24 (57.1) | 1.4 [1.0; .] | 24 | 7 (29.2) | NA | 2.09 [0.89; 4.86], 0.0816 | 0.1824 |
| Country: Korea | 17 | 9 (52.9) | 1.9 [1.4; .] | 7 | 1 (14.3) | NA | 3.71 [0.47; 29.36], 0.1829 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 2 (100.0) | 0.7 [0.5; 1.0] | 0.39 [0.03; 4.44], 0.4328 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 15 (60.0) | 1.4 [0.6; .] | 19 | 4 (21.1) | NA | 3.26 [1.08; 9.83], 0.0265 | 0.1852 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 19 (52.8) | 1.9 [1.4; .] | 14 | 6 (42.9) | NA | 1.24 [0.49; 3.11], 0.6531 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 27 (44.3) | 9.3 [1.9; .] | 33 | 10 (30.3) | NA | 1.22 [0.59; 2.55], 0.5896 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 19 (38.8) | 9.3 [3.3; .] | 28 | 10 (35.7) | NA | 0.91 [0.42; 1.98], 0.8130 | 0.9859 |
| Age1: >=65 years | 12 | 8 (66.7) | 1.9 [1.4; .] | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1022 | |
| Age2: <70 years | 57 | 25 (43.9) | 9.3 [1.6; .] | 30 | 10 (33.3) | NA | 1.11 [0.53; 2.34], 0.7776 | 0.9890 |
| Age2: >=70 years | 4 | 2 (50.0) | 2.4 [1.4; .] | 3 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3173 | |
| Gender: Male | 35 | 17 (48.6) | 3.5 [1.5; .] | 20 | 5 (25.0) | NA | 1.47 [0.53; 4.06], 0.4555 | 0.4820 |
| Gender: Female | 26 | 10 (38.5) | NA | 13 | 5 (38.5) | NA | 0.96 [0.33; 2.81], 0.9380 | |
| Country: China | 42 | 22 (52.4) | 3.3 [1.4; 9.3] | 24 | 7 (29.2) | NA | 1.51 [0.63; 3.59], 0.3501 | 0.2172 |
| Country: Korea | 17 | 4 (23.5) | NA | 7 | 1 (14.3) | NA | 1.46 [0.16; 13.21], 0.7333 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 2 (100.0) | 0.7 [0.5; 1.0] | 0.00 [0.00; .], 0.0896 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 13 (52.0) | 1.9 [1.4; .] | 19 | 4 (21.1) | NA | 2.57 [0.84; 7.88], 0.0880 | 0.1363 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 14 (38.9) | 3.5 [2.4; .] | 14 | 6 (42.9) | NA | 0.68 [0.26; 1.80], 0.4348 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 21 (34.4) | NA | 33 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0006 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 17 (34.7) | NA | 28 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0012 | 1.0000 |
| Age1: >=65 years | 12 | 4 (33.3) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2316 | |
| Age2: <70 years | 57 | 20 (35.1) | NA | 30 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0008 | 0.9999 |
| Age2: >=70 years | 4 | 1 (25.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | |
| Gender: Male | 35 | 16 (45.7) | 4.3 [1.9; .] | 20 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0025 | 0.9997 |
| Gender: Female | 26 | 5 (19.2) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1017 | |
| Country: China | 42 | 15 (35.7) | NA | 24 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0031 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 5 (29.4) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1835 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3173 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 7 (28.0) | NA | 19 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0233 | 0.9999 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 14 (38.9) | 4.3 [1.9; .] | 14 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0083 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 43 (70.5) | 1.0 [0.4; 1.3] | 33 | 20 (60.6) | 1.8 [1.5; 5.1] | 1.49 [0.85; 2.59], 0.1592 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 36 (73.5) | 1.0 [0.3; 1.3] | 28 | 15 (53.6) | 1.8 [1.5; 5.1] | 1.88 [1.01; 3.51], 0.0426 | 0.0788 |
| Age1: >=65 years | 12 | 7 (58.3) | 1.5 [0.1; .] | 5 | 5 (100.0) | 1.3 [0.0; 2.8] | 0.53 [0.16; 1.83], 0.3113 | |
| Age2: <70 years | 57 | 41 (71.9) | 1.0 [0.4; 1.3] | 30 | 17 (56.7) | 1.8 [1.5; 5.1] | 1.75 [0.97; 3.18], 0.0610 | 0.1142 |
| Age2: >=70 years | 4 | 2 (50.0) | NA | 3 | 3 (100.0) | 0.4 [0.0; 2.8] | 0.40 [0.06; 2.47], 0.3091 | |
| Gender: Male | 35 | 23 (65.7) | 1.2 [0.3; 5.3] | 20 | 8 (40.0) | 2.8 [1.5; 5.1] | 2.05 [0.88; 4.82], 0.0911 | 0.1739 |
| Gender: Female | 26 | 20 (76.9) | 0.5 [0.3; 1.2] | 13 | 12 (92.3) | 1.3 [0.8; 1.7] | 1.10 [0.53; 2.31], 0.7976 | |
| Country: China | 42 | 26 (61.9) | 1.2 [0.4; .] | 24 | 12 (50.0) | 2.2 [1.5; 2.8] | 1.32 [0.66; 2.64], 0.4302 | 0.7754 |
| Country: Korea | 17 | 16 (94.1) | 0.3 [0.2; 0.9] | 7 | 7 (100.0) | 1.5 [0.4; 5.1] | 2.28 [0.75; 6.94], 0.1364 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 1 (50.0) | NA | 1.00 [0.06; 15.99], 1.0000 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 16 (64.0) | 1.1 [0.2; 5.3] | 19 | 10 (52.6) | 2.8 [1.5; 2.8] | 1.46 [0.62; 3.48], 0.3840 | 0.7730 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 27 (75.0) | 0.9 [0.3; 1.2] | 14 | 10 (71.4) | 1.6 [0.8; 5.1] | 1.41 [0.68; 2.92], 0.3528 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Nausea

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 28 (45.9) | 5.3 [1.3; .] | 33 | 5 (15.2) | NA | 3.47 [1.34; 9.00], 0.0064 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 24 (49.0) | 5.3 [1.2; .] | 28 | 4 (14.3) | NA | 4.19 [1.45; 12.08], 0.0040 | 0.3848 |
| Age1: >=65 years | 12 | 4 (33.3) | NA | 5 | 1 (20.0) | NA | 1.56 [0.17; 14.01], 0.6872 | |
| Age2: <70 years | 57 | 27 (47.4) | 5.3 [1.2; .] | 30 | 4 (13.3) | NA | 4.27 [1.49; 12.20], 0.0032 | 0.1600 |
| Age2: >=70 years | 4 | 1 (25.0) | NA | 3 | 1 (33.3) | NA | 0.61 [0.04; 9.93], 0.7276 | |
| Gender: Male | 35 | 15 (42.9) | 5.3 [1.1; .] | 20 | 1 (5.0) | NA | 9.48 [1.25; 71.89], 0.0078 | 0.1562 |
| Gender: Female | 26 | 13 (50.0) | 2.1 [1.1; .] | 13 | 4 (30.8) | NA | 1.91 [0.62; 5.87], 0.2528 | |
| Country: China | 42 | 15 (35.7) | 5.3 [5.3; .] | 24 | 4 (16.7) | NA | 2.19 [0.72; 6.66], 0.1561 | 0.5616 |
| Country: Korea | 17 | 12 (70.6) | 0.5 [0.2; .] | 7 | 1 (14.3) | NA | 6.24 [0.81; 48.10], 0.0443 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3173 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 13 (52.0) | 5.3 [0.2; .] | 19 | 3 (15.8) | NA | 3.28 [0.92; 11.63], 0.0514 | 0.9984 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 15 (41.7) | NA | 14 | 2 (14.3) | NA | 3.77 [0.86; 16.53], 0.0585 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Vomiting

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 15 (24.6) | NA | 33 | 6 (18.2) | NA | 1.26 [0.48; 3.29], 0.6328 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 13 (26.5) | NA | 28 | 5 (17.9) | NA | 1.41 [0.50; 3.99], 0.5197 | 0.6356 |
| Age1: >=65 years | 12 | 2 (16.7) | NA | 5 | 1 (20.0) | NA | 0.75 [0.07; 8.39], 0.8158 | |
| Age2: <70 years | 57 | 14 (24.6) | NA | 30 | 5 (16.7) | NA | 1.39 [0.49; 3.89], 0.5328 | 0.6066 |
| Age2: >=70 years | 4 | 1 (25.0) | NA | 3 | 1 (33.3) | NA | 0.61 [0.04; 9.93], 0.7276 | |
| Gender: Male | 35 | 9 (25.7) | NA | 20 | 1 (5.0) | NA | 4.67 [0.58; 37.41], 0.1096 | 0.0855 |
| Gender: Female | 26 | 6 (23.1) | NA | 13 | 5 (38.5) | NA | 0.58 [0.18; 1.90], 0.3616 | |
| Country: China | 42 | 10 (23.8) | 10.1 [10.1; .] | 24 | 4 (16.7) | NA | 1.34 [0.41; 4.34], 0.6291 | 0.8924 |
| Country: Korea | 17 | 5 (29.4) | NA | 7 | 2 (28.6) | NA | 0.93 [0.18; 4.80], 0.9296 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 6 (24.0) | 10.1 [.; .] | 19 | 4 (21.1) | NA | 0.82 [0.22; 3.05], 0.7630 | 0.5316 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 9 (25.0) | NA | 14 | 2 (14.3) | NA | 1.97 [0.42; 9.11], 0.3783 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 28 (45.9) | 6.1 [1.4; .] | 33 | 14 (42.4) | 2.7 [1.6; .] | 1.01 [0.53; 1.94], 0.9642 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 24 (49.0) | 6.1 [1.3; .] | 28 | 13 (46.4) | 2.1 [1.5; .] | 1.00 [0.50; 1.98], 0.9999 | 0.6260 |
| Age1: >=65 years | 12 | 4 (33.3) | NA | 5 | 1 (20.0) | 2.7 [.; .] | 1.62 [0.18; 14.58], 0.6631 | |
| Age2: <70 years | 57 | 26 (45.6) | 6.1 [1.4; .] | 30 | 13 (43.3) | NA | 1.00 [0.51; 1.96], 0.9962 | 0.7322 |
| Age2: >=70 years | 4 | 2 (50.0) | NA | 3 | 1 (33.3) | 2.7 [.; .] | 1.27 [0.11; 14.07], 0.8473 | |
| Gender: Male | 35 | 16 (45.7) | 6.1 [1.4; .] | 20 | 6 (30.0) | 2.7 [2.7; .] | 1.28 [0.49; 3.33], 0.6164 | 0.3936 |
| Gender: Female | 26 | 12 (46.2) | NA | 13 | 8 (61.5) | 1.6 [0.8; .] | 0.79 [0.32; 1.93], 0.6043 | |
| Country: China | 42 | 15 (35.7) | 6.1 [2.9; .] | 24 | 11 (45.8) | 2.7 [1.5; 2.7] | 0.56 [0.24; 1.28], 0.1601 | 0.1207 |
| Country: Korea | 17 | 12 (70.6) | 1.0 [0.3; 2.0] | 7 | 2 (28.6) | NA | 3.11 [0.69; 13.95], 0.1177 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 1 (50.0) | NA | 1.00 [0.06; 15.99], 1.0000 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 9 (36.0) | NA | 19 | 5 (26.3) | 2.7 [.; .] | 1.09 [0.35; 3.39], 0.8848 | 0.5630 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 19 (52.8) | 6.1 [1.0; 6.1] | 14 | 9 (64.3) | 1.6 [0.6; .] | 0.81 [0.36; 1.82], 0.6136 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Fatigue

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 15 (24.6) | NA | 33 | 5 (15.2) | NA | 1.64 [0.59; 4.54], 0.3334 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 13 (26.5) | NA | 28 | 5 (17.9) | NA | 1.53 [0.54; 4.32], 0.4152 | 0.9903 |
| Age1: >=65 years | 12 | 2 (16.7) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4070 | |
| Age2: <70 years | 57 | 14 (24.6) | NA | 30 | 5 (16.7) | NA | 1.50 [0.54; 4.20], 0.4318 | 0.9921 |
| Age2: >=70 years | 4 | 1 (25.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | |
| Gender: Male | 35 | 8 (22.9) | NA | 20 | 2 (10.0) | NA | 2.07 [0.44; 9.86], 0.3493 | 0.6279 |
| Gender: Female | 26 | 7 (26.9) | NA | 13 | 3 (23.1) | NA | 1.35 [0.35; 5.21], 0.6652 | |
| Country: China | 42 | 7 (16.7) | NA | 24 | 3 (12.5) | NA | 1.15 [0.29; 4.58], 0.8478 | 0.7504 |
| Country: Korea | 17 | 7 (41.2) | NA | 7 | 1 (14.3) | NA | 3.15 [0.39; 25.63], 0.2569 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 1 (50.0) | NA | 1.41 [0.08; 23.57], 0.8084 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 7 (28.0) | NA | 19 | 1 (5.3) | NA | 5.60 [0.69; 45.53], 0.0693 | 0.1222 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 8 (22.2) | NA | 14 | 4 (28.6) | NA | 0.80 [0.24; 2.67], 0.7168 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 43 (70.5) | 1.0 [1.0; 2.2] | 33 | 13 (39.4) | NA | 2.20 [1.18; 4.10], 0.0107 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 34 (69.4) | 1.0 [1.0; 2.5] | 28 | 12 (42.9) | NA | 1.96 [1.02; 3.80], 0.0410 | 0.4325 |
| Age1: >=65 years | 12 | 9 (75.0) | 1.3 [0.9; 2.2] | 5 | 1 (20.0) | NA | 4.44 [0.56; 35.24], 0.1224 | |
| Age2: <70 years | 57 | 40 (70.2) | 1.0 [1.0; 2.5] | 30 | 13 (43.3) | NA | 1.97 [1.05; 3.69], 0.0310 | 0.9852 |
| Age2: >=70 years | 4 | 3 (75.0) | 1.8 [0.9; .] | 3 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1212 | |
| Gender: Male | 35 | 28 (80.0) | 1.0 [0.9; 1.2] | 20 | 8 (40.0) | NA | 2.64 [1.20; 5.83], 0.0124 | 0.6134 |
| Gender: Female | 26 | 15 (57.7) | 2.2 [1.0; 3.2] | 13 | 5 (38.5) | NA | 1.83 [0.66; 5.05], 0.2389 | |
| Country: China | 42 | 35 (83.3) | 1.0 [0.6; 1.0] | 24 | 10 (41.7) | NA | 2.85 [1.39; 5.82], 0.0027 | 0.3272 |
| Country: Korea | 17 | 7 (41.2) | 2.8 [1.9; .] | 7 | 1 (14.3) | NA | 3.34 [0.40; 27.68], 0.2378 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 2 (100.0) | 1.2 [1.0; 1.4] | 0.62 [0.05; 7.00], 0.6949 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 22 (88.0) | 1.0 [0.6; 1.4] | 19 | 6 (31.6) | NA | 3.48 [1.39; 8.74], 0.0047 | 0.1522 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 21 (58.3) | 1.8 [1.0; 4.6] | 14 | 7 (50.0) | 1.5 [0.9; .] | 1.38 [0.58; 3.27], 0.4588 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Blood bilirubin increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 10 (16.4) | NA | 33 | 2 (6.1) | NA | 2.41 [0.52; 11.10], 0.2432 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 7 (14.3) | NA | 28 | 2 (7.1) | NA | 1.71 [0.35; 8.33], 0.5046 | 0.9927 |
| Age1: >=65 years | 12 | 3 (25.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2797 | |
| Age2: <70 years | 57 | 9 (15.8) | NA | 30 | 2 (6.7) | NA | 2.13 [0.46; 9.96], 0.3242 | 0.9943 |
| Age2: >=70 years | 4 | 1 (25.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | |
| Gender: Male | 35 | 7 (20.0) | NA | 20 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0709 | 0.9936 |
| Gender: Female | 26 | 3 (11.5) | NA | 13 | 2 (15.4) | NA | 0.72 [0.12; 4.29], 0.7143 | |
| Country: China | 42 | 9 (21.4) | NA | 24 | 2 (8.3) | NA | 2.21 [0.47; 10.44], 0.3025 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 1 (5.9) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5211 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 4 (16.0) | NA | 19 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0907 | 0.9940 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 6 (16.7) | NA | 14 | 2 (14.3) | NA | 1.11 [0.22; 5.50], 0.9005 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Neutrophil count decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 20 (32.8) | NA | 33 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0025 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 18 (36.7) | 3.0 [2.8; .] | 28 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0023 | 0.9998 |
| Age1: >=65 years | 12 | 2 (16.7) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5186 | |
| Age2: <70 years | 57 | 20 (35.1) | 3.8 [2.8; .] | 30 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0028 | 0.9976 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 12 (34.3) | NA | 20 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0142 | 1.0000 |
| Gender: Female | 26 | 8 (30.8) | 3.8 [2.9; .] | 13 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0684 | |
| Country: China | 42 | 16 (38.1) | 3.8 [2.9; .] | 24 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0069 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 4 (23.5) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1985 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 13 (52.0) | 2.8 [1.9; .] | 19 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0046 | 0.9997 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 7 (19.4) | NA | 14 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1156 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Platelet count decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 10 (16.4) | NA | 33 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0456 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 9 (18.4) | NA | 28 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0502 | 0.9999 |
| Age1: >=65 years | 12 | 1 (8.3) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6171 | |
| Age2: <70 years | 57 | 9 (15.8) | NA | 30 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0634 | 0.9999 |
| Age2: >=70 years | 4 | 1 (25.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | |
| Gender: Male | 35 | 9 (25.7) | NA | 20 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0653 | 0.9997 |
| Gender: Female | 26 | 1 (3.8) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | |
| Country: China | 42 | 9 (21.4) | 6.2 [6.2; .] | 24 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0582 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 1 (5.9) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5211 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 6 (24.0) | NA | 19 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0586 | 0.9999 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 4 (11.1) | NA | 14 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3309 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - White blood cell count decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 26 (42.6) | 3.6 [1.5; .] | 33 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 21 (42.9) | 3.6 [1.5; .] | 28 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0002 | 1.0000 |
| Age1: >=65 years | 12 | 5 (41.7) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1756 | |
| Age2: <70 years | 57 | 25 (43.9) | 3.6 [1.5; .] | 30 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0001 | 0.9999 |
| Age2: >=70 years | 4 | 1 (25.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3865 | |
| Gender: Male | 35 | 17 (48.6) | NA | 20 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0008 | 0.9998 |
| Gender: Female | 26 | 9 (34.6) | 3.6 [2.9; .] | 13 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0358 | |
| Country: China | 42 | 24 (57.1) | 1.5 [1.4; 3.6] | 24 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], <.0001 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 2 (11.8) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4041 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 14 (56.0) | 1.9 [1.0; .] | 19 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0007 | 0.9998 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 12 (33.3) | NA | 14 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0196 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 24 (39.3) | NA | 33 | 17 (51.5) | 1.6 [1.1; .] | 0.68 [0.36; 1.29], 0.2359 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 20 (40.8) | NA | 28 | 15 (53.6) | 1.4 [1.1; .] | 0.67 [0.34; 1.30], 0.2330 | 0.6022 |
| Age1: >=65 years | 12 | 4 (33.3) | NA | 5 | 2 (40.0) | NA | 1.19 [0.13; 10.66], 0.8772 | |
| Age2: <70 years | 57 | 22 (38.6) | NA | 30 | 16 (53.3) | 1.6 [1.1; .] | 0.64 [0.33; 1.24], 0.1873 | 0.5805 |
| Age2: >=70 years | 4 | 2 (50.0) | NA | 3 | 1 (33.3) | NA | 1.27 [0.11; 14.07], 0.8473 | |
| Gender: Male | 35 | 10 (28.6) | NA | 20 | 10 (50.0) | NA | 0.46 [0.19; 1.14], 0.0867 | 0.2171 |
| Gender: Female | 26 | 14 (53.8) | 1.9 [1.2; .] | 13 | 7 (53.8) | 1.6 [1.0; .] | 1.04 [0.42; 2.57], 0.9378 | |
| Country: China | 42 | 10 (23.8) | NA | 24 | 11 (45.8) | NA | 0.40 [0.17; 0.93], 0.0285 | 0.1402 |
| Country: Korea | 17 | 12 (70.6) | 1.0 [0.4; .] | 7 | 4 (57.1) | NA | 1.75 [0.49; 6.21], 0.3806 | |
| Country: Thailand | 2 | 2 (100.0) | 1.1 [0.8; 1.3] | 2 | 2 (100.0) | 1.2 [1.0; 1.4] | 2.56 [0.23; 29.12], 0.4328 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 10 (40.0) | NA | 19 | 10 (52.6) | NA | 0.65 [0.26; 1.60], 0.3425 | 0.8051 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 14 (38.9) | NA | 14 | 7 (50.0) | 1.6 [1.0; .] | 0.75 [0.30; 1.87], 0.5377 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 20 (32.8) | NA | 33 | 7 (21.2) | NA | 1.90 [0.76; 4.74], 0.1599 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 17 (34.7) | NA | 28 | 6 (21.4) | NA | 1.77 [0.70; 4.50], 0.2215 | 0.9894 |
| Age1: >=65 years | 12 | 3 (25.0) | NA | 5 | 1 (20.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2950 | |
| Age2: <70 years | 57 | 19 (33.3) | NA | 30 | 7 (23.3) | NA | 1.75 [0.70; 4.39], 0.2262 | 0.9909 |
| Age2: >=70 years | 4 | 1 (25.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3865 | |
| Gender: Male | 35 | 7 (20.0) | NA | 20 | 2 (10.0) | NA | 3.95 [0.49; 32.08], 0.1654 | 0.4399 |
| Gender: Female | 26 | 13 (50.0) | 2.3 [1.2; .] | 13 | 5 (38.5) | NA | 1.54 [0.55; 4.32], 0.4104 | |
| Country: China | 42 | 7 (16.7) | NA | 24 | 4 (16.7) | NA | 0.98 [0.29; 3.34], 0.9699 | 0.2989 |
| Country: Korea | 17 | 11 (64.7) | 1.0 [0.4; .] | 7 | 2 (28.6) | NA | 5.41 [0.70; 42.09], 0.0703 | |
| Country: Thailand | 2 | 2 (100.0) | 1.1 [0.8; 1.3] | 2 | 1 (50.0) | NA | 2.56 [0.23; 29.12], 0.4328 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 8 (32.0) | NA | 19 | 3 (15.8) | NA | 2.96 [0.63; 13.96], 0.1511 | 0.3902 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 12 (33.3) | NA | 14 | 4 (28.6) | NA | 1.32 [0.43; 4.11], 0.6266 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 10 (16.4) | NA | 33 | 5 (15.2) | NA | 0.87 [0.29; 2.60], 0.8029 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 8 (16.3) | NA | 28 | 5 (17.9) | NA | 0.72 [0.23; 2.26], 0.5675 | 0.9912 |
| Age1: >=65 years | 12 | 2 (16.7) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4070 | |
| Age2: <70 years | 57 | 10 (17.5) | NA | 30 | 5 (16.7) | NA | 0.84 [0.28; 2.50], 0.7510 | 1.0000 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 2 (5.7) | NA | 20 | 2 (10.0) | NA | 0.36 [0.04; 2.97], 0.3216 | 0.4545 |
| Gender: Female | 26 | 8 (30.8) | NA | 13 | 3 (23.1) | NA | 1.15 [0.30; 4.37], 0.8426 | |
| Country: China | 42 | 5 (11.9) | NA | 24 | 4 (16.7) | NA | 0.43 [0.10; 1.82], 0.2367 | 0.7512 |
| Country: Korea | 17 | 4 (23.5) | NA | 7 | 1 (14.3) | NA | 1.41 [0.16; 12.66], 0.7599 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3173 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 3 (12.0) | NA | 19 | 2 (10.5) | NA | 1.01 [0.17; 6.11], 0.9875 | 0.9421 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 7 (19.4) | NA | 14 | 3 (21.4) | NA | 0.75 [0.19; 2.92], 0.6745 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 12 (19.7) | NA | 33 | 8 (24.2) | 3.6 [3.6; .] | 0.57 [0.23; 1.42], 0.2196 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 10 (20.4) | NA | 28 | 7 (25.0) | 3.6 [3.6; .] | 0.60 [0.23; 1.62], 0.3107 | 0.9145 |
| Age1: >=65 years | 12 | 2 (16.7) | NA | 5 | 1 (20.0) | NA | 0.37 [0.02; 5.98], 0.4683 | |
| Age2: <70 years | 57 | 12 (21.1) | NA | 30 | 7 (23.3) | 3.6 [3.6; .] | 0.63 [0.24; 1.64], 0.3380 | 0.9898 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 1 (33.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2482 | |
| Gender: Male | 35 | 3 (8.6) | NA | 20 | 5 (25.0) | 3.6 [.; .] | 0.14 [0.02; 0.79], 0.0112 | 0.0732 |
| Gender: Female | 26 | 9 (34.6) | NA | 13 | 3 (23.1) | NA | 1.33 [0.36; 4.96], 0.6708 | |
| Country: China | 42 | 6 (14.3) | NA | 24 | 5 (20.8) | NA | 0.48 [0.14; 1.64], 0.2352 | 0.9990 |
| Country: Korea | 17 | 5 (29.4) | NA | 7 | 3 (42.9) | 3.6 [0.1; .] | 0.50 [0.12; 2.13], 0.3421 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3173 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 3 (12.0) | NA | 19 | 4 (21.1) | NA | 0.45 [0.10; 2.03], 0.2862 | 0.3203 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 9 (25.0) | NA | 14 | 4 (28.6) | 3.6 [3.6; .] | 0.76 [0.23; 2.48], 0.6456 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 28 (45.9) | 4.3 [1.4; .] | 33 | 6 (18.2) | NA | 2.57 [1.06; 6.20], 0.0300 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 21 (42.9) | 4.3 [1.4; .] | 28 | 6 (21.4) | NA | 1.99 [0.80; 4.93], 0.1307 | 0.9913 |
| Age1: >=65 years | 12 | 7 (58.3) | 1.4 [1.0; .] | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0801 | |
| Age2: <70 years | 57 | 26 (45.6) | 4.3 [1.4; .] | 30 | 6 (20.0) | NA | 2.33 [0.96; 5.67], 0.0542 | 0.9897 |
| Age2: >=70 years | 4 | 2 (50.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2807 | |
| Gender: Male | 35 | 20 (57.1) | 1.9 [1.4; .] | 20 | 4 (20.0) | NA | 2.82 [0.96; 8.26], 0.0489 | 0.7475 |
| Gender: Female | 26 | 8 (30.8) | NA | 13 | 2 (15.4) | NA | 2.05 [0.44; 9.65], 0.3538 | |
| Country: China | 42 | 23 (54.8) | 1.6 [1.4; .] | 24 | 4 (16.7) | NA | 3.60 [1.24; 10.45], 0.0118 | 0.1083 |
| Country: Korea | 17 | 4 (23.5) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2476 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 2 (100.0) | 0.7 [0.5; 1.0] | 0.39 [0.03; 4.44], 0.4328 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 12 (48.0) | NA | 19 | 2 (10.5) | NA | 4.66 [1.04; 20.87], 0.0265 | 0.2741 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 16 (44.4) | 4.3 [1.4; .] | 14 | 4 (28.6) | NA | 1.66 [0.55; 4.99], 0.3639 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 20 (32.8) | 9.3 [3.5; .] | 33 | 6 (18.2) | NA | 1.43 [0.57; 3.60], 0.4495 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 15 (30.6) | 9.3 [9.3; .] | 28 | 6 (21.4) | NA | 1.15 [0.44; 3.02], 0.7707 | 0.9889 |
| Age1: >=65 years | 12 | 5 (41.7) | 3.5 [2.4; .] | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2492 | |
| Age2: <70 years | 57 | 18 (31.6) | 9.3 [3.5; .] | 30 | 6 (20.0) | NA | 1.26 [0.49; 3.23], 0.6239 | 0.9911 |
| Age2: >=70 years | 4 | 2 (50.0) | 2.4 [1.4; .] | 3 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3173 | |
| Gender: Male | 35 | 14 (40.0) | 9.3 [2.4; .] | 20 | 4 (20.0) | NA | 1.37 [0.44; 4.29], 0.5825 | 0.9426 |
| Gender: Female | 26 | 6 (23.1) | NA | 13 | 2 (15.4) | NA | 1.45 [0.29; 7.19], 0.6465 | |
| Country: China | 42 | 18 (42.9) | 3.5 [2.4; 9.3] | 24 | 4 (16.7) | NA | 2.07 [0.68; 6.24], 0.1887 | 0.1638 |
| Country: Korea | 17 | 1 (5.9) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6056 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 2 (100.0) | 0.7 [0.5; 1.0] | 0.00 [0.00; .], 0.0896 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 9 (36.0) | NA | 19 | 2 (10.5) | NA | 3.26 [0.70; 15.11], 0.1104 | 0.2431 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 11 (30.6) | 9.3 [3.3; .] | 14 | 4 (28.6) | NA | 0.79 [0.25; 2.54], 0.6947 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 18 (29.5) | NA | 33 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0023 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 14 (28.6) | NA | 28 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0042 | 1.0000 |
| Age1: >=65 years | 12 | 4 (33.3) | 4.0 [4.0; .] | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2874 | |
| Age2: <70 years | 57 | 17 (29.8) | NA | 30 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0032 | 0.9999 |
| Age2: >=70 years | 4 | 1 (25.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | |
| Gender: Male | 35 | 13 (37.1) | 4.3 [4.0; .] | 20 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0115 | 0.9998 |
| Gender: Female | 26 | 5 (19.2) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1017 | |
| Country: China | 42 | 14 (33.3) | NA | 24 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0047 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 3 (17.6) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2747 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3173 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 6 (24.0) | NA | 19 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0416 | 0.9998 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 12 (33.3) | 4.3 [4.0; .] | 14 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0160 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 42 (68.9) | 1.1 [0.4; 1.3] | 33 | 18 (54.5) | 2.2 [1.5; 5.1] | 1.66 [0.93; 2.96], 0.0833 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 36 (73.5) | 1.0 [0.3; 1.3] | 28 | 14 (50.0) | 5.1 [1.5; 5.1] | 2.07 [1.09; 3.91], 0.0229 | 0.1037 |
| Age1: >=65 years | 12 | 6 (50.0) | NA | 5 | 4 (80.0) | 1.3 [0.0; .] | 0.59 [0.15; 2.35], 0.4465 | |
| Age2: <70 years | 57 | 40 (70.2) | 1.1 [0.4; 1.3] | 30 | 16 (53.3) | 2.2 [1.5; 5.1] | 1.84 [1.00; 3.39], 0.0484 | 0.2550 |
| Age2: >=70 years | 4 | 2 (50.0) | NA | 3 | 2 (66.7) | 0.4 [0.0; .] | 0.54 [0.07; 3.91], 0.5341 | |
| Gender: Male | 35 | 22 (62.9) | 1.3 [0.3; 5.3] | 20 | 7 (35.0) | 5.1 [1.5; 5.1] | 2.30 [0.92; 5.70], 0.0653 | 0.2262 |
| Gender: Female | 26 | 20 (76.9) | 0.5 [0.3; 1.2] | 13 | 11 (84.6) | 1.3 [0.8; 1.8] | 1.27 [0.59; 2.72], 0.5350 | |
| Country: China | 42 | 25 (59.5) | 1.3 [0.4; .] | 24 | 10 (41.7) | NA | 1.58 [0.75; 3.30], 0.2217 | 0.8941 |
| Country: Korea | 17 | 16 (94.1) | 0.3 [0.2; 0.9] | 7 | 7 (100.0) | 1.5 [0.4; 5.1] | 2.28 [0.75; 6.94], 0.1364 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 1 (50.0) | NA | 1.00 [0.06; 15.99], 1.0000 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 16 (64.0) | 1.1 [0.2; 5.3] | 19 | 9 (47.4) | NA | 1.78 [0.72; 4.37], 0.2040 | 0.6699 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 26 (72.2) | 1.0 [0.3; 1.3] | 14 | 9 (64.3) | 1.6 [0.8; 5.1] | 1.50 [0.70; 3.20], 0.2947 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Nausea

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 28 (45.9) | 5.3 [1.3; .] | 33 | 5 (15.2) | NA | 3.47 [1.34; 9.00], 0.0064 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 24 (49.0) | 5.3 [1.2; .] | 28 | 4 (14.3) | NA | 4.19 [1.45; 12.08], 0.0040 | 0.3848 |
| Age1: >=65 years | 12 | 4 (33.3) | NA | 5 | 1 (20.0) | NA | 1.56 [0.17; 14.01], 0.6872 | |
| Age2: <70 years | 57 | 27 (47.4) | 5.3 [1.2; .] | 30 | 4 (13.3) | NA | 4.27 [1.49; 12.20], 0.0032 | 0.1600 |
| Age2: >=70 years | 4 | 1 (25.0) | NA | 3 | 1 (33.3) | NA | 0.61 [0.04; 9.93], 0.7276 | |
| Gender: Male | 35 | 15 (42.9) | 5.3 [1.1; .] | 20 | 1 (5.0) | NA | 9.48 [1.25; 71.89], 0.0078 | 0.1562 |
| Gender: Female | 26 | 13 (50.0) | 2.1 [1.1; .] | 13 | 4 (30.8) | NA | 1.91 [0.62; 5.87], 0.2528 | |
| Country: China | 42 | 15 (35.7) | 5.3 [5.3; .] | 24 | 4 (16.7) | NA | 2.19 [0.72; 6.66], 0.1561 | 0.5616 |
| Country: Korea | 17 | 12 (70.6) | 0.5 [0.2; .] | 7 | 1 (14.3) | NA | 6.24 [0.81; 48.10], 0.0443 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3173 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 13 (52.0) | 5.3 [0.2; .] | 19 | 3 (15.8) | NA | 3.28 [0.92; 11.63], 0.0514 | 0.9984 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 15 (41.7) | NA | 14 | 2 (14.3) | NA | 3.77 [0.86; 16.53], 0.0585 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Vomiting

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 15 (24.6) | NA | 33 | 6 (18.2) | NA | 1.26 [0.48; 3.29], 0.6328 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 13 (26.5) | NA | 28 | 5 (17.9) | NA | 1.41 [0.50; 3.99], 0.5197 | 0.6356 |
| Age1: >=65 years | 12 | 2 (16.7) | NA | 5 | 1 (20.0) | NA | 0.75 [0.07; 8.39], 0.8158 | |
| Age2: <70 years | 57 | 14 (24.6) | NA | 30 | 5 (16.7) | NA | 1.39 [0.49; 3.89], 0.5328 | 0.6066 |
| Age2: >=70 years | 4 | 1 (25.0) | NA | 3 | 1 (33.3) | NA | 0.61 [0.04; 9.93], 0.7276 | |
| Gender: Male | 35 | 9 (25.7) | NA | 20 | 1 (5.0) | NA | 4.67 [0.58; 37.41], 0.1096 | 0.0855 |
| Gender: Female | 26 | 6 (23.1) | NA | 13 | 5 (38.5) | NA | 0.58 [0.18; 1.90], 0.3616 | |
| Country: China | 42 | 10 (23.8) | 10.1 [10.1; .] | 24 | 4 (16.7) | NA | 1.34 [0.41; 4.34], 0.6291 | 0.8924 |
| Country: Korea | 17 | 5 (29.4) | NA | 7 | 2 (28.6) | NA | 0.93 [0.18; 4.80], 0.9296 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 6 (24.0) | 10.1 [.; .] | 19 | 4 (21.1) | NA | 0.82 [0.22; 3.05], 0.7630 | 0.5316 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 9 (25.0) | NA | 14 | 2 (14.3) | NA | 1.97 [0.42; 9.11], 0.3783 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 28 (45.9) | 6.1 [1.4; .] | 33 | 14 (42.4) | 2.7 [1.8; .] | 1.02 [0.53; 1.96], 0.9452 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 24 (49.0) | 6.1 [1.3; .] | 28 | 13 (46.4) | 2.1 [1.5; .] | 1.01 [0.51; 2.01], 0.9720 | 0.6397 |
| Age1: >=65 years | 12 | 4 (33.3) | NA | 5 | 1 (20.0) | 2.7 [.; .] | 1.62 [0.18; 14.58], 0.6631 | |
| Age2: <70 years | 57 | 26 (45.6) | 6.1 [1.4; .] | 30 | 13 (43.3) | NA | 1.01 [0.51; 1.97], 0.9848 | 0.7382 |
| Age2: >=70 years | 4 | 2 (50.0) | NA | 3 | 1 (33.3) | 2.7 [.; .] | 1.27 [0.11; 14.07], 0.8473 | |
| Gender: Male | 35 | 16 (45.7) | 6.1 [1.4; .] | 20 | 6 (30.0) | 2.7 [2.7; .] | 1.28 [0.49; 3.33], 0.6164 | 0.4180 |
| Gender: Female | 26 | 12 (46.2) | NA | 13 | 8 (61.5) | 1.8 [0.8; .] | 0.80 [0.33; 1.96], 0.6219 | |
| Country: China | 42 | 15 (35.7) | 6.1 [2.9; .] | 24 | 11 (45.8) | 2.7 [1.6; 2.7] | 0.57 [0.25; 1.30], 0.1750 | 0.1274 |
| Country: Korea | 17 | 12 (70.6) | 1.0 [0.3; 2.0] | 7 | 2 (28.6) | NA | 3.11 [0.69; 13.95], 0.1177 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 1 (50.0) | NA | 1.00 [0.06; 15.99], 1.0000 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 9 (36.0) | NA | 19 | 5 (26.3) | 2.7 [.; .] | 1.09 [0.35; 3.39], 0.8848 | 0.6052 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 19 (52.8) | 6.1 [1.0; 6.1] | 14 | 9 (64.3) | 1.8 [0.6; .] | 0.84 [0.38; 1.88], 0.6754 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Fatigue

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 14 (23.0) | NA | 33 | 5 (15.2) | NA | 1.51 [0.54; 4.21], 0.4287 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 12 (24.5) | NA | 28 | 5 (17.9) | NA | 1.39 [0.49; 3.96], 0.5378 | 0.9904 |
| Age1: >=65 years | 12 | 2 (16.7) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4070 | |
| Age2: <70 years | 57 | 13 (22.8) | NA | 30 | 5 (16.7) | NA | 1.37 [0.49; 3.88], 0.5464 | 0.9922 |
| Age2: >=70 years | 4 | 1 (25.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | |
| Gender: Male | 35 | 8 (22.9) | NA | 20 | 2 (10.0) | NA | 2.07 [0.44; 9.86], 0.3493 | 0.5173 |
| Gender: Female | 26 | 6 (23.1) | NA | 13 | 3 (23.1) | NA | 1.12 [0.28; 4.47], 0.8752 | |
| Country: China | 42 | 7 (16.7) | NA | 24 | 3 (12.5) | NA | 1.15 [0.29; 4.58], 0.8478 | 0.7685 |
| Country: Korea | 17 | 7 (41.2) | NA | 7 | 1 (14.3) | NA | 3.15 [0.39; 25.63], 0.2569 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 1 (50.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.3173 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 7 (28.0) | NA | 19 | 1 (5.3) | NA | 5.60 [0.69; 45.53], 0.0693 | 0.0984 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 7 (19.4) | NA | 14 | 4 (28.6) | NA | 0.68 [0.20; 2.33], 0.5383 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 42 (68.9) | 1.2 [1.0; 2.5] | 33 | 12 (36.4) | NA | 2.24 [1.18; 4.26], 0.0117 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 33 (67.3) | 1.0 [1.0; 3.6] | 28 | 11 (39.3) | NA | 2.04 [1.03; 4.05], 0.0363 | 0.5428 |
| Age1: >=65 years | 12 | 9 (75.0) | 1.3 [0.9; 4.0] | 5 | 1 (20.0) | NA | 3.73 [0.47; 29.93], 0.1830 | |
| Age2: <70 years | 57 | 39 (68.4) | 1.0 [1.0; 3.6] | 30 | 12 (40.0) | NA | 2.01 [1.05; 3.85], 0.0312 | 0.9861 |
| Age2: >=70 years | 4 | 3 (75.0) | 1.8 [0.9; .] | 3 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1212 | |
| Gender: Male | 35 | 28 (80.0) | 1.0 [0.9; 1.2] | 20 | 7 (35.0) | NA | 2.95 [1.28; 6.80], 0.0081 | 0.4627 |
| Gender: Female | 26 | 14 (53.8) | 2.2 [1.8; 3.6] | 13 | 5 (38.5) | NA | 1.67 [0.60; 4.64], 0.3243 | |
| Country: China | 42 | 34 (81.0) | 1.0 [0.6; 1.2] | 24 | 9 (37.5) | NA | 3.03 [1.44; 6.39], 0.0022 | 0.3173 |
| Country: Korea | 17 | 7 (41.2) | 4.0 [3.9; .] | 7 | 1 (14.3) | NA | 3.38 [0.41; 28.06], 0.2322 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 2 (100.0) | 1.2 [1.0; 1.4] | 0.62 [0.05; 7.00], 0.6949 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 22 (88.0) | 1.0 [0.6; 1.9] | 19 | 6 (31.6) | NA | 3.27 [1.30; 8.22], 0.0077 | 0.2566 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 20 (55.6) | 2.5 [1.0; 4.6] | 14 | 6 (42.9) | NA | 1.55 [0.62; 3.87], 0.3462 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Neutrophil count decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 18 (29.5) | NA | 33 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0056 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 17 (34.7) | 3.9 [2.9; .] | 28 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0049 | 0.9997 |
| Age1: >=65 years | 12 | 1 (8.3) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5186 | |
| Age2: <70 years | 57 | 18 (31.6) | NA | 30 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0061 | 0.9977 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 12 (34.3) | NA | 20 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0216 | 0.9999 |
| Gender: Female | 26 | 6 (23.1) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1128 | |
| Country: China | 42 | 14 (33.3) | NA | 24 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0146 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 4 (23.5) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2208 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 12 (48.0) | 3.9 [2.4; .] | 19 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0164 | 0.9997 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 6 (16.7) | NA | 14 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1329 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - White blood cell count decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 23 (37.7) | 4.0 [2.9; .] | 33 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0004 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 18 (36.7) | 3.6 [2.3; .] | 28 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0010 | 1.0000 |
| Age1: >=65 years | 12 | 5 (41.7) | 4.0 [1.4; .] | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2204 | |
| Age2: <70 years | 57 | 22 (38.6) | 4.0 [2.3; .] | 30 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0006 | 0.9999 |
| Age2: >=70 years | 4 | 1 (25.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3865 | |
| Gender: Male | 35 | 15 (42.9) | 4.0 [1.4; .] | 20 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0027 | 0.9999 |
| Gender: Female | 26 | 8 (30.8) | 3.6 [2.9; .] | 13 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0560 | |
| Country: China | 42 | 22 (52.4) | 2.3 [1.4; .] | 24 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0002 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 1 (5.9) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5637 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 12 (48.0) | 3.6 [1.4; .] | 19 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0028 | 0.9999 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 11 (30.6) | 4.0 [2.9; .] | 14 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0276 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 24 (39.3) | NA | 33 | 14 (42.4) | NA | 0.84 [0.43; 1.62], 0.5952 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 20 (40.8) | NA | 28 | 13 (46.4) | NA | 0.80 [0.40; 1.62], 0.5392 | 0.6008 |
| Age1: >=65 years | 12 | 4 (33.3) | NA | 5 | 1 (20.0) | NA | 1.47 [0.16; 13.21], 0.7266 | |
| Age2: <70 years | 57 | 22 (38.6) | NA | 30 | 13 (43.3) | NA | 0.80 [0.40; 1.60], 0.5329 | 0.7076 |
| Age2: >=70 years | 4 | 2 (50.0) | NA | 3 | 1 (33.3) | NA | 1.27 [0.11; 14.07], 0.8473 | |
| Gender: Male | 35 | 10 (28.6) | NA | 20 | 7 (35.0) | NA | 0.67 [0.25; 1.77], 0.4177 | 0.5277 |
| Gender: Female | 26 | 14 (53.8) | 1.9 [1.2; .] | 13 | 7 (53.8) | 1.6 [1.0; .] | 1.03 [0.41; 2.55], 0.9545 | |
| Country: China | 42 | 10 (23.8) | NA | 24 | 9 (37.5) | NA | 0.52 [0.21; 1.28], 0.1458 | 0.2154 |
| Country: Korea | 17 | 12 (70.6) | 1.0 [0.5; .] | 7 | 3 (42.9) | NA | 2.02 [0.57; 7.18], 0.2674 | |
| Country: Thailand | 2 | 2 (100.0) | 1.1 [0.8; 1.3] | 2 | 2 (100.0) | 1.2 [1.0; 1.4] | 2.56 [0.23; 29.12], 0.4328 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 10 (40.0) | NA | 19 | 7 (36.8) | NA | 0.92 [0.35; 2.44], 0.8744 | 0.7584 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 14 (38.9) | NA | 14 | 7 (50.0) | 1.6 [1.0; .] | 0.75 [0.30; 1.87], 0.5377 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 19 (31.1) | NA | 33 | 6 (18.2) | NA | 1.84 [0.73; 4.60], 0.1882 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 16 (32.7) | NA | 28 | 6 (21.4) | NA | 1.64 [0.64; 4.20], 0.2944 | 0.9925 |
| Age1: >=65 years | 12 | 3 (25.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2417 | |
| Age2: <70 years | 57 | 18 (31.6) | NA | 30 | 6 (20.0) | NA | 1.69 [0.67; 4.25], 0.2624 | 0.9911 |
| Age2: >=70 years | 4 | 1 (25.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3865 | |
| Gender: Male | 35 | 7 (20.0) | NA | 20 | 1 (5.0) | NA | 4.14 [0.51; 33.67], 0.1493 | 0.3675 |
| Gender: Female | 26 | 12 (46.2) | NA | 13 | 5 (38.5) | NA | 1.38 [0.48; 3.92], 0.5451 | |
| Country: China | 42 | 7 (16.7) | NA | 24 | 4 (16.7) | NA | 0.98 [0.29; 3.34], 0.9699 | 0.3022 |
| Country: Korea | 17 | 10 (58.8) | 1.2 [0.5; .] | 7 | 1 (14.3) | NA | 5.39 [0.69; 42.23], 0.0723 | |
| Country: Thailand | 2 | 2 (100.0) | 1.1 [0.8; 1.3] | 2 | 1 (50.0) | NA | 2.56 [0.23; 29.12], 0.4328 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 7 (28.0) | NA | 19 | 2 (10.5) | NA | 2.62 [0.54; 12.64], 0.2141 | 0.4679 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 12 (33.3) | NA | 14 | 4 (28.6) | NA | 1.32 [0.43; 4.11], 0.6266 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 10 (16.4) | NA | 33 | 5 (15.2) | NA | 0.87 [0.29; 2.60], 0.8029 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 8 (16.3) | NA | 28 | 5 (17.9) | NA | 0.72 [0.23; 2.26], 0.5675 | 0.9912 |
| Age1: >=65 years | 12 | 2 (16.7) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4070 | |
| Age2: <70 years | 57 | 10 (17.5) | NA | 30 | 5 (16.7) | NA | 0.84 [0.28; 2.50], 0.7510 | 1.0000 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 2 (5.7) | NA | 20 | 2 (10.0) | NA | 0.36 [0.04; 2.97], 0.3216 | 0.4545 |
| Gender: Female | 26 | 8 (30.8) | NA | 13 | 3 (23.1) | NA | 1.15 [0.30; 4.37], 0.8426 | |
| Country: China | 42 | 5 (11.9) | NA | 24 | 4 (16.7) | NA | 0.43 [0.10; 1.82], 0.2367 | 0.7512 |
| Country: Korea | 17 | 4 (23.5) | NA | 7 | 1 (14.3) | NA | 1.41 [0.16; 12.66], 0.7599 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3173 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 3 (12.0) | NA | 19 | 2 (10.5) | NA | 1.01 [0.17; 6.11], 0.9875 | 0.9421 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 7 (19.4) | NA | 14 | 3 (21.4) | NA | 0.75 [0.19; 2.92], 0.6745 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 17 (27.9) | NA | 33 | 5 (15.2) | NA | 1.57 [0.57; 4.30], 0.3774 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 12 (24.5) | NA | 28 | 5 (17.9) | NA | 1.13 [0.39; 3.29], 0.8215 | 0.9897 |
| Age1: >=65 years | 12 | 5 (41.7) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1929 | |
| Age2: <70 years | 57 | 17 (29.8) | NA | 30 | 5 (16.7) | NA | 1.53 [0.56; 4.21], 0.4015 | 0.9999 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 11 (31.4) | NA | 20 | 2 (10.0) | NA | 2.49 [0.54; 11.43], 0.2262 | 0.3412 |
| Gender: Female | 26 | 6 (23.1) | NA | 13 | 3 (23.1) | NA | 0.97 [0.24; 3.90], 0.9715 | |
| Country: China | 42 | 9 (21.4) | NA | 24 | 3 (12.5) | NA | 1.49 [0.40; 5.57], 0.5546 | 0.8429 |
| Country: Korea | 17 | 7 (41.2) | 6.1 [1.9; .] | 7 | 1 (14.3) | NA | 2.31 [0.28; 19.33], 0.4251 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 1 (50.0) | NA | 0.71 [0.04; 11.79], 0.8084 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 6 (24.0) | NA | 19 | 2 (10.5) | NA | 2.15 [0.43; 10.68], 0.3379 | 0.7664 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 11 (30.6) | 6.1 [2.8; .] | 14 | 3 (21.4) | NA | 1.22 [0.33; 4.43], 0.7667 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 10 (16.4) | NA | 33 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0428 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 8 (16.3) | NA | 28 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0647 | 1.0000 |
| Age1: >=65 years | 12 | 2 (16.7) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4697 | |
| Age2: <70 years | 57 | 10 (17.5) | NA | 30 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0451 | 0.9984 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 9 (25.7) | NA | 20 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.0545 | 0.9997 |
| Gender: Female | 26 | 1 (3.8) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4902 | |
| Country: China | 42 | 5 (11.9) | NA | 24 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1393 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 4 (23.5) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3219 | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3173 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 3 (12.0) | NA | 19 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1774 | 0.9999 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 7 (19.4) | NA | 14 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.1388 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 17 (27.9) | 6.9 [3.8; .] | 33 | 4 (12.1) | NA | 1.80 [0.59; 5.44], 0.2927 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 15 (30.6) | 6.9 [3.2; .] | 28 | 4 (14.3) | NA | 1.78 [0.58; 5.46], 0.3074 | 0.9911 |
| Age1: >=65 years | 12 | 2 (16.7) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.6171 | |
| Age2: <70 years | 57 | 17 (29.8) | 6.9 [3.8; .] | 30 | 4 (13.3) | NA | 1.76 [0.58; 5.33], 0.3108 | 0.9999 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 11 (31.4) | 6.9 [2.8; .] | 20 | 2 (10.0) | NA | 2.45 [0.53; 11.29], 0.2339 | 0.5904 |
| Gender: Female | 26 | 6 (23.1) | NA | 13 | 2 (15.4) | NA | 1.12 [0.22; 5.75], 0.8876 | |
| Country: China | 42 | 13 (31.0) | 6.9 [3.8; 6.9] | 24 | 4 (16.7) | NA | 1.37 [0.43; 4.37], 0.5928 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 4 (23.5) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.2017 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 9 (36.0) | NA | 19 | 1 (5.3) | NA | 5.21 [0.64; 42.26], 0.0854 | 0.1283 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 8 (22.2) | 6.9 [6.9; .] | 14 | 3 (21.4) | NA | 0.82 [0.21; 3.20], 0.7794 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE
Blood and lymphatic system disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 0 (0.0) | NA | 33 | 1 (3.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1740 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 0 (0.0) | NA | 28 | 1 (3.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 0.9995 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age2: <70 years | 57 | 0 (0.0) | NA | 30 | 1 (3.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1681 | 0.9996 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 0 (0.0) | NA | 20 | 1 (5.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 0.9993 |
| Gender: Female | 26 | 0 (0.0) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: China | 42 | 0 (0.0) | NA | 24 | 1 (4.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 1 (5.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2513 | 0.9993 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 0 (0.0) | NA | 14 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE
Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 0 (0.0) | NA | 33 | 1 (3.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1740 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 0 (0.0) | NA | 28 | 1 (3.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 0.9995 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age2: <70 years | 57 | 0 (0.0) | NA | 30 | 1 (3.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1681 | 0.9996 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 0 (0.0) | NA | 20 | 1 (5.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 0.9993 |
| Gender: Female | 26 | 0 (0.0) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: China | 42 | 0 (0.0) | NA | 24 | 1 (4.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 1 (5.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2513 | 0.9993 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 0 (0.0) | NA | 14 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE
Gastrointestinal disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 2 (3.3) | NA | 33 | 2 (6.1) | NA | 0.52 [0.07; 3.69], 0.5043 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 2 (4.1) | NA | 28 | 2 (7.1) | NA | 0.56 [0.08; 3.97], 0.5543 | 0.9999 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age2: <70 years | 57 | 2 (3.5) | NA | 30 | 2 (6.7) | NA | 0.51 [0.07; 3.61], 0.4889 | 0.9999 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 0 (0.0) | NA | 20 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9999 |
| Gender: Female | 26 | 2 (7.7) | NA | 13 | 2 (15.4) | NA | 0.51 [0.07; 3.61], 0.4913 | |
| Country: China | 42 | 2 (4.8) | NA | 24 | 1 (4.2) | NA | 1.08 [0.10; 11.97], 0.9482 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 1 (14.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1191 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 1 (5.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2513 | 0.9959 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 2 (5.6) | NA | 14 | 1 (7.1) | NA | 0.78 [0.07; 8.59], 0.8377 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE
Gastrointestinal disorders - Ascites

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 0 (0.0) | NA | 33 | 1 (3.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1740 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 0 (0.0) | NA | 28 | 1 (3.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 0.9995 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age2: <70 years | 57 | 0 (0.0) | NA | 30 | 1 (3.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1681 | 0.9996 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 0 (0.0) | NA | 20 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9995 |
| Gender: Female | 26 | 0 (0.0) | NA | 13 | 1 (7.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1573 | |
| Country: China | 42 | 0 (0.0) | NA | 24 | 0 (0.0) | NA | NA | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 1 (14.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1191 | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 1 (5.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2513 | 0.9993 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 0 (0.0) | NA | 14 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE
Gastrointestinal disorders - Intestinal obstruction

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 0 (0.0) | NA | 33 | 1 (3.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1290 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 0 (0.0) | NA | 28 | 1 (3.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1522 | 0.9996 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age2: <70 years | 57 | 0 (0.0) | NA | 30 | 1 (3.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1266 | 0.9997 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 0 (0.0) | NA | 20 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9993 |
| Gender: Female | 26 | 0 (0.0) | NA | 13 | 1 (7.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1473 | |
| Country: China | 42 | 0 (0.0) | NA | 24 | 1 (4.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1456 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9994 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 0 (0.0) | NA | 14 | 1 (7.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1044 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE
Gastrointestinal disorders - Intestinal stenosis

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 1 (1.6) | NA | 33 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4620 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 1 (2.0) | NA | 28 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4497 | 0.9993 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age2: <70 years | 57 | 1 (1.8) | NA | 30 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4682 | 0.9995 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 0 (0.0) | NA | 20 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9994 |
| Gender: Female | 26 | 1 (3.8) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | |
| Country: China | 42 | 1 (2.4) | NA | 24 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4497 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9992 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 1 (2.8) | NA | 14 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5329 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE
Gastrointestinal disorders - Small intestinal obstruction

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 1 (1.6) | NA | 33 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4620 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 1 (2.0) | NA | 28 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4497 | 0.9993 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age2: <70 years | 57 | 1 (1.8) | NA | 30 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4682 | 0.9995 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 0 (0.0) | NA | 20 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9994 |
| Gender: Female | 26 | 1 (3.8) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | |
| Country: China | 42 | 1 (2.4) | NA | 24 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4497 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9992 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 1 (2.8) | NA | 14 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5329 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE
General disorders and administration site conditions

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 1 (1.6) | NA | 33 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4620 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 1 (2.0) | NA | 28 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4497 | 0.9993 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age2: <70 years | 57 | 1 (1.8) | NA | 30 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4682 | 0.9995 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 0 (0.0) | NA | 20 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9994 |
| Gender: Female | 26 | 1 (3.8) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | |
| Country: China | 42 | 0 (0.0) | NA | 24 | 0 (0.0) | NA | NA | . |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3173 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9992 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 1 (2.8) | NA | 14 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5329 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE
General disorders and administration site conditions - Fatigue

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 1 (1.6) | NA | 33 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4620 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 1 (2.0) | NA | 28 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4497 | 0.9993 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age2: <70 years | 57 | 1 (1.8) | NA | 30 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4682 | 0.9995 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 0 (0.0) | NA | 20 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9994 |
| Gender: Female | 26 | 1 (3.8) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4795 | |
| Country: China | 42 | 0 (0.0) | NA | 24 | 0 (0.0) | NA | NA | . |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: Thailand | 2 | 1 (50.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.3173 | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9992 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 1 (2.8) | NA | 14 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5329 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE
Hepatobiliary disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 1 (1.6) | NA | 33 | 1 (3.0) | NA | 0.54 [0.03; 8.59], 0.6552 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 1 (2.0) | NA | 28 | 1 (3.6) | NA | 0.57 [0.04; 9.06], 0.6842 | 1.0000 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age2: <70 years | 57 | 1 (1.8) | NA | 30 | 1 (3.3) | NA | 0.52 [0.03; 8.35], 0.6400 | 0.9999 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 1 (2.9) | NA | 20 | 1 (5.0) | NA | 0.57 [0.04; 9.03], 0.6825 | 0.9999 |
| Gender: Female | 26 | 0 (0.0) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: China | 42 | 1 (2.4) | NA | 24 | 1 (4.2) | NA | 0.57 [0.04; 9.05], 0.6835 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9999 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 1 (2.8) | NA | 14 | 1 (7.1) | NA | 0.38 [0.02; 6.08], 0.4771 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE
Hepatobiliary disorders - Hepatic failure

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 0 (0.0) | NA | 33 | 1 (3.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1740 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 0 (0.0) | NA | 28 | 1 (3.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 0.9995 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age2: <70 years | 57 | 0 (0.0) | NA | 30 | 1 (3.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1681 | 0.9996 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 0 (0.0) | NA | 20 | 1 (5.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 0.9993 |
| Gender: Female | 26 | 0 (0.0) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: China | 42 | 0 (0.0) | NA | 24 | 1 (4.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9994 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 0 (0.0) | NA | 14 | 1 (7.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1088 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE
Hepatobiliary disorders - Liver injury

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 1 (1.6) | NA | 33 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4583 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 1 (2.0) | NA | 28 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4450 | 0.9993 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age2: <70 years | 57 | 1 (1.8) | NA | 30 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4642 | 0.9995 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 1 (2.9) | NA | 20 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4431 | 0.9992 |
| Gender: Female | 26 | 0 (0.0) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: China | 42 | 1 (2.4) | NA | 24 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4442 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9992 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 1 (2.8) | NA | 14 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5271 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE
Infections and infestations

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 0 (0.0) | NA | 33 | 1 (3.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1740 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 0 (0.0) | NA | 28 | 1 (3.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 0.9995 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age2: <70 years | 57 | 0 (0.0) | NA | 30 | 1 (3.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1681 | 0.9996 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 0 (0.0) | NA | 20 | 1 (5.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 0.9993 |
| Gender: Female | 26 | 0 (0.0) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: China | 42 | 0 (0.0) | NA | 24 | 1 (4.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9994 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 0 (0.0) | NA | 14 | 1 (7.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1088 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE
Infections and infestations - Lung infection

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 0 (0.0) | NA | 33 | 1 (3.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1740 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 0 (0.0) | NA | 28 | 1 (3.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 0.9995 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age2: <70 years | 57 | 0 (0.0) | NA | 30 | 1 (3.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1681 | 0.9996 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 0 (0.0) | NA | 20 | 1 (5.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 0.9993 |
| Gender: Female | 26 | 0 (0.0) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: China | 42 | 0 (0.0) | NA | 24 | 1 (4.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9994 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 0 (0.0) | NA | 14 | 1 (7.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1088 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE
Investigations

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 2 (3.3) | NA | 33 | 2 (6.1) | NA | 0.54 [0.08; 3.80], 0.5251 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 2 (4.1) | NA | 28 | 2 (7.1) | NA | 0.56 [0.08; 4.01], 0.5622 | 0.9999 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age2: <70 years | 57 | 2 (3.5) | NA | 30 | 2 (6.7) | NA | 0.52 [0.07; 3.69], 0.5054 | 0.9999 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 2 (5.7) | NA | 20 | 1 (5.0) | NA | 1.15 [0.10; 12.63], 0.9116 | 0.9957 |
| Gender: Female | 26 | 0 (0.0) | NA | 13 | 1 (7.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1573 | |
| Country: China | 42 | 2 (4.8) | NA | 24 | 2 (8.3) | NA | 0.56 [0.08; 4.00], 0.5607 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9999 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 2 (5.6) | NA | 14 | 2 (14.3) | NA | 0.38 [0.05; 2.67], 0.3079 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE
Investigations - Aspartate aminotransferase increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 1 (1.6) | NA | 33 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4620 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 1 (2.0) | NA | 28 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4497 | 0.9993 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age2: <70 years | 57 | 1 (1.8) | NA | 30 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4682 | 0.9995 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 1 (2.9) | NA | 20 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4497 | 0.9992 |
| Gender: Female | 26 | 0 (0.0) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: China | 42 | 1 (2.4) | NA | 24 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4497 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9992 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 1 (2.8) | NA | 14 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5329 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE
Investigations - Blood alkaline phosphatase increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 1 (1.6) | NA | 33 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4620 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 1 (2.0) | NA | 28 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4497 | 0.9993 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age2: <70 years | 57 | 1 (1.8) | NA | 30 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4682 | 0.9995 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 1 (2.9) | NA | 20 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4497 | 0.9992 |
| Gender: Female | 26 | 0 (0.0) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: China | 42 | 1 (2.4) | NA | 24 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4497 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9992 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 1 (2.8) | NA | 14 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.5329 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE
Investigations - Blood bilirubin increased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 1 (1.6) | NA | 33 | 1 (3.0) | NA | 0.55 [0.03; 8.72], 0.6634 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 1 (2.0) | NA | 28 | 1 (3.6) | NA | 0.58 [0.04; 9.23], 0.6941 | 1.0000 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age2: <70 years | 57 | 1 (1.8) | NA | 30 | 1 (3.3) | NA | 0.53 [0.03; 8.49], 0.6490 | 0.9999 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 1 (2.9) | NA | 20 | 0 (0.0) | NA | >999 [0.00; .], 0.4497 | 0.9976 |
| Gender: Female | 26 | 0 (0.0) | NA | 13 | 1 (7.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1573 | |
| Country: China | 42 | 1 (2.4) | NA | 24 | 1 (4.2) | NA | 0.58 [0.04; 9.25], 0.6950 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9999 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 1 (2.8) | NA | 14 | 1 (7.1) | NA | 0.39 [0.02; 6.31], 0.4953 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE
Investigations - Urine output decreased

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 0 (0.0) | NA | 33 | 1 (3.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1740 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 0 (0.0) | NA | 28 | 1 (3.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 0.9995 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age2: <70 years | 57 | 0 (0.0) | NA | 30 | 1 (3.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1681 | 0.9996 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 0 (0.0) | NA | 20 | 1 (5.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 0.9993 |
| Gender: Female | 26 | 0 (0.0) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: China | 42 | 0 (0.0) | NA | 24 | 1 (4.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9994 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 0 (0.0) | NA | 14 | 1 (7.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1088 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 0 (0.0) | NA | 33 | 1 (3.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1740 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 0 (0.0) | NA | 28 | 1 (3.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 0.9995 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age2: <70 years | 57 | 0 (0.0) | NA | 30 | 1 (3.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1681 | 0.9996 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 0 (0.0) | NA | 20 | 1 (5.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 0.9993 |
| Gender: Female | 26 | 0 (0.0) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: China | 42 | 0 (0.0) | NA | 24 | 1 (4.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 1 (5.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2513 | 0.9993 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 0 (0.0) | NA | 14 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour compression

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 0 (0.0) | NA | 33 | 1 (3.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1740 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 0 (0.0) | NA | 28 | 1 (3.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 0.9995 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age2: <70 years | 57 | 0 (0.0) | NA | 30 | 1 (3.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1681 | 0.9996 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 0 (0.0) | NA | 20 | 1 (5.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 0.9993 |
| Gender: Female | 26 | 0 (0.0) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: China | 42 | 0 (0.0) | NA | 24 | 1 (4.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 1 (5.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2513 | 0.9993 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 0 (0.0) | NA | 14 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 0 (0.0) | NA | 33 | 2 (6.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0527 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 0 (0.0) | NA | 28 | 2 (7.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0590 | 0.9993 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age2: <70 years | 57 | 0 (0.0) | NA | 30 | 2 (6.7) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0493 | 0.9995 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 0 (0.0) | NA | 20 | 2 (10.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0581 | 0.9990 |
| Gender: Female | 26 | 0 (0.0) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: China | 42 | 0 (0.0) | NA | 24 | 2 (8.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.0586 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 1 (5.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2513 | 1.0000 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 0 (0.0) | NA | 14 | 1 (7.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1088 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 0 (0.0) | NA | 33 | 1 (3.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1740 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 0 (0.0) | NA | 28 | 1 (3.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 0.9995 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age2: <70 years | 57 | 0 (0.0) | NA | 30 | 1 (3.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1681 | 0.9996 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 0 (0.0) | NA | 20 | 1 (5.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 0.9993 |
| Gender: Female | 26 | 0 (0.0) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: China | 42 | 0 (0.0) | NA | 24 | 1 (4.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 1 (5.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.2513 | 0.9993 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 0 (0.0) | NA | 14 | 0 (0.0) | NA | NA | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

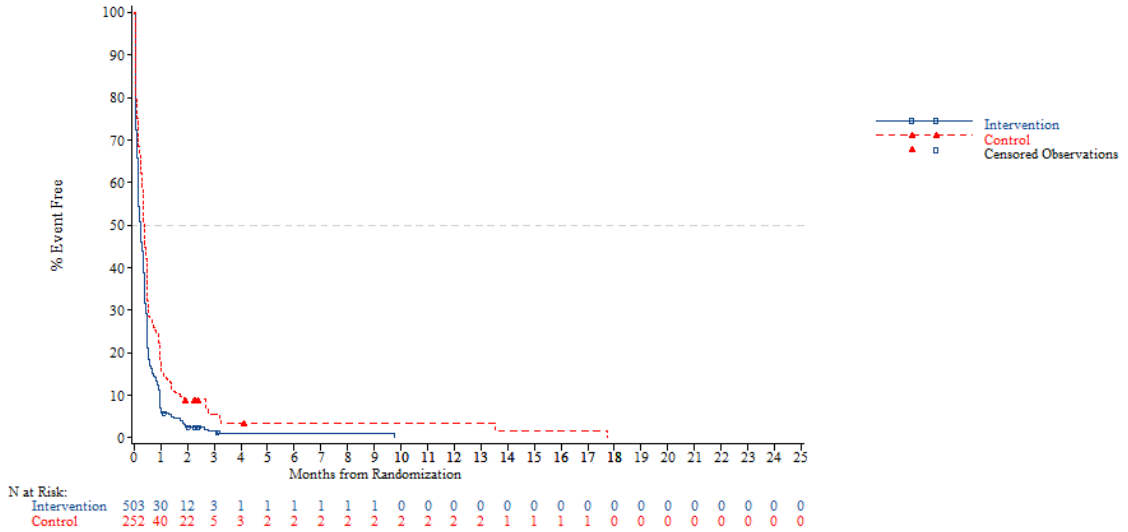
Time to first adverse event - TA395005090 Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Respiratory failure

| | Intervention | | | Control | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stratum: Level | N | n (%) | Median [95%-CI] | N | n (%) | Median [95%-CI] | Hazard Ratio [95%-CI] p-value | Interaction p-value for subgroup testing |
| Overall: NA | 61 | 0 (0.0) | NA | 33 | 1 (3.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1740 | NA |
| Age1: <65 years | 49 | 0 (0.0) | NA | 28 | 1 (3.6) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 0.9995 |
| Age1: >=65 years | 12 | 0 (0.0) | NA | 5 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Age2: <70 years | 57 | 0 (0.0) | NA | 30 | 1 (3.3) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1681 | 0.9996 |
| Age2: >=70 years | 4 | 0 (0.0) | NA | 3 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Gender: Male | 35 | 0 (0.0) | NA | 20 | 1 (5.0) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 0.9993 |
| Gender: Female | 26 | 0 (0.0) | NA | 13 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: China | 42 | 0 (0.0) | NA | 24 | 1 (4.2) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1859 | 1.0000 |
| Country: Korea | 17 | 0 (0.0) | NA | 7 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| Country: Thailand | 2 | 0 (0.0) | NA | 2 | 0 (0.0) | NA | NA | |
| KRAS Stratus: Wild Type | 25 | 0 (0.0) | NA | 19 | 0 (0.0) | NA | NA | 0.9994 |
| KRAS Stratus: Mutant Type | 36 | 0 (0.0) | NA | 14 | 1 (7.1) | NA | 0.00 [0.00; .], 0.1088 | |

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*N: Number of patients under risk per treatment group*
*n: Number of patients with at least one event per treatment group*
*[95%-CI]: Wald confidence limits*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

## Anhang 4-G6.4: Kaplan Meier Kurven für die Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse (Hauptanalyse) - RCT RECOURSE (beide Datenschnitte) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)

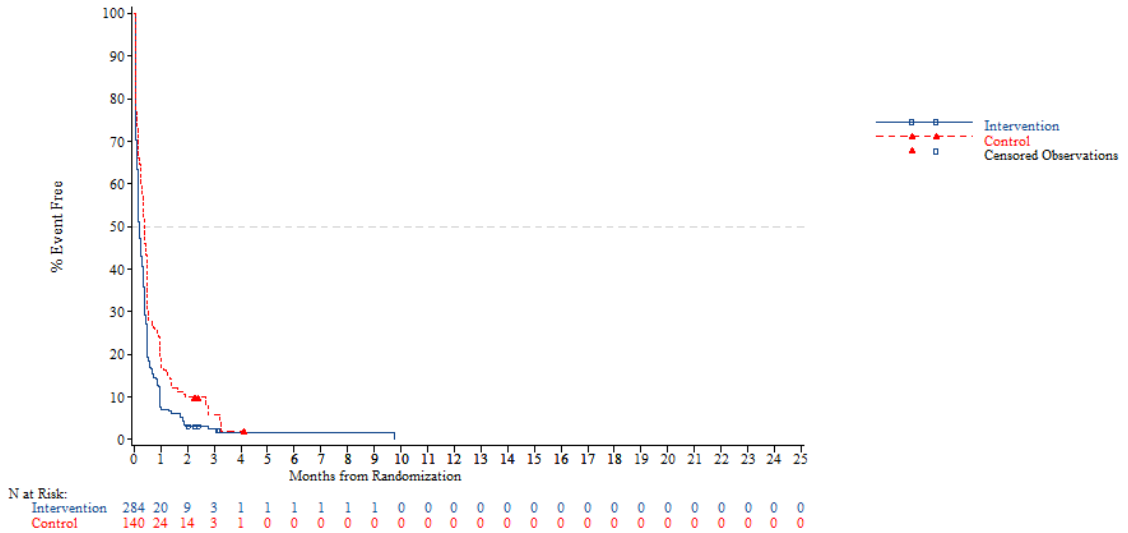
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event
Overall



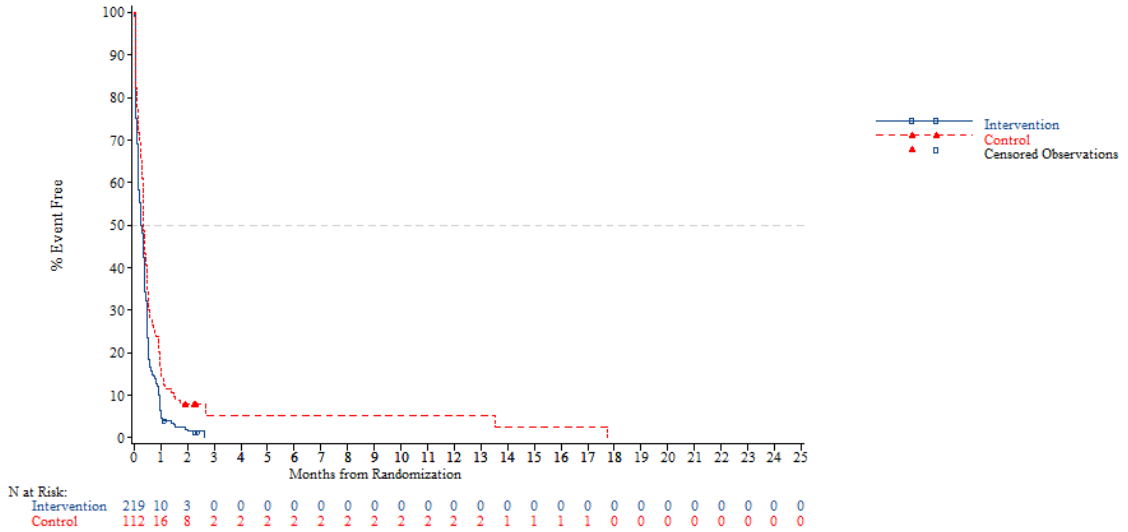

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event
Age: <65 years



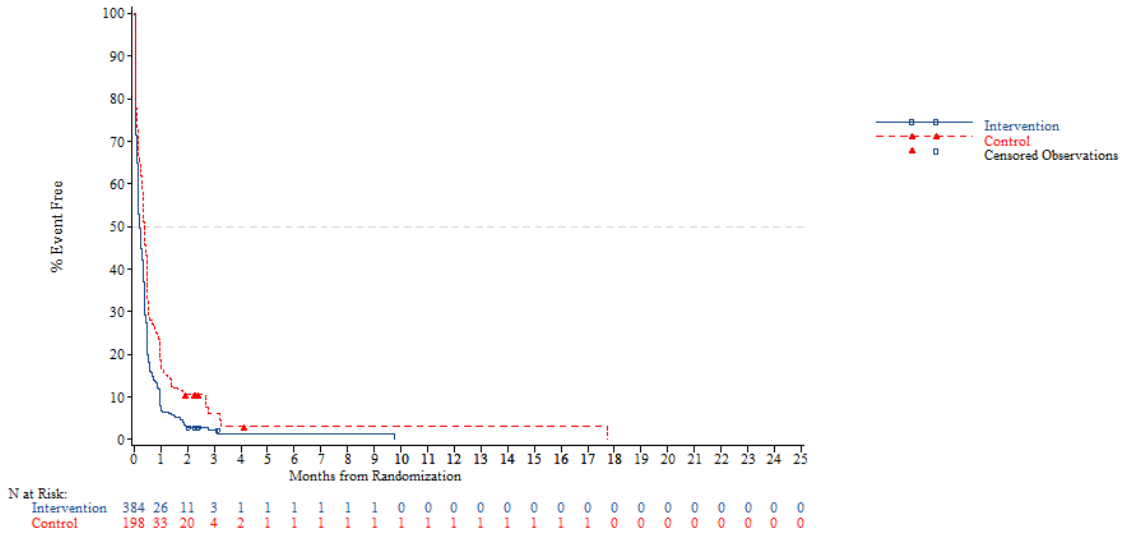
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event
Age: >=65 years



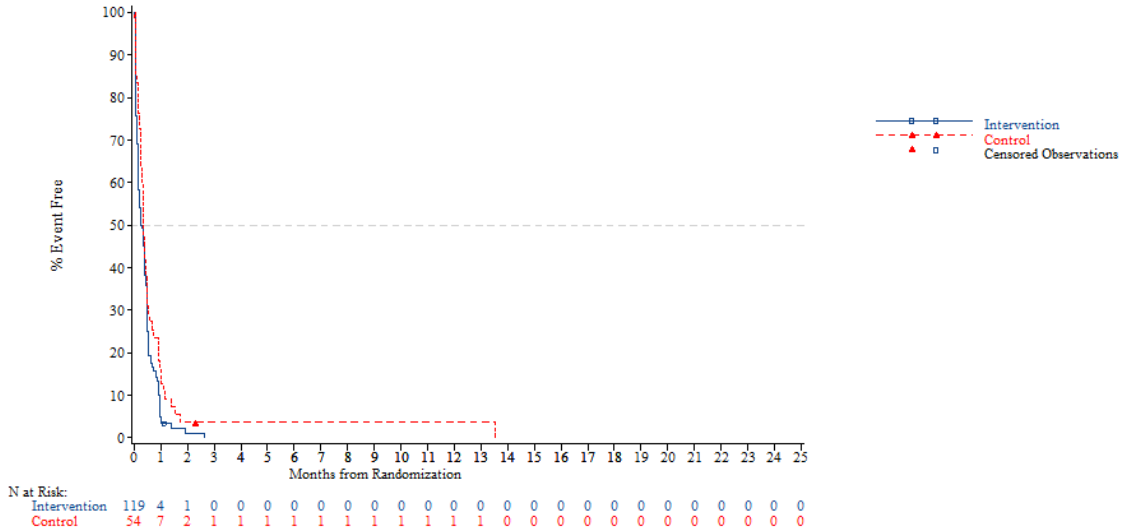

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event
Age: <70 years



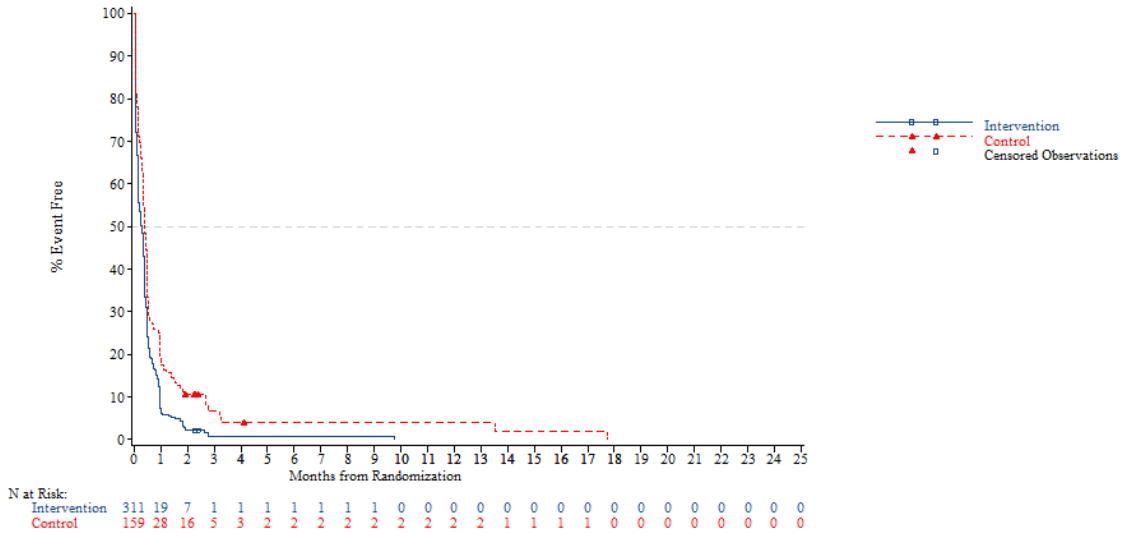
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event
Age: >=70 years



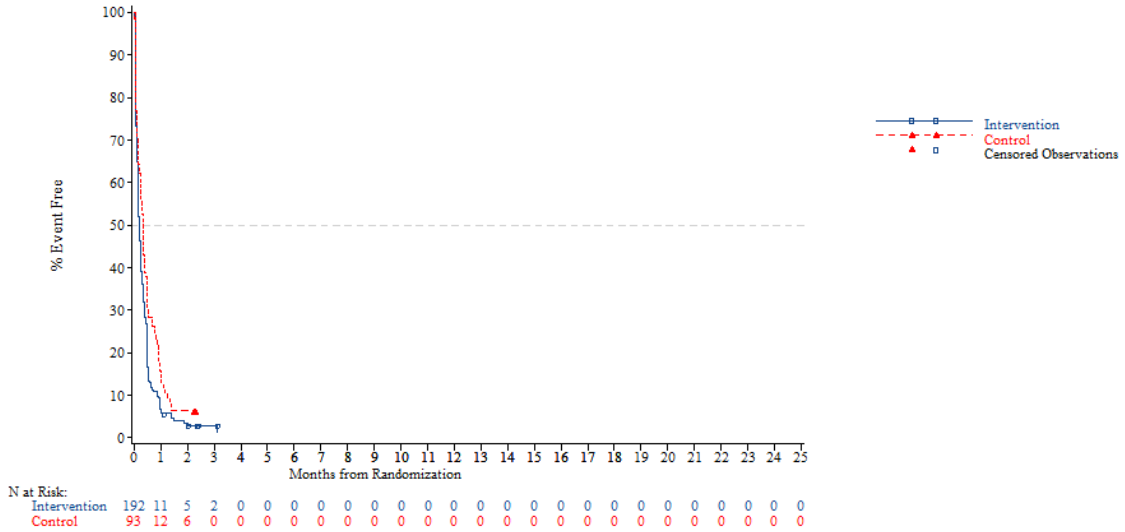

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event
Gender: Male



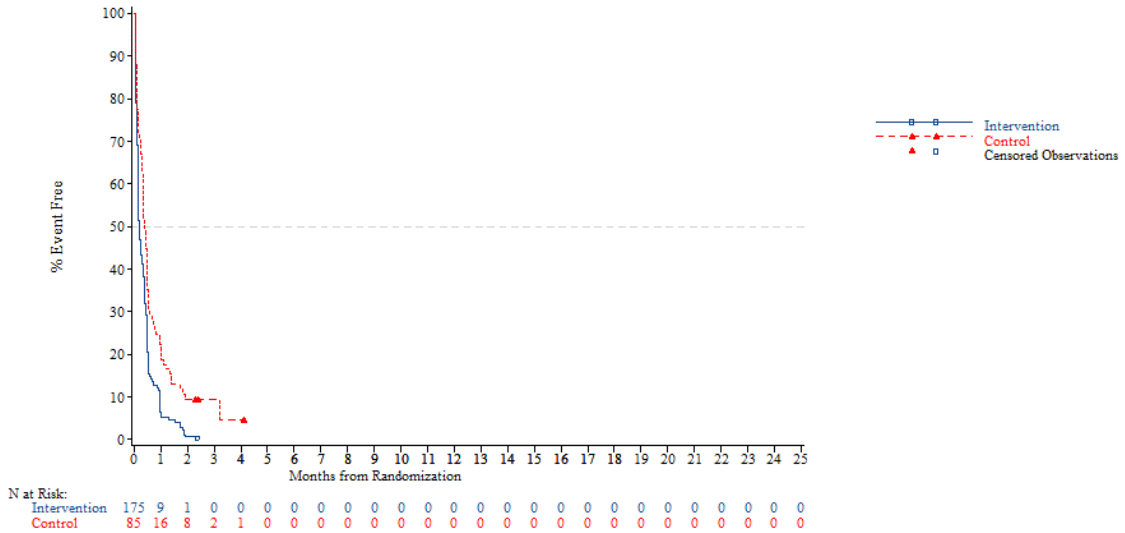
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event
Gender: Female



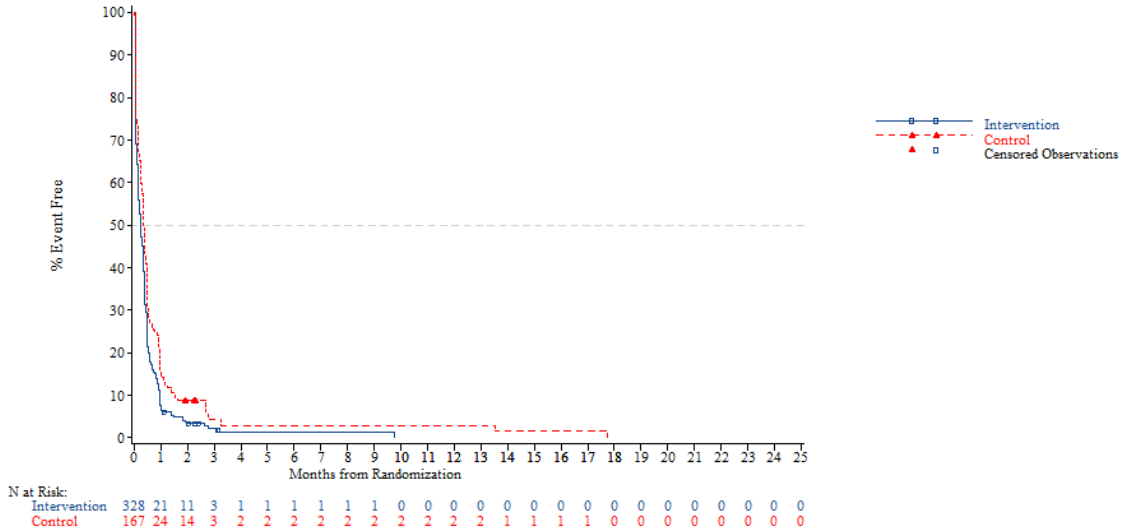

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event
Region: Asia



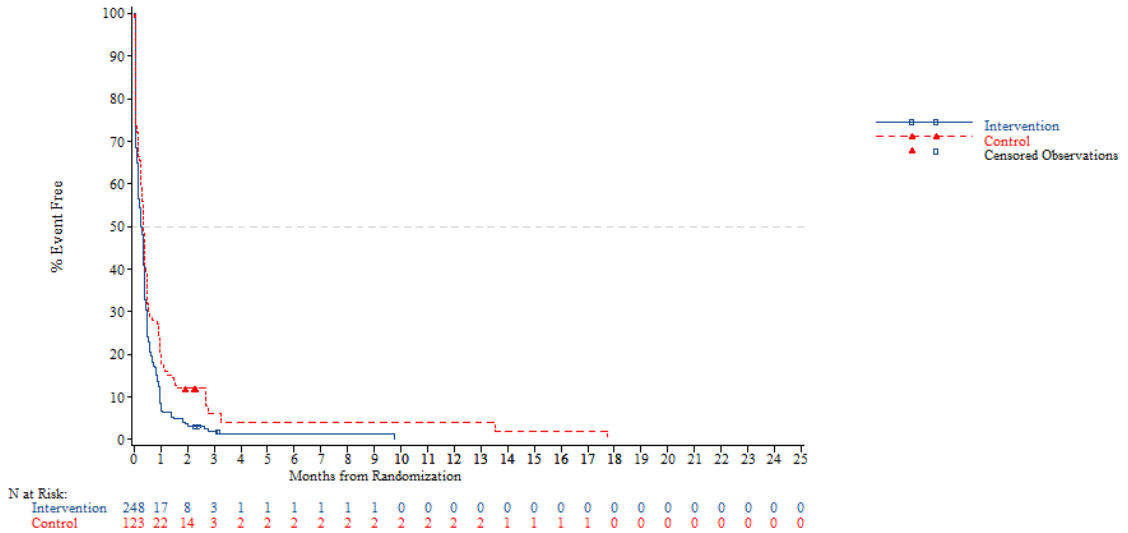
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event
Region: Western



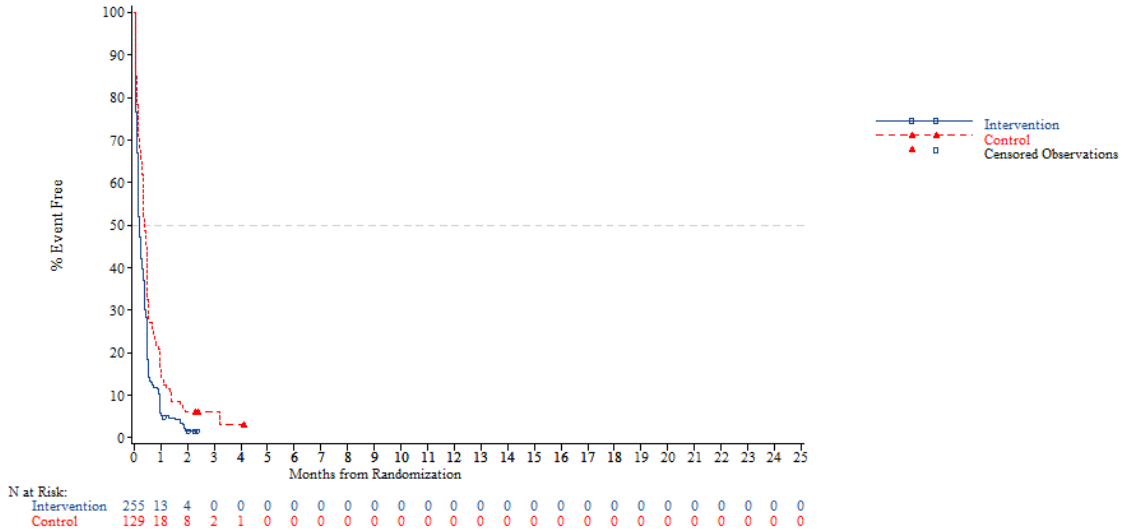

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event
Region 2: Europe



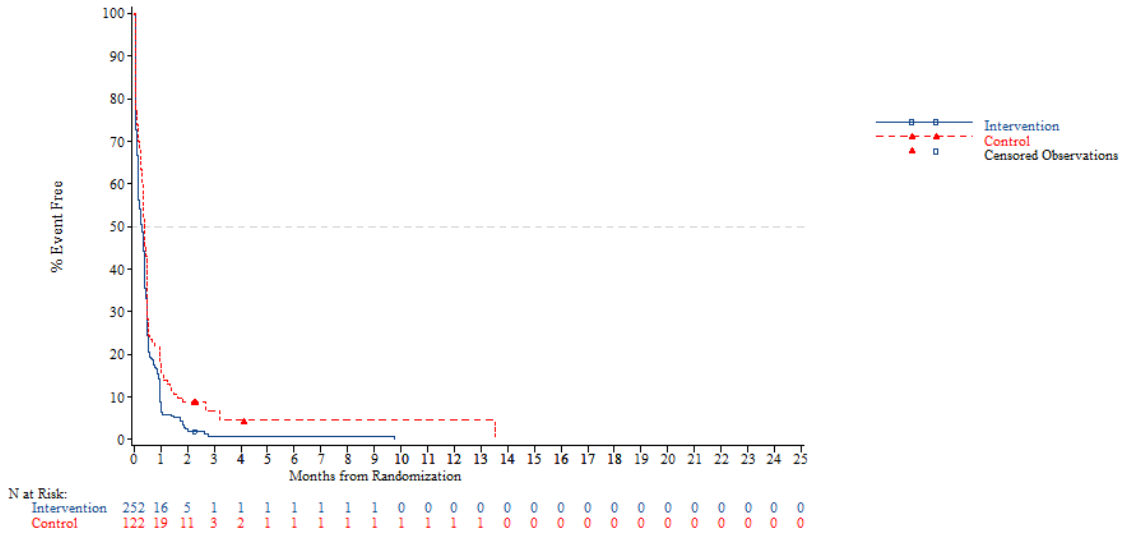
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event
Region 2: Rest of the world



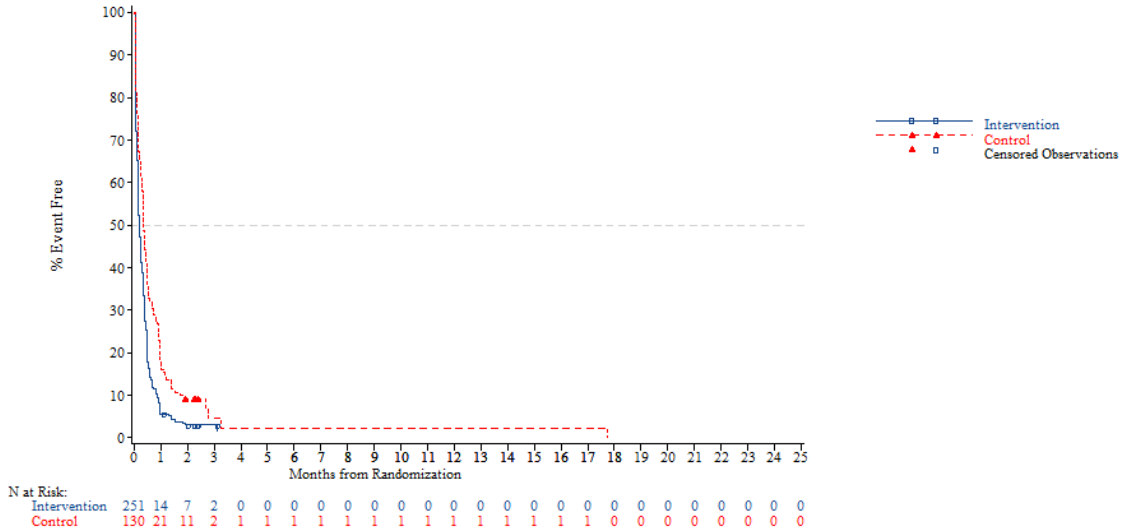

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event
KRAS: Wild



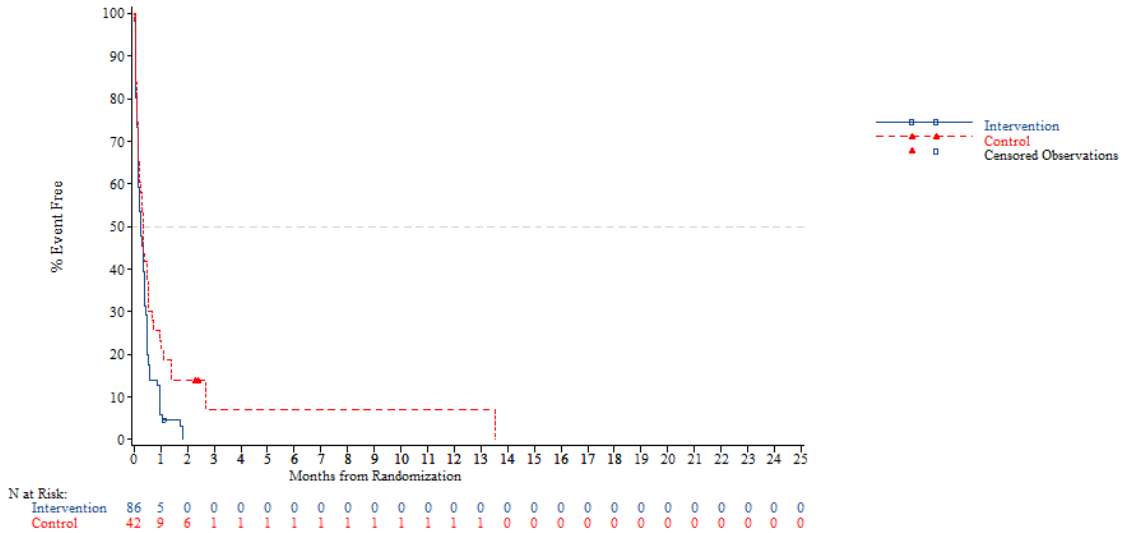
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event
KRAS: Mutant

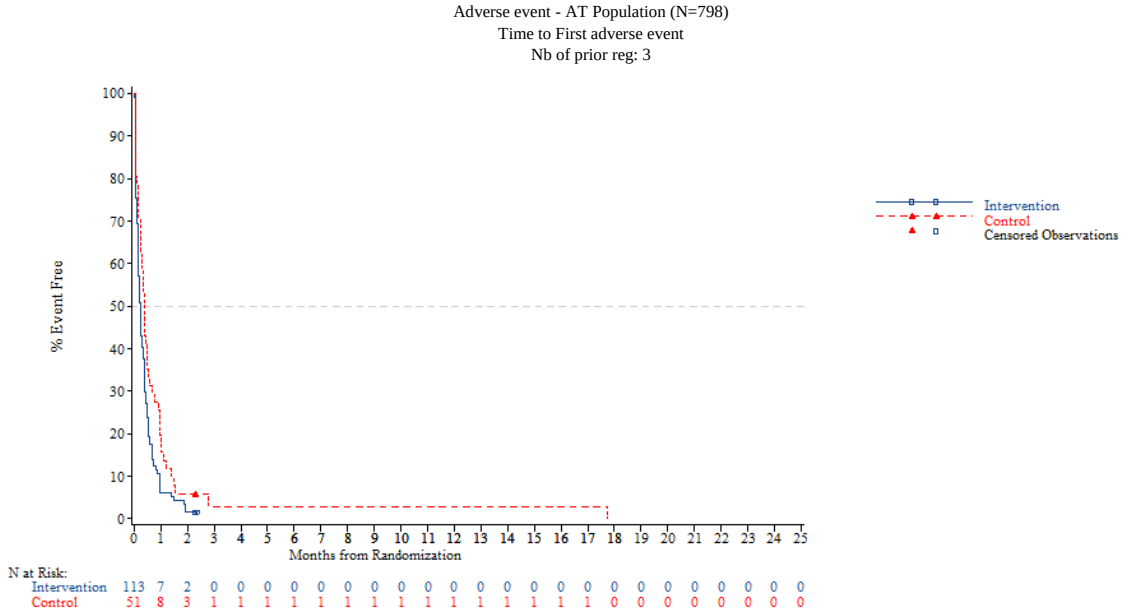



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



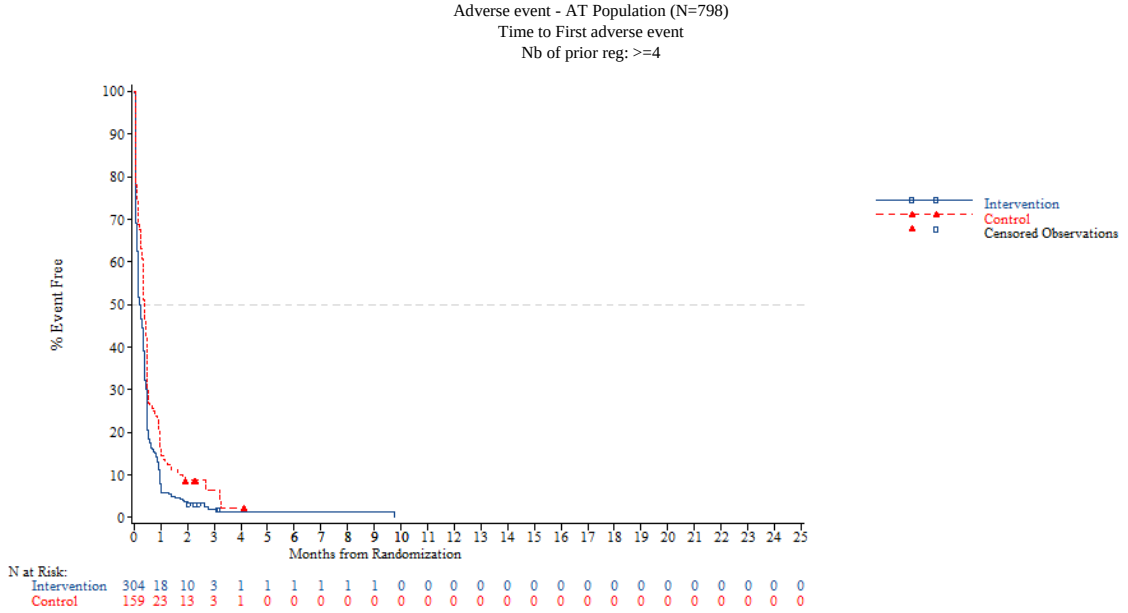
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event
Nb of prior reg: 2





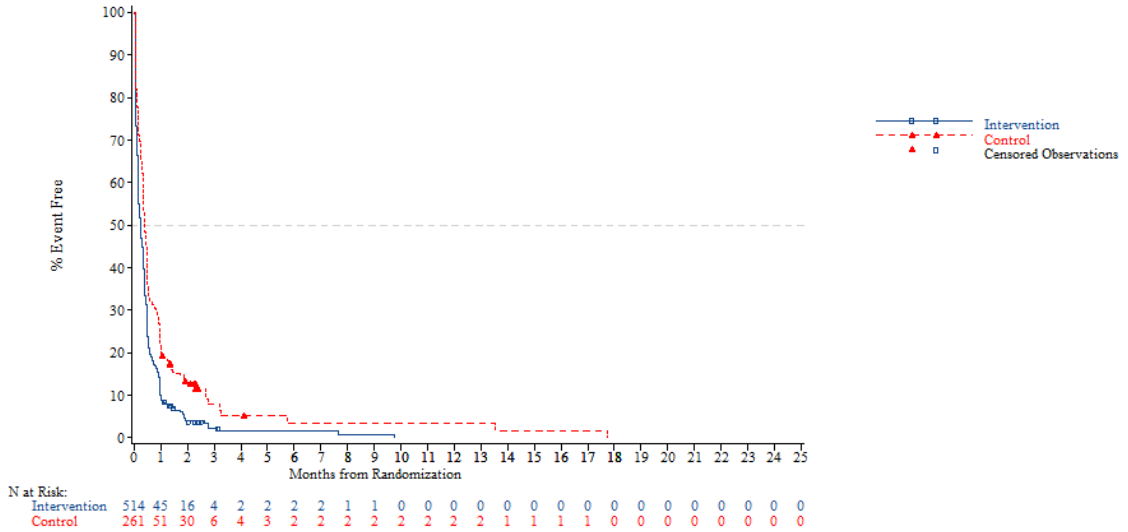

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*






*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

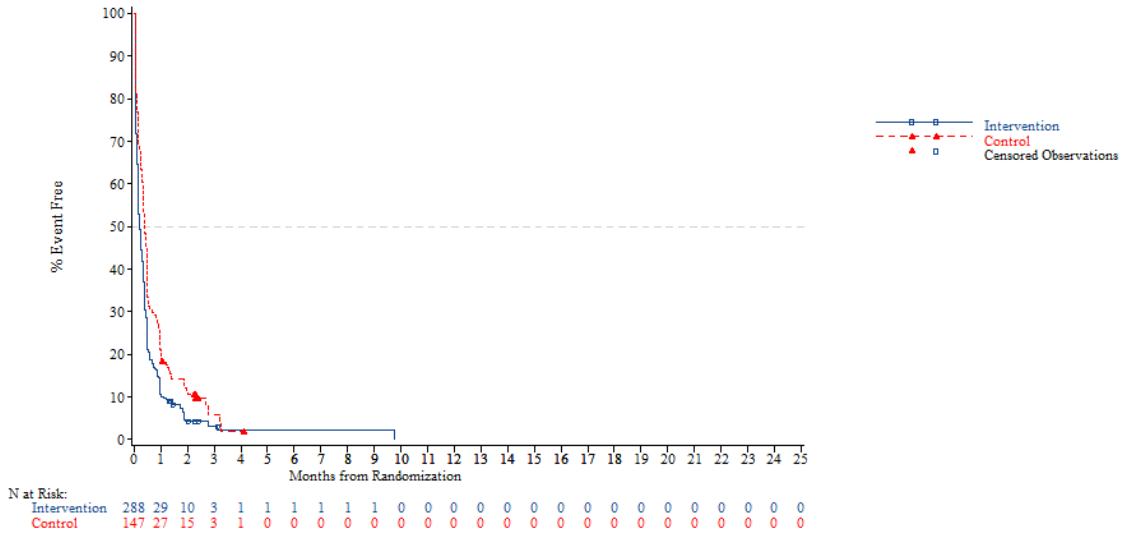
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade 1-2
Overall



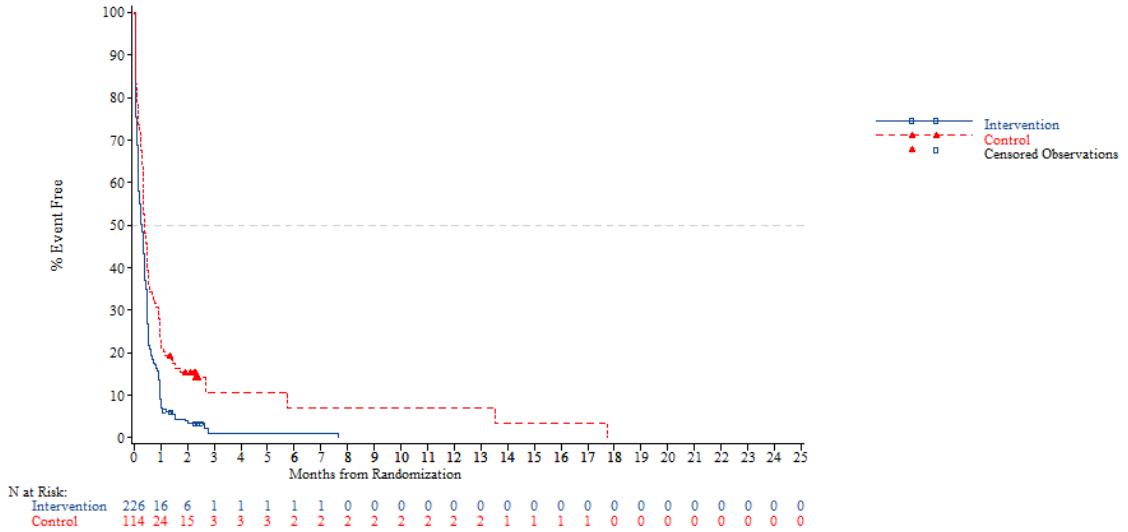

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade 1-2
Age: <65 years



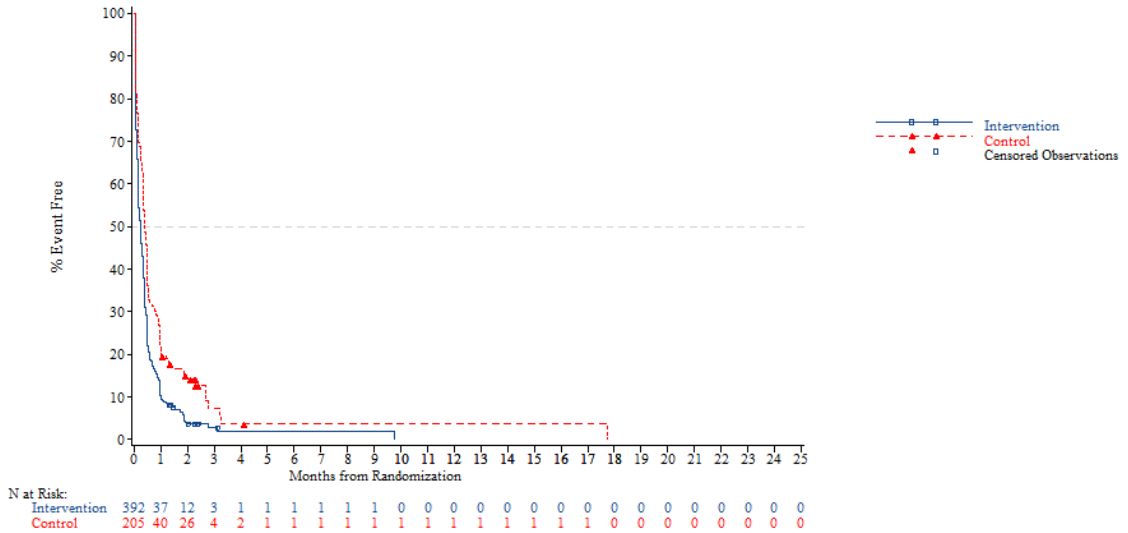
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade 1-2
Age: >=65 years



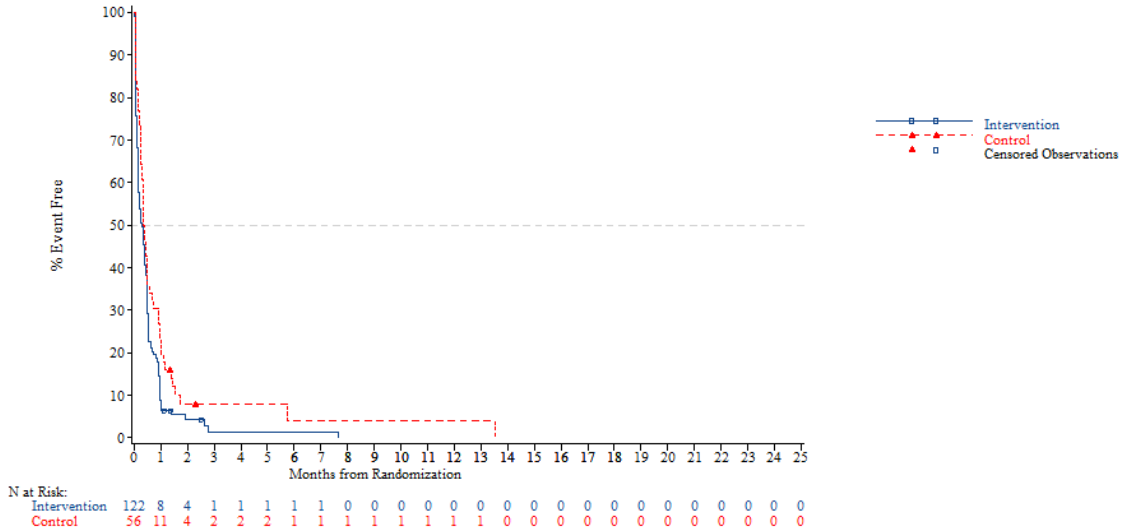

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade 1-2
Age: <70 years



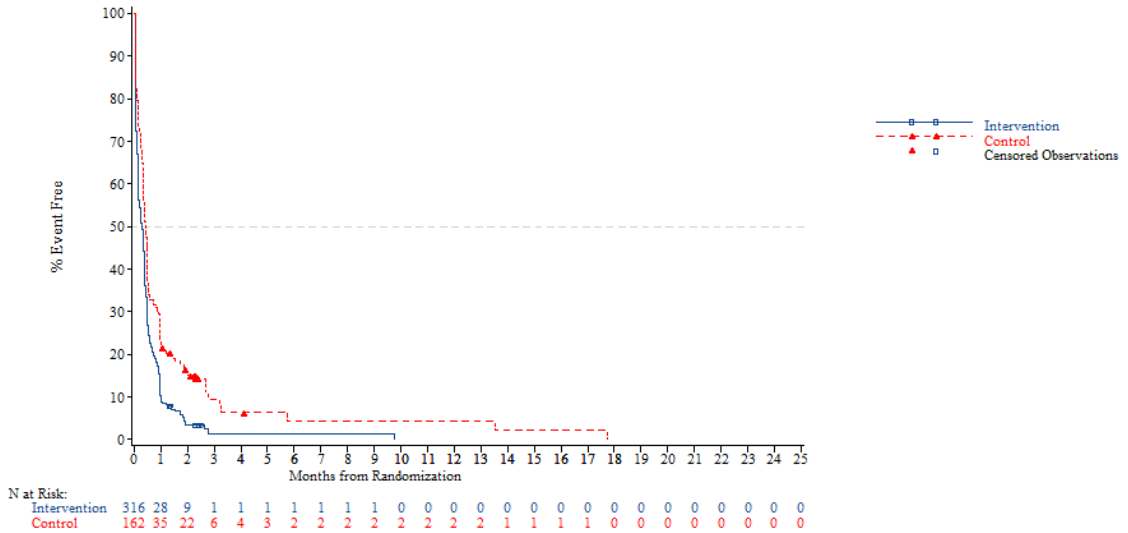
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade 1-2
Age: >=70 years



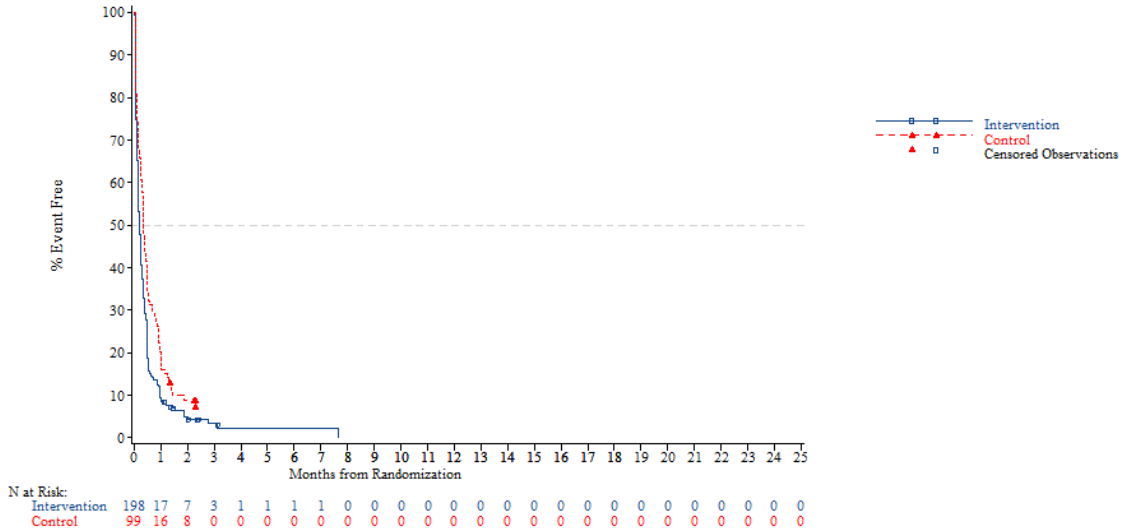

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade 1-2
Gender: Male



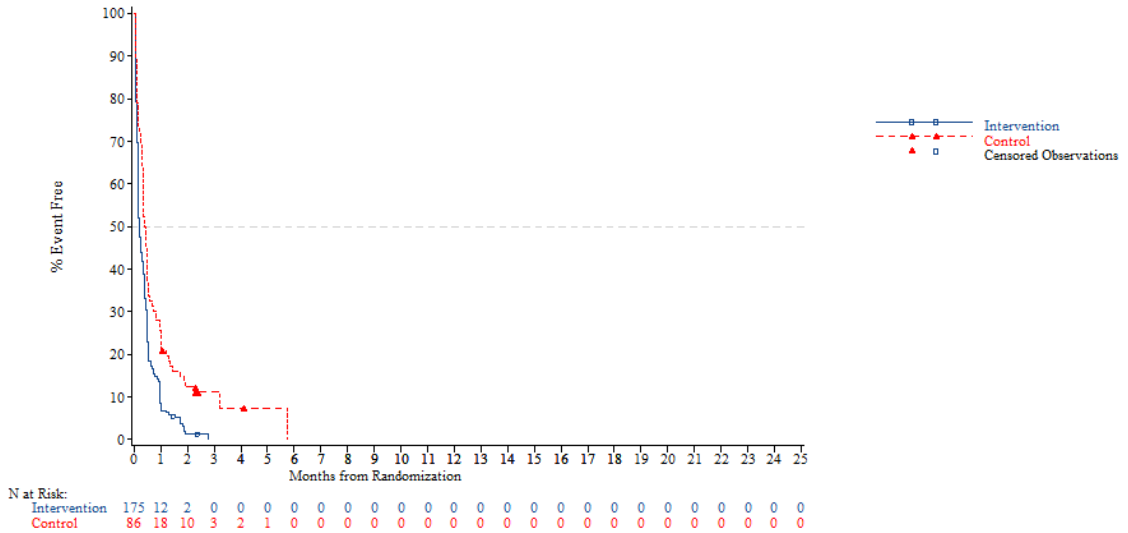
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade 1-2
Gender: Female



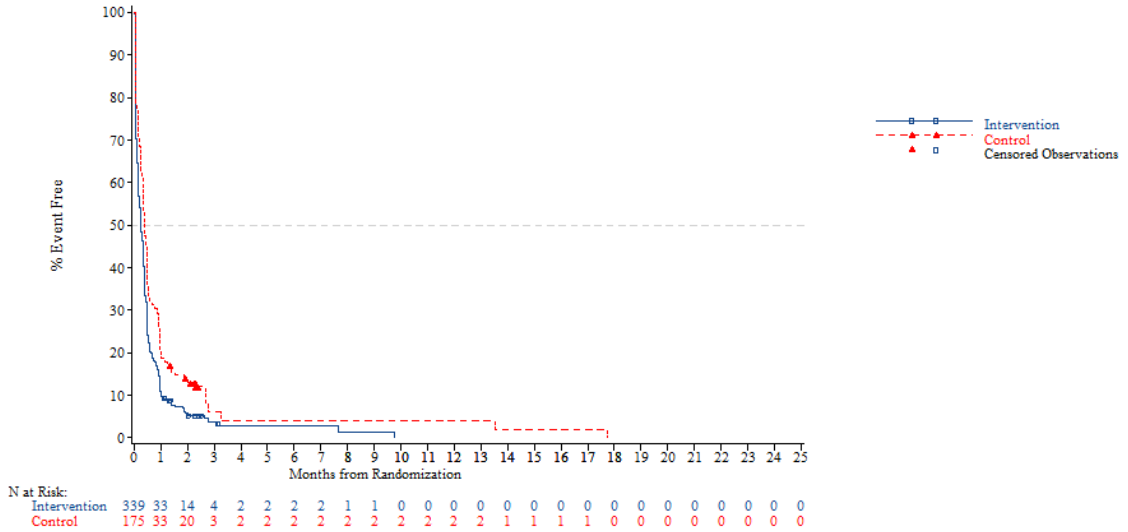

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade 1-2
Region: Asia



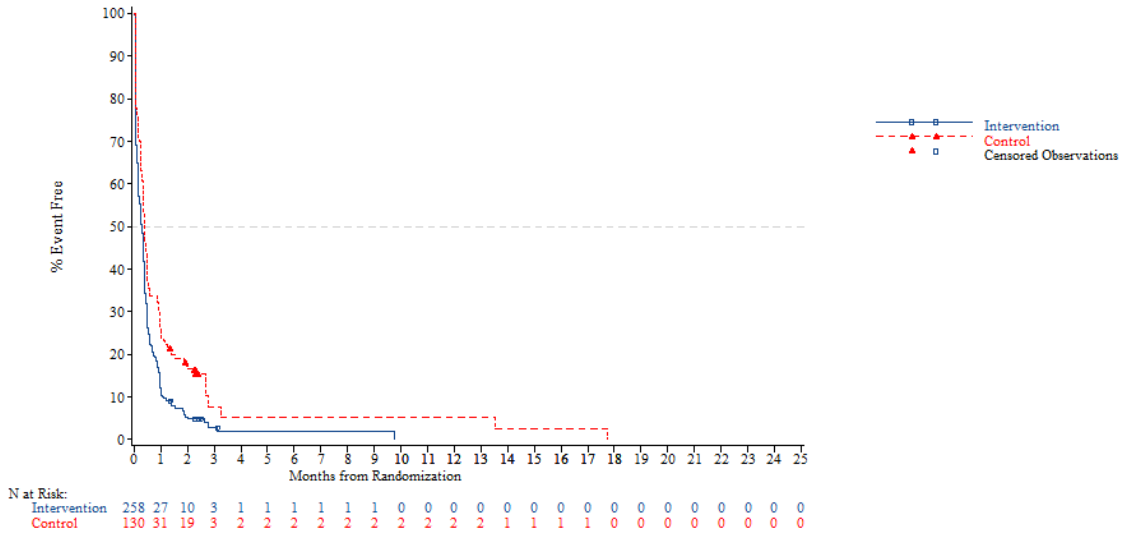
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade 1-2
Region: Western



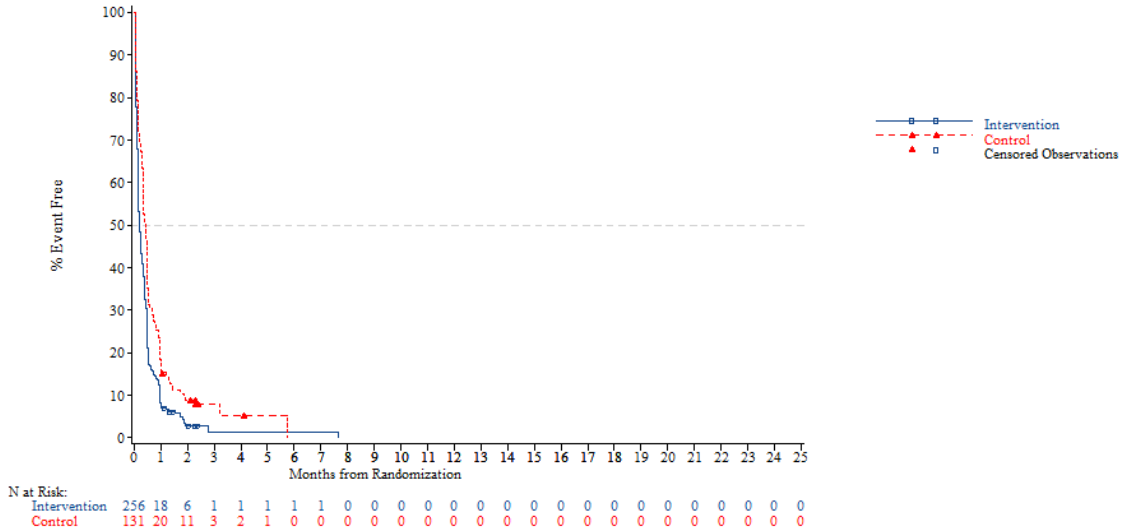

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade 1-2
Region 2: Europe



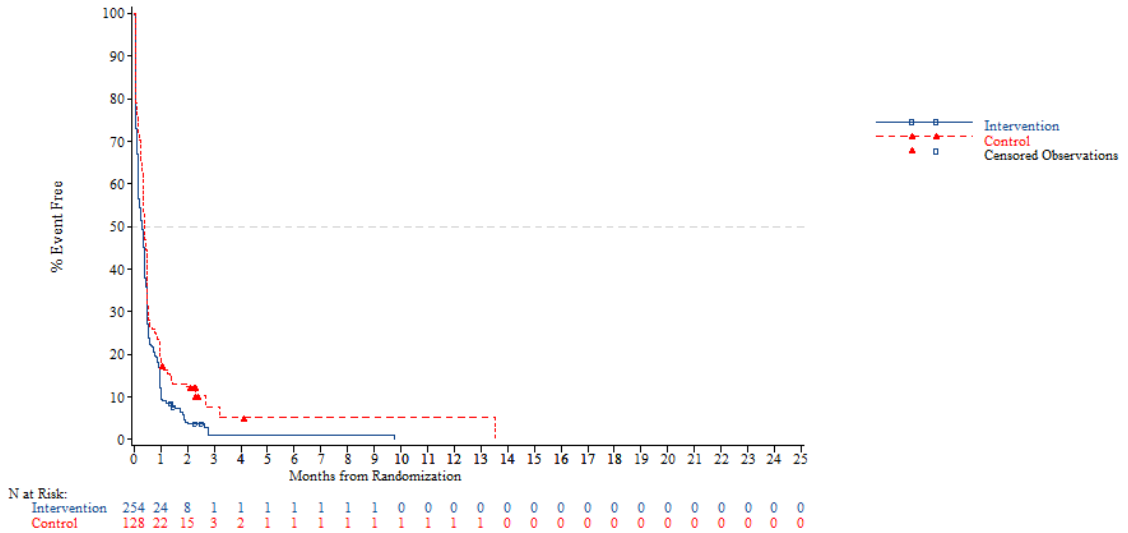
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade 1-2
Region 2: Rest of the world



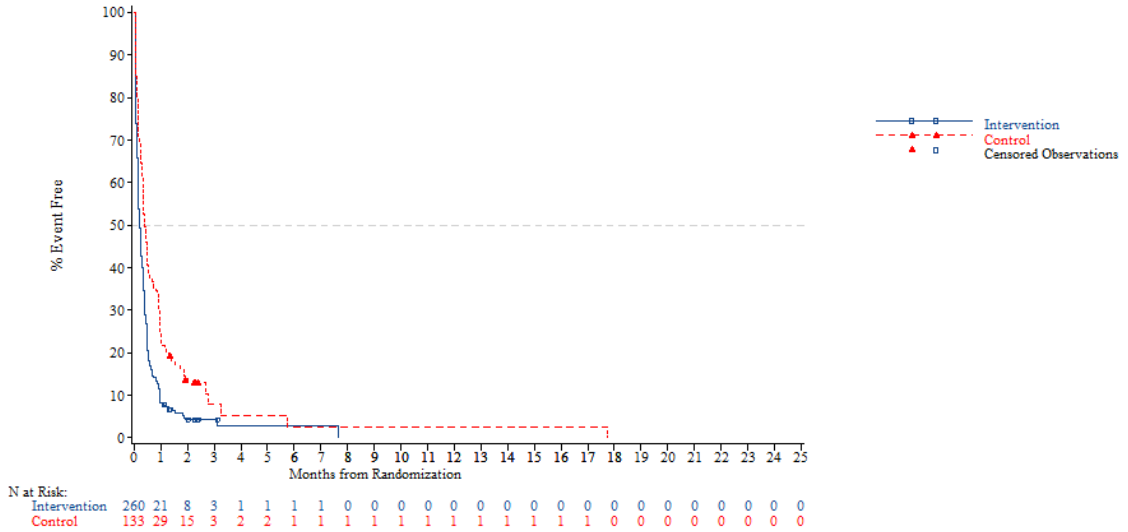

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade 1-2
KRAS: Wild



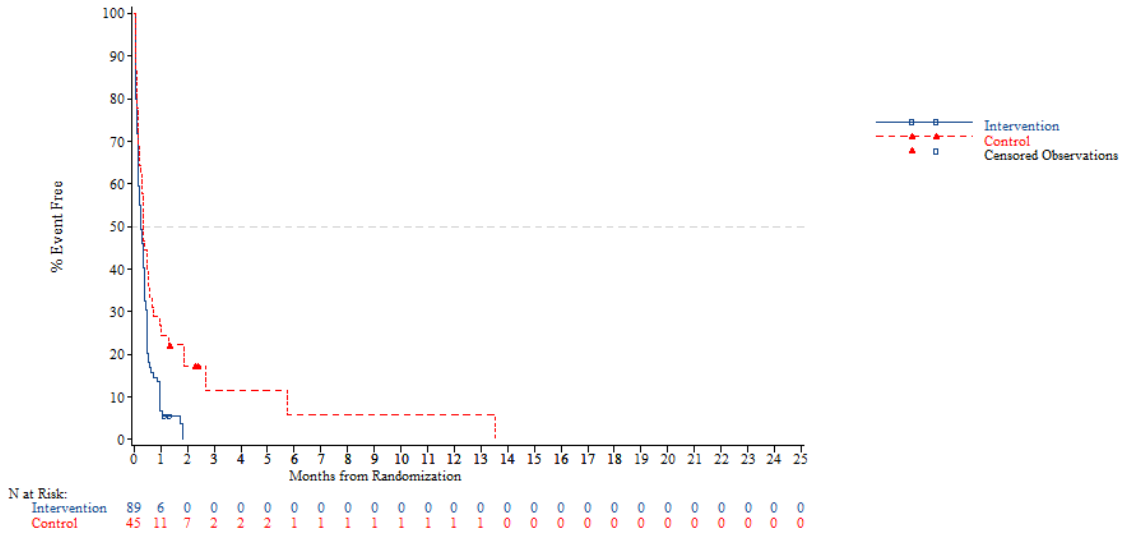
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade 1-2
KRAS: Mutant

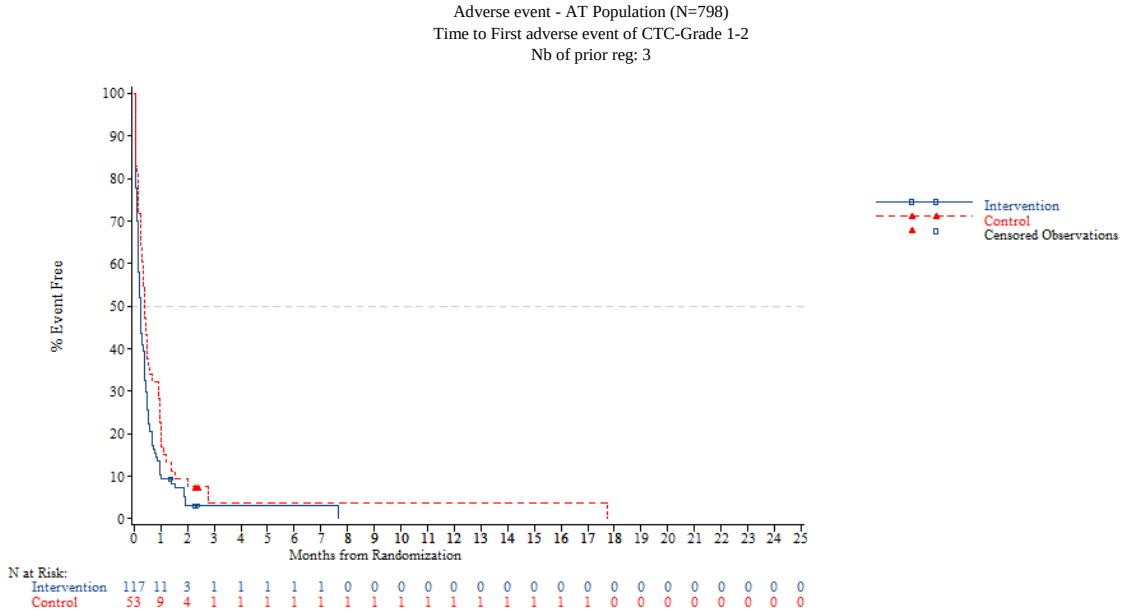



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



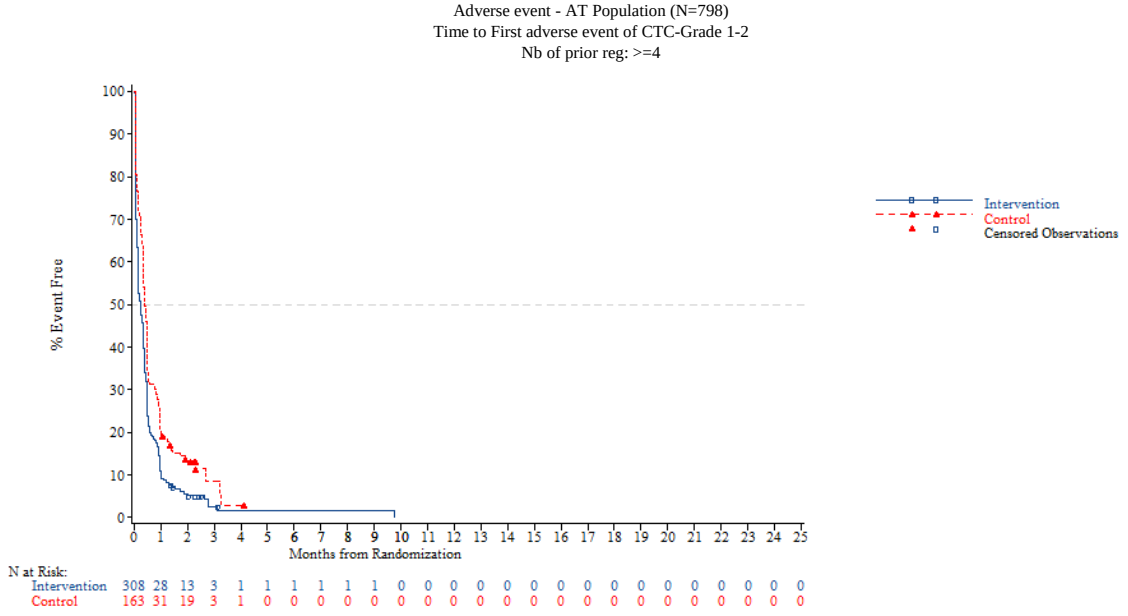
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade 1-2
Nb of prior reg: 2



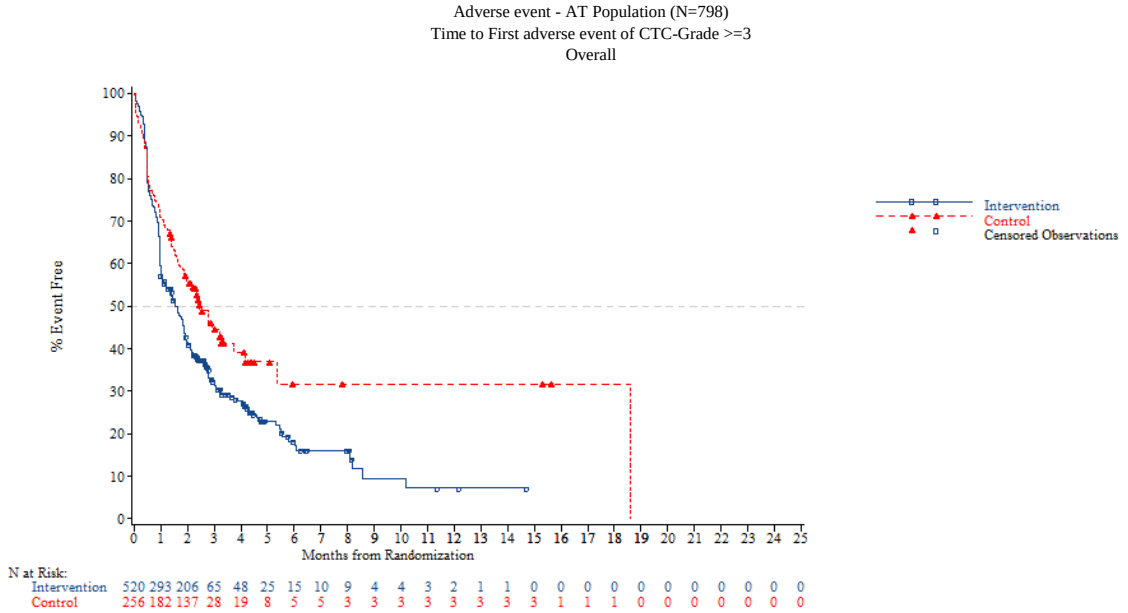



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



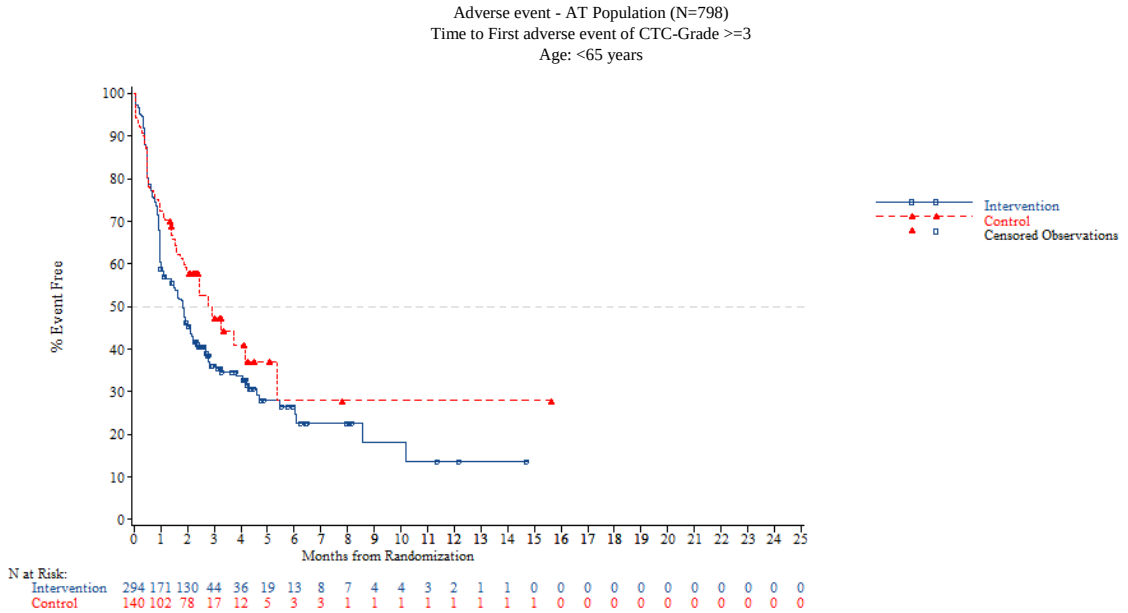



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

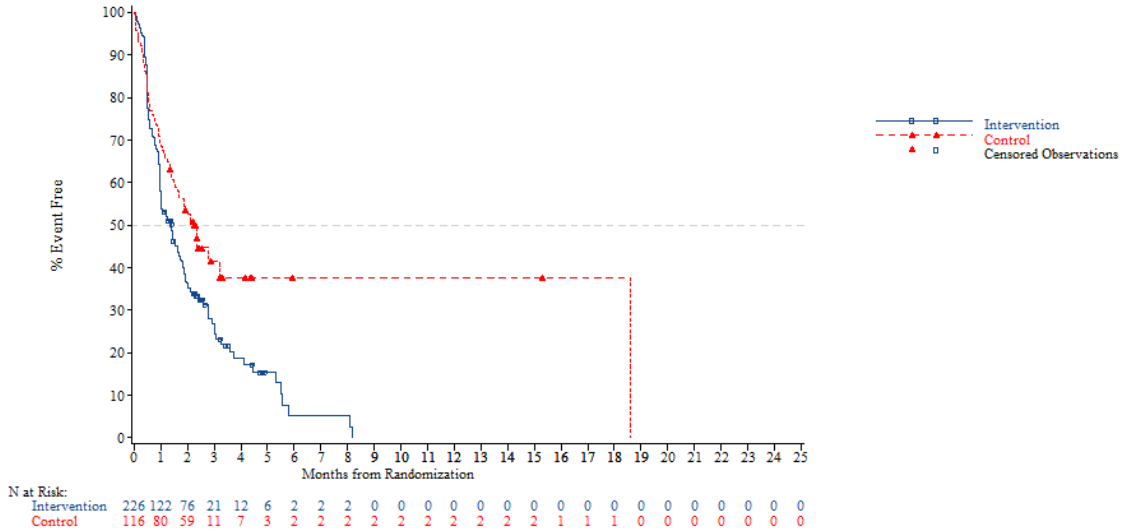



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





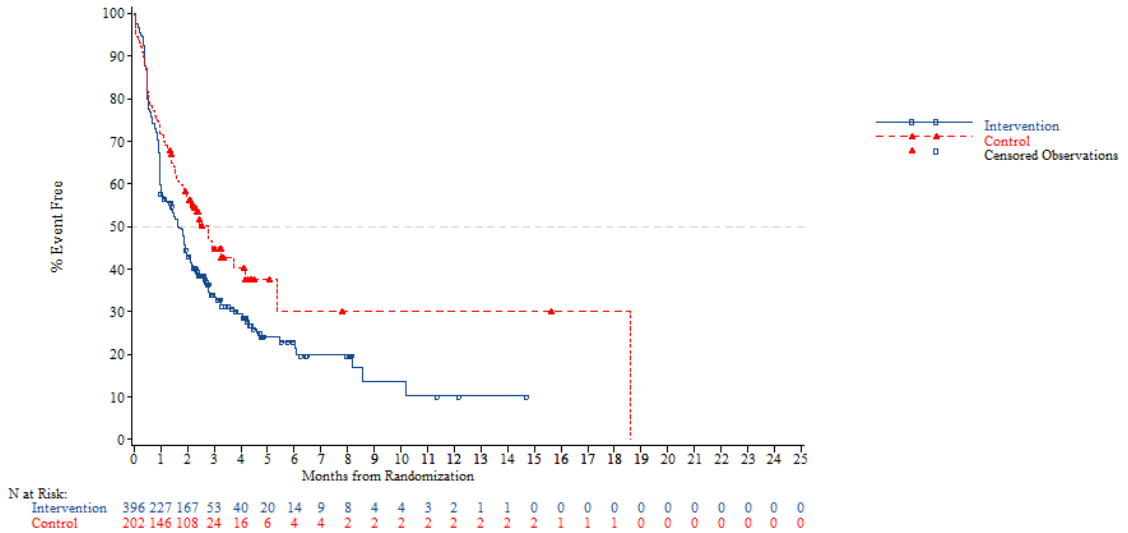
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade >=3
Age: >=65 years

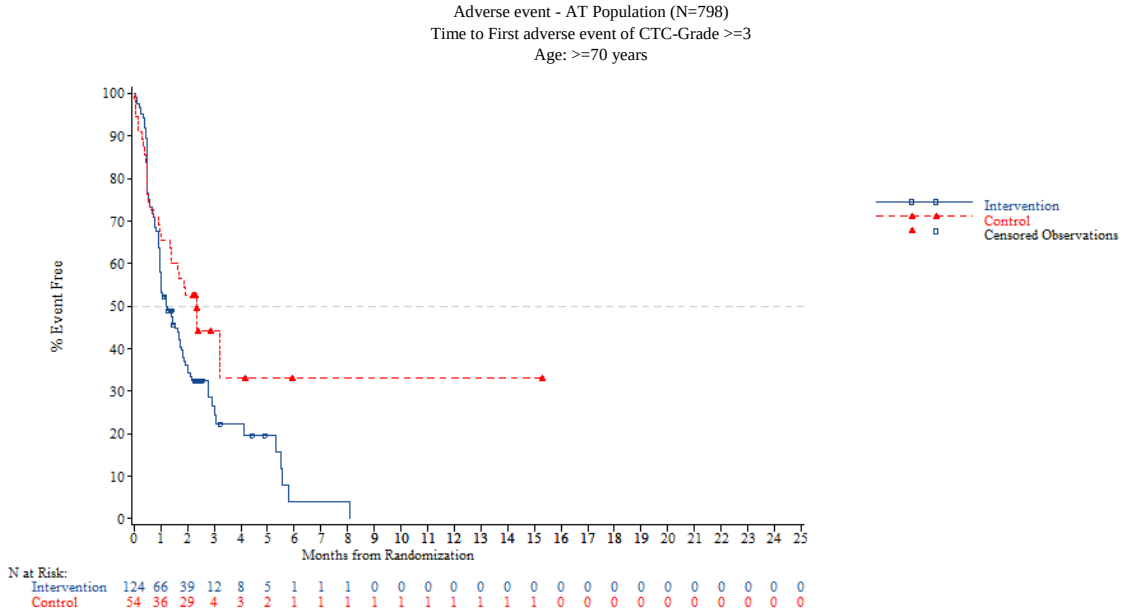



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



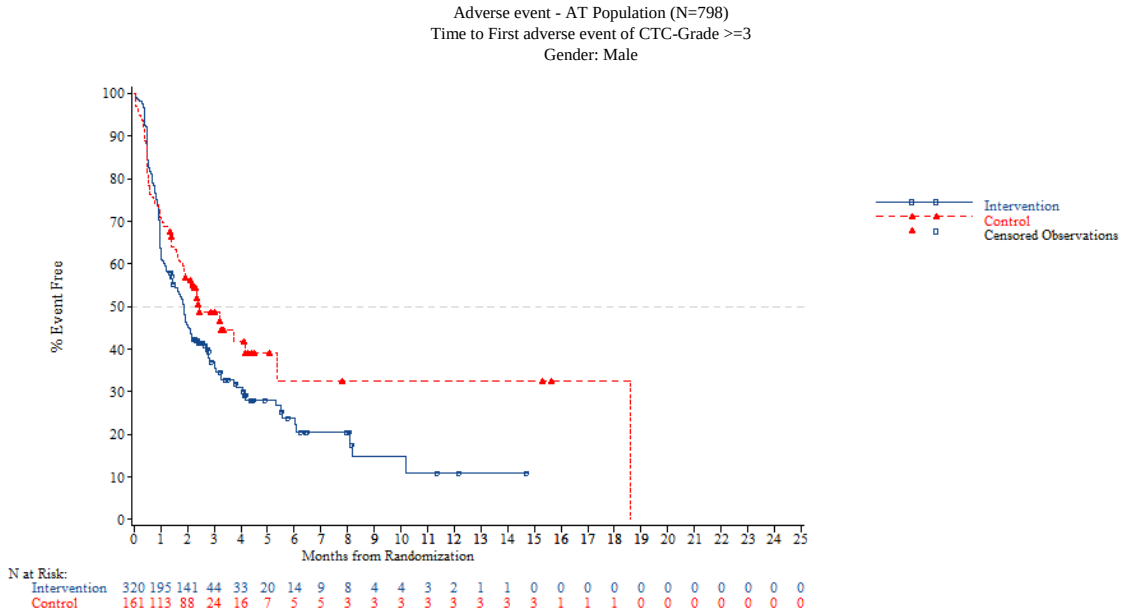
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade >=3
Age: <70 years

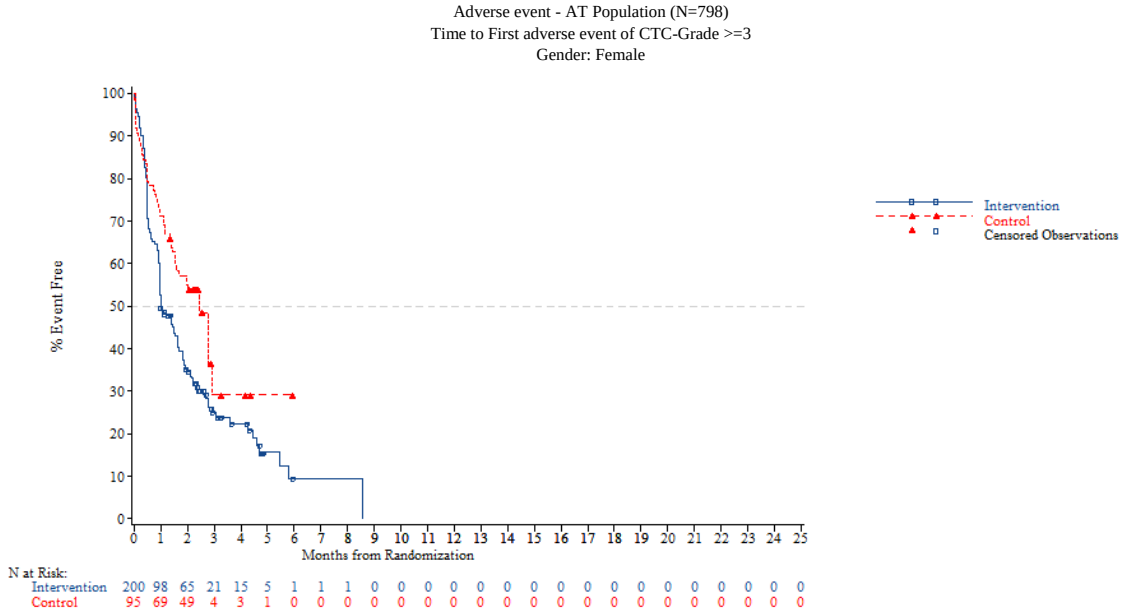





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

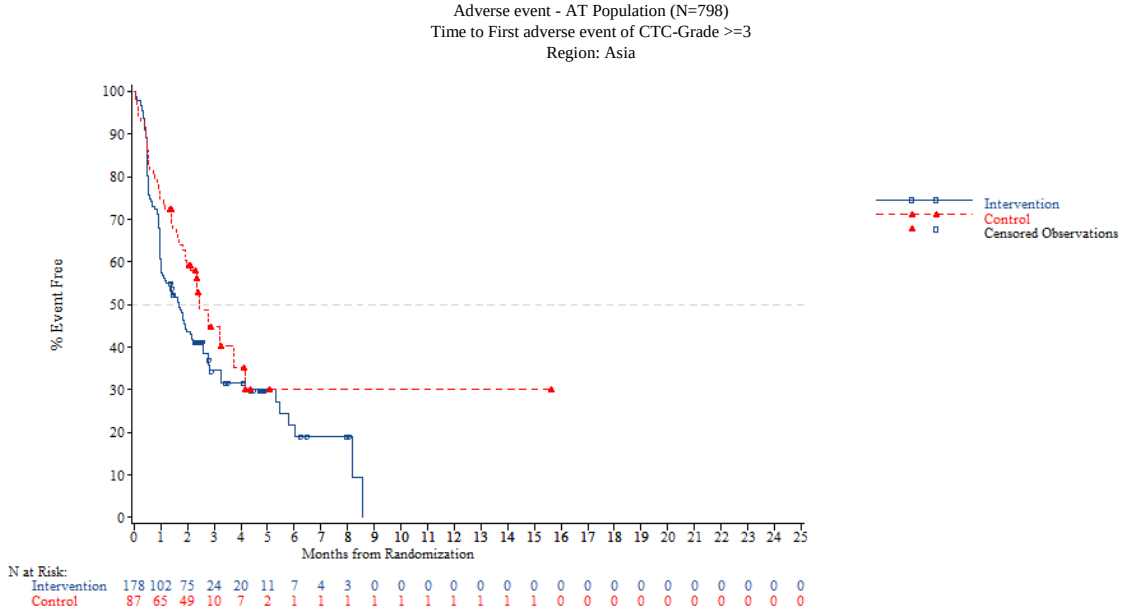




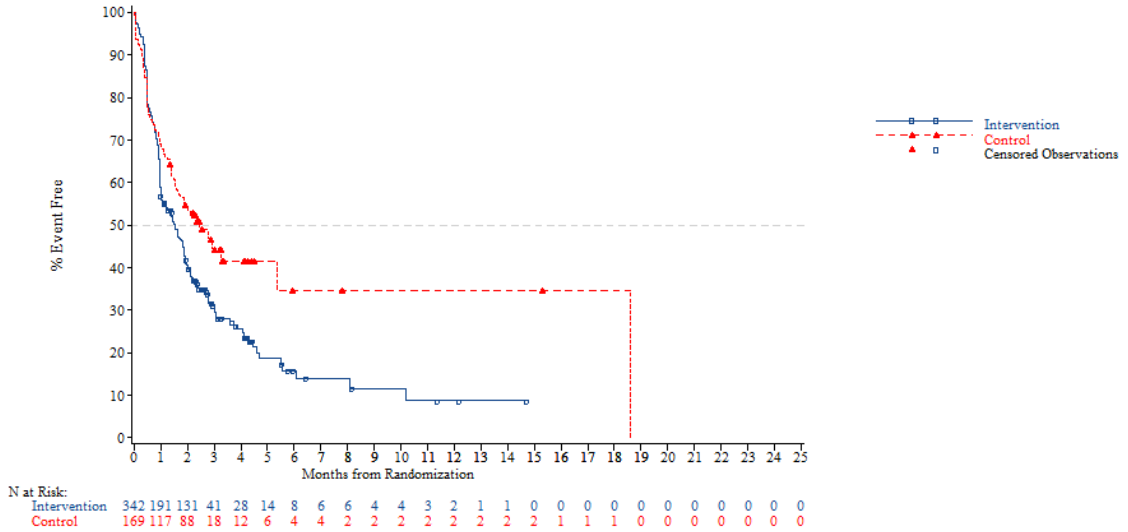



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





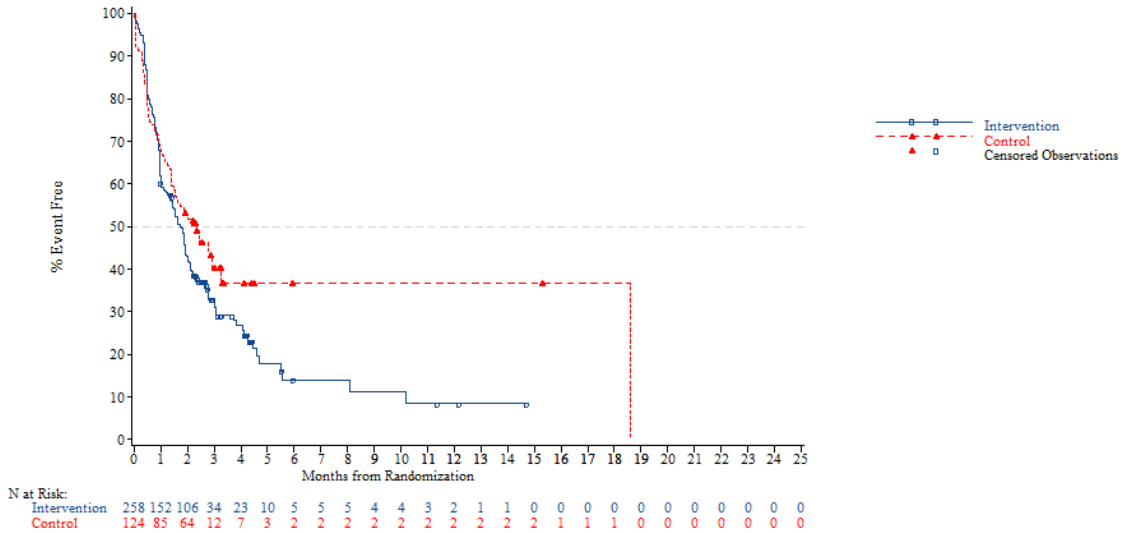
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade >=3
Region: Western



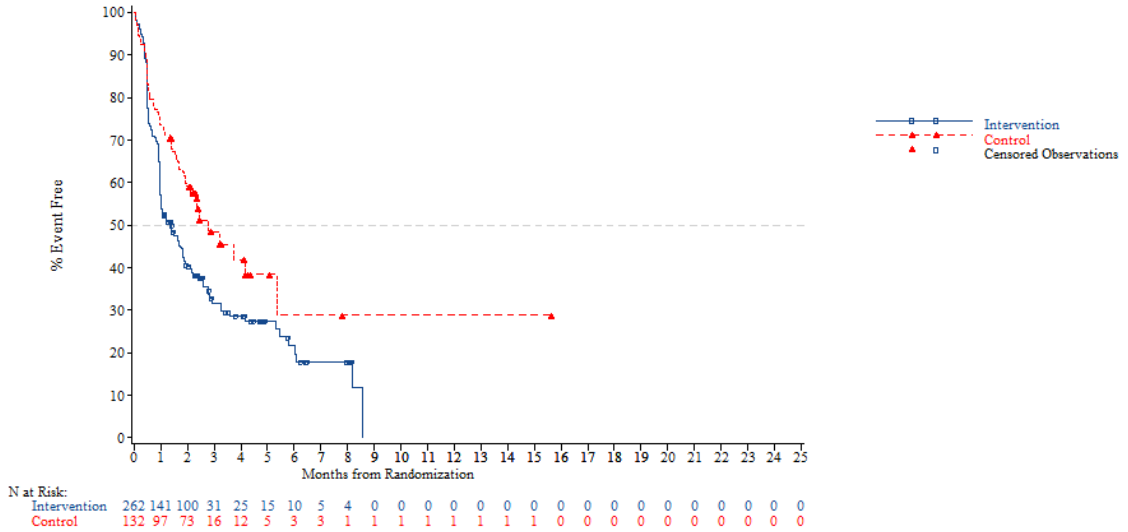

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade >=3
Region 2: Europe



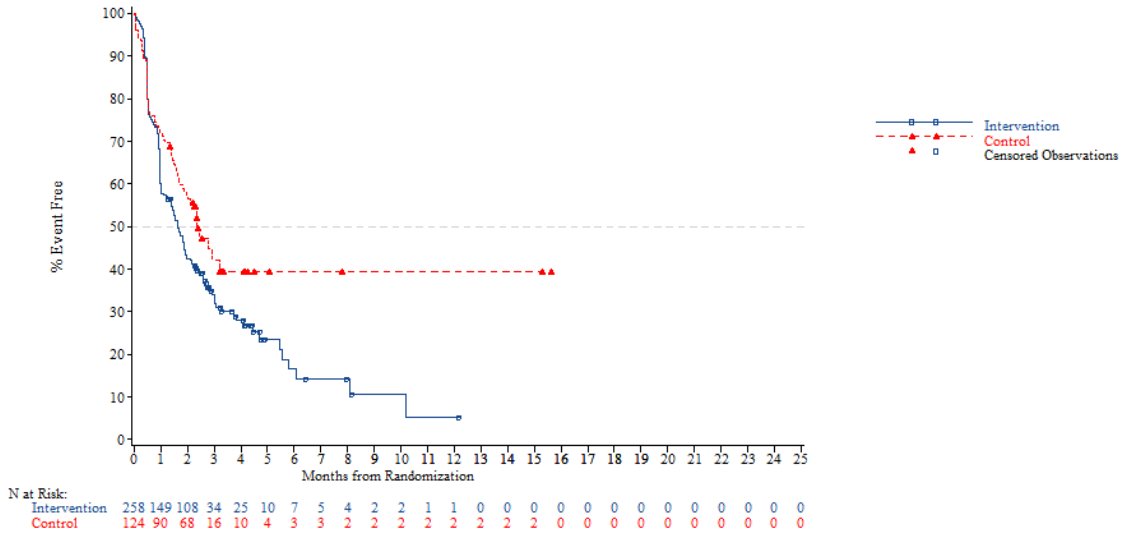
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade >=3
Region 2: Rest of the world



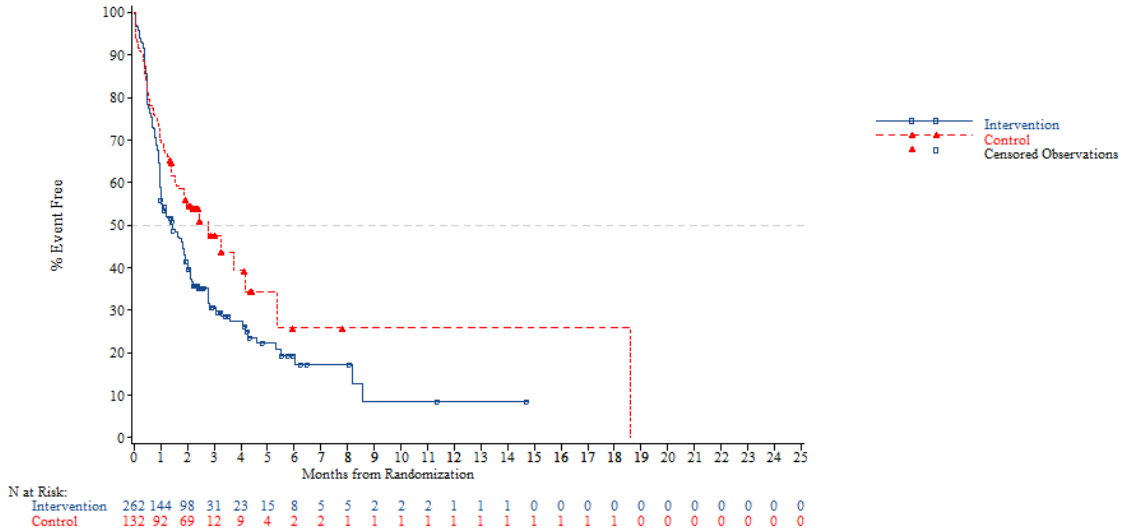

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade >=3
KRAS: Wild



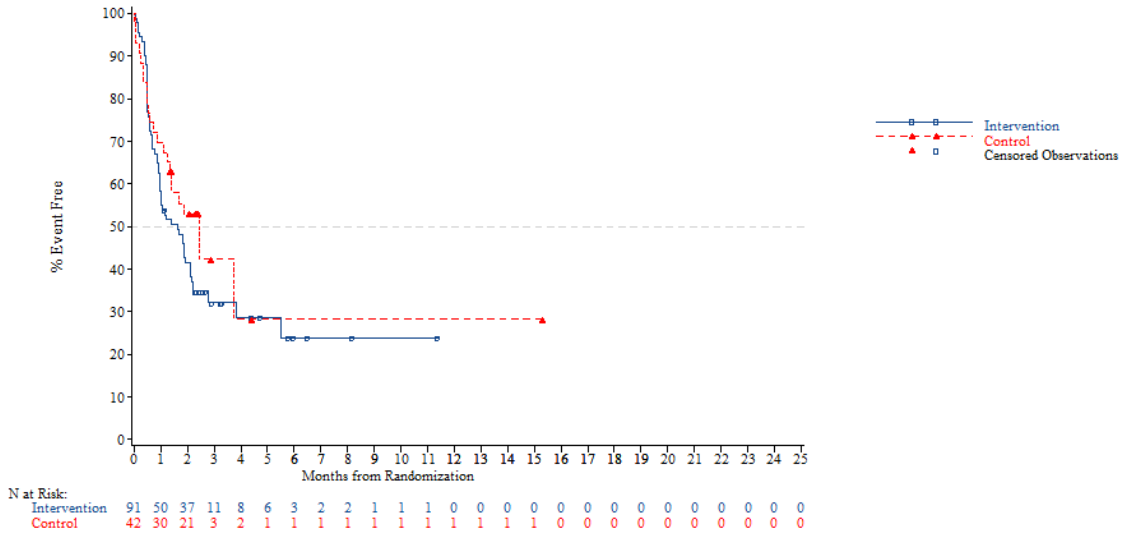
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade >=3
KRAS: Mutant

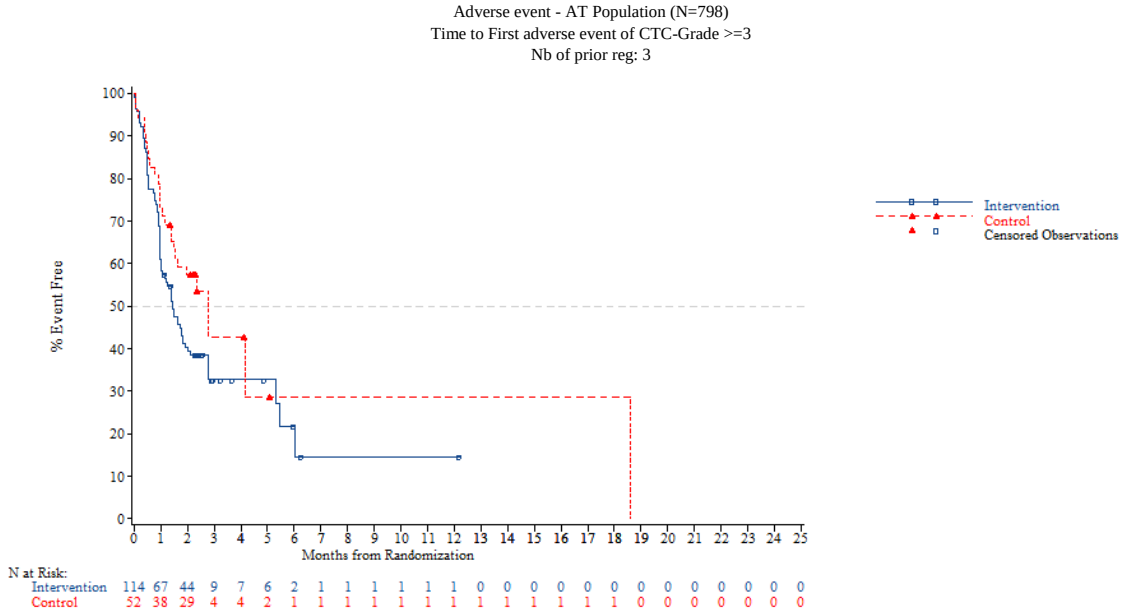



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



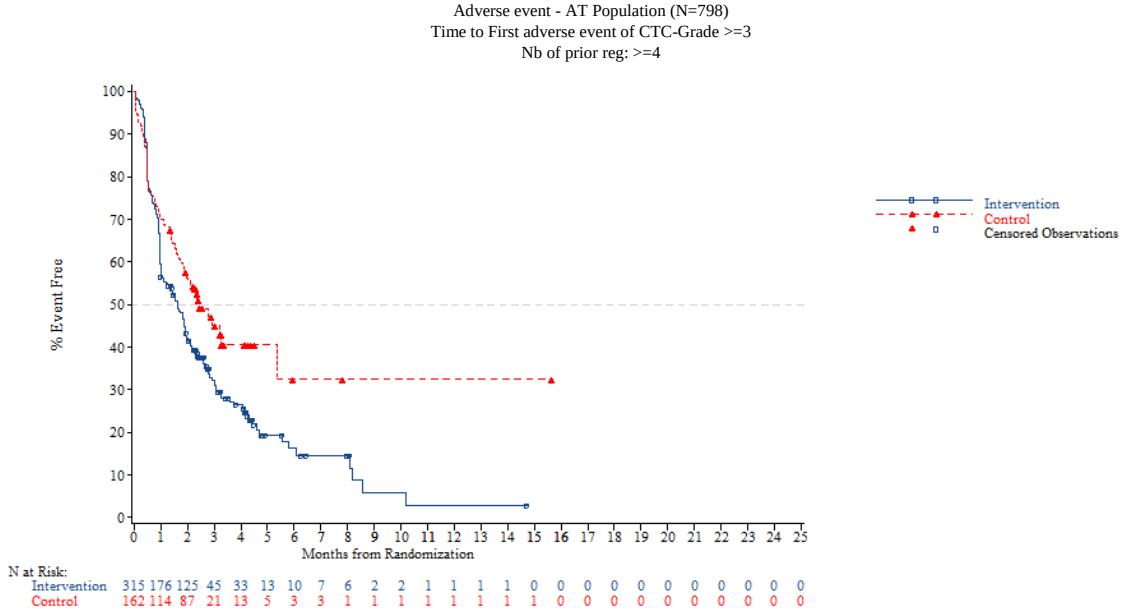
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade >=3
Nb of prior reg: 2





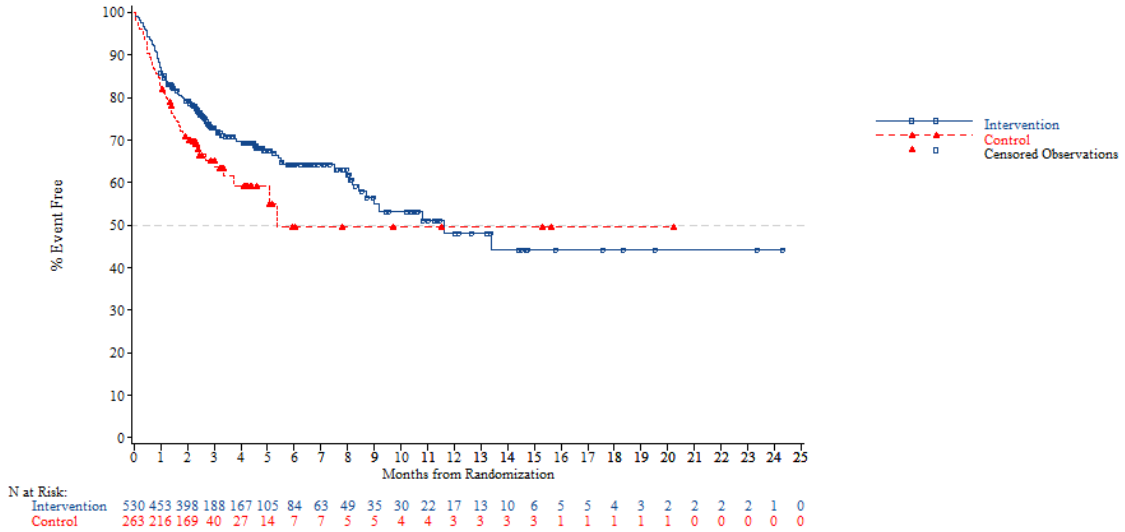

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*






*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

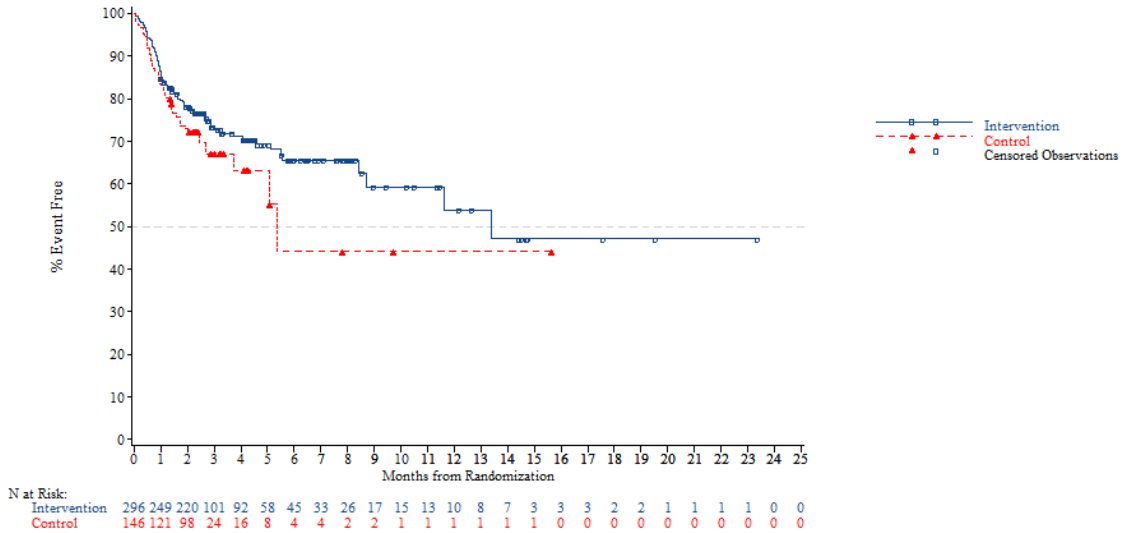
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First serious adverse event
Overall



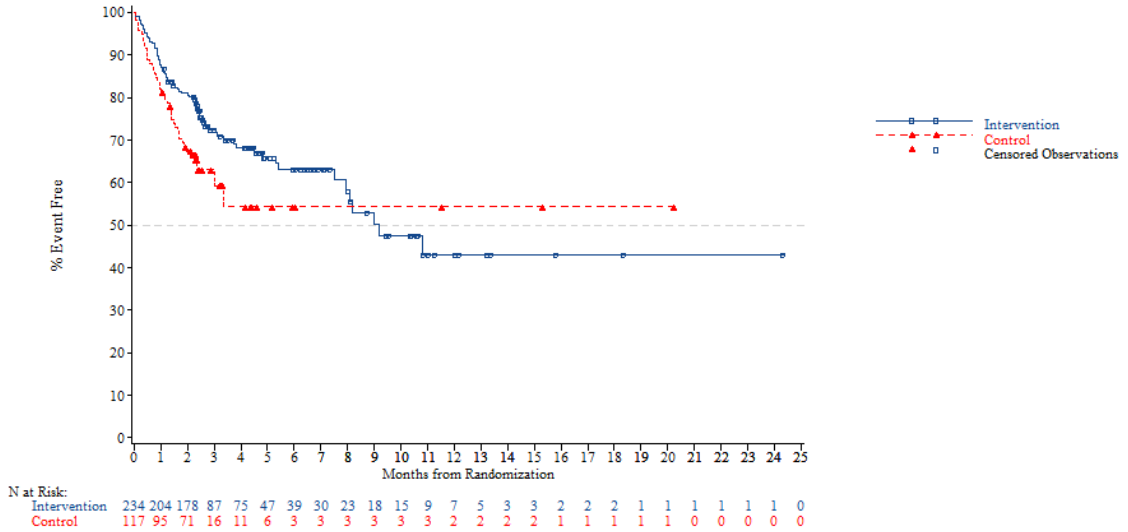

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First serious adverse event
Age: <65 years



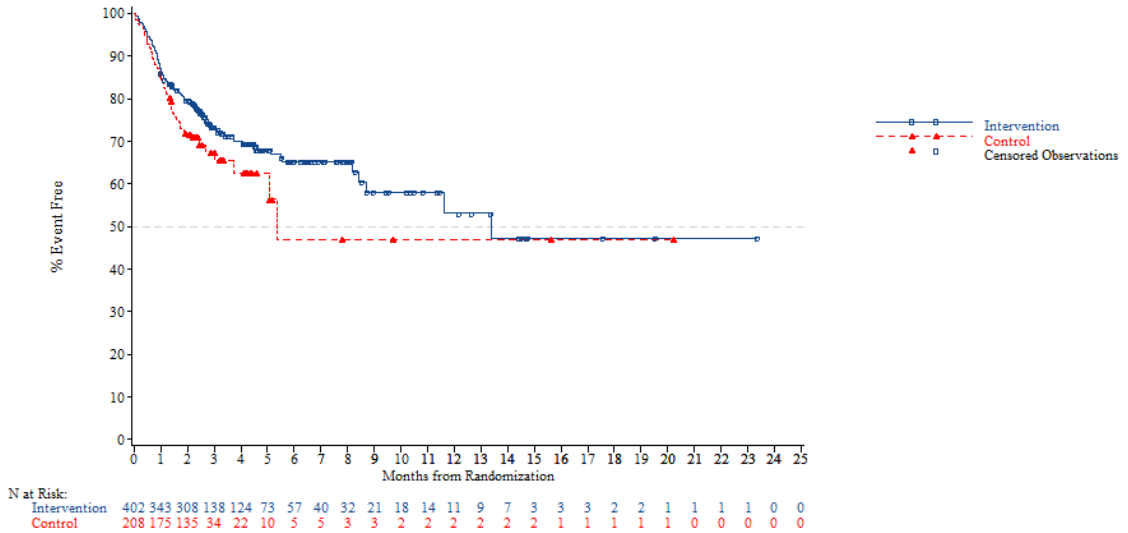
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First serious adverse event
Age: >=65 years

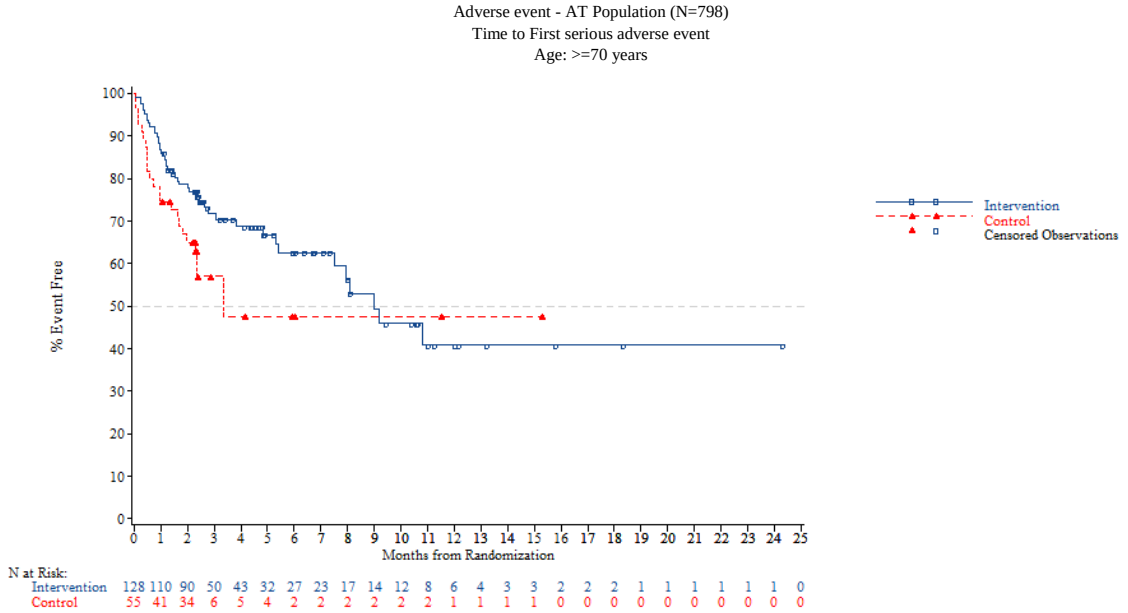



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



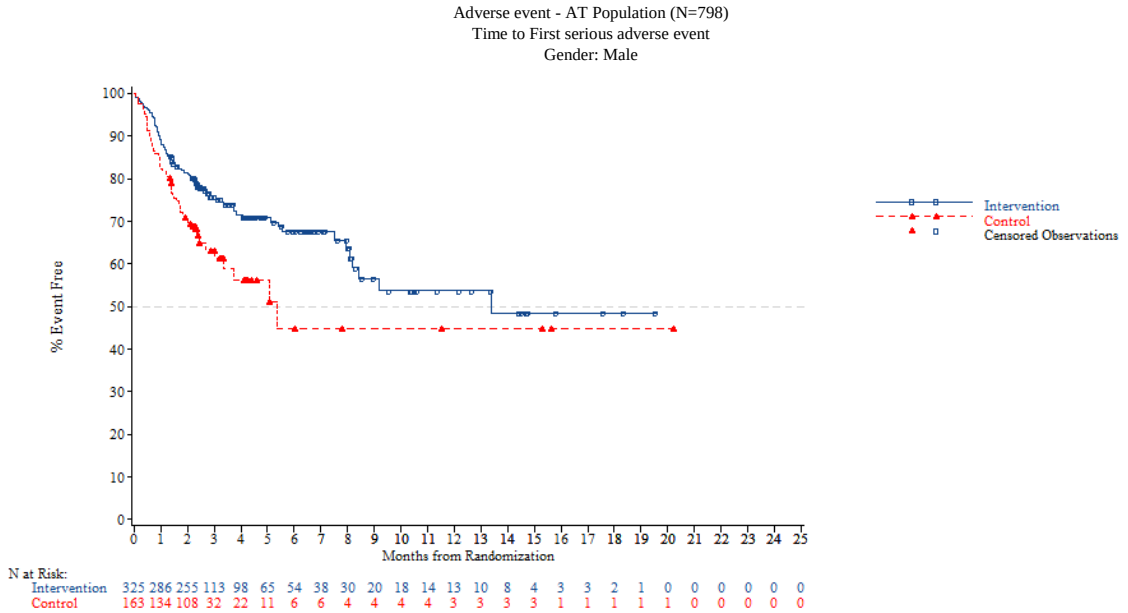
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First serious adverse event
Age: <70 years

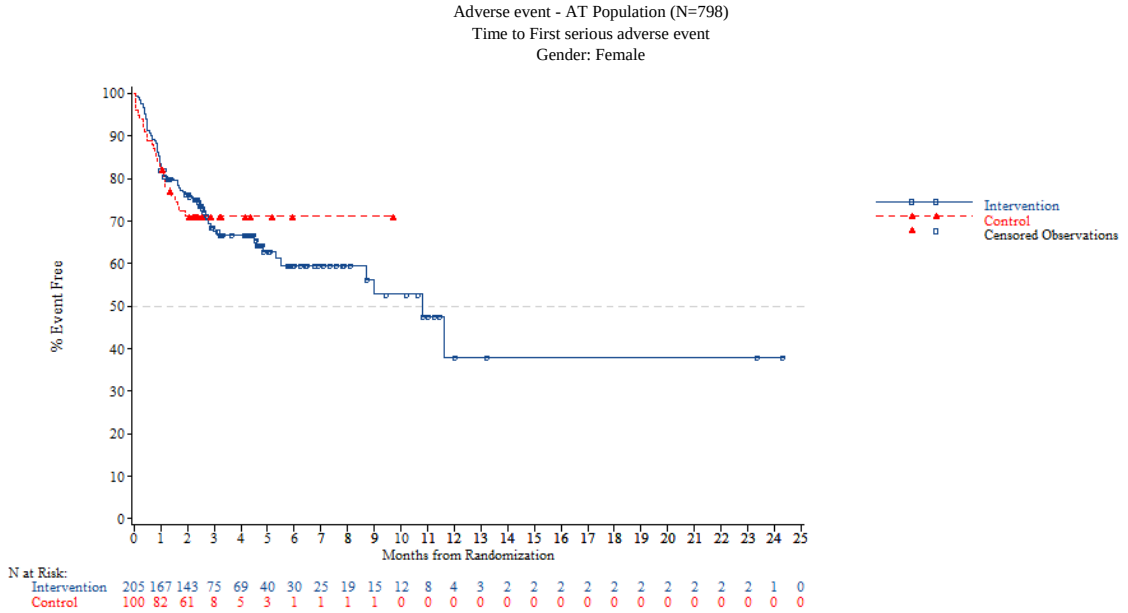





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

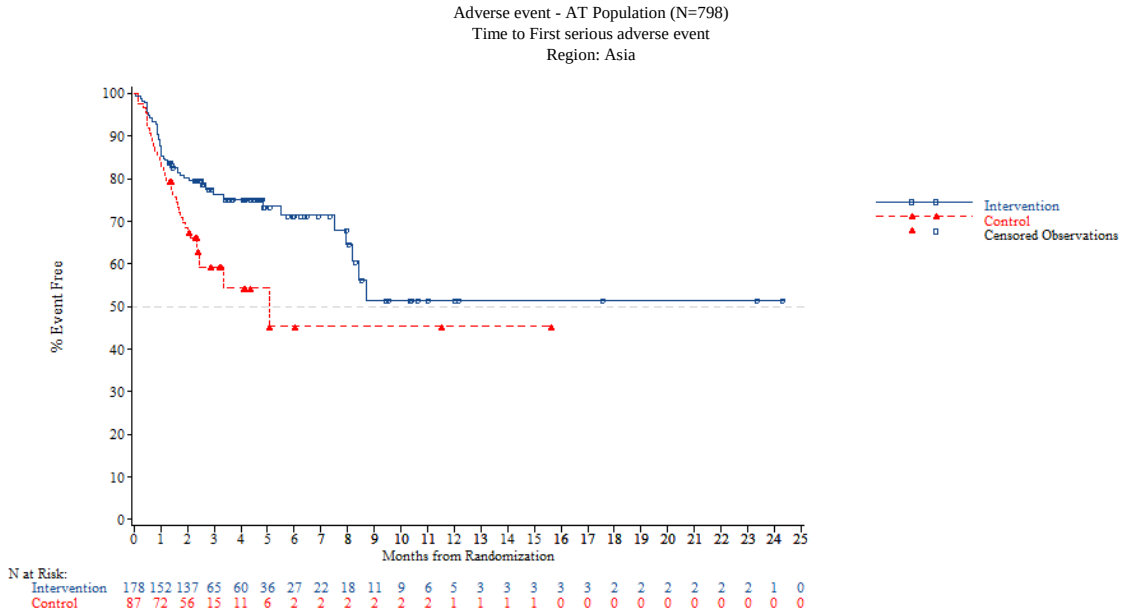




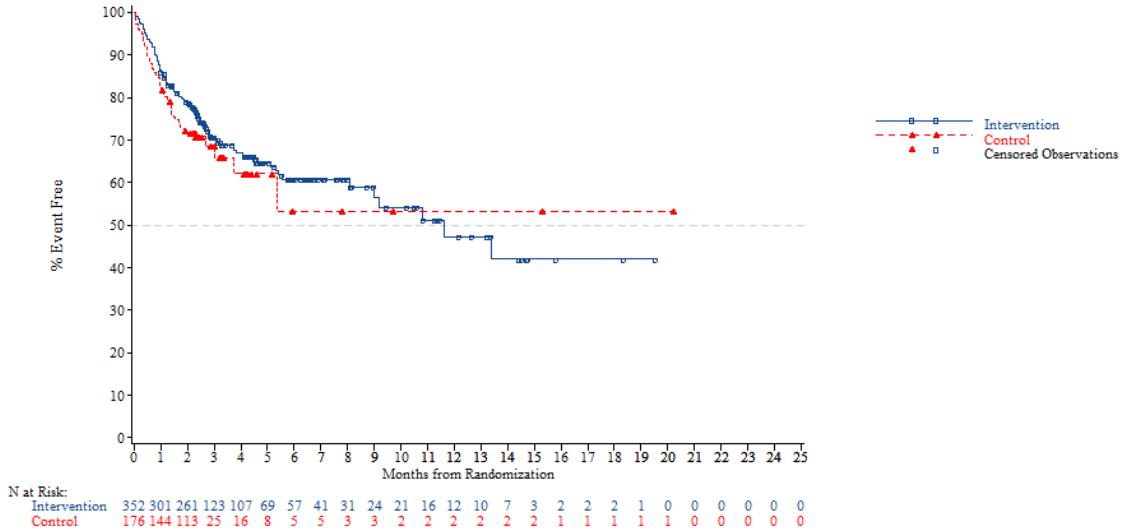



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





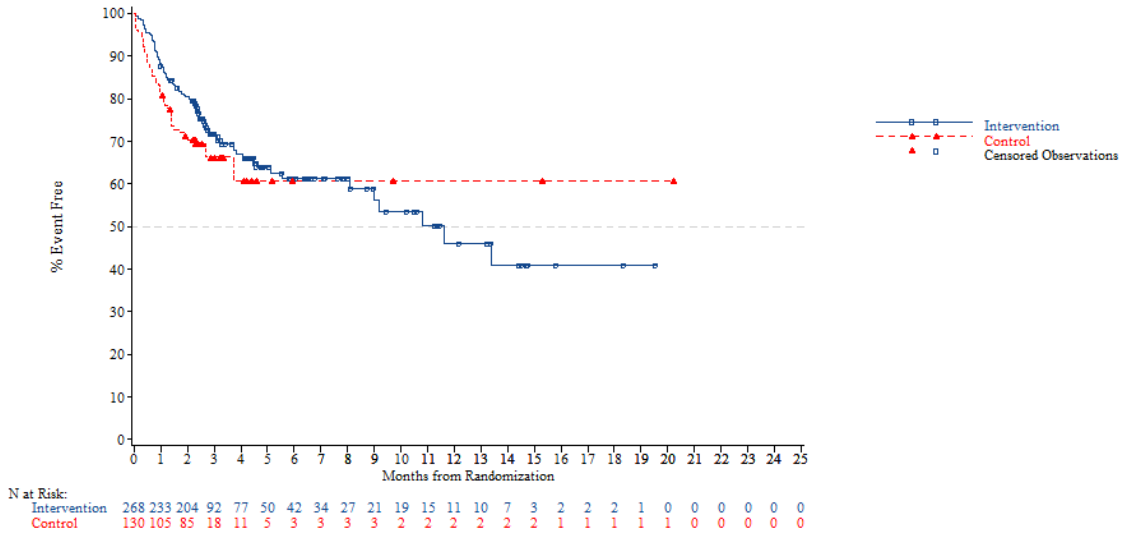
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First serious adverse event
Region: Western



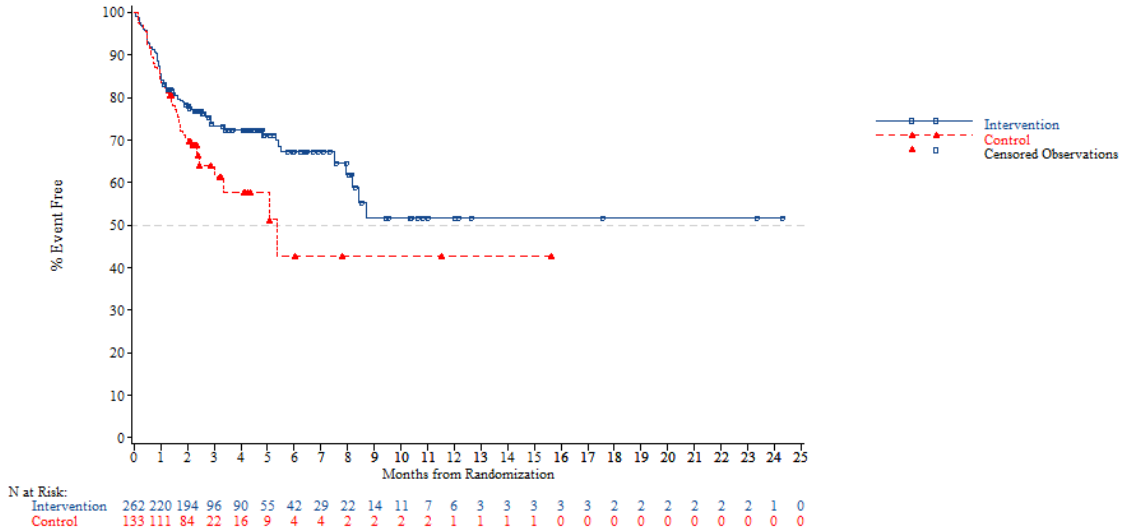

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First serious adverse event
Region 2: Europe



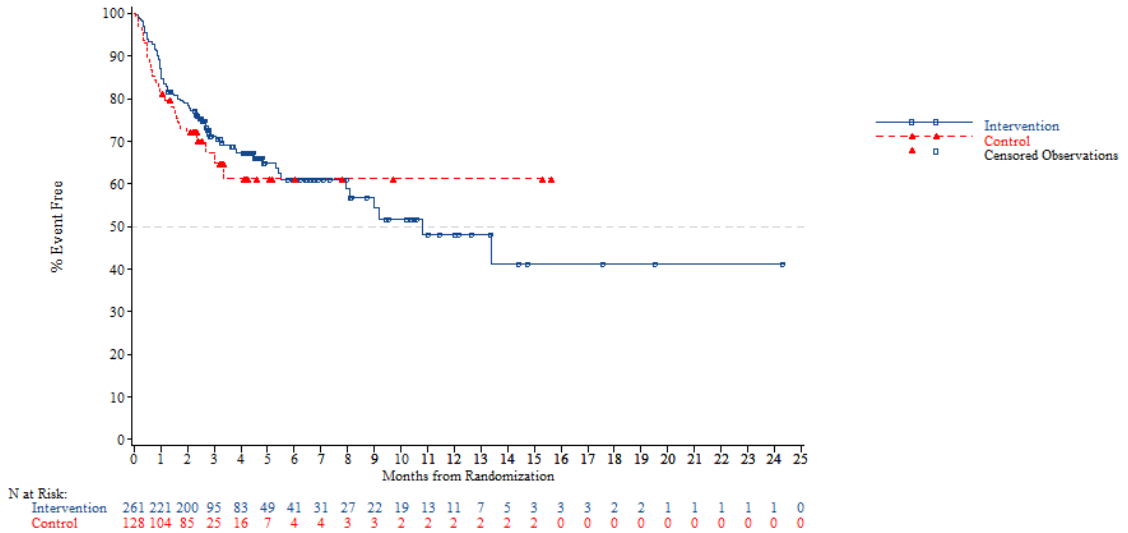
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First serious adverse event
Region 2: Rest of the world

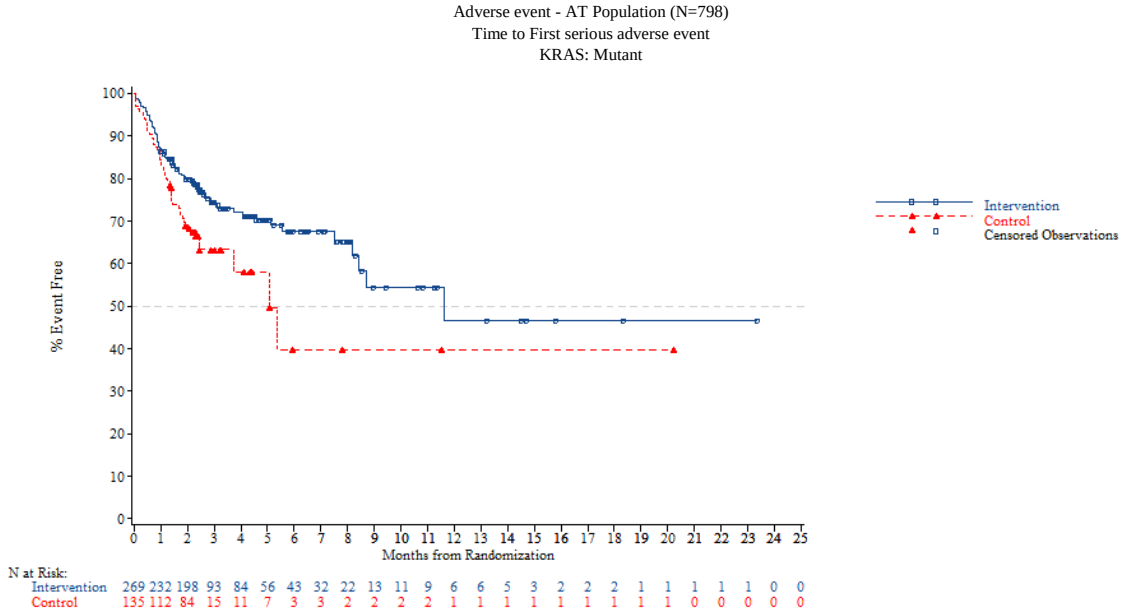



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



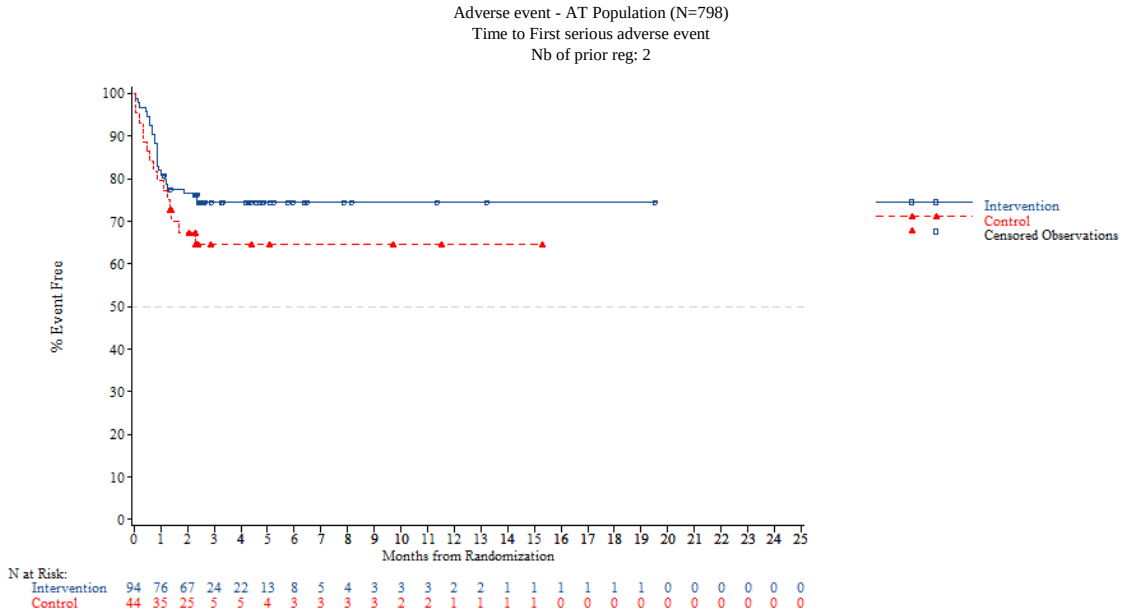
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First serious adverse event
KRAS: Wild



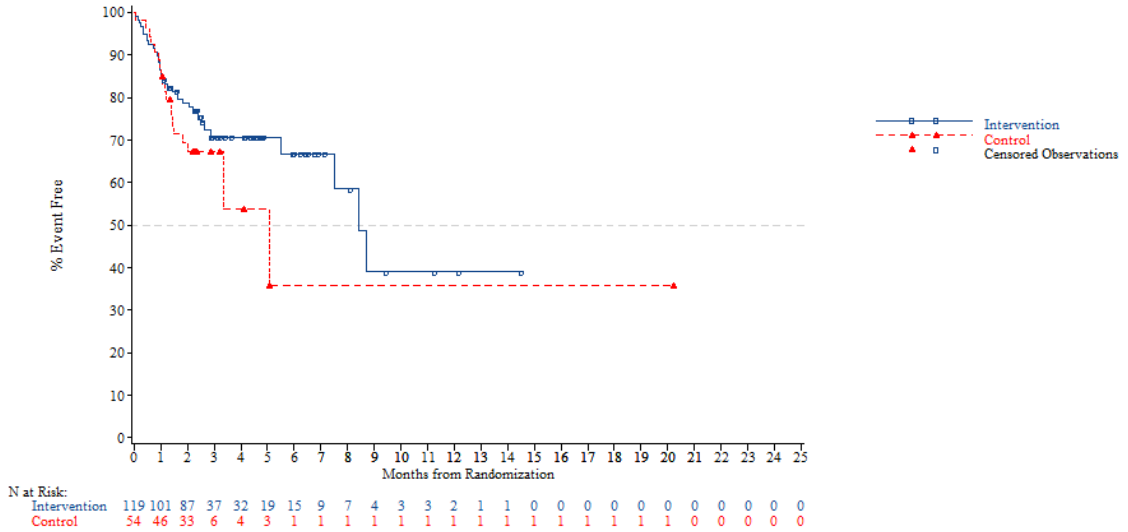



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





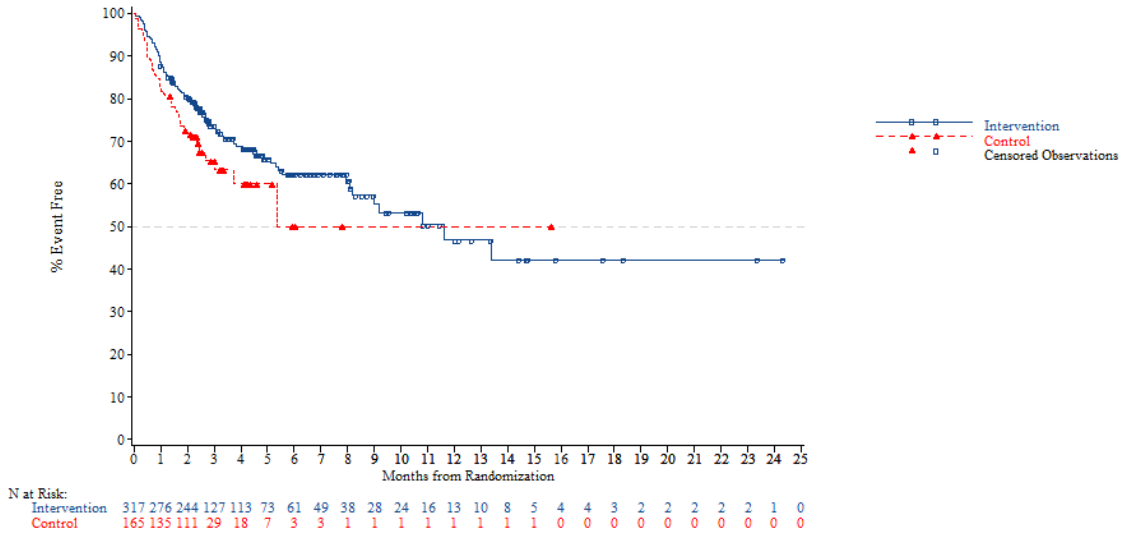
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First serious adverse event
Nb of prior reg: 3



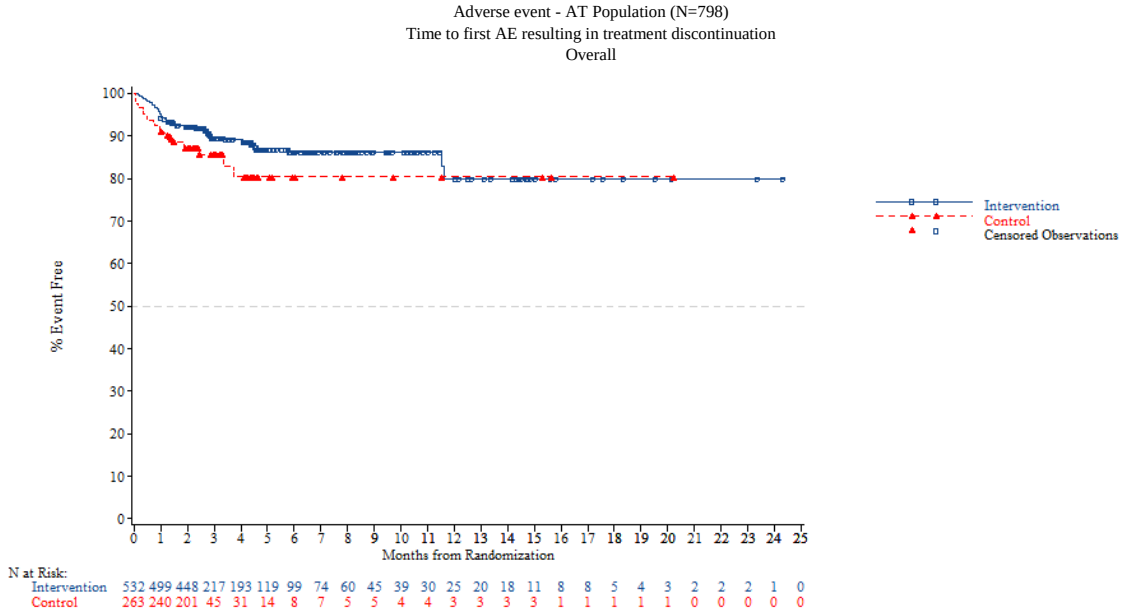

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First serious adverse event
Nb of prior reg: >=4

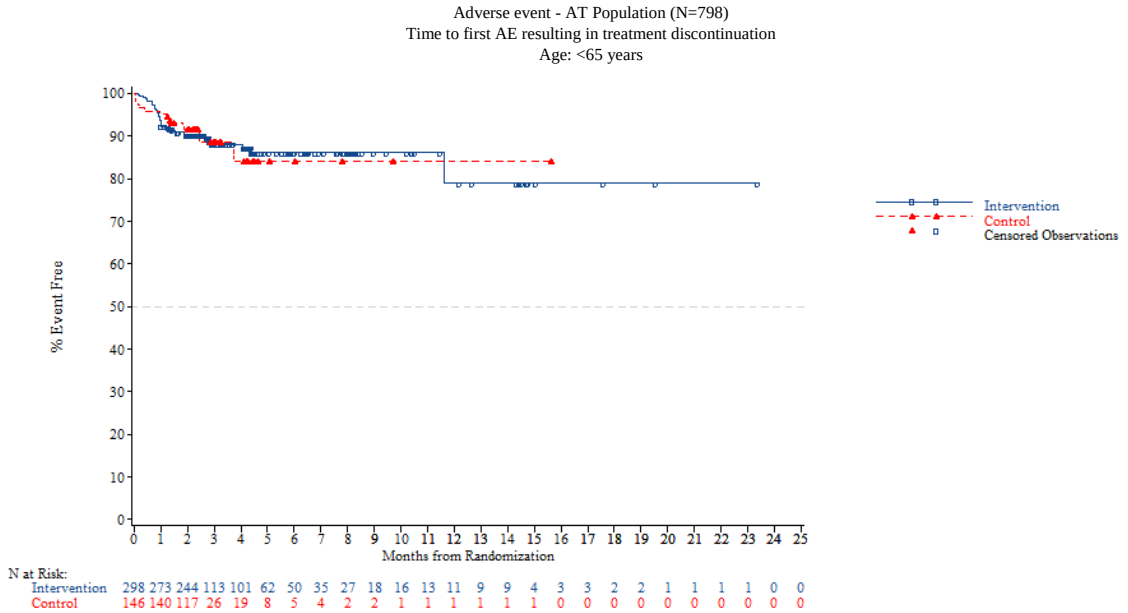


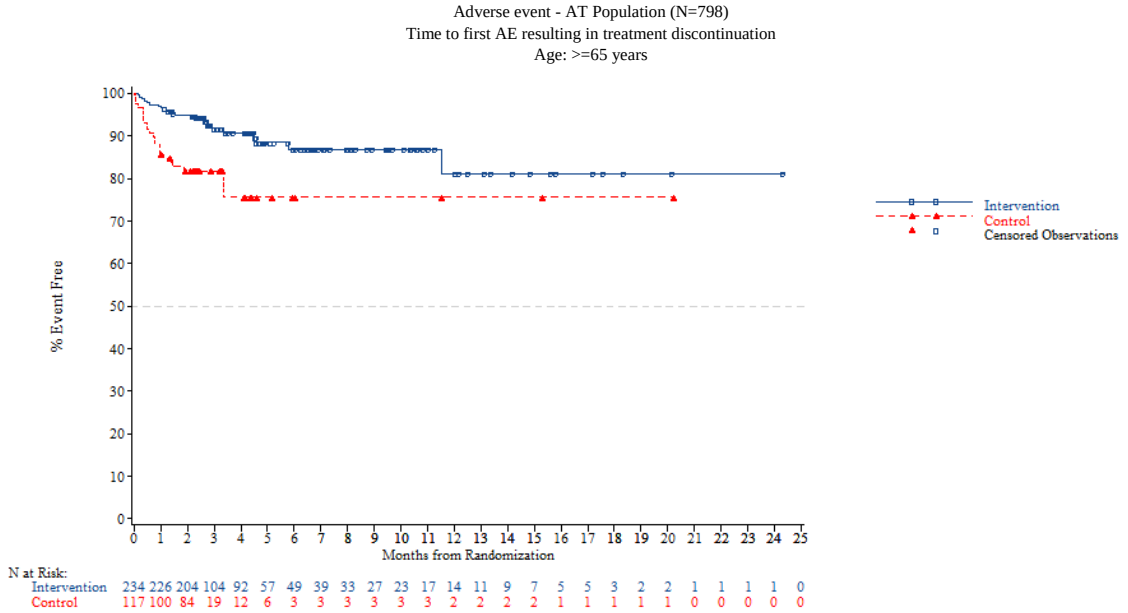

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

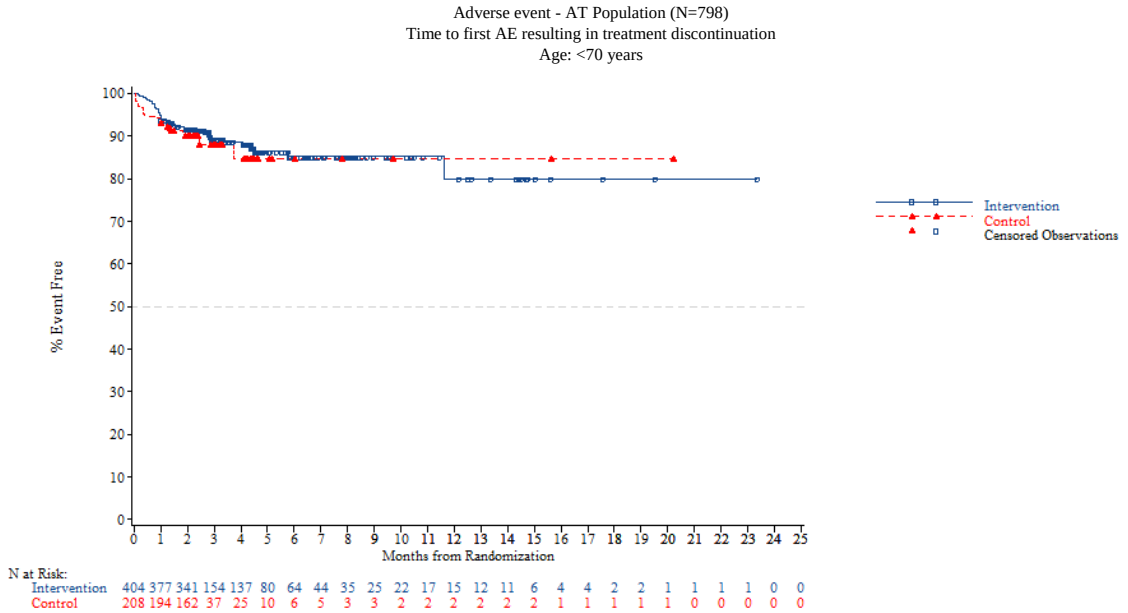


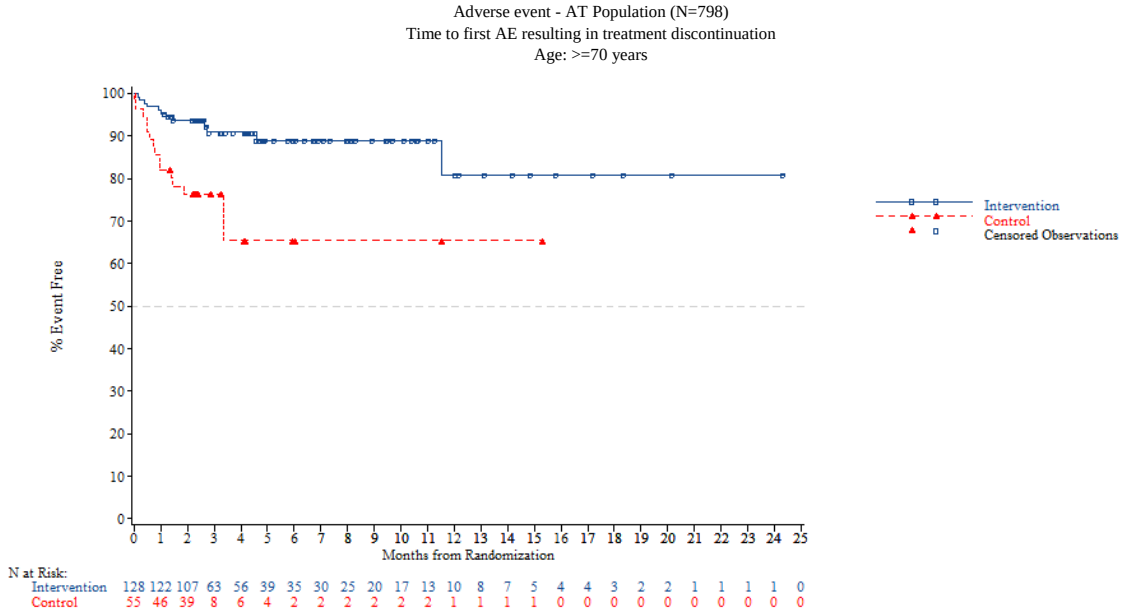





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

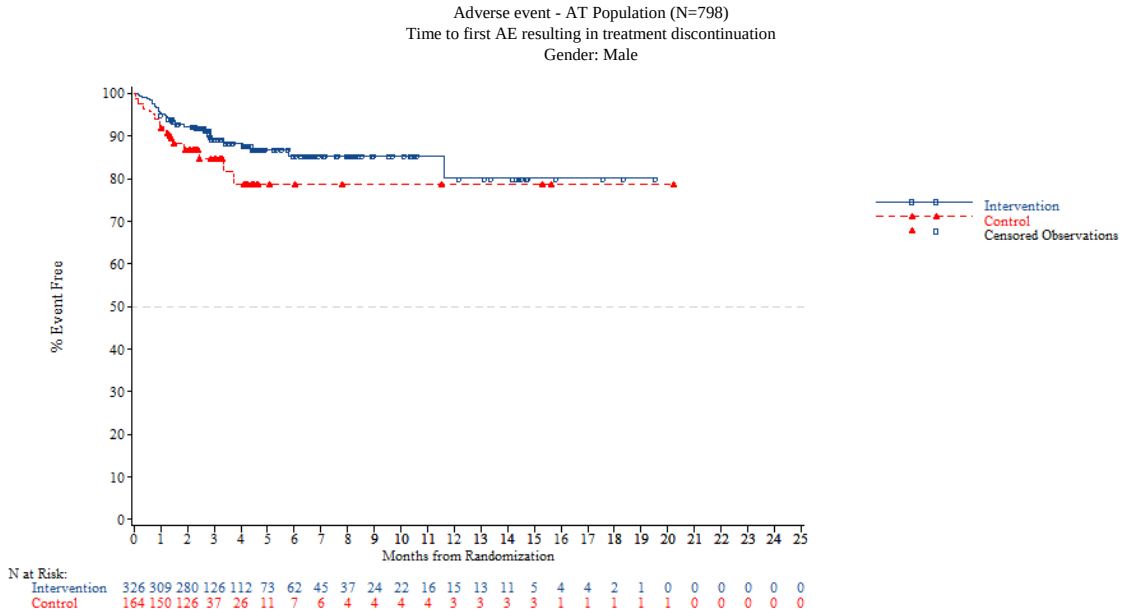


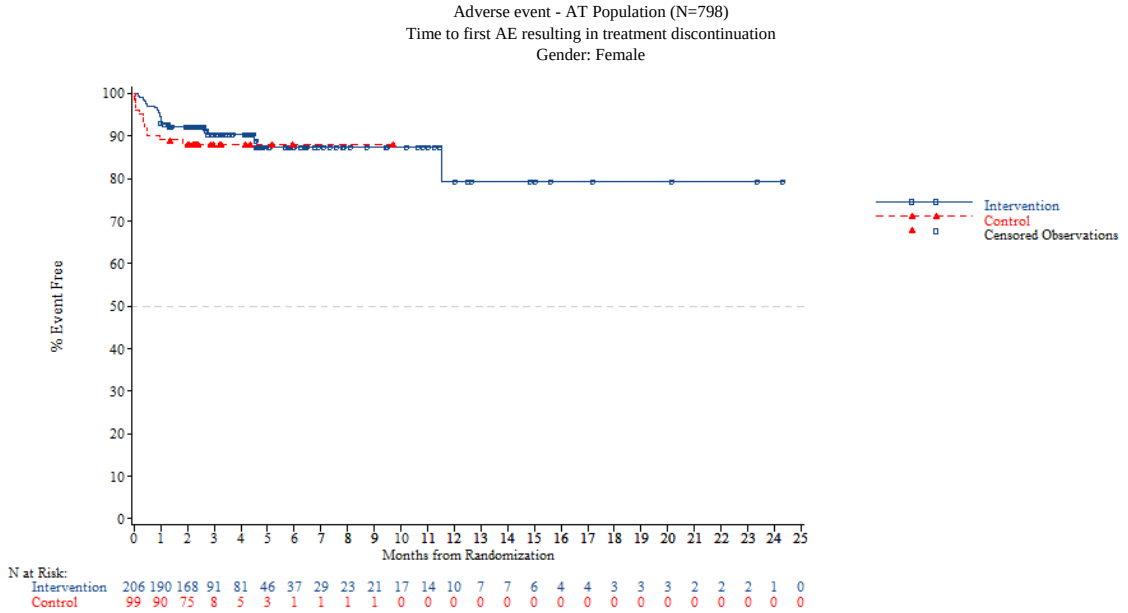





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

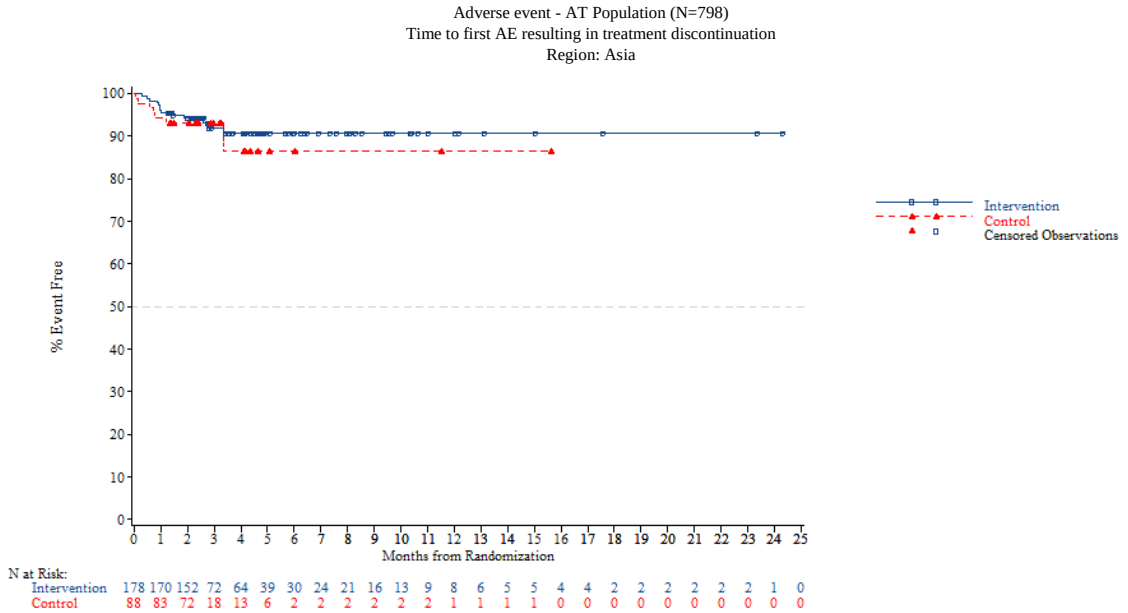


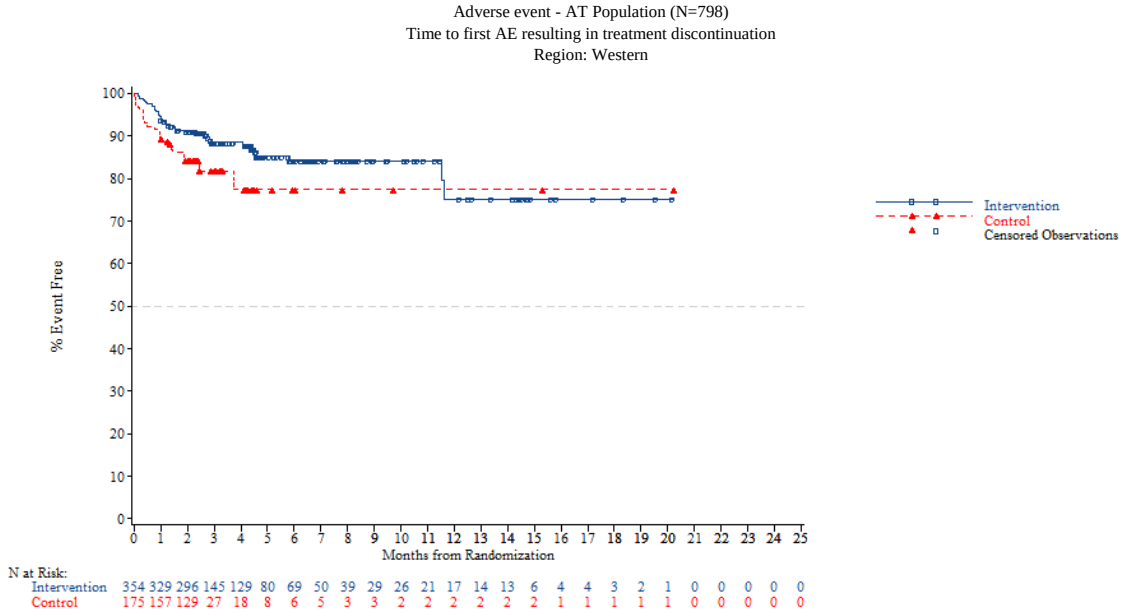





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

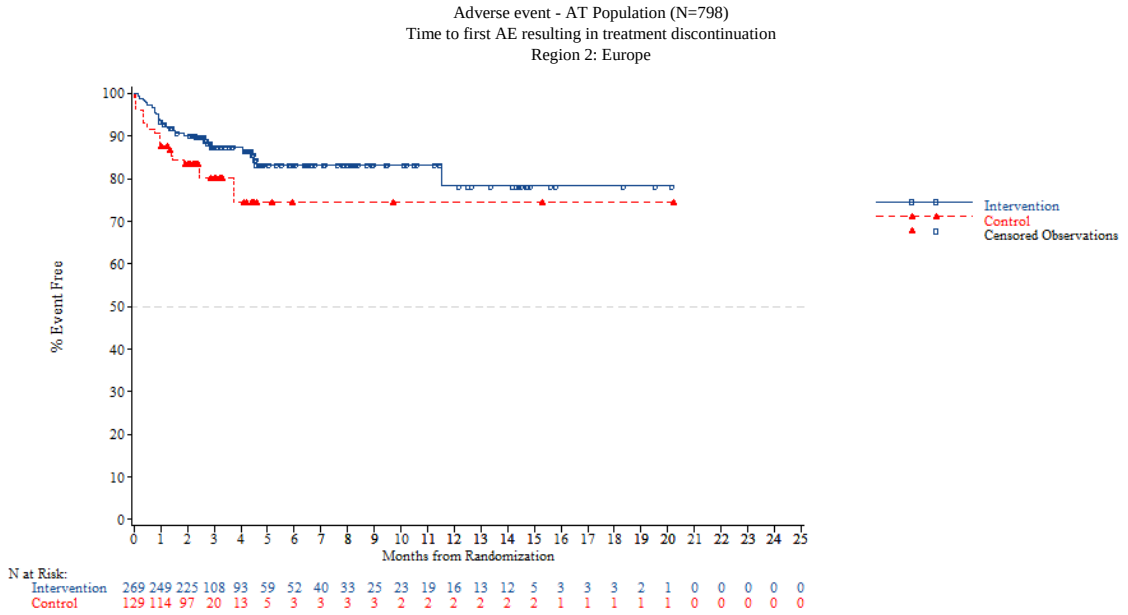


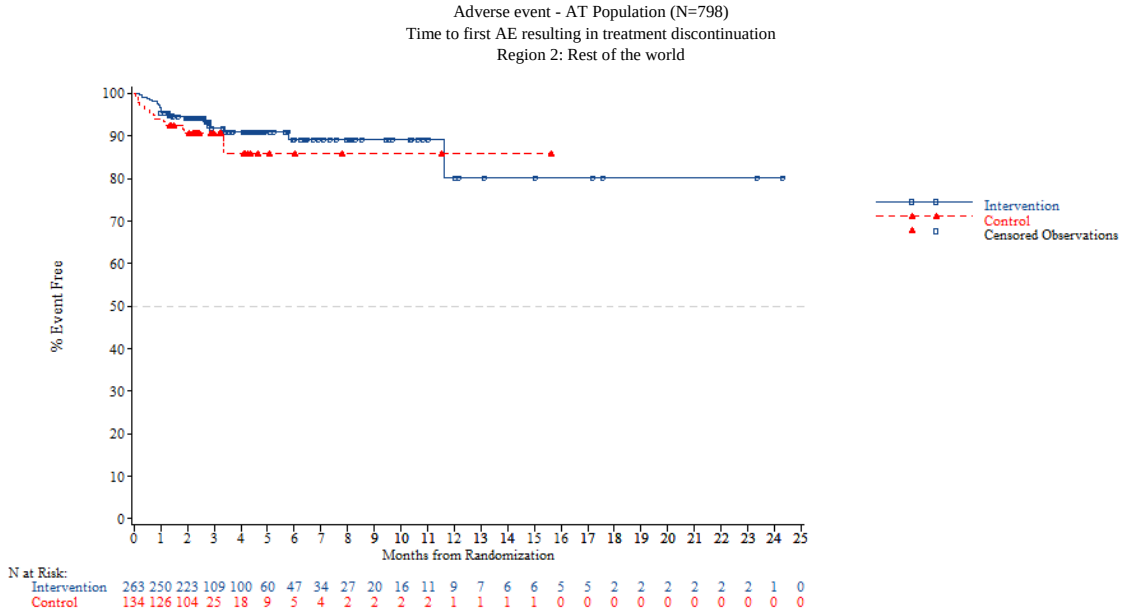





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

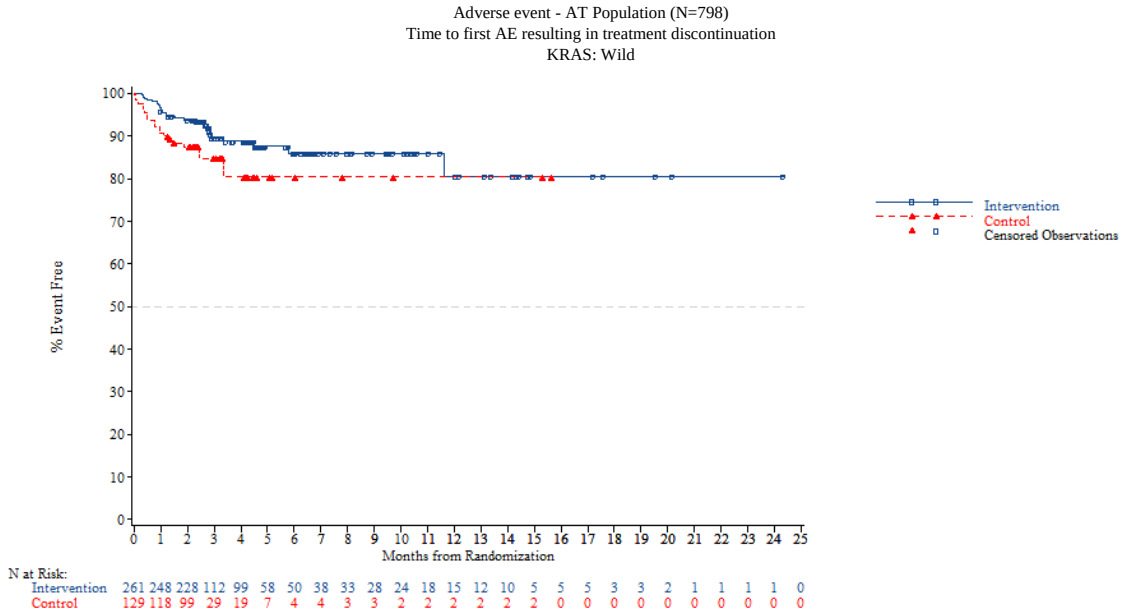


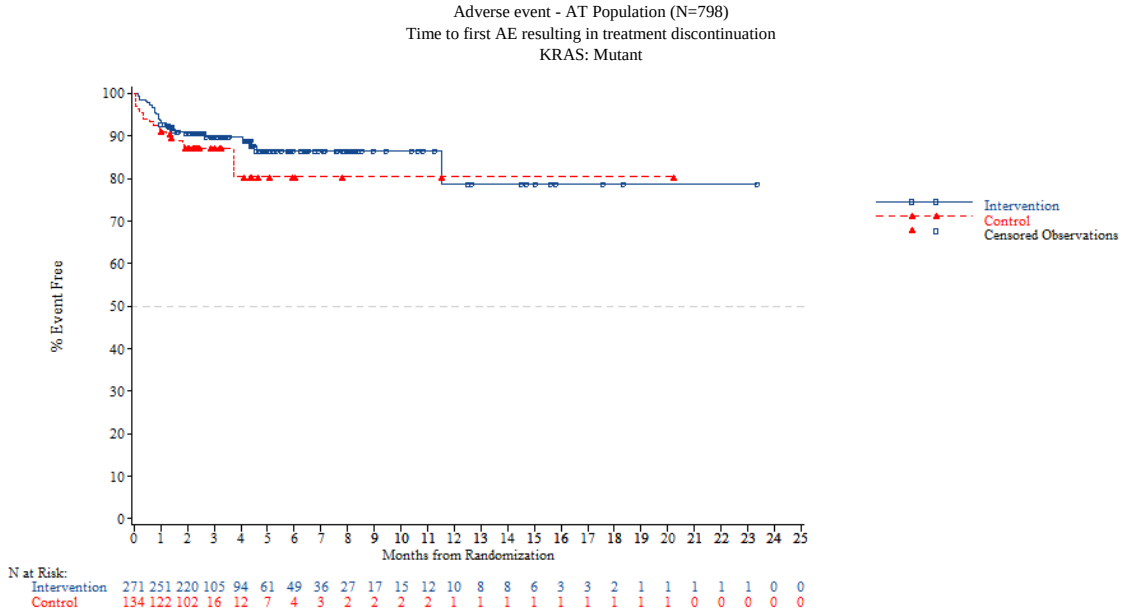





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

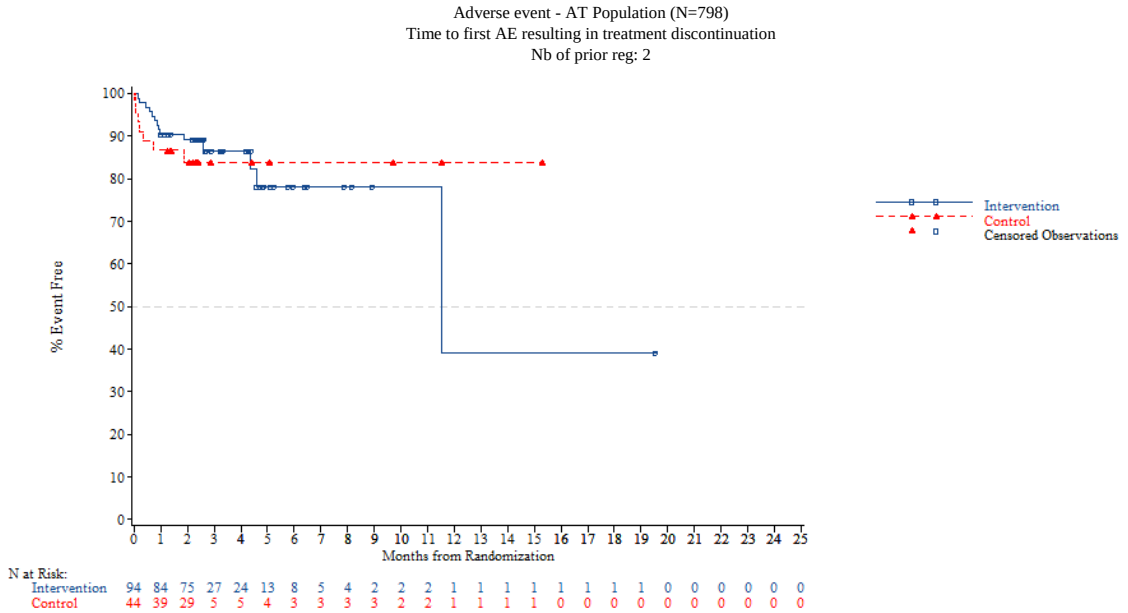


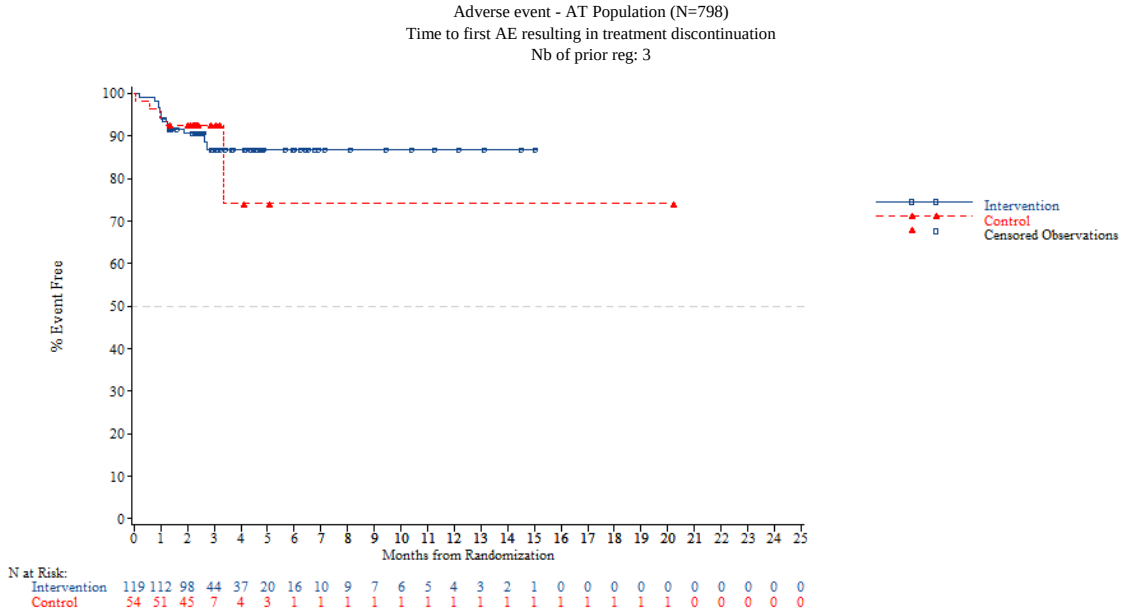





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

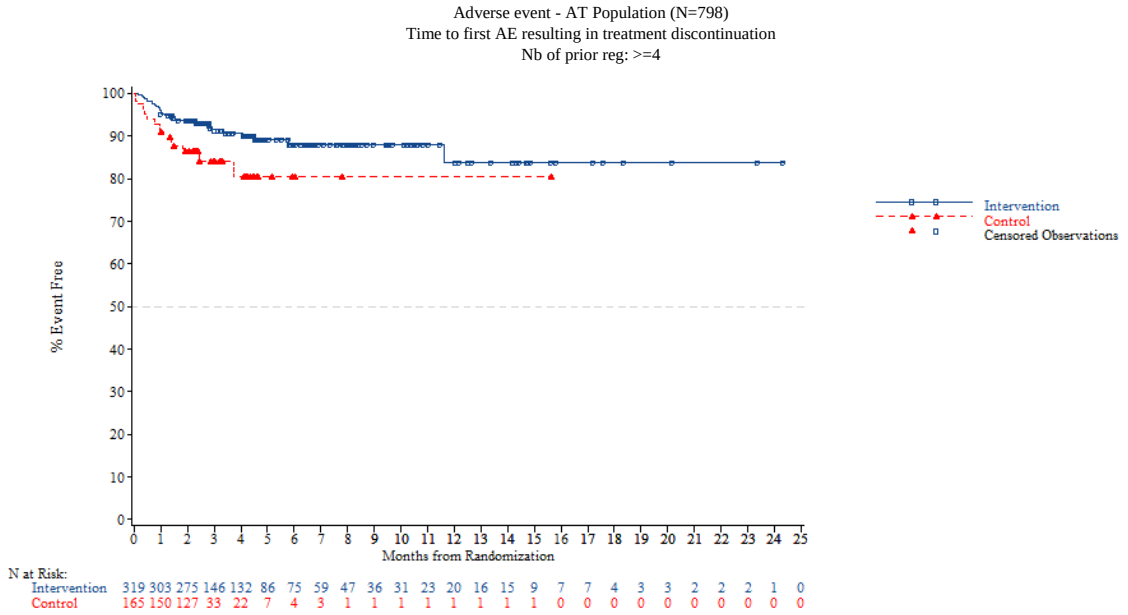






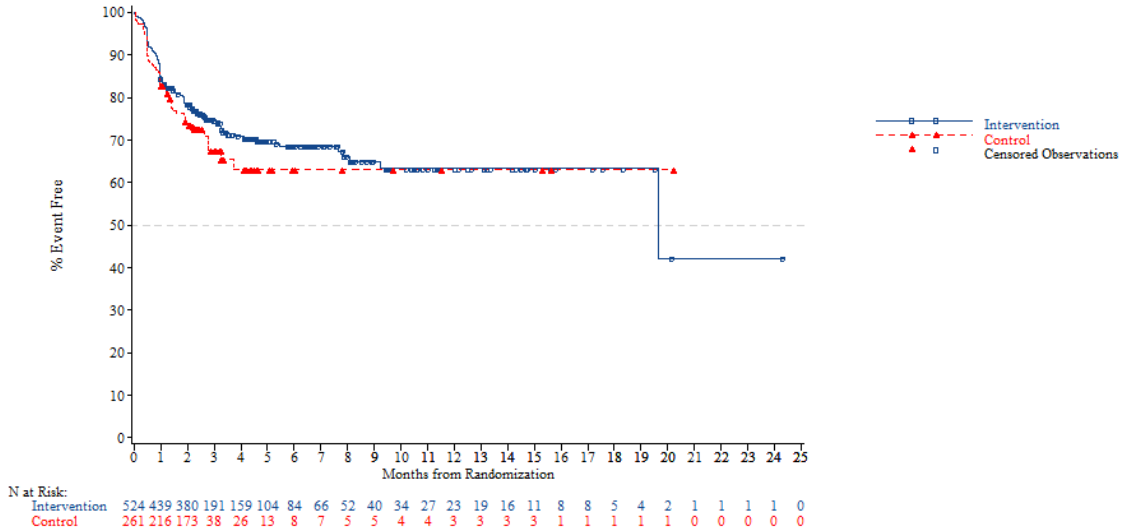

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*






*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

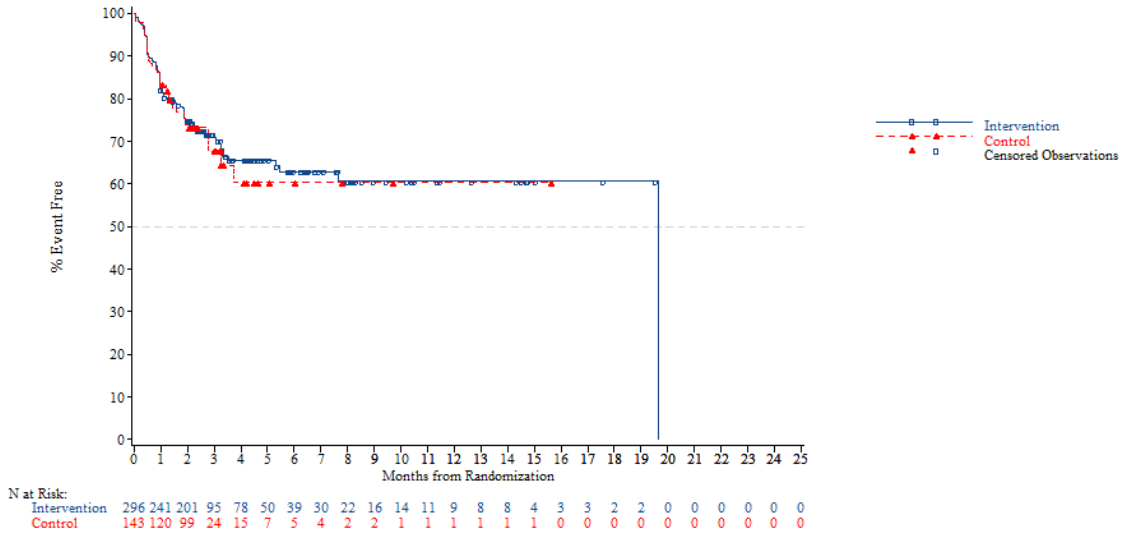
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
Overall

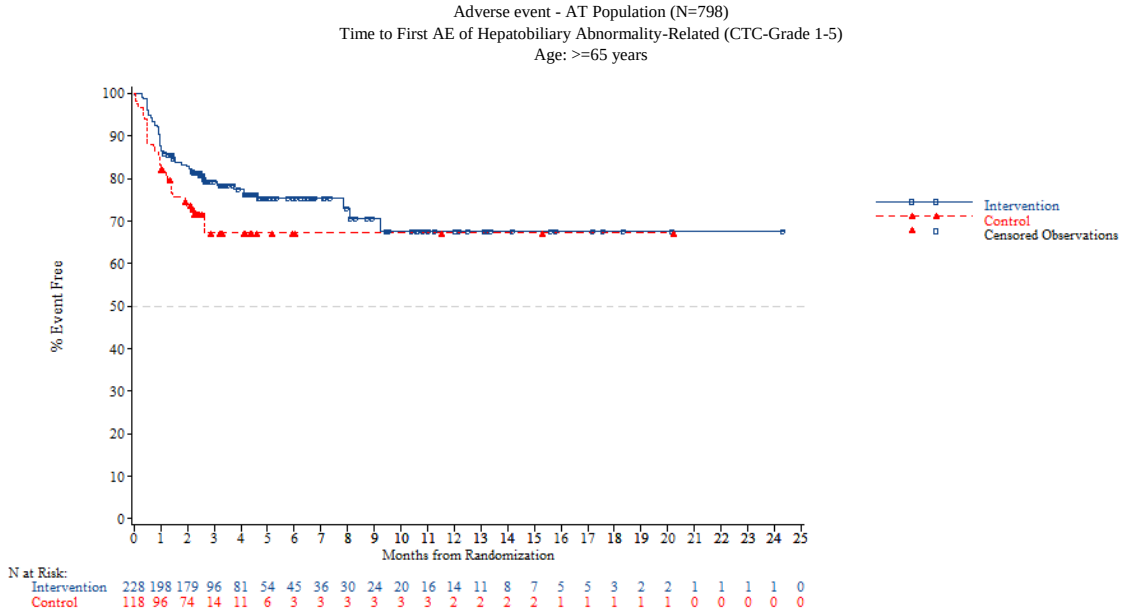



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



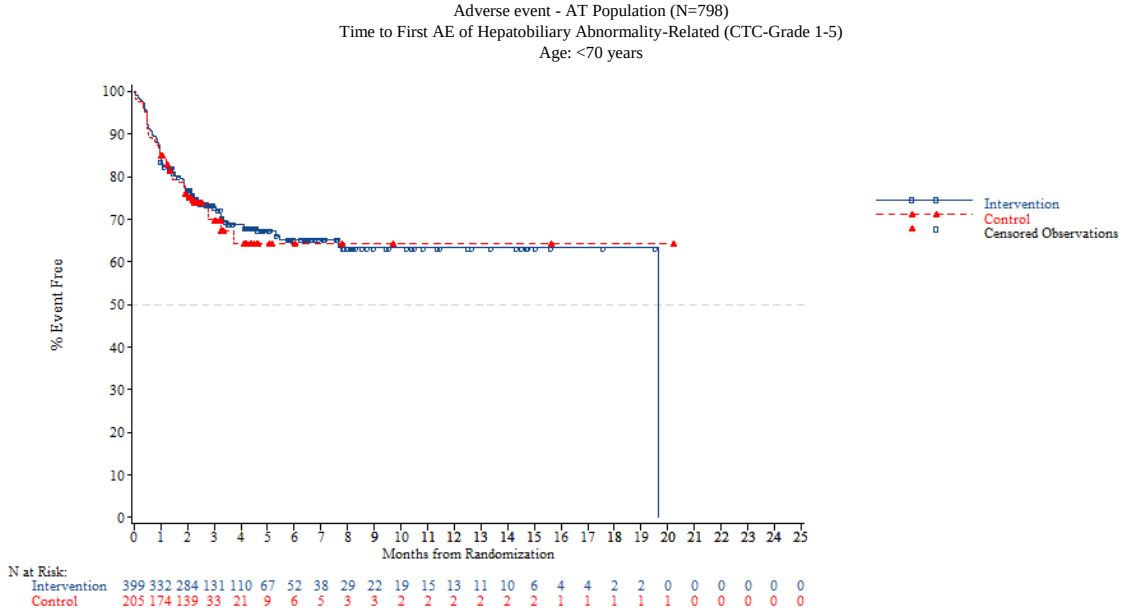
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: <65 years



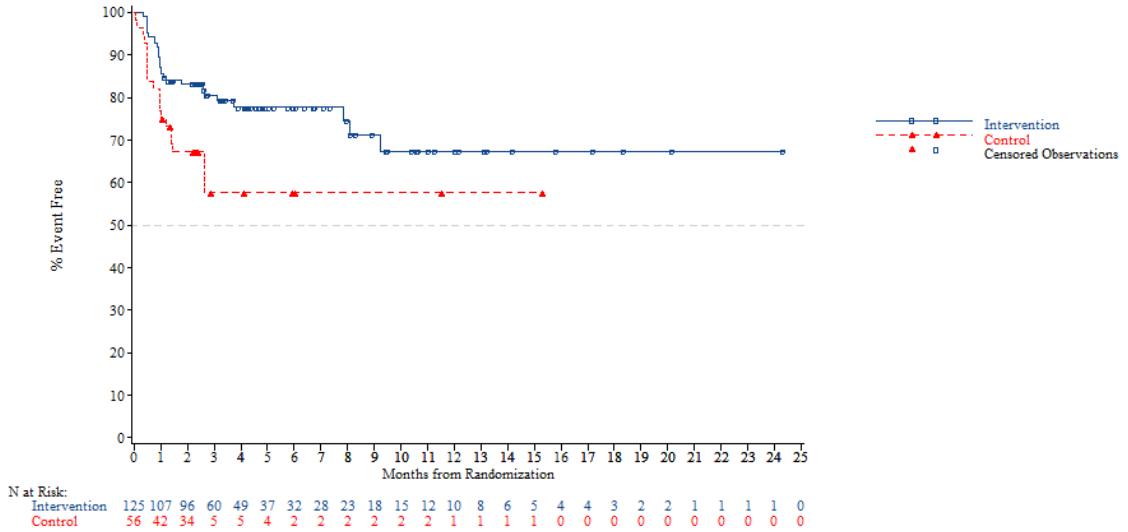



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





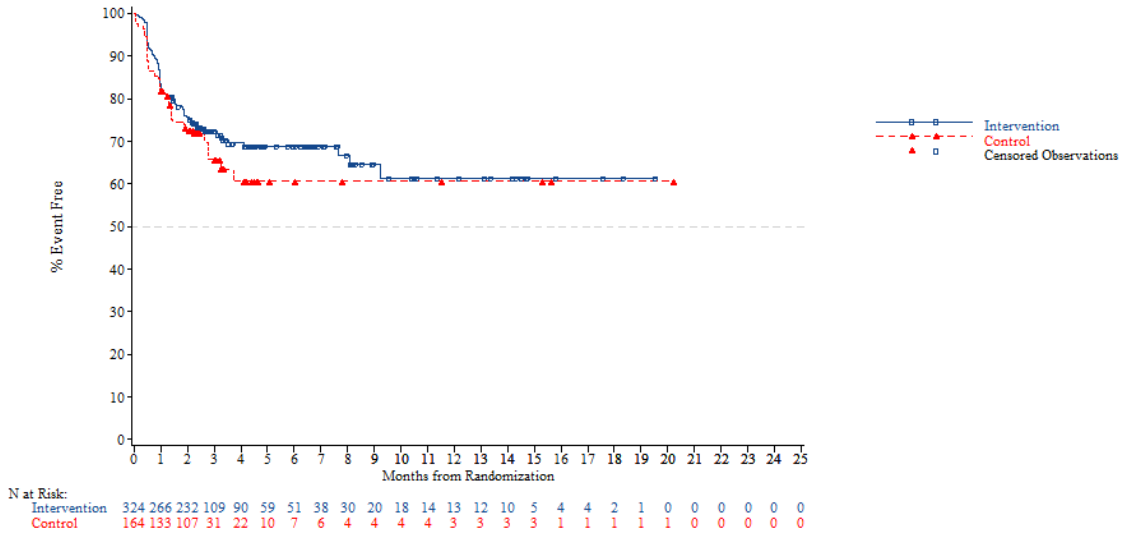
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: >=70 years



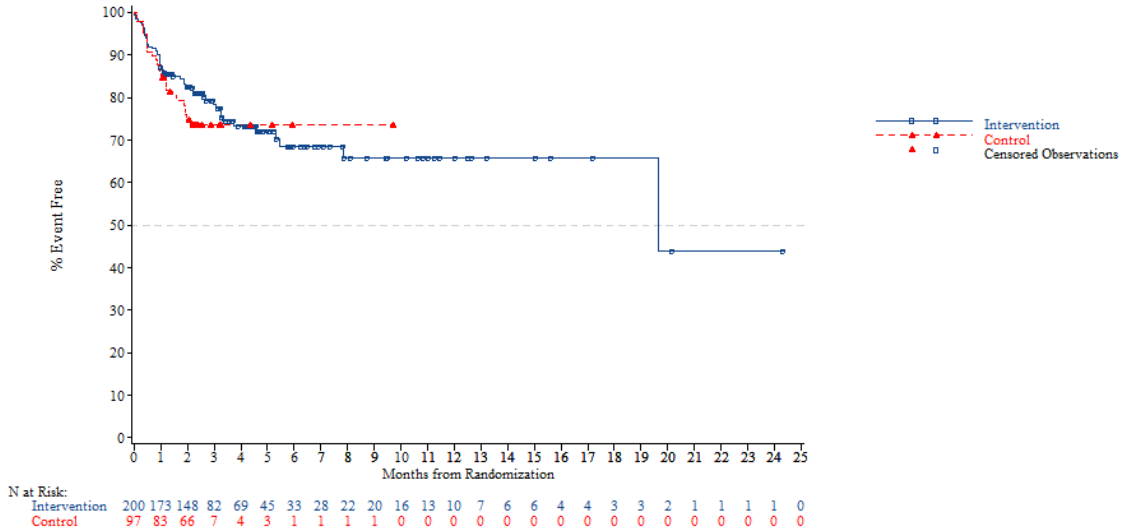

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
Gender: Male



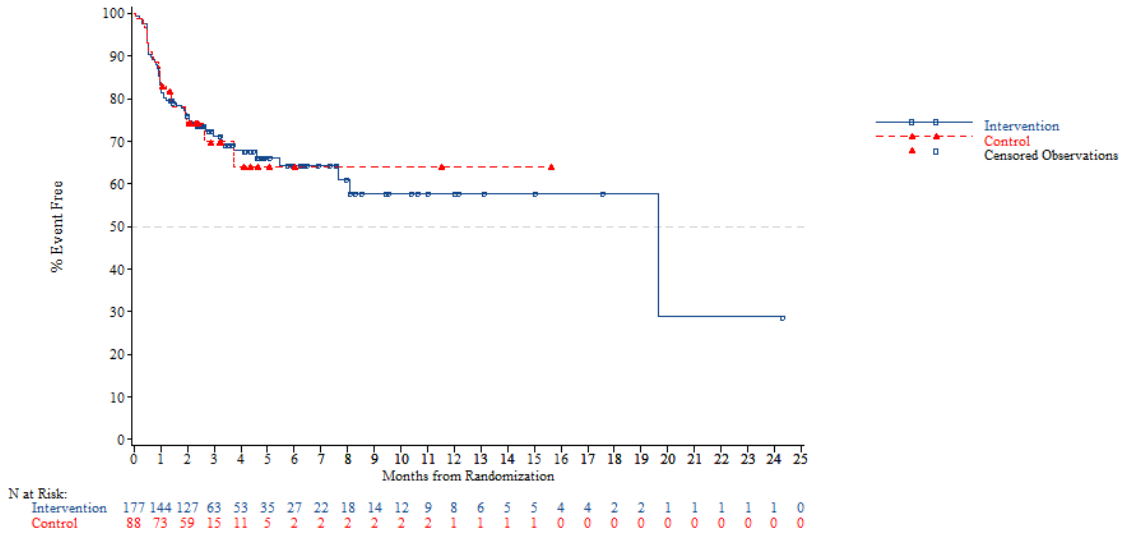
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
Gender: Female



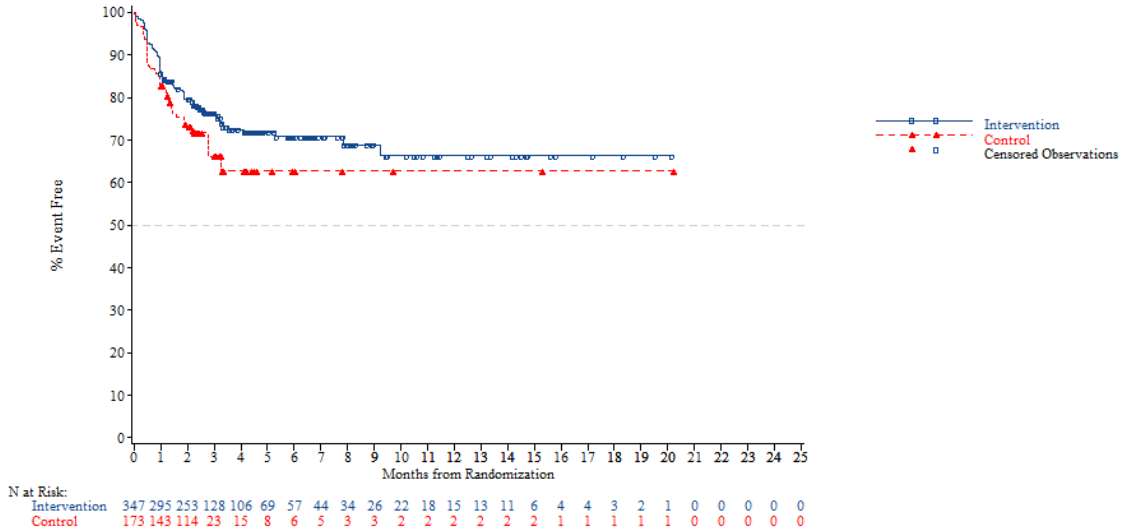

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
Region: Asia



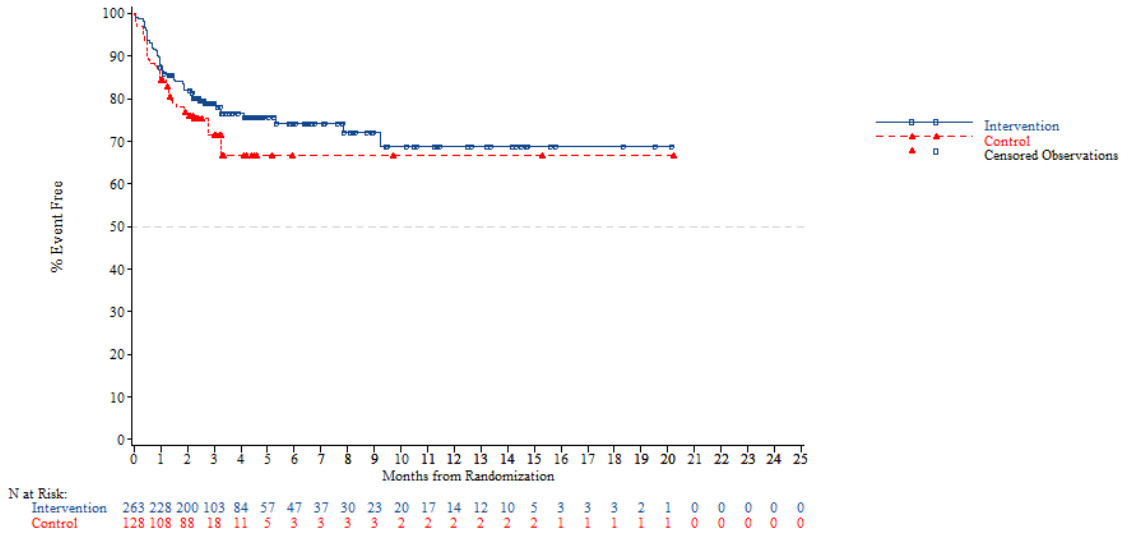
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
Region: Western



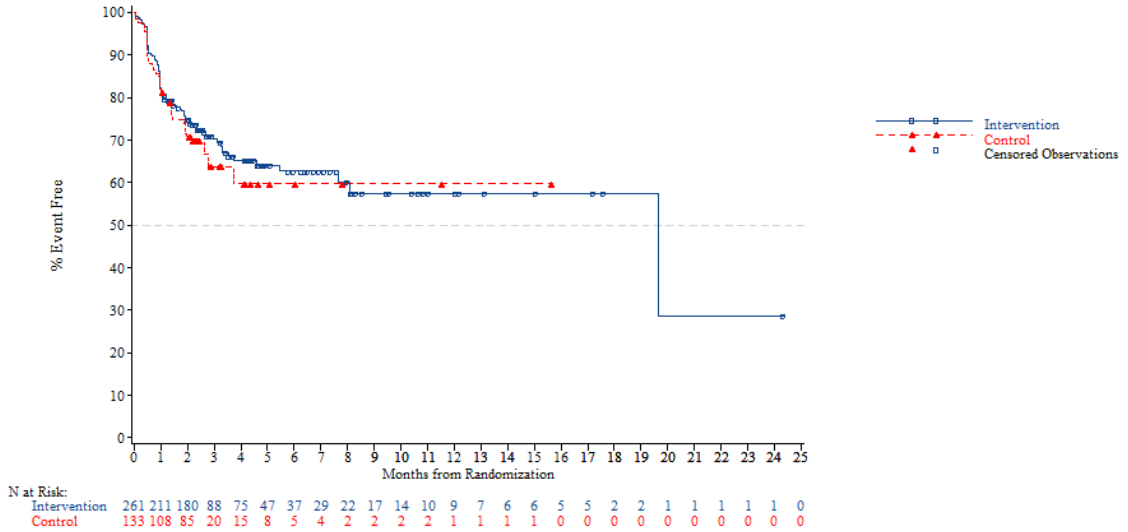

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
Region 2: Europe



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
Region 2: Rest of the world



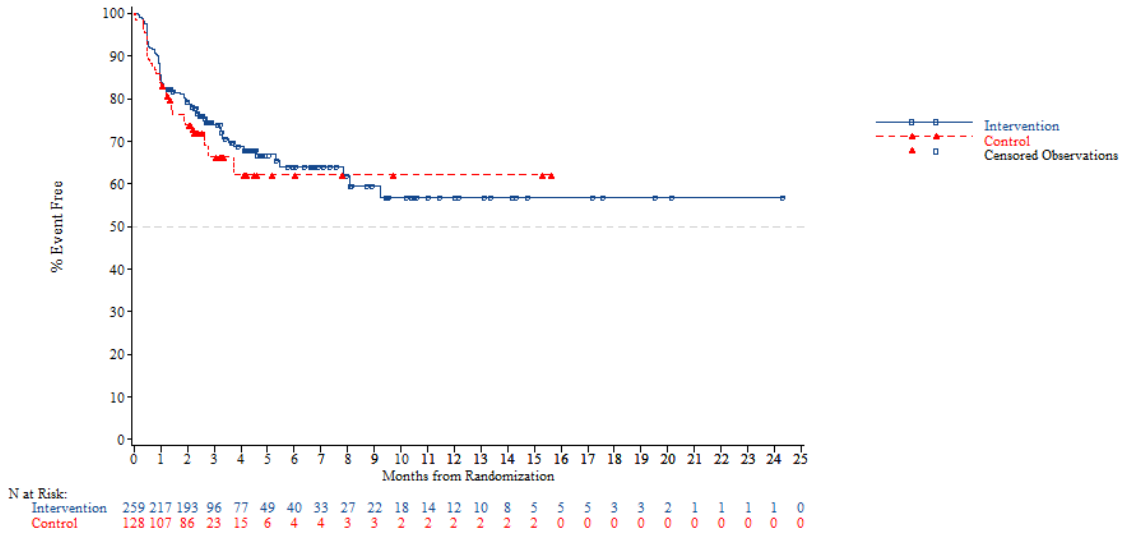

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 261 | 211 | 180 | 88 | 75 | 47 | 37 | 29 | 22 | 17 | 14 | 10 | 9 | 7 | 6 | 6 | 5 | 5 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 133 | 108 | 85 | 20 | 15 | 8 | 5 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



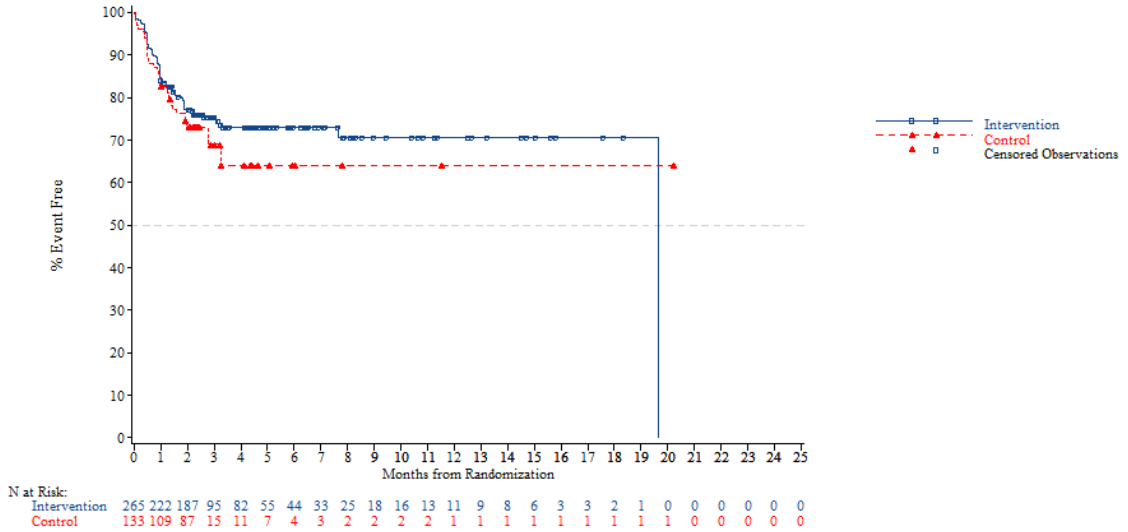
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
KRAS: Wild




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 259 | 217 | 193 | 96 | 77 | 49 | 40 | 33 | 27 | 22 | 18 | 14 | 12 | 10 | 8 | 5 | 5 | 5 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 128 | 107 | 86 | 23 | 15 | 6 | 4 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

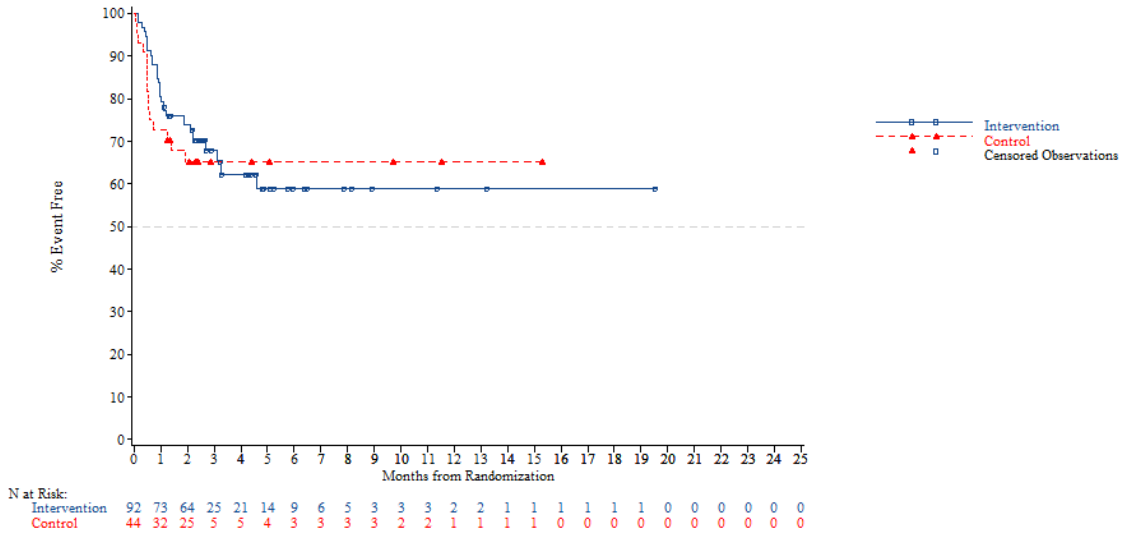
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
KRAS: Mutant

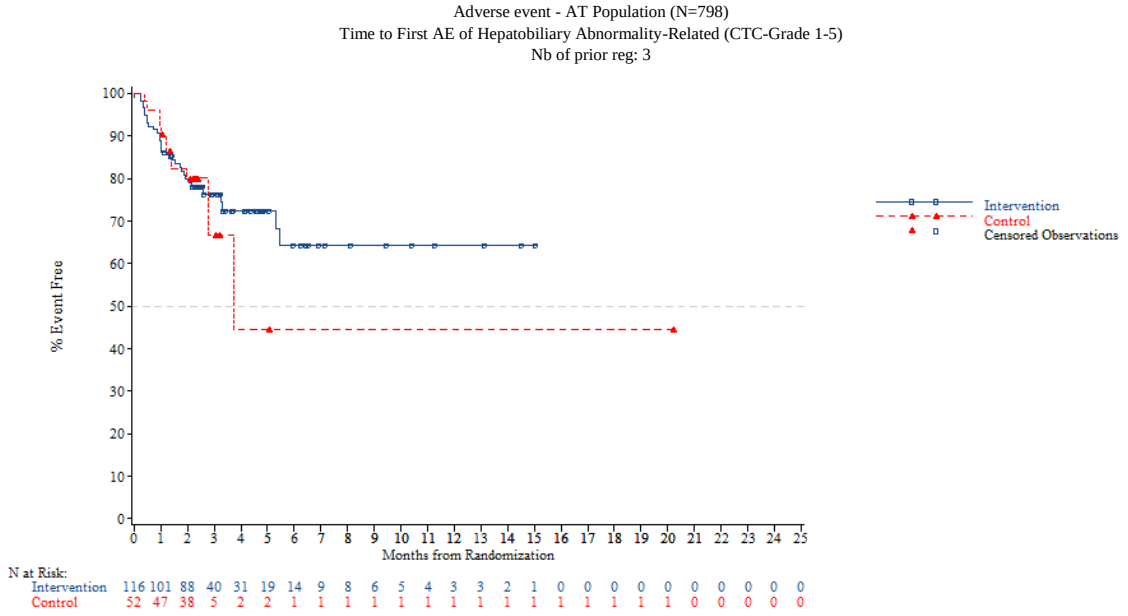



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



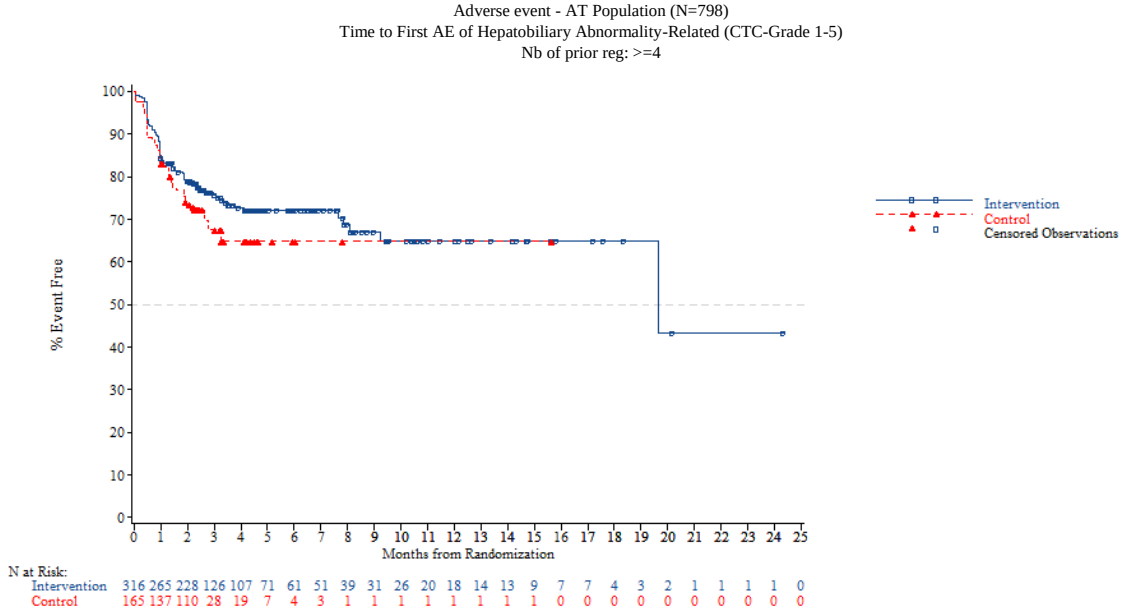
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
Nb of prior reg: 2





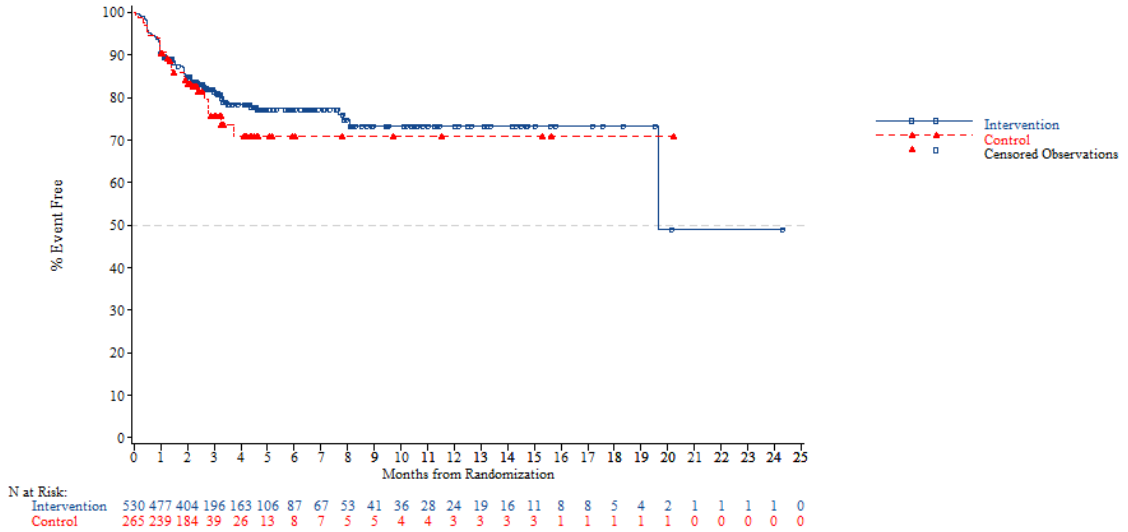

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*






*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

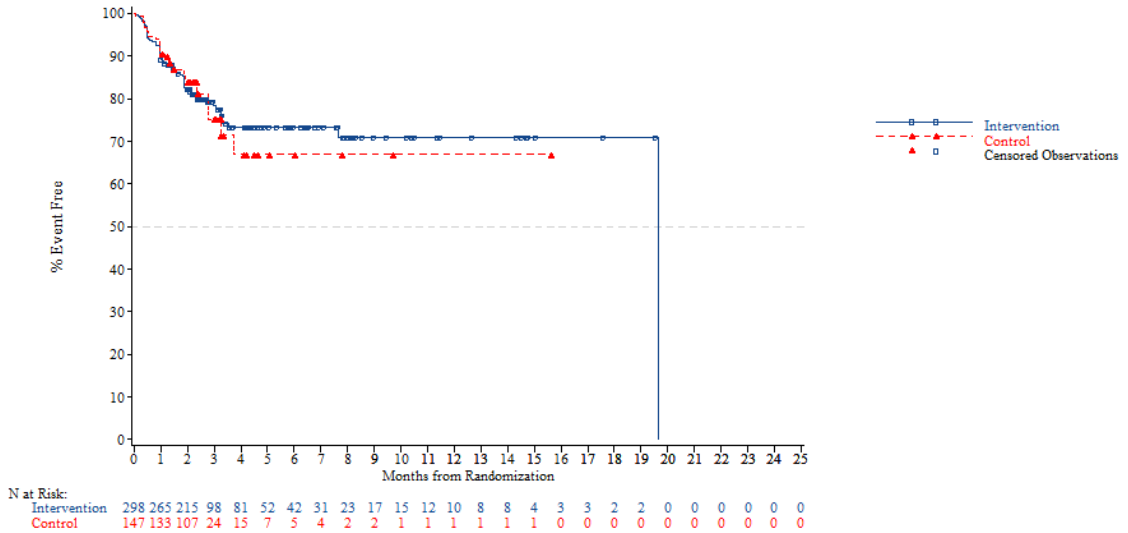
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
Overall



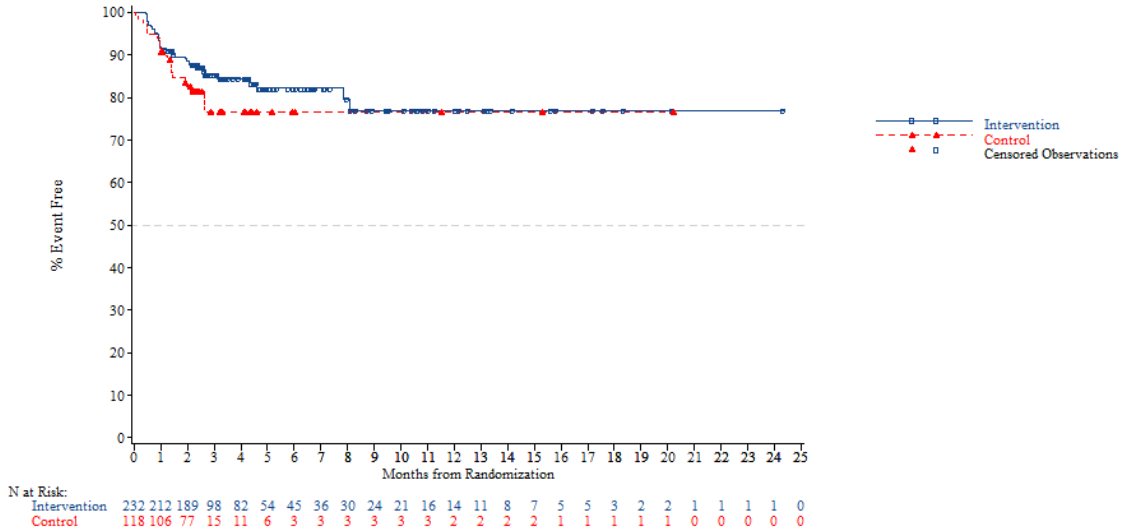

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: <65 years



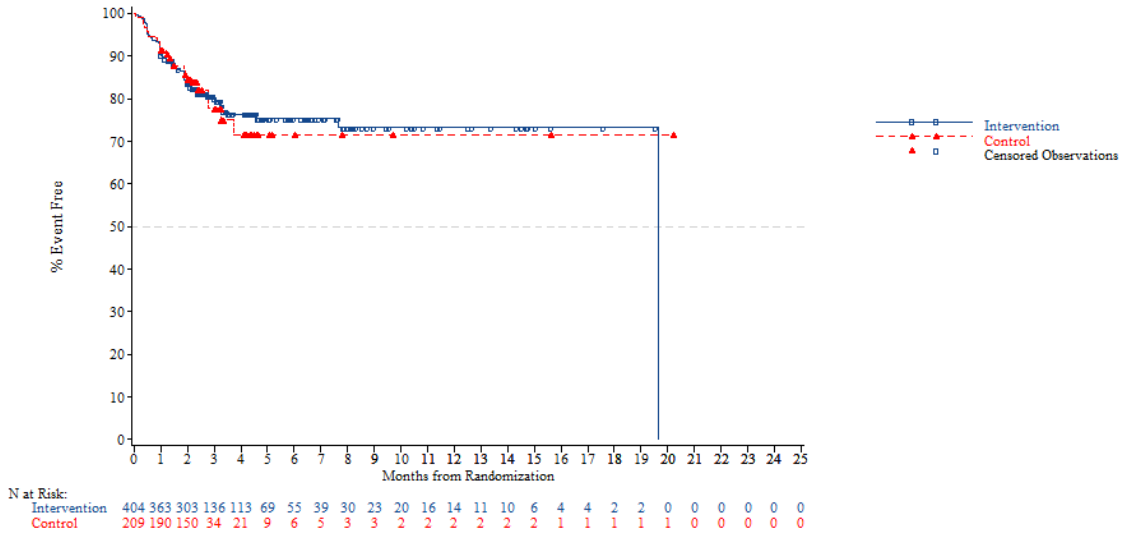
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: >=65 years

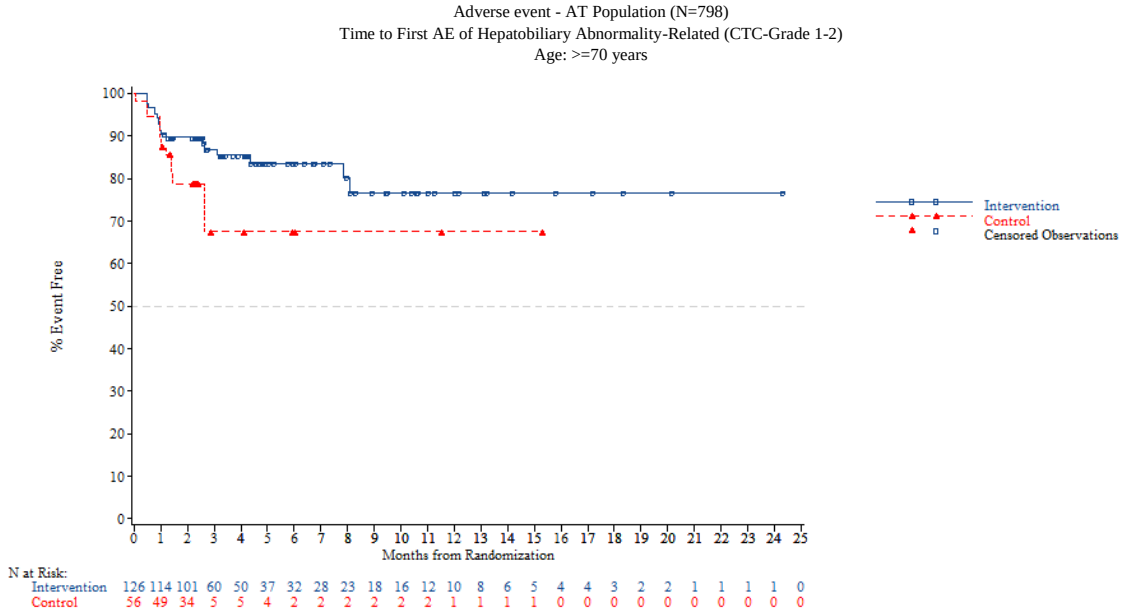



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



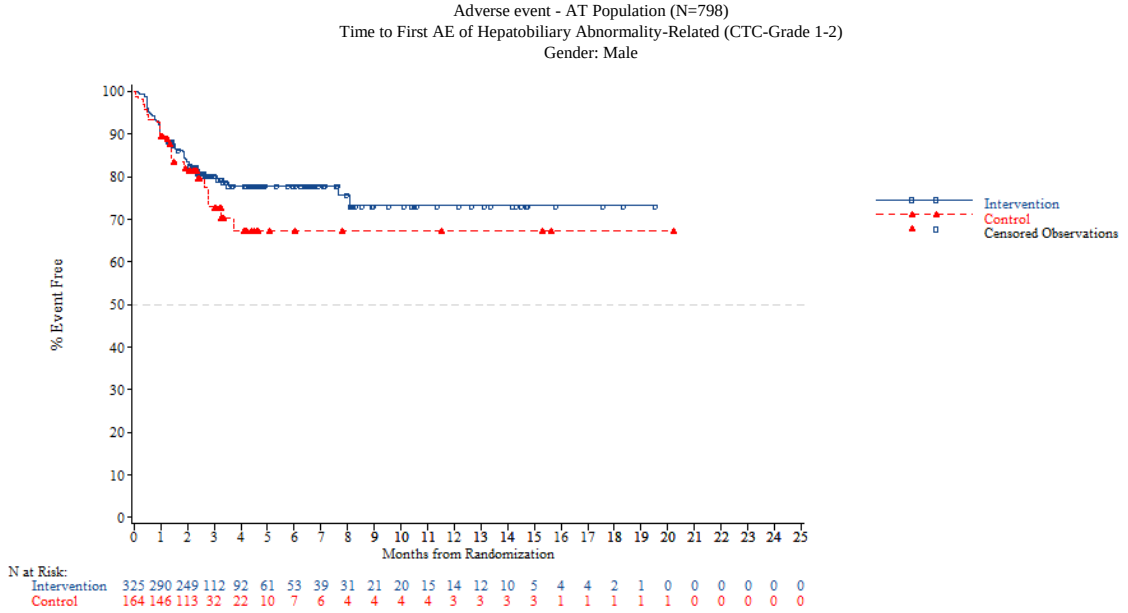
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: <70 years



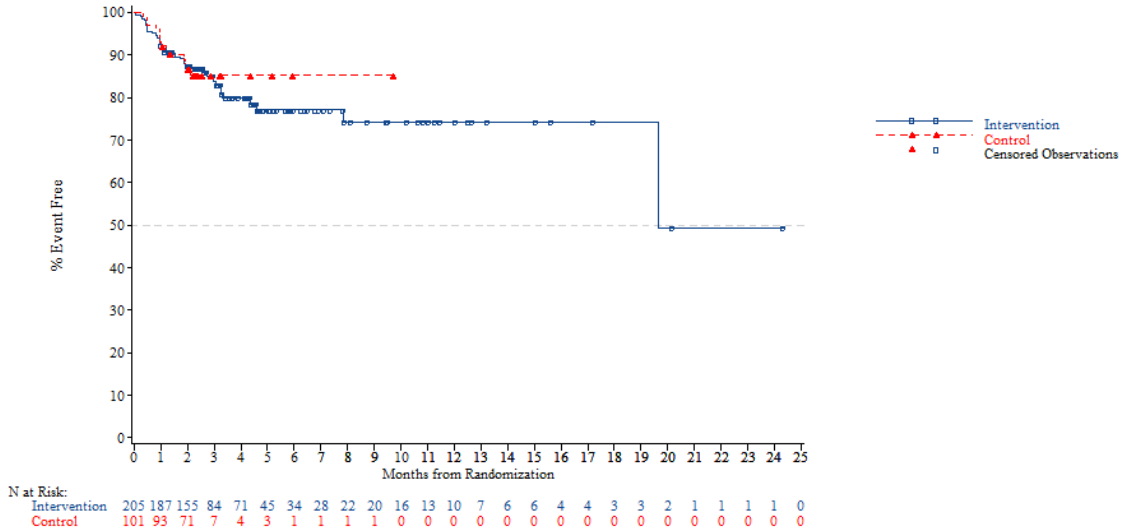



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





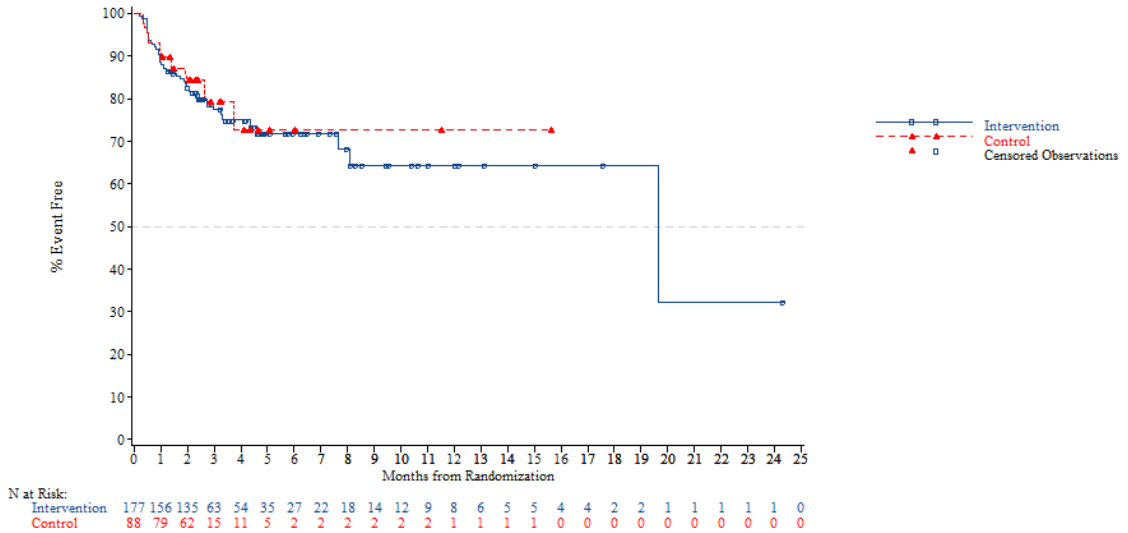
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
Gender: Female



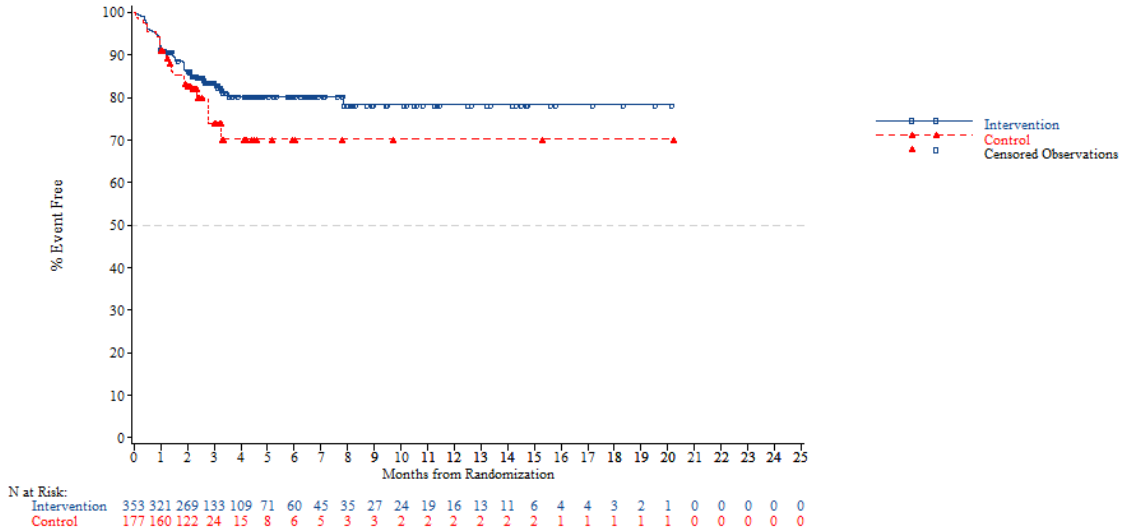

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
Region: Asia



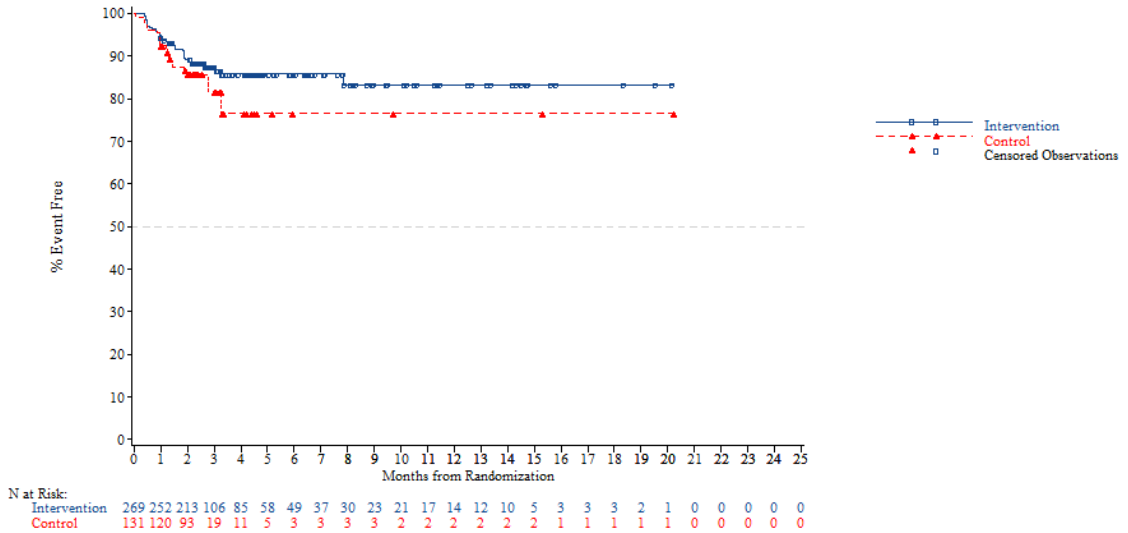
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
Region: Western



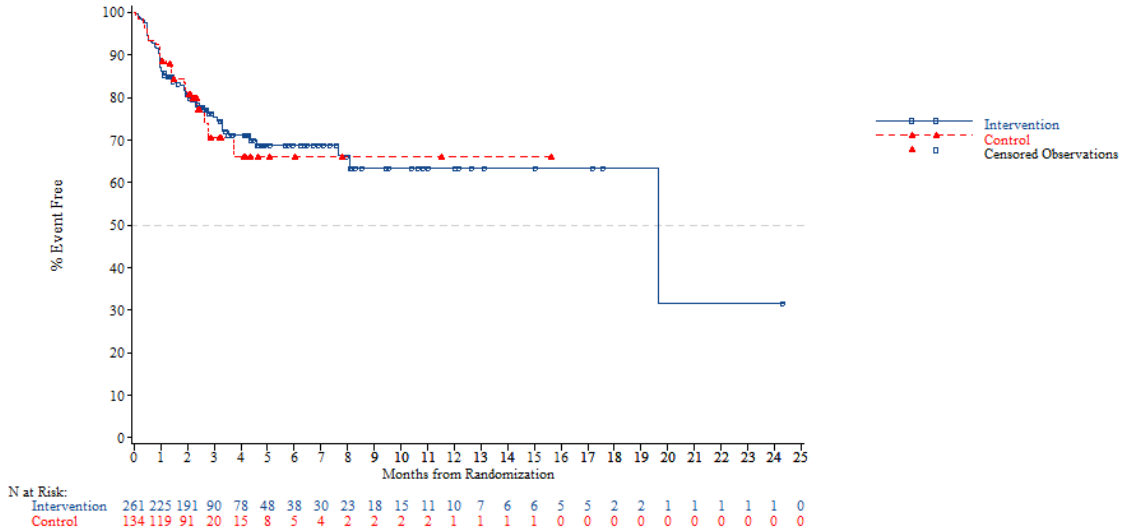

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
Region 2: Europe



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
Region 2: Rest of the world



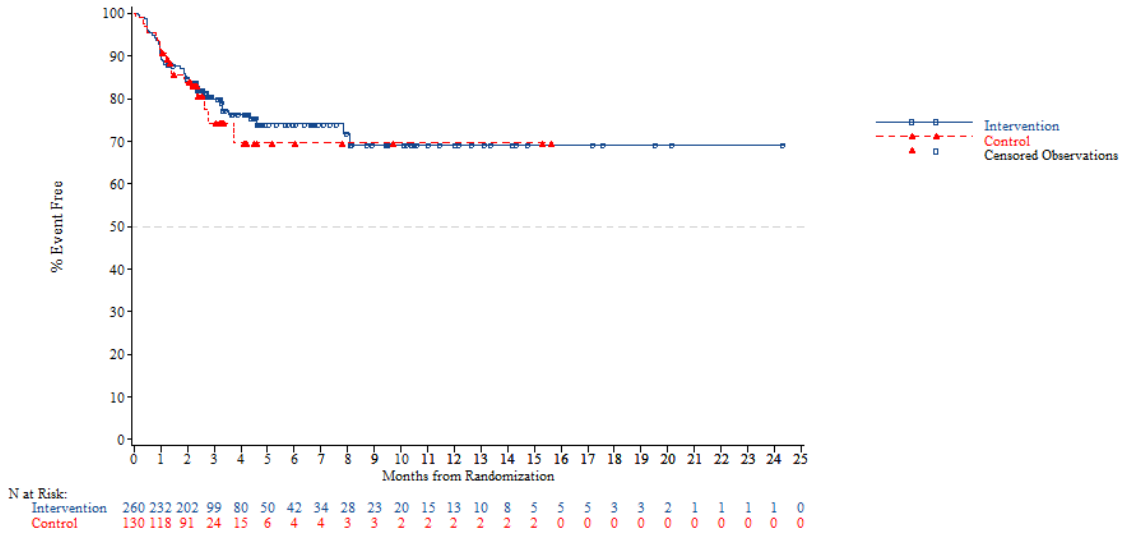

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 261 | 225 | 191 | 90 | 78 | 48 | 38 | 30 | 23 | 18 | 15 | 11 | 10 | 7 | 6 | 6 | 5 | 5 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 134 | 119 | 91 | 20 | 15 | 8 | 5 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

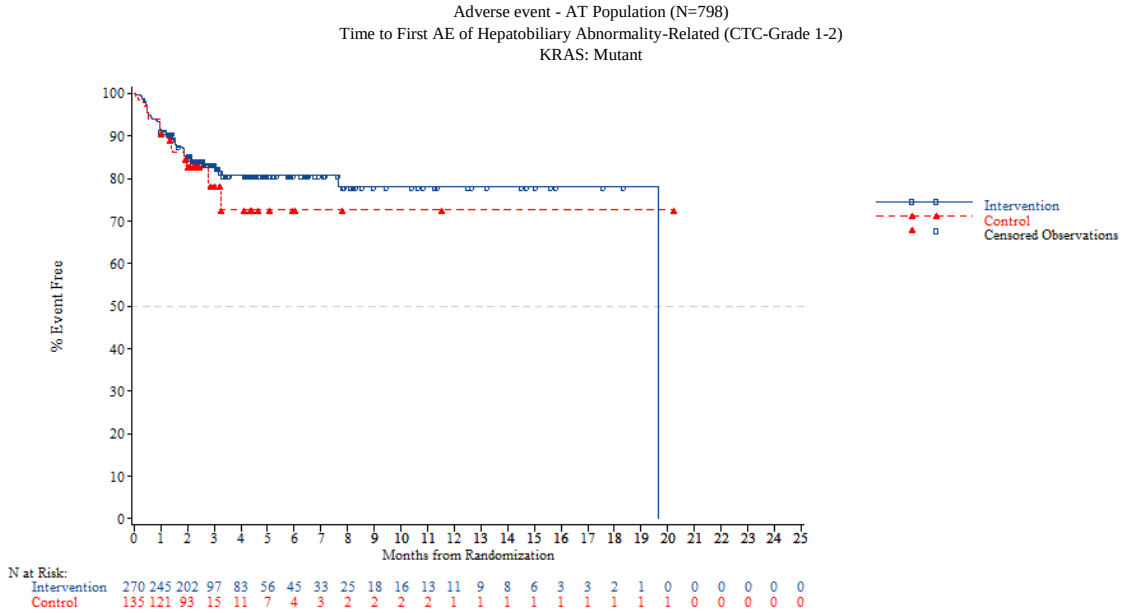


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
KRAS: Wild



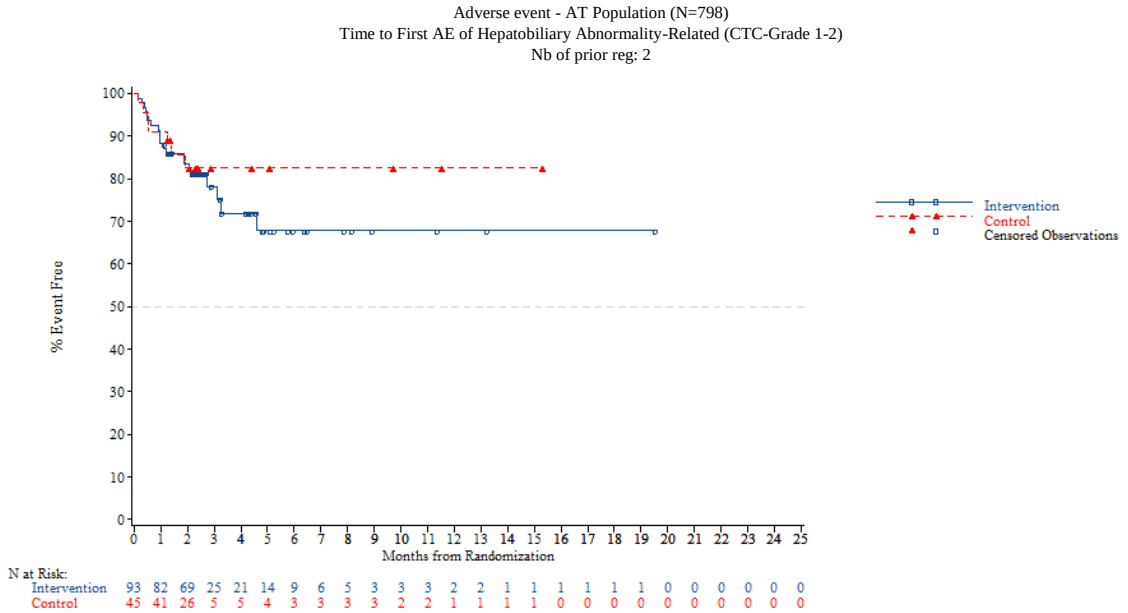

N at Risk:

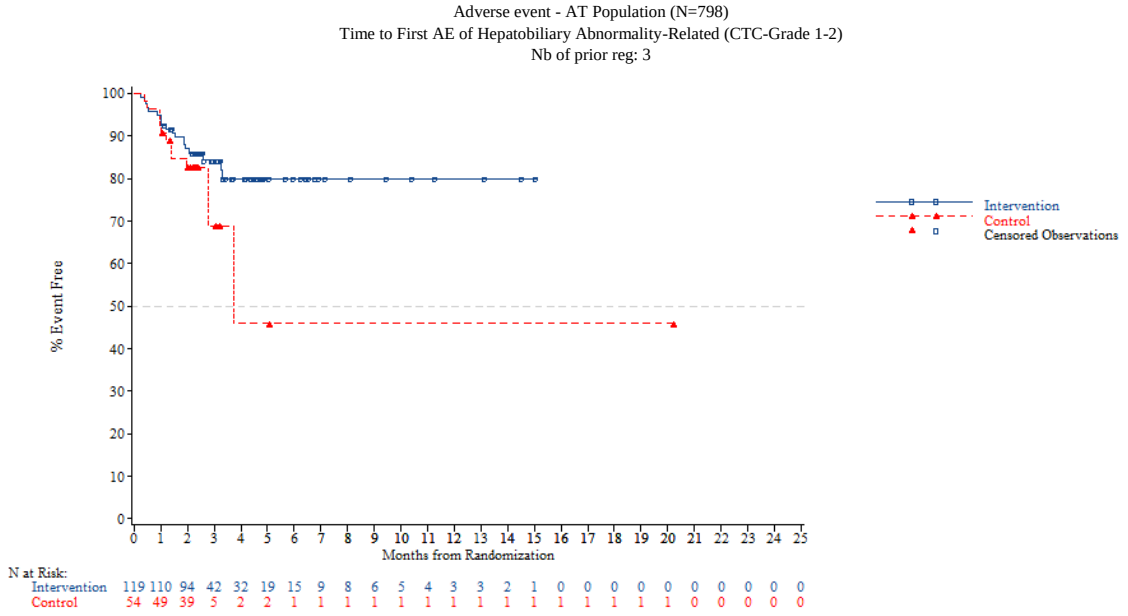
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 260 | 232 | 202 | 99 | 80 | 50 | 42 | 34 | 28 | 23 | 20 | 15 | 13 | 10 | 8 | 5 | 5 | 5 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 130 | 118 | 91 | 24 | 15 | 6 | 4 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

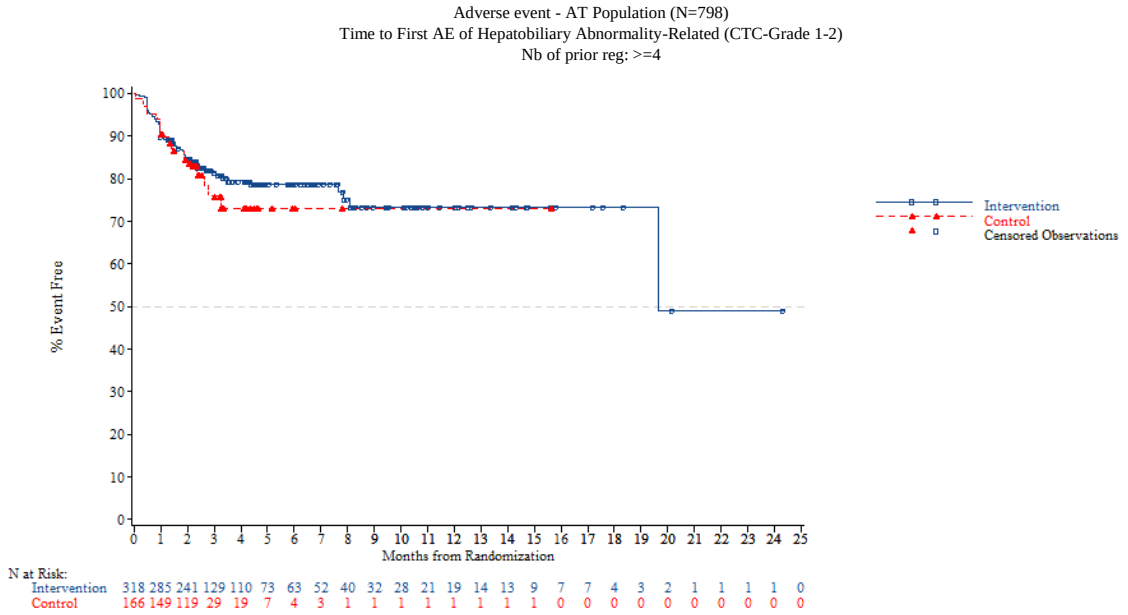




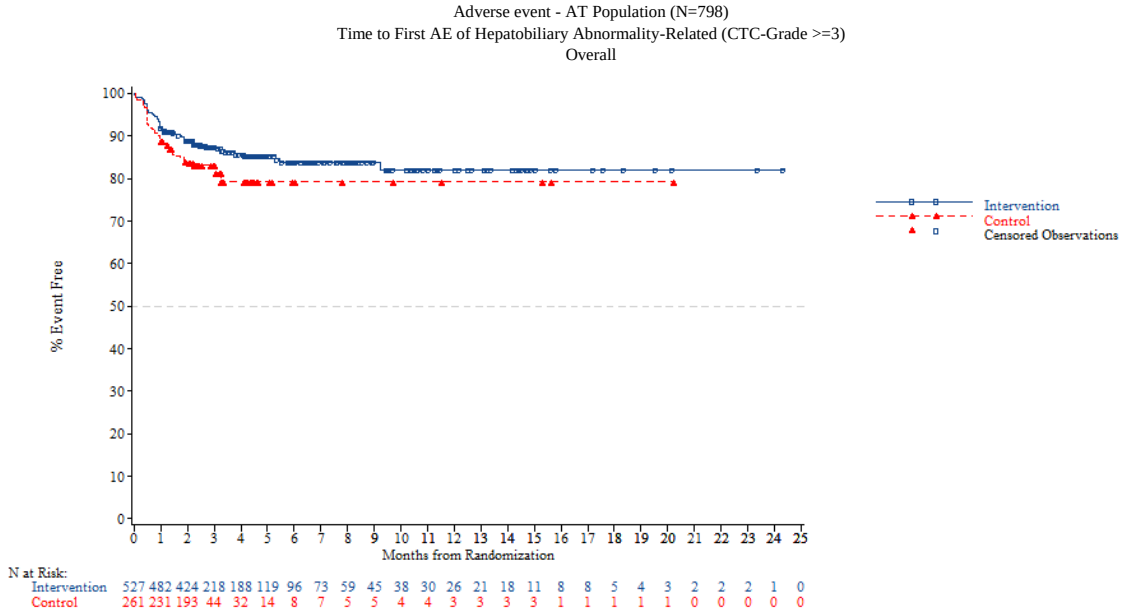



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



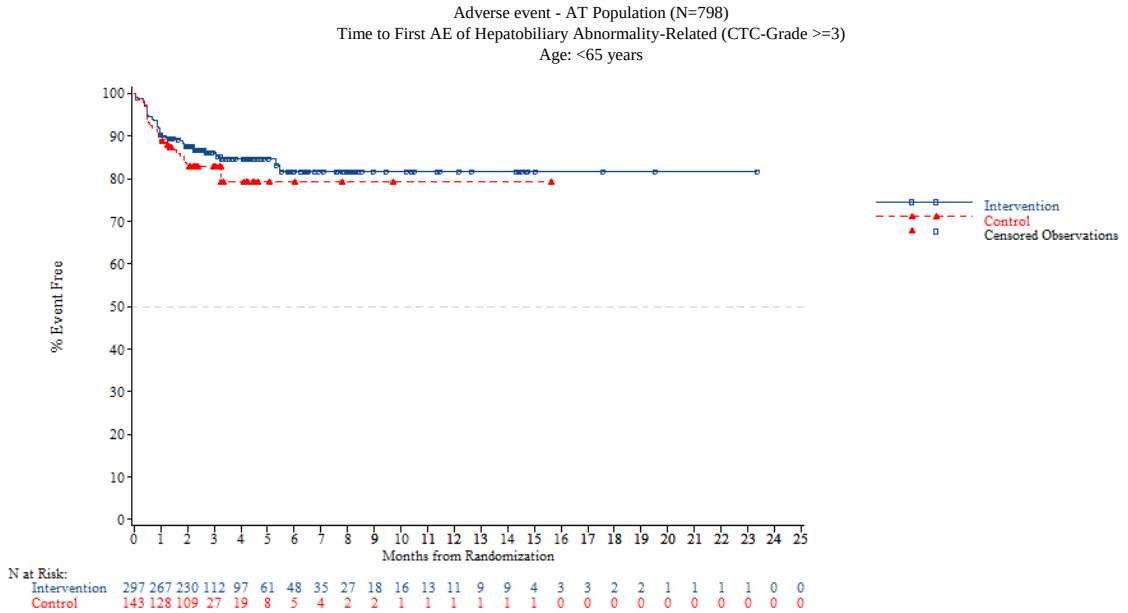


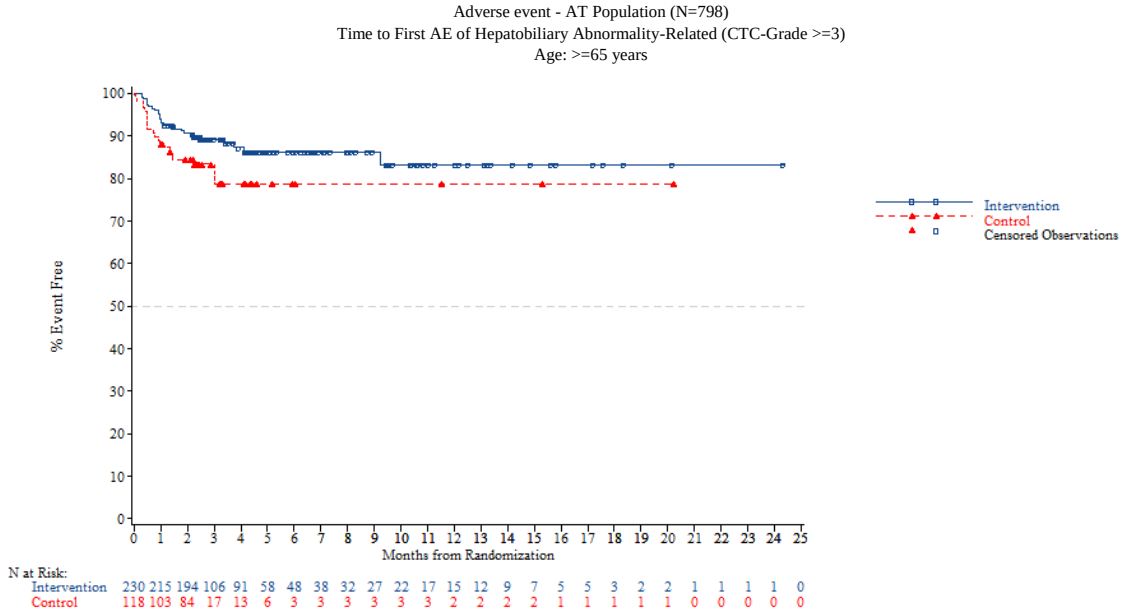

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

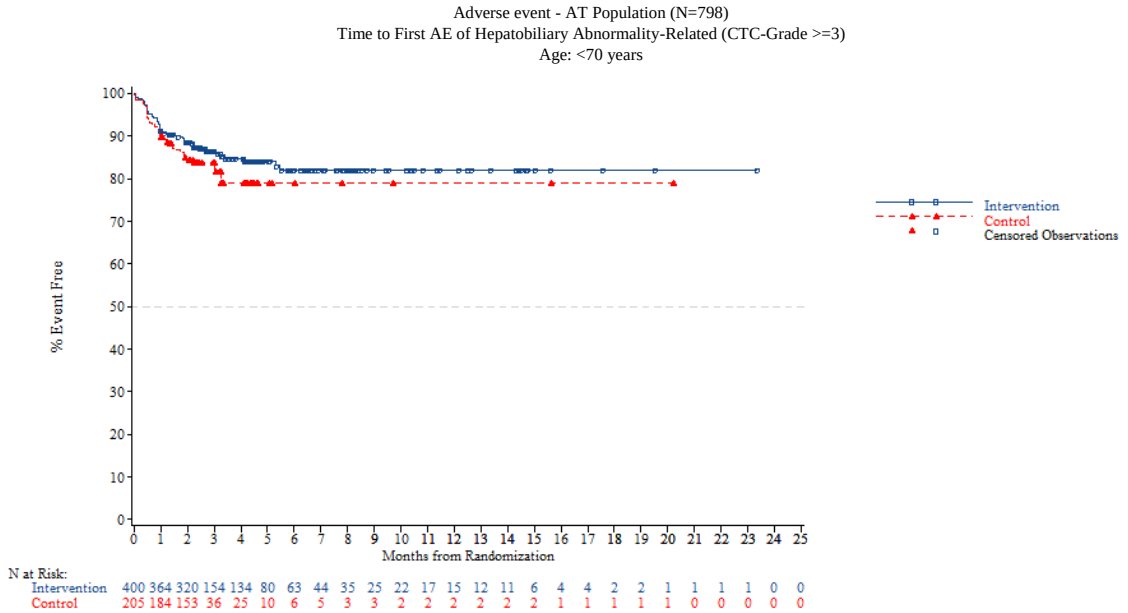


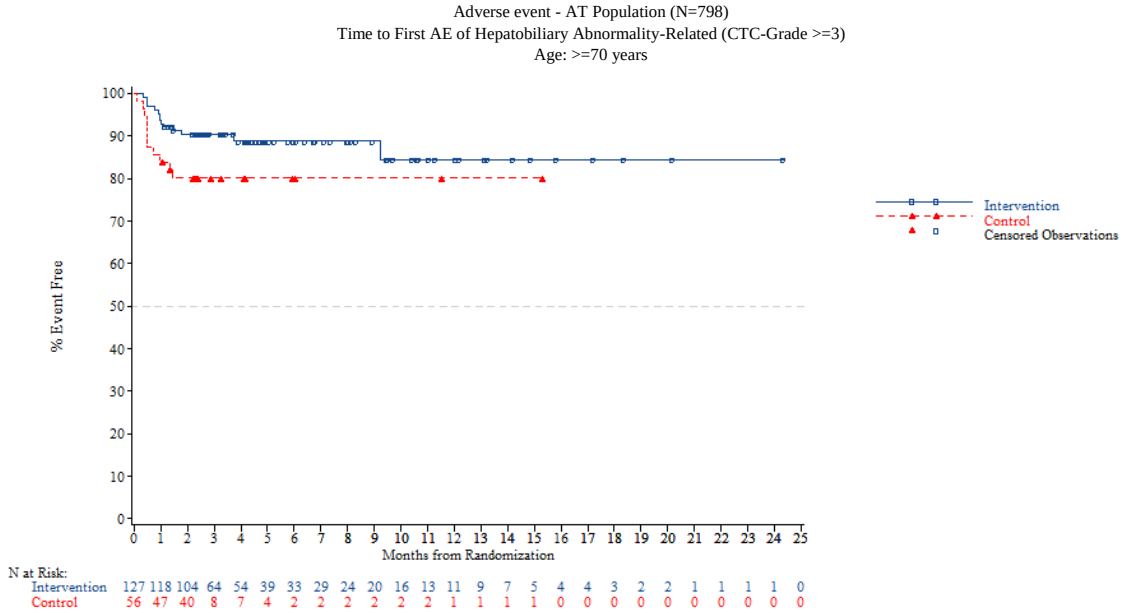





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

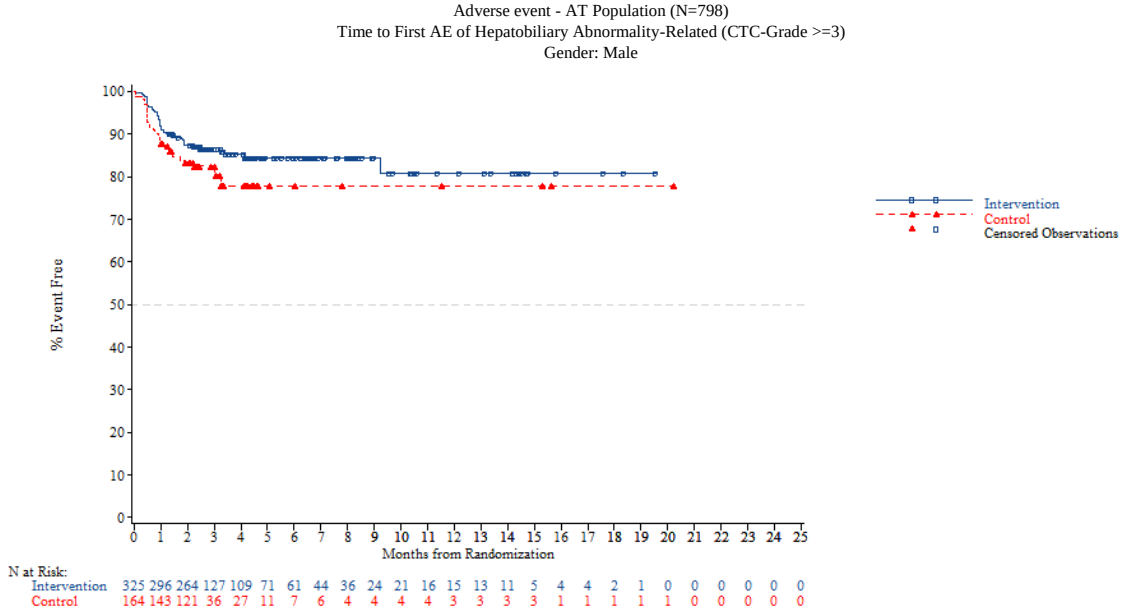


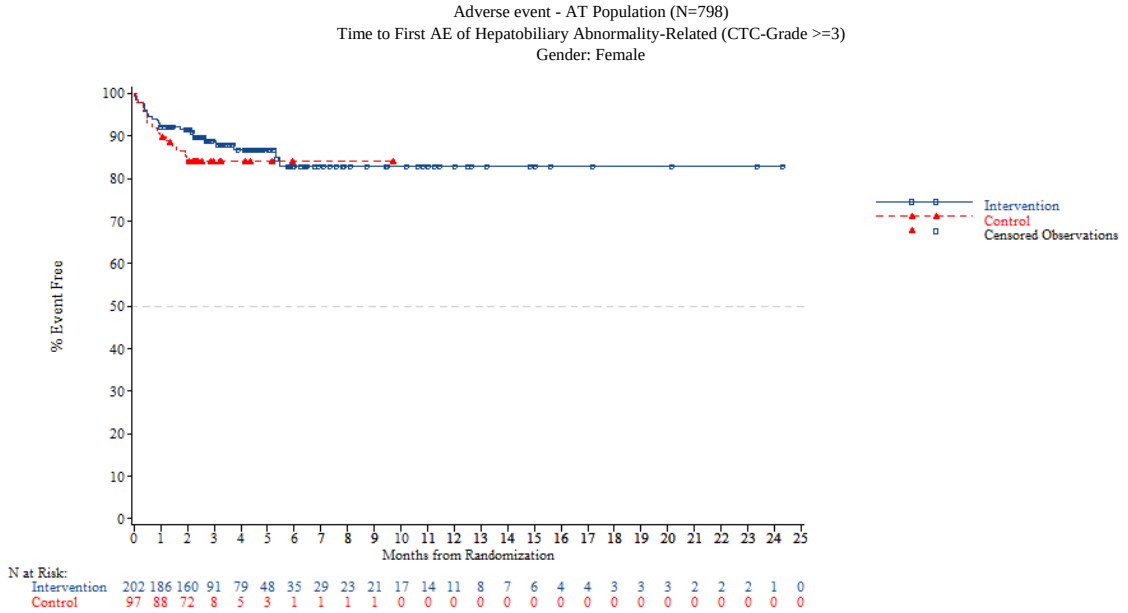





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

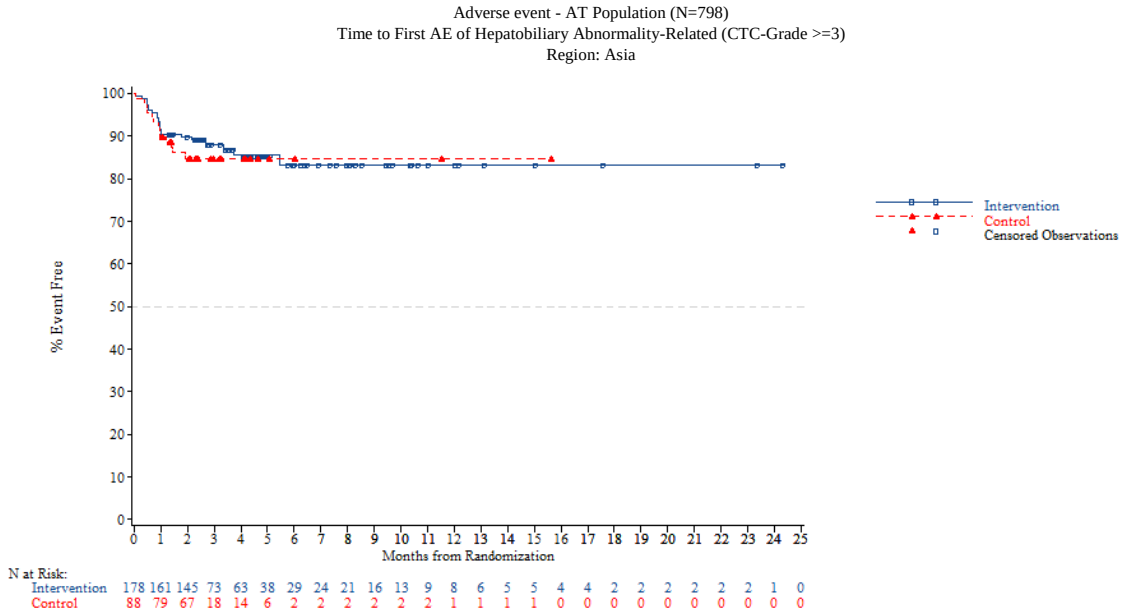


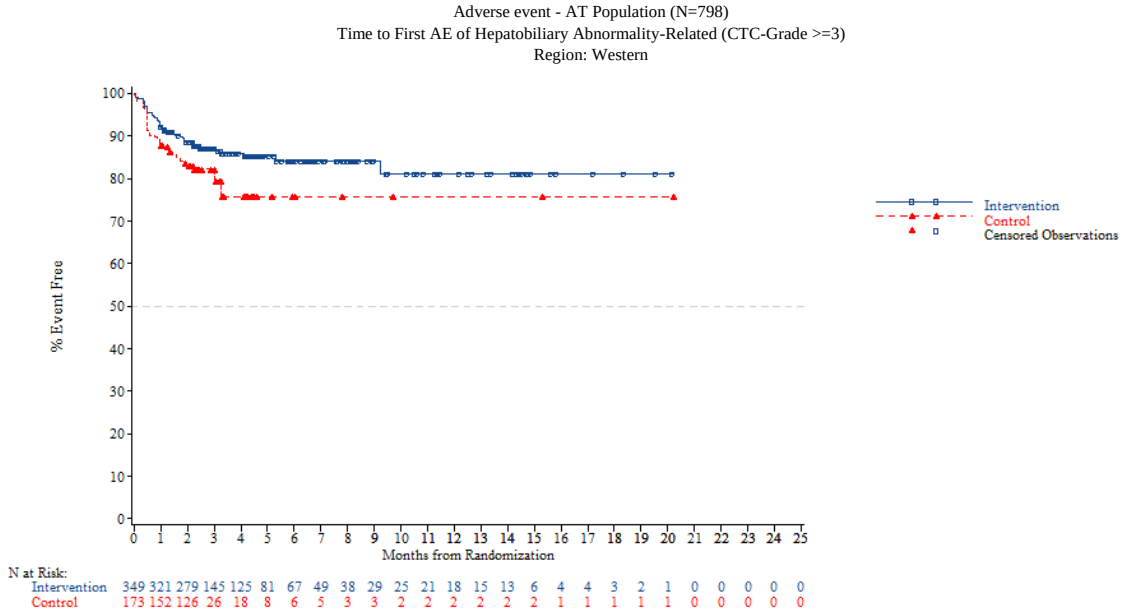





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

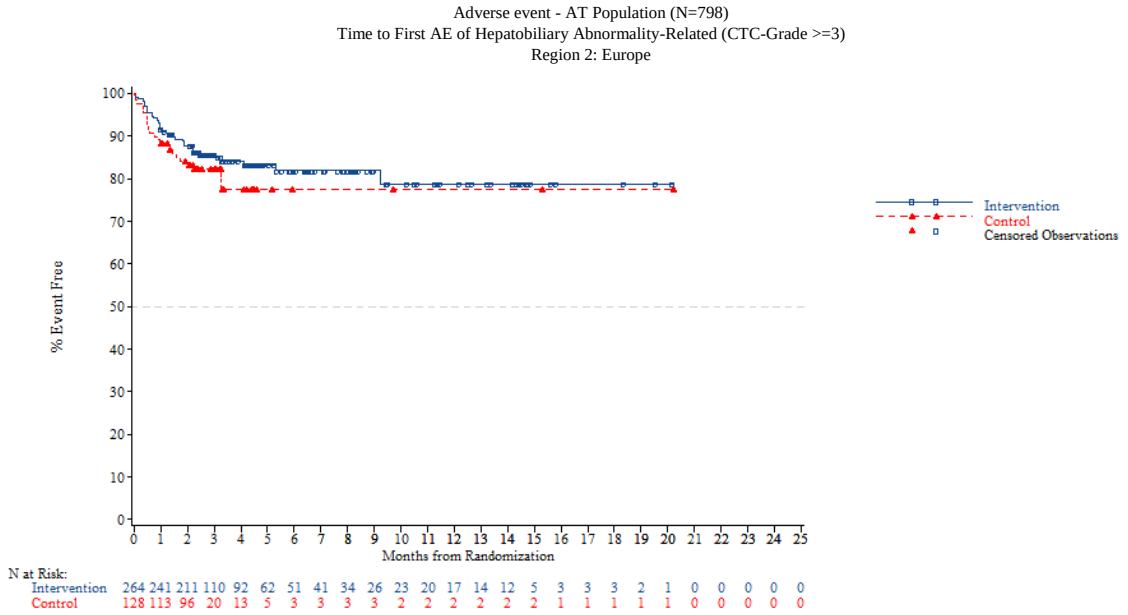


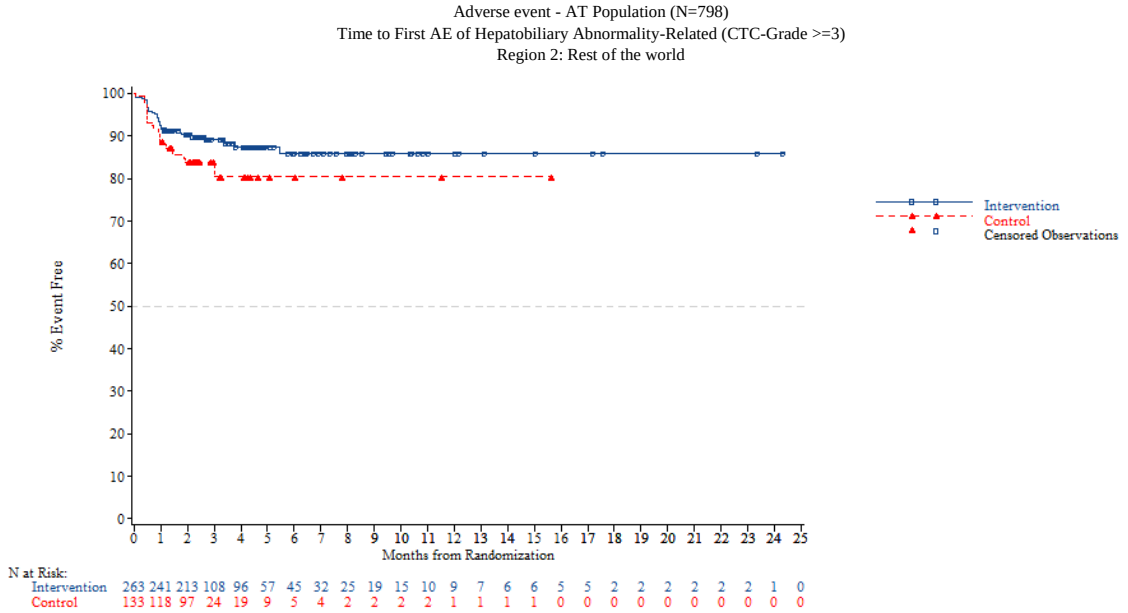





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

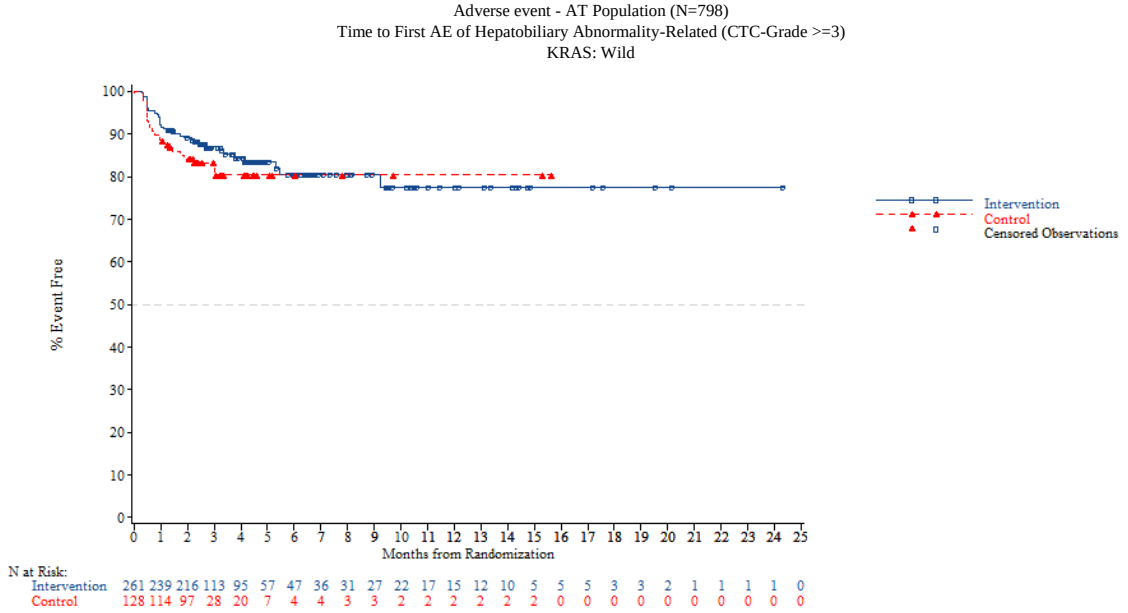




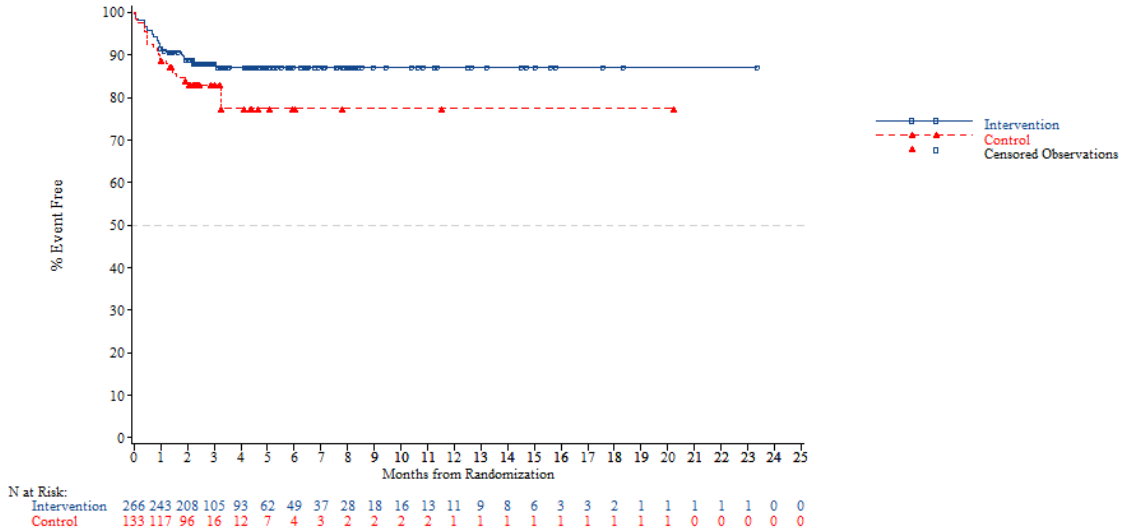



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





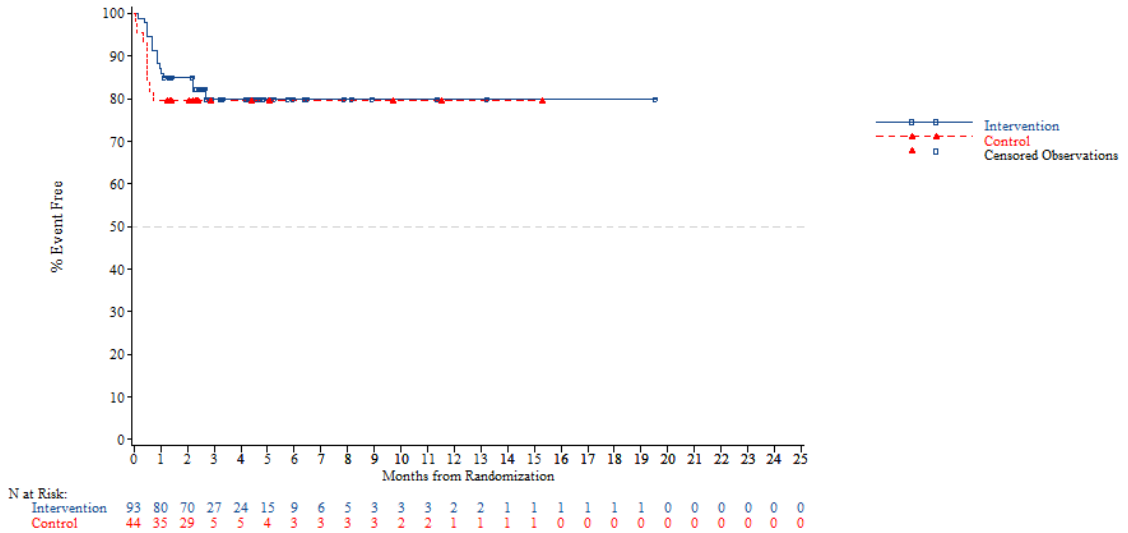
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade >=3)
KRAS: Mutant

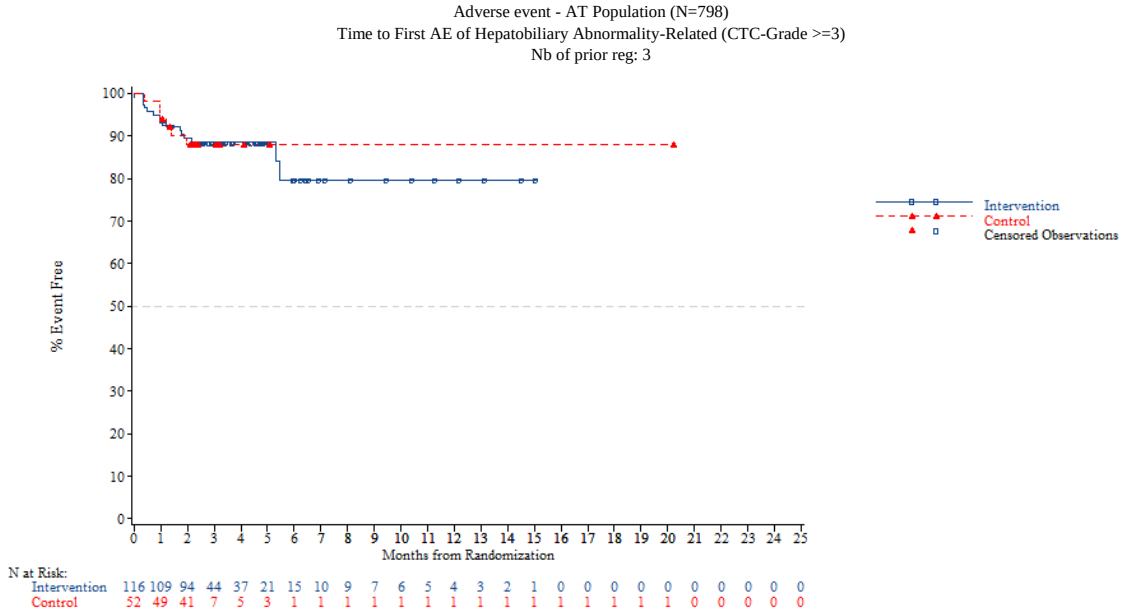



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



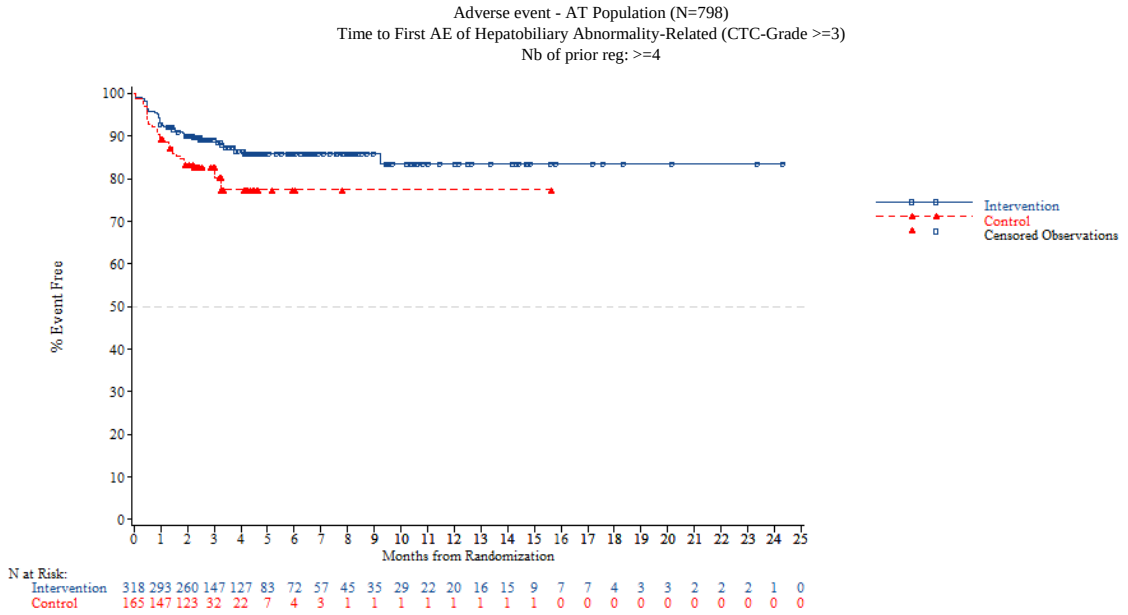
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade >=3)
Nb of prior reg: 2



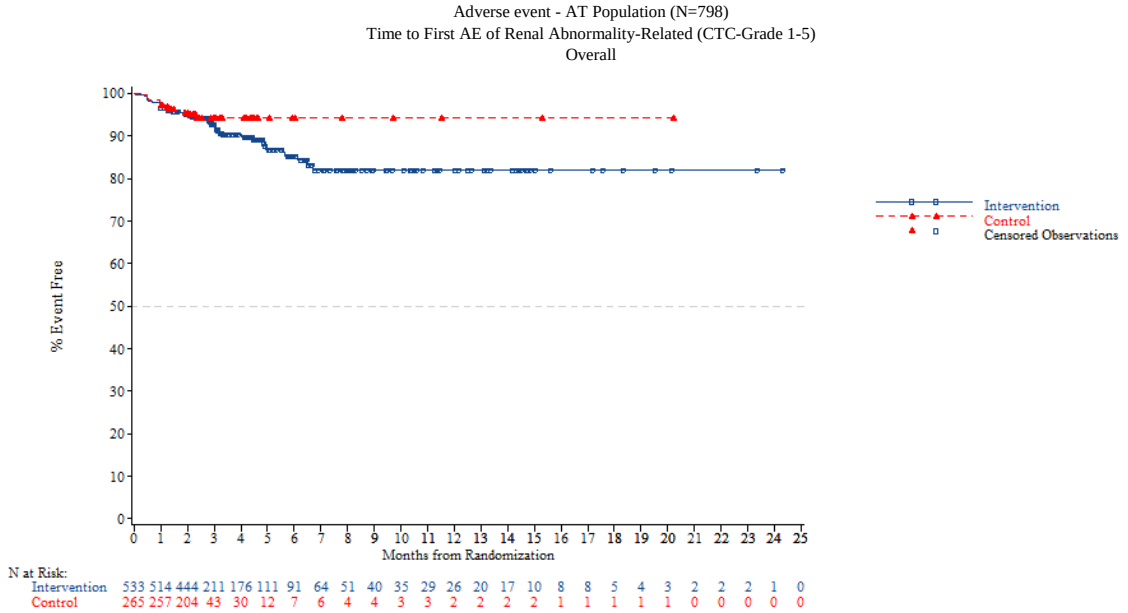



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



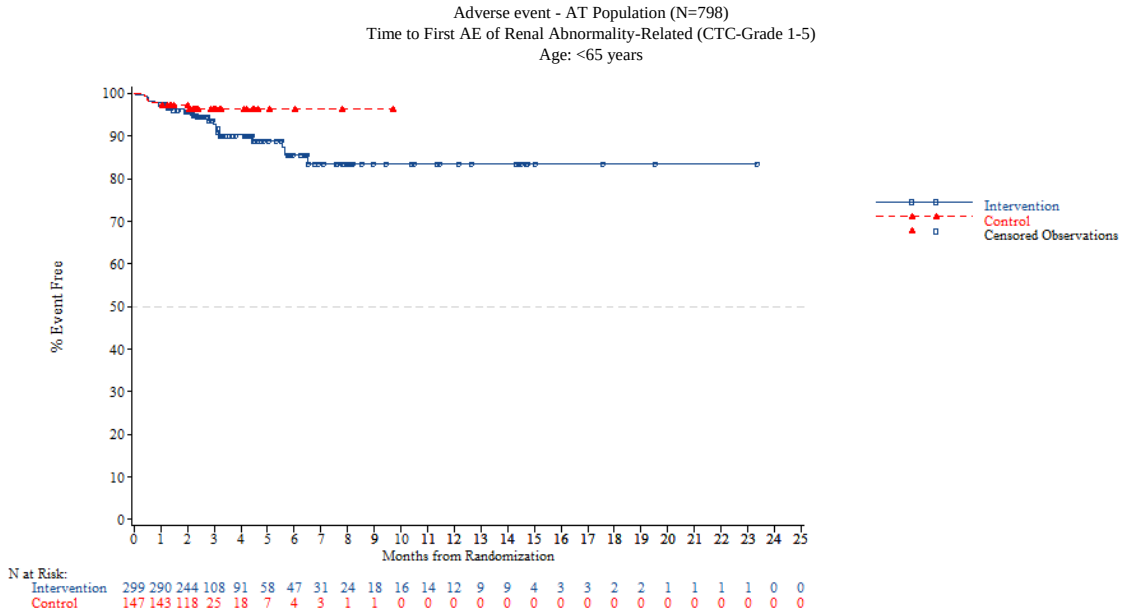


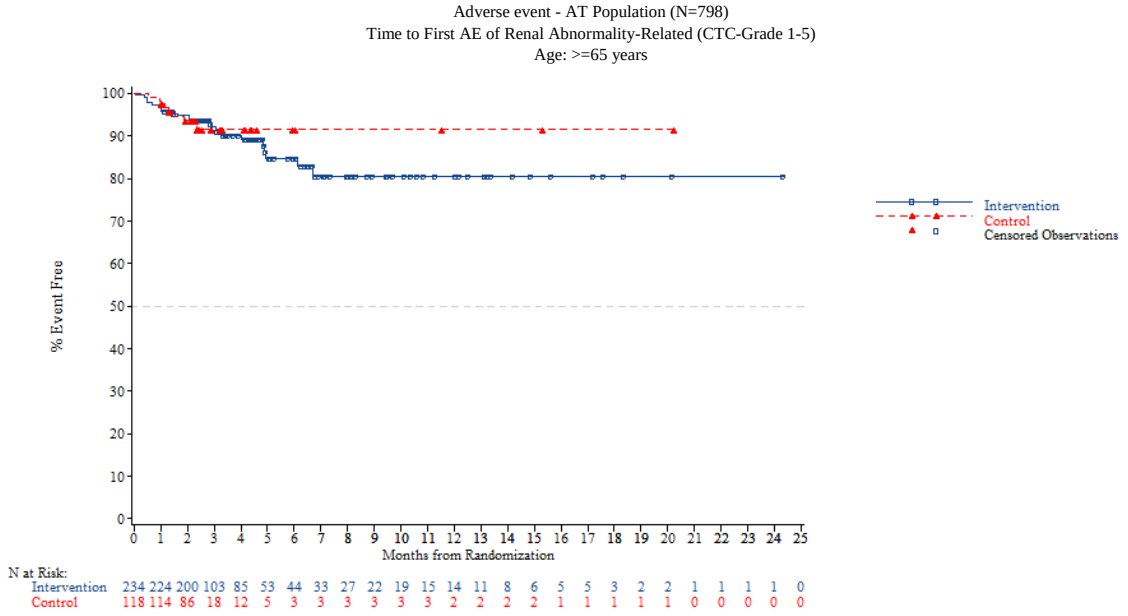

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

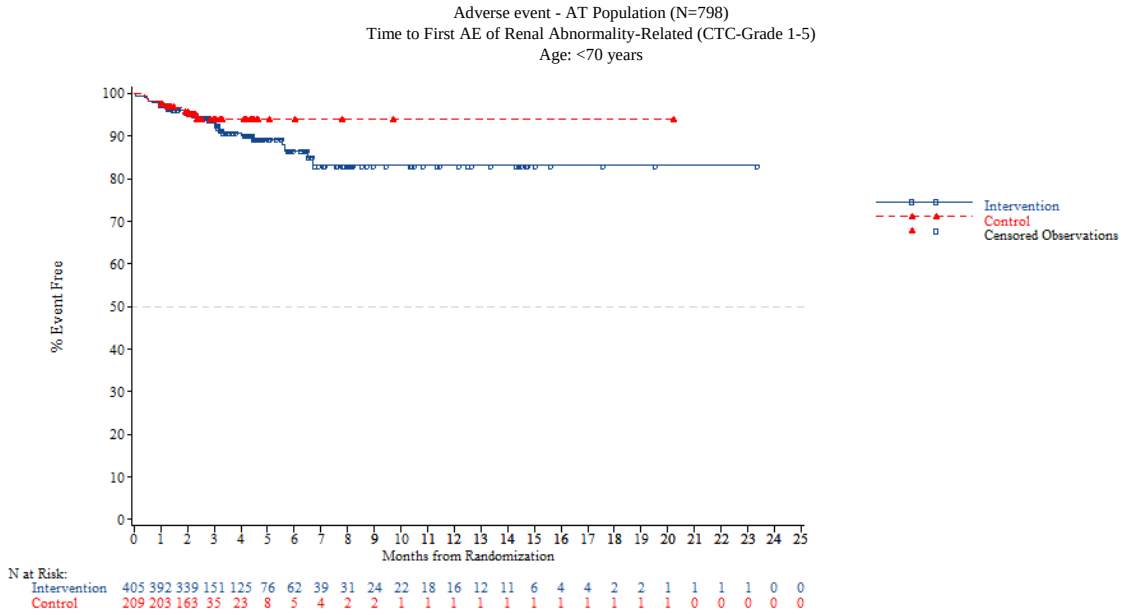


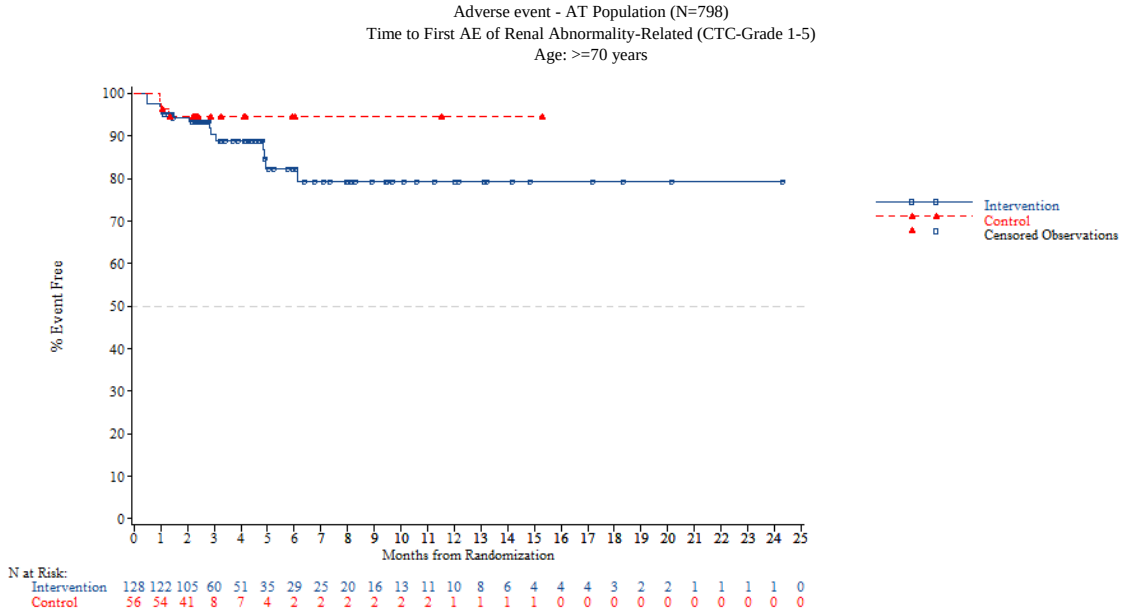





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

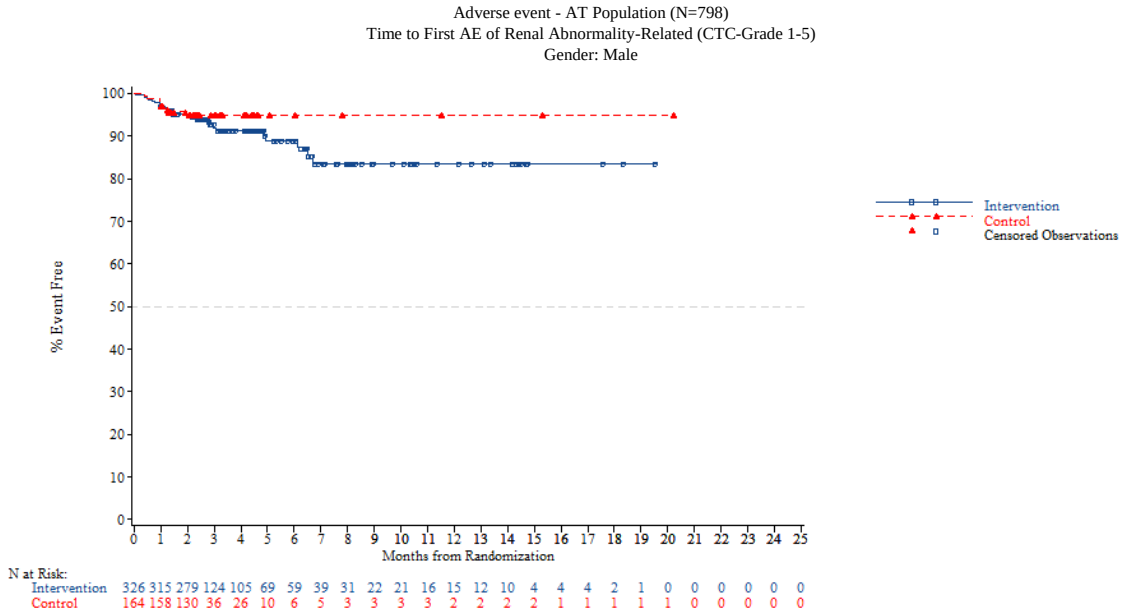


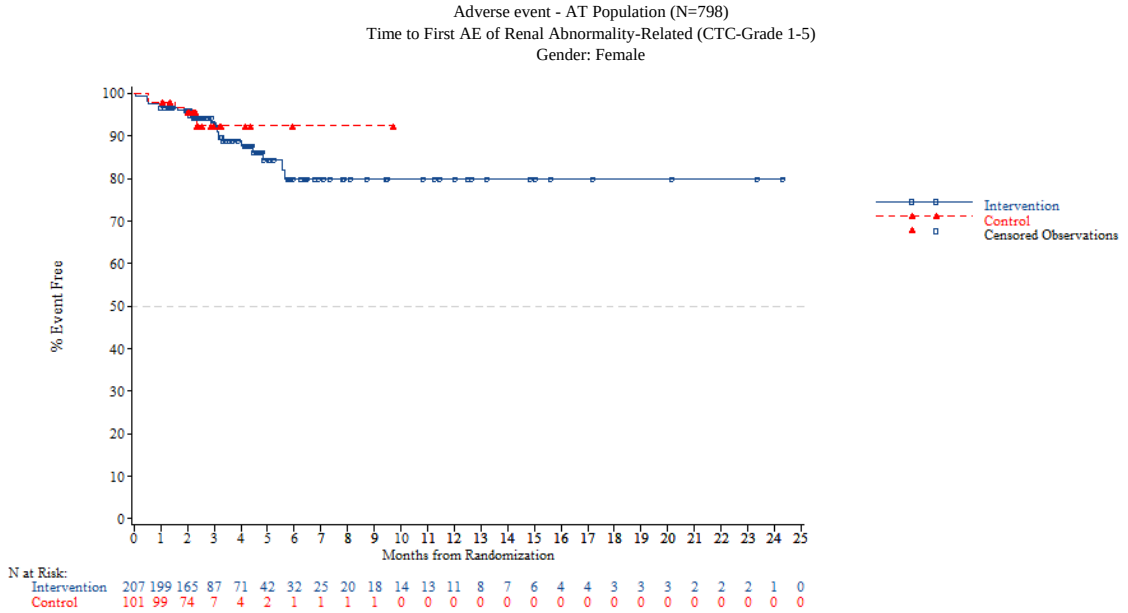





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

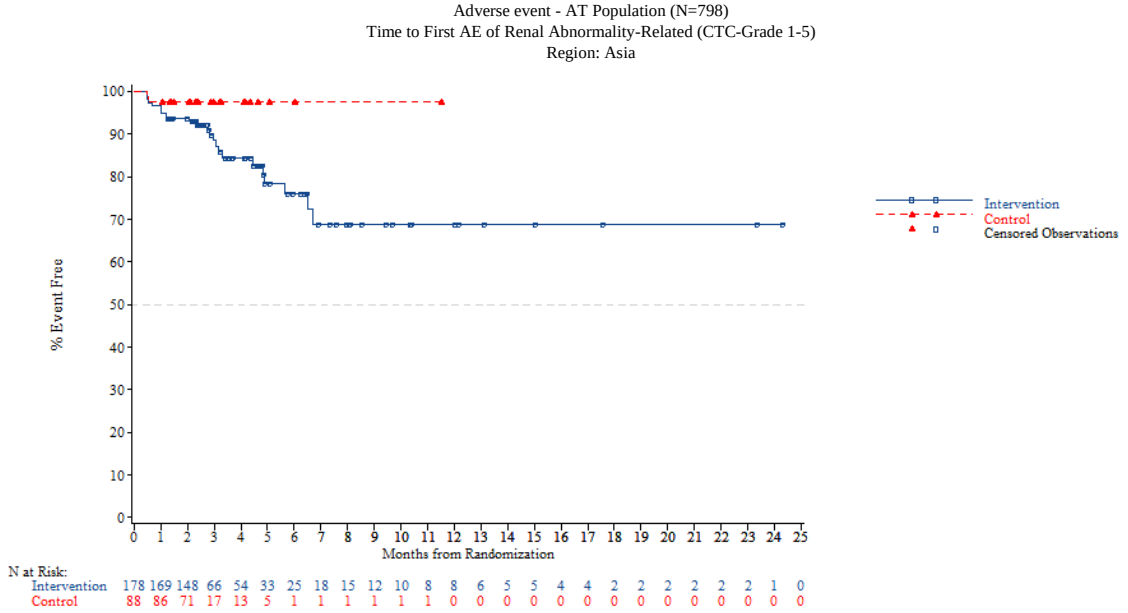


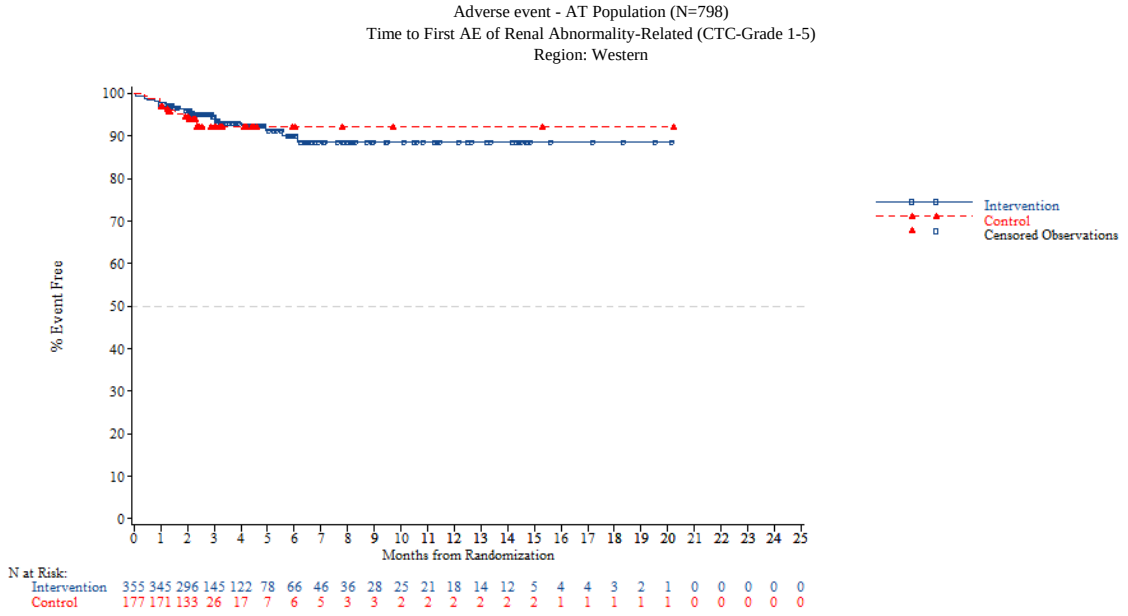





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

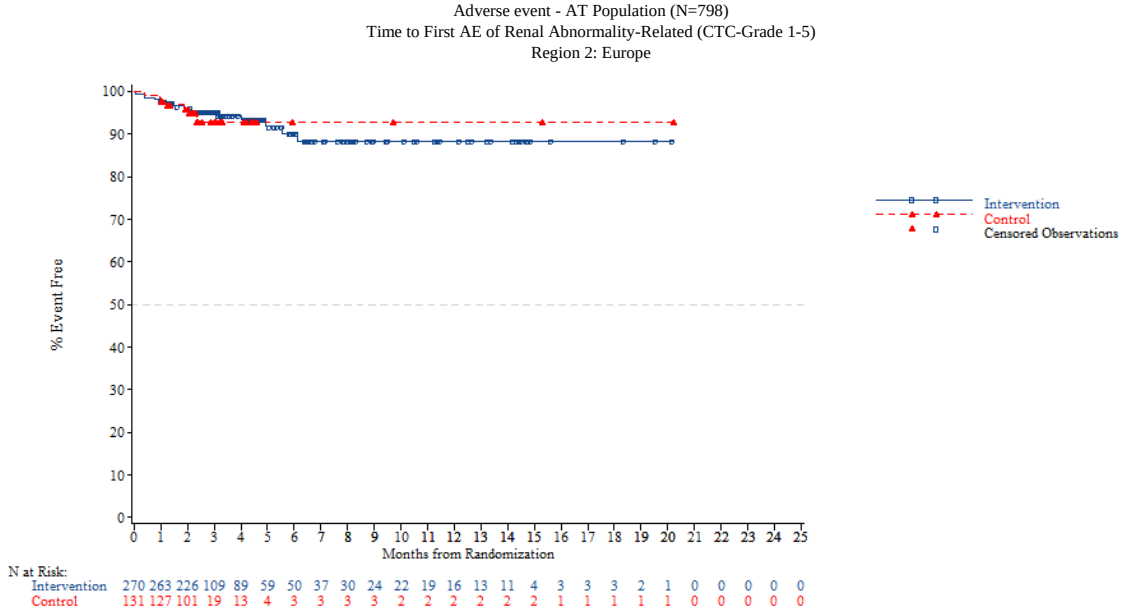


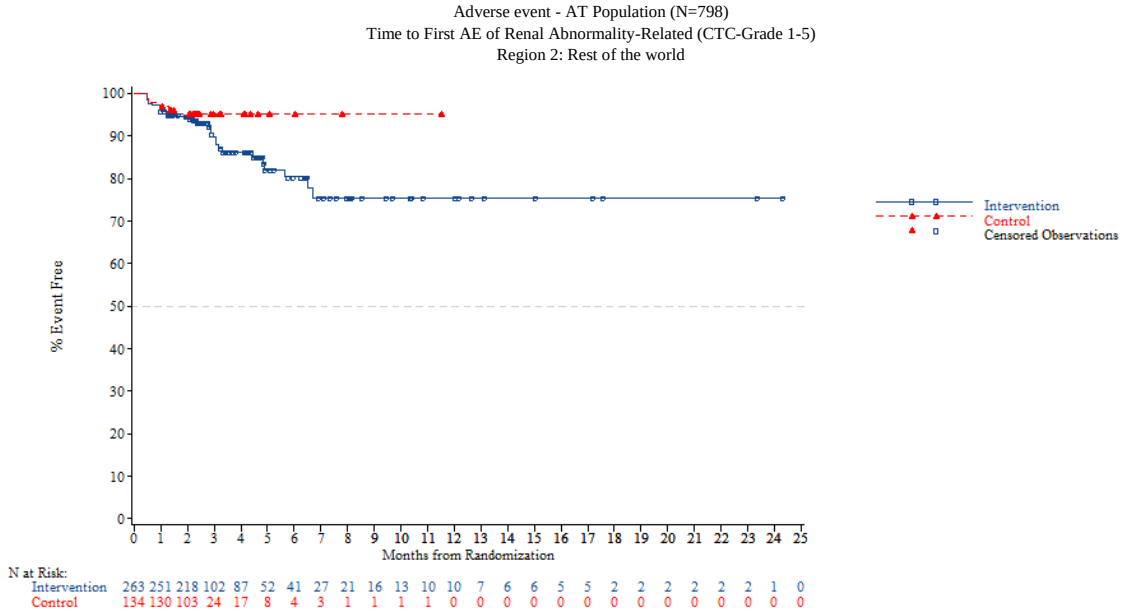





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

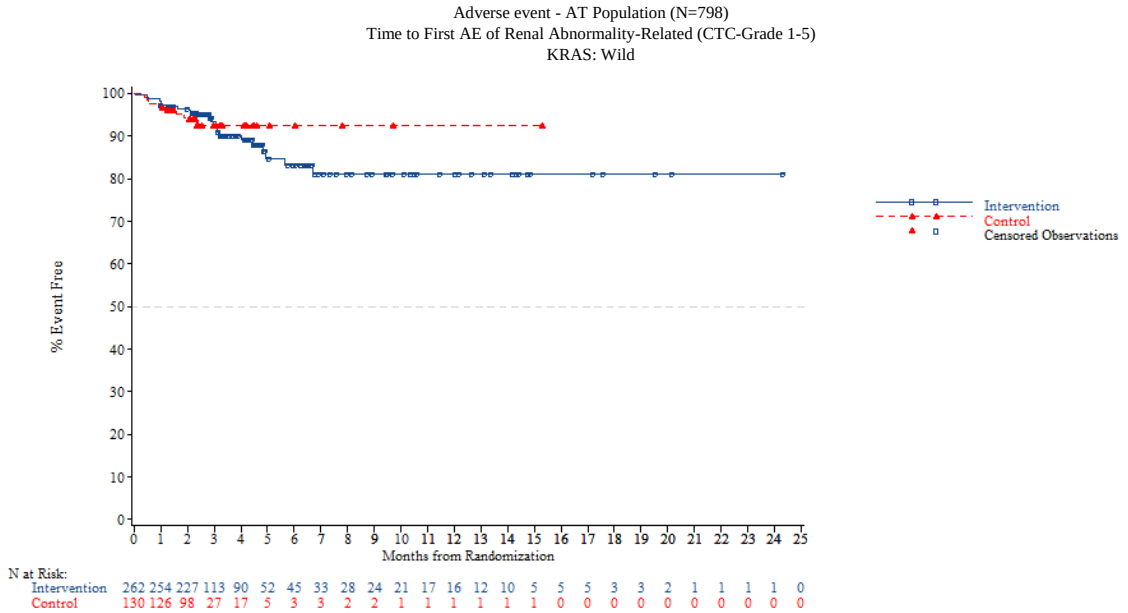


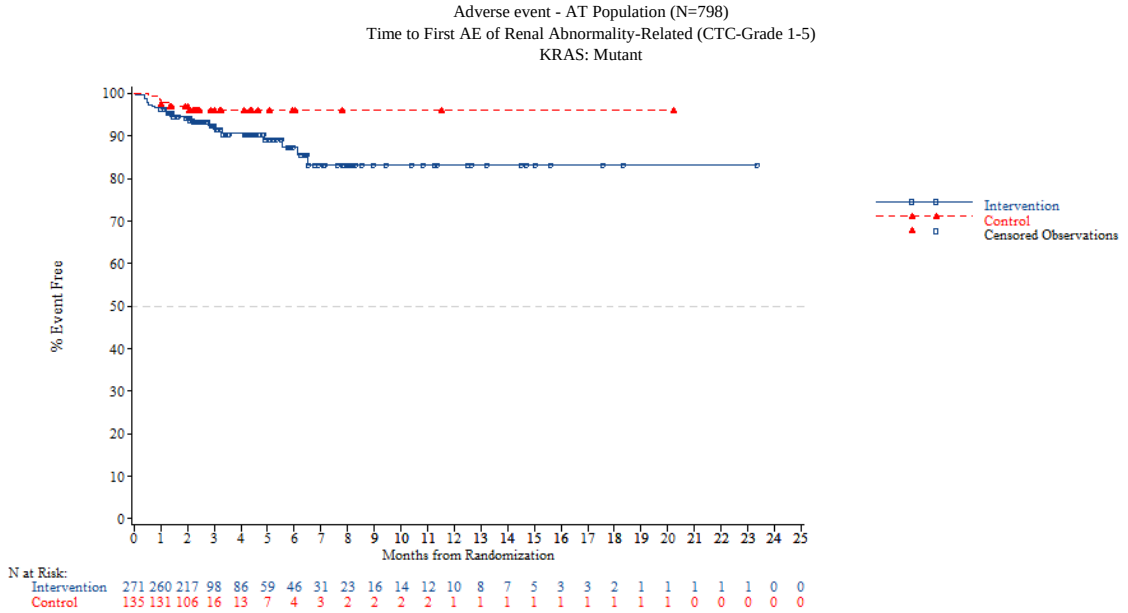





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

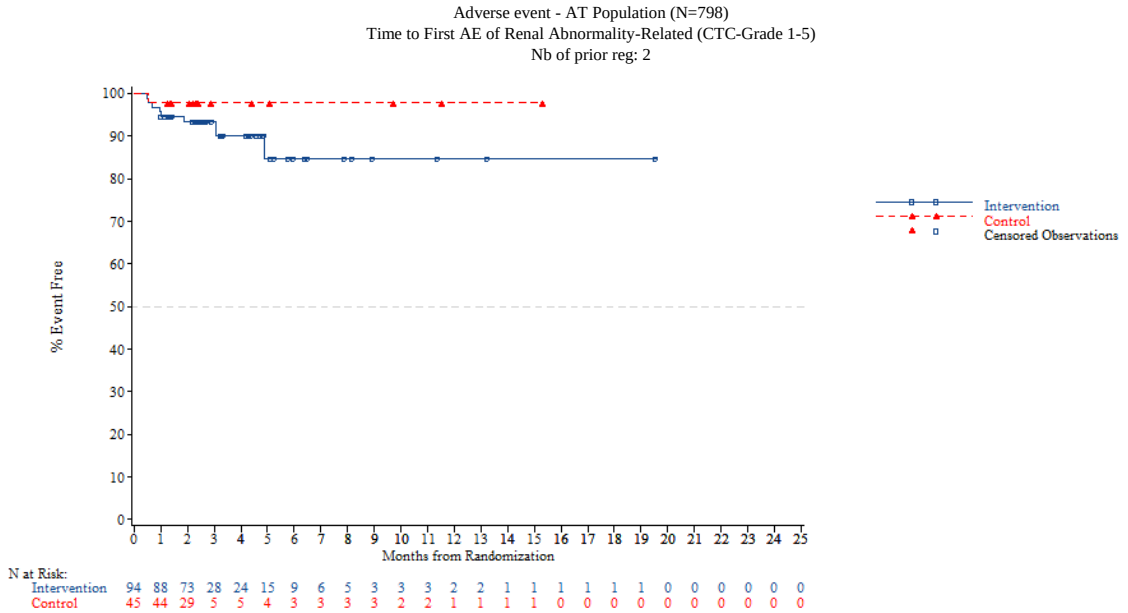


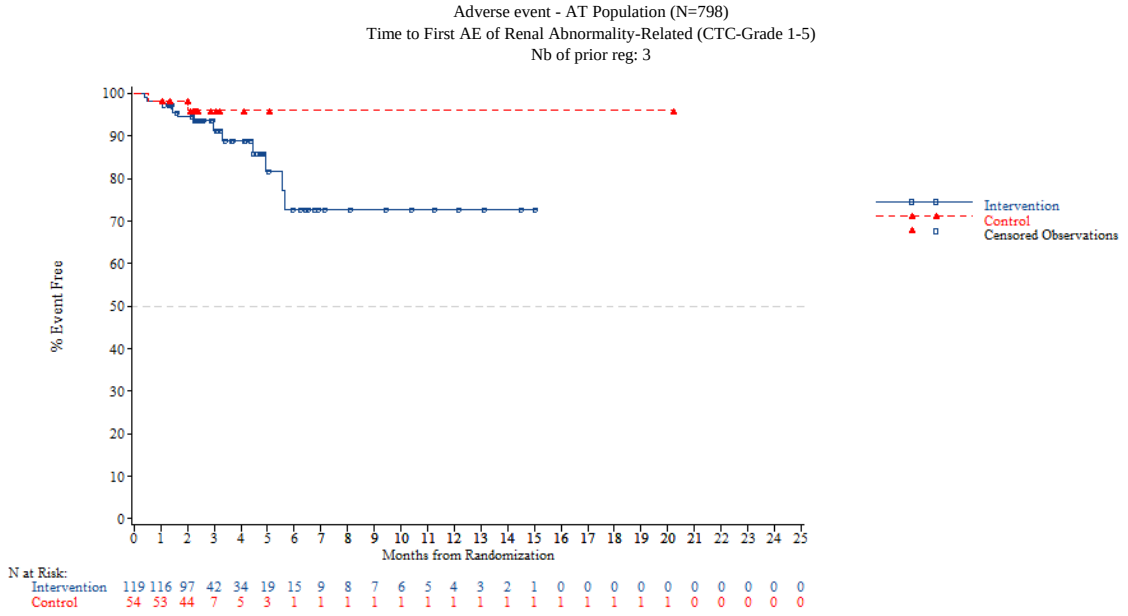





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

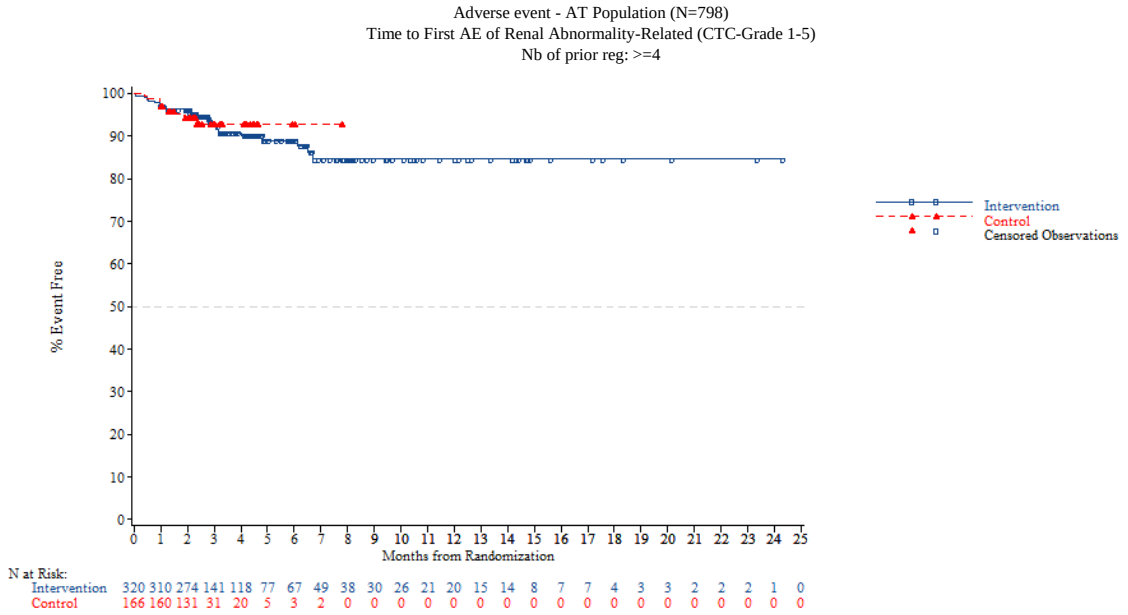




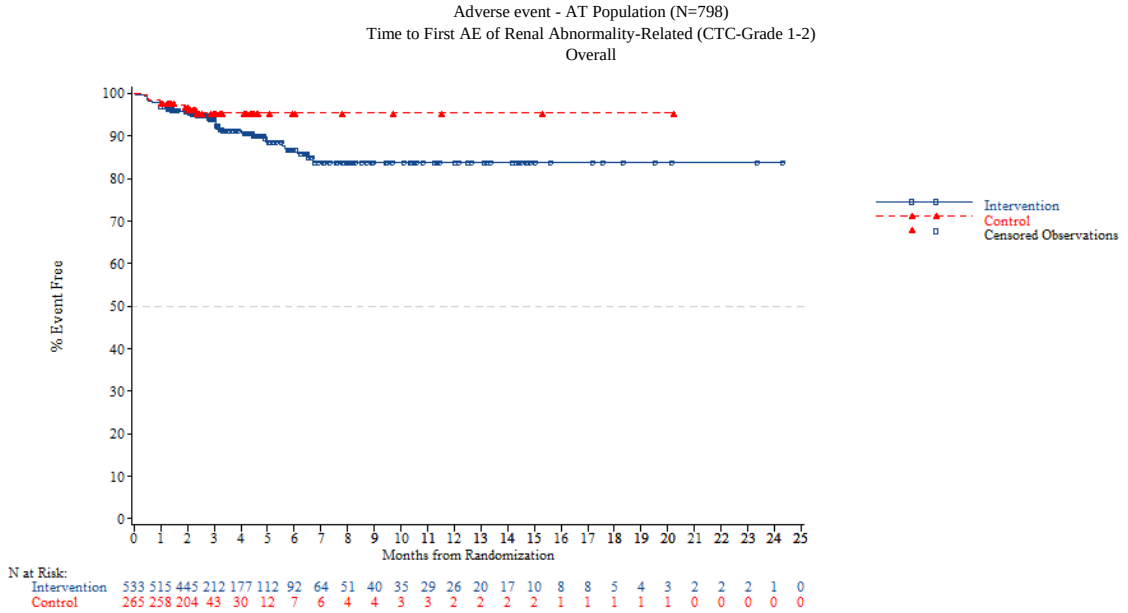



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



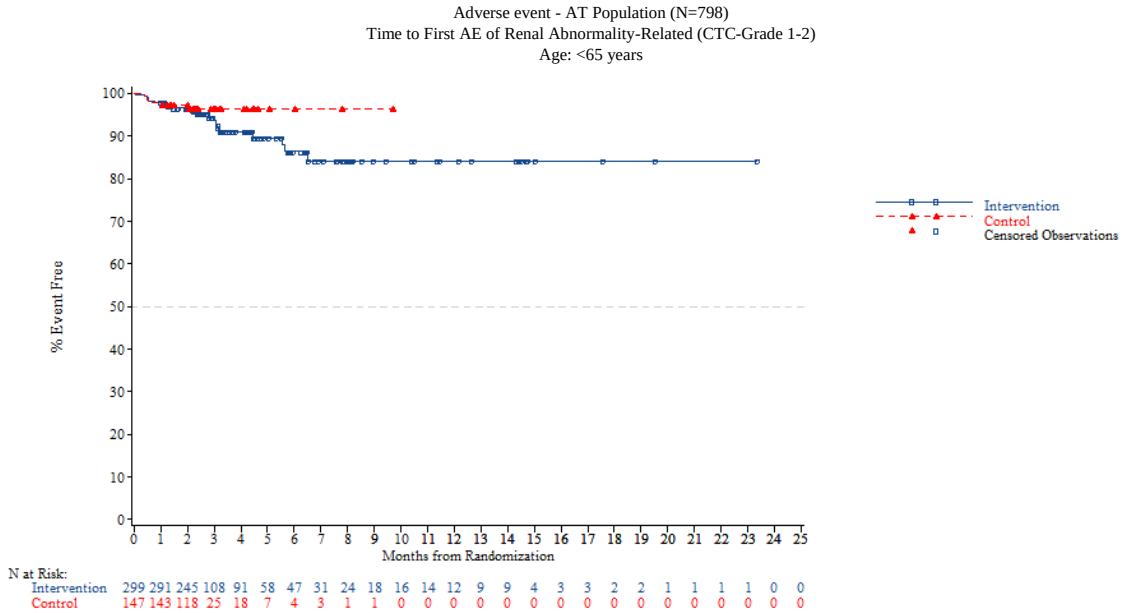


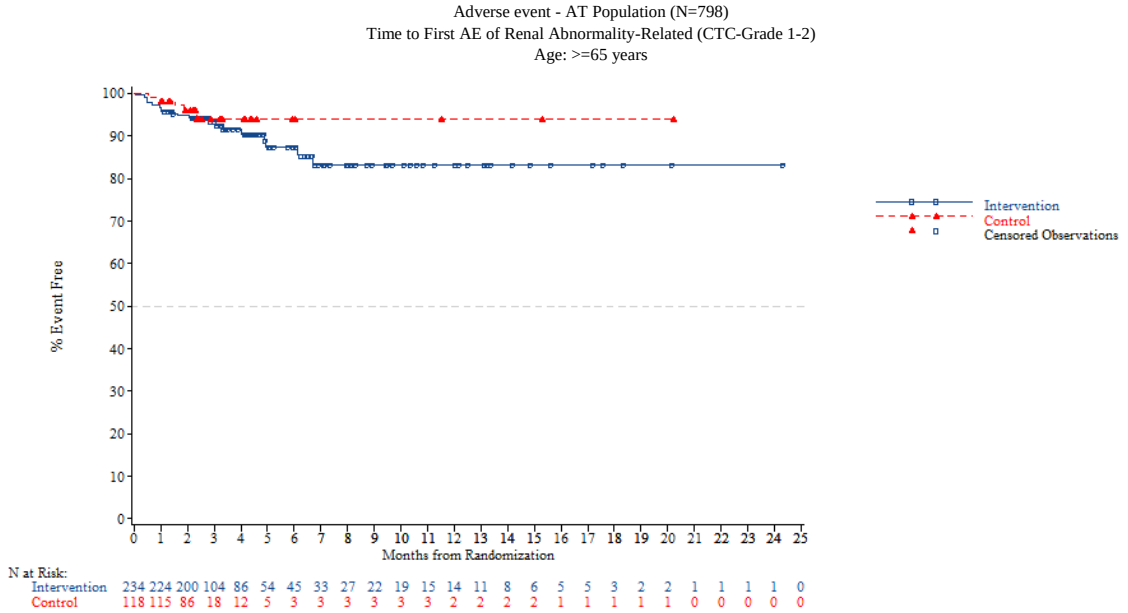

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

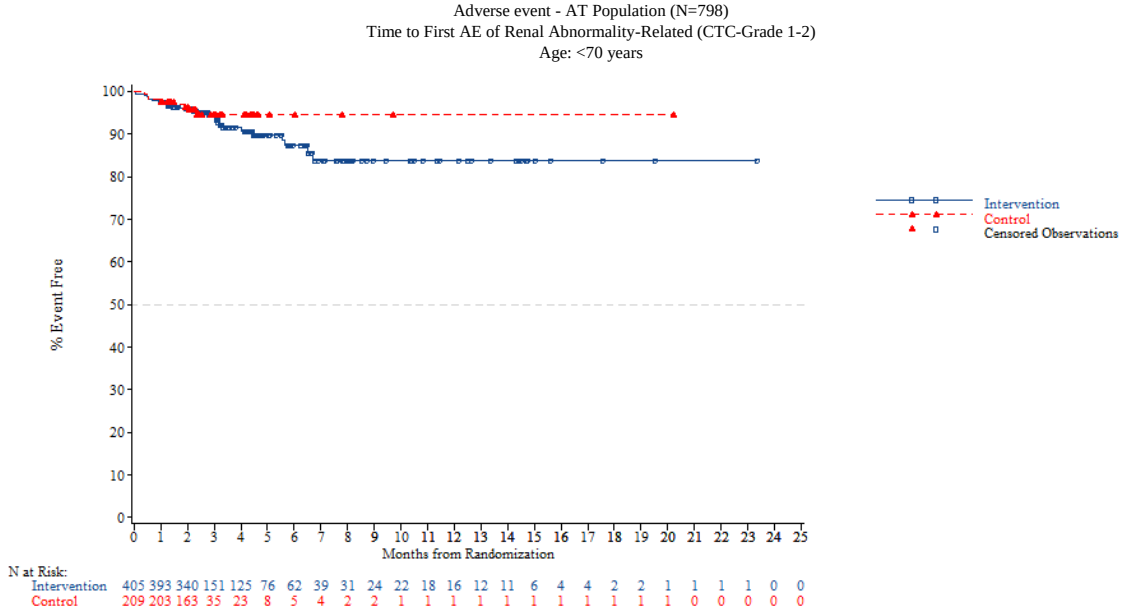


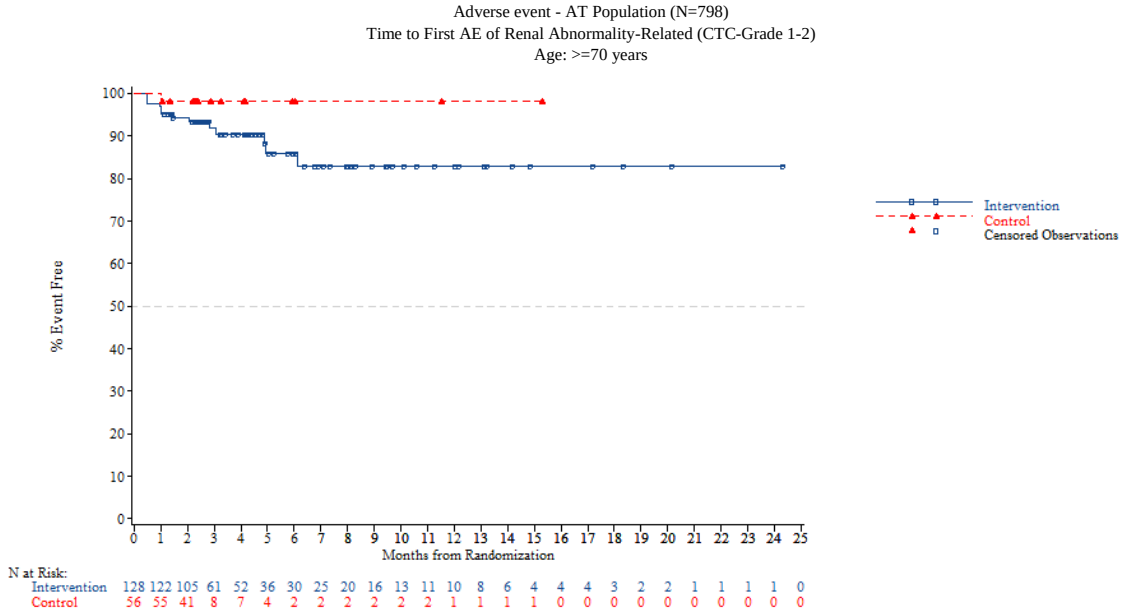





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

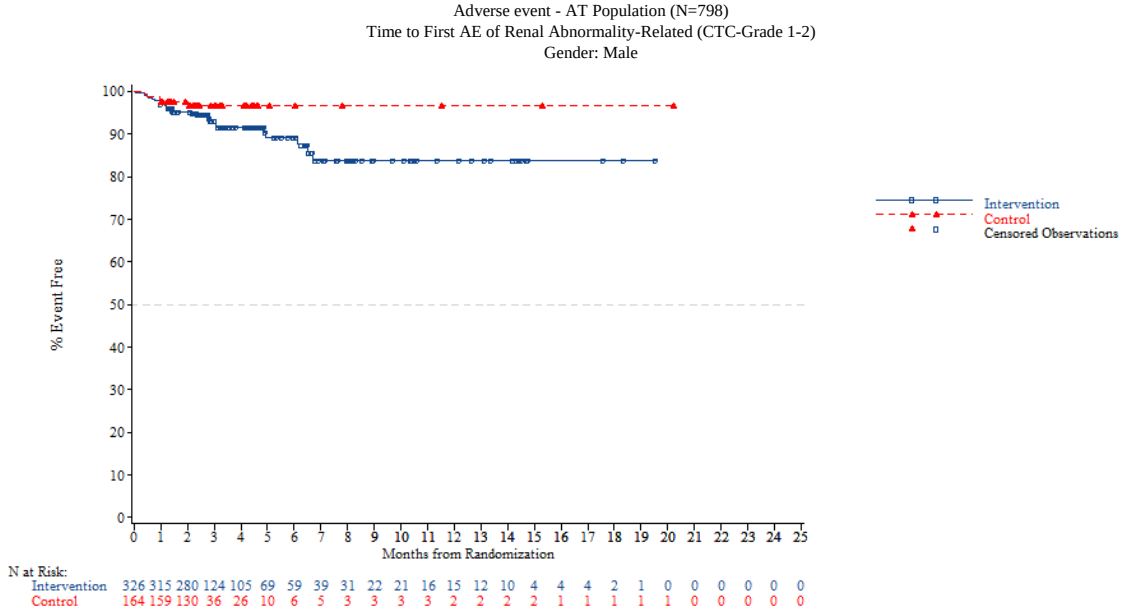


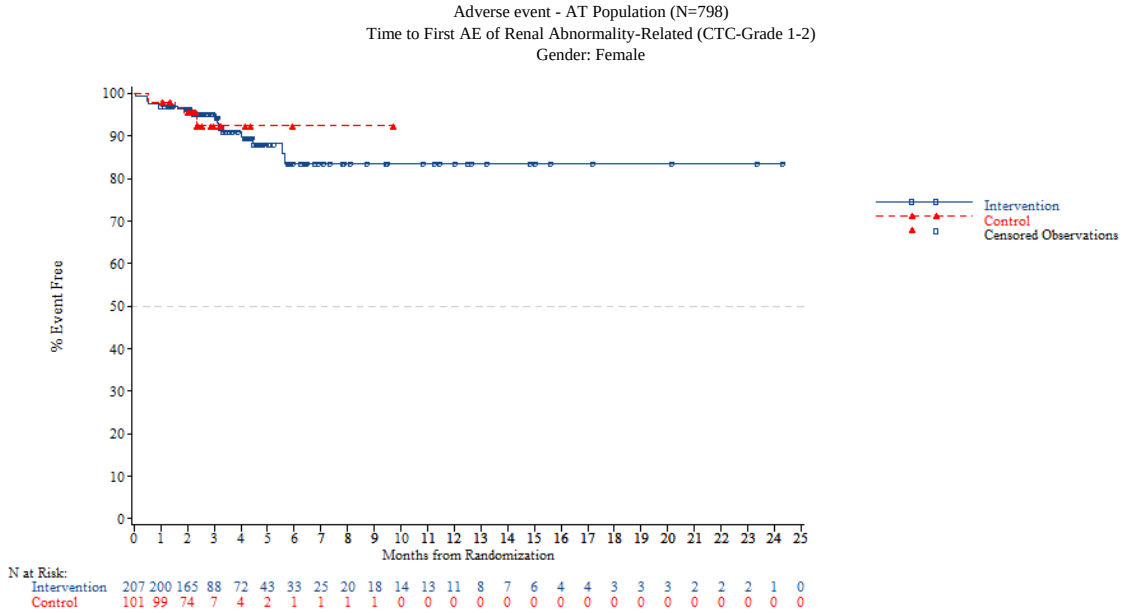





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

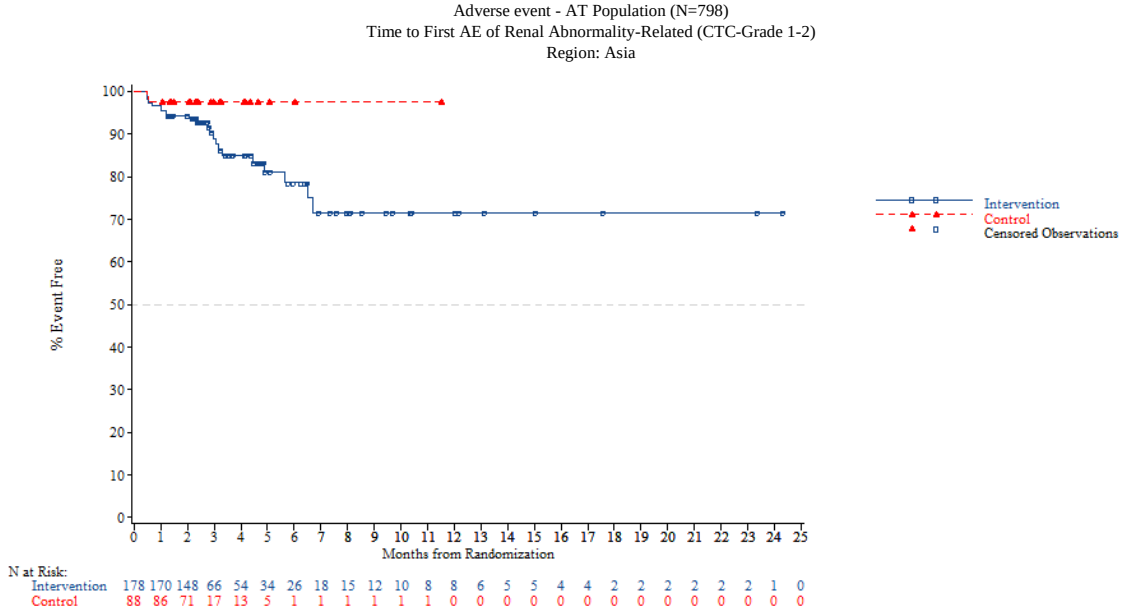


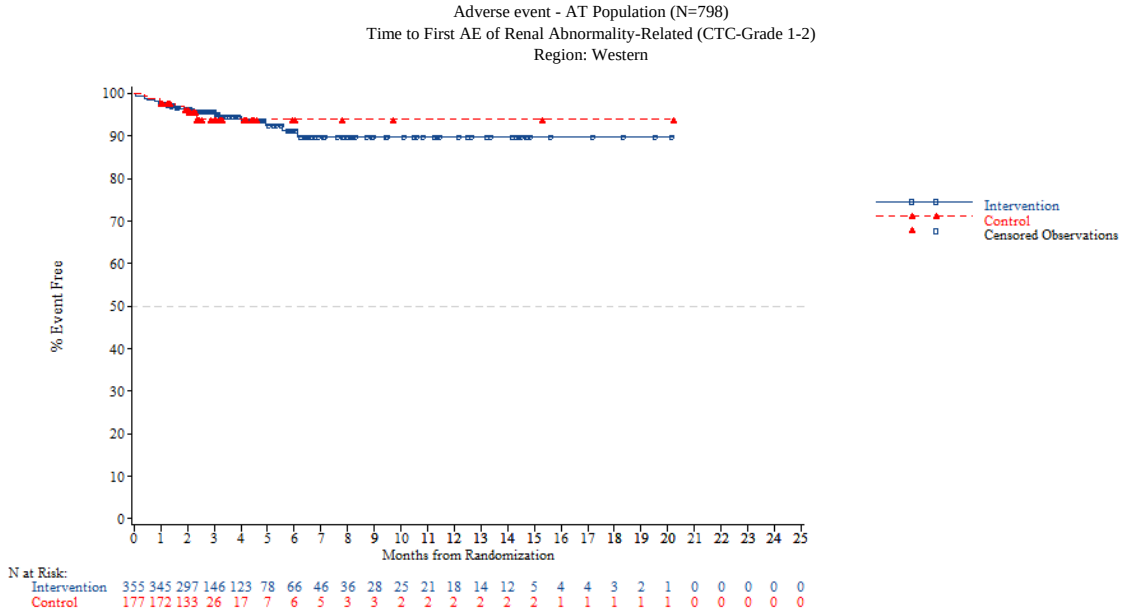





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

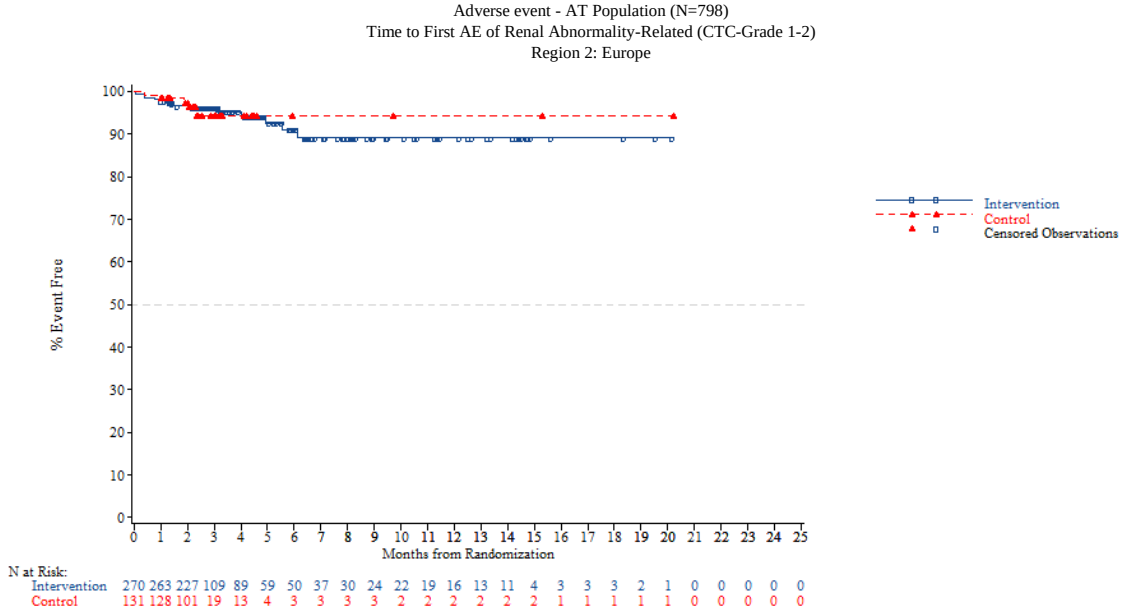


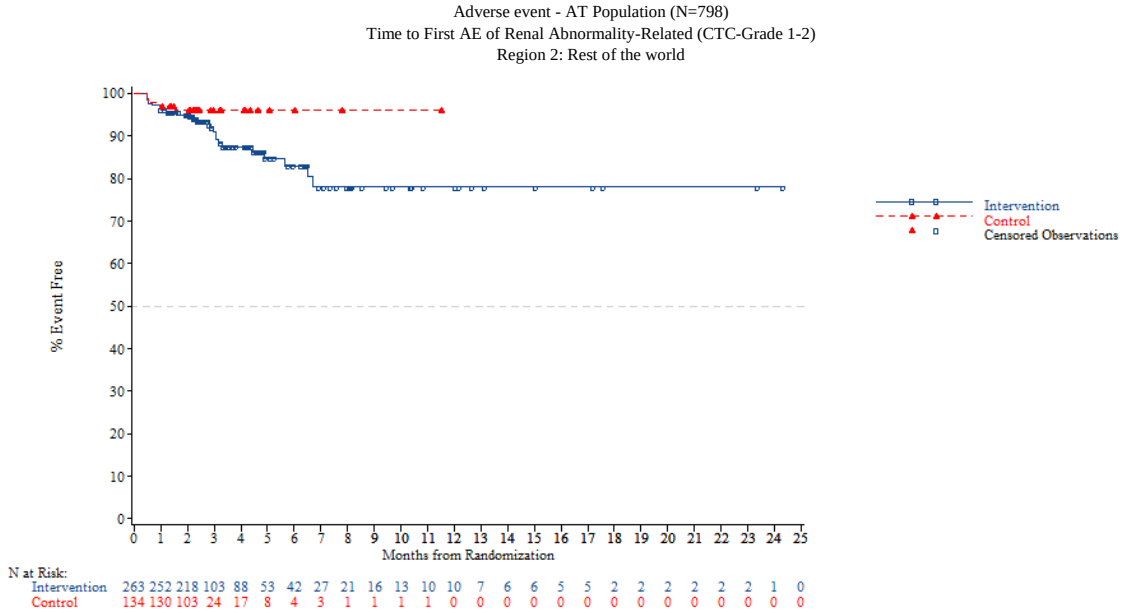





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

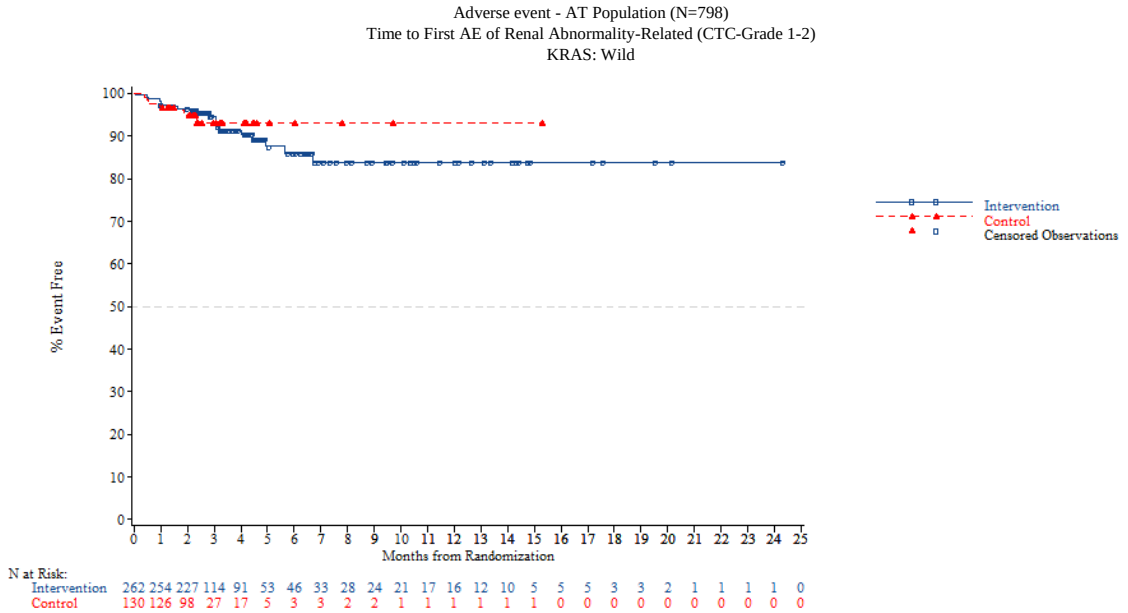




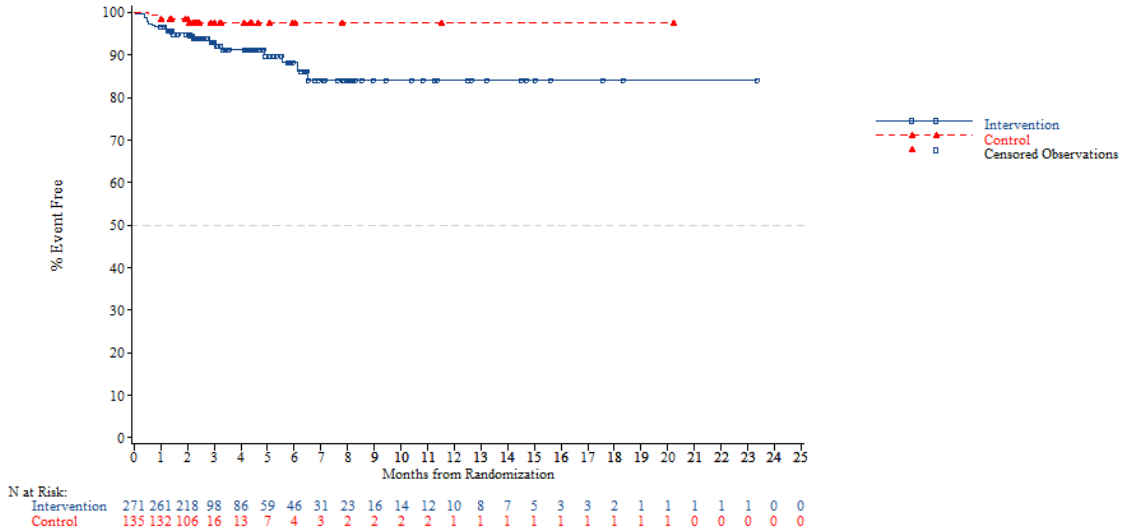



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





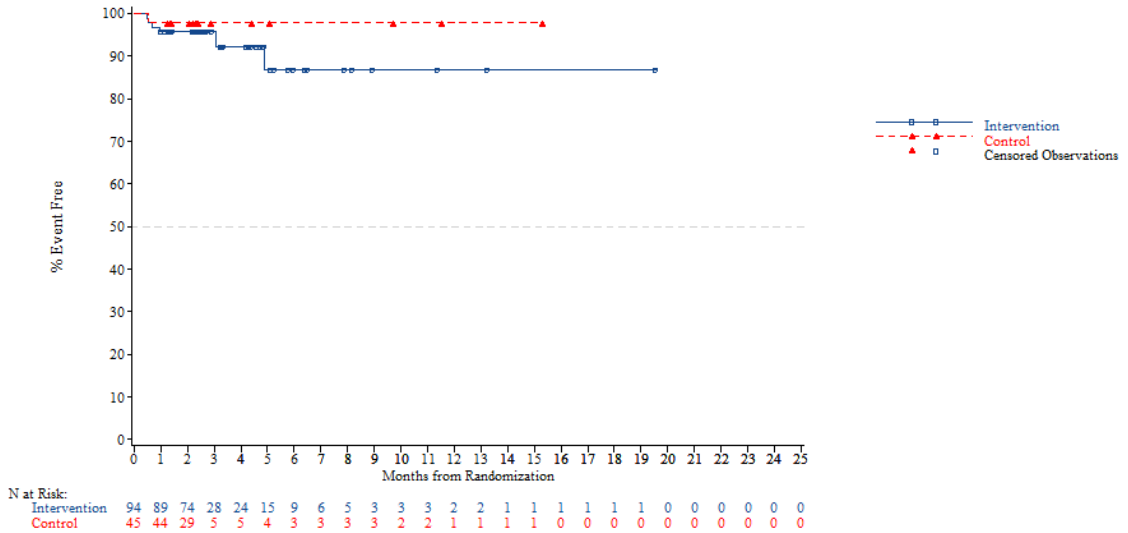
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
KRAS: Mutant

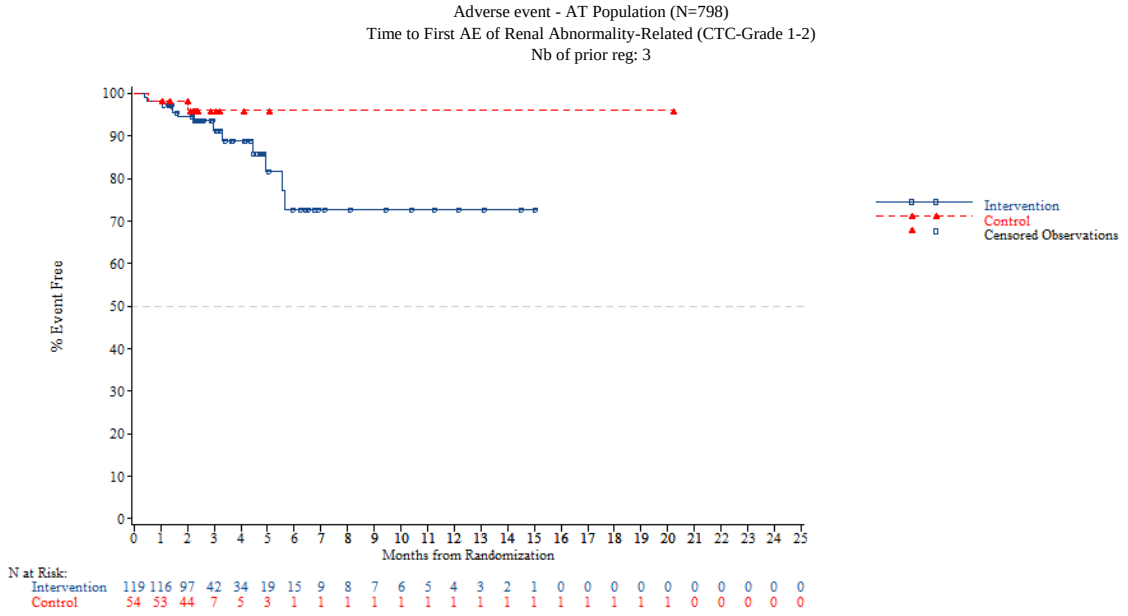



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



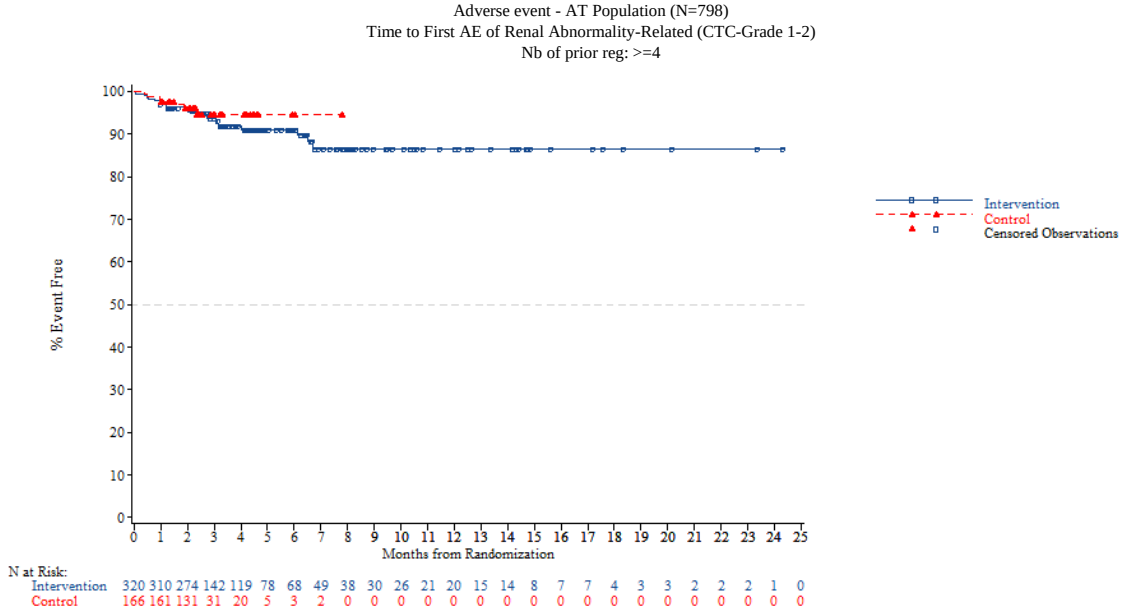
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
Nb of prior reg: 2



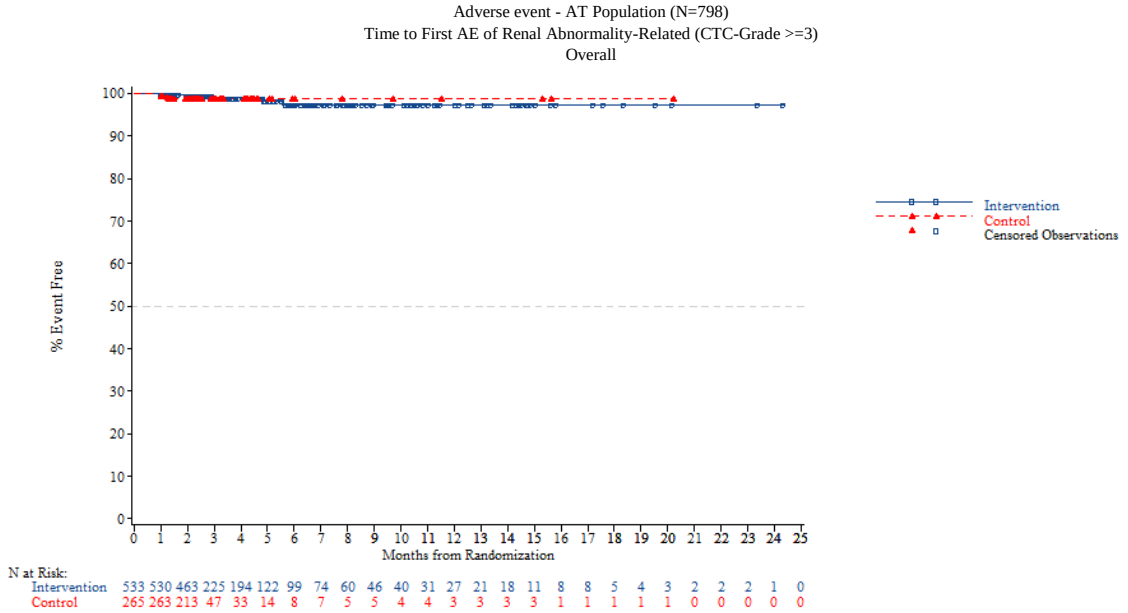



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



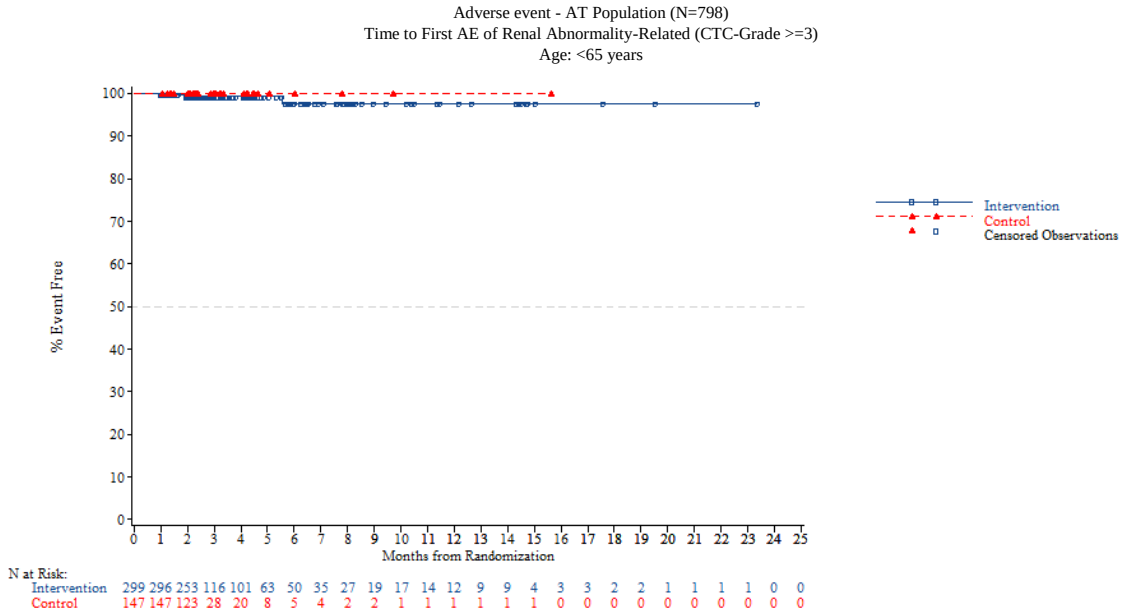


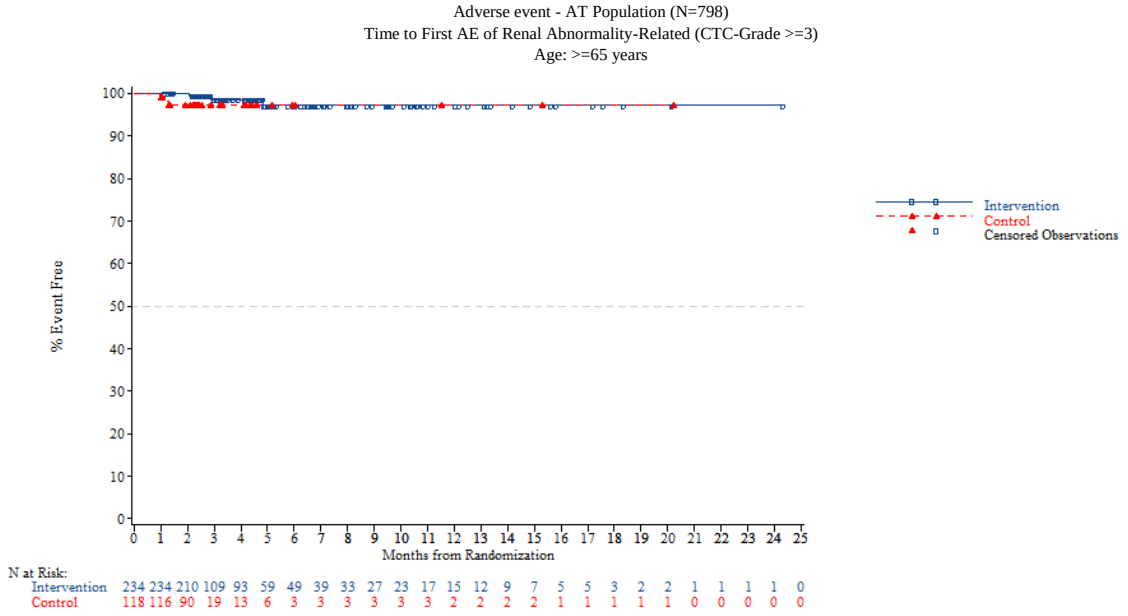

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

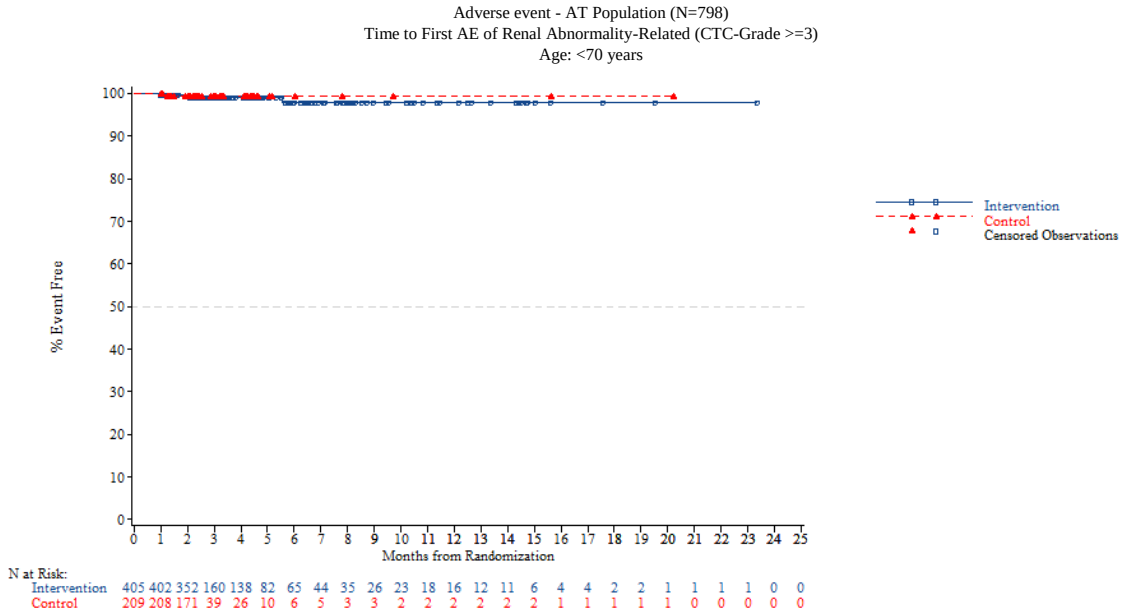


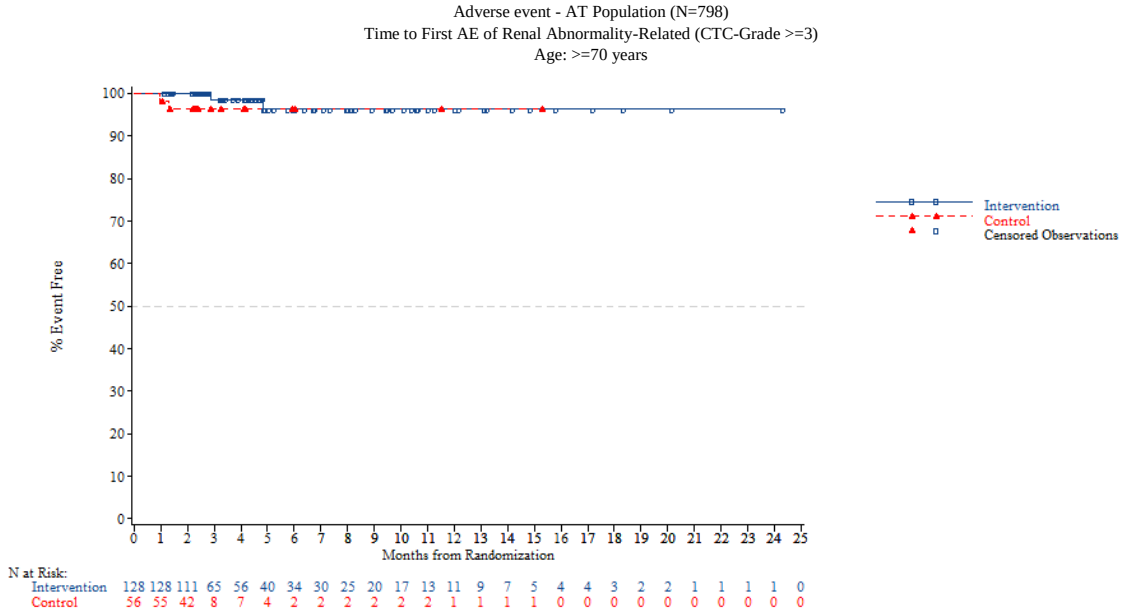





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

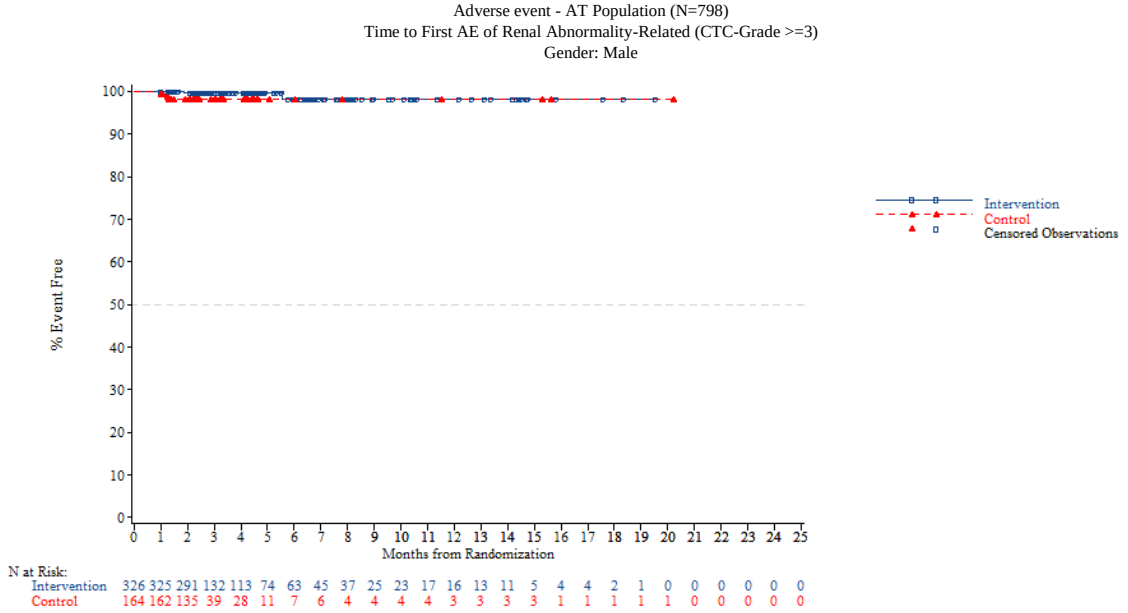


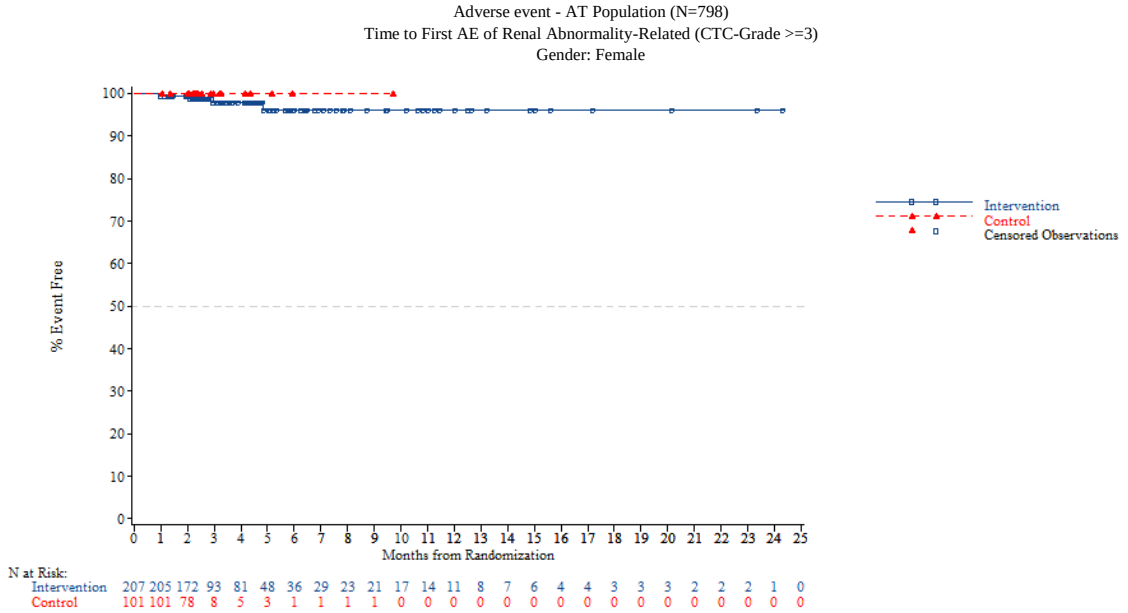





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

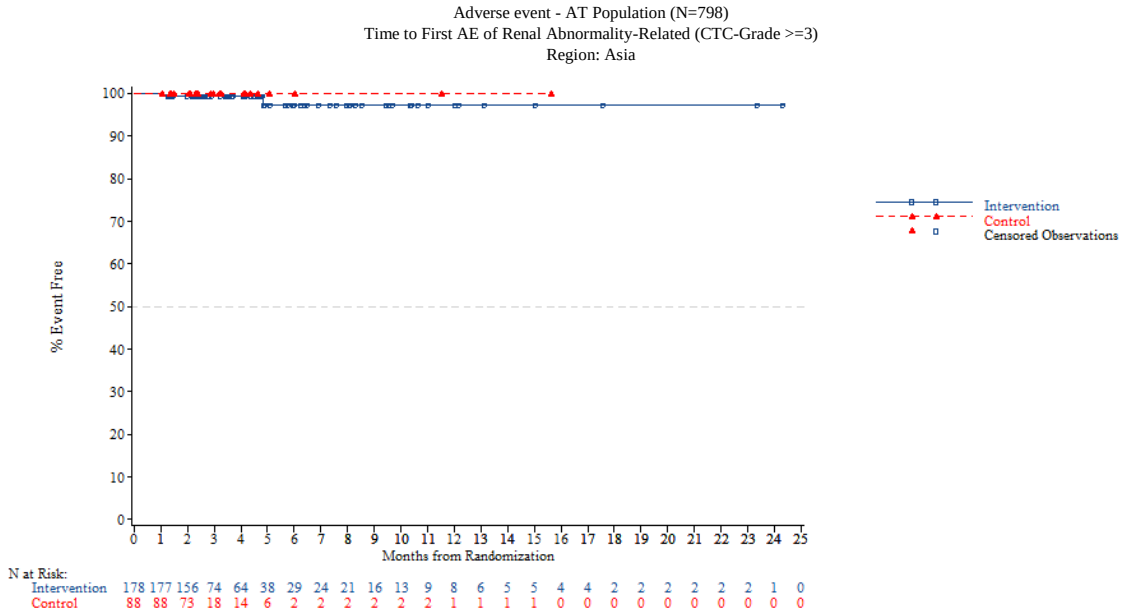


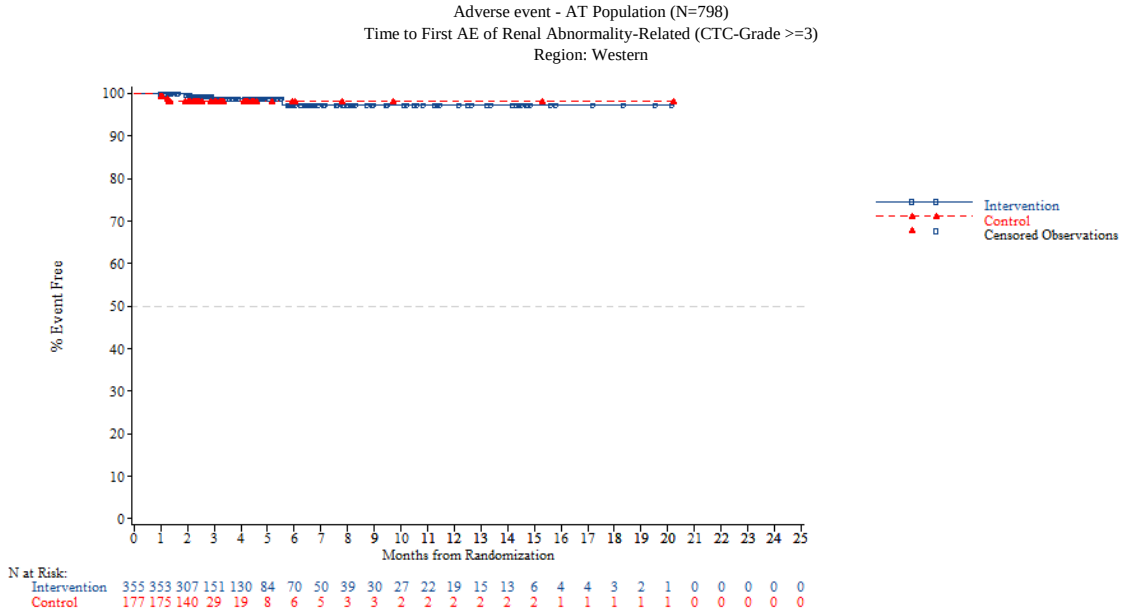





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

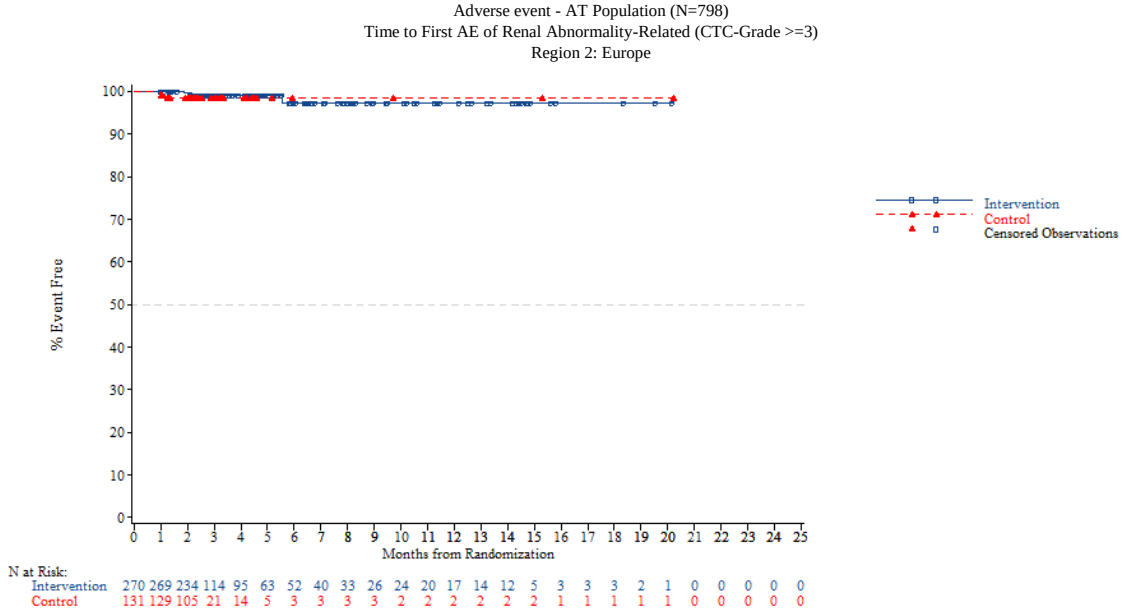


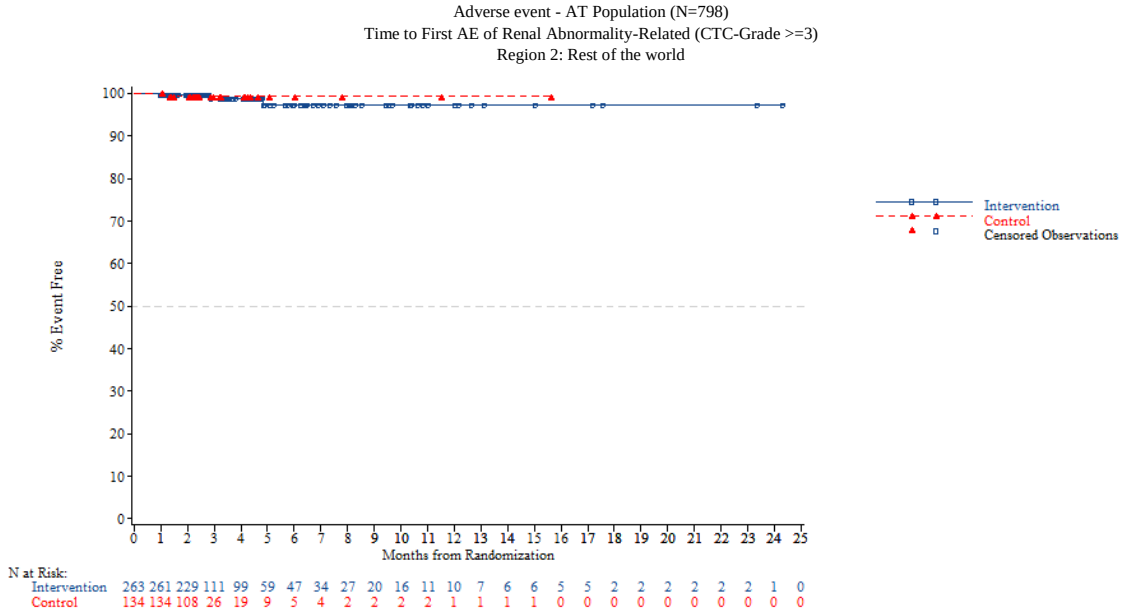





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

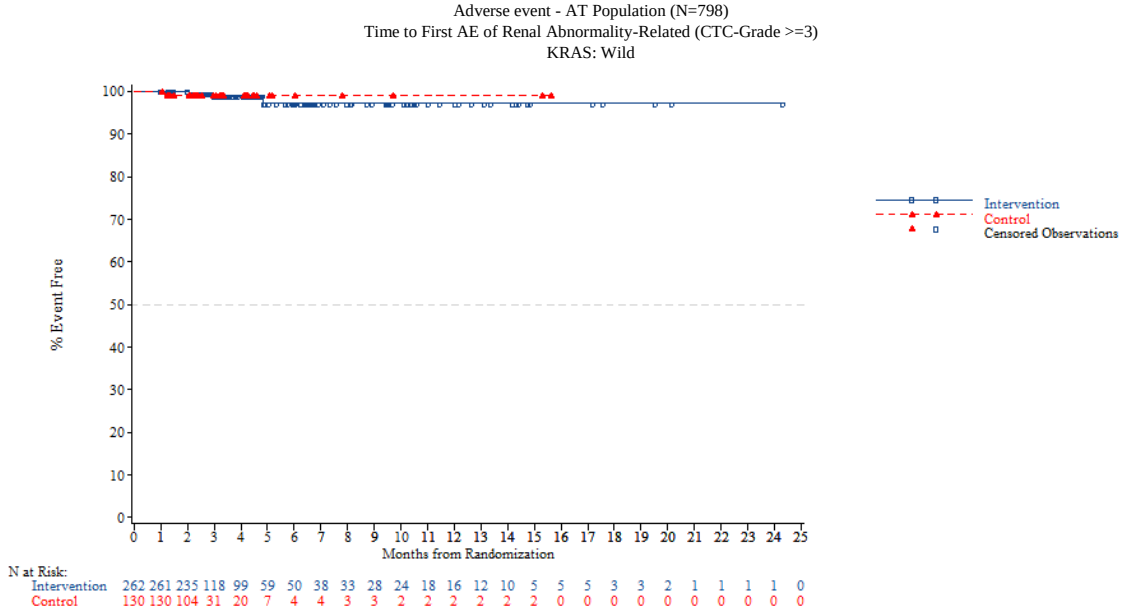


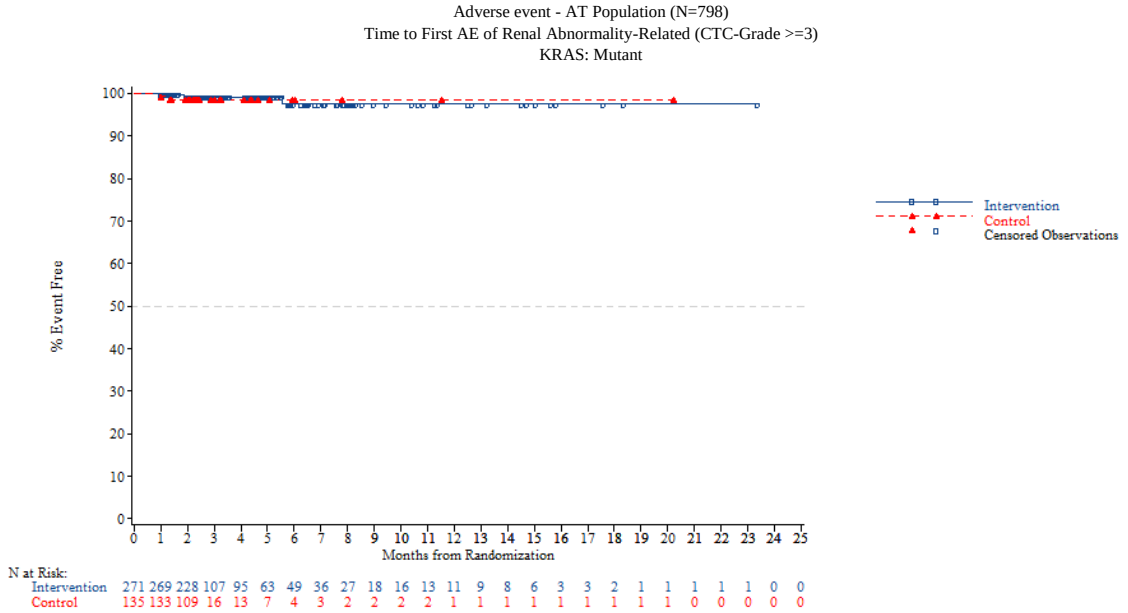





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

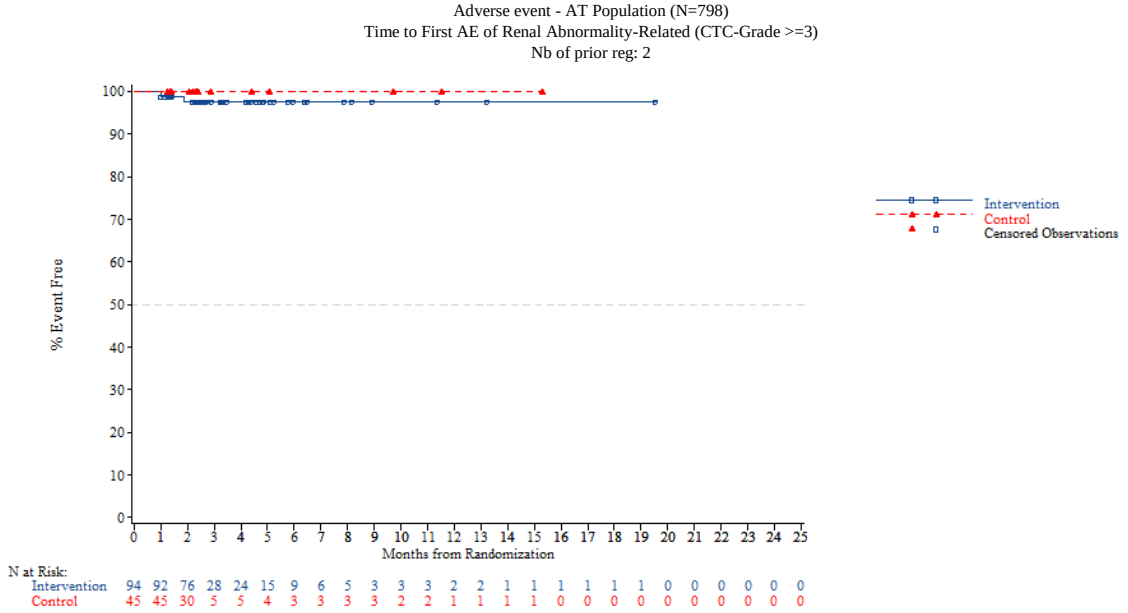


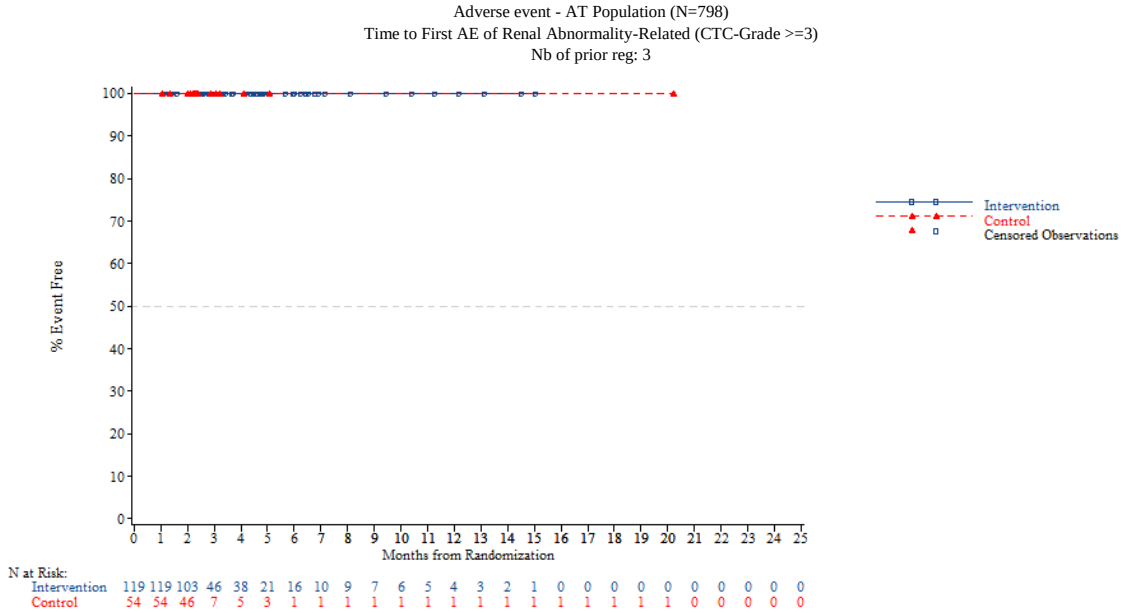





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

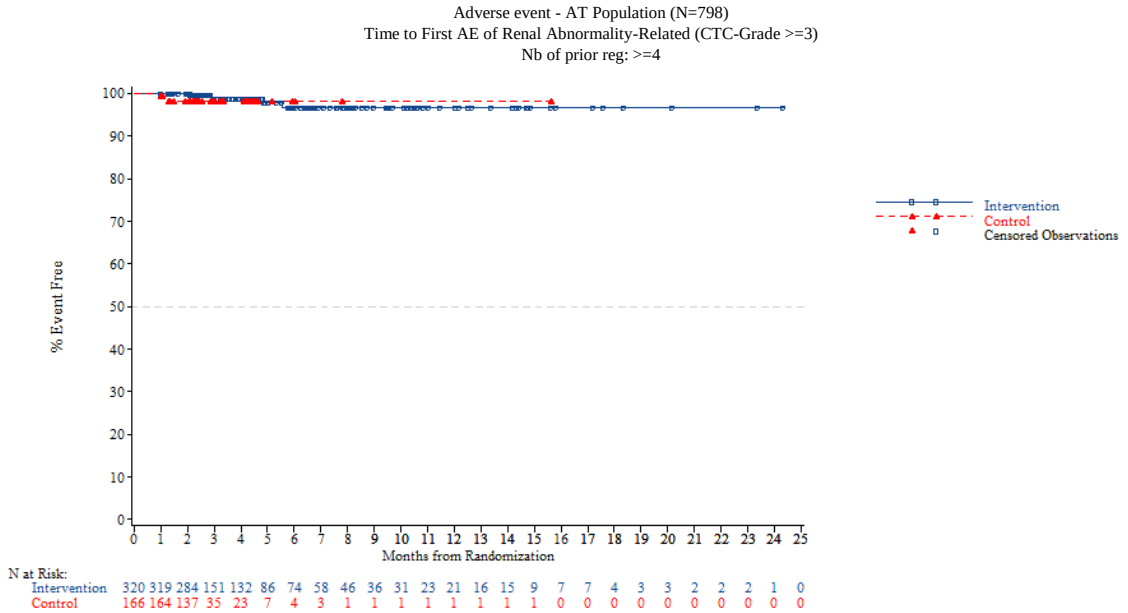






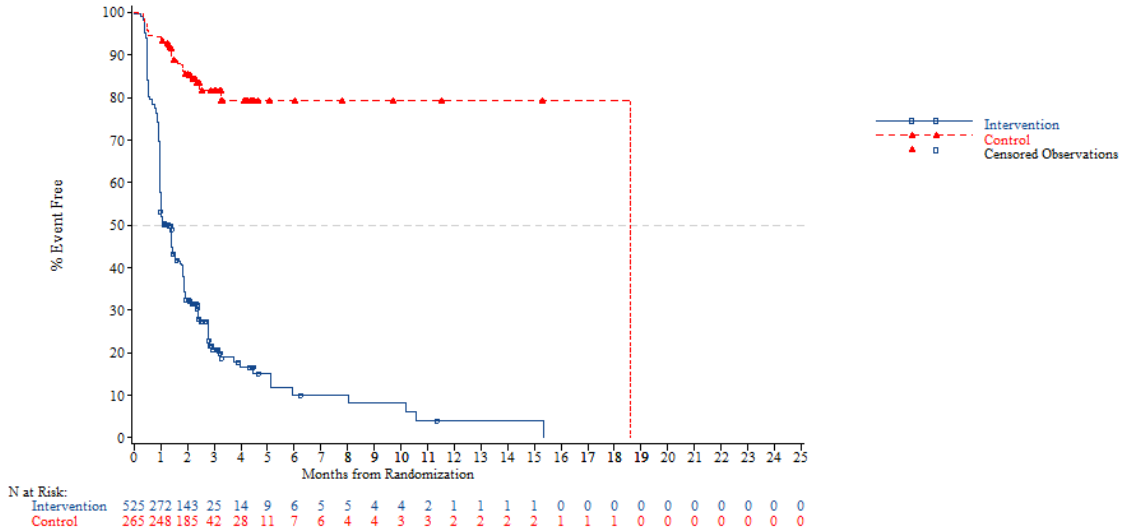

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*






*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

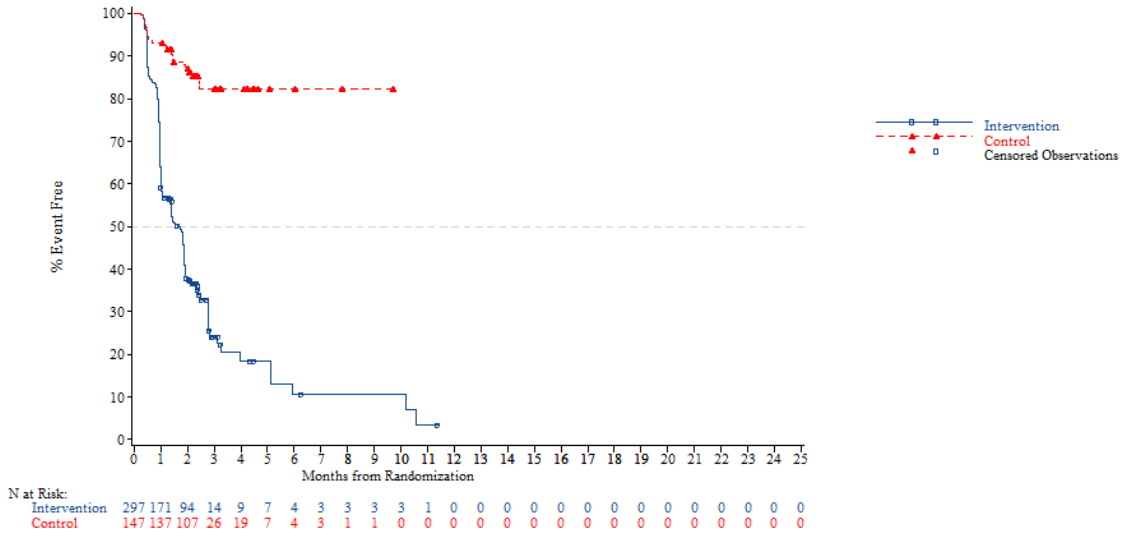
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-5)
Overall



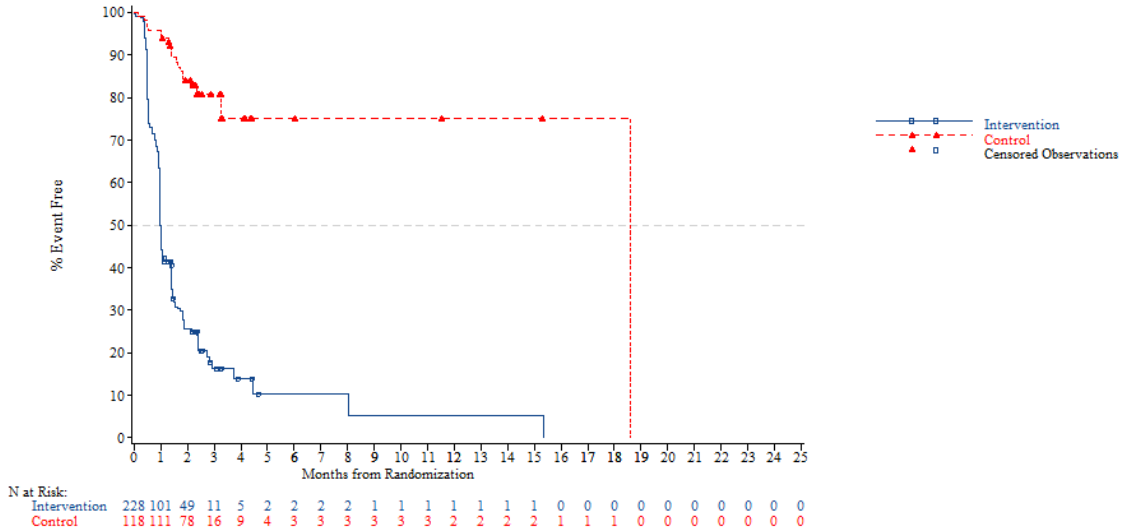

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-5)
Age: <65 years



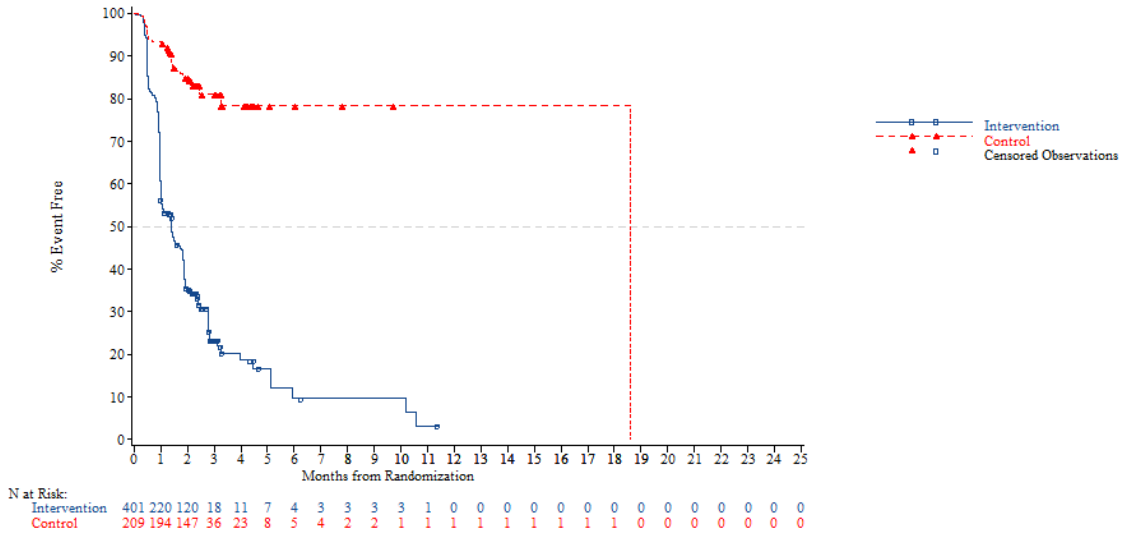
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-5)
Age: >=65 years



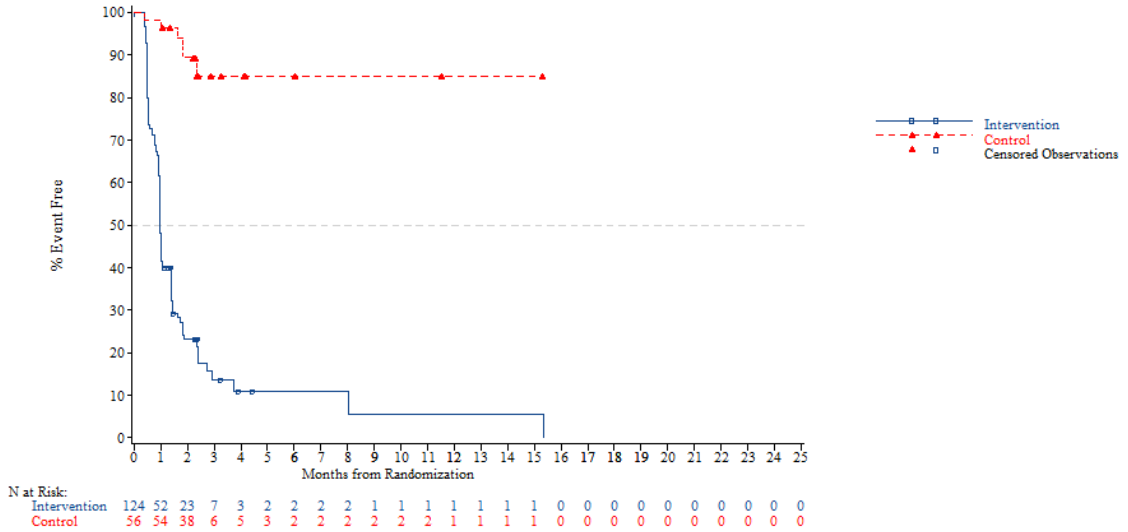

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-5)
Age: <70 years



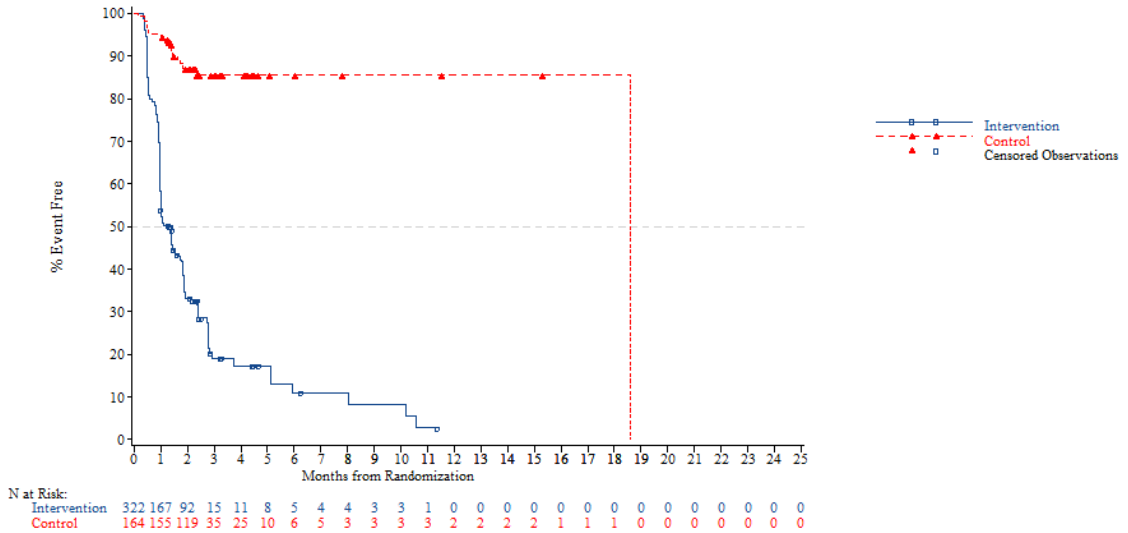
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-5)
Age: >=70 years



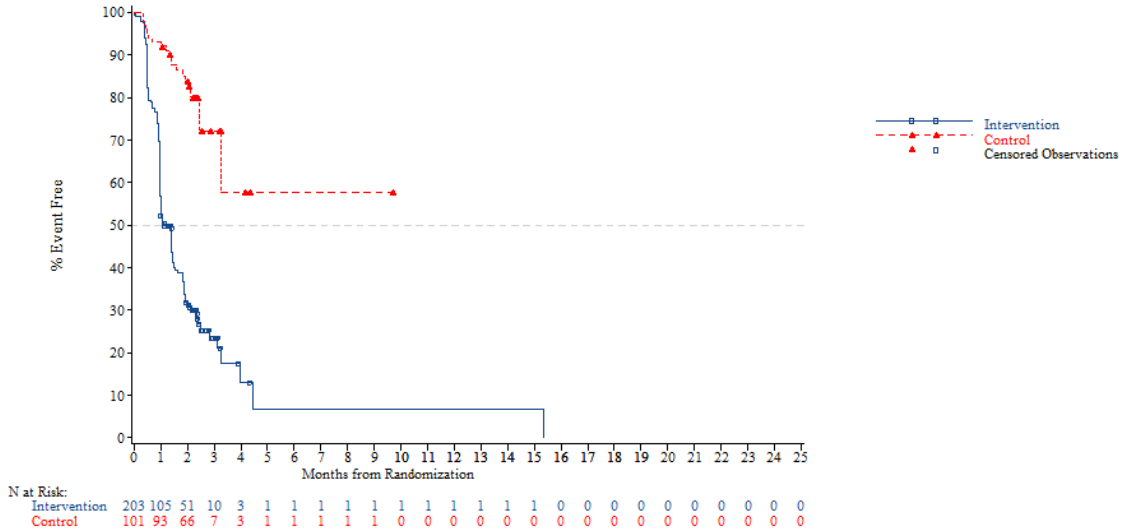

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-5)
Gender: Male



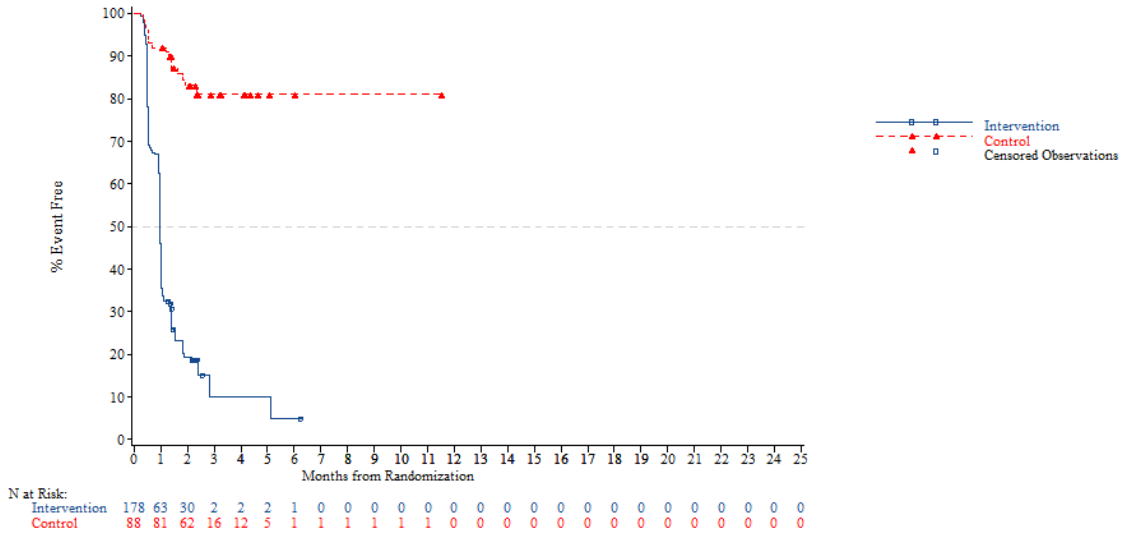
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-5)
Gender: Female



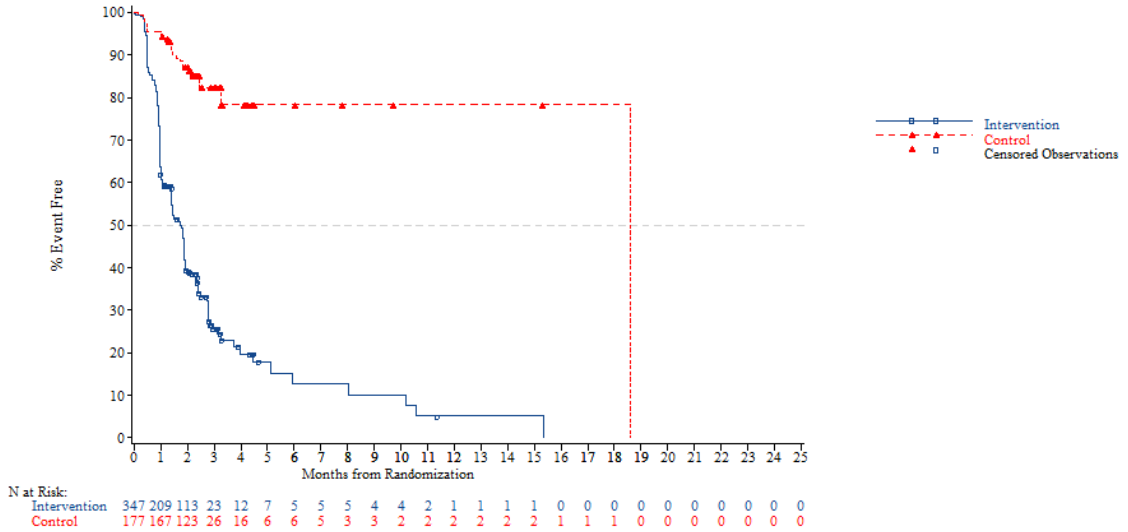

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-5)
Region: Asia



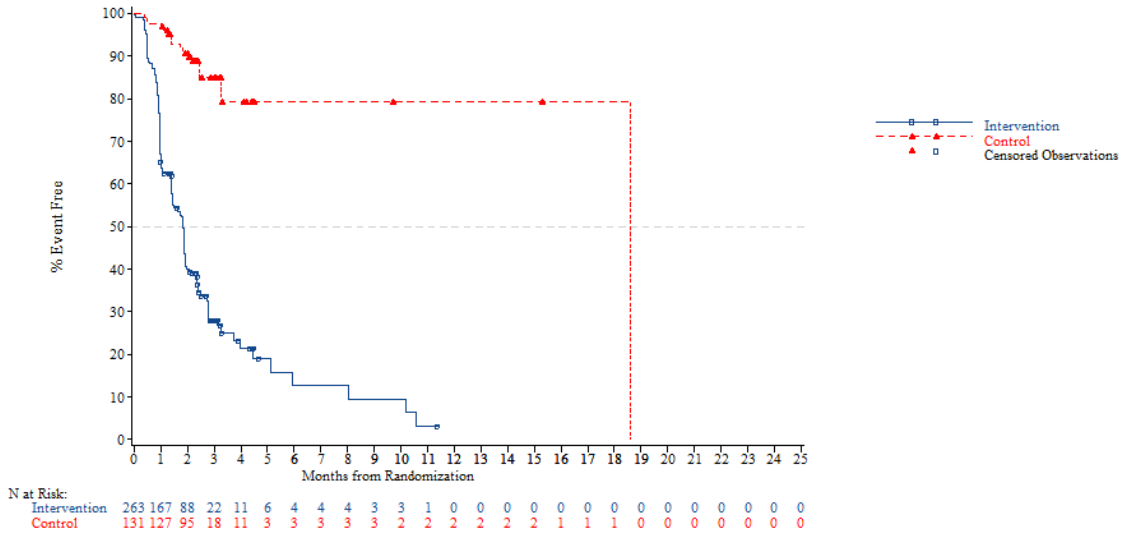
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-5)
Region: Western



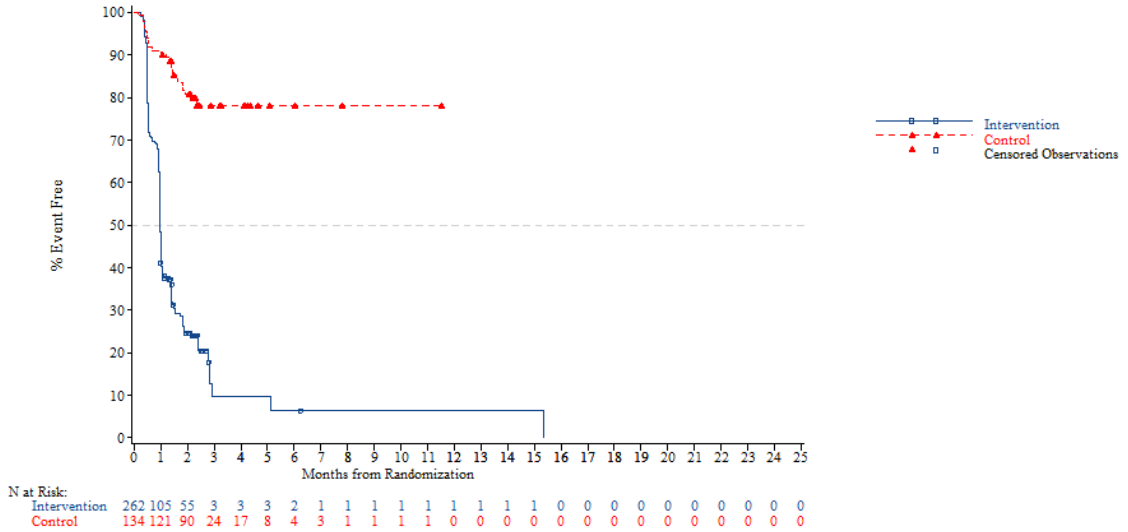

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-5)
Region 2: Europe



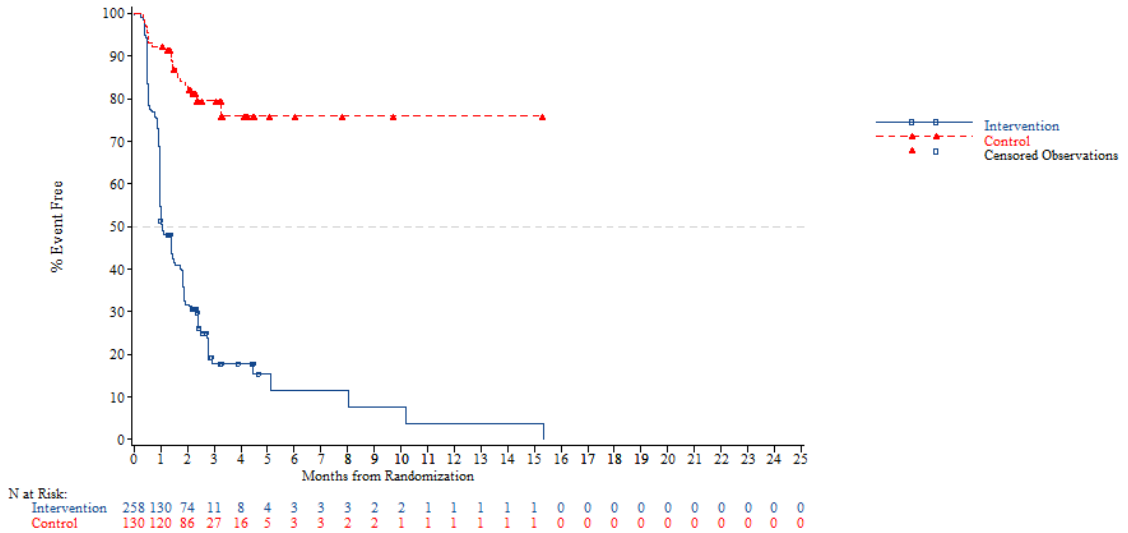
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-5)
Region 2: Rest of the world



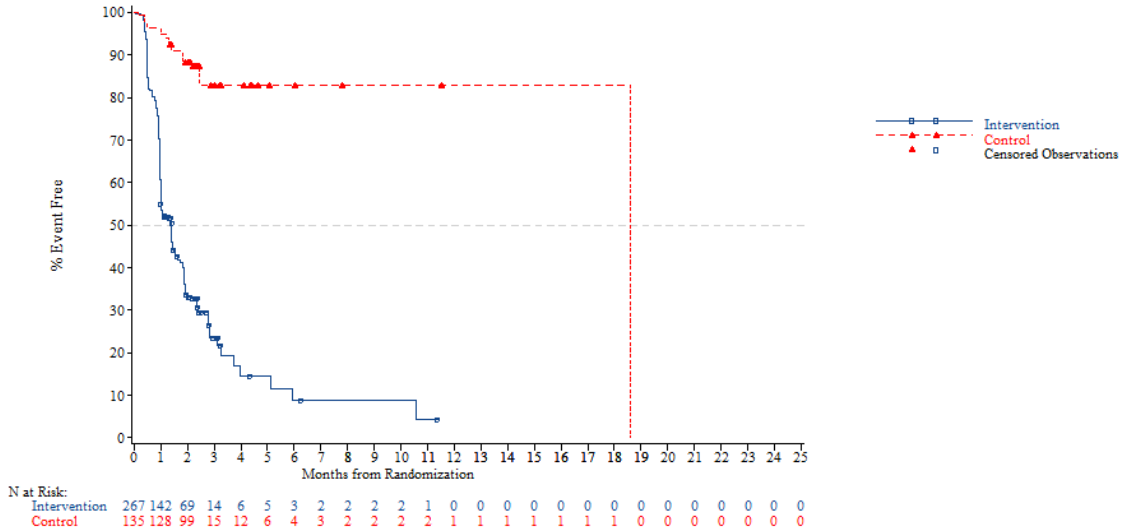

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-5)
KRAS: Wild



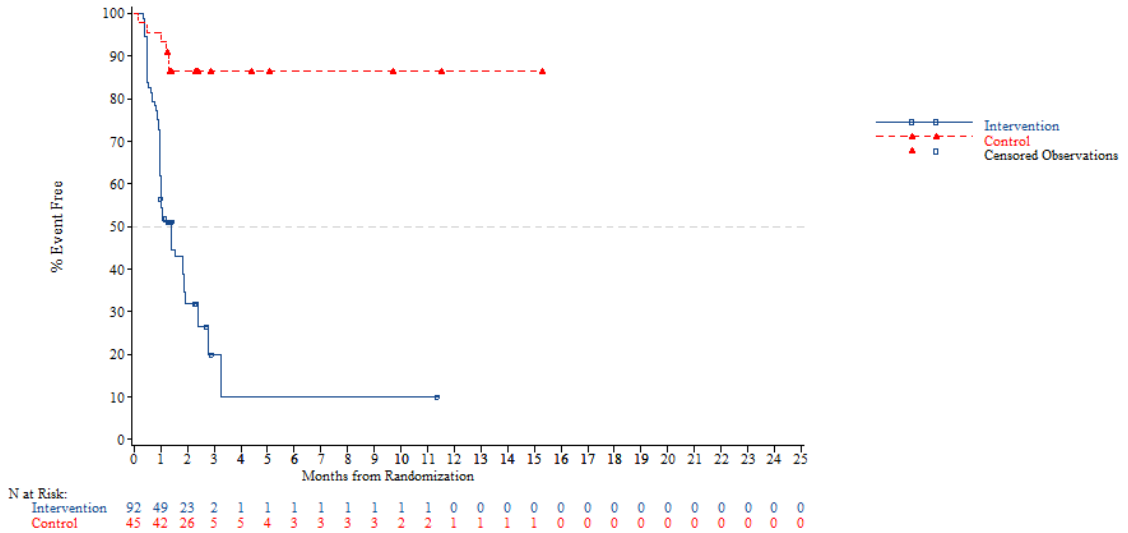
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-5)
KRAS: Mutant

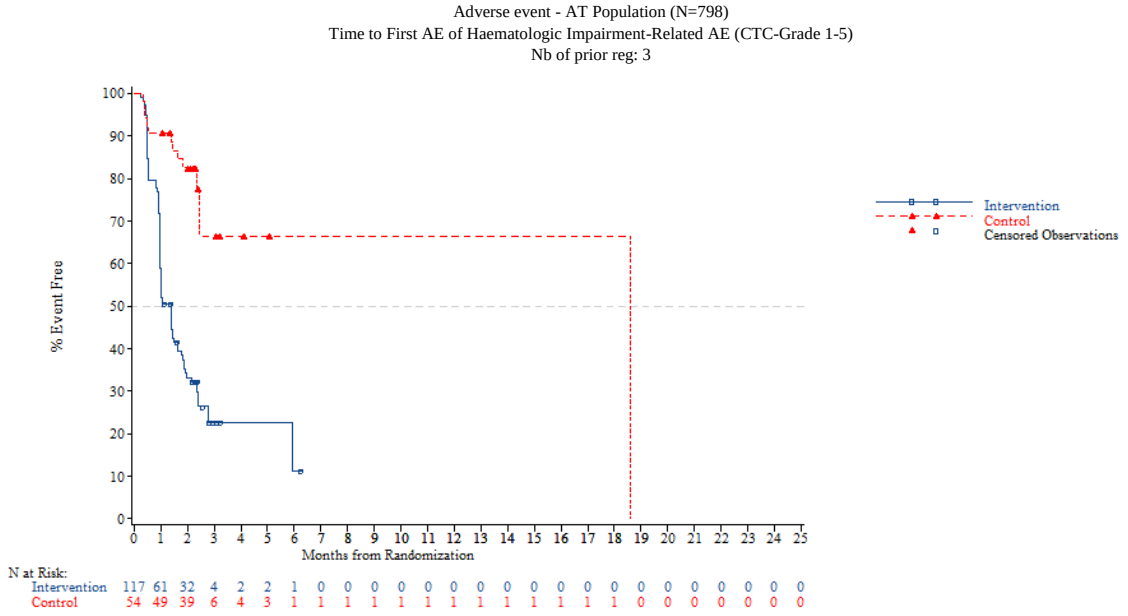



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



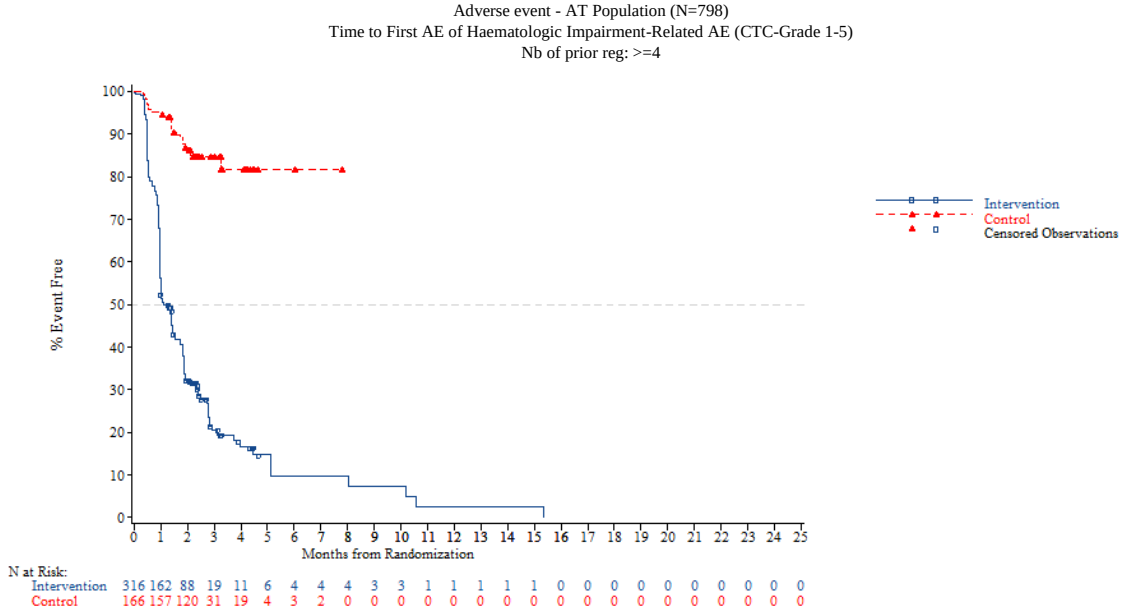
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-5)
Nb of prior reg: 2





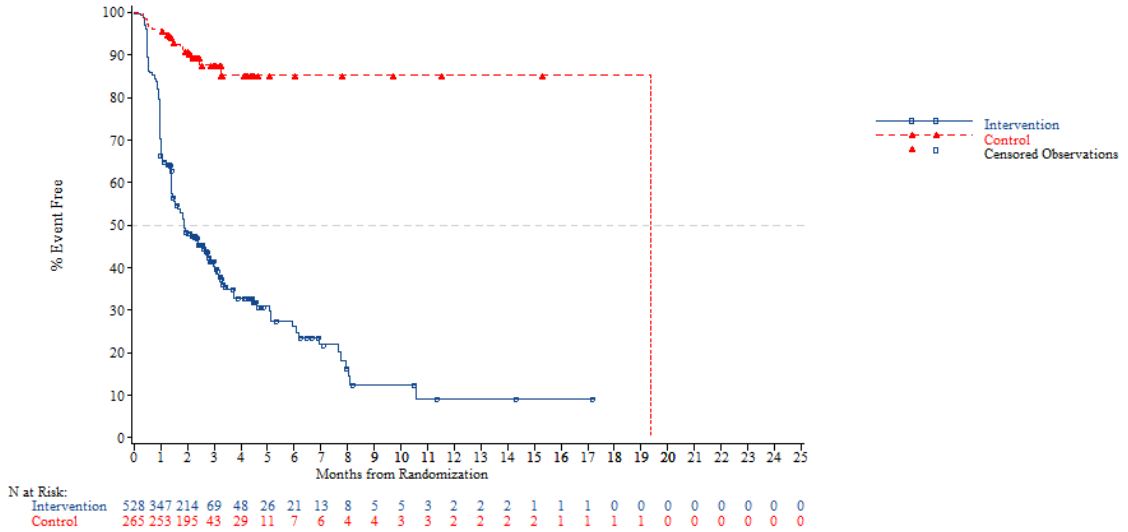

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*






*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

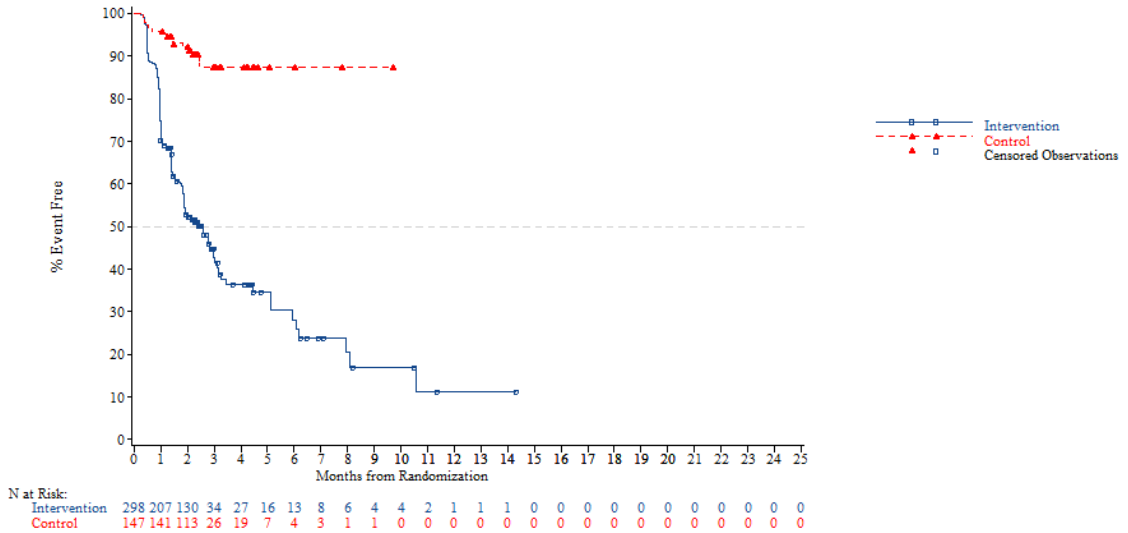
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Overall



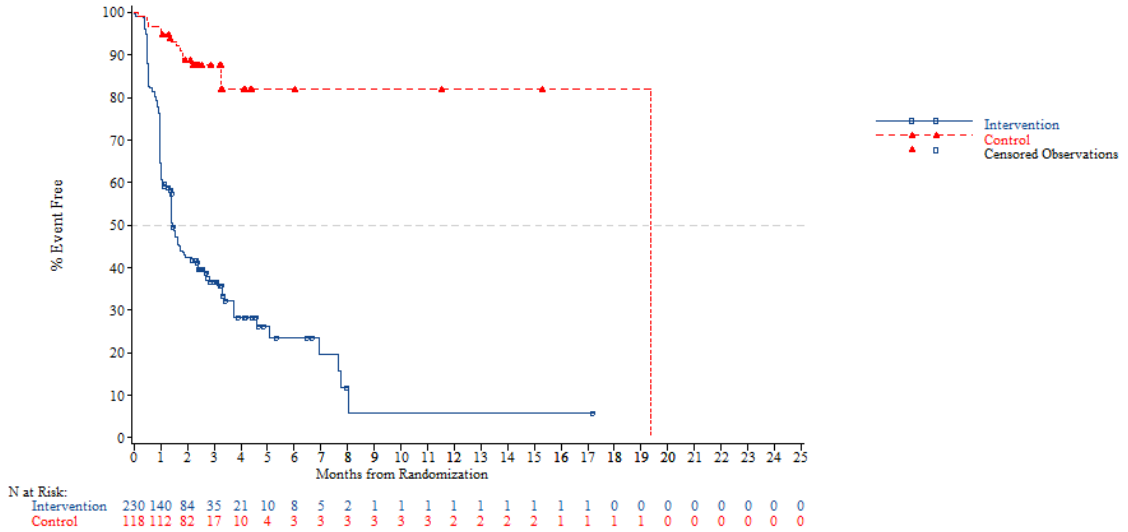

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Age: <65 years



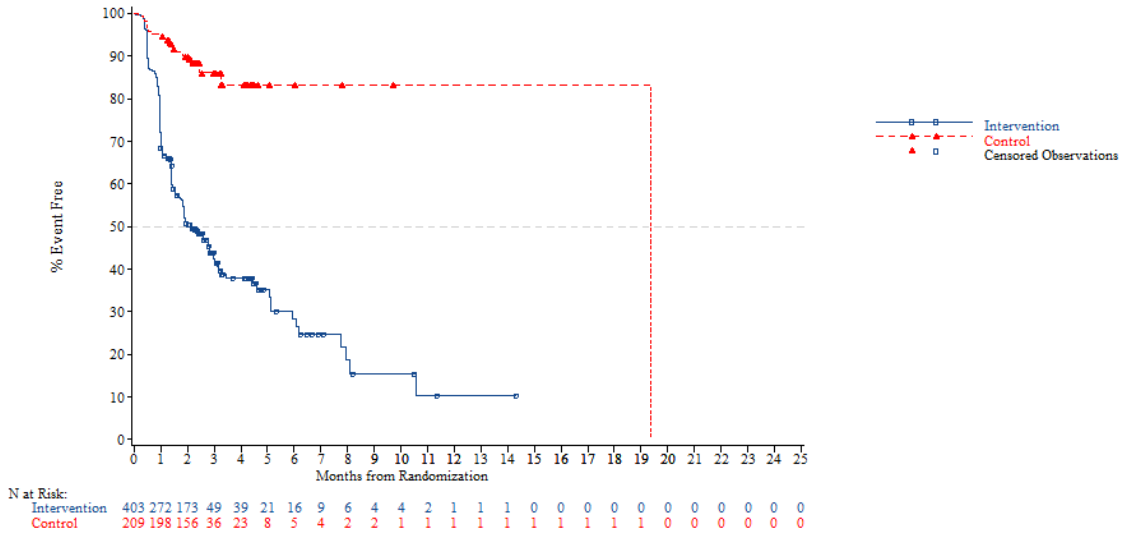
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Age: >=65 years



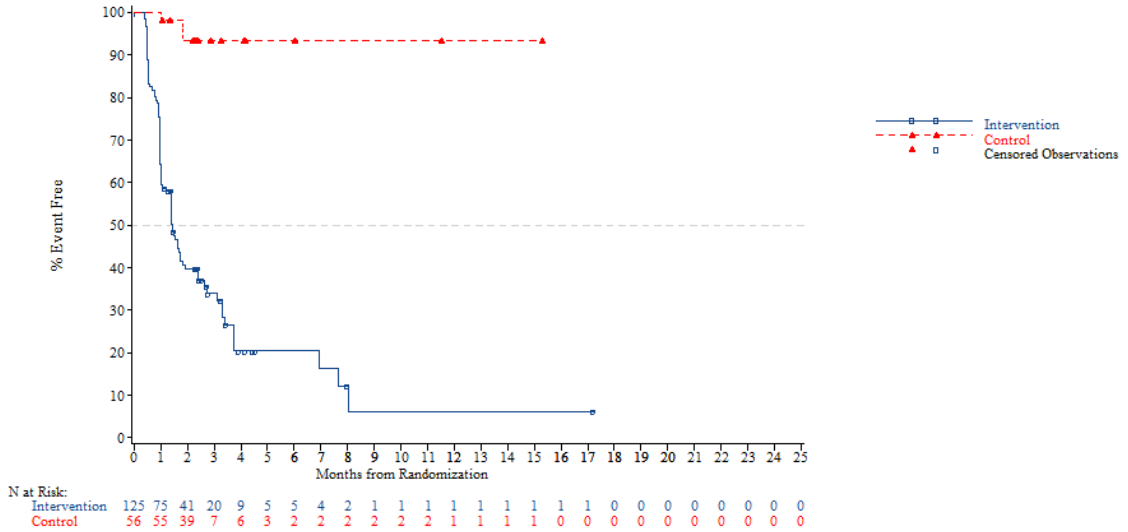

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Age: <70 years



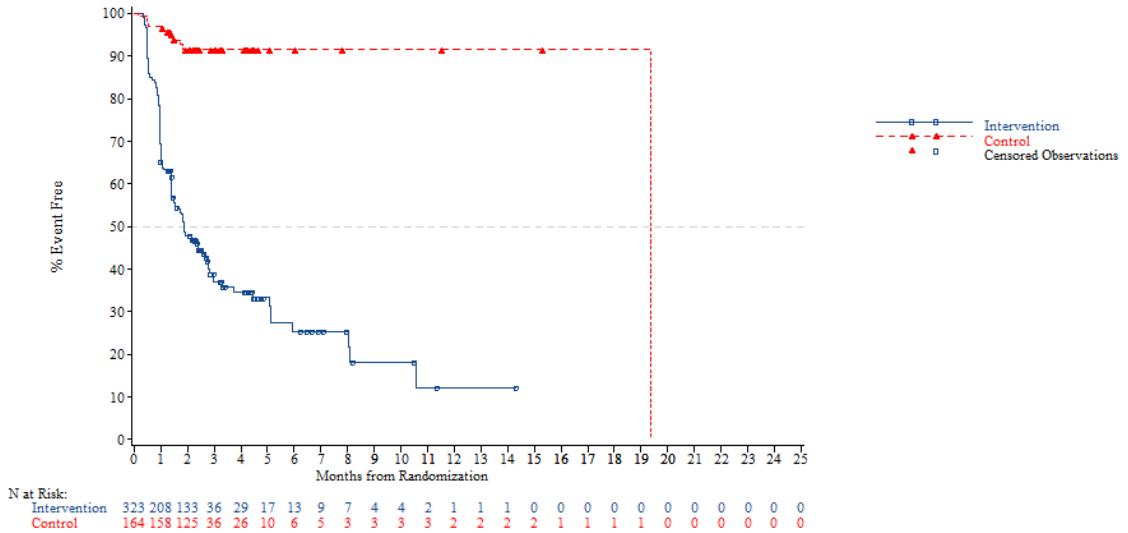
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Age: >=70 years



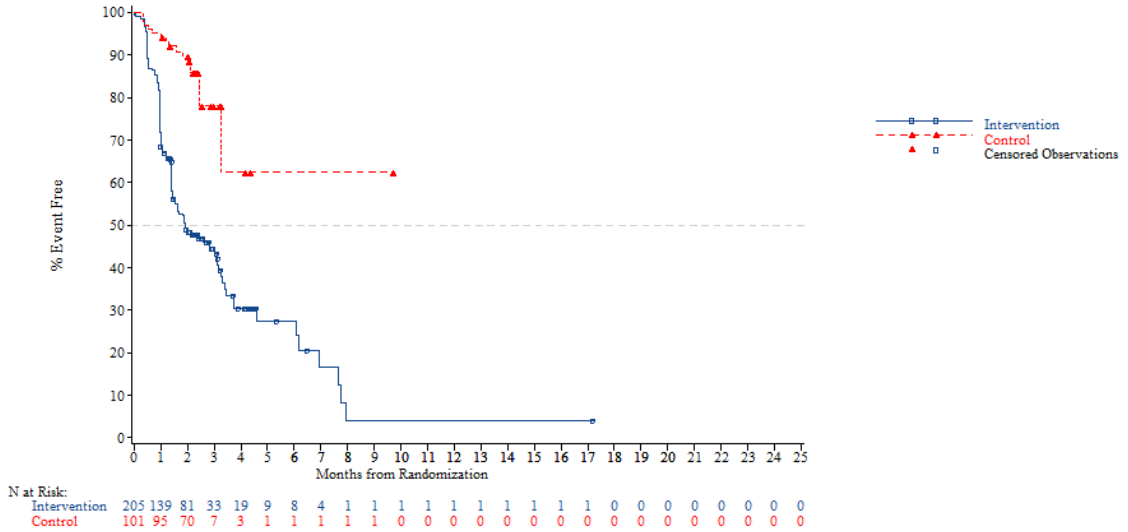

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Gender: Male



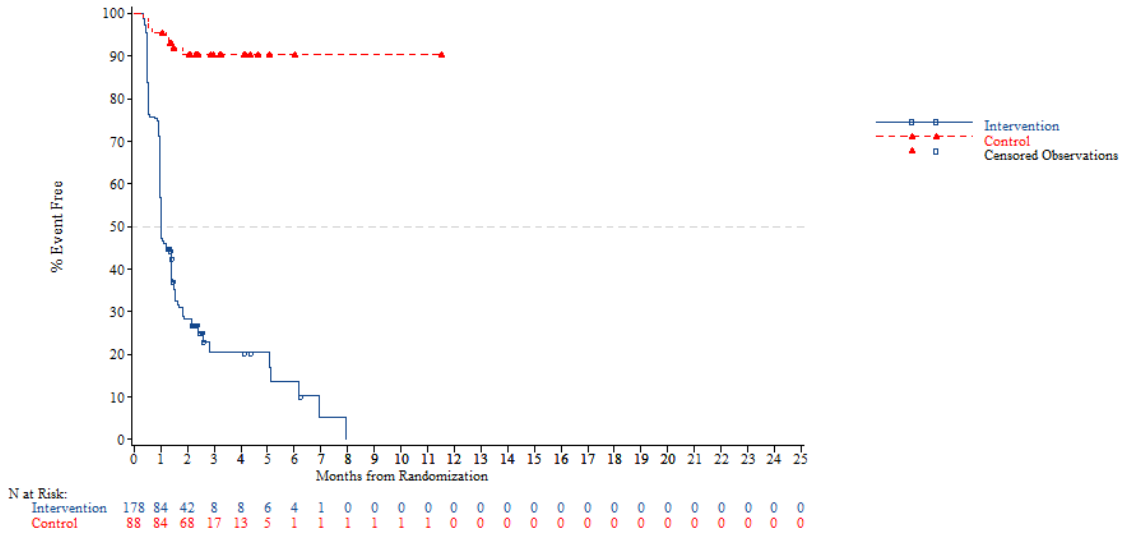
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Gender: Female



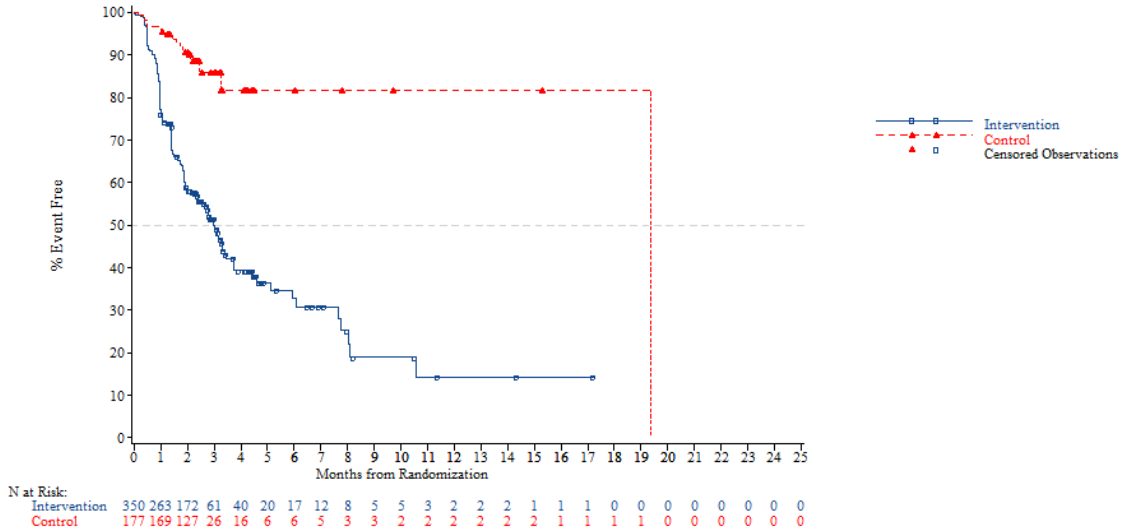

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Region: Asia



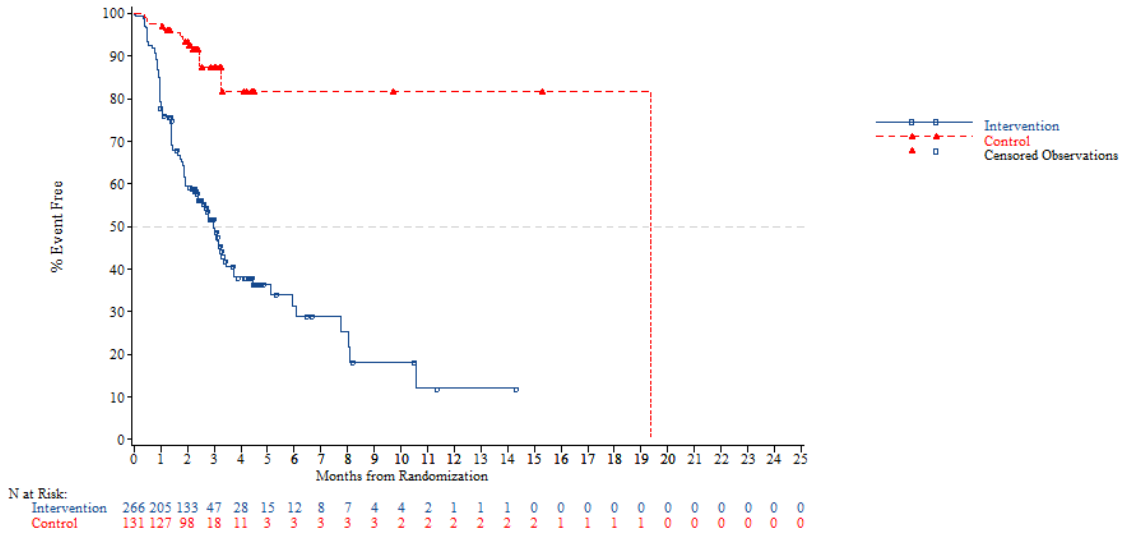
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Region: Western



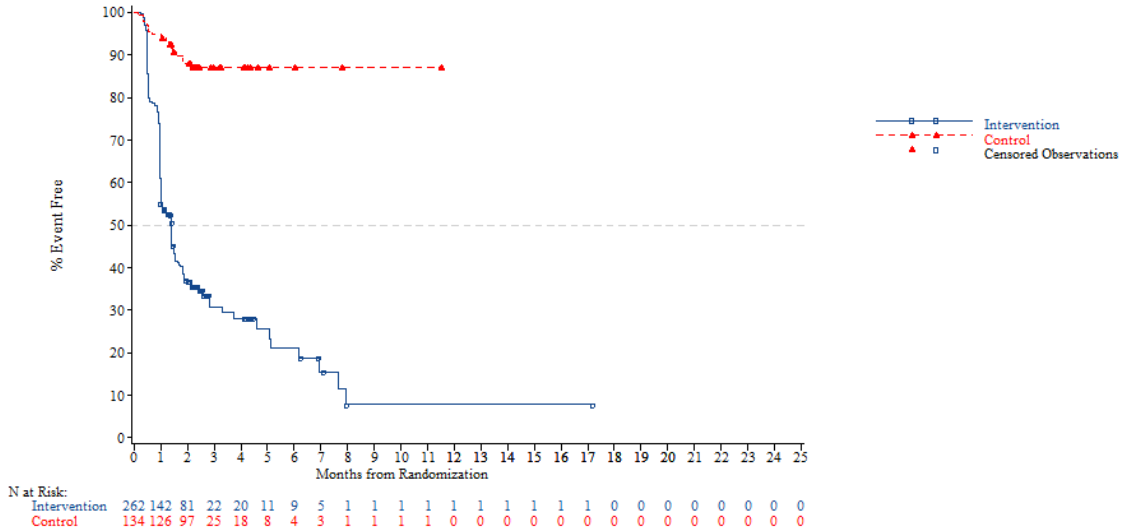

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Region 2: Europe



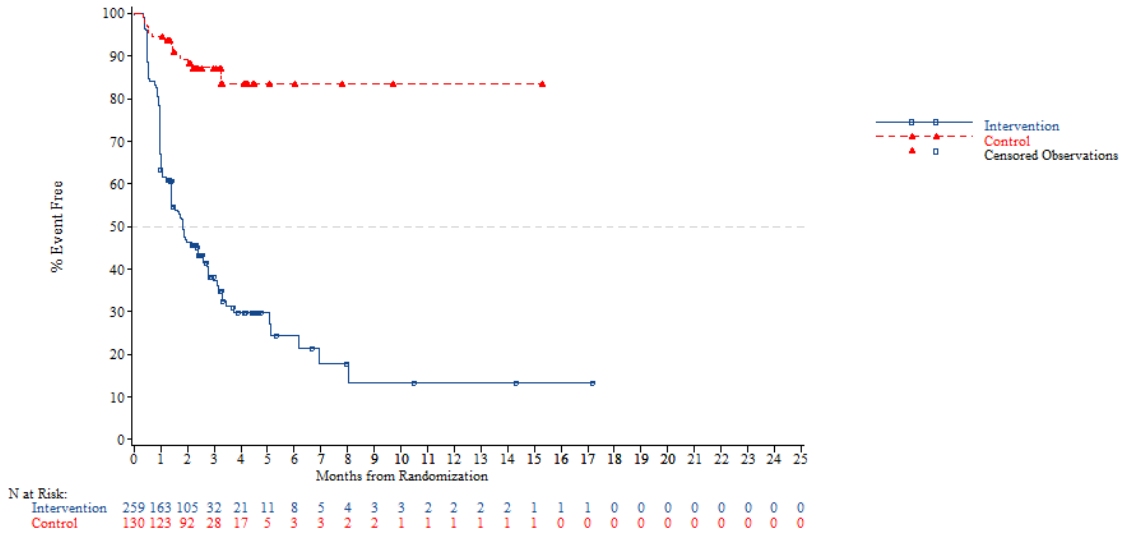
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Region 2: Rest of the world



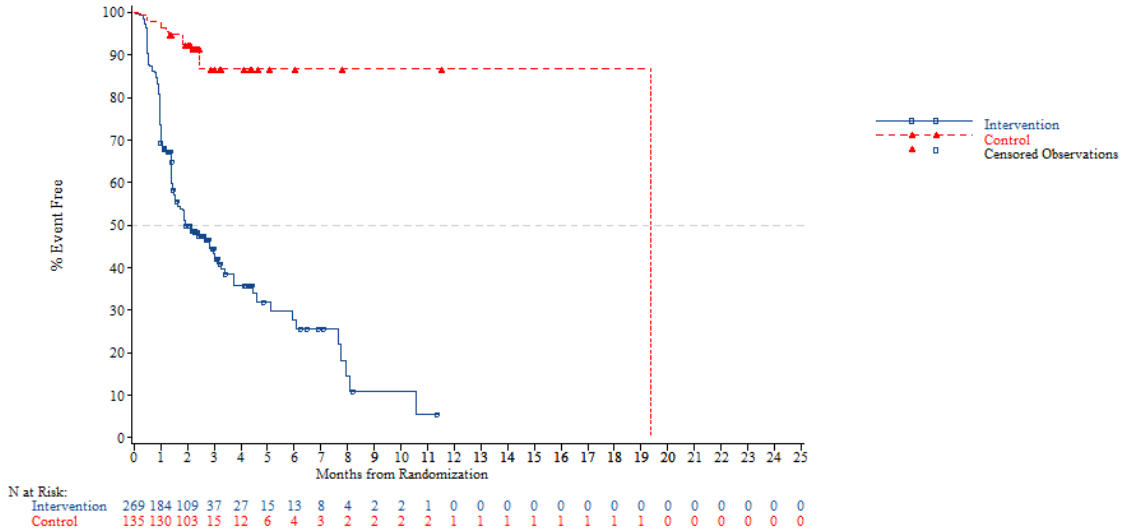

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-2)
KRAS: Wild



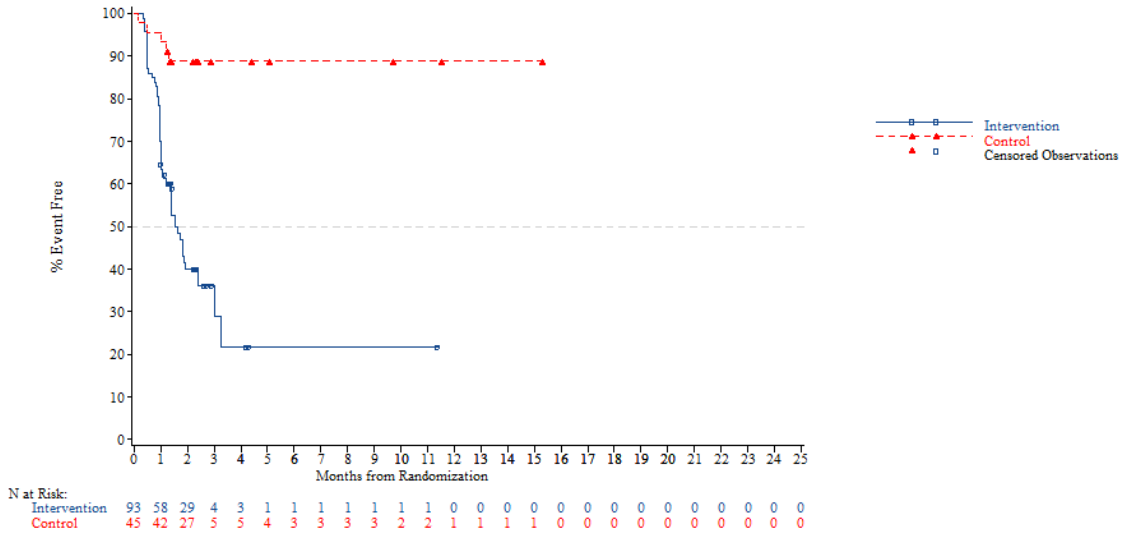
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-2)
KRAS: Mutant

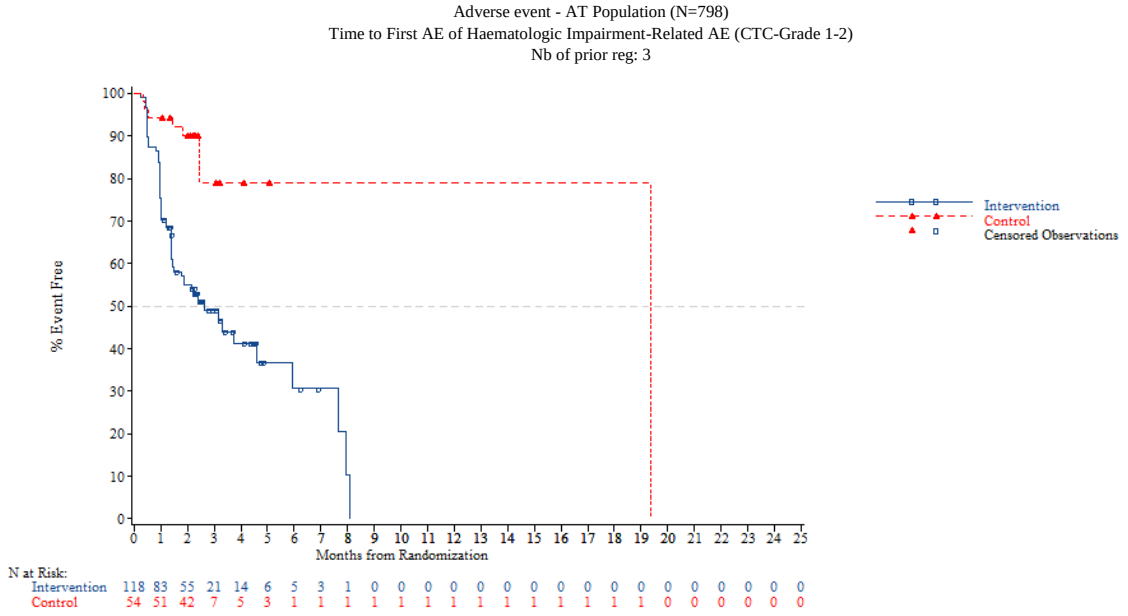



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



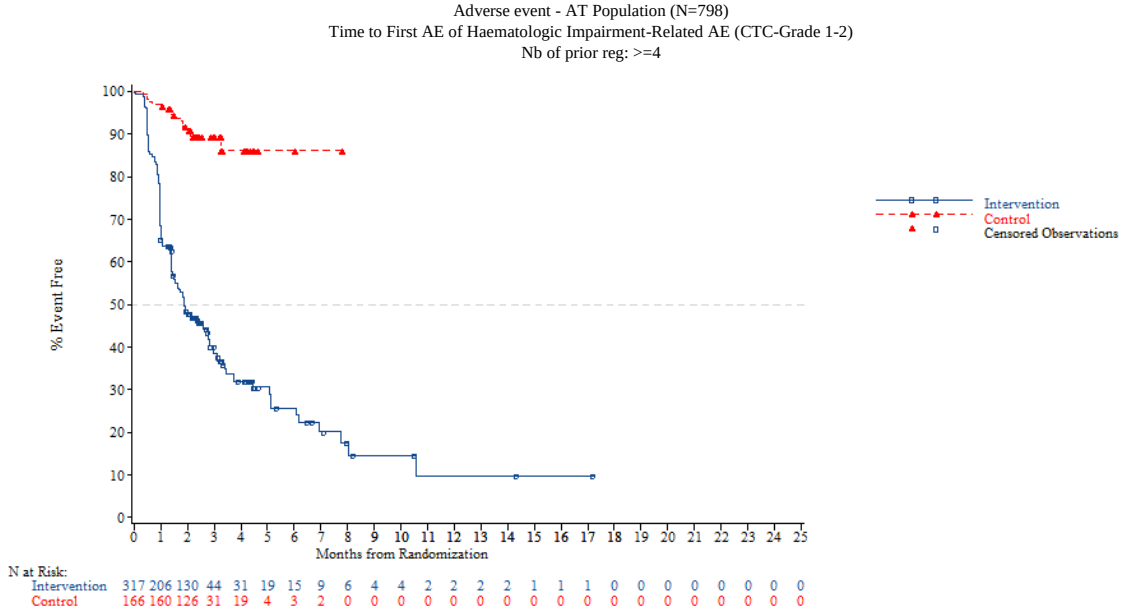
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Nb of prior reg: 2



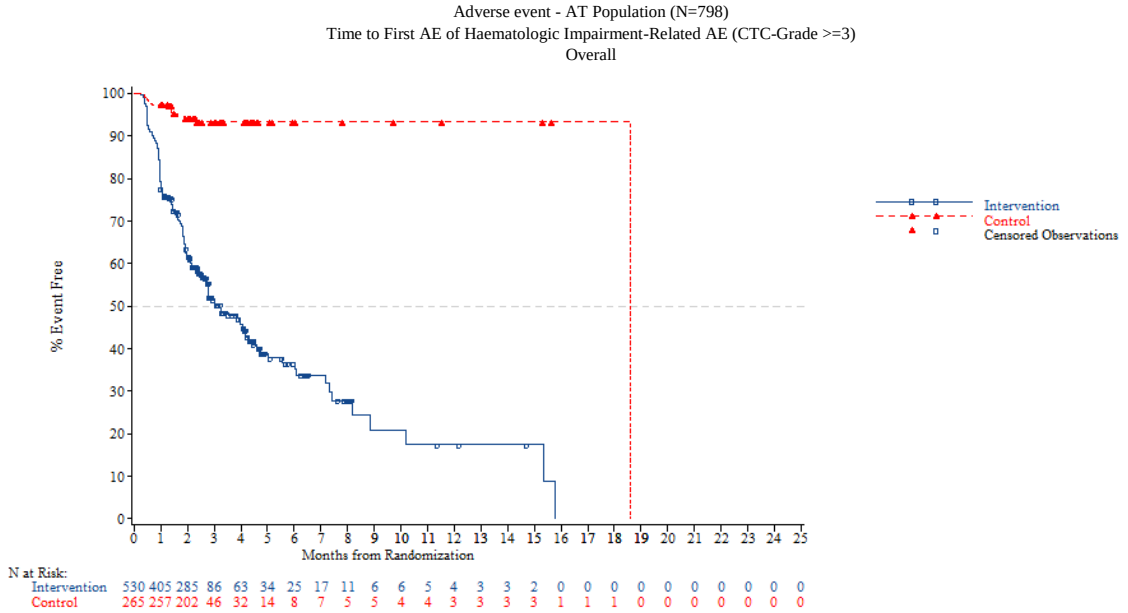



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



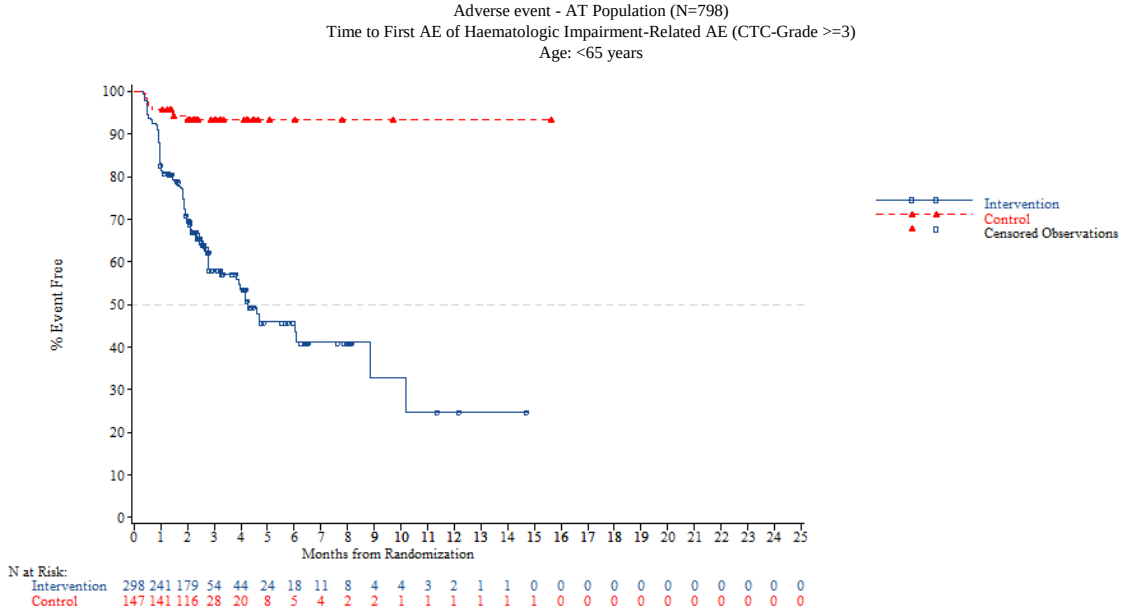



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

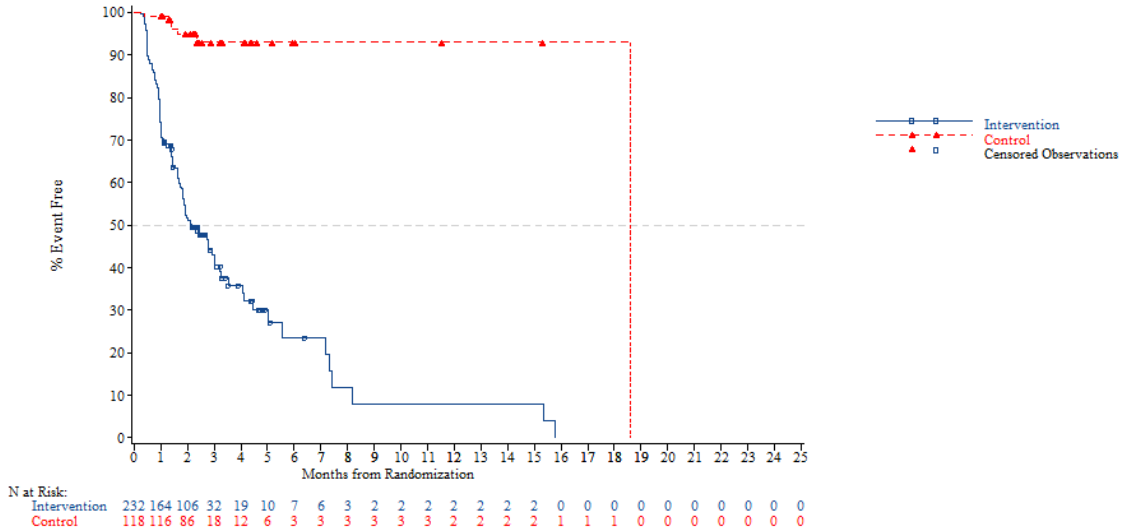



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





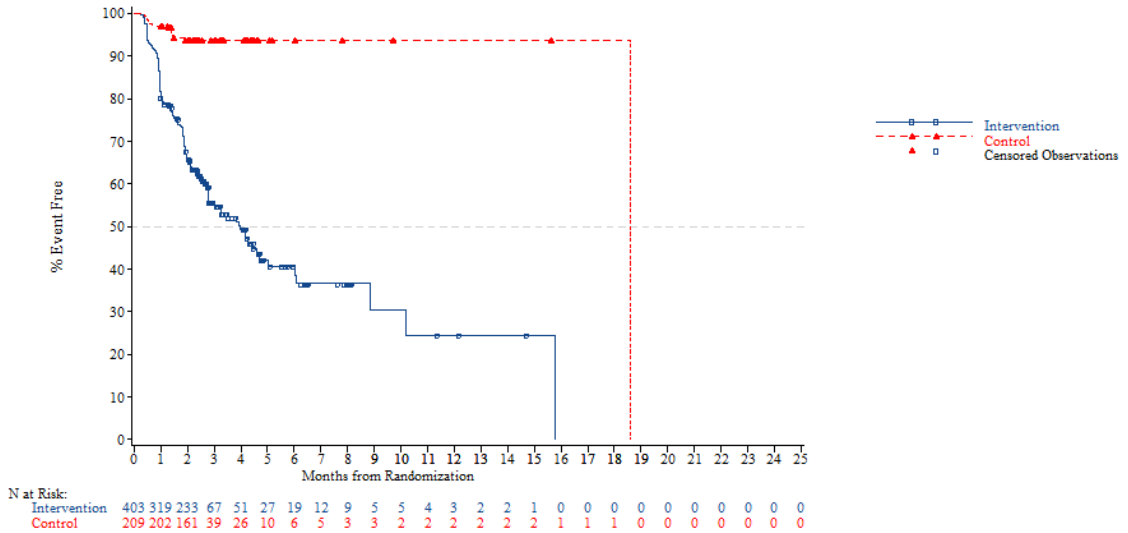
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade >=3)
Age: >=65 years



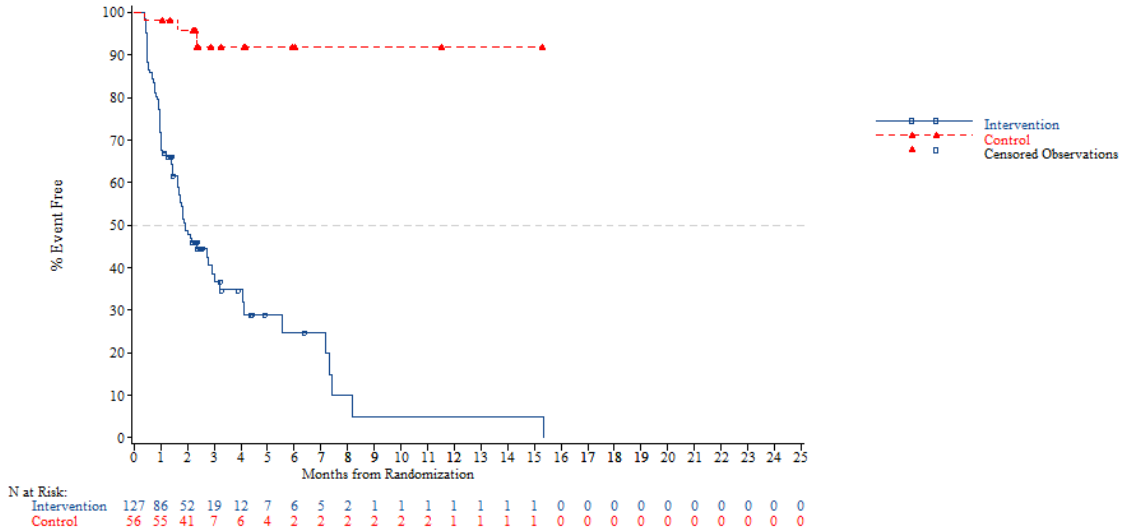

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade >=3)
Age: <70 years



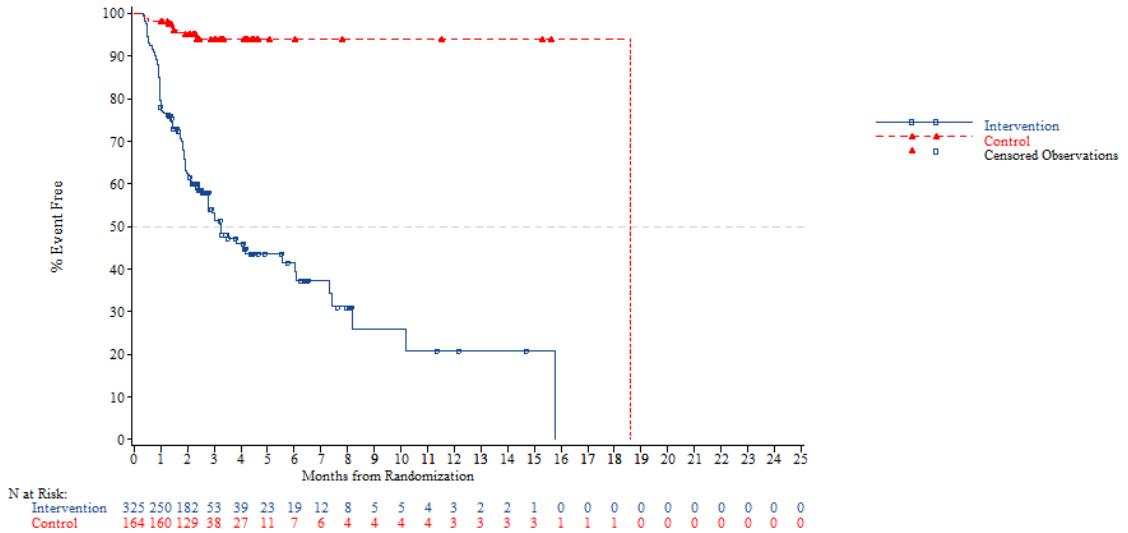
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade >=3)
Age: >=70 years



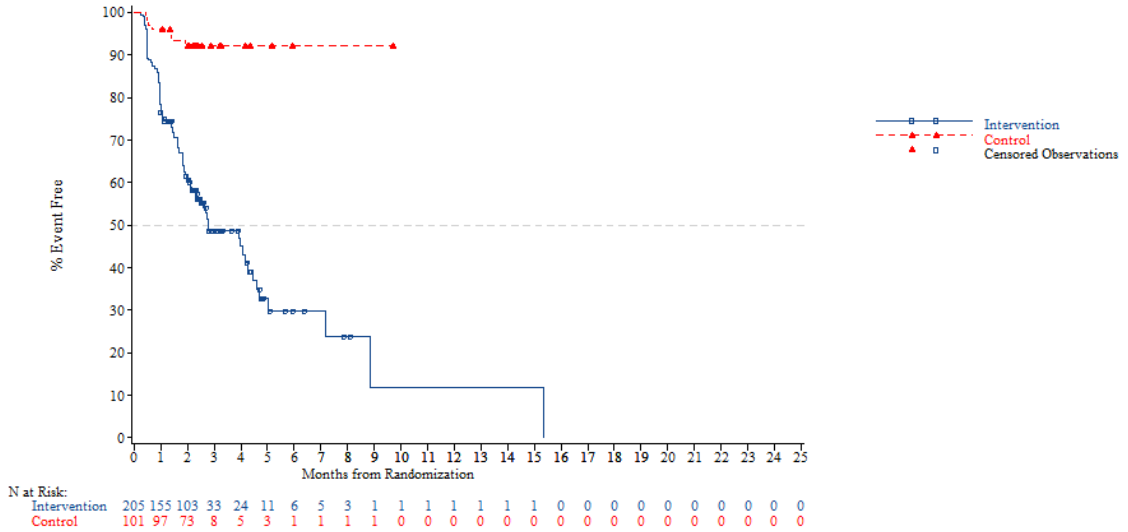

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade >=3)
Gender: Male



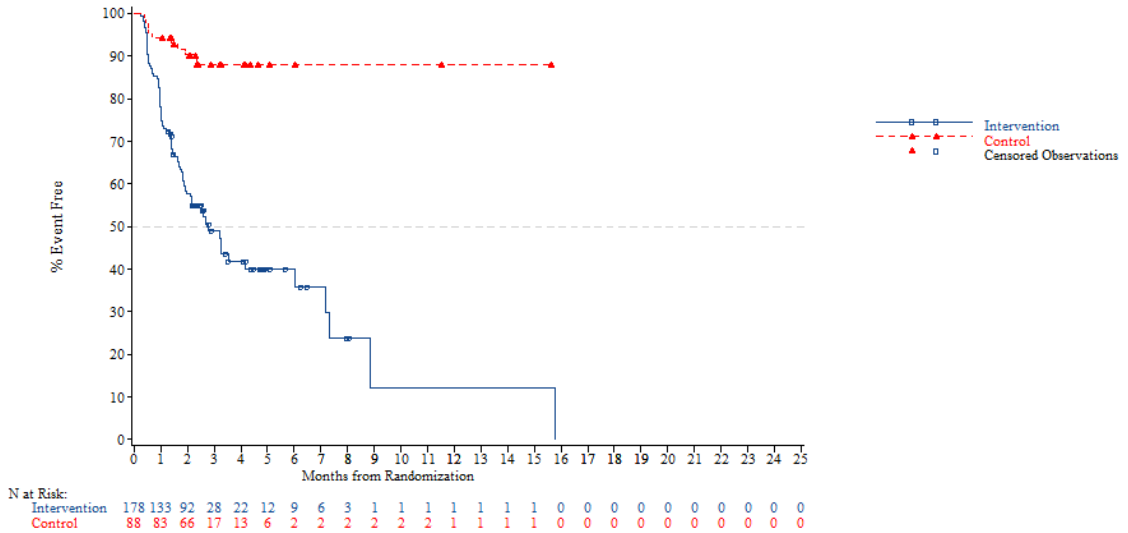
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade >=3)
Gender: Female



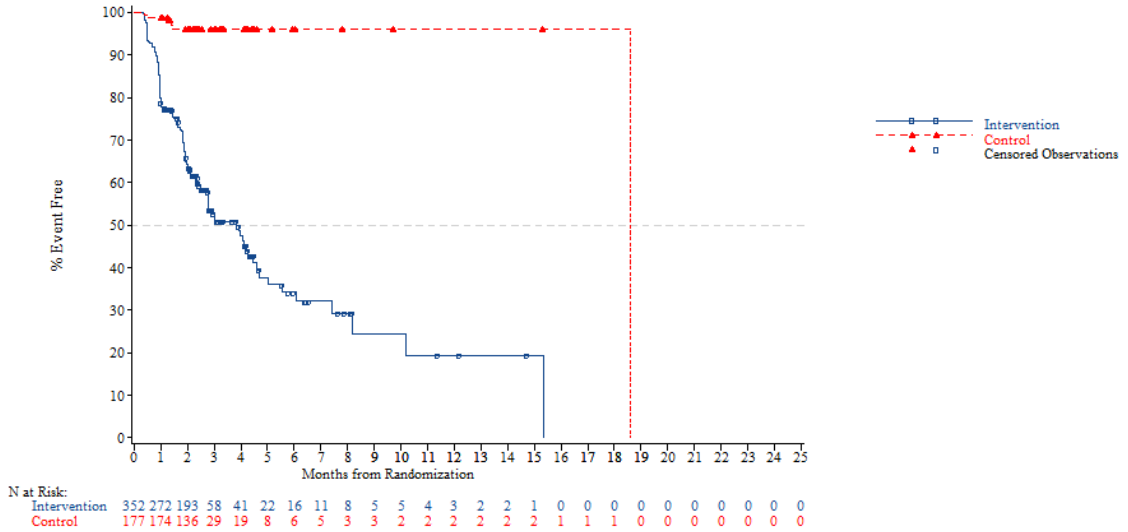

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade >=3)
Region: Asia



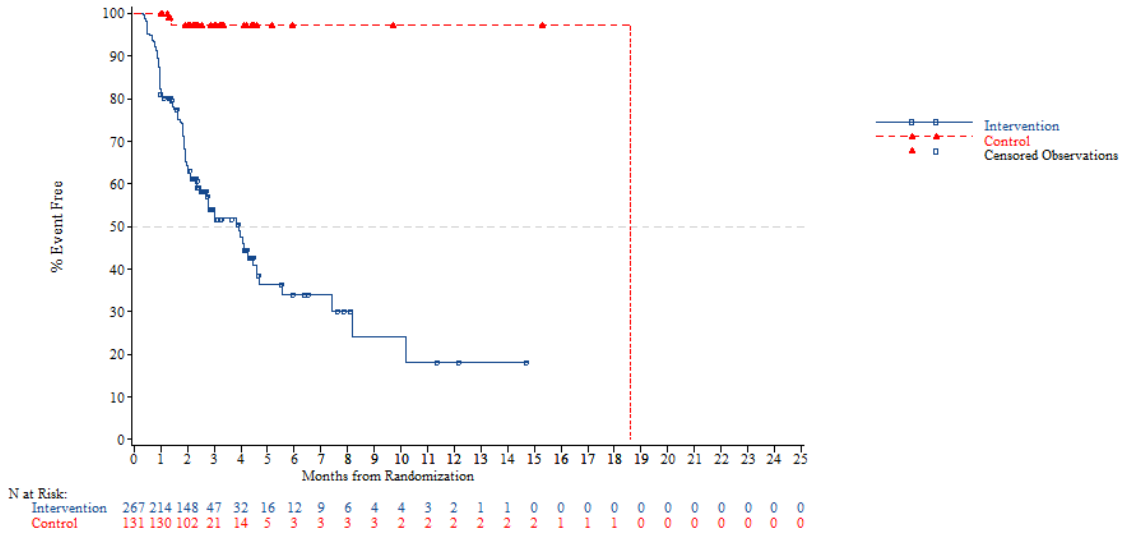
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade >=3)
Region: Western



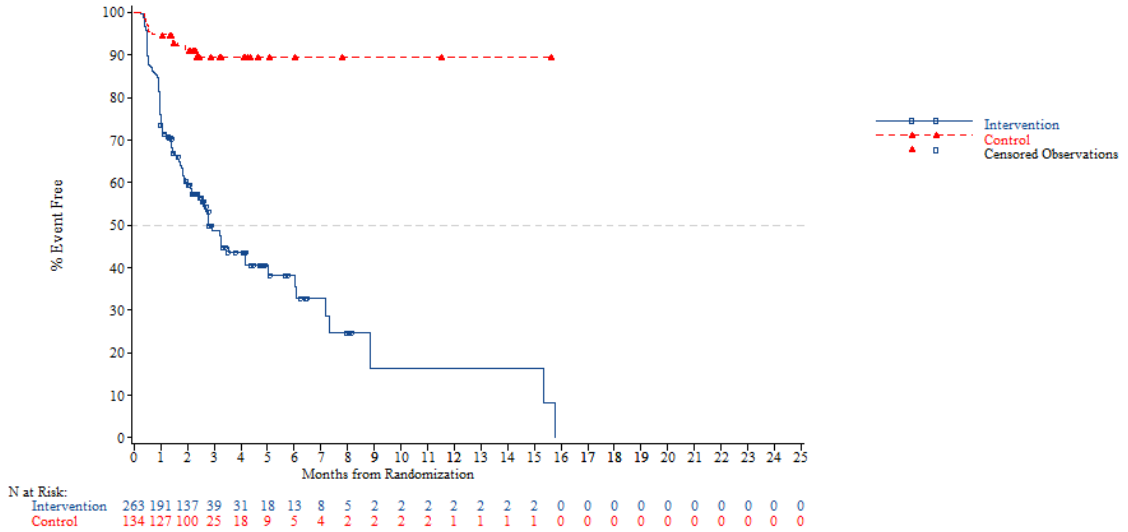

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade >=3)
Region 2: Europe



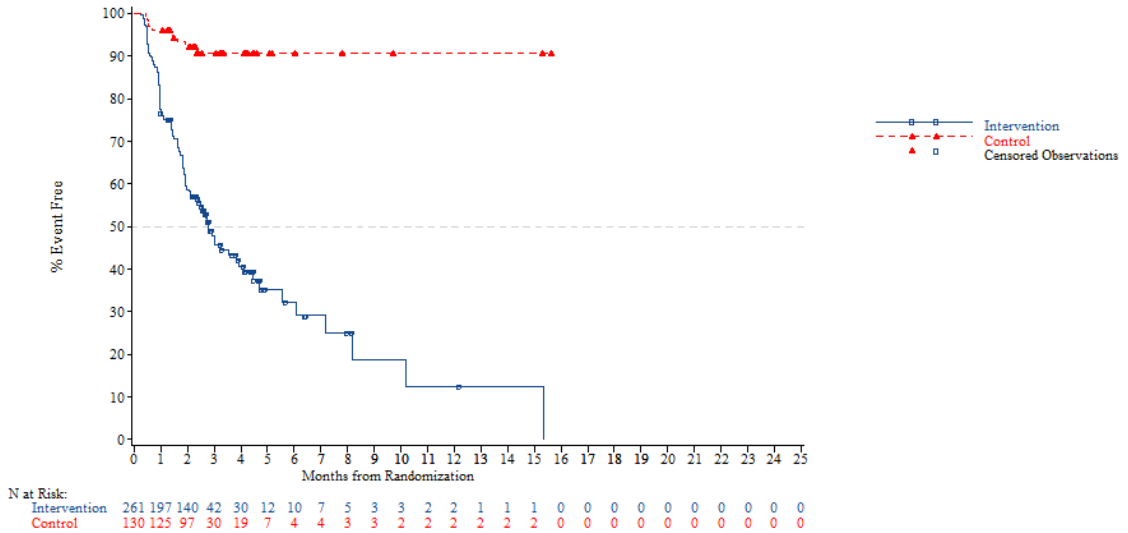
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade >=3)
Region 2: Rest of the world



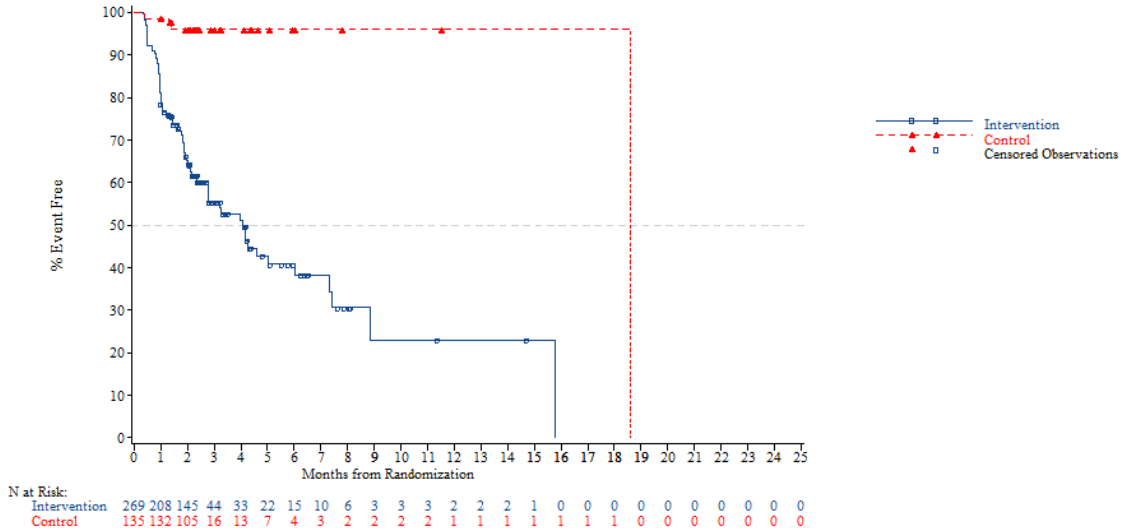

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade >=3)
KRAS: Wild



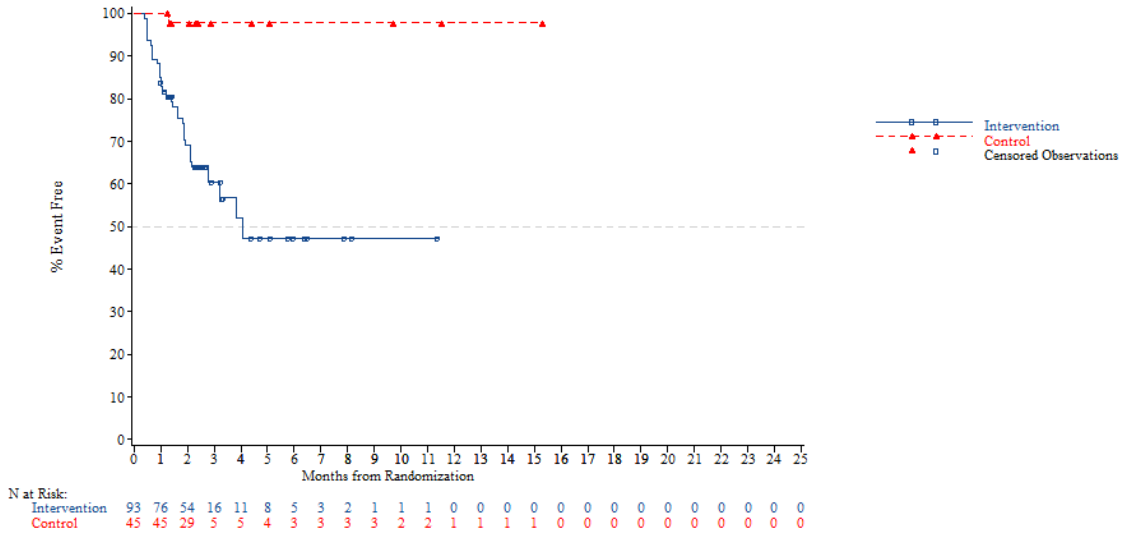
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade >=3)
KRAS: Mutant

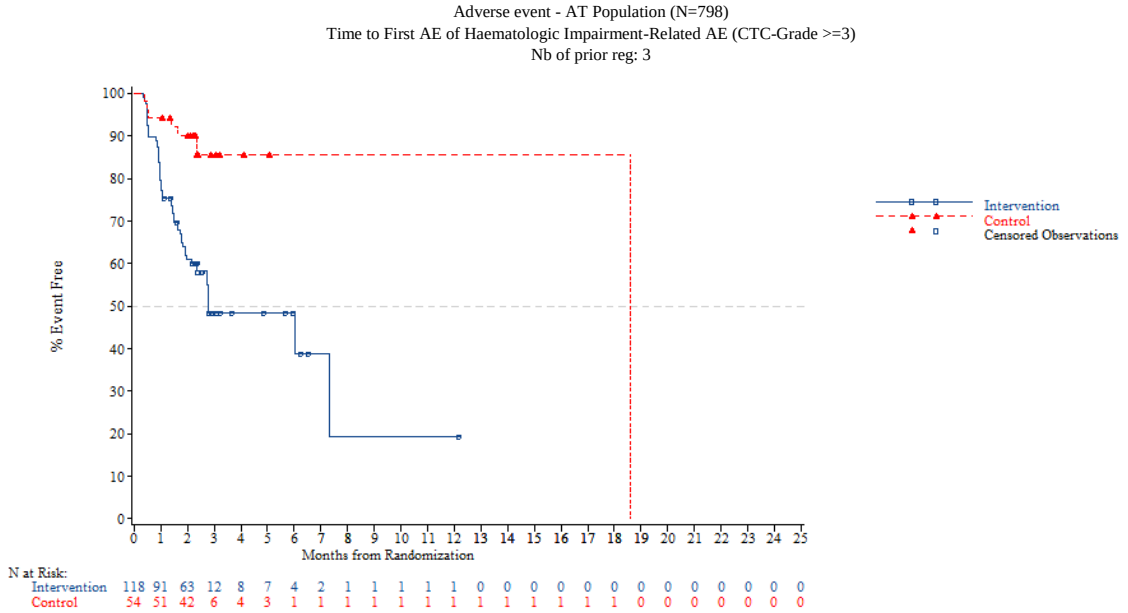



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



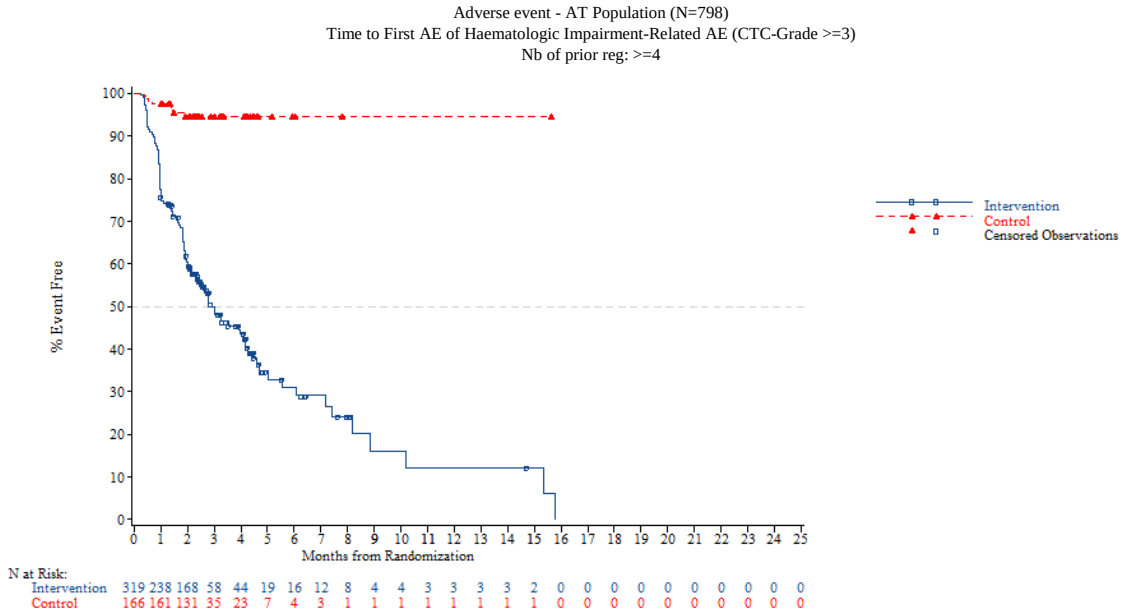
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade >=3)
Nb of prior reg: 2





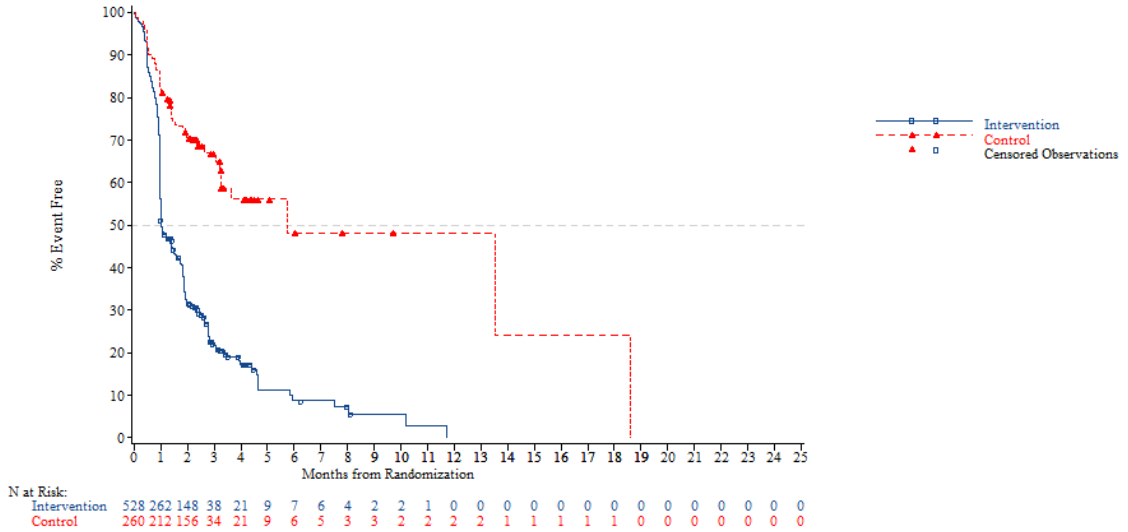

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*






*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

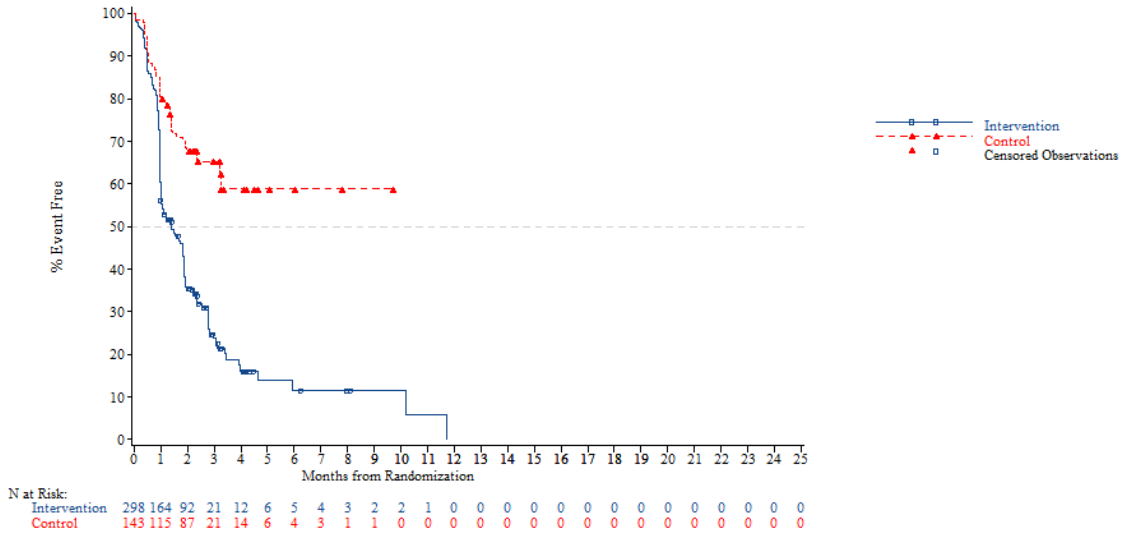
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-5)
Overall



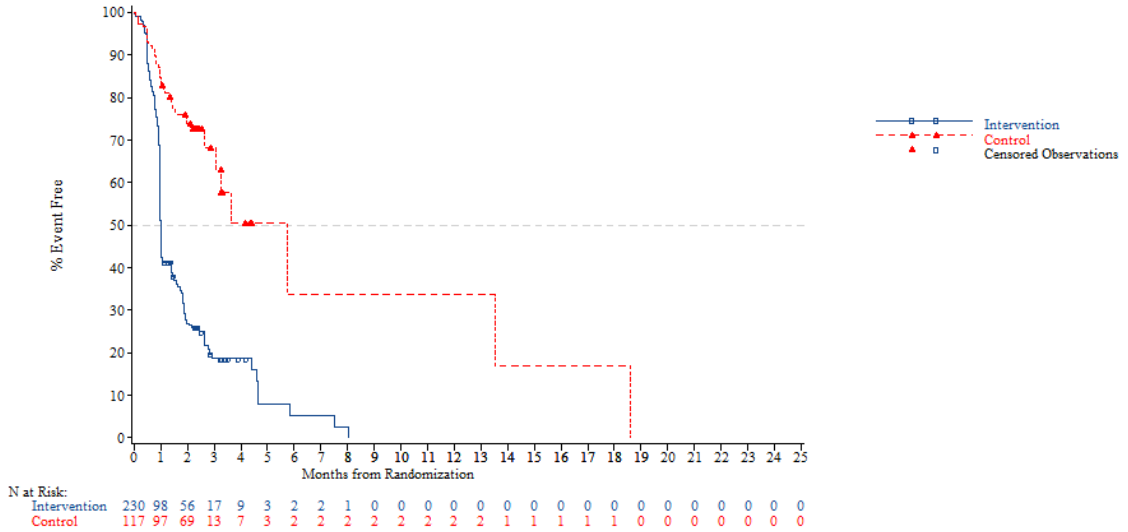

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-5)
Age: <65 years



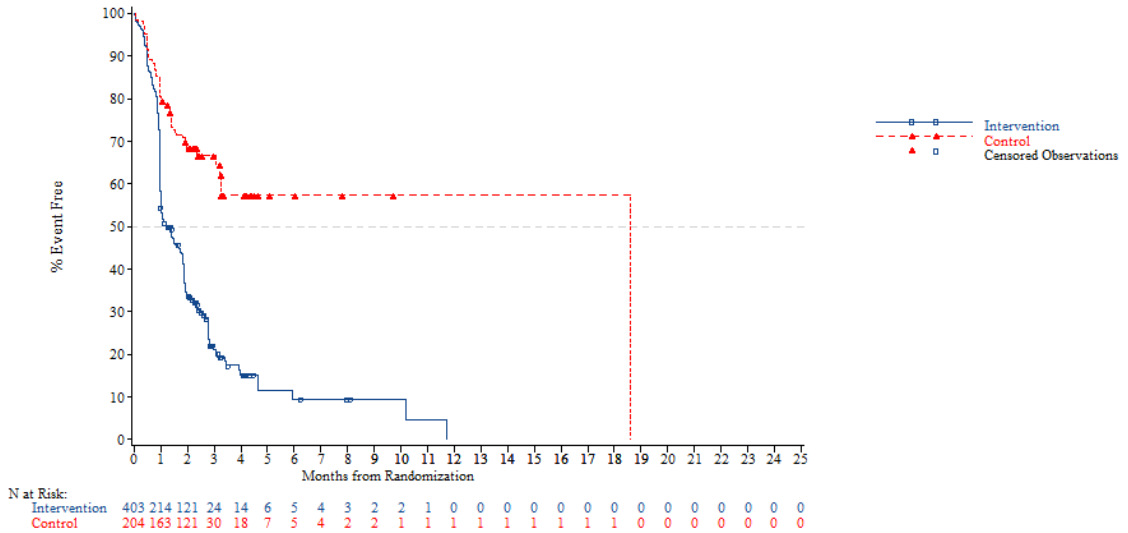
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-5)
Age: >=65 years

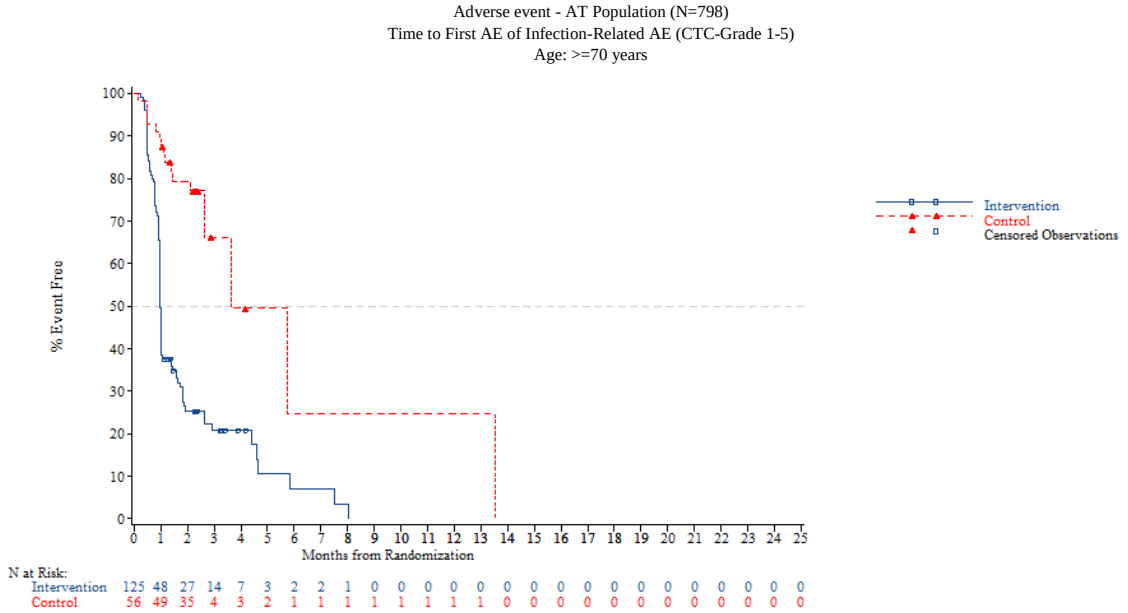



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



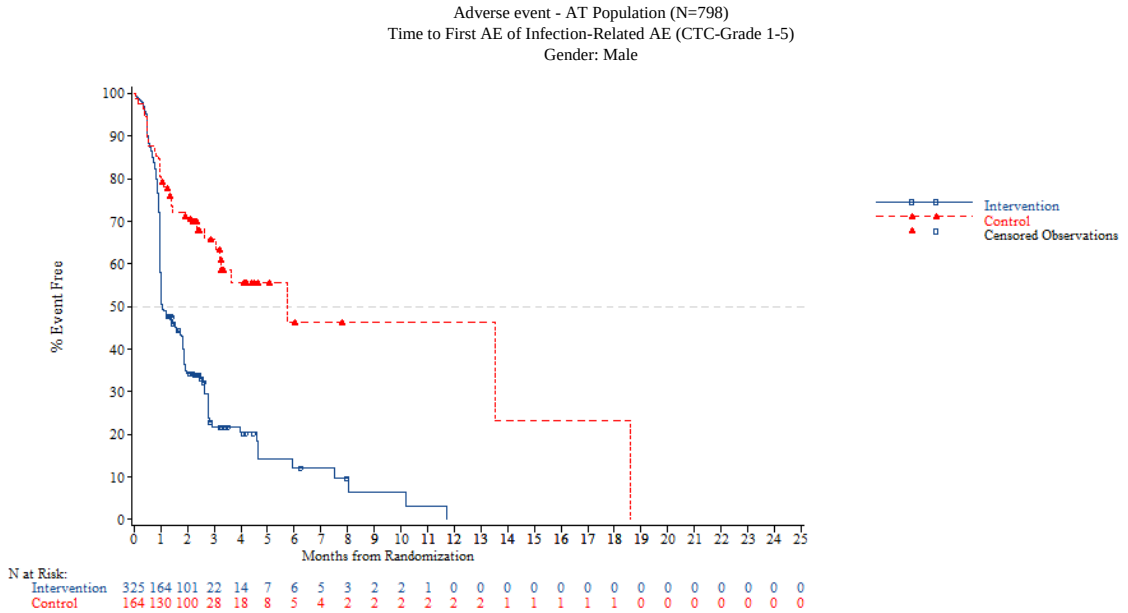
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-5)
Age: <70 years

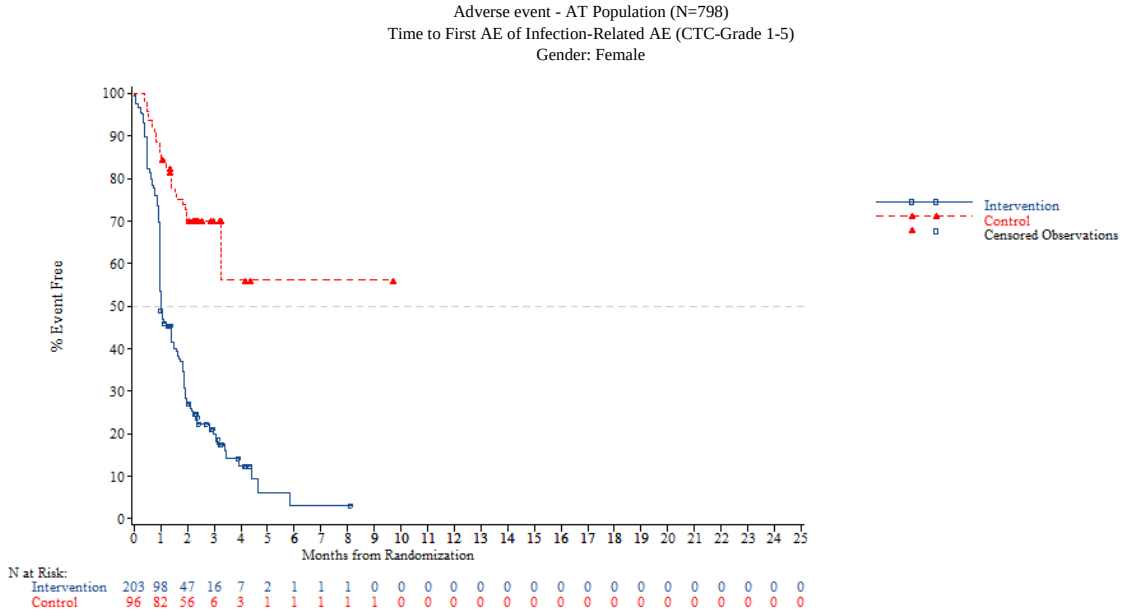





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

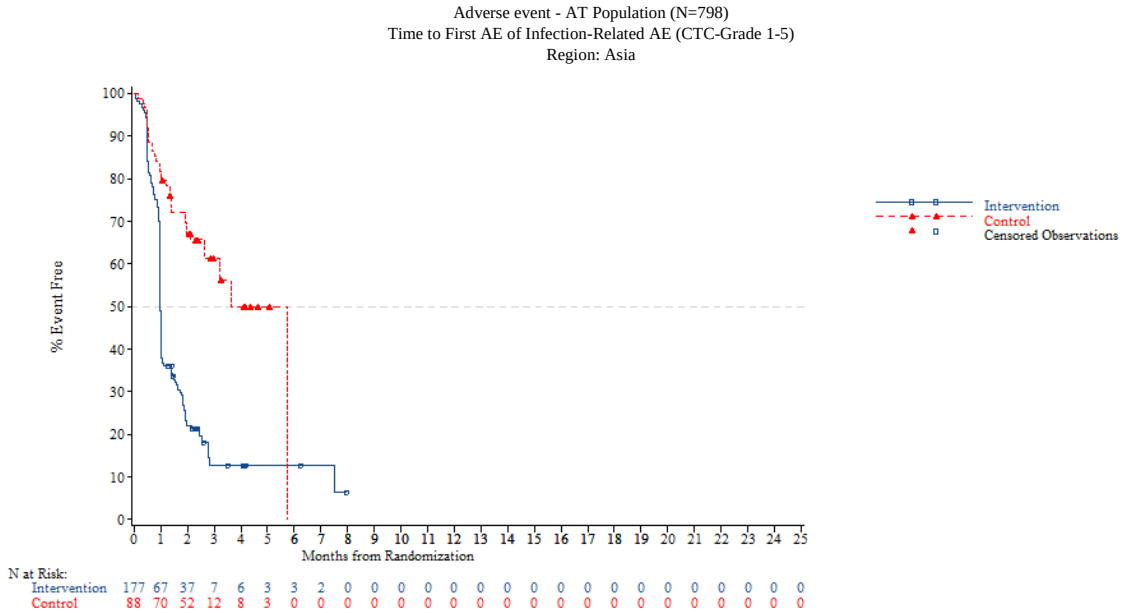




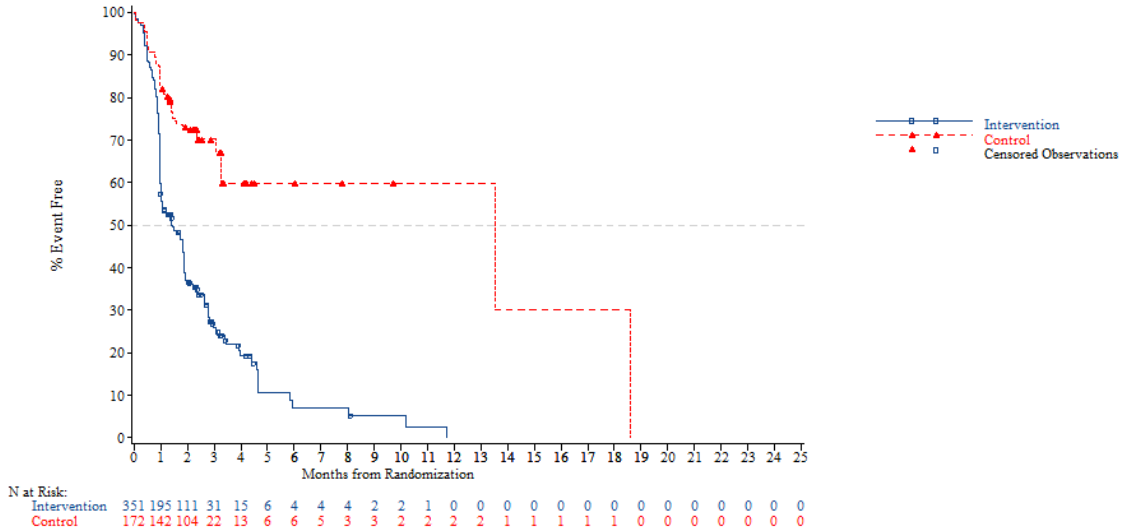



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





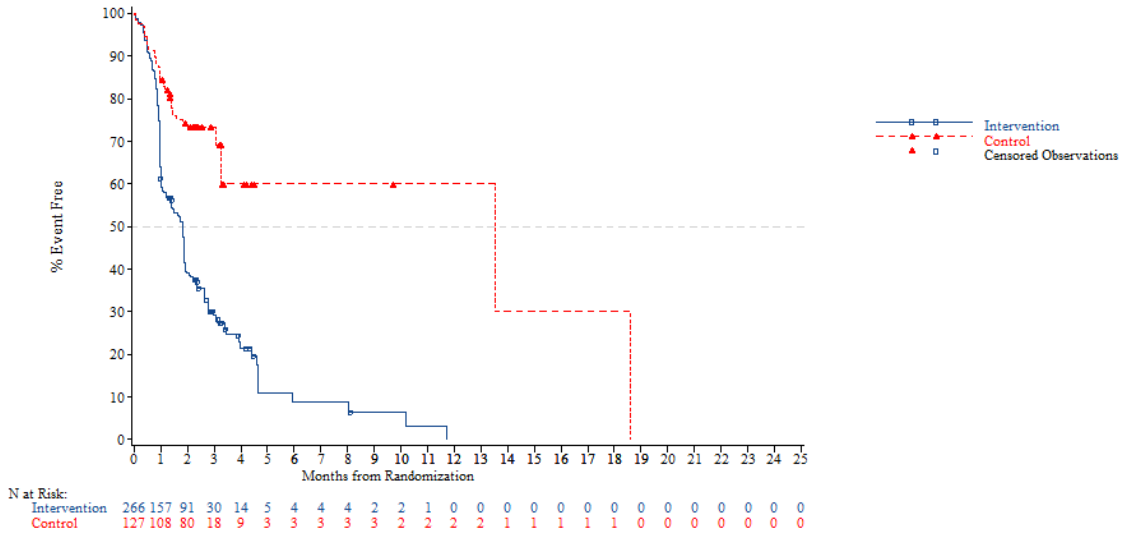
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-5)
Region: Western



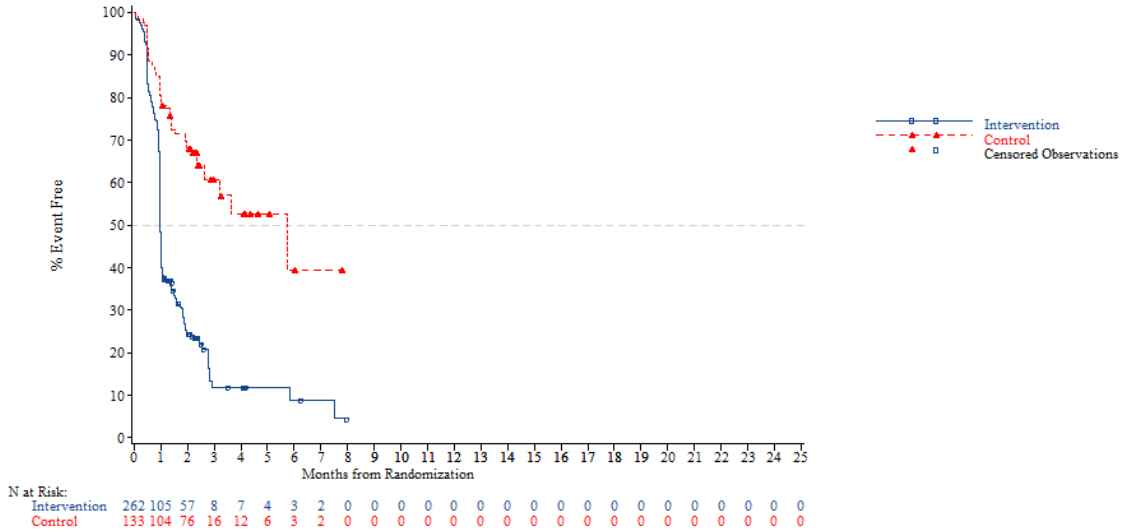

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-5)
Region 2: Europe



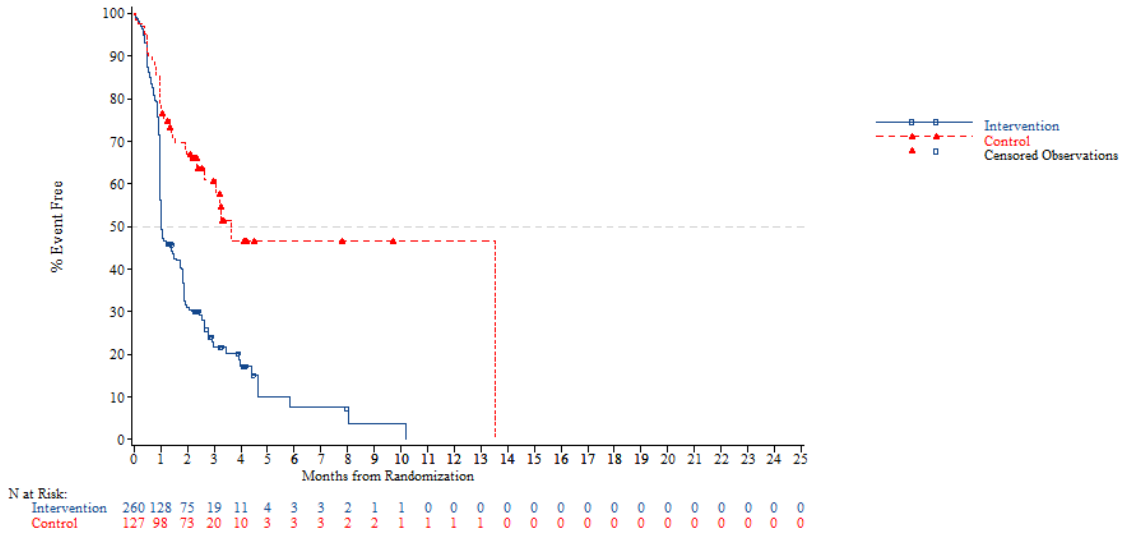
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-5)
Region 2: Rest of the world



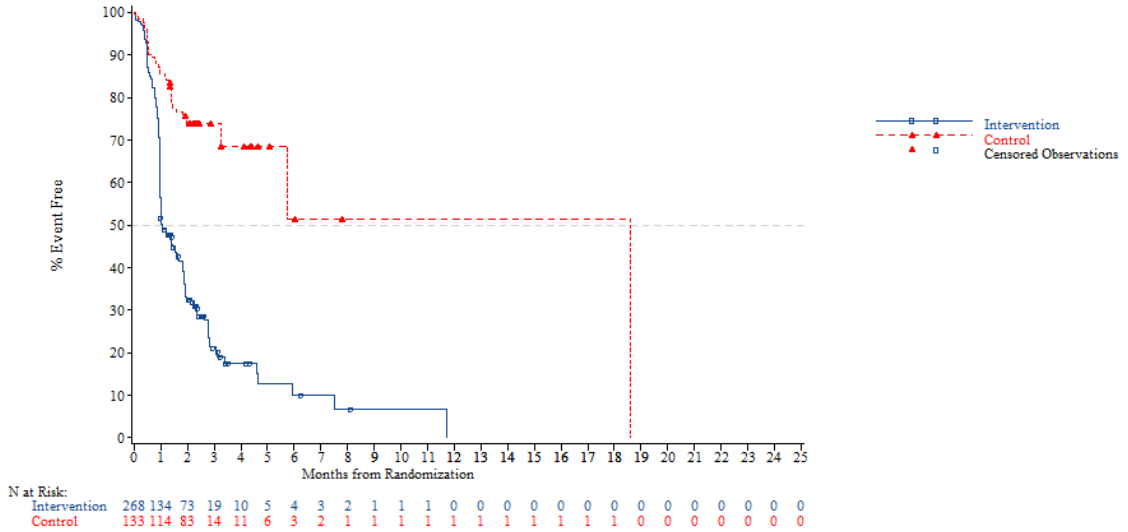

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-5)
KRAS: Wild



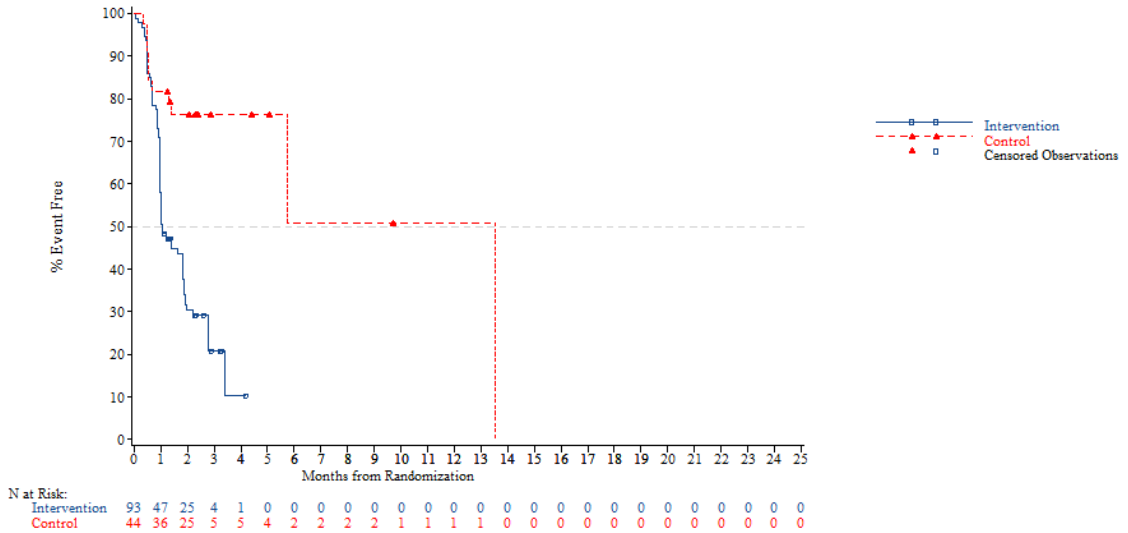
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-5)
KRAS: Mutant

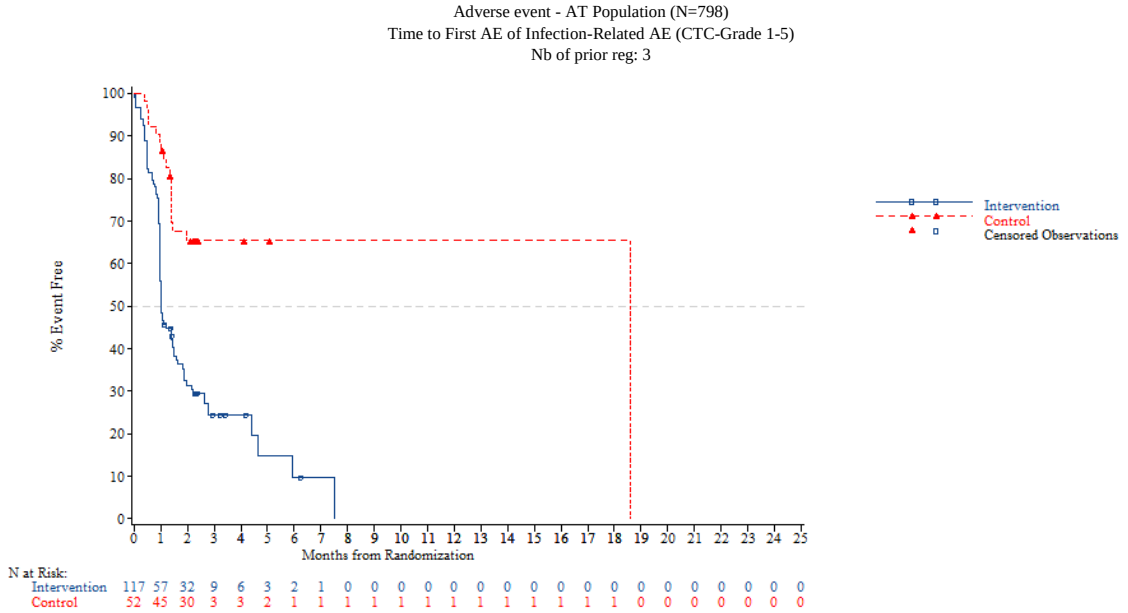



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



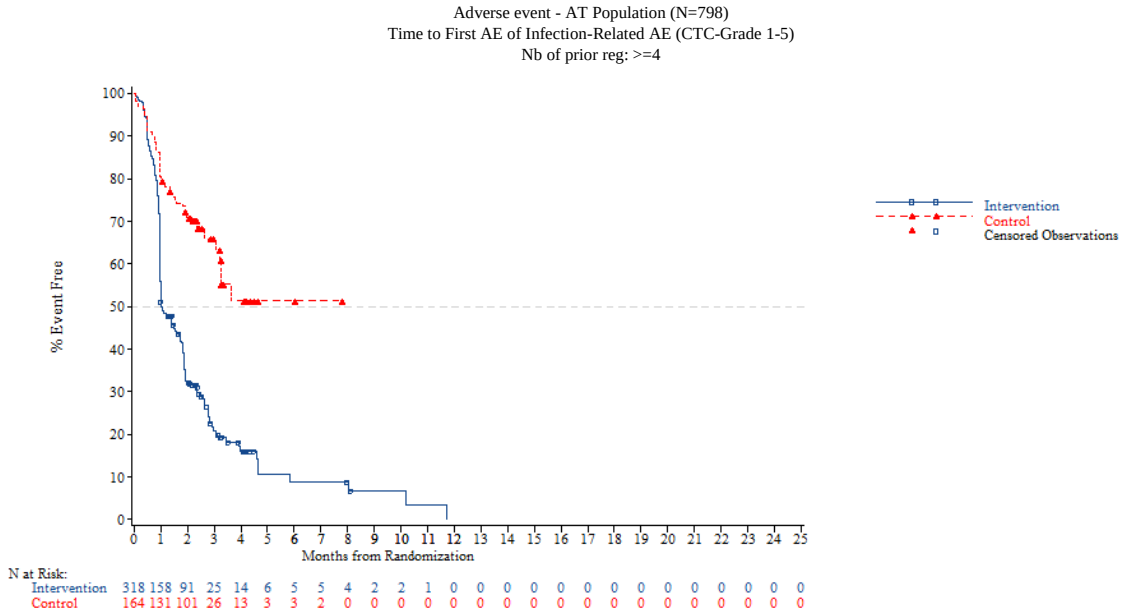
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-5)
Nb of prior reg: 2





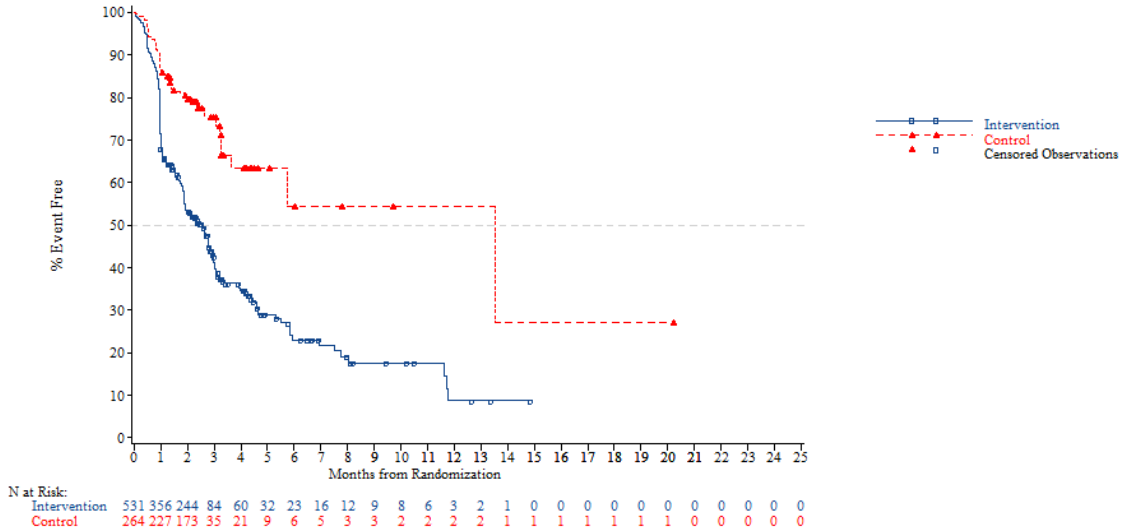

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*






*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

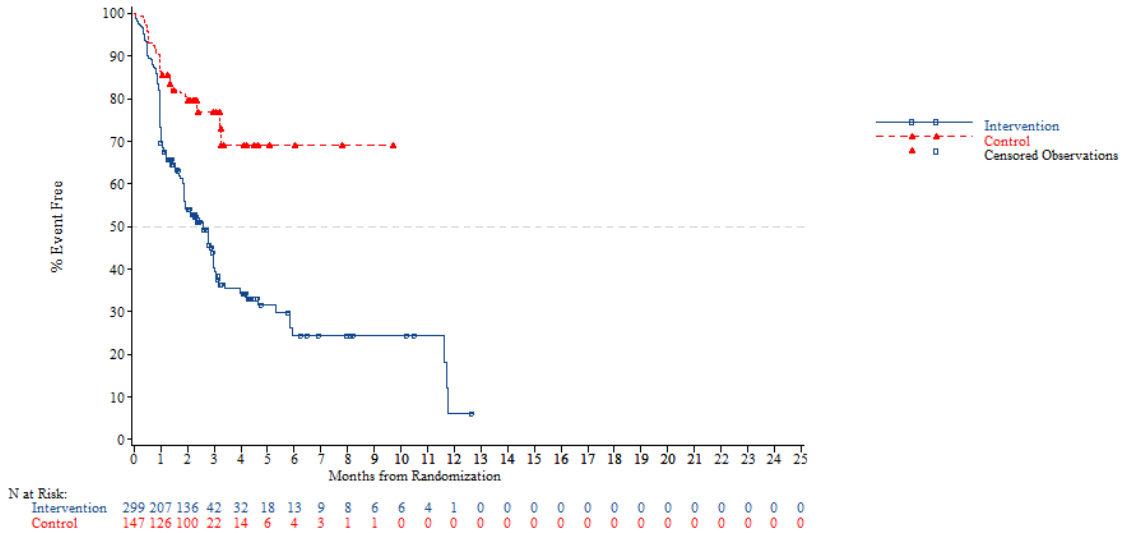
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Overall



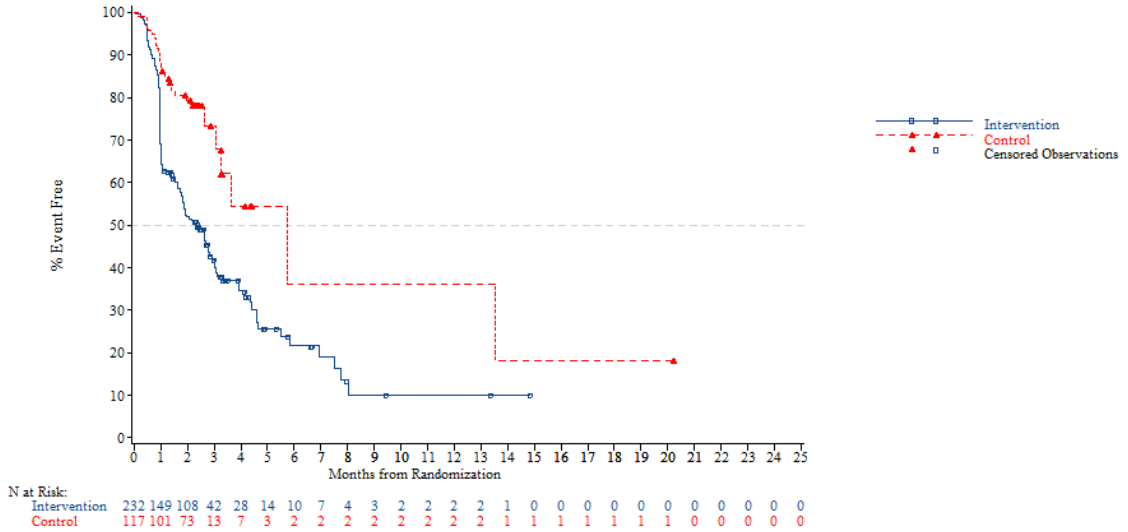

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Age: <65 years



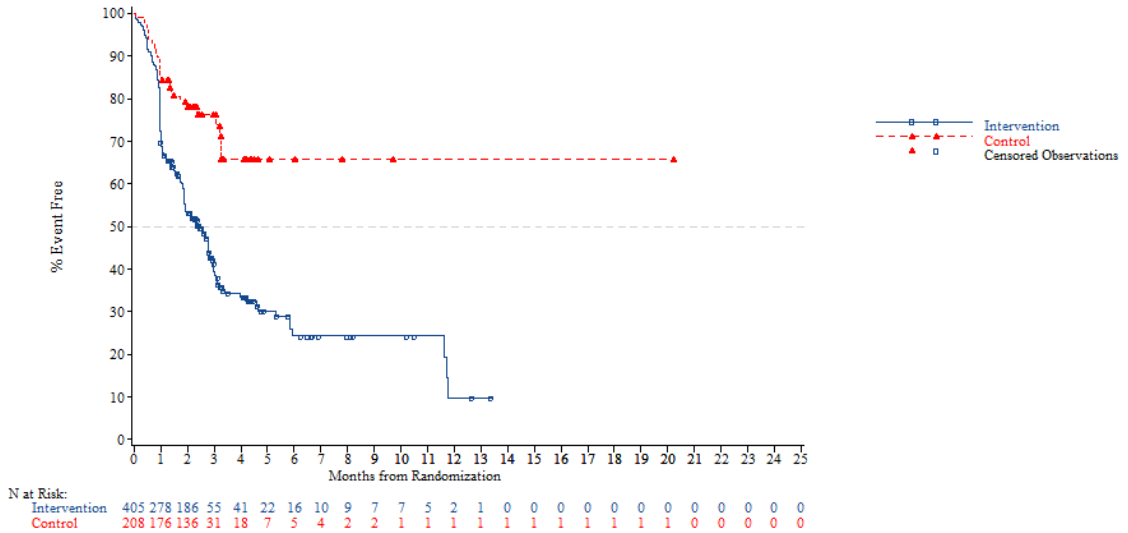
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Age: >=65 years



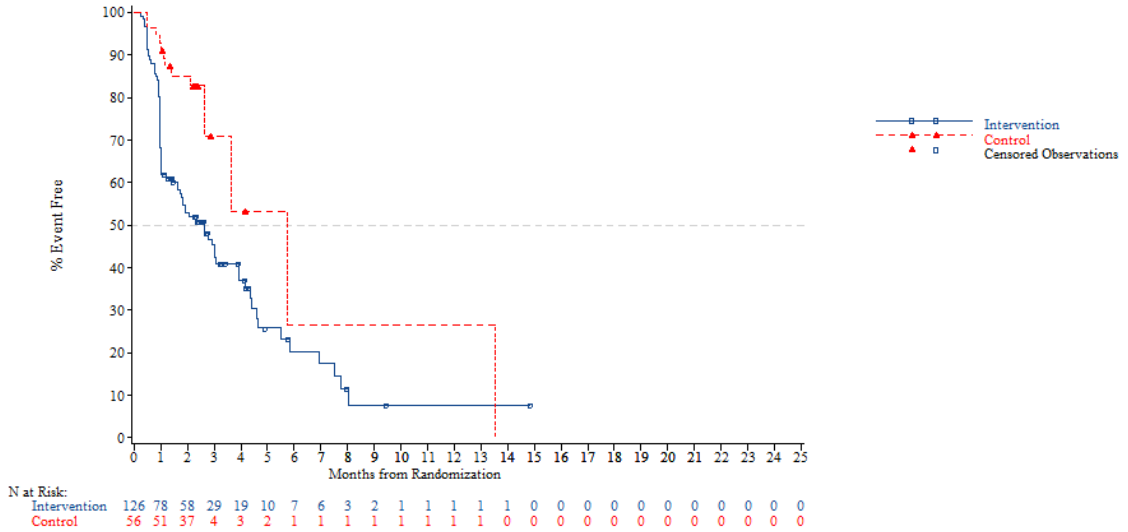

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Age: <70 years



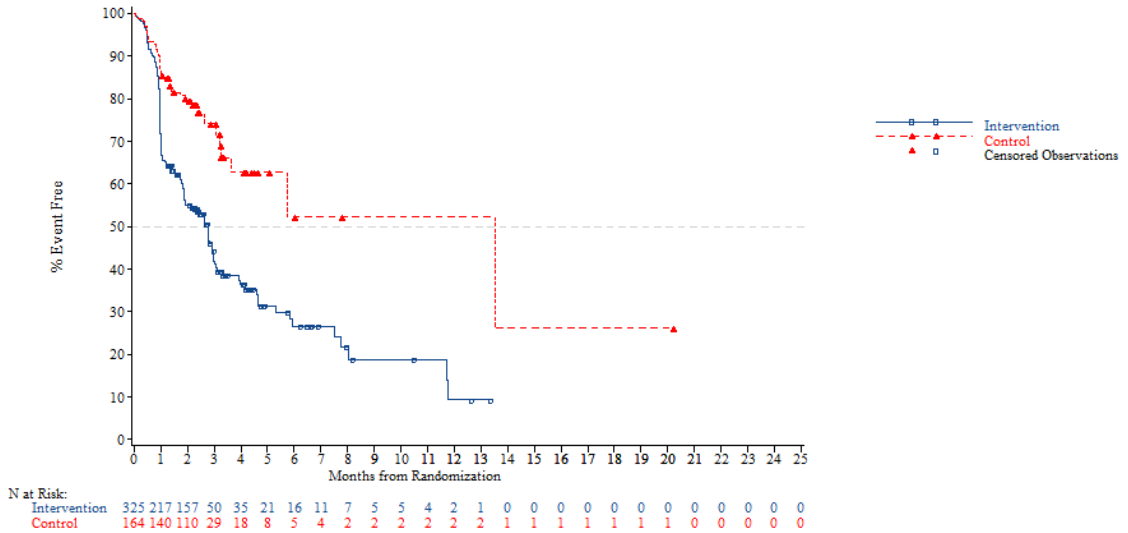
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Age: >=70 years



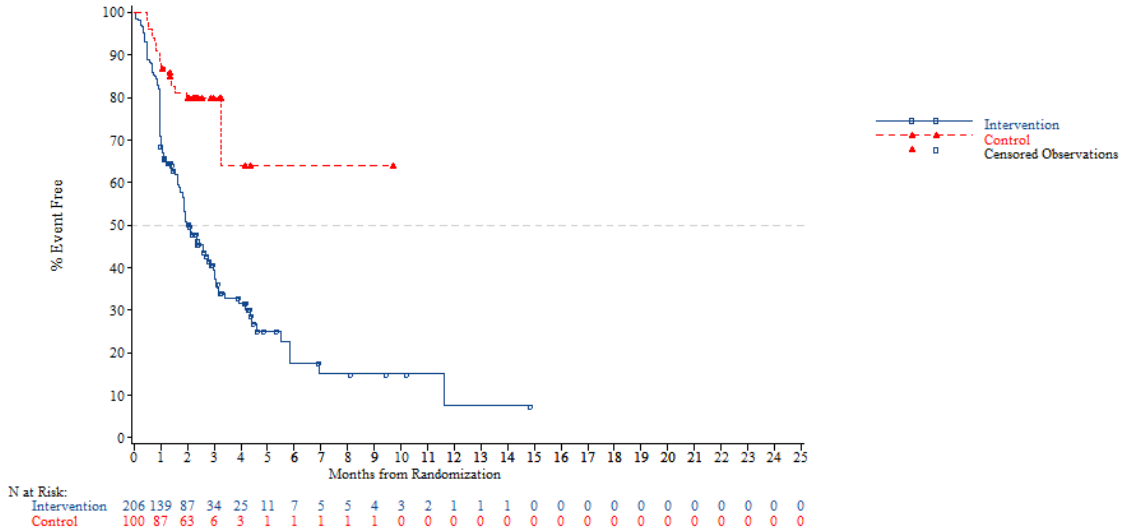

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Gender: Male



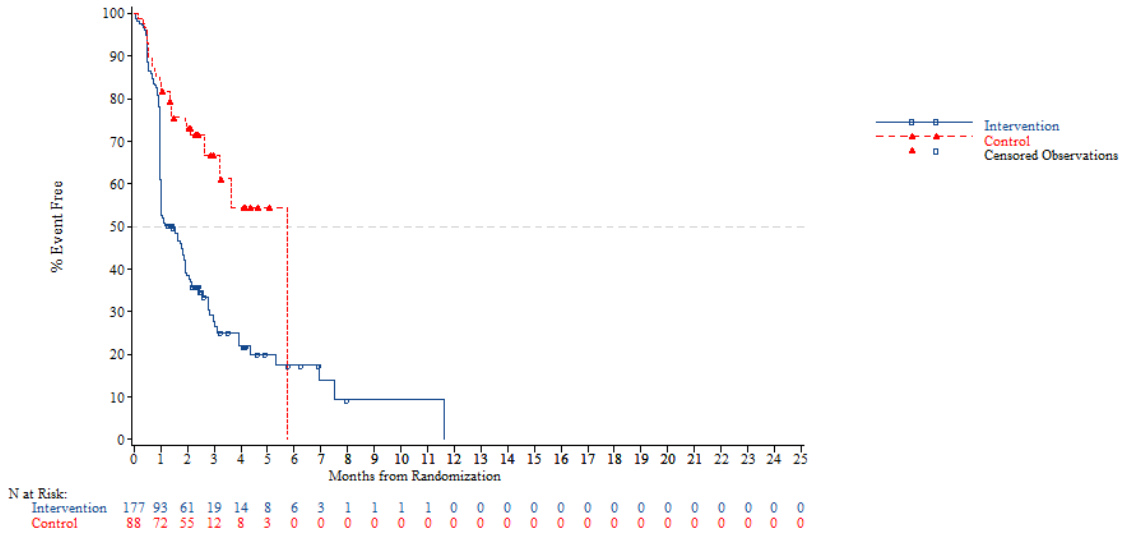
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Gender: Female



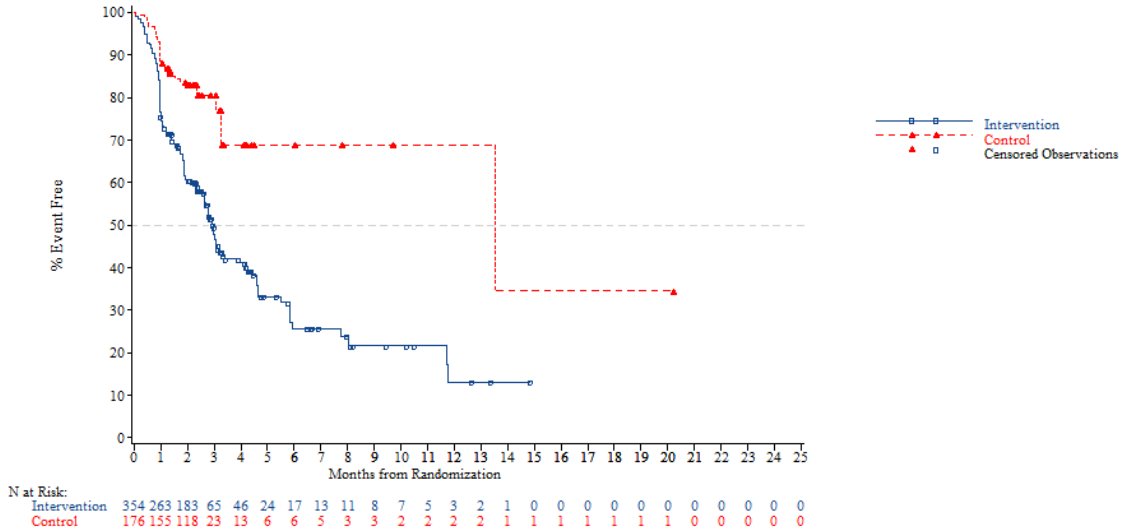

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Region: Asia



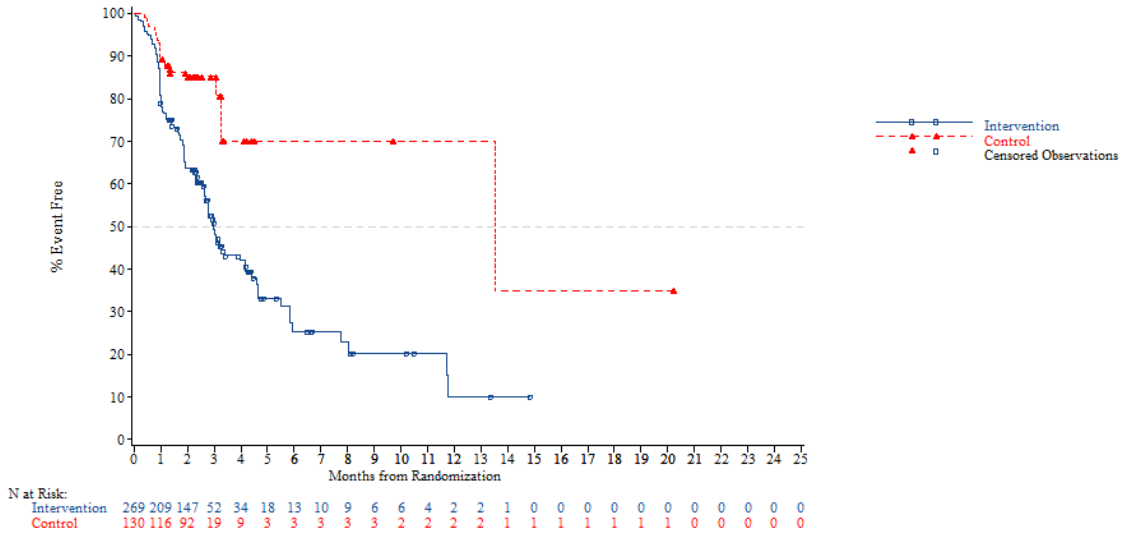
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Region: Western



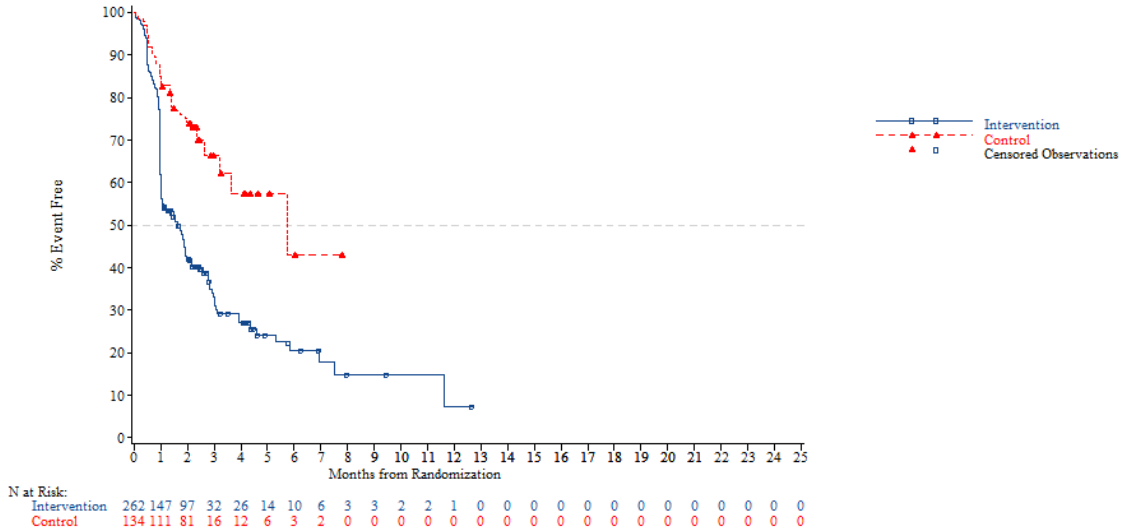

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Region 2: Europe



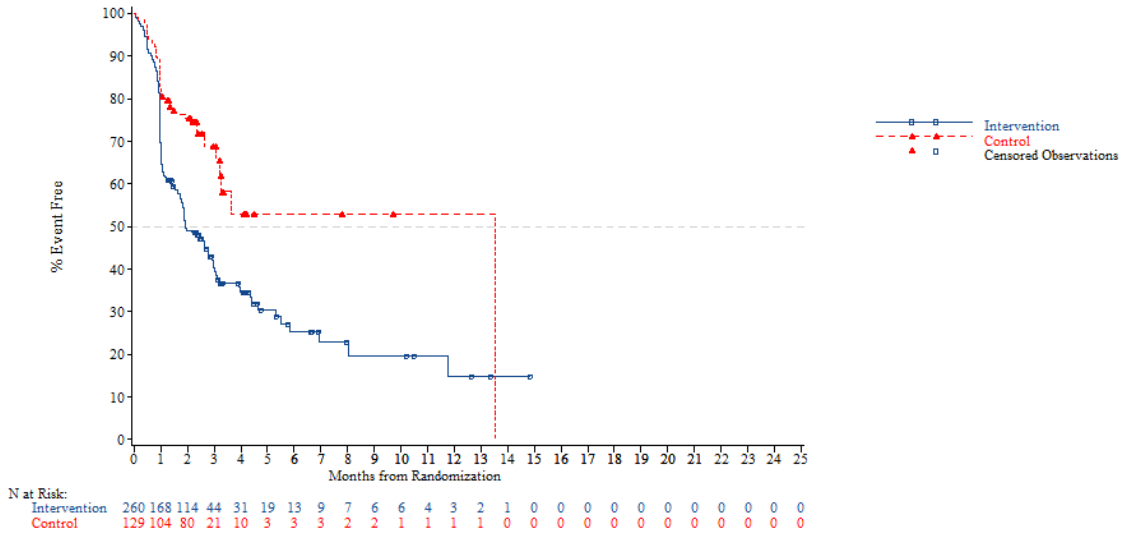
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Region 2: Rest of the world



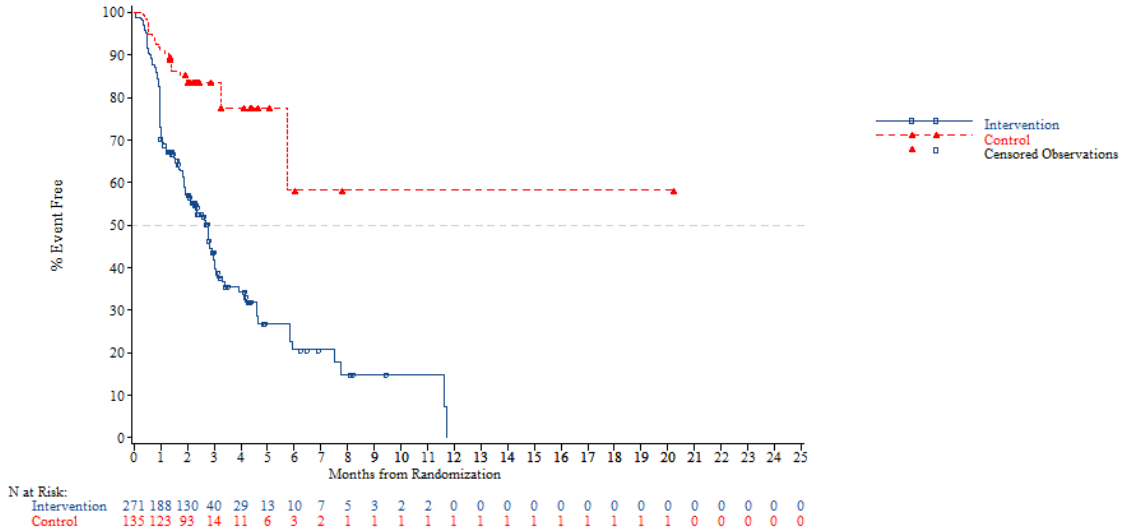

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-2)
KRAS: Wild



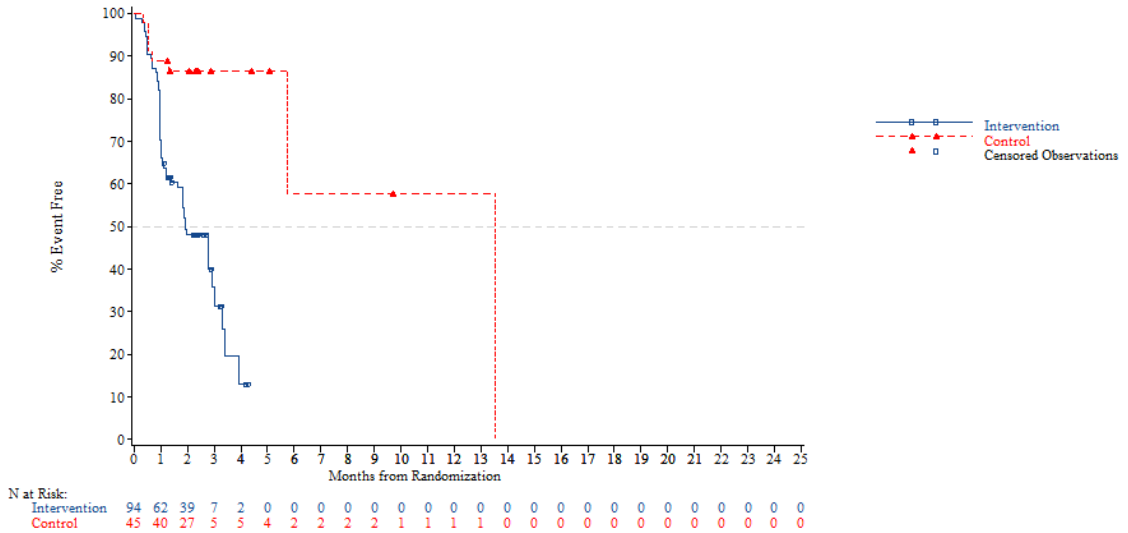
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-2)
KRAS: Mutant

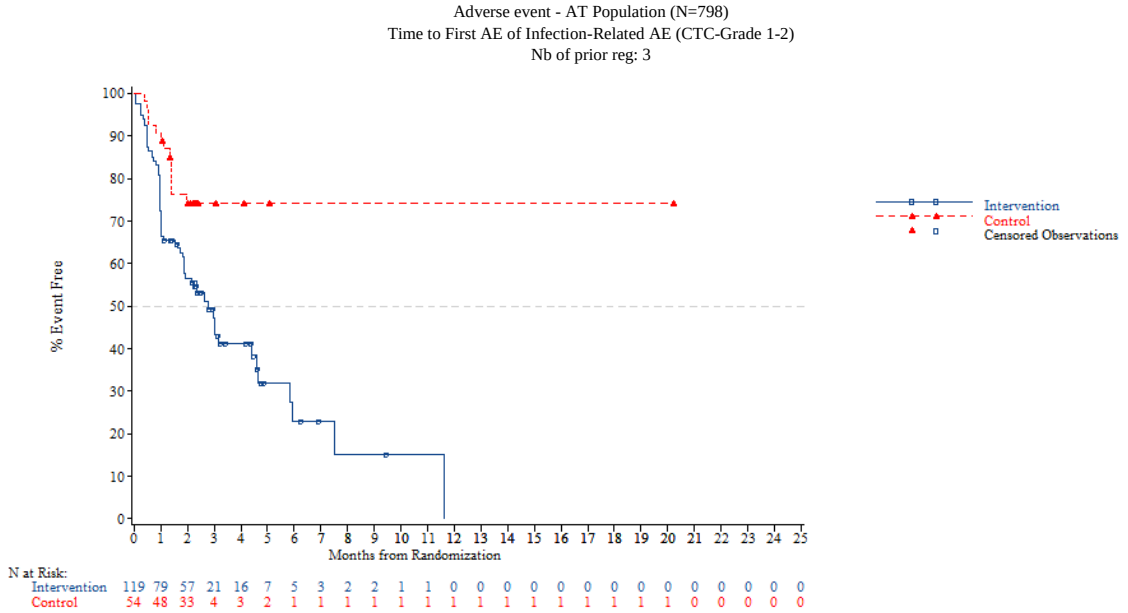



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



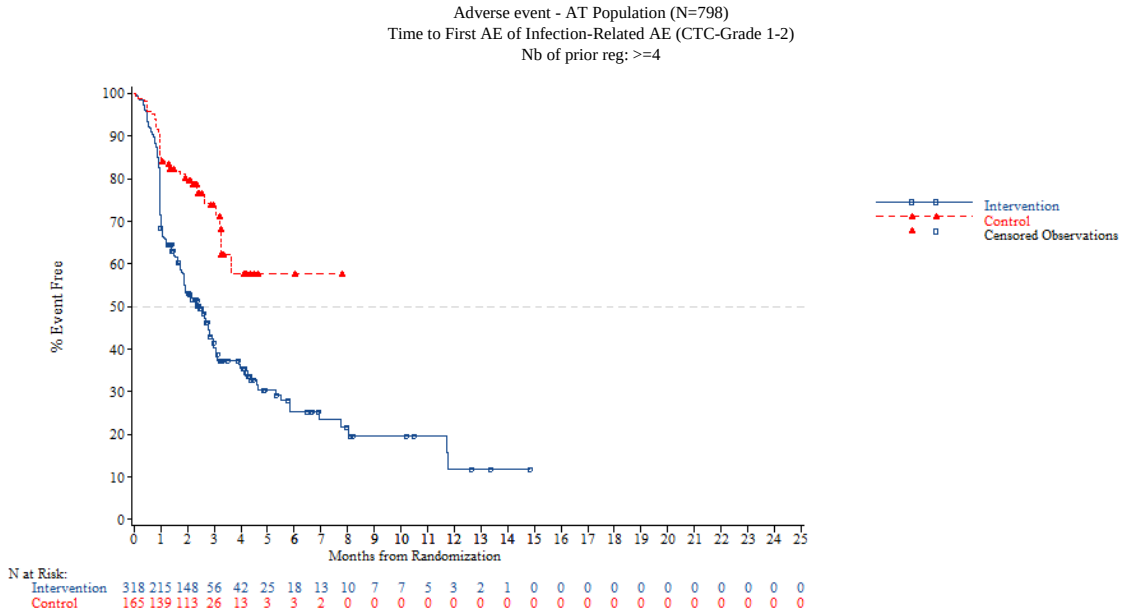
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Nb of prior reg: 2



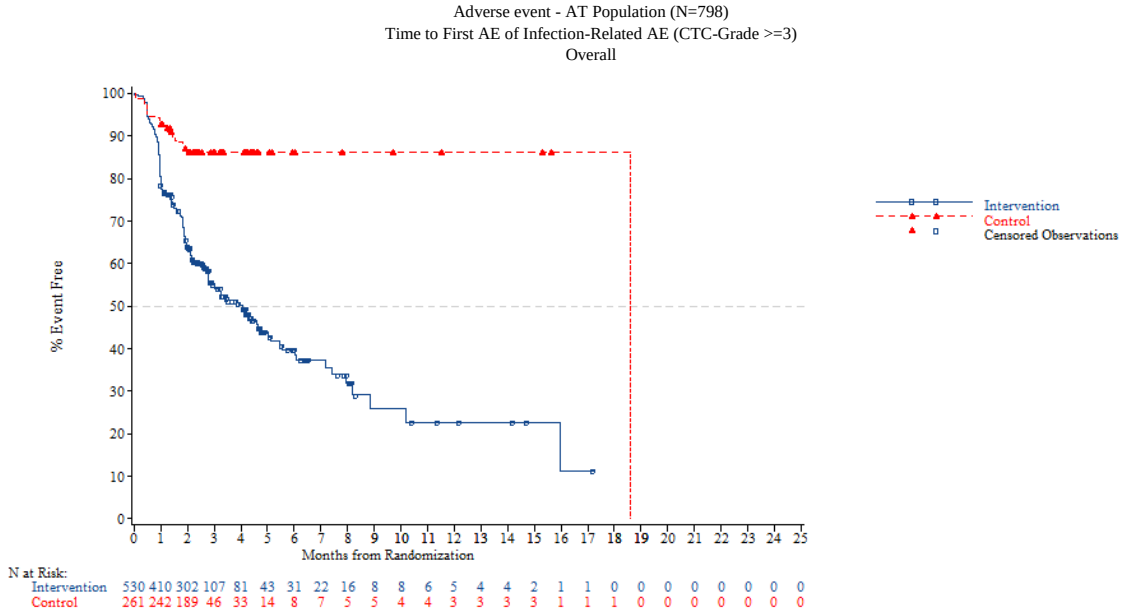



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



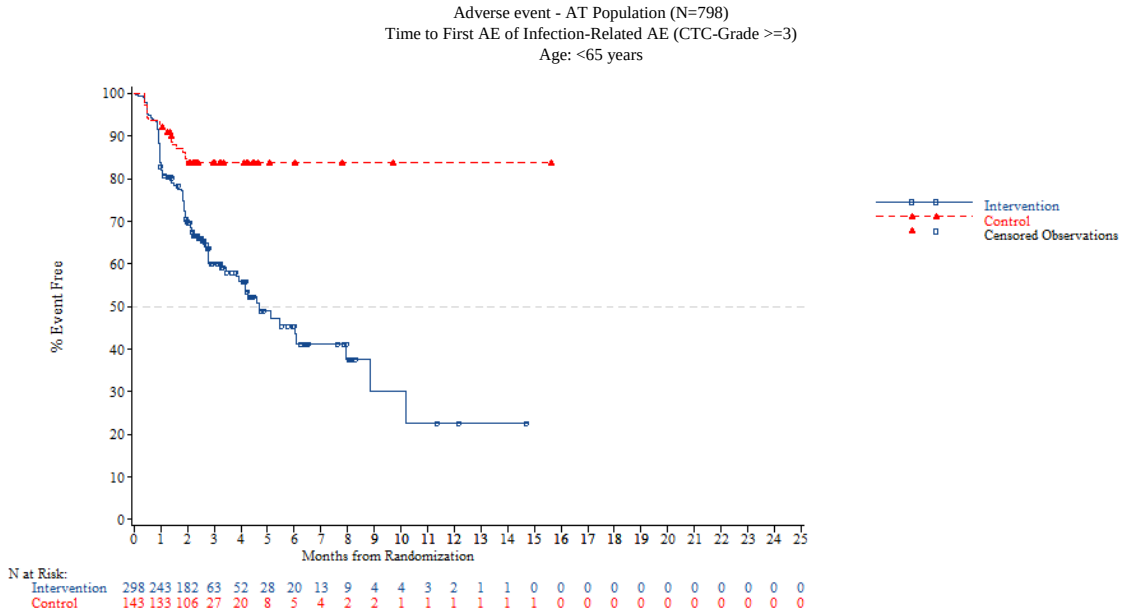


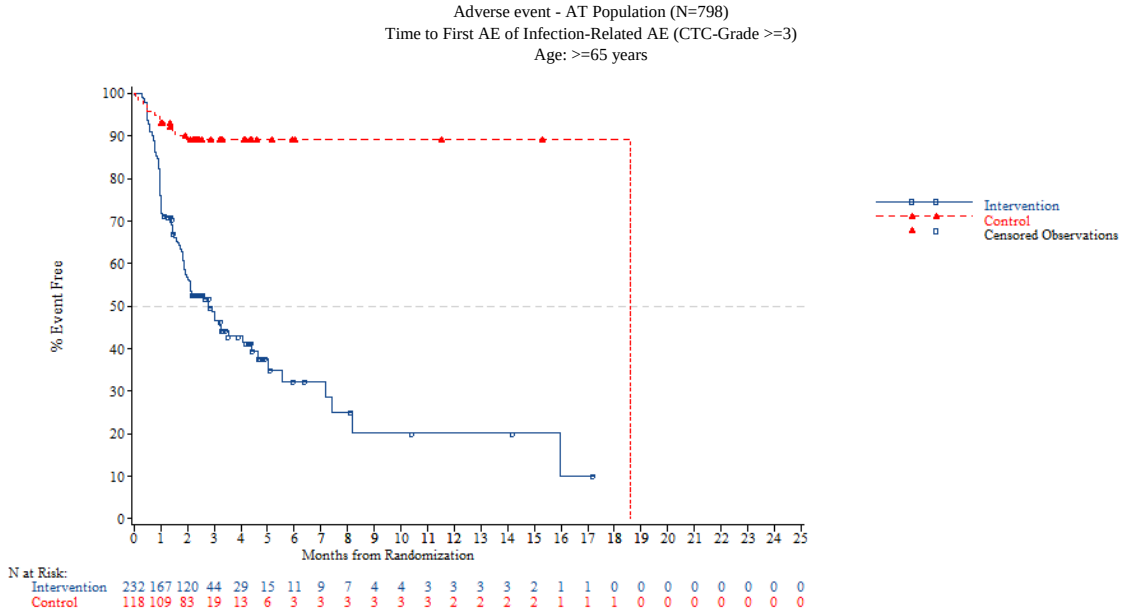

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

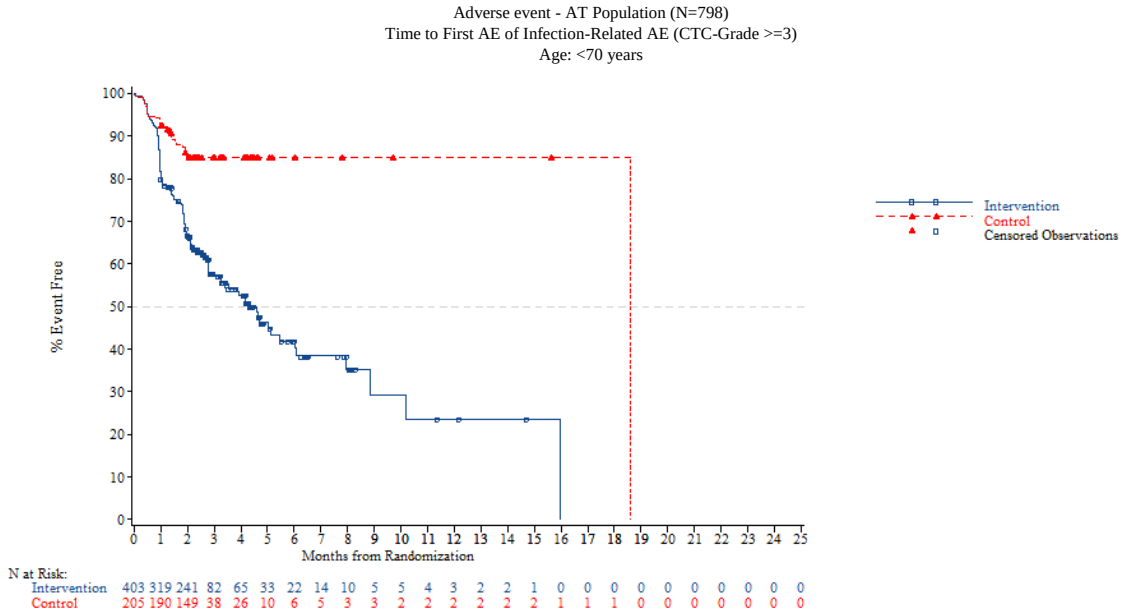


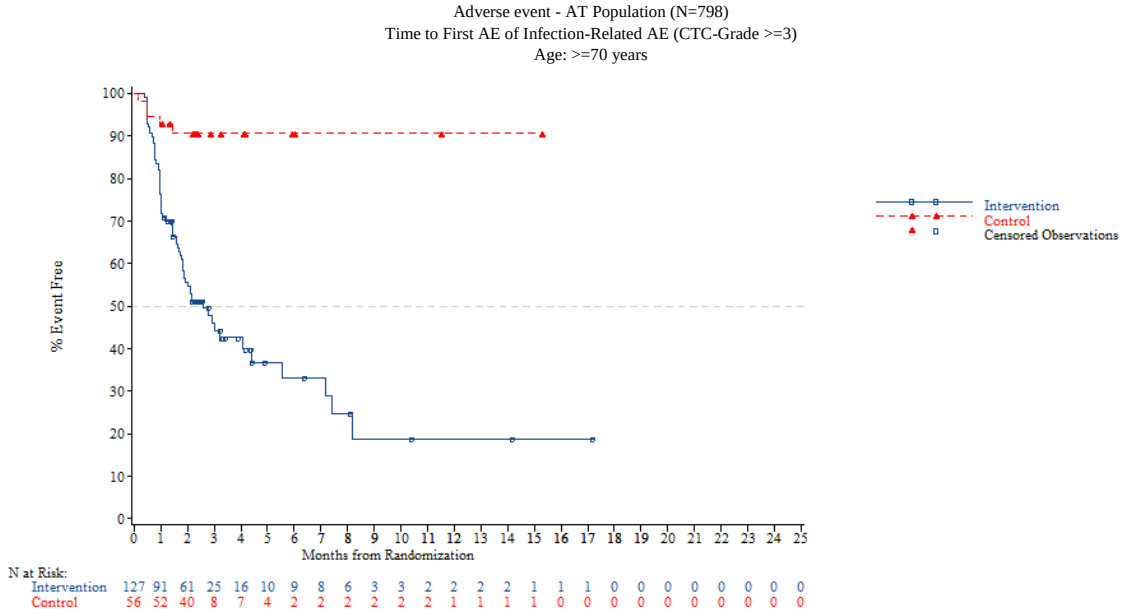





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

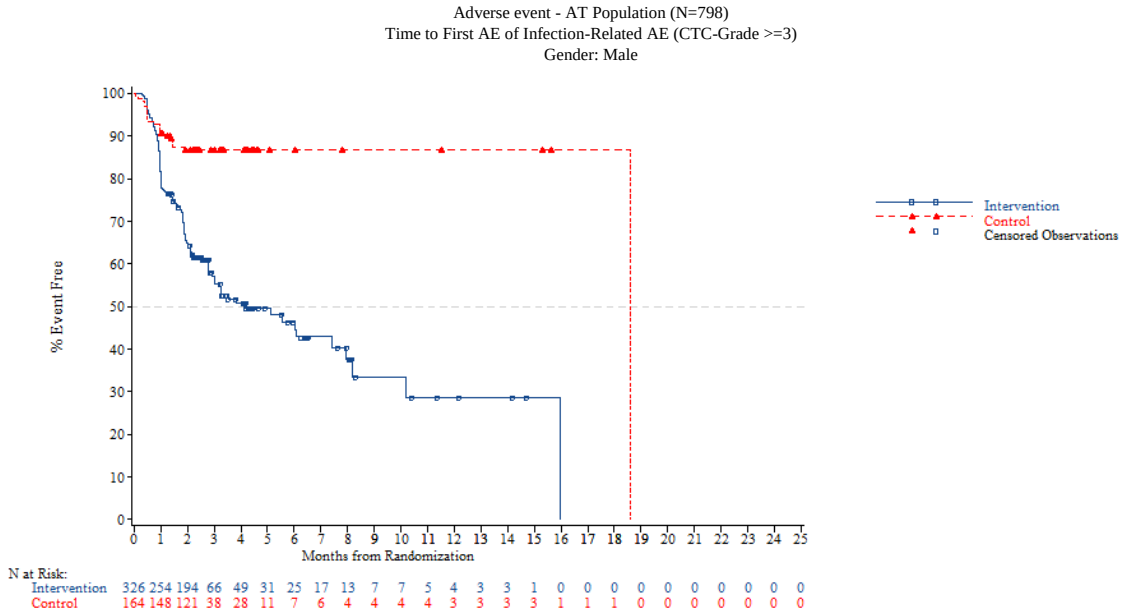


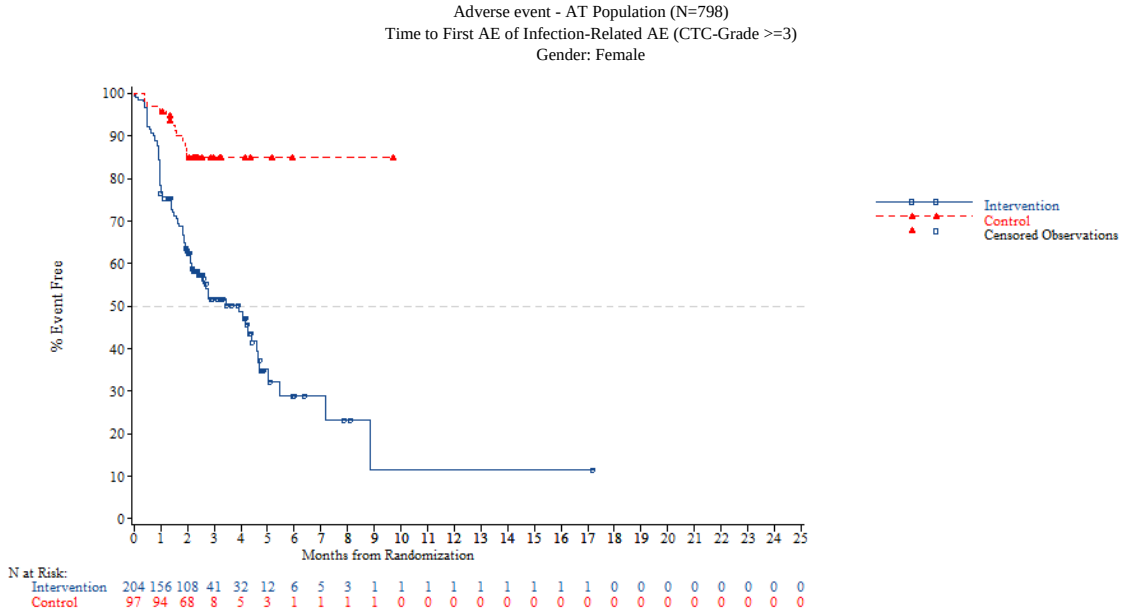





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

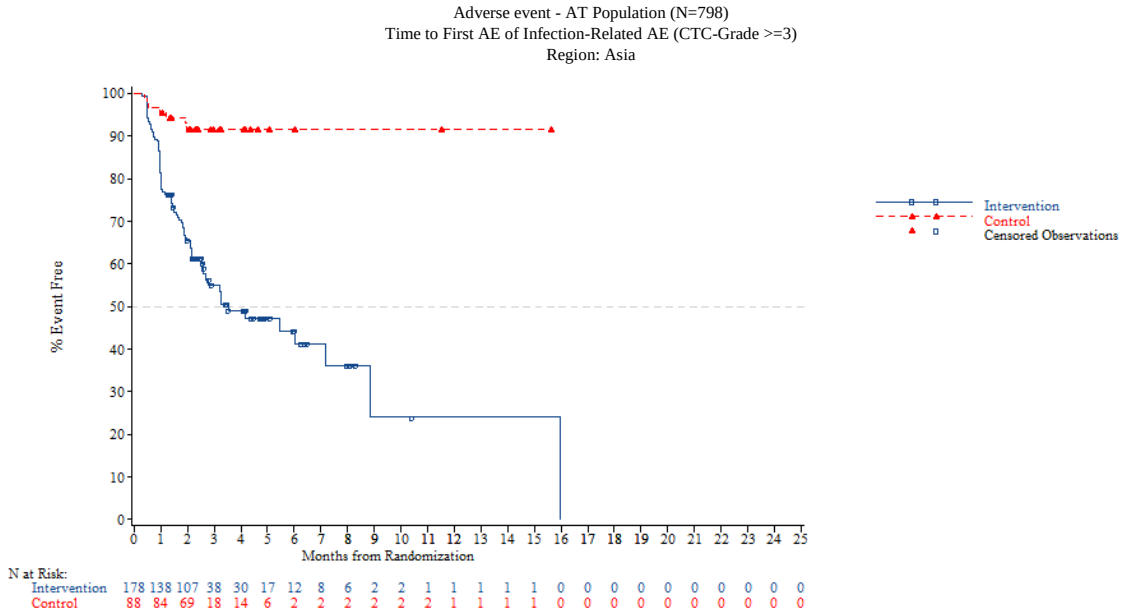


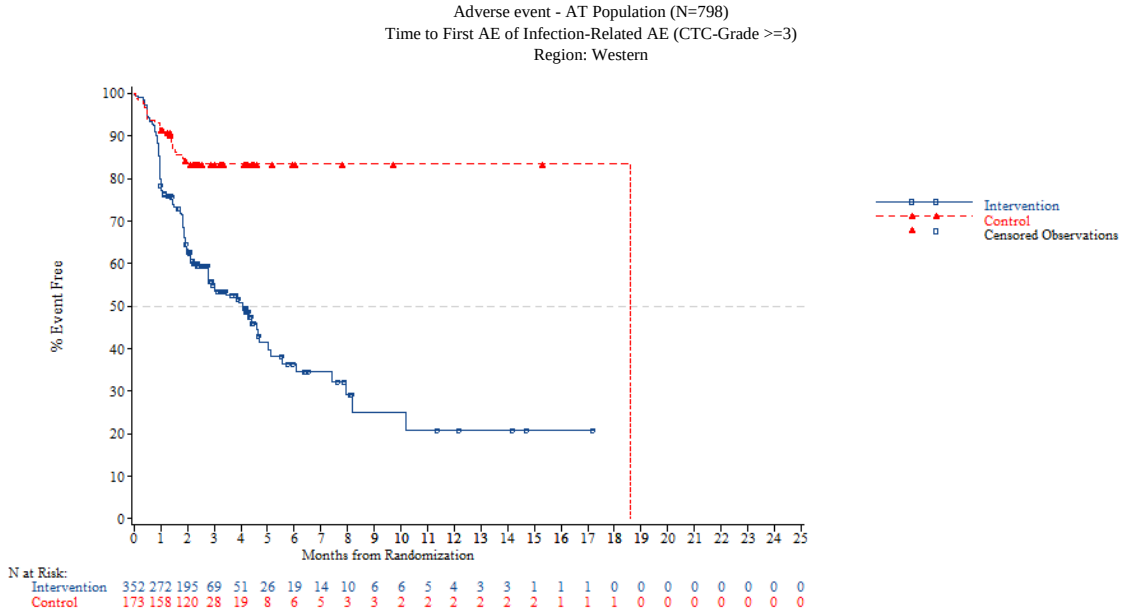





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

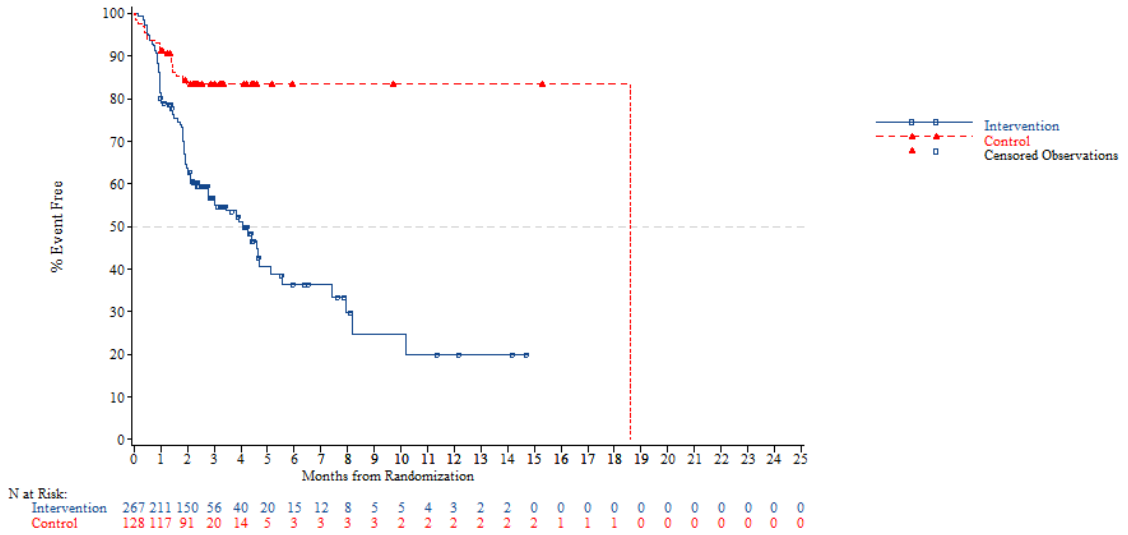


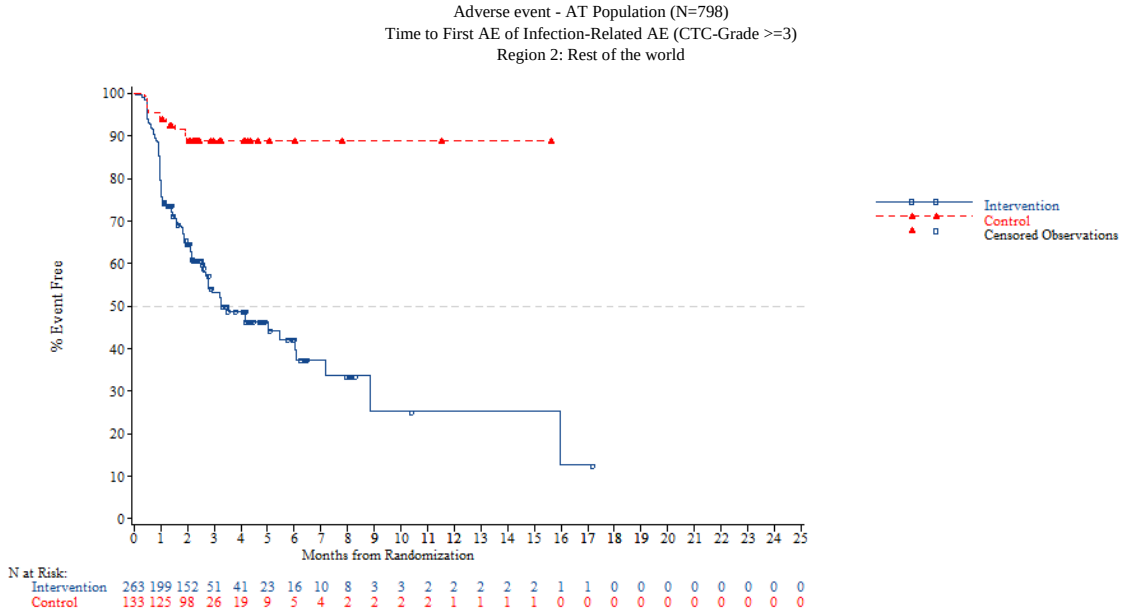





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

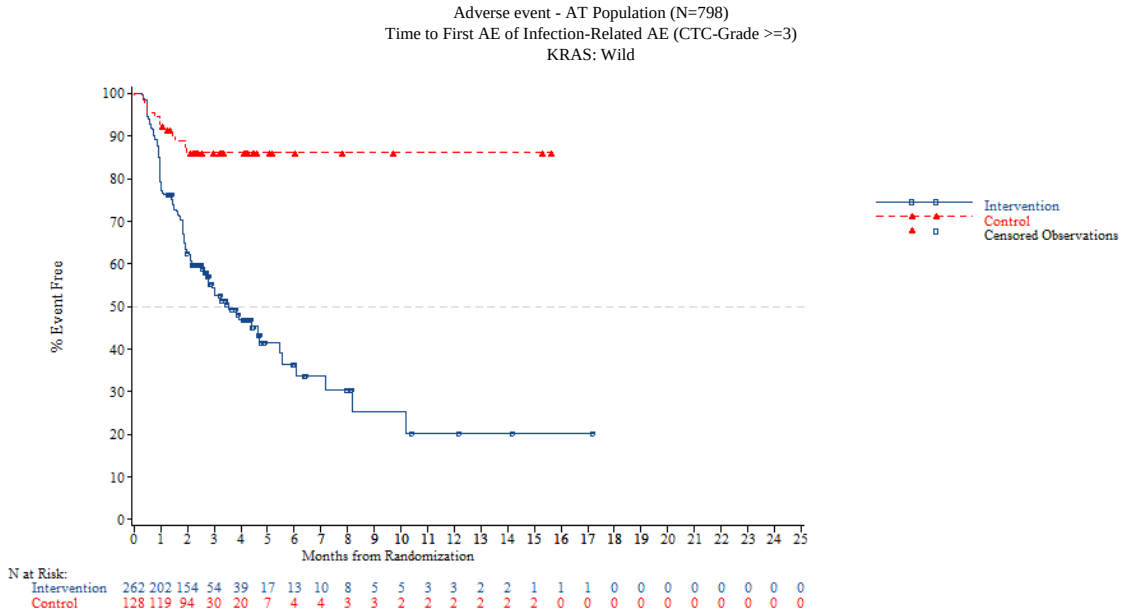


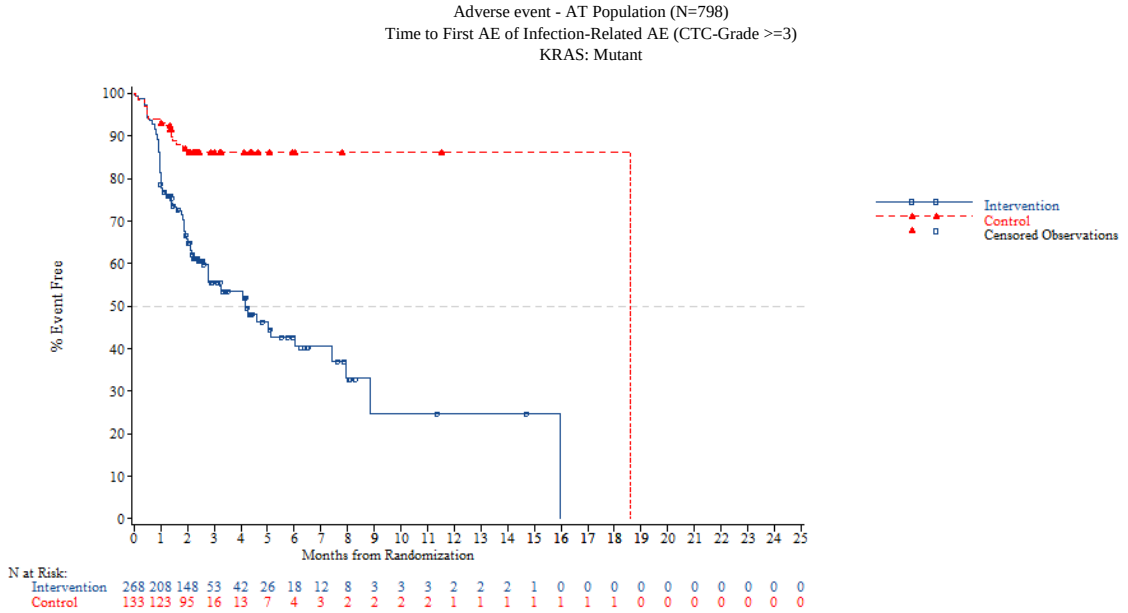





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

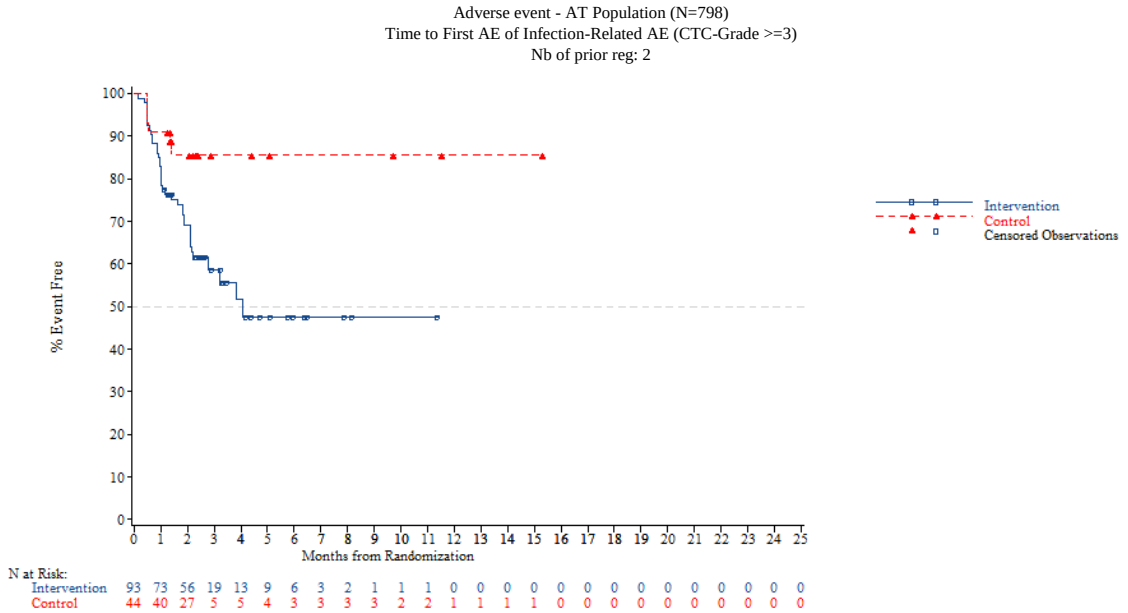


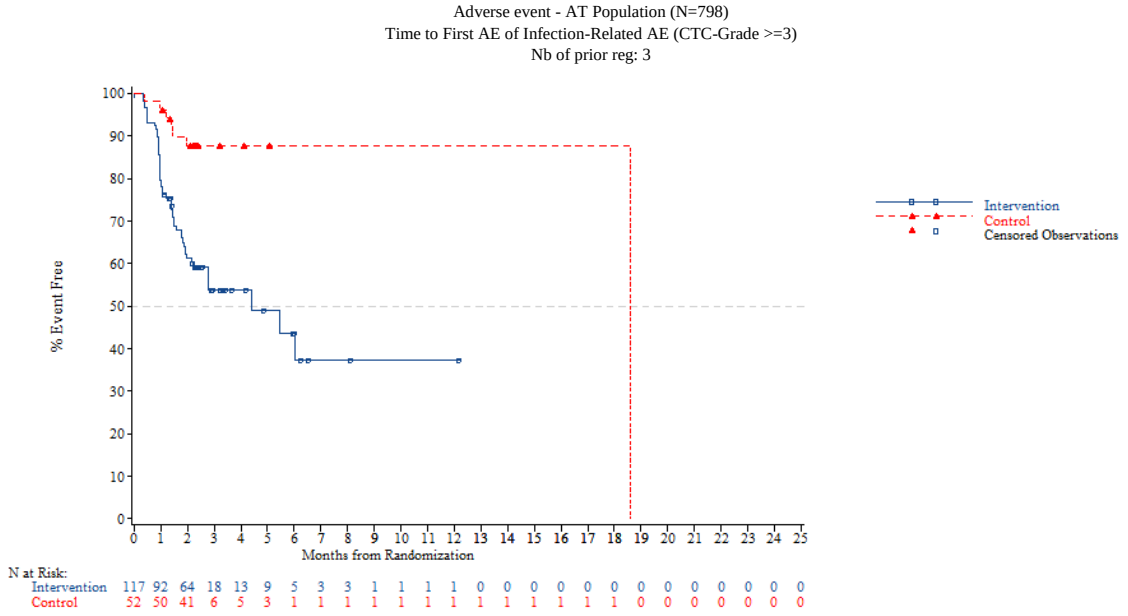





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

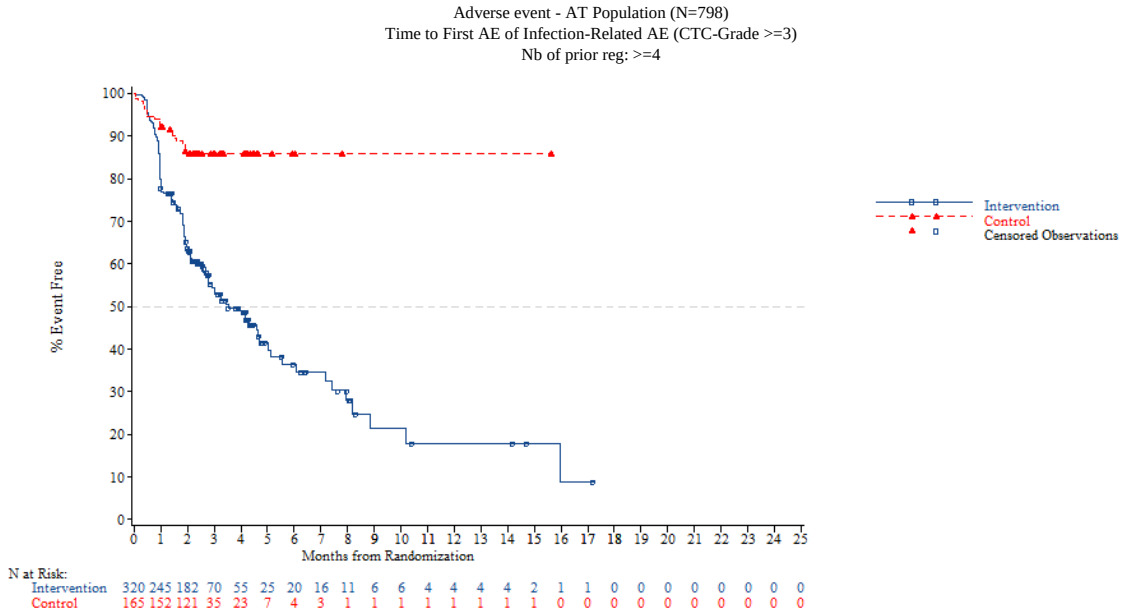






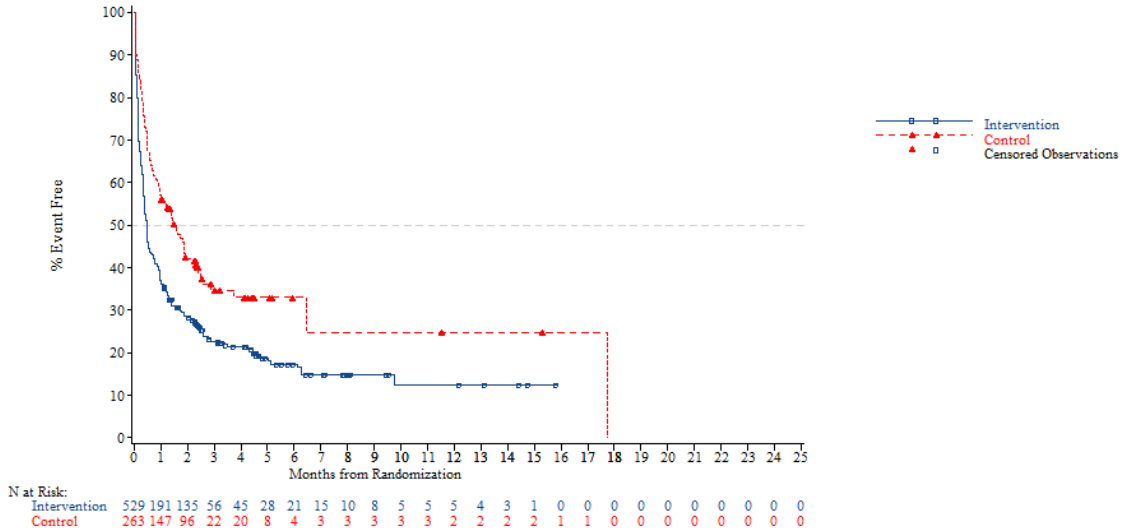

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*






*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

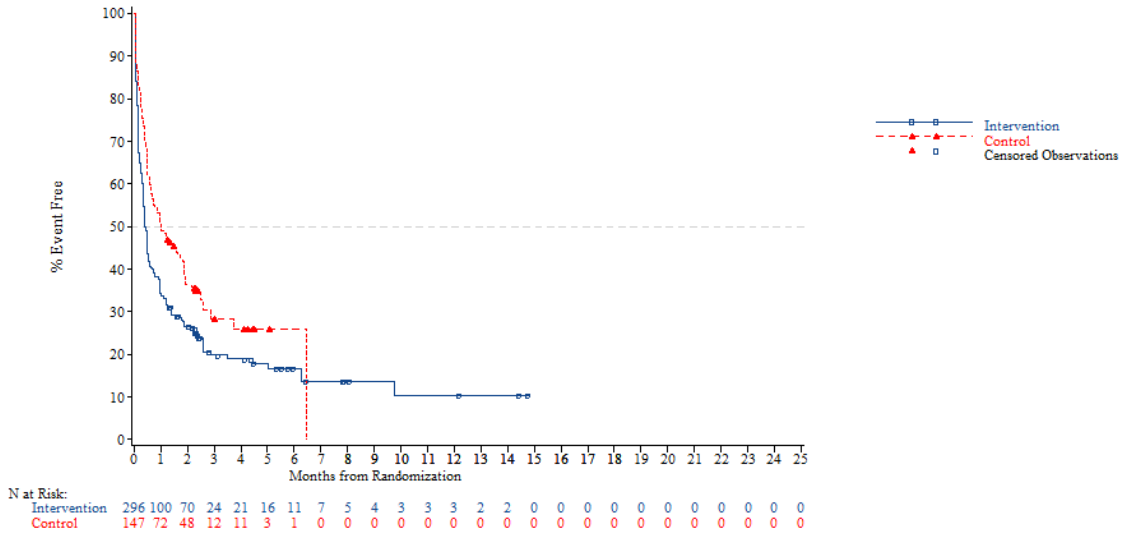
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)
Overall



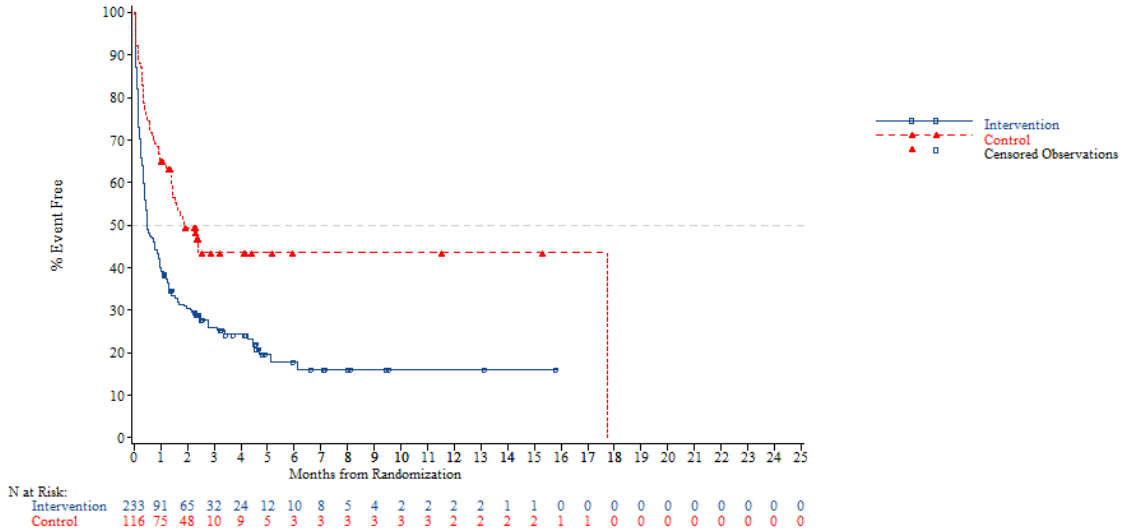

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: <65 years



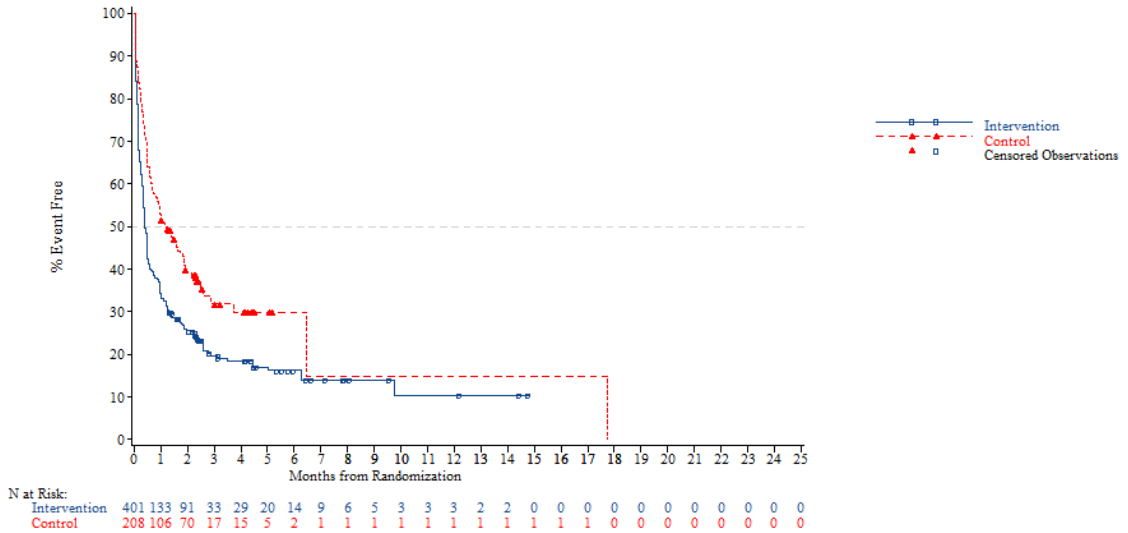
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: >=65 years



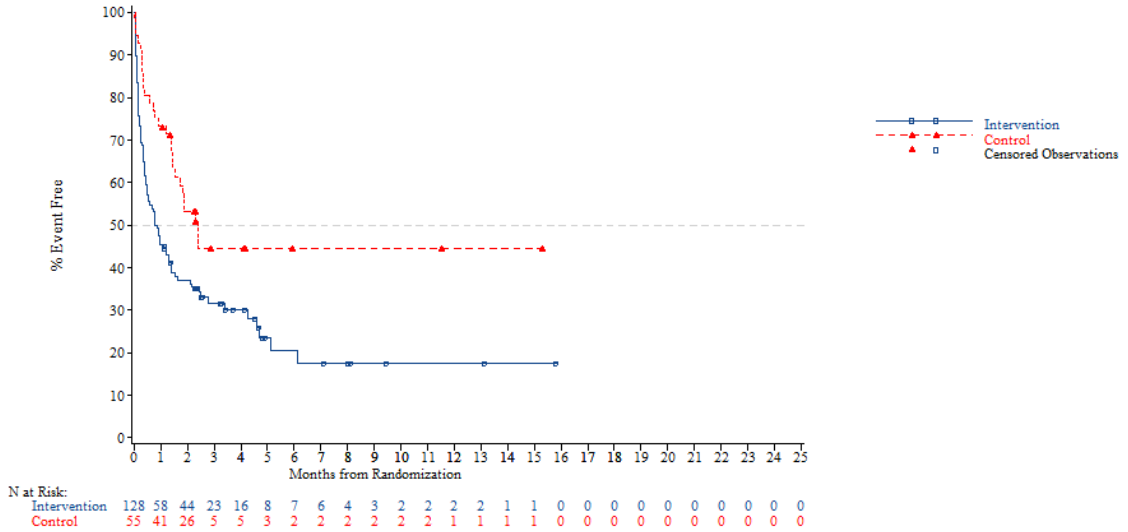

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: <70 years



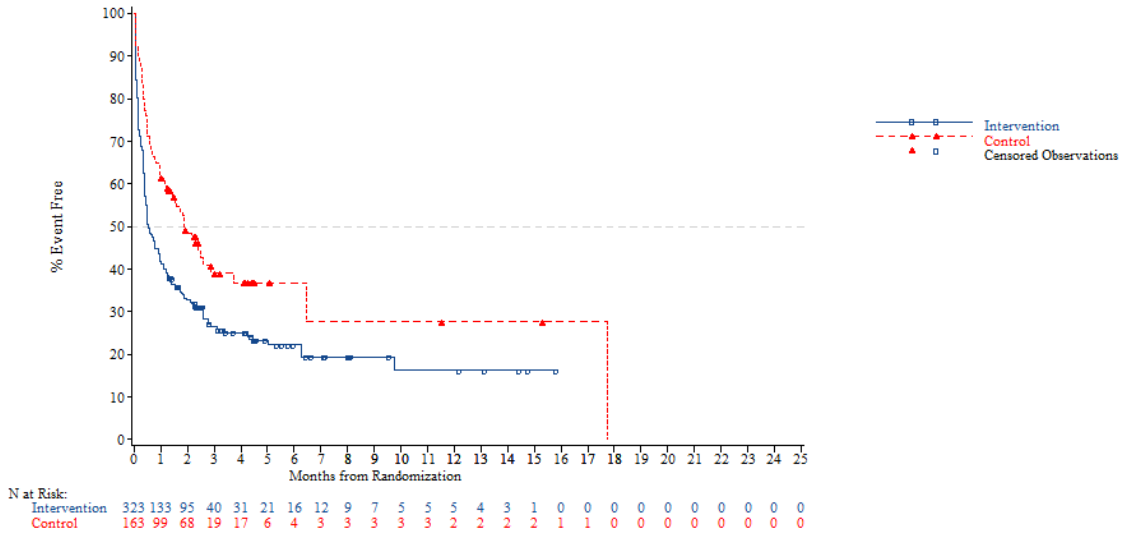
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: >=70 years



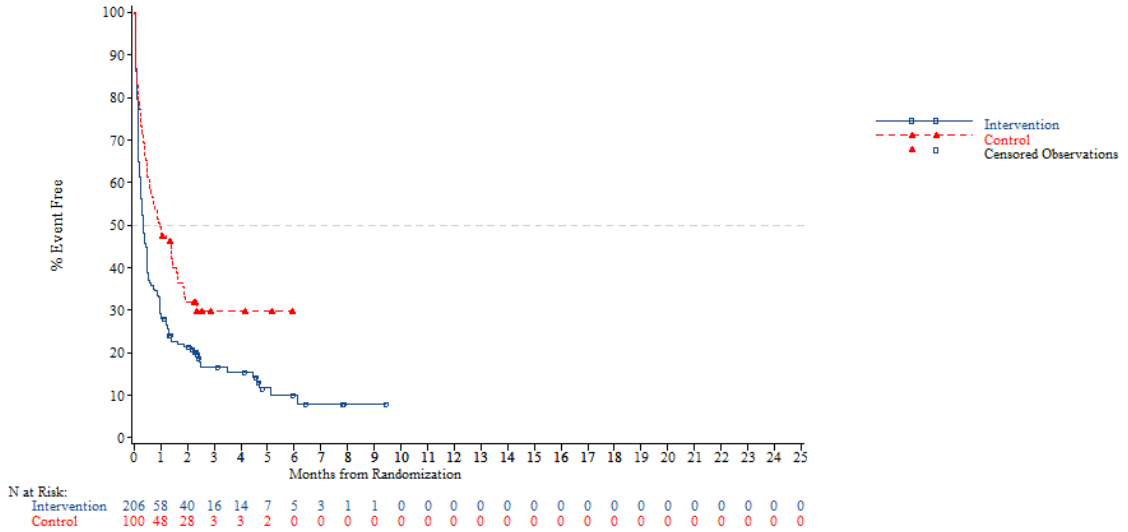

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)
Gender: Male



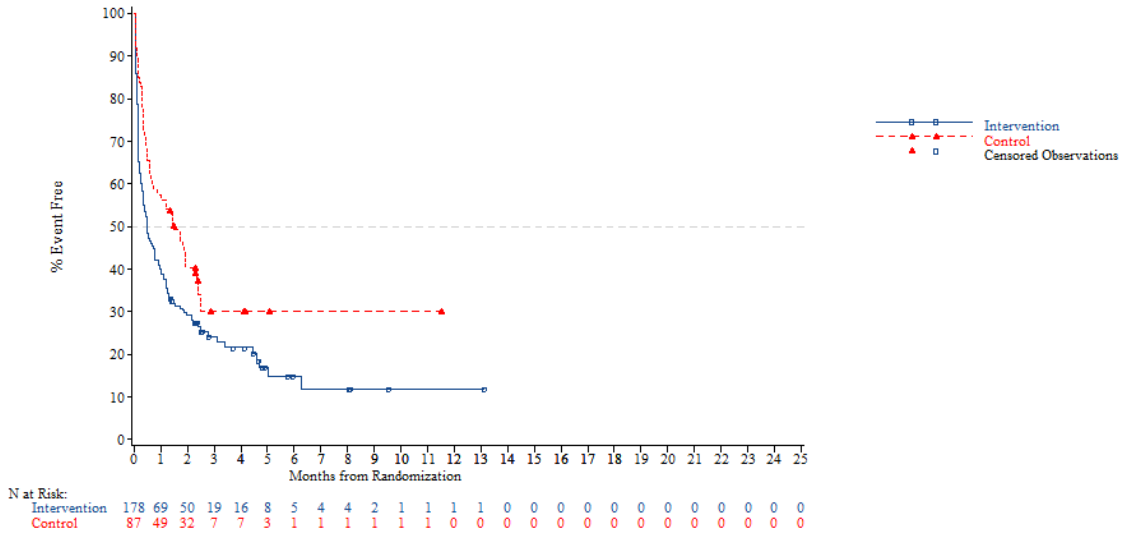
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)
Gender: Female



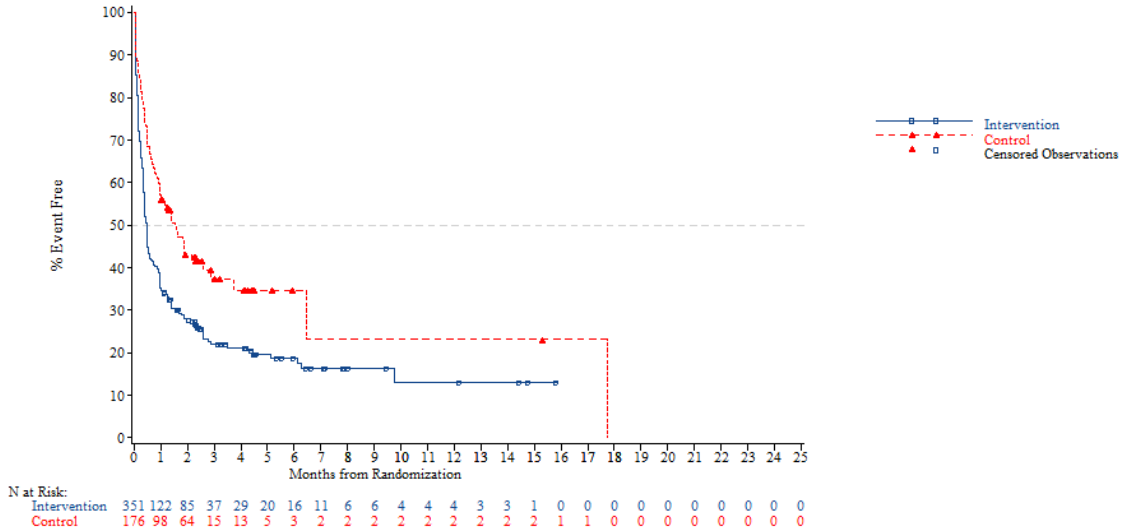

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)
Region: Asia



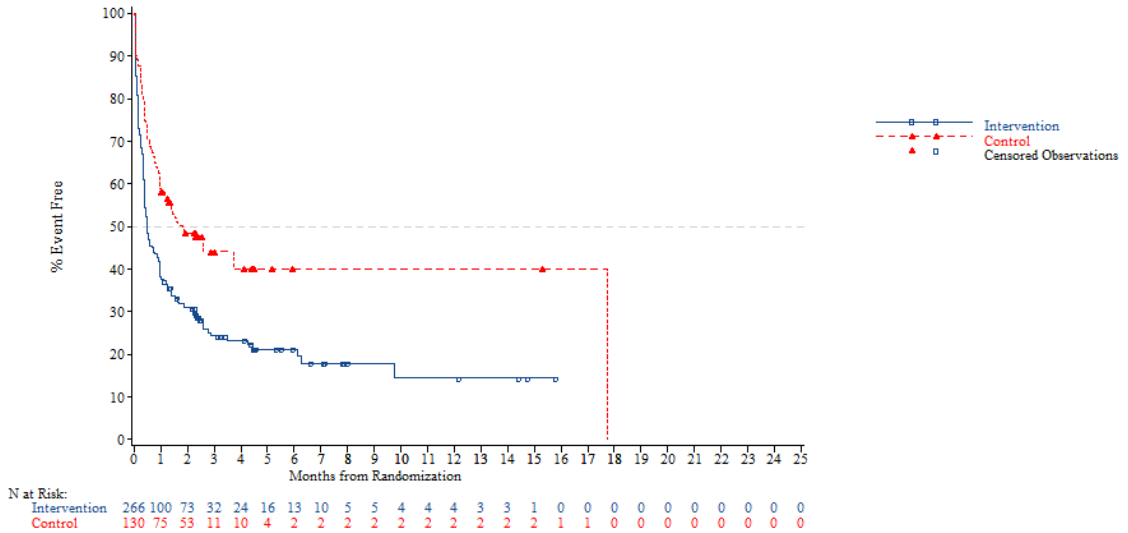
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)
Region: Western



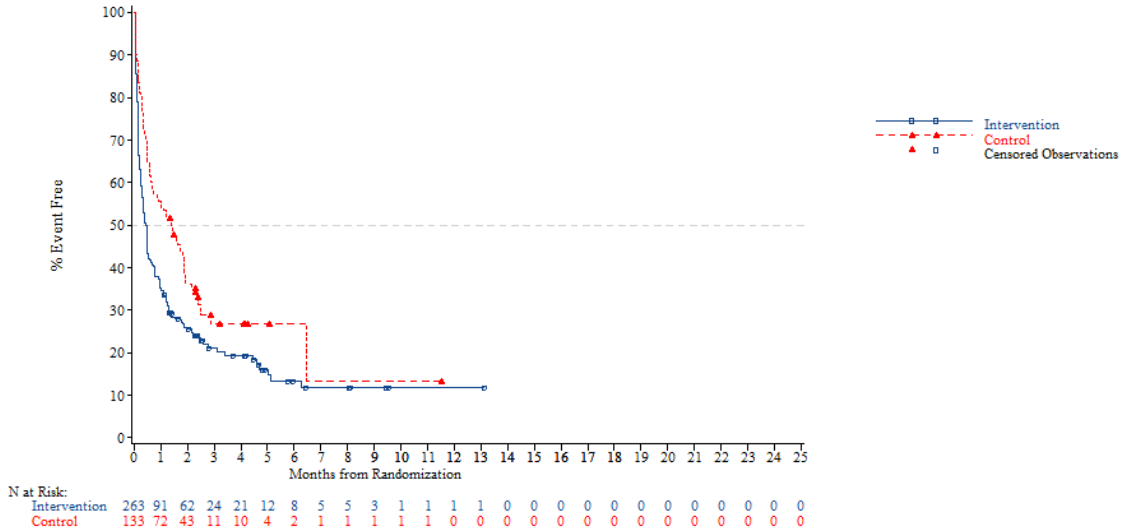

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)
Region 2: Europe



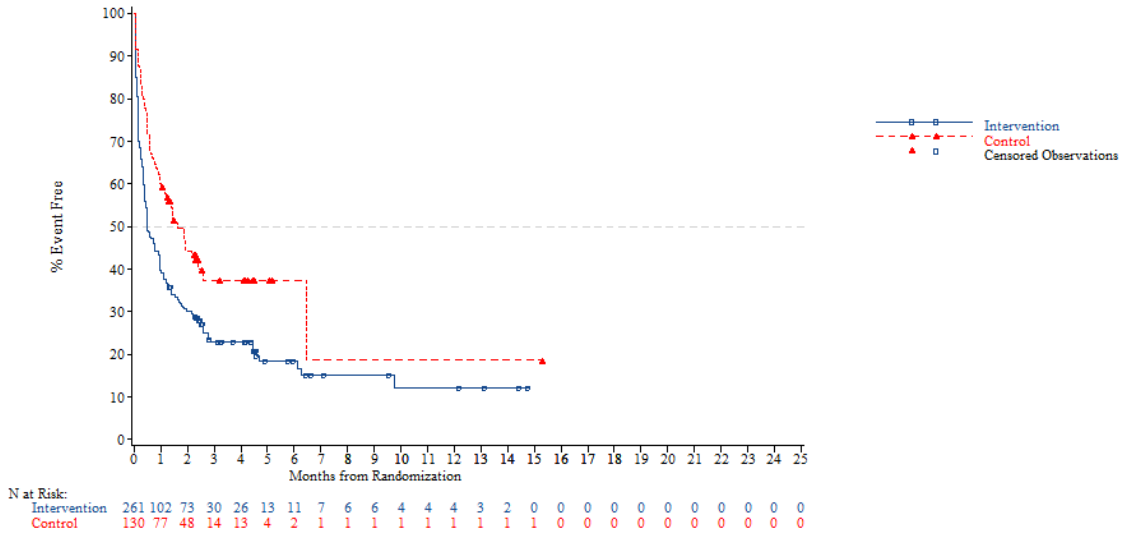
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)
Region 2: Rest of the world



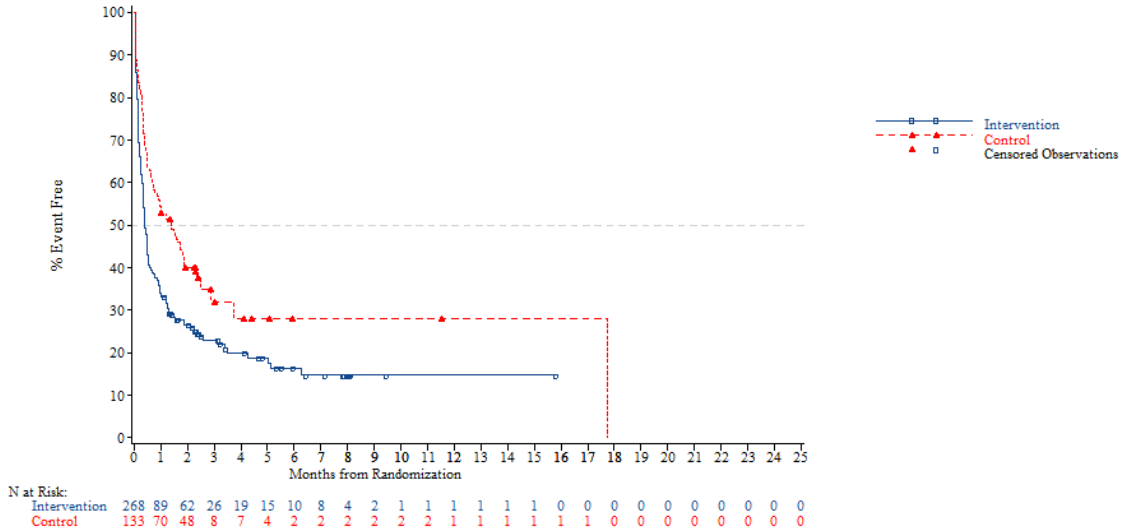

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)
KRAS: Wild



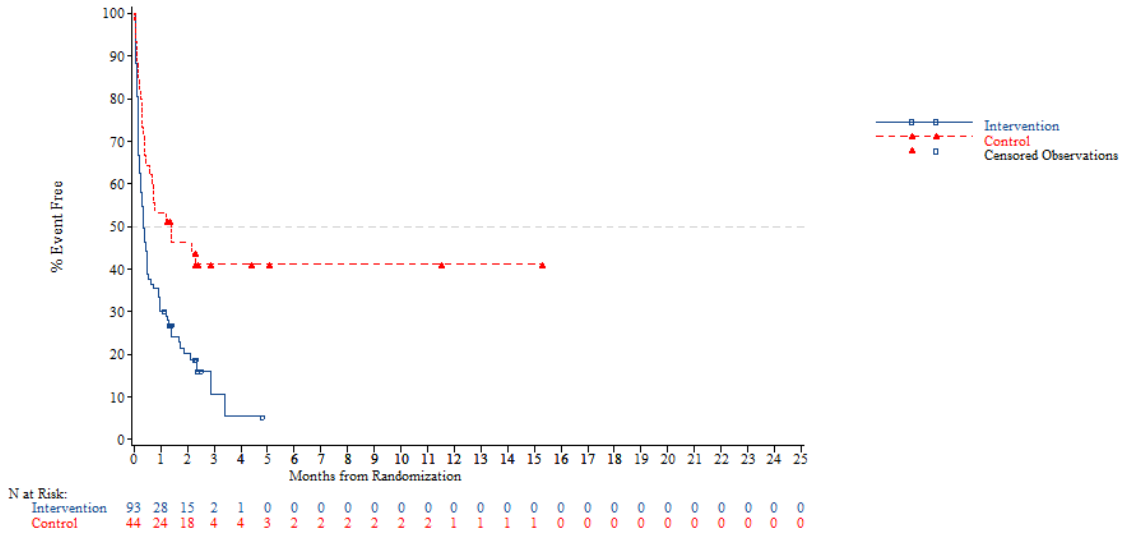
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)
KRAS: Mutant



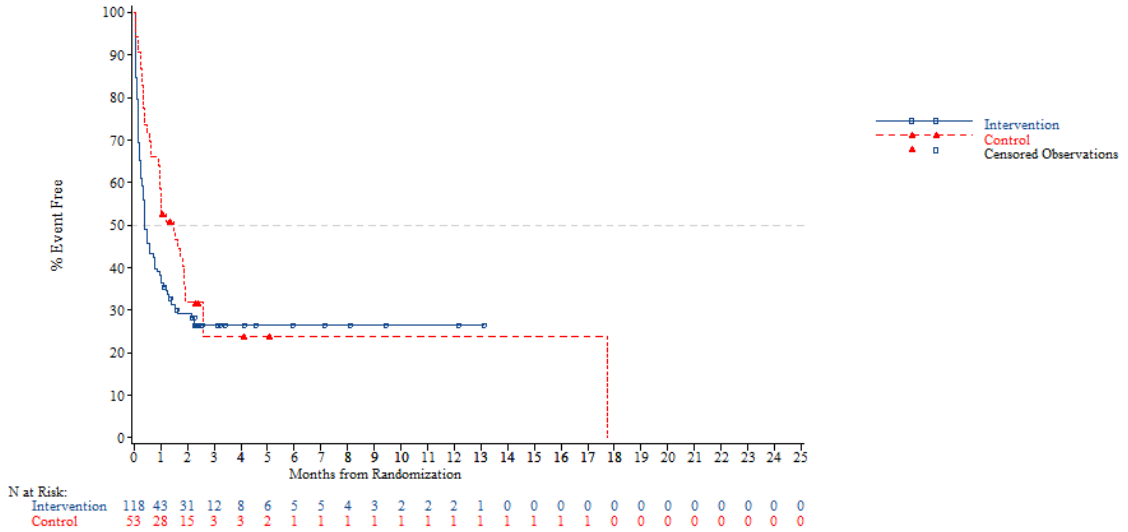

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)
Nb of prior reg: 2



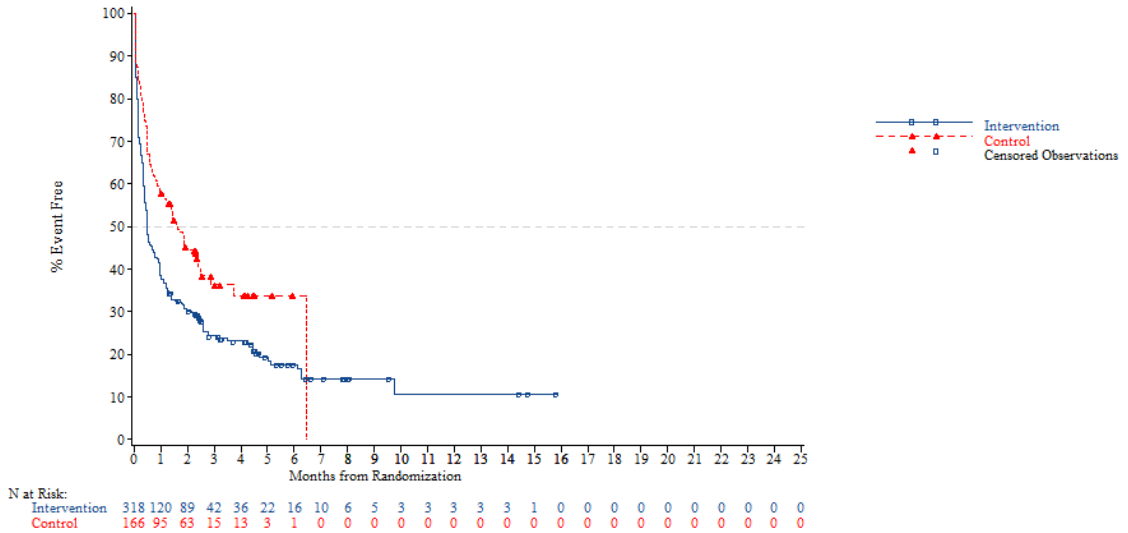
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

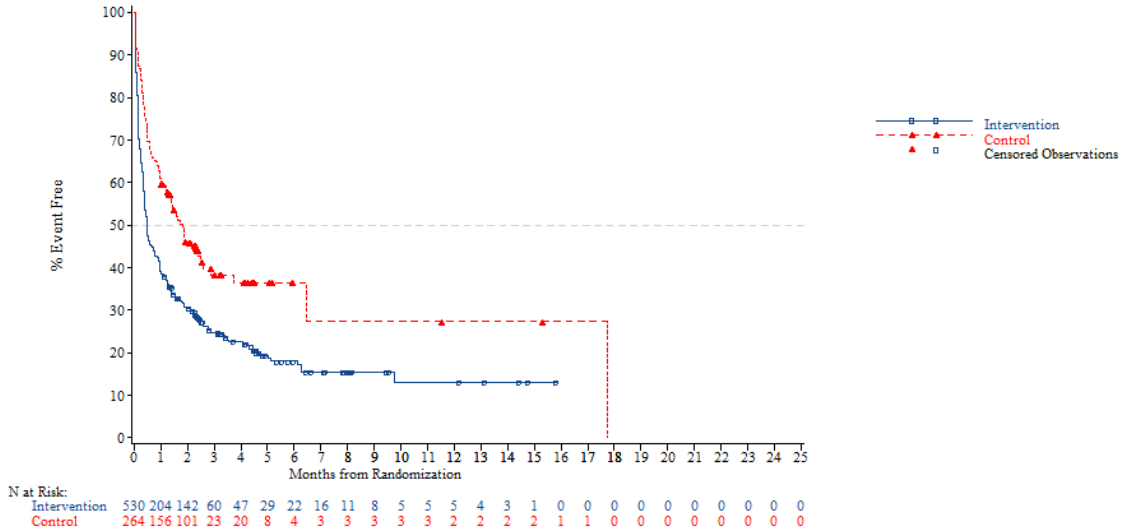


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

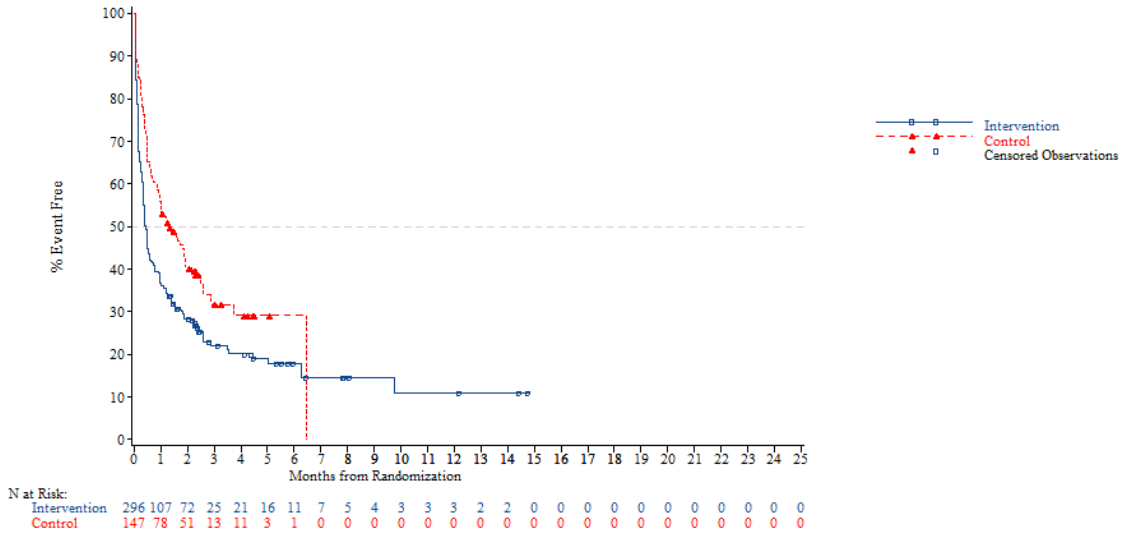
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)
Overall



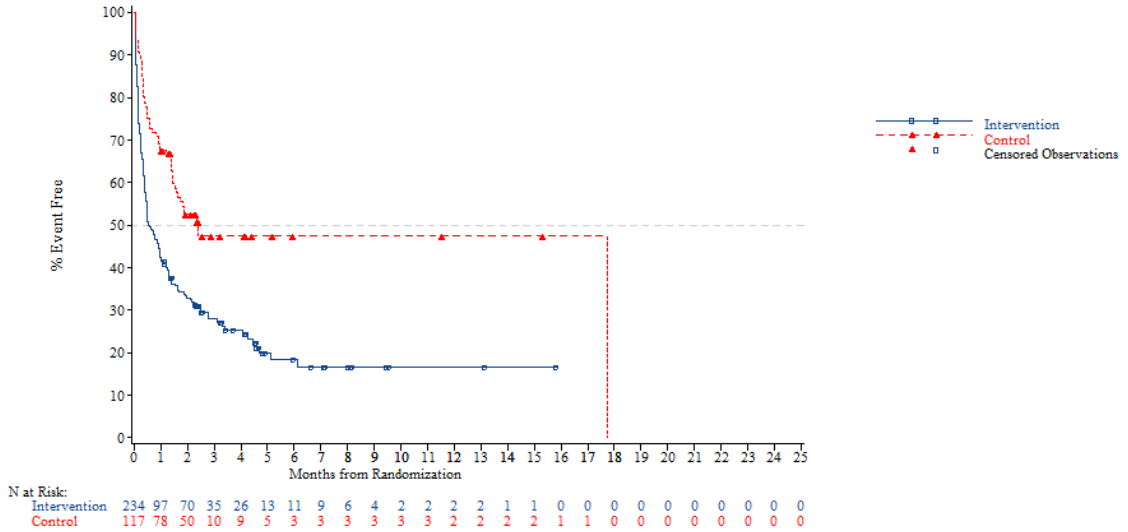

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: <65 years



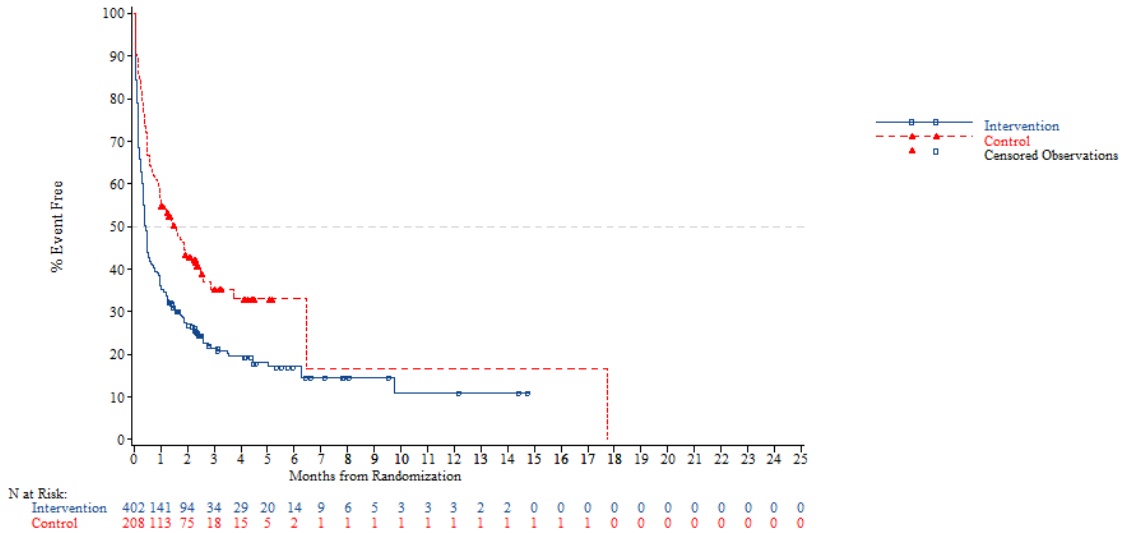
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: >=65 years



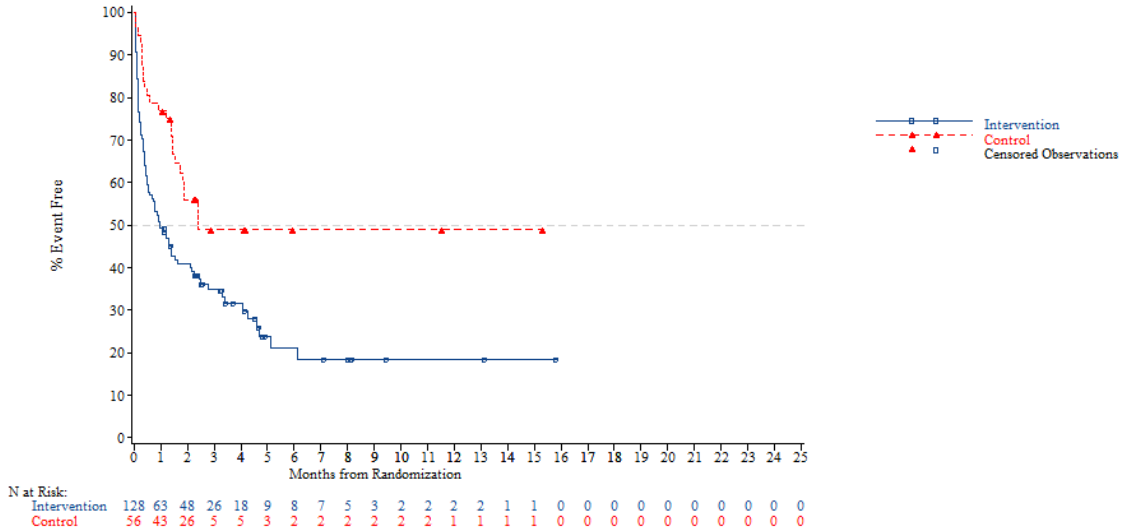

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: <70 years



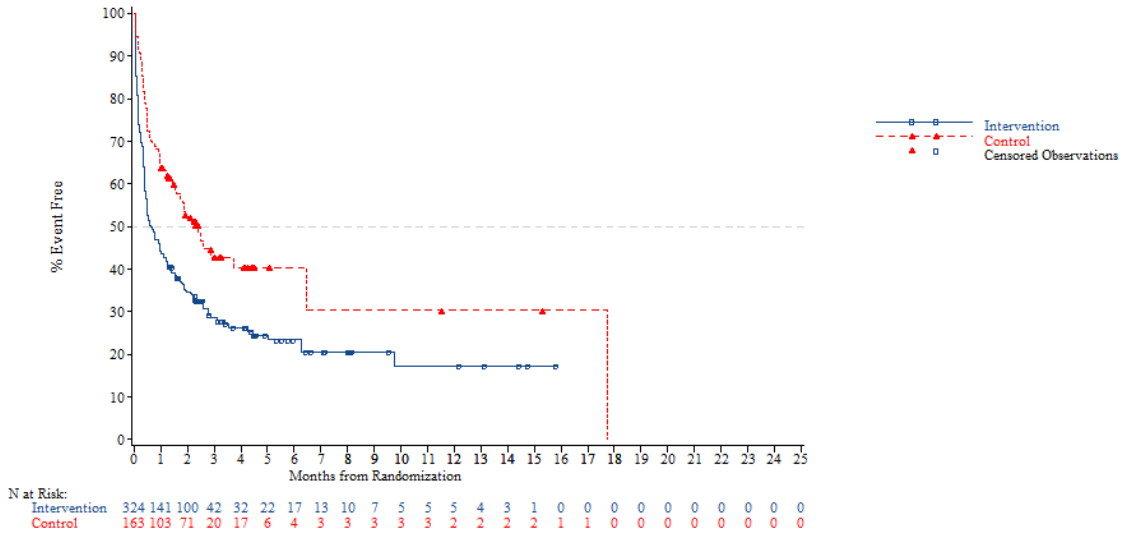
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: >=70 years



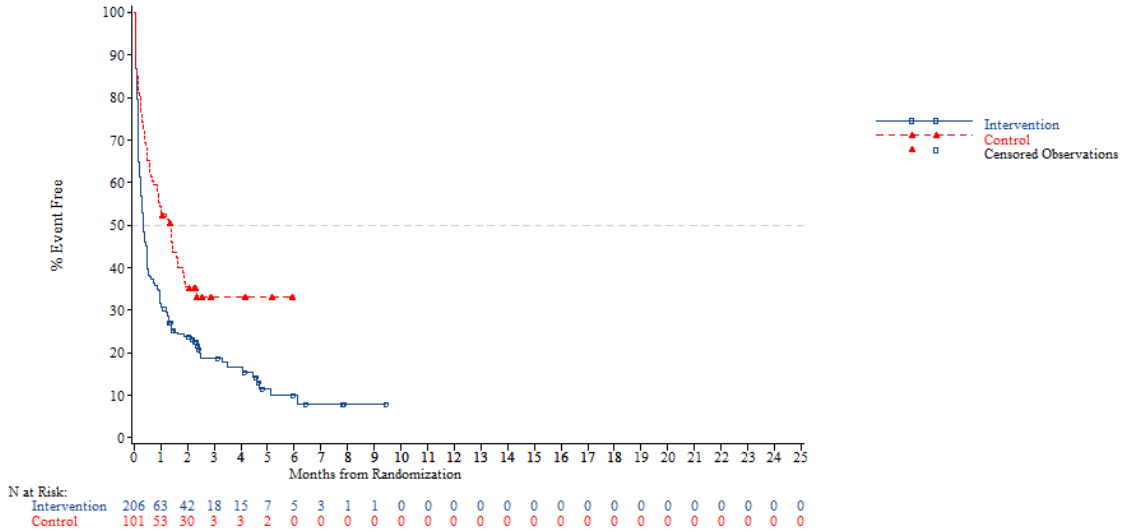

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)
Gender: Male



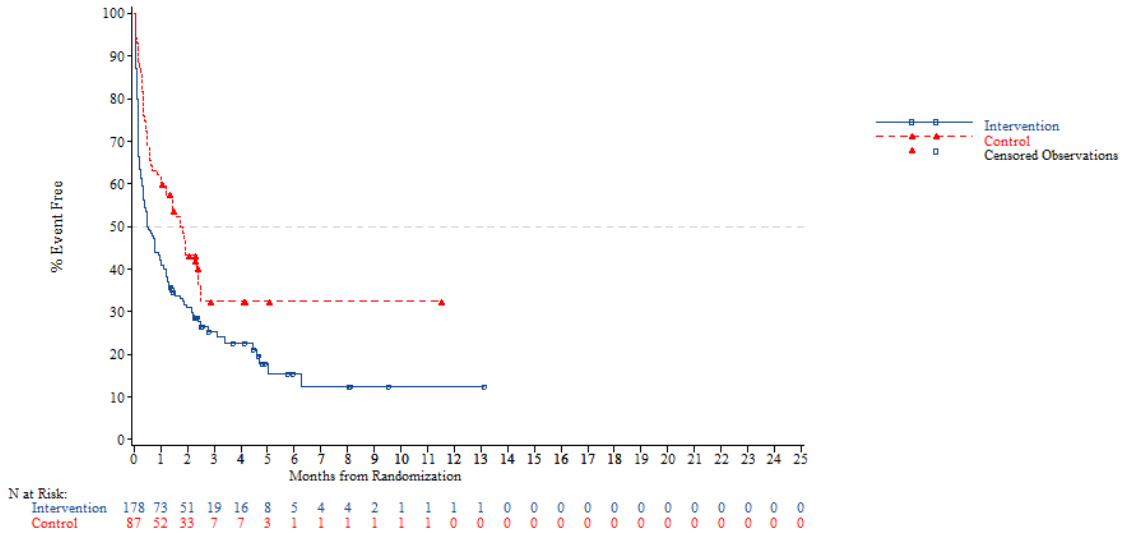
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)
Gender: Female



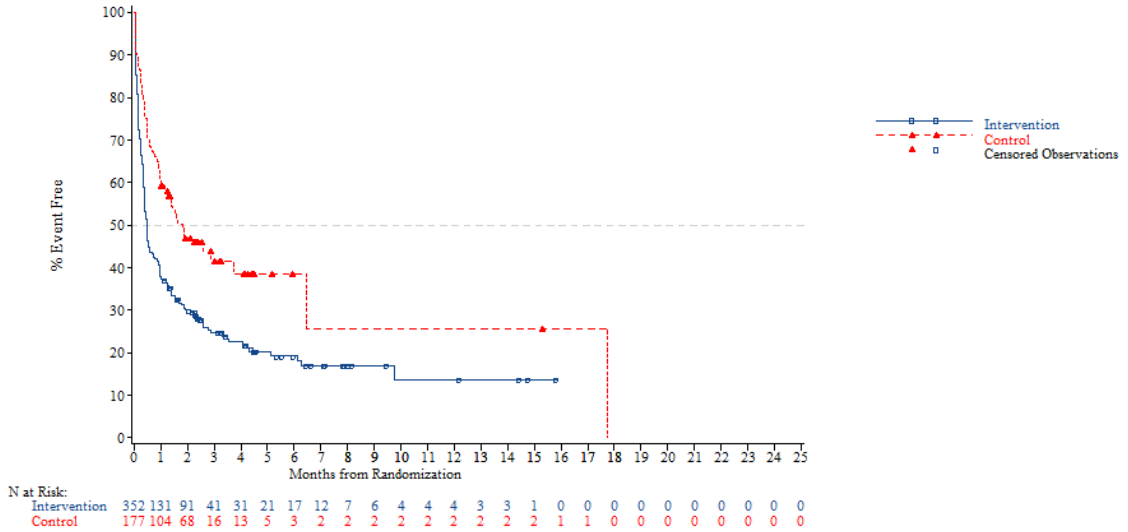

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)
Region: Asia



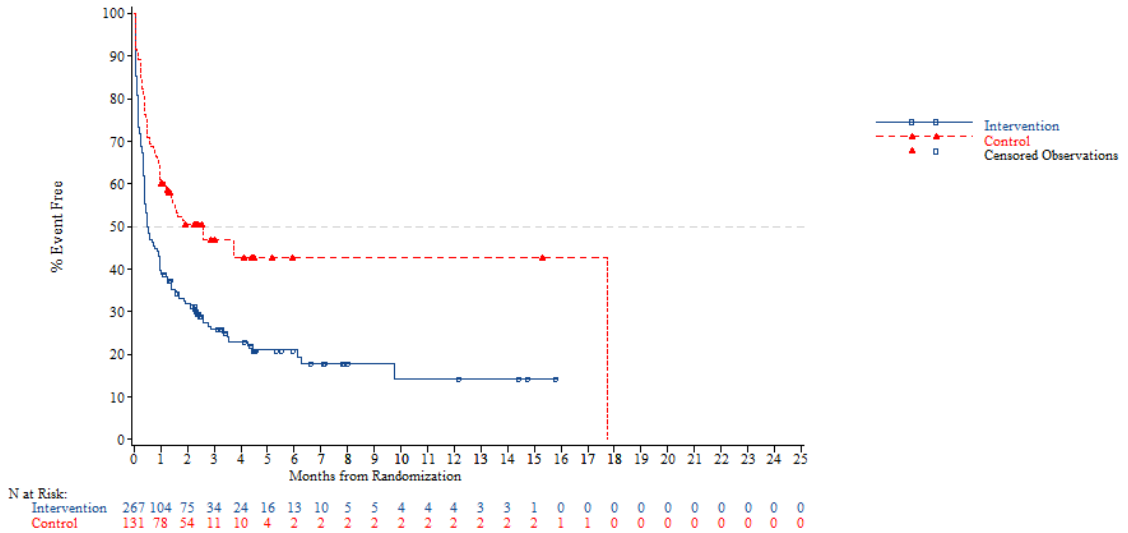
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)
Region: Western



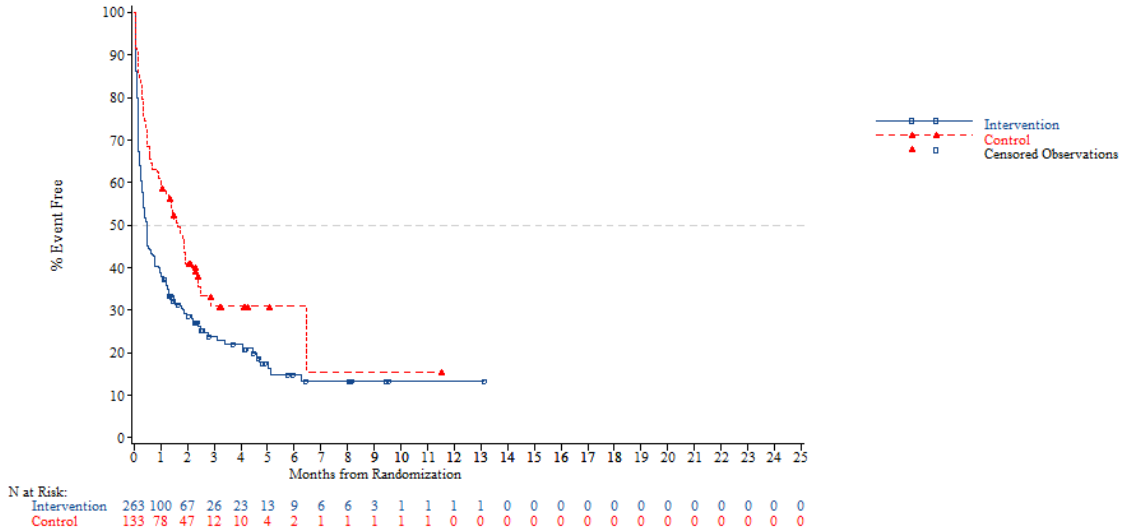

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)
Region 2: Europe



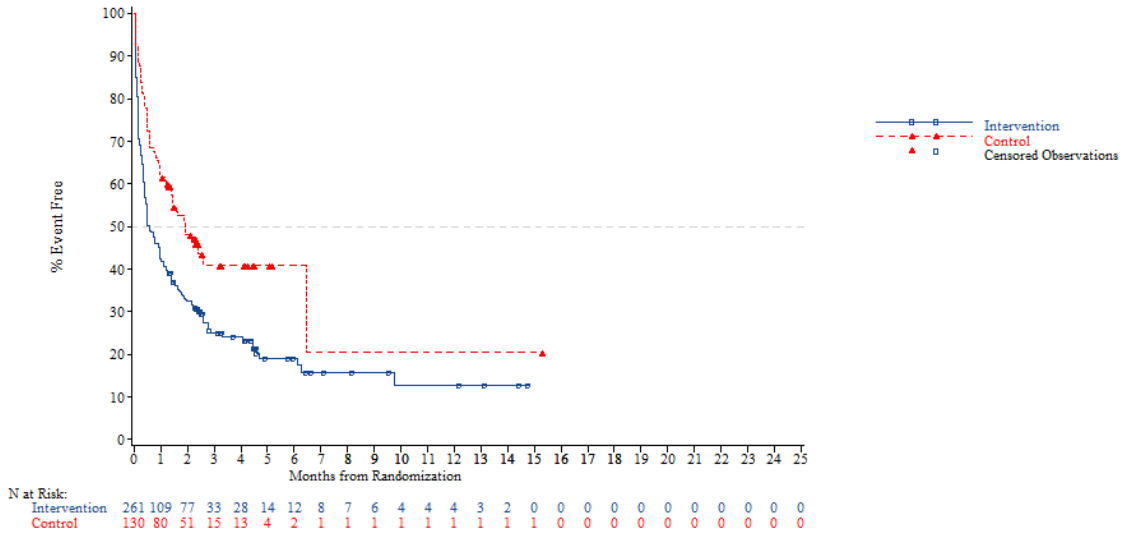
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)
Region 2: Rest of the world



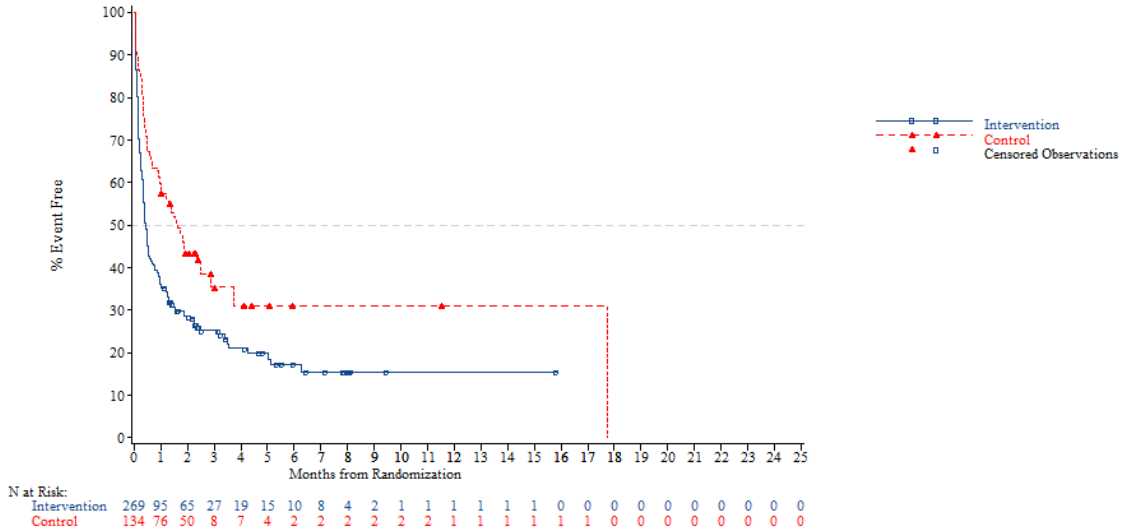

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)
KRAS: Wild



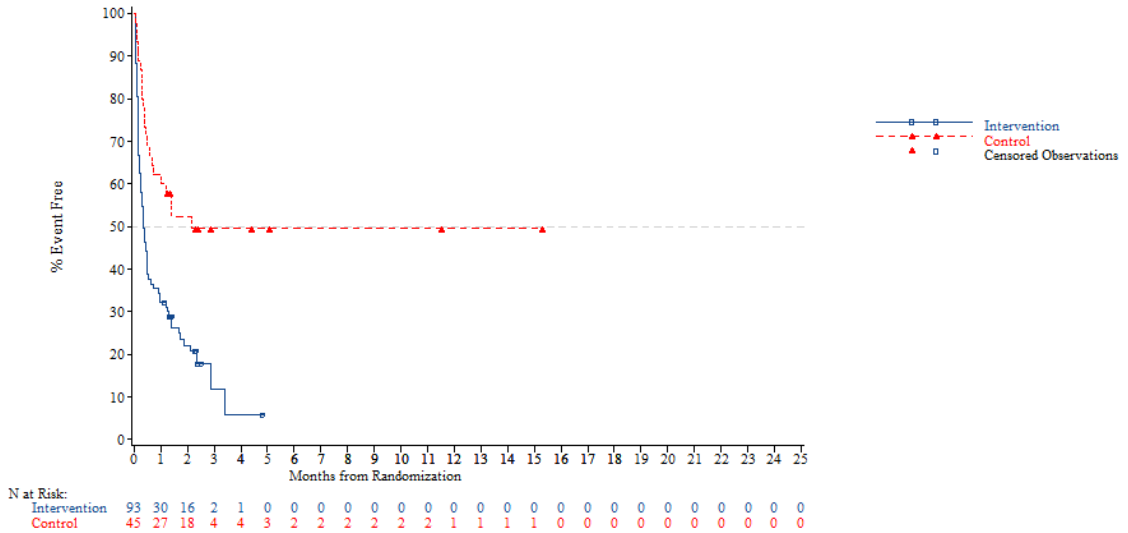
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)
KRAS: Mutant



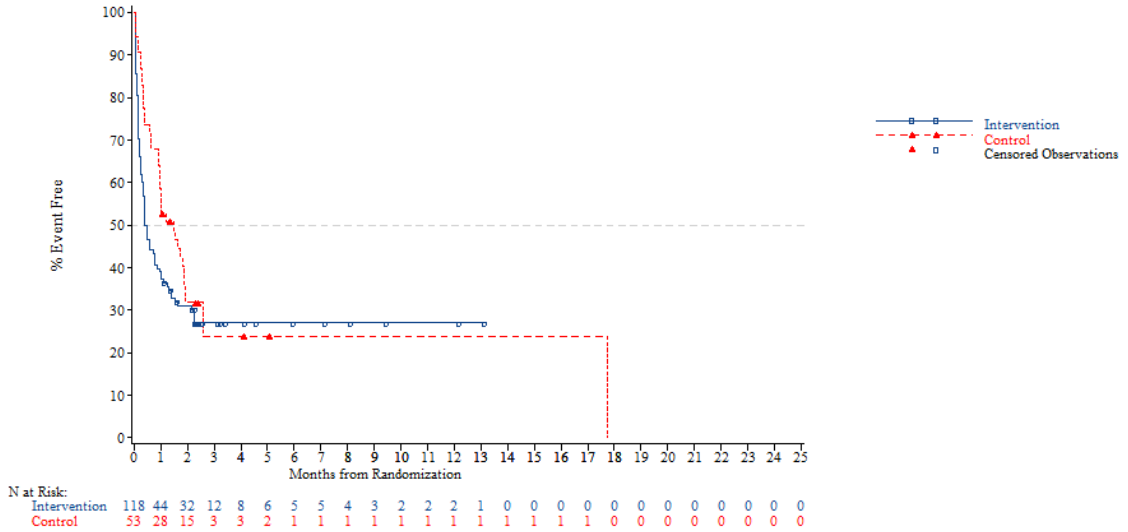

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)
Nb of prior reg: 2



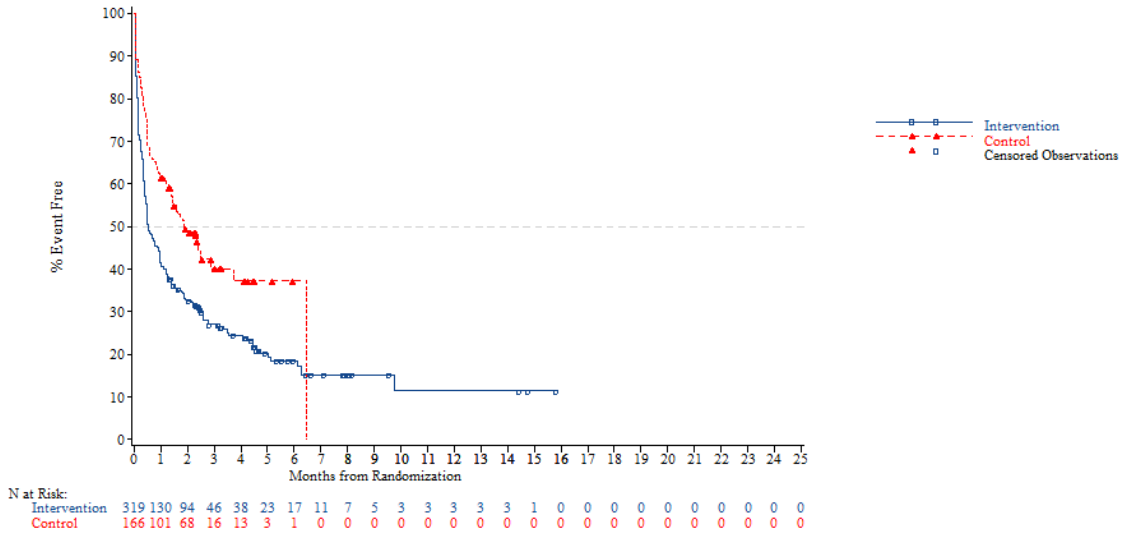
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

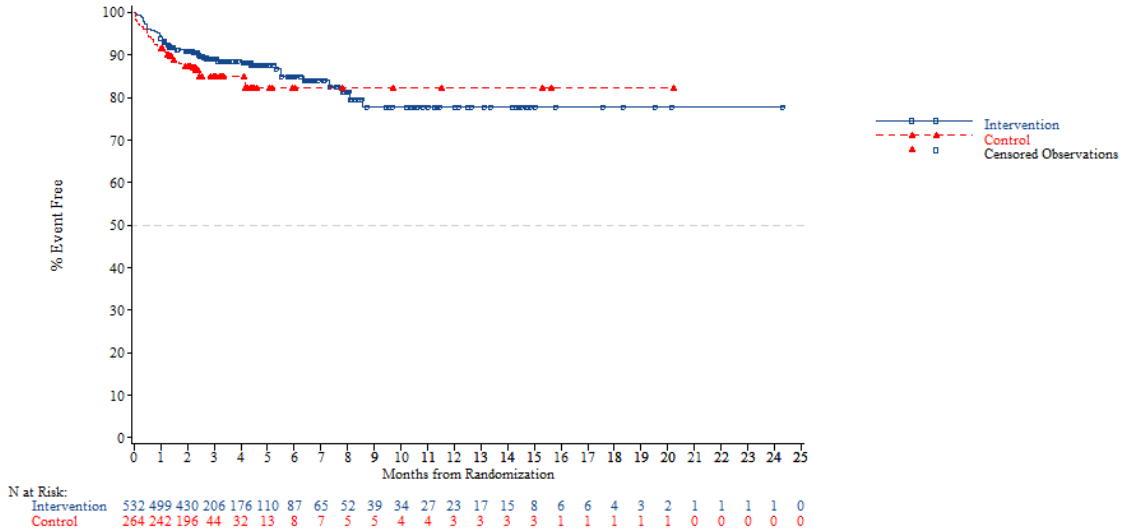


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

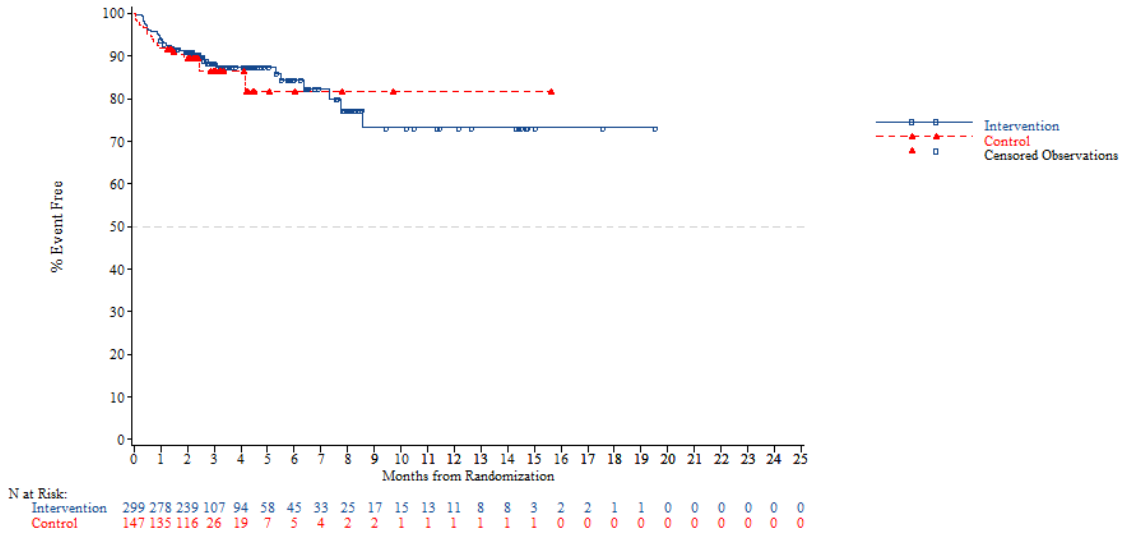
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade >=3)
Overall

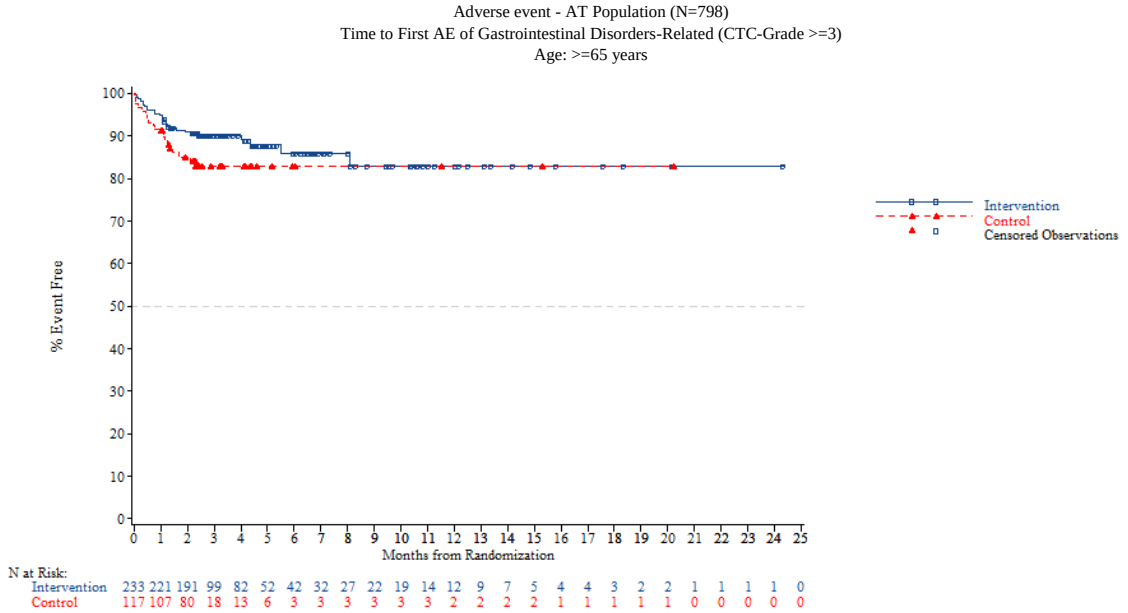



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



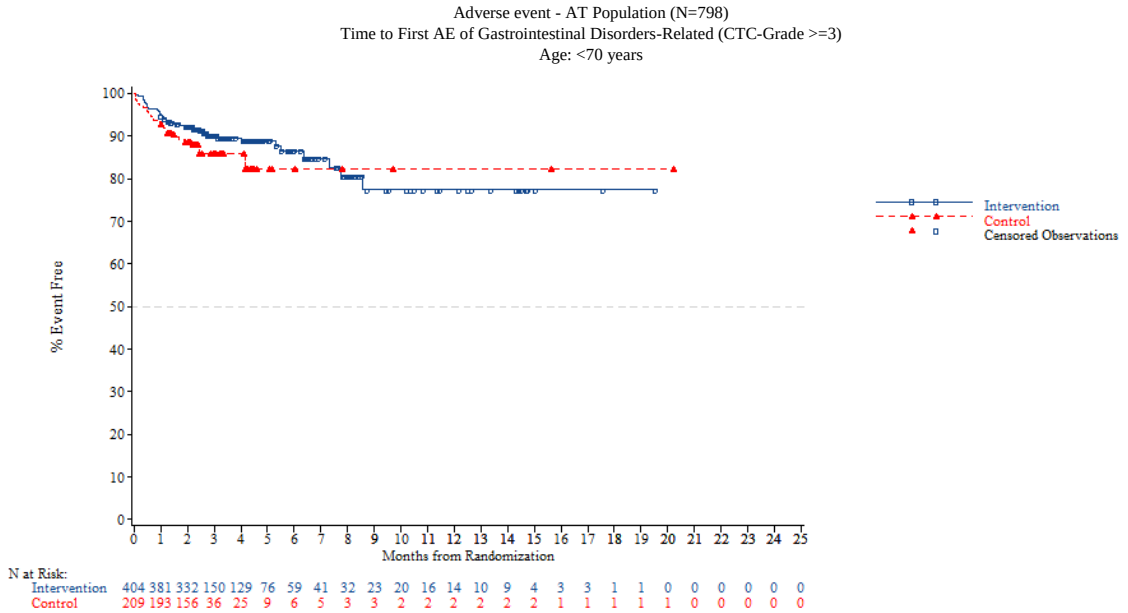
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade >=3)
Age: <65 years

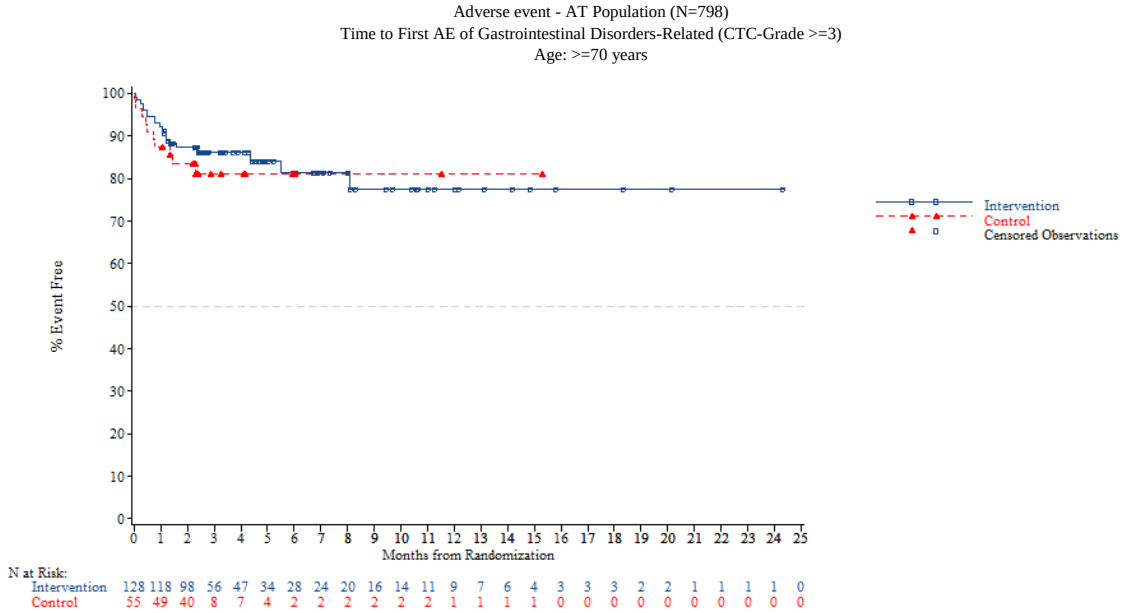





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

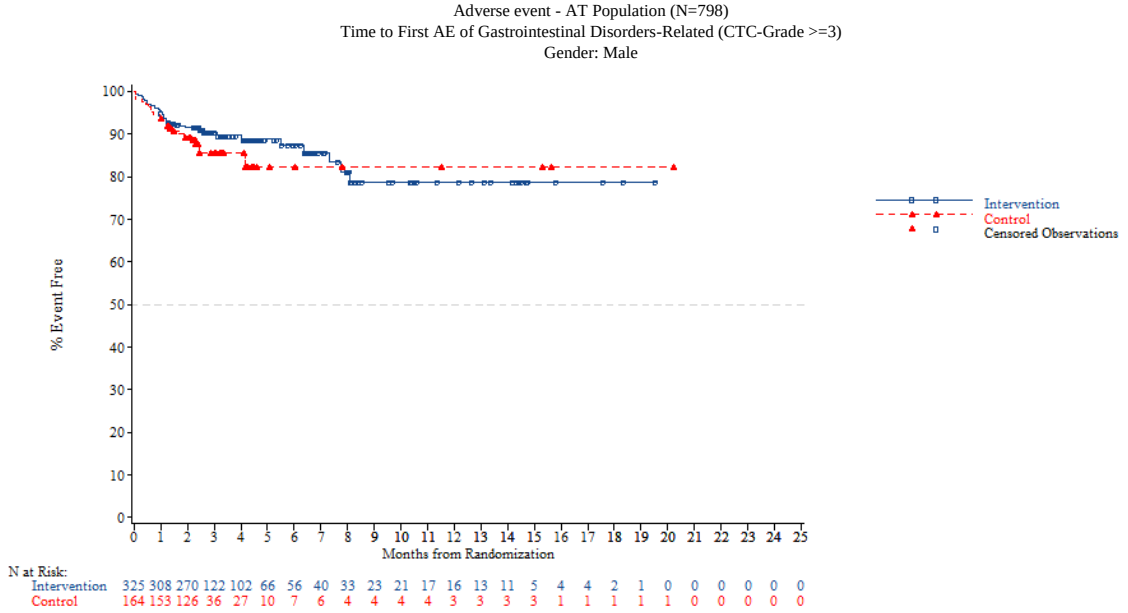


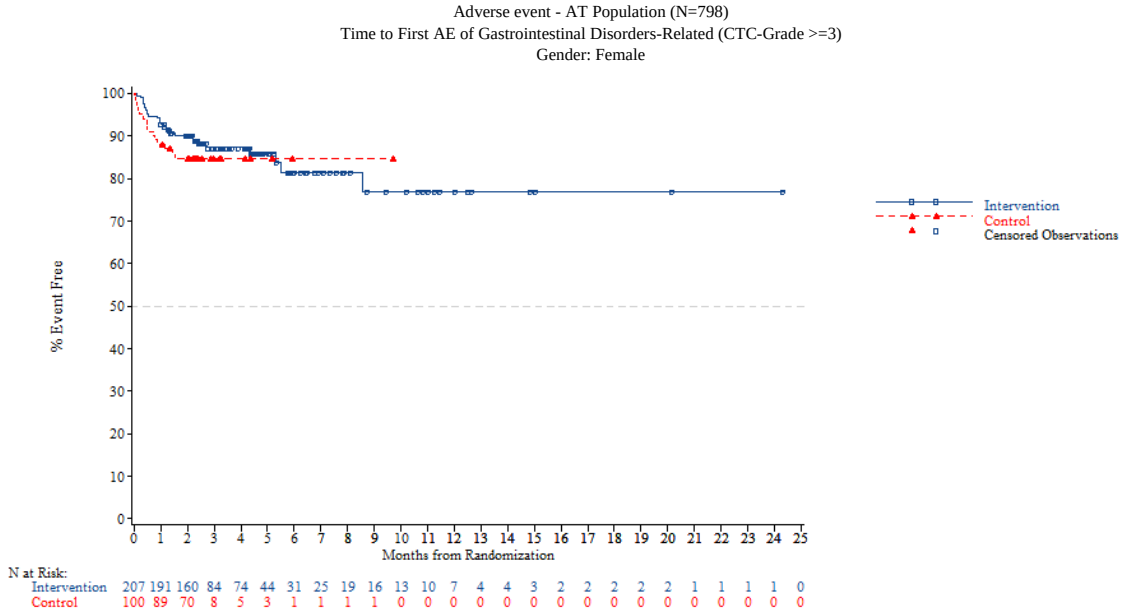





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

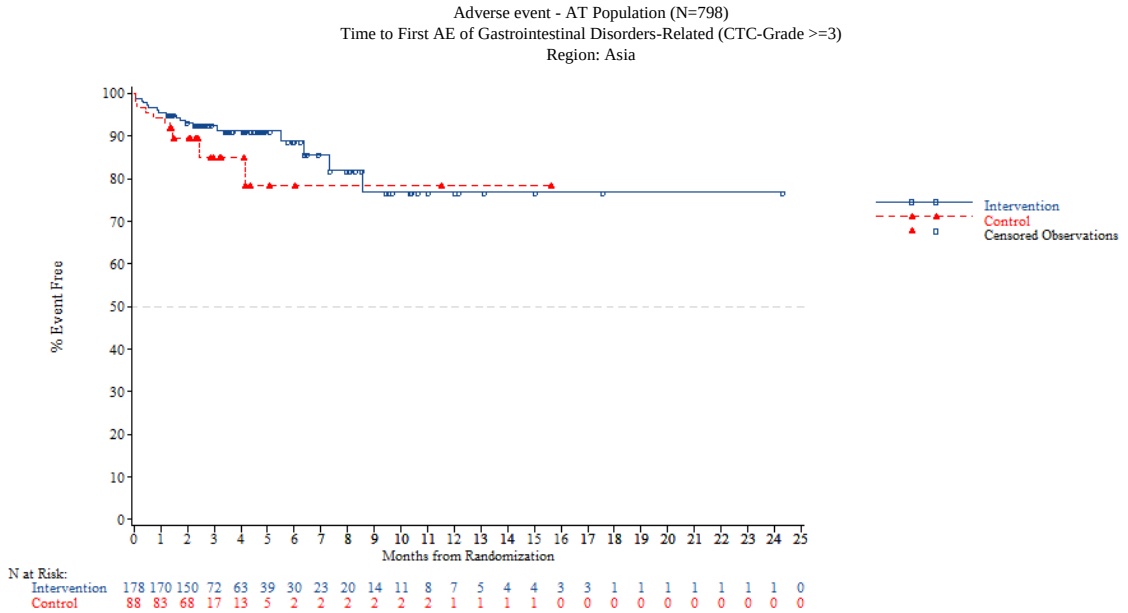




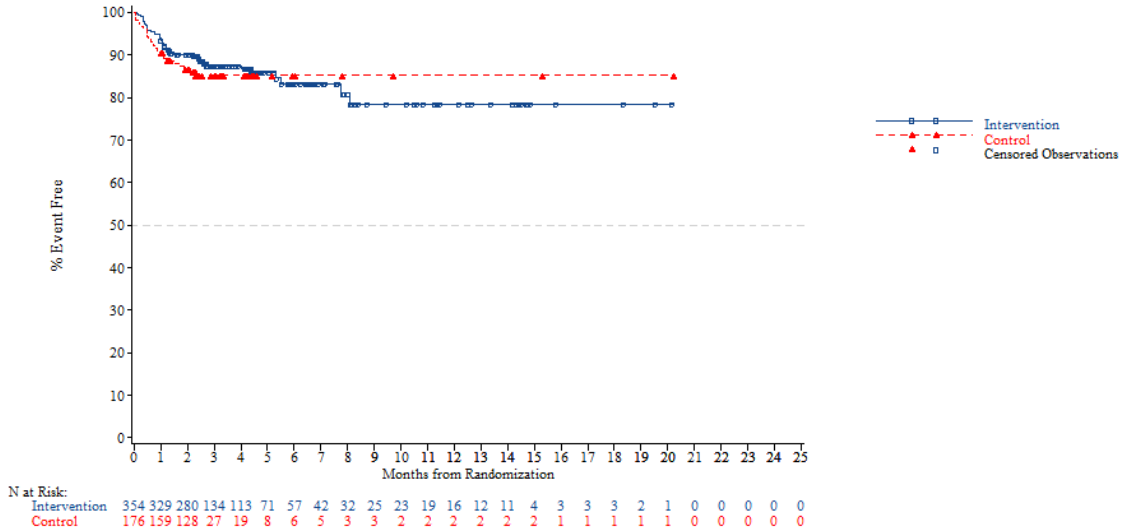



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





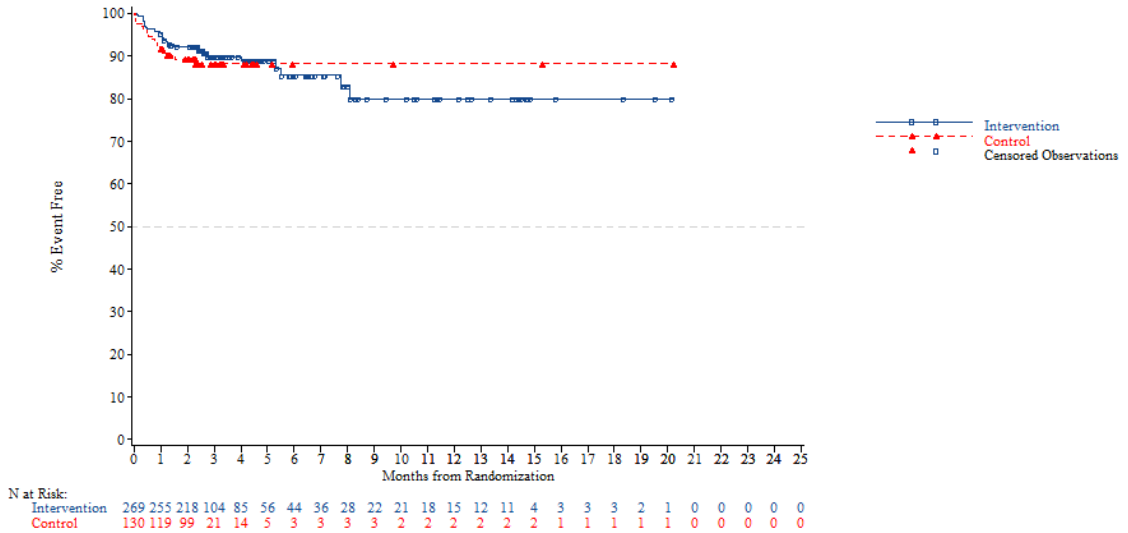
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade >=3)
Region: Western

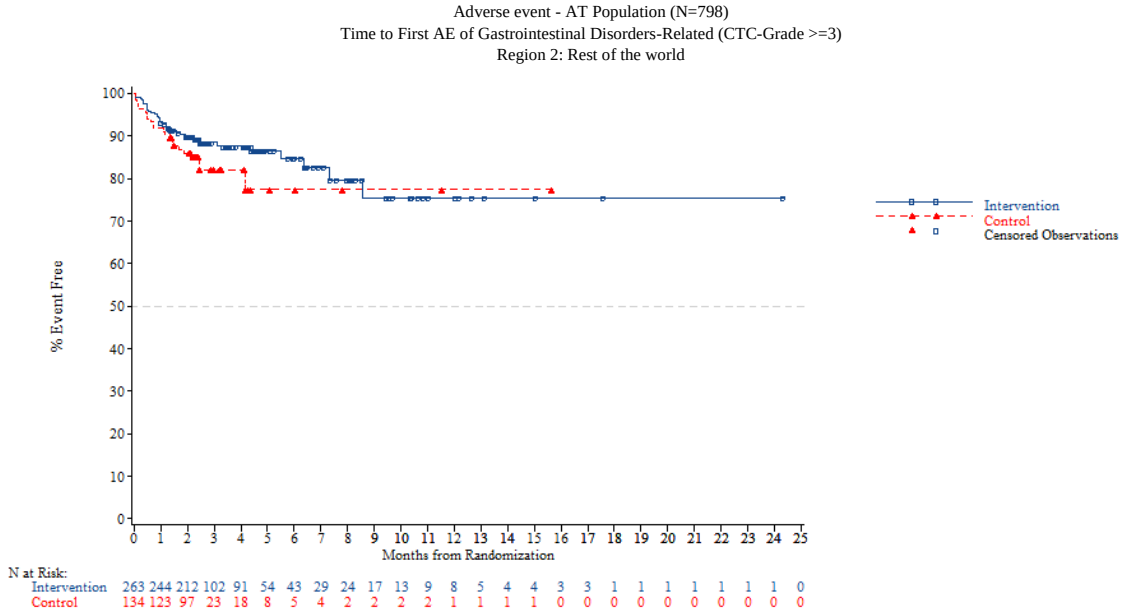



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



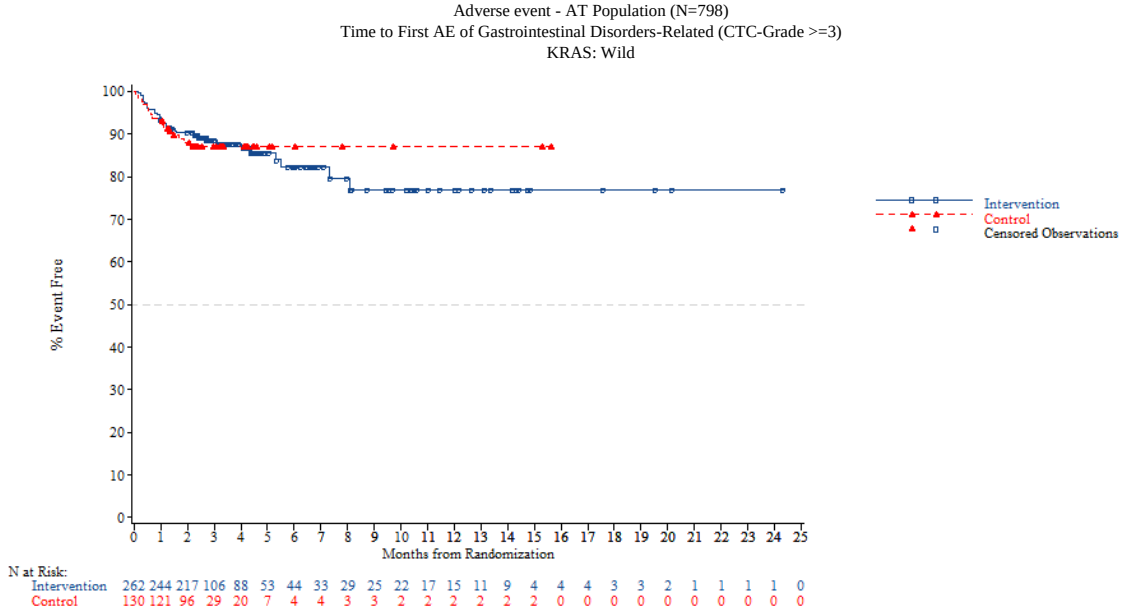
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade >=3)
Region 2: Europe



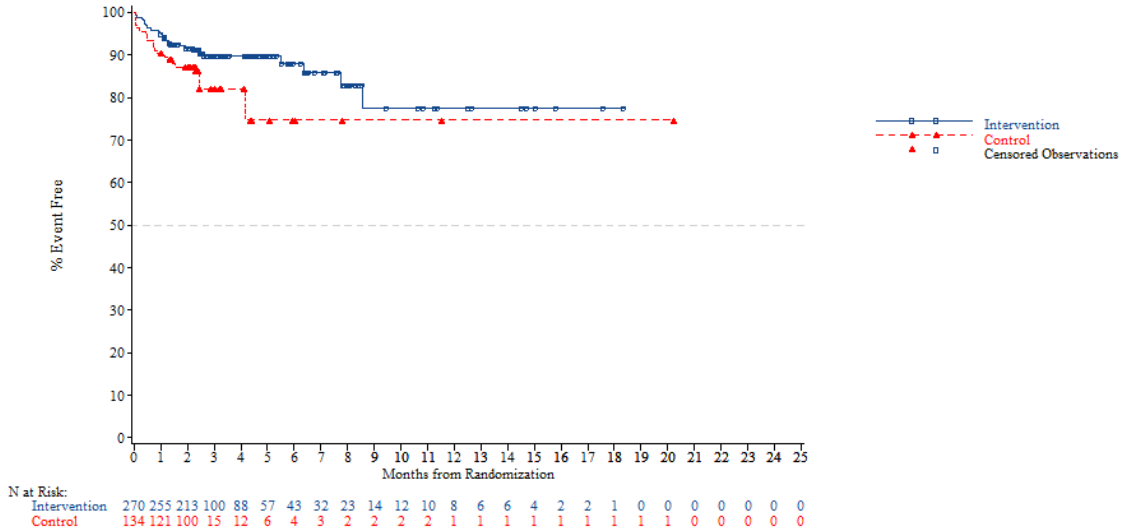



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





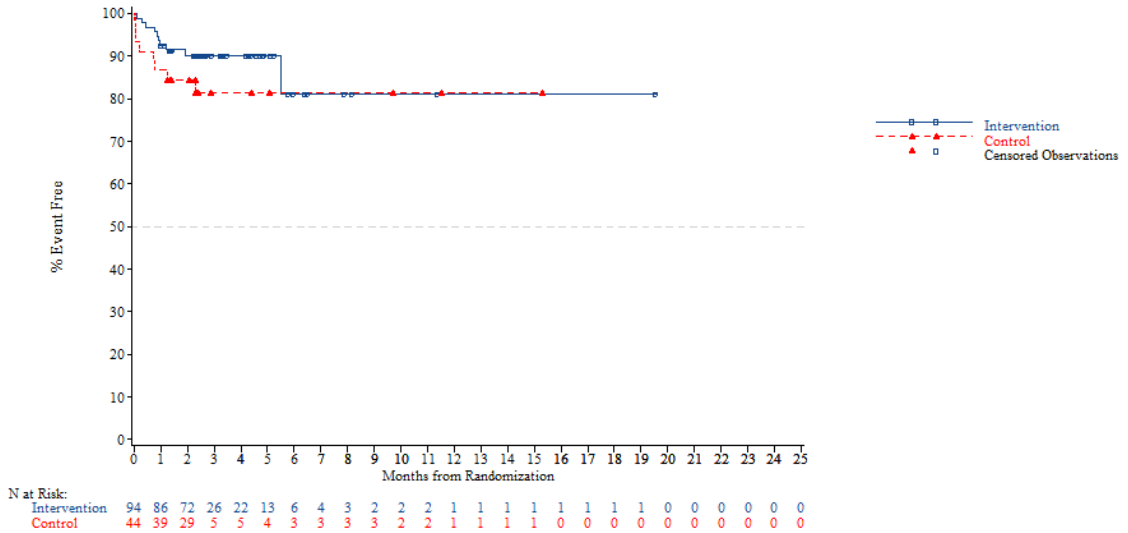
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade >=3)
KRAS: Mutant

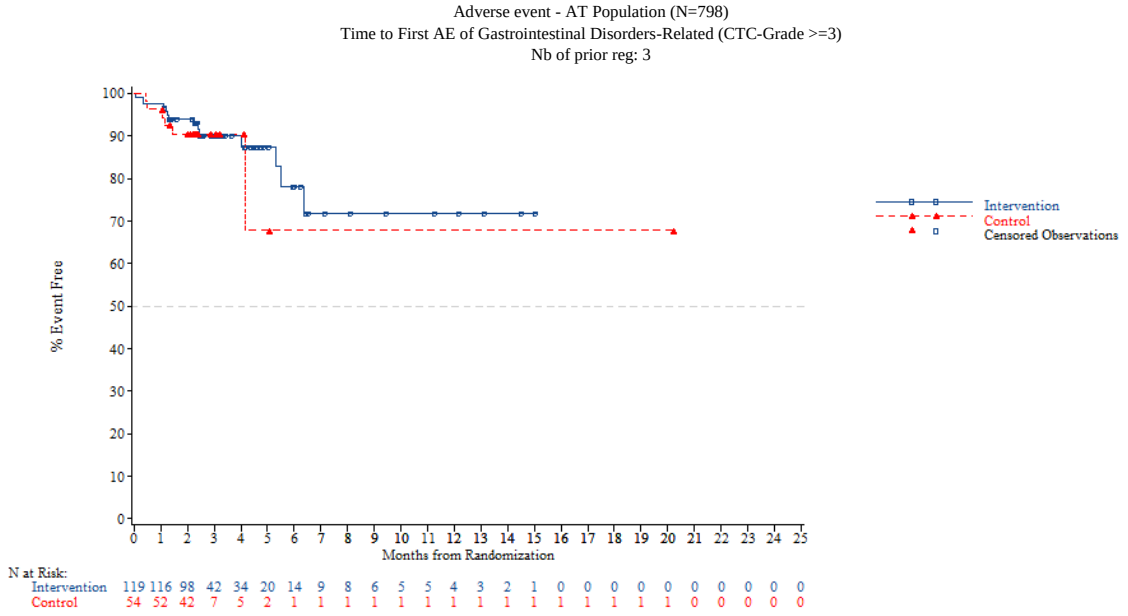



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



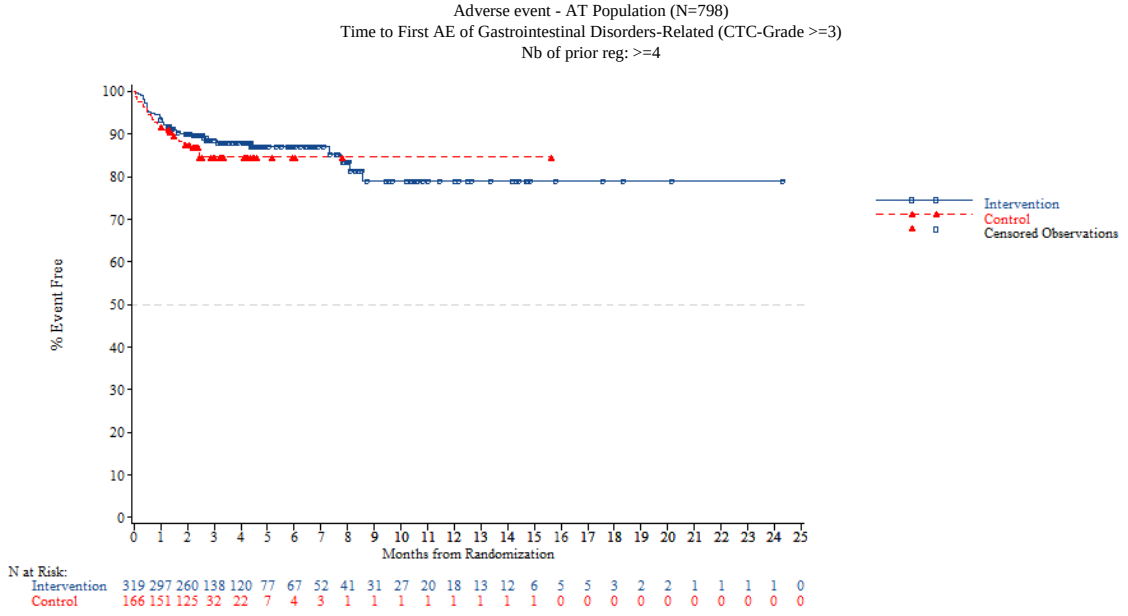
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade >=3)
Nb of prior reg: 2



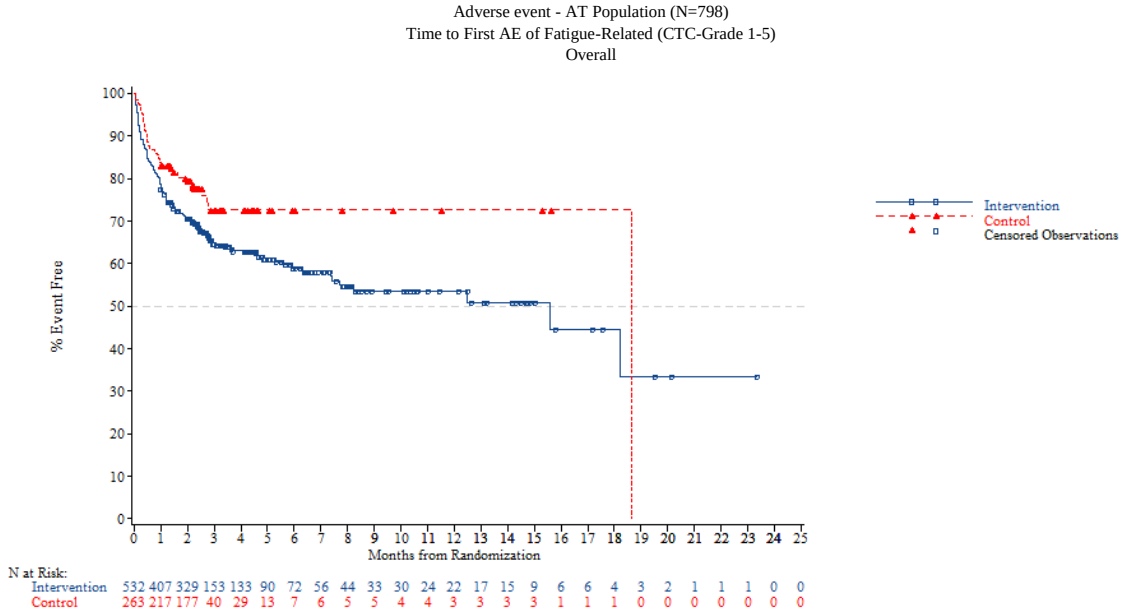



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



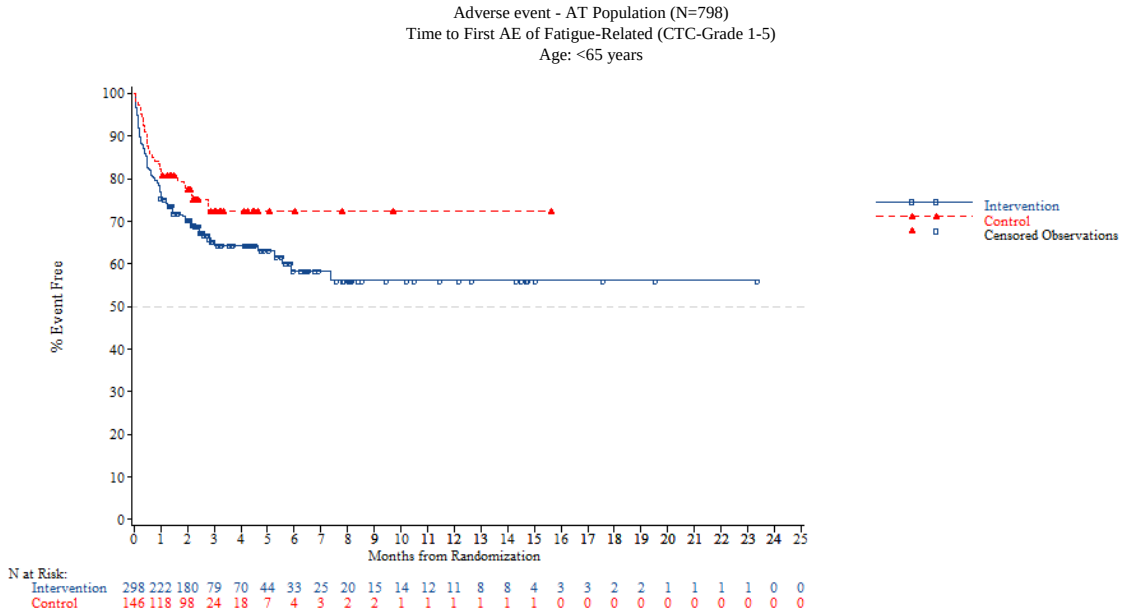



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

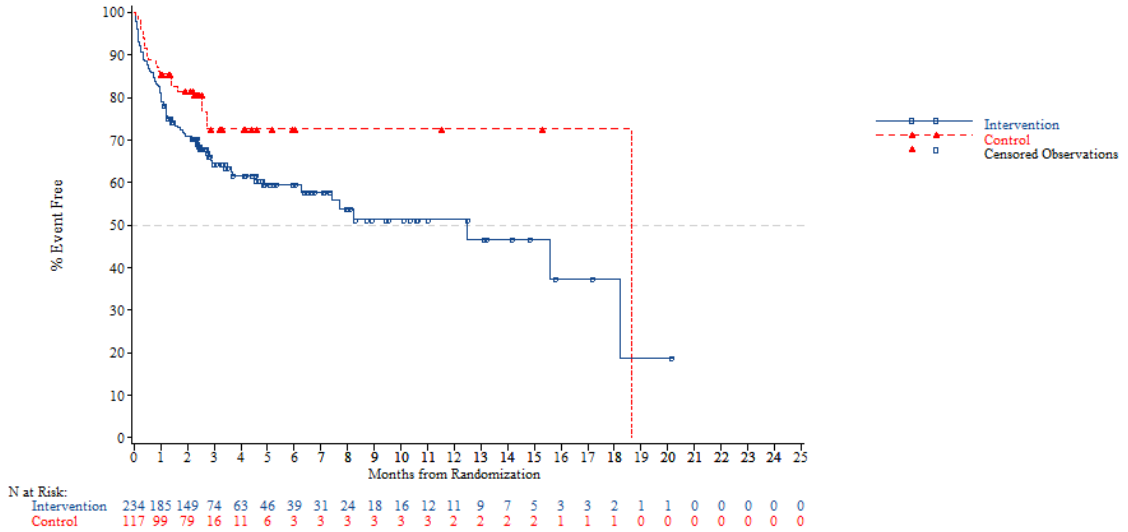



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





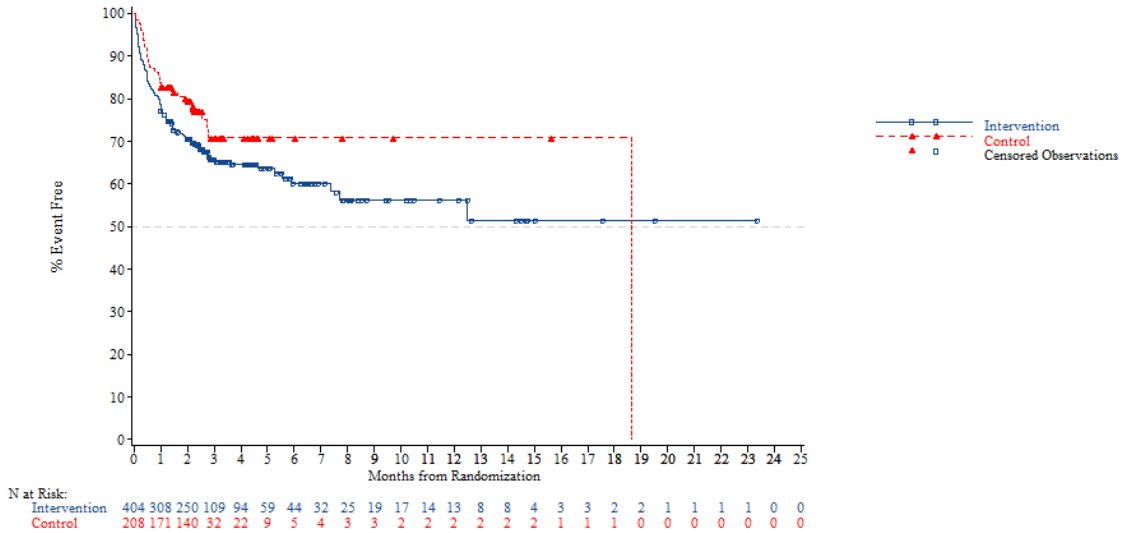
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: >=65 years



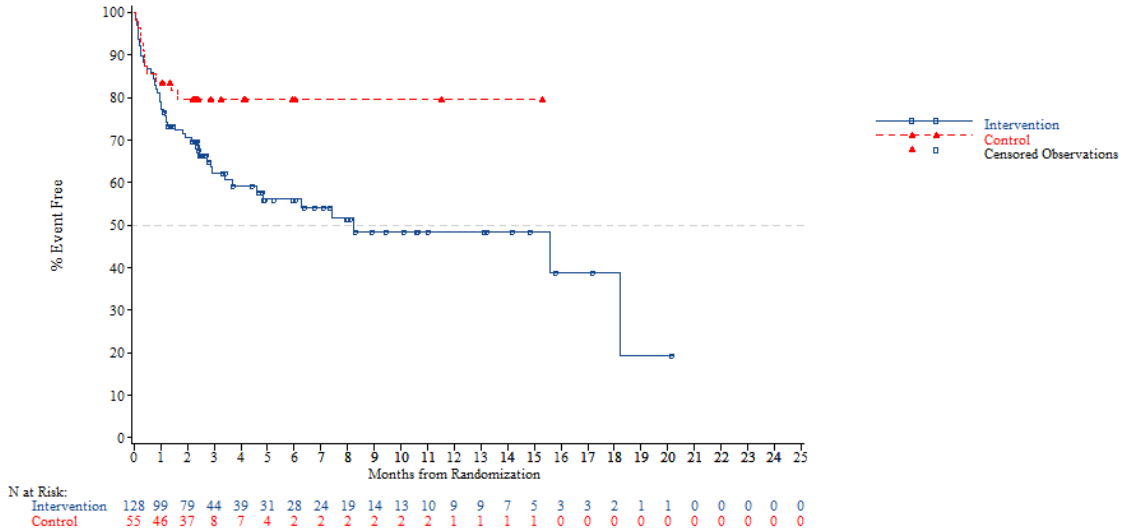

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: <70 years



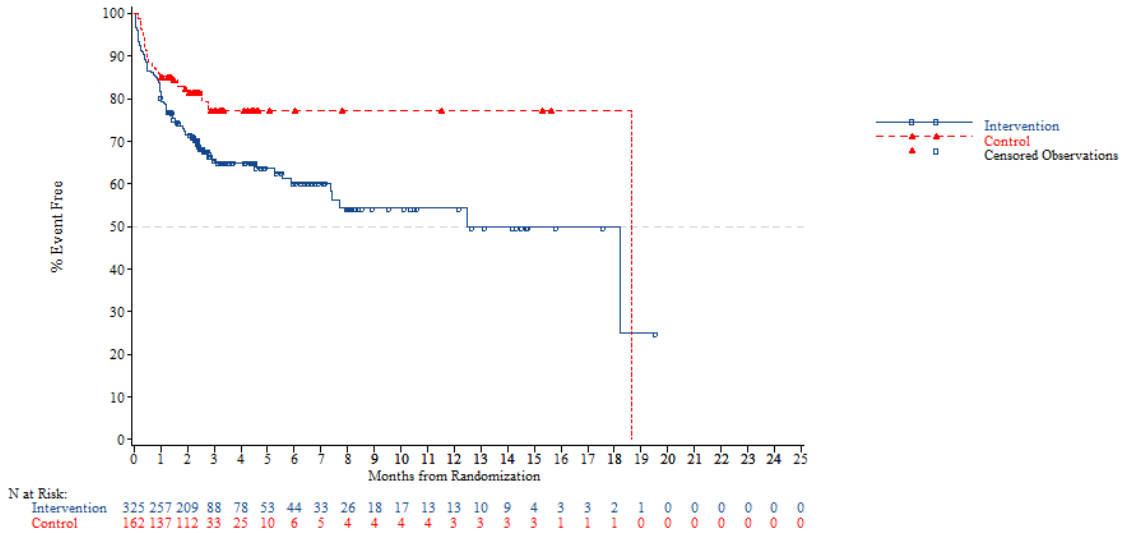
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: >=70 years

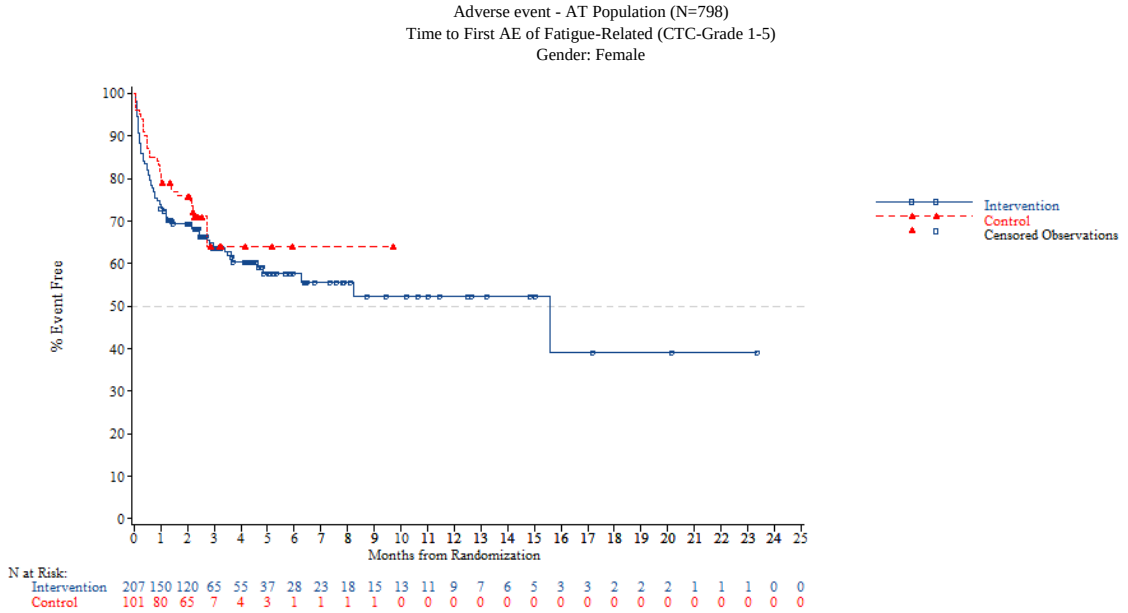



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



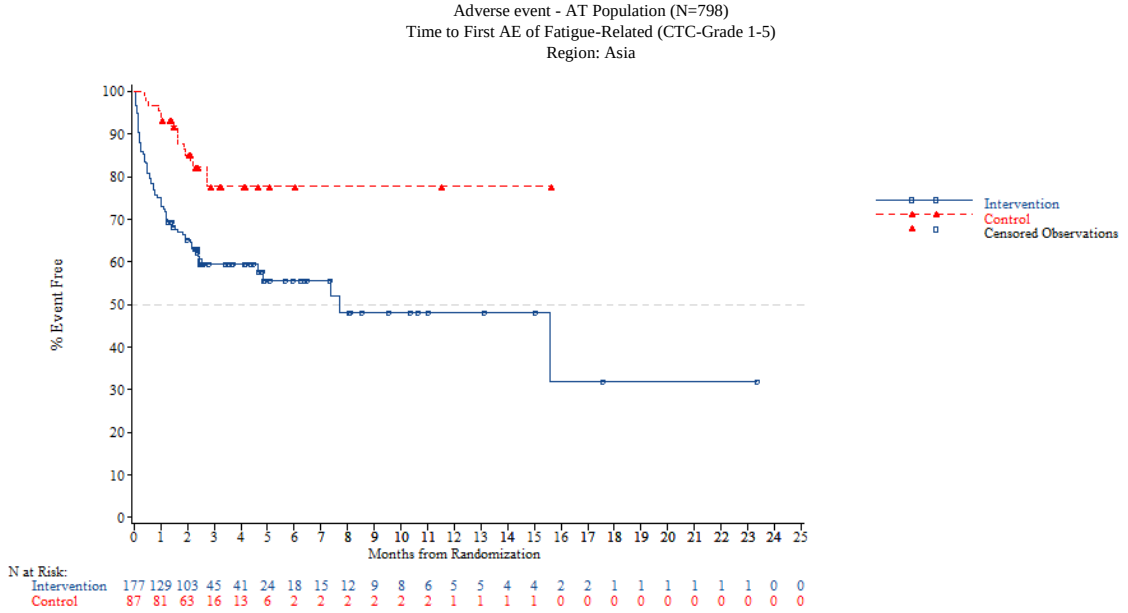
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-5)
Gender: Male

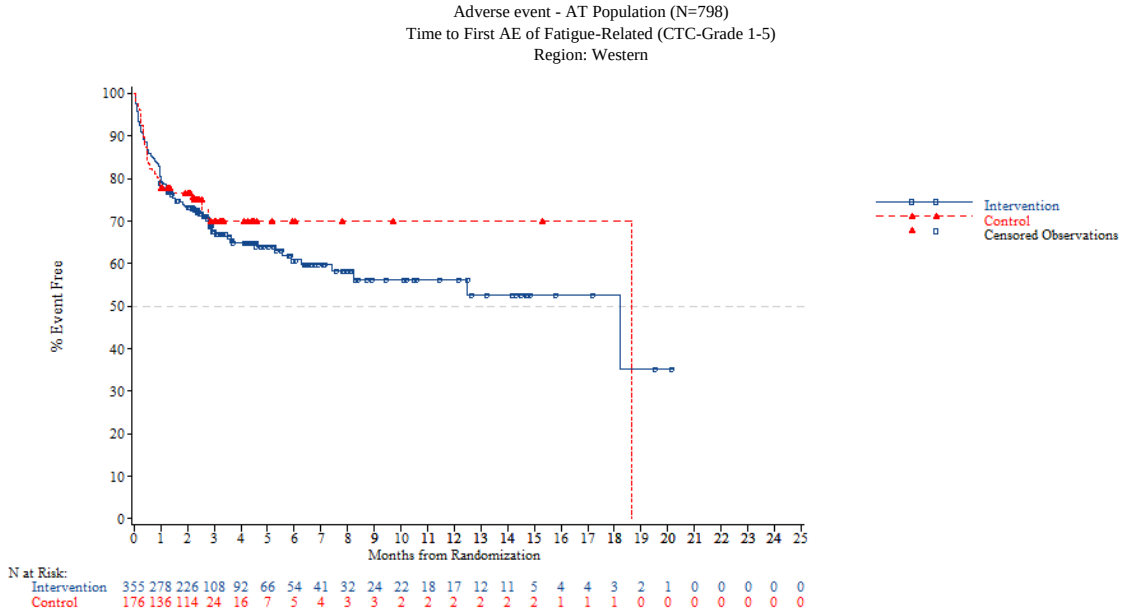





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

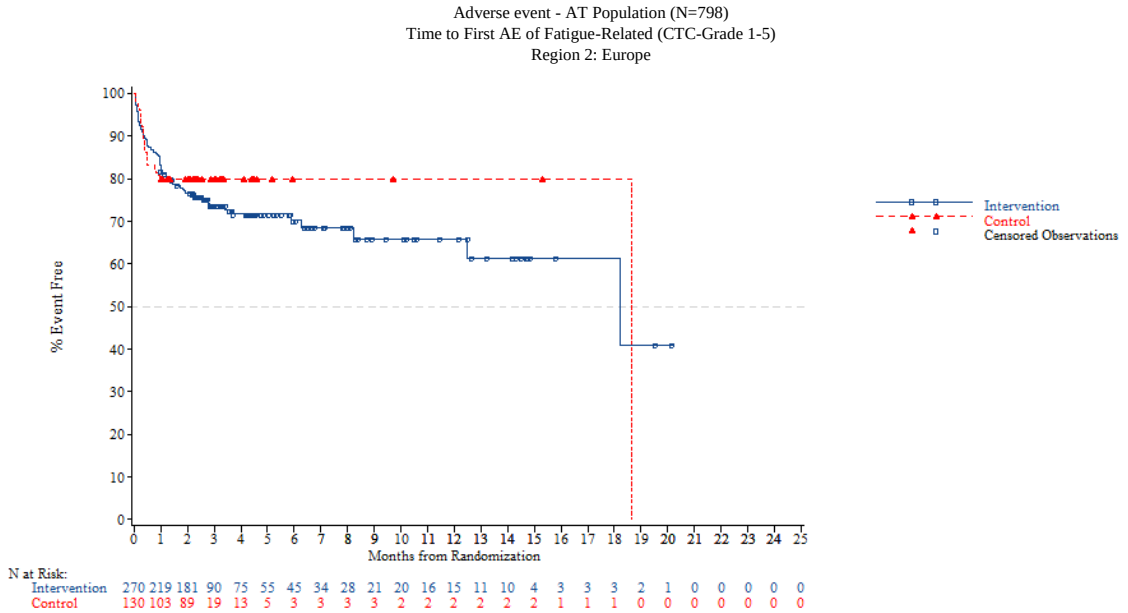




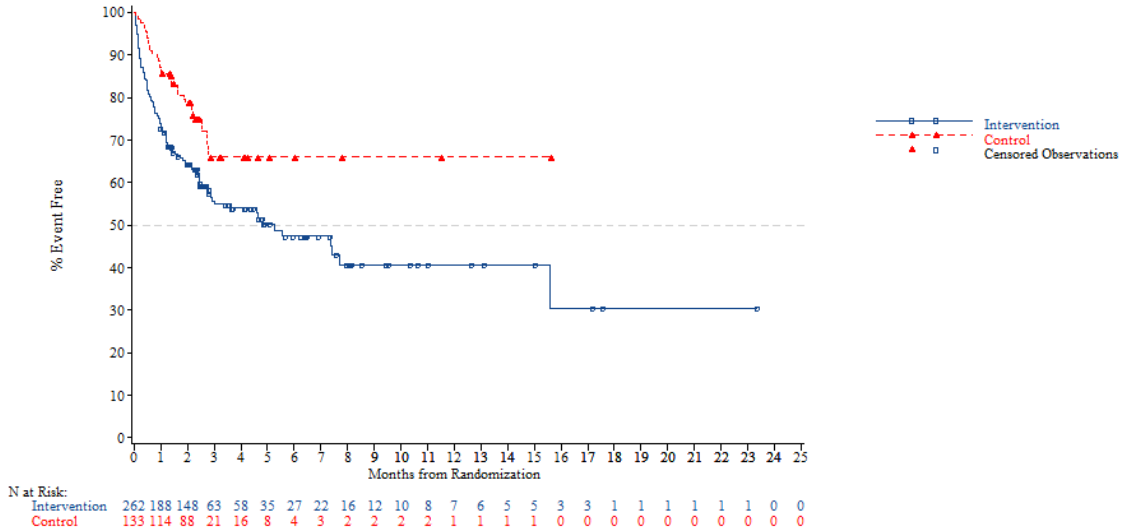



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





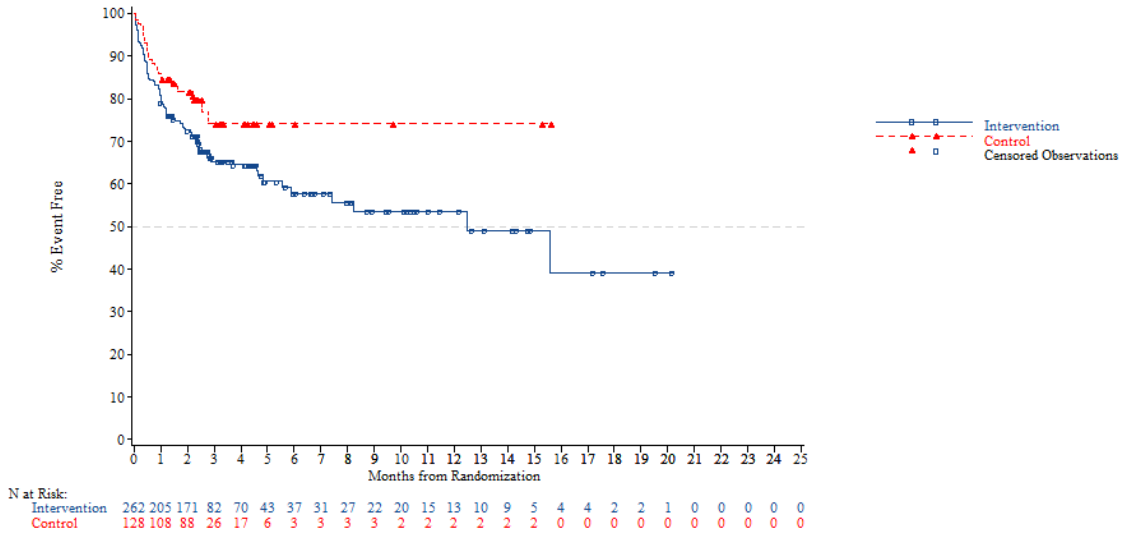
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-5)
Region 2: Rest of the world



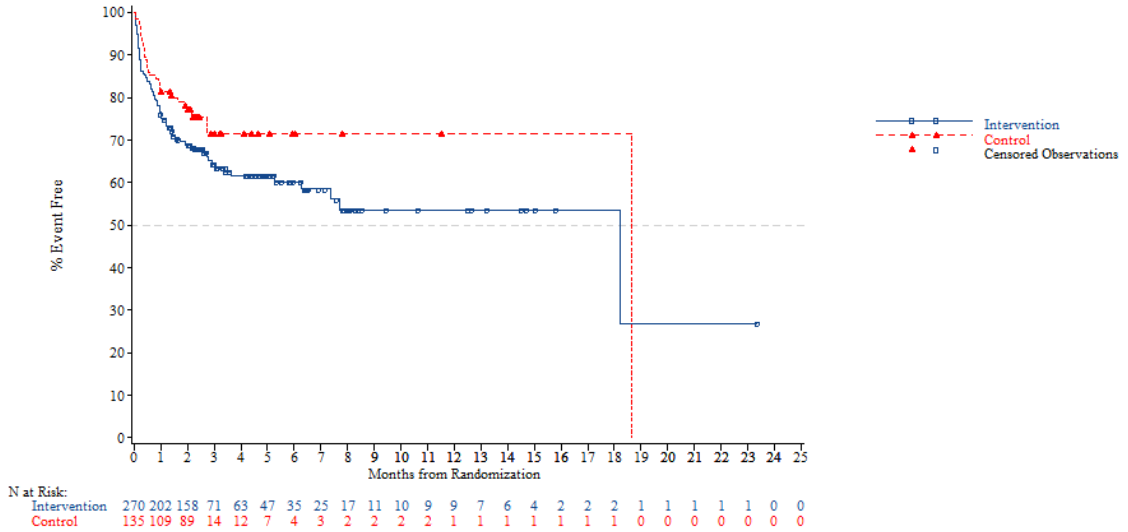

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-5)
KRAS: Wild



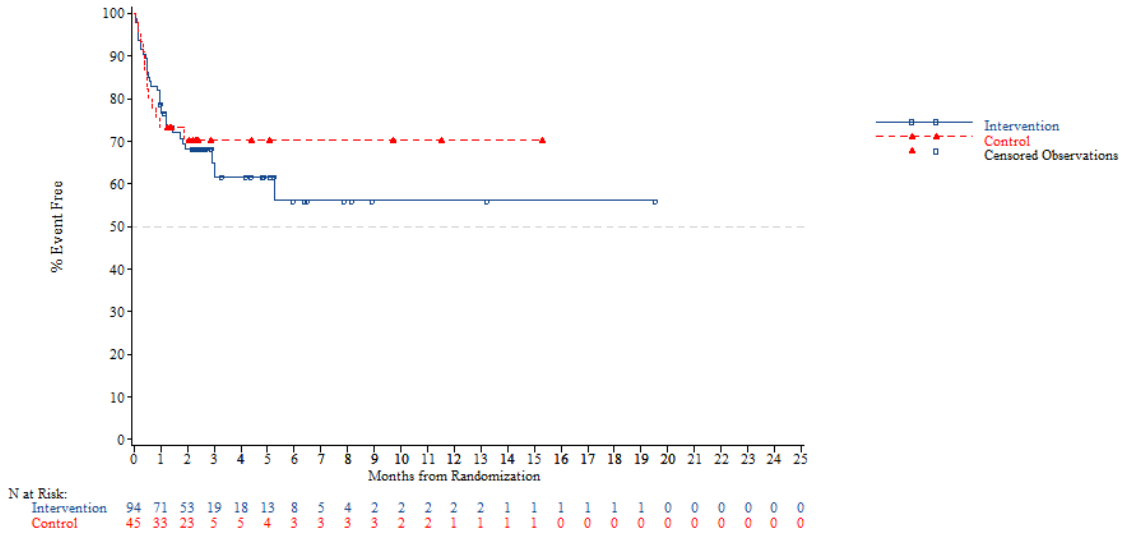
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-5)
KRAS: Mutant

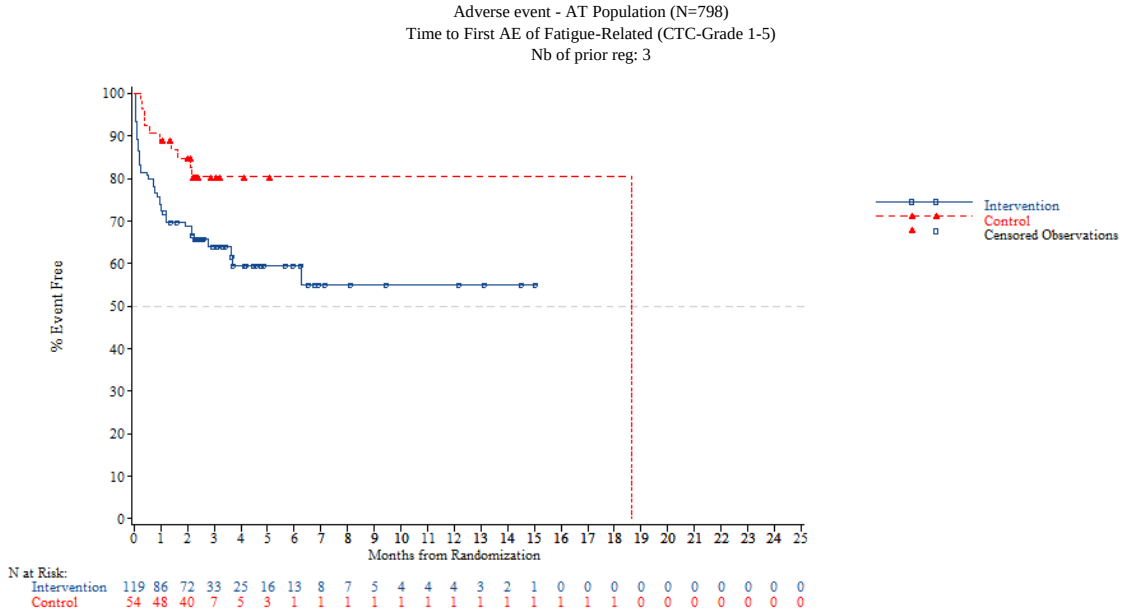



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



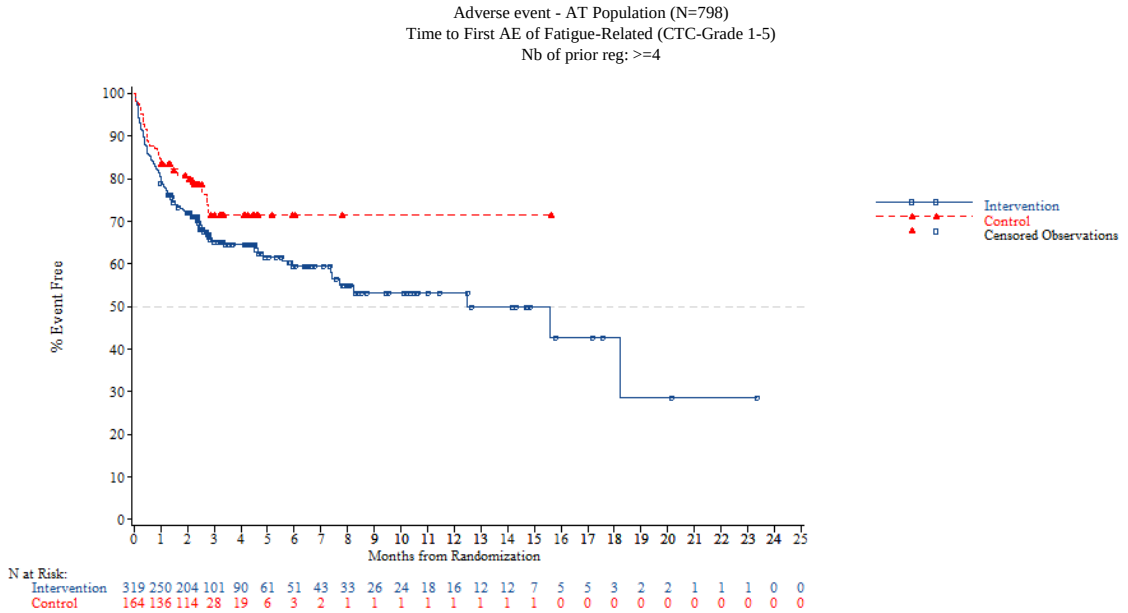
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-5)
Nb of prior reg: 2



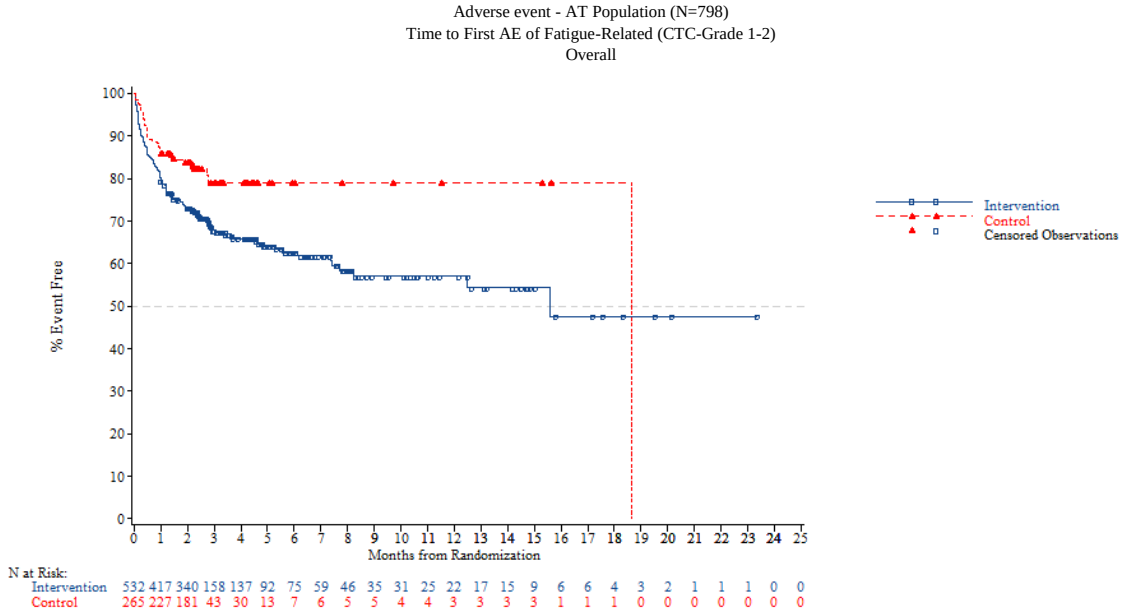



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



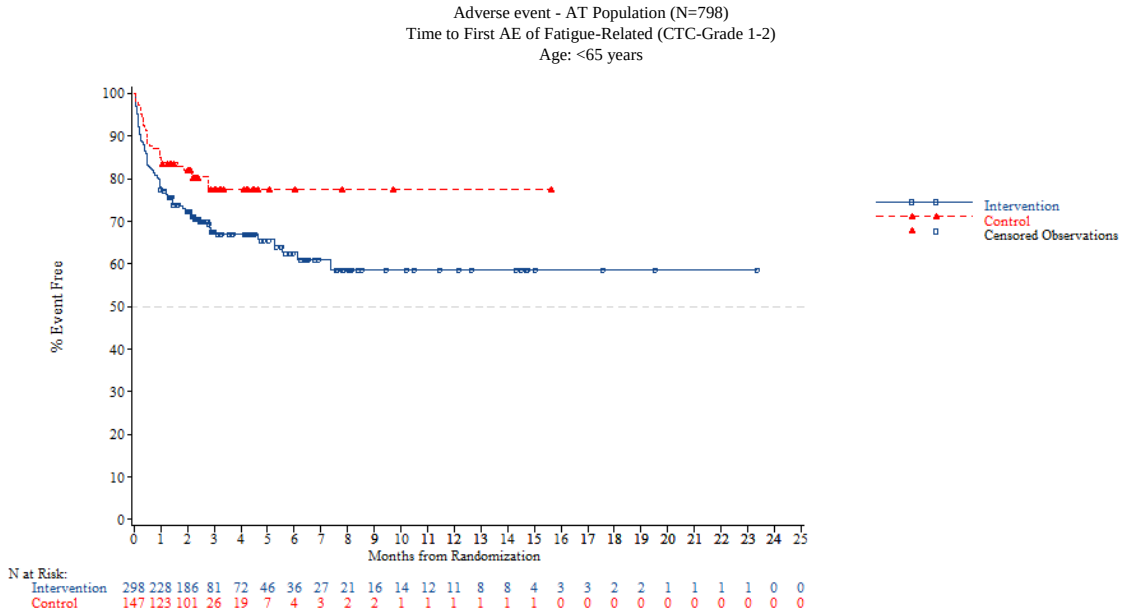



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

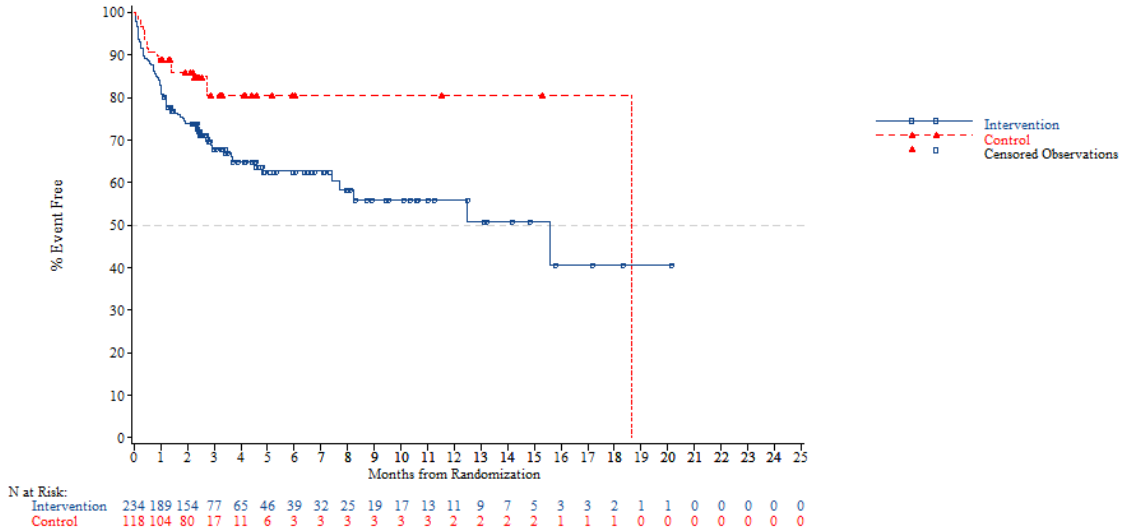



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





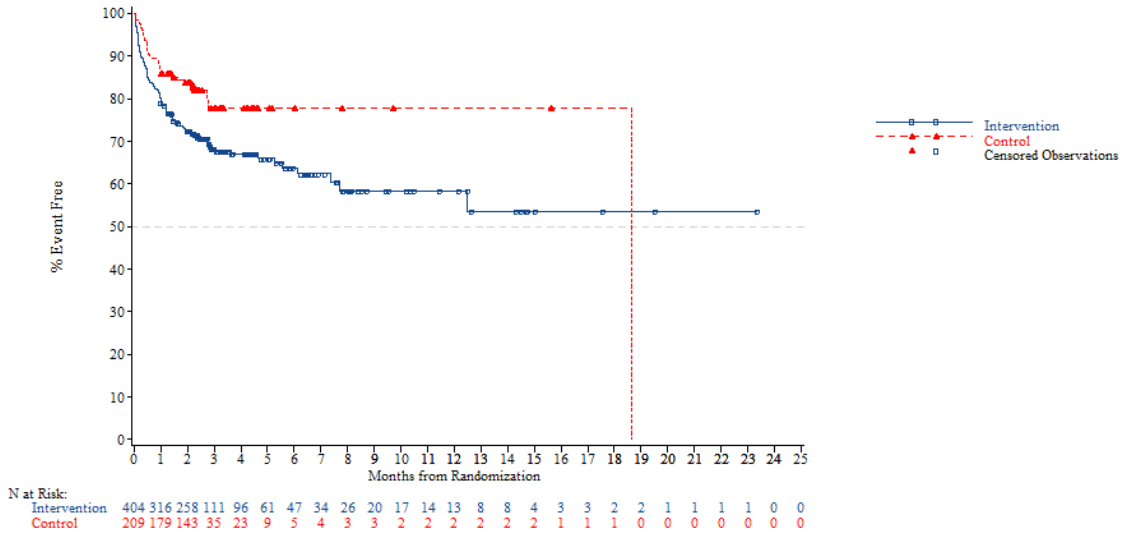
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: >=65 years

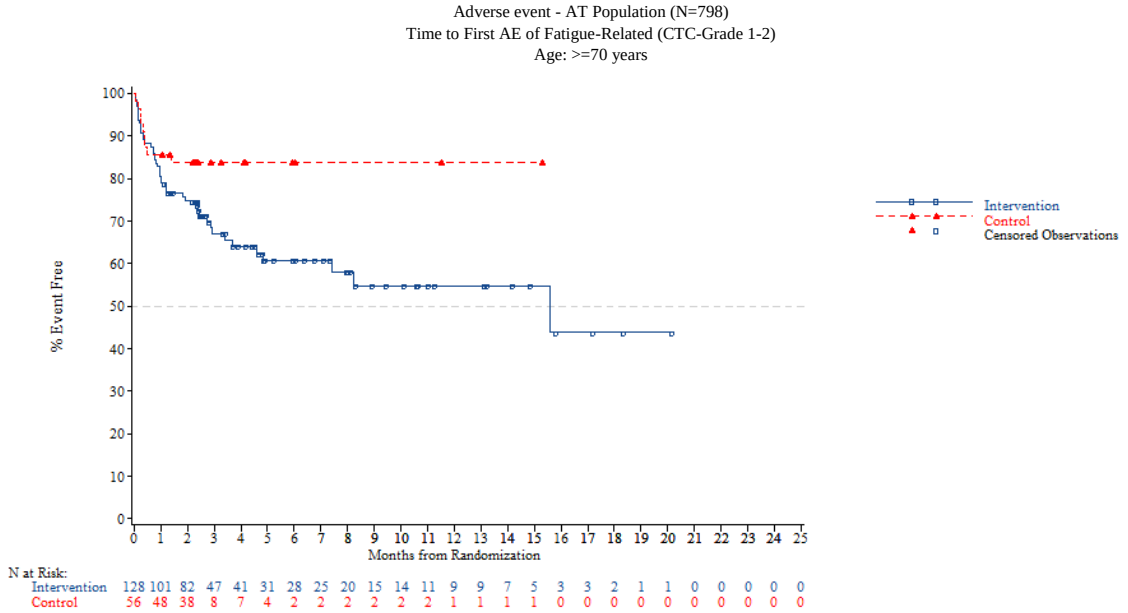



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



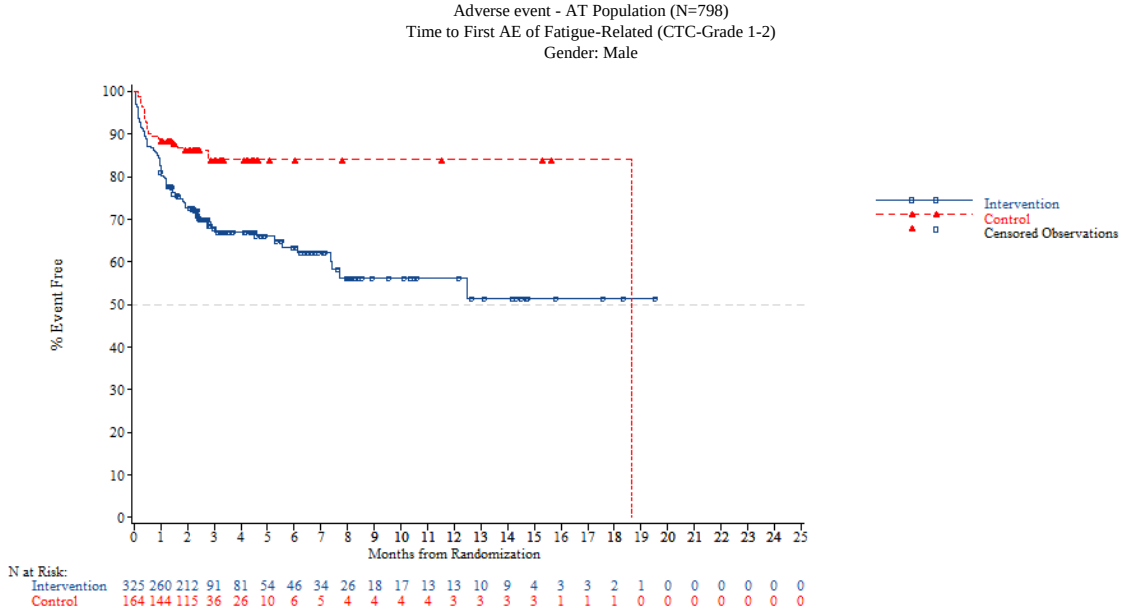
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: <70 years



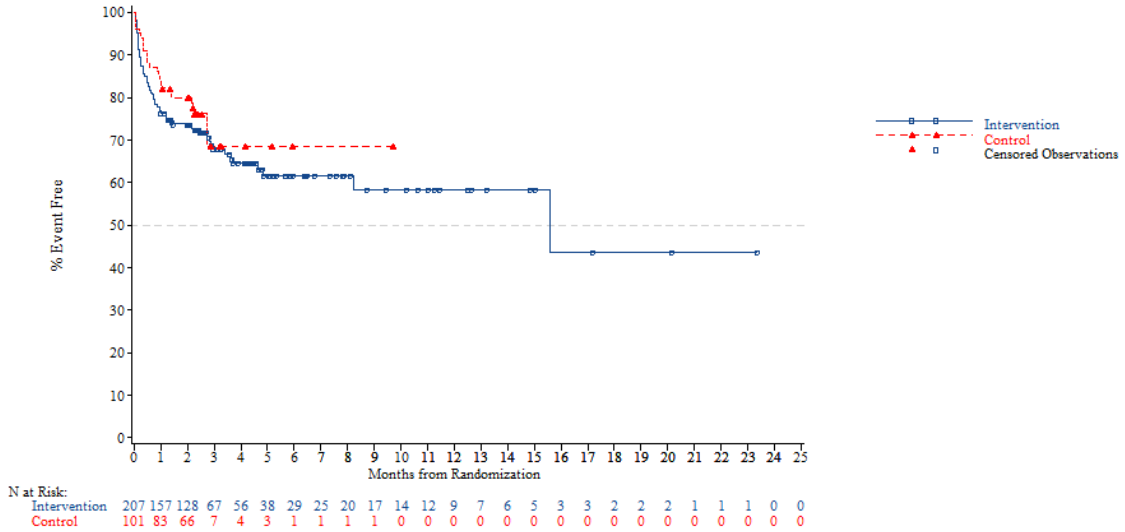



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





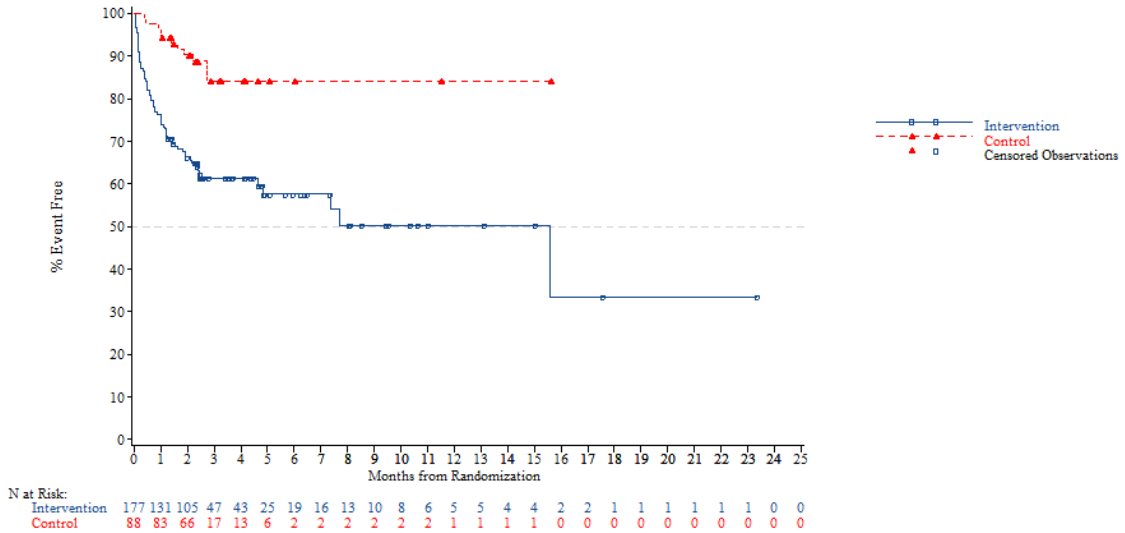
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-2)
Gender: Female

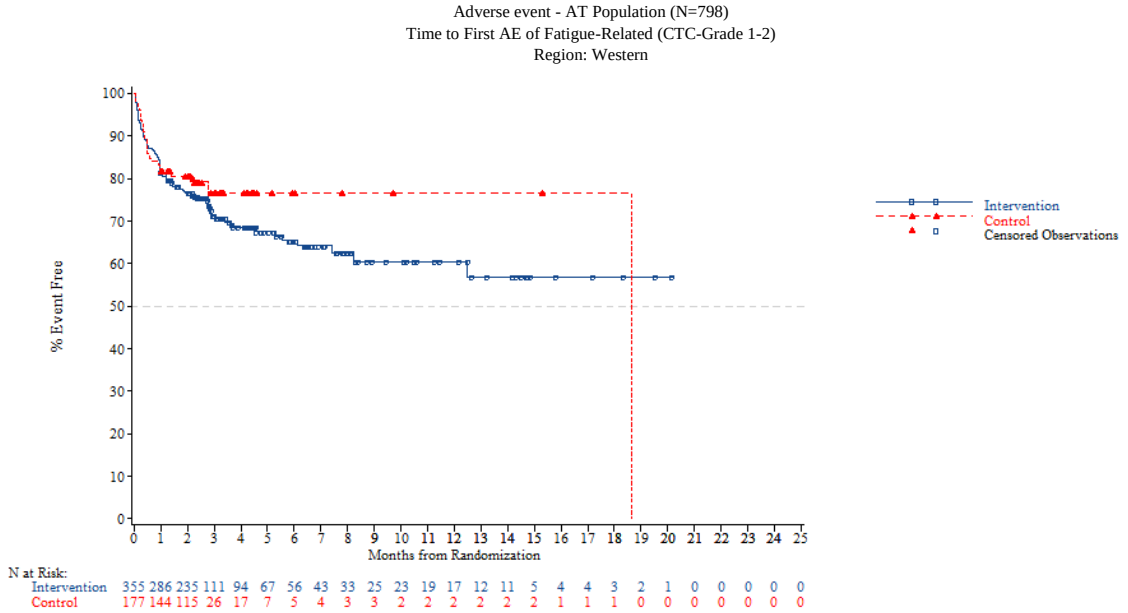



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



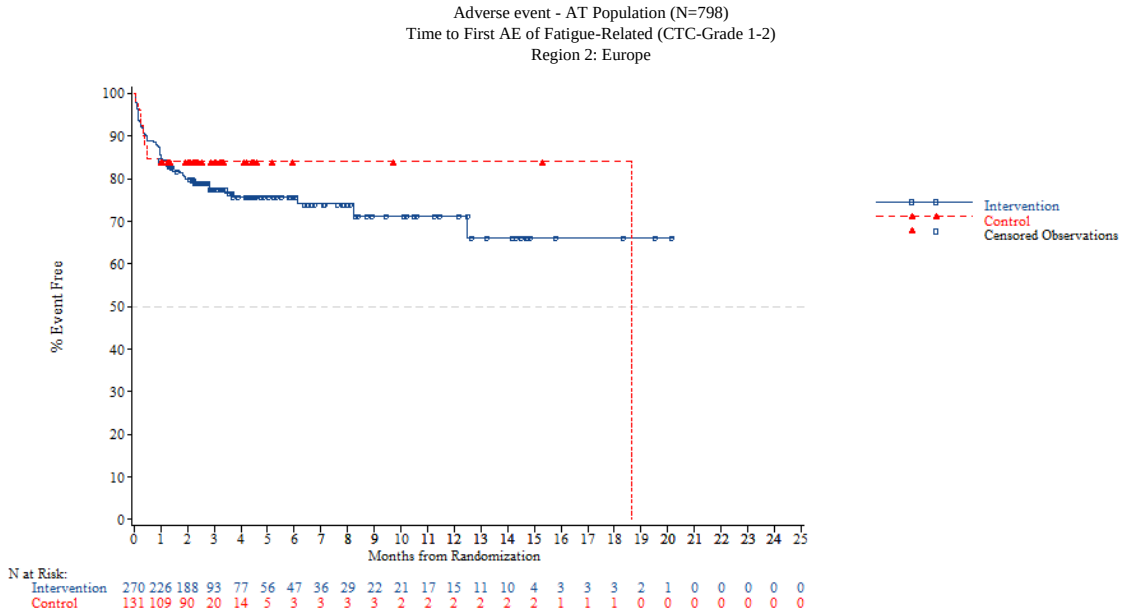
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-2)
Region: Asia



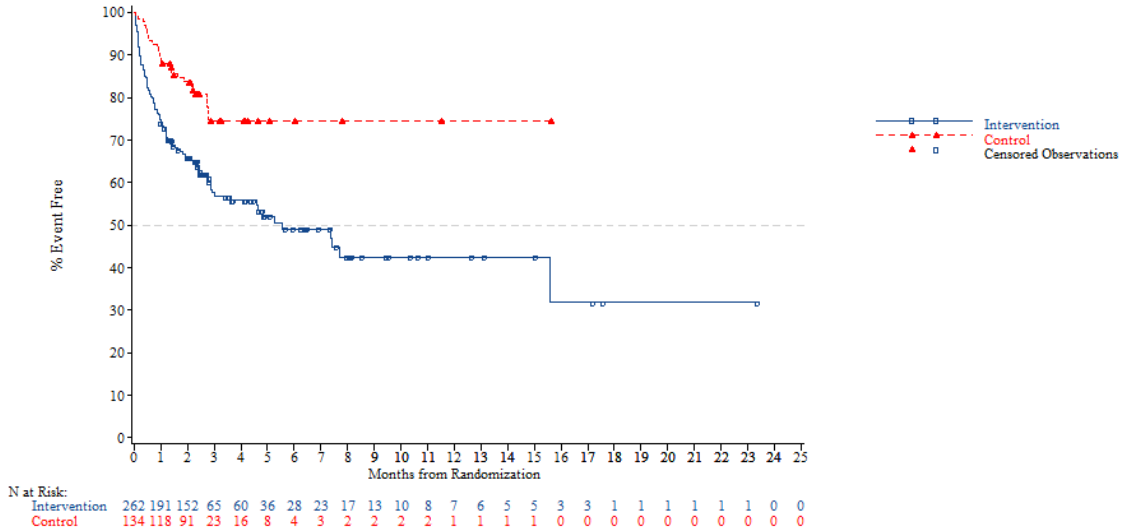



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





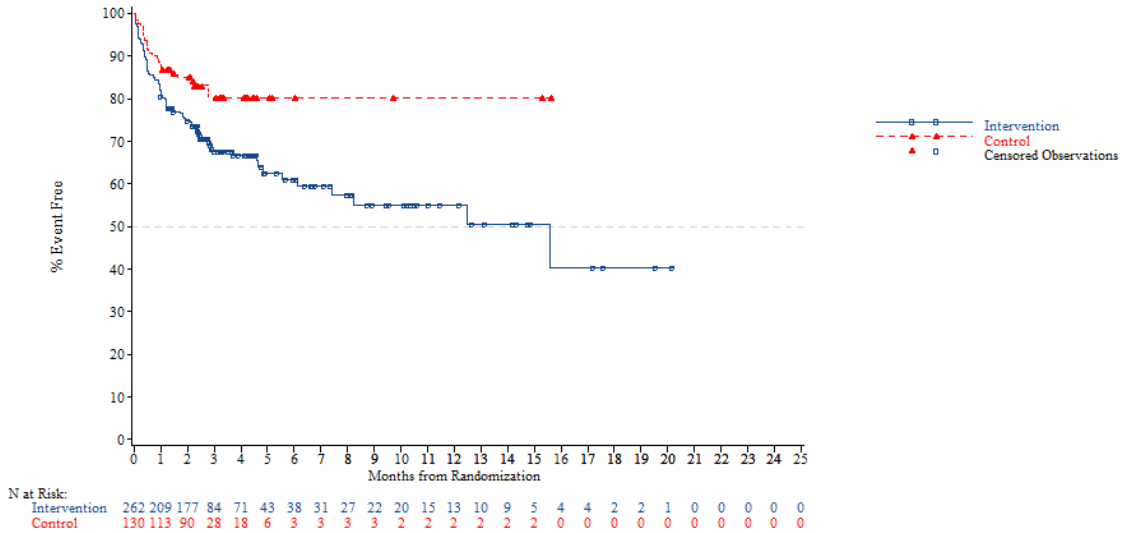
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-2)
Region 2: Rest of the world



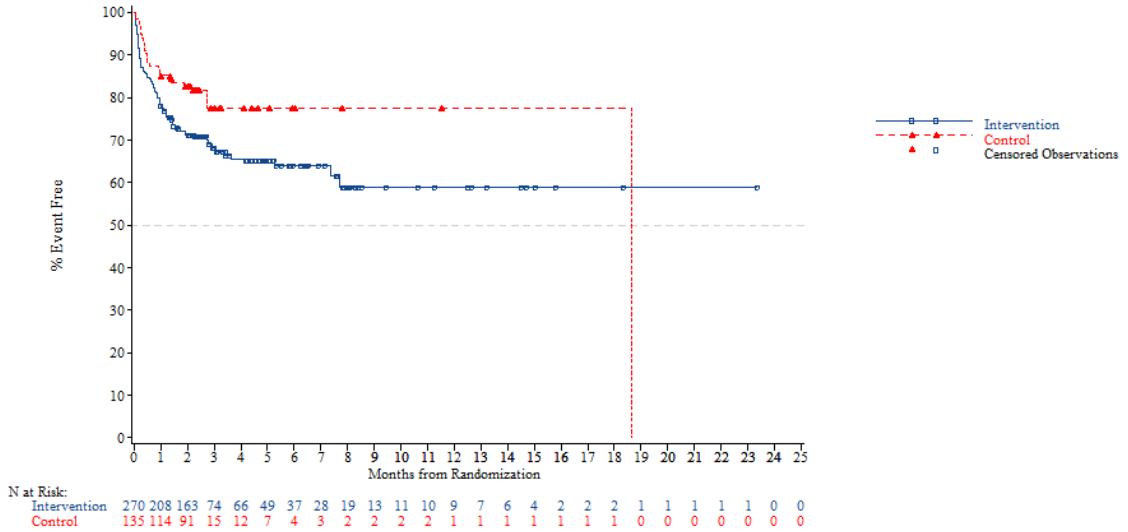

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-2)
KRAS: Wild



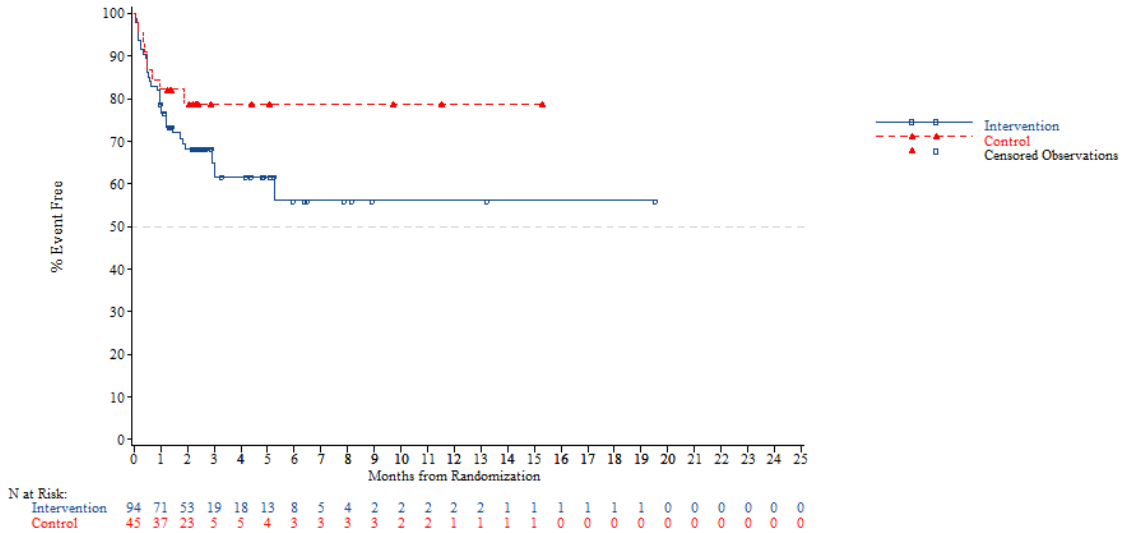
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-2)
KRAS: Mutant

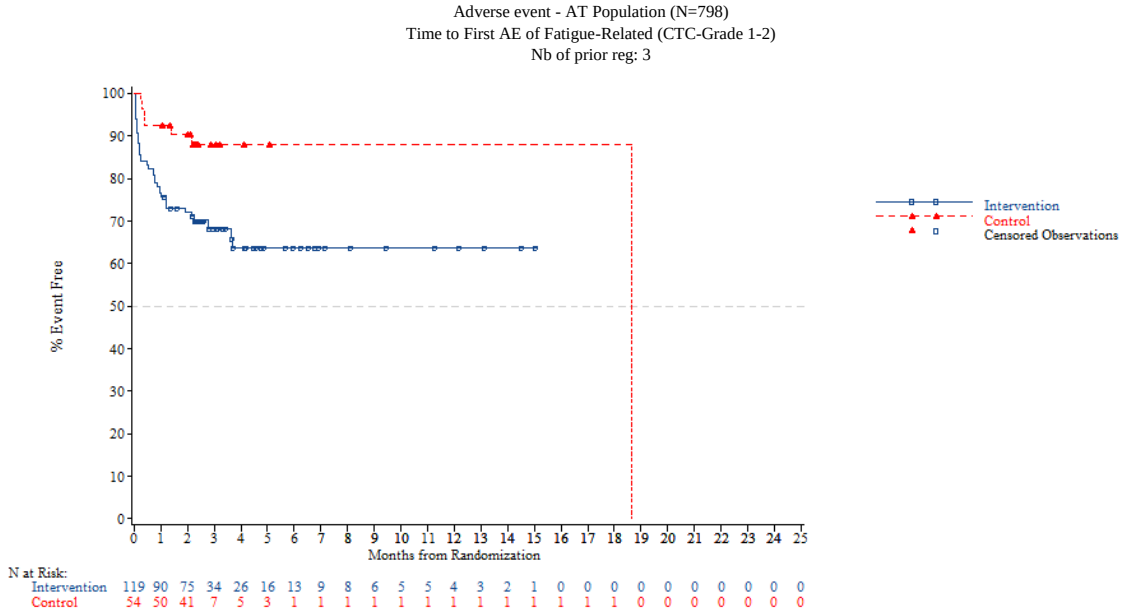



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



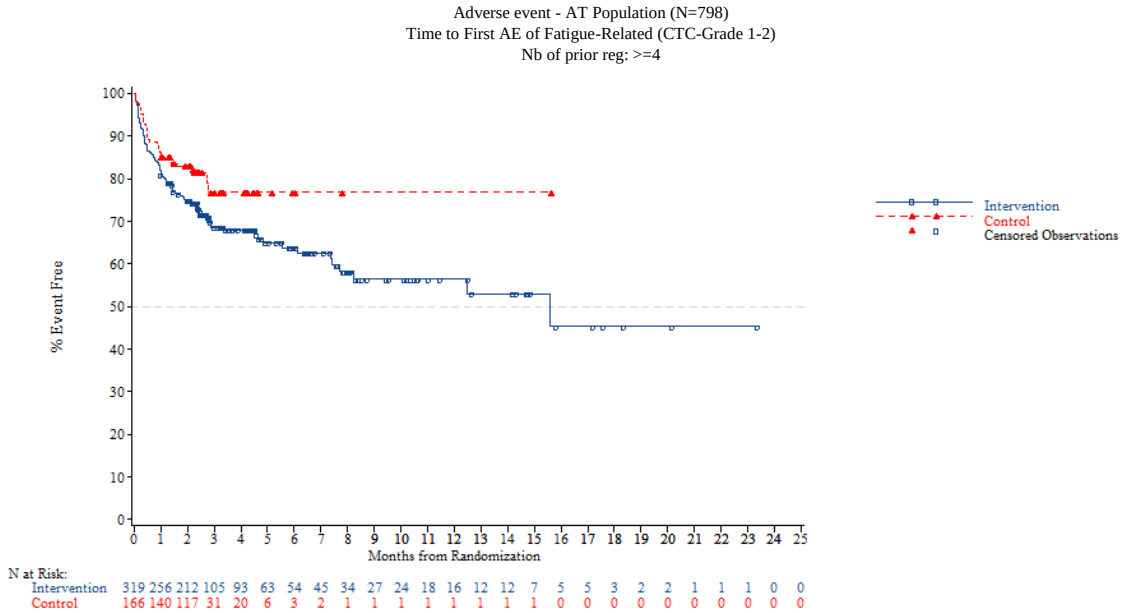
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-2)
Nb of prior reg: 2



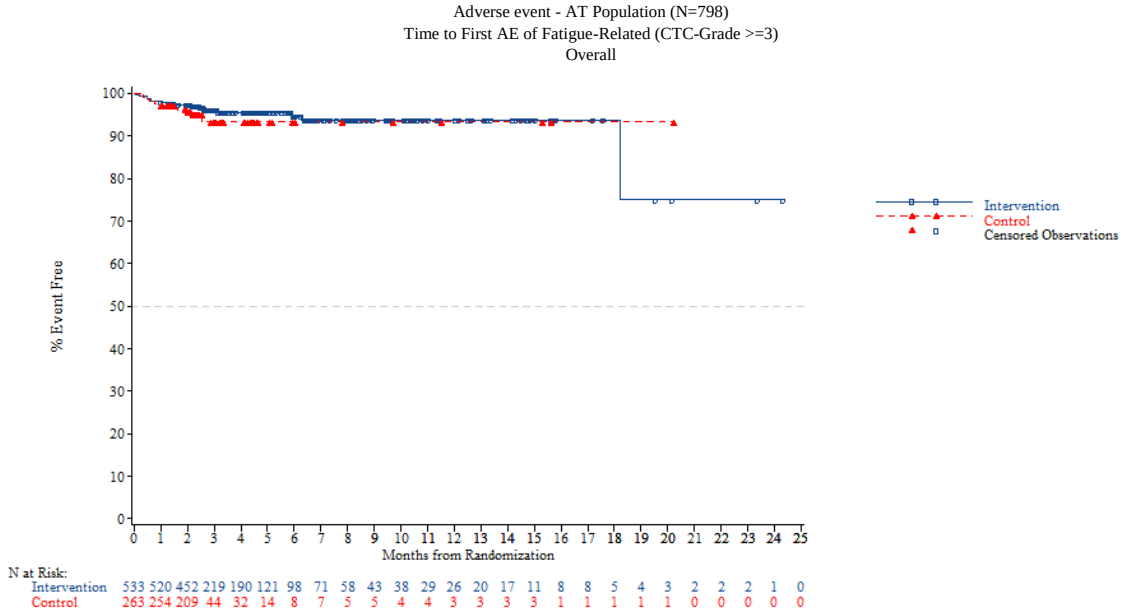



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



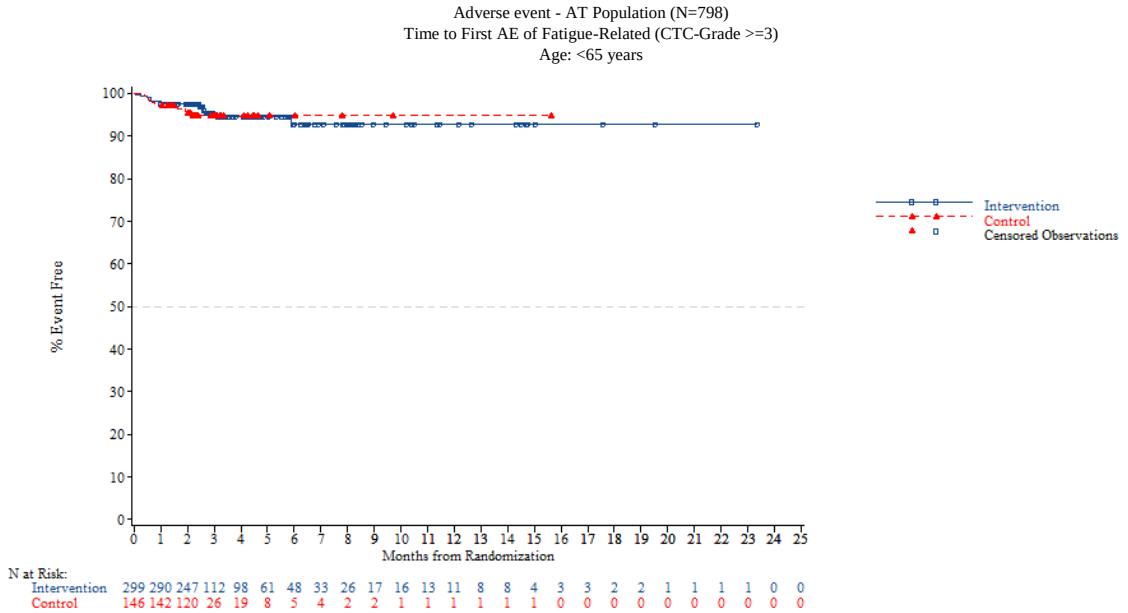


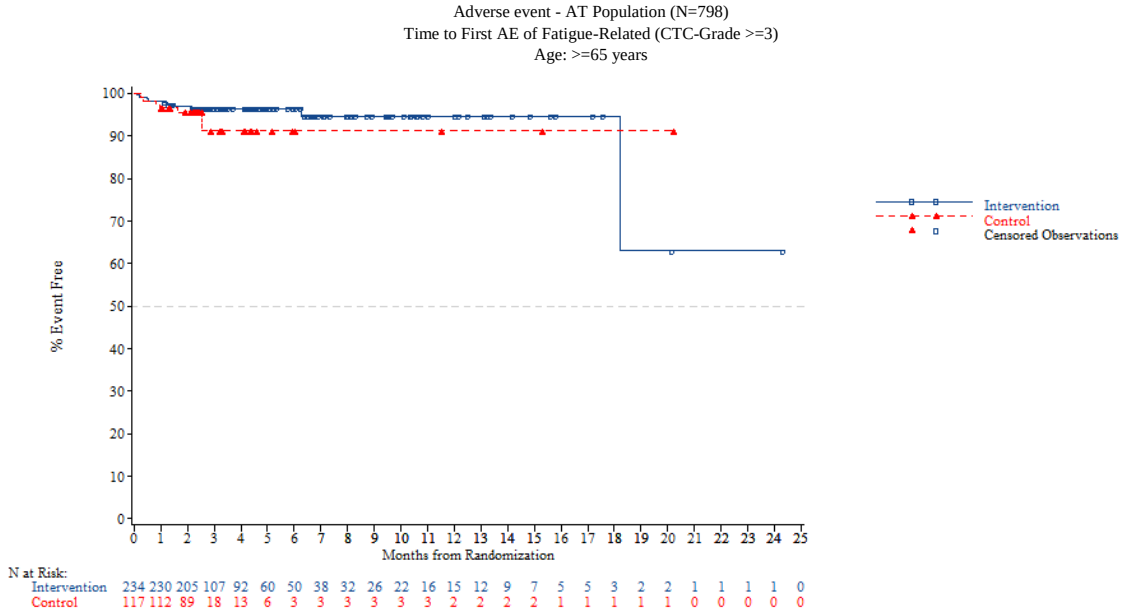

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

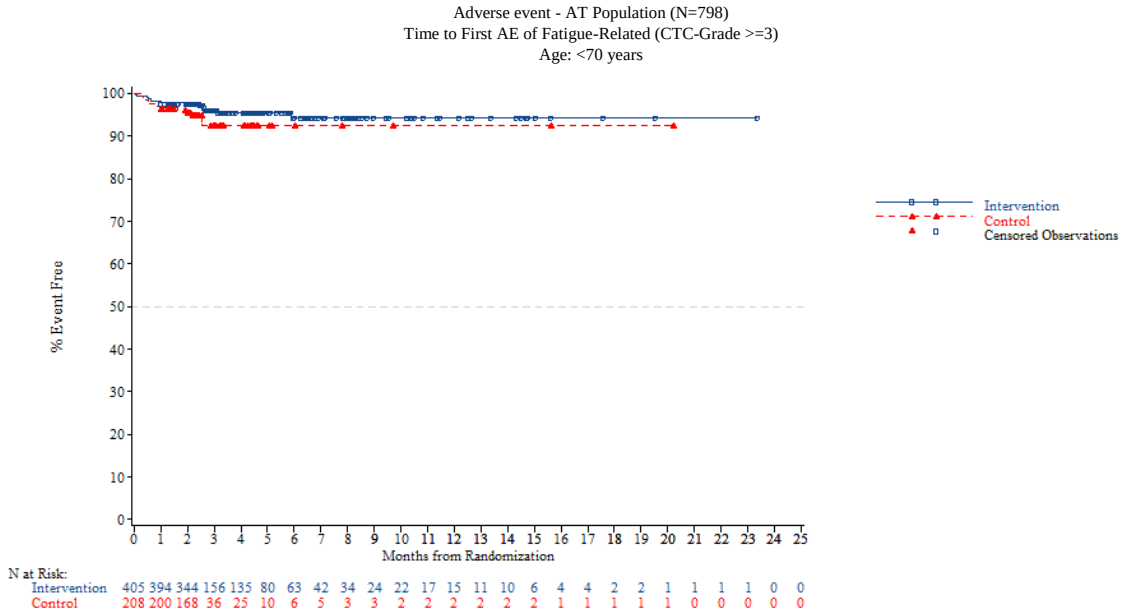


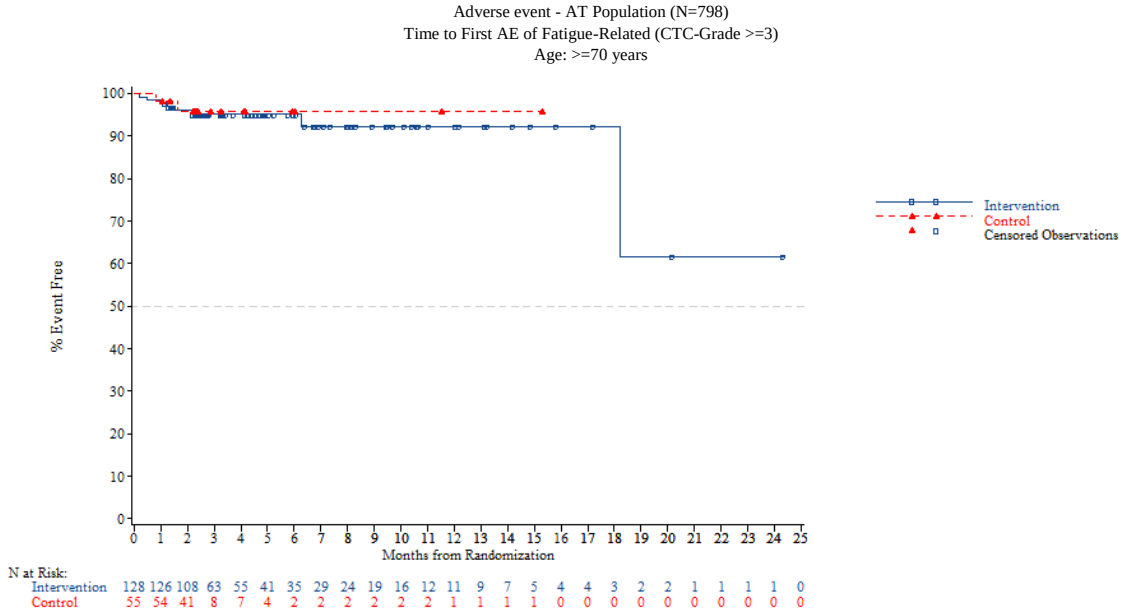





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

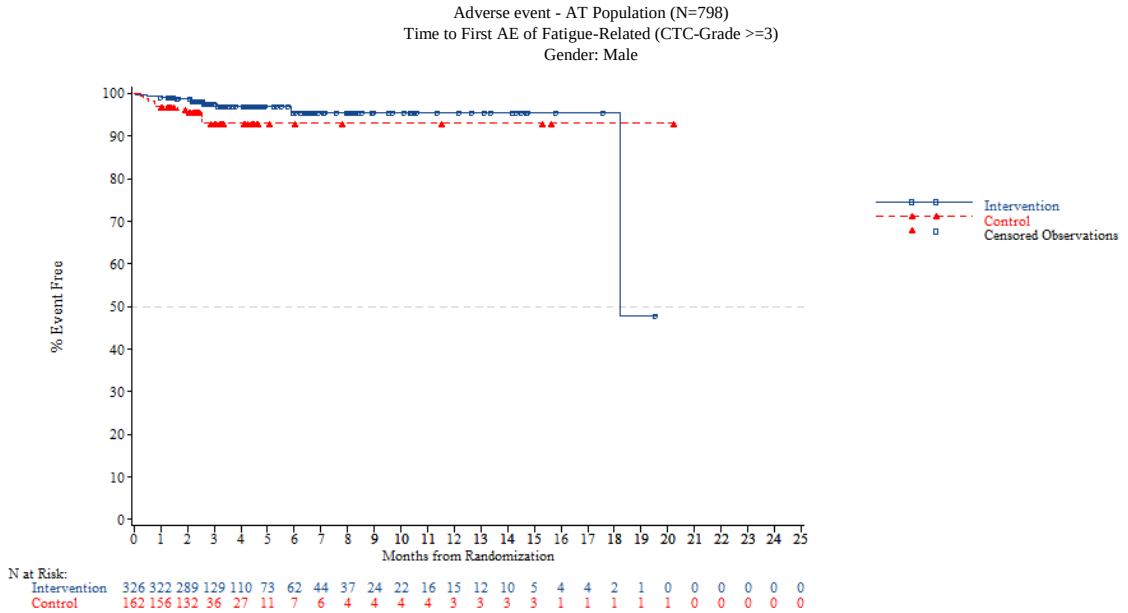


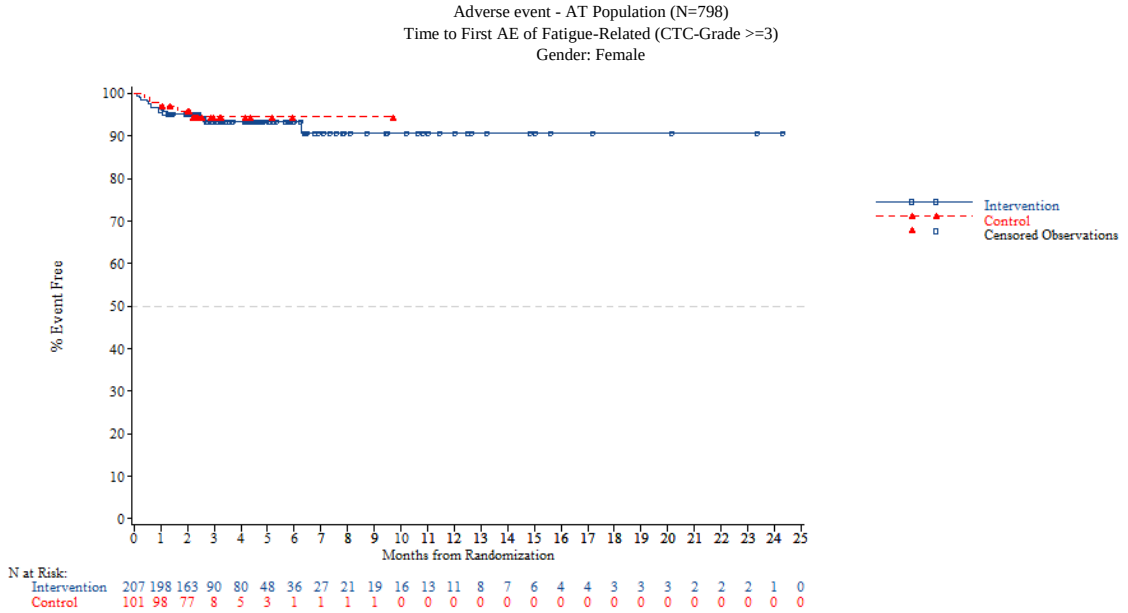





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

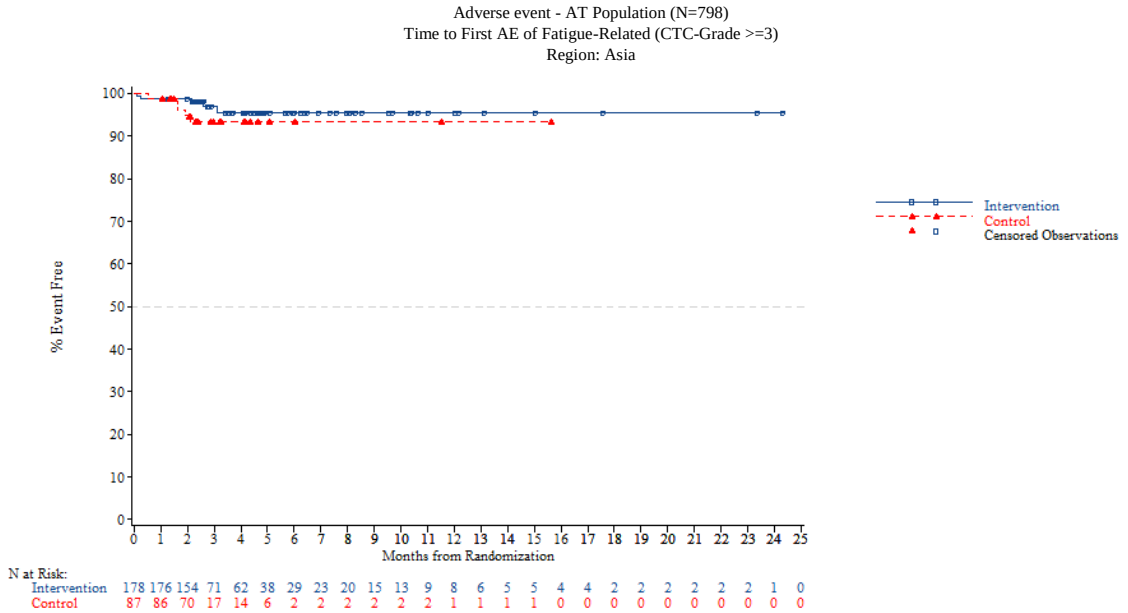


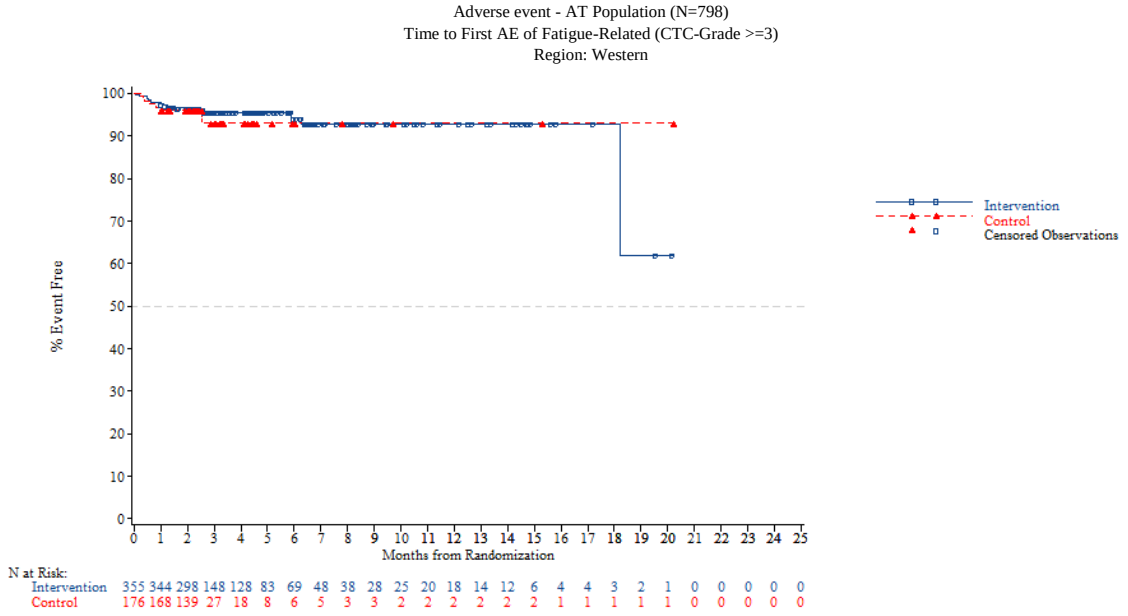





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

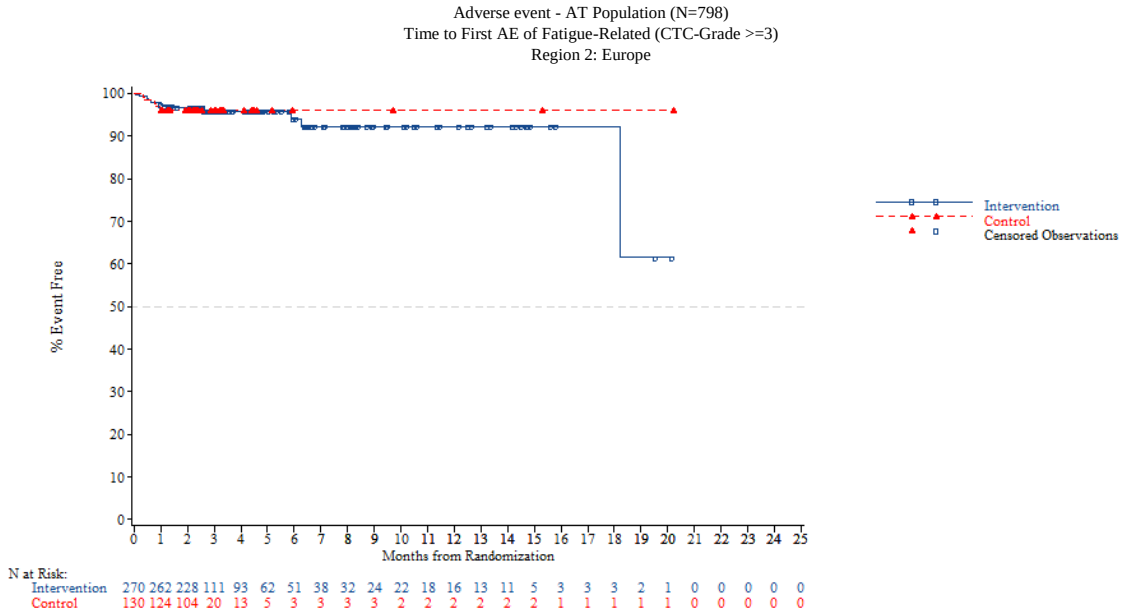


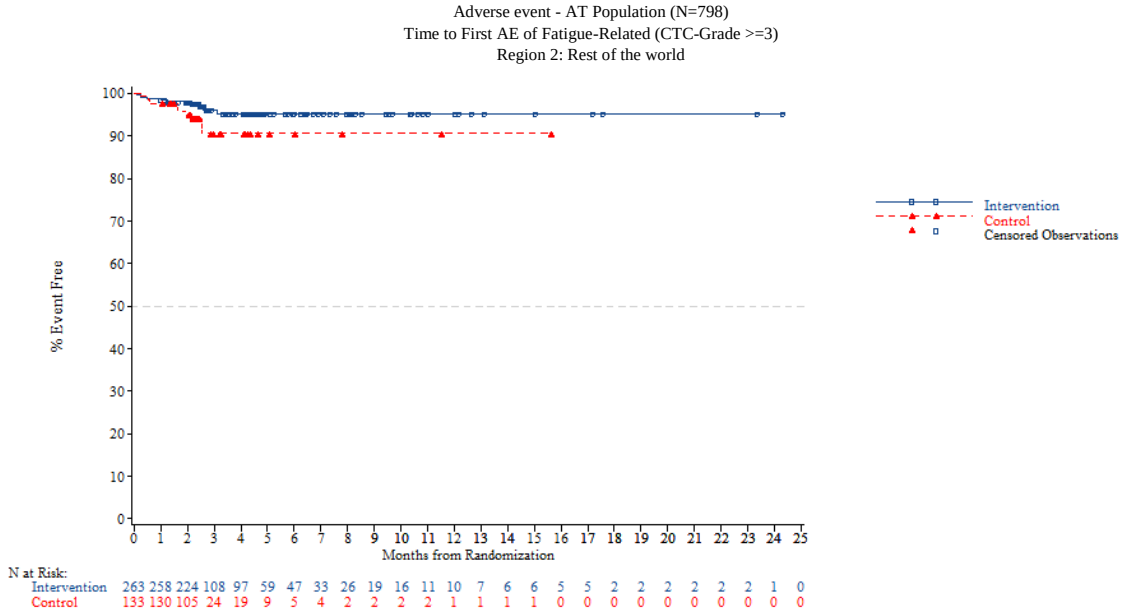





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

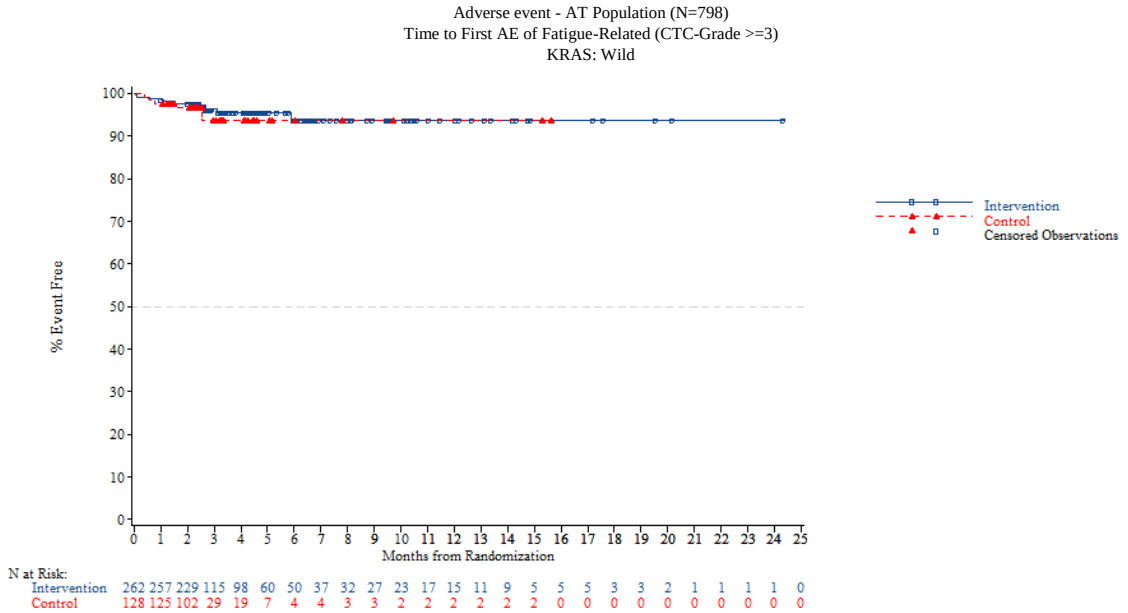


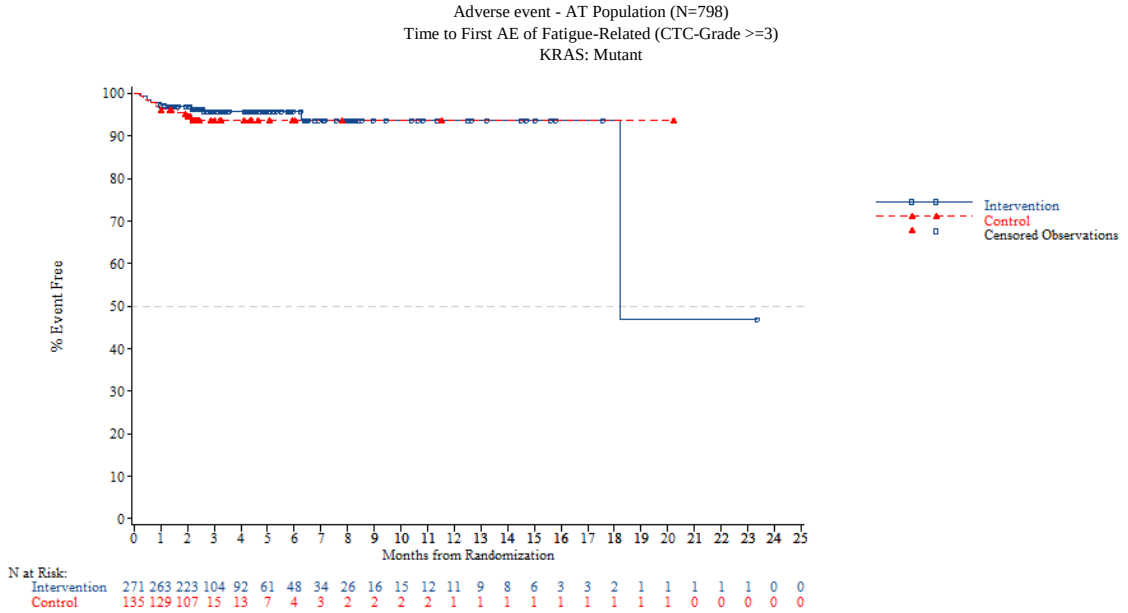





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

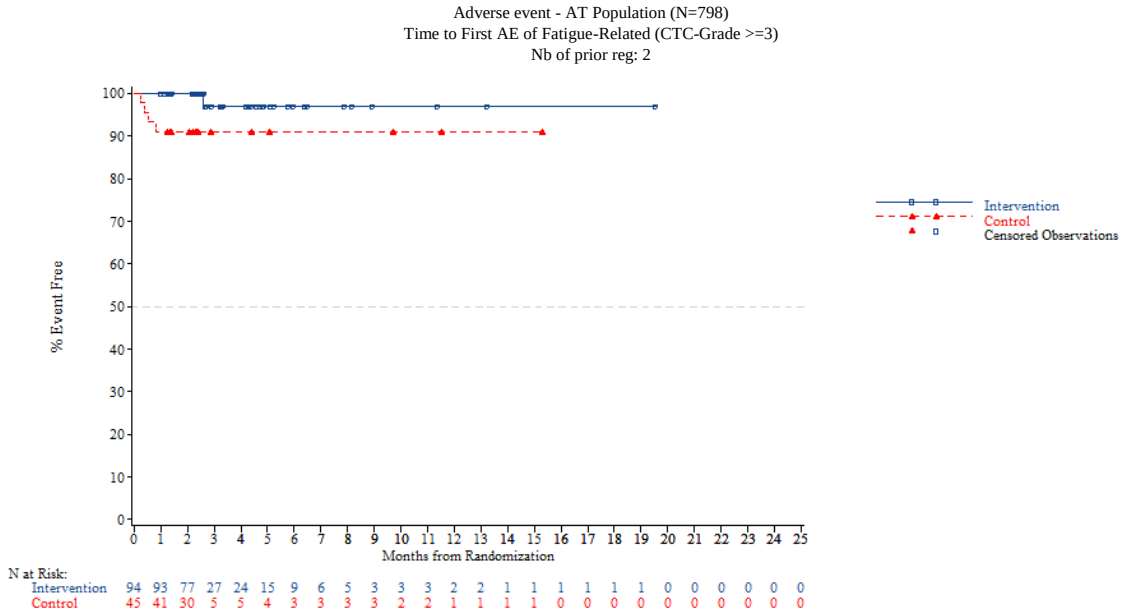


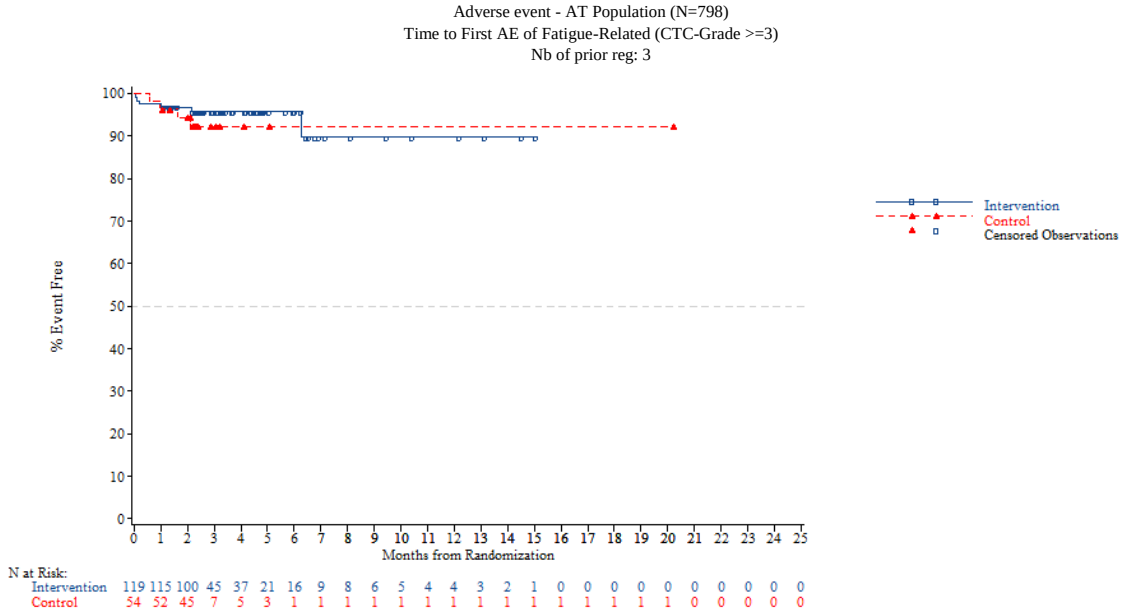





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

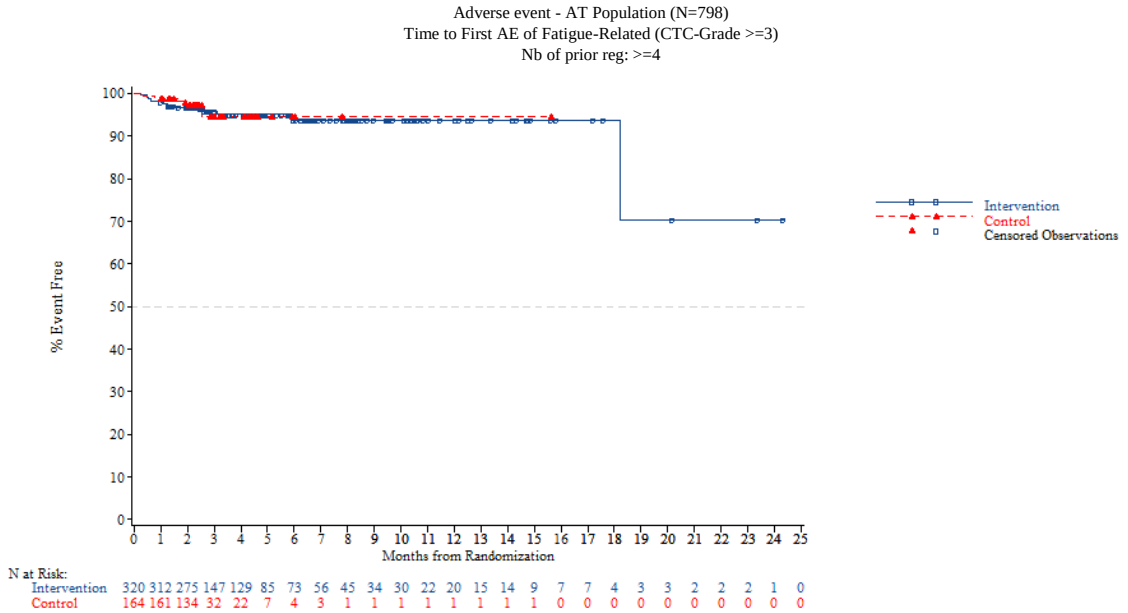




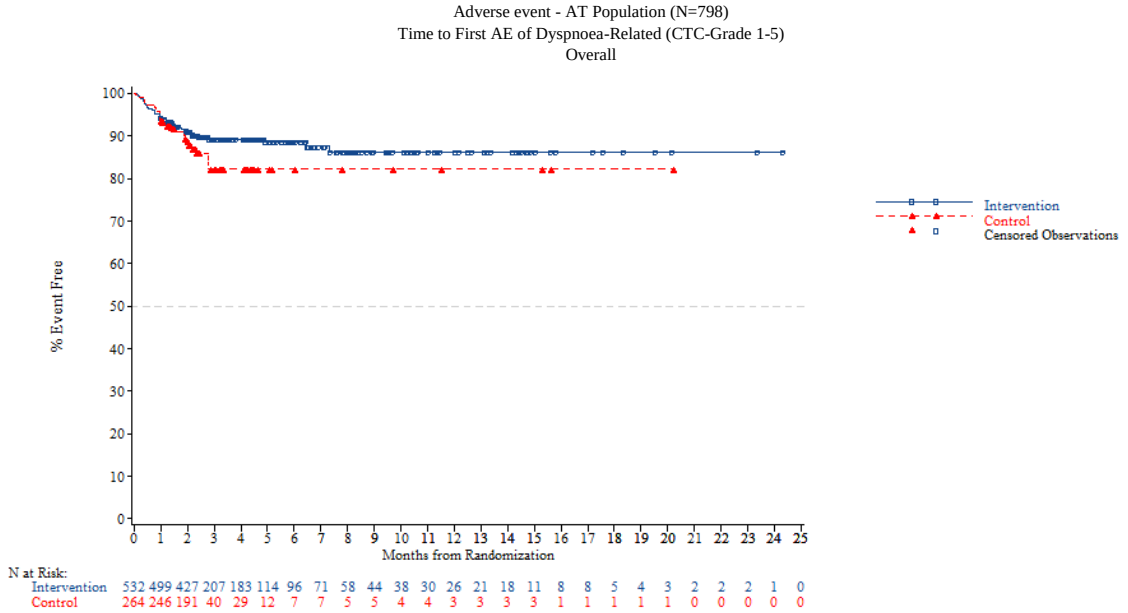



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



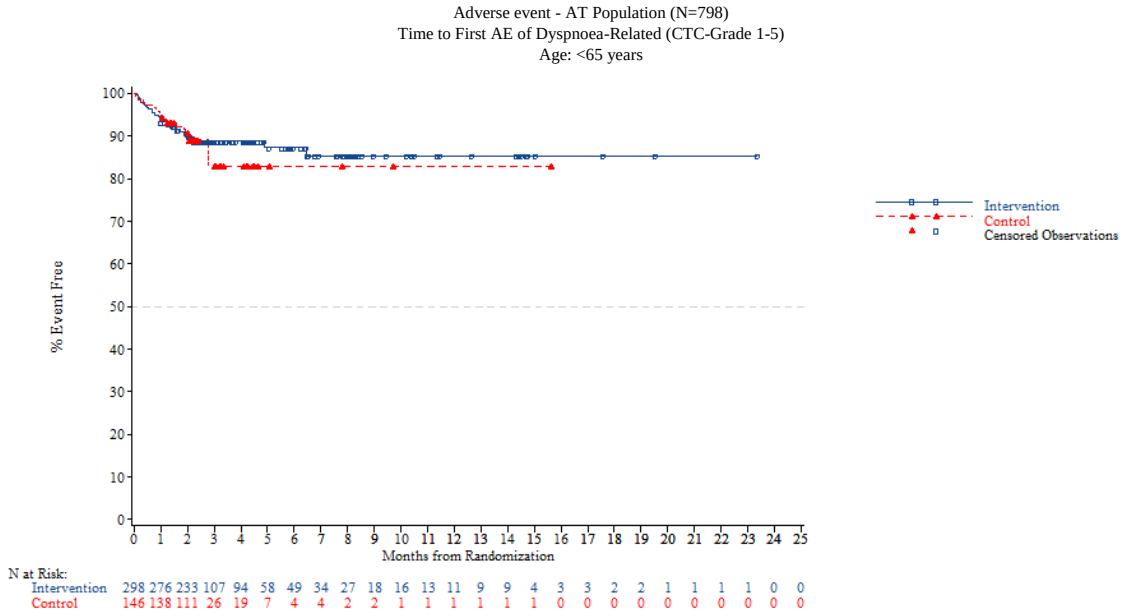


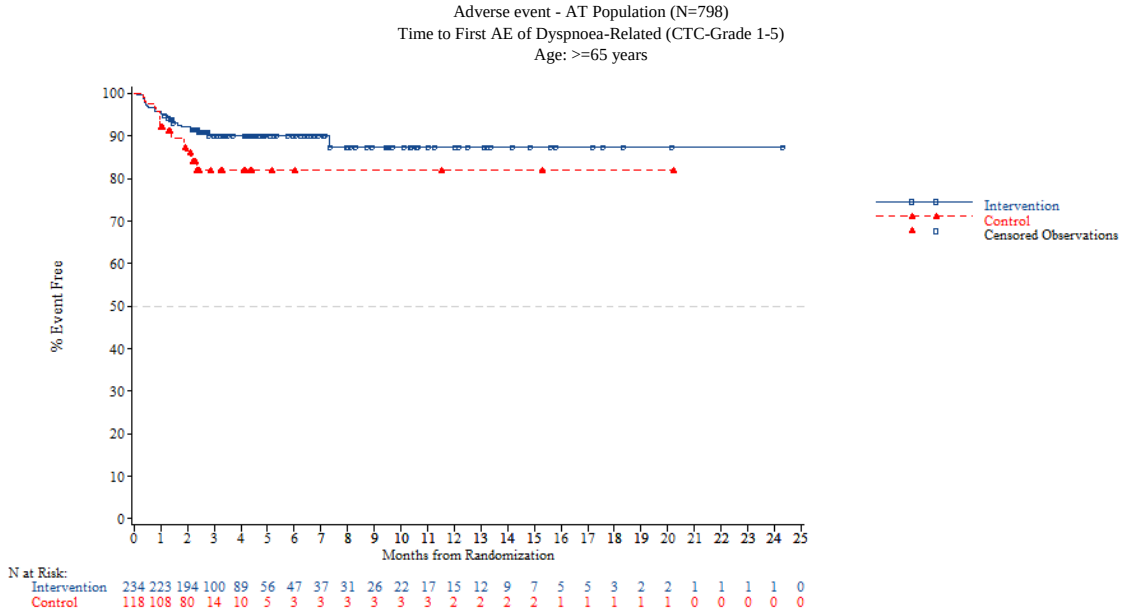

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

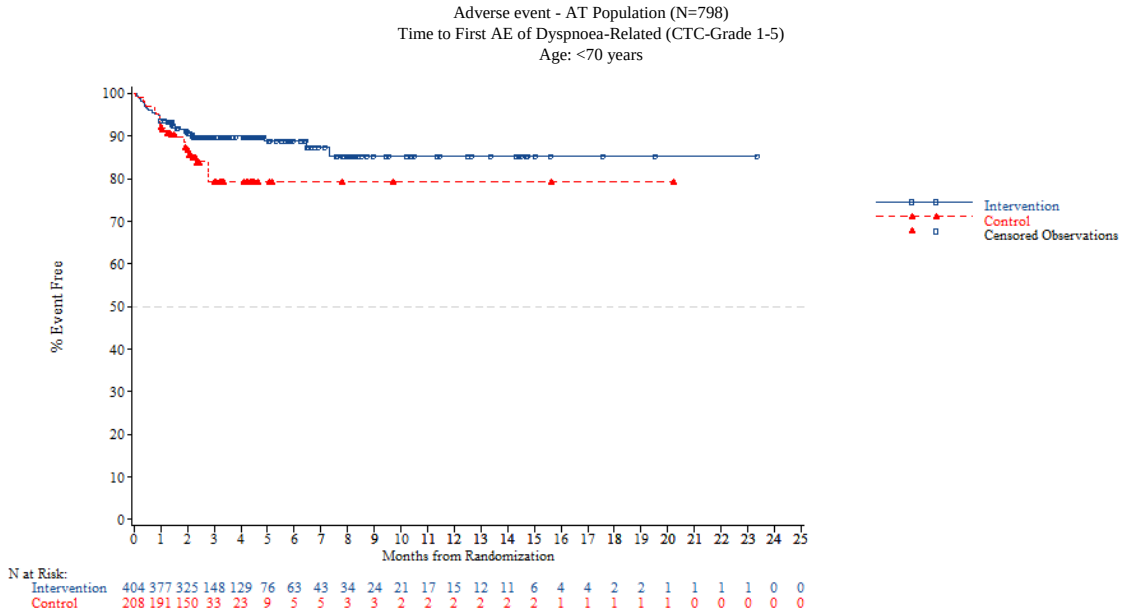


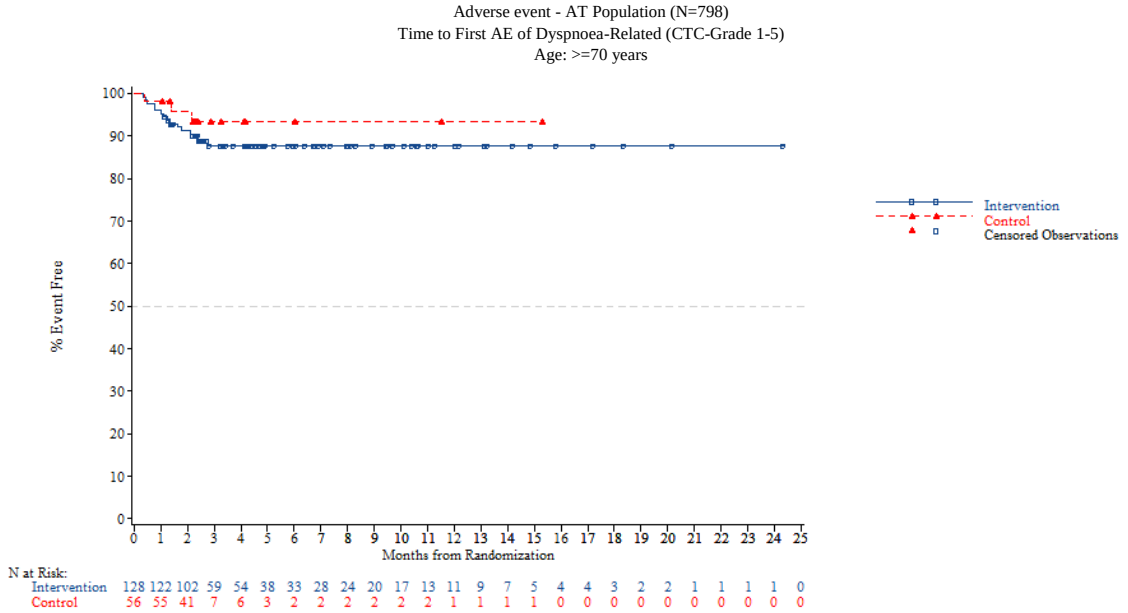





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

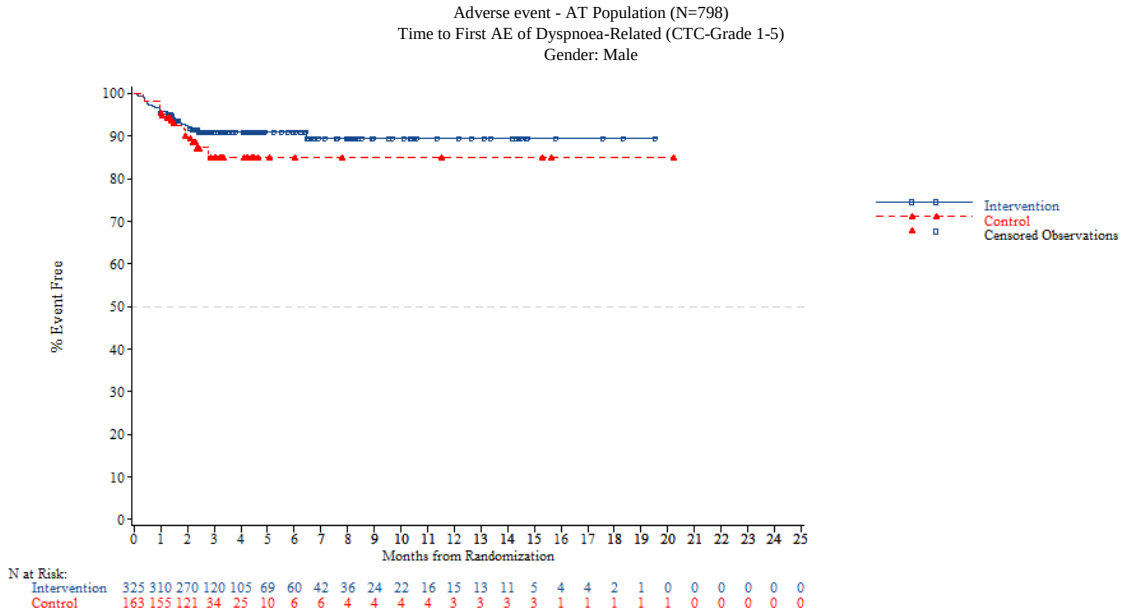




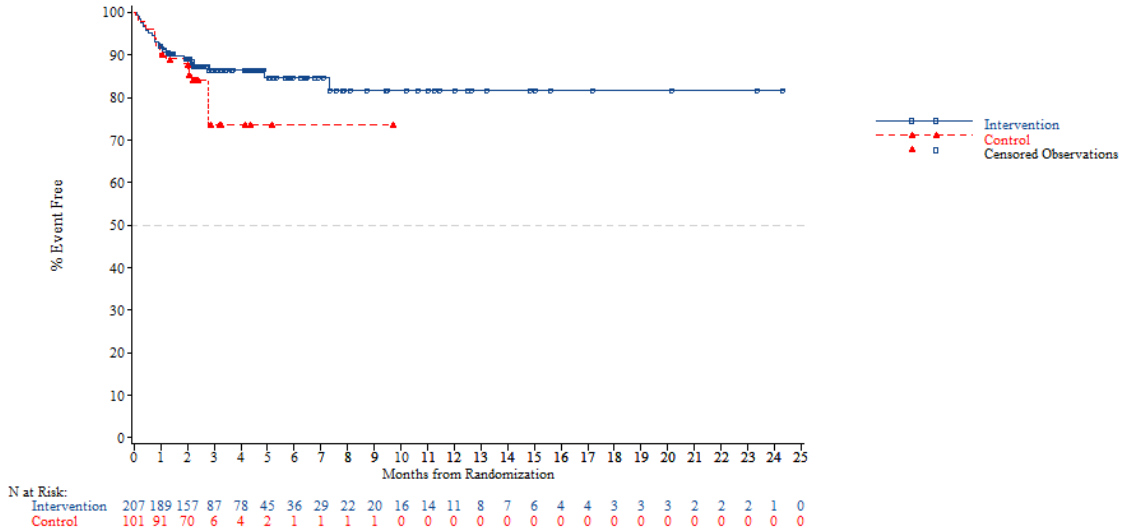



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





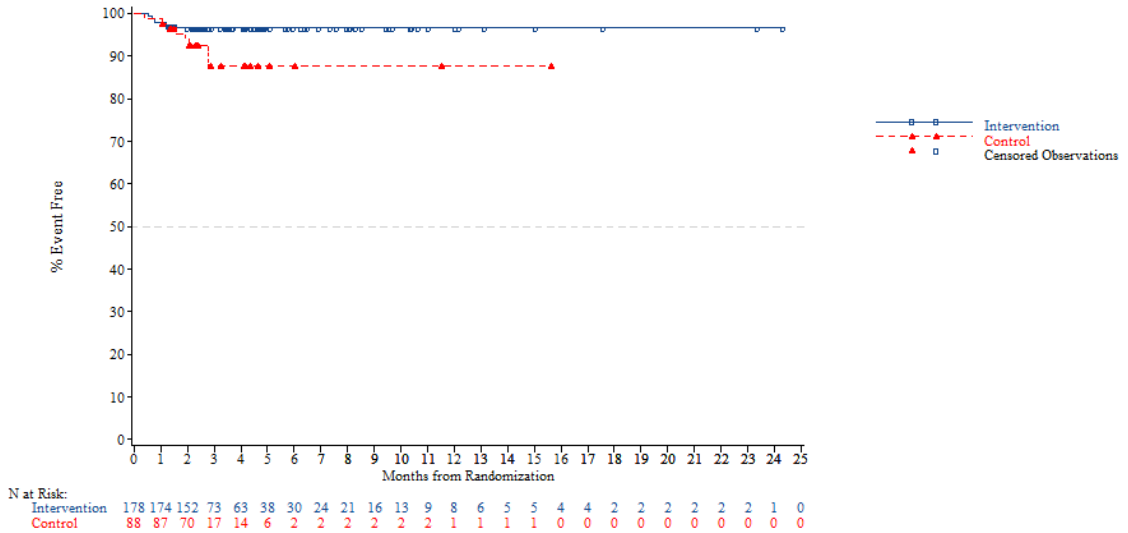
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade 1-5)
Gender: Female

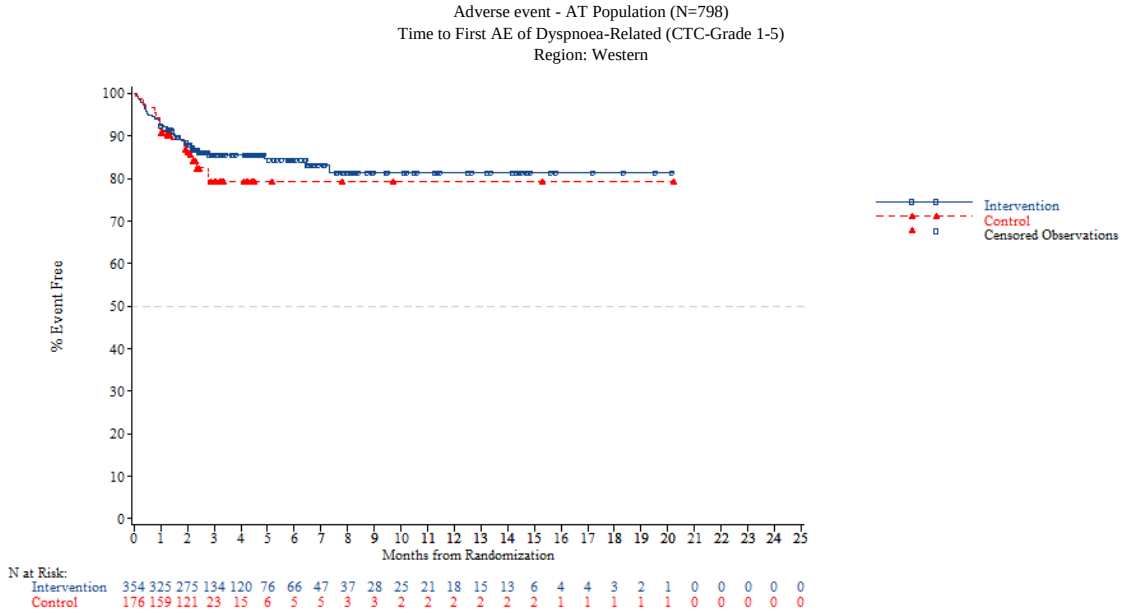



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



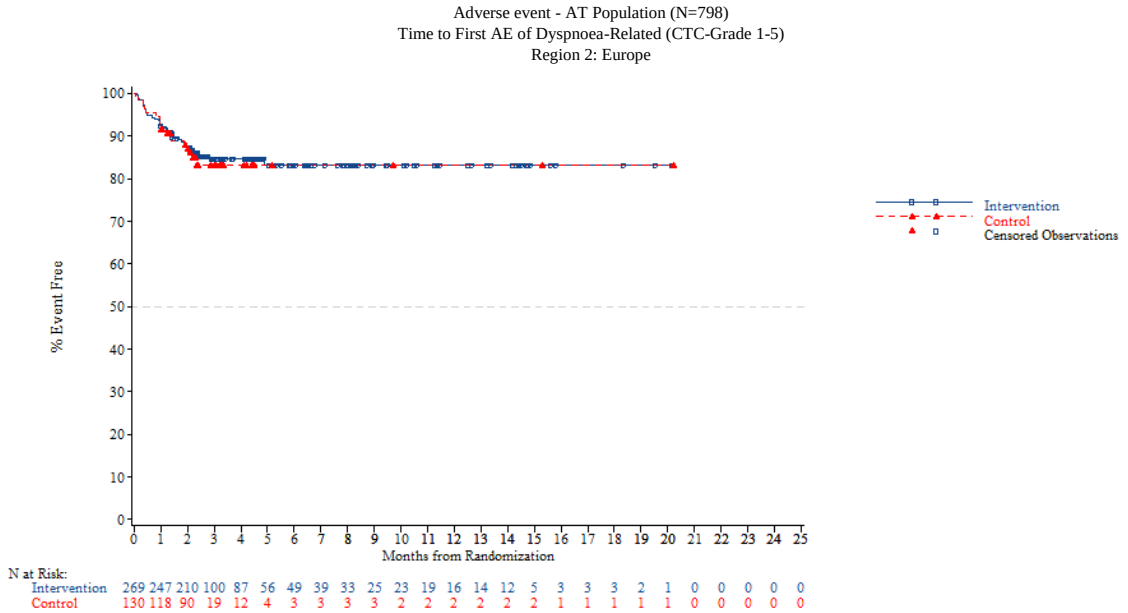
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade 1-5)
Region: Asia

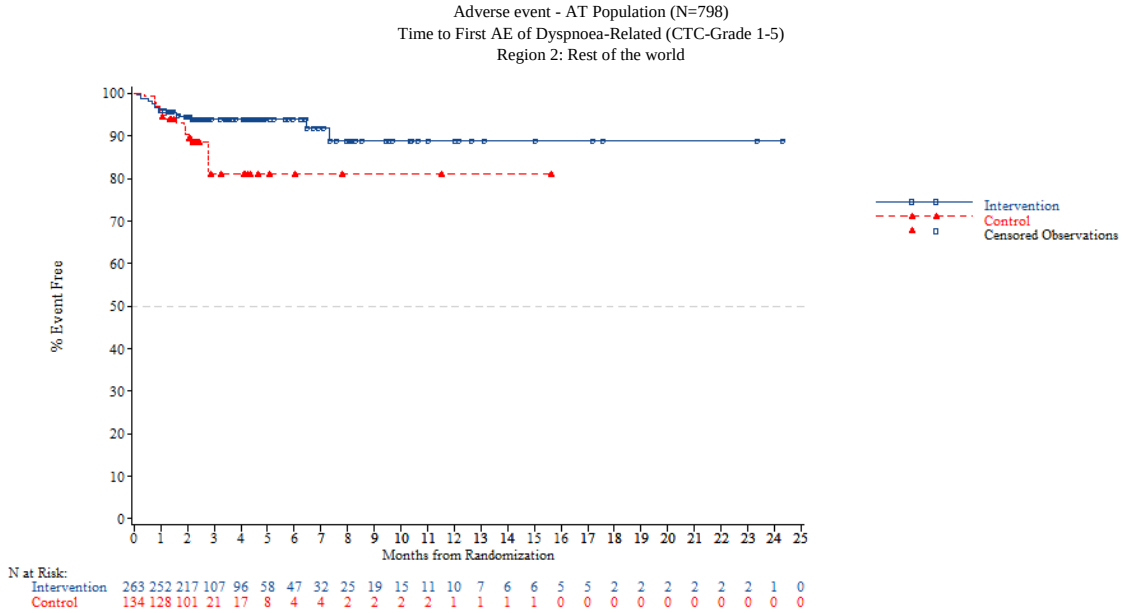





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

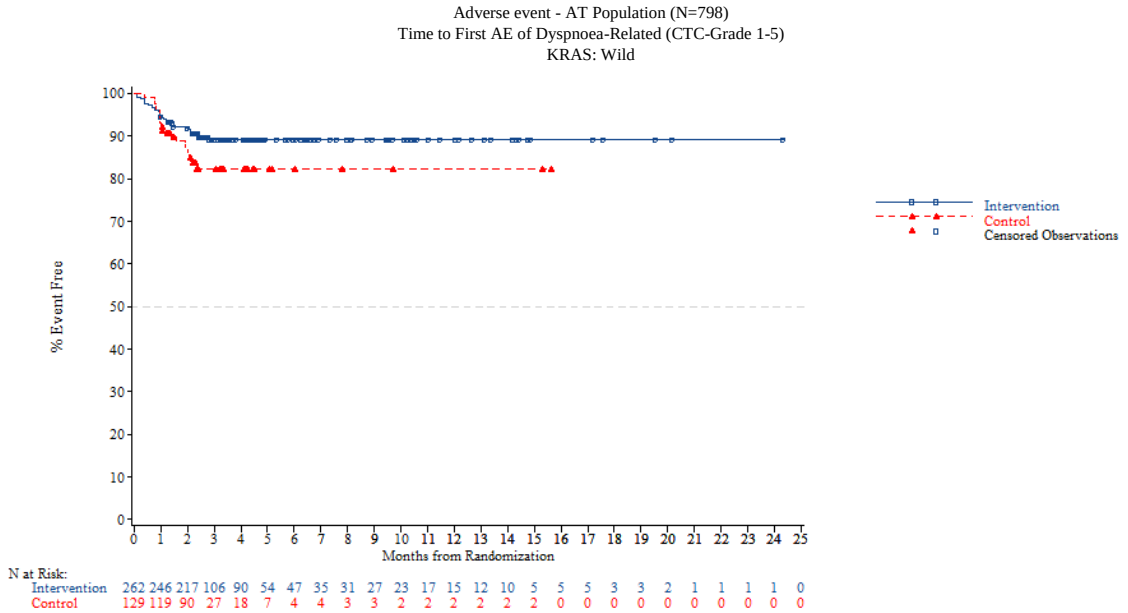


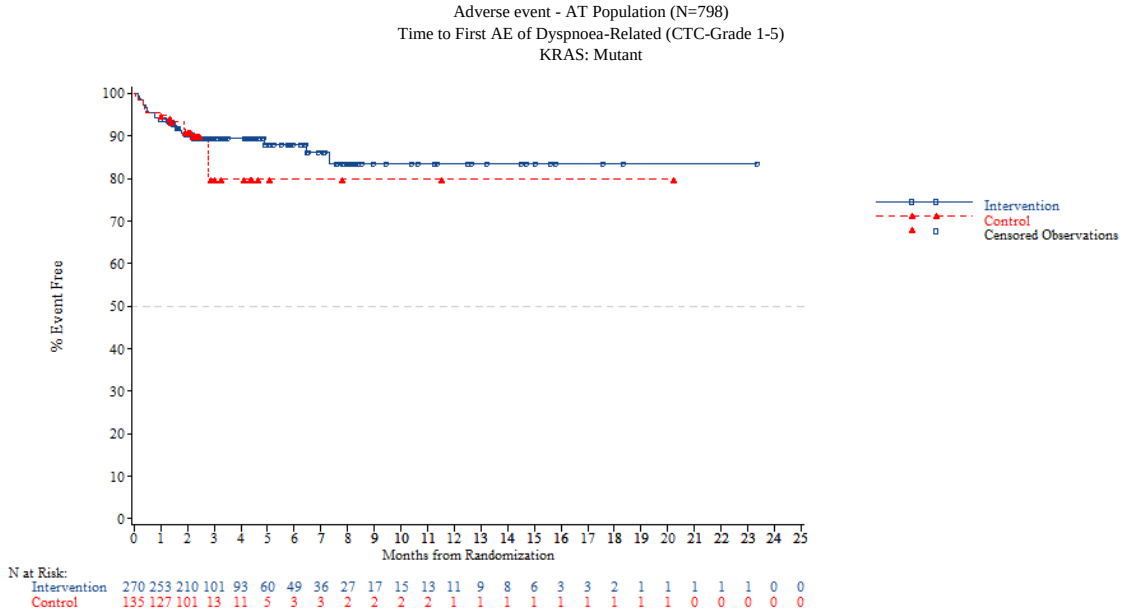





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

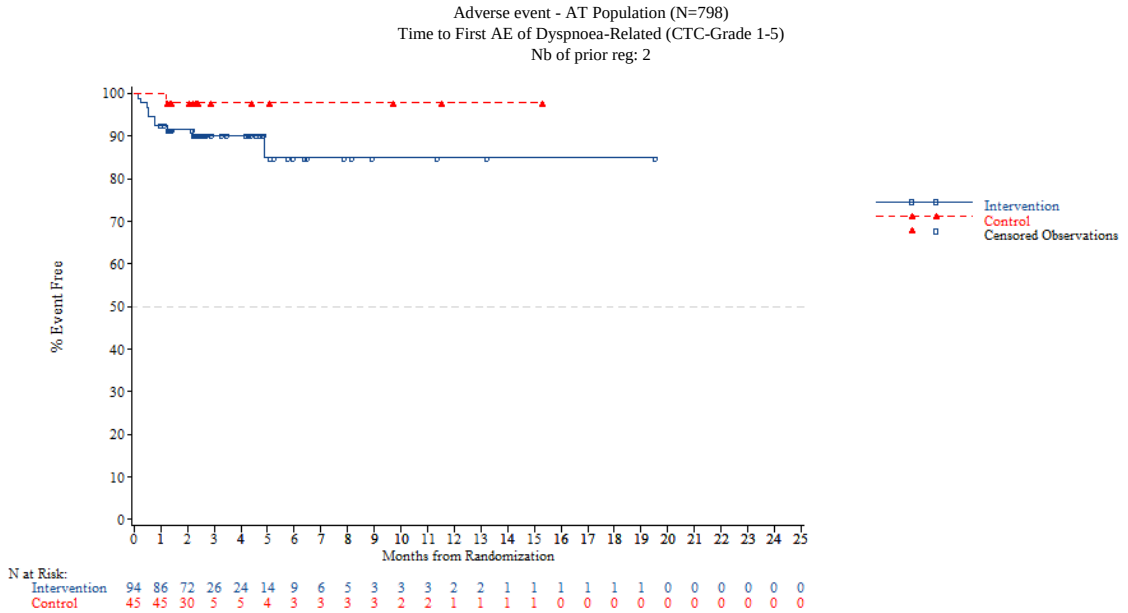


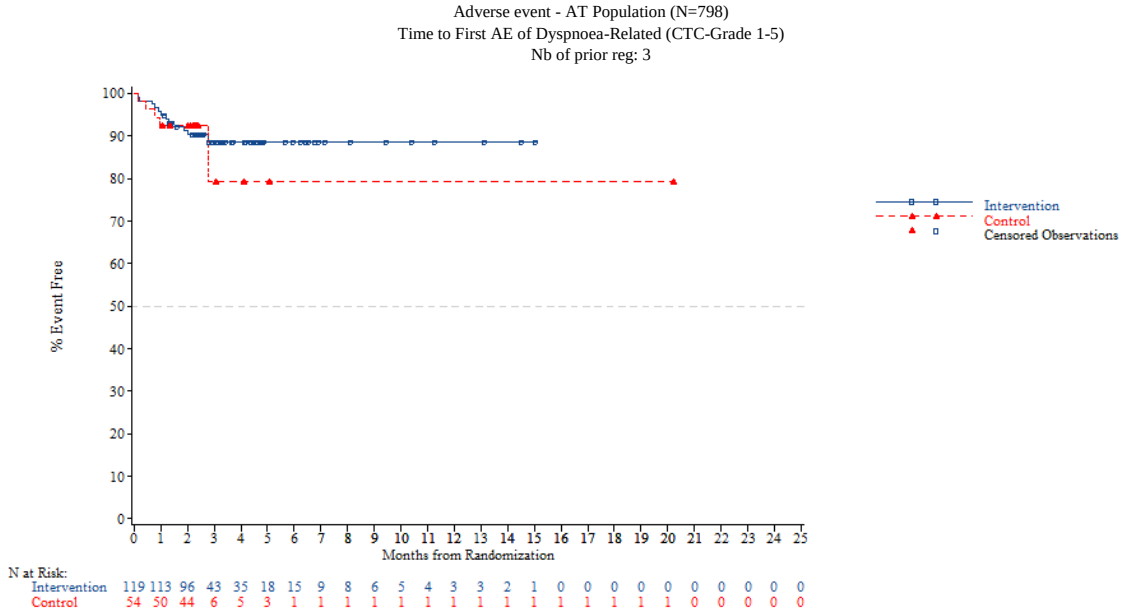





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

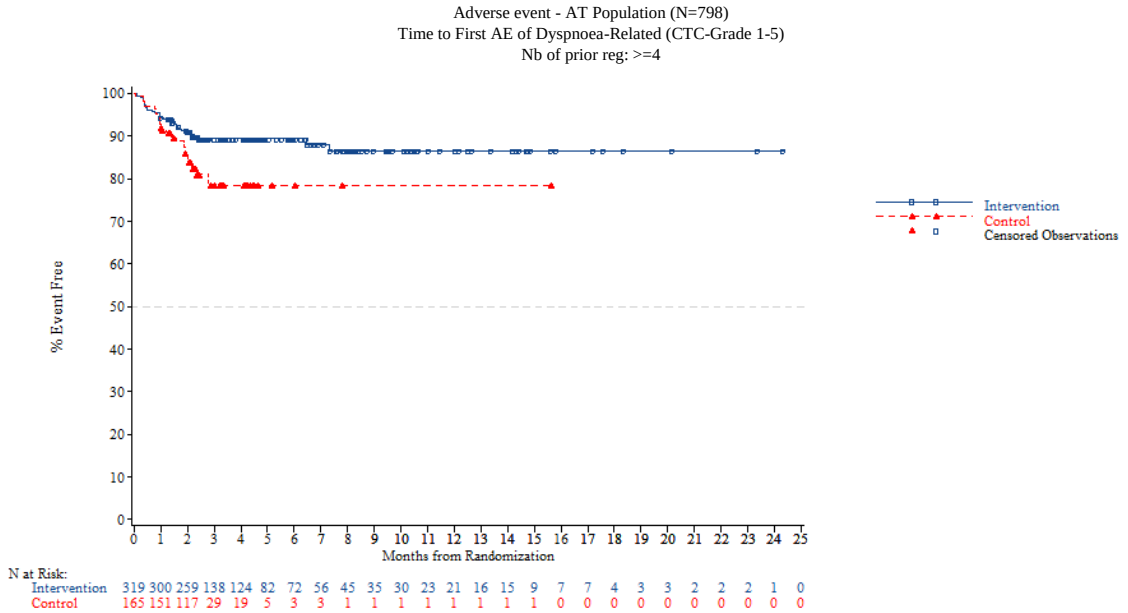




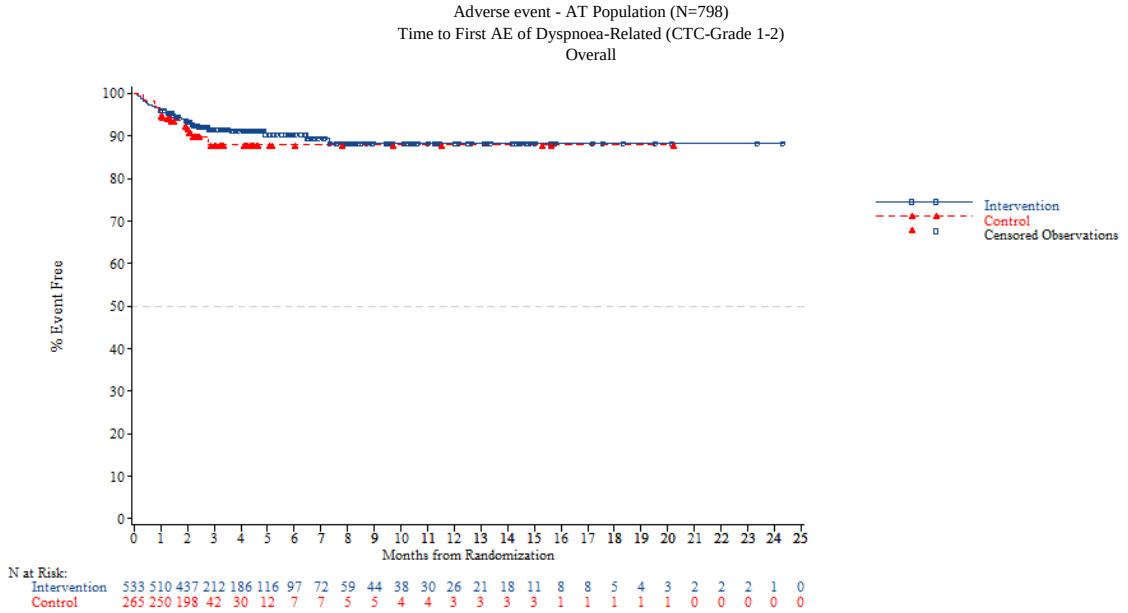



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



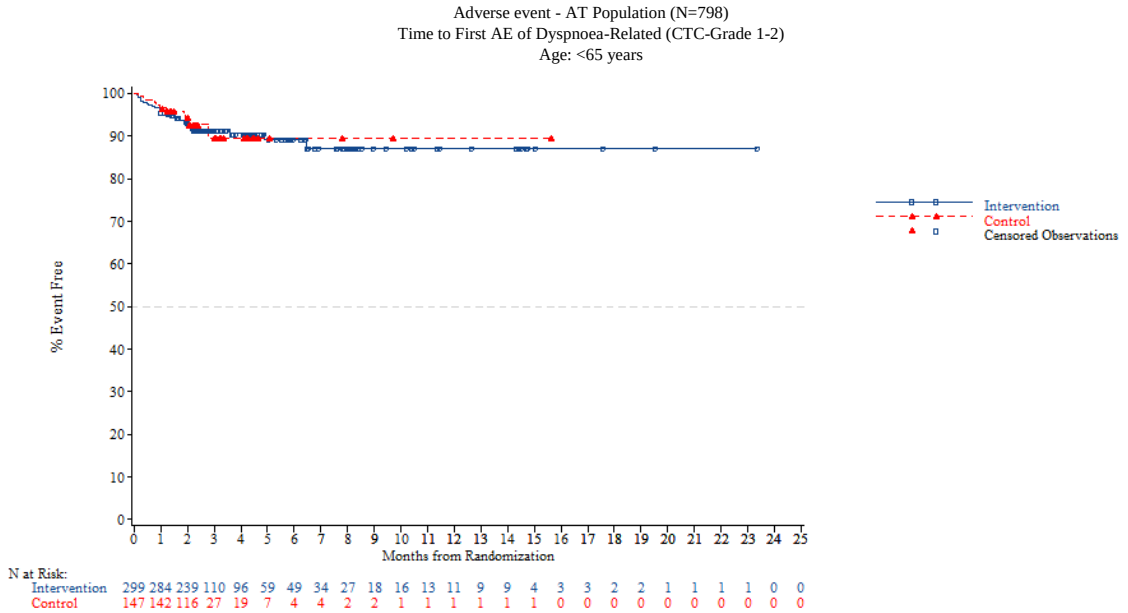


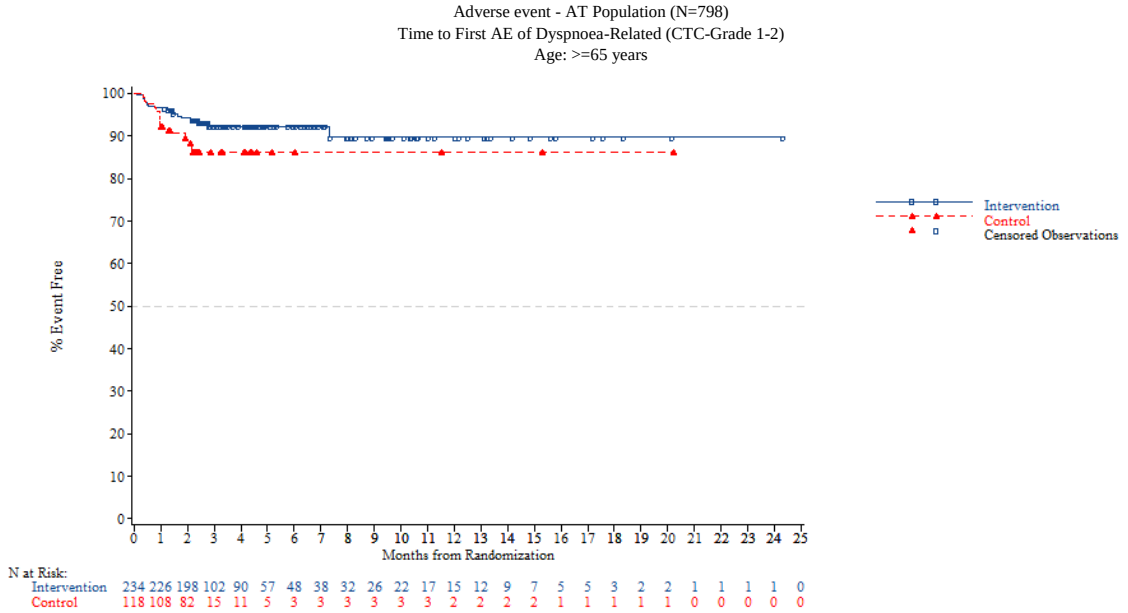

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

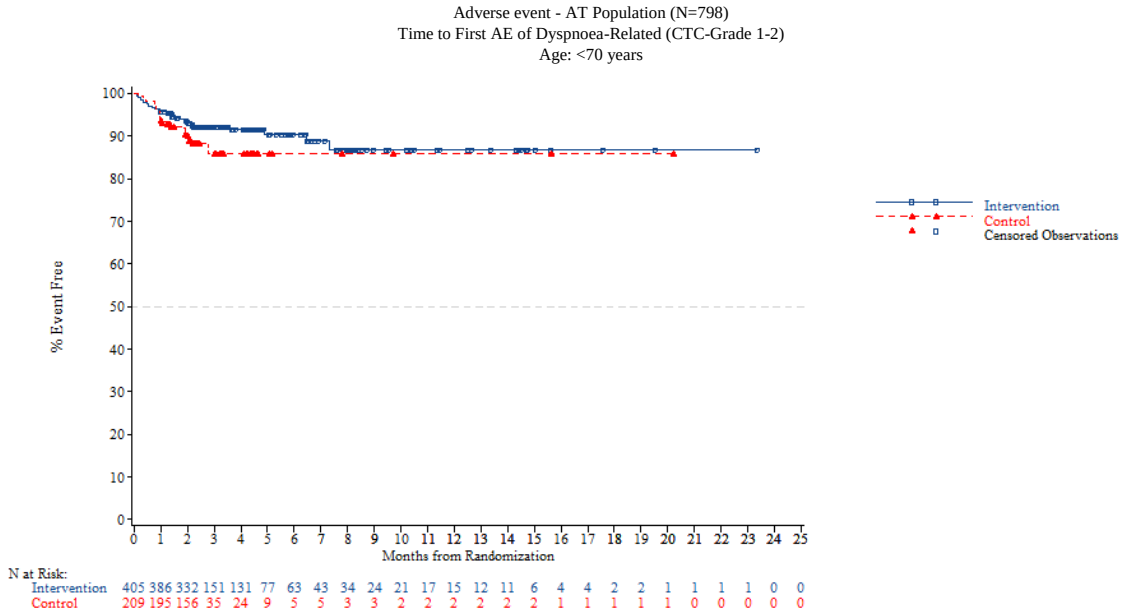


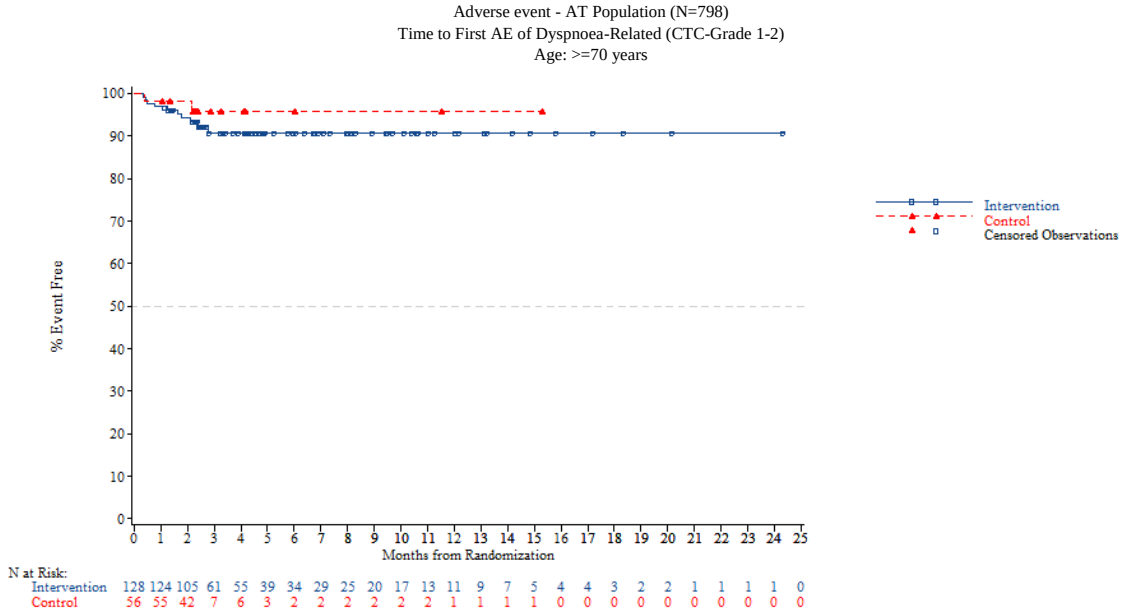





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

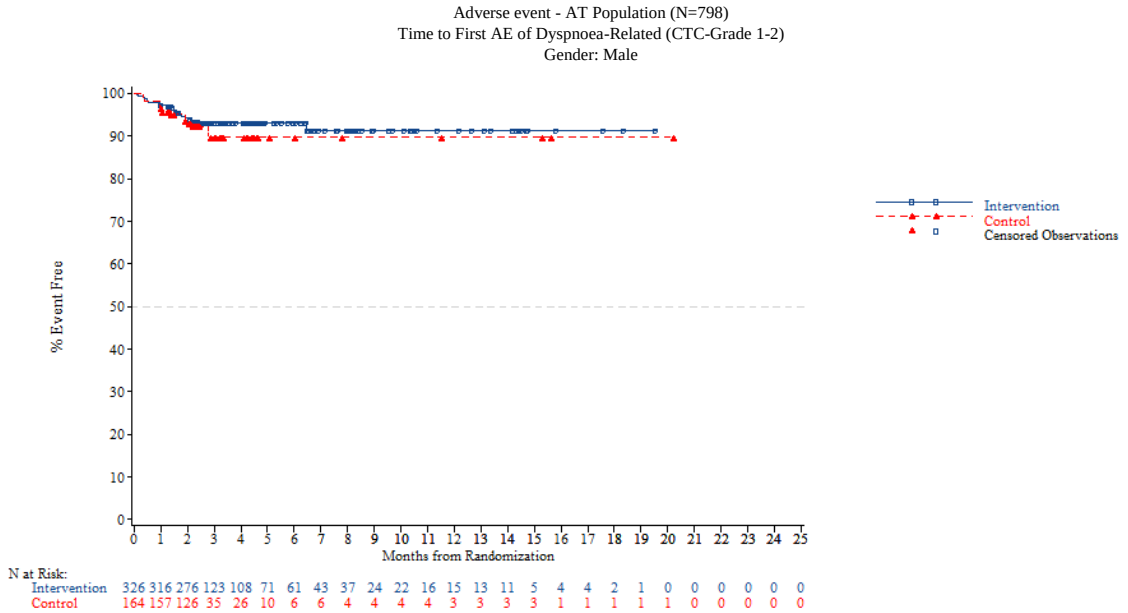


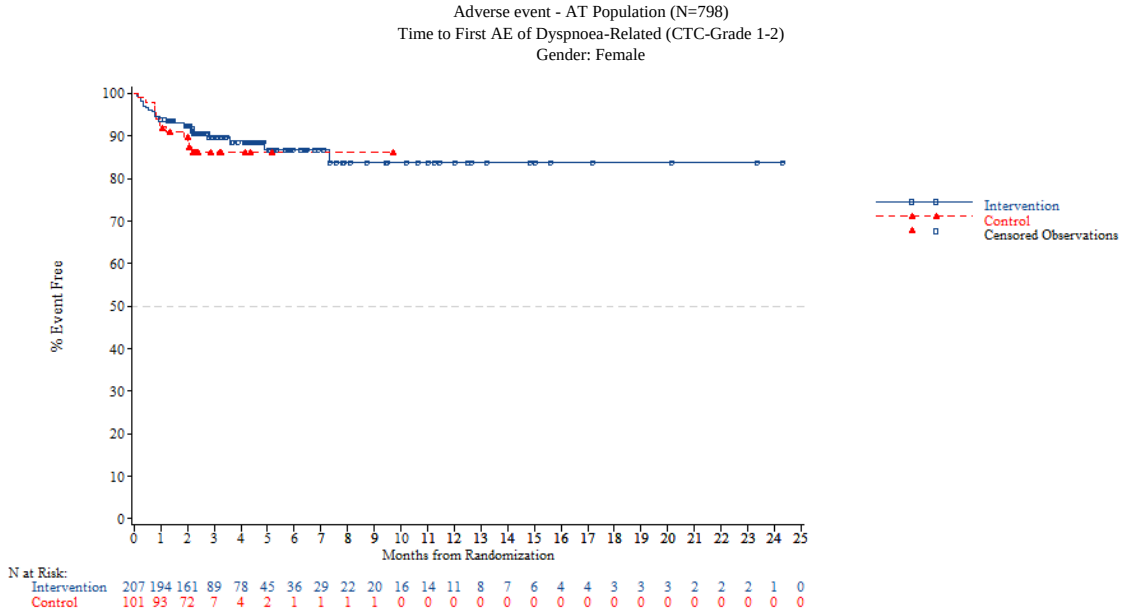





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

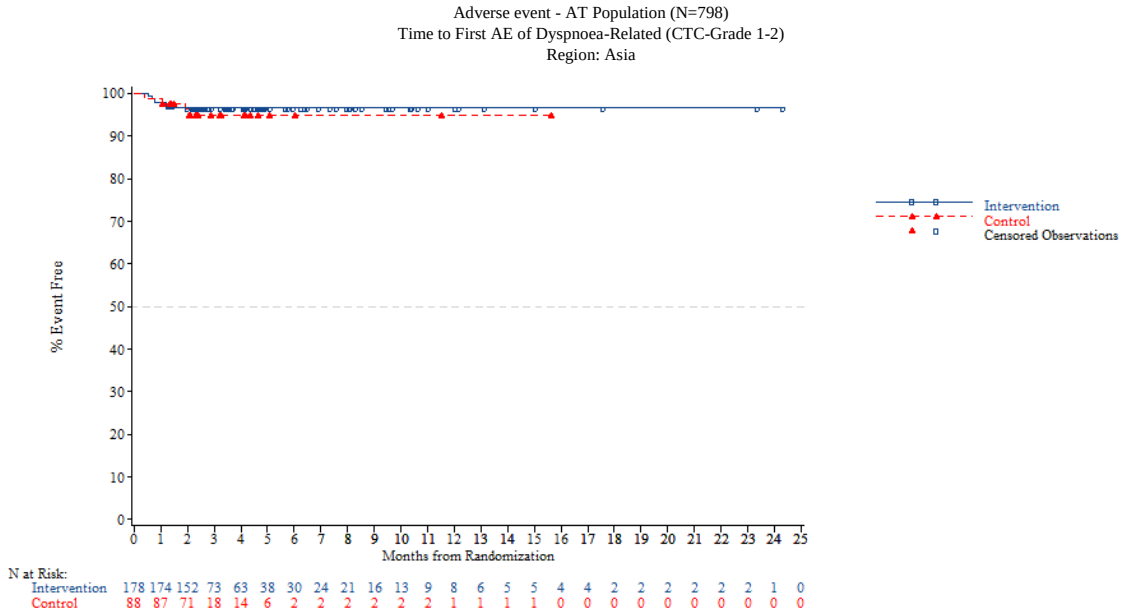


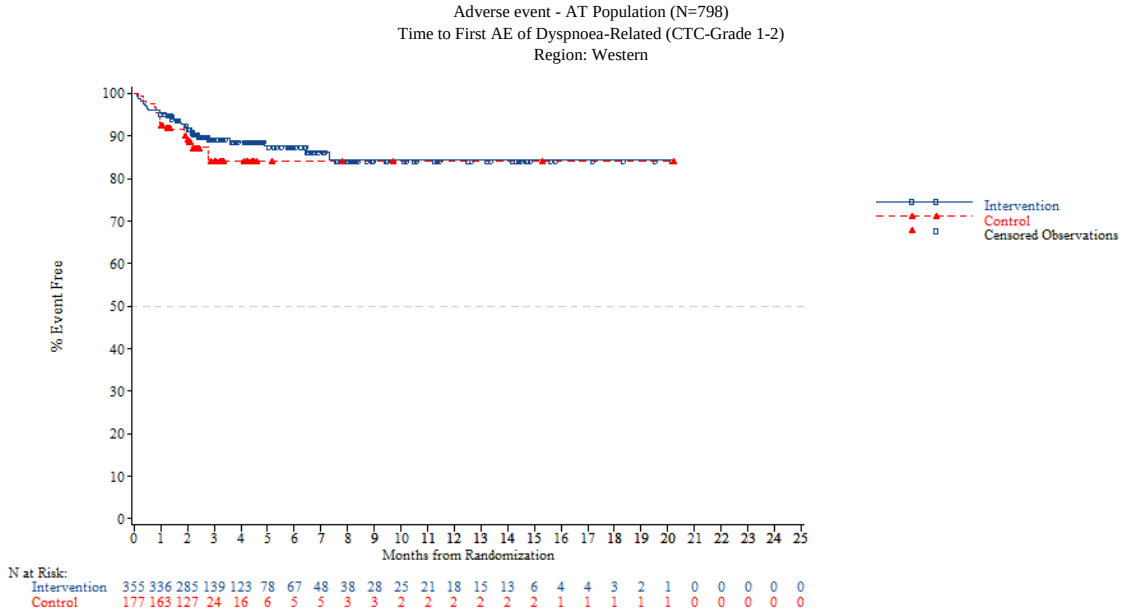





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

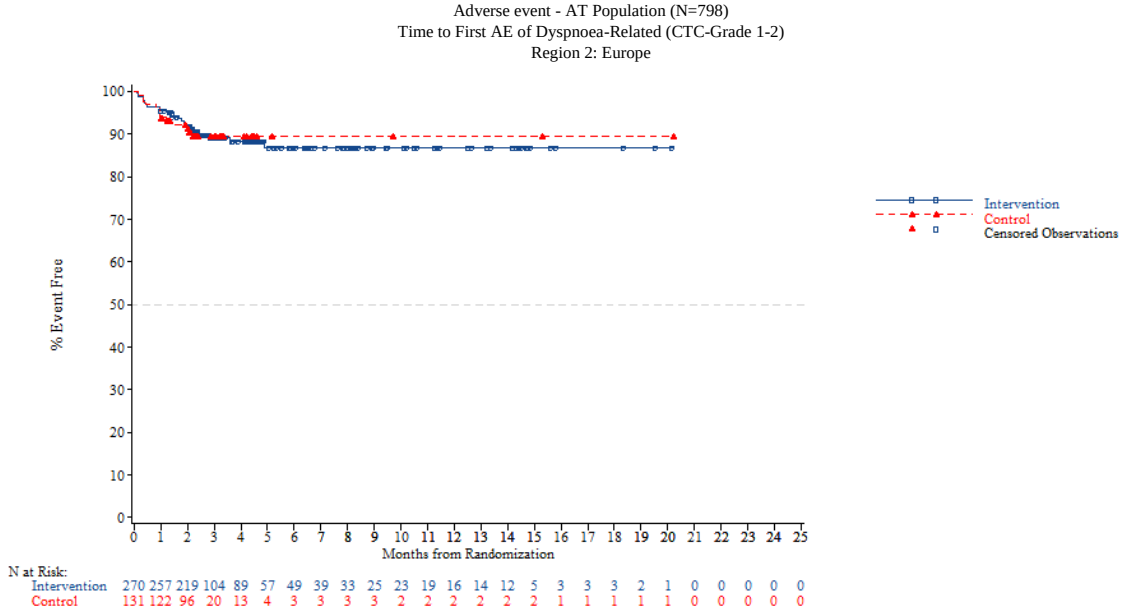


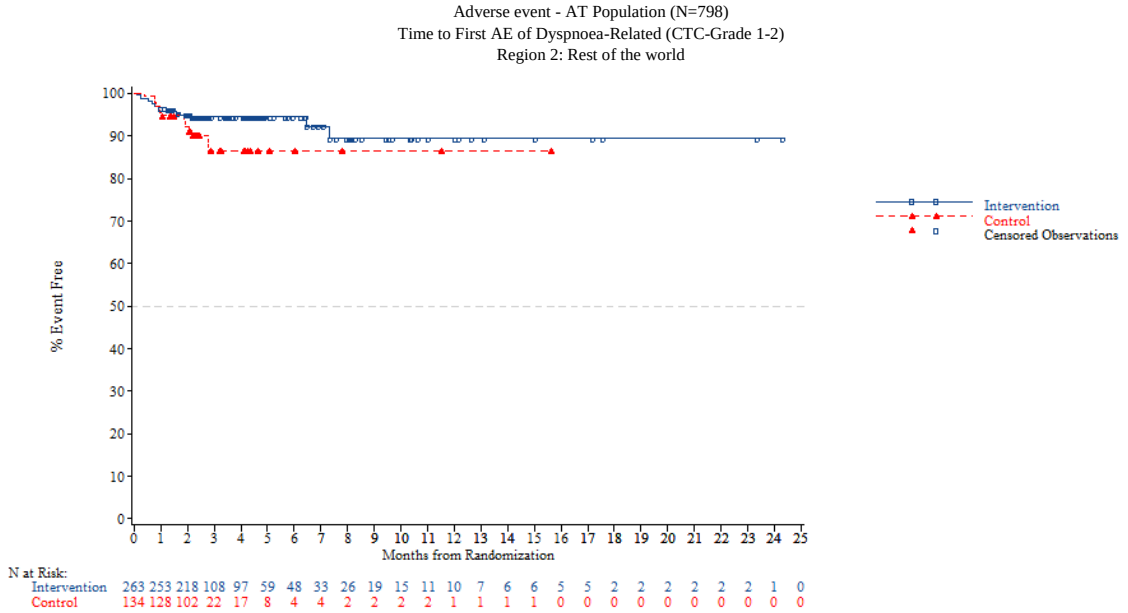





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

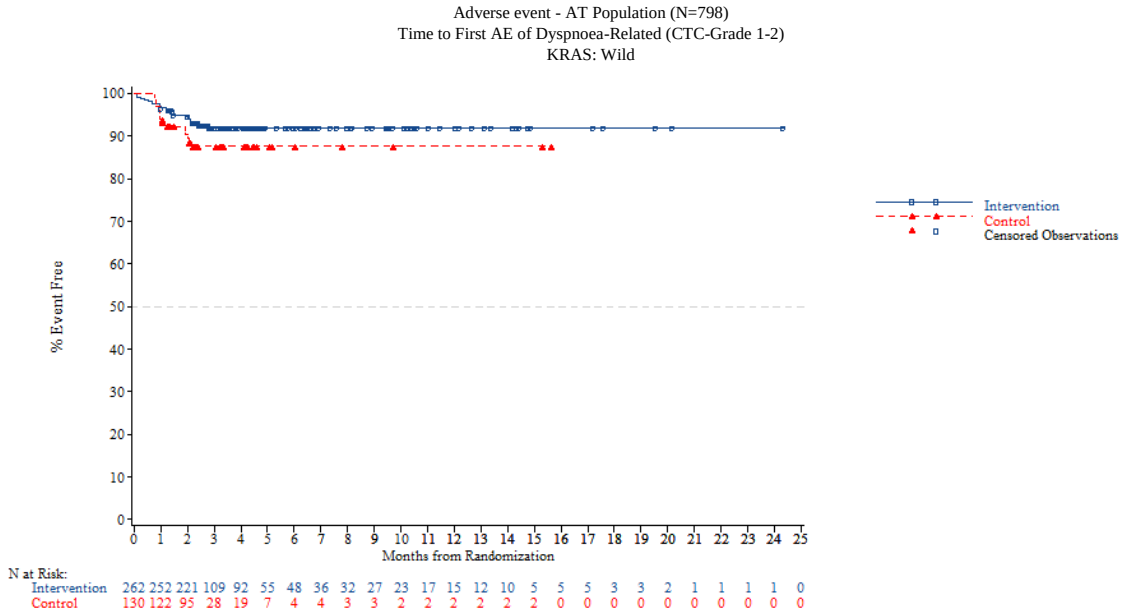


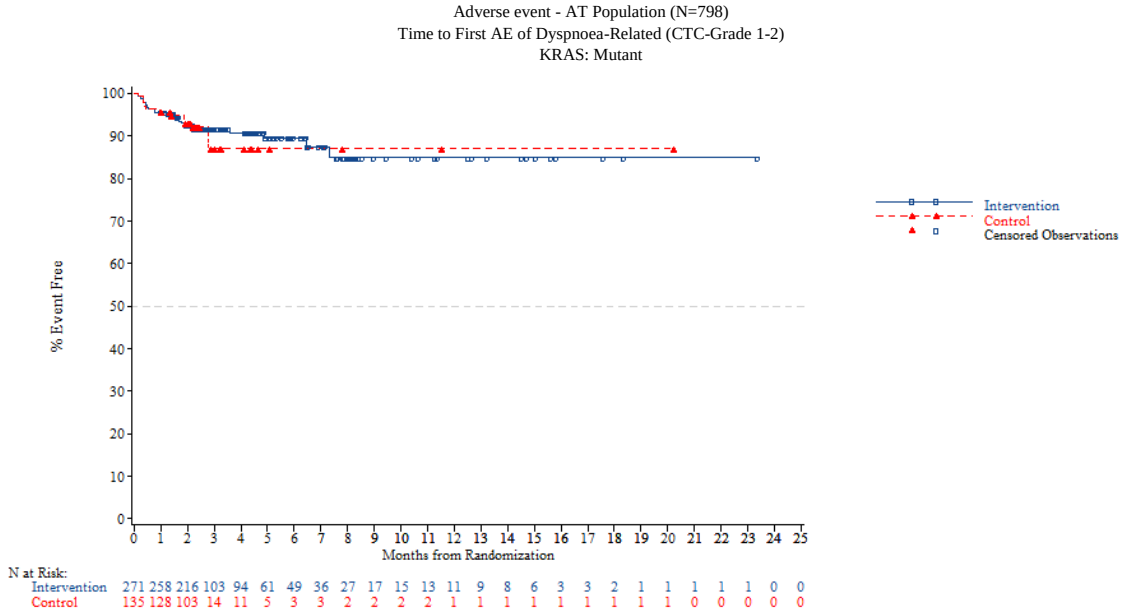





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

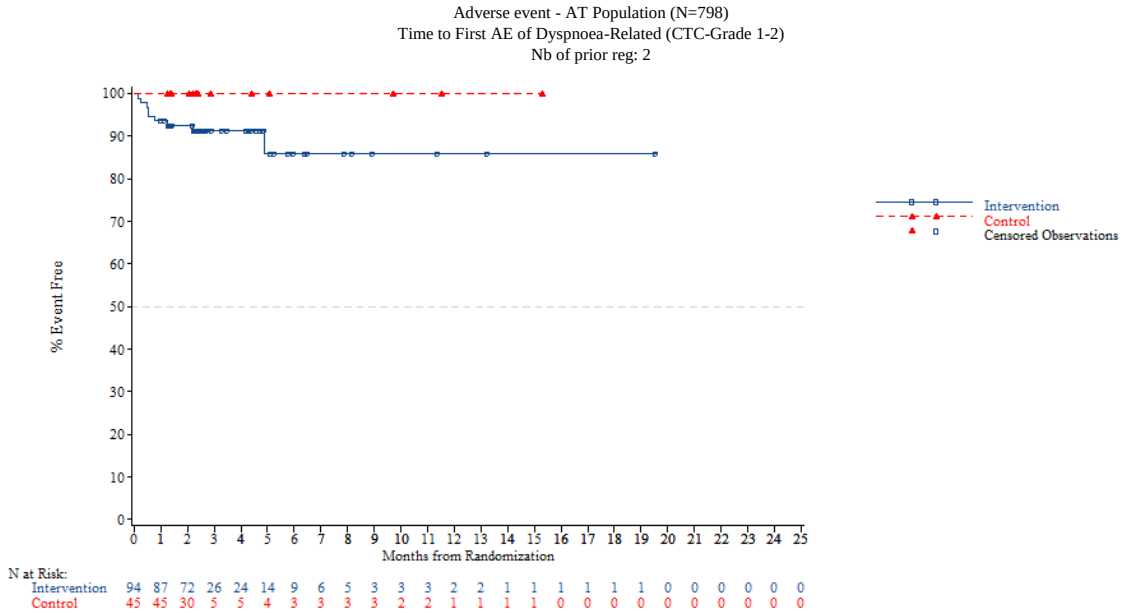


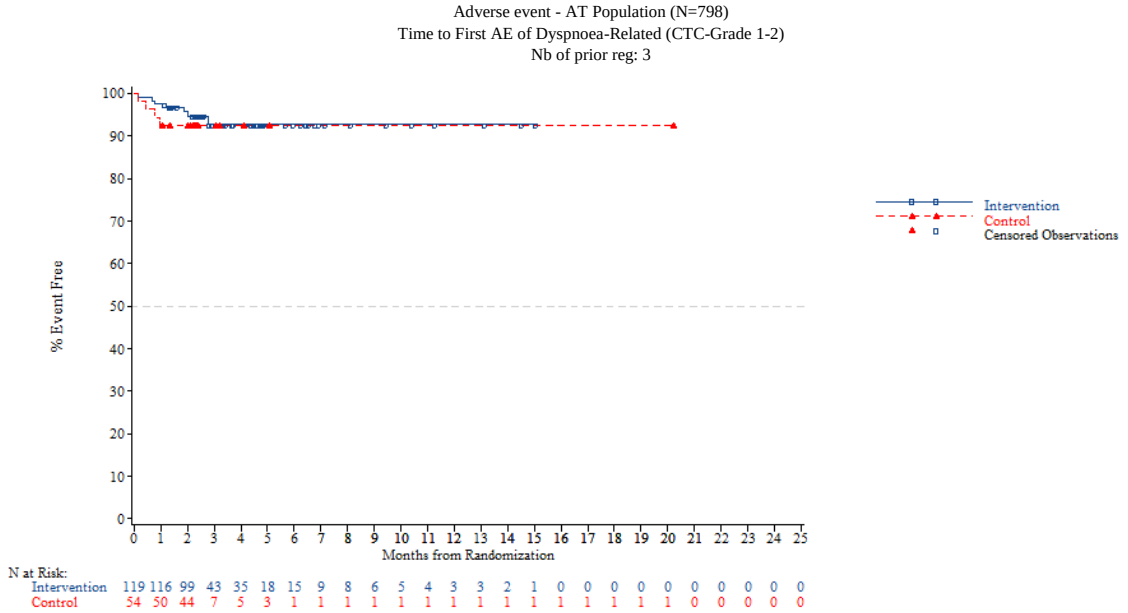





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

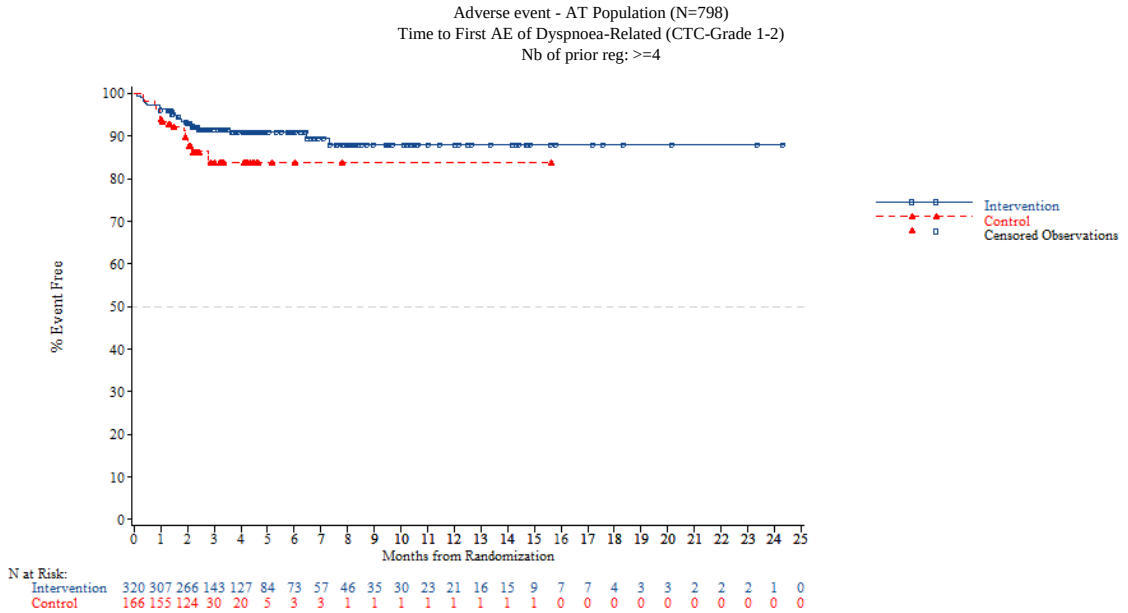




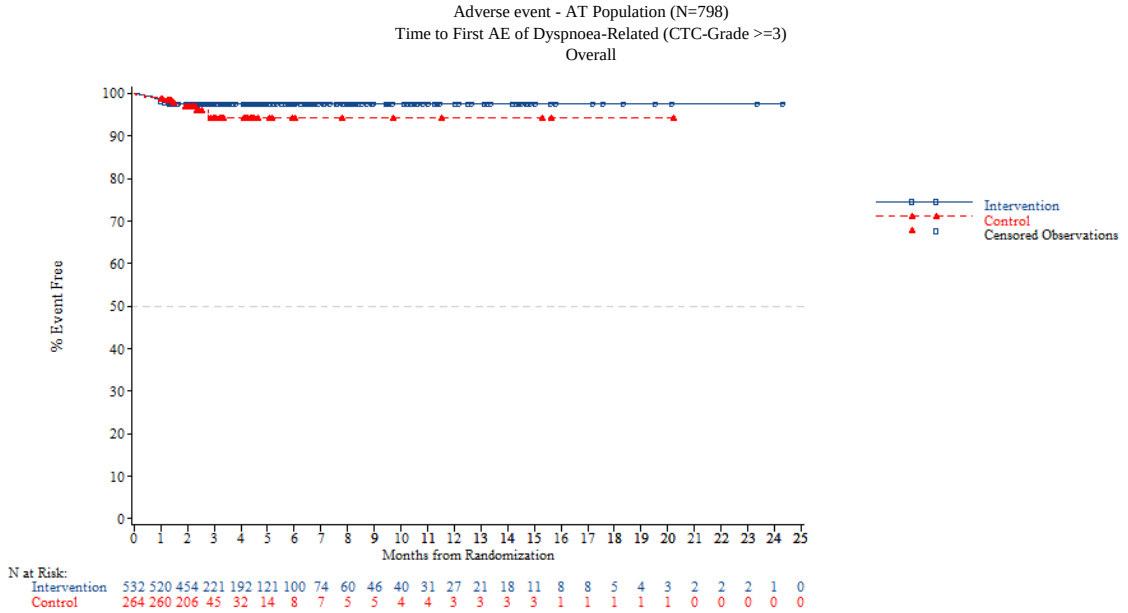



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



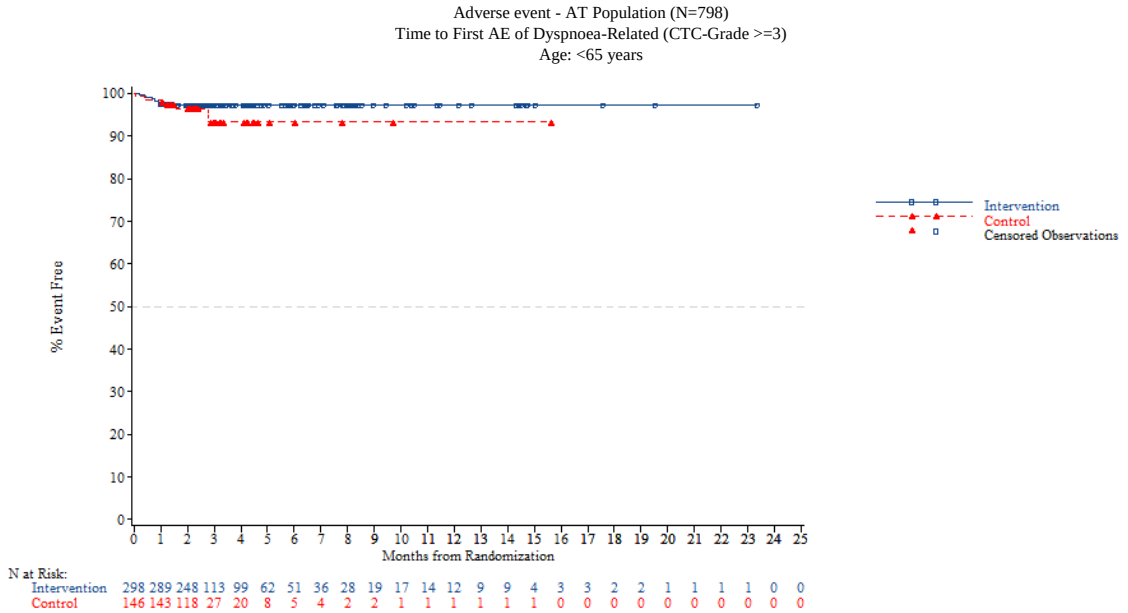


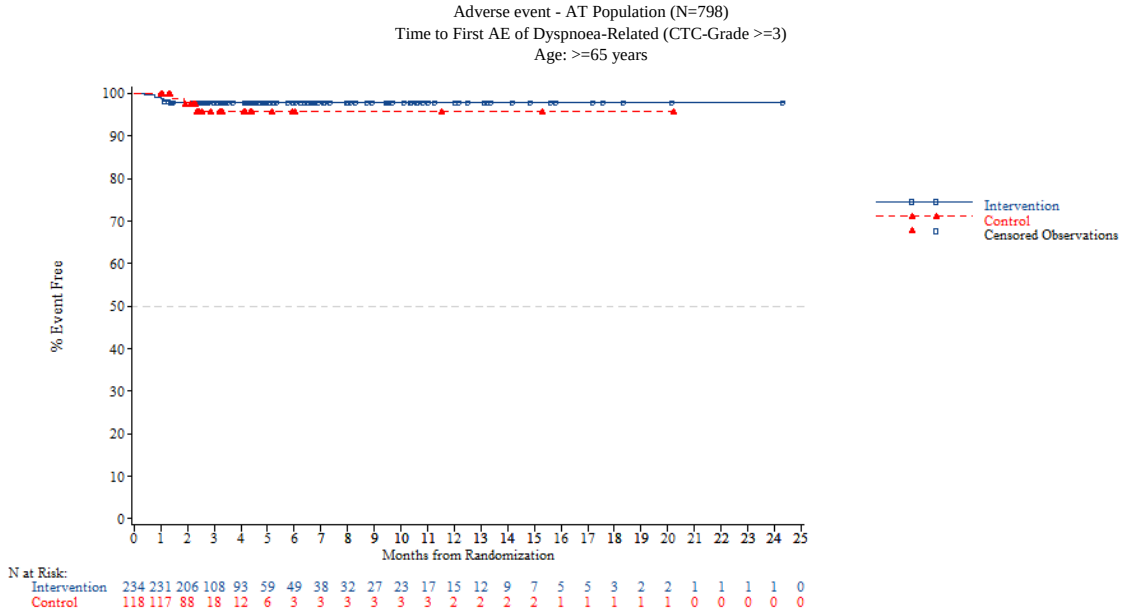

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

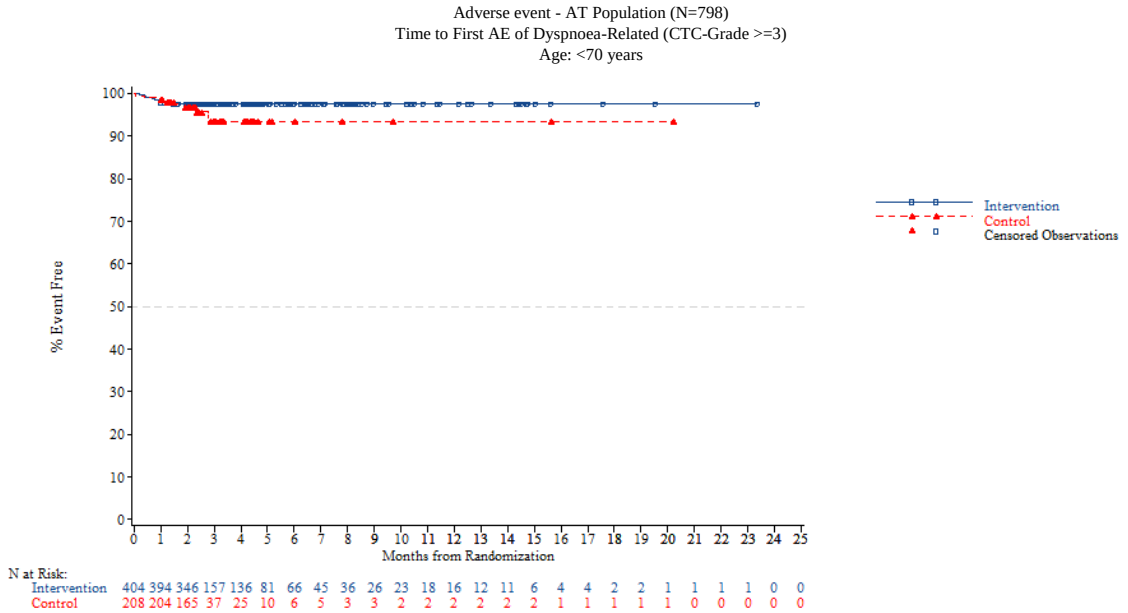


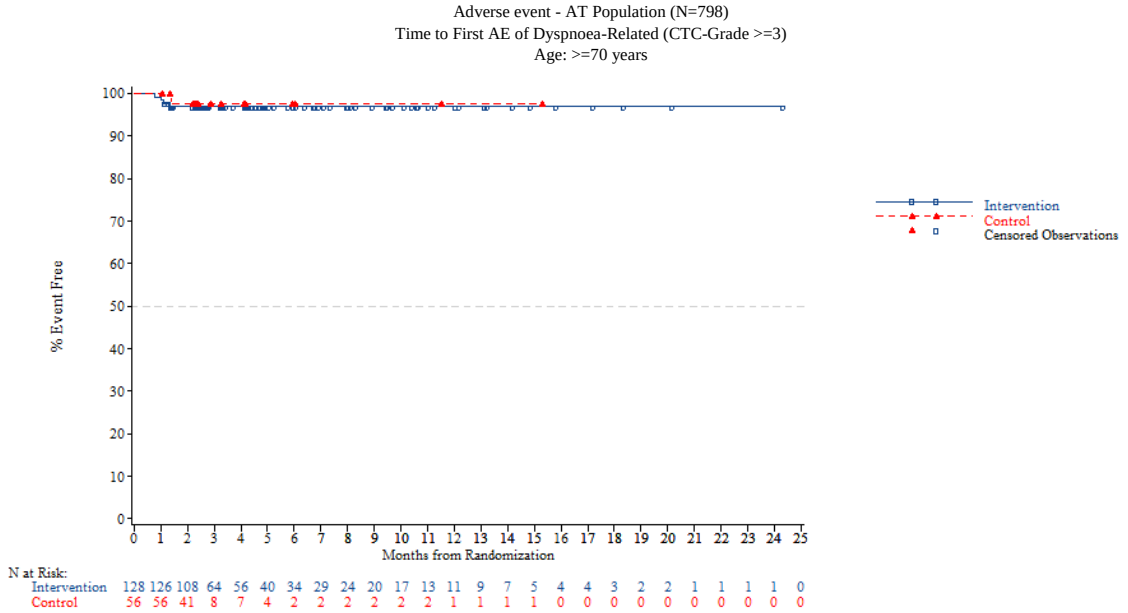





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

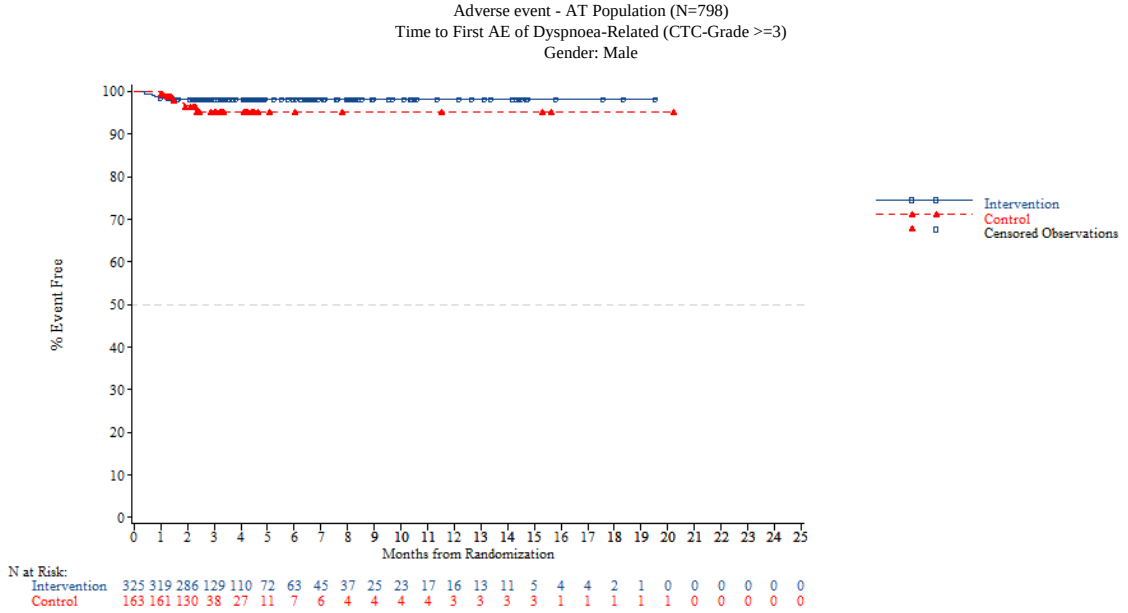


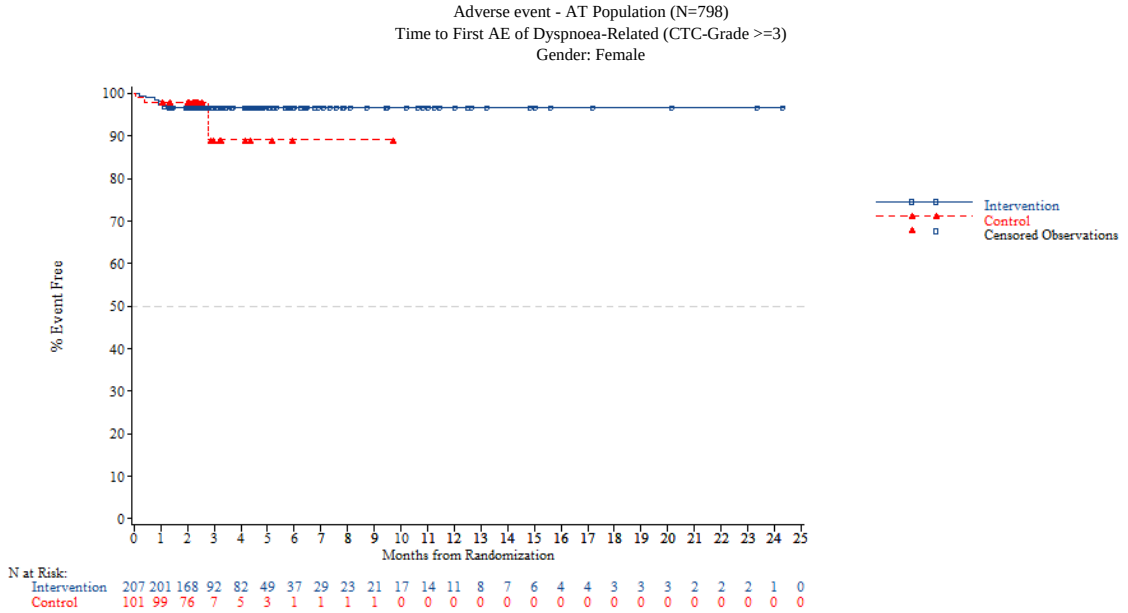





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

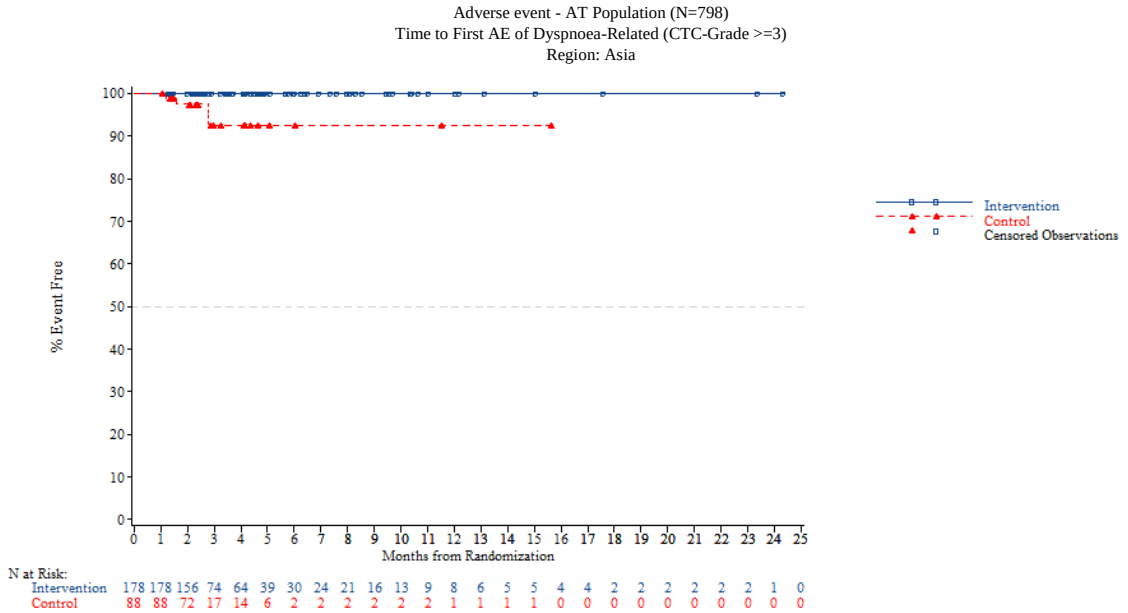


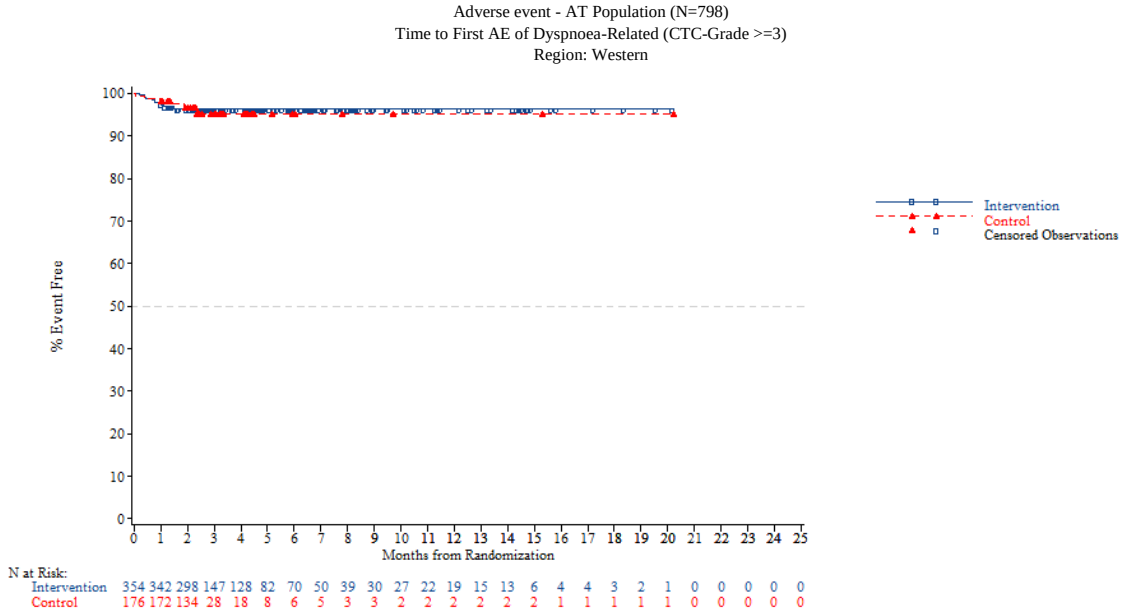





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

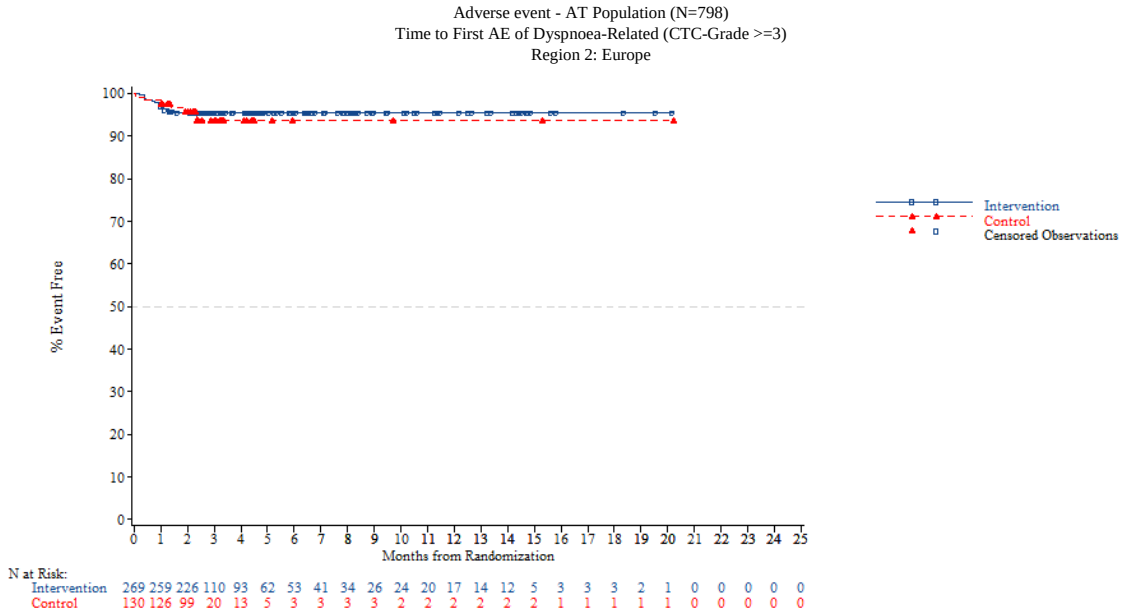


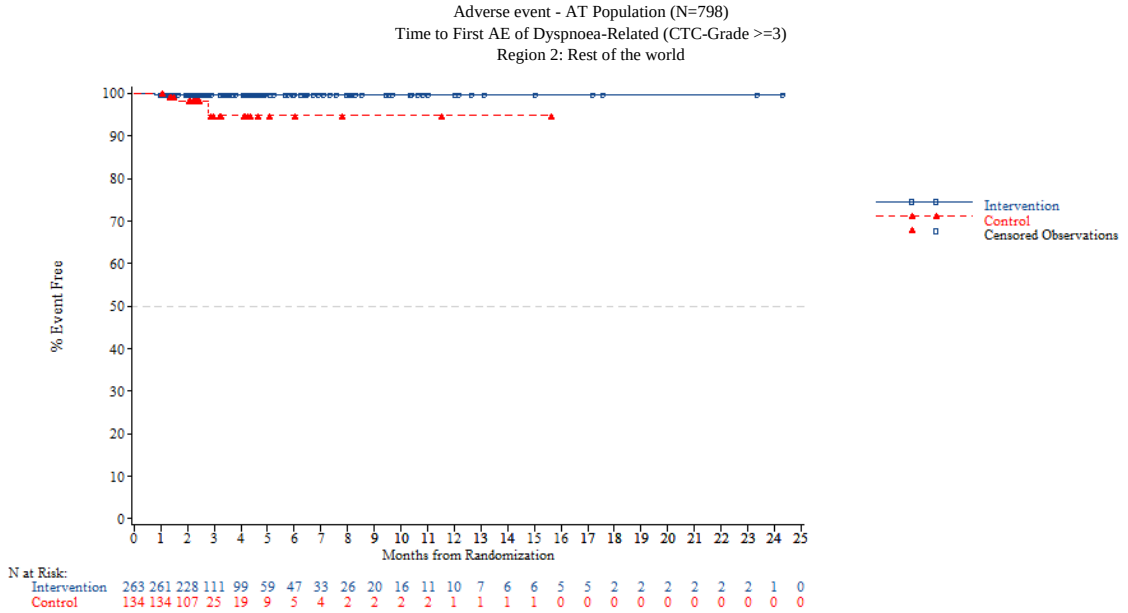





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

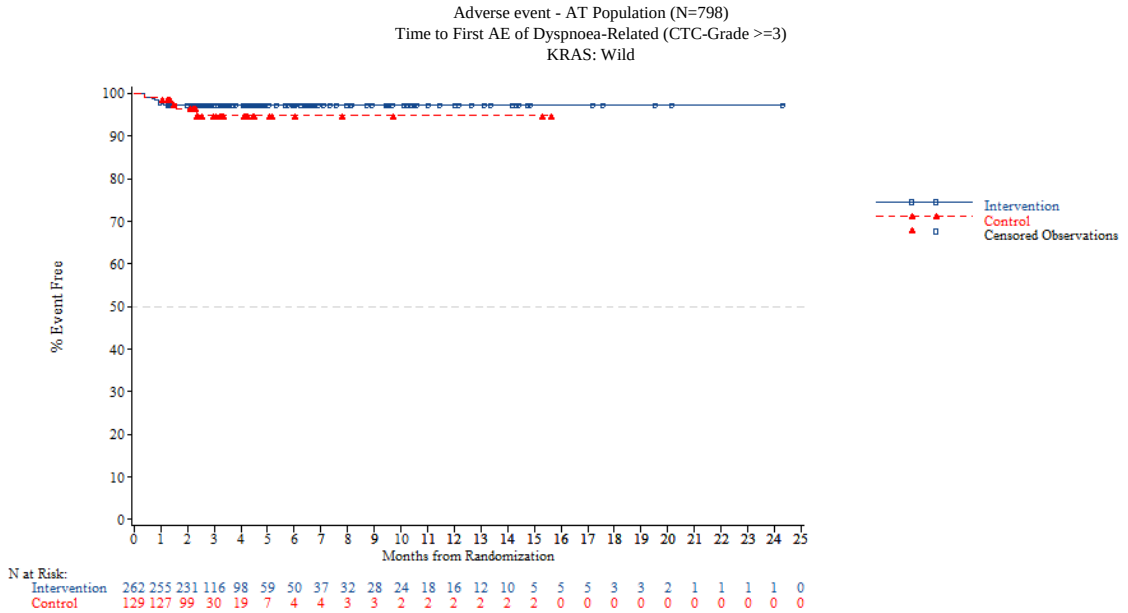


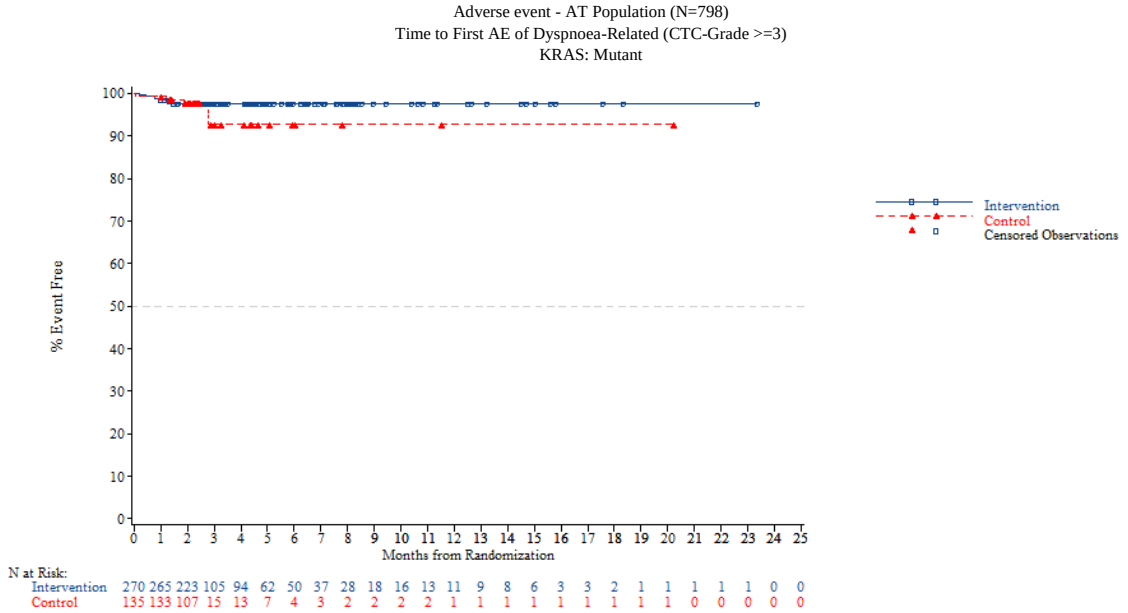





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

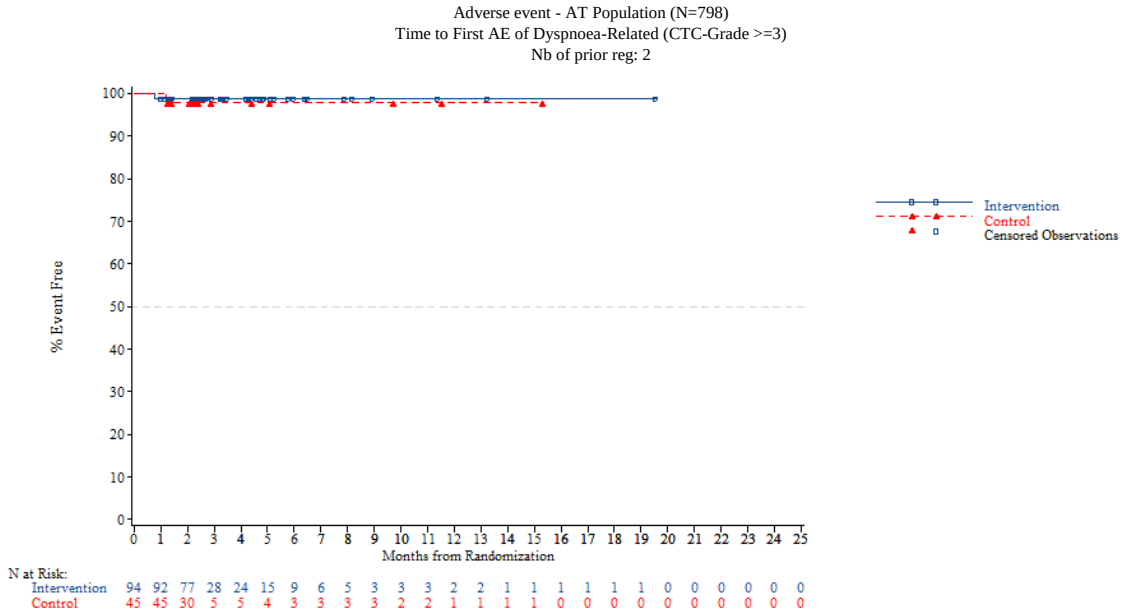


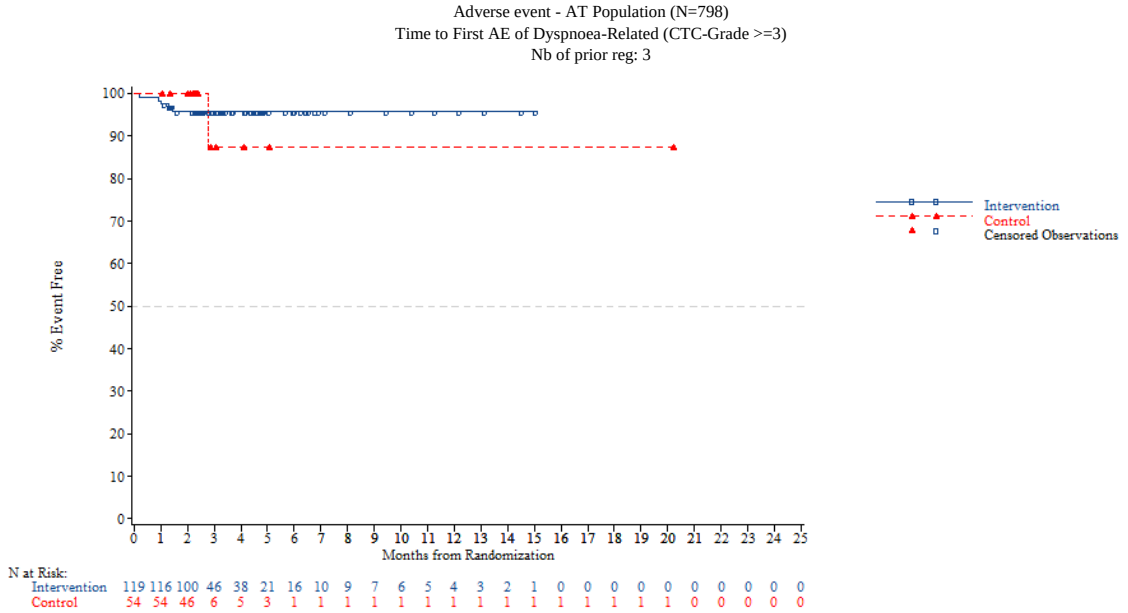





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

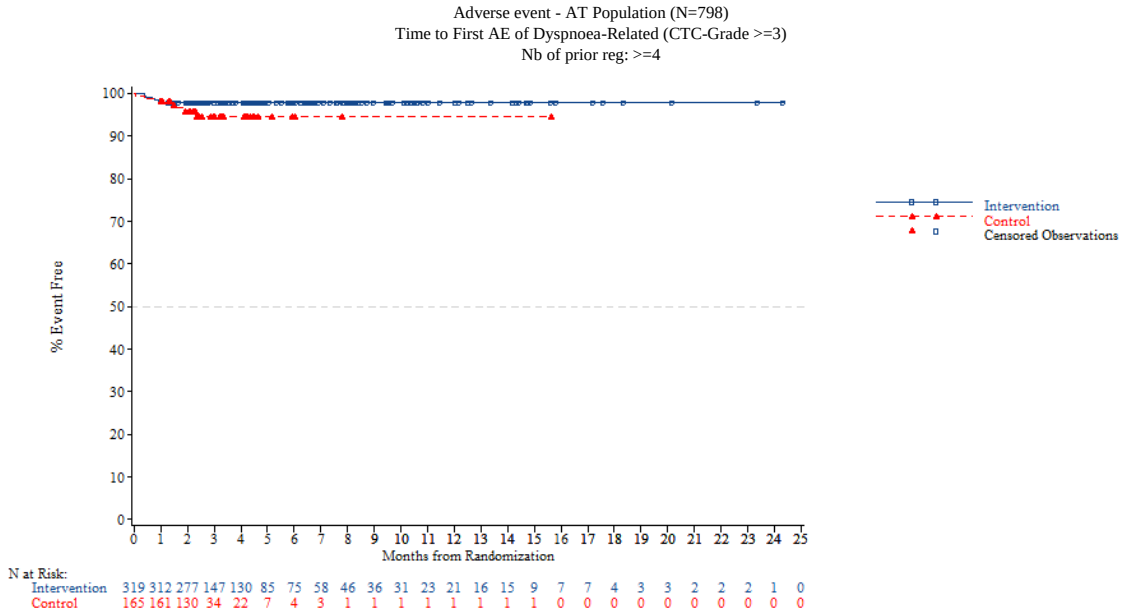






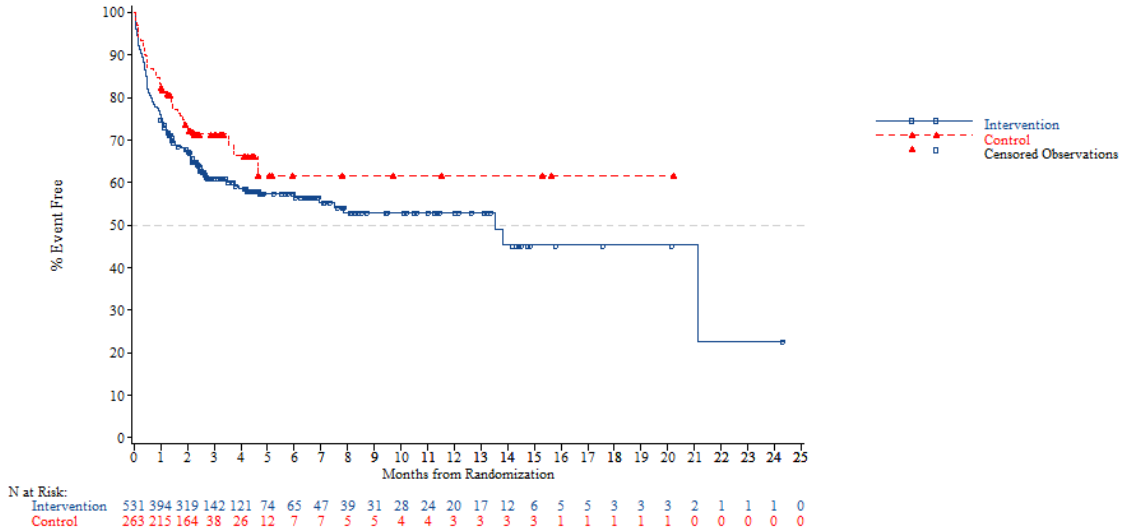

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*






*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

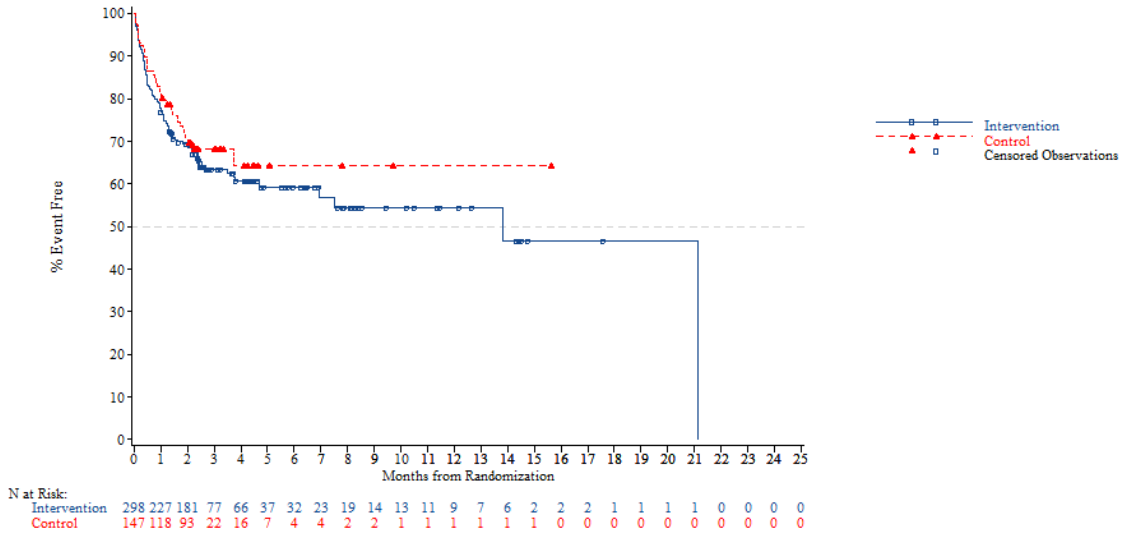
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Decreased appetite-Related (CTC-Grade 1-5)
Overall



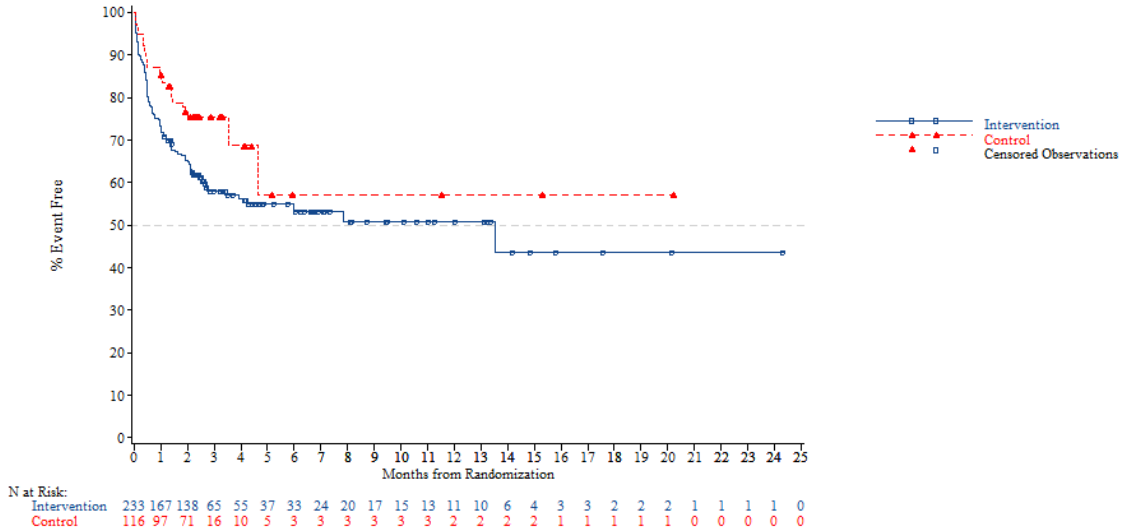

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Decreased appetite-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: <65 years



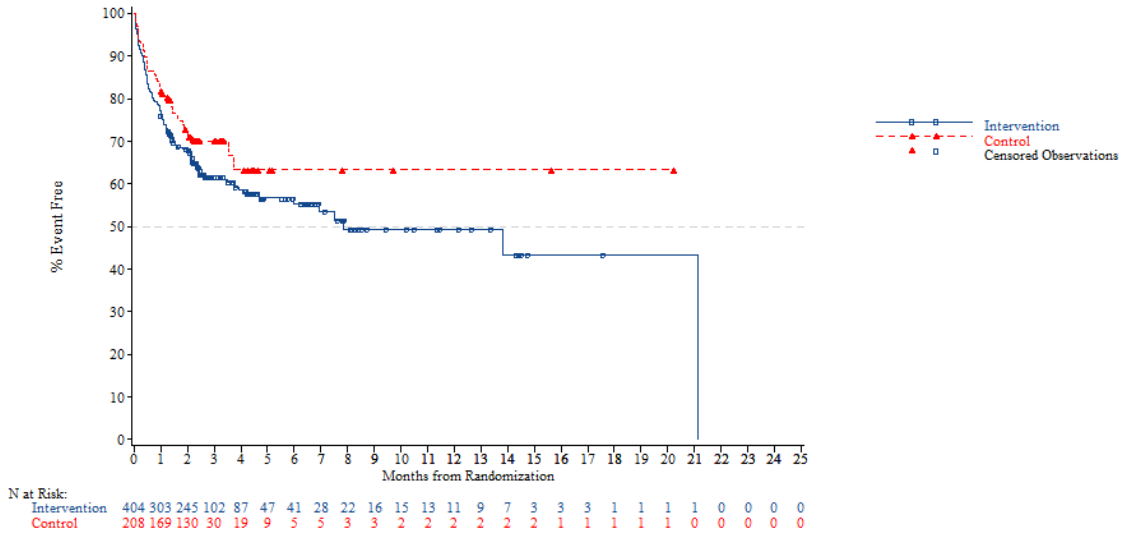
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Decreased appetite-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: >=65 years

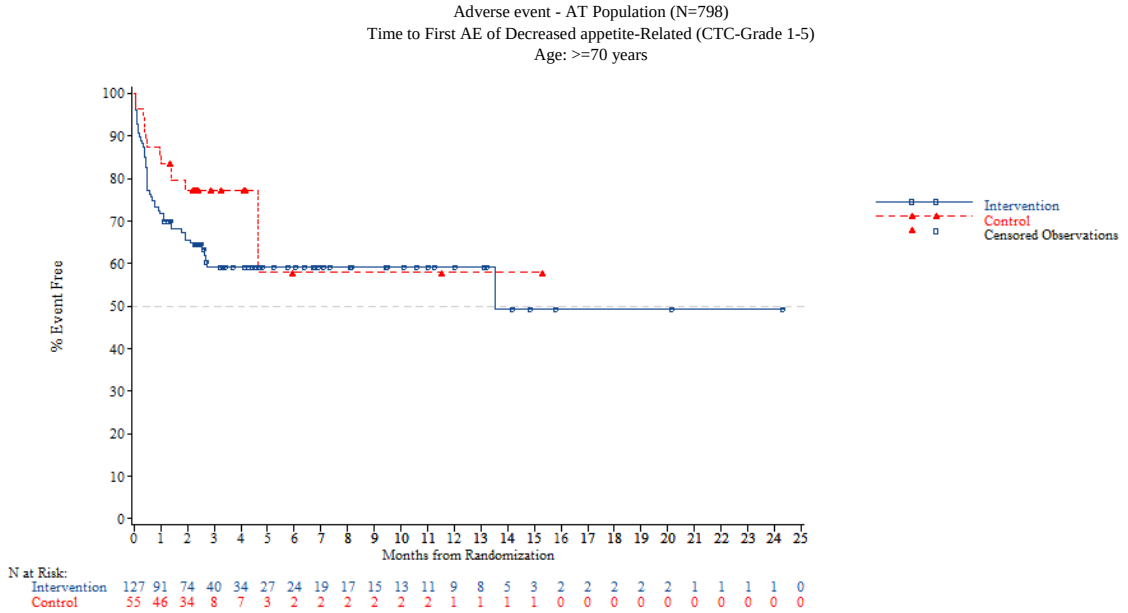



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



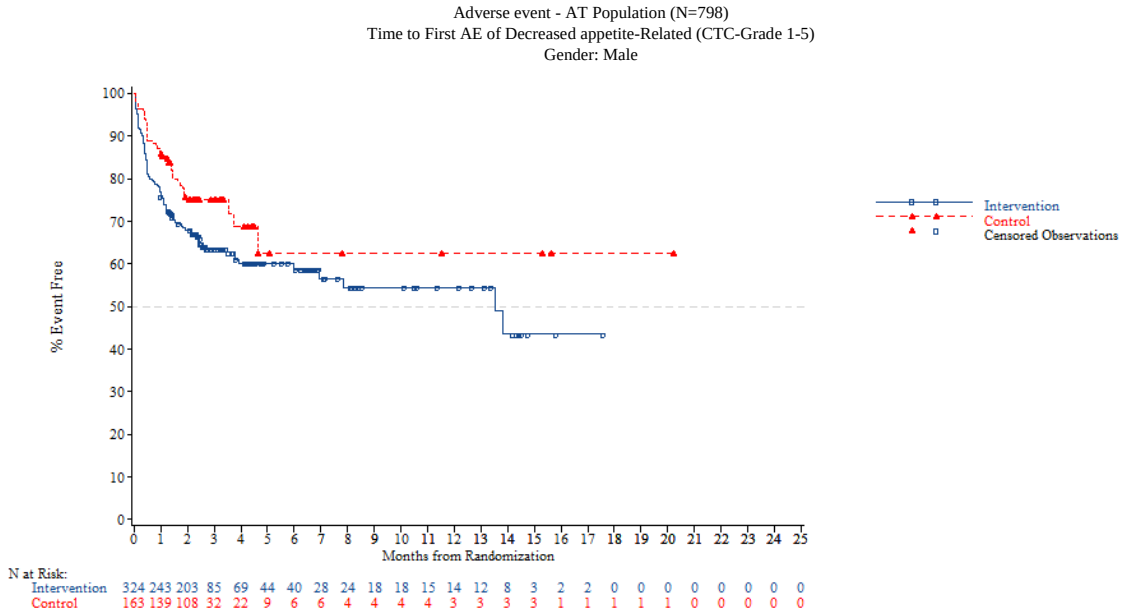
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Decreased appetite-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: <70 years

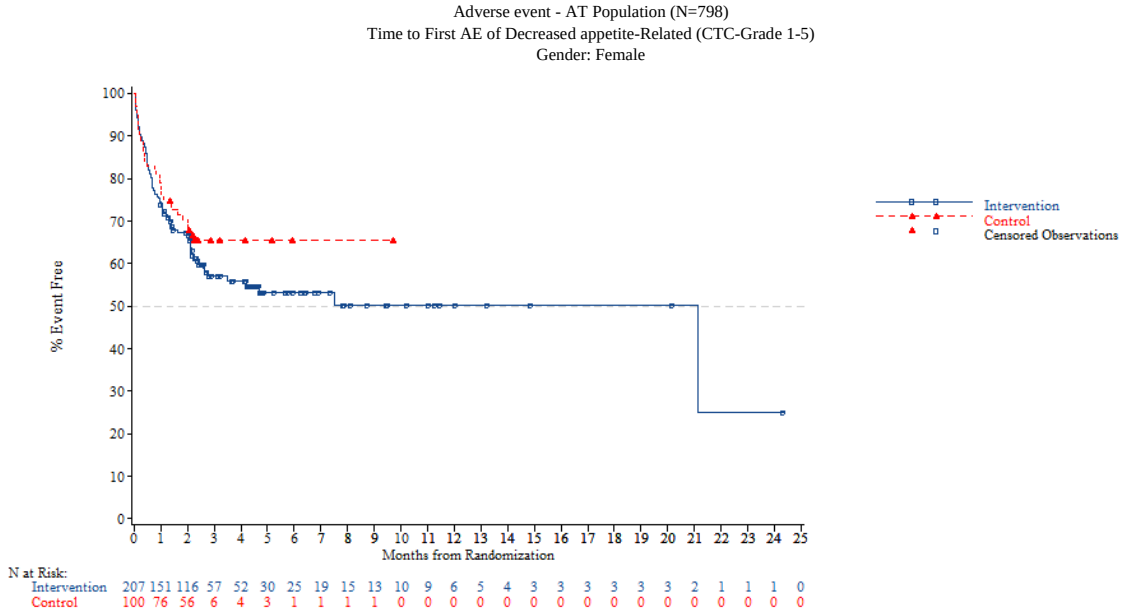





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

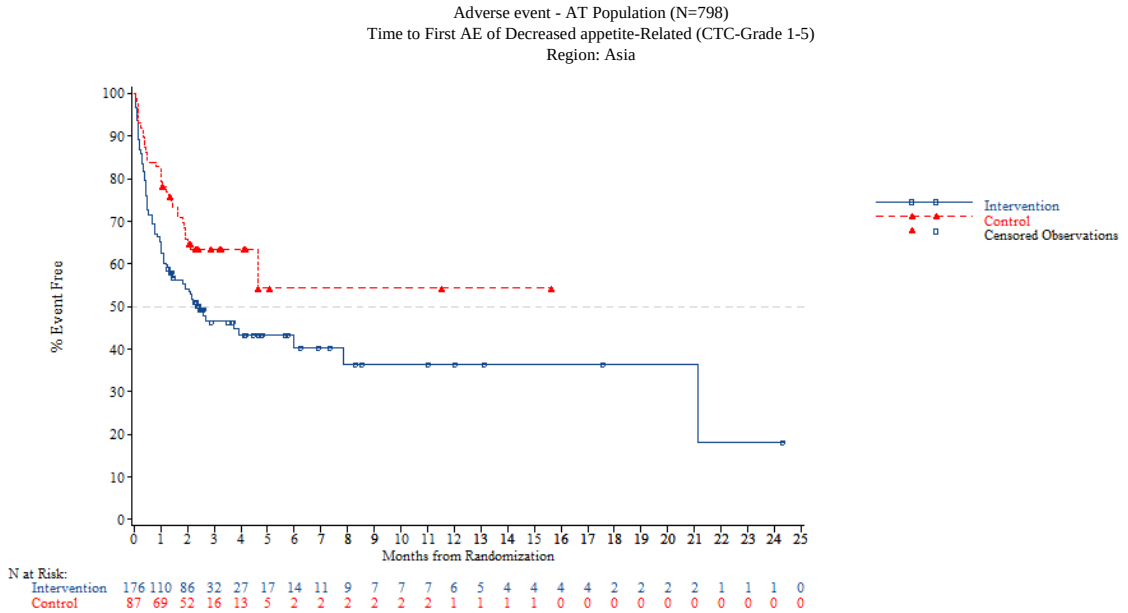


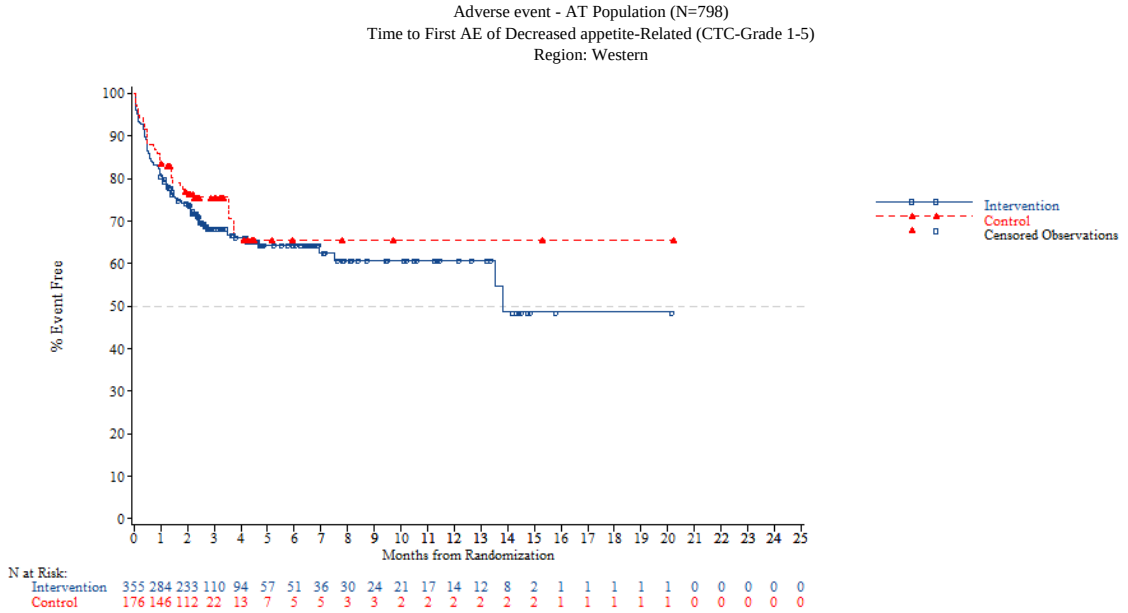





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

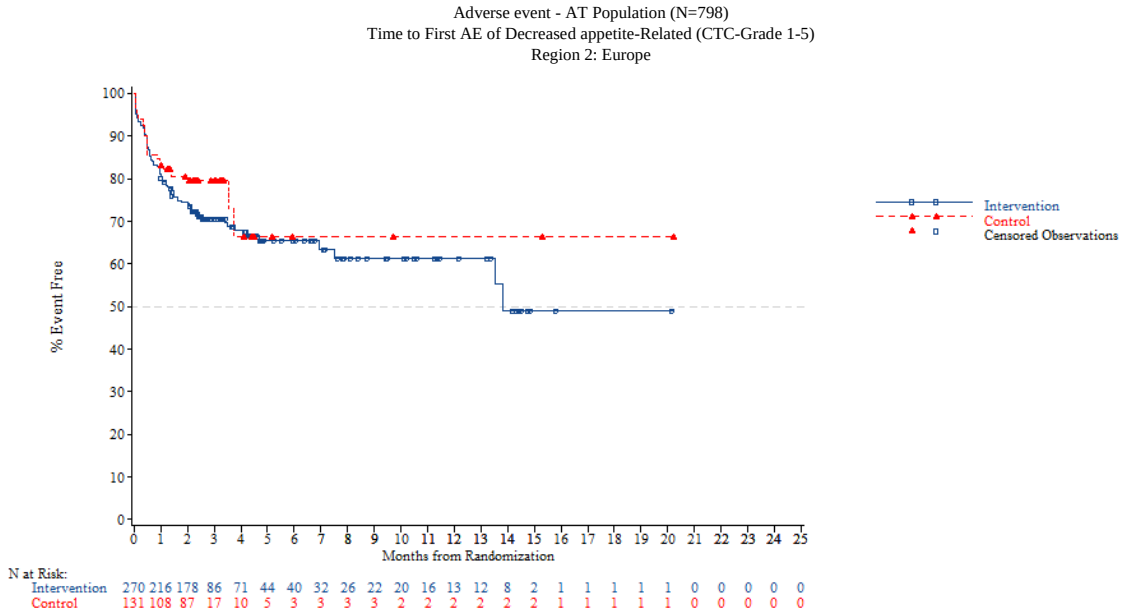




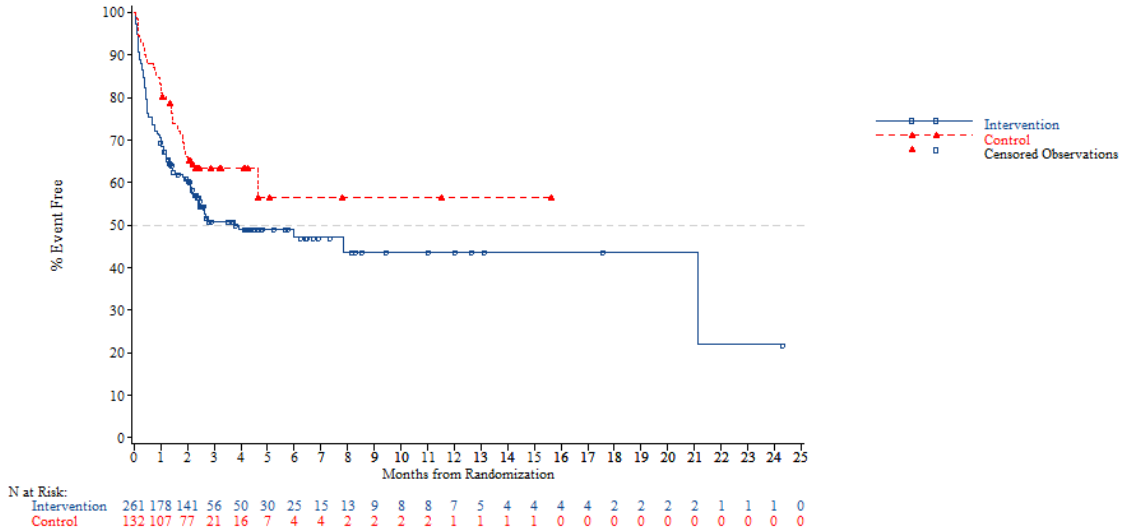



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





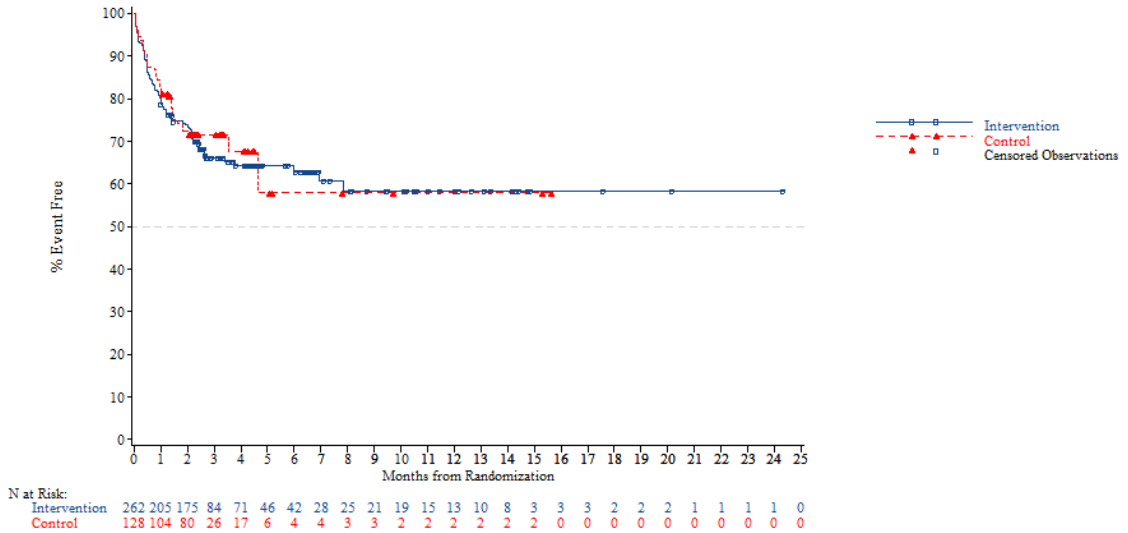
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Decreased appetite-Related (CTC-Grade 1-5)
Region 2: Rest of the world

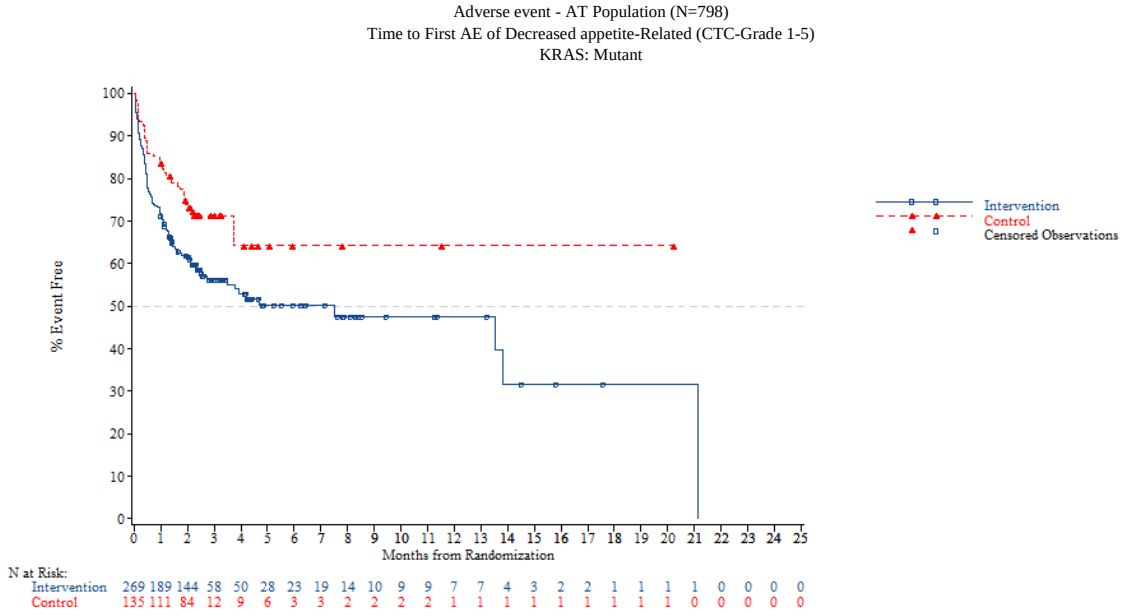



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



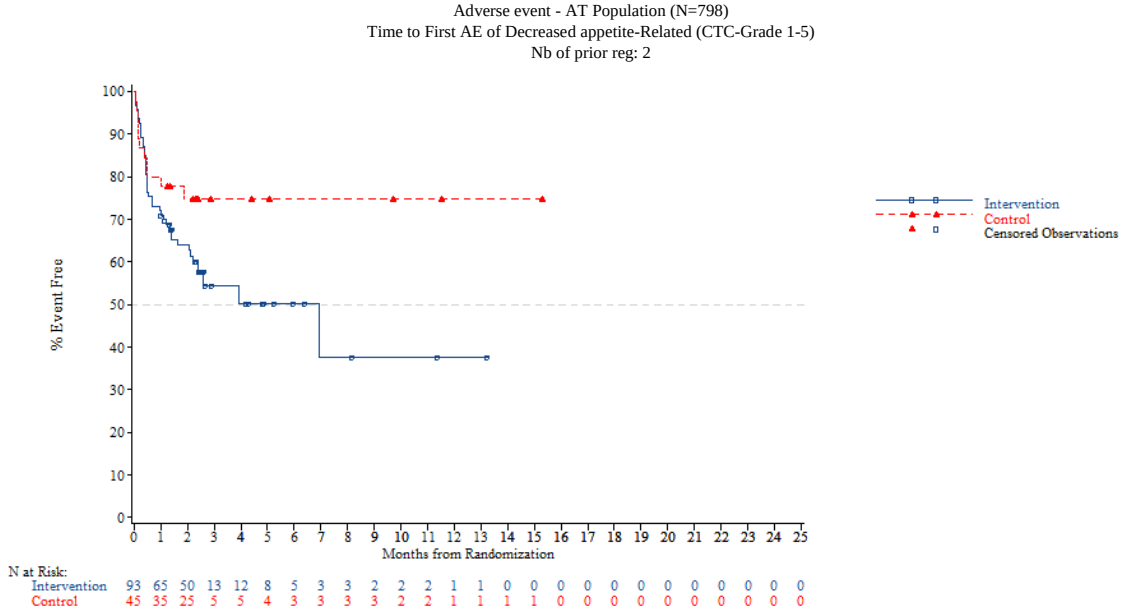
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Decreased appetite-Related (CTC-Grade 1-5)
KRAS: Wild

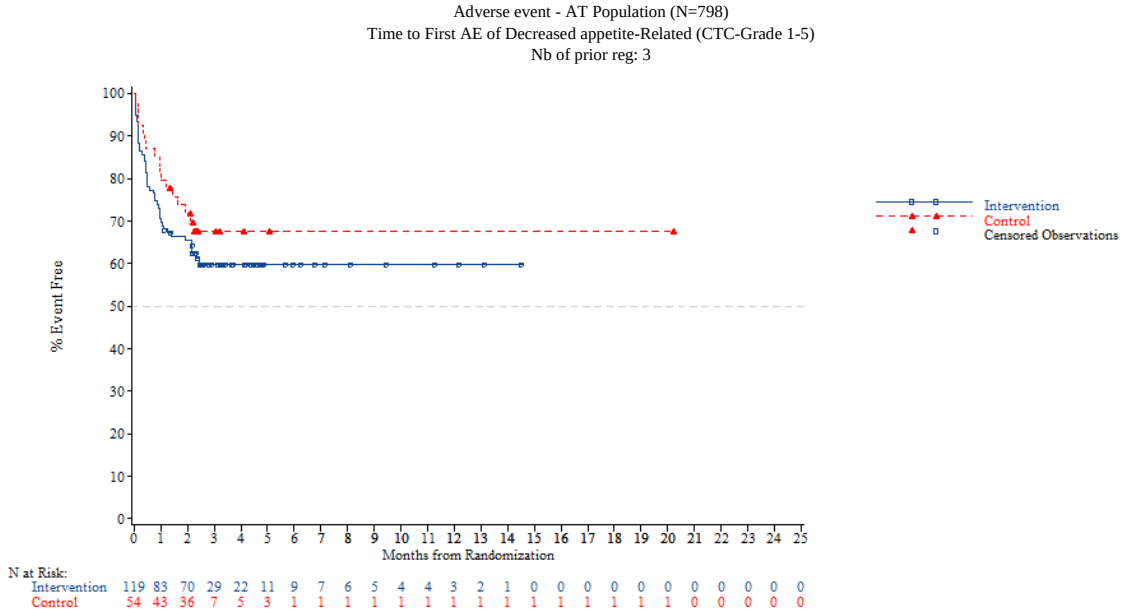





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

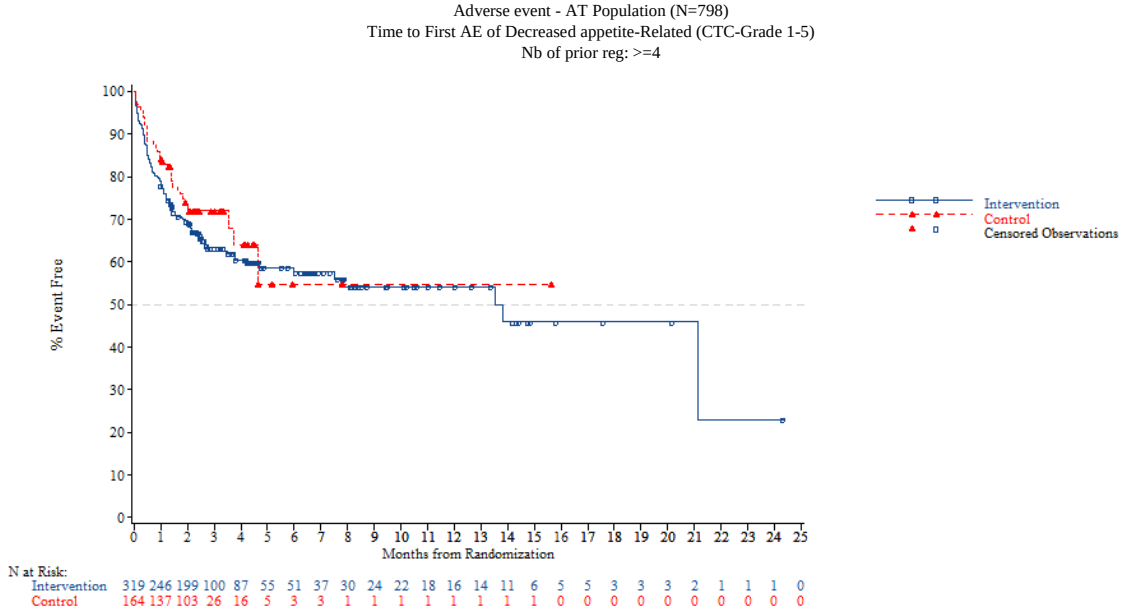






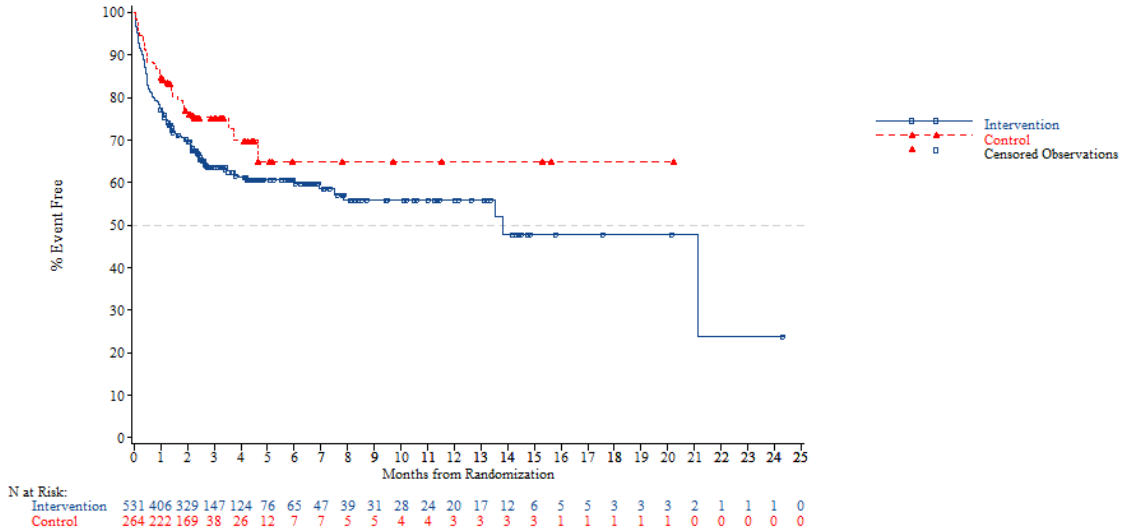

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*






*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

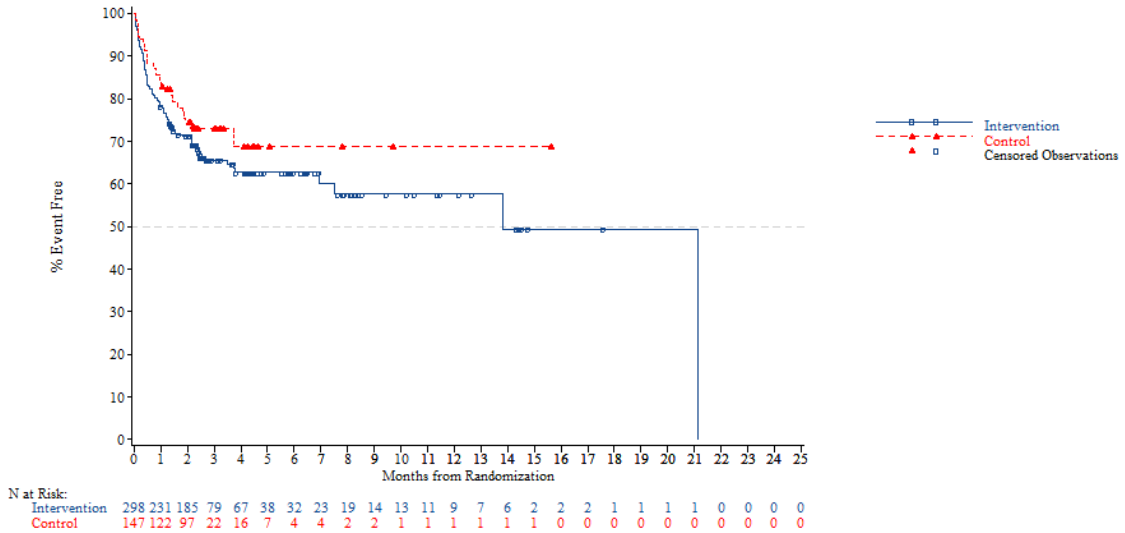
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Decreased appetite-Related (CTC-Grade 1-2)
Overall

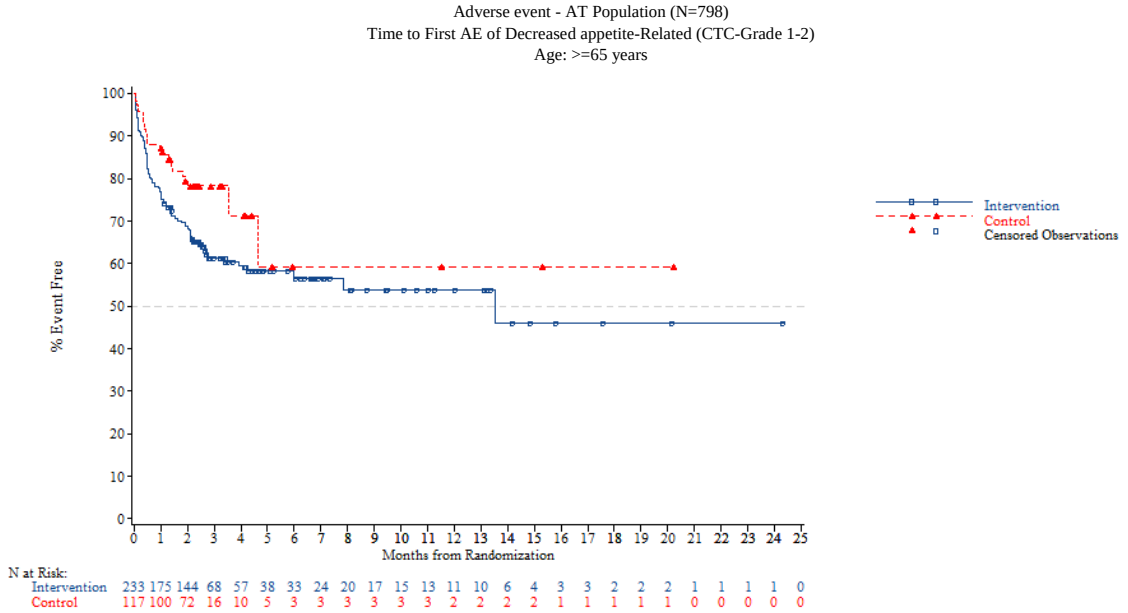



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



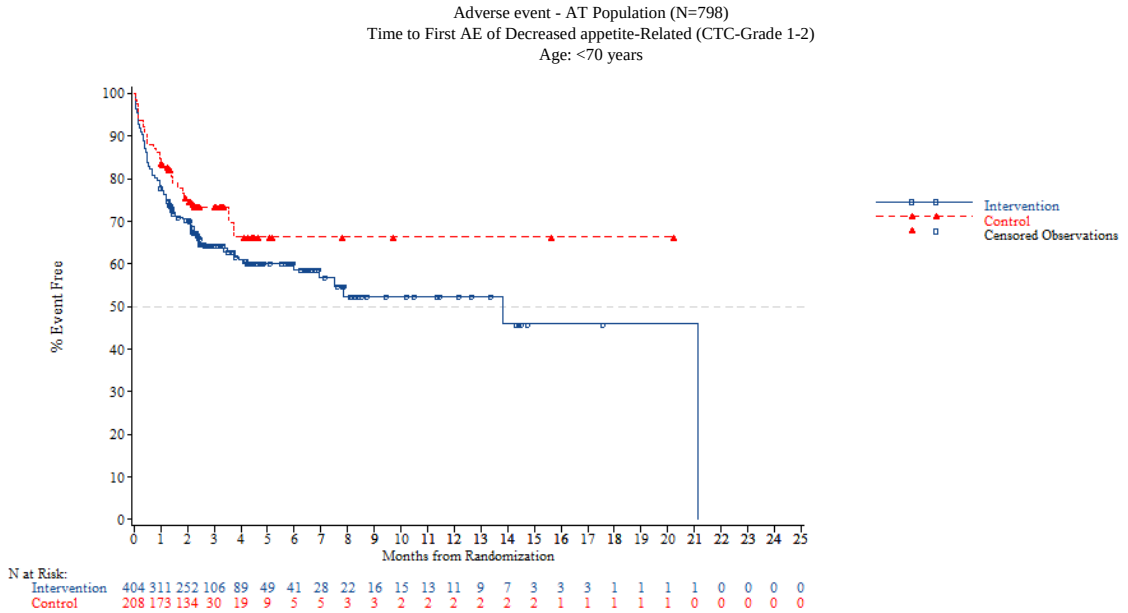
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Decreased appetite-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: <65 years

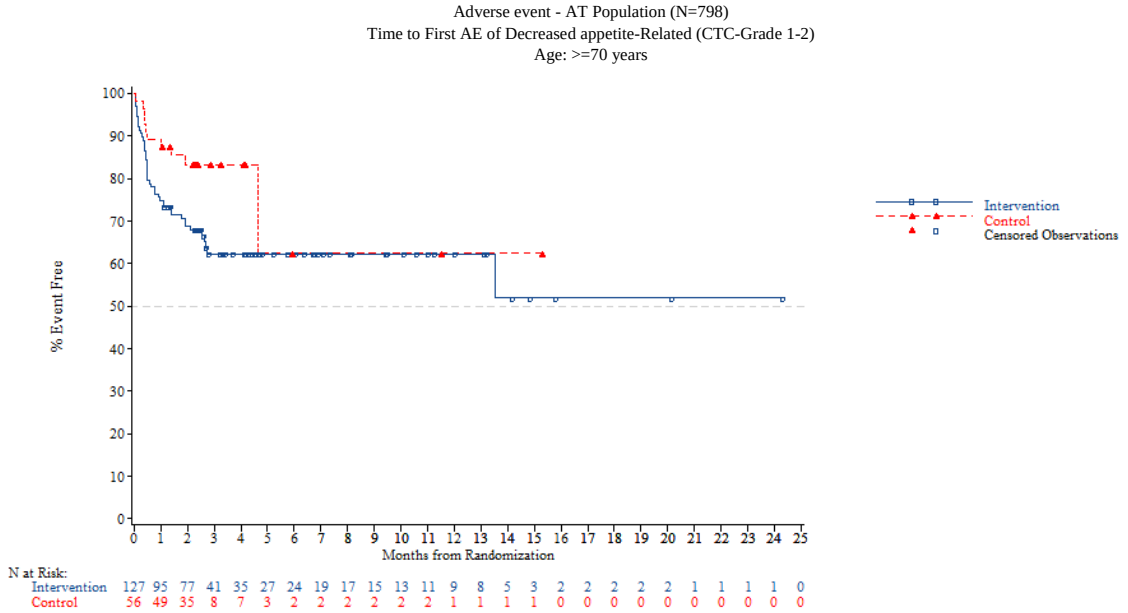





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

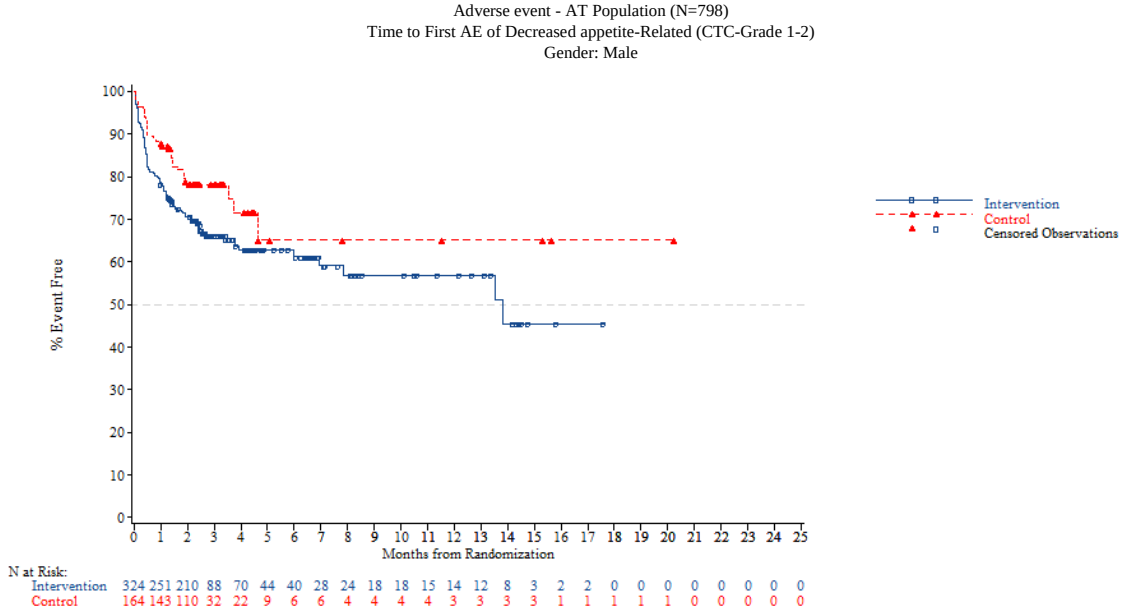


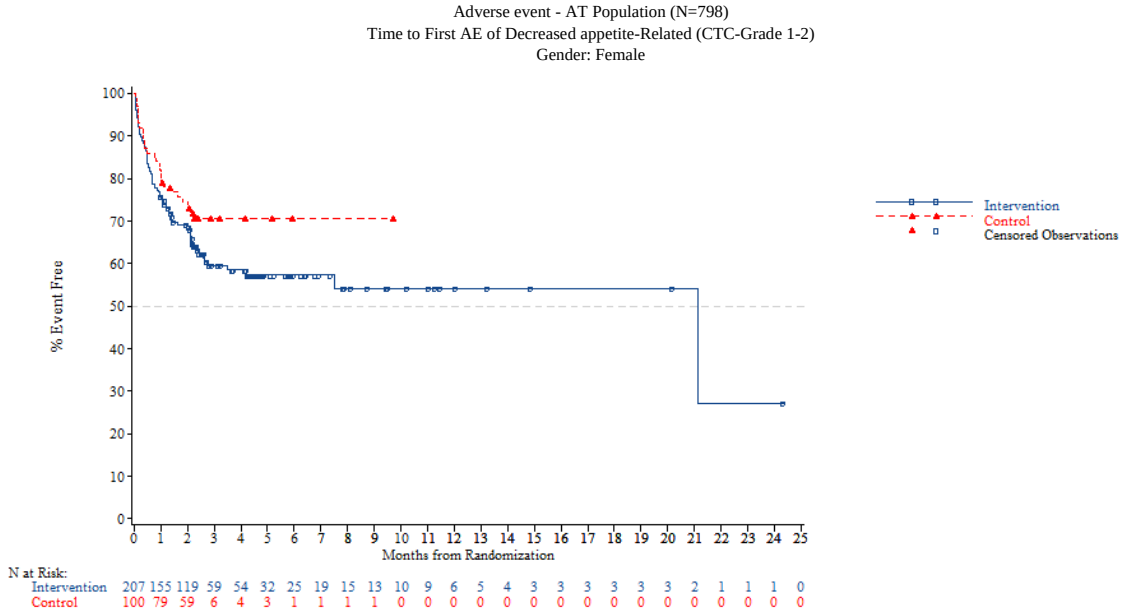





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

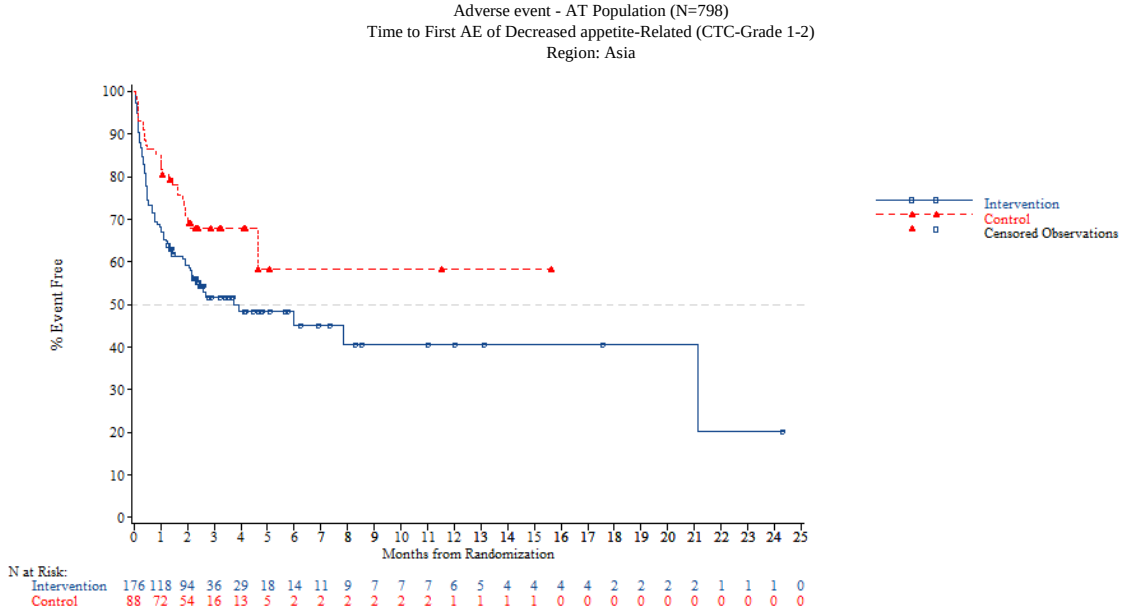


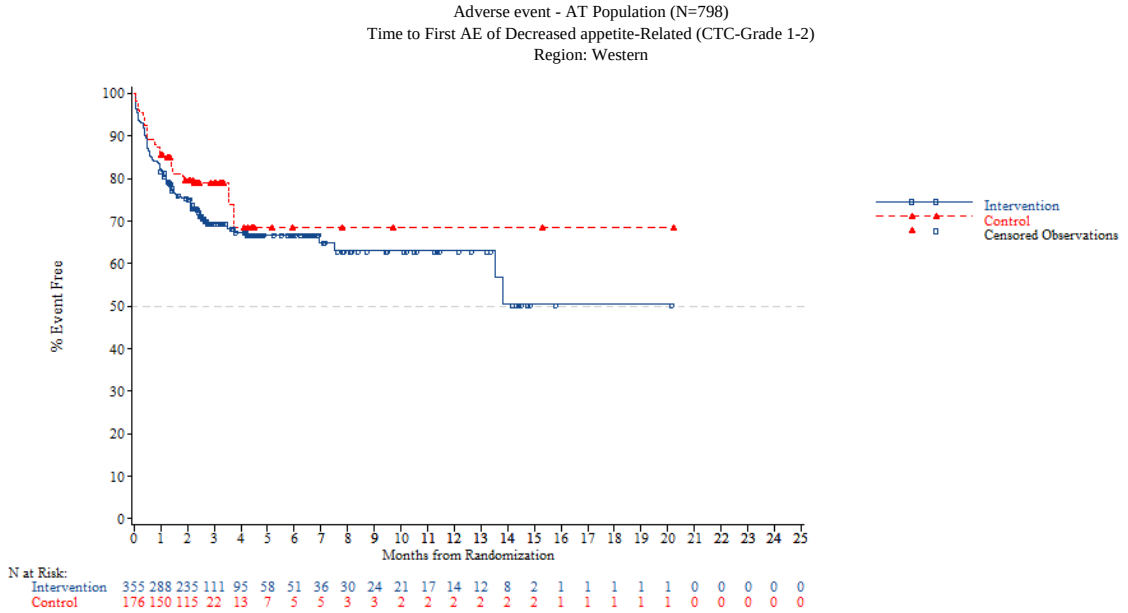





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

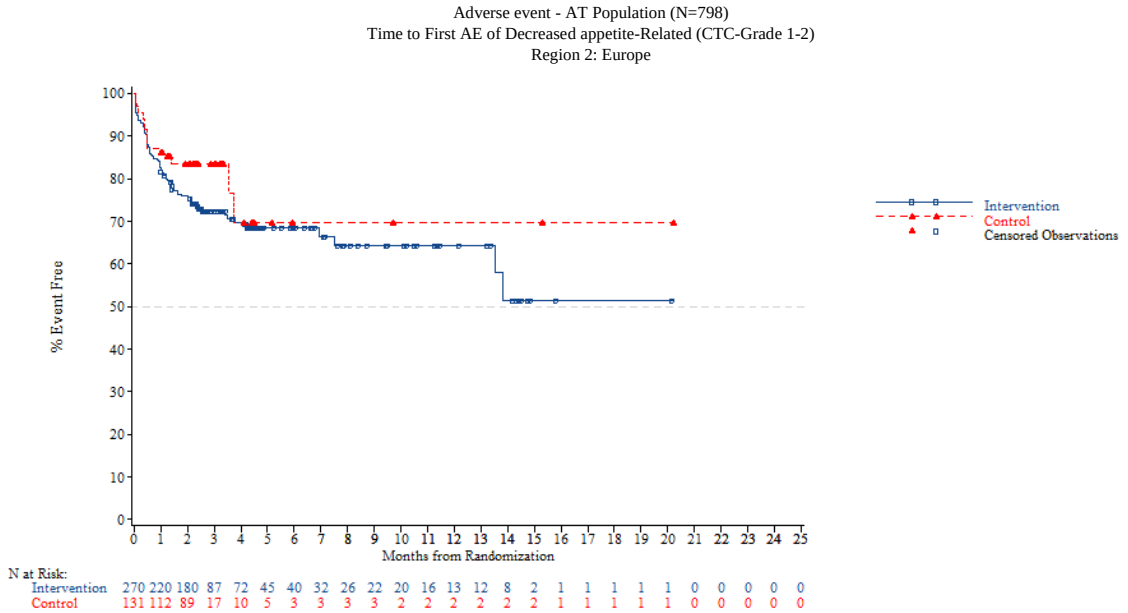


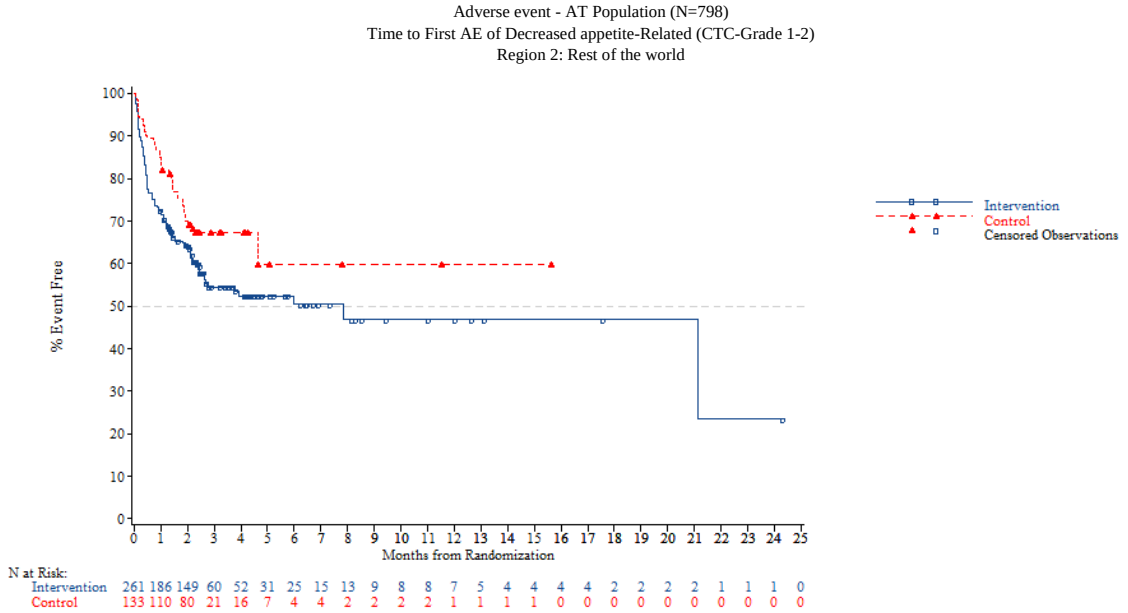





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

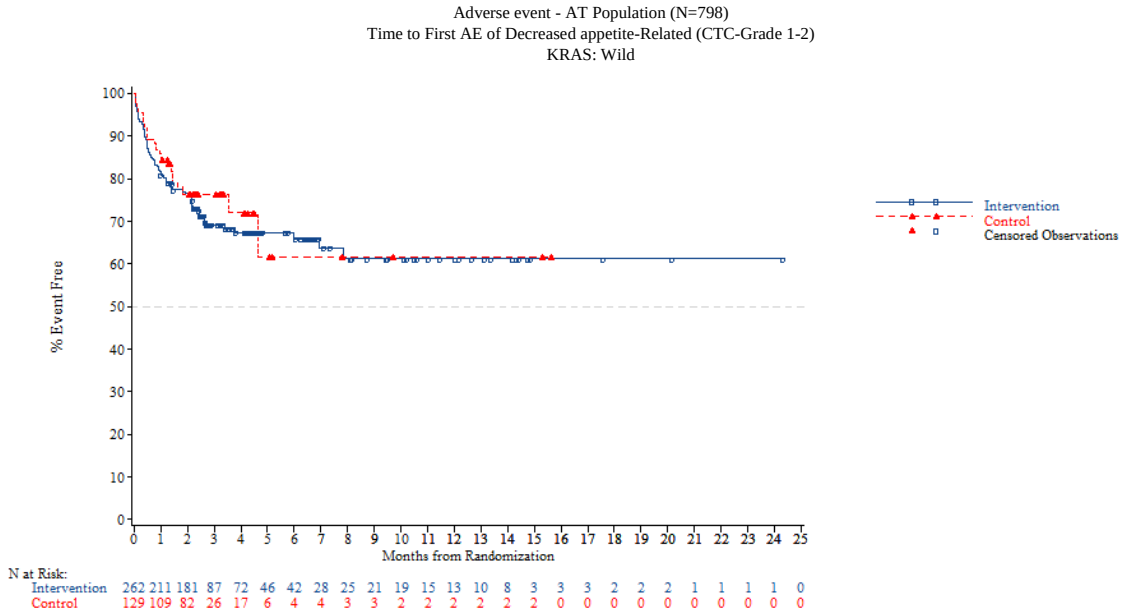


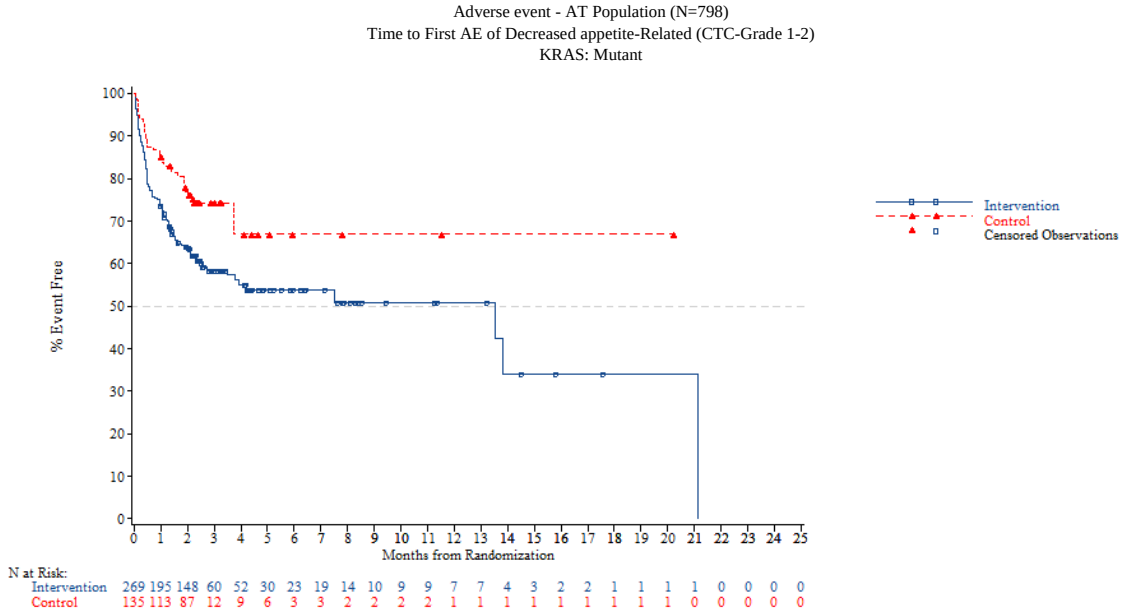





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

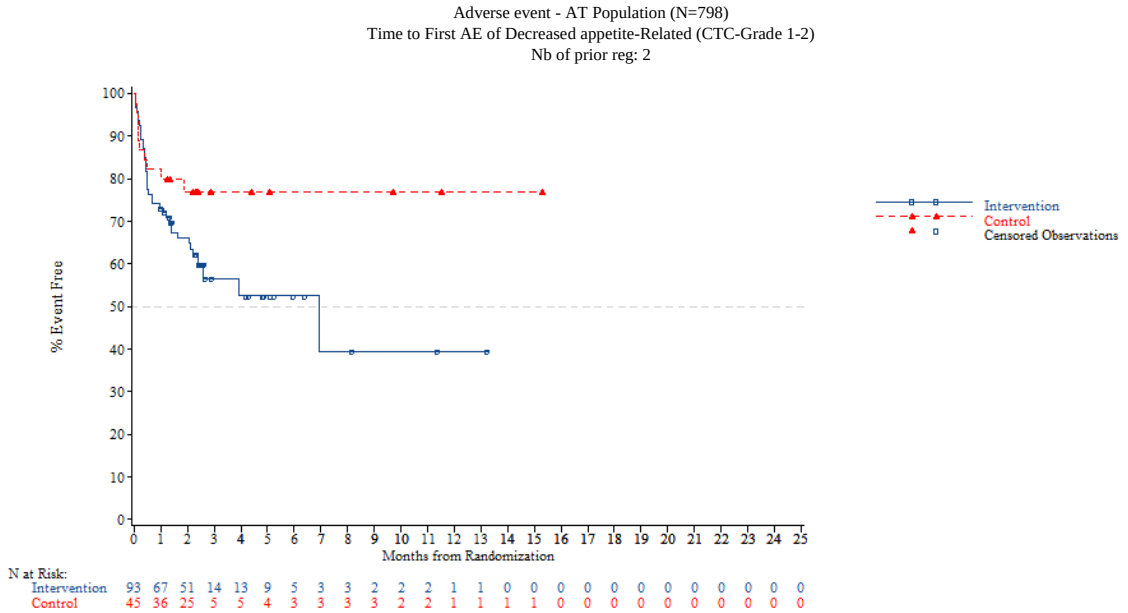


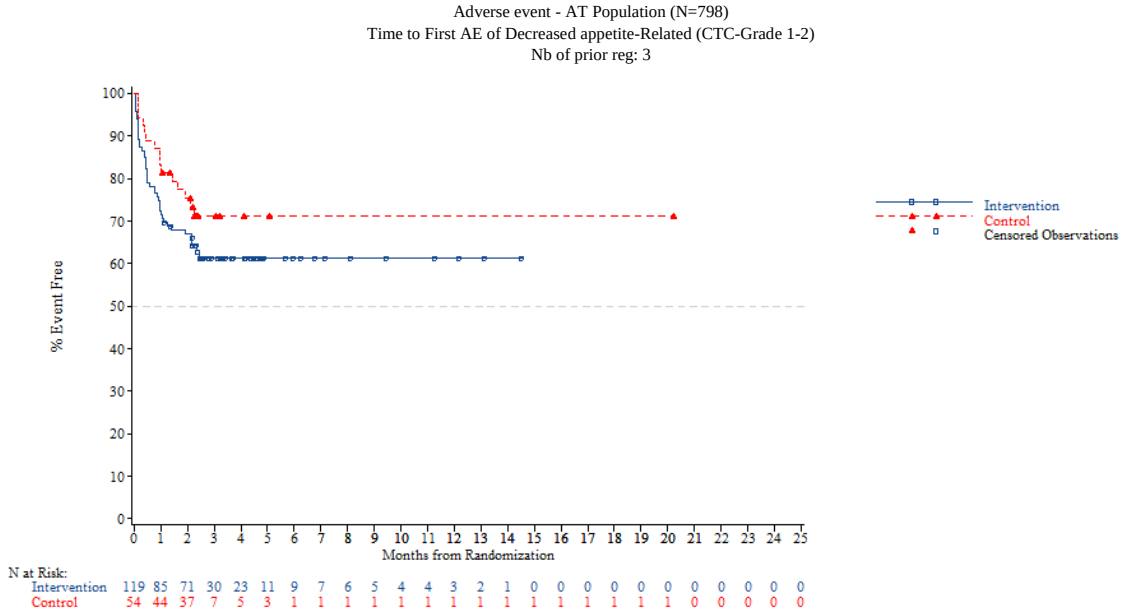





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

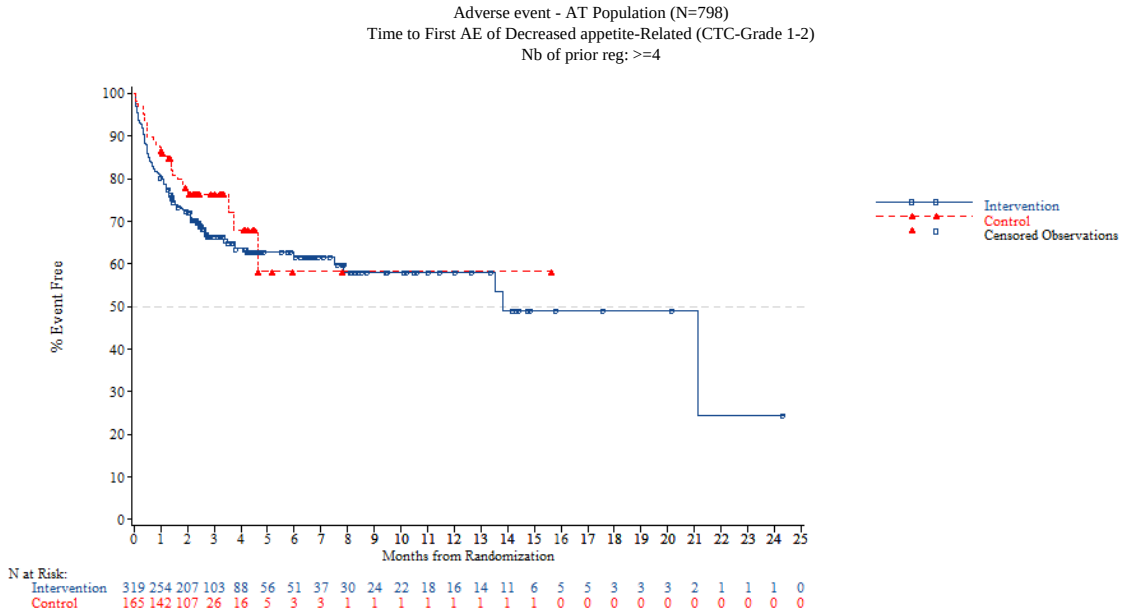




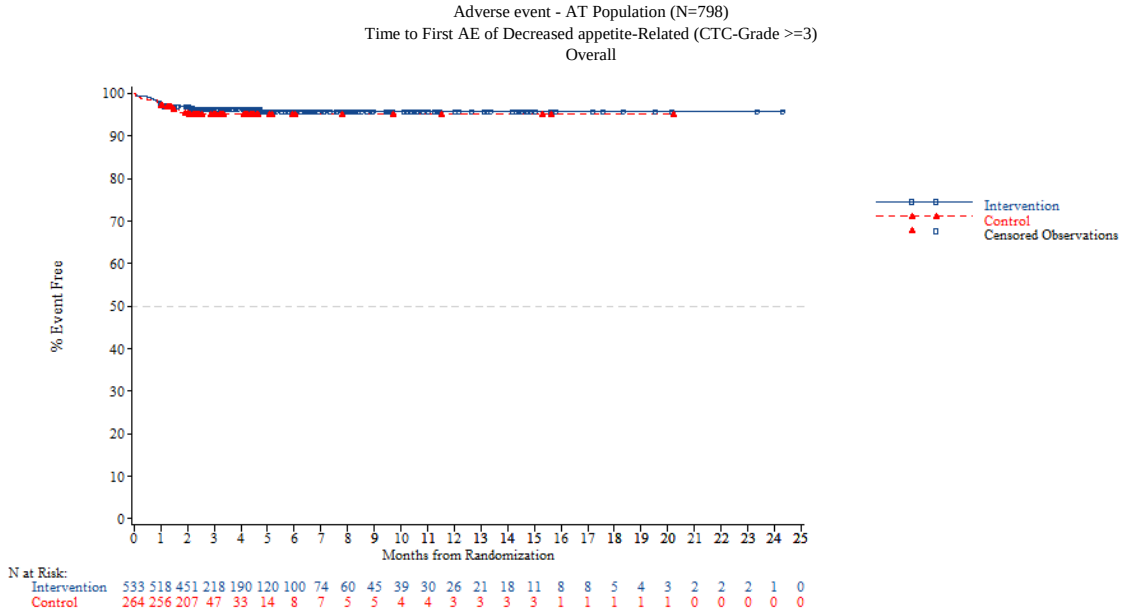



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



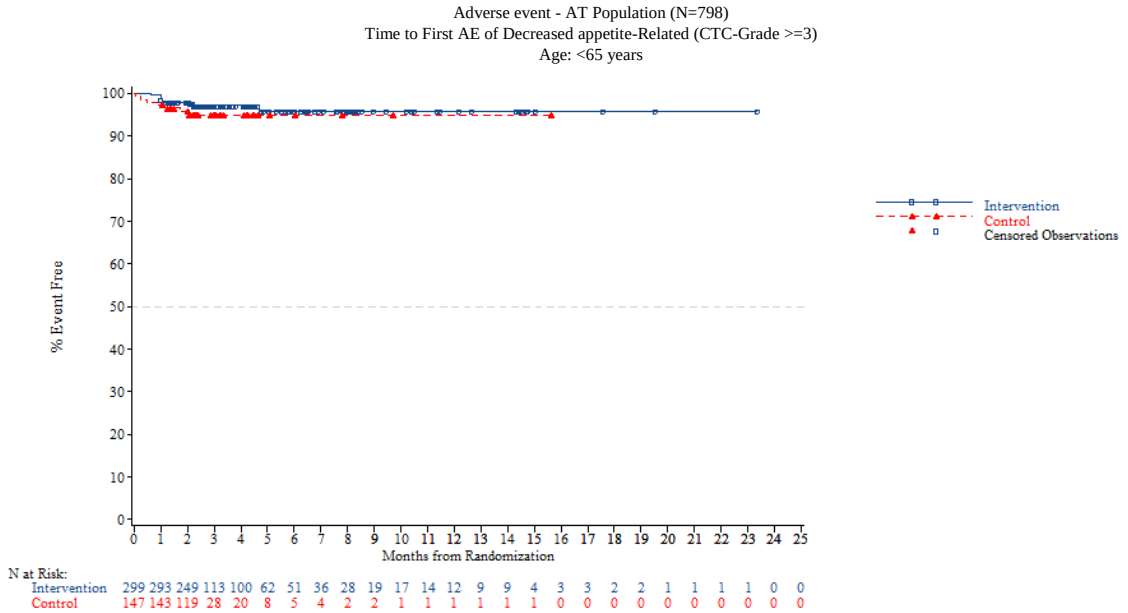


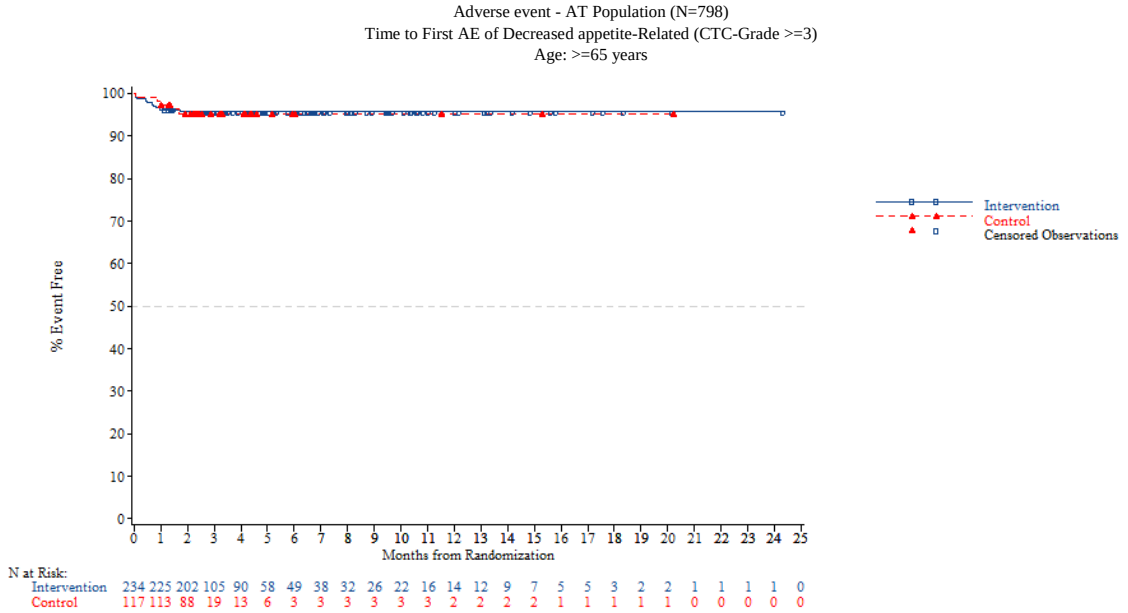

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

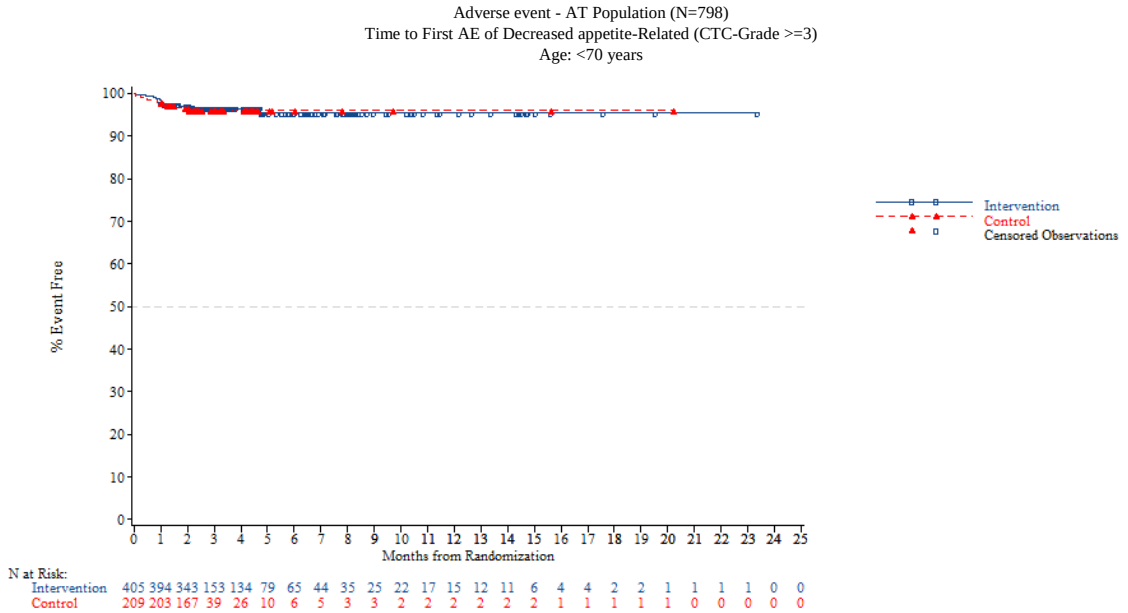




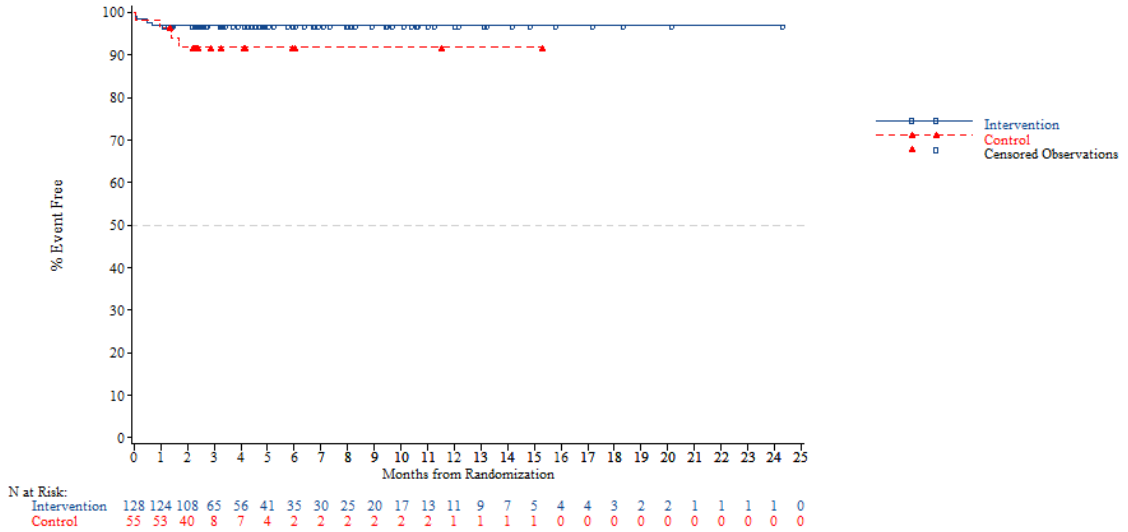



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





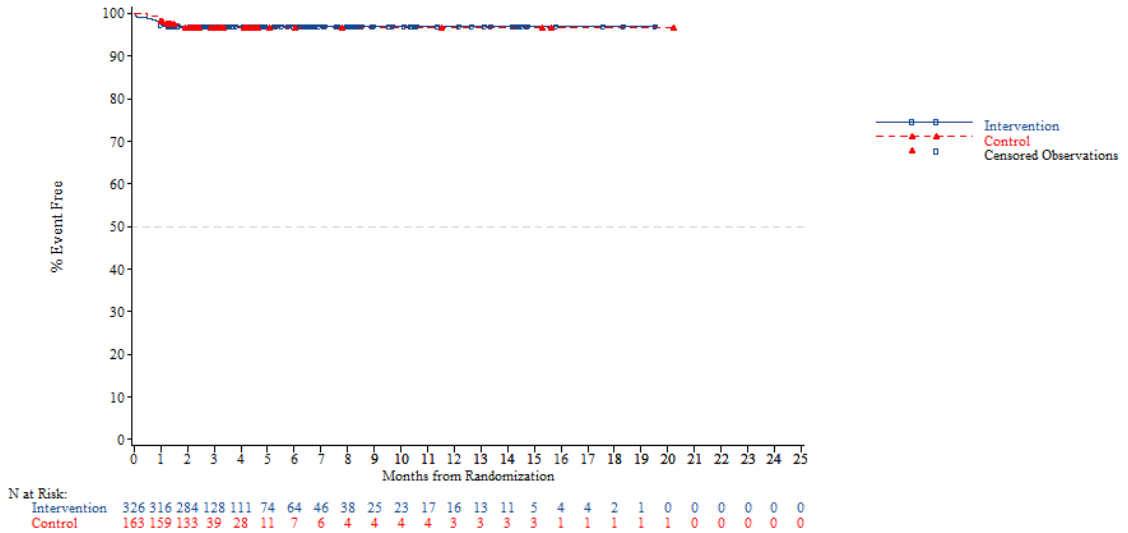
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Decreased appetite-Related (CTC-Grade >=3)
Age: >=70 years

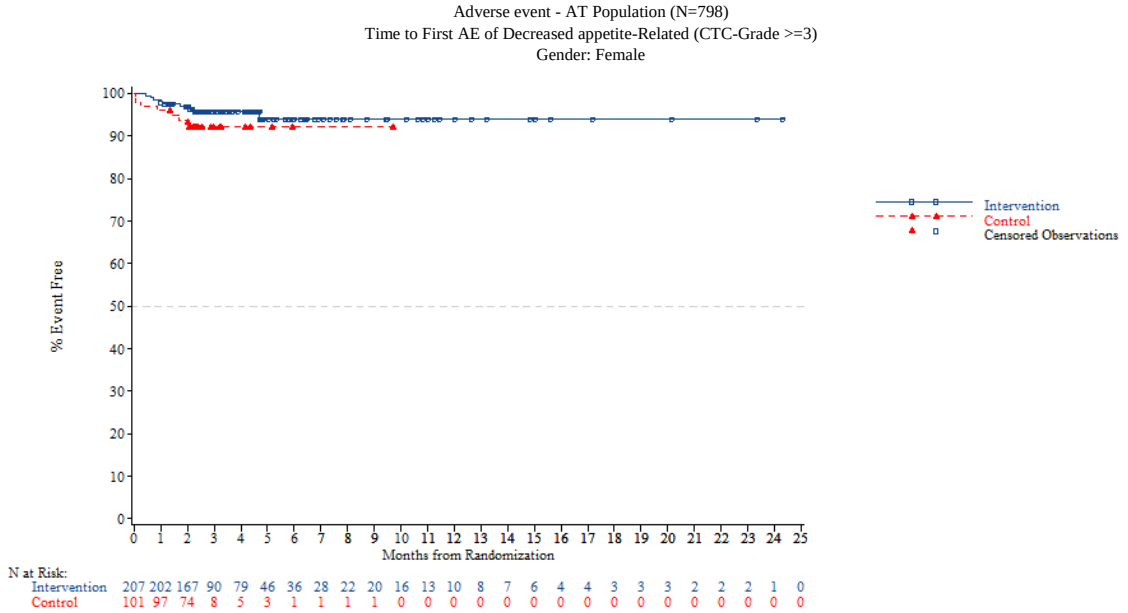



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



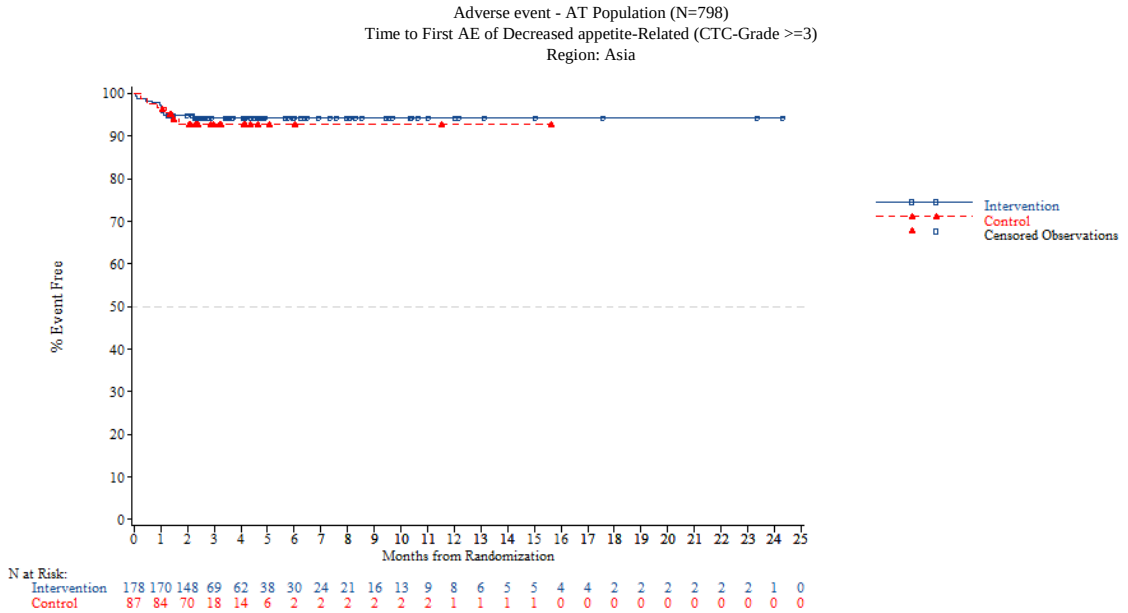
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Decreased appetite-Related (CTC-Grade >=3)
Gender: Male

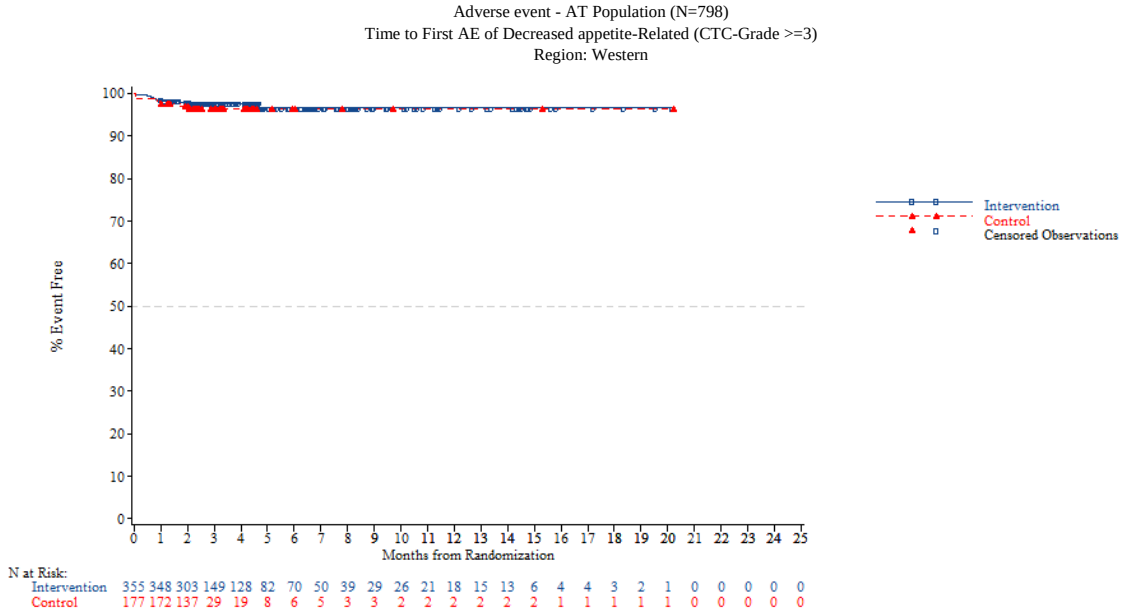





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

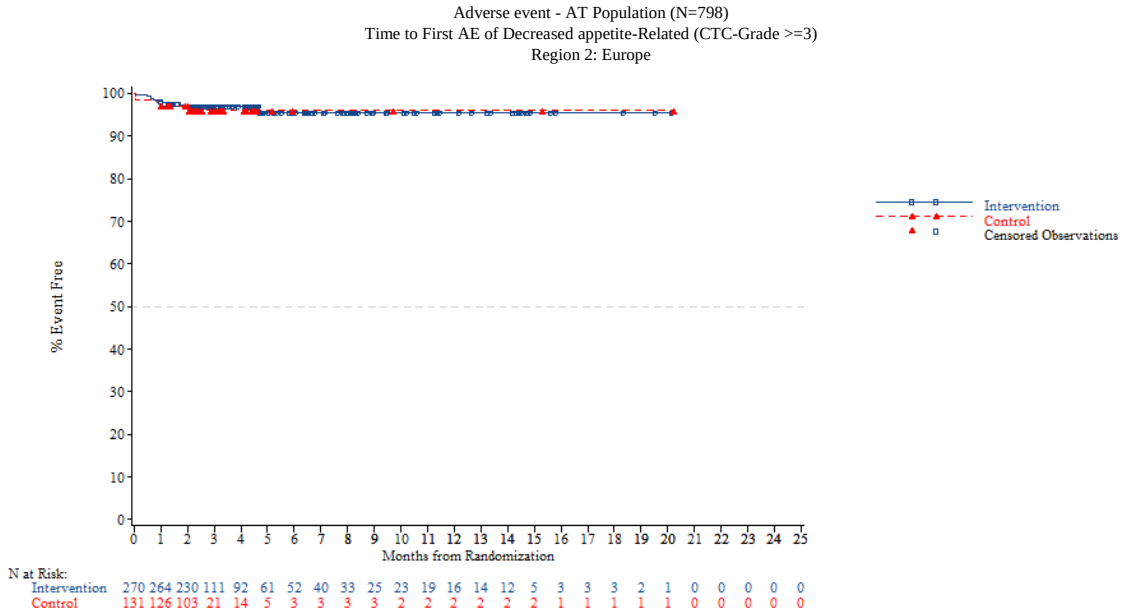


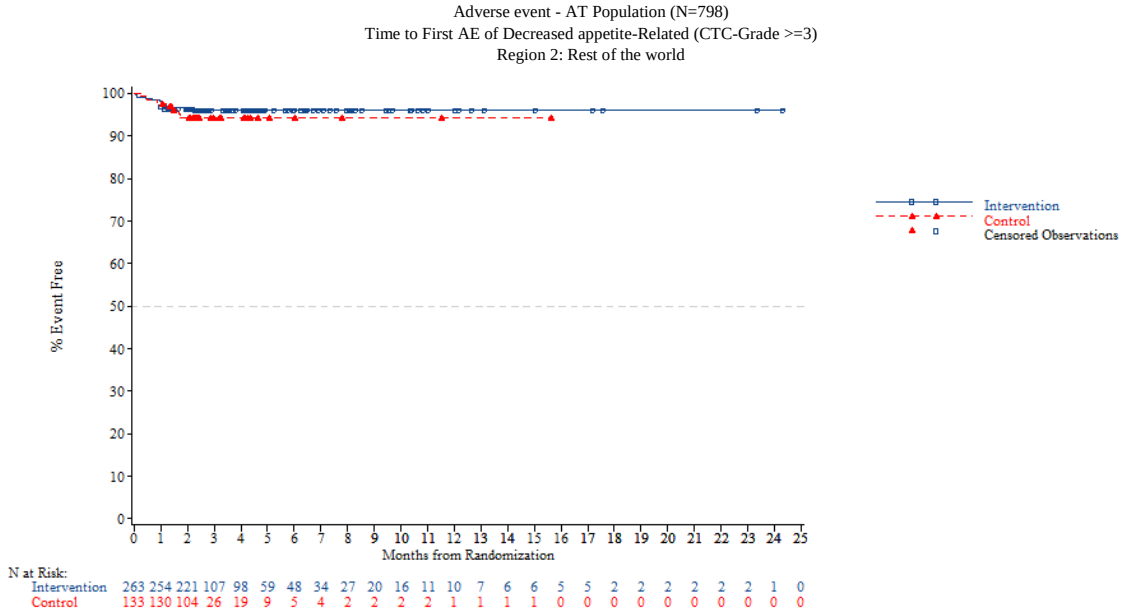





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

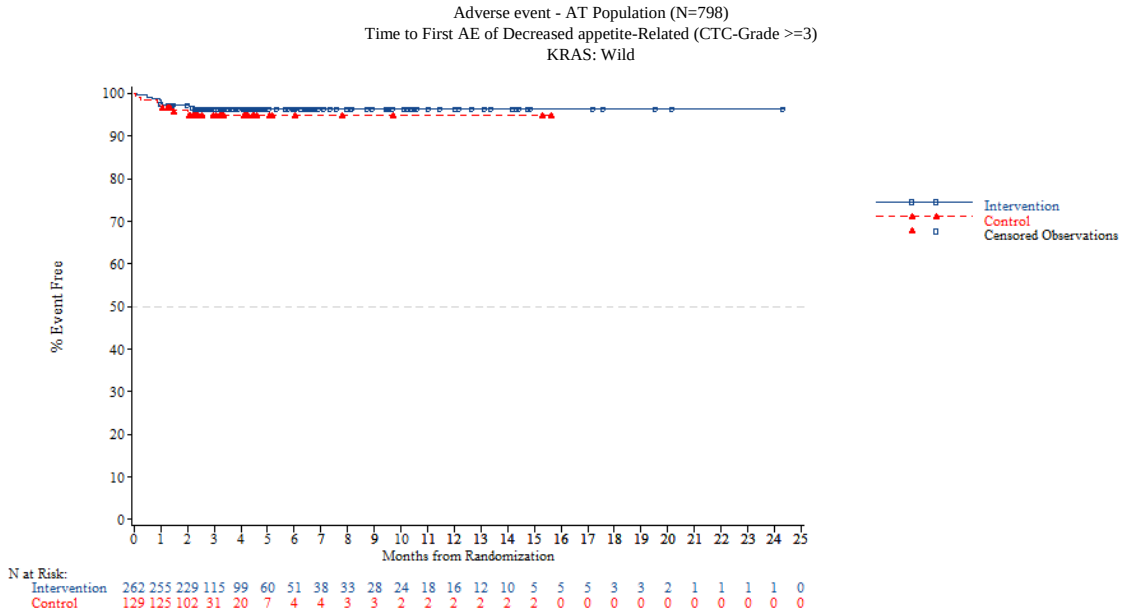


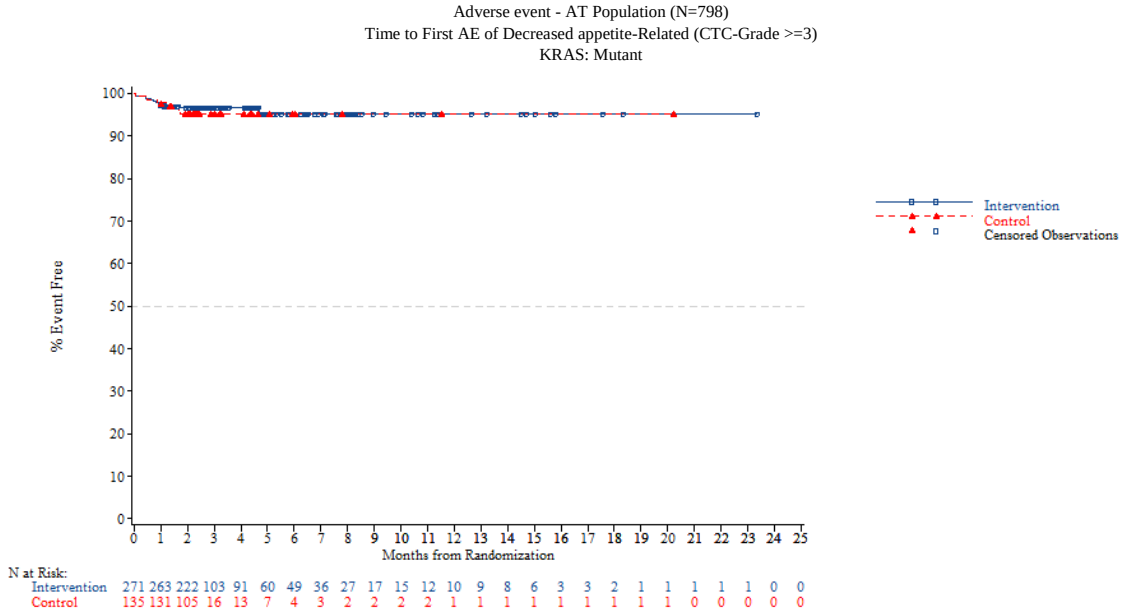





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

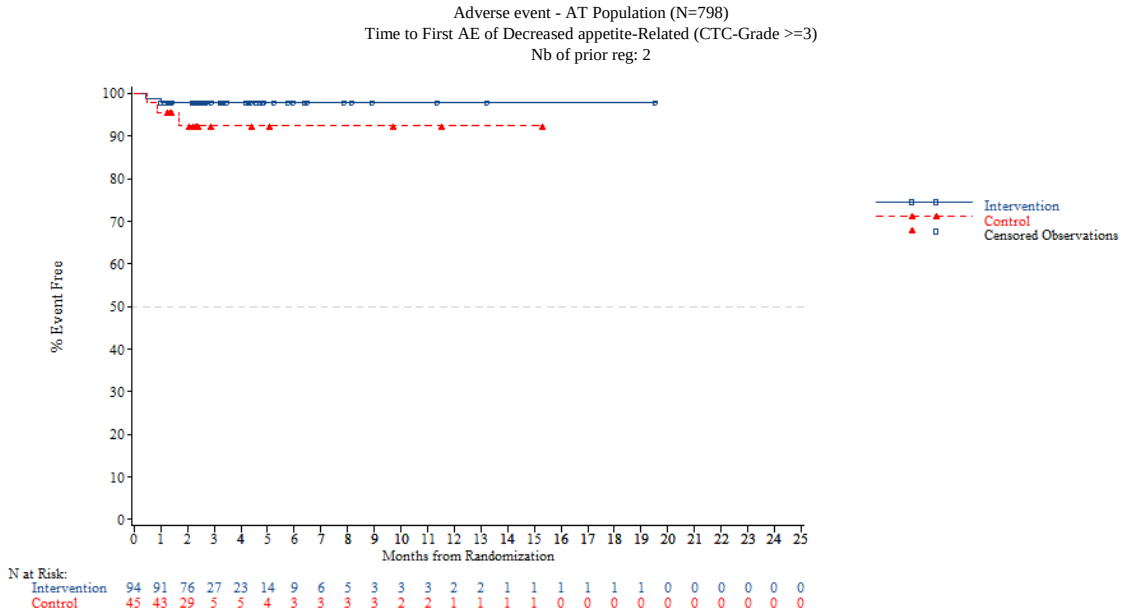


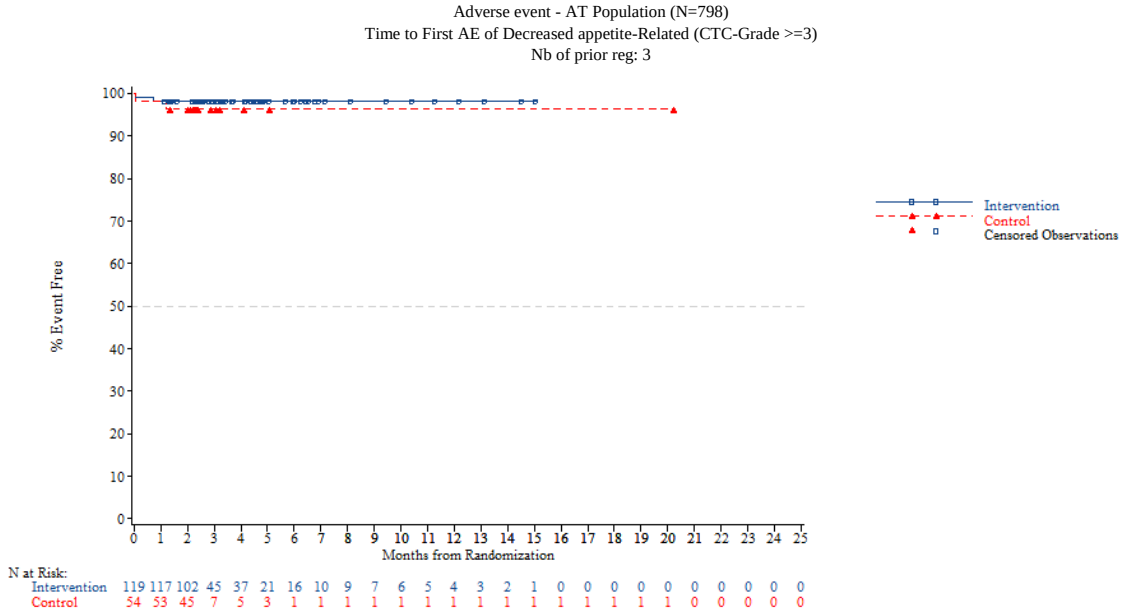





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

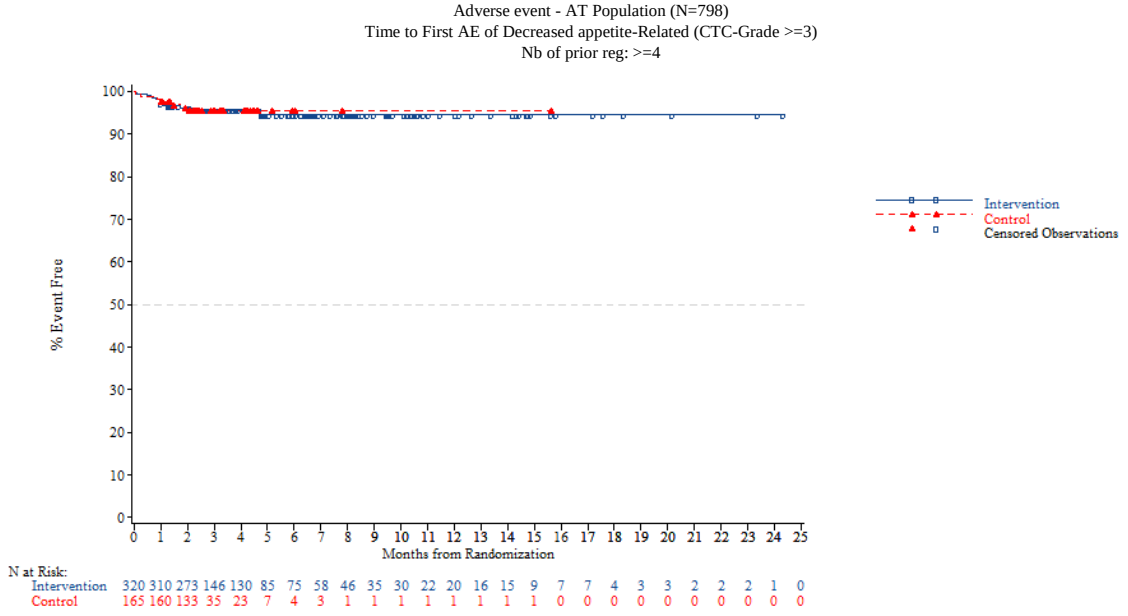




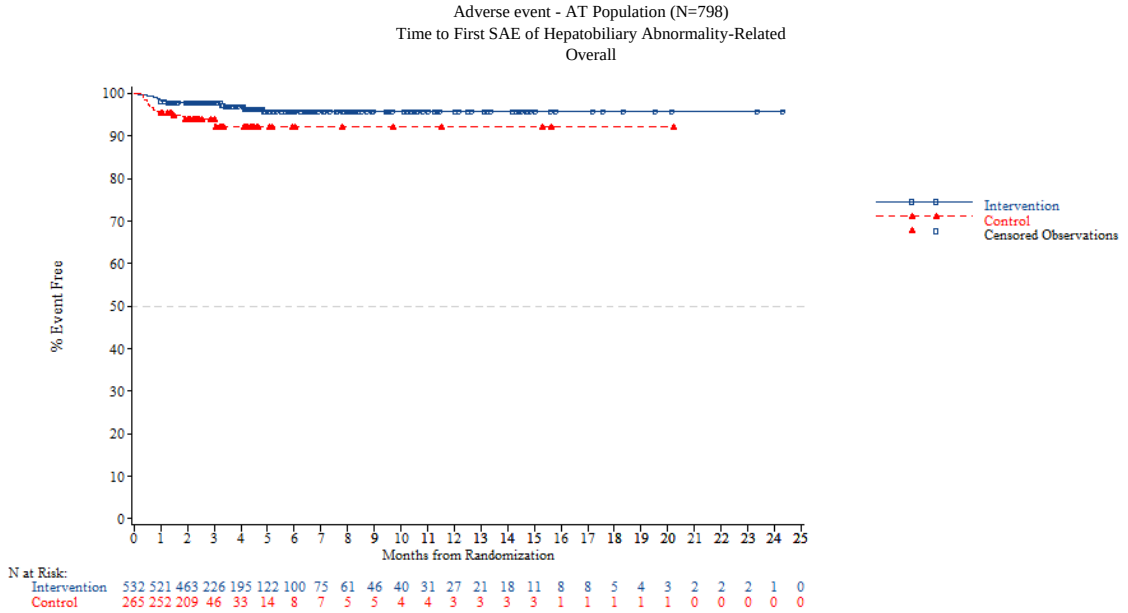



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



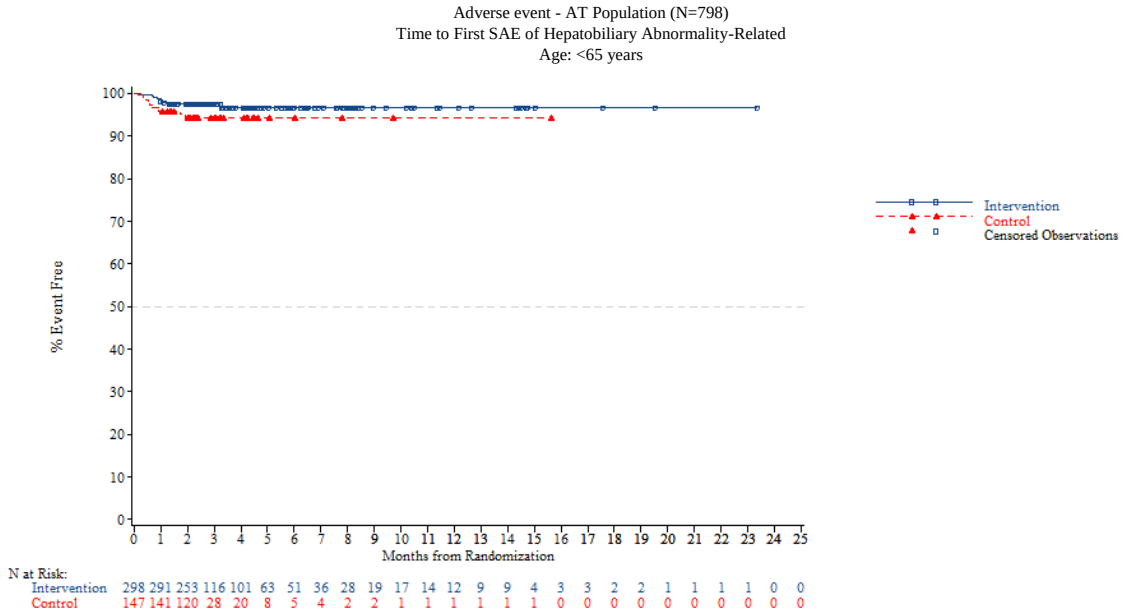


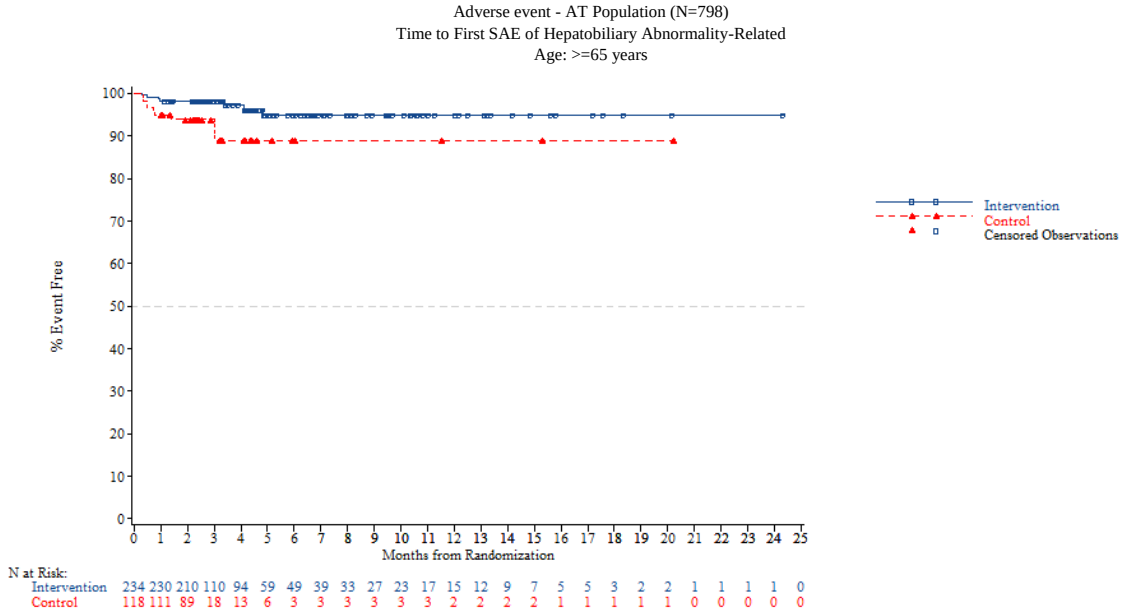

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

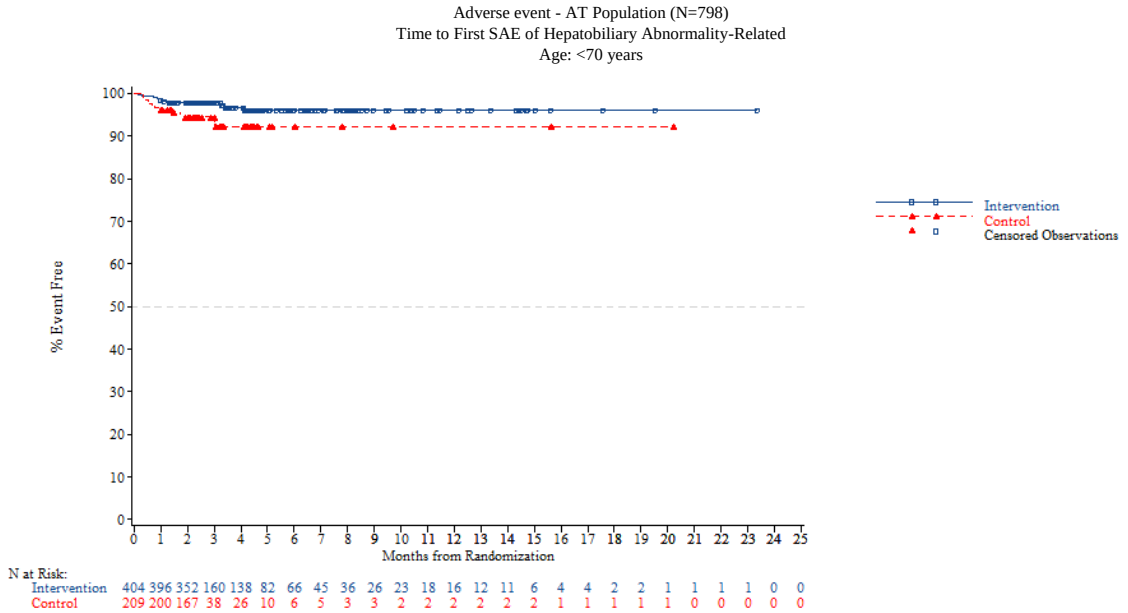


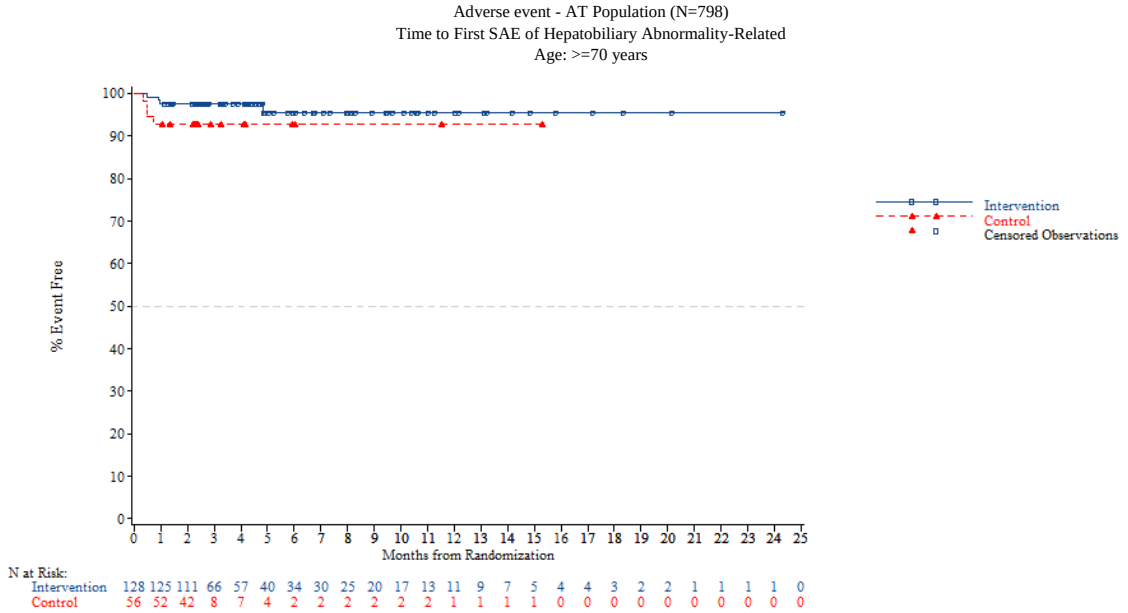





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



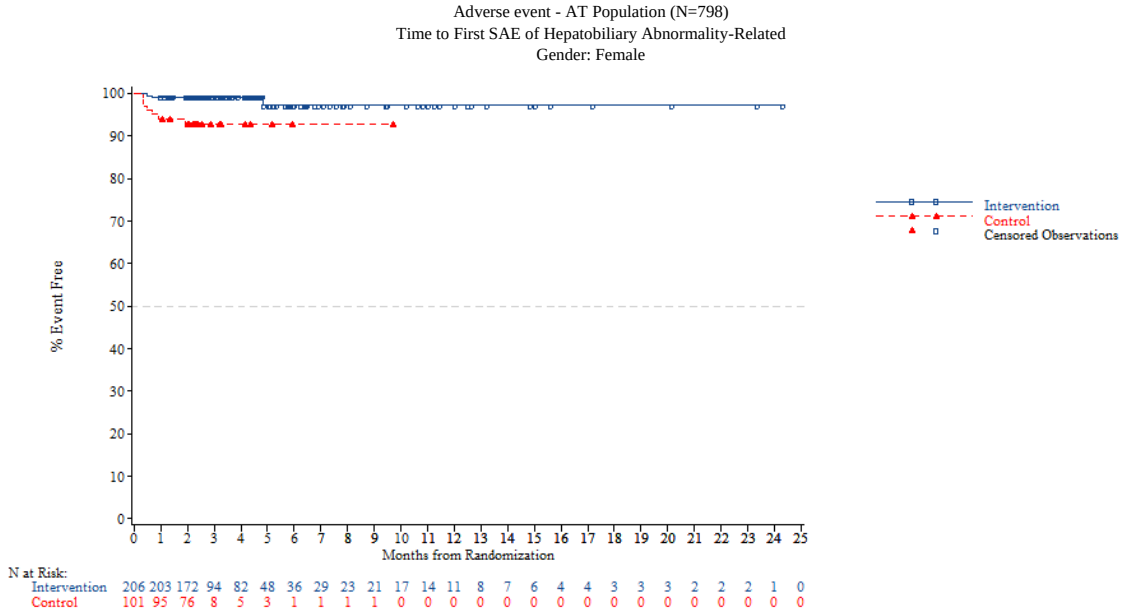





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

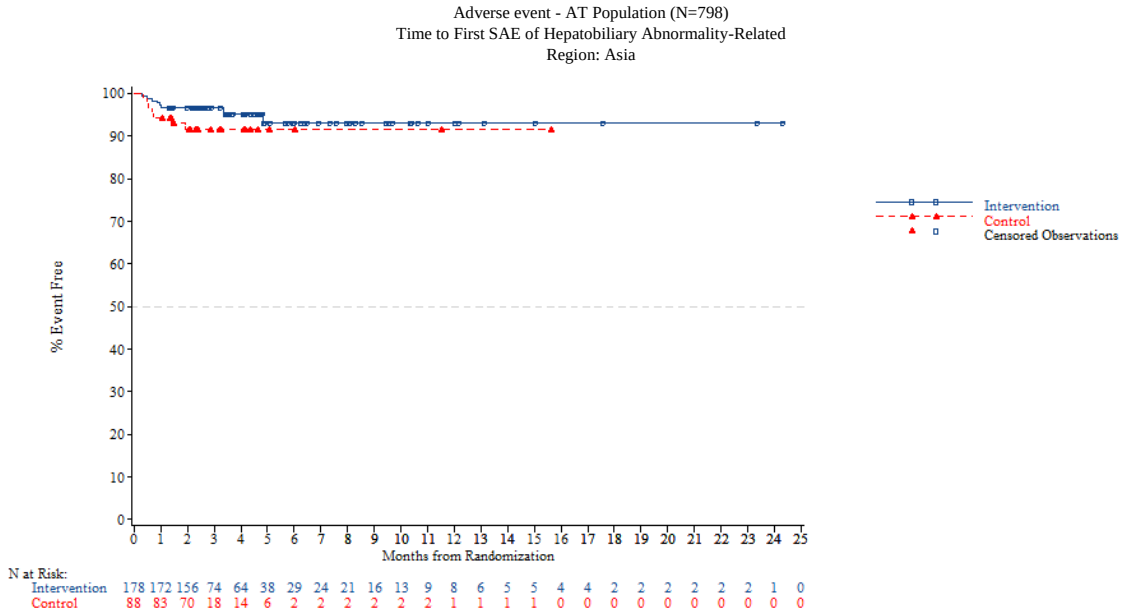


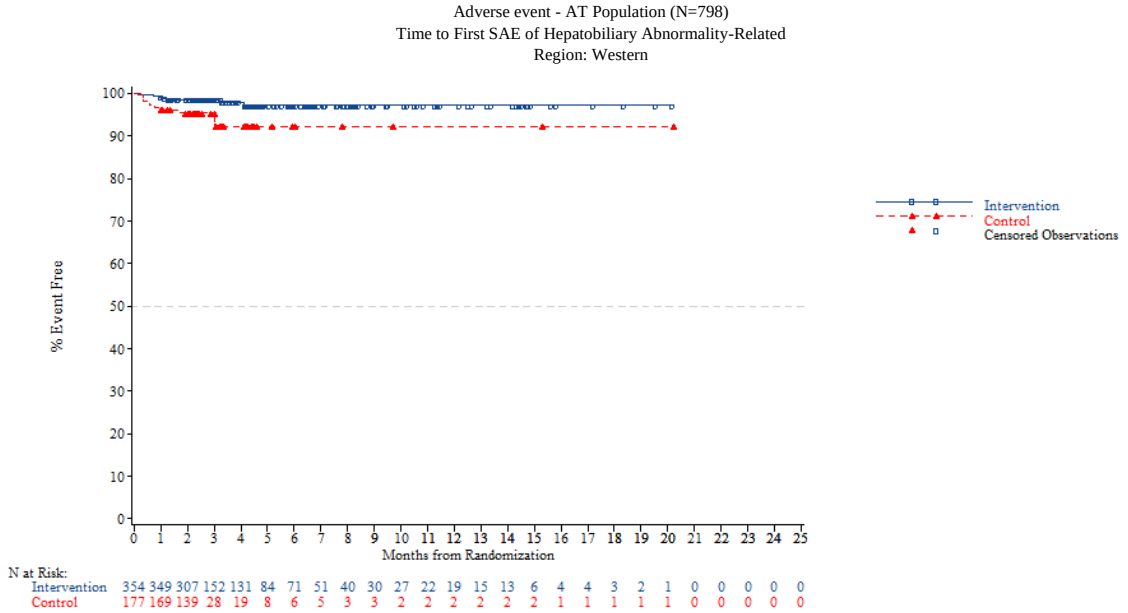





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*








*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



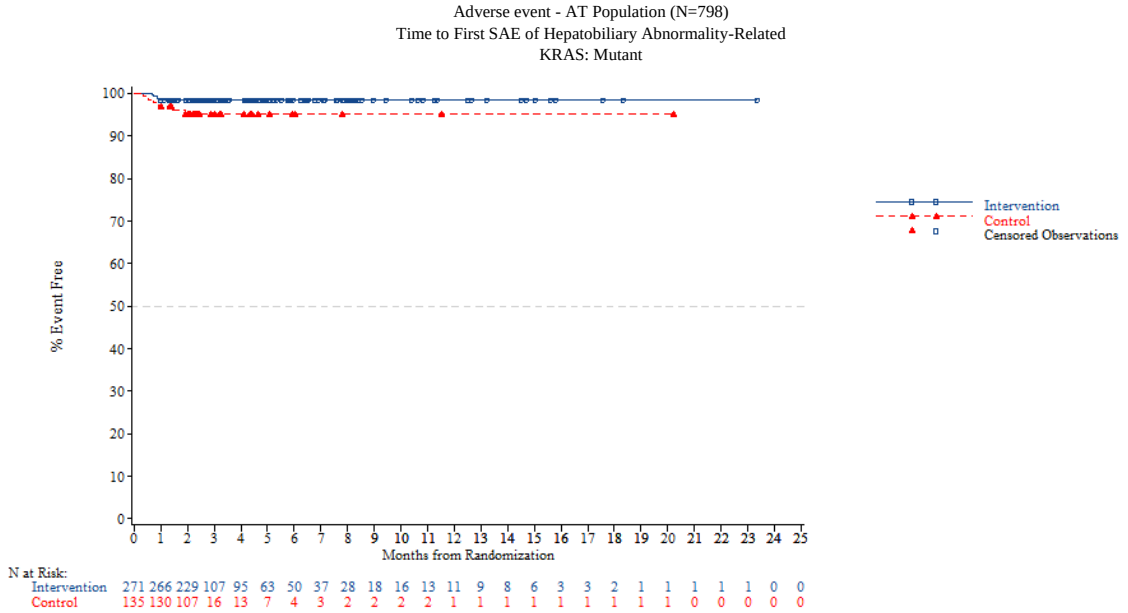





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

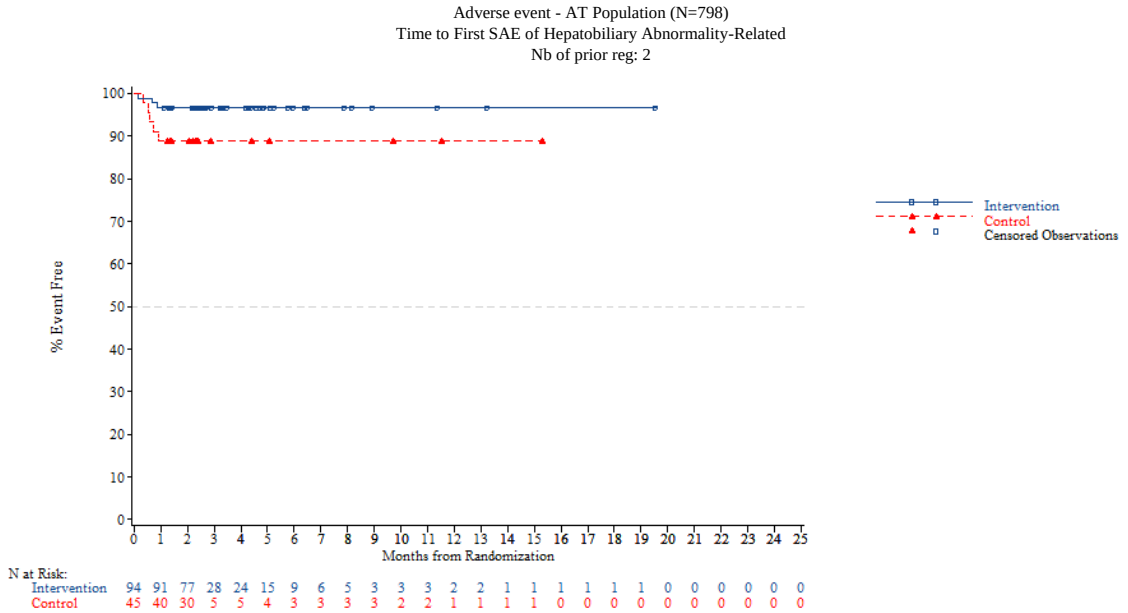


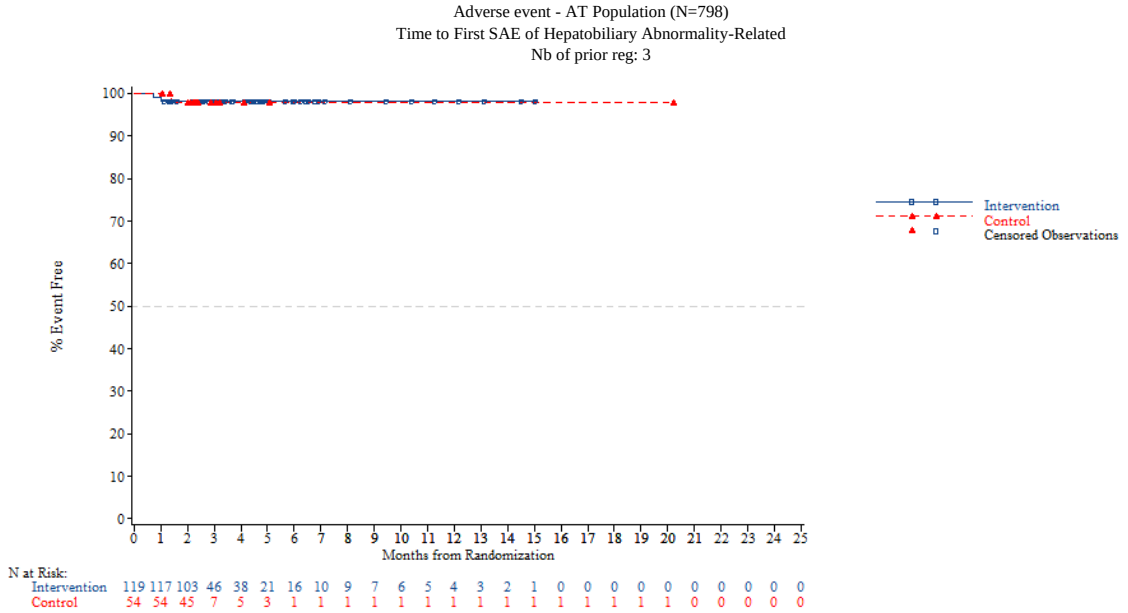





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

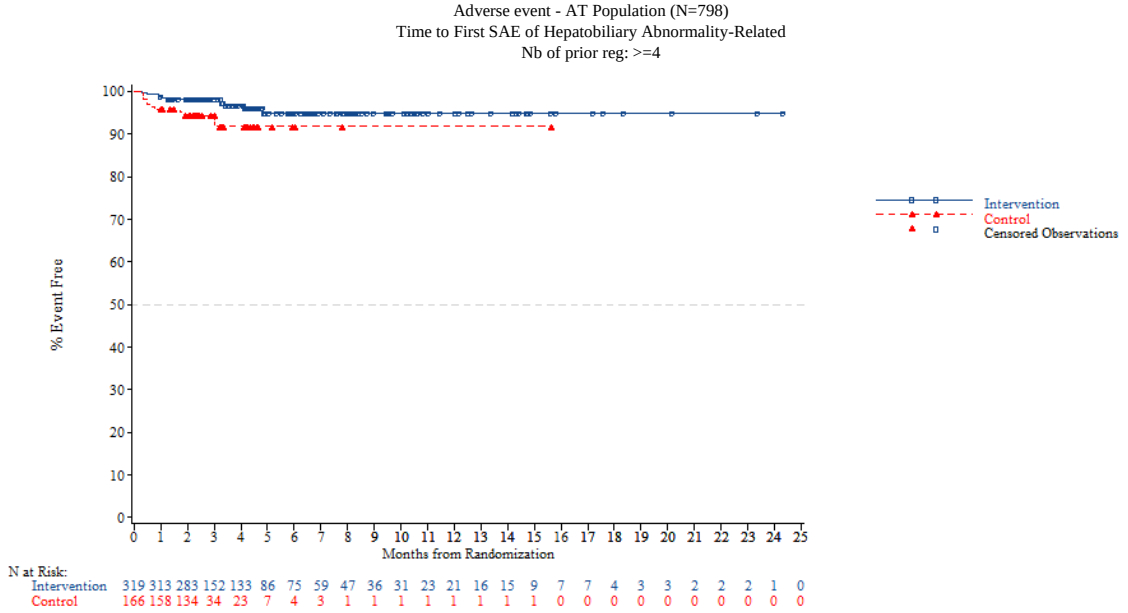




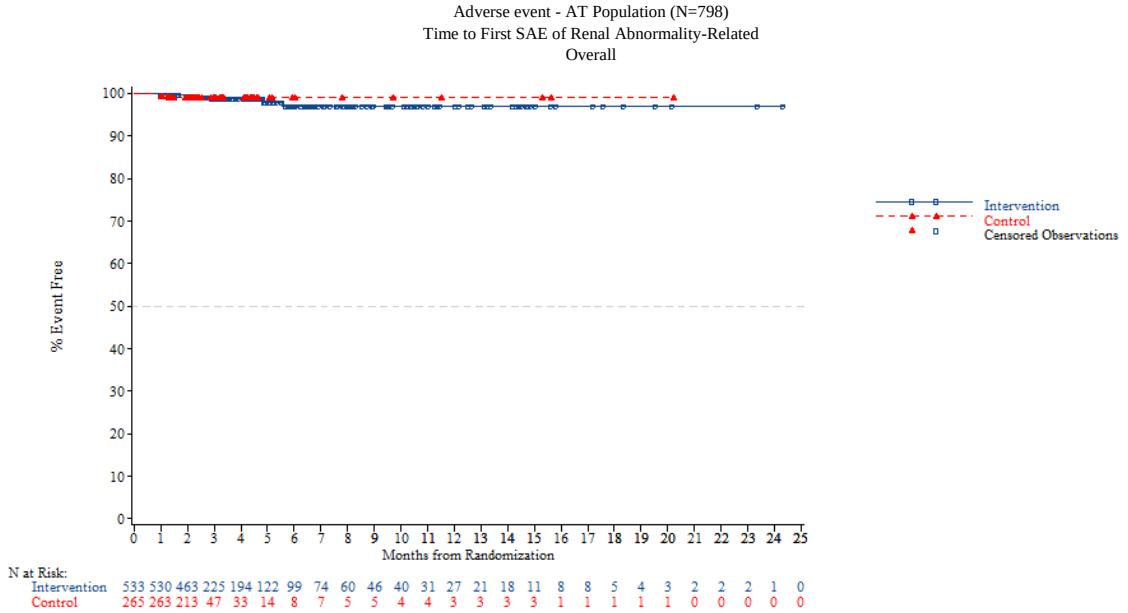



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



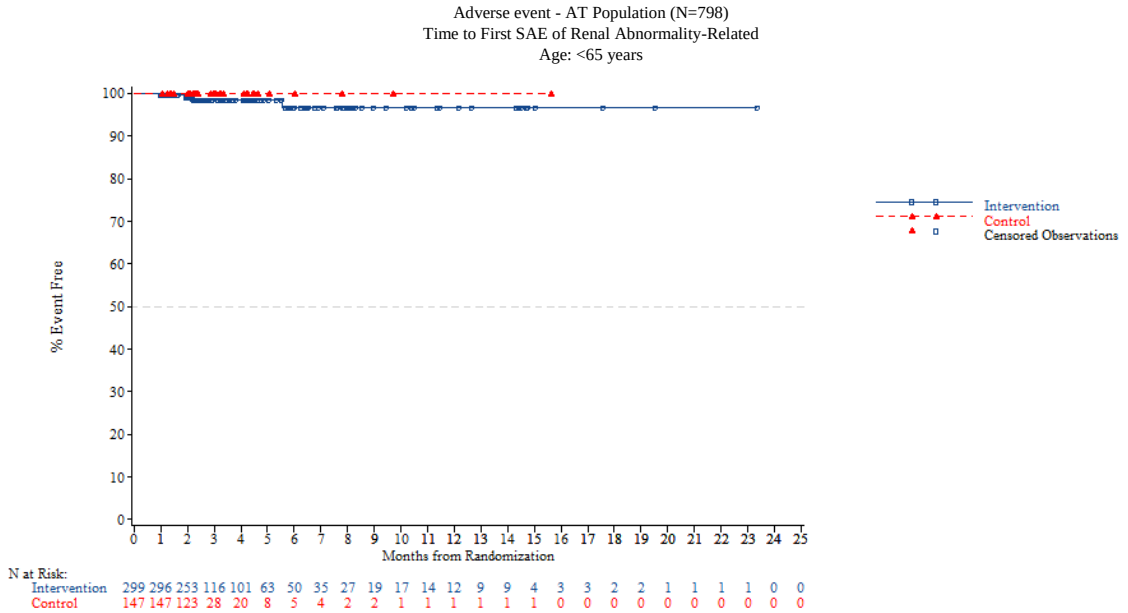


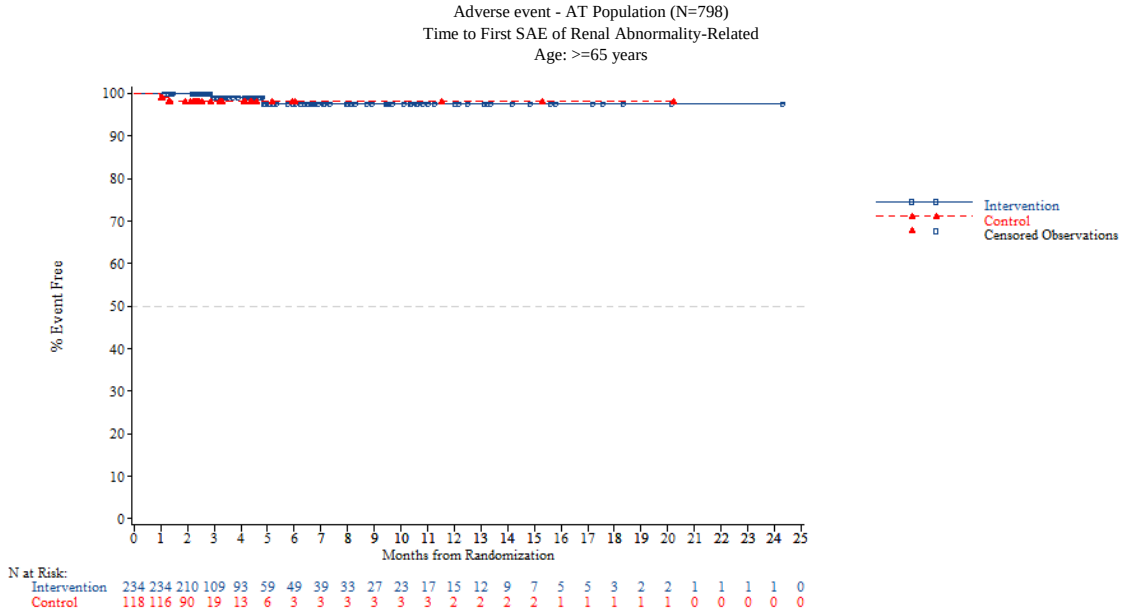

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

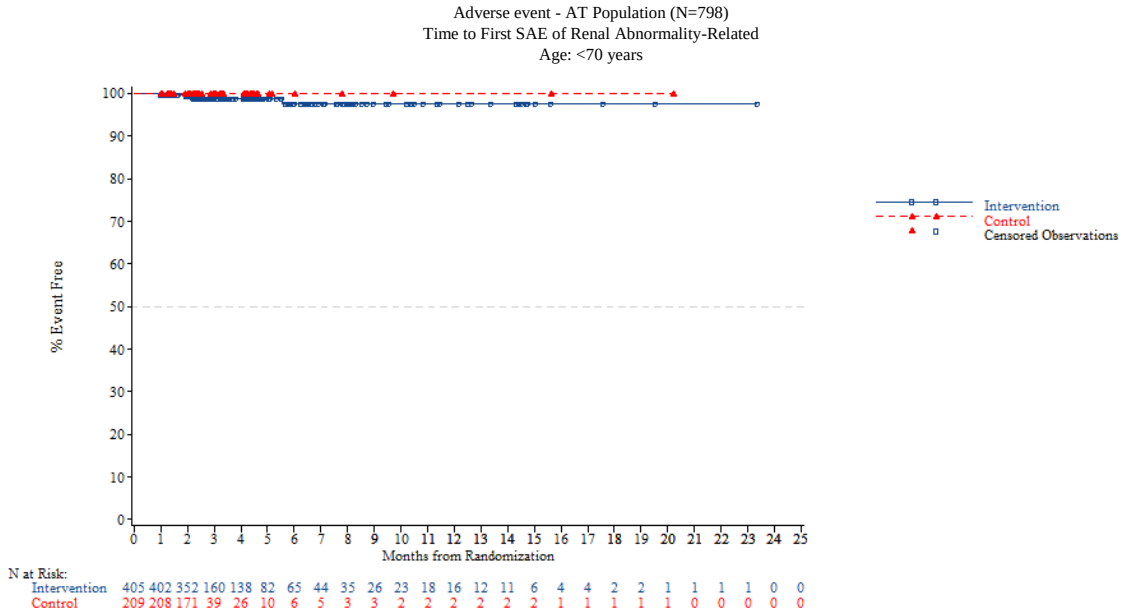


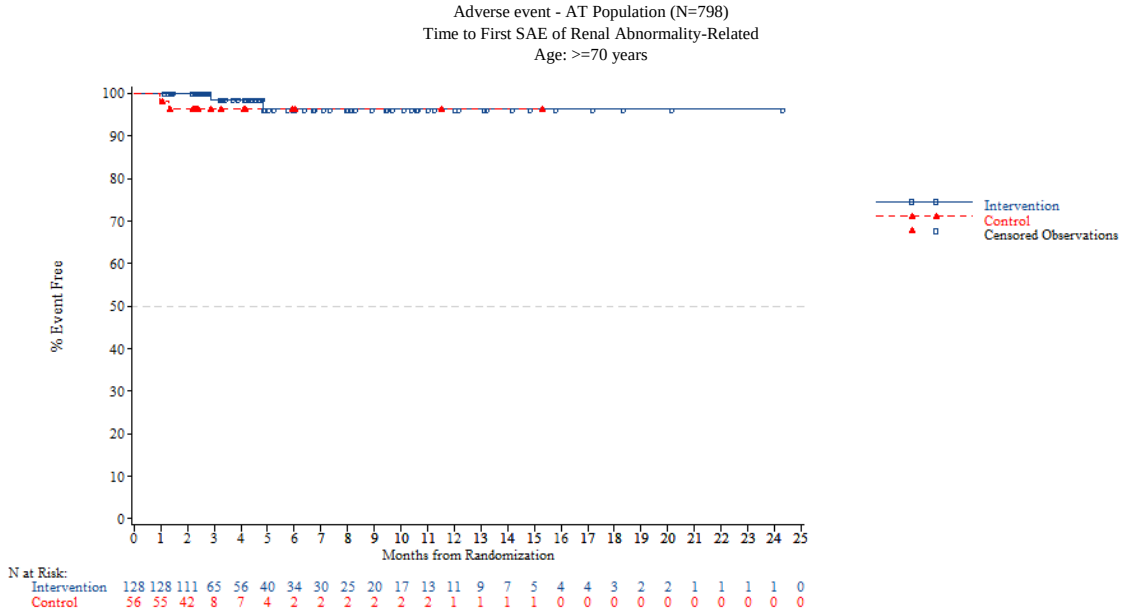





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

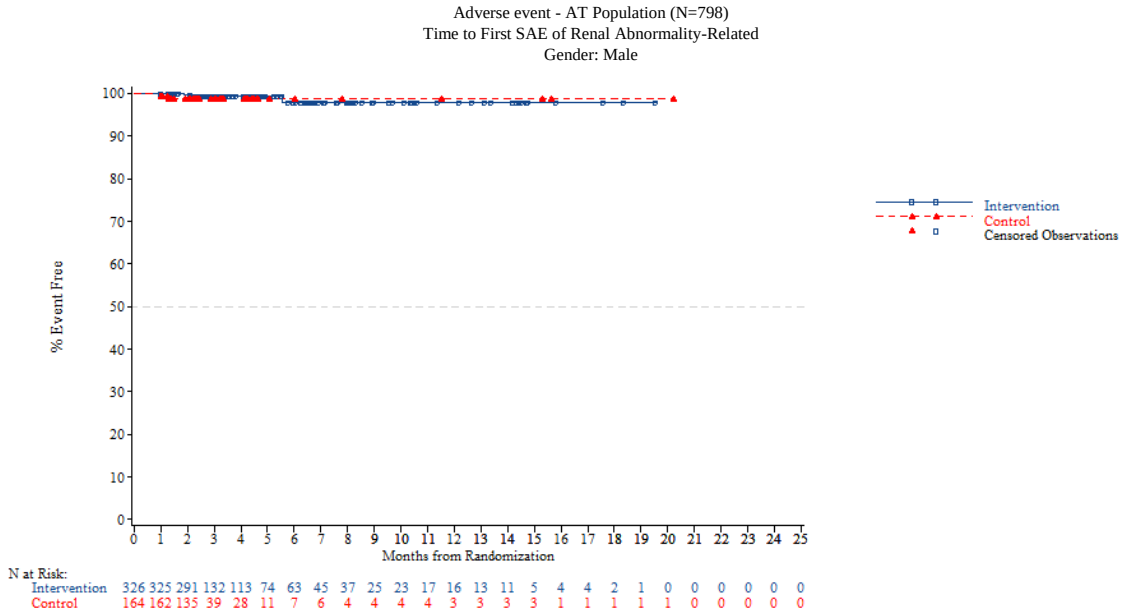


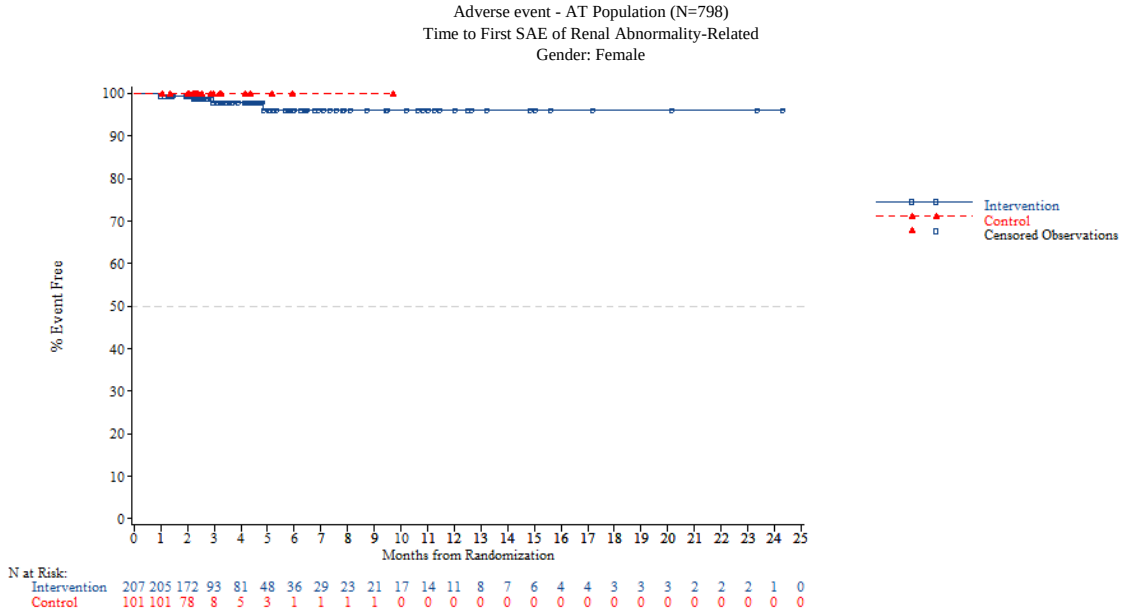





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

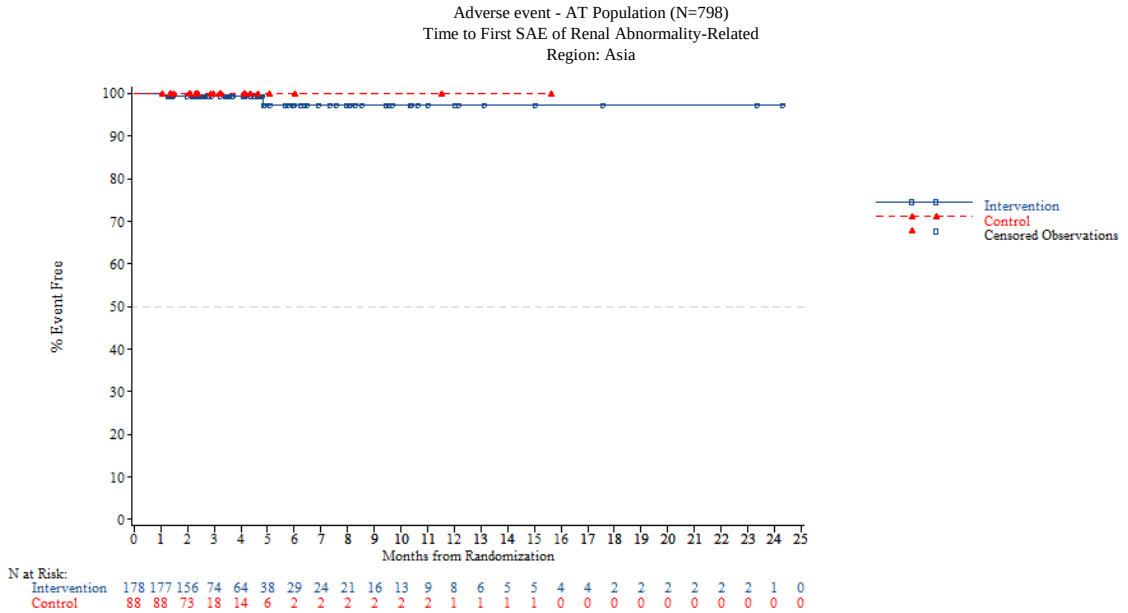


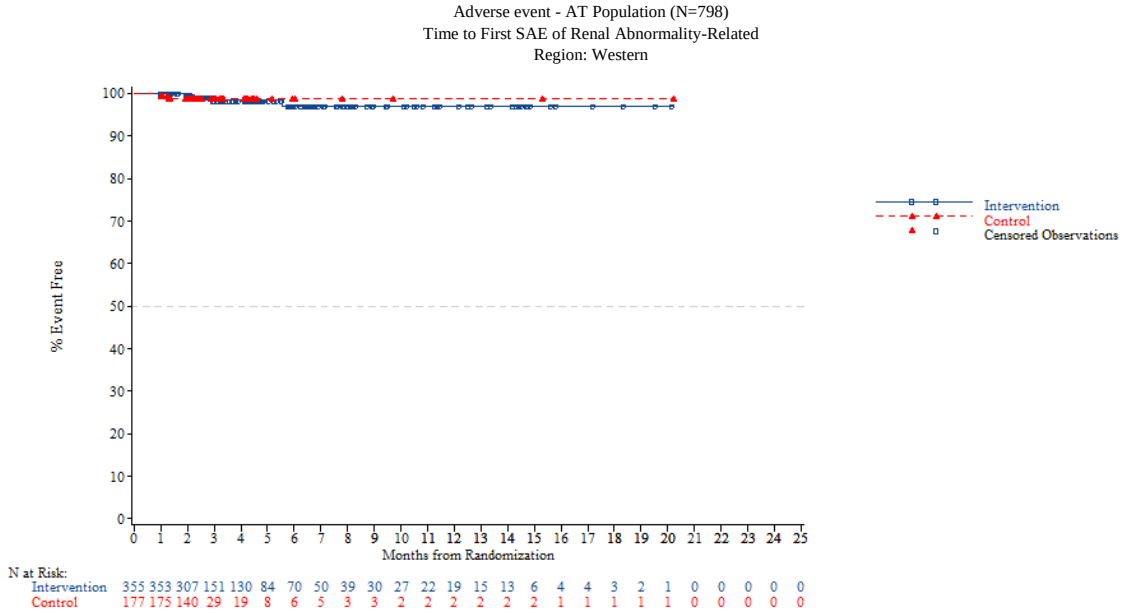





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

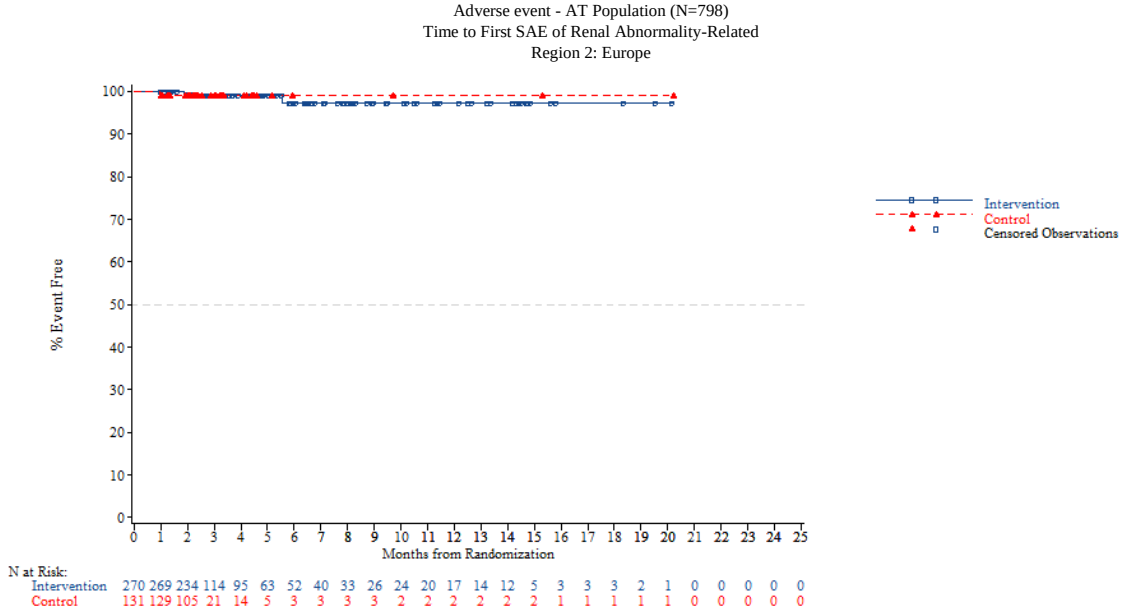


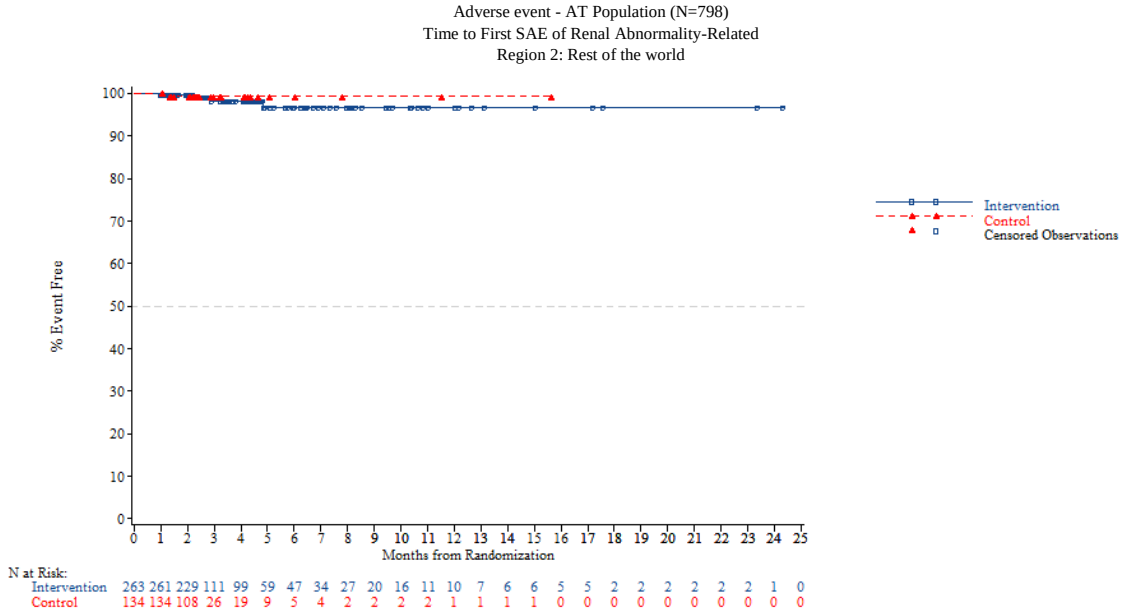





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

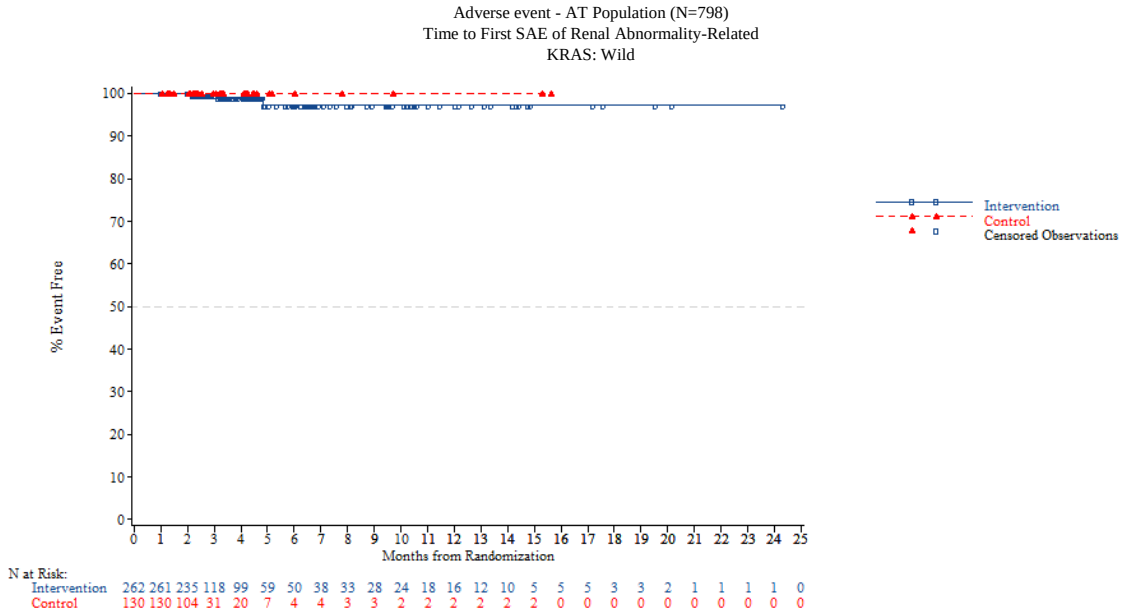


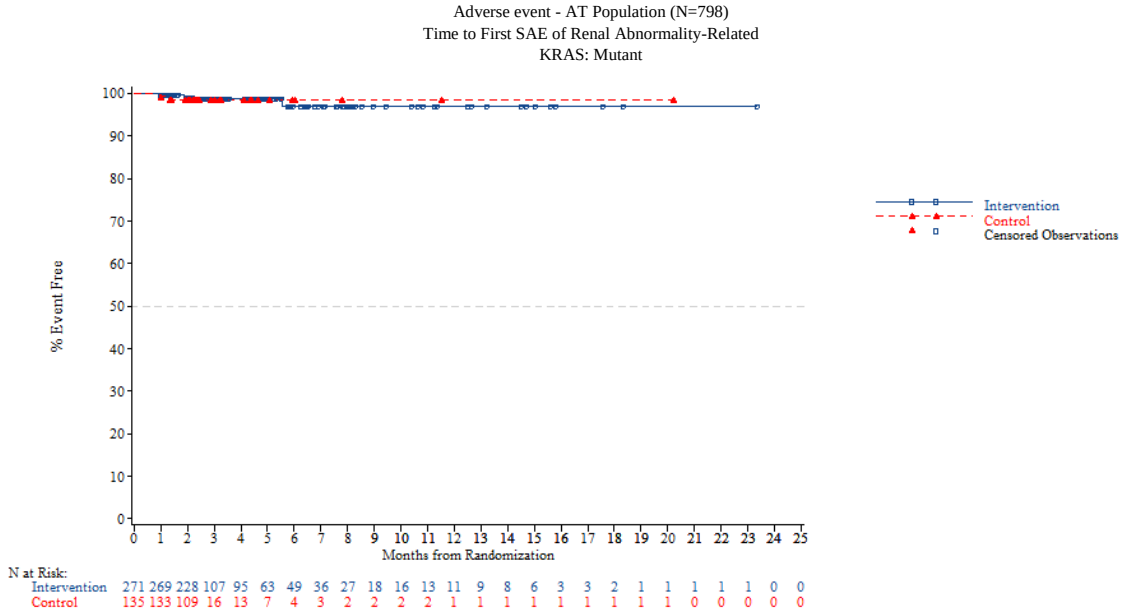





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

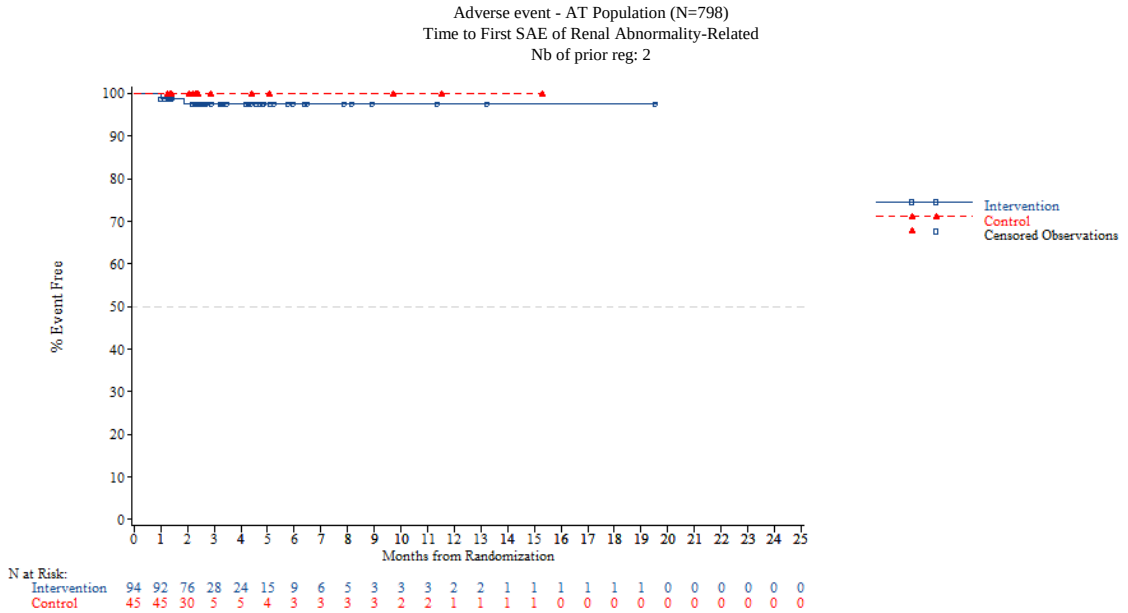


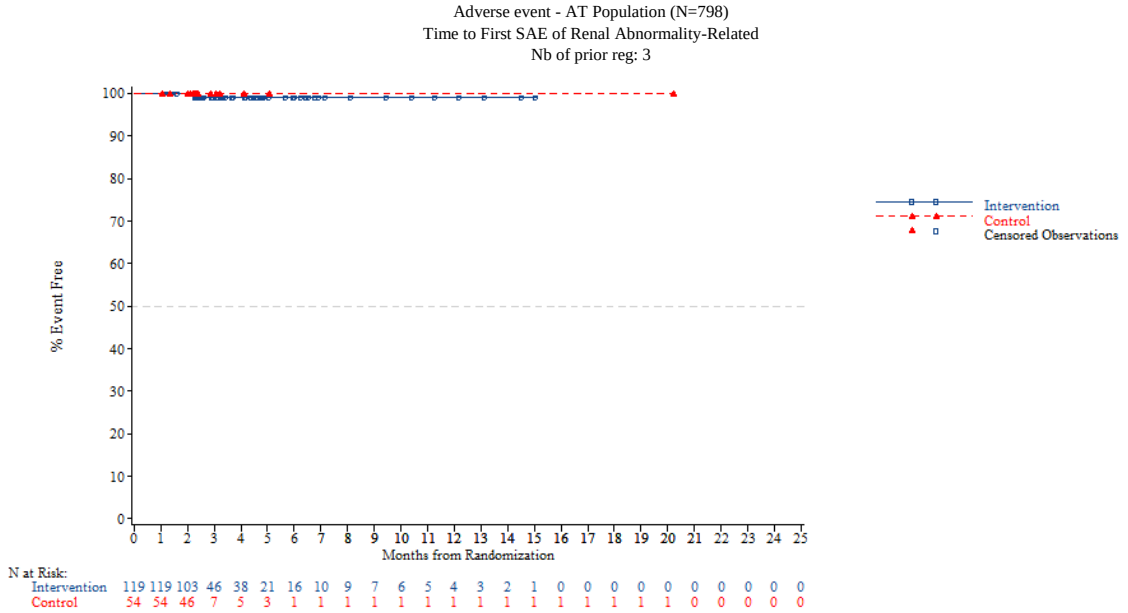





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

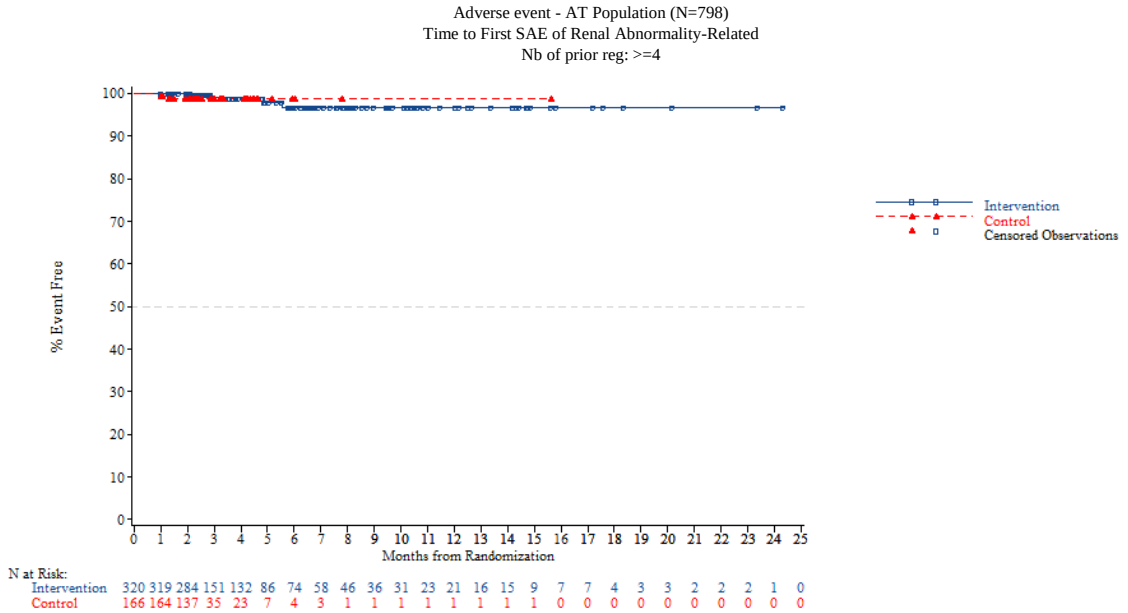




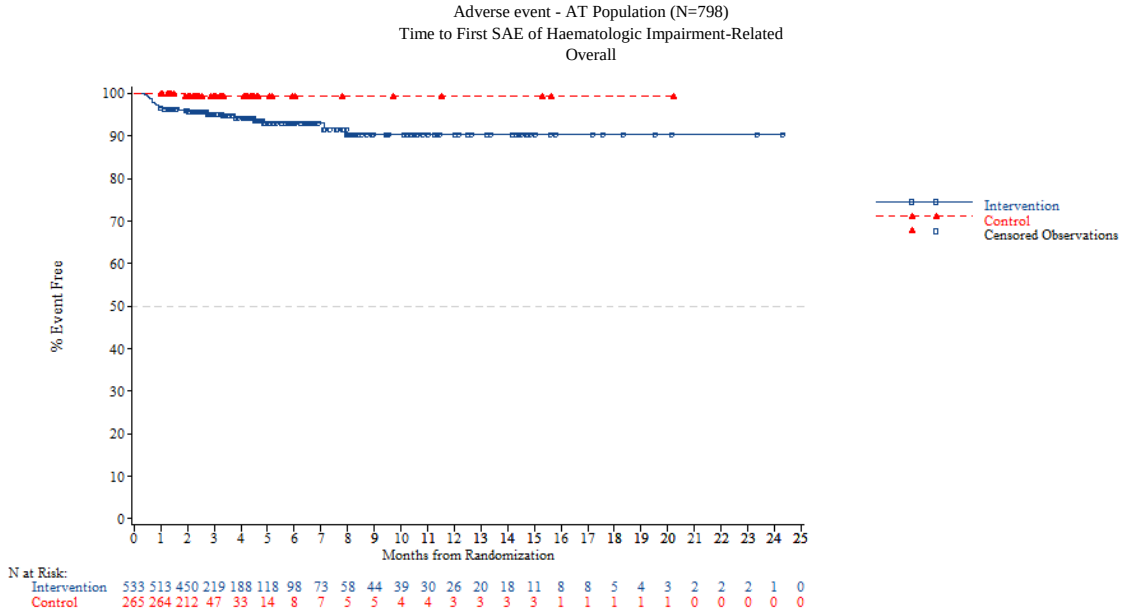



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



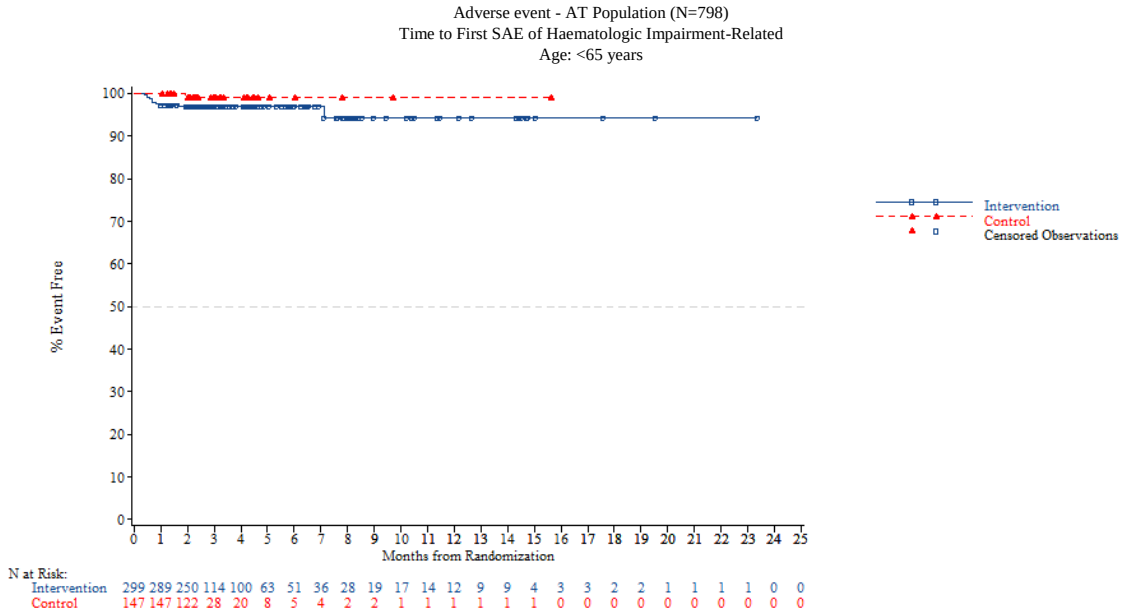


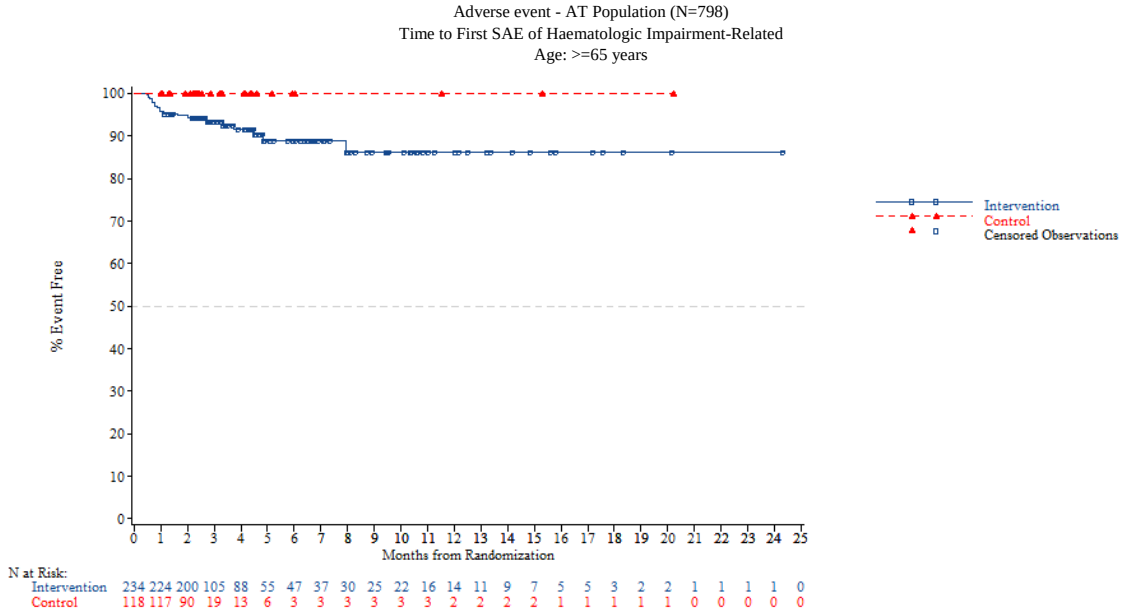

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

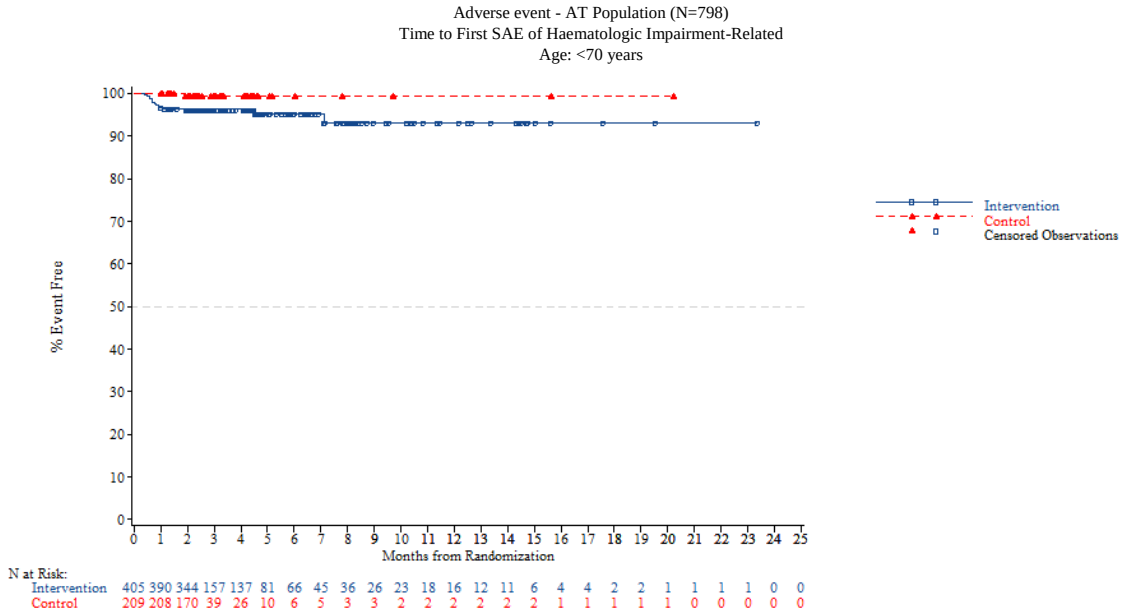


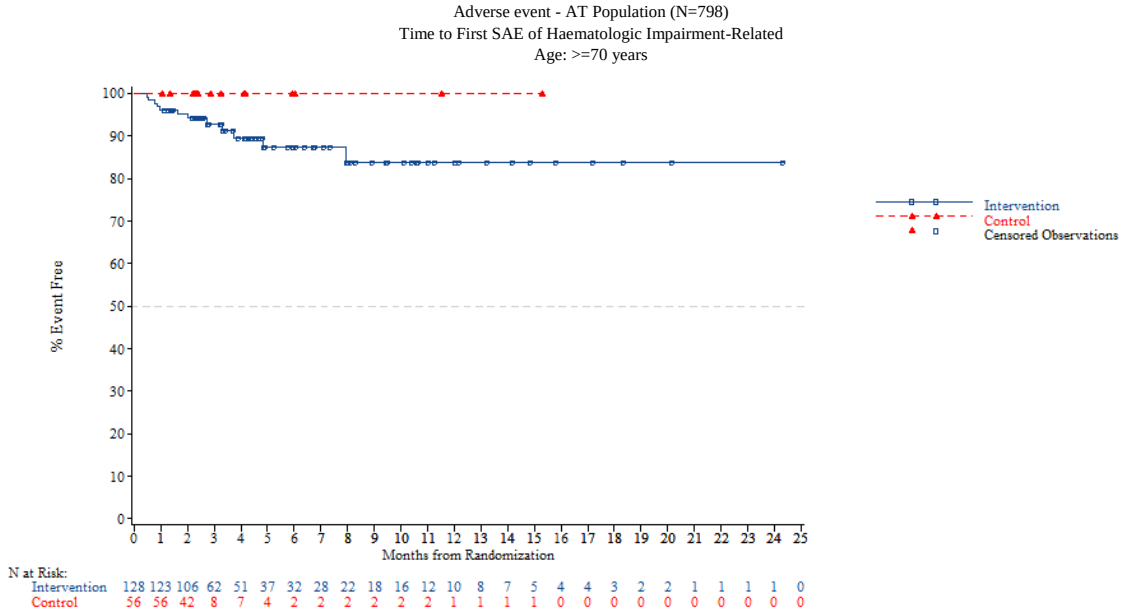





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

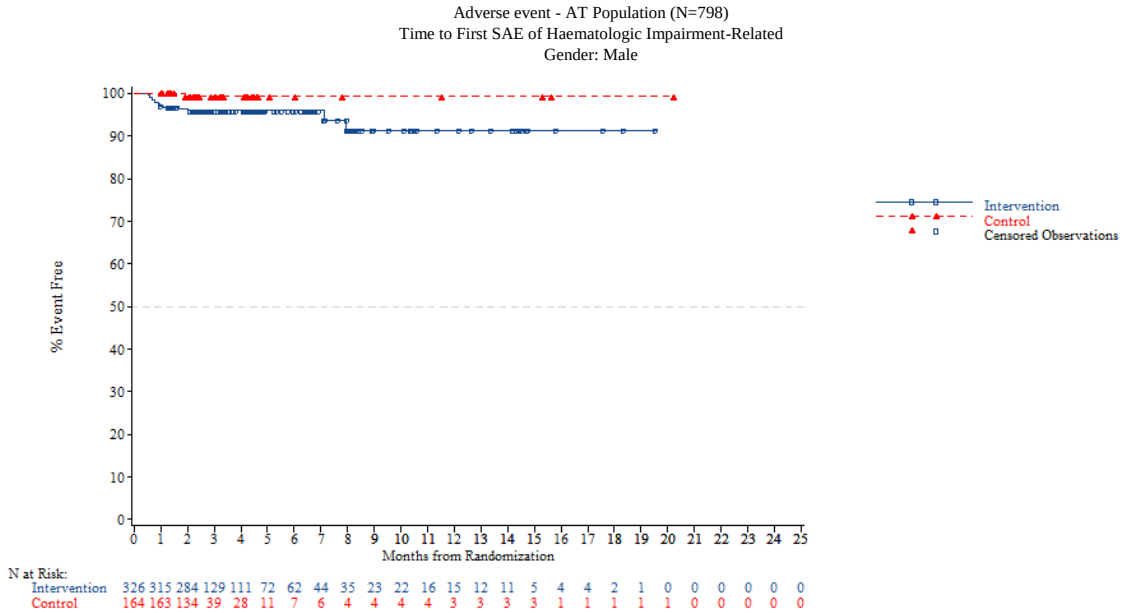


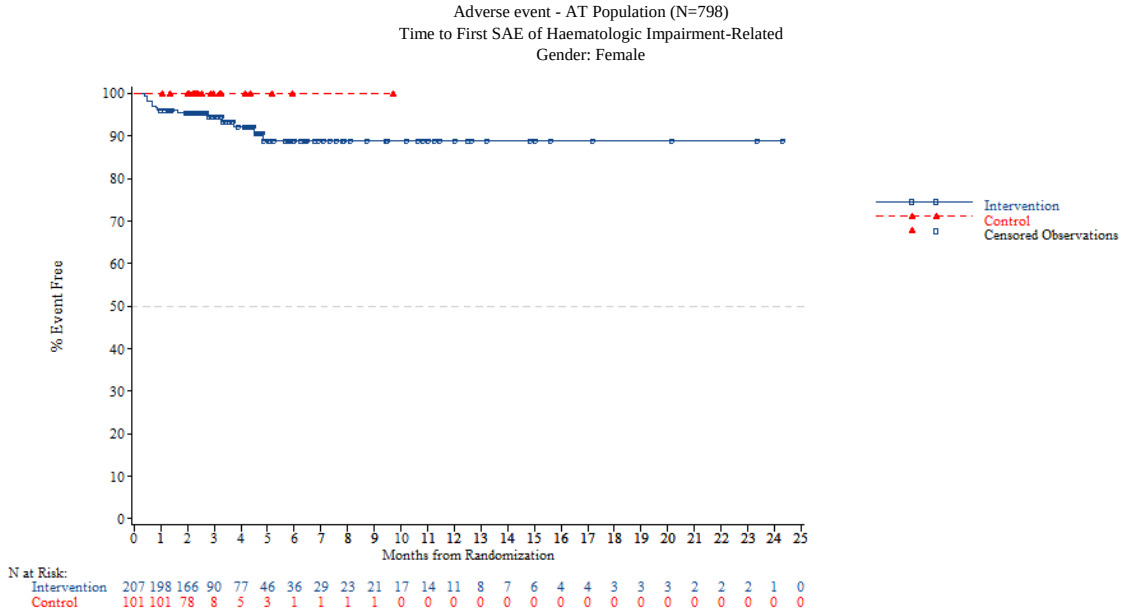





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

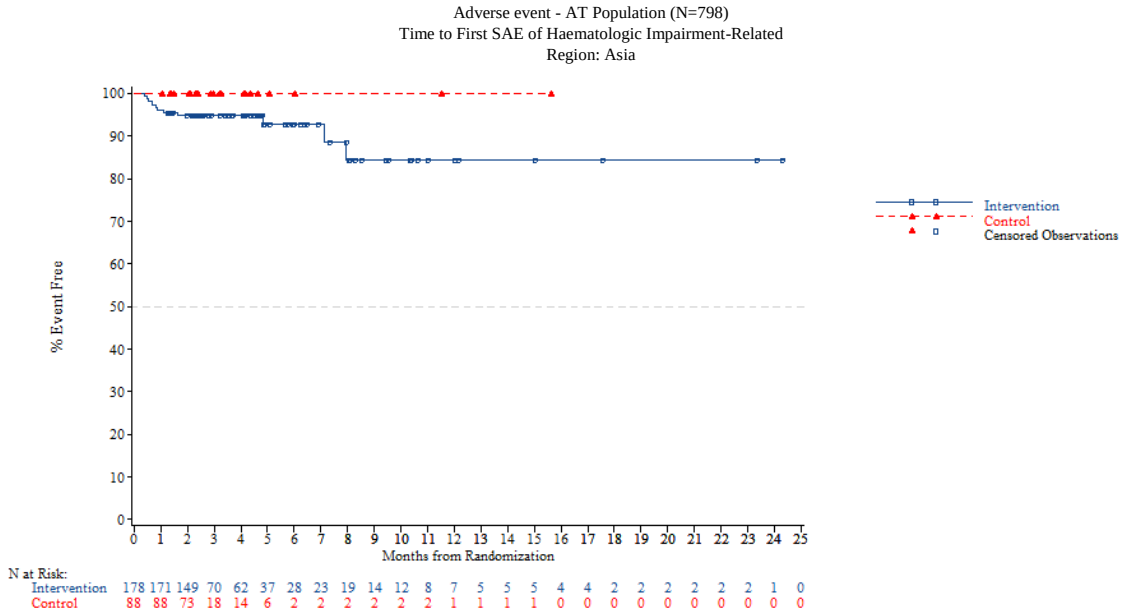




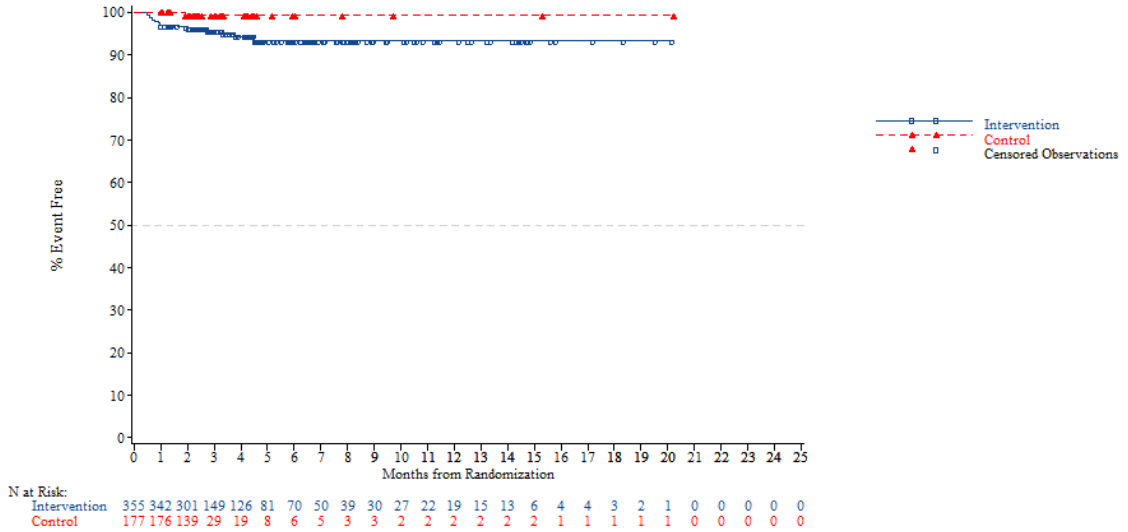



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





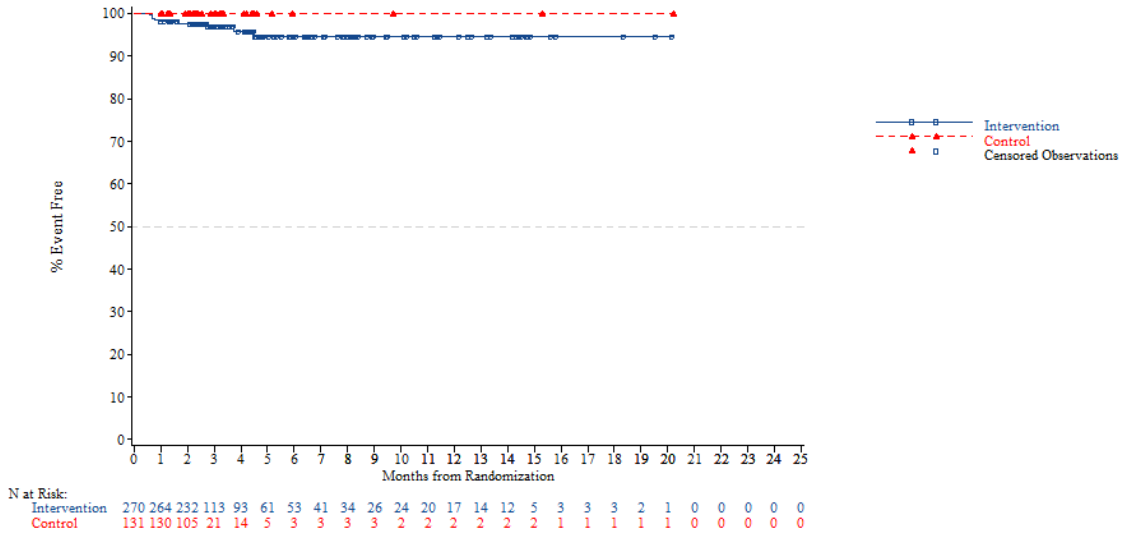
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First SAE of Haematologic Impairment-Related
Region: Western

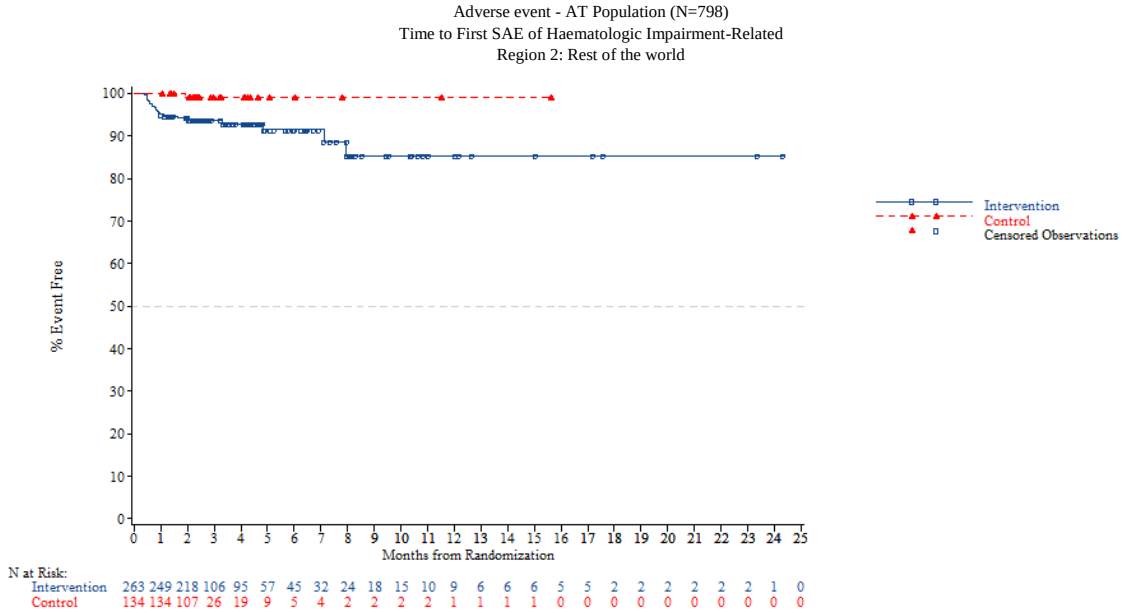



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



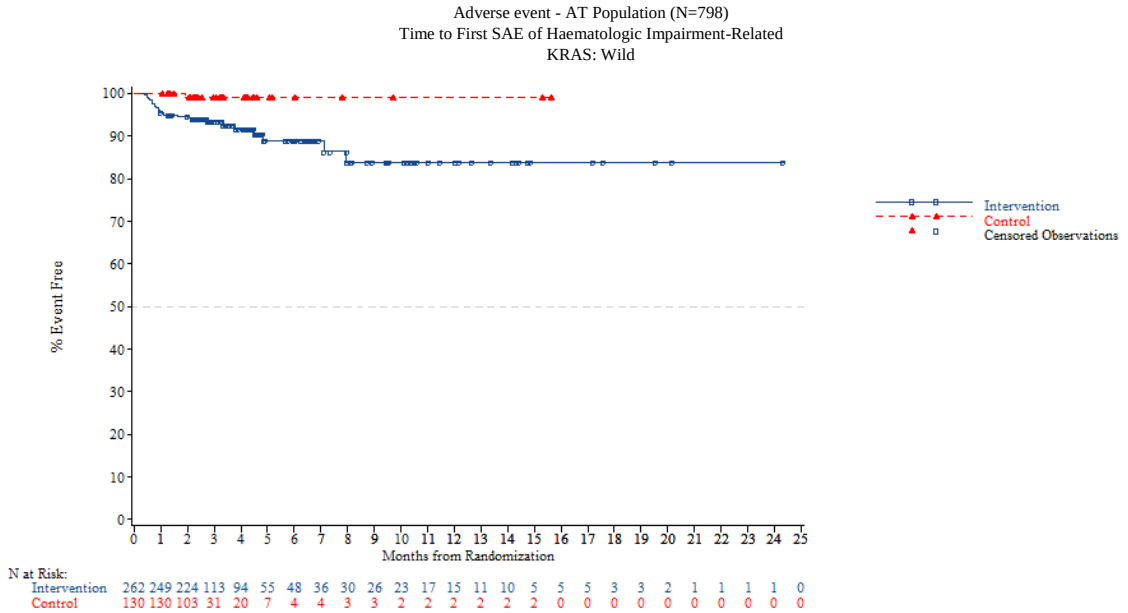
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First SAE of Haematologic Impairment-Related
Region 2: Europe

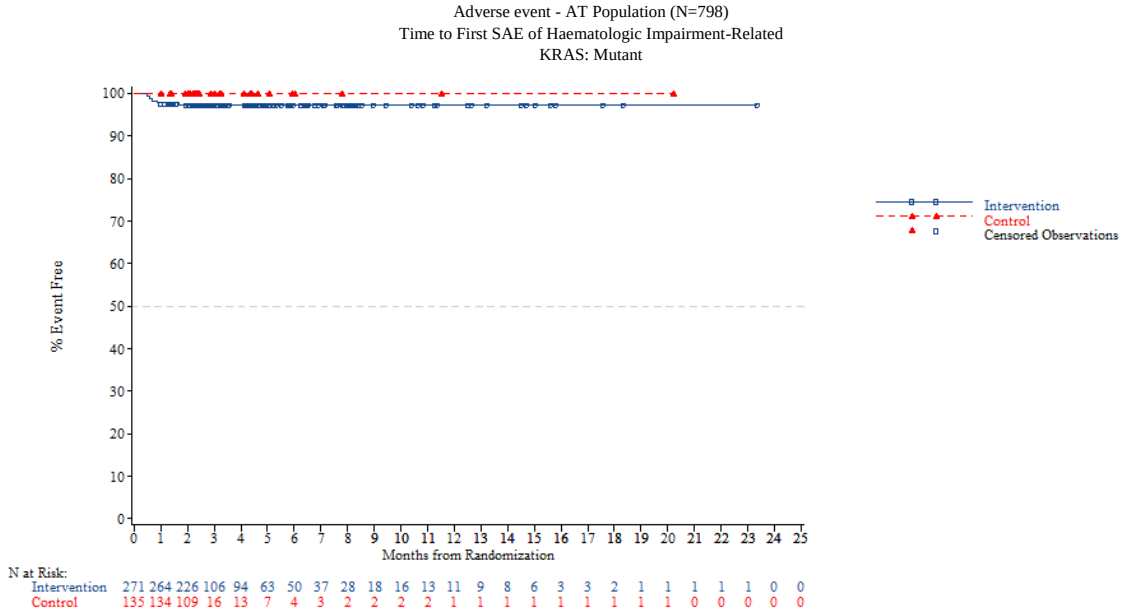





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

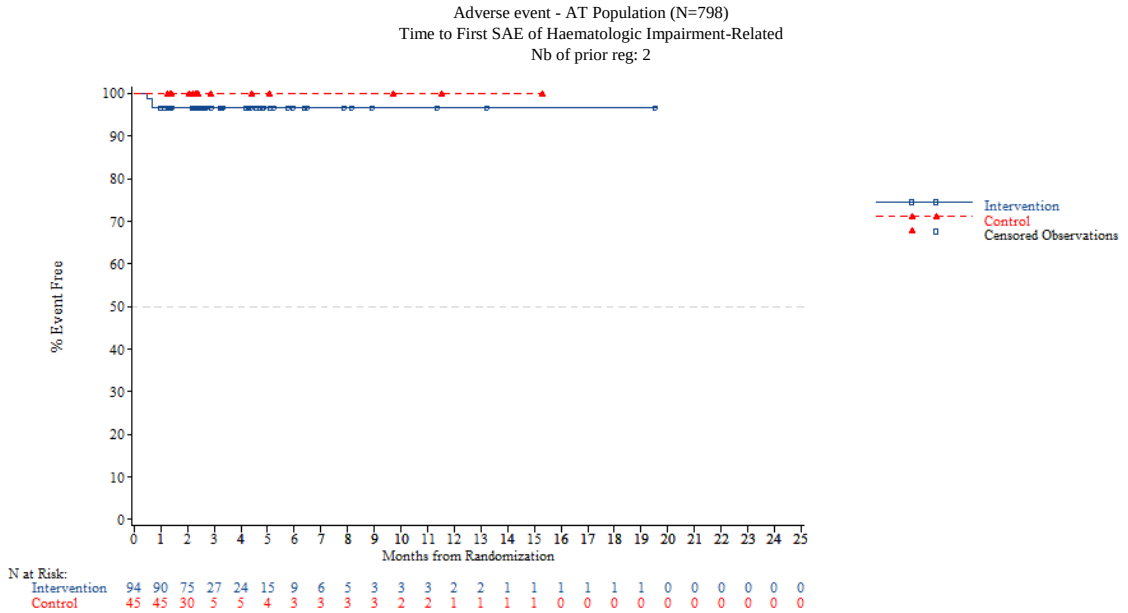


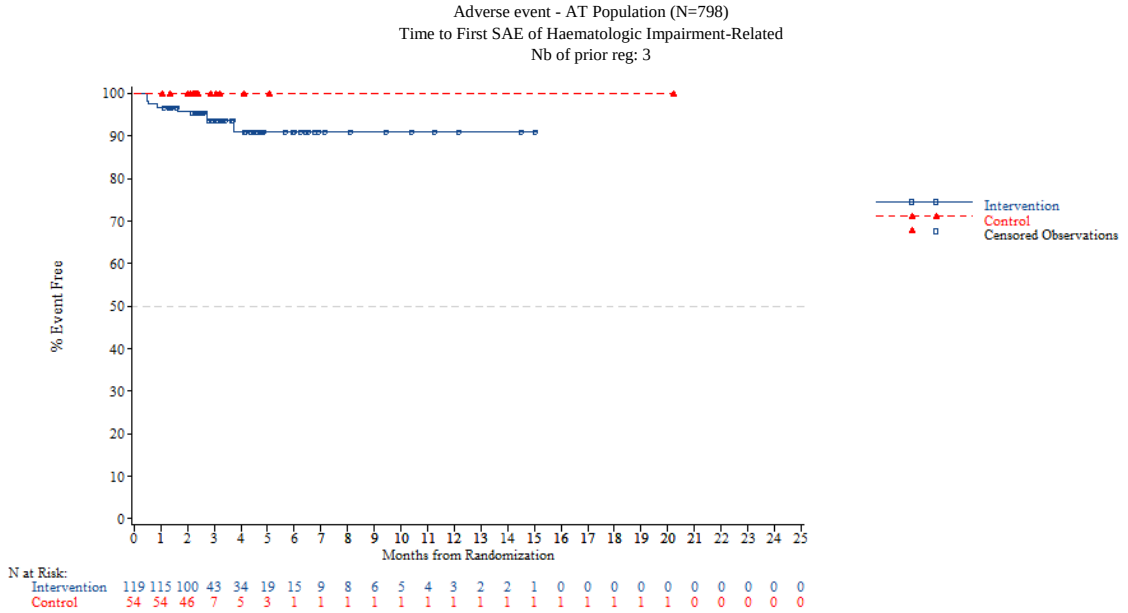





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

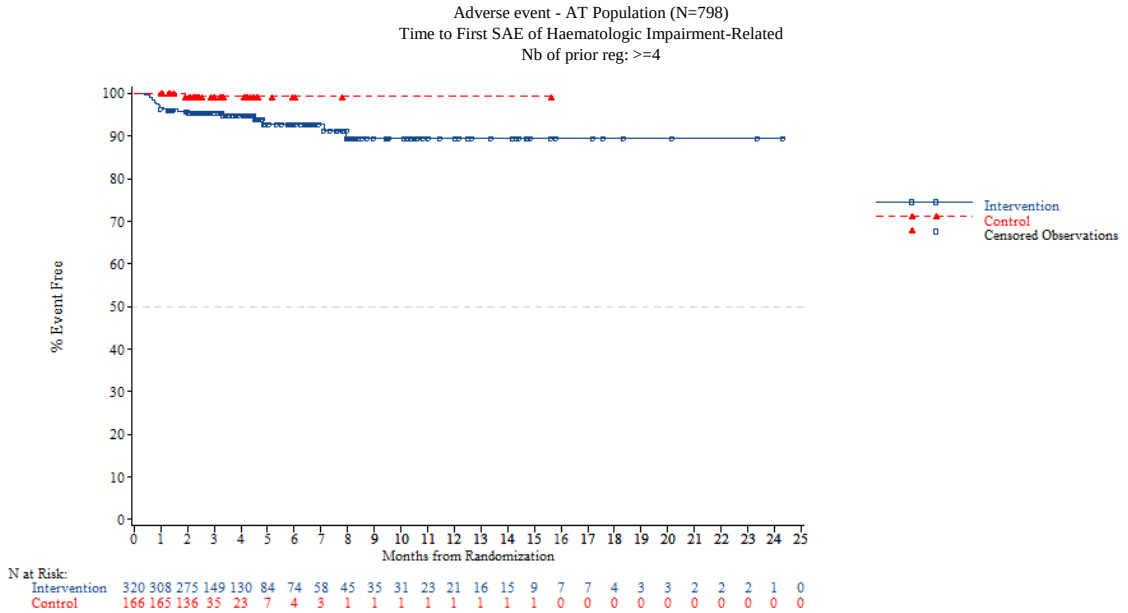




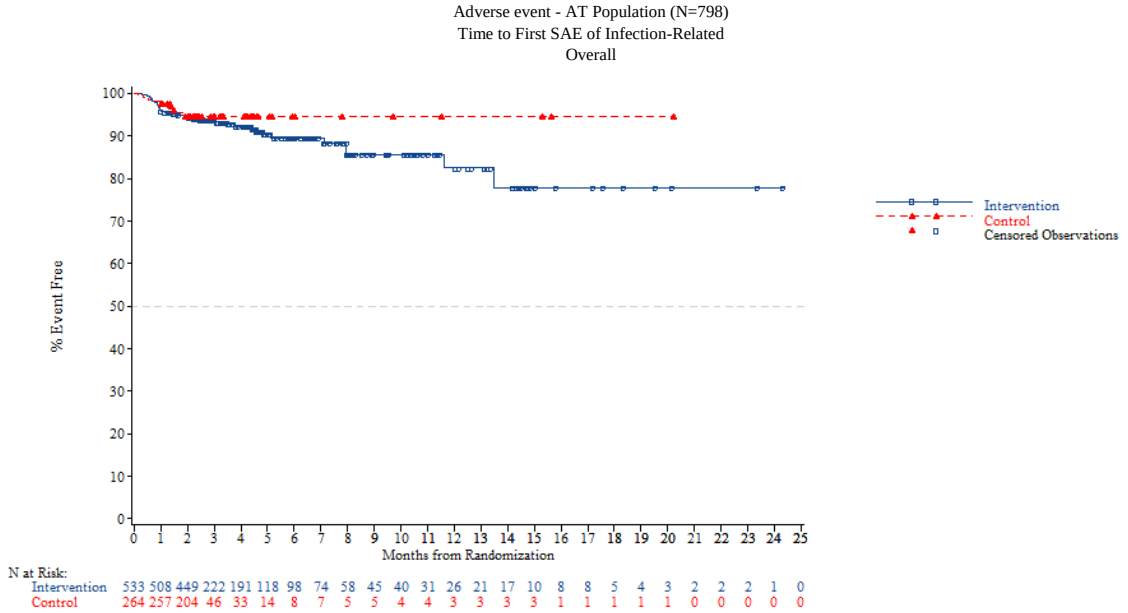



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



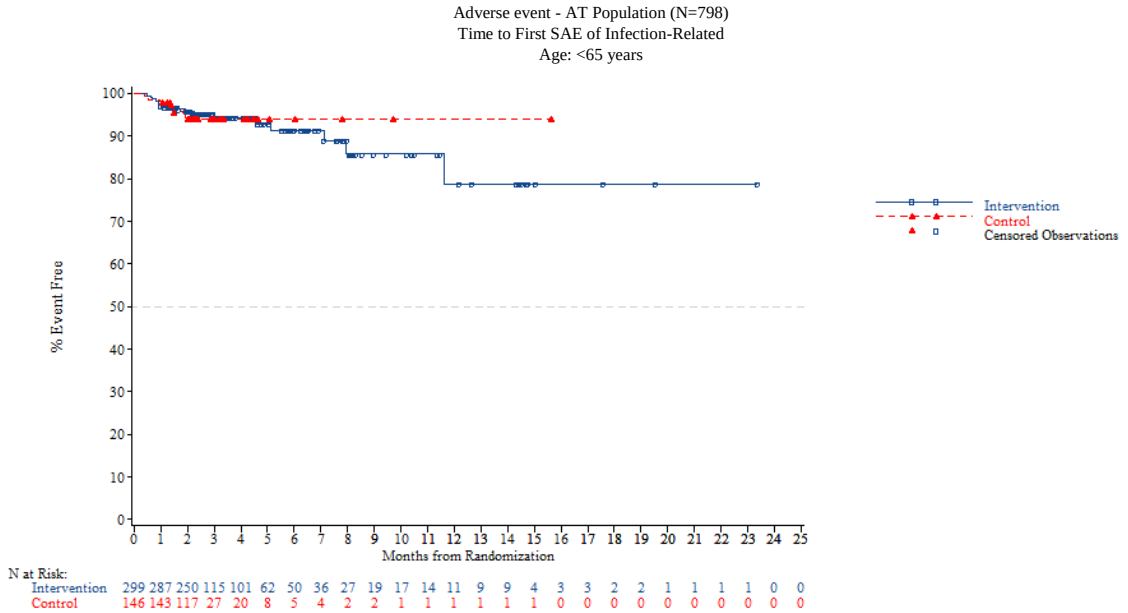


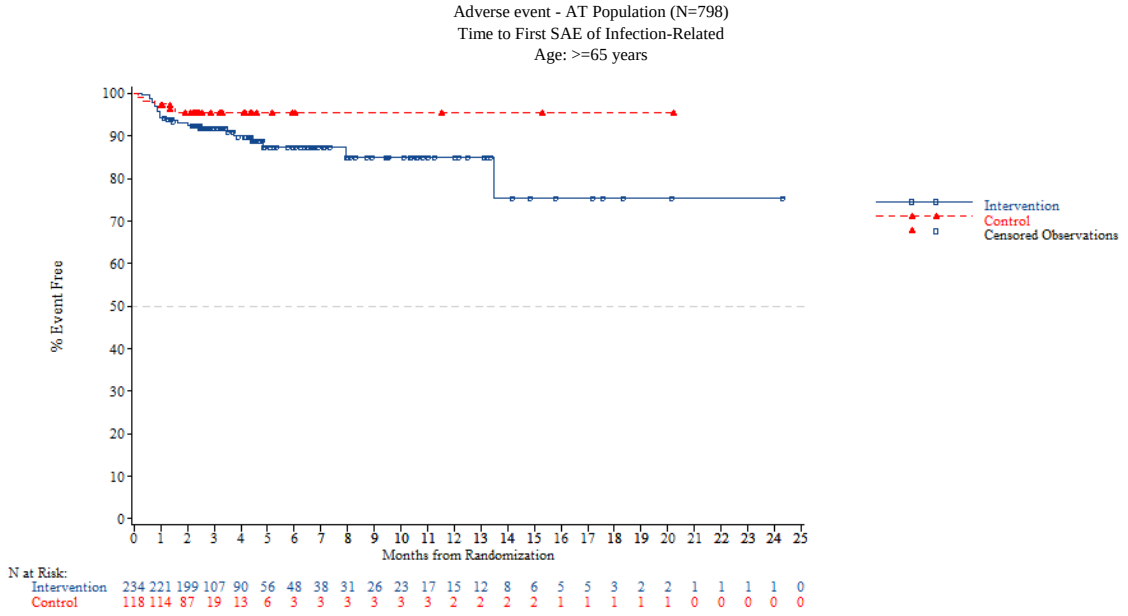

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

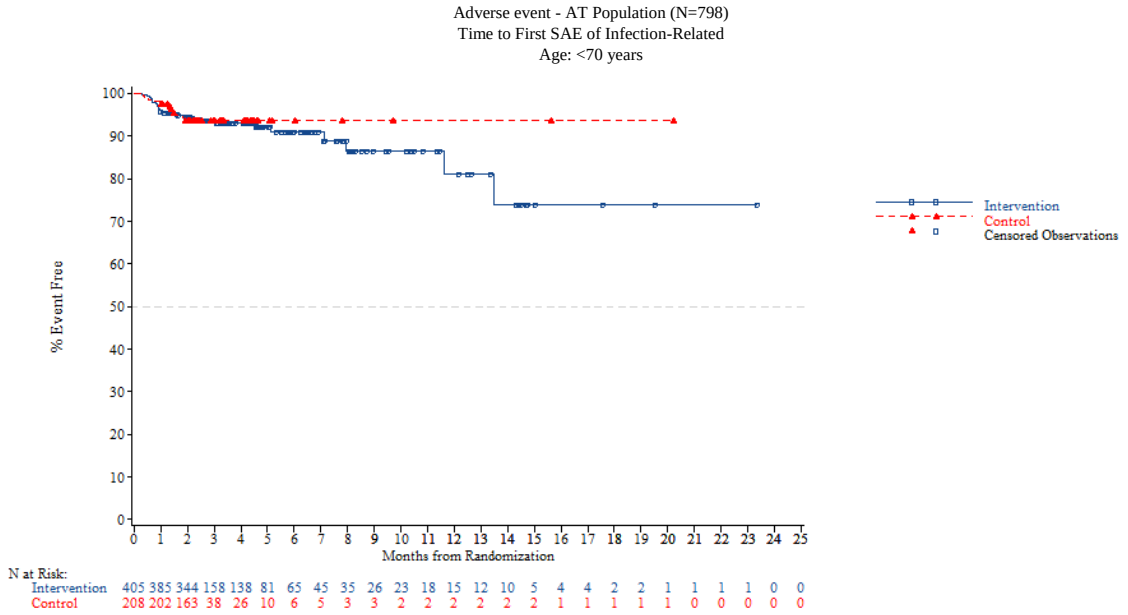


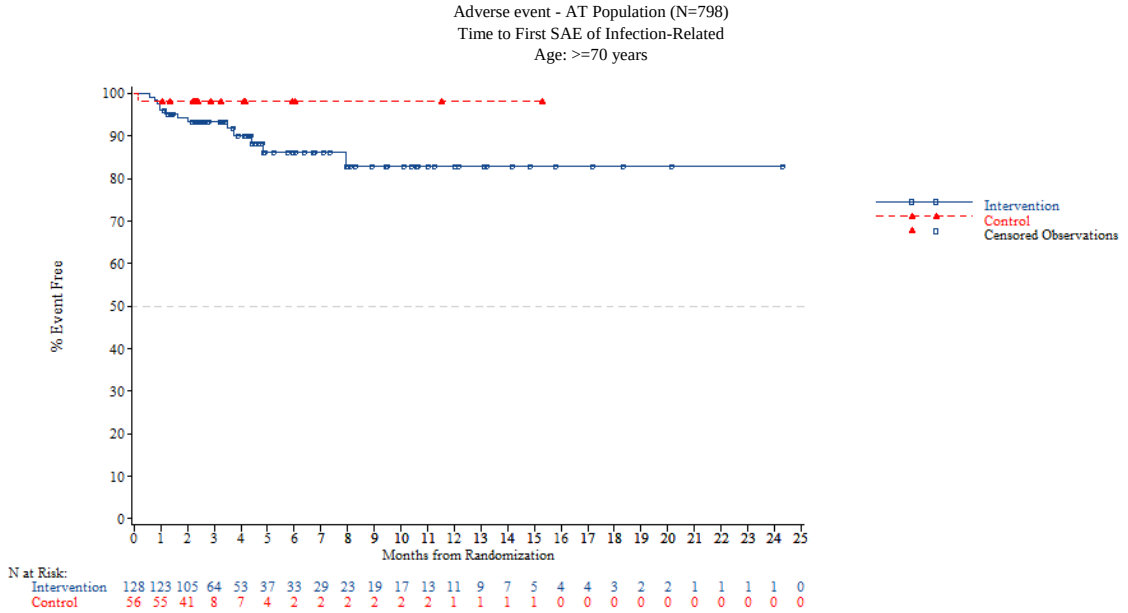





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

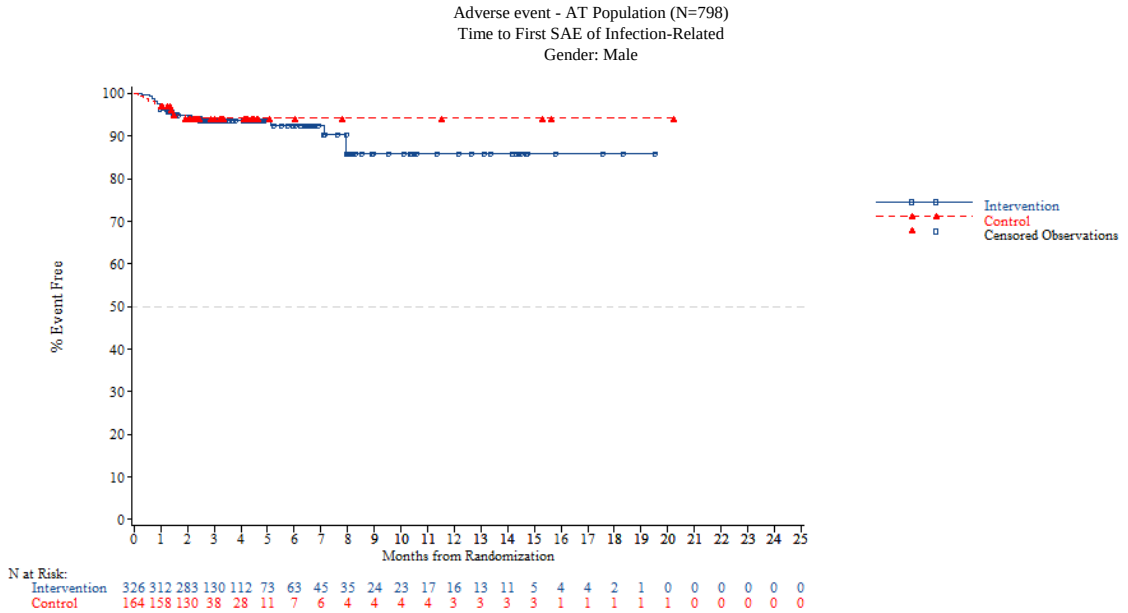


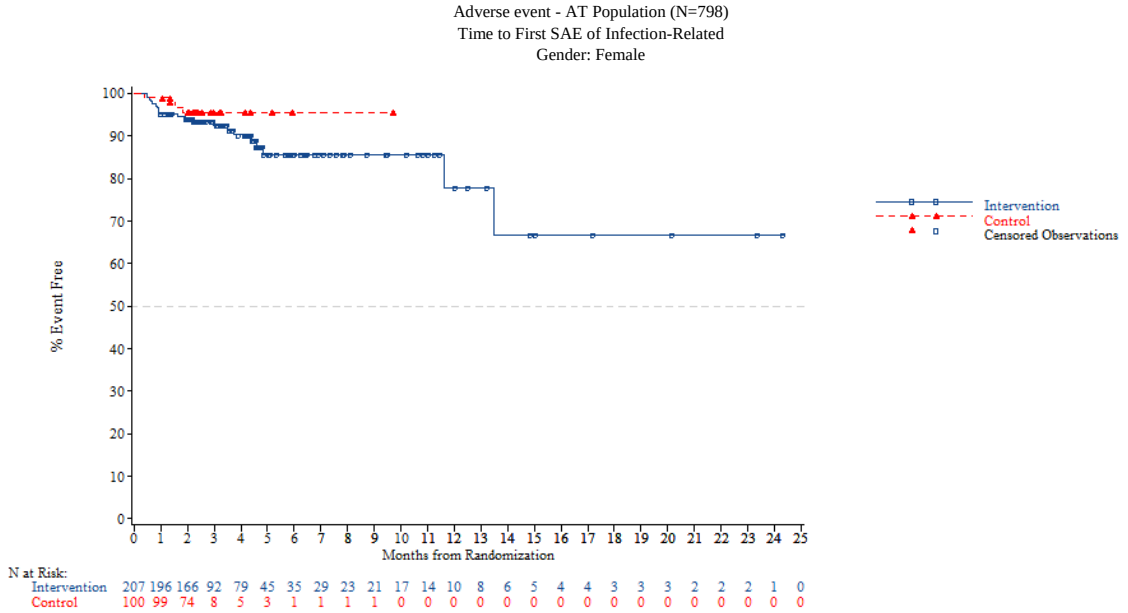





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

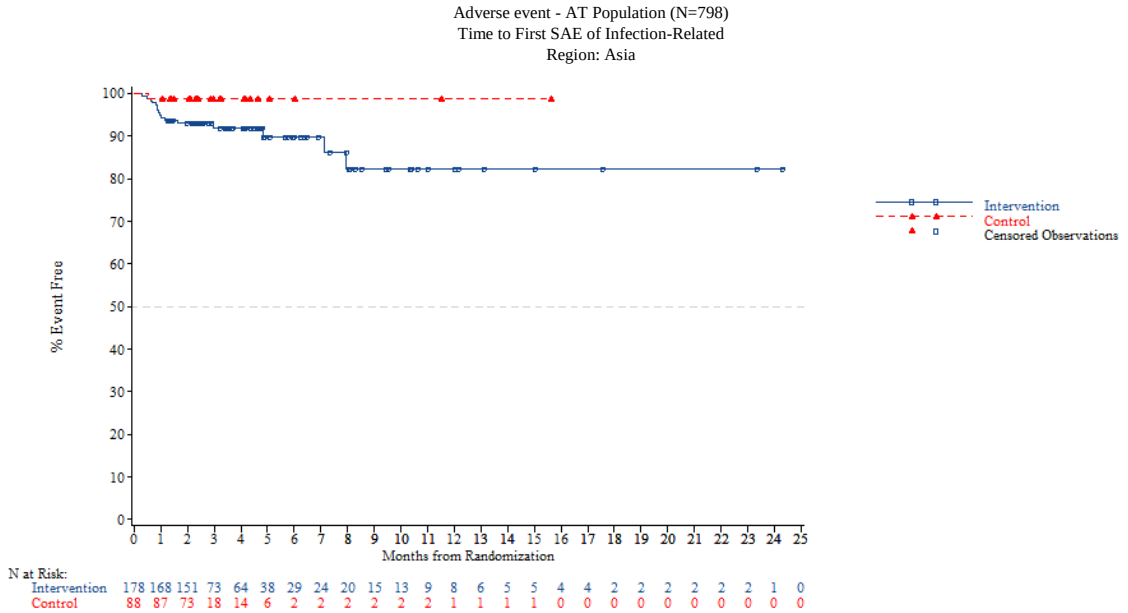


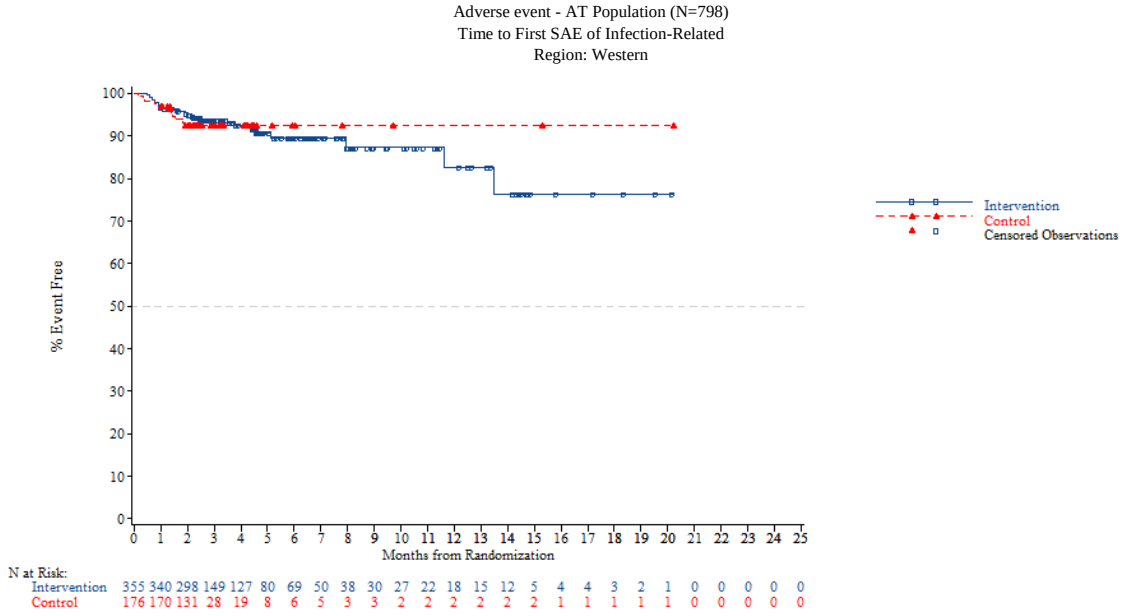





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

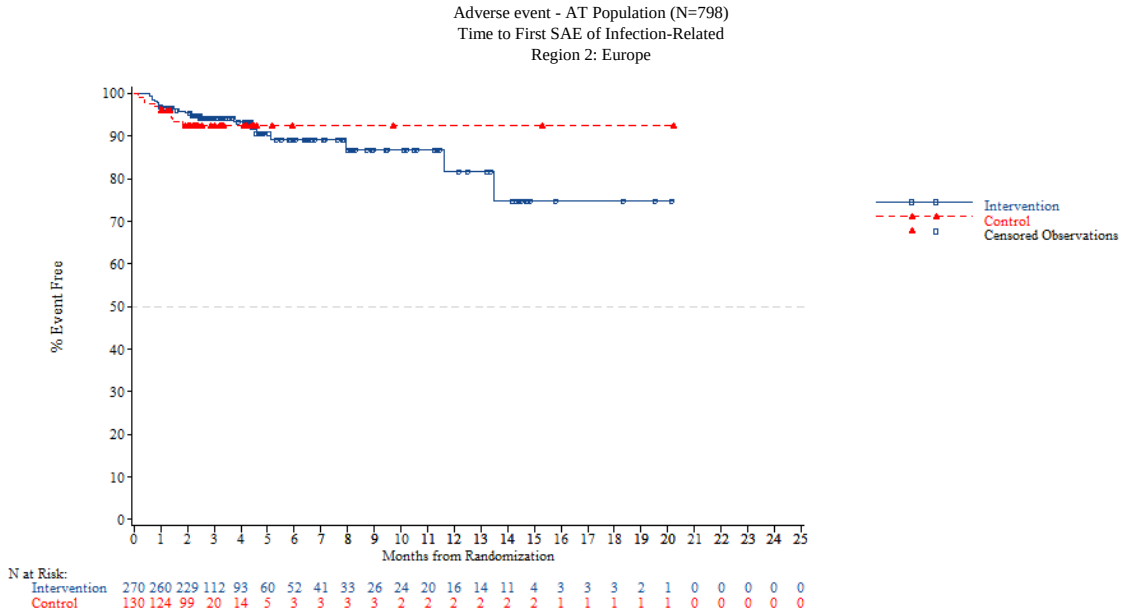


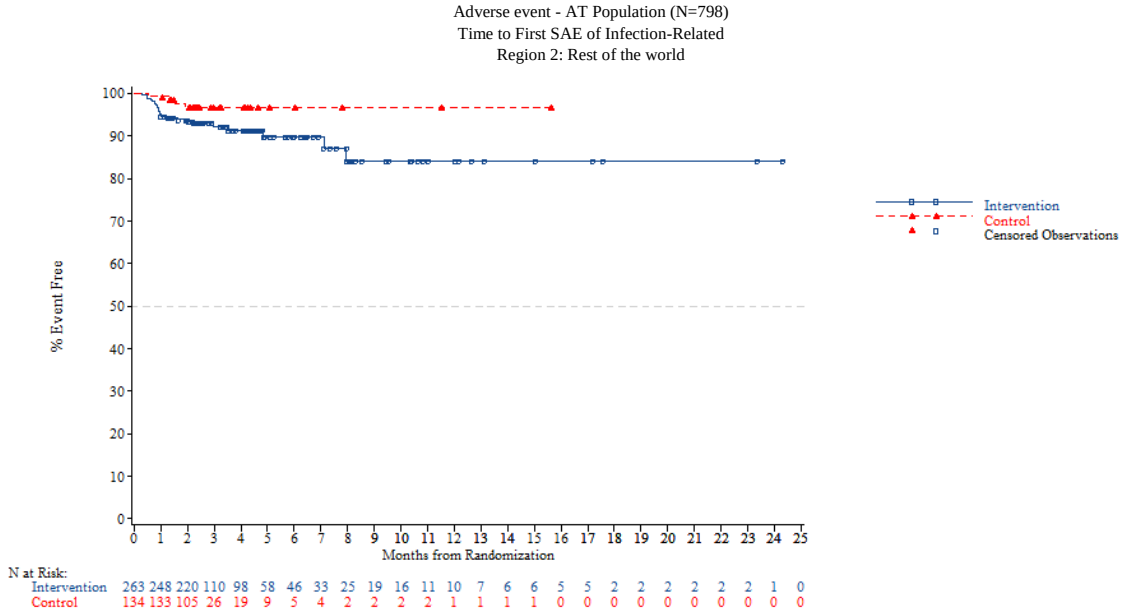





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

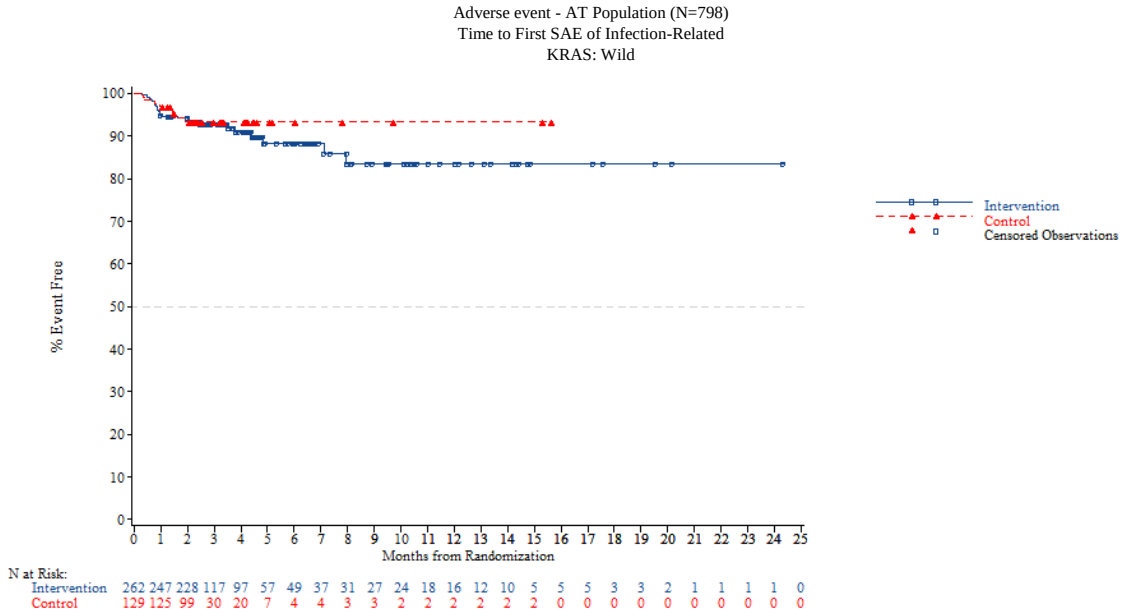




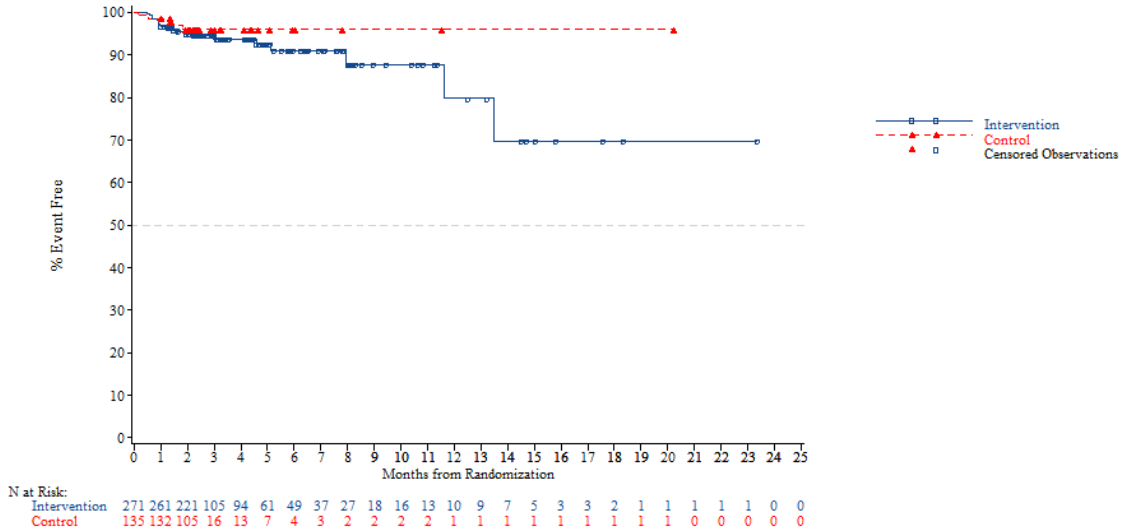



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





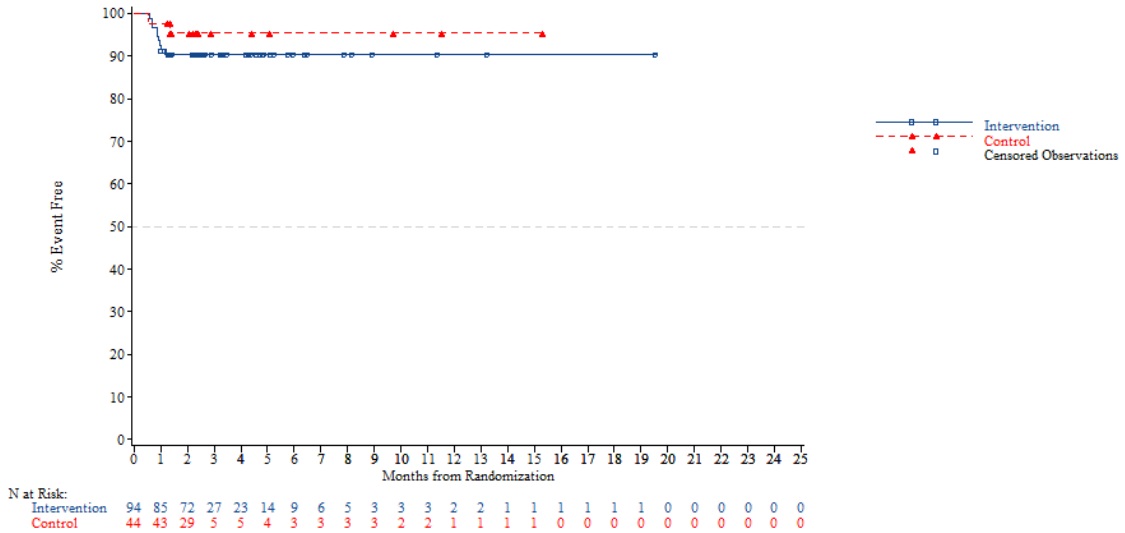
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First SAE of Infection-Related
KRAS: Mutant

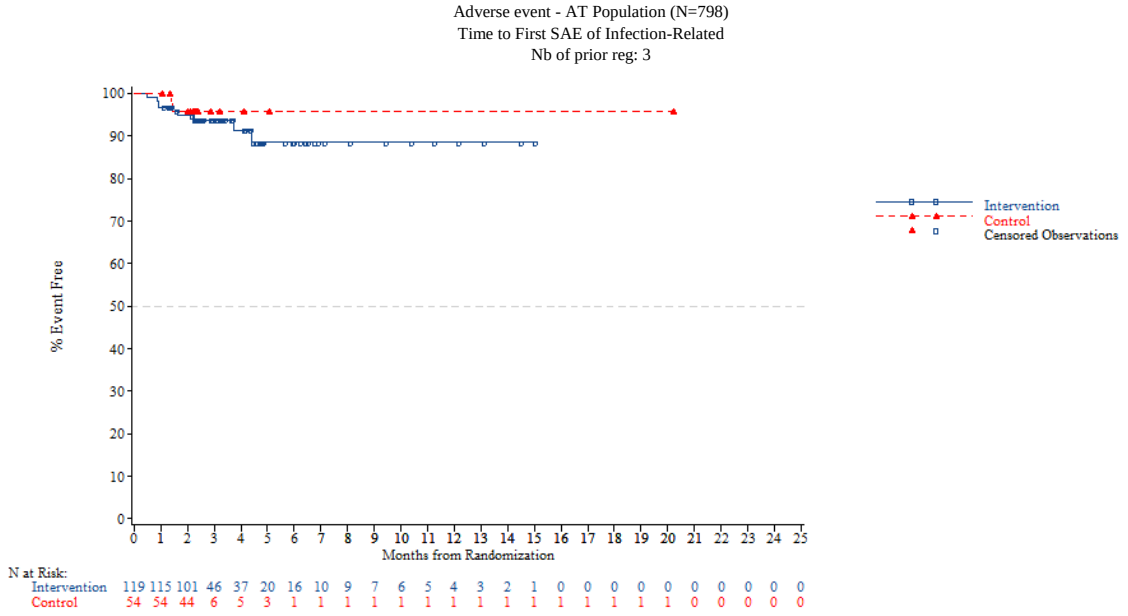



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



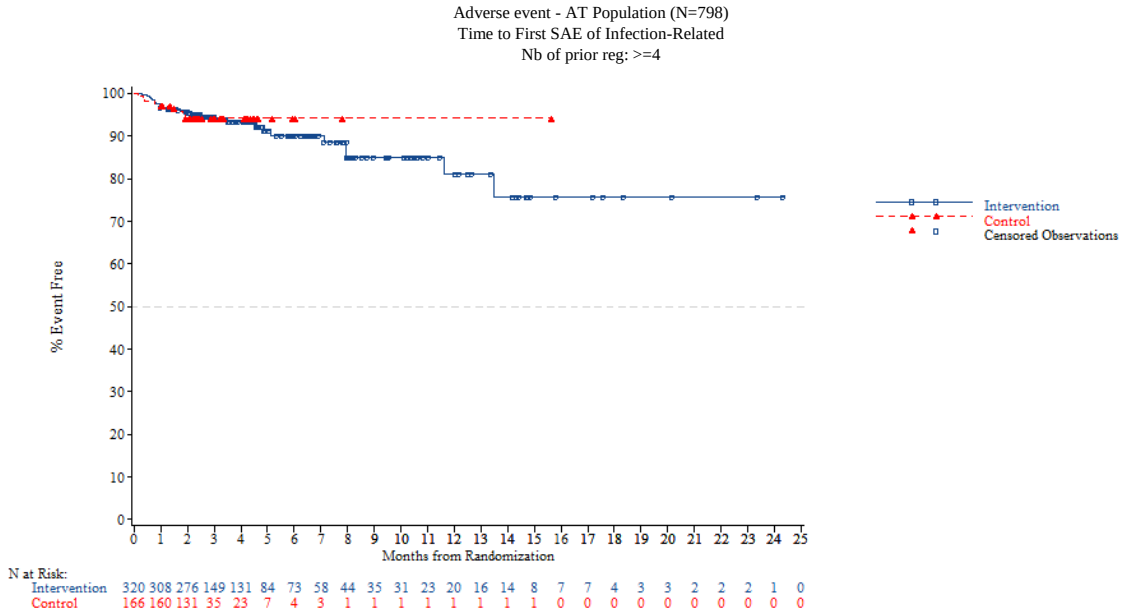
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First SAE of Infection-Related
Nb of prior reg: 2



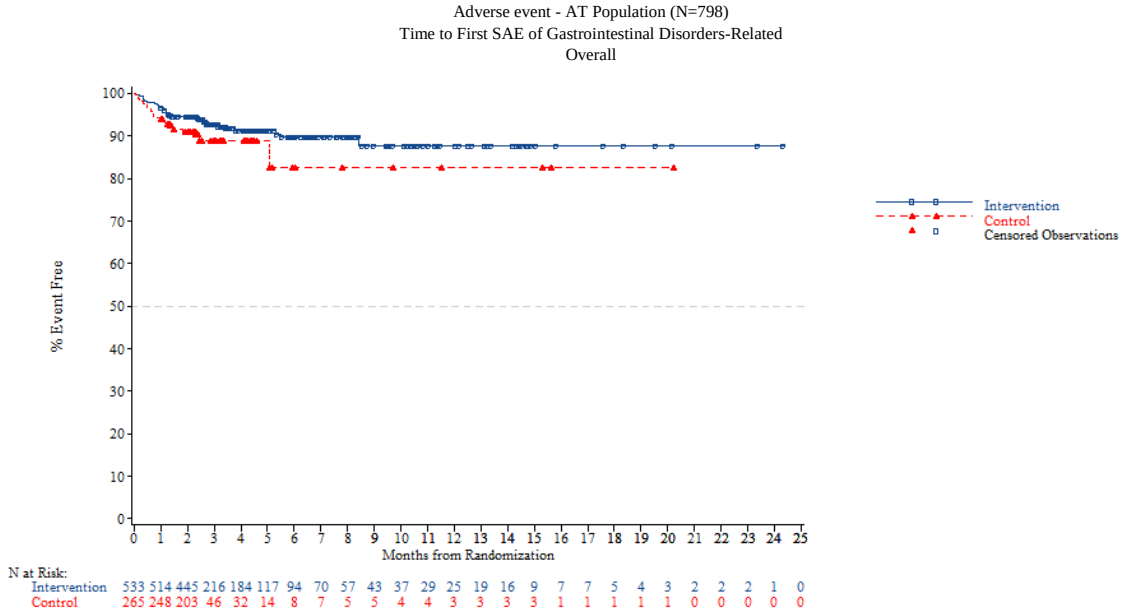



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



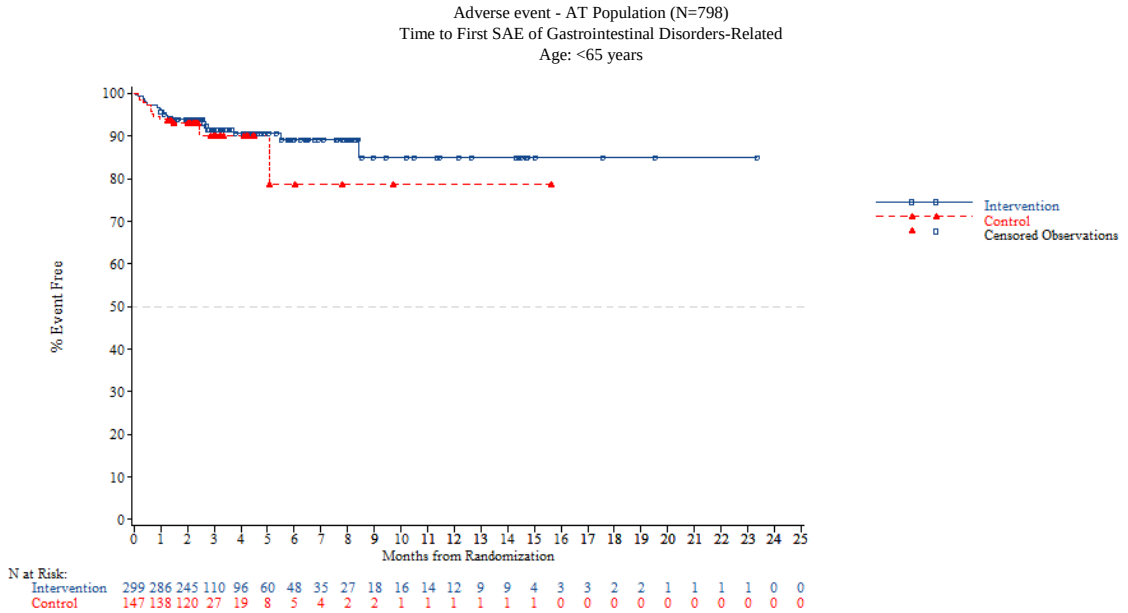


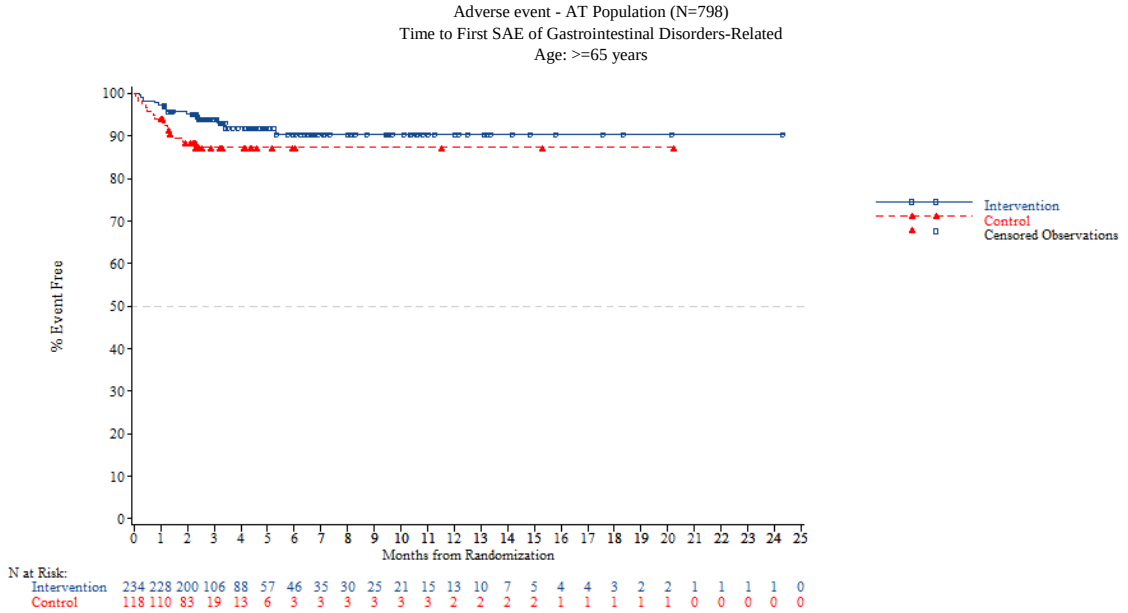

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

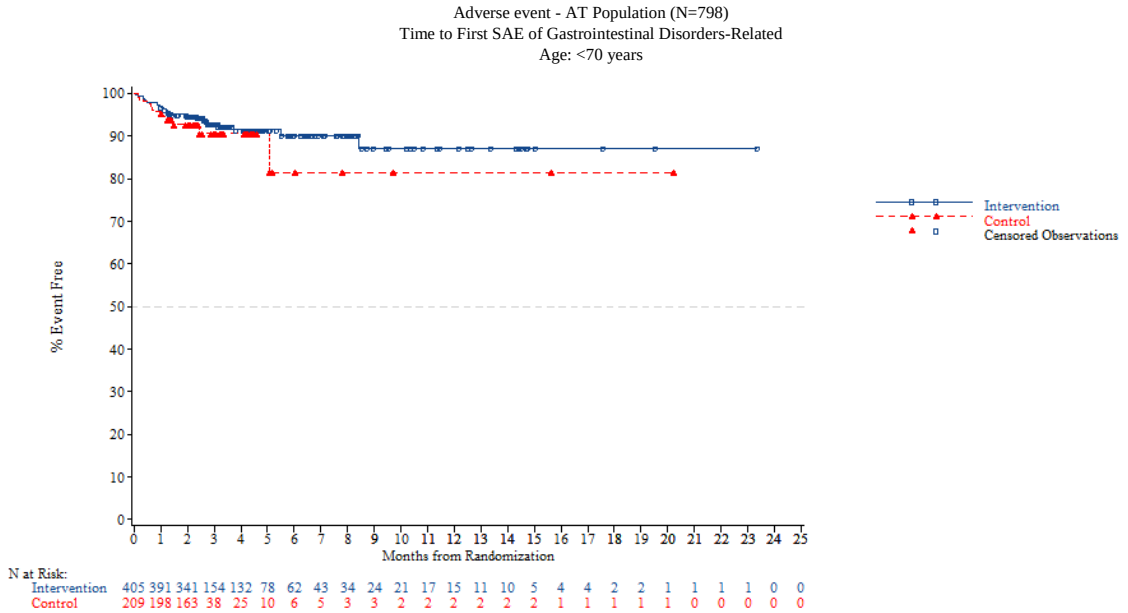


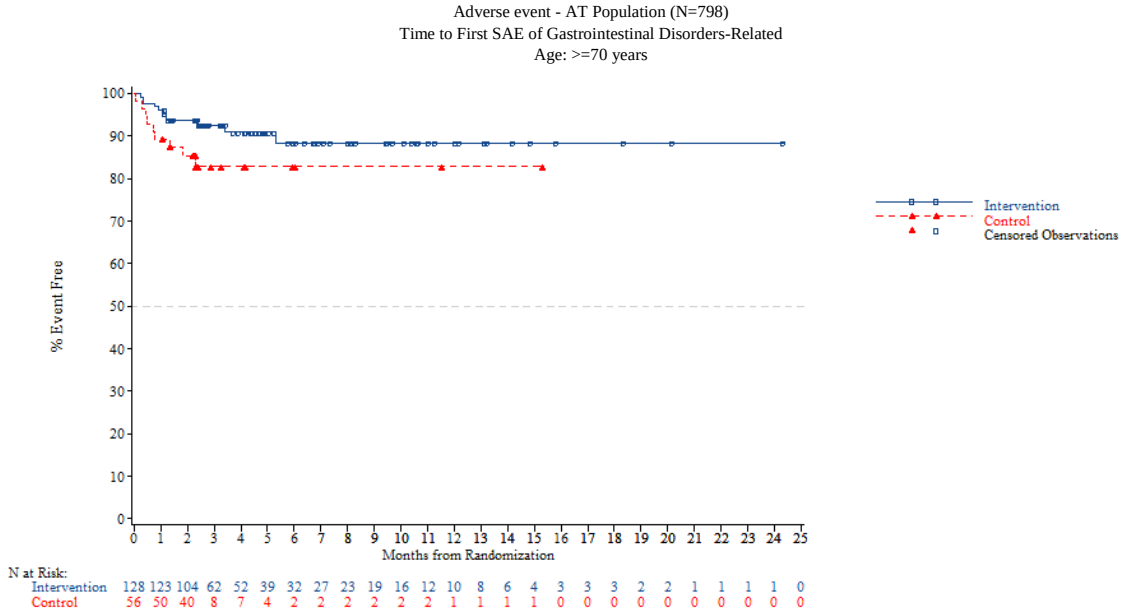





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

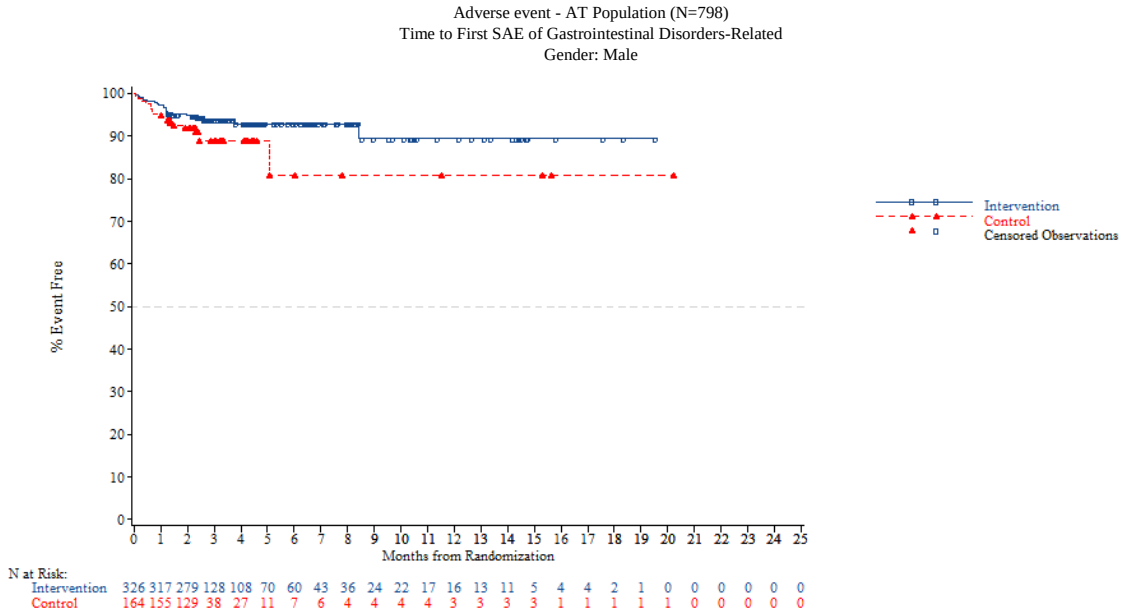


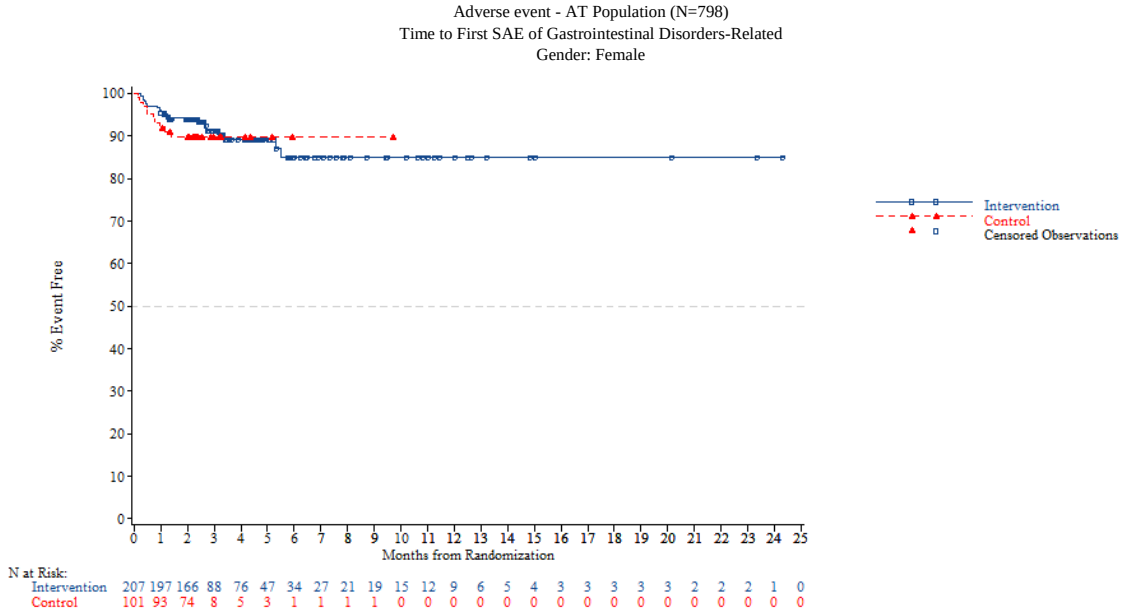





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

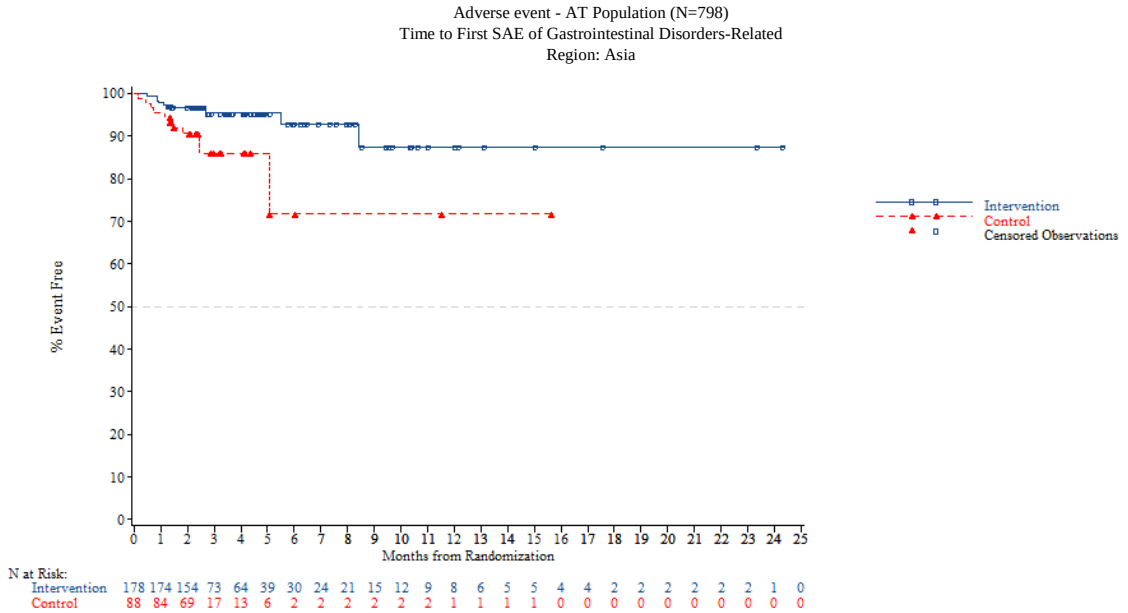


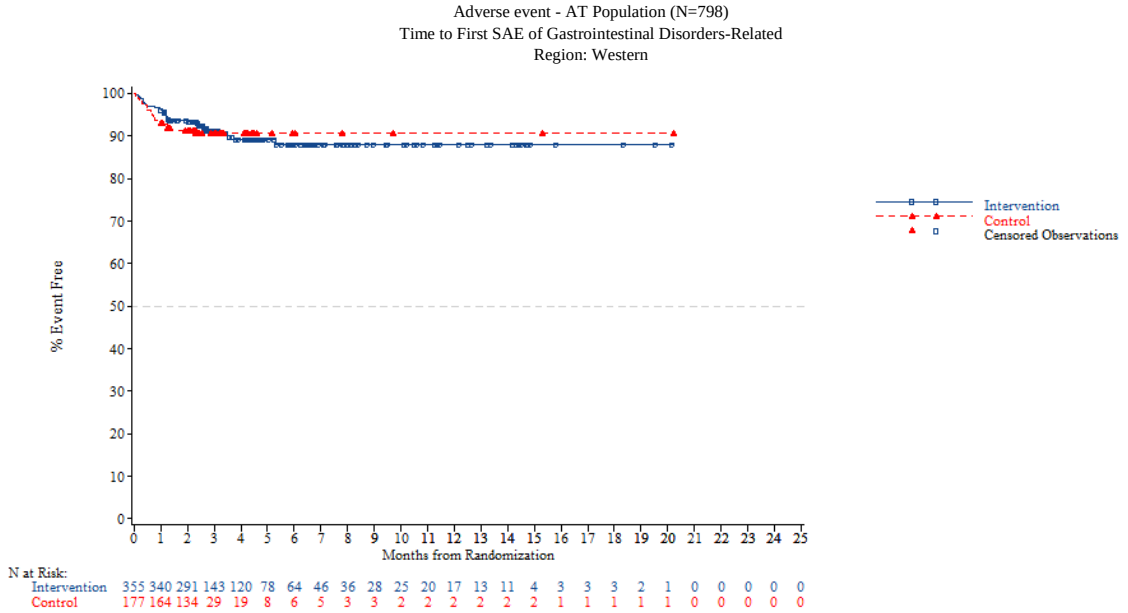





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

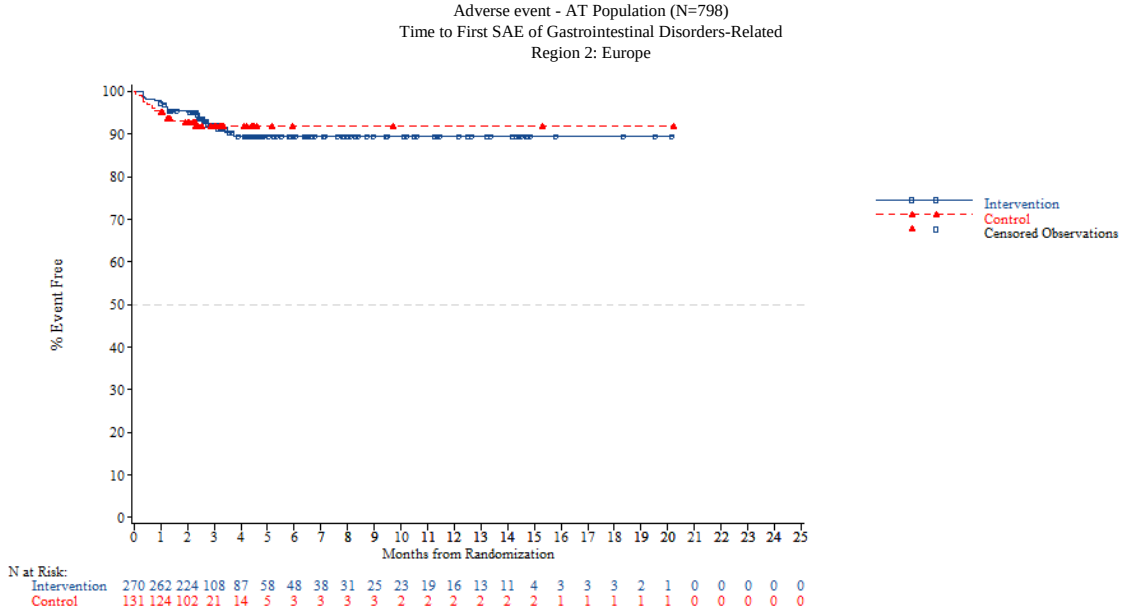


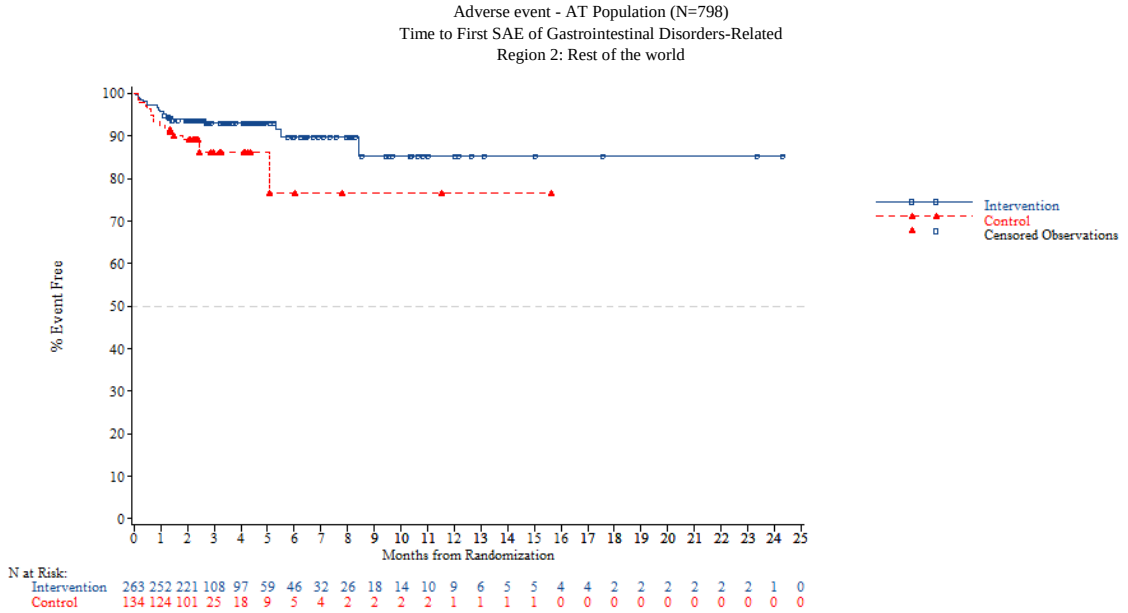





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

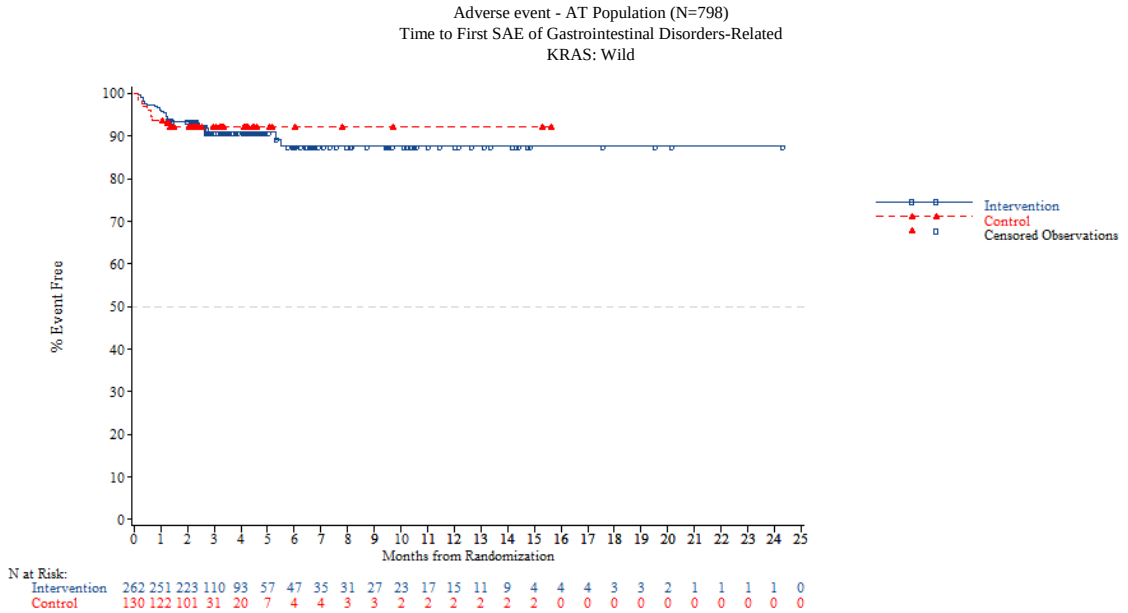




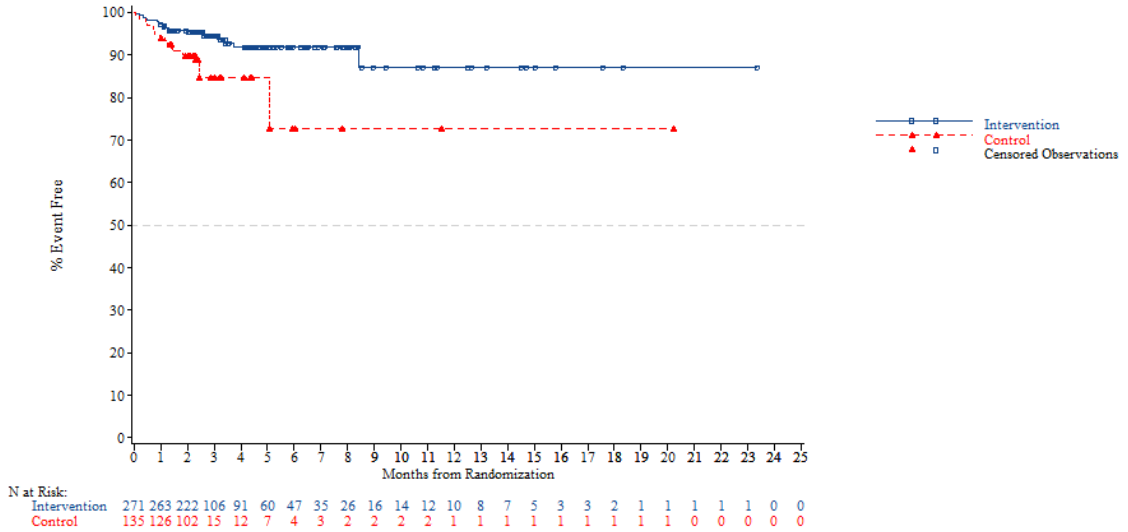



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





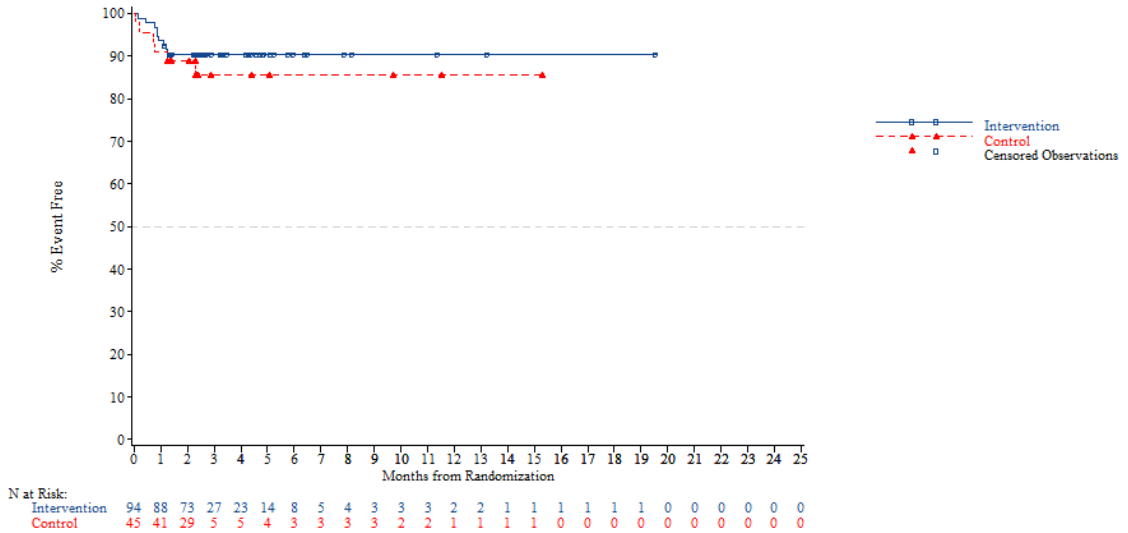
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First SAE of Gastrointestinal Disorders-Related
KRAS: Mutant

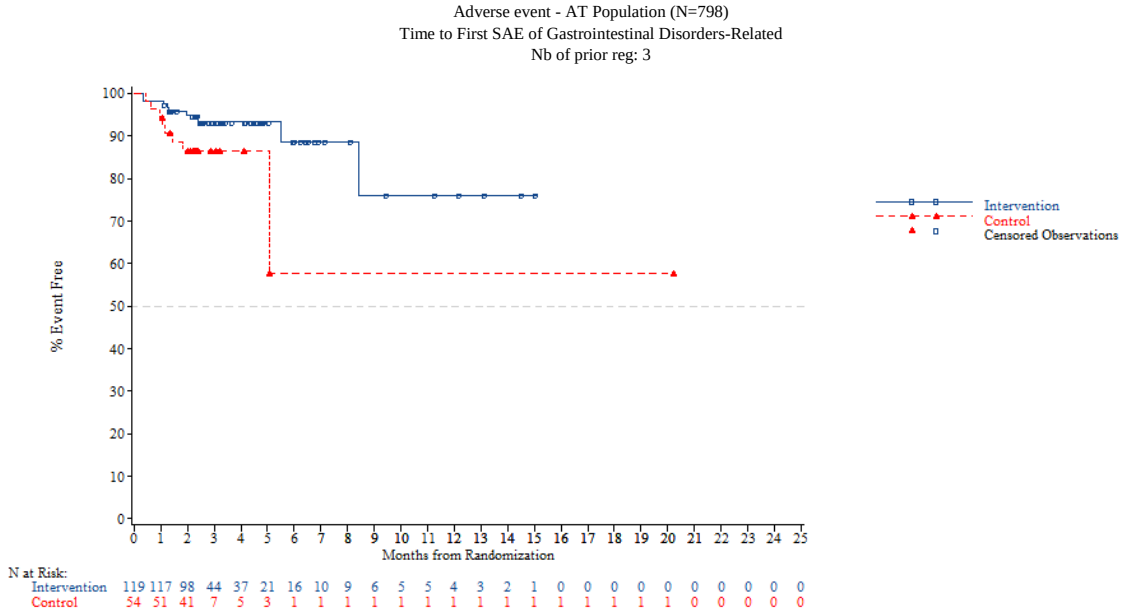



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



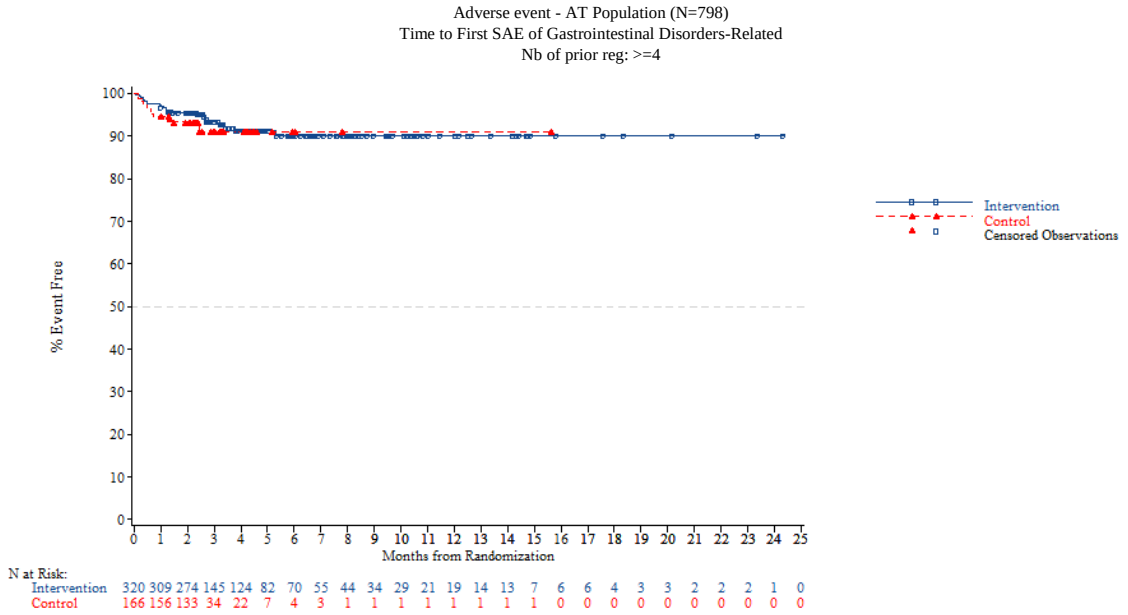
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First SAE of Gastrointestinal Disorders-Related
Nb of prior reg: 2



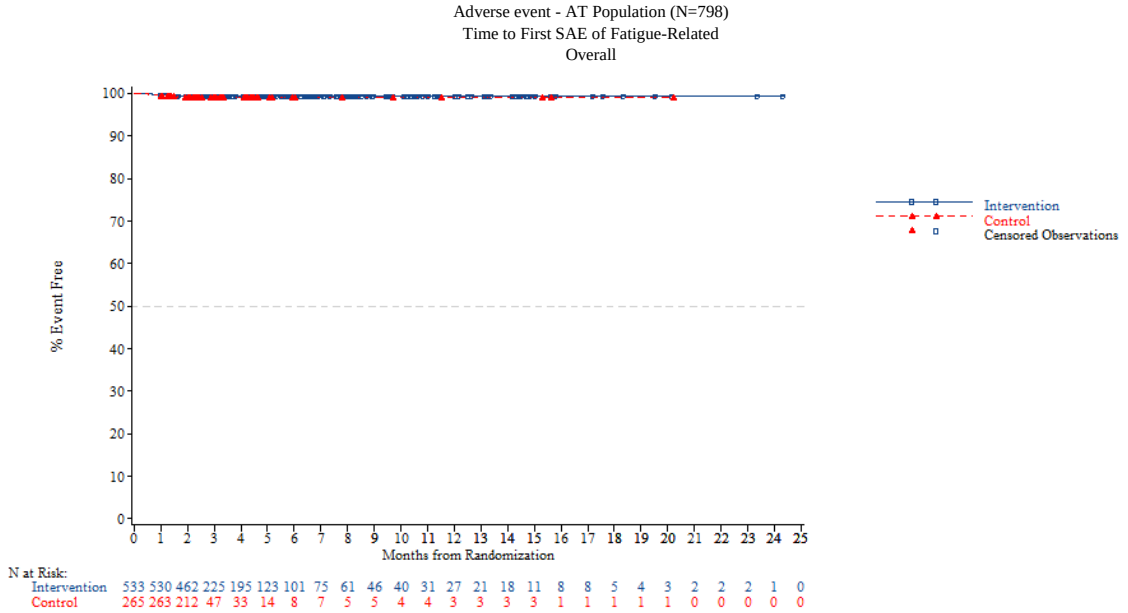



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



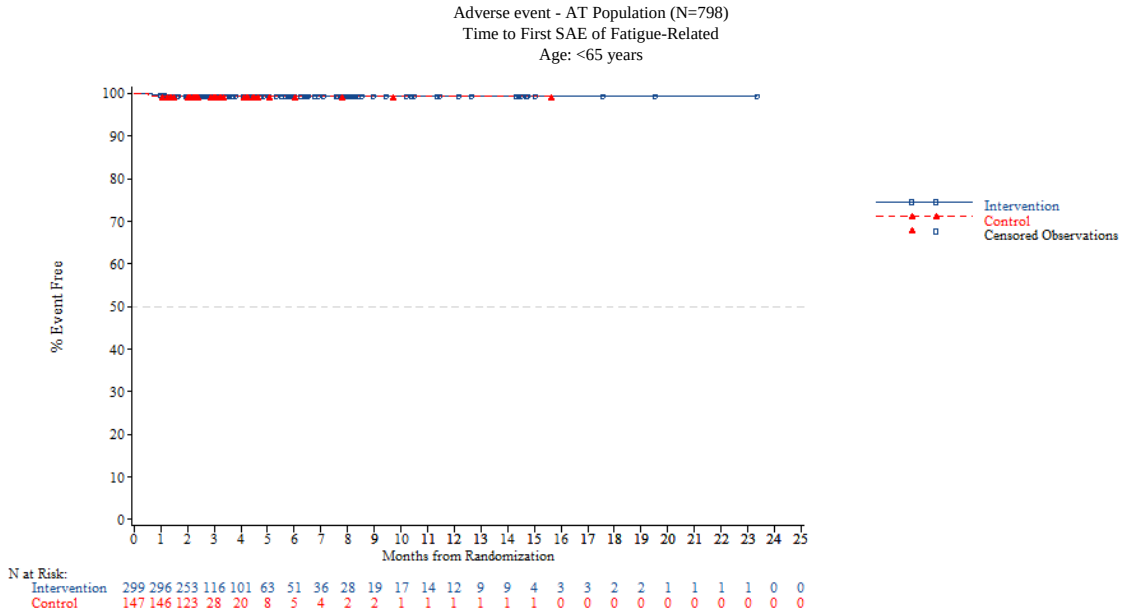


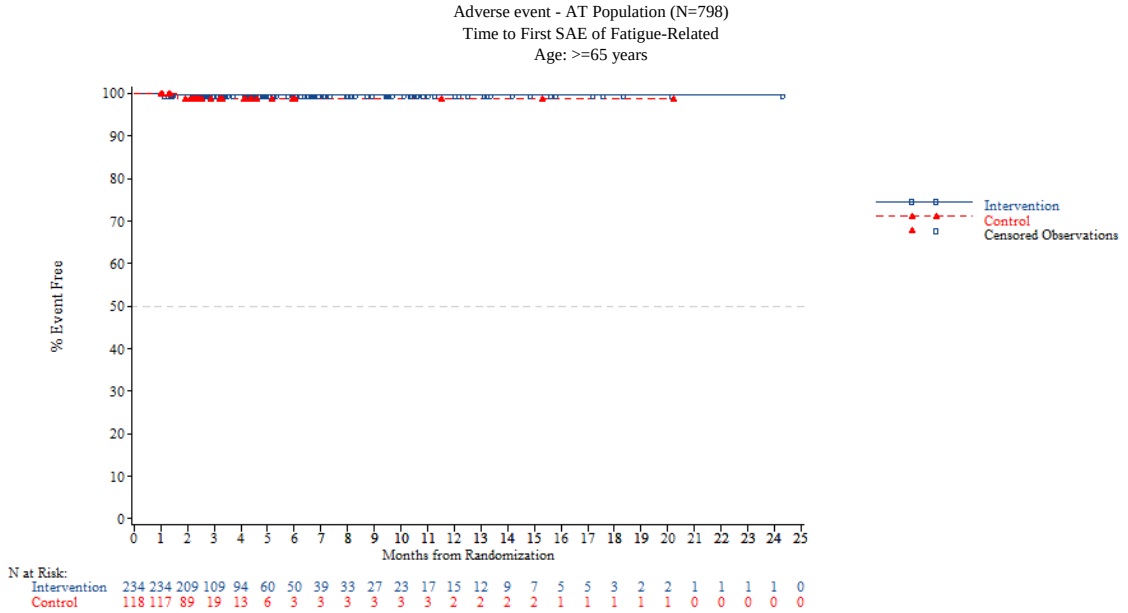

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

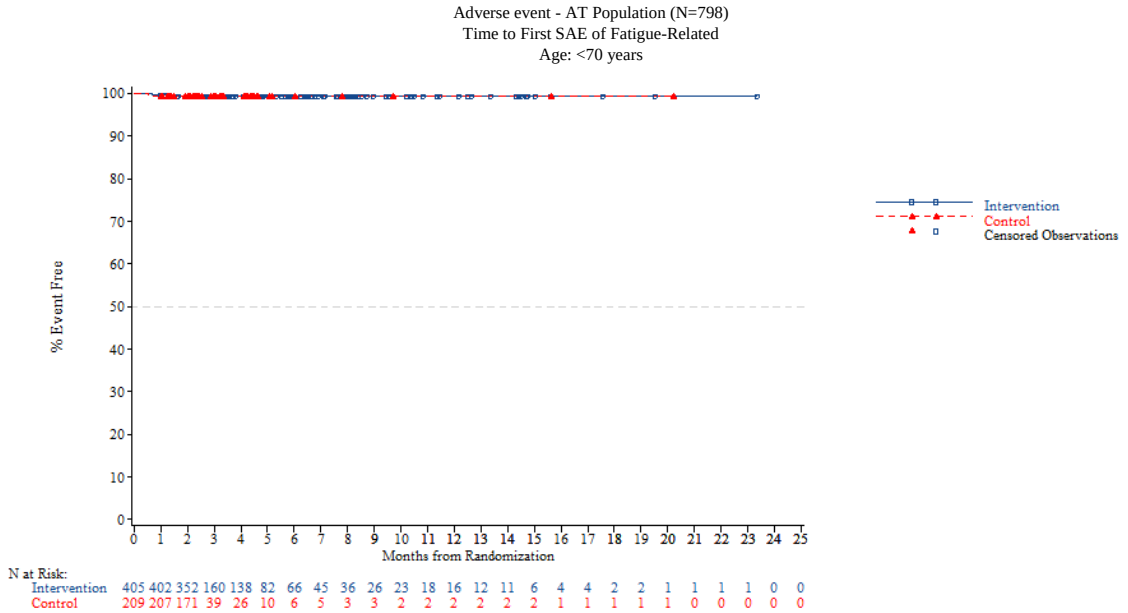


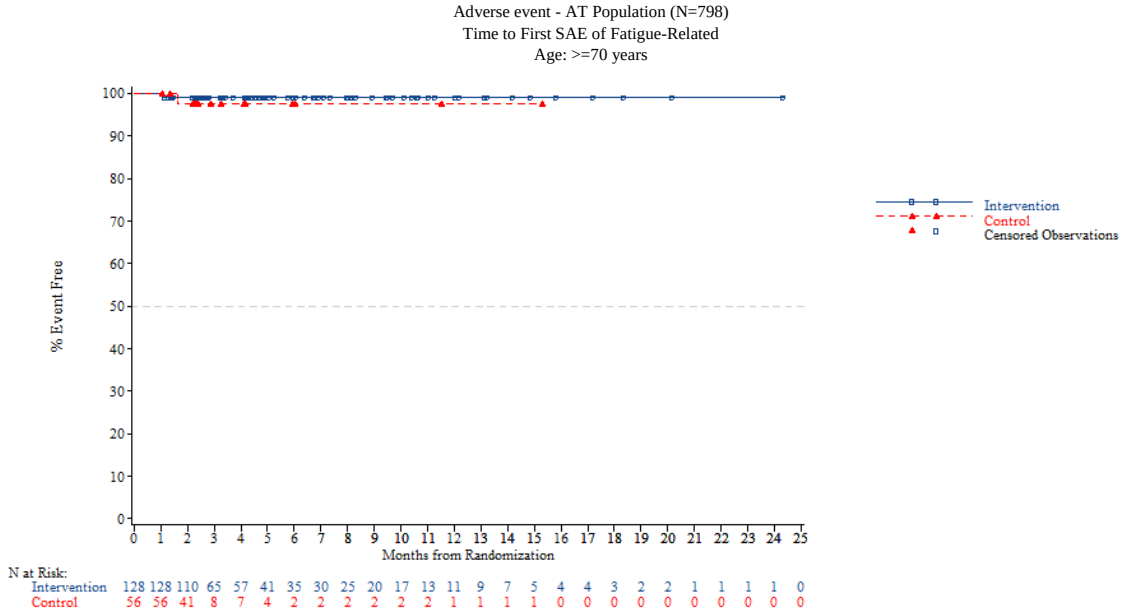





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

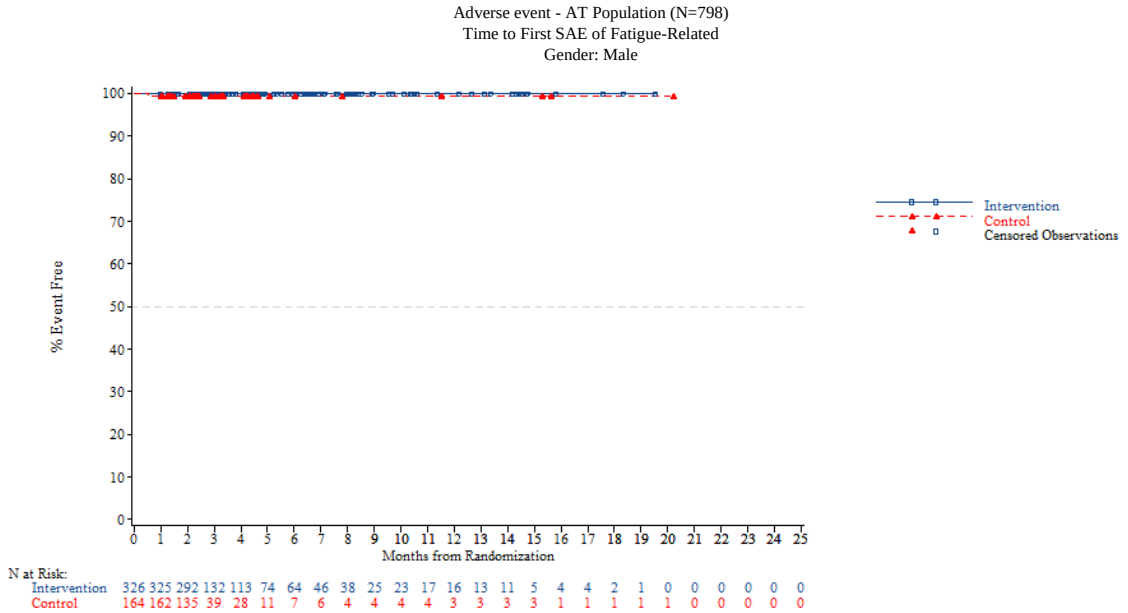


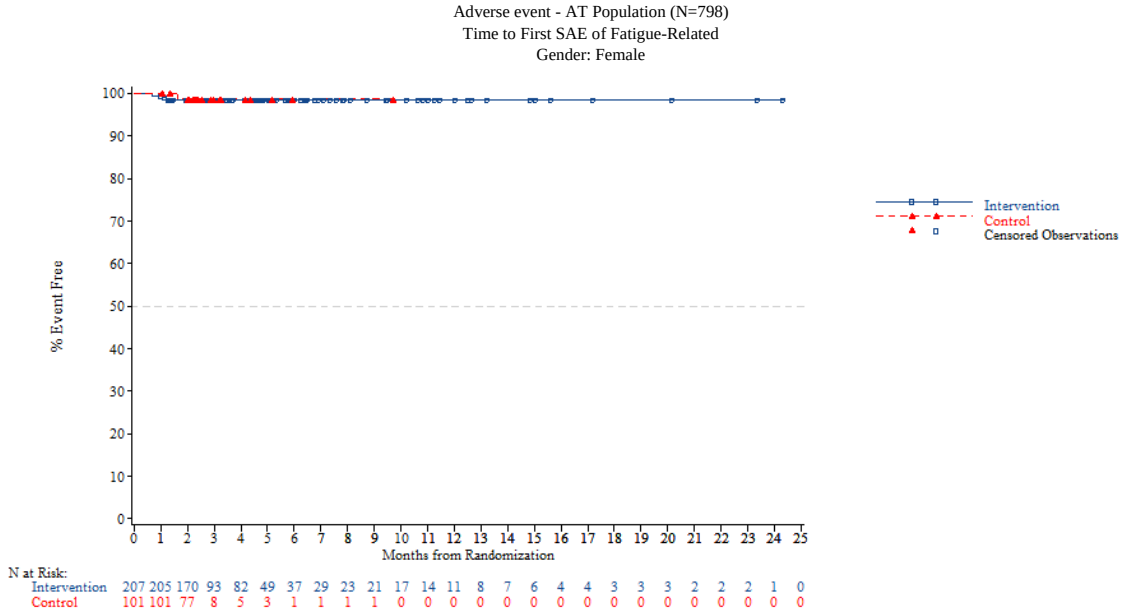





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

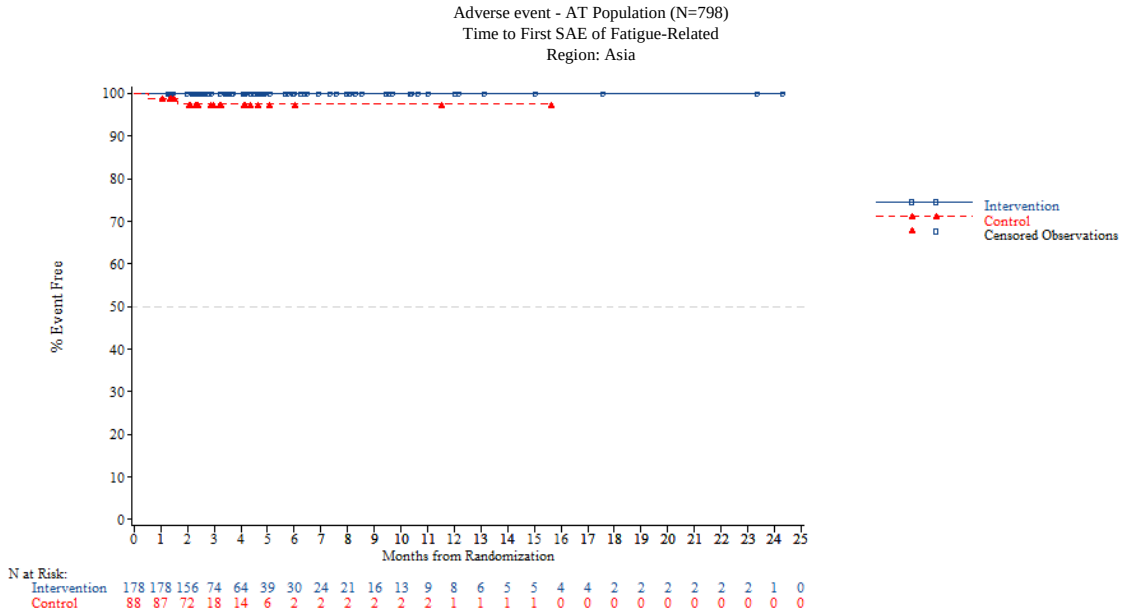


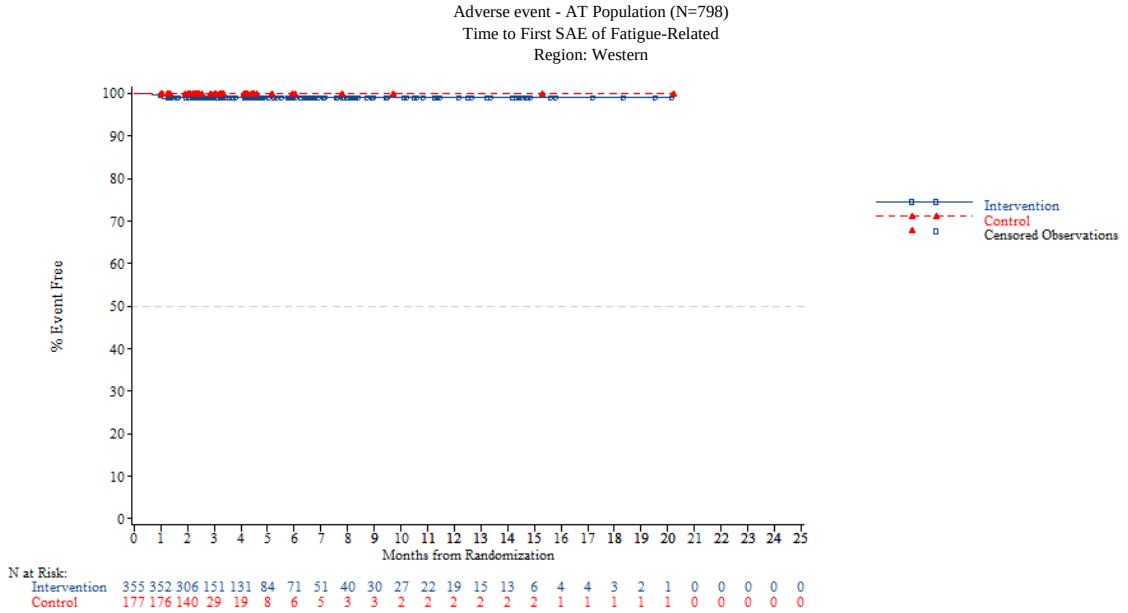





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

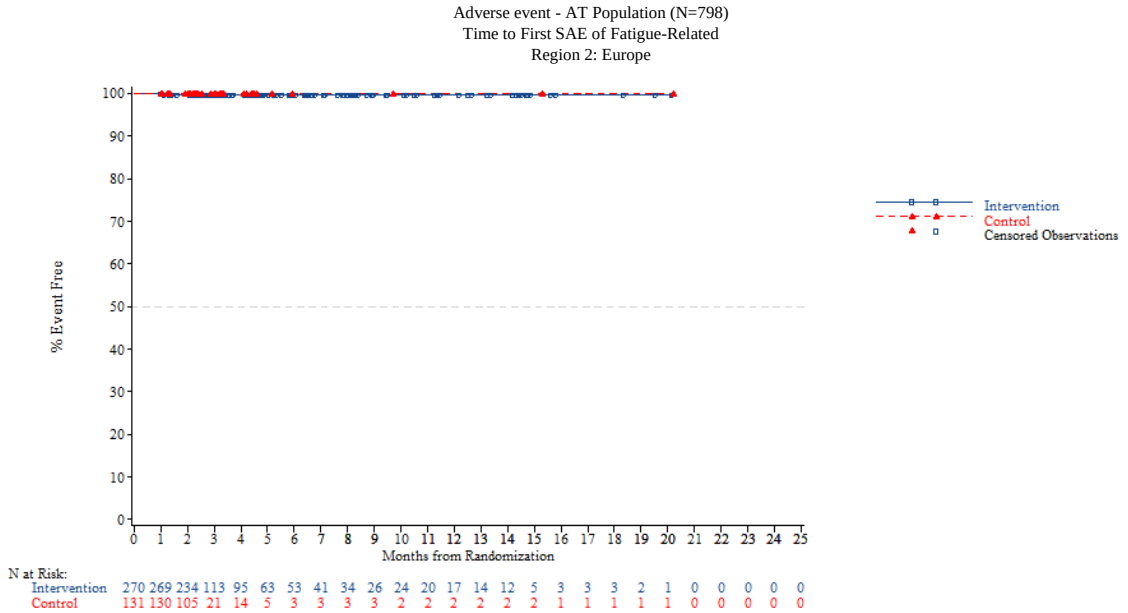


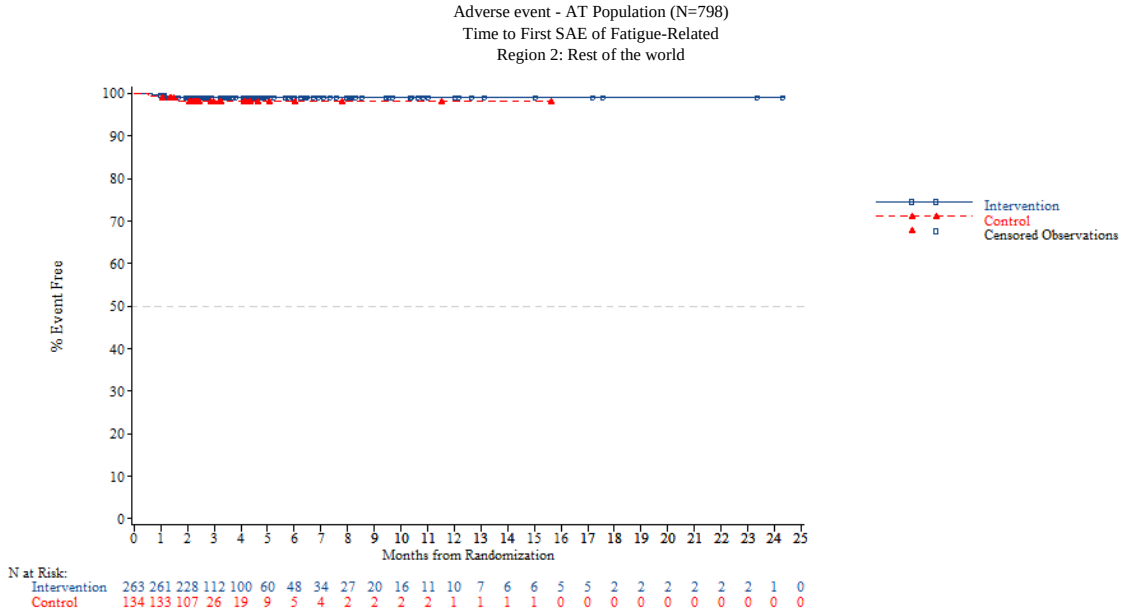





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

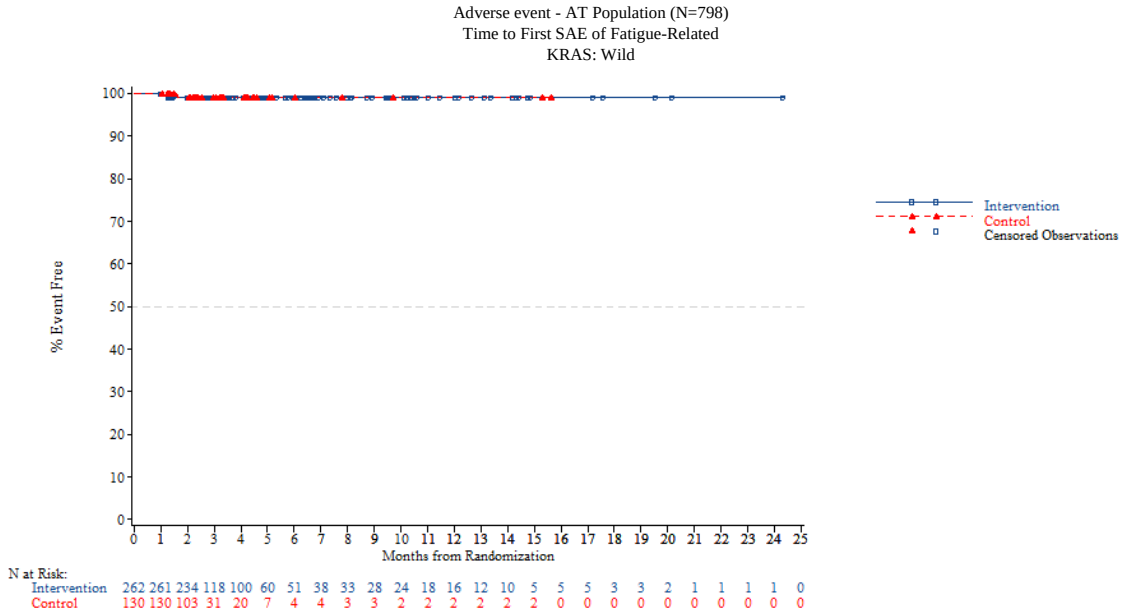


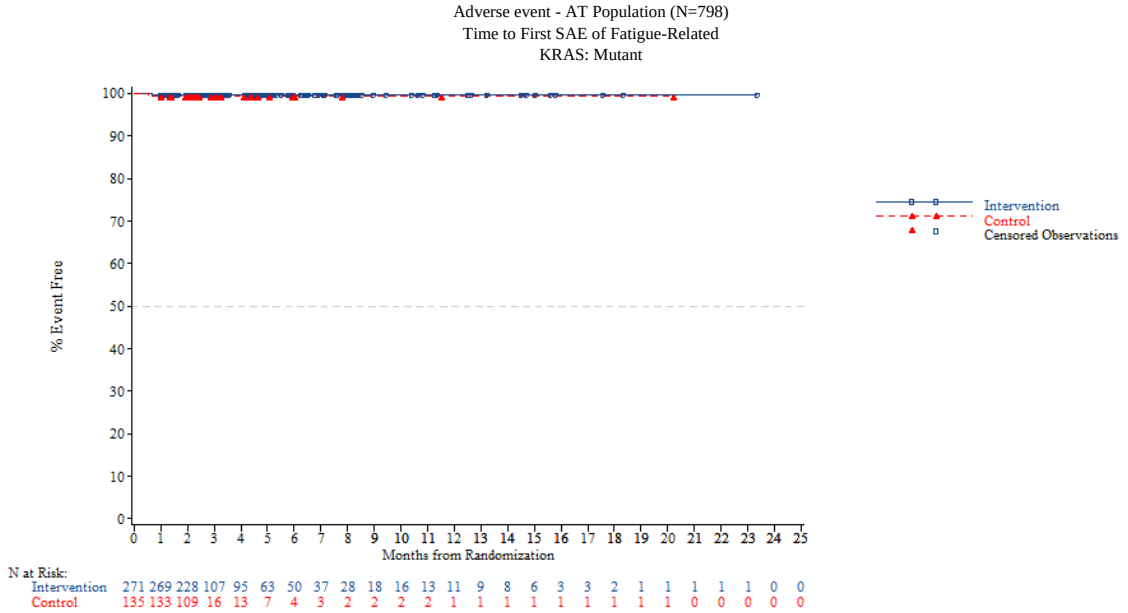





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

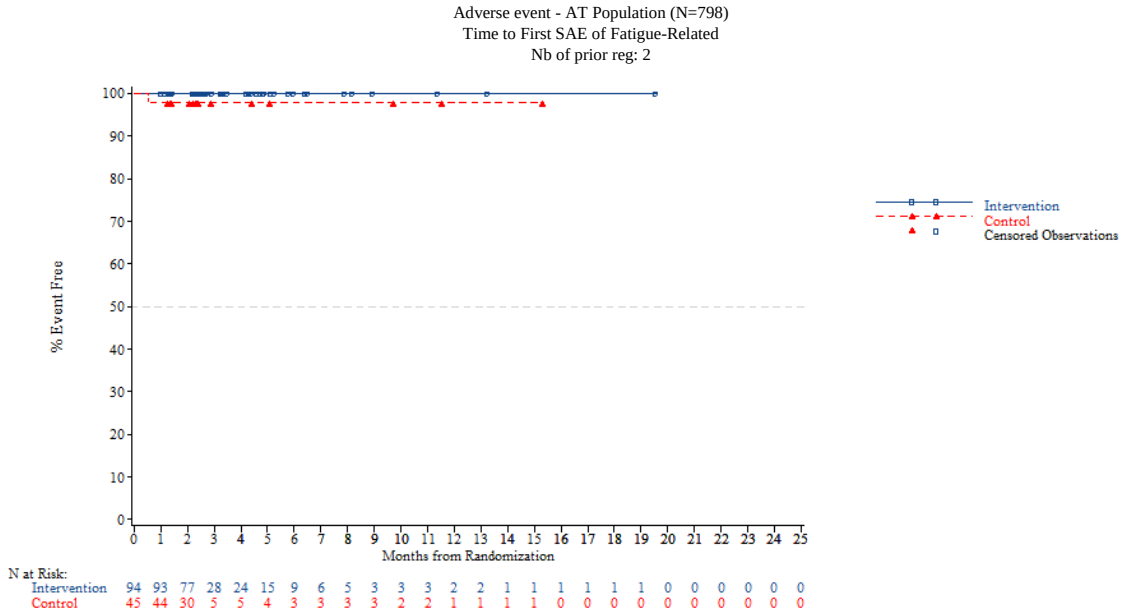


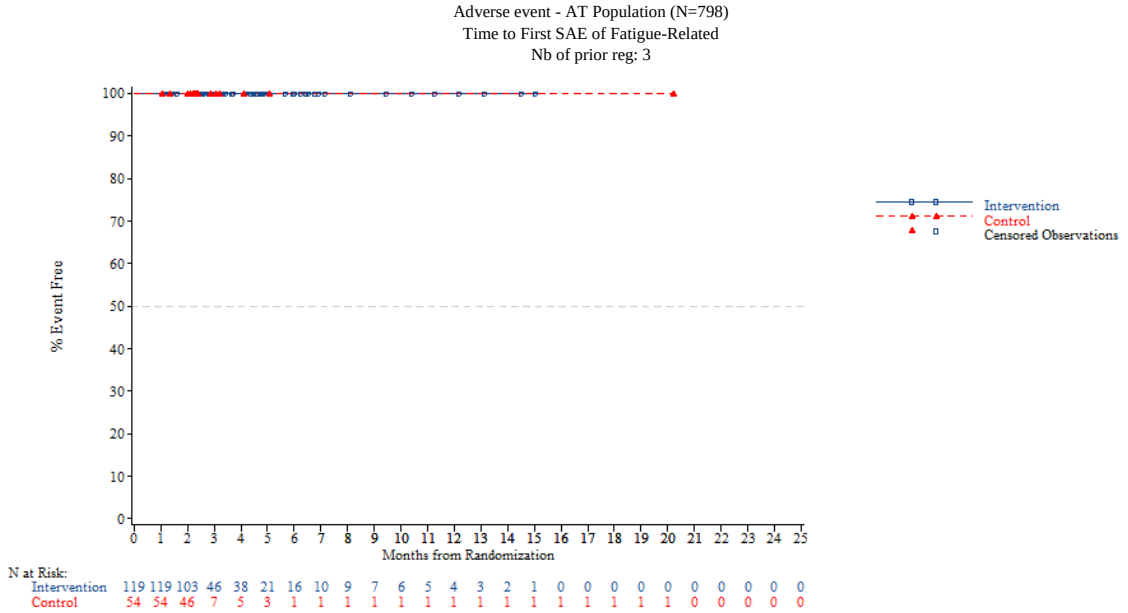





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

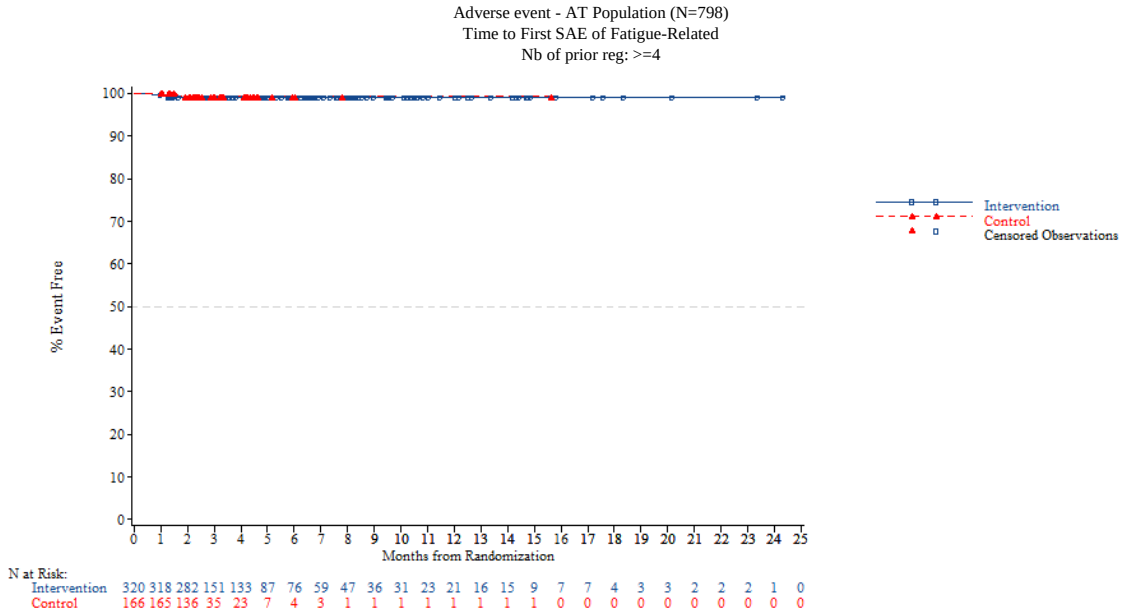




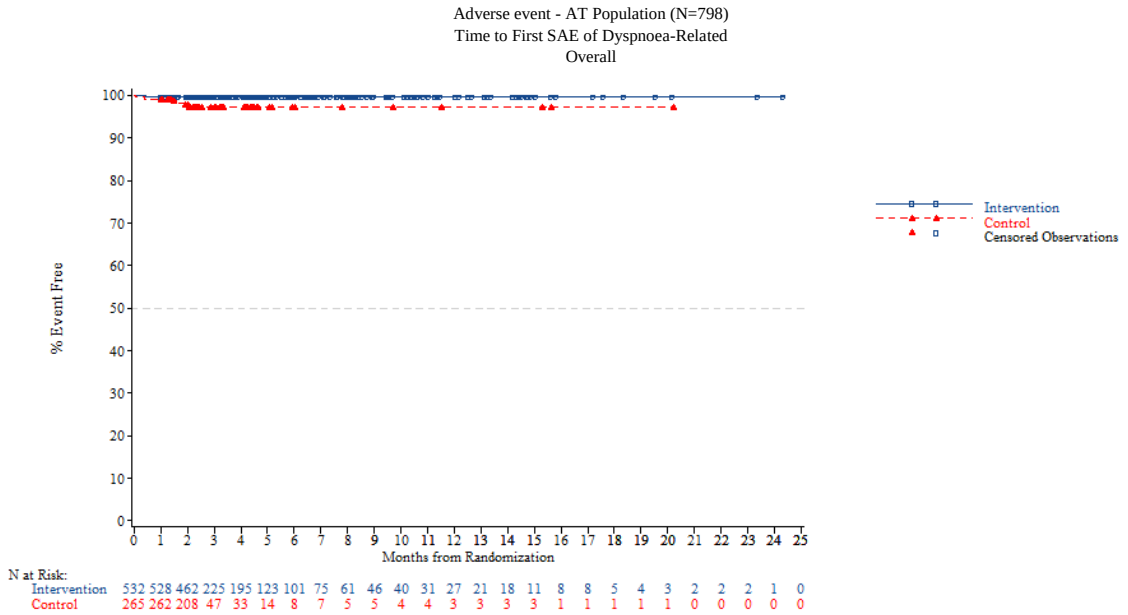



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



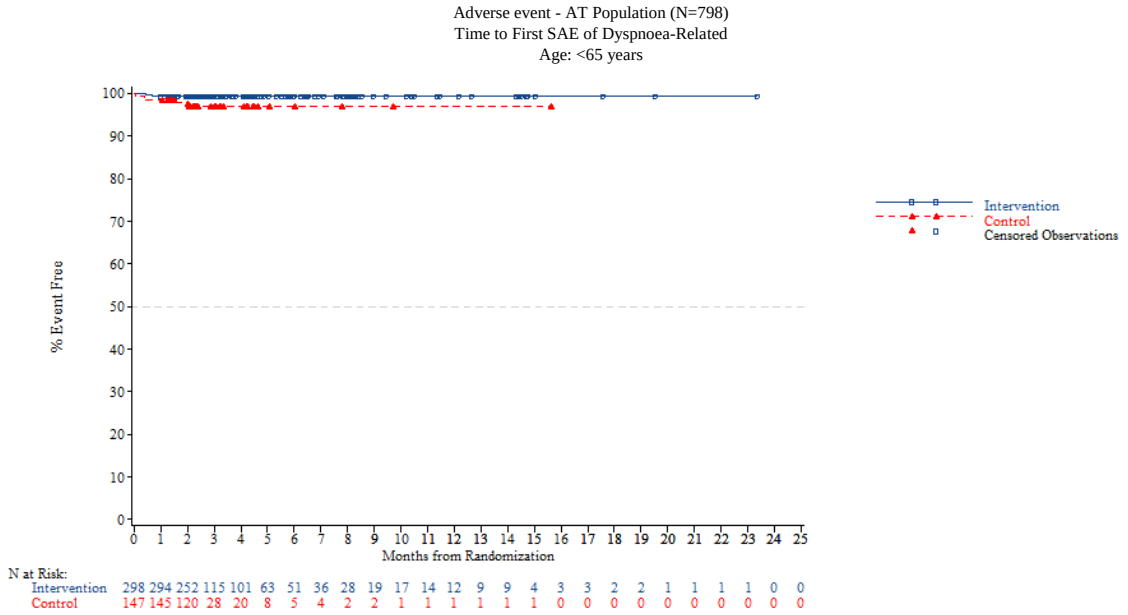


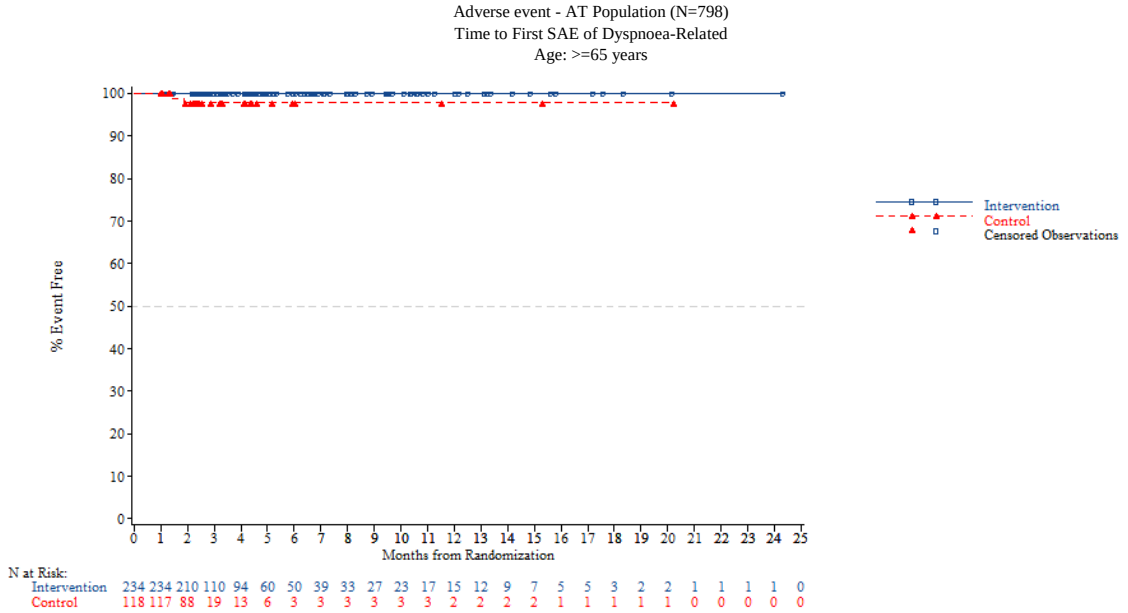

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

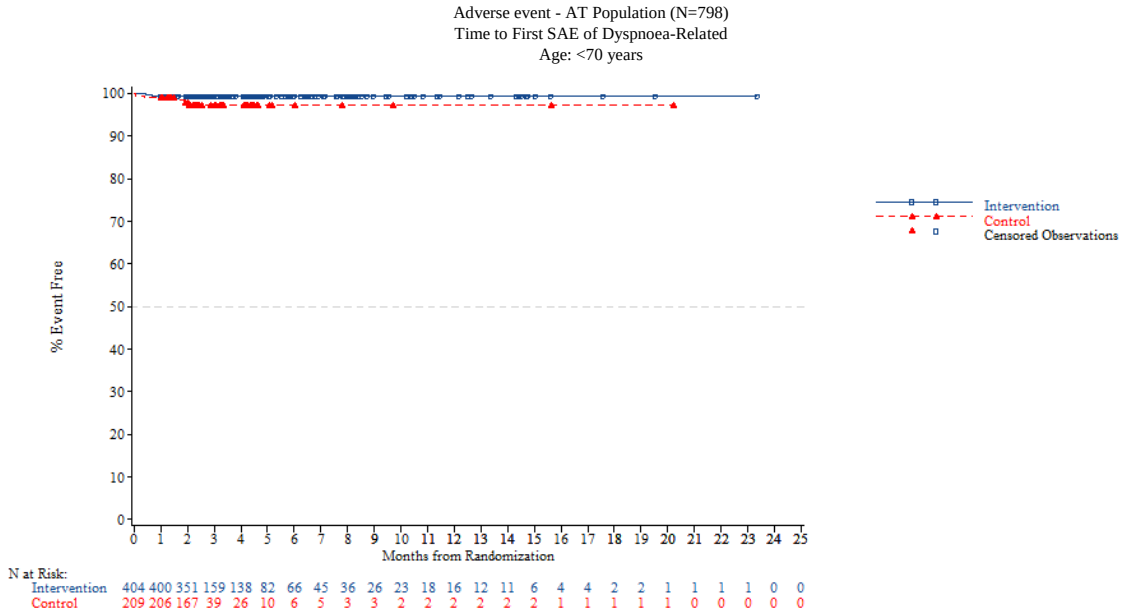


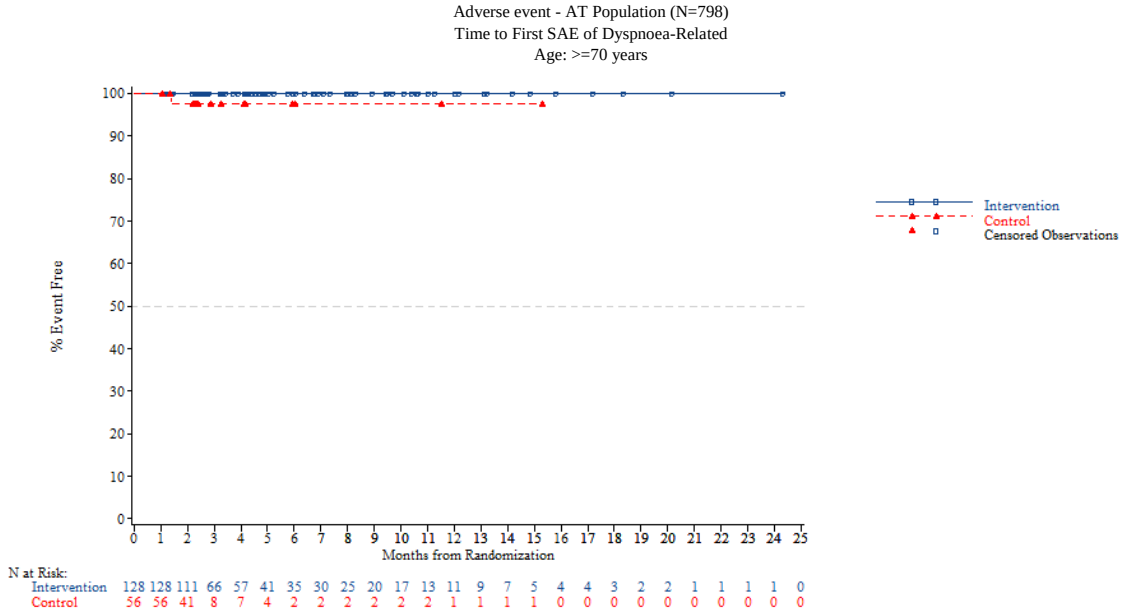





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

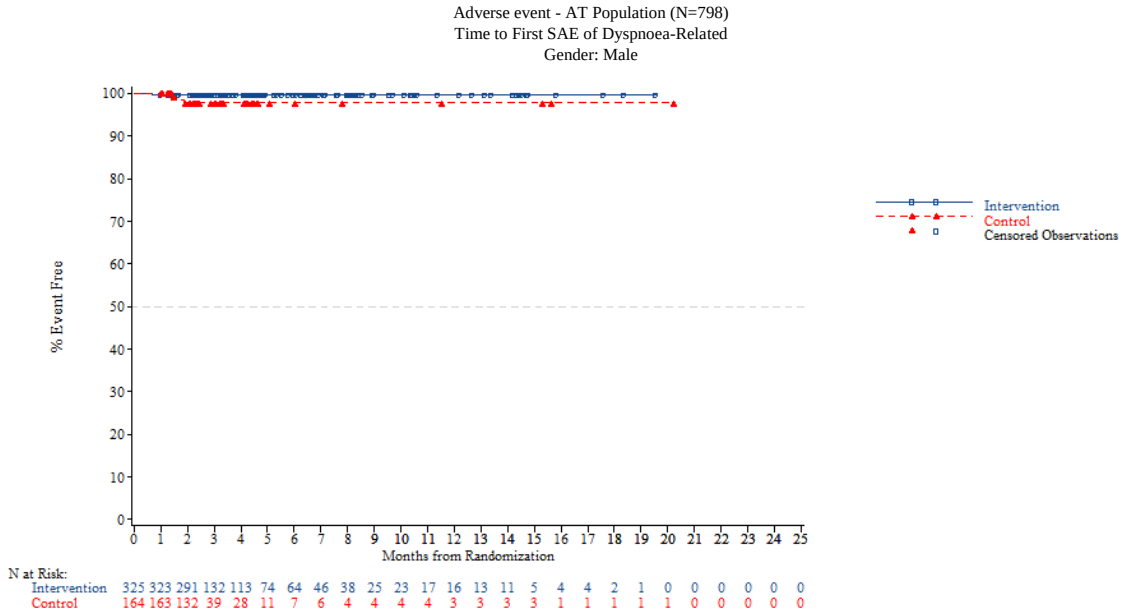


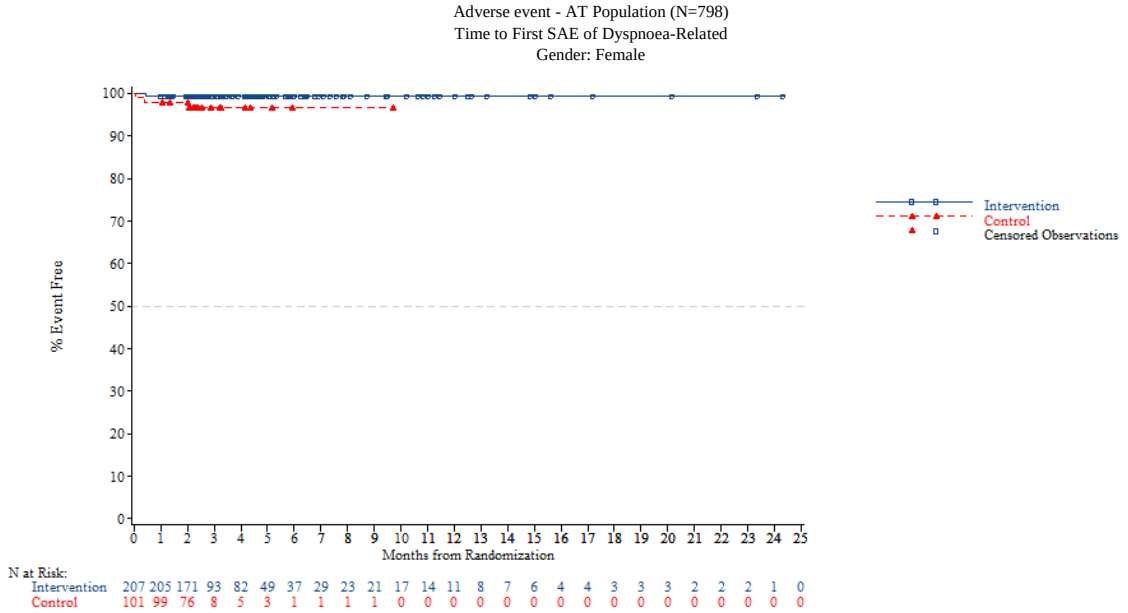





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

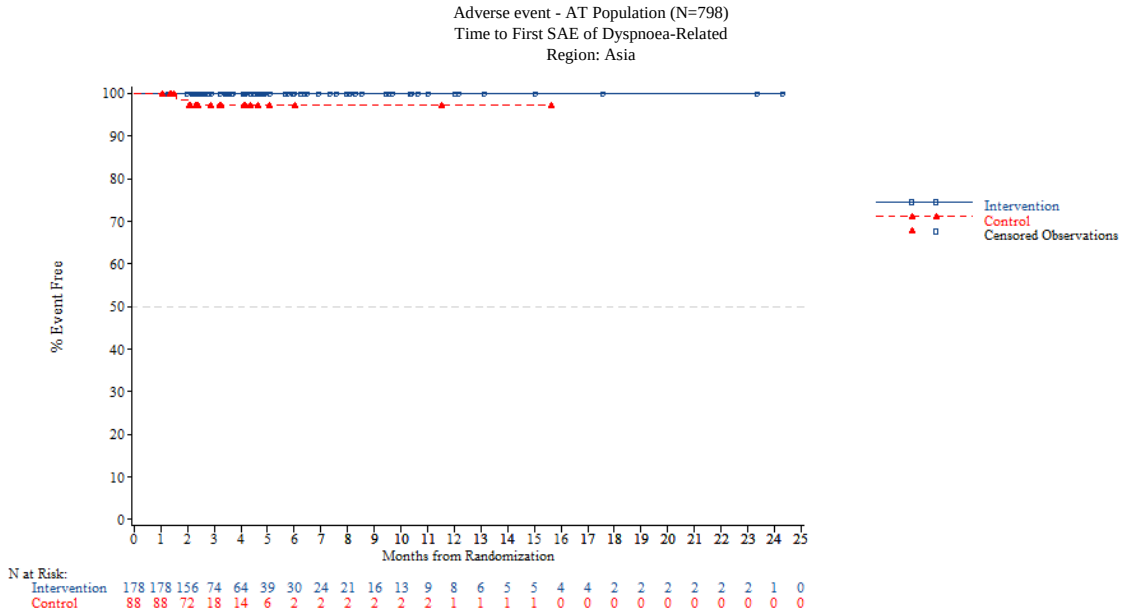




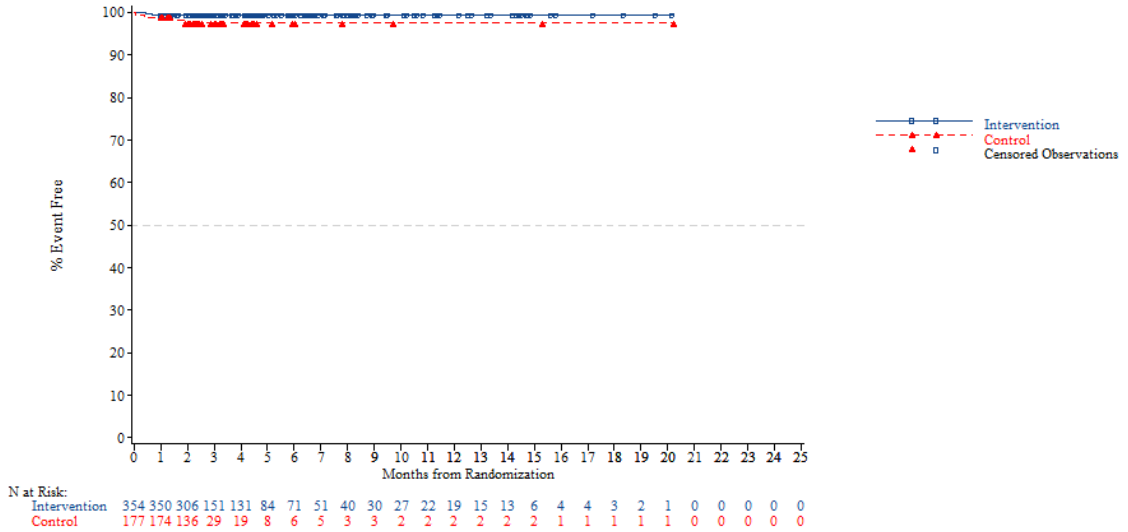



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





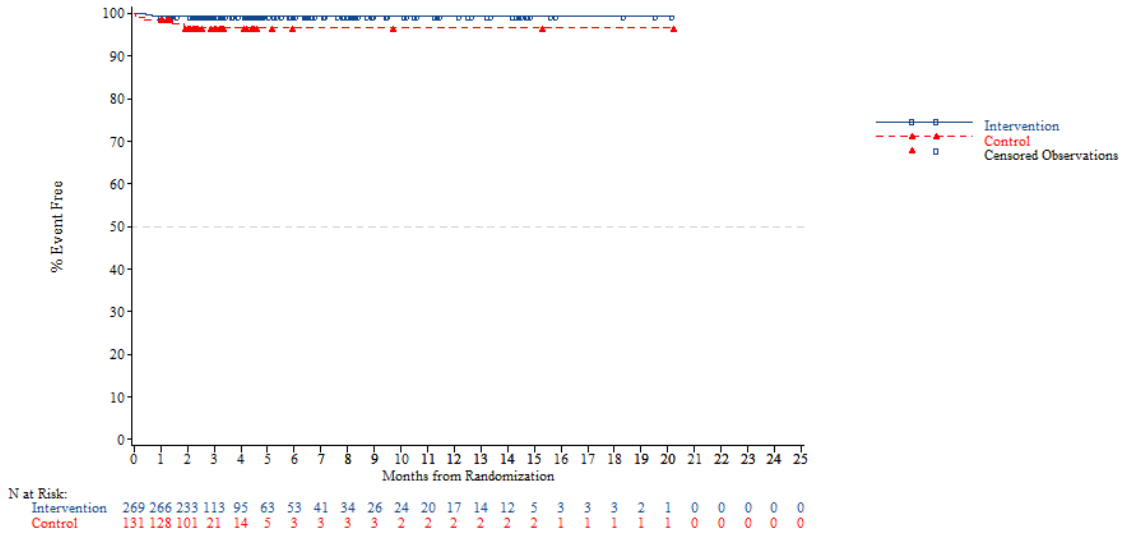
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First SAE of Dyspnoea-Related
Region: Western

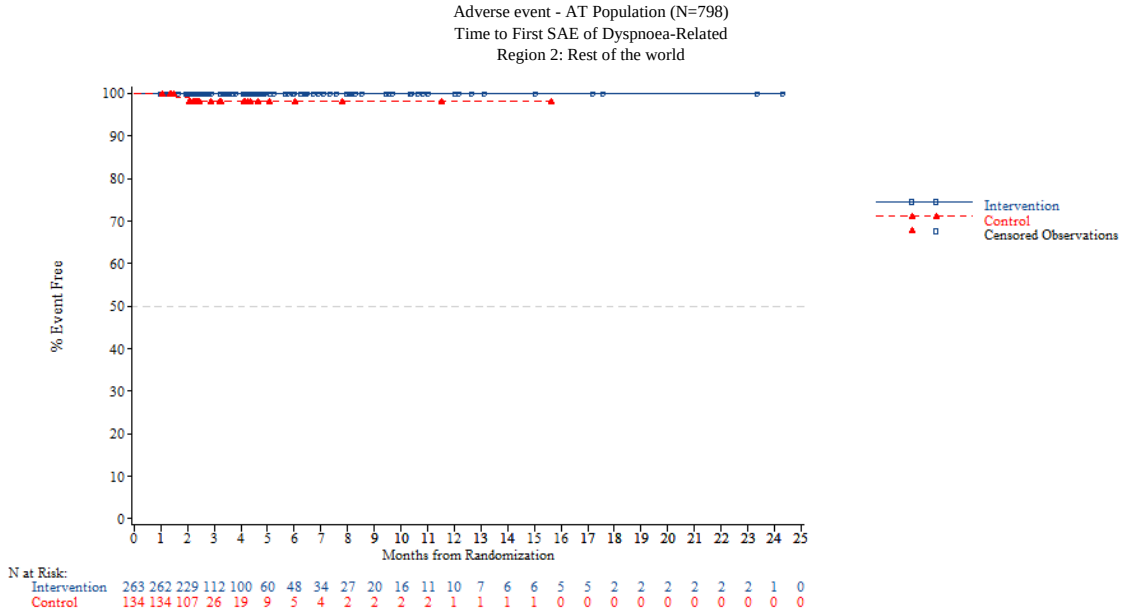



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



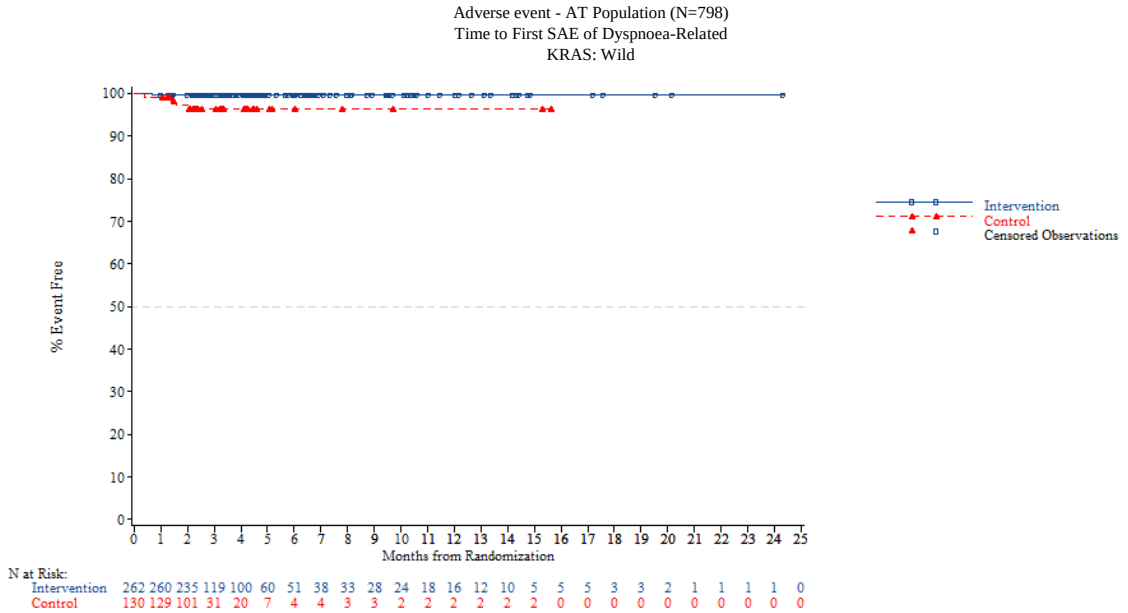
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First SAE of Dyspnoea-Related
Region 2: Europe

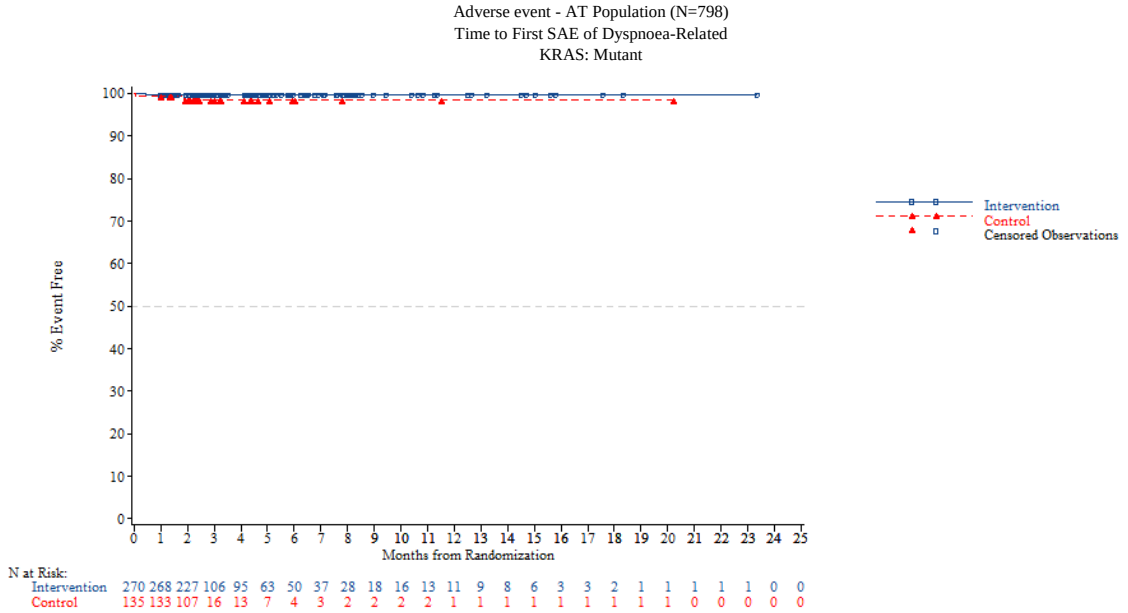





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

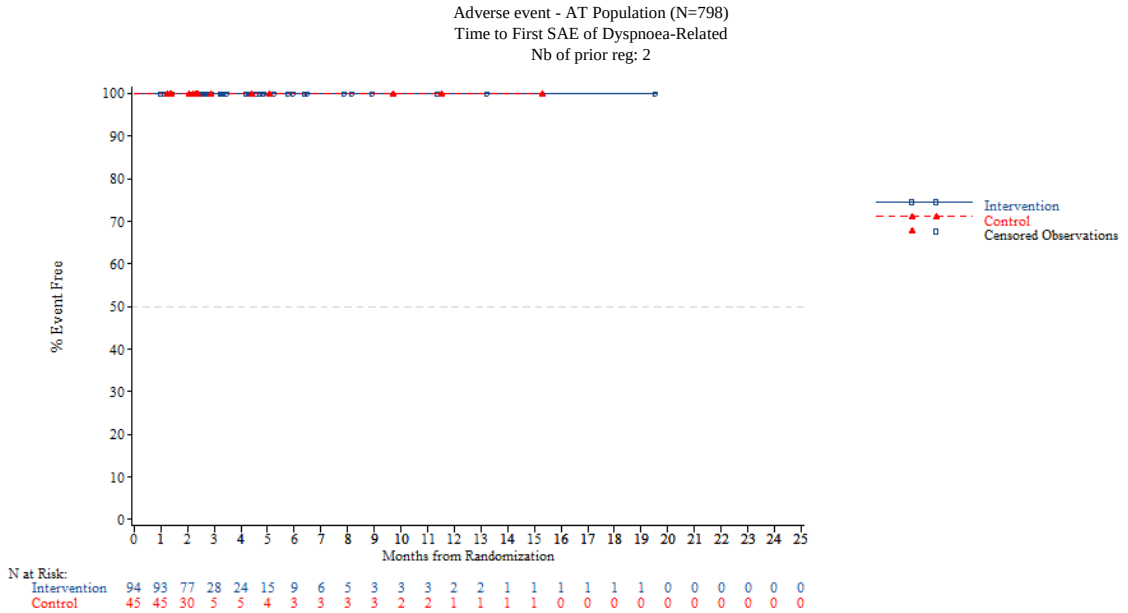


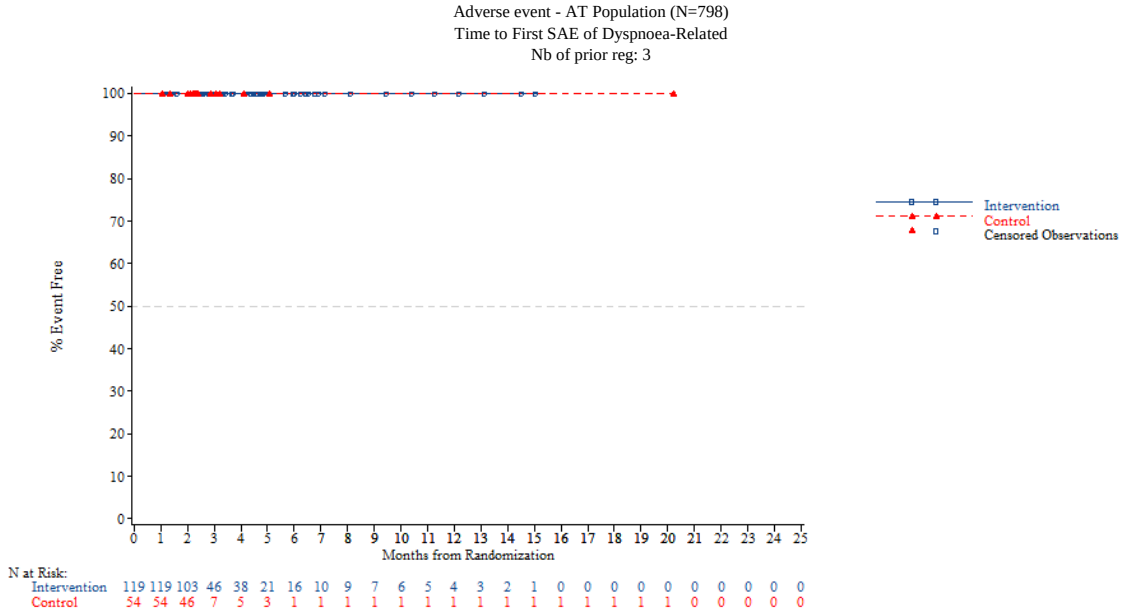





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

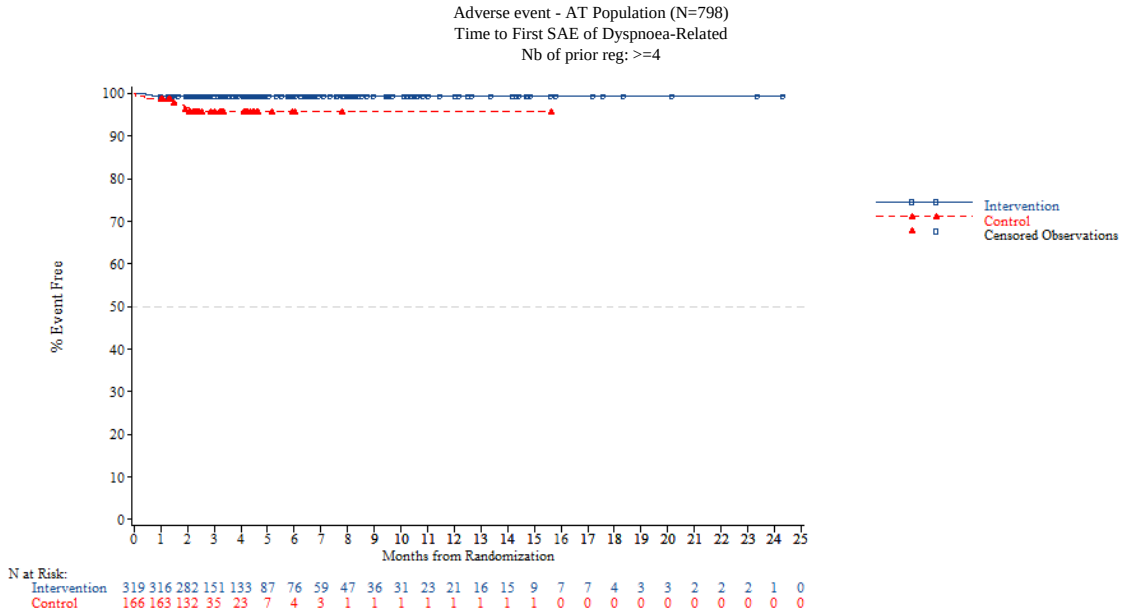




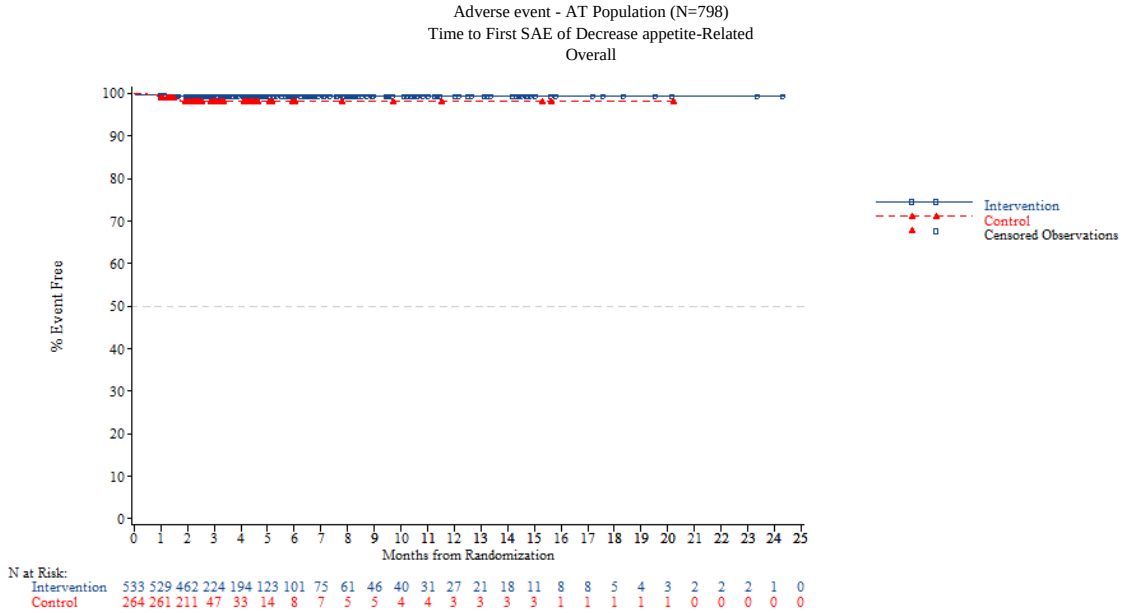



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



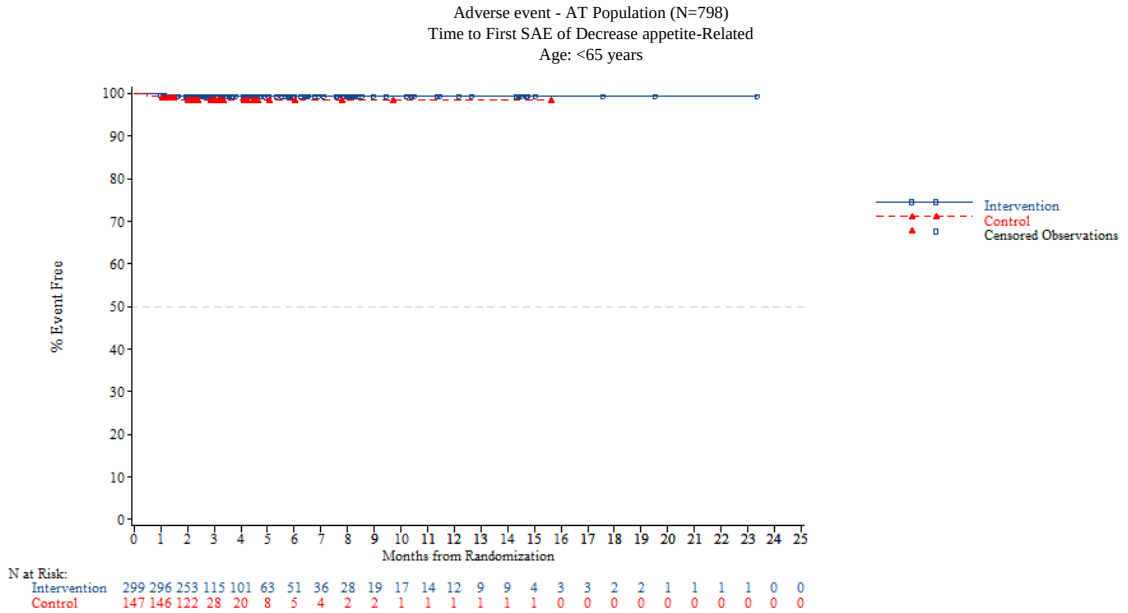


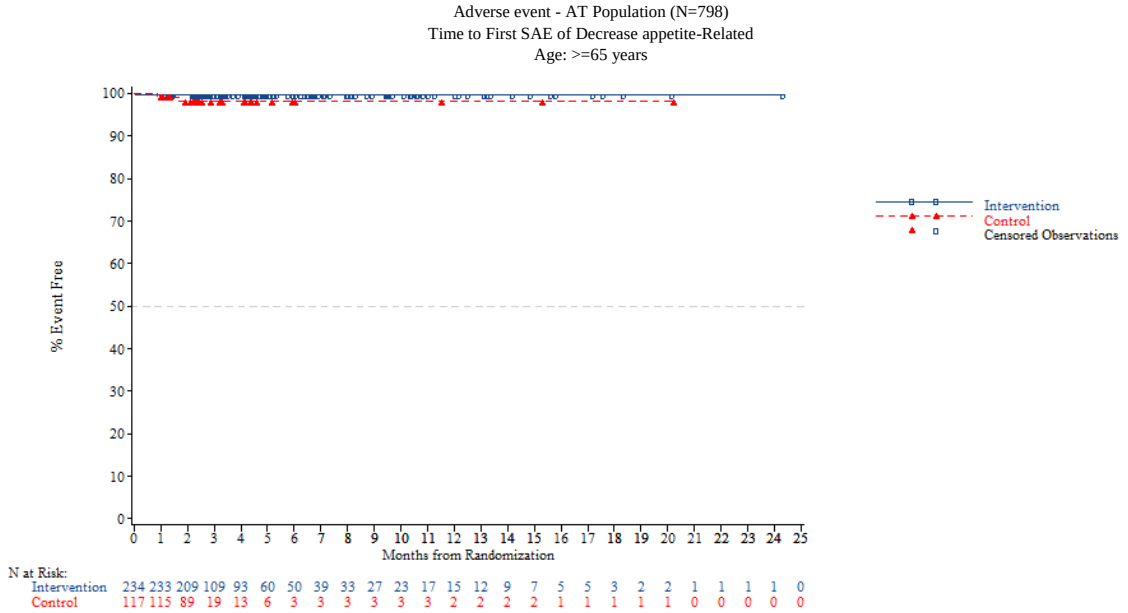

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

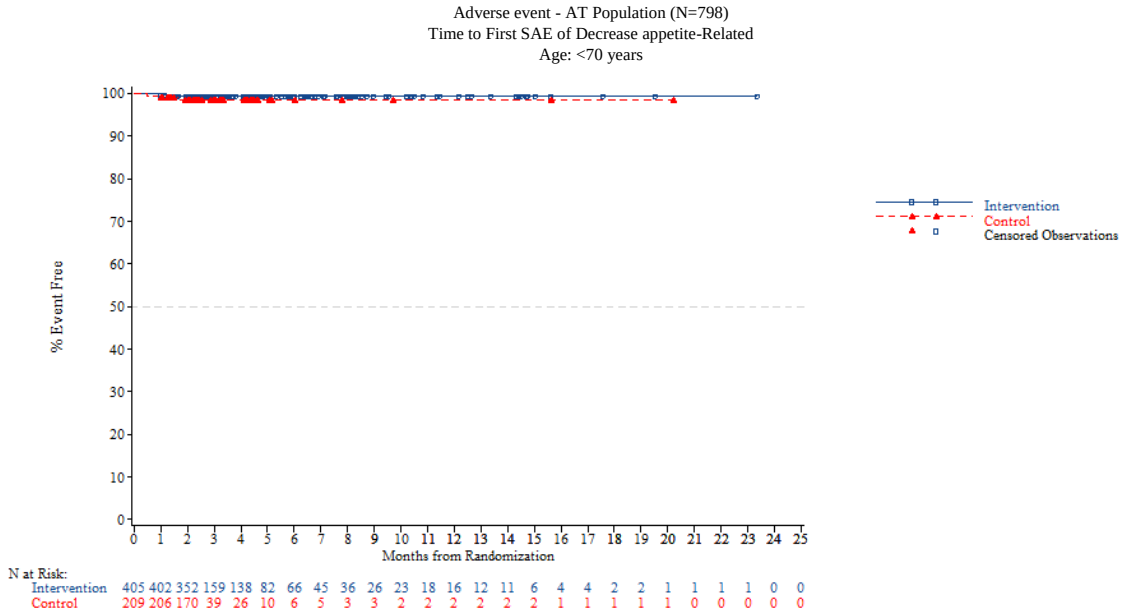


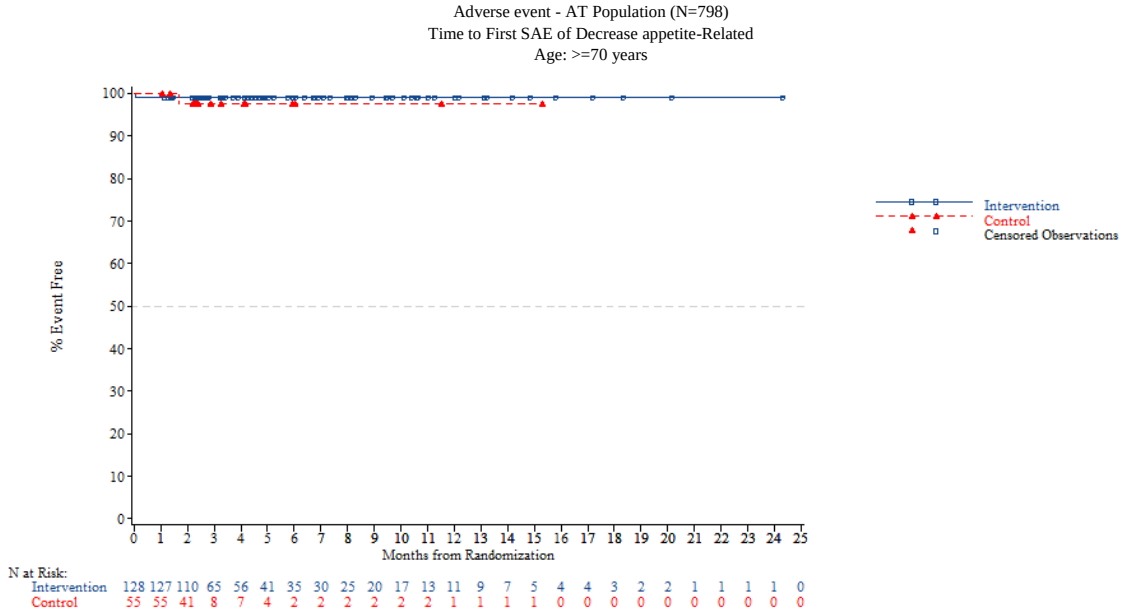





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

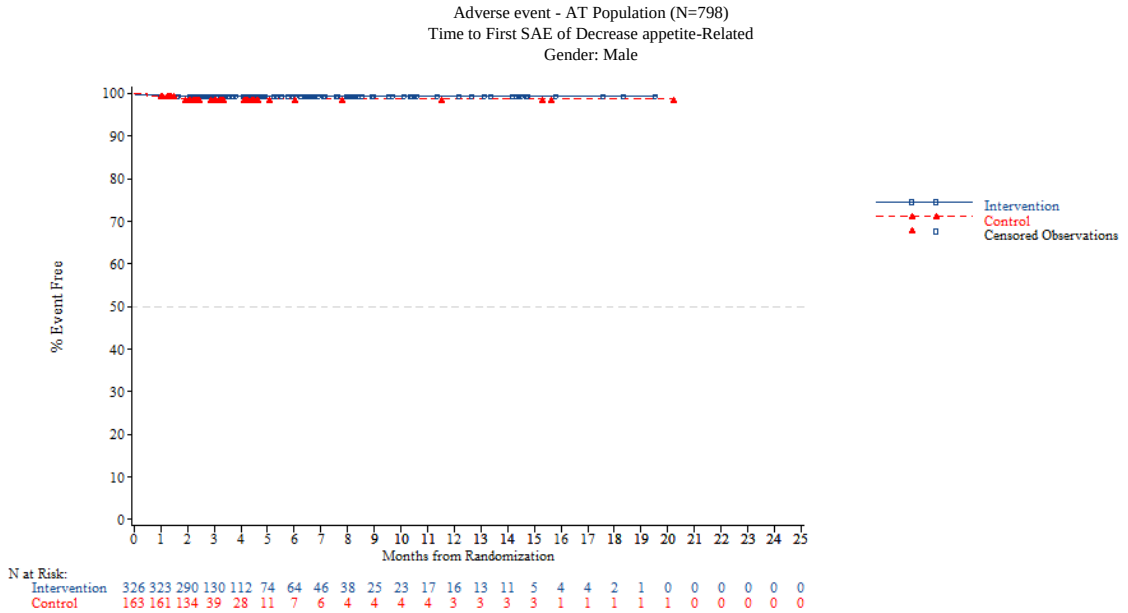


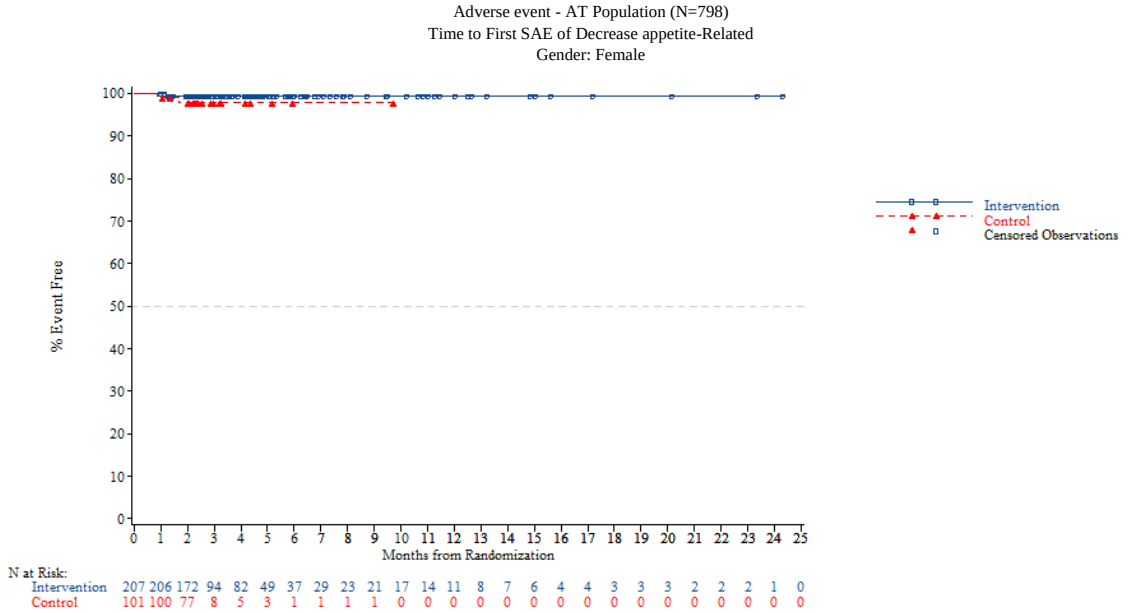





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

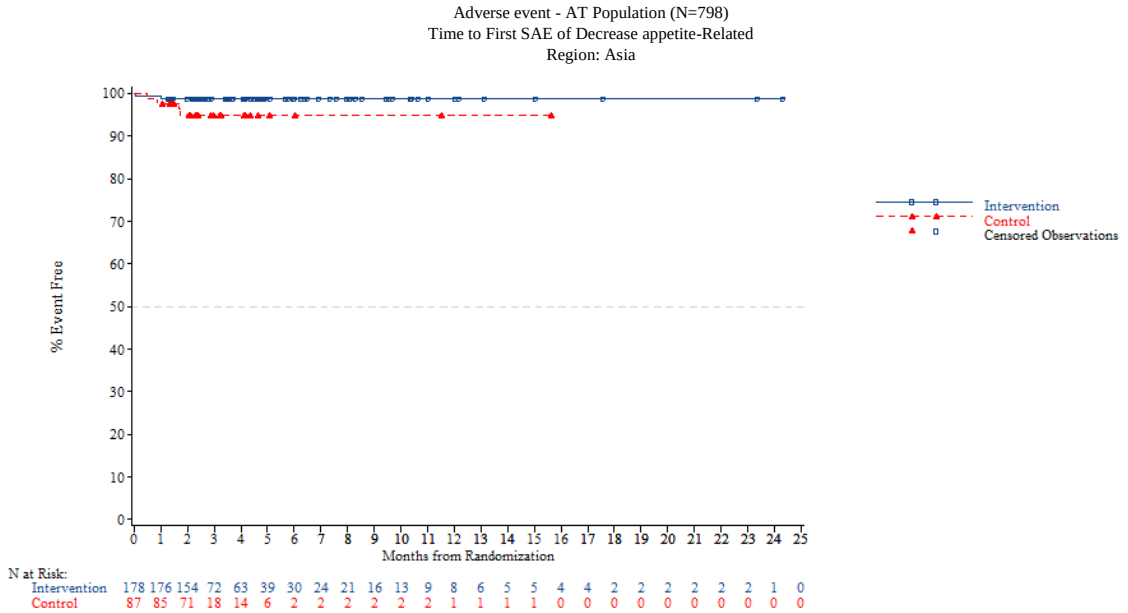


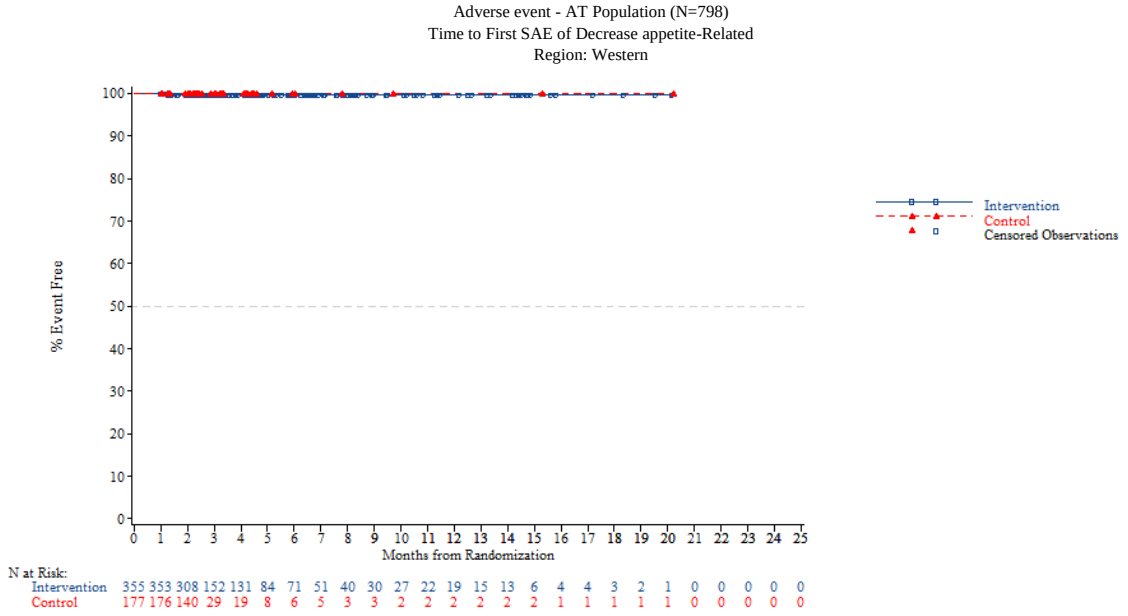





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

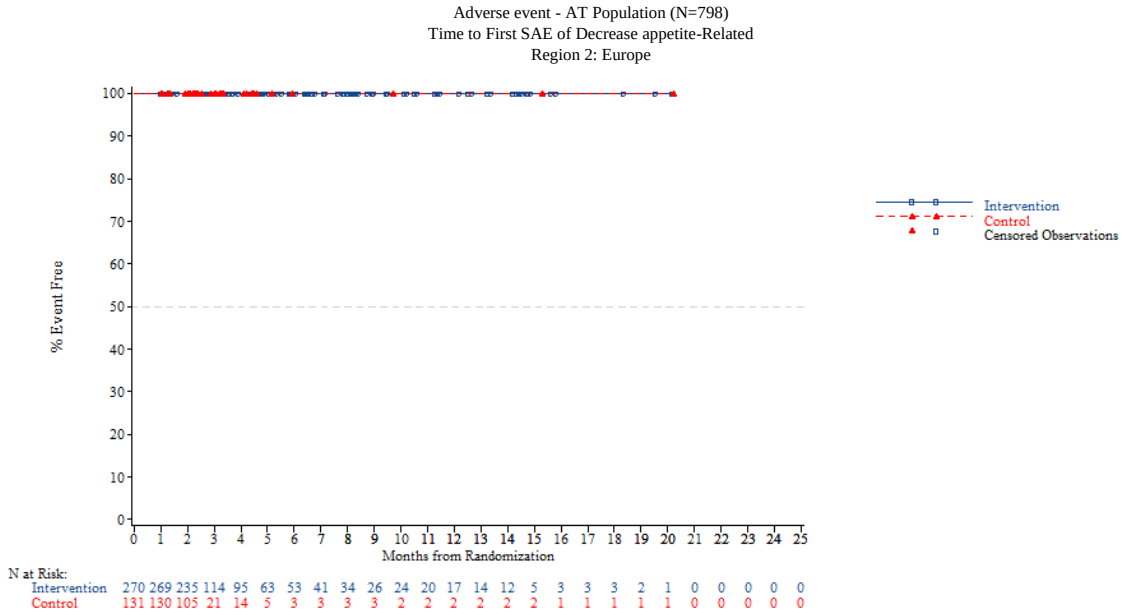


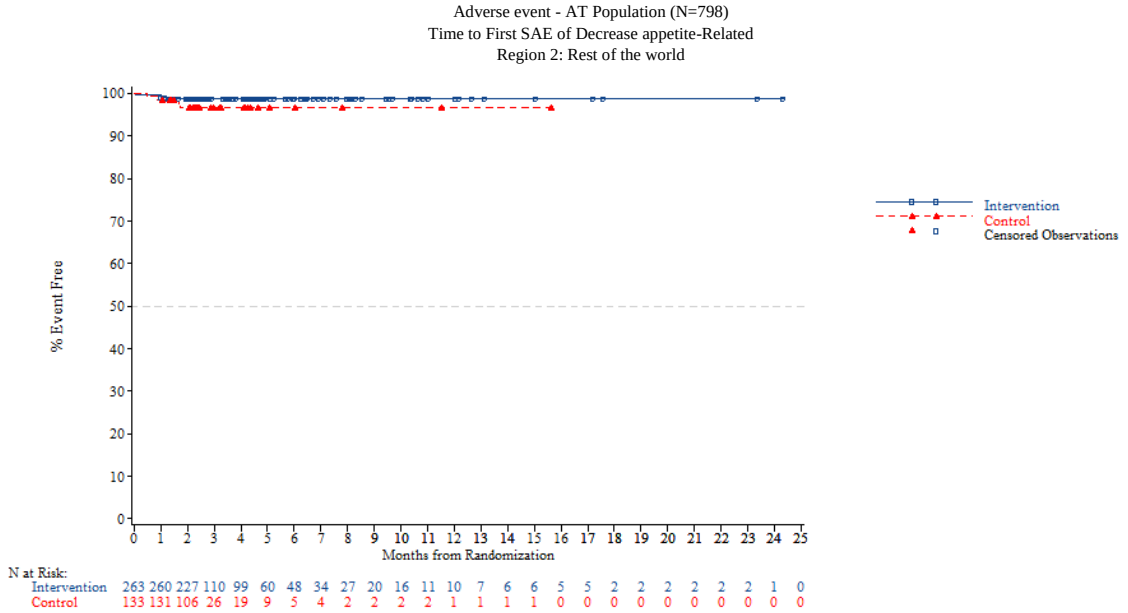





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

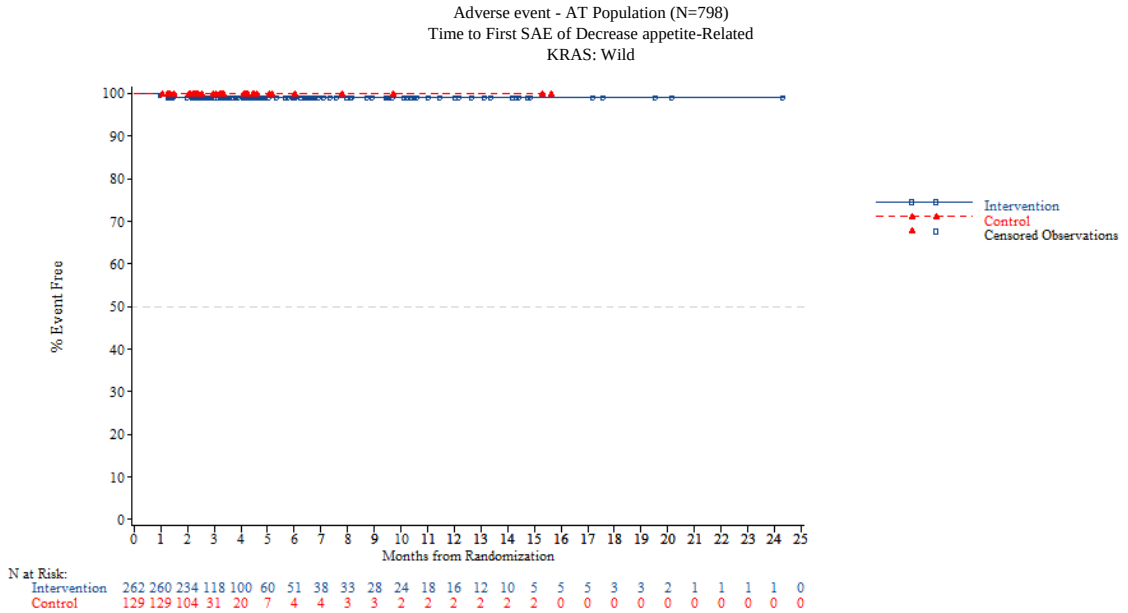


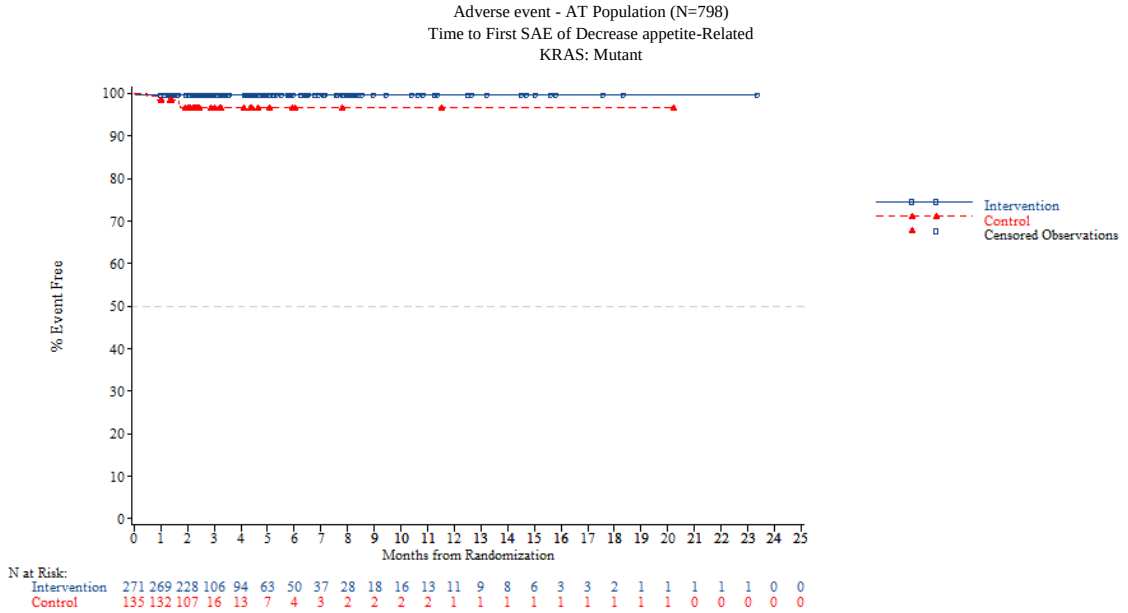





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

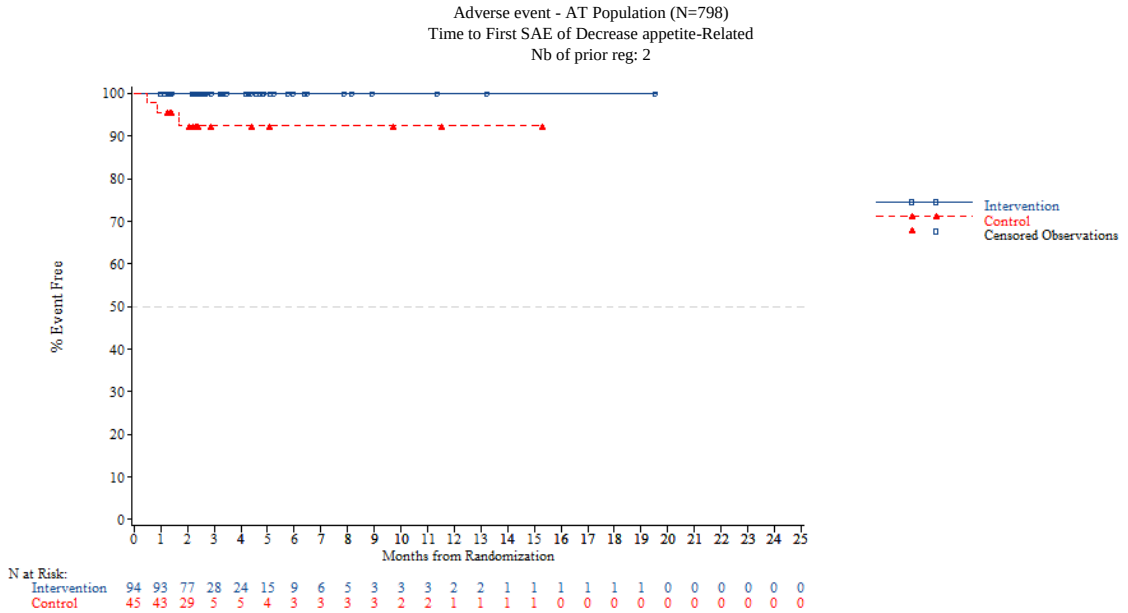


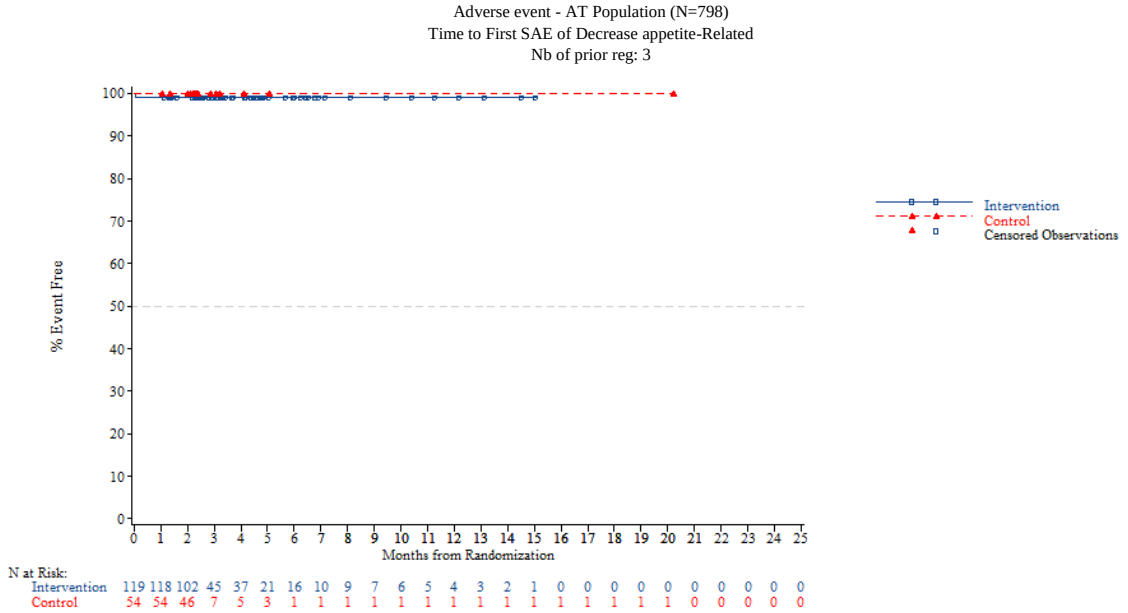





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

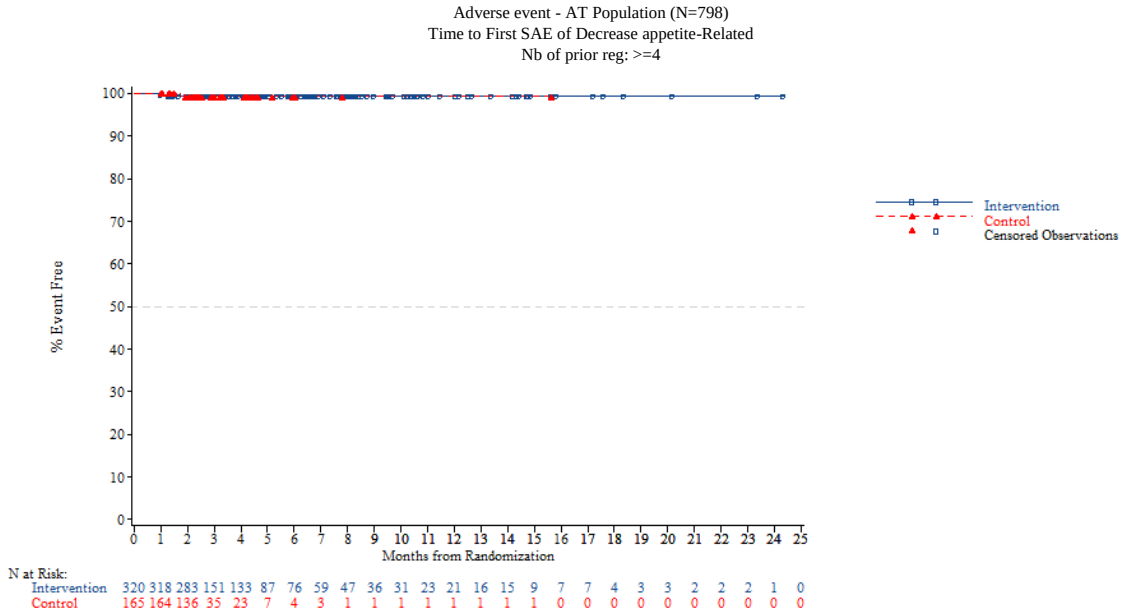






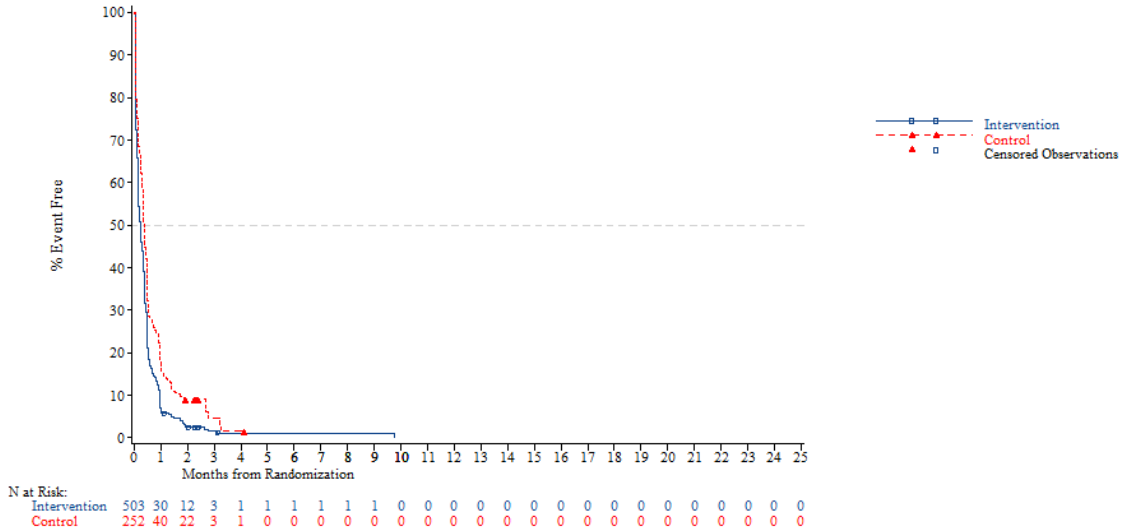

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*






*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

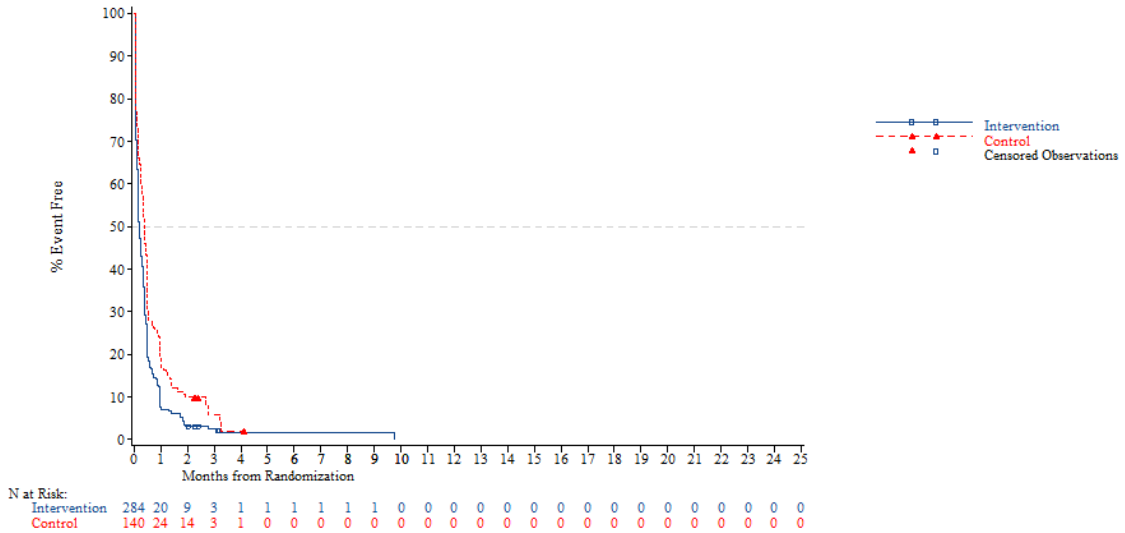
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event
Overall



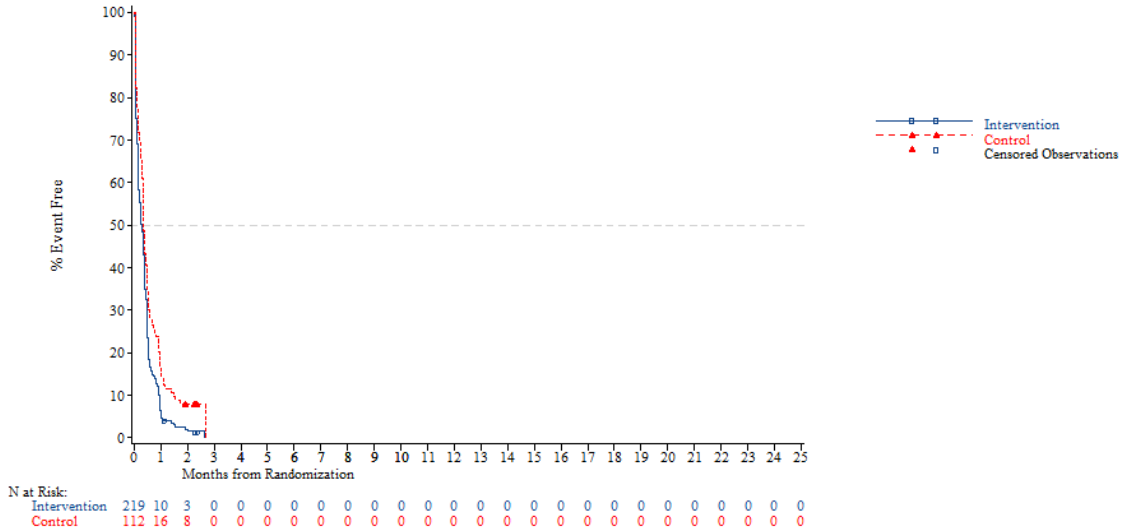

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event
Age: <65 years



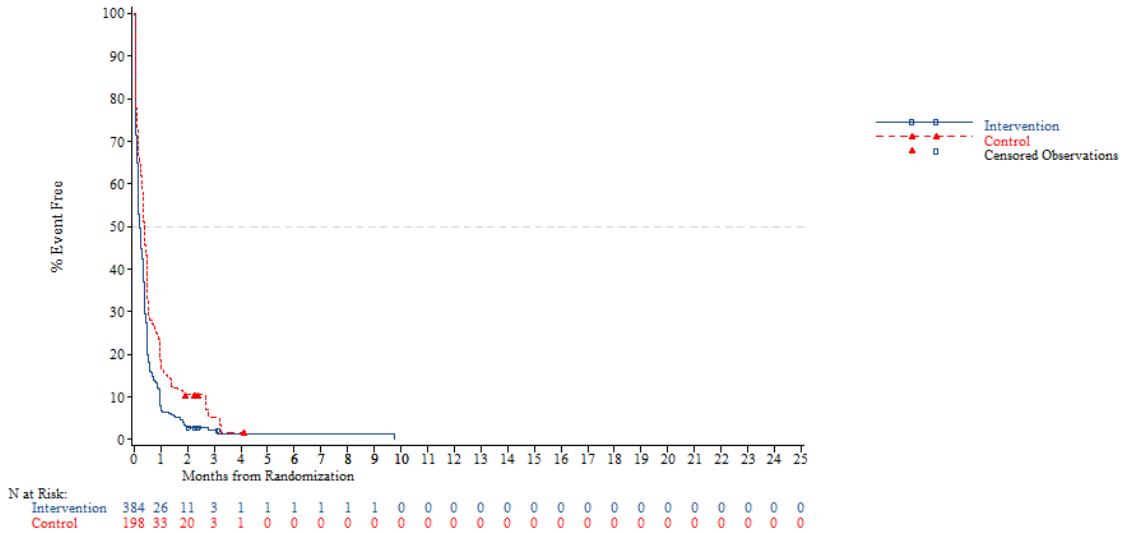
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event
Age: >=65 years



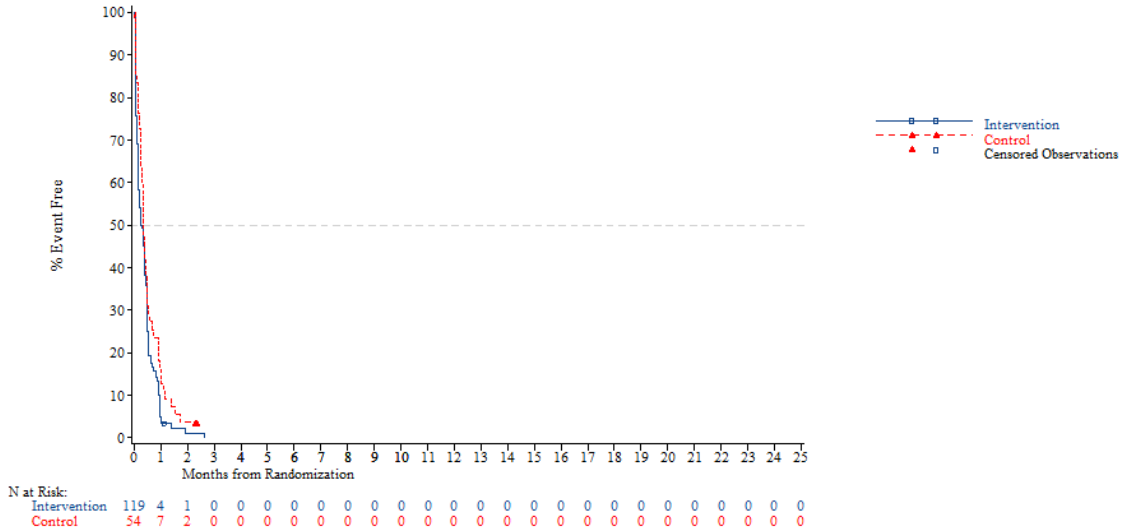

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event
Age: <70 years



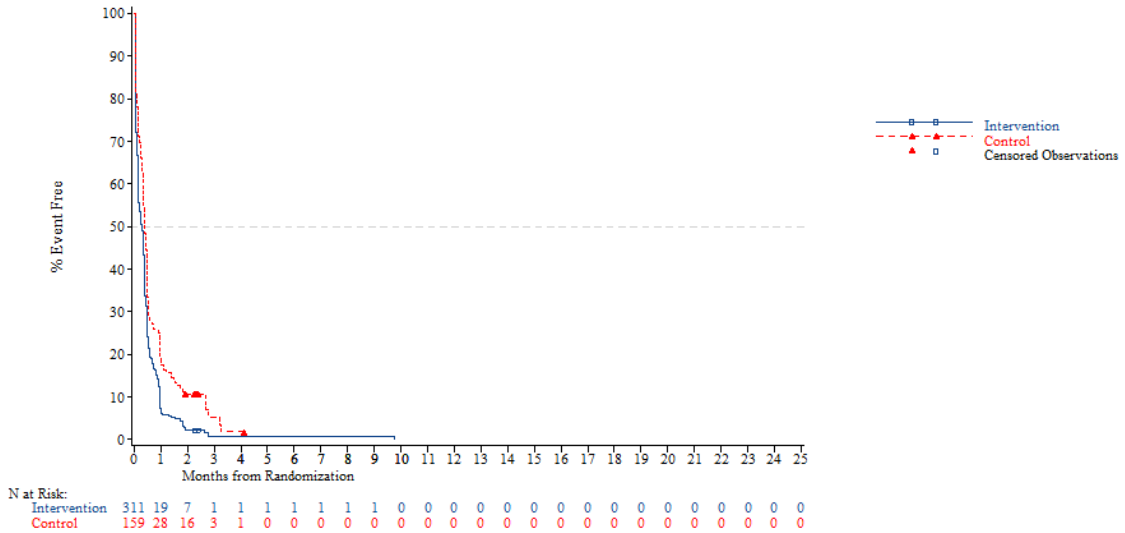
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event
Age: >=70 years



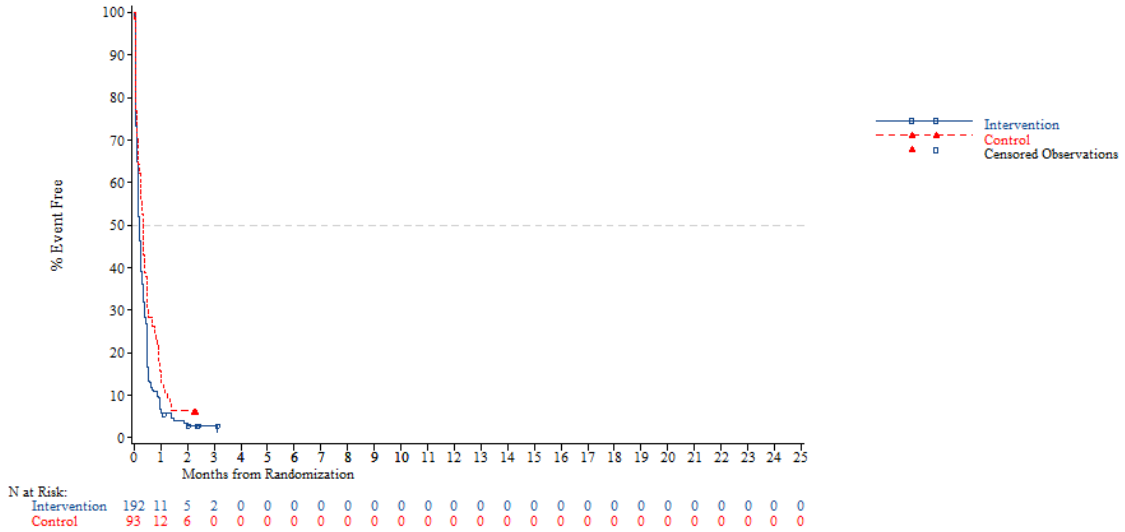

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event
Gender: Male



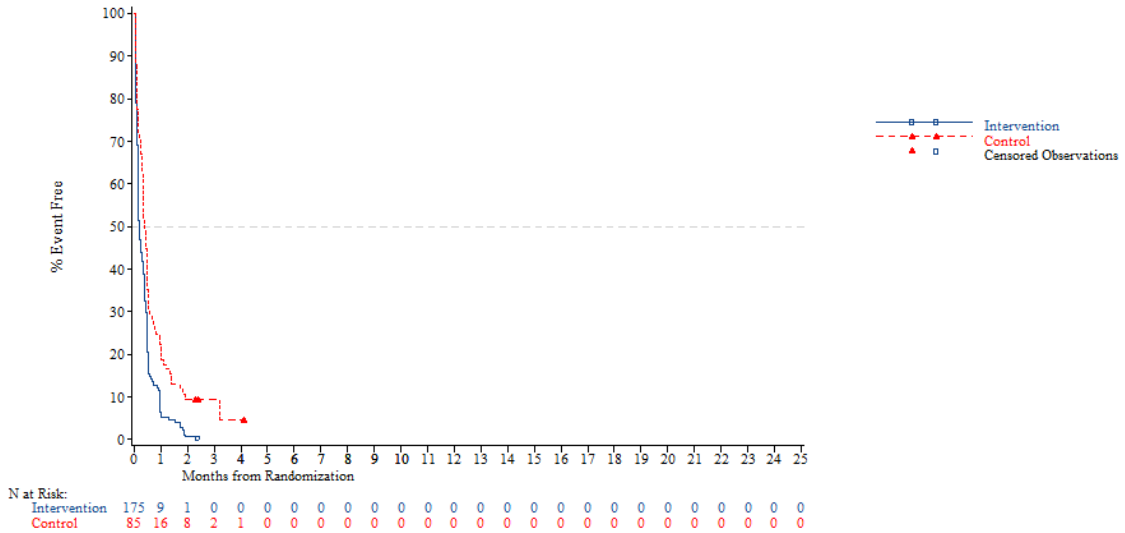
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event
Gender: Female



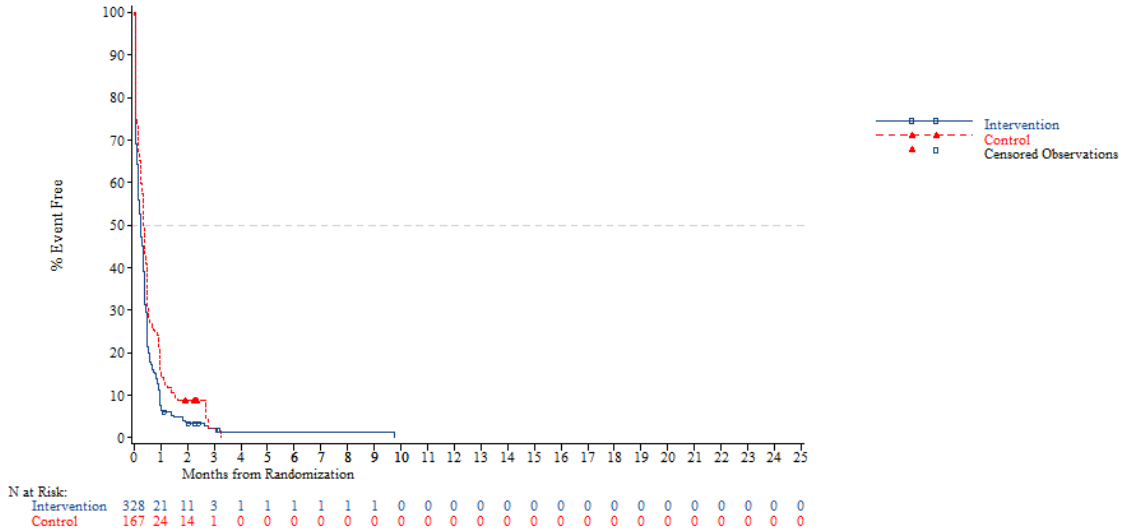

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event
Region: Asia



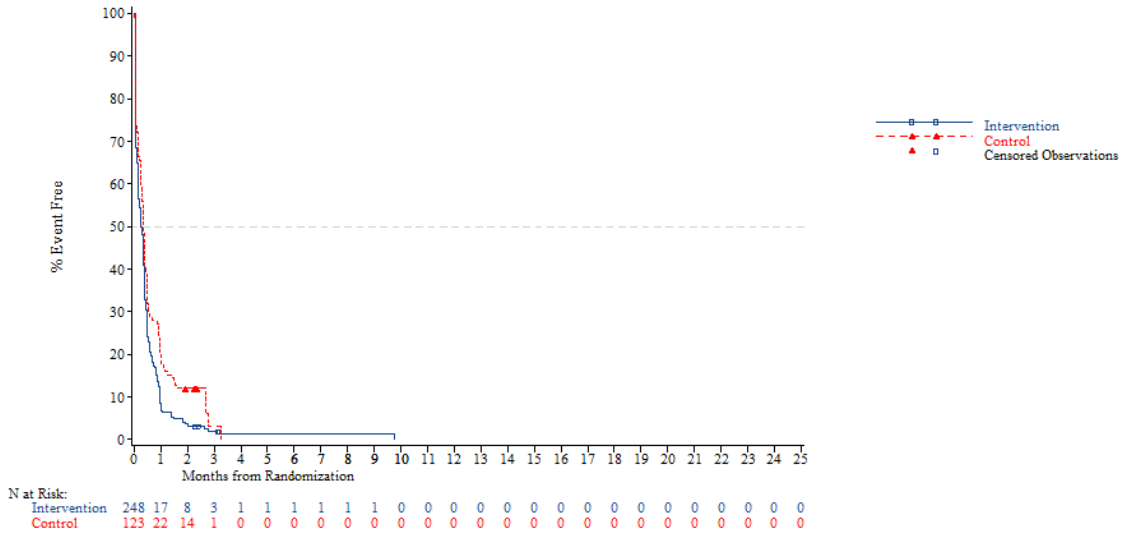
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event
Region: Western



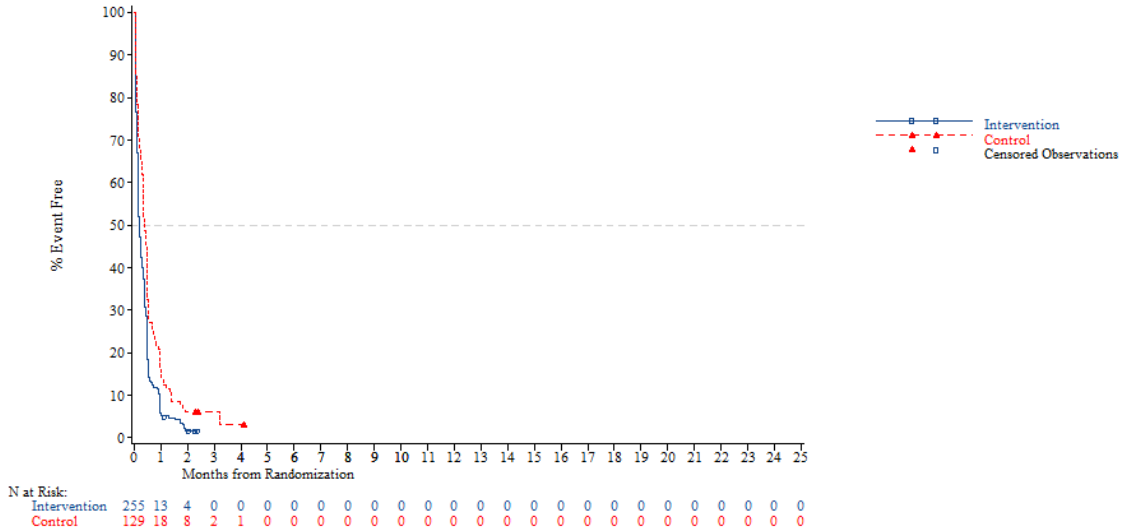

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event
Region 2: Europe



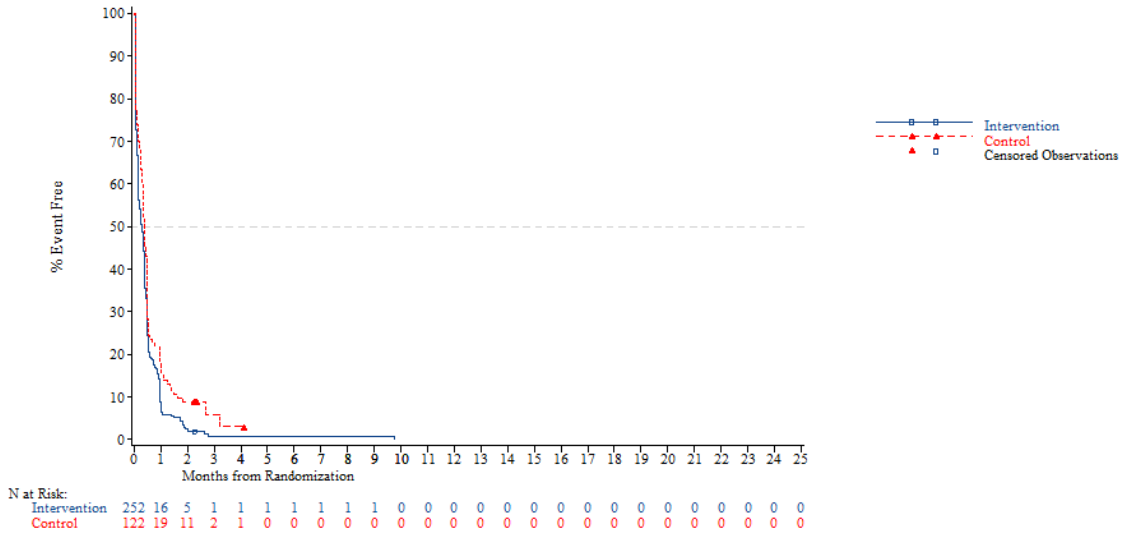
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event
Region 2: Rest of the world



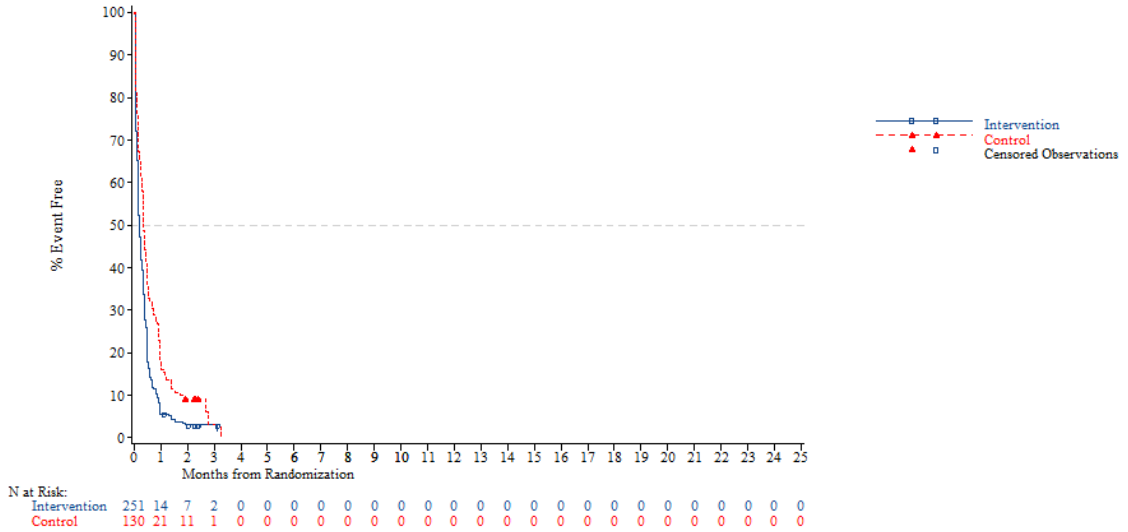

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event
KRAS: Wild



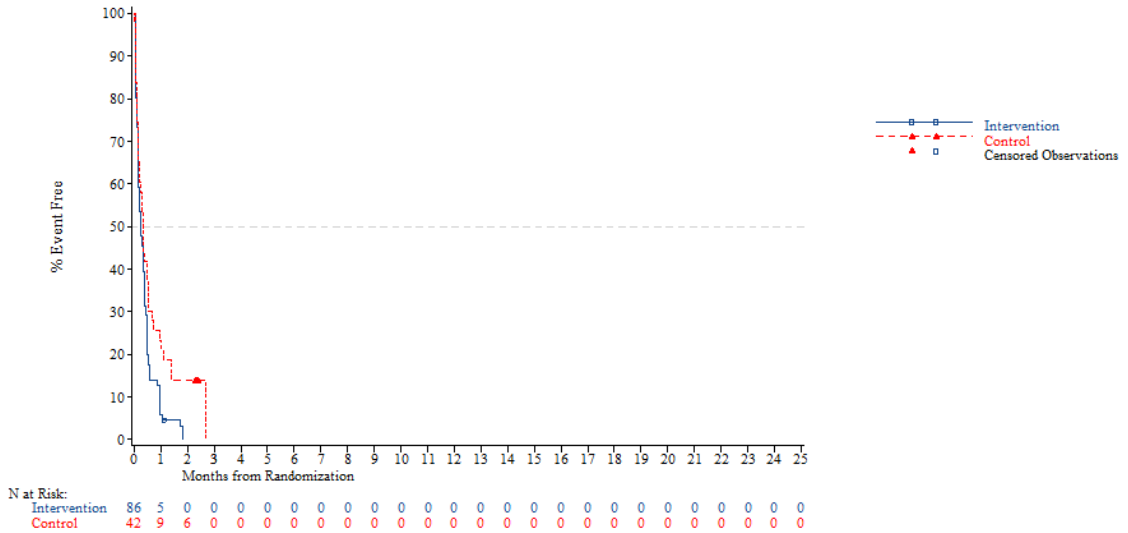
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event
KRAS: Mutant

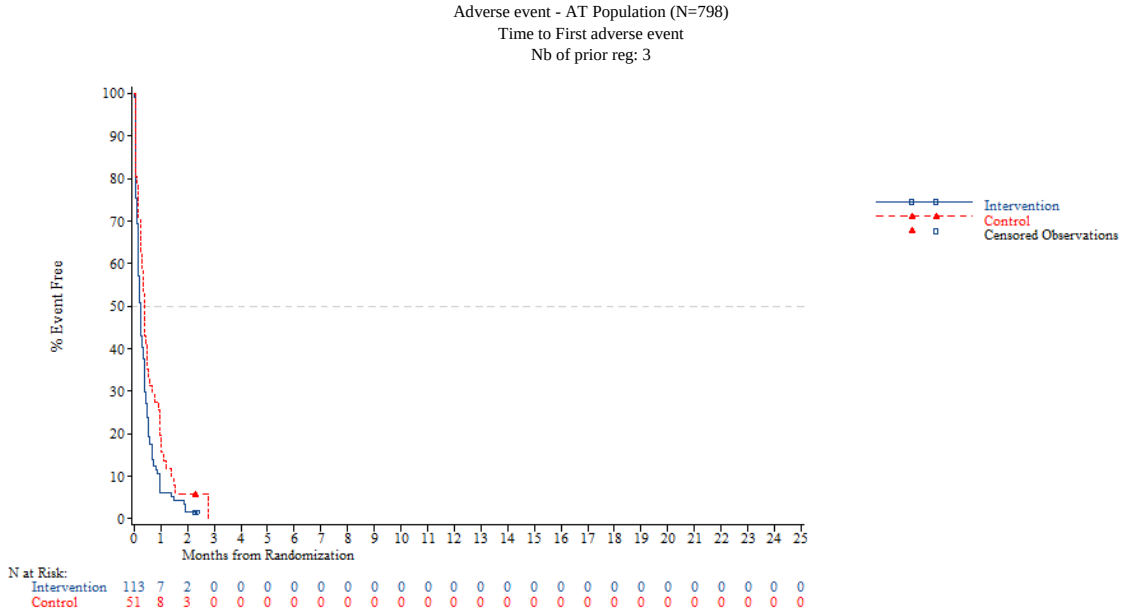



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



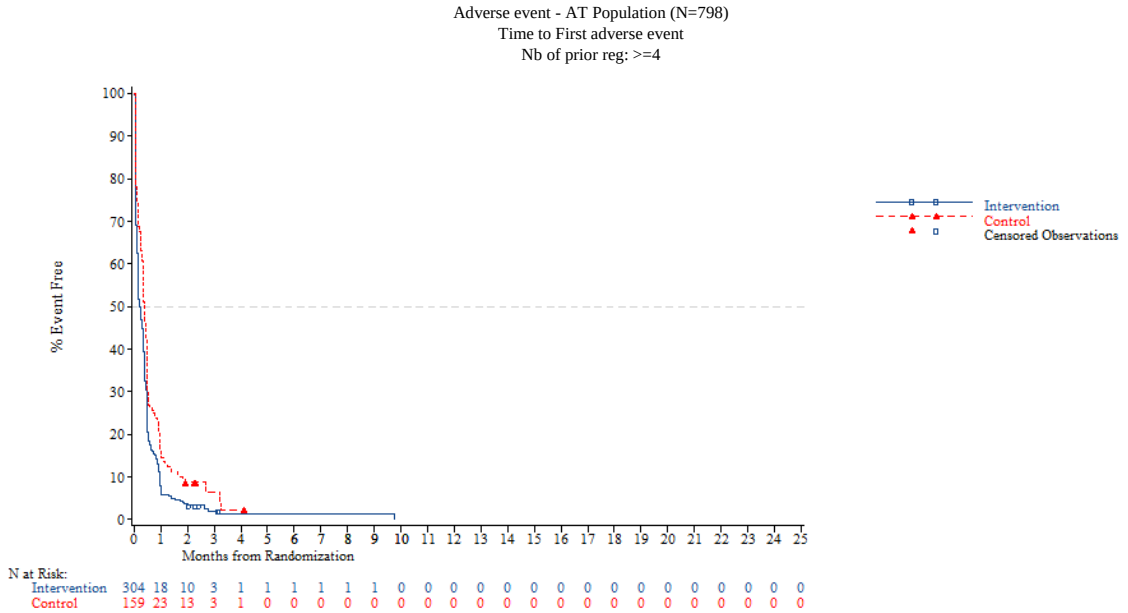
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event
Nb of prior reg: 2





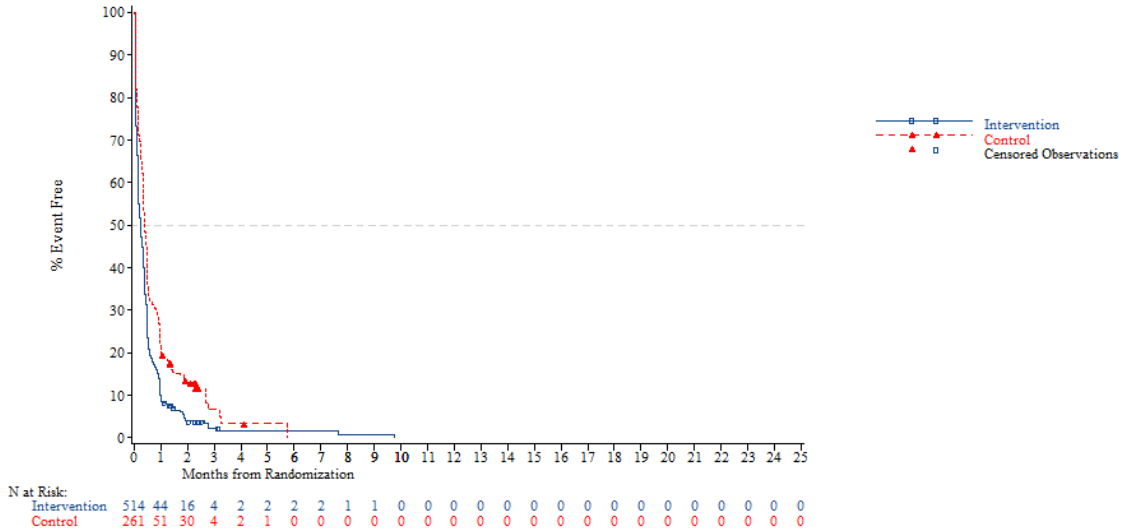

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*






*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

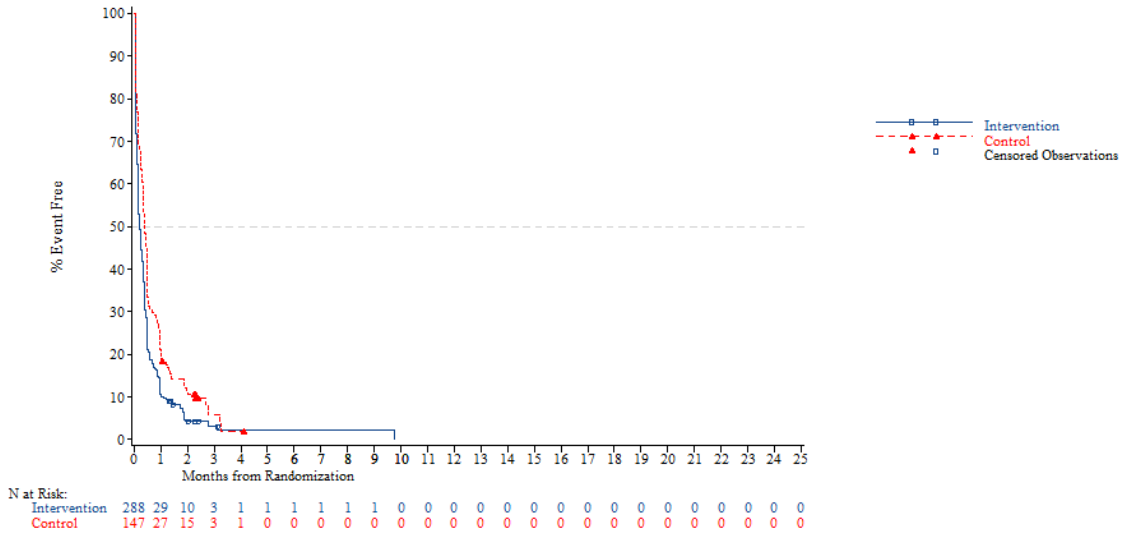
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade 1-2
Overall



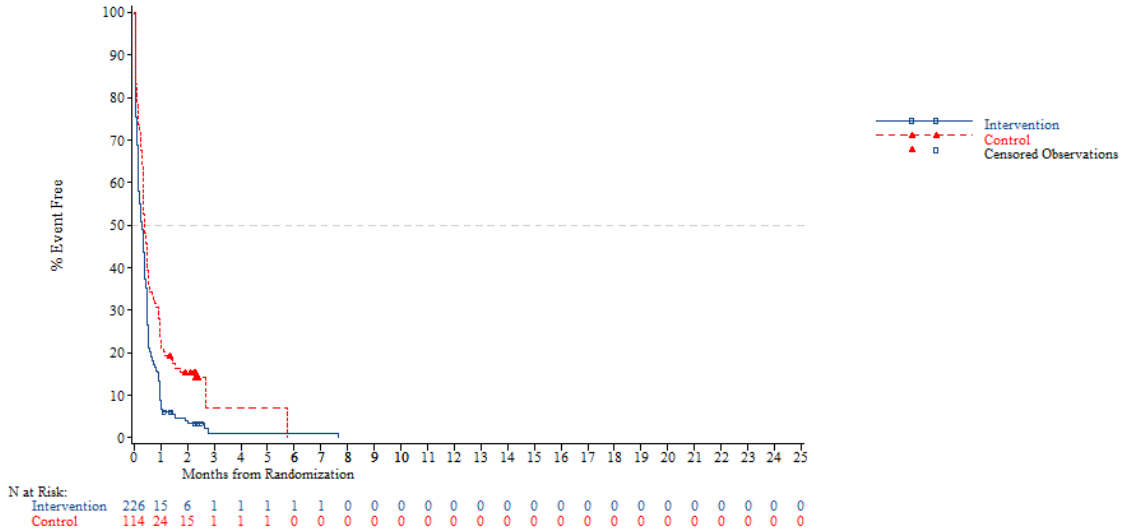

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade 1-2
Age: <65 years



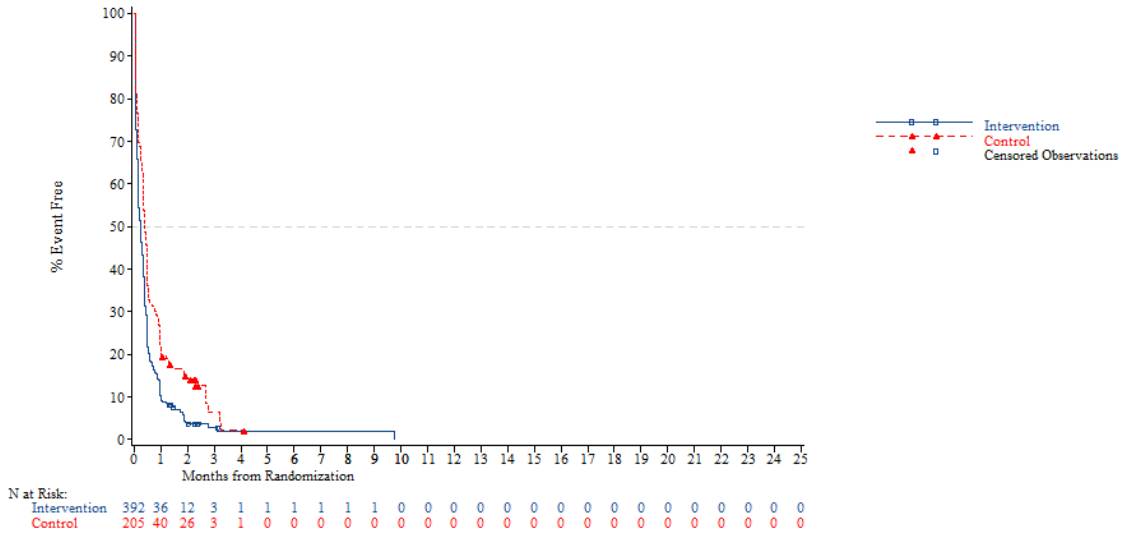
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade 1-2
Age: >=65 years



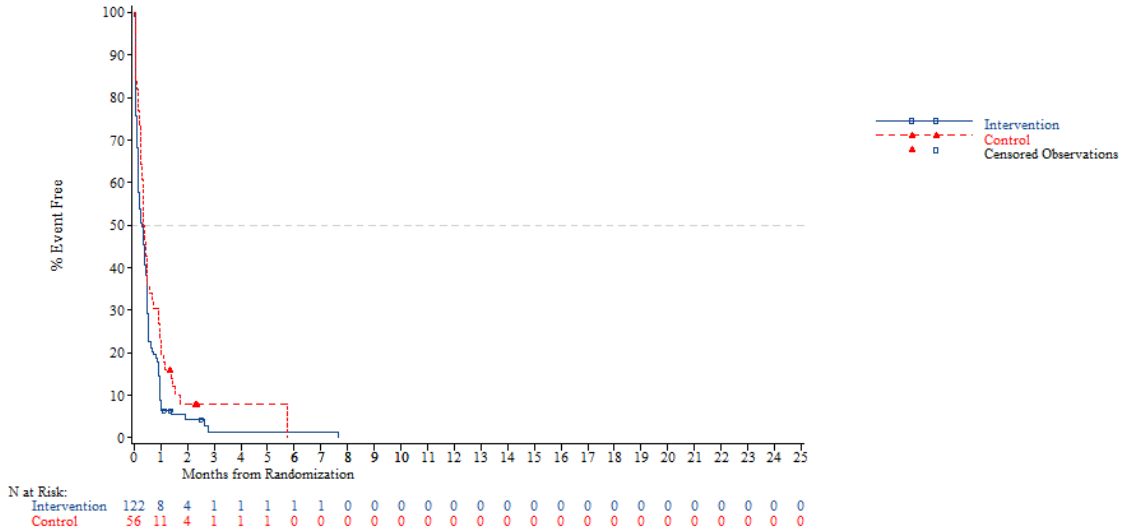

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade 1-2
Age: <70 years



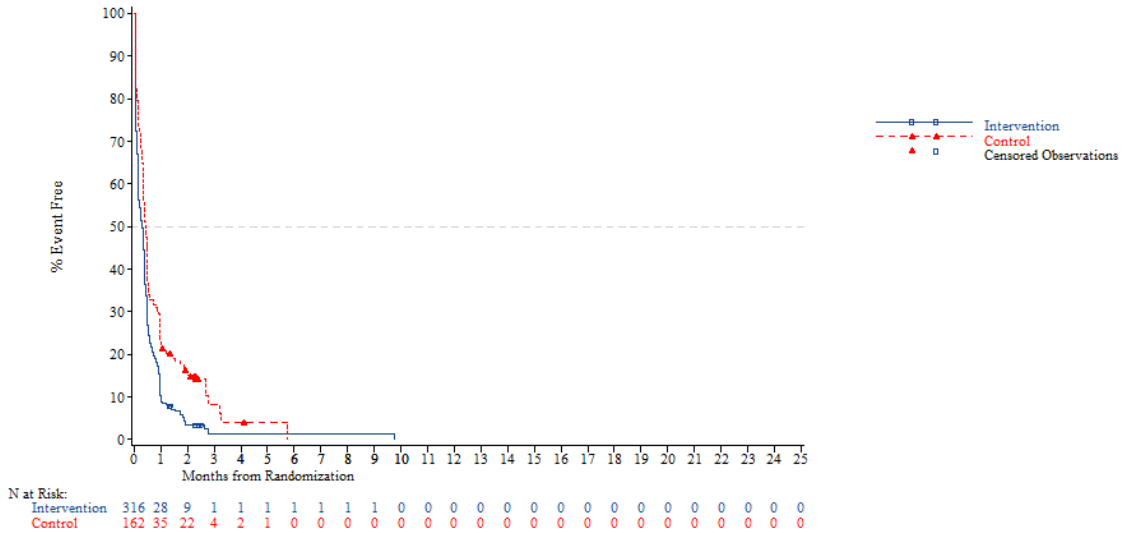
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade 1-2
Age: >=70 years



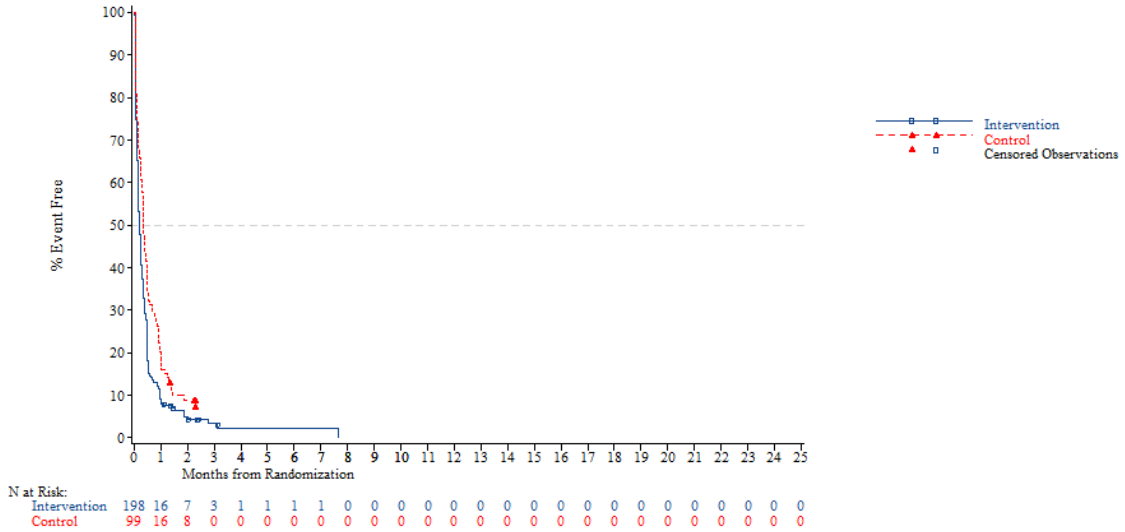

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade 1-2
Gender: Male



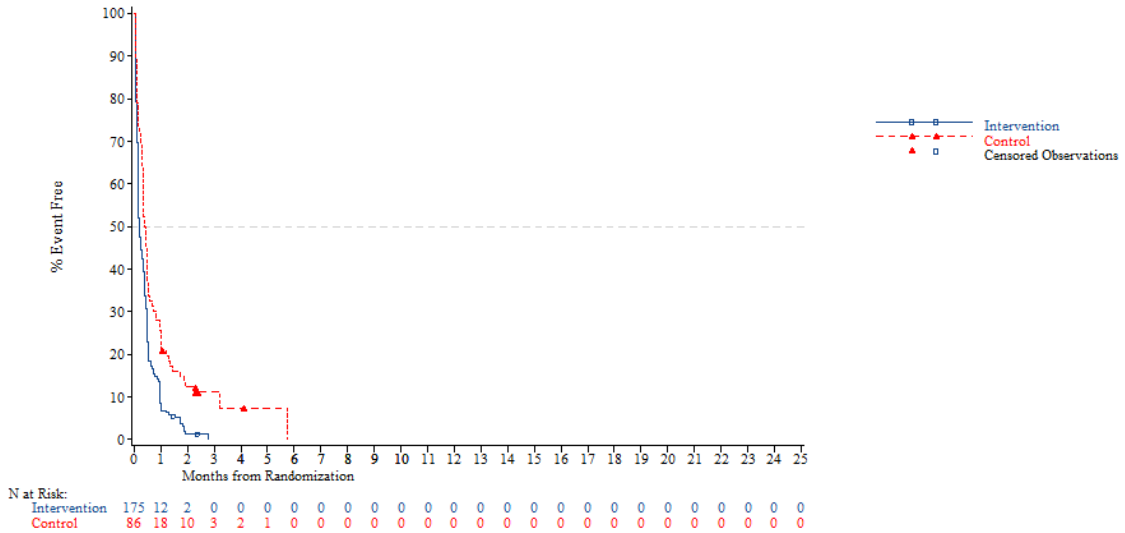
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade 1-2
Gender: Female



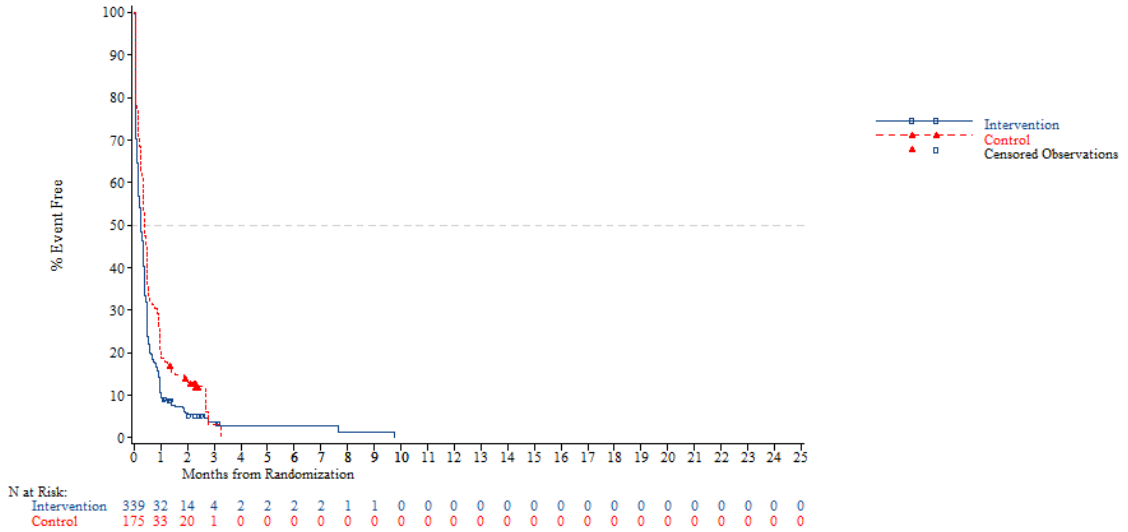

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade 1-2
Region: Asia



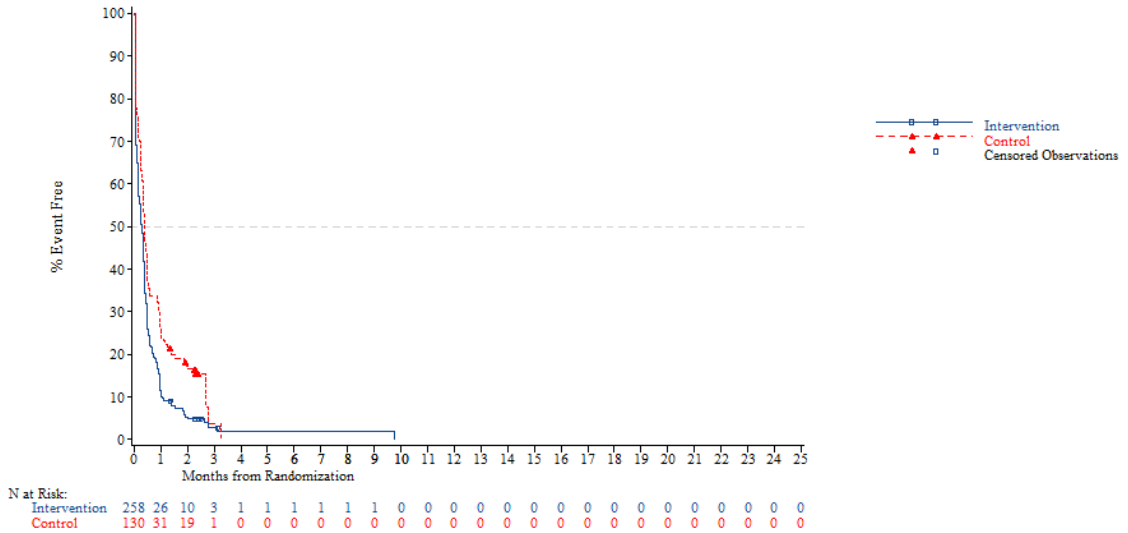
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade 1-2
Region: Western



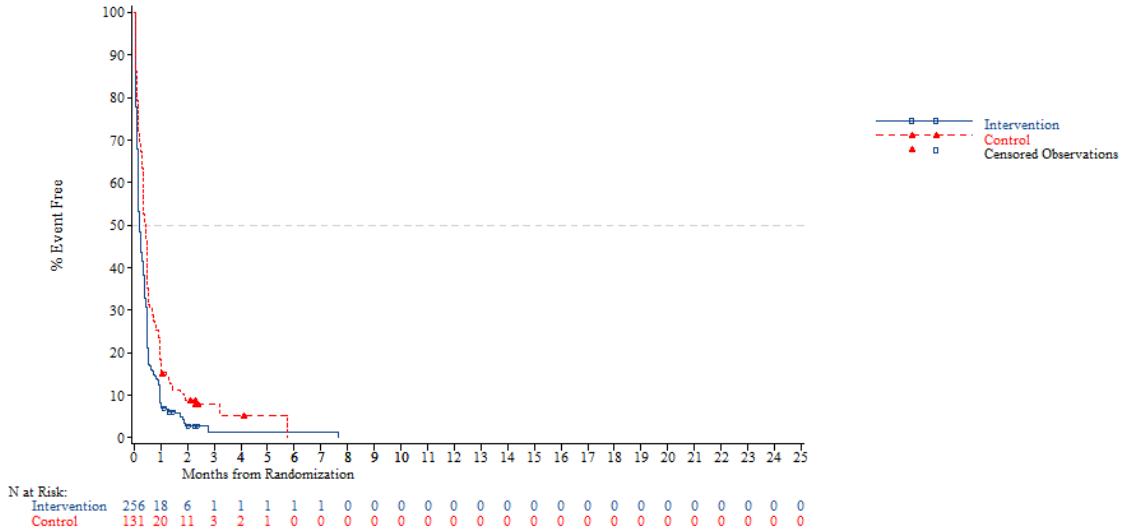

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade 1-2
Region 2: Europe



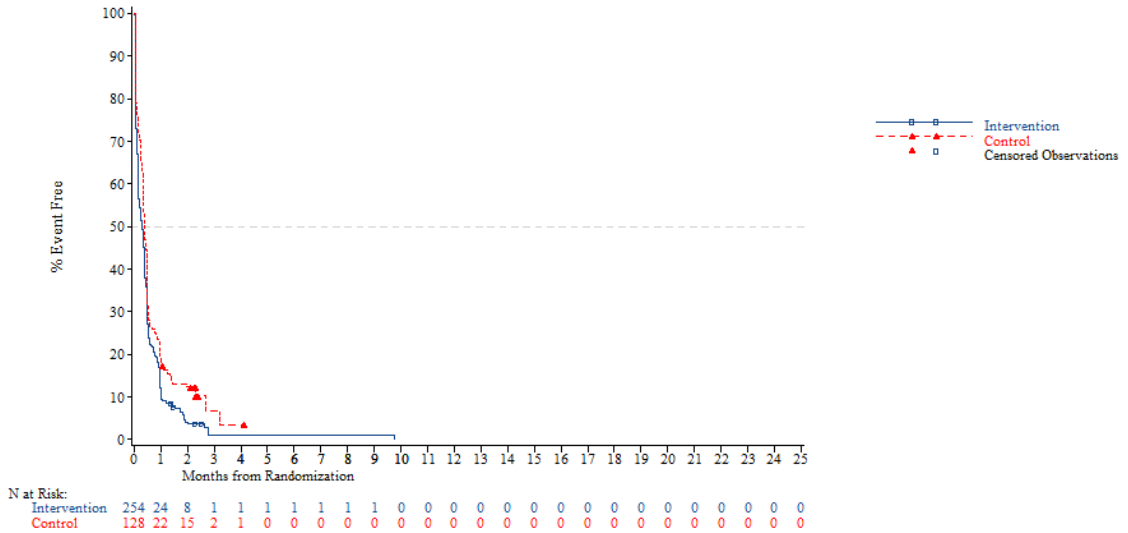
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade 1-2
Region 2: Rest of the world



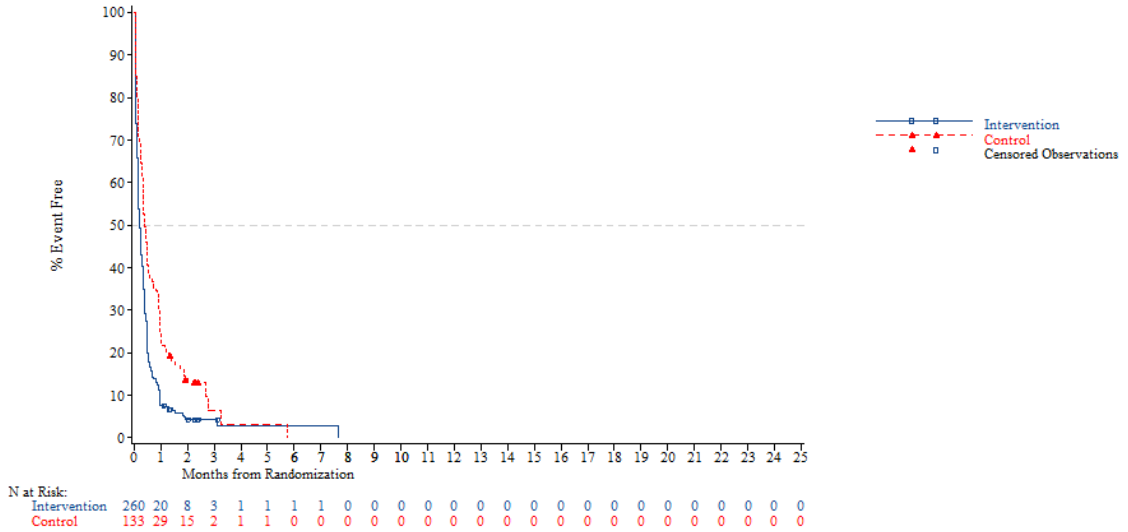

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade 1-2
KRAS: Wild



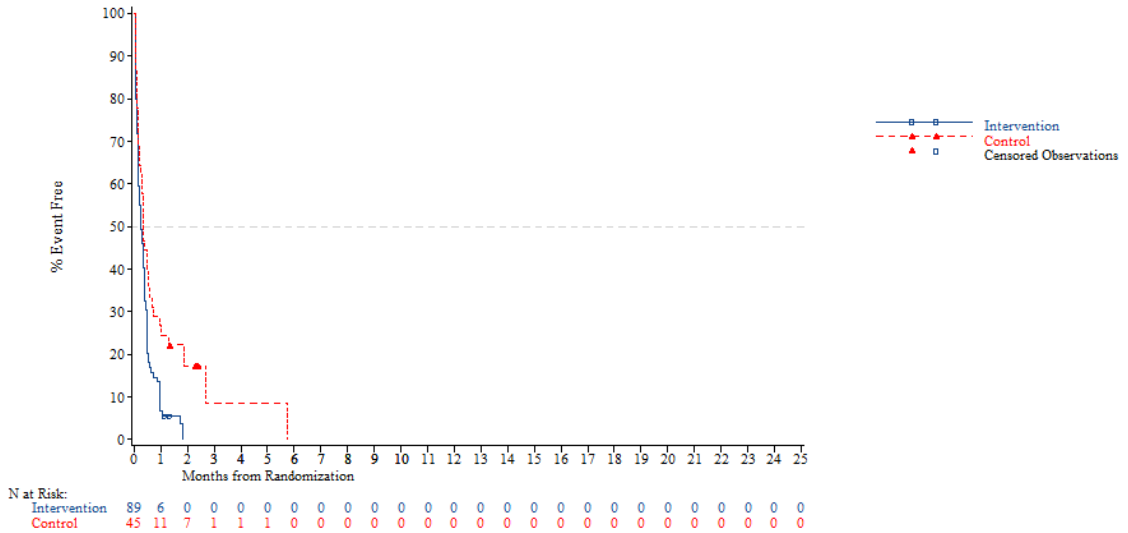
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade 1-2
KRAS: Mutant



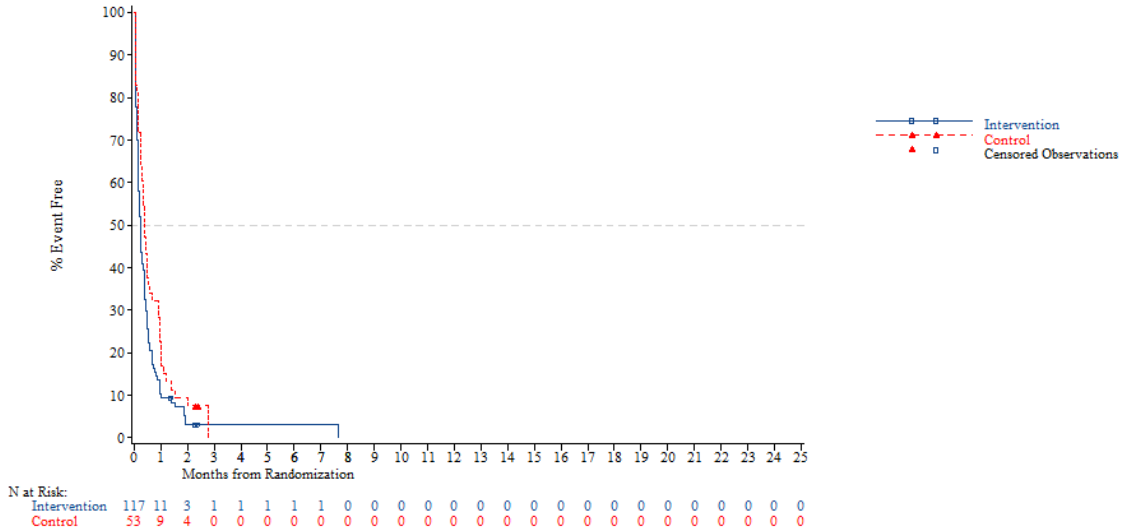

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade 1-2
Nb of prior reg: 2



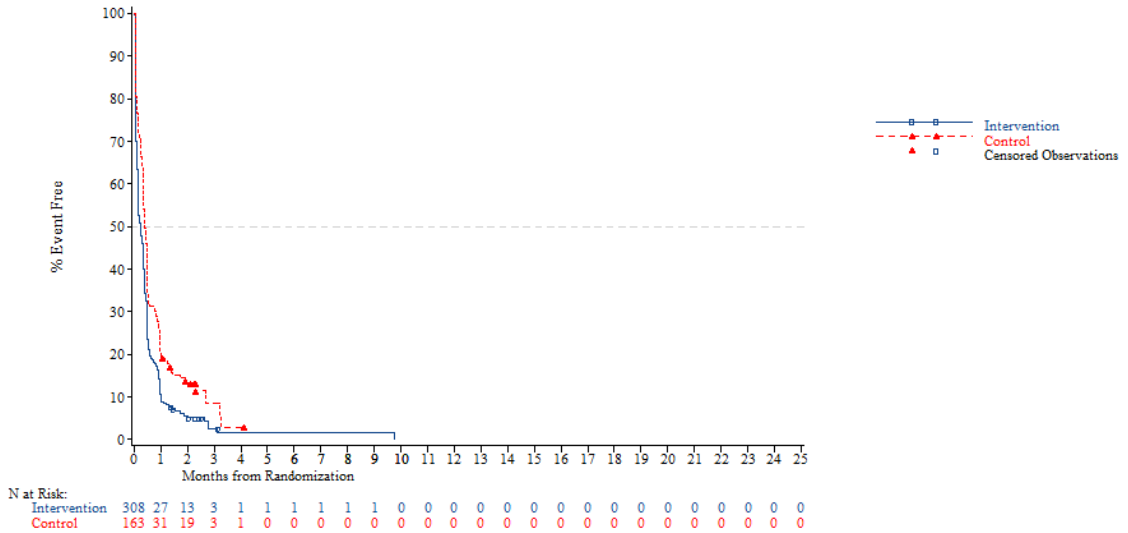
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade 1-2
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

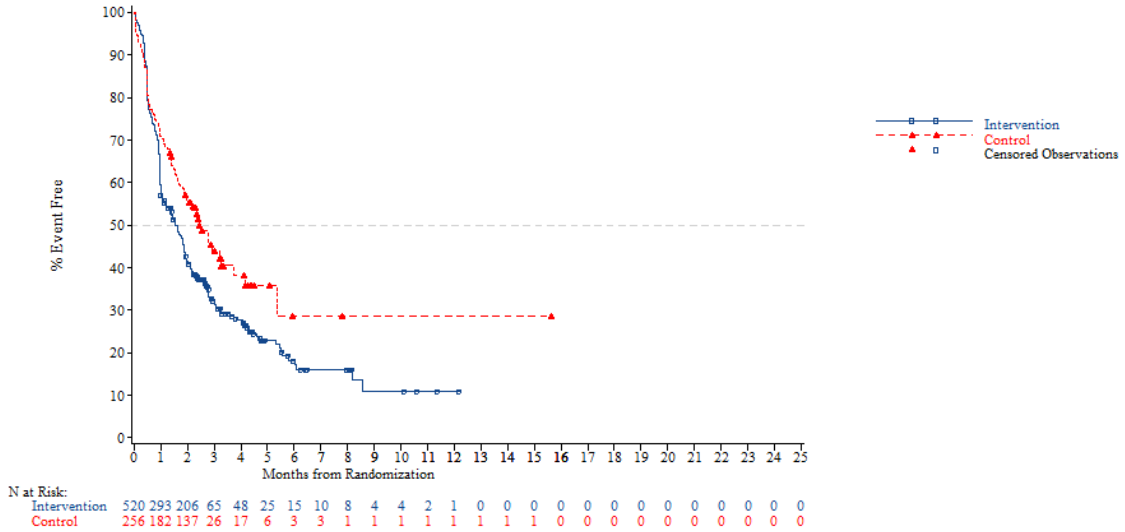


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade 1-2
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

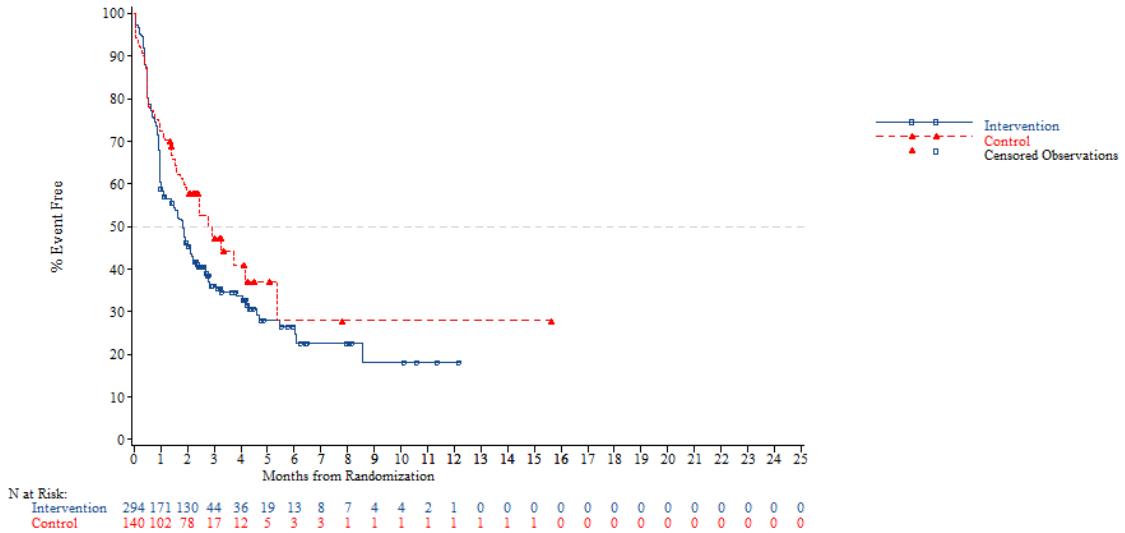
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade >=3
Overall



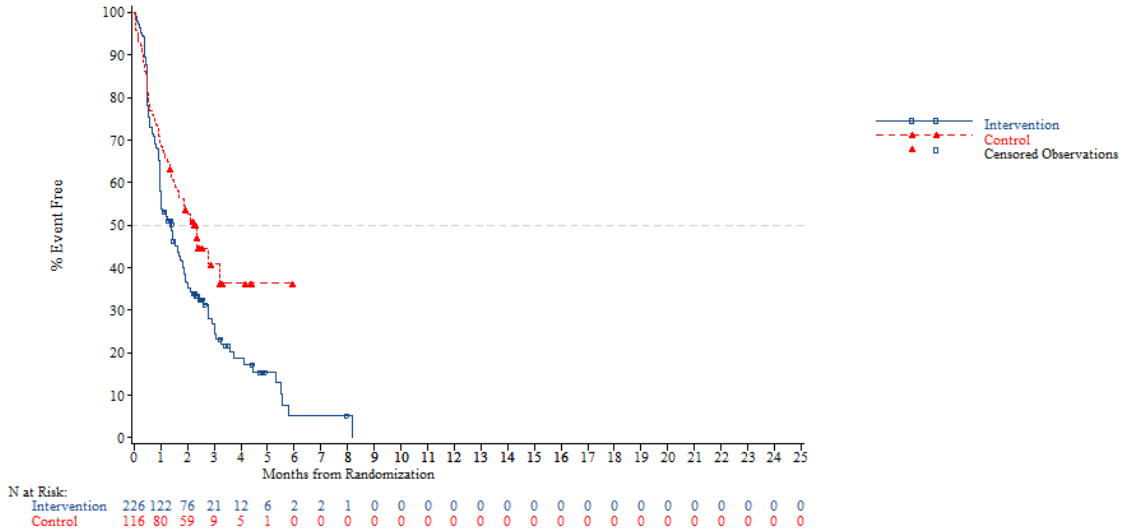

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade >=3
Age: <65 years



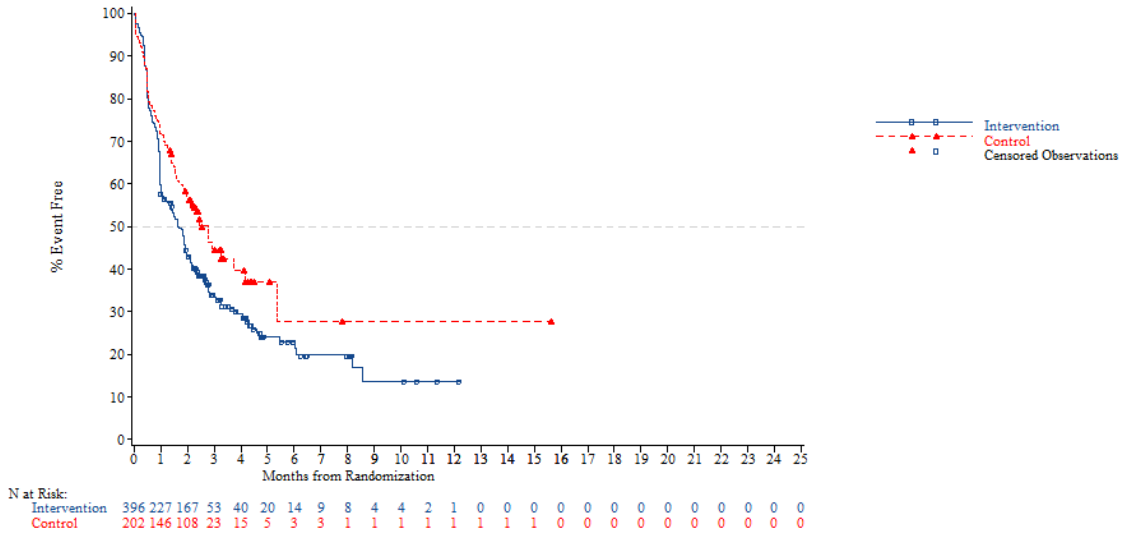
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade >=3
Age: >=65 years



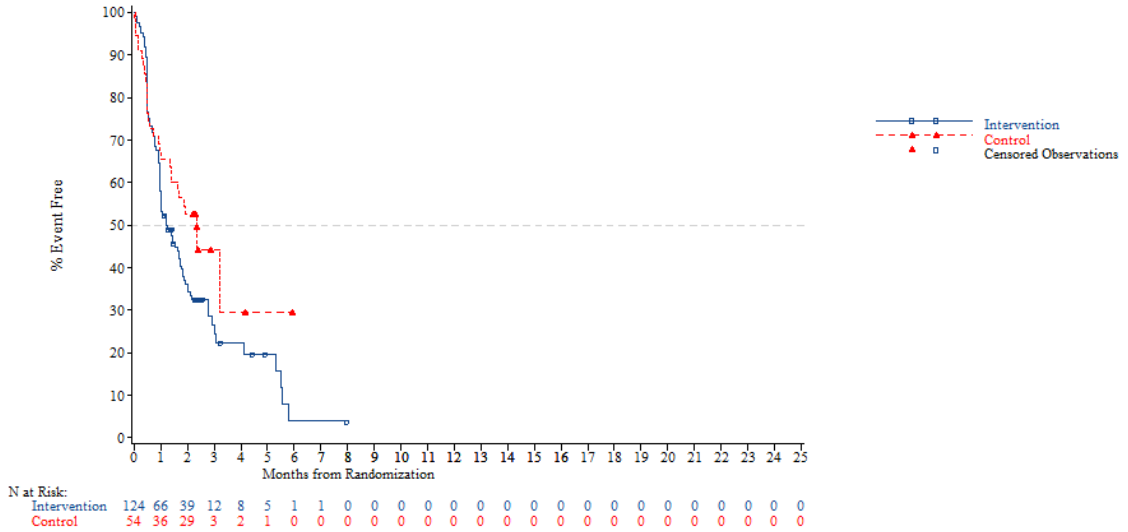

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade >=3
Age: <70 years



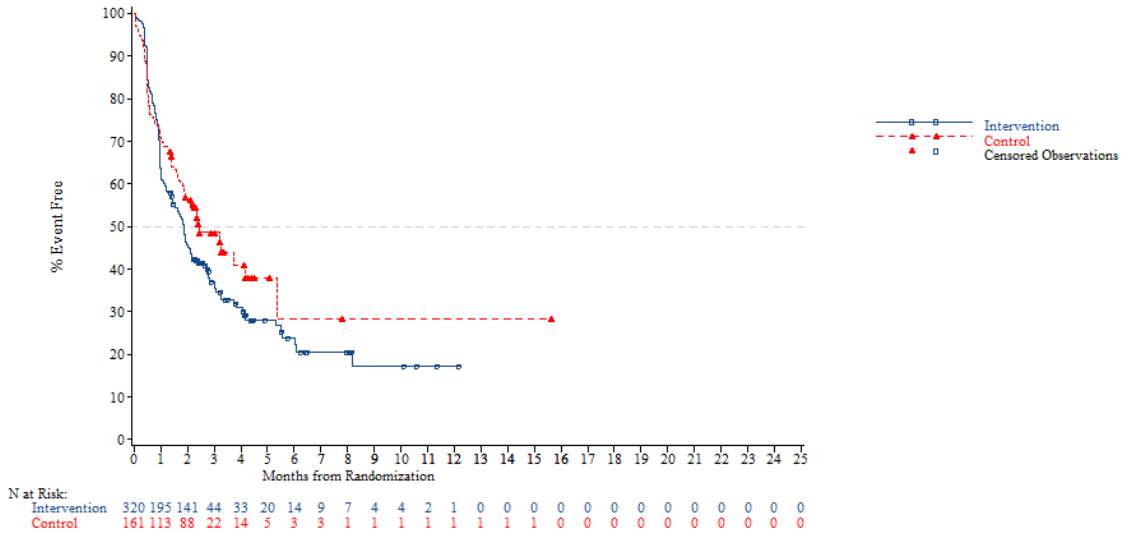
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade >=3
Age: >=70 years

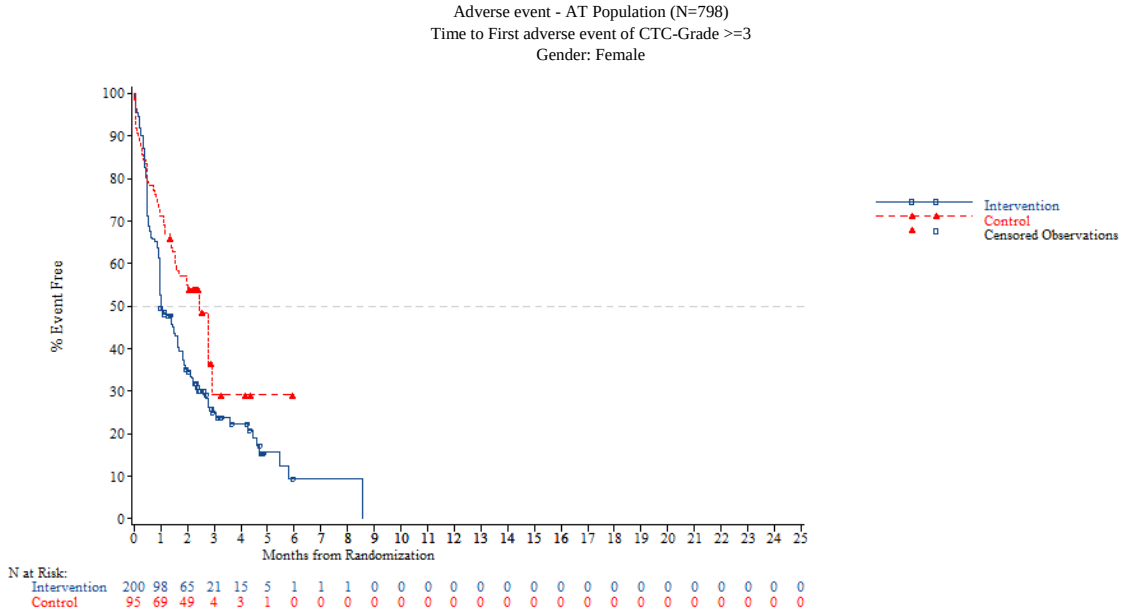



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



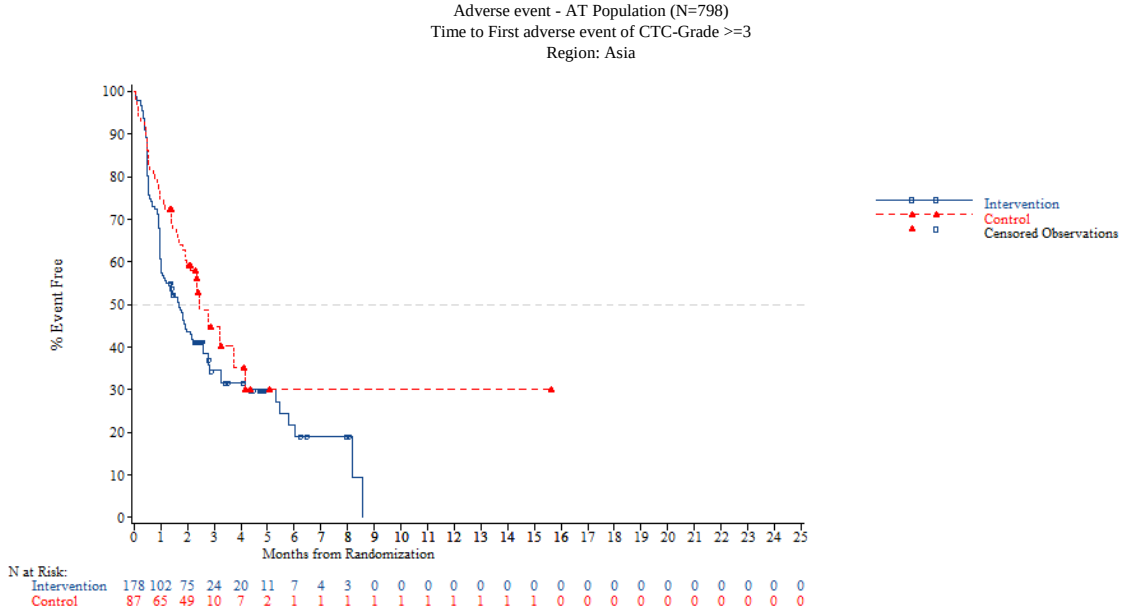
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade >=3
Gender: Male



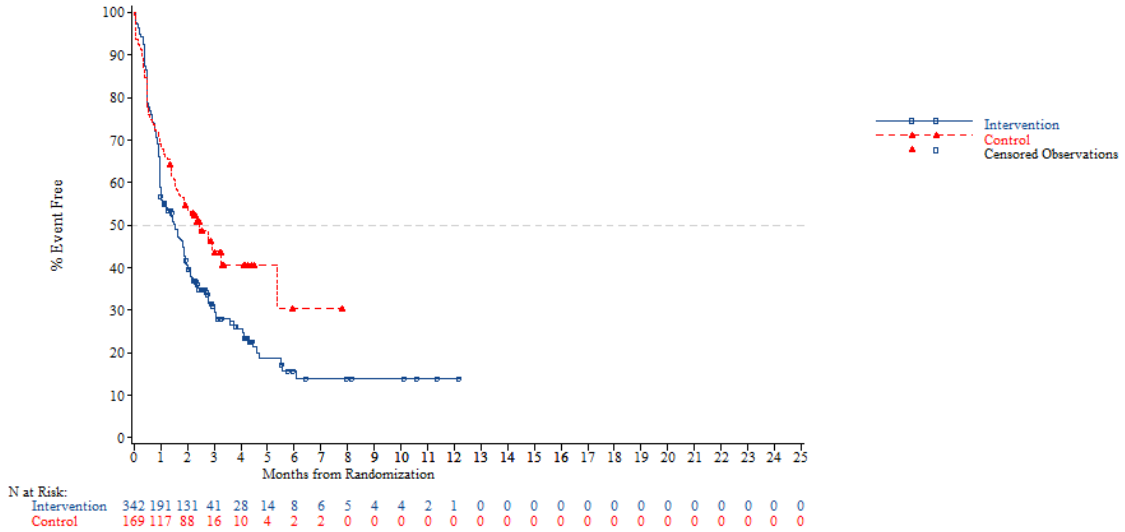



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





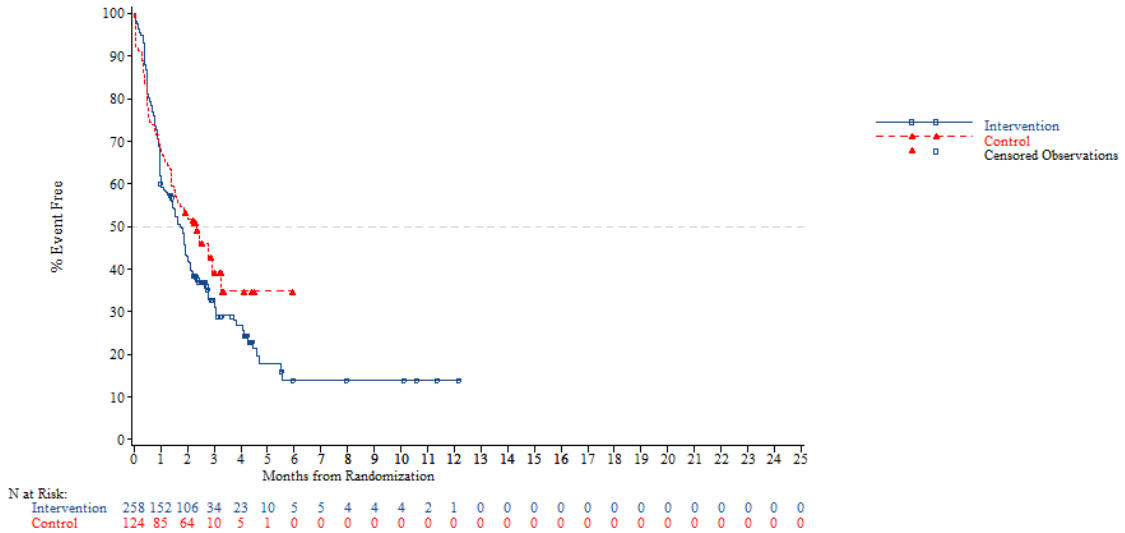
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade >=3
Region: Western



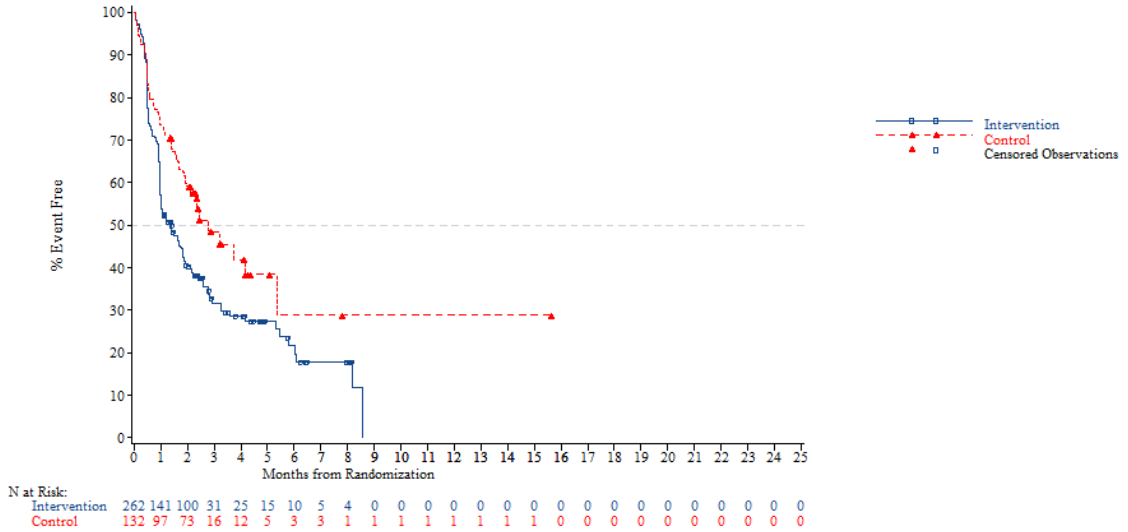

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade >=3
Region 2: Europe



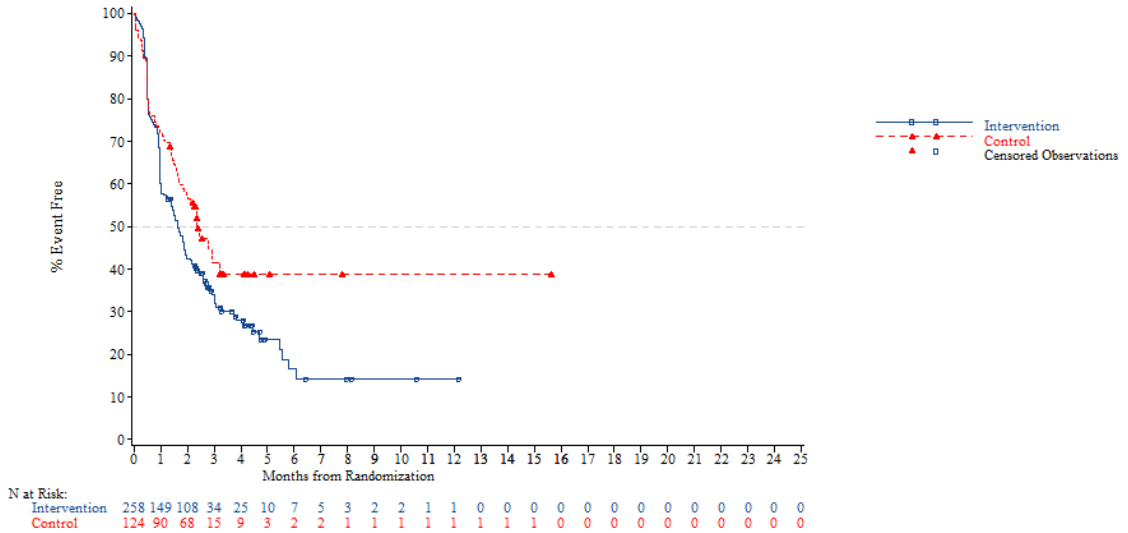
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade >=3
Region 2: Rest of the world



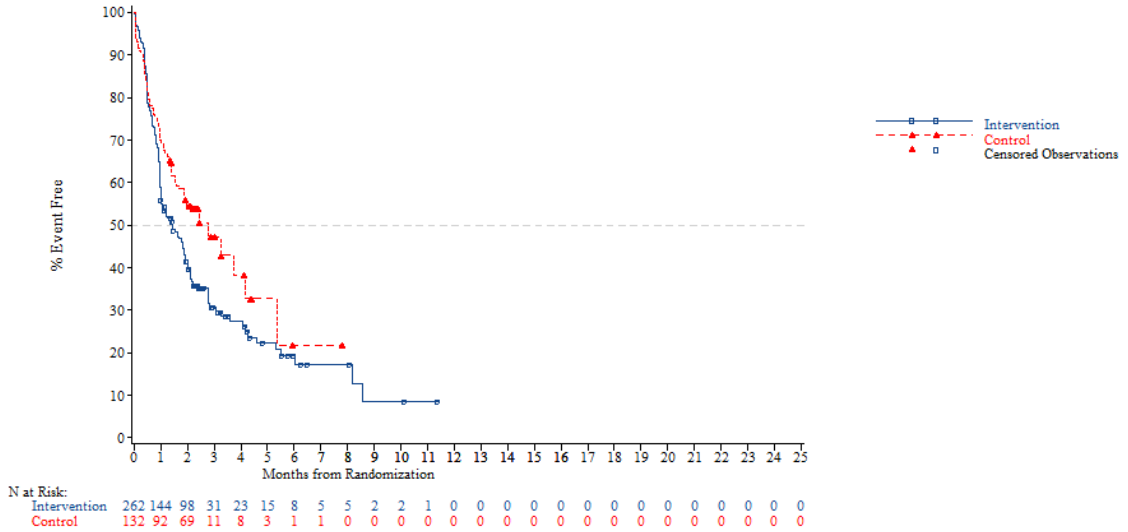

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade >=3
KRAS: Wild



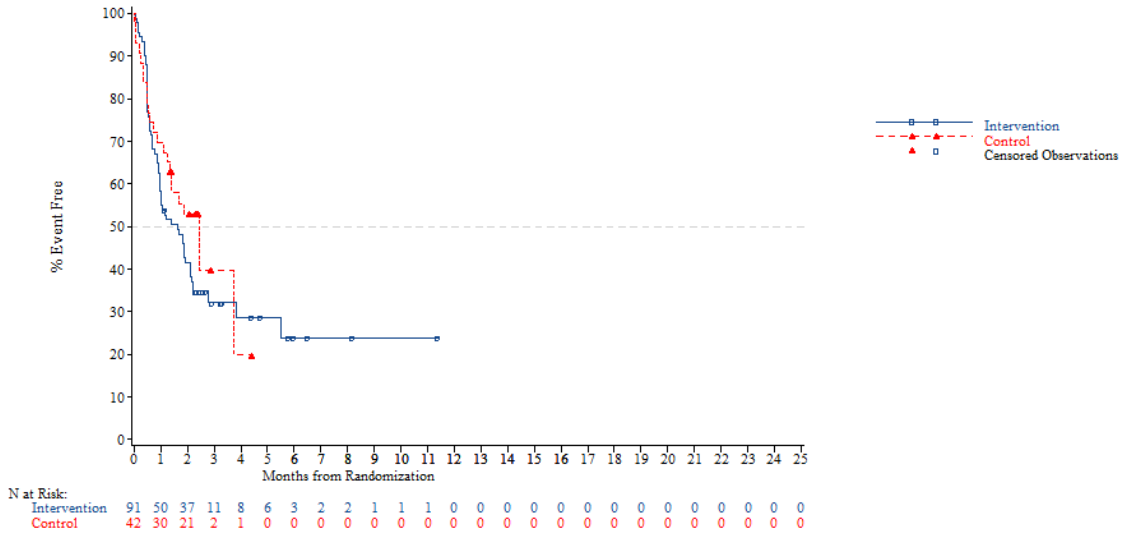
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade >=3
KRAS: Mutant

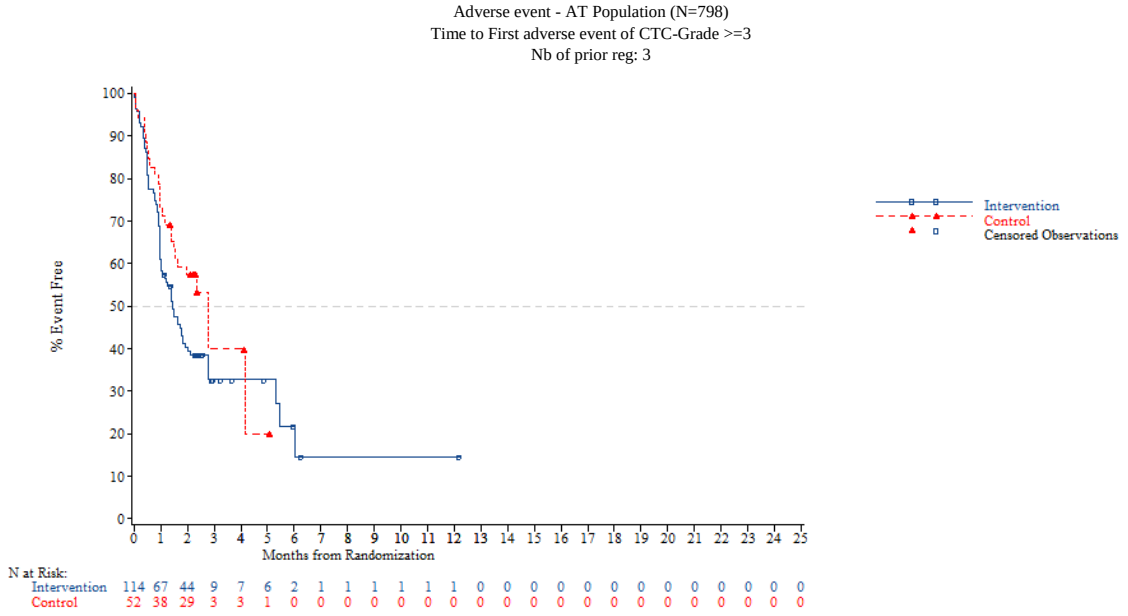



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



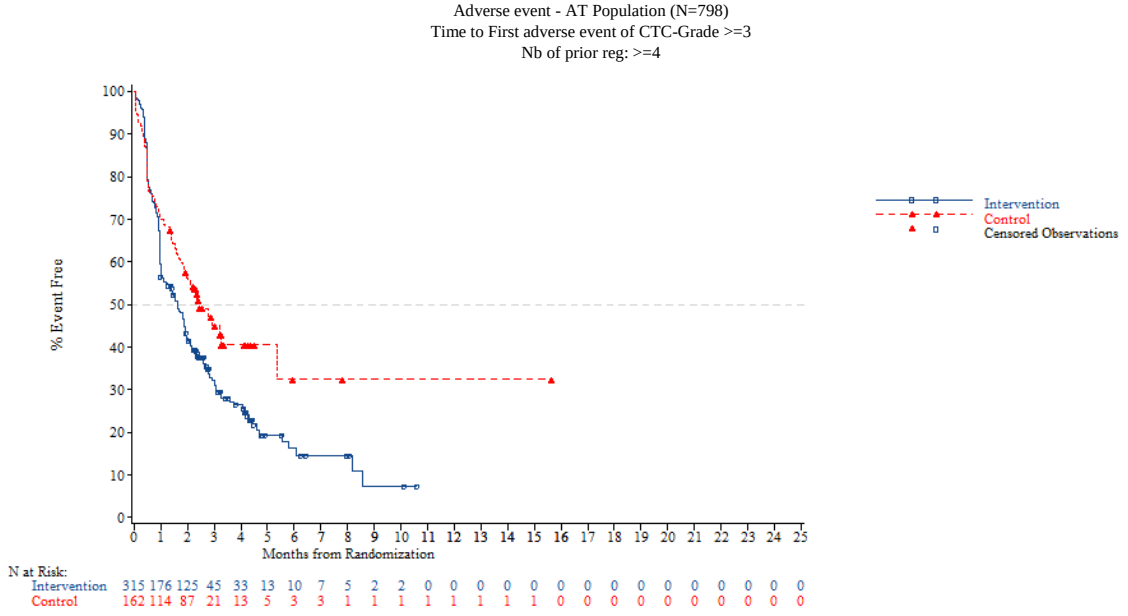
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First adverse event of CTC-Grade >=3
Nb of prior reg: 2





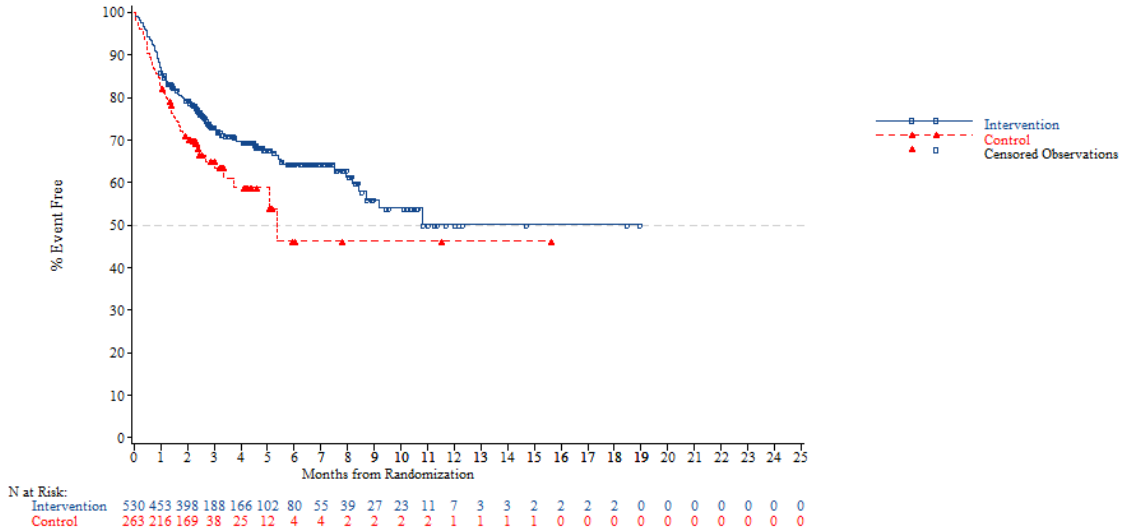

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*






*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

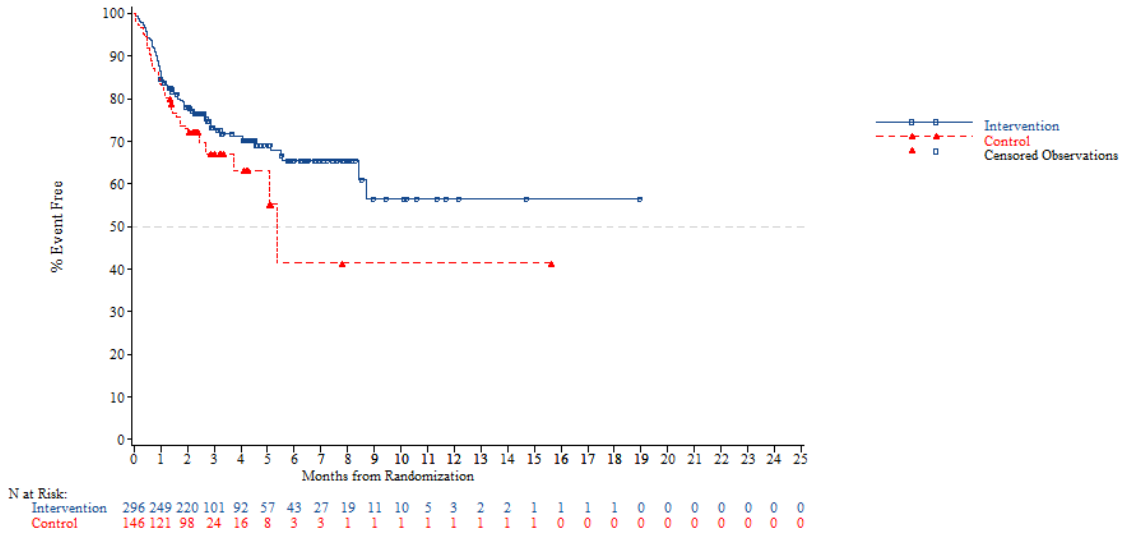
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First serious adverse event
Overall



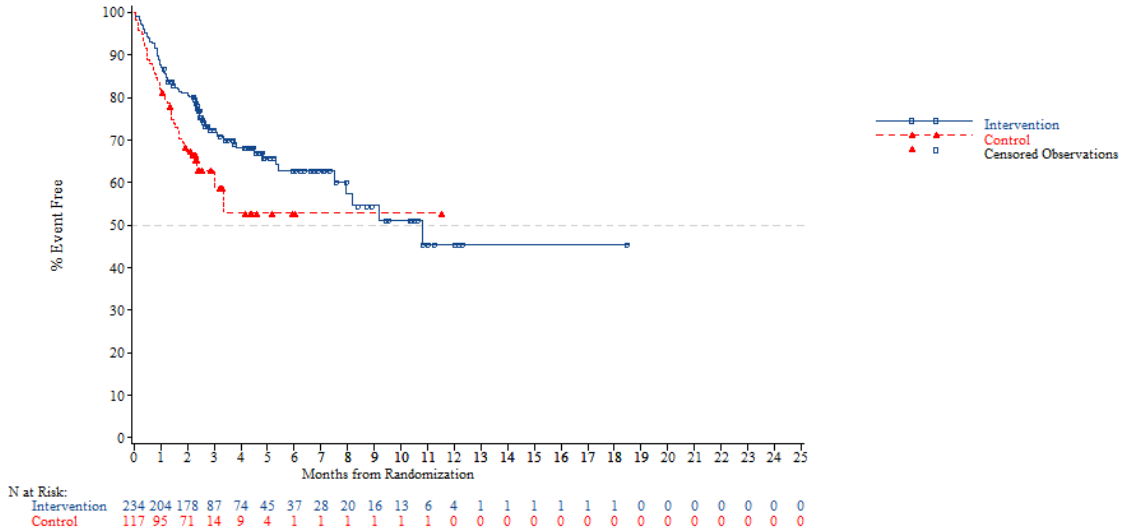

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First serious adverse event
Age: <65 years



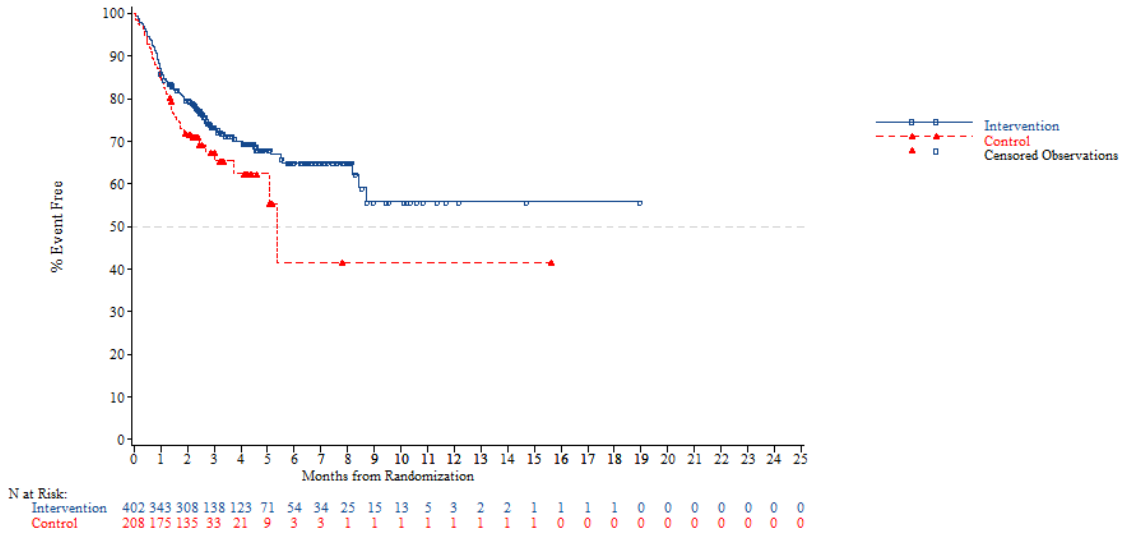
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First serious adverse event
Age: >=65 years



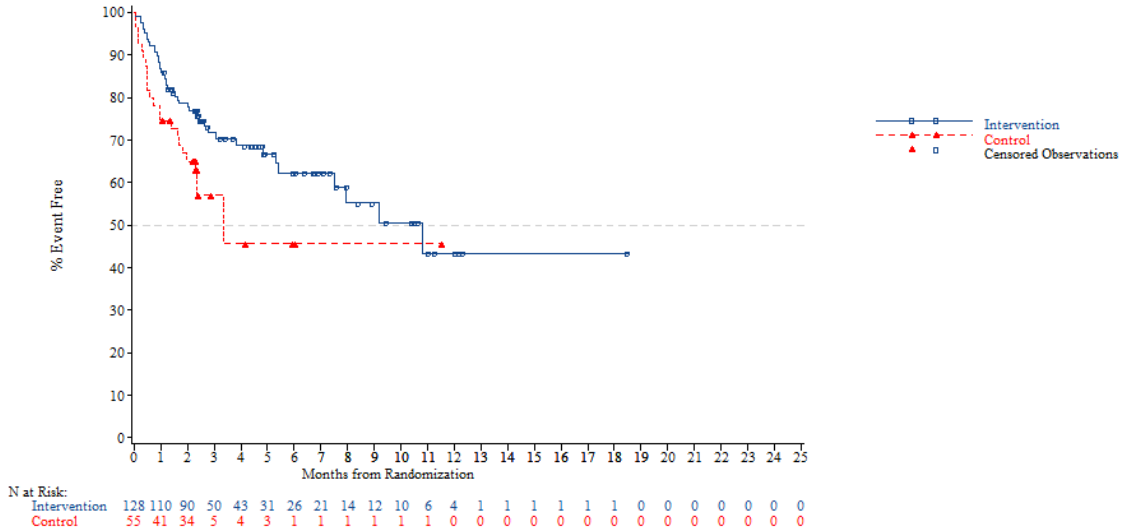

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First serious adverse event
Age: <70 years



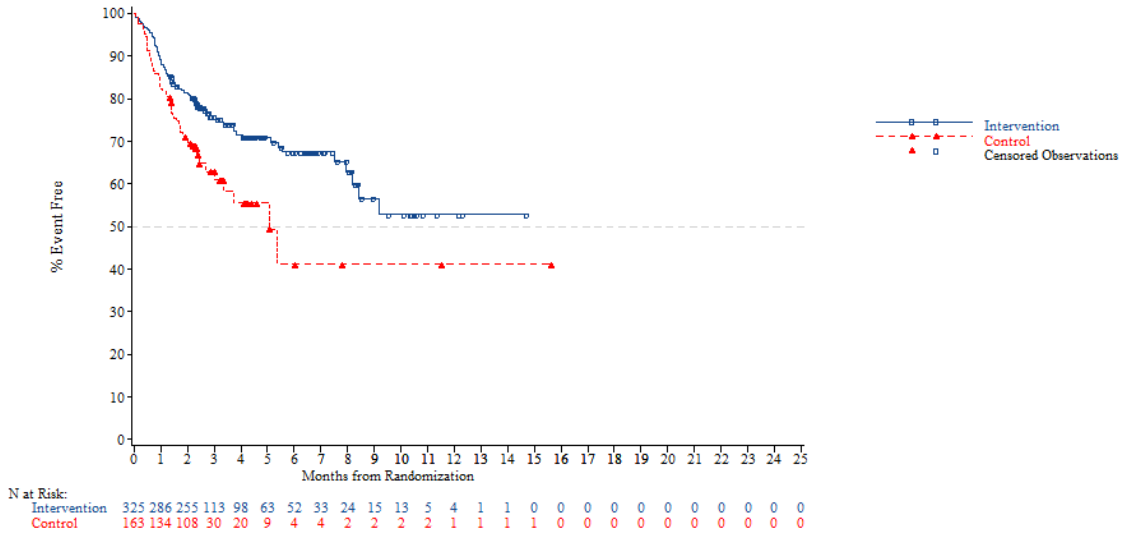
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First serious adverse event
Age: >=70 years

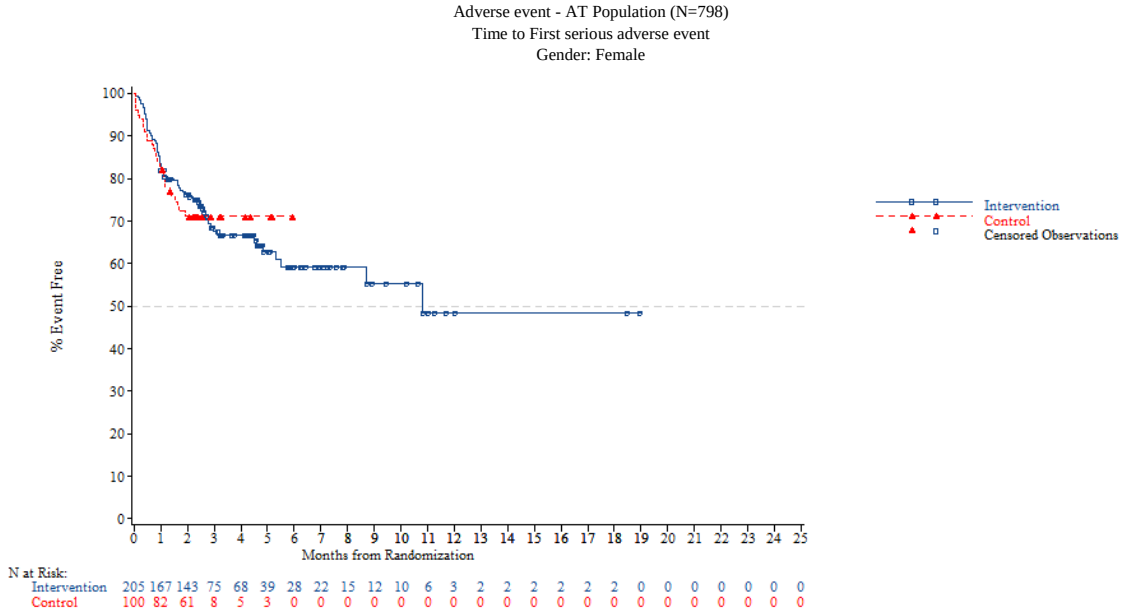



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



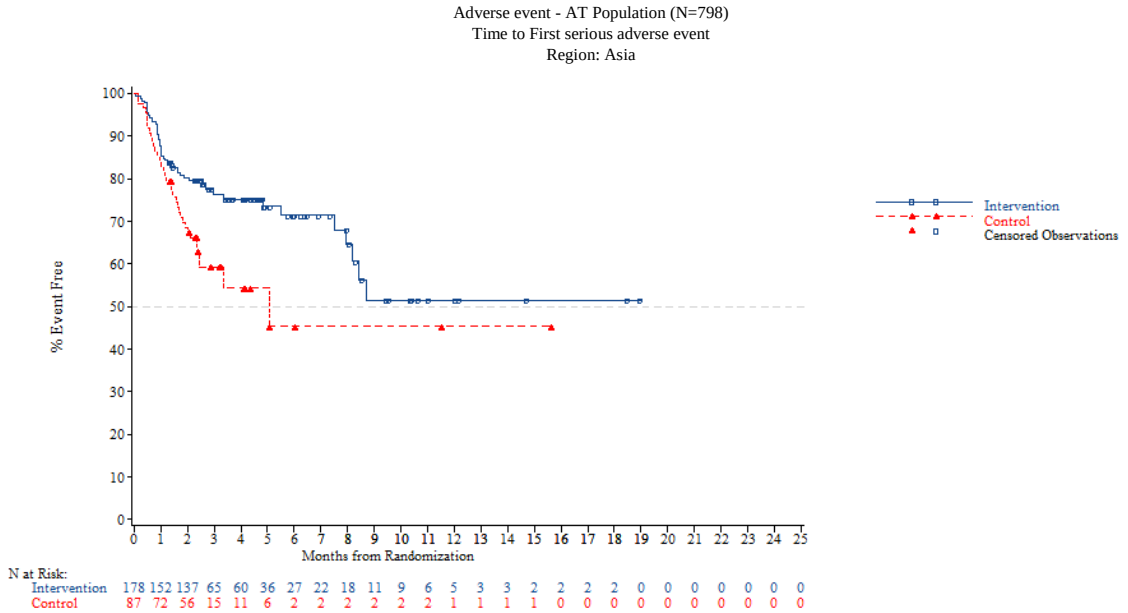
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First serious adverse event
Gender: Male



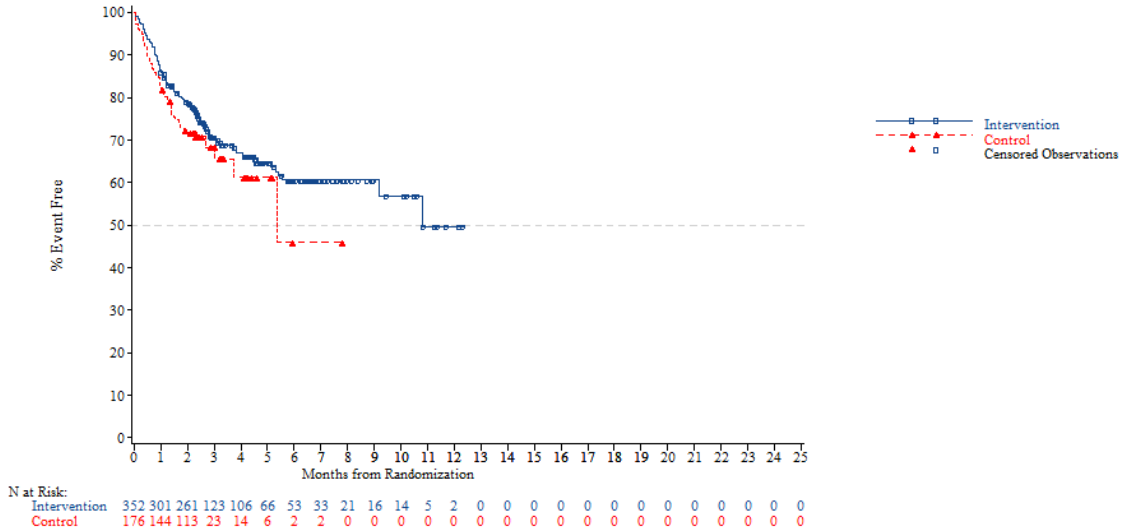



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First serious adverse event
Region: Western



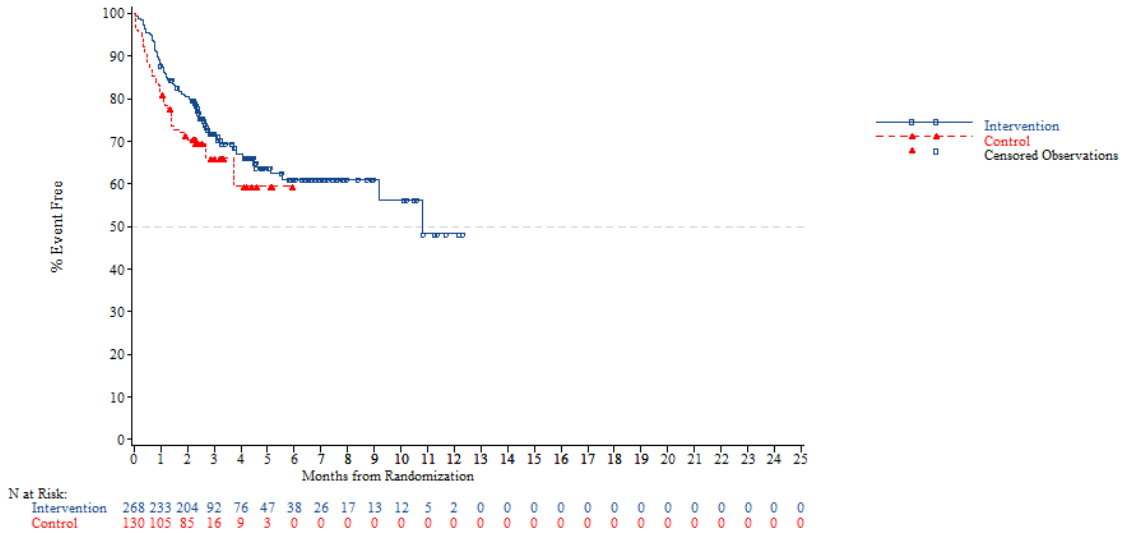

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 352 | 301 | 261 | 123 | 106 | 66 | 53 | 33 | 21 | 16 | 14 | 5 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 176 | 144 | 113 | 23 | 14 | 6 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



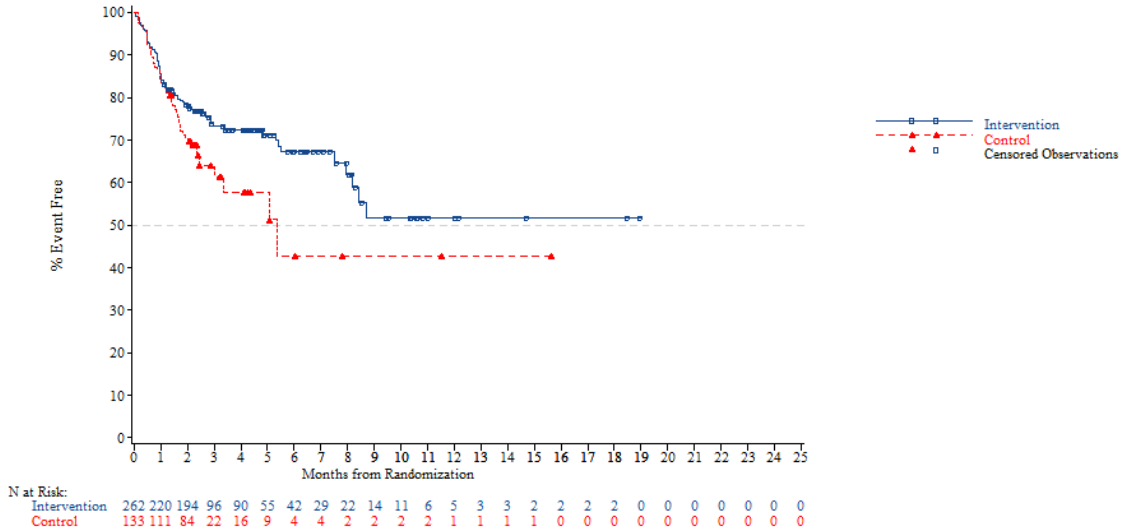
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First serious adverse event
Region 2: Europe




N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 268 | 233 | 204 | 92 | 76 | 47 | 38 | 26 | 17 | 13 | 12 | 5 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 130 | 105 | 85 | 16 | 9 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

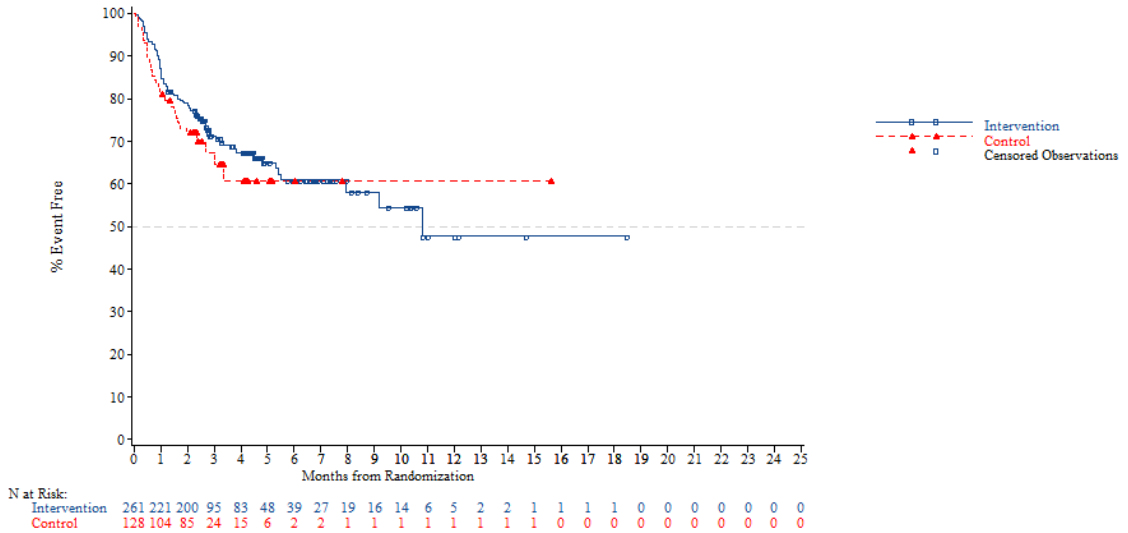
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First serious adverse event
Region 2: Rest of the world



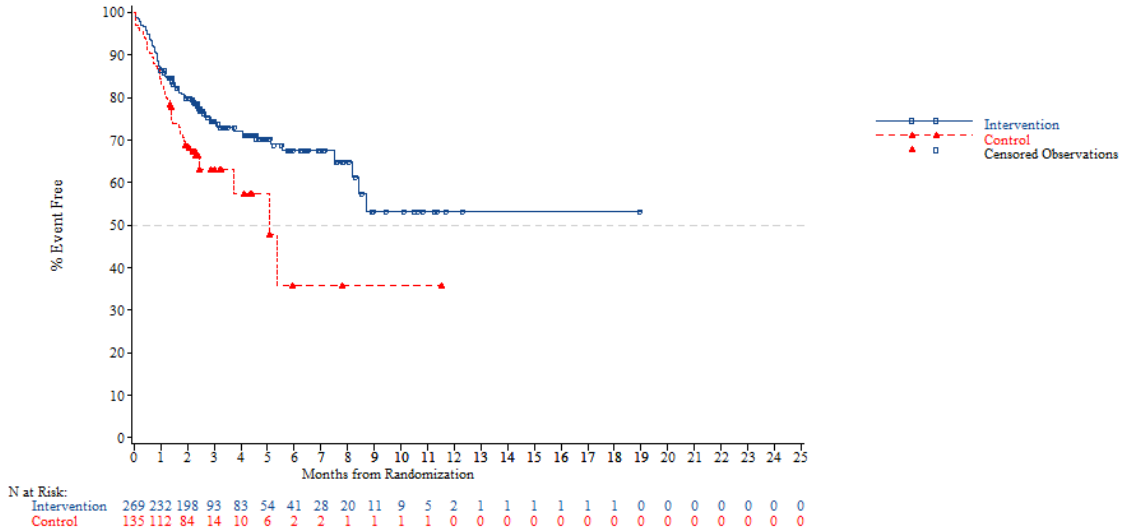

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First serious adverse event
KRAS: Wild



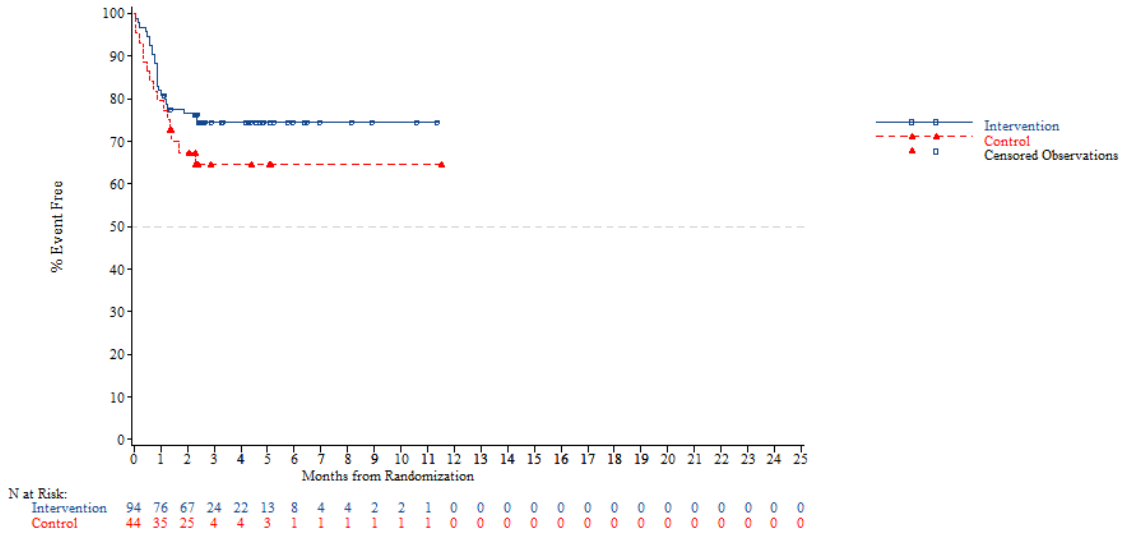
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First serious adverse event
KRAS: Mutant



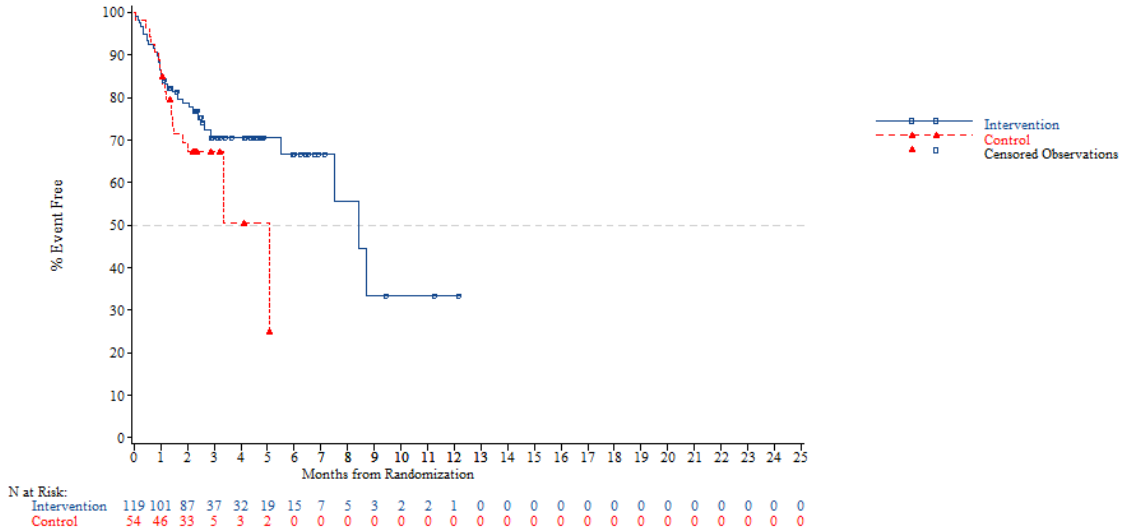

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First serious adverse event
Nb of prior reg: 2



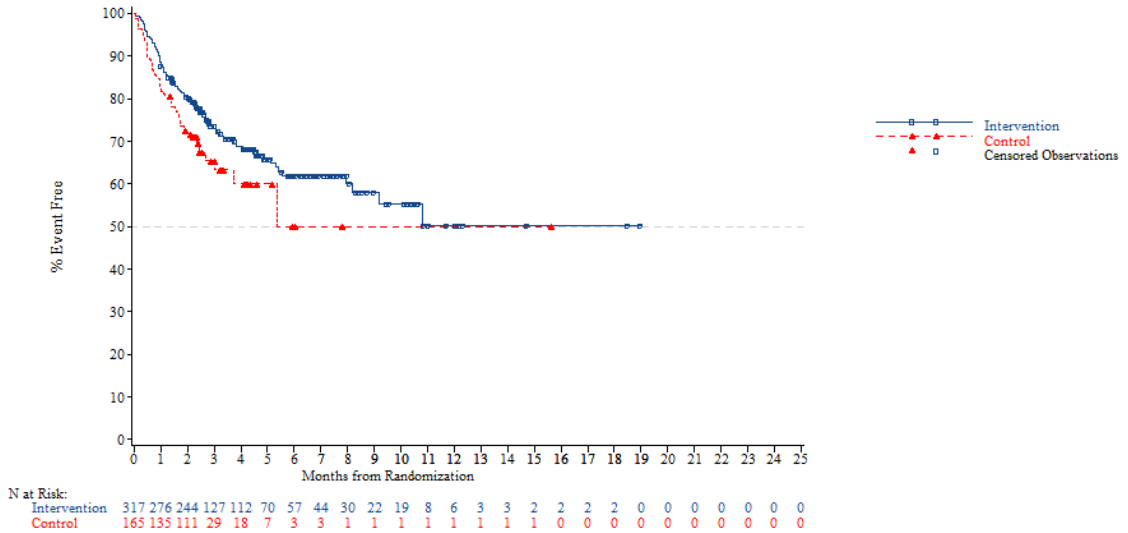
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First serious adverse event
Nb of prior reg: 3



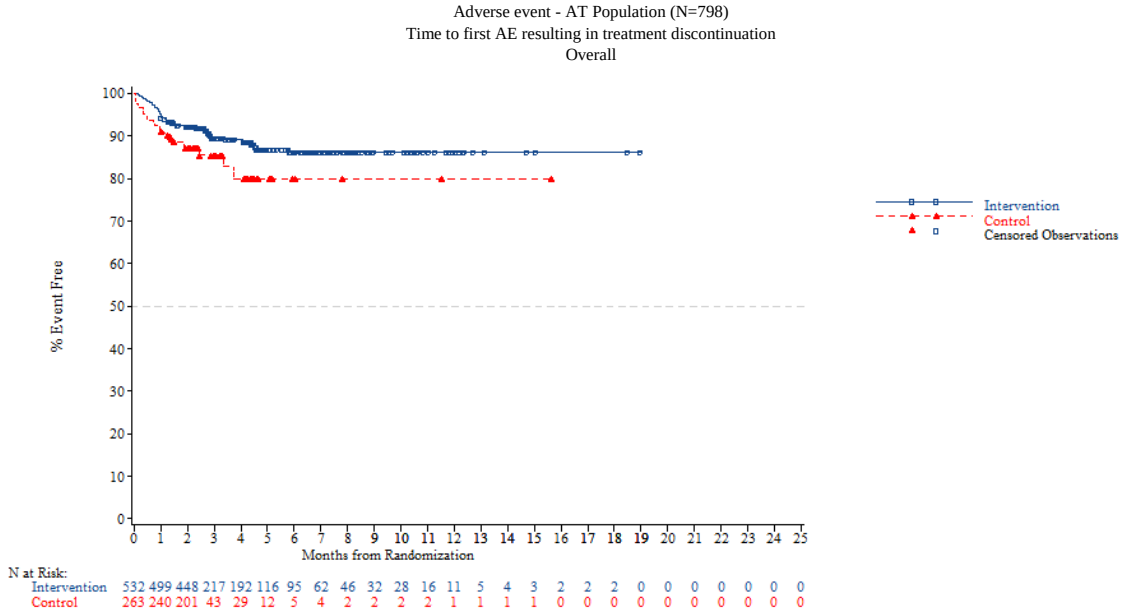

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First serious adverse event
Nb of prior reg: >=4

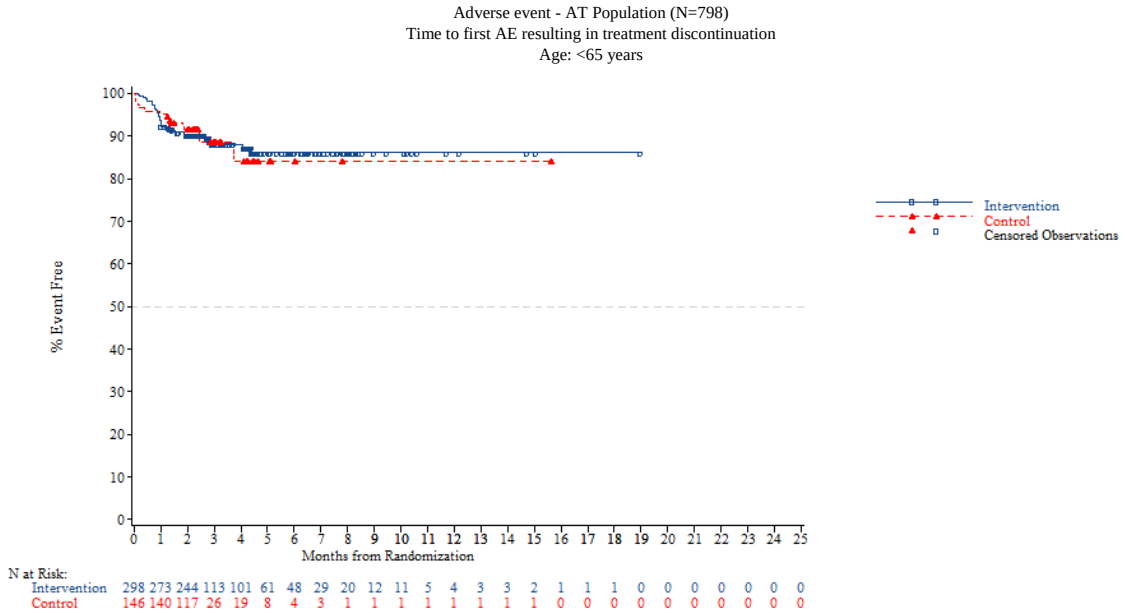


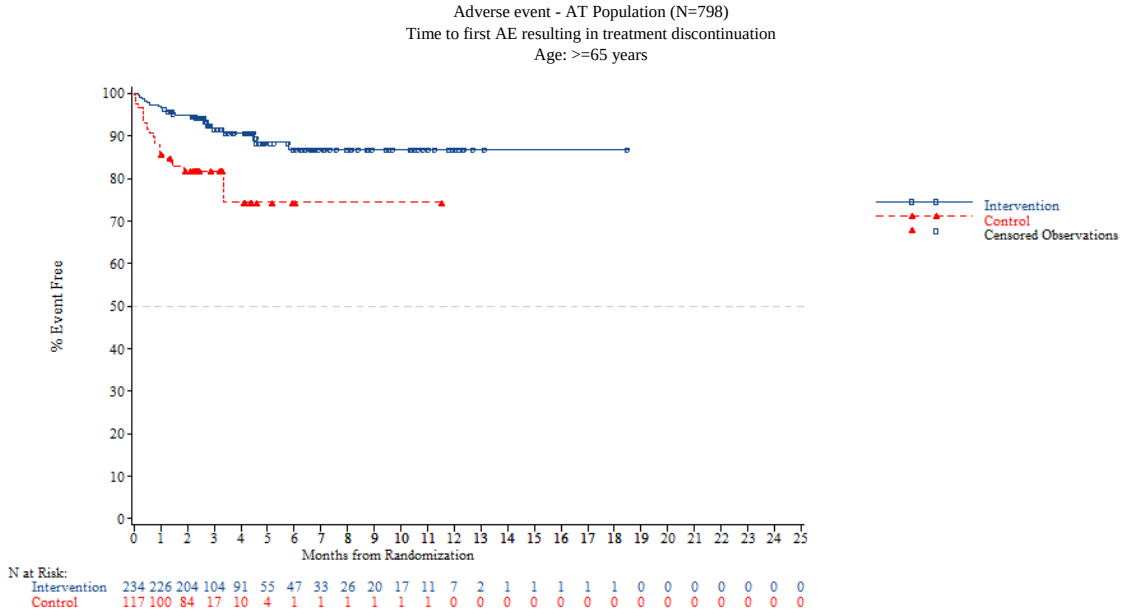

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

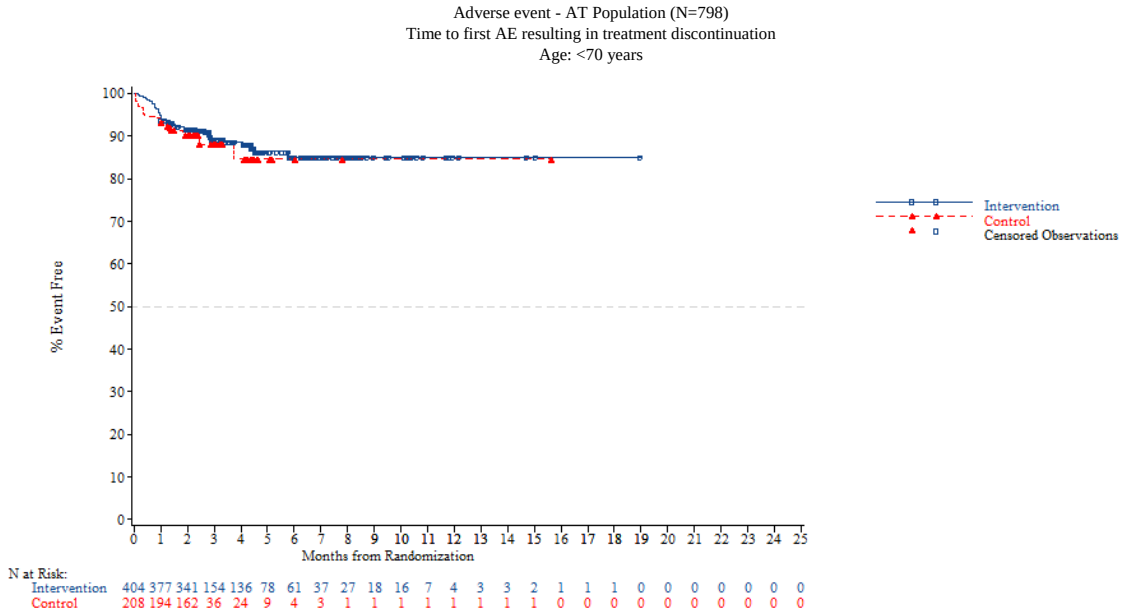




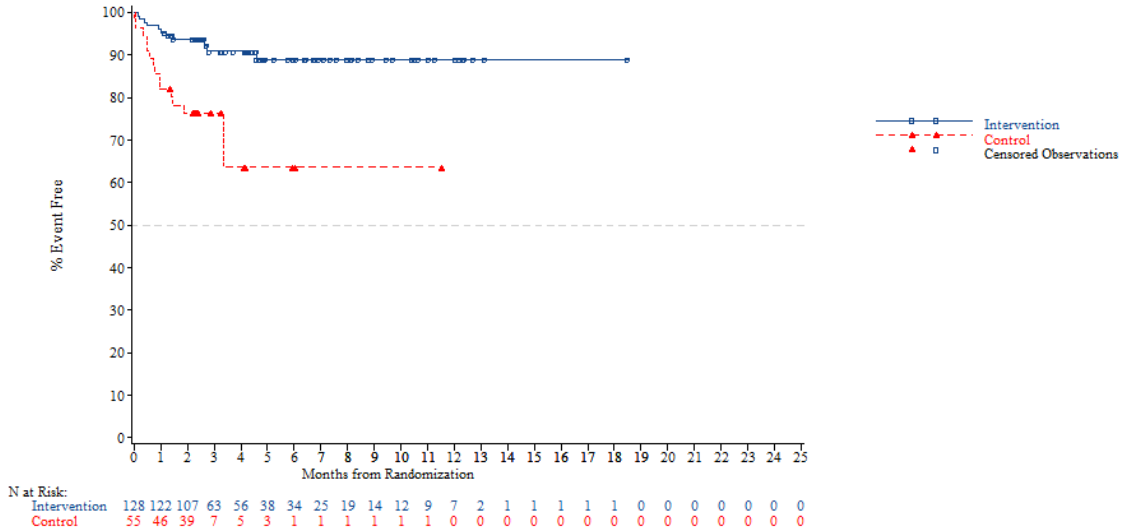



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





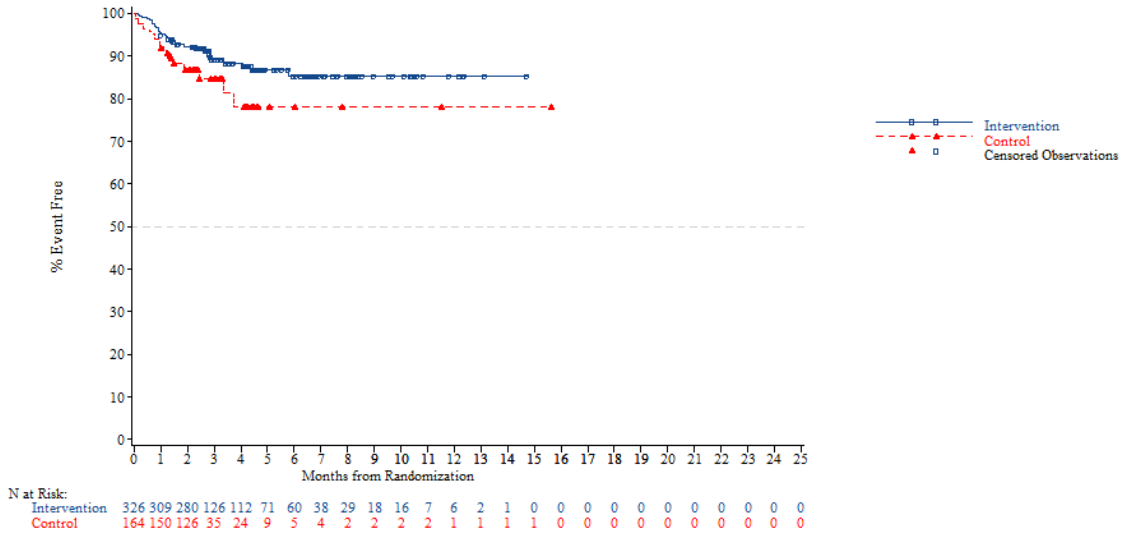
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Age: >=70 years

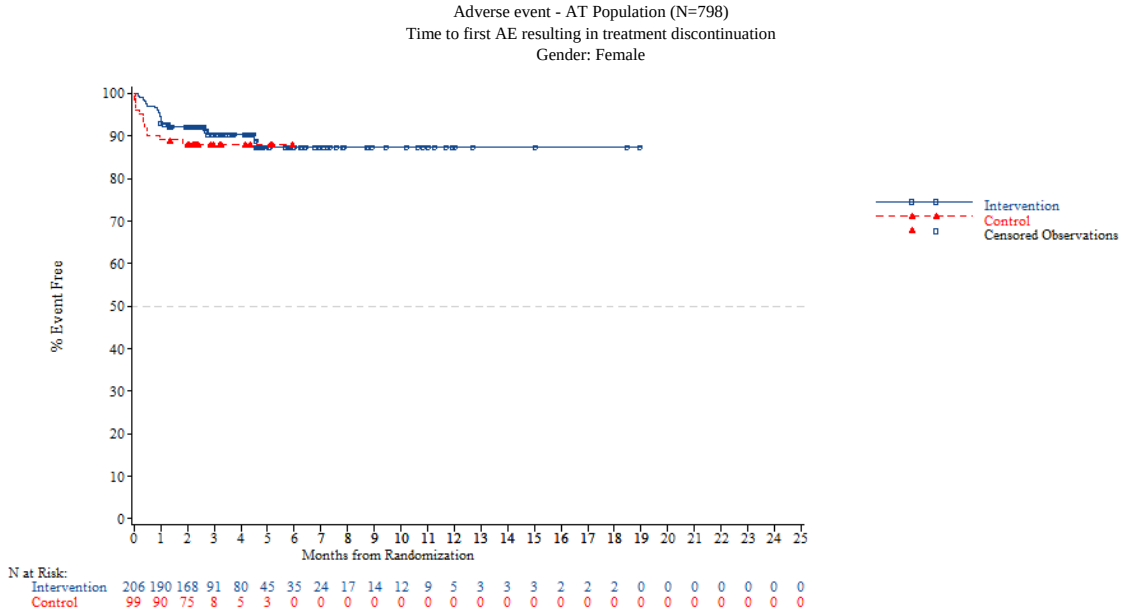



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



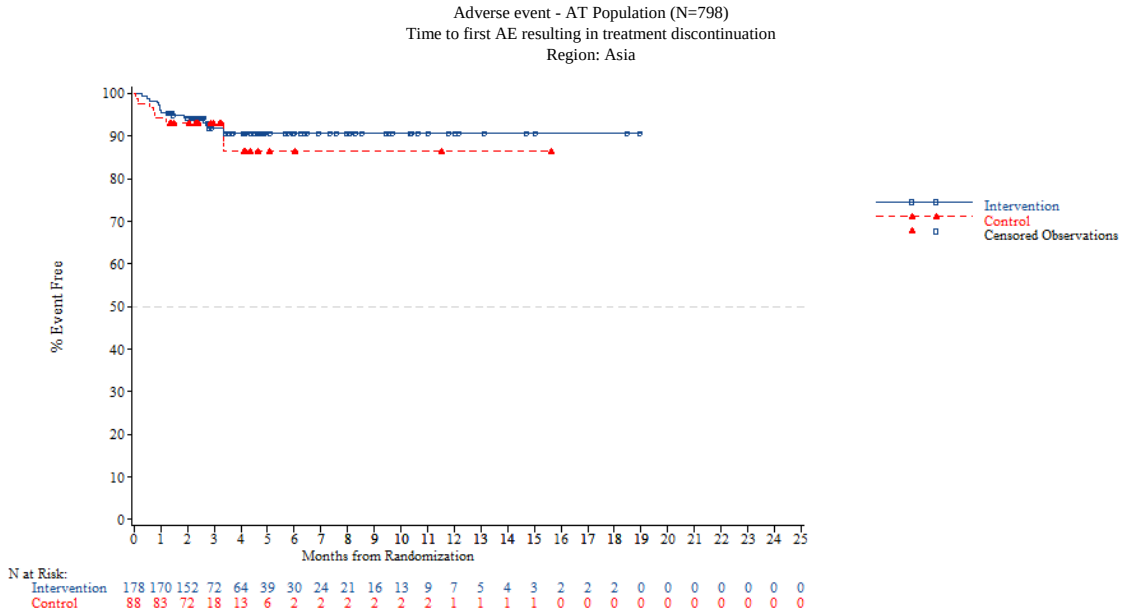
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Gender: Male



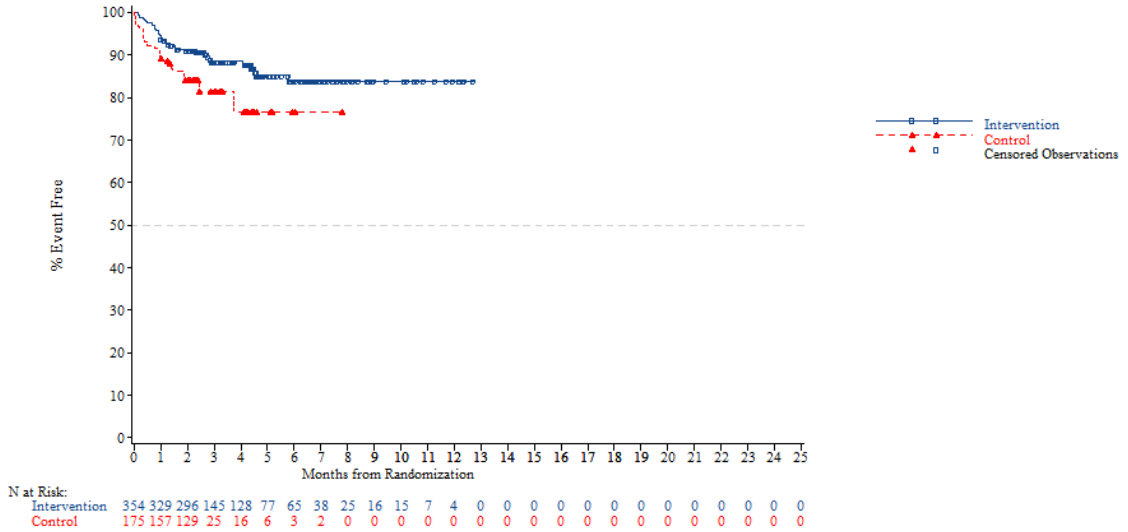



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





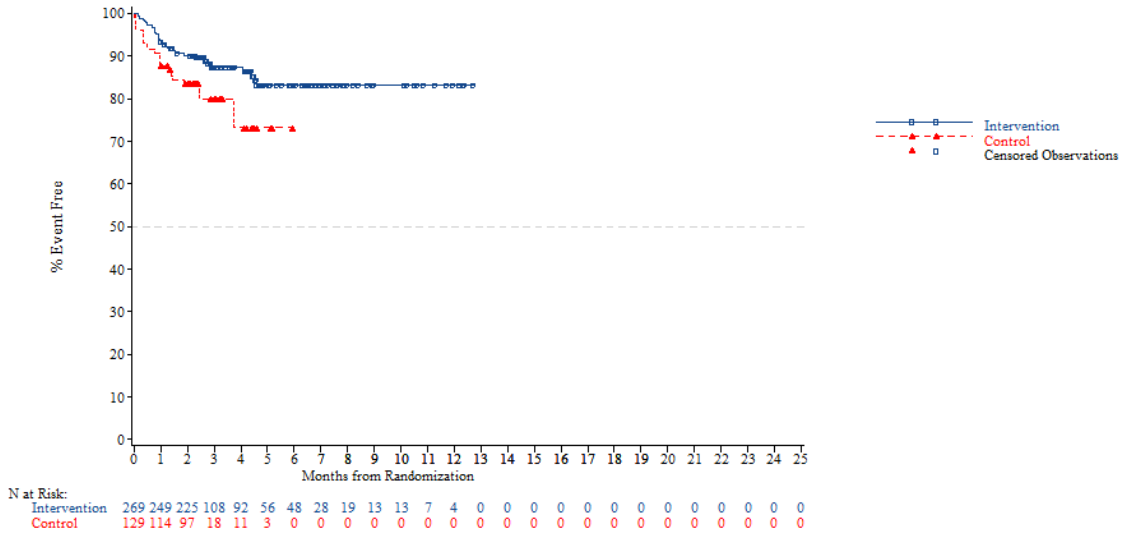
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Region: Western

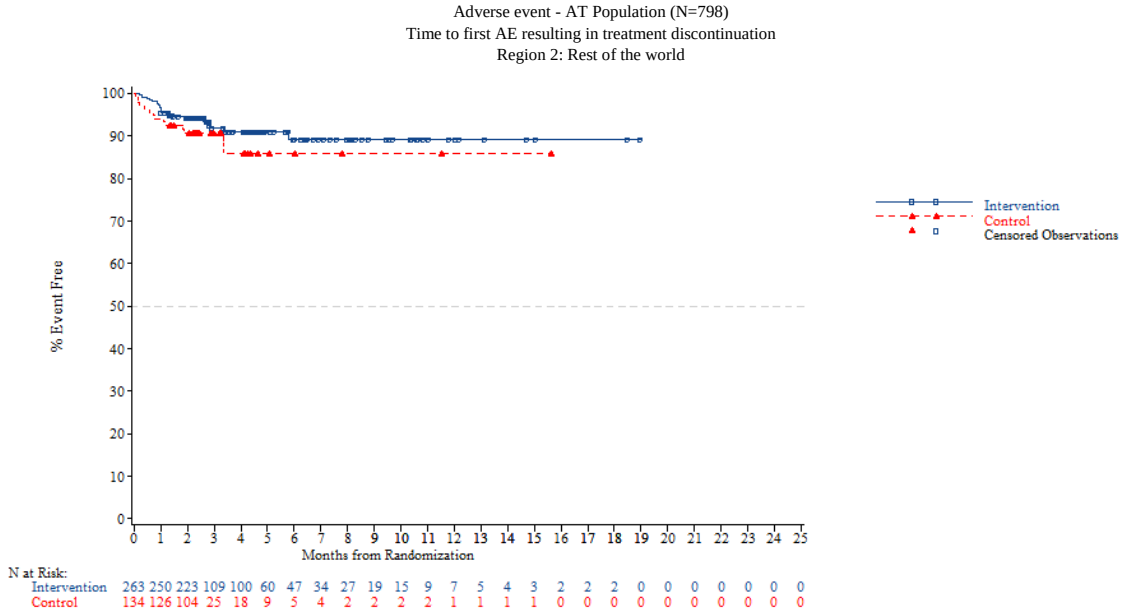



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



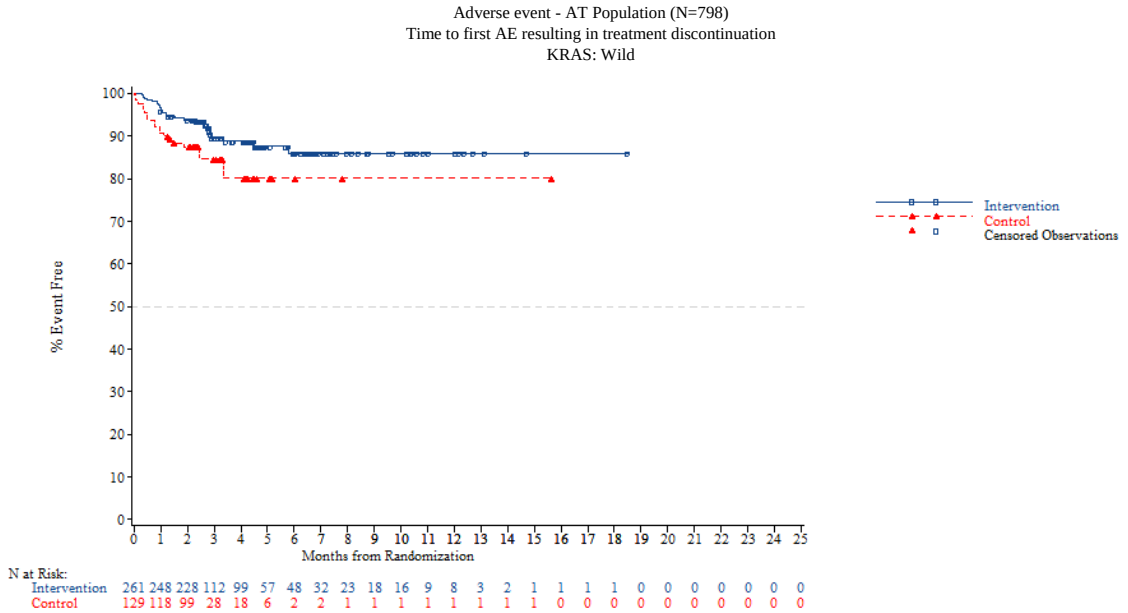
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Region 2: Europe



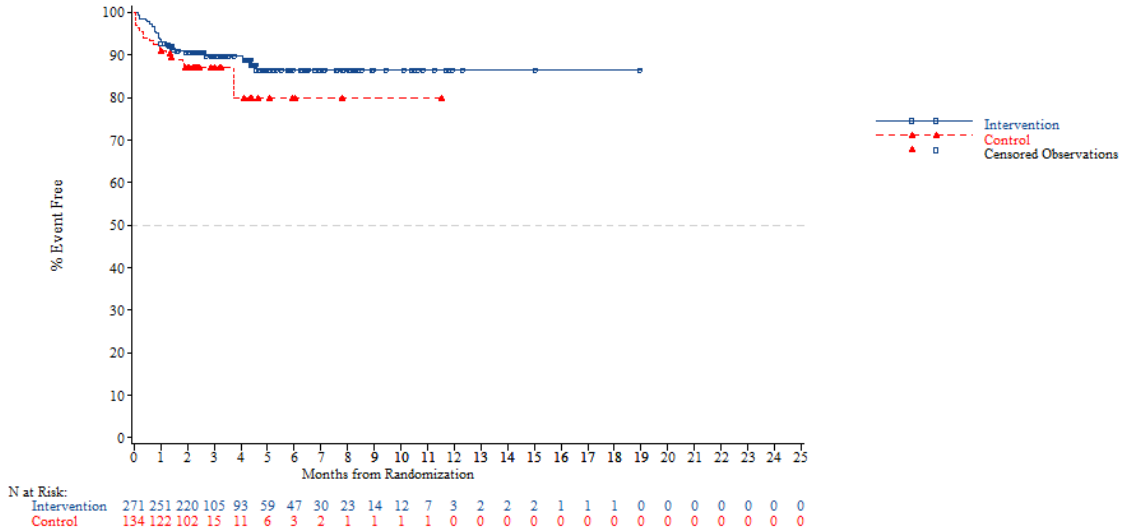



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





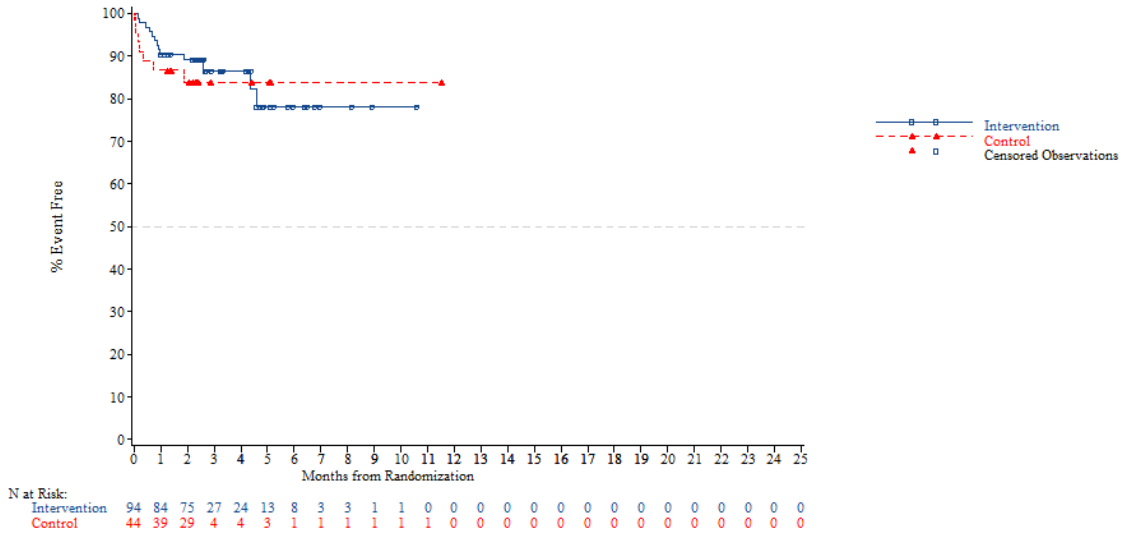
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
KRAS: Mutant

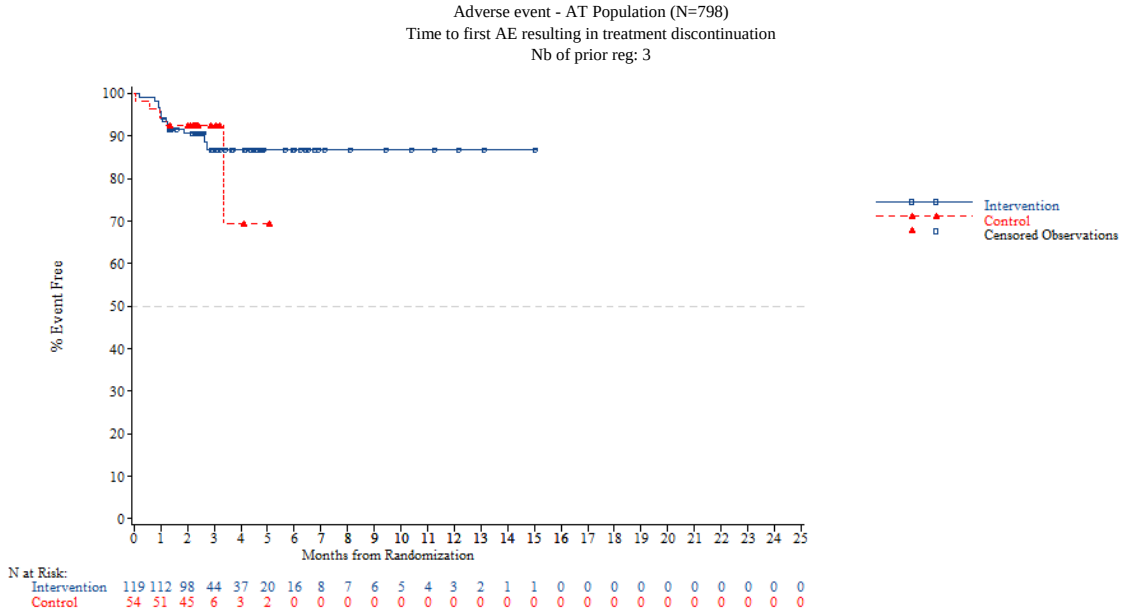



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



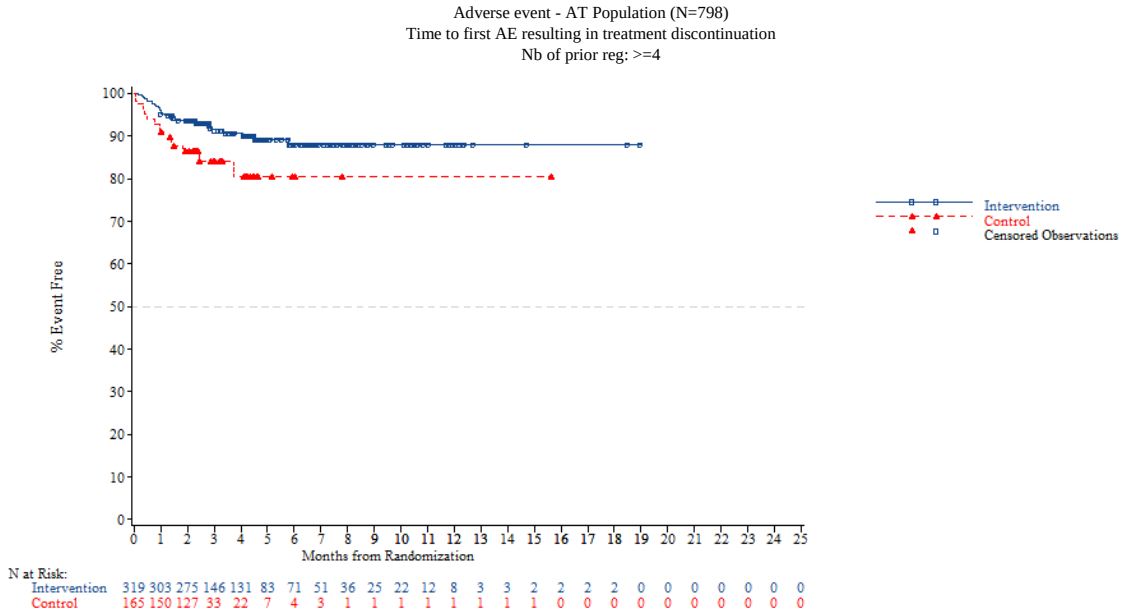
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation
Nb of prior reg: 2





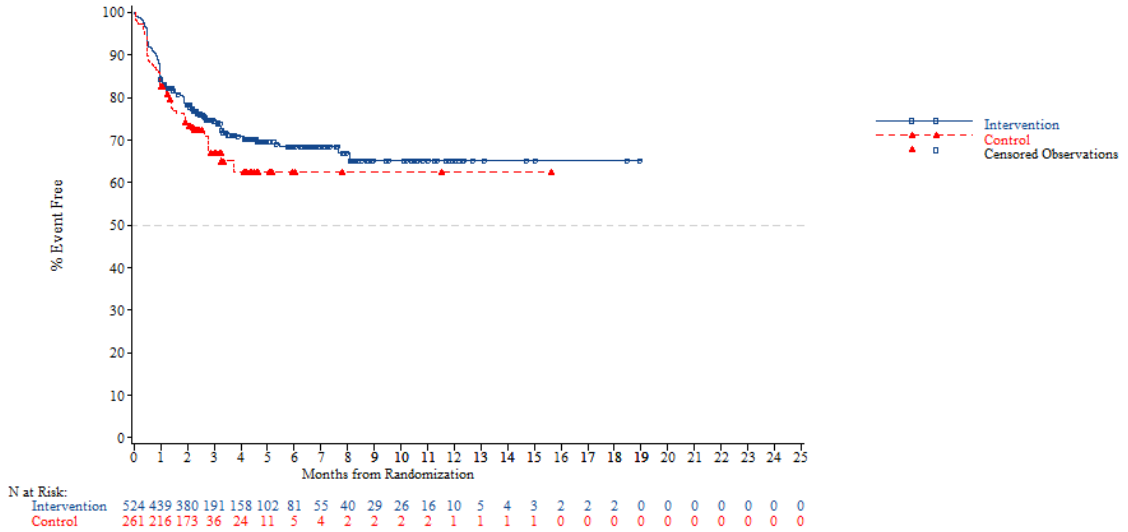

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*






*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

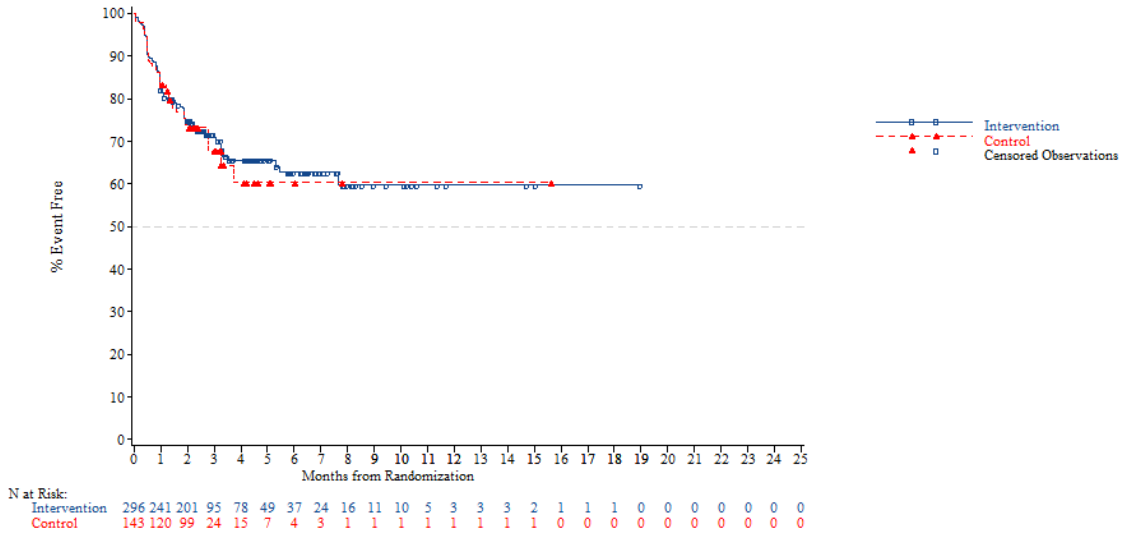
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
Overall



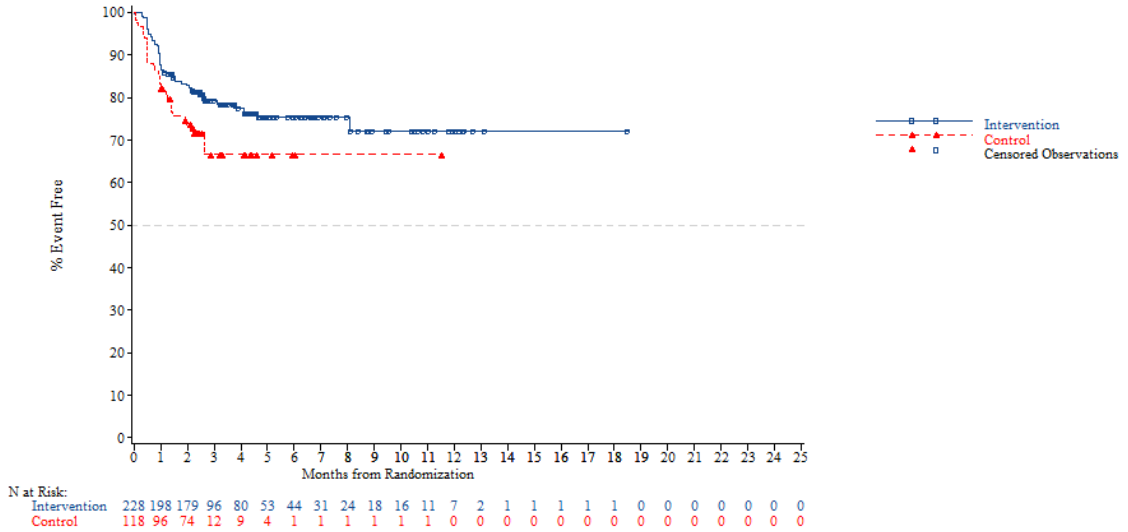

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: <65 years



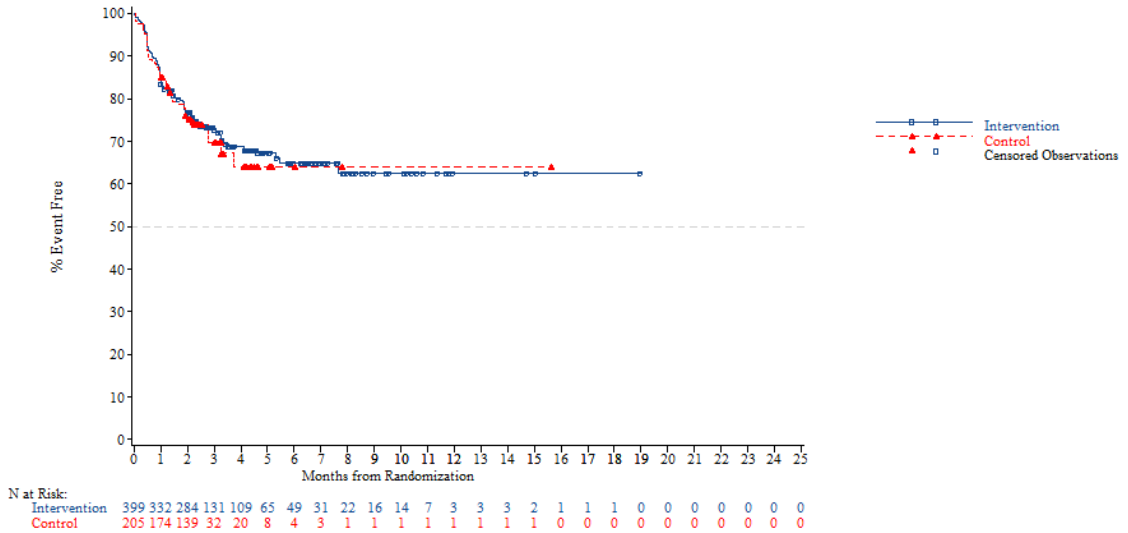
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: >=65 years



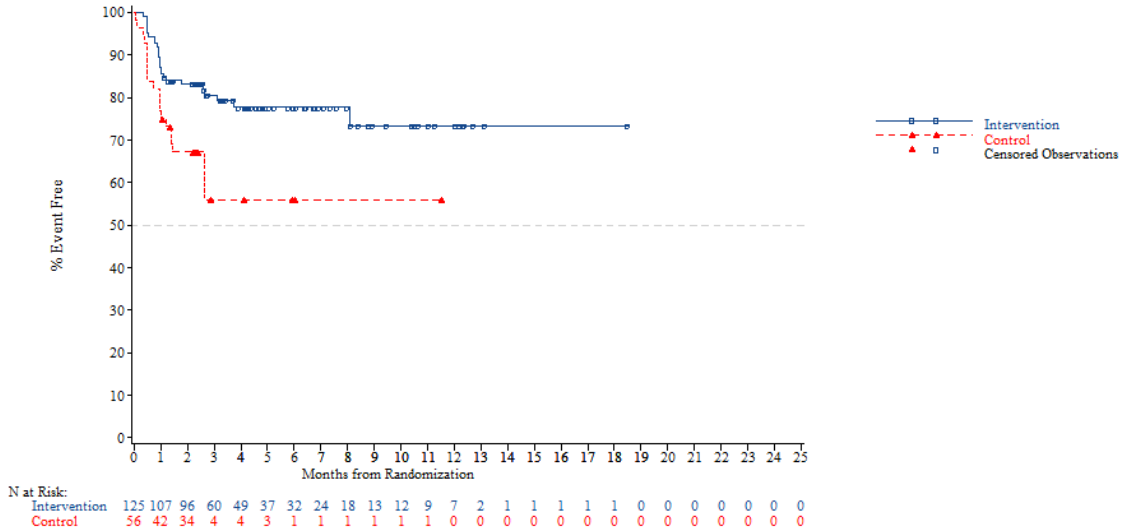

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: <70 years



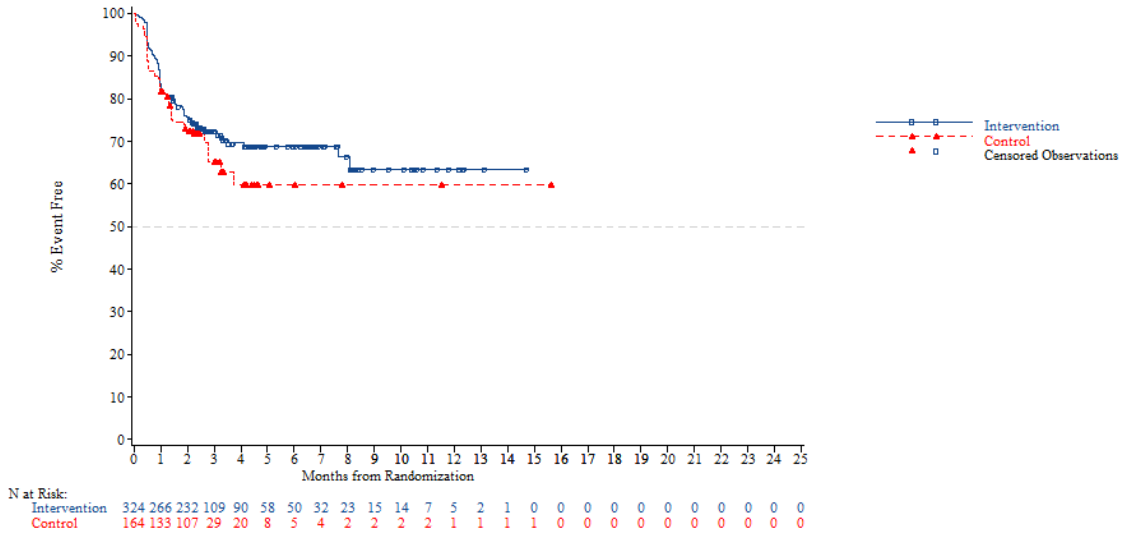
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: >=70 years



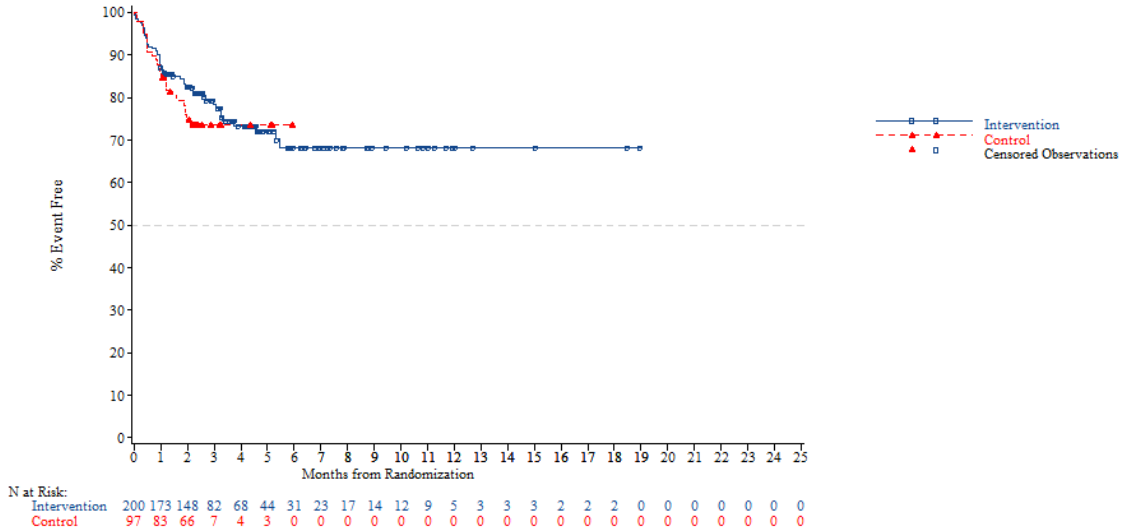

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
Gender: Male



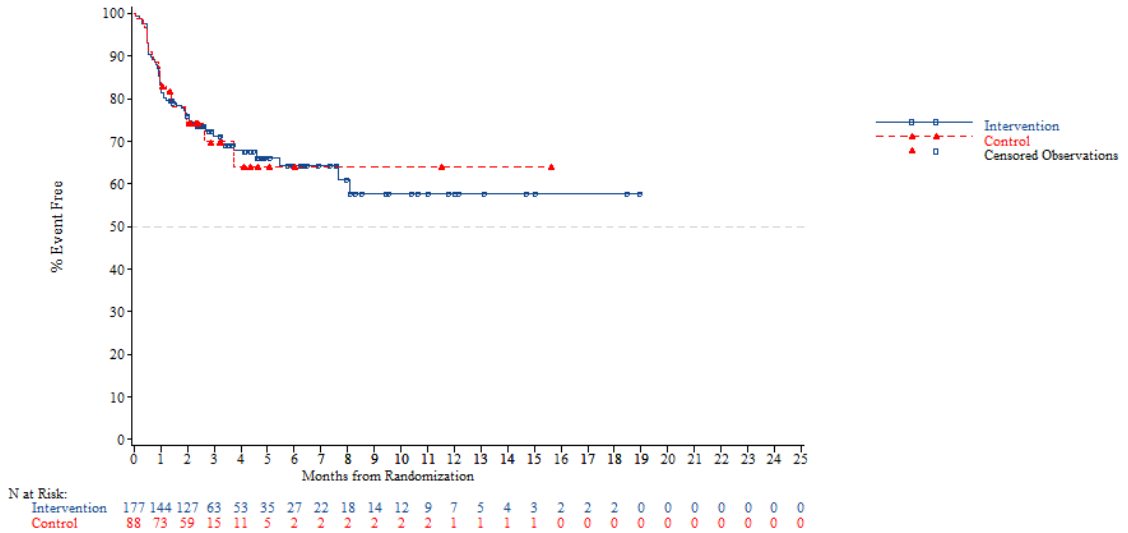
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
Gender: Female



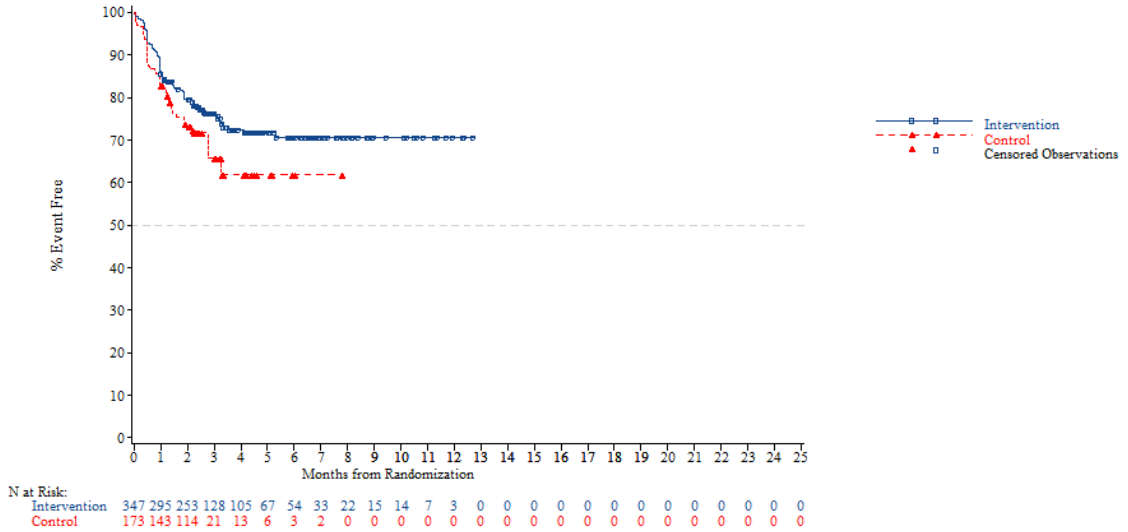

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
Region: Asia



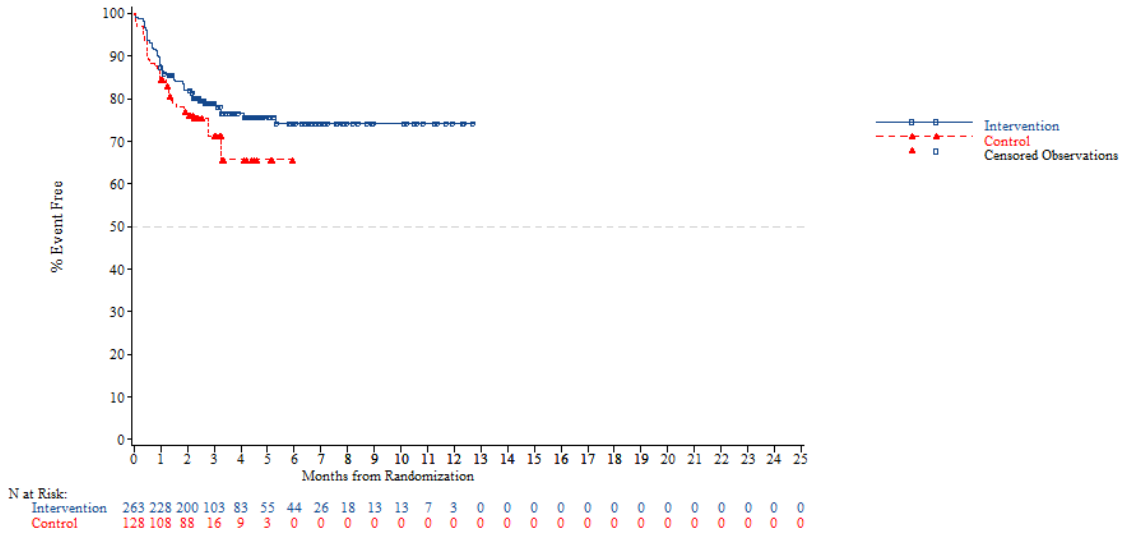
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
Region: Western



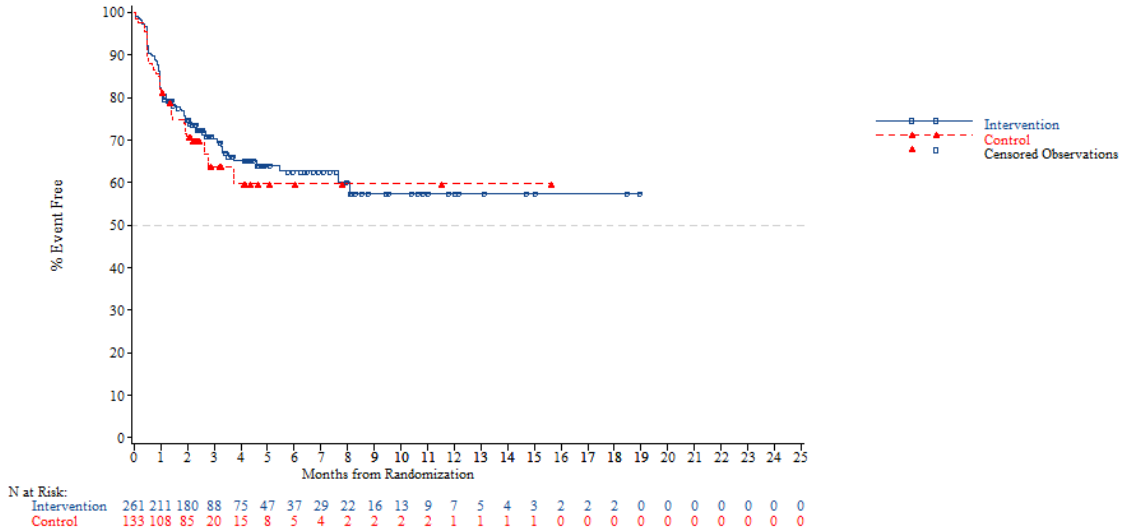

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
Region 2: Europe



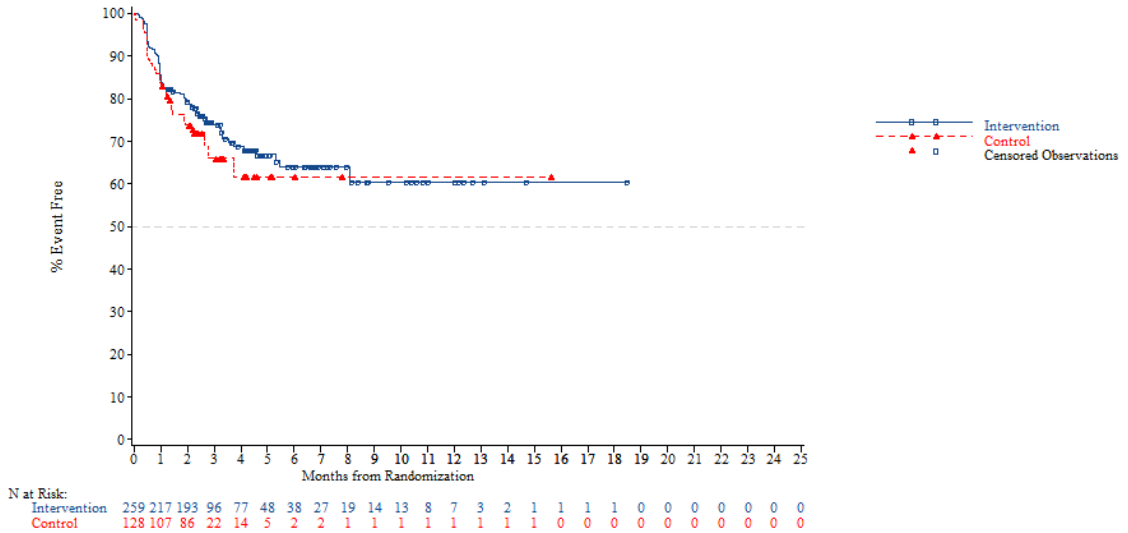
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
Region 2: Rest of the world



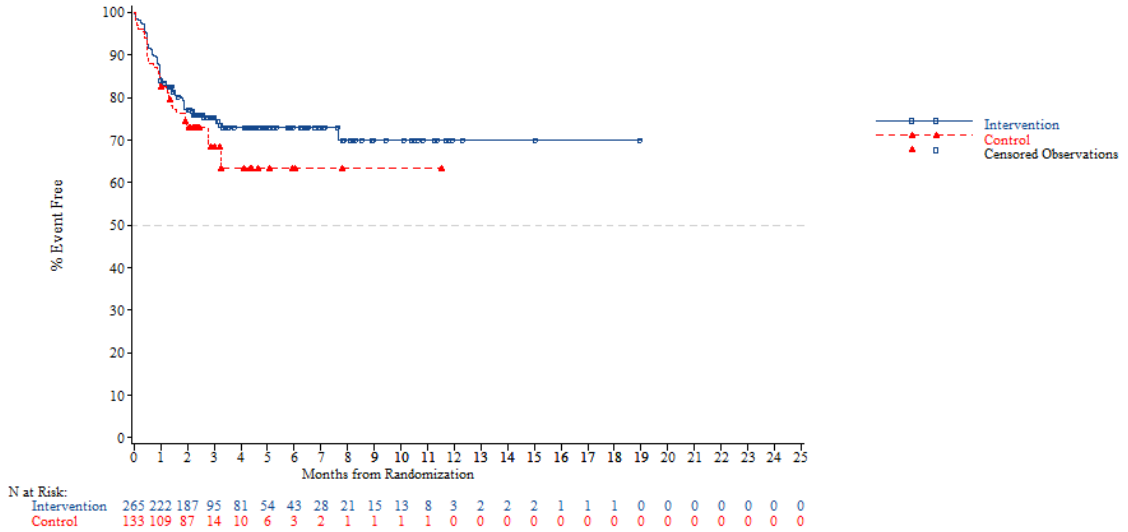

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
KRAS: Wild



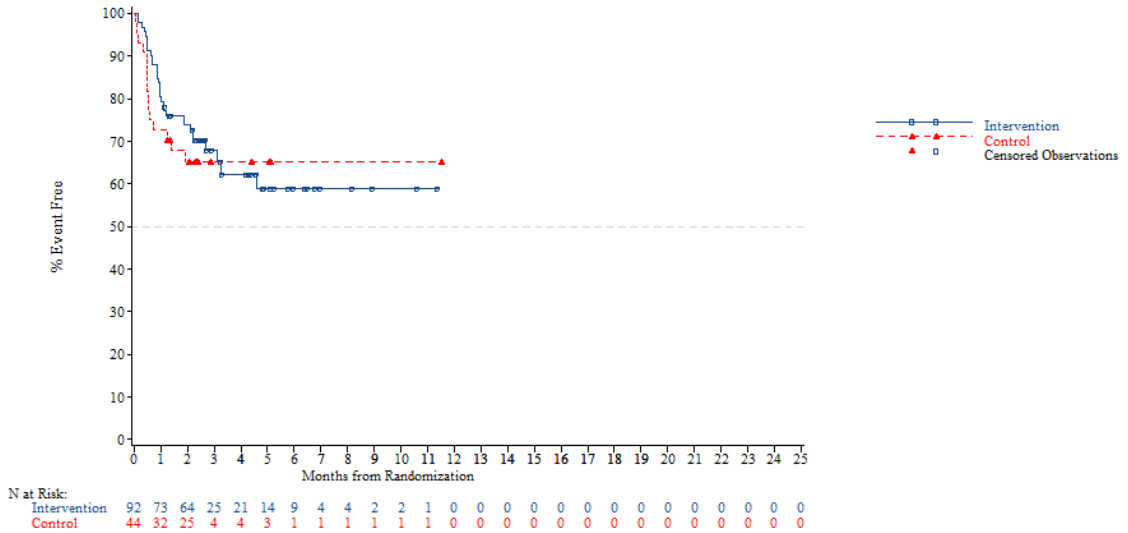
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
KRAS: Mutant

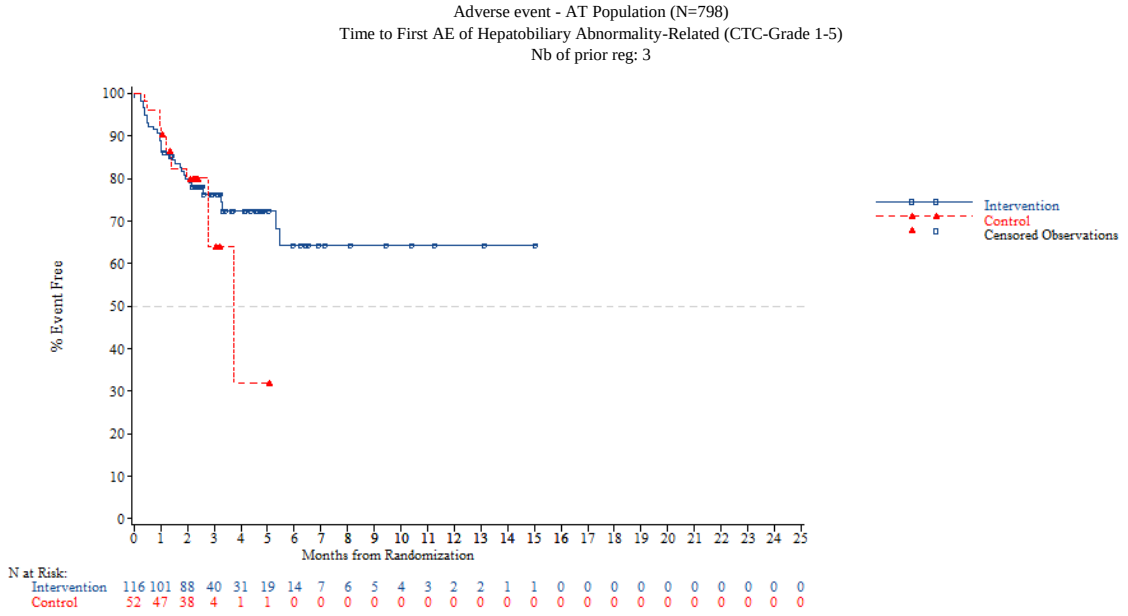



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



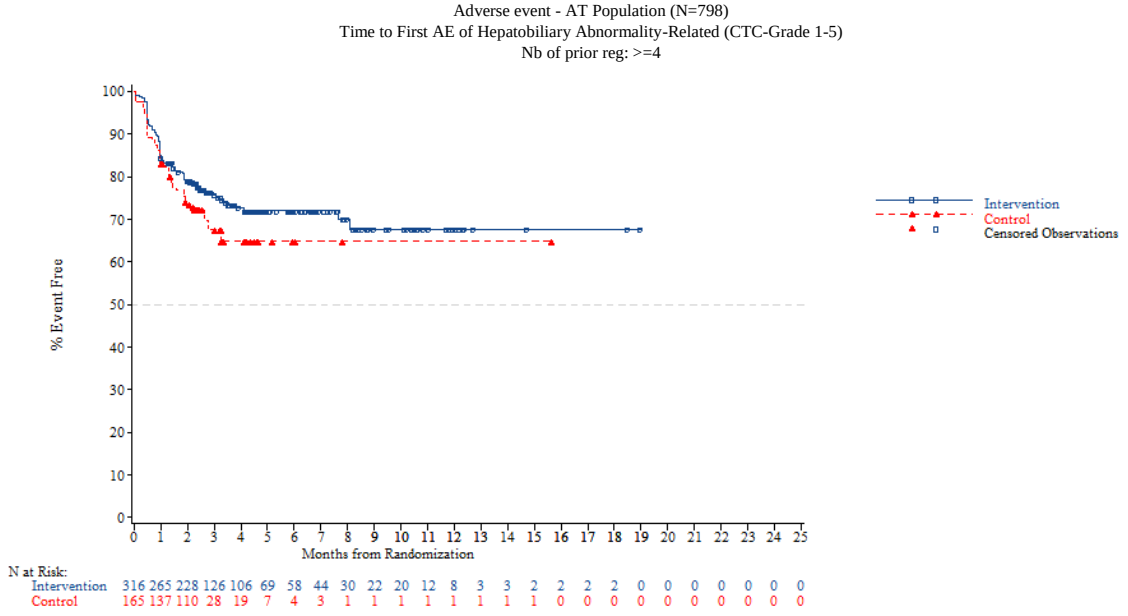
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
Nb of prior reg: 2





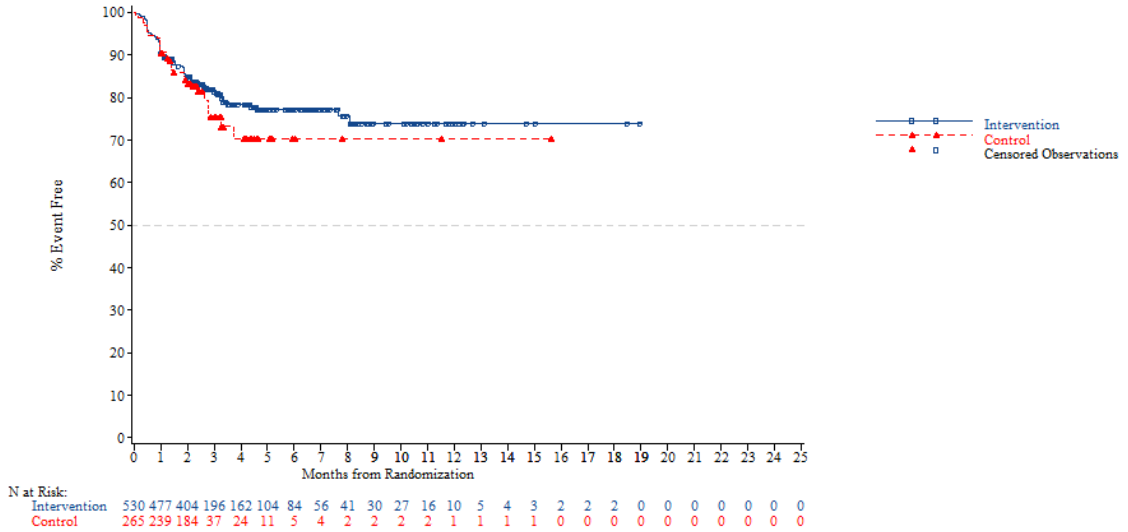

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*






*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

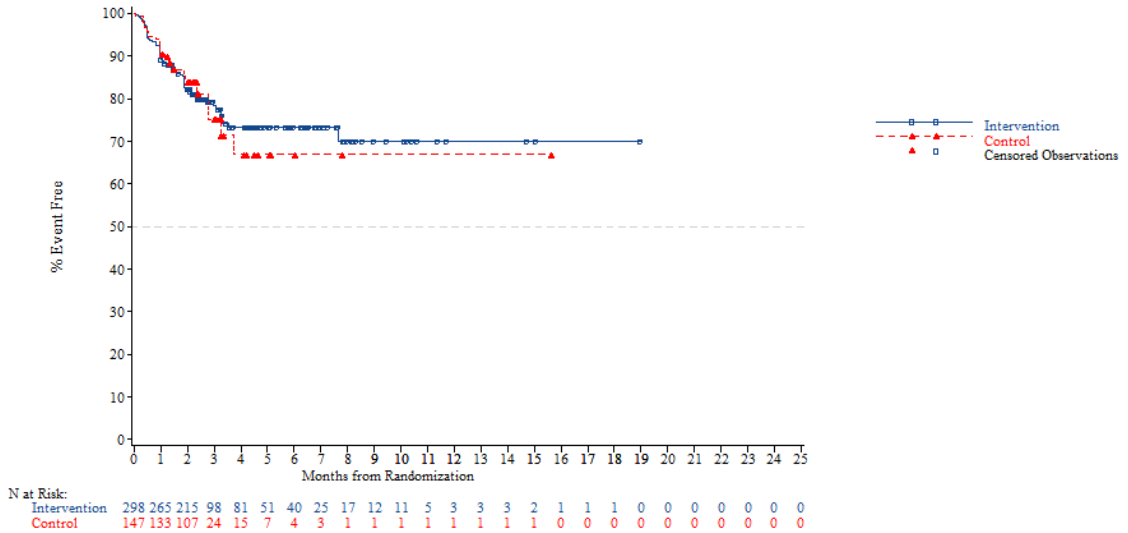
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
Overall

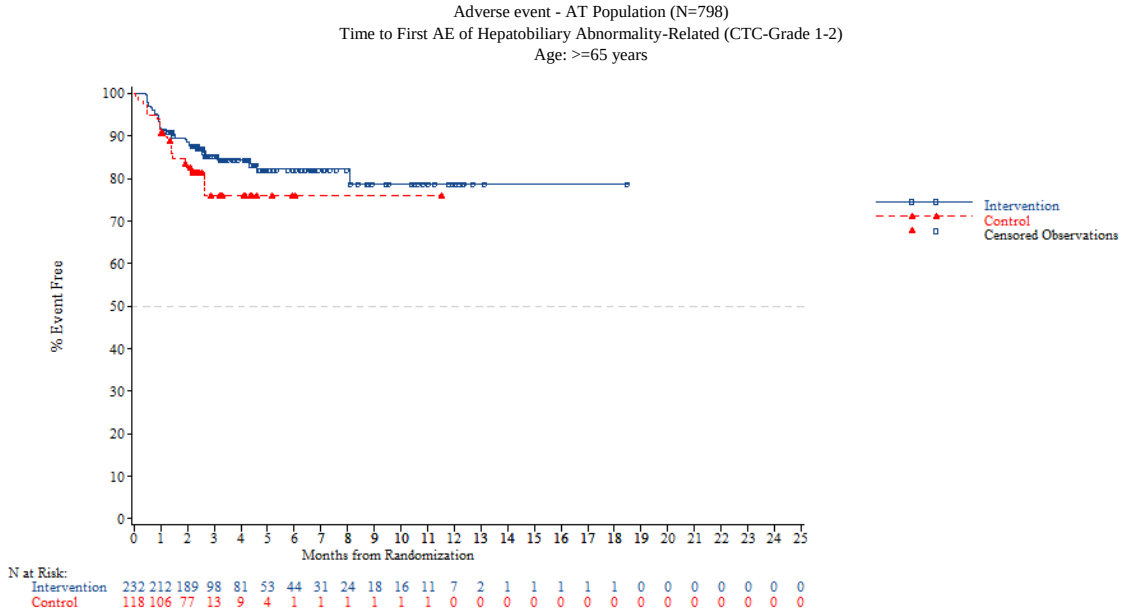



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



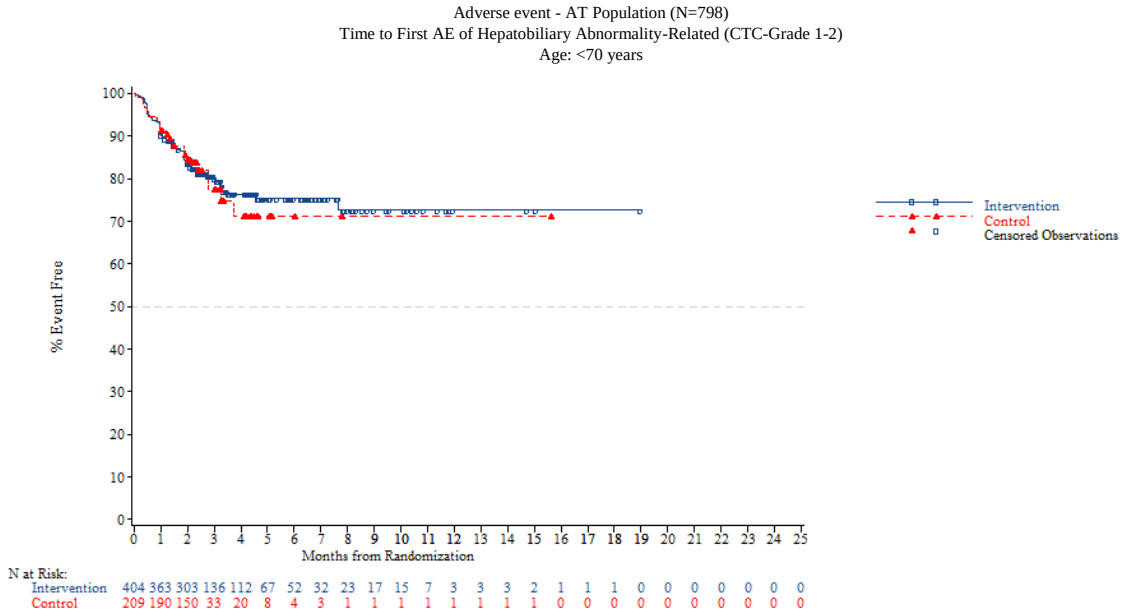
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: <65 years

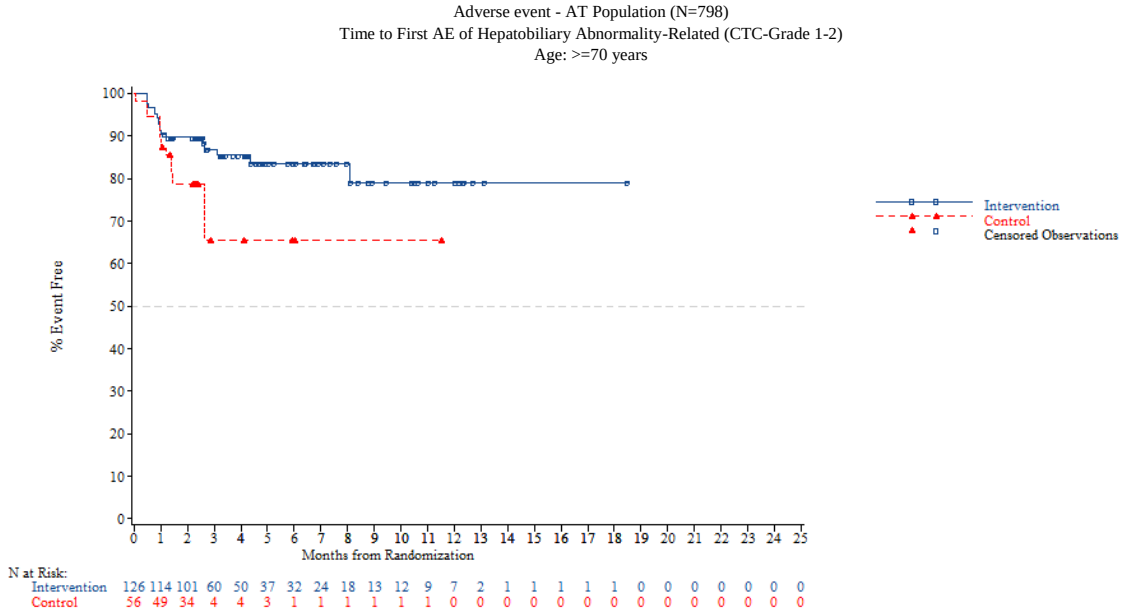





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

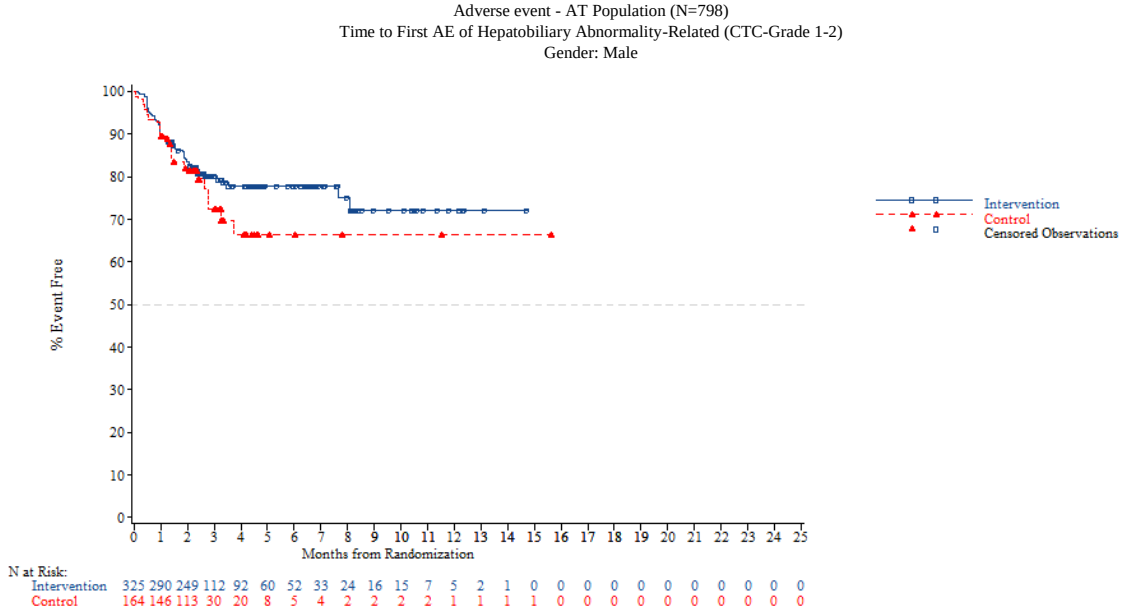


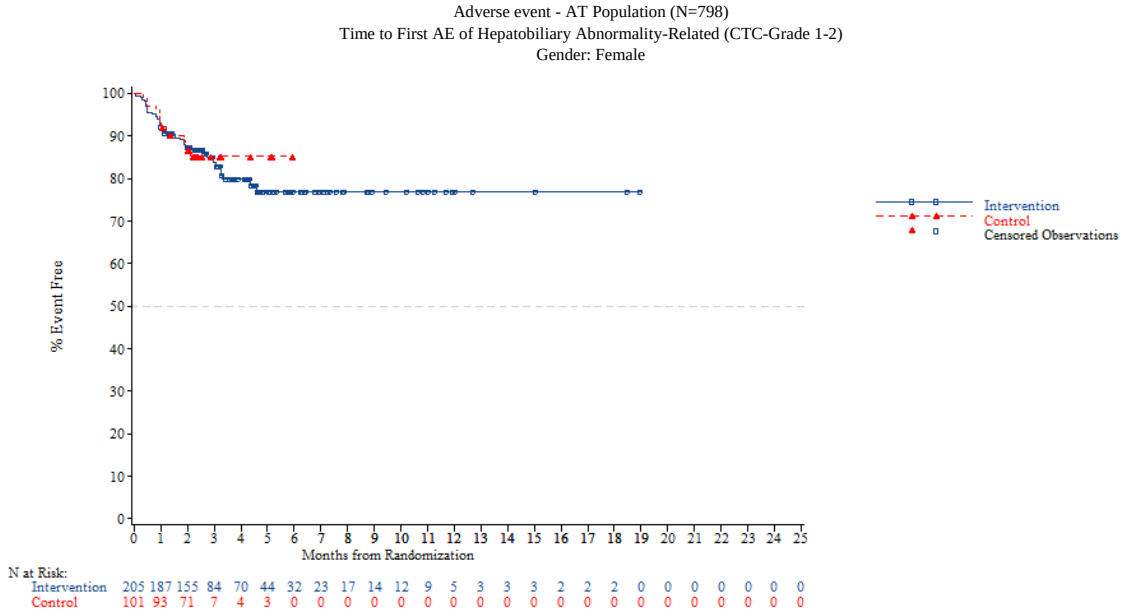





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

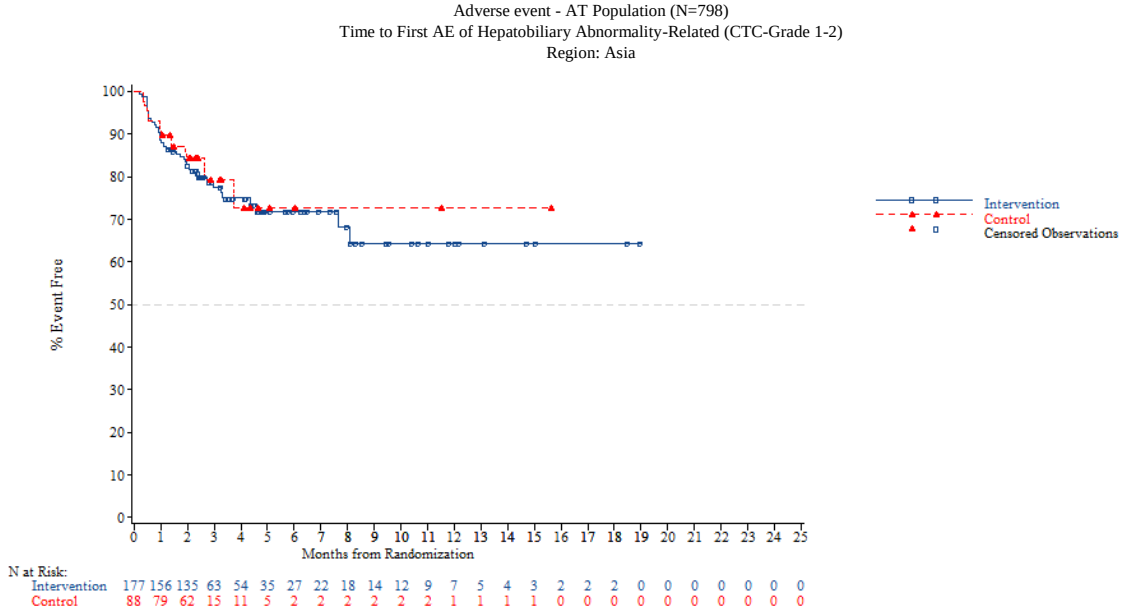




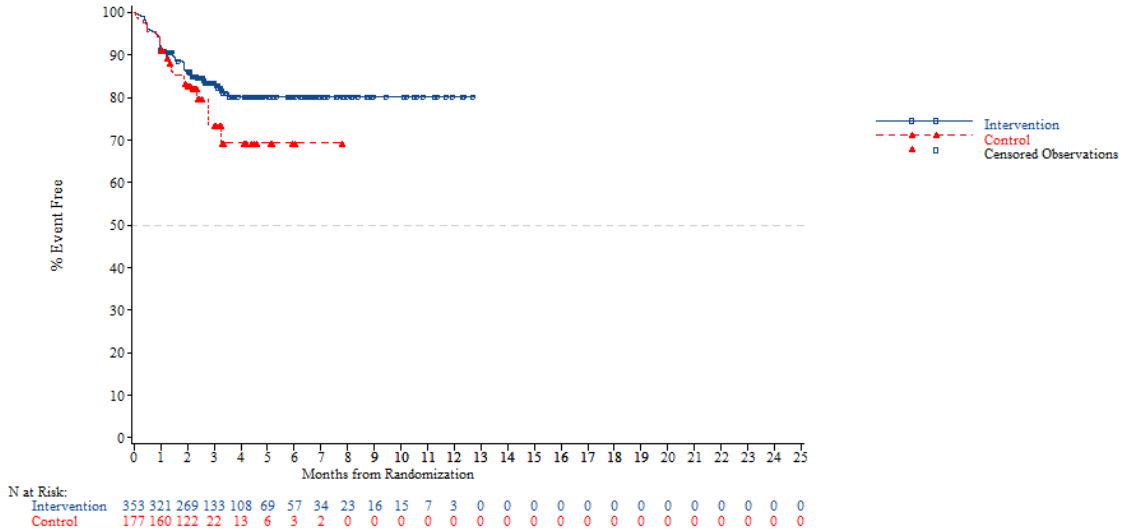



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





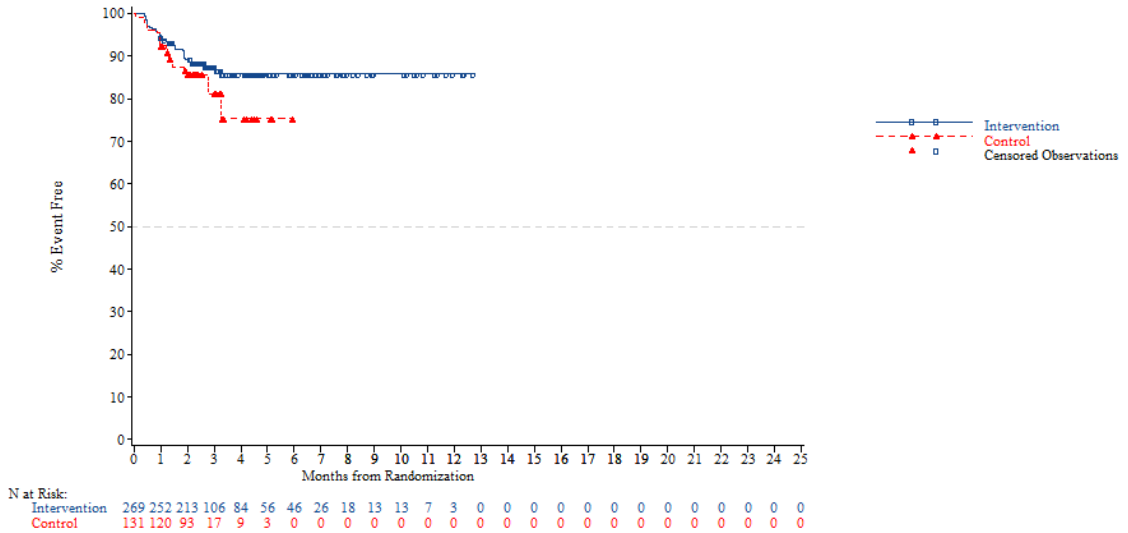
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
Region: Western



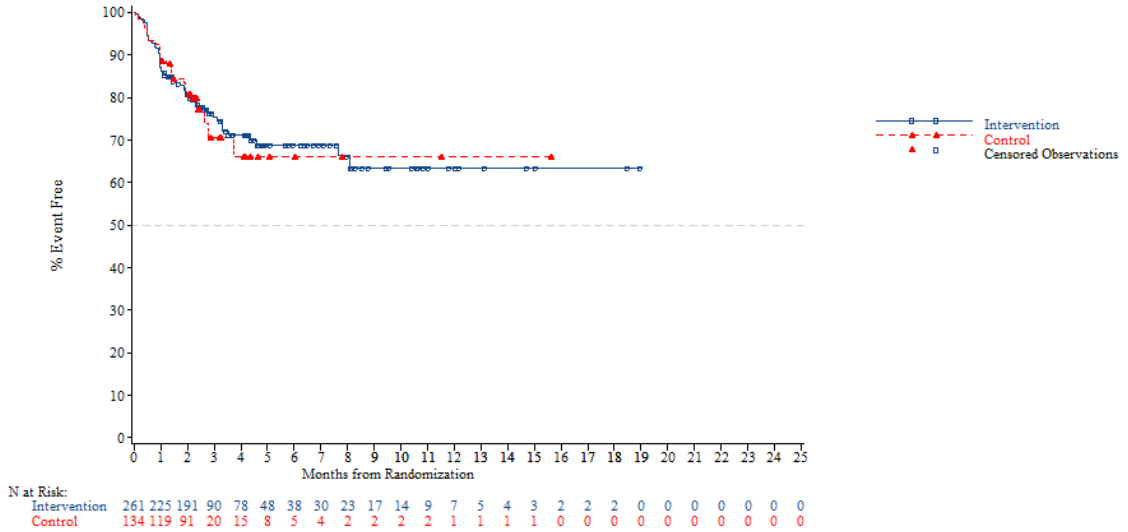

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
Region 2: Europe



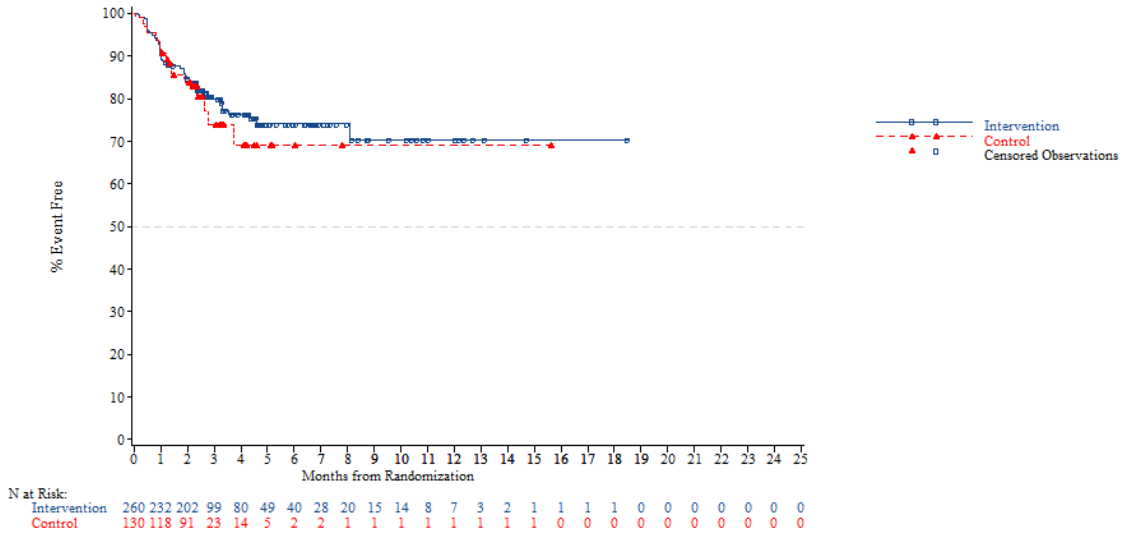
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
Region 2: Rest of the world



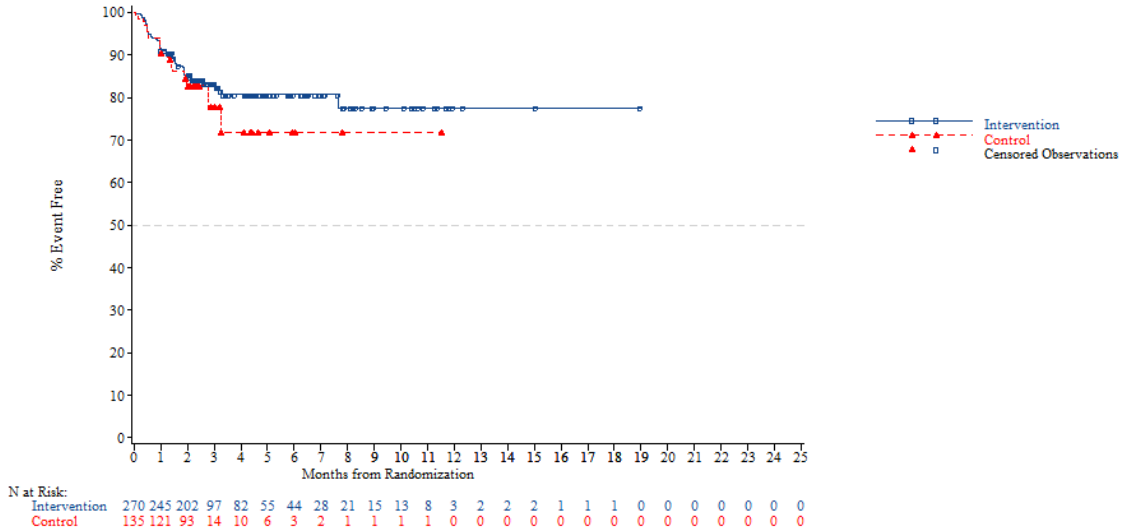

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
KRAS: Wild



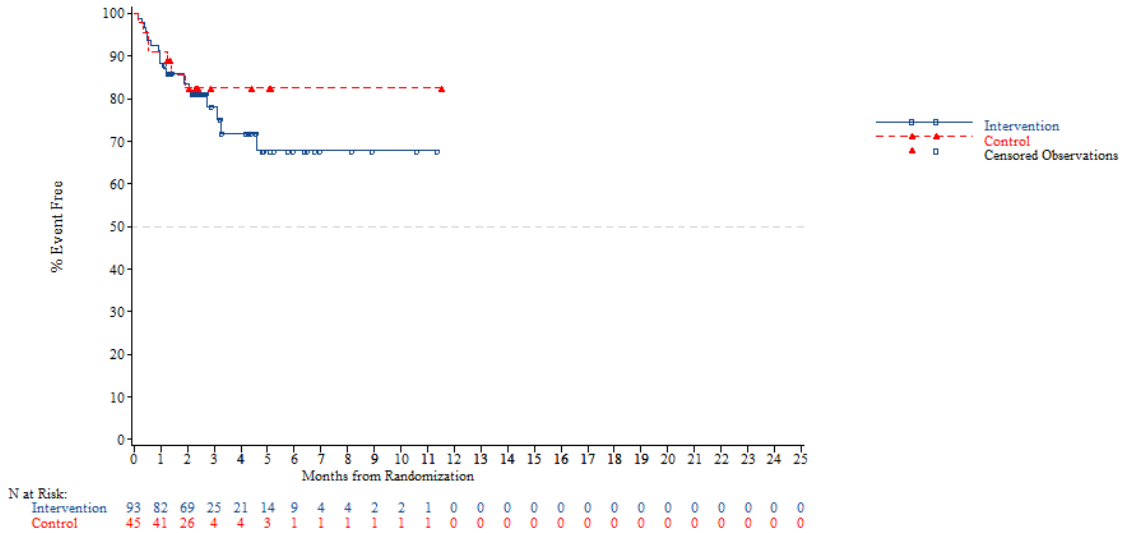
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
KRAS: Mutant

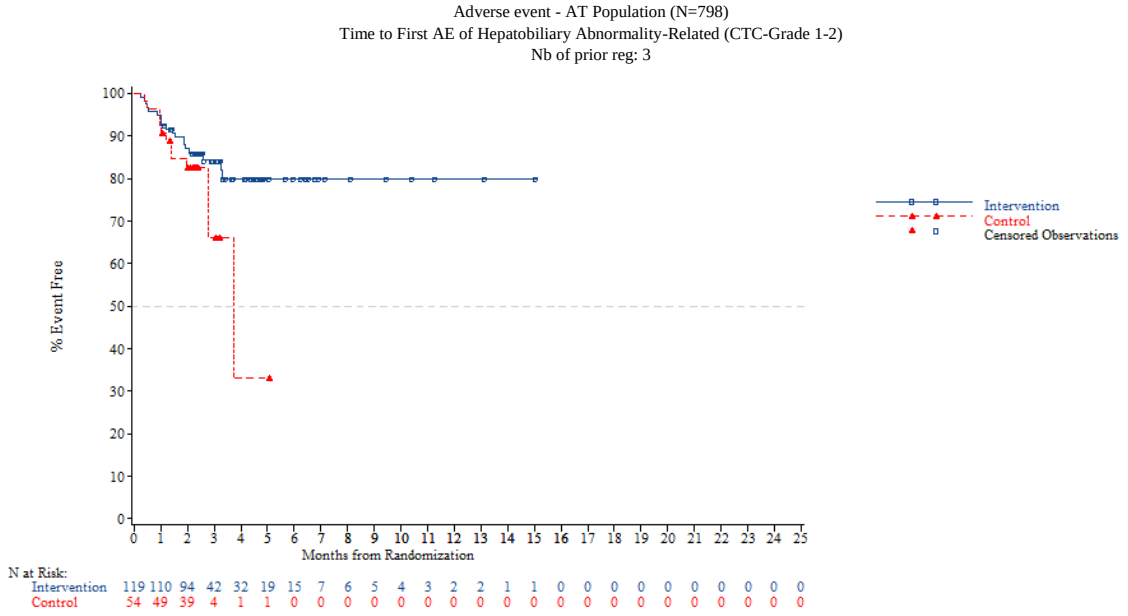



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



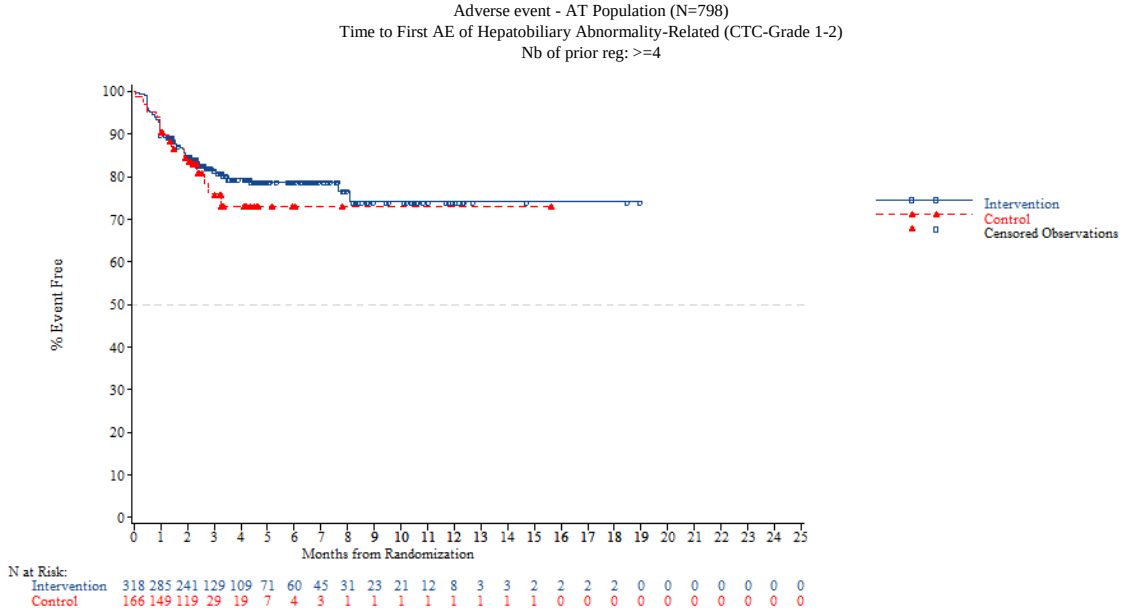
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
Nb of prior reg: 2



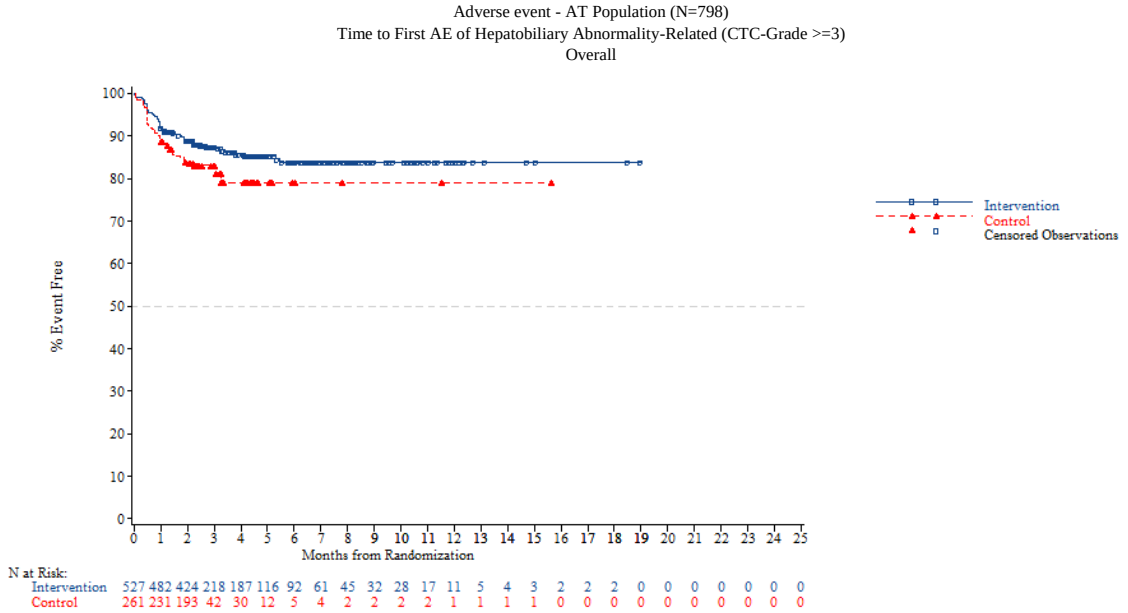



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



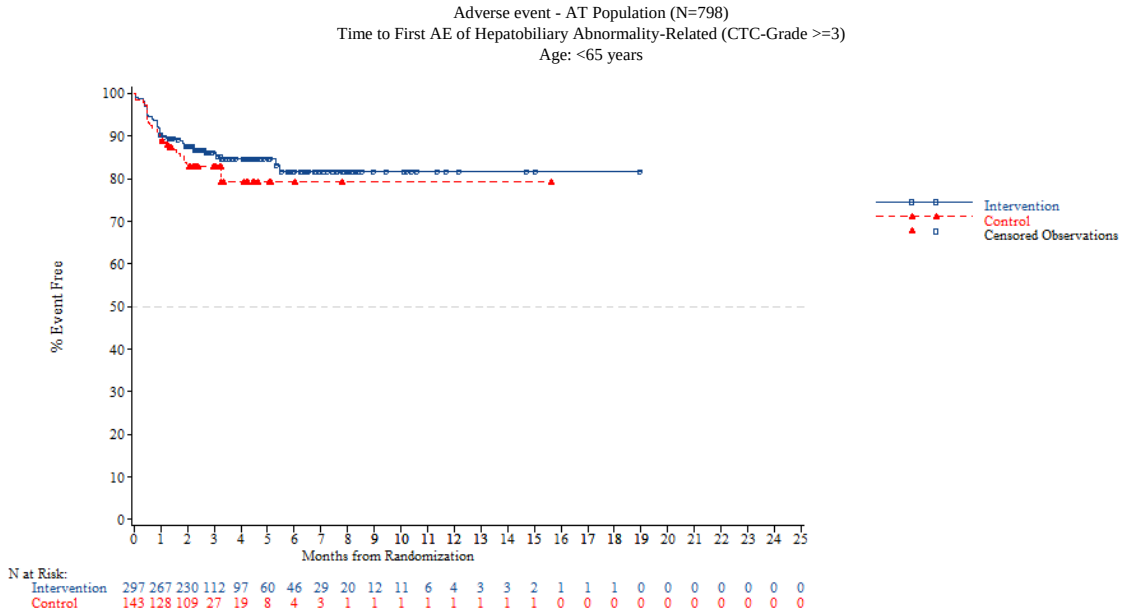


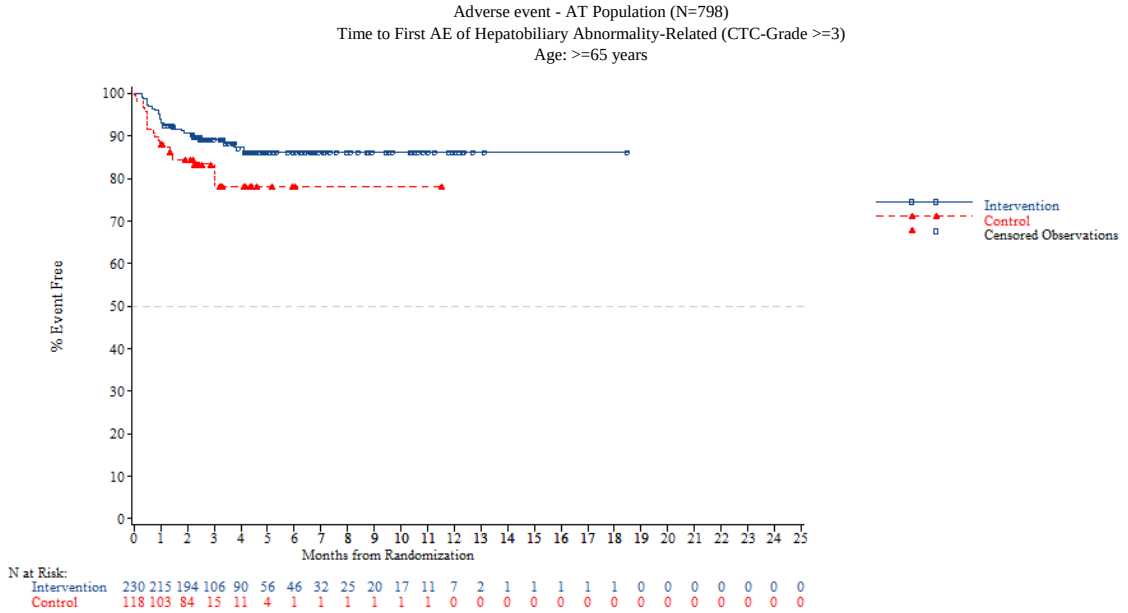

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

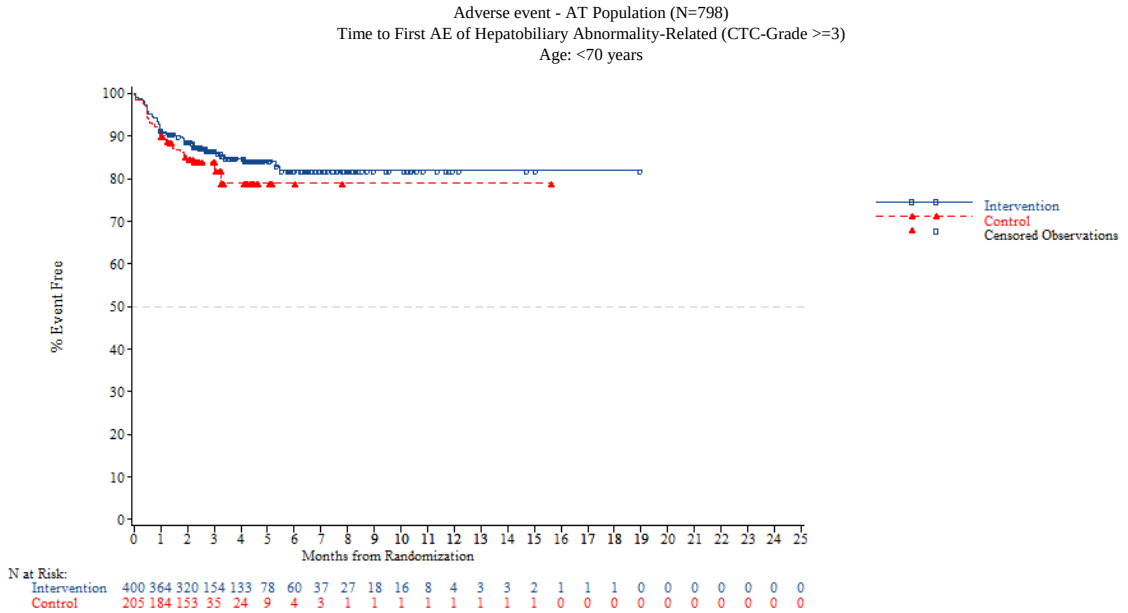


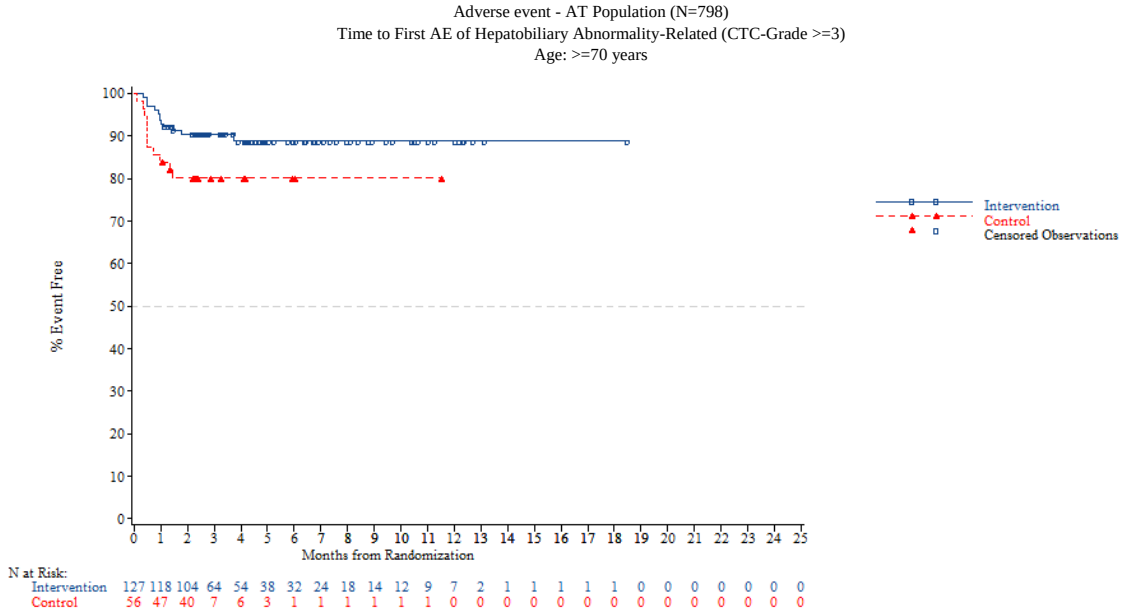





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

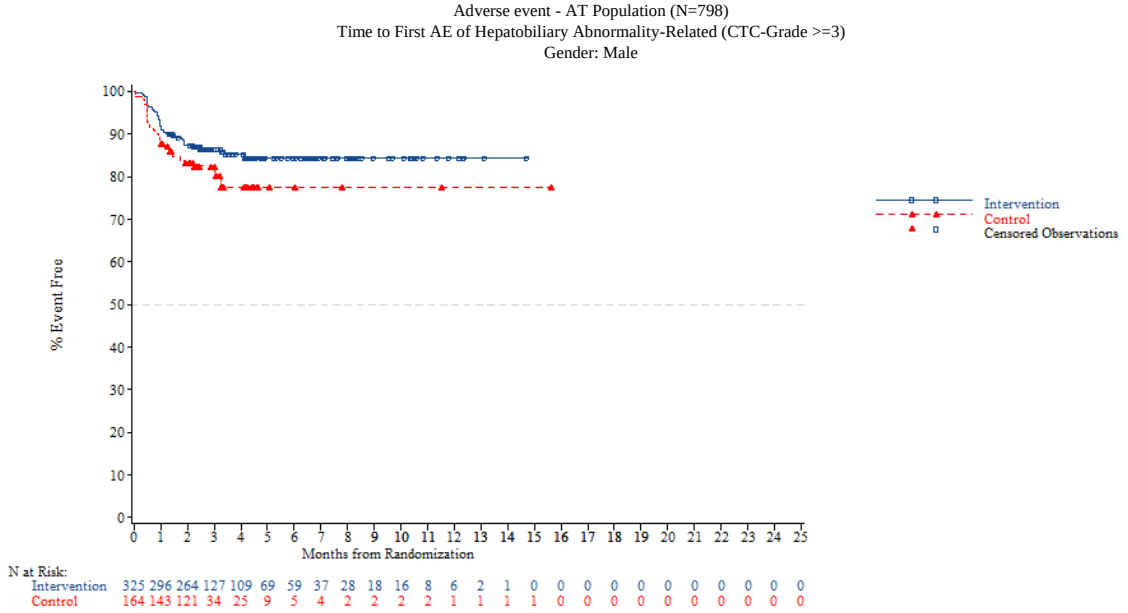


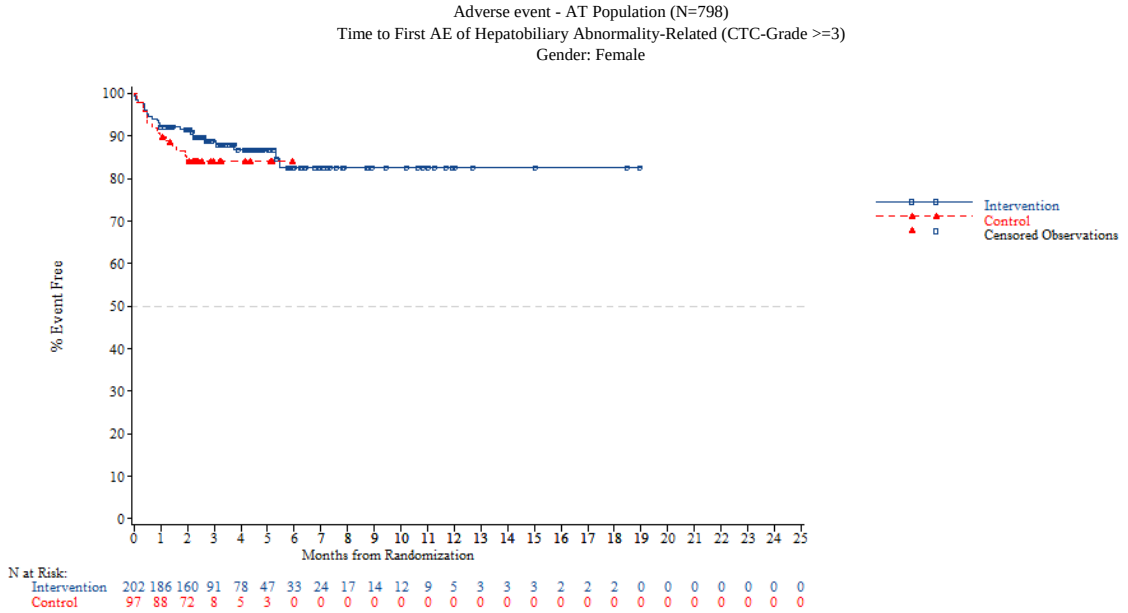





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

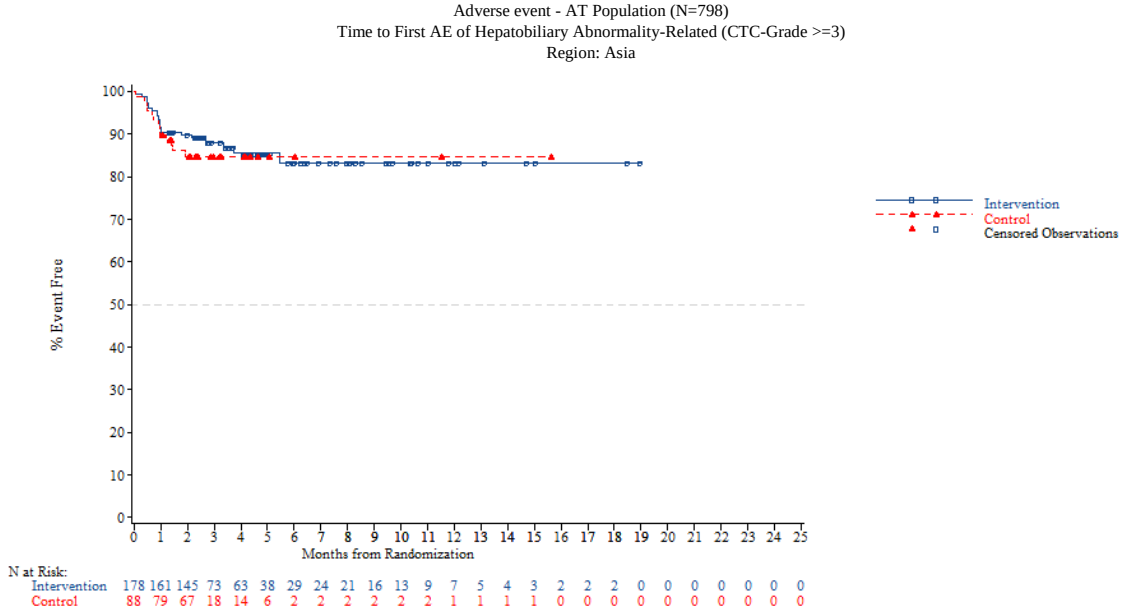




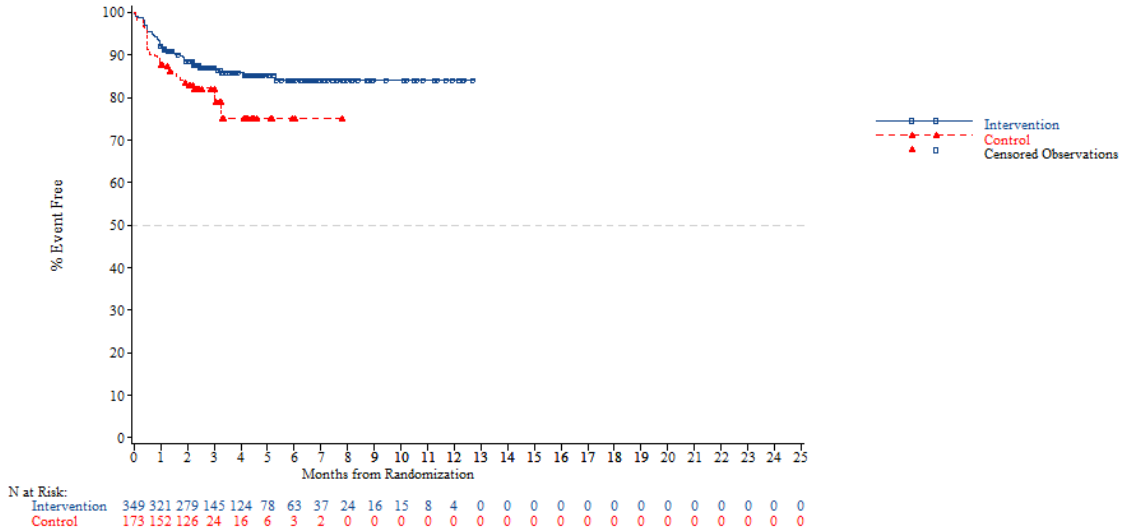



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





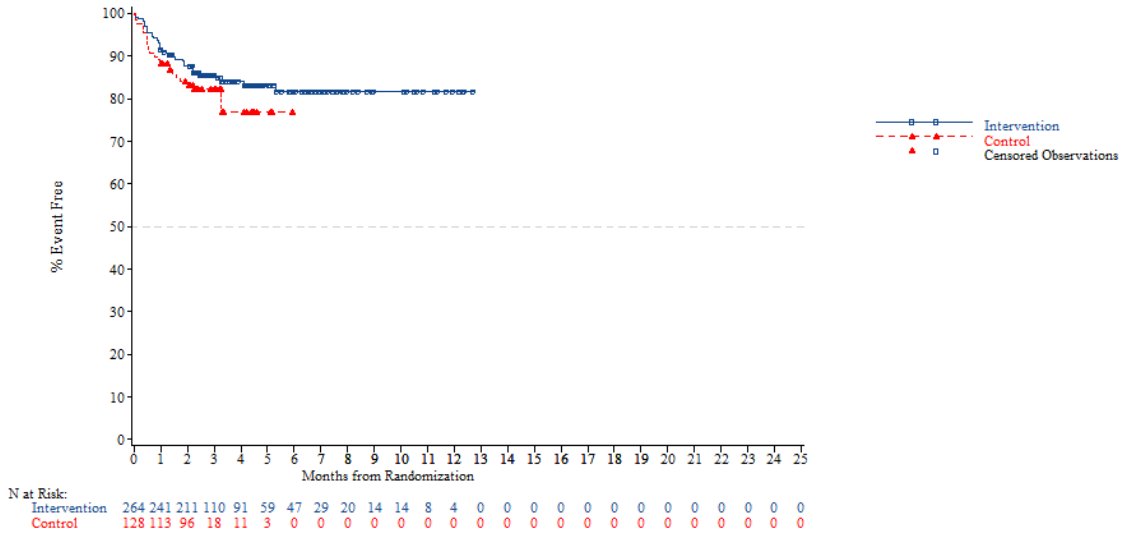
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade >=3)
Region: Western



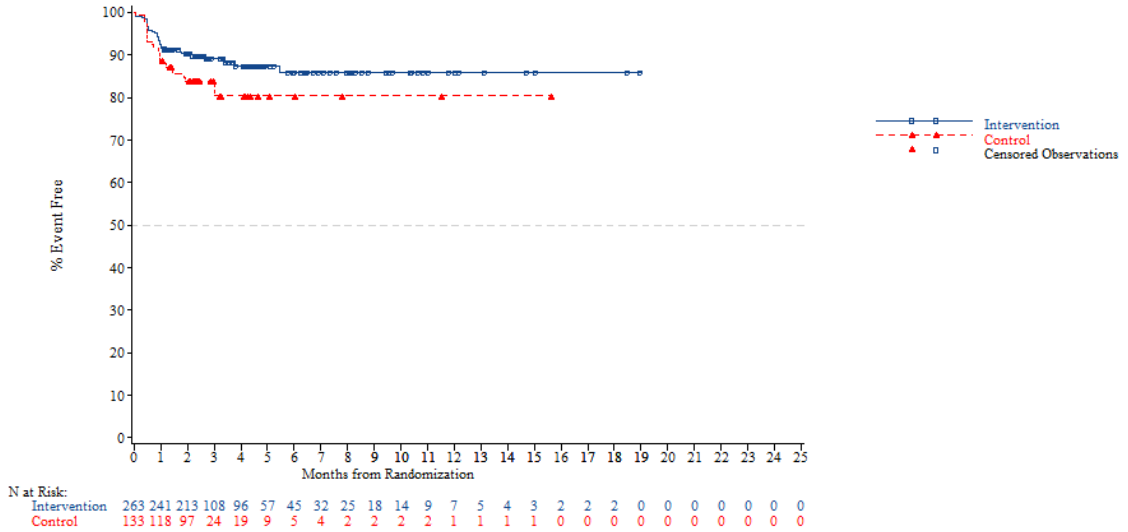

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade >=3)
Region 2: Europe



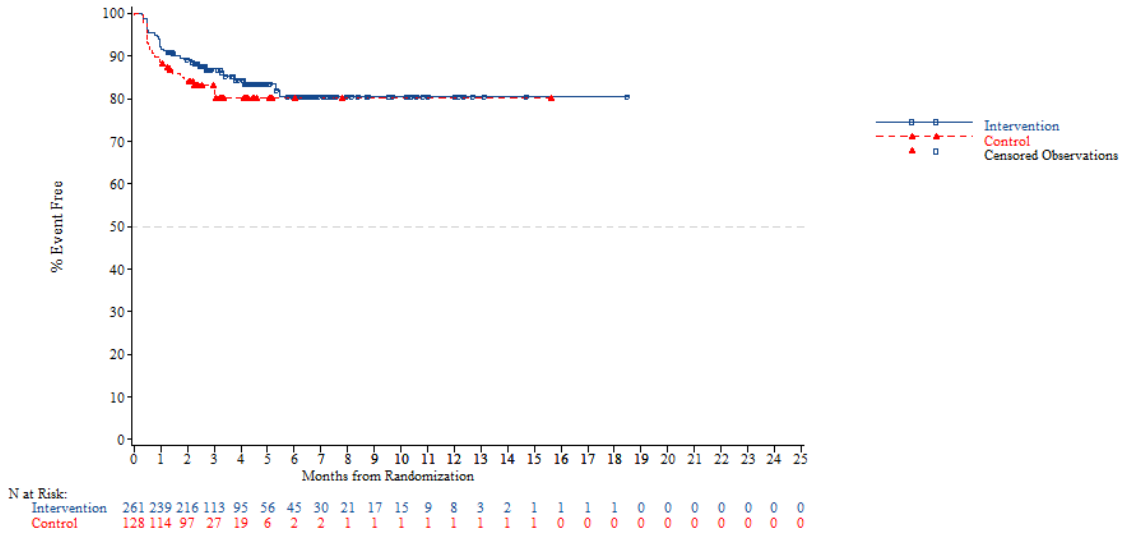
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade >=3)
Region 2: Rest of the world

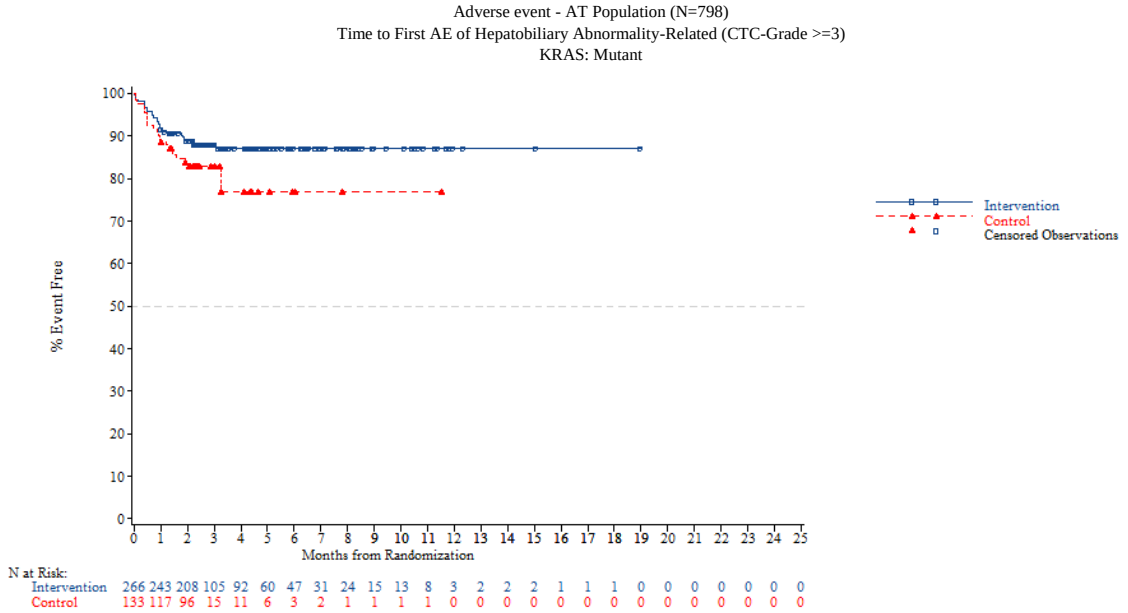



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



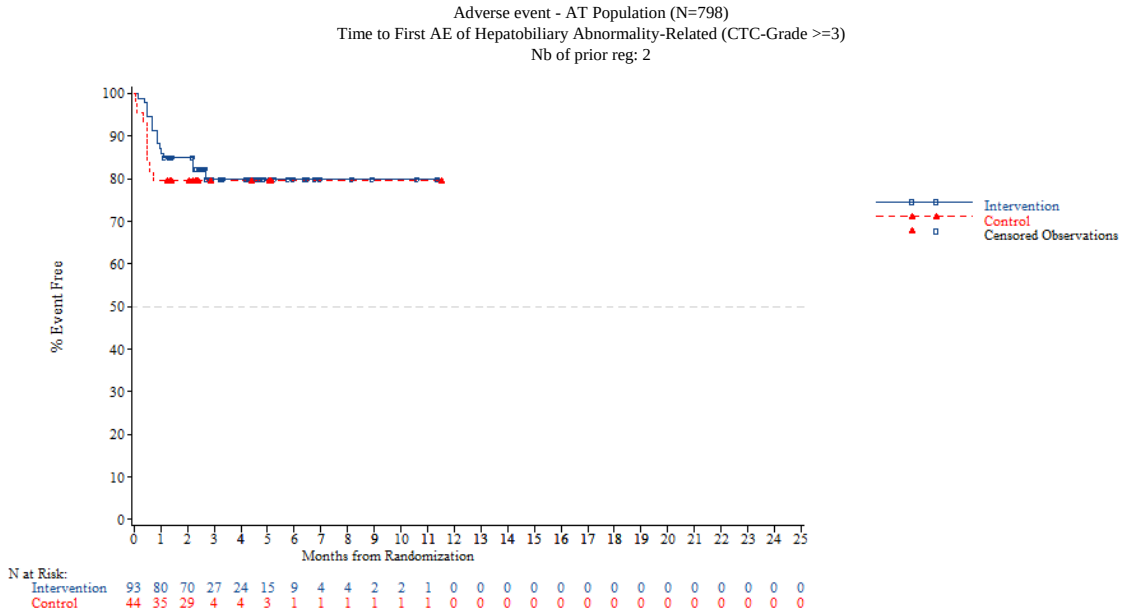
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade >=3)
KRAS: Wild

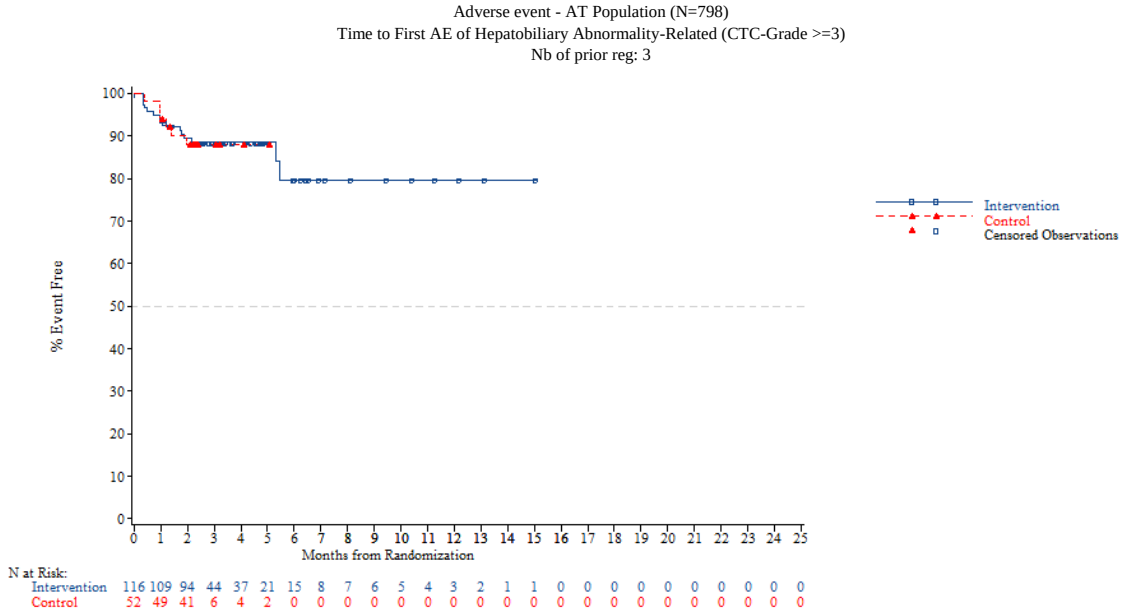





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

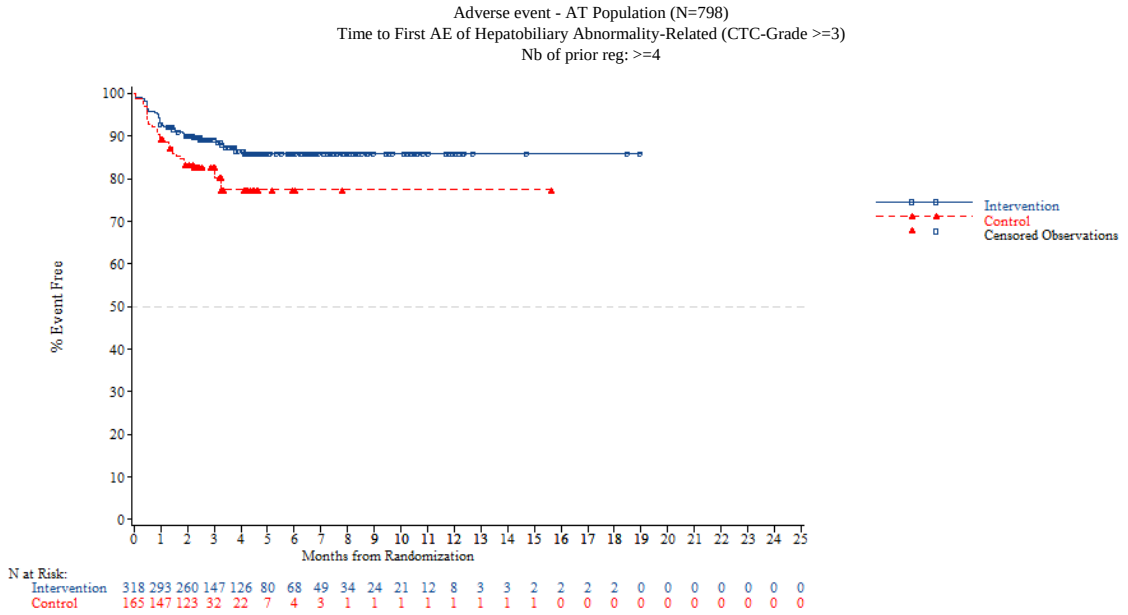




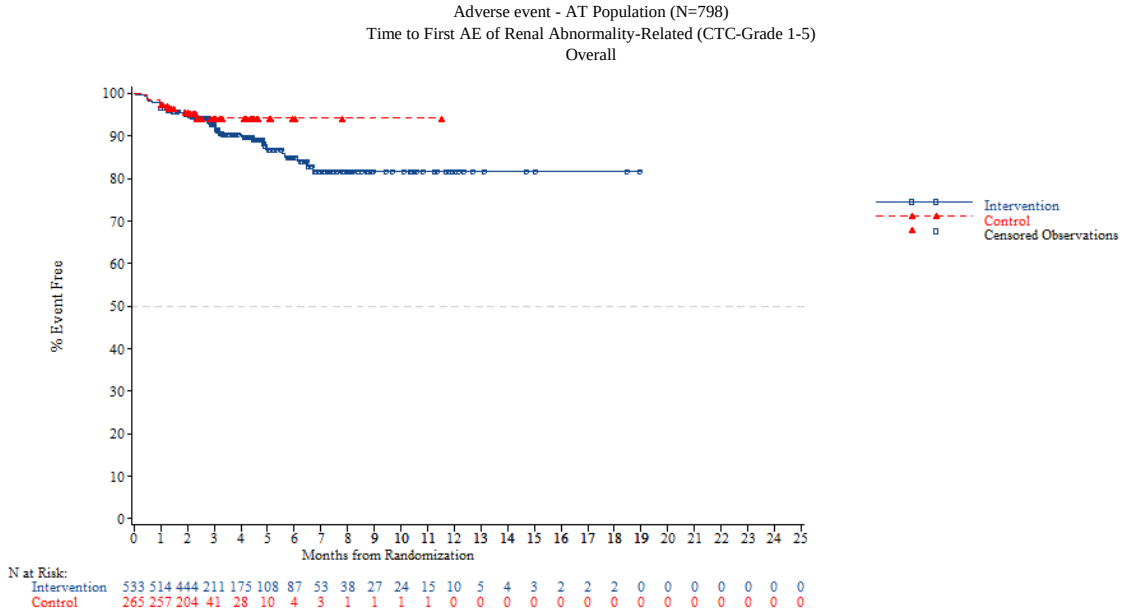



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



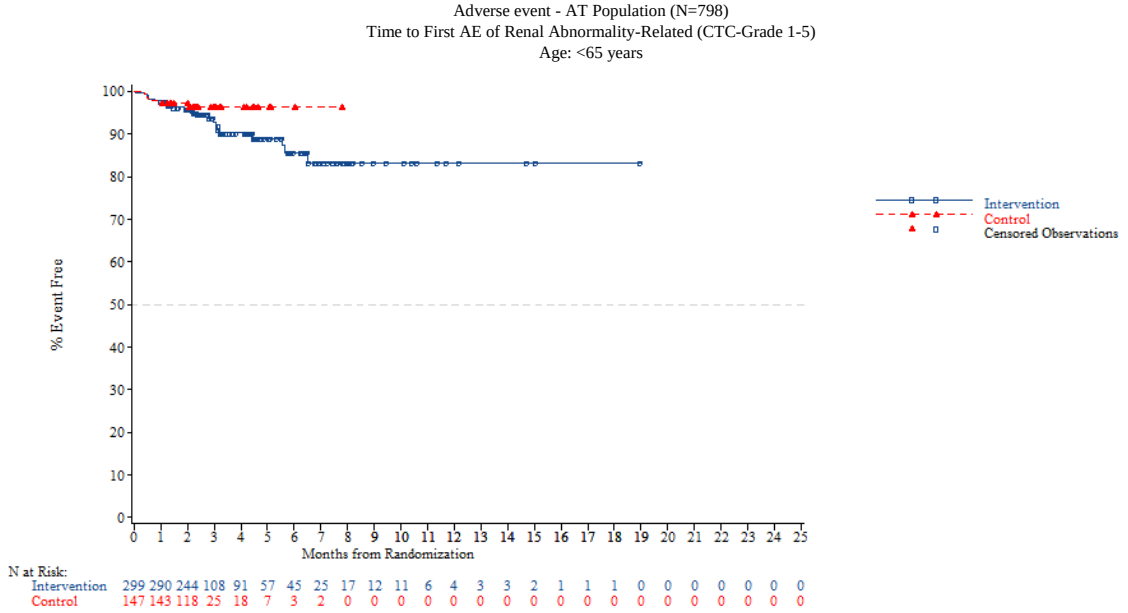


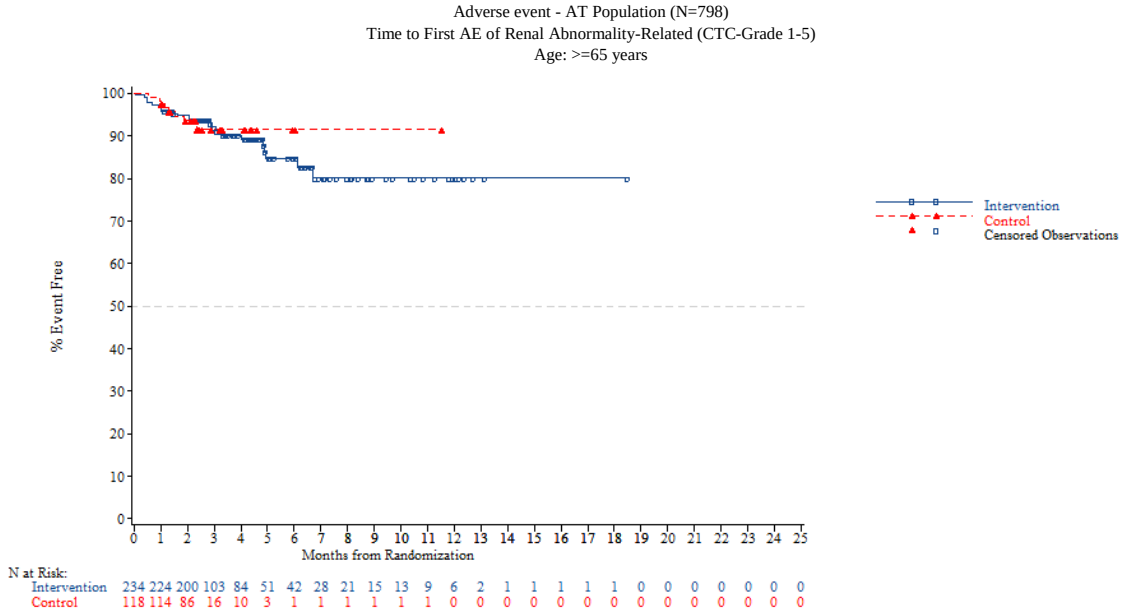

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

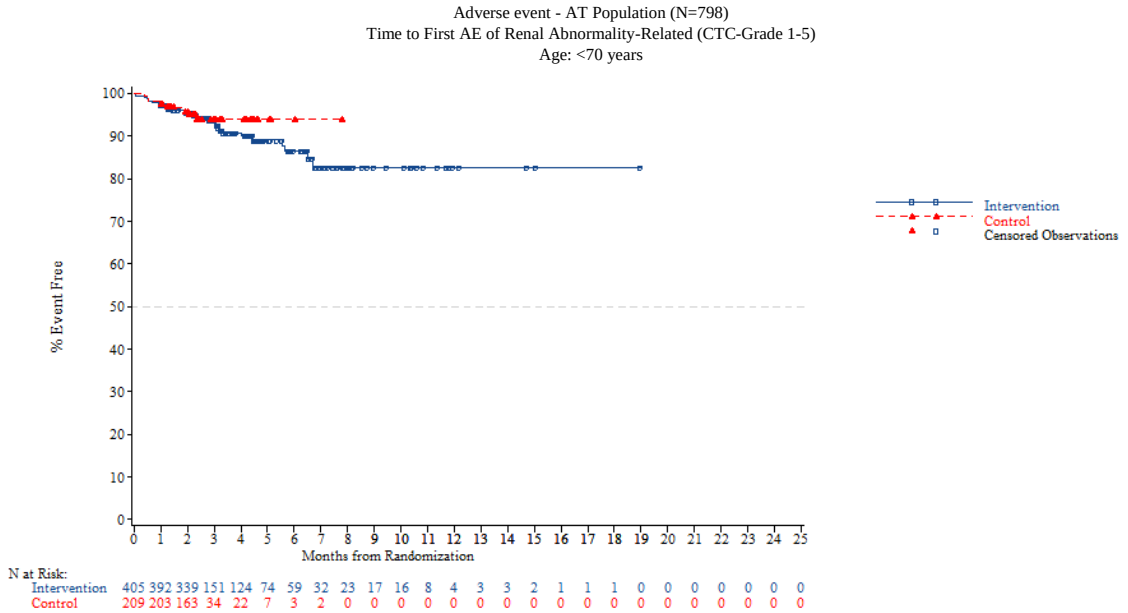


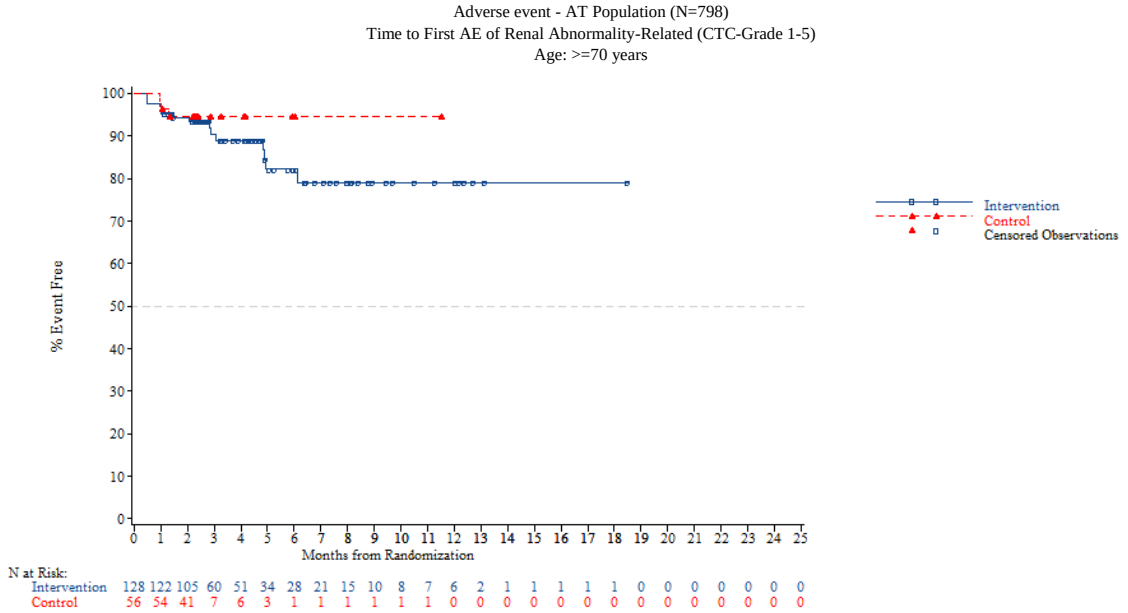





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

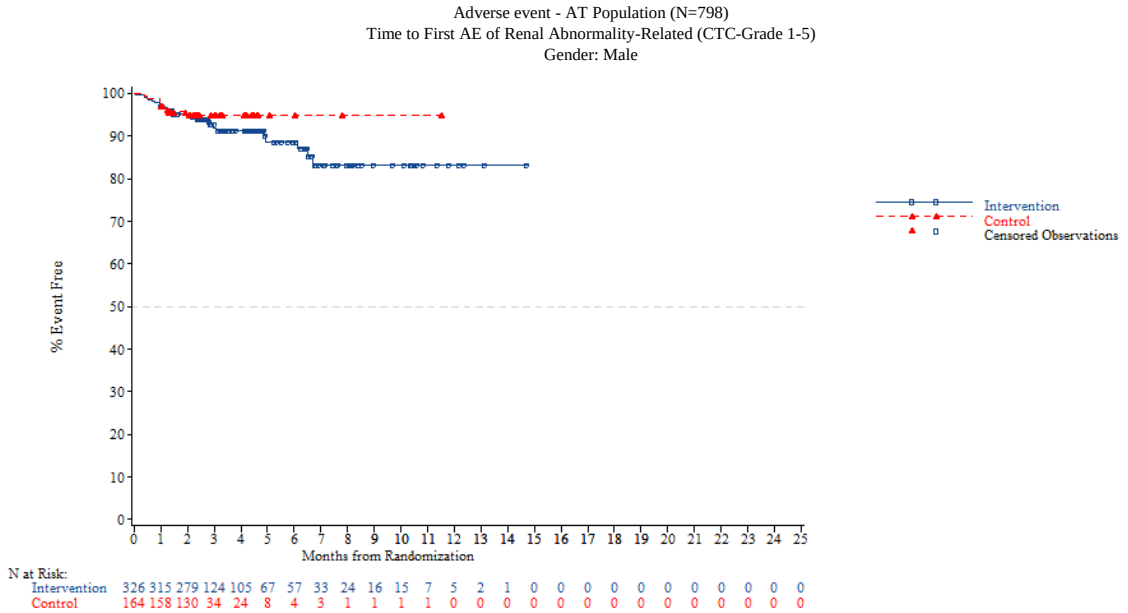


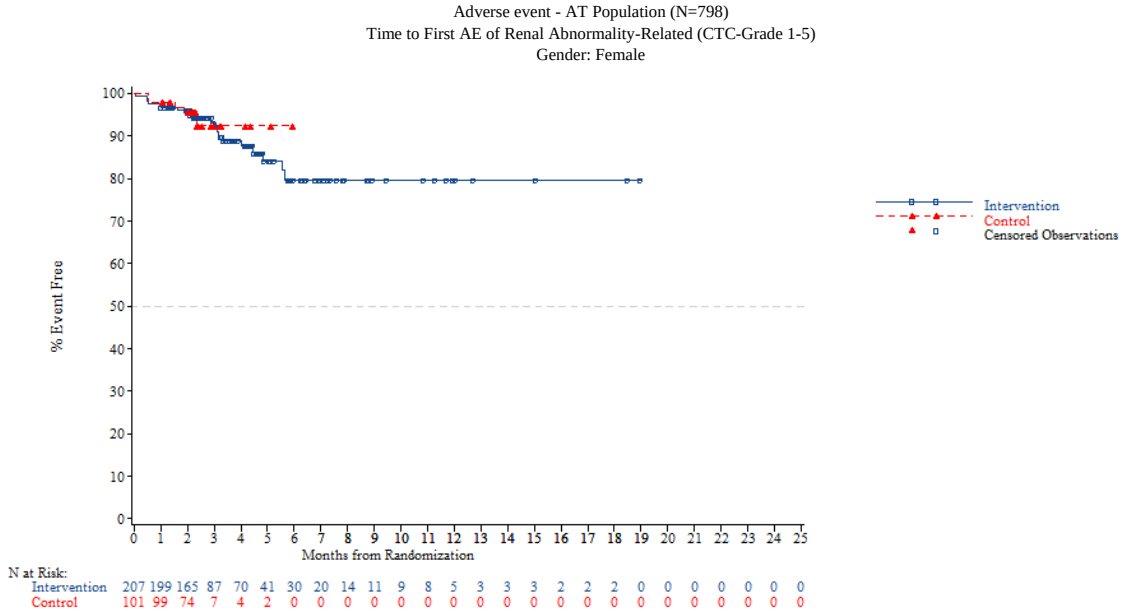





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

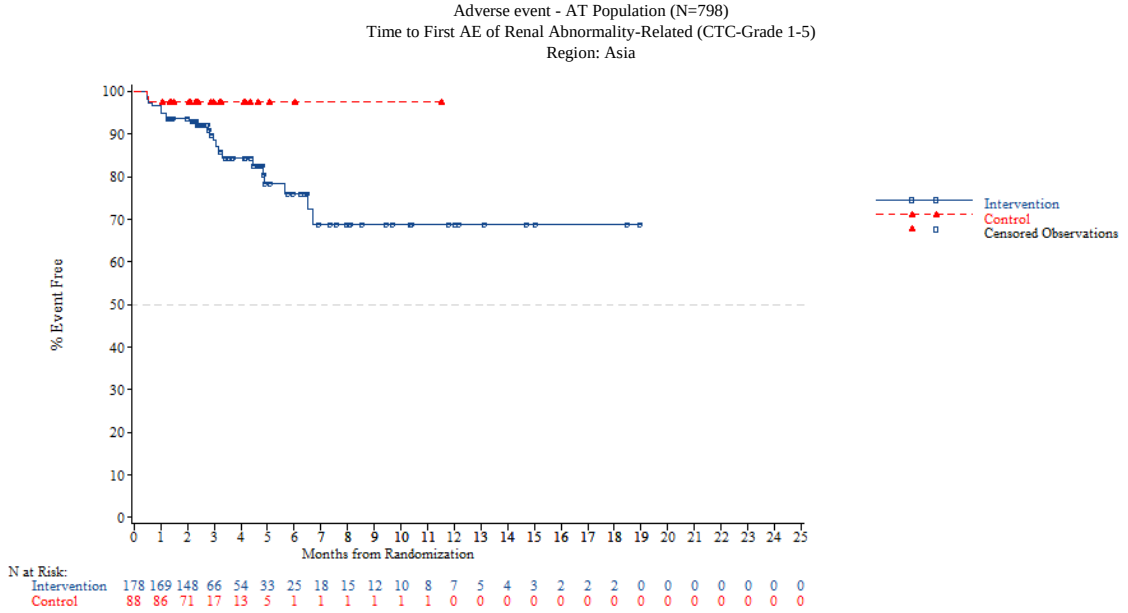




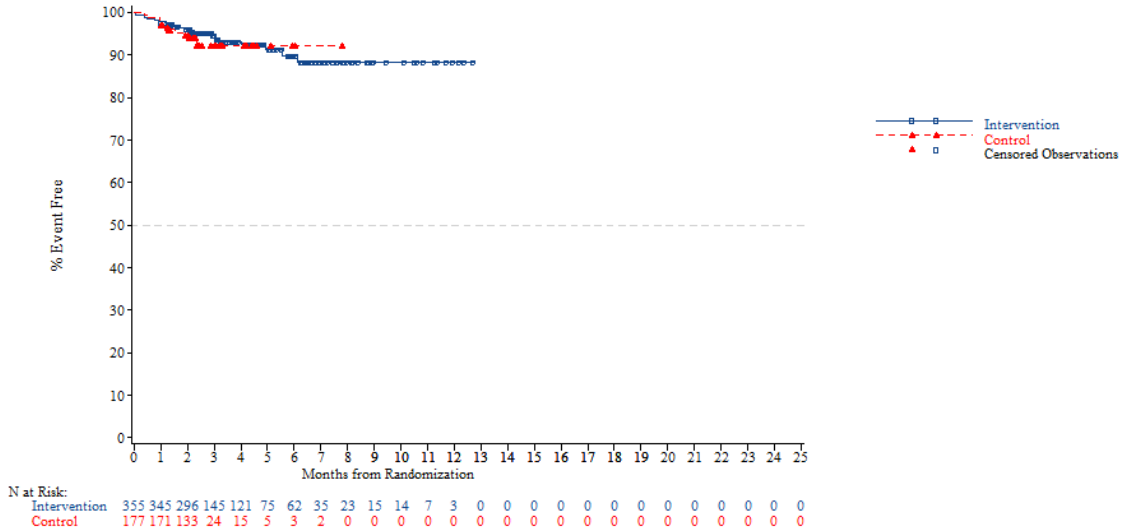



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





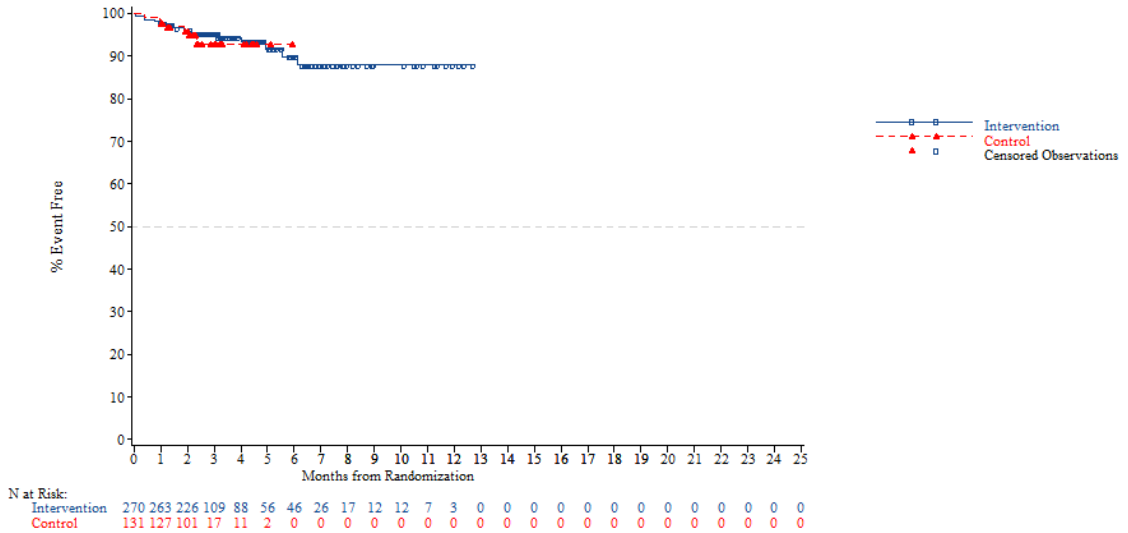
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
Region: Western



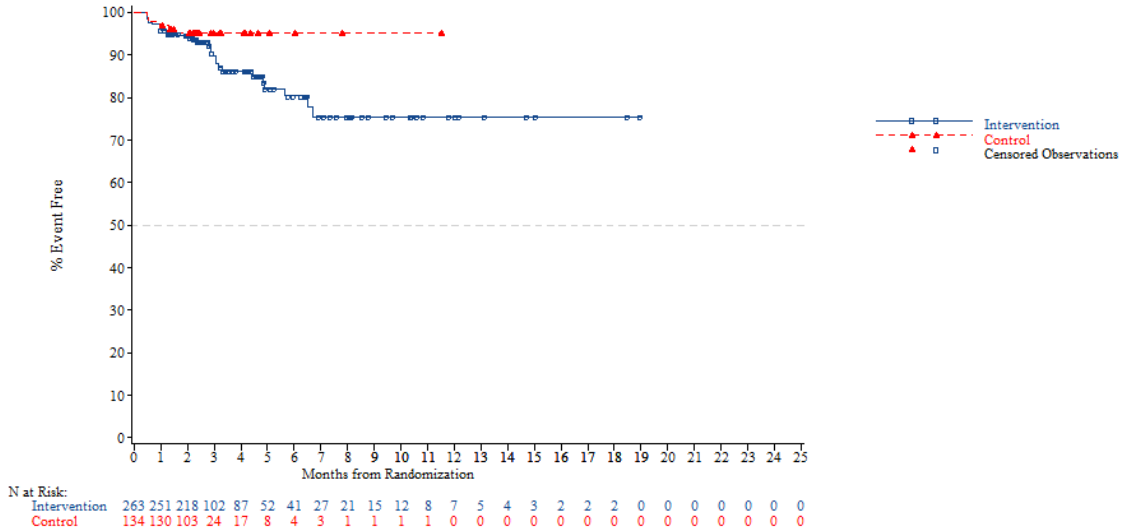

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
Region 2: Europe



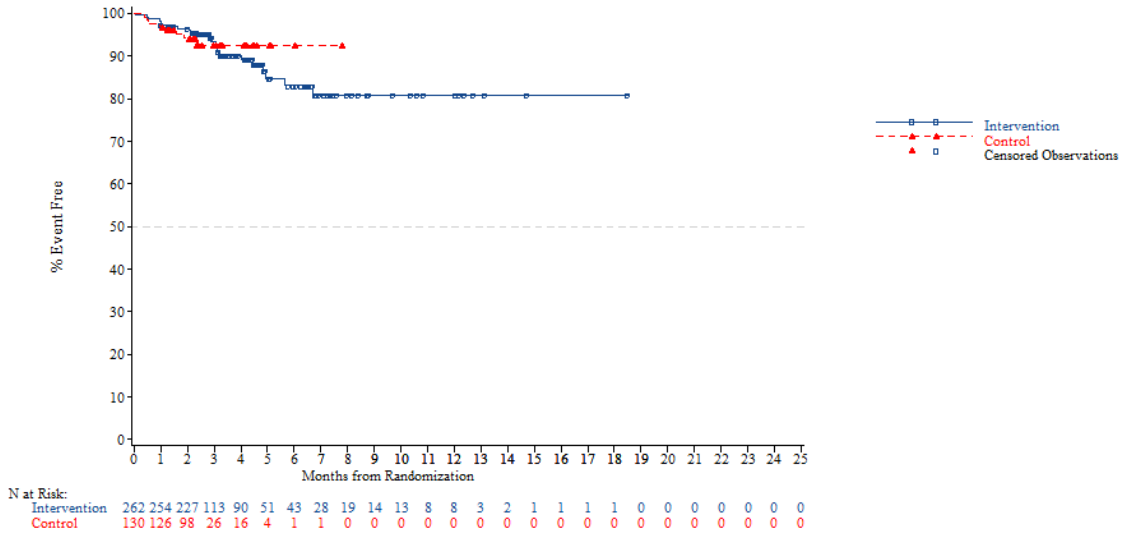
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
Region 2: Rest of the world

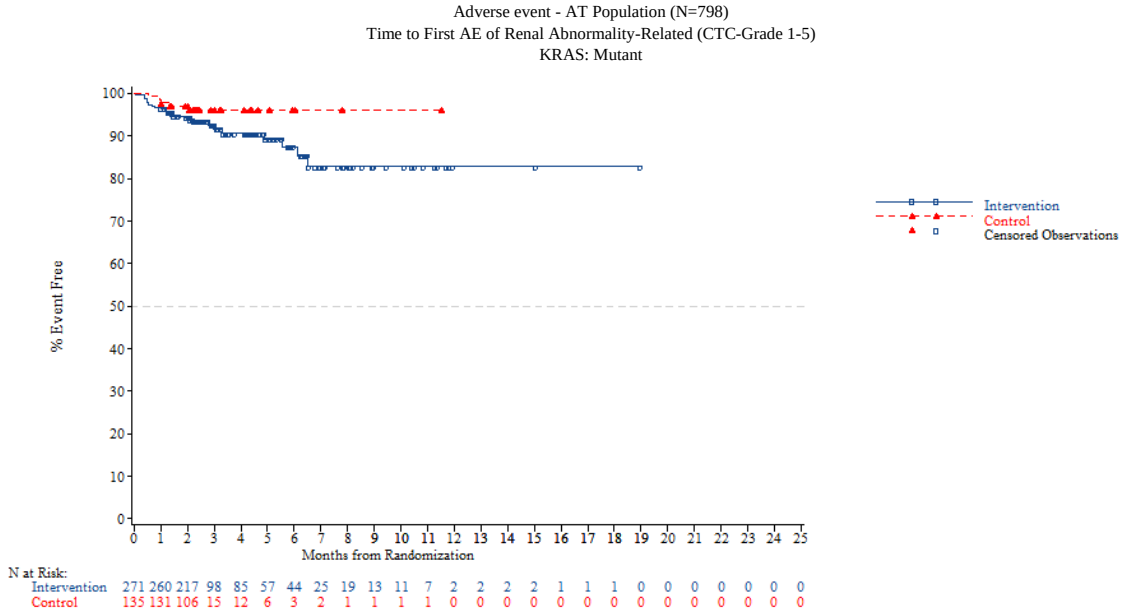



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



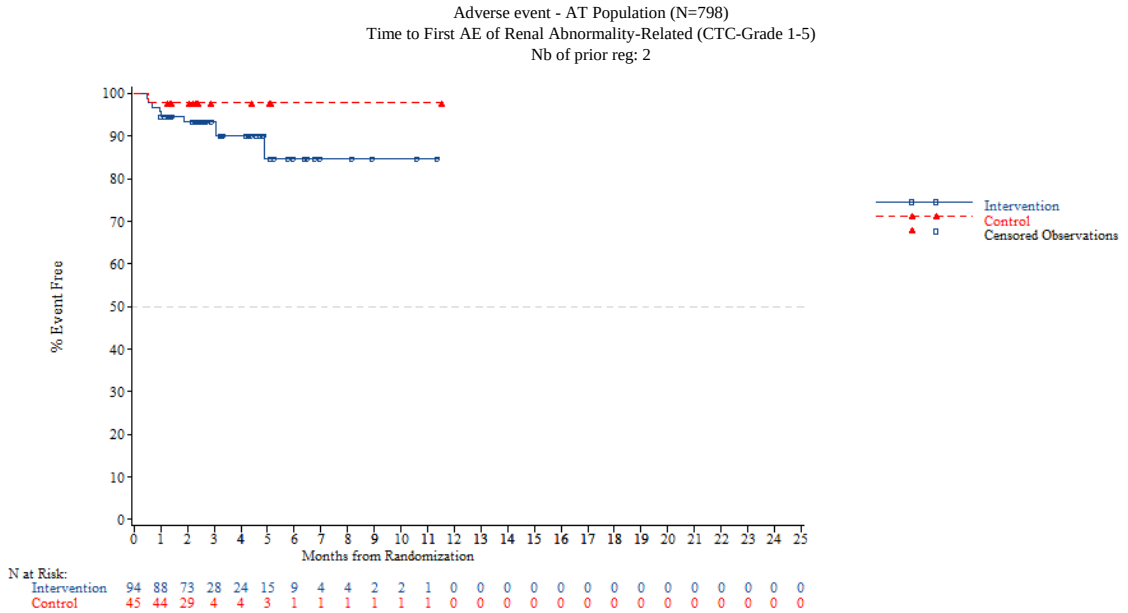
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
KRAS: Wild

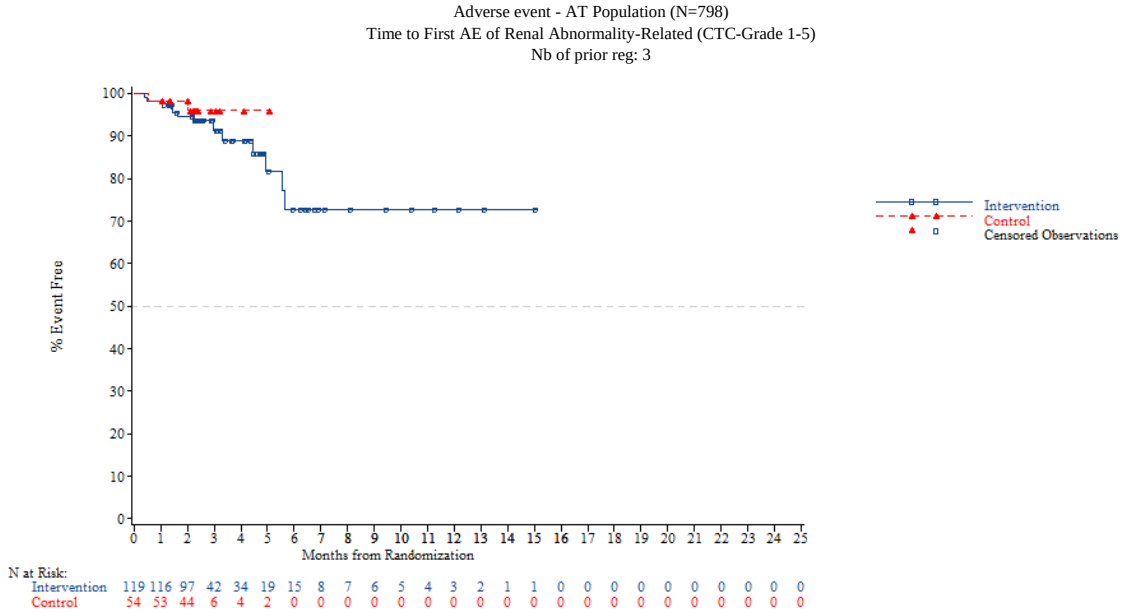





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

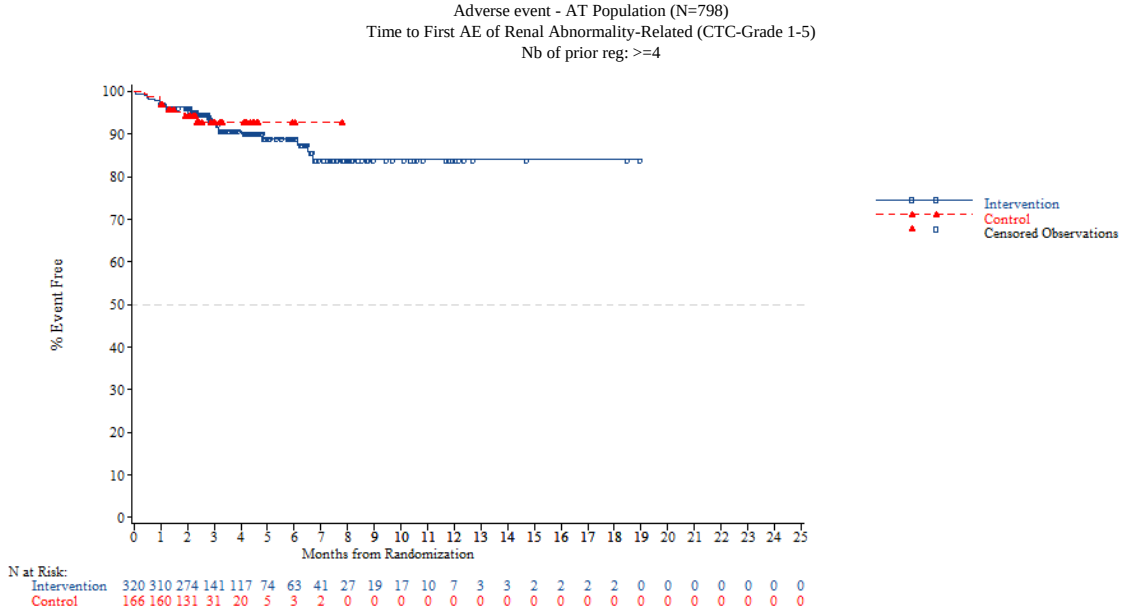




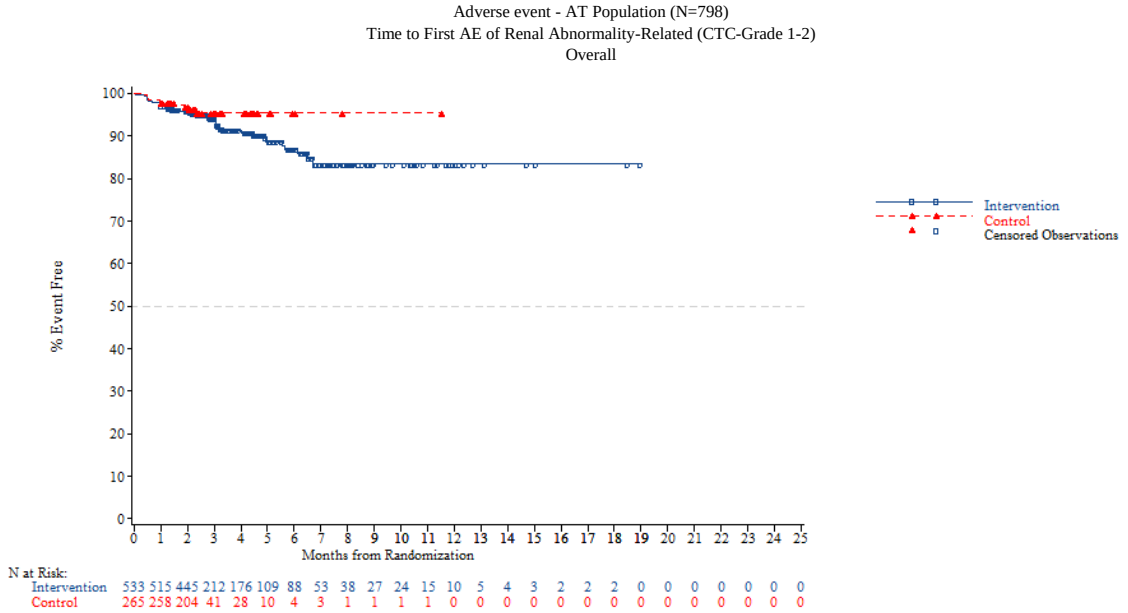



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



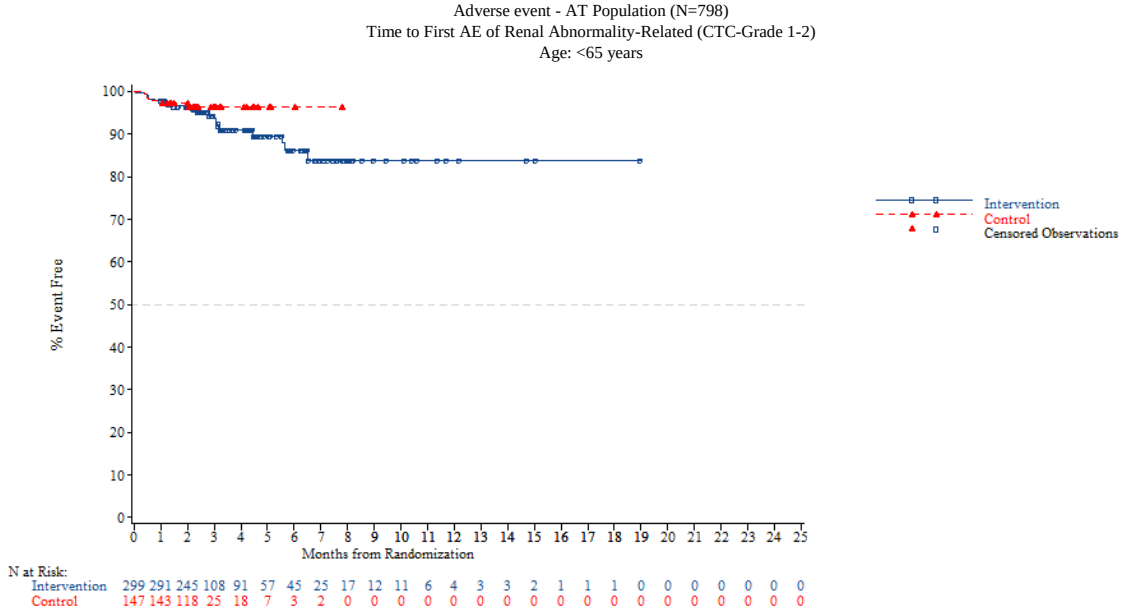


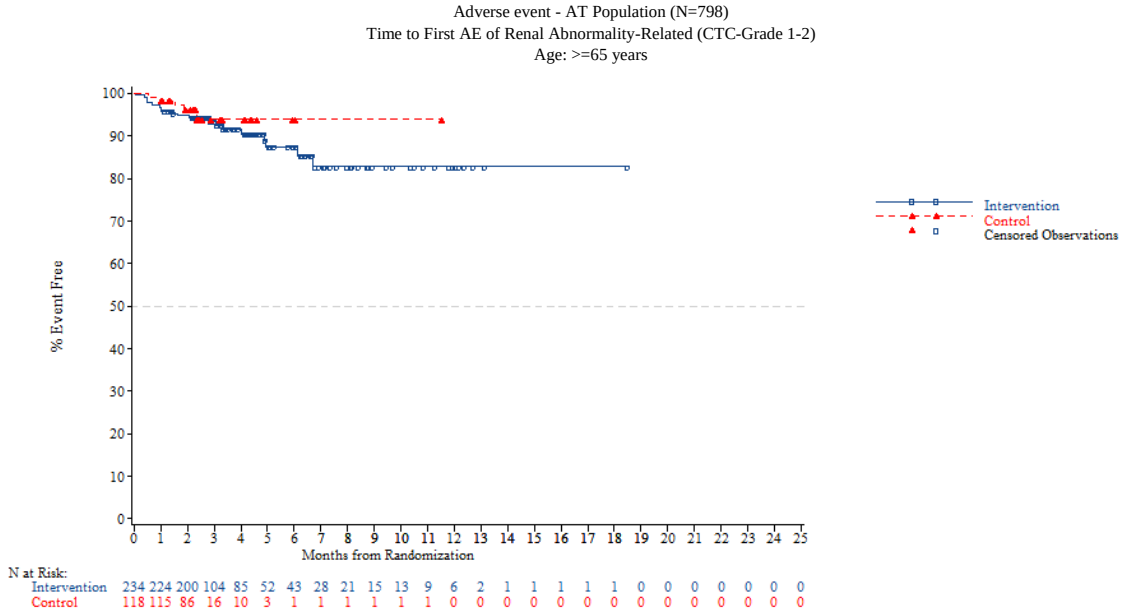

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

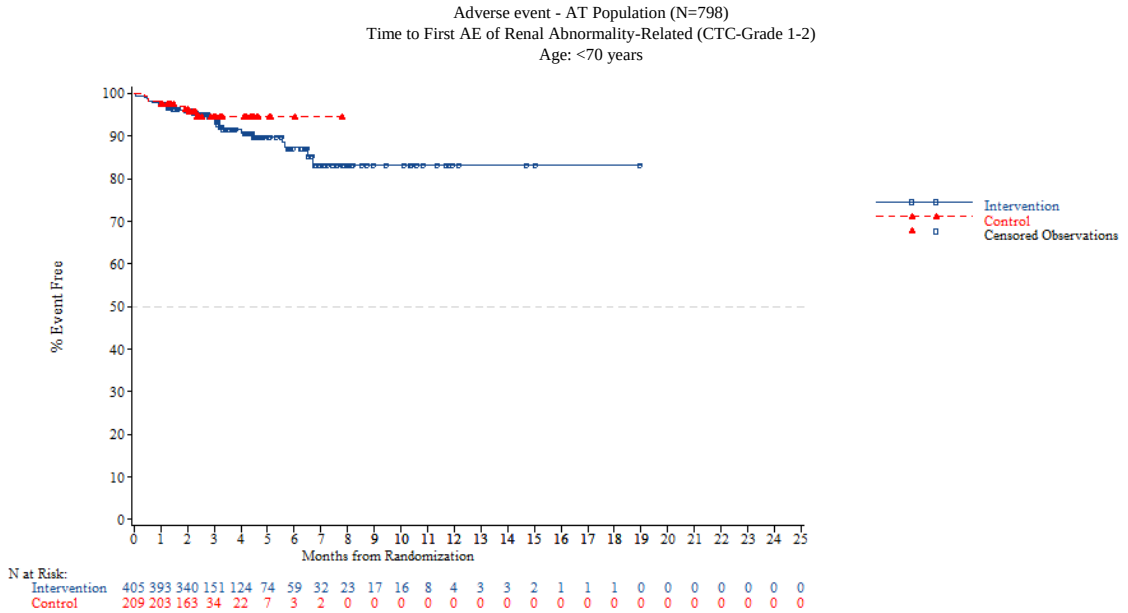


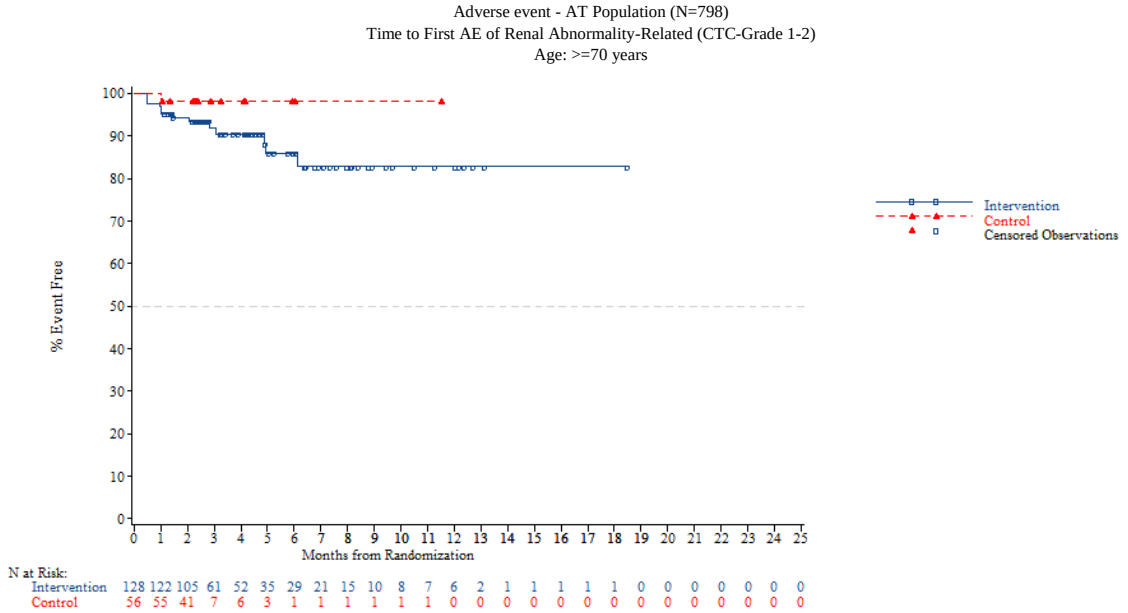





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

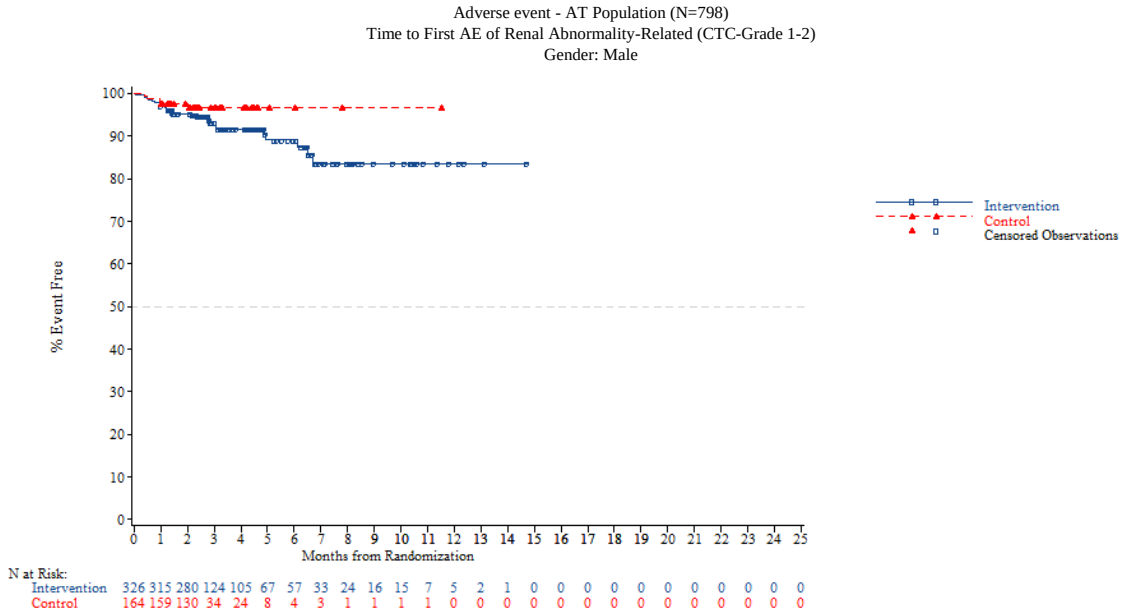


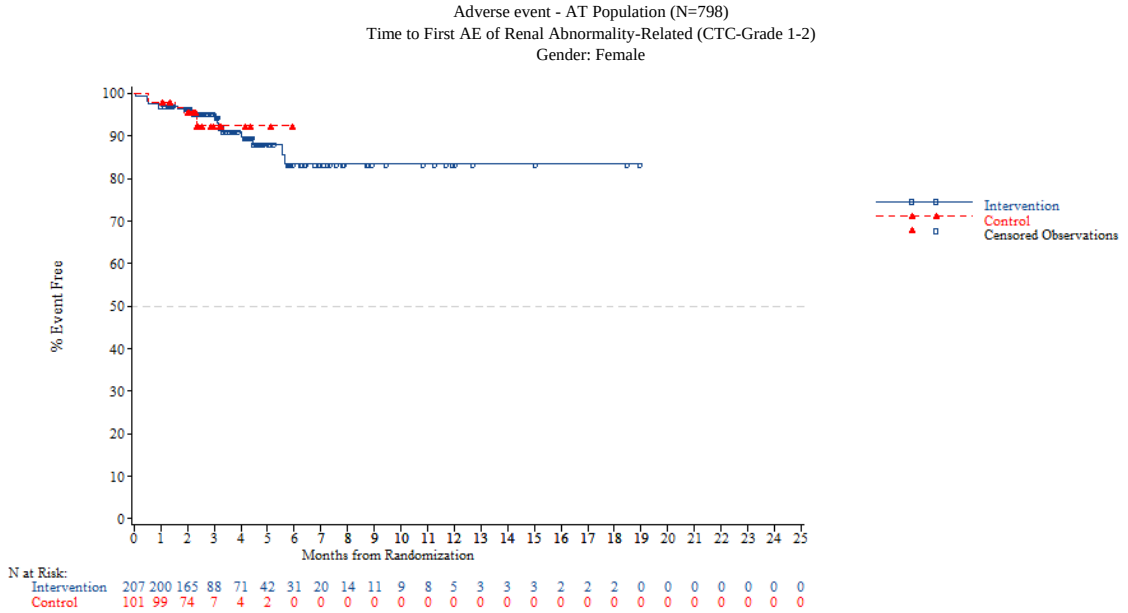





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

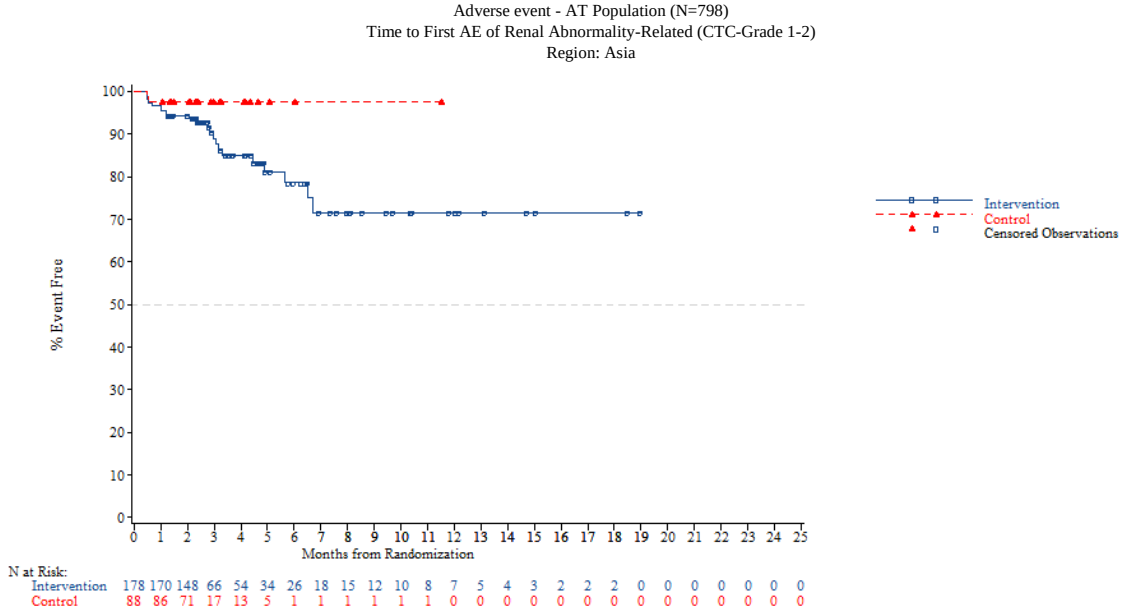


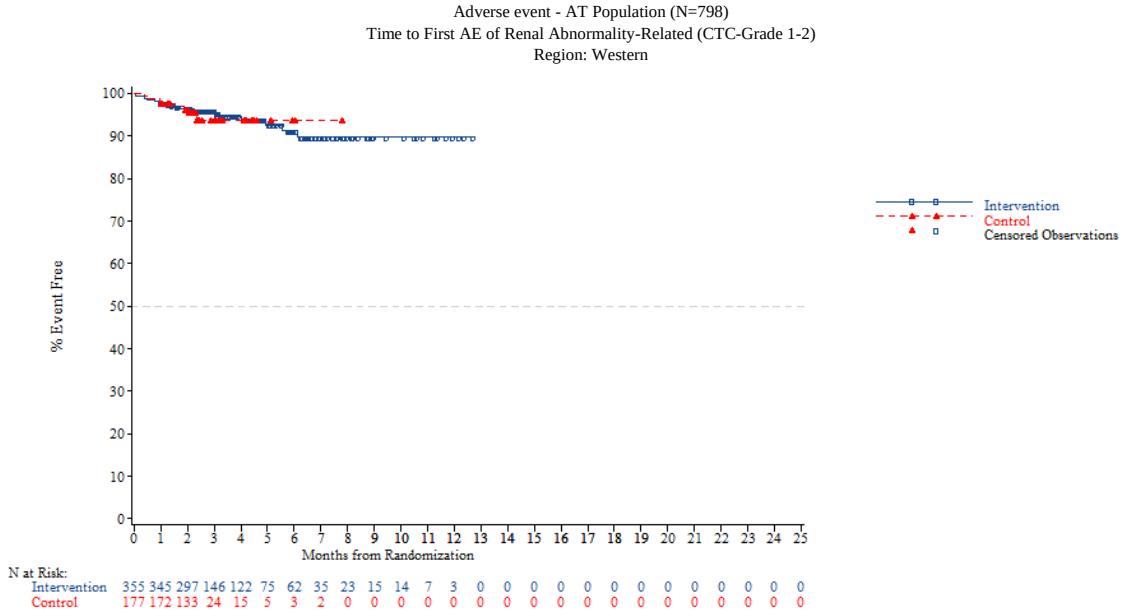





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

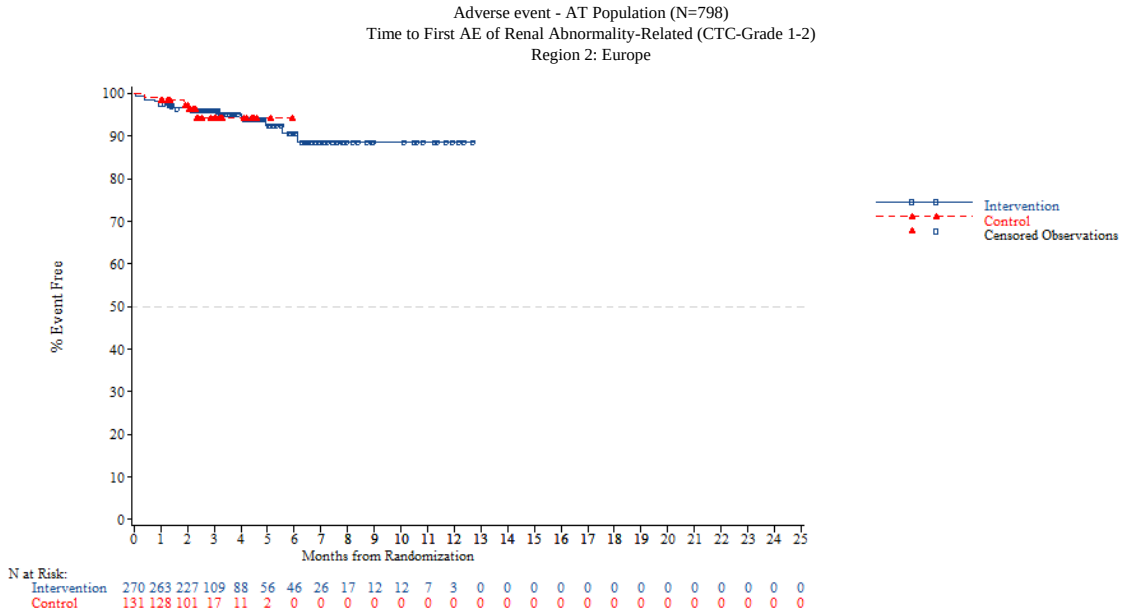


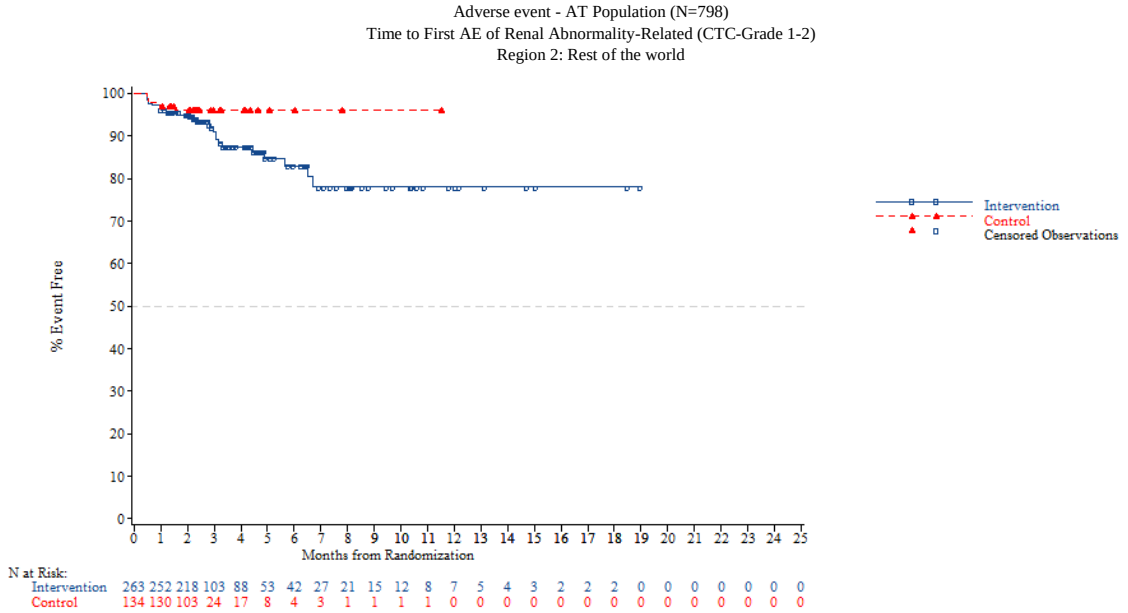





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

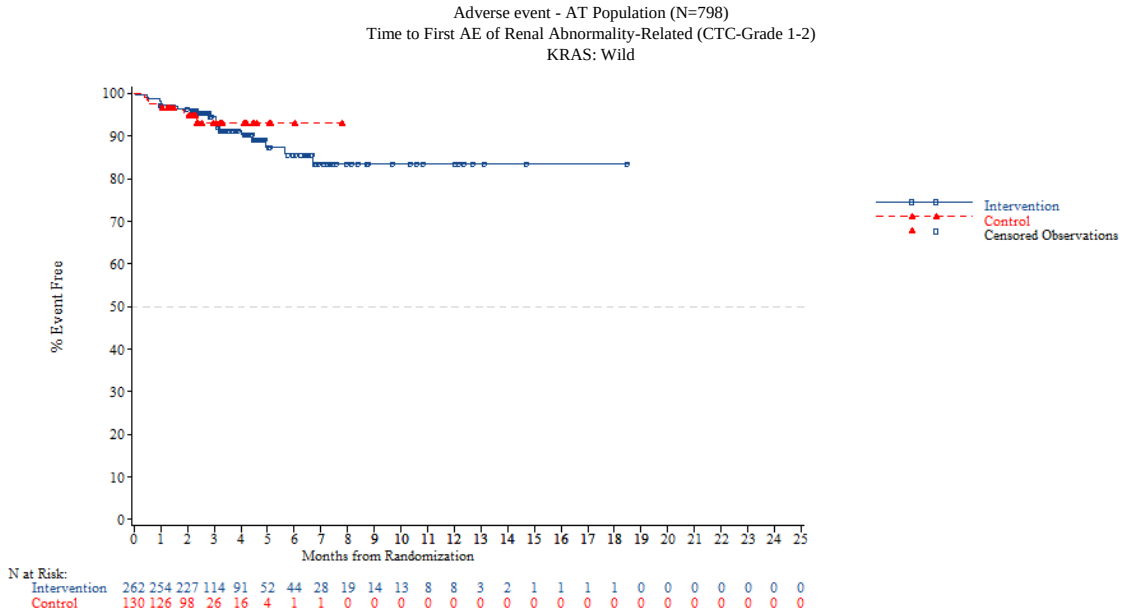




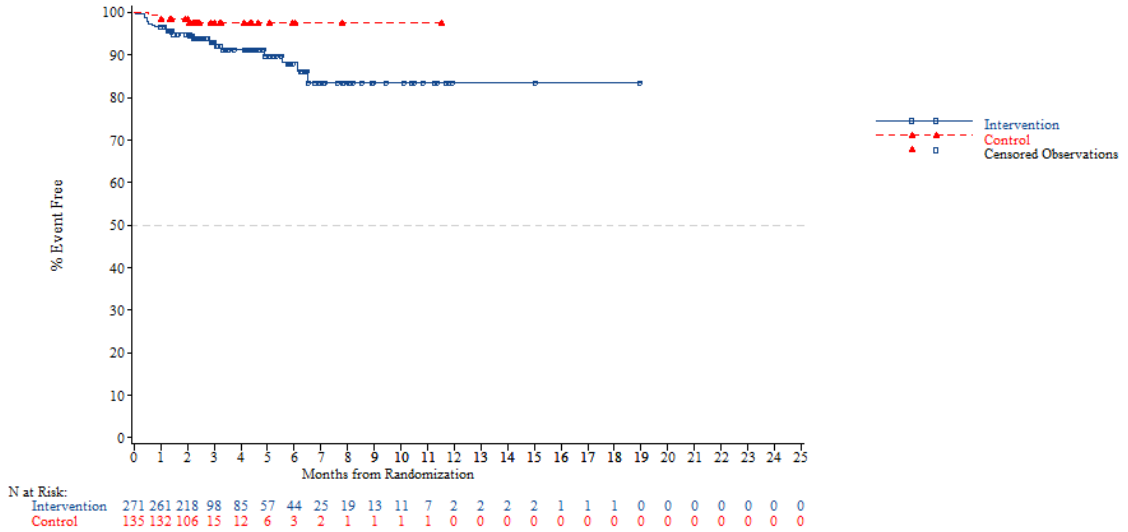



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





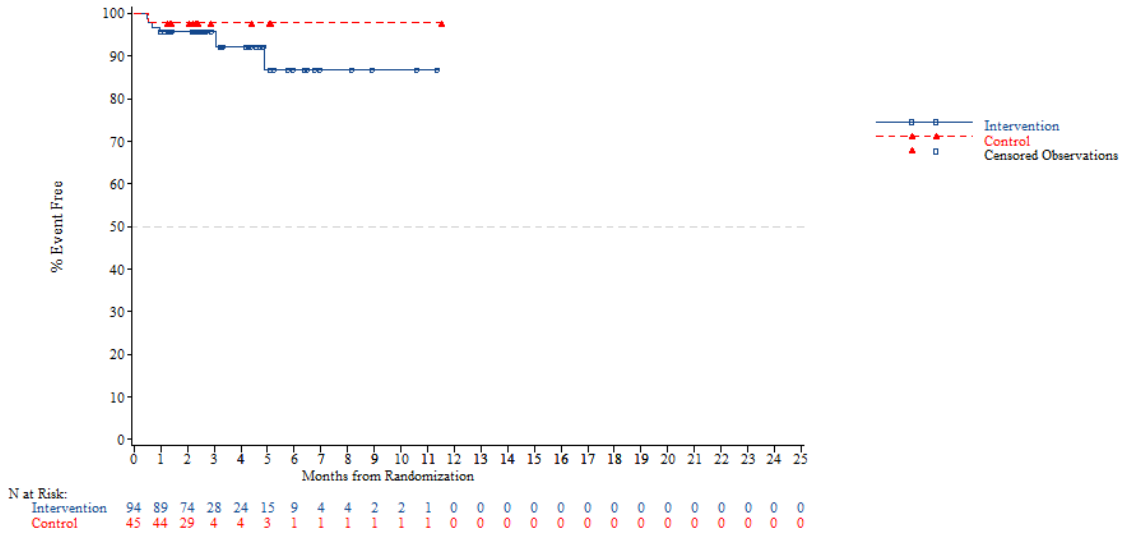
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
KRAS: Mutant

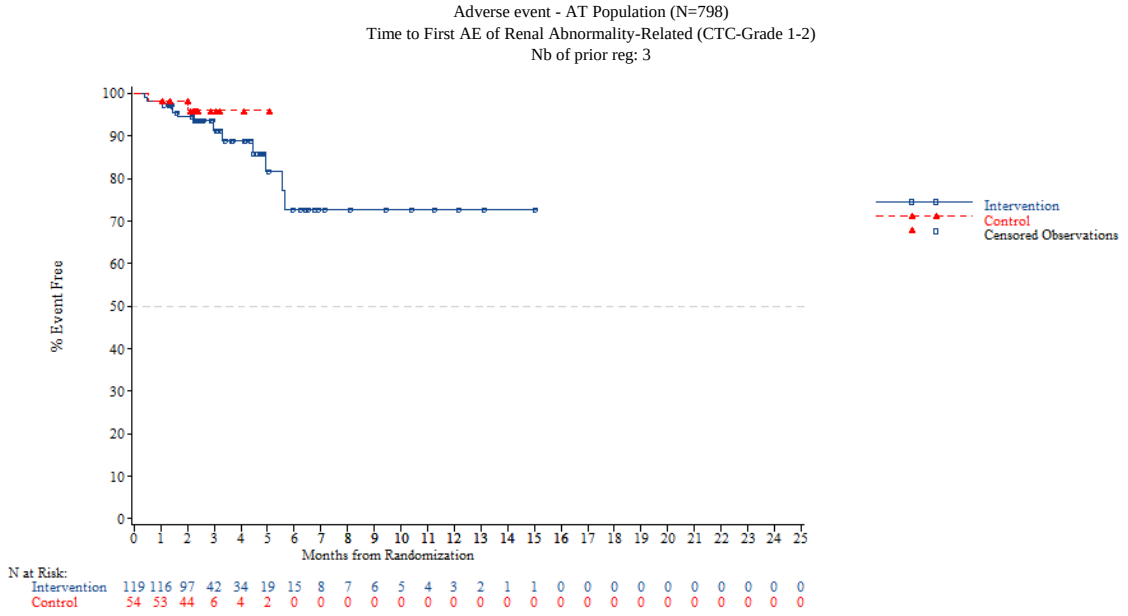



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



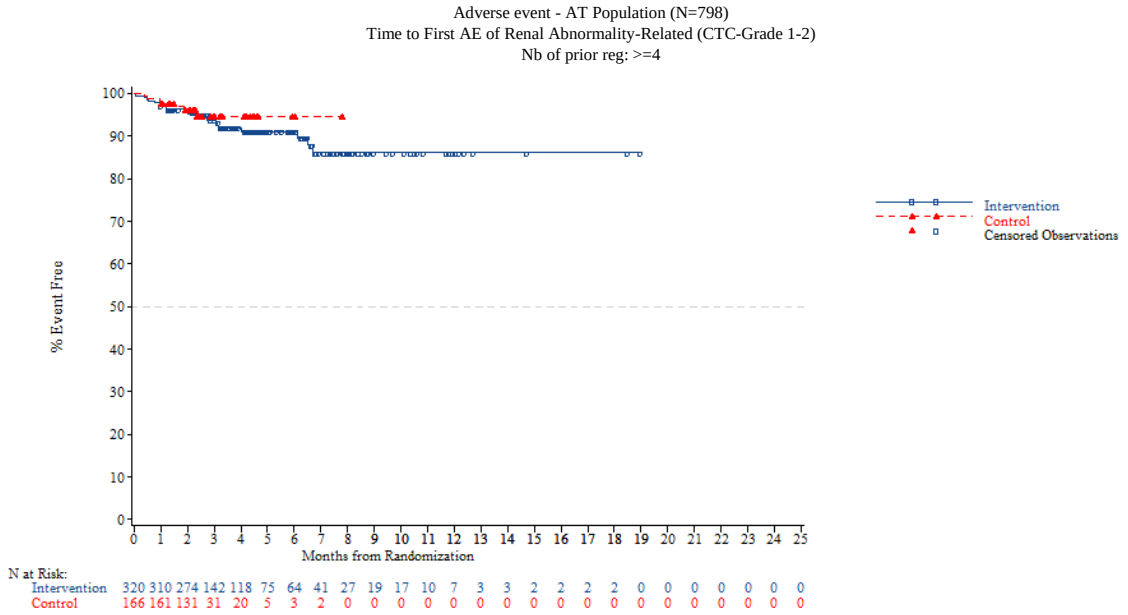
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
Nb of prior reg: 2



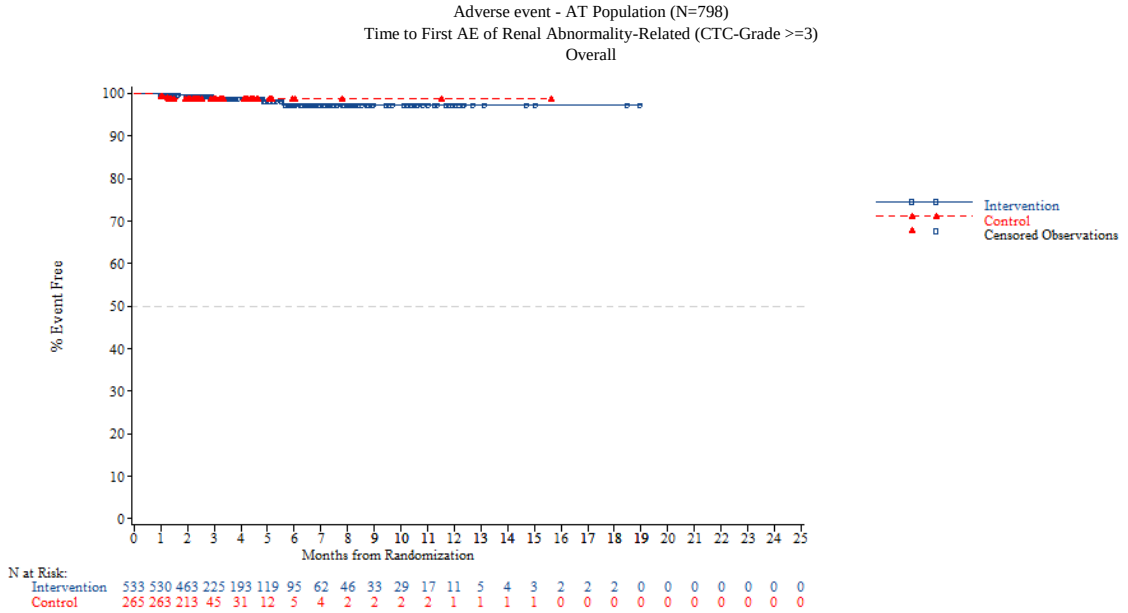



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



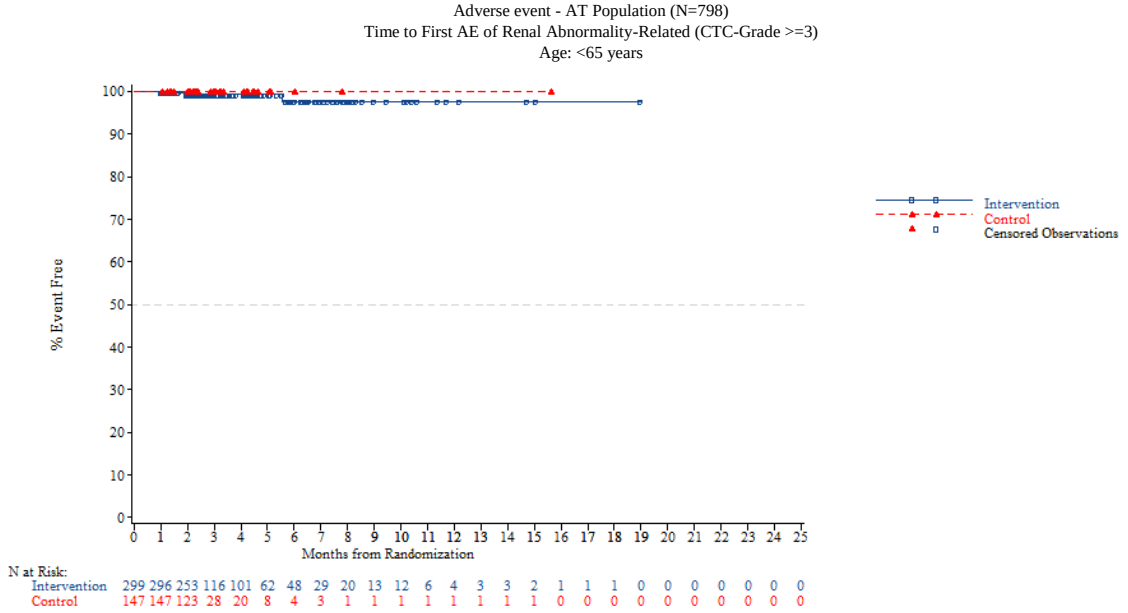



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

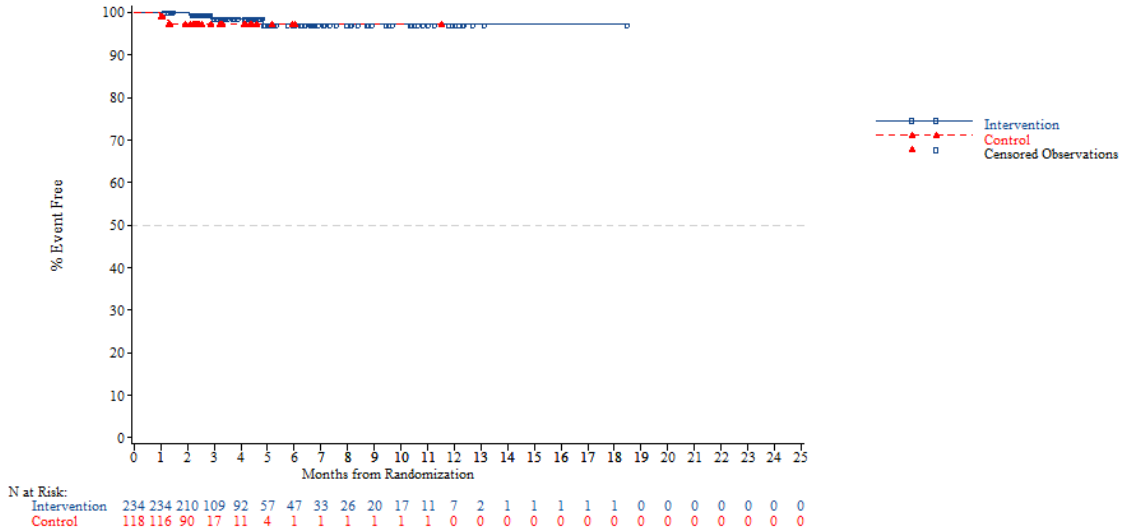



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





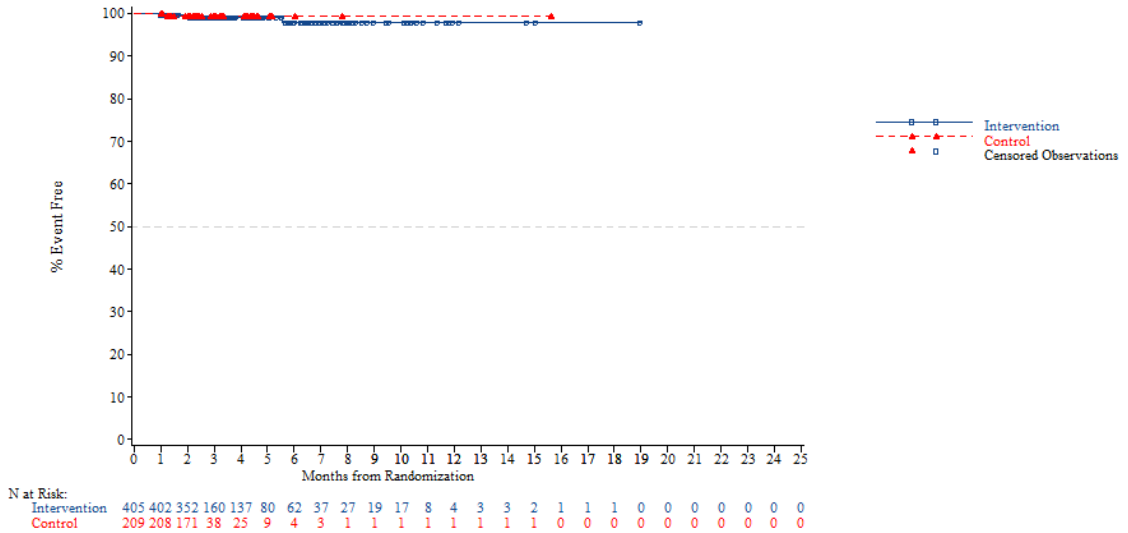
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade >=3)
Age: >=65 years

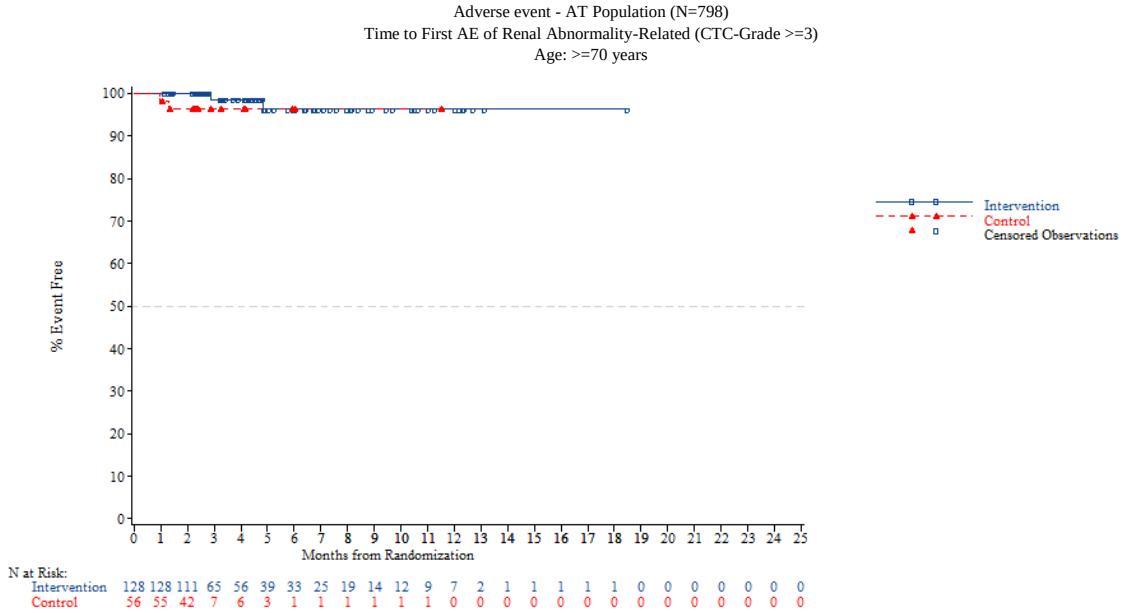



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



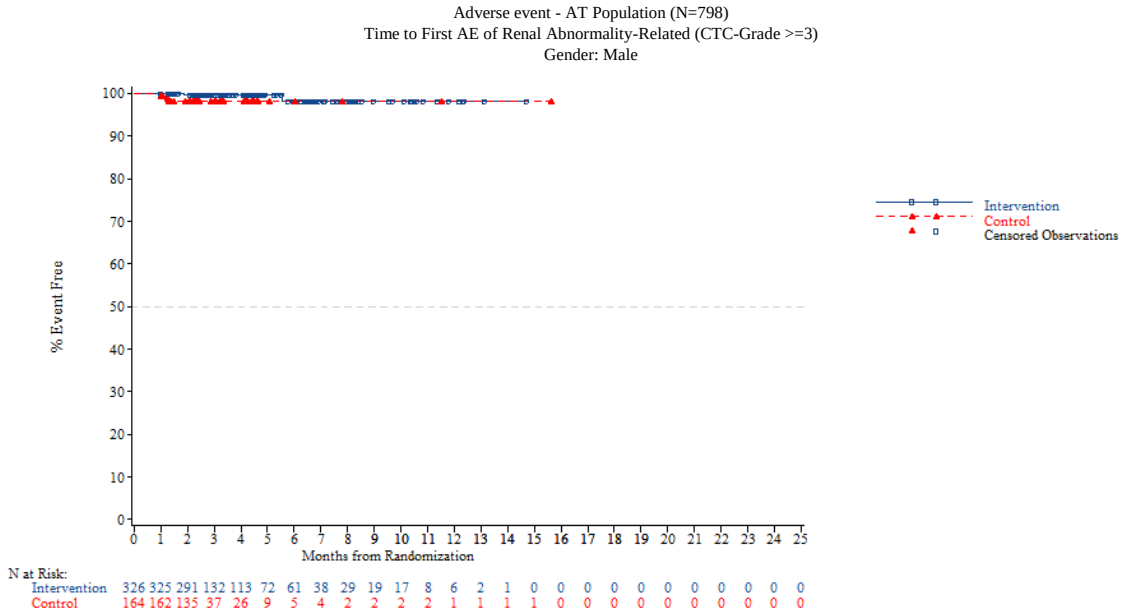
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade >=3)
Age: <70 years

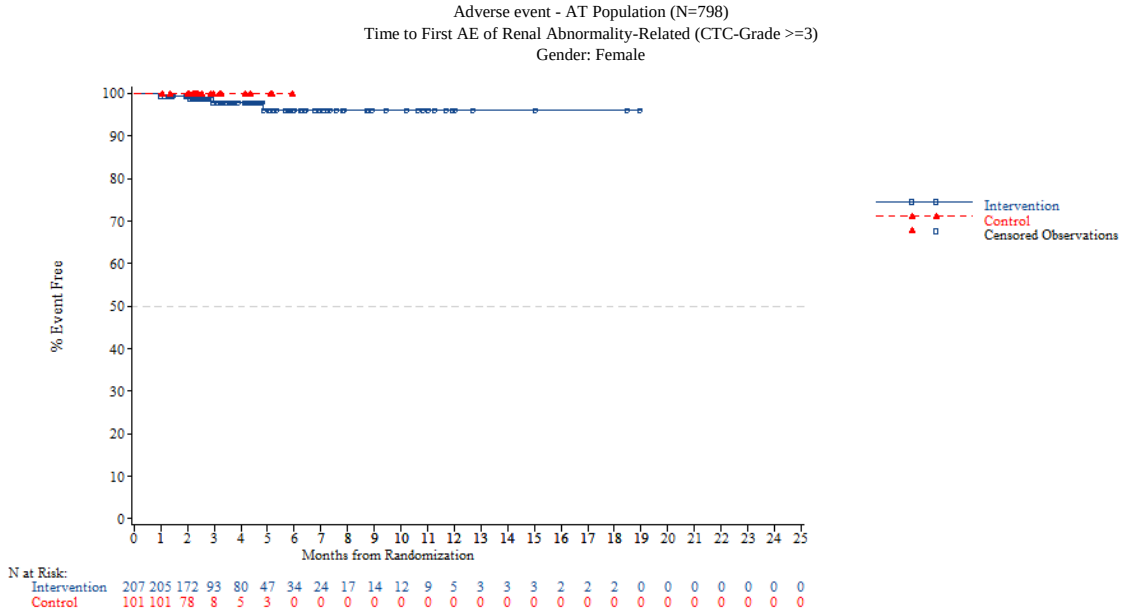





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

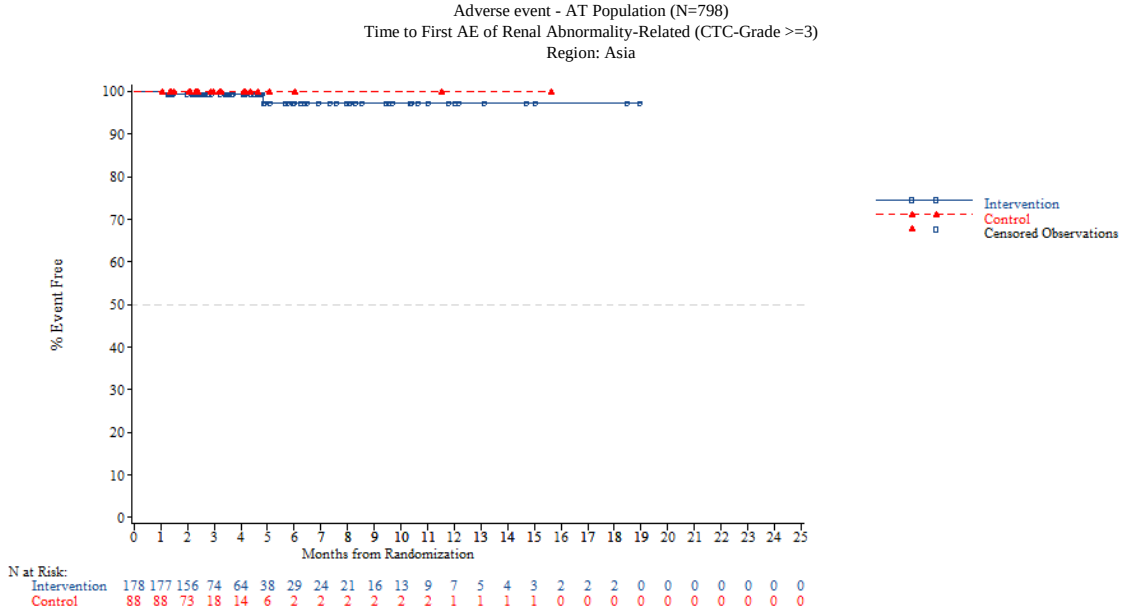




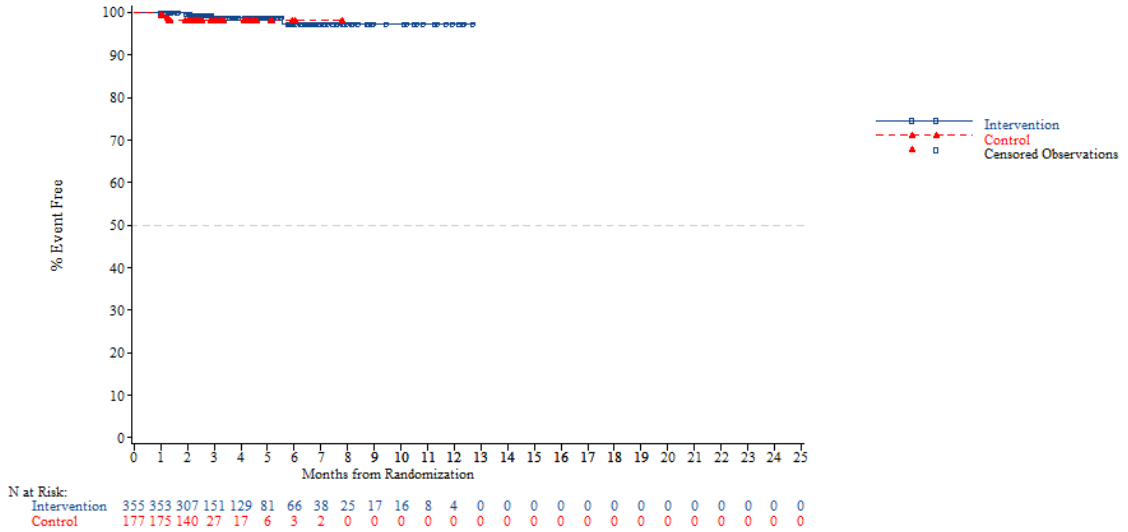



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





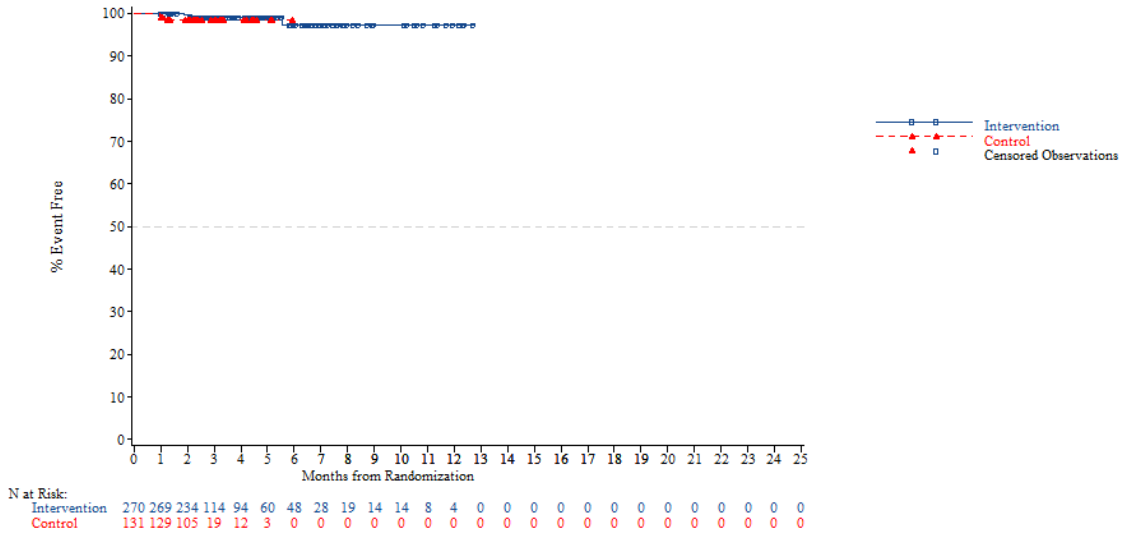
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade >=3)
Region: Western

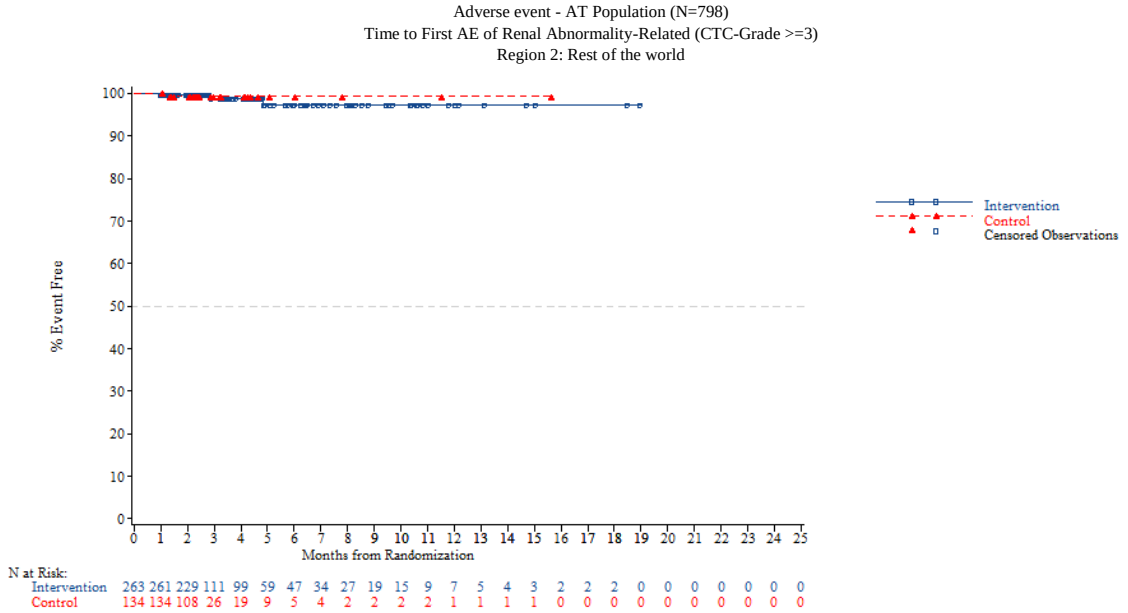



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



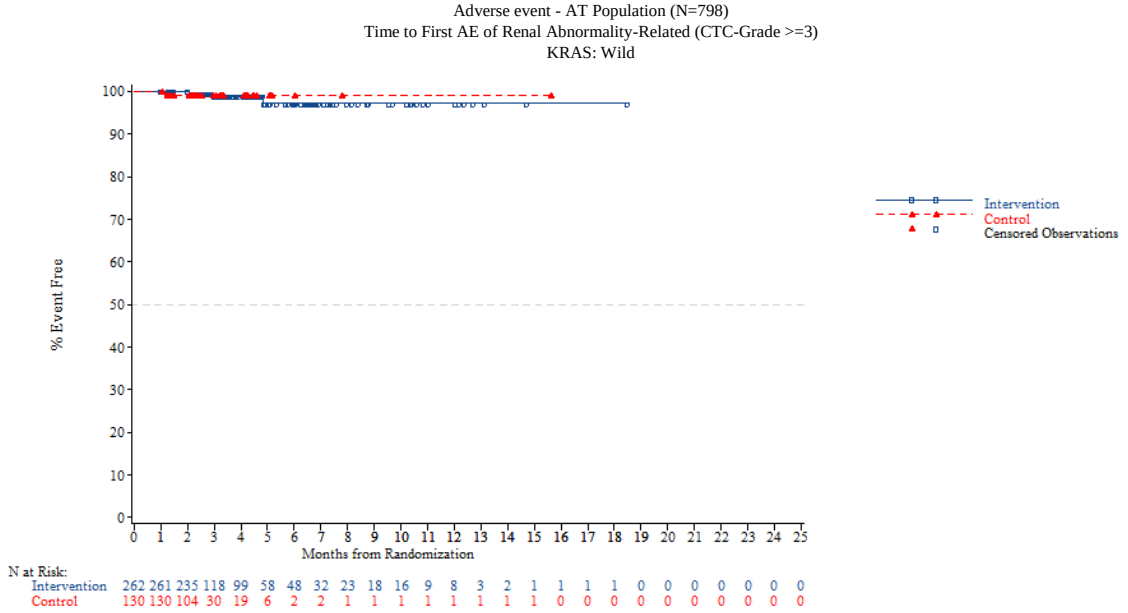
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade >=3)
Region 2: Europe

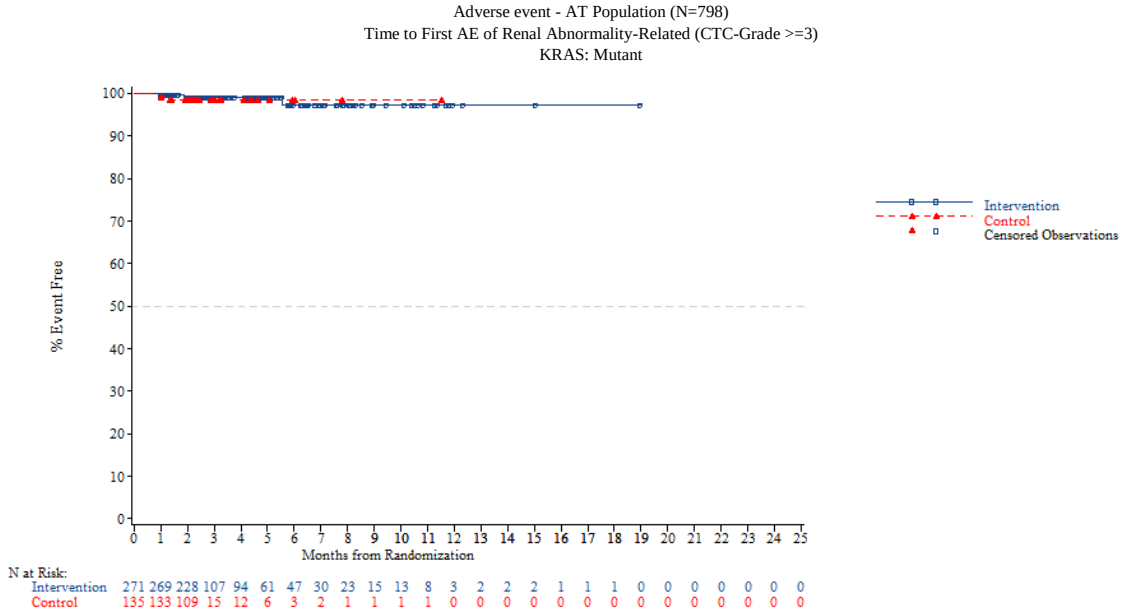





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

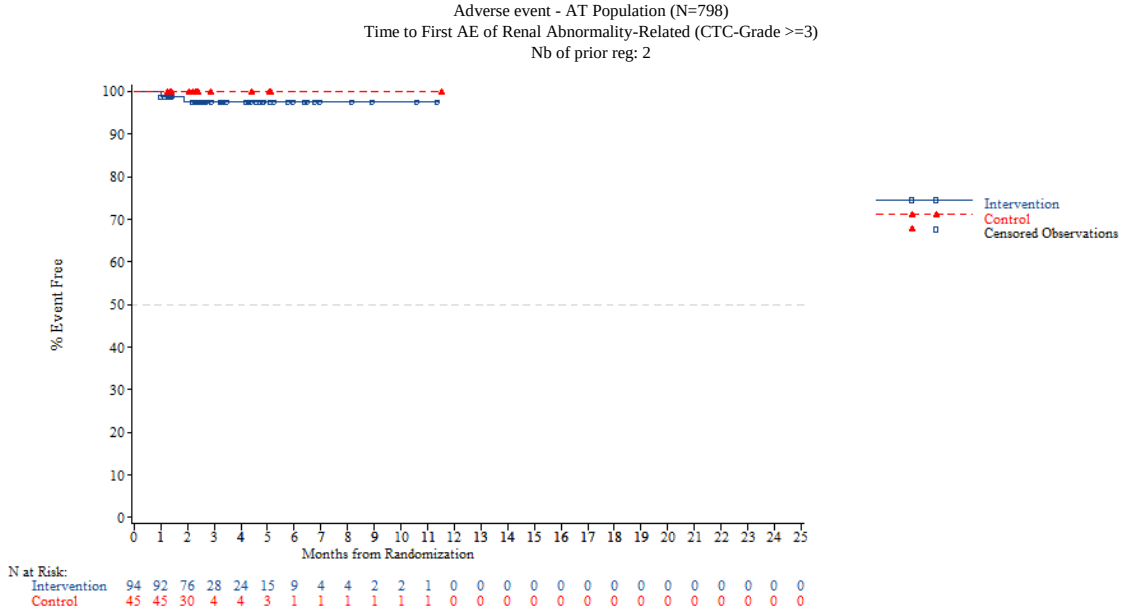


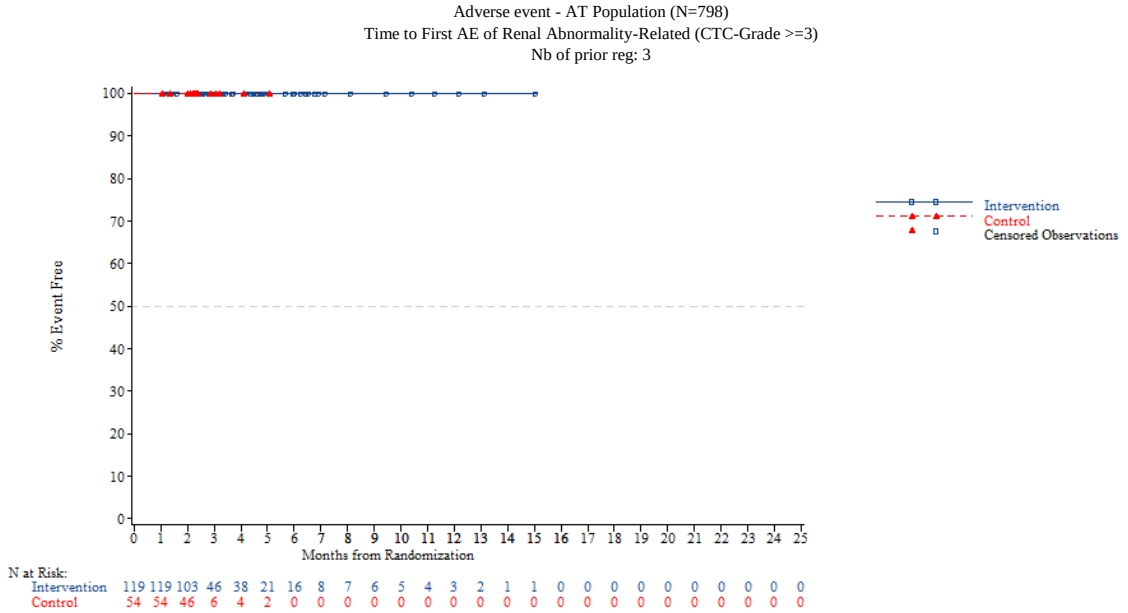





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

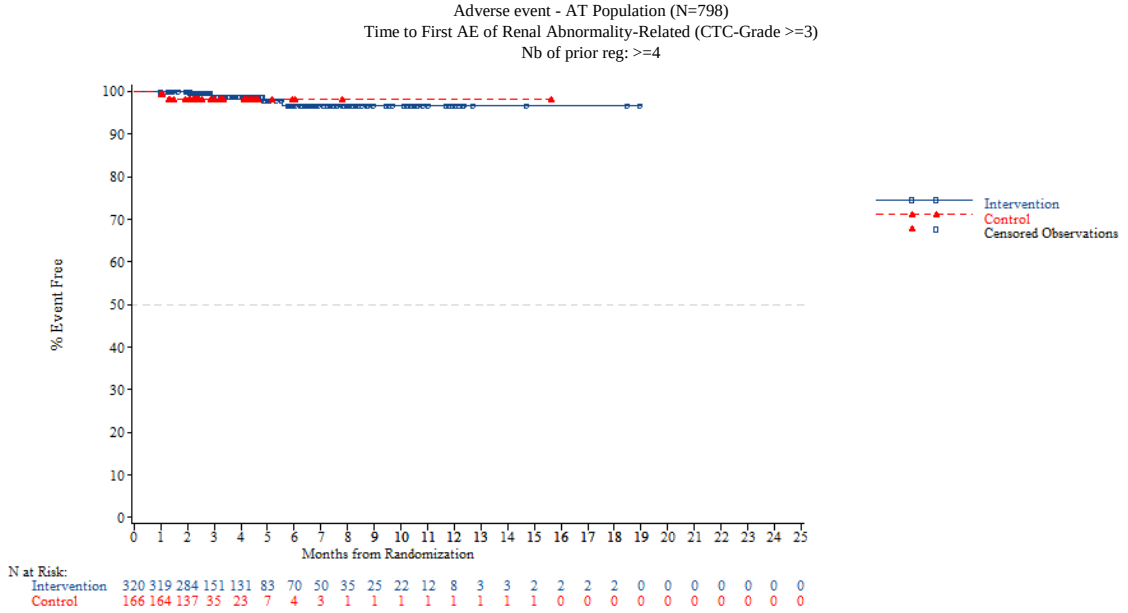






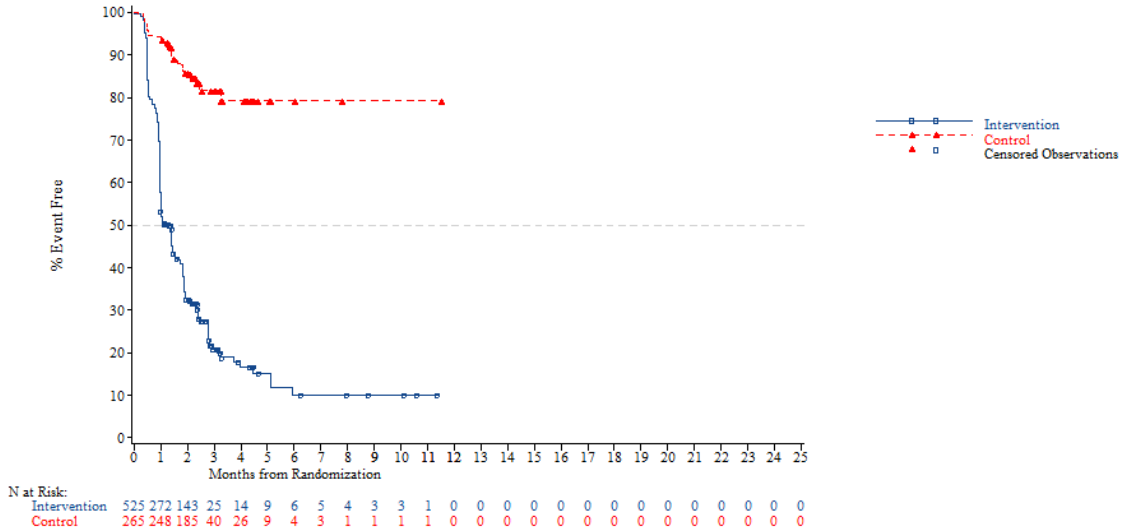

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*






*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

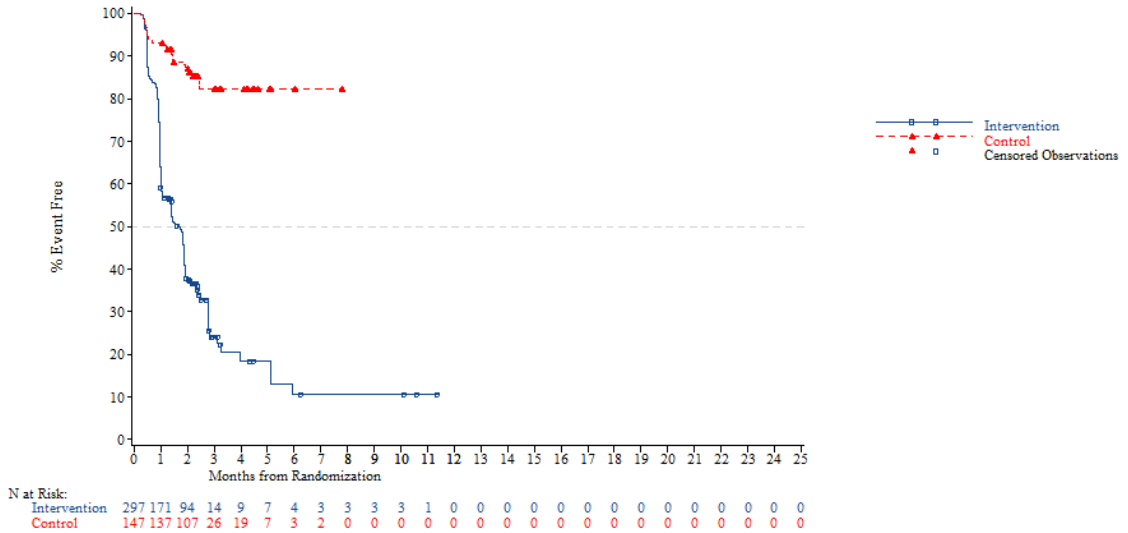
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-5)
Overall



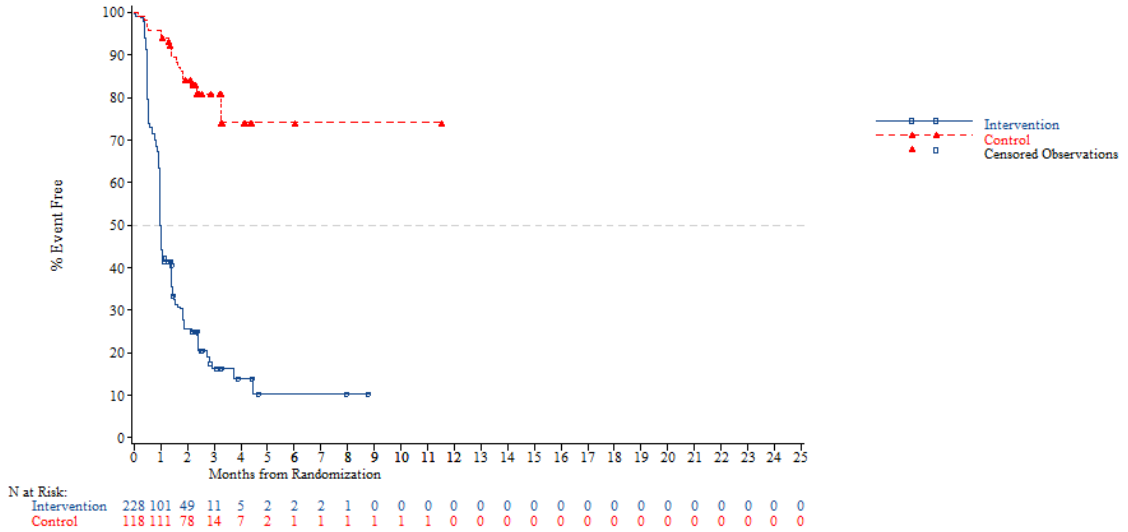

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-5)
Age: <65 years



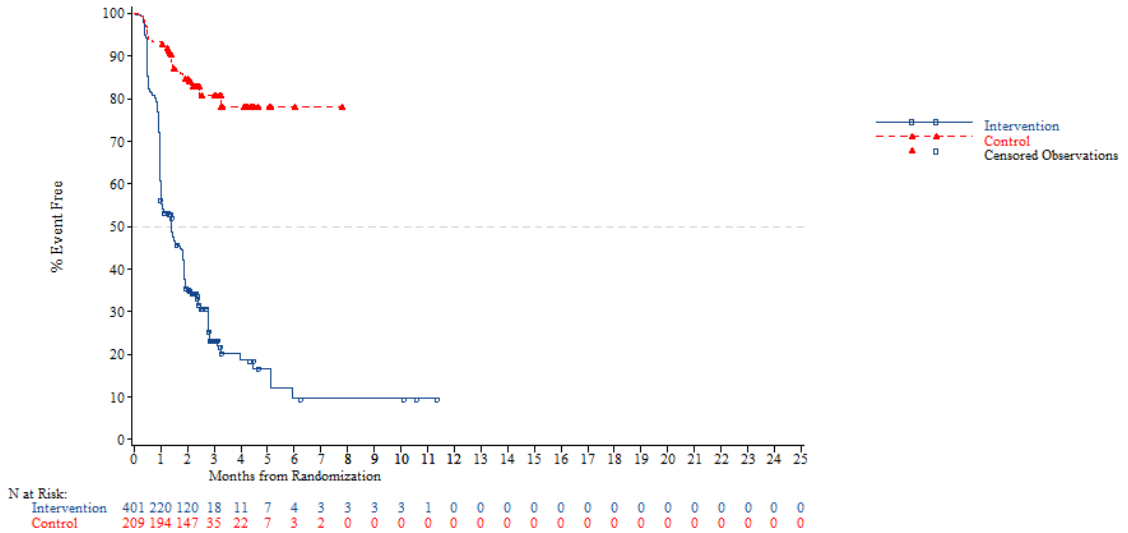
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-5)
Age: >=65 years

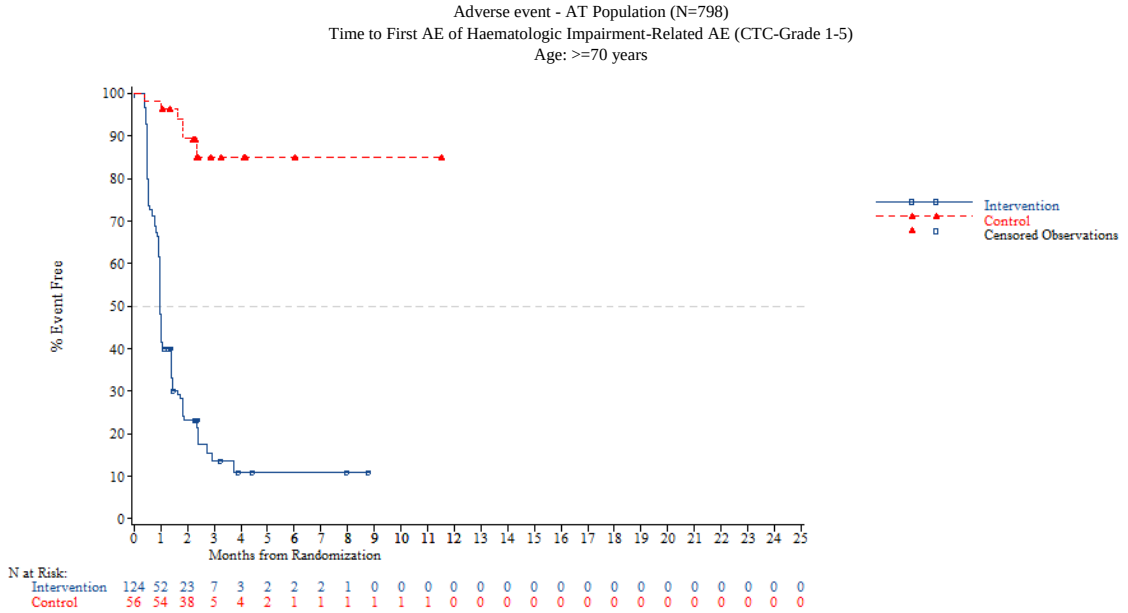



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



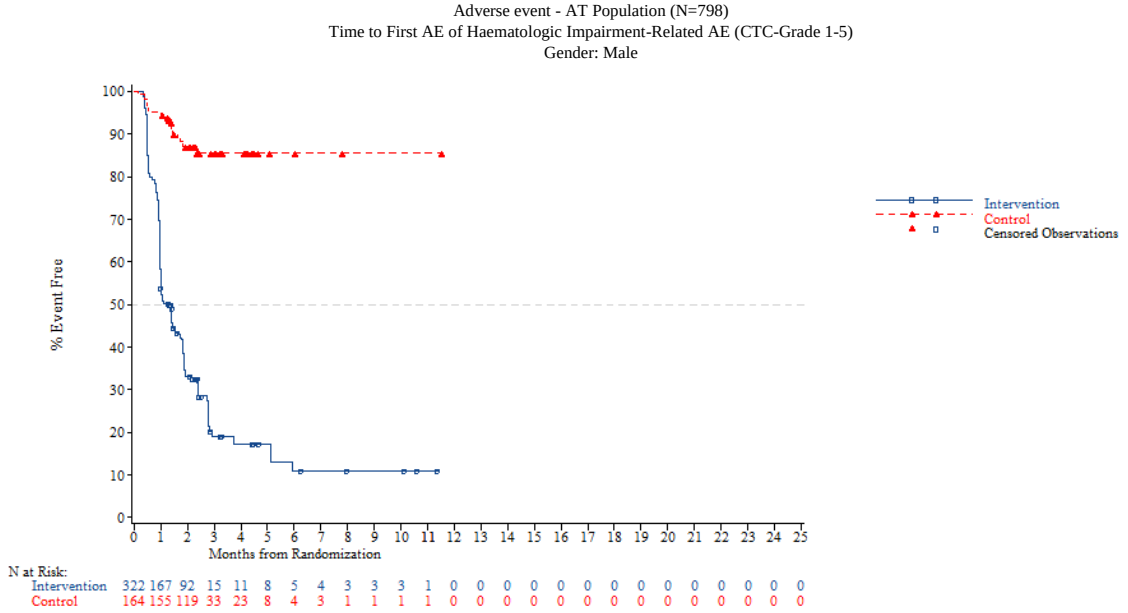
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-5)
Age: <70 years



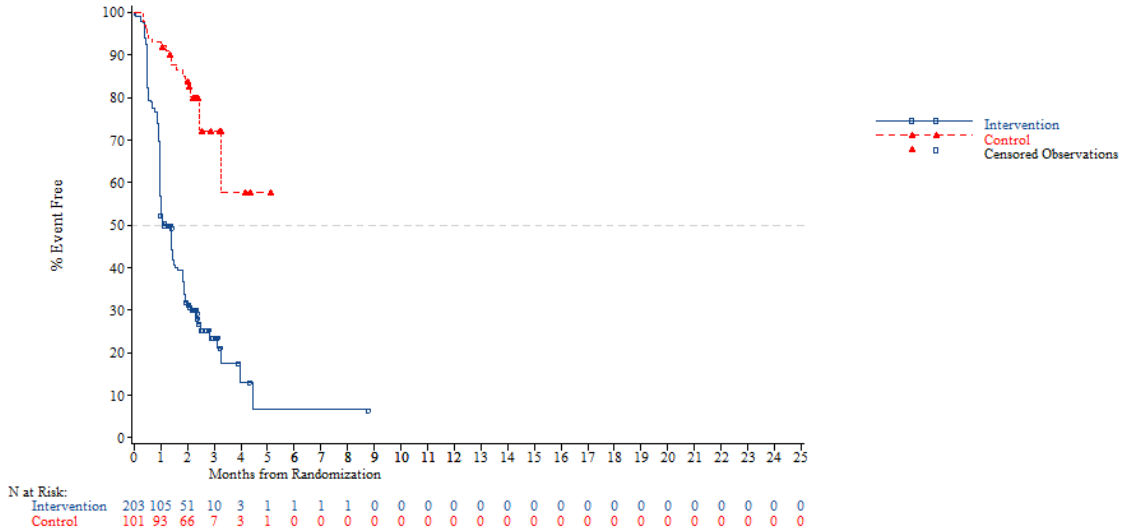



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





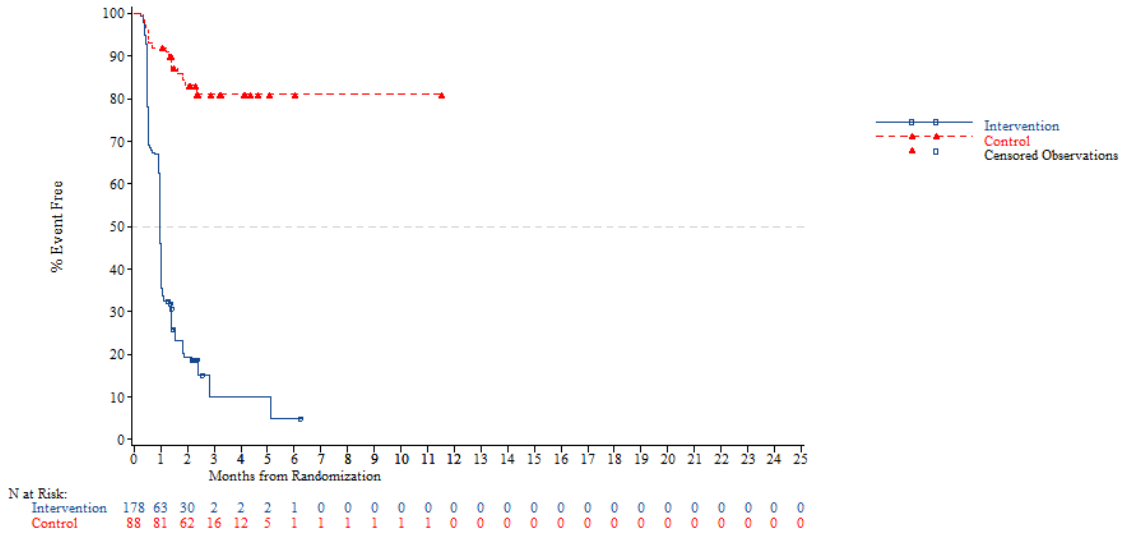
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-5)
Gender: Female



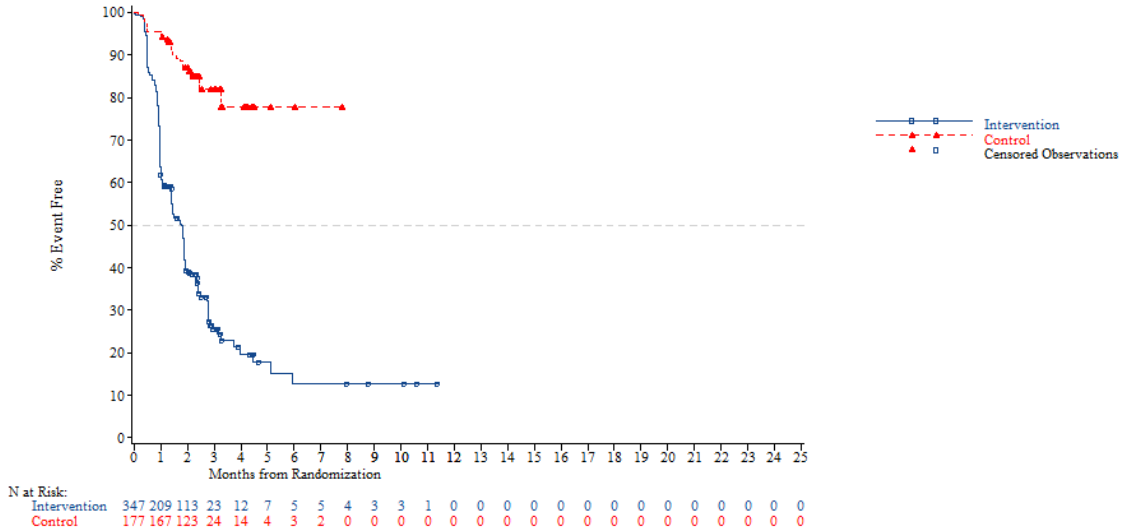

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-5)
Region: Asia



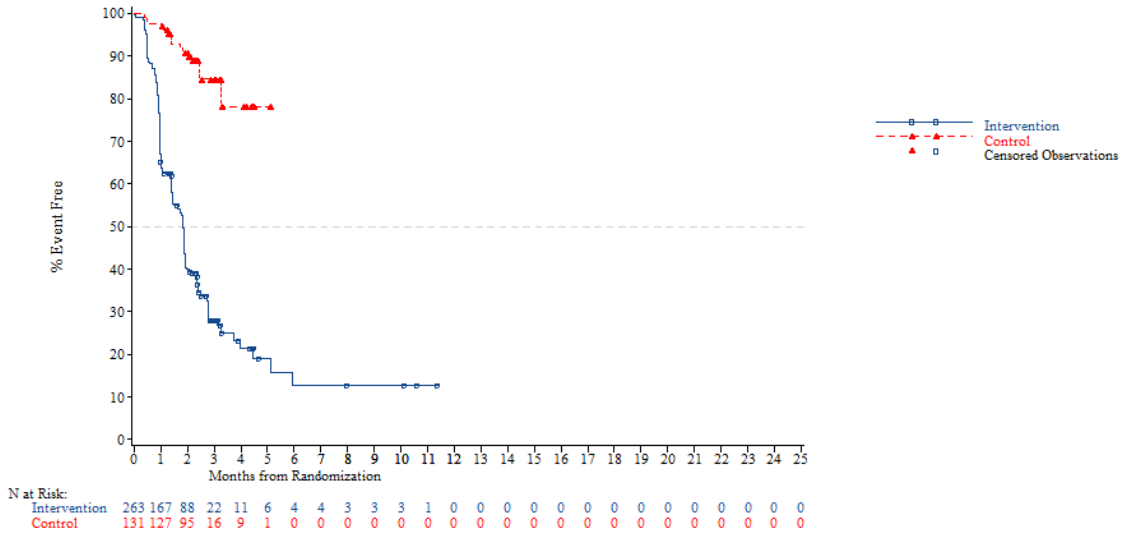
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-5)
Region: Western



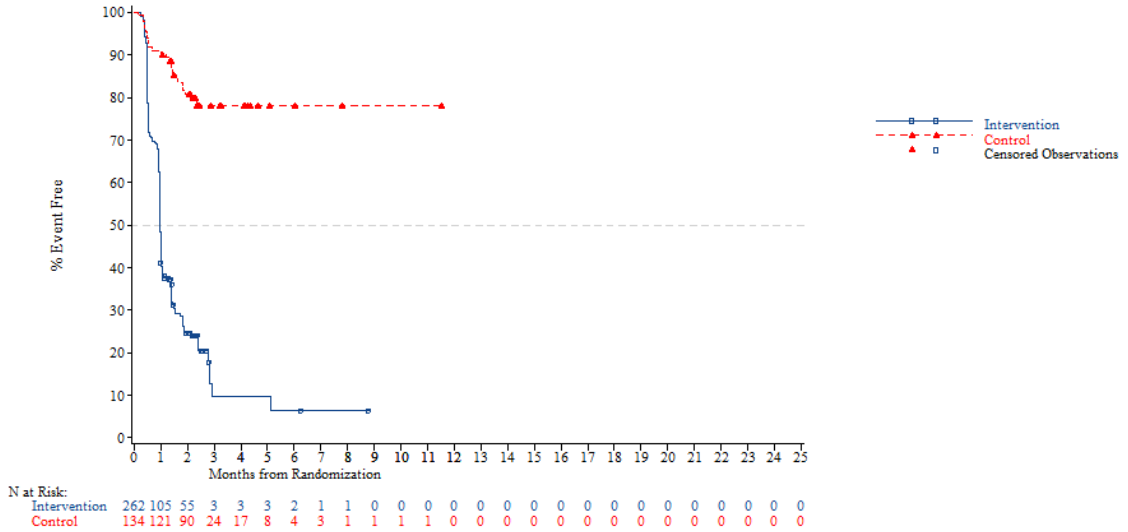

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-5)
Region 2: Europe



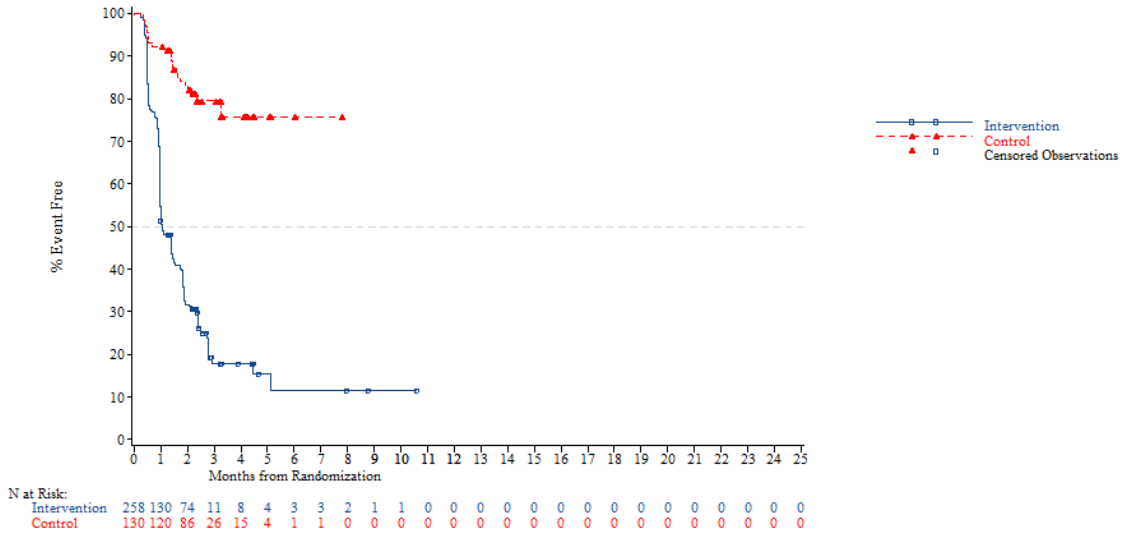
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-5)
Region 2: Rest of the world



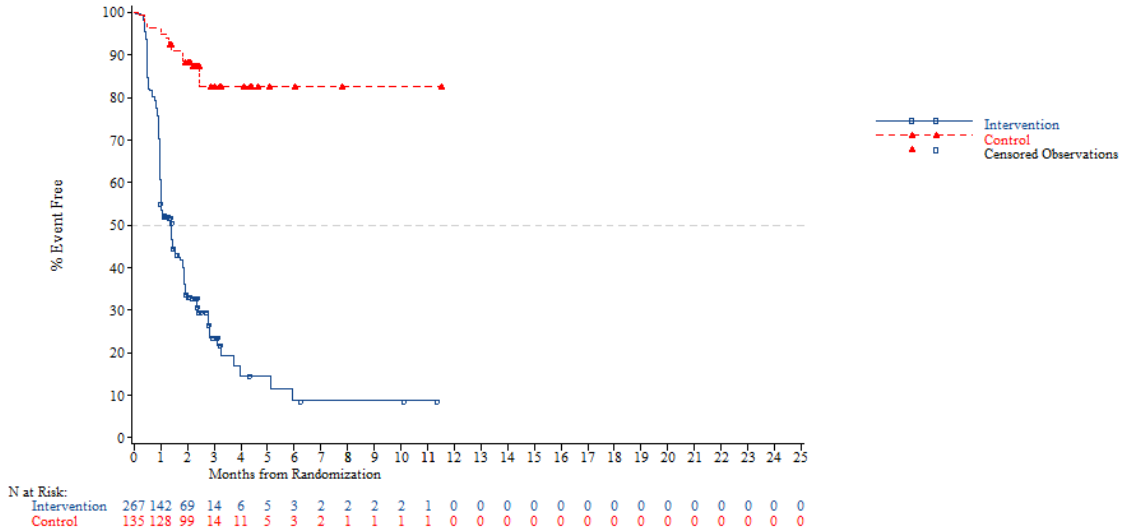

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-5)
KRAS: Wild



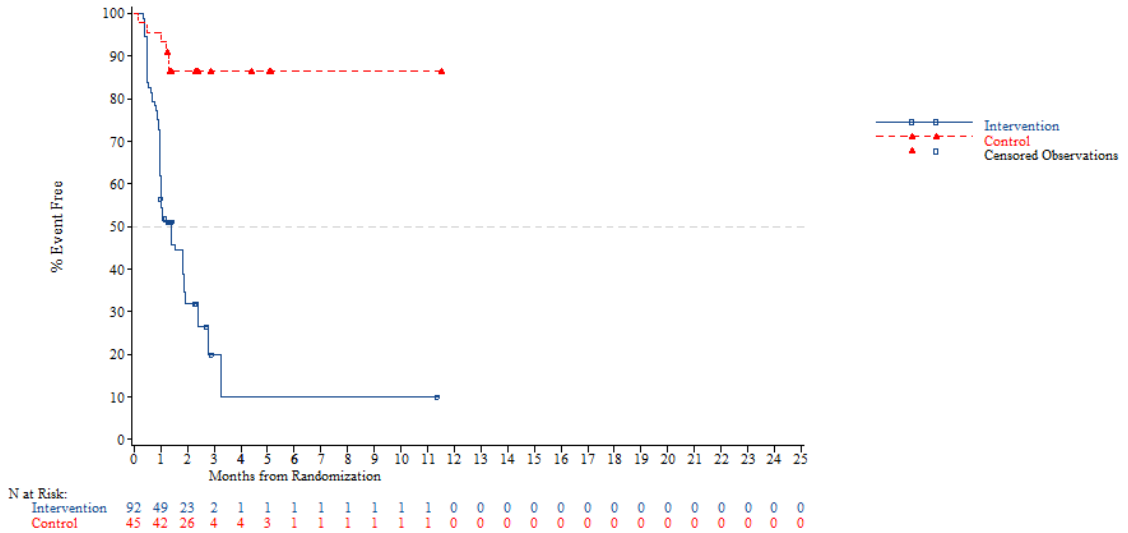
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-5)
KRAS: Mutant

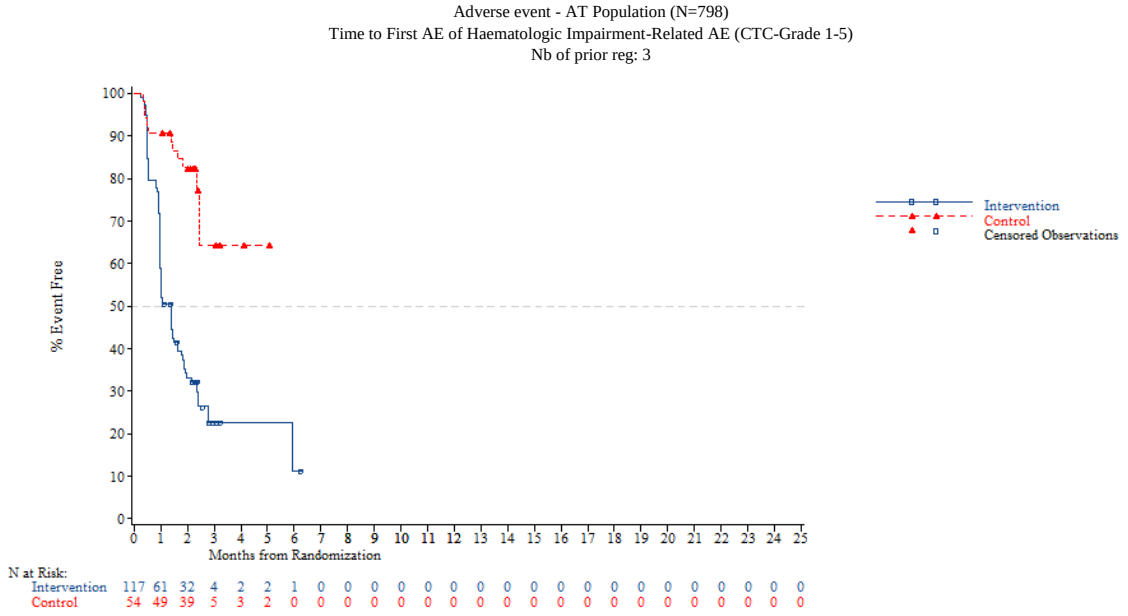



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



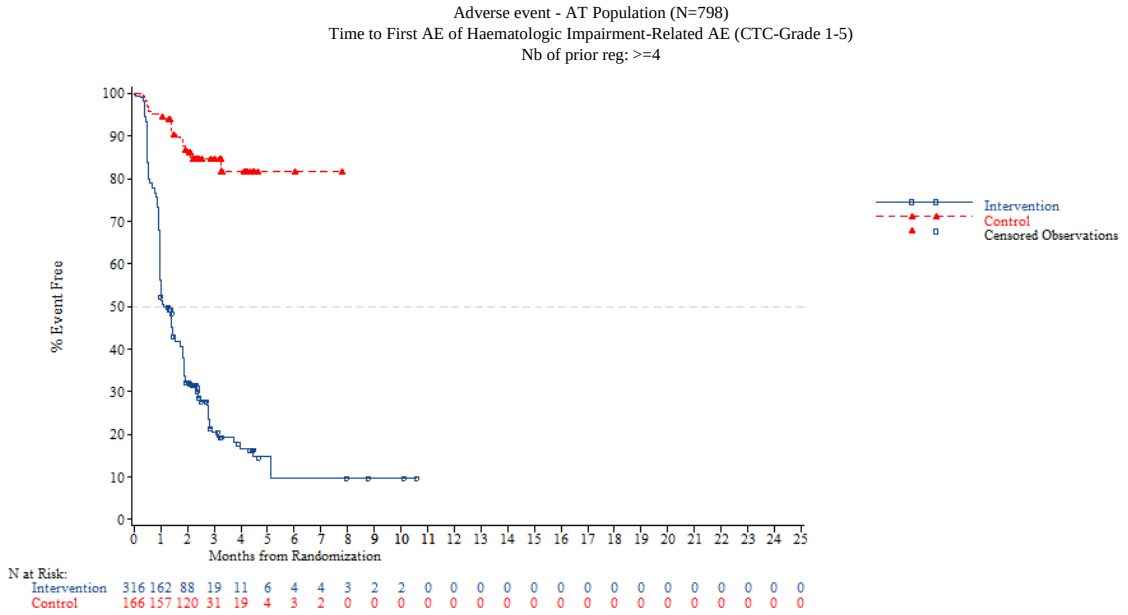
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-5)
Nb of prior reg: 2





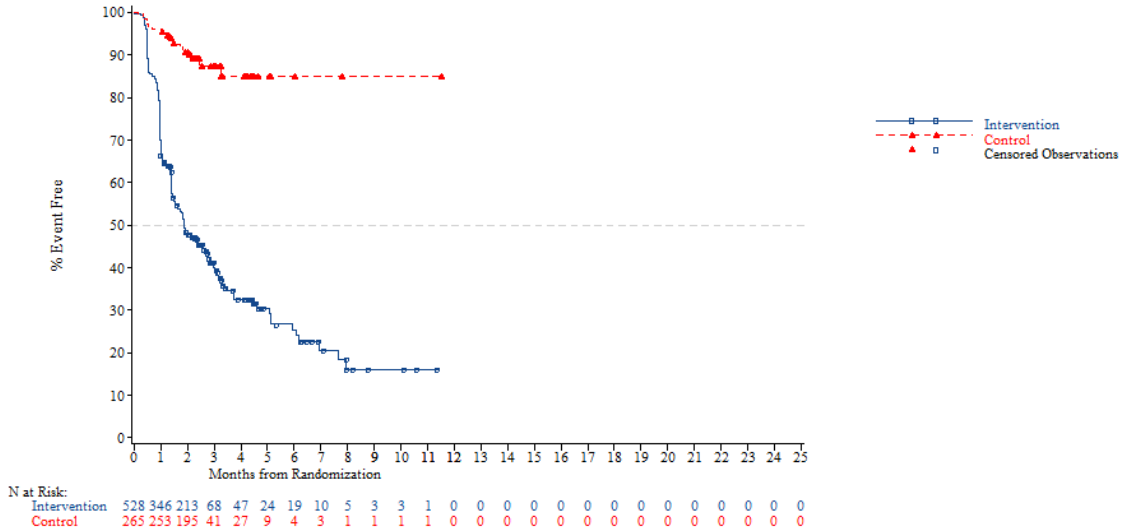

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*






*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

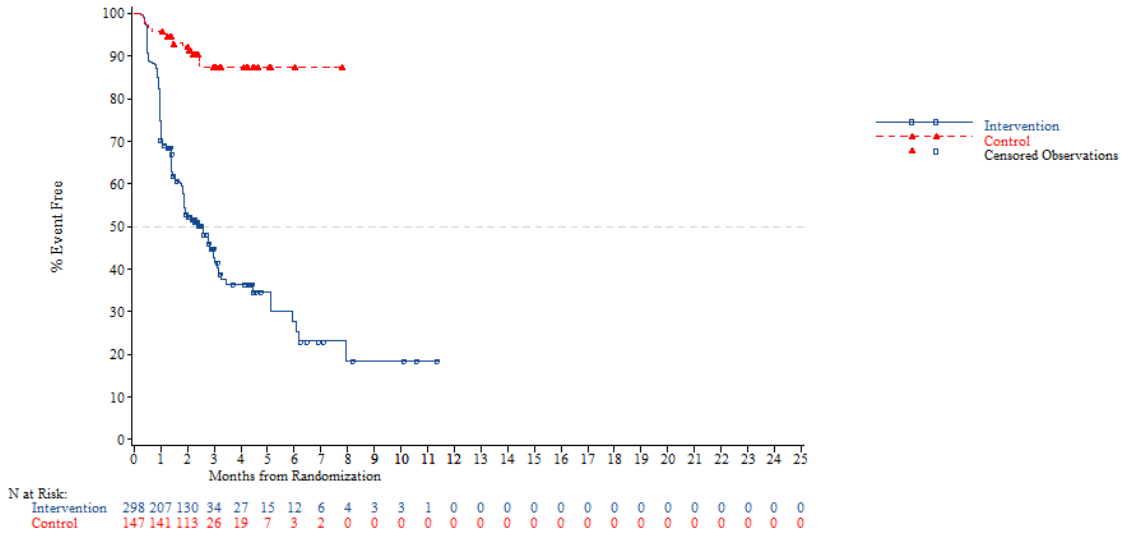
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Overall



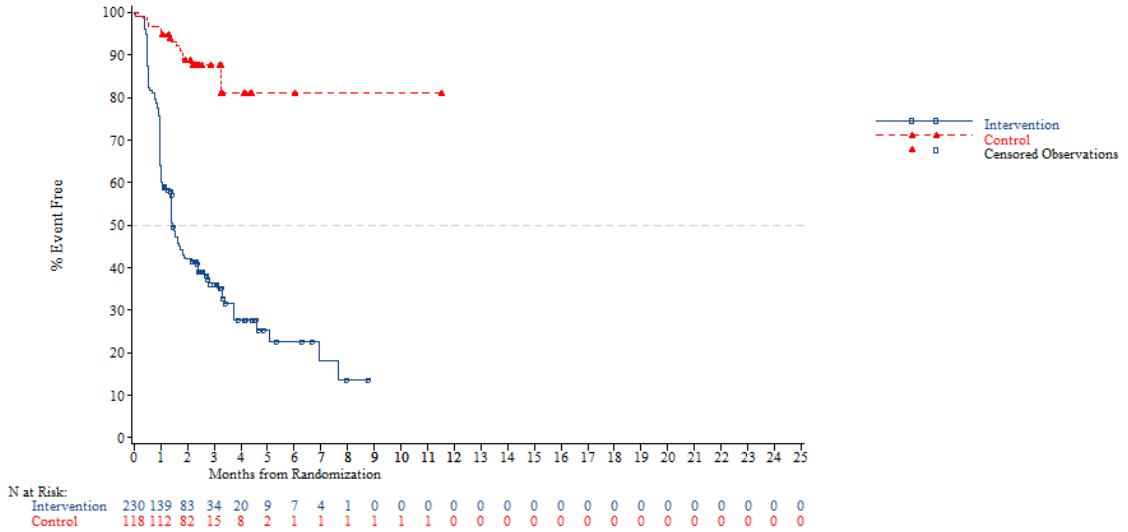

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Age: <65 years



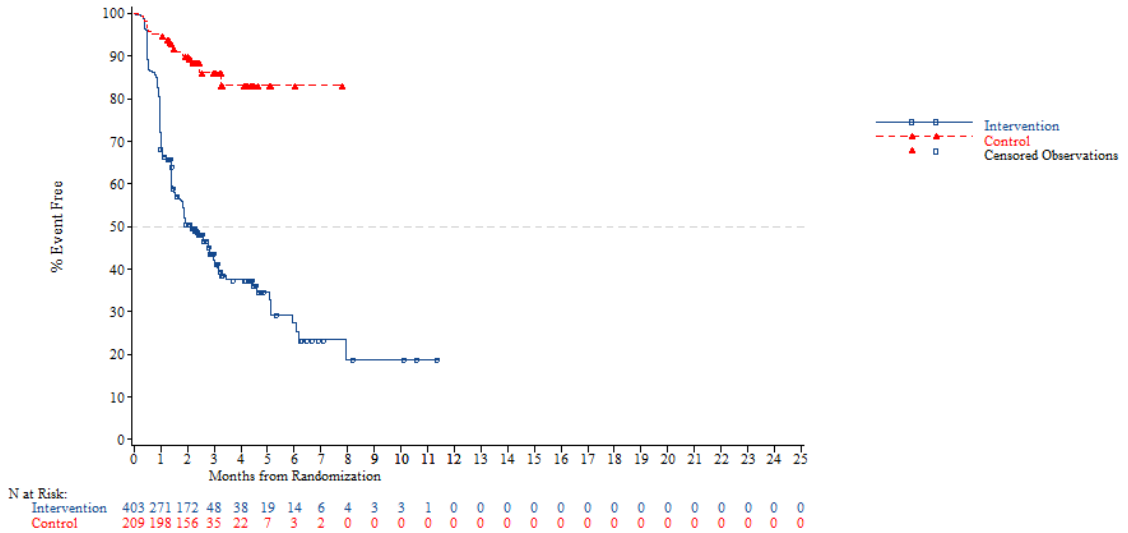
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Age: >=65 years



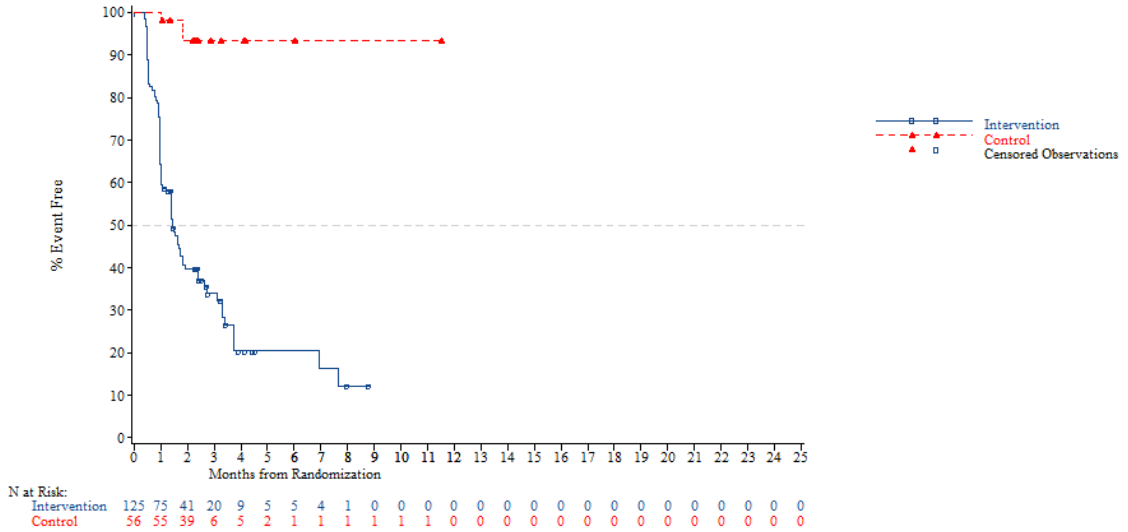

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Age: <70 years



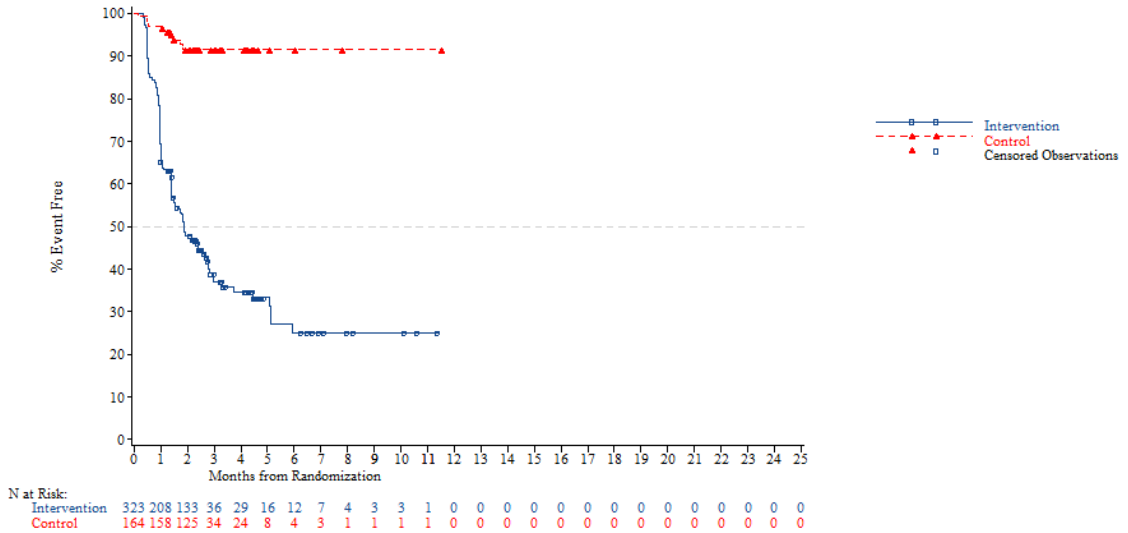
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Age: >=70 years



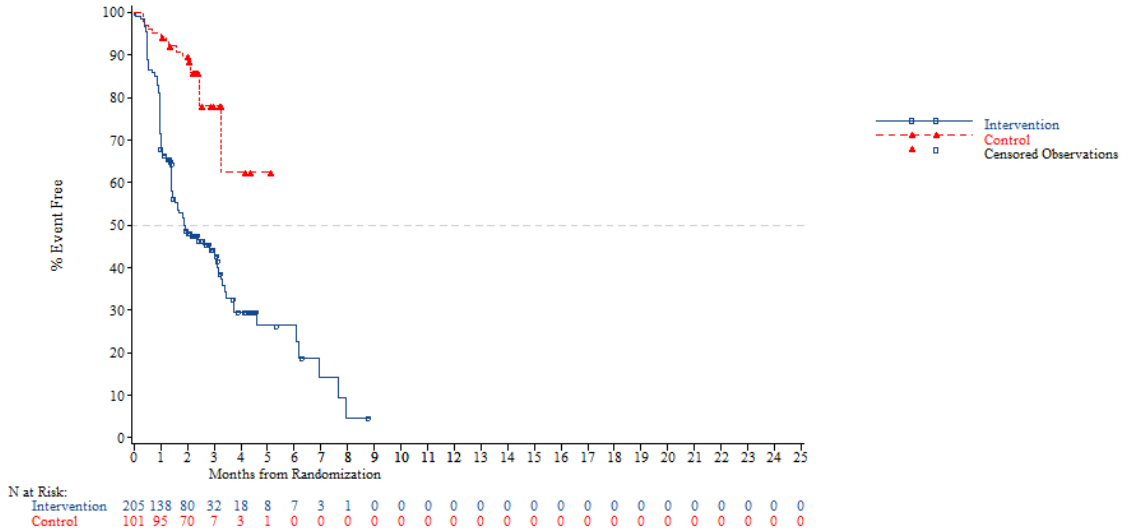

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Gender: Male



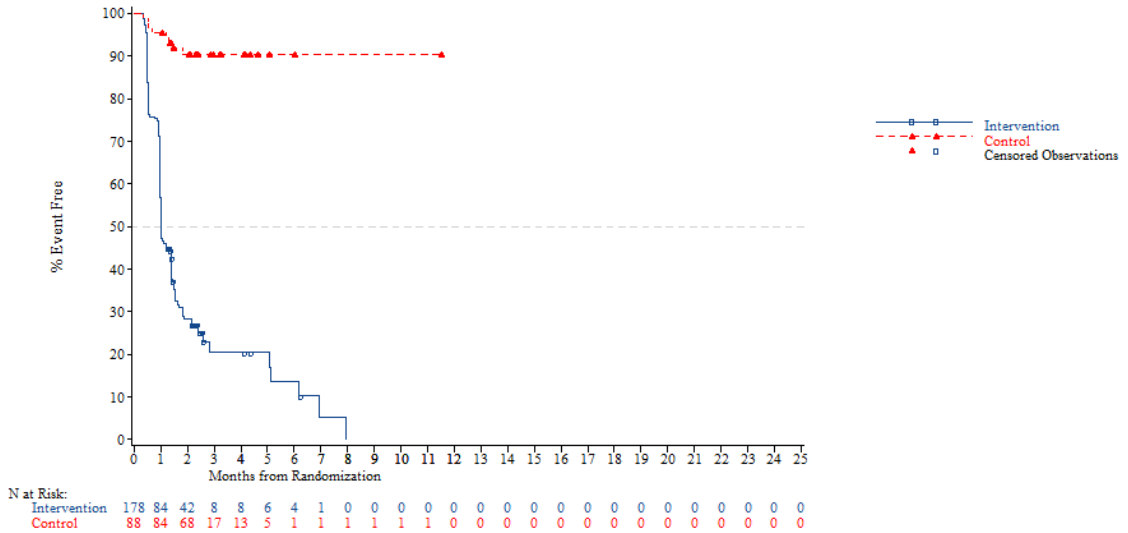
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Gender: Female



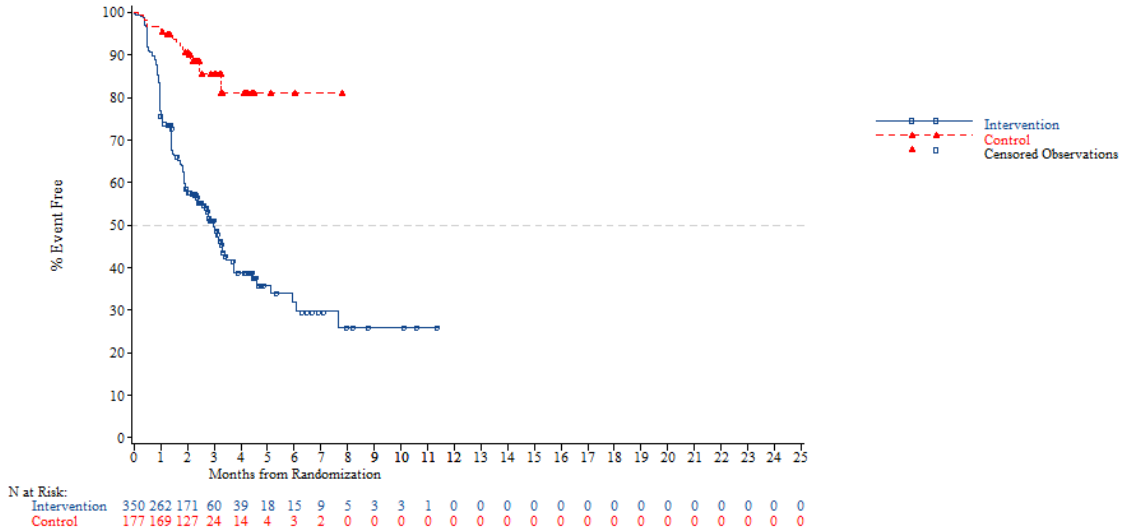

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Region: Asia



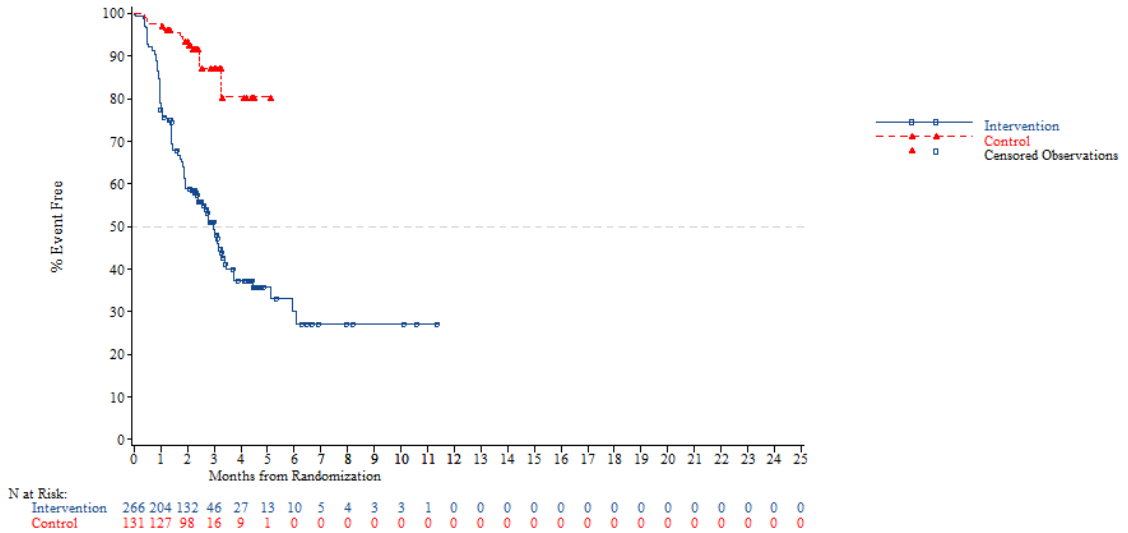
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Region: Western



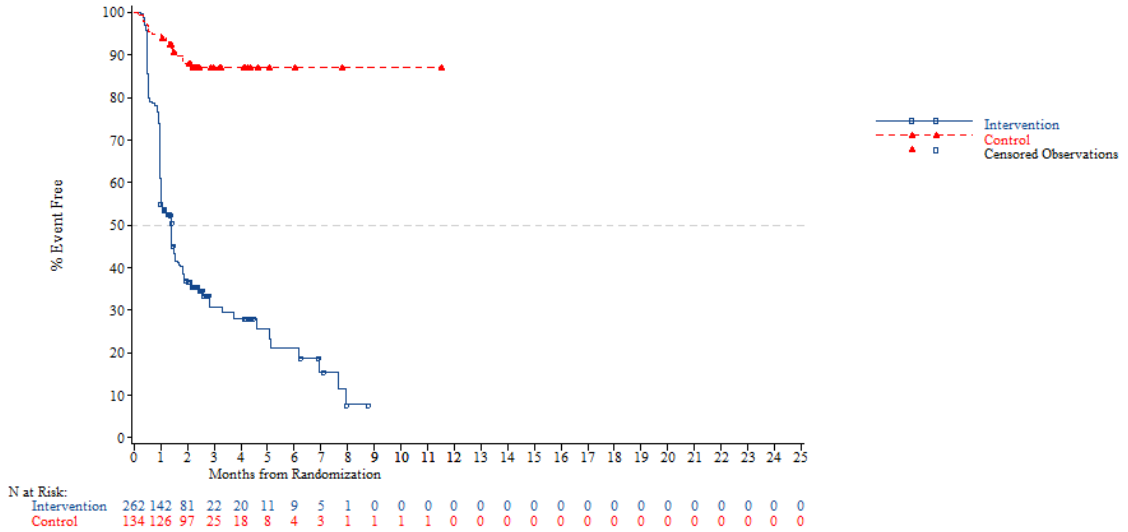

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Region 2: Europe



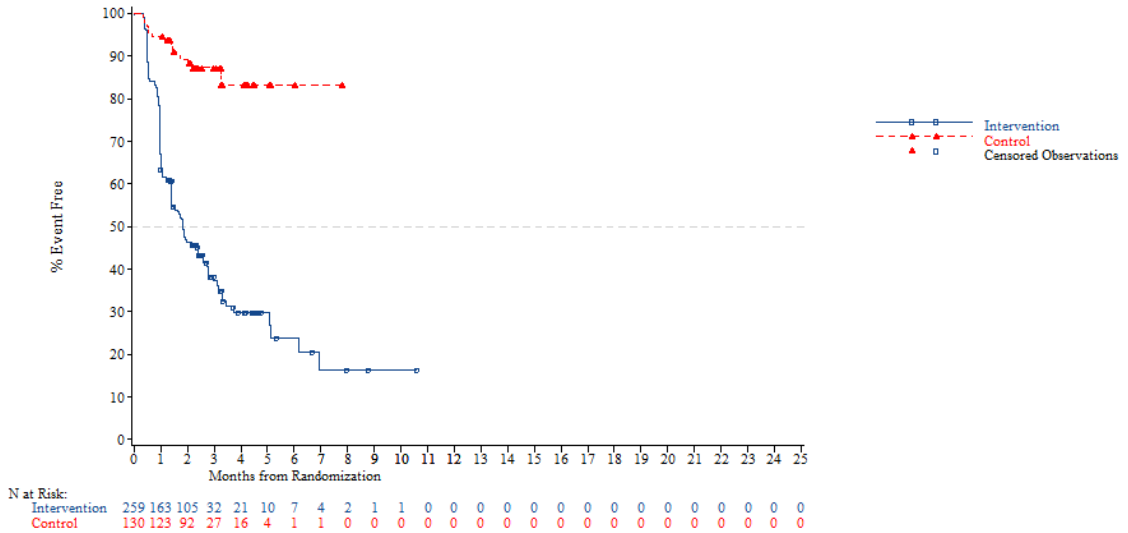
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Region 2: Rest of the world



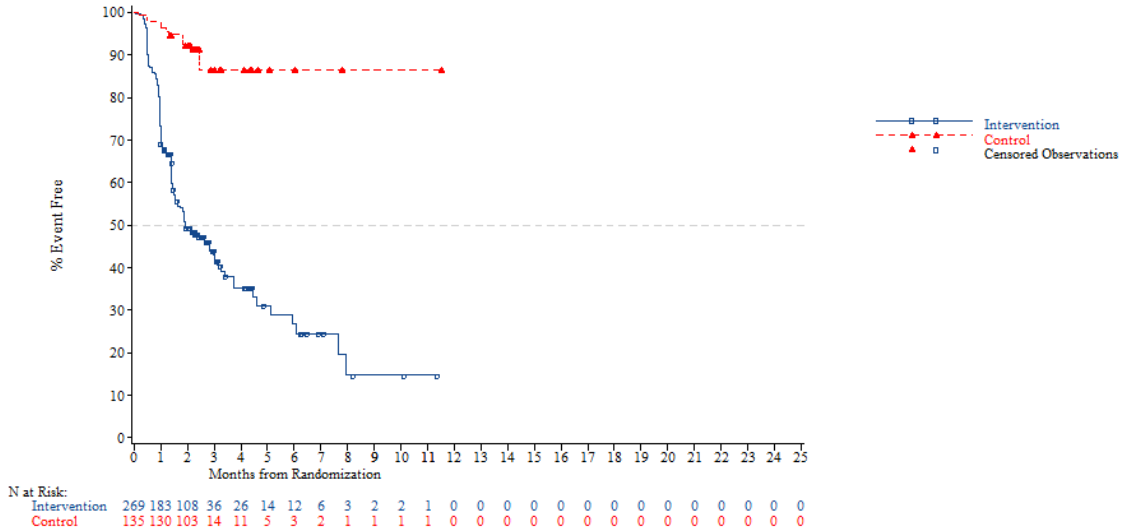

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-2)
KRAS: Wild



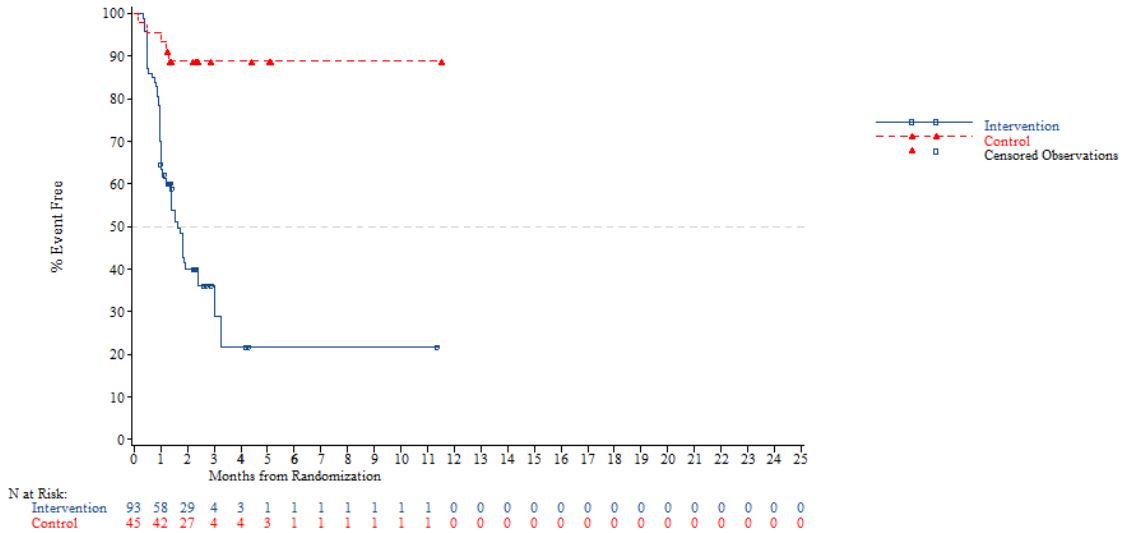
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-2)
KRAS: Mutant

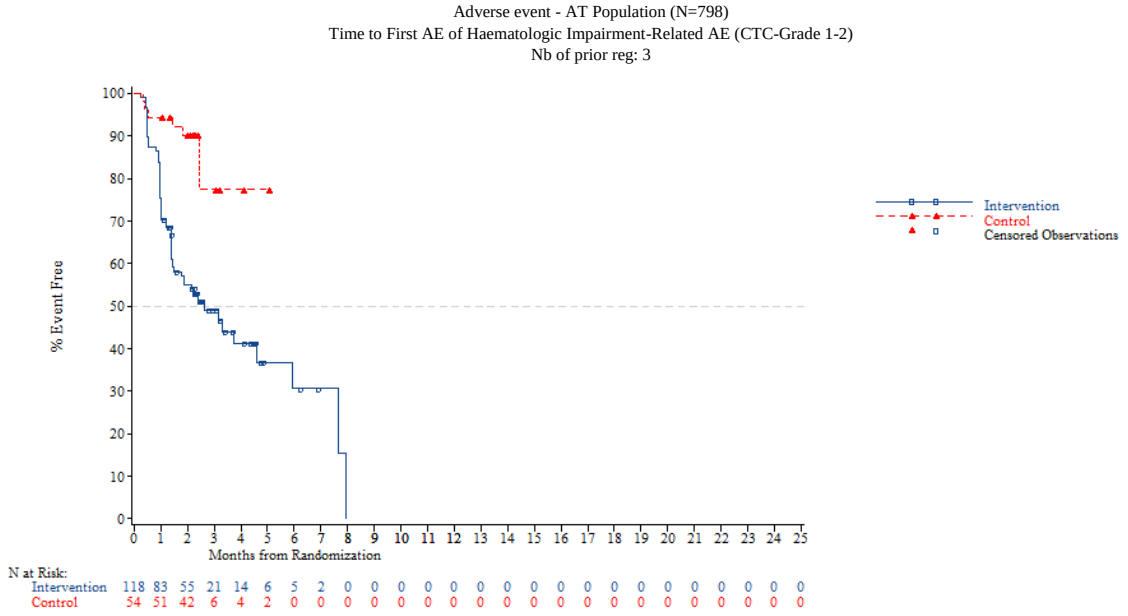



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



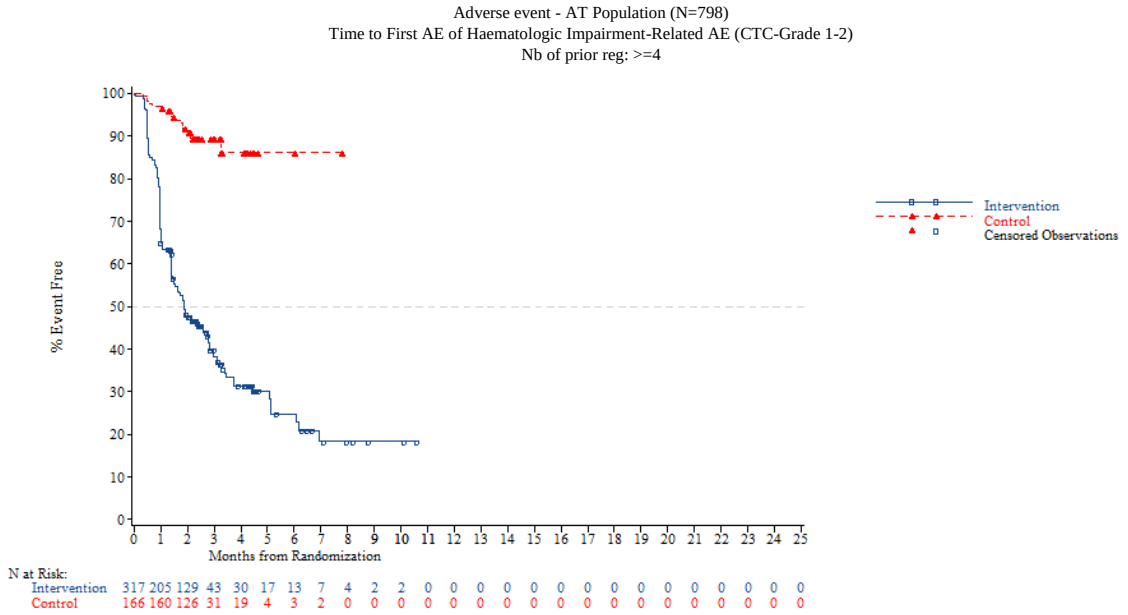
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Nb of prior reg: 2





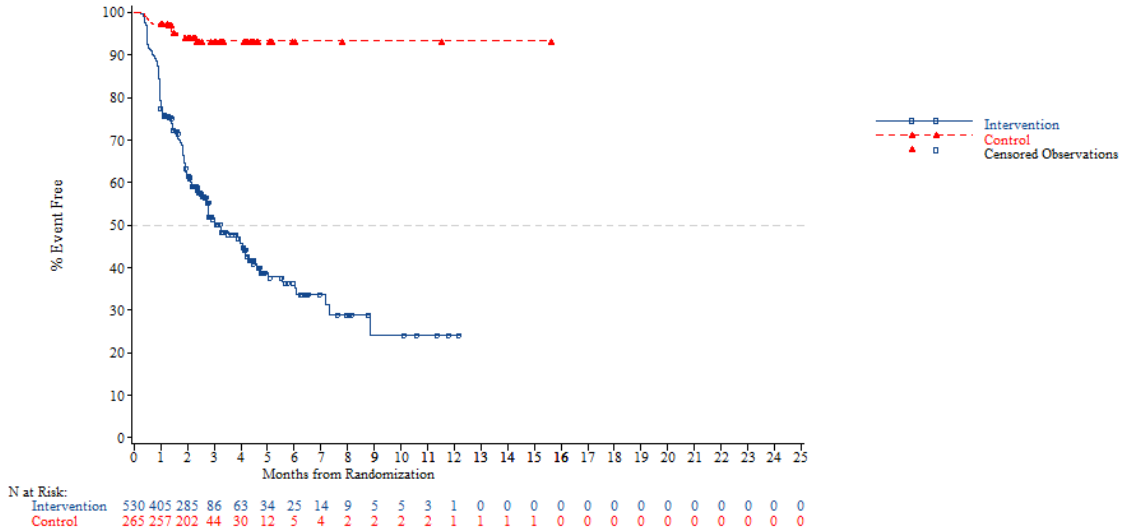

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*






*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

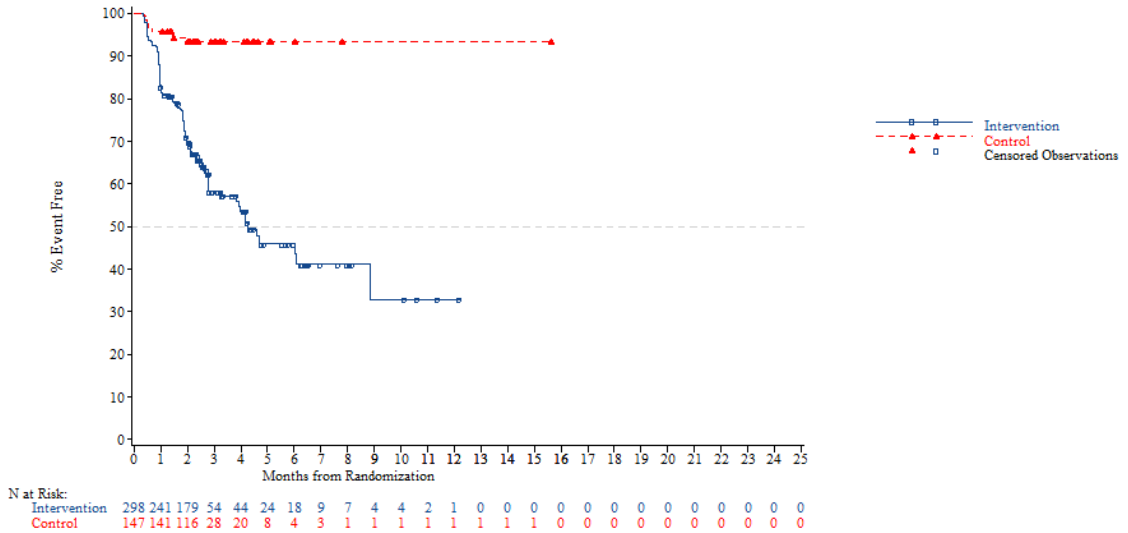
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade >=3)
Overall



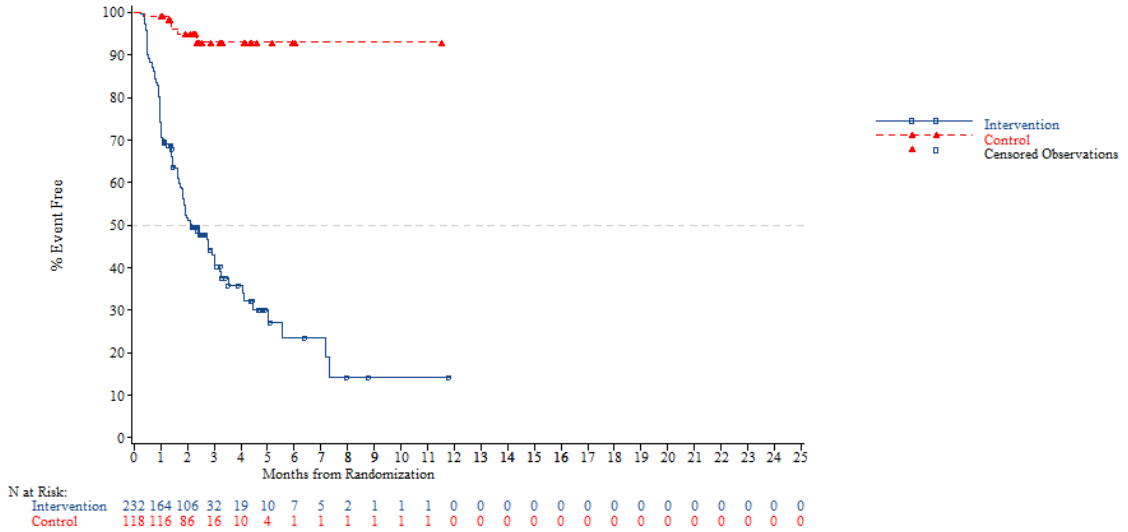

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade >=3)
Age: <65 years



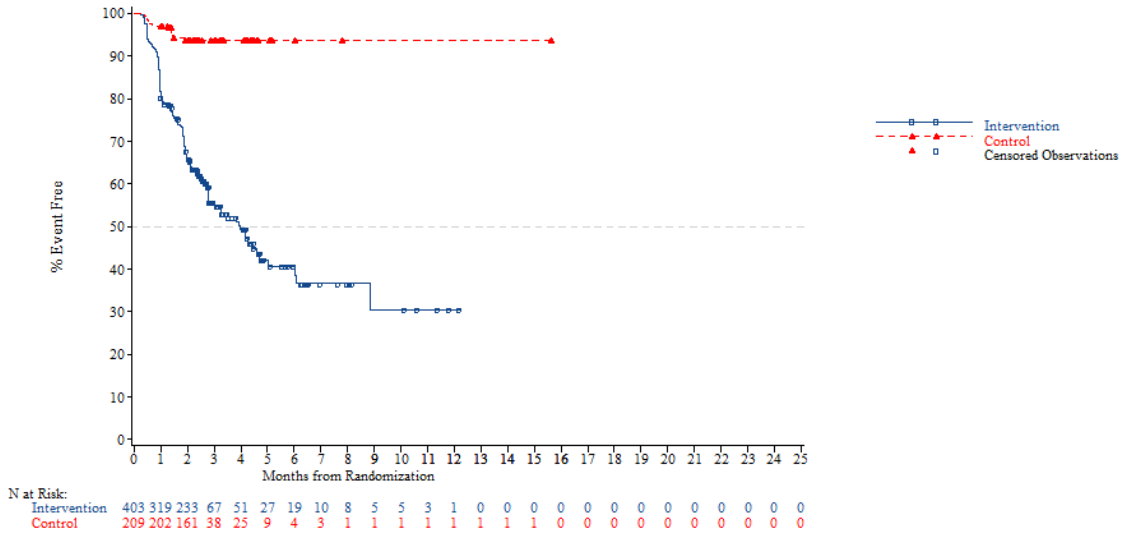
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade >=3)
Age: >=65 years



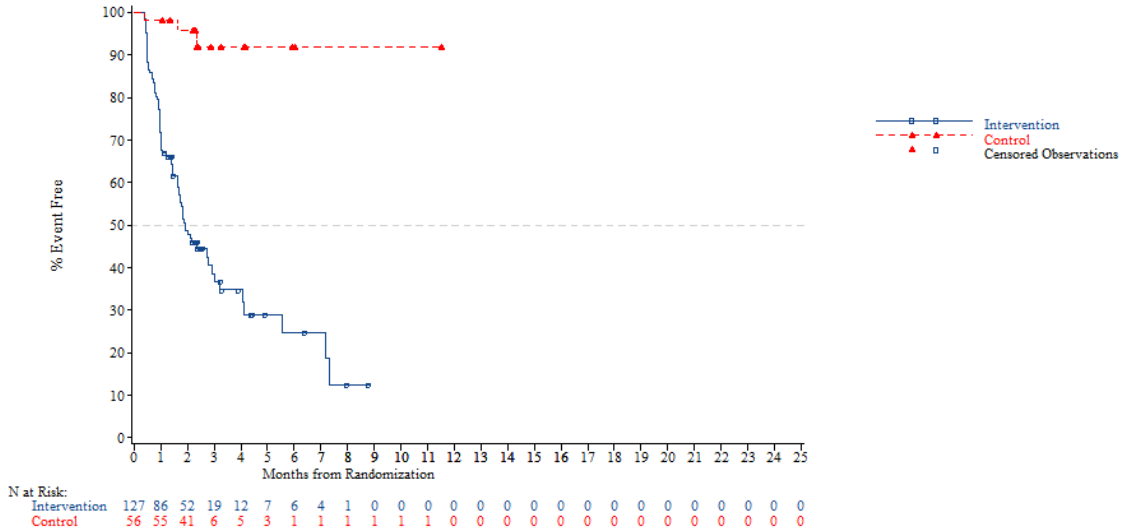

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade >=3)
Age: <70 years



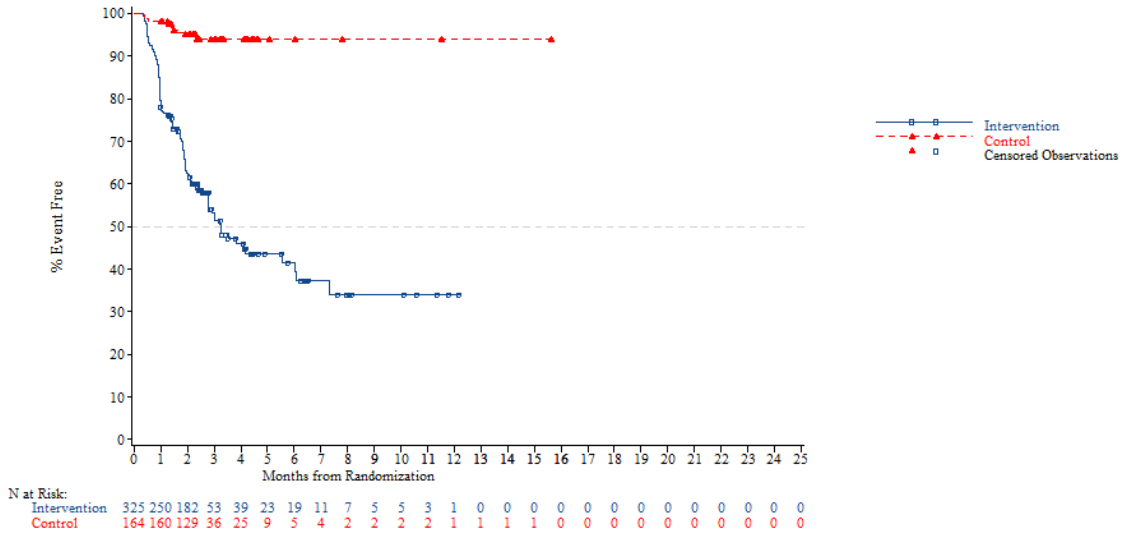
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade >=3)
Age: >=70 years



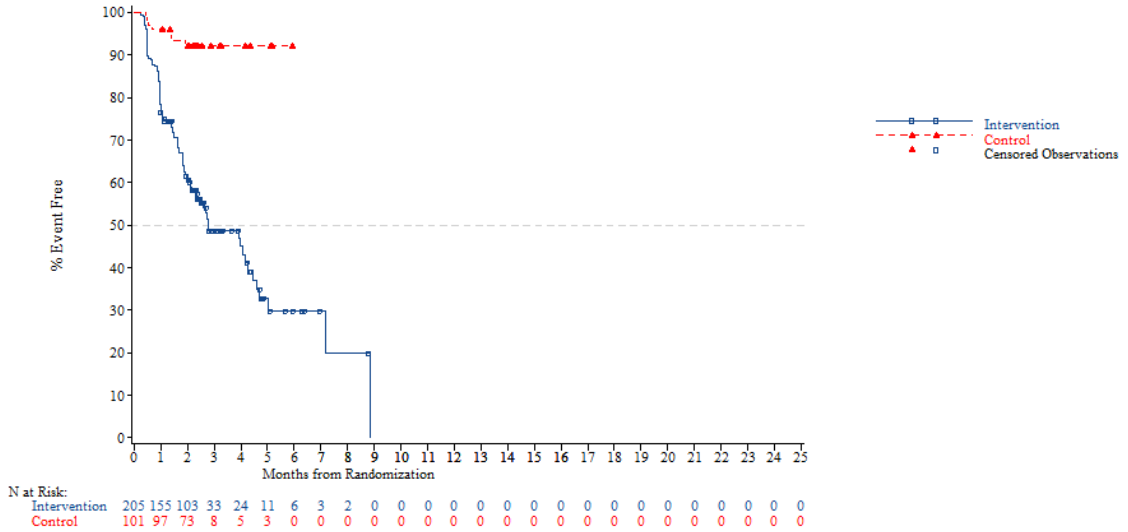

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade >=3)
Gender: Male



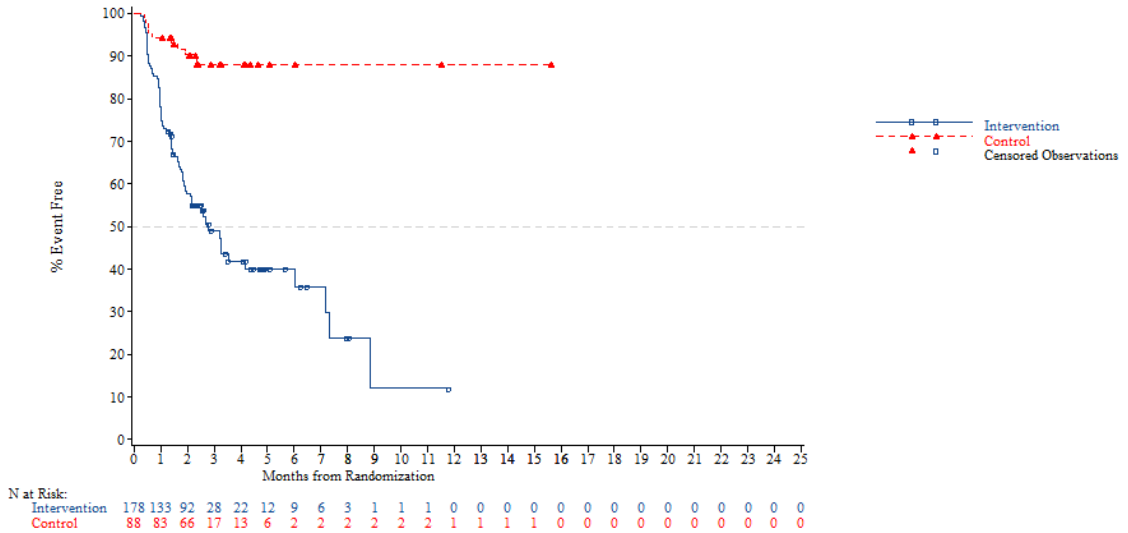
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade >=3)
Gender: Female



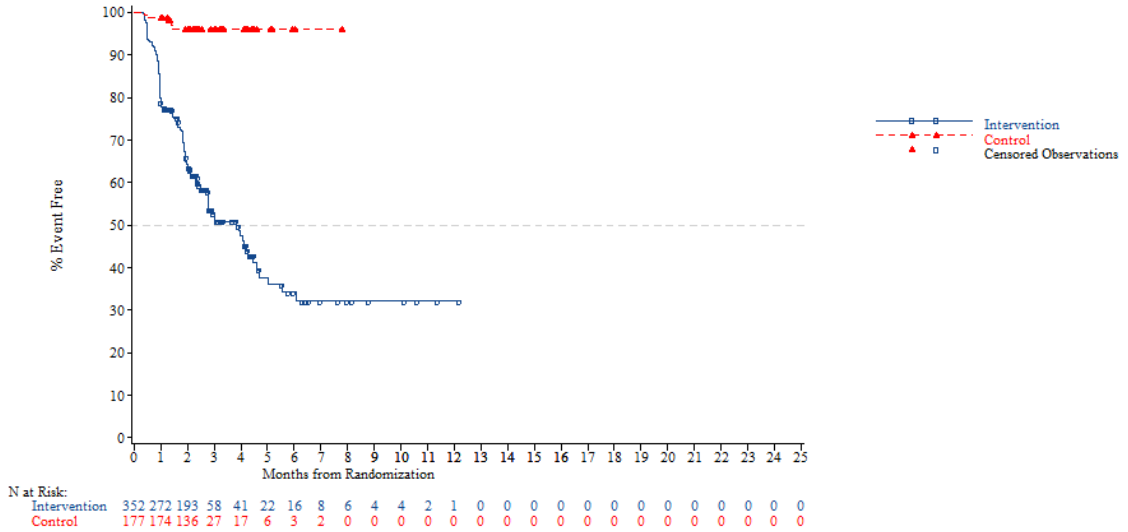

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade >=3)
Region: Asia



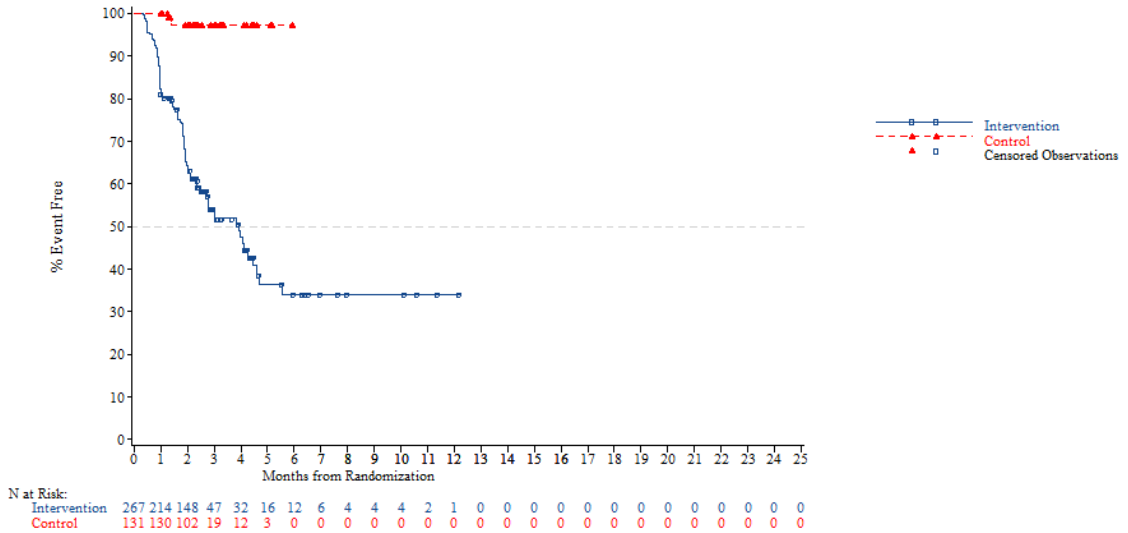
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade >=3)
Region: Western



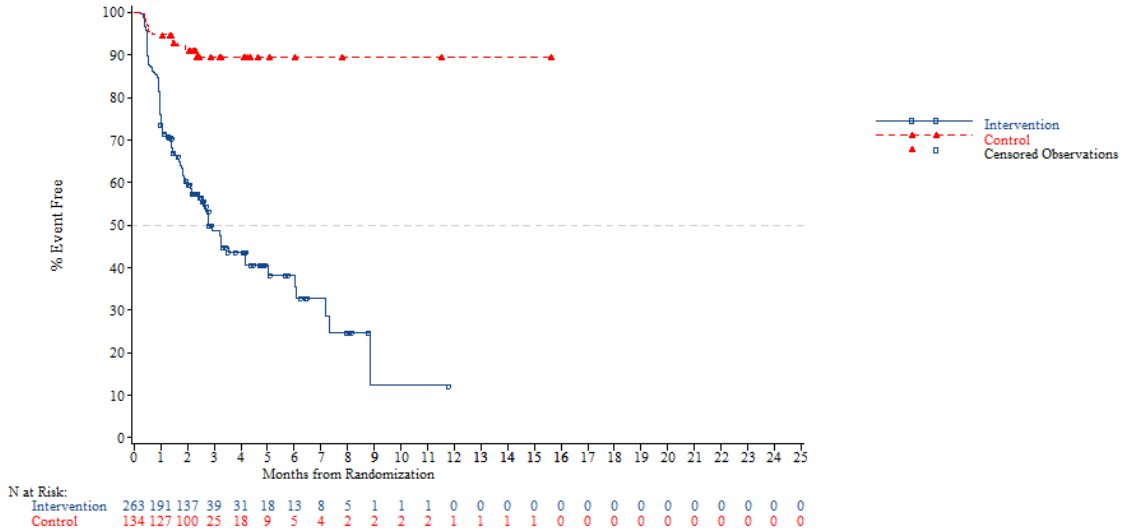

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade >=3)
Region 2: Europe



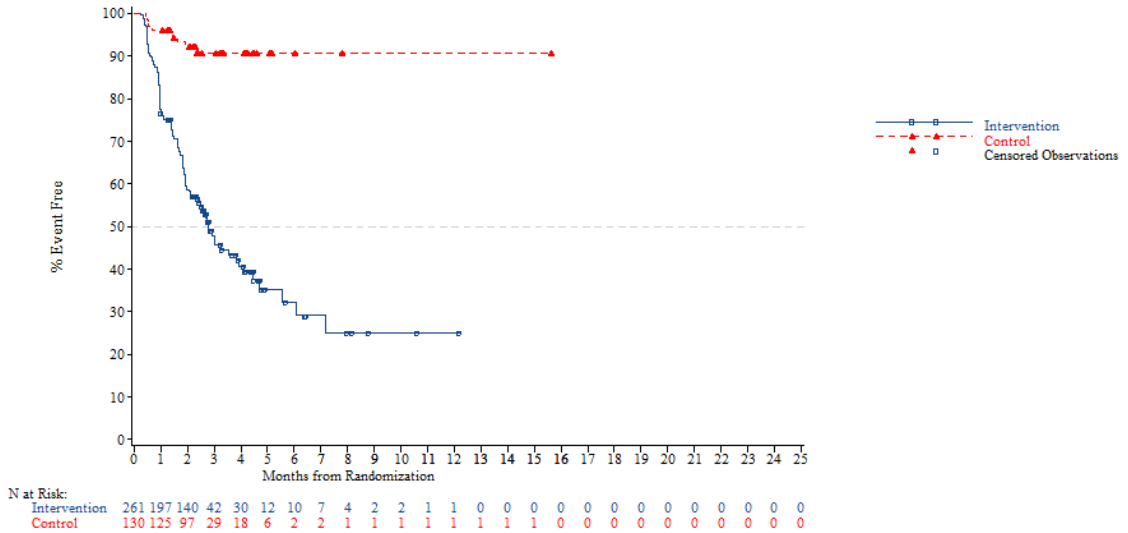
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade >=3)
Region 2: Rest of the world



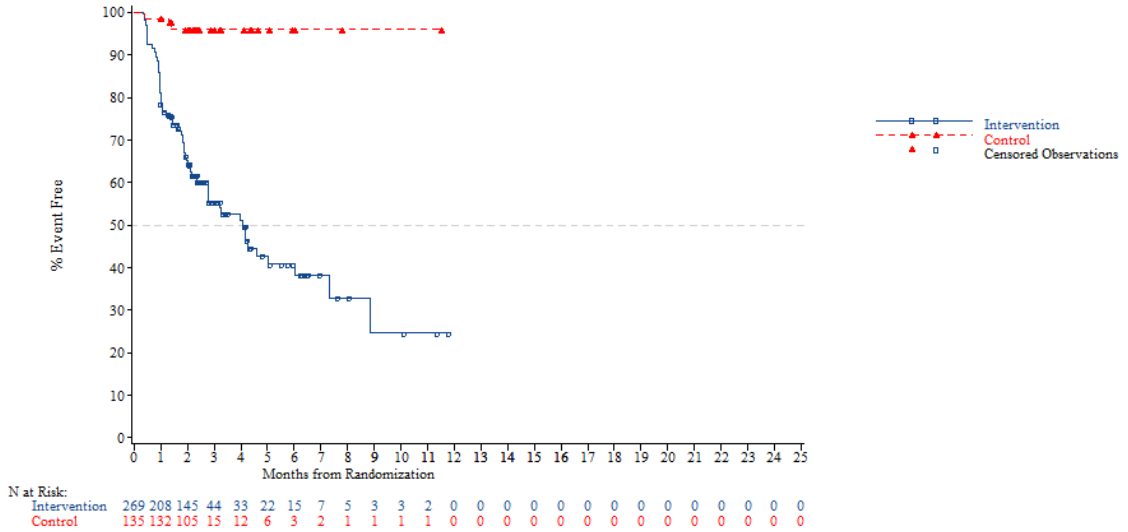

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade >=3)
KRAS: Wild



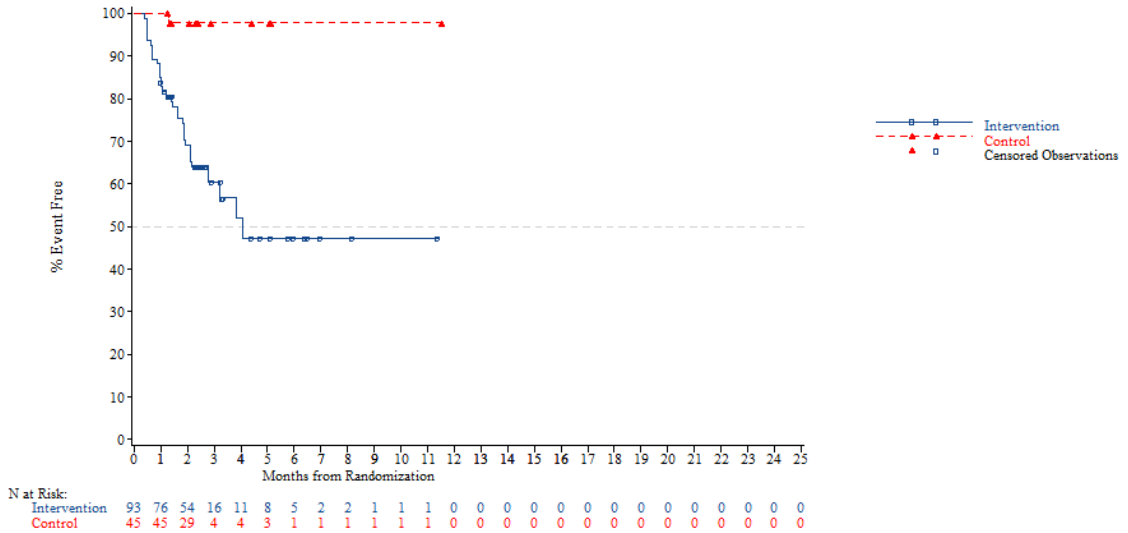
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade >=3)
KRAS: Mutant

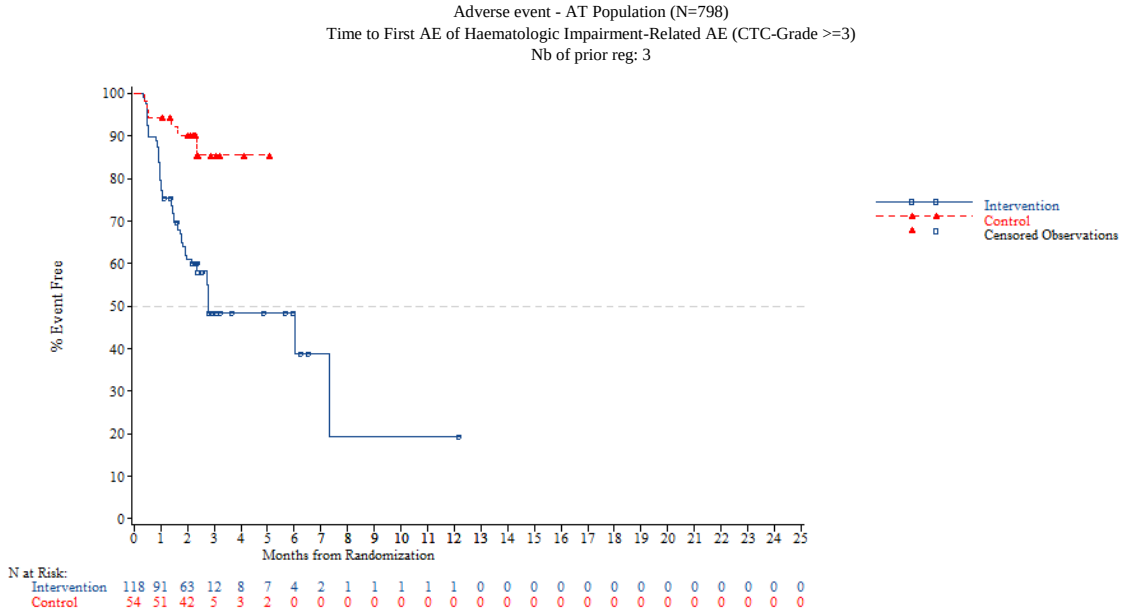



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



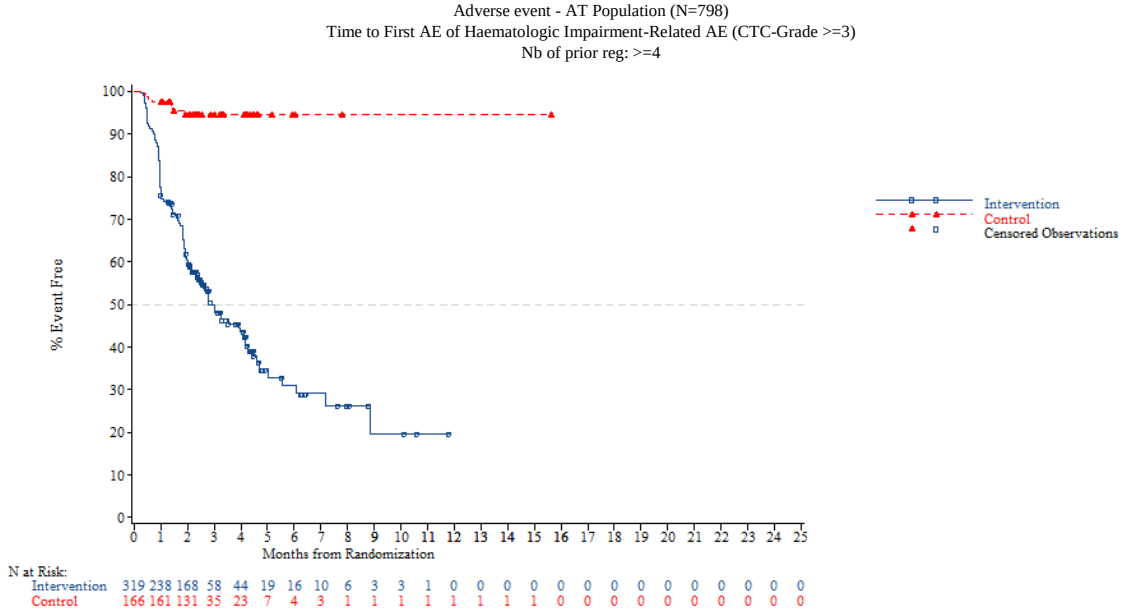
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related AE (CTC-Grade >=3)
Nb of prior reg: 2





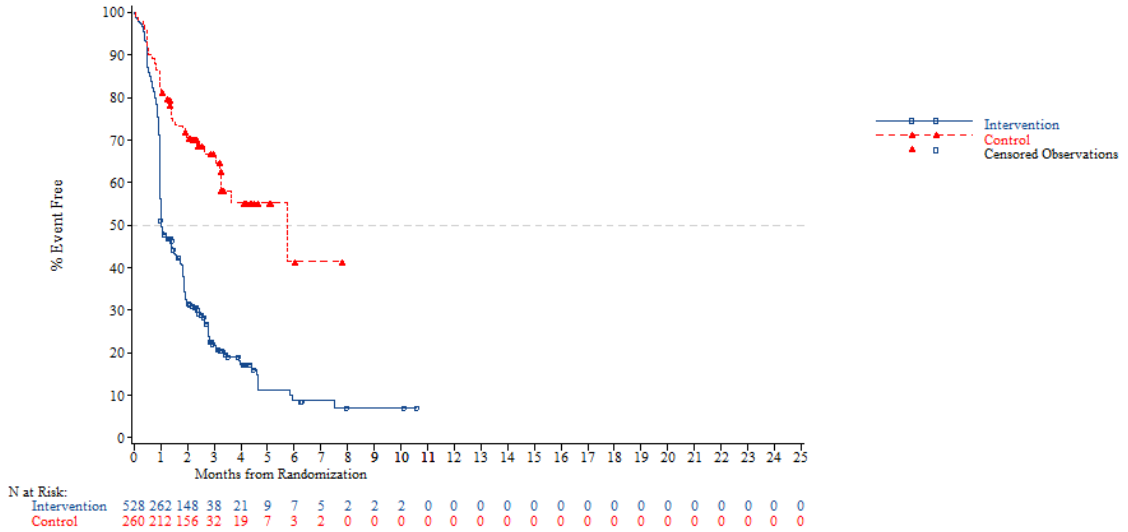

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*






*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

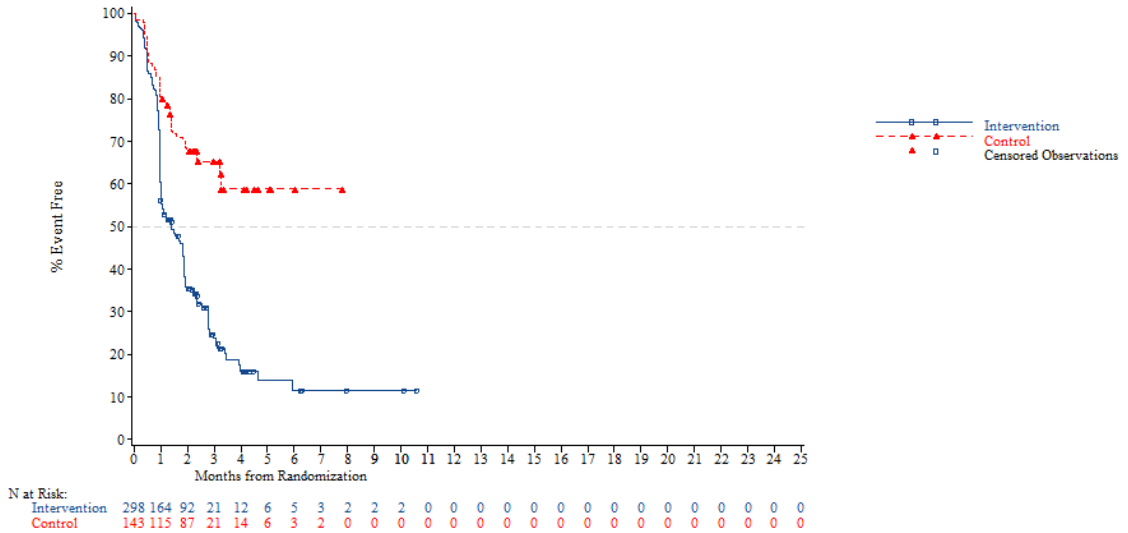
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-5)
Overall



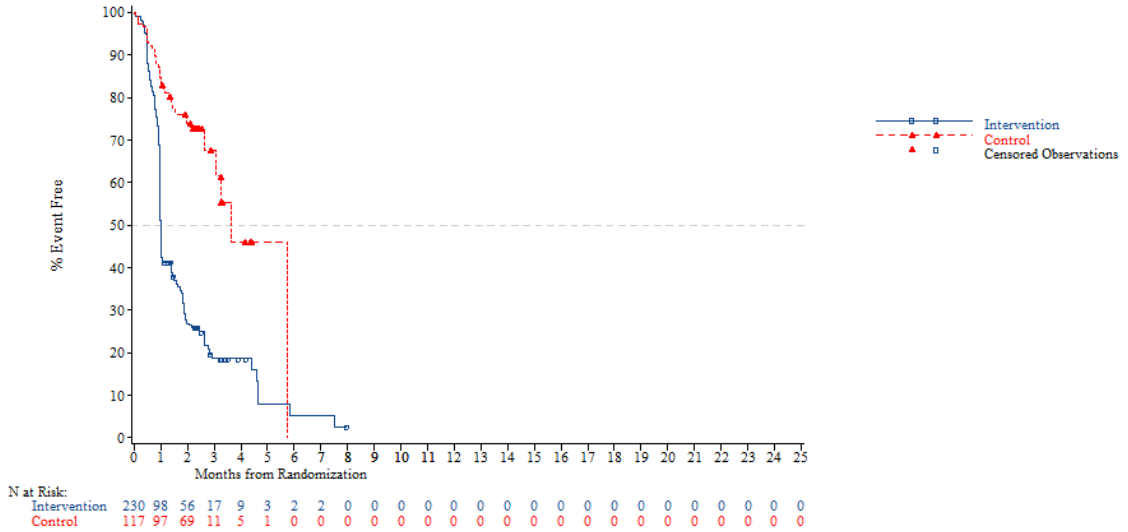

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-5)
Age: <65 years



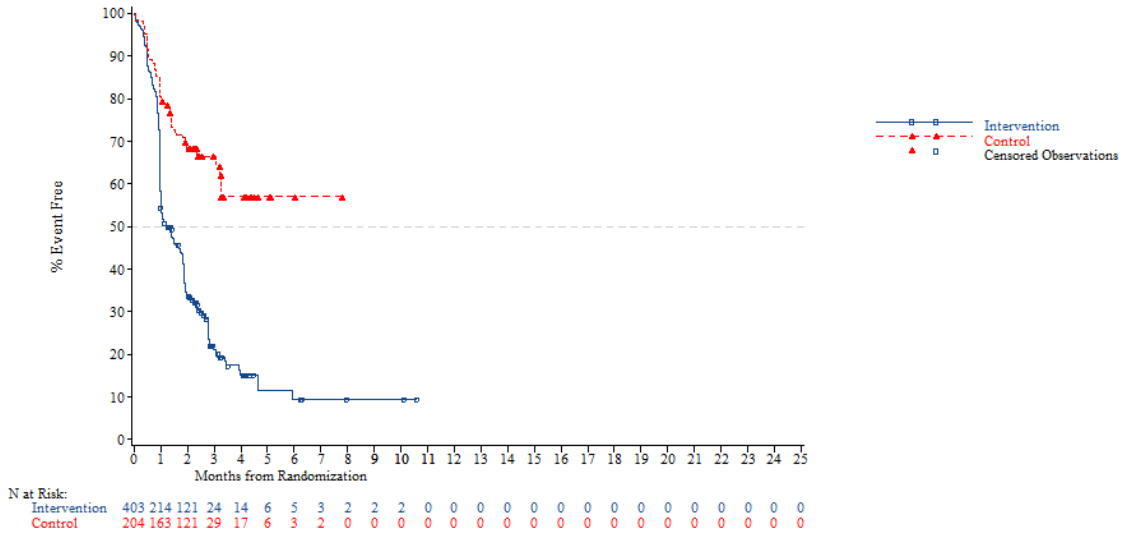
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-5)
Age: >=65 years



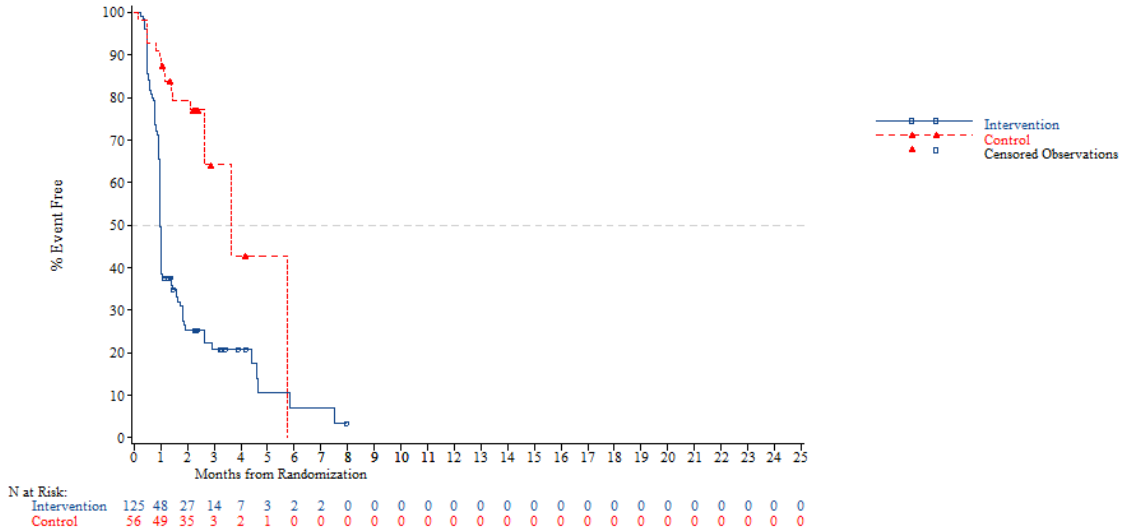

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-5)
Age: <70 years



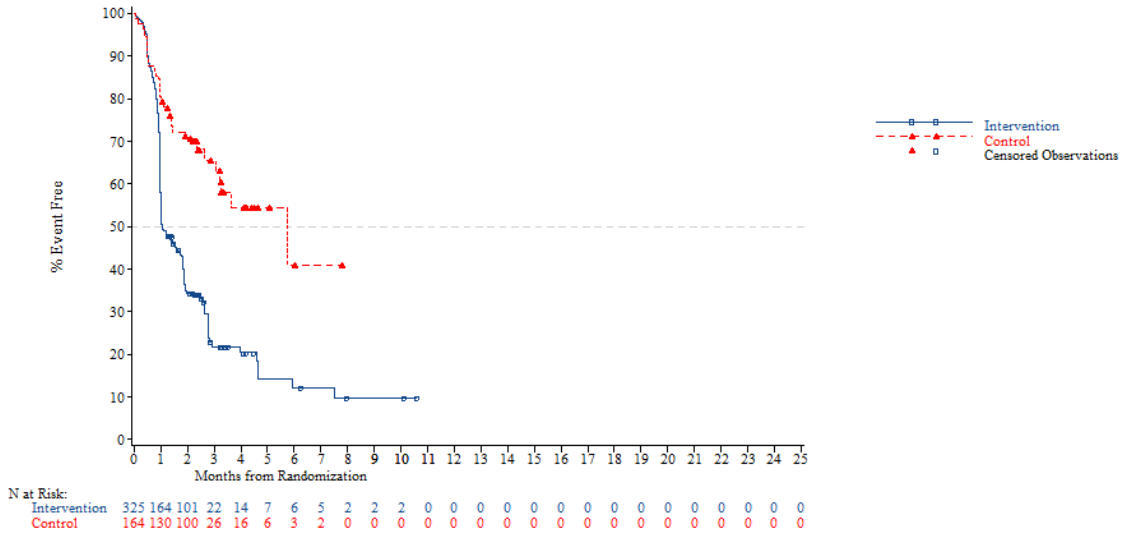
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-5)
Age: >=70 years



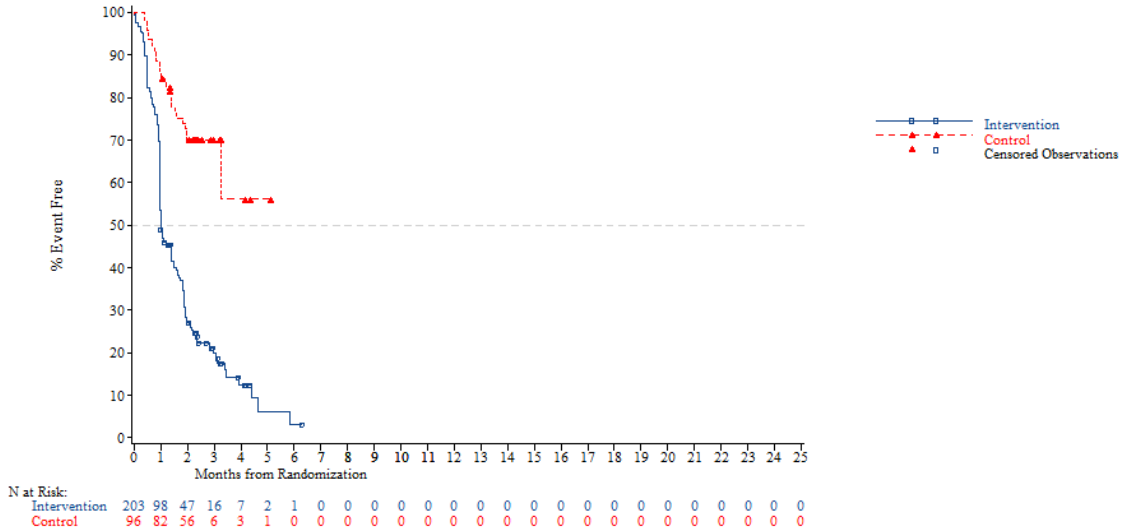

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-5)
Gender: Male



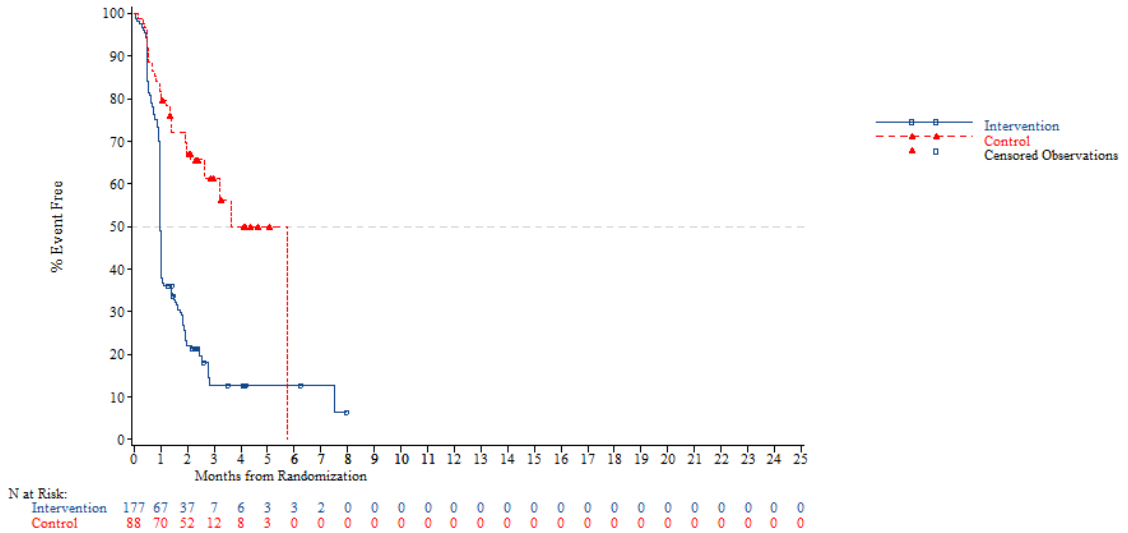
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-5)
Gender: Female



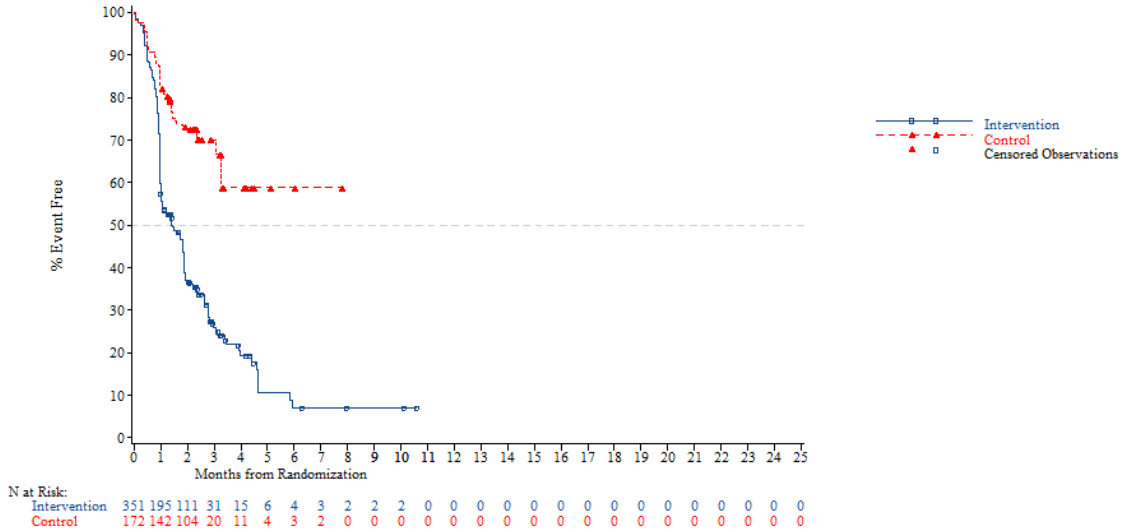

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-5)
Region: Asia



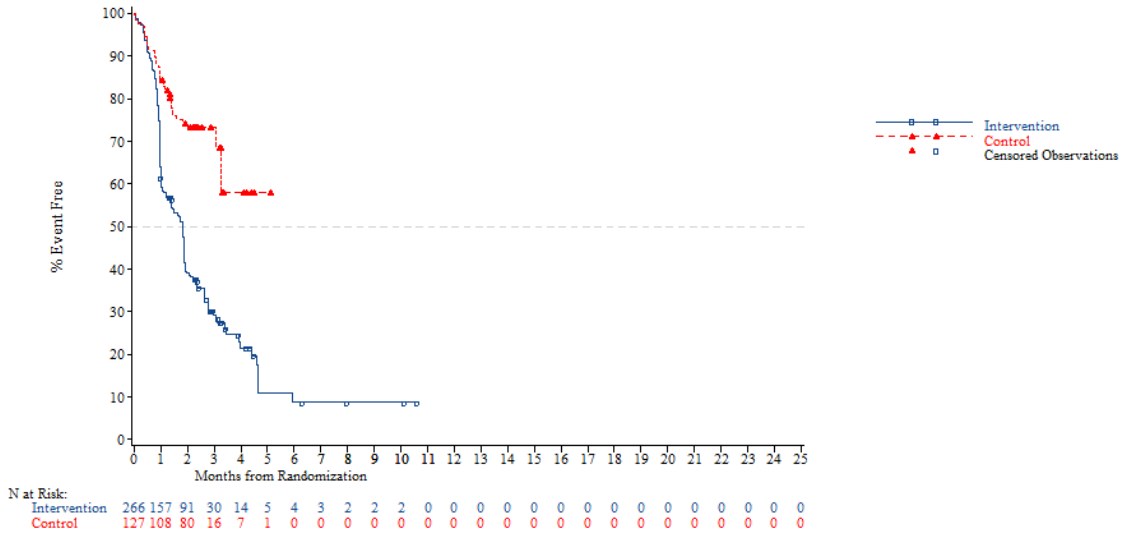
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-5)
Region: Western



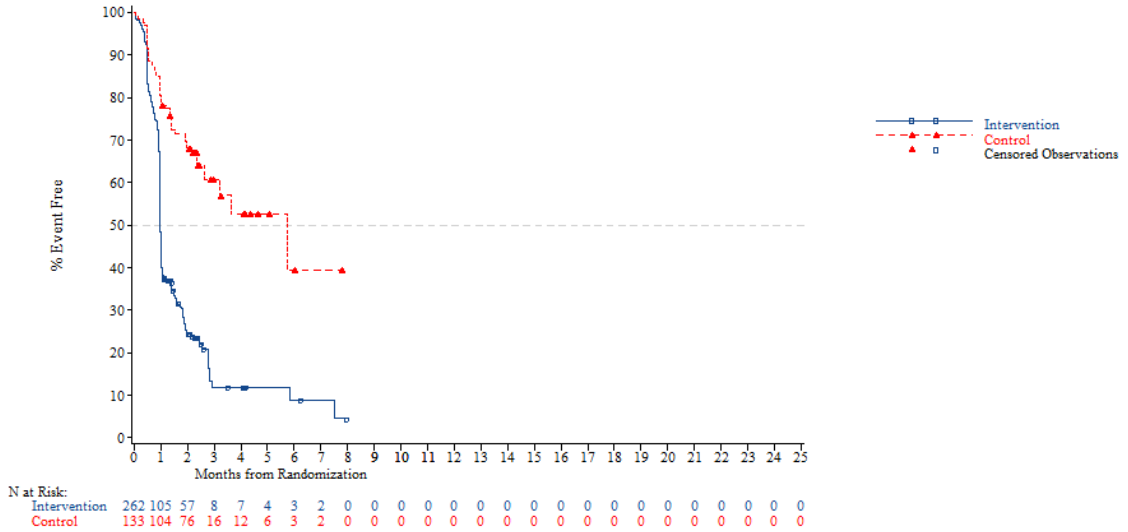

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-5)
Region 2: Europe



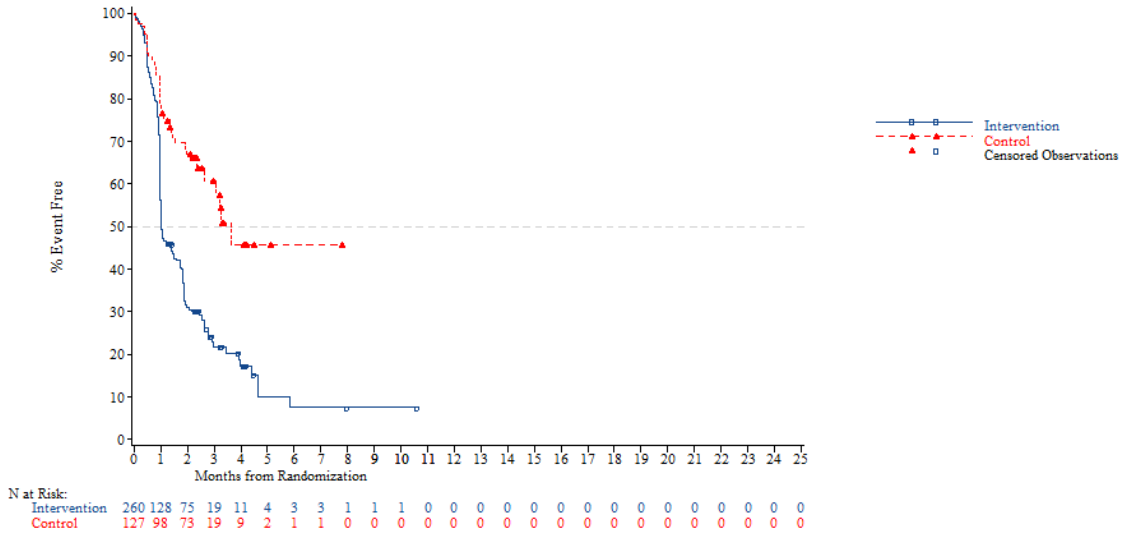
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-5)
Region 2: Rest of the world



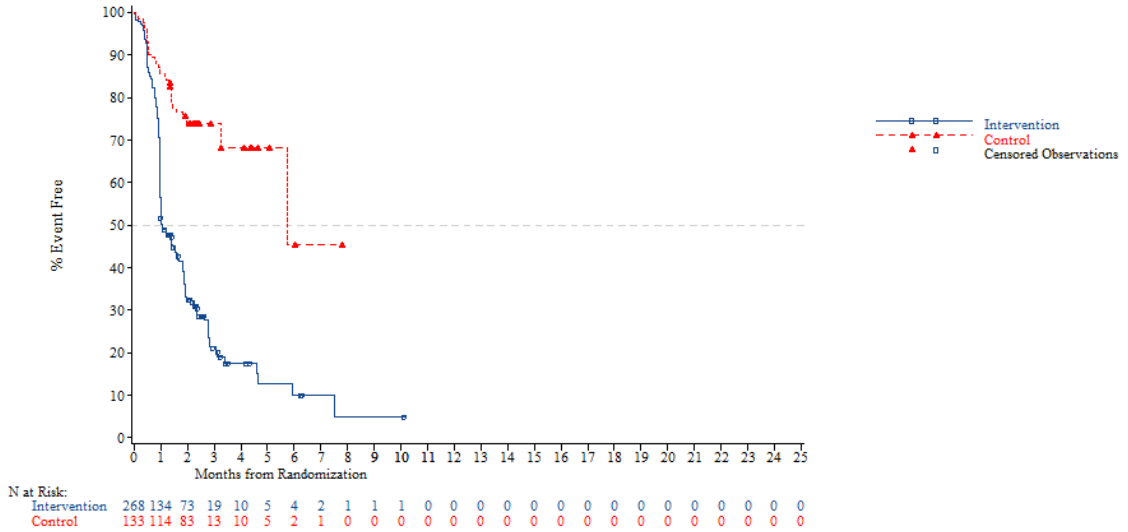

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-5)
KRAS: Wild



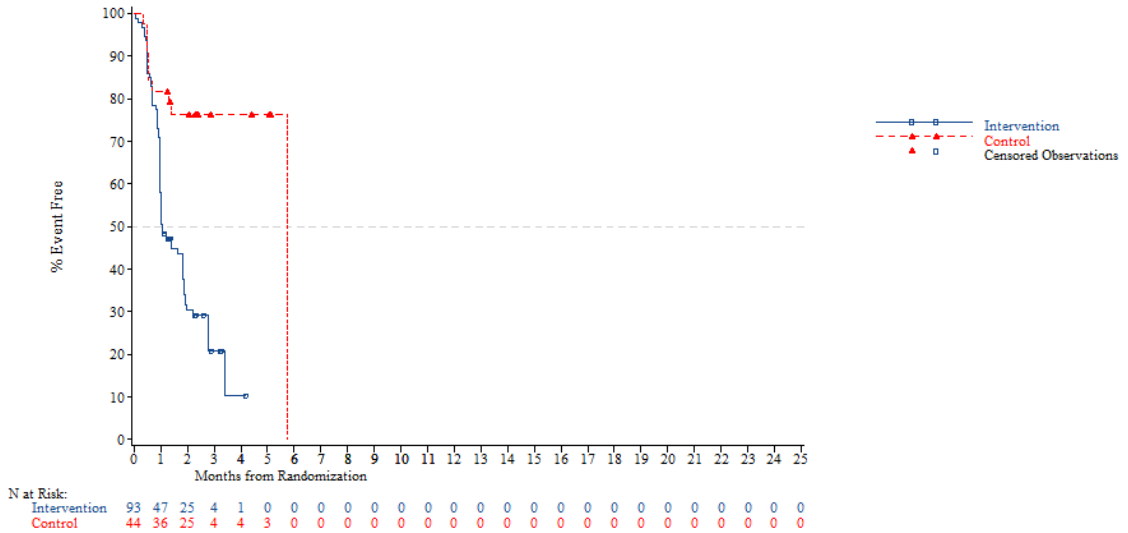
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-5)
KRAS: Mutant

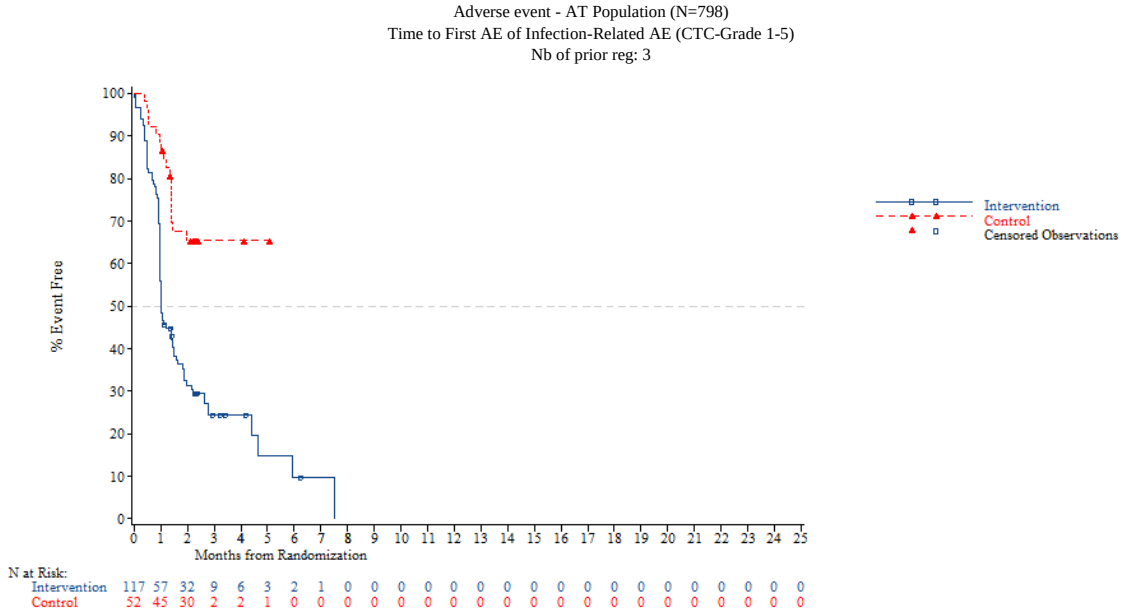



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



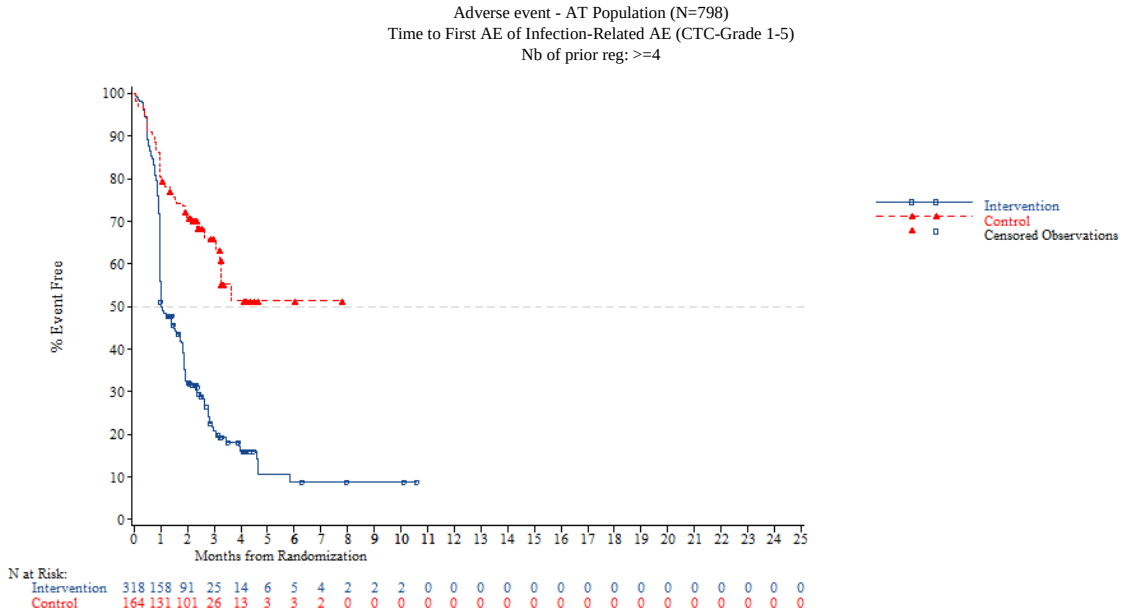
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-5)
Nb of prior reg: 2





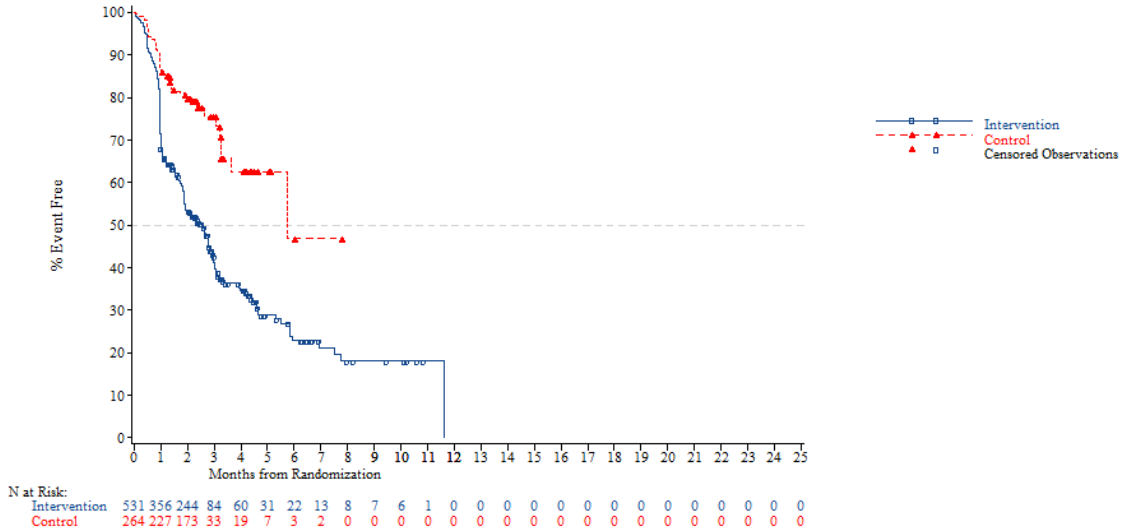

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*






*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

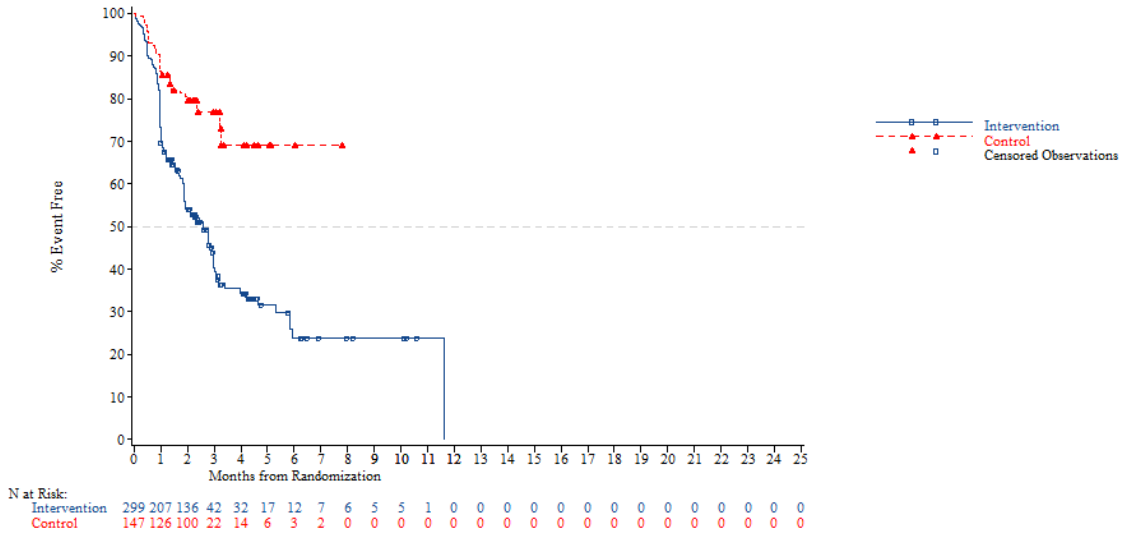
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Overall



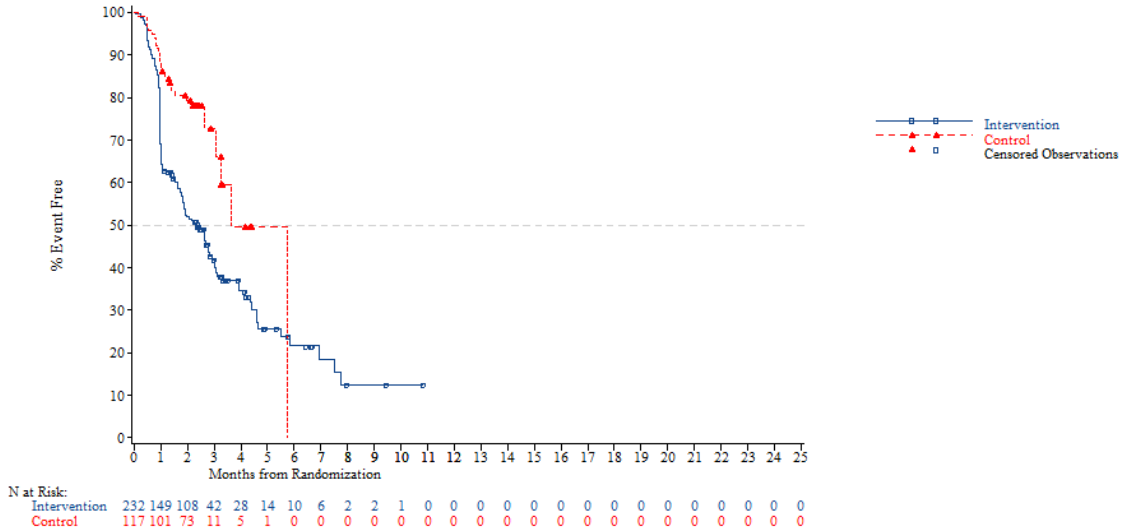

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Age: <65 years



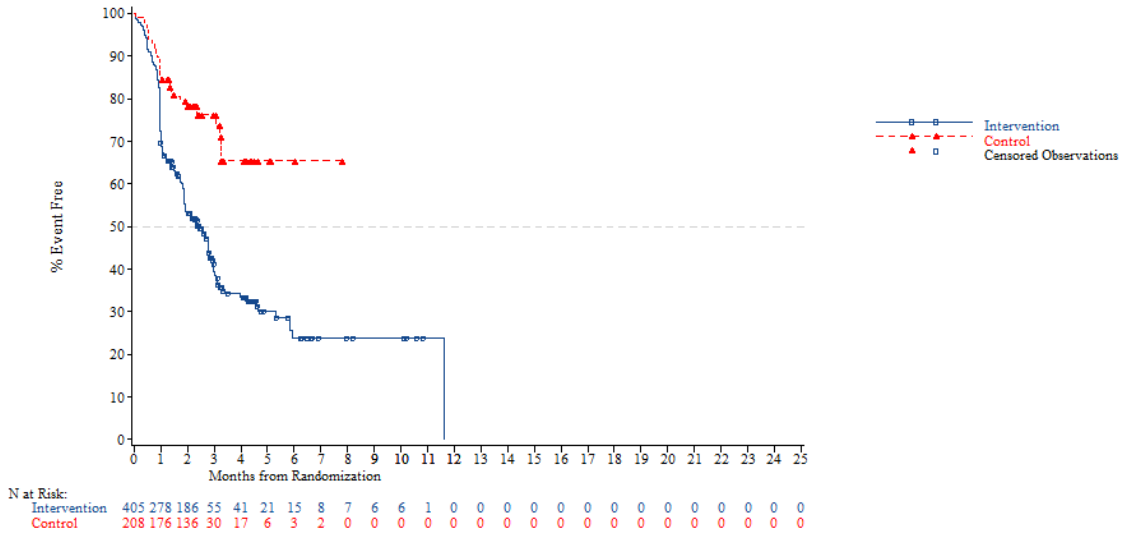
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Age: >=65 years



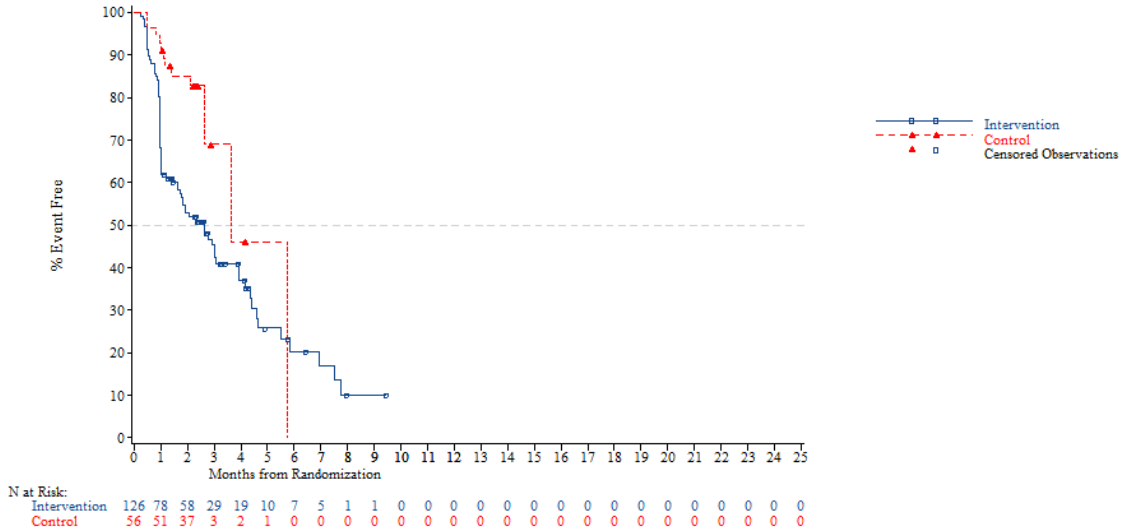

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Age: <70 years



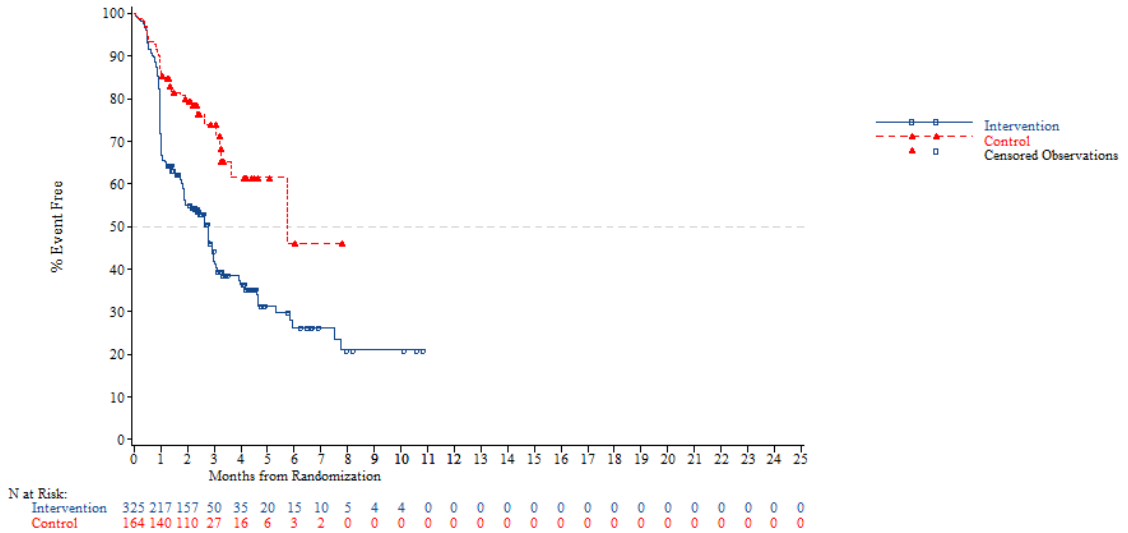
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Age: >=70 years



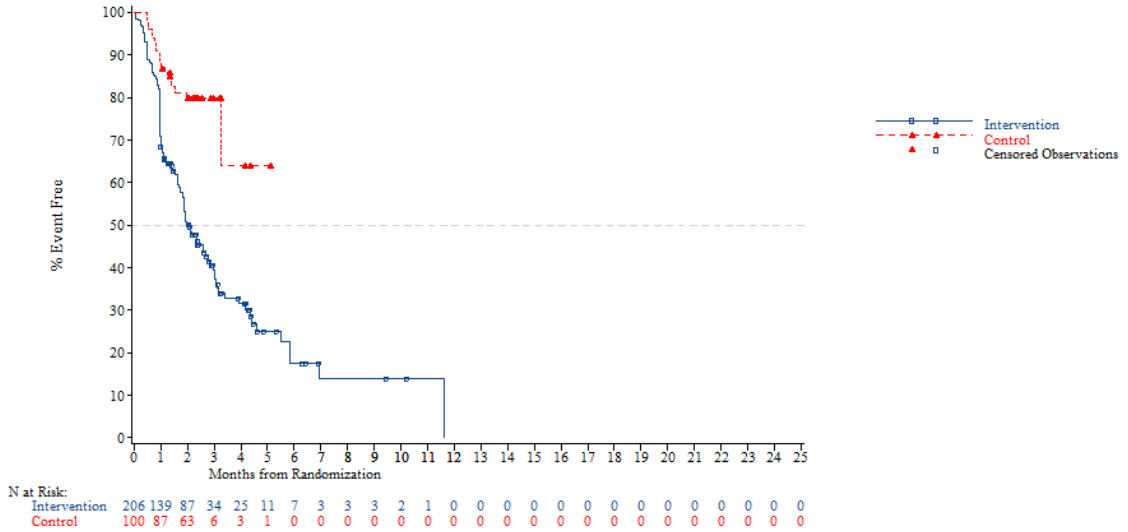

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Gender: Male



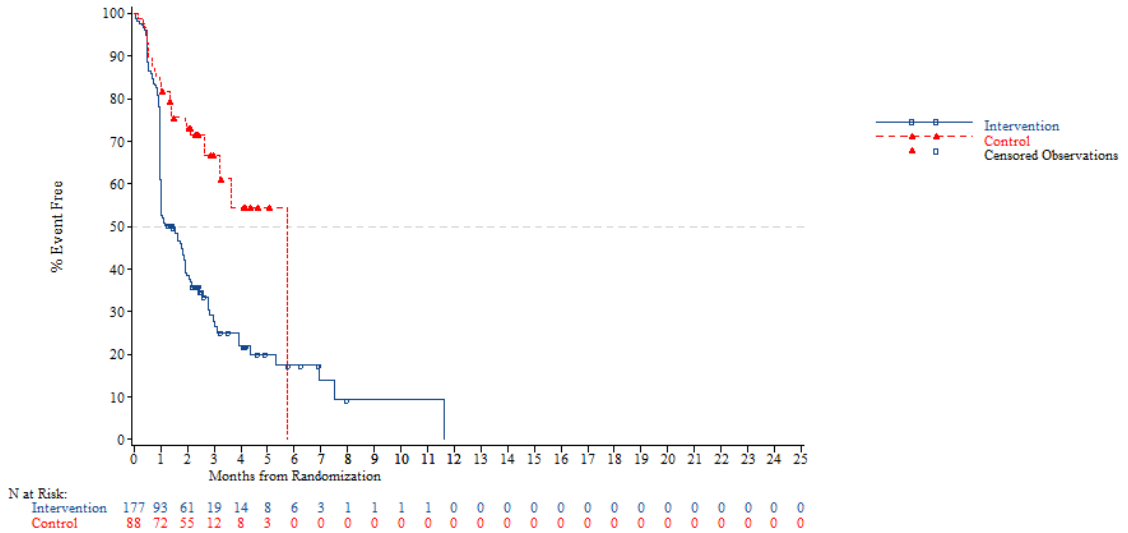
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Gender: Female

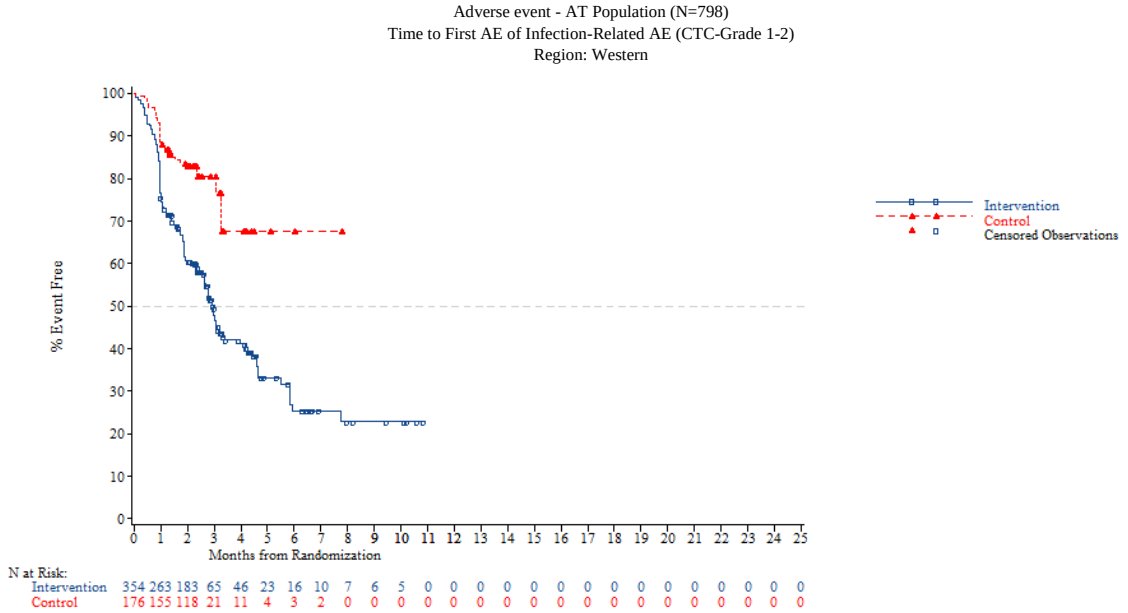



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



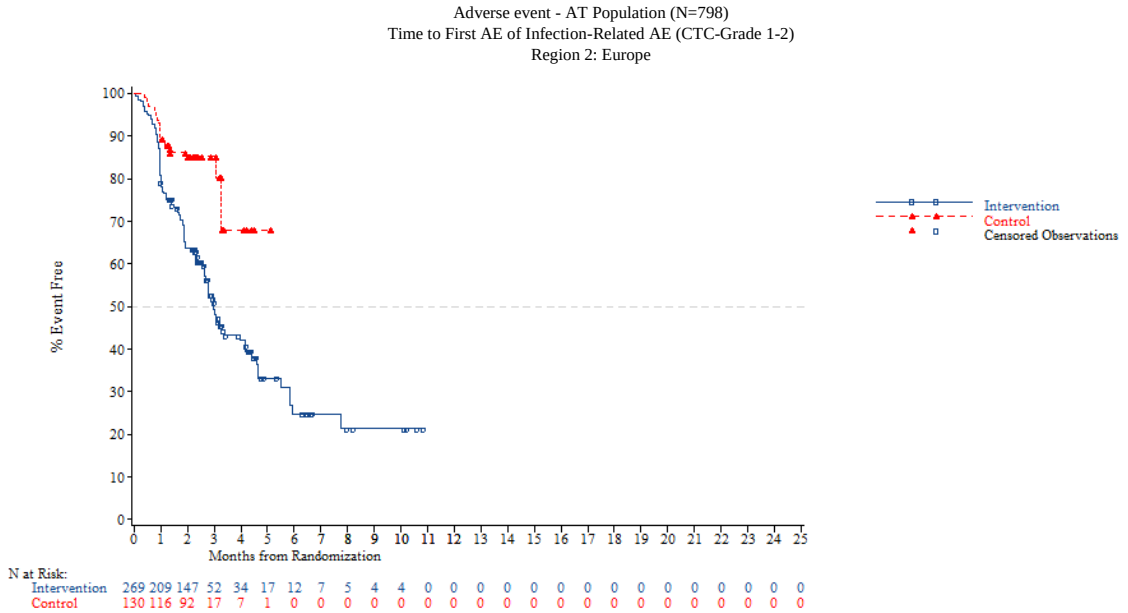
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Region: Asia



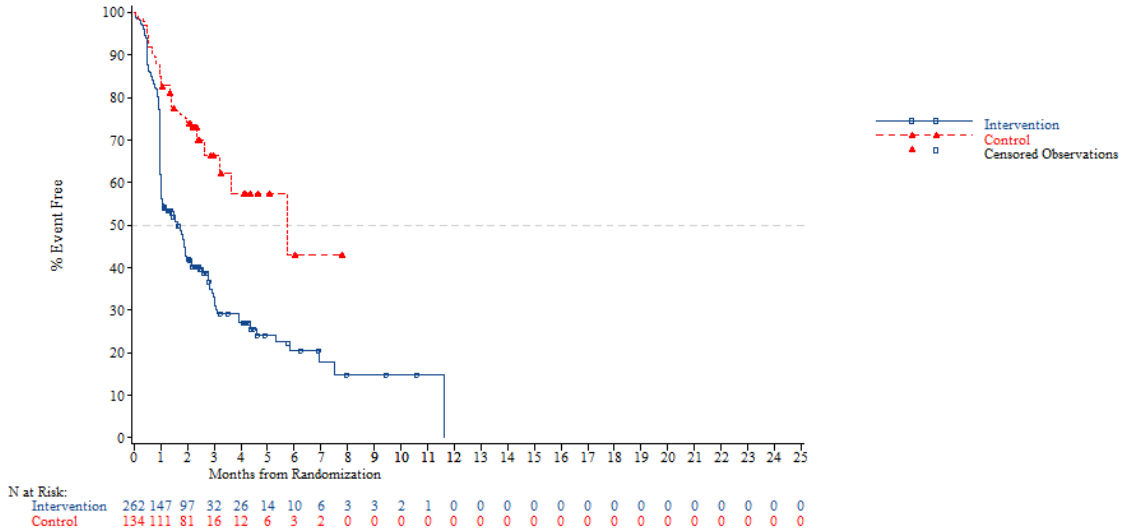



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





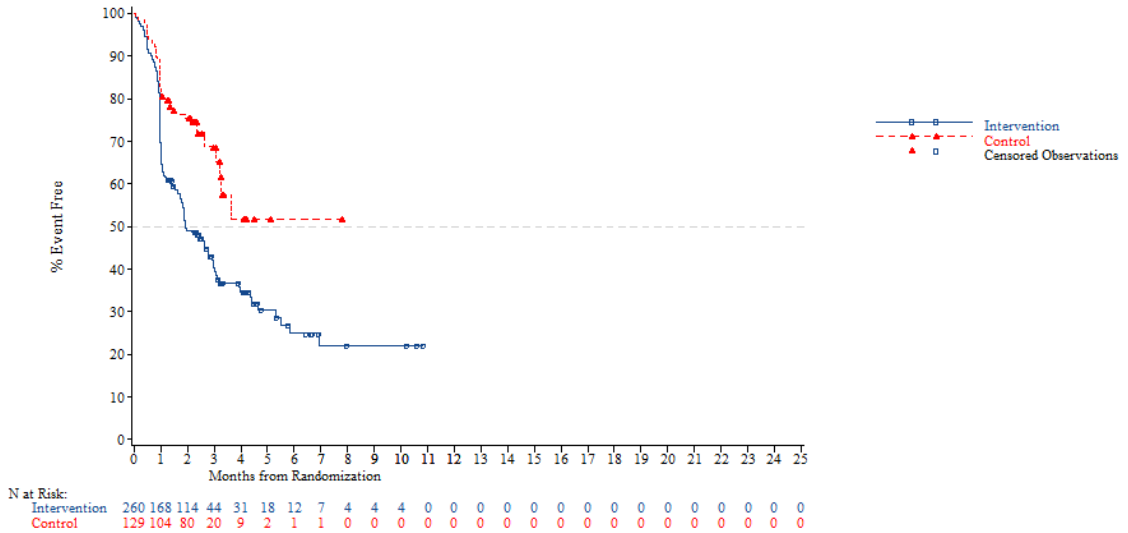
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Region 2: Rest of the world



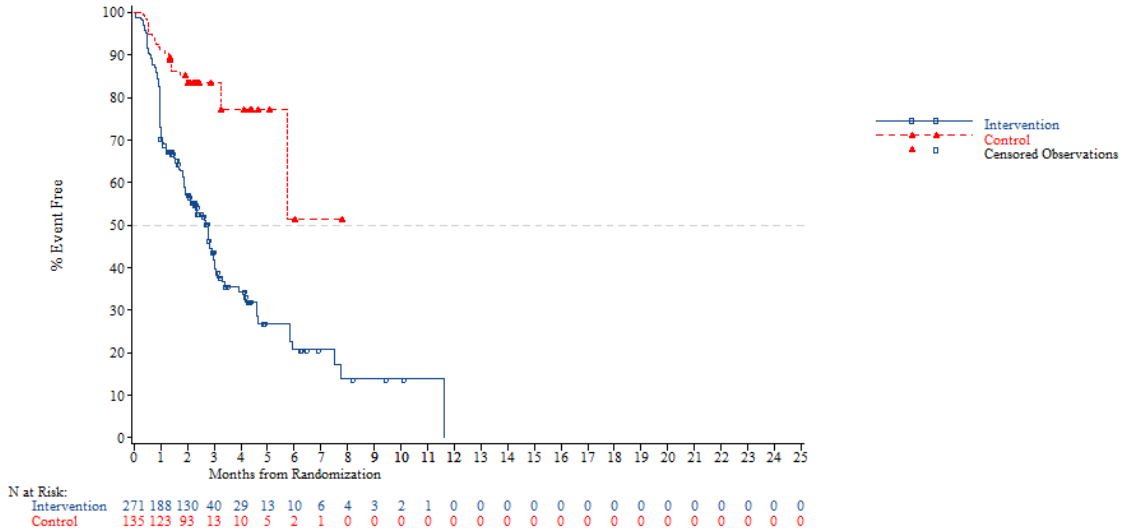

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-2)
KRAS: Wild



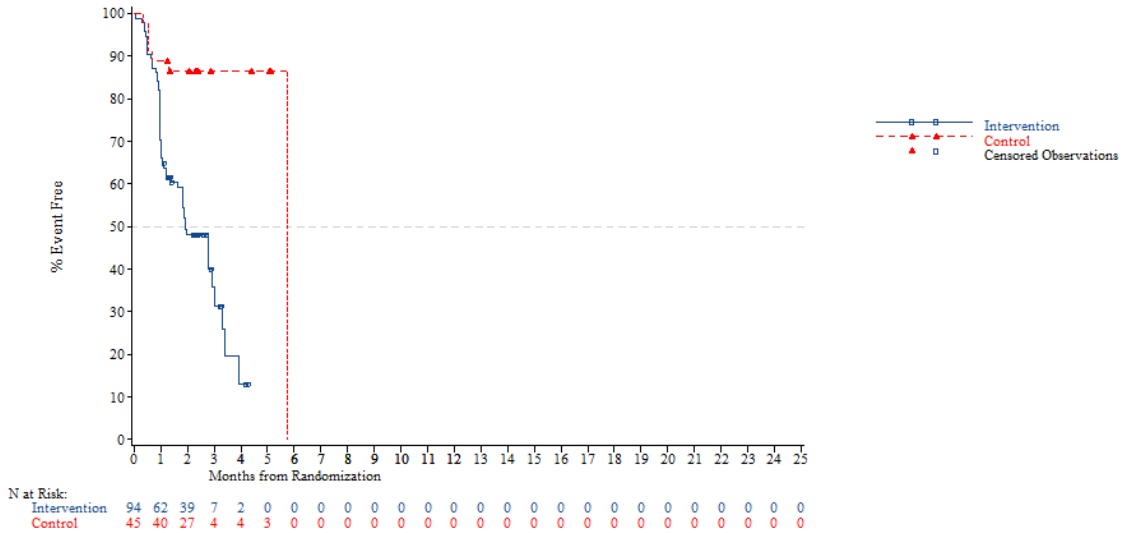
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-2)
KRAS: Mutant



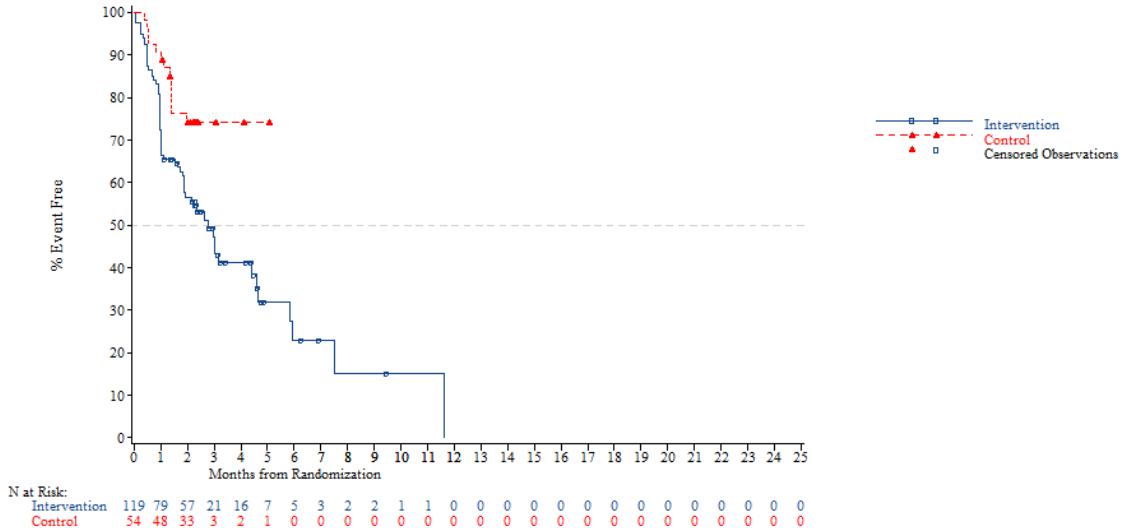

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Nb of prior reg: 2



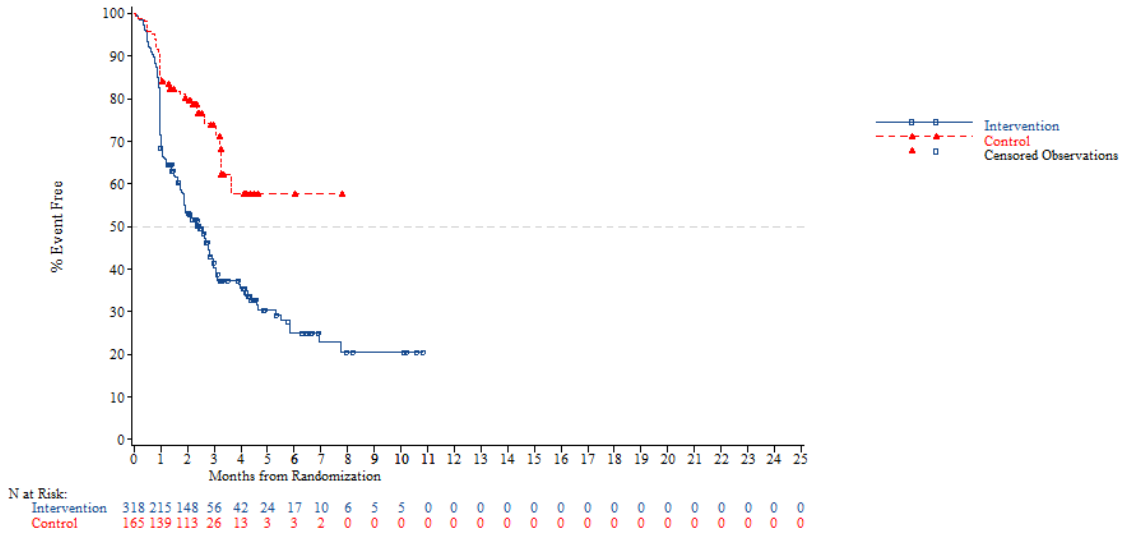
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

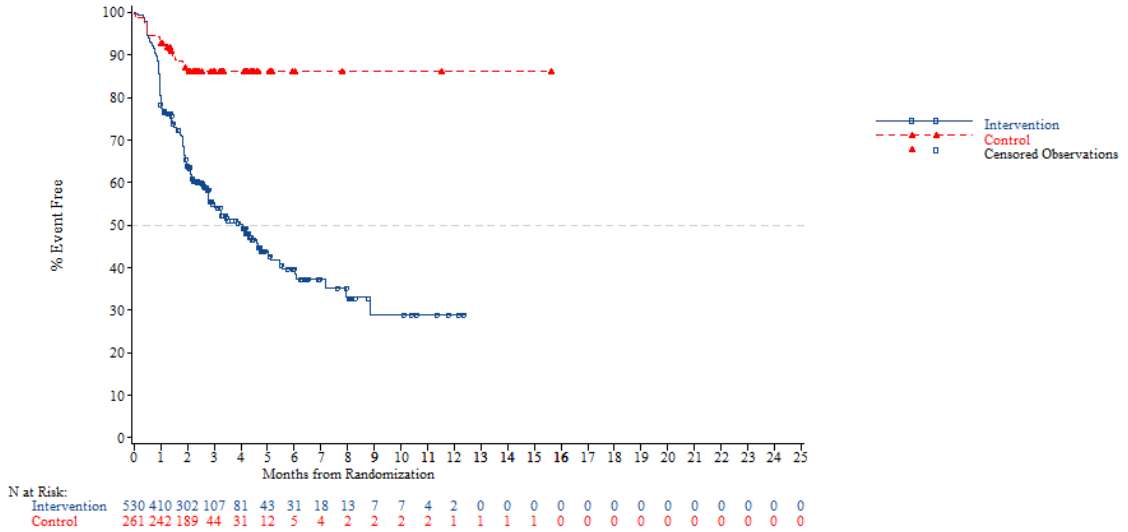


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade 1-2)
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

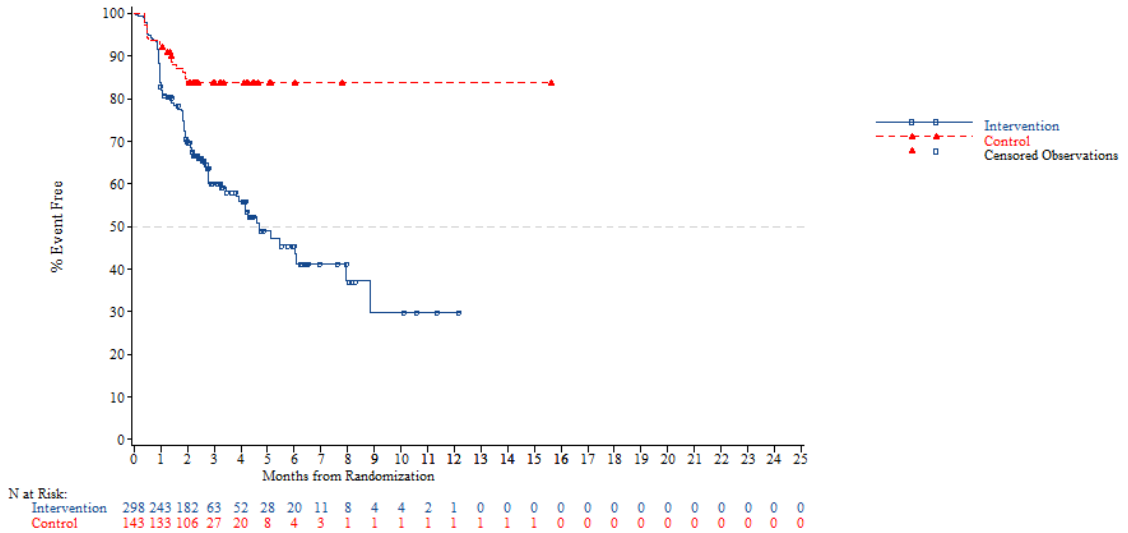
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade >=3)
Overall



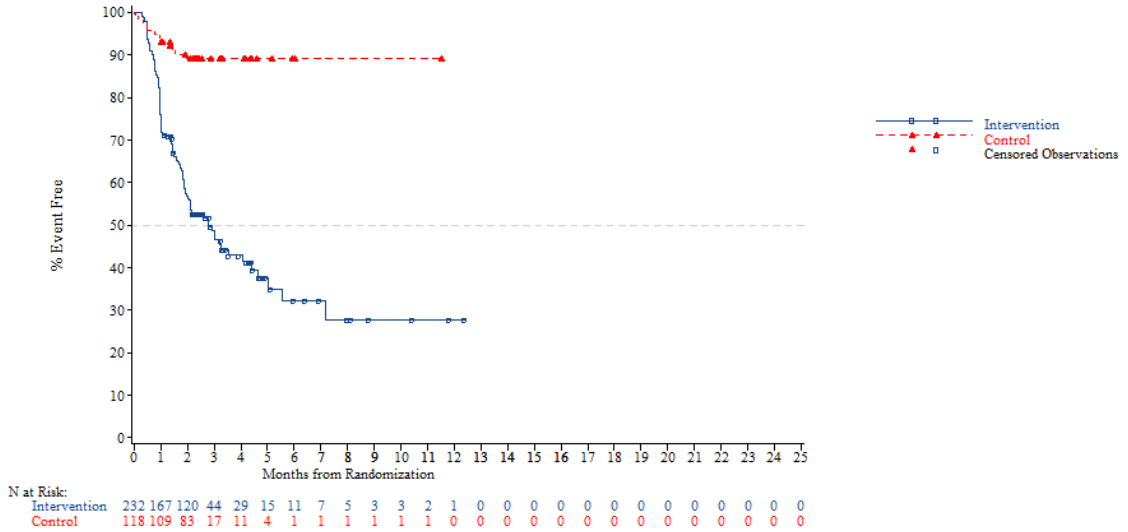

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade >=3)
Age: <65 years



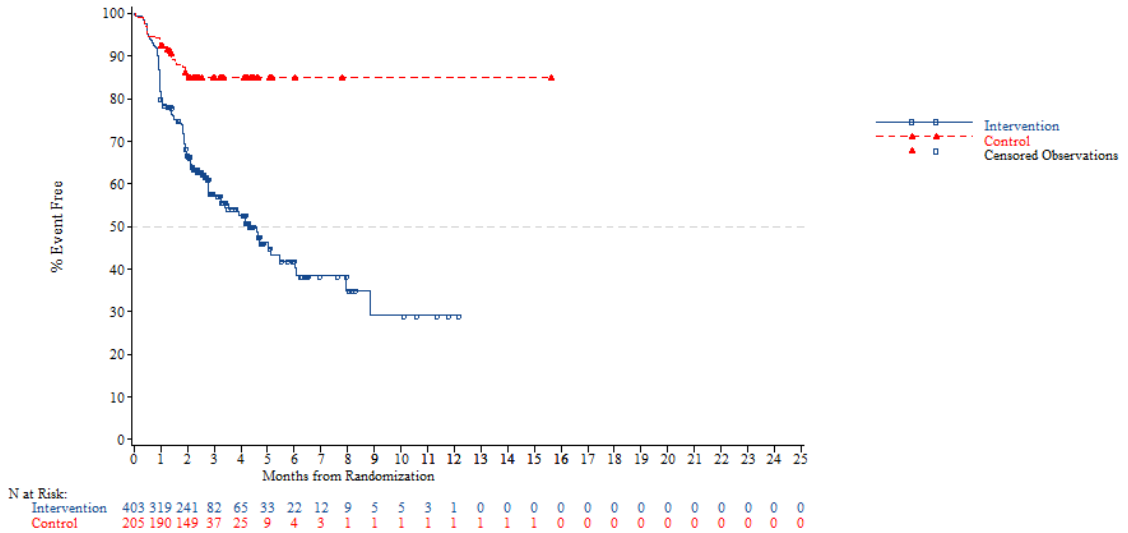
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade >=3)
Age: >=65 years

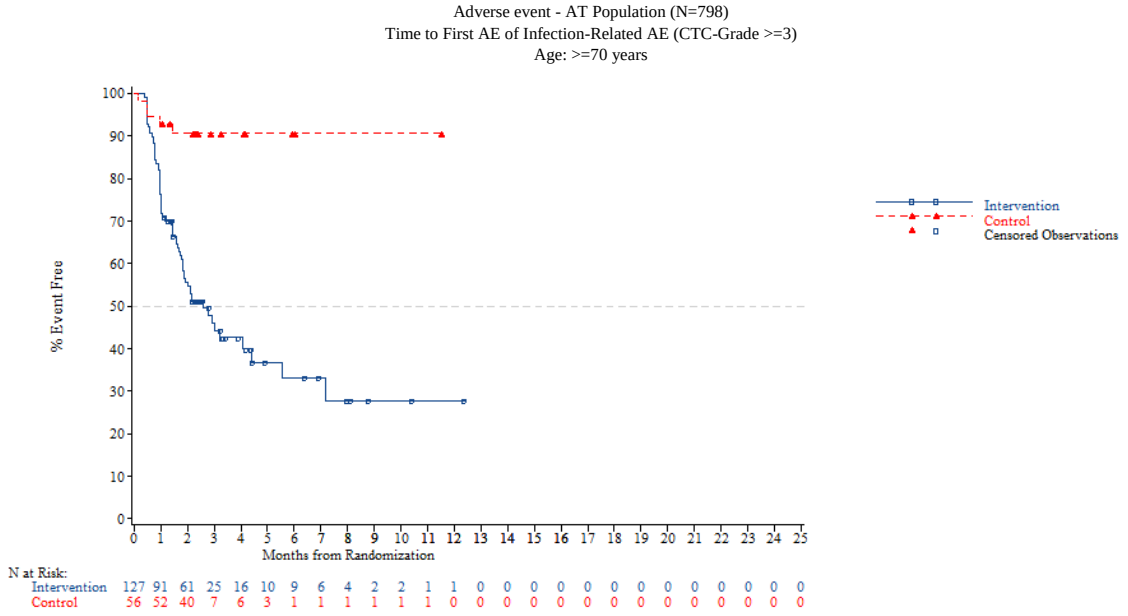



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



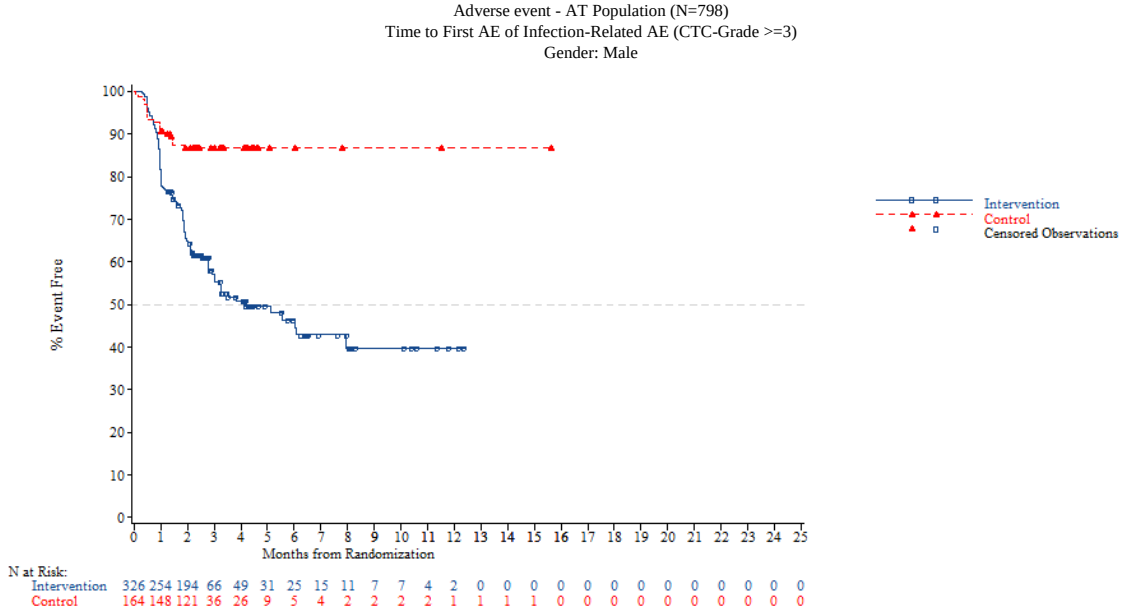
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade >=3)
Age: <70 years

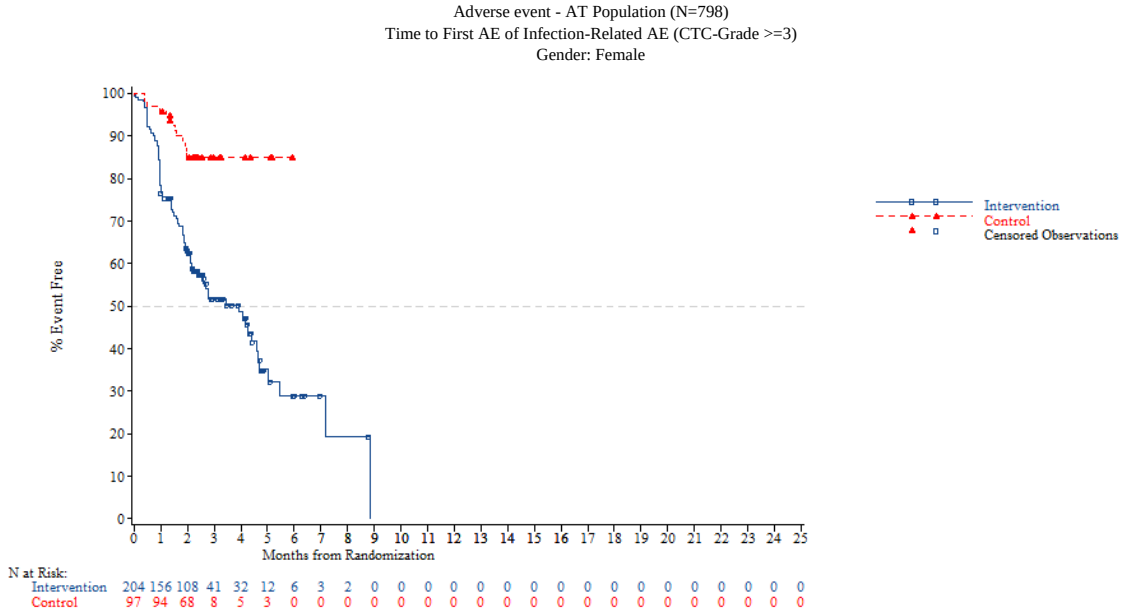





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

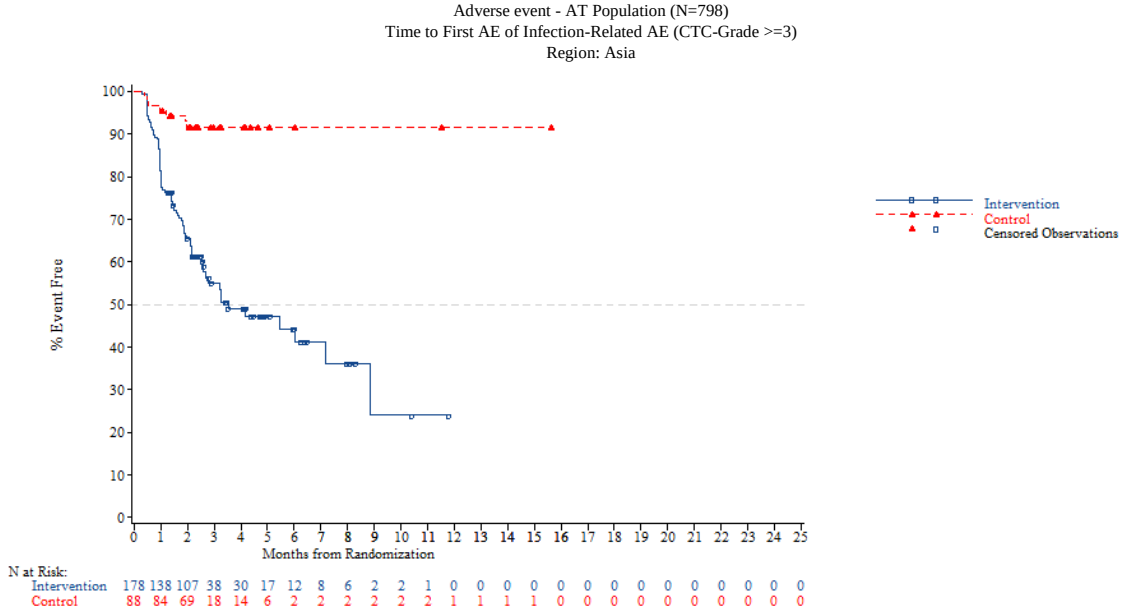




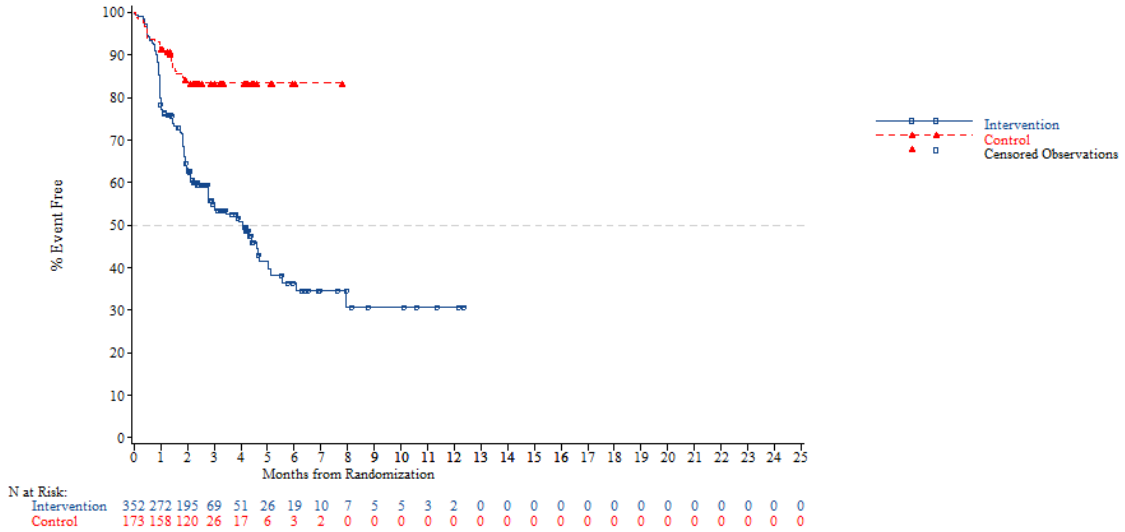



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





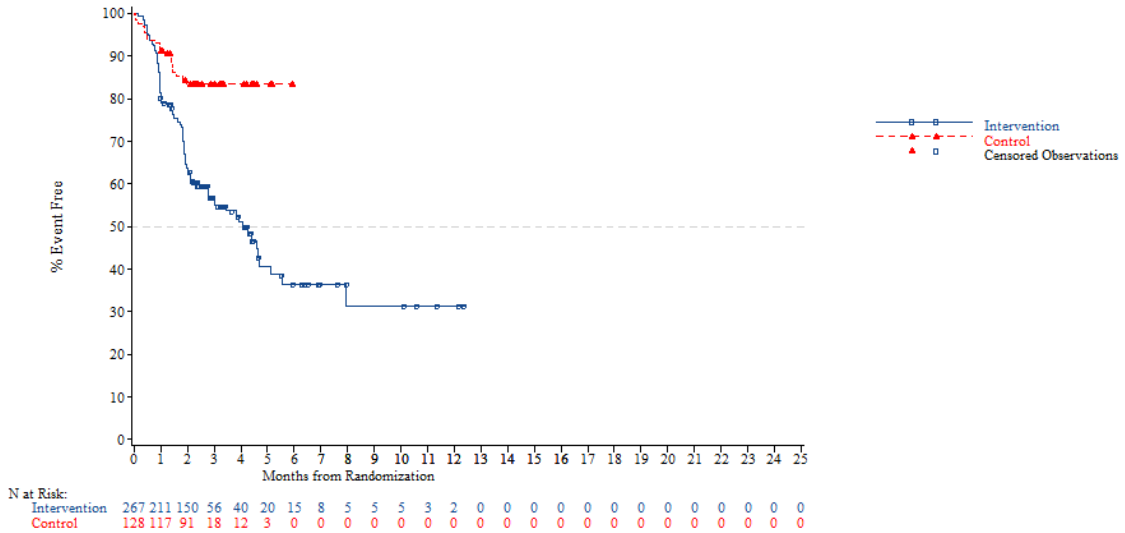
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade >=3)
Region: Western



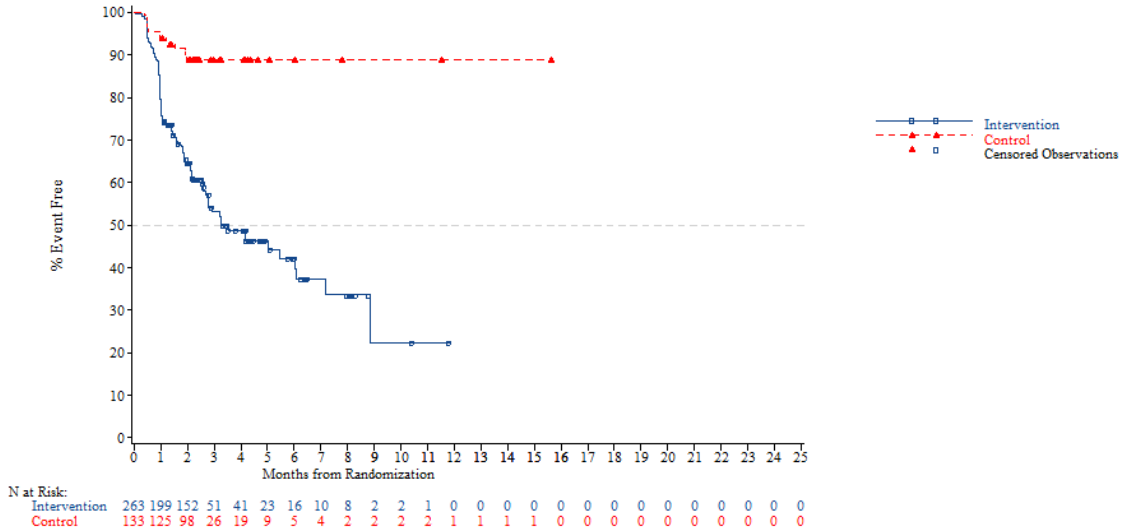

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade >=3)
Region 2: Europe



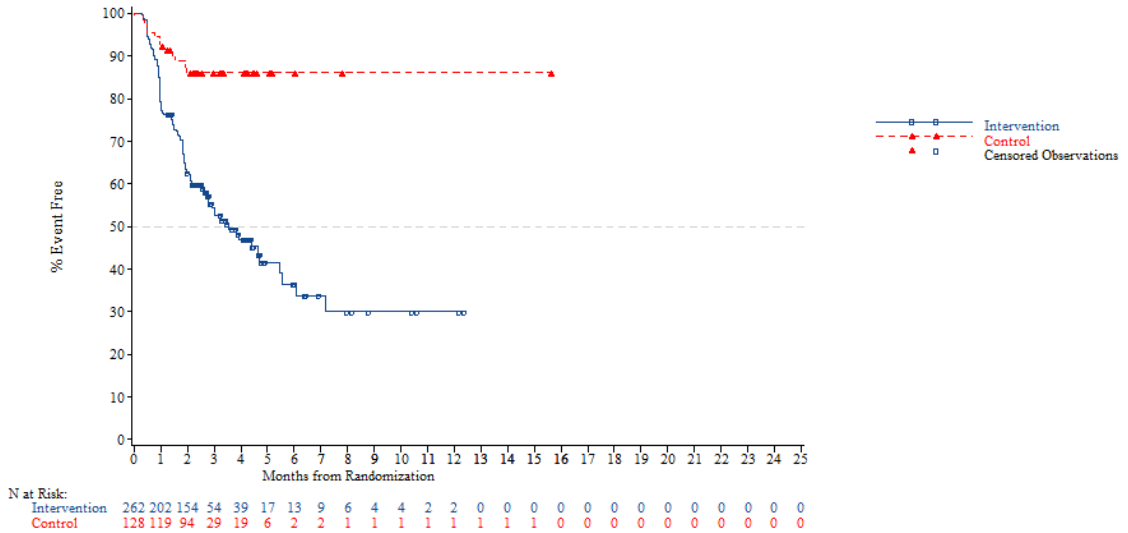
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade >=3)
Region 2: Rest of the world



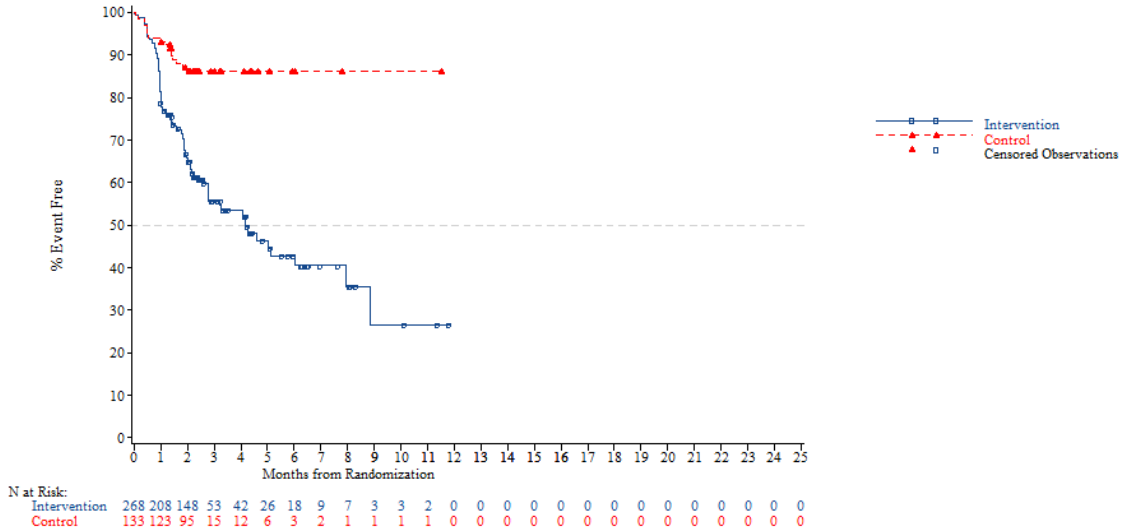

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade >=3)
KRAS: Wild



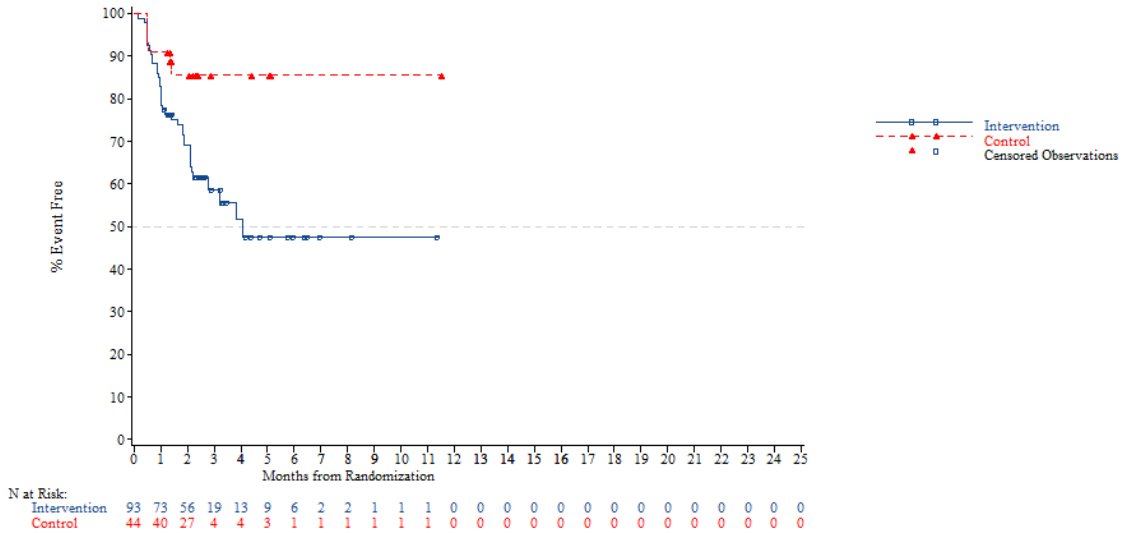
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade >=3)
KRAS: Mutant

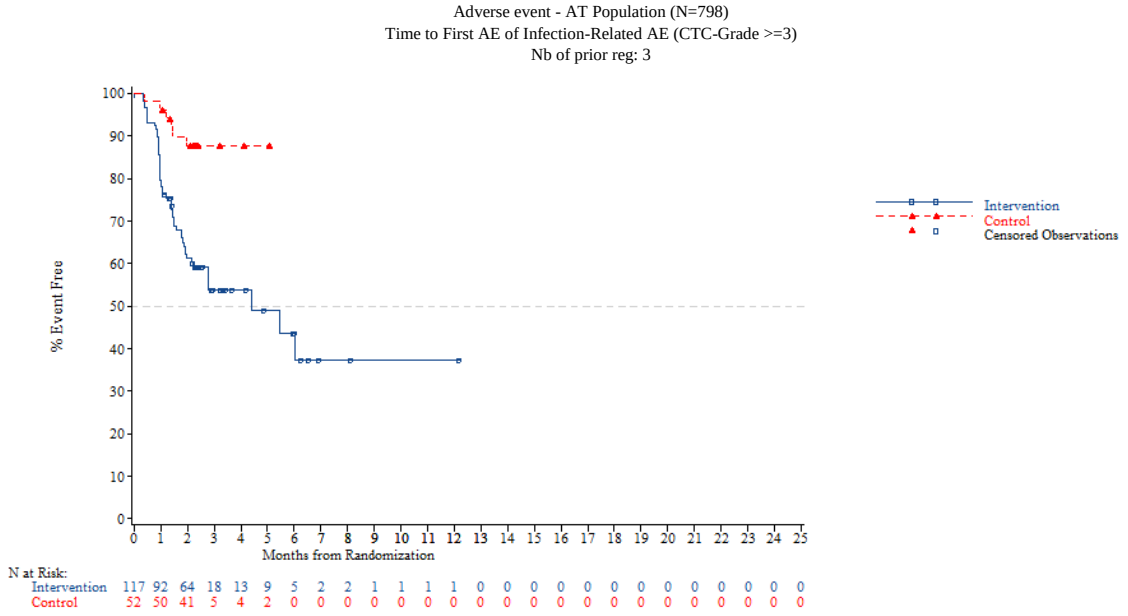



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



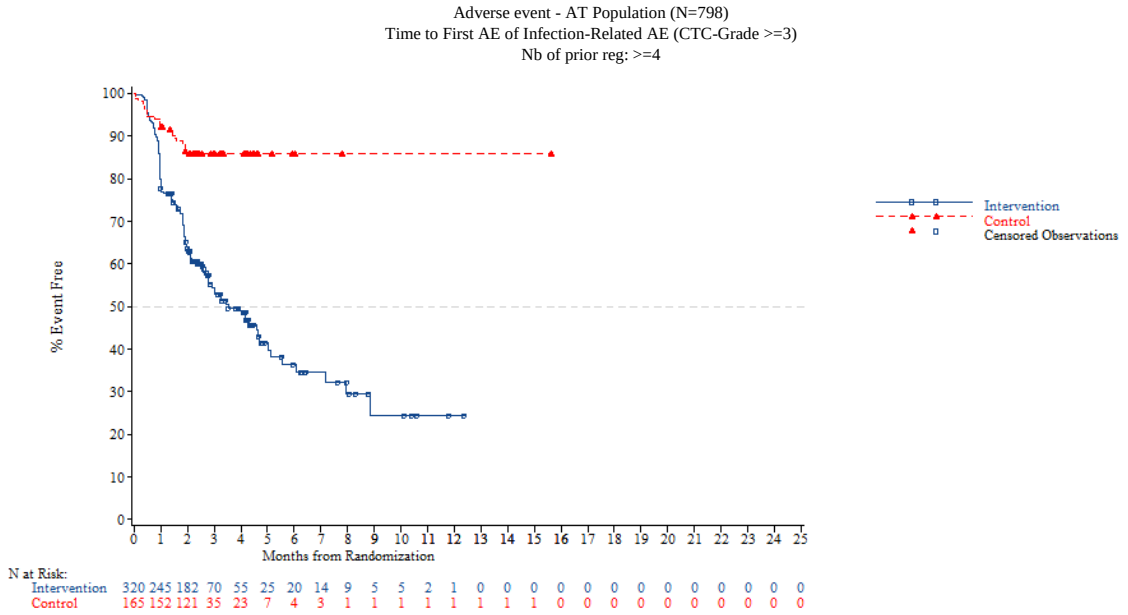
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Infection-Related AE (CTC-Grade >=3)
Nb of prior reg: 2





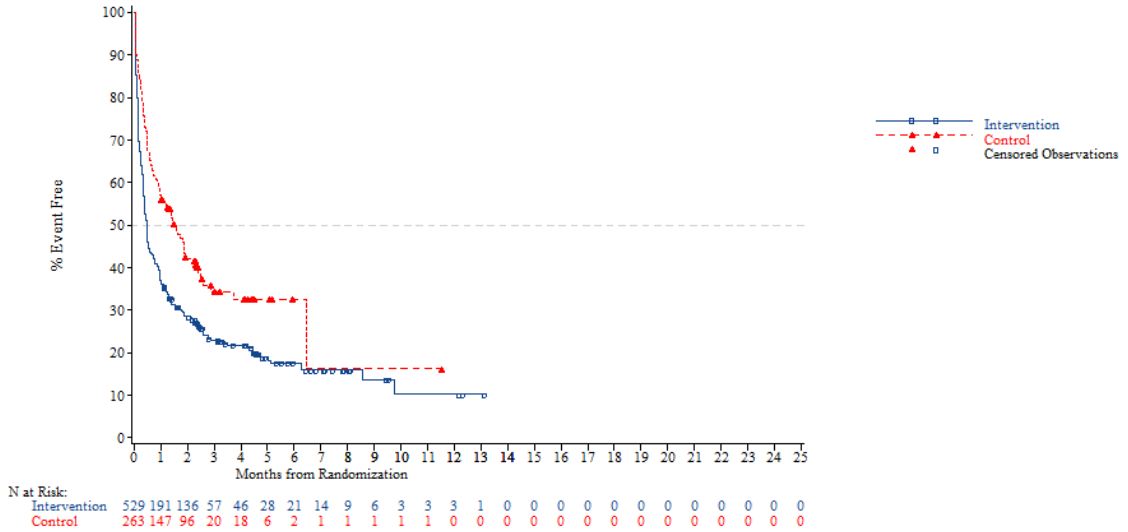

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*






*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

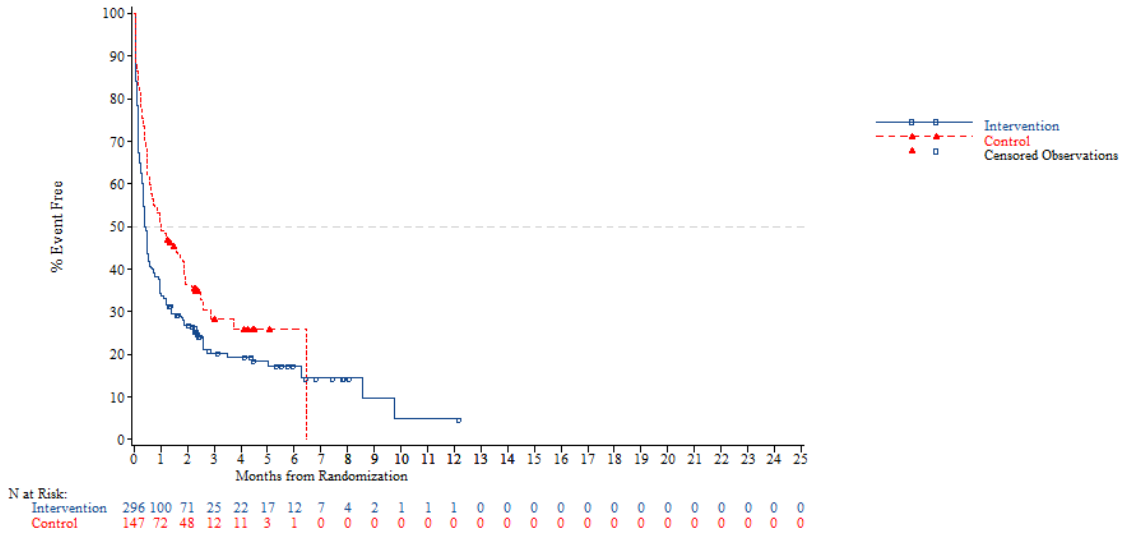
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)
Overall



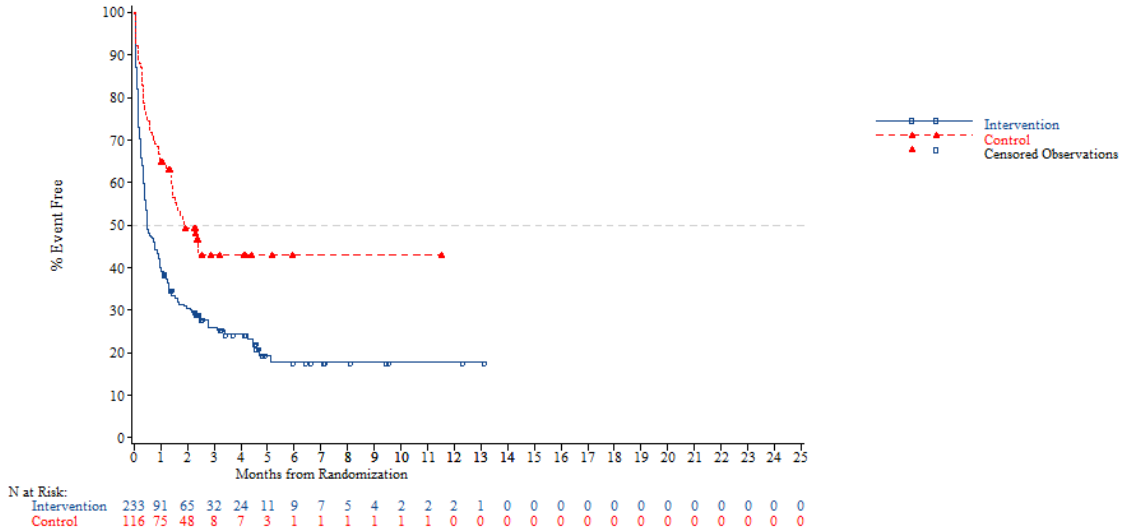

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: <65 years



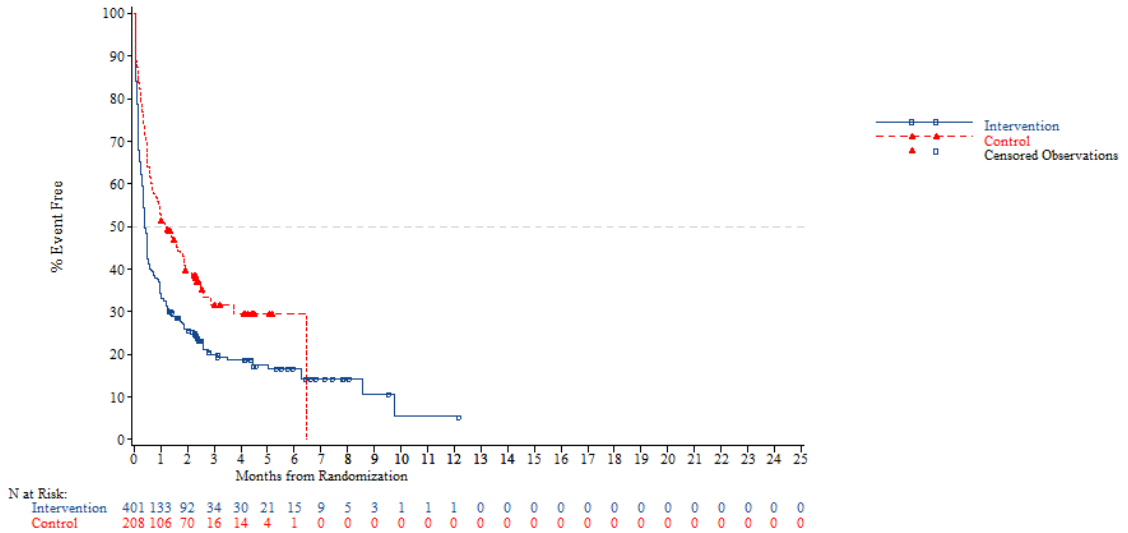
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: >=65 years



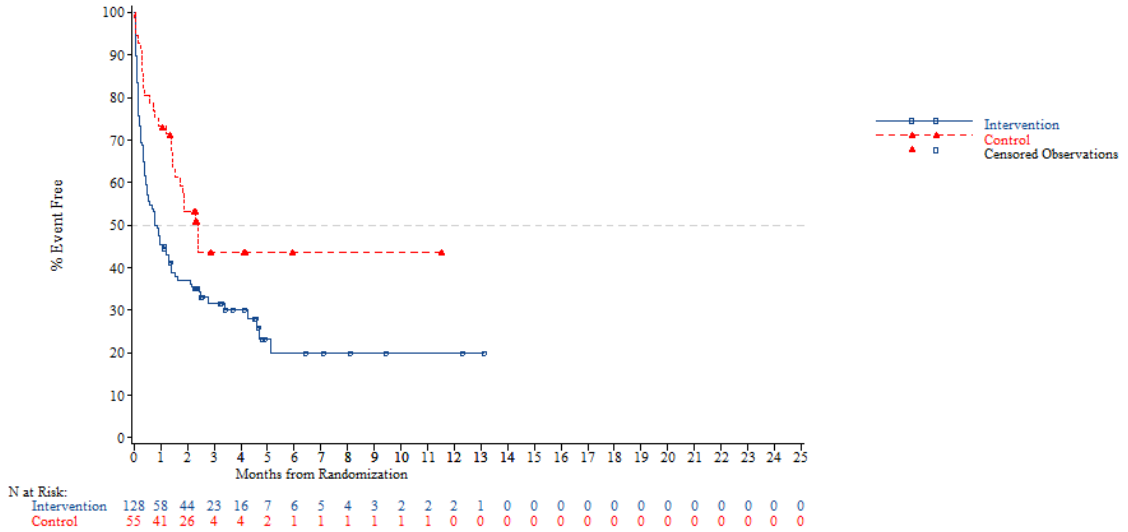

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: <70 years



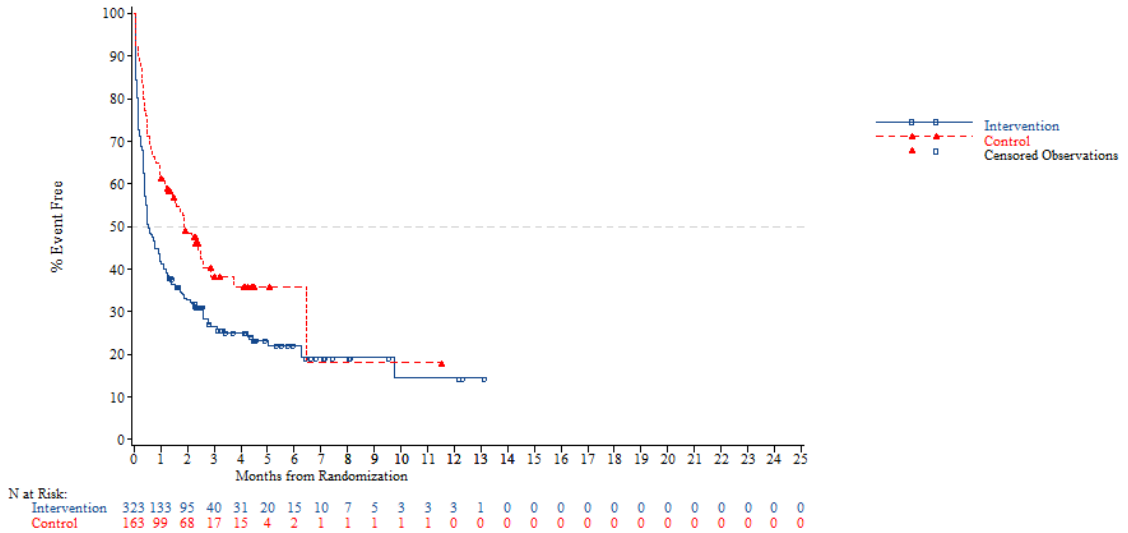
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: >=70 years



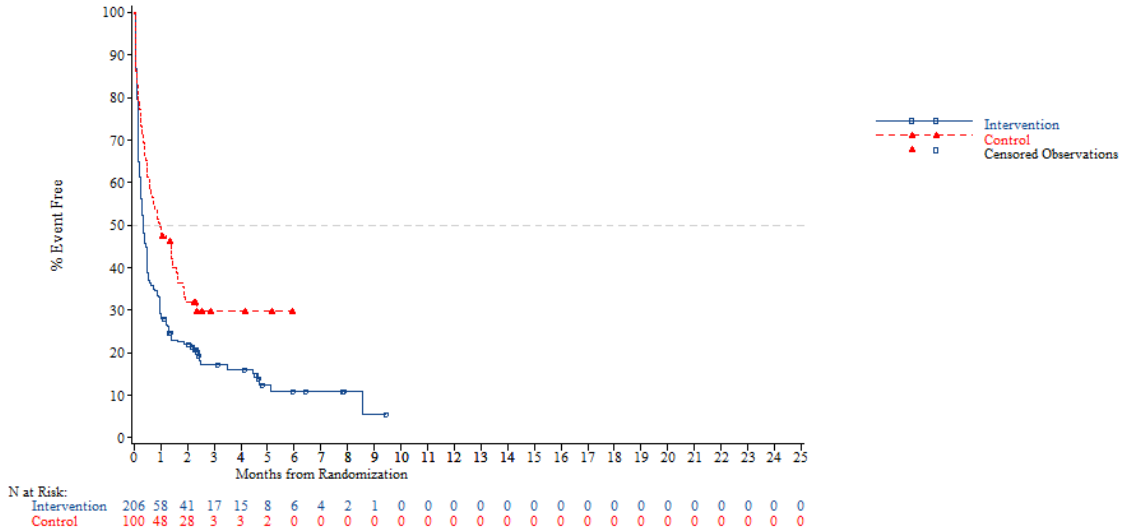

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)
Gender: Male



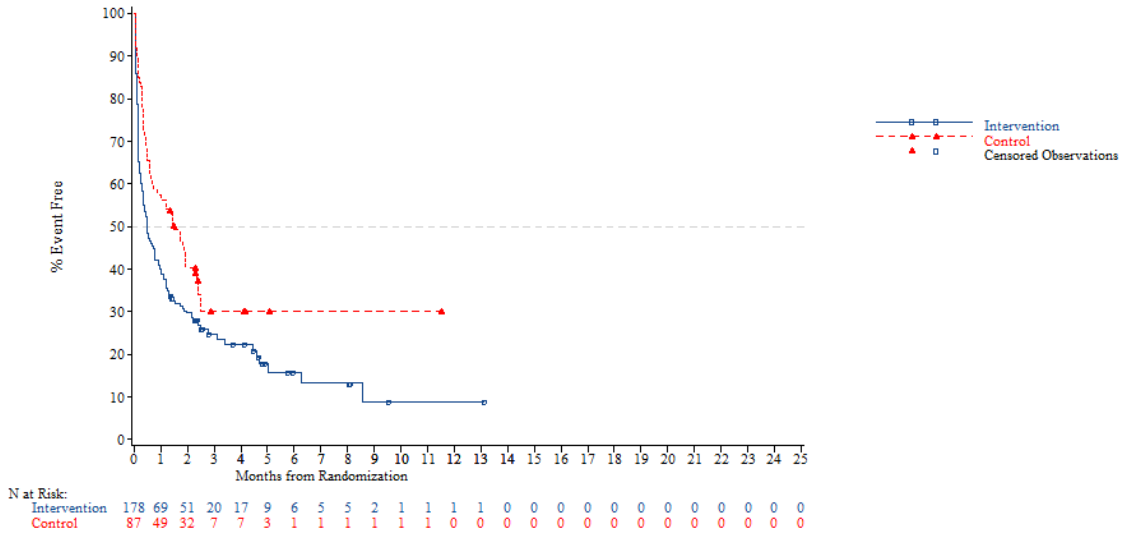
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)
Gender: Female



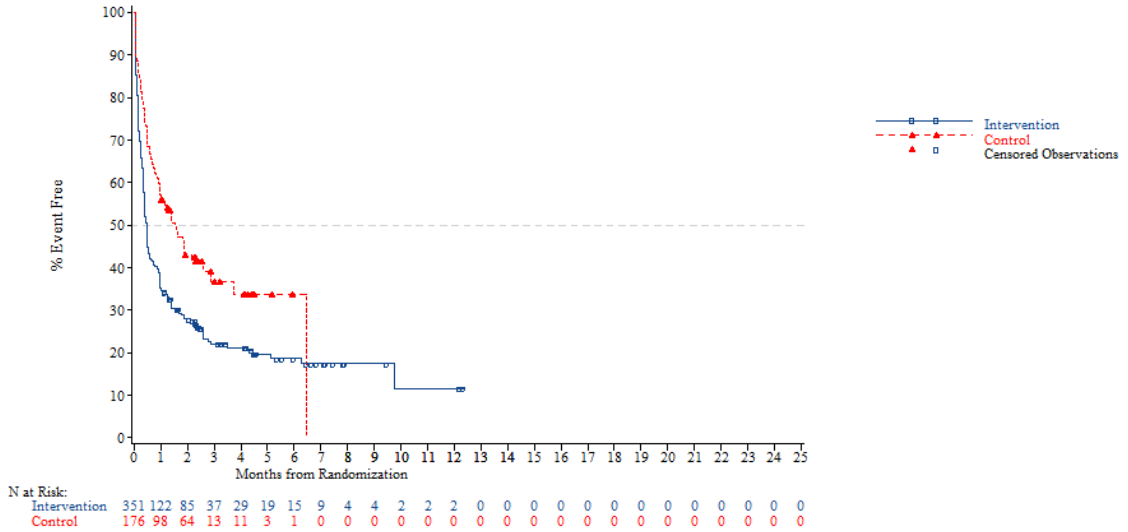

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)
Region: Asia



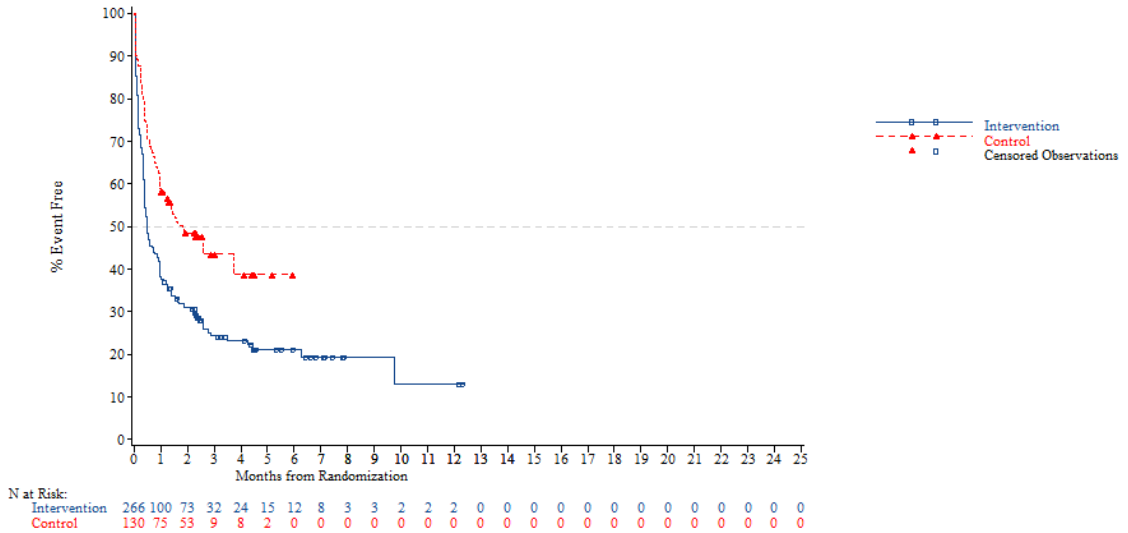
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)
Region: Western



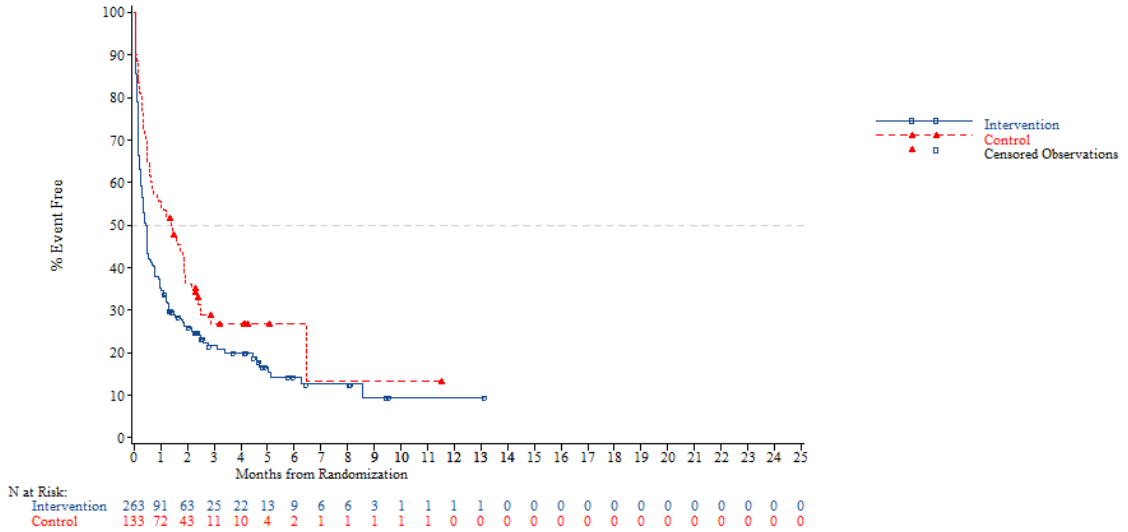

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)
Region 2: Europe



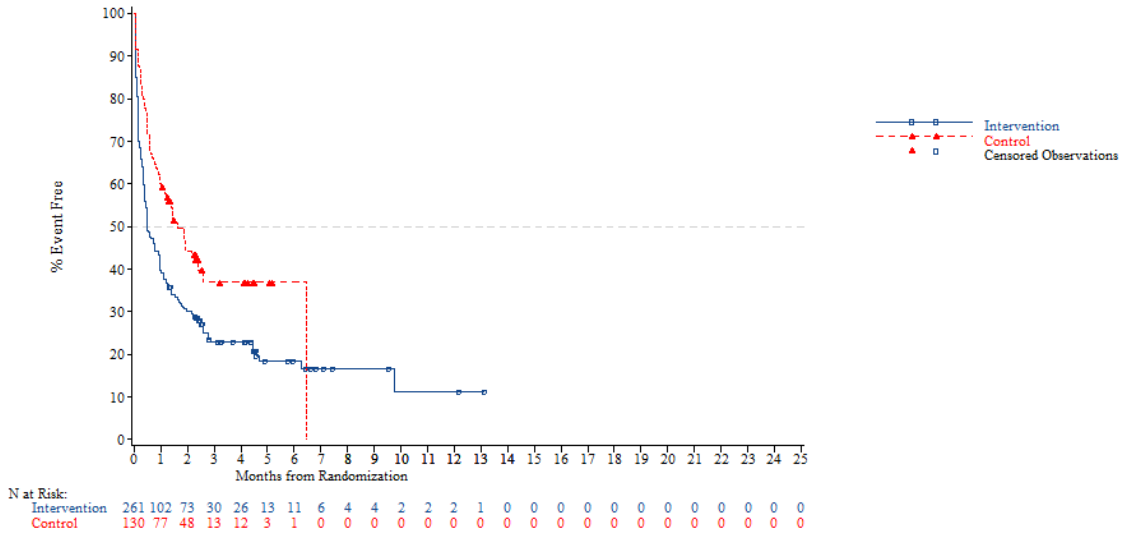
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)
Region 2: Rest of the world



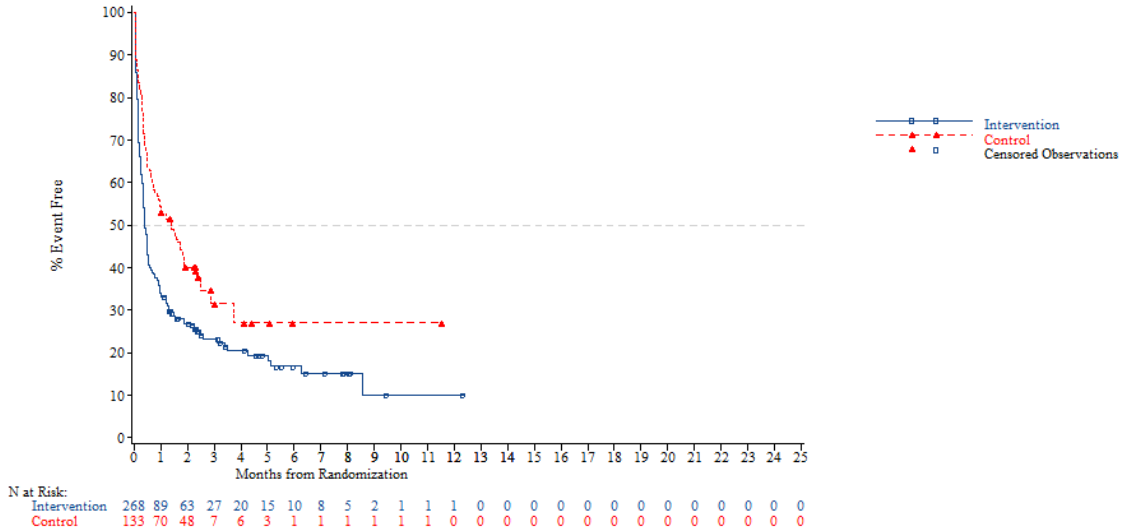

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)
KRAS: Wild



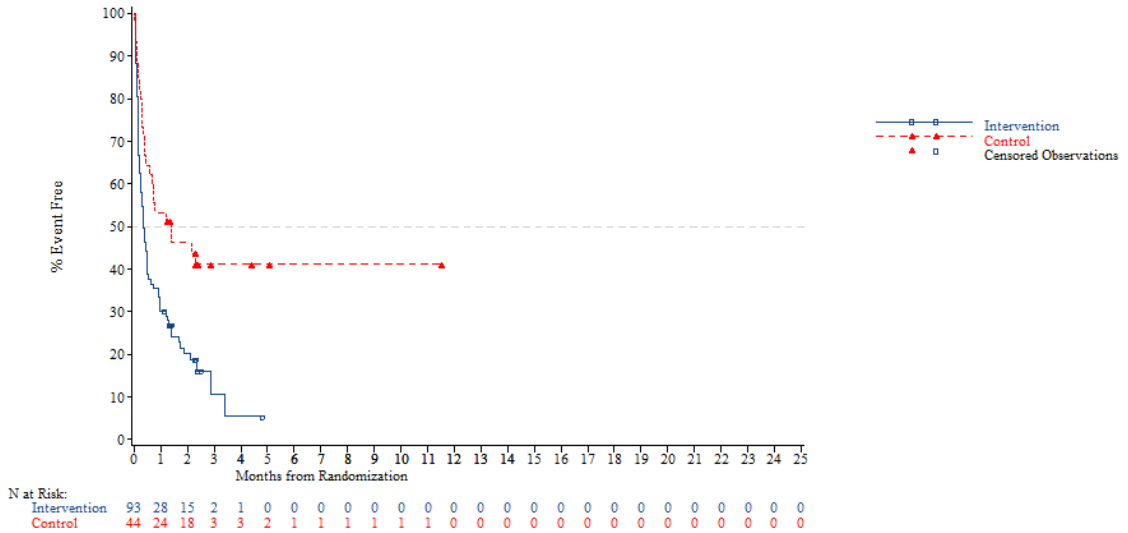
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)
KRAS: Mutant



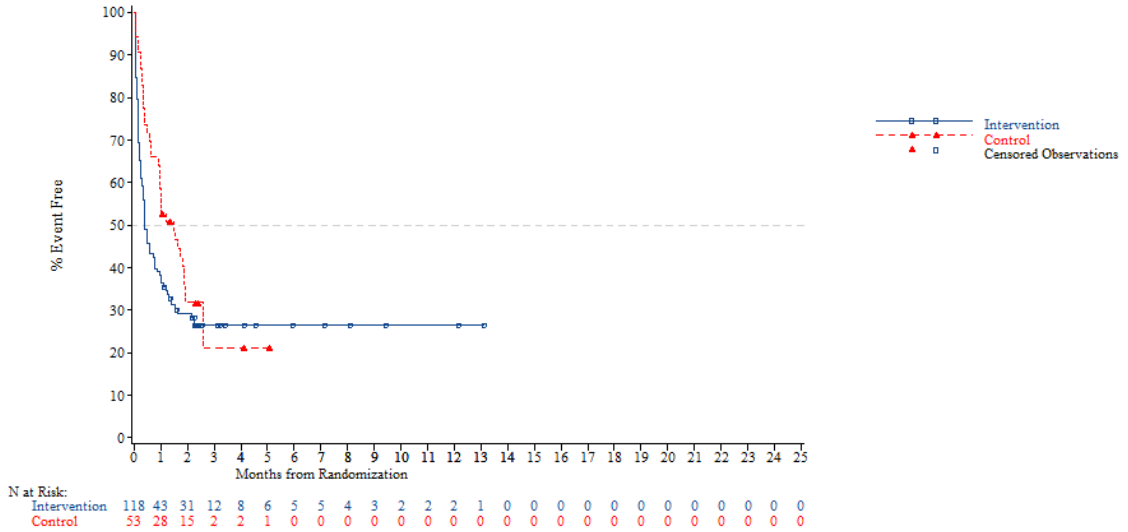

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)
Nb of prior reg: 2



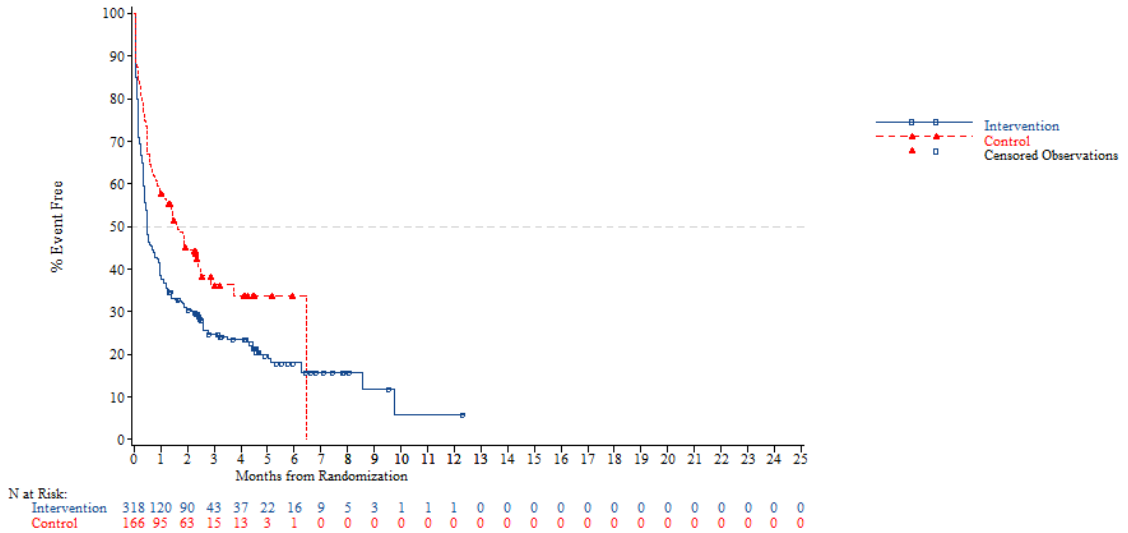
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

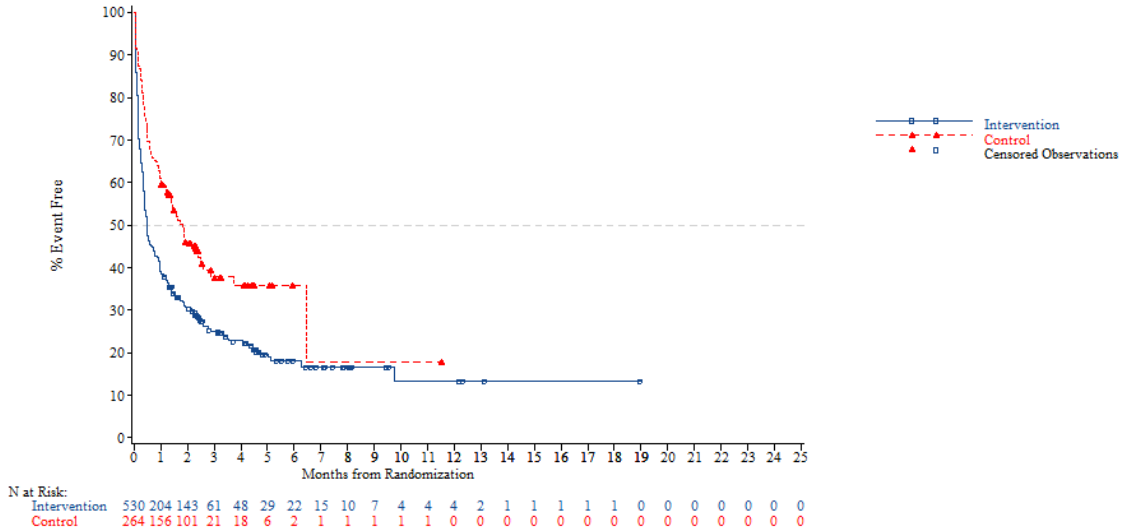


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

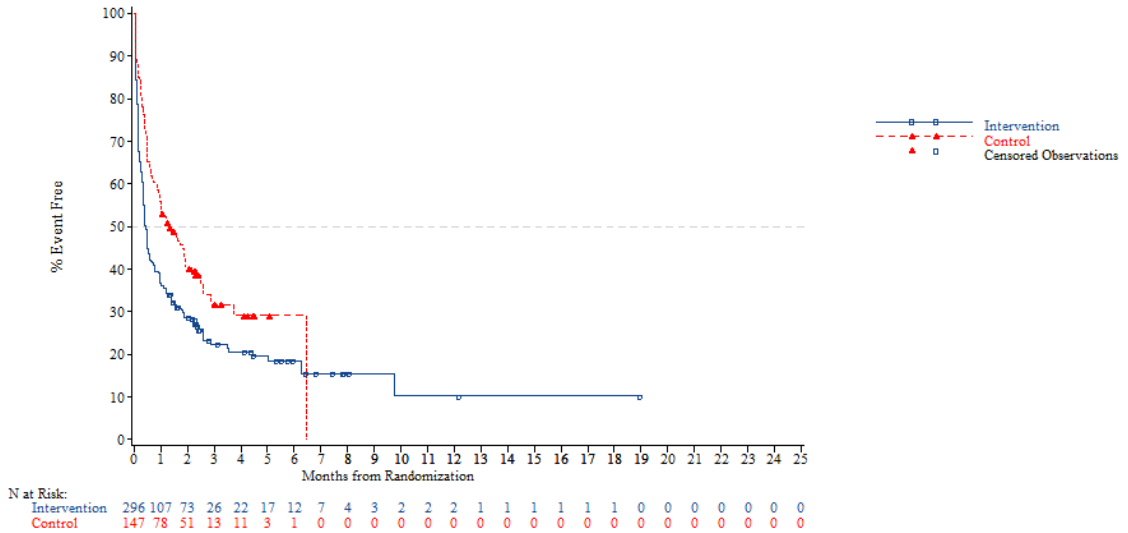
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)
Overall



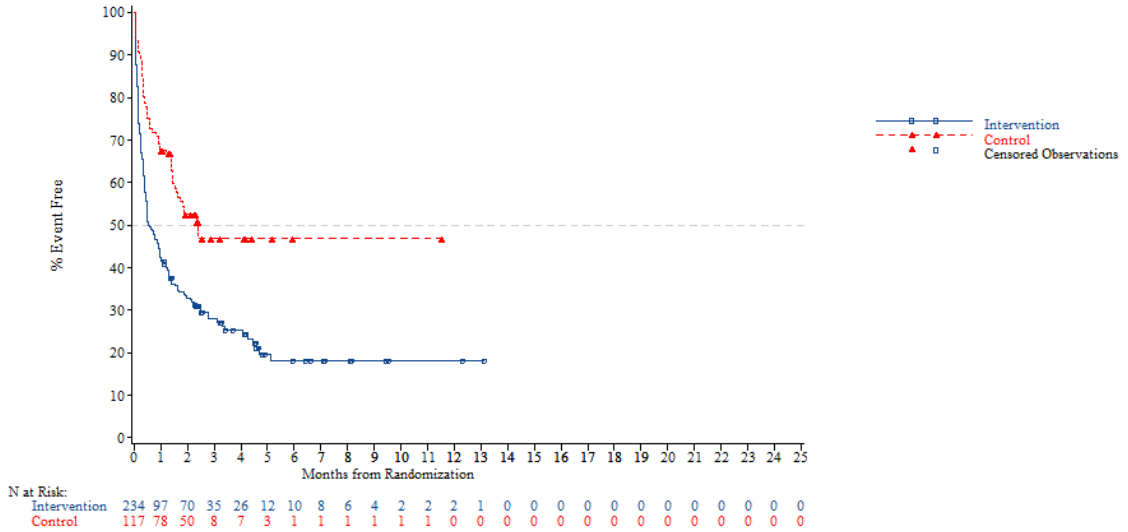

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: <65 years



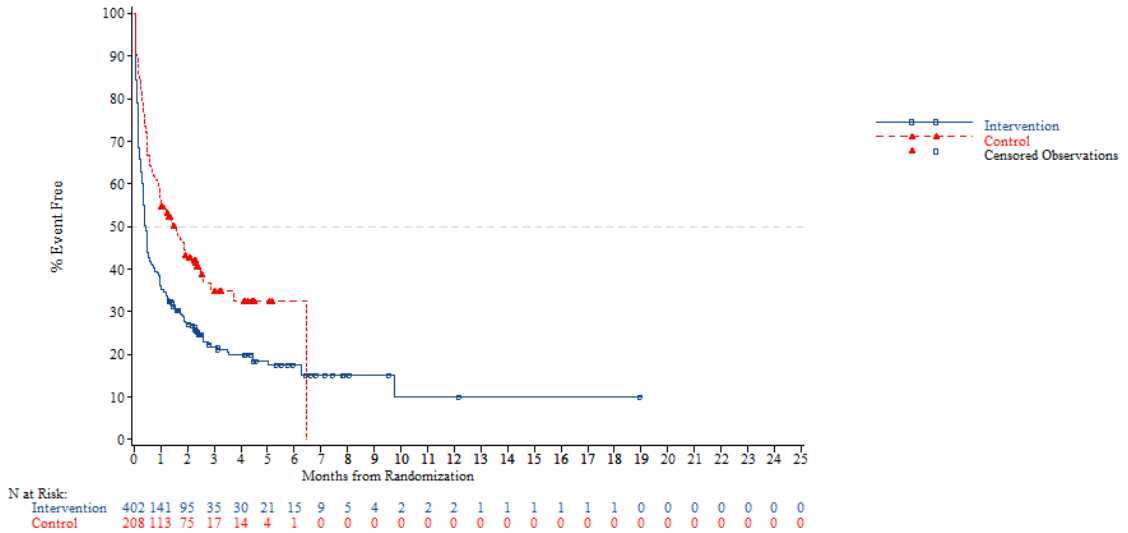
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: >=65 years



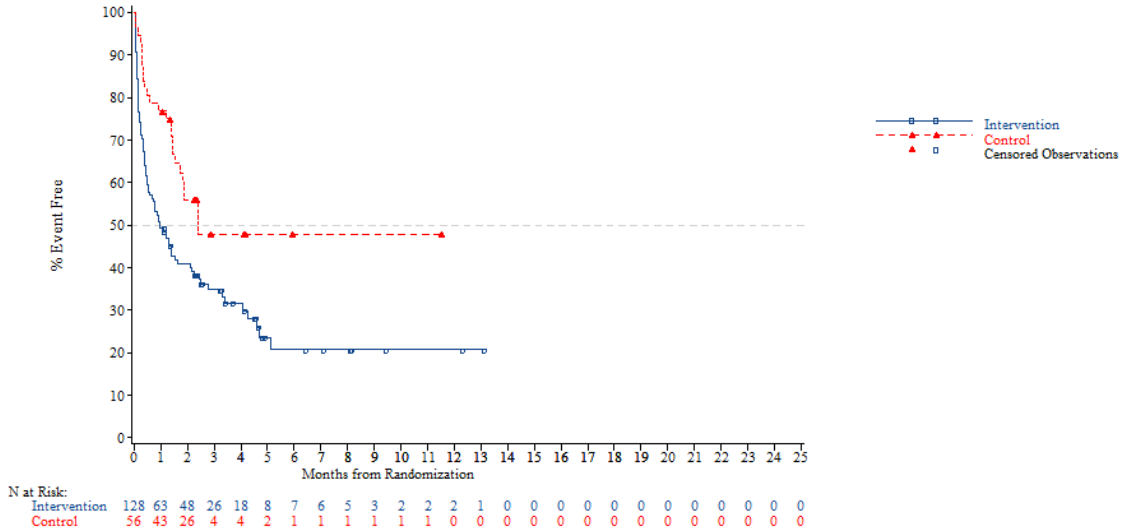

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: <70 years



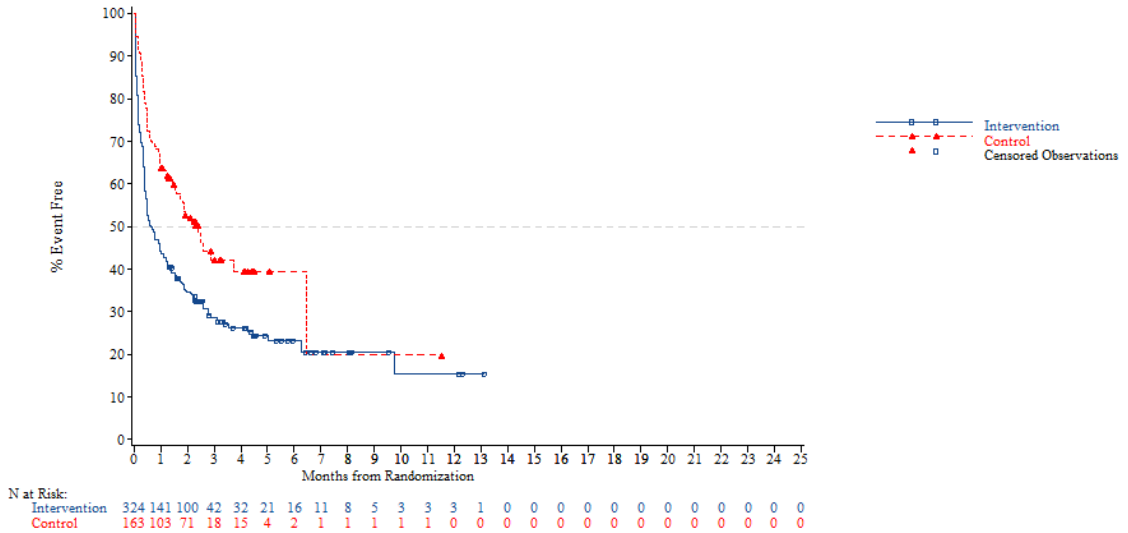
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: >=70 years



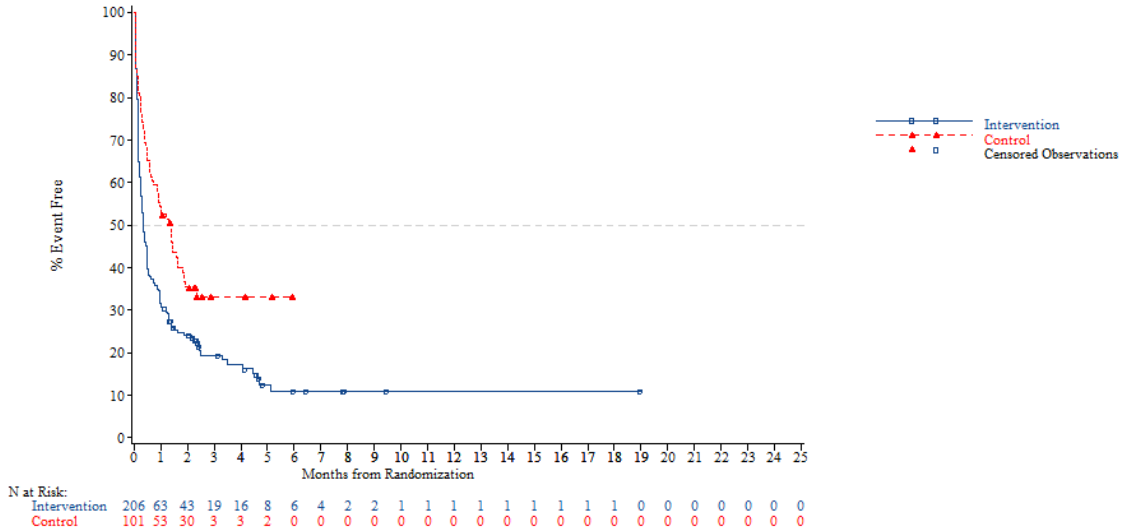

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)
Gender: Male



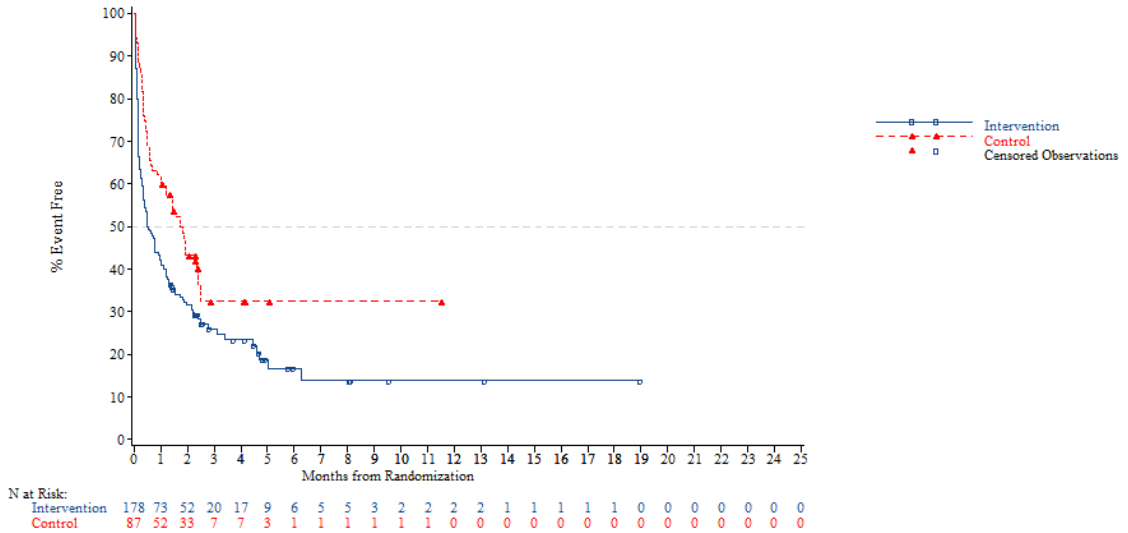
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)
Gender: Female



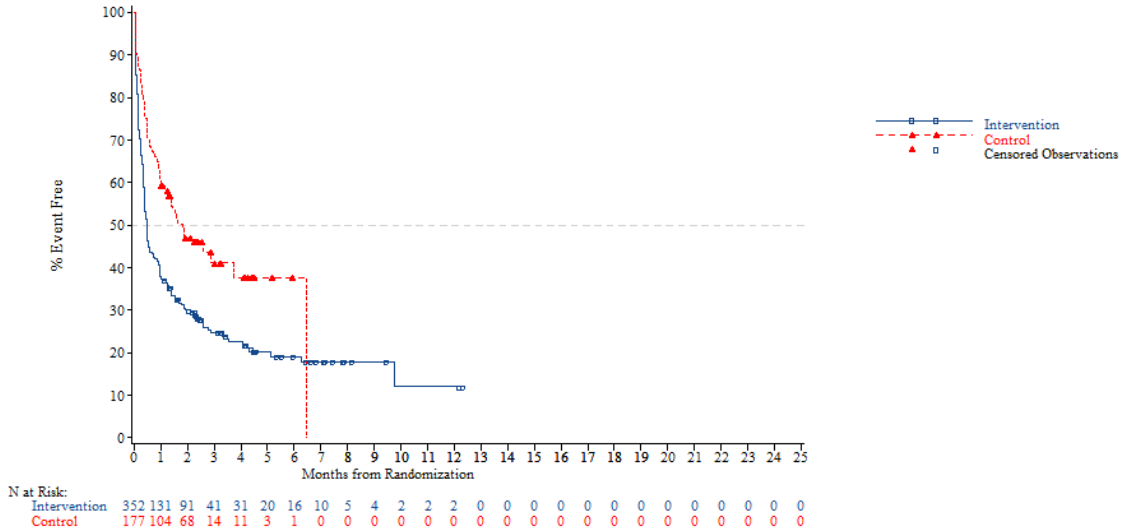

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)
Region: Asia



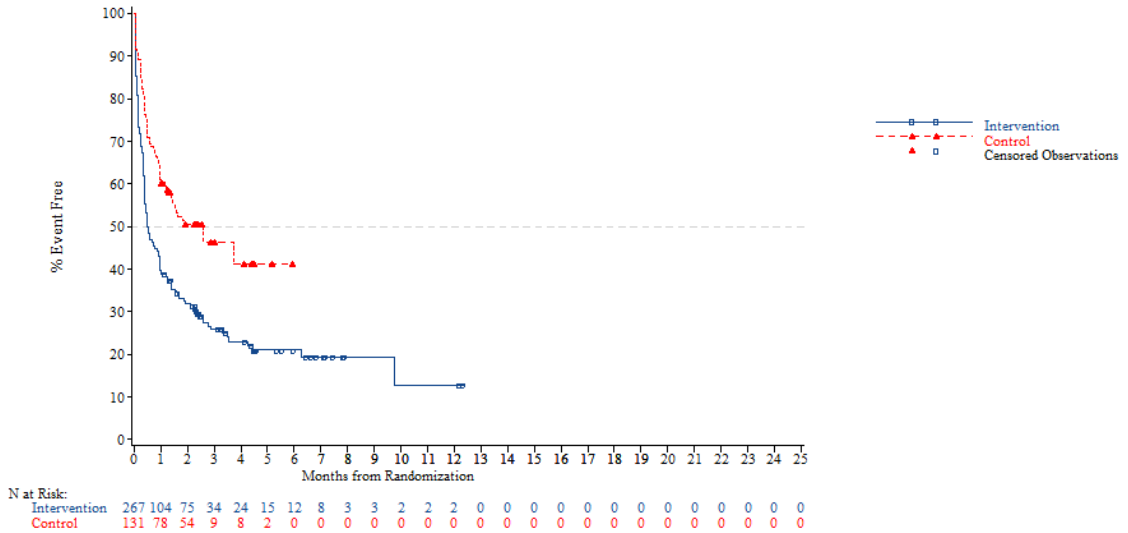
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)
Region: Western



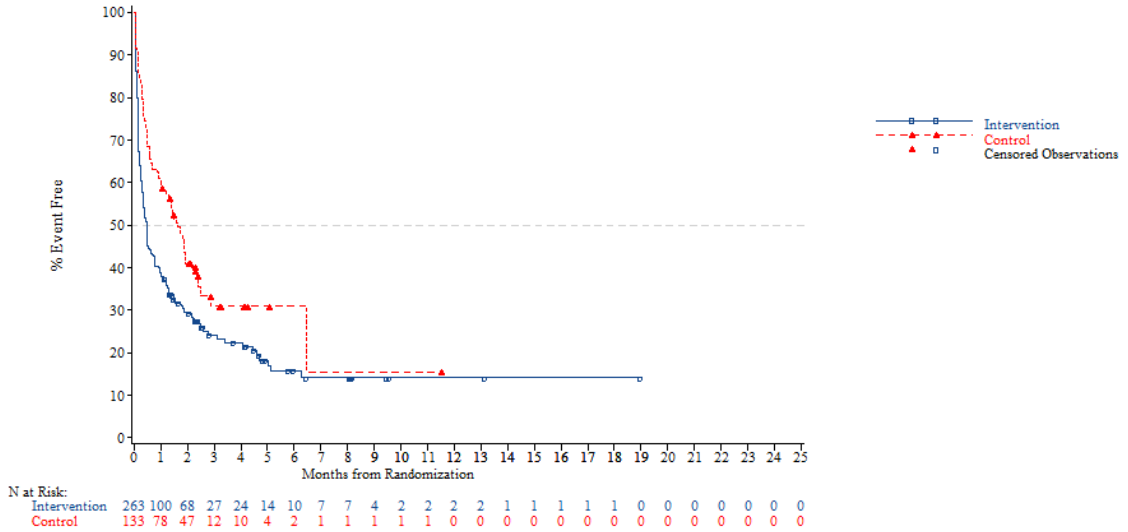

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)
Region 2: Europe



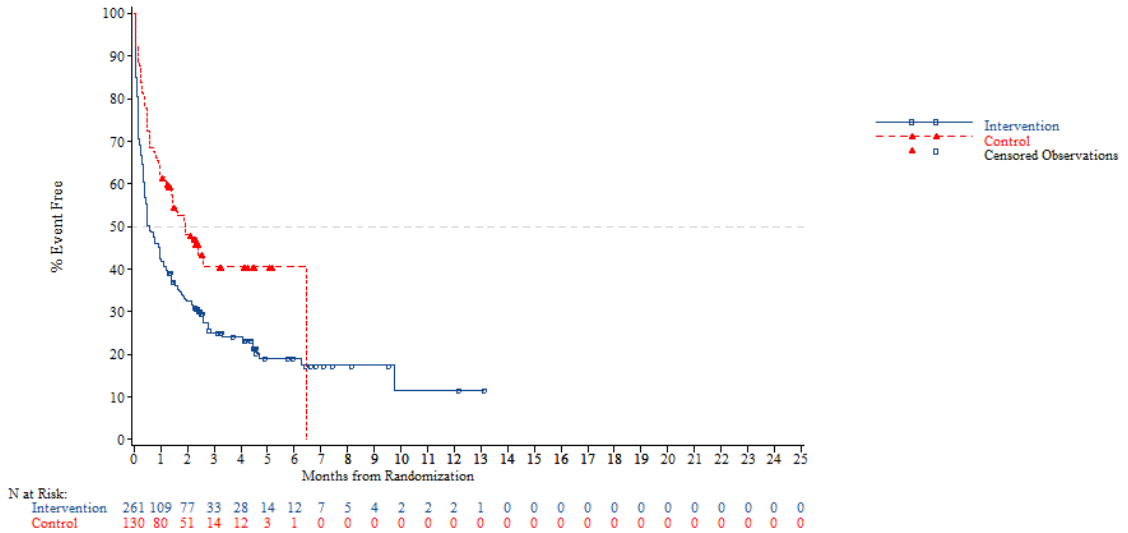
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)
Region 2: Rest of the world



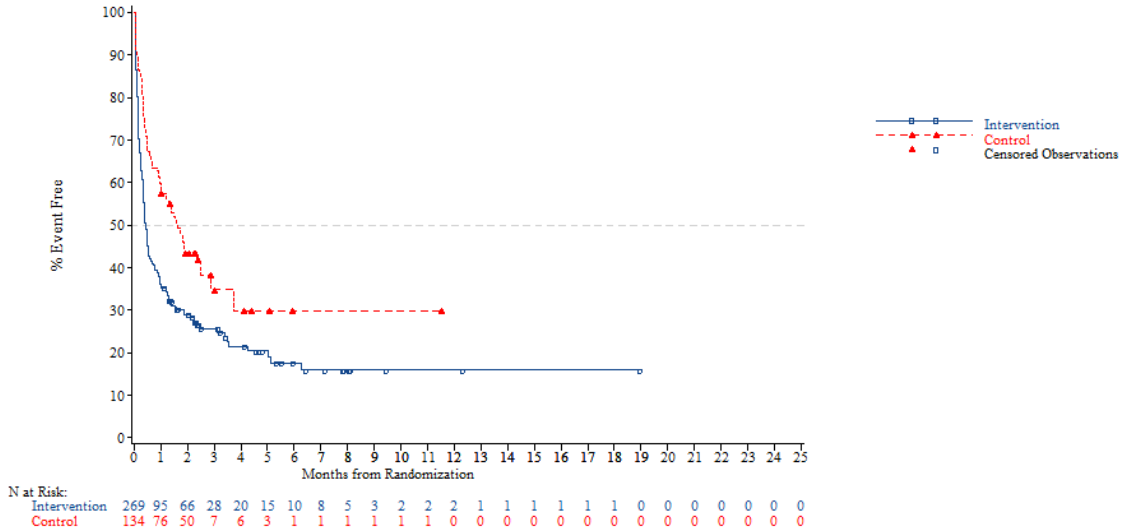

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)
KRAS: Wild



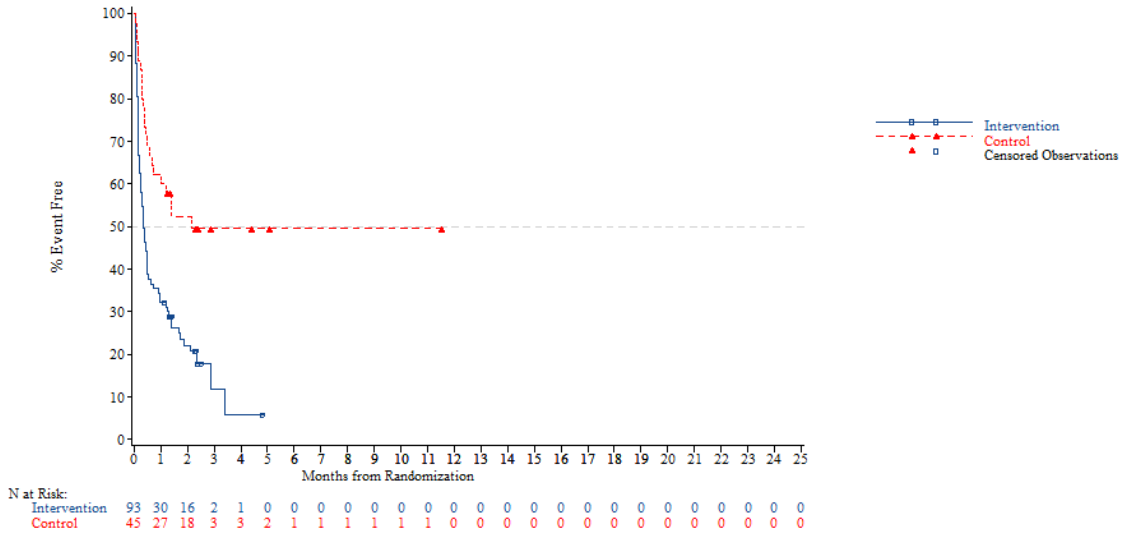
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)
KRAS: Mutant



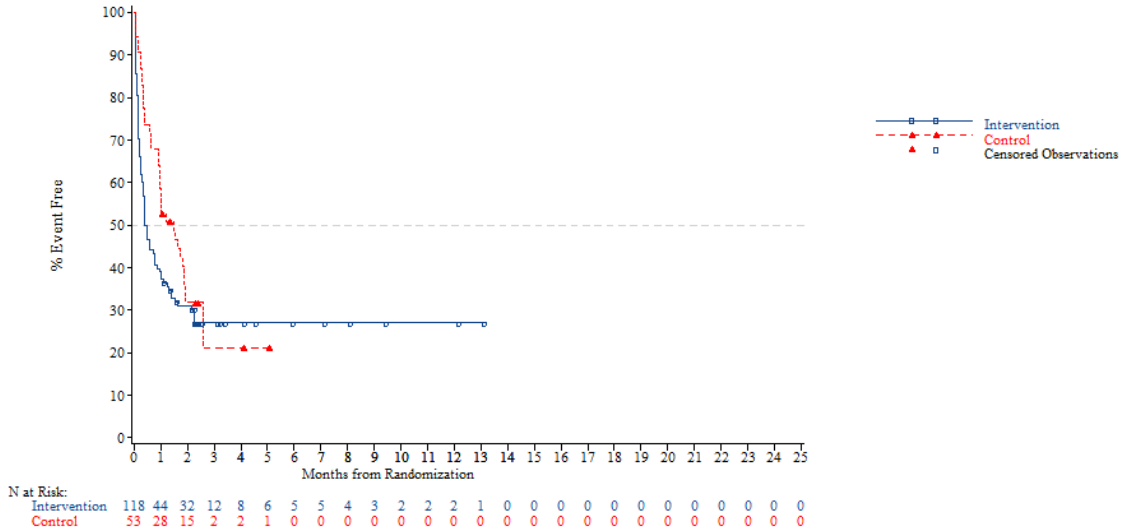

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)
Nb of prior reg: 2



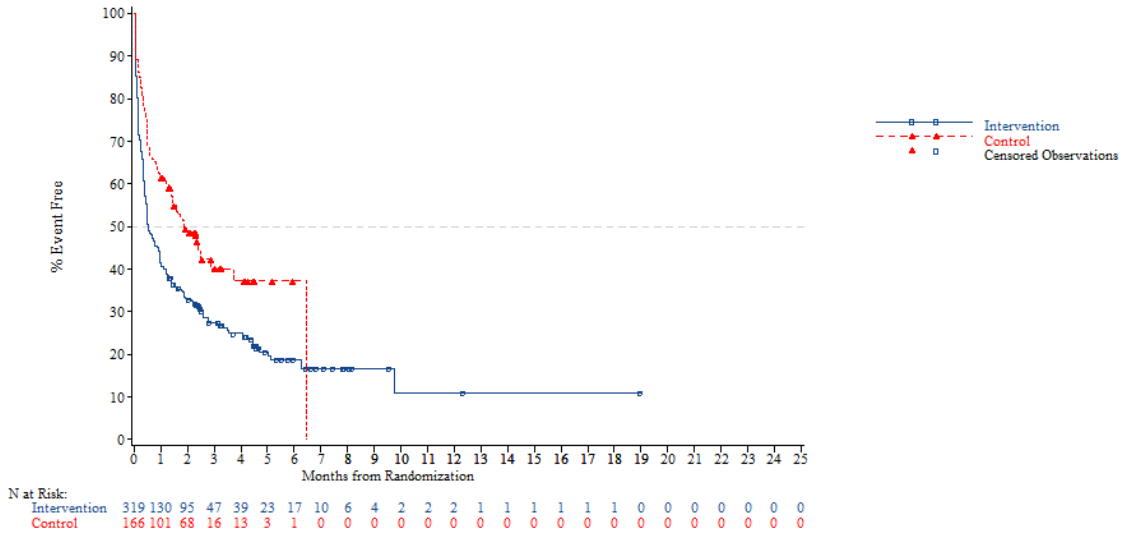
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)
Nb of prior reg: 3



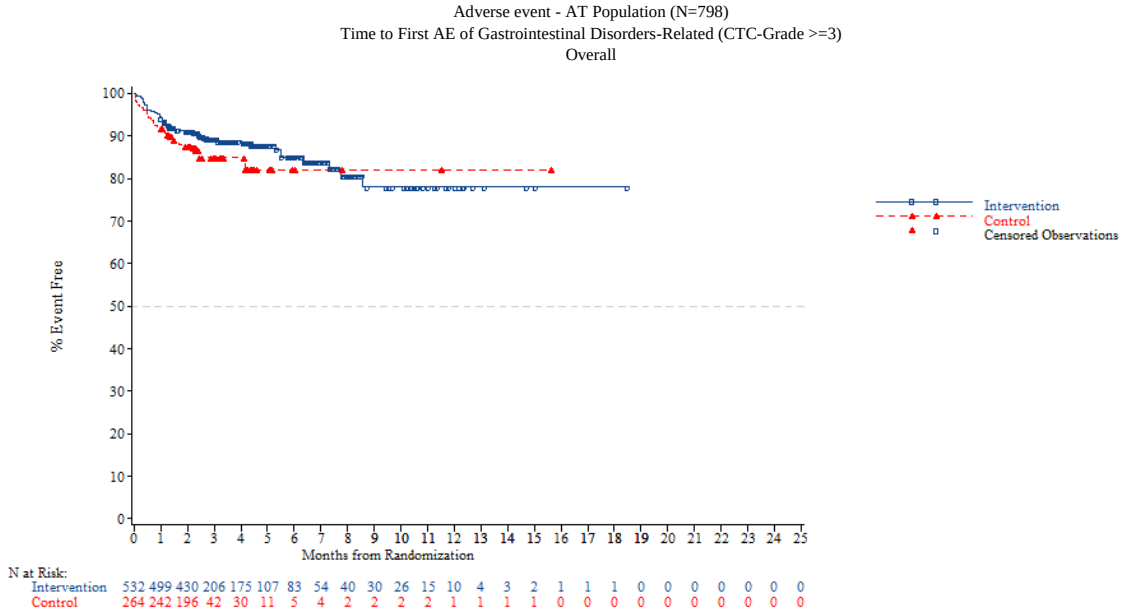

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)
Nb of prior reg: >=4

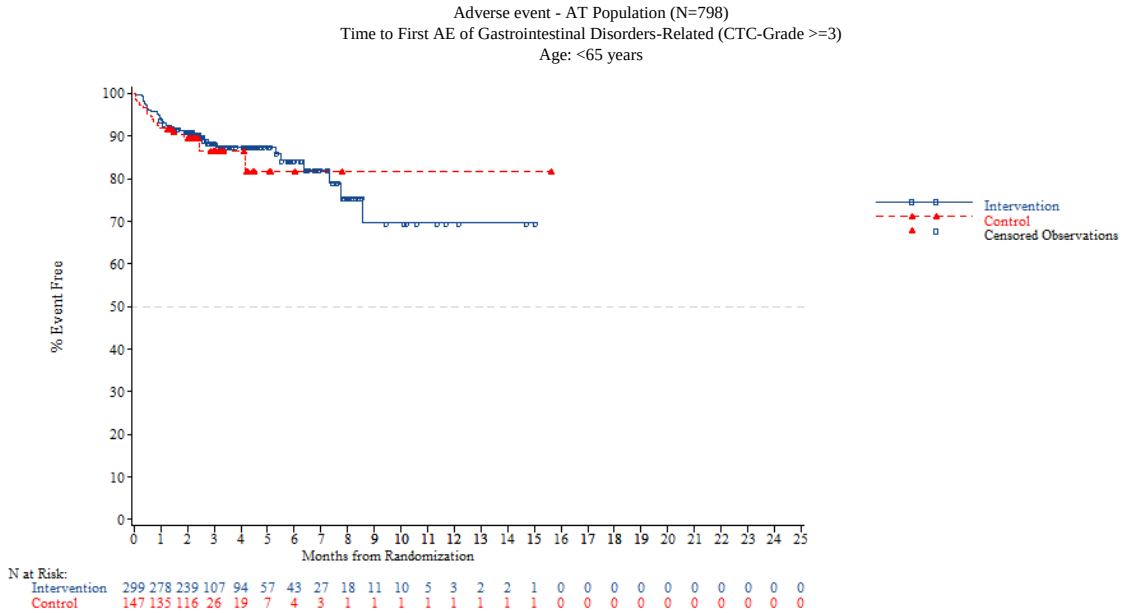


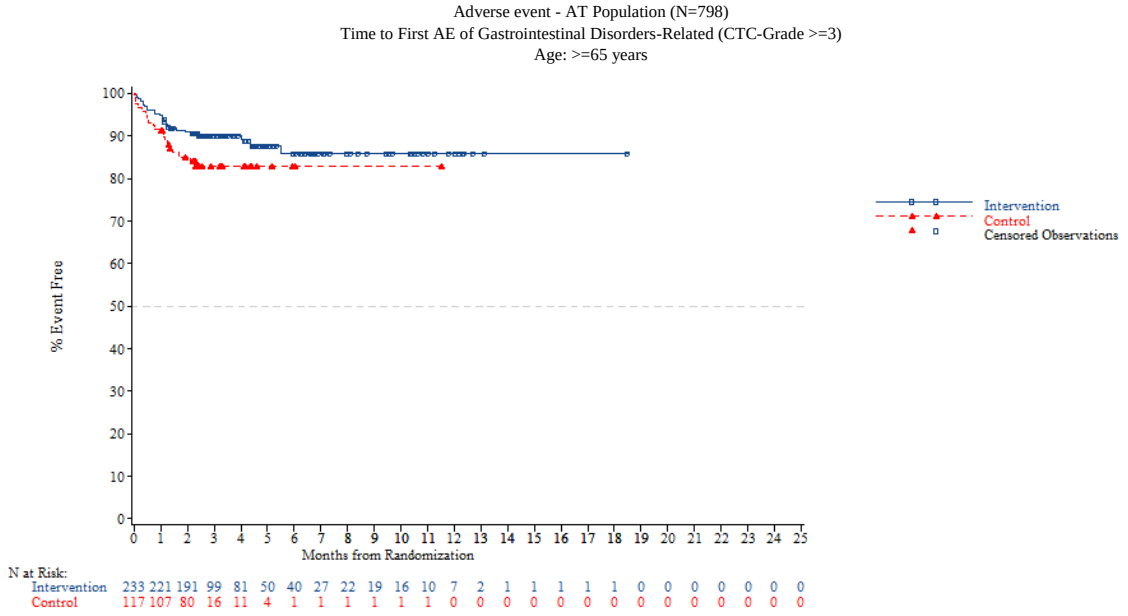

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

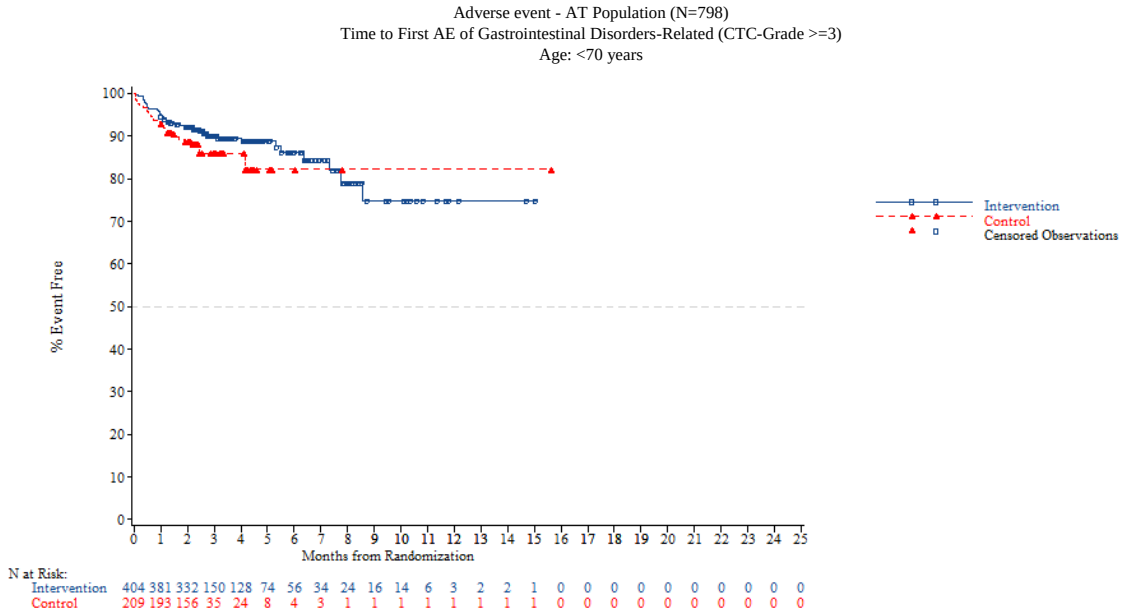


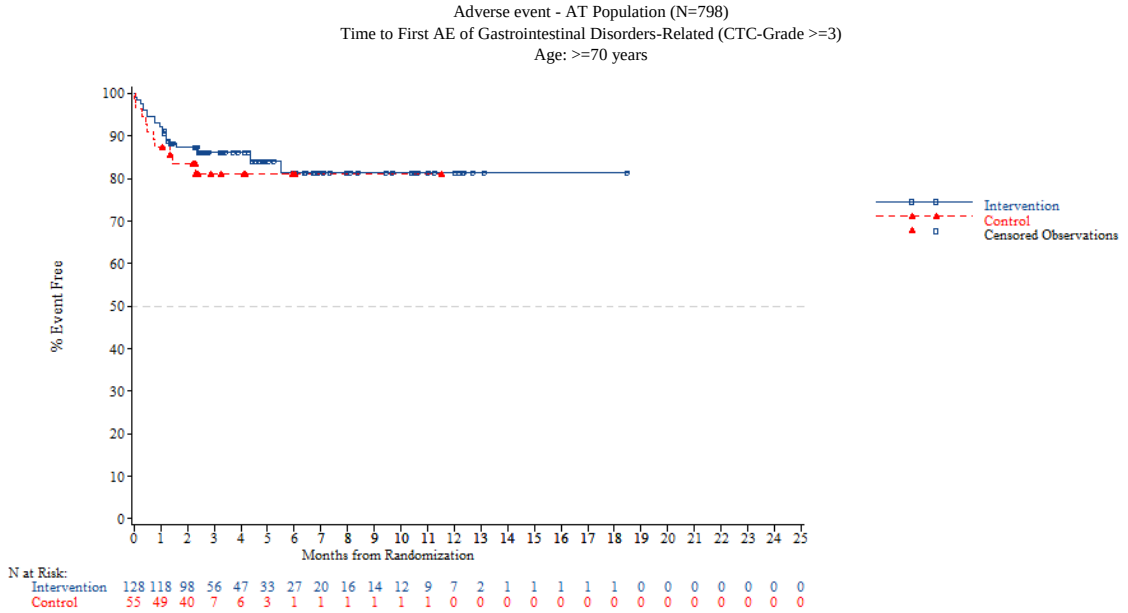





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

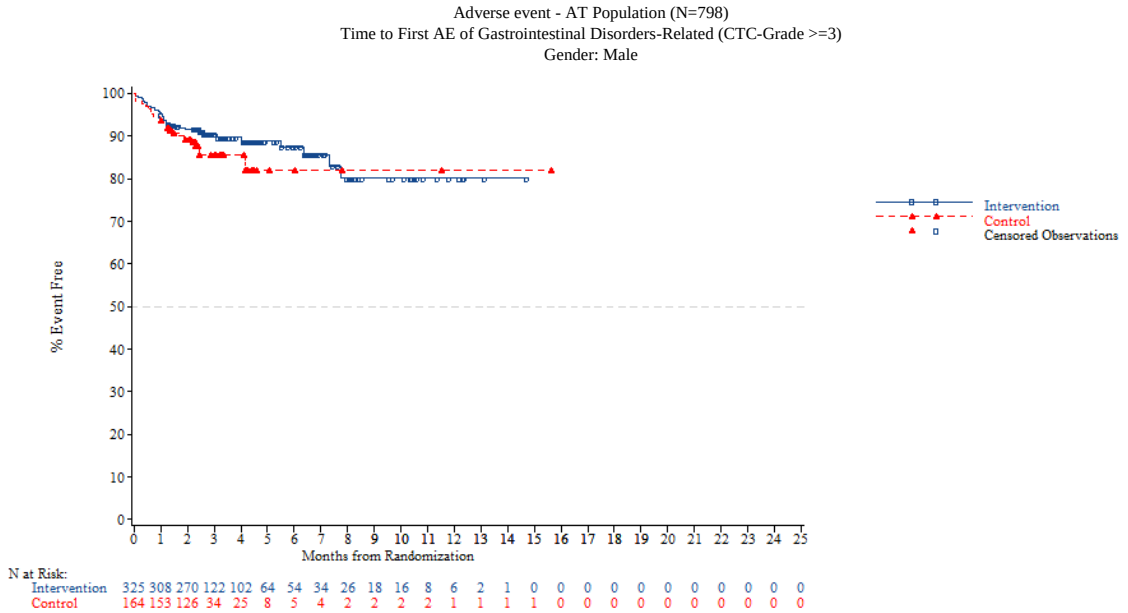


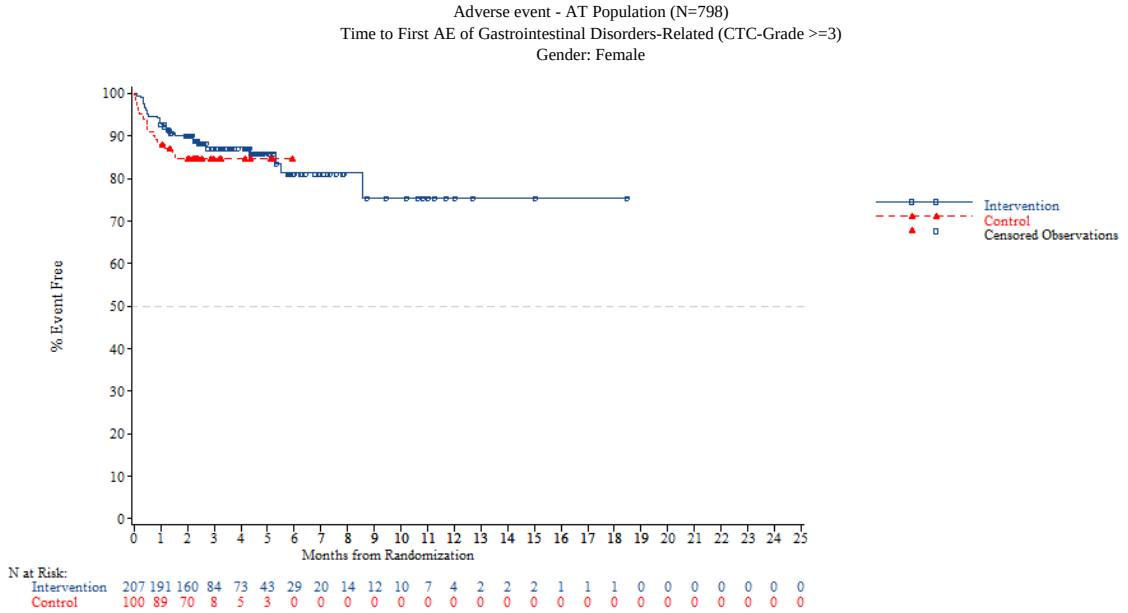





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

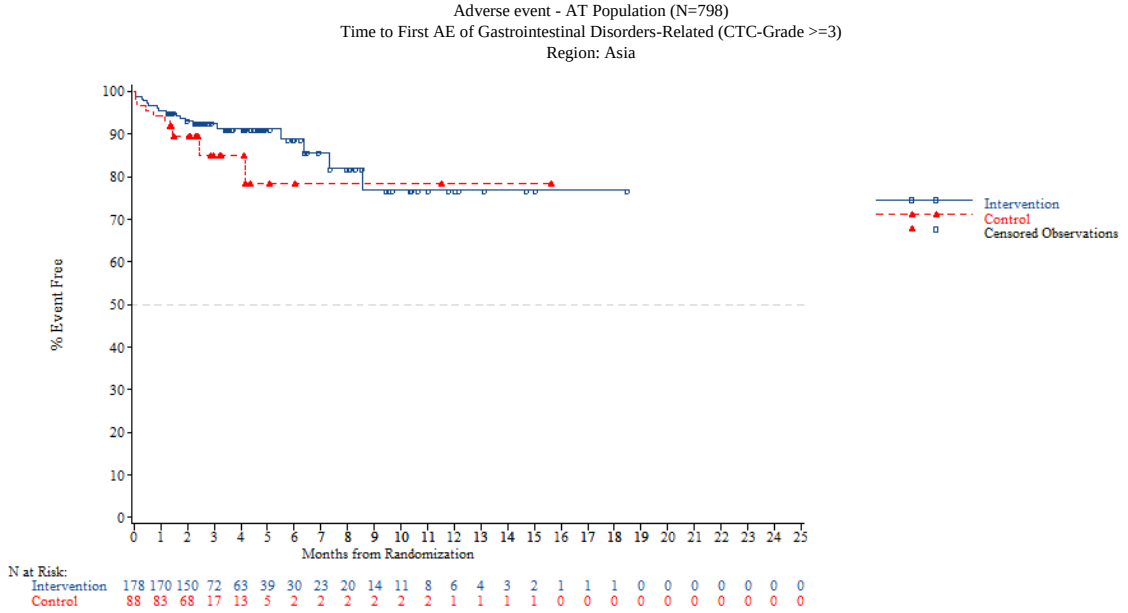


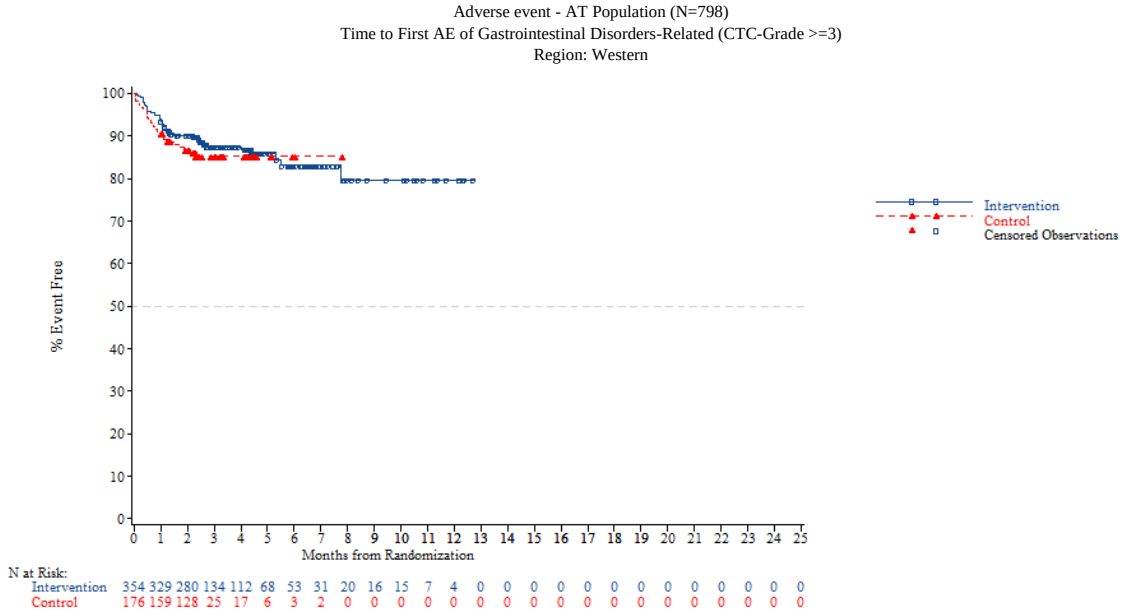





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

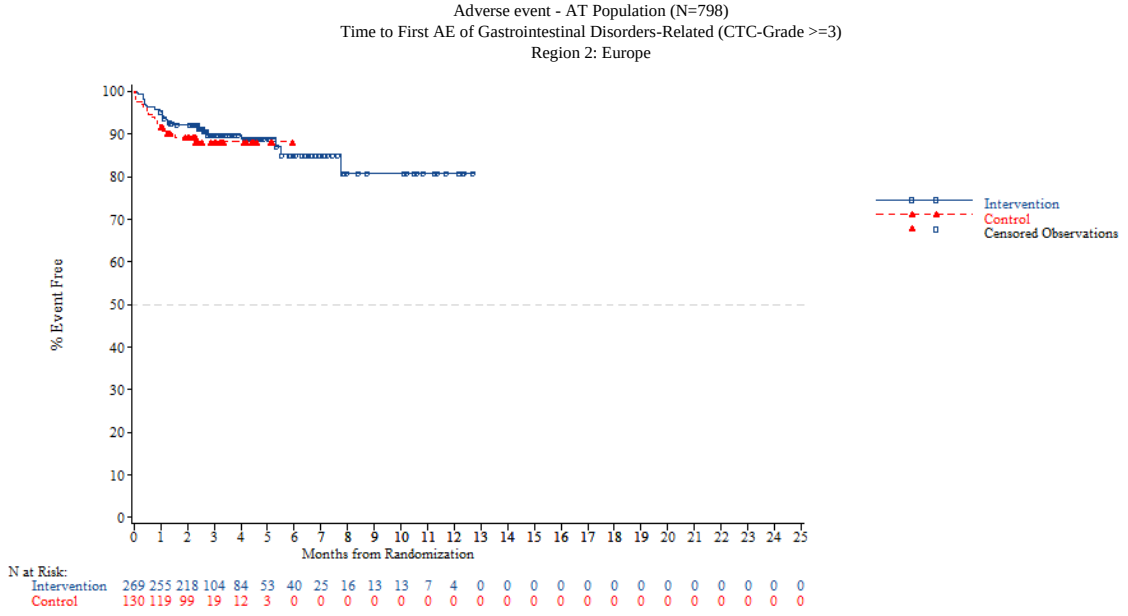




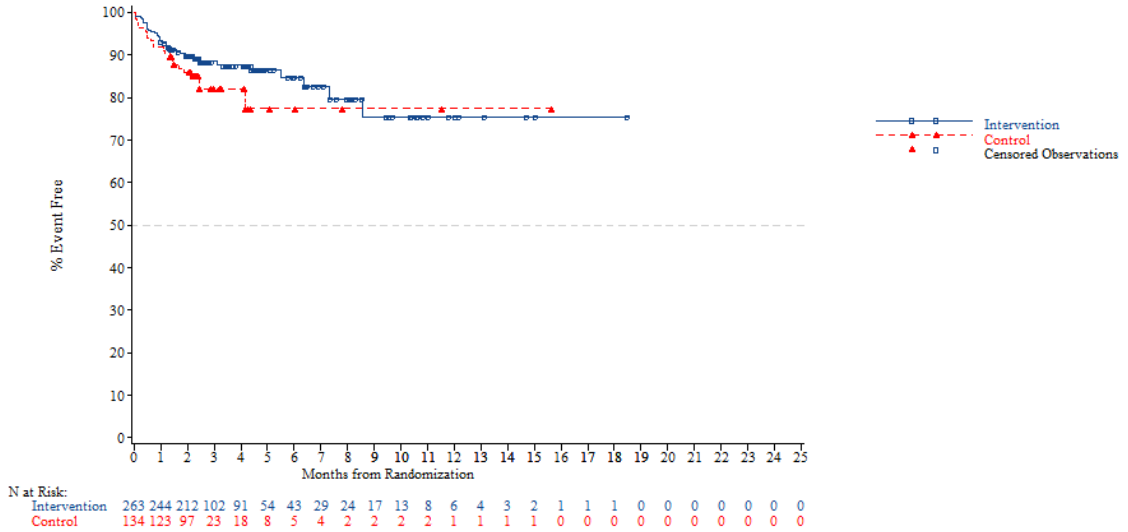



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





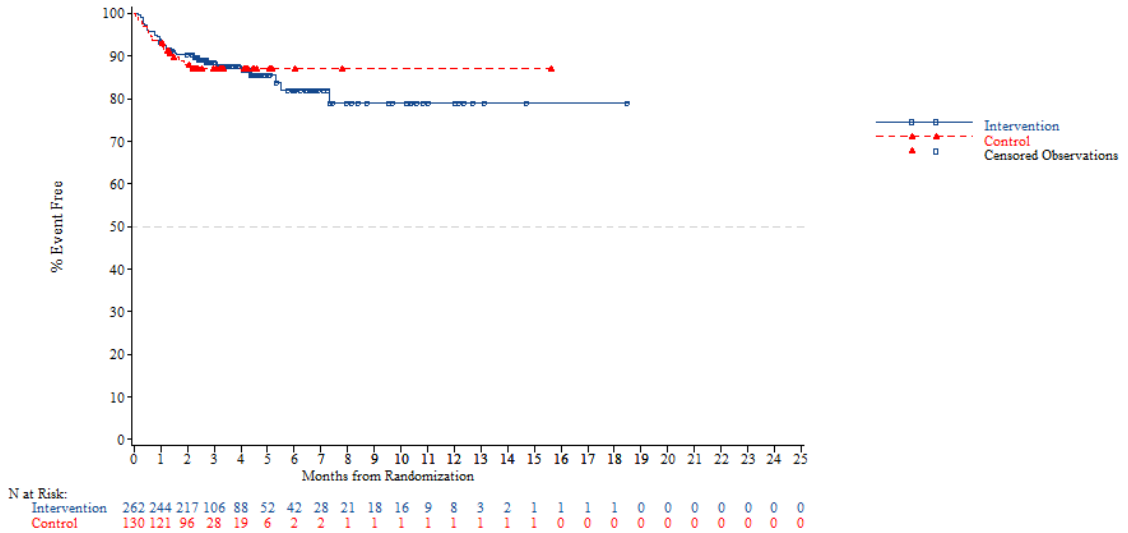
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade >=3)
Region 2: Rest of the world

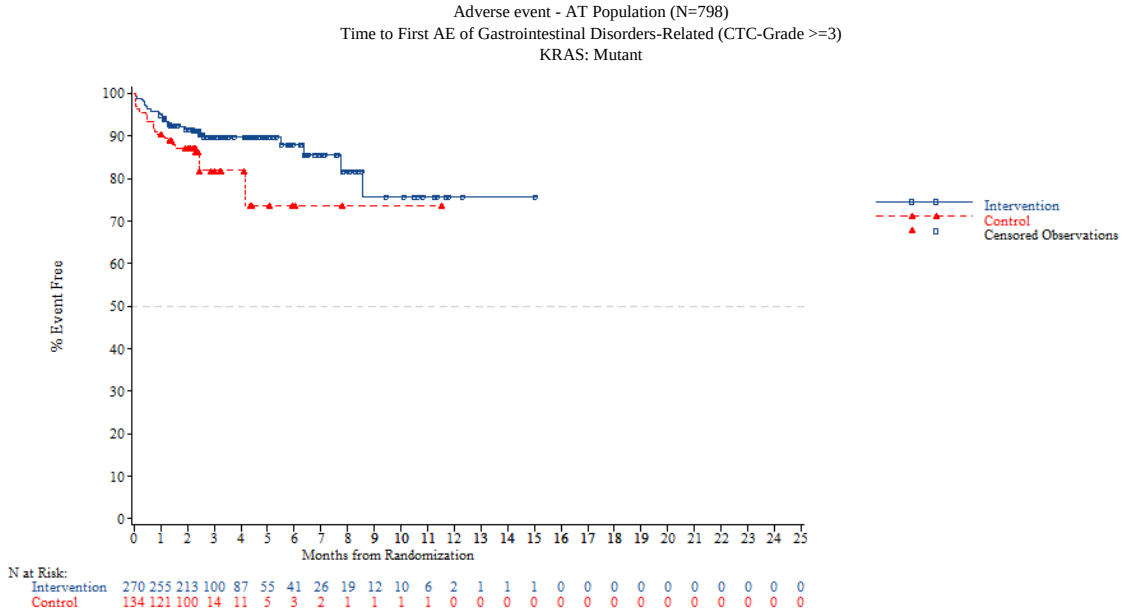



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



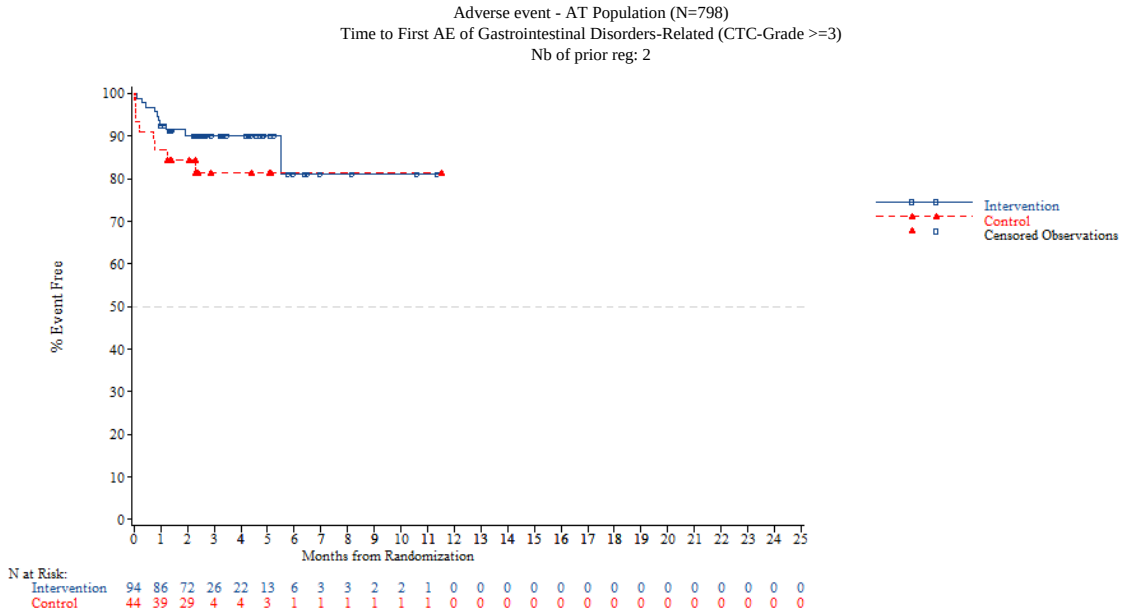
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade >=3)
KRAS: Wild

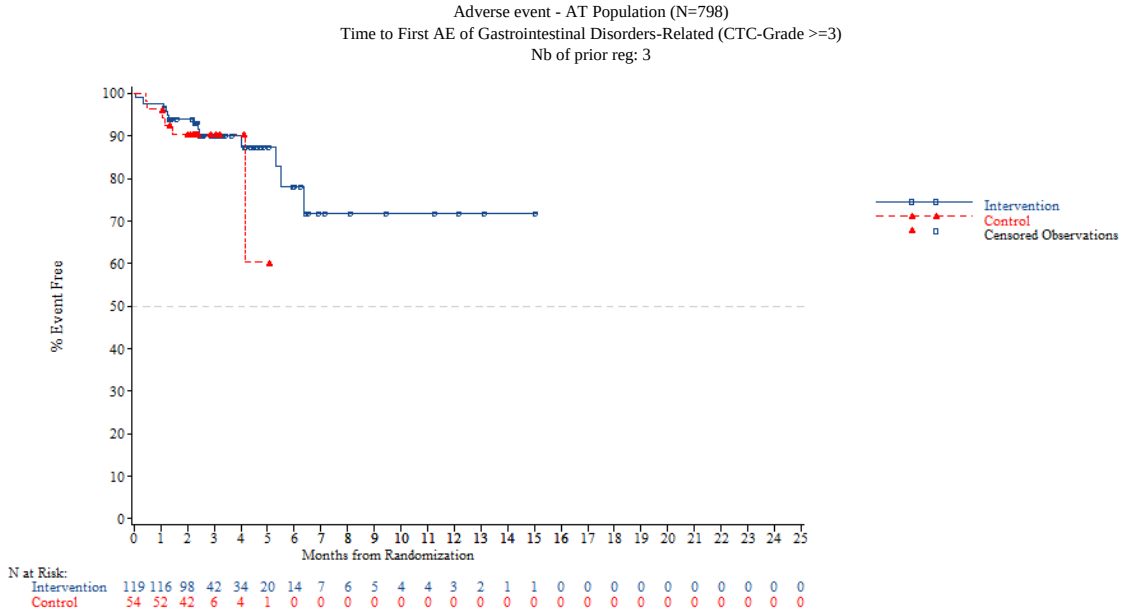





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

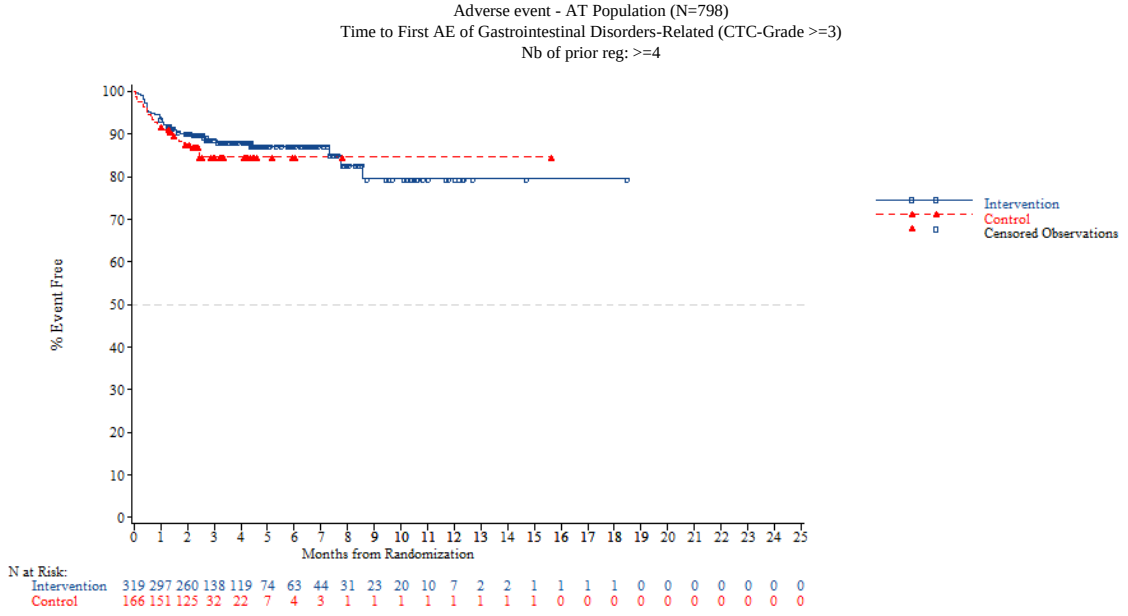




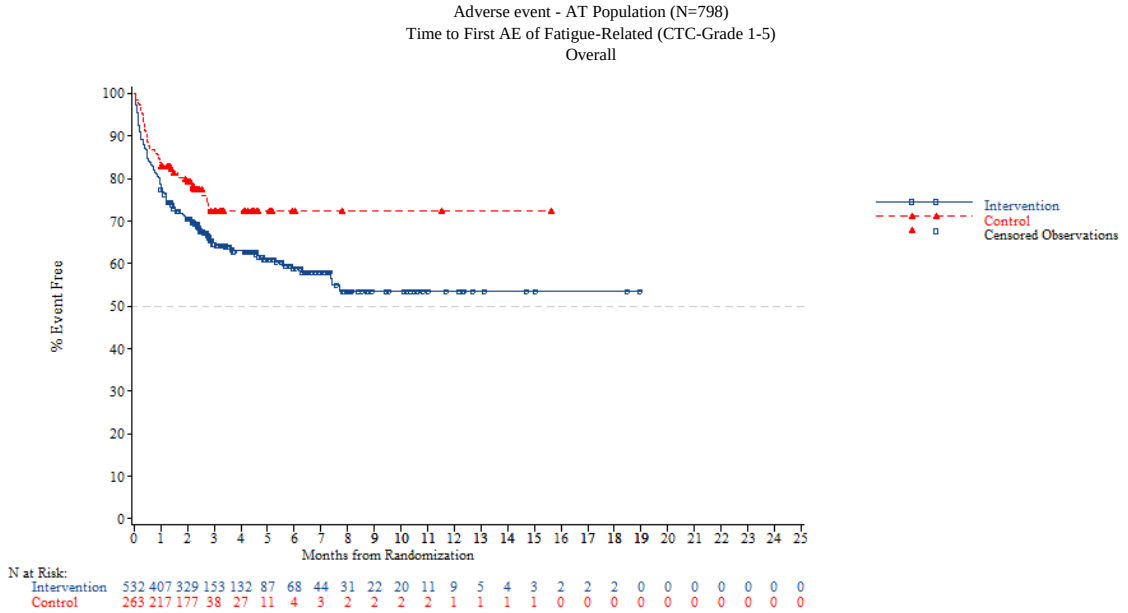



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



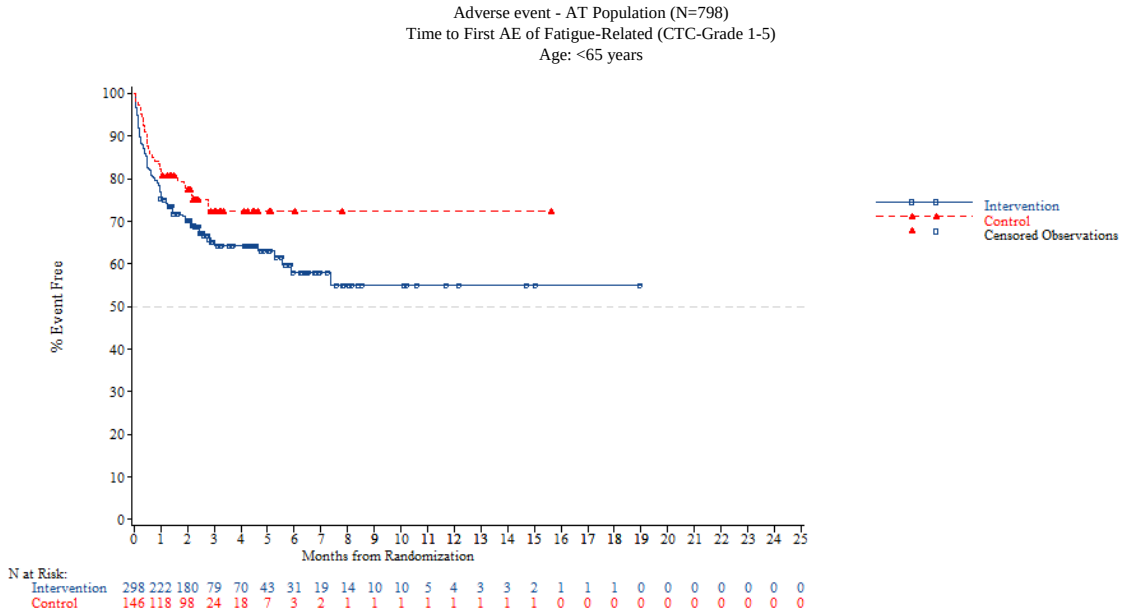


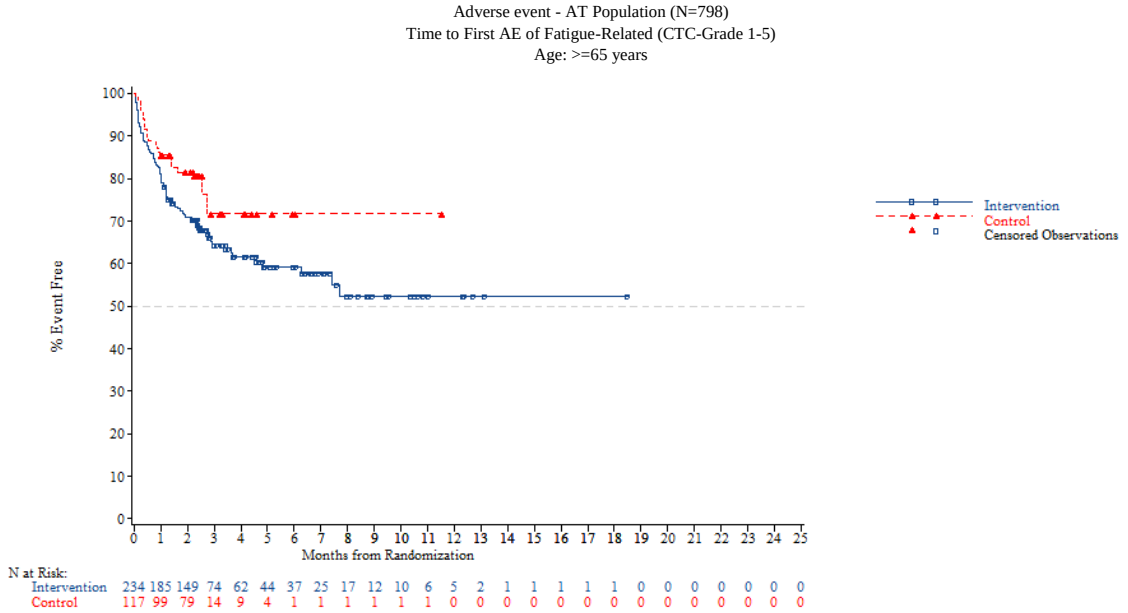

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

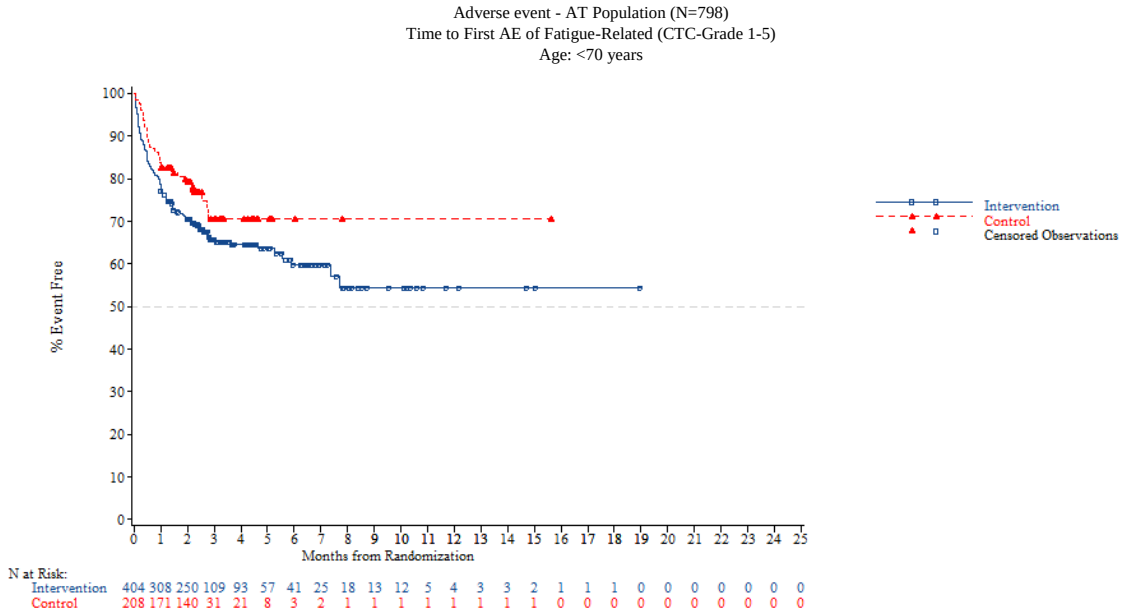


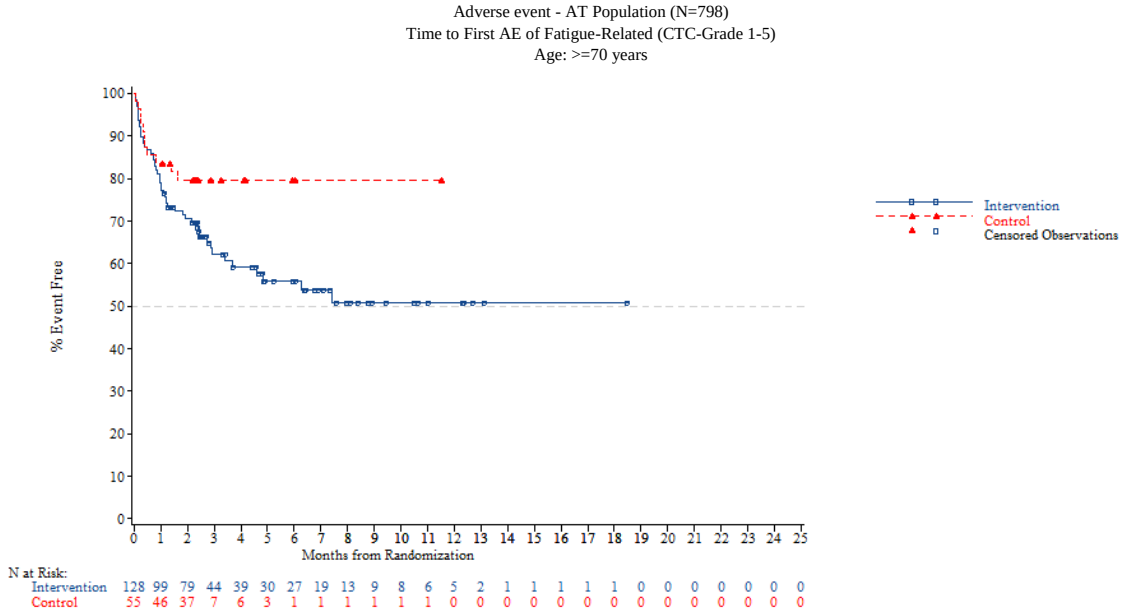





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

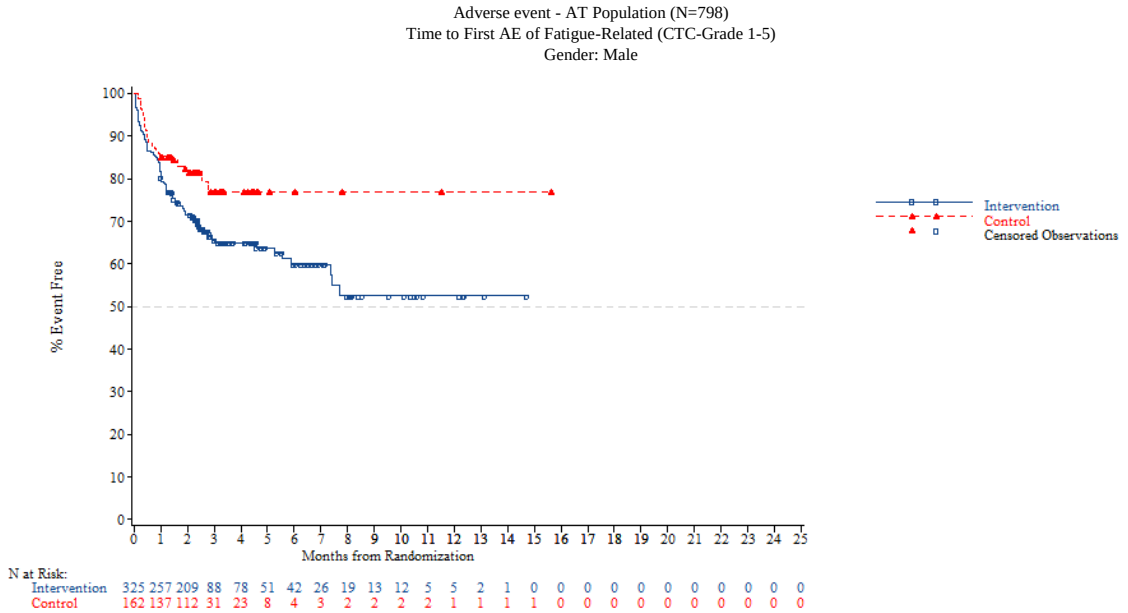




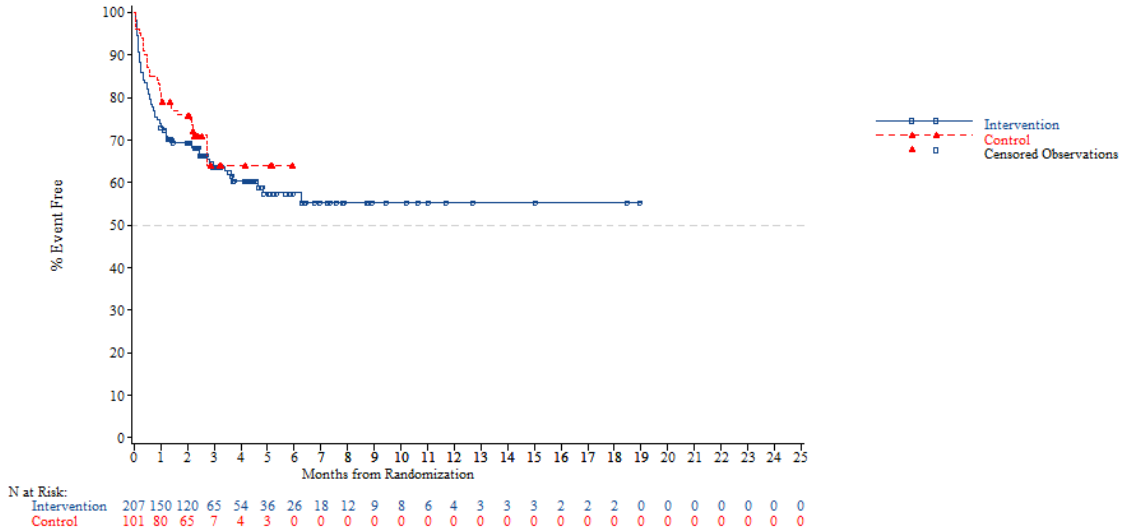



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





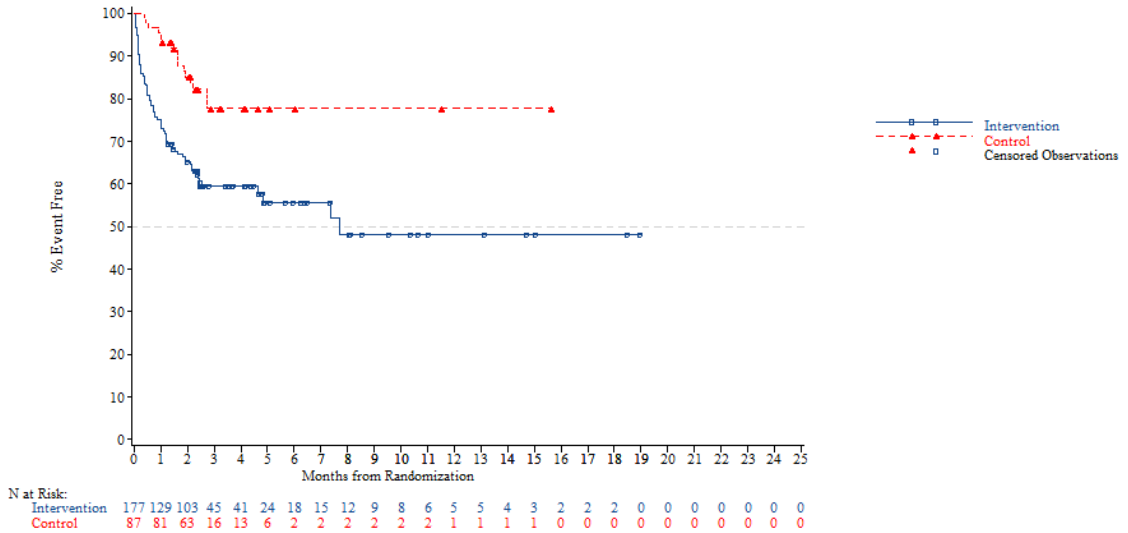
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-5)
Gender: Female

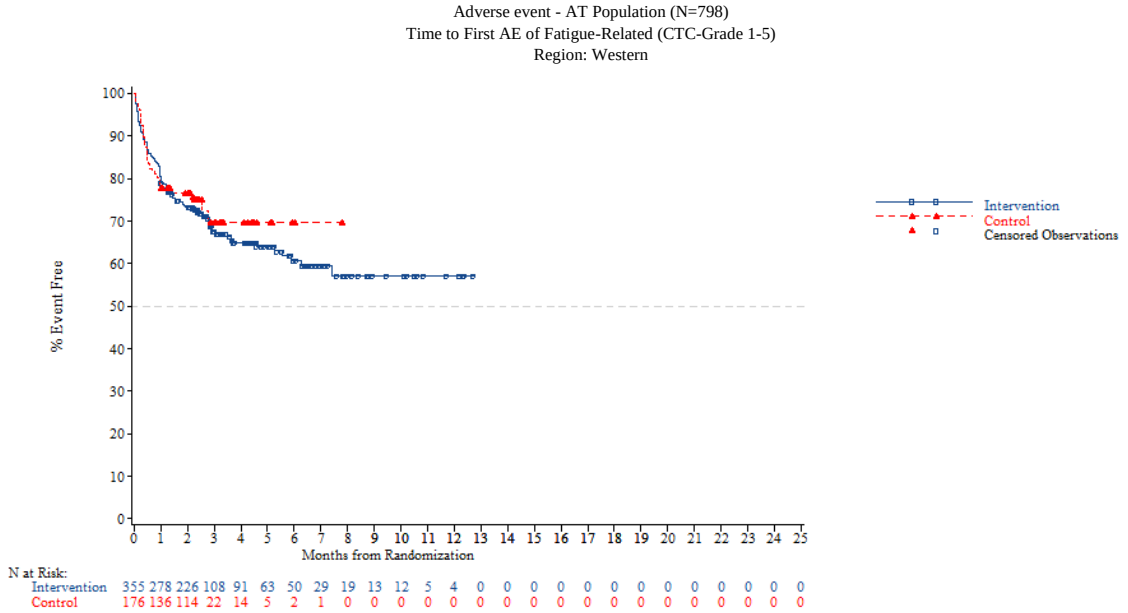



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



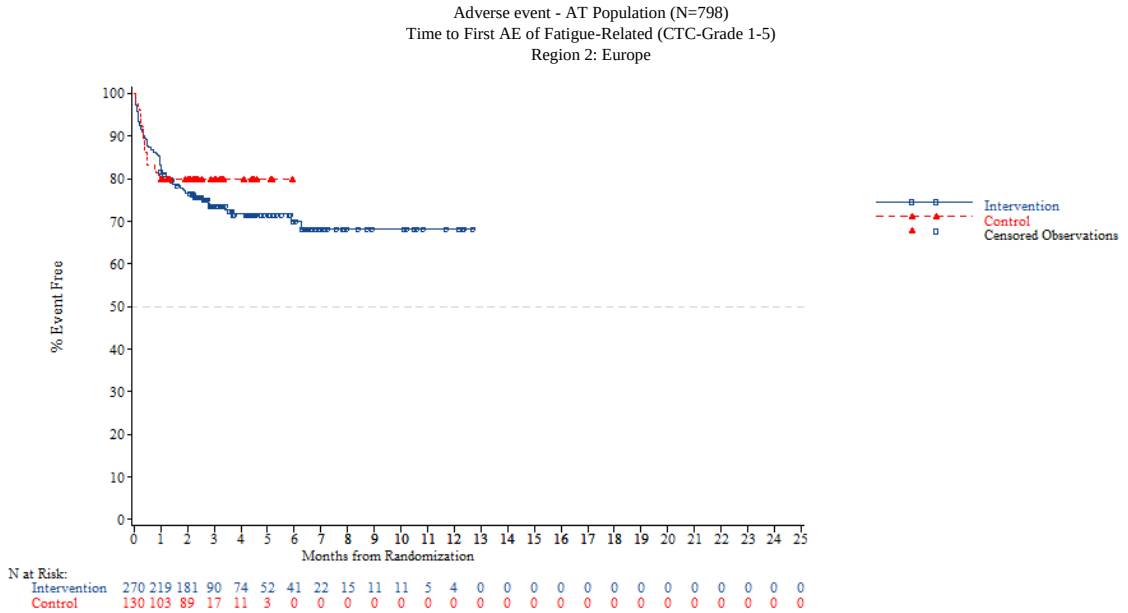
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-5)
Region: Asia

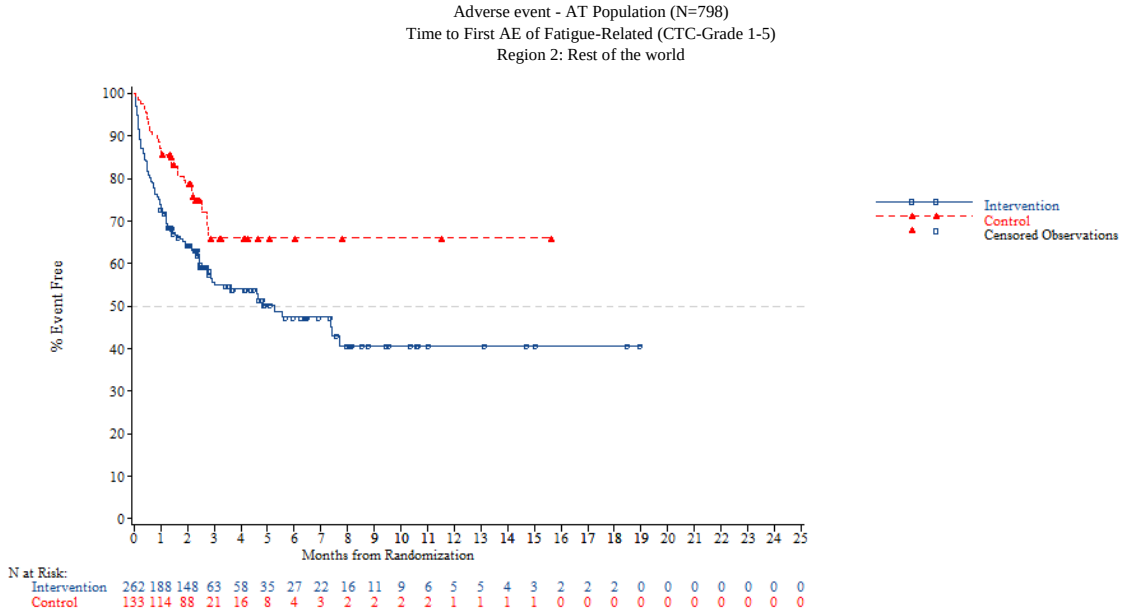





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

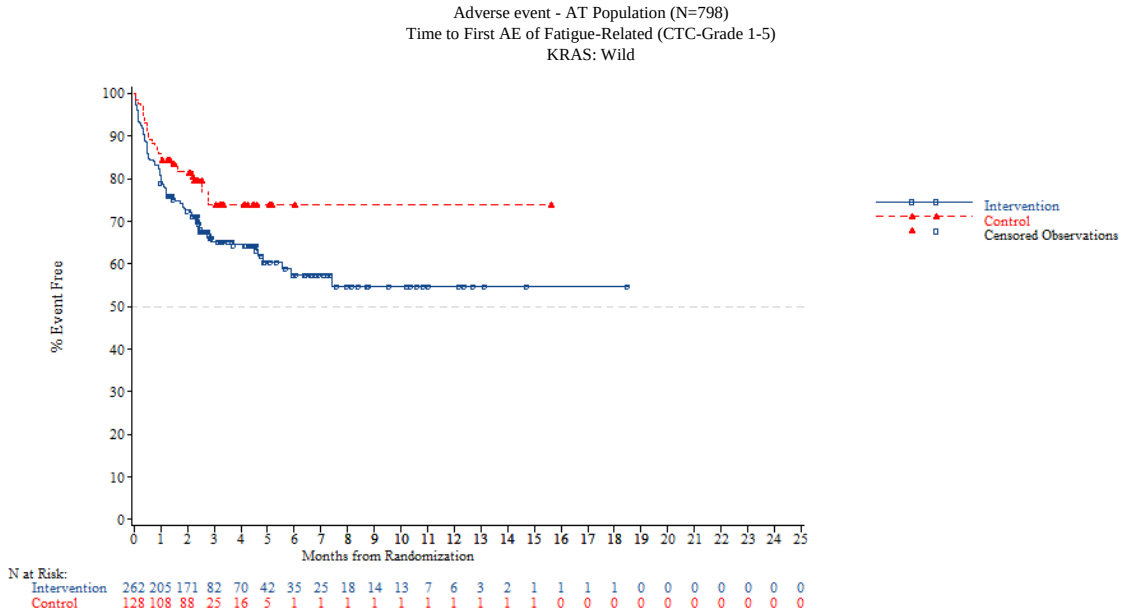




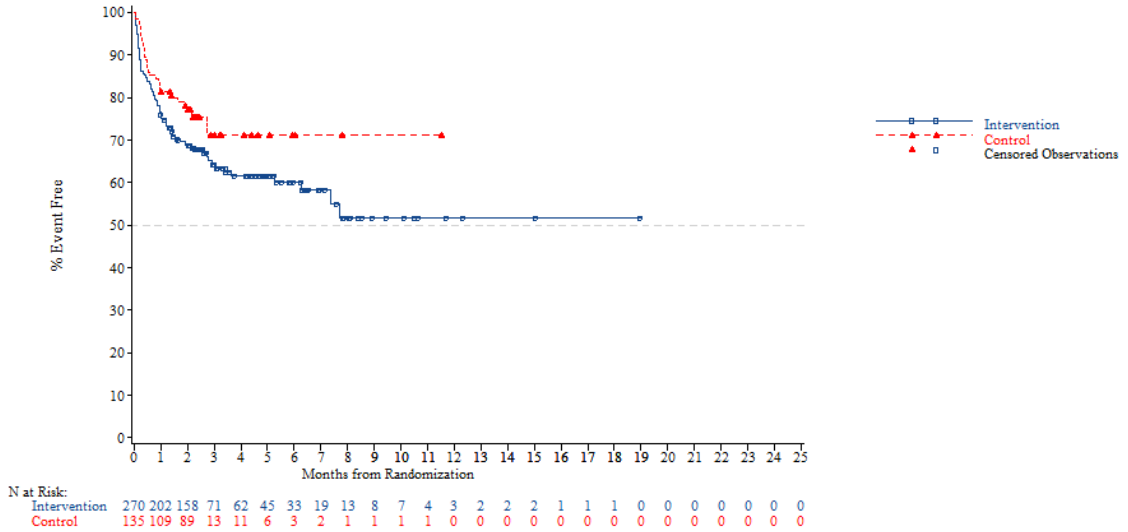



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





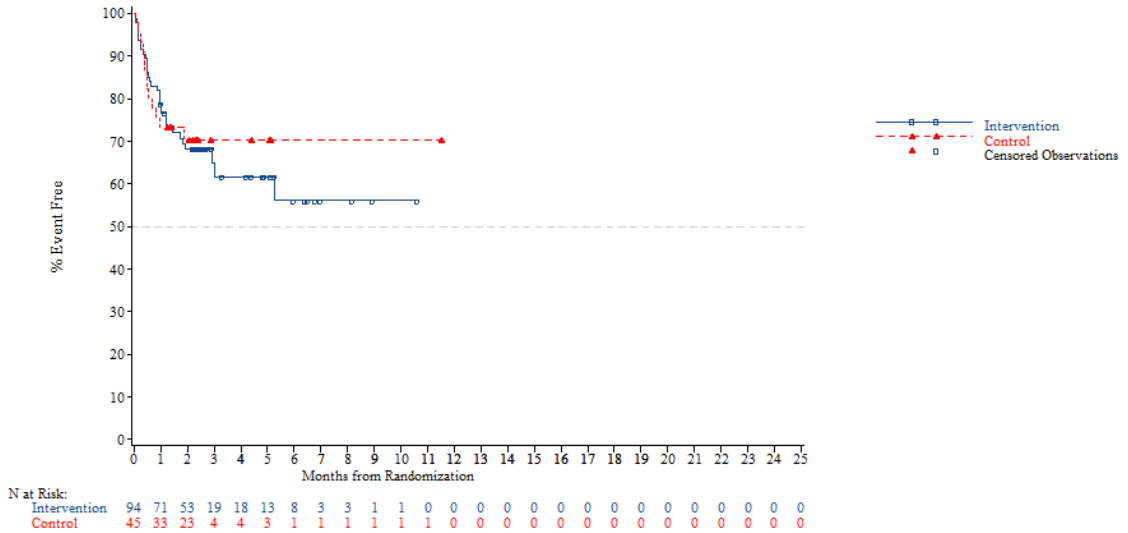
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-5)
KRAS: Mutant

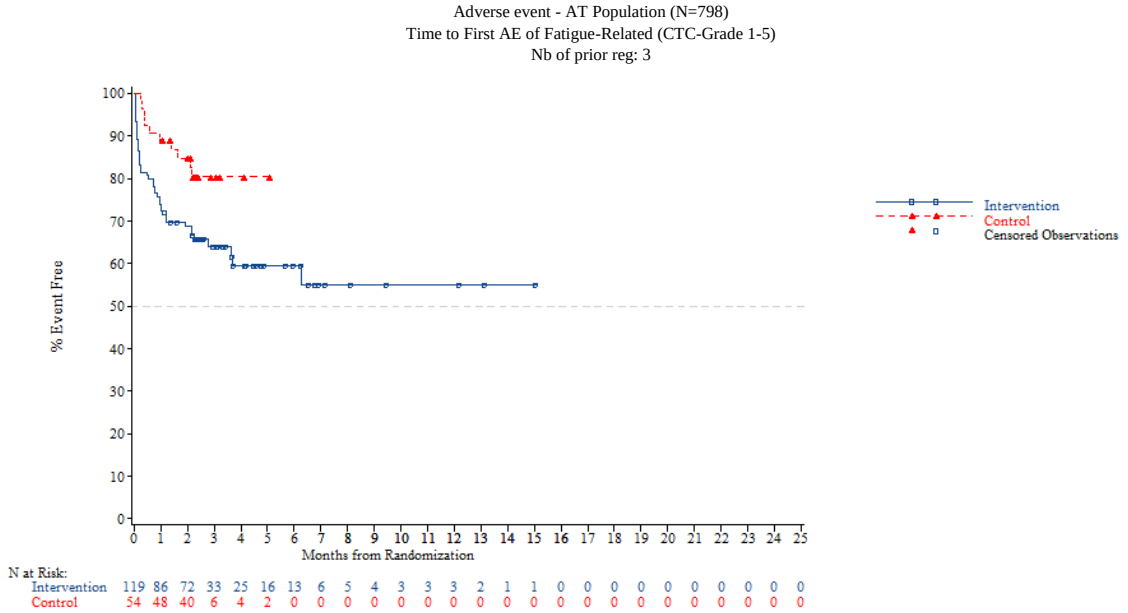



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



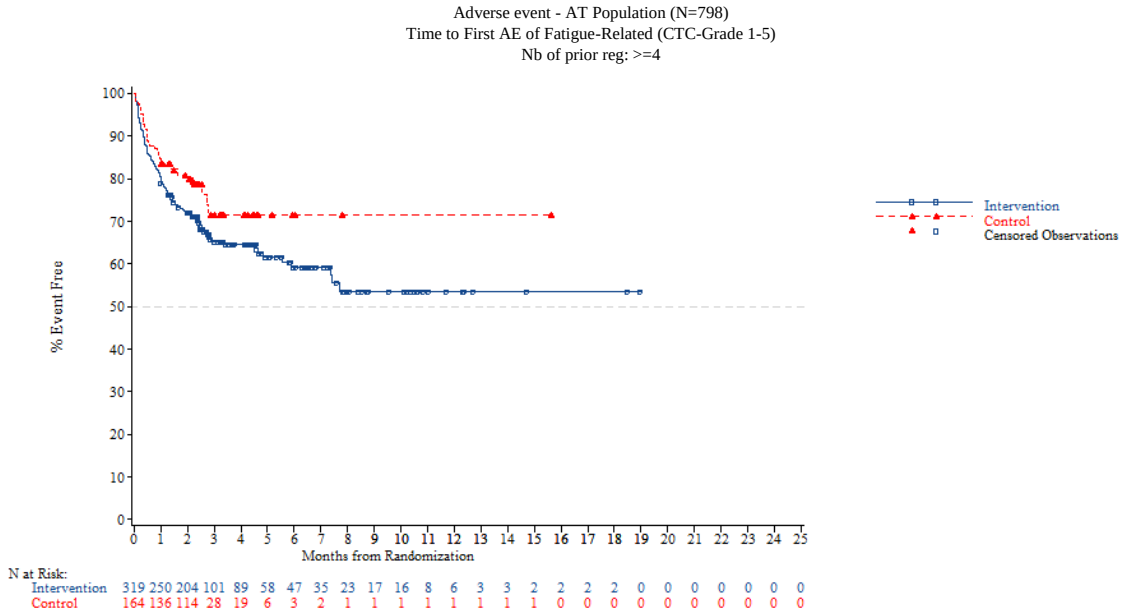
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-5)
Nb of prior reg: 2



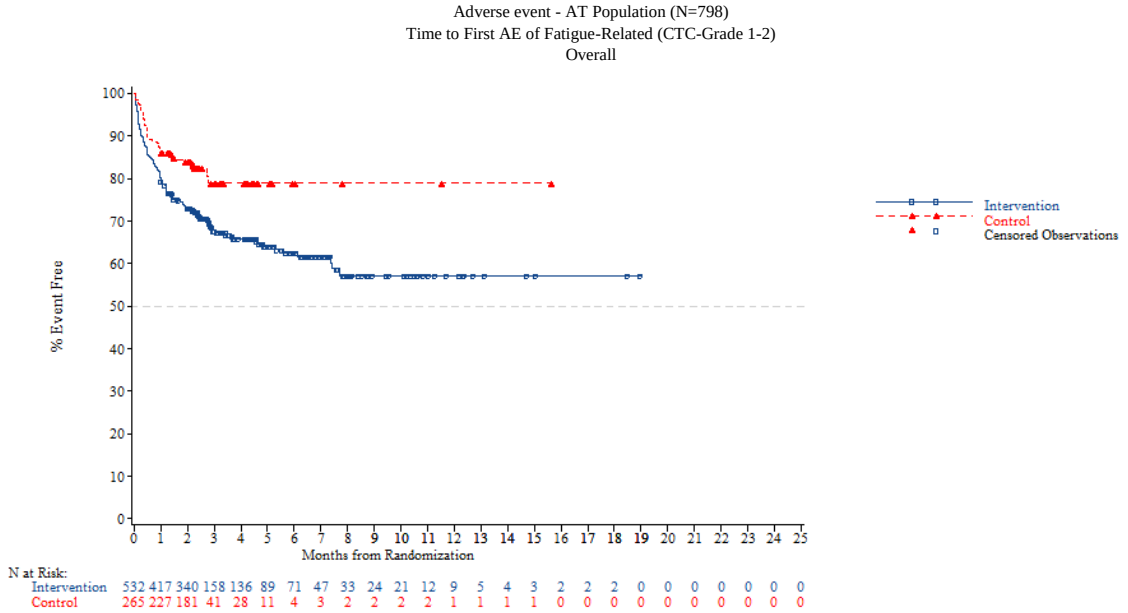



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



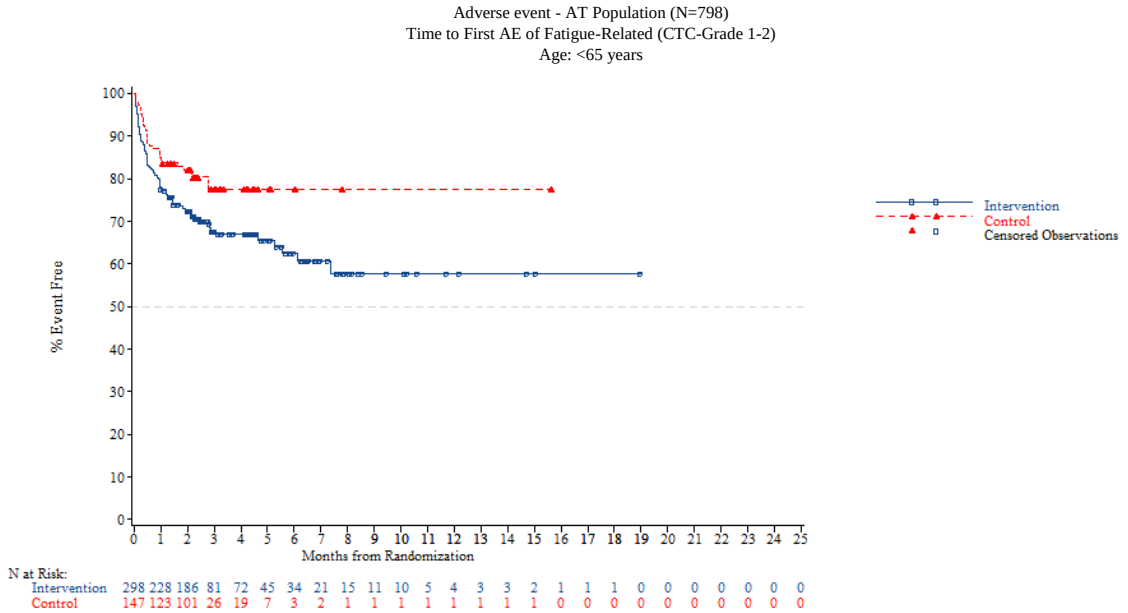


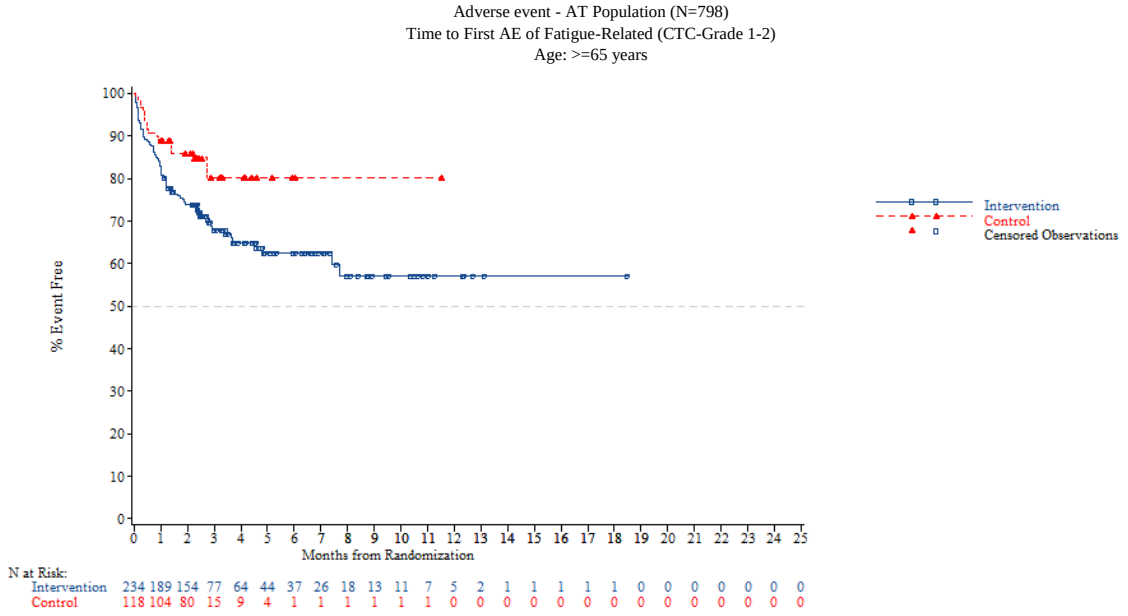

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

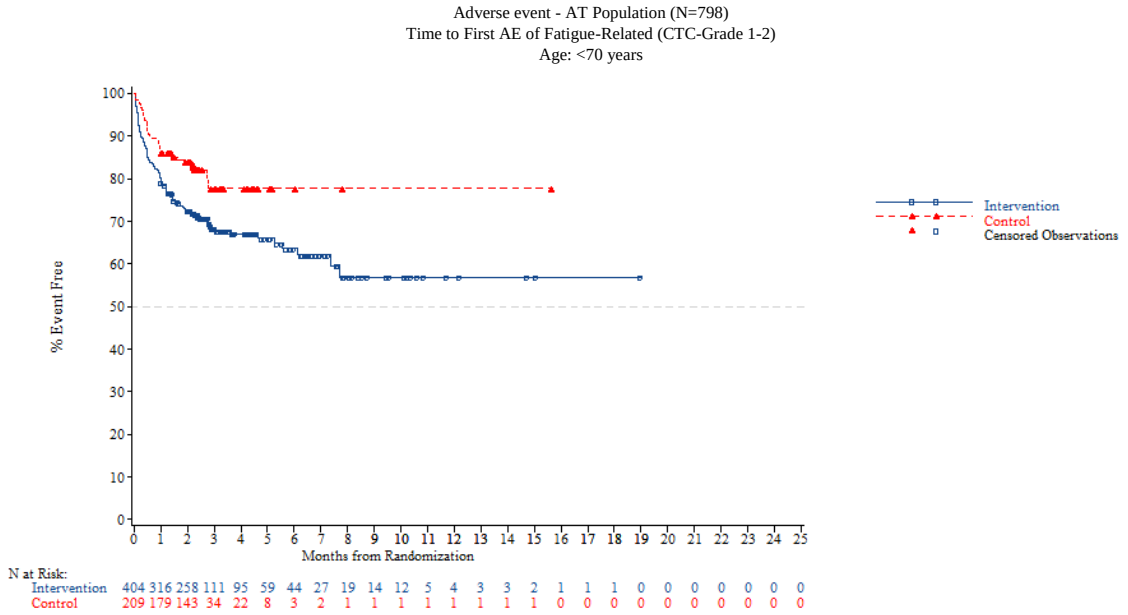


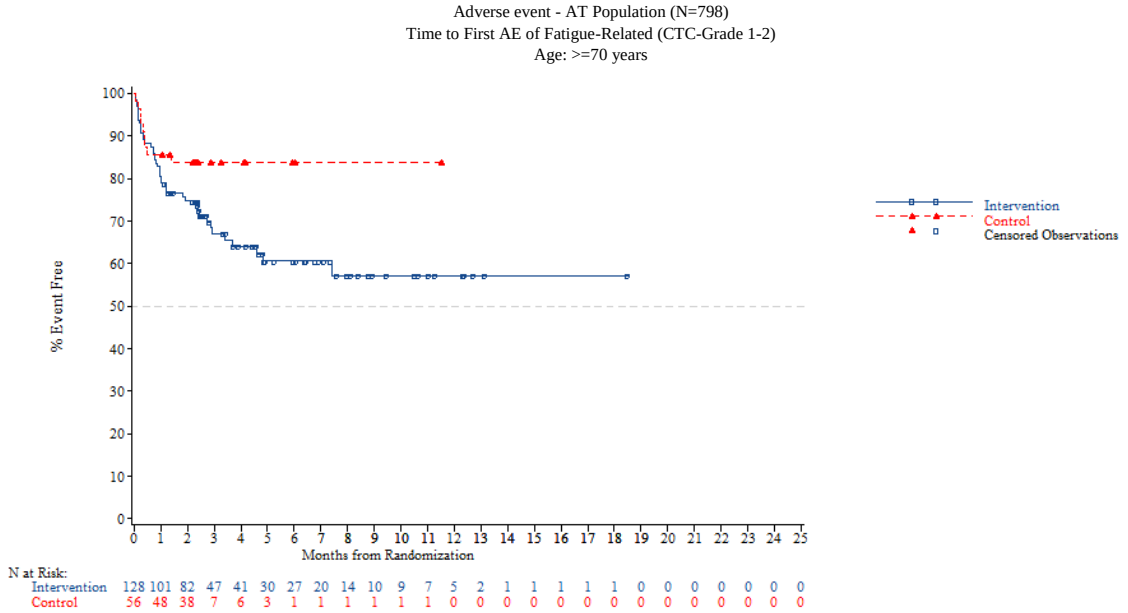





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

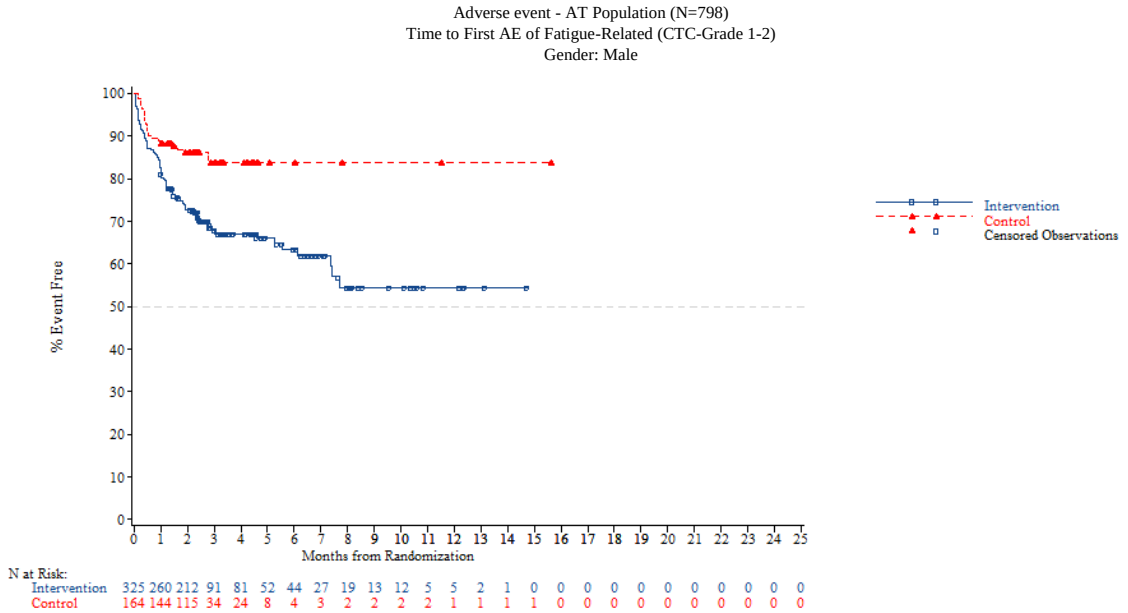


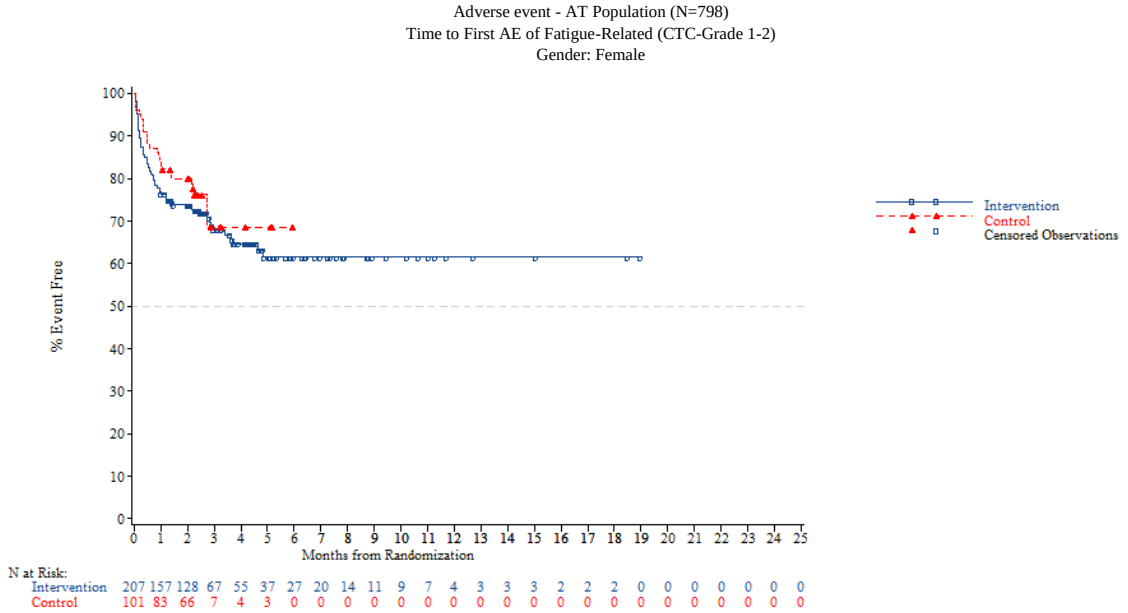





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

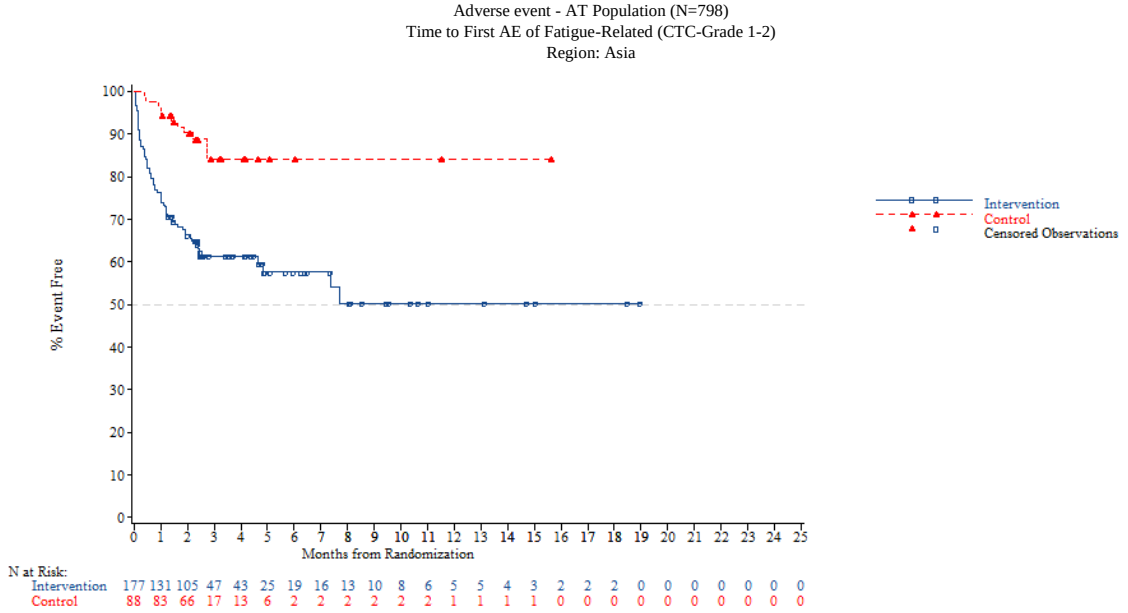




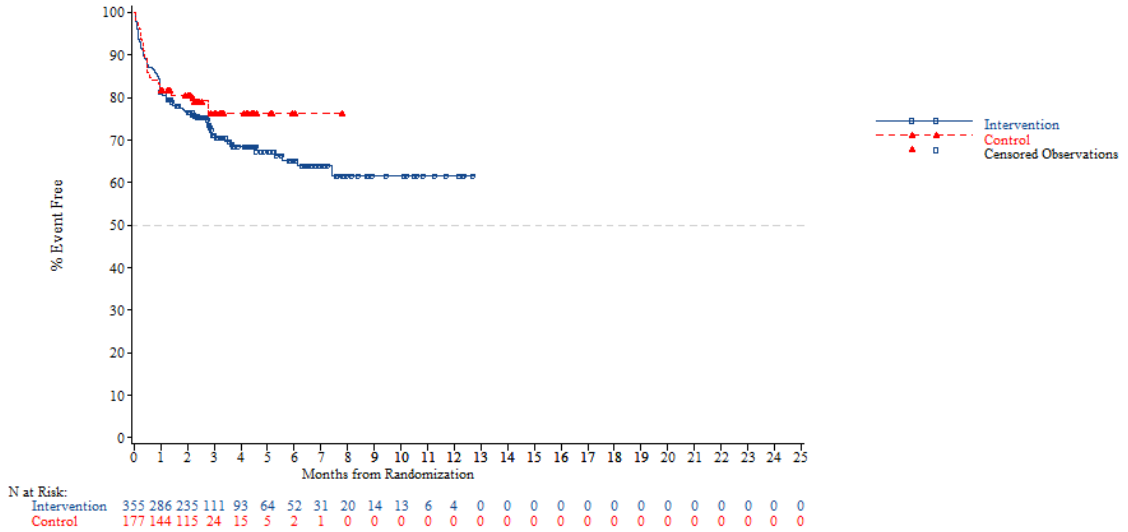



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





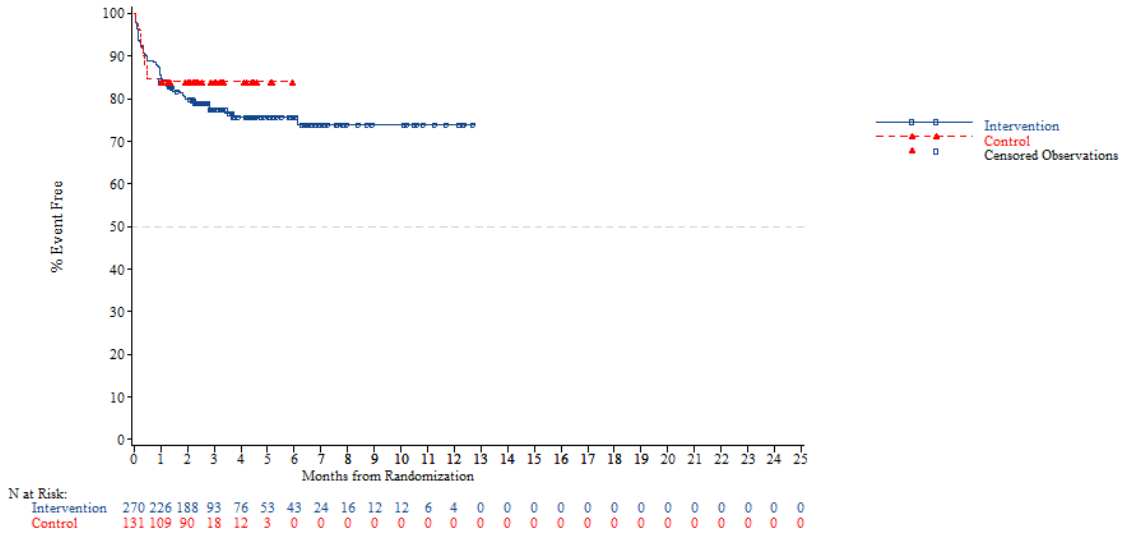
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-2)
Region: Western



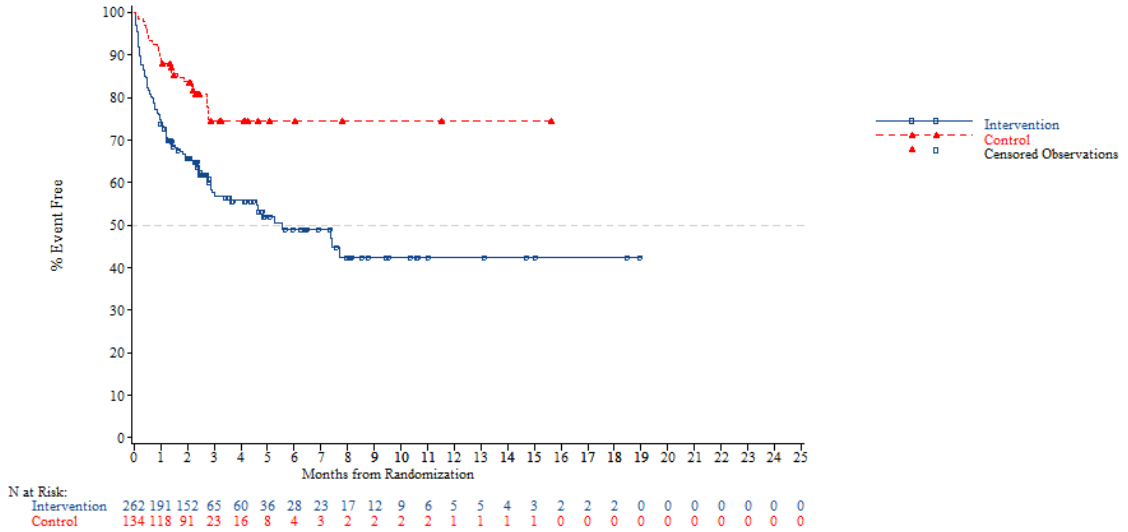

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-2)
Region 2: Europe



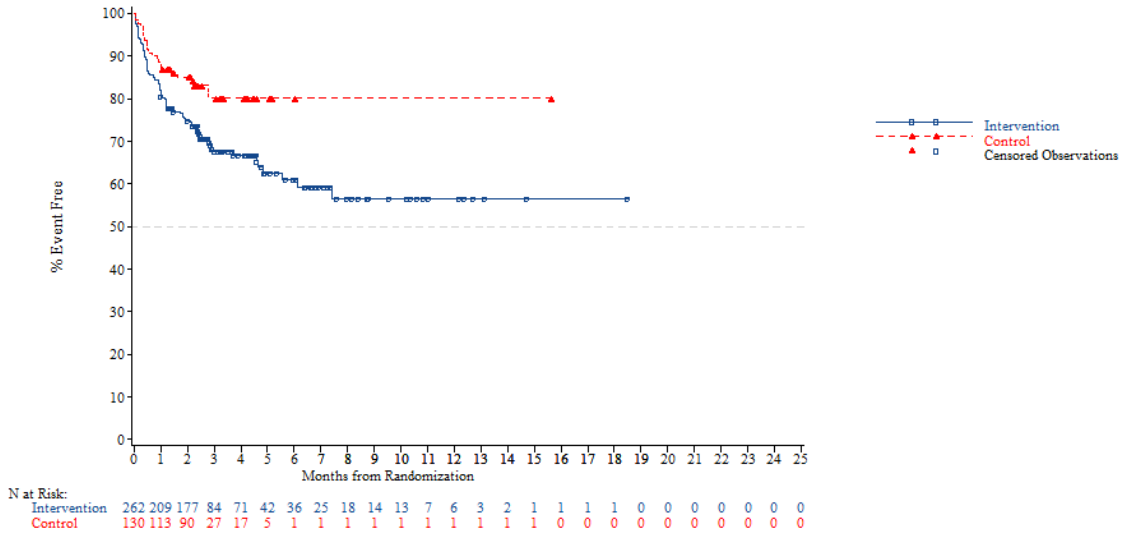
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-2)
Region 2: Rest of the world



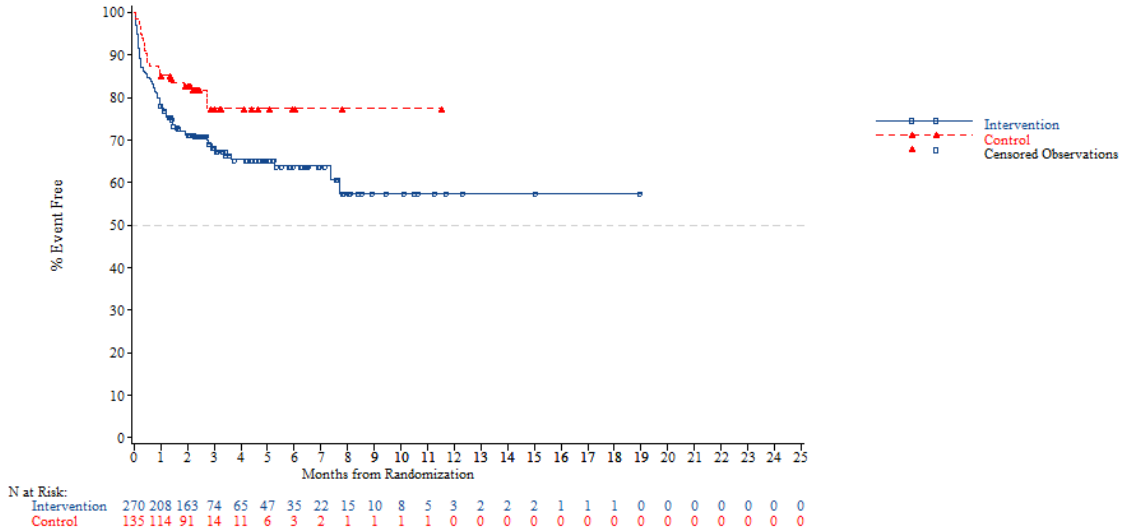

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-2)
KRAS: Wild



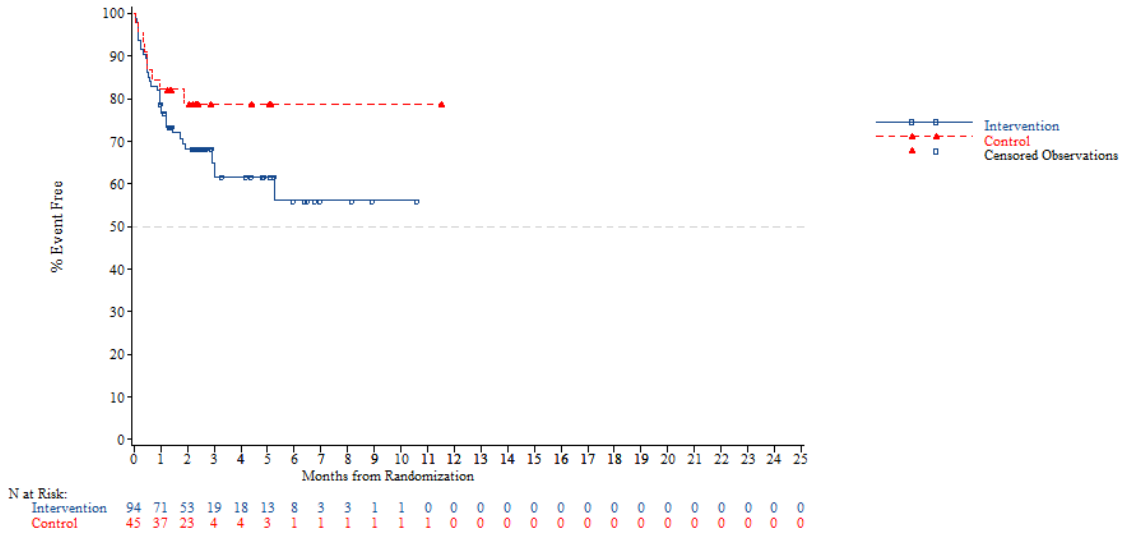
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-2)
KRAS: Mutant

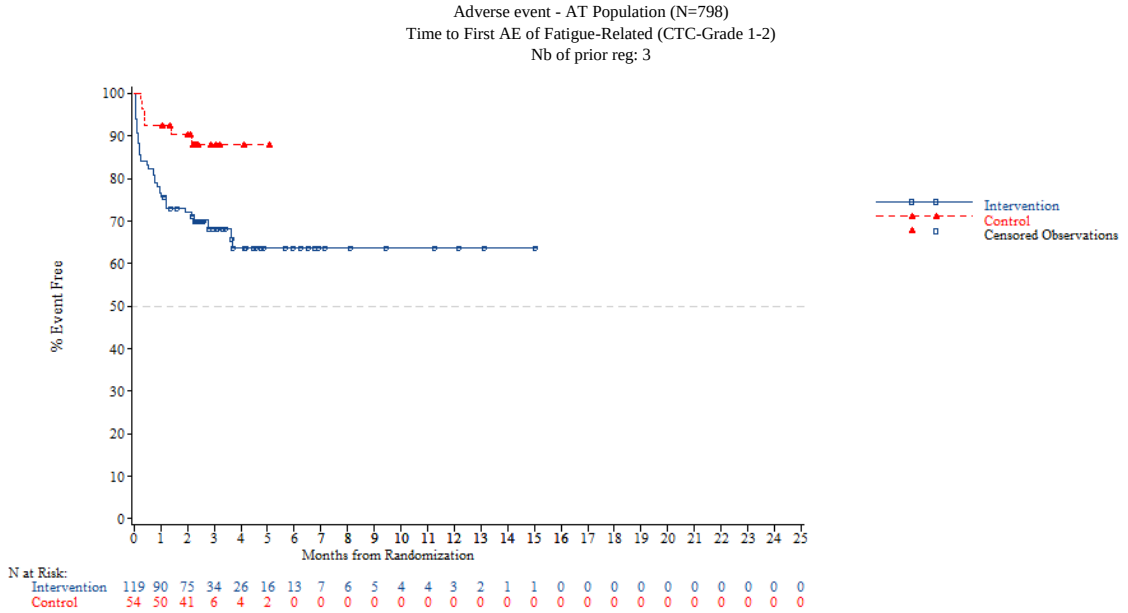



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



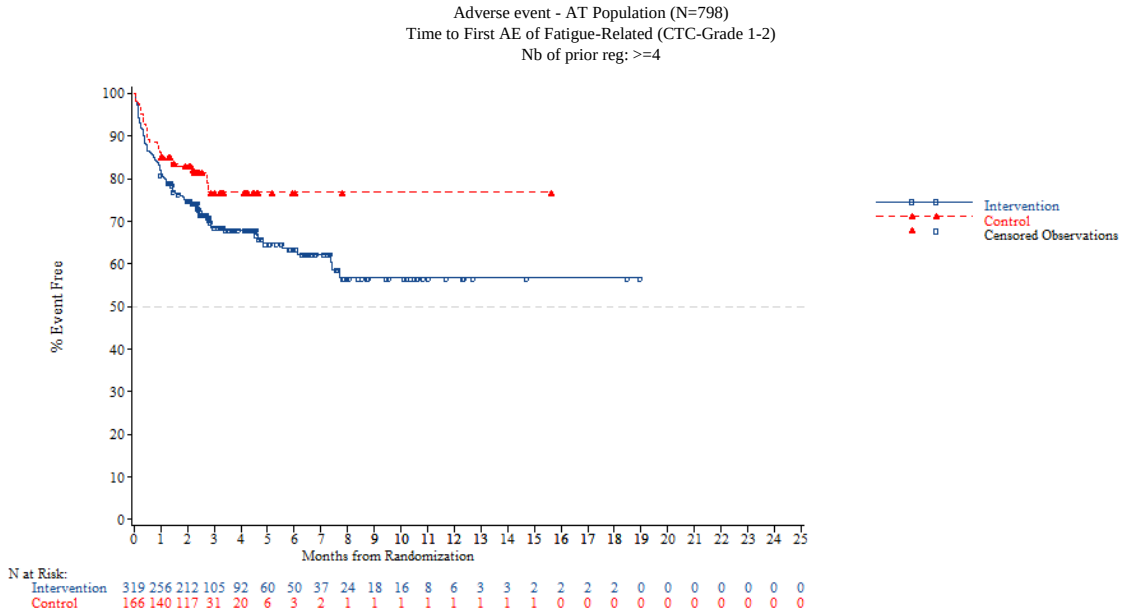
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-2)
Nb of prior reg: 2



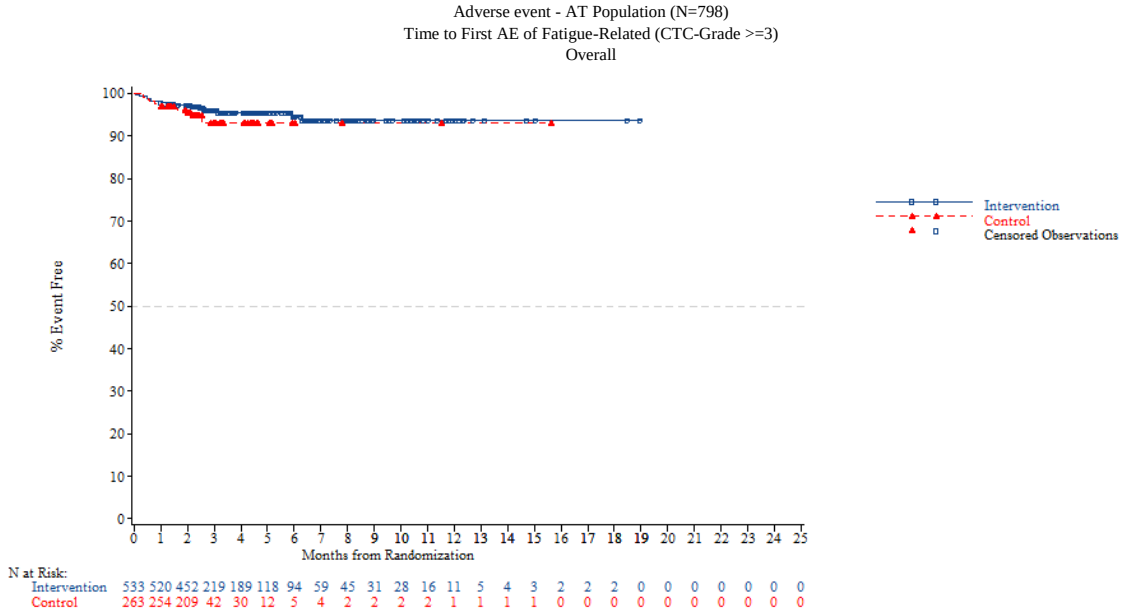



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



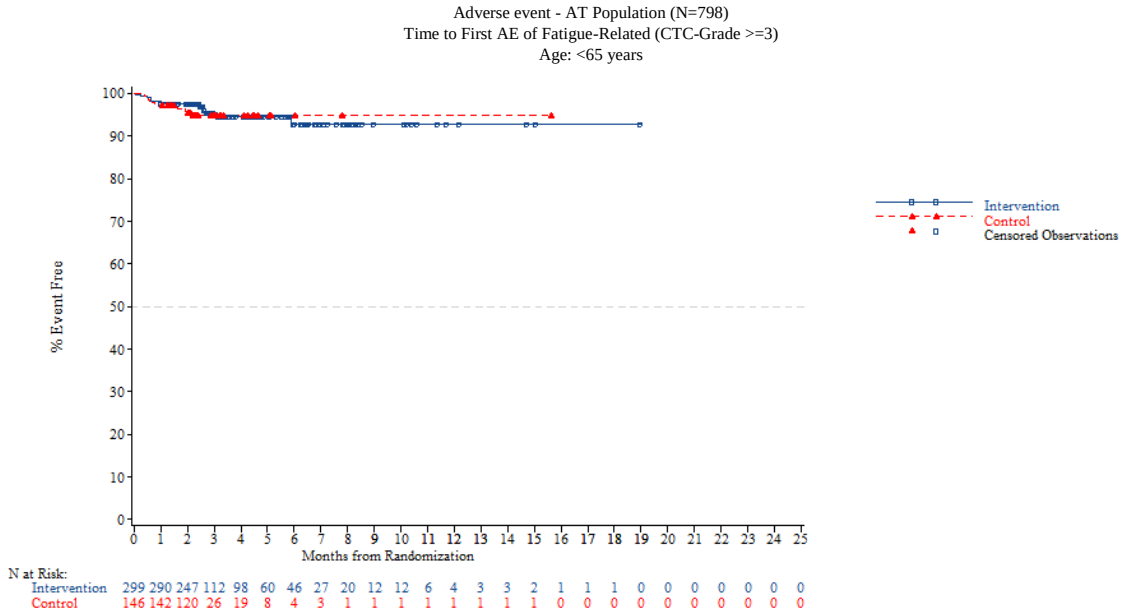


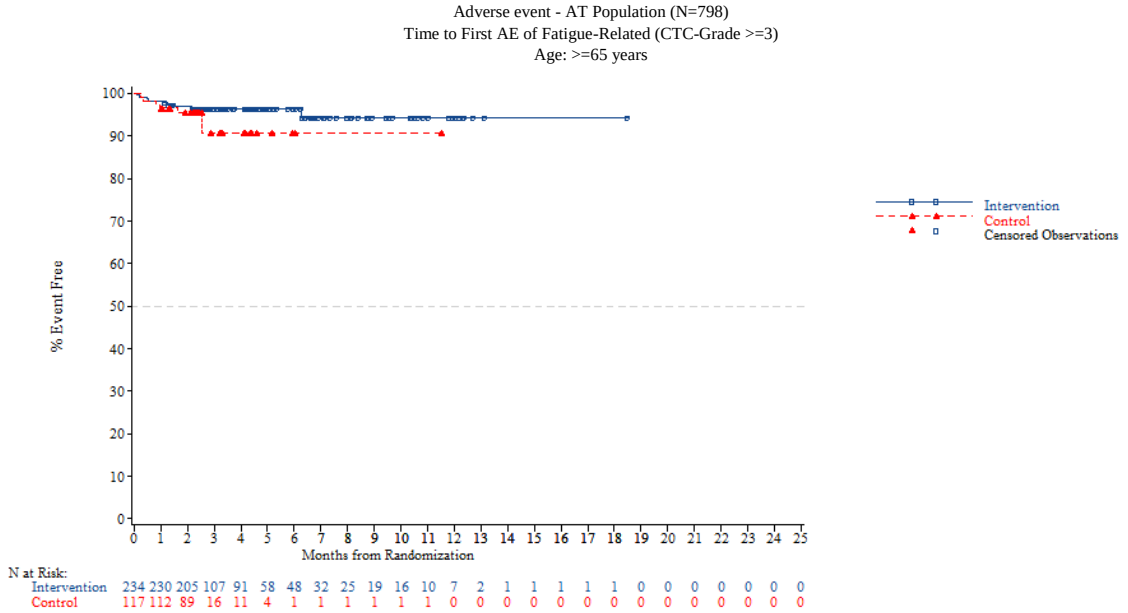

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

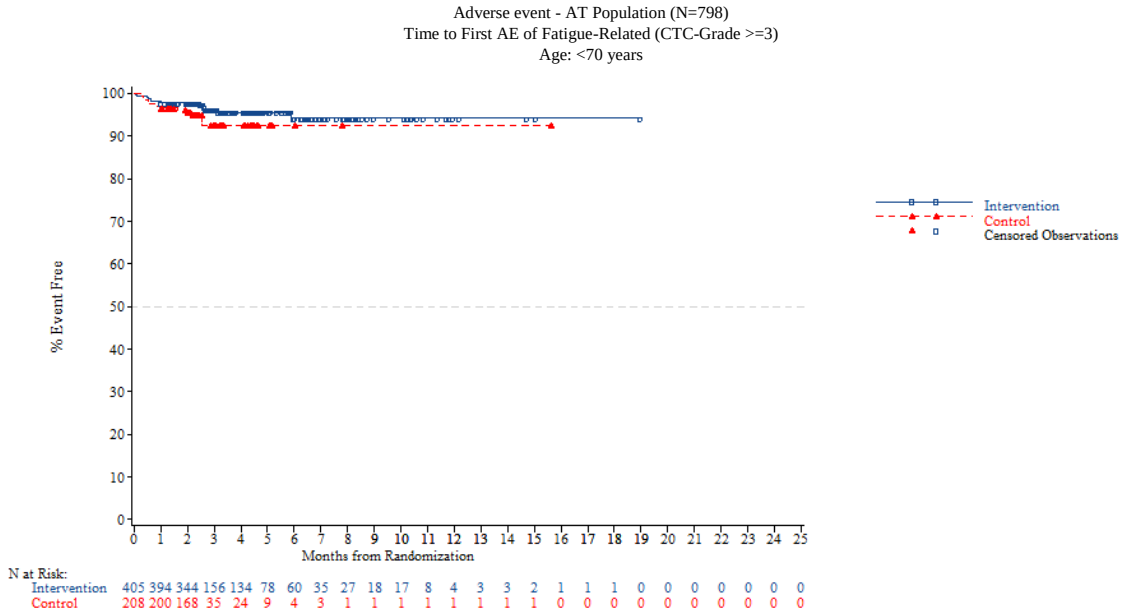


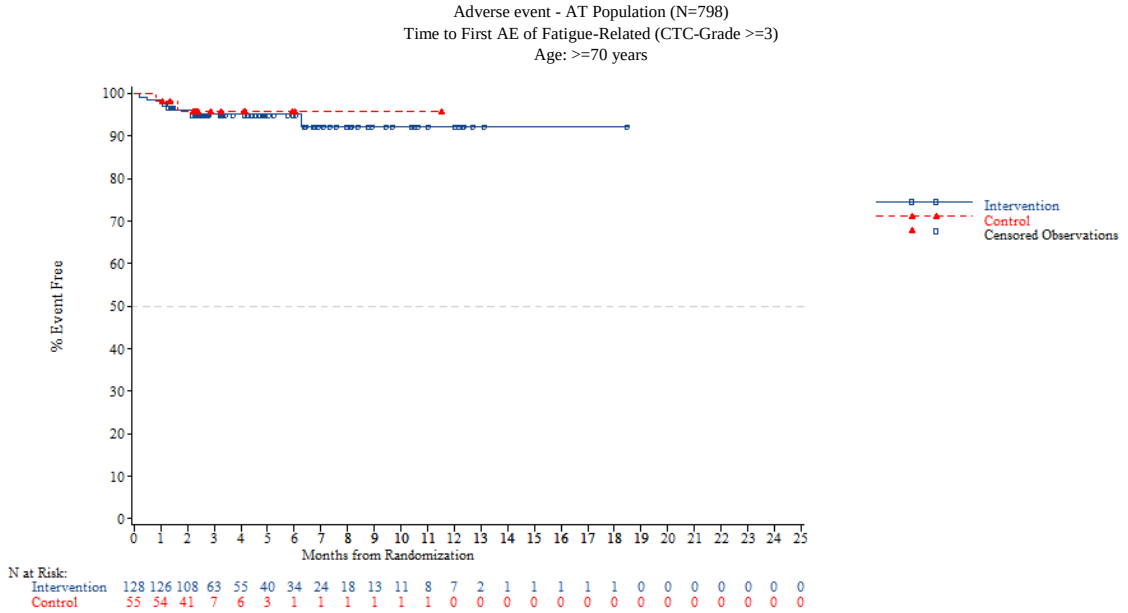





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

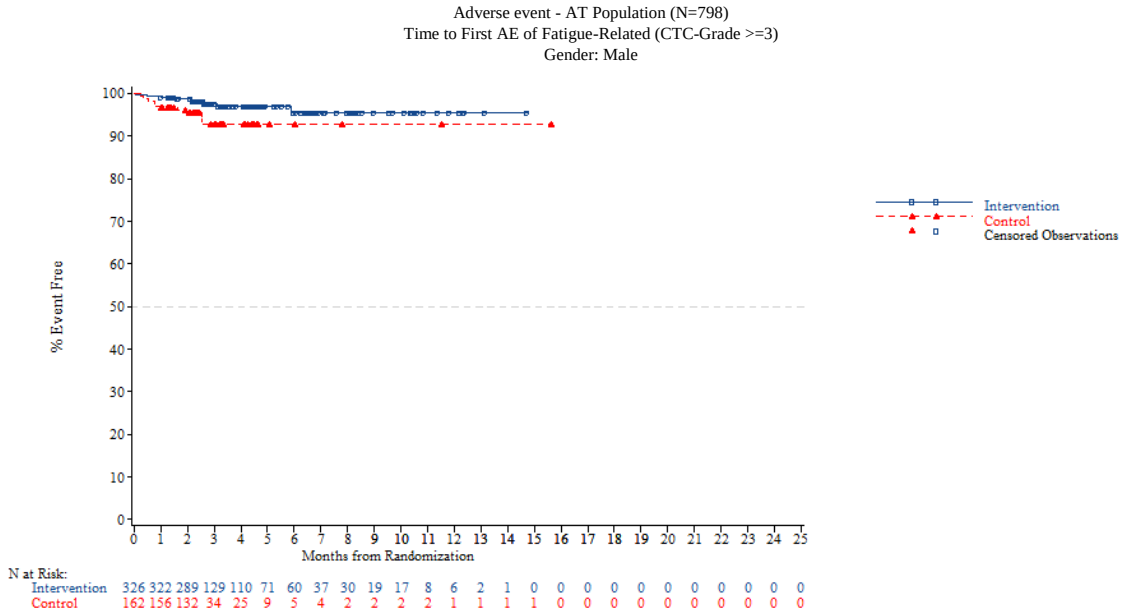


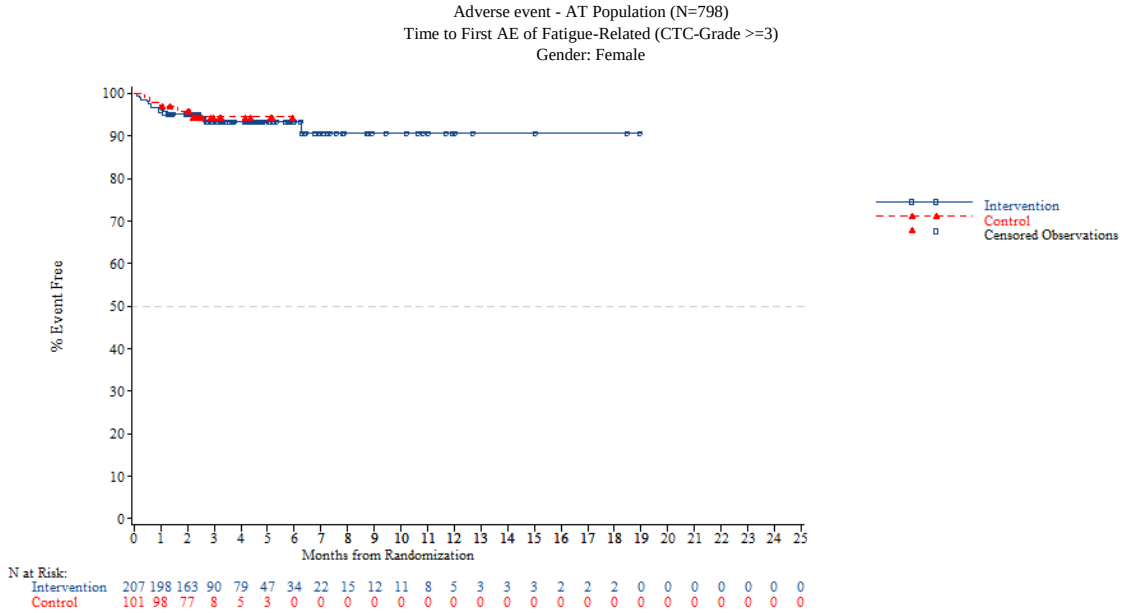





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

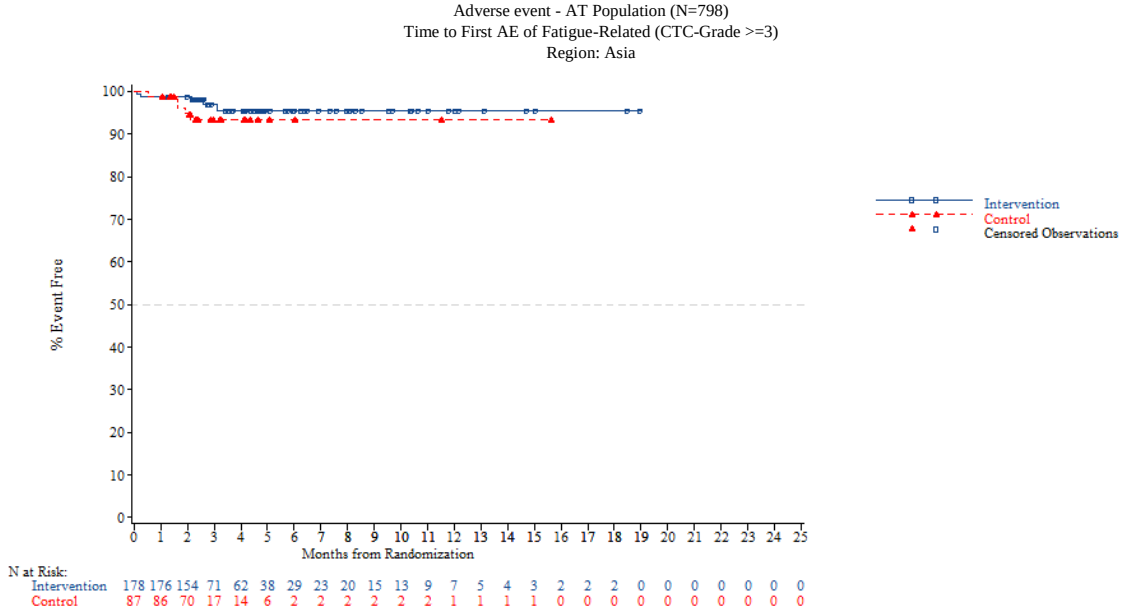


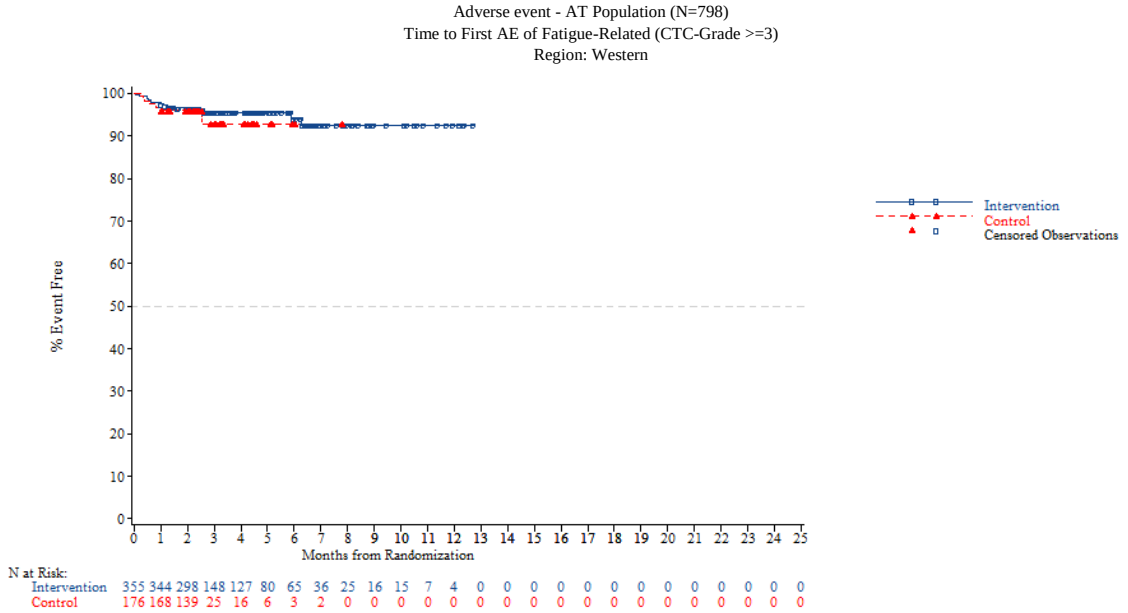





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

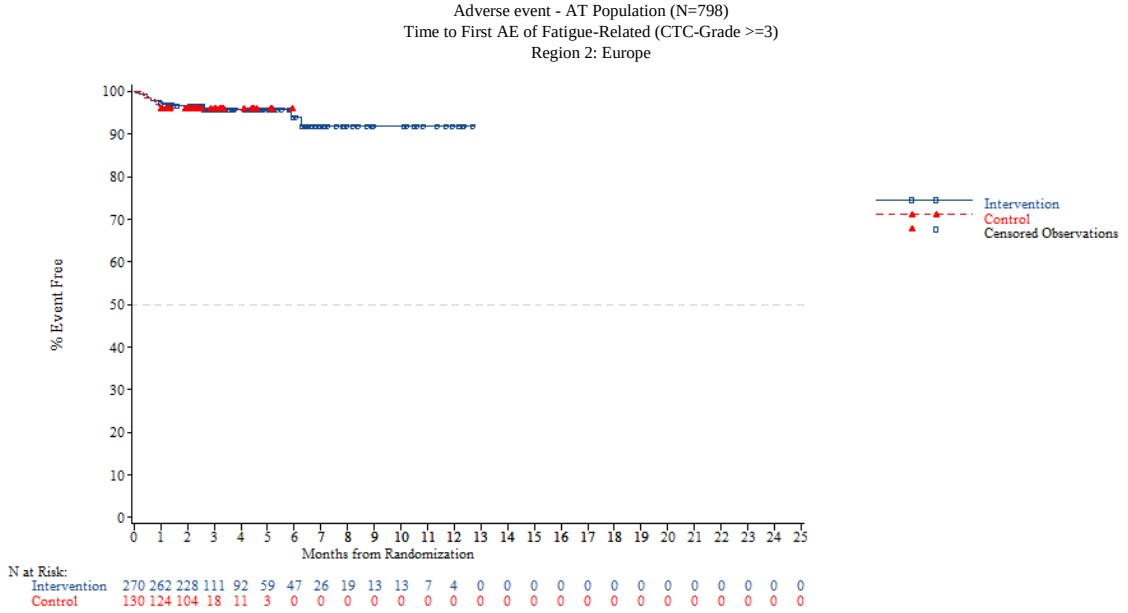


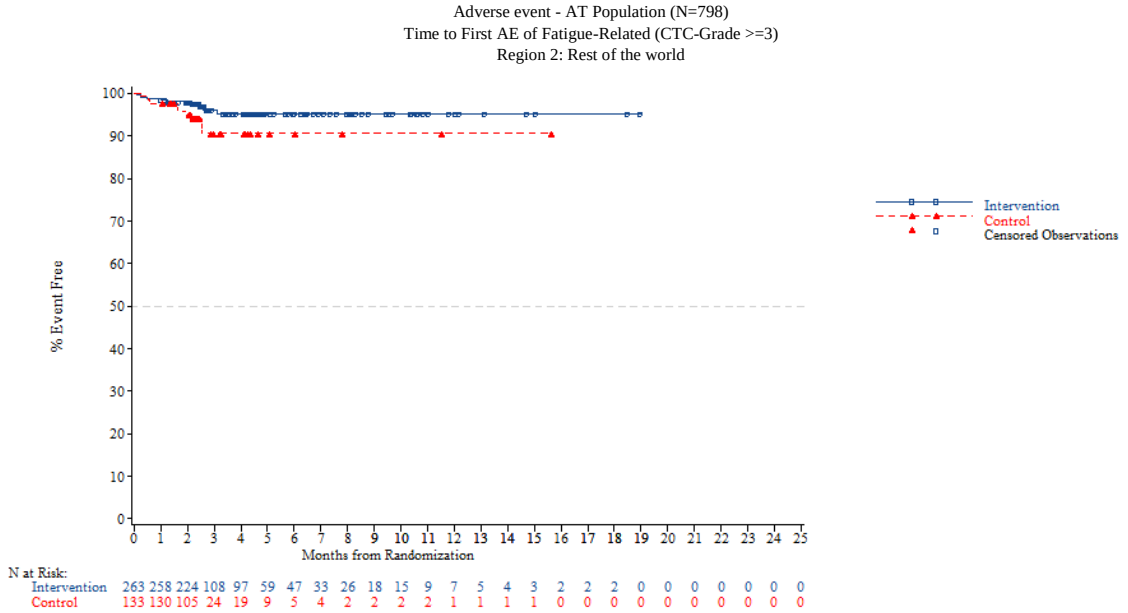





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

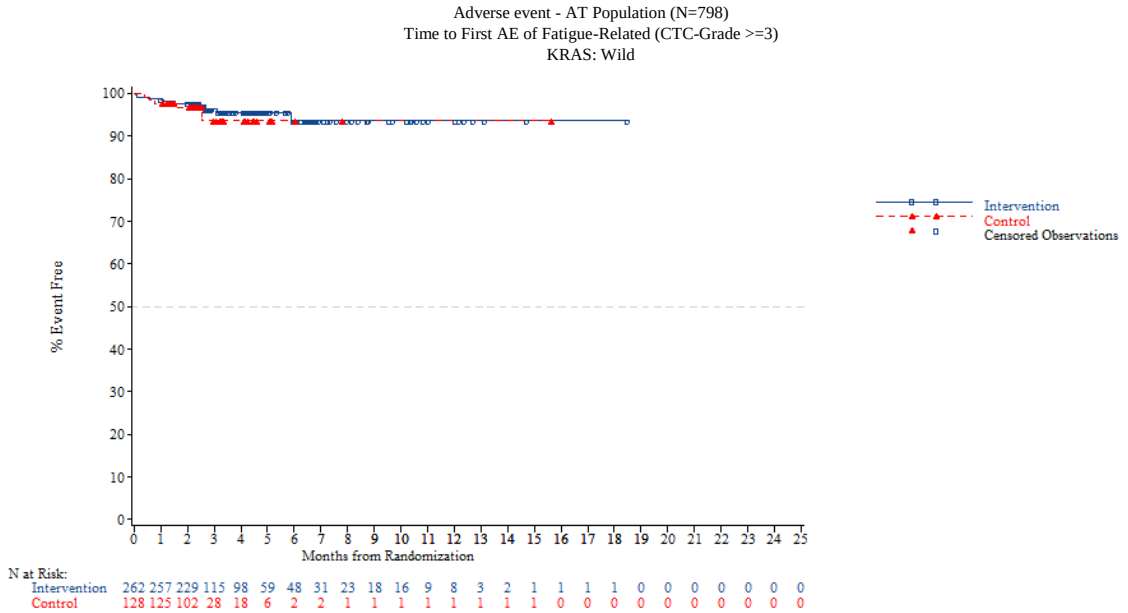


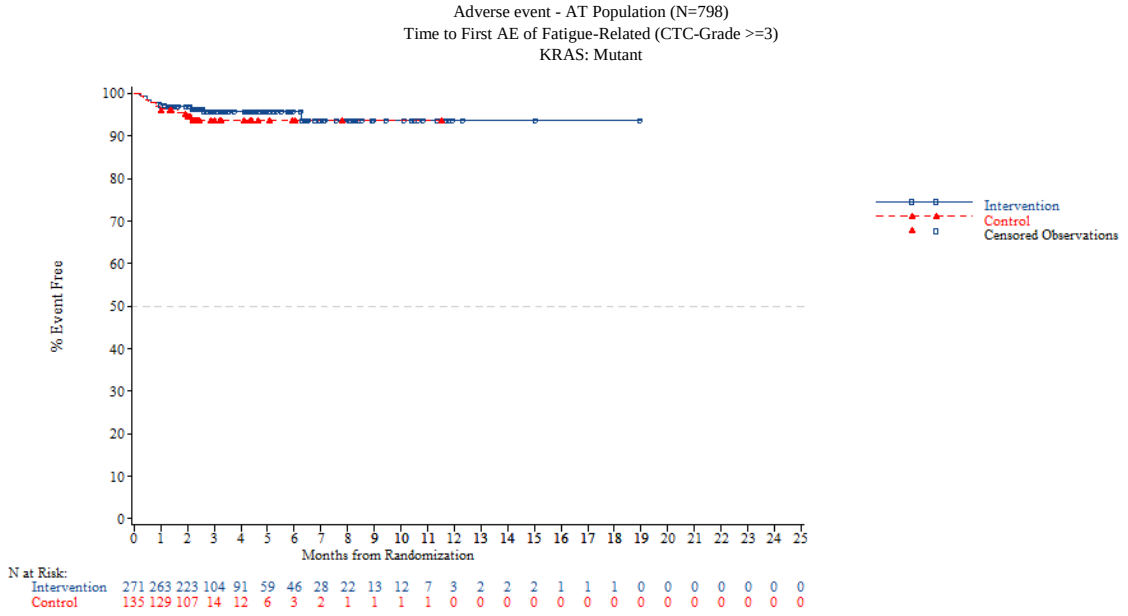





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

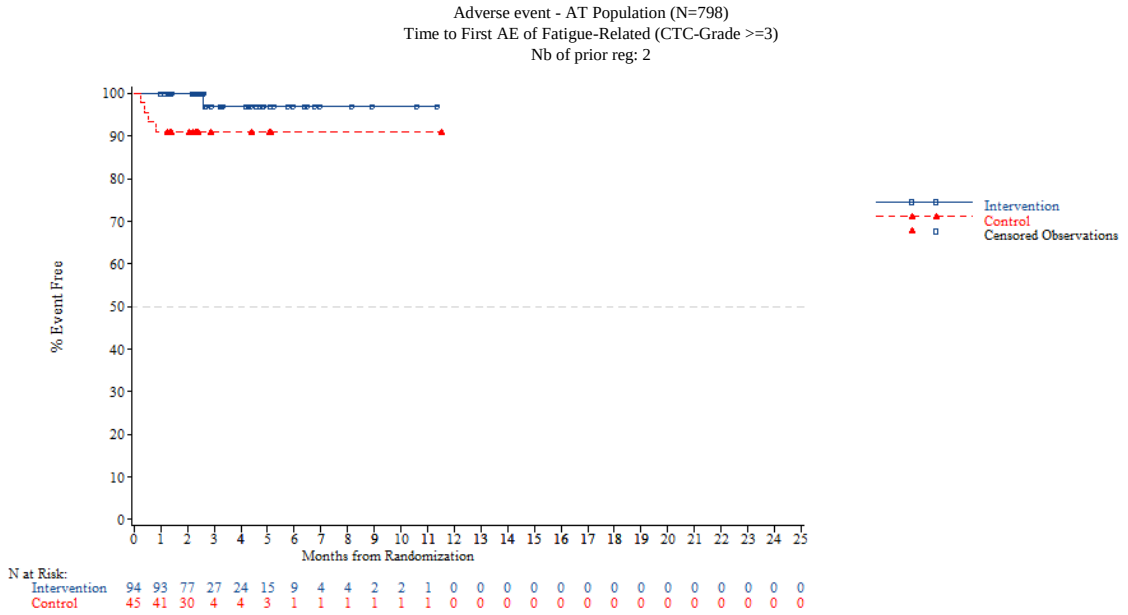


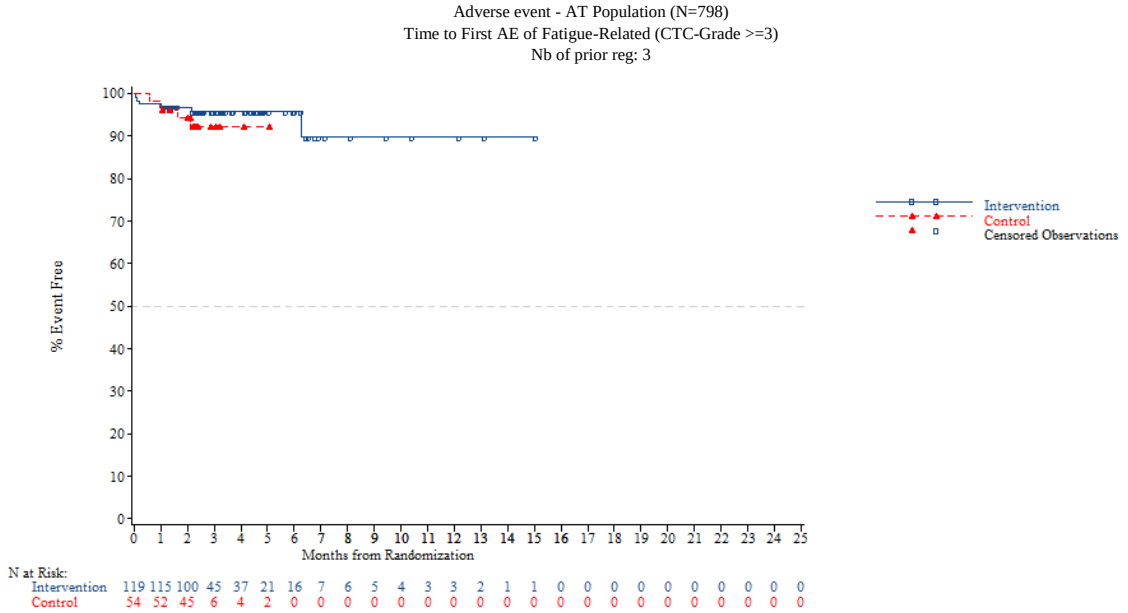





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

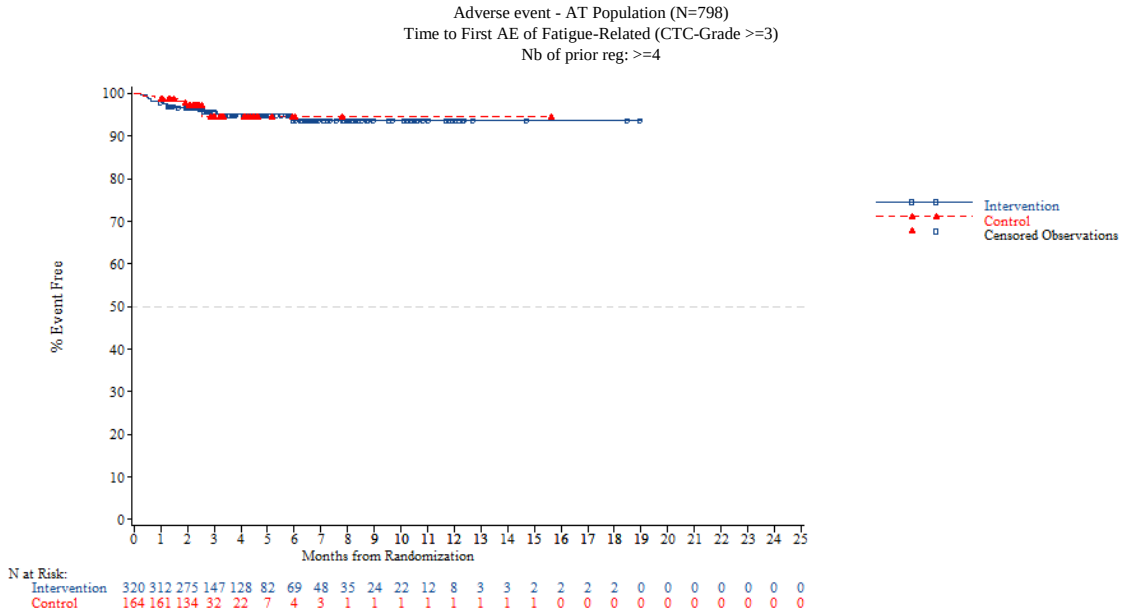




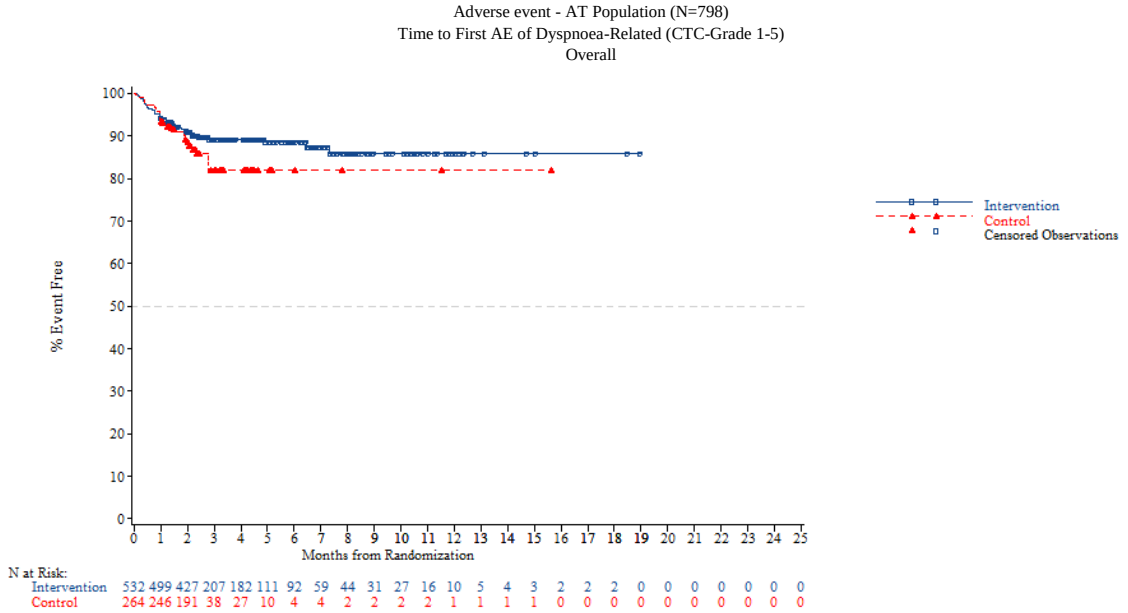



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



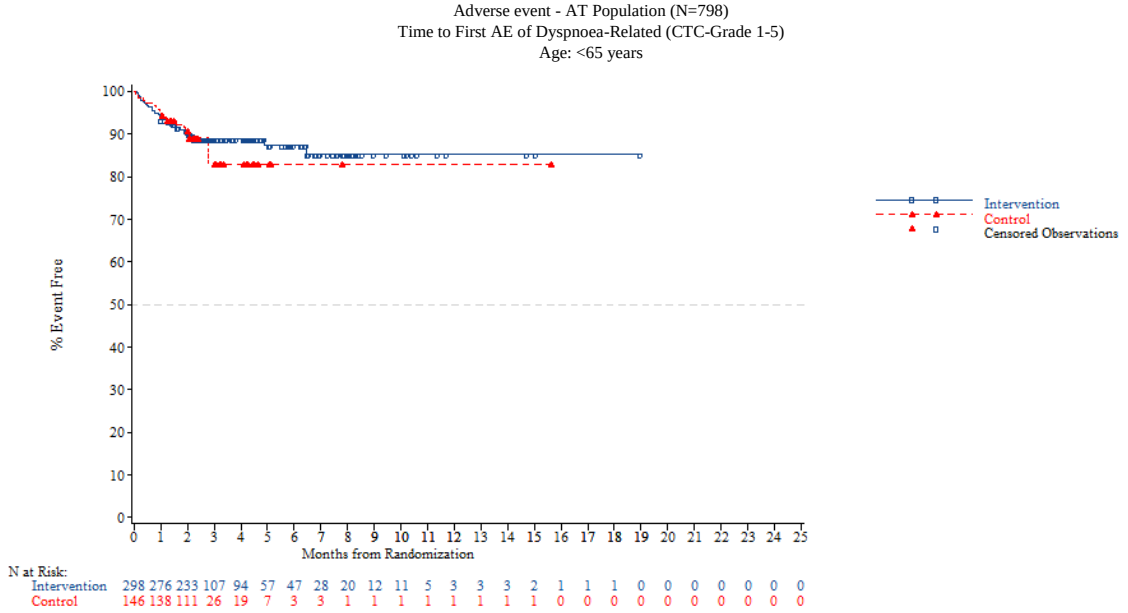


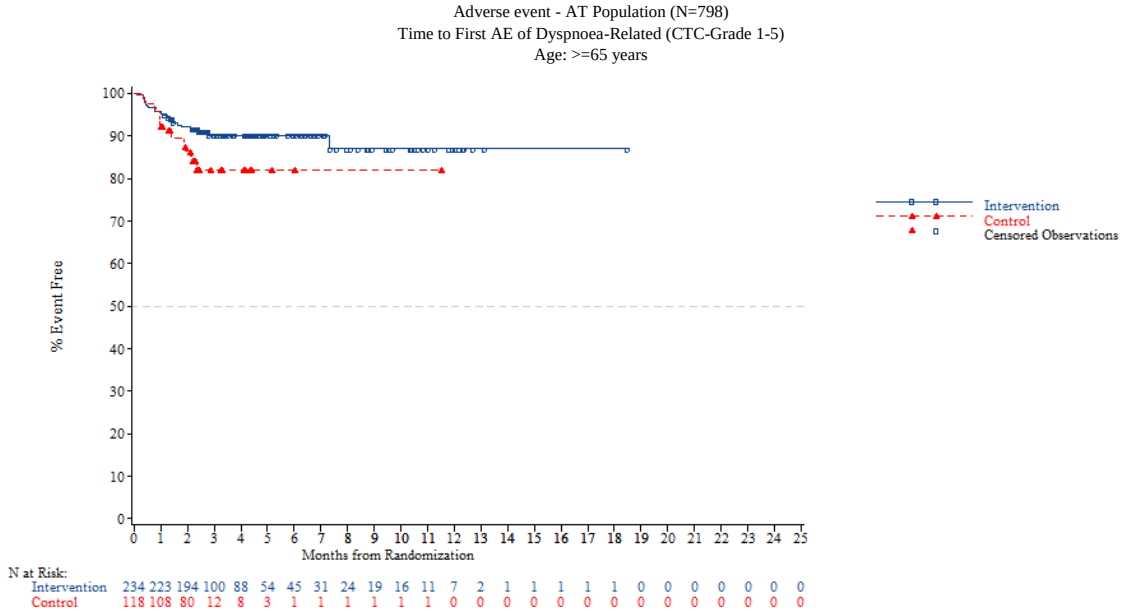

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

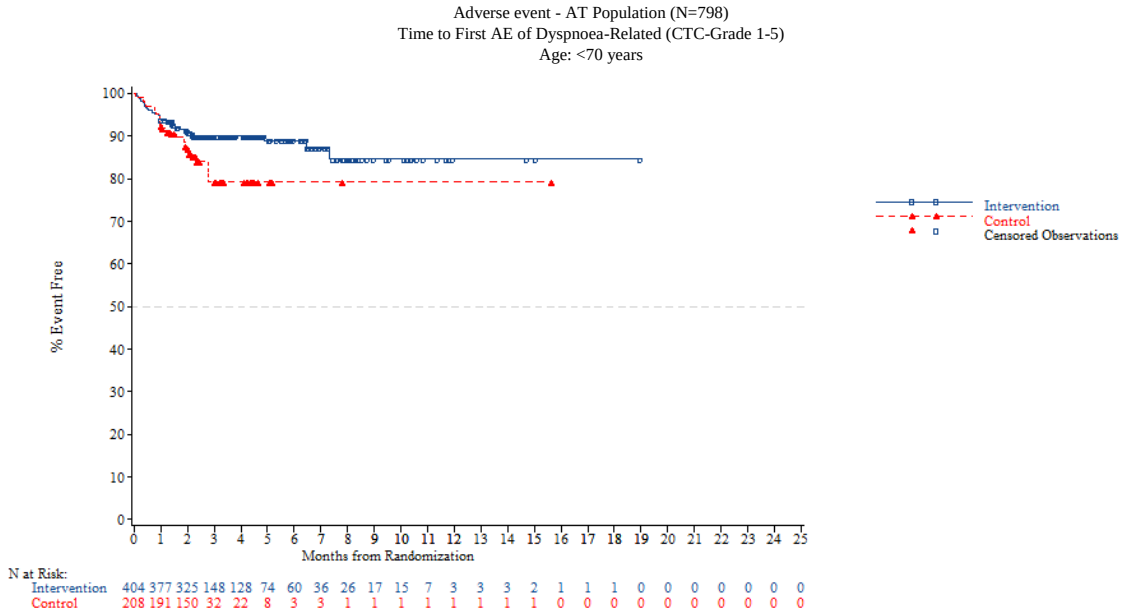


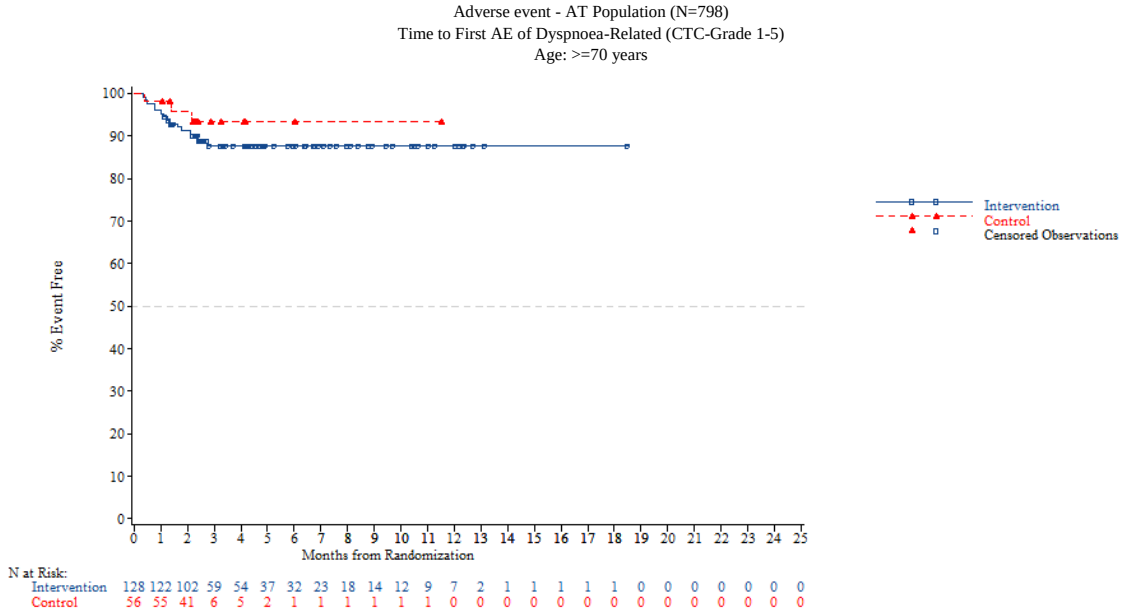





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

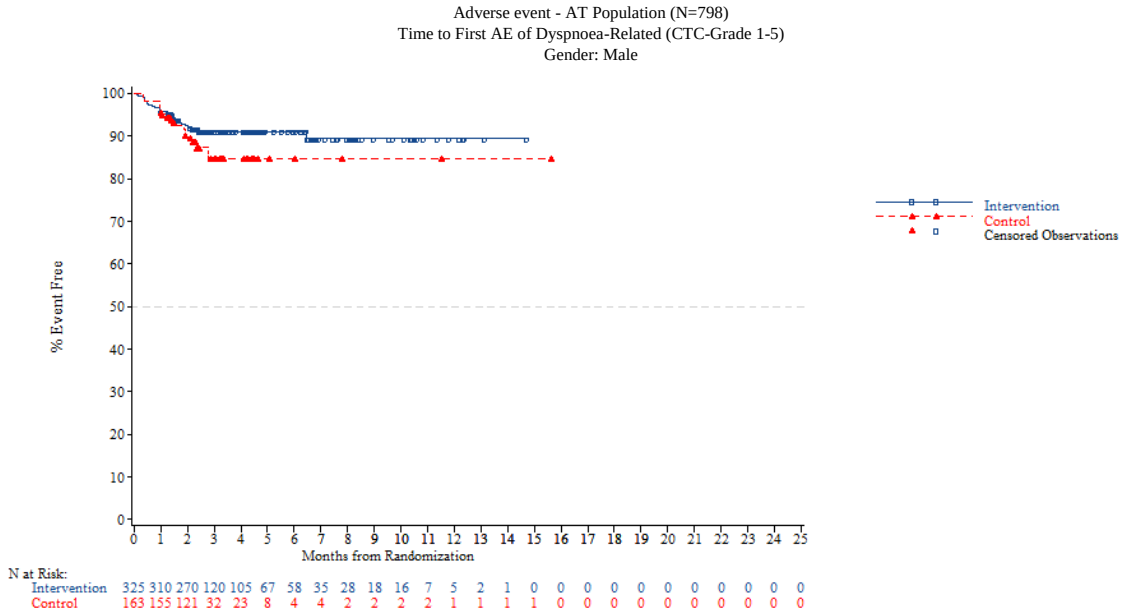




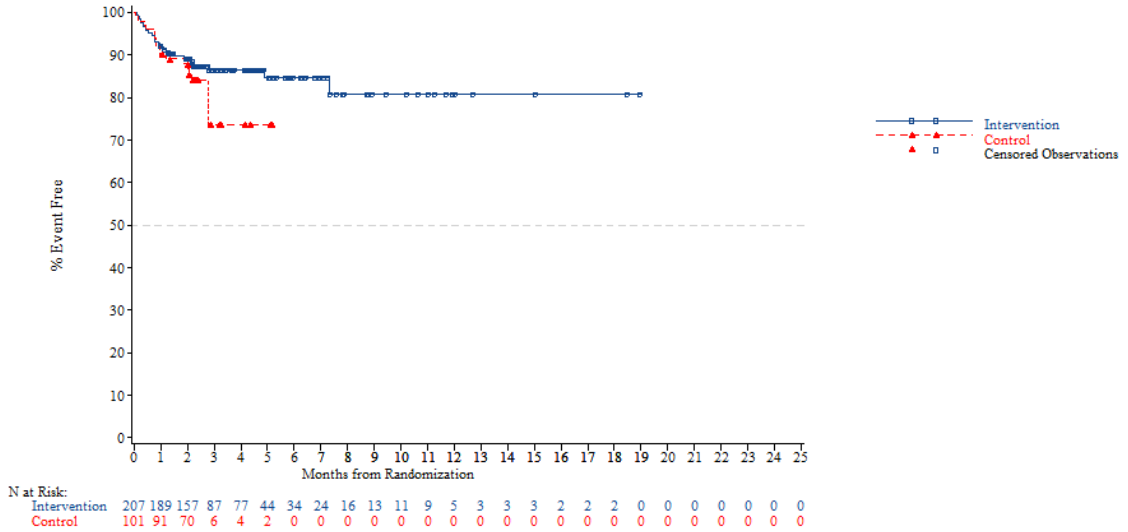



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





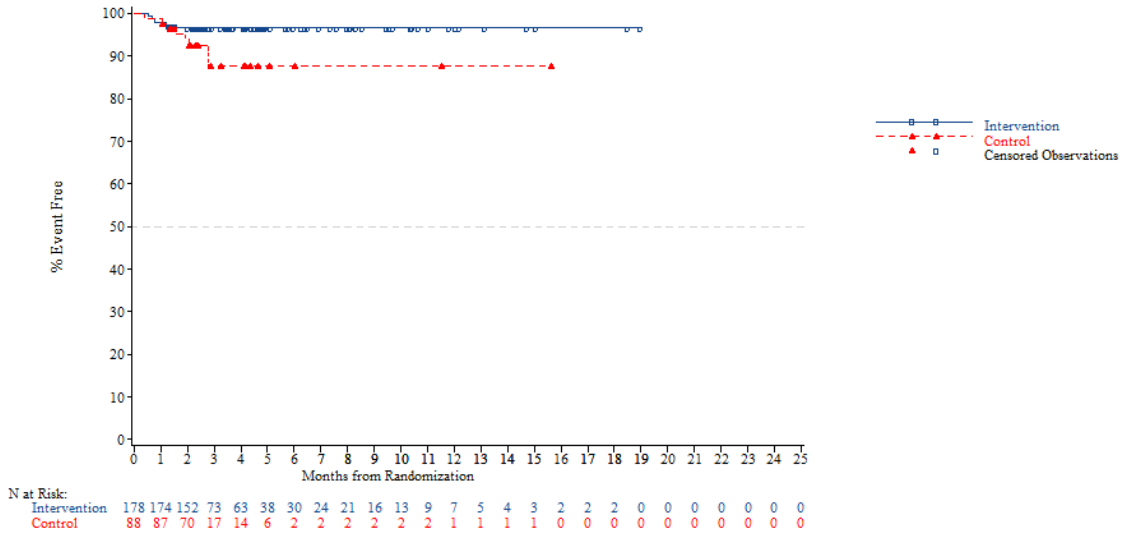
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade 1-5)
Gender: Female

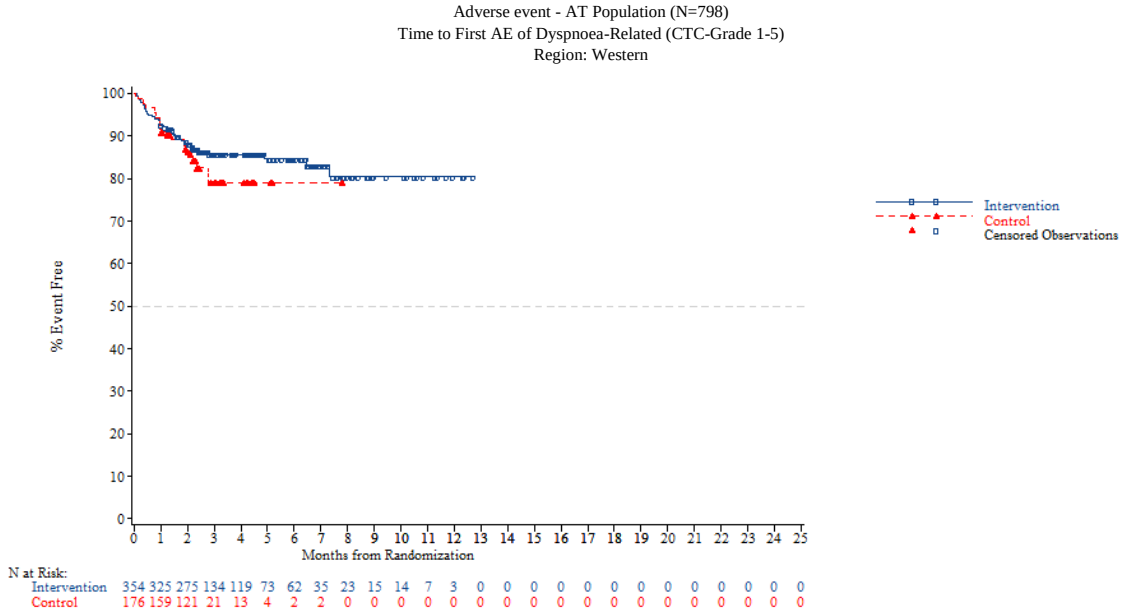



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



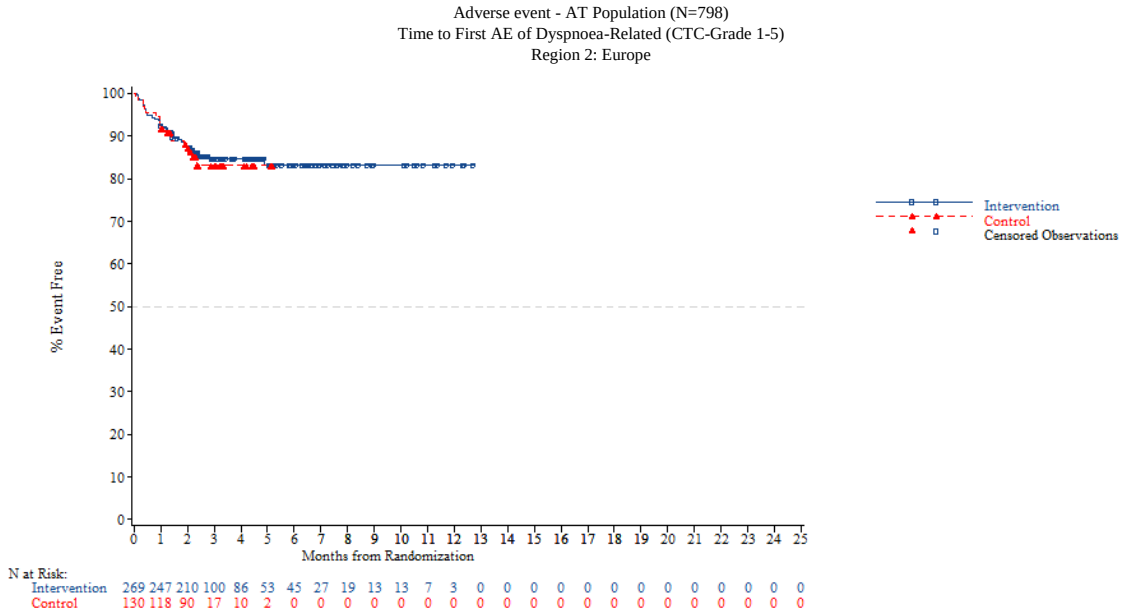
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade 1-5)
Region: Asia



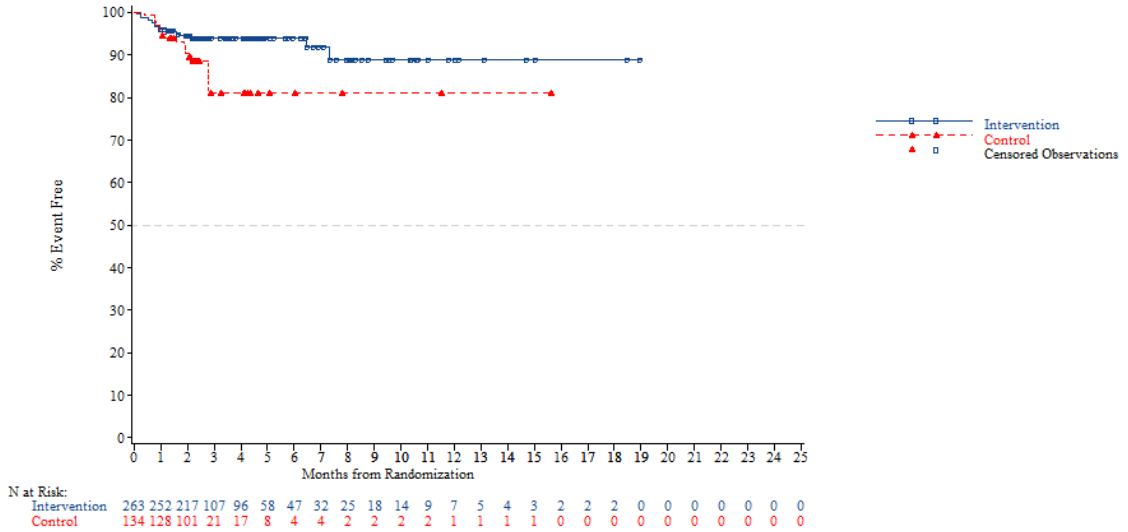



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





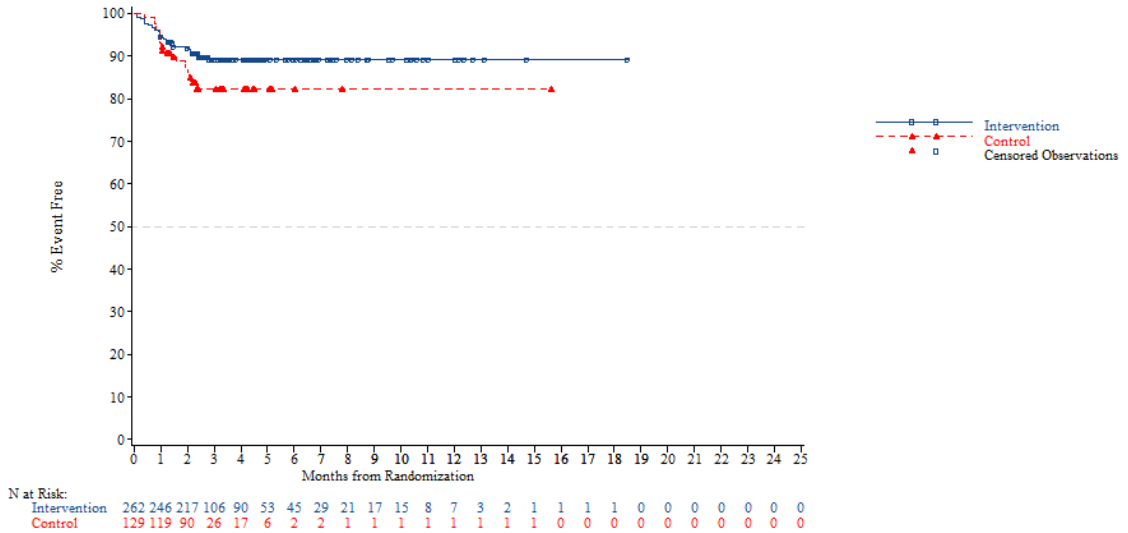
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade 1-5)
Region 2: Rest of the world

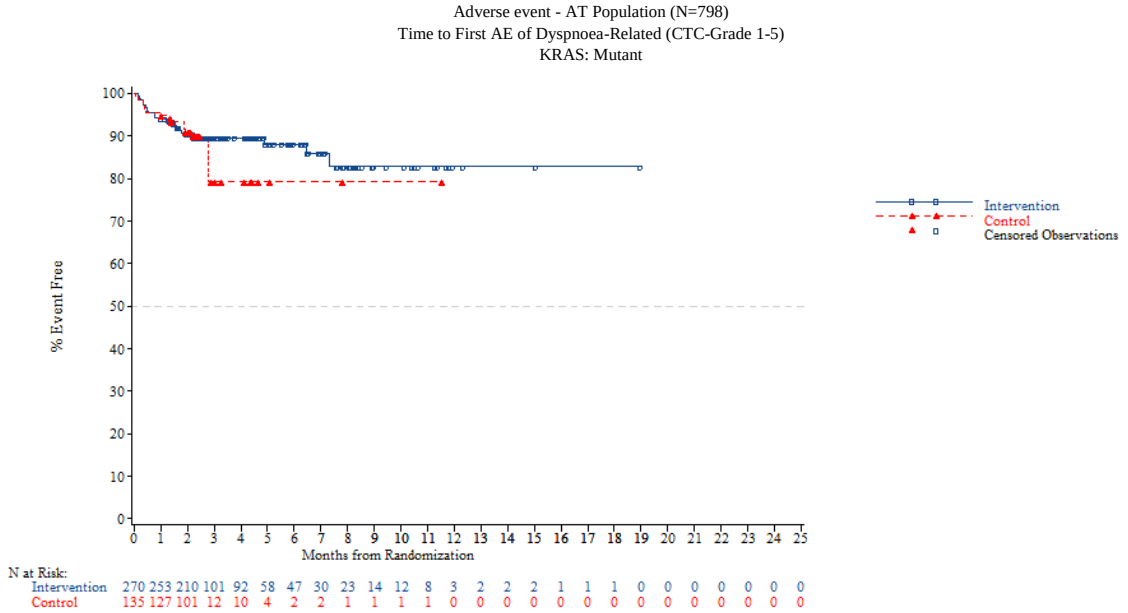



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



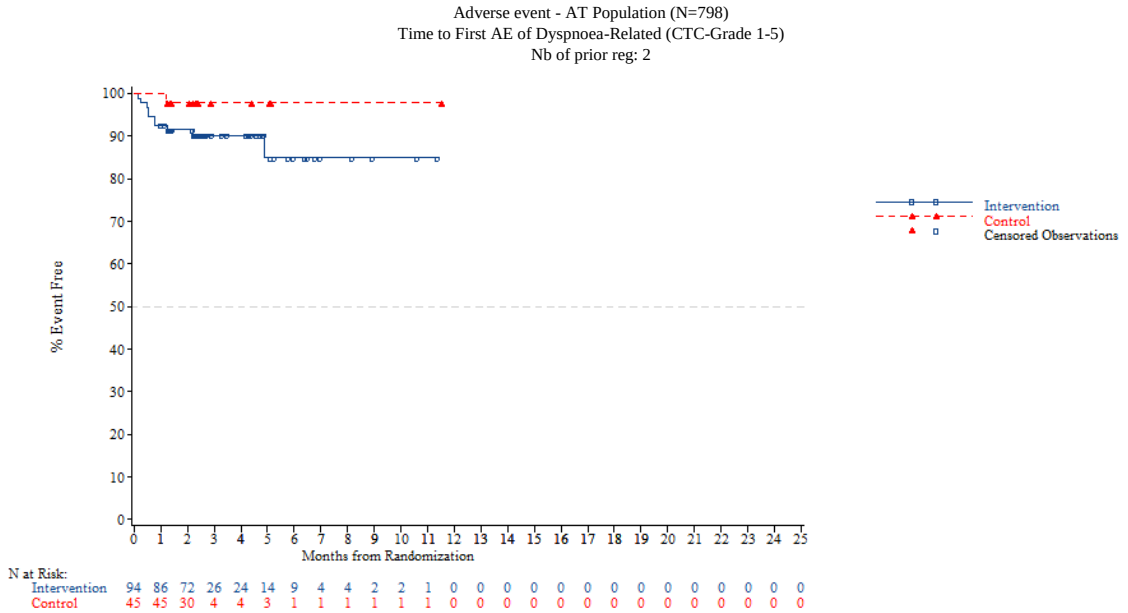
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade 1-5)
KRAS: Wild

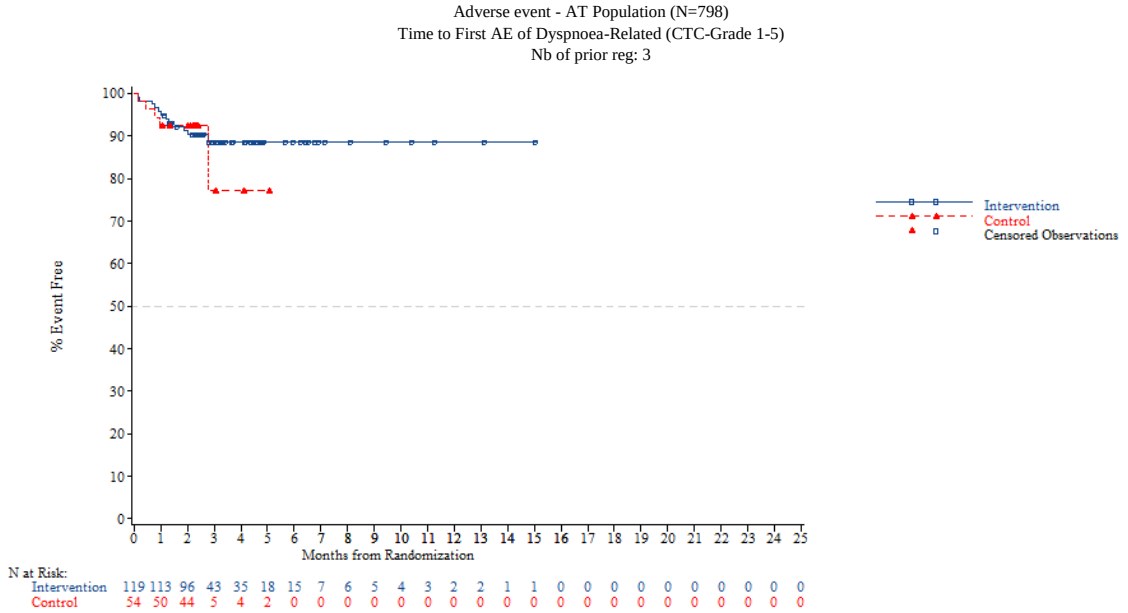





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

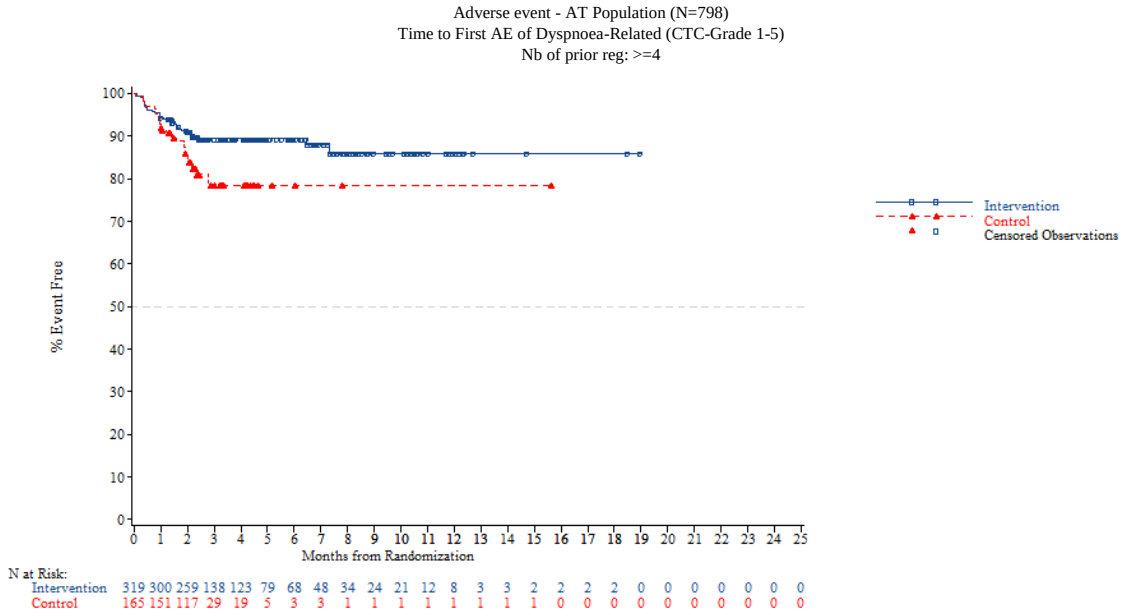




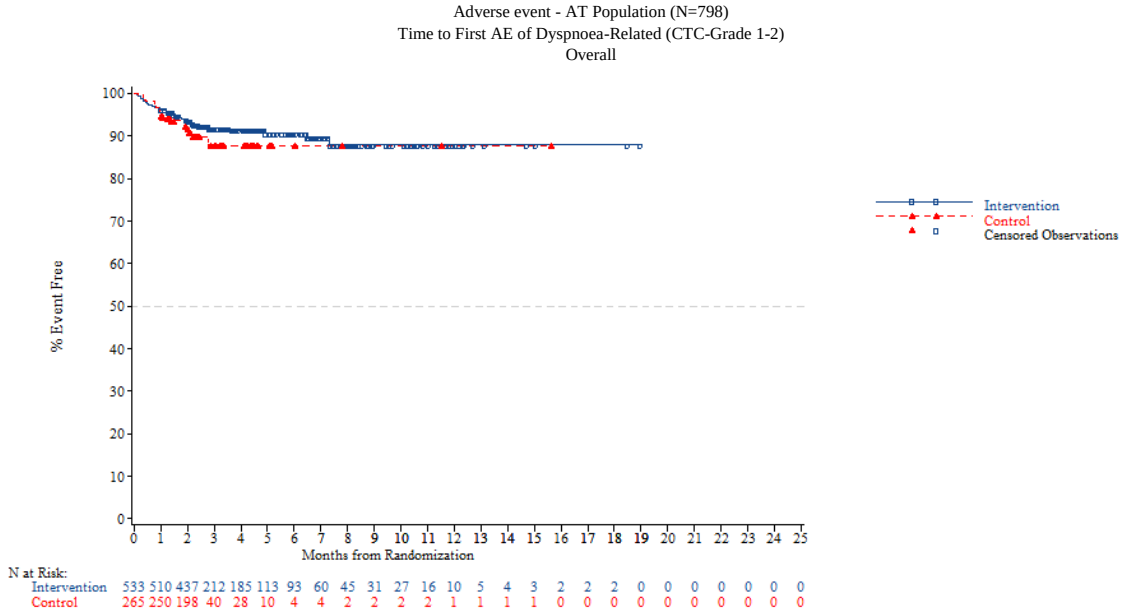



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



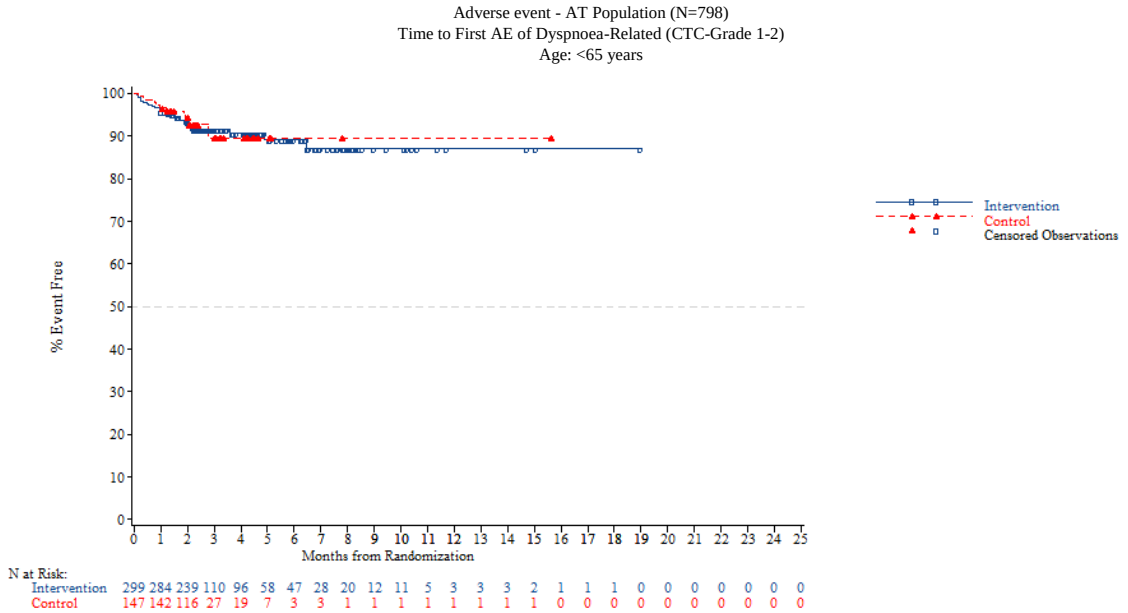


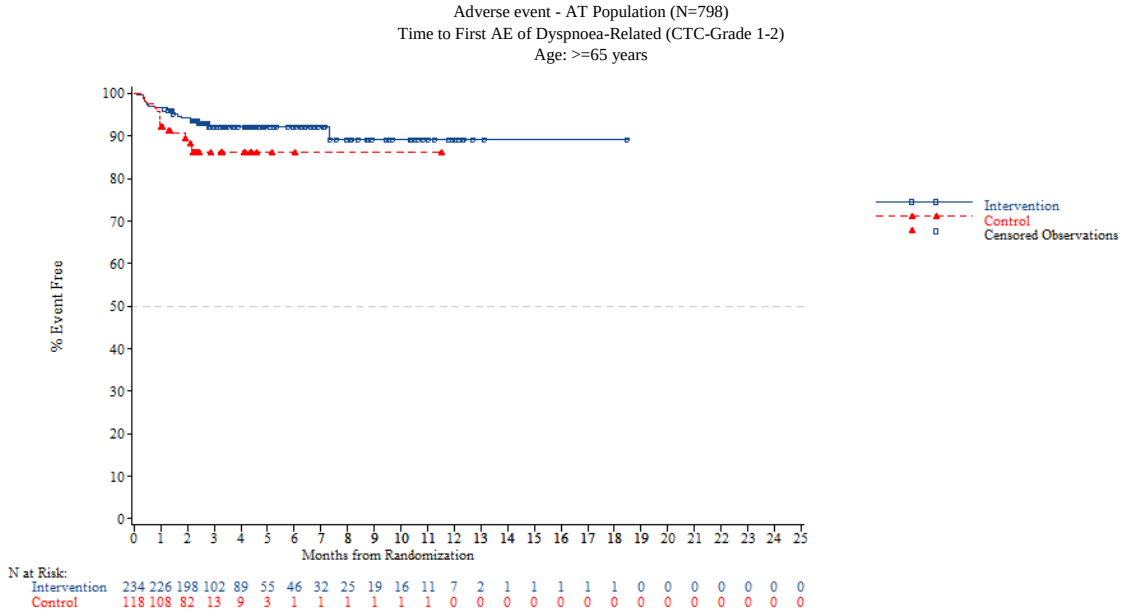

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

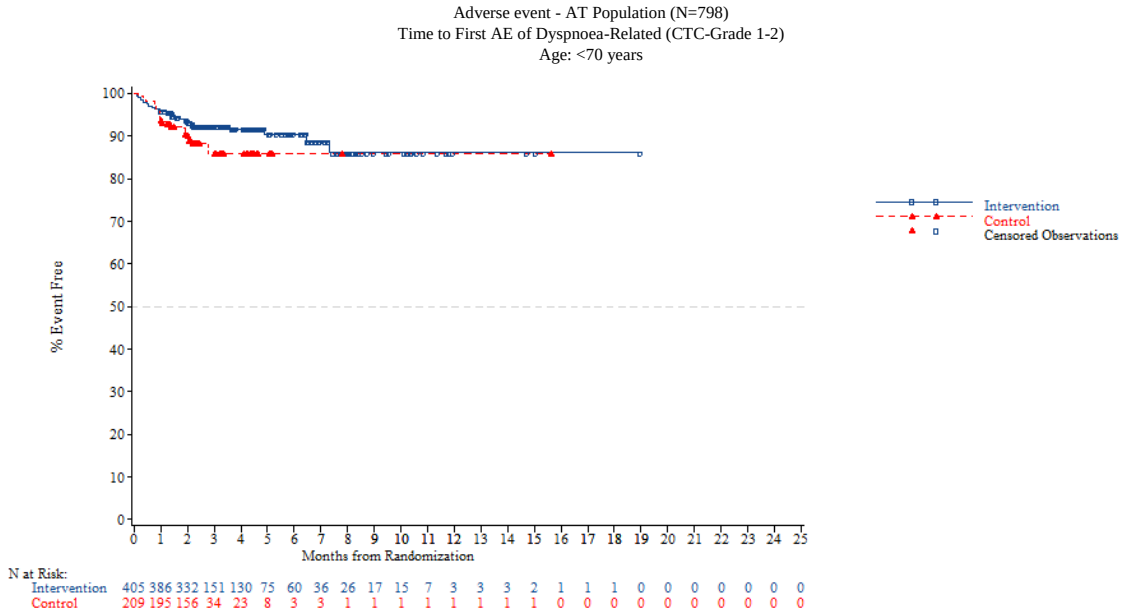


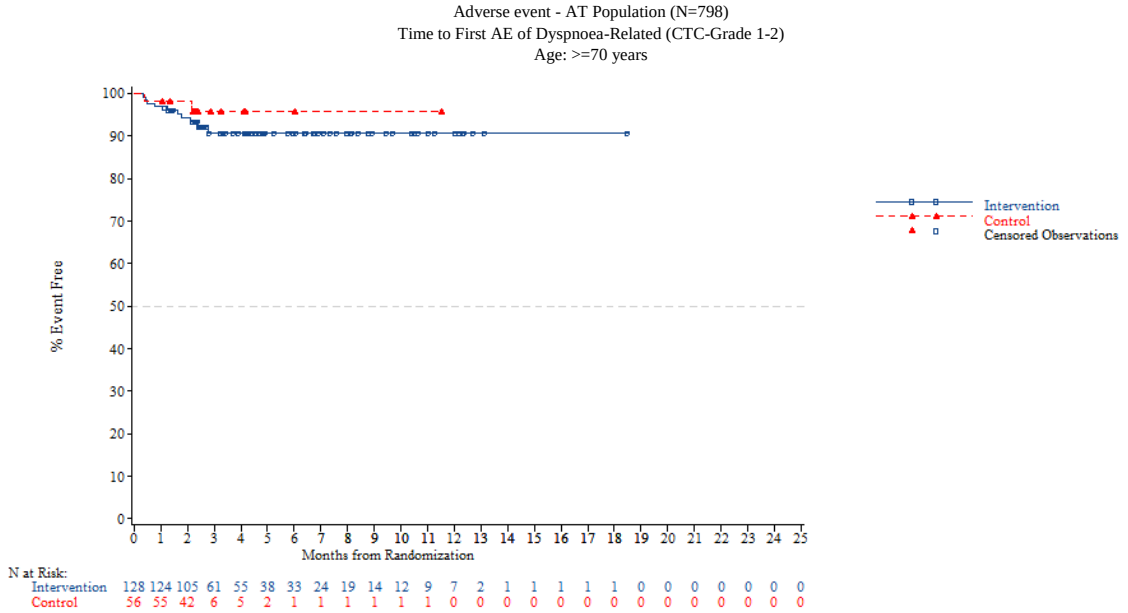





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

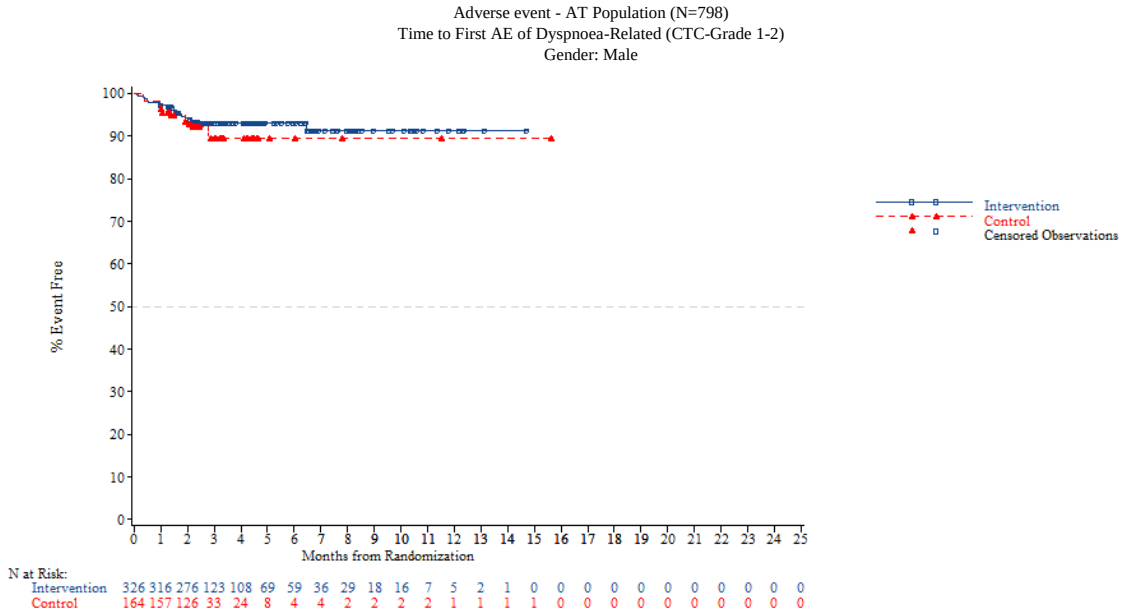


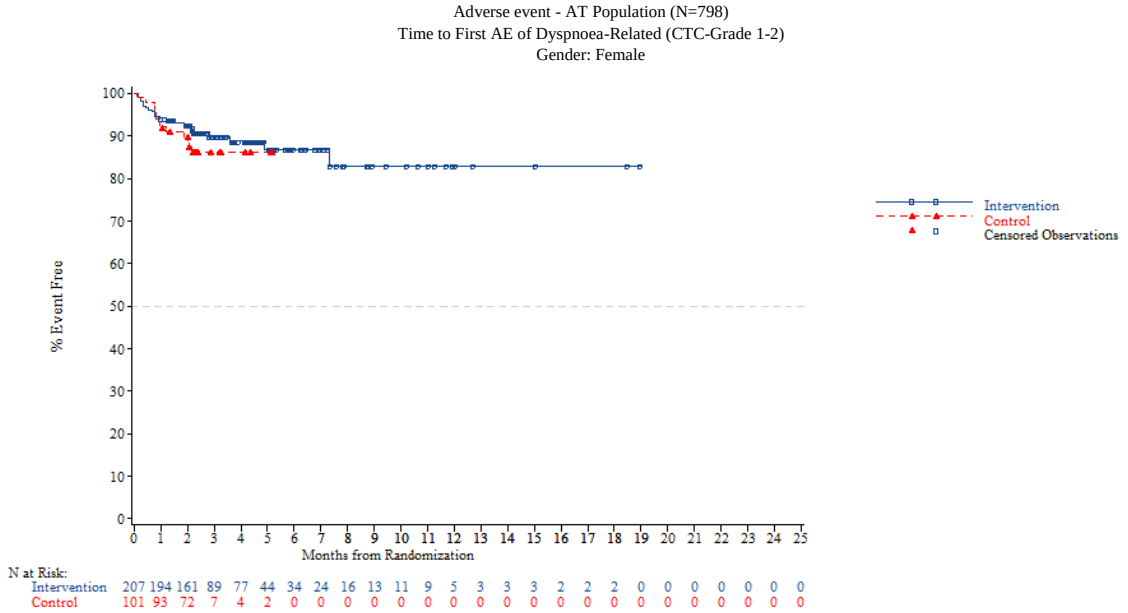





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

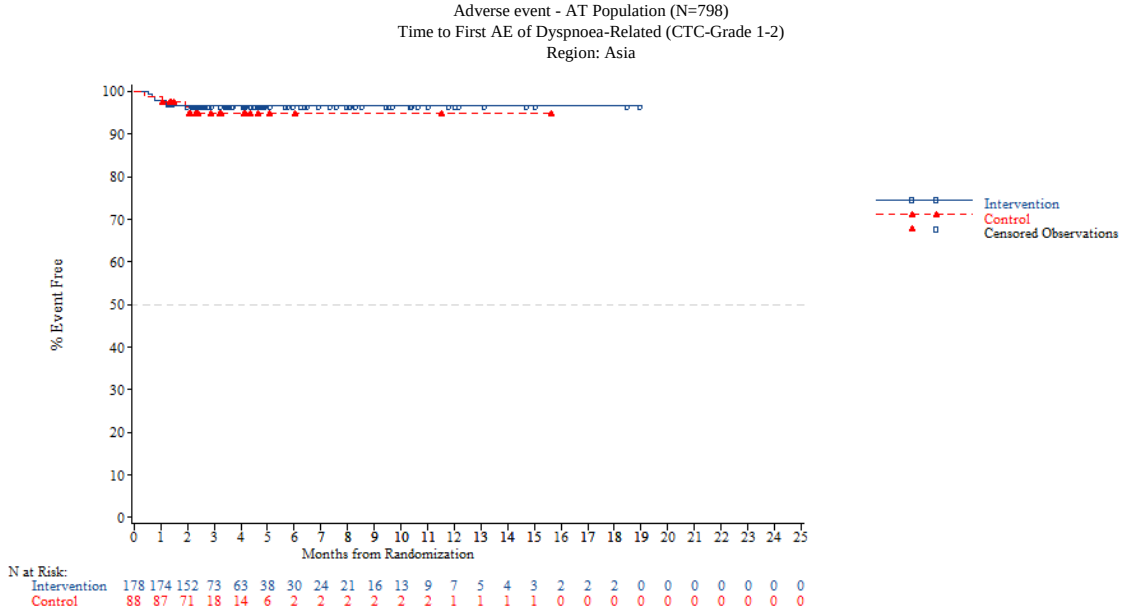




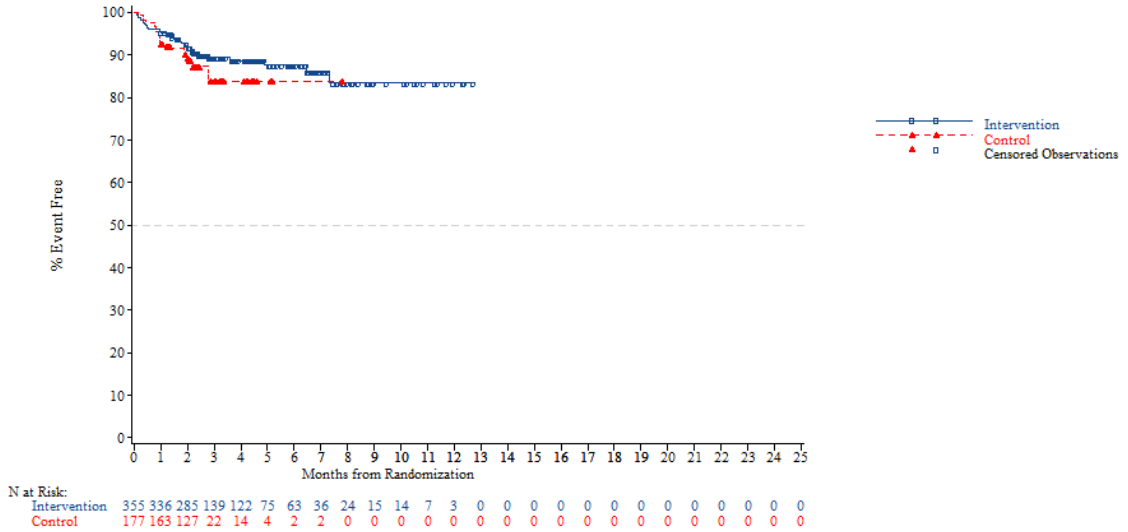



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





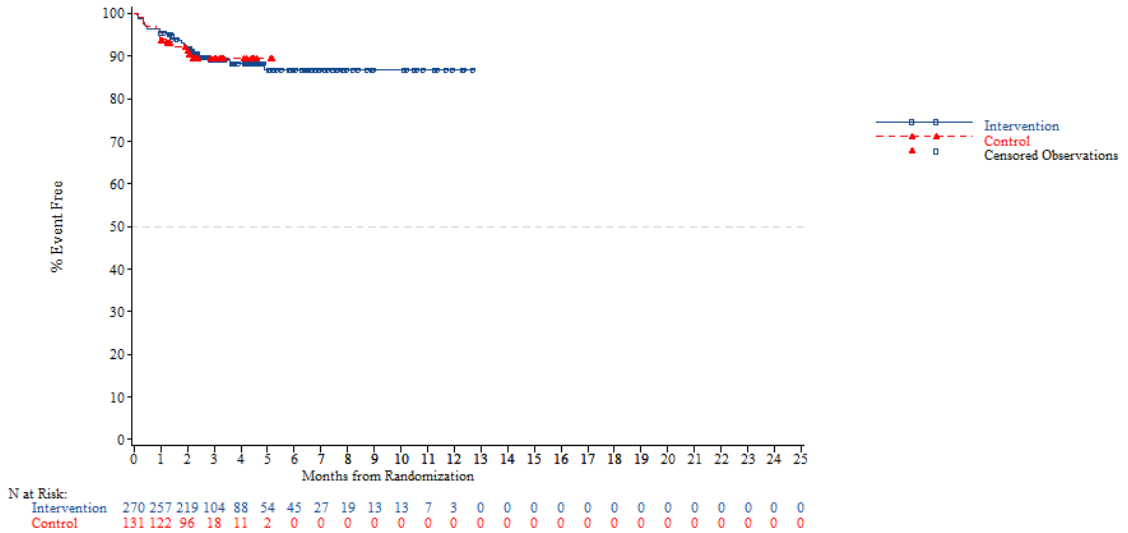
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade 1-2)
Region: Western

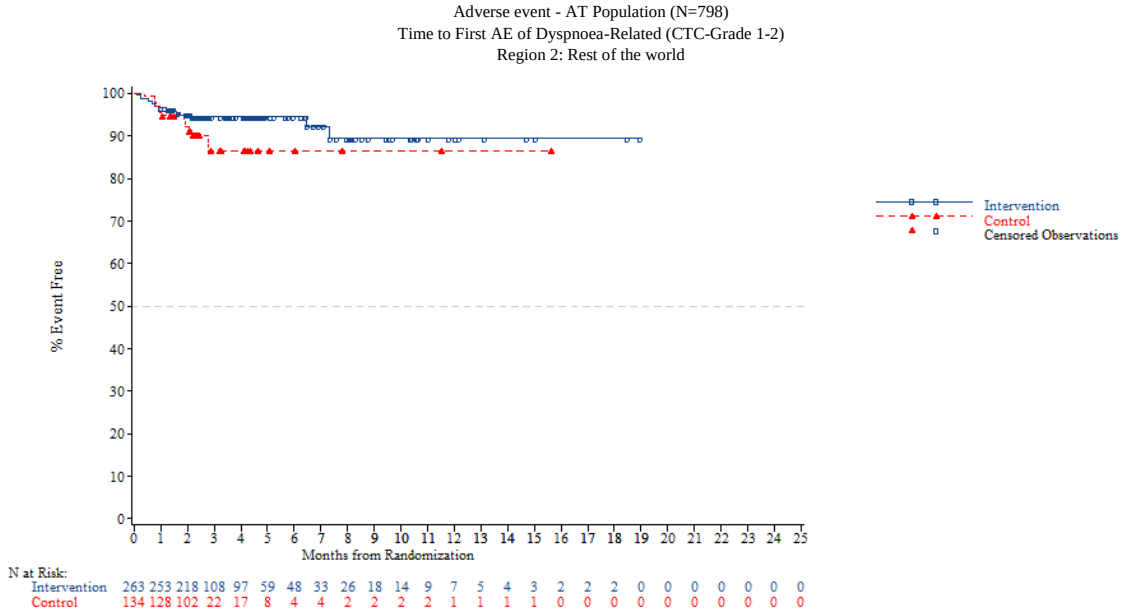



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



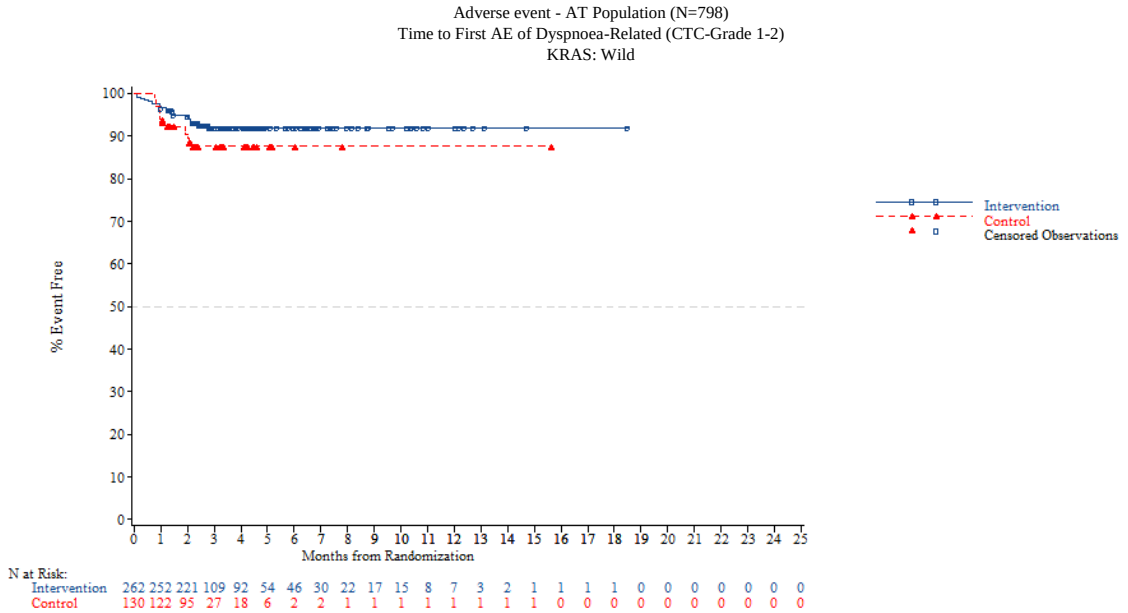
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade 1-2)
Region 2: Europe



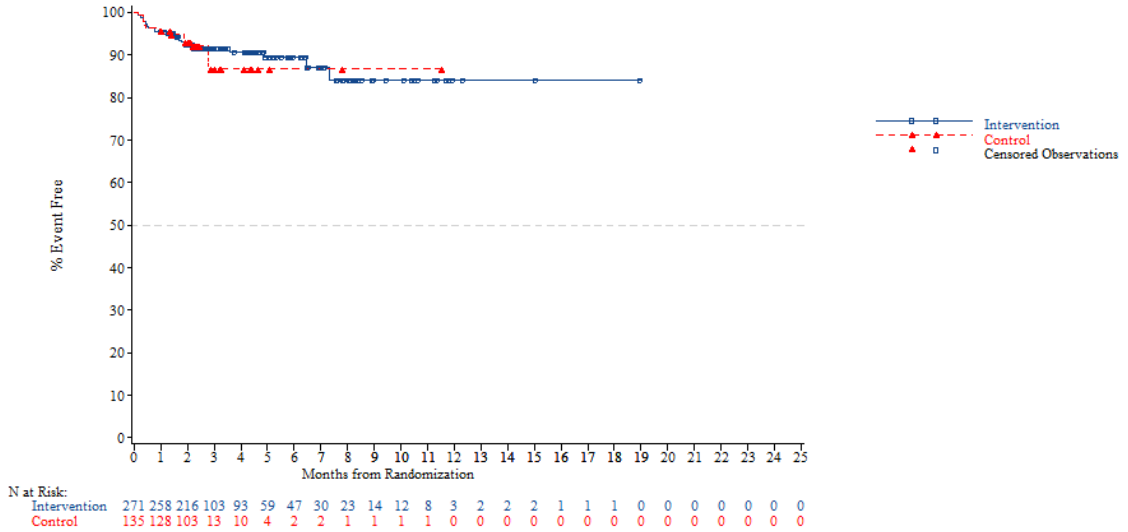



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





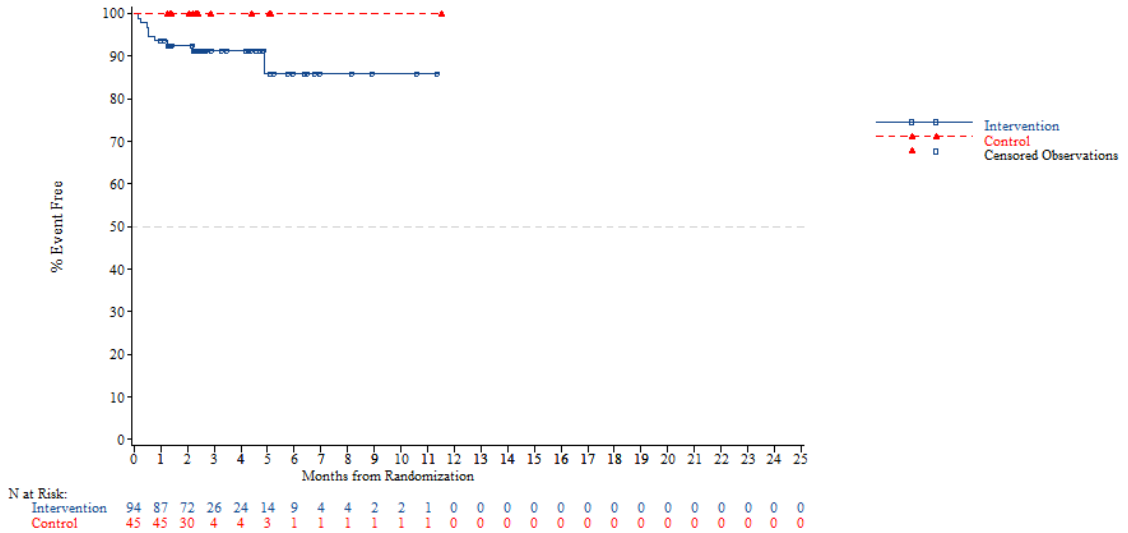
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade 1-2)
KRAS: Mutant

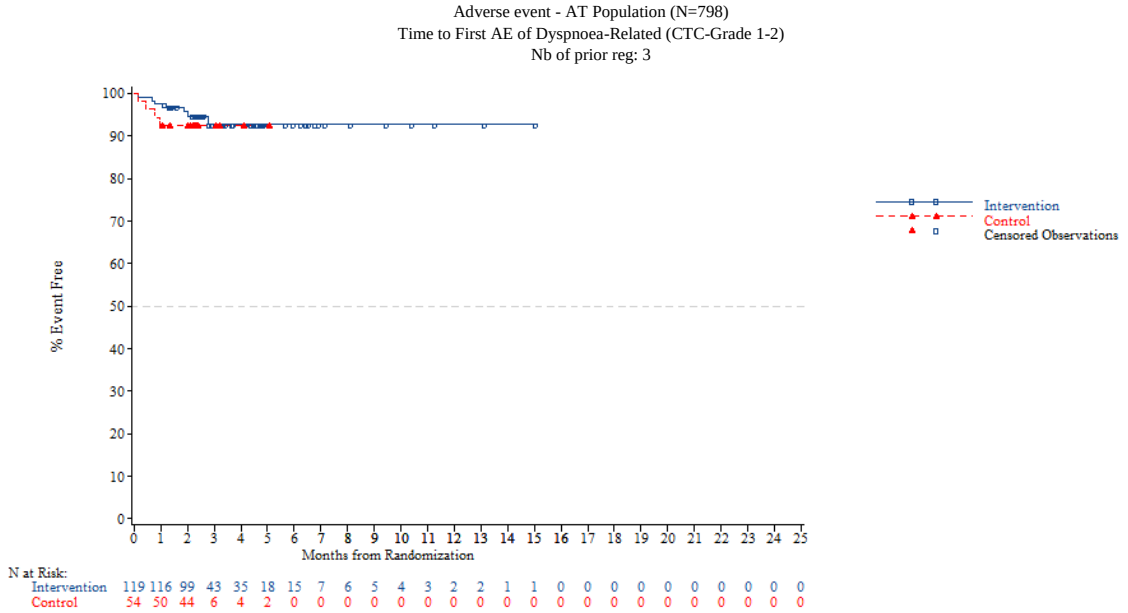



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



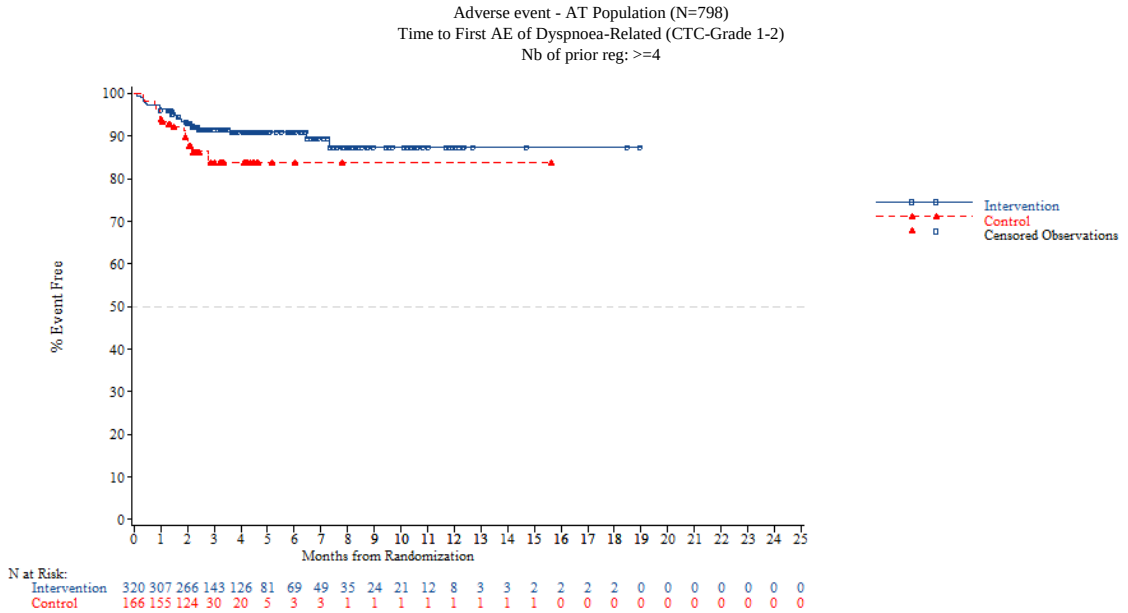
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade 1-2)
Nb of prior reg: 2



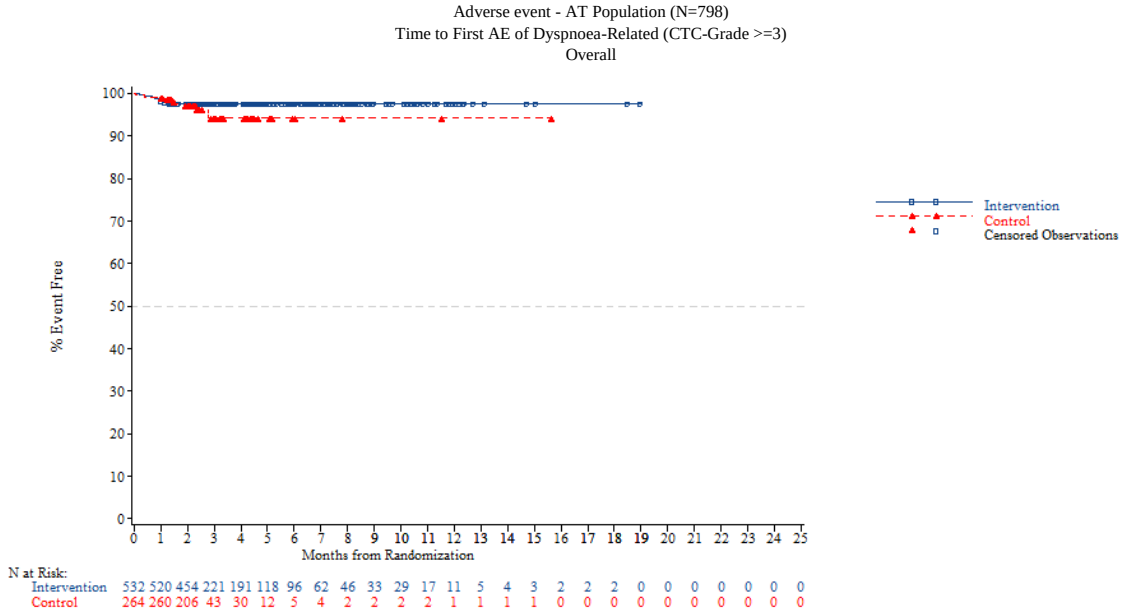



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



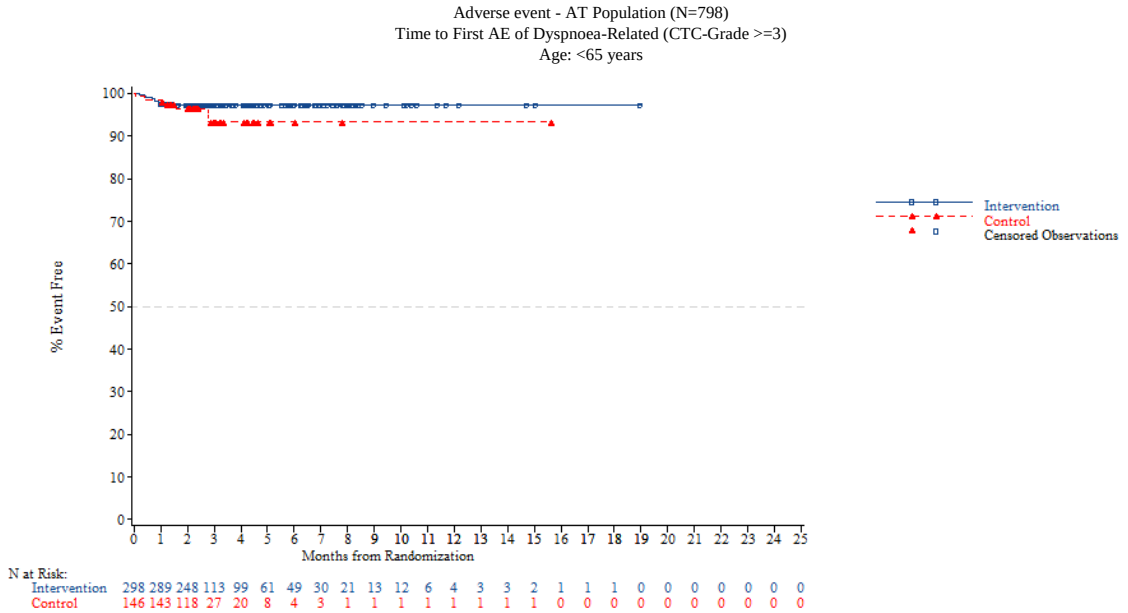


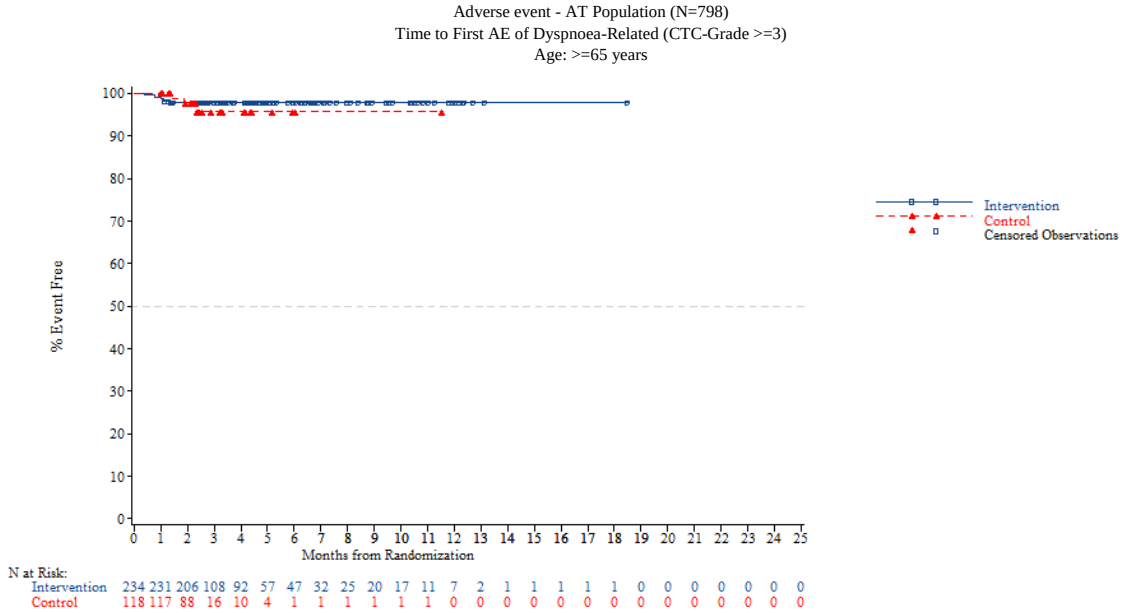

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

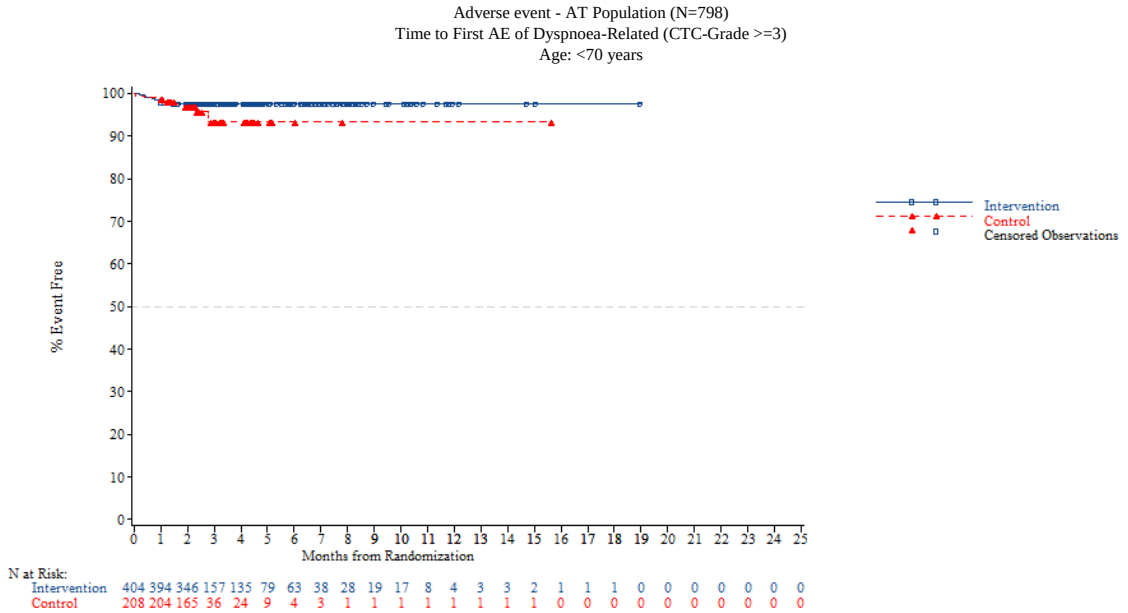


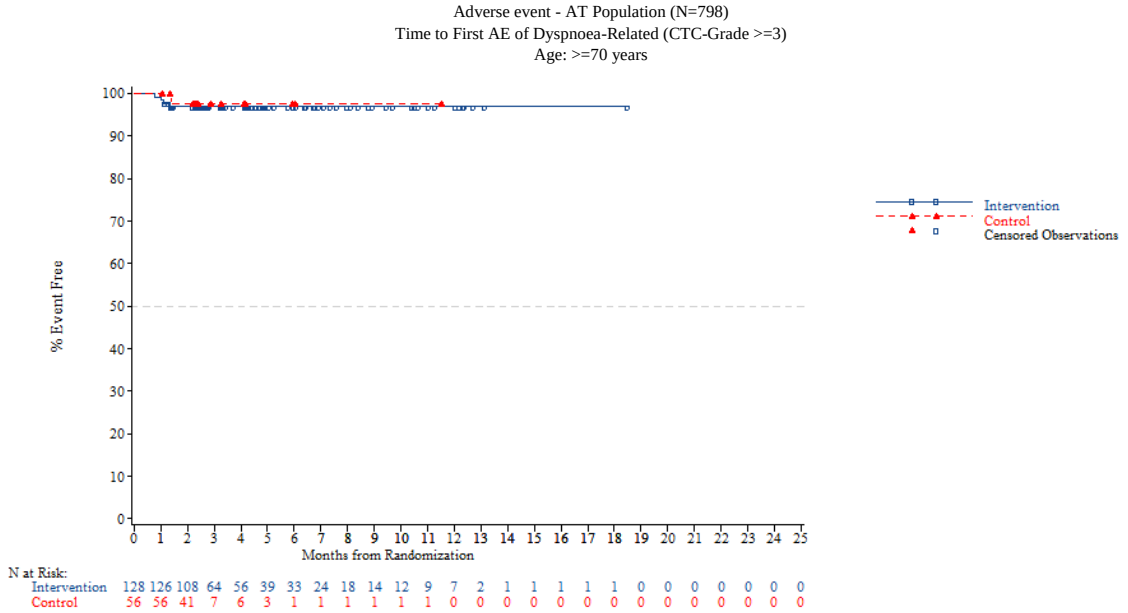





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

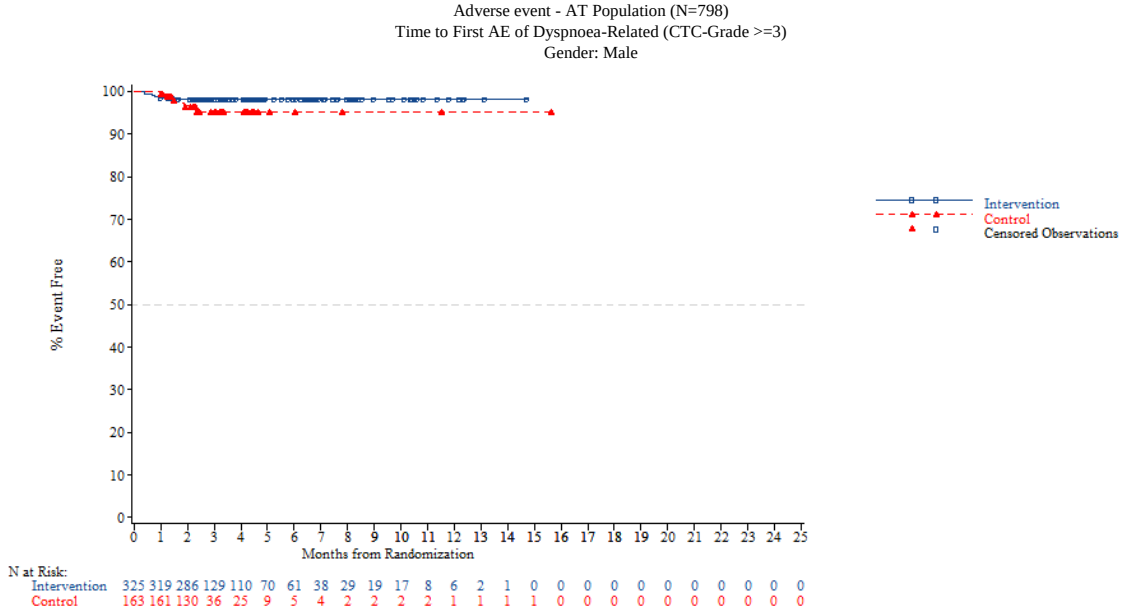


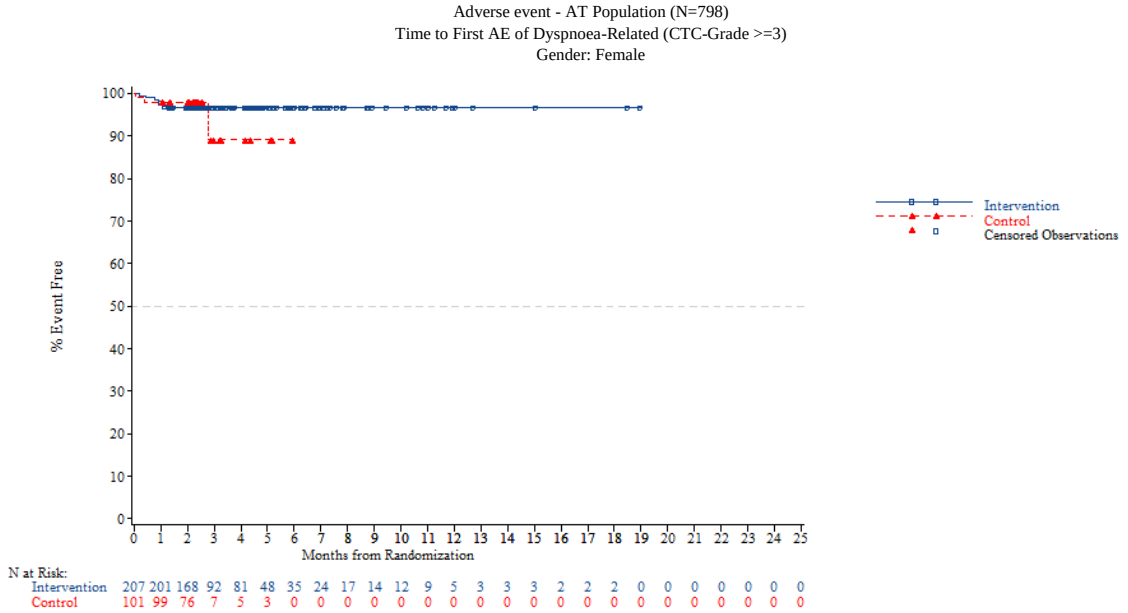





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

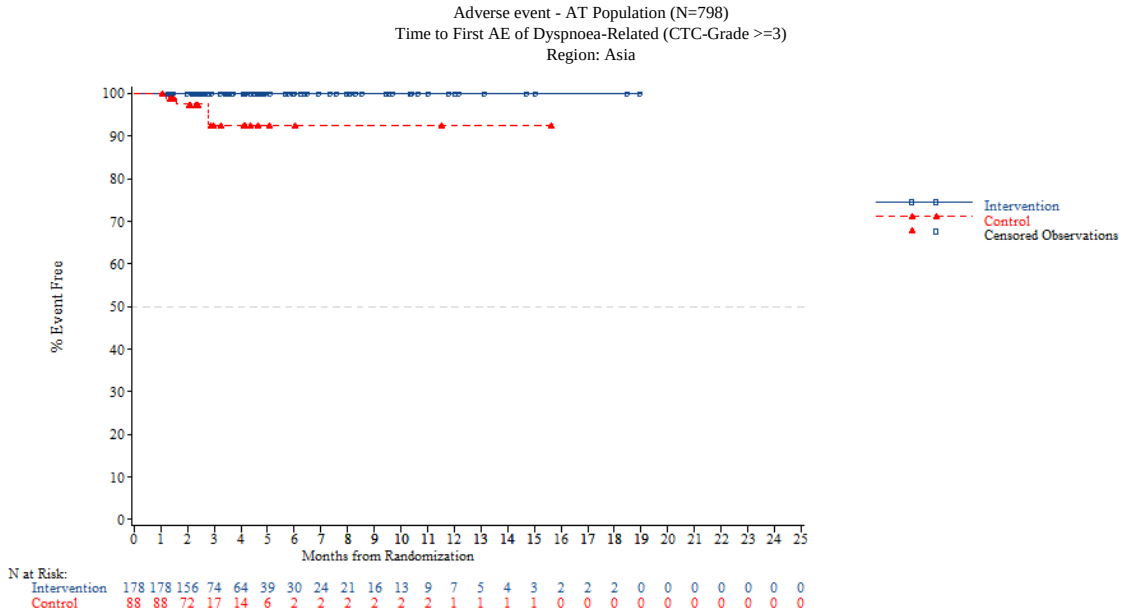


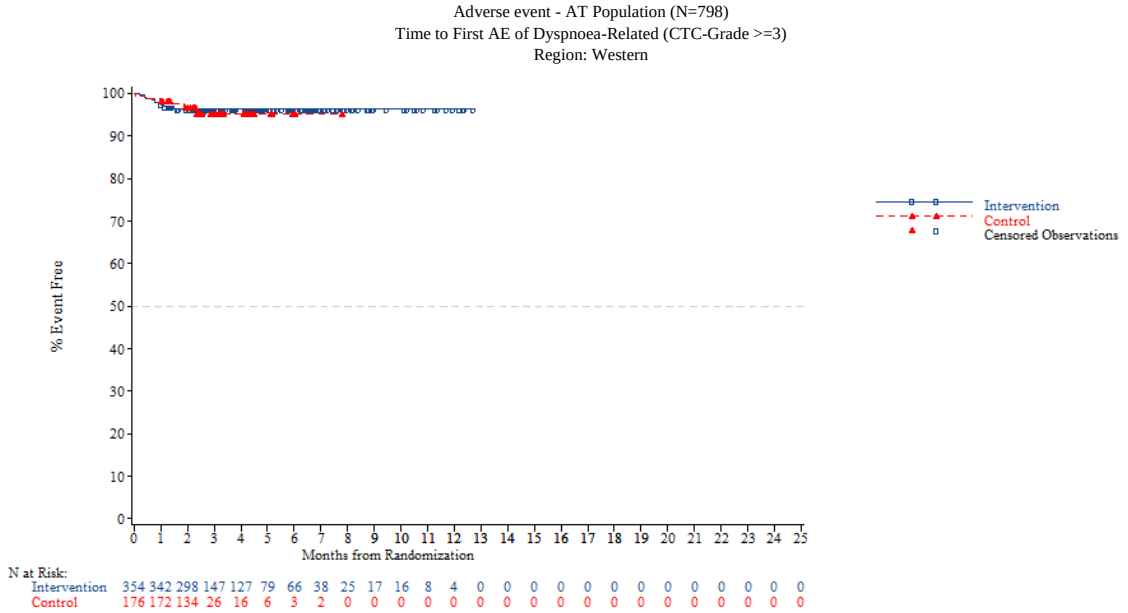





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

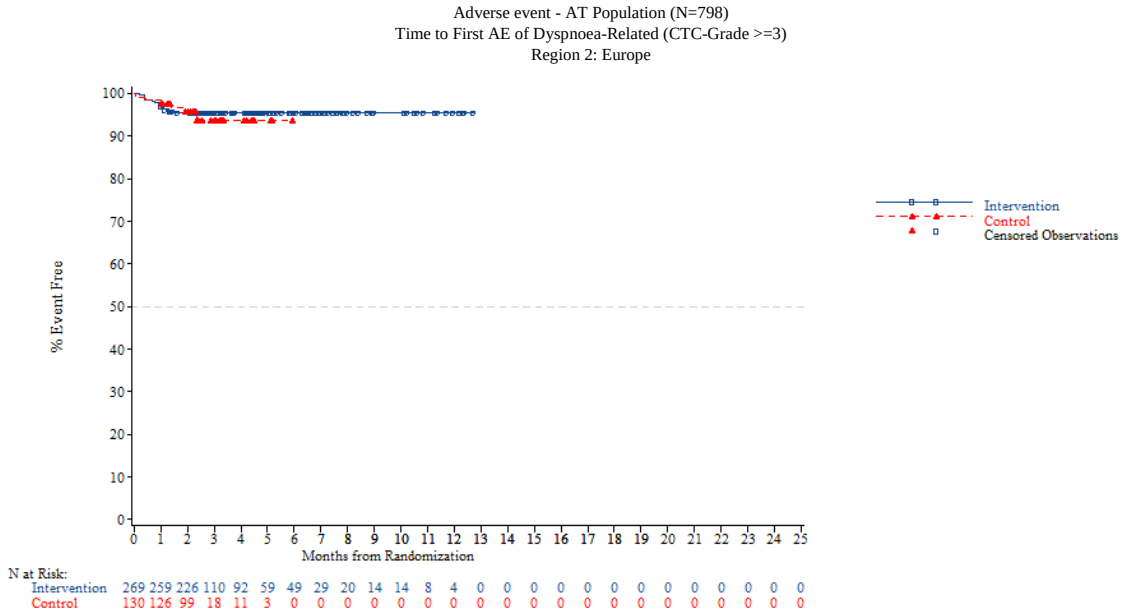


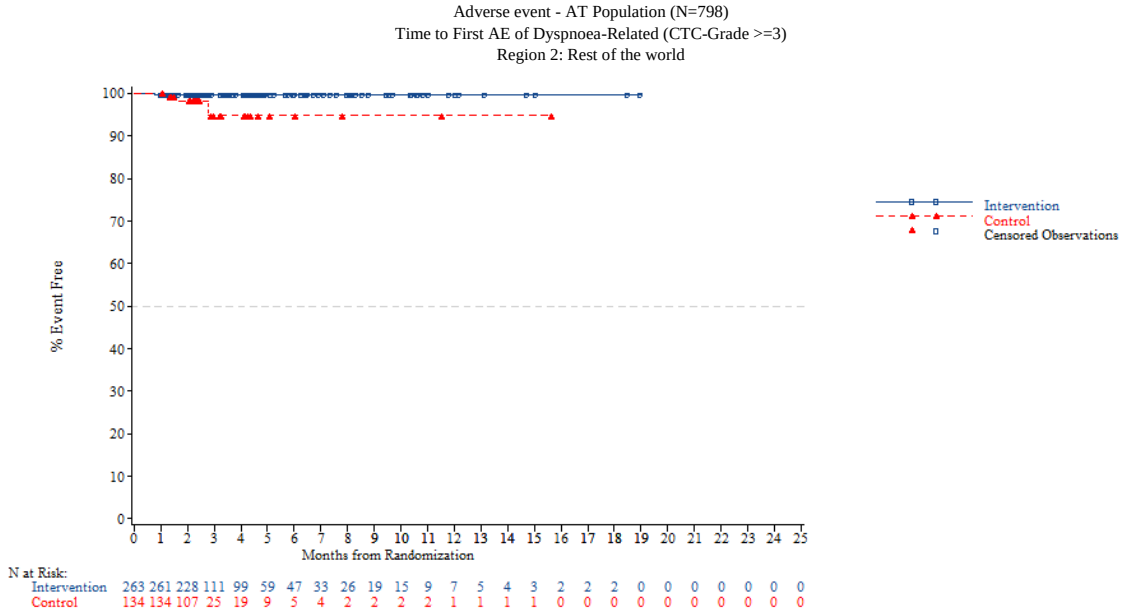





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

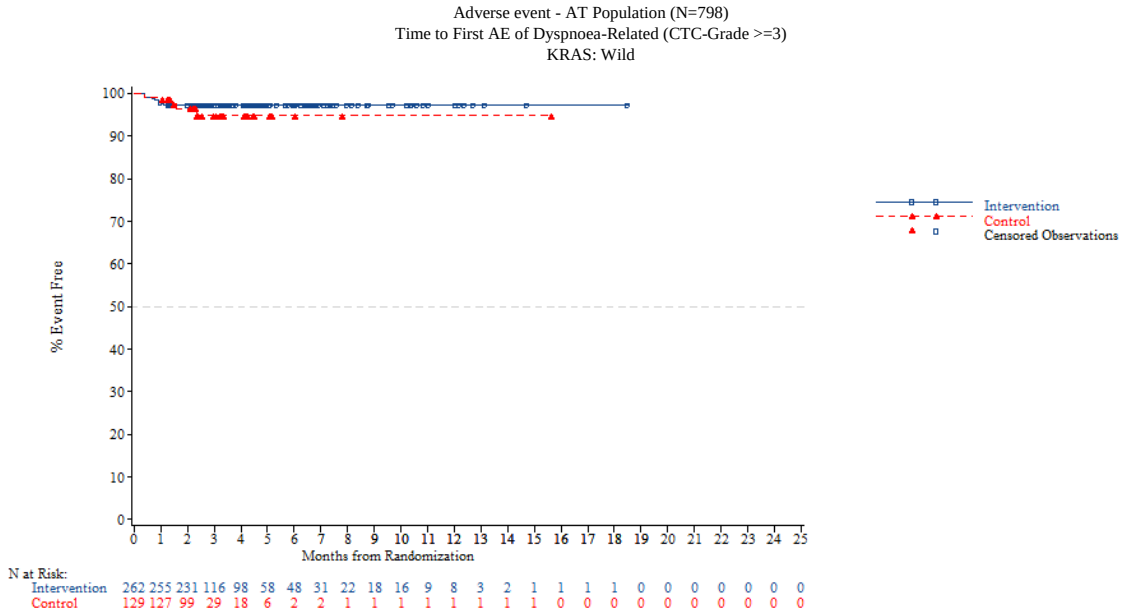


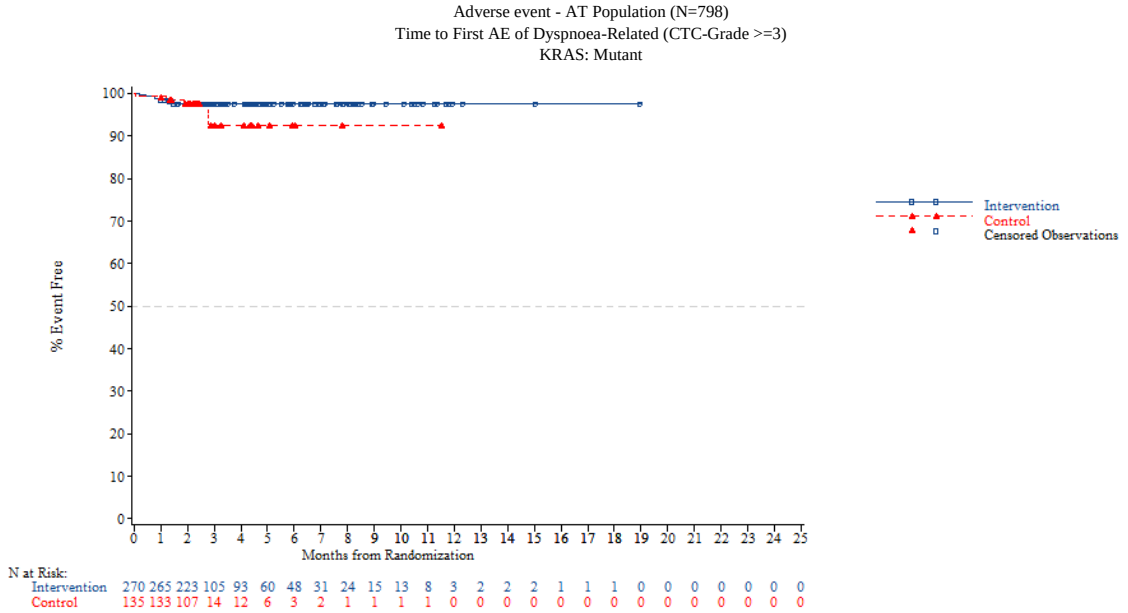





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

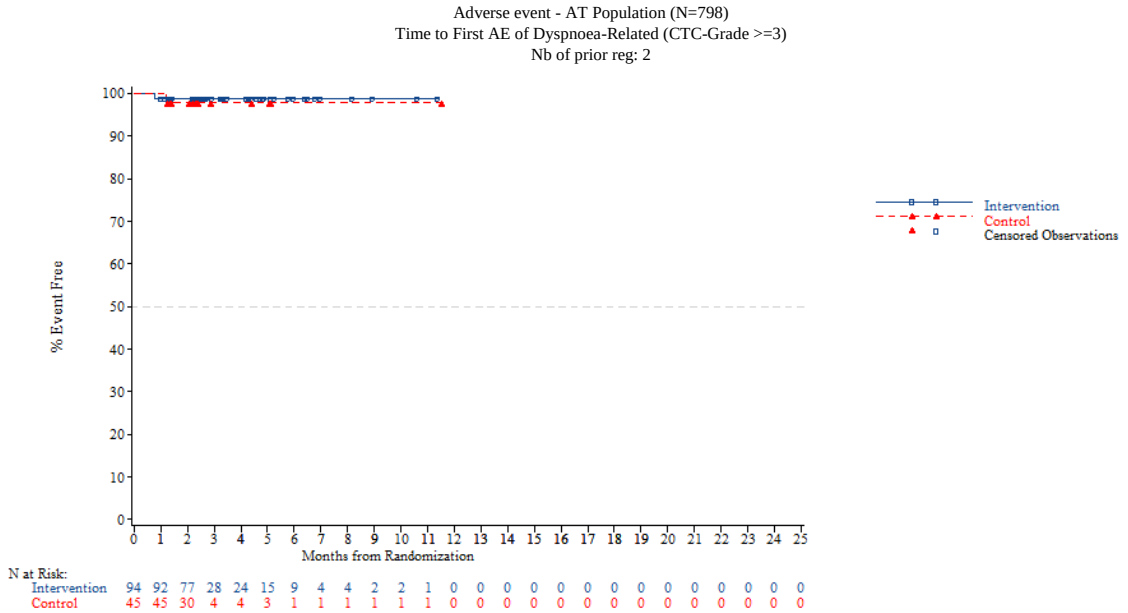


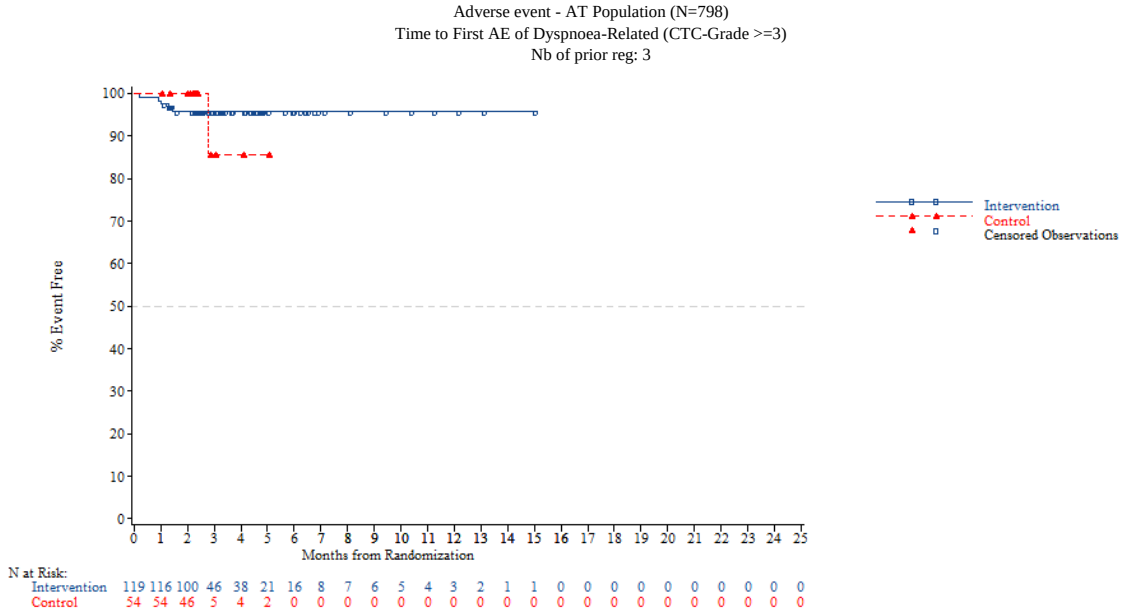





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

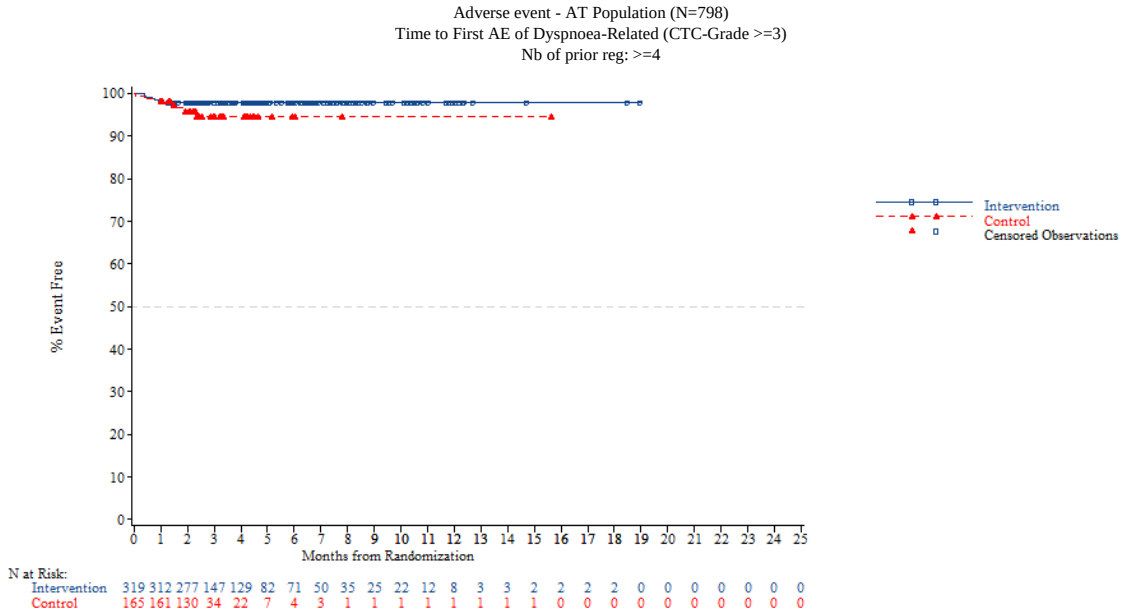






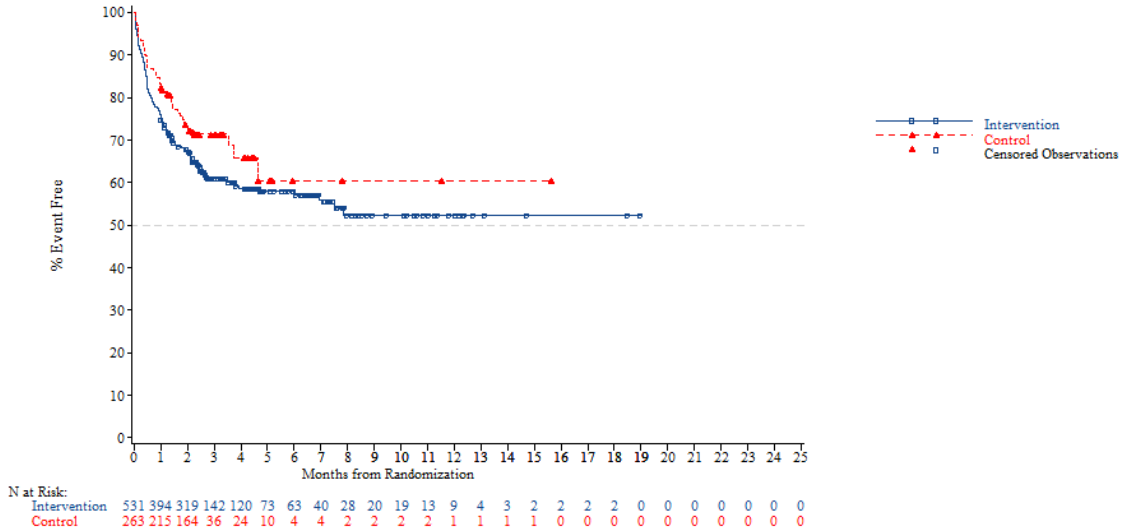

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*






*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

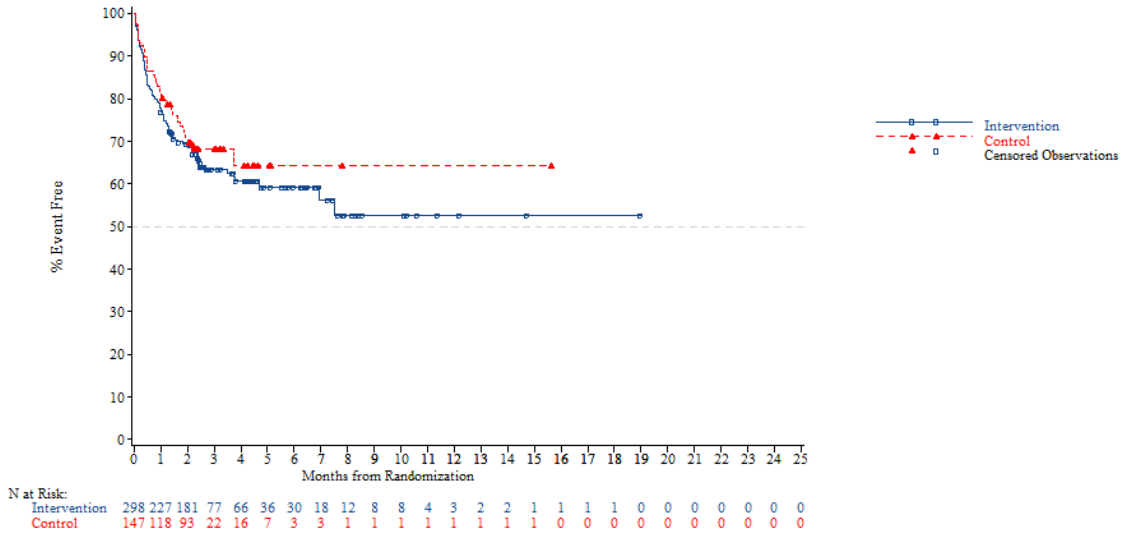
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Decreased appetite-Related (CTC-Grade 1-5)
Overall



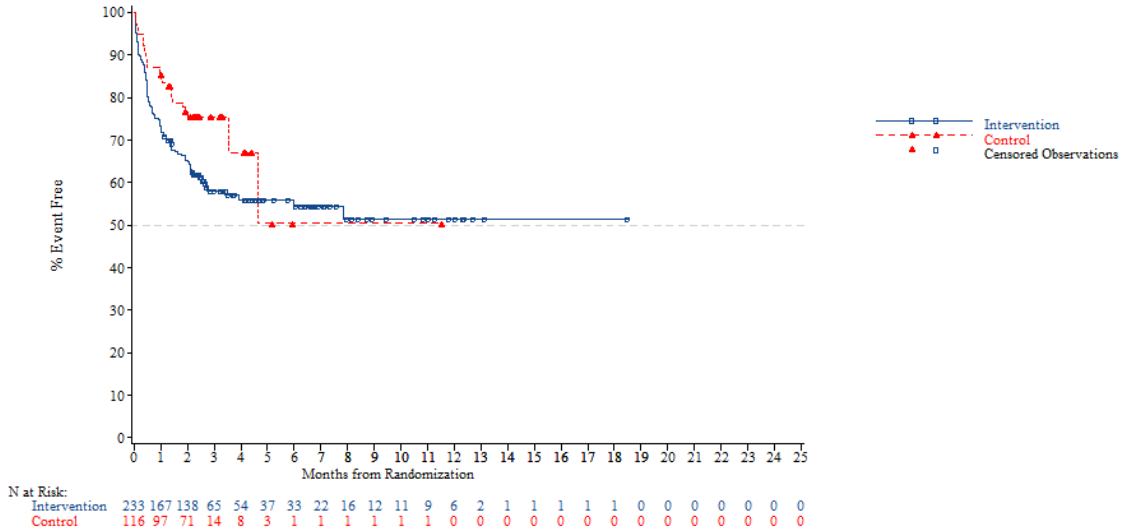

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Decreased appetite-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: <65 years



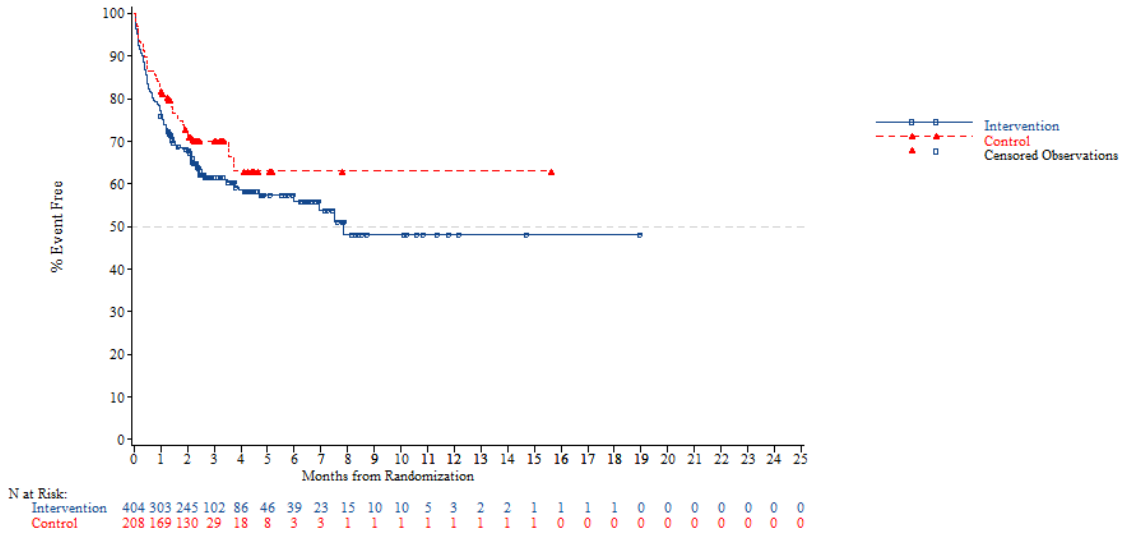
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Decreased appetite-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: >=65 years

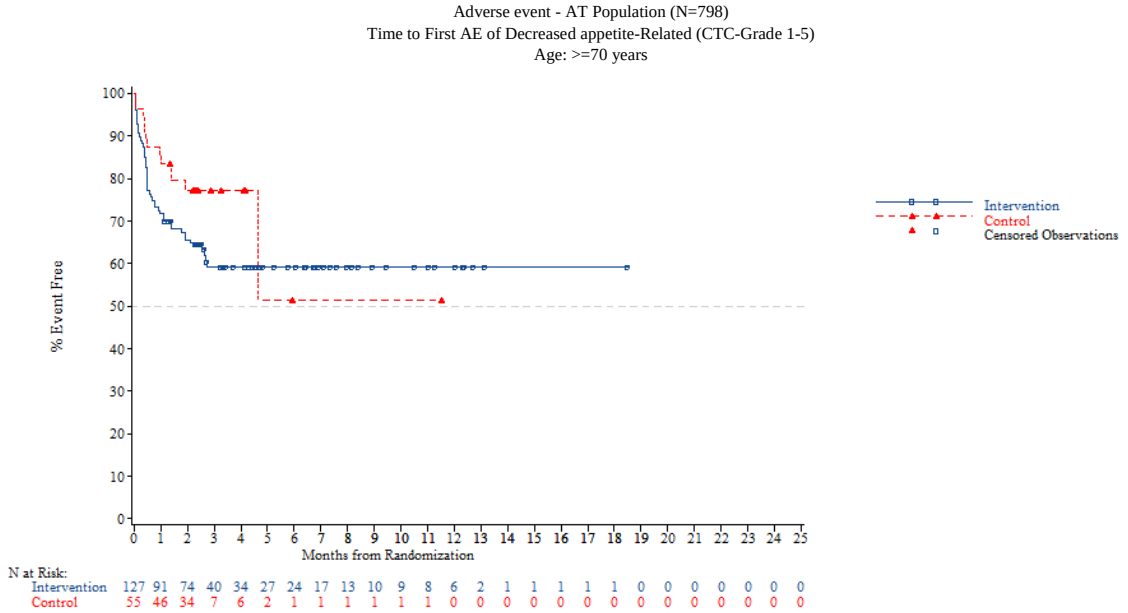



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



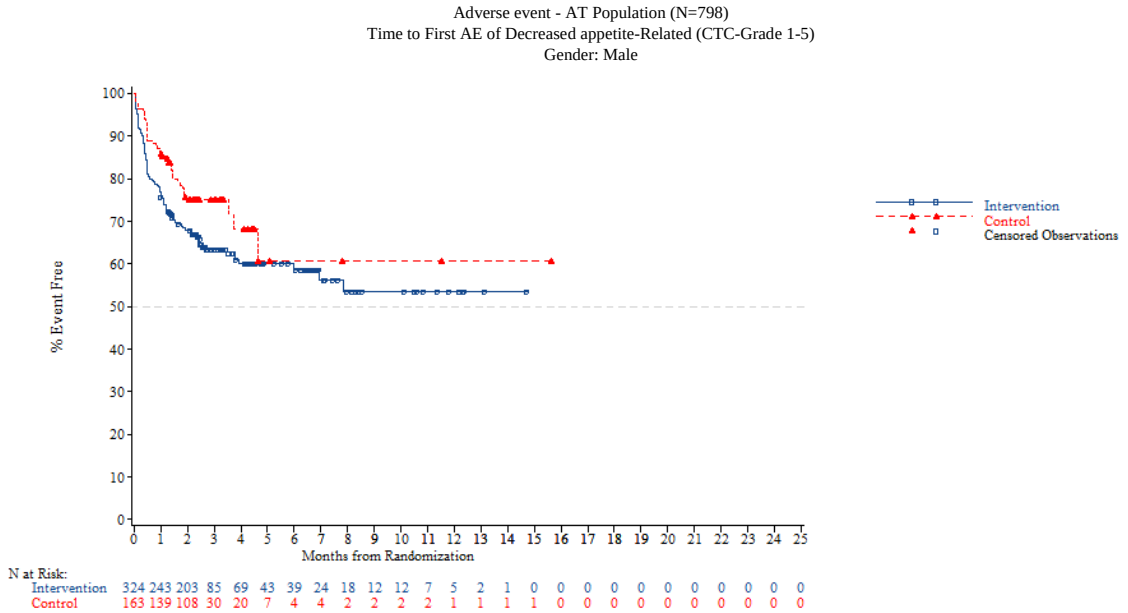
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Decreased appetite-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: <70 years

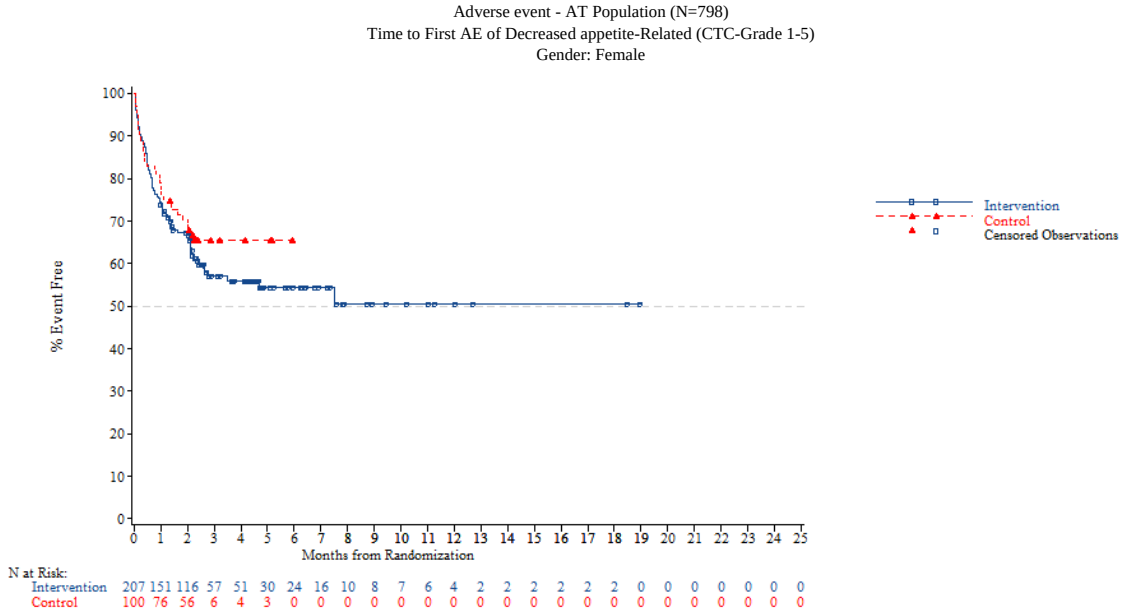





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

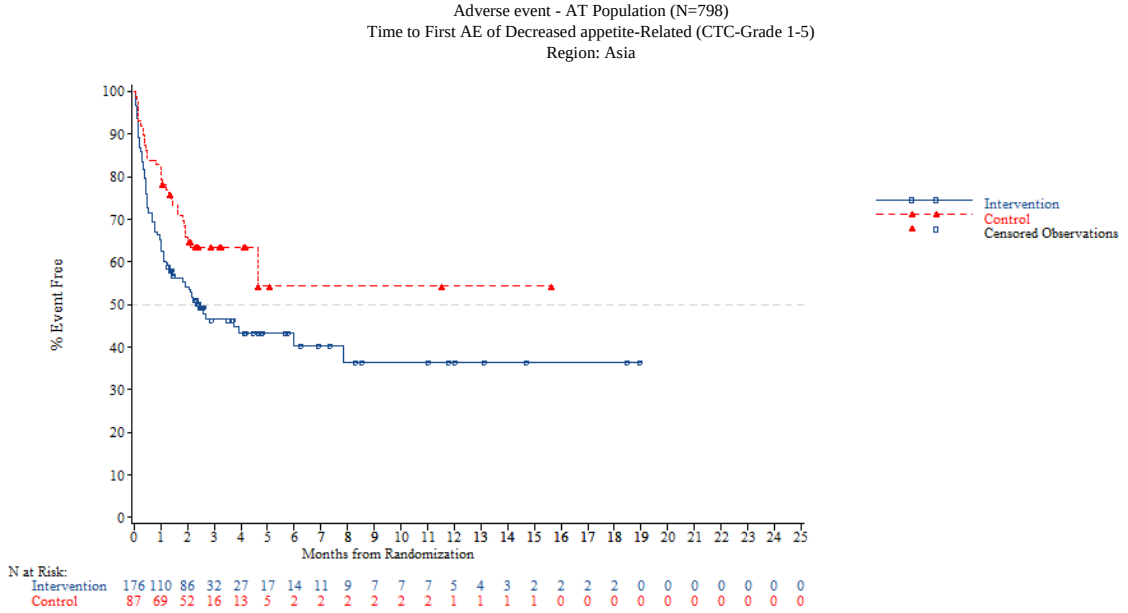




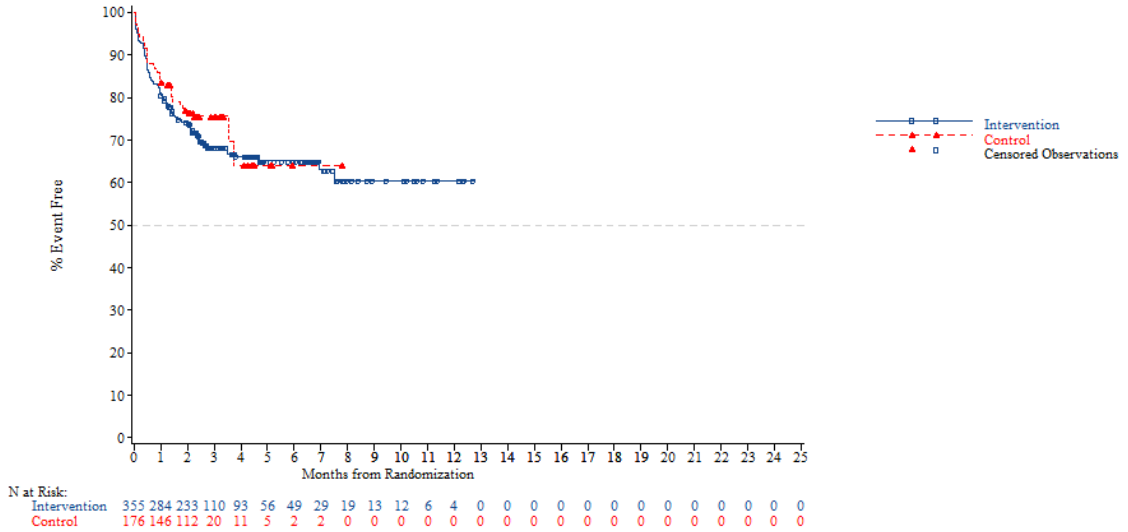



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





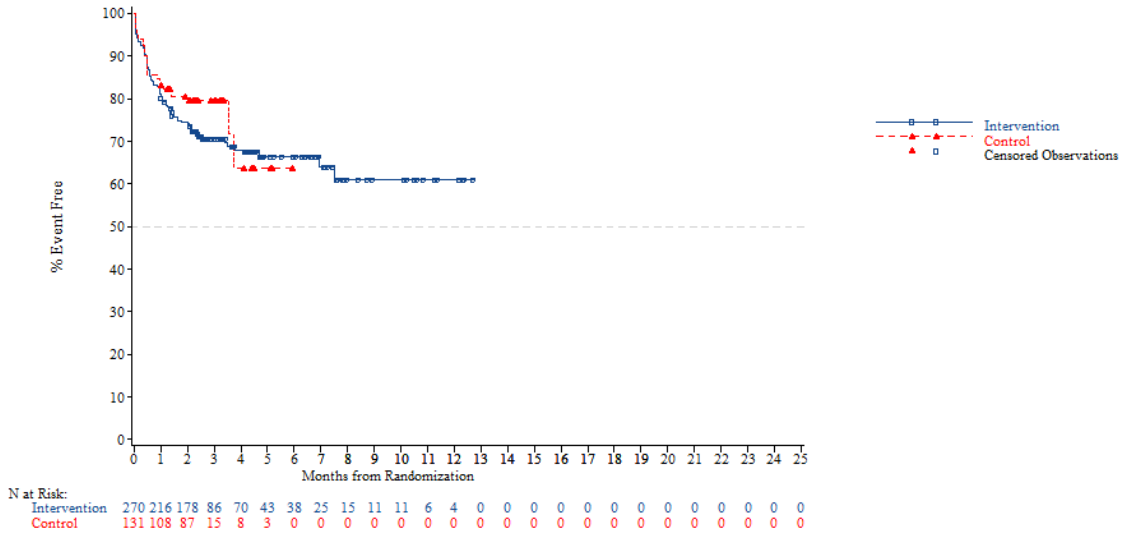
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Decreased appetite-Related (CTC-Grade 1-5)
Region: Western



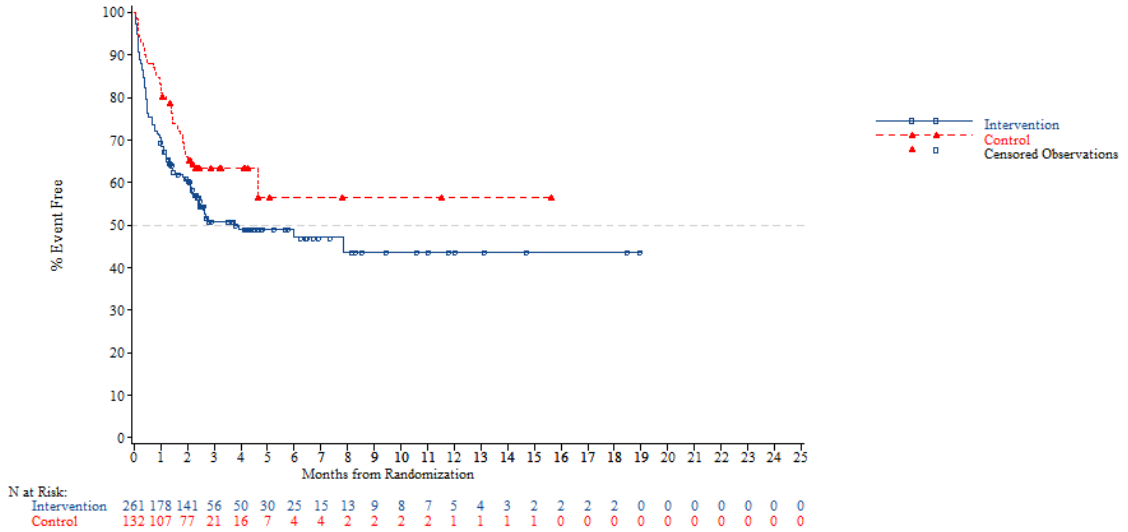

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Decreased appetite-Related (CTC-Grade 1-5)
Region 2: Europe



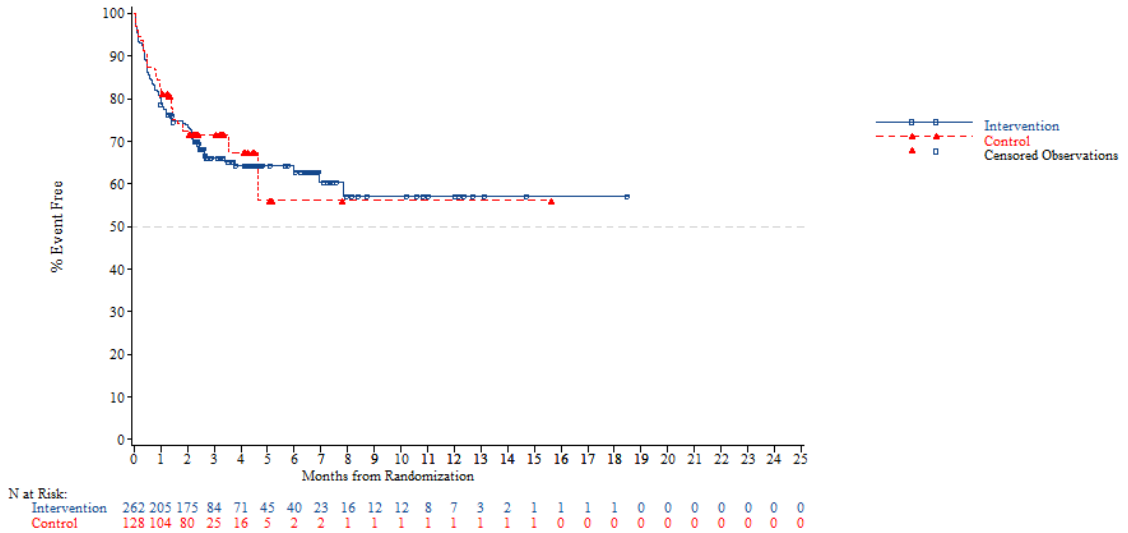
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Decreased appetite-Related (CTC-Grade 1-5)
Region 2: Rest of the world

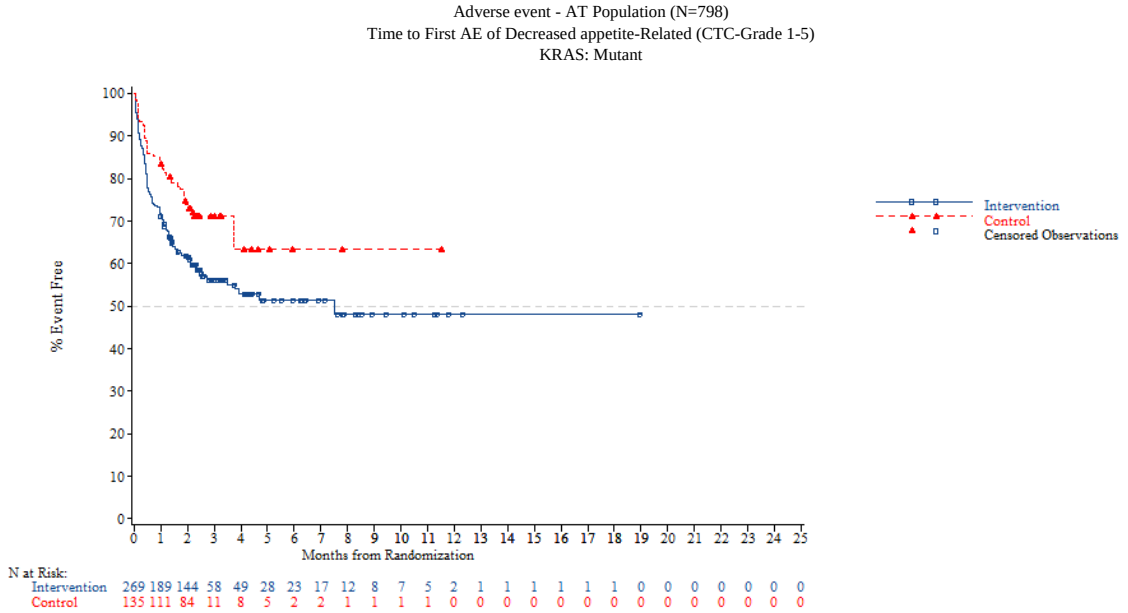



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



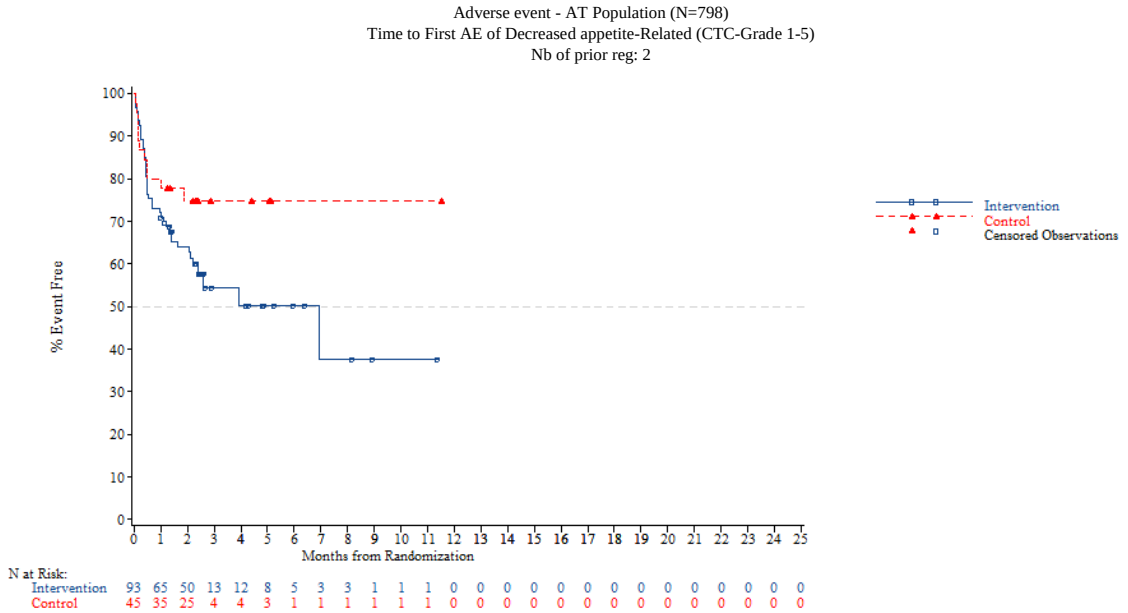
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Decreased appetite-Related (CTC-Grade 1-5)
KRAS: Wild

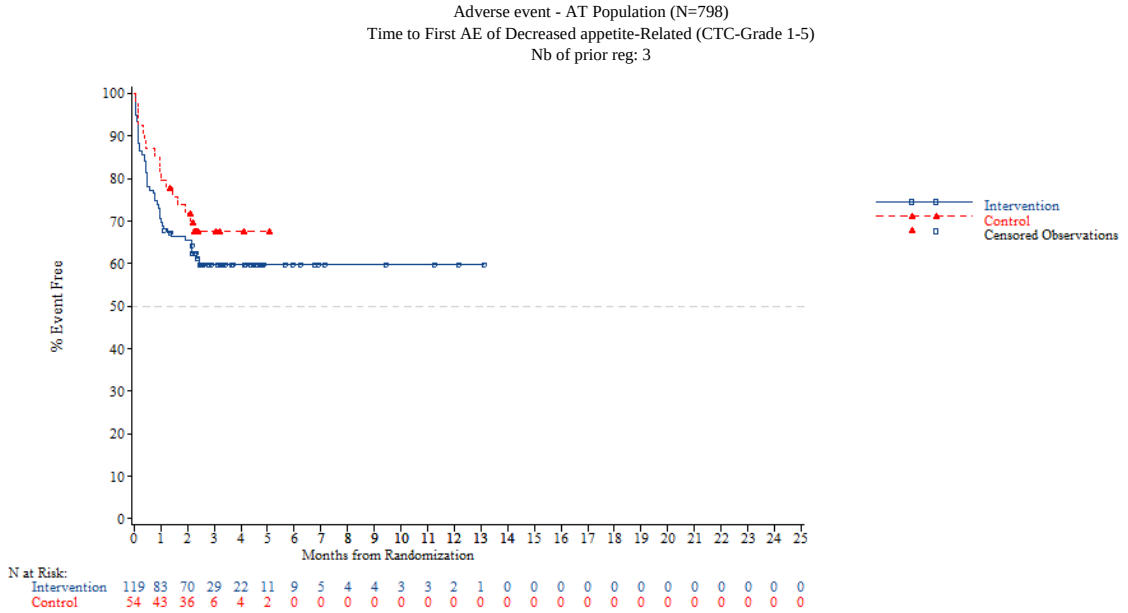





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

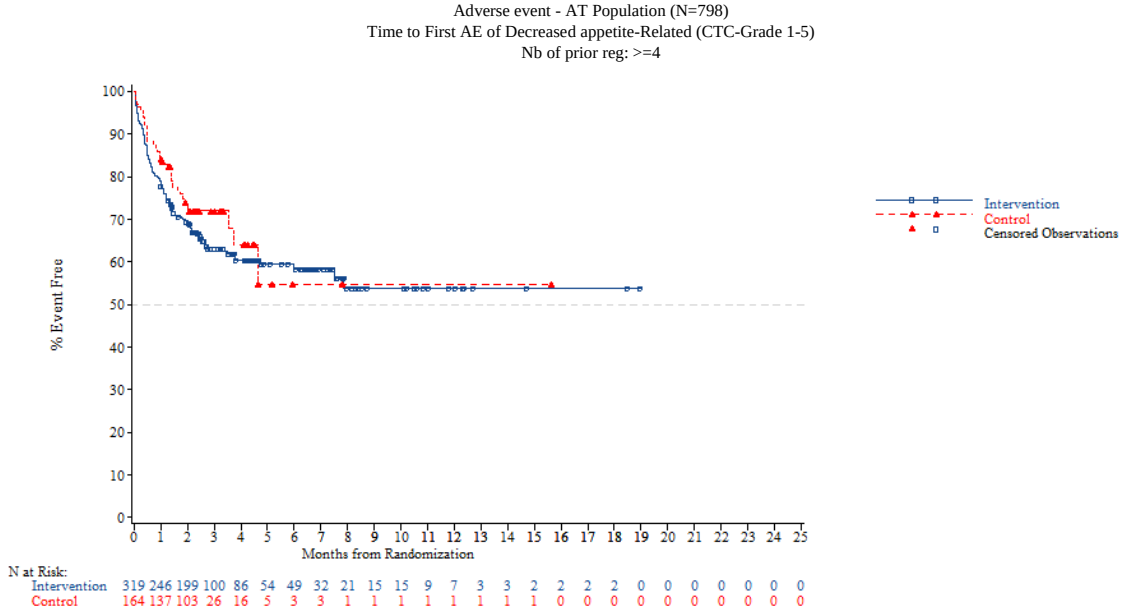






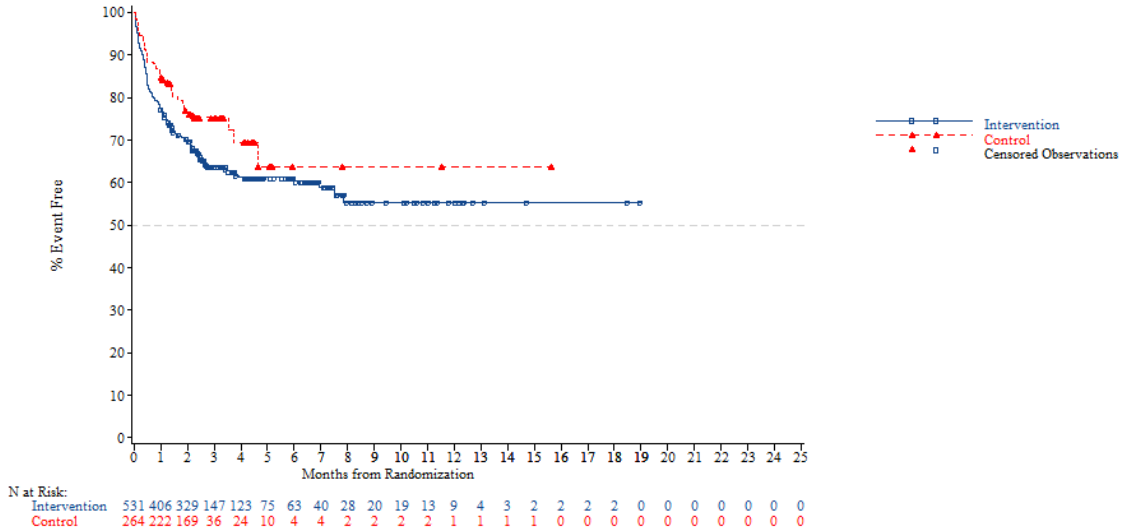

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*






*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

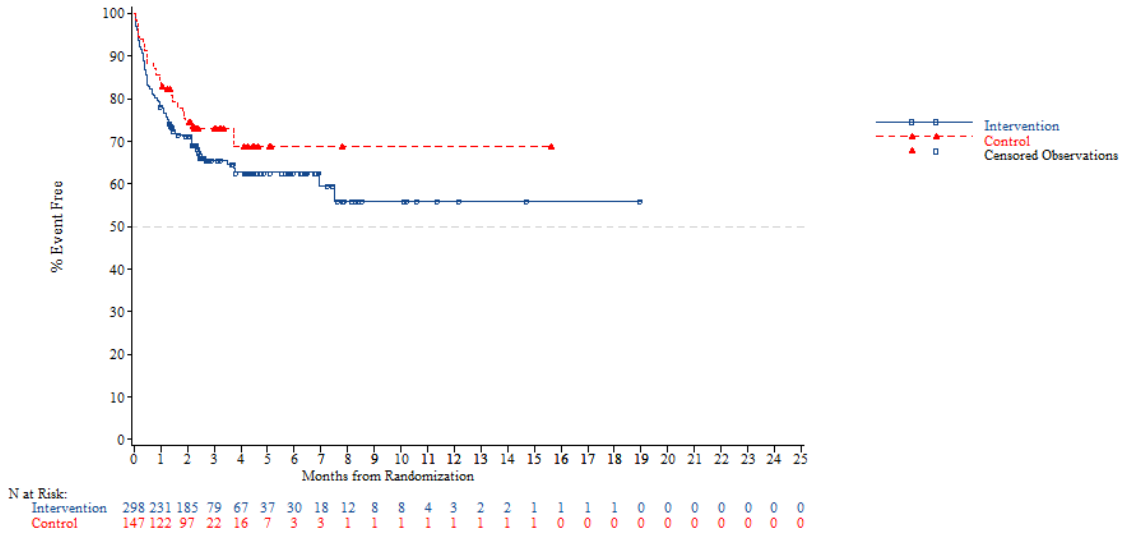
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Decreased appetite-Related (CTC-Grade 1-2)
Overall

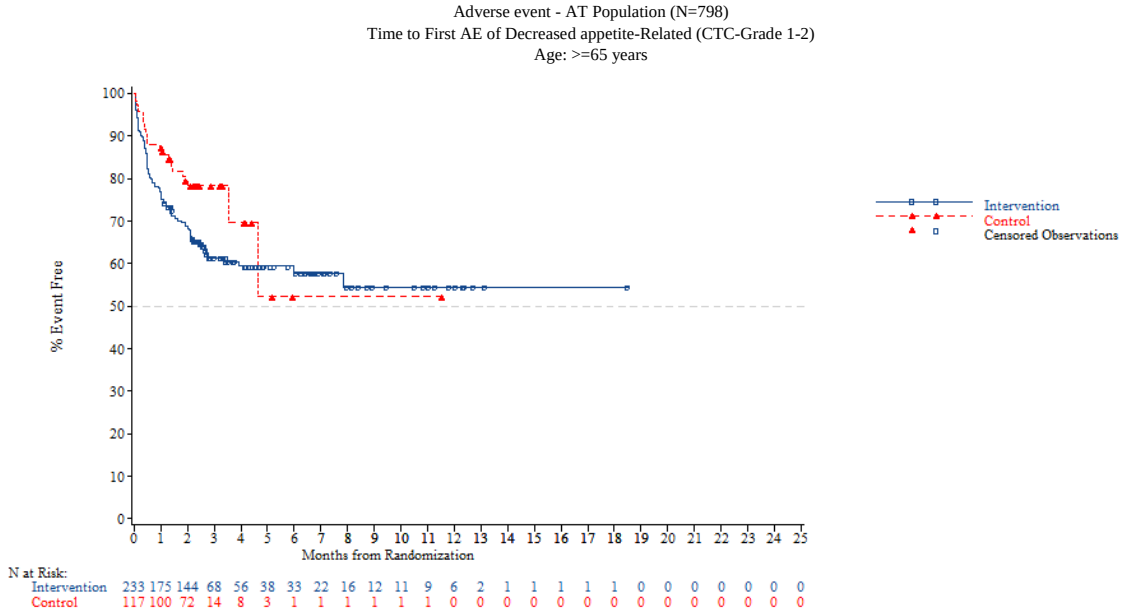



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



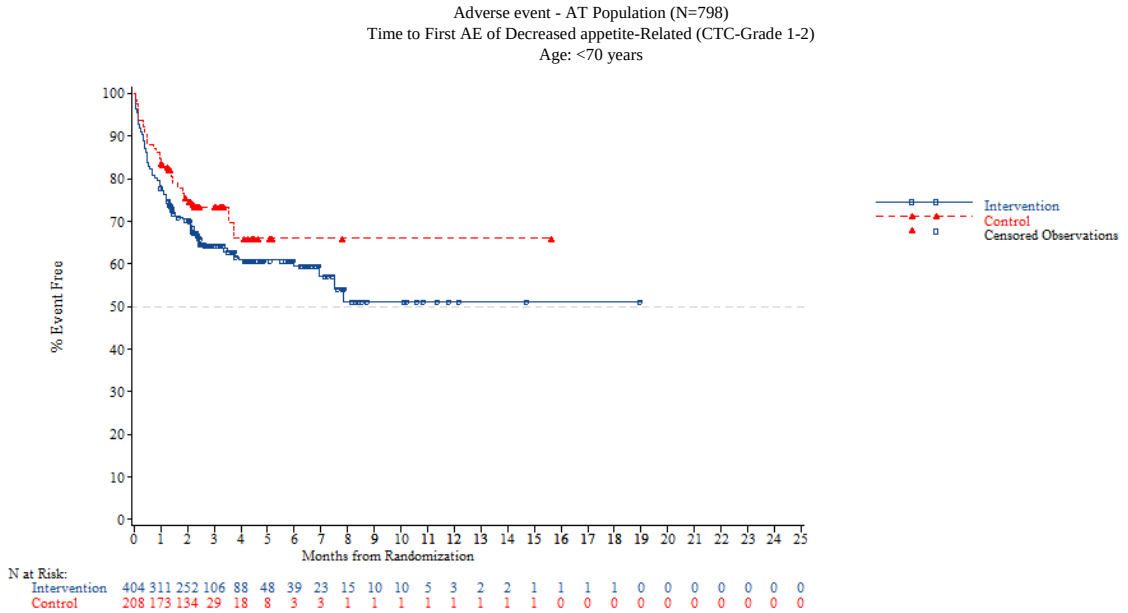
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Decreased appetite-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: <65 years

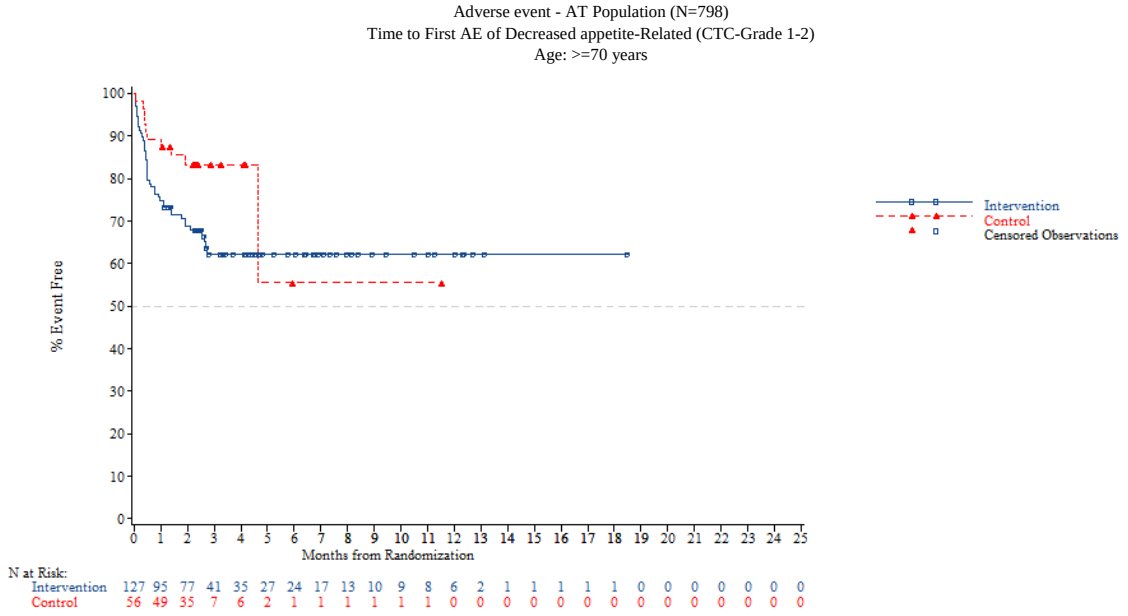





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

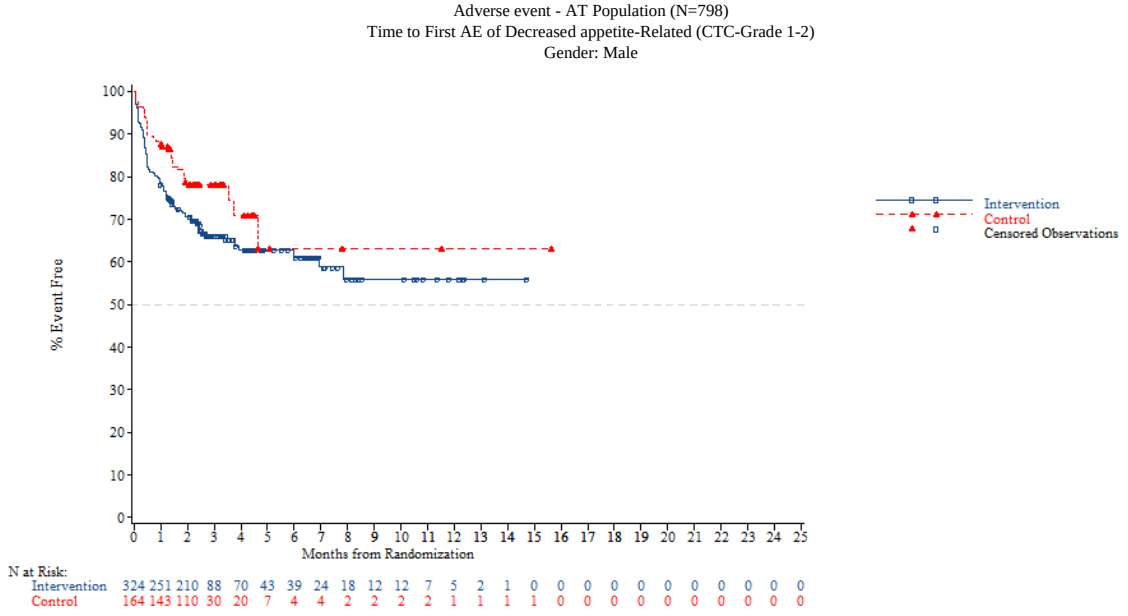


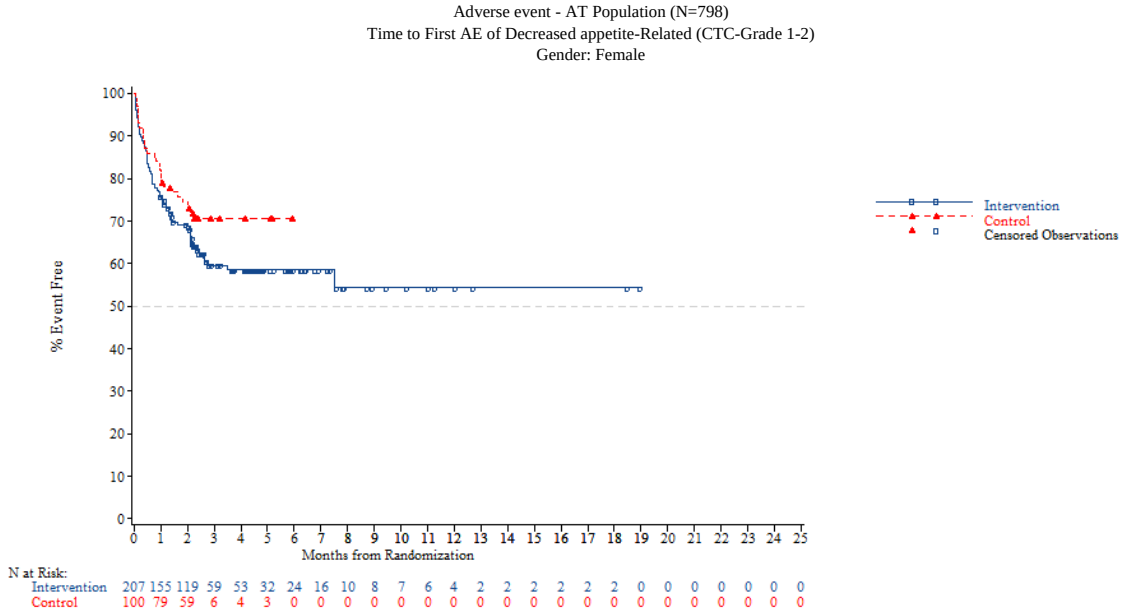





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

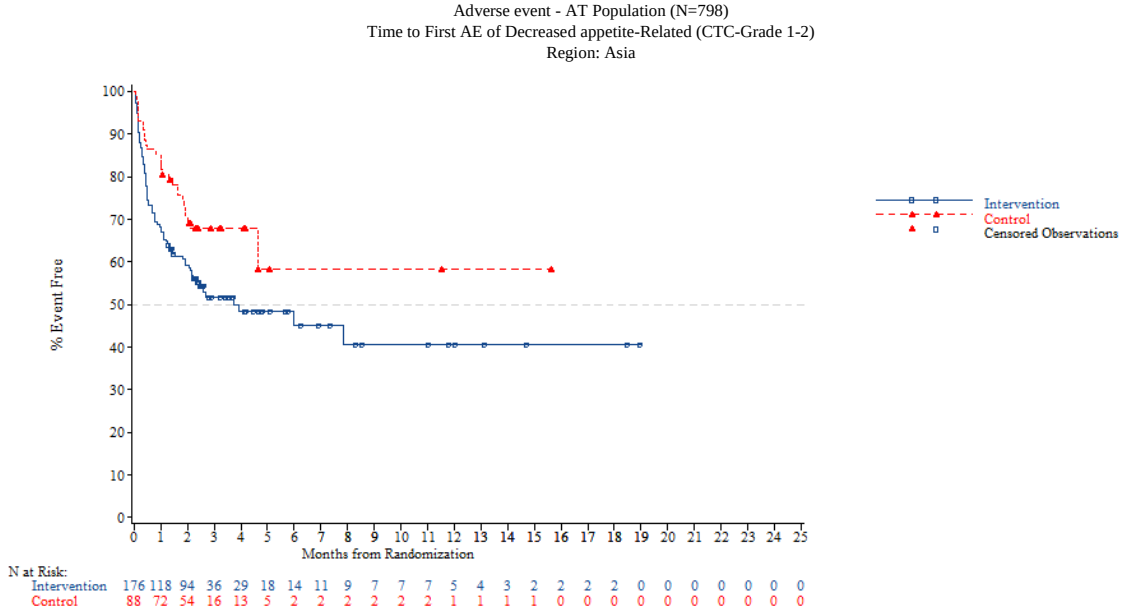


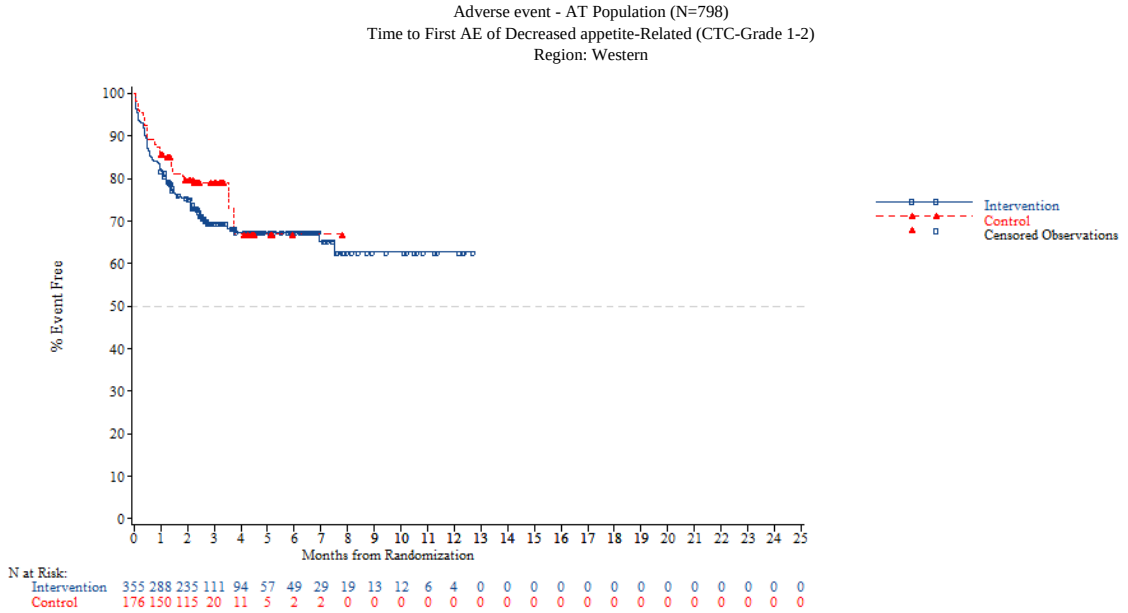





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

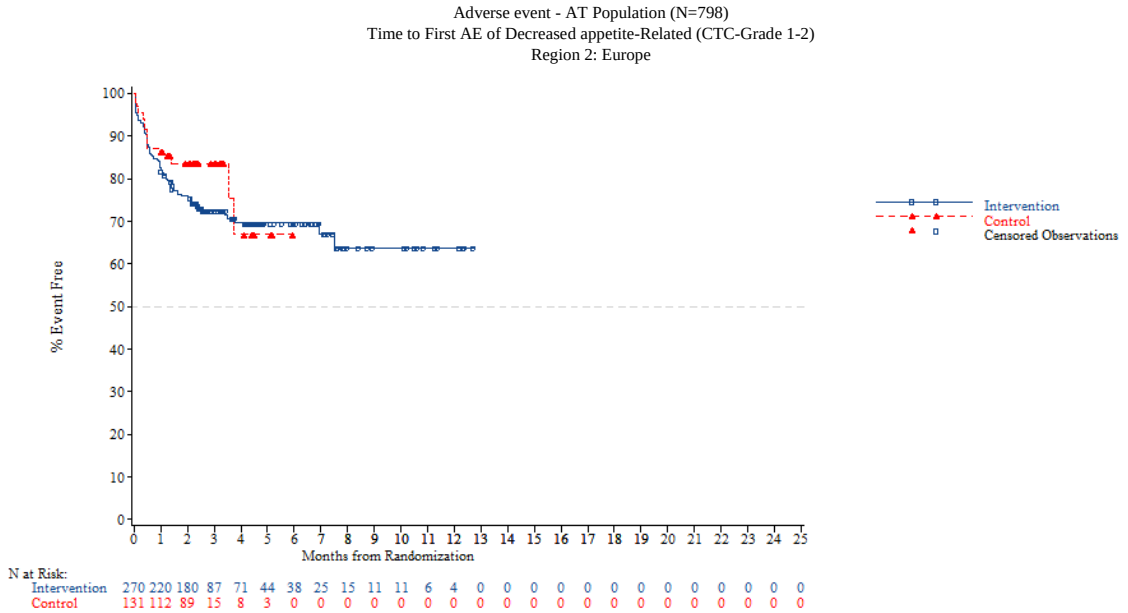


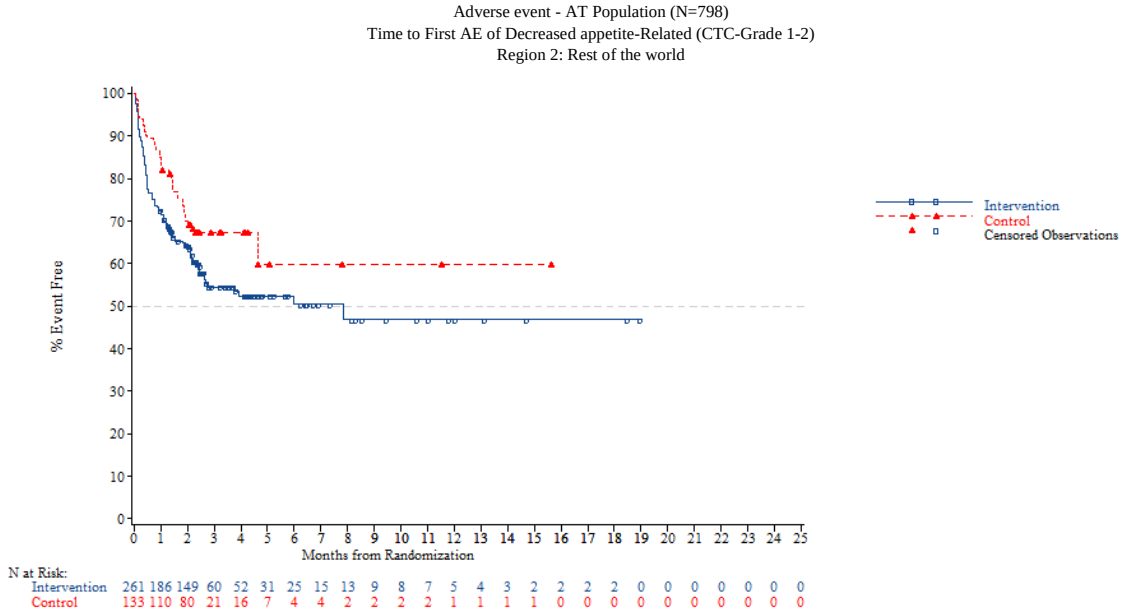





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

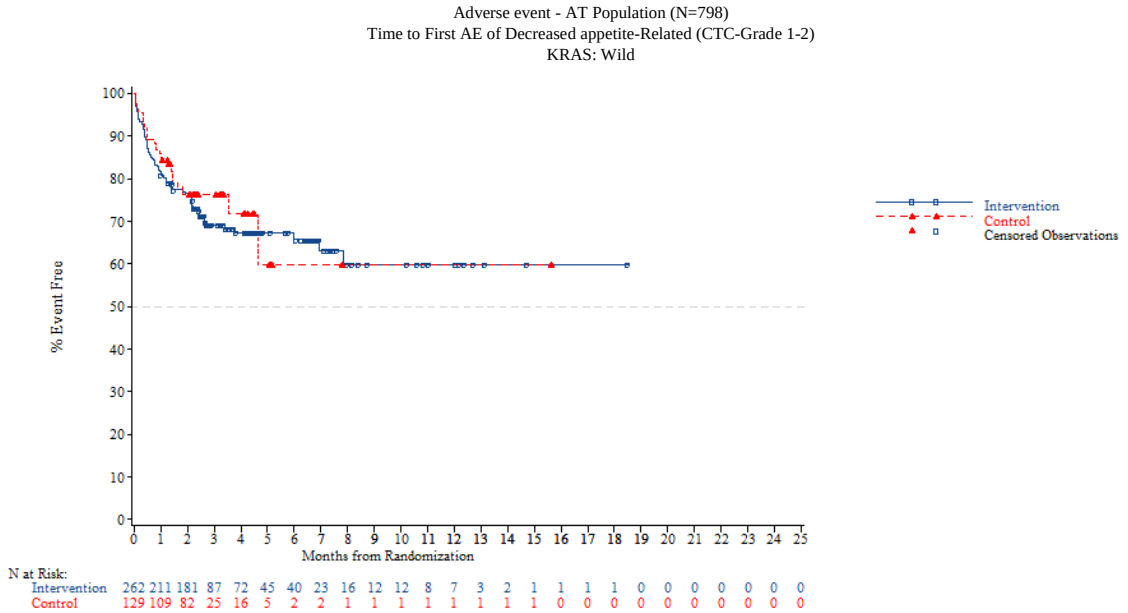




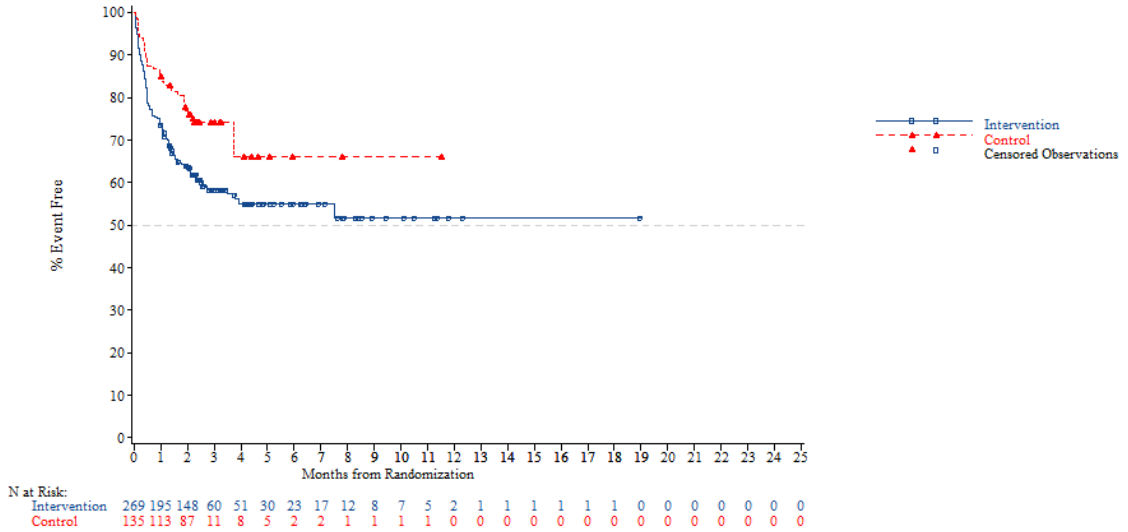



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





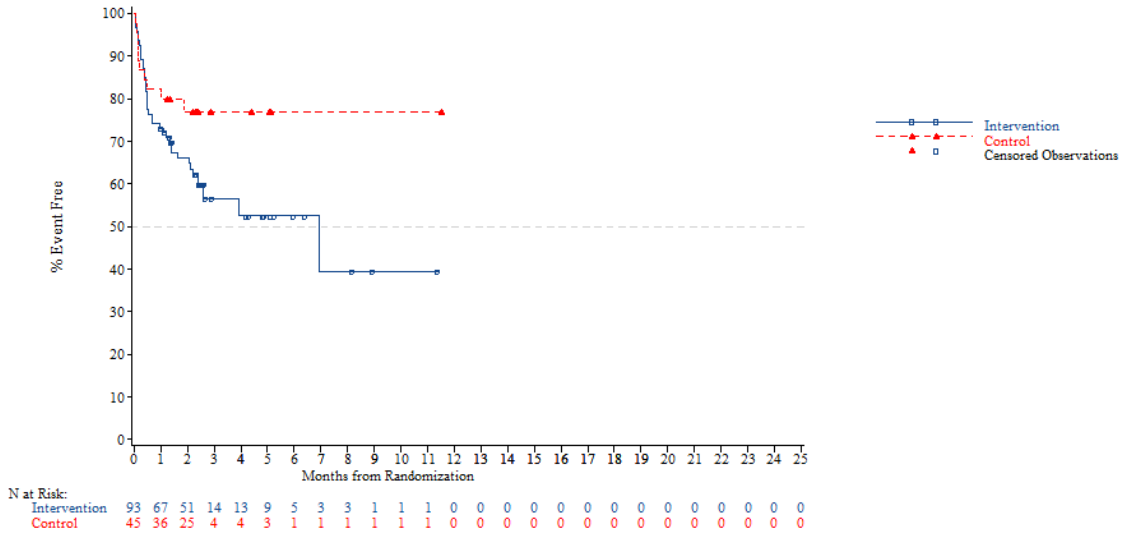
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Decreased appetite-Related (CTC-Grade 1-2)
KRAS: Mutant

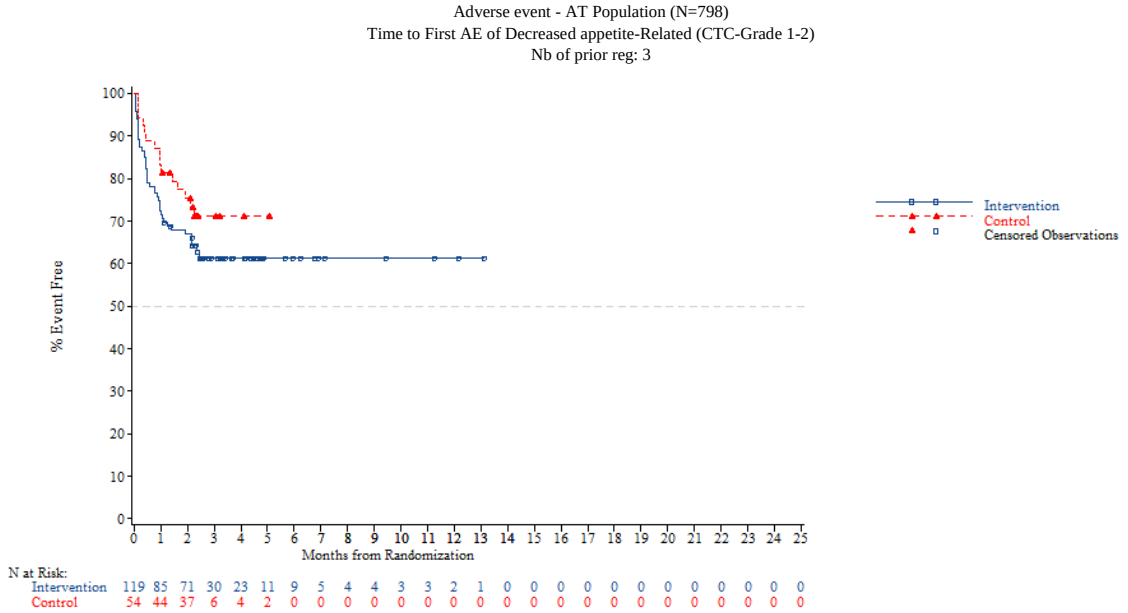



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



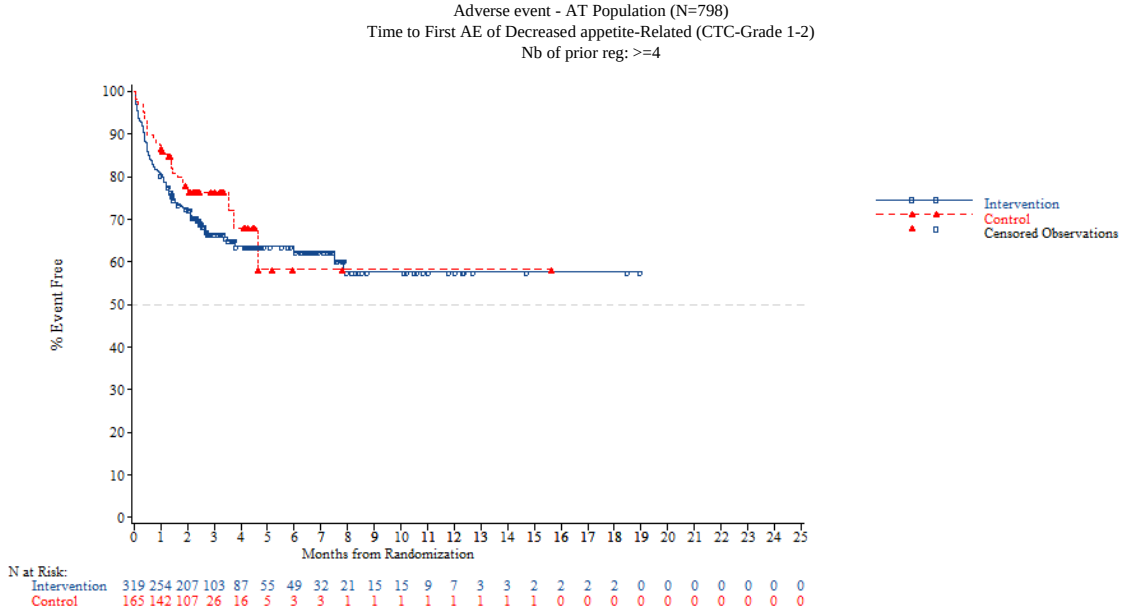
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Decreased appetite-Related (CTC-Grade 1-2)
Nb of prior reg: 2



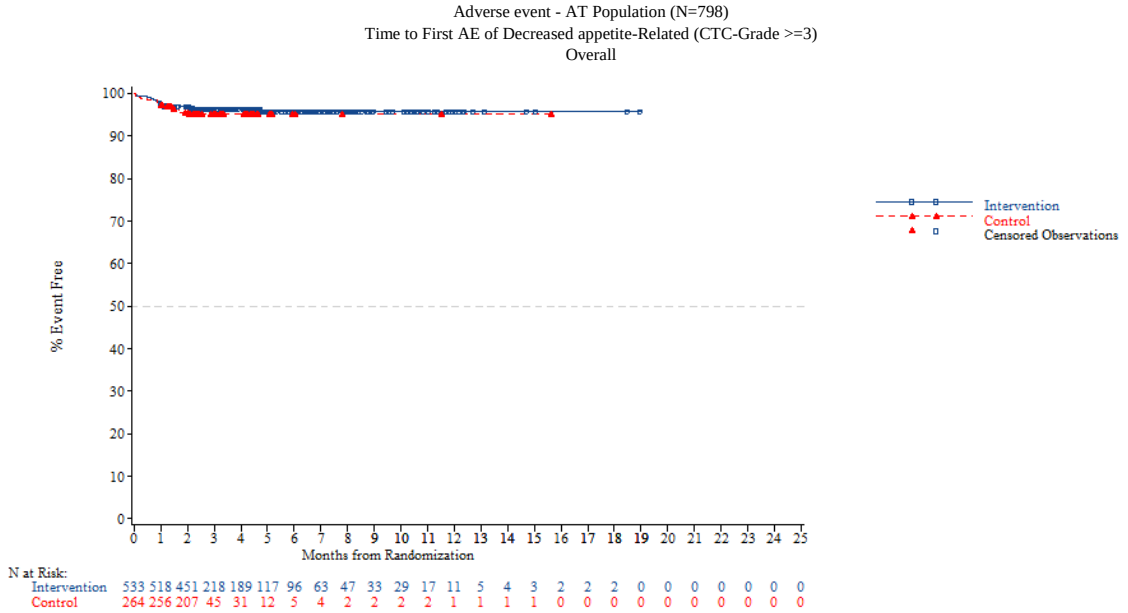



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



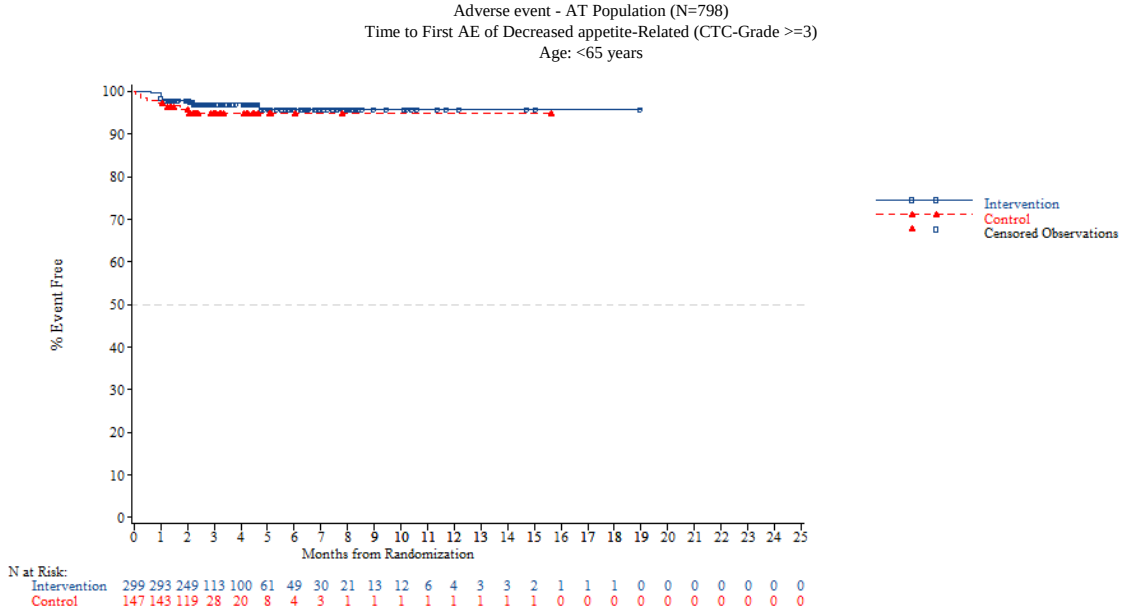


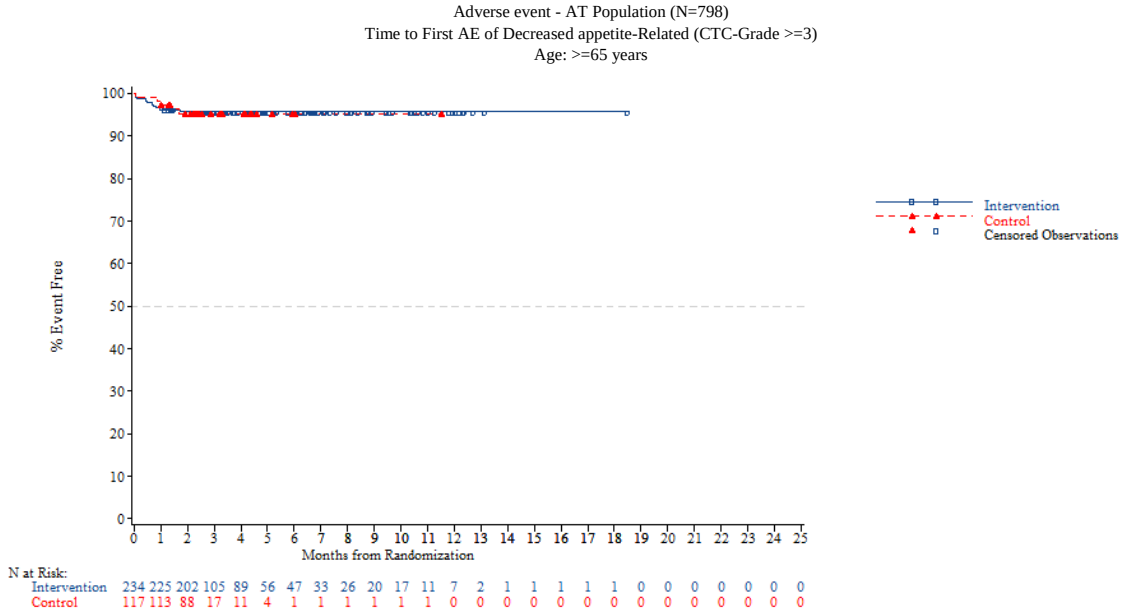

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

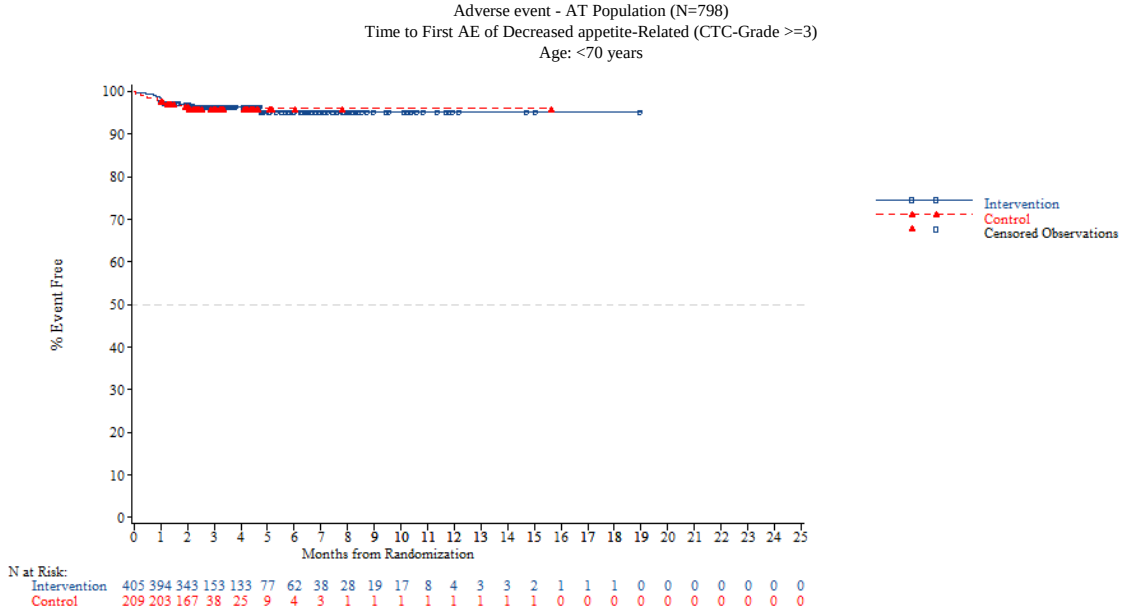




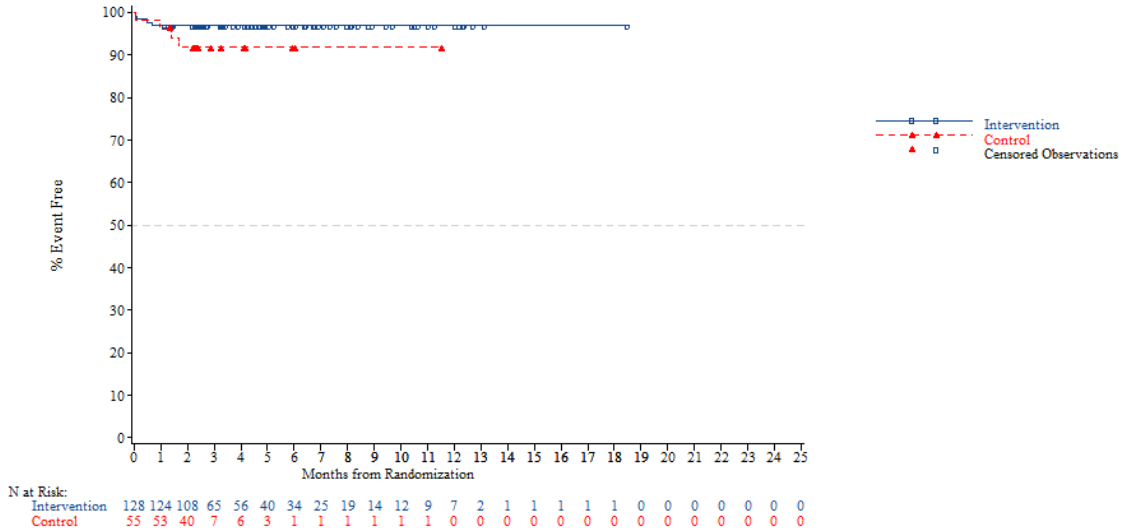



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





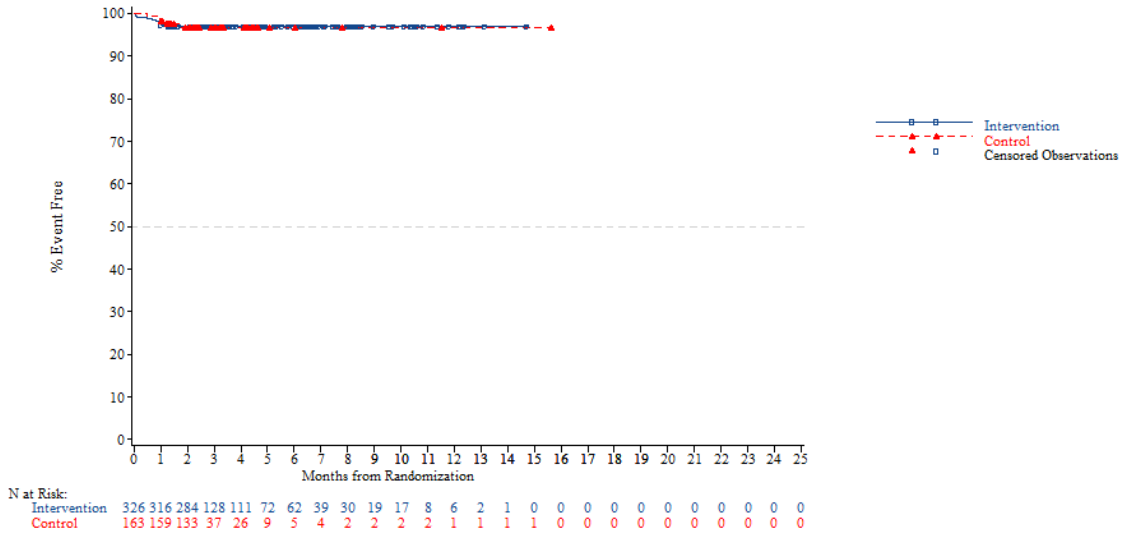
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Decreased appetite-Related (CTC-Grade >=3)
Age: >=70 years

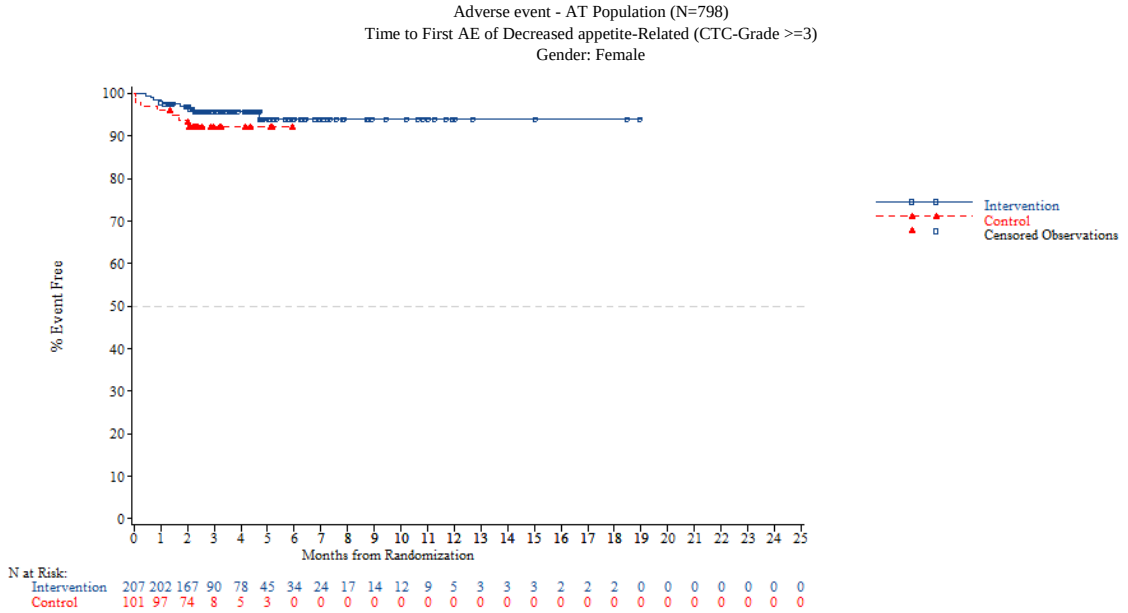



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



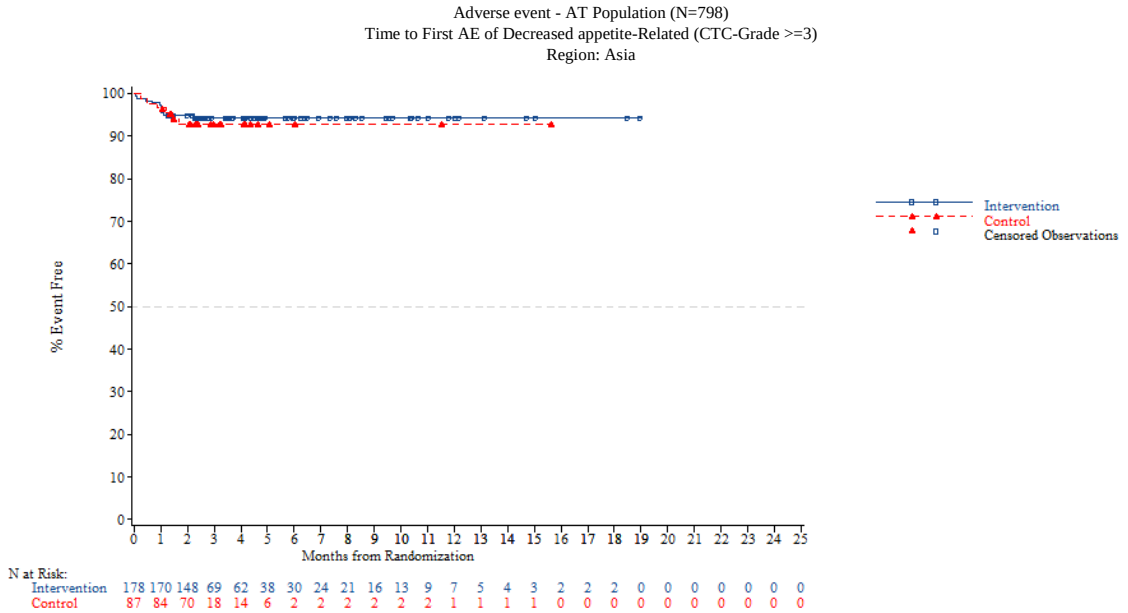
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Decreased appetite-Related (CTC-Grade >=3)
Gender: Male



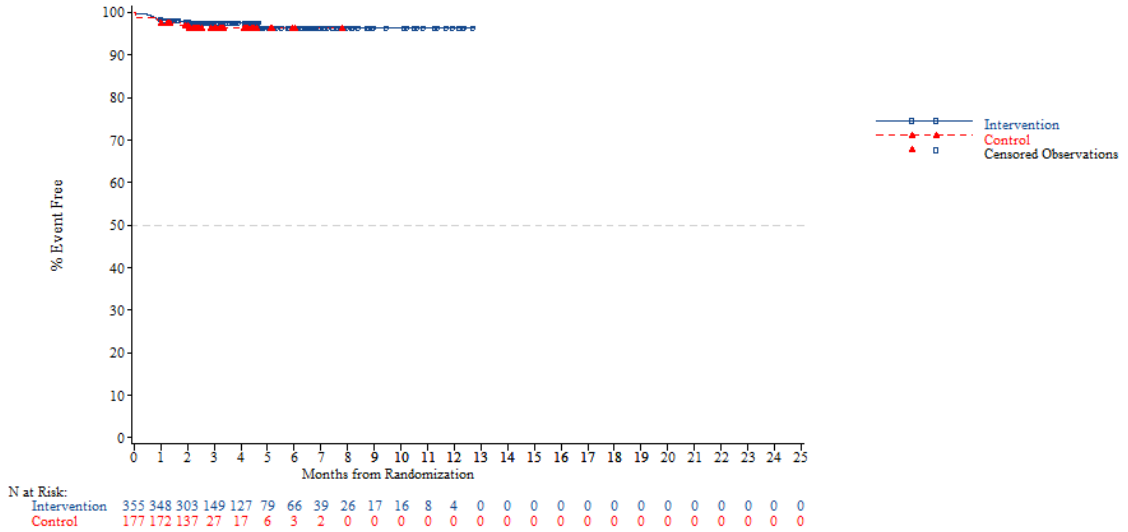



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





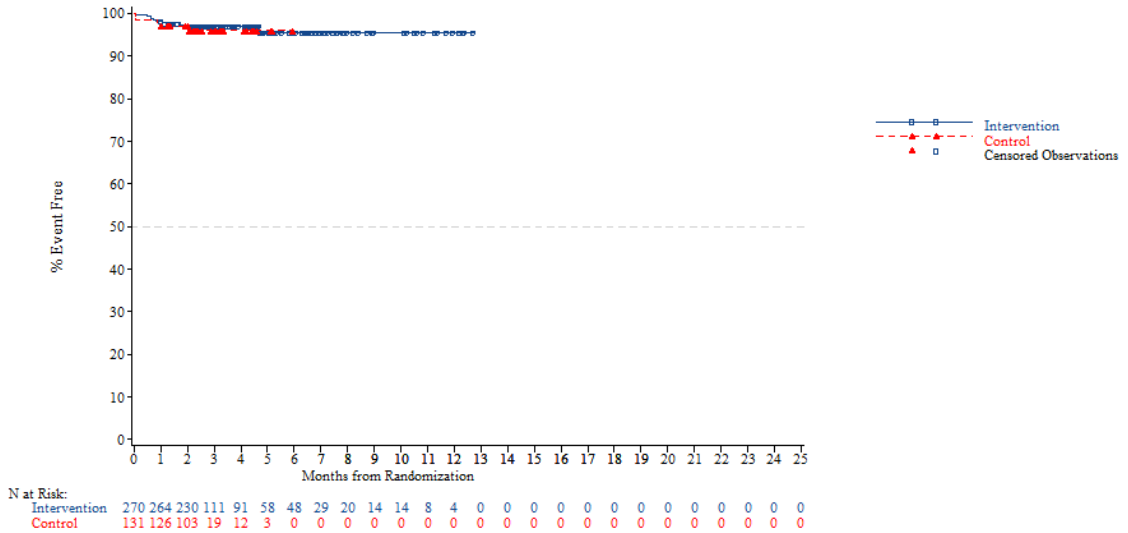
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Decreased appetite-Related (CTC-Grade >=3)
Region: Western

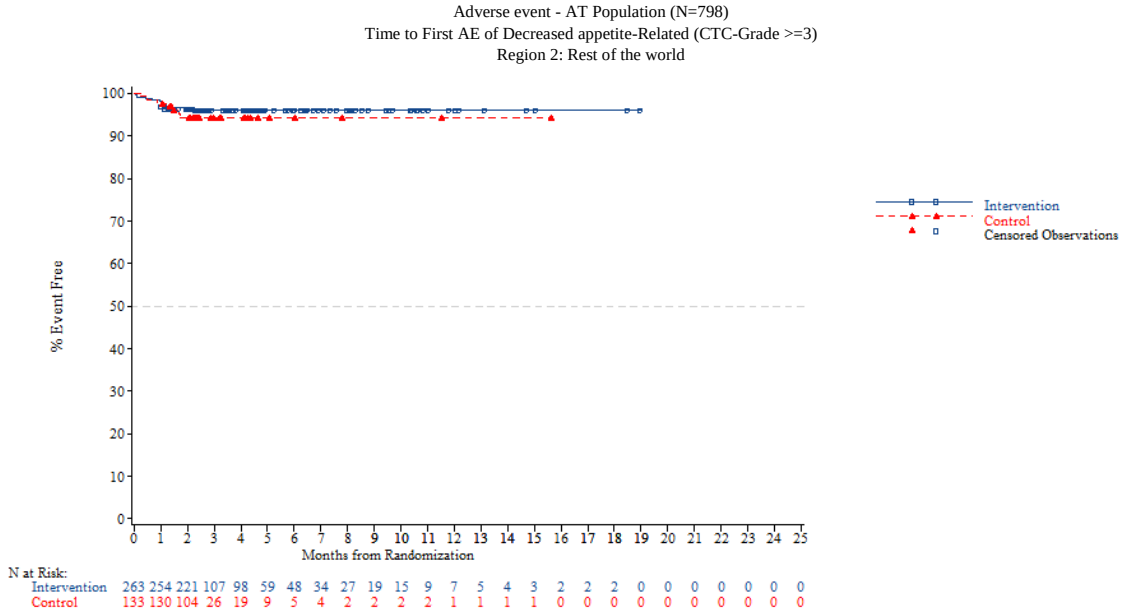



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



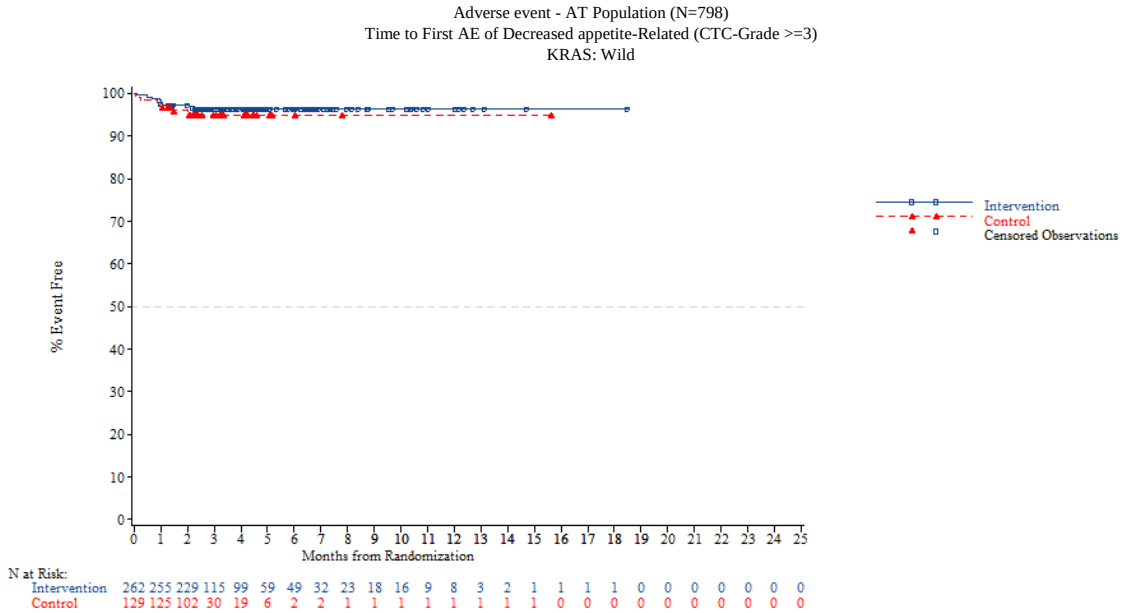
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First AE of Decreased appetite-Related (CTC-Grade >=3)
Region 2: Europe

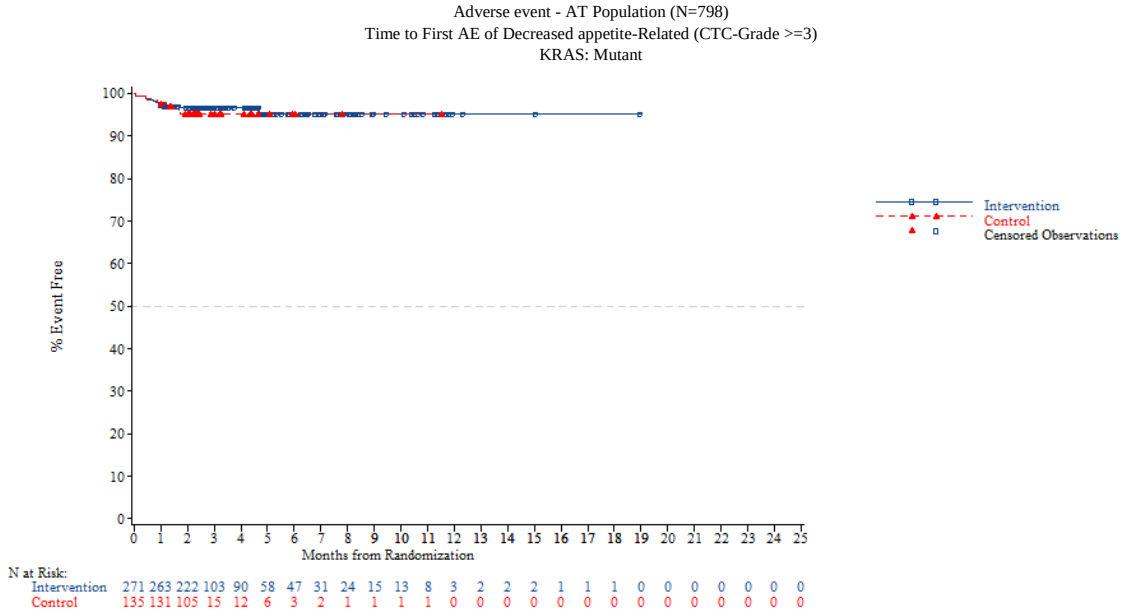





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

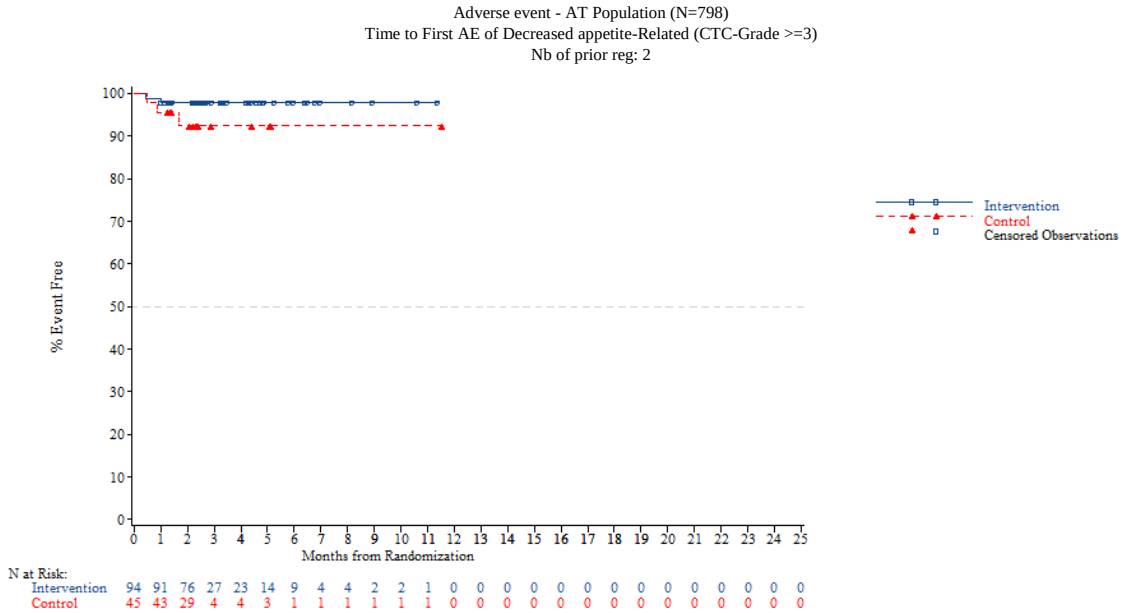


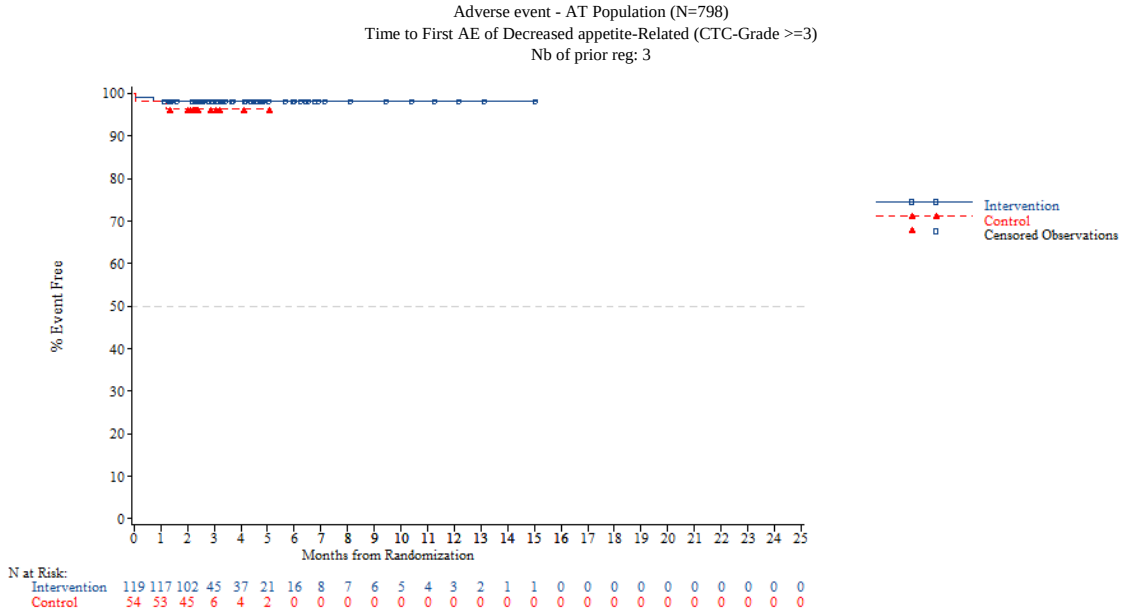





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

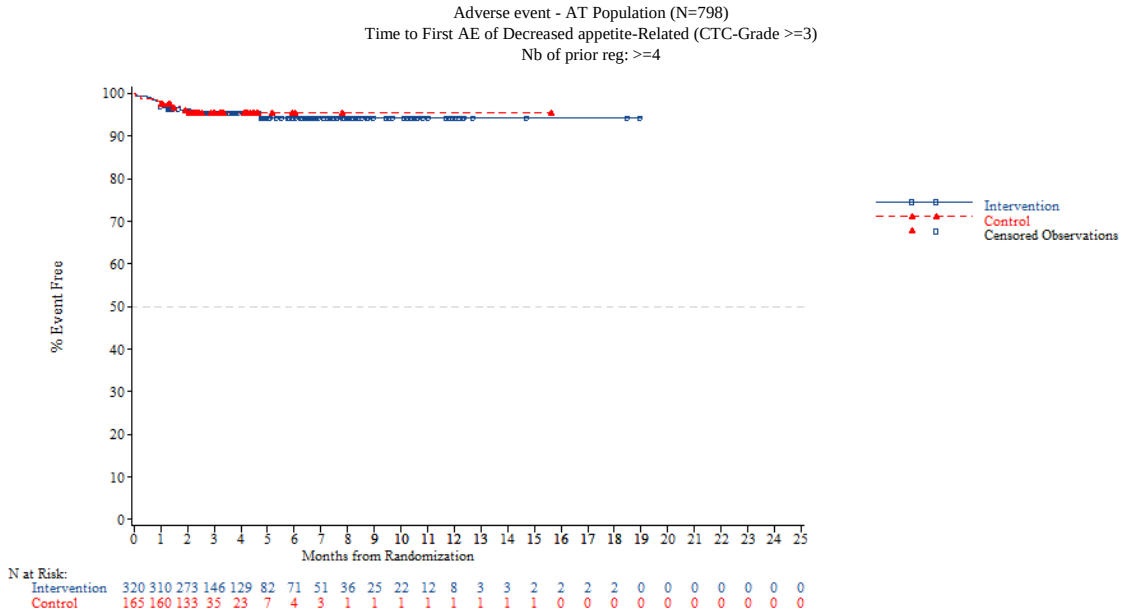




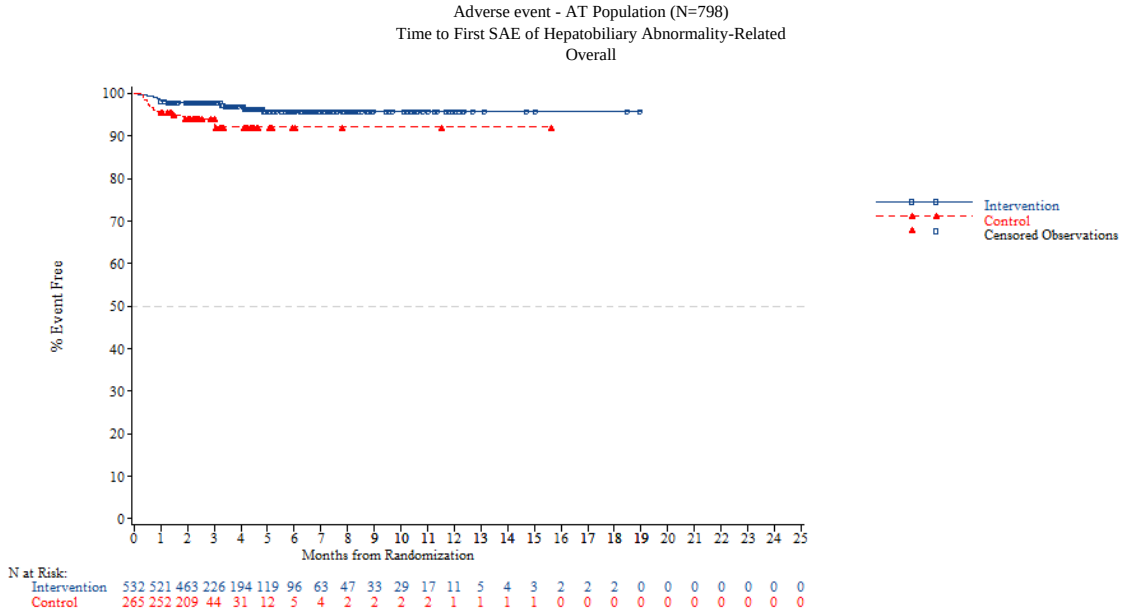



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



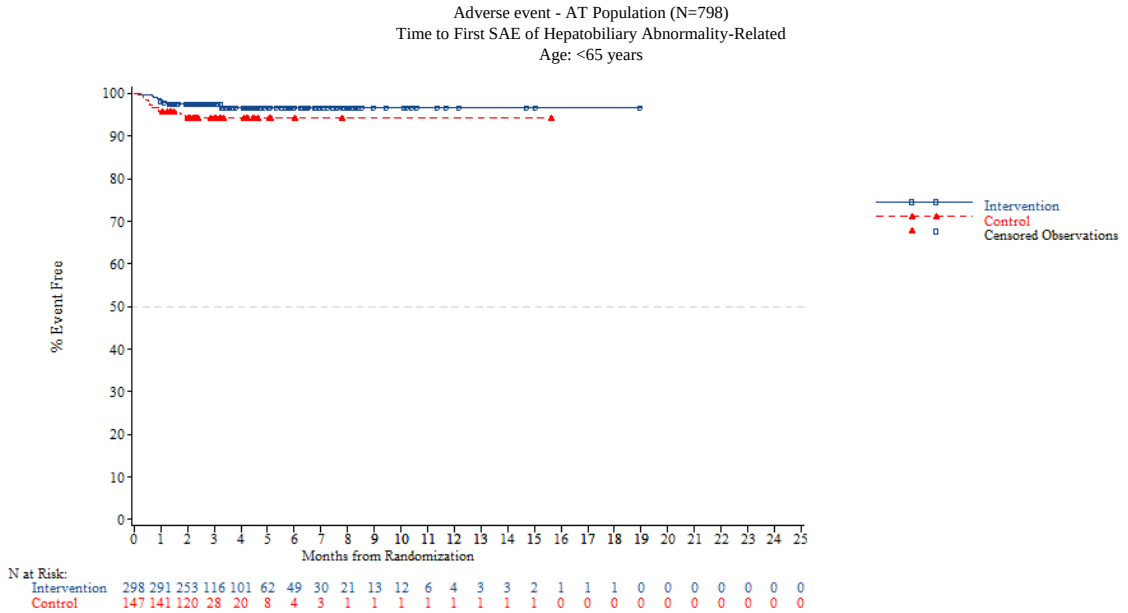


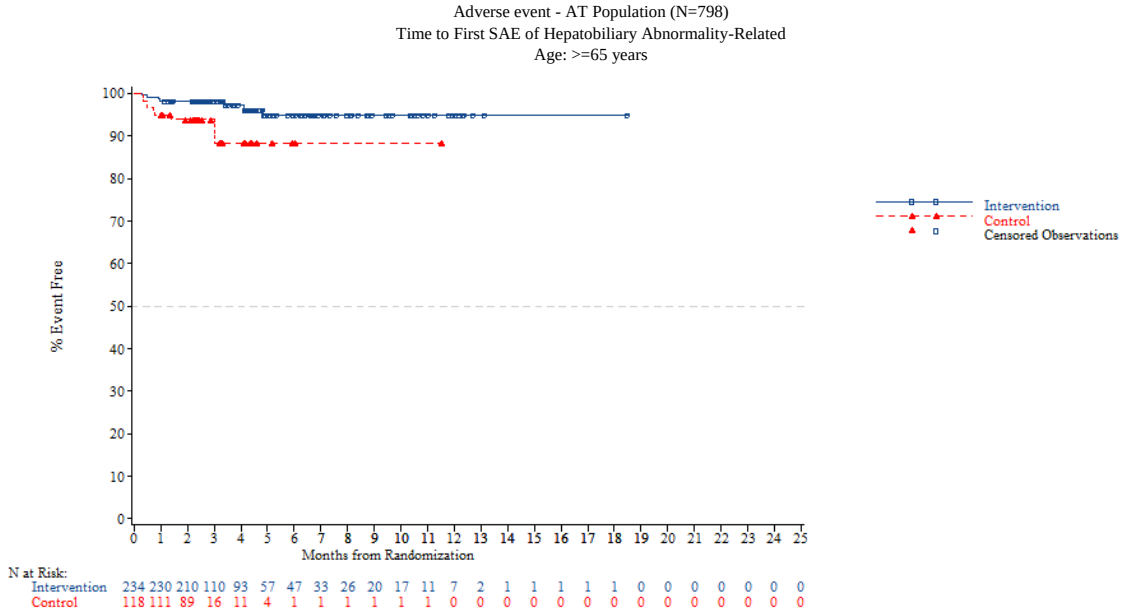

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



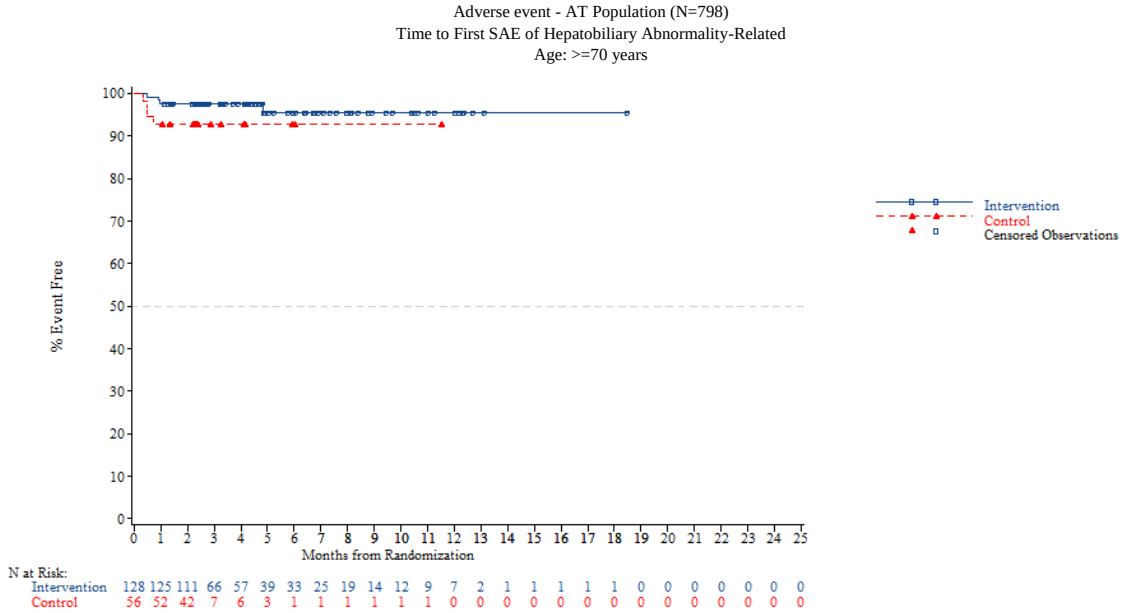





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



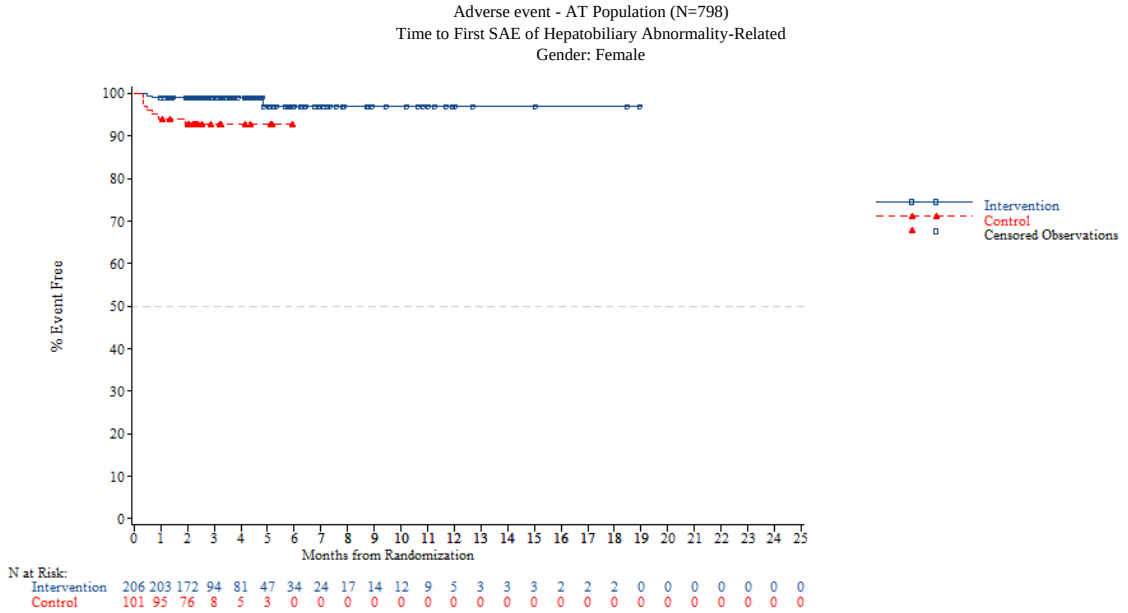





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





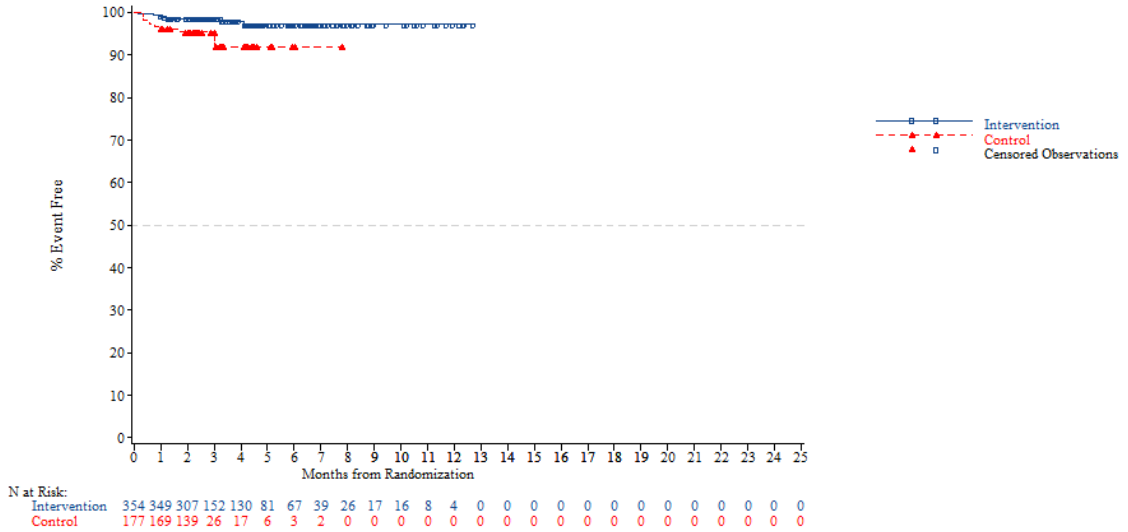



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





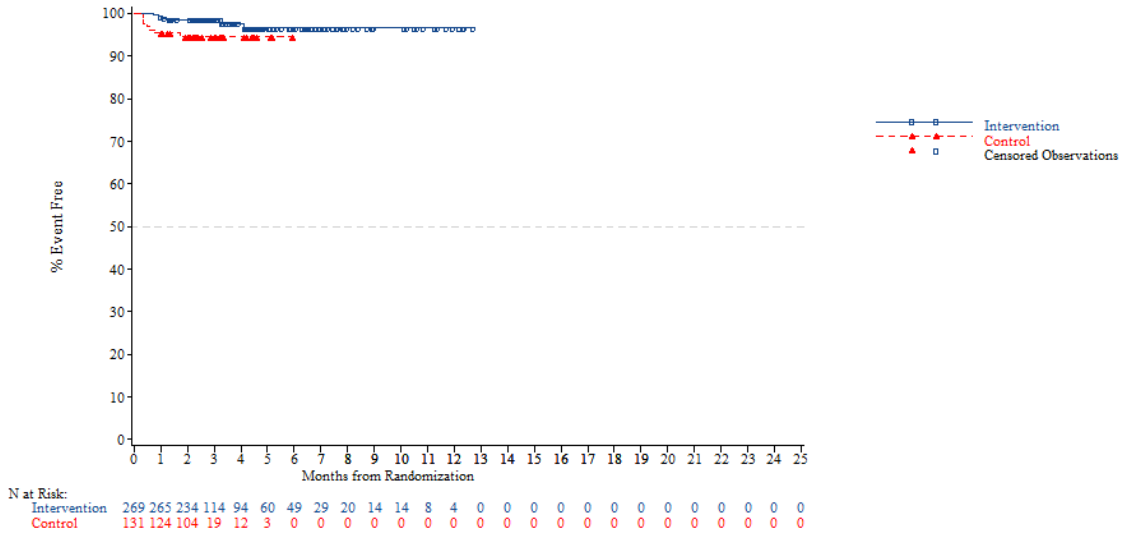
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First SAE of Hepatobiliary Abnormality-Related
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First SAE of Hepatobiliary Abnormality-Related
Region 2: Europe

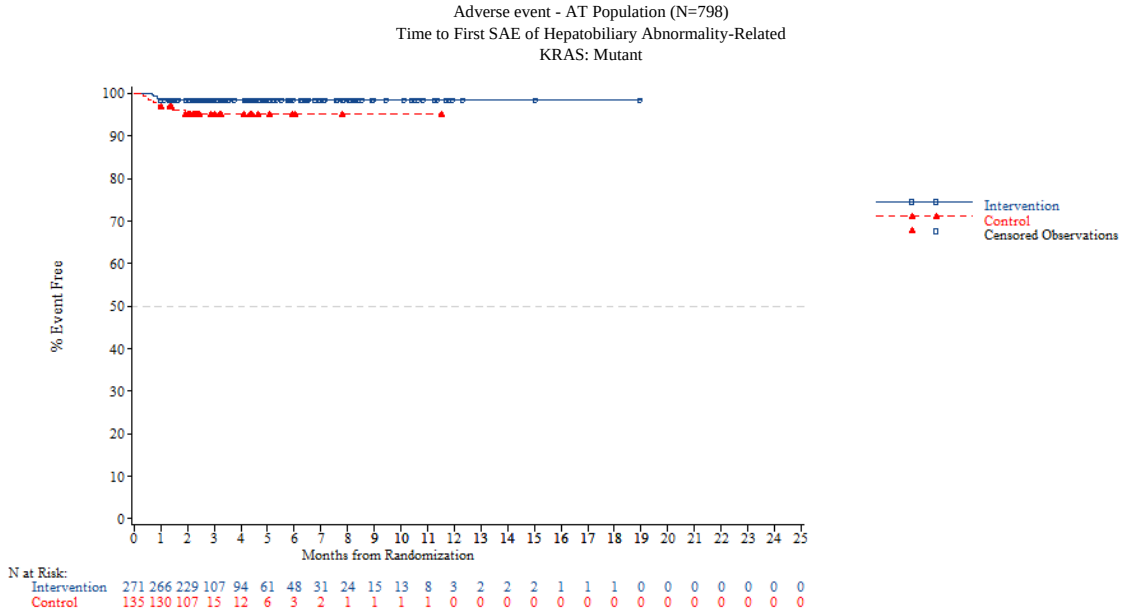





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

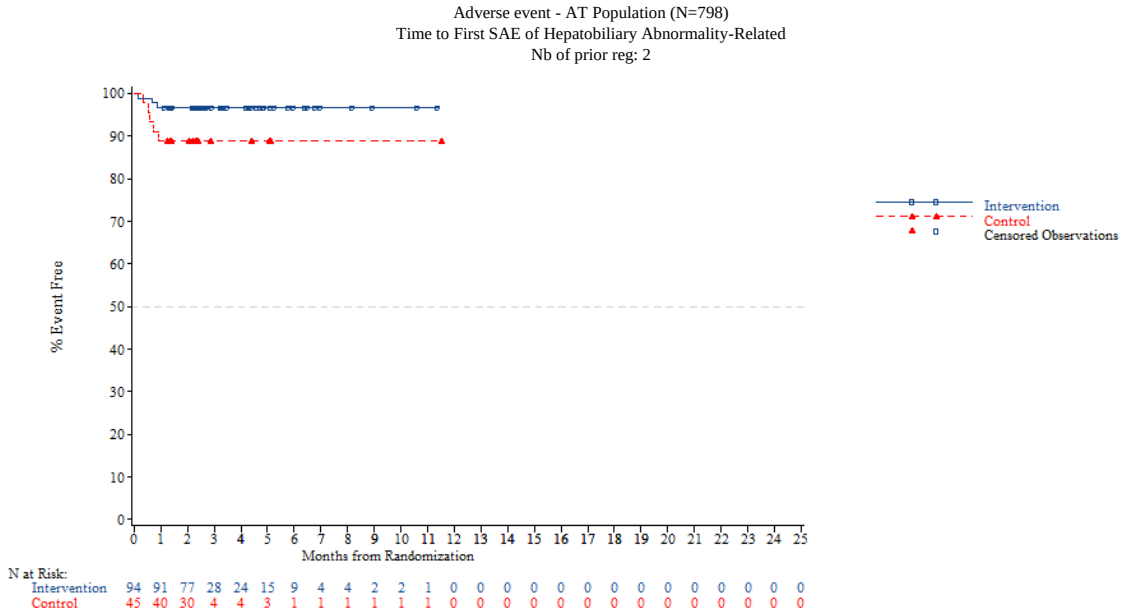


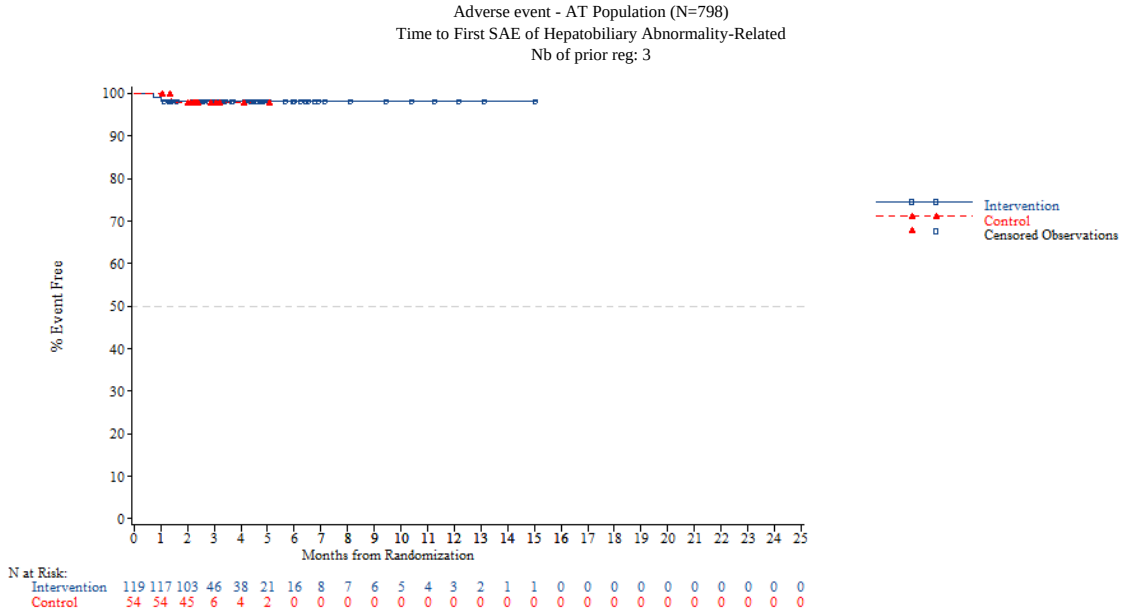





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

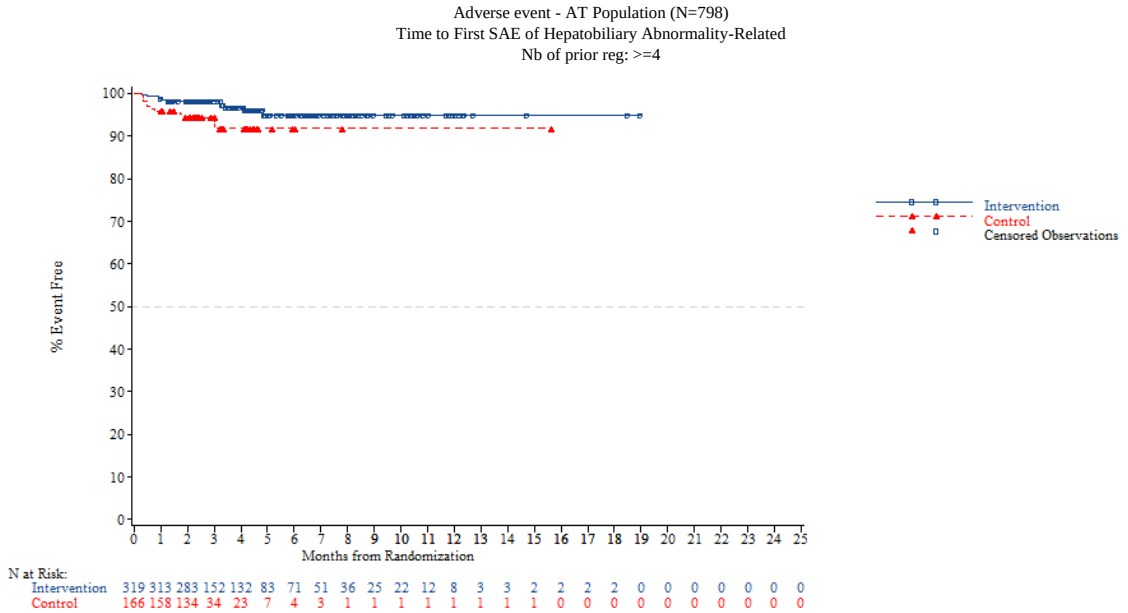




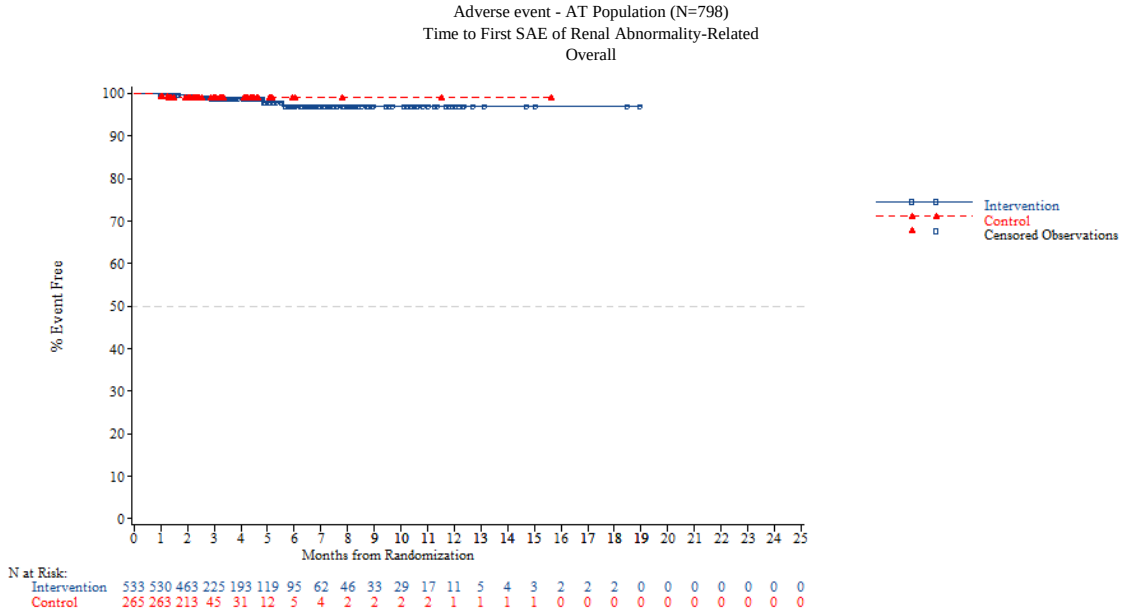



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



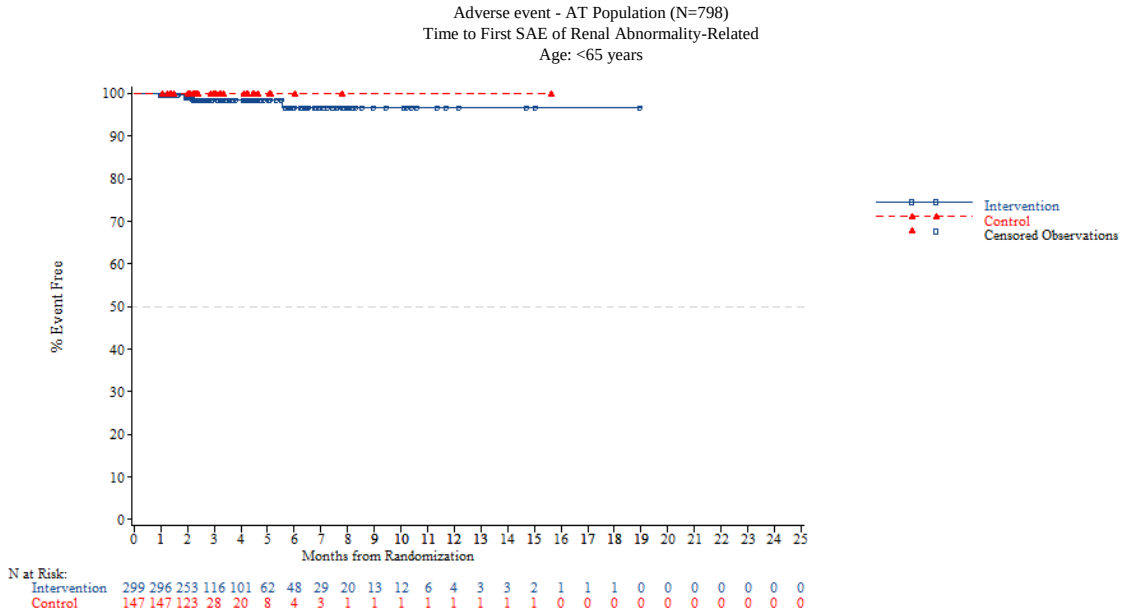


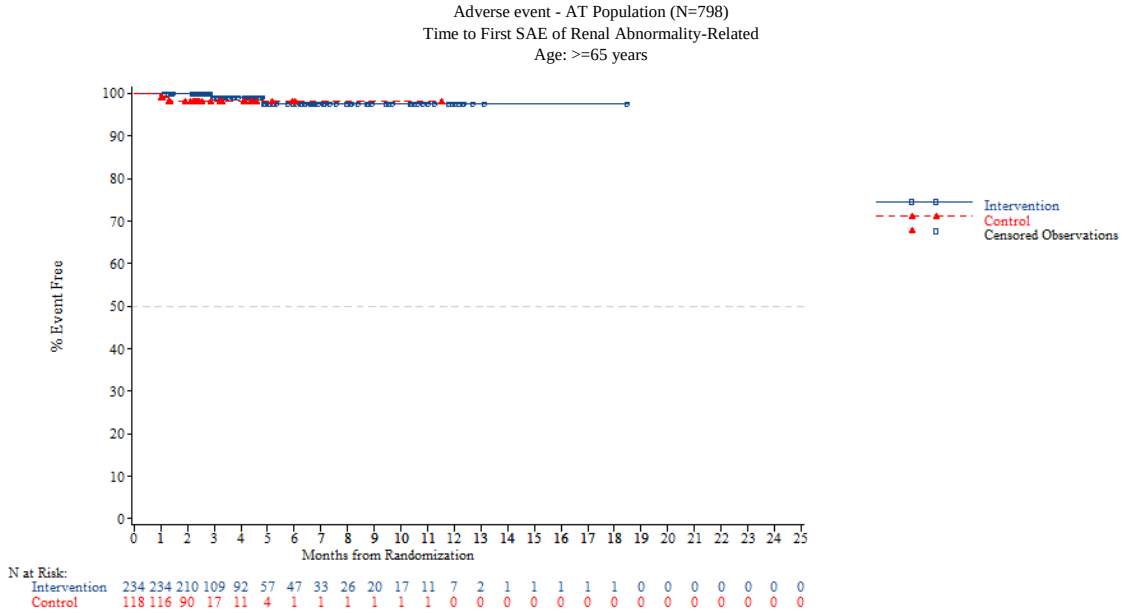

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

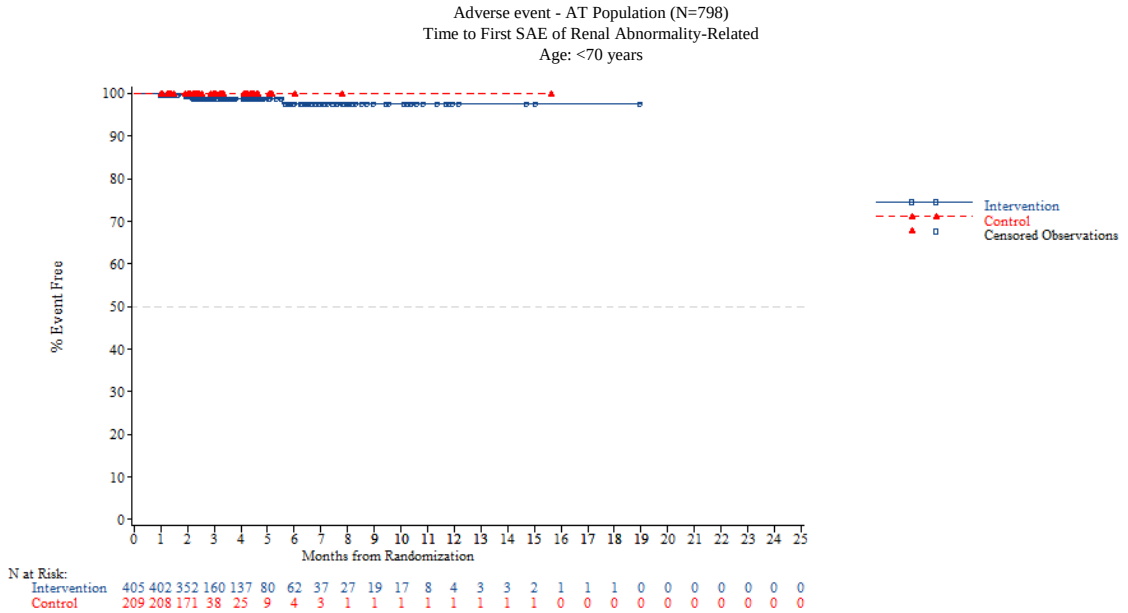


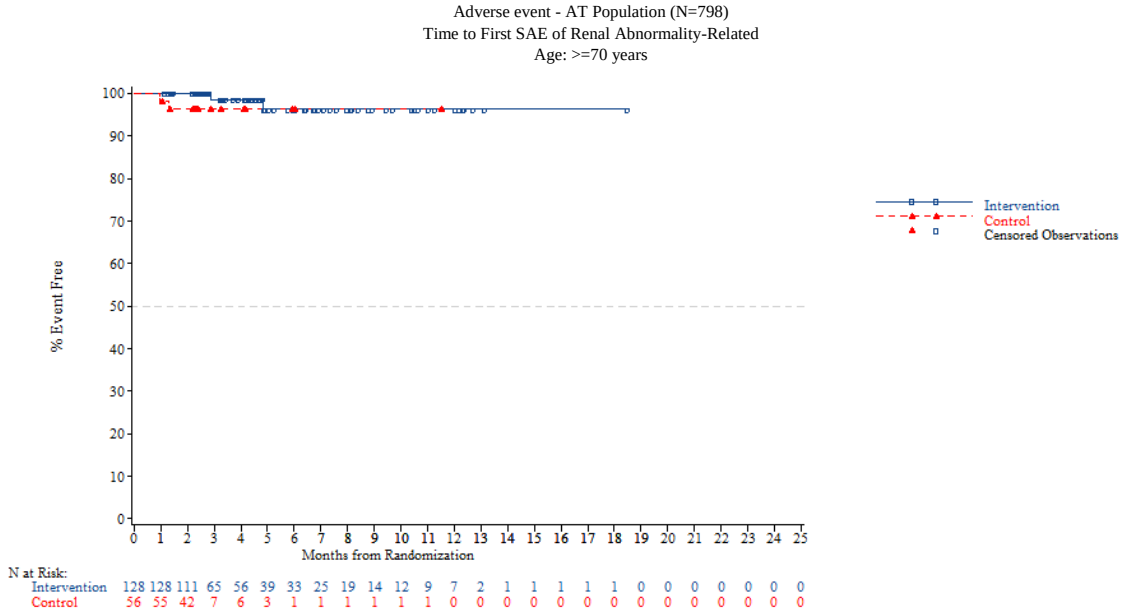





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

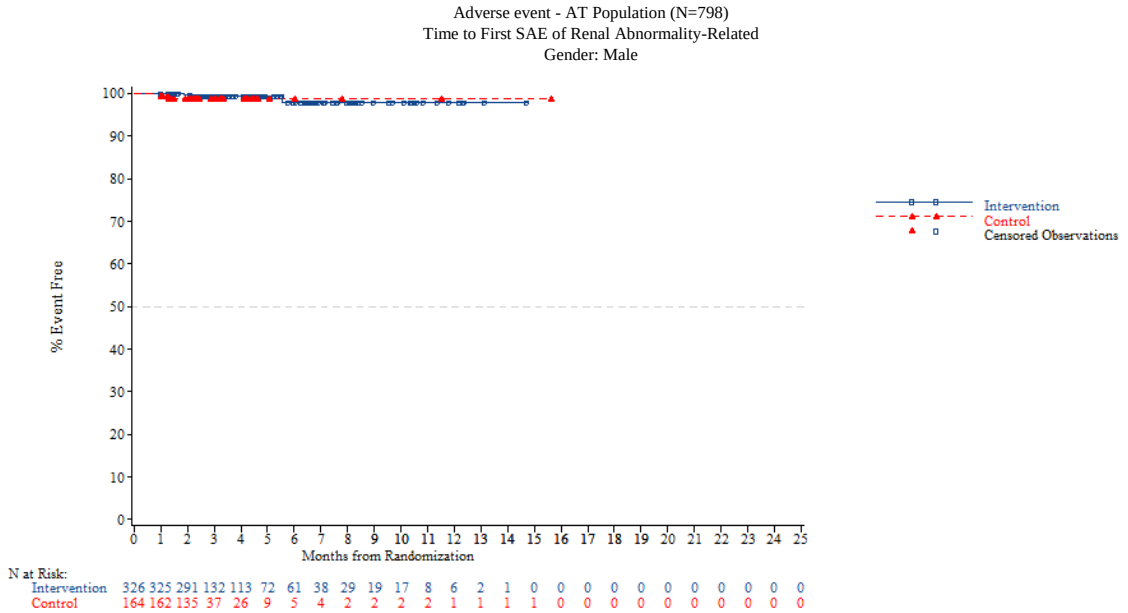


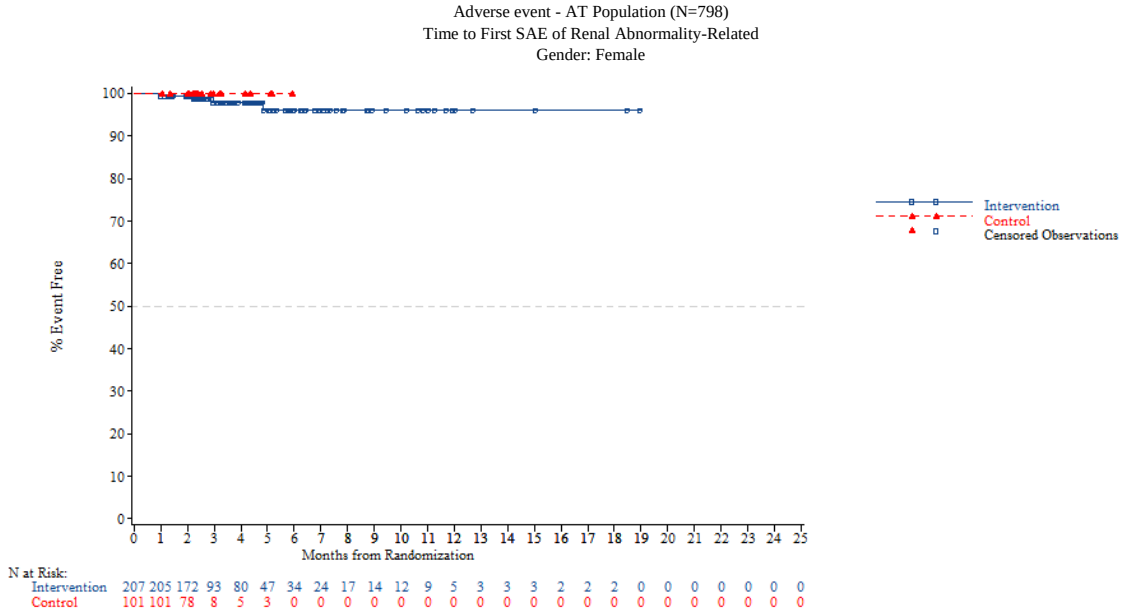





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

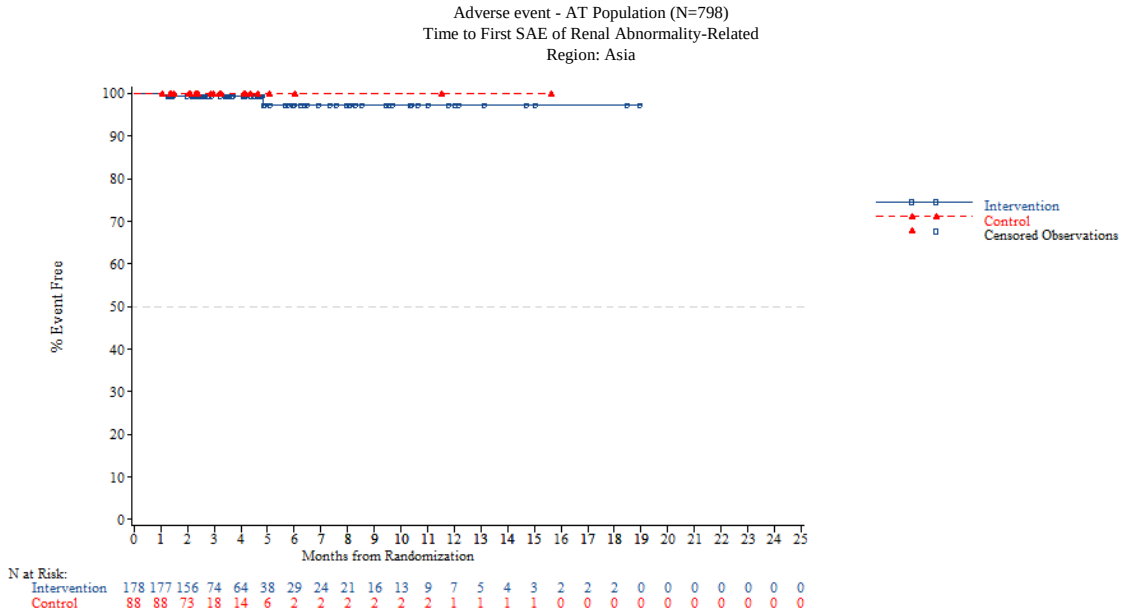


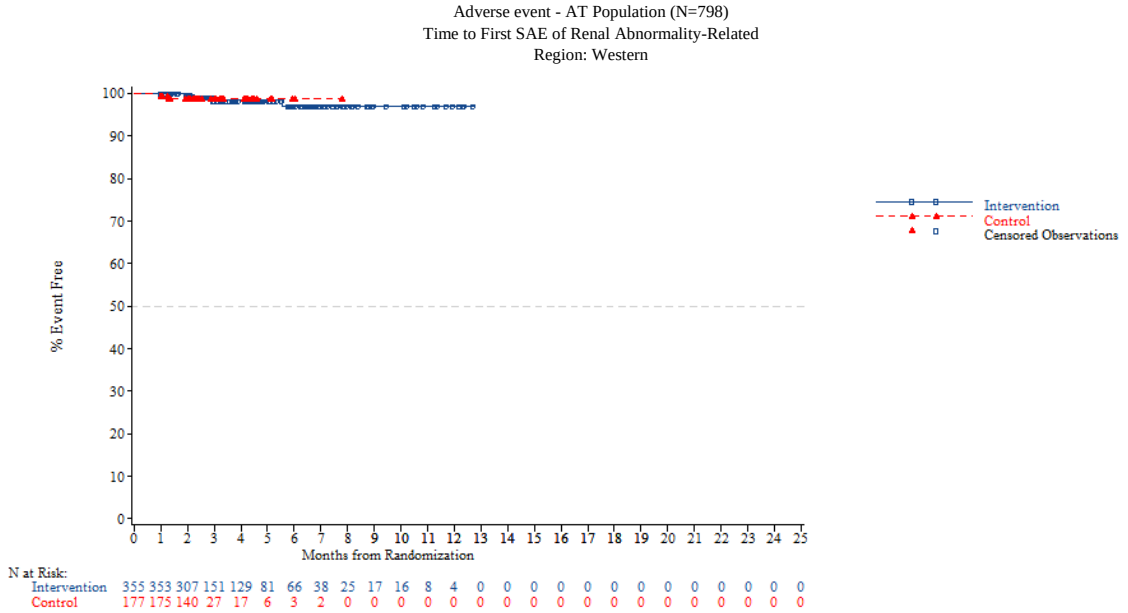





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

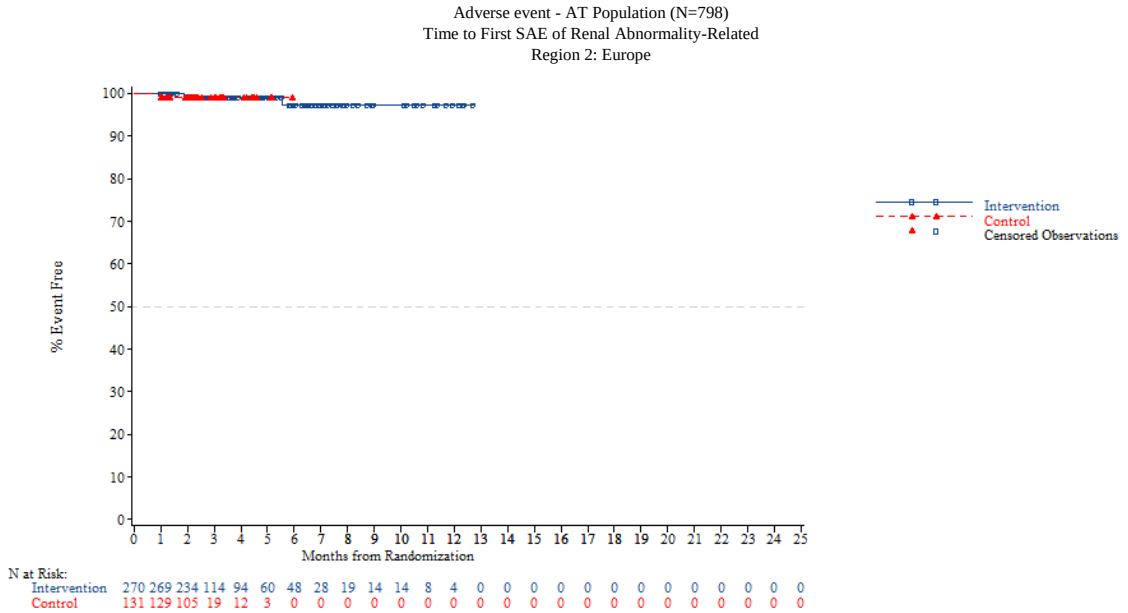


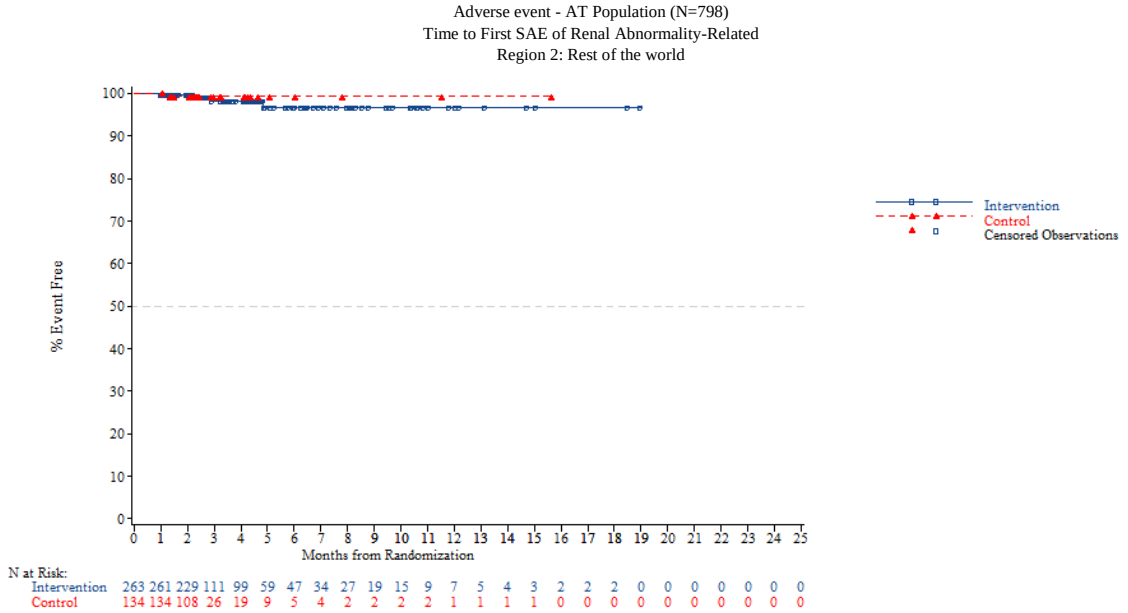





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

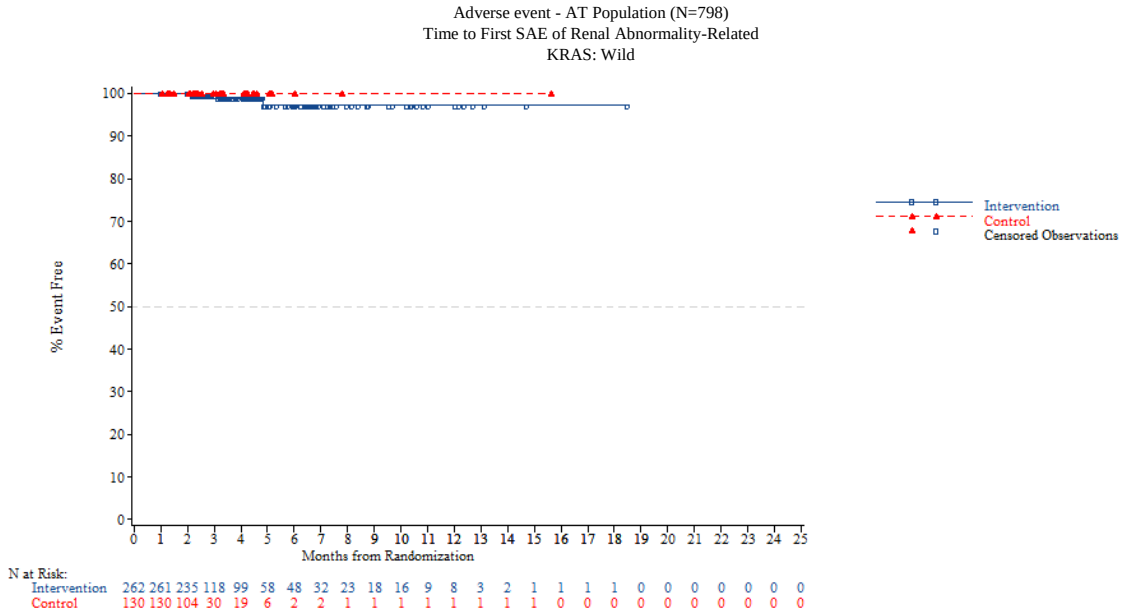




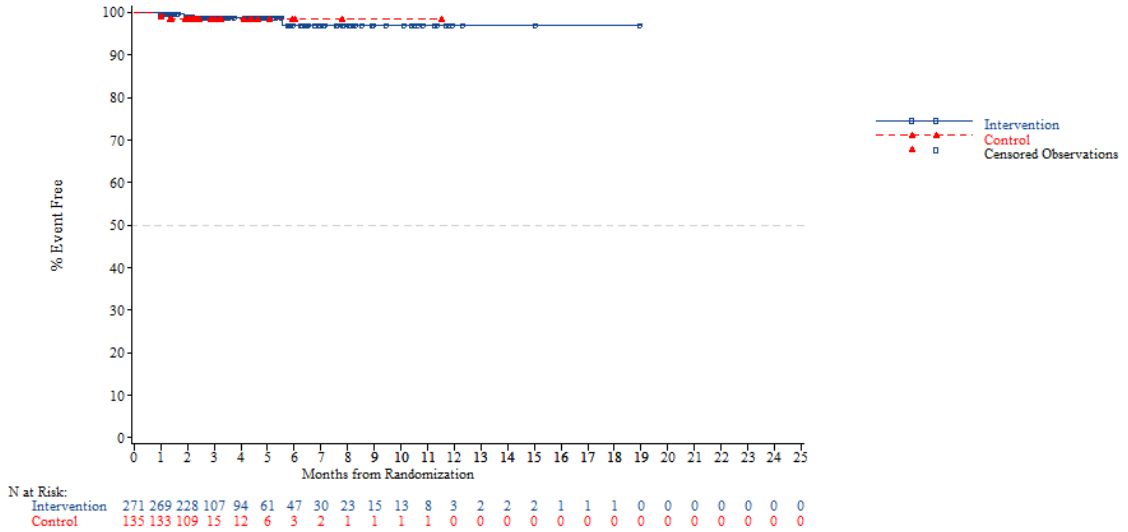



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





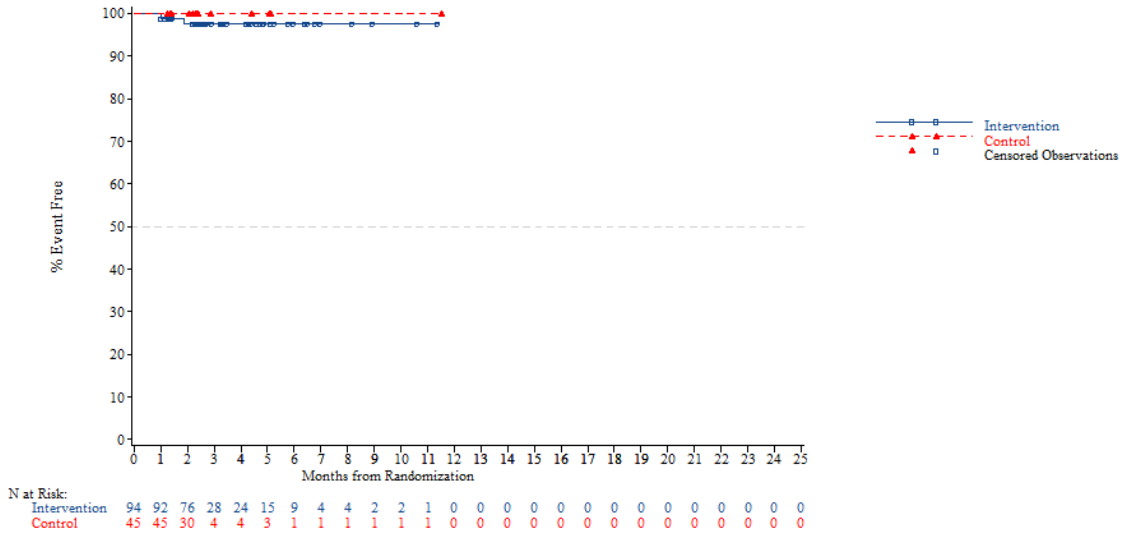
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First SAE of Renal Abnormality-Related
KRAS: Mutant

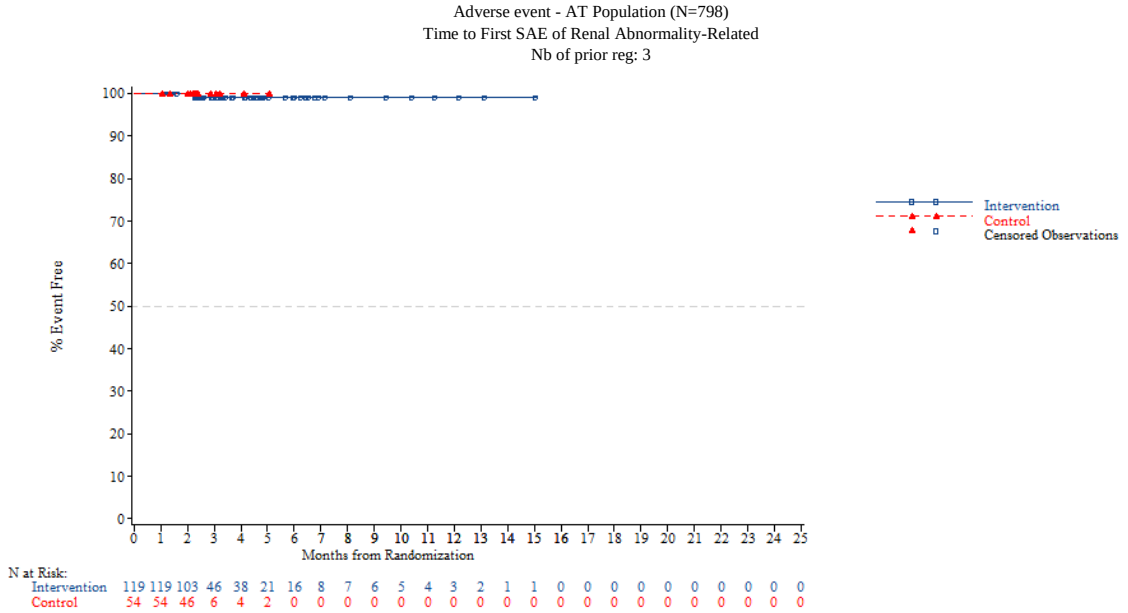



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



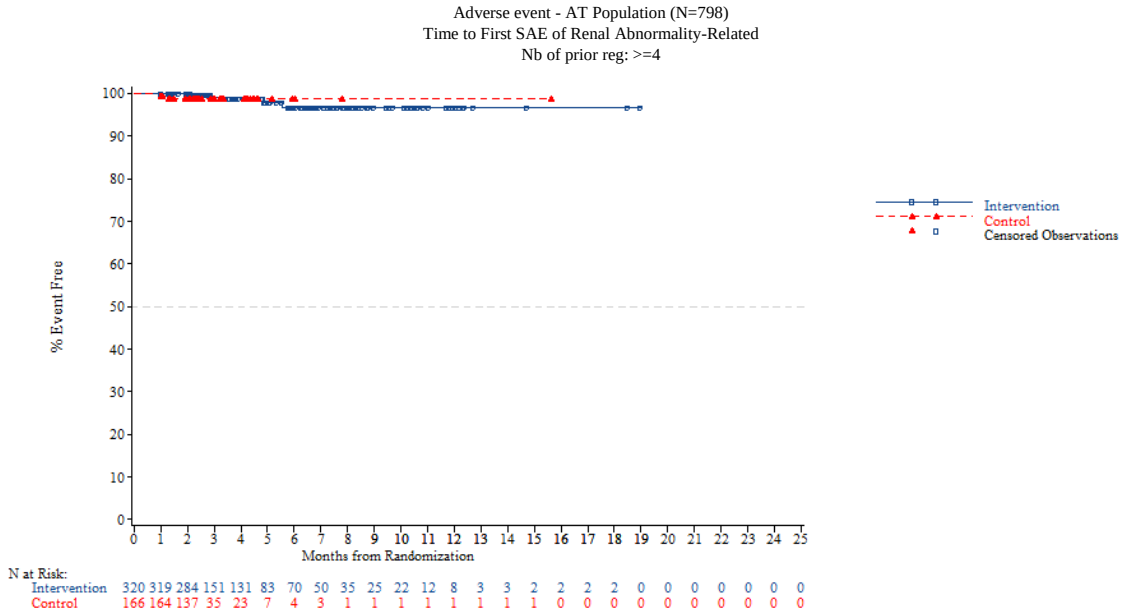
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First SAE of Renal Abnormality-Related
Nb of prior reg: 2



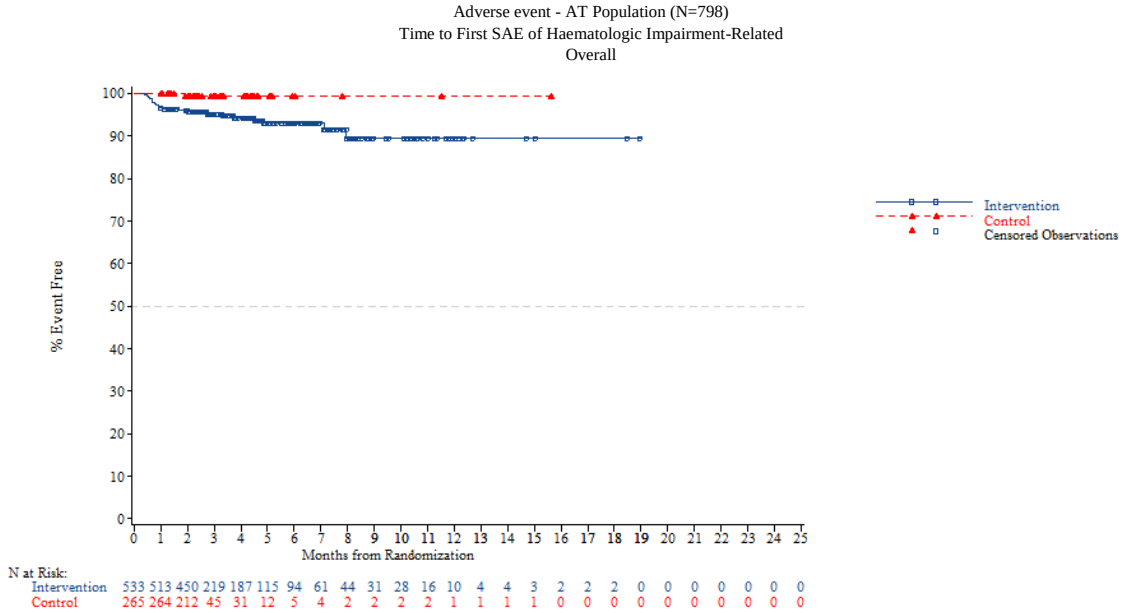



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



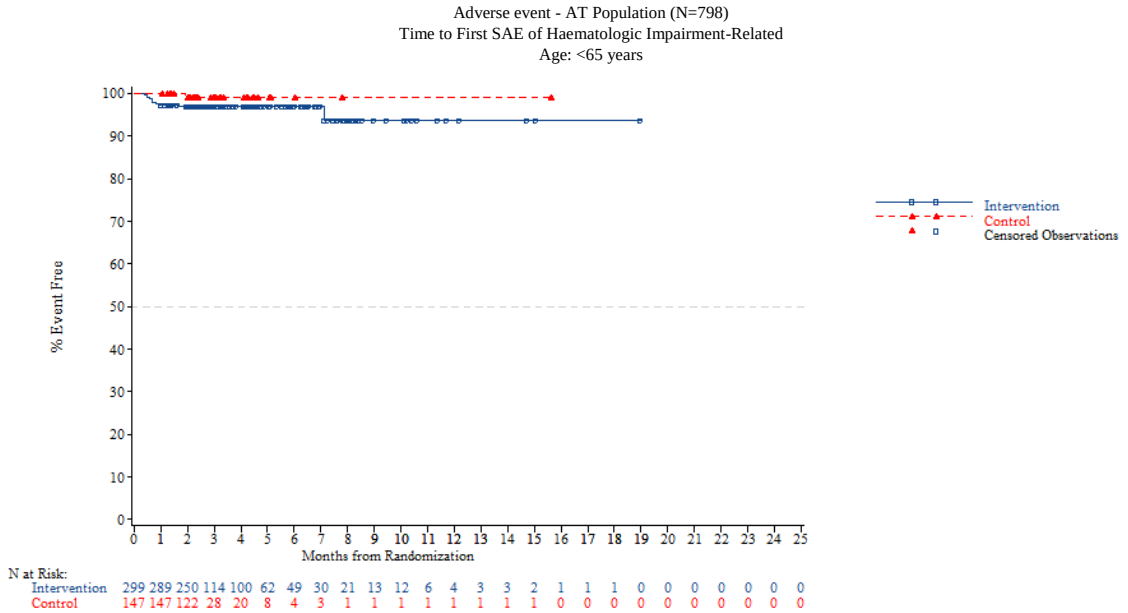


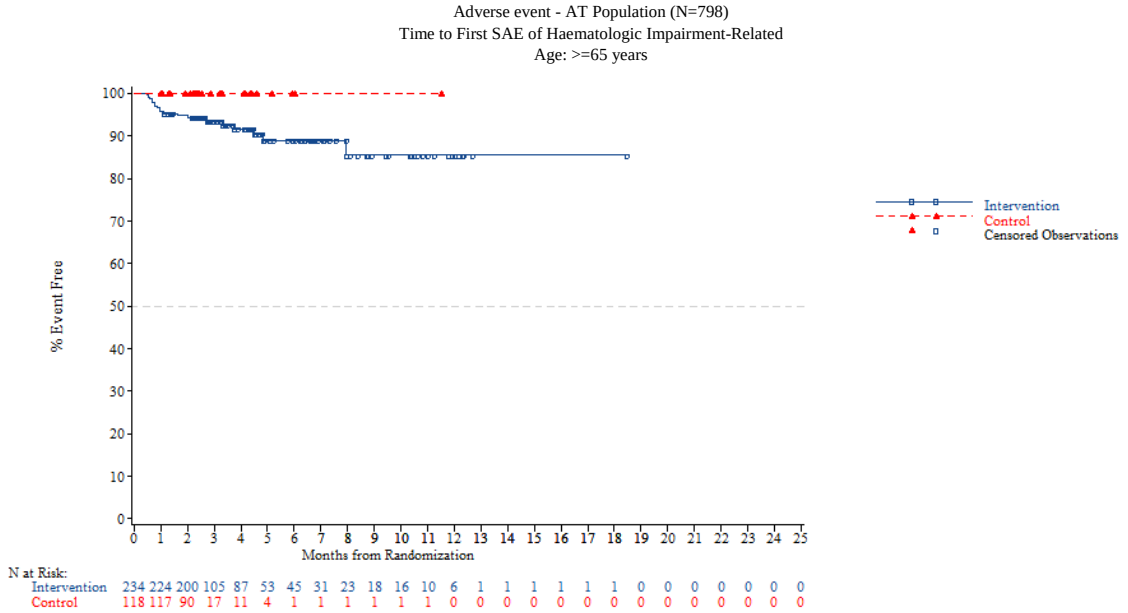

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

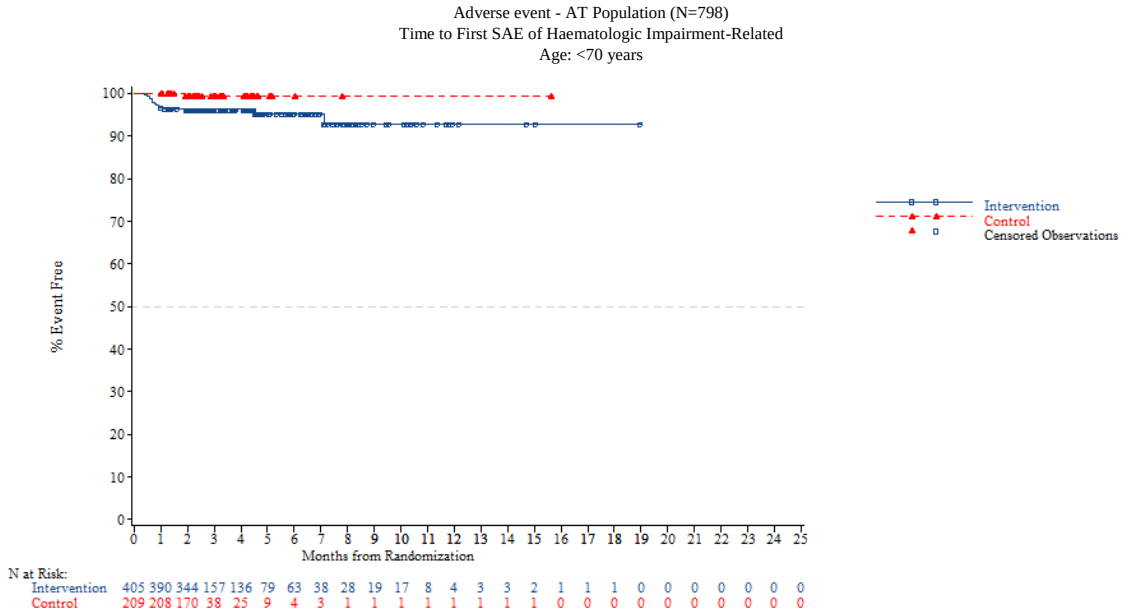


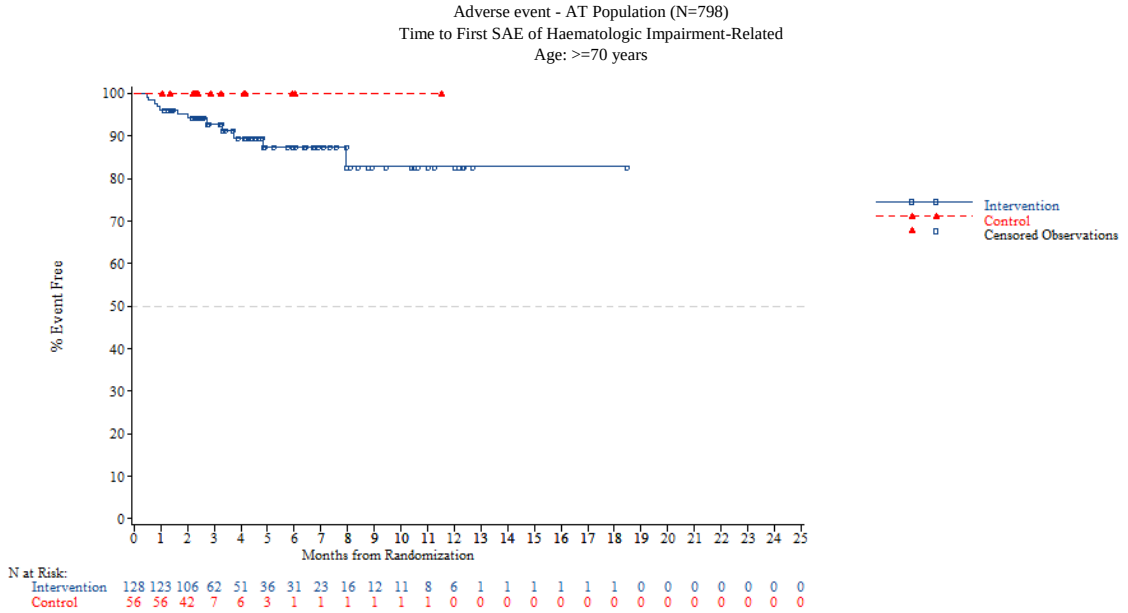





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

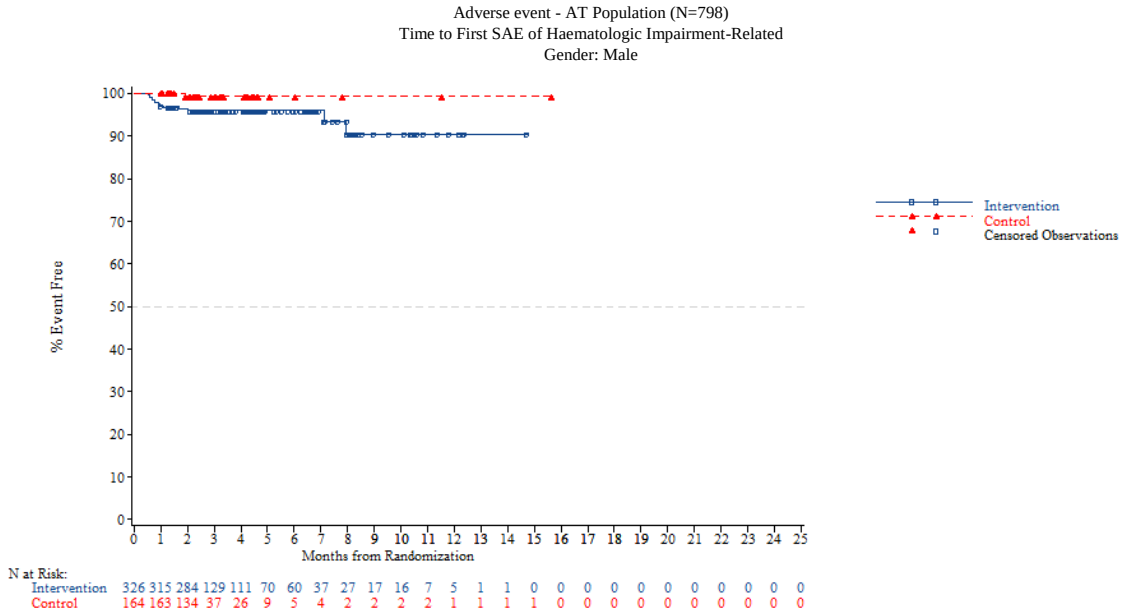


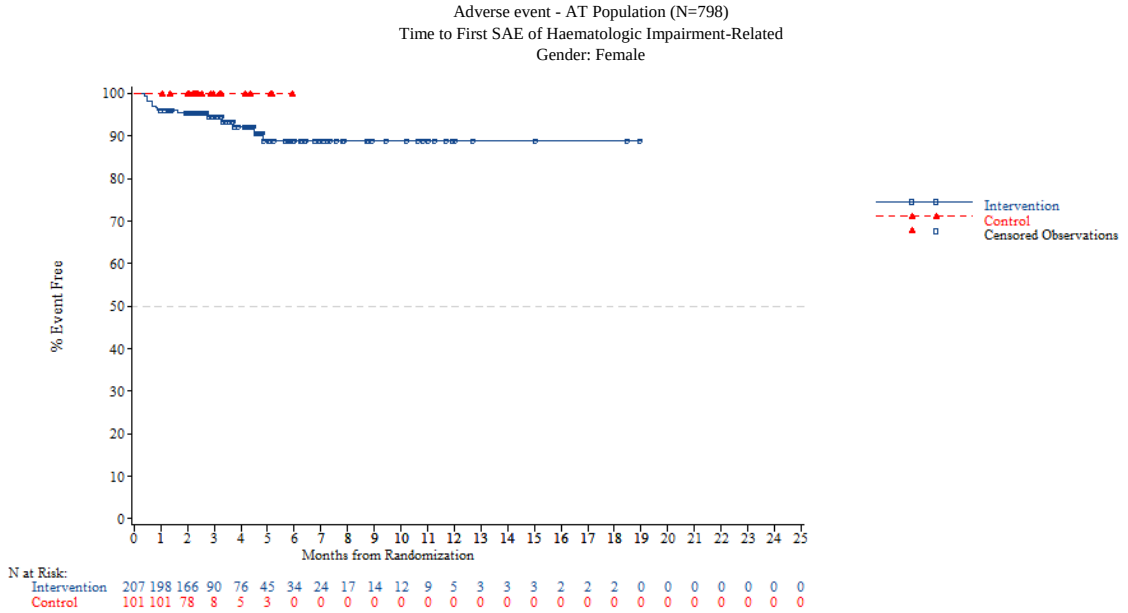





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

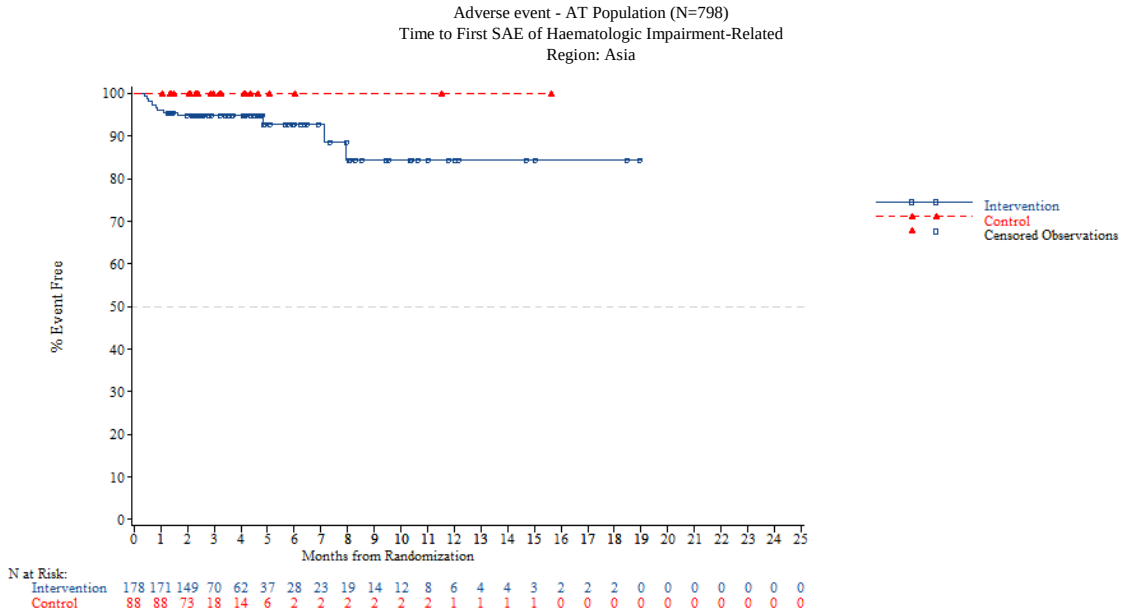


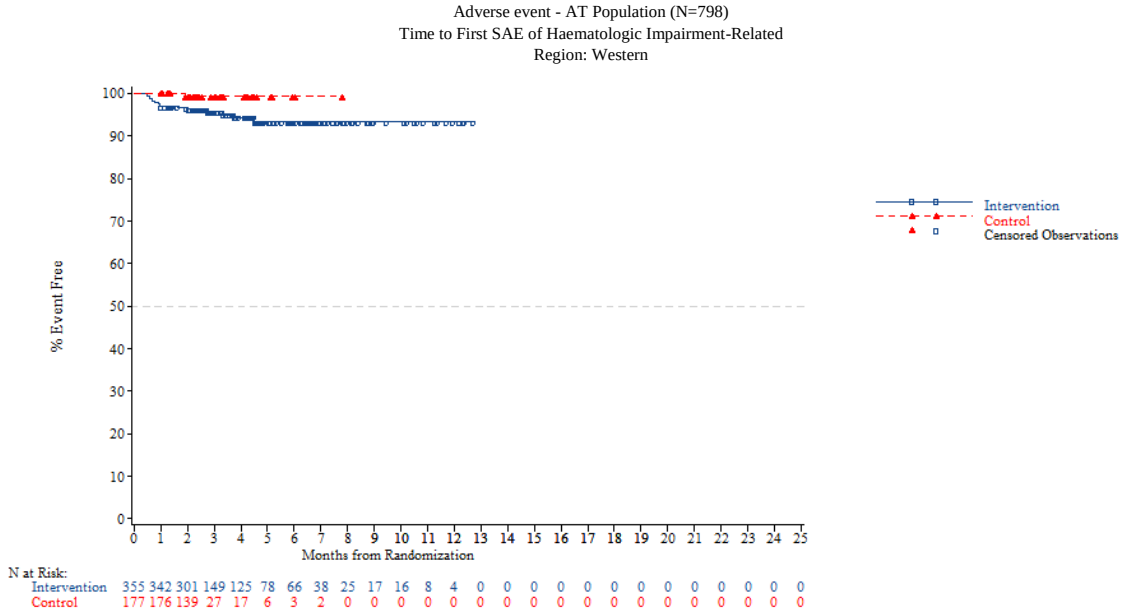





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

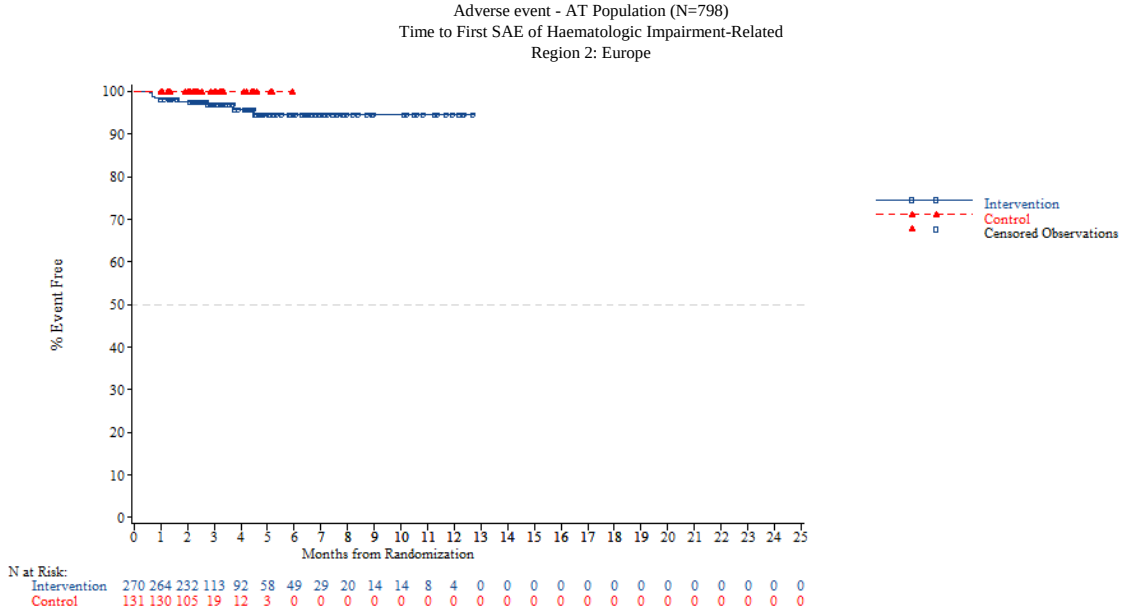


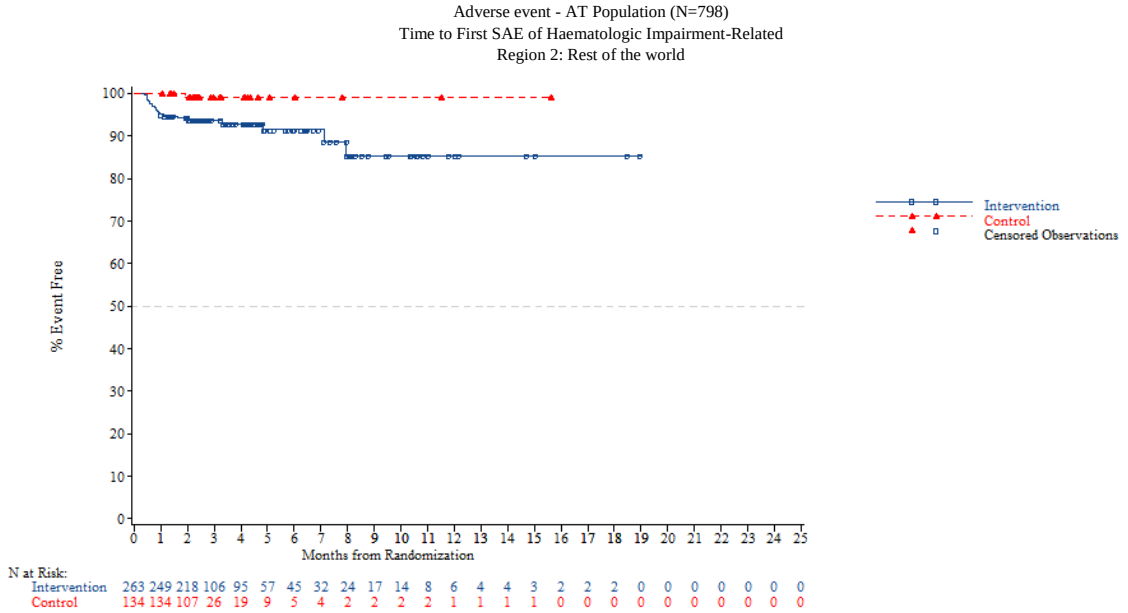





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

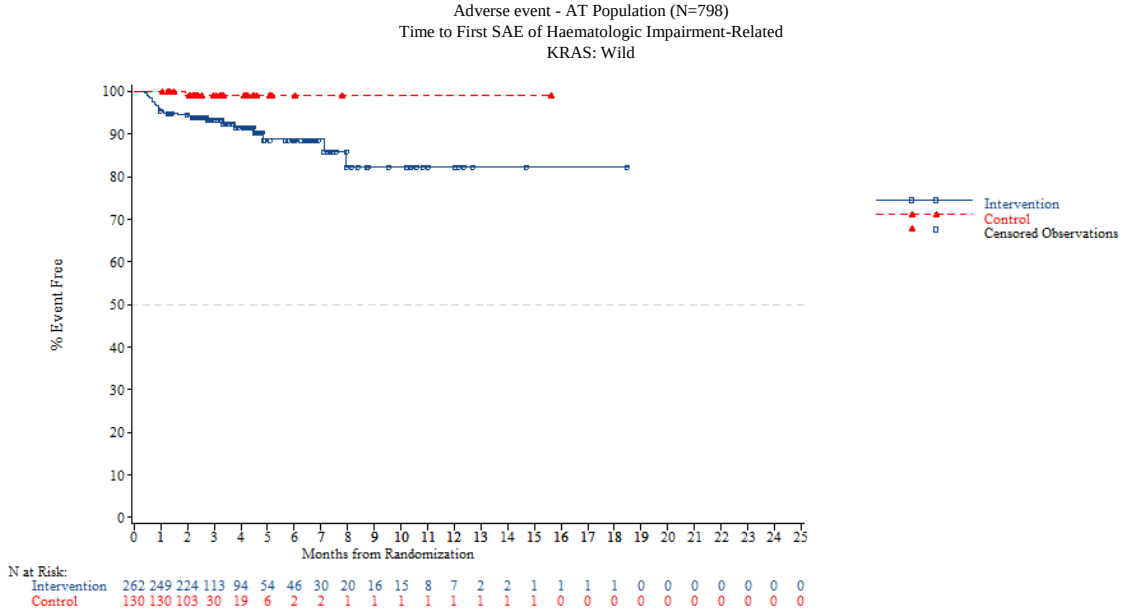


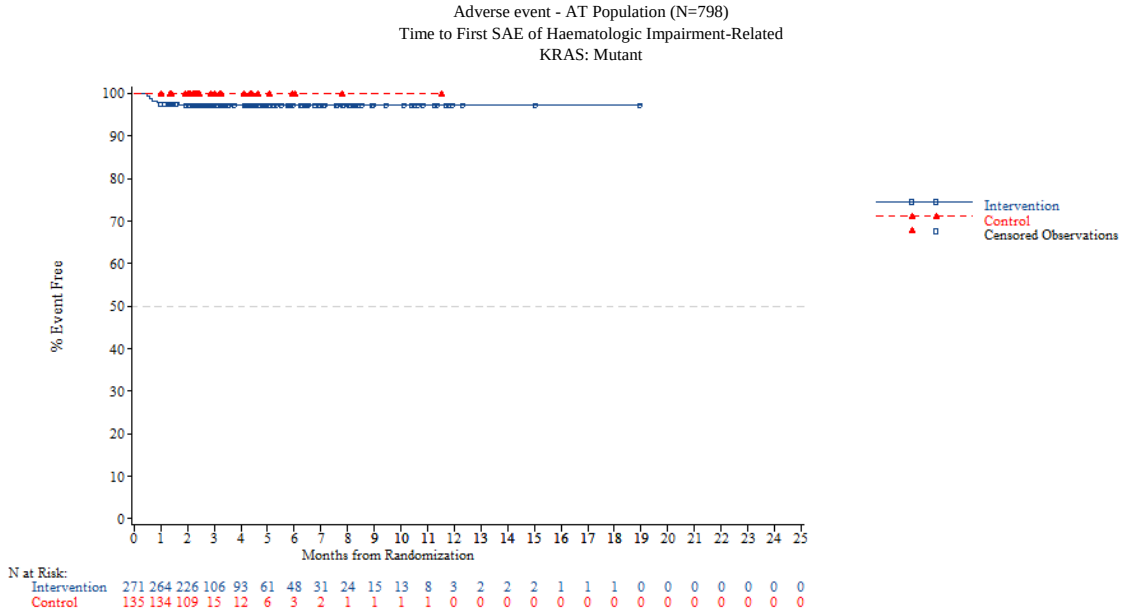





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

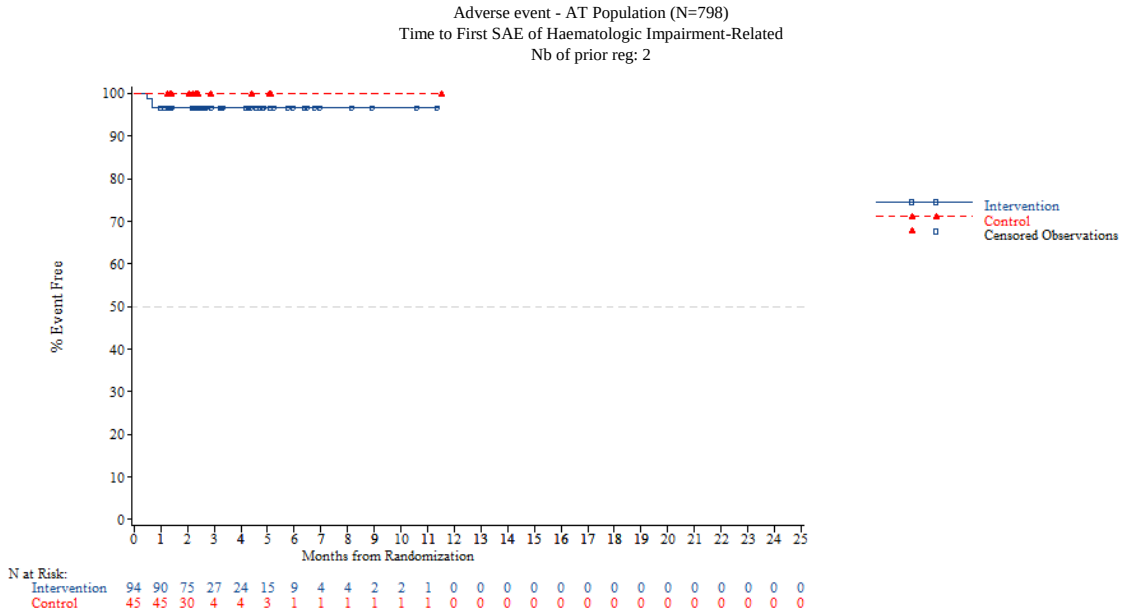


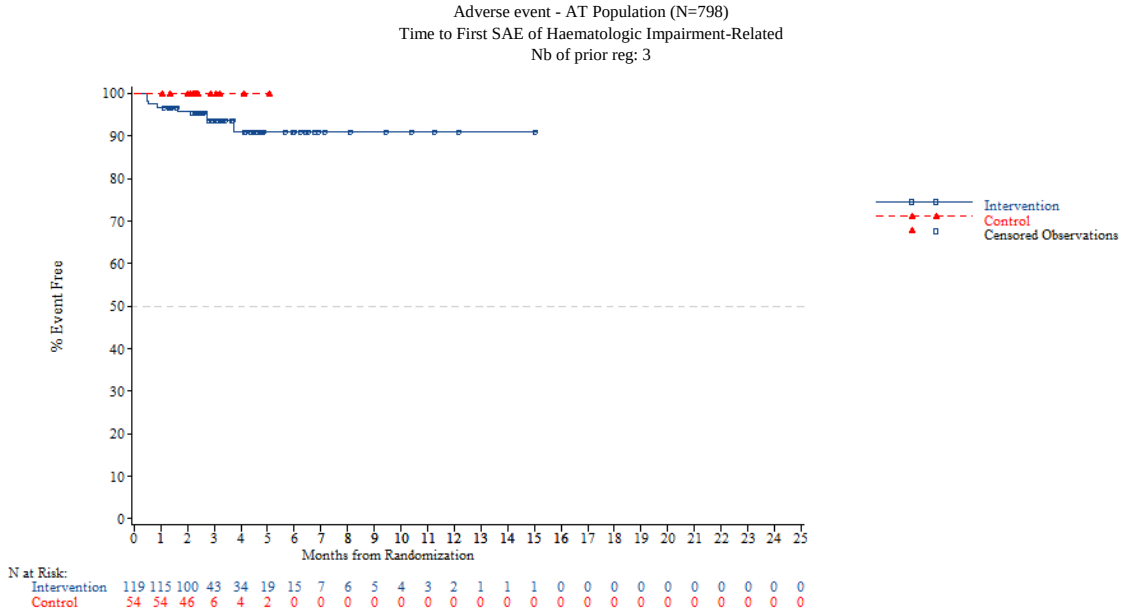





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

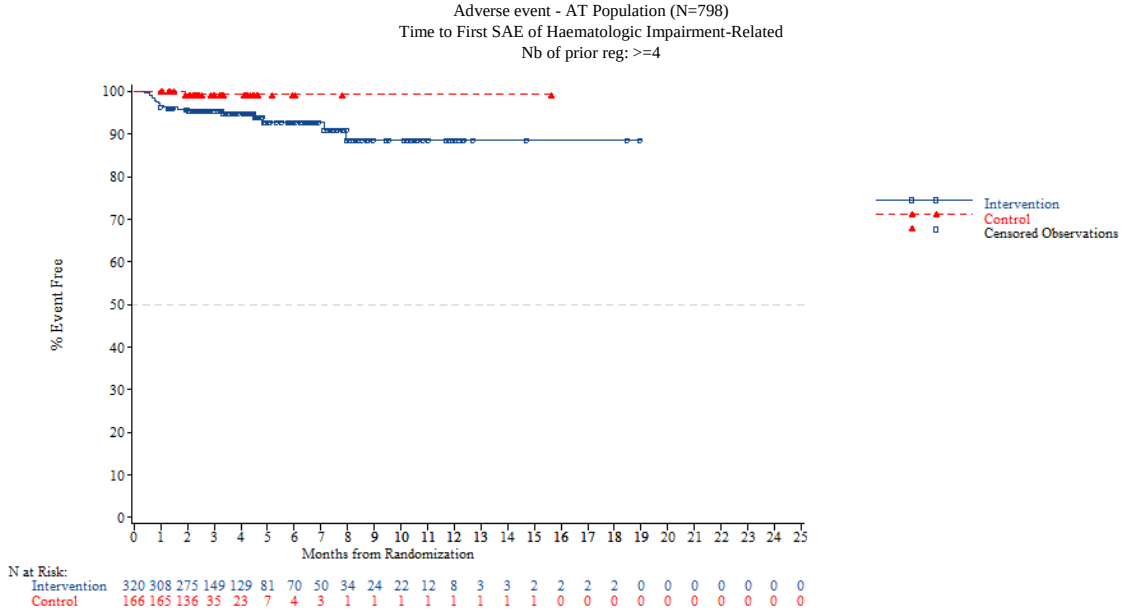




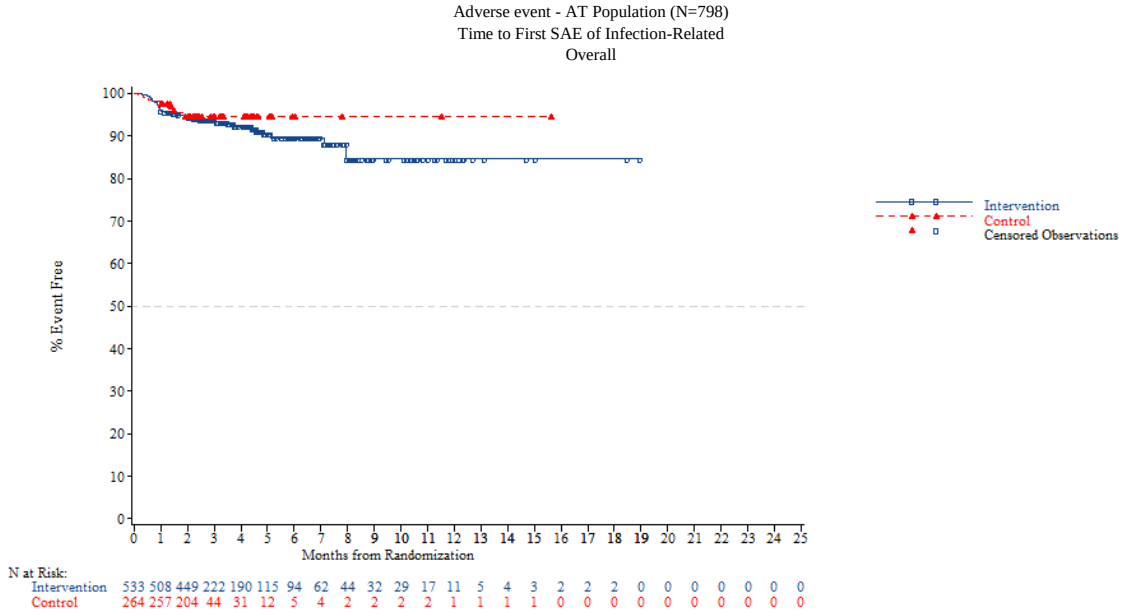



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



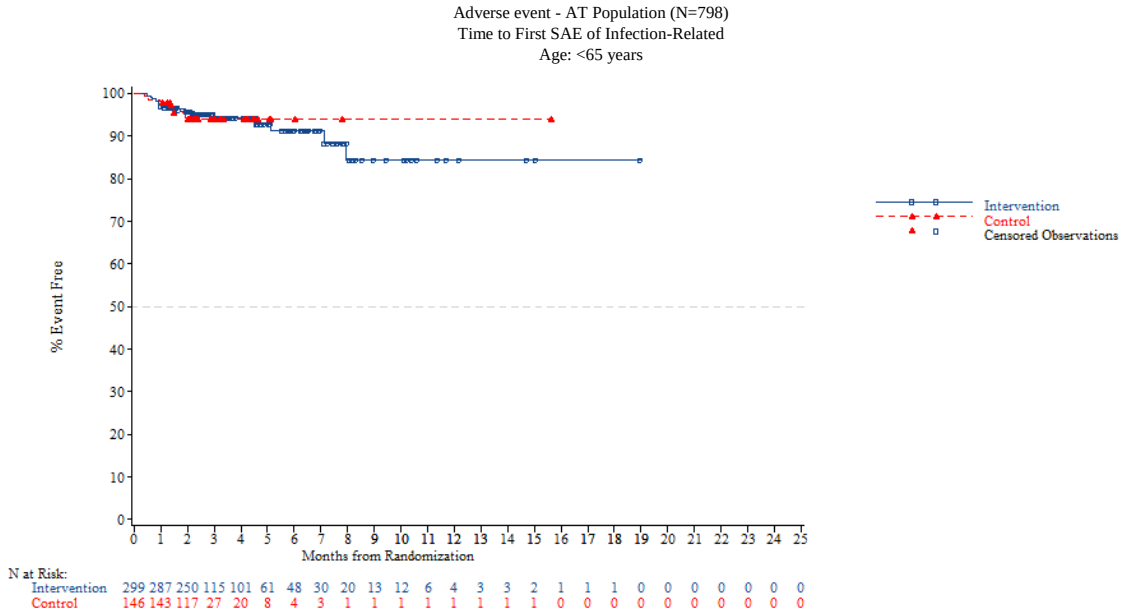


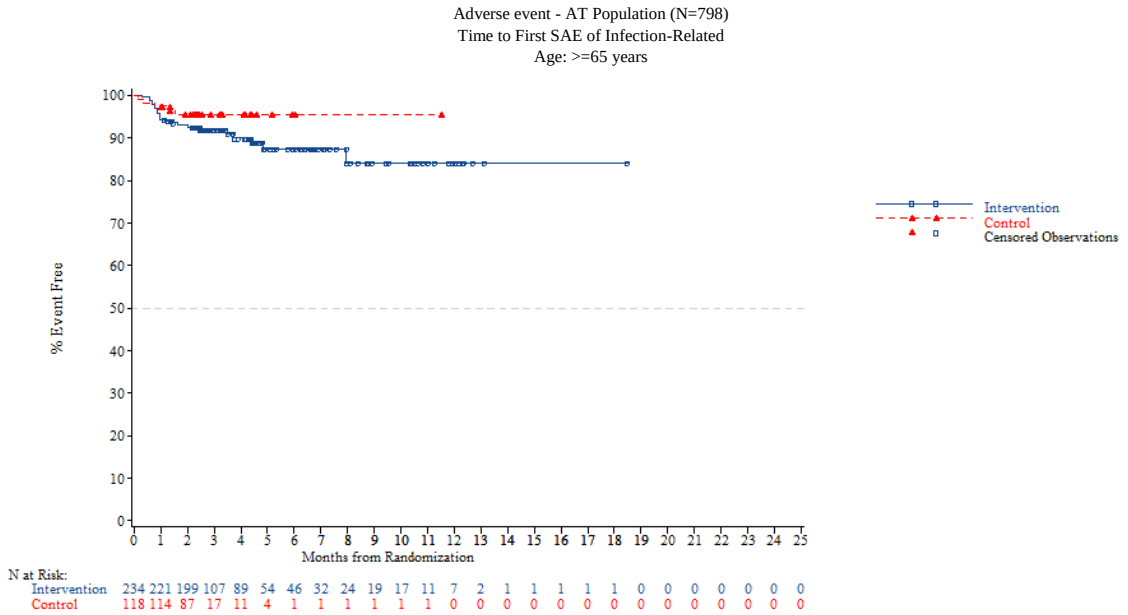

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

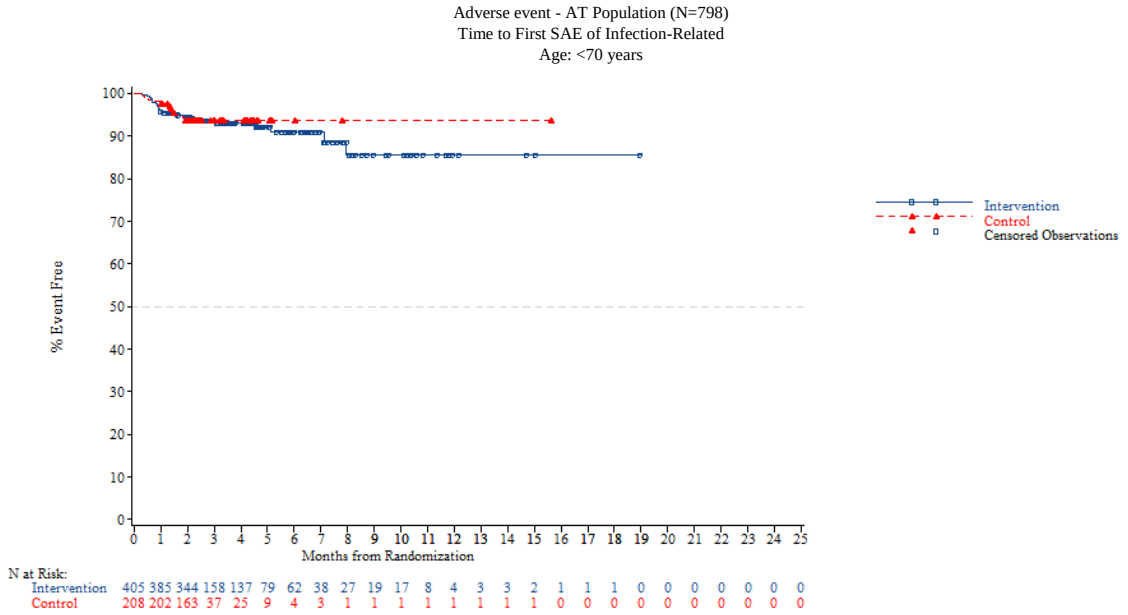


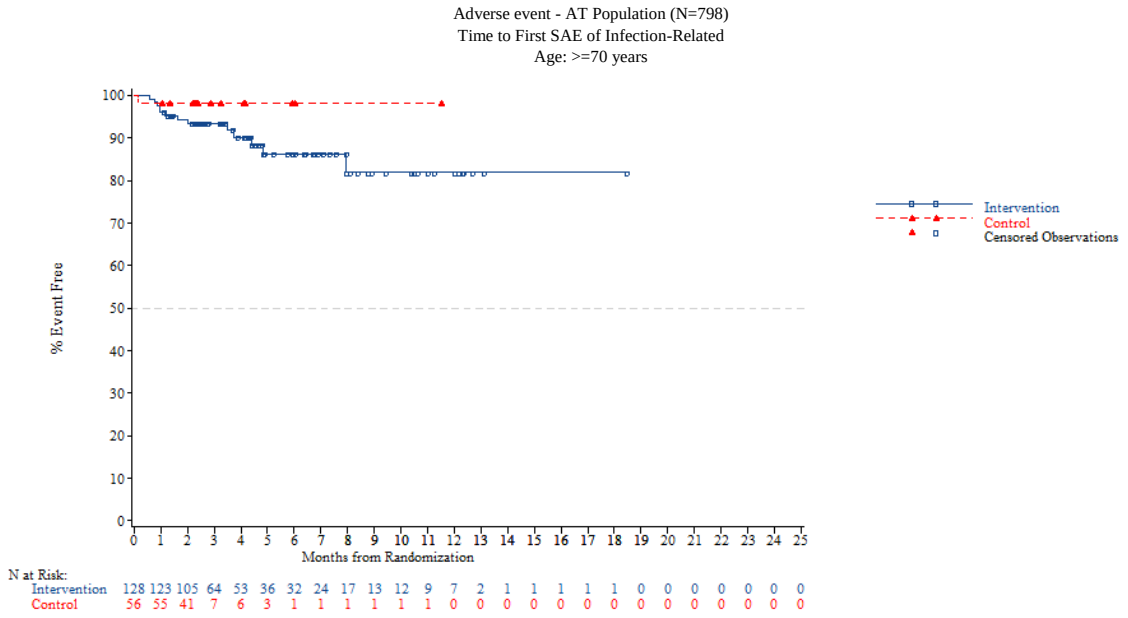





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

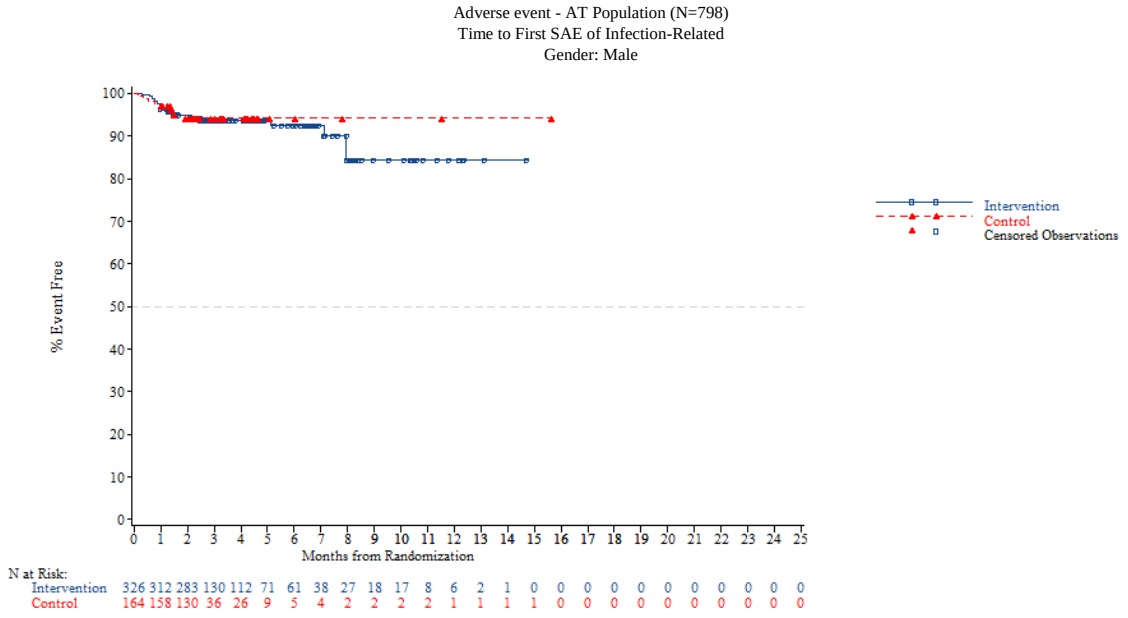


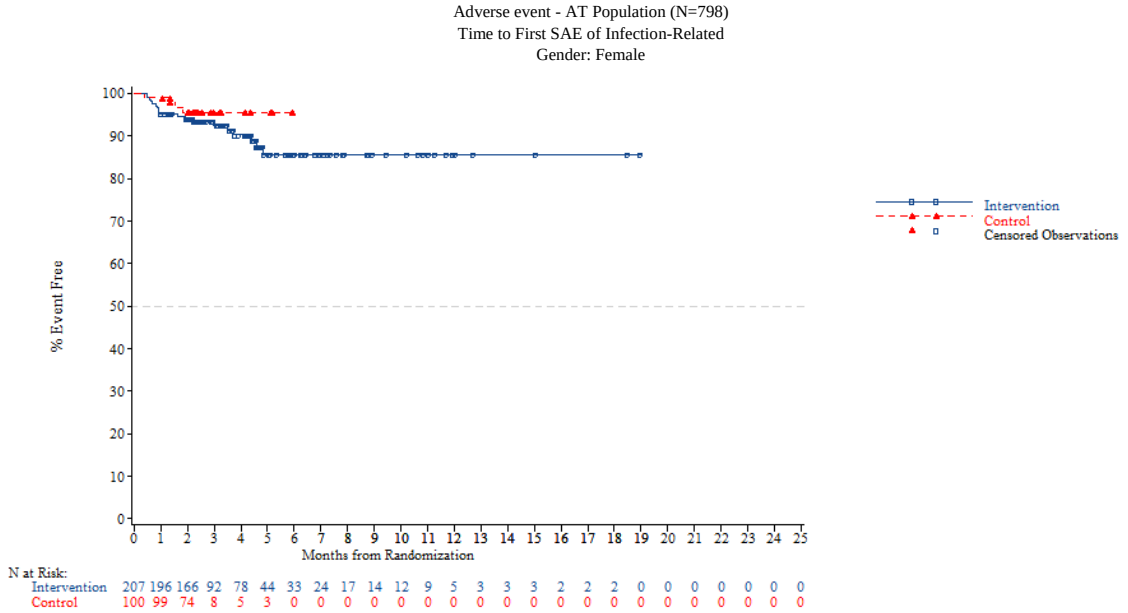





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

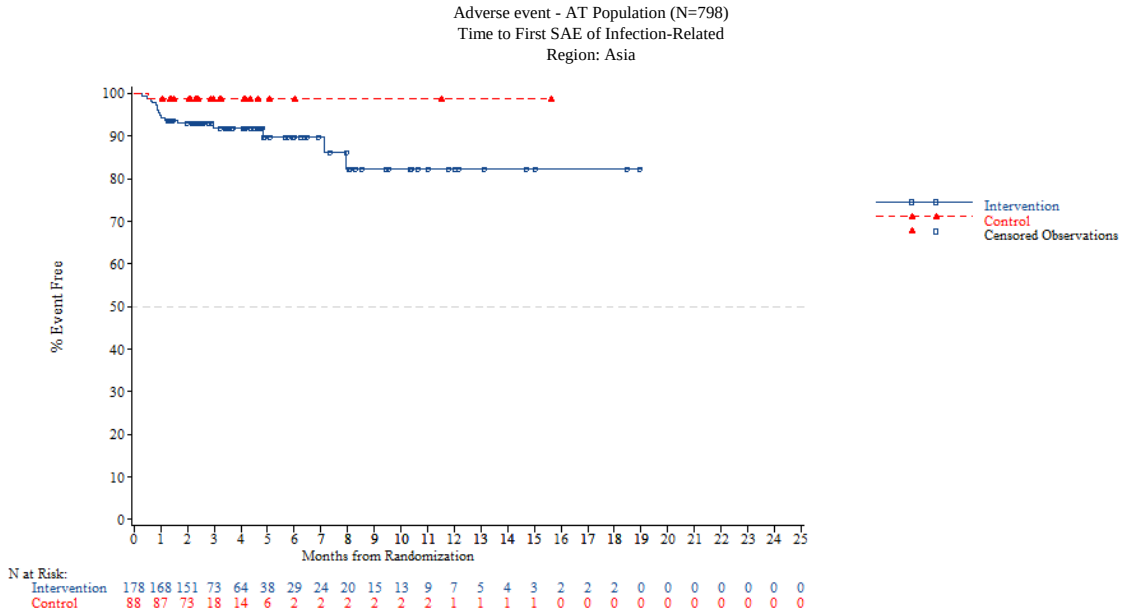


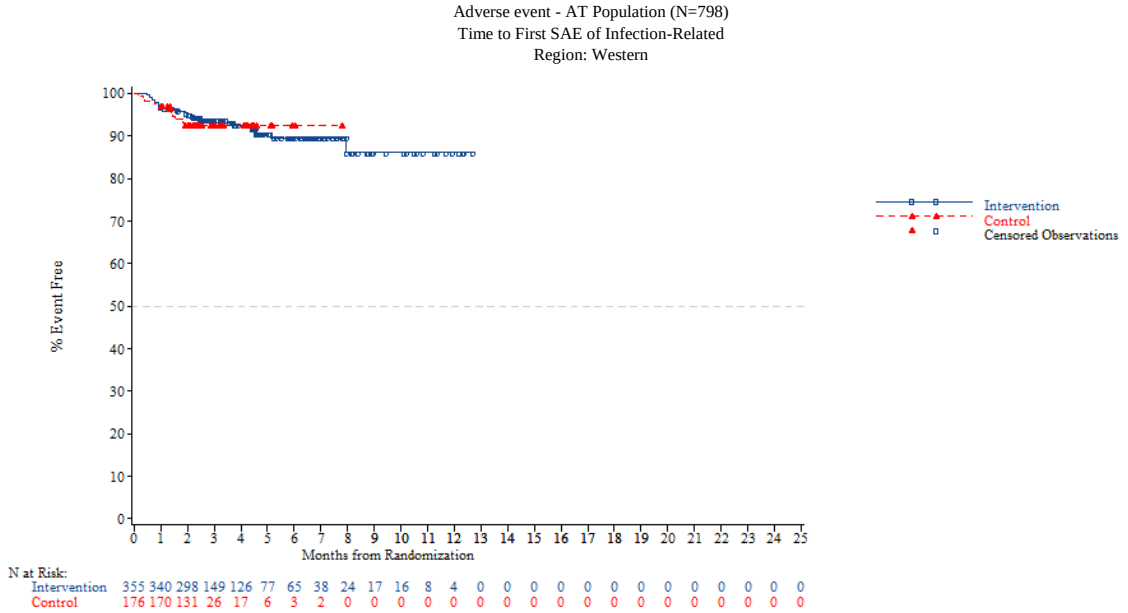





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

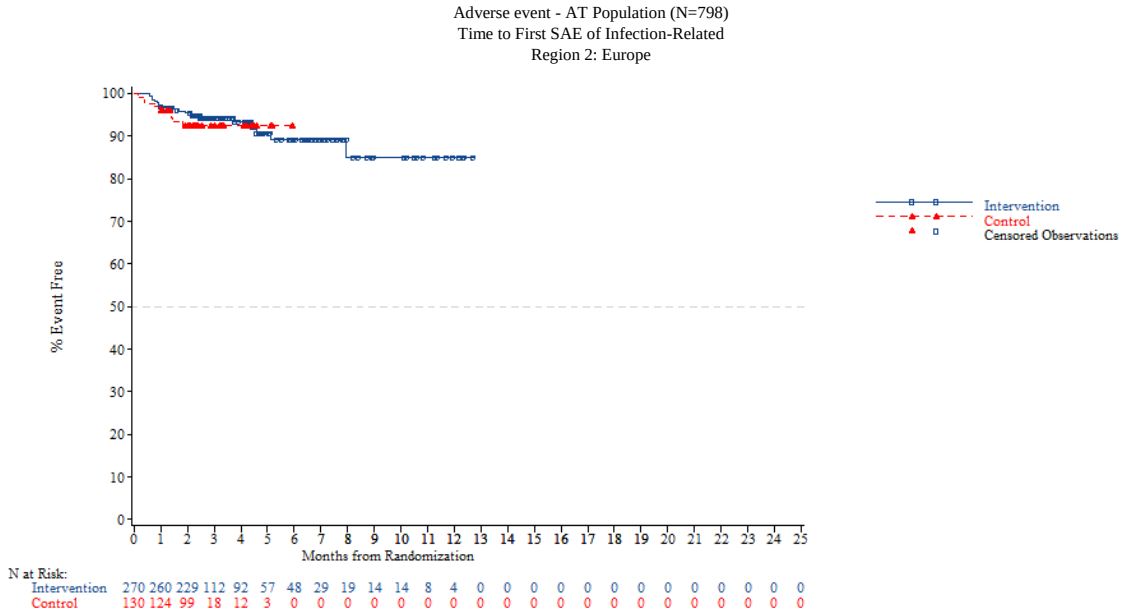


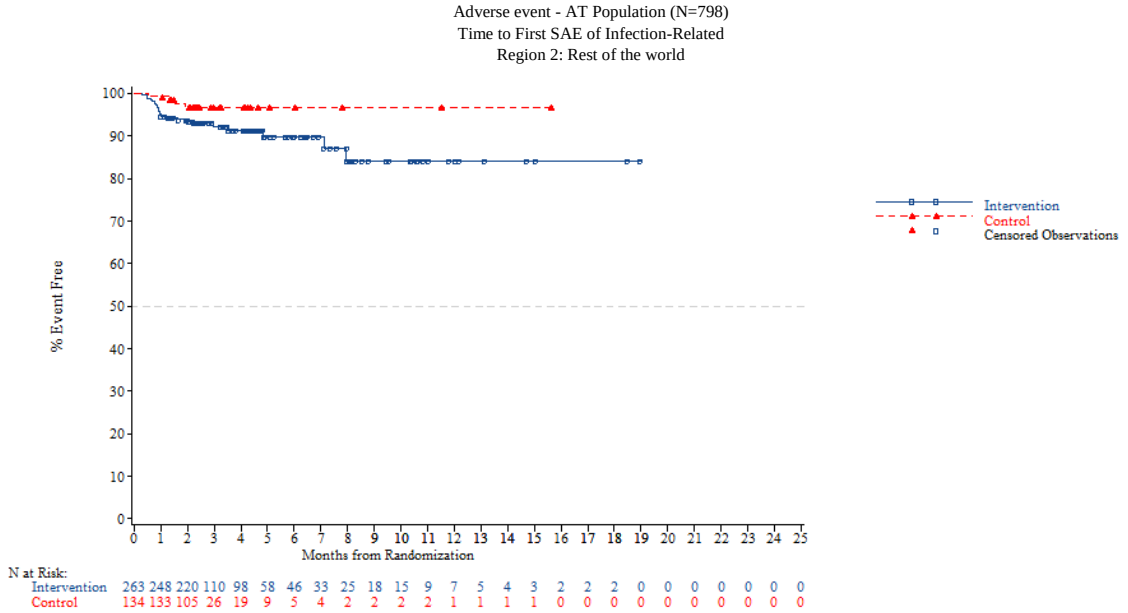





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

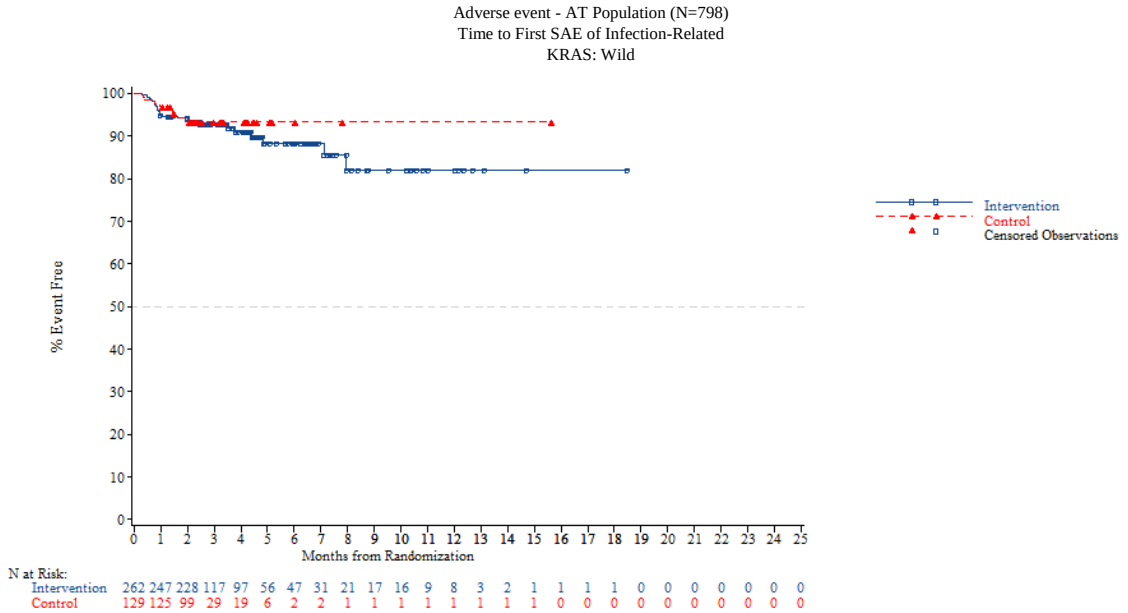


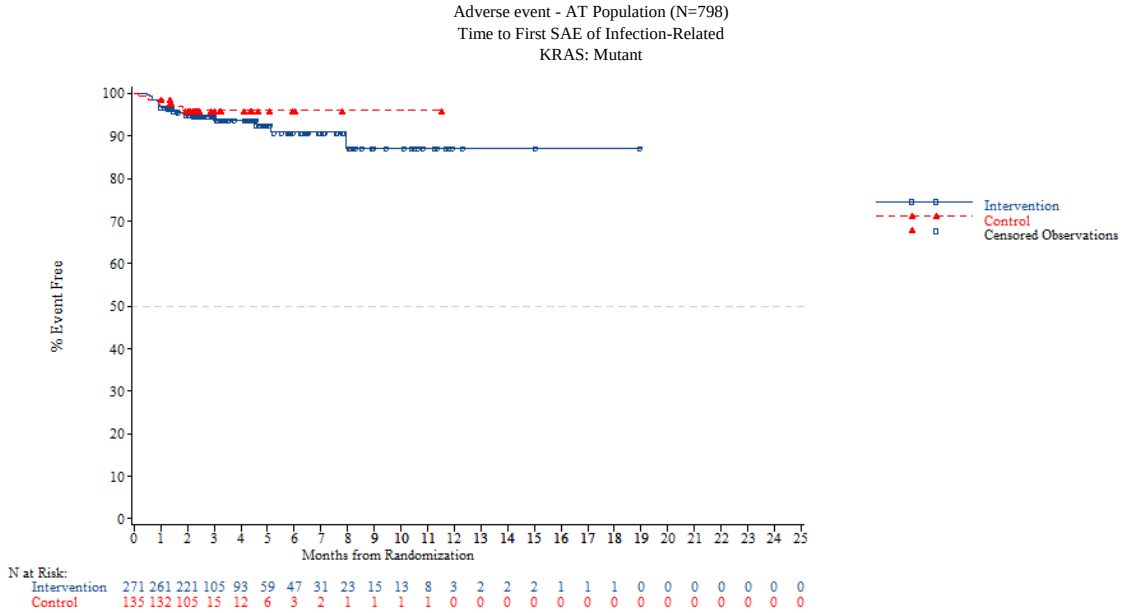





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

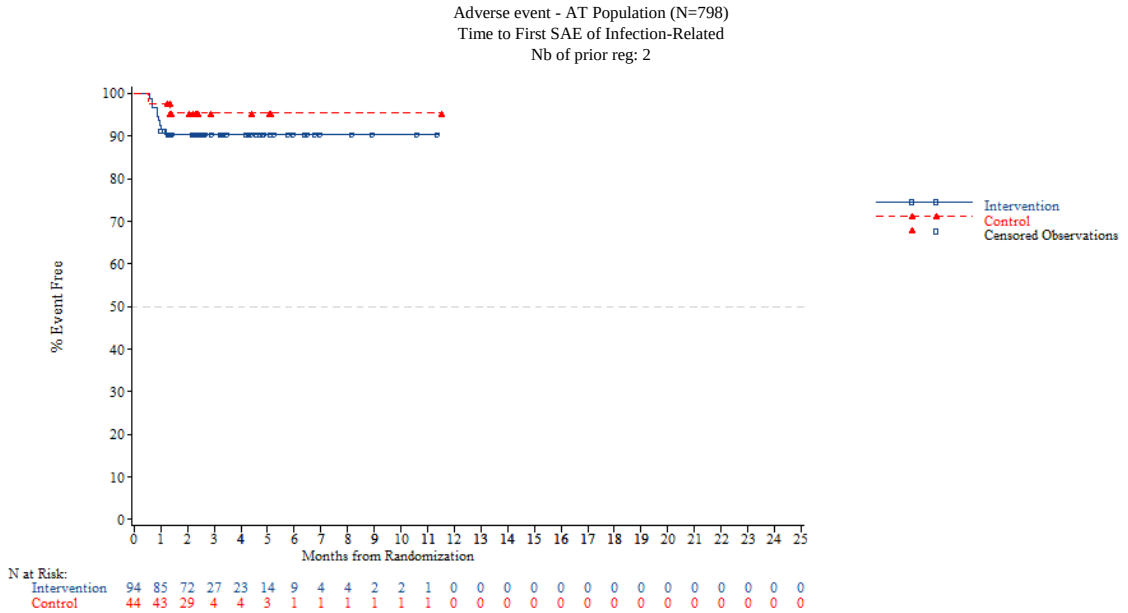


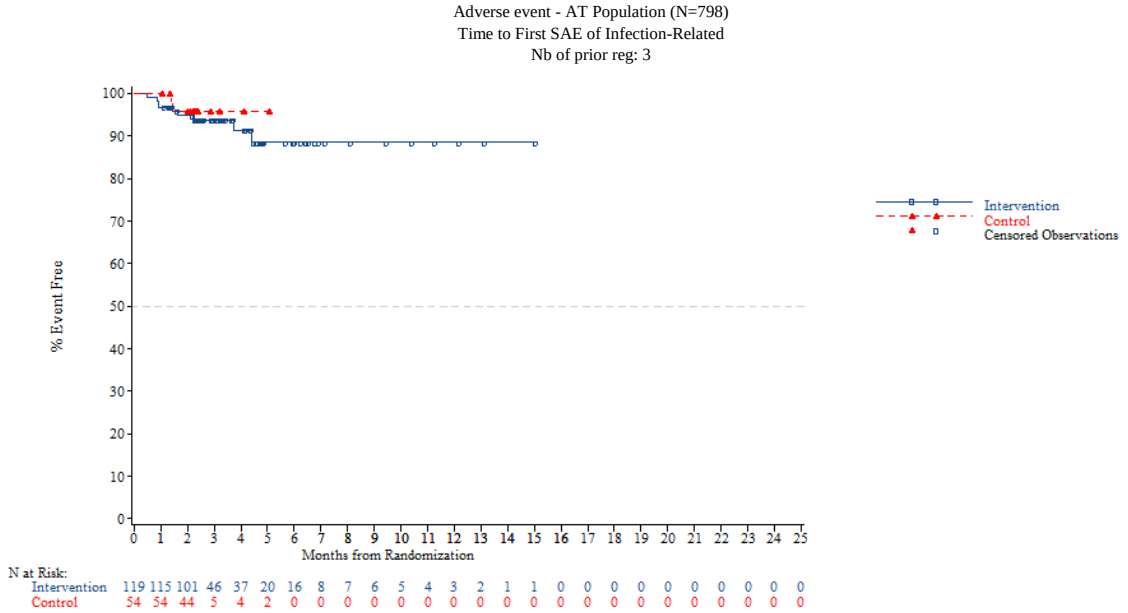





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

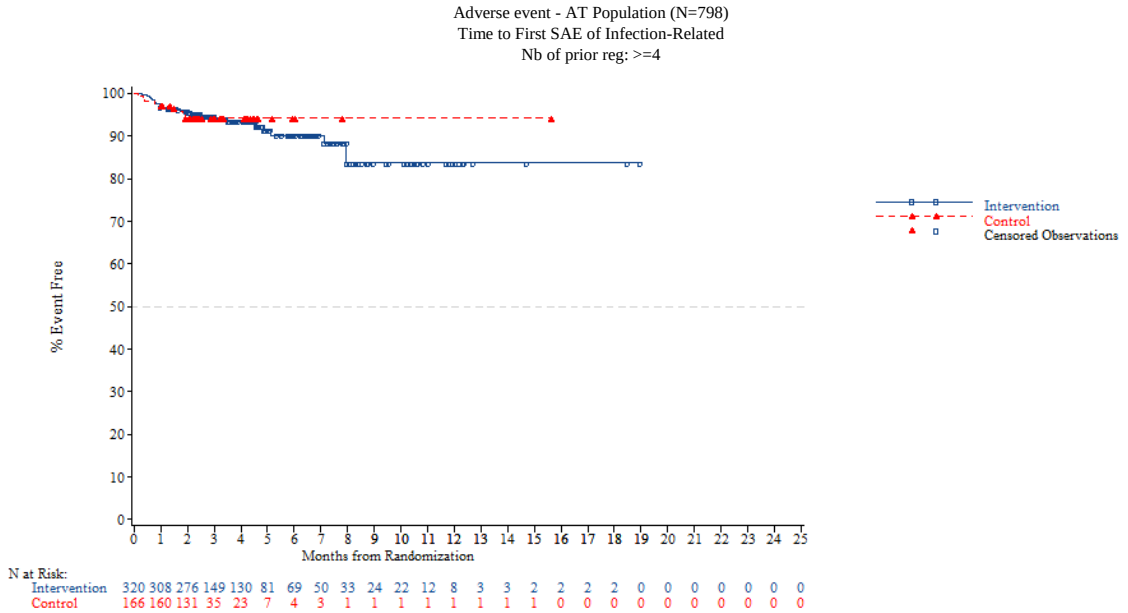




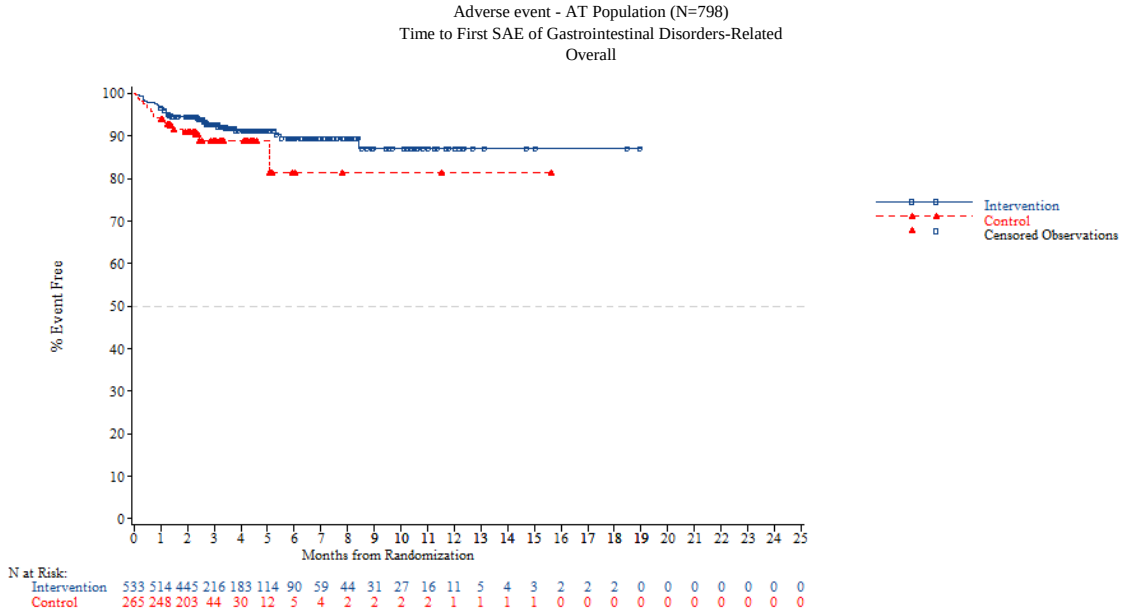



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



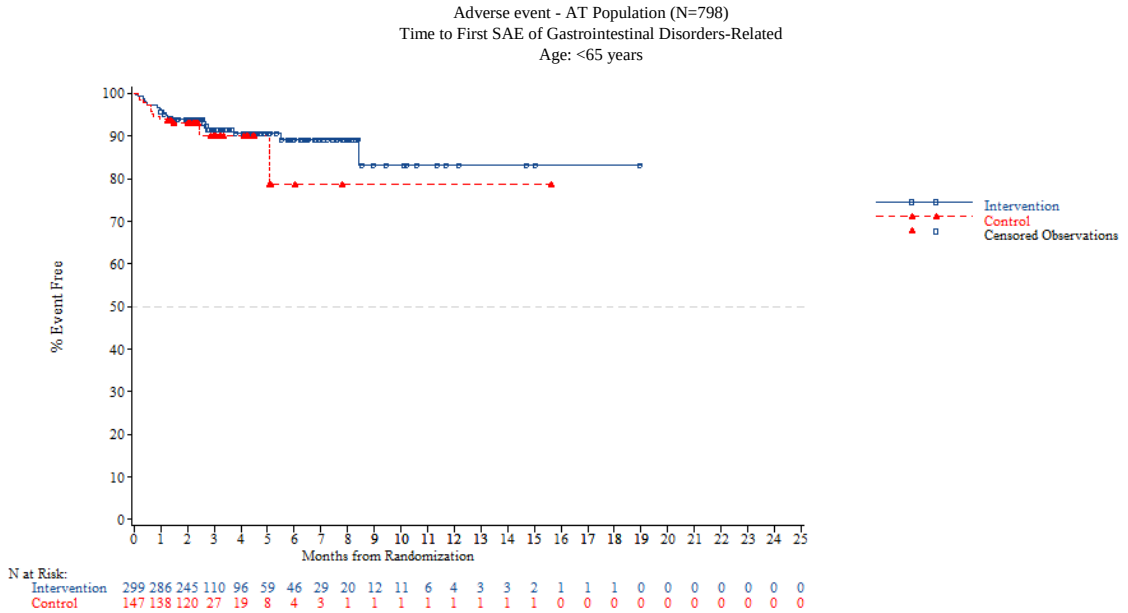



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

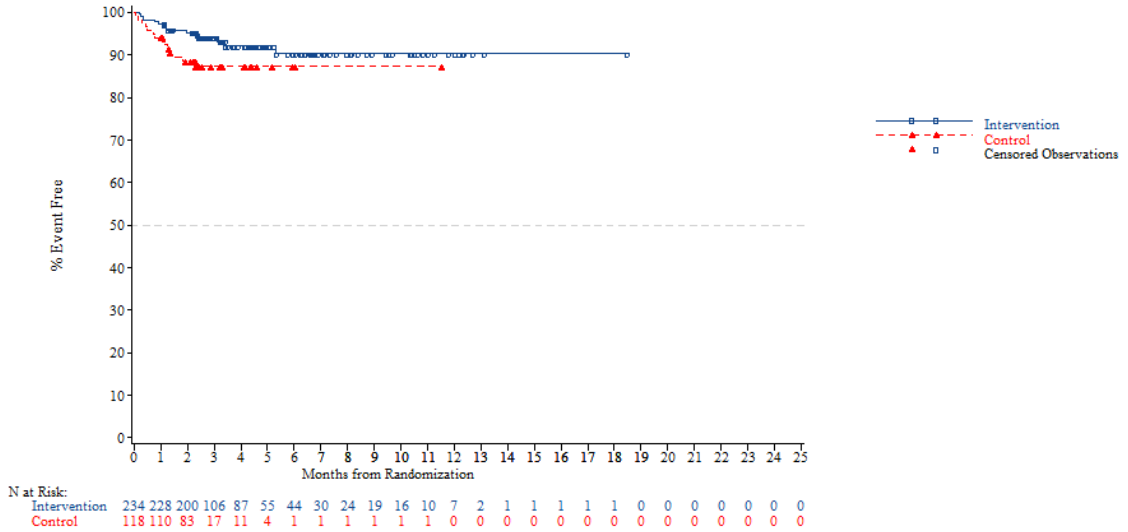



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First SAE of Gastrointestinal Disorders-Related
Age: >=65 years



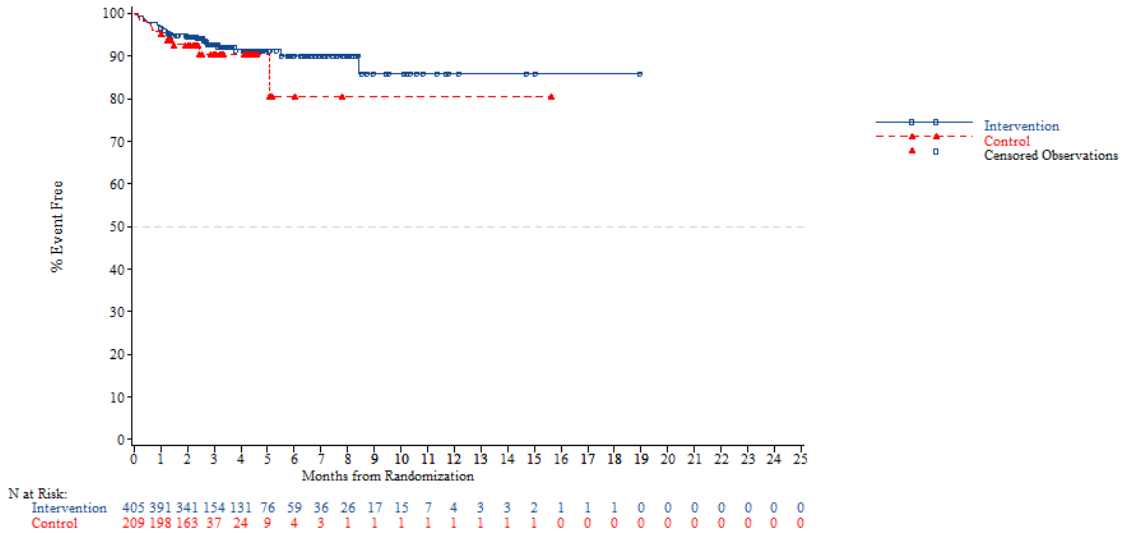

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 234 | 228 | 200 | 106 | 87 | 55 | 44 | 30 | 24 | 19 | 16 | 10 | 7 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 118 | 110 | 83 | 17 | 11 | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

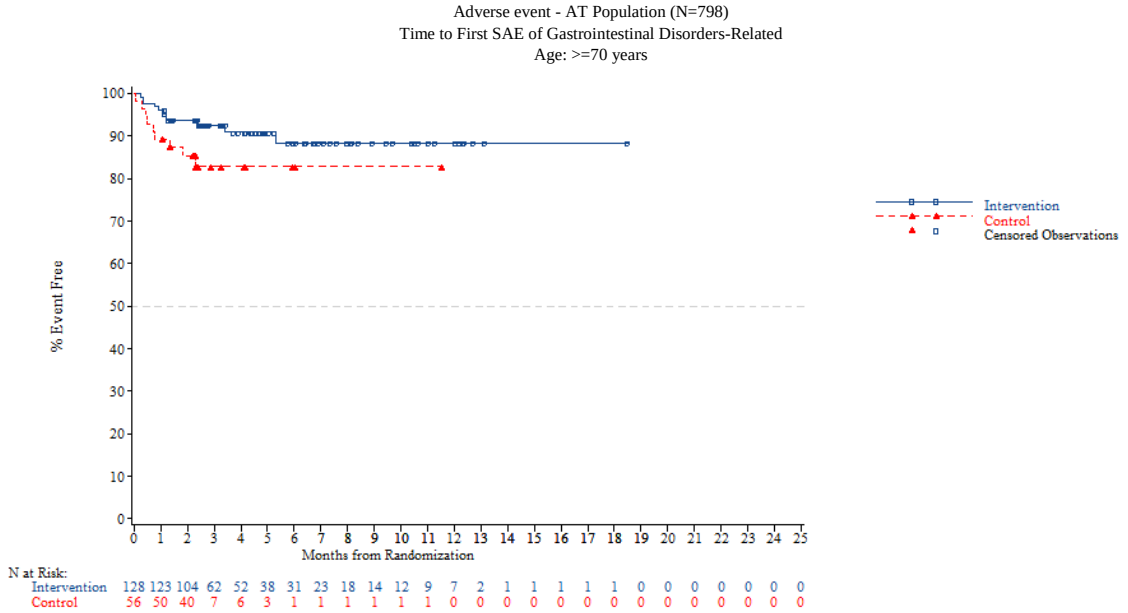


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First SAE of Gastrointestinal Disorders-Related
Age: <70 years



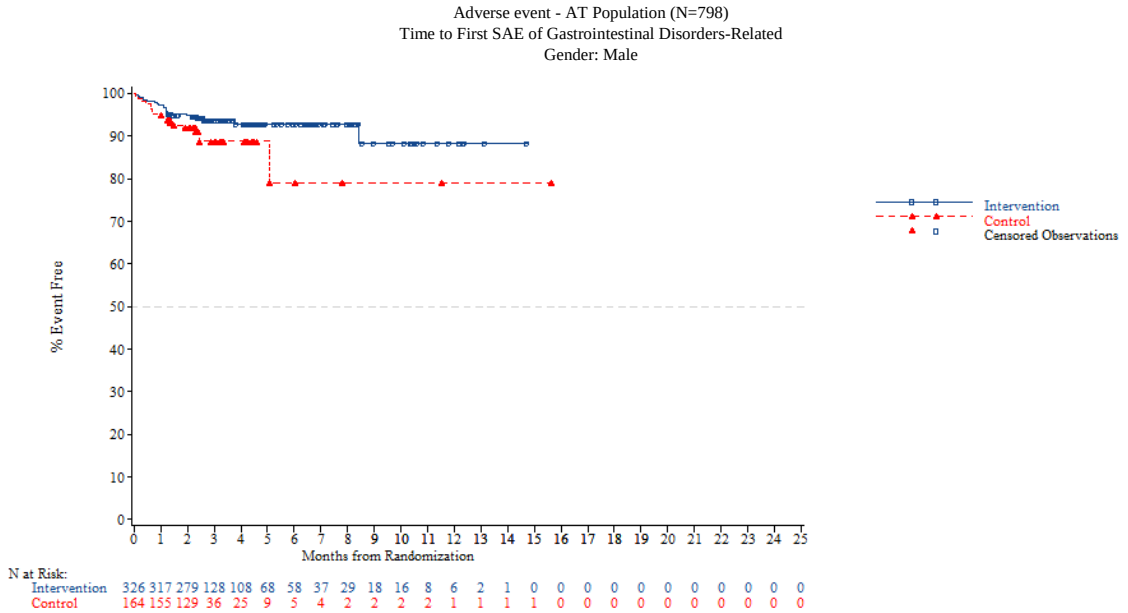

N at Risk:

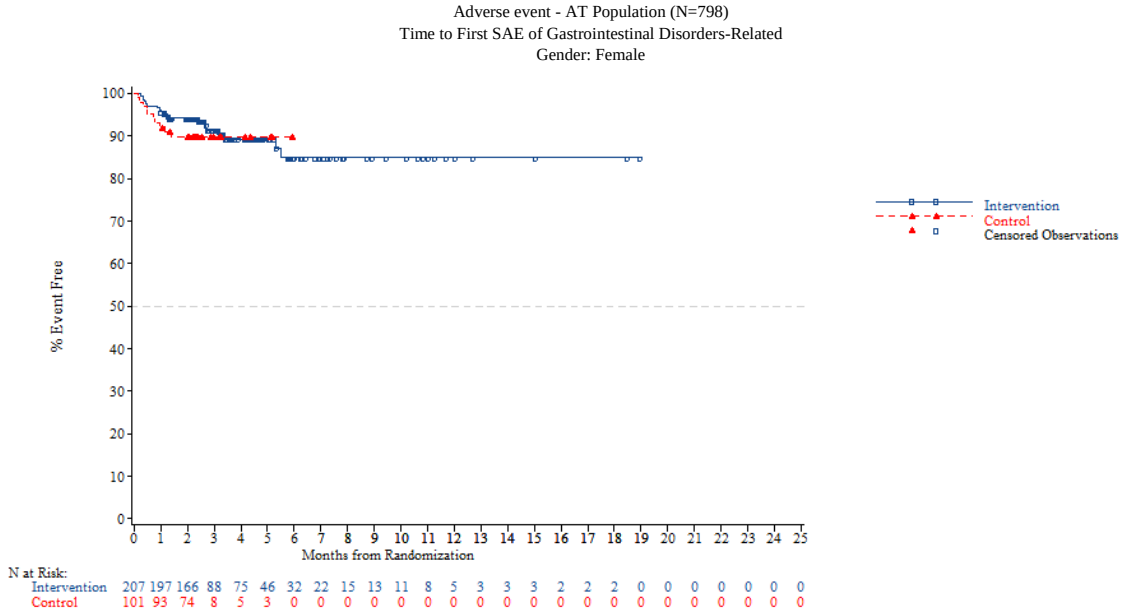
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 405 | 391 | 341 | 154 | 131 | 76 | 59 | 36 | 26 | 17 | 15 | 7 | 4 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 209 | 198 | 163 | 37 | 24 | 9 | 4 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

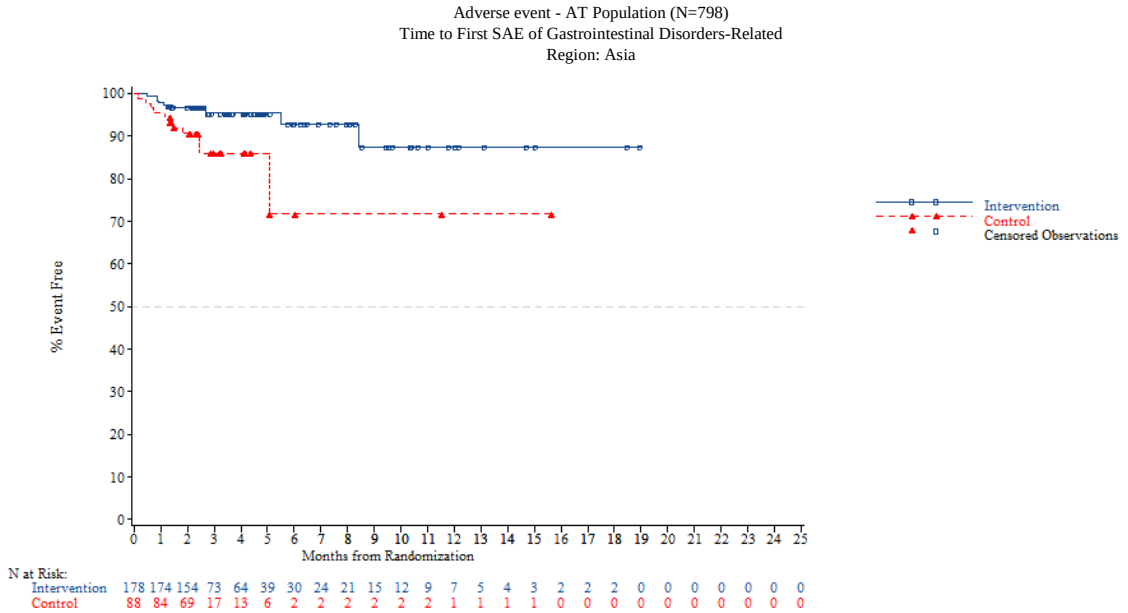




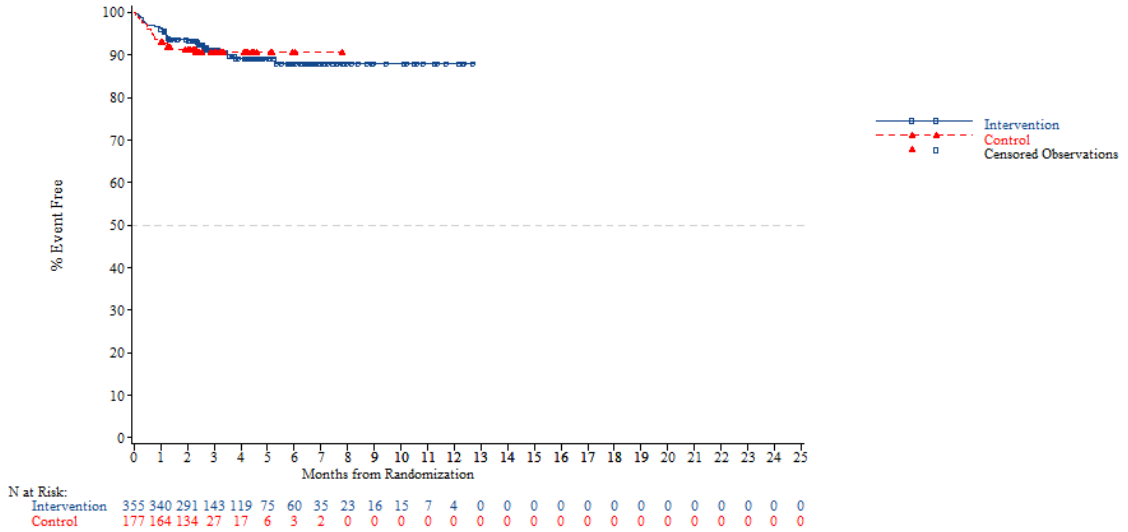



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





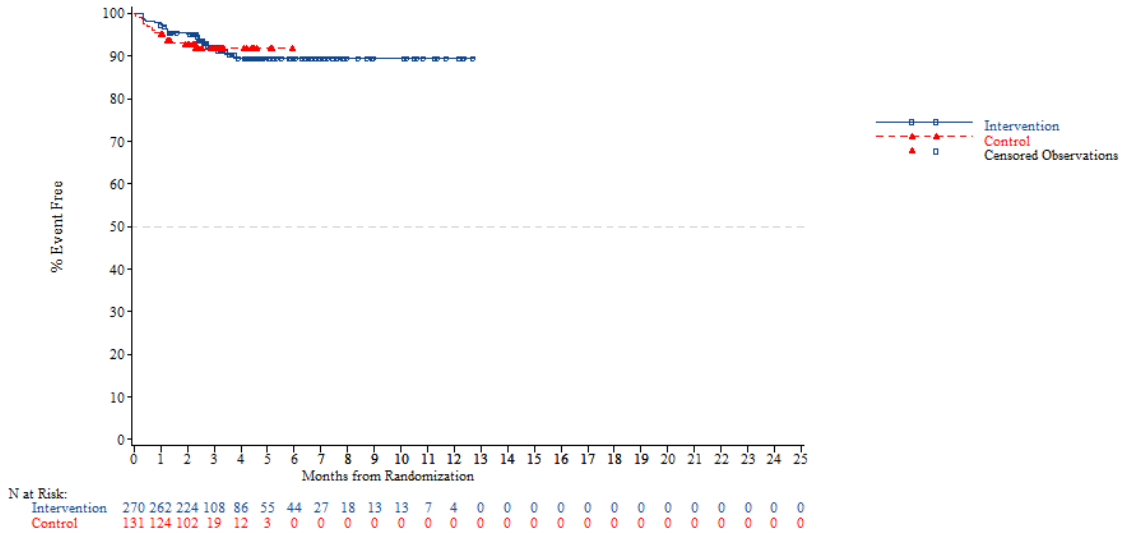
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First SAE of Gastrointestinal Disorders-Related
Region: Western

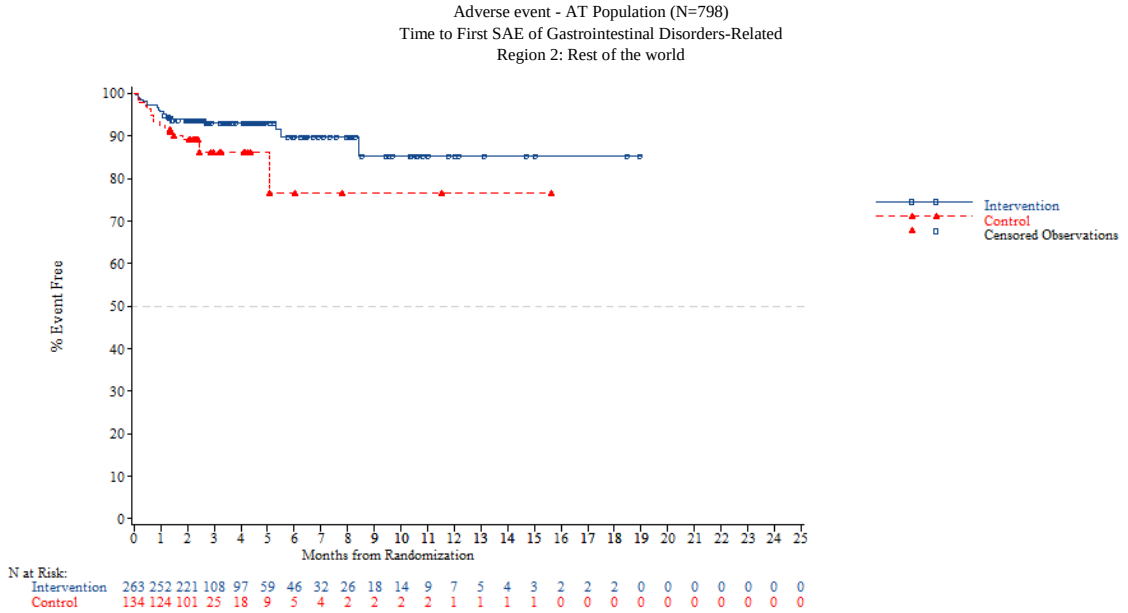



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



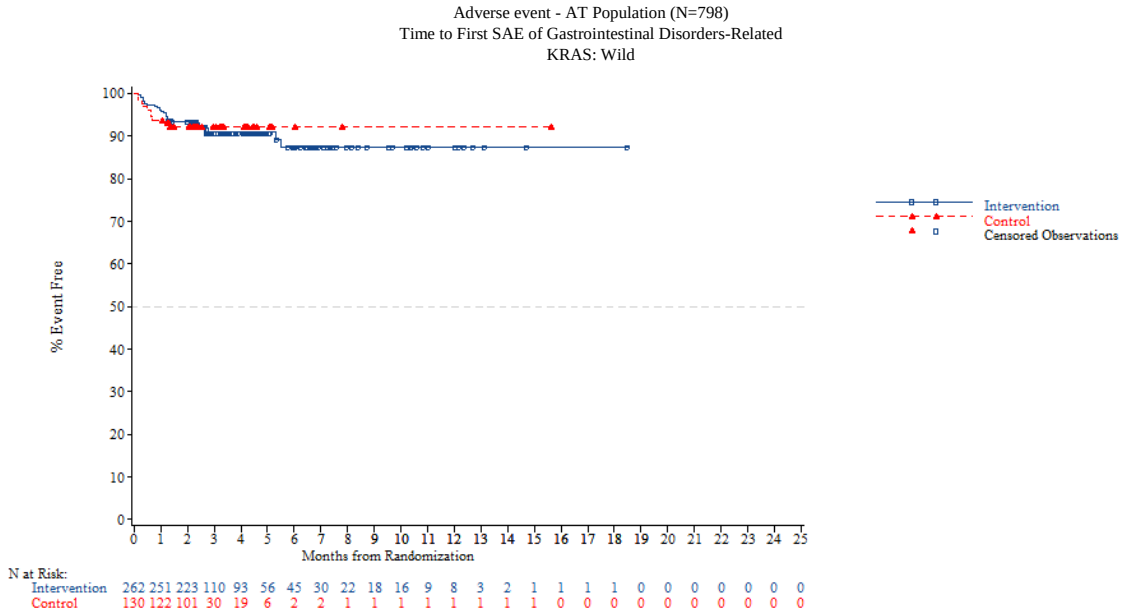
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First SAE of Gastrointestinal Disorders-Related
Region 2: Europe



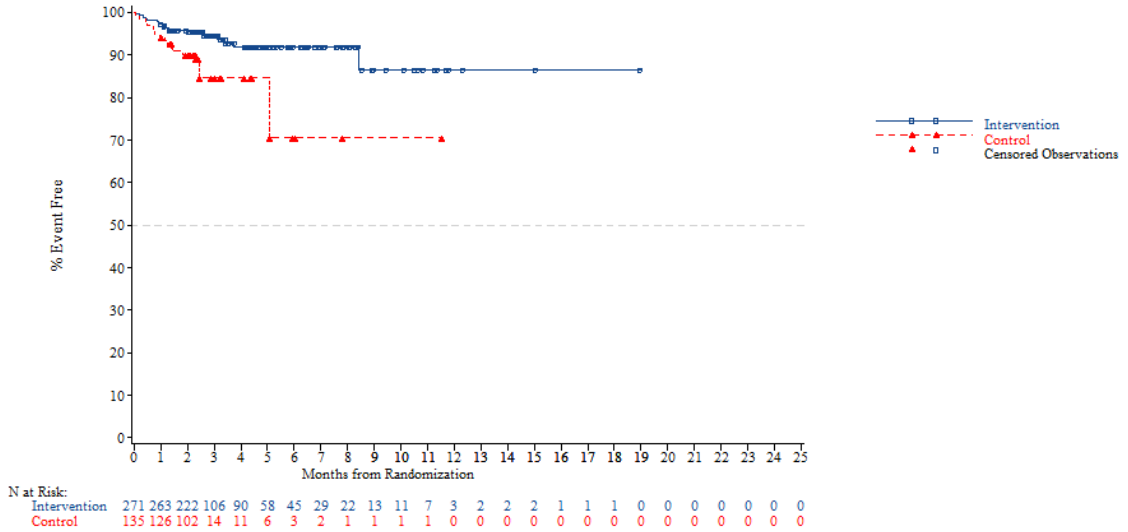



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





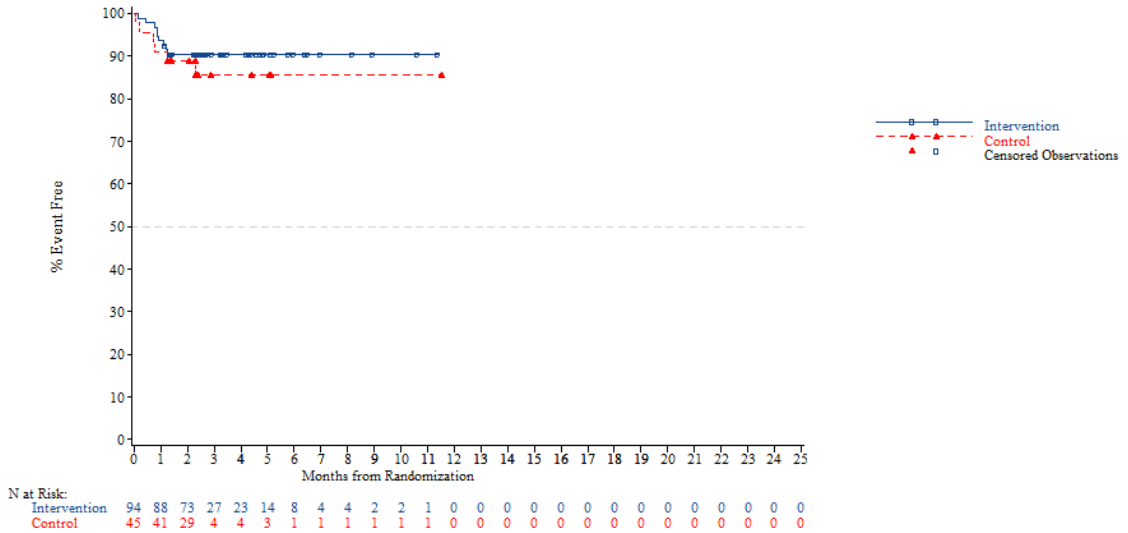
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First SAE of Gastrointestinal Disorders-Related
KRAS: Mutant

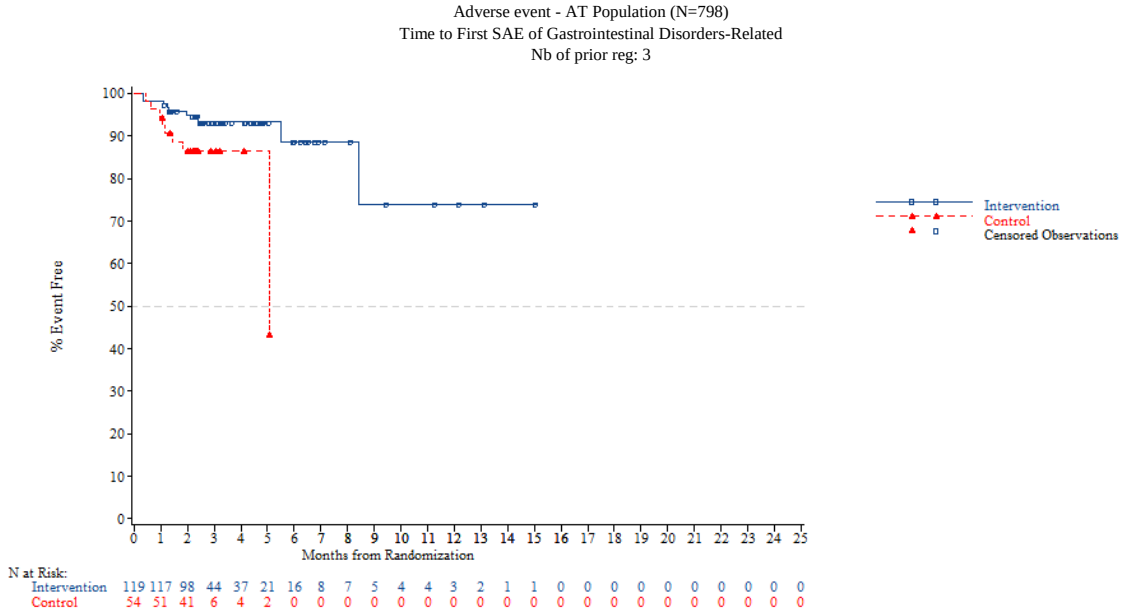



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



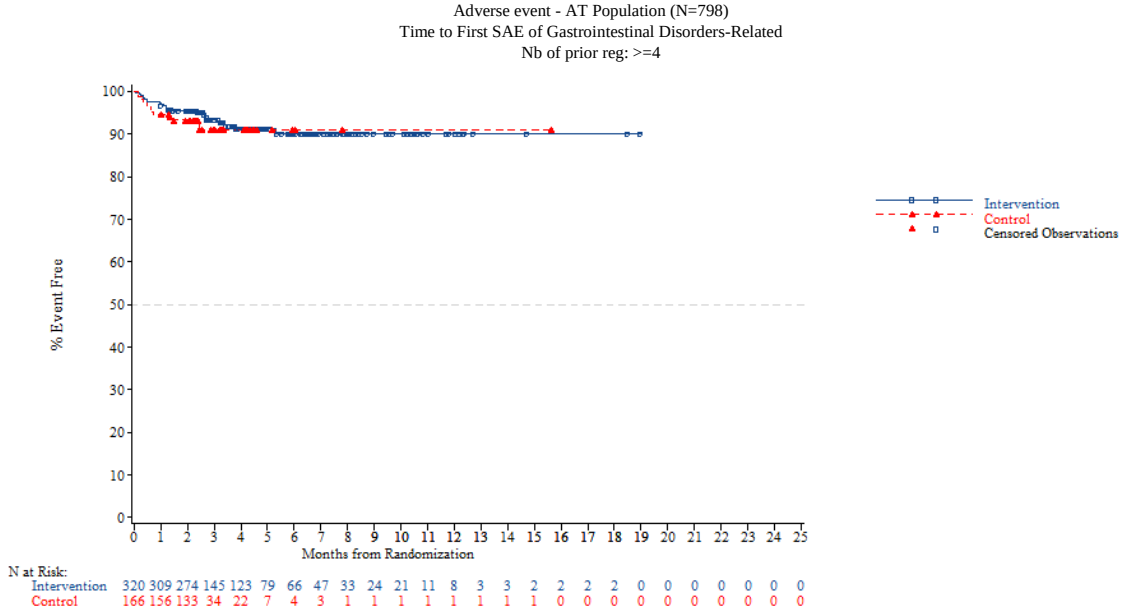
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First SAE of Gastrointestinal Disorders-Related
Nb of prior reg: 2



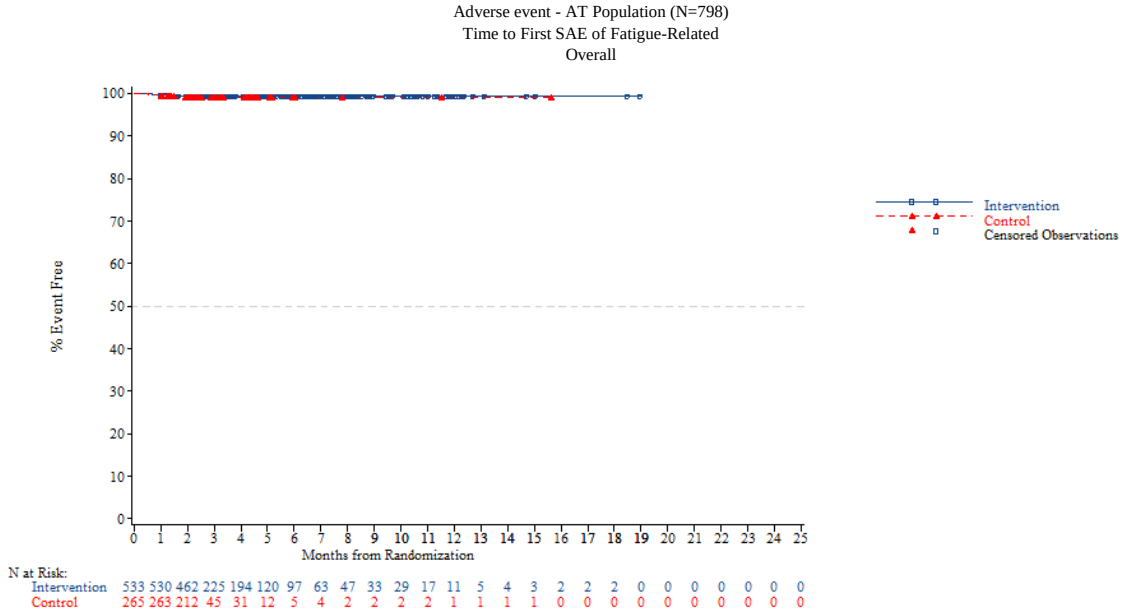



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



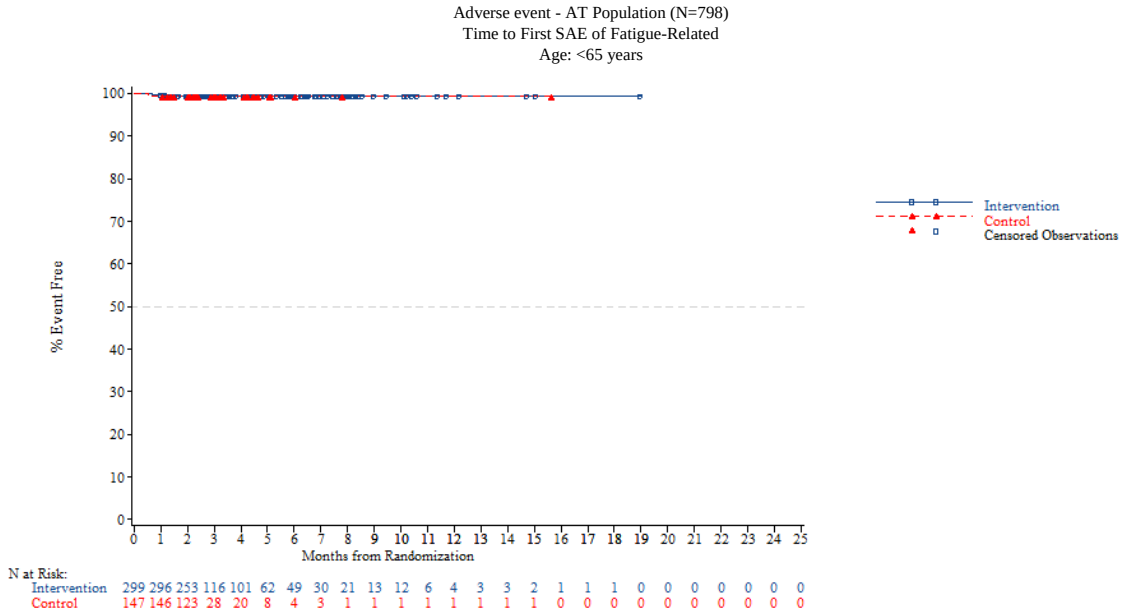


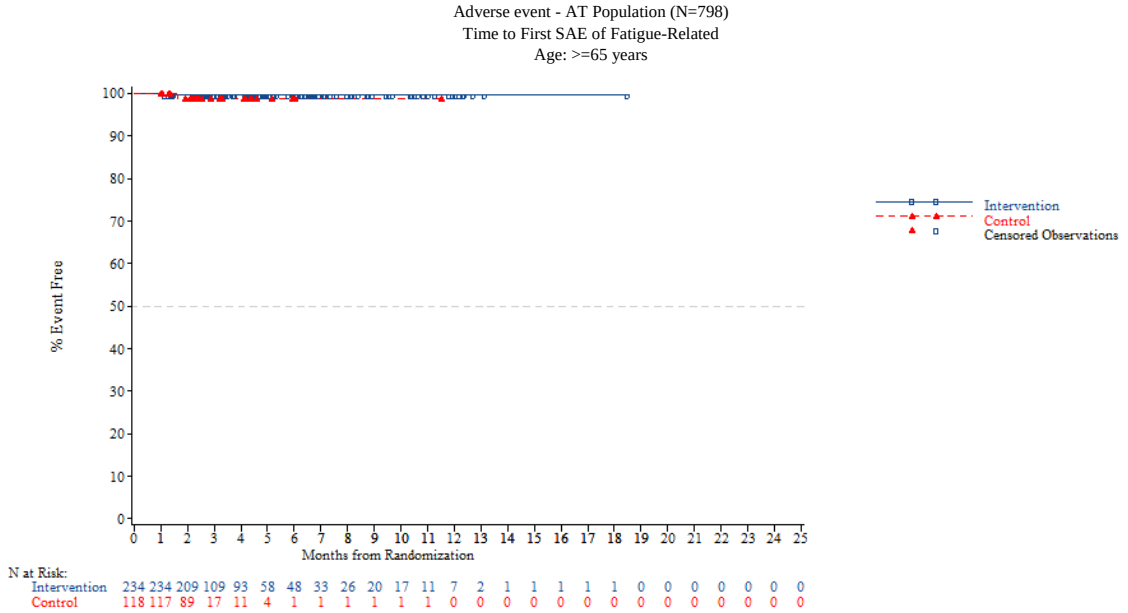

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

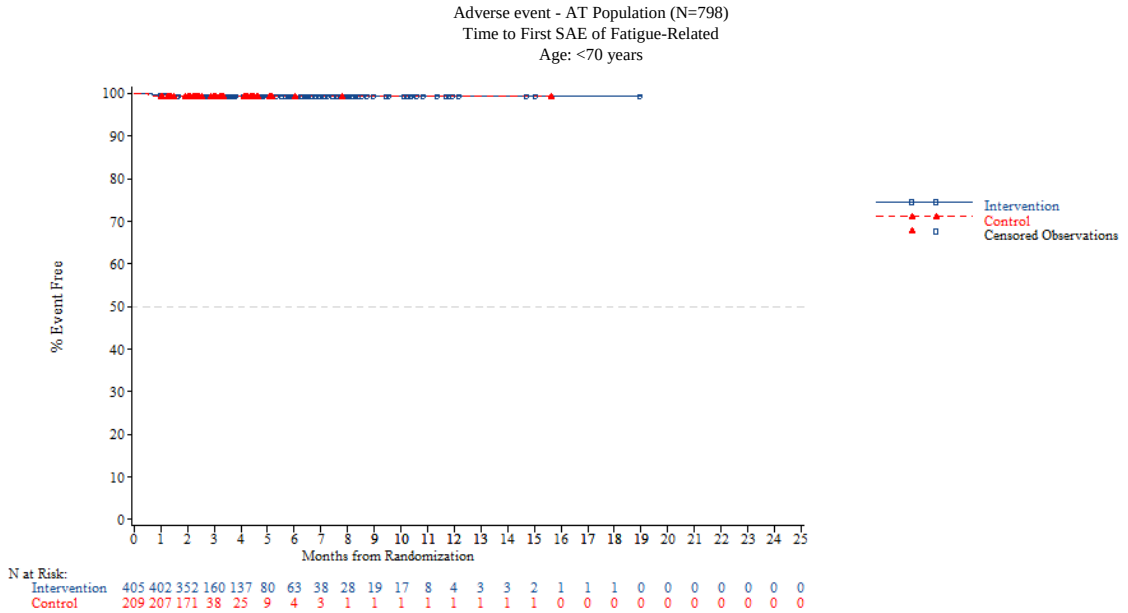


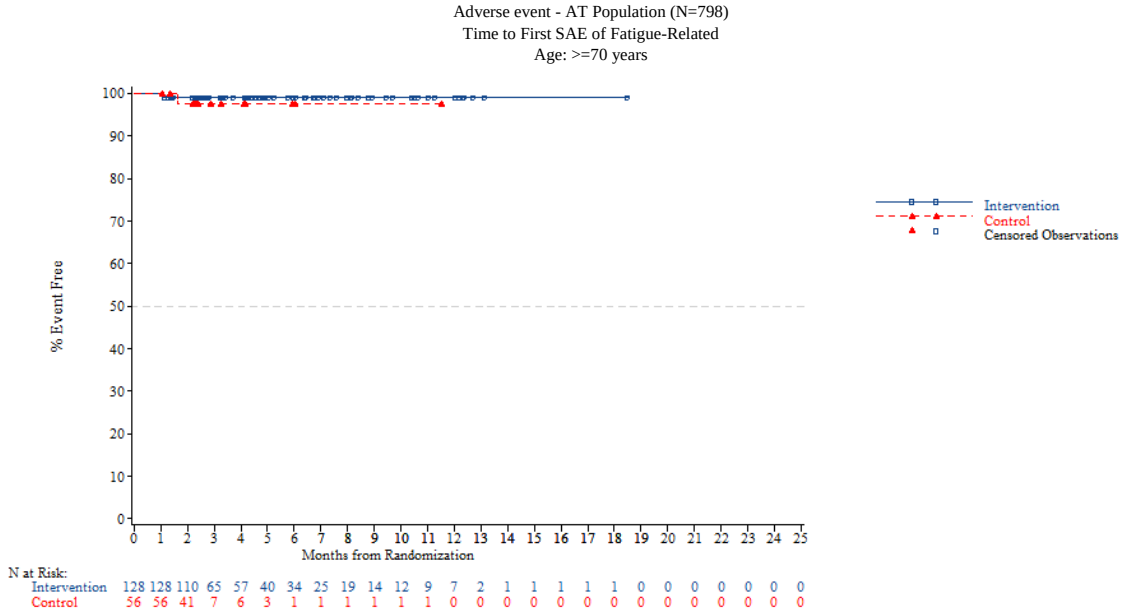





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

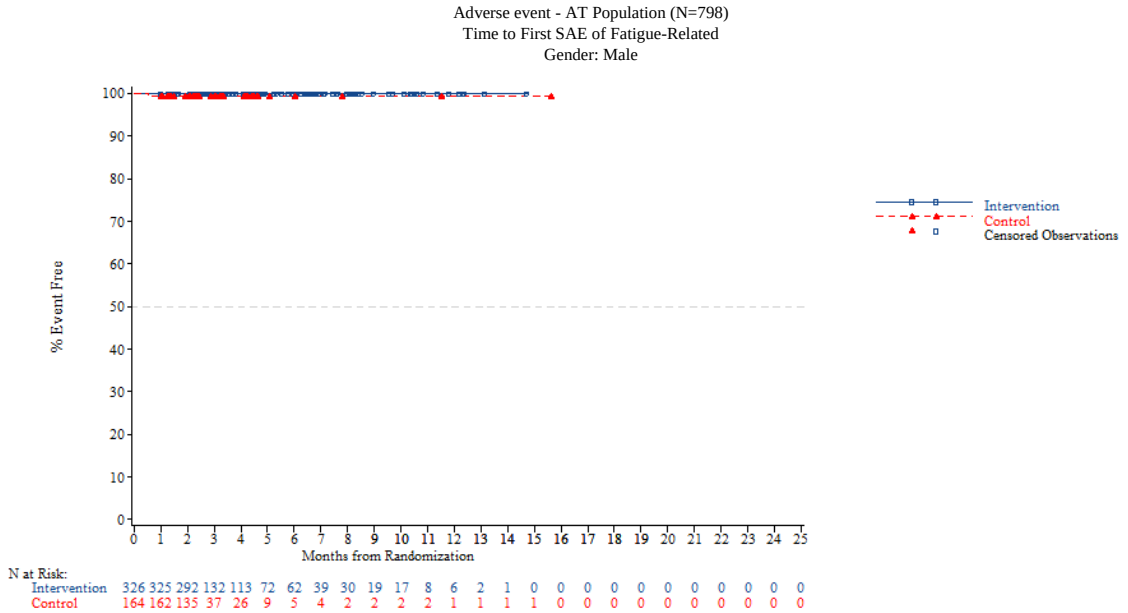


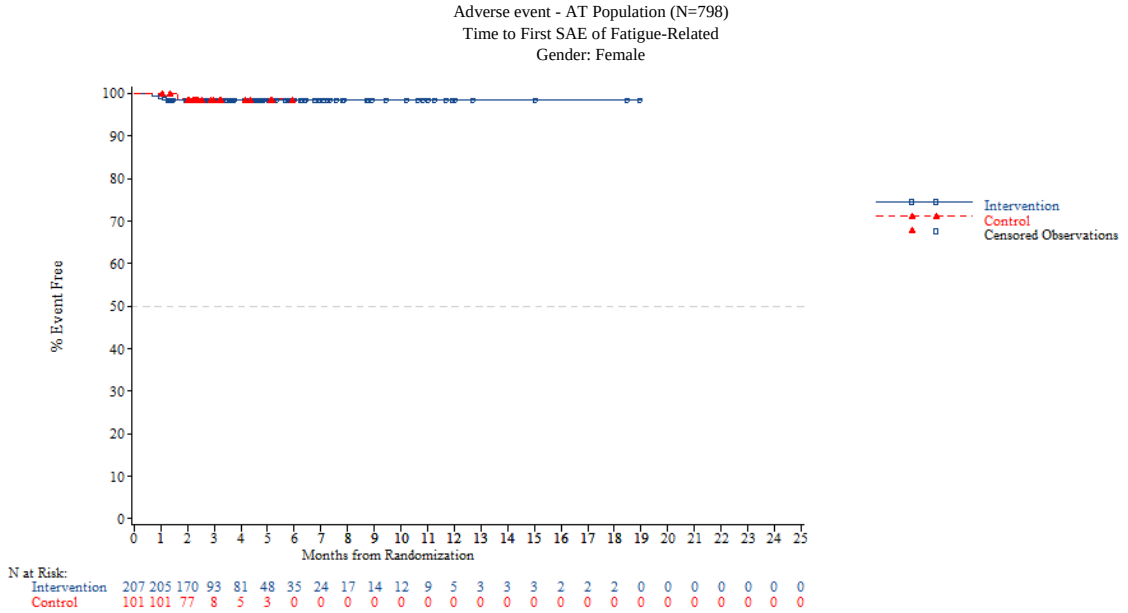





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

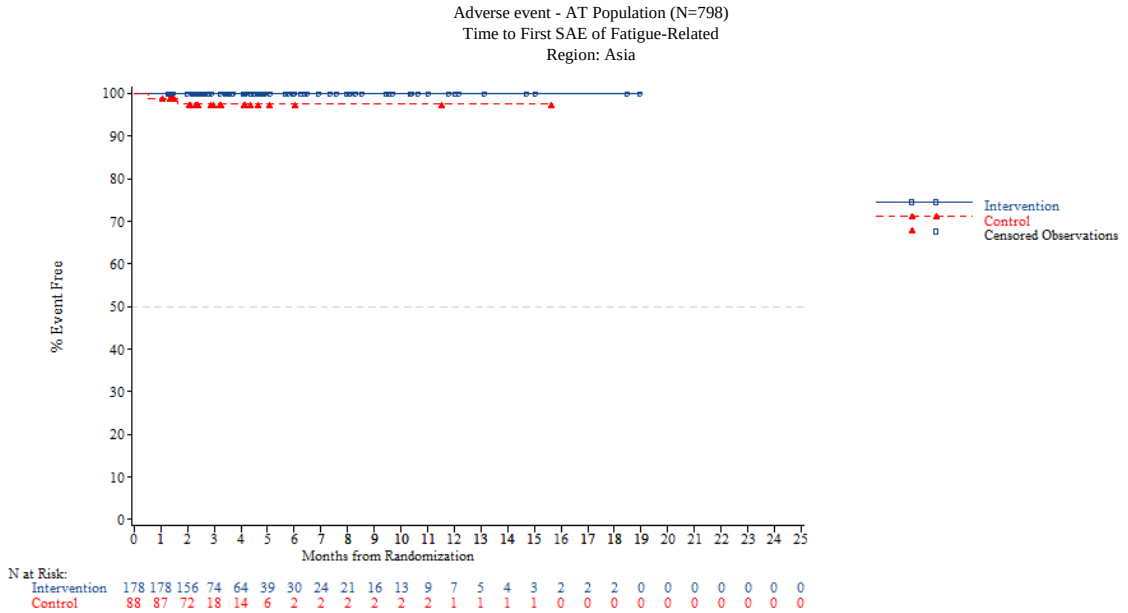


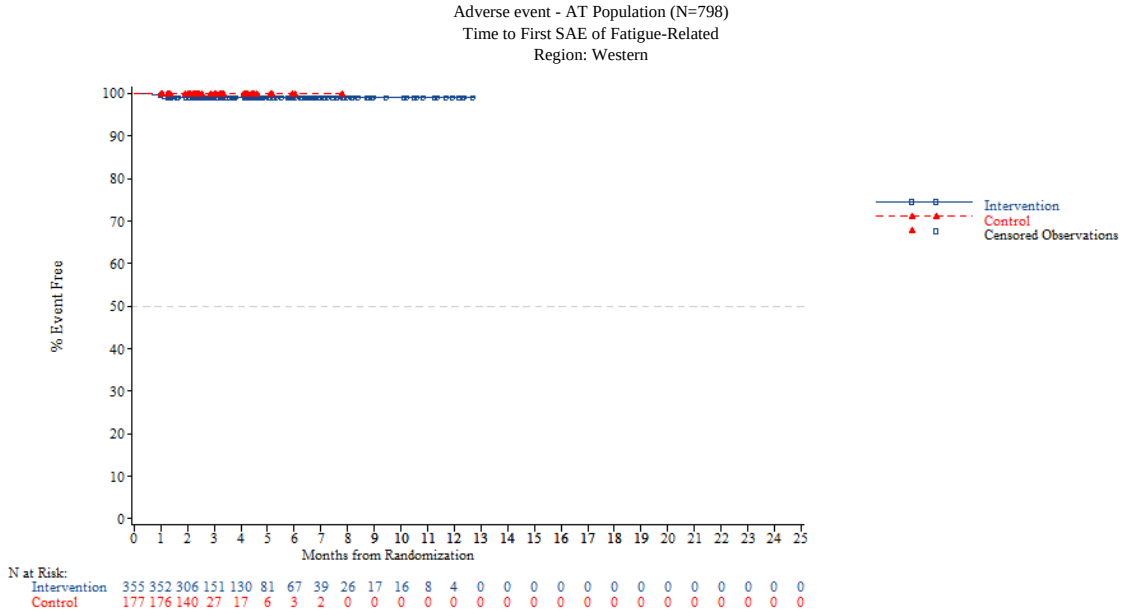





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

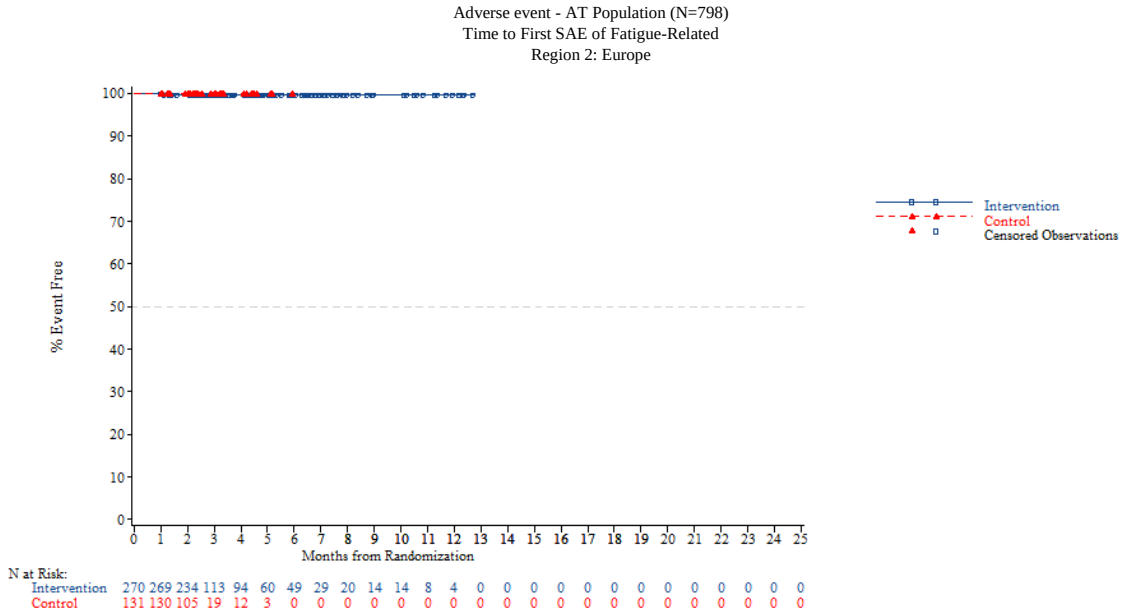


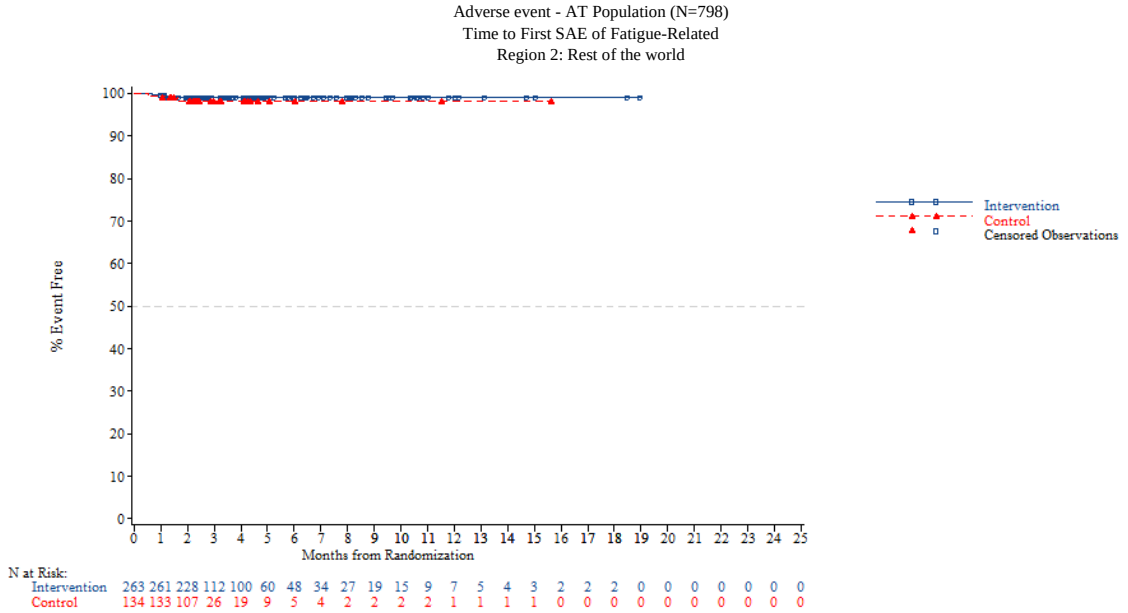





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

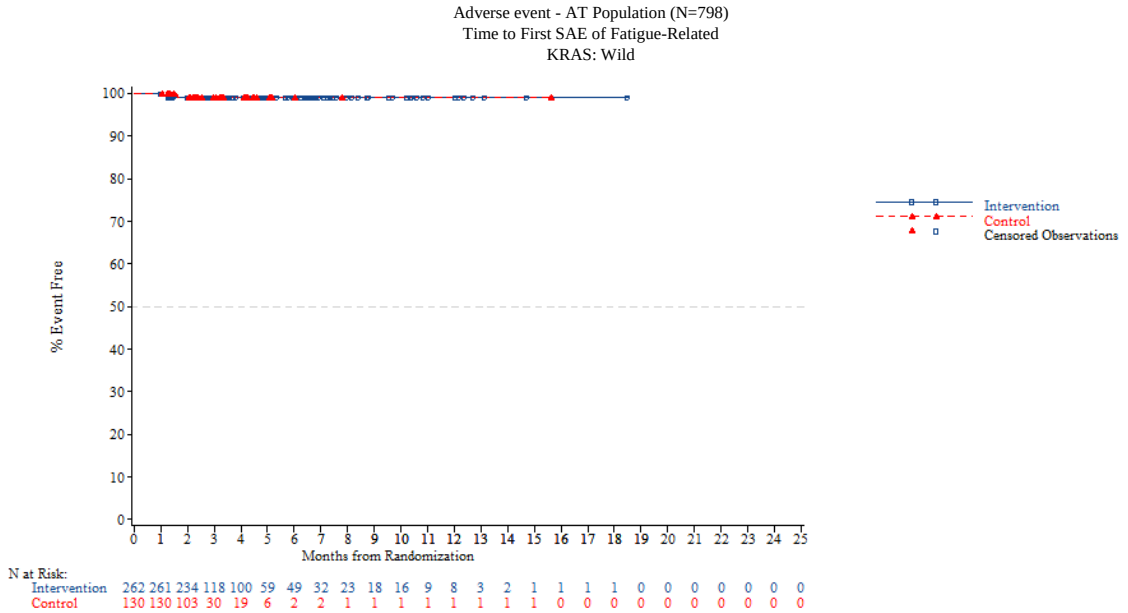


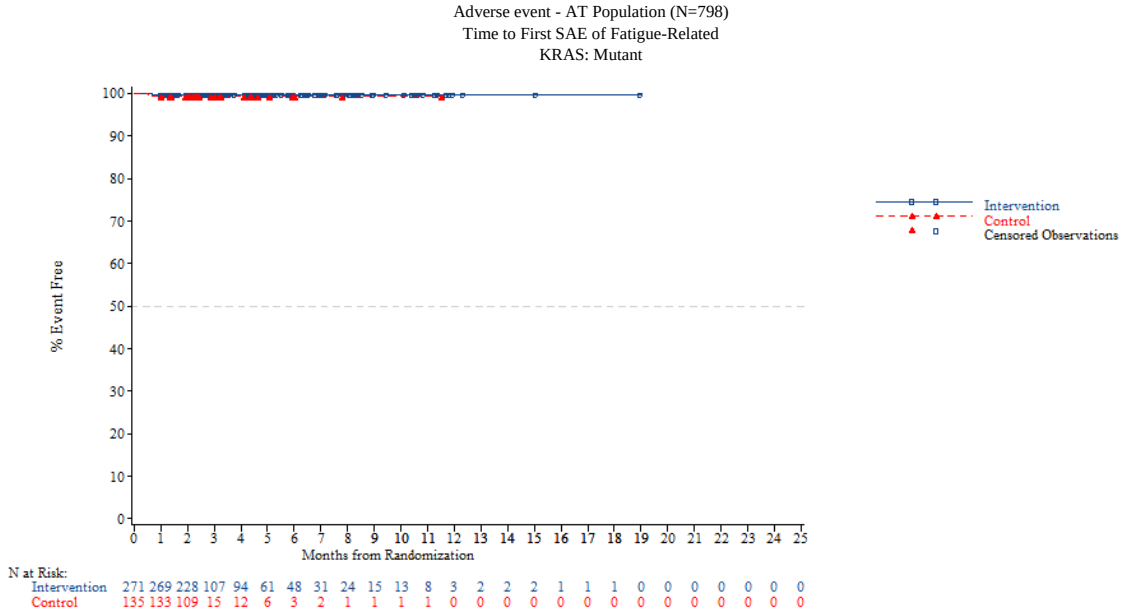





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

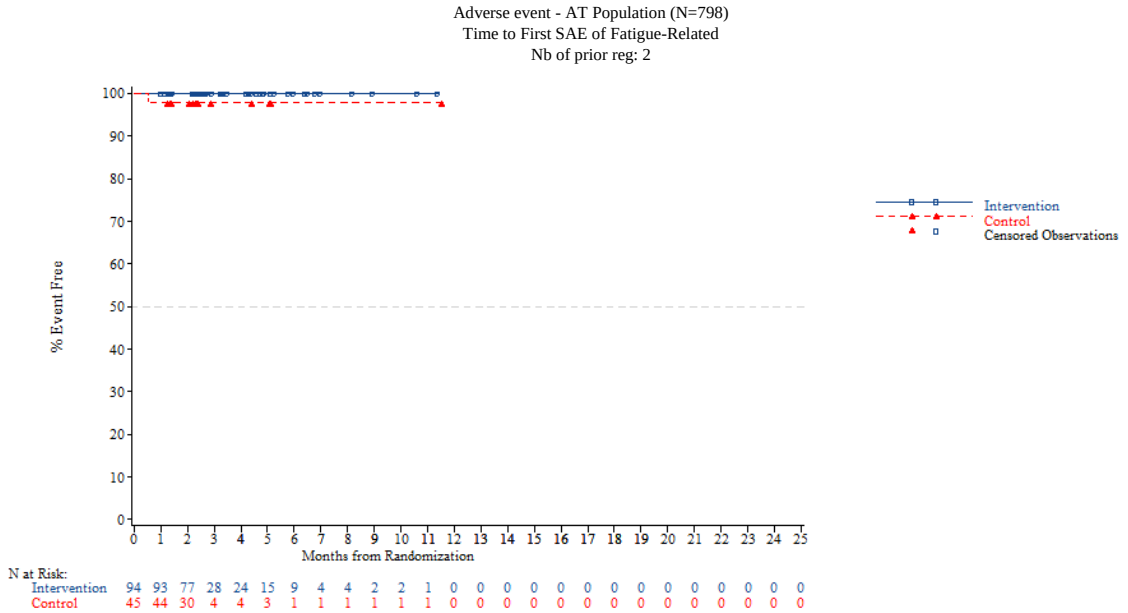


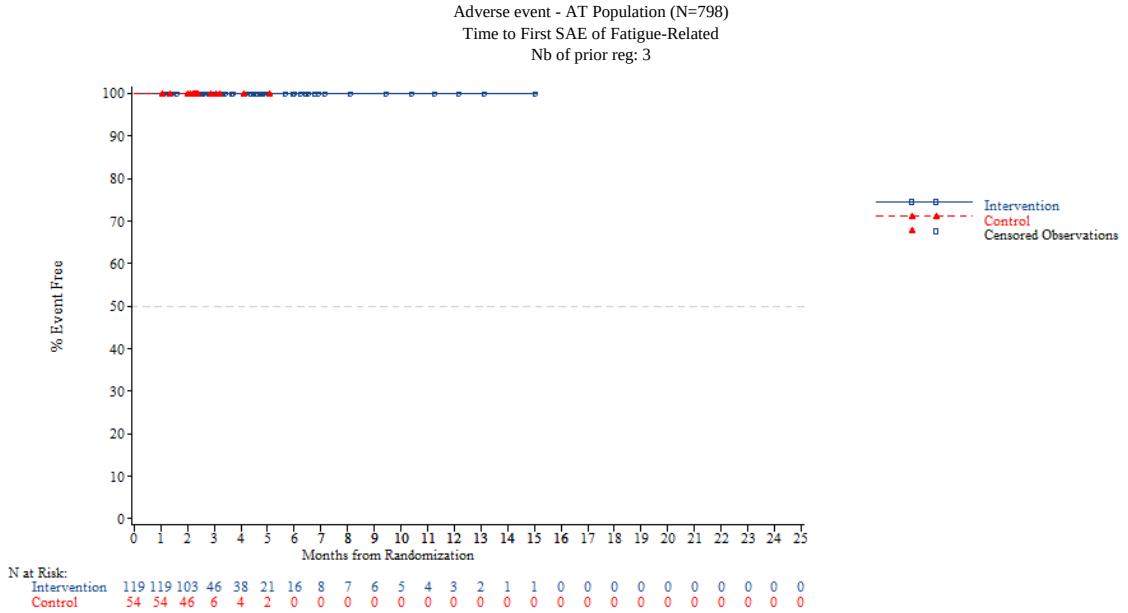





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

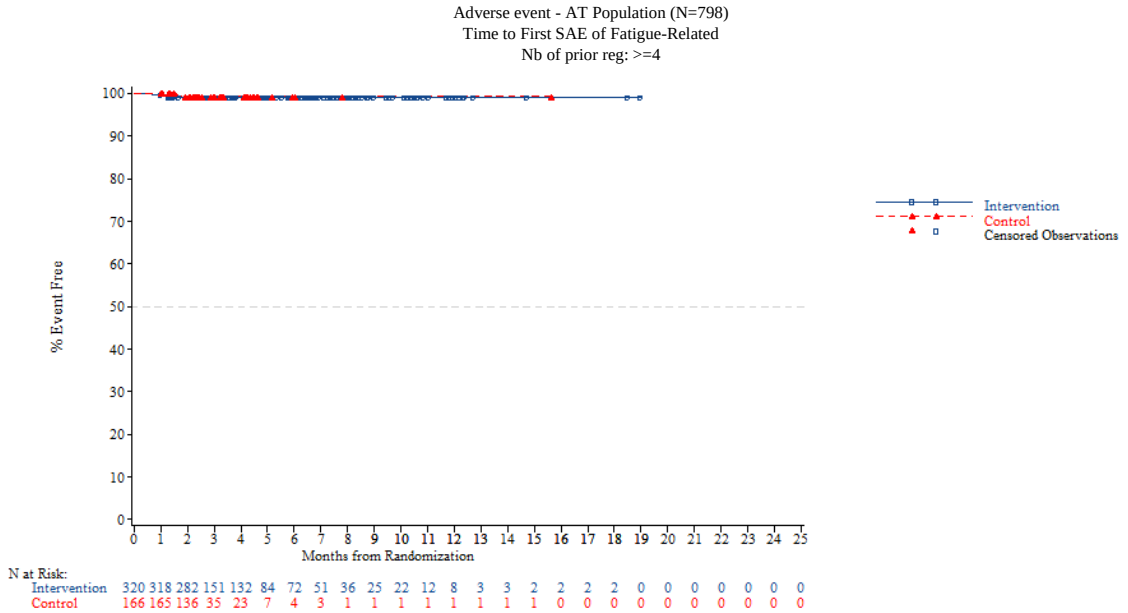






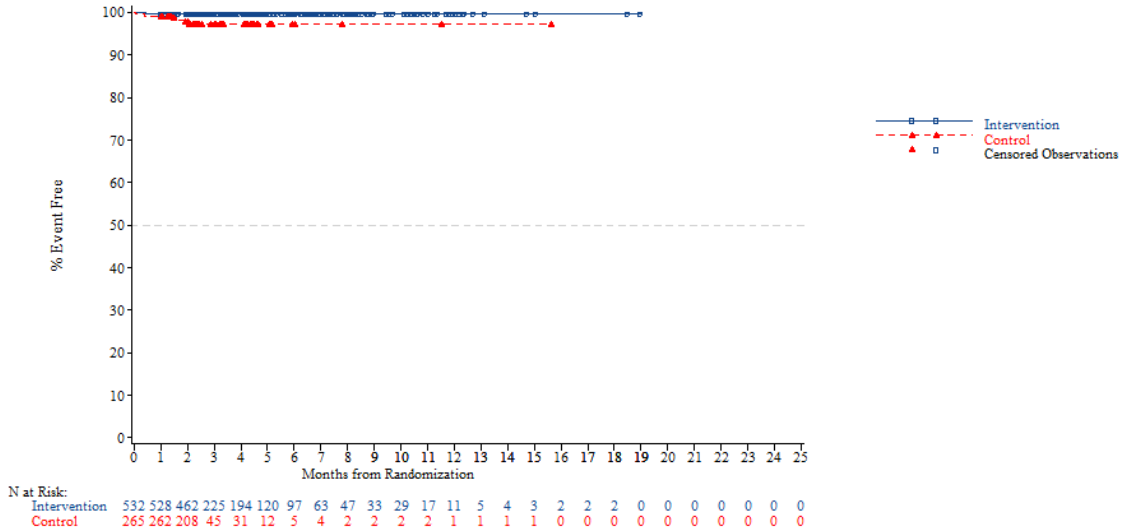

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*






*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

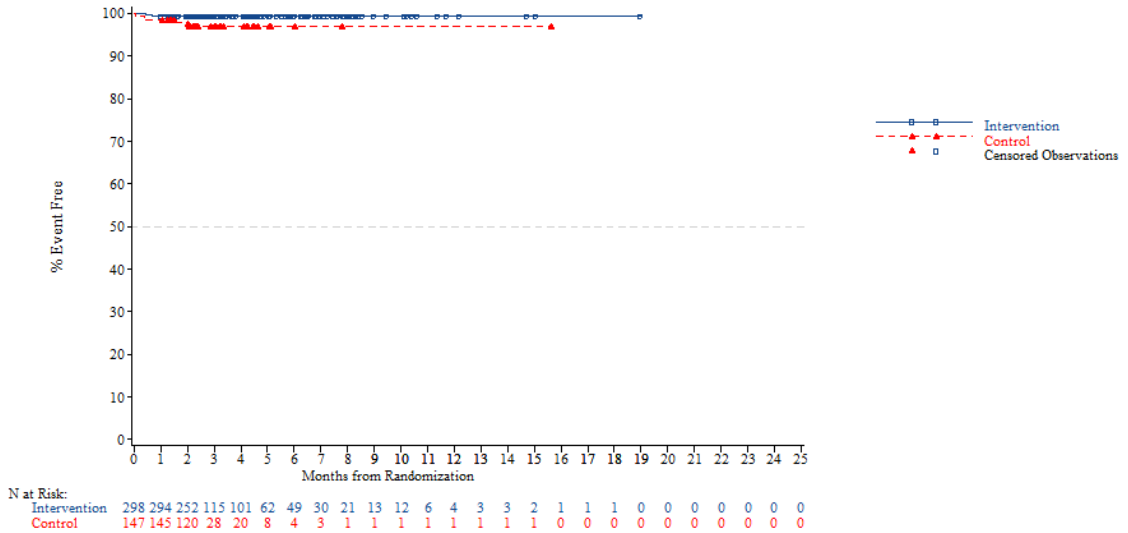
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First SAE of Dyspnoea-Related
Overall



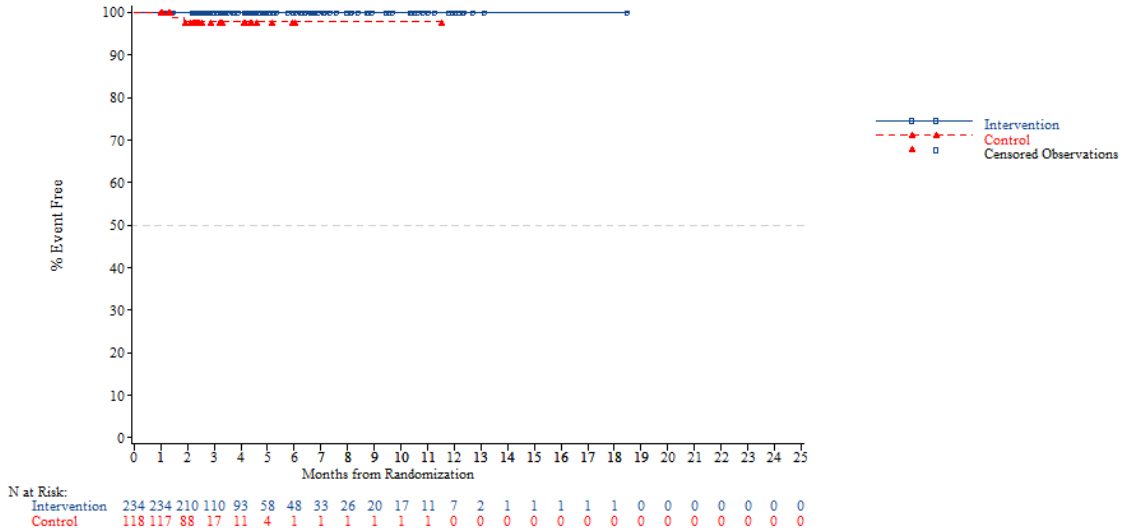

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First SAE of Dyspnoea-Related
Age: <65 years



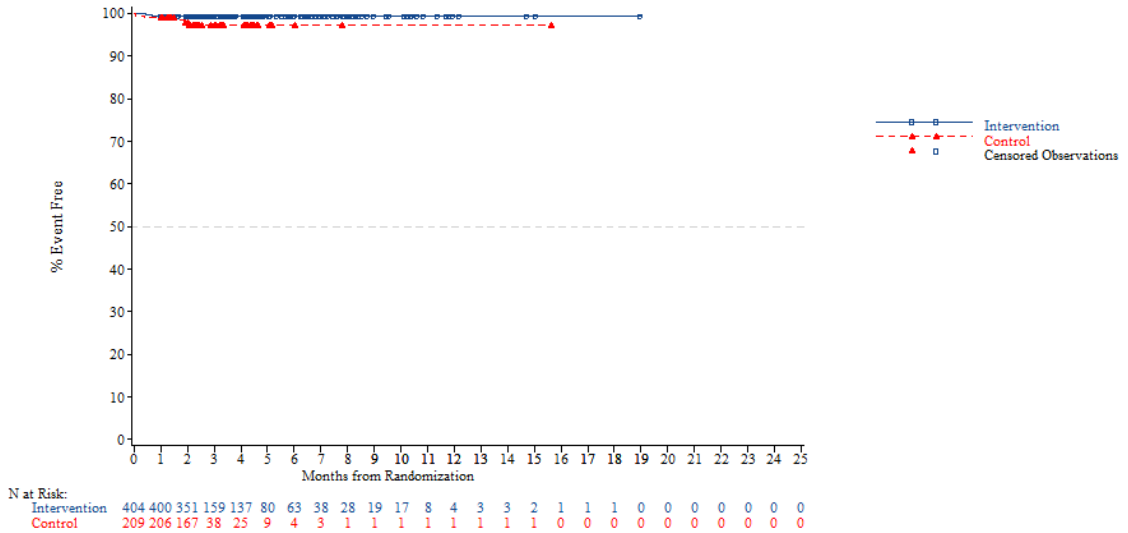
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First SAE of Dyspnoea-Related
Age: >=65 years

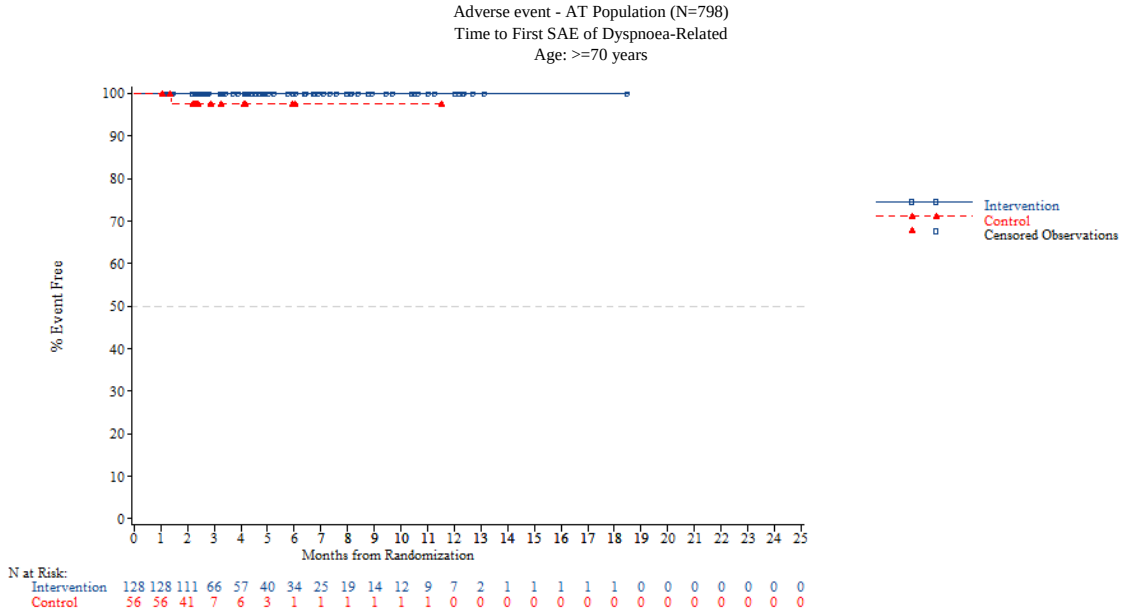



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



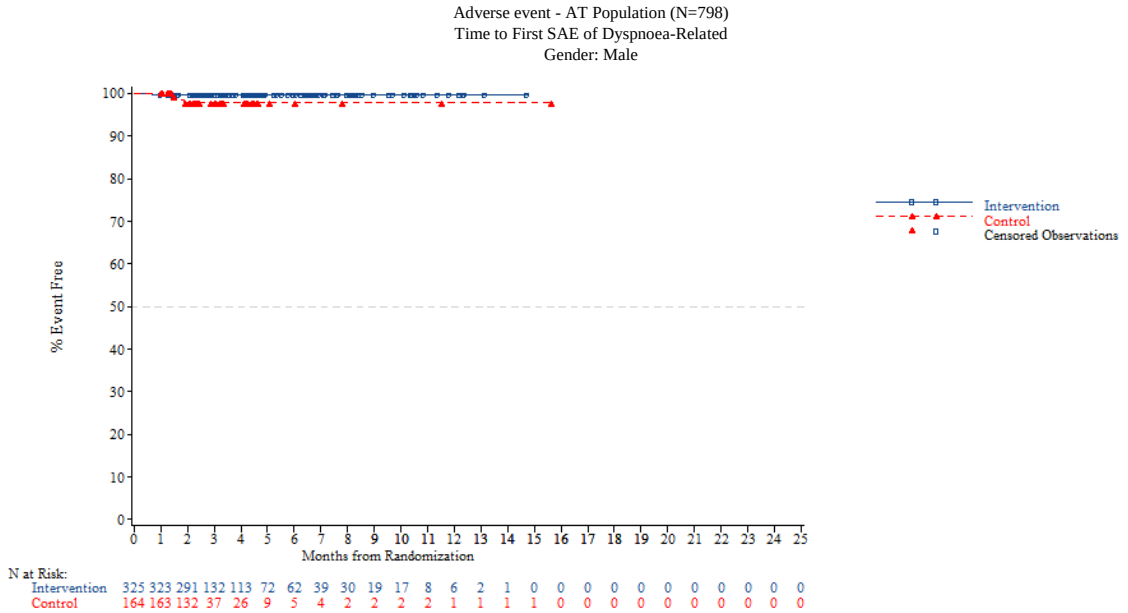
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First SAE of Dyspnoea-Related
Age: <70 years

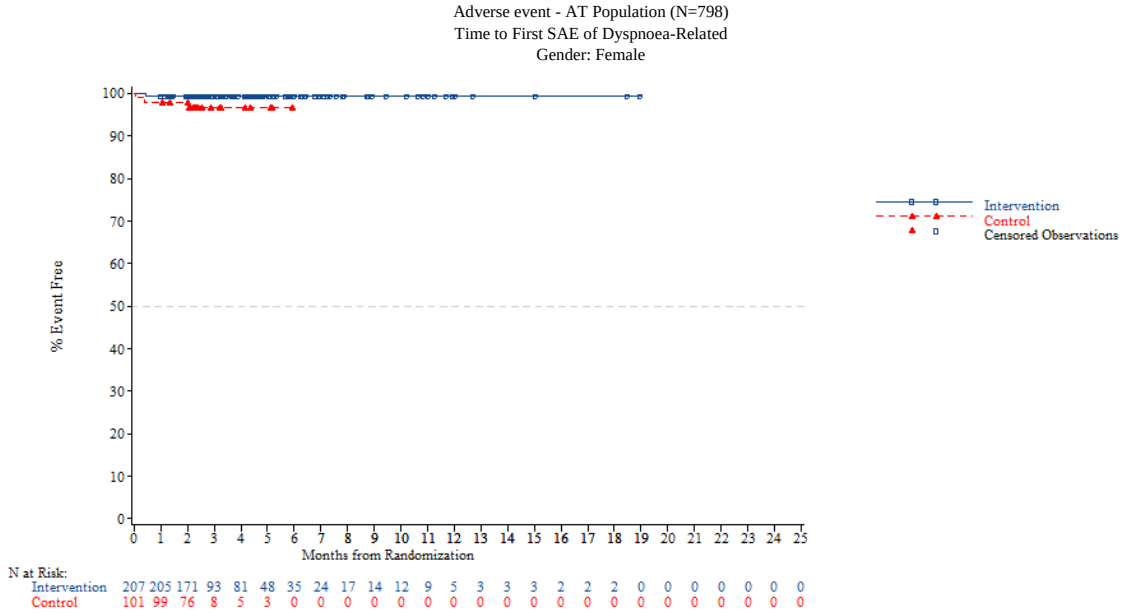





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

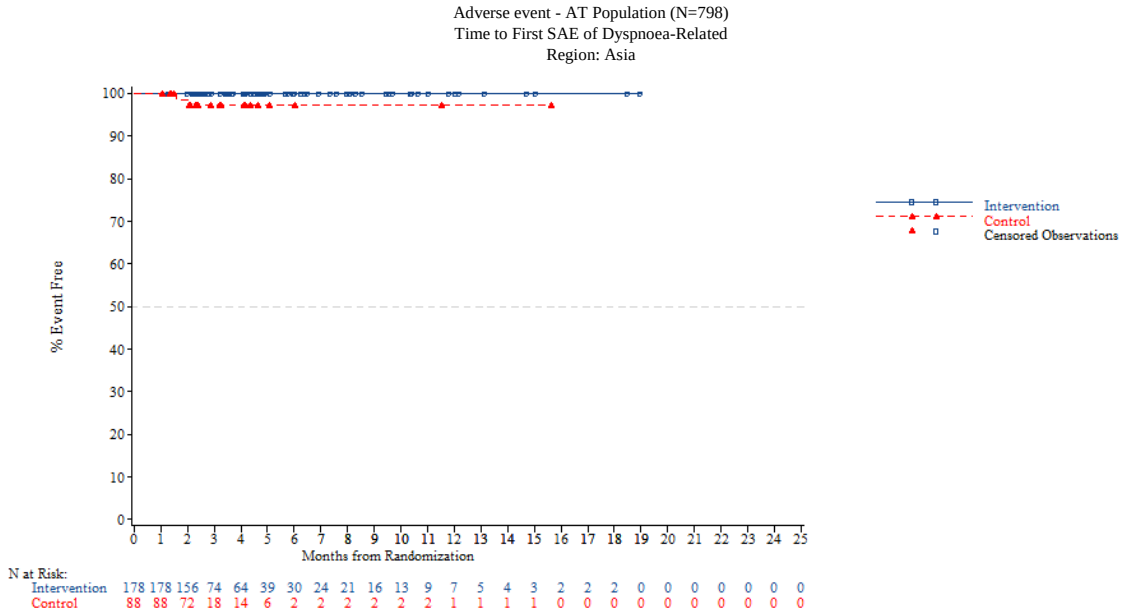




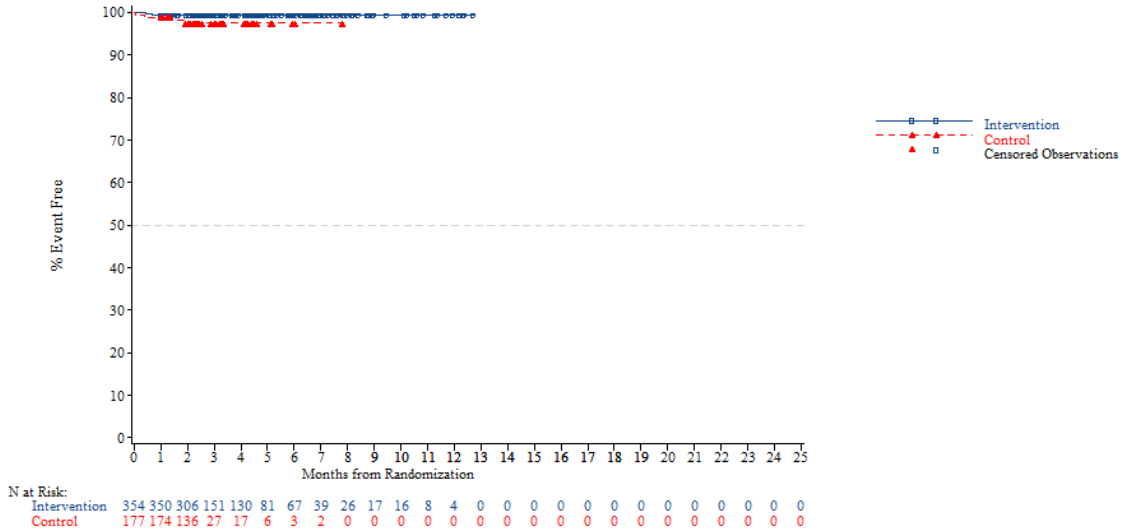



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





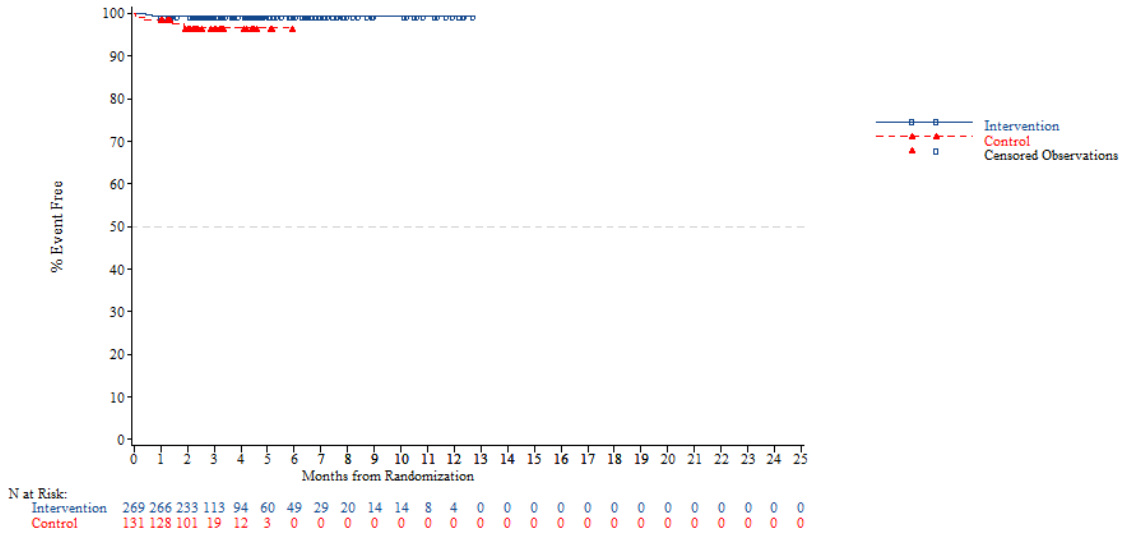
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First SAE of Dyspnoea-Related
Region: Western

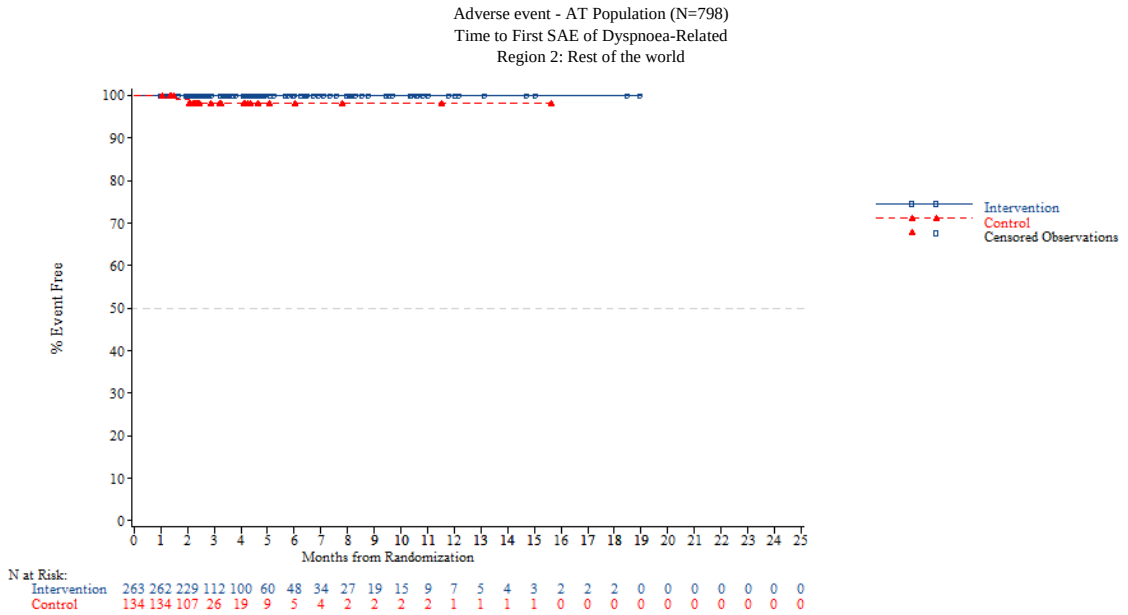



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



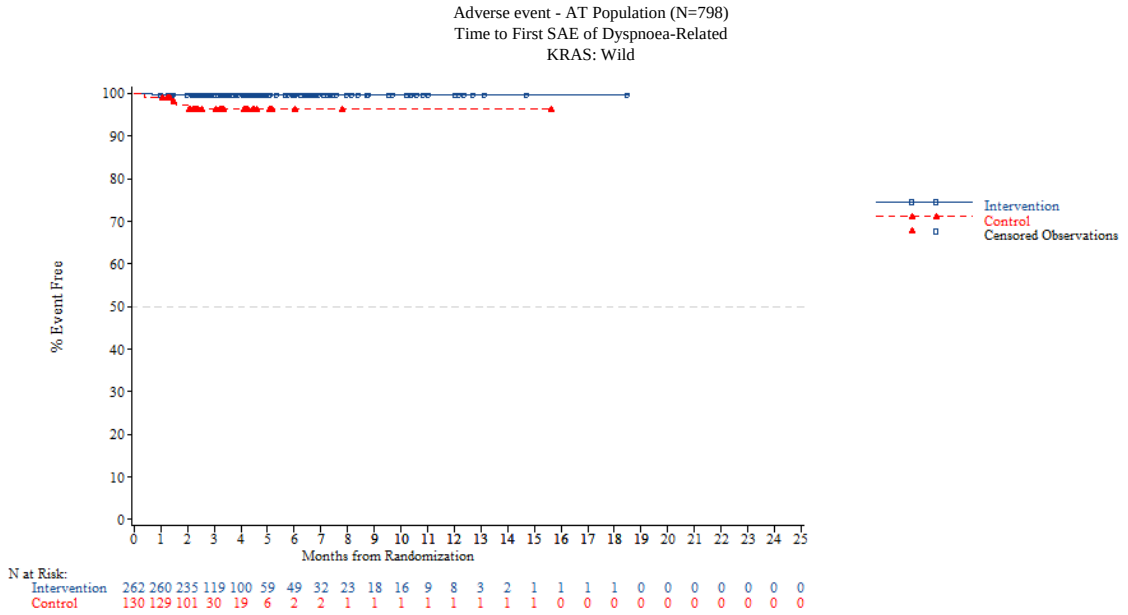
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First SAE of Dyspnoea-Related
Region 2: Europe



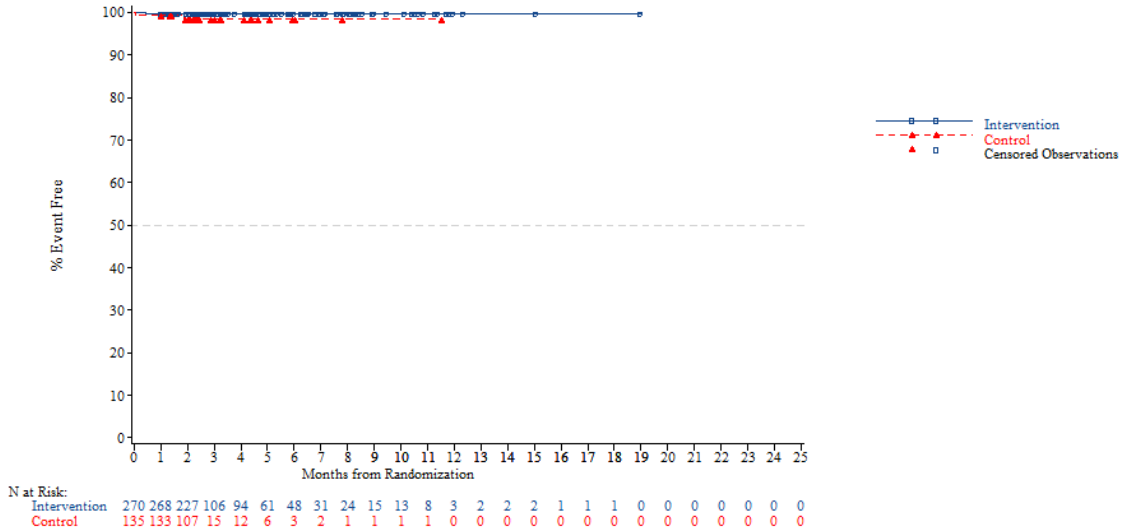



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*





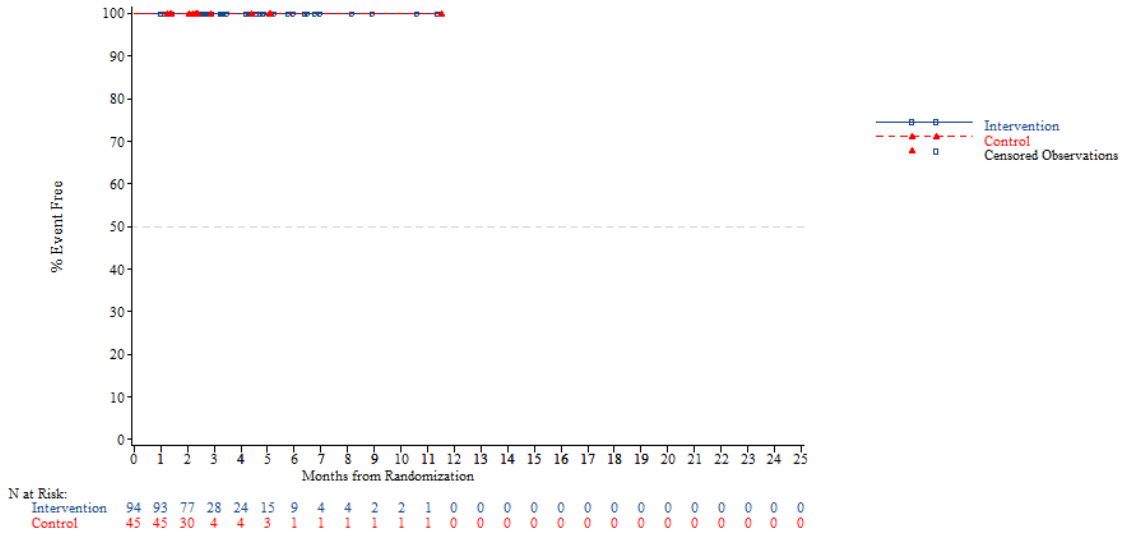
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First SAE of Dyspnoea-Related
KRAS: Mutant

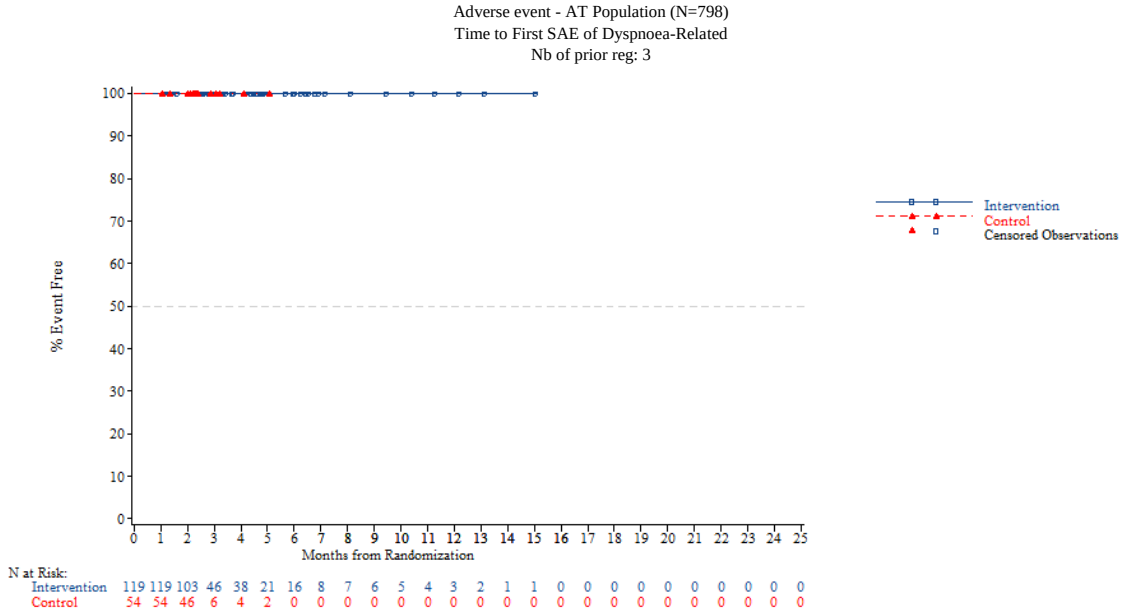



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



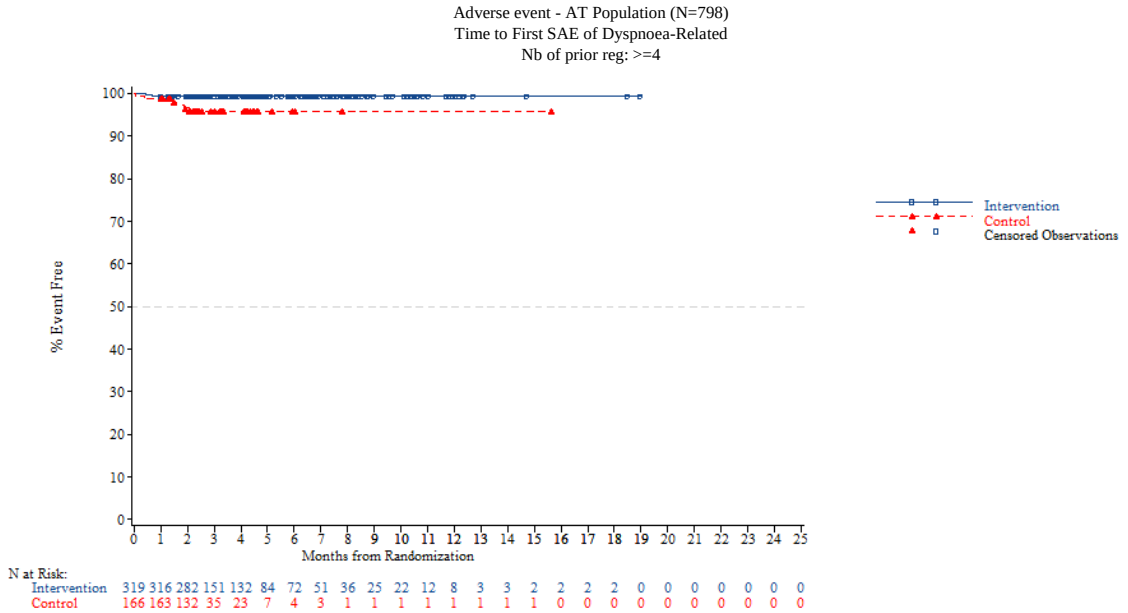
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to First SAE of Dyspnoea-Related
Nb of prior reg: 2



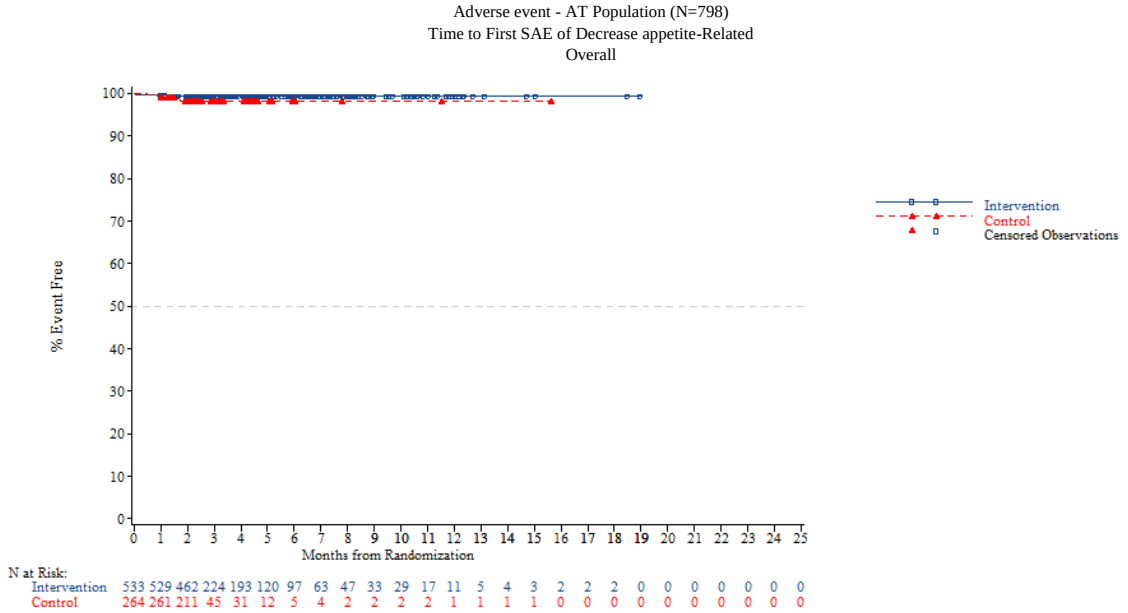



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



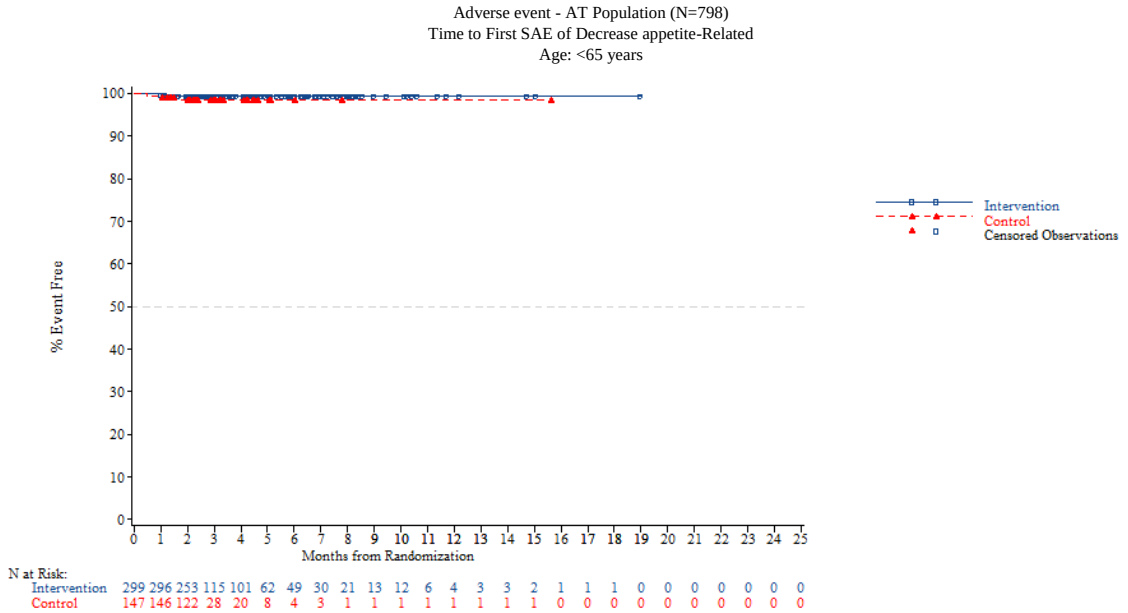


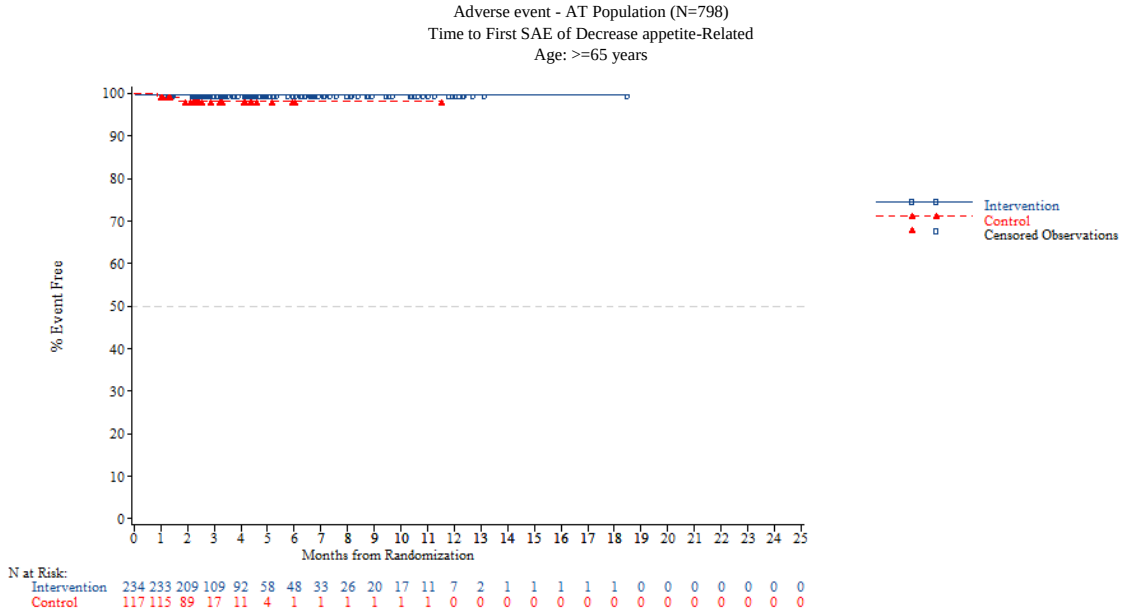

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

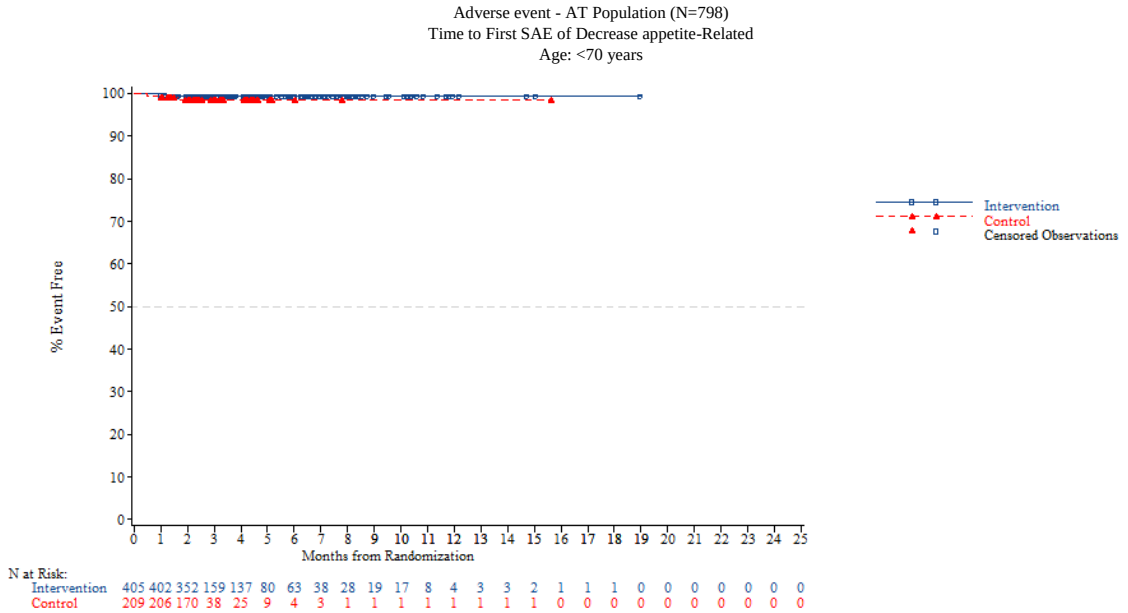


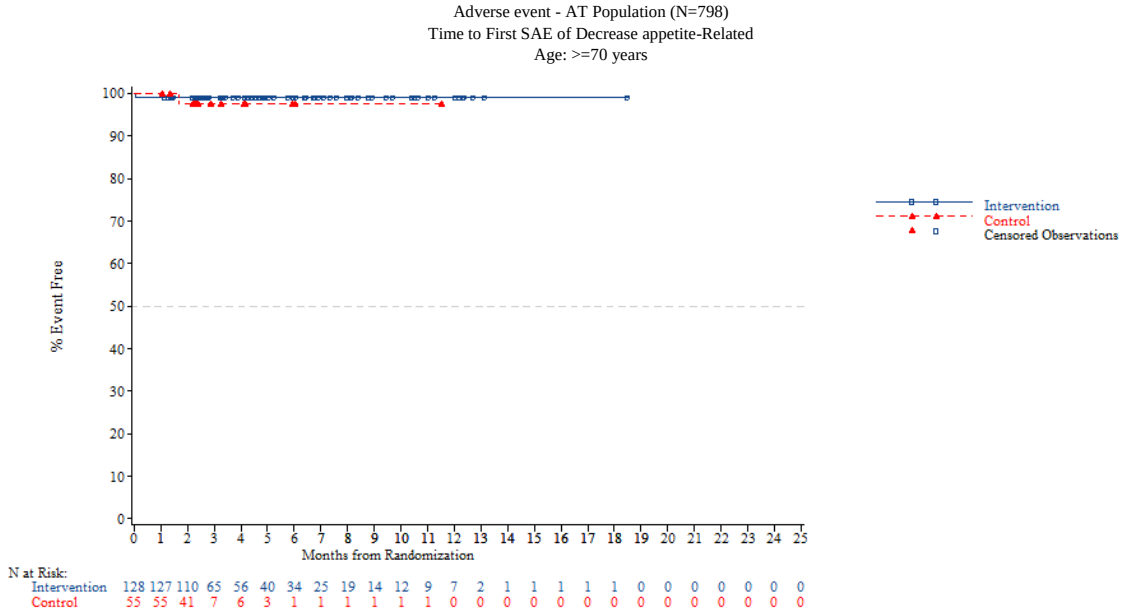





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

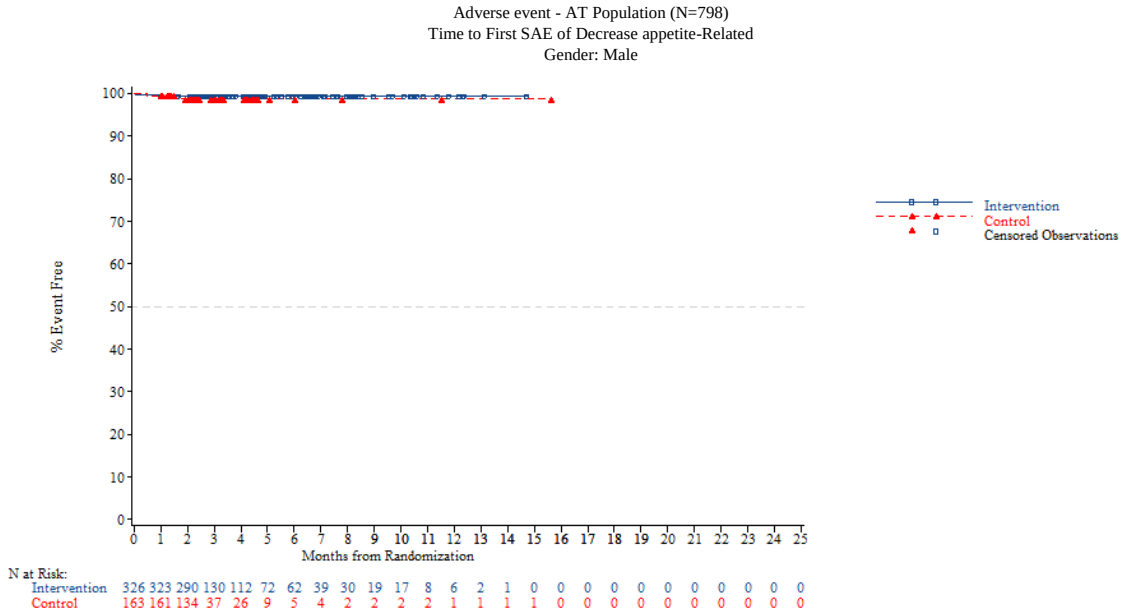


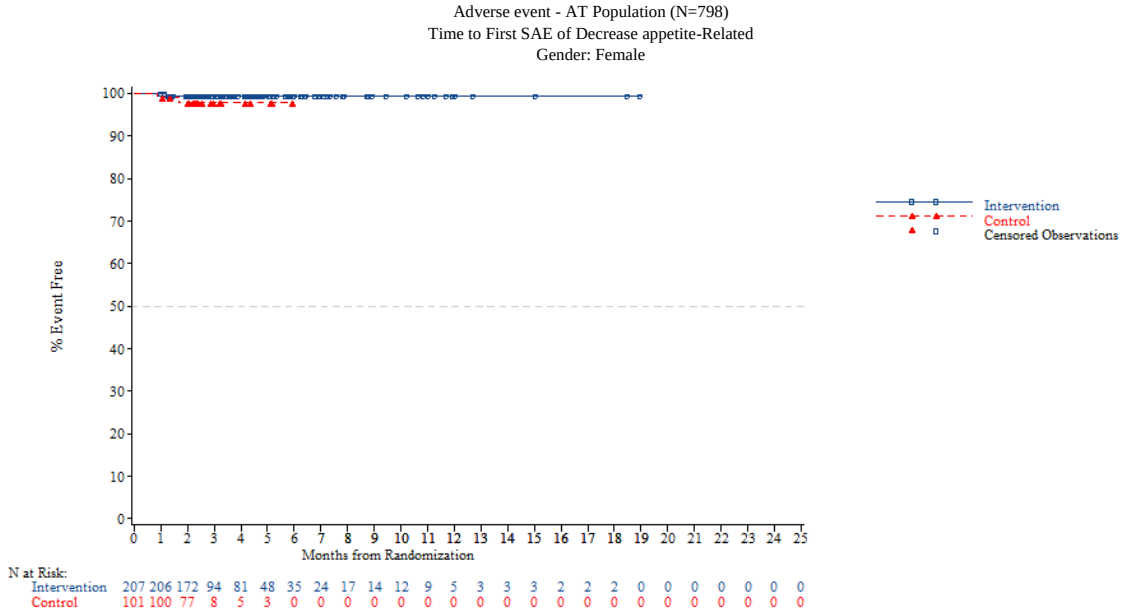





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

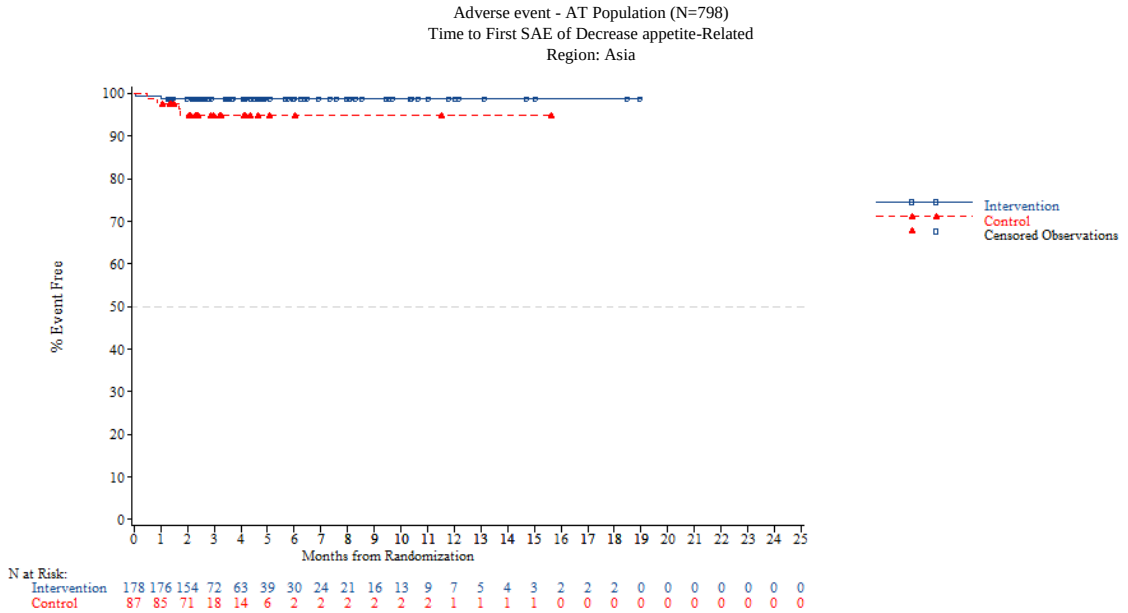


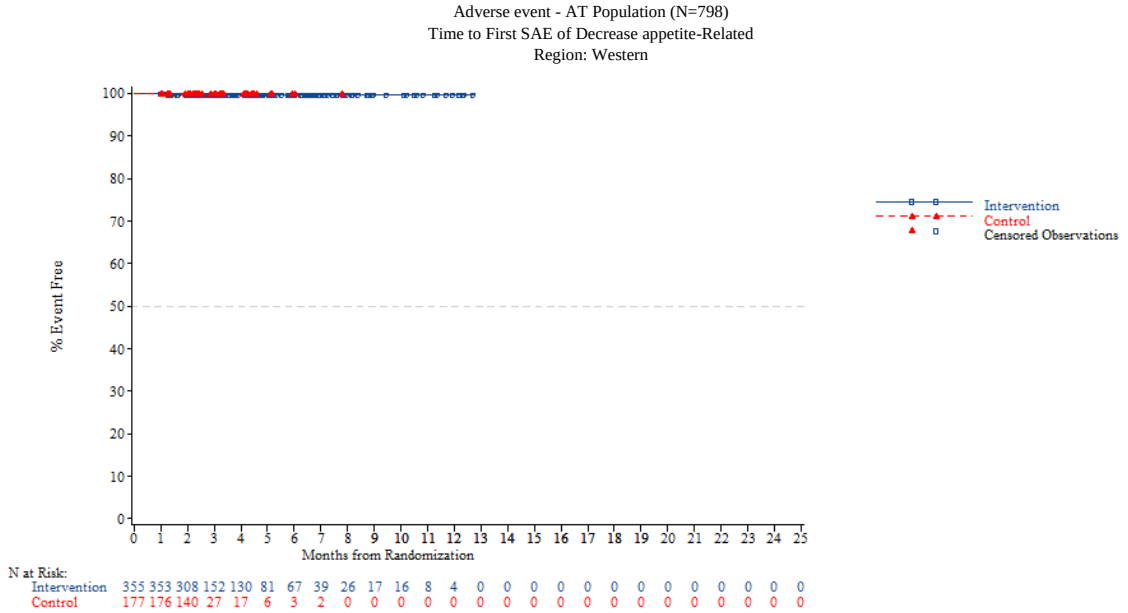





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

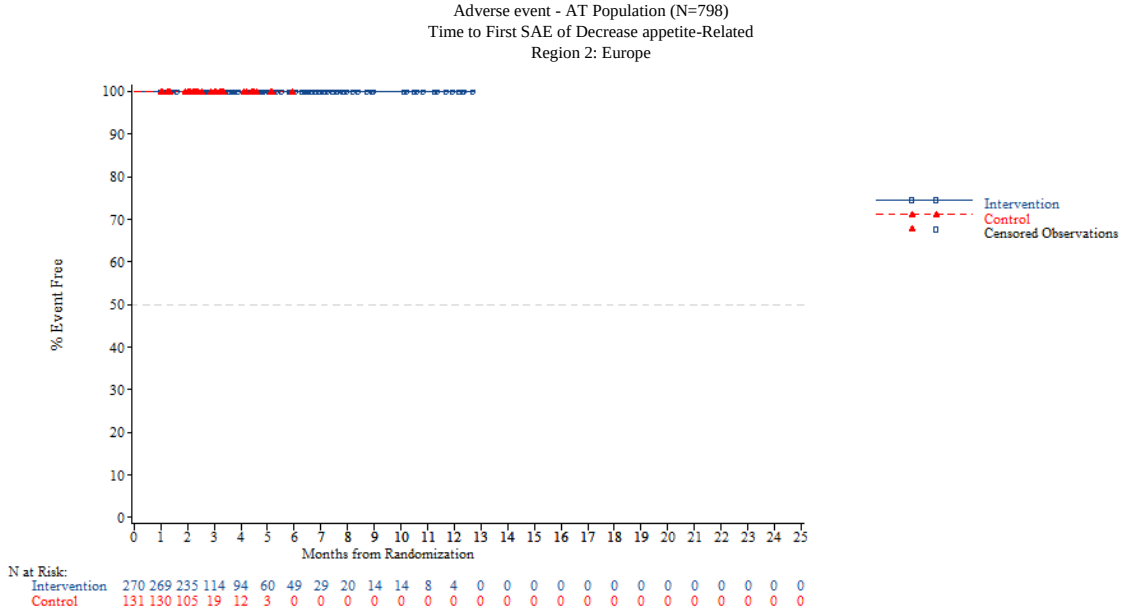


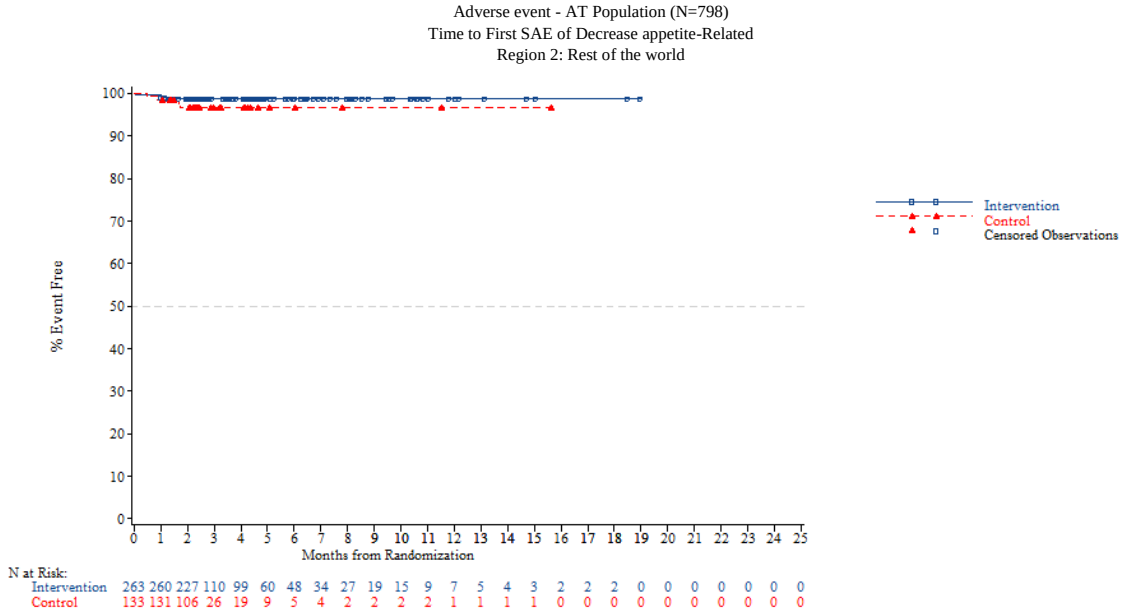





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

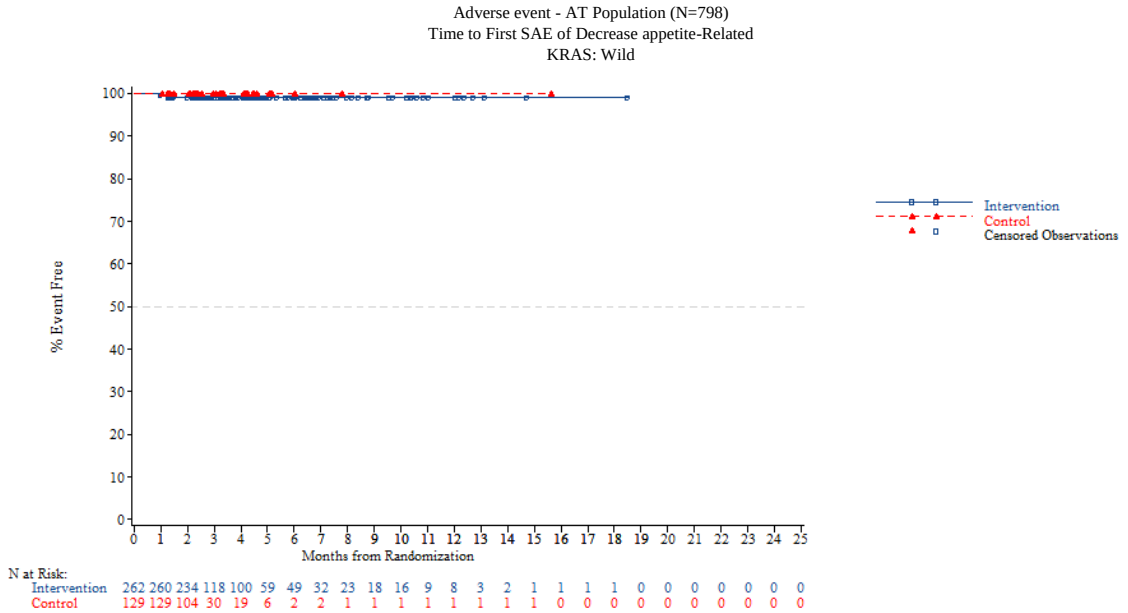


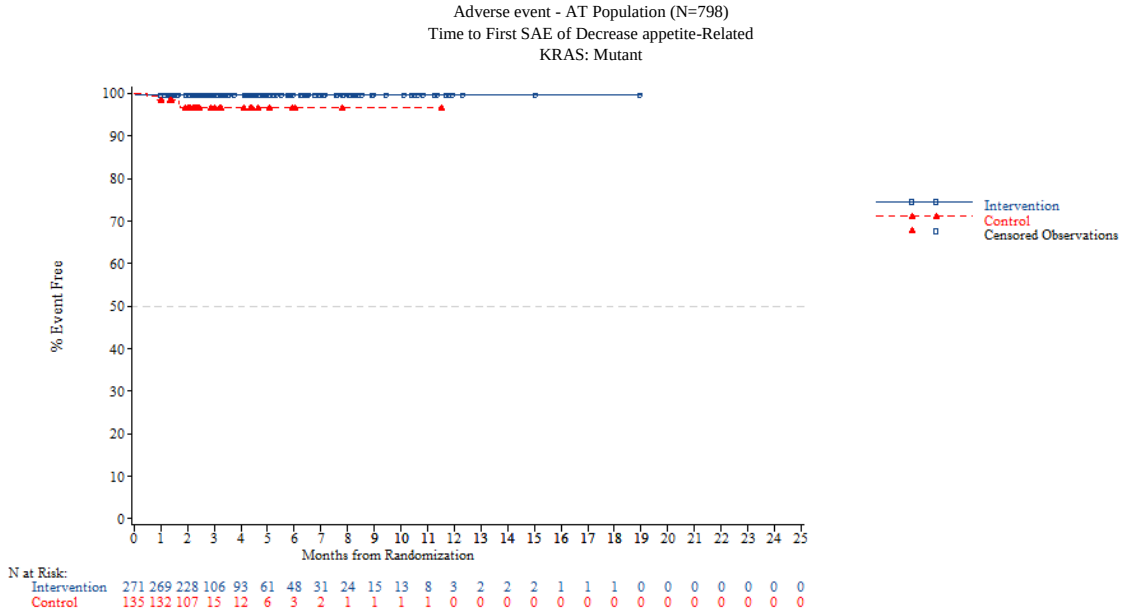





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

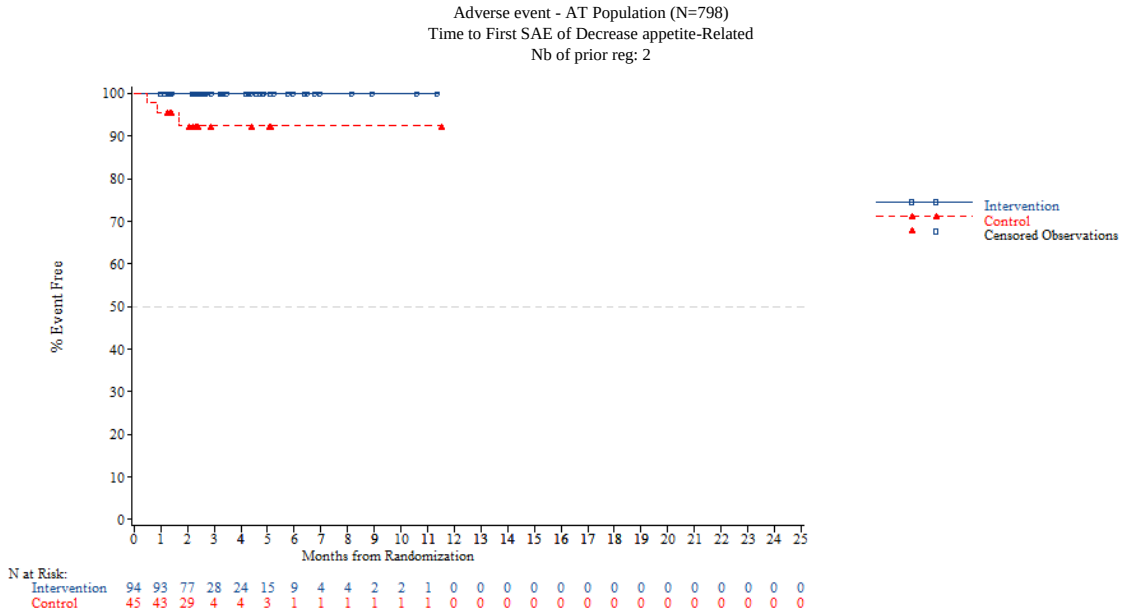


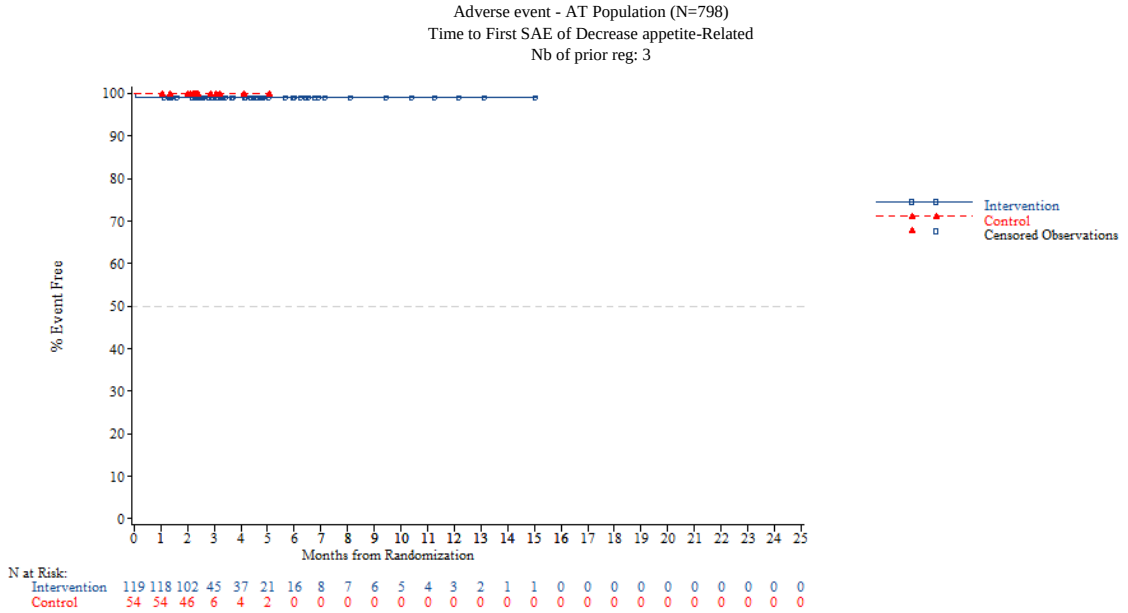





*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

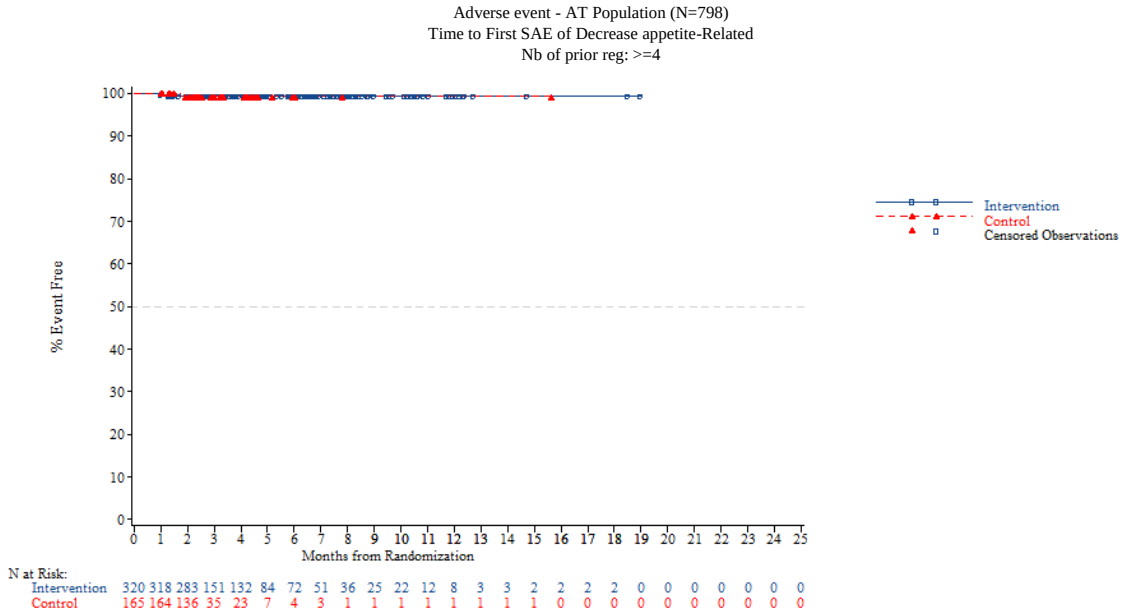






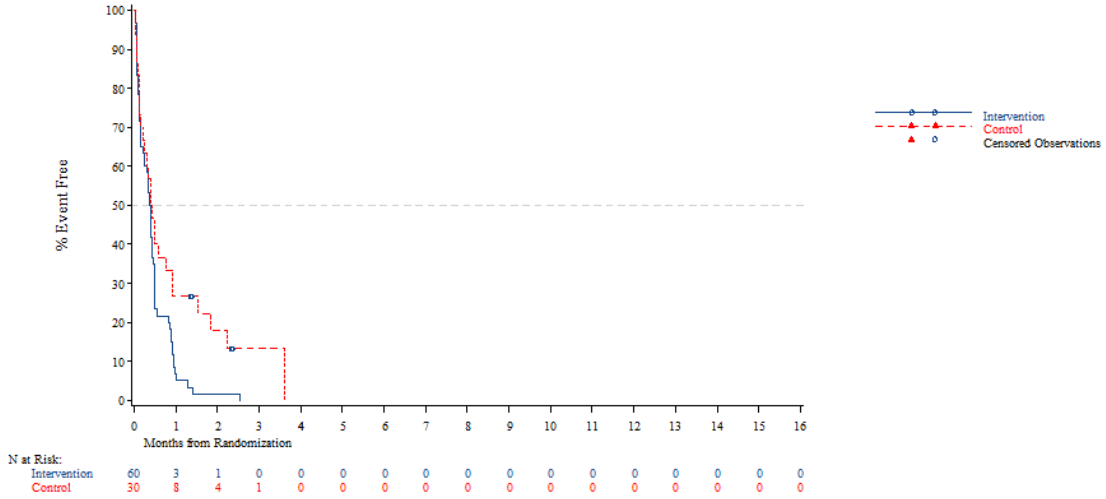

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*






*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

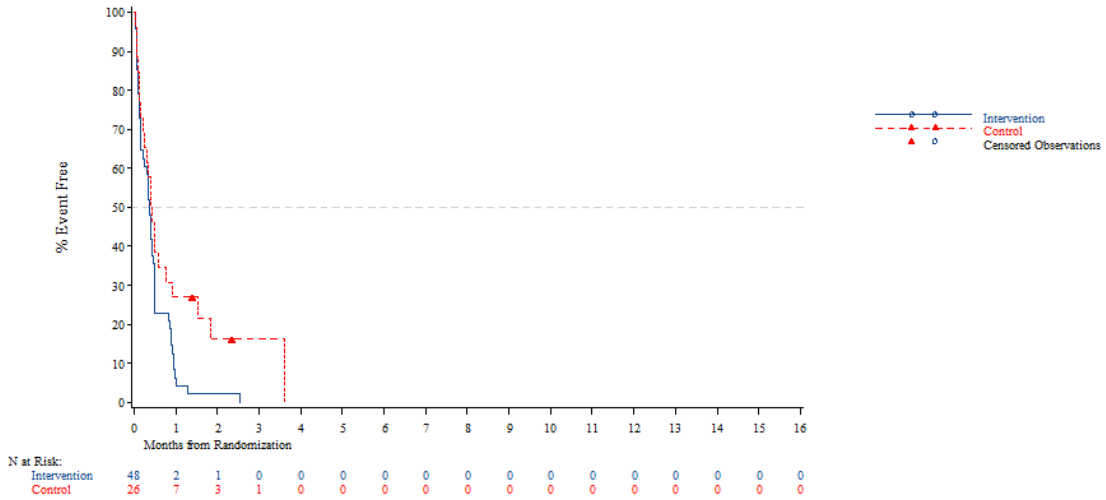
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

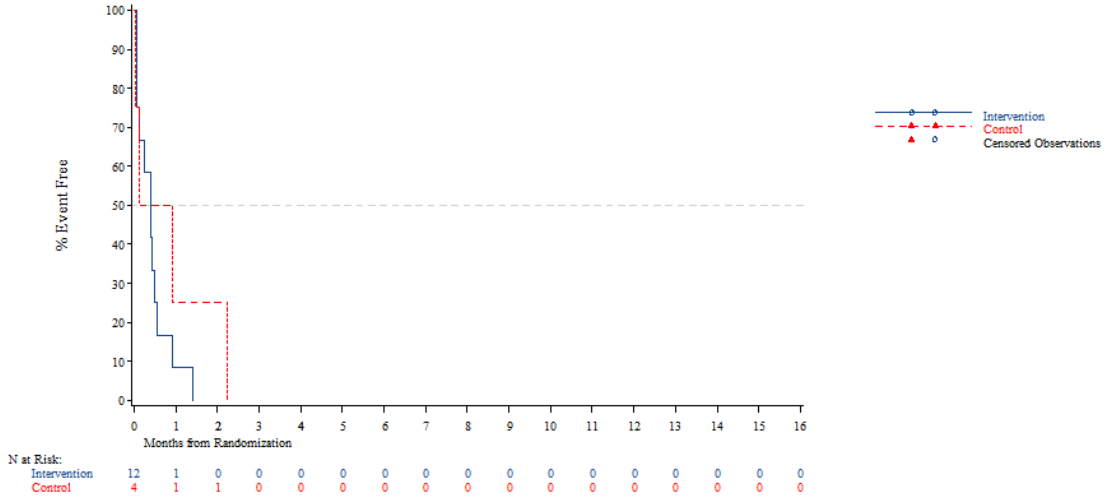


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

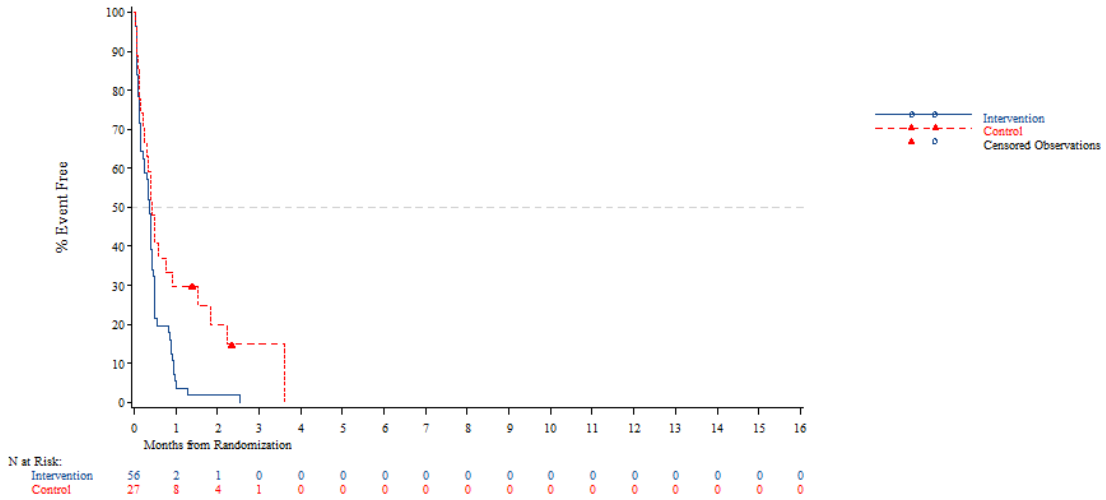
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

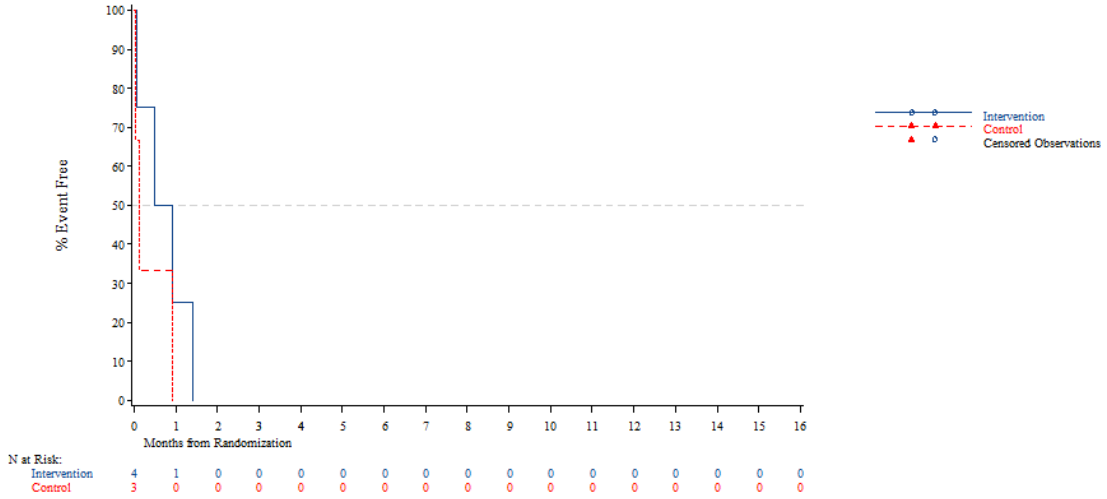


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

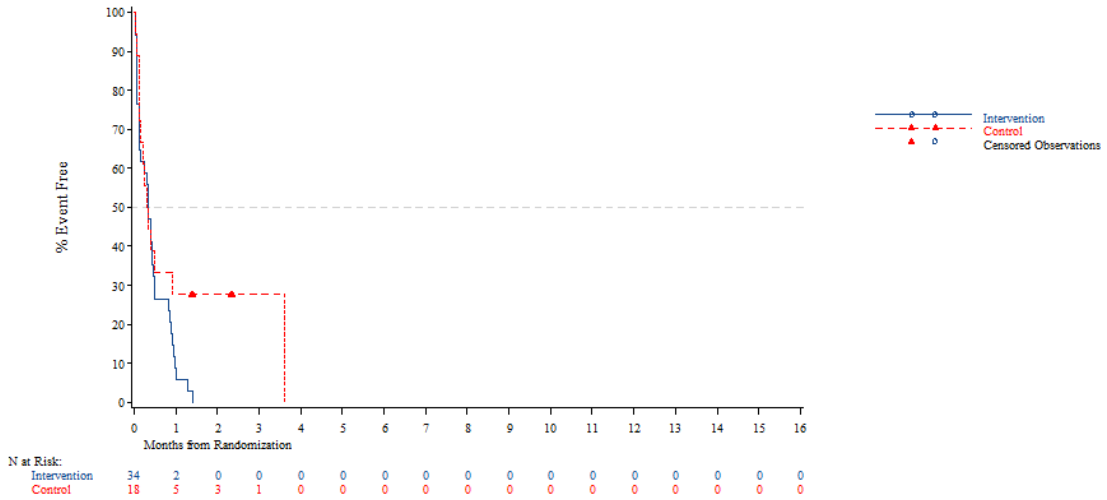
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

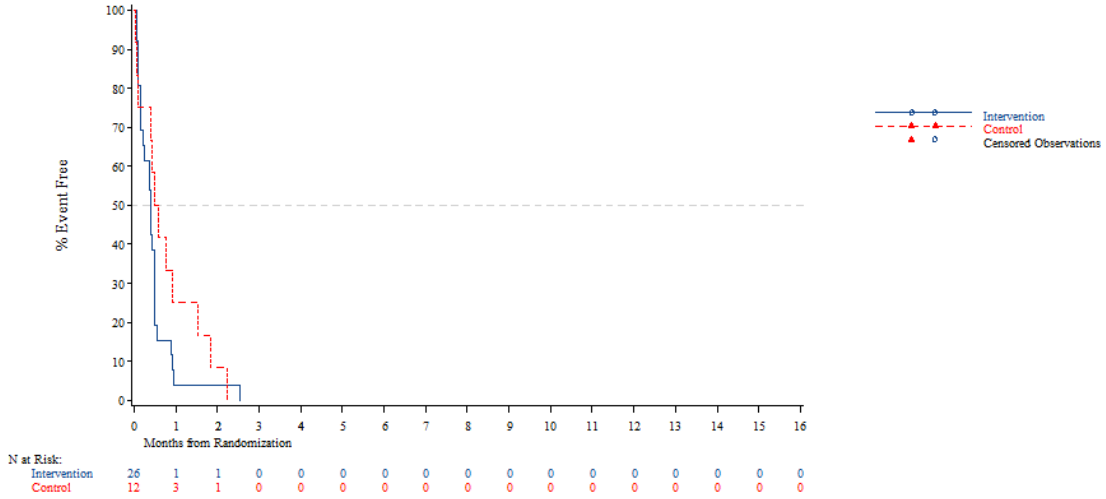


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

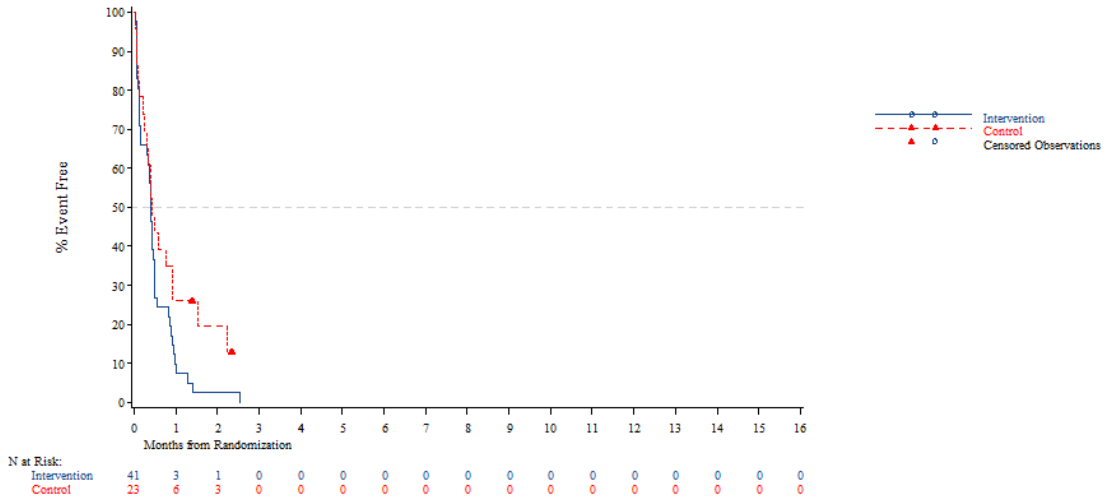
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

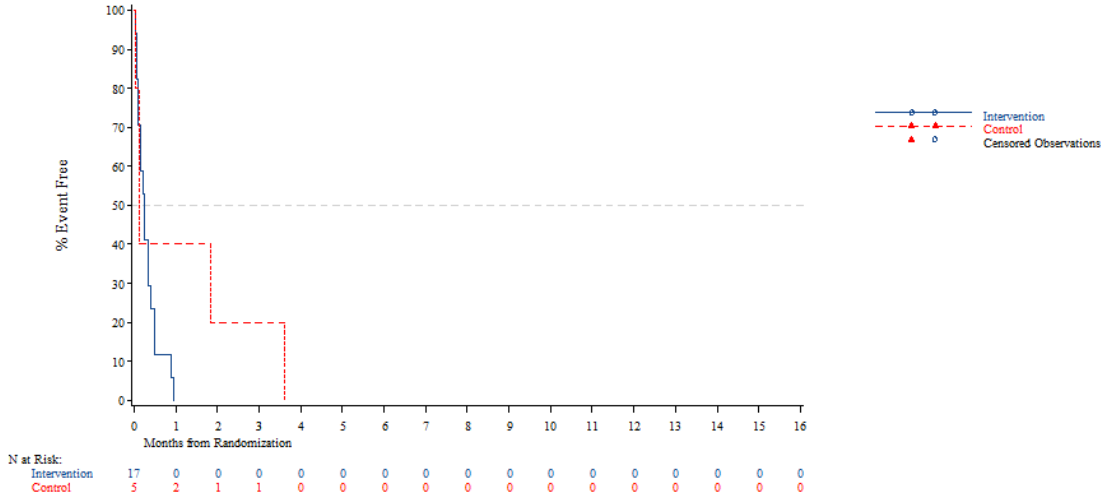


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

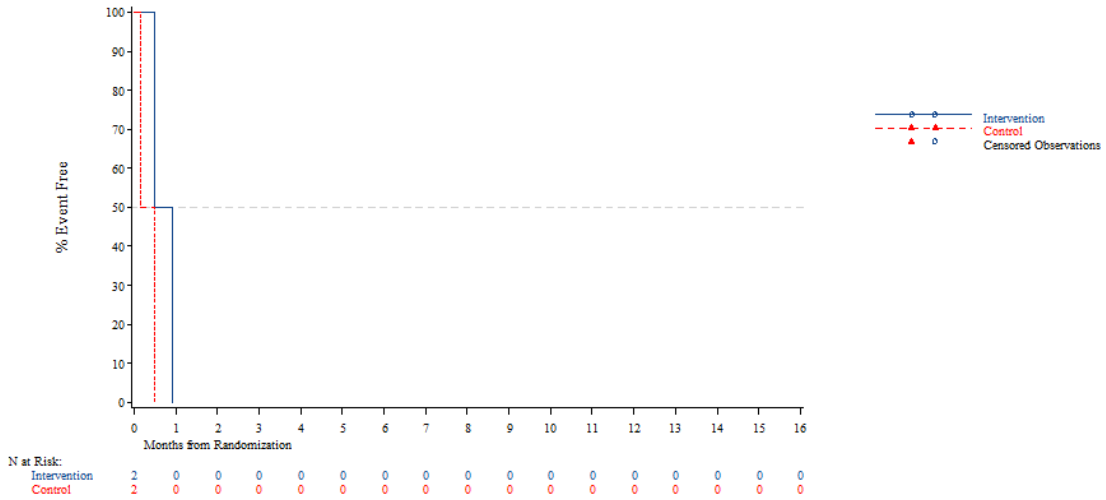
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

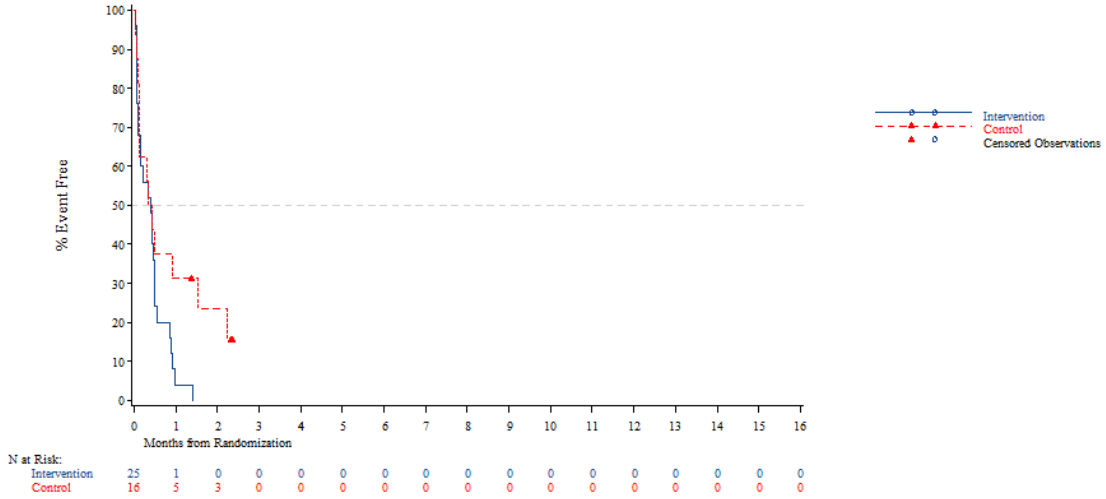


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

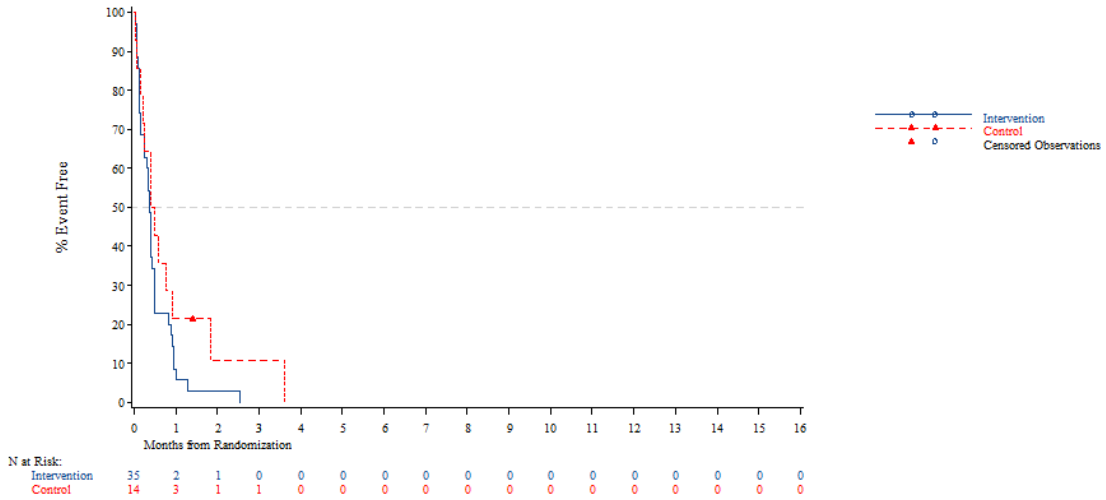
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

*27FEB2020 - Page 11/444*
*TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : DECEMBER 22th 2015*

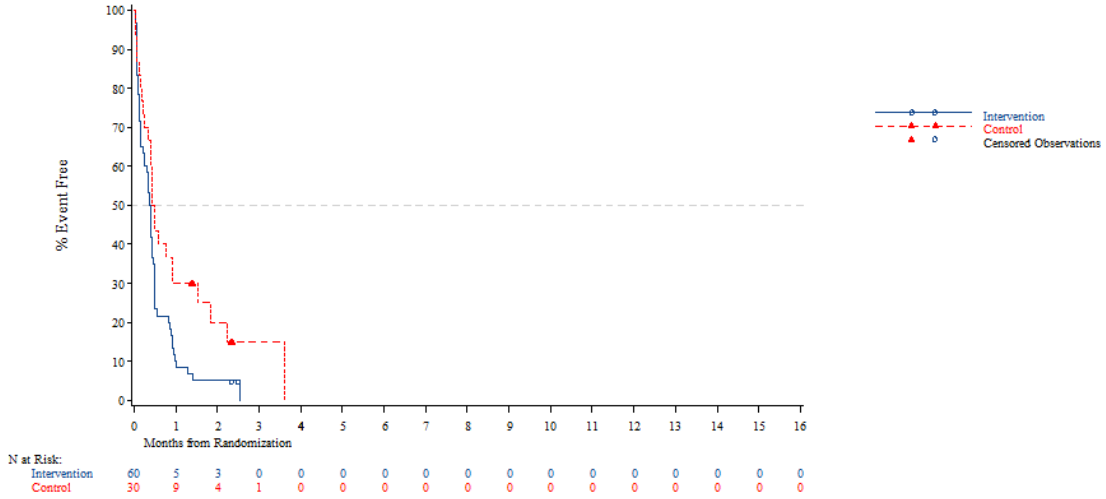
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

*27FEB2020 - Page 12/444*
*TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : DECEMBER 22th 2015*

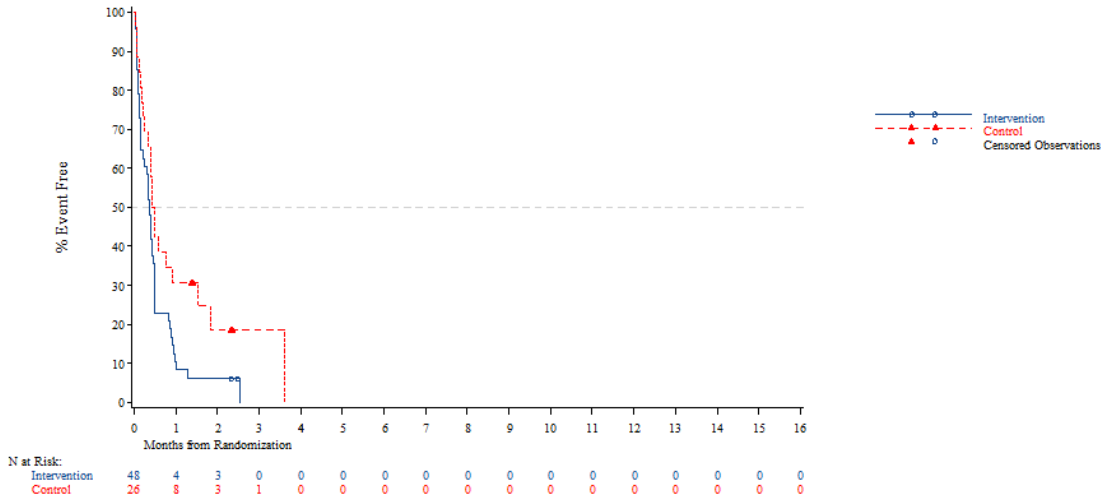
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade 1-2
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

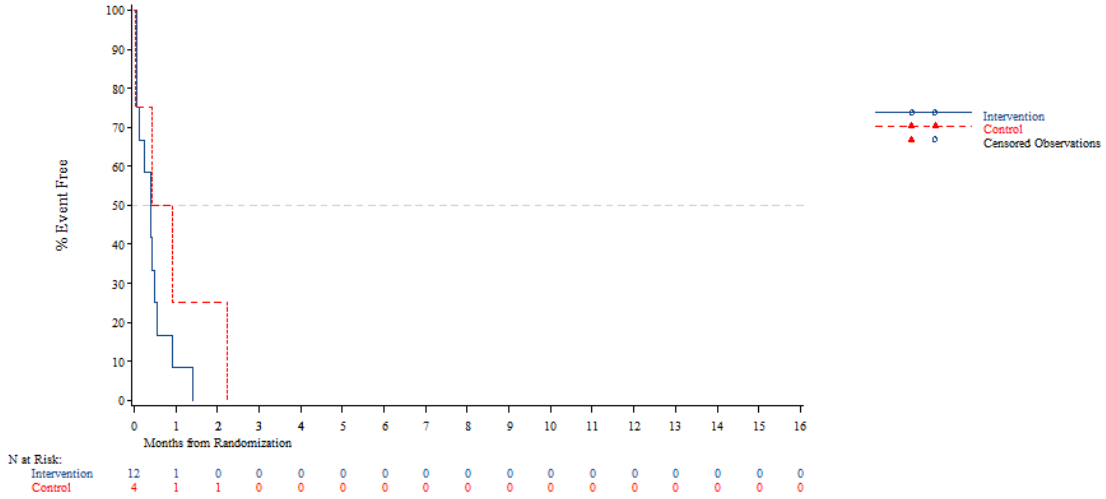


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade 1-2
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

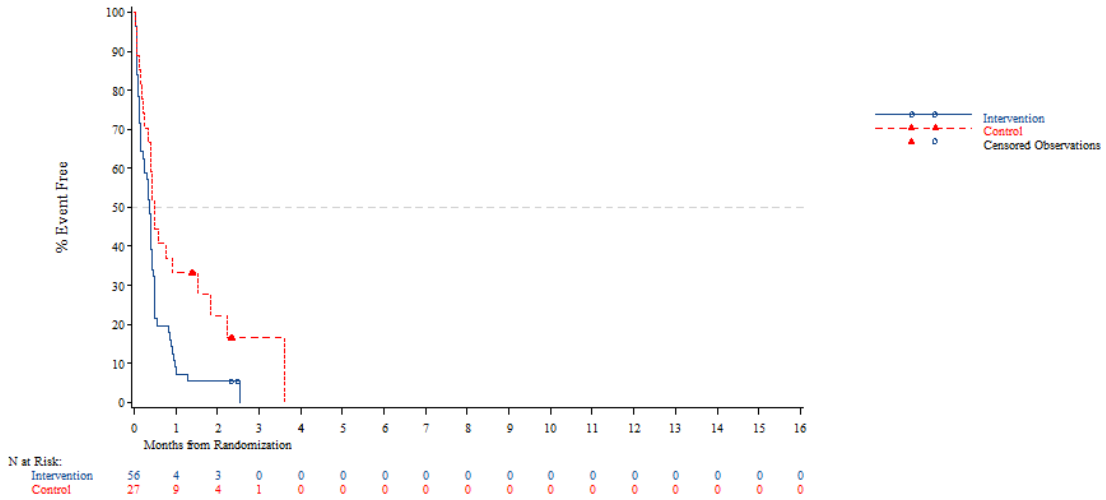
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade 1-2
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

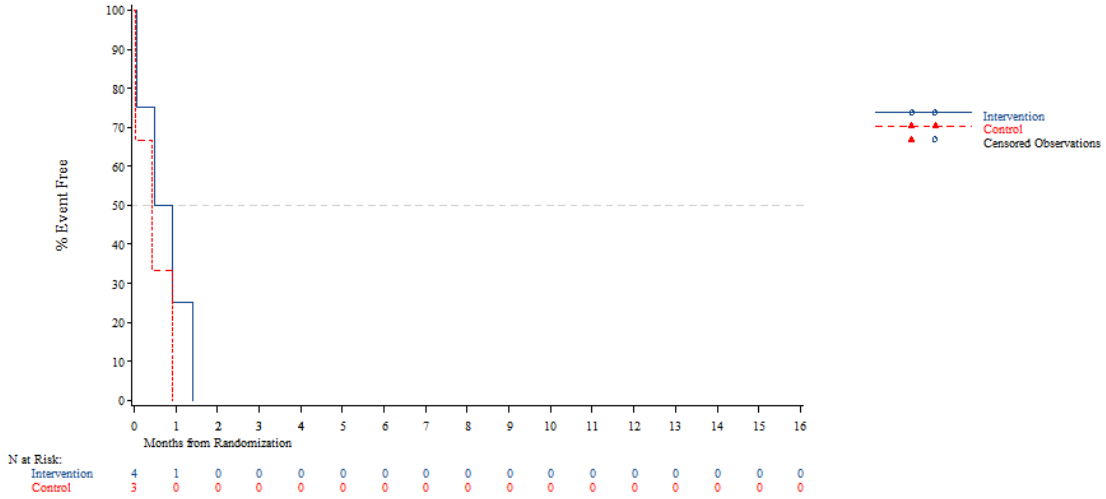


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade 1-2
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

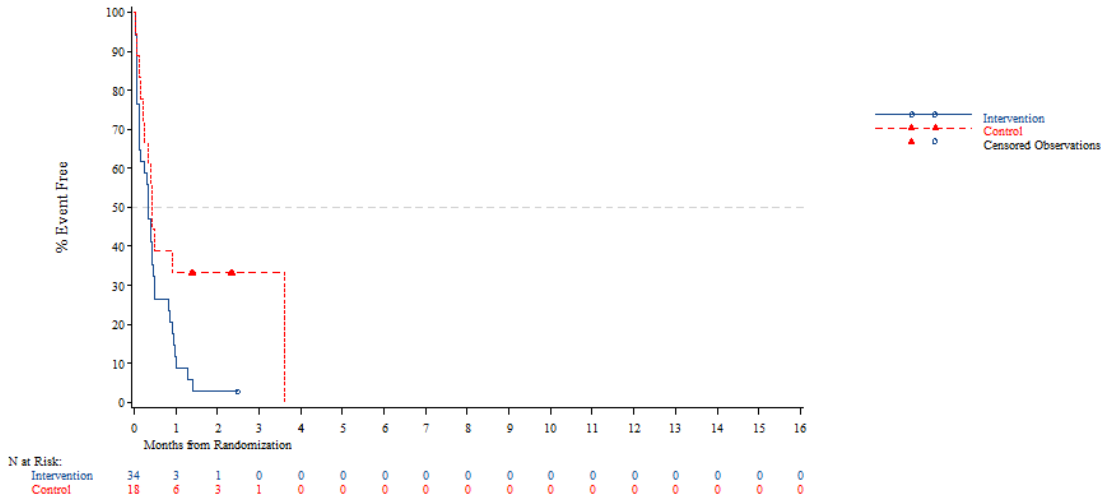
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade 1-2
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

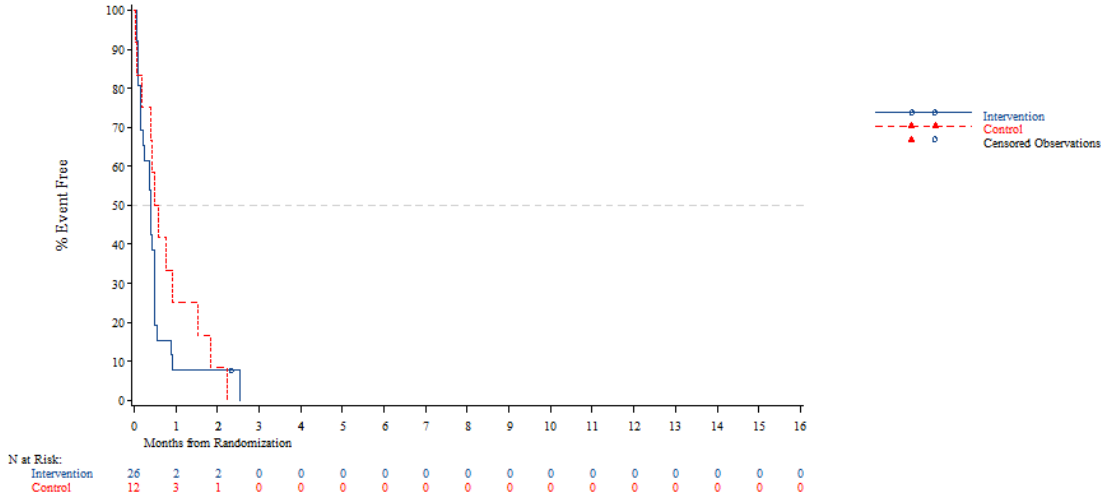


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade 1-2
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

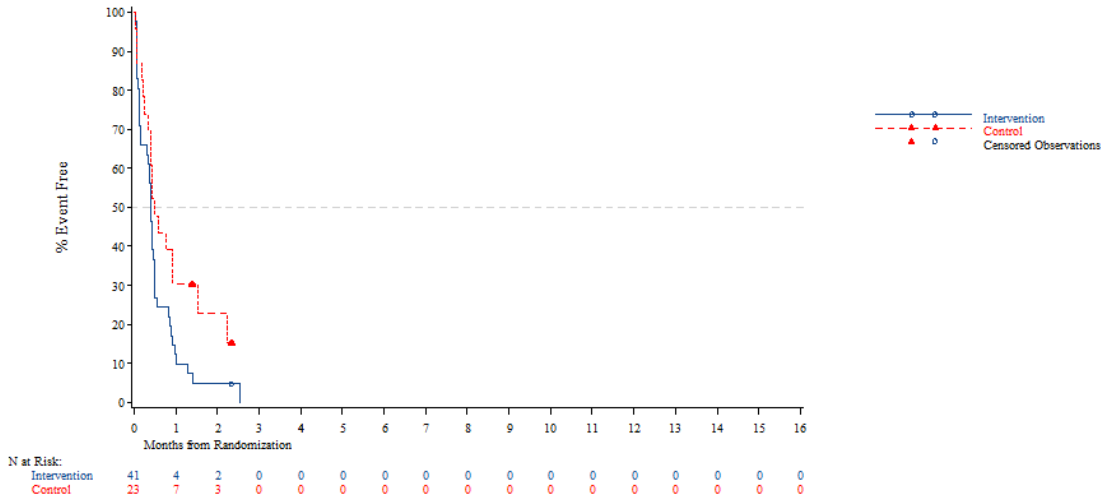
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade 1-2
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

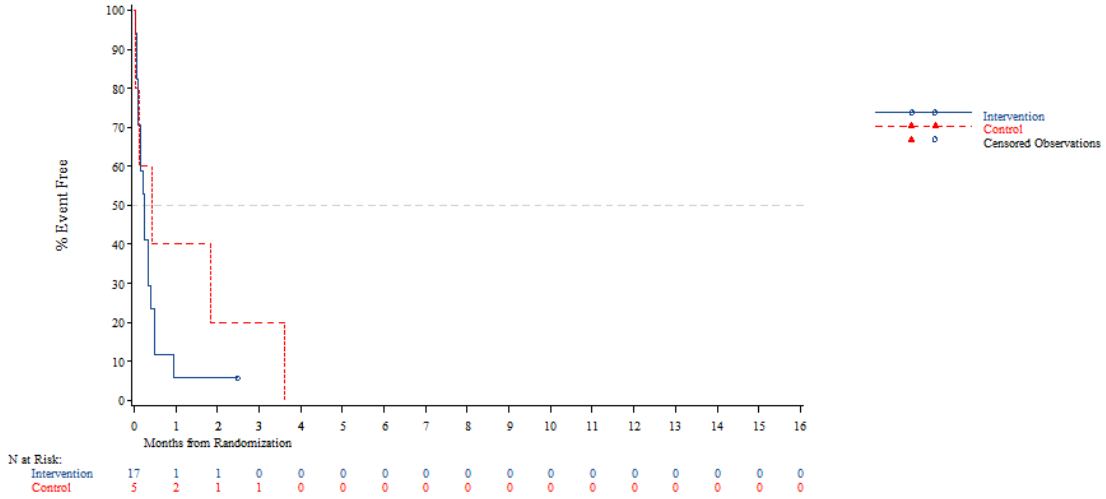


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade 1-2
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

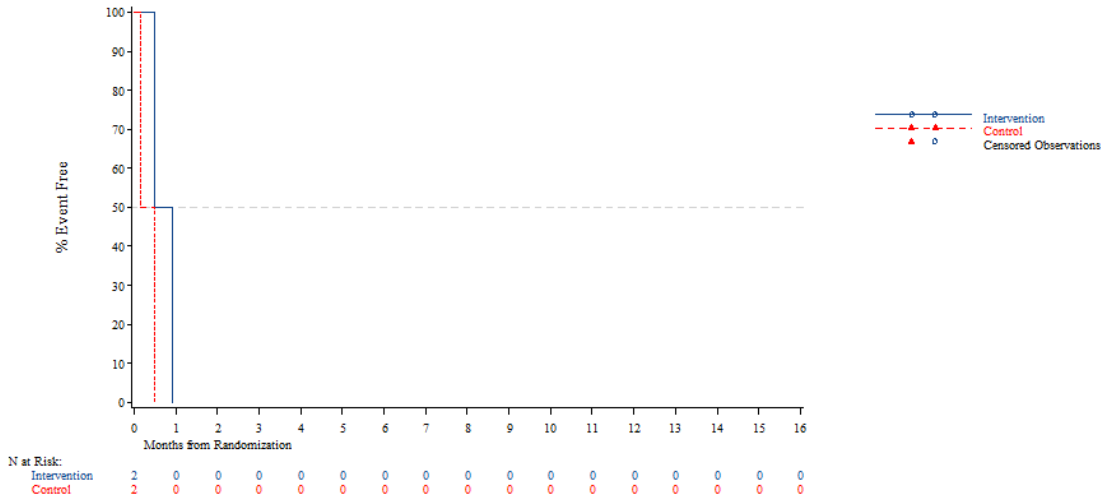
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade 1-2
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

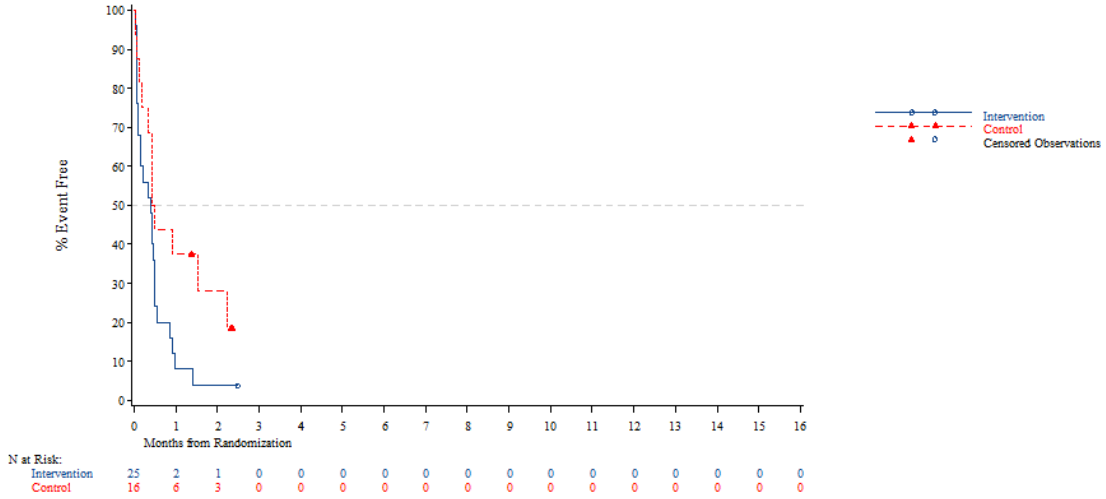


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade 1-2
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

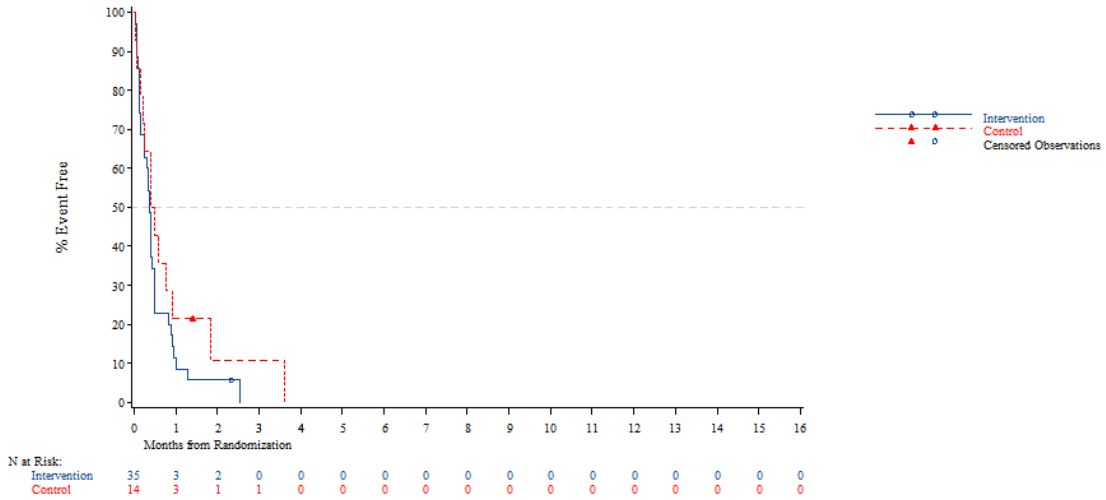
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade 1-2
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

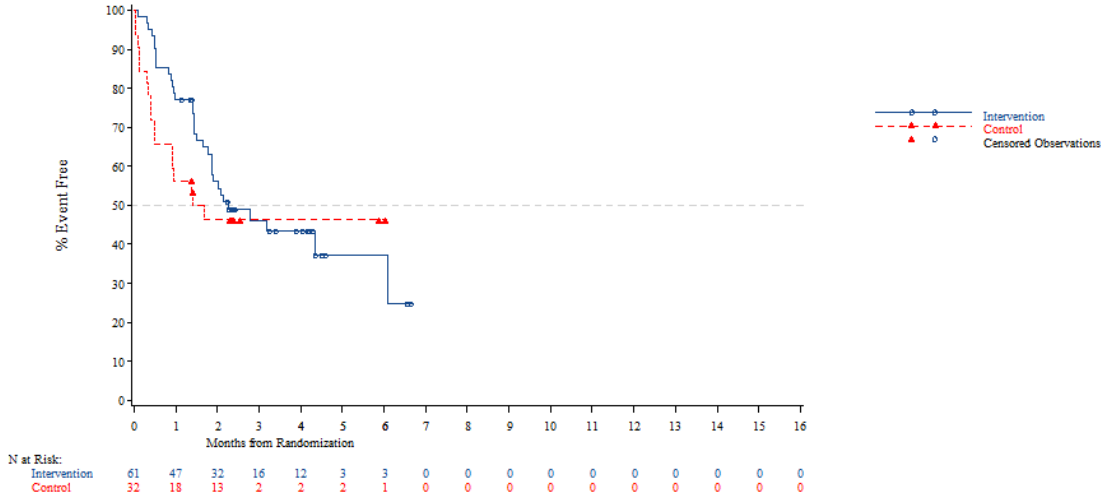


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade 1-2
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

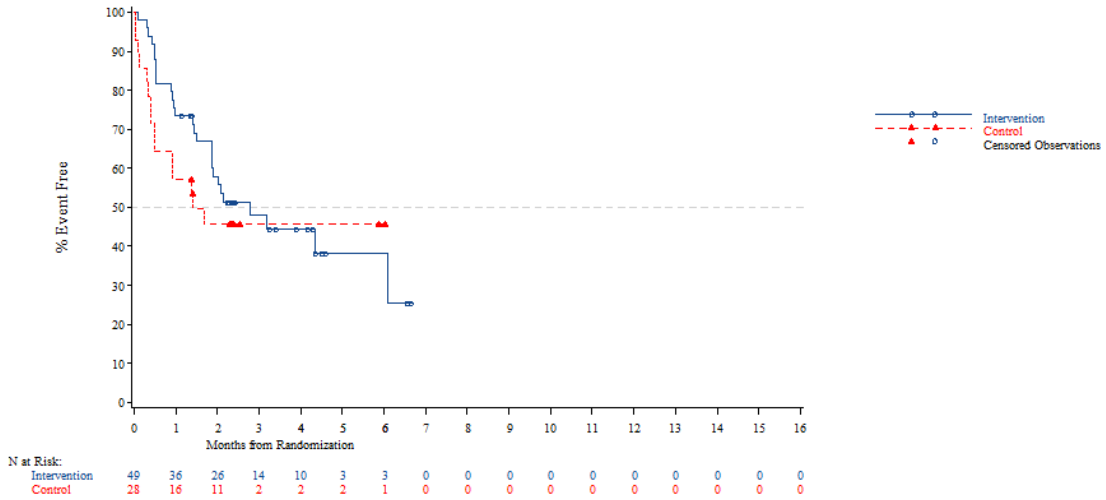
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade >=3
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

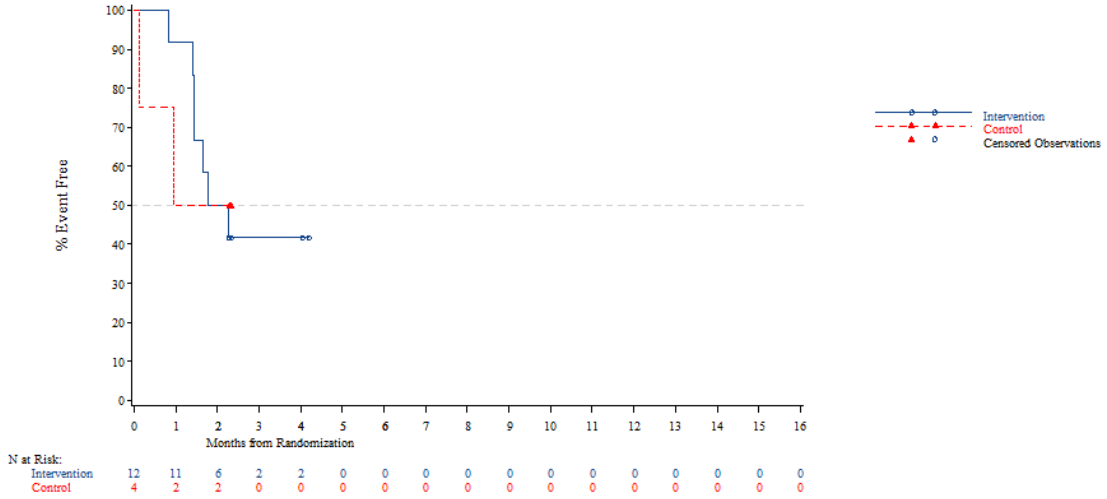


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade >=3
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

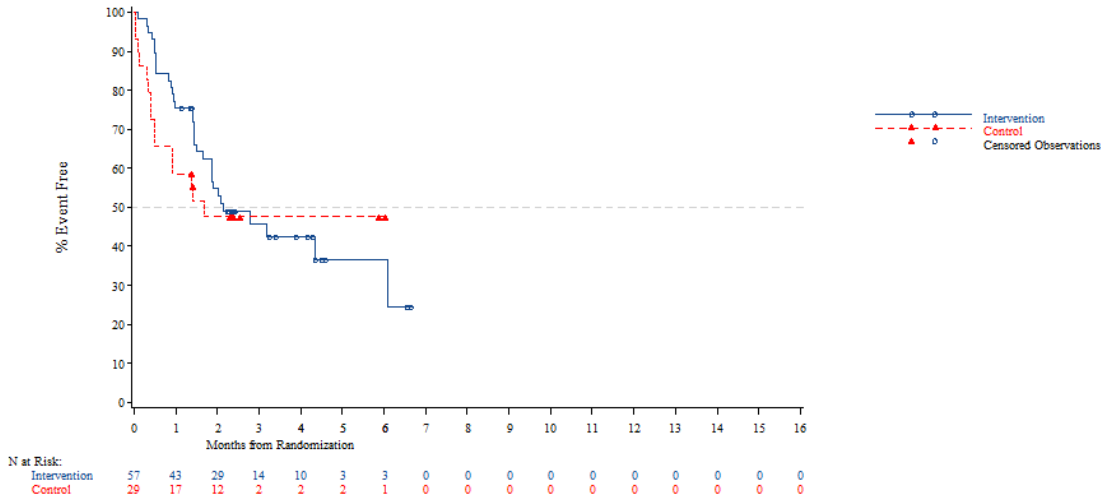
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade >=3
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

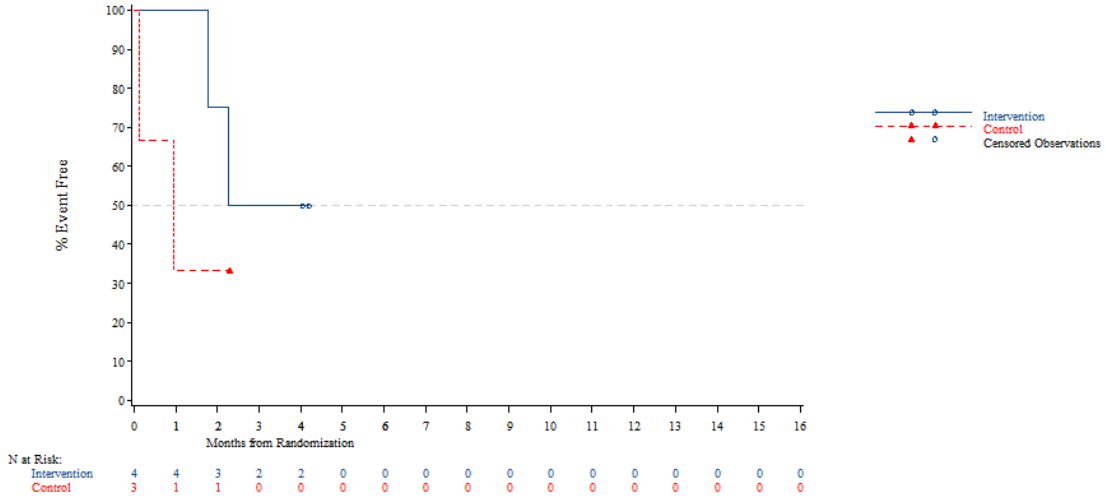


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade >=3
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

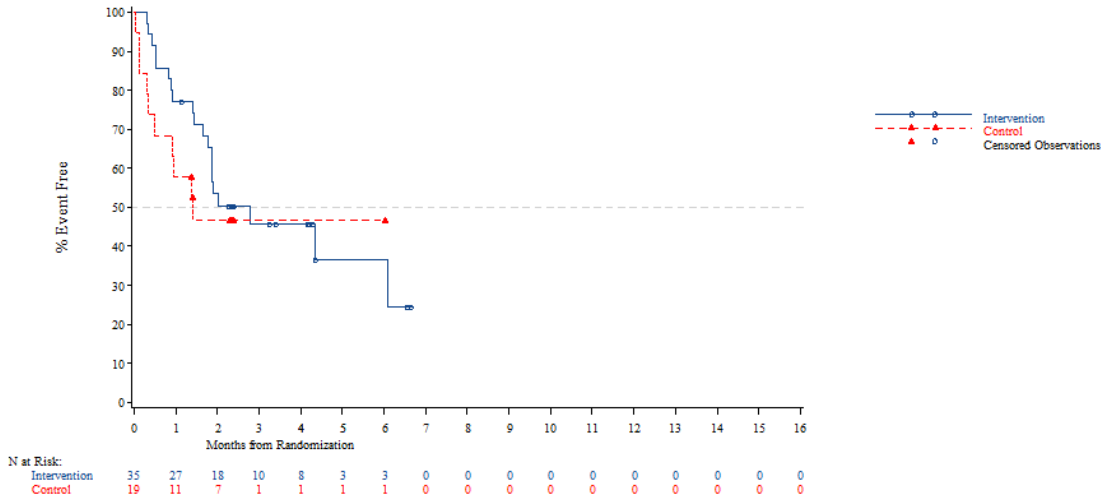
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade >=3
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

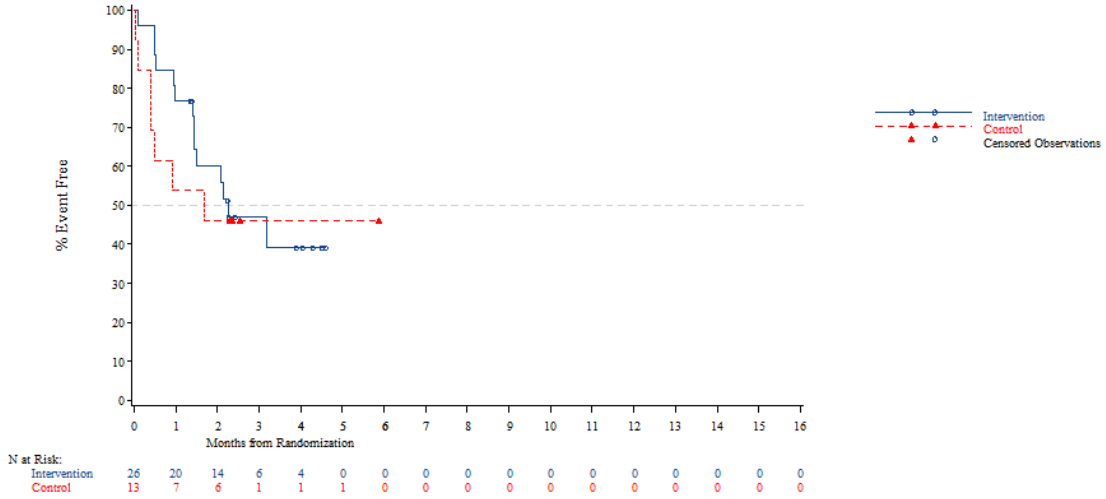


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade >=3
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

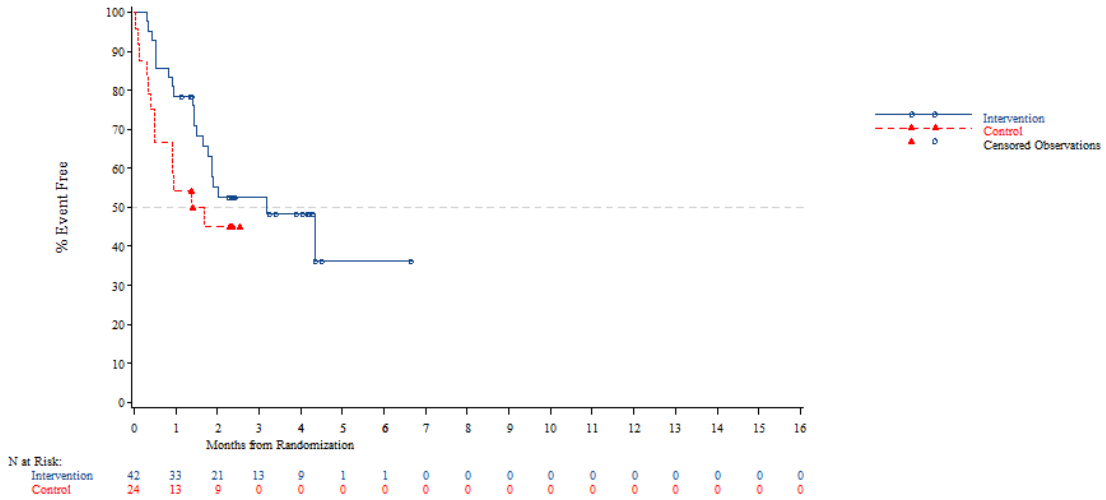
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade >=3
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

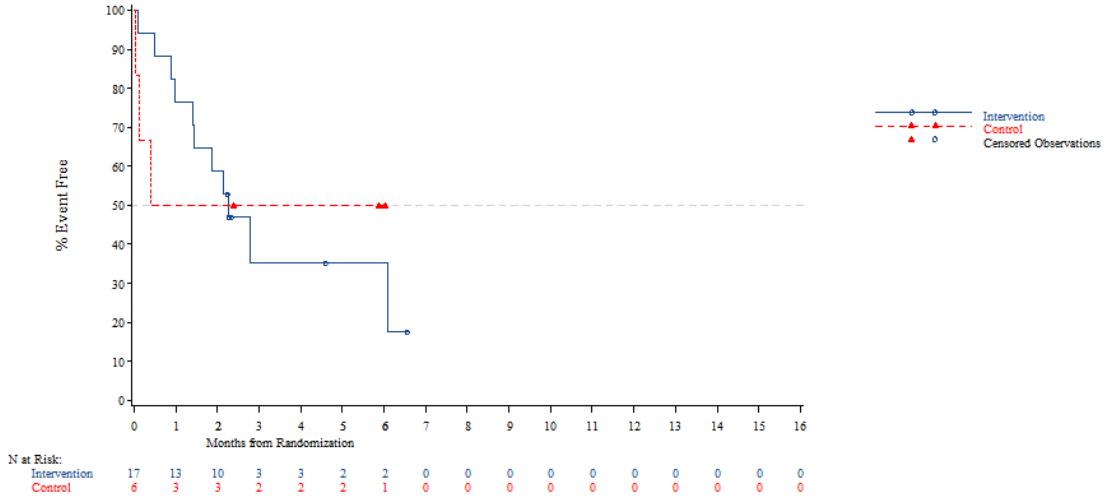


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade >=3
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

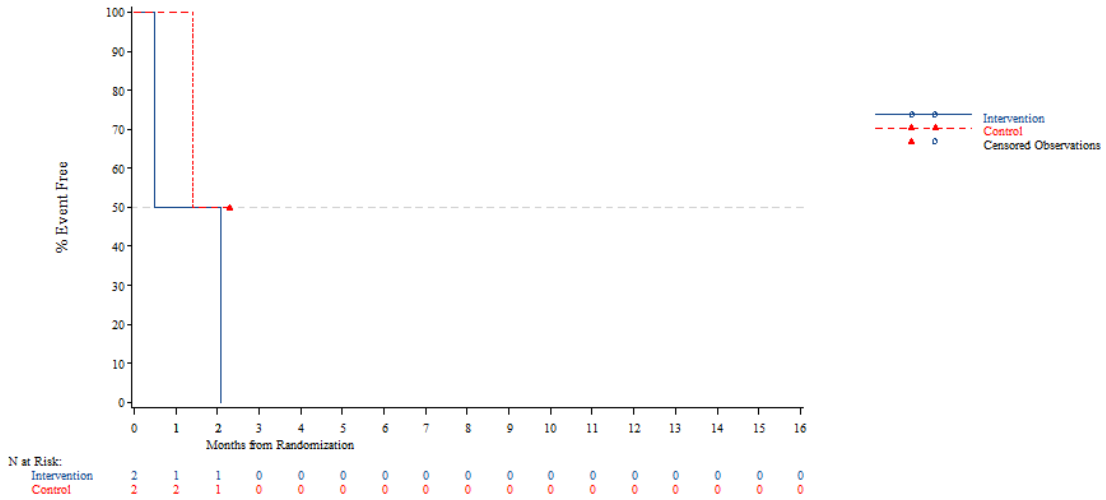
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade >=3
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

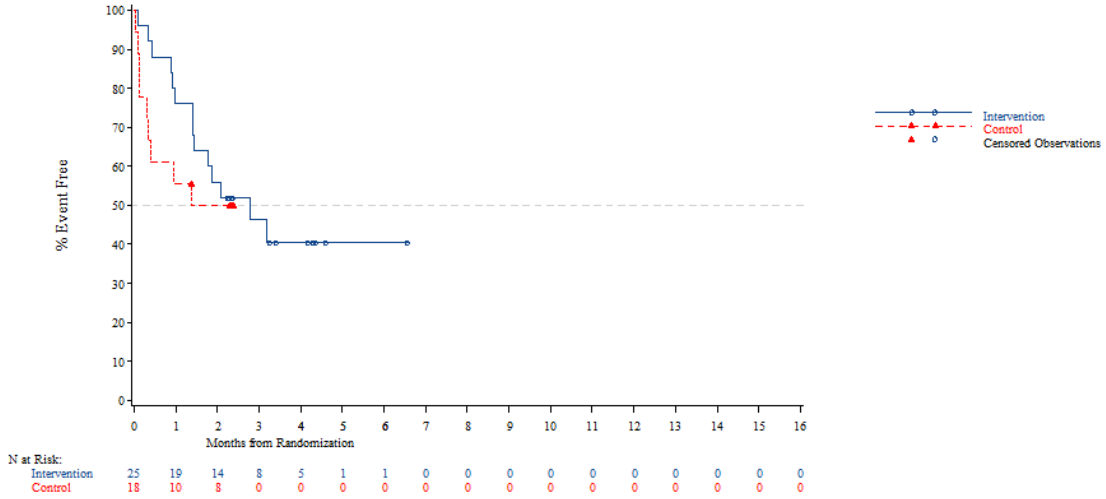


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade >=3
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

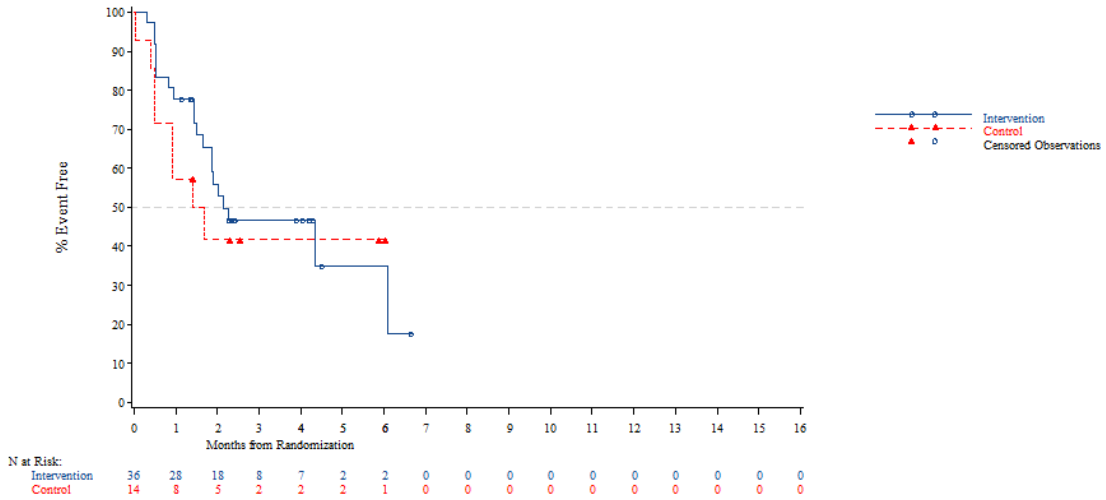
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade >=3
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

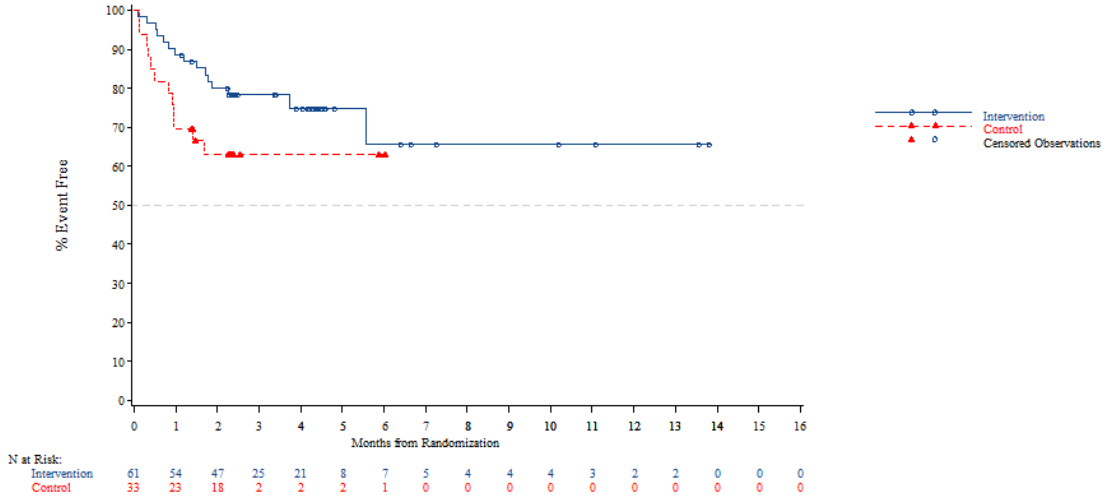


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade >=3
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

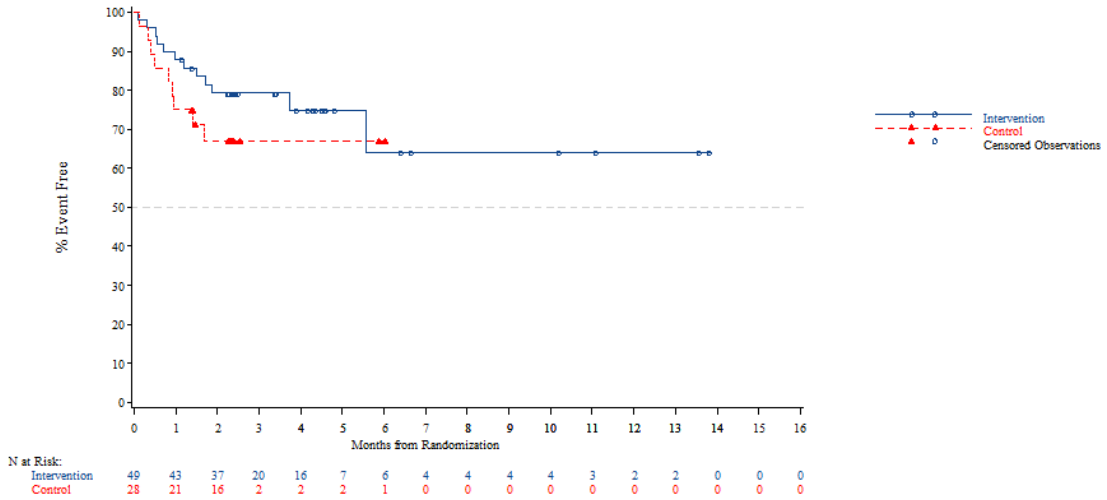
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

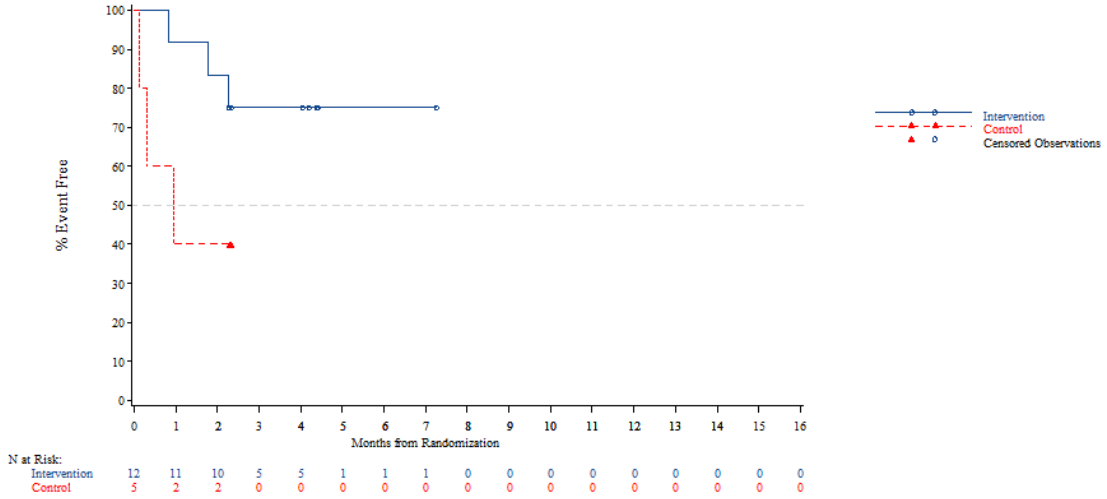


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

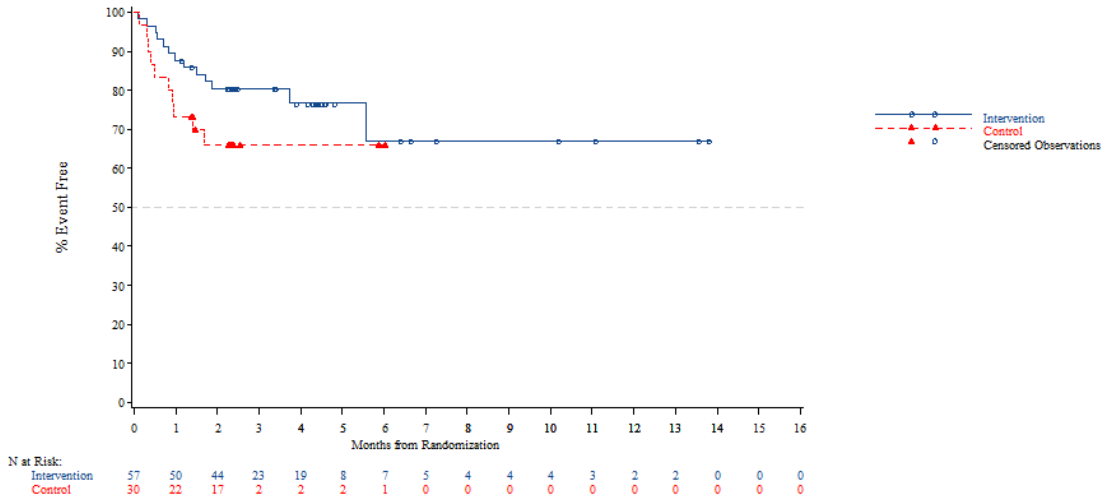
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

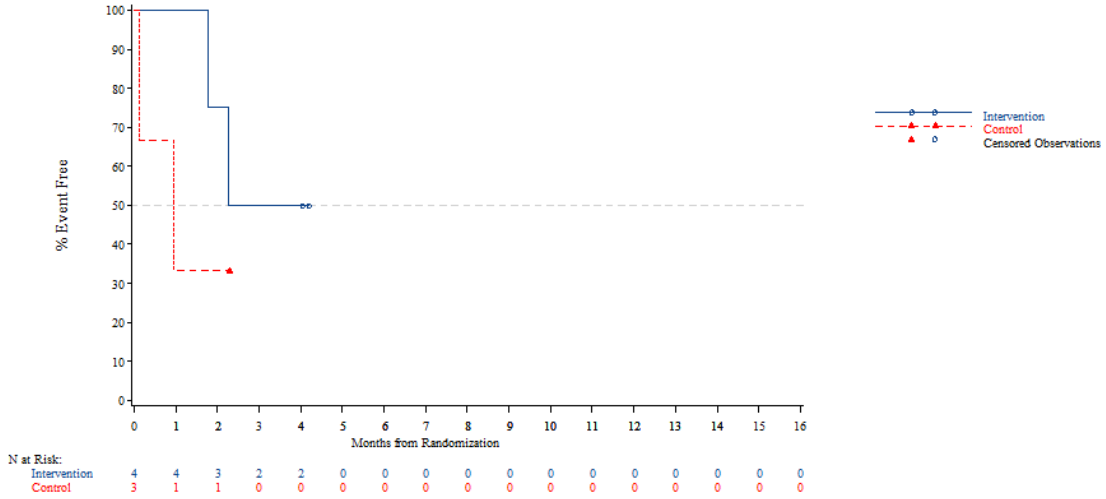


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

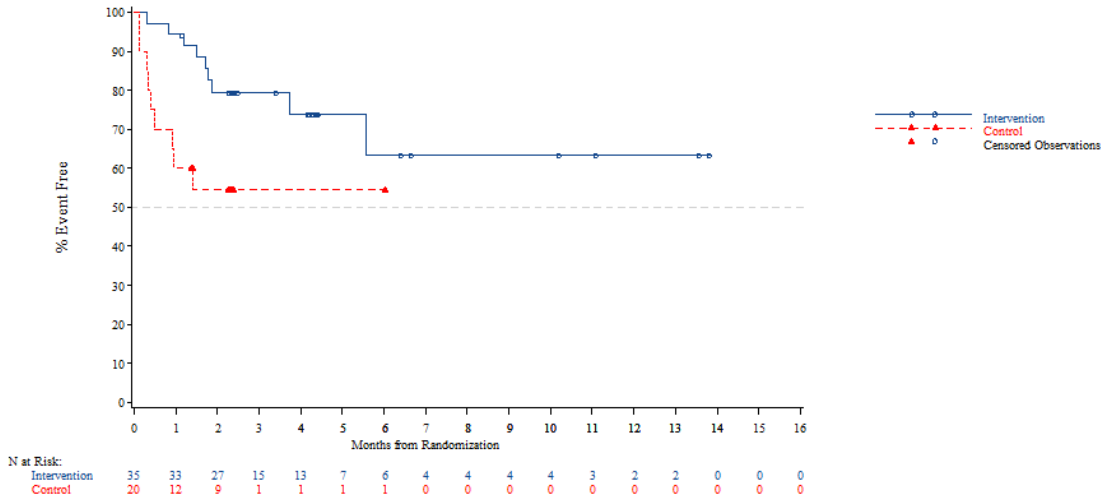
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

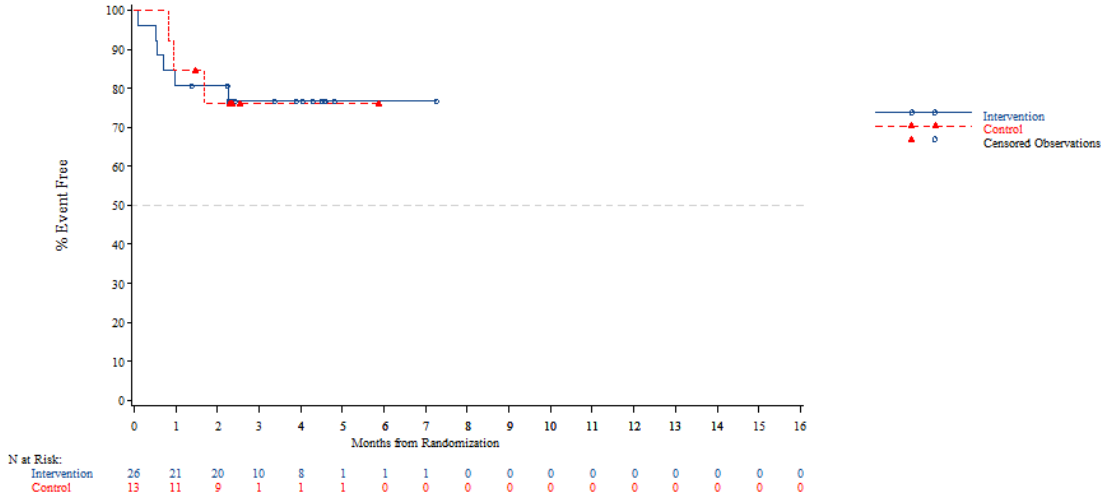


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

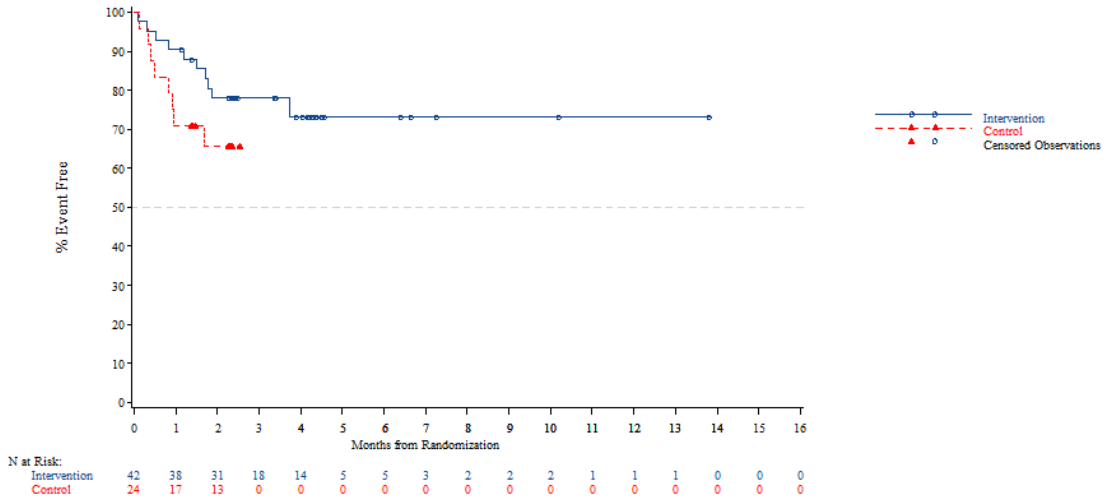
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

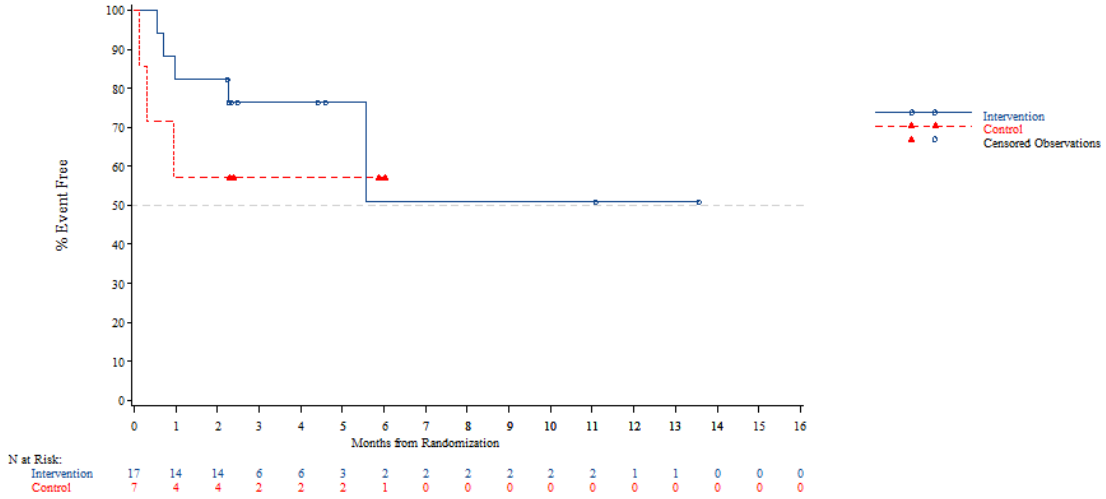


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

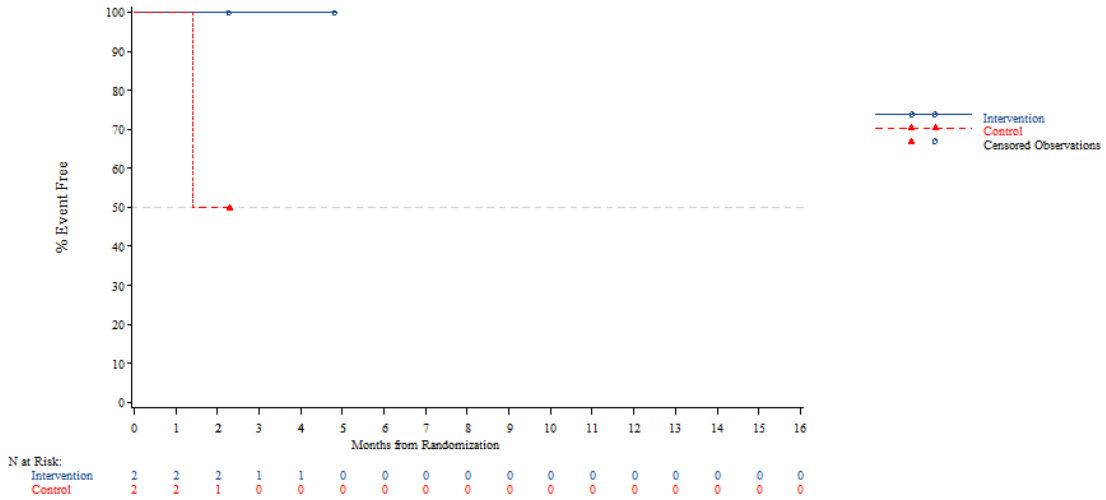
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

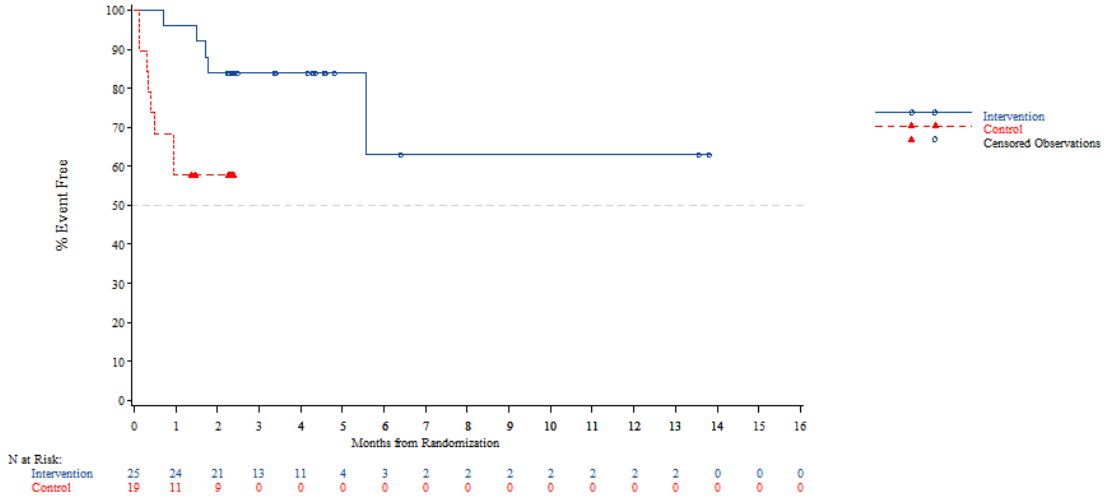


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

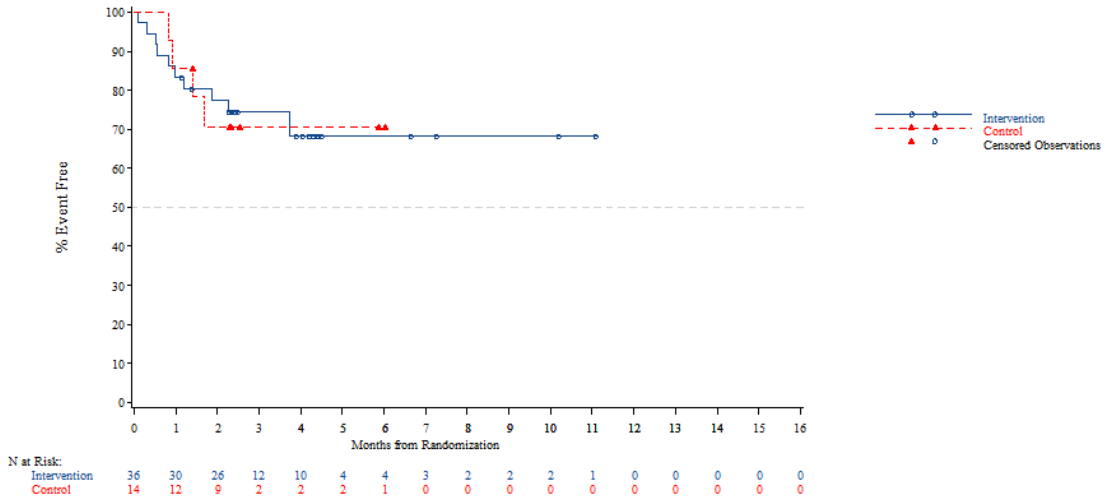
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

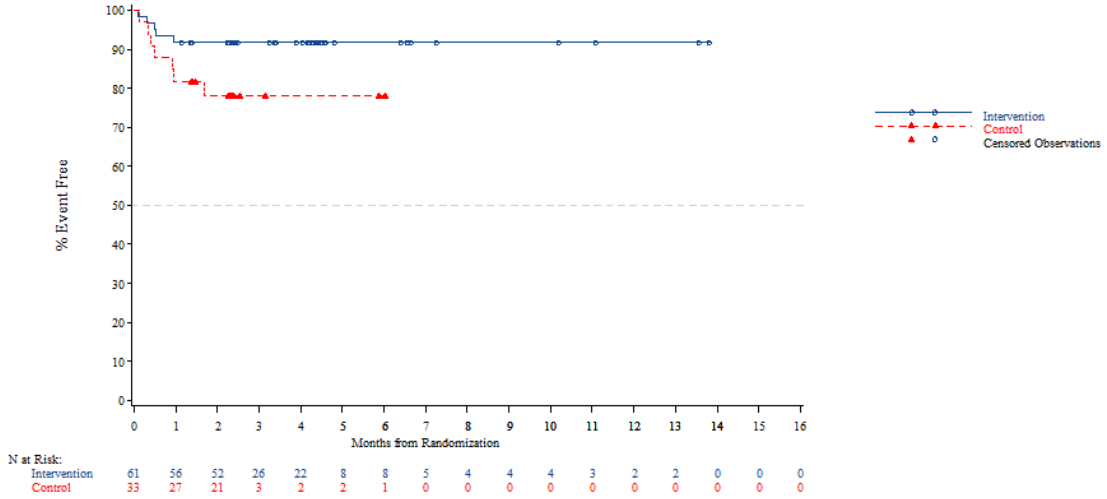


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

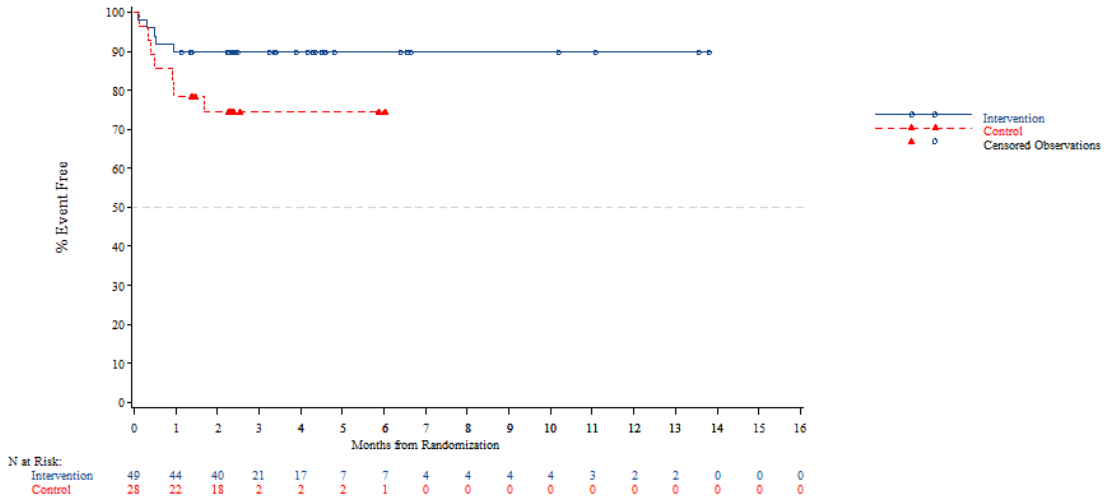
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to an adverse event
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

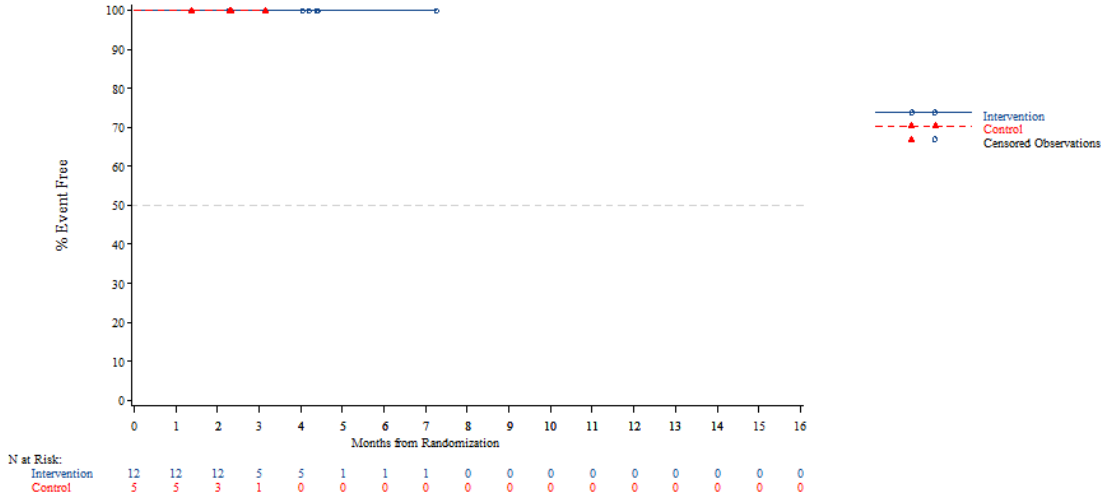


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to an adverse event
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

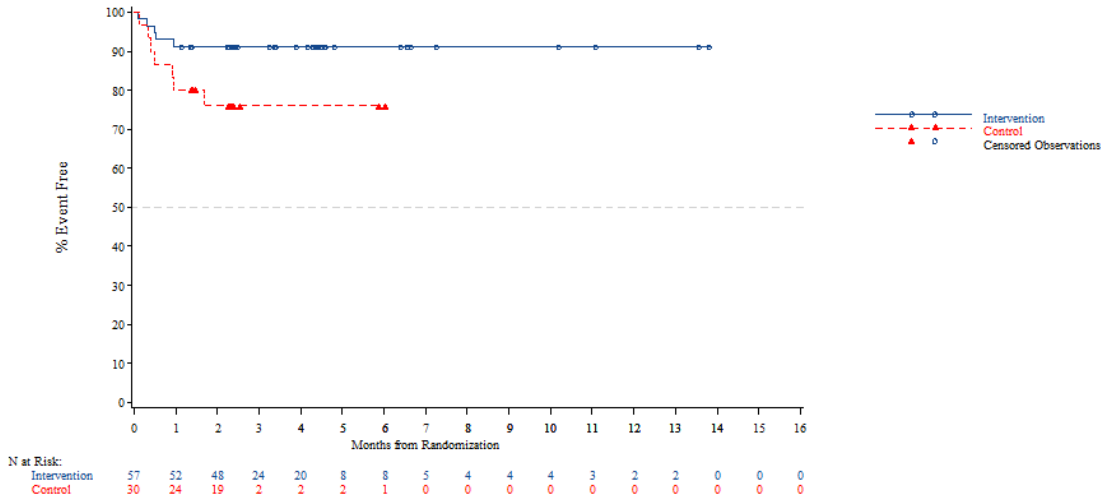
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to an adverse event
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

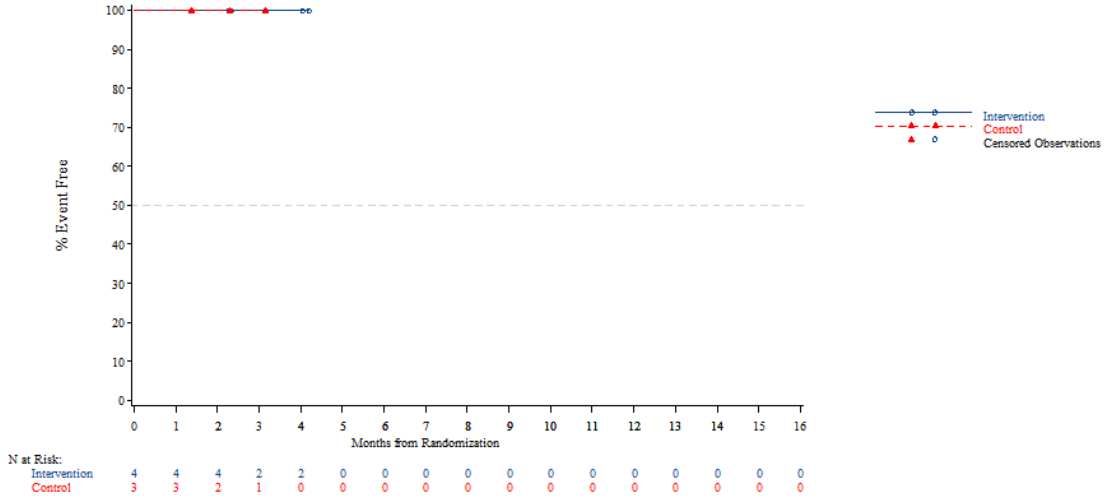


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to an adverse event
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

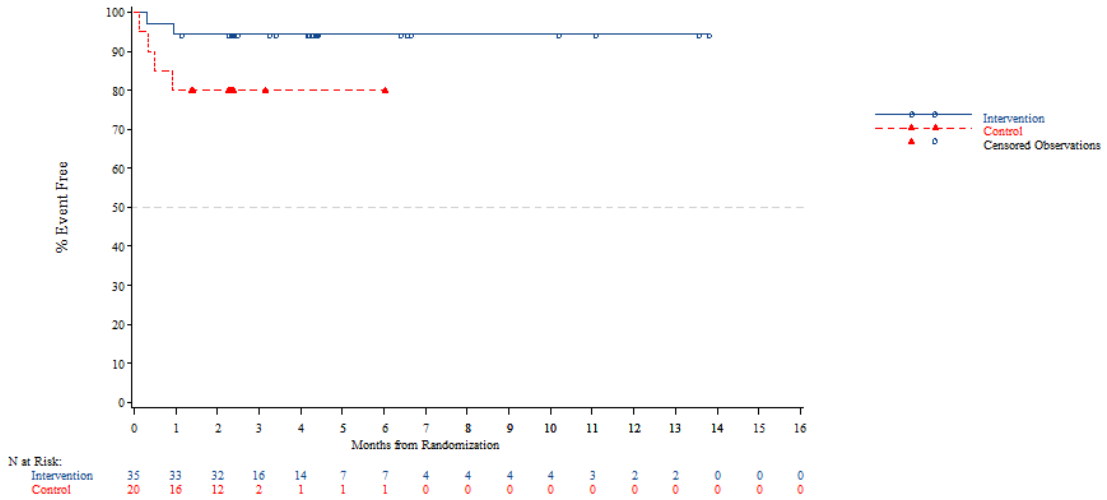
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to an adverse event
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

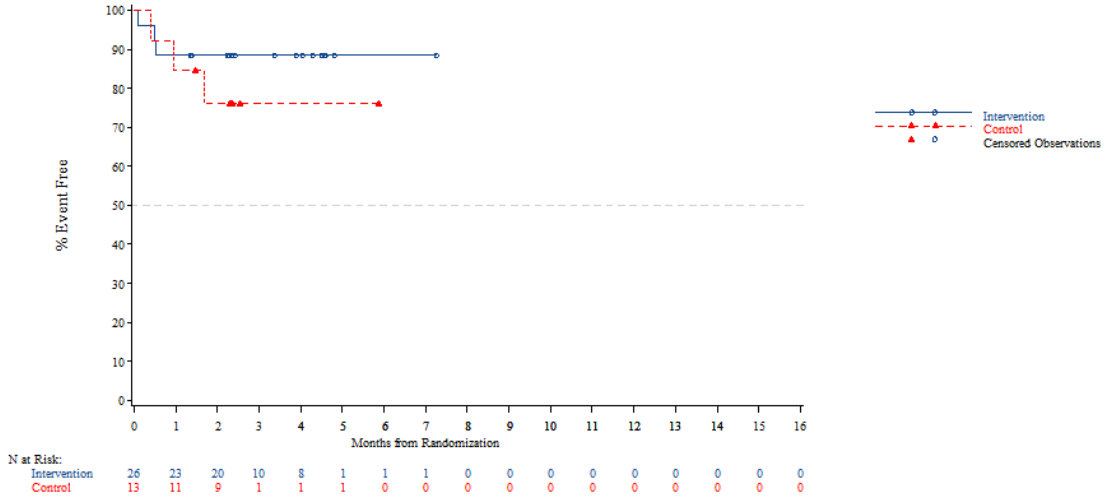


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to an adverse event
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

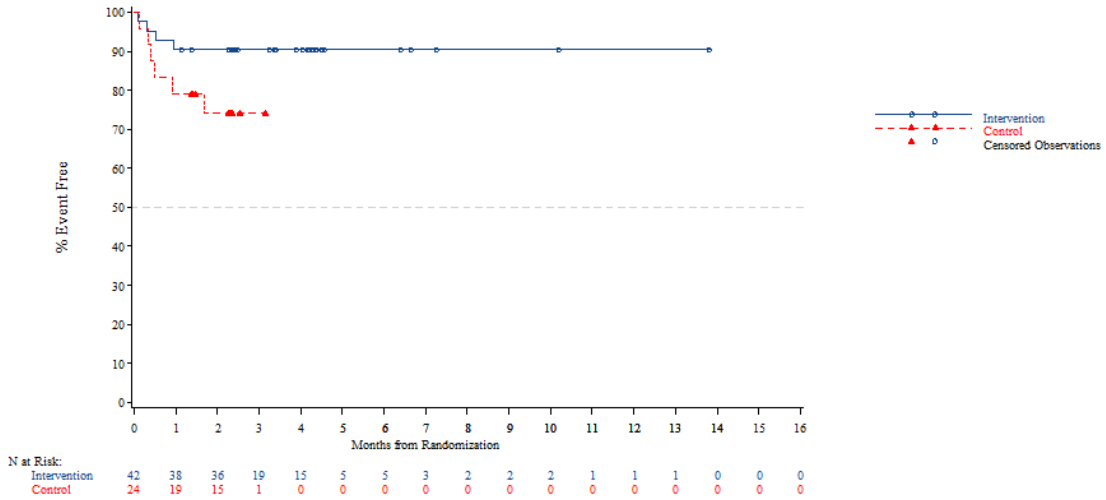
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to an adverse event
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

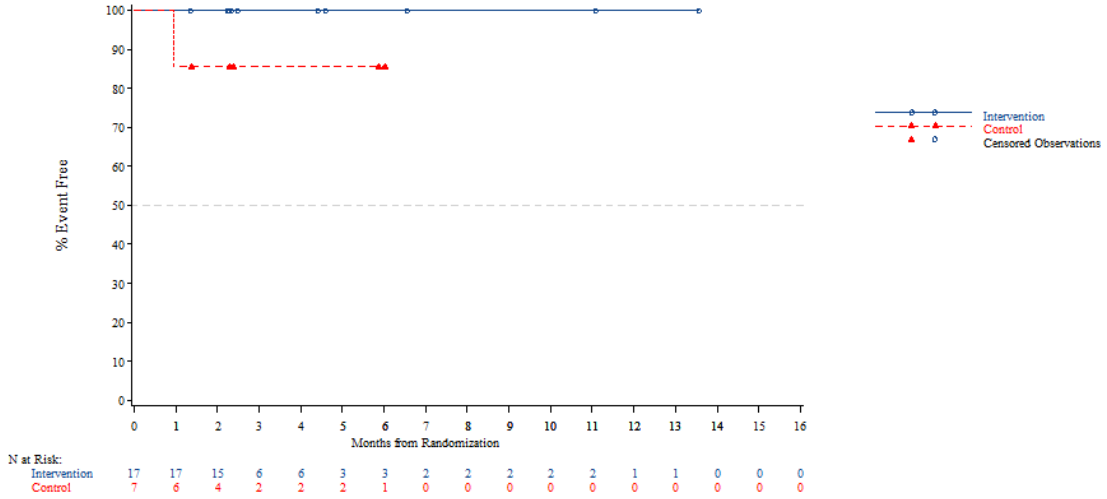


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to an adverse event
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

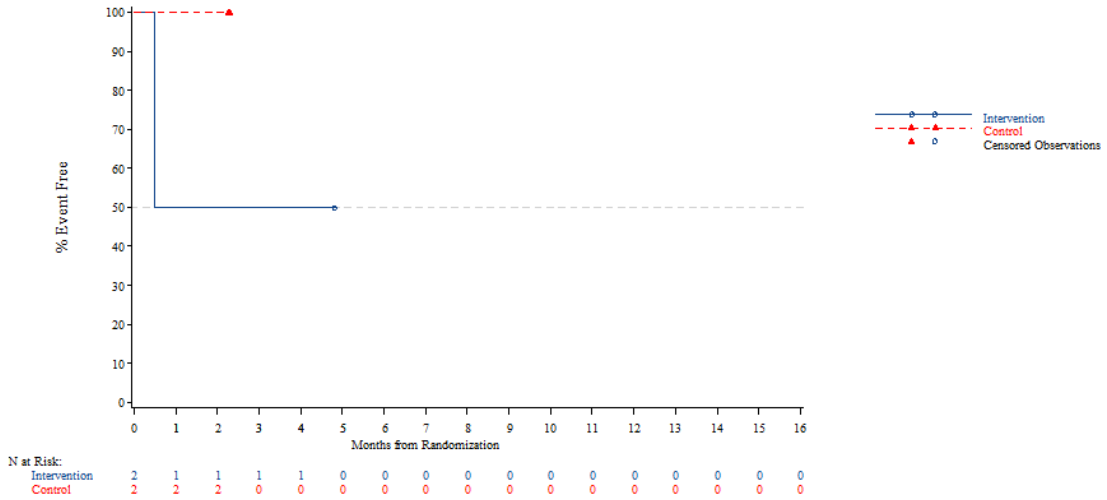
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to an adverse event
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

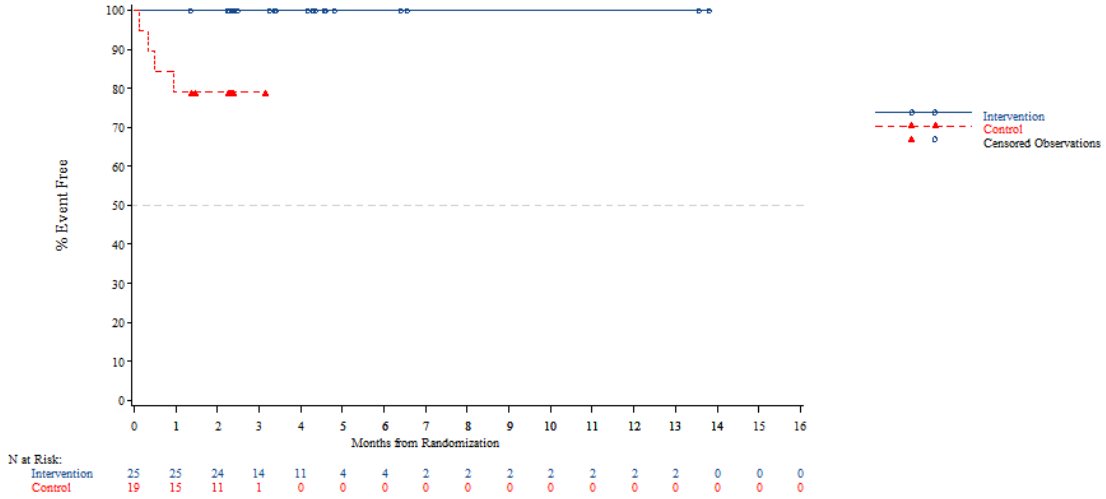


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to an adverse event
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

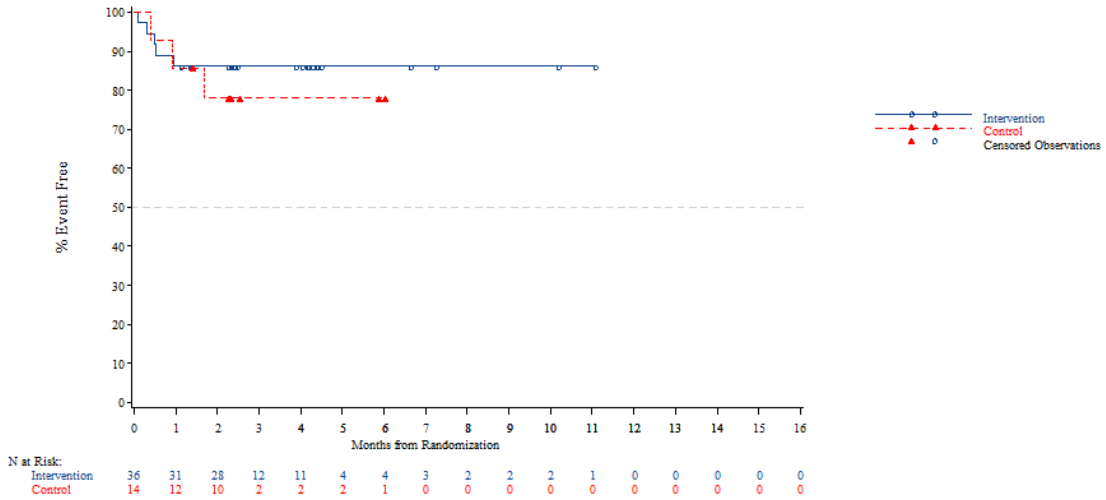
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to an adverse event
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

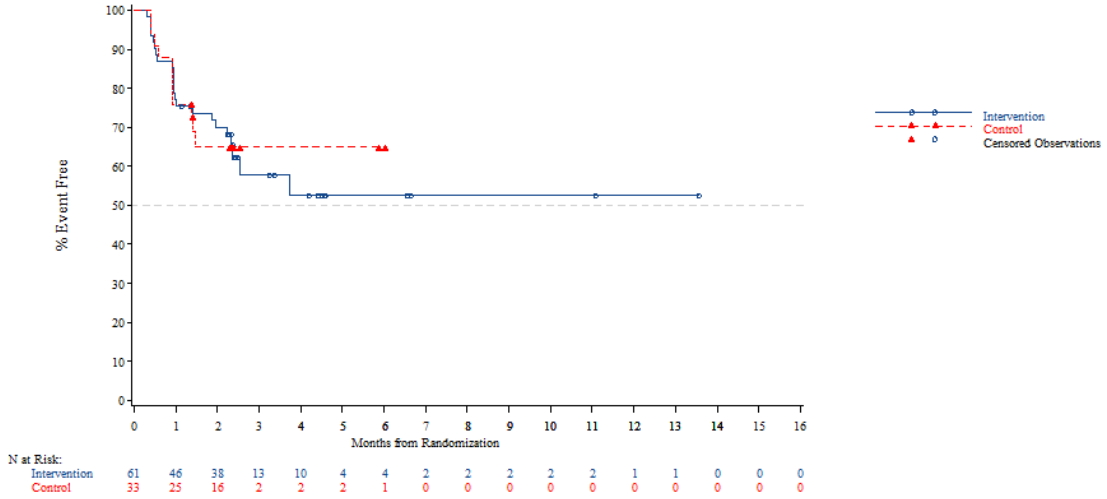


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to an adverse event
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

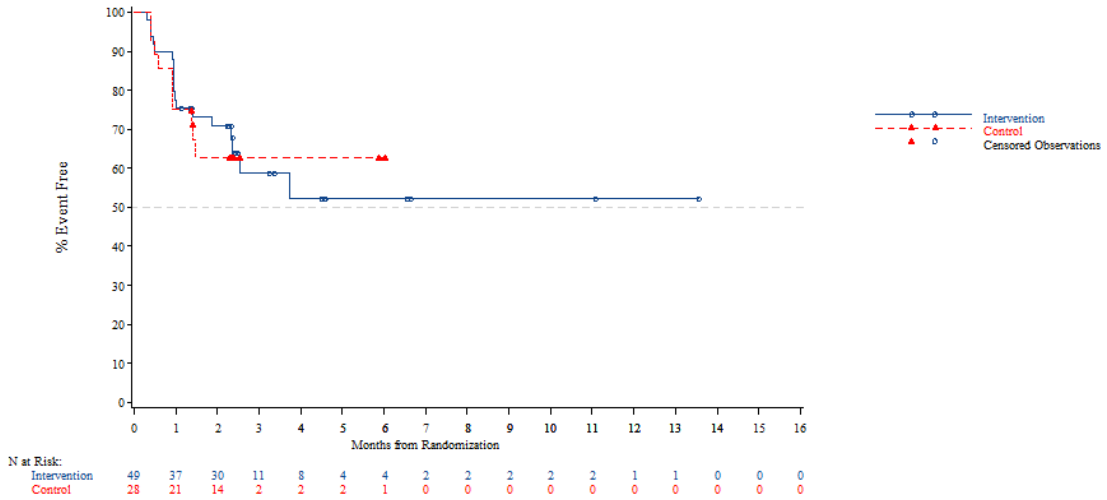
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

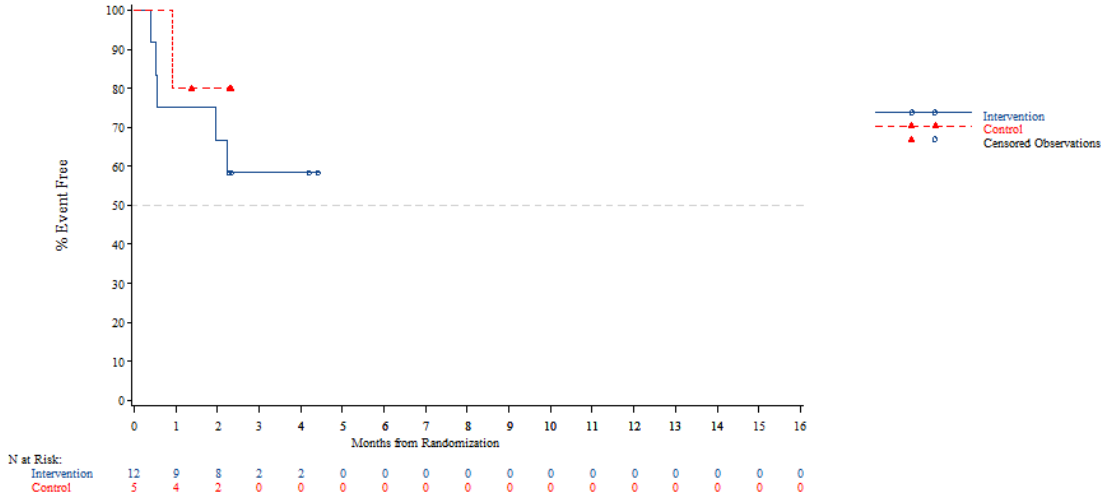


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

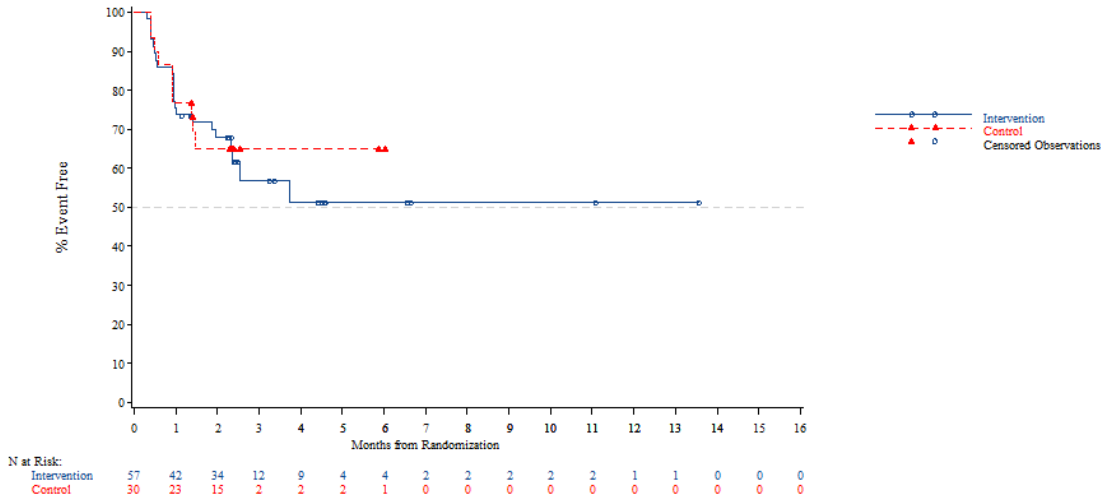
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

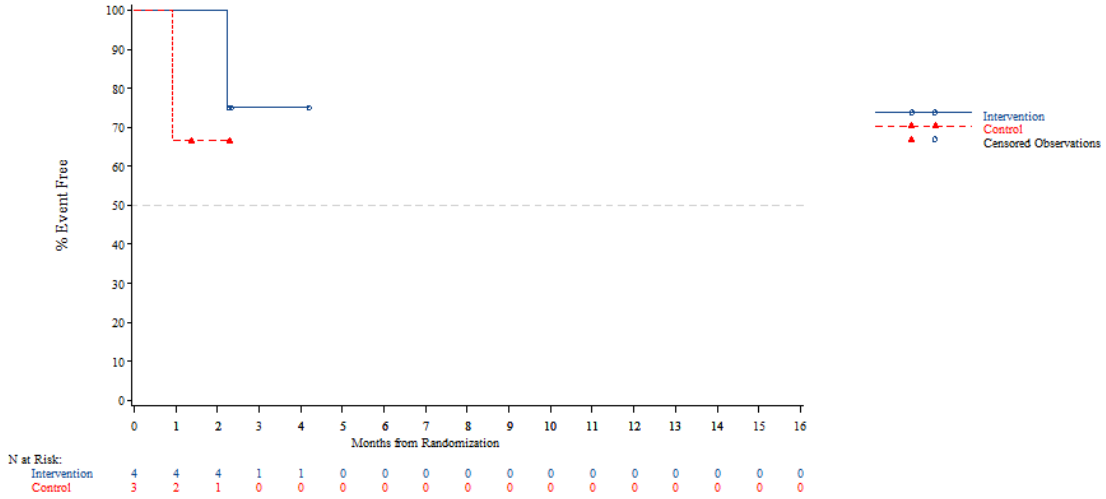


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

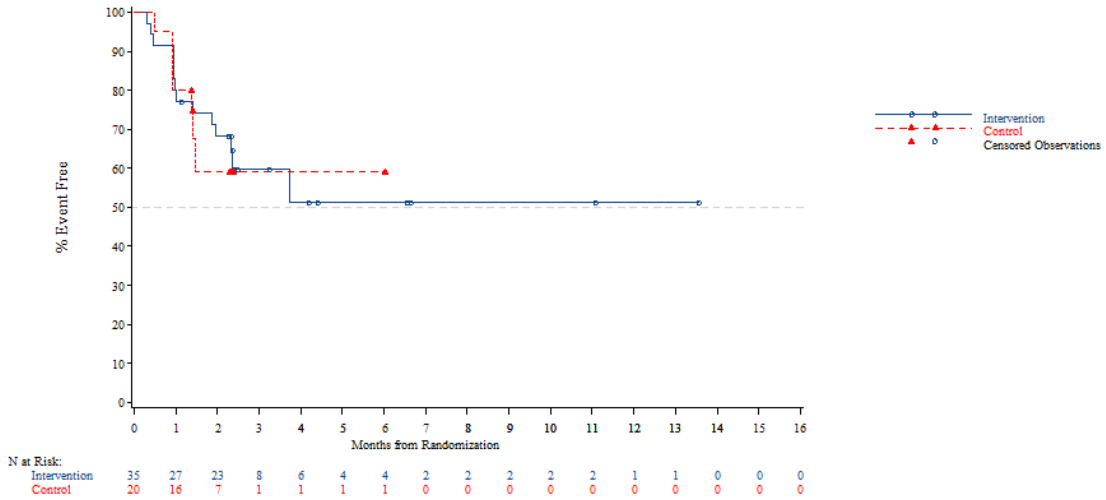
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

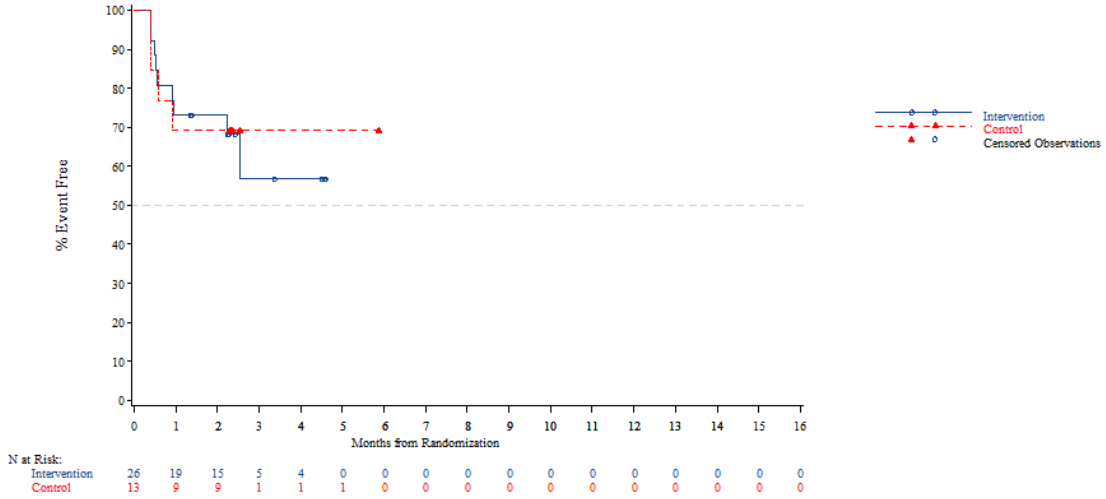


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

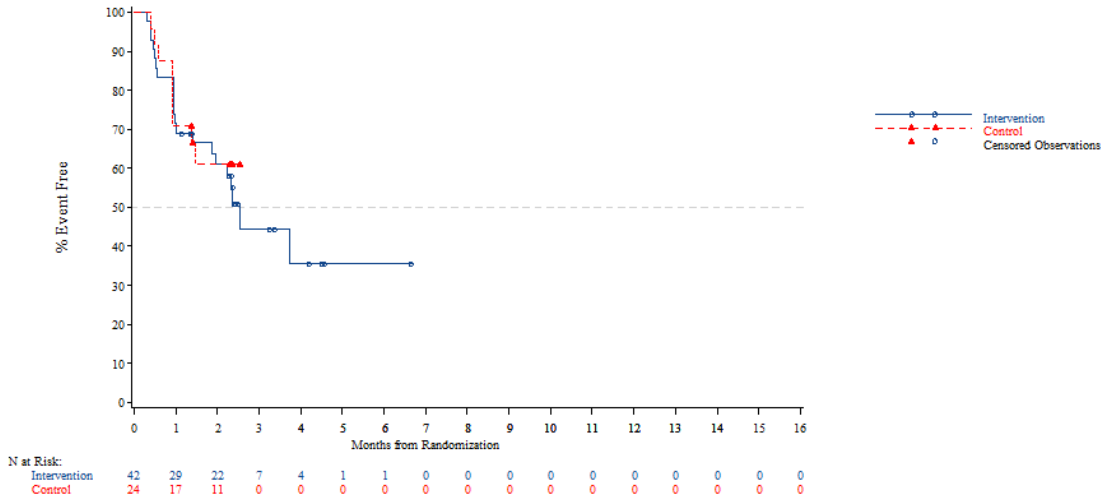
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

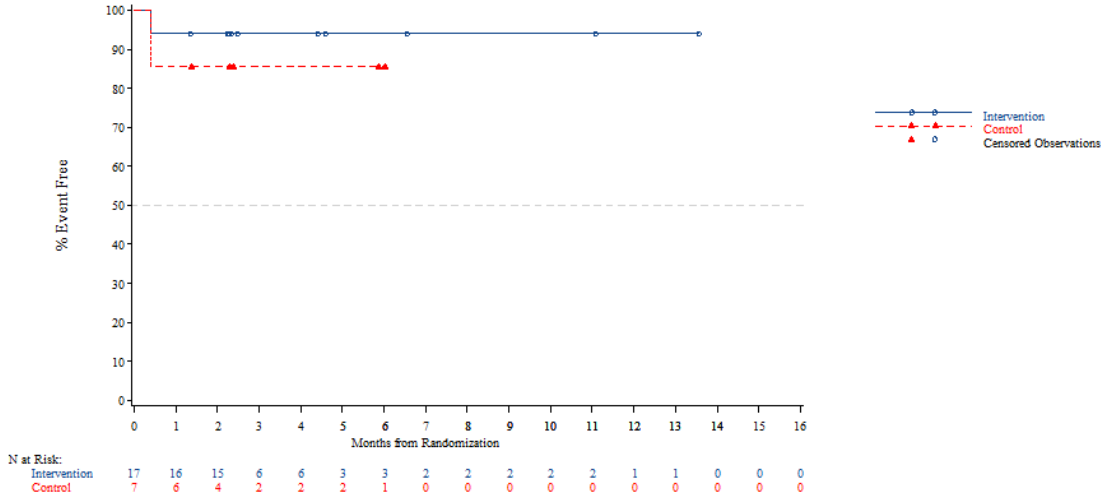


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

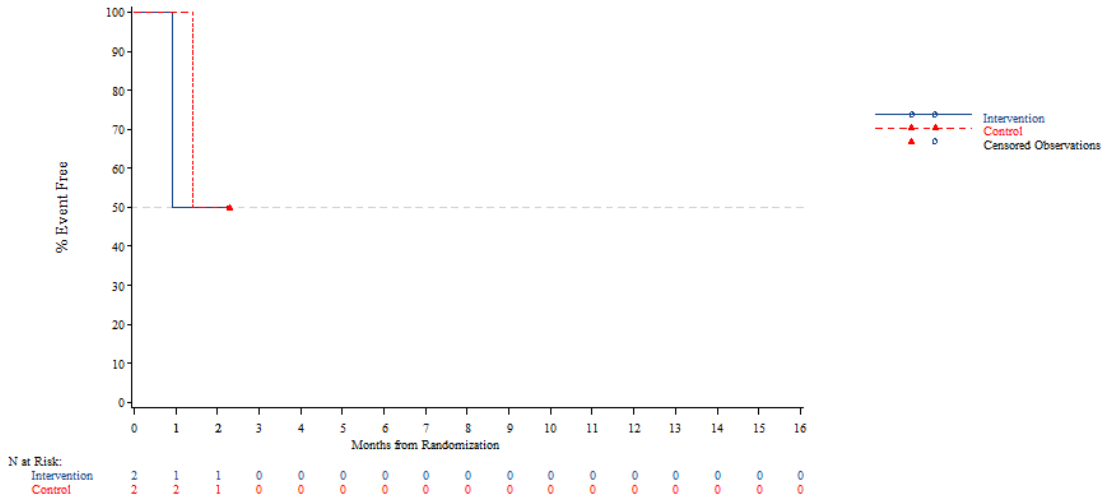
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

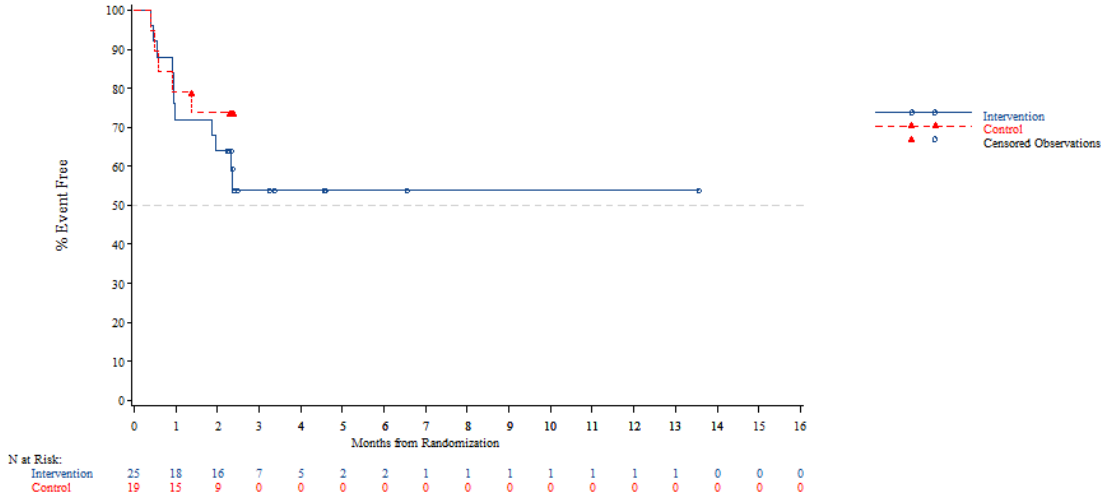


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

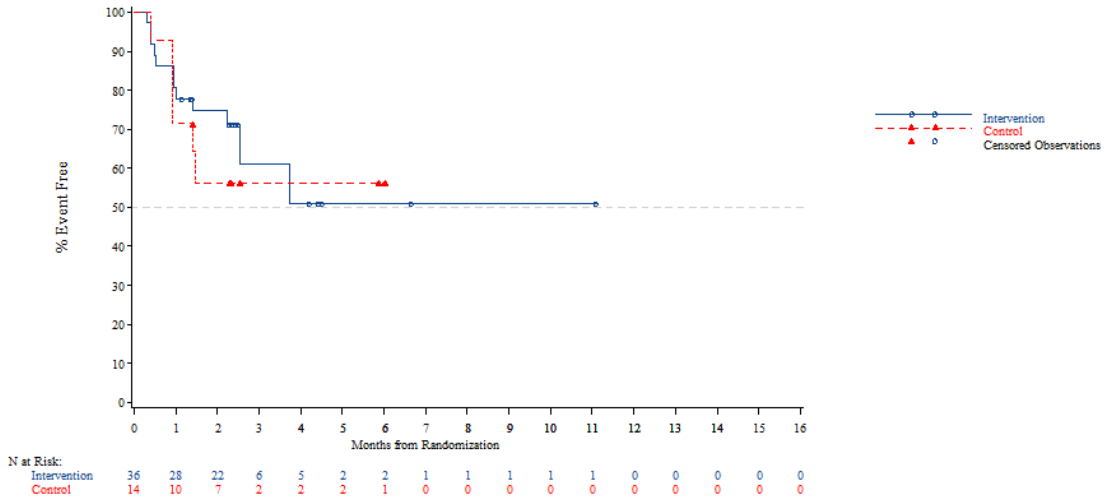
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

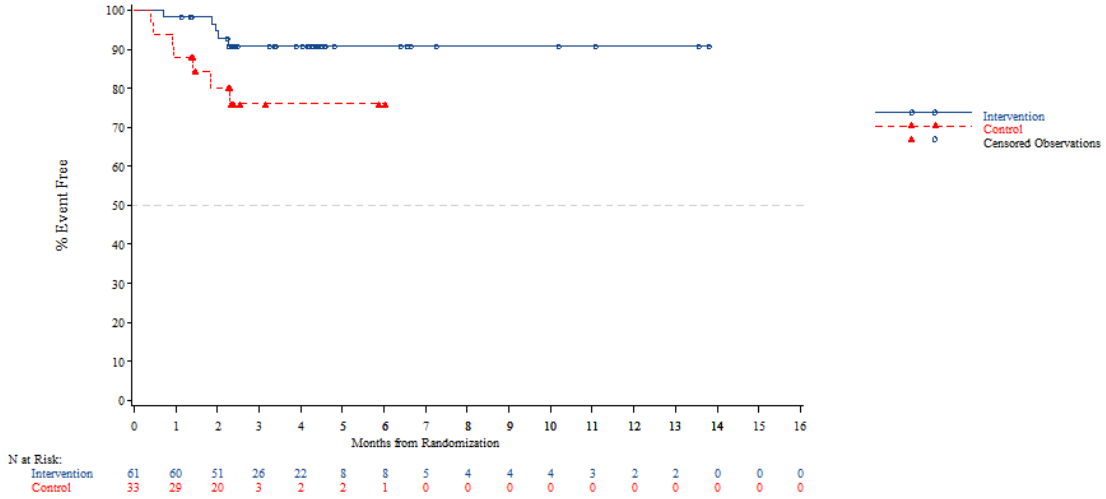


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

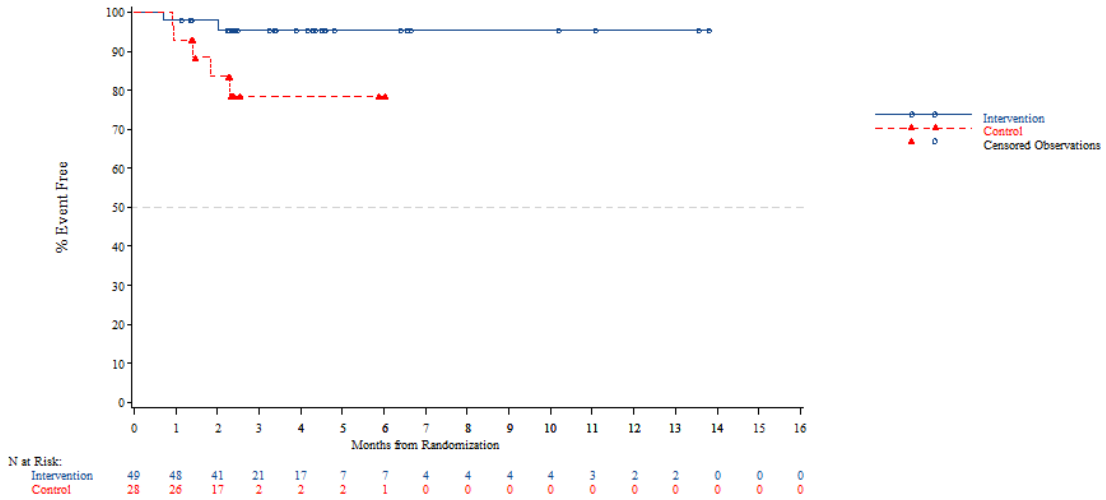
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

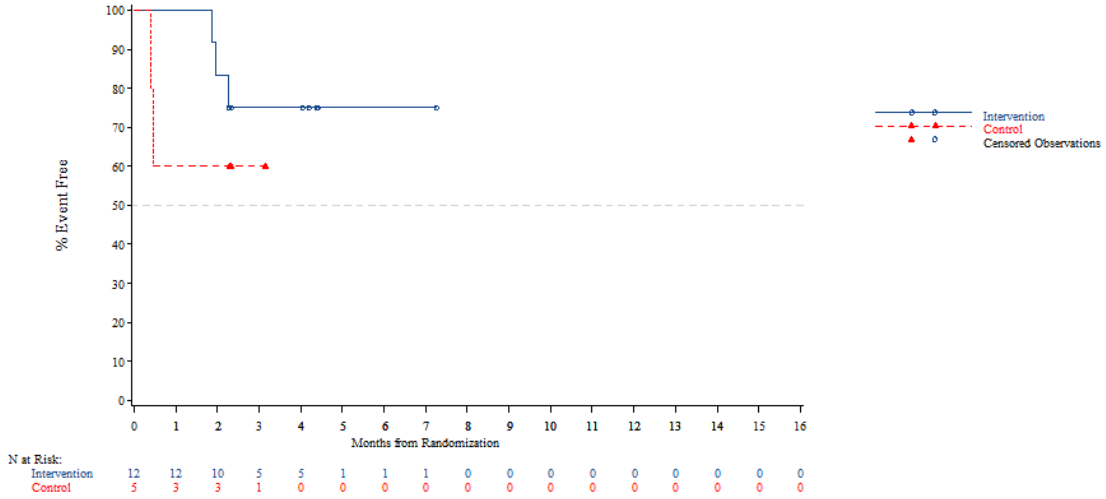


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

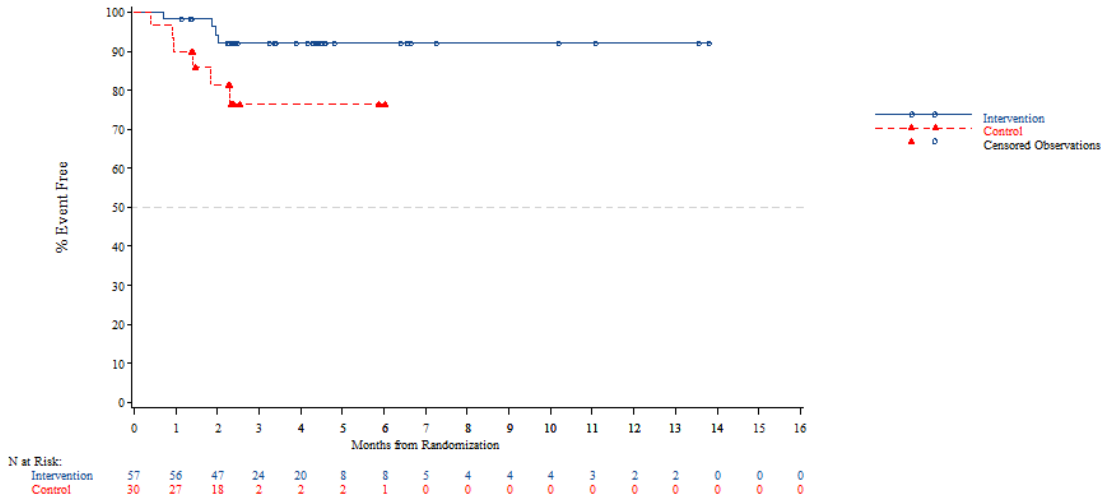
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

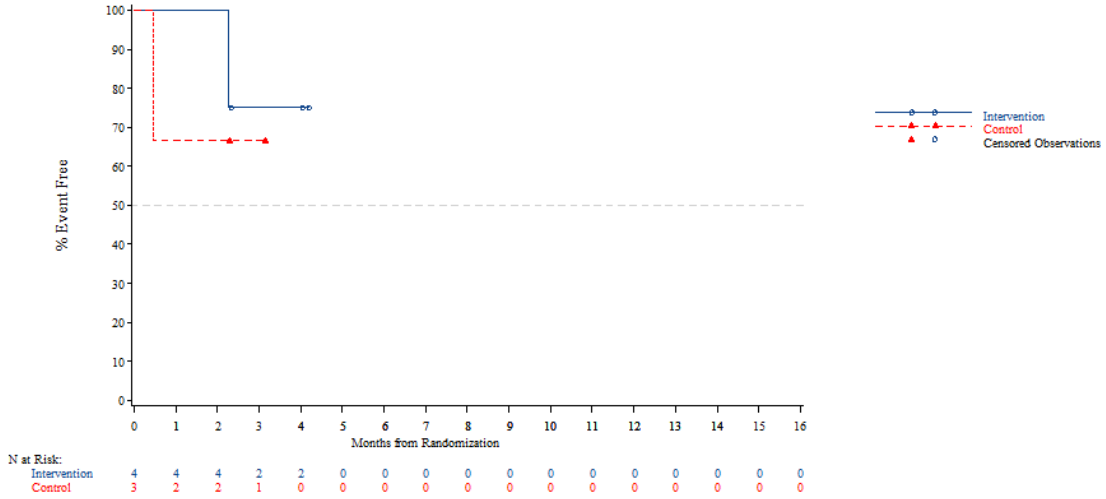


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

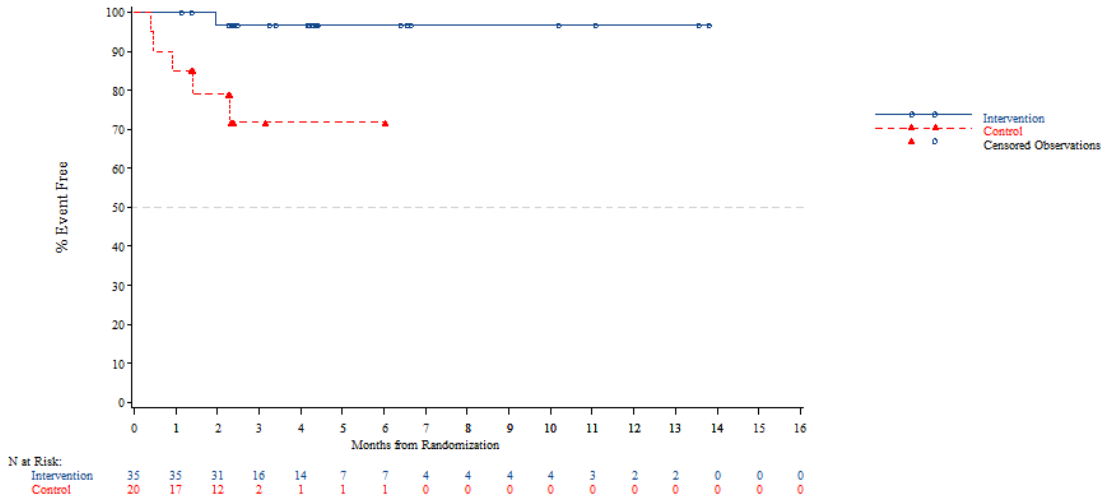
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

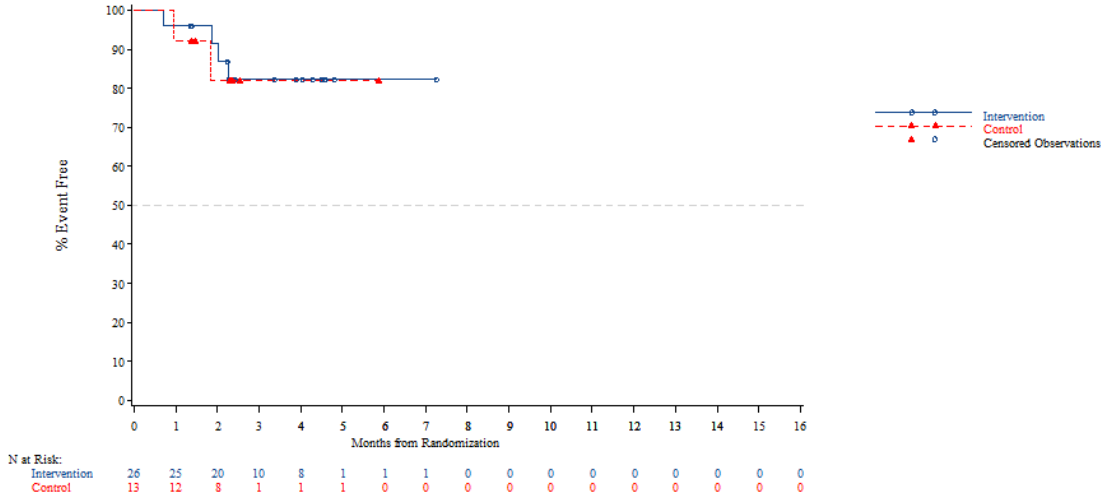


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

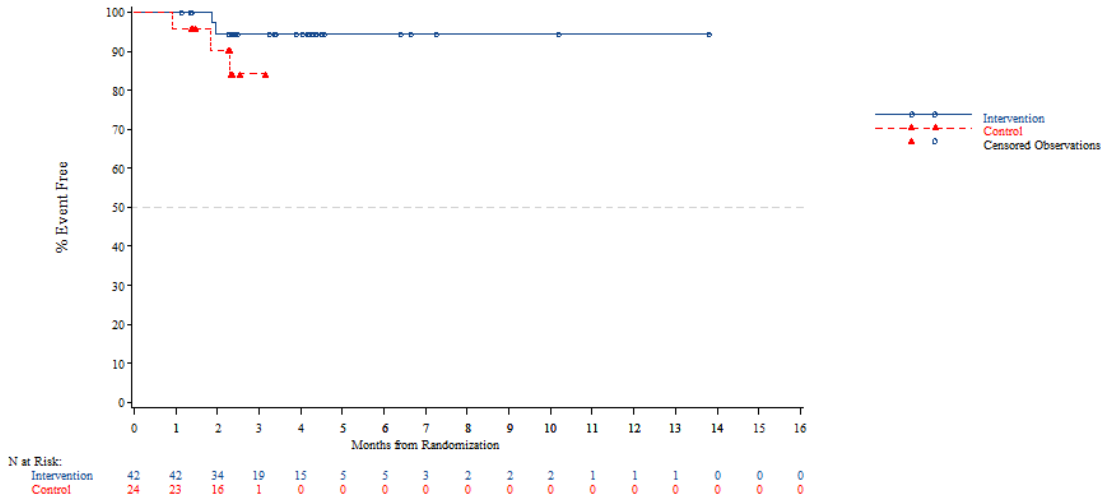
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

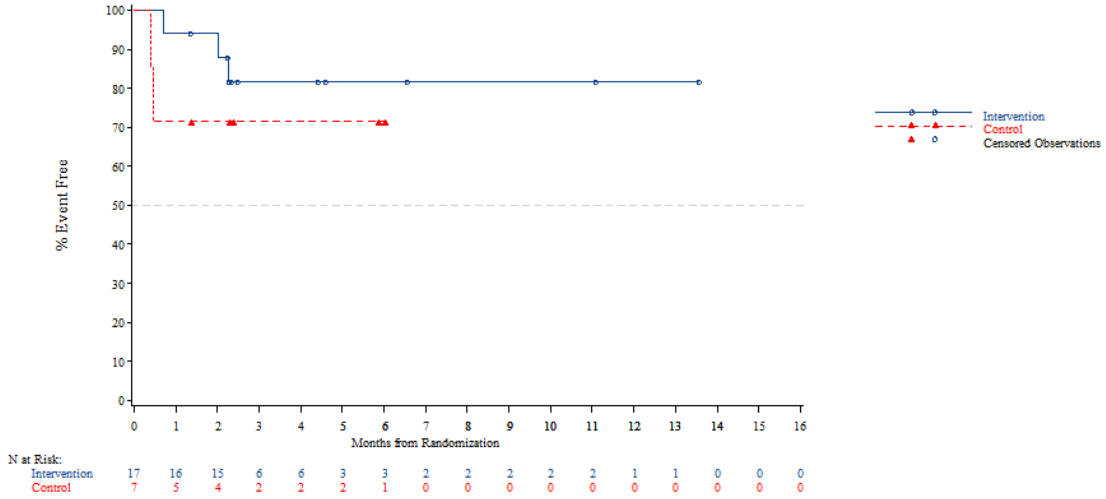


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

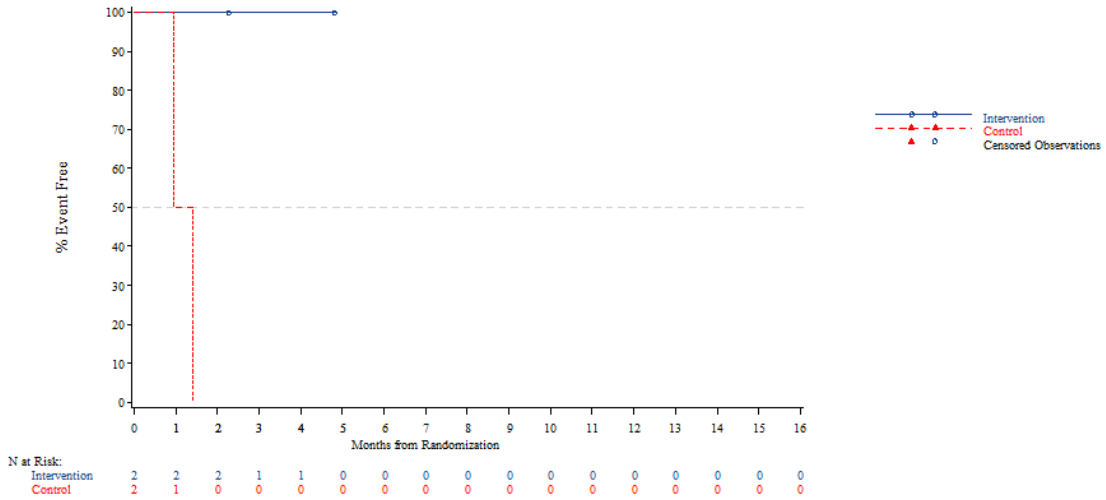
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

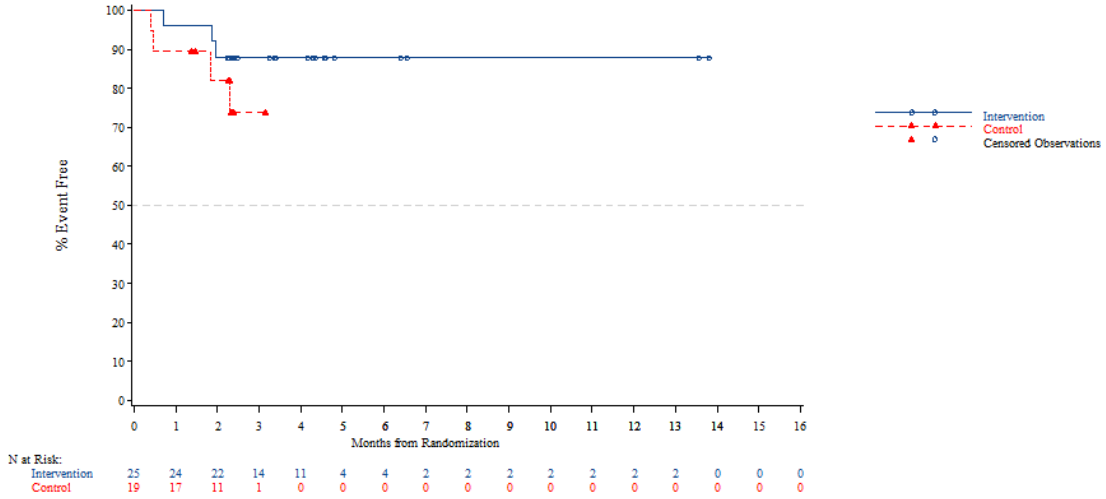


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

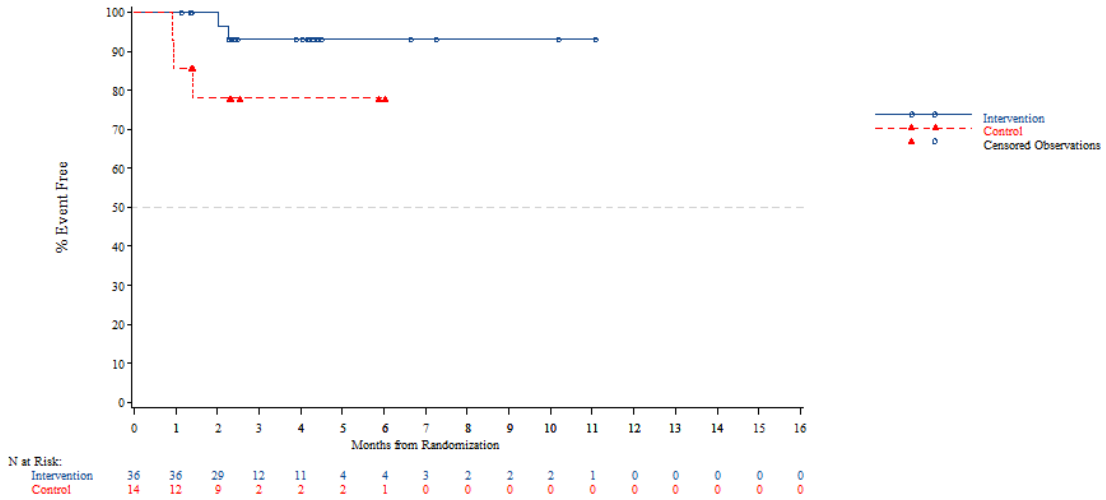
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

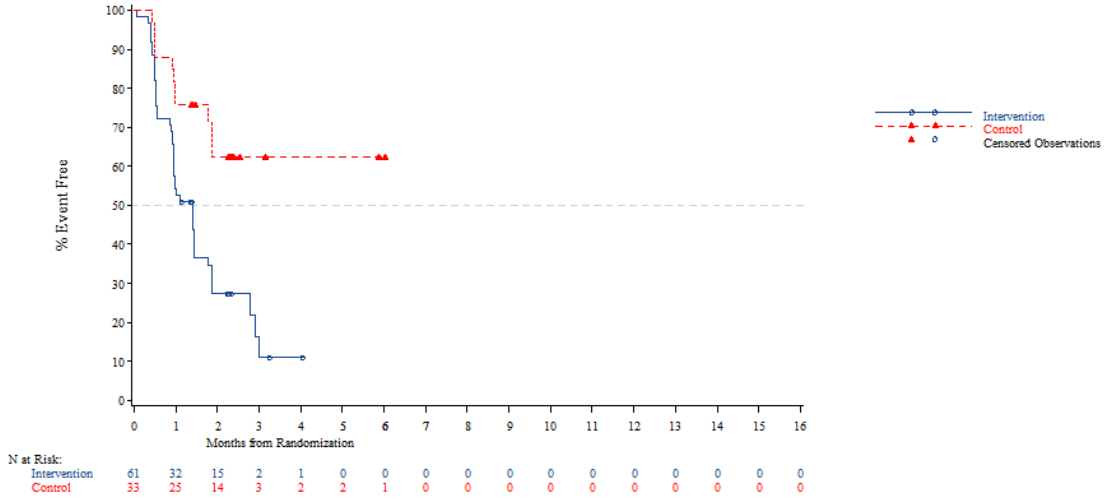


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade 1-5)
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

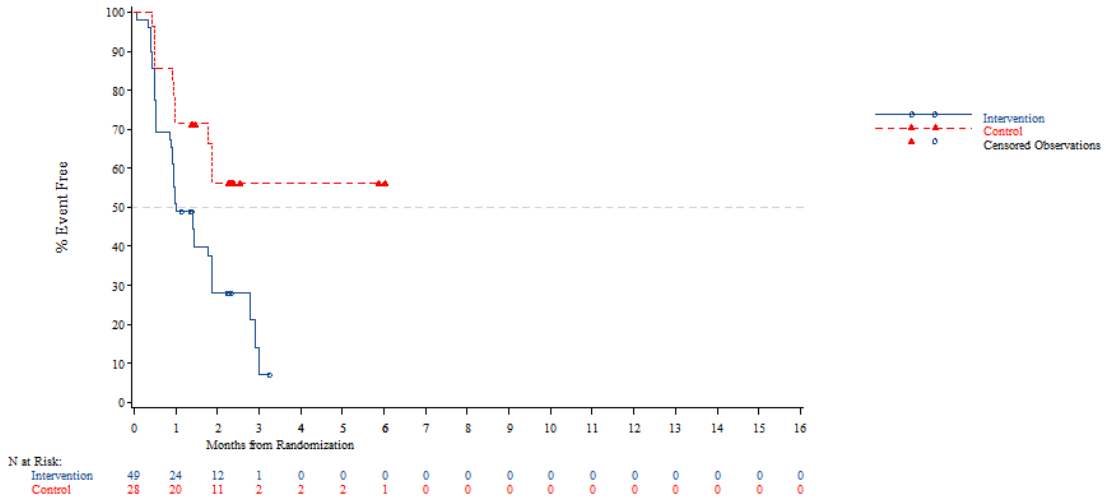
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related (CTC-Grade 1-5)
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

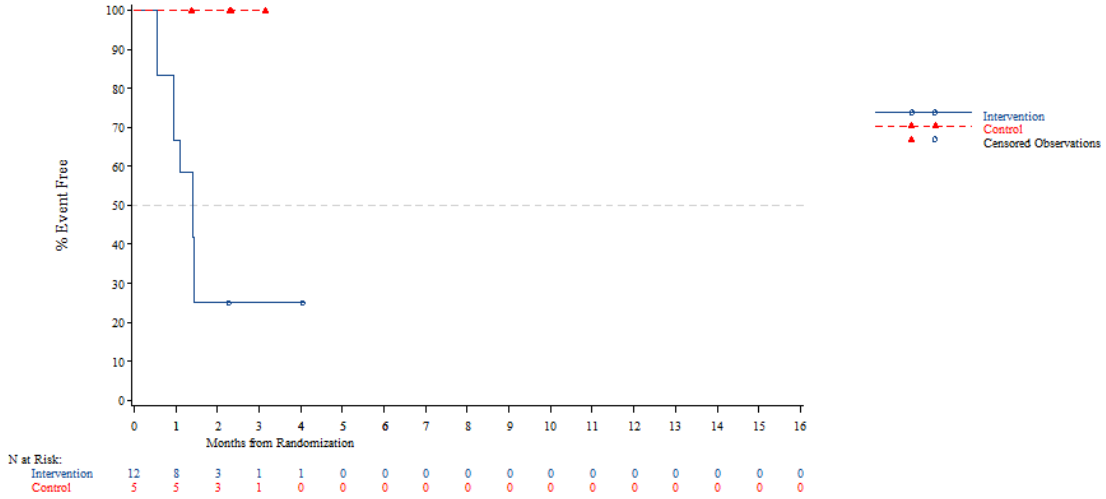


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

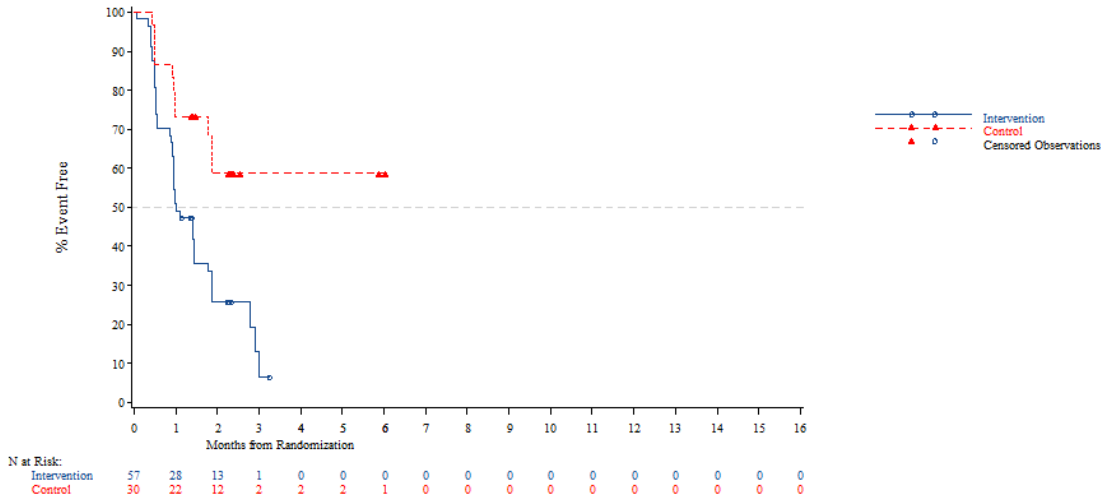
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

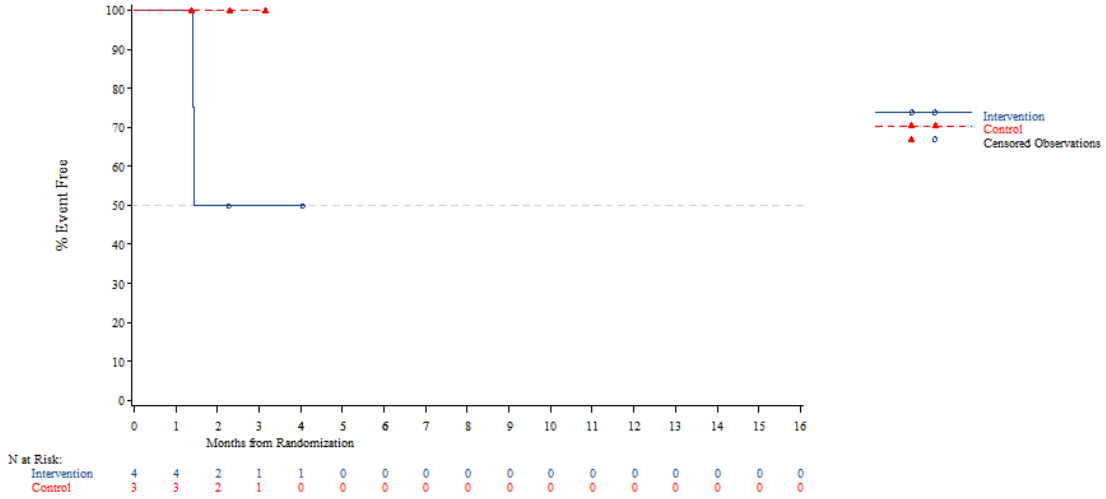


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

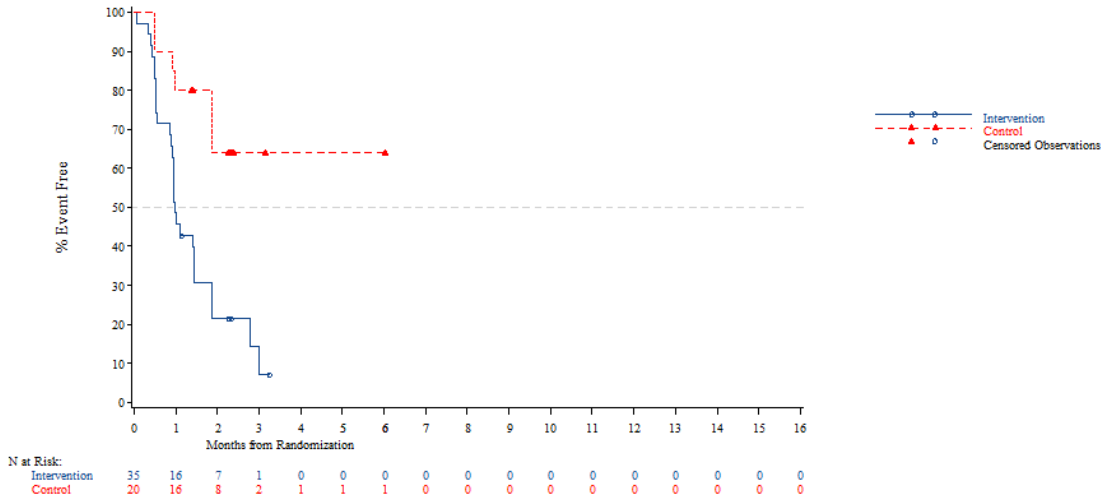
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

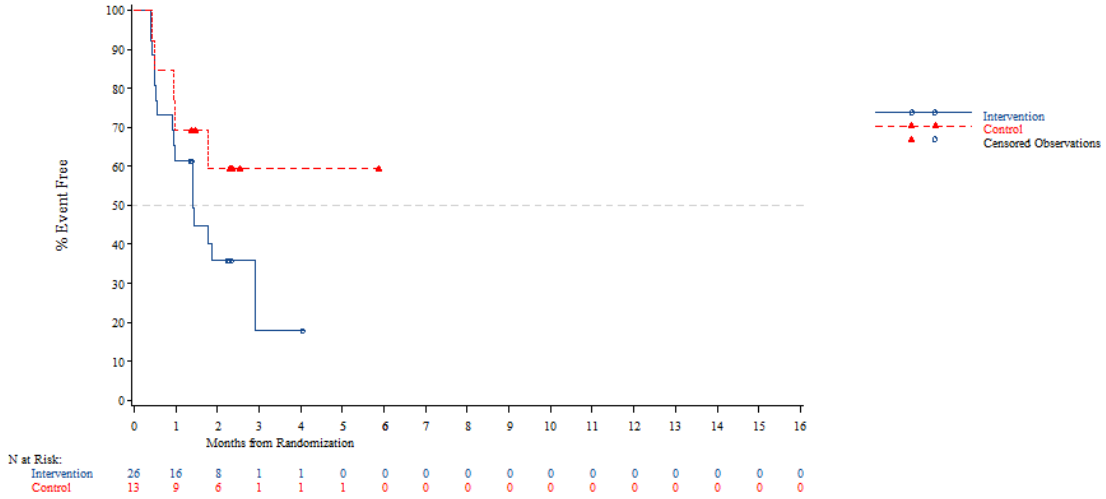


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related (CTC-Grade 1-5)
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

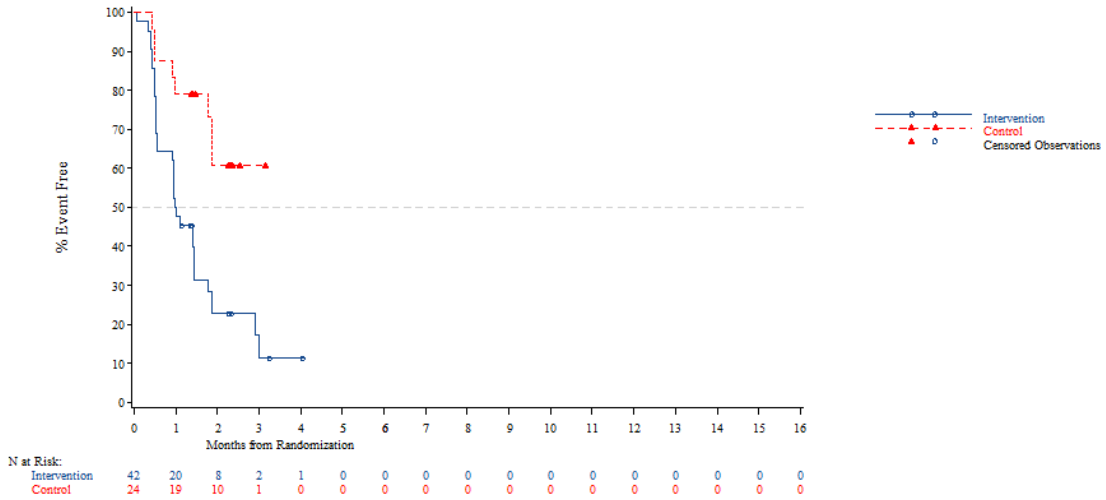
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related (CTC-Grade 1-5)
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

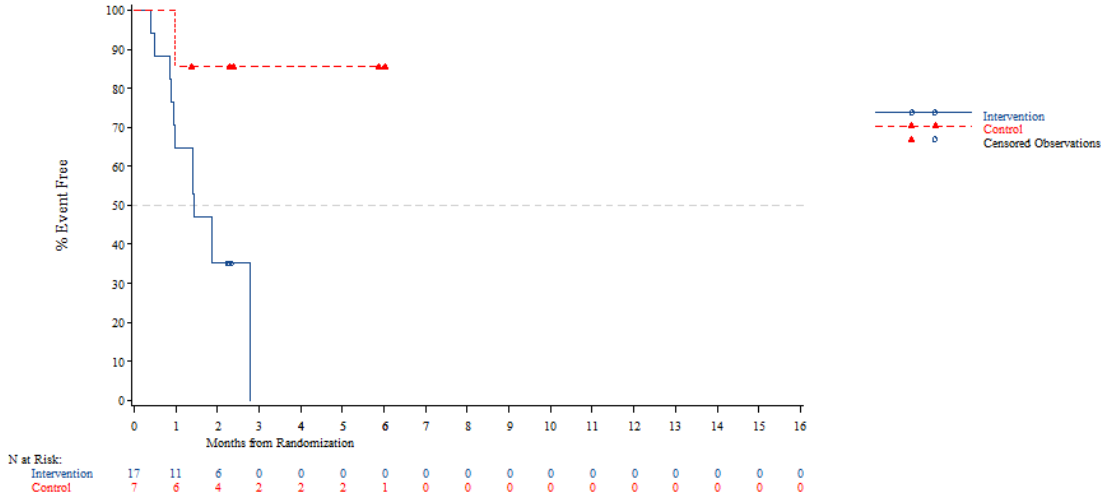


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related (CTC-Grade 1-5)
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

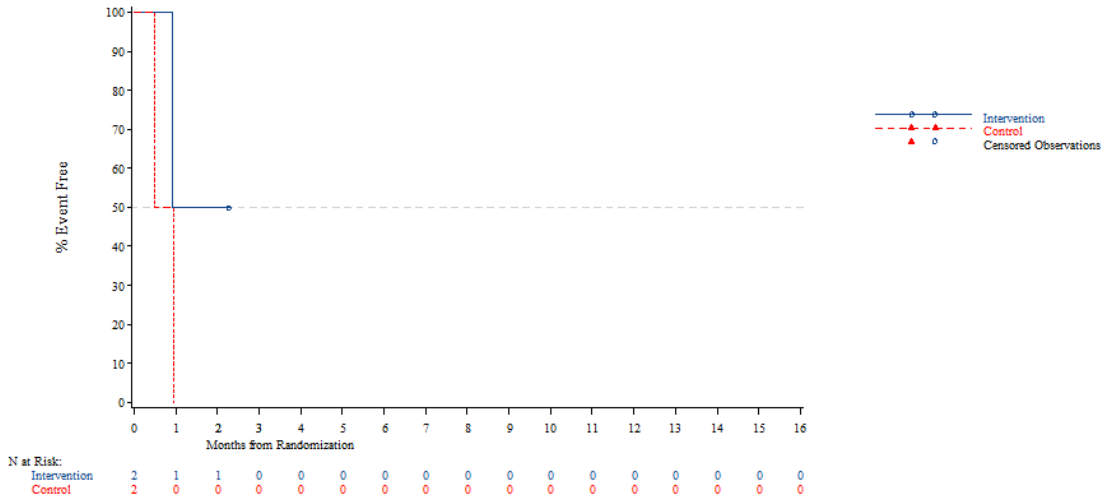
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related (CTC-Grade 1-5)
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

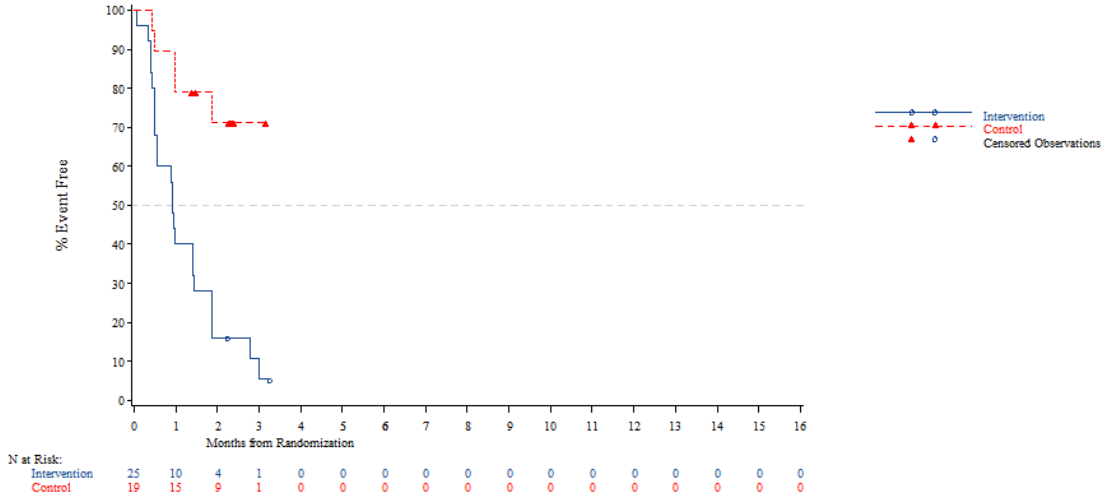


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related (CTC-Grade 1-5)
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

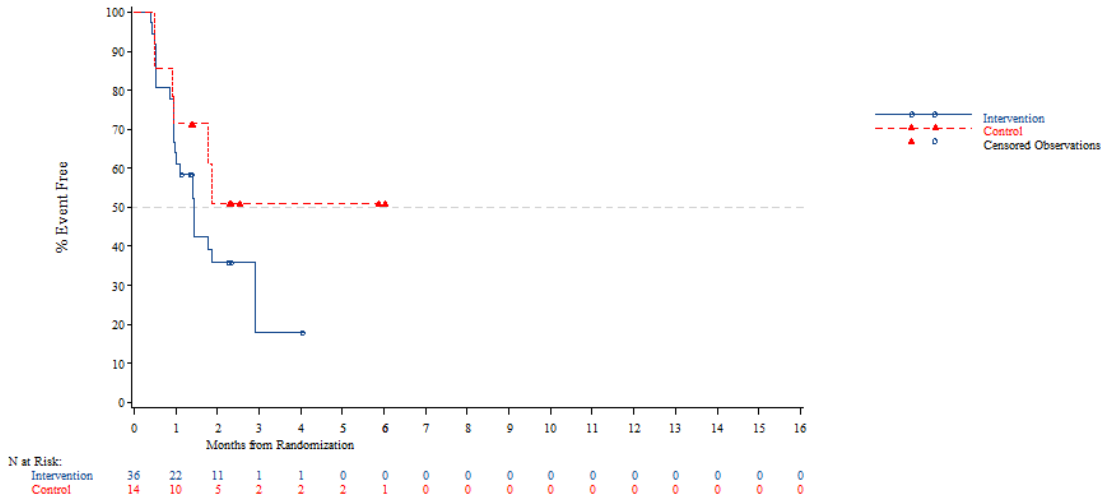
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related (CTC-Grade 1-5)
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

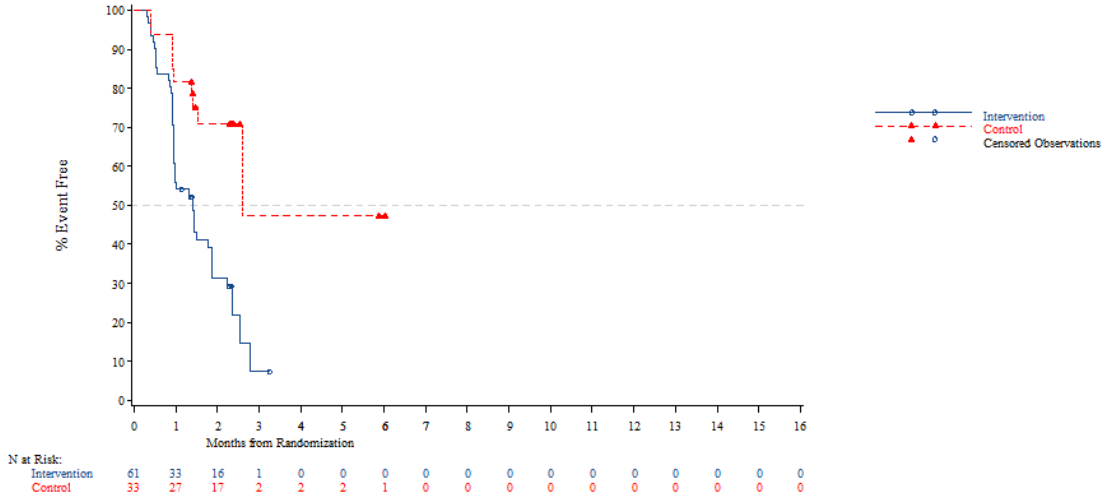


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related (CTC-Grade 1-5)
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

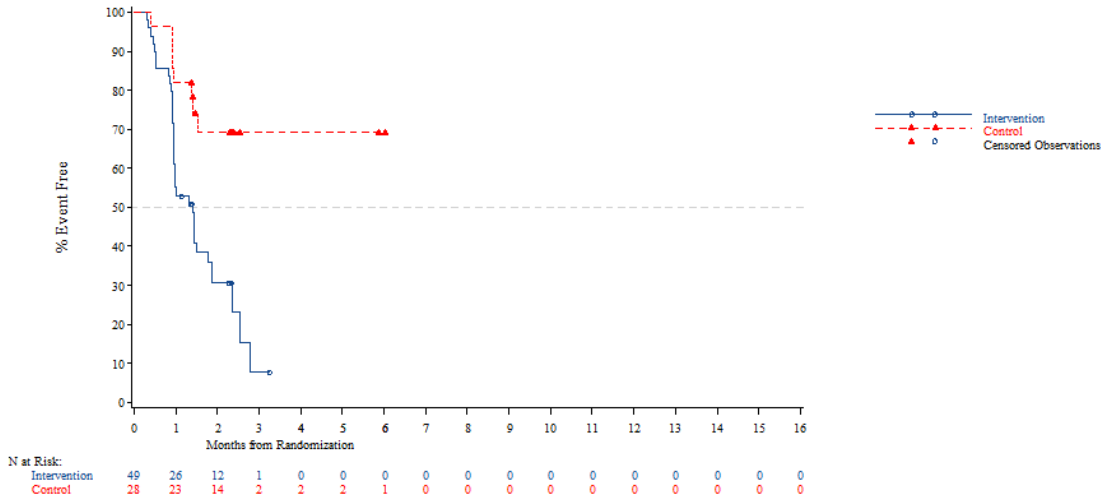
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Infection-Related (CTC-Grade 1-5)
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

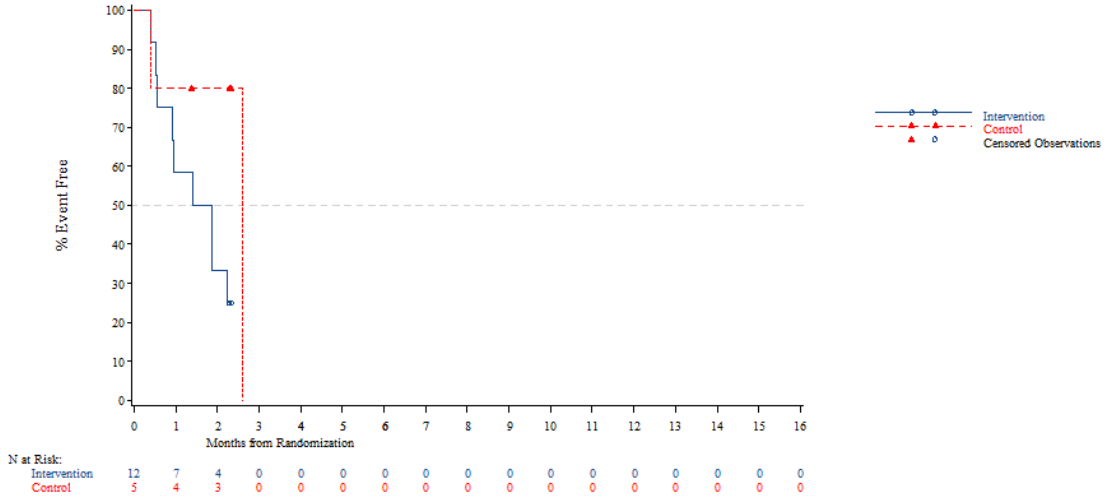


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Infection-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

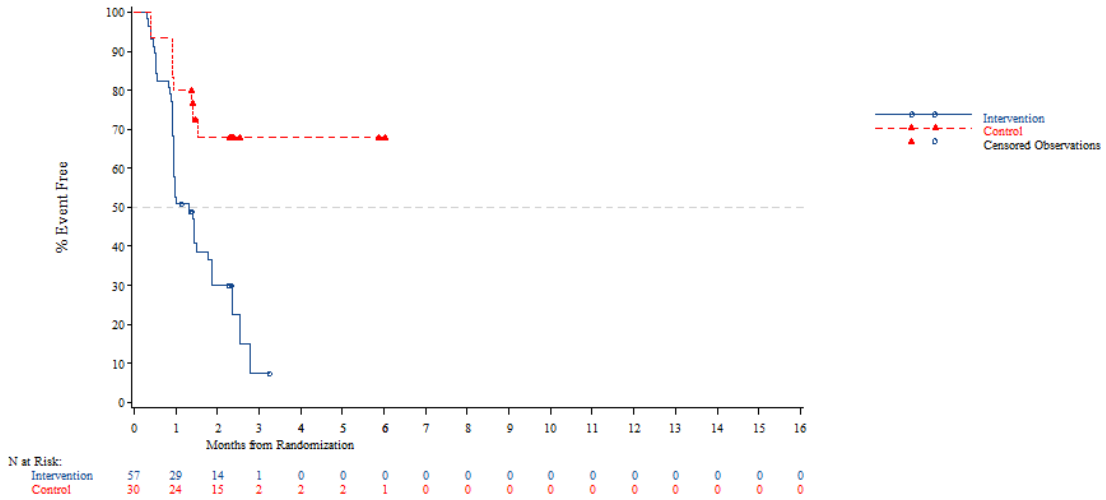
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Infection-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

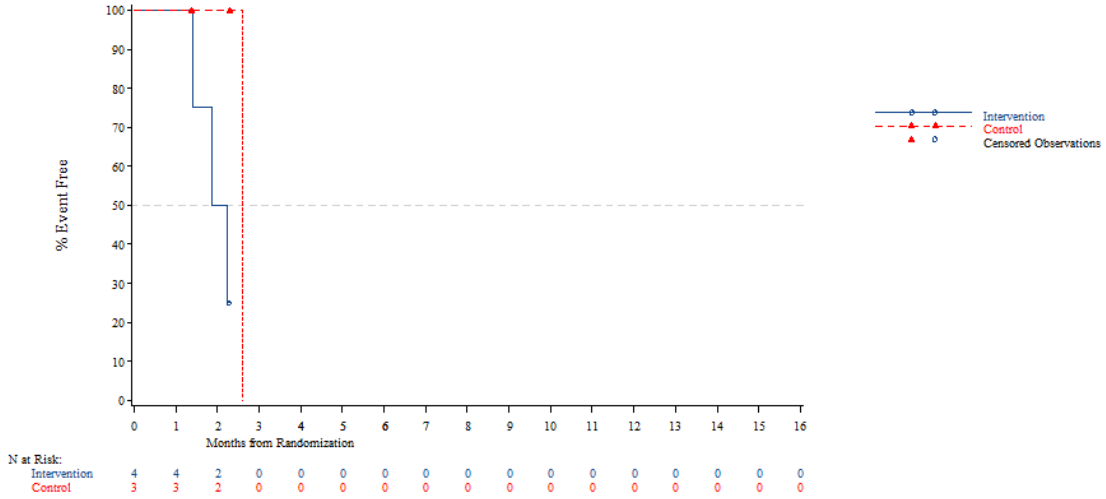


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Infection-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

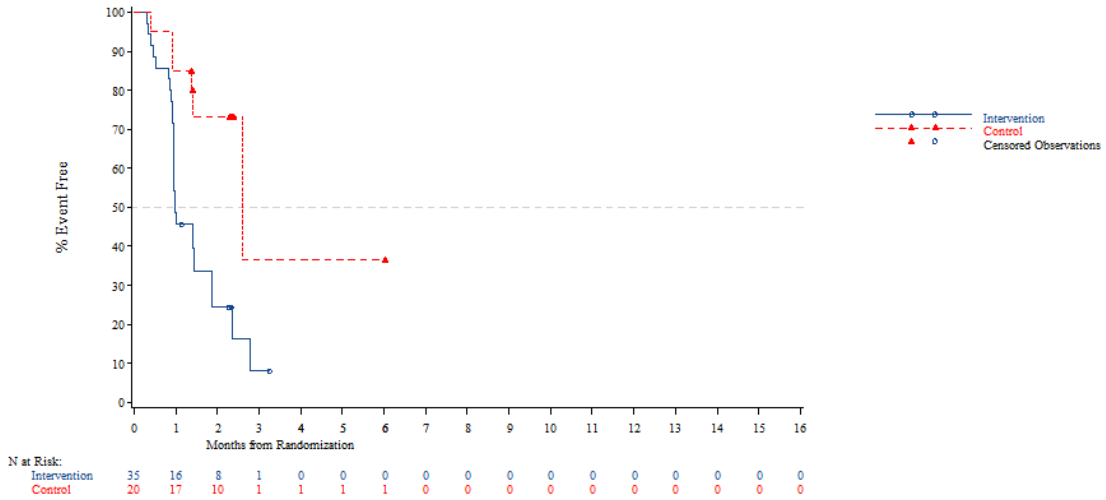
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Infection-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

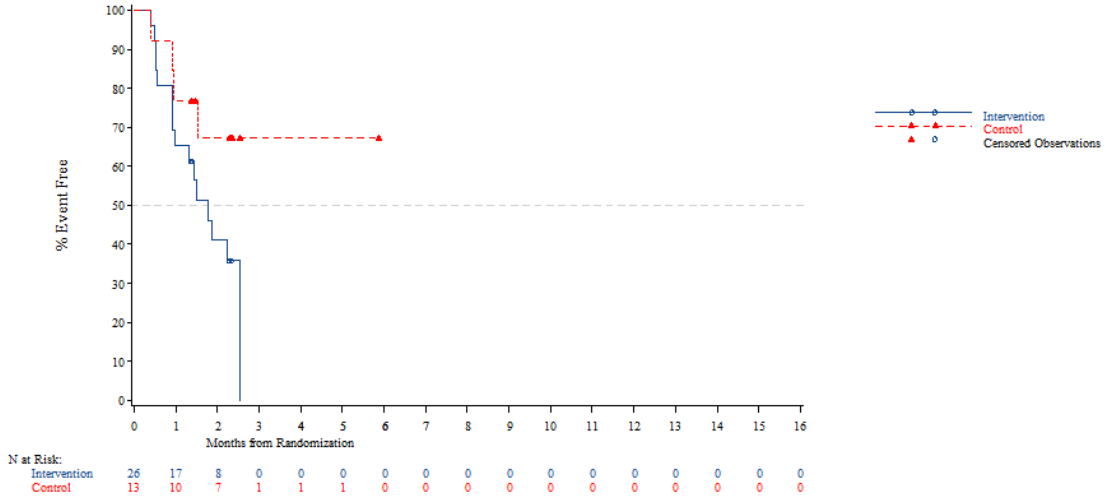


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Infection-Related (CTC-Grade 1-5)
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

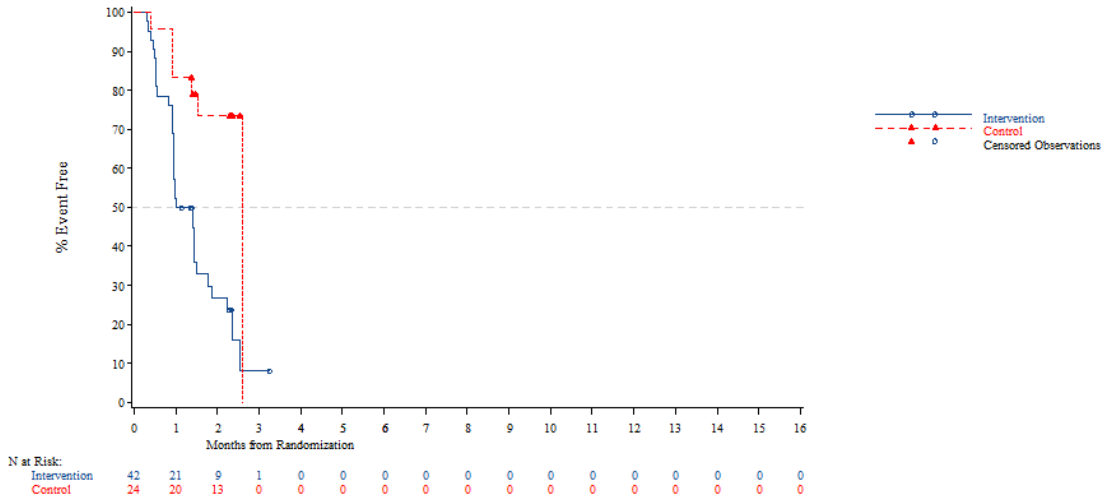
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Infection-Related (CTC-Grade 1-5)
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

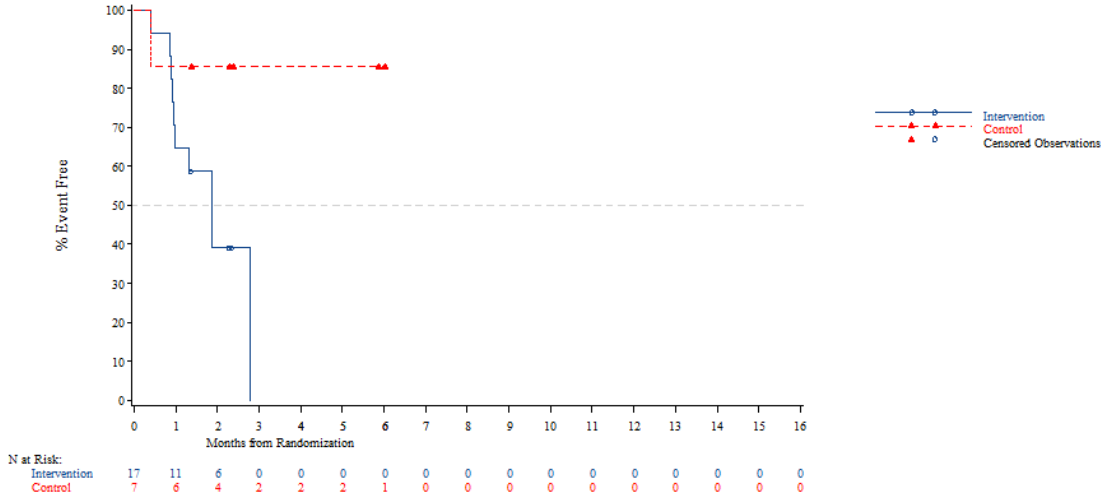


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Infection-Related (CTC-Grade 1-5)
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

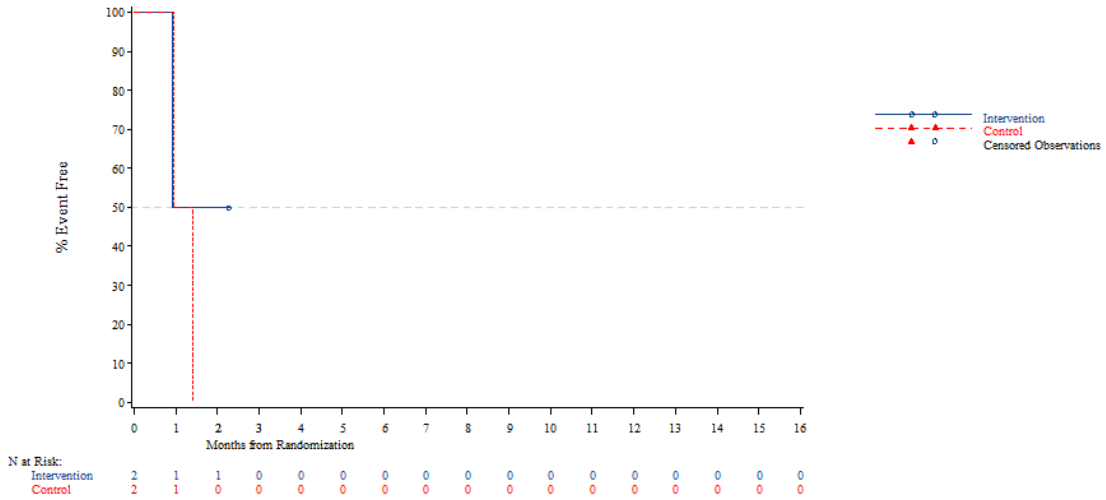
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Infection-Related (CTC-Grade 1-5)
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

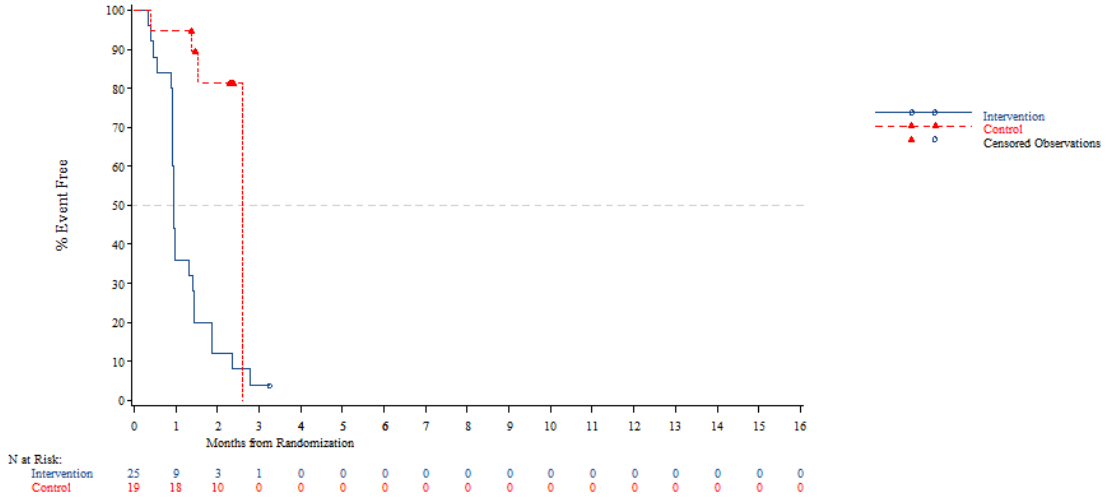


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Infection-Related (CTC-Grade 1-5)
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

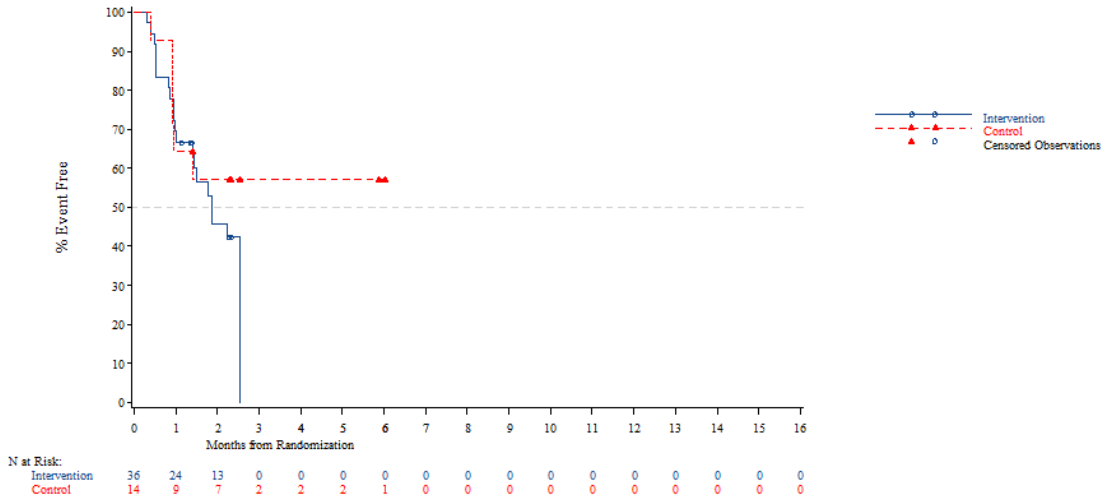
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Infection-Related (CTC-Grade 1-5)
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

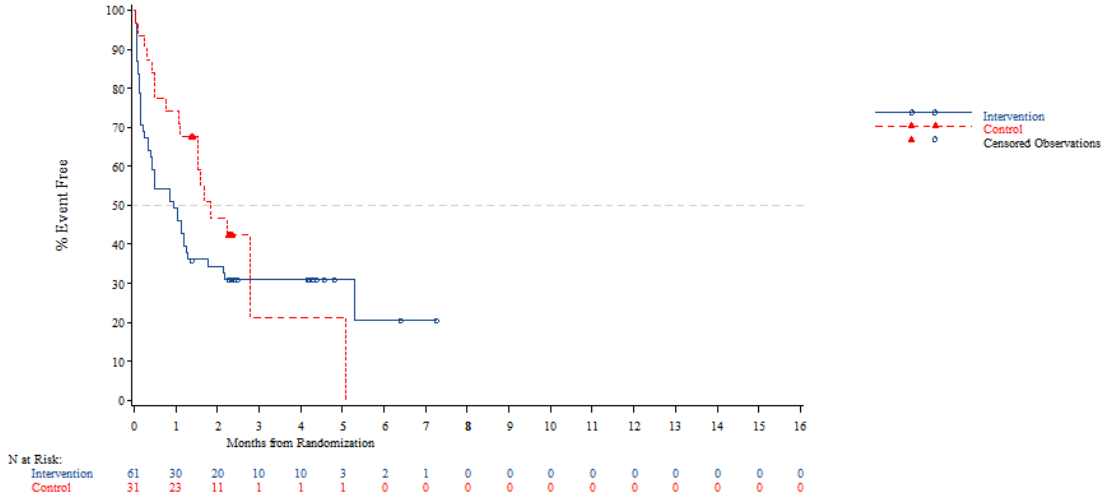


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Infection-Related (CTC-Grade 1-5)
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

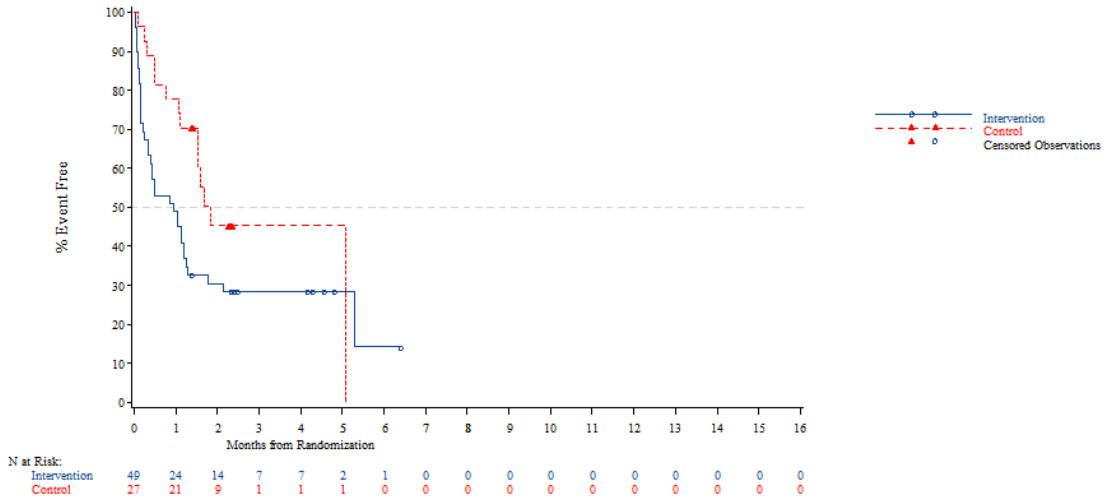
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

*27FEB2020 - Page 109/444*
*TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : DECEMBER 22th 2015*

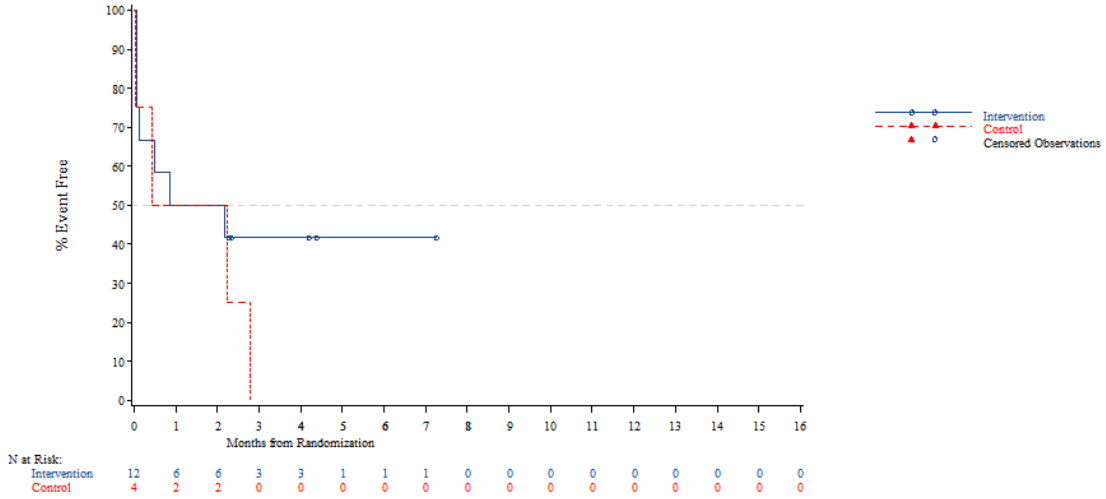
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

*27FEB2020 - Page 110/444*
*TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : DECEMBER 22th 2015*

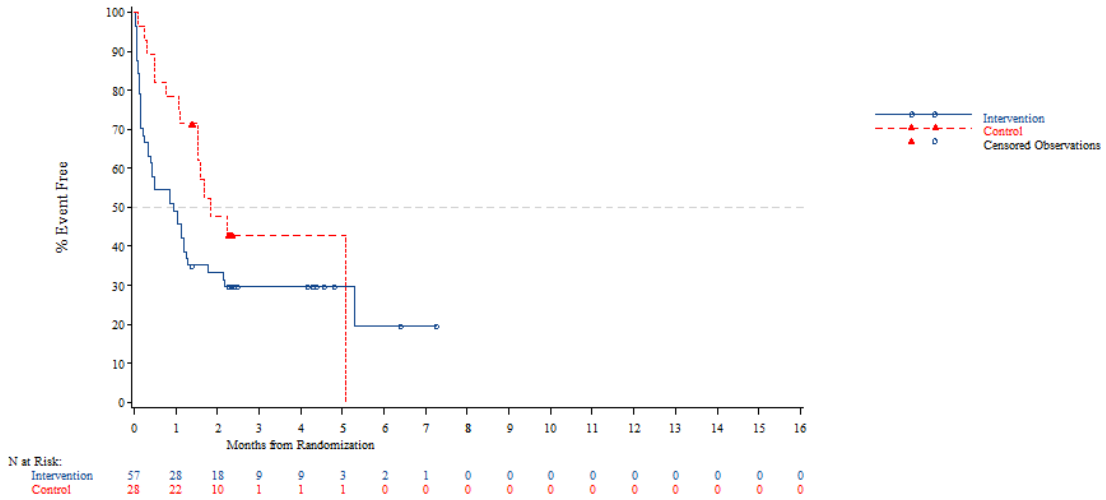
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

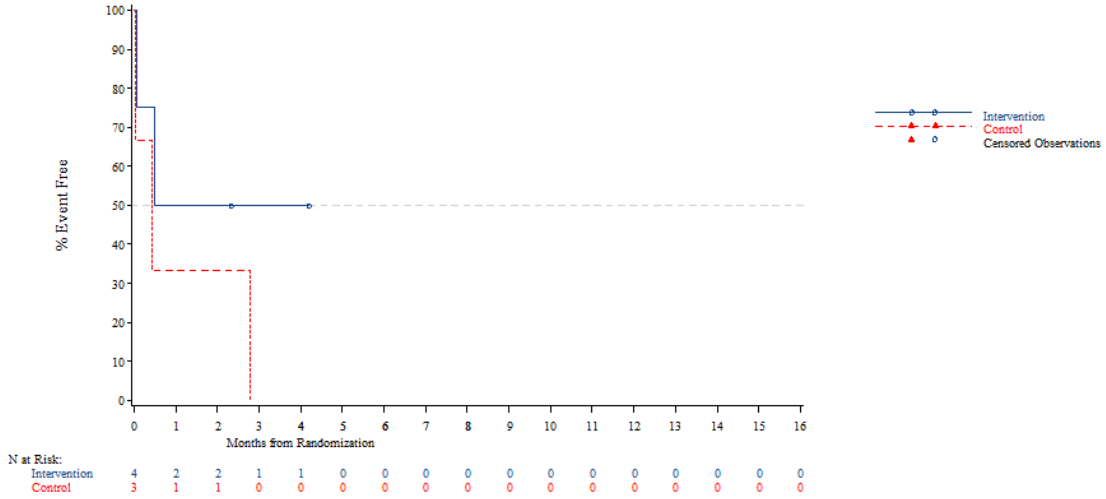


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

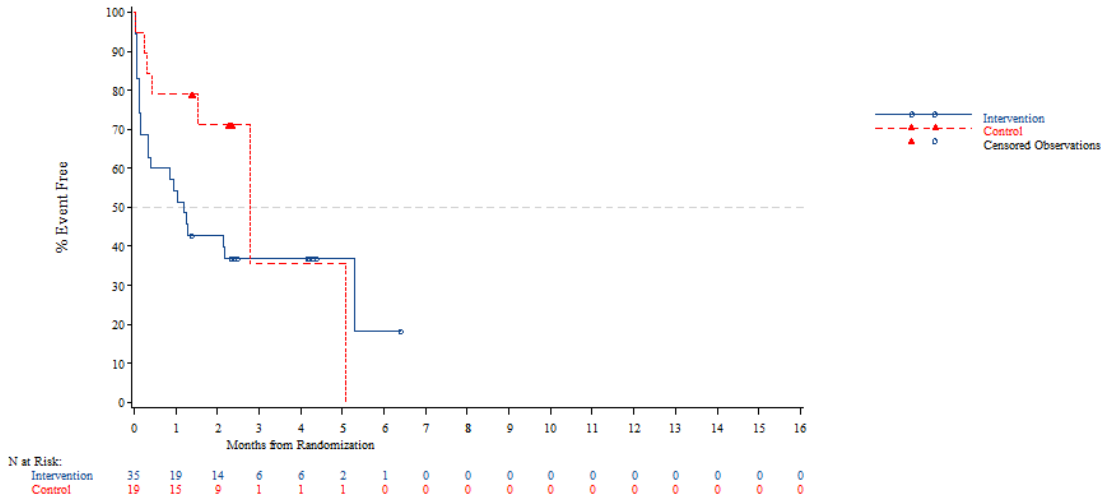
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

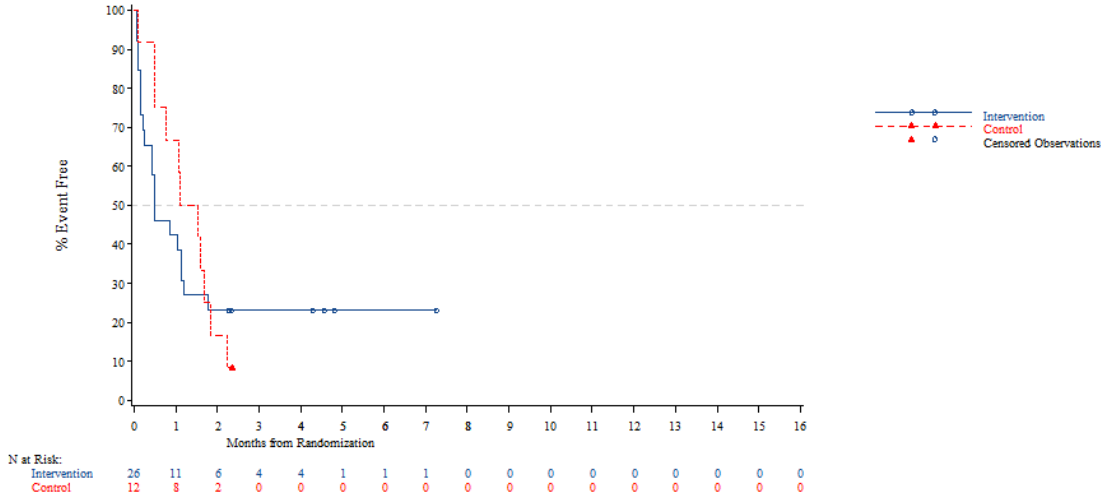


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

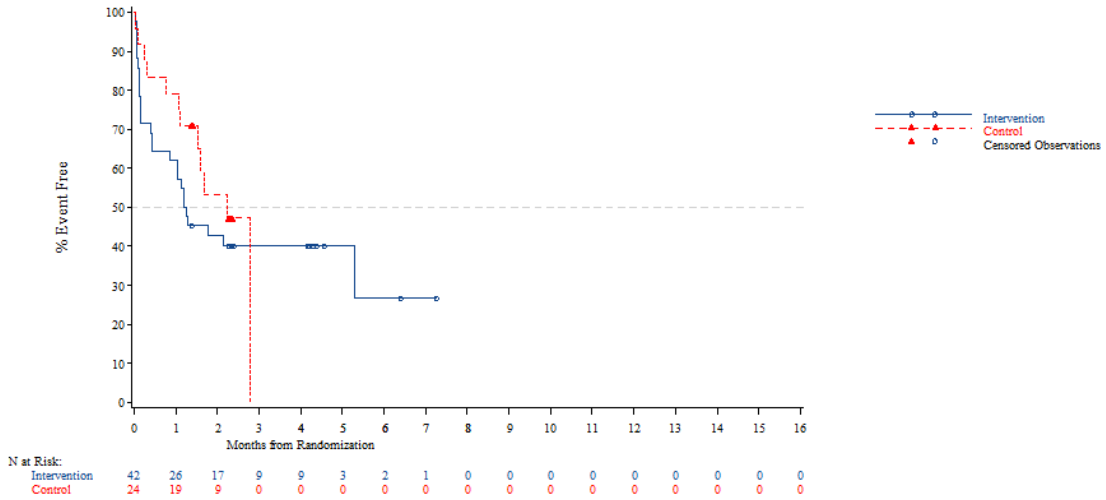
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

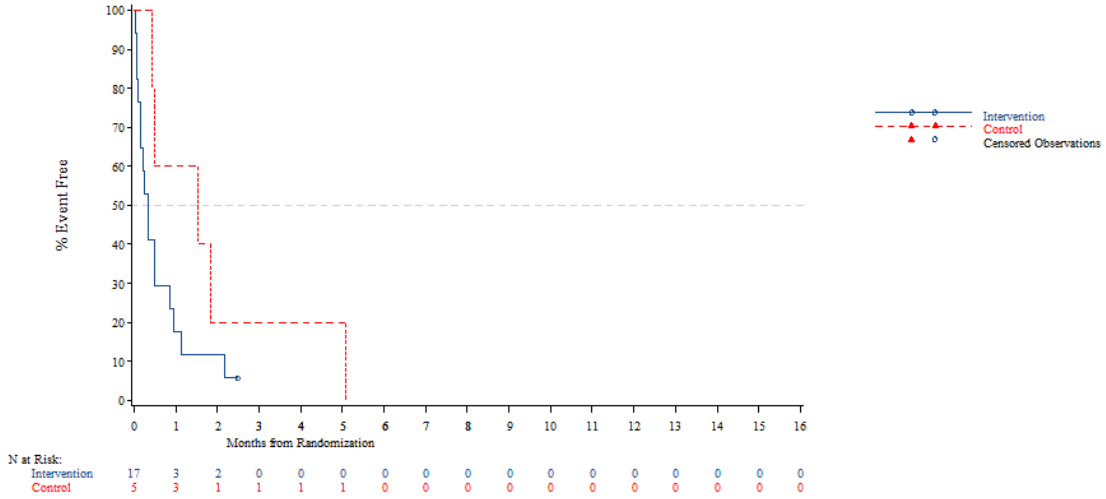


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

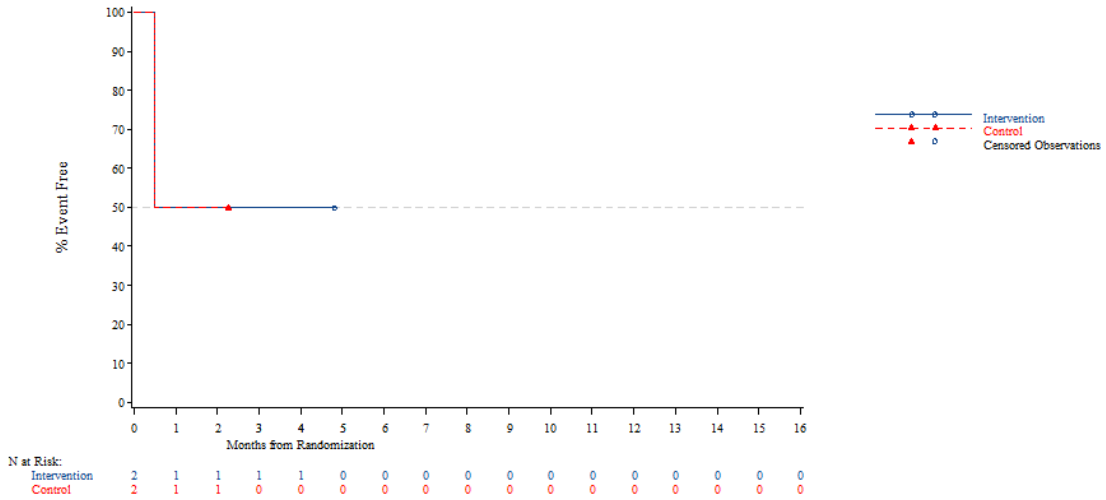
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

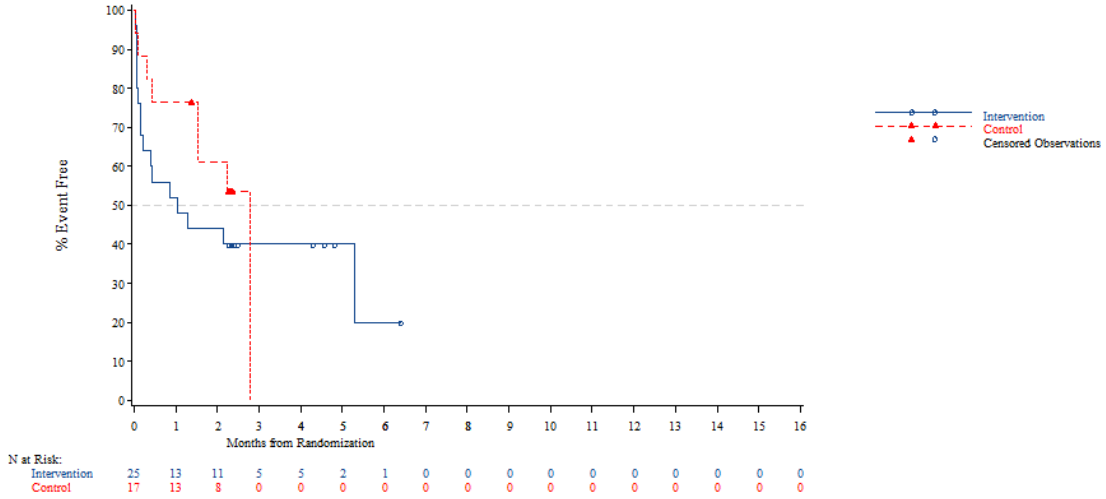


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

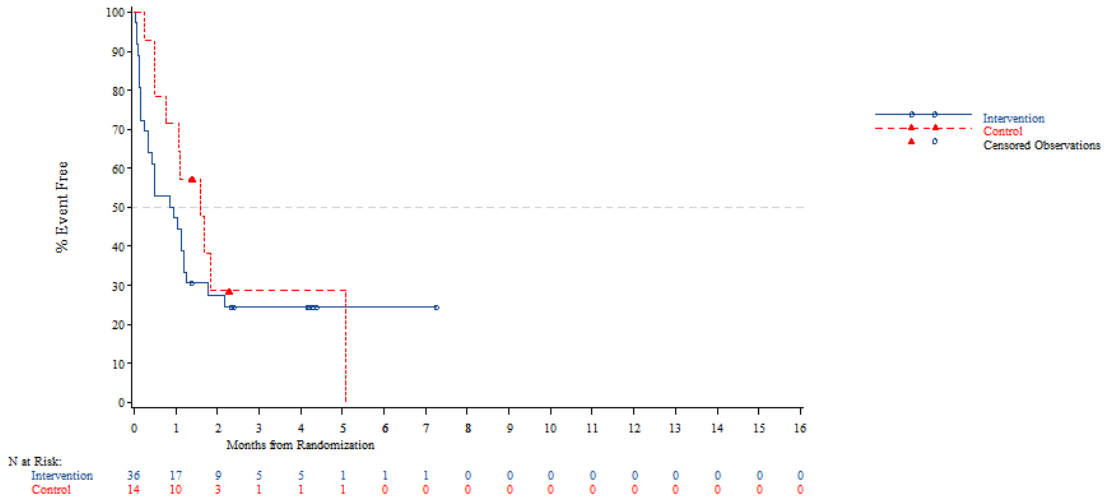
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

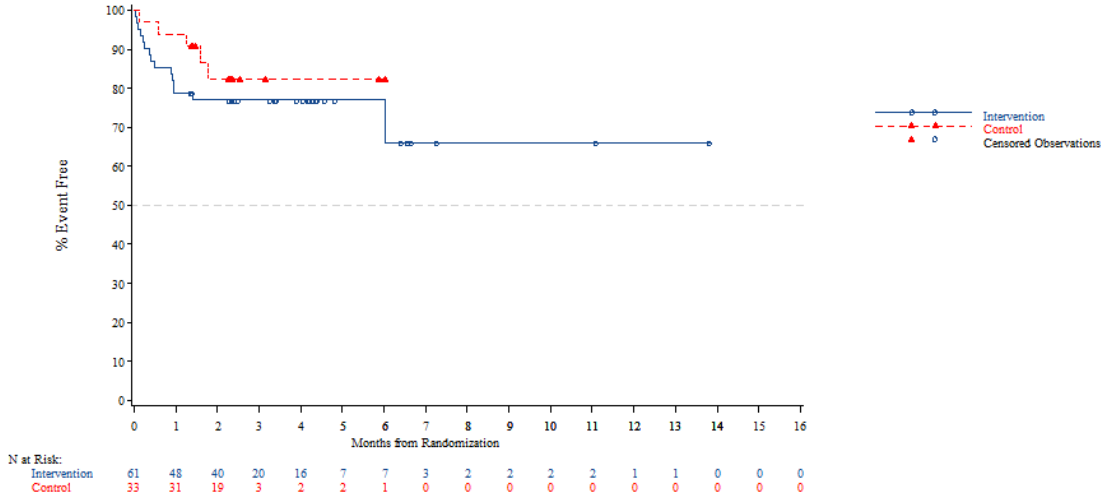


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-5)
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

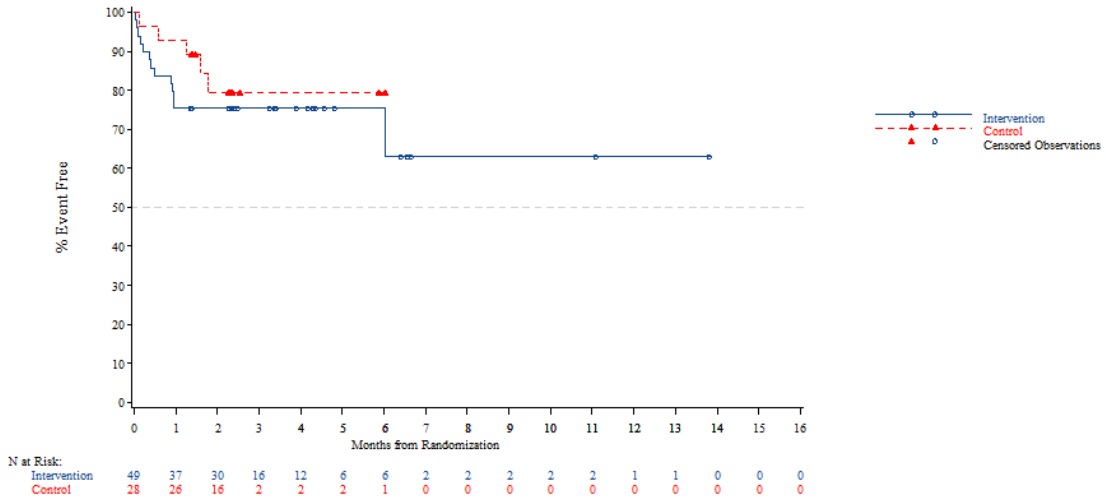
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-5)
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

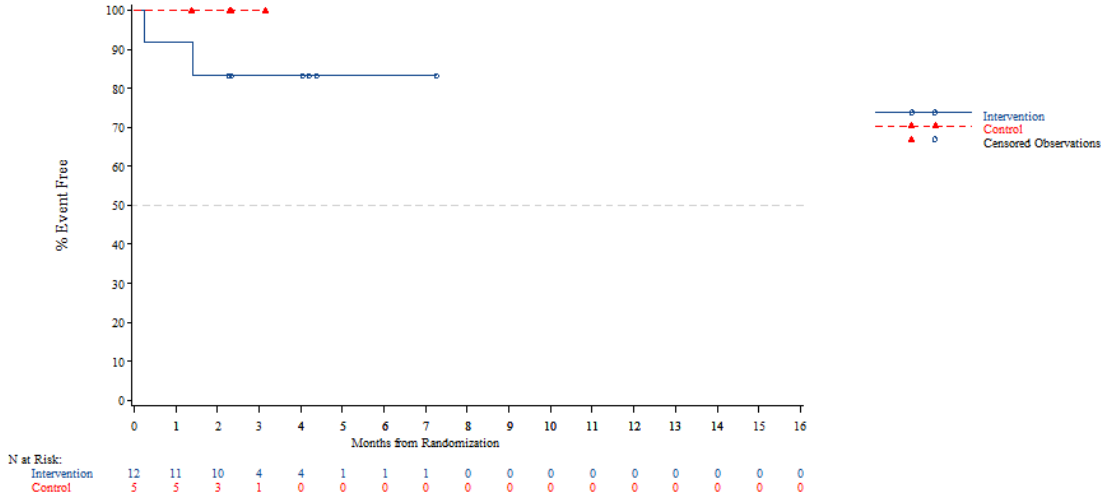


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

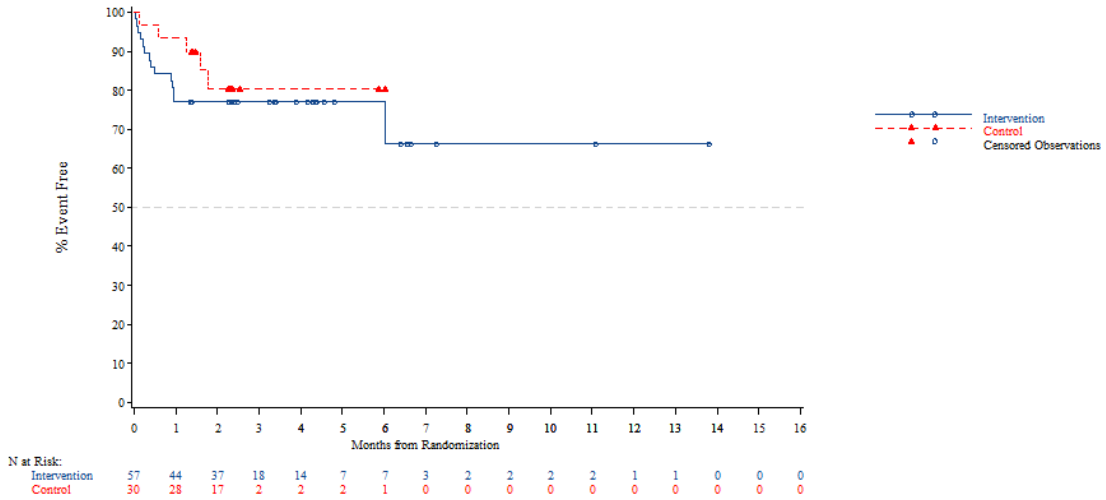
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

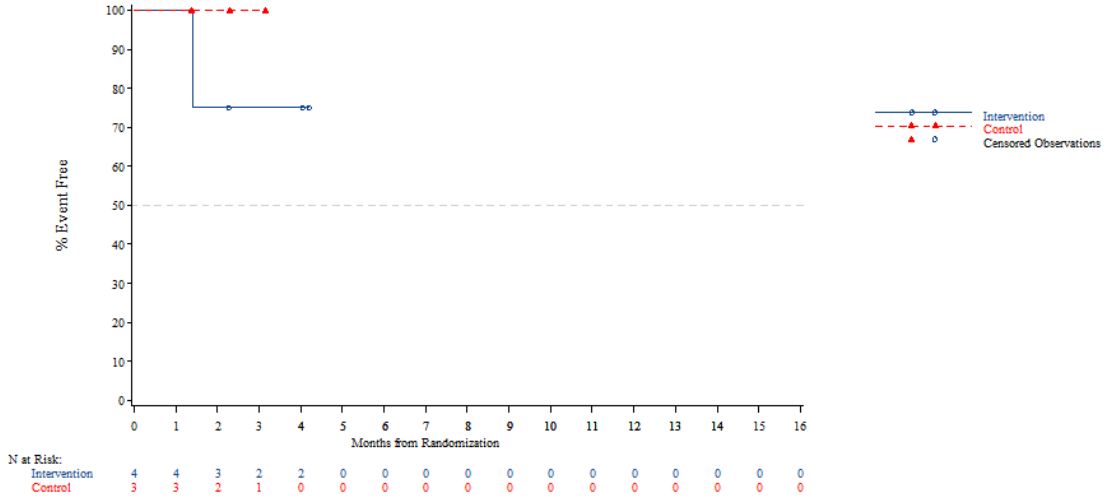


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

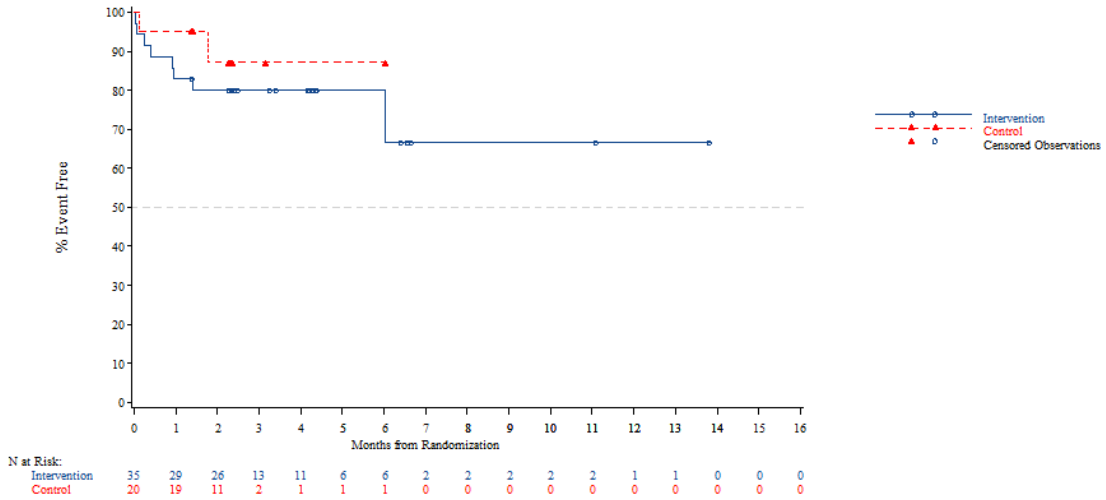
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

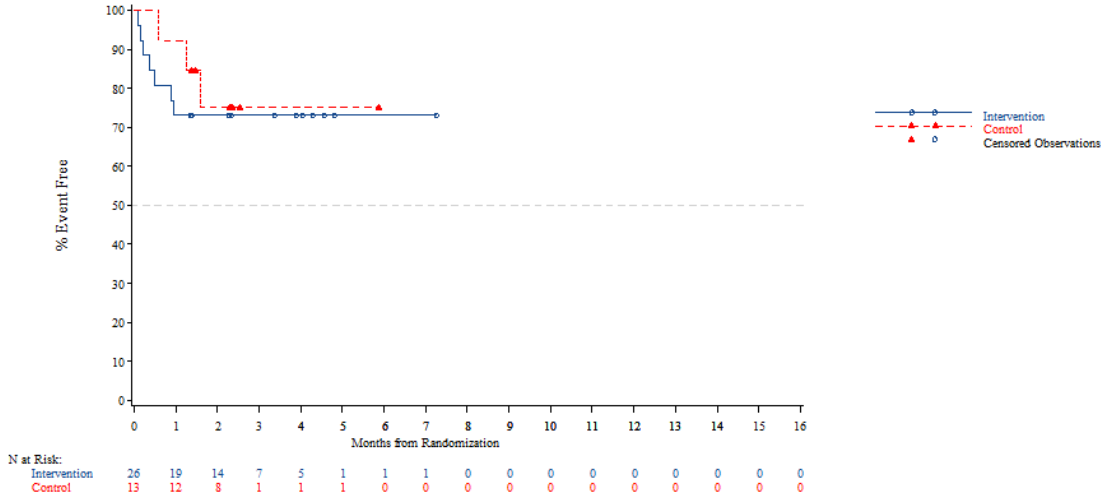


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-5)
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

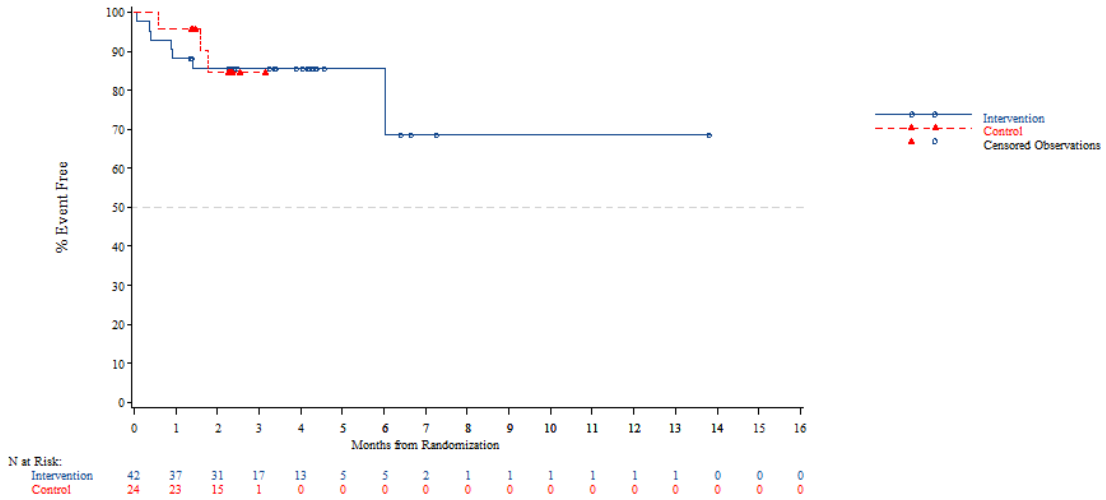
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-5)
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

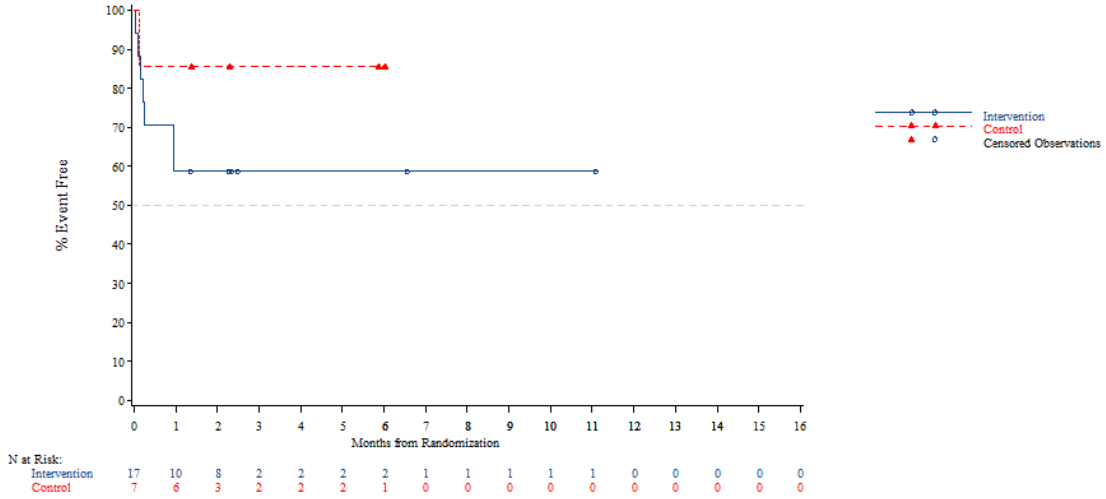


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-5)
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

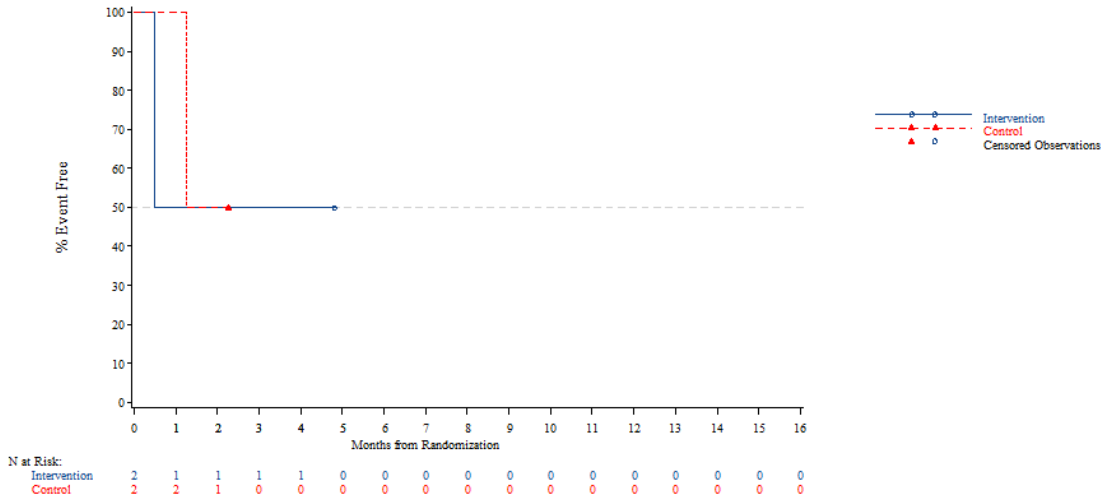
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-5)
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

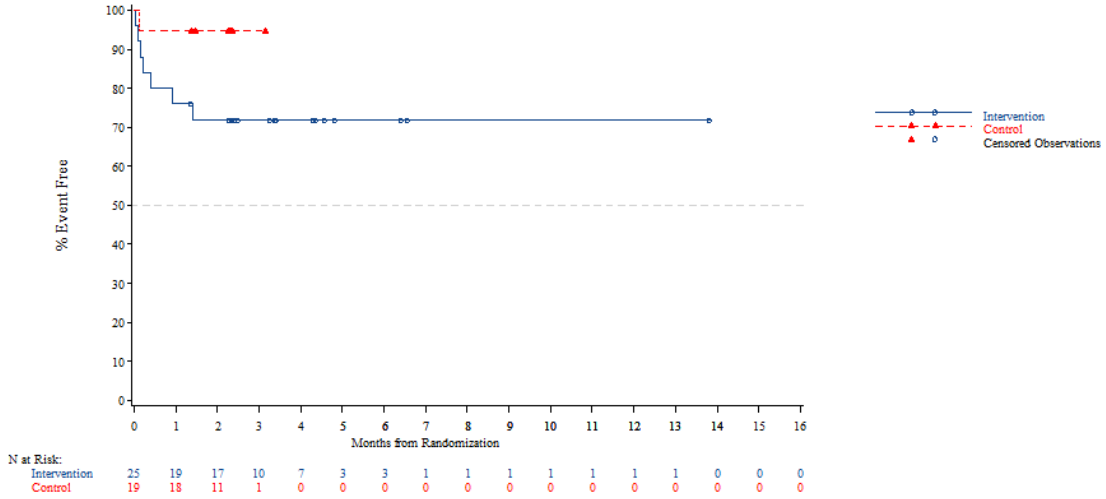


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-5)
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

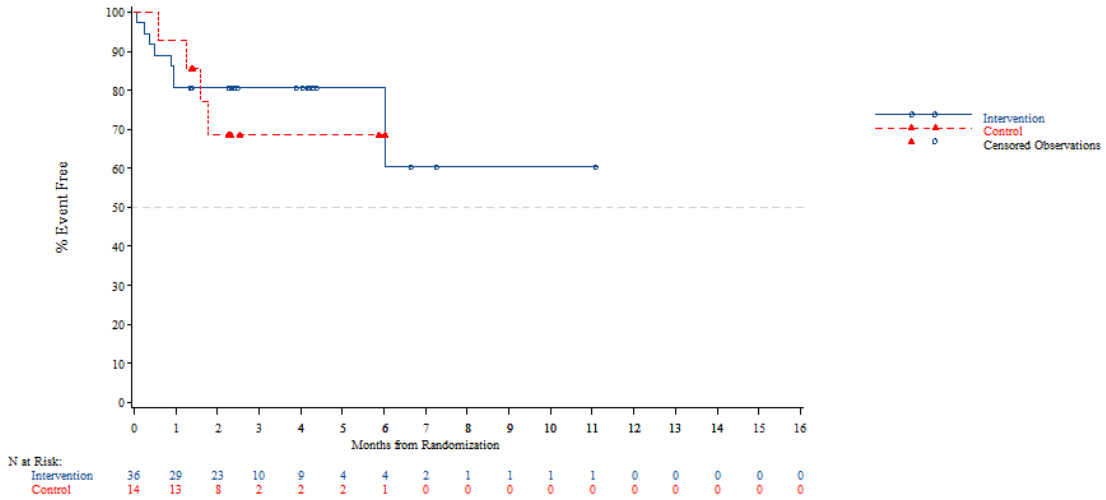
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-5)
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

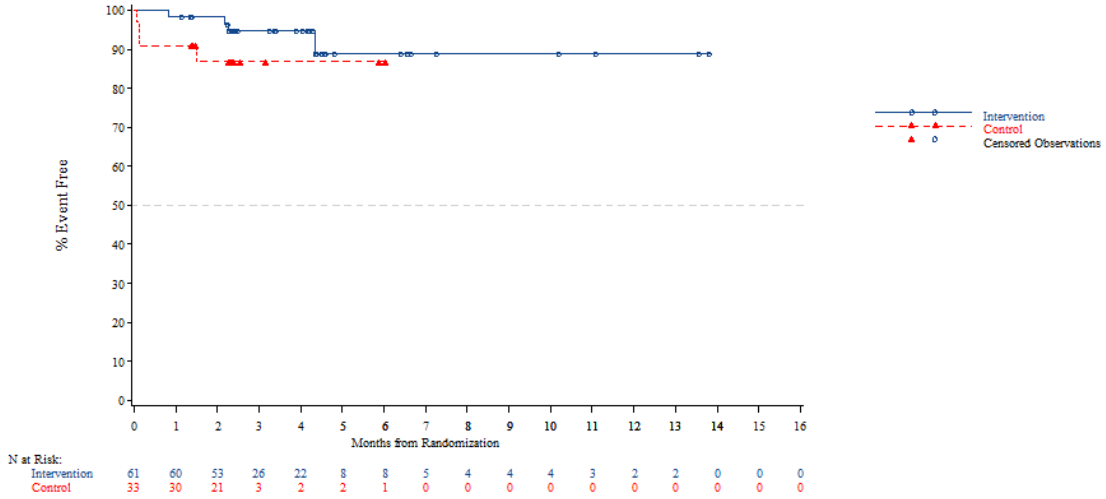


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-5)
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

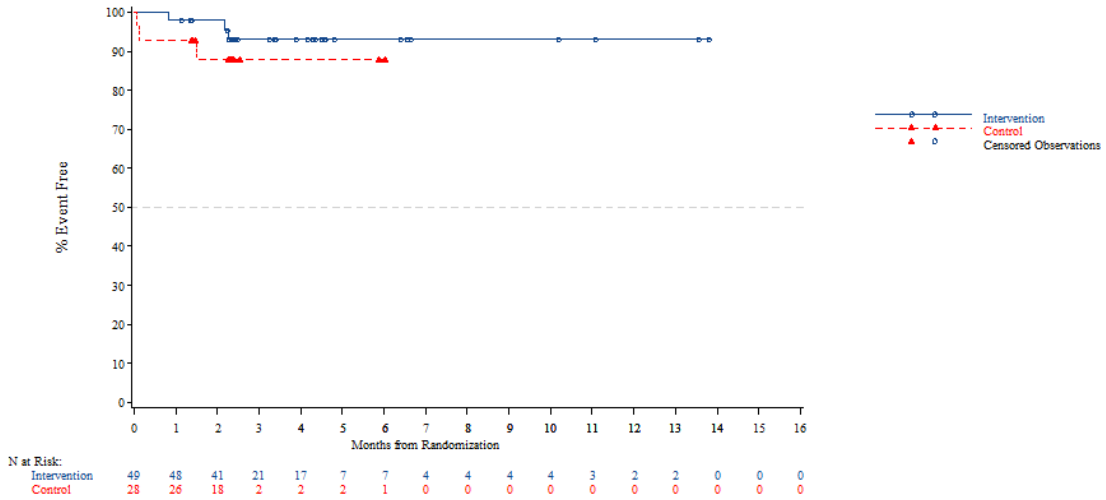
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade 1-5)
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

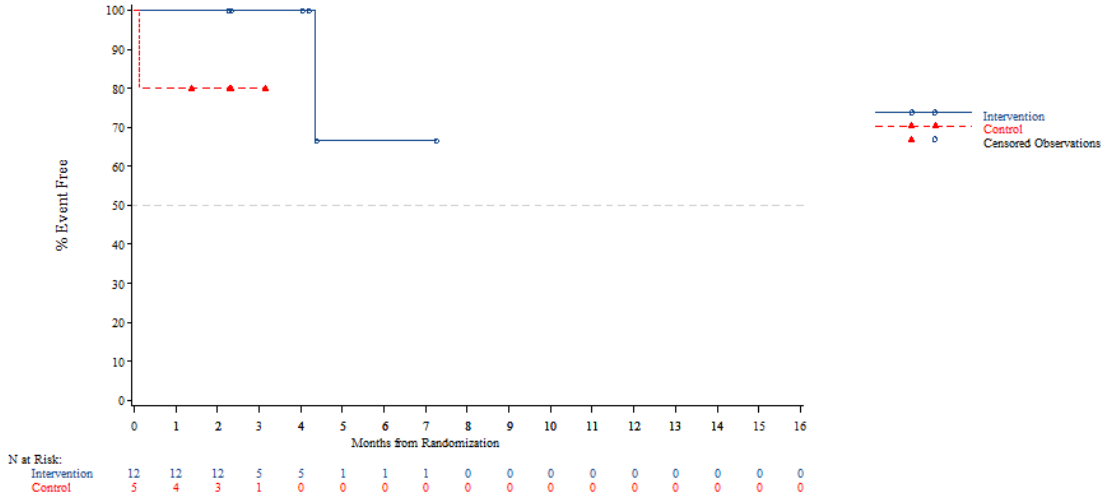


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

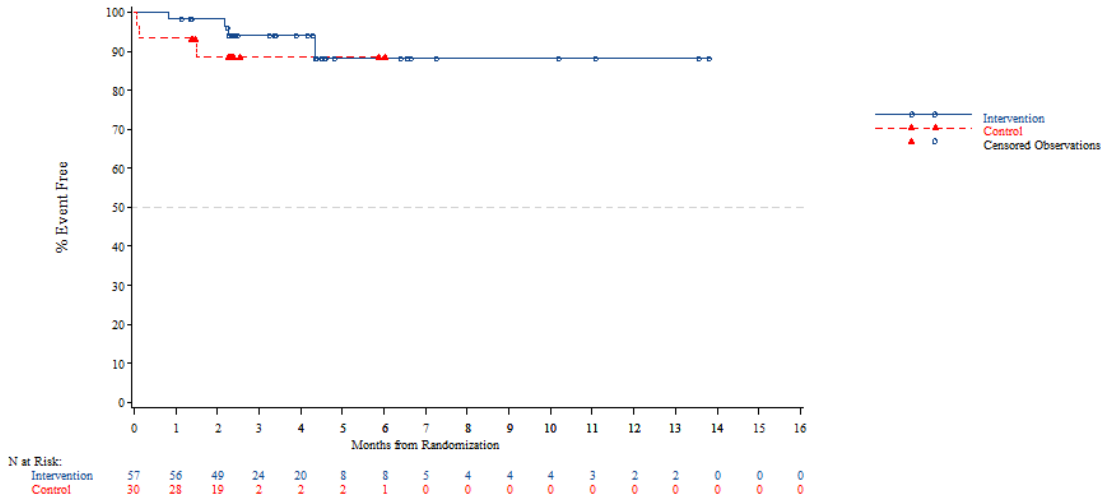
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

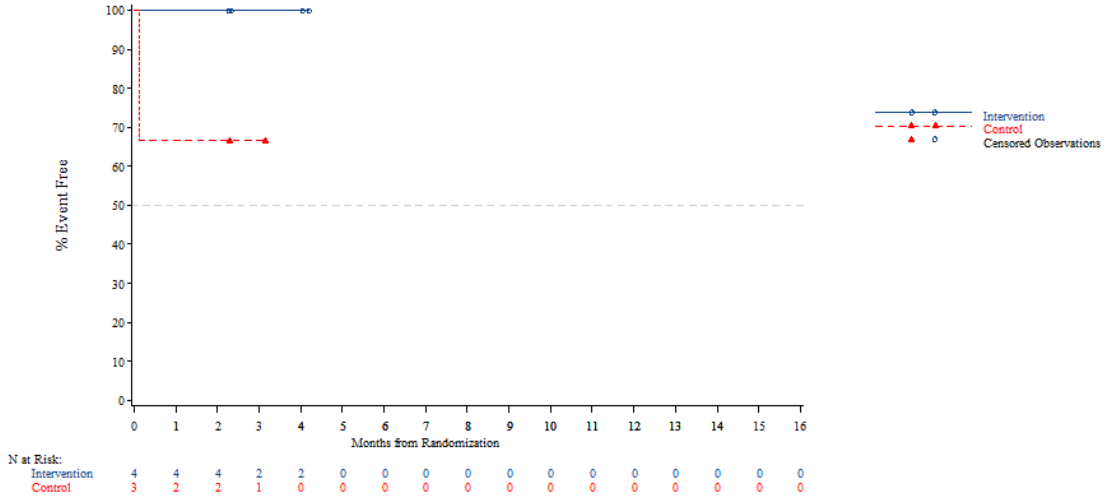


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

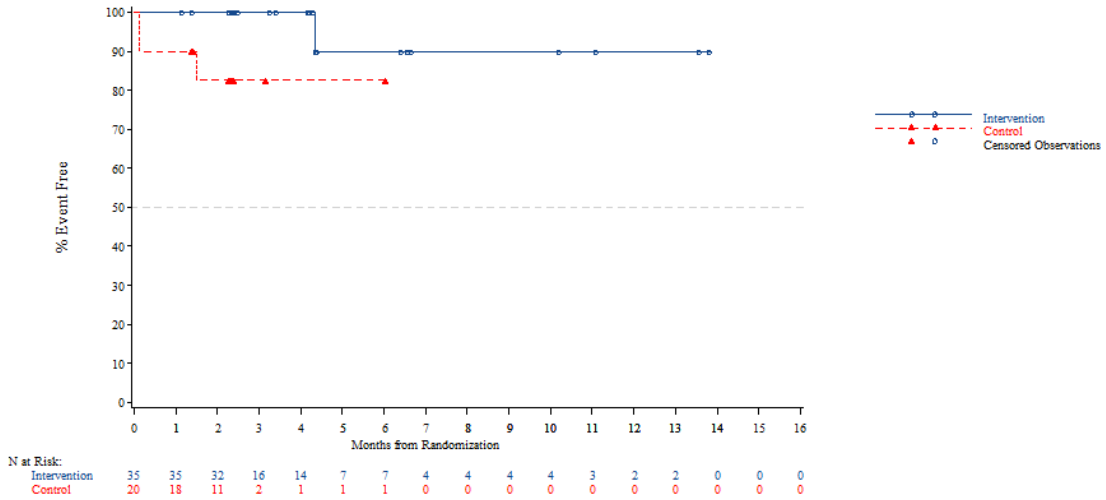
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

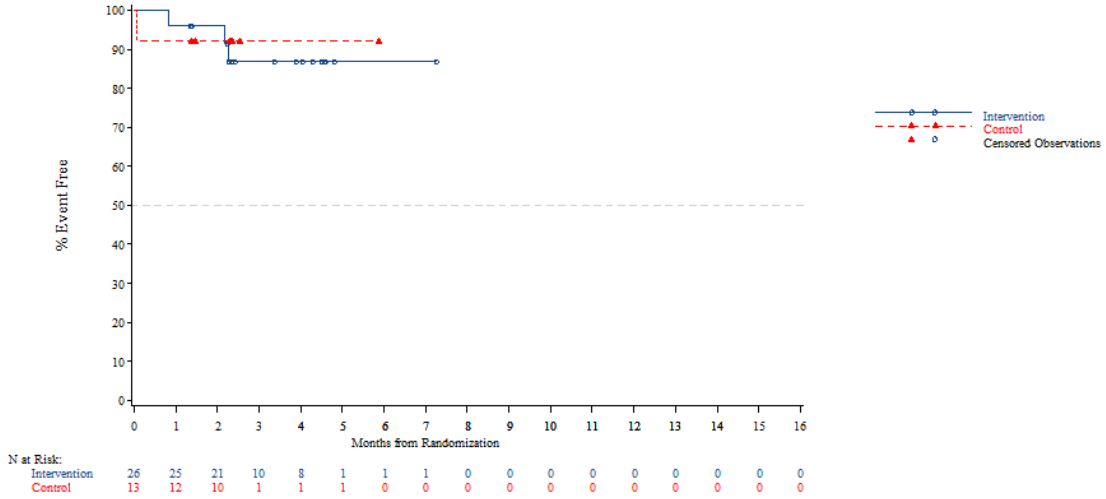


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade 1-5)
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

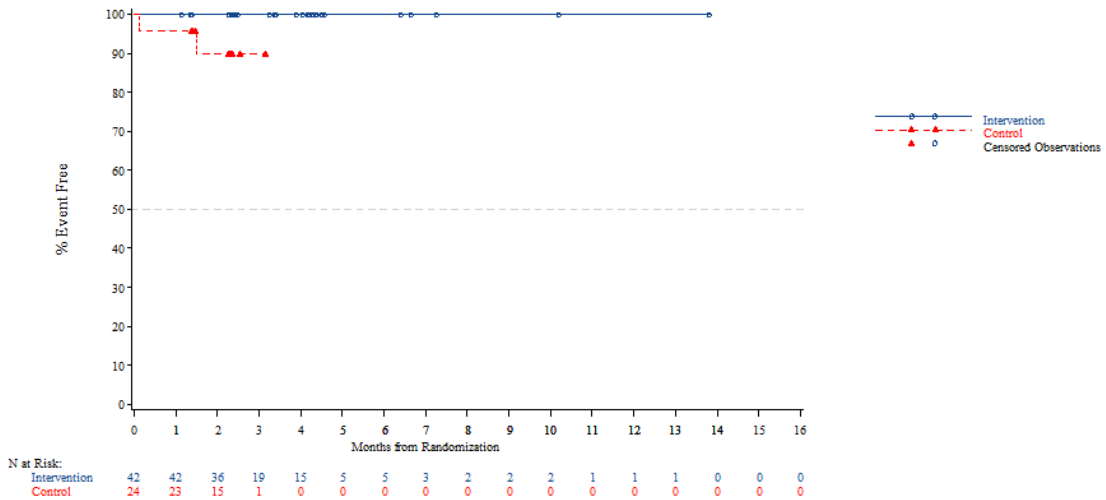
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade 1-5)
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

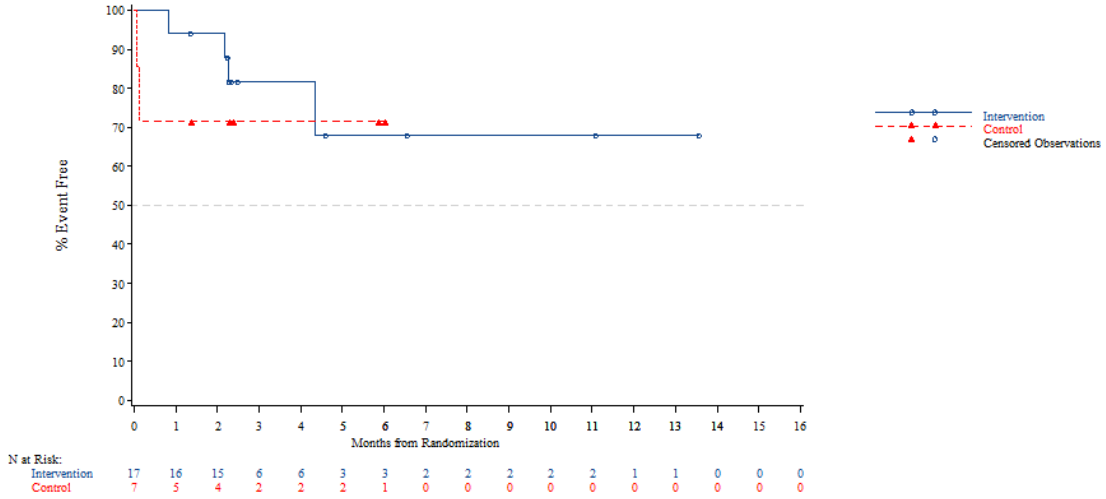


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade 1-5)
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

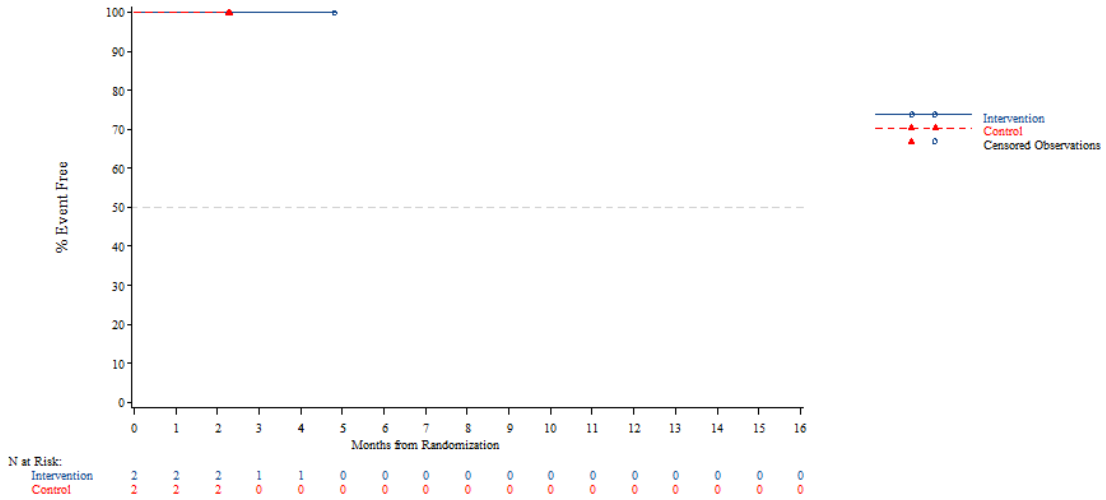
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade 1-5)
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

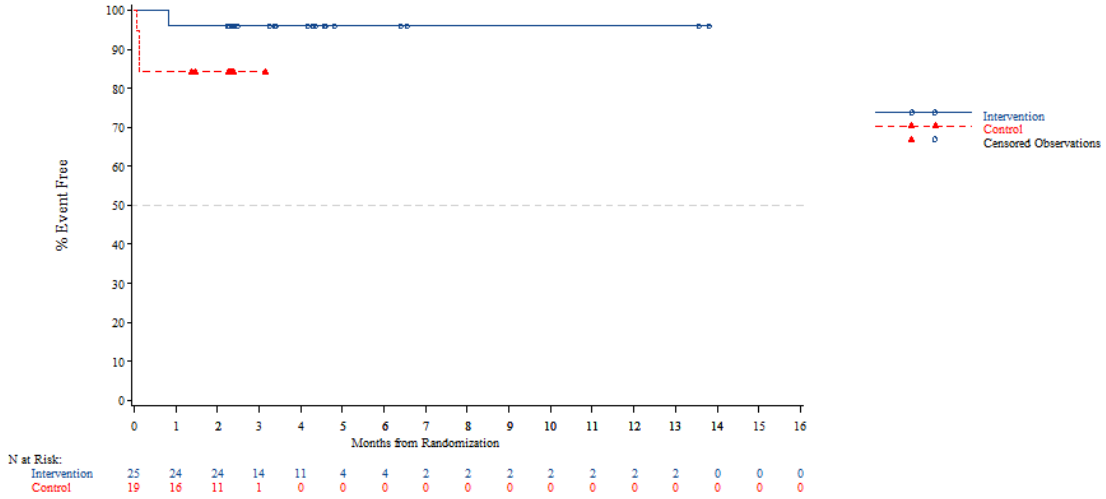


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade 1-5)
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

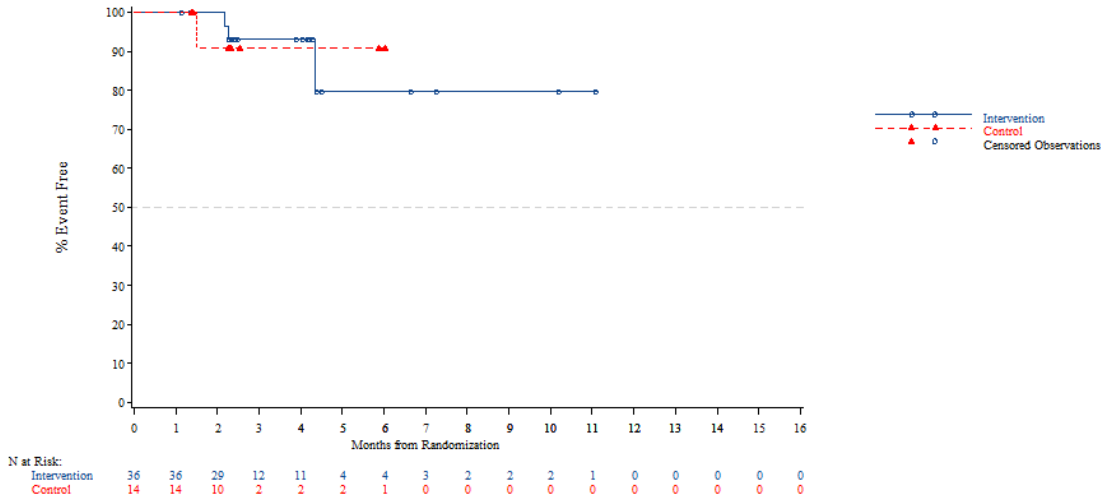
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade 1-5)
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

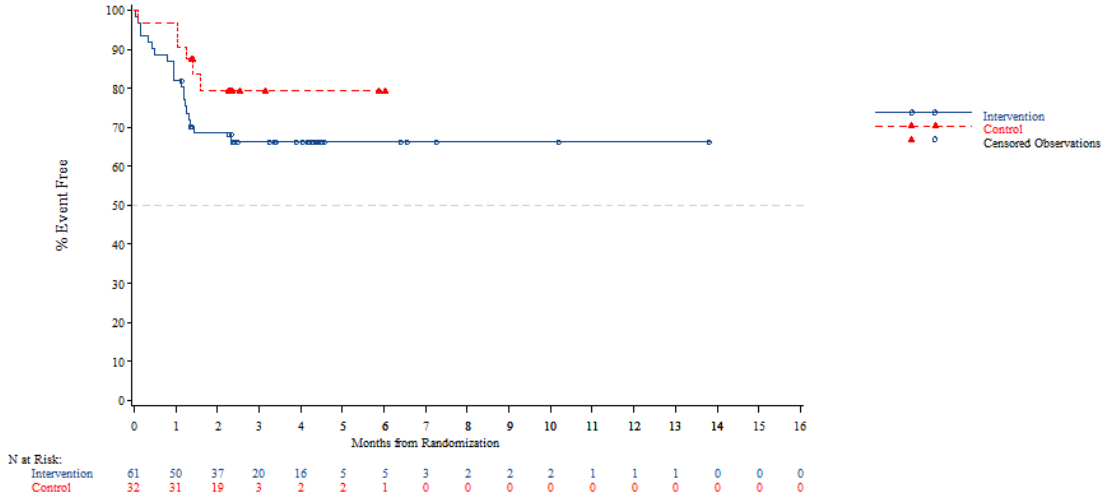


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade 1-5)
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

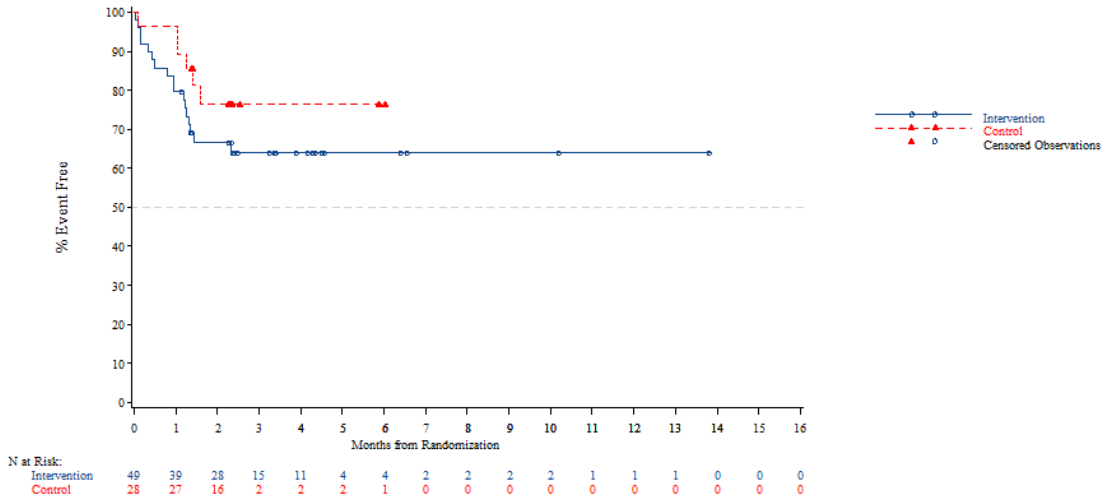
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Decreased Appetite-Related (CTC-Grade 1-5)
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

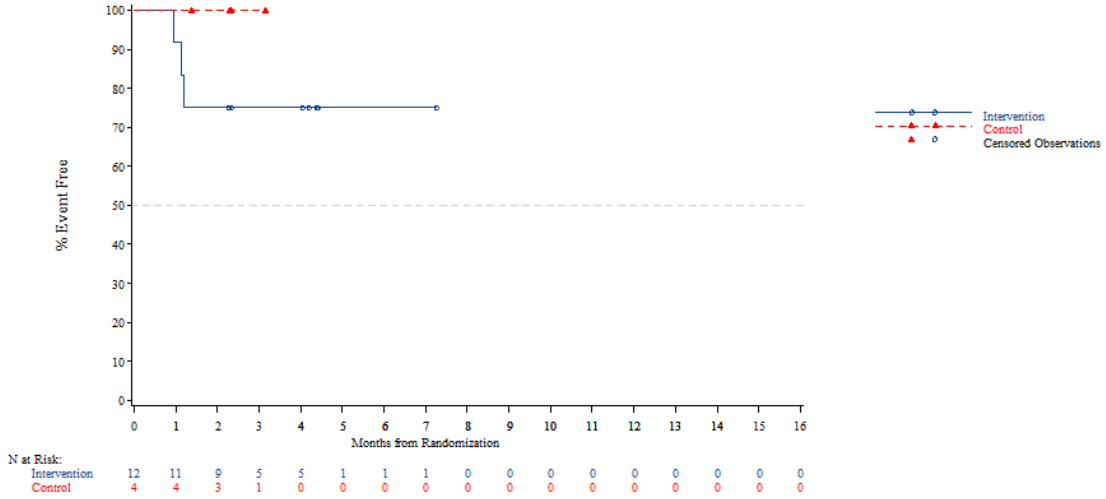


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Decreased Appetite-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

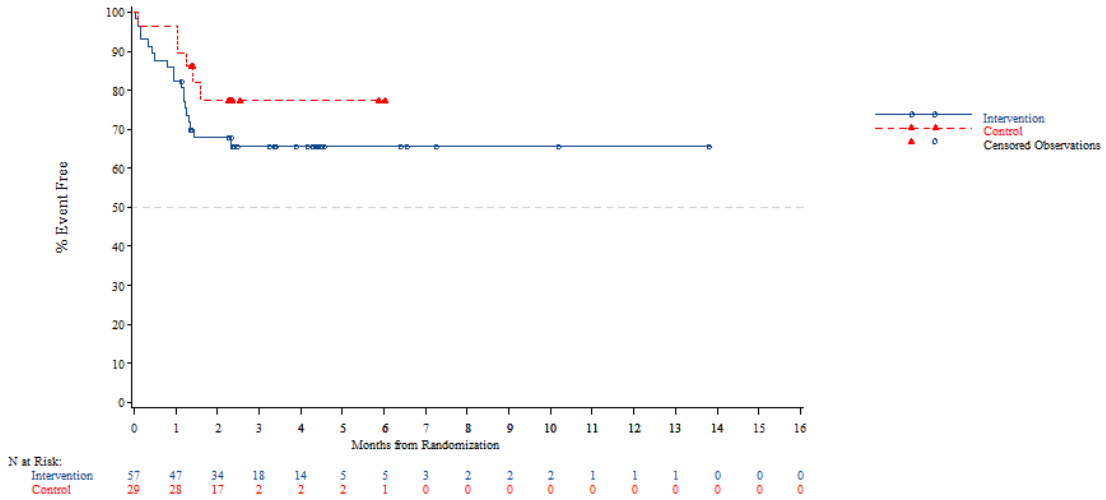
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Decreased Appetite-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

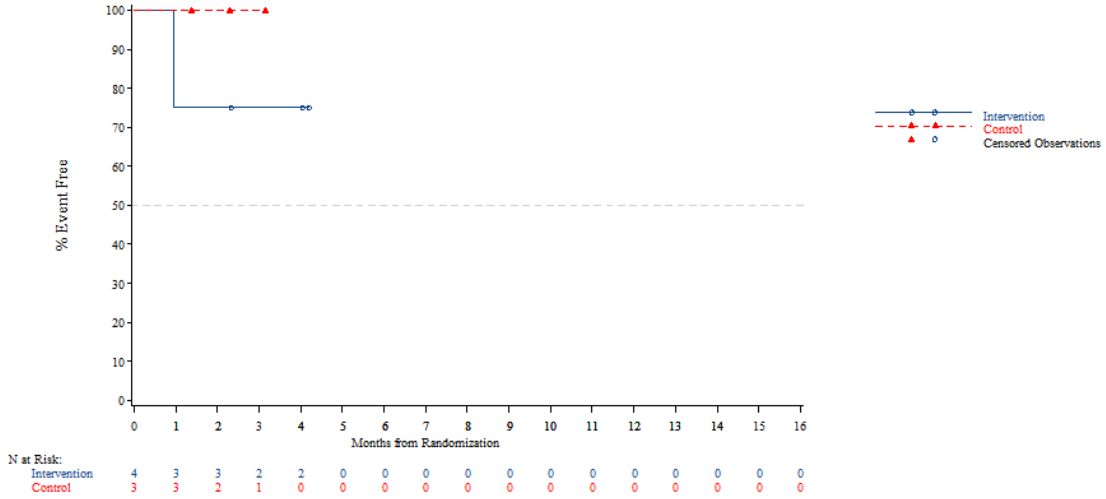


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Decreased Appetite-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

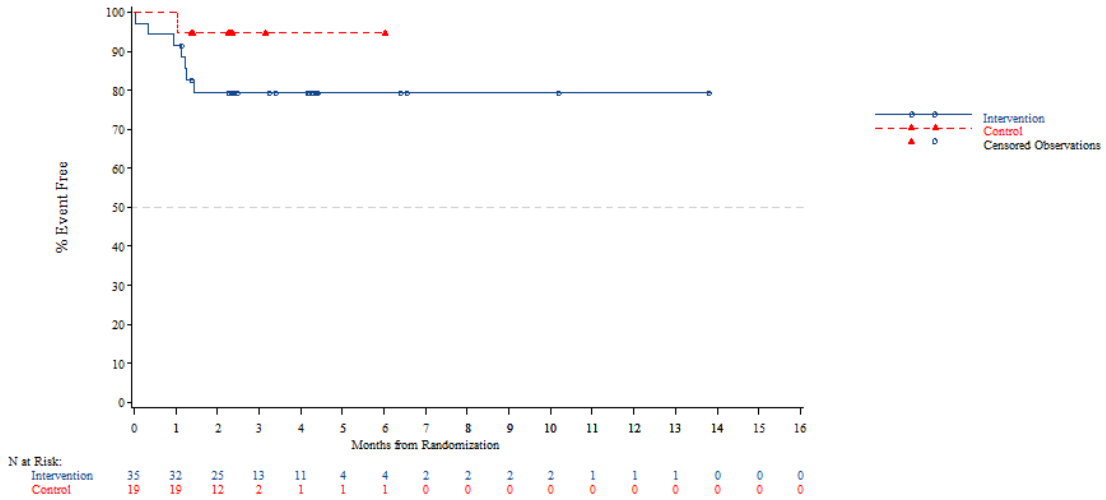
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Decreased Appetite-Related (CTC-Grade 1-5)
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

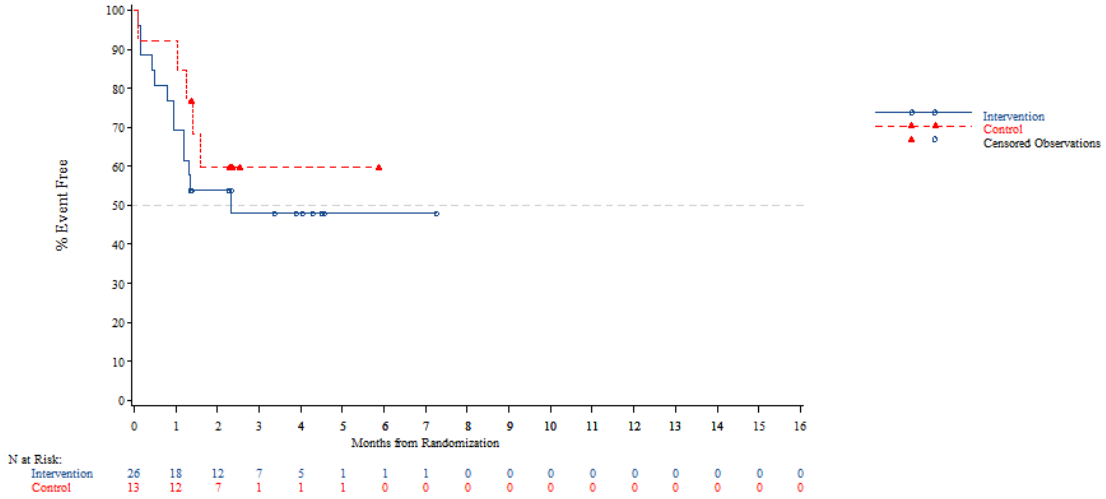


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Decreased Appetite-Related (CTC-Grade 1-5)
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

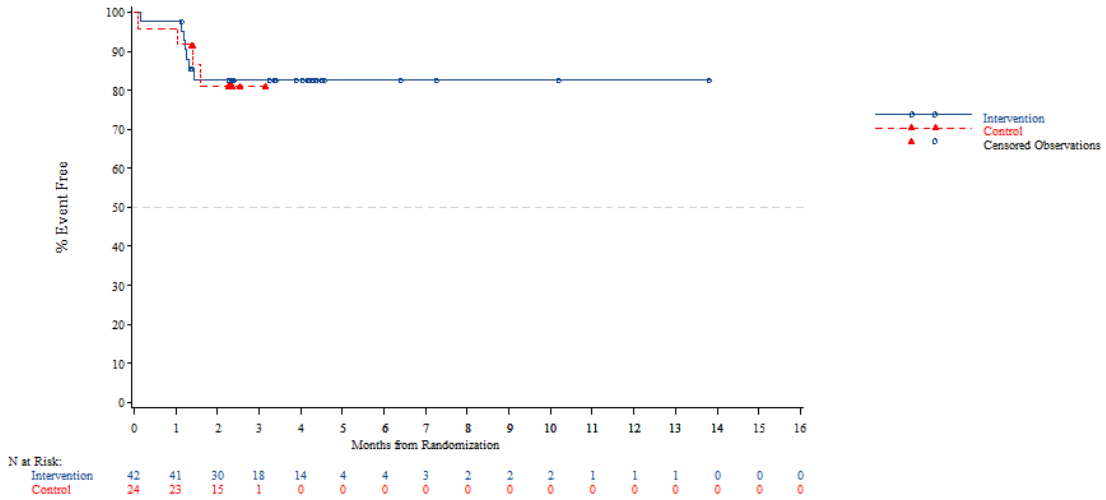
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Decreased Appetite-Related (CTC-Grade 1-5)
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

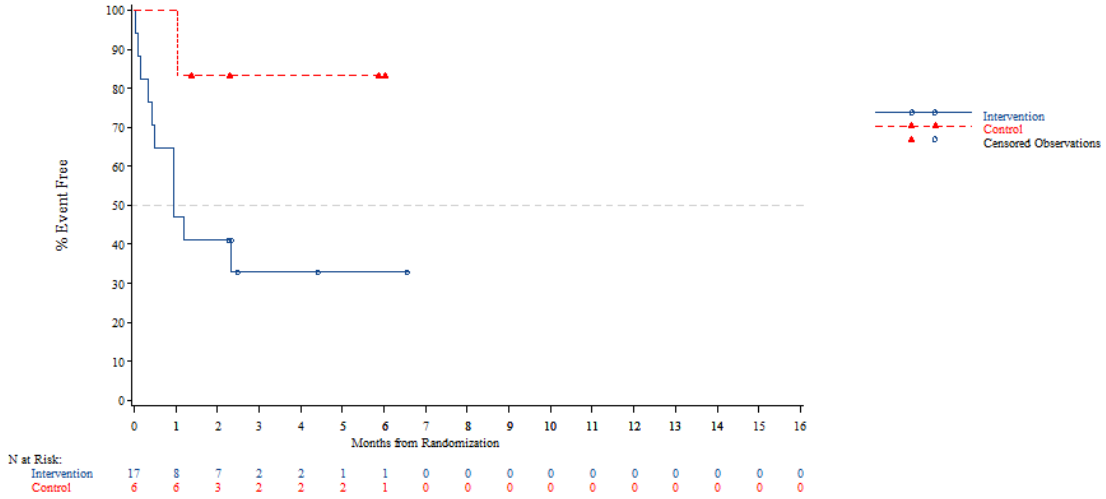


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Decreased Appetite-Related (CTC-Grade 1-5)
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

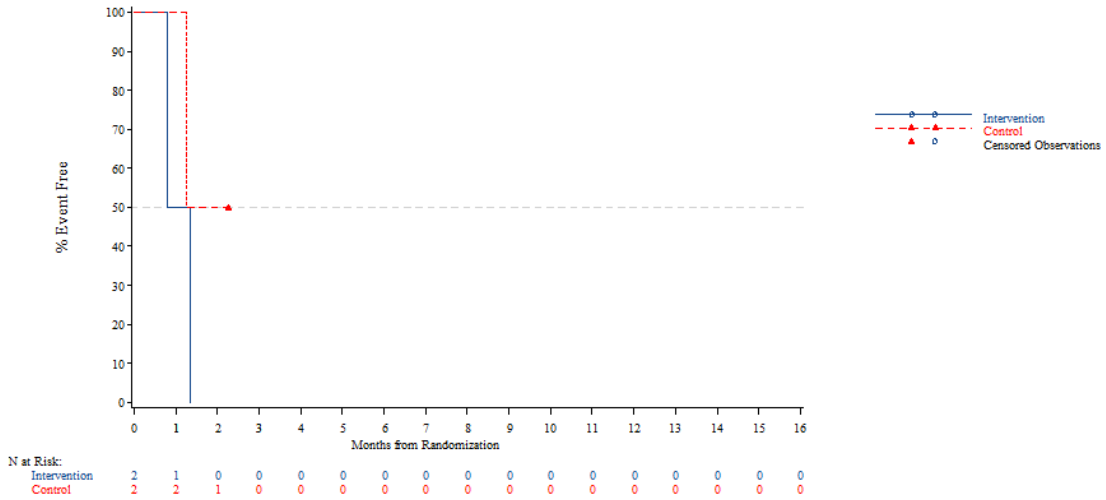
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Decreased Appetite-Related (CTC-Grade 1-5)
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

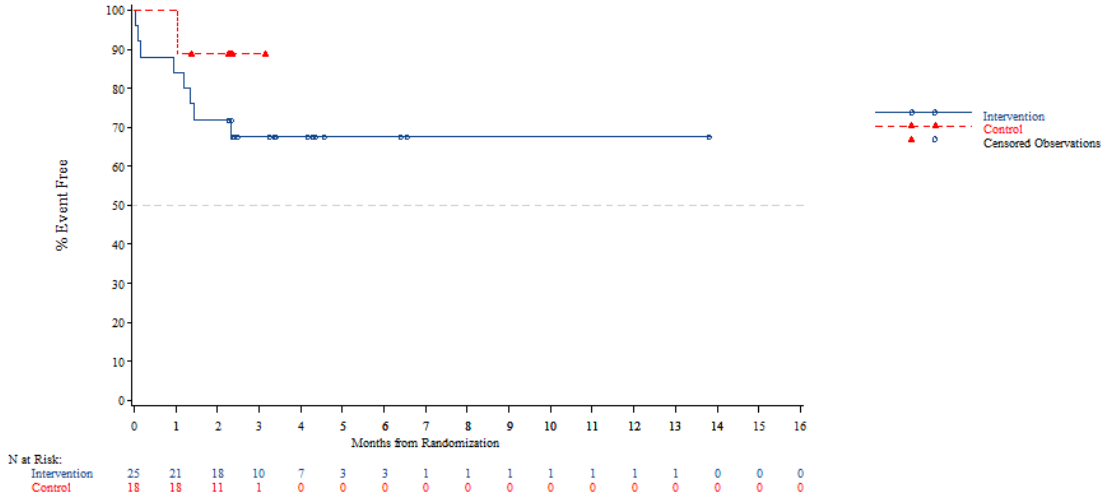


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Decreased Appetite-Related (CTC-Grade 1-5)
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

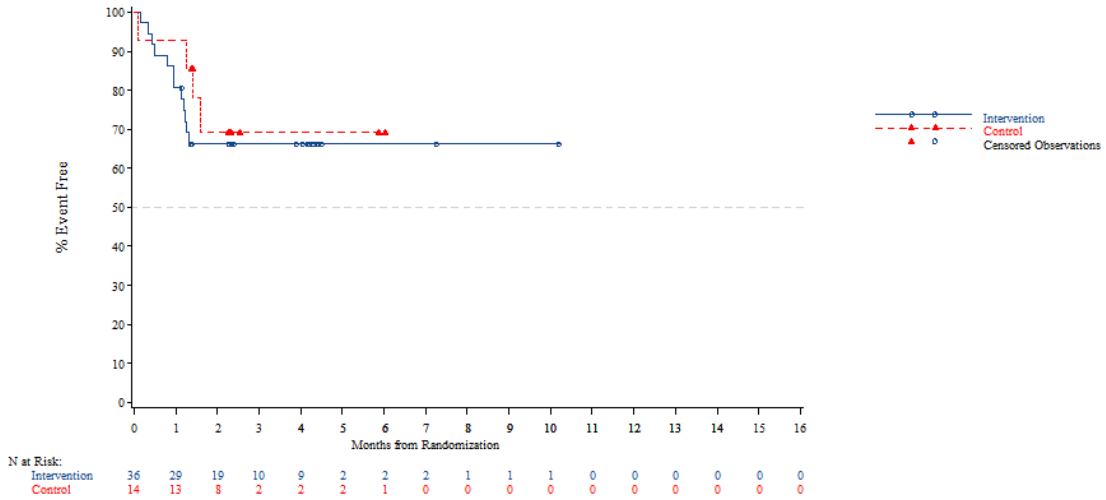
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Decreased Appetite-Related (CTC-Grade 1-5)
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

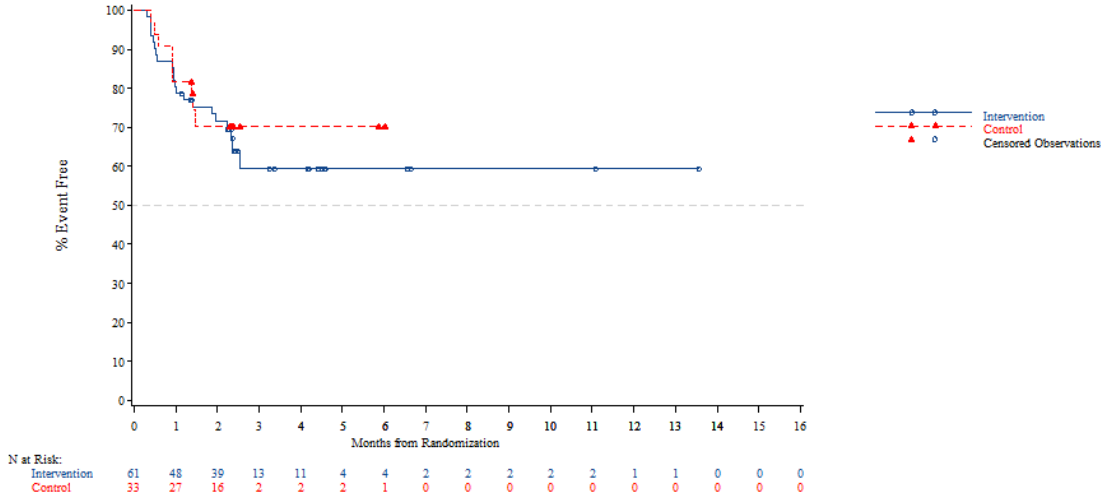


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Decreased Appetite-Related (CTC-Grade 1-5)
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

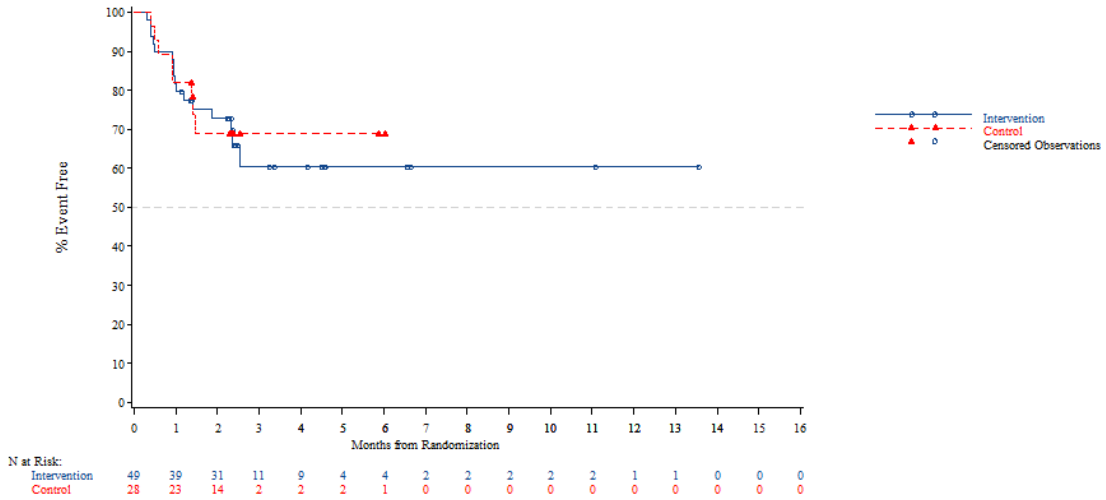
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

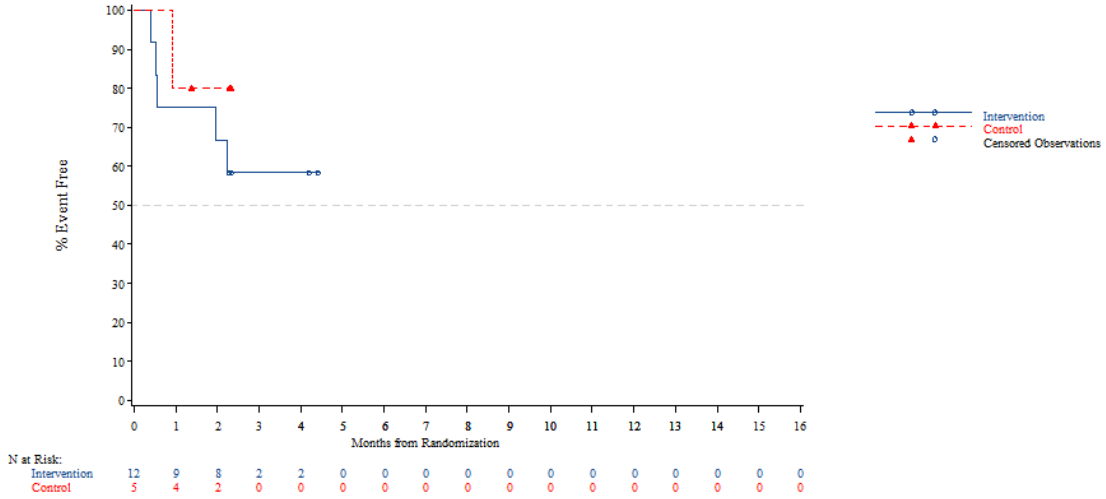


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

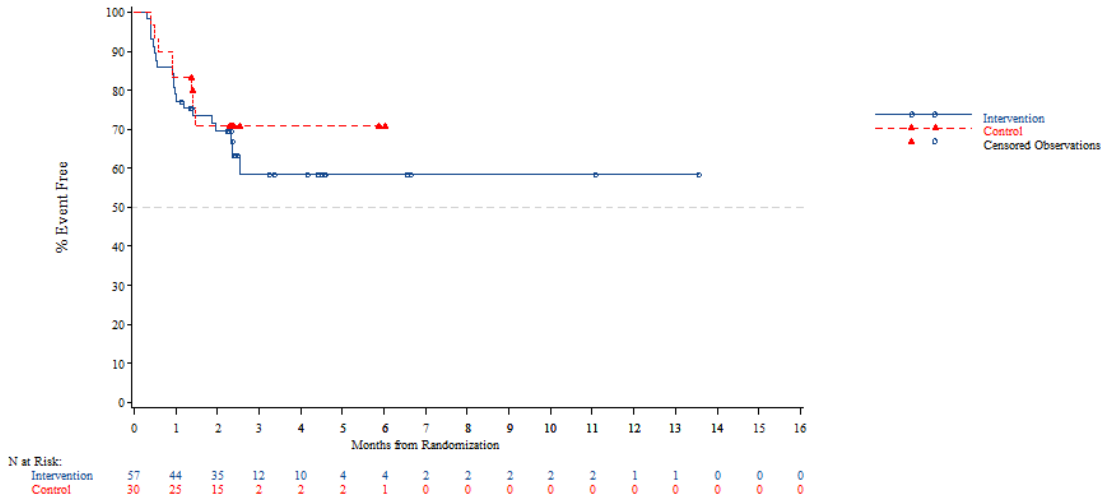
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

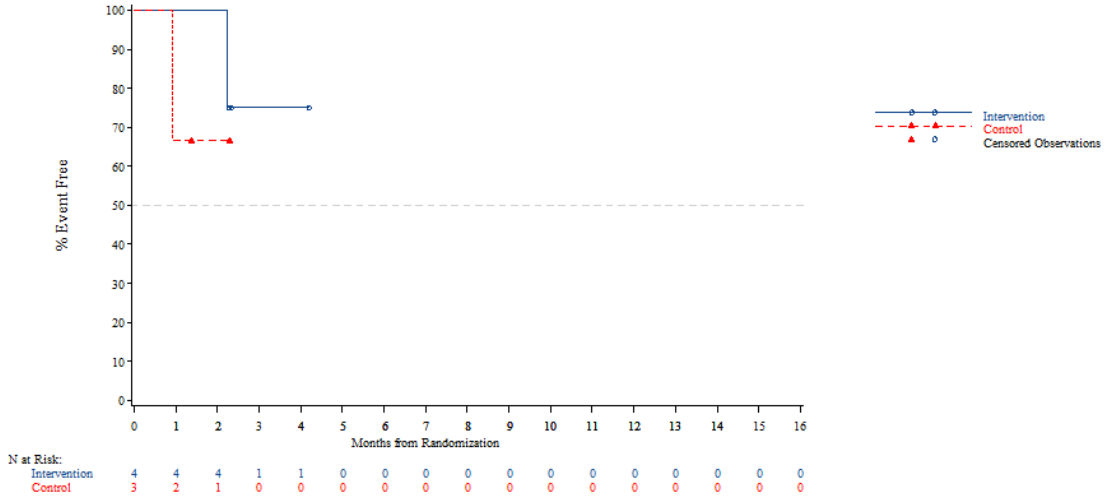


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

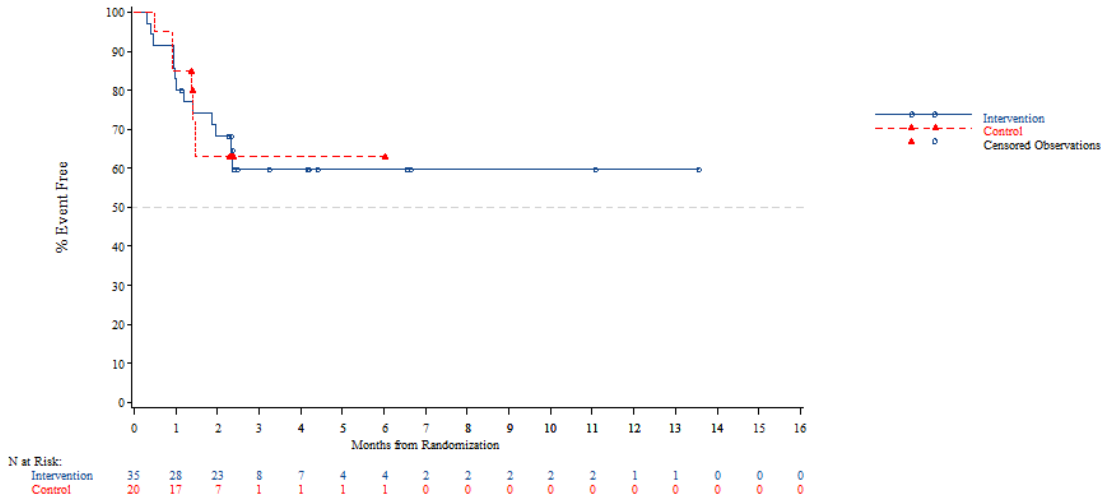
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

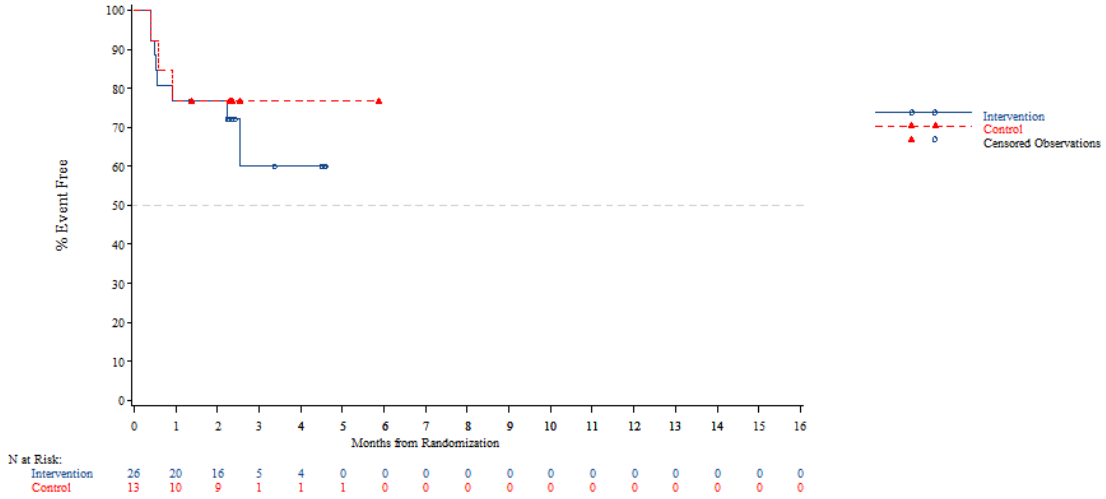


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

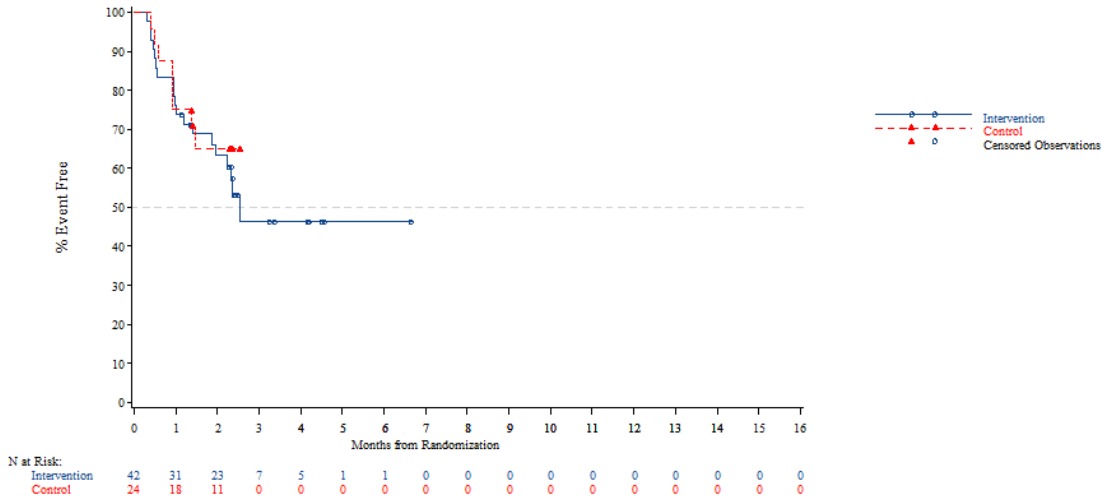
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

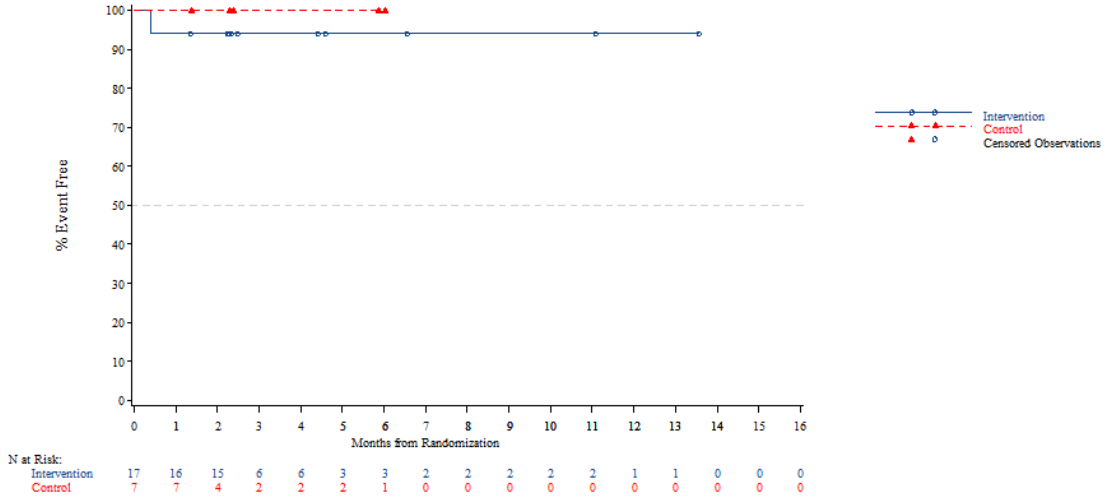


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

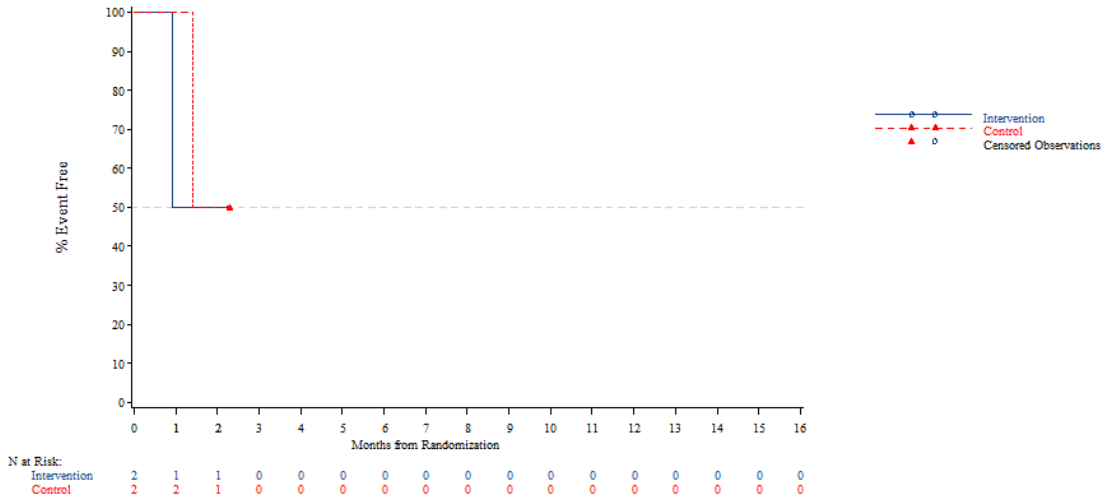
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

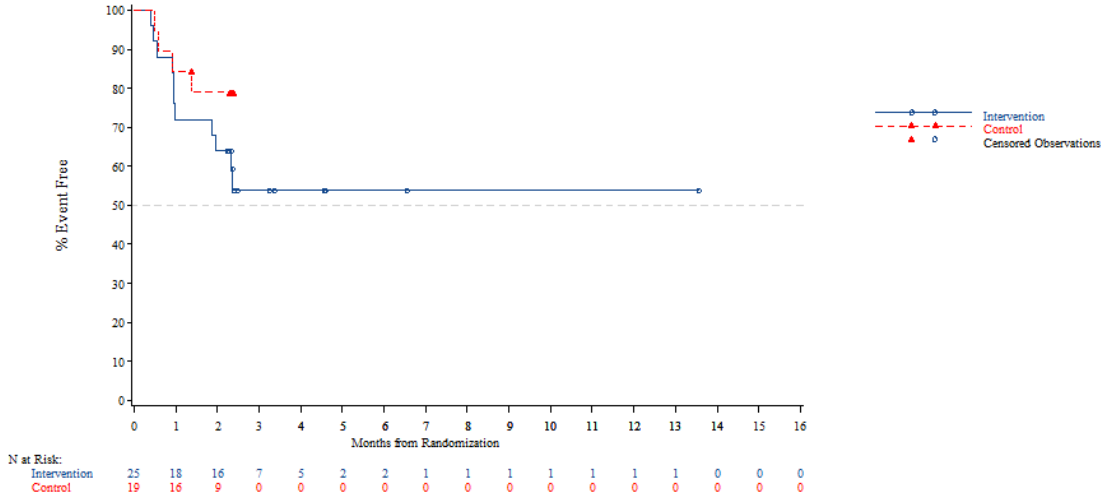


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

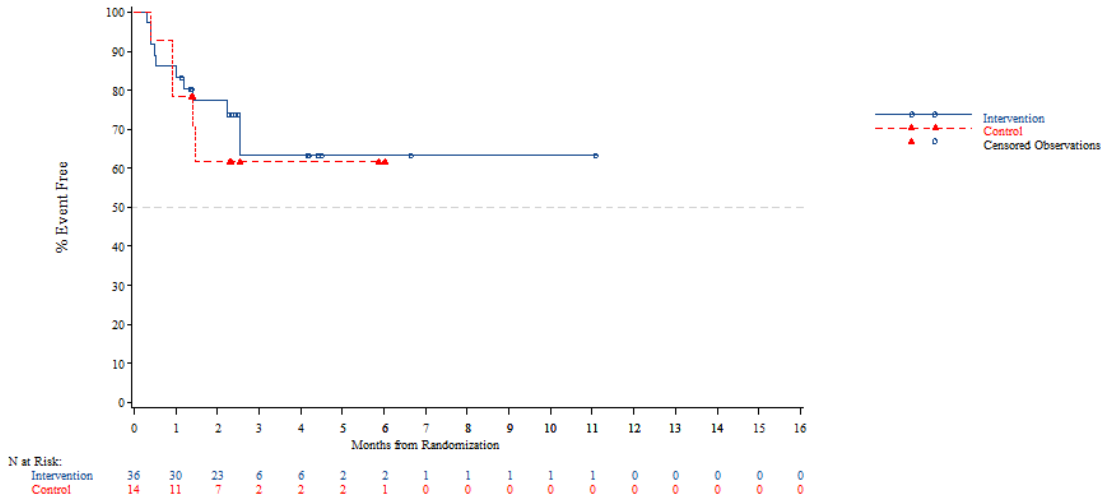
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

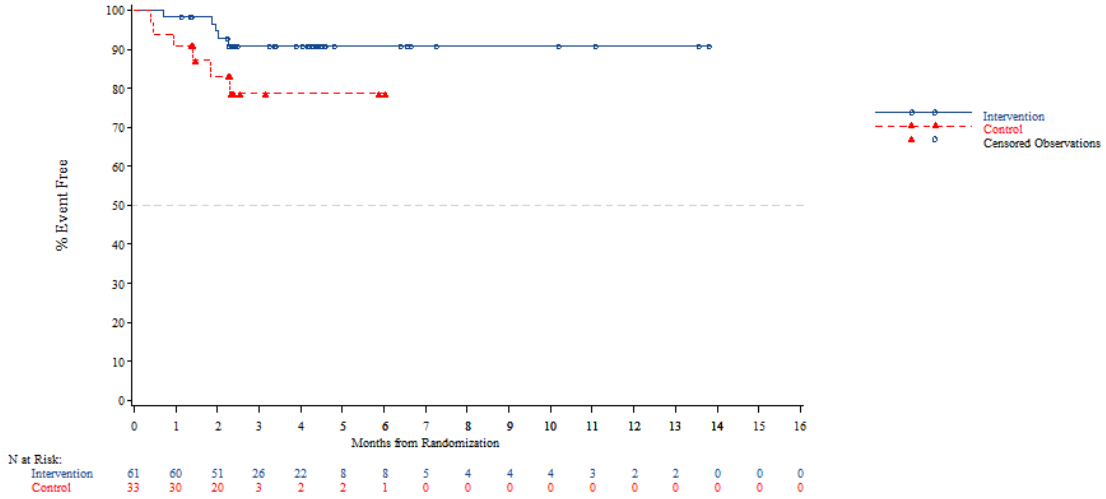


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

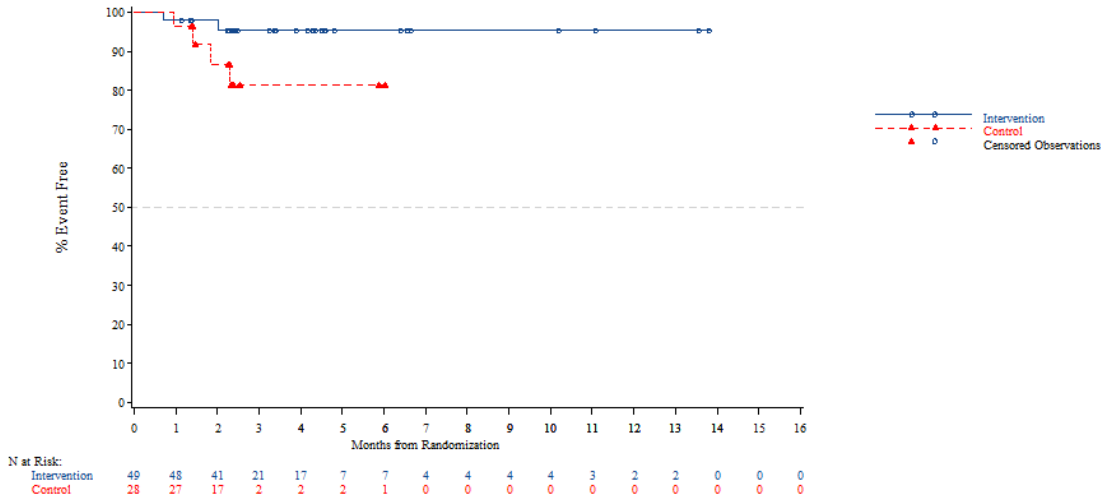
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

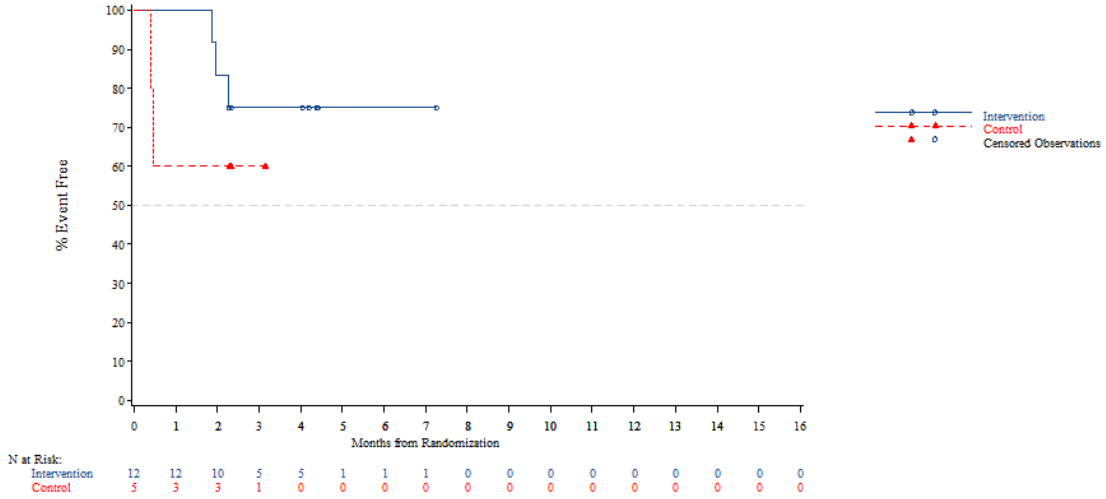


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

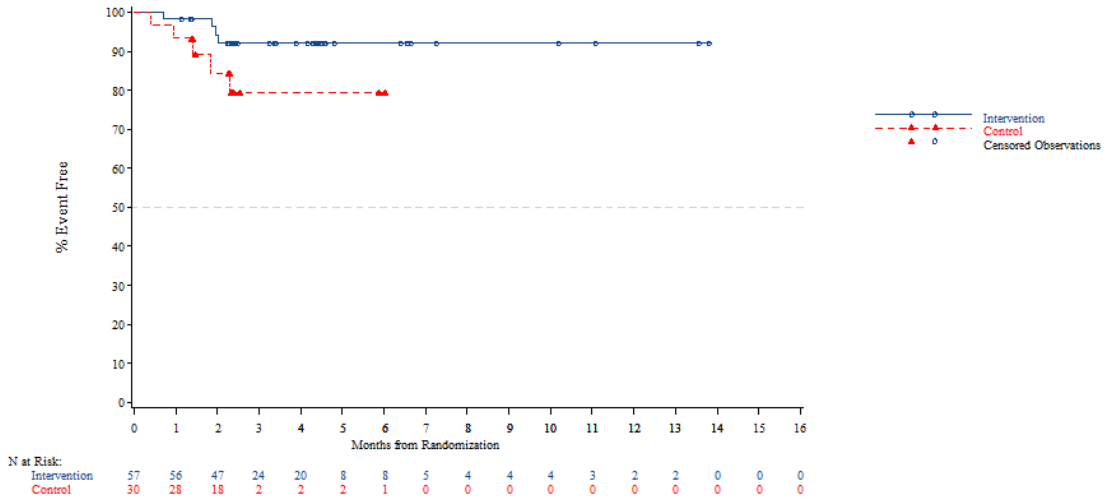
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

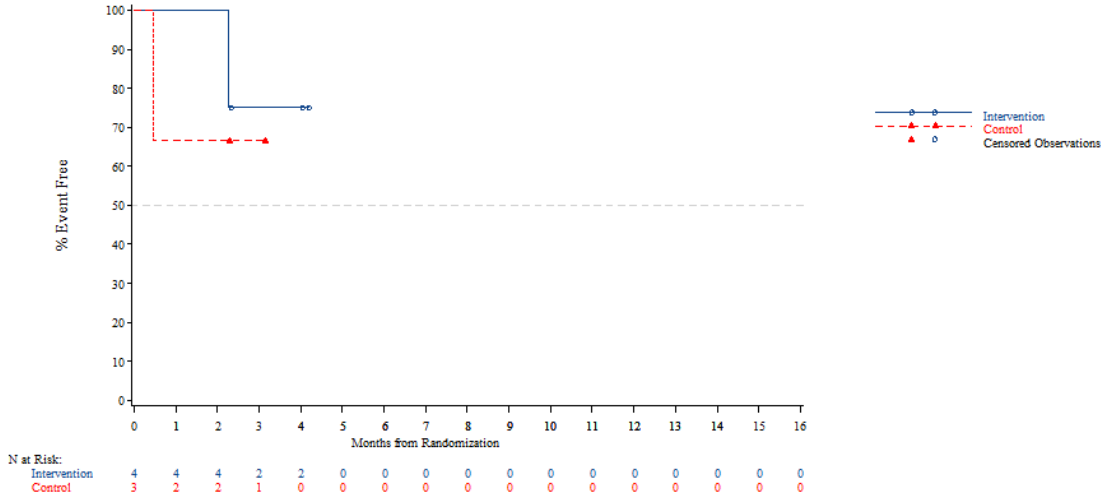


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

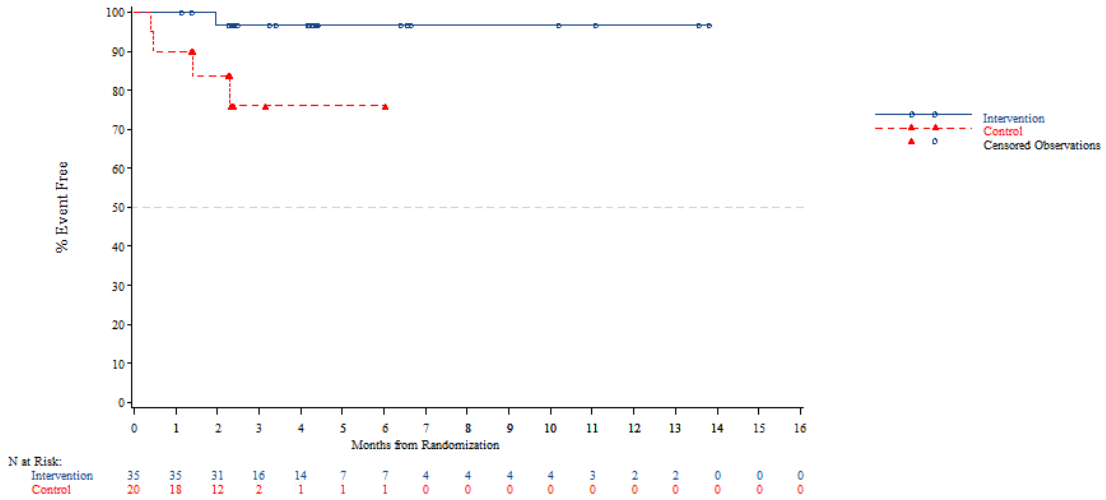
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

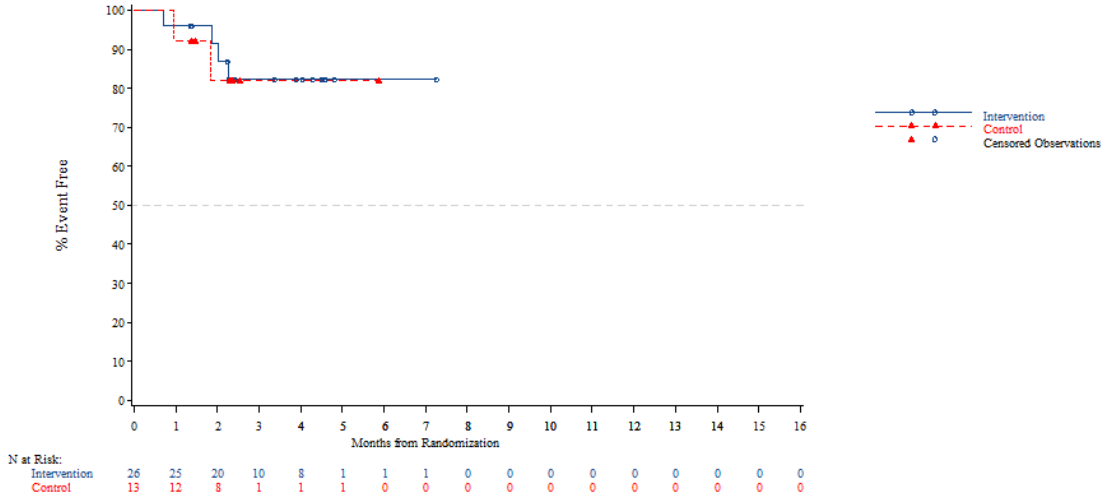


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

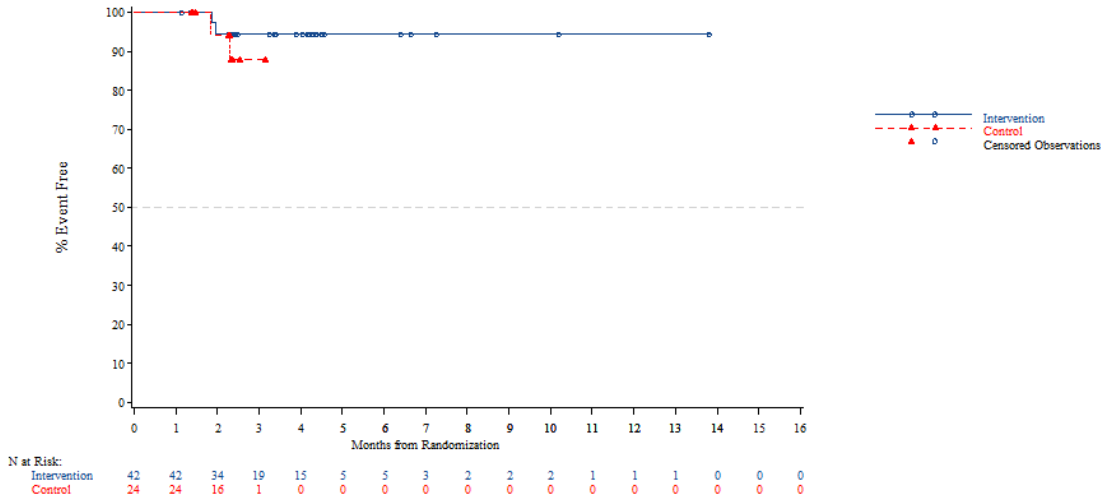
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

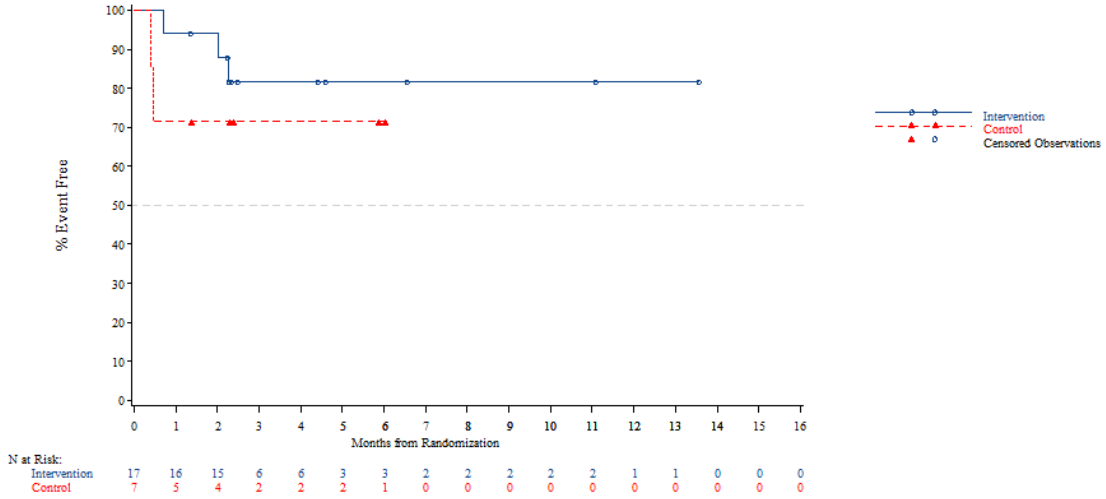


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

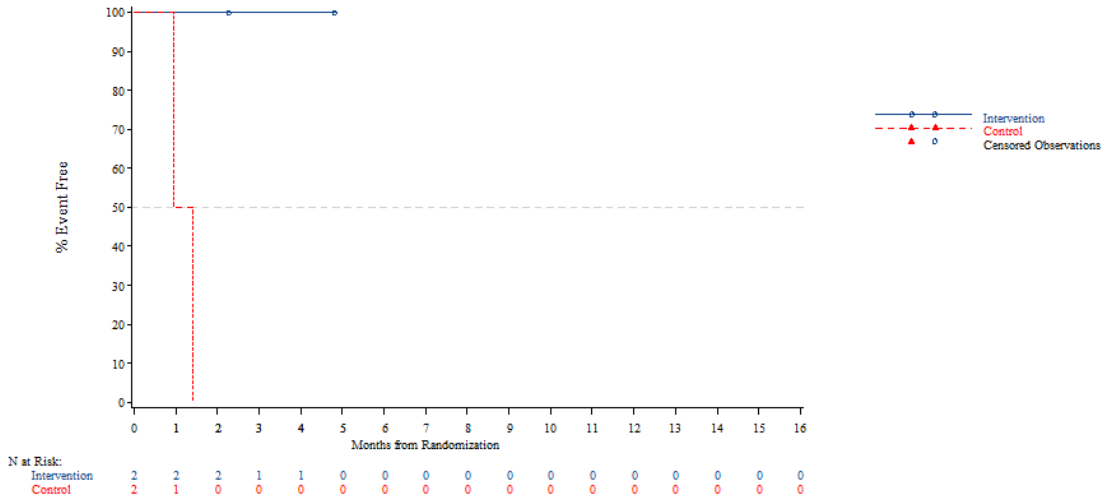
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

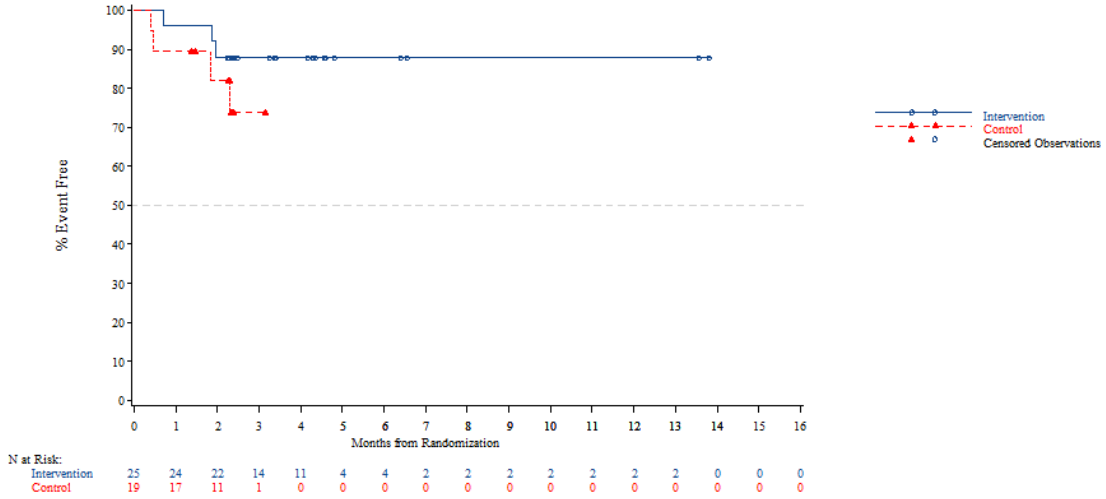


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

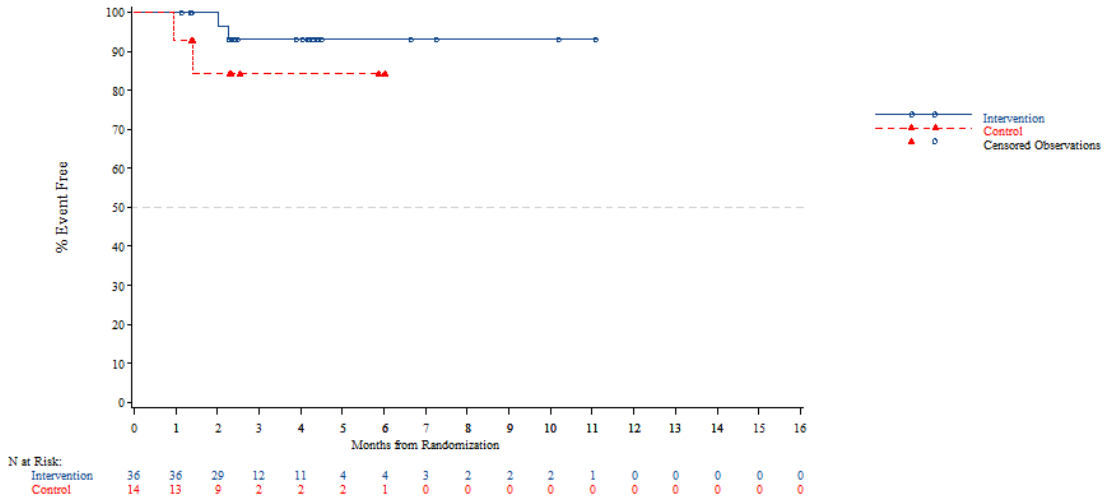
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

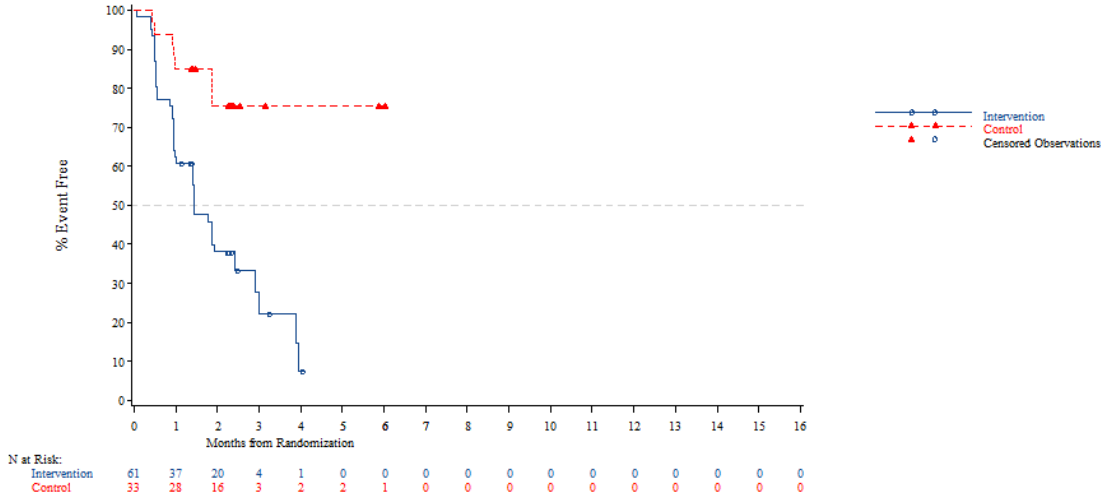


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade 1-2)
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

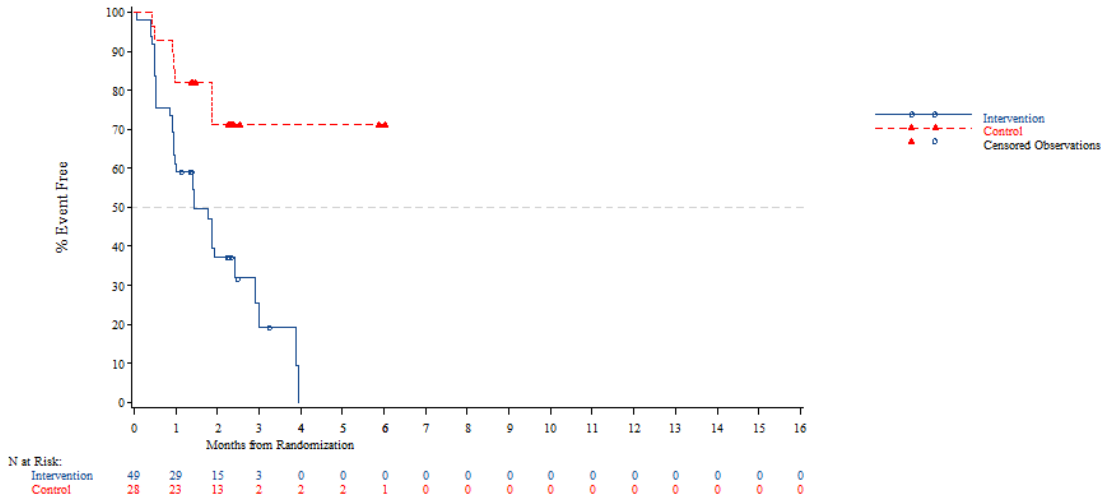
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related (CTC-Grade 1-2)
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

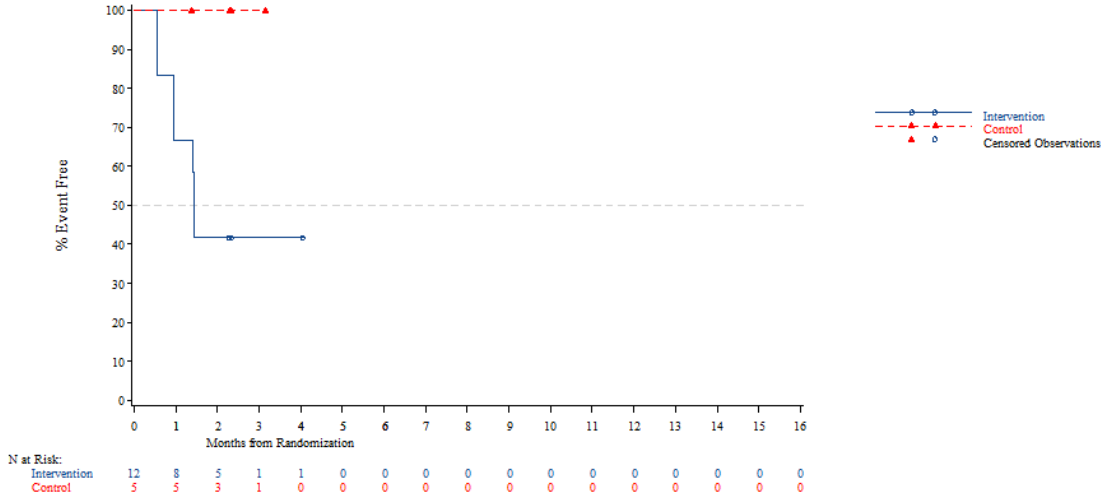


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

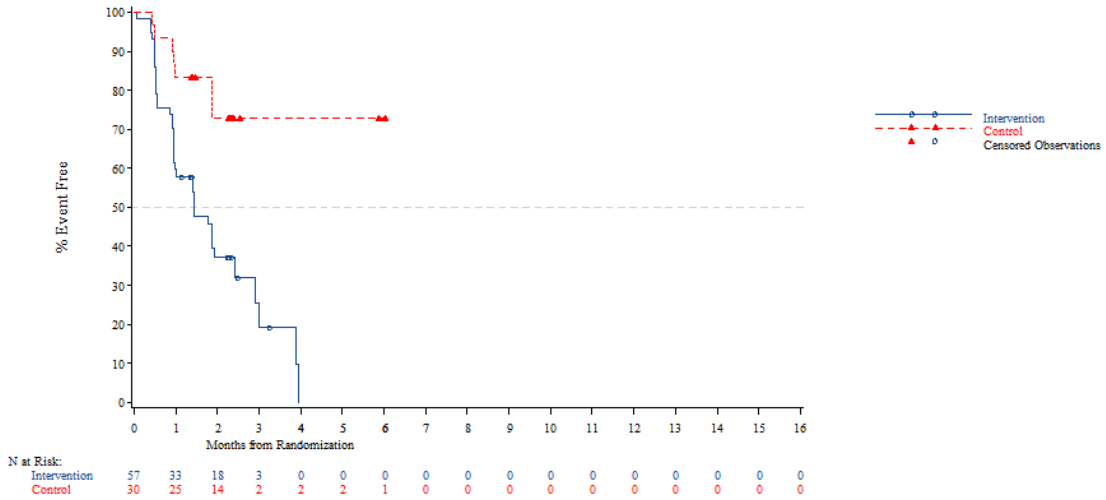
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

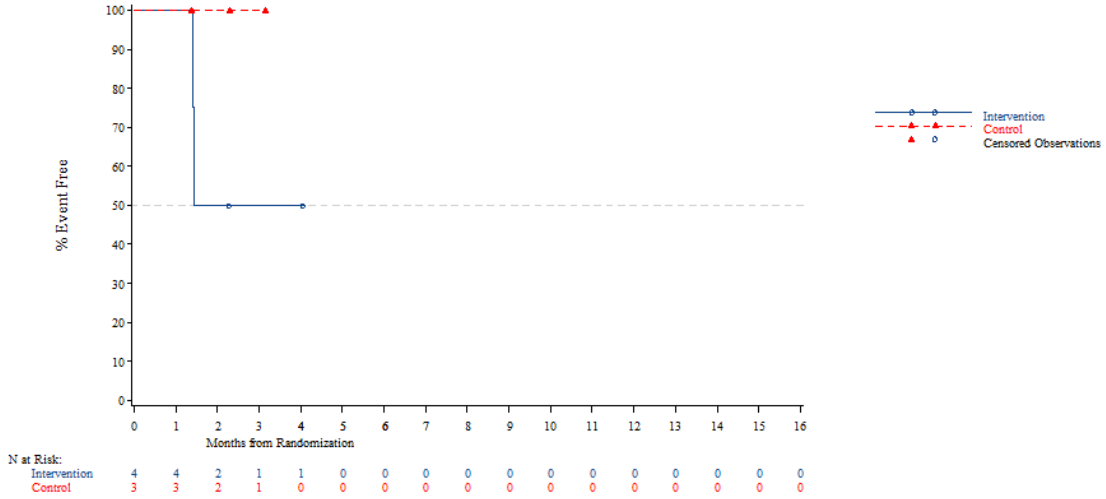


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

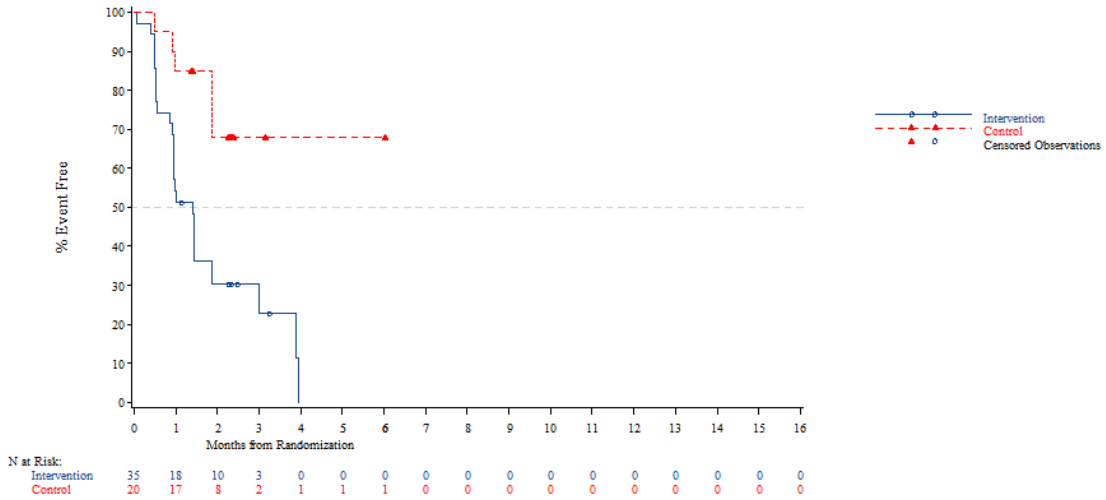
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

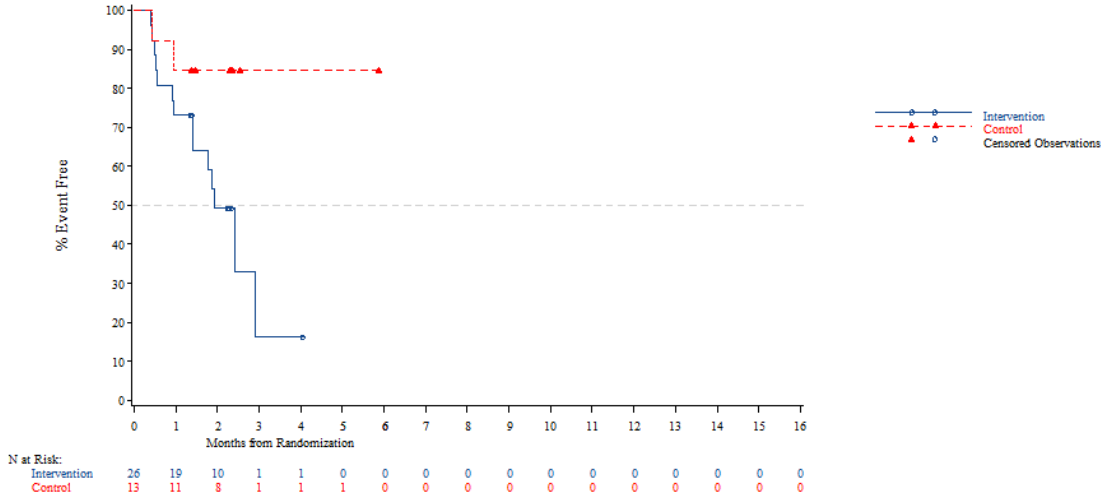


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related (CTC-Grade 1-2)
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

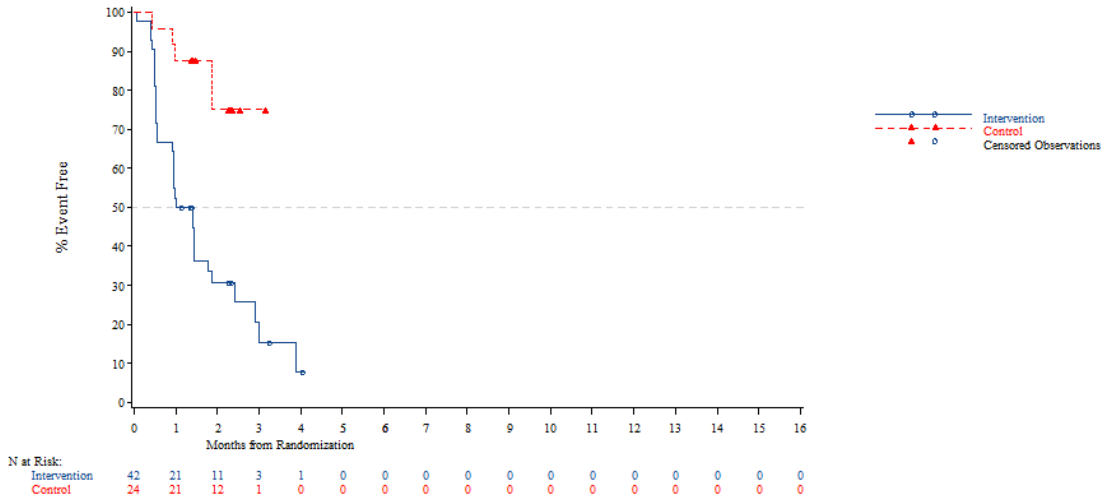
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related (CTC-Grade 1-2)
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

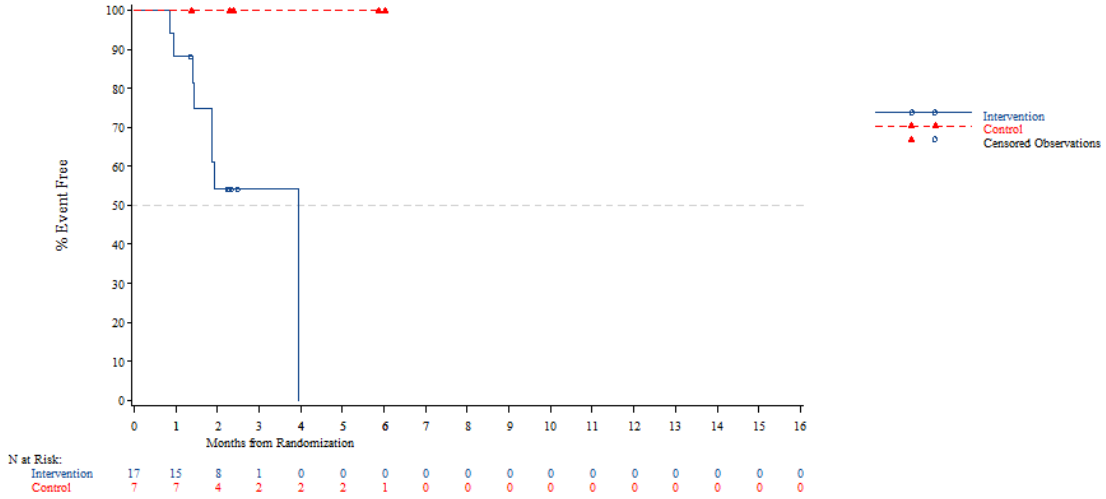


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related (CTC-Grade 1-2)
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

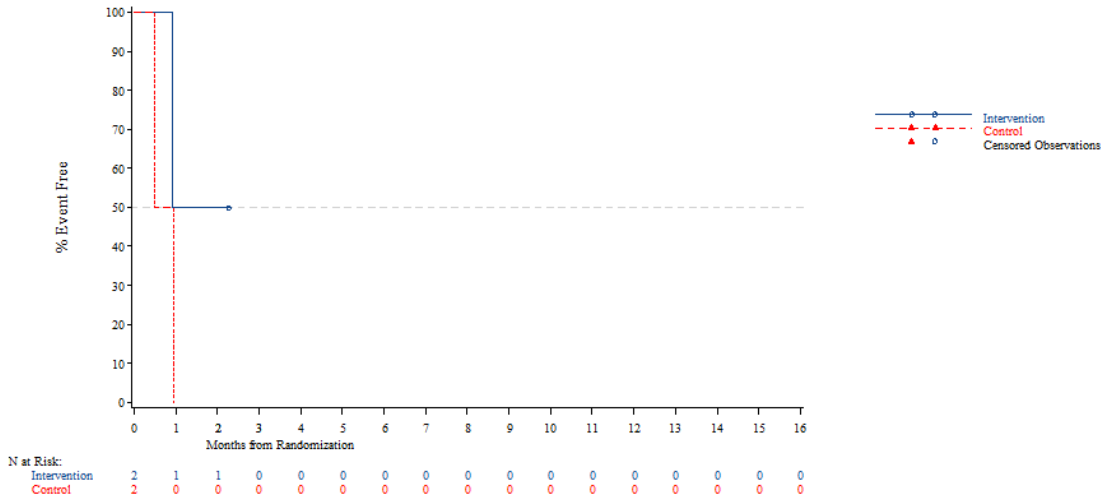
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related (CTC-Grade 1-2)
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

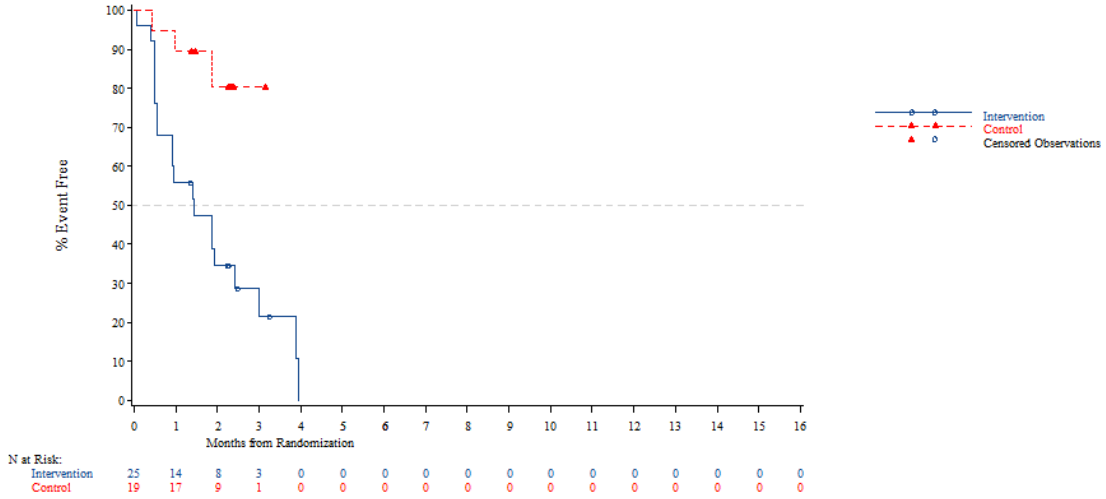


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related (CTC-Grade 1-2)
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

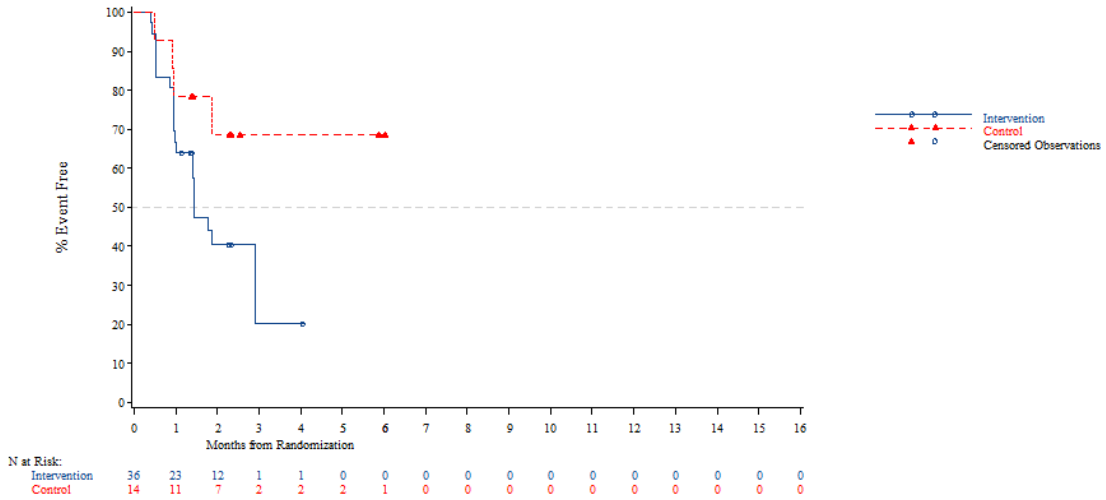
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related (CTC-Grade 1-2)
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

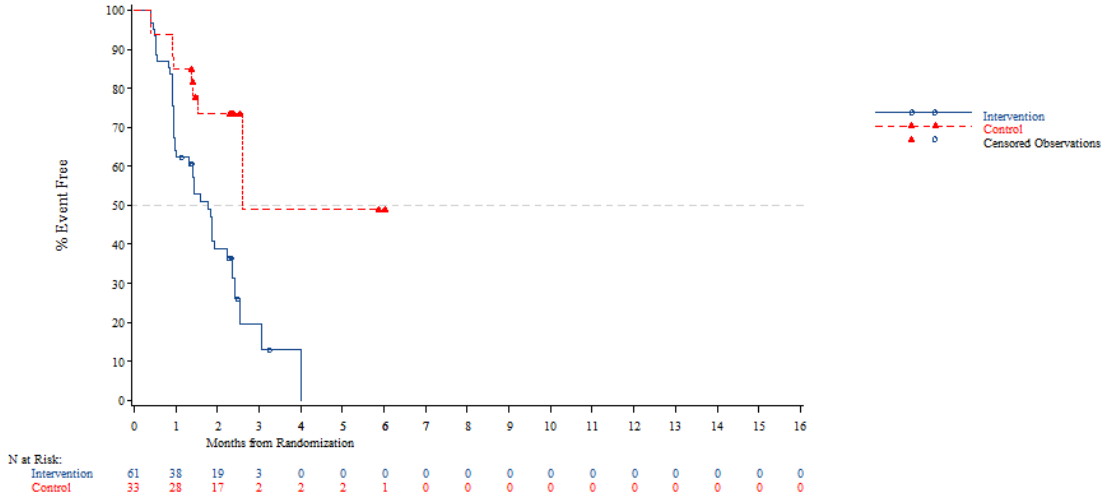


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related (CTC-Grade 1-2)
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

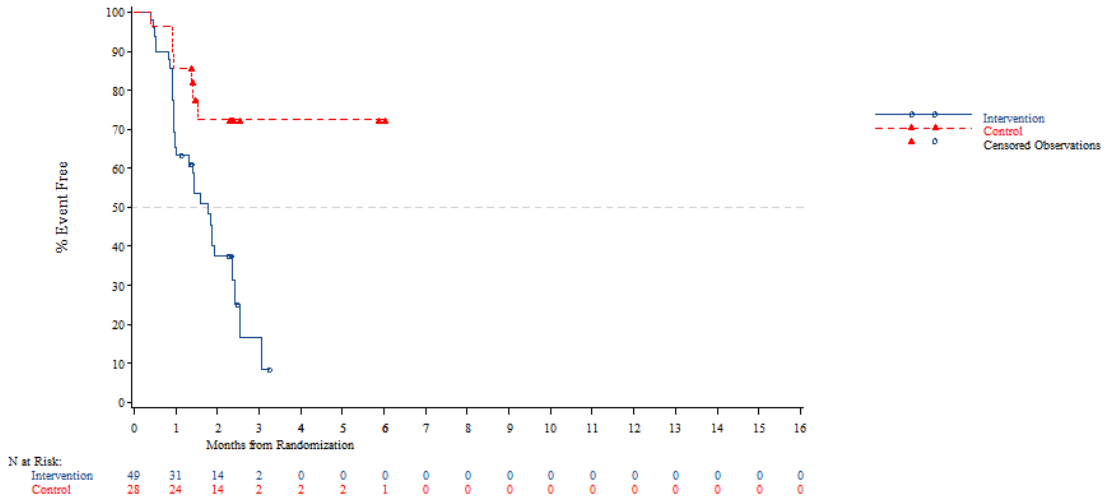
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Infection-Related (CTC-Grade 1-2)
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

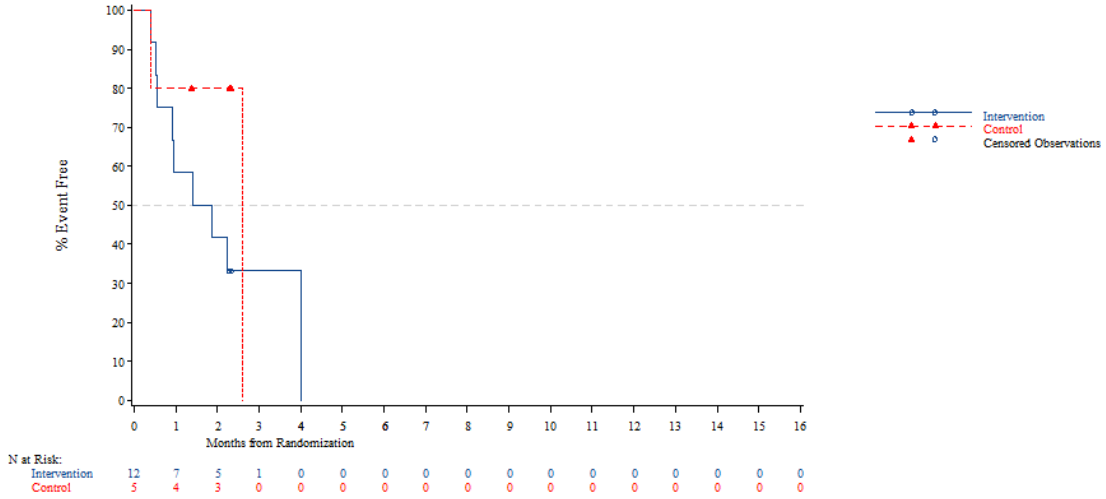


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Infection-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

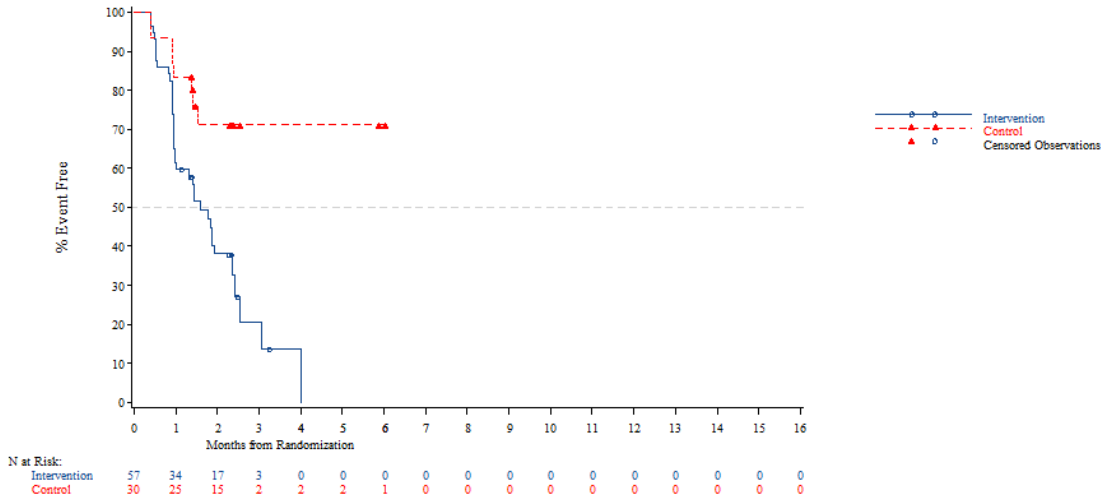
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Infection-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

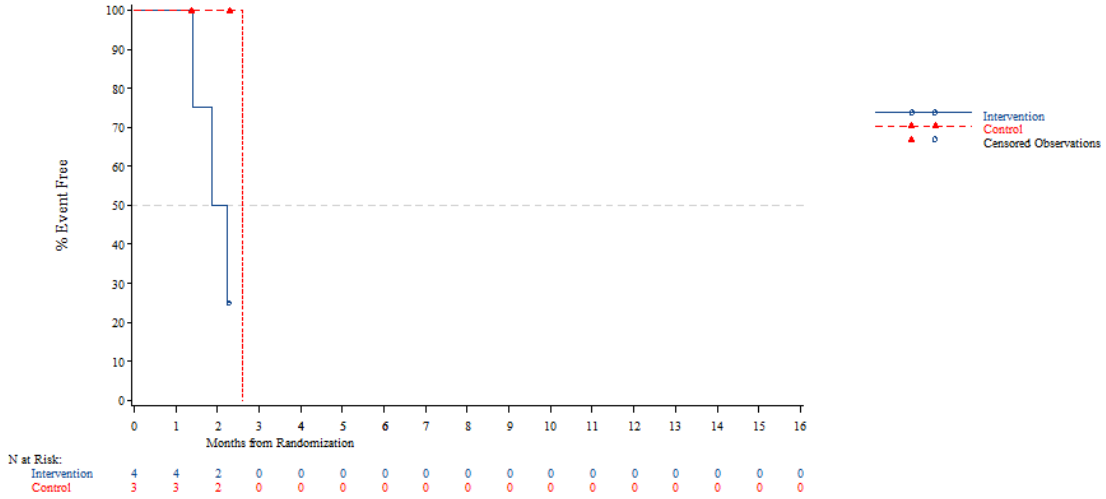


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Infection-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

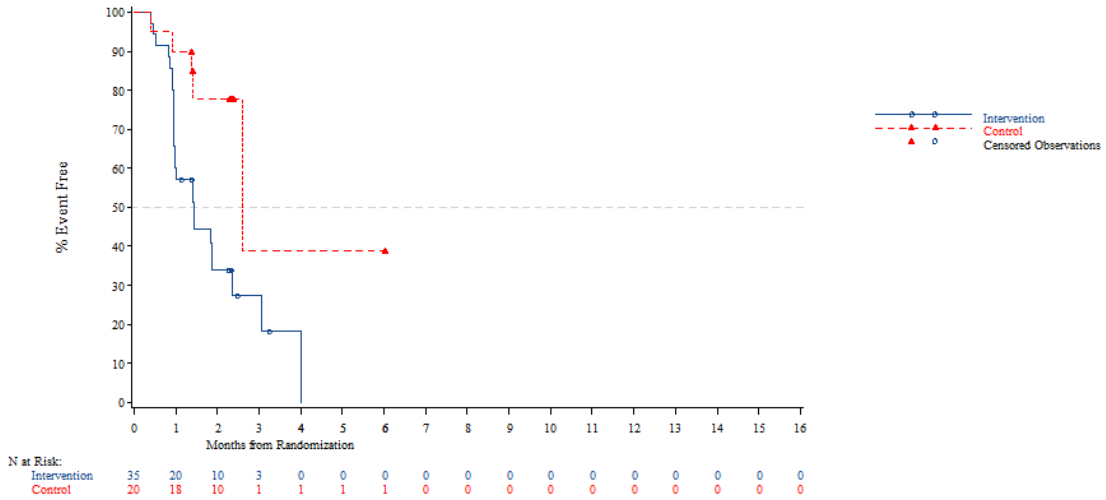
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Infection-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

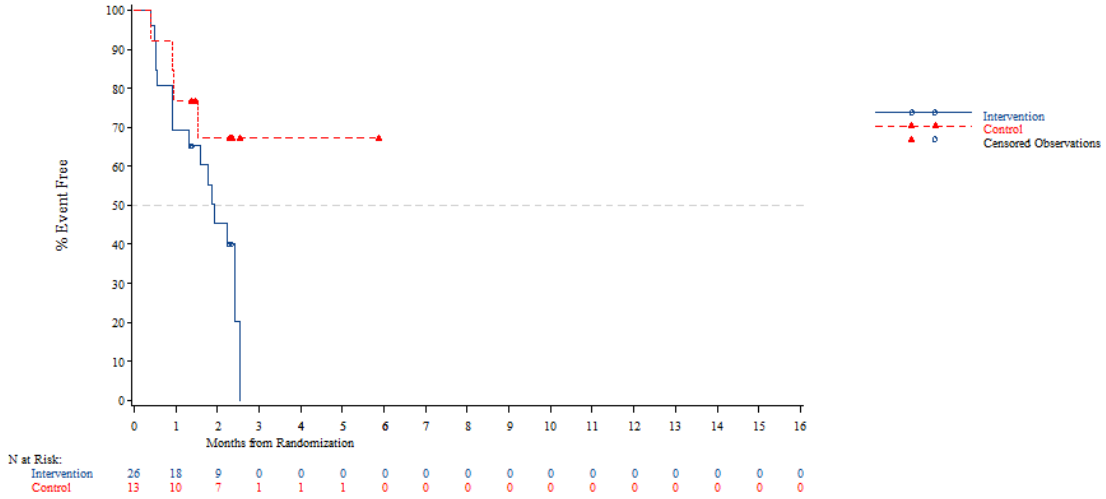


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Infection-Related (CTC-Grade 1-2)
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

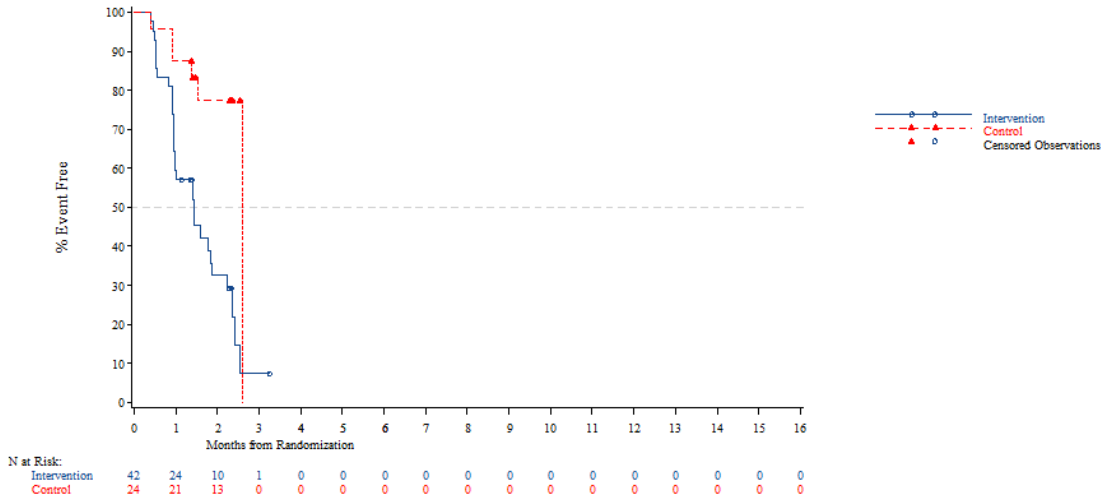
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Infection-Related (CTC-Grade 1-2)
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

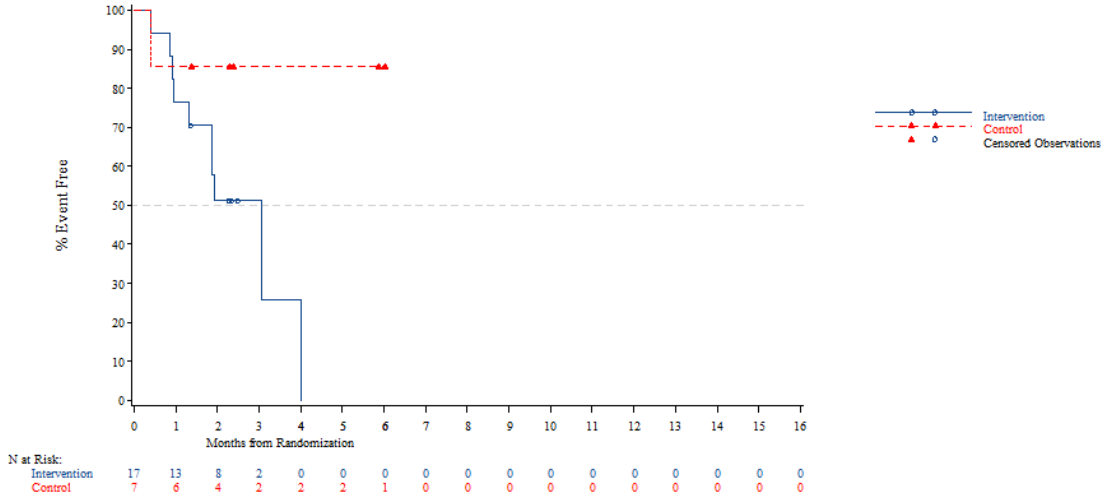


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Infection-Related (CTC-Grade 1-2)
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

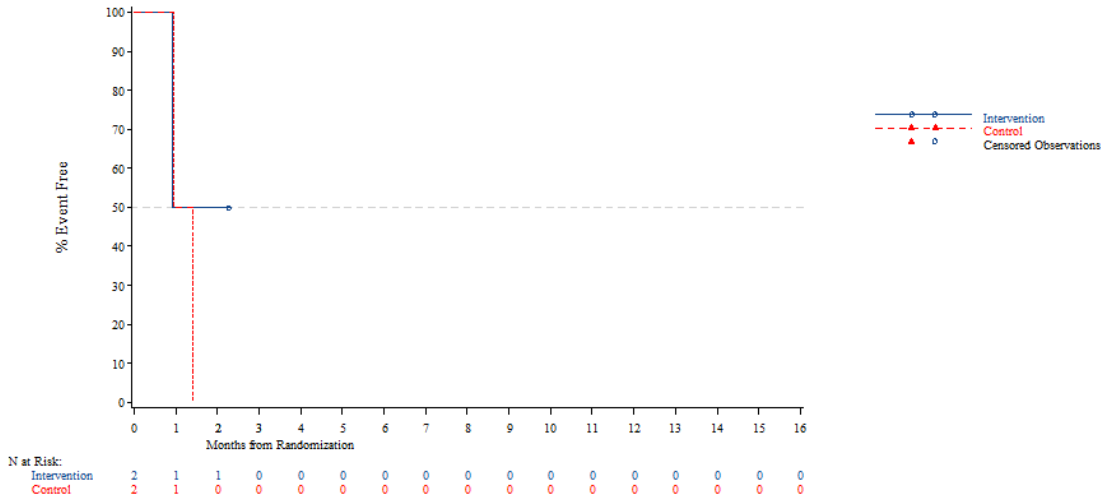
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Infection-Related (CTC-Grade 1-2)
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

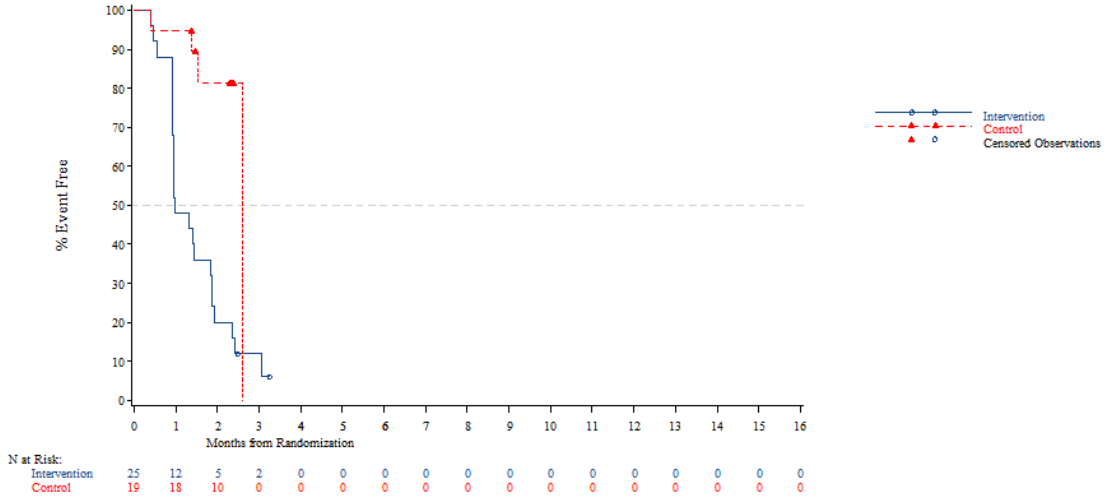


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Infection-Related (CTC-Grade 1-2)
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

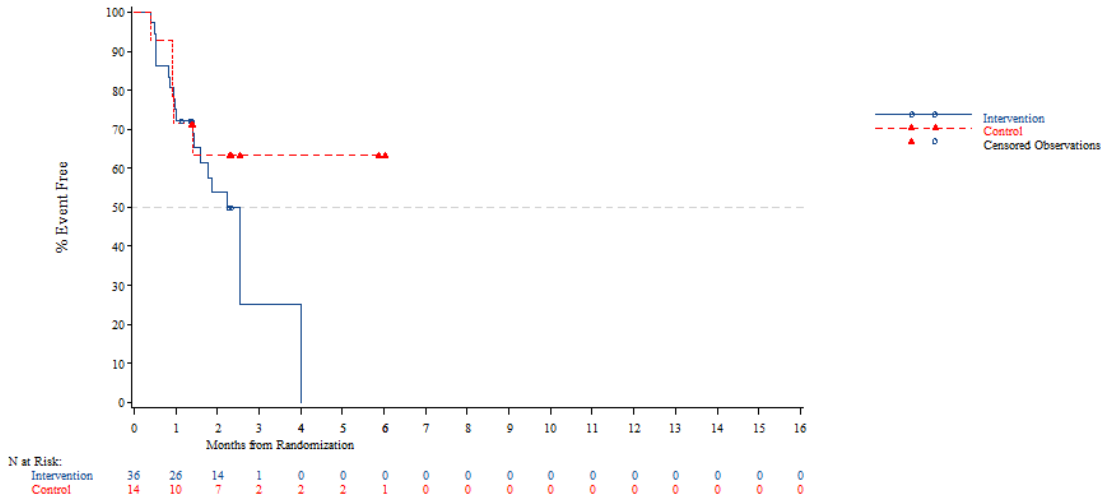
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Infection-Related (CTC-Grade 1-2)
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

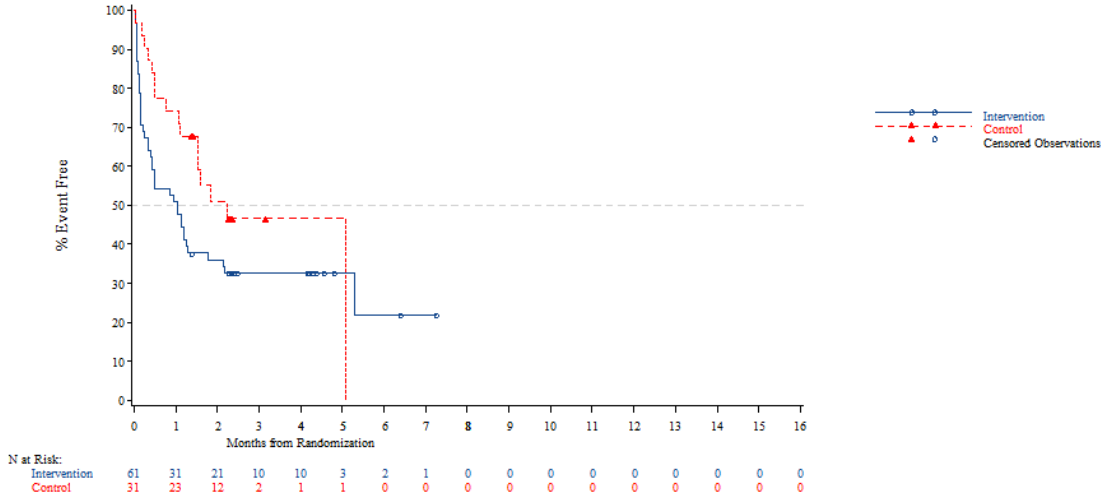


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Infection-Related (CTC-Grade 1-2)
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

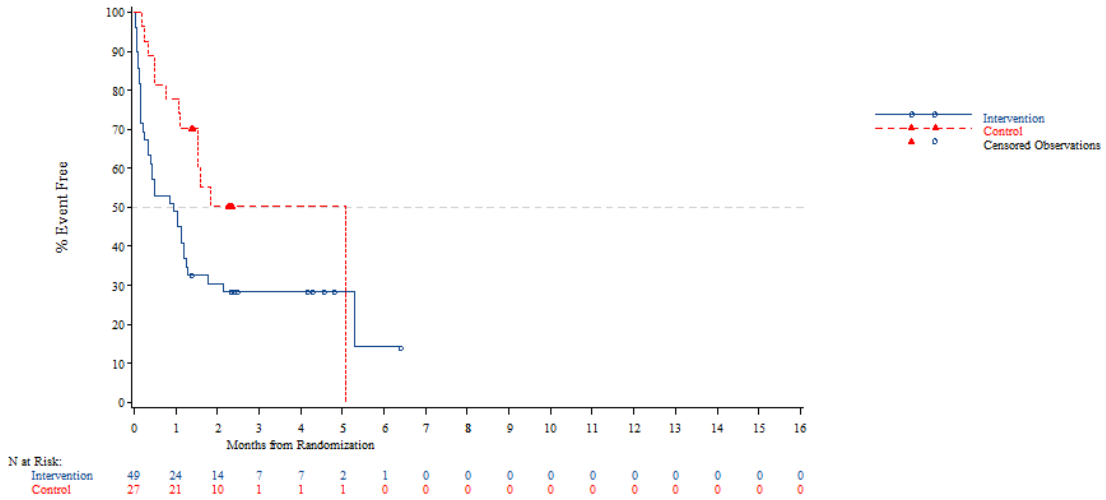
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

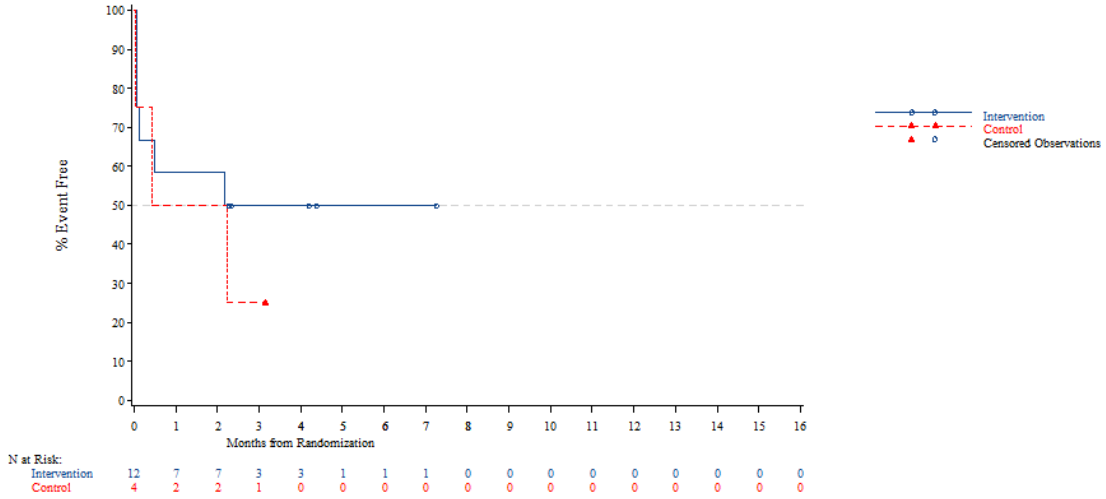


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

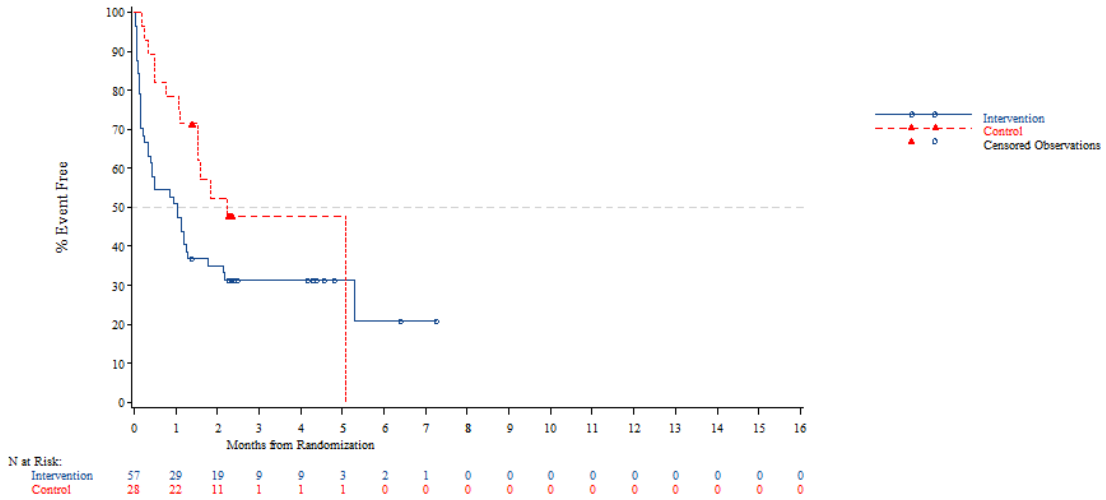
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

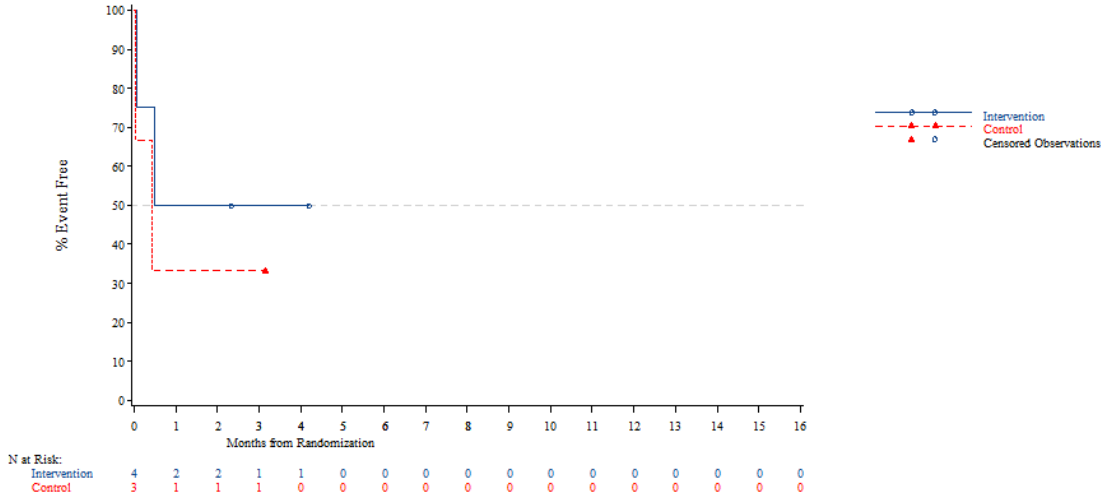


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

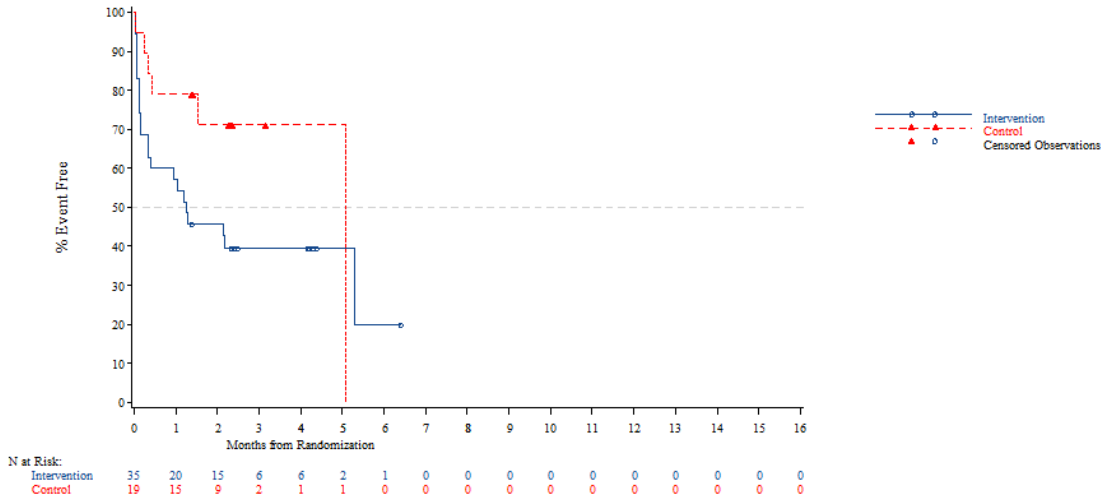
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

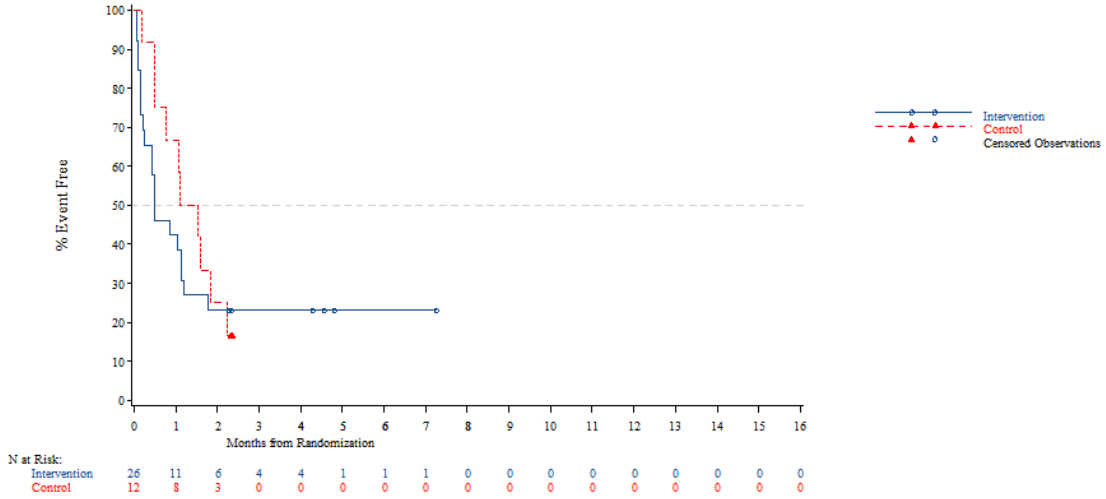


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

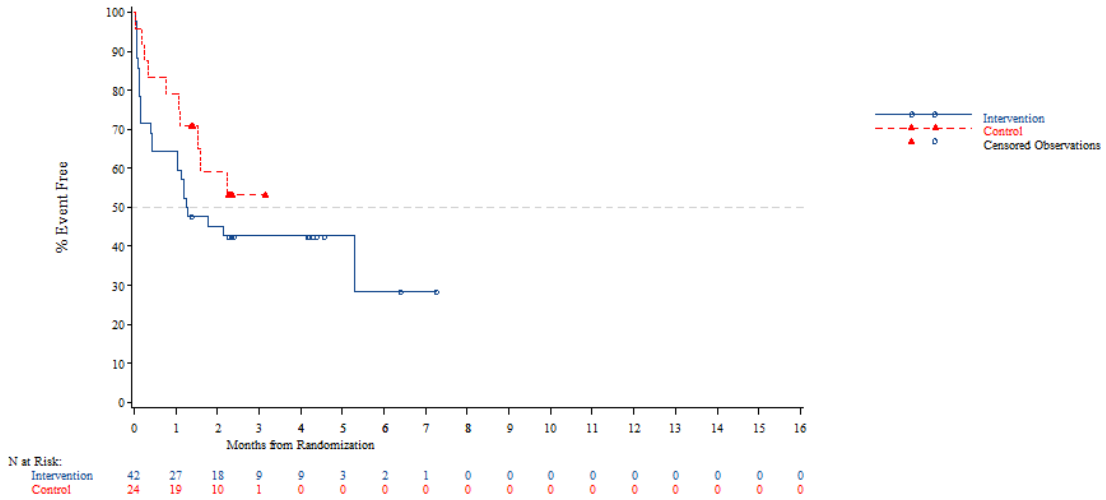
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

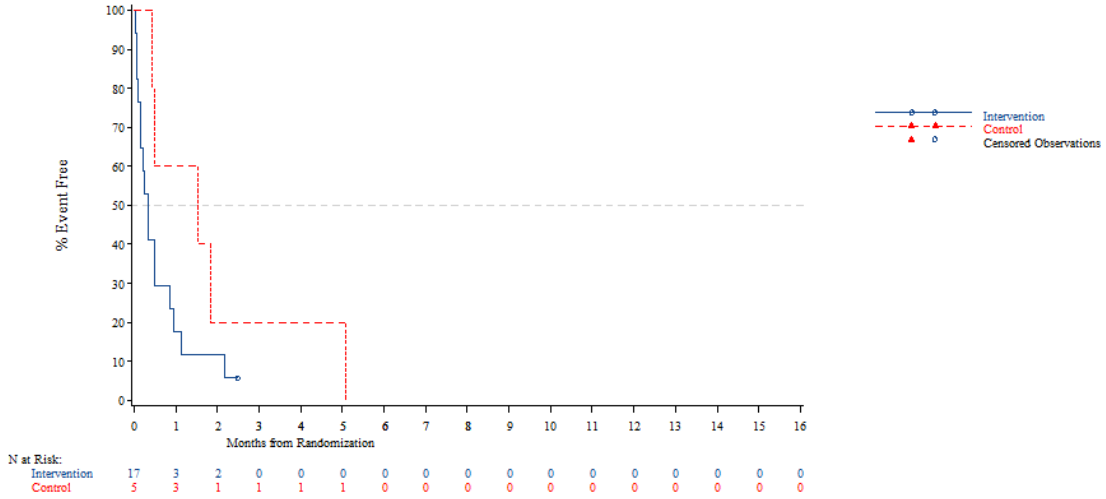


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

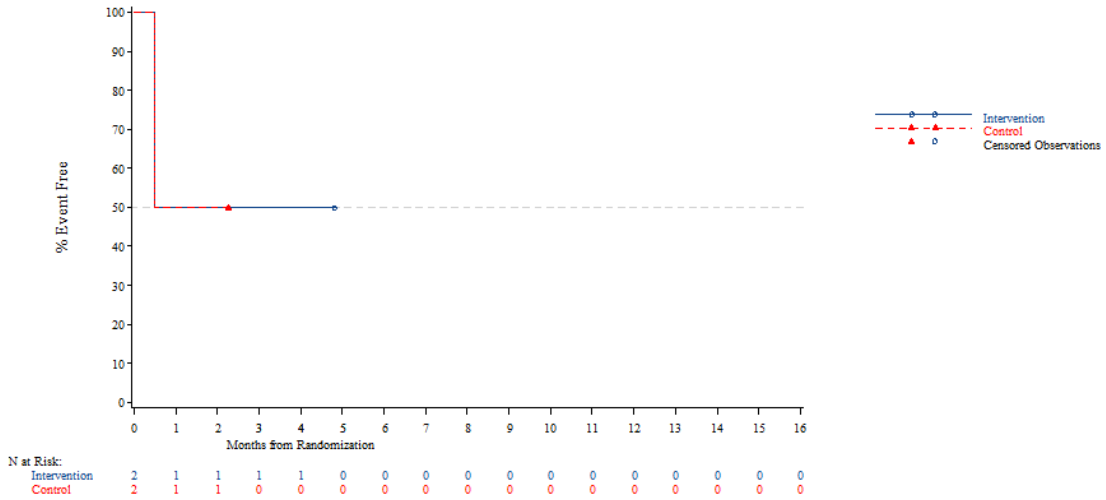
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

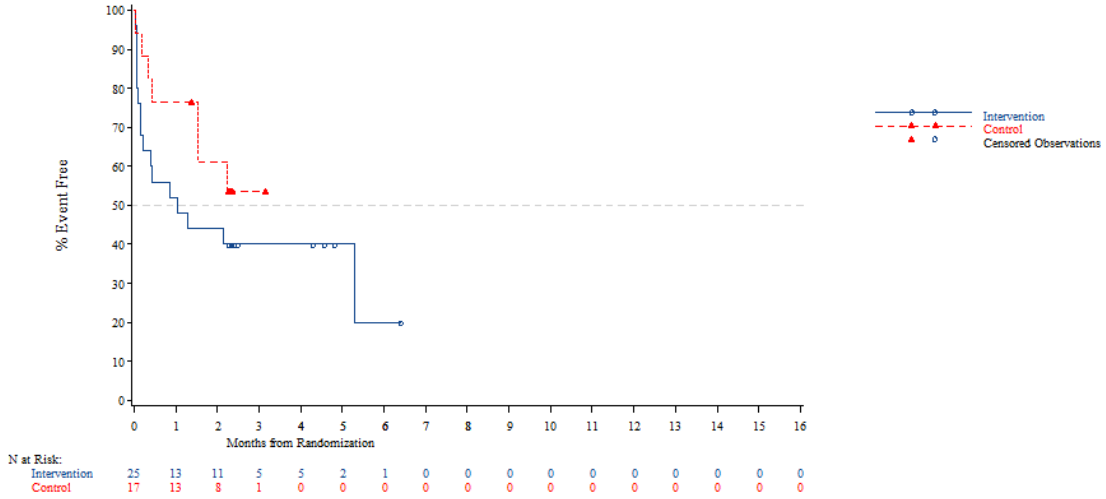


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

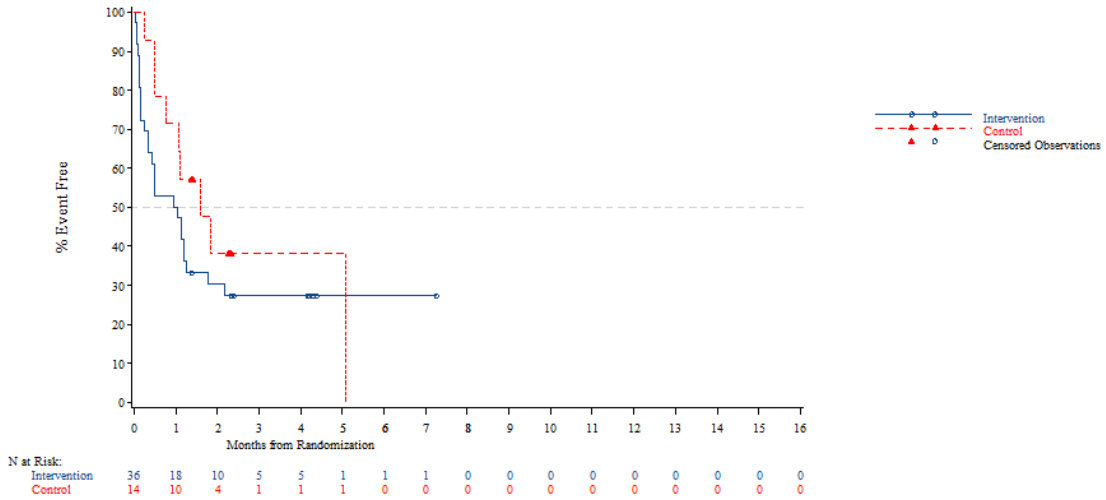
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

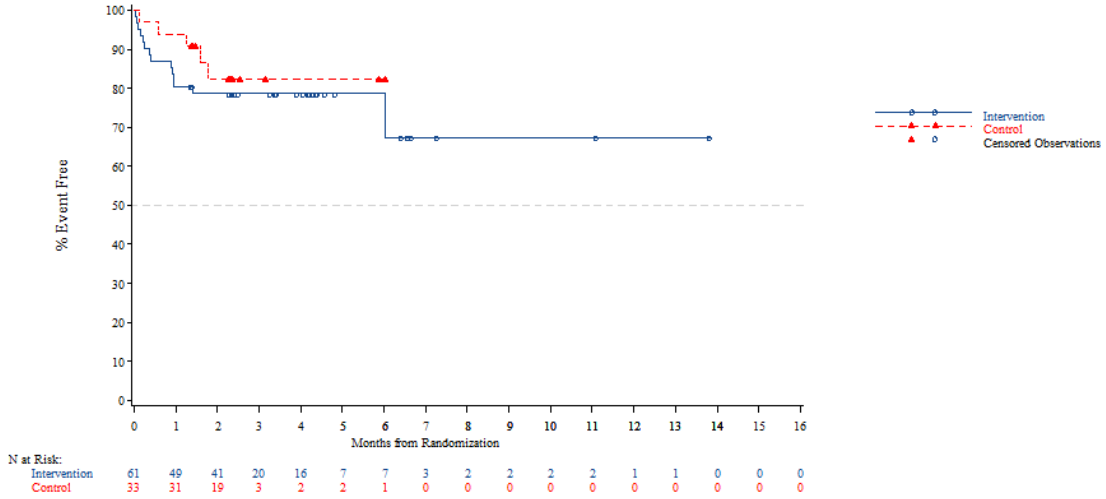


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade 1-2)
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

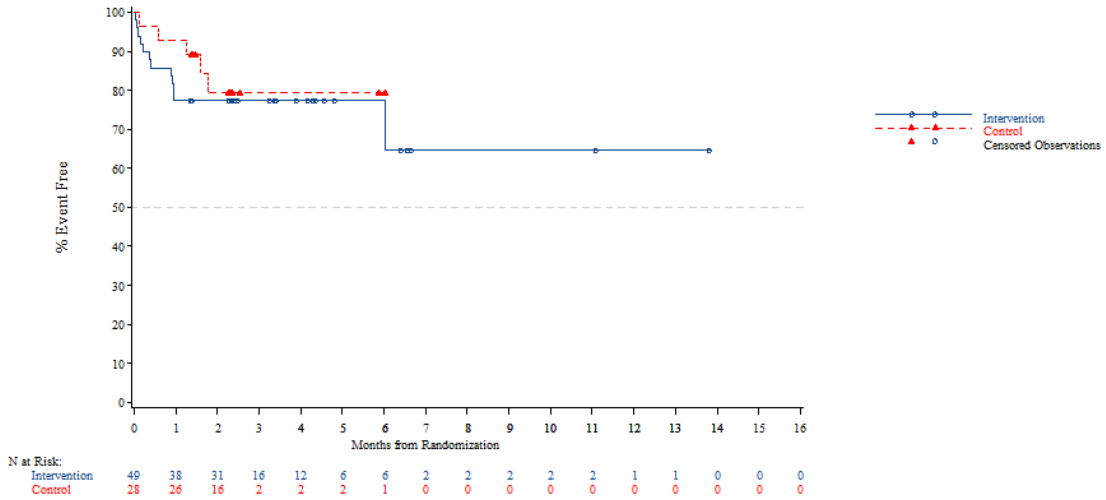
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-2)
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

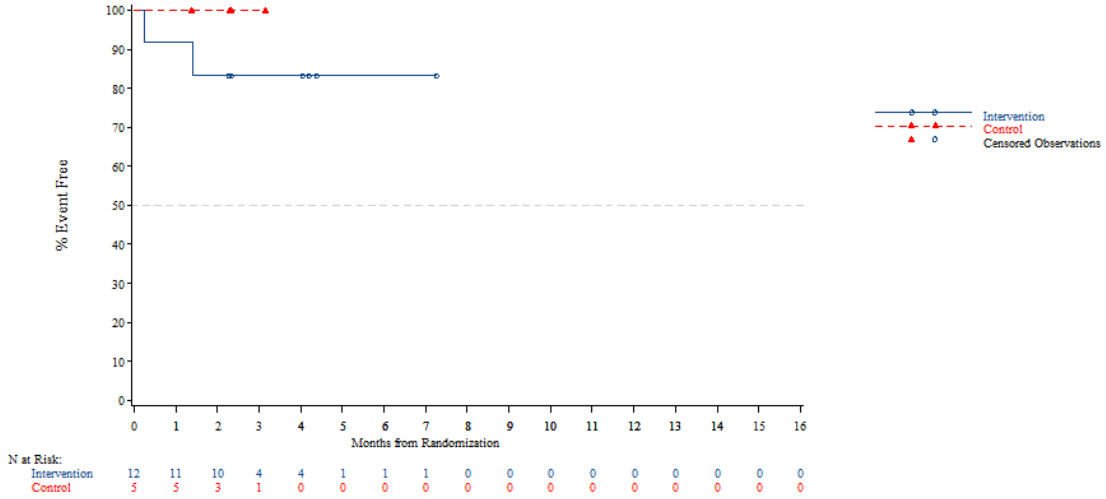


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

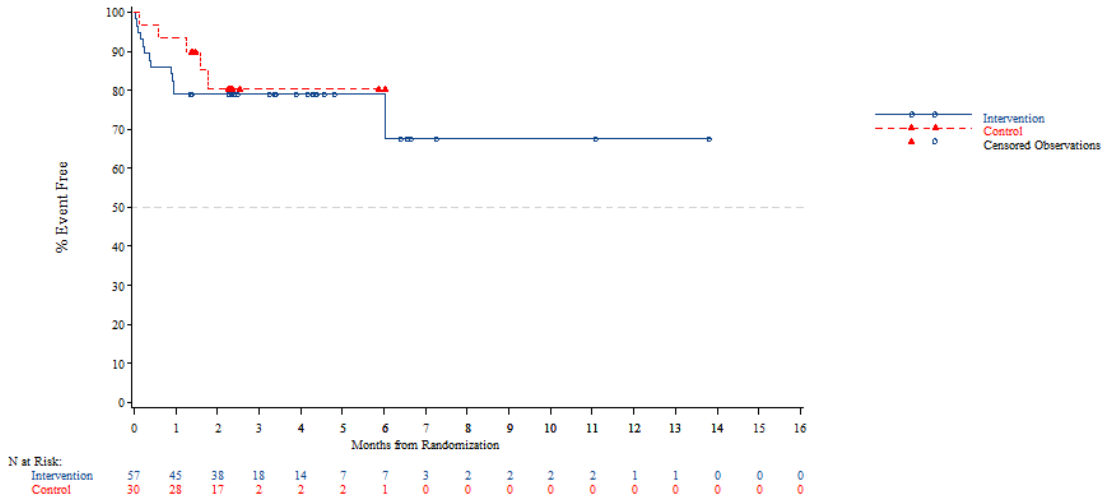
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

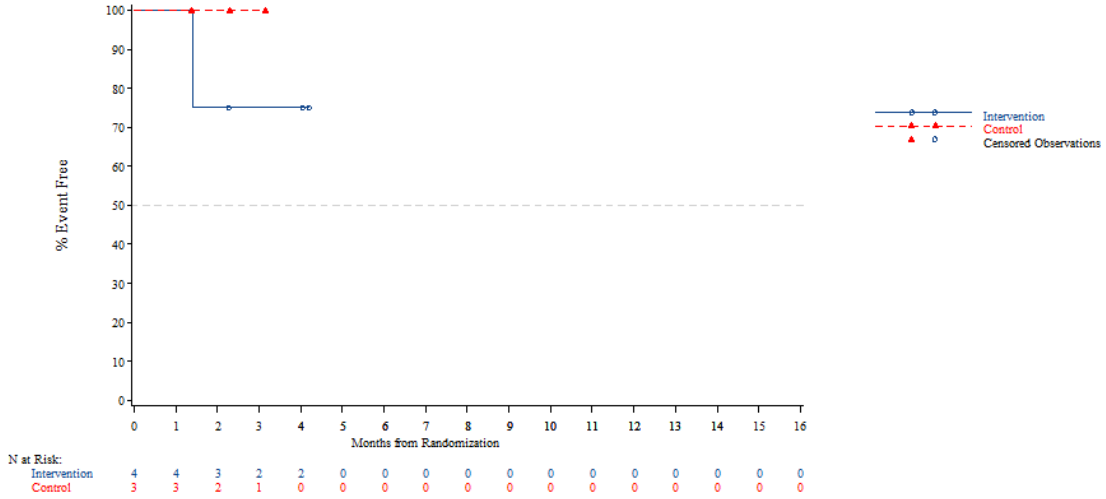


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

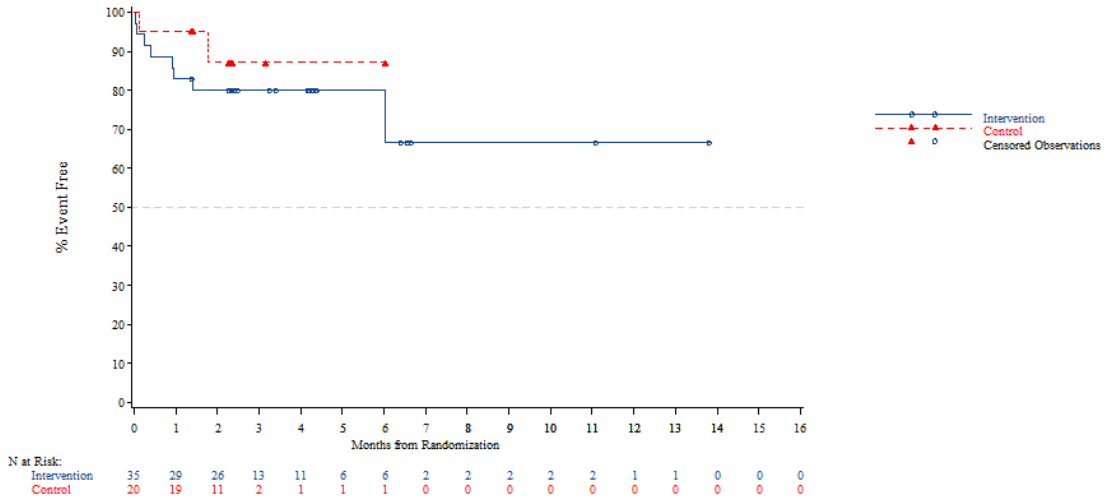
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

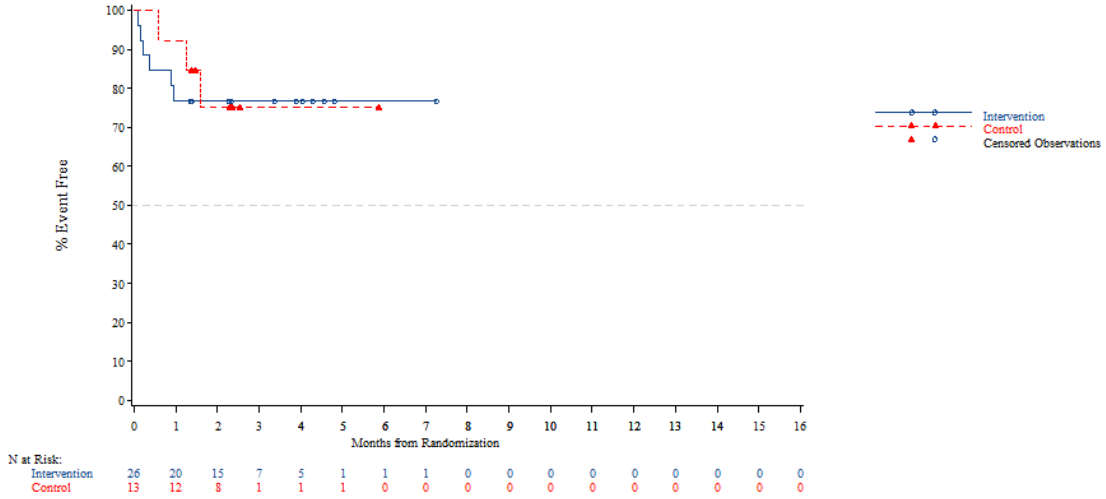


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-2)
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

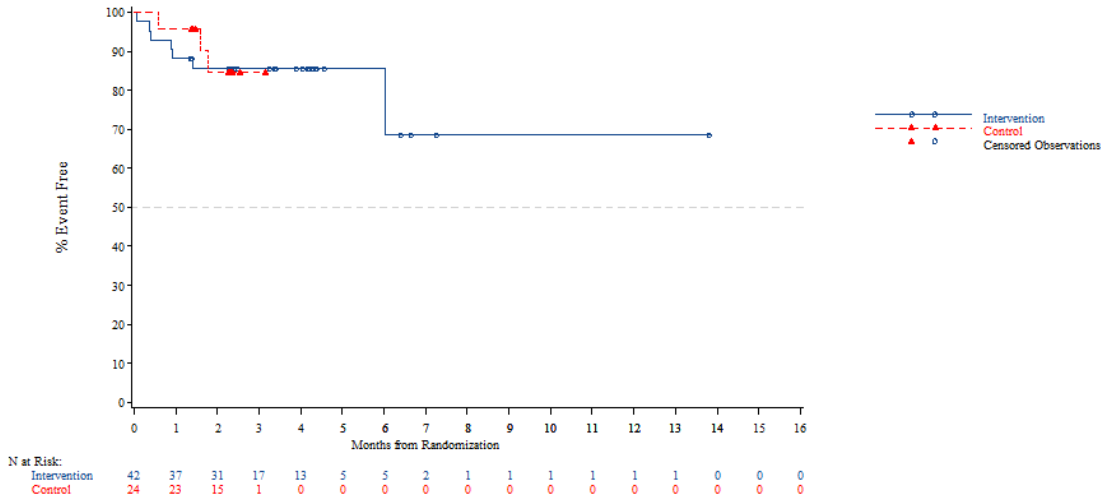
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-2)
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

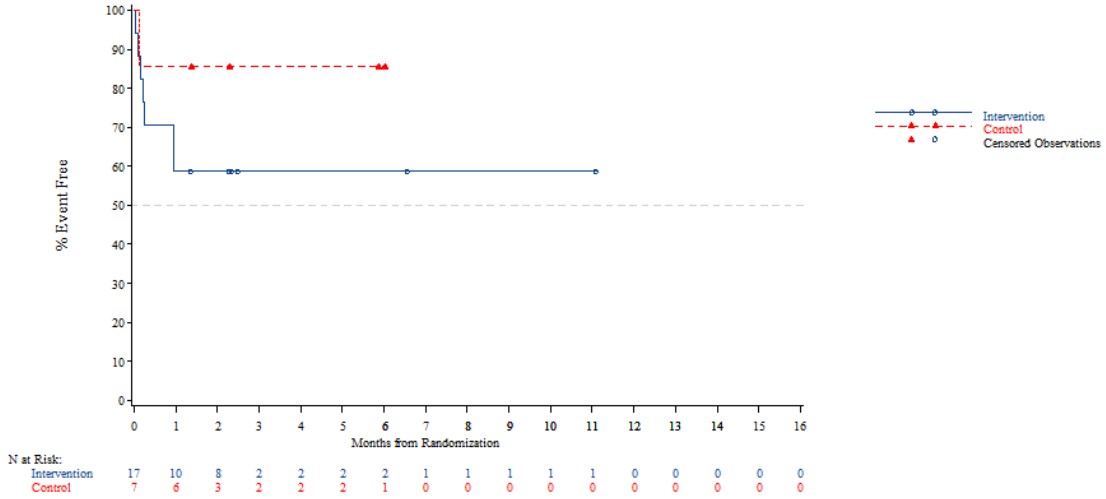


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-2)
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

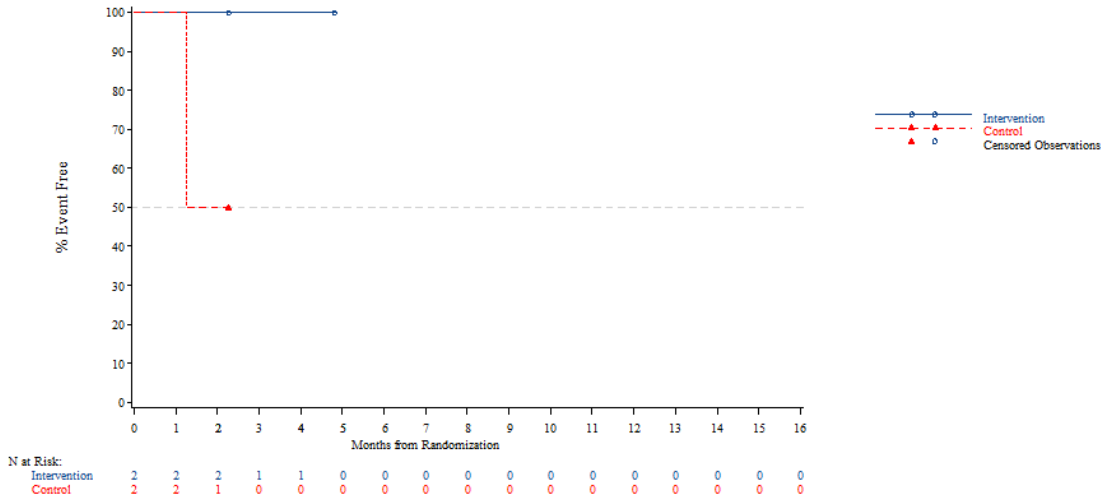
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-2)
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

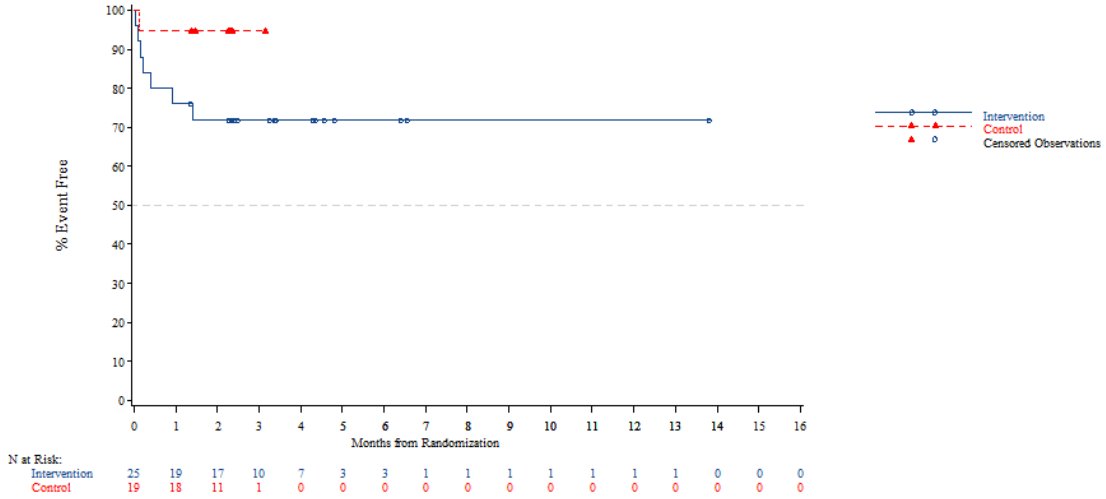


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-2)
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

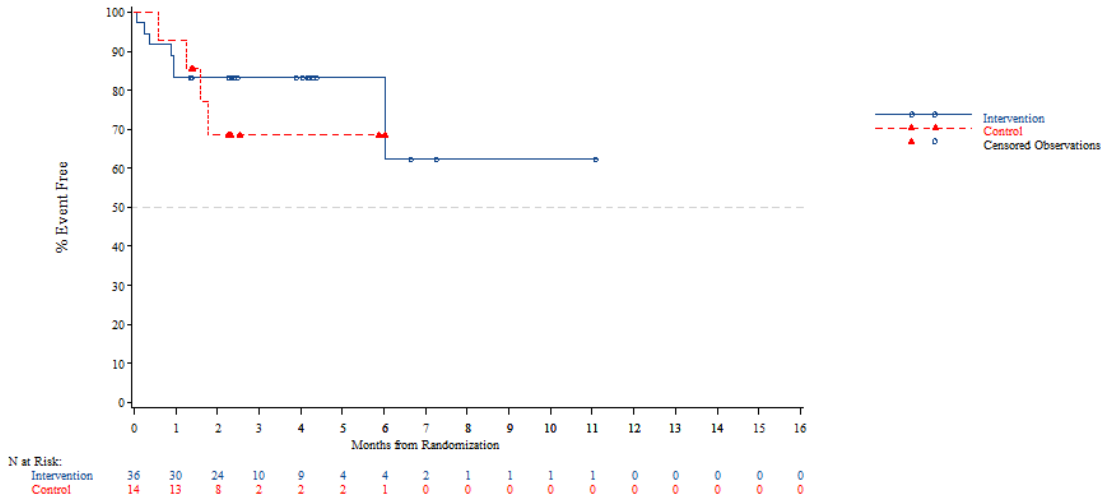
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-2)
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

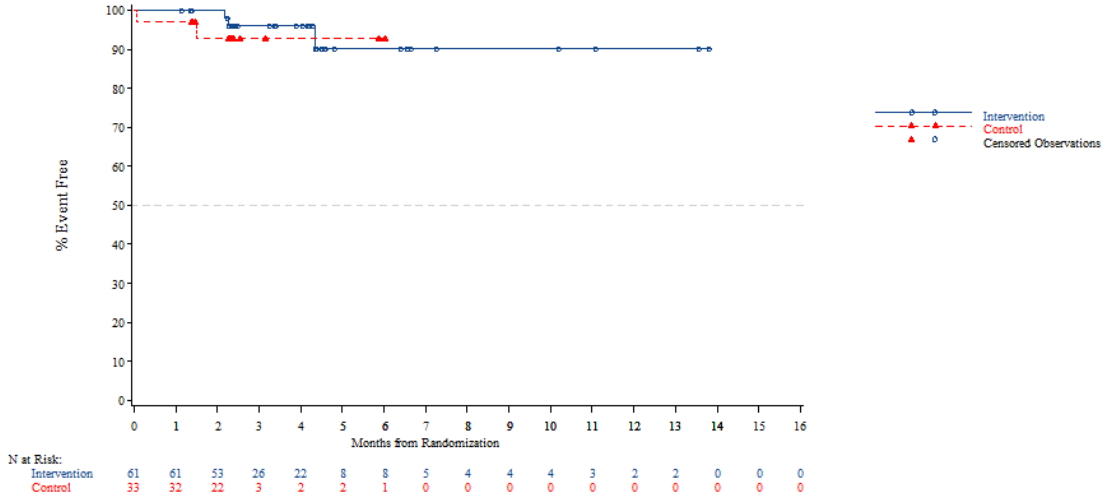


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade 1-2)
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

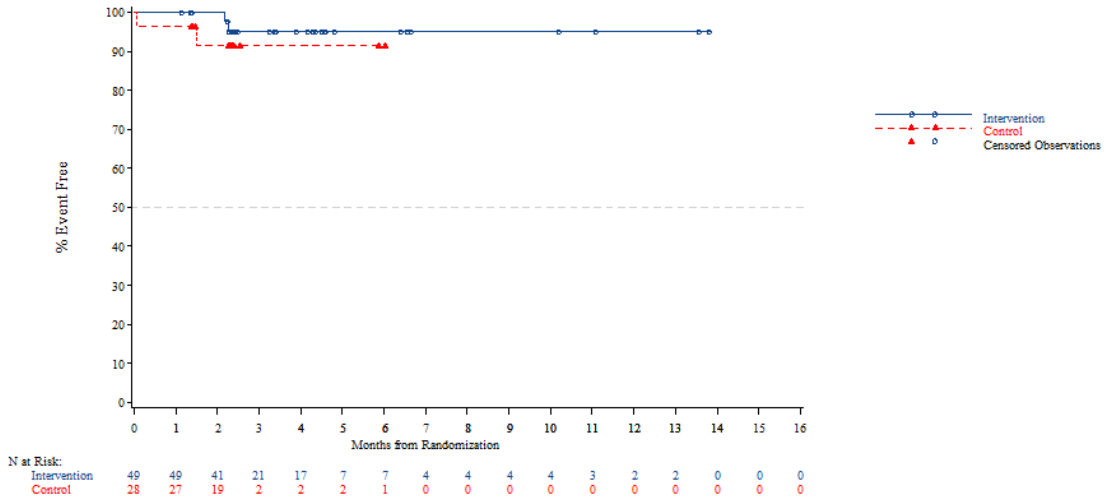
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade 1-2)
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

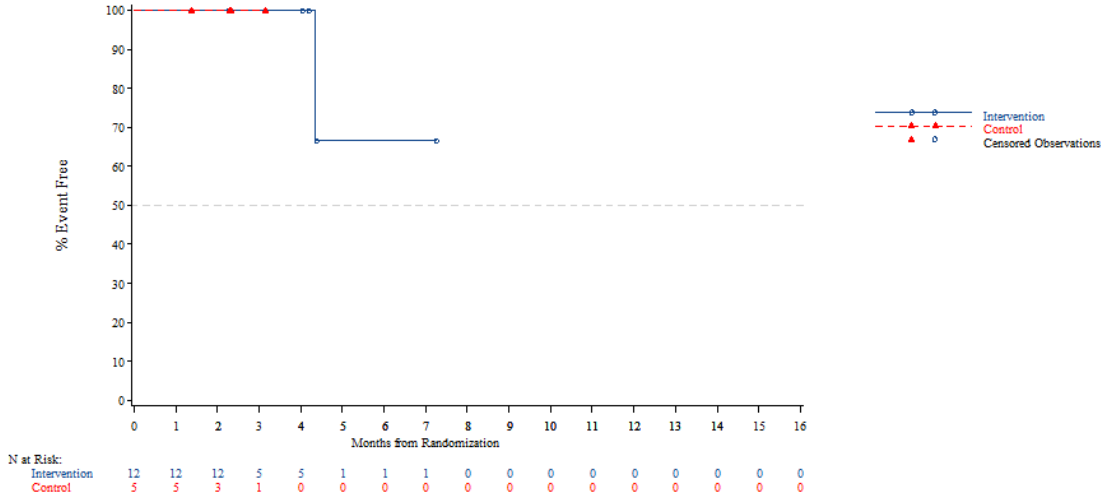


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

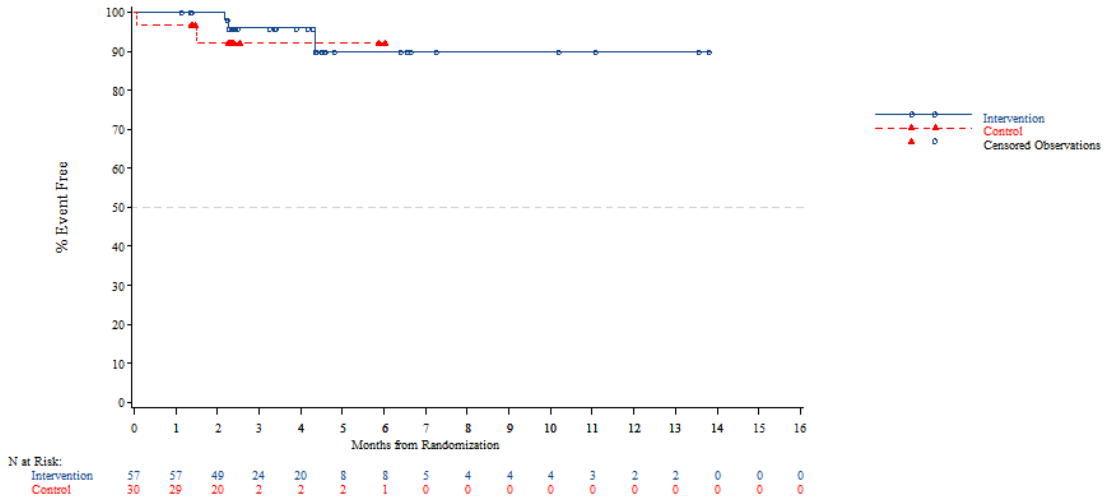
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

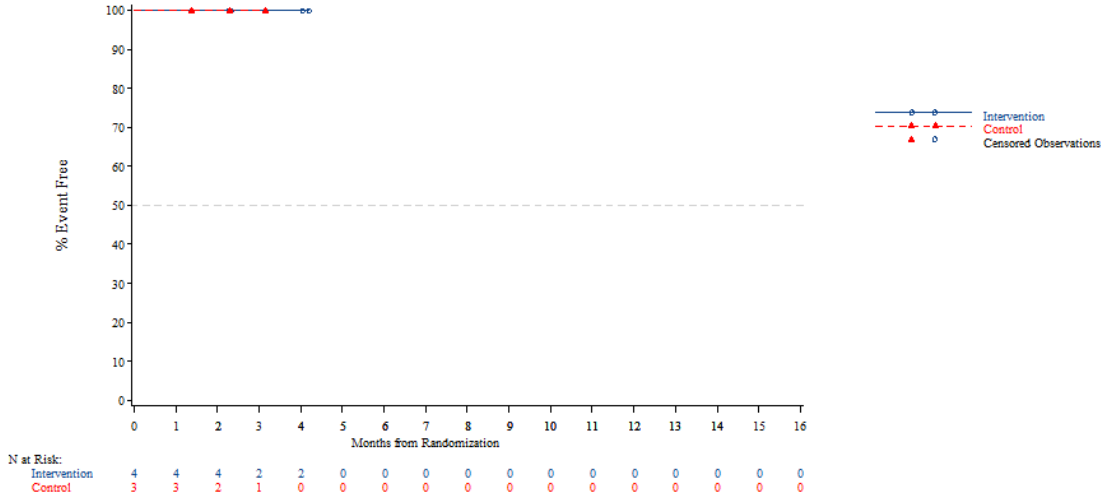


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

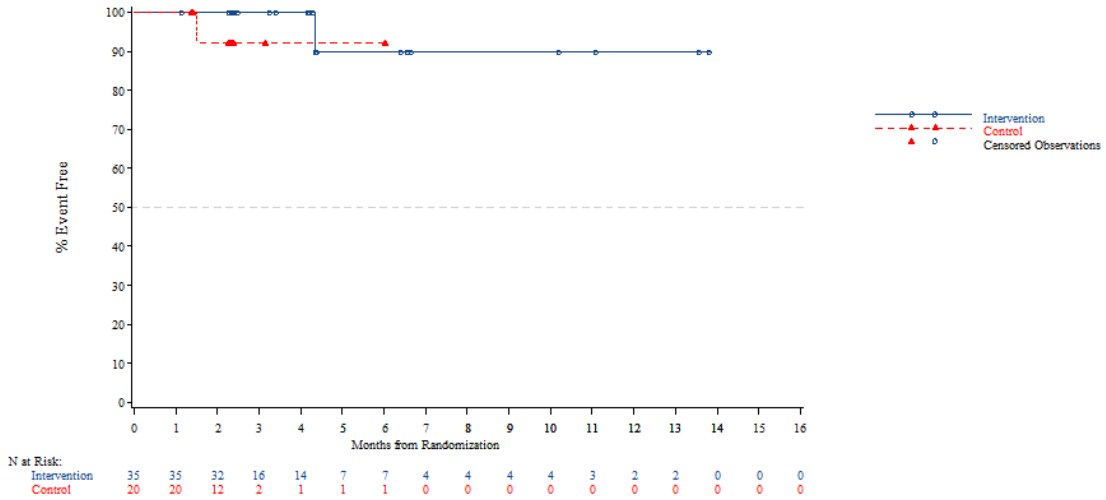
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

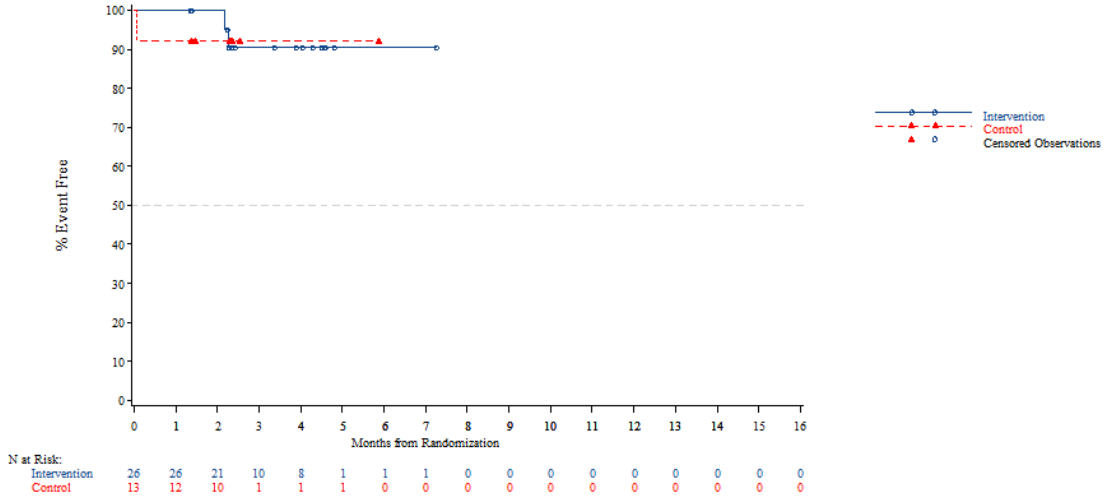


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade 1-2)
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

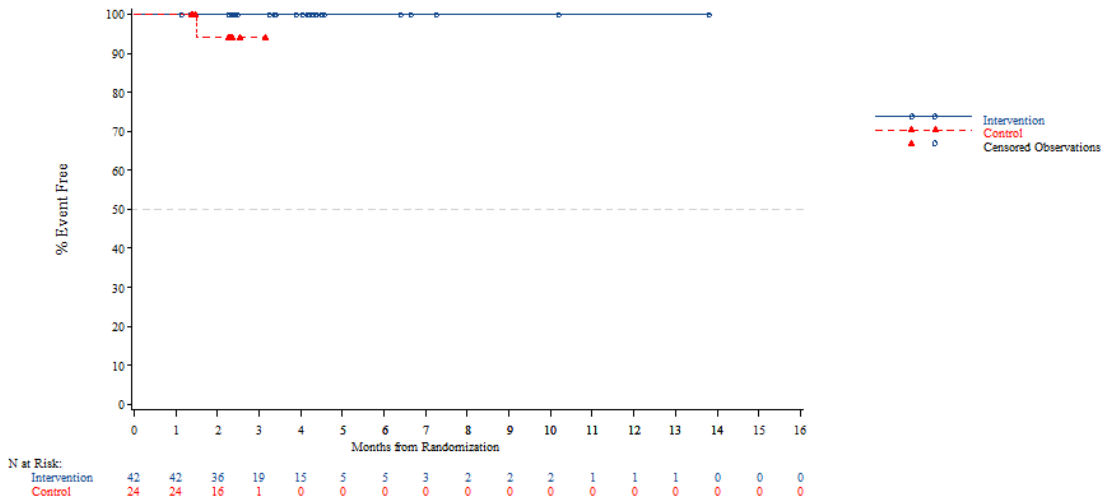
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade 1-2)
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

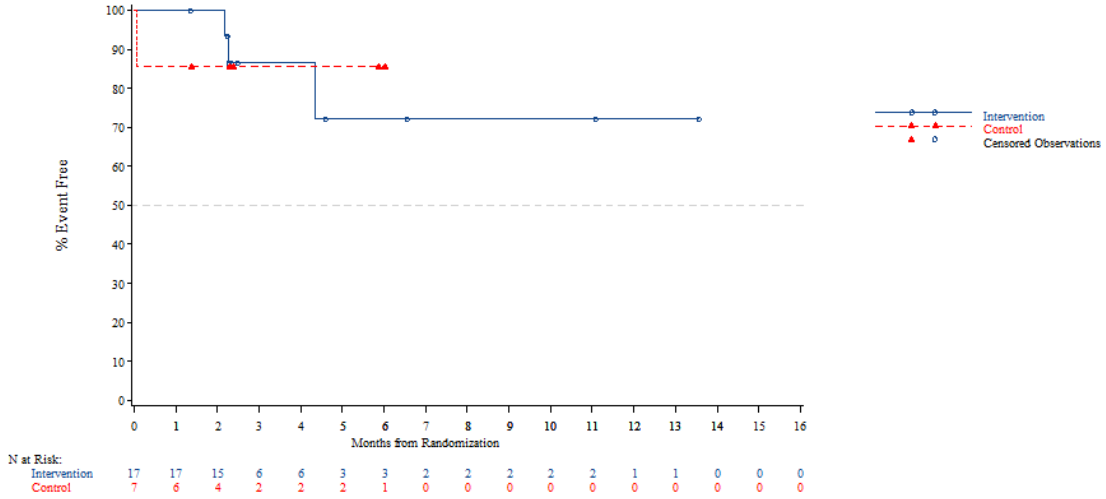


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade 1-2)
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

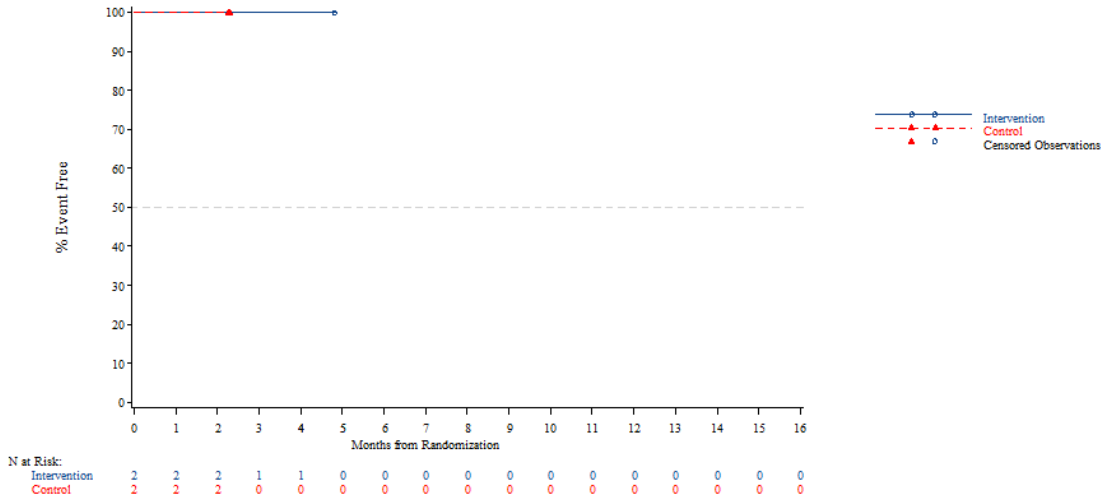
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade 1-2)
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

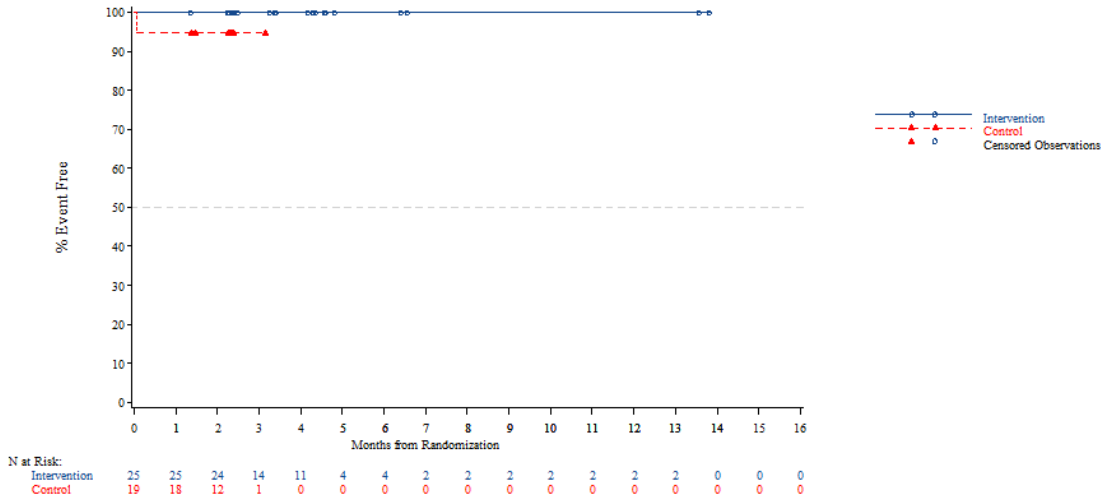


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade 1-2)
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

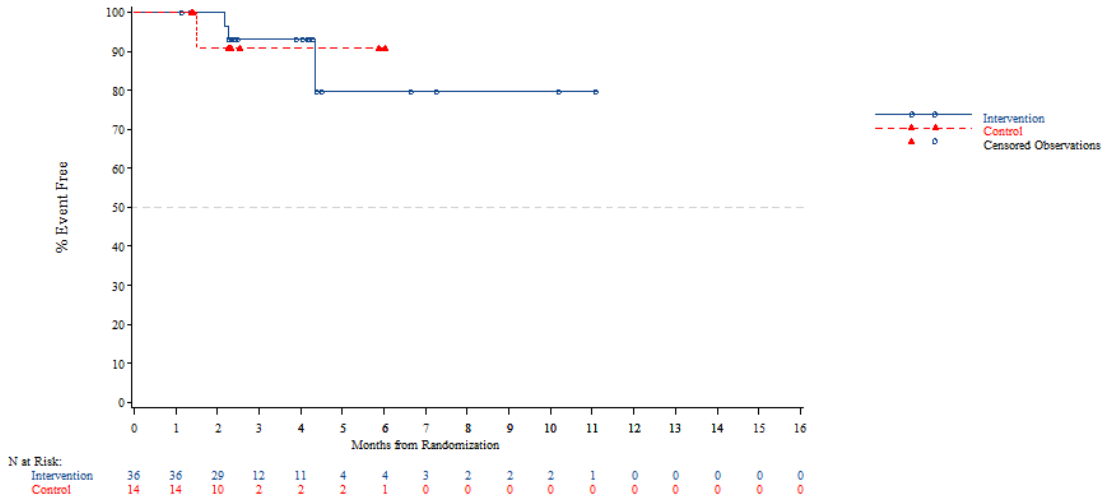
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade 1-2)
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

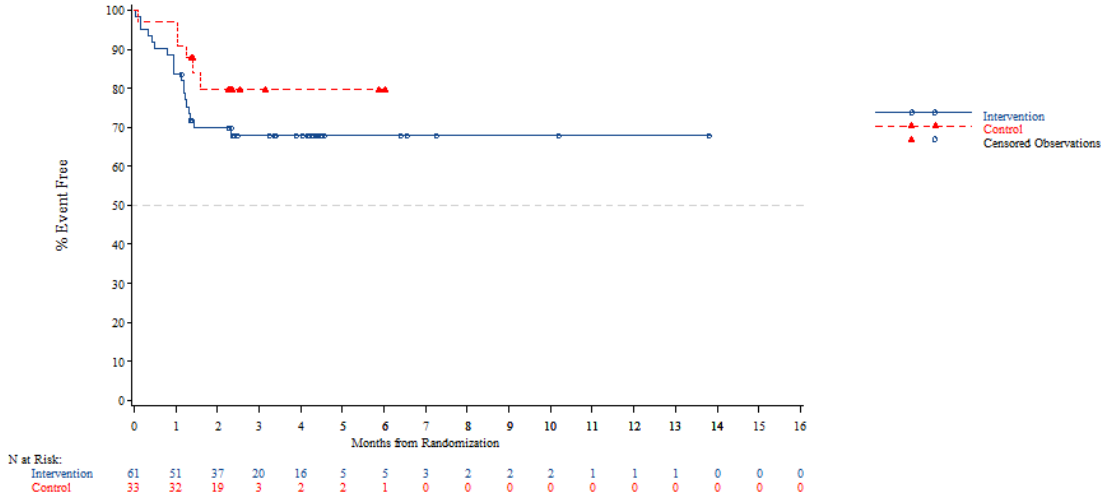


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade 1-2)
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

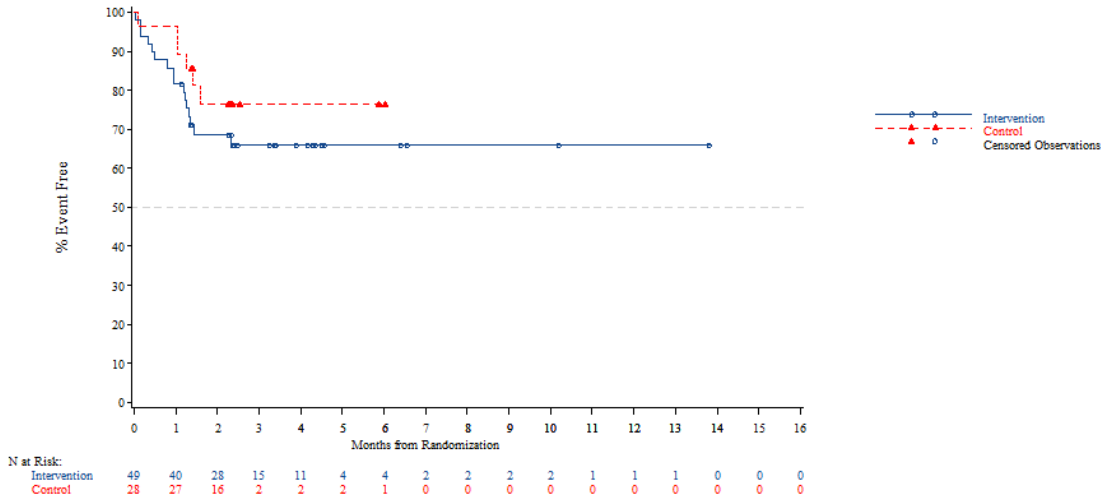
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Decreased Appetite-Related (CTC-Grade 1-2)
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

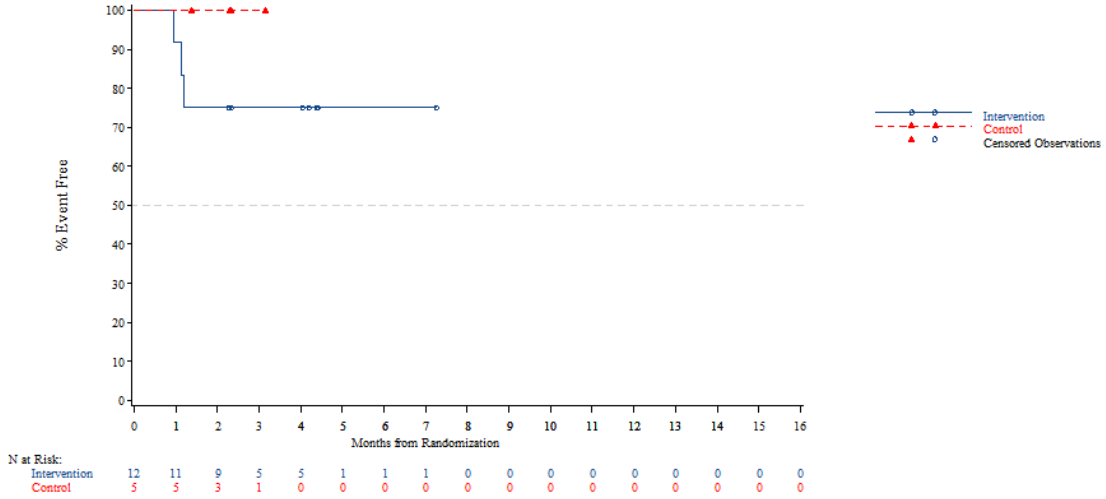


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Decreased Appetite-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

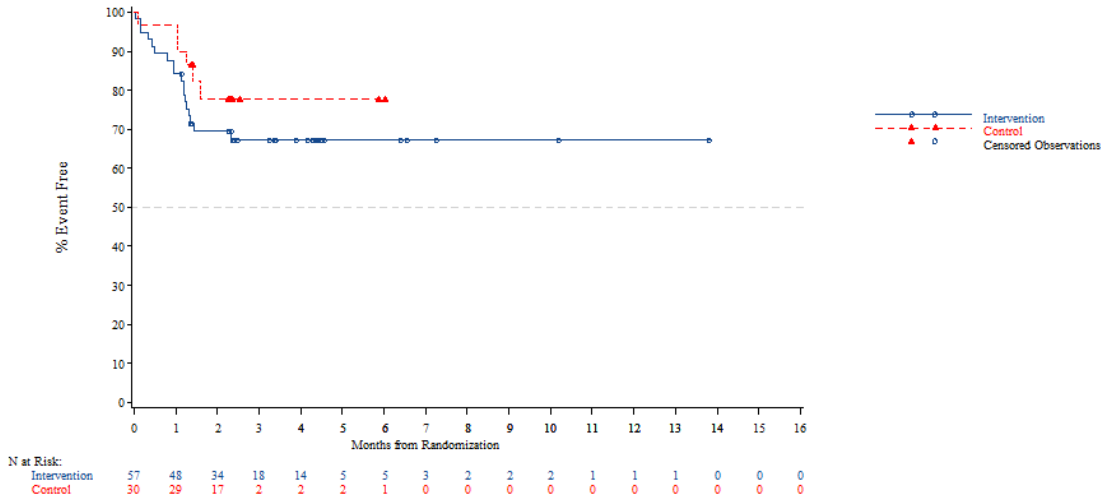
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Decreased Appetite-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

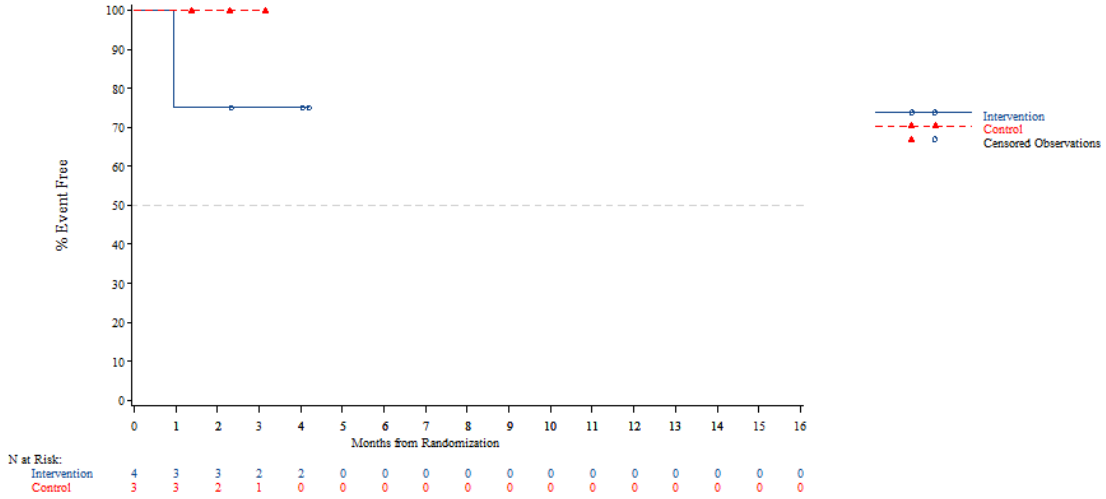


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Decreased Appetite-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

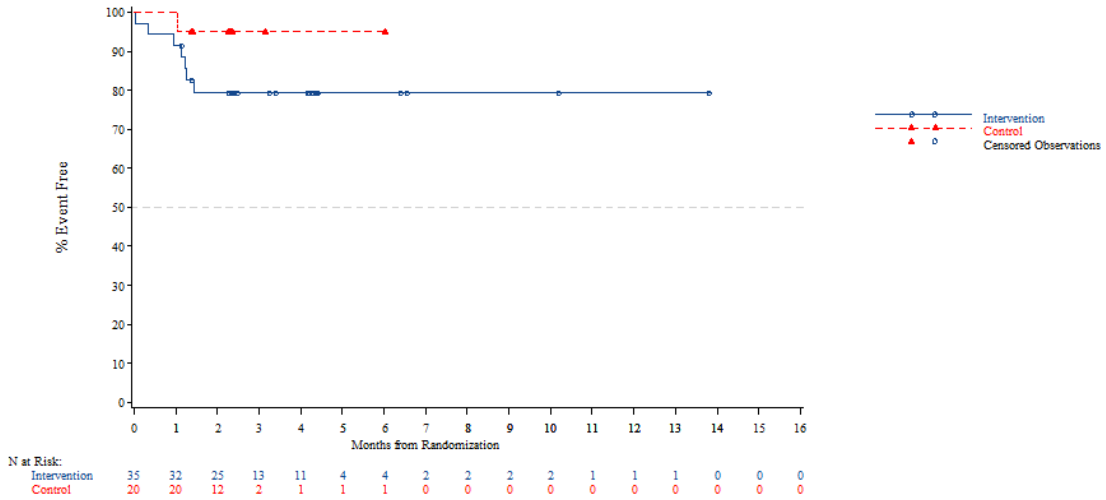
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Decreased Appetite-Related (CTC-Grade 1-2)
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

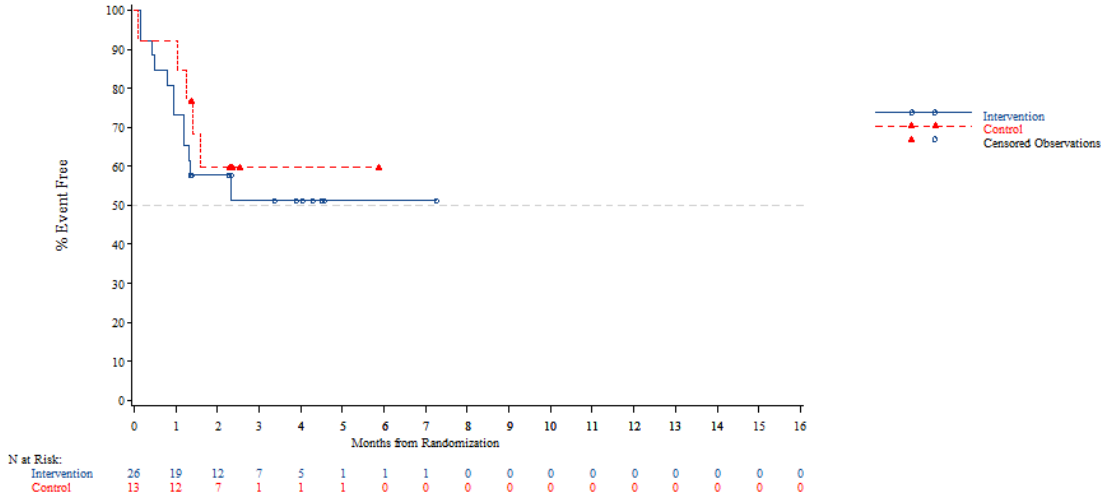


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Decreased Appetite-Related (CTC-Grade 1-2)
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

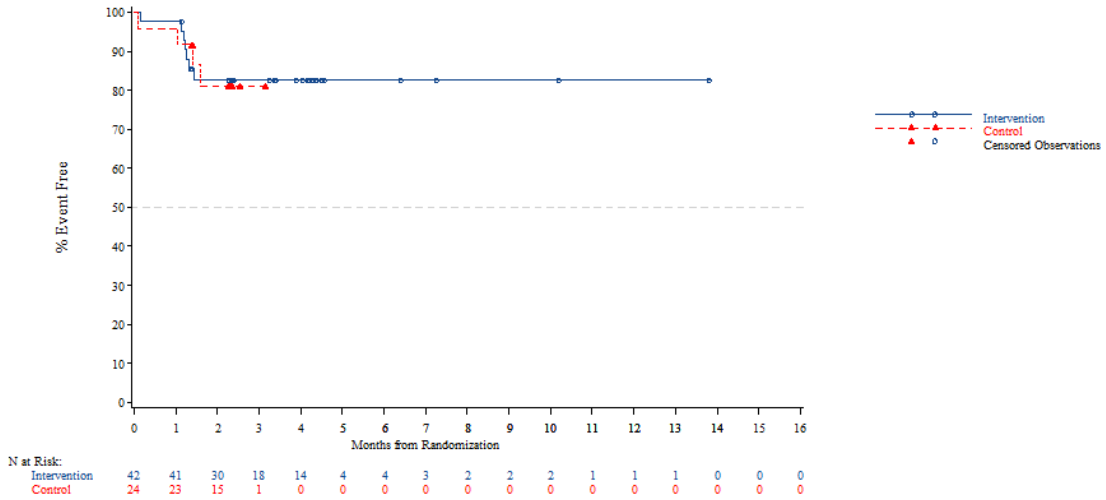
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Decreased Appetite-Related (CTC-Grade 1-2)
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

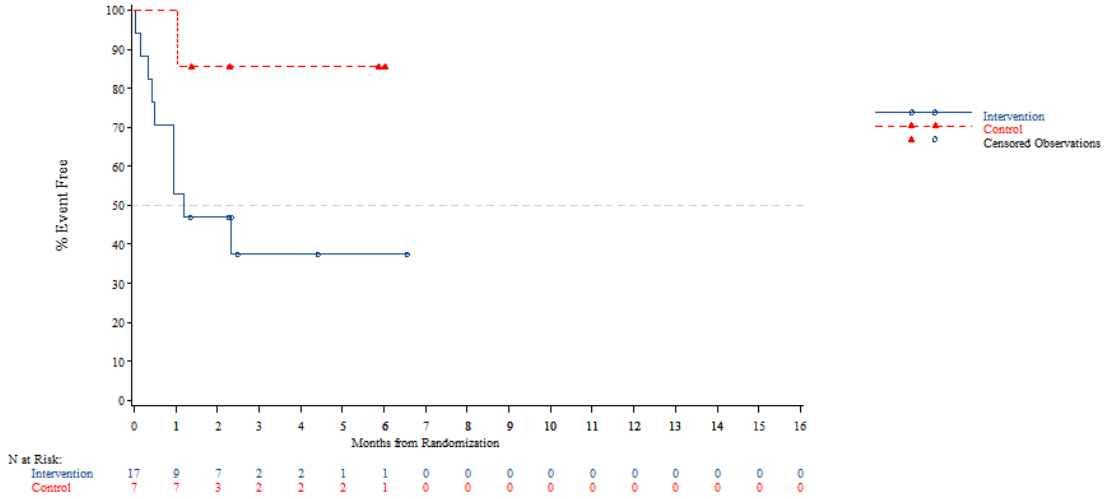


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Decreased Appetite-Related (CTC-Grade 1-2)
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

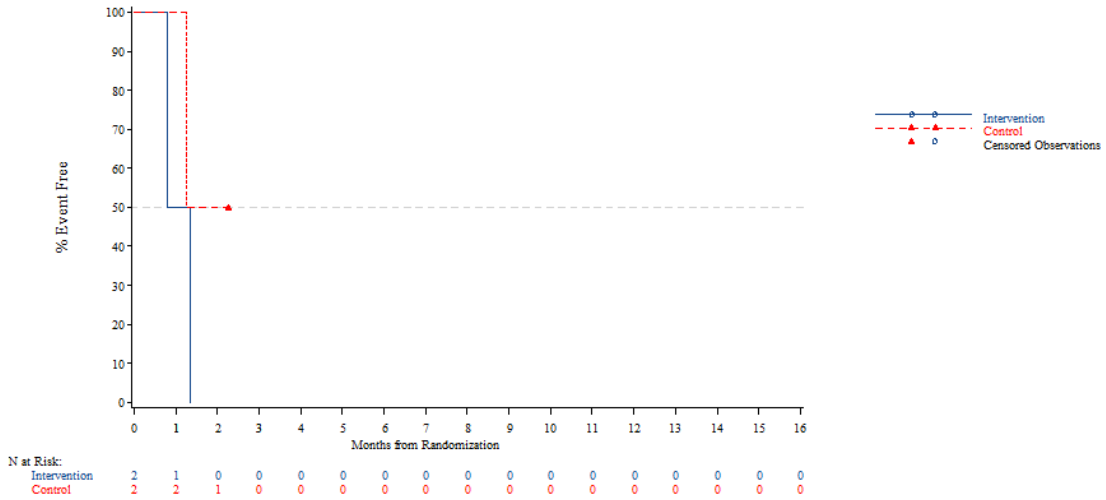
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Decreased Appetite-Related (CTC-Grade 1-2)
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

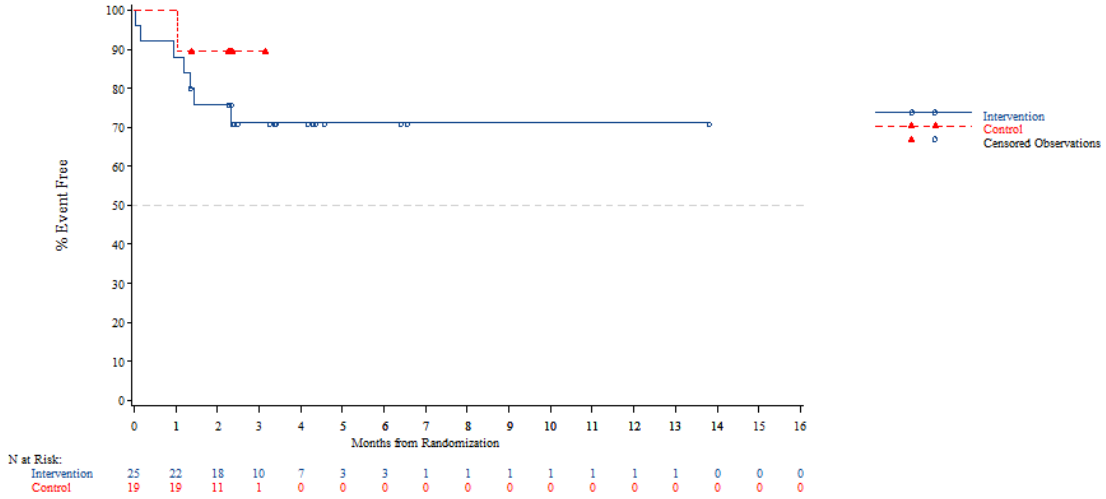


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Decreased Appetite-Related (CTC-Grade 1-2)
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

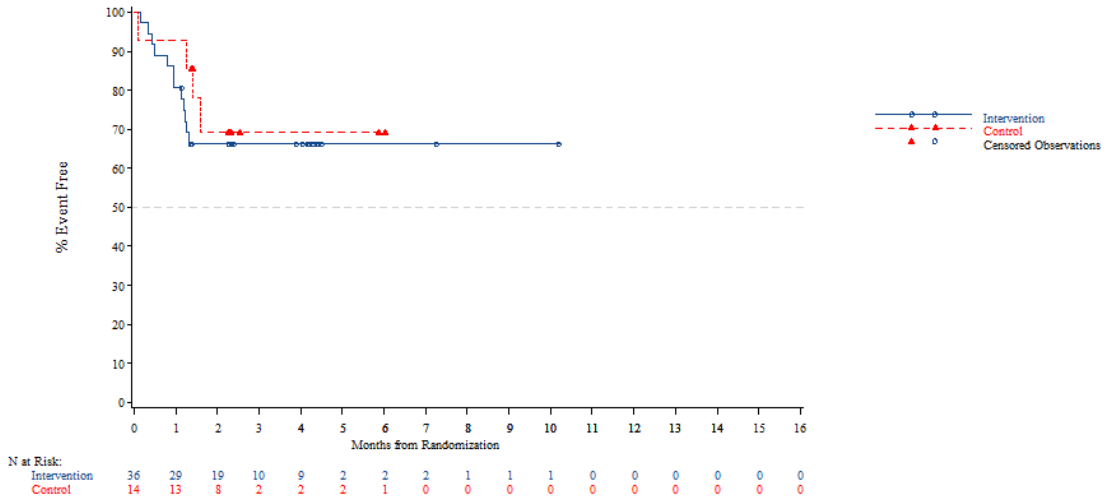
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Decreased Appetite-Related (CTC-Grade 1-2)
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

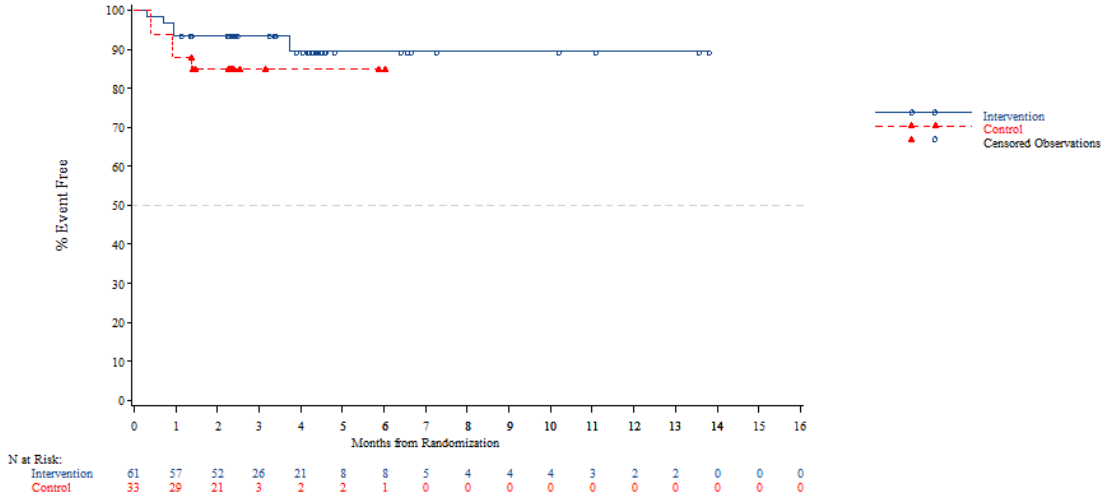


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Decreased Appetite-Related (CTC-Grade 1-2)
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

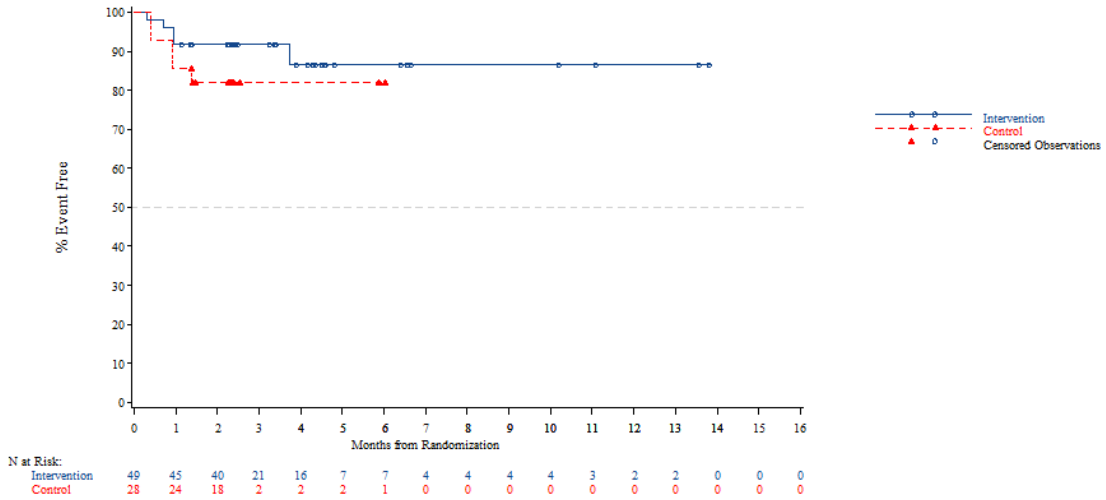
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade >=3)
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

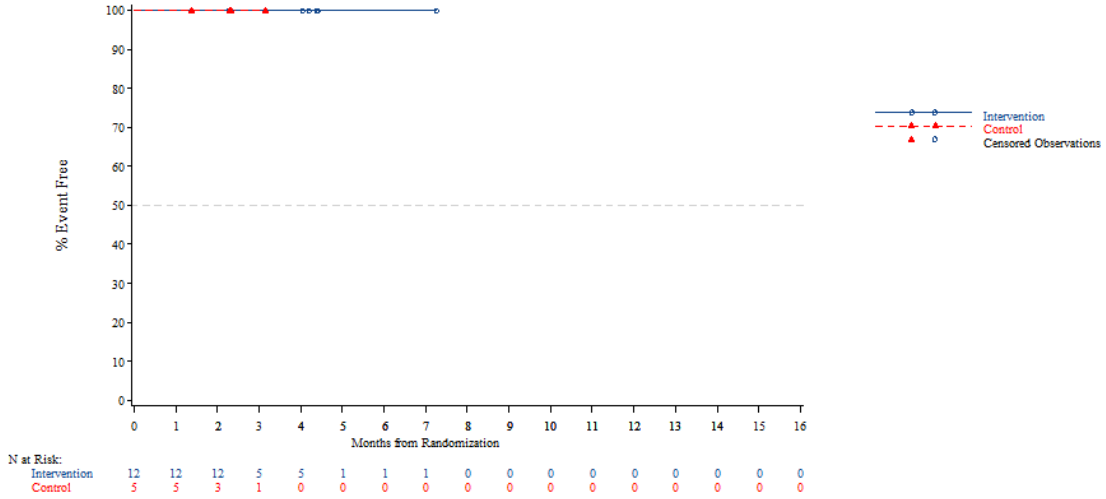


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade >=3)
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

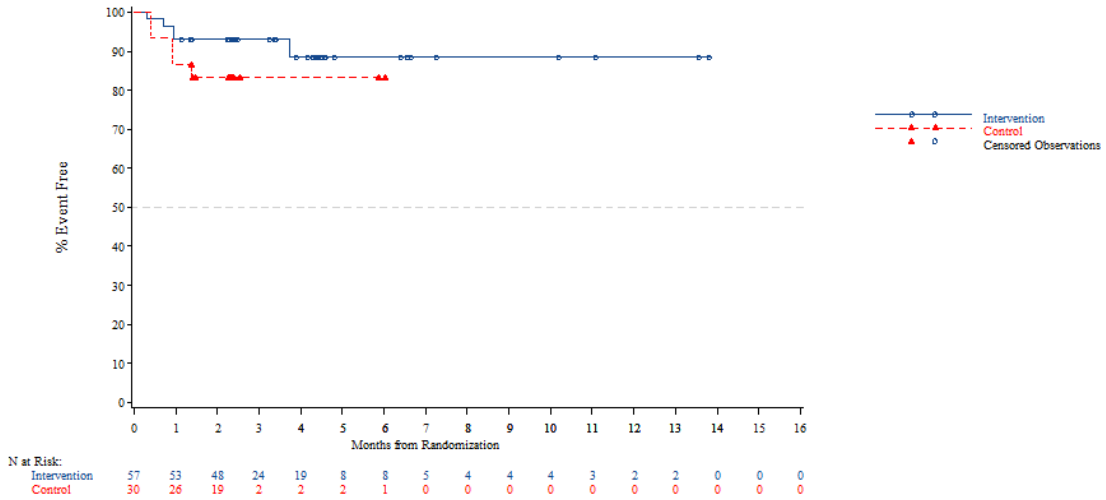
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade >=3)
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

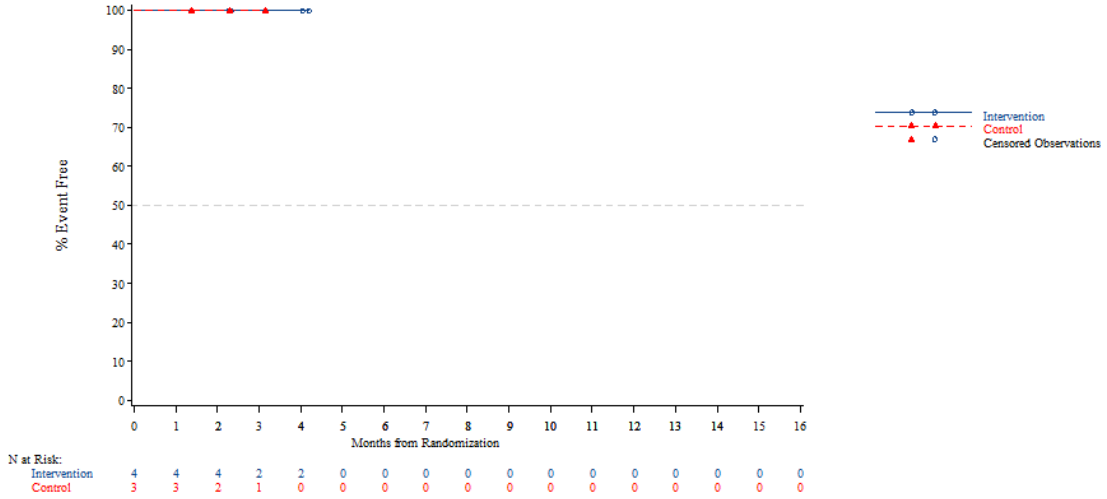


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade >=3)
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

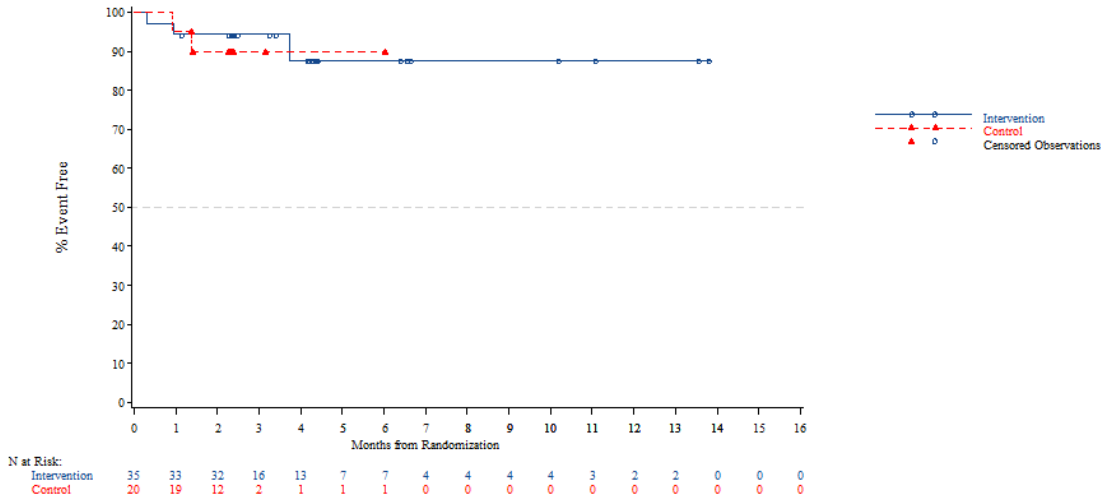
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade >=3)
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

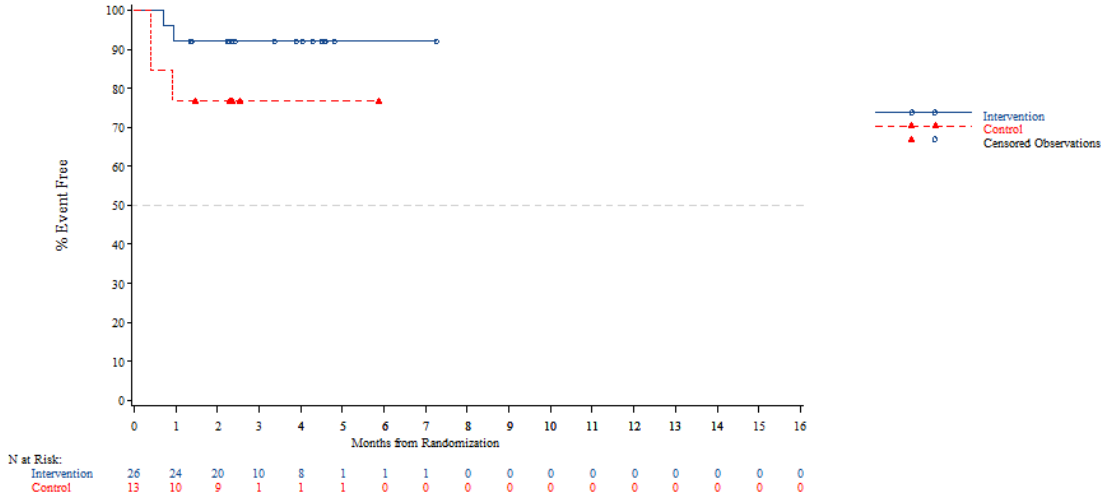


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade >=3)
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

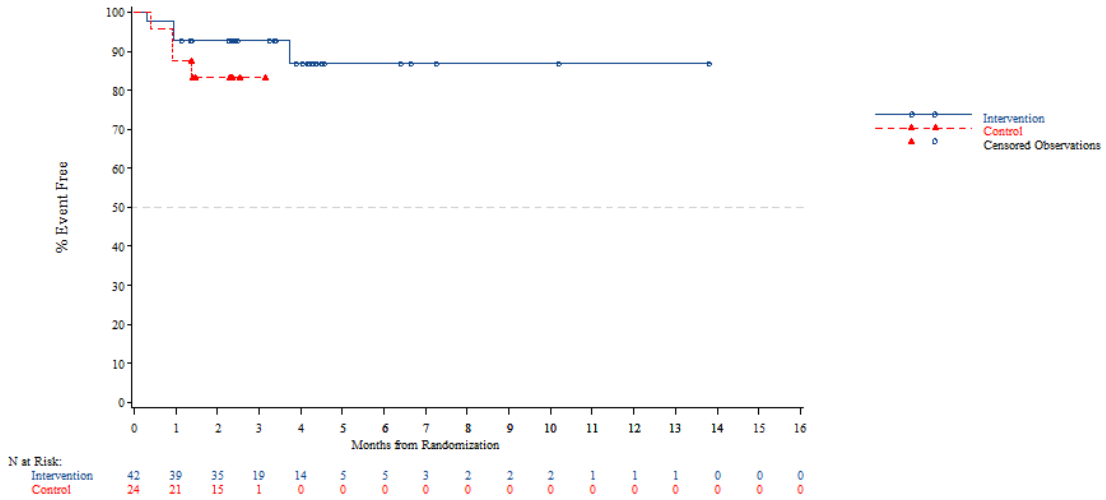
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade >=3)
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

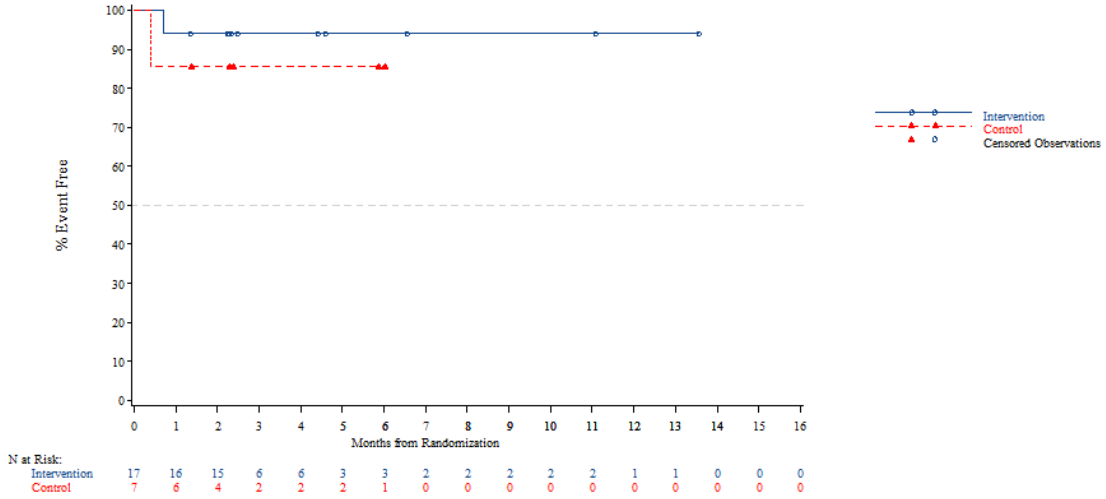


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade >=3)
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

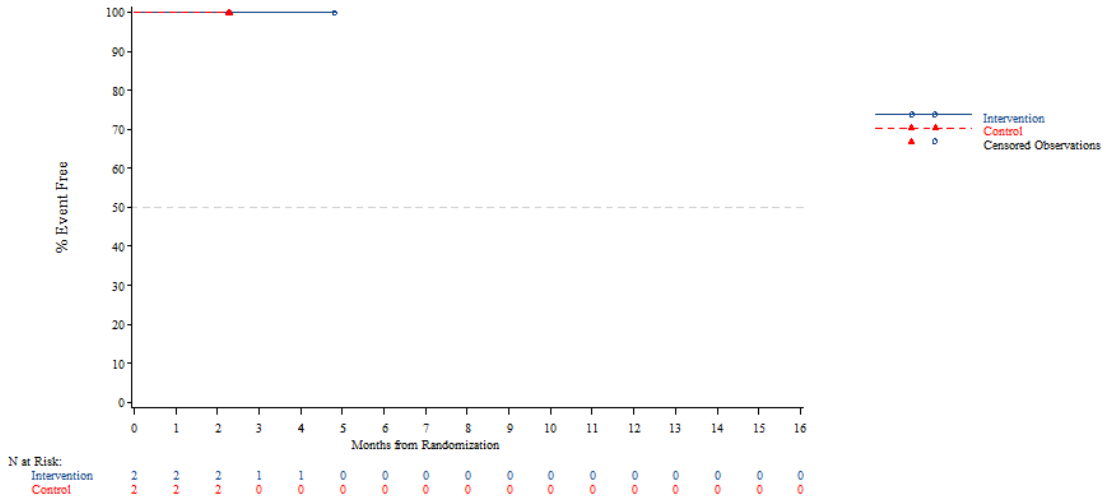
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade >=3)
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

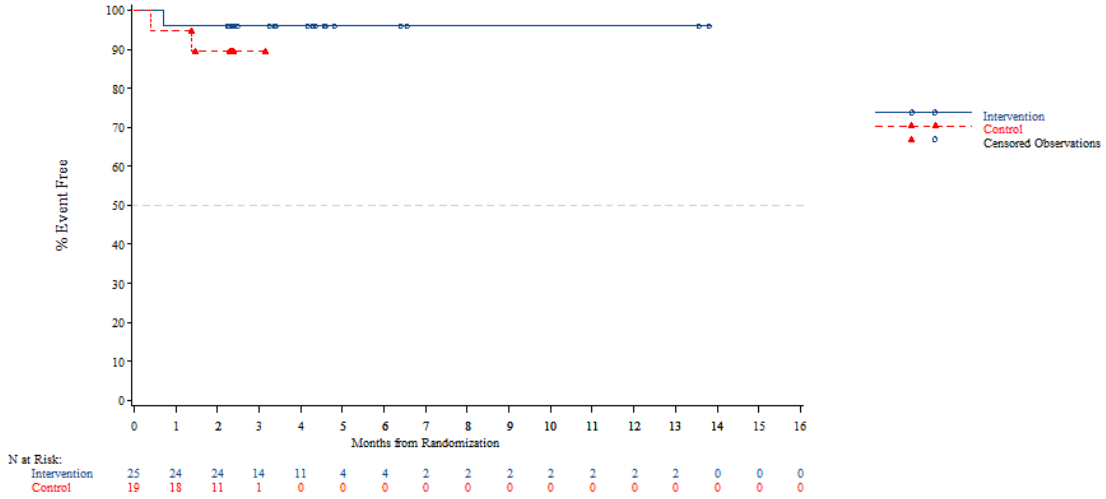


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade >=3)
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

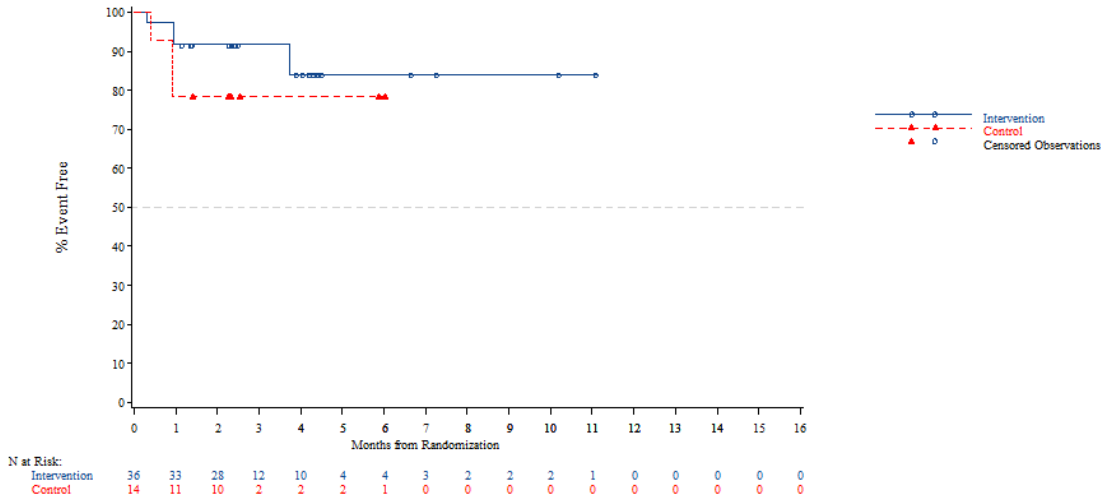
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade >=3)
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

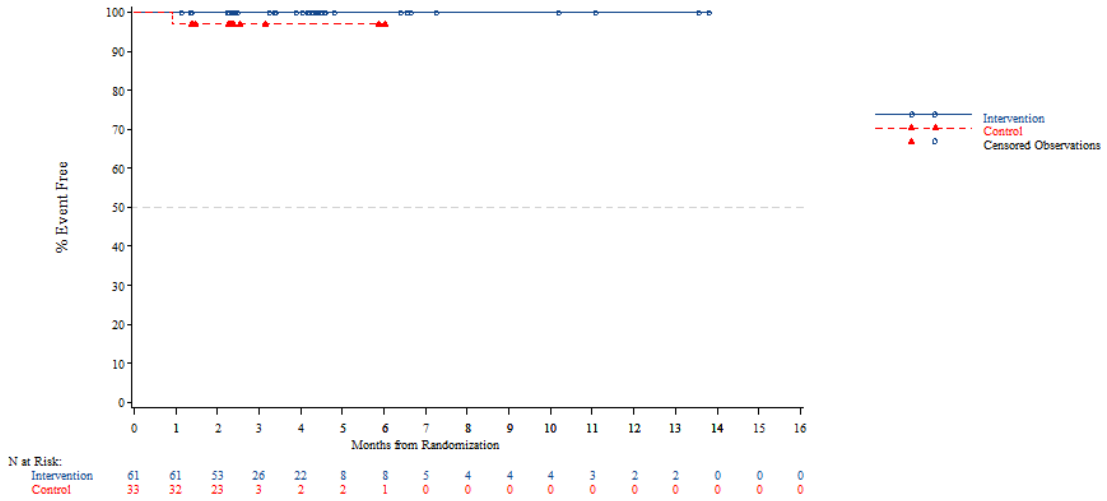


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Hepatobiliary Abnormality-Related (CTC-Grade >=3)
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

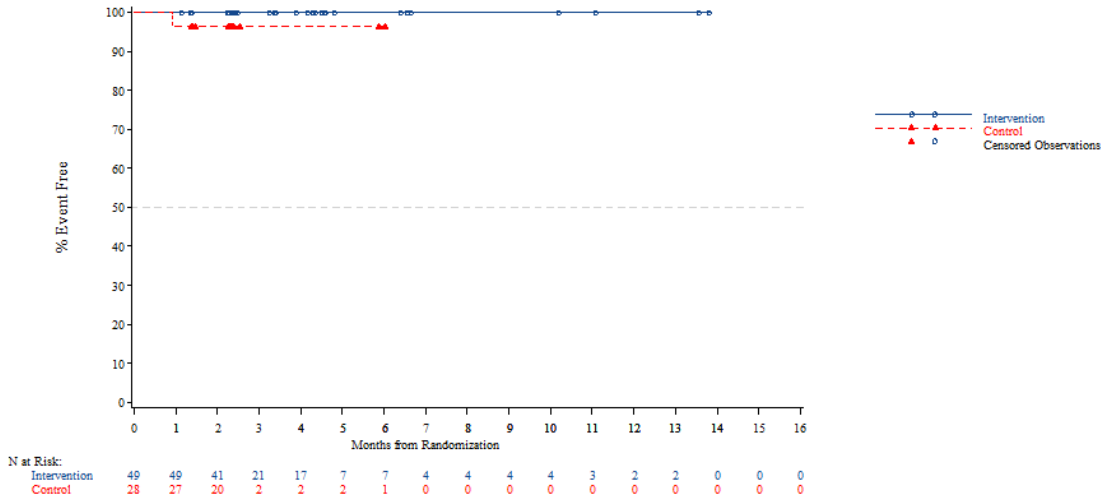
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade >=3)
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

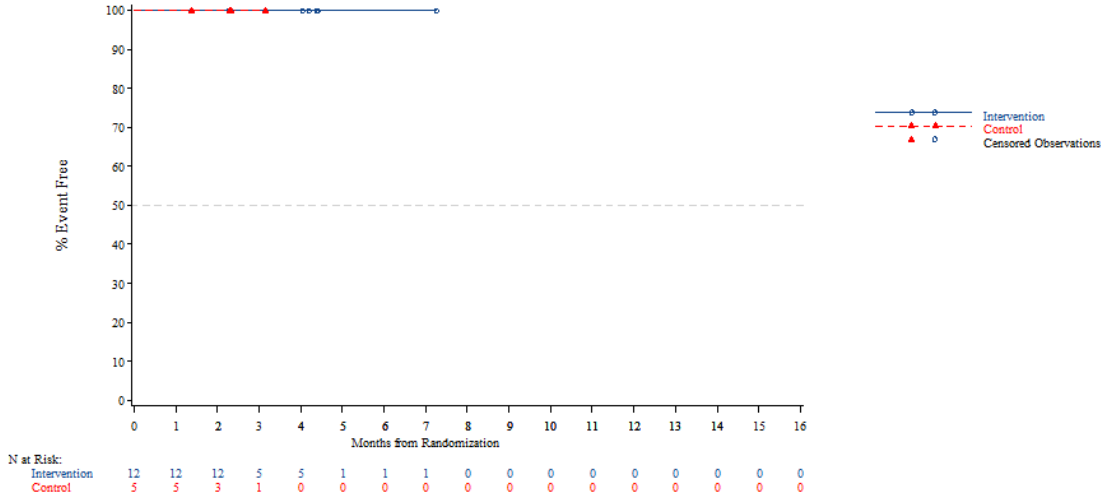


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade >=3)
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

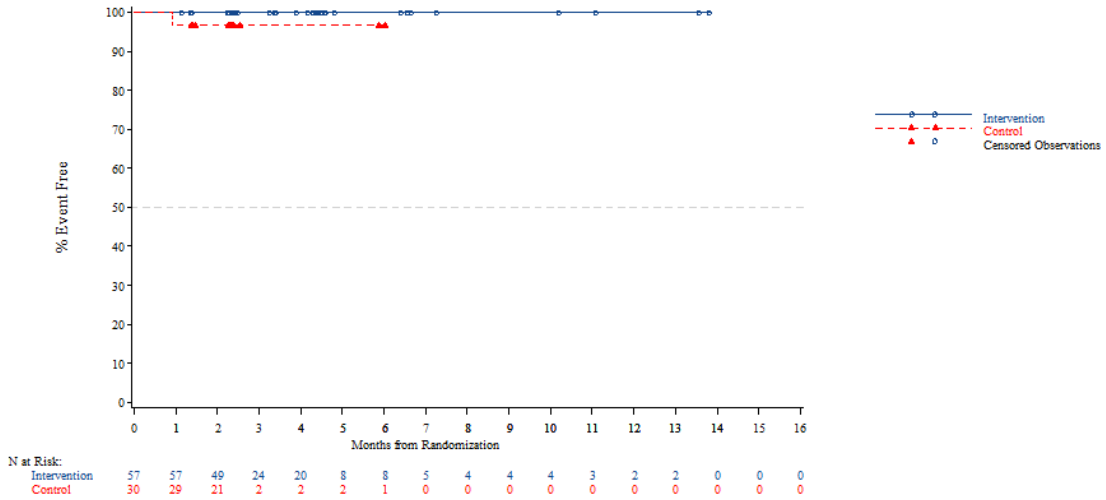
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade >=3)
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

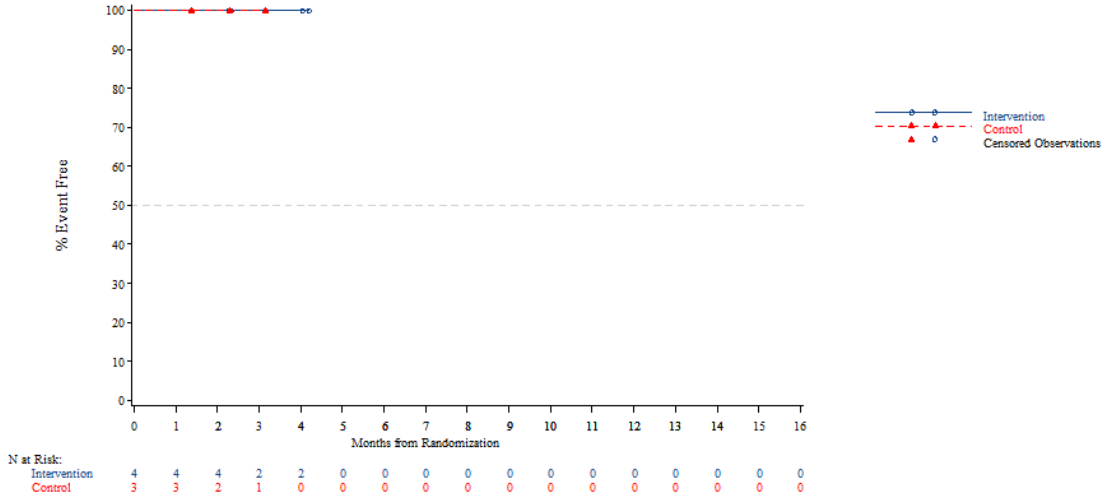


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade >=3)
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

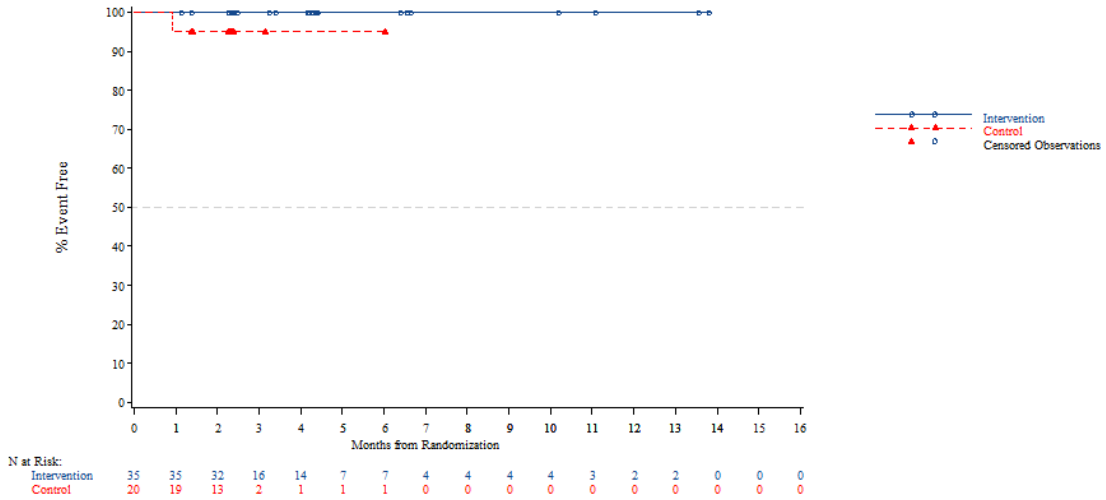
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade >=3)
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

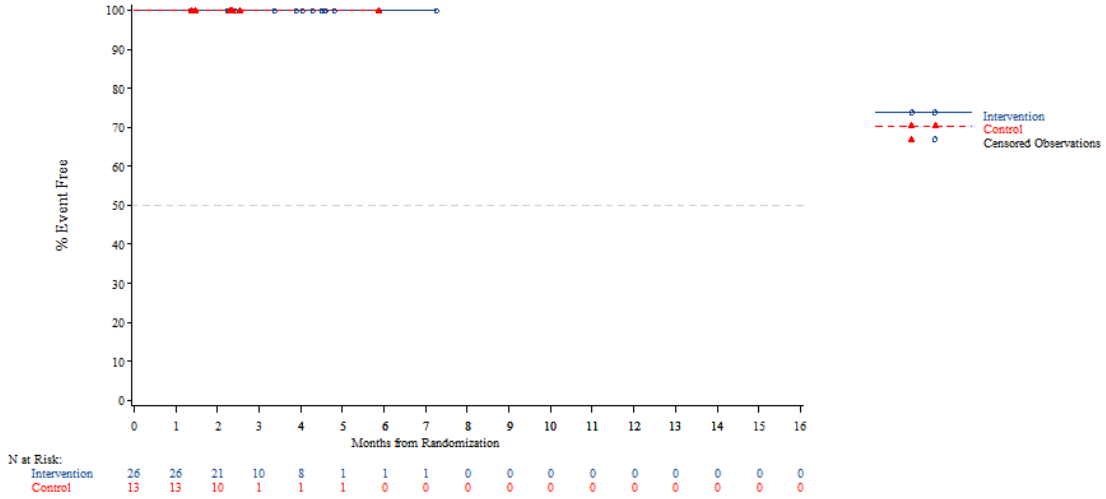


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade >=3)
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

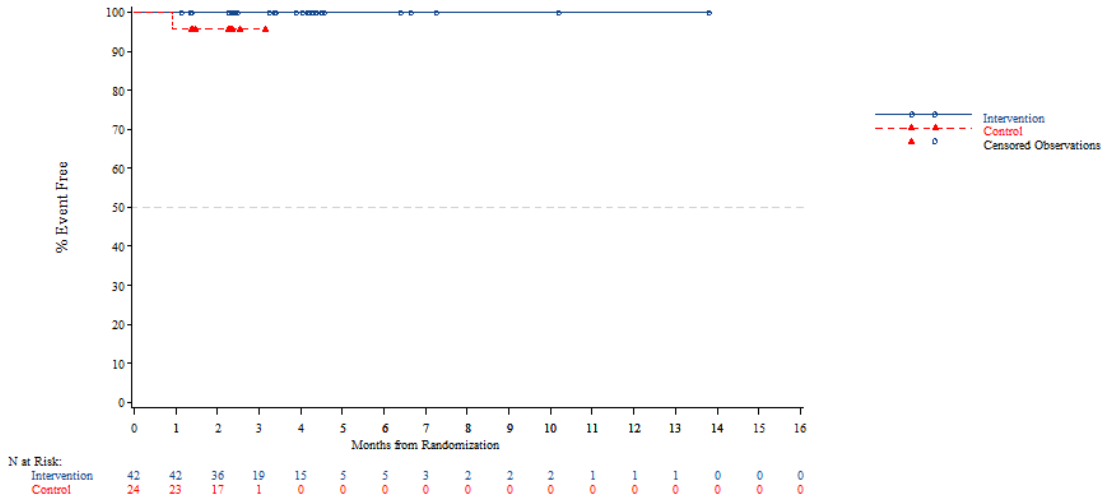
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade >=3)
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

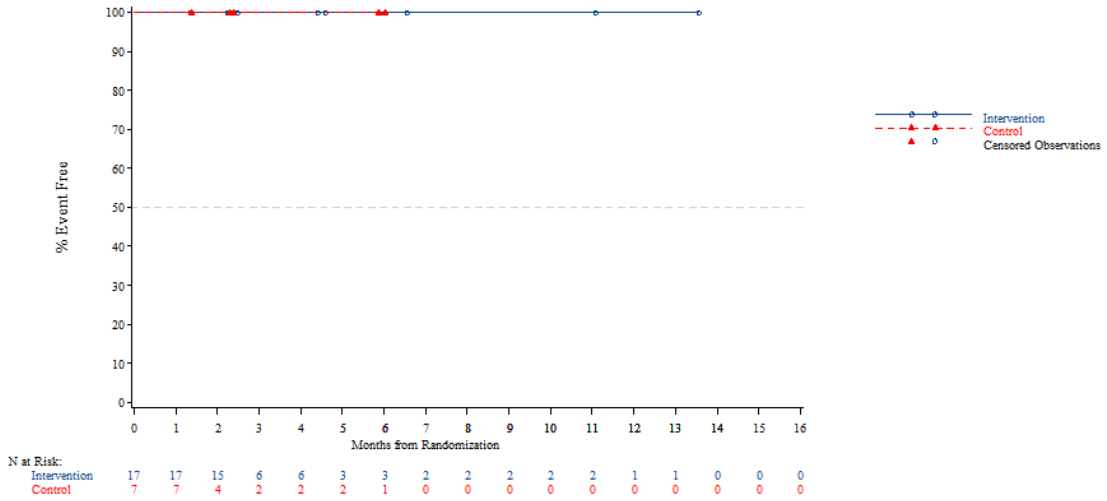


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade >=3)
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

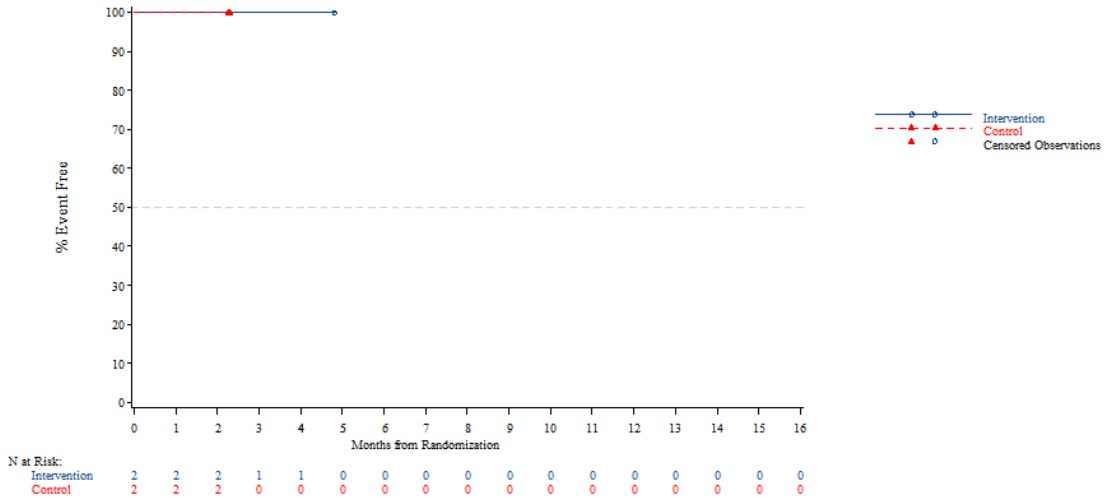
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade >=3)
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

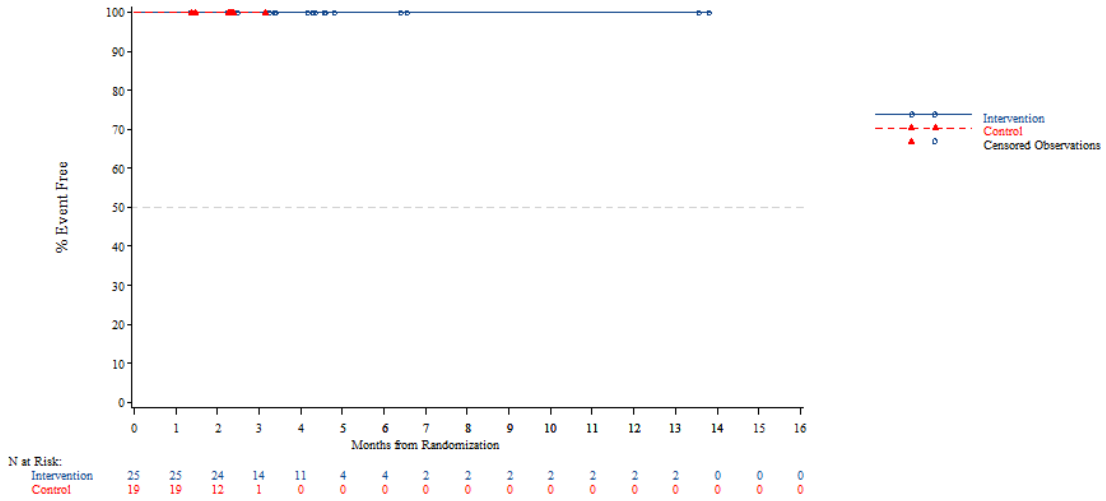


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade >=3)
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

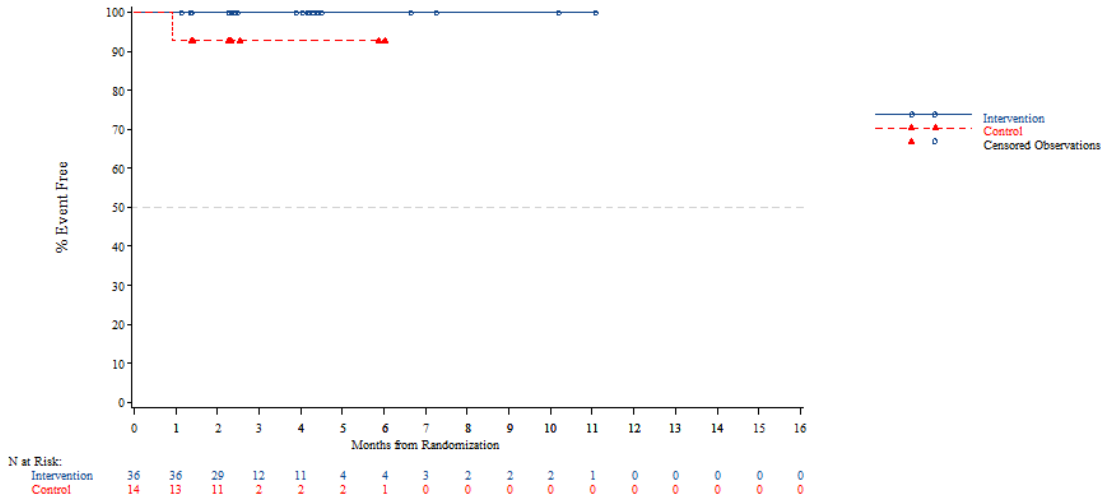
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade >=3)
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

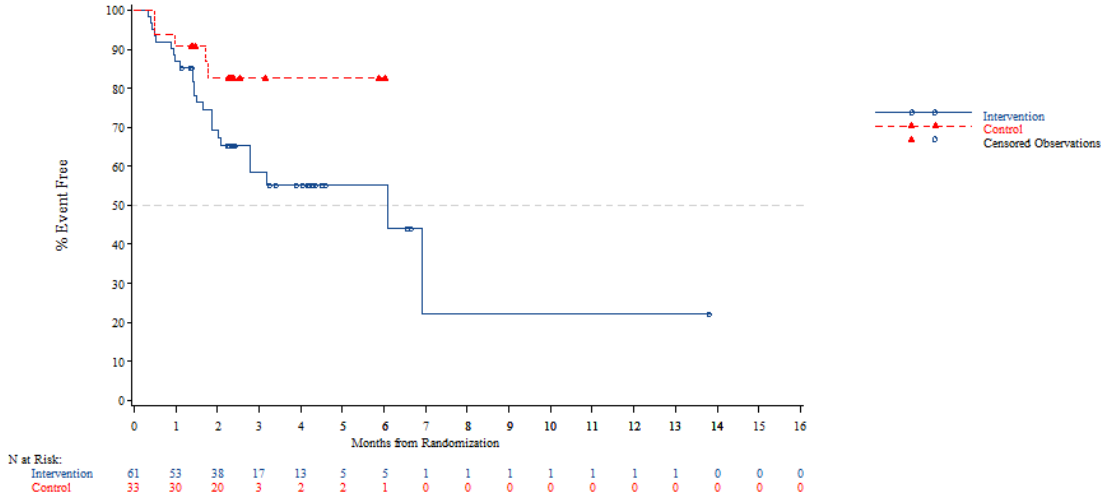


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Renal Abnormality-Related (CTC-Grade >=3)
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

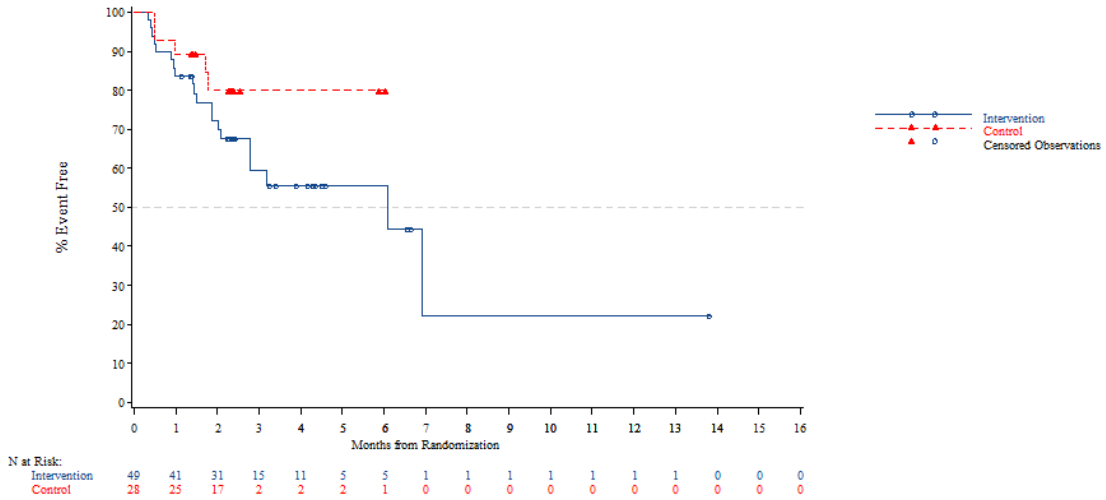
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related (CTC-Grade >=3)
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

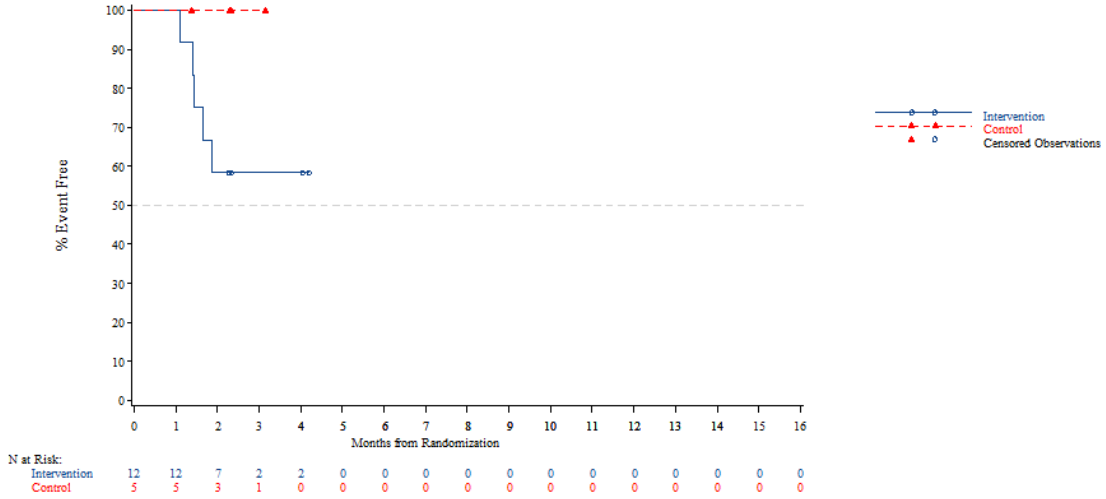


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related (CTC-Grade >=3)
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

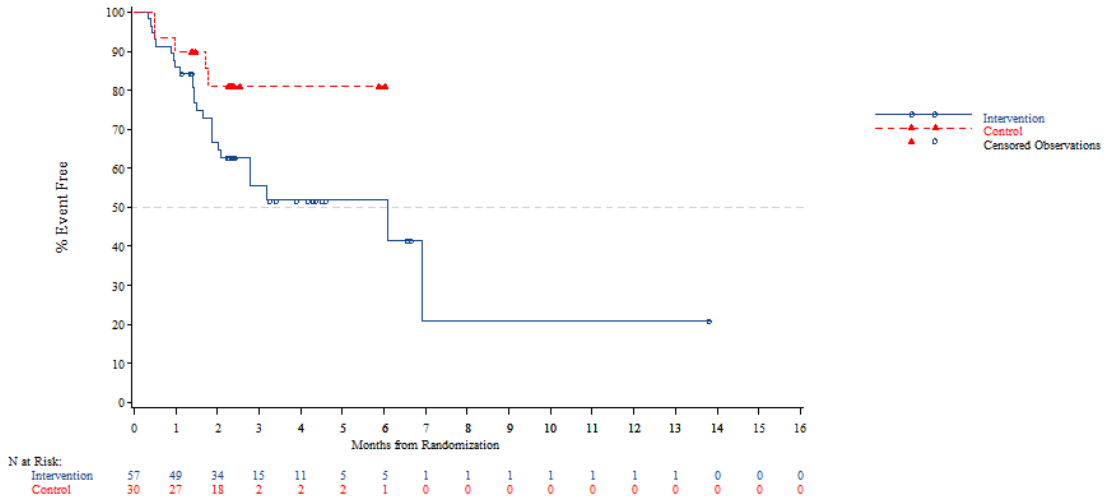
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related (CTC-Grade >=3)
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

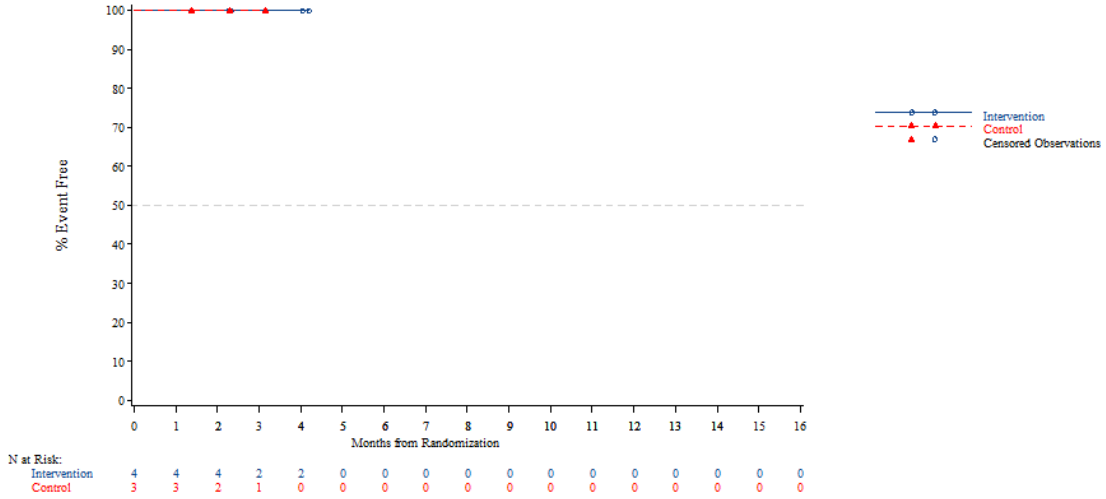


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related (CTC-Grade >=3)
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

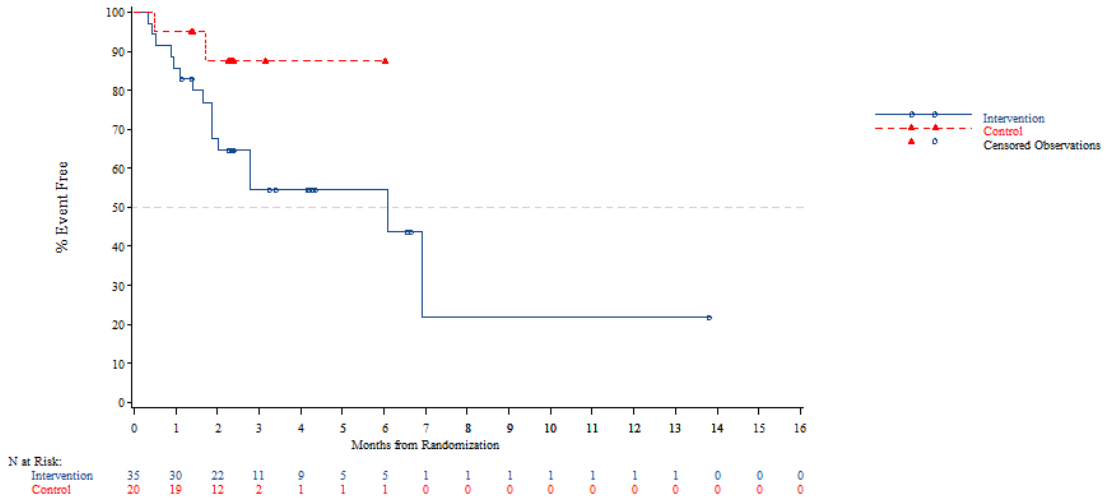
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related (CTC-Grade >=3)
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

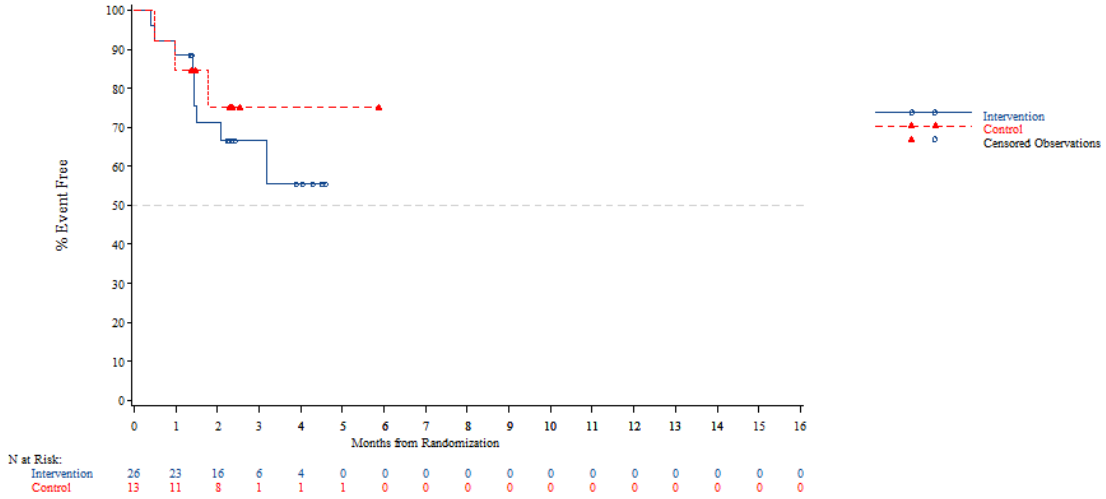


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related (CTC-Grade >=3)
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

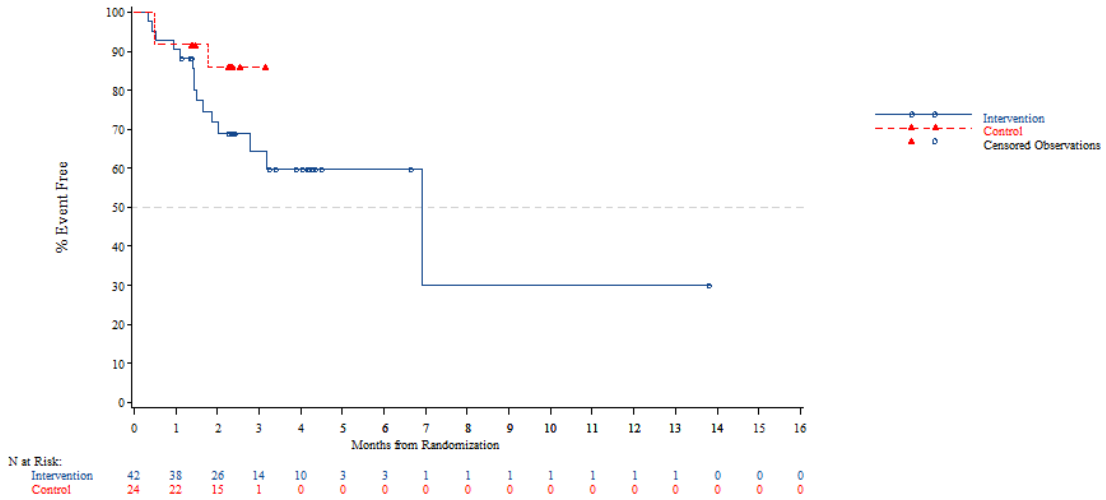
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related (CTC-Grade >=3)
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

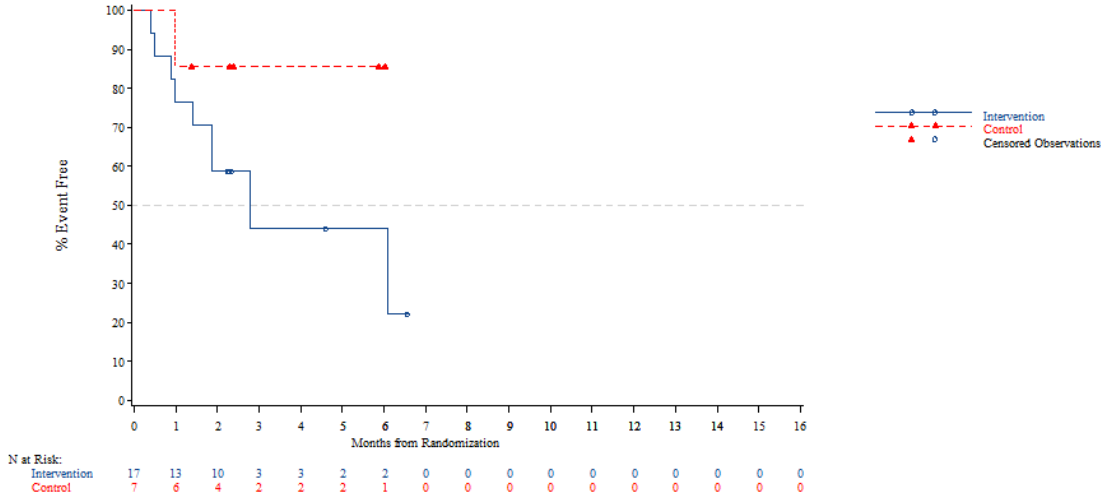


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related (CTC-Grade >=3)
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

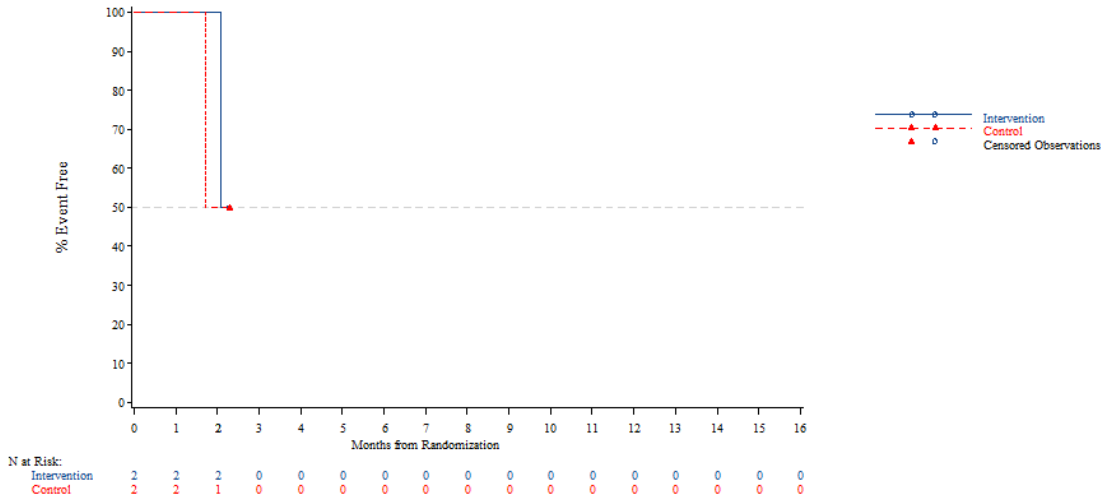
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related (CTC-Grade >=3)
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

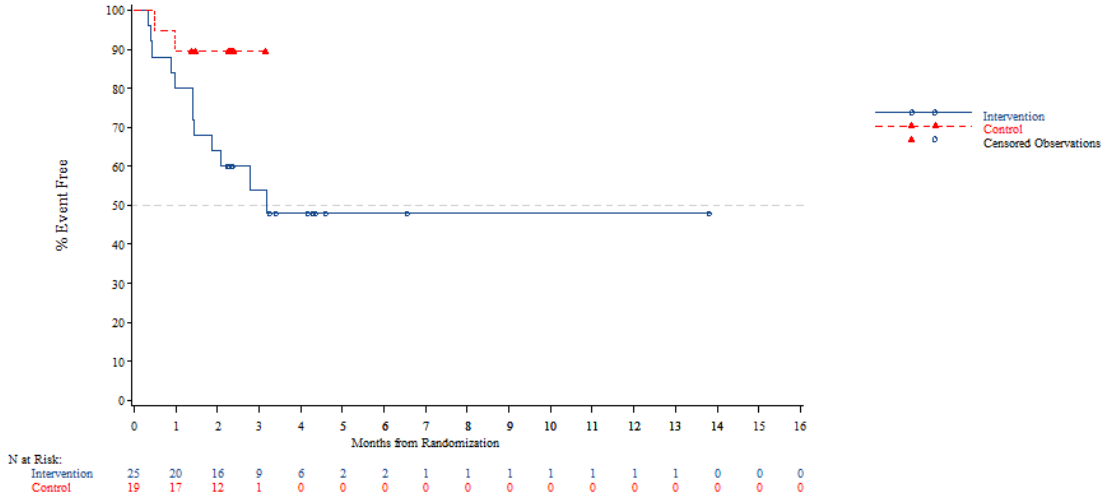


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related (CTC-Grade >=3)
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

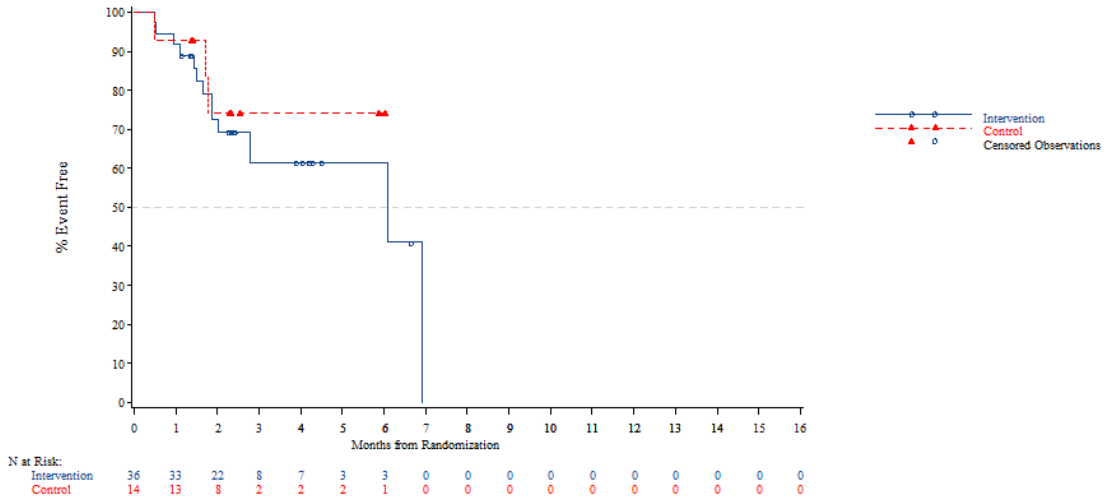
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related (CTC-Grade >=3)
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

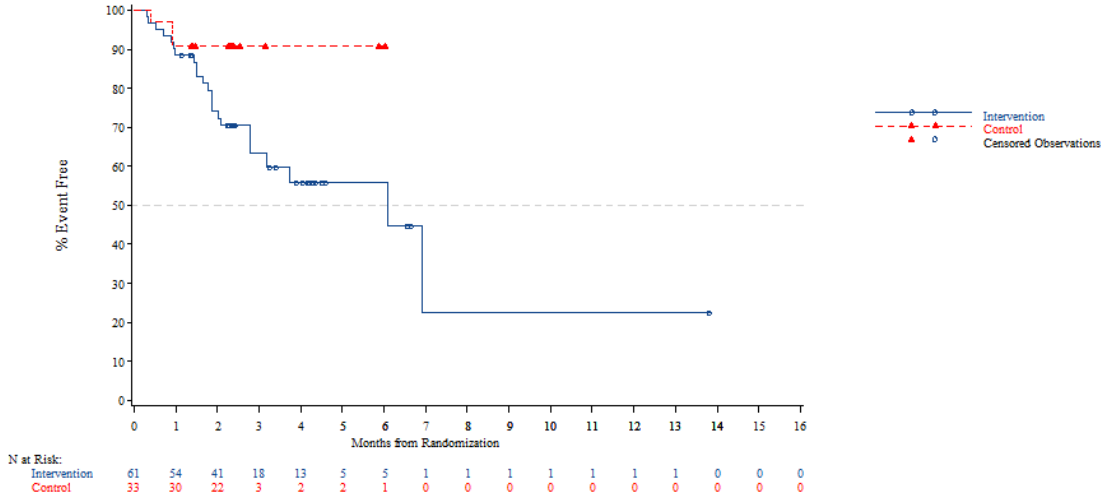


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Haematologic Impairment-Related (CTC-Grade >=3)
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

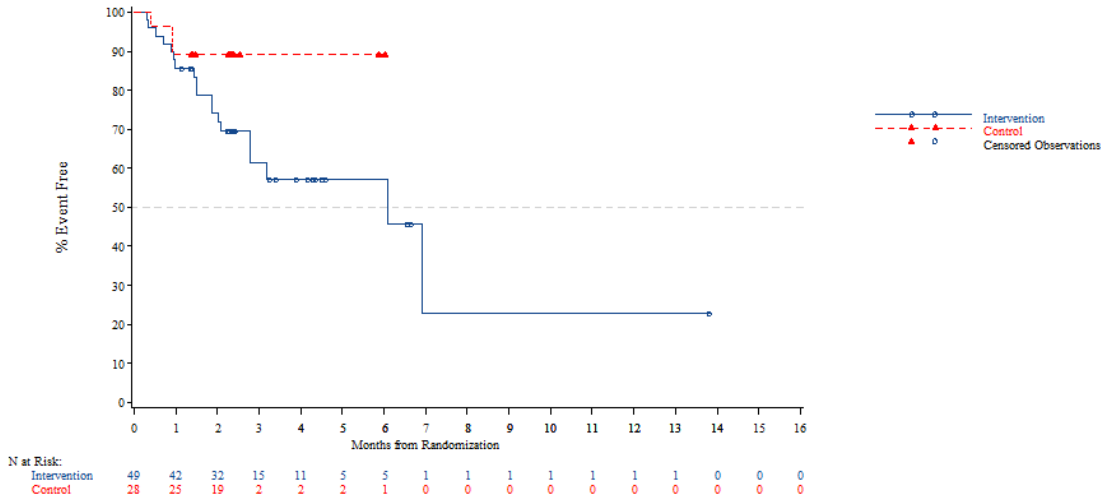
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Infection-Related (CTC-Grade >=3)
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

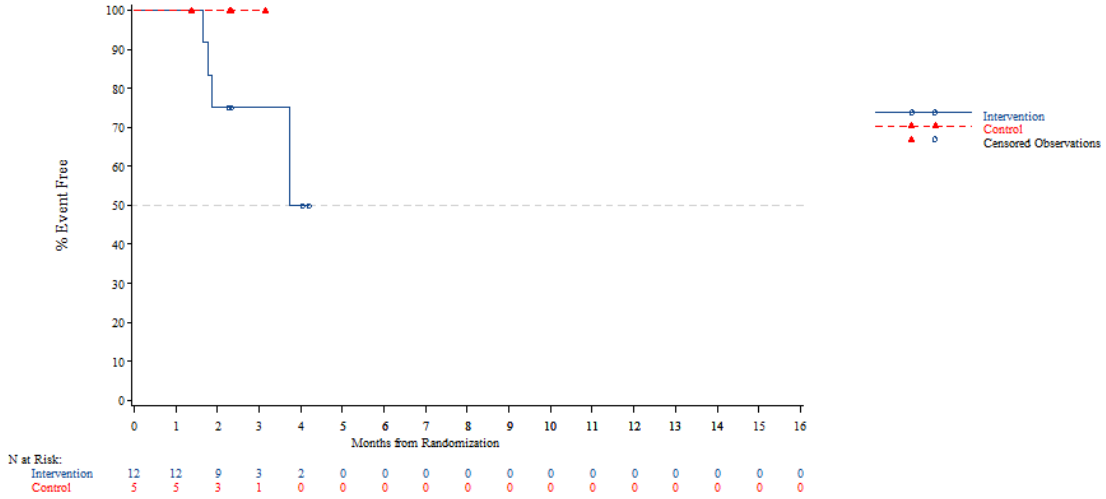


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Infection-Related (CTC-Grade >=3)
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

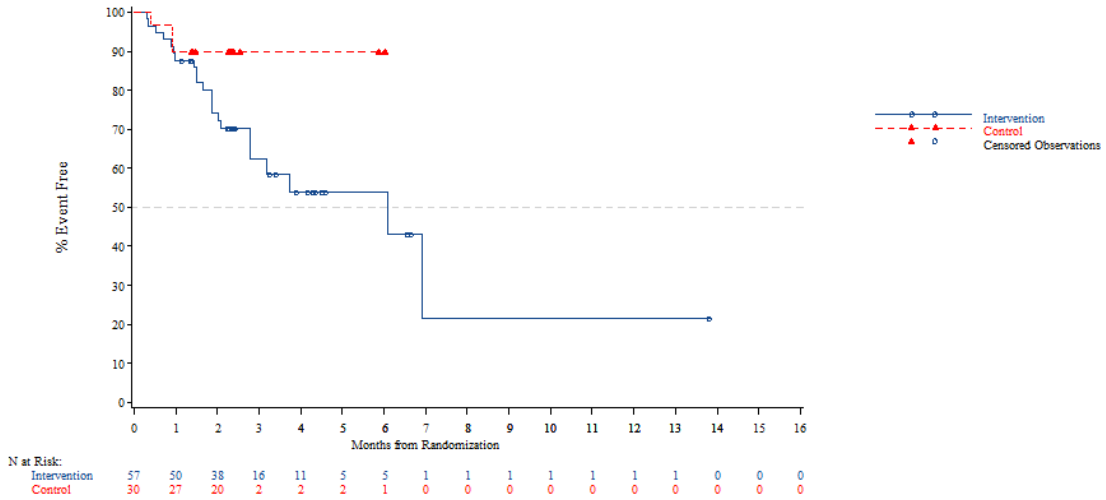
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Infection-Related (CTC-Grade >=3)
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

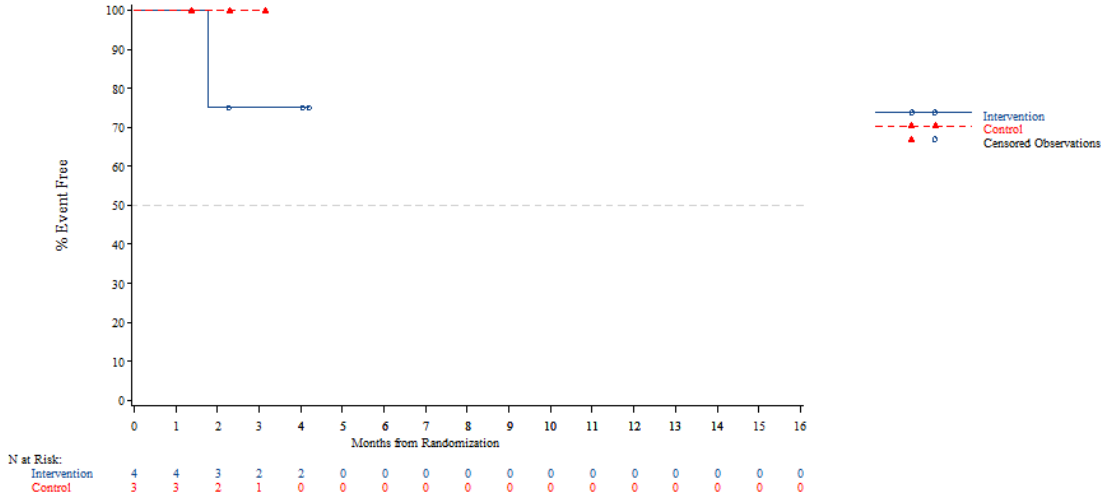


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Infection-Related (CTC-Grade >=3)
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

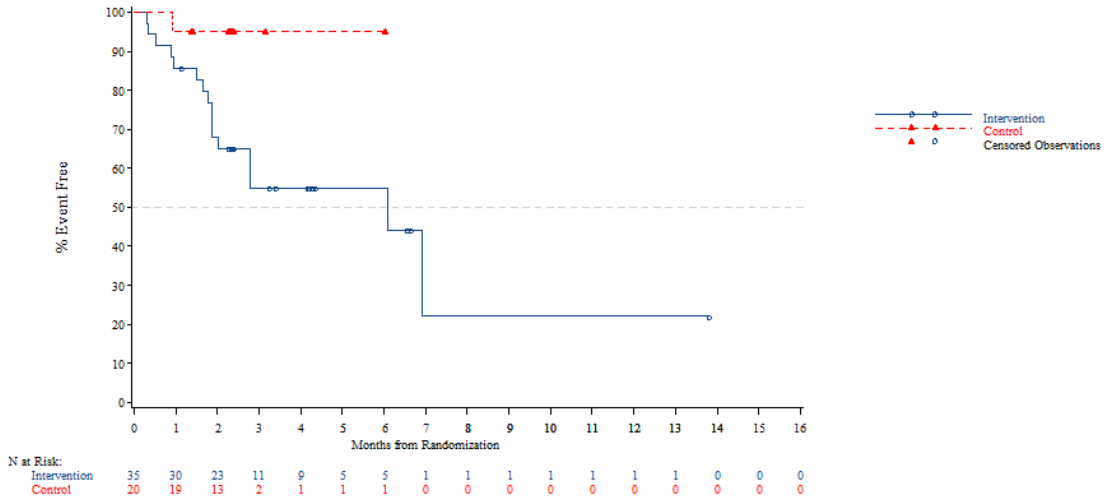
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Infection-Related (CTC-Grade >=3)
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

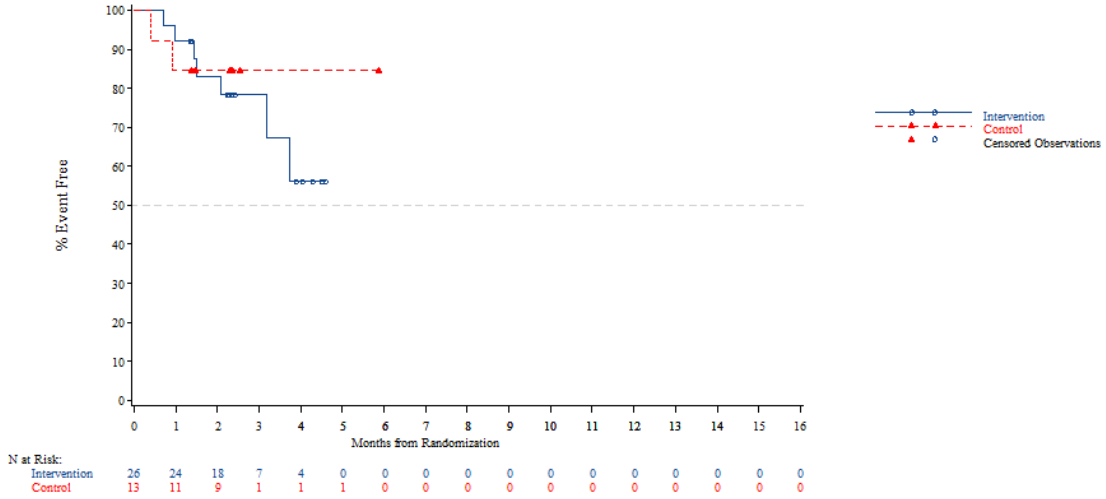


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Infection-Related (CTC-Grade >=3)
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

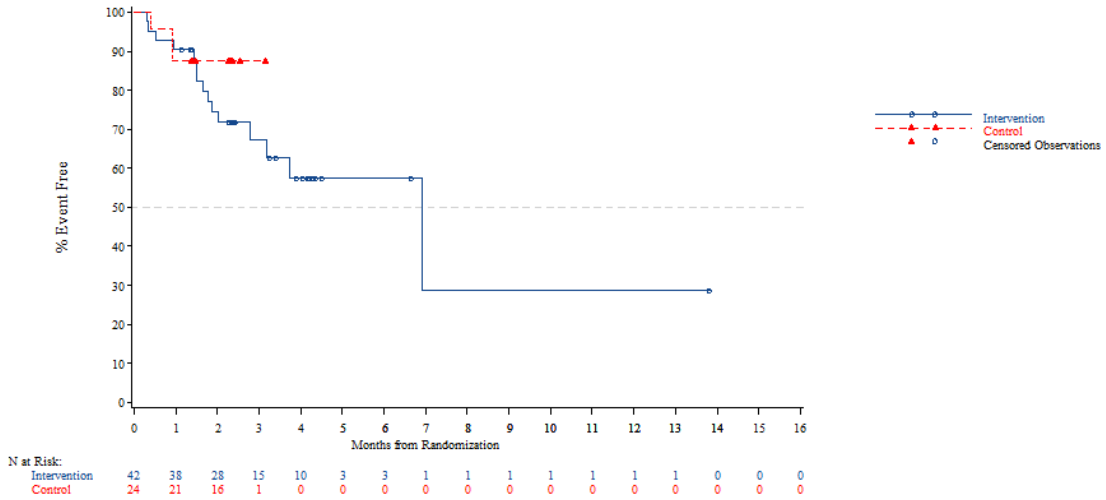
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Infection-Related (CTC-Grade >=3)
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

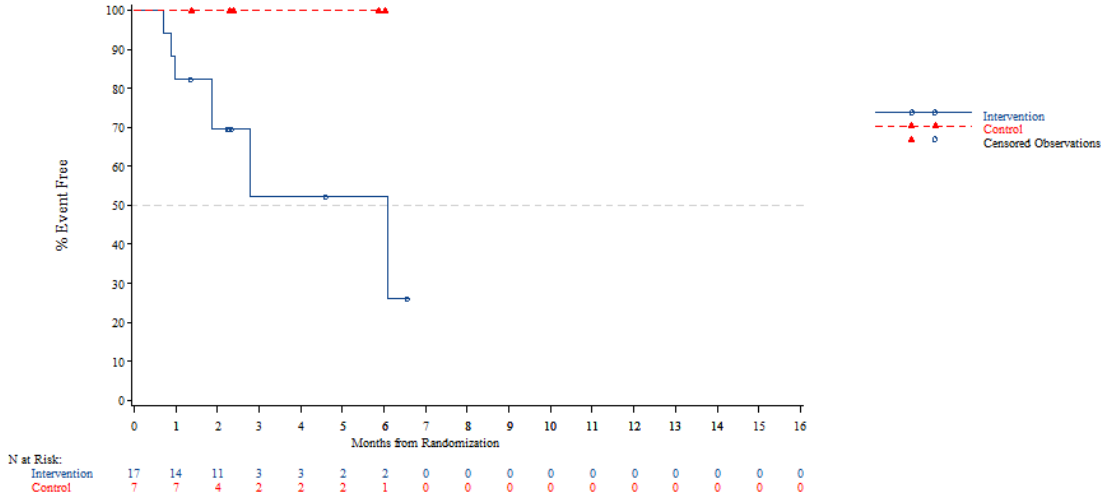


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Infection-Related (CTC-Grade >=3)
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

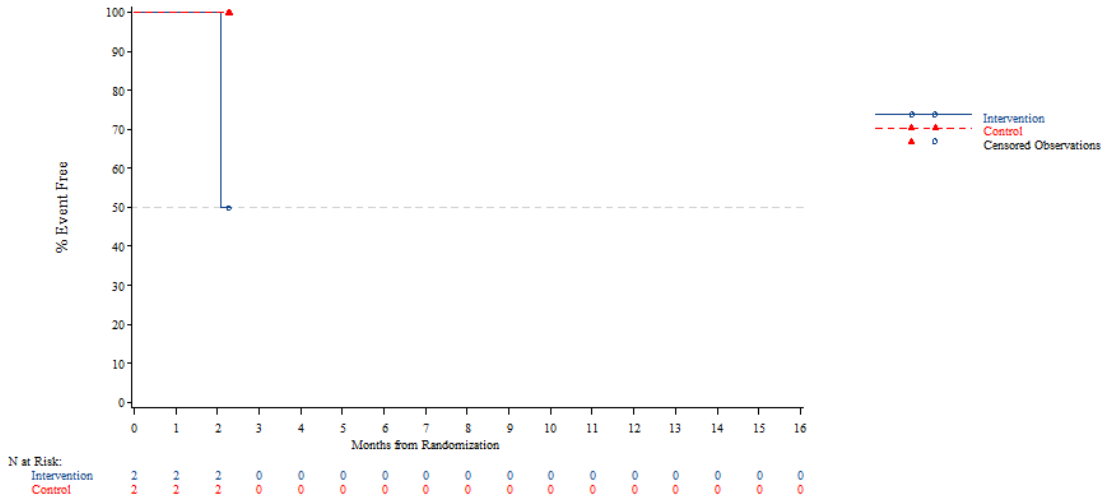
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Infection-Related (CTC-Grade >=3)
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

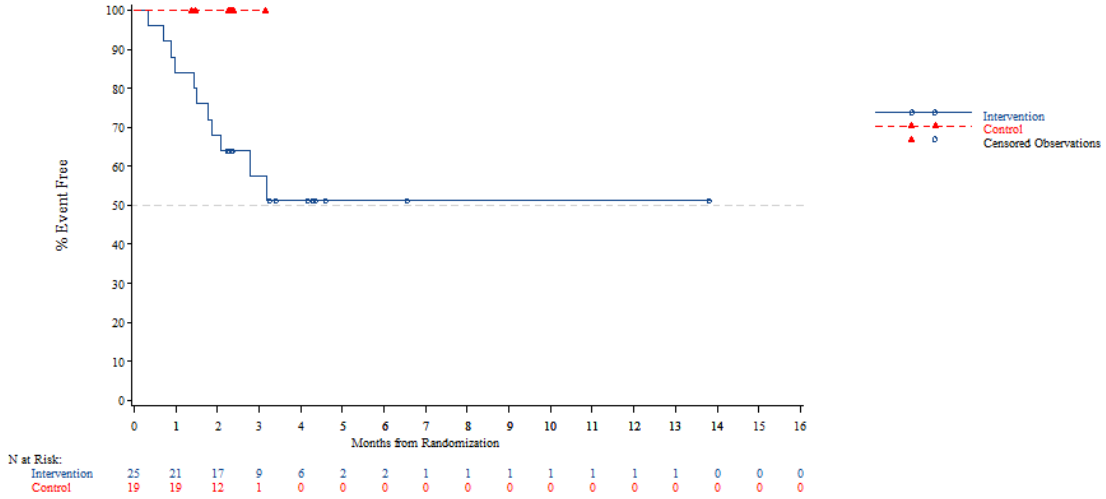


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Infection-Related (CTC-Grade >=3)
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

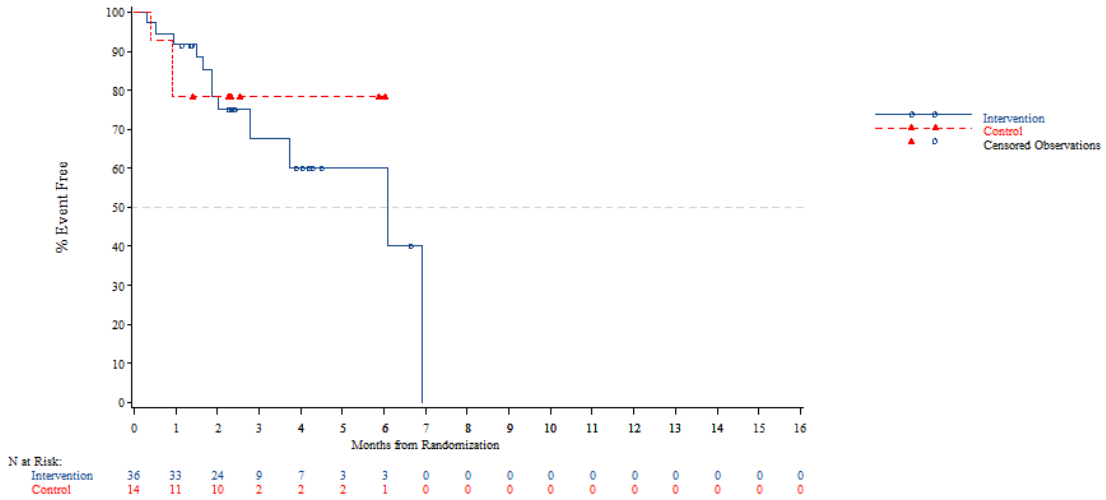
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Infection-Related (CTC-Grade >=3)
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

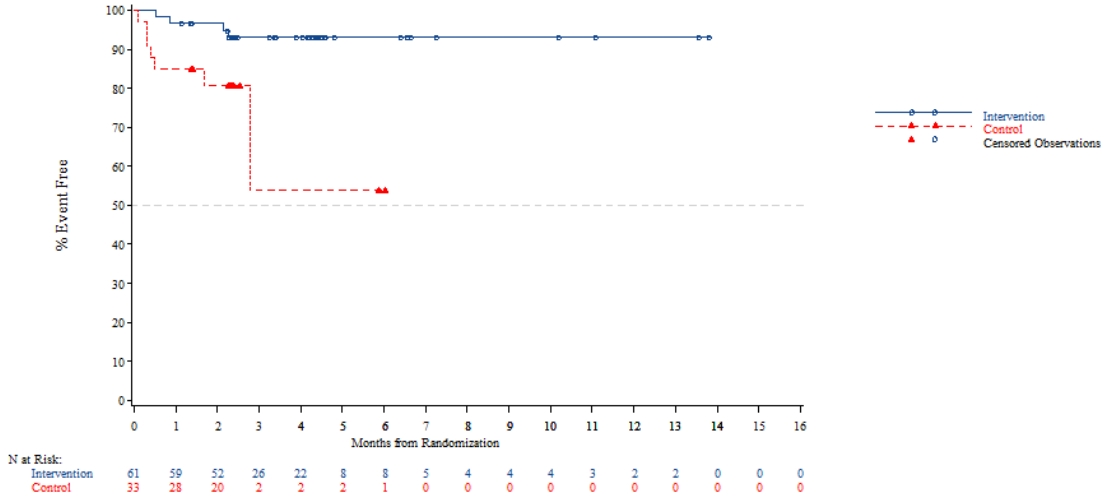


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Infection-Related (CTC-Grade >=3)
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

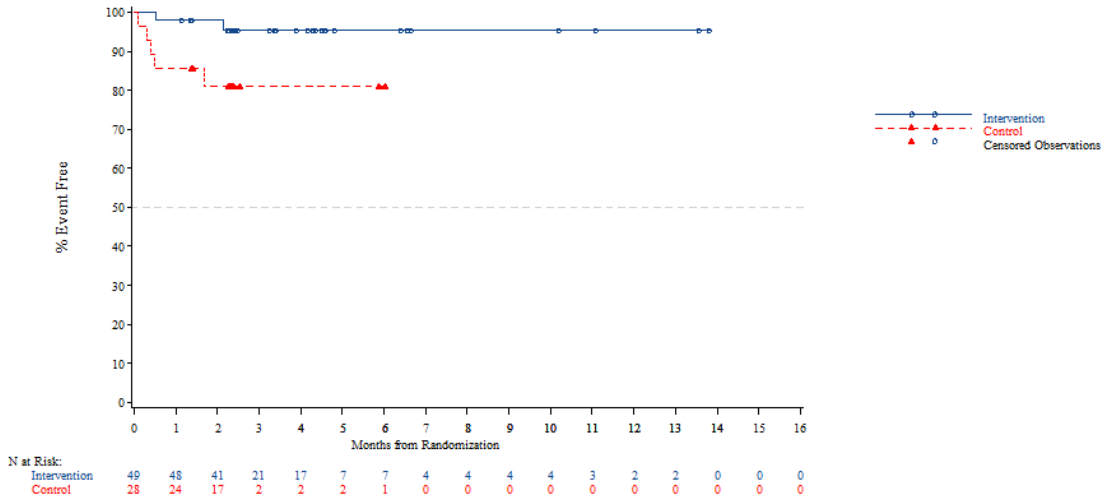
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade >=3)
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

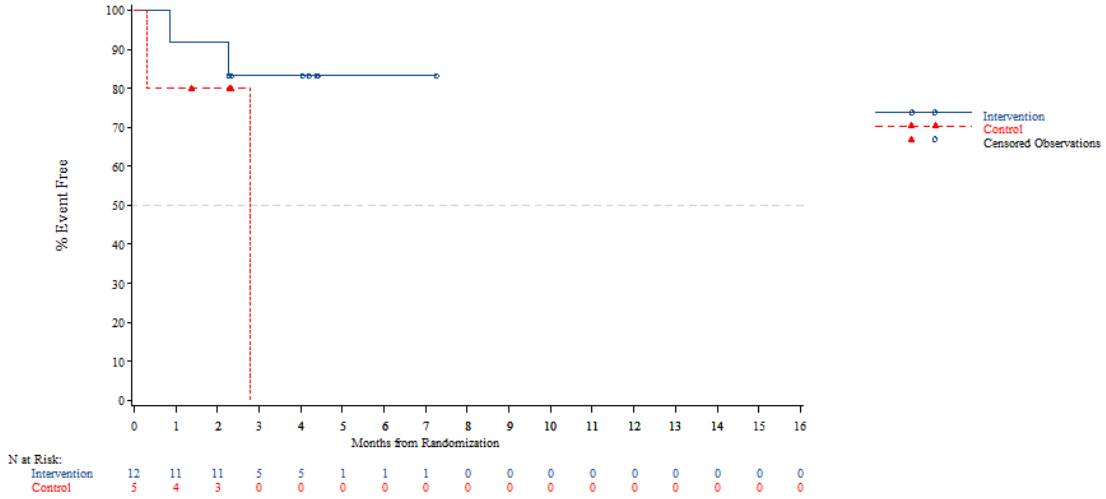


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade >=3)
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

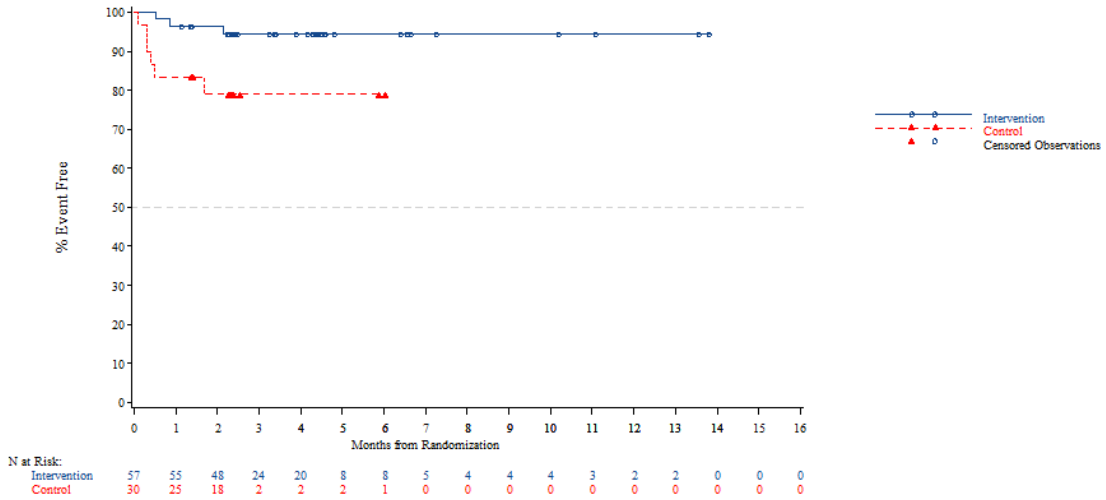
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade >=3)
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

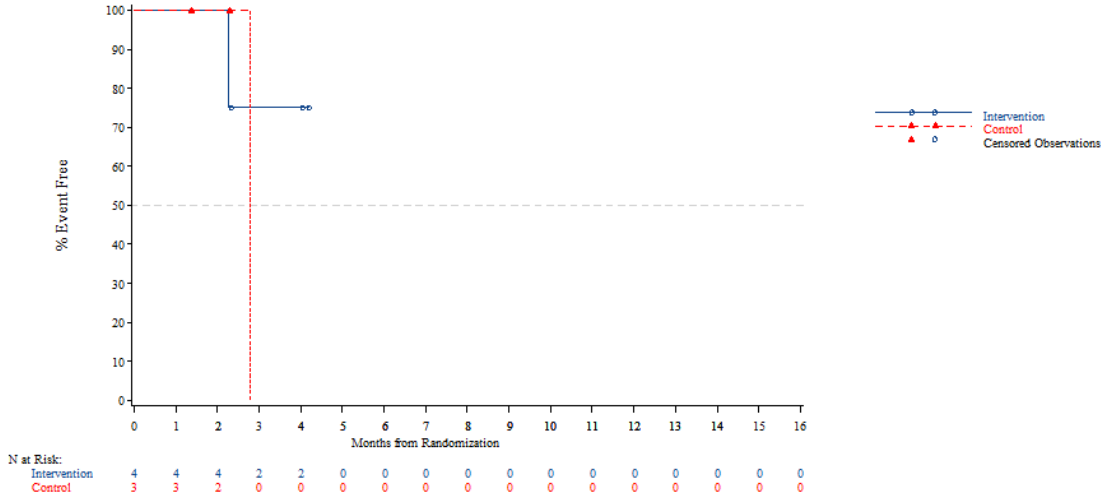


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade >=3)
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

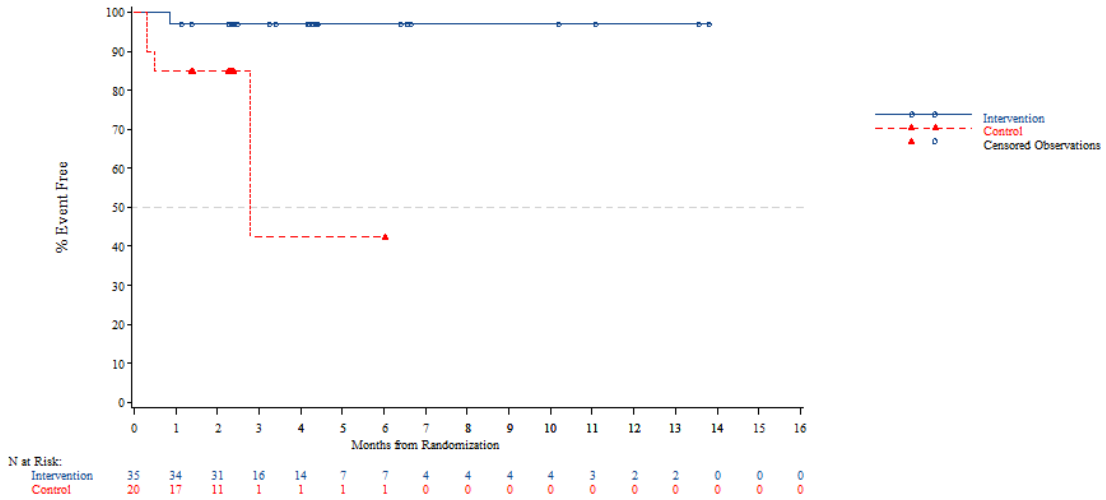
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade >=3)
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

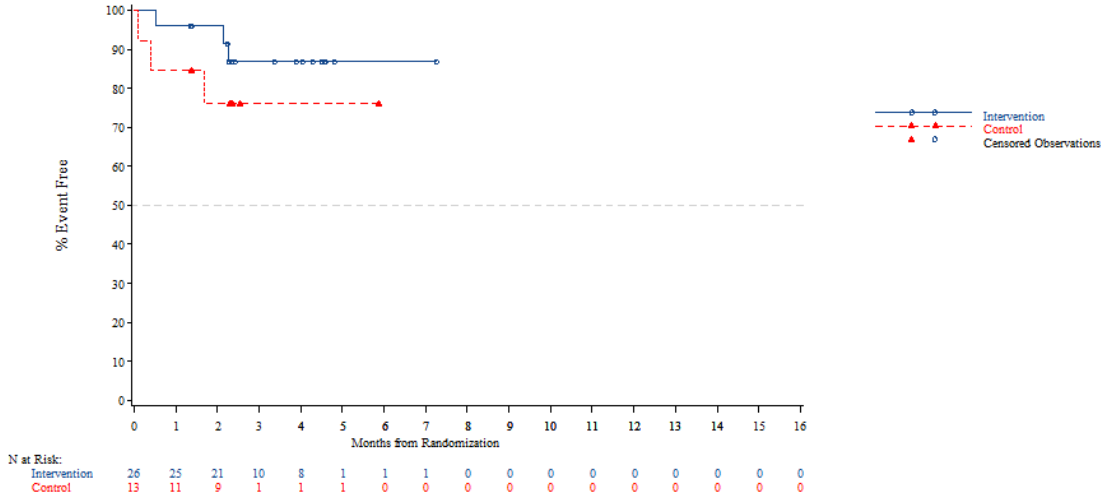


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade >=3)
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

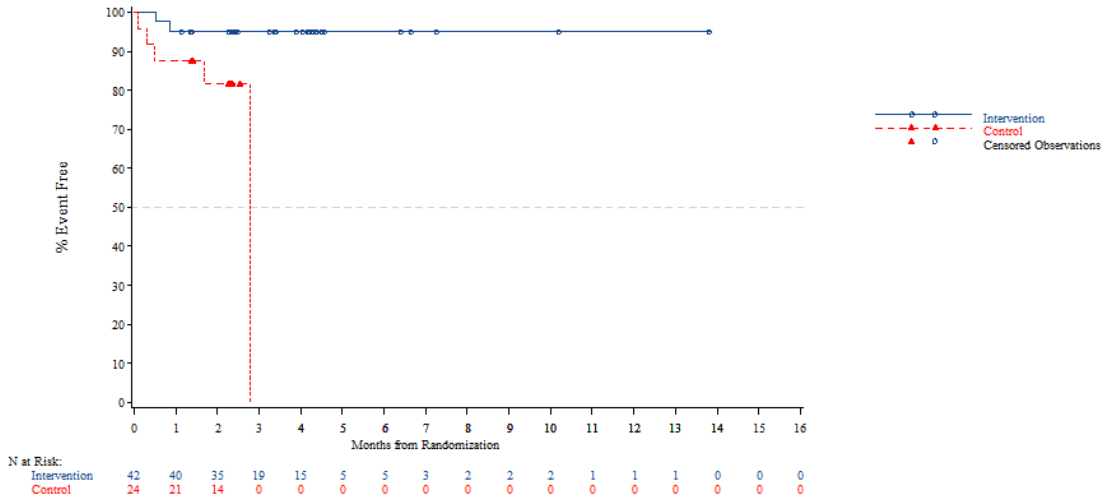
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade >=3)
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

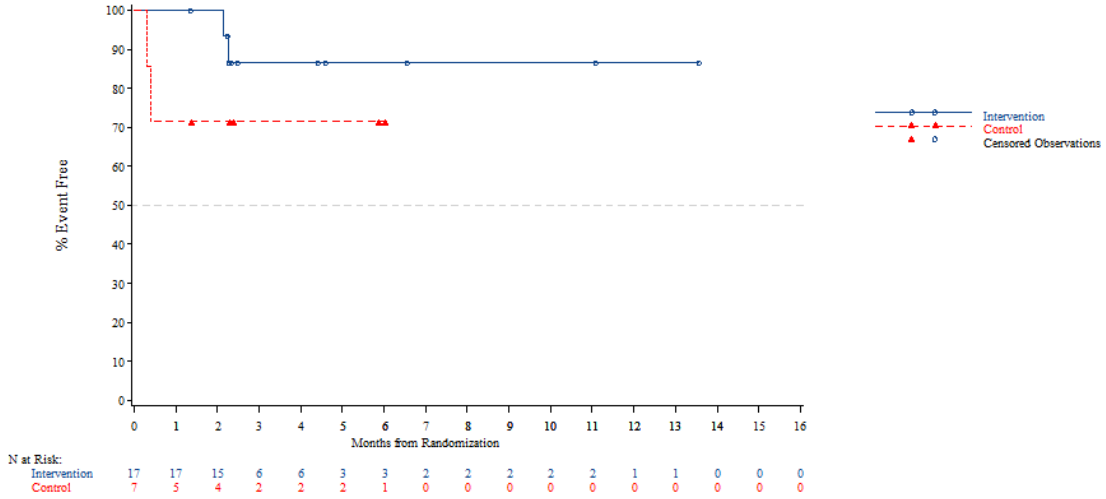


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade >=3)
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

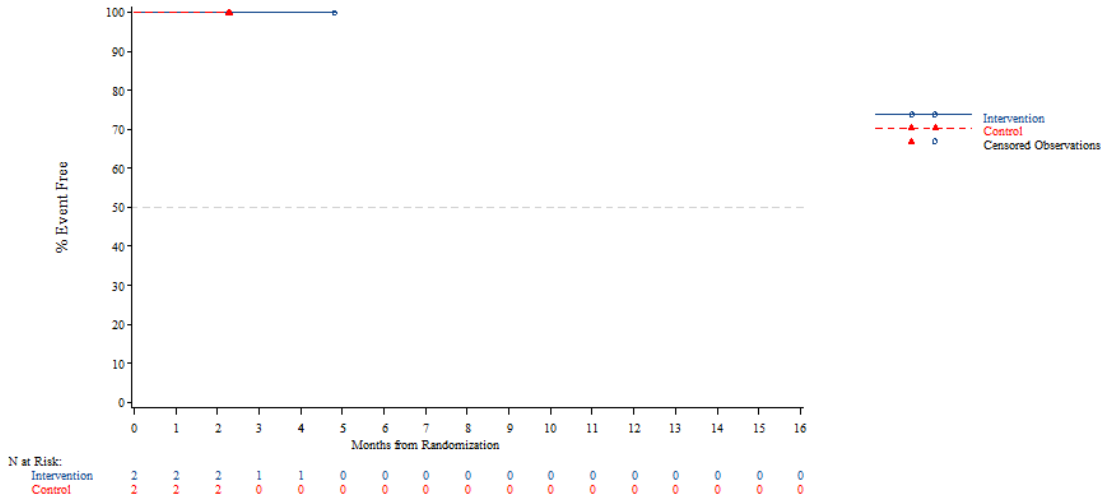
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade >=3)
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

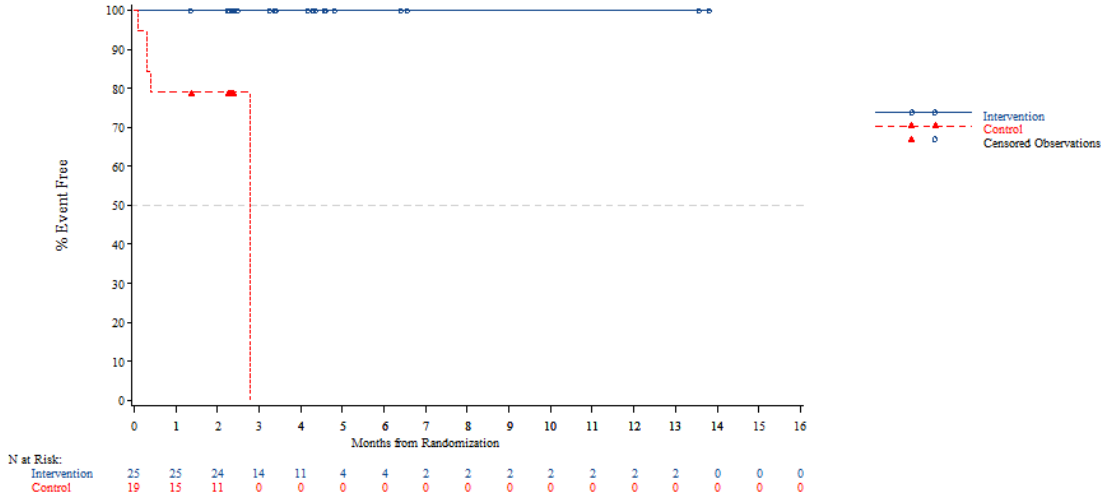


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade >=3)
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

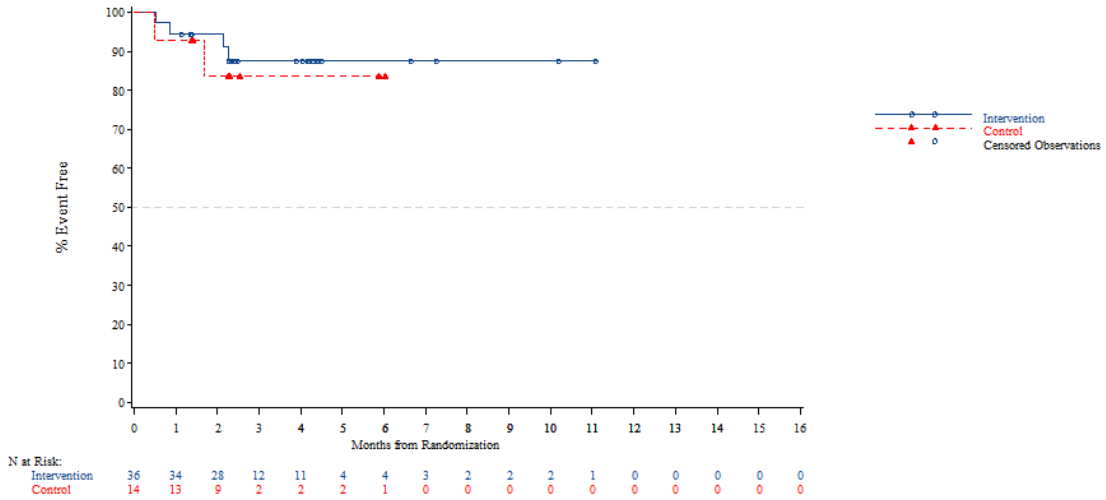
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade >=3)
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

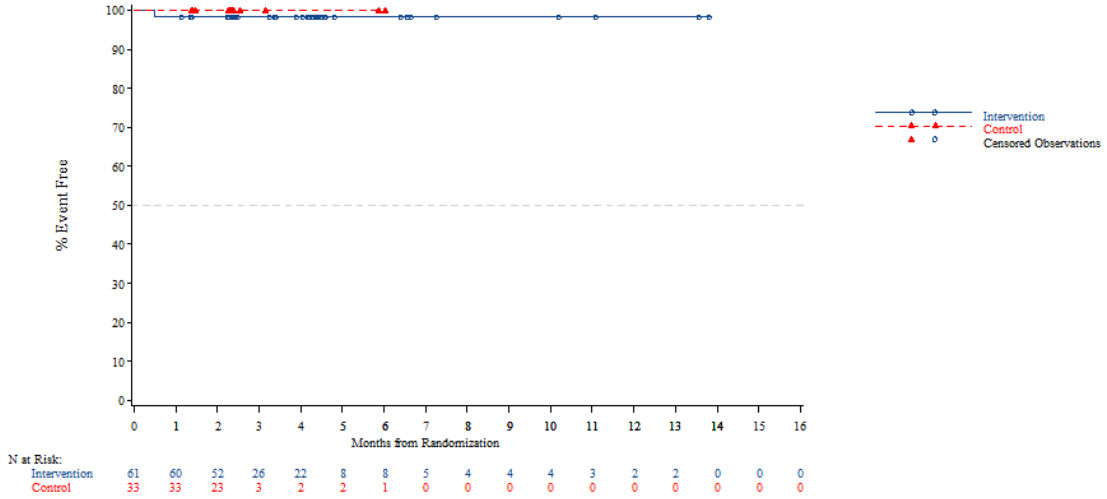


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Gastrointestinal Disorders-Related (CTC-Grade >=3)
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

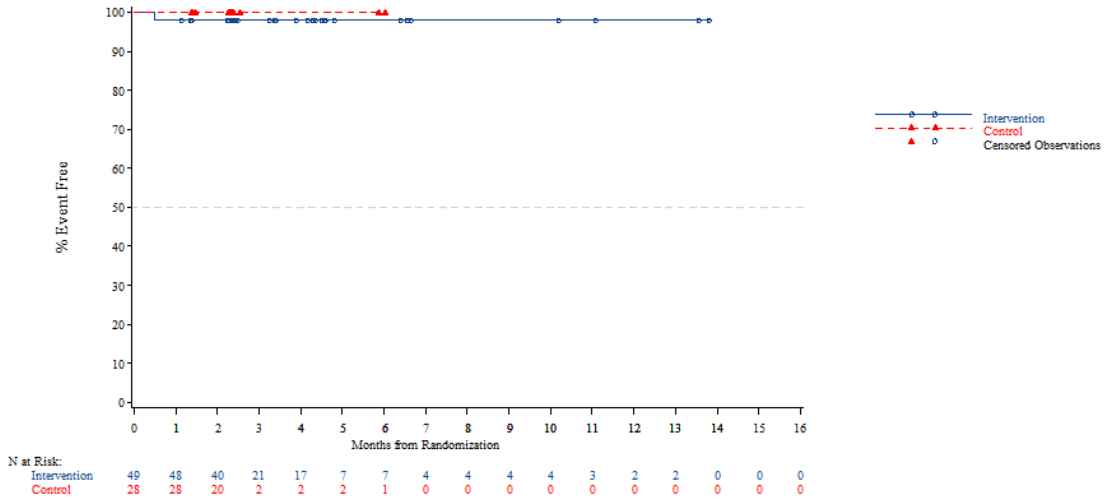
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade >=3)
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

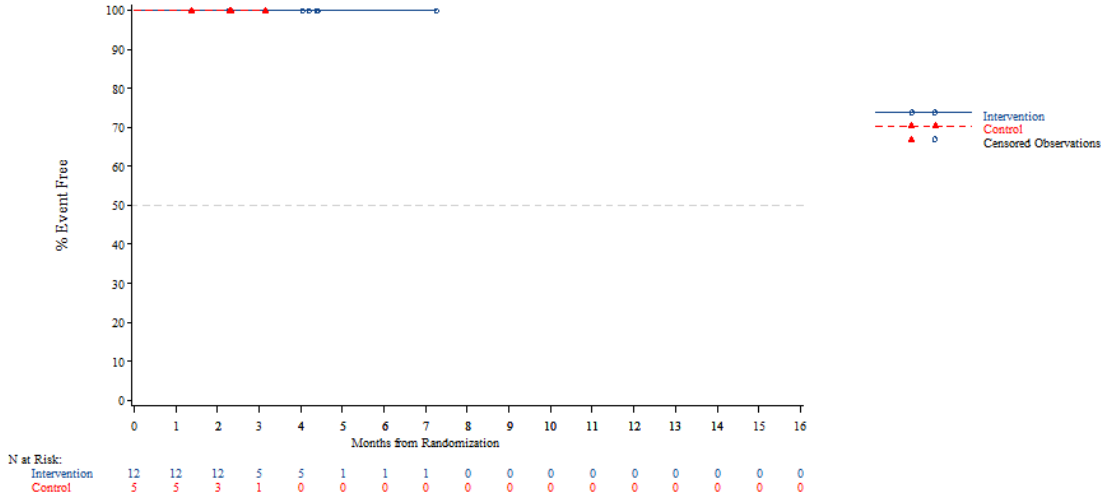


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade >=3)
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

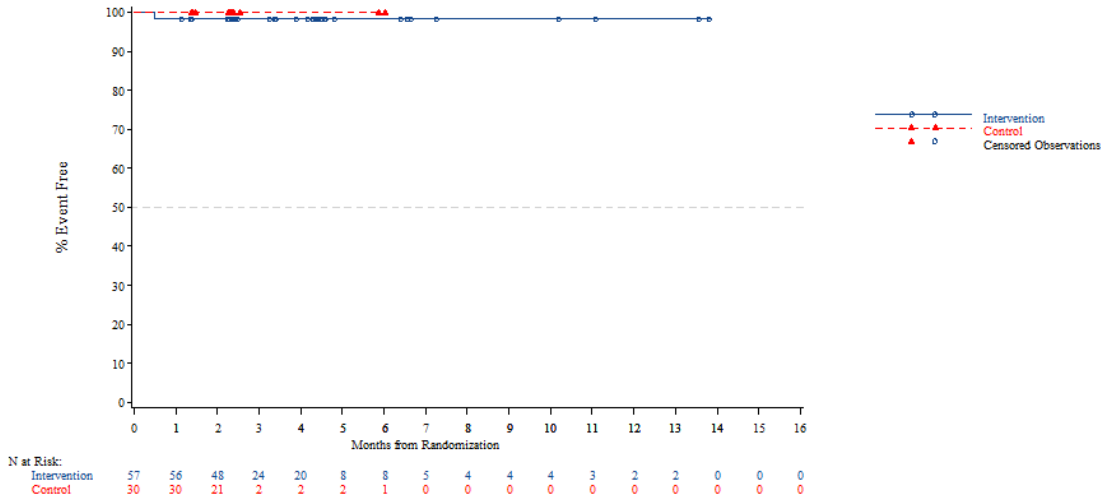
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade >=3)
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

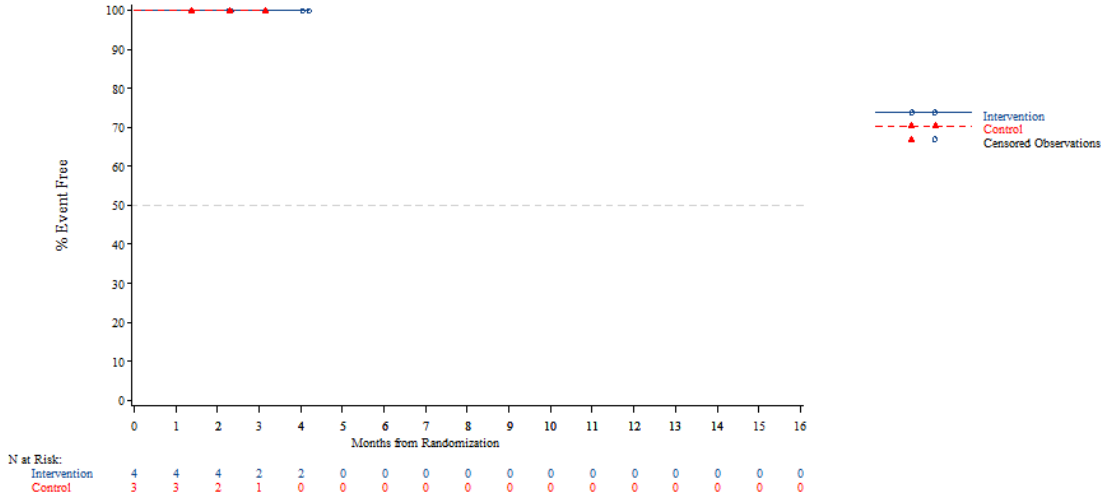


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade >=3)
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

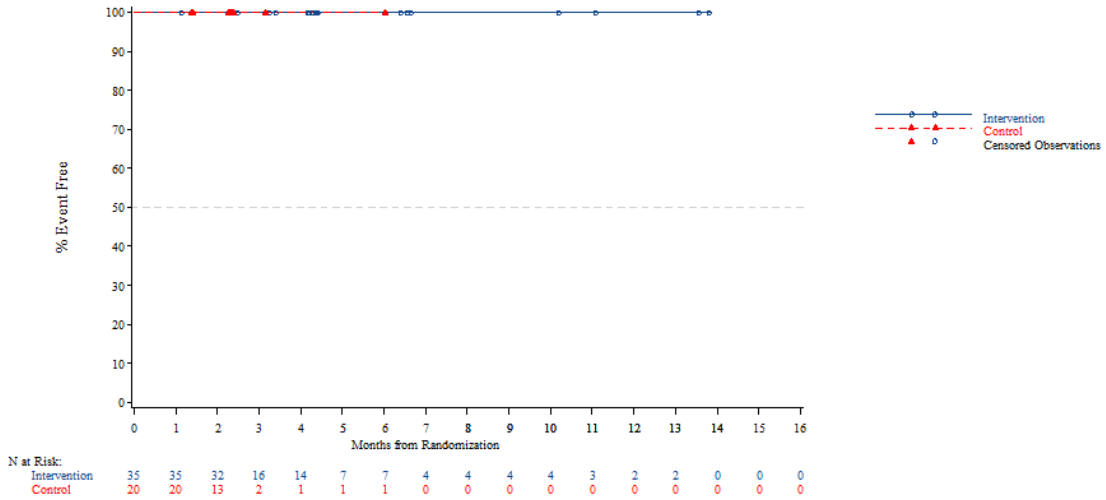
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade >=3)
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

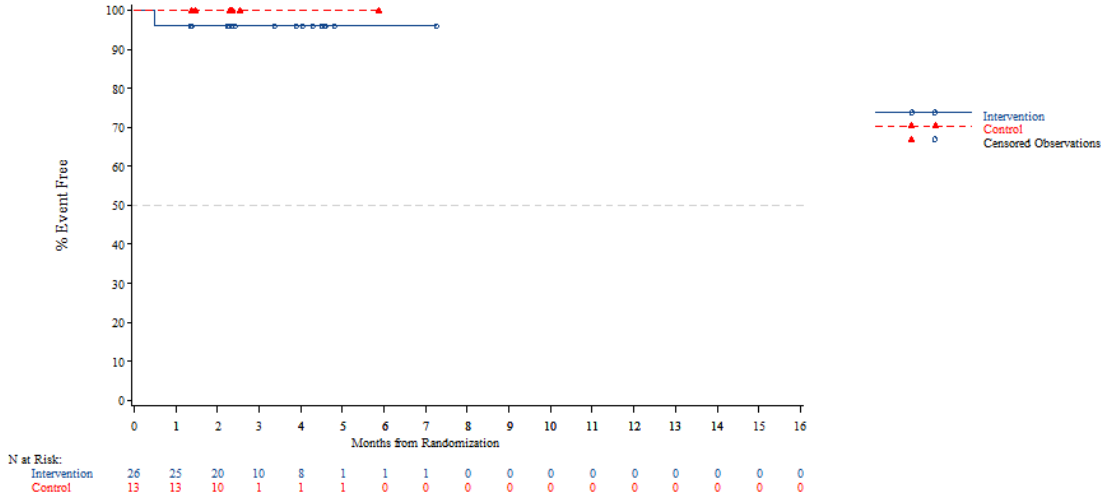


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade >=3)
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

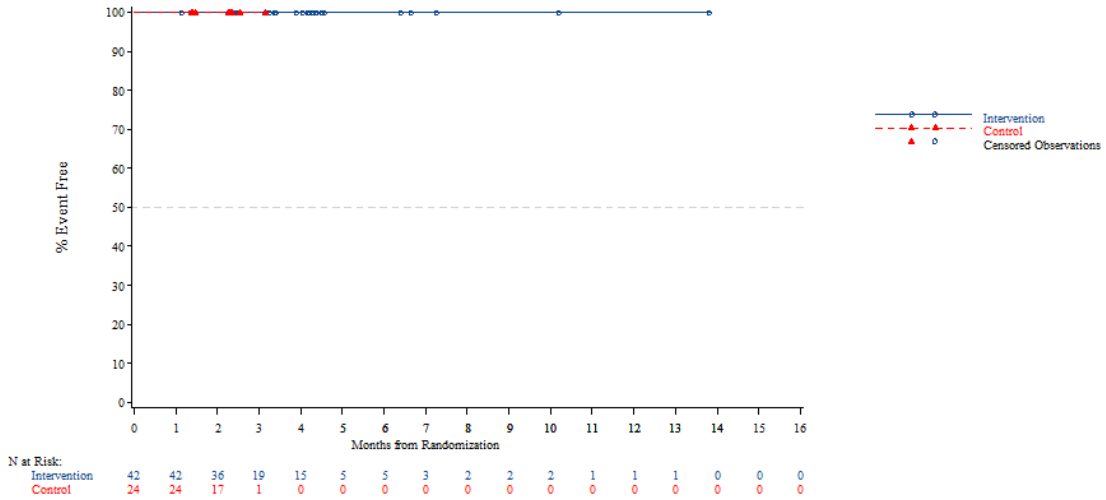
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade >=3)
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

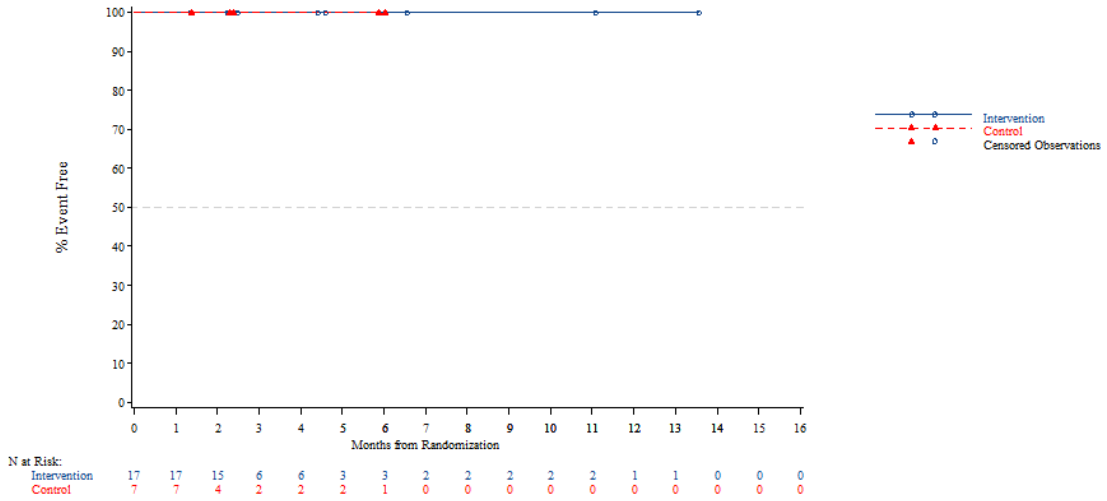


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade >=3)
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

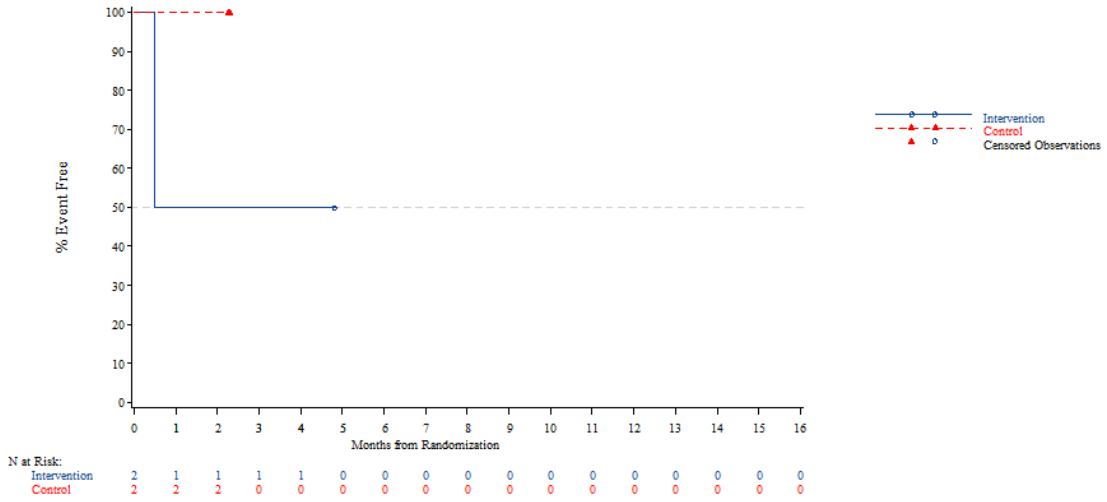
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade >=3)
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

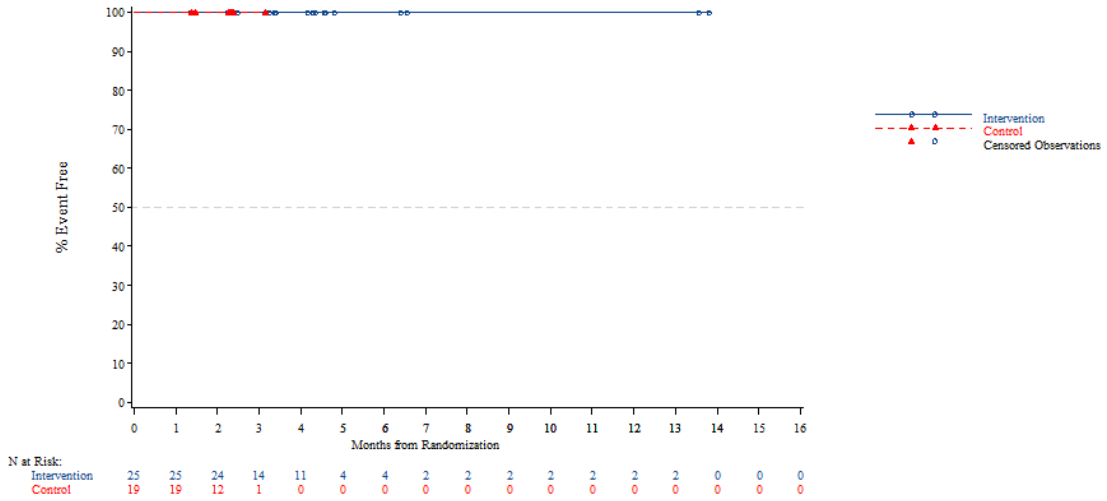


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade >=3)
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

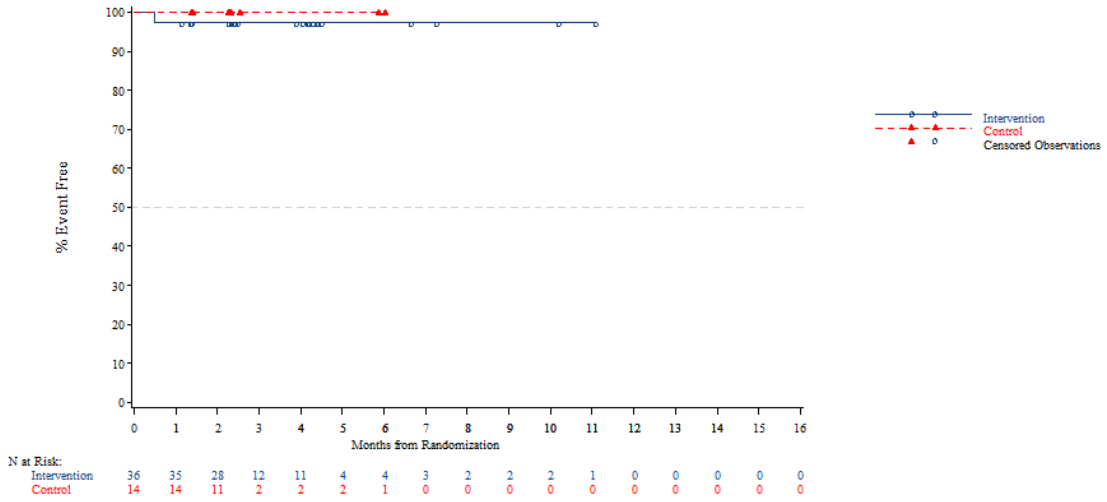
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade >=3)
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

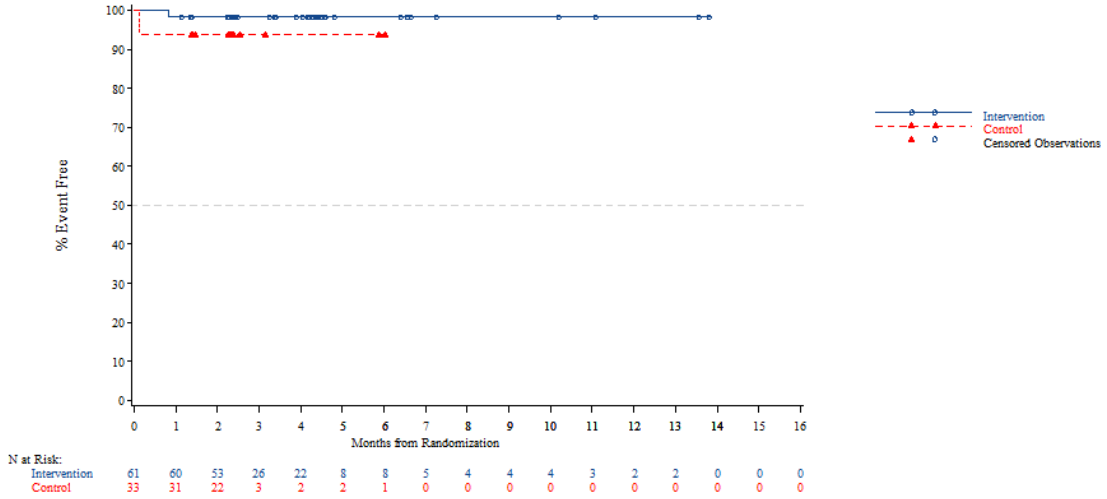


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Fatigue-Related (CTC-Grade >=3)
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

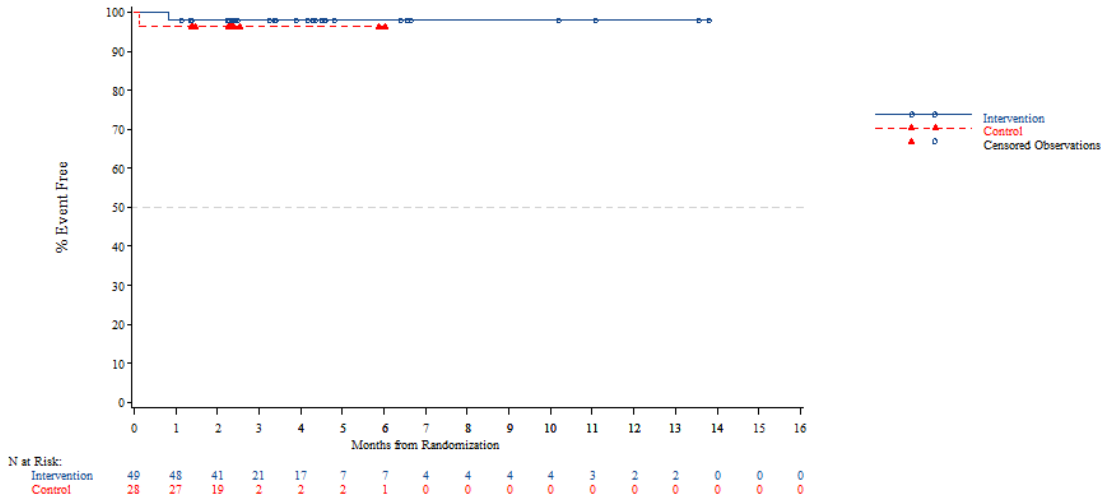
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade >=3)
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

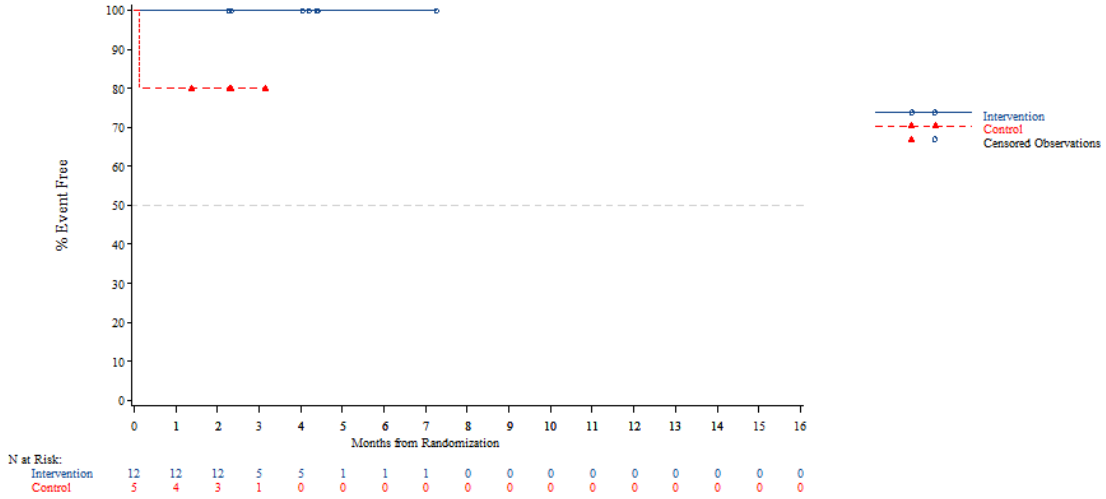


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade >=3)
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

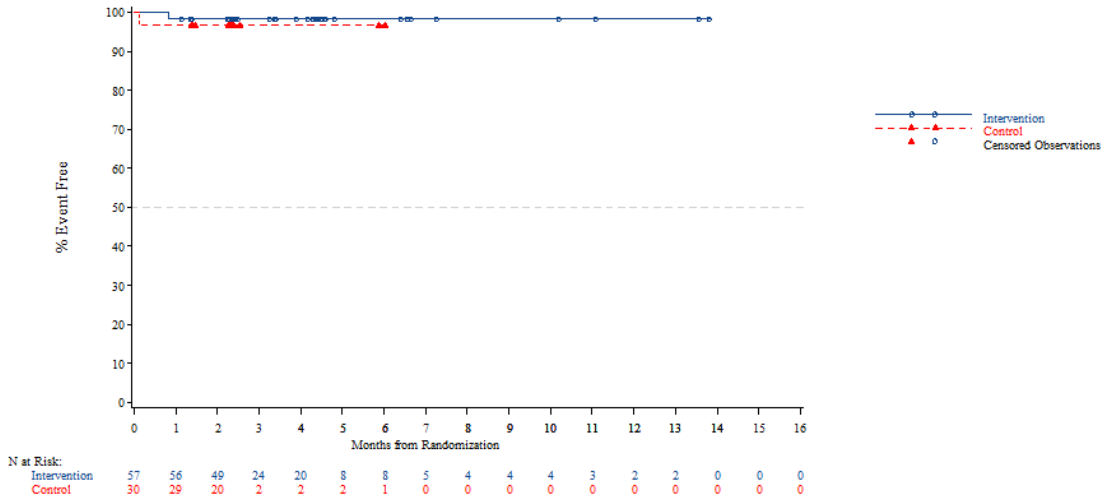
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade >=3)
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

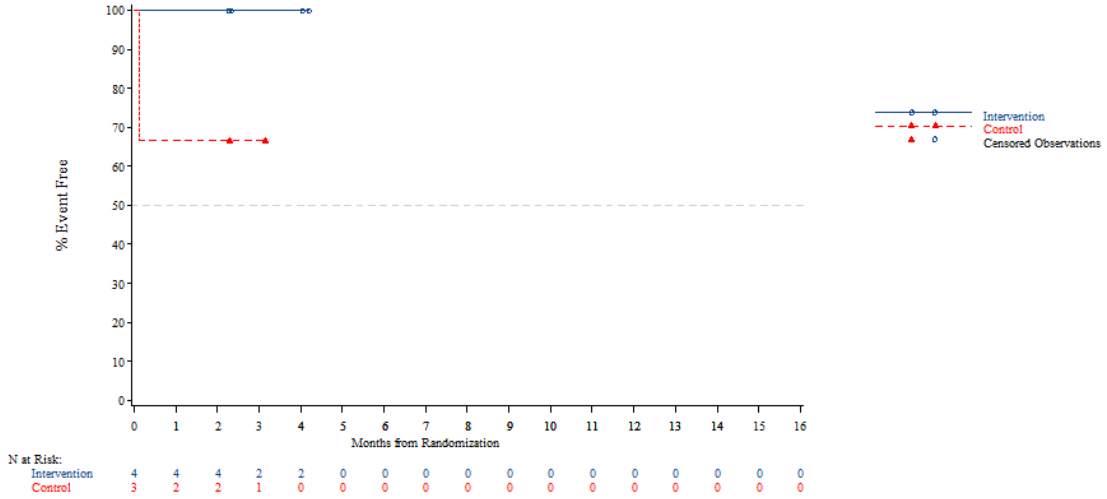


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade >=3)
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

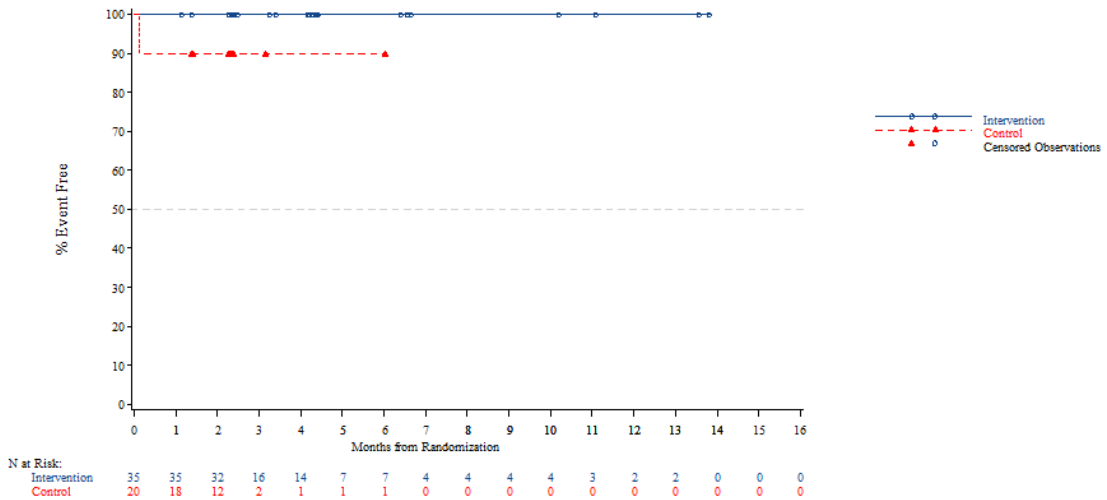
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade >=3)
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

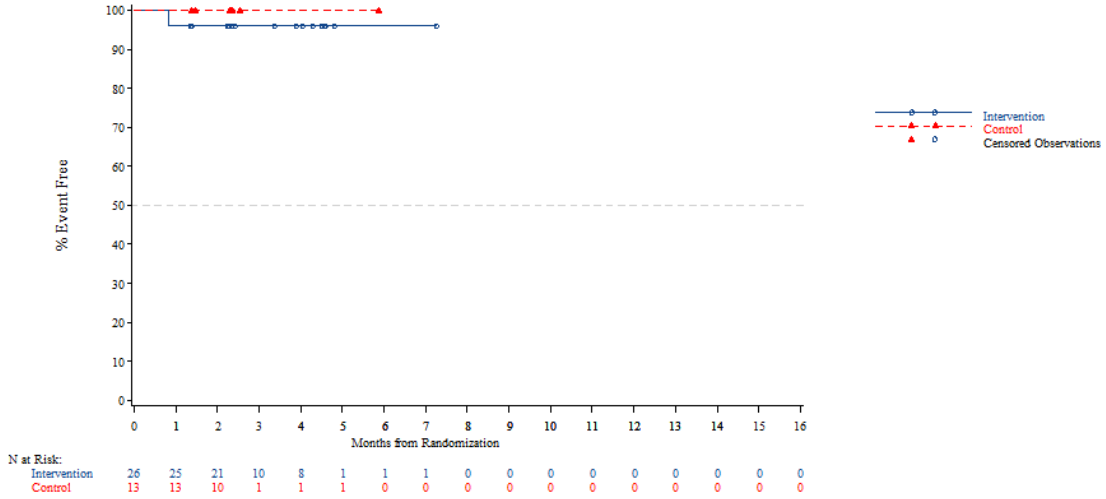


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade >=3)
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

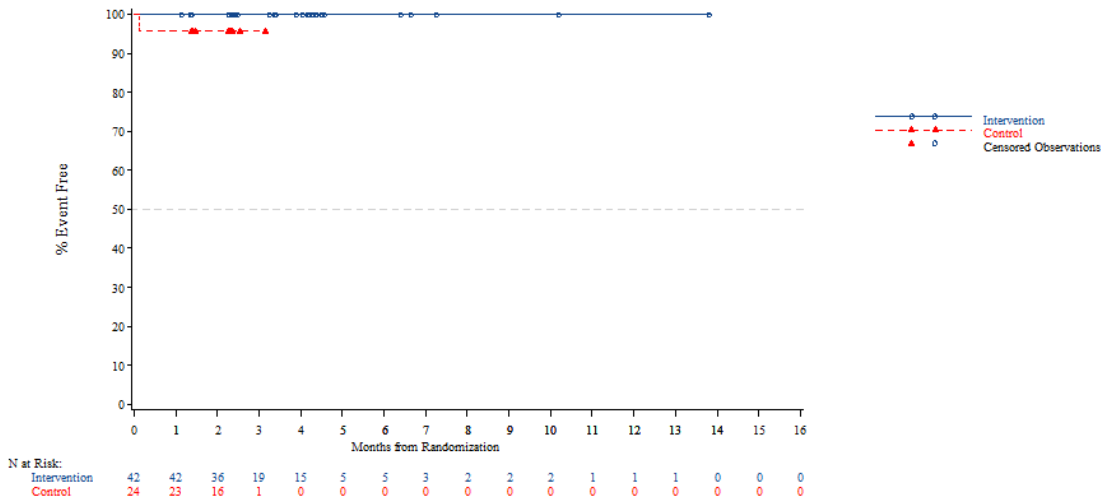
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade >=3)
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

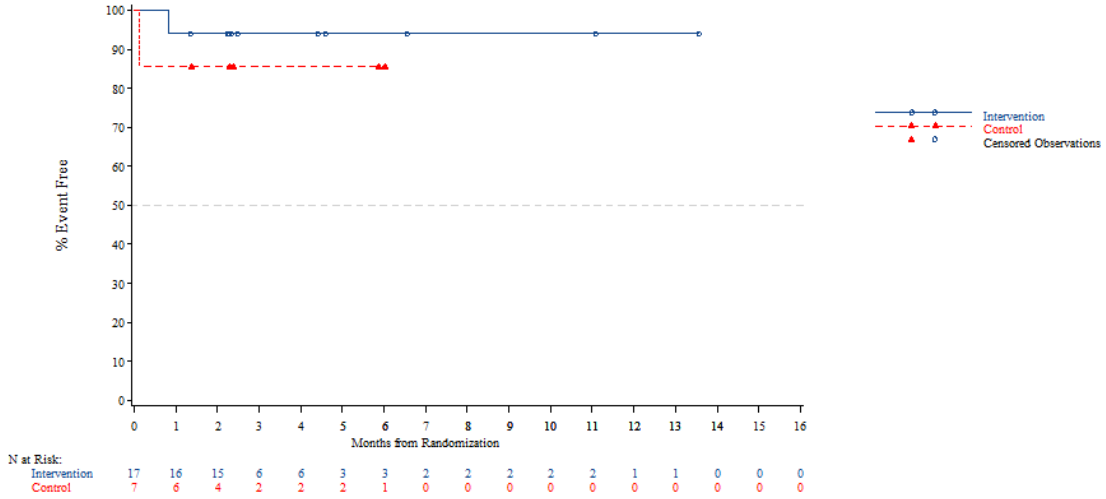


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade >=3)
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

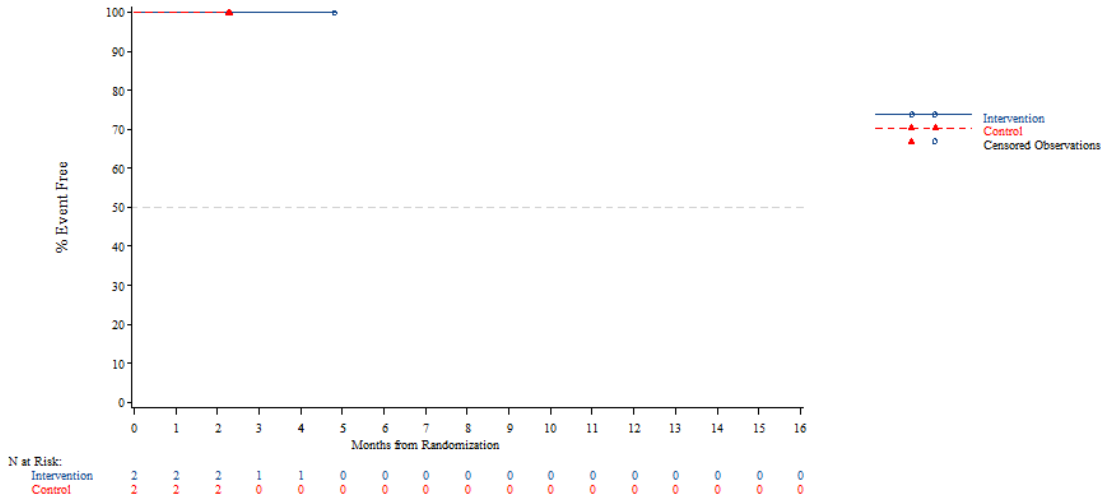
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade >=3)
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

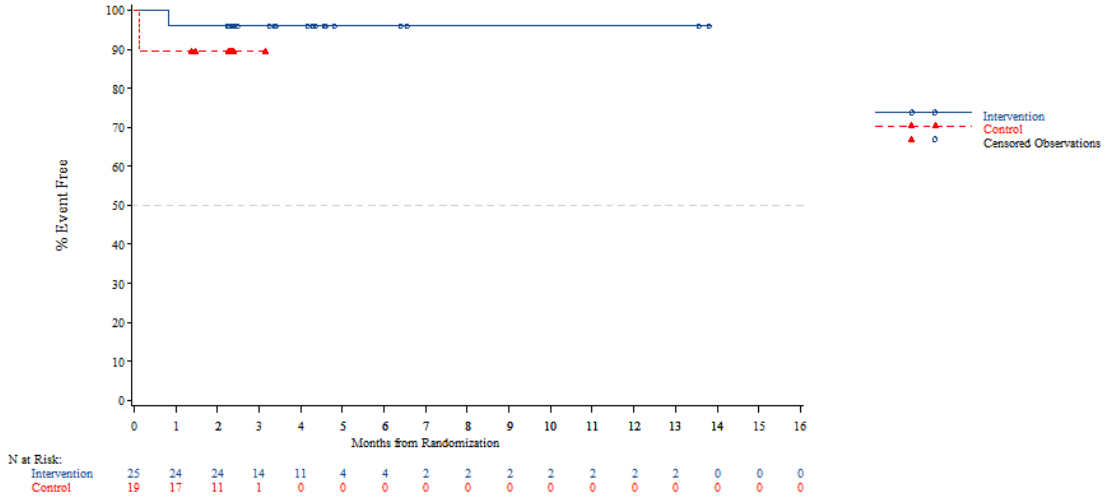


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade >=3)
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

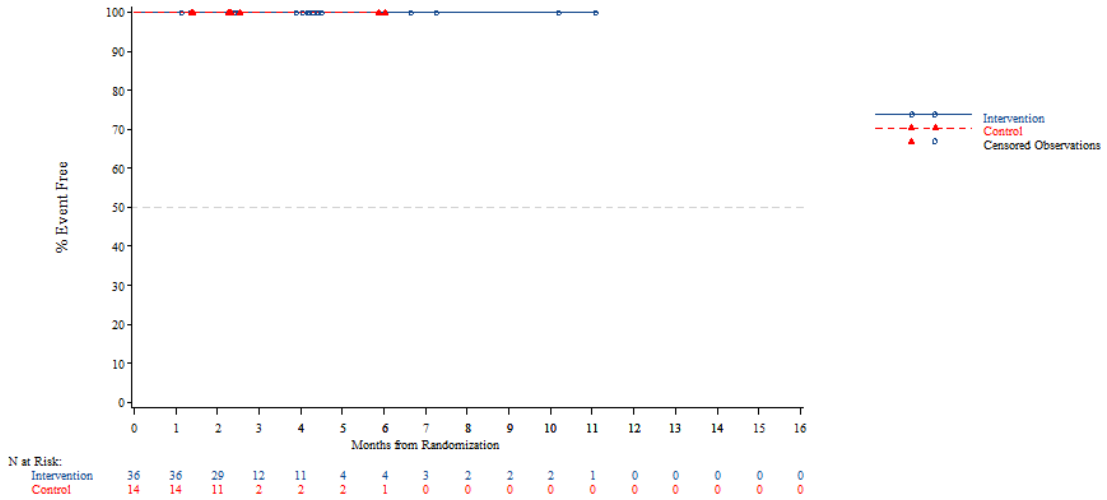
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade >=3)
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

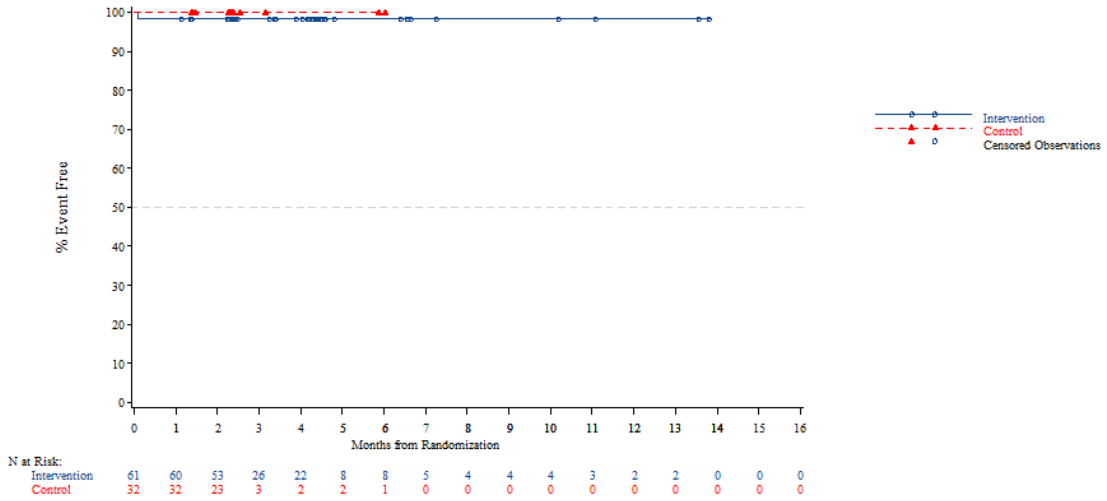


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Dyspnoea-Related (CTC-Grade >=3)
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

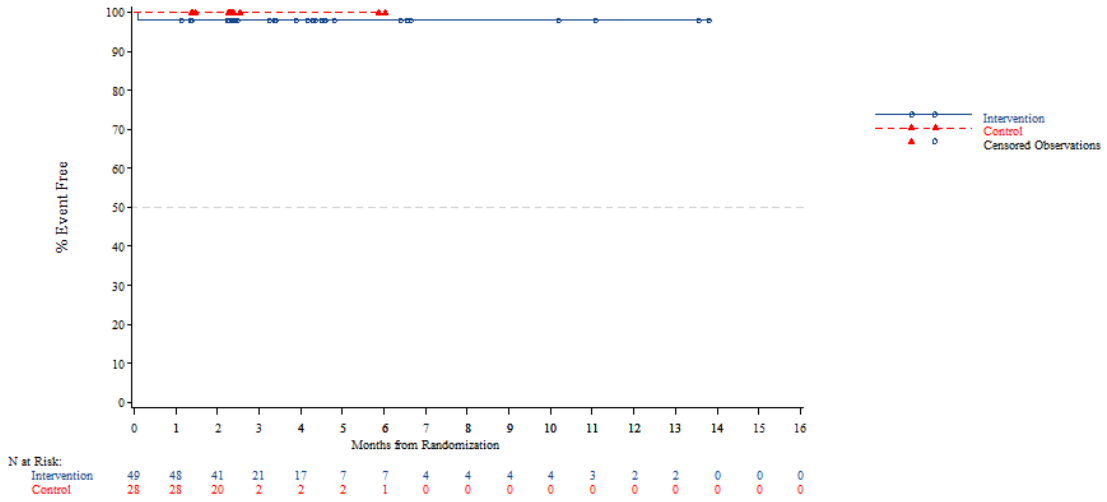
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Decreased Appetite-Related (CTC-Grade >=3)
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

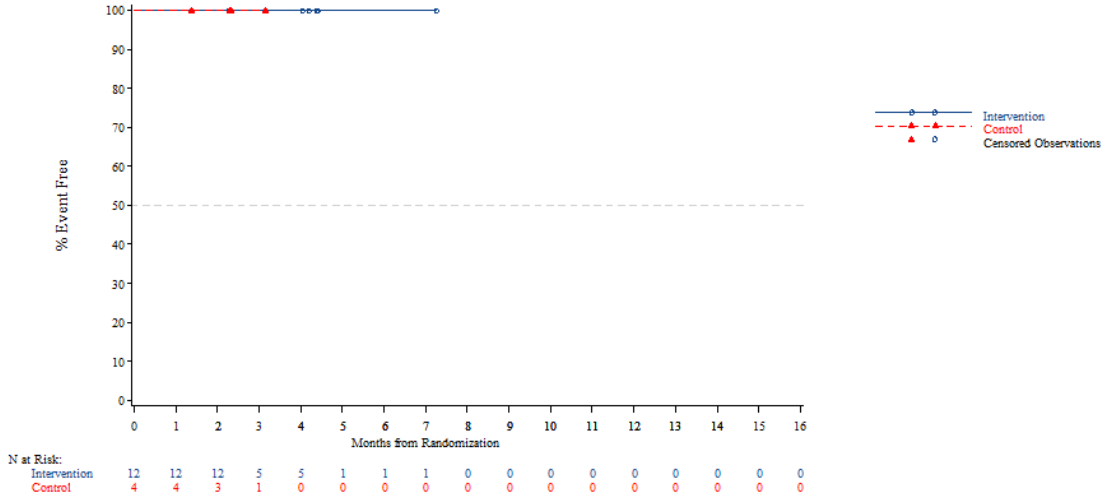


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Decreased Appetite-Related (CTC-Grade >=3)
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

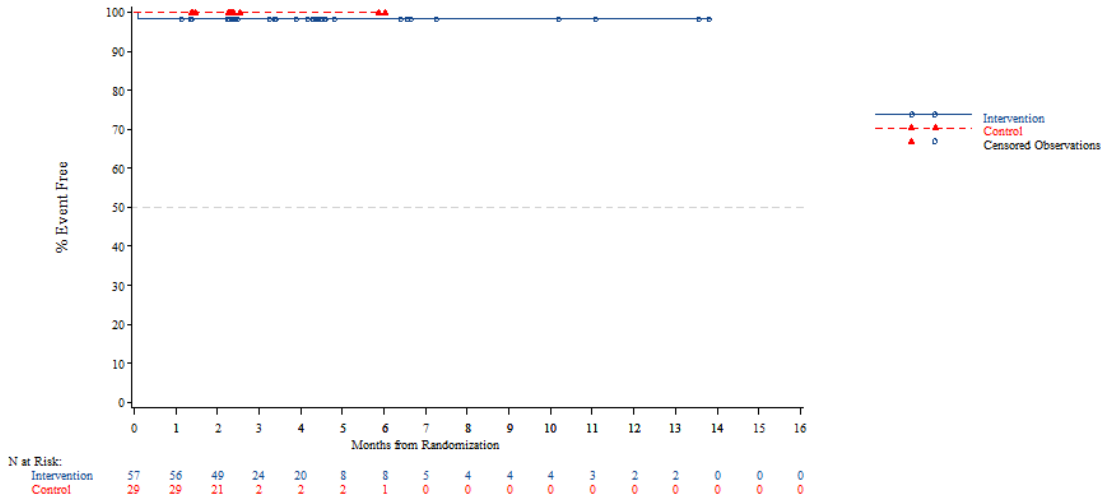
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Decreased Appetite-Related (CTC-Grade >=3)
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

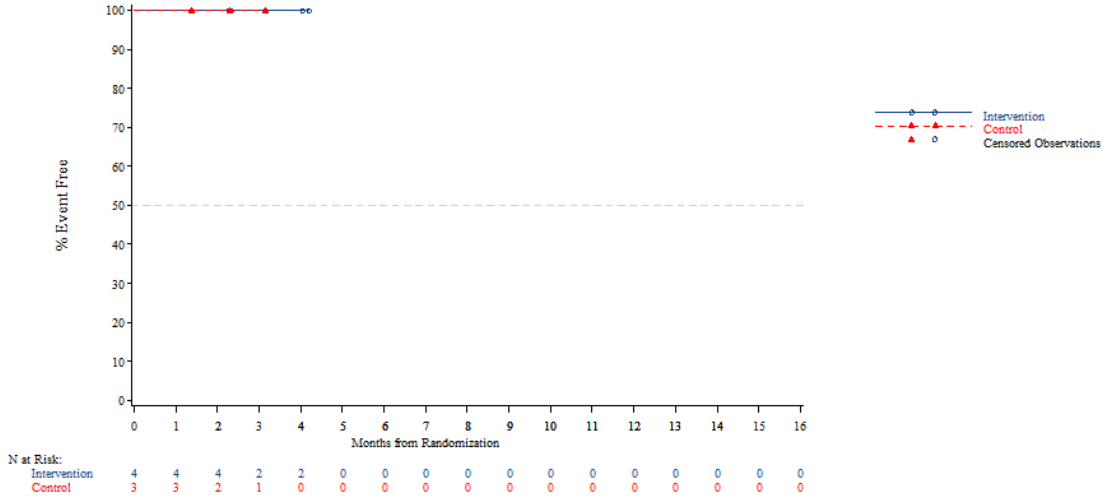


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Decreased Appetite-Related (CTC-Grade >=3)
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

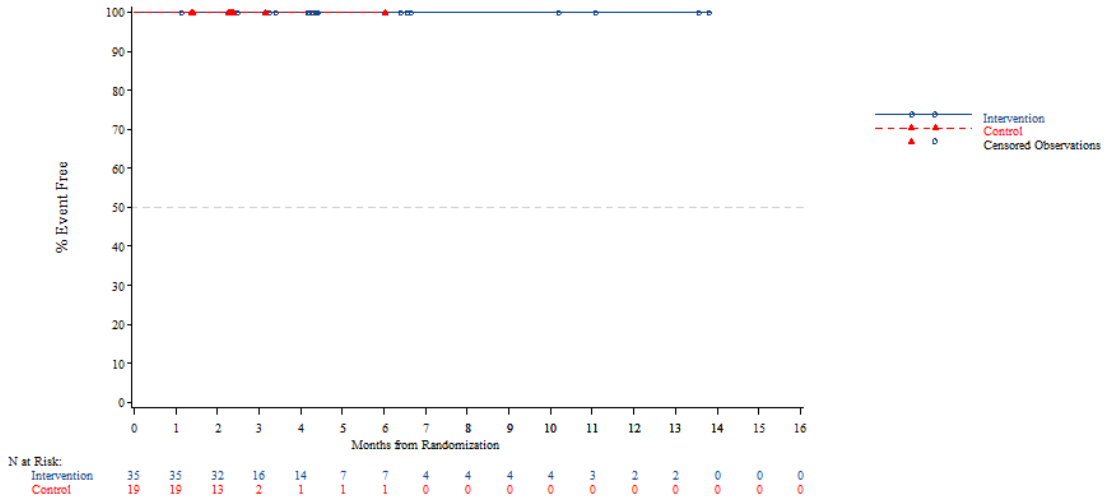
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Decreased Appetite-Related (CTC-Grade >=3)
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

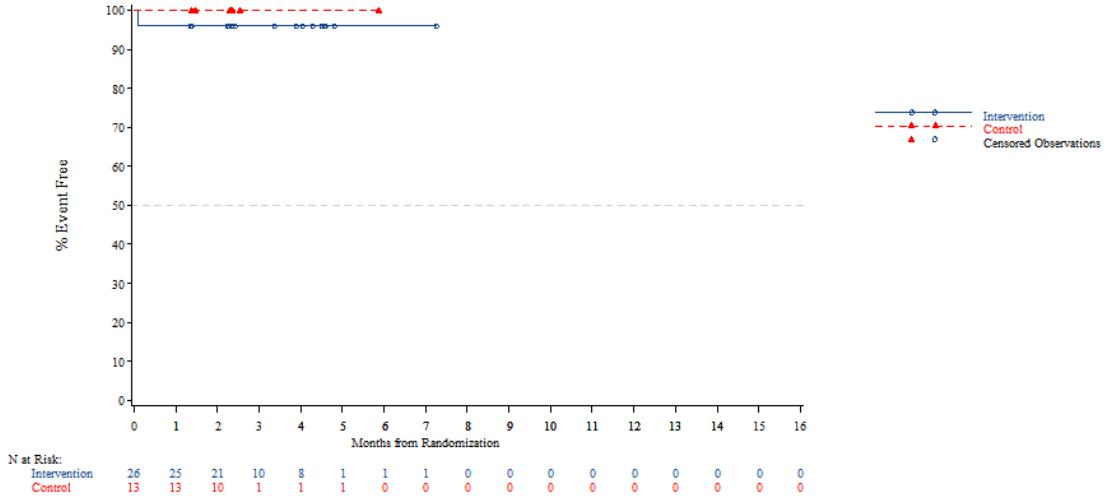


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Decreased Appetite-Related (CTC-Grade >=3)
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

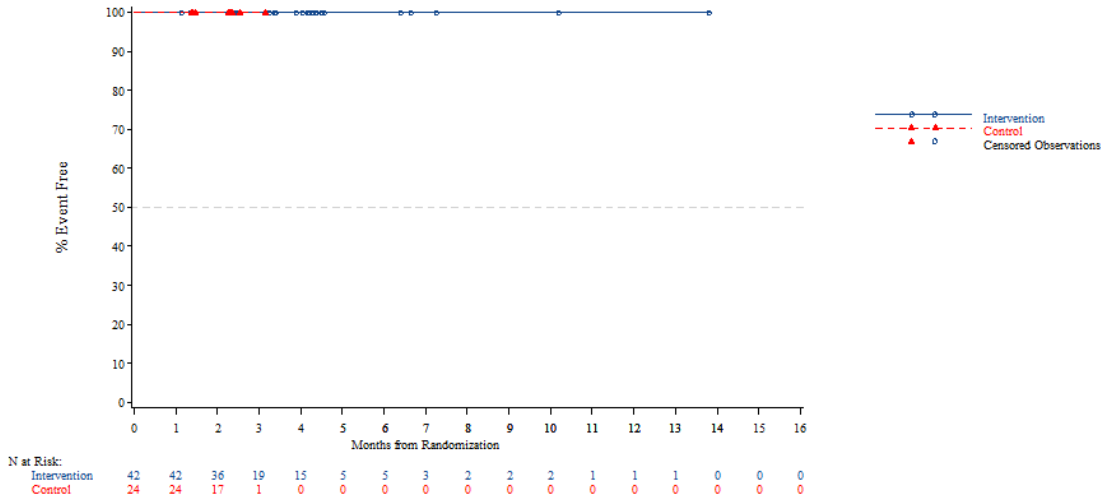
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Decreased Appetite-Related (CTC-Grade >=3)
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

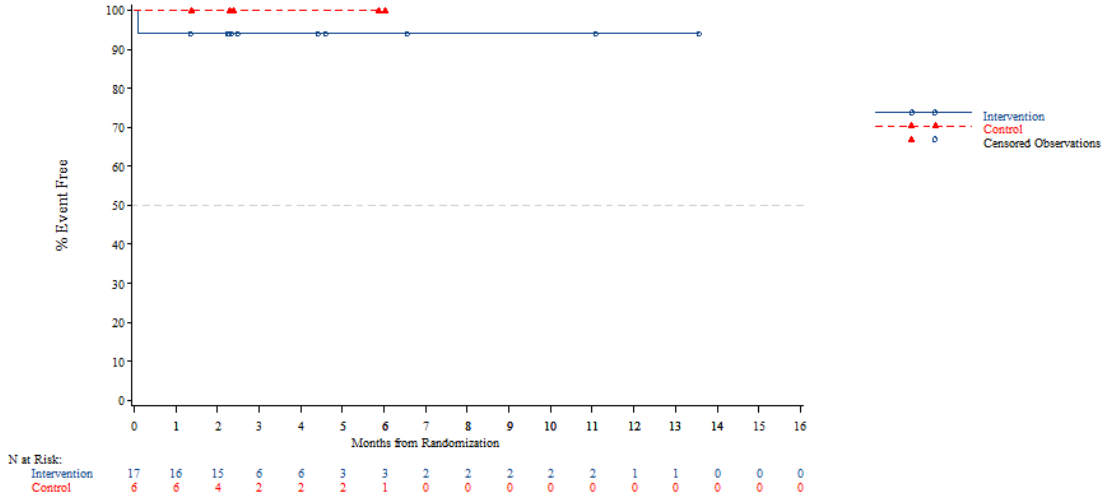


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Decreased Appetite-Related (CTC-Grade >=3)
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

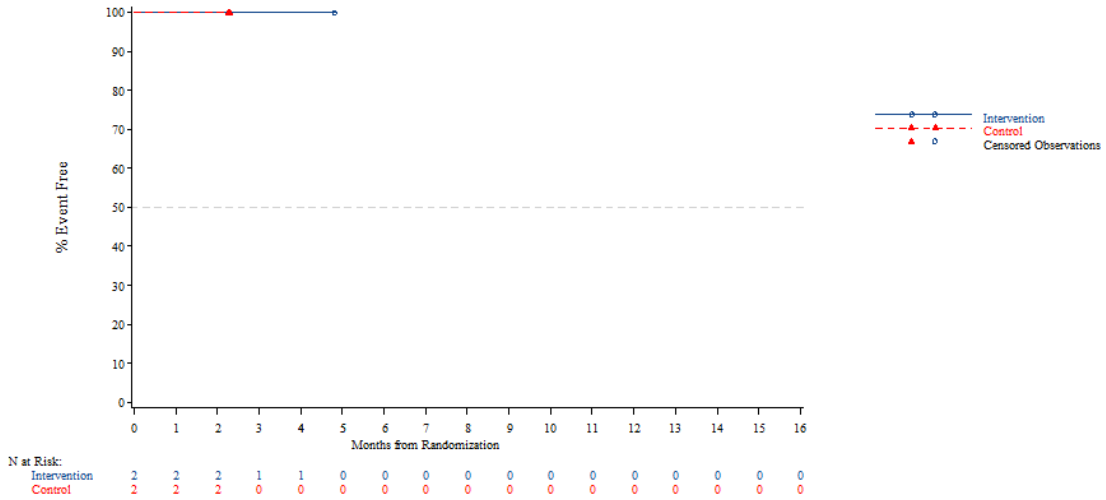
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Decreased Appetite-Related (CTC-Grade >=3)
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

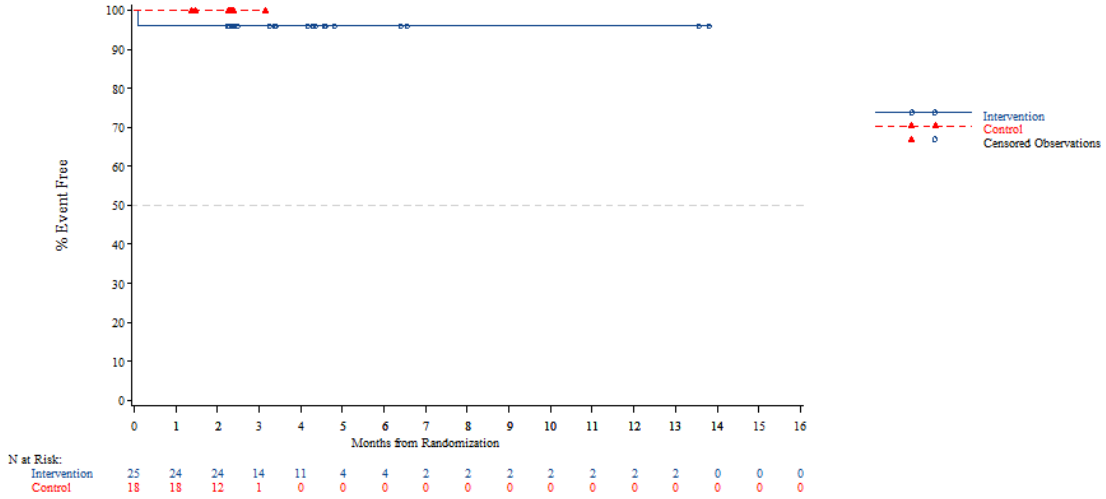


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Decreased Appetite-Related (CTC-Grade >=3)
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

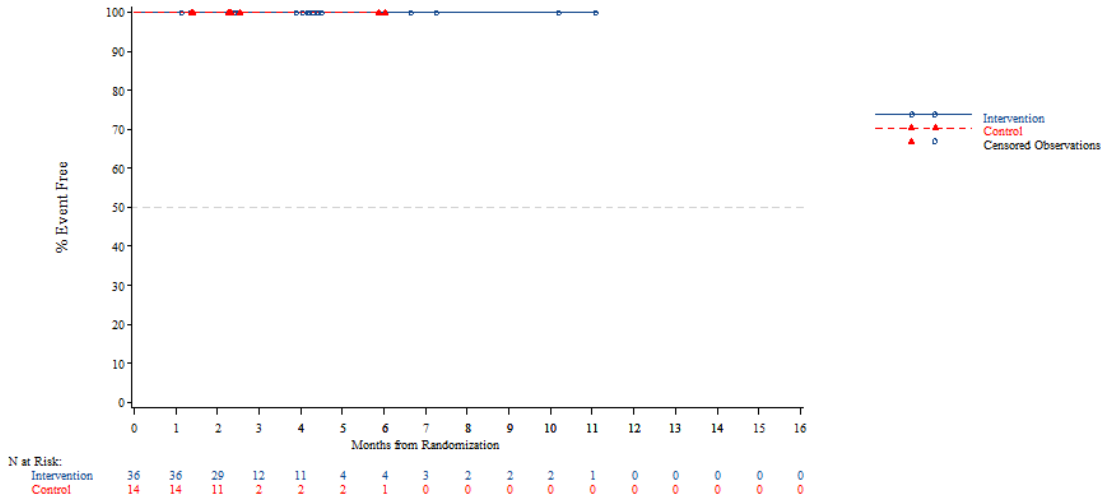
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Decreased Appetite-Related (CTC-Grade >=3)
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

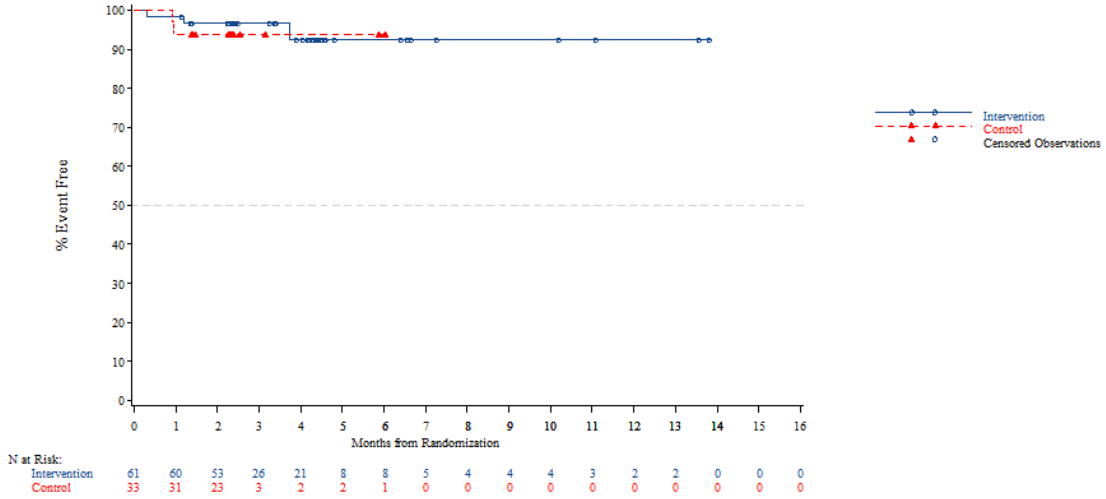


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First AE of Decreased Appetite-Related (CTC-Grade >=3)
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

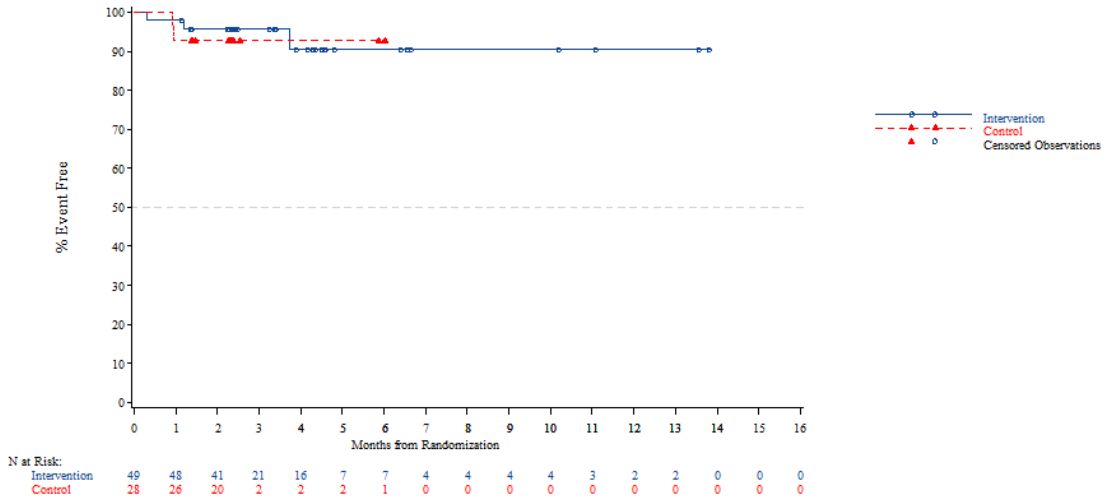
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Hepatobiliary Abnormality-Related
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

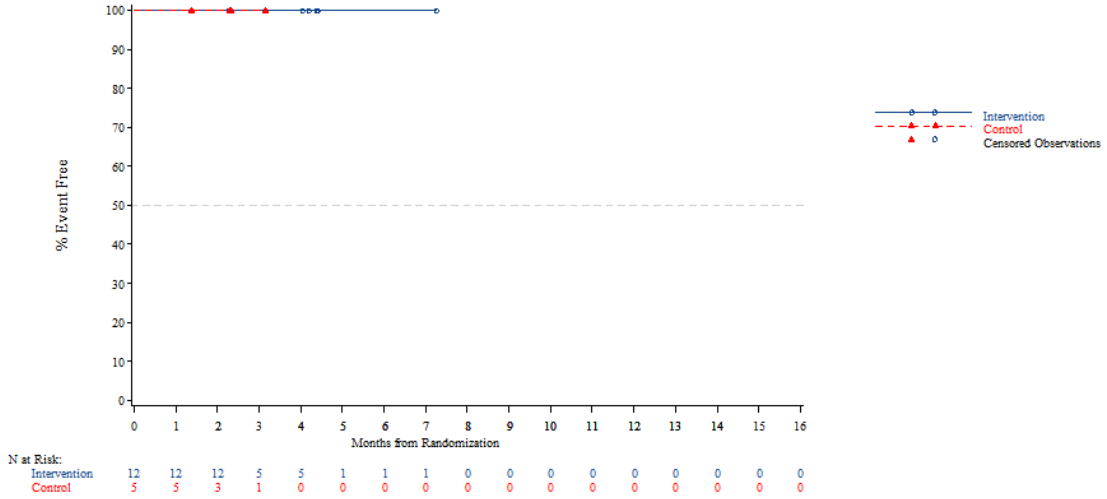


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Hepatobiliary Abnormality-Related
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

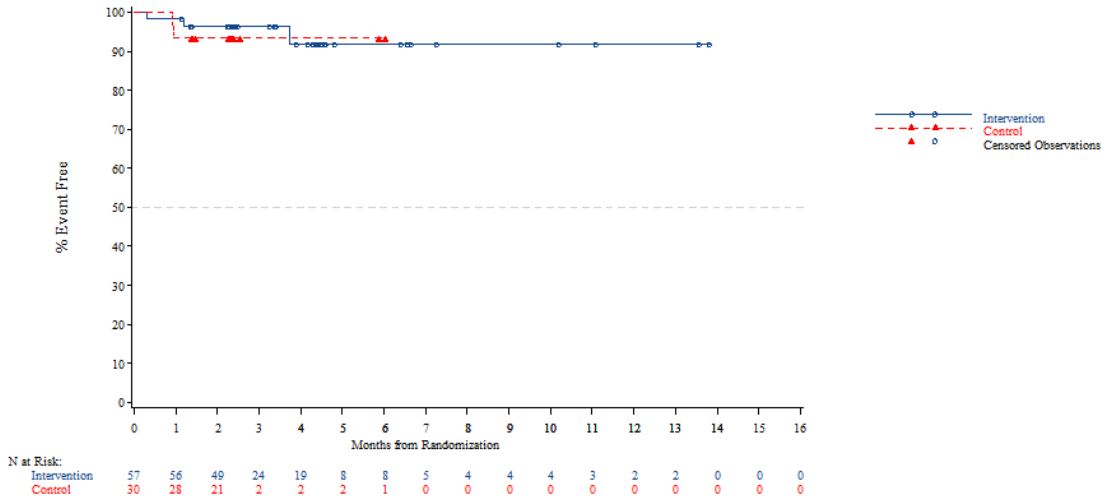
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Hepatobiliary Abnormality-Related
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

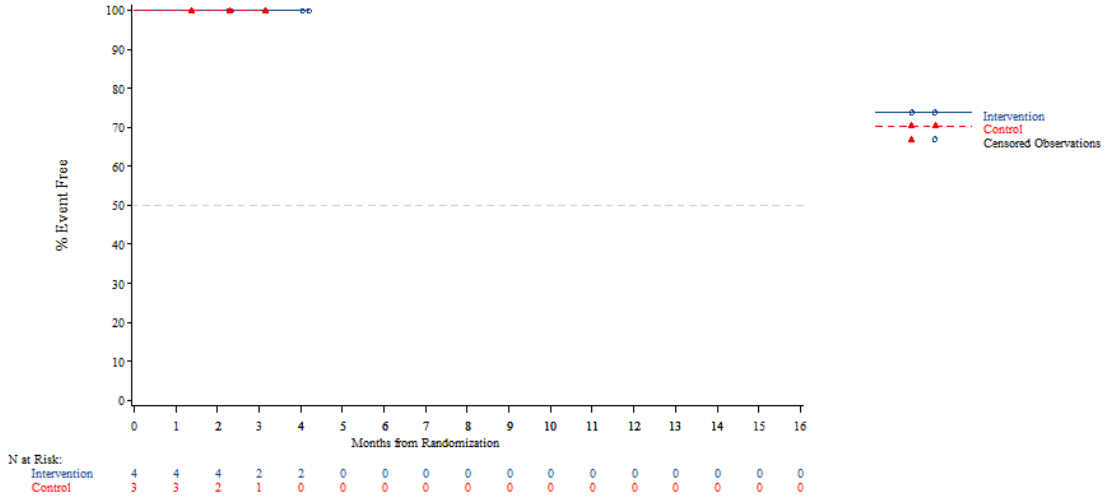


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Hepatobiliary Abnormality-Related
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

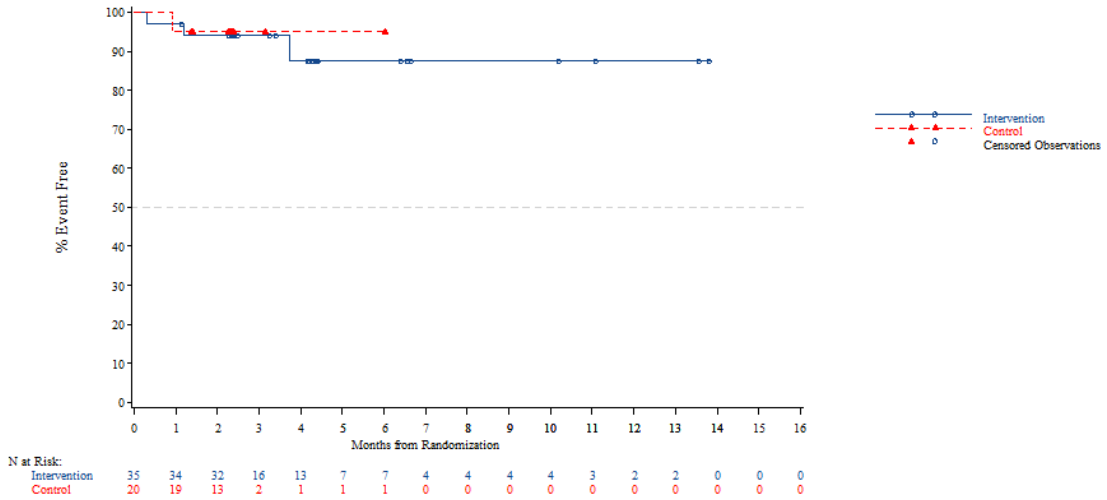
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Hepatobiliary Abnormality-Related
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

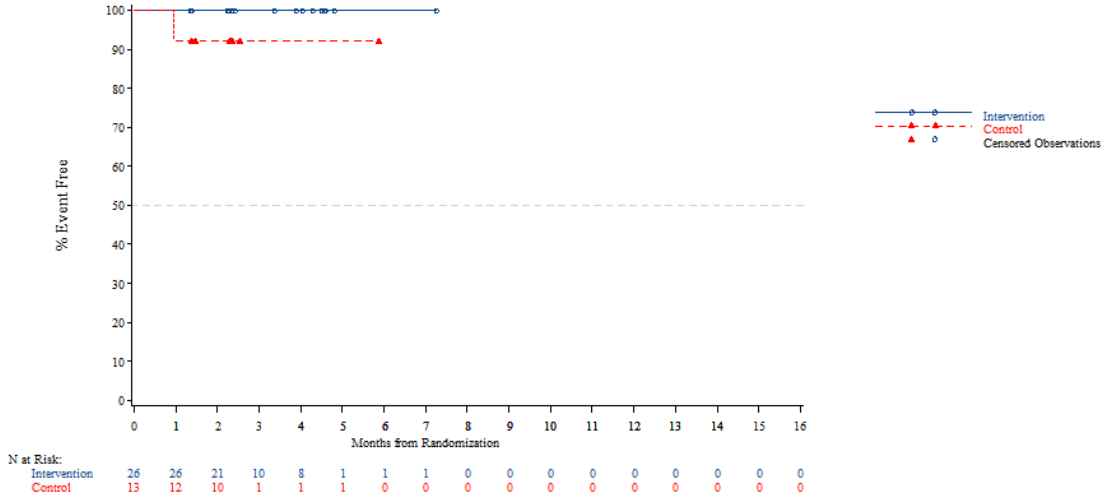


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Hepatobiliary Abnormality-Related
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

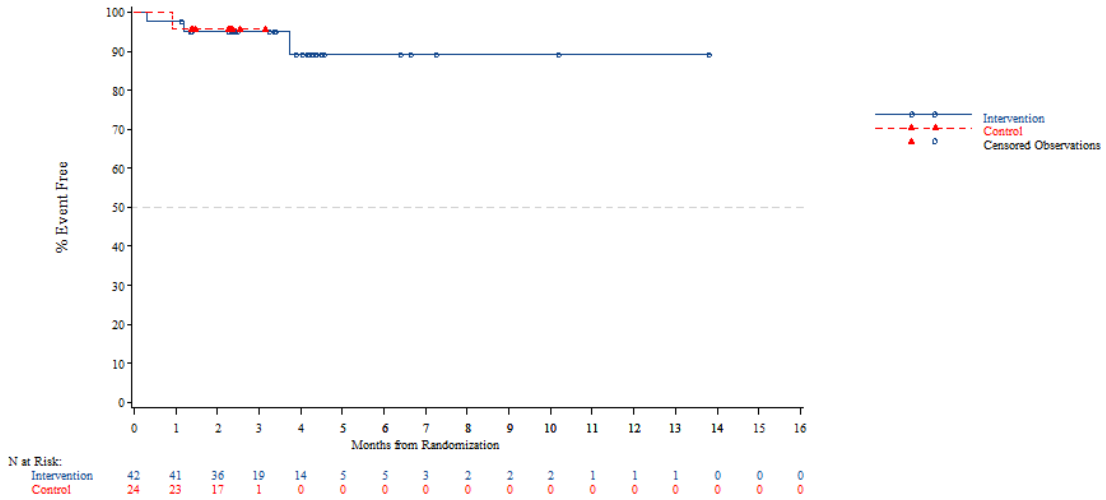
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Hepatobiliary Abnormality-Related
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

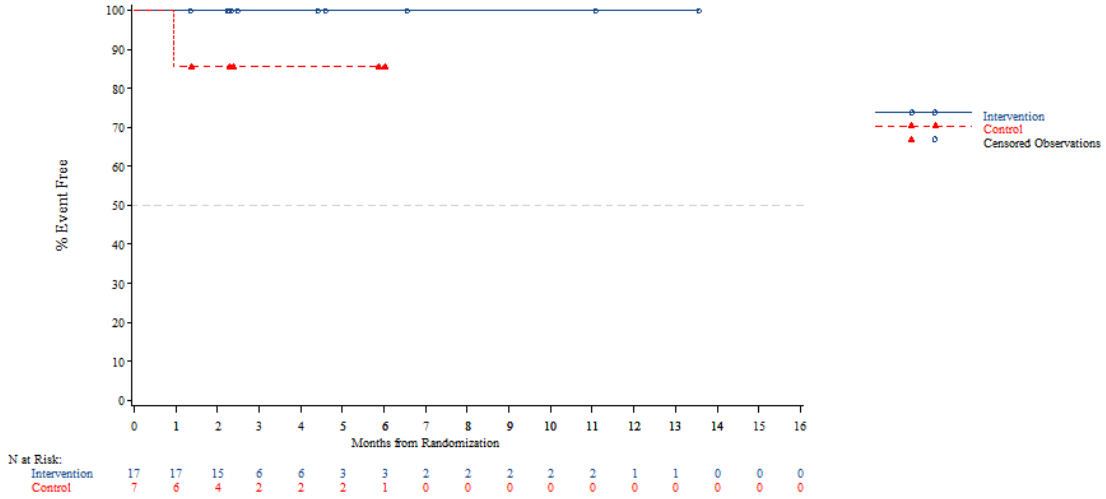


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Hepatobiliary Abnormality-Related
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

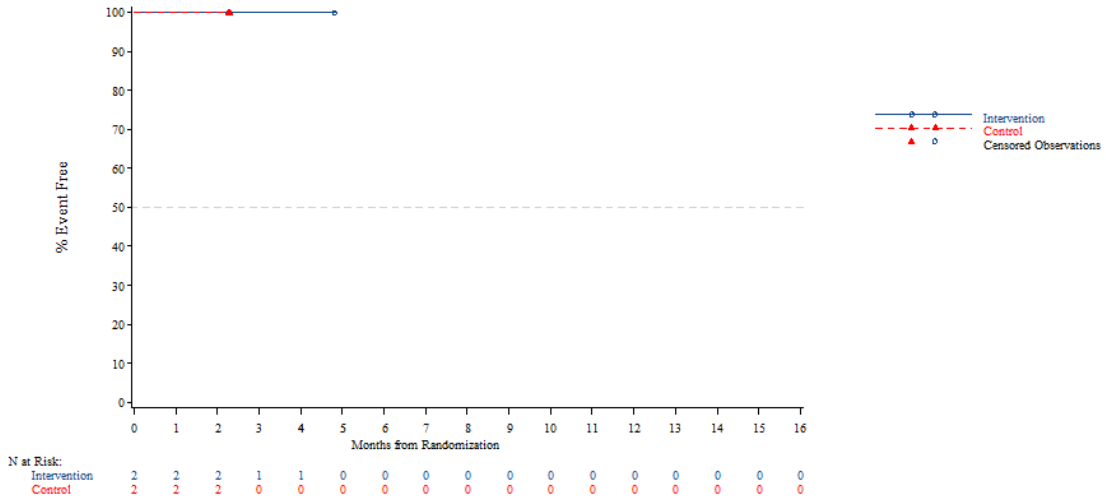
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Hepatobiliary Abnormality-Related
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

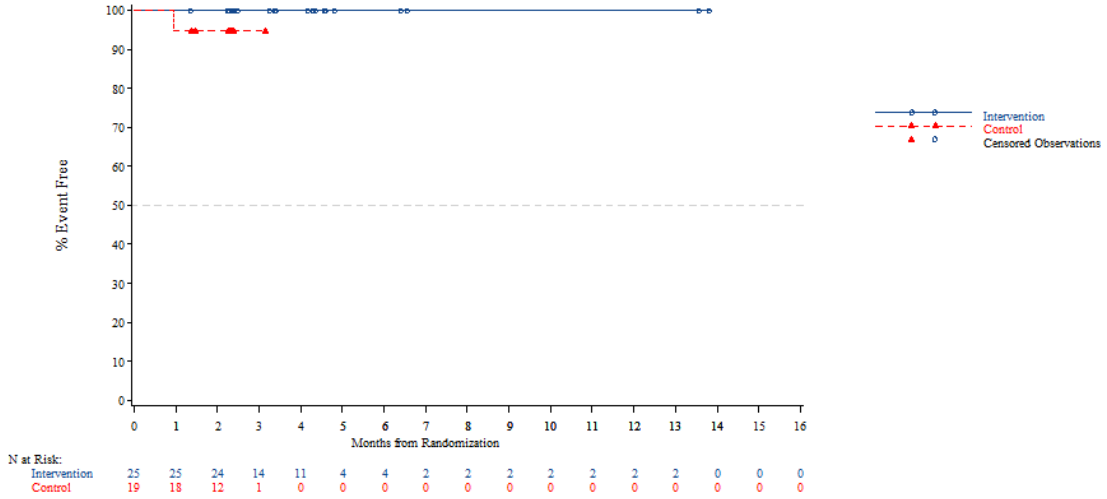


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Hepatobiliary Abnormality-Related
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

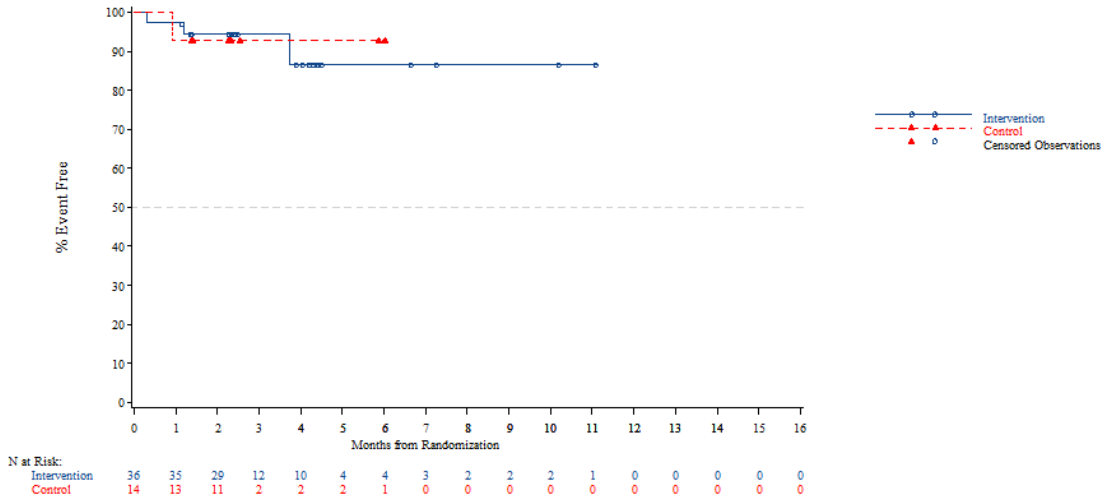
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Hepatobiliary Abnormality-Related
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

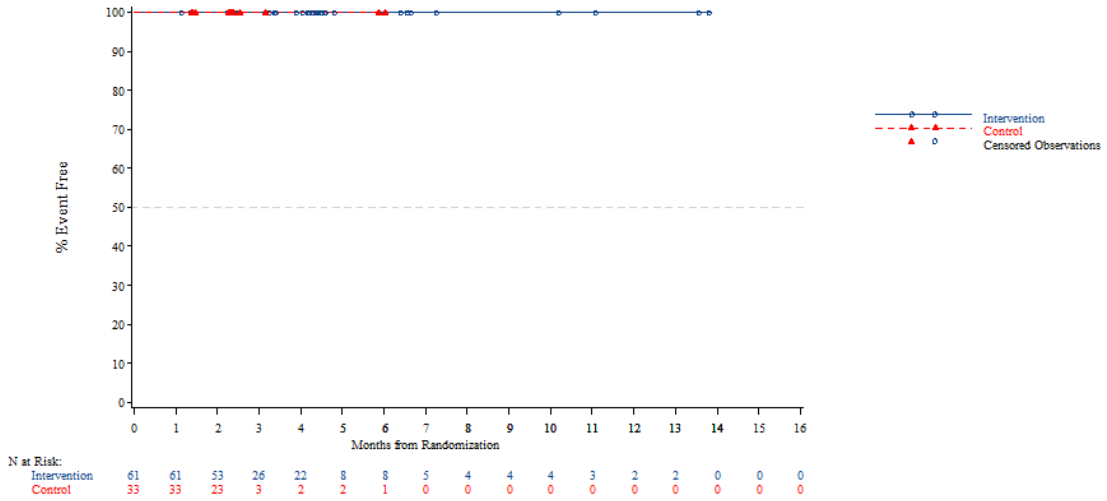


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Hepatobiliary Abnormality-Related
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

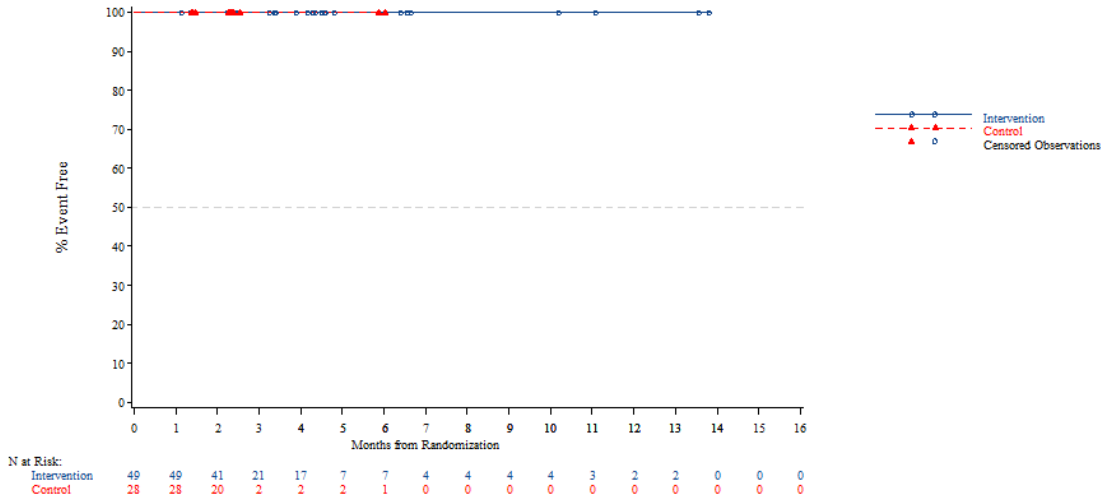
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Renal Abnormality-Related
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

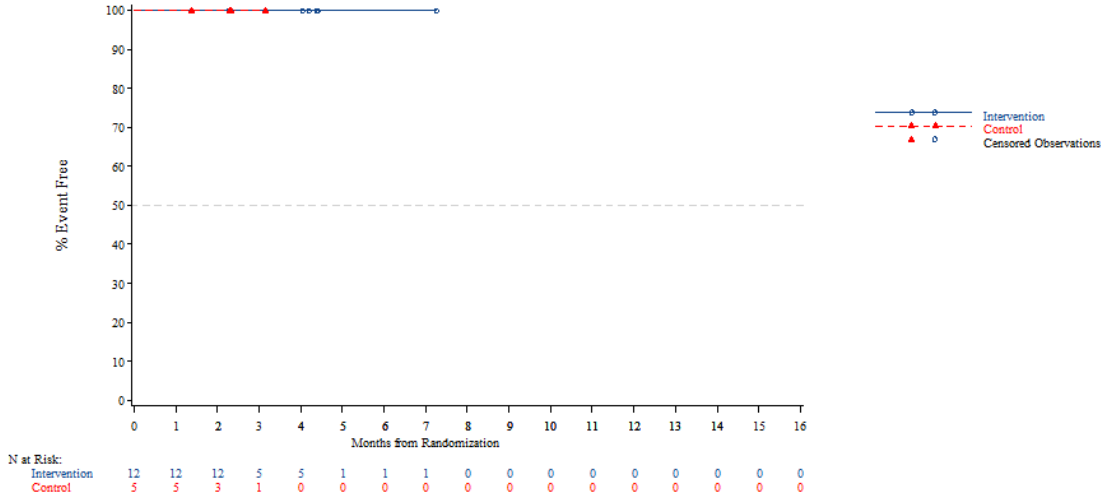


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Renal Abnormality-Related
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

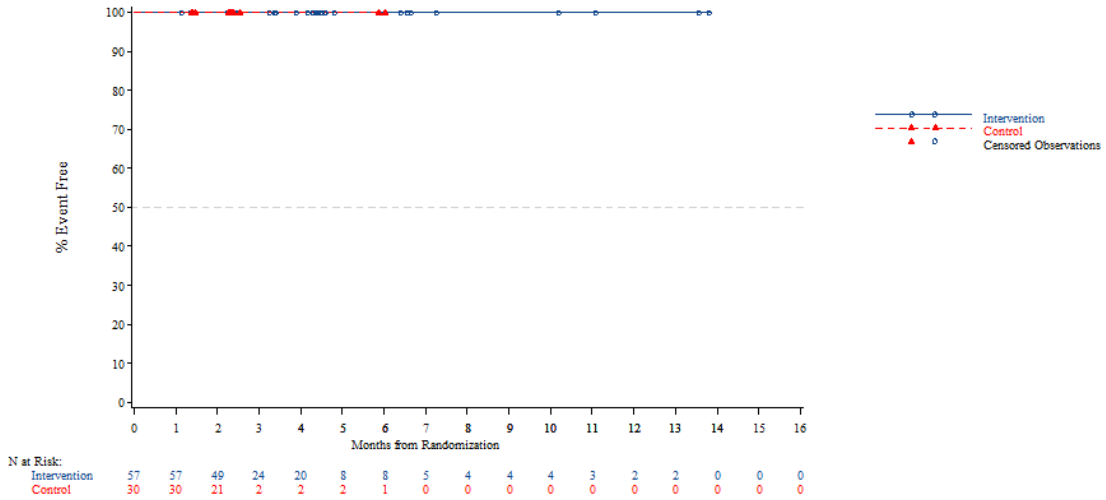
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Renal Abnormality-Related
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

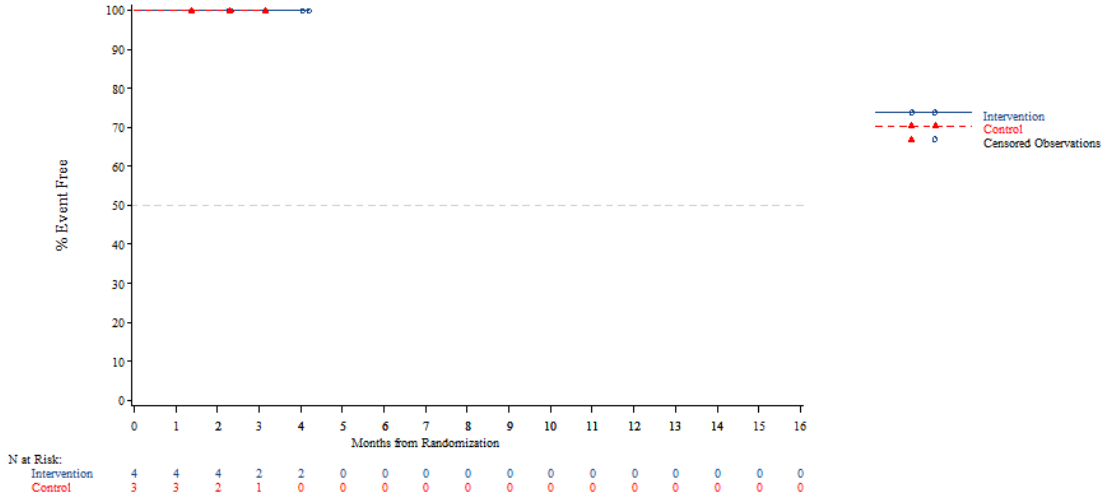


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Renal Abnormality-Related
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

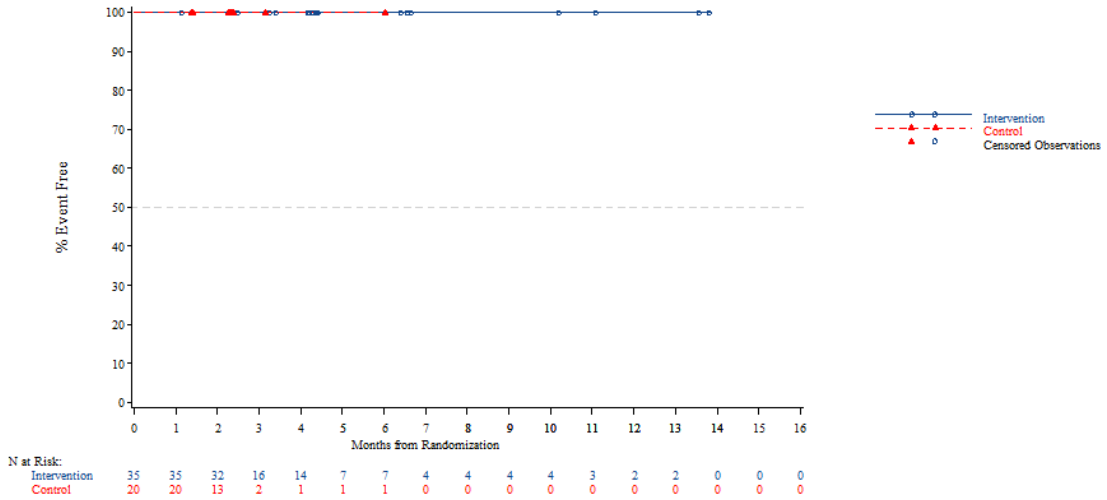
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Renal Abnormality-Related
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

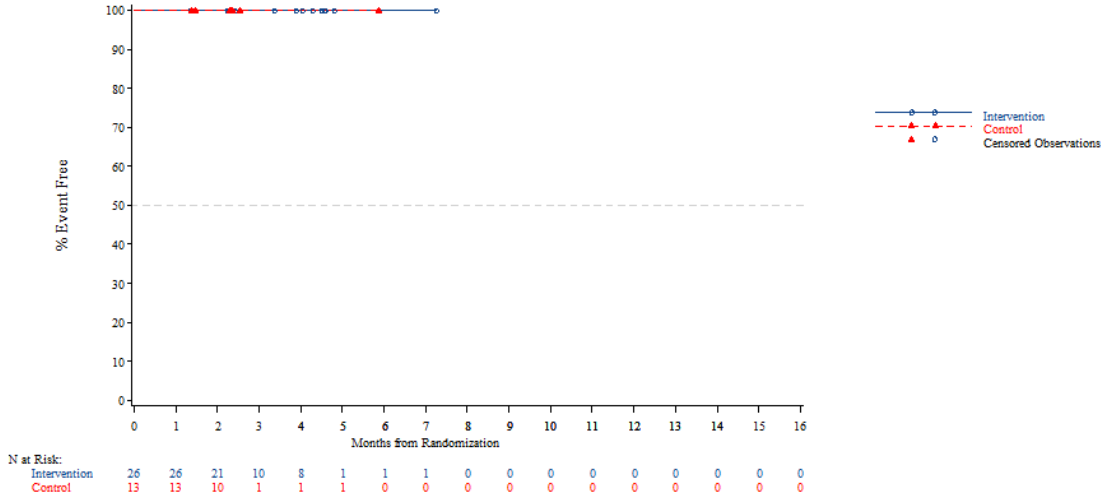


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Renal Abnormality-Related
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

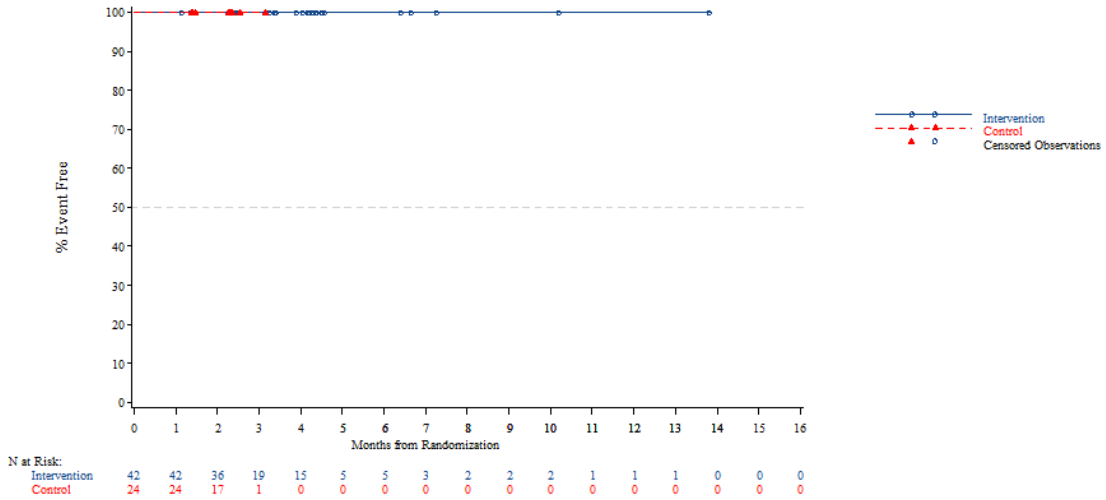
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Renal Abnormality-Related
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

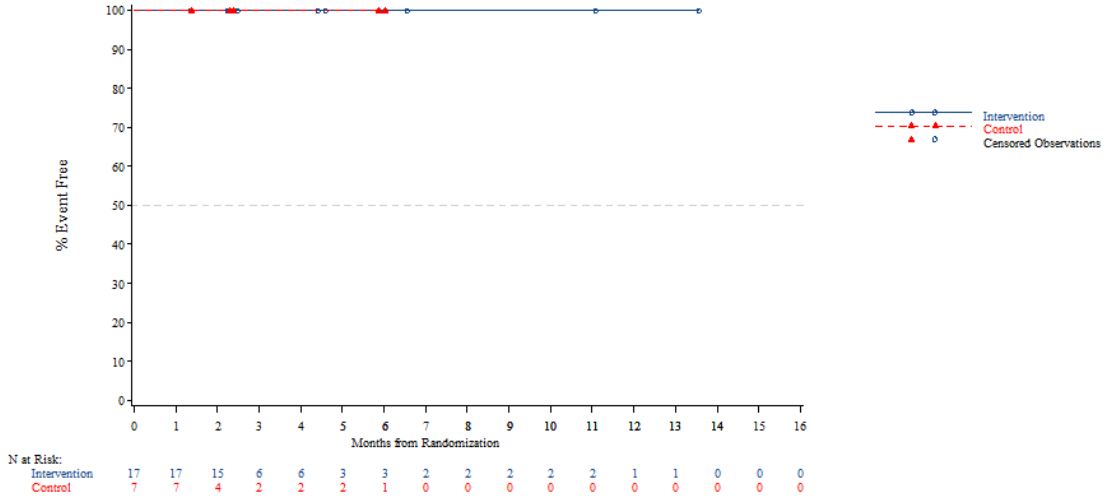


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Renal Abnormality-Related
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

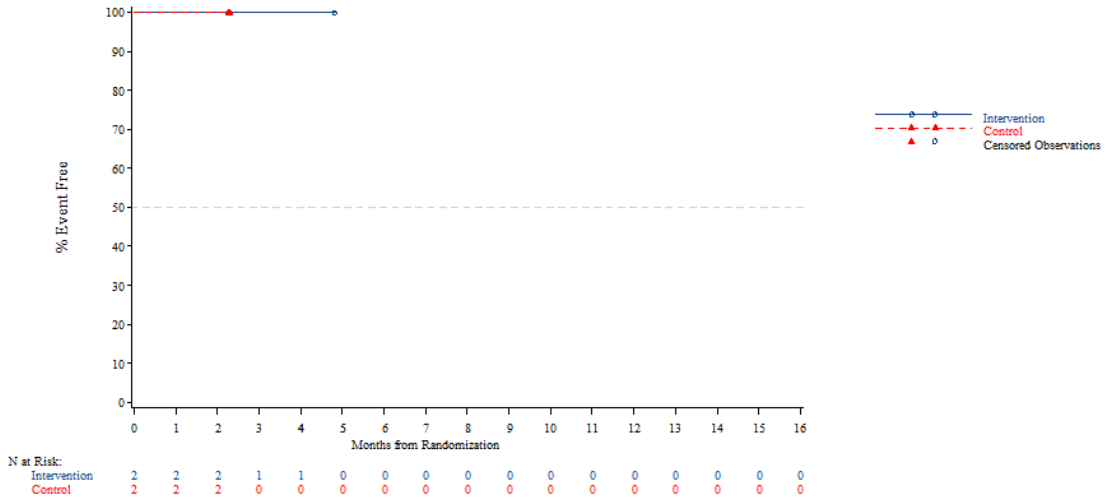
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Renal Abnormality-Related
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

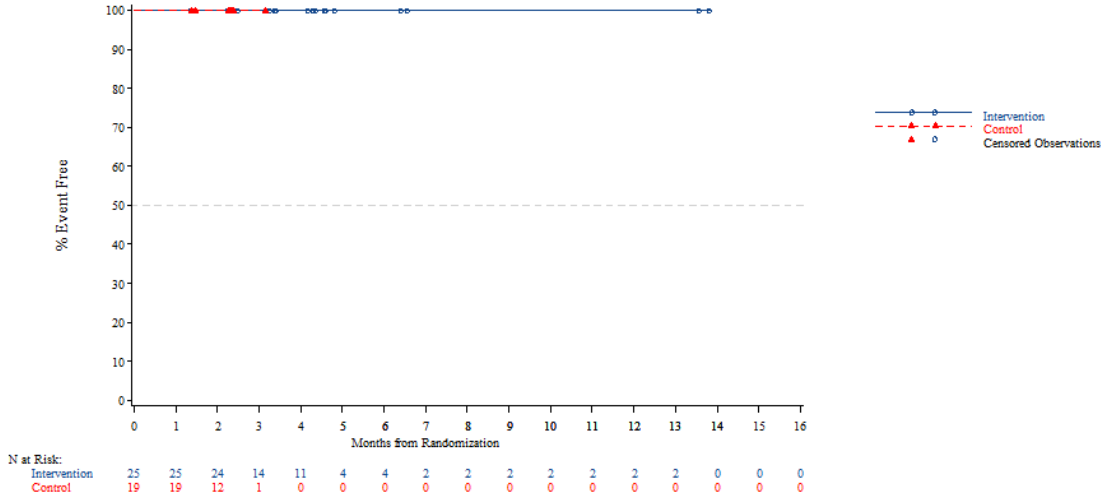


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Renal Abnormality-Related
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

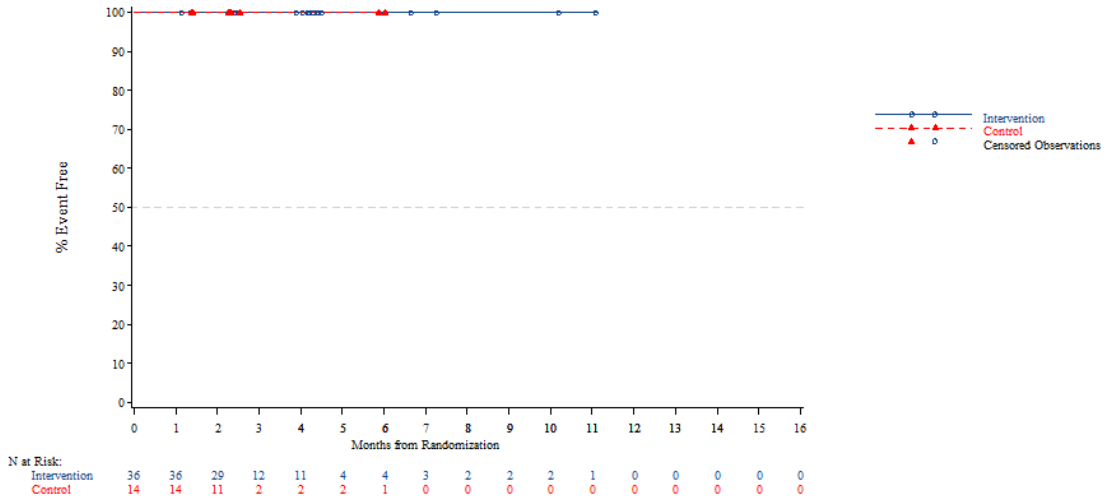
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Renal Abnormality-Related
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

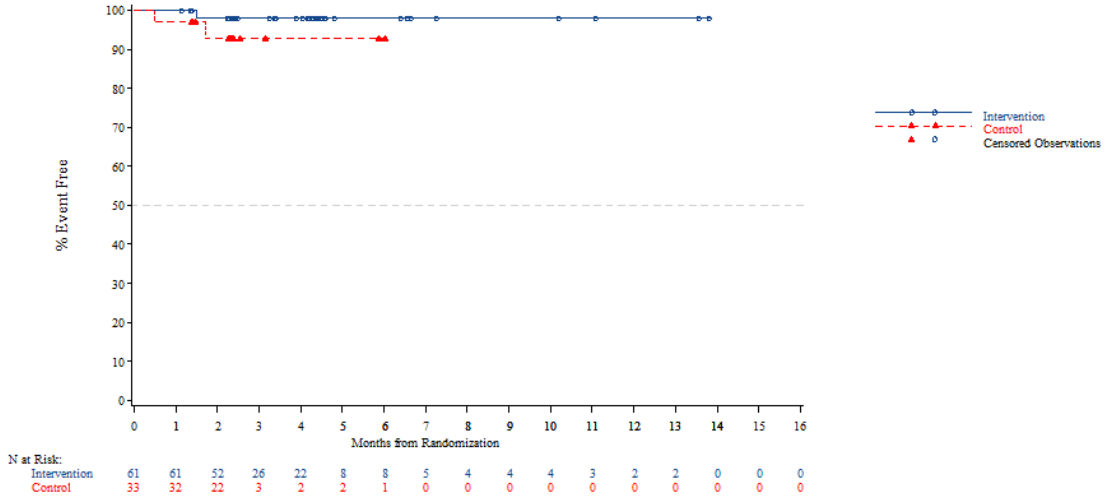


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Renal Abnormality-Related
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

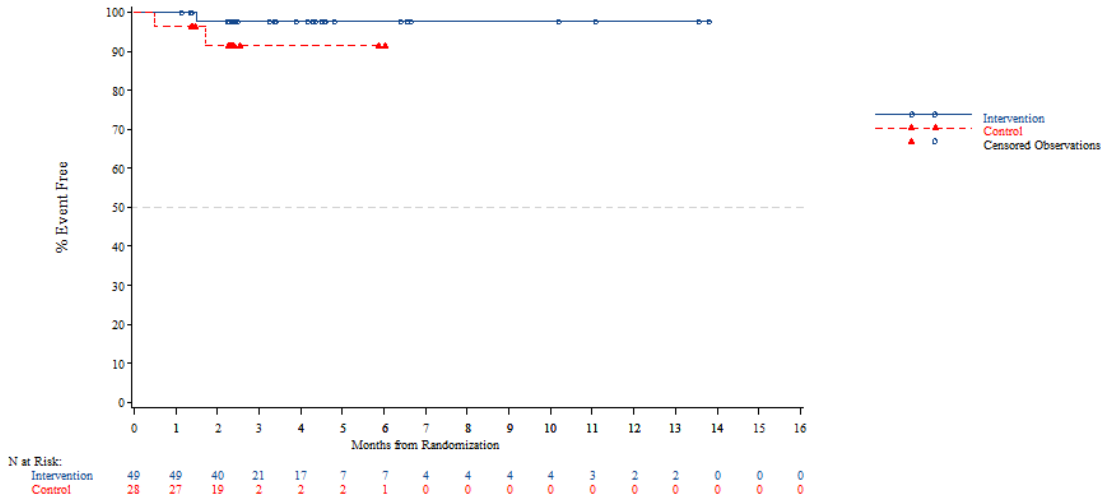
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Haematologic Impairment-Related
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

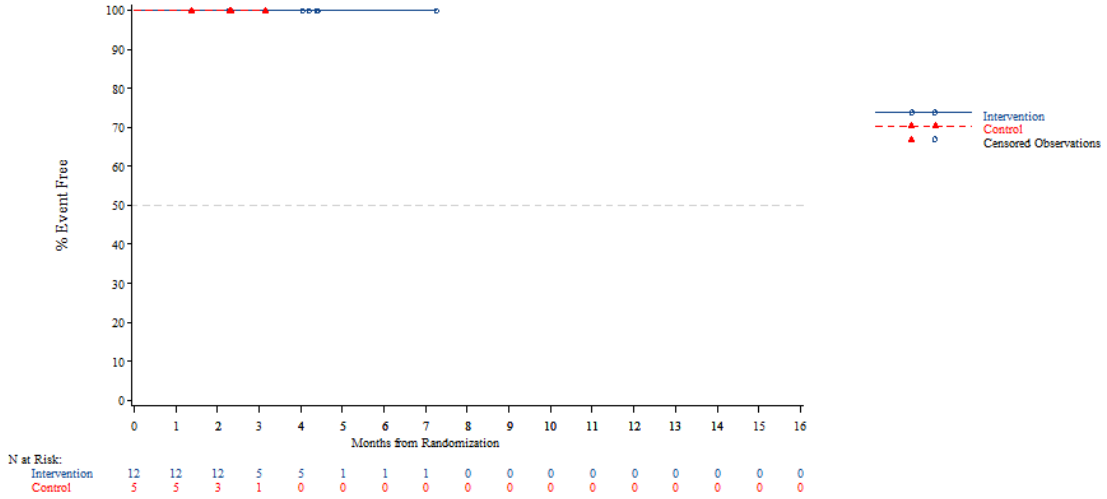


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Haematologic Impairment-Related
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

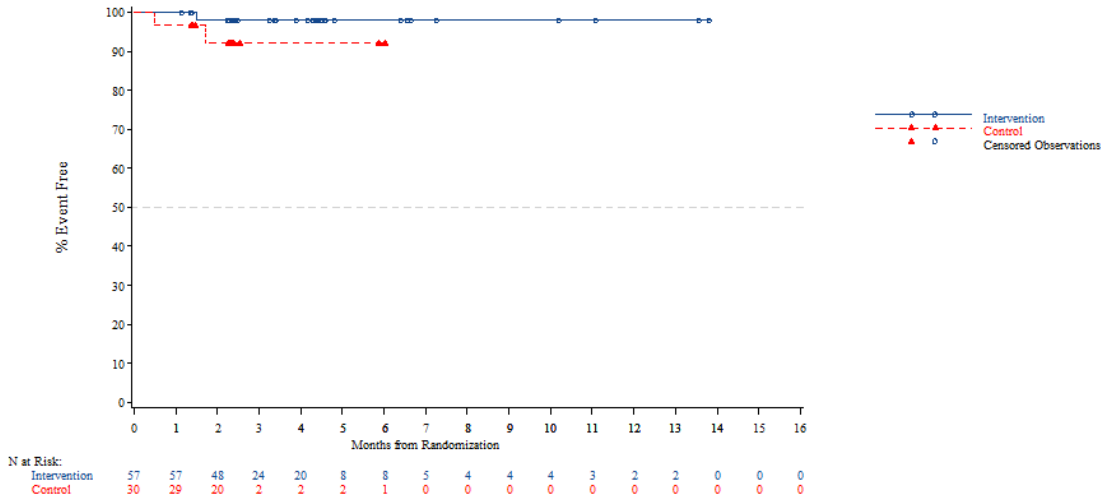
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Haematologic Impairment-Related
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

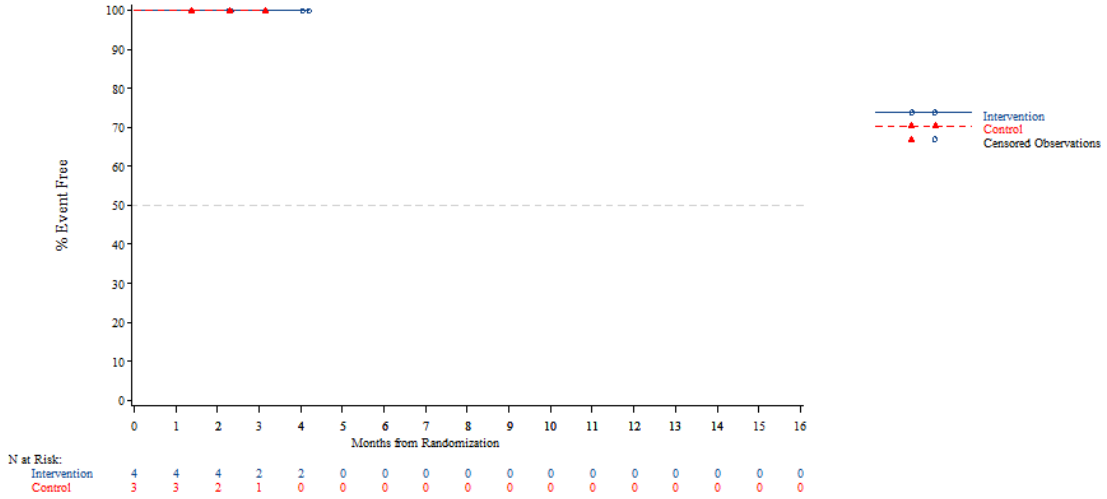


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Haematologic Impairment-Related
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

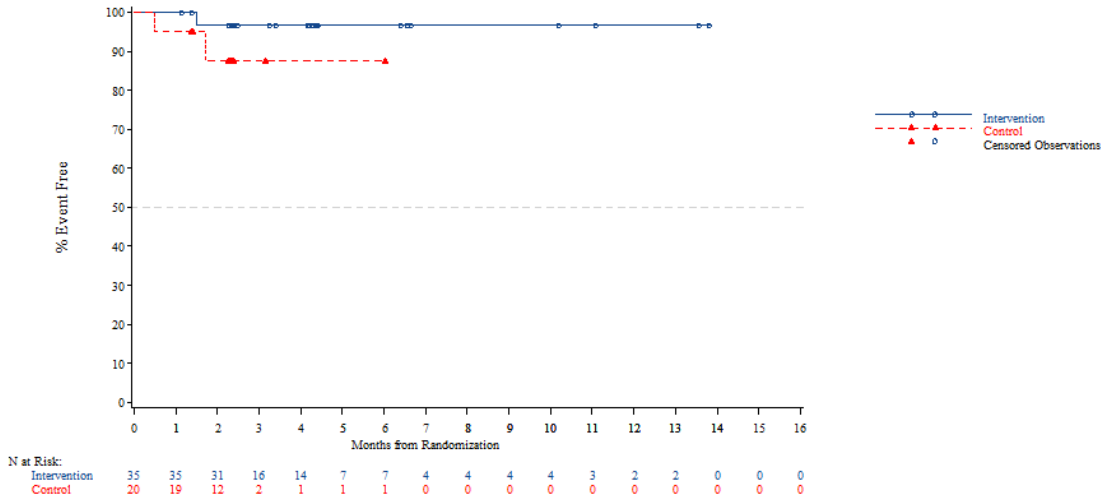
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Haematologic Impairment-Related
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

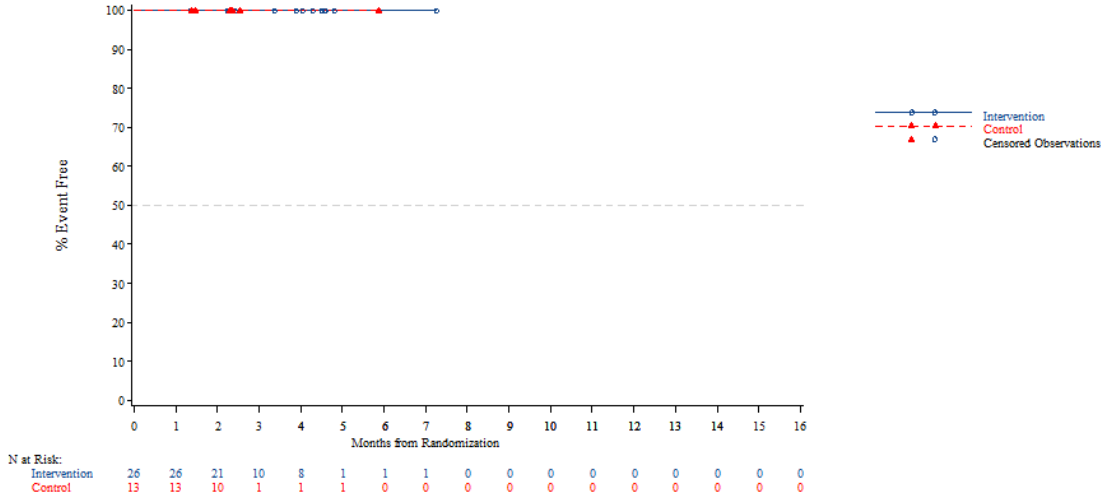


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Haematologic Impairment-Related
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

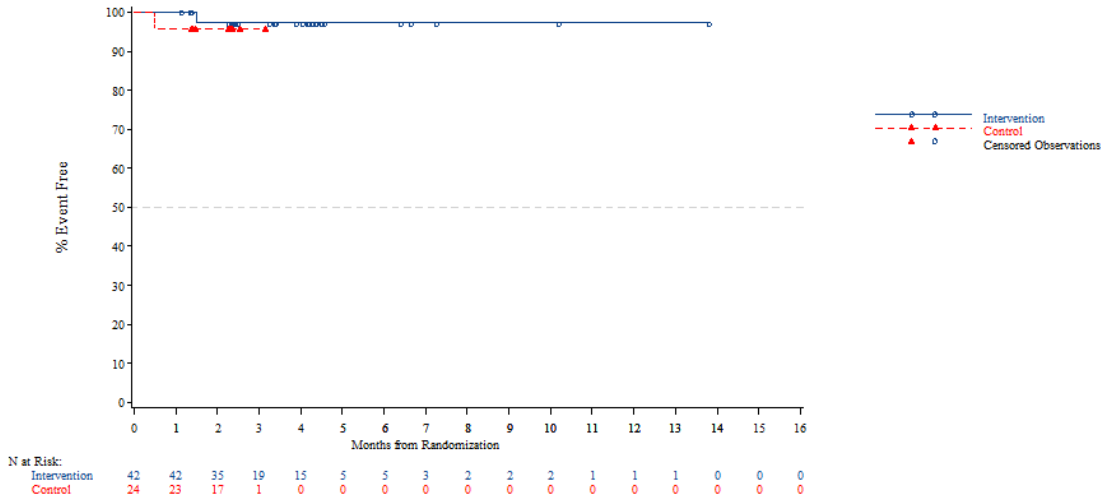
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Haematologic Impairment-Related
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

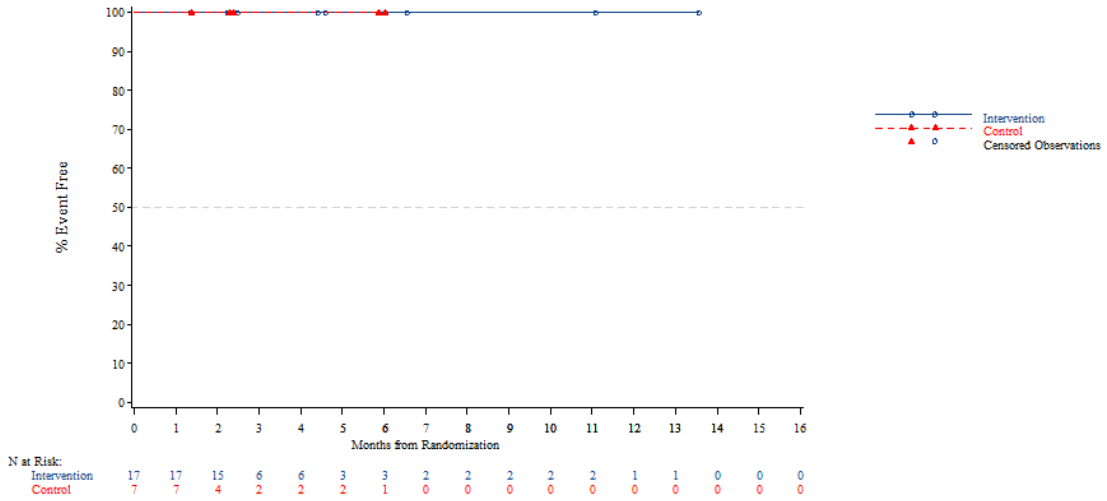


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Haematologic Impairment-Related
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

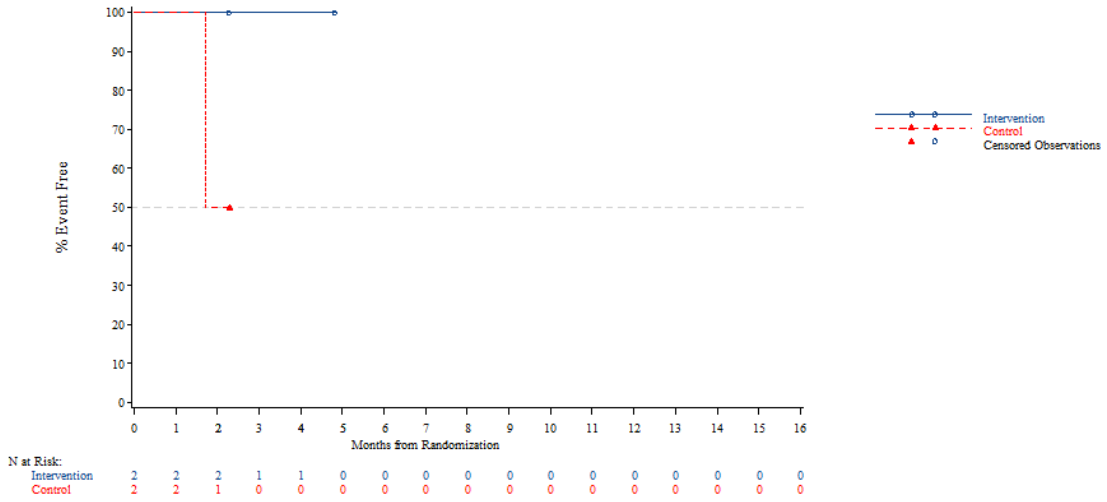
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Haematologic Impairment-Related
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

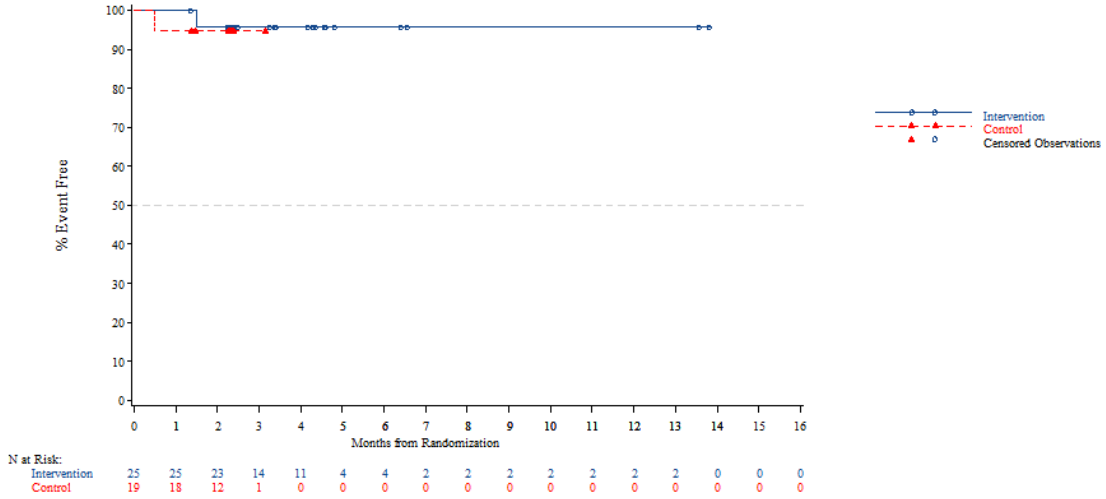


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Haematologic Impairment-Related
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

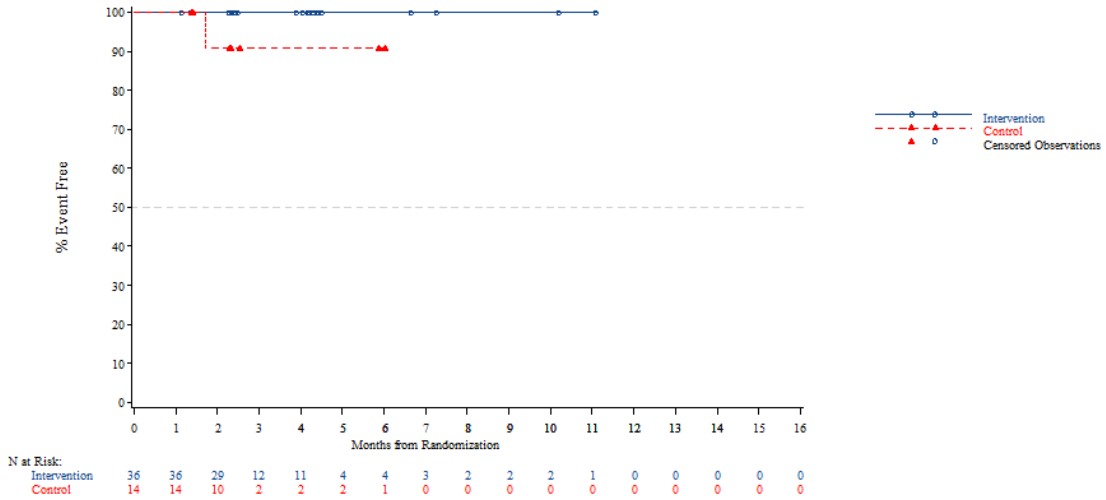
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Haematologic Impairment-Related
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

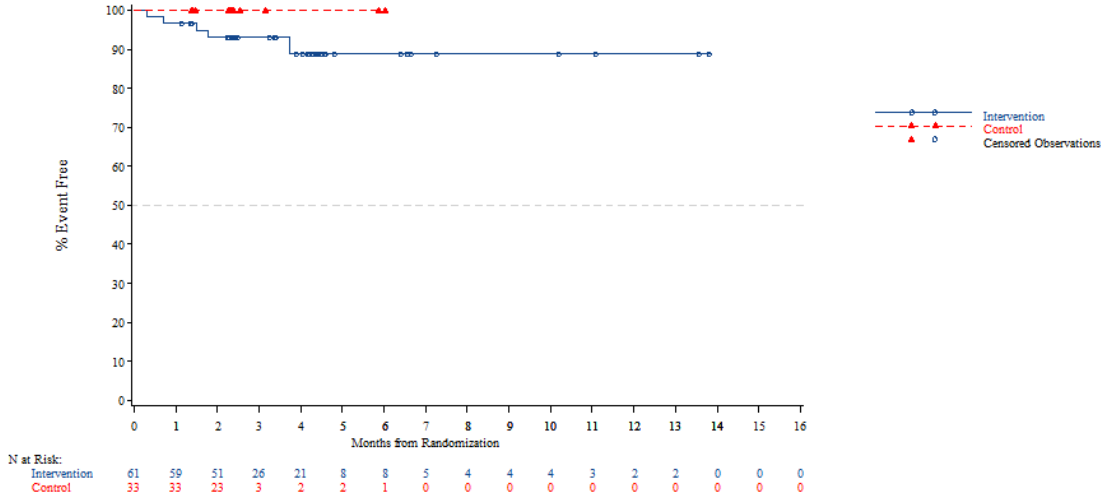


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Haematologic Impairment-Related
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

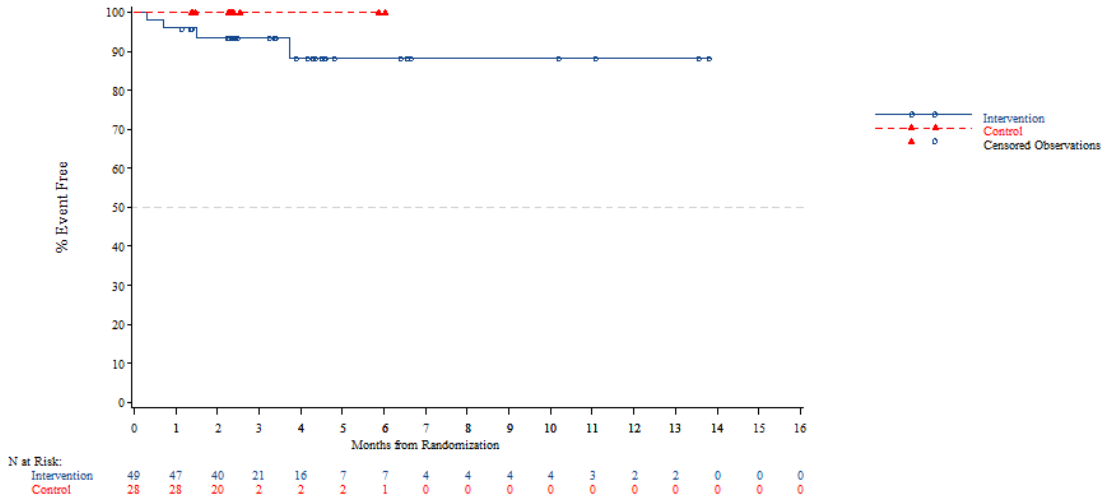
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Infection-Related
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

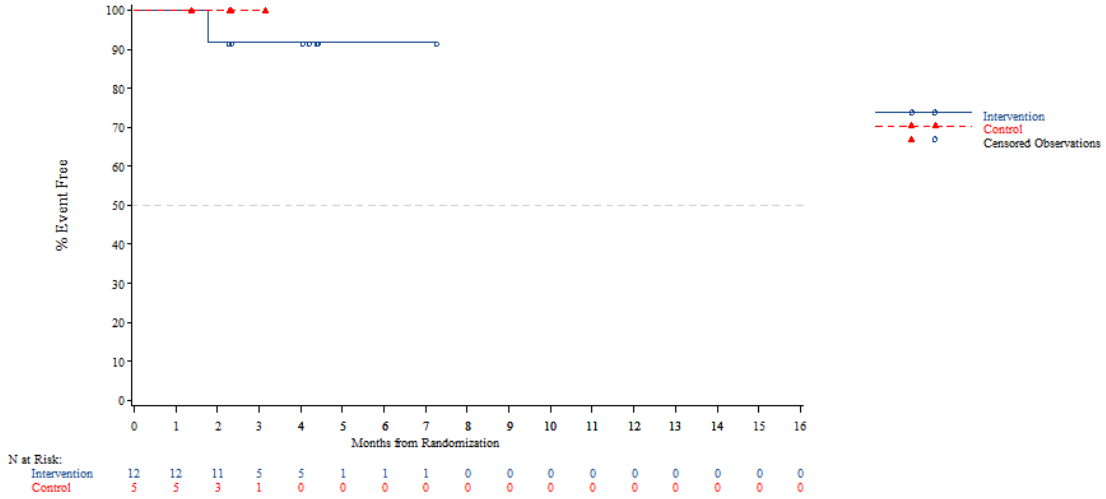


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Infection-Related
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

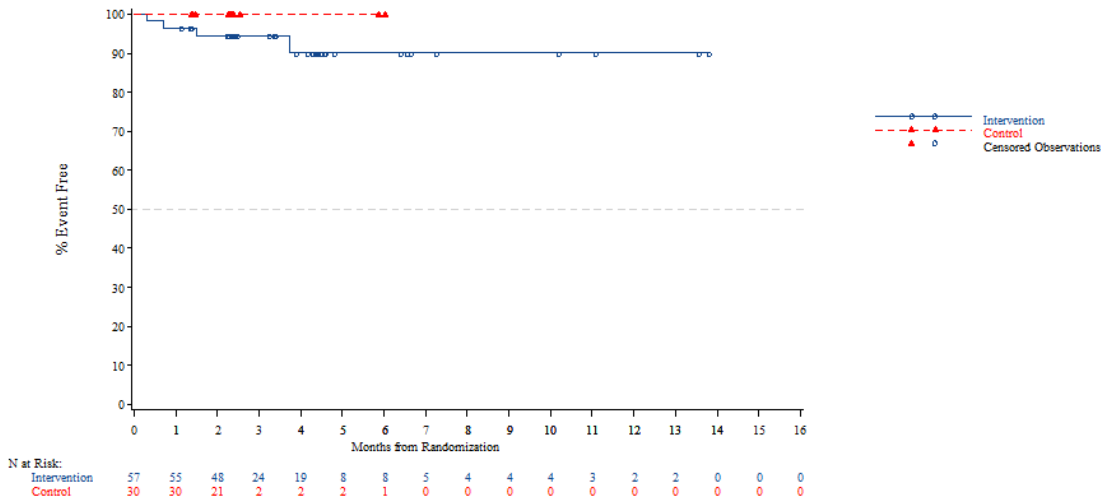
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Infection-Related
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

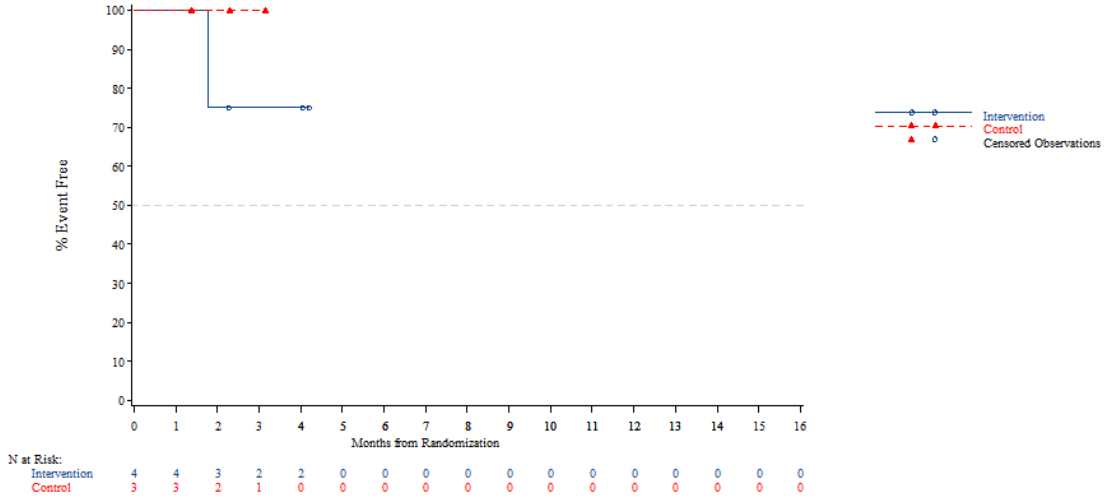


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Infection-Related
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

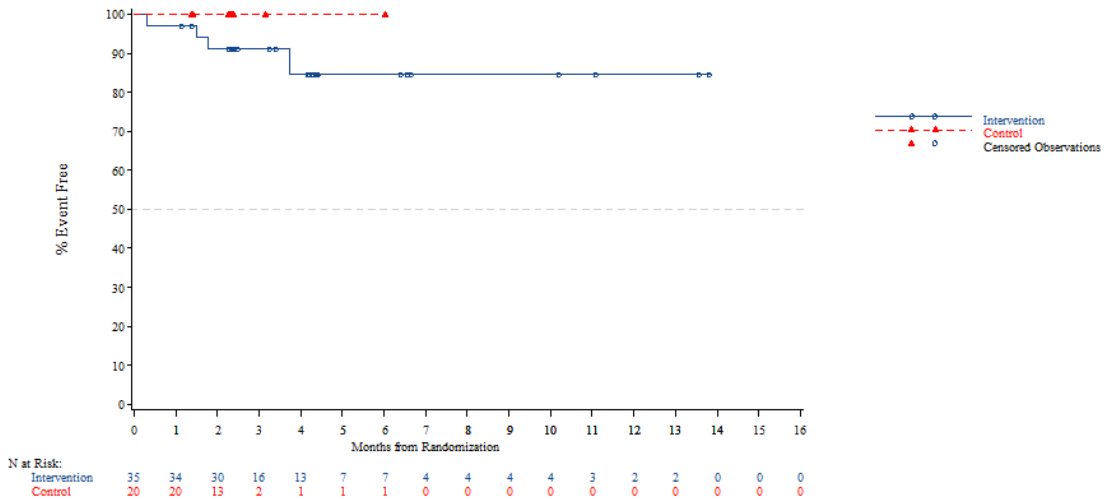
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Infection-Related
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

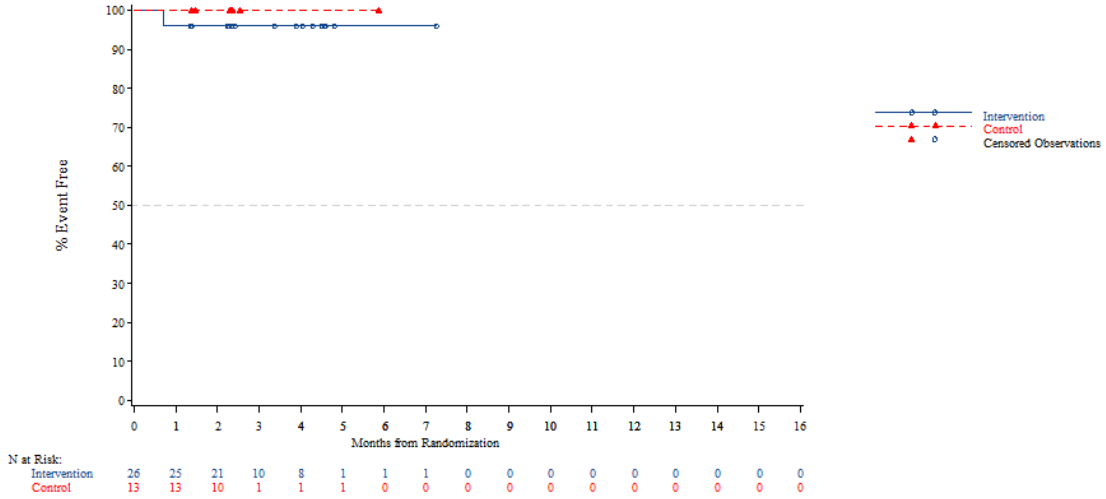


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Infection-Related
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

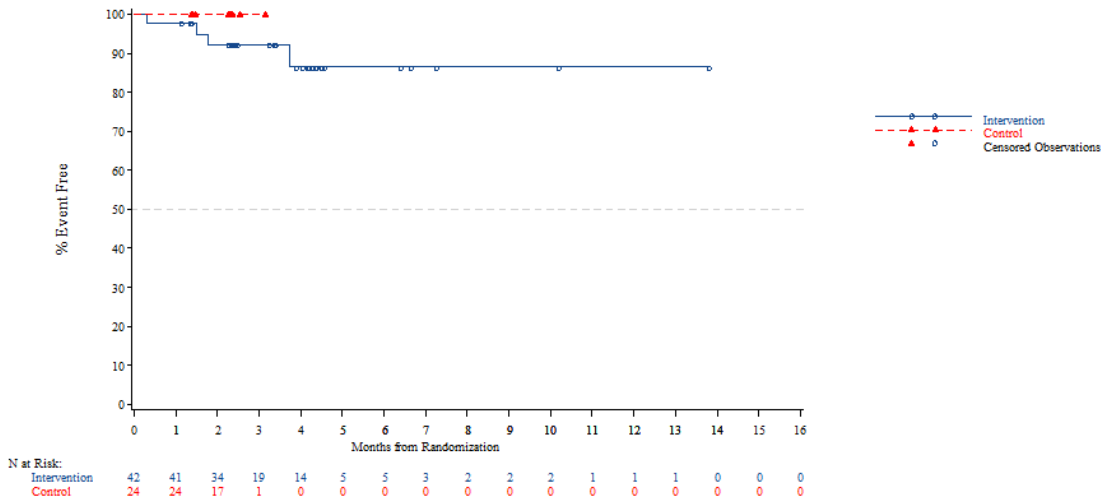
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Infection-Related
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

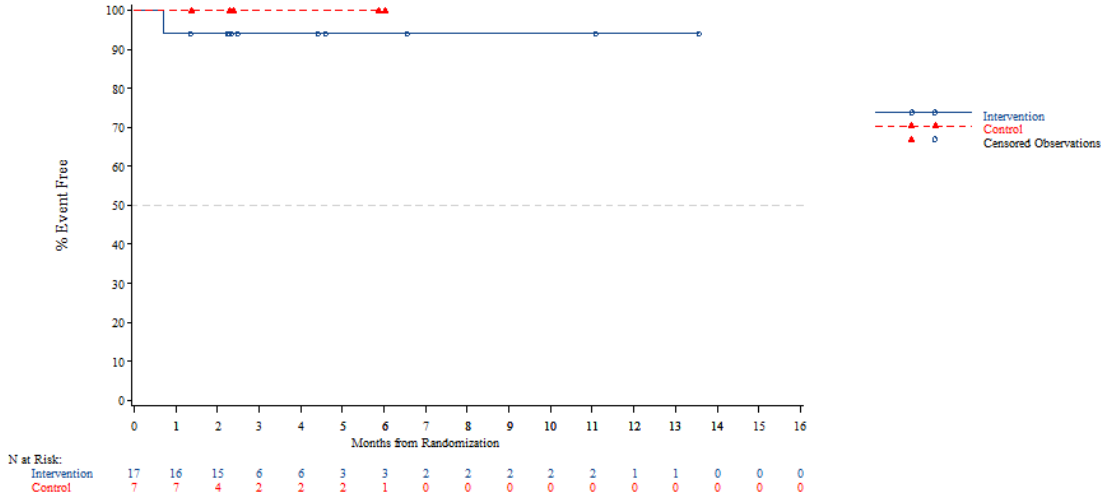


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Infection-Related
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

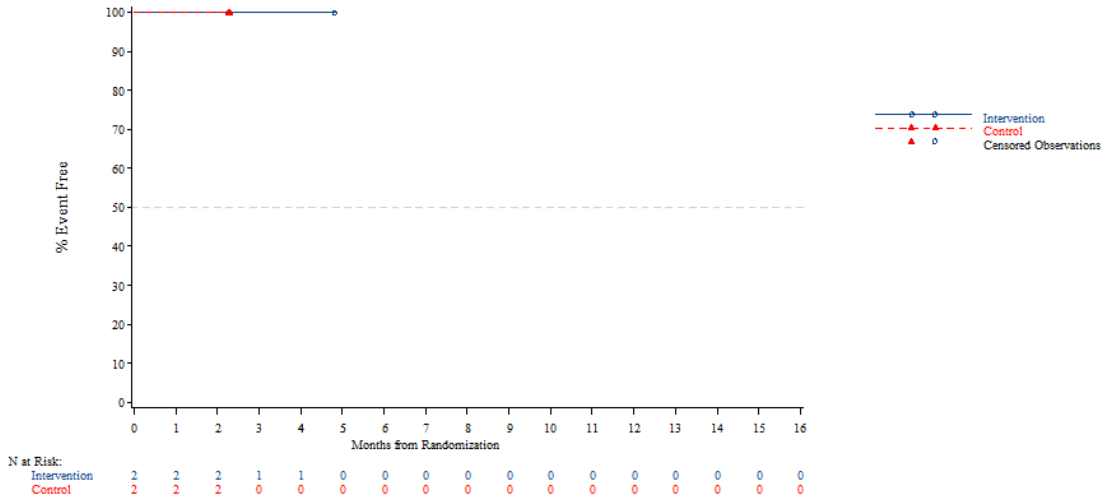
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Infection-Related
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

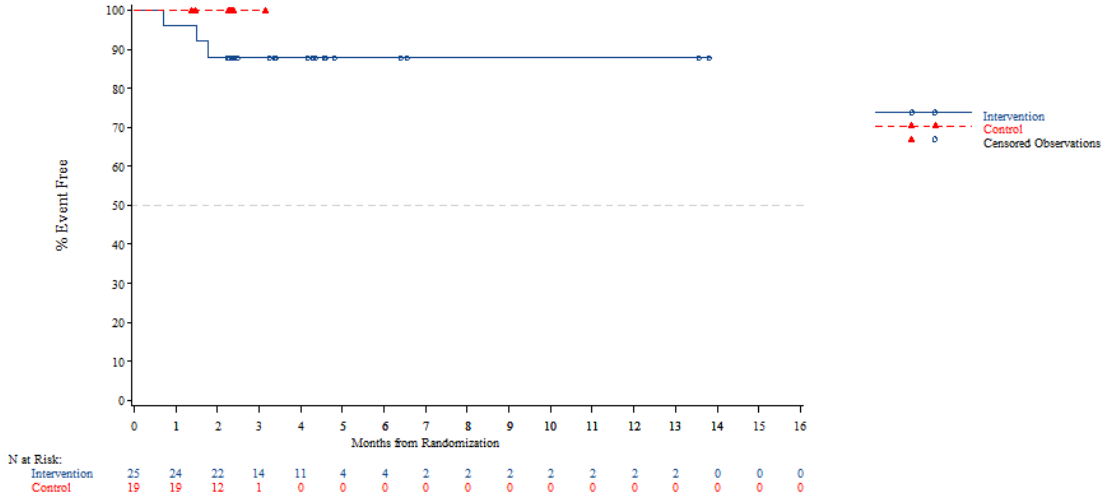


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Infection-Related
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

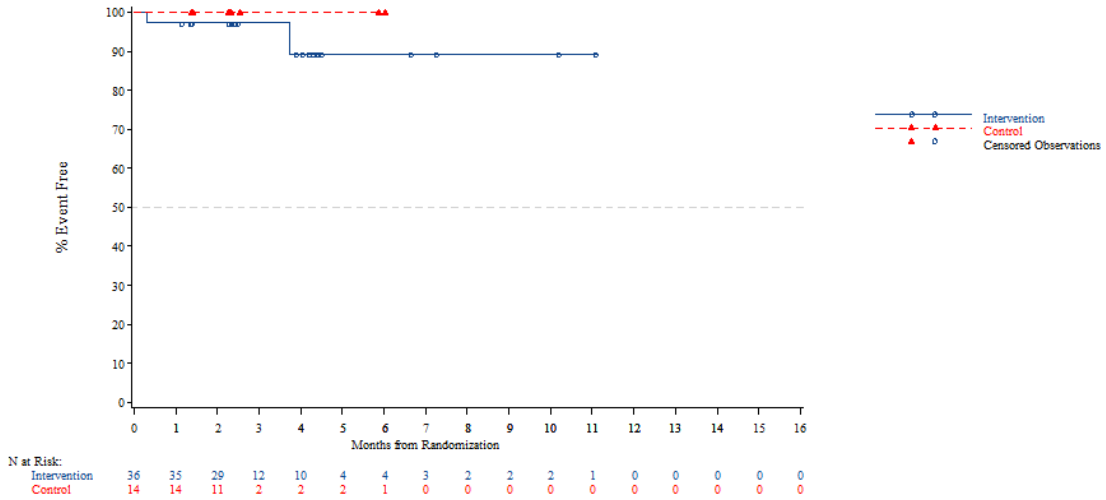
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Infection-Related
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

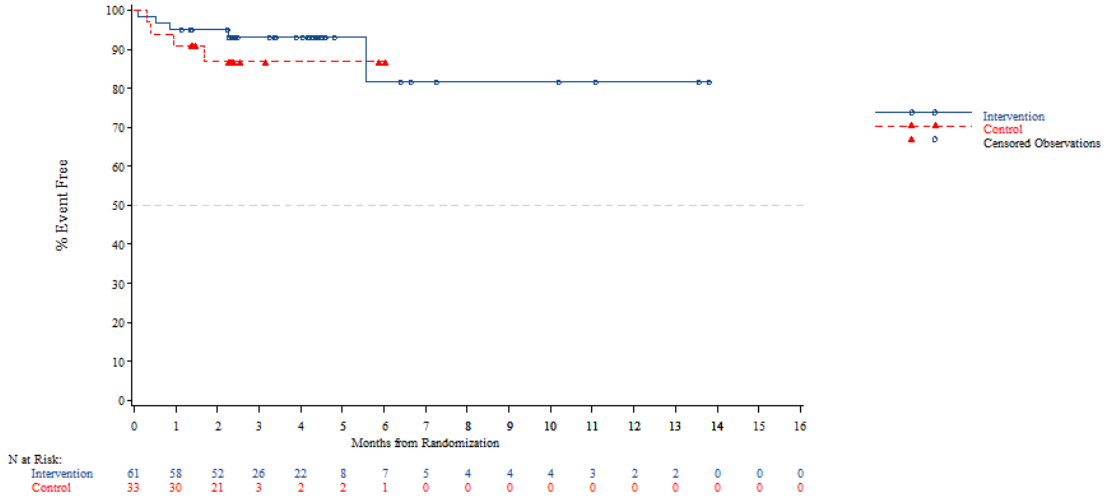


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Infection-Related
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

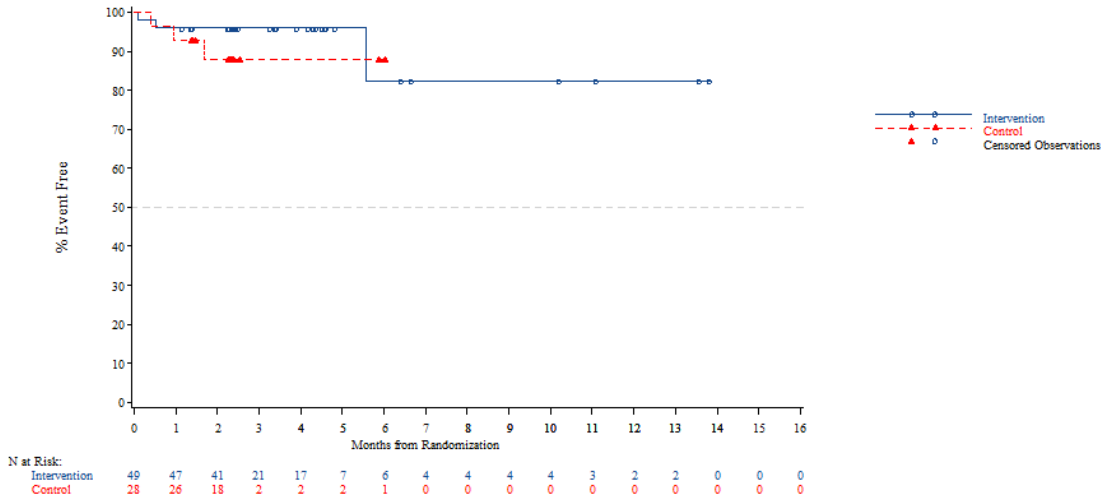
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Gastrointestinal Disorders-Related
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

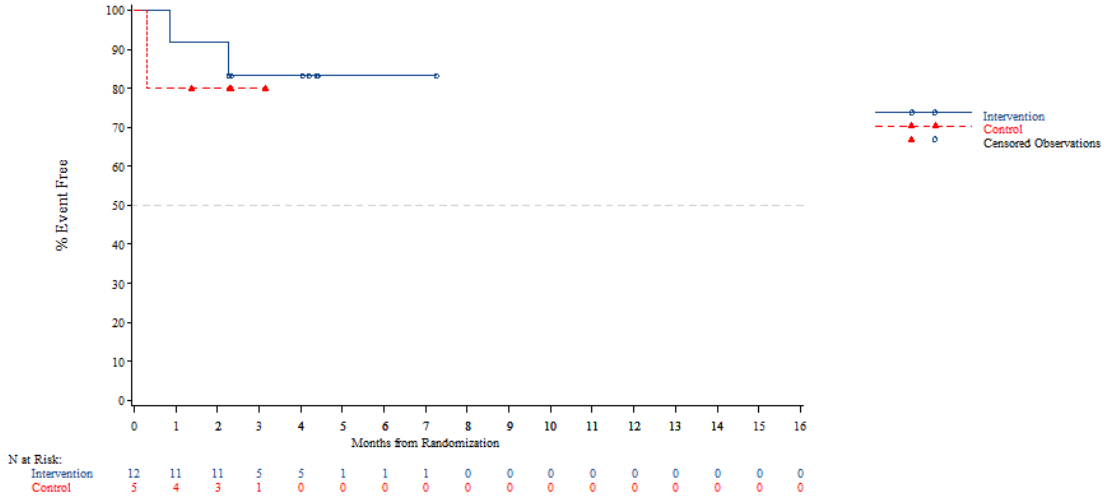


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Gastrointestinal Disorders-Related
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

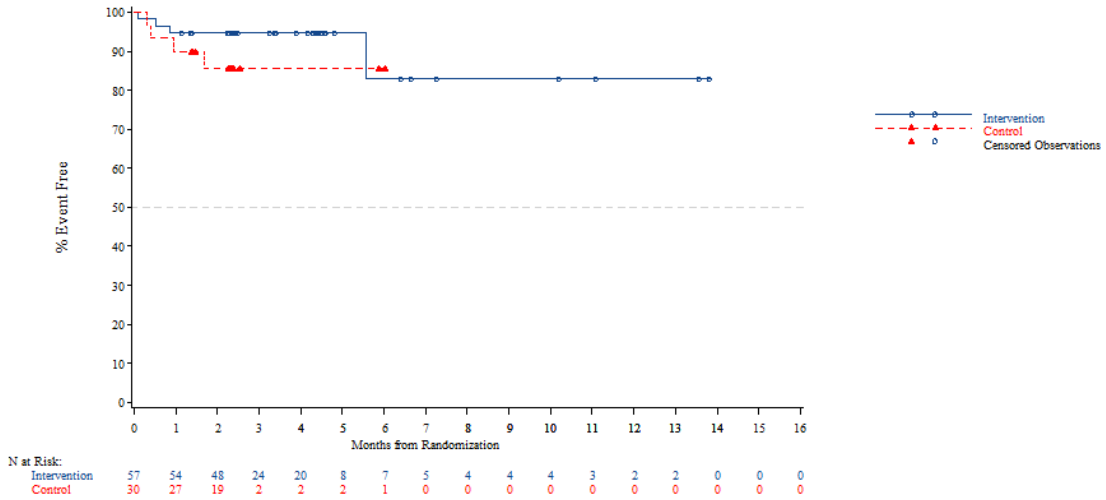
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Gastrointestinal Disorders-Related
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

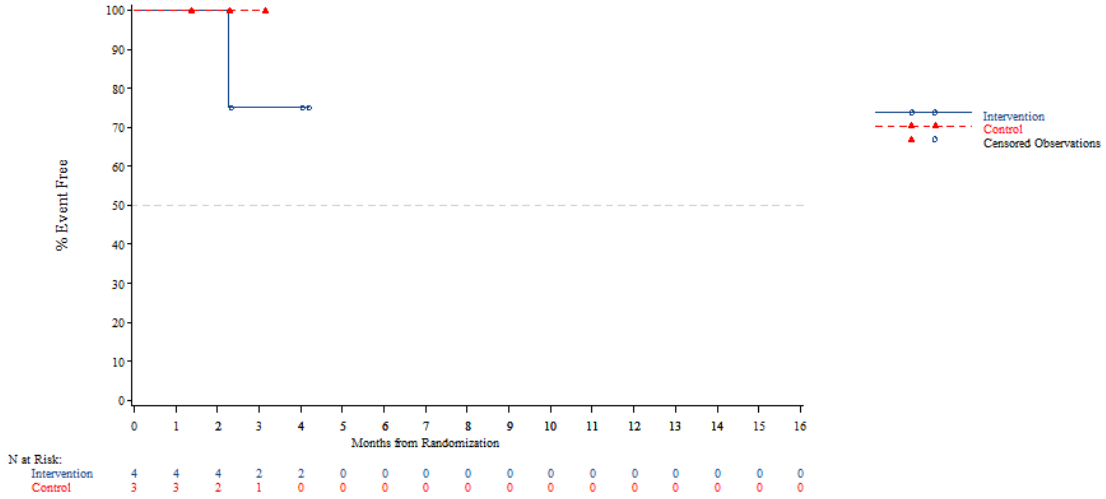


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Gastrointestinal Disorders-Related
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

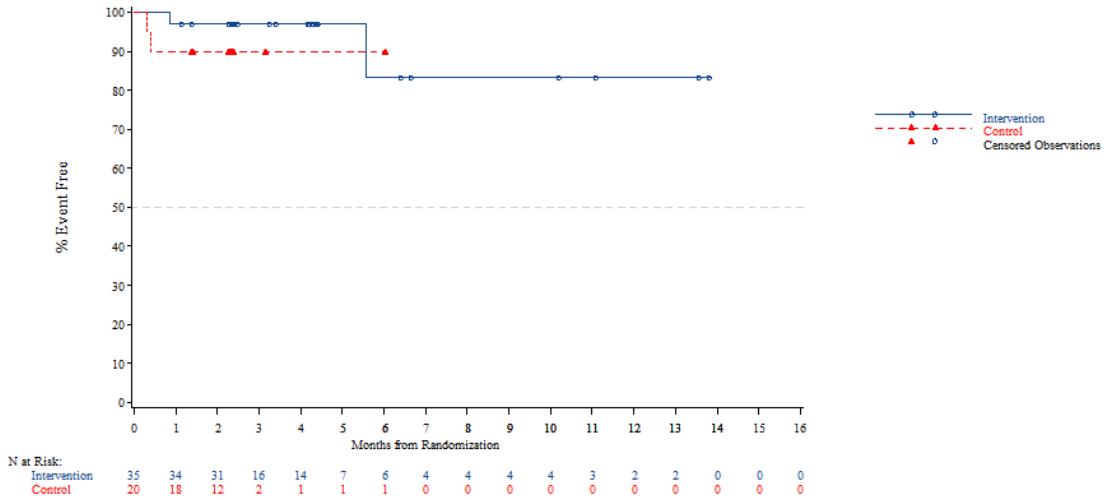
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Gastrointestinal Disorders-Related
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

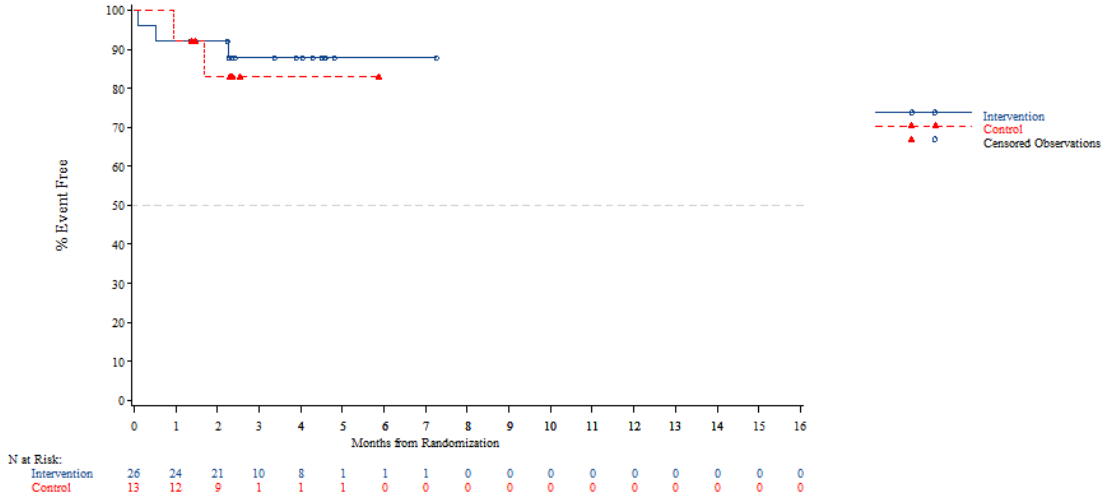


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Gastrointestinal Disorders-Related
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

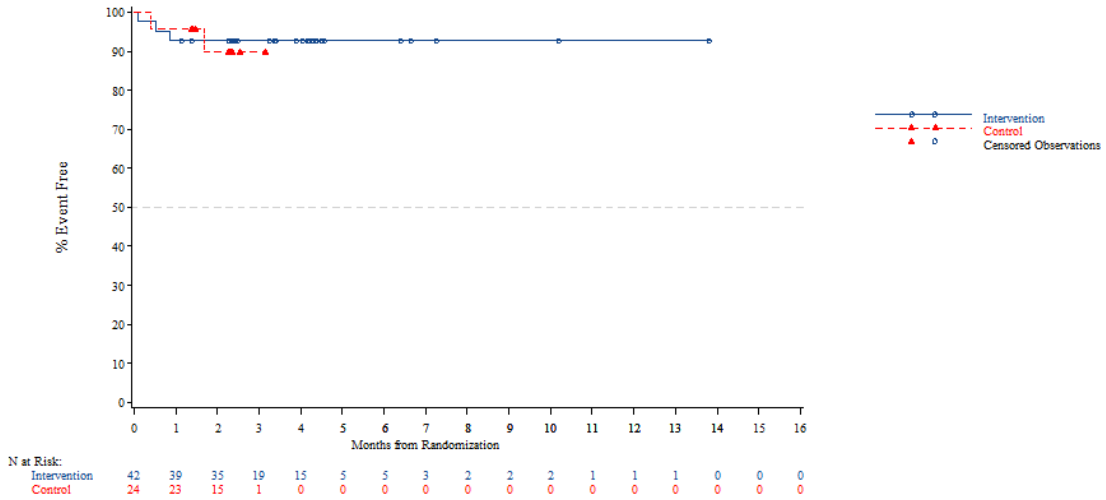
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Gastrointestinal Disorders-Related
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

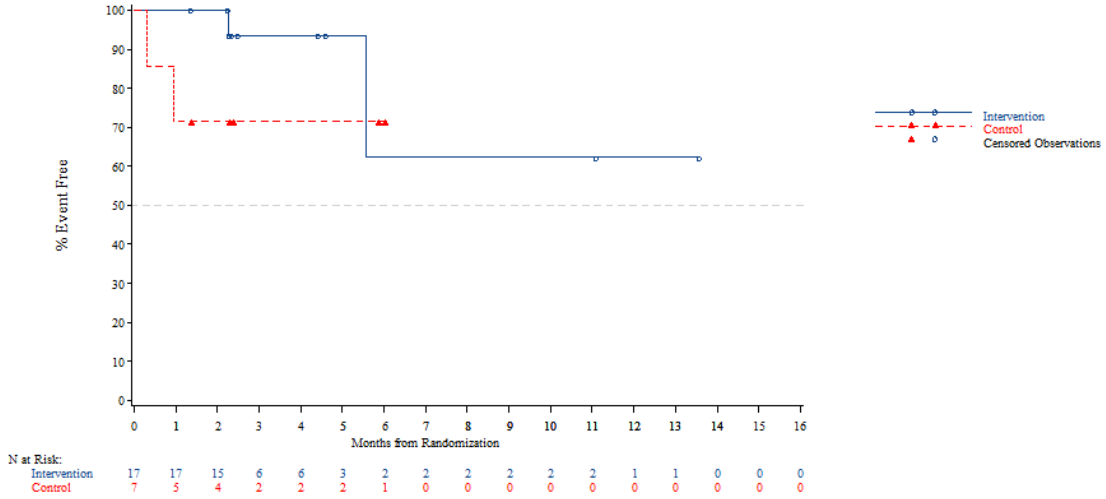


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Gastrointestinal Disorders-Related
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

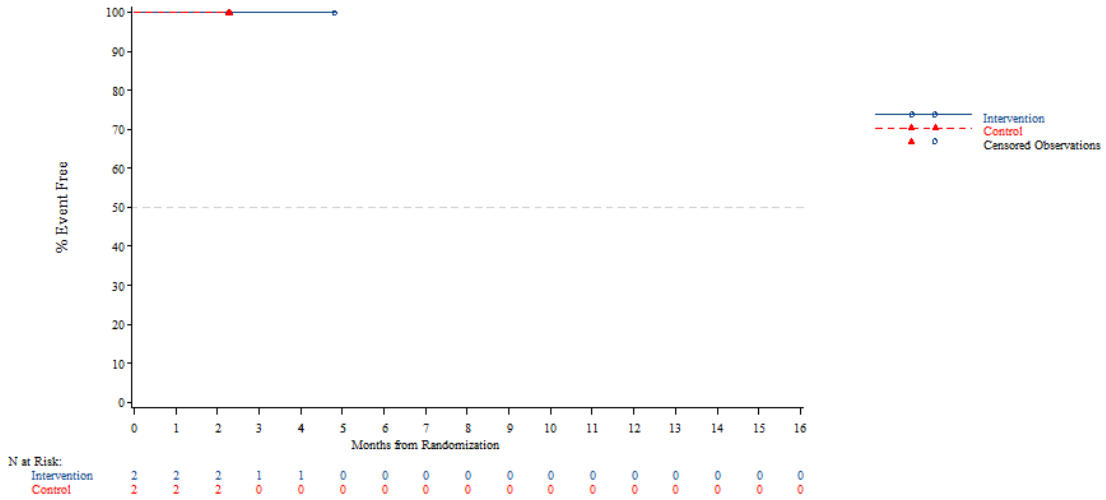
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Gastrointestinal Disorders-Related
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

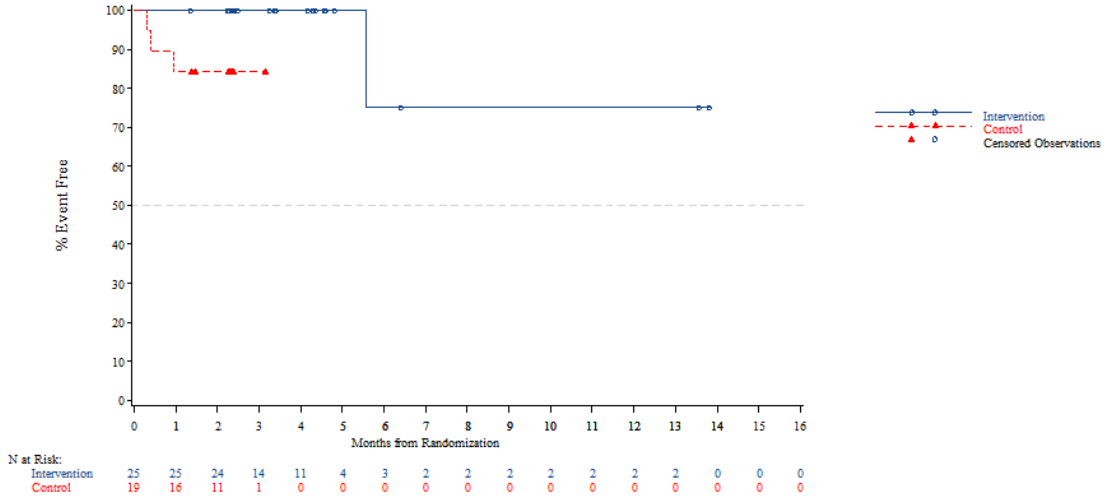


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Gastrointestinal Disorders-Related
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

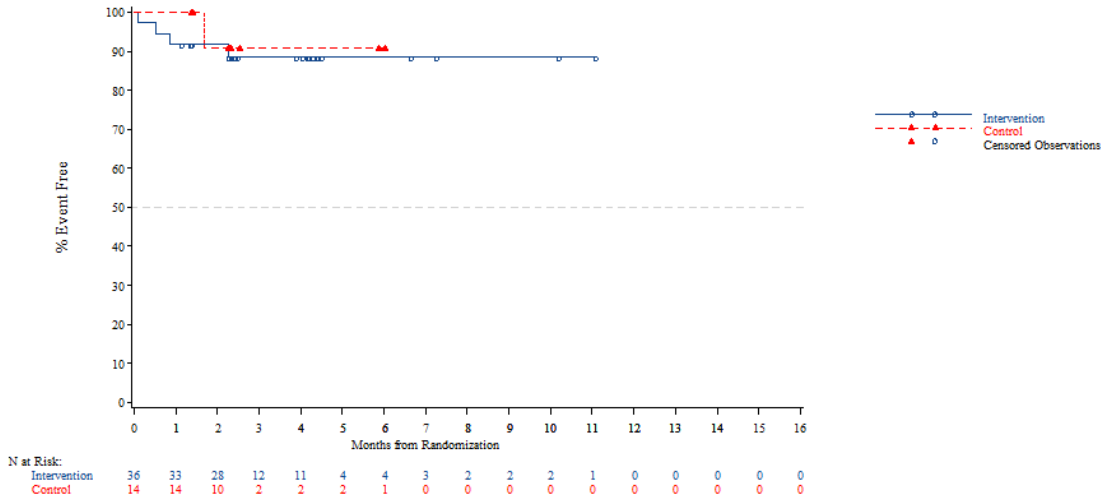
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Gastrointestinal Disorders-Related
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

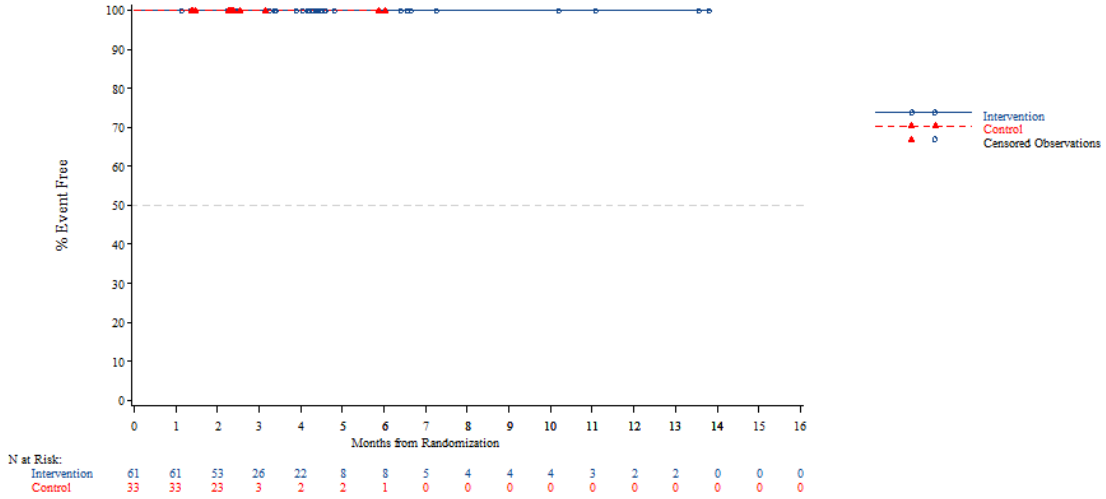


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Gastrointestinal Disorders-Related
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

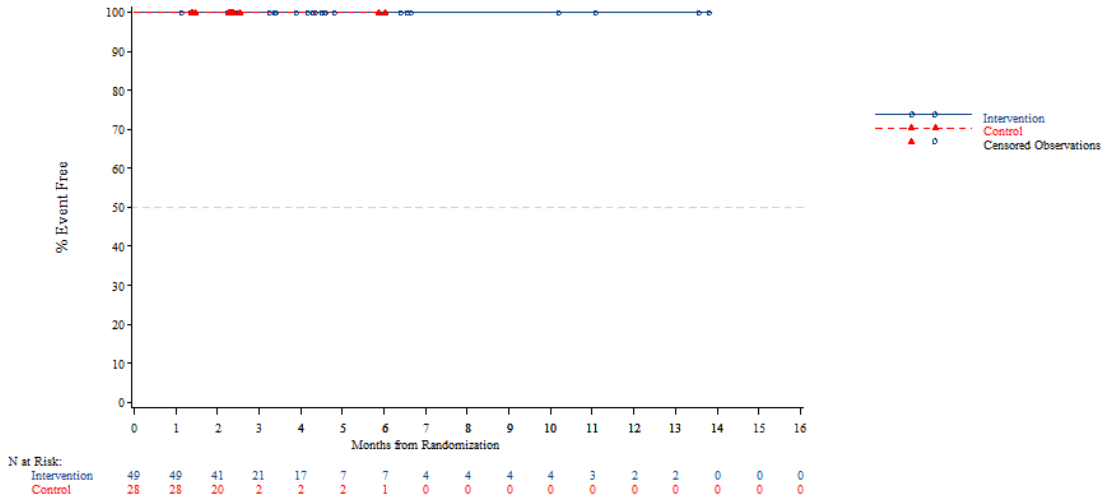
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Fatigue-Related
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

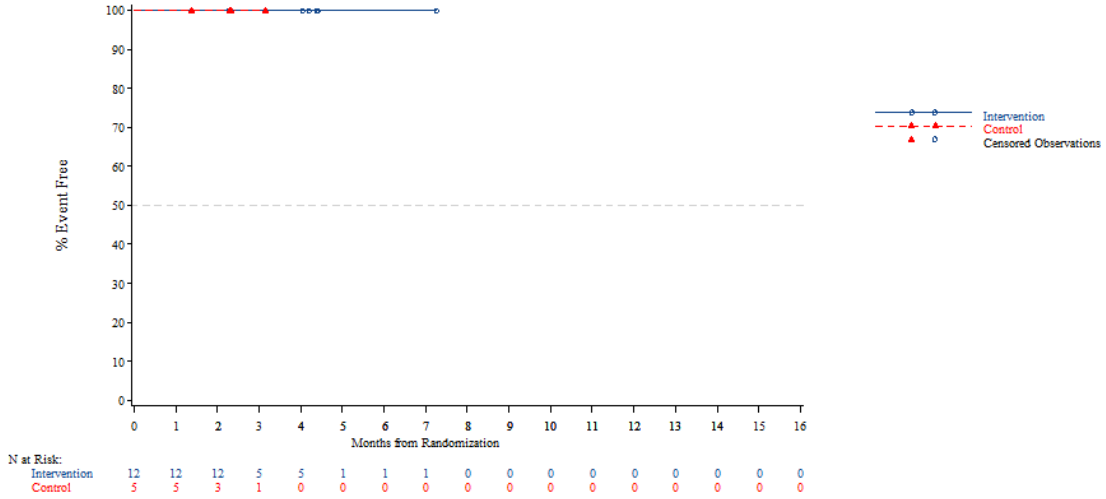


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Fatigue-Related
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

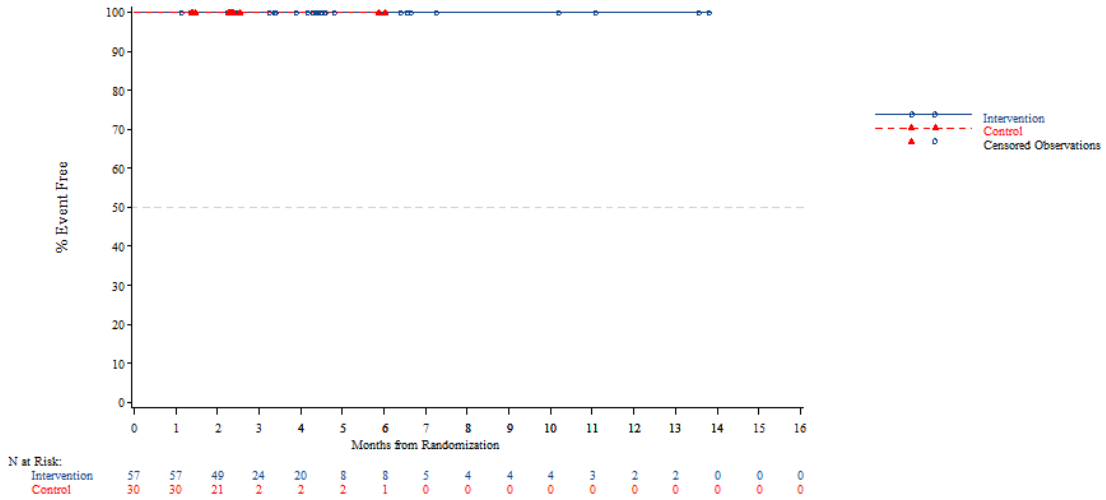
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Fatigue-Related
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

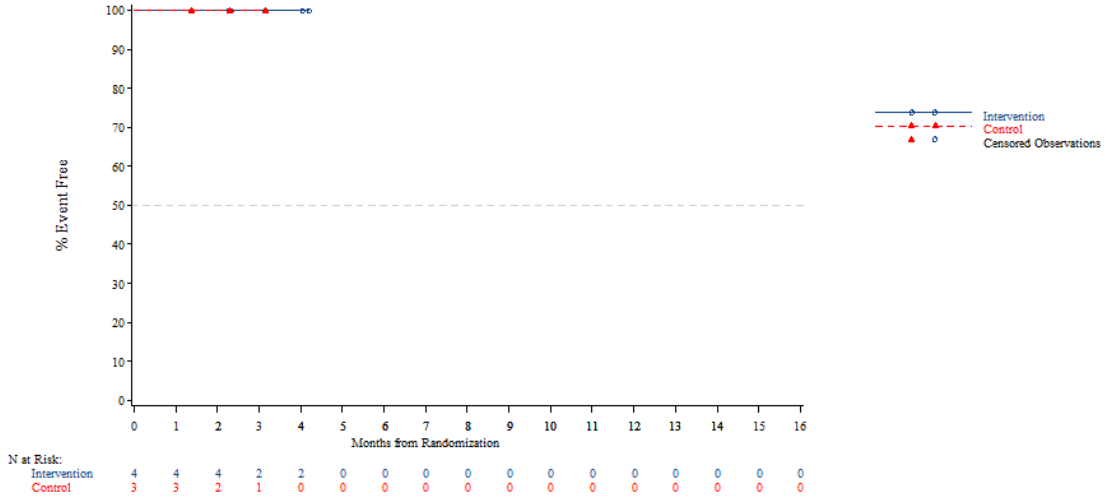


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Fatigue-Related
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

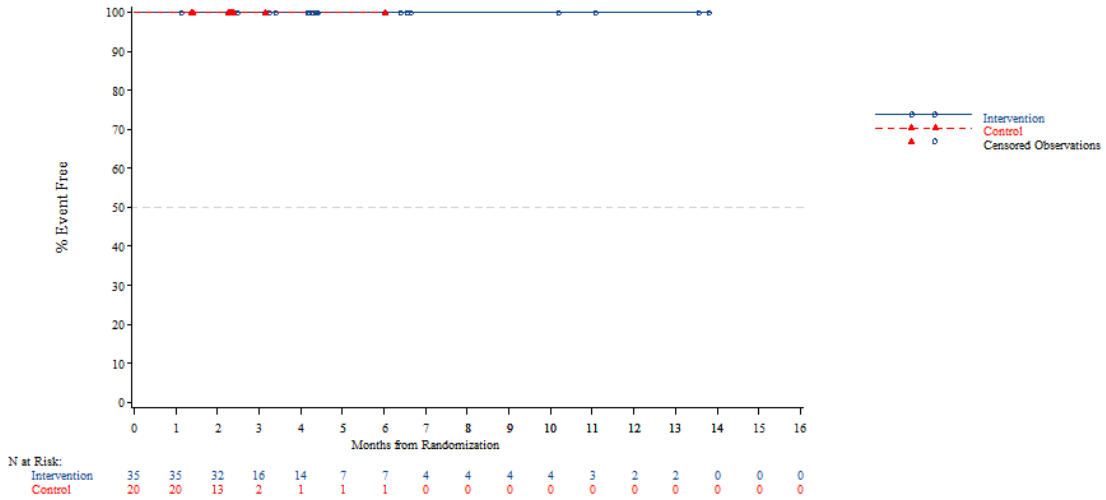
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Fatigue-Related
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

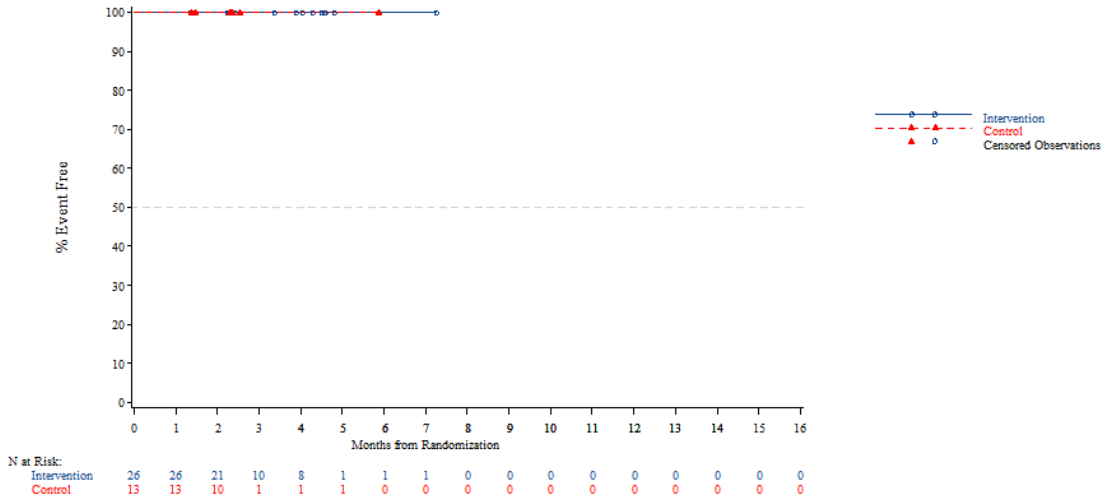


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Fatigue-Related
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

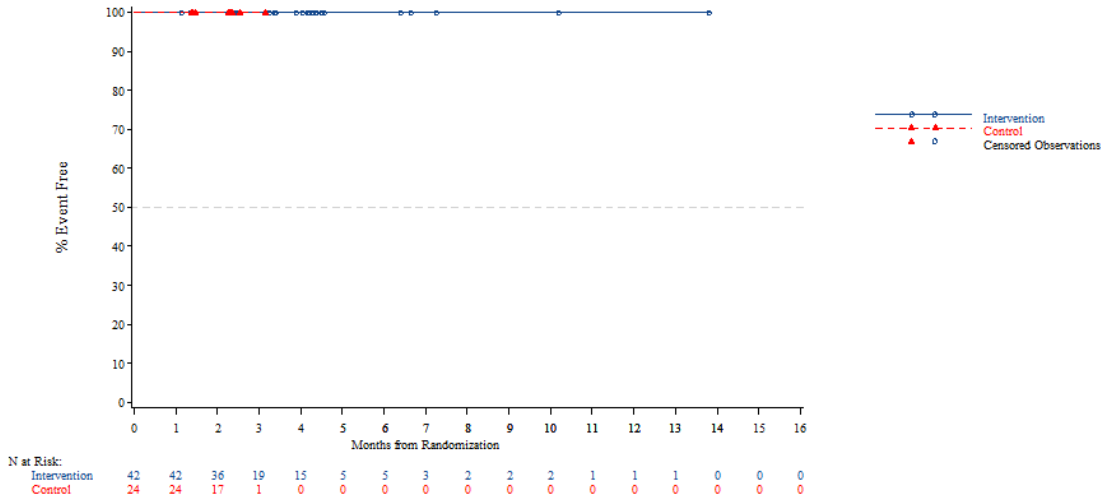
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Fatigue-Related
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

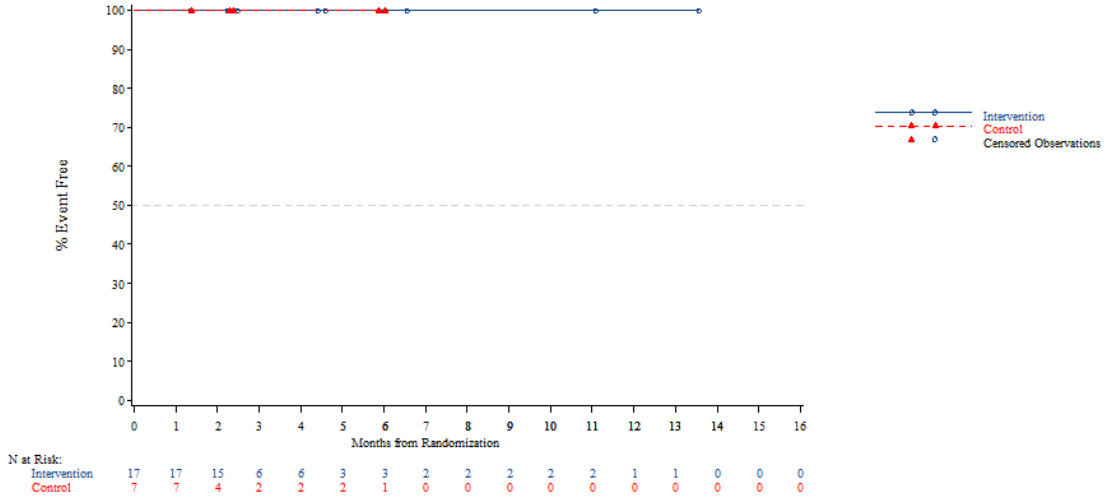


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Fatigue-Related
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

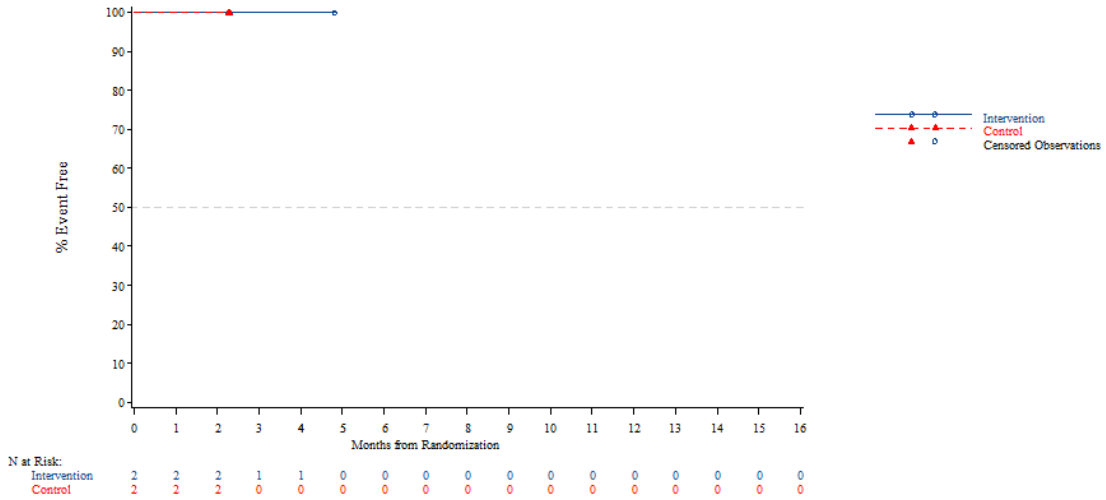
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Fatigue-Related
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

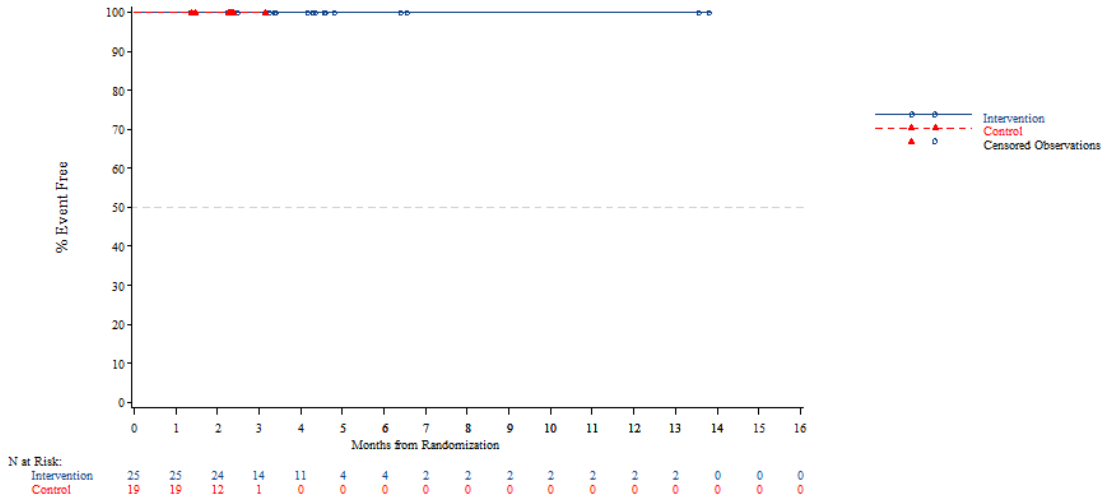


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Fatigue-Related
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

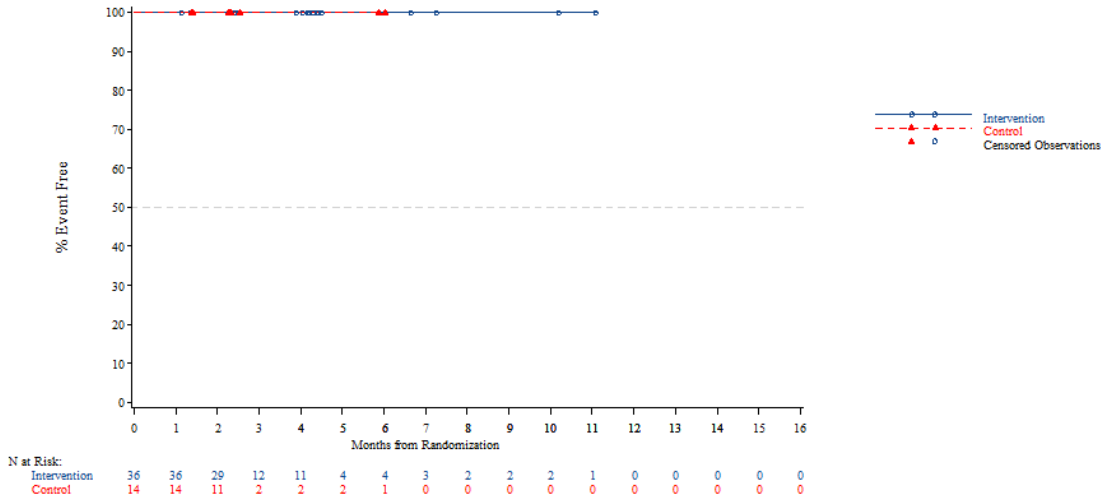
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Fatigue-Related
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

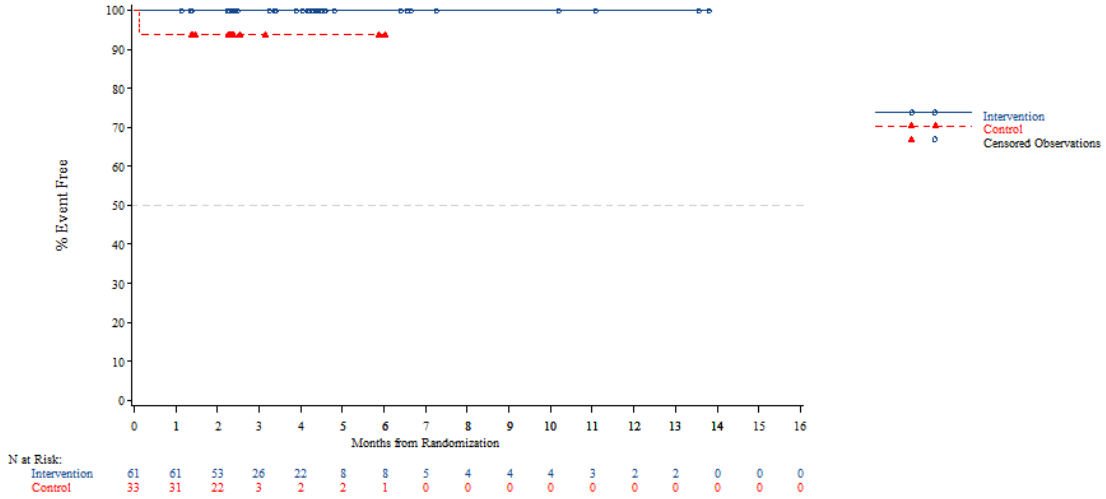


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Fatigue-Related
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

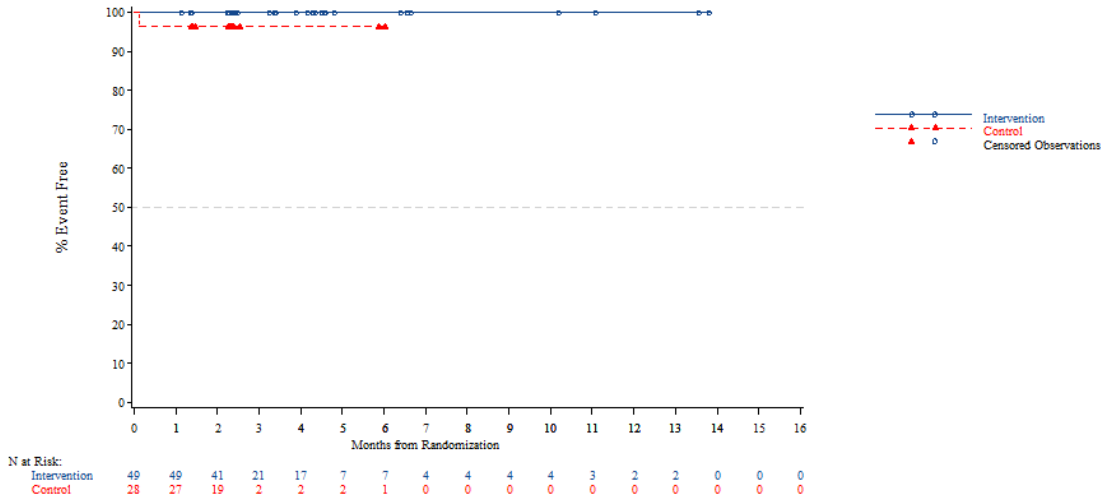
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Dyspnoea-Related
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

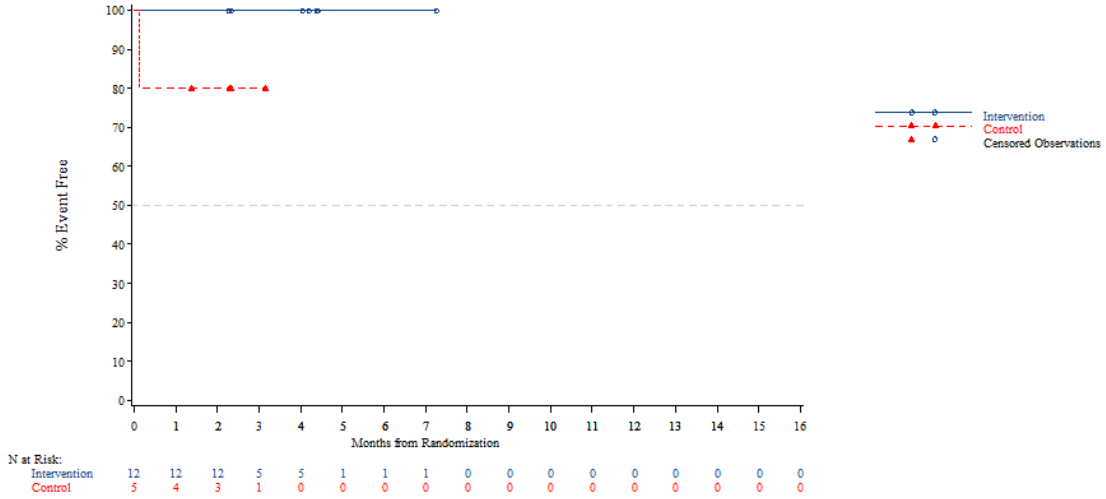


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Dyspnoea-Related
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

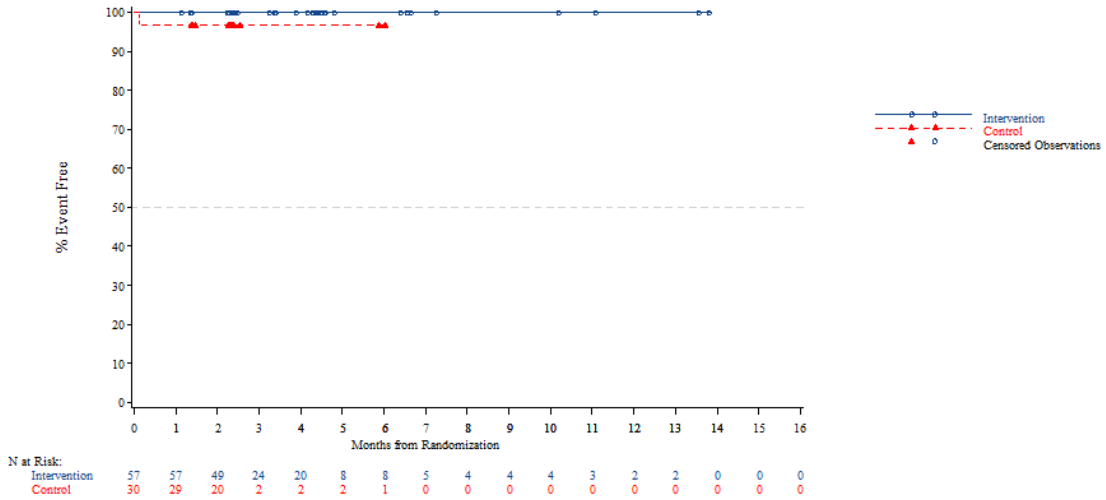
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Dyspnoea-Related
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

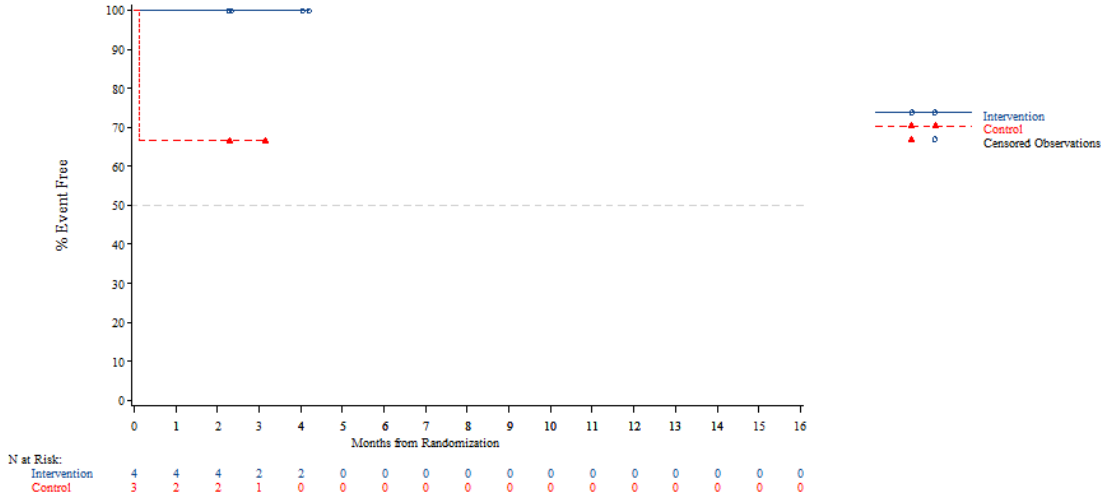


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Dyspnoea-Related
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

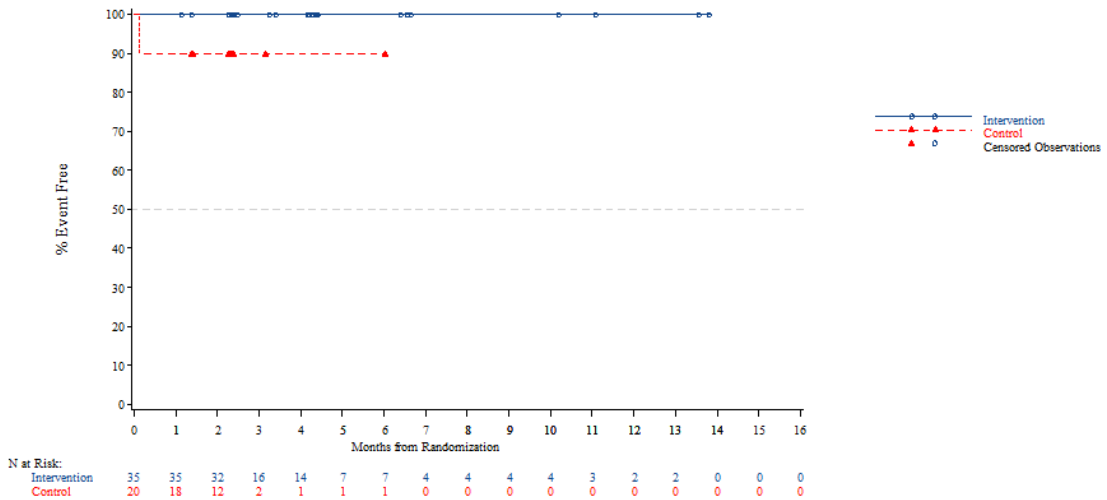
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Dyspnoea-Related
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

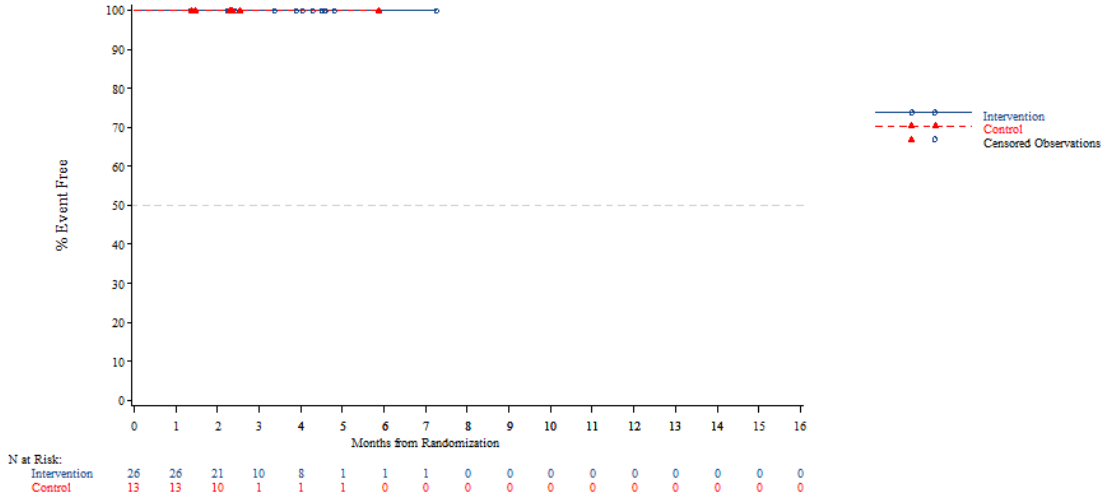


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Dyspnoea-Related
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

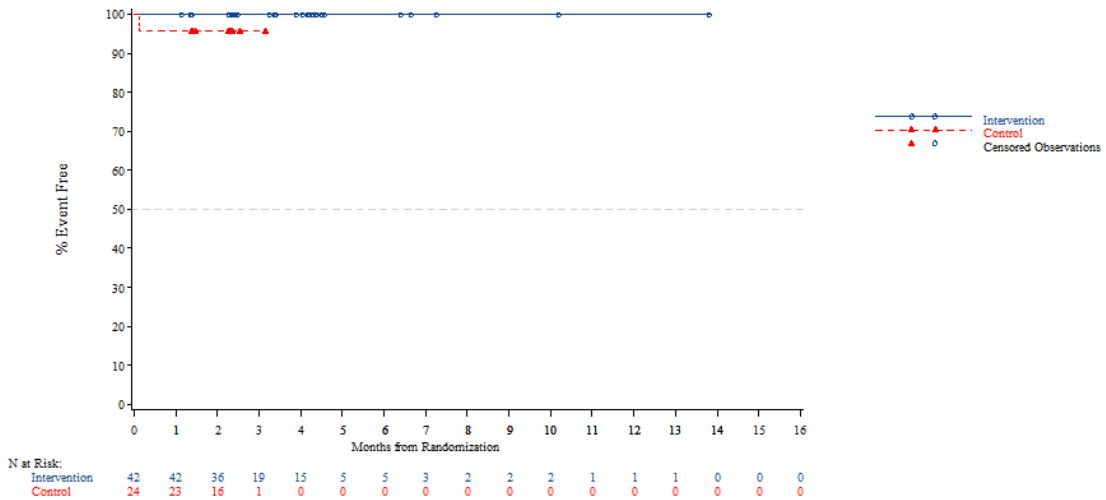
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Dyspnoea-Related
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

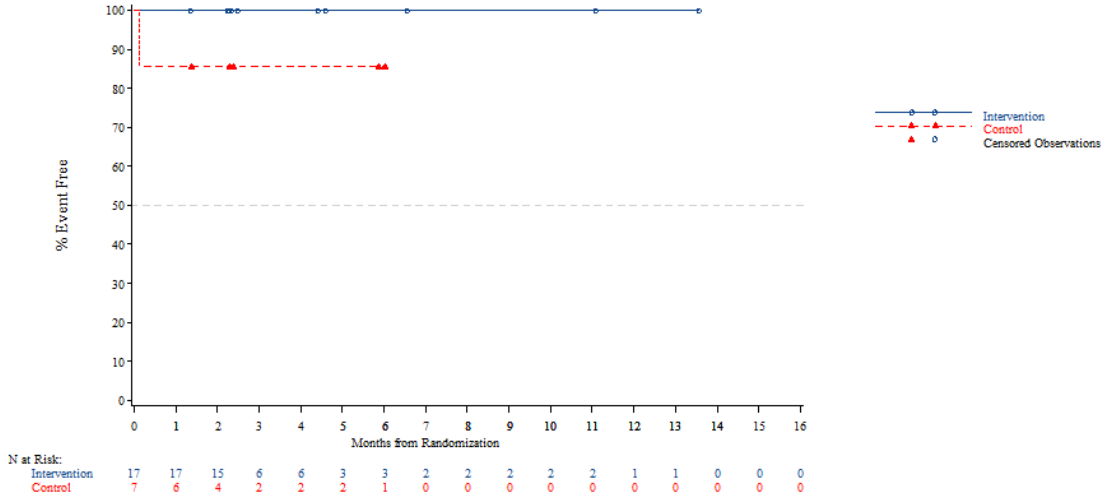


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Dyspnoea-Related
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

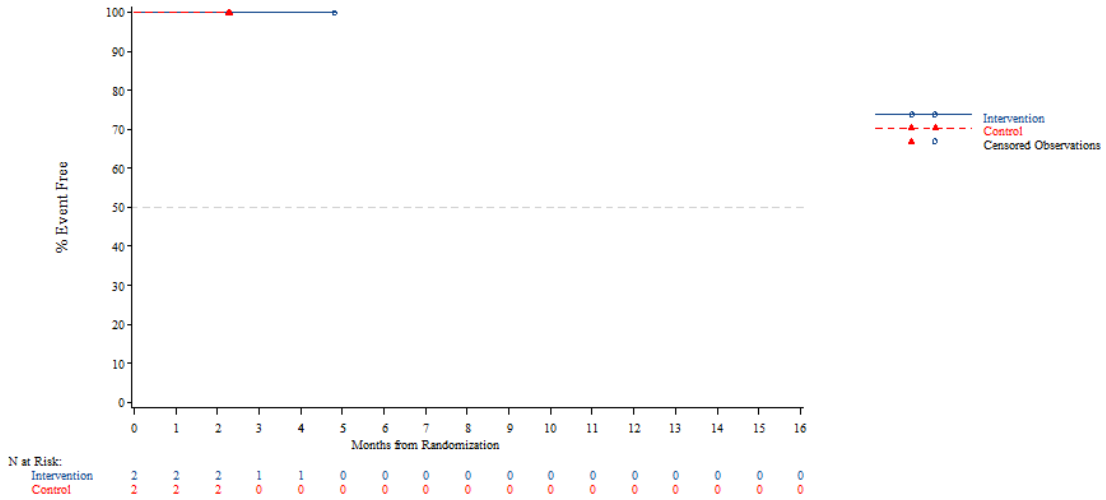
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Dyspnoea-Related
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

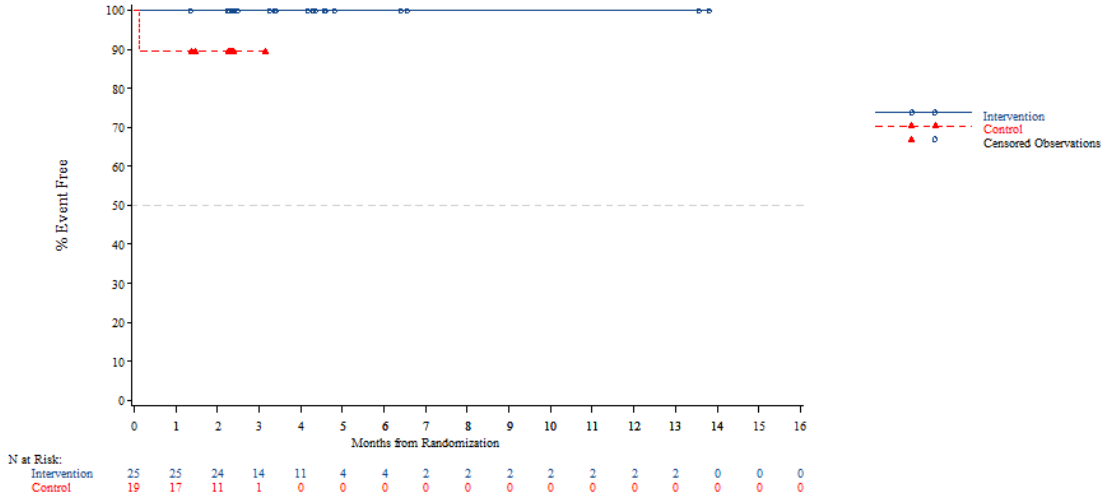


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Dyspnoea-Related
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

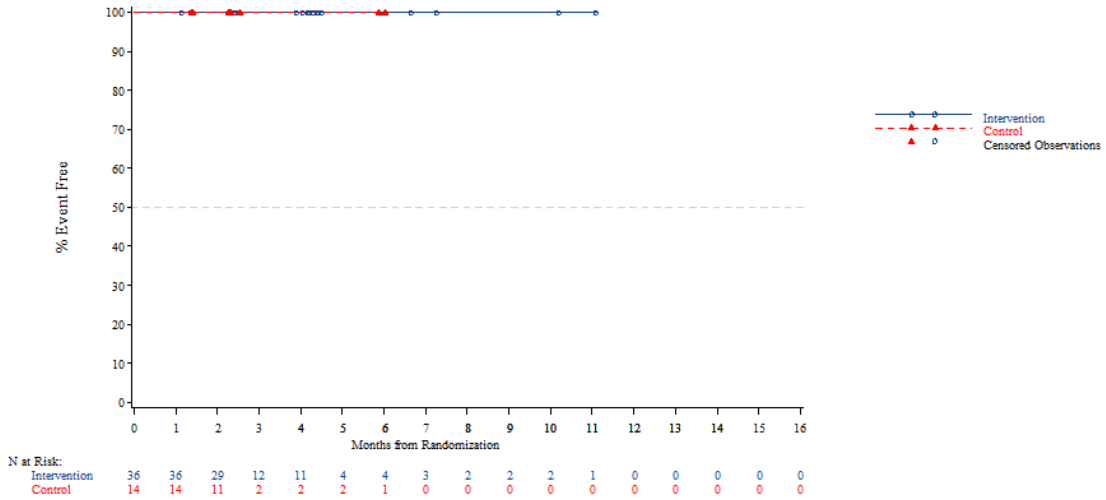
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Dyspnoea-Related
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

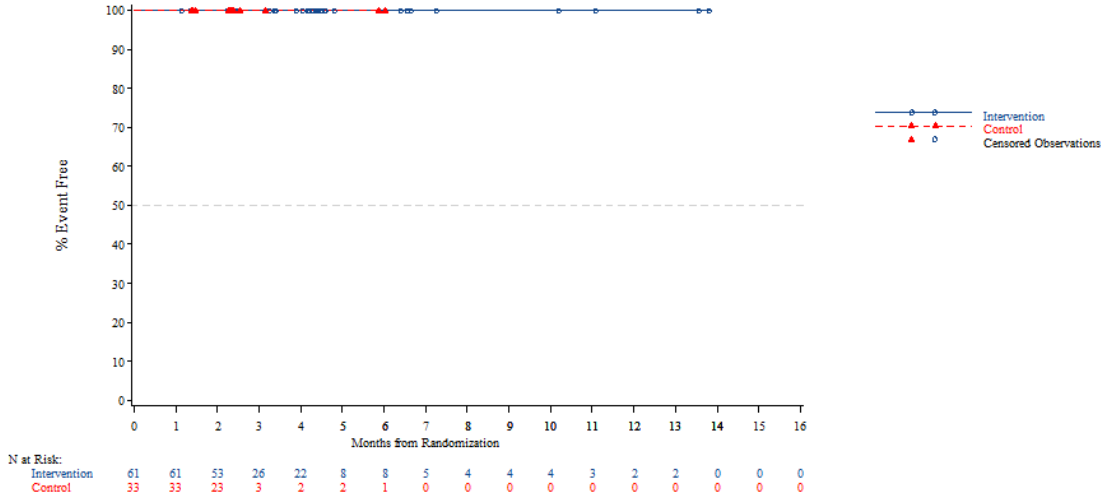


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Dyspnoea-Related
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

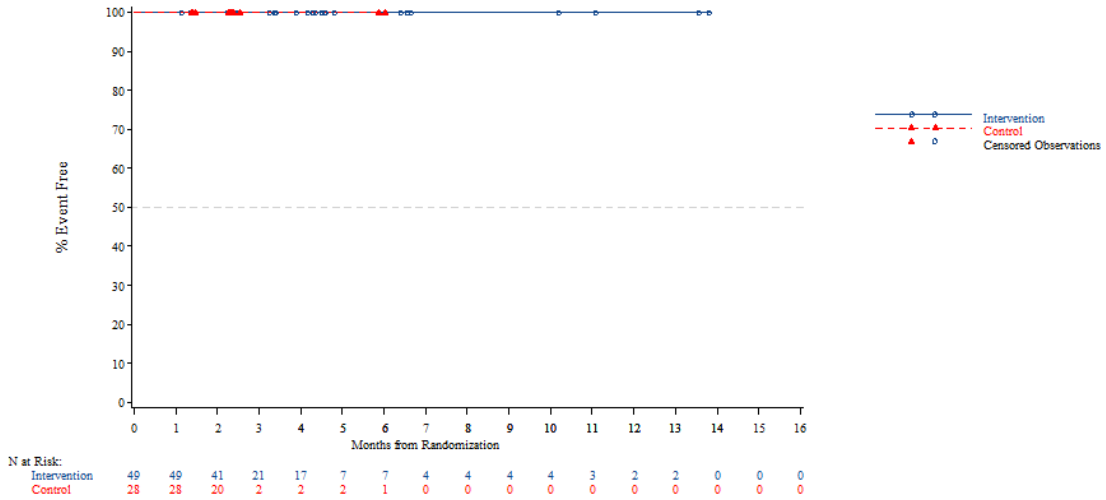
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Decreased Appetite-Related
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

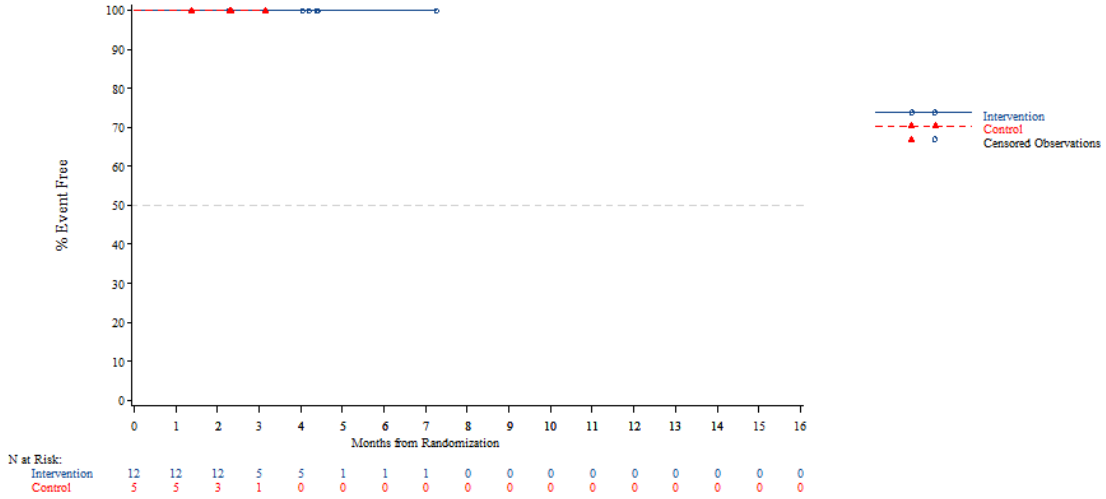


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Decreased Appetite-Related
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

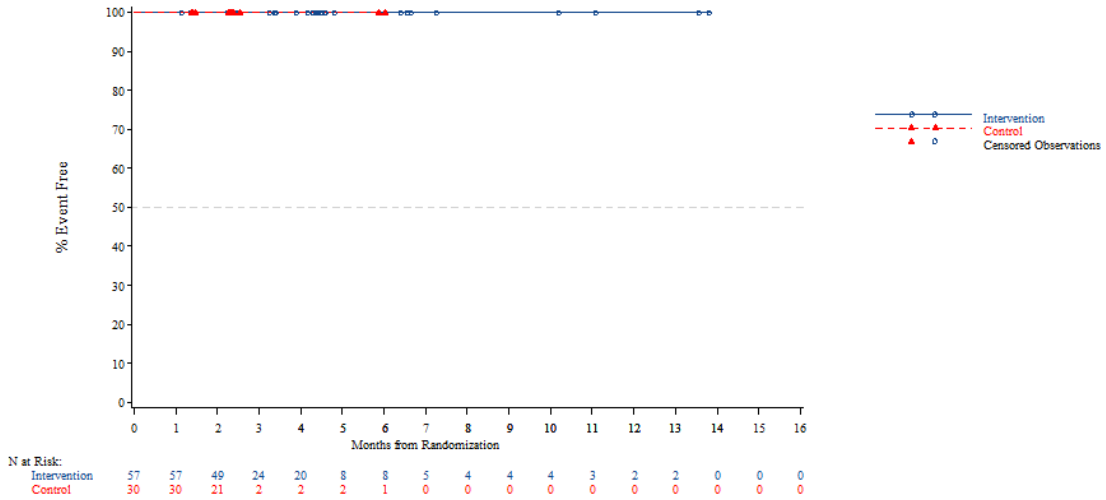
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Decreased Appetite-Related
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

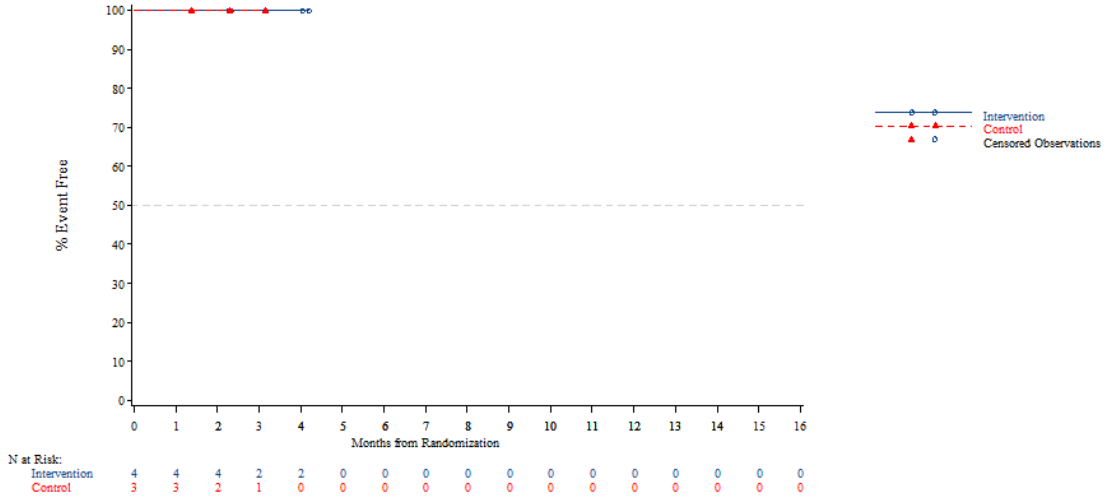


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Decreased Appetite-Related
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

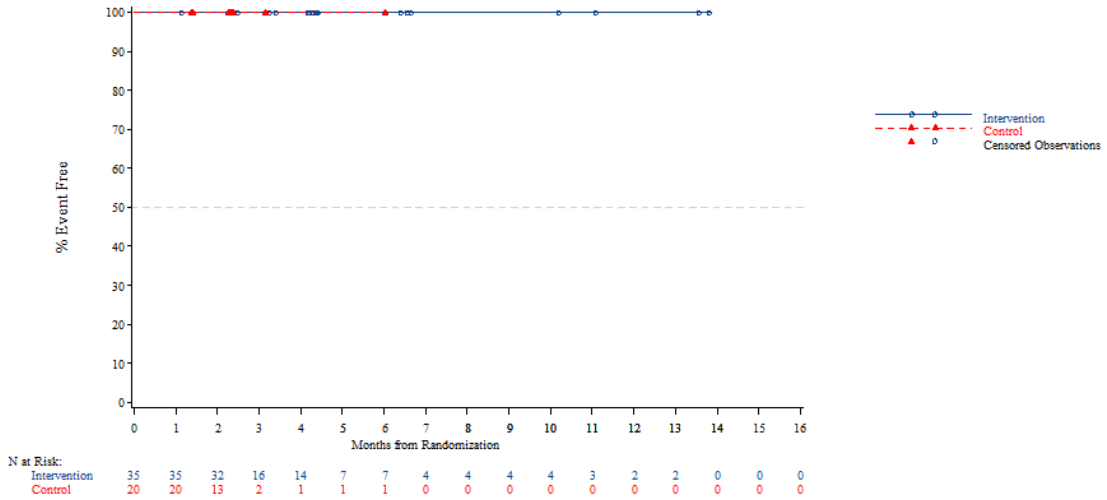
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Decreased Appetite-Related
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

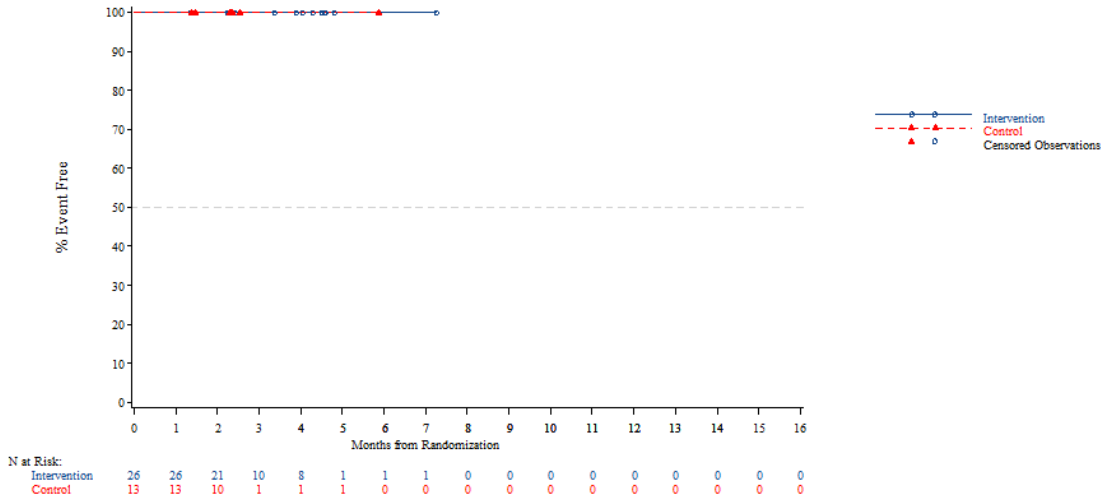


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Decreased Appetite-Related
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

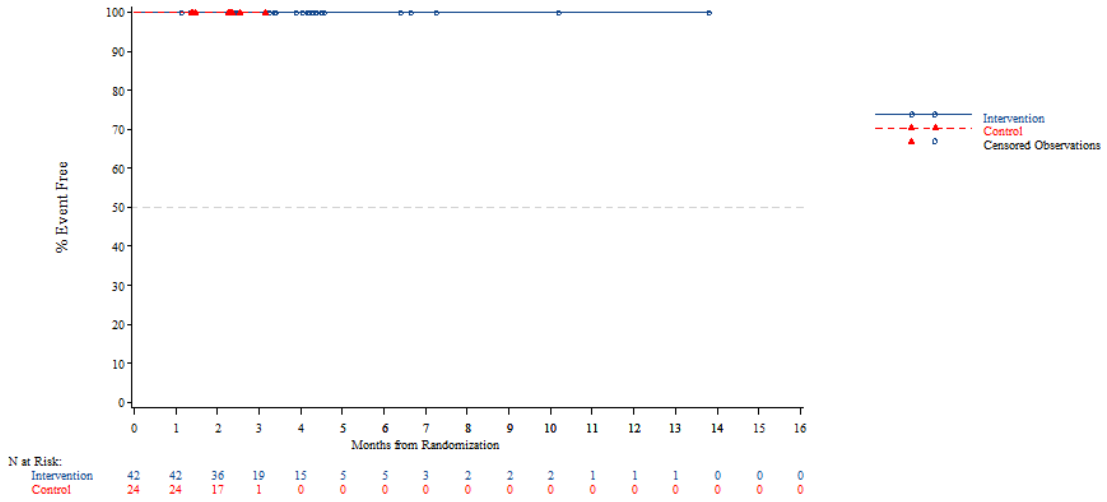
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Decreased Appetite-Related
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

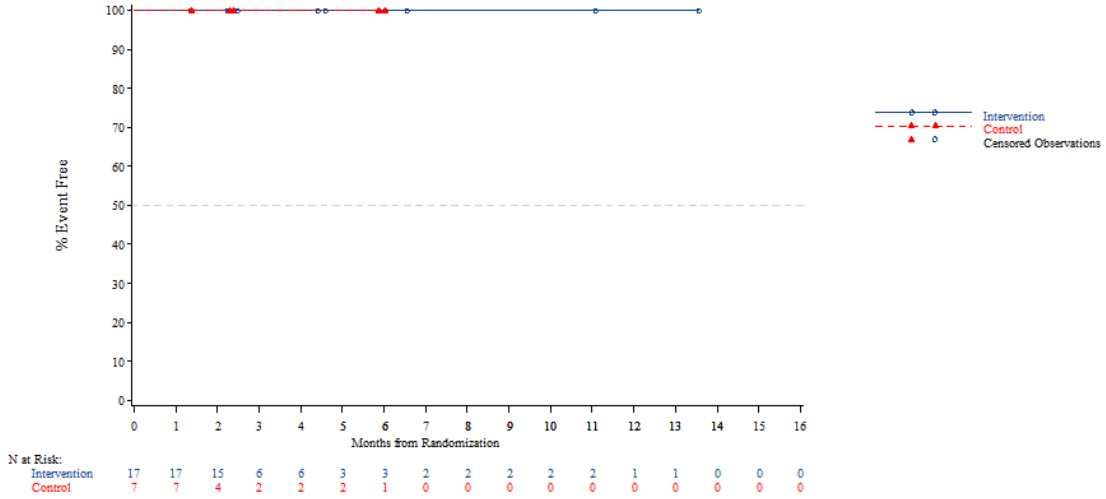


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Decreased Appetite-Related
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

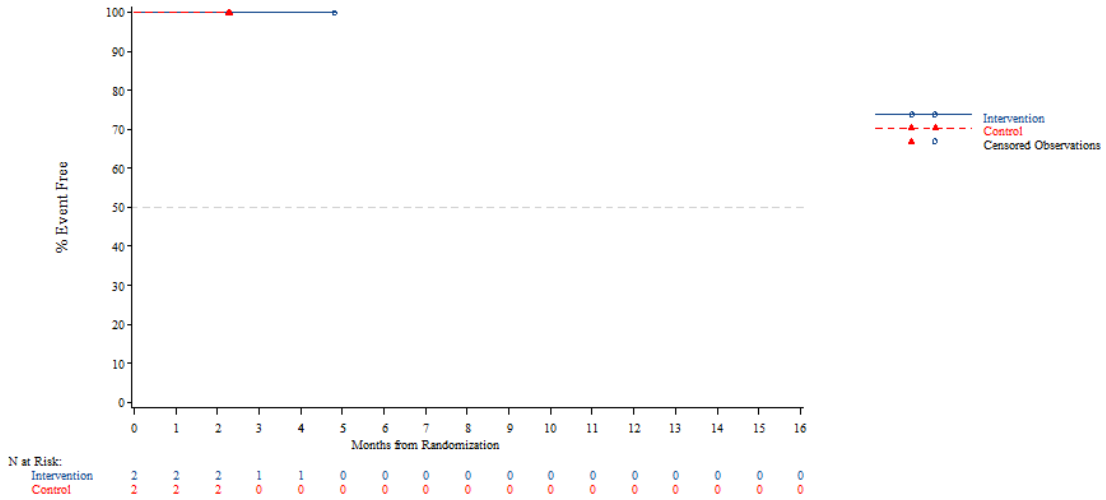
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Decreased Appetite-Related
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

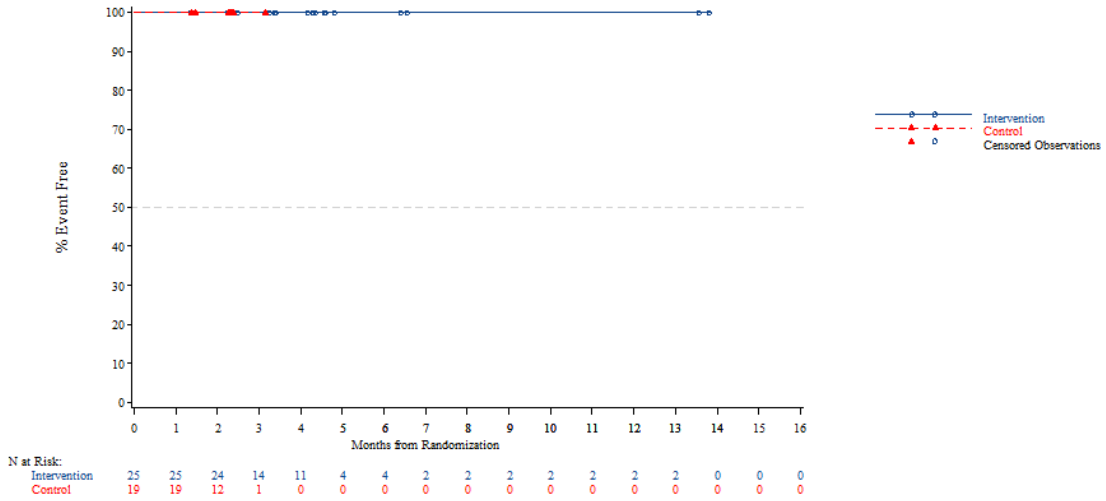


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Decreased Appetite-Related
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

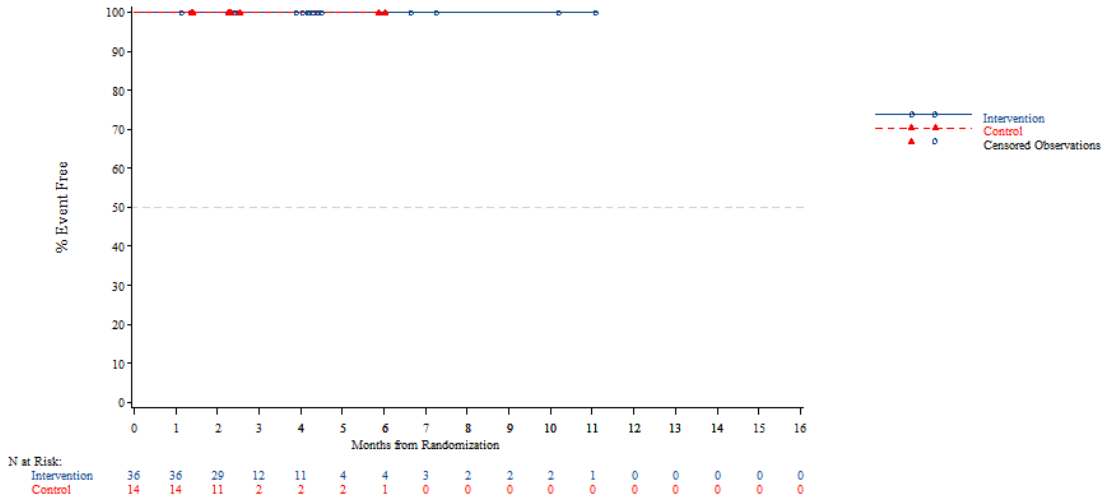
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Decreased Appetite-Related
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



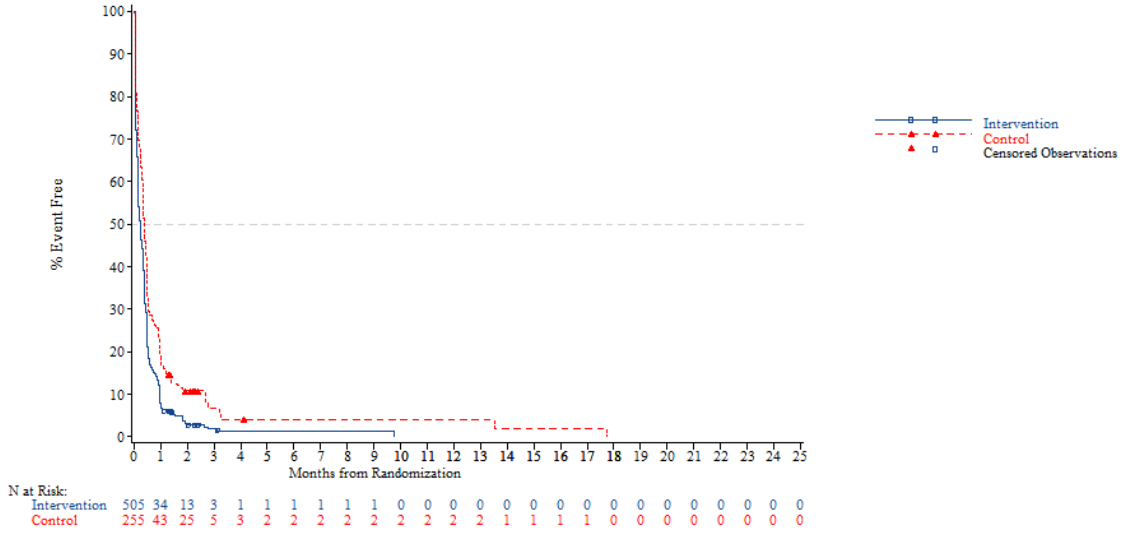
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to First SAE of Decreased Appetite-Related
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

## Anhang 4-G6.5: Kaplan Meier Kurven für die Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse (ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse) - RCT RECOURSE (beide Datenschnitte) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)

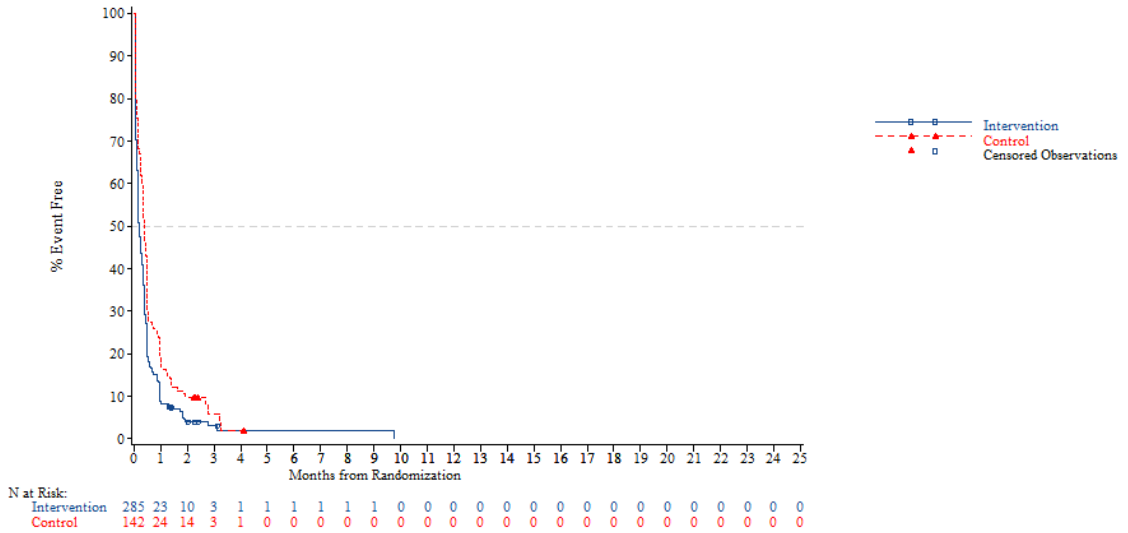
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE (excluding AE in relation to disease progression)
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

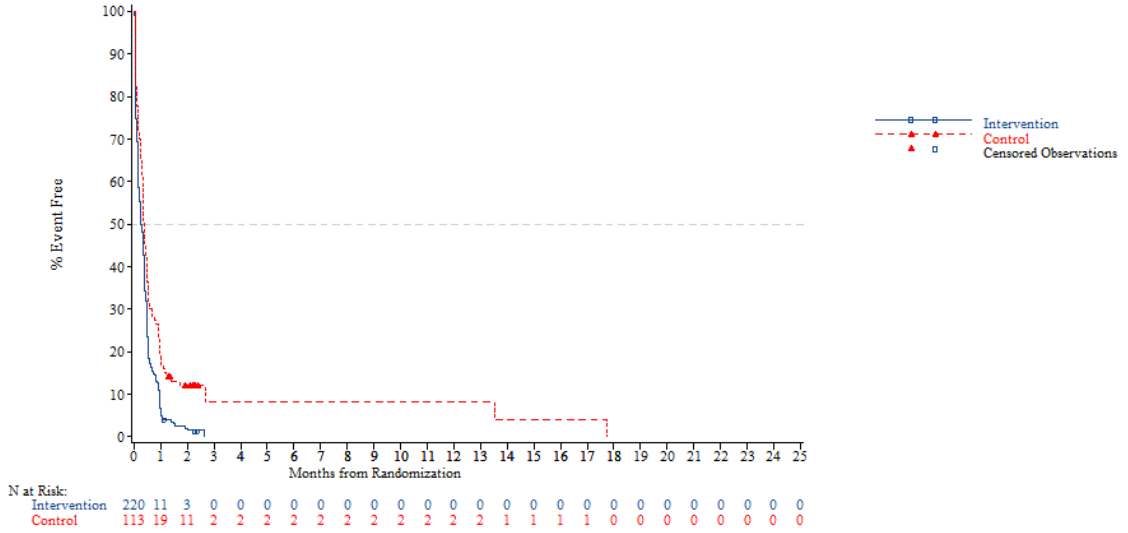


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE (excluding AE in relation to disease progression)
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

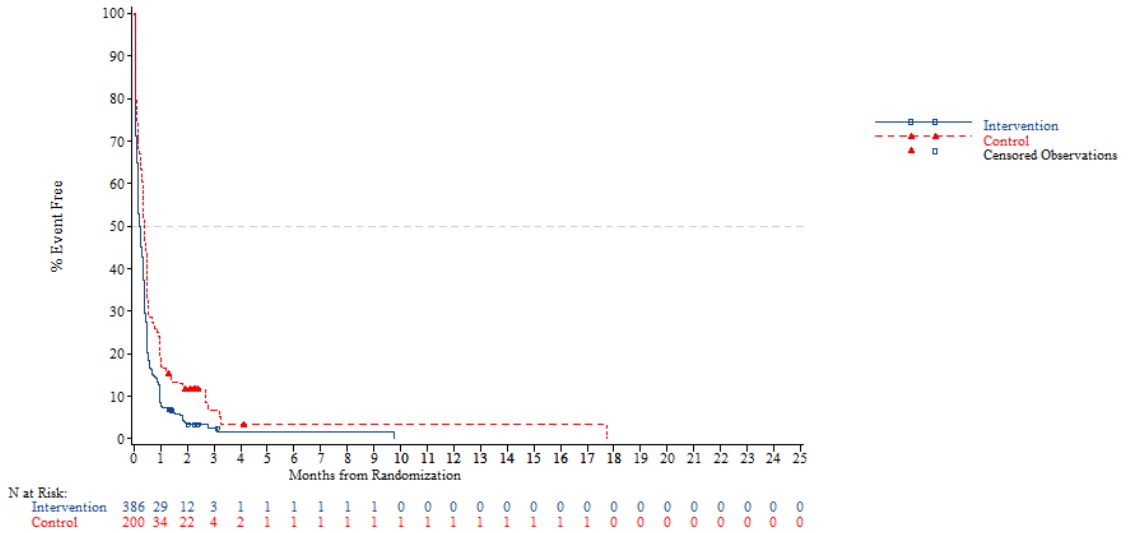
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE (excluding AE in relation to disease progression)
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

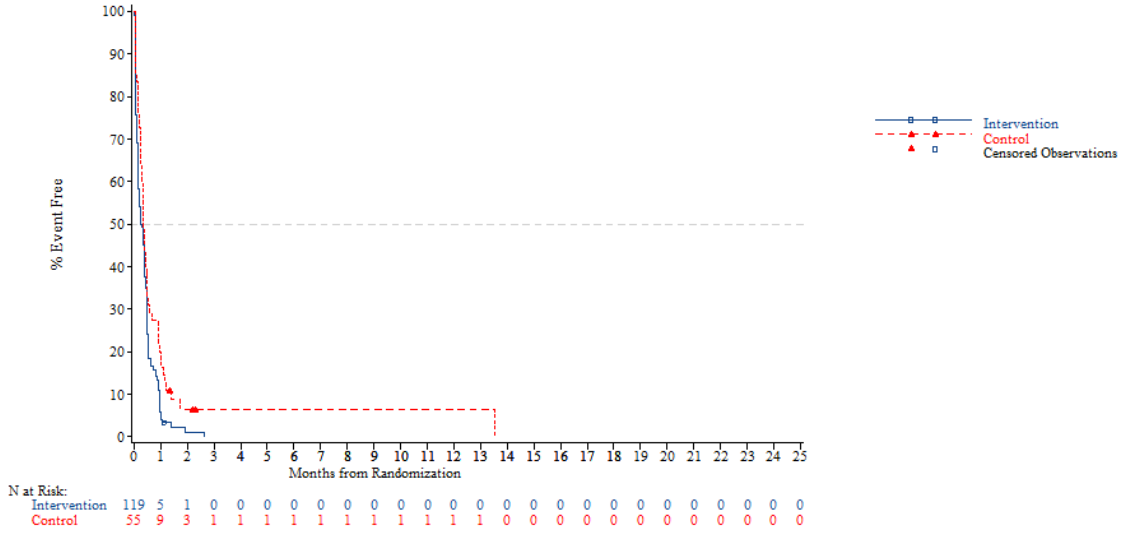


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE (excluding AE in relation to disease progression)
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

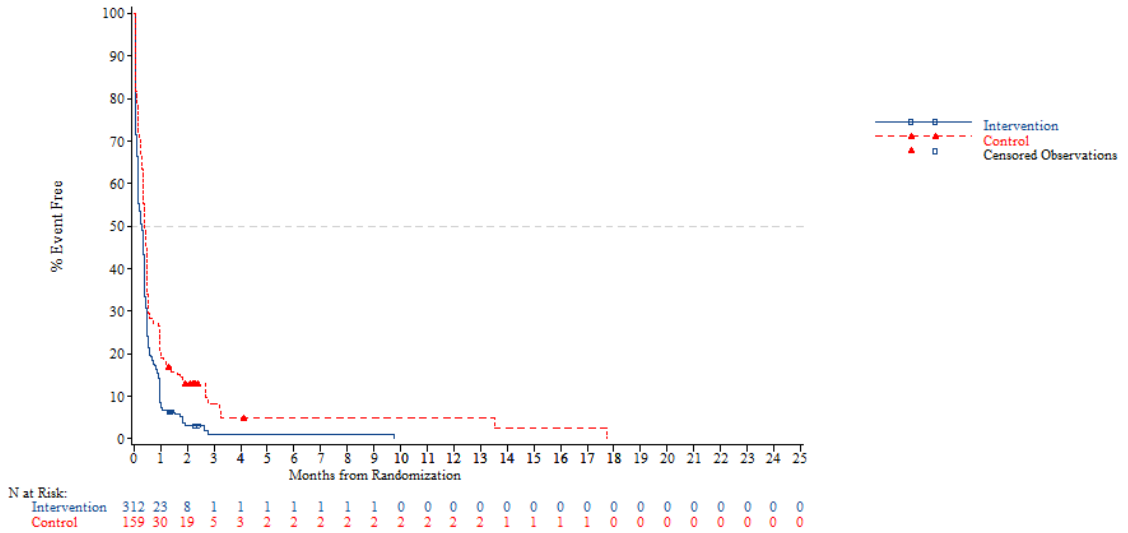
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE (excluding AE in relation to disease progression)
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

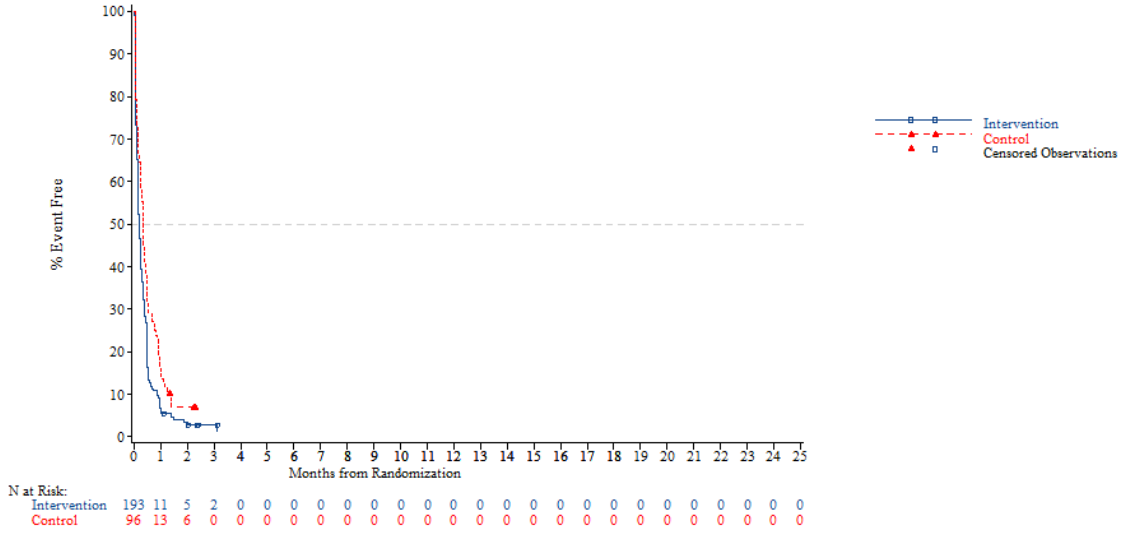


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE (excluding AE in relation to disease progression)
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

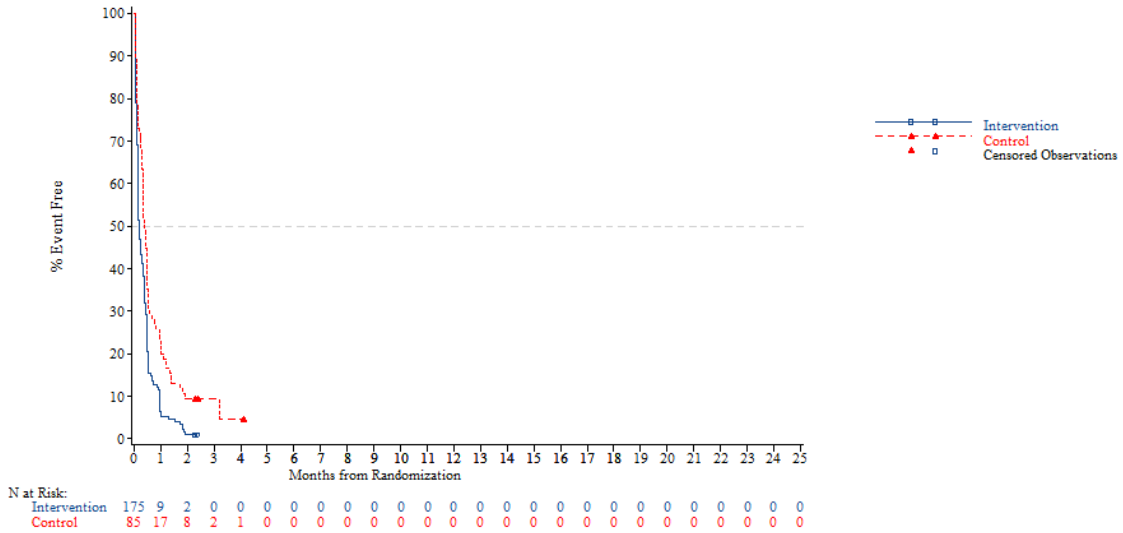
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE (excluding AE in relation to disease progression)
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

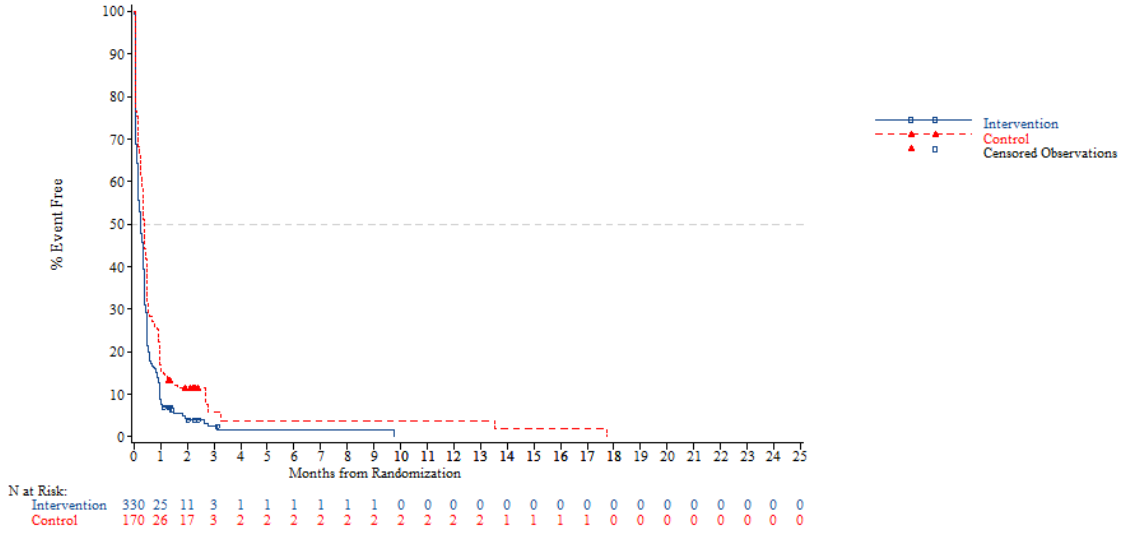


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE (excluding AE in relation to disease progression)
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

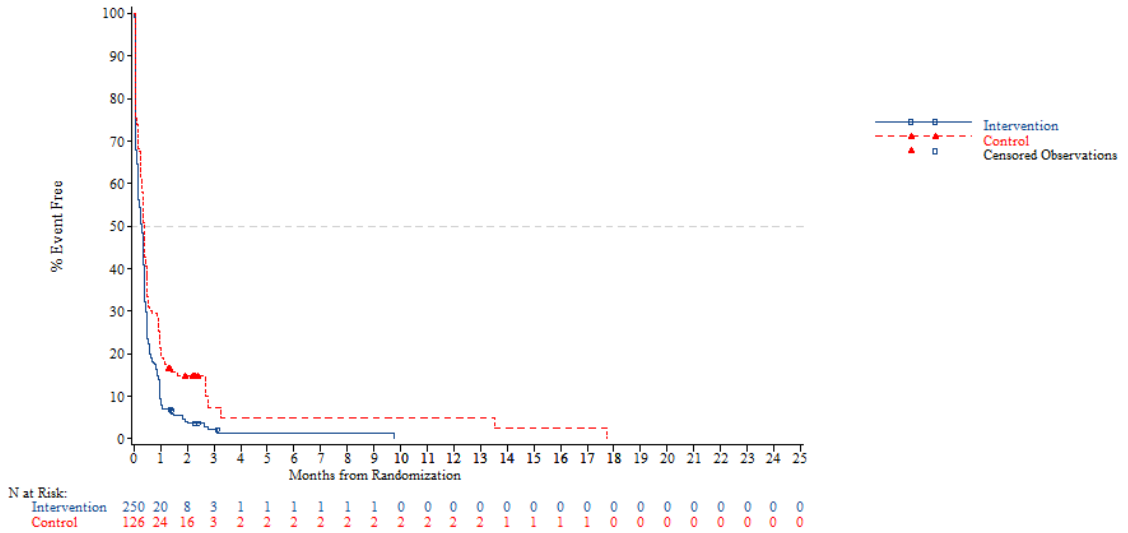
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE (excluding AE in relation to disease progression)
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

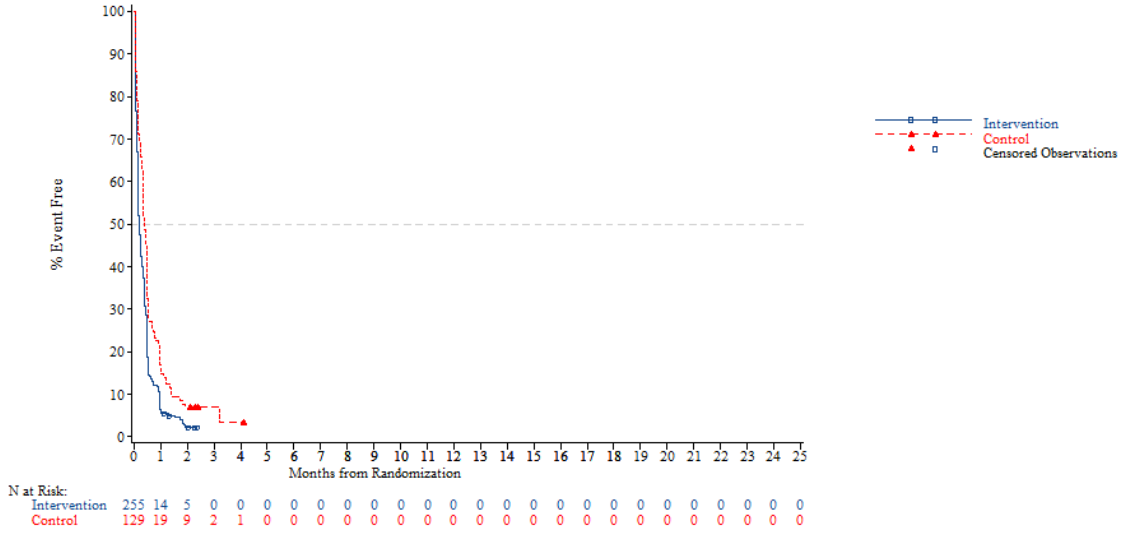


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE (excluding AE in relation to disease progression)
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

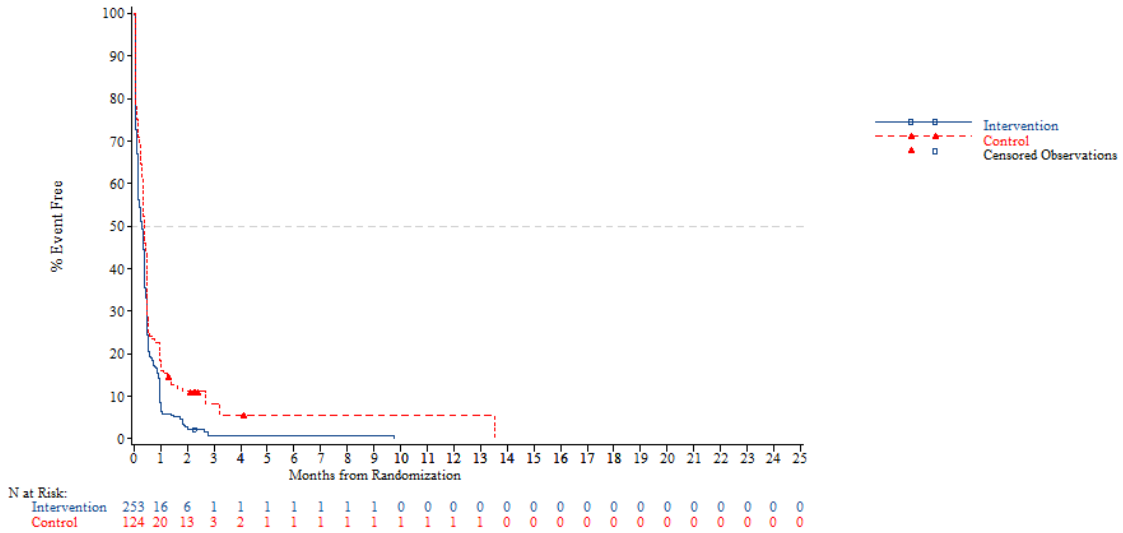
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE (excluding AE in relation to disease progression)
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

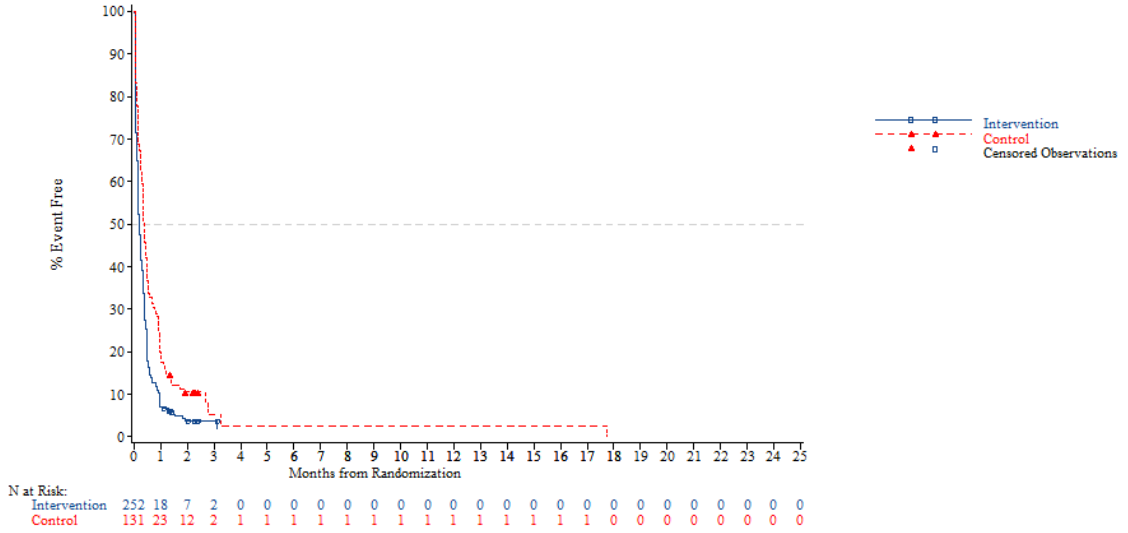


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE (excluding AE in relation to disease progression)
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

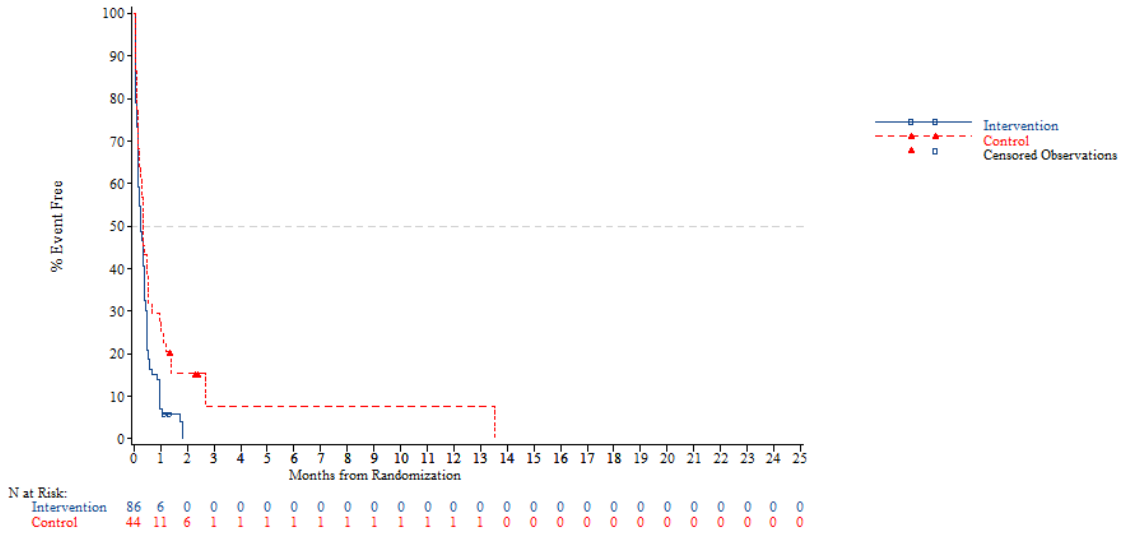
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE (excluding AE in relation to disease progression)
KRAS: Mutant



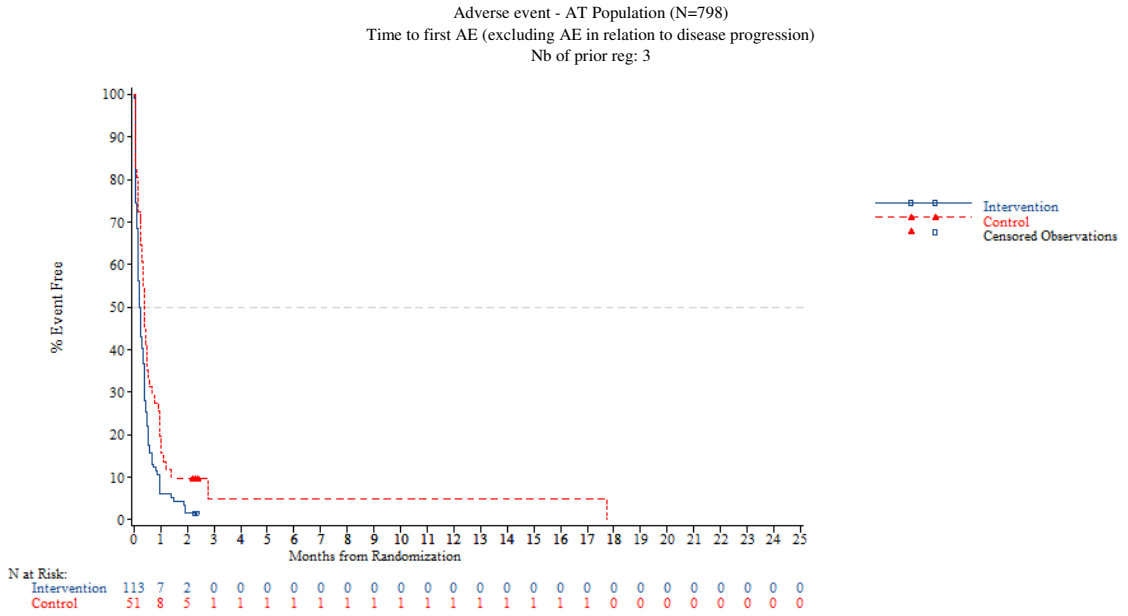

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE (excluding AE in relation to disease progression)
Nb of prior reg: 2

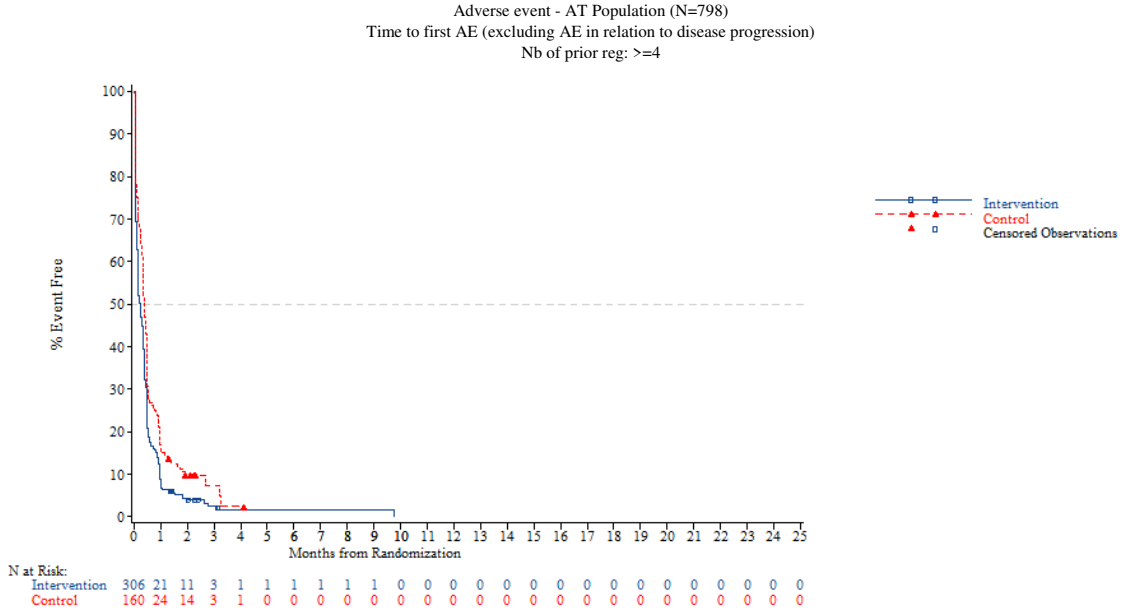



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



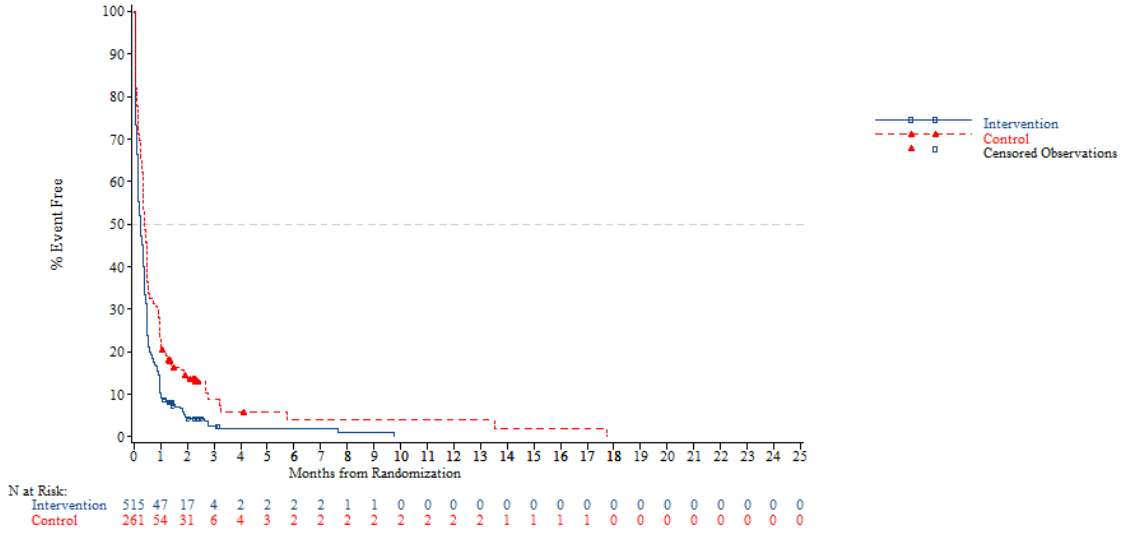

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*






*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

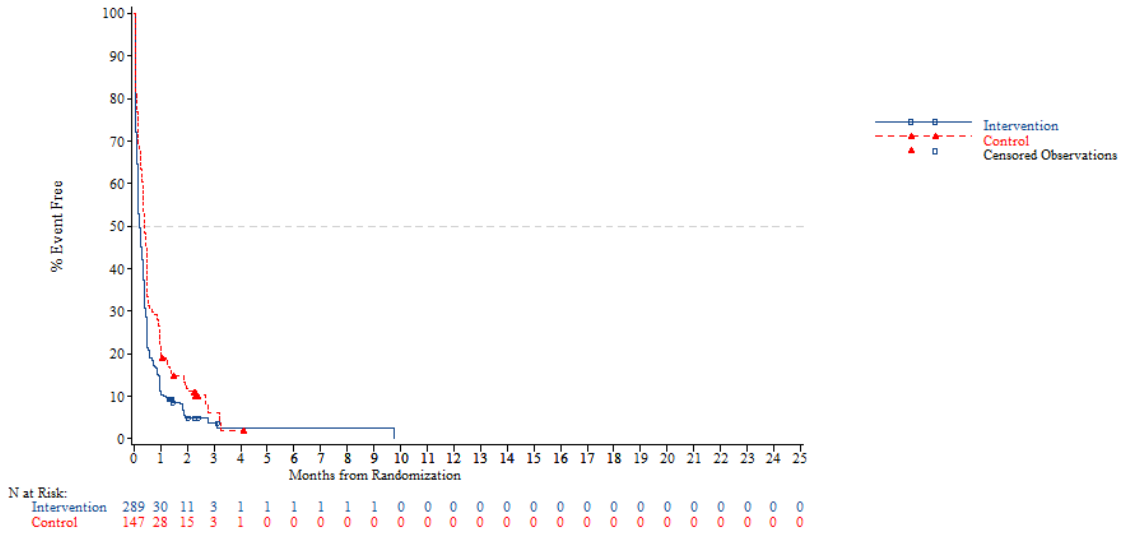
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade 1-2 (excluding AE in relation to disease progression)
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

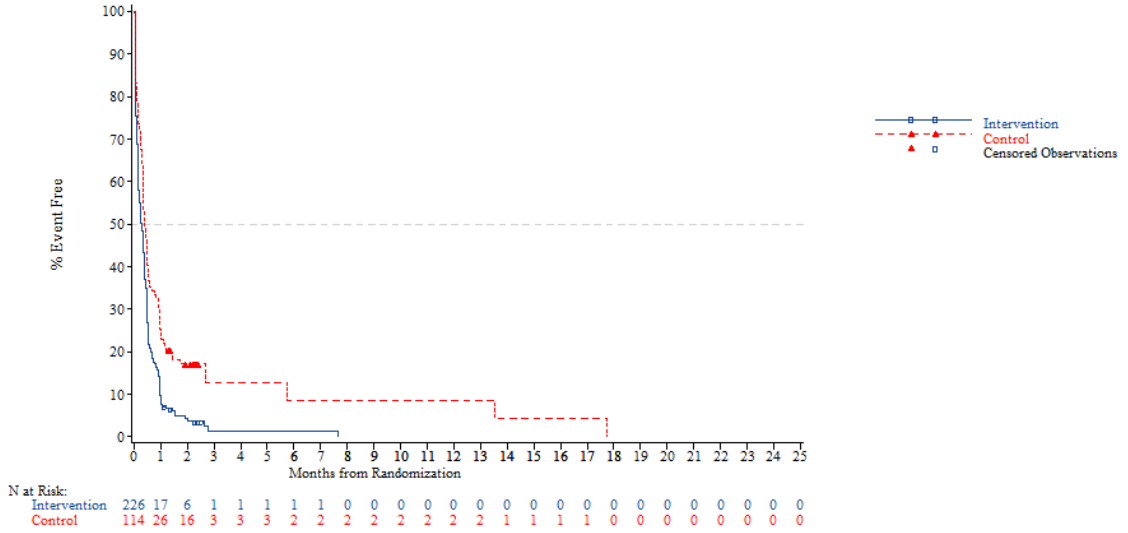


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade 1-2 (excluding AE in relation to disease progression)
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

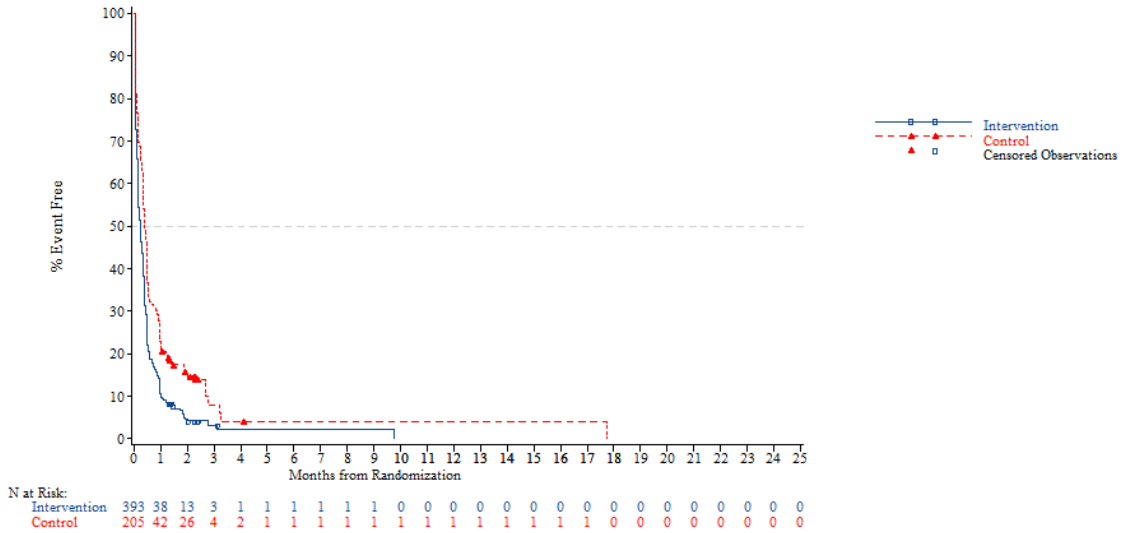
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade 1-2 (excluding AE in relation to disease progression)
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

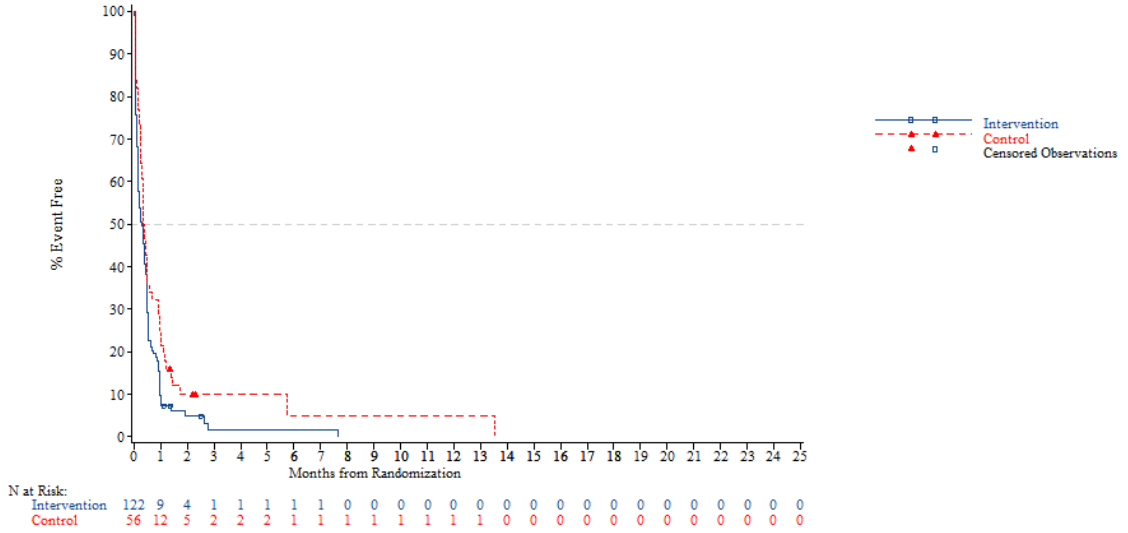


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade 1-2 (excluding AE in relation to disease progression)
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

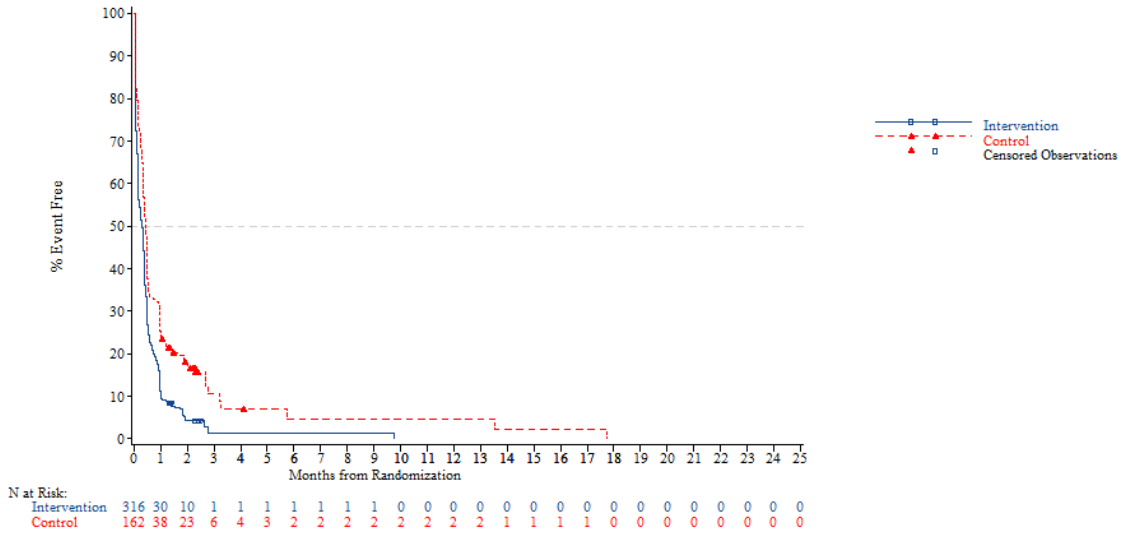
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade 1-2 (excluding AE in relation to disease progression)
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

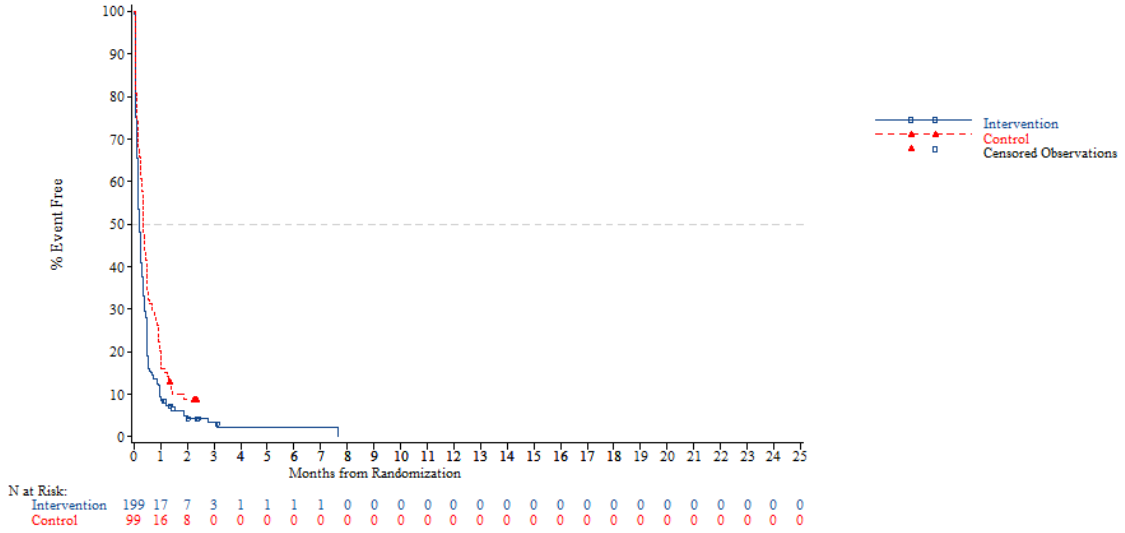


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade 1-2 (excluding AE in relation to disease progression)
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

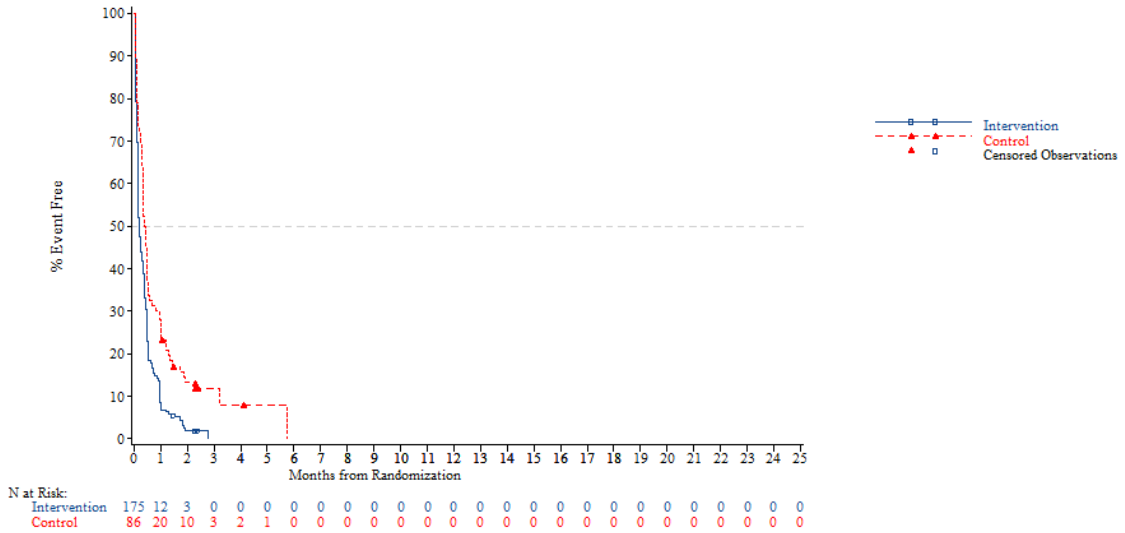
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade 1-2 (excluding AE in relation to disease progression)
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

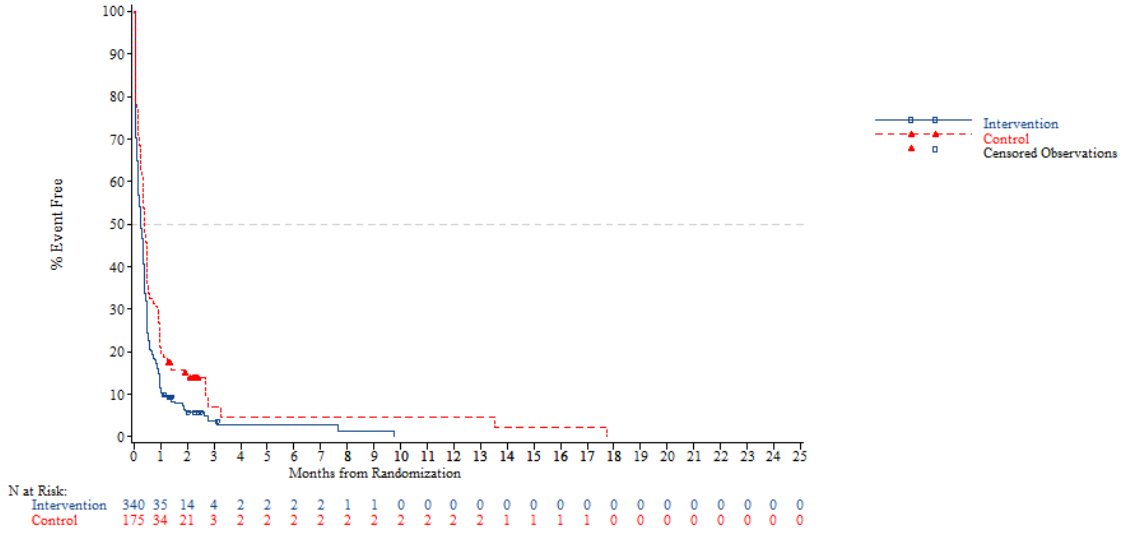


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade 1-2 (excluding AE in relation to disease progression)
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

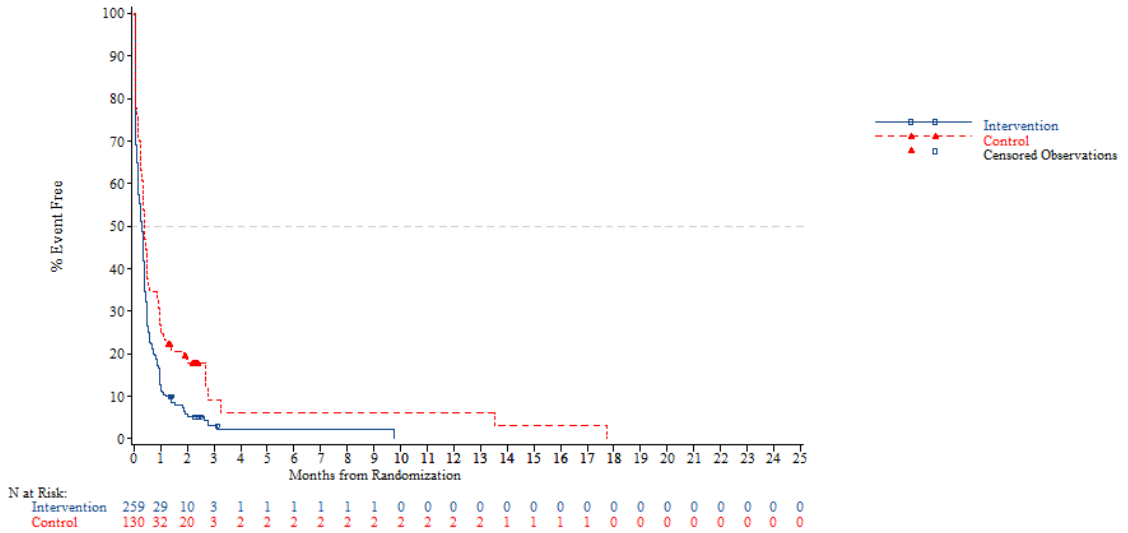
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade 1-2 (excluding AE in relation to disease progression)
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

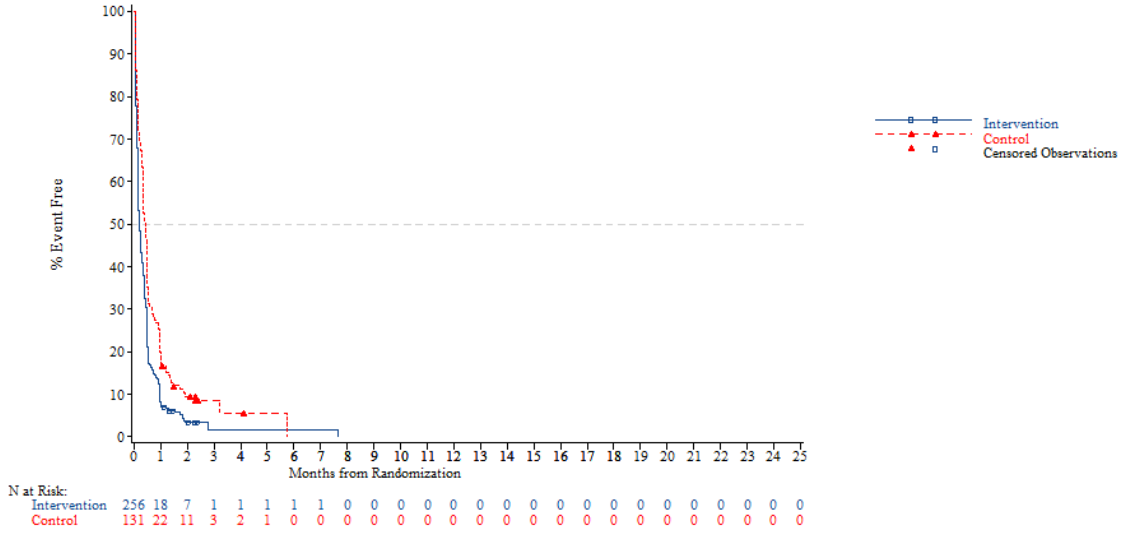


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade 1-2 (excluding AE in relation to disease progression)
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

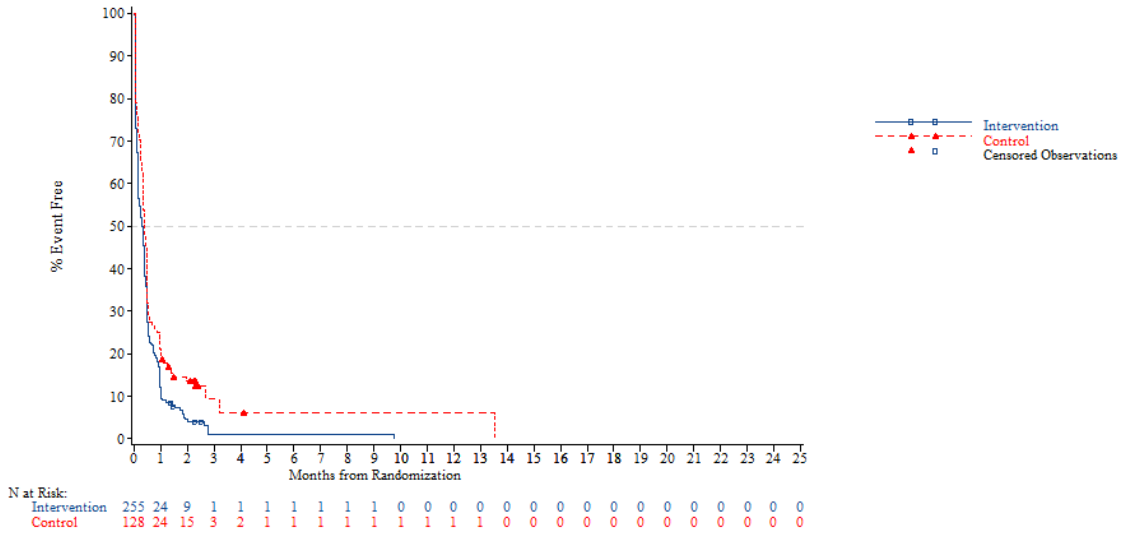
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade 1-2 (excluding AE in relation to disease progression)
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

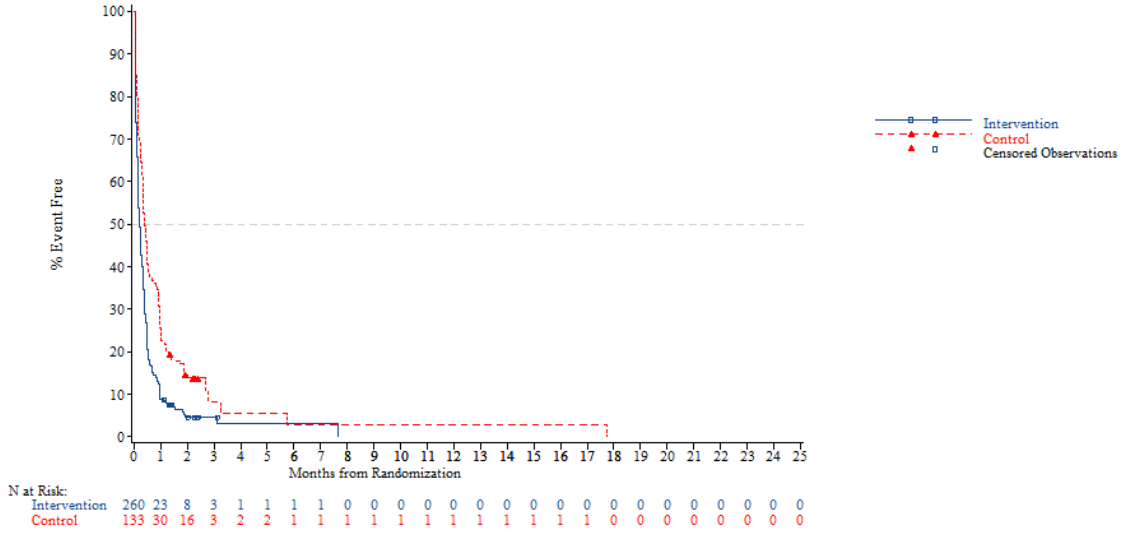


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade 1-2 (excluding AE in relation to disease progression)
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

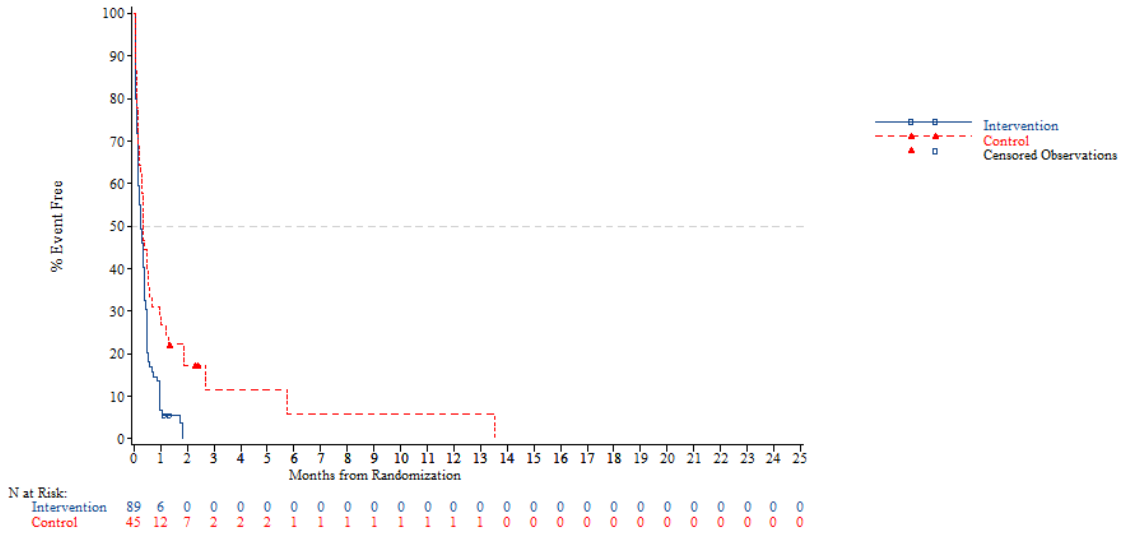
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade 1-2 (excluding AE in relation to disease progression)
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

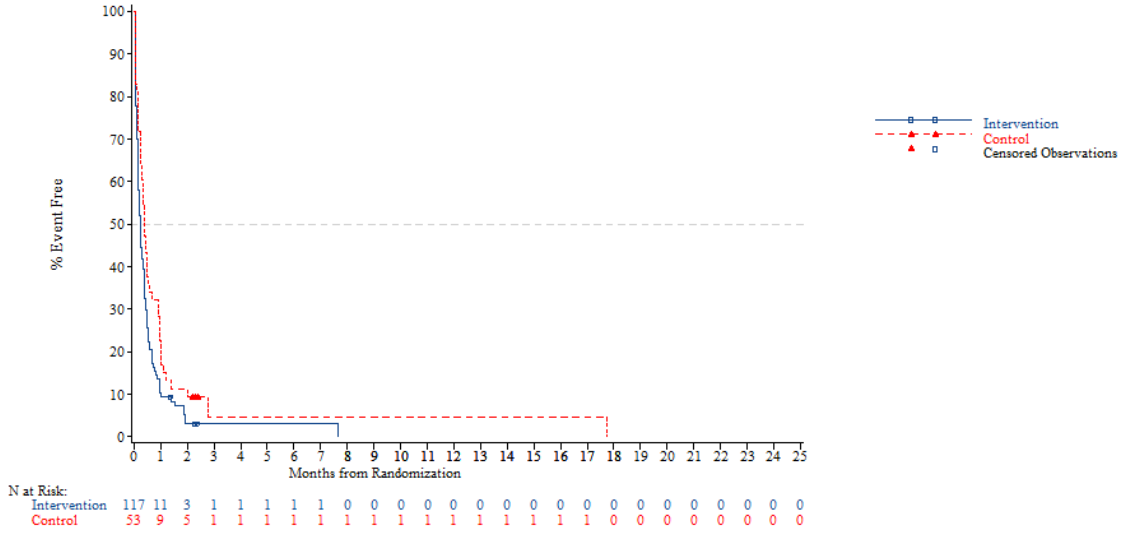


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade 1-2 (excluding AE in relation to disease progression)
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

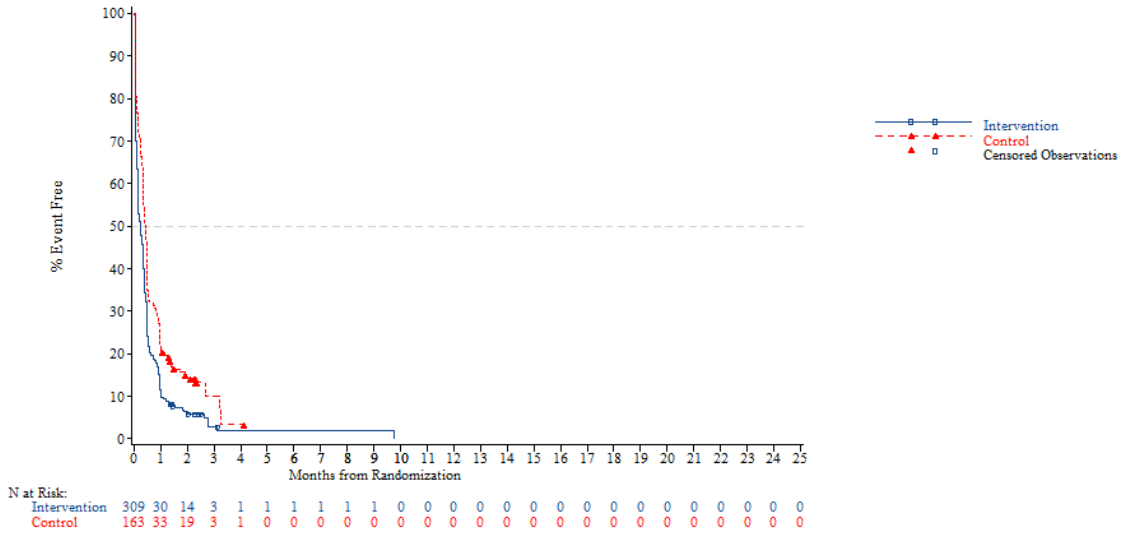
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade 1-2 (excluding AE in relation to disease progression)
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

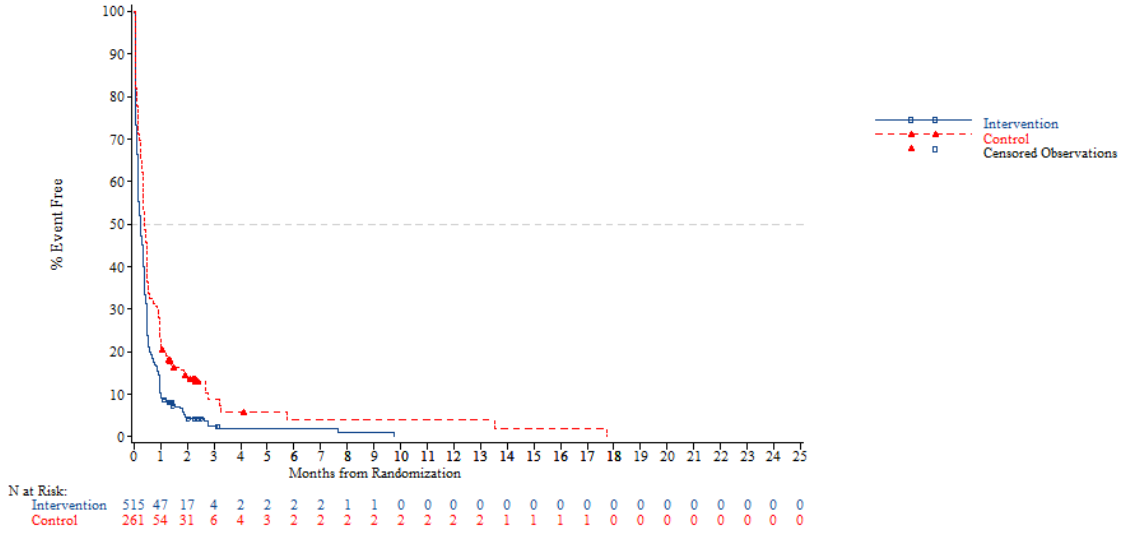


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade 1-2 (excluding AE in relation to disease progression)
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

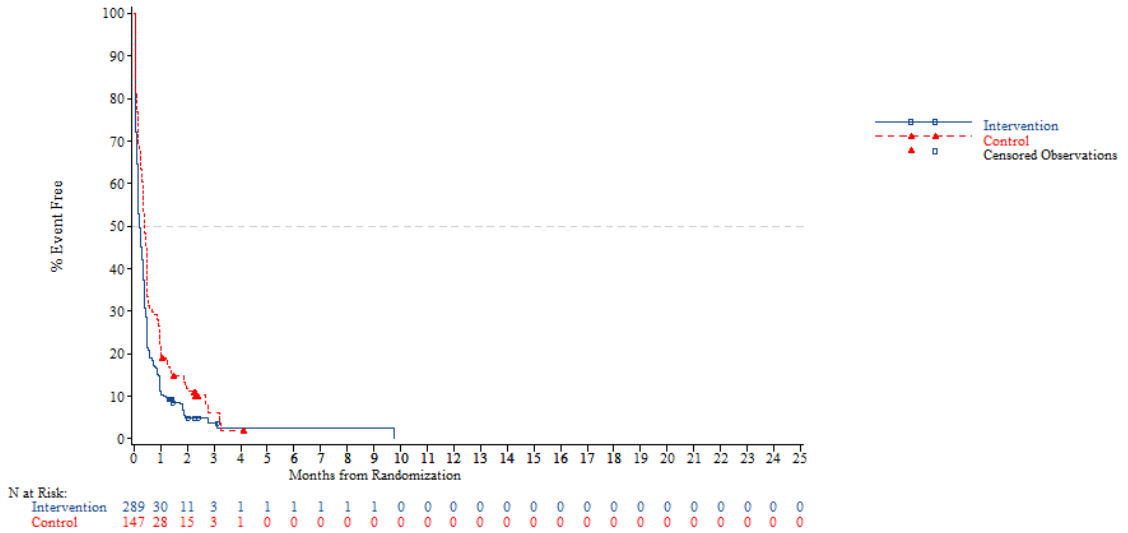
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade >=3 (excluding AE in relation to disease progression)
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

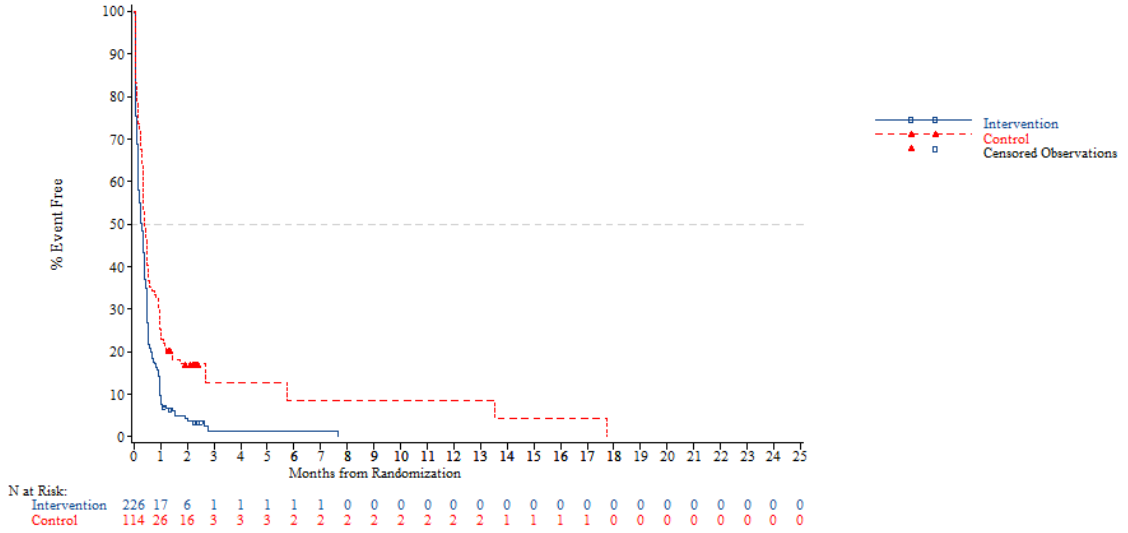


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade >=3 (excluding AE in relation to disease progression)
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

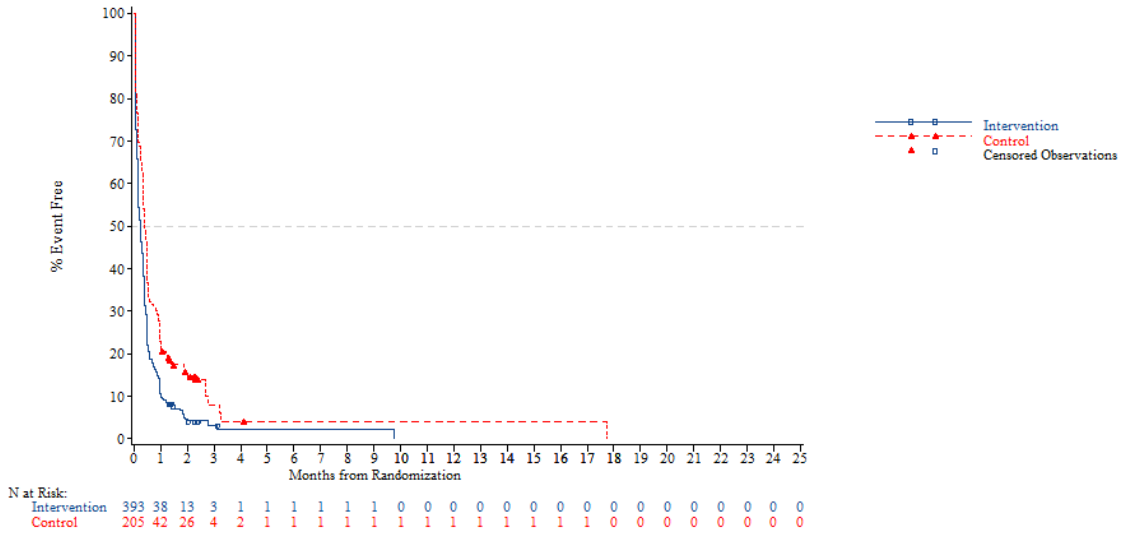
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade >=3 (excluding AE in relation to disease progression)
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

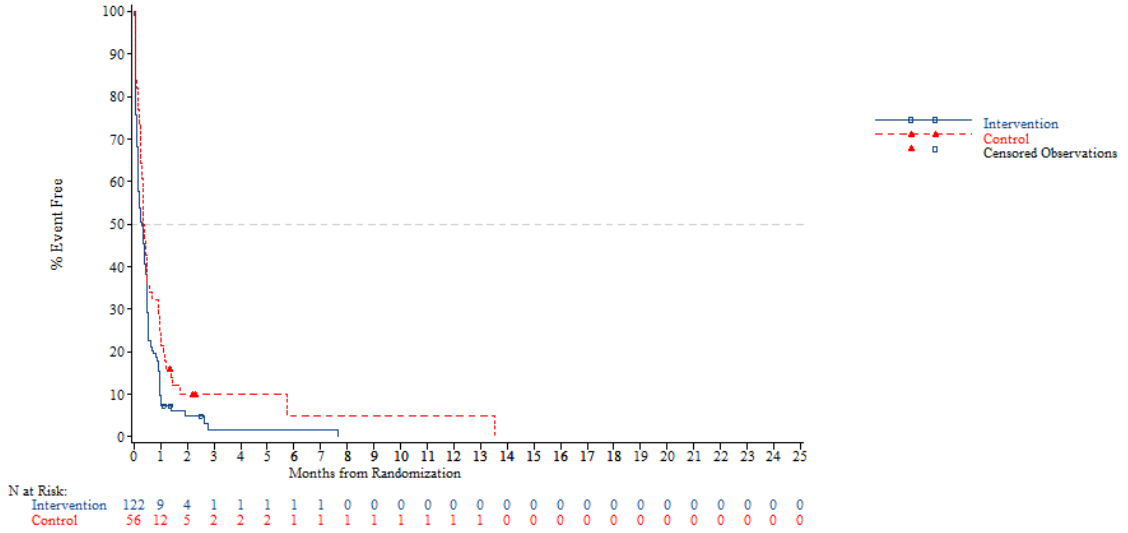


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade >=3 (excluding AE in relation to disease progression)
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

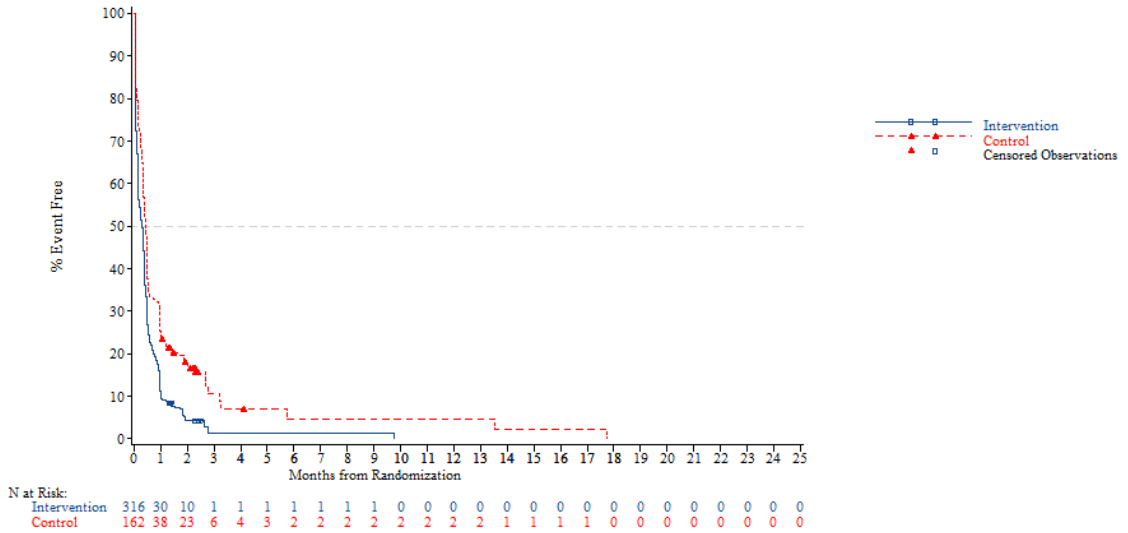
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade >=3 (excluding AE in relation to disease progression)
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

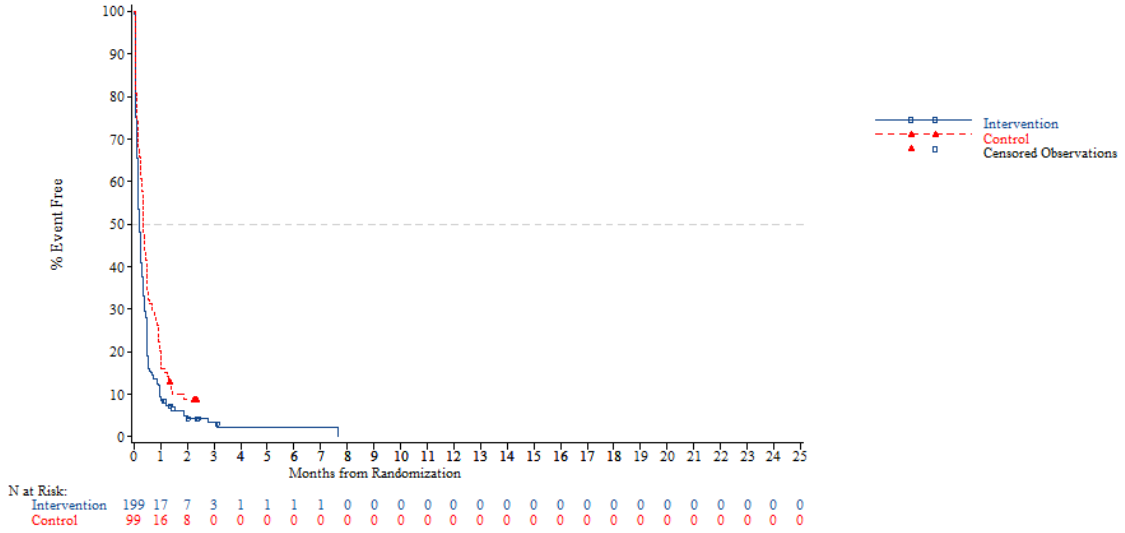


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade >=3 (excluding AE in relation to disease progression)
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

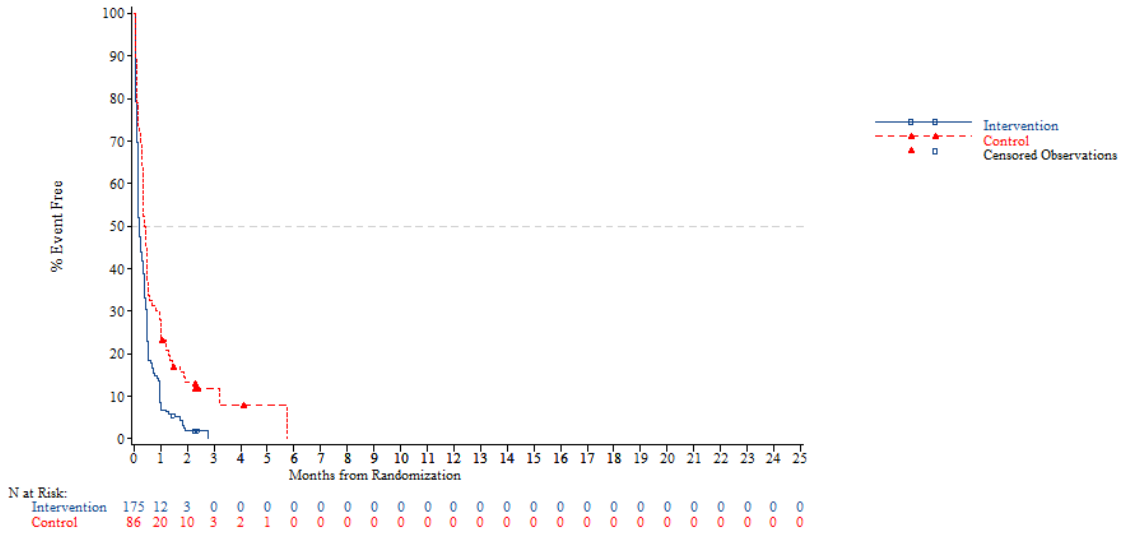
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade >=3 (excluding AE in relation to disease progression)
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

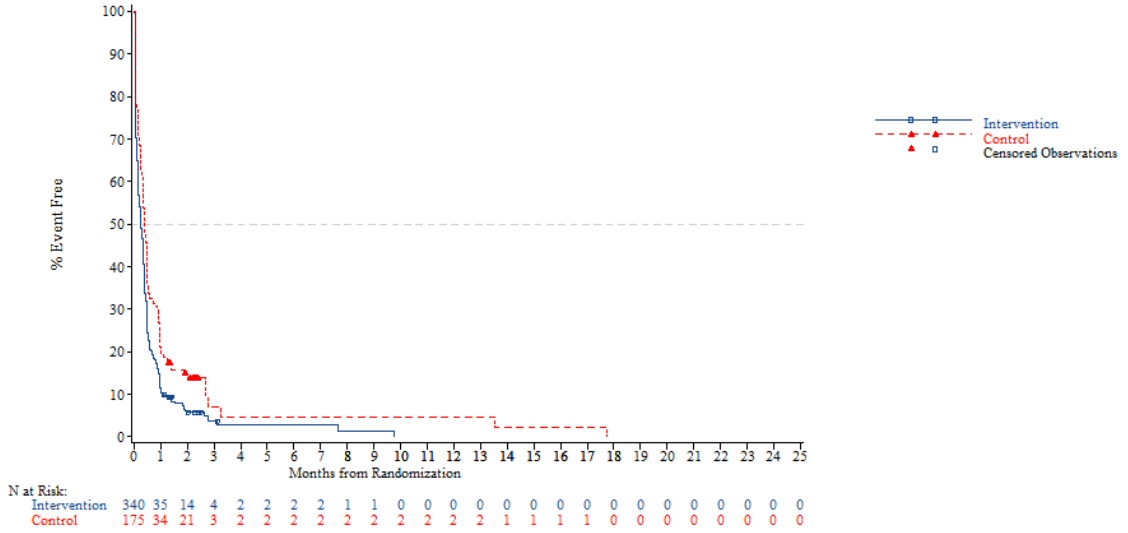


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade >=3 (excluding AE in relation to disease progression)
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

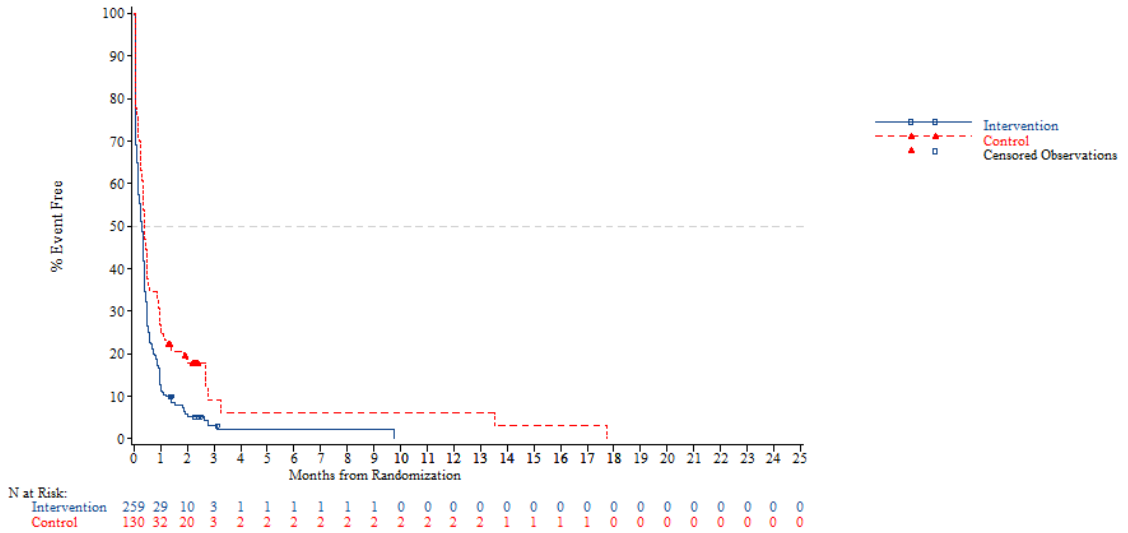
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade >=3 (excluding AE in relation to disease progression)
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

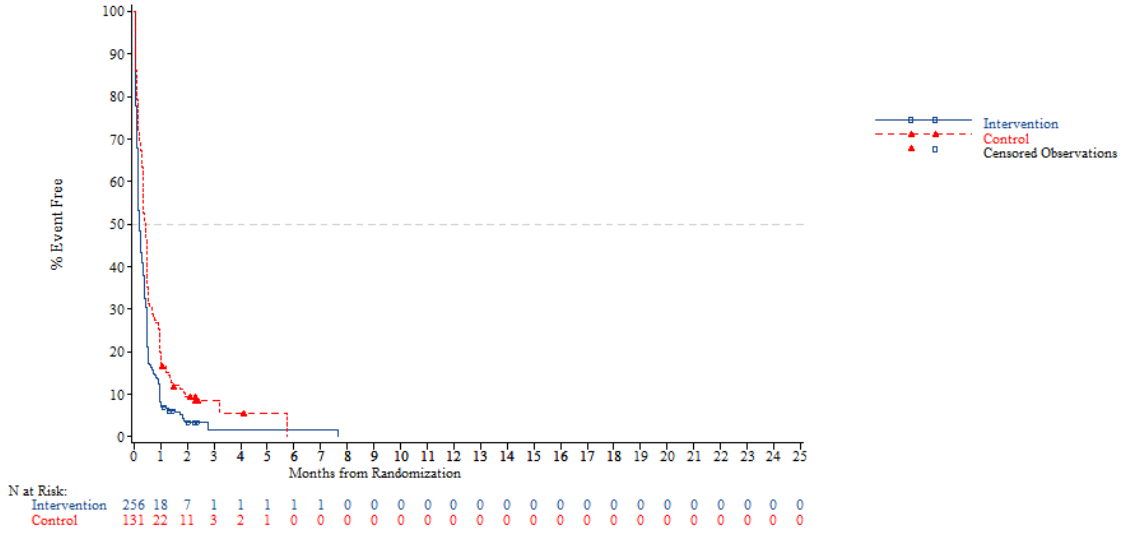


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade >=3 (excluding AE in relation to disease progression)
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

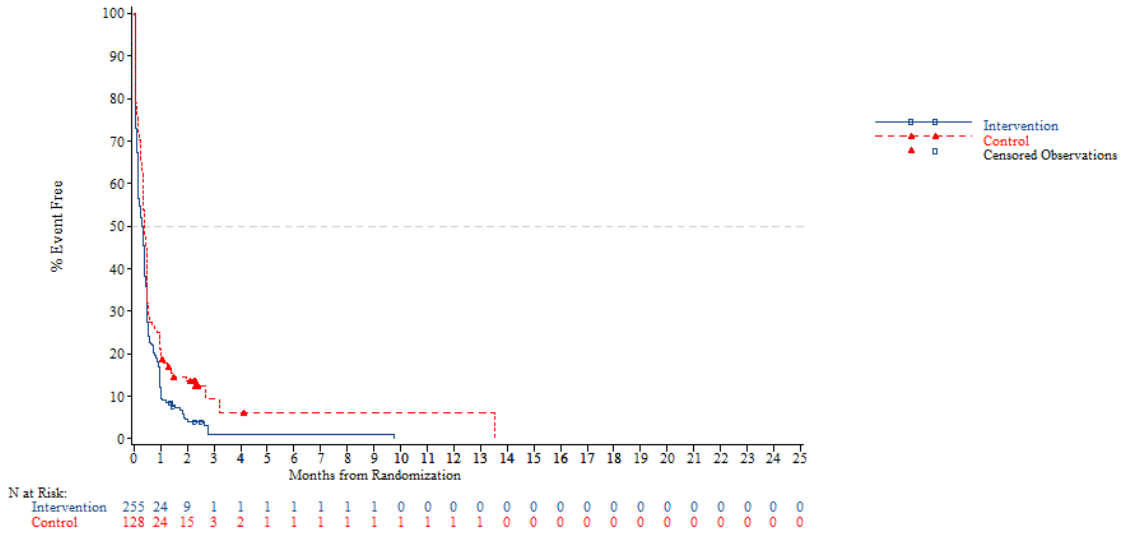
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade >=3 (excluding AE in relation to disease progression)
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

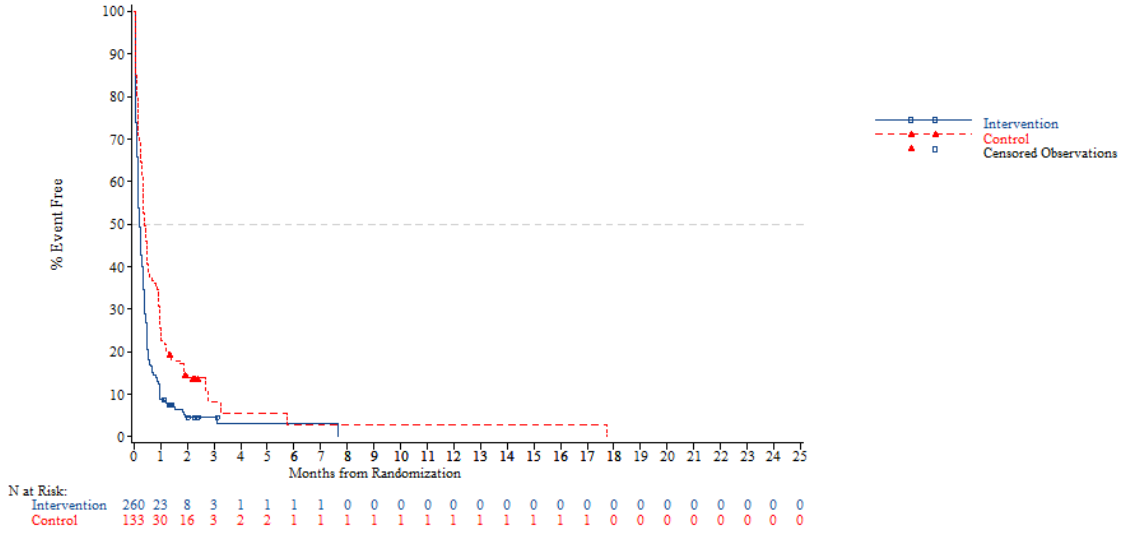


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade >=3 (excluding AE in relation to disease progression)
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

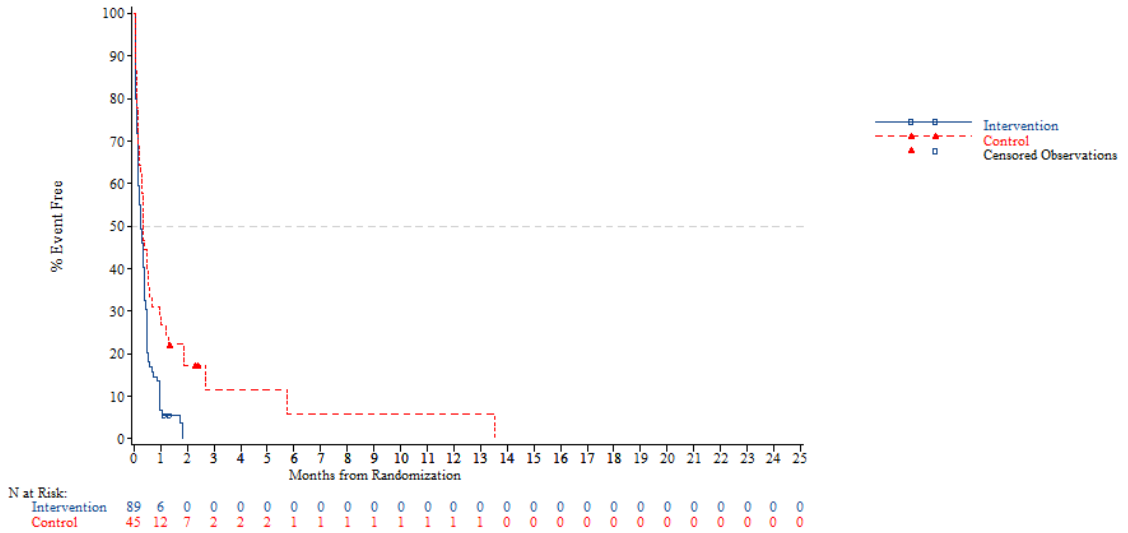
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade >=3 (excluding AE in relation to disease progression)
KRAS: Mutant



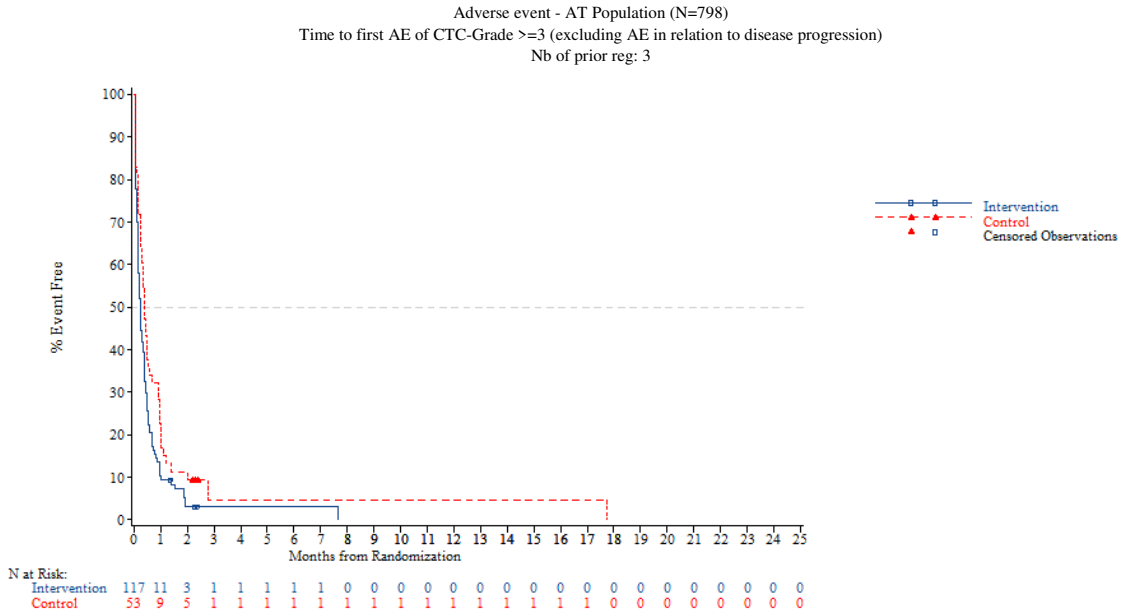

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade >=3 (excluding AE in relation to disease progression)
Nb of prior reg: 2

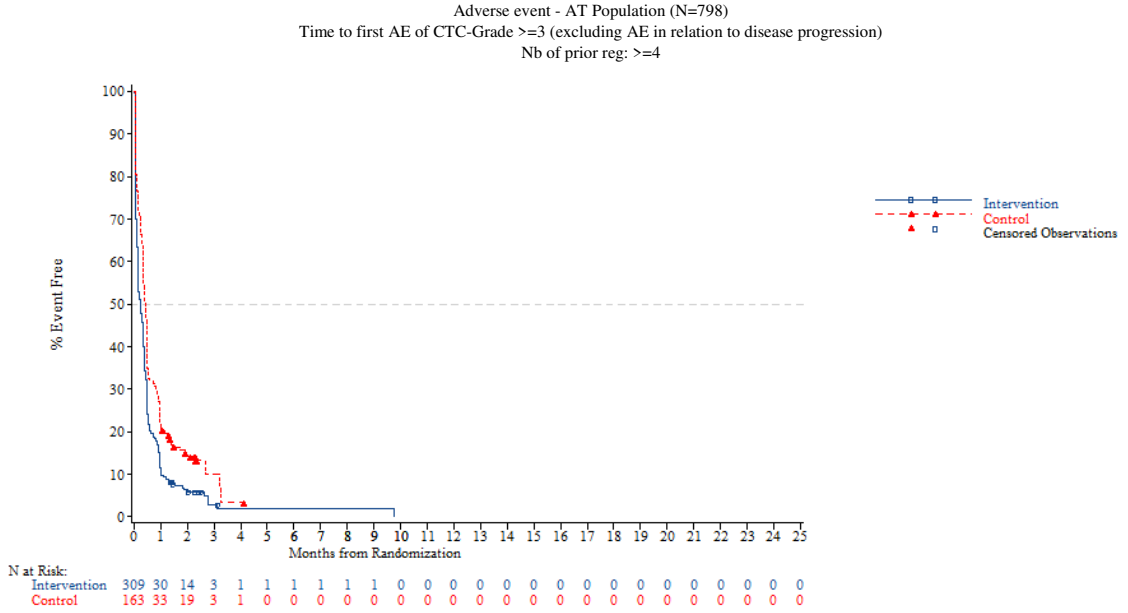



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



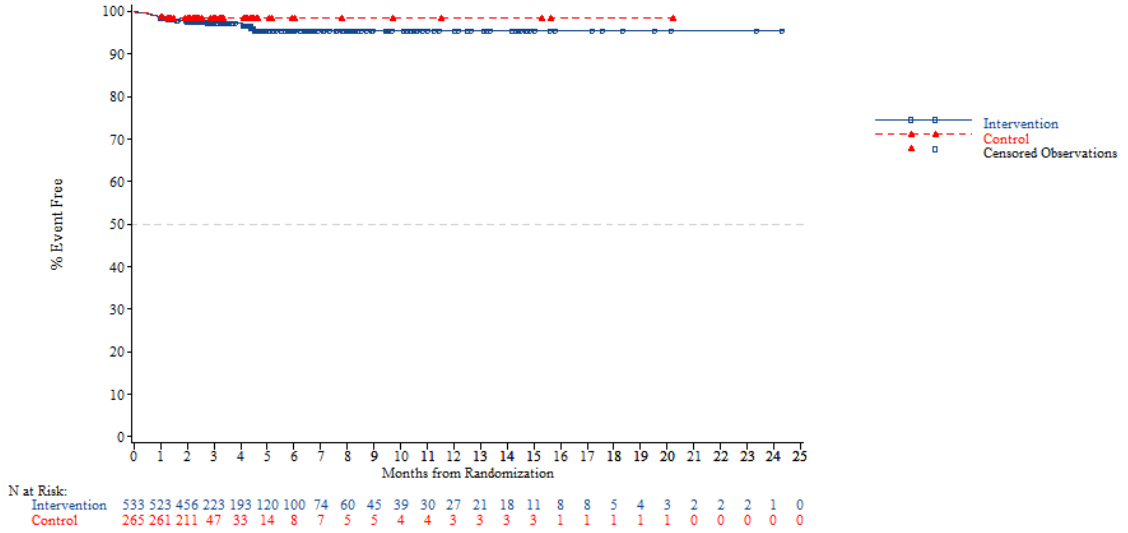

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*






*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

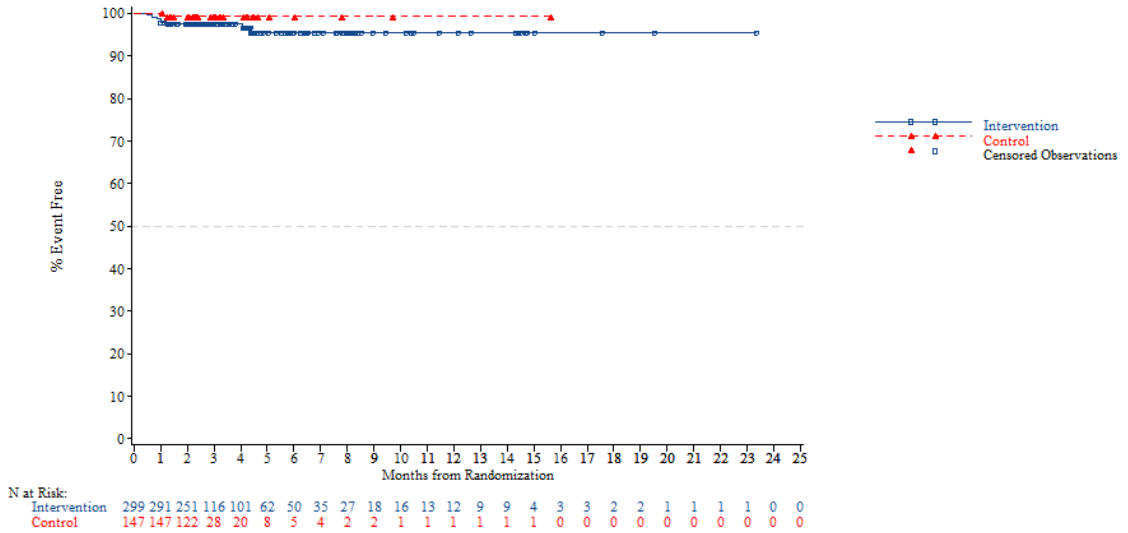
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation (excluding AE in relation to disease progression)
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

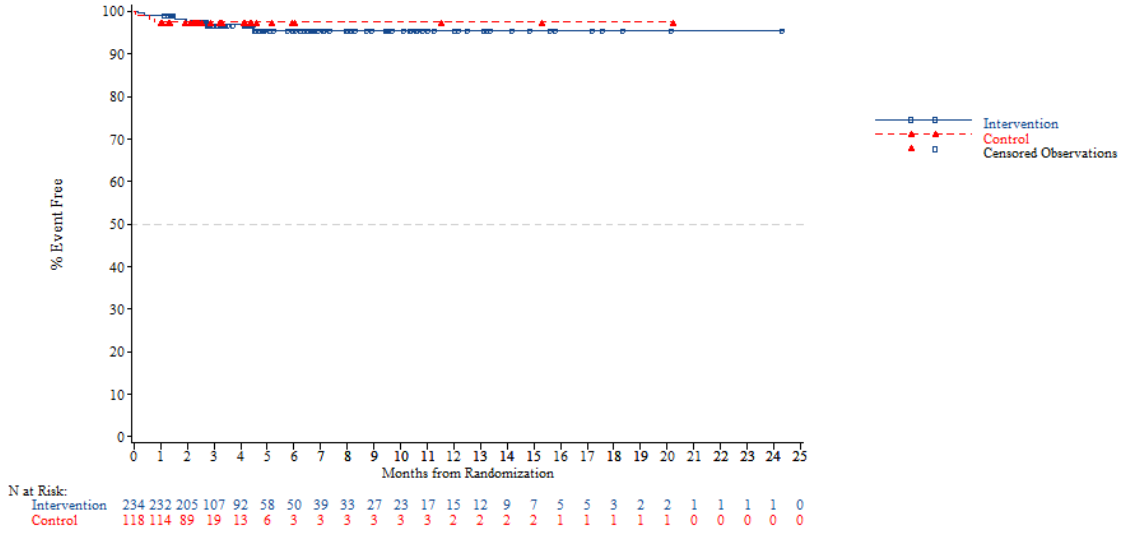


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation (excluding AE in relation to disease progression)
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

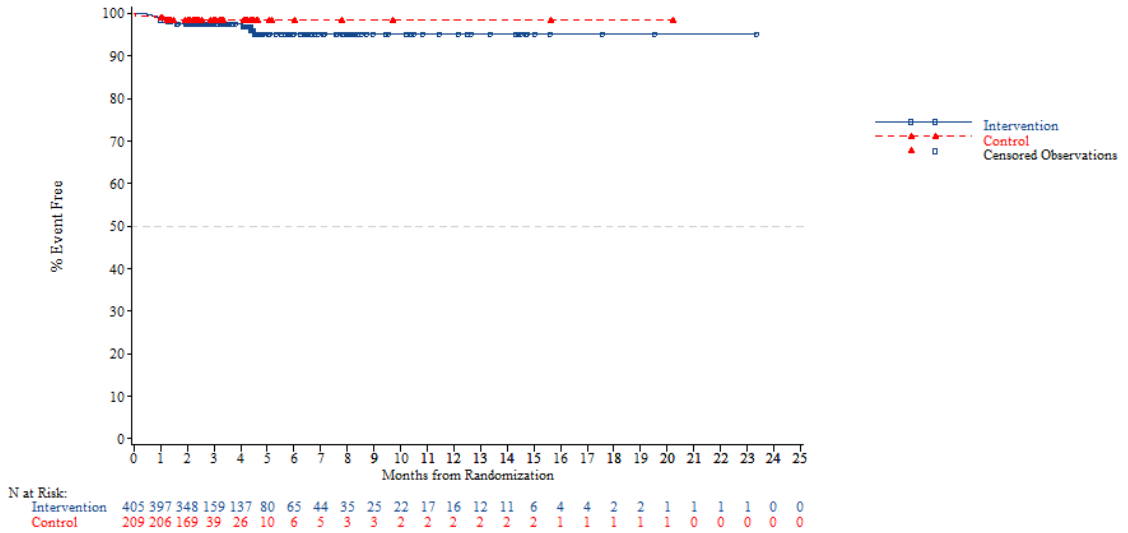
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation (excluding AE in relation to disease progression)
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

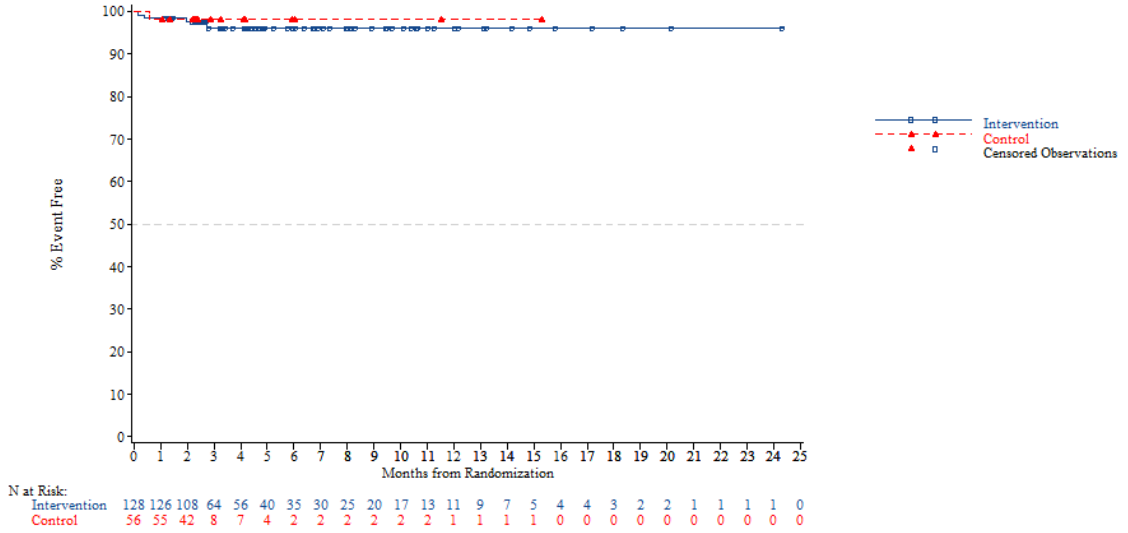


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation (excluding AE in relation to disease progression)
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

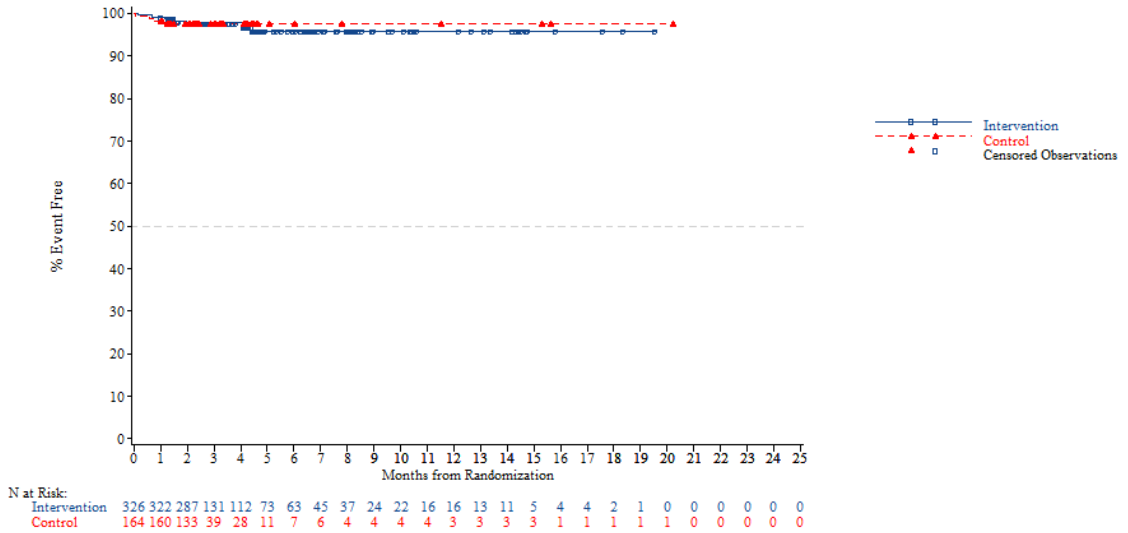
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation (excluding AE in relation to disease progression)
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

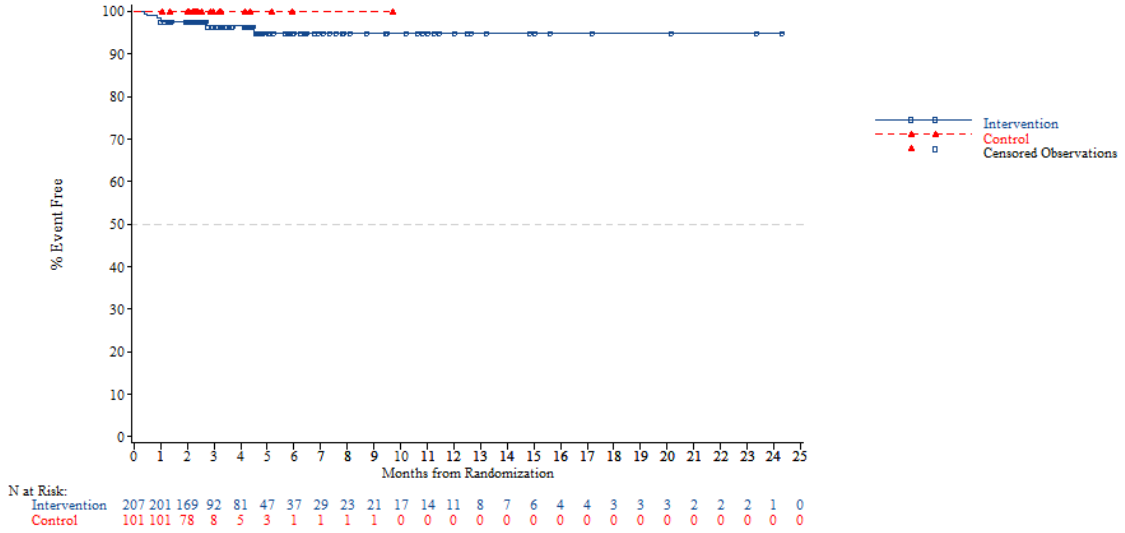


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation (excluding AE in relation to disease progression)
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

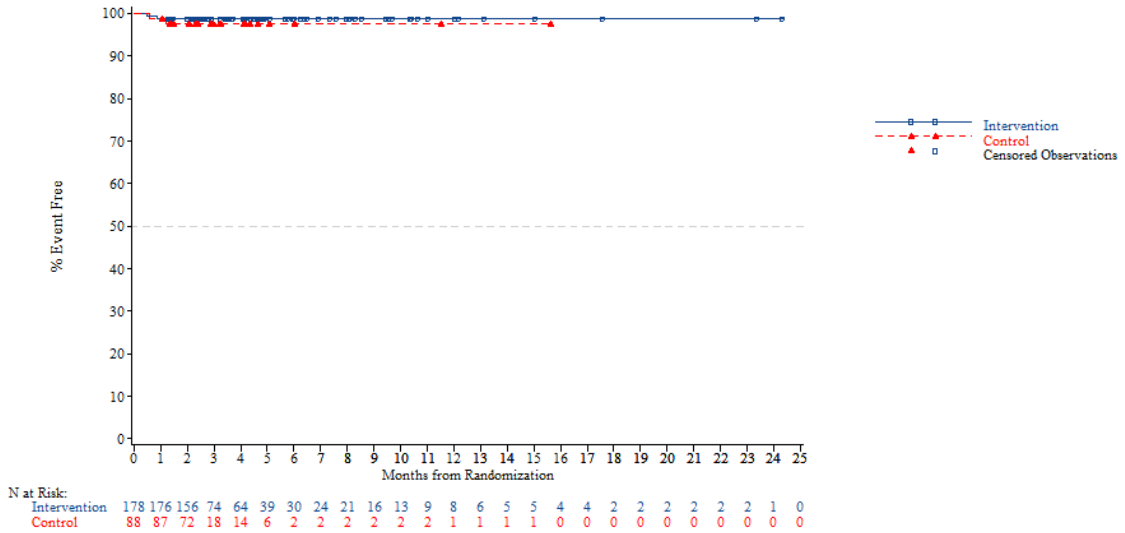
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation (excluding AE in relation to disease progression)
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

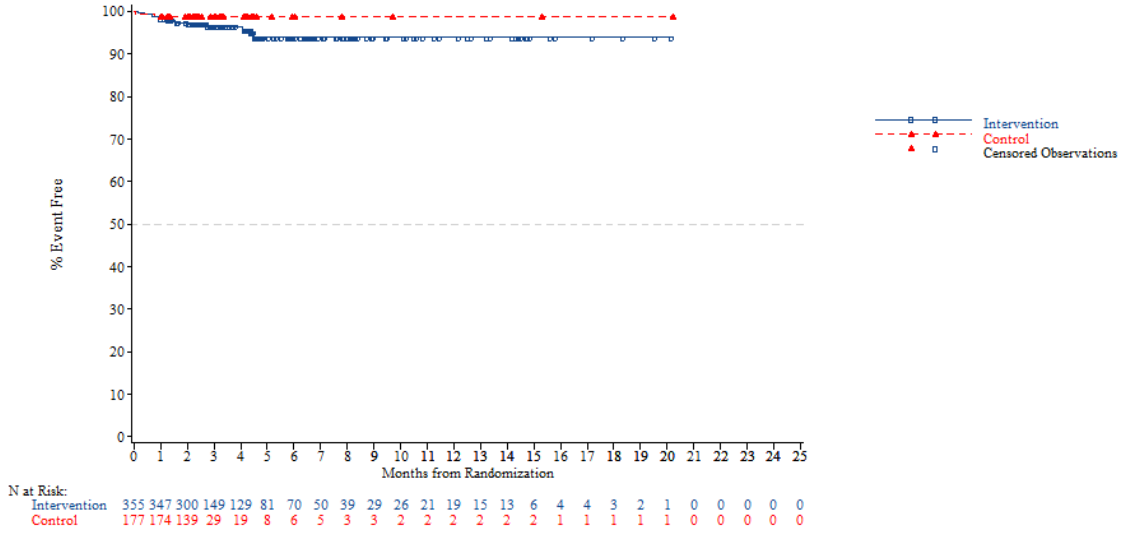


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation (excluding AE in relation to disease progression)
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

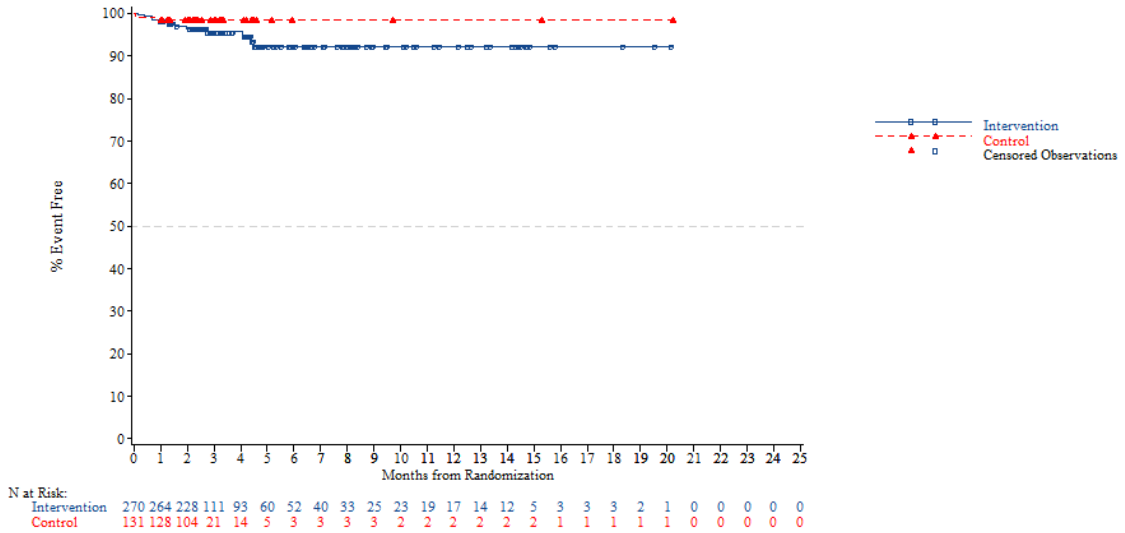
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation (excluding AE in relation to disease progression)
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

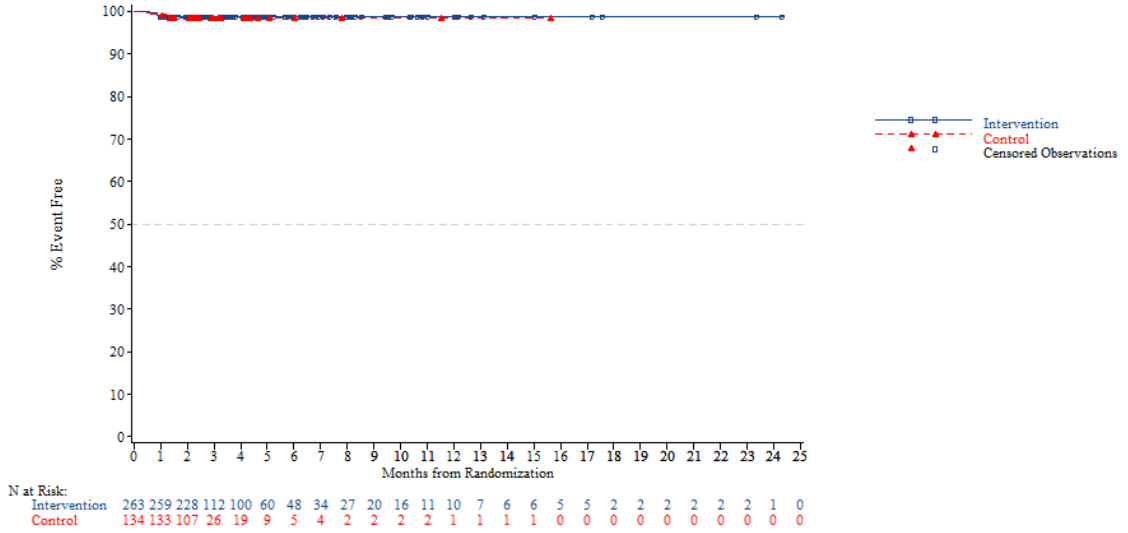


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation (excluding AE in relation to disease progression)
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

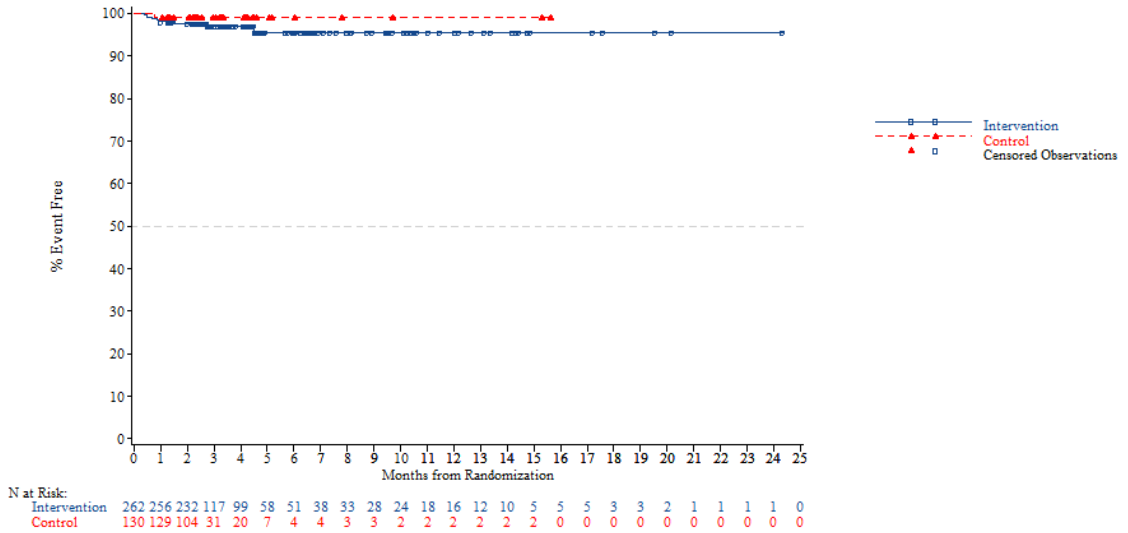
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation (excluding AE in relation to disease progression)
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

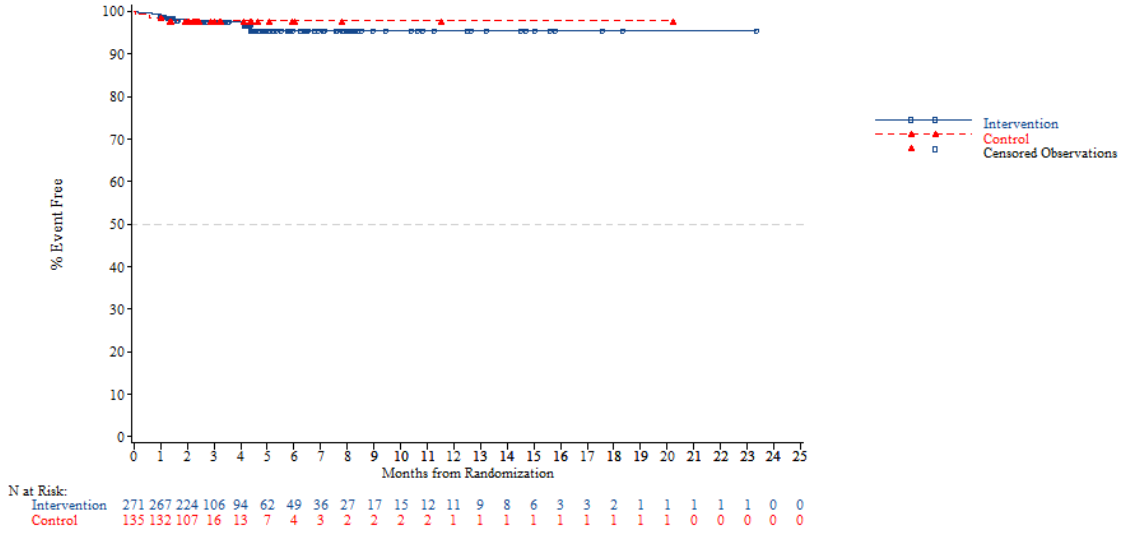


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation (excluding AE in relation to disease progression)
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

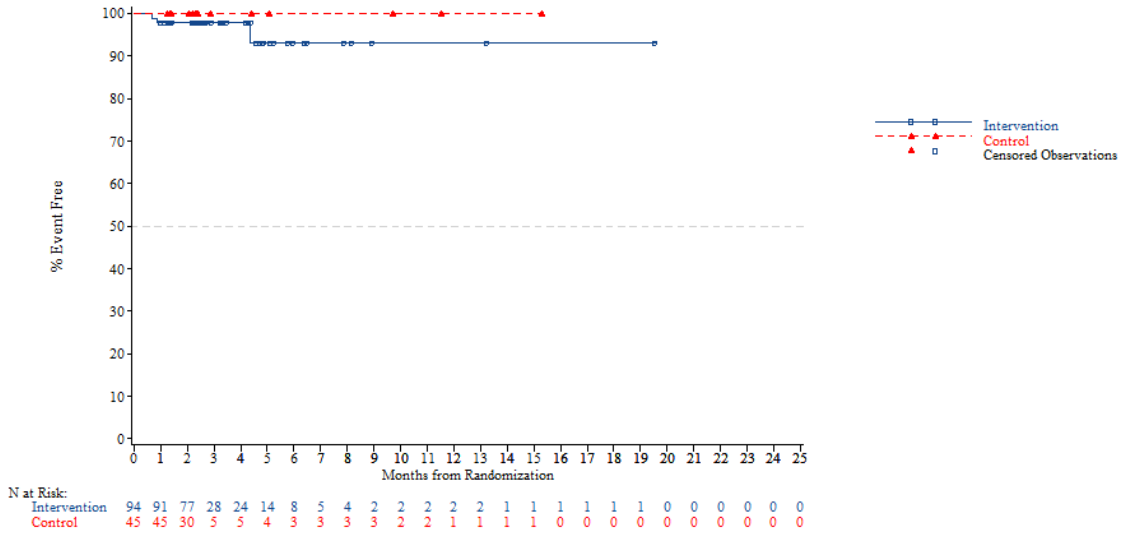
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation (excluding AE in relation to disease progression)
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

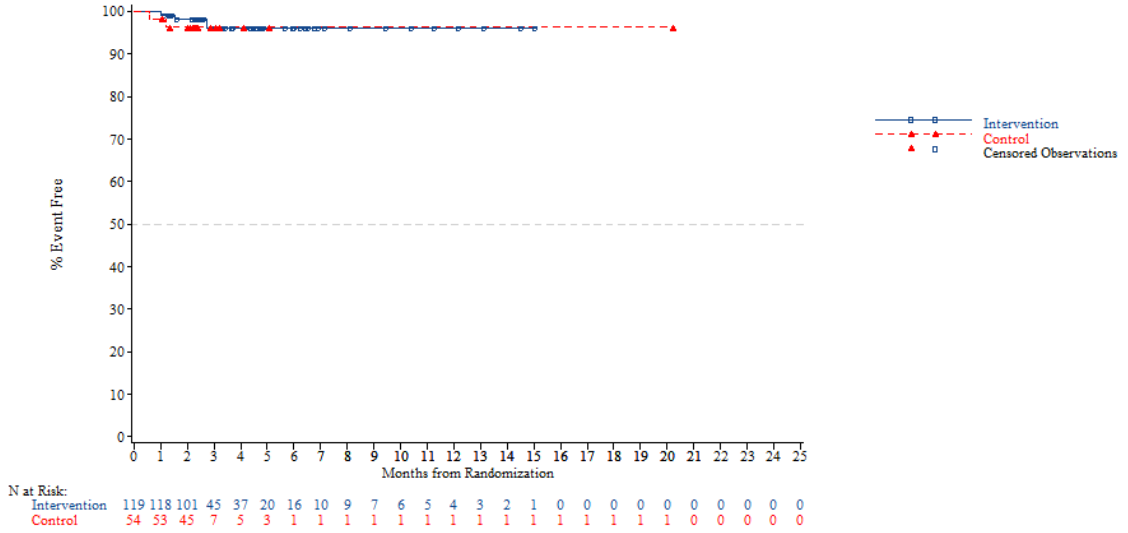


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation (excluding AE in relation to disease progression)
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

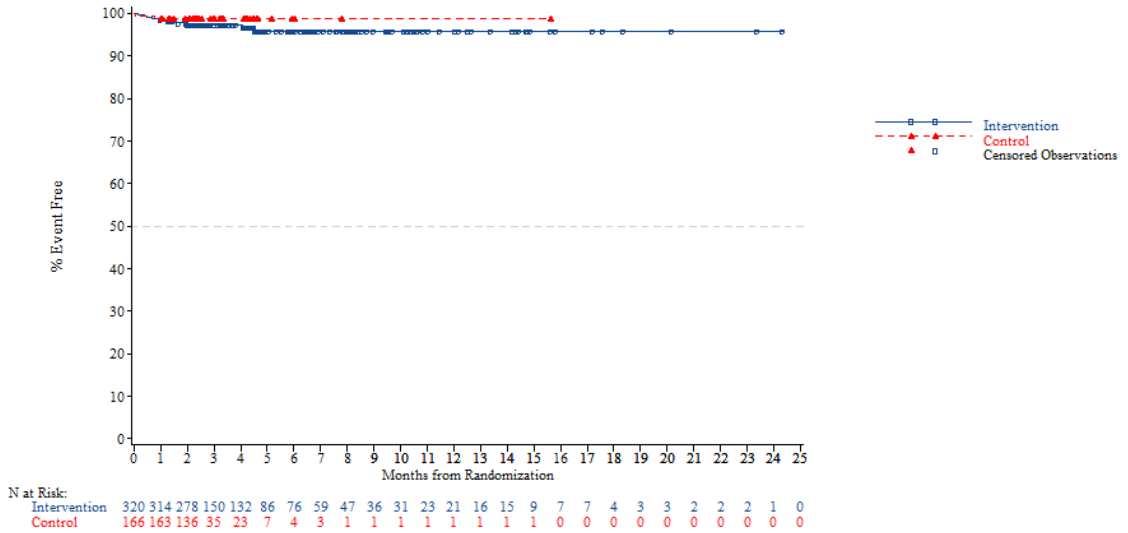
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation (excluding AE in relation to disease progression)
Nb of prior reg: 3



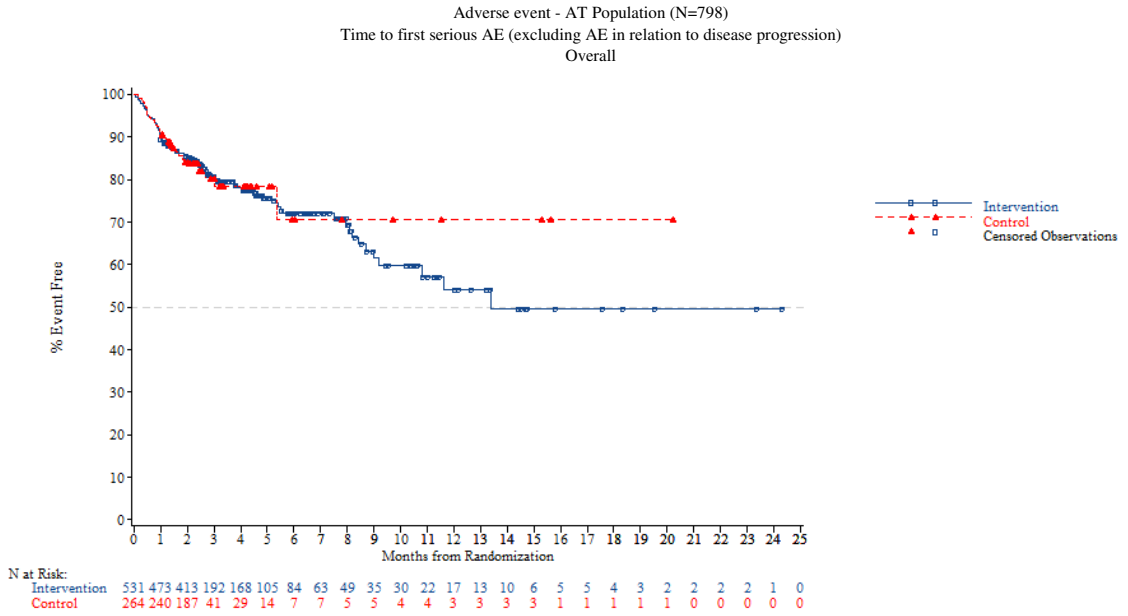

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation (excluding AE in relation to disease progression)
Nb of prior reg: >=4

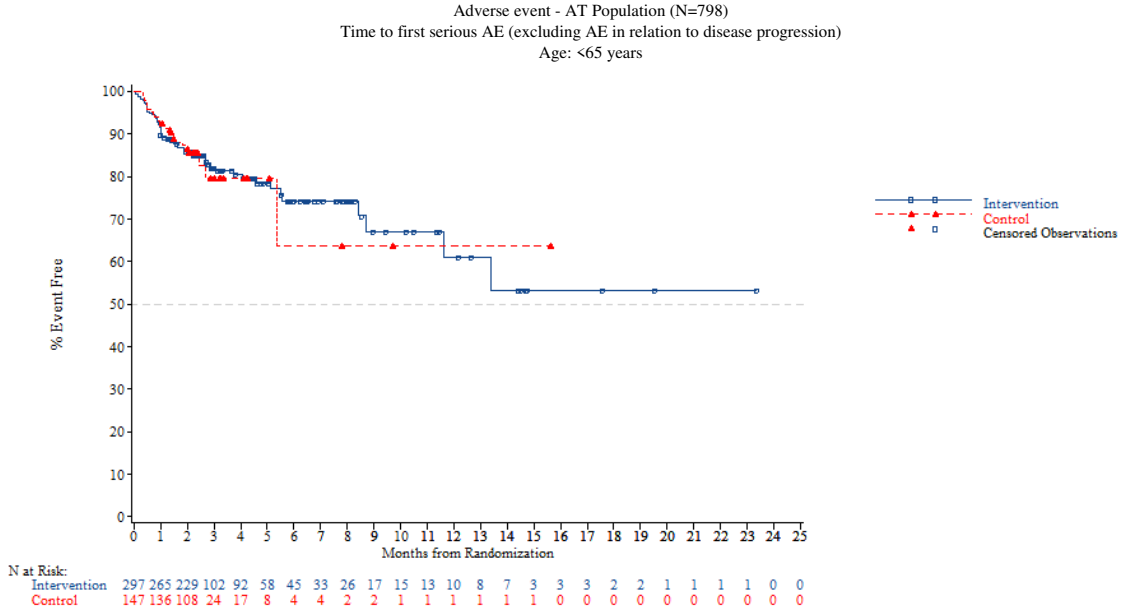



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

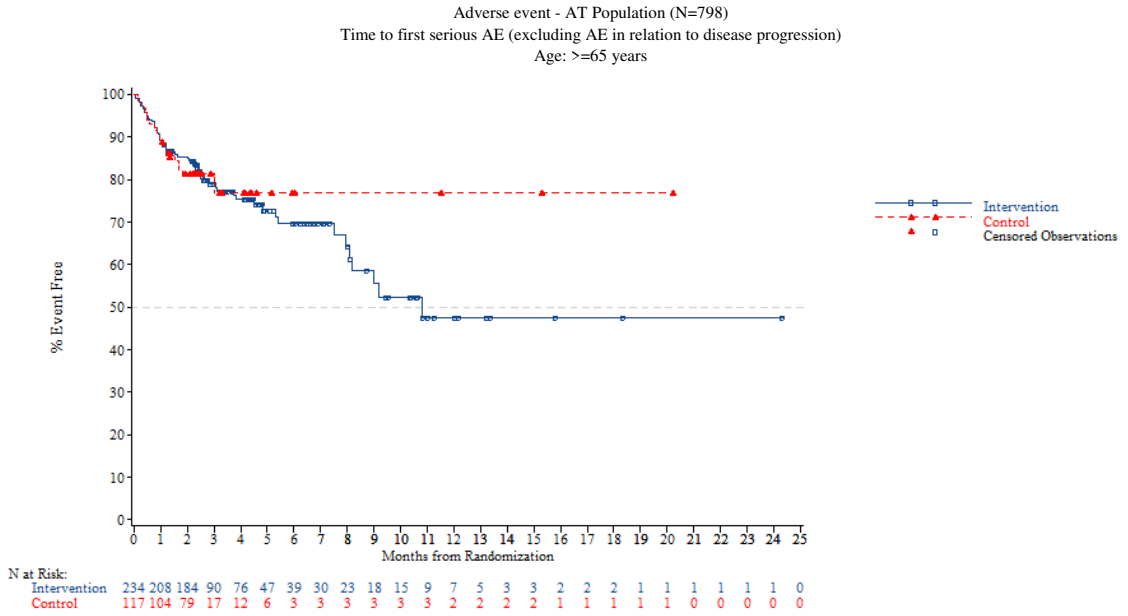



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



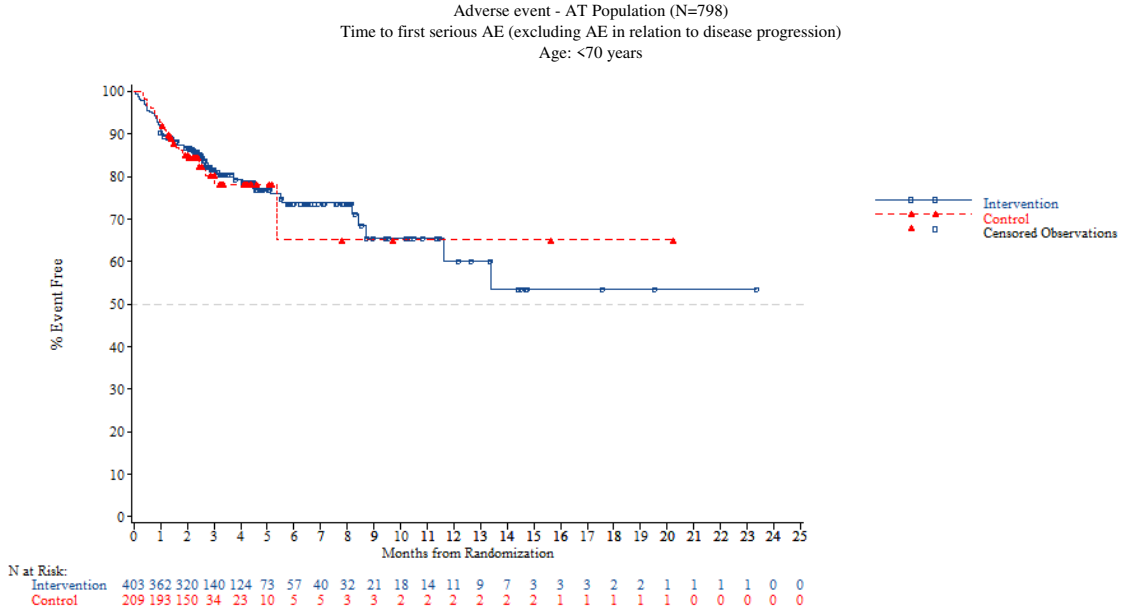



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

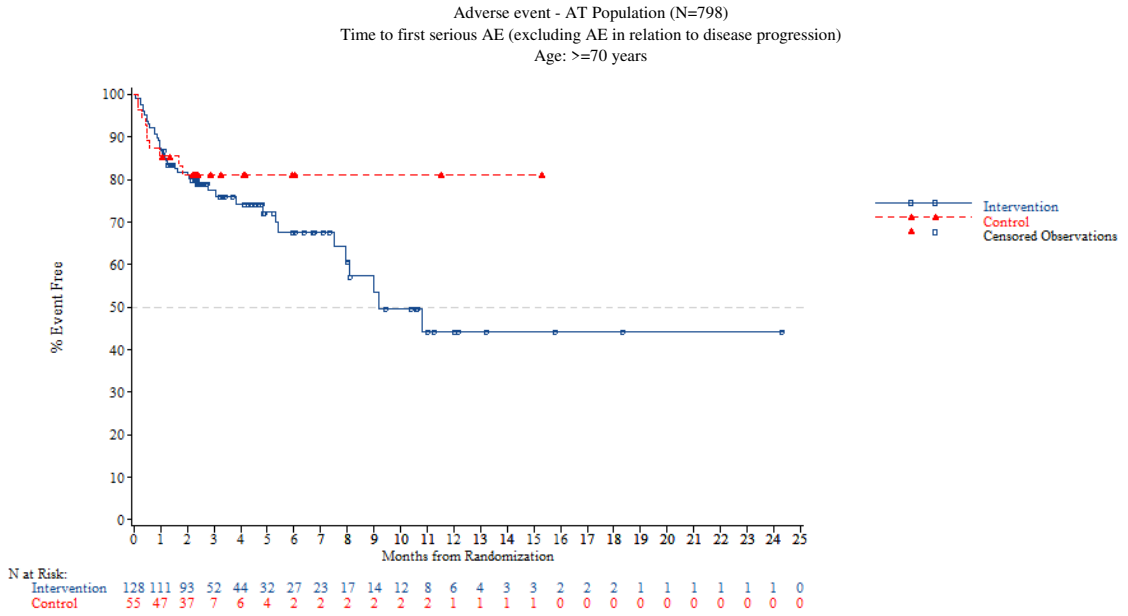



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



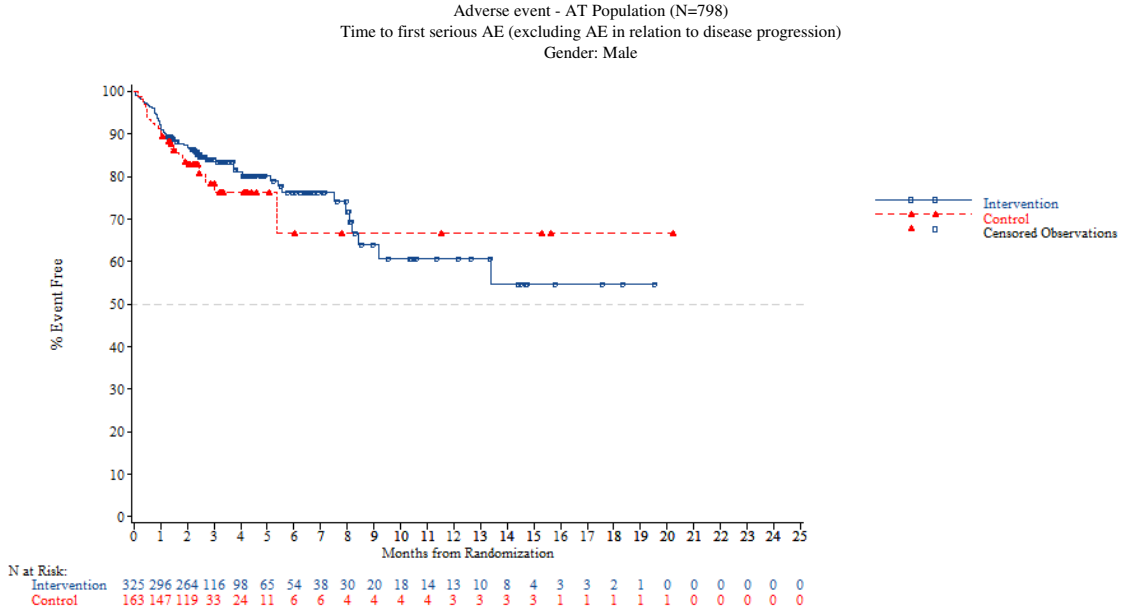



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

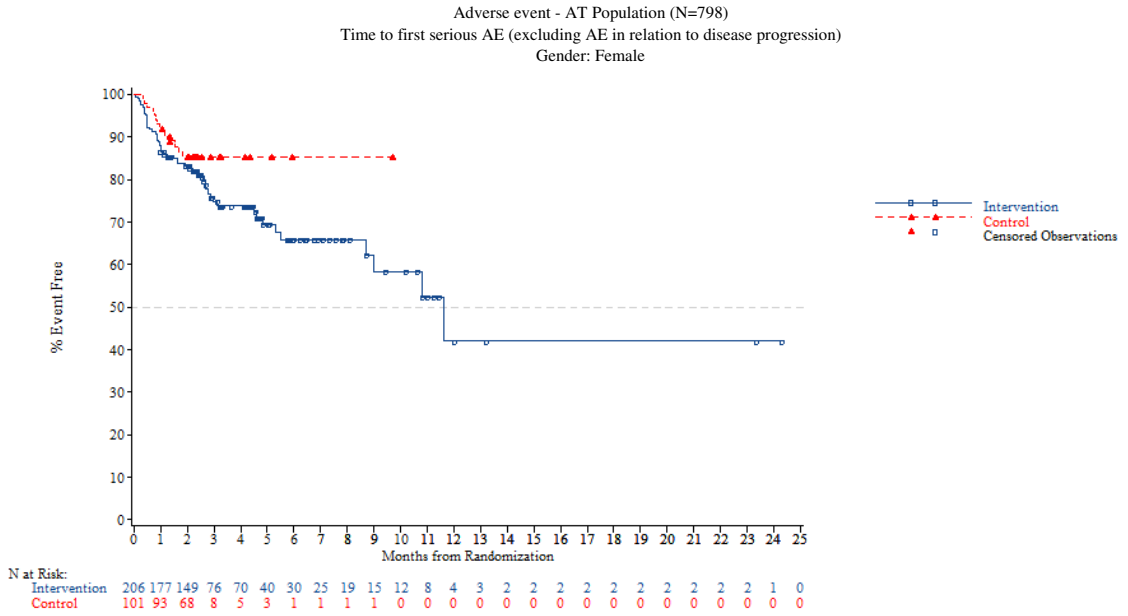



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



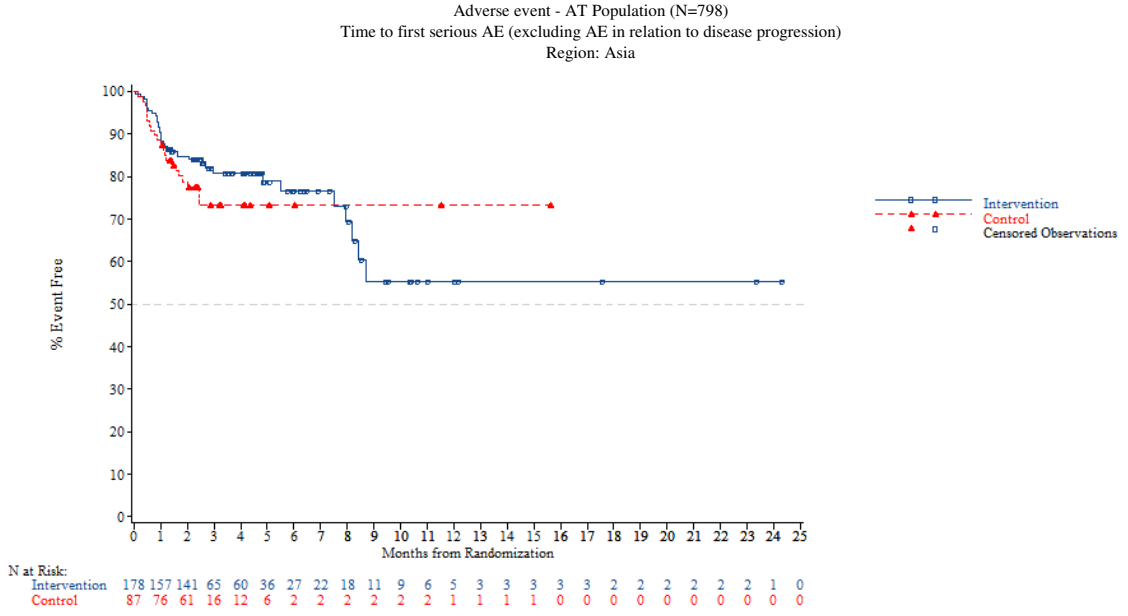



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

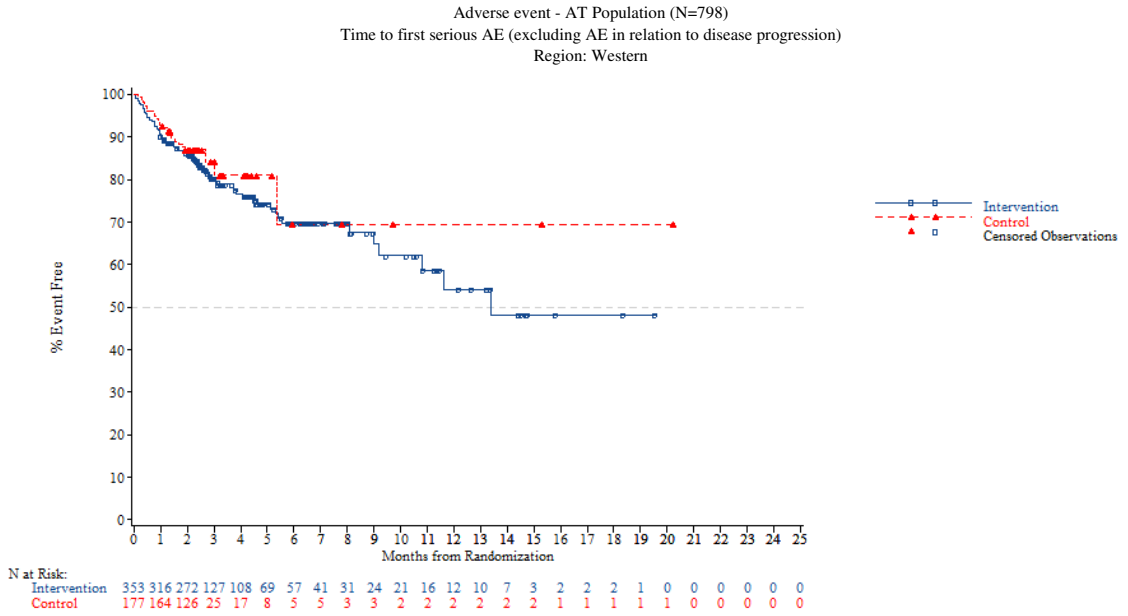



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



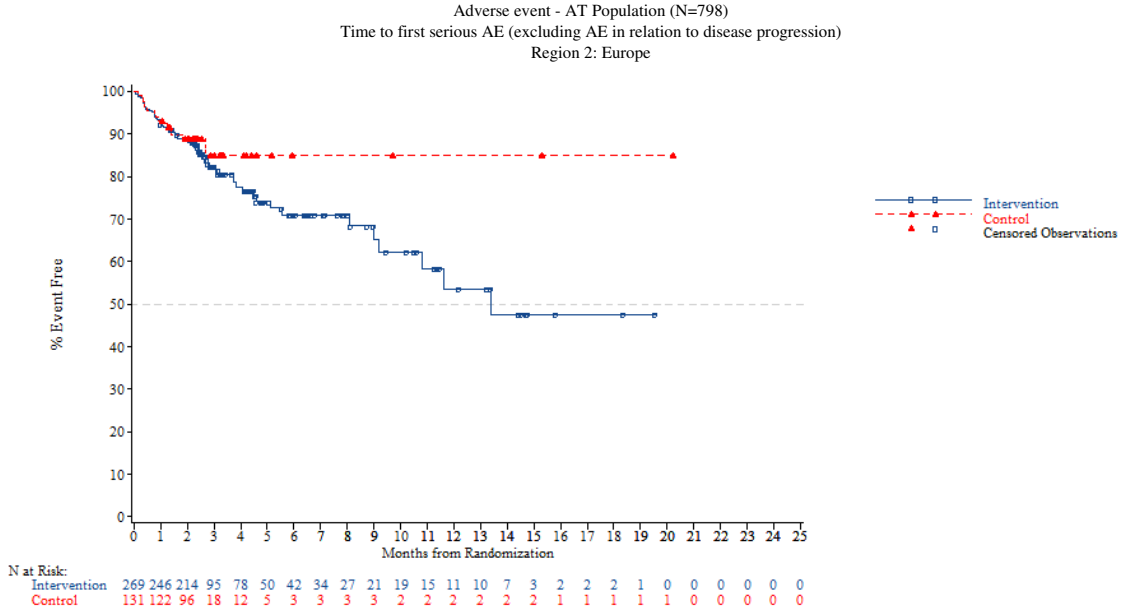



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



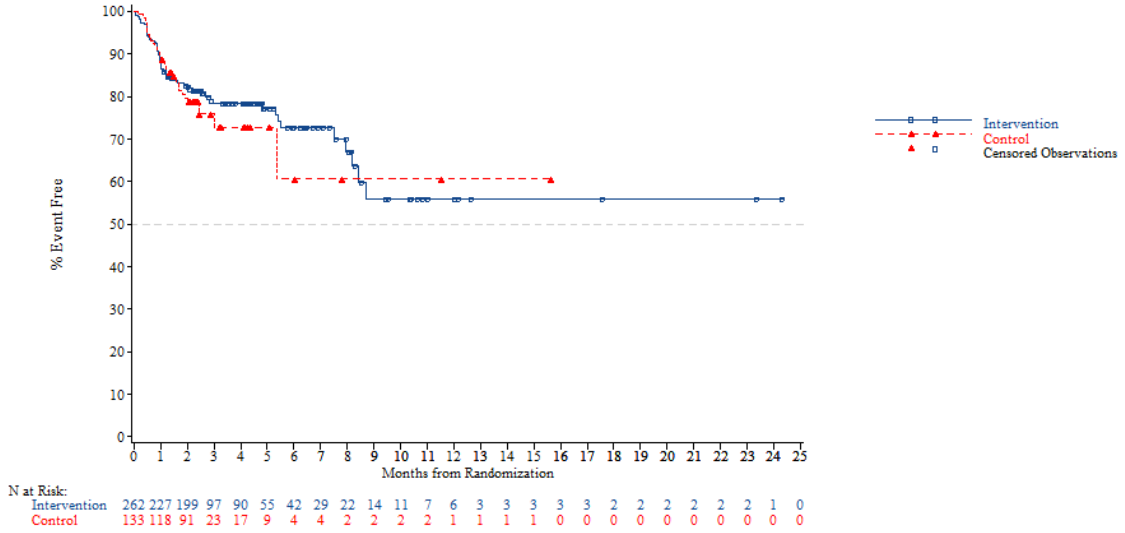

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*






*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

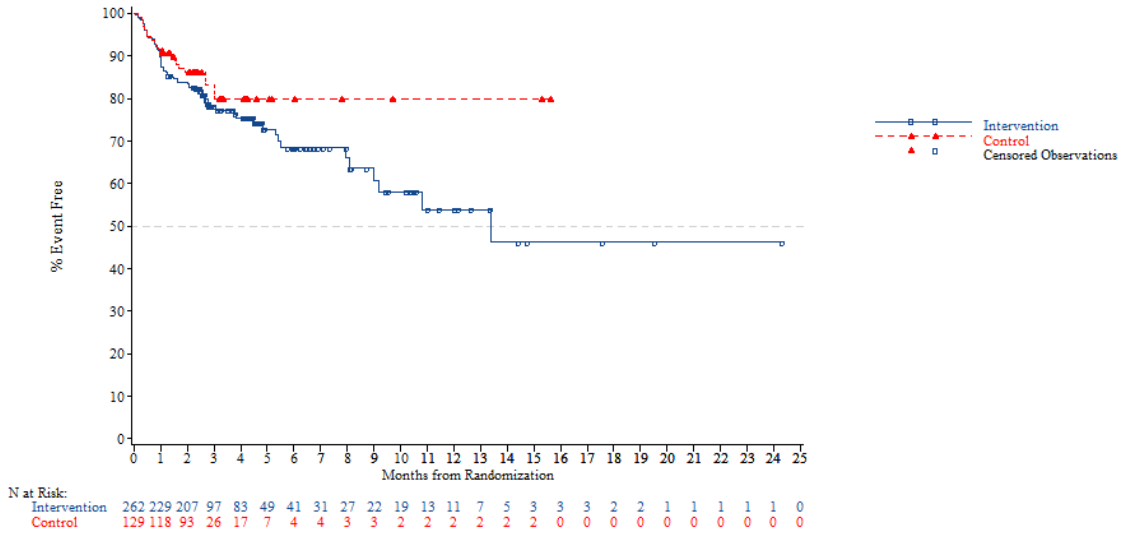
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first serious AE (excluding AE in relation to disease progression)
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

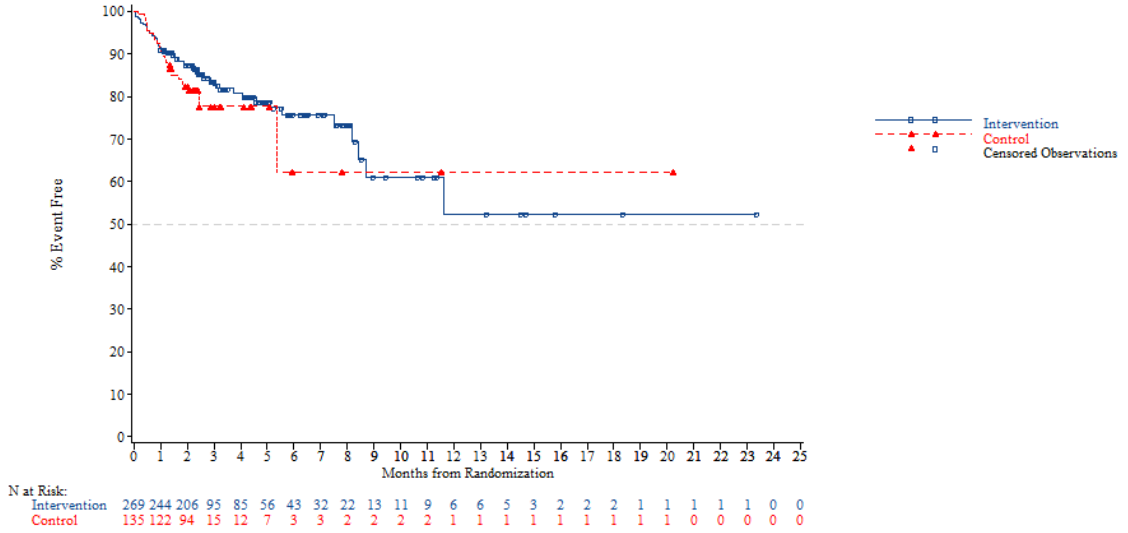


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first serious AE (excluding AE in relation to disease progression)
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

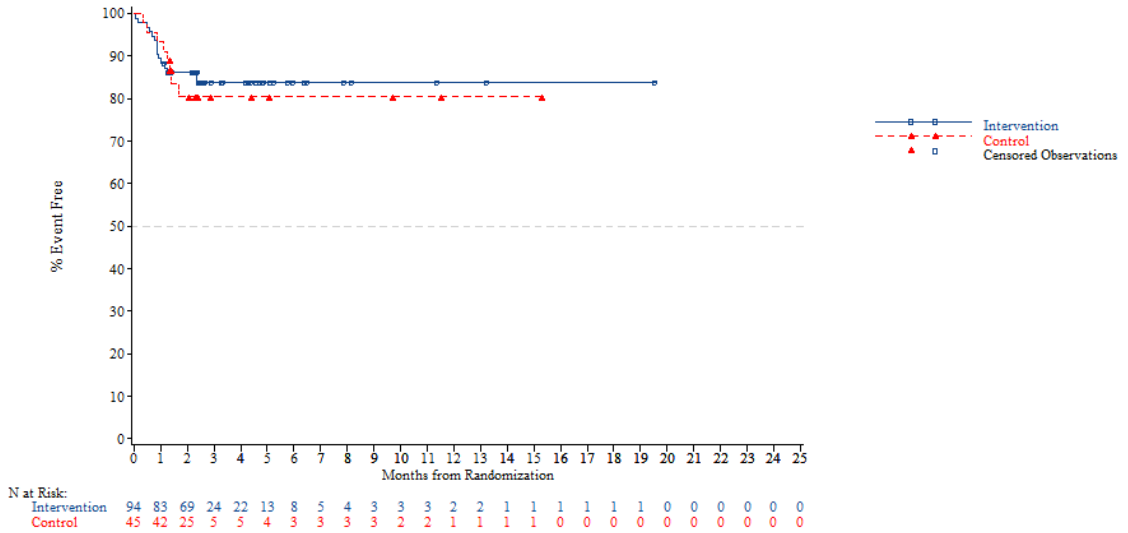
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first serious AE (excluding AE in relation to disease progression)
KRAS: Mutant



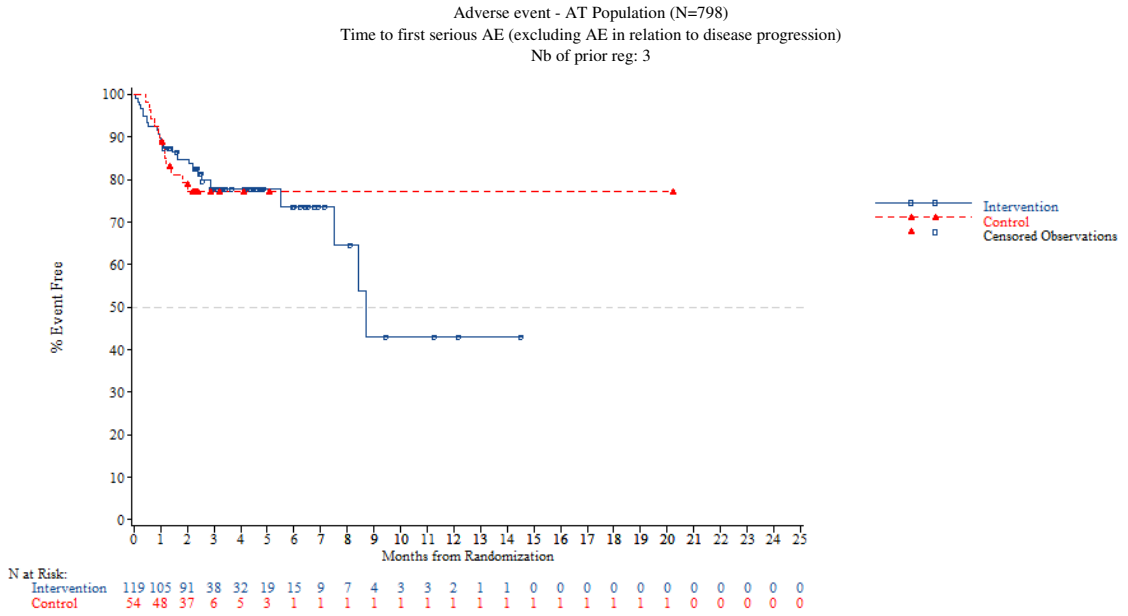

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first serious AE (excluding AE in relation to disease progression)
Nb of prior reg: 2

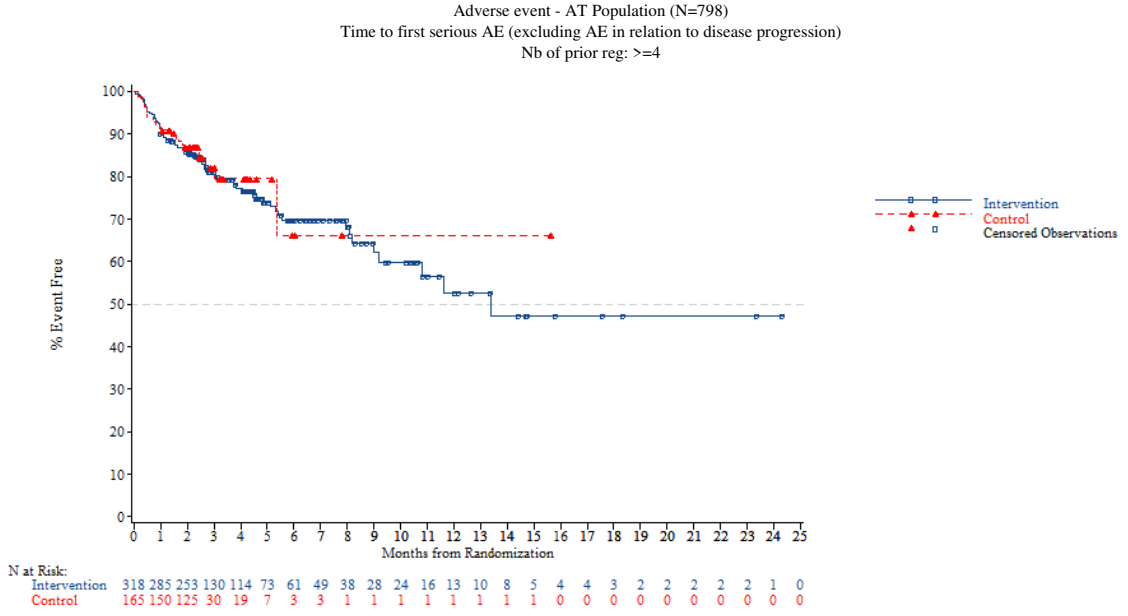



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



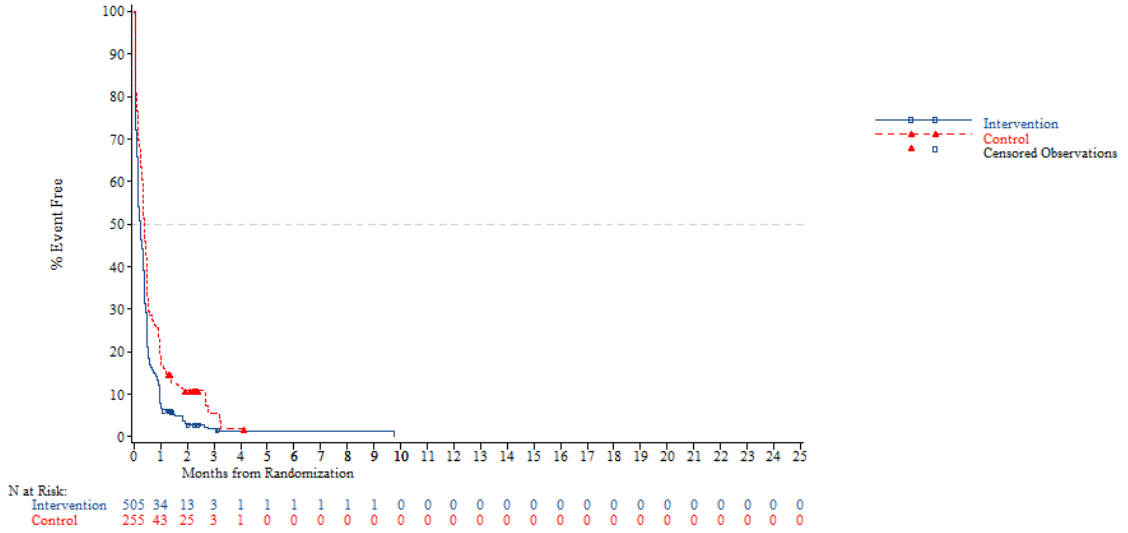

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*






*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

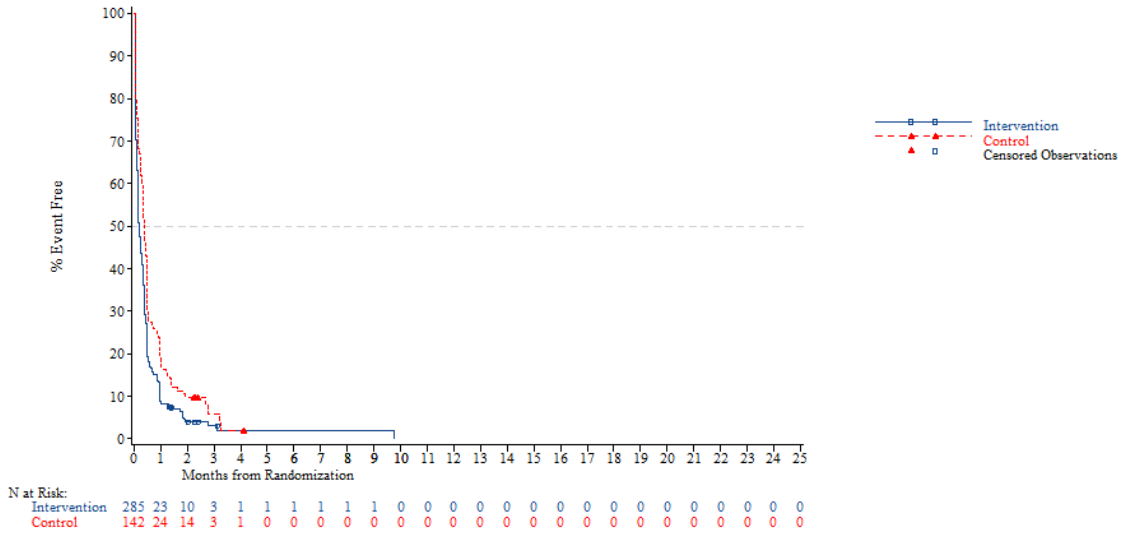
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE (excluding AE in relation to disease progression)
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

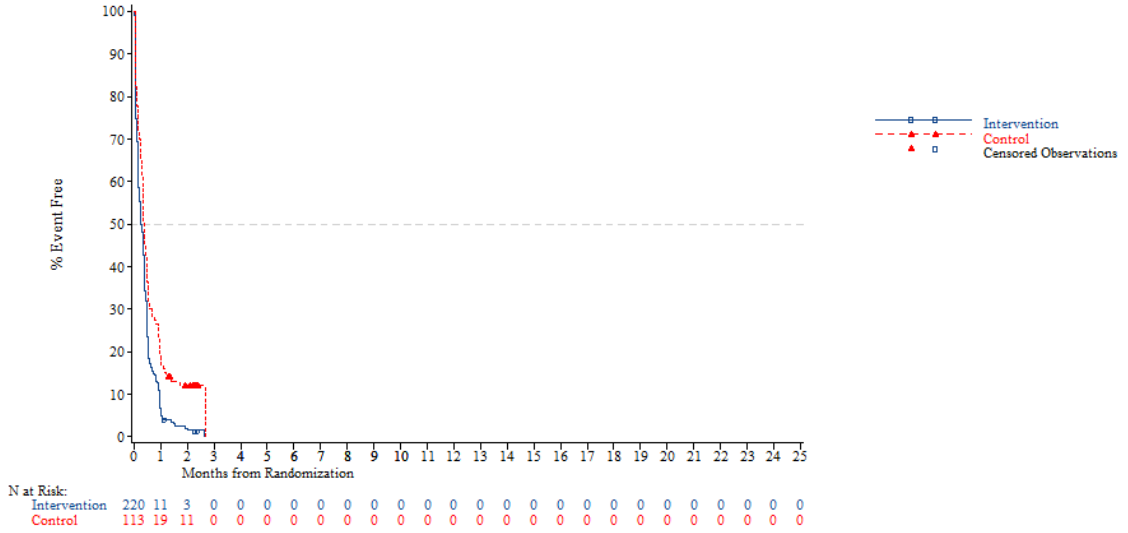


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE (excluding AE in relation to disease progression)
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

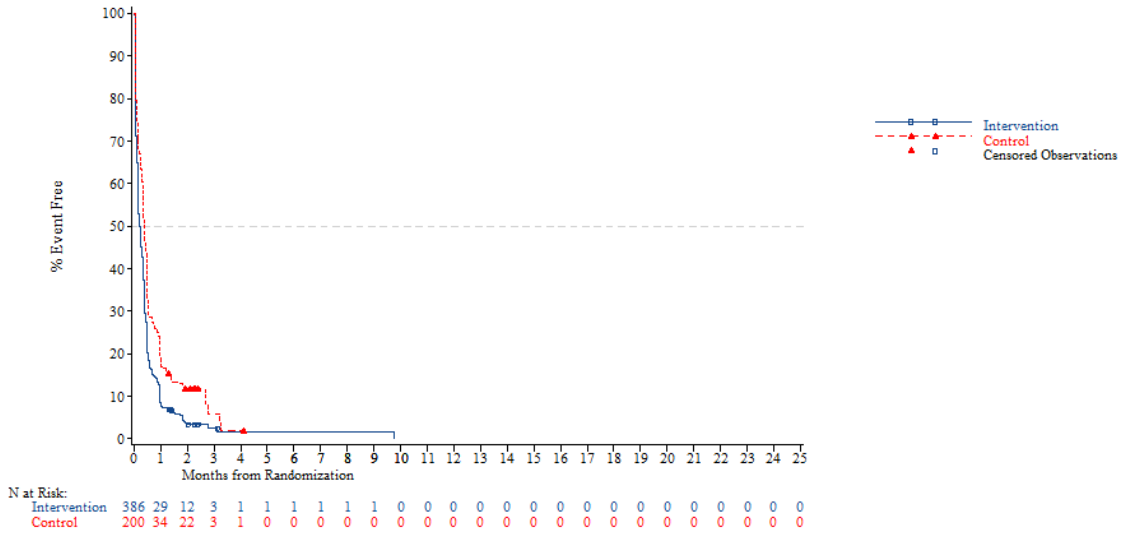
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE (excluding AE in relation to disease progression)
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

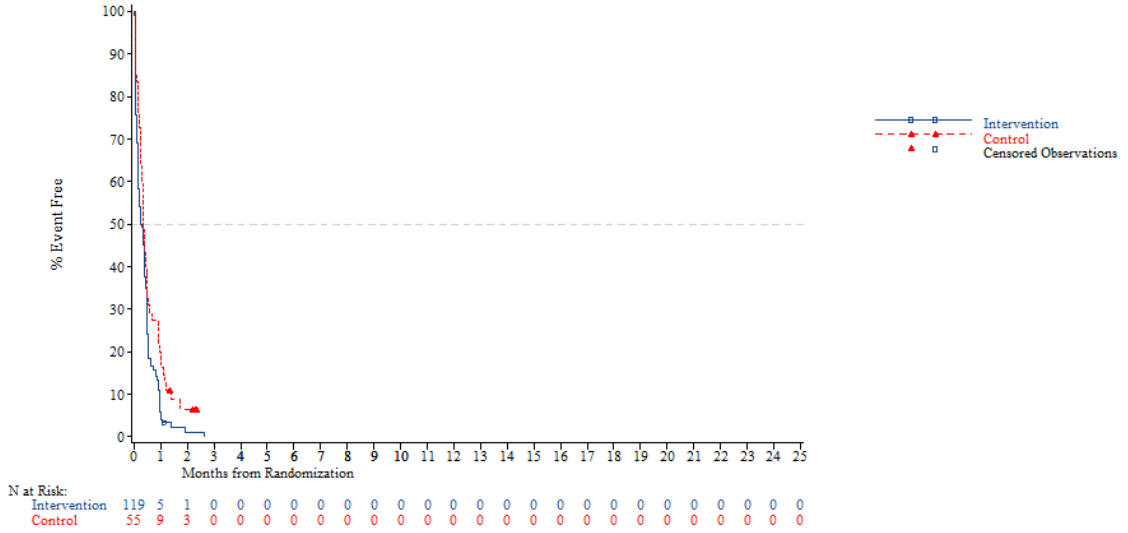


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE (excluding AE in relation to disease progression)
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

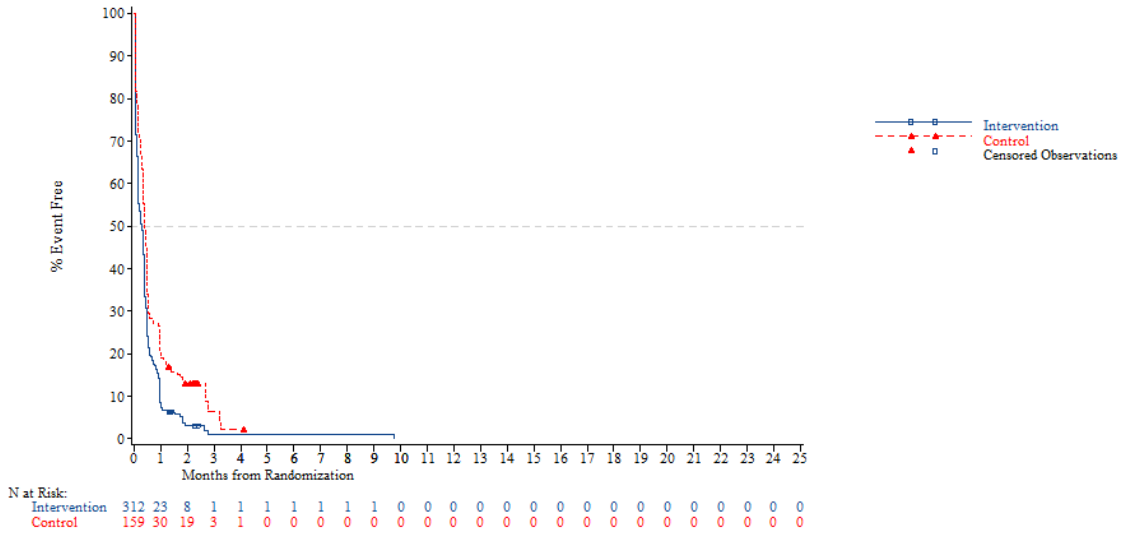
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE (excluding AE in relation to disease progression)
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

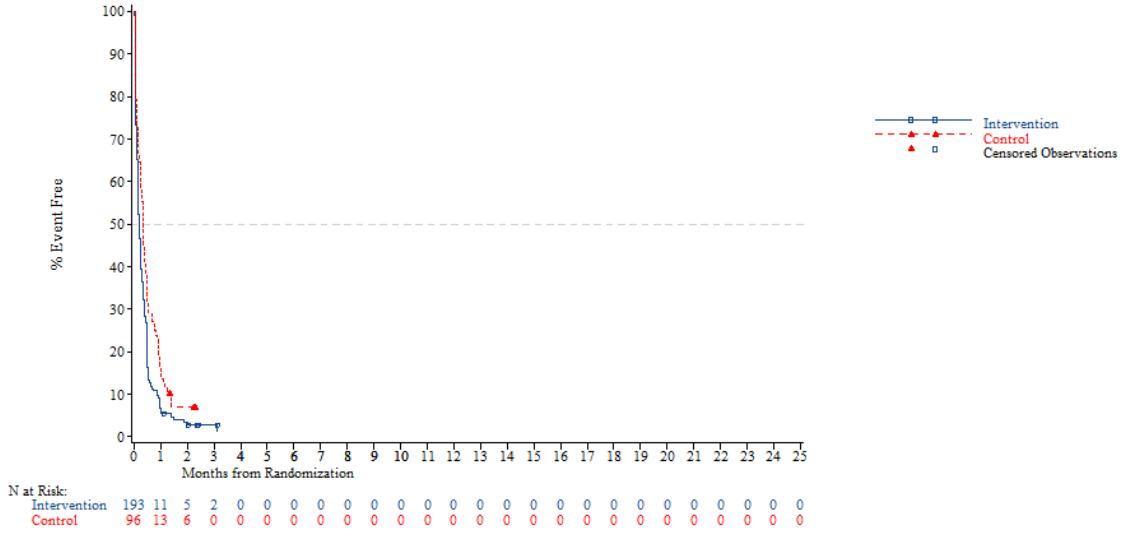


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE (excluding AE in relation to disease progression)
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

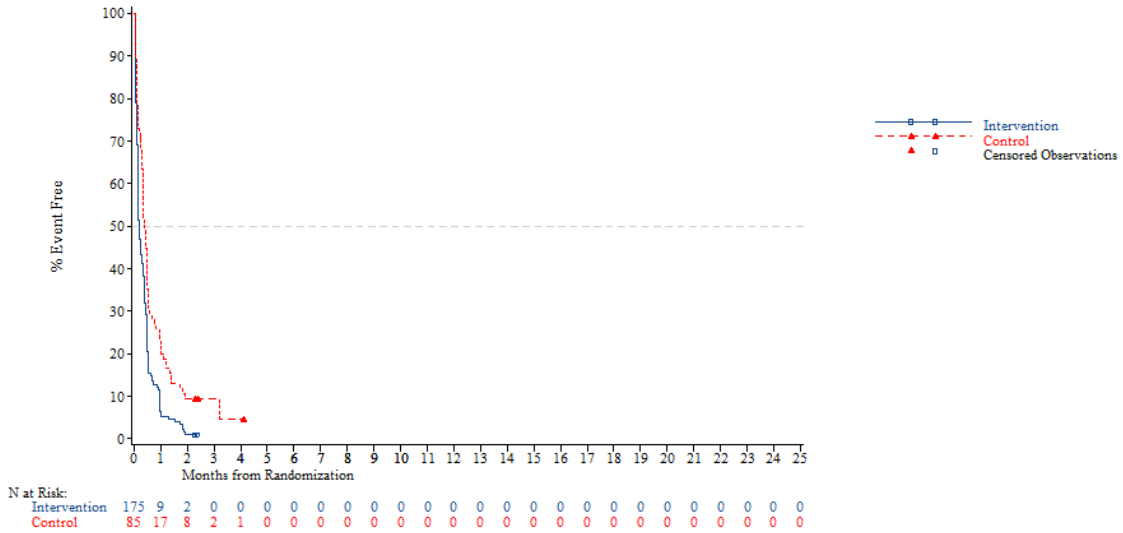
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE (excluding AE in relation to disease progression)
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

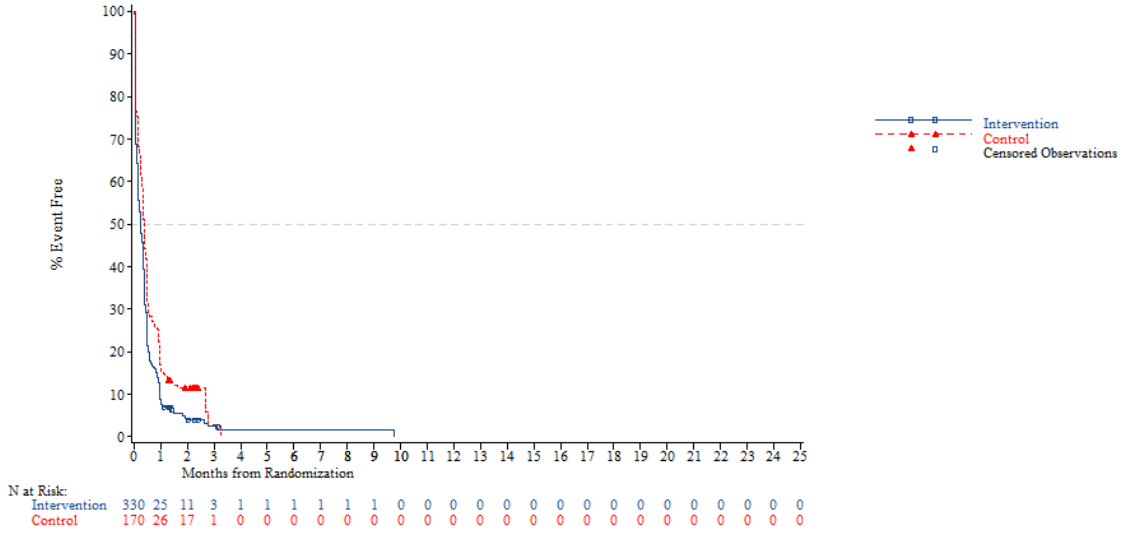


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE (excluding AE in relation to disease progression)
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

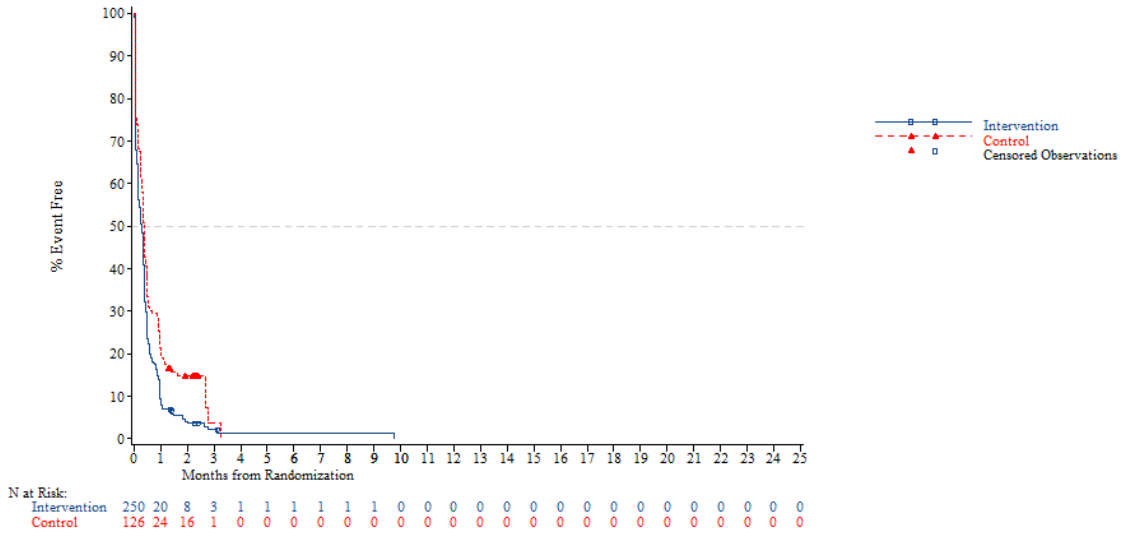
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE (excluding AE in relation to disease progression)
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

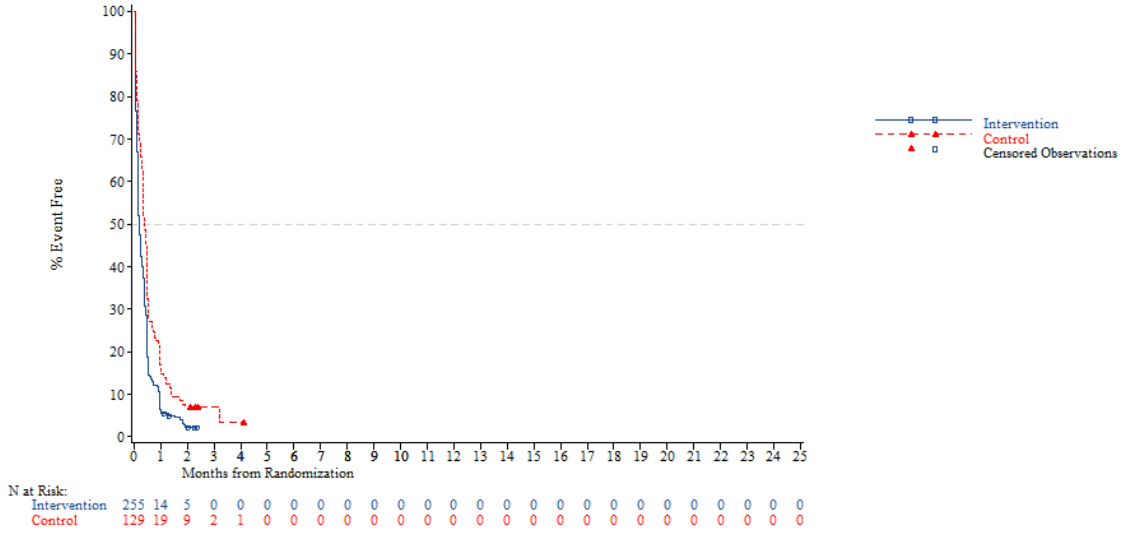


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE (excluding AE in relation to disease progression)
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

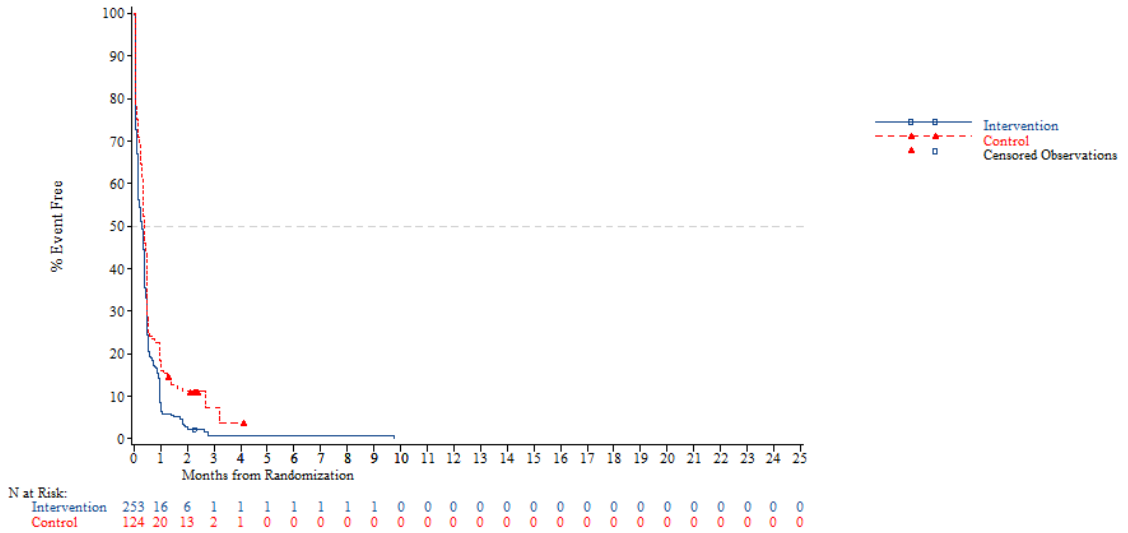
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE (excluding AE in relation to disease progression)
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

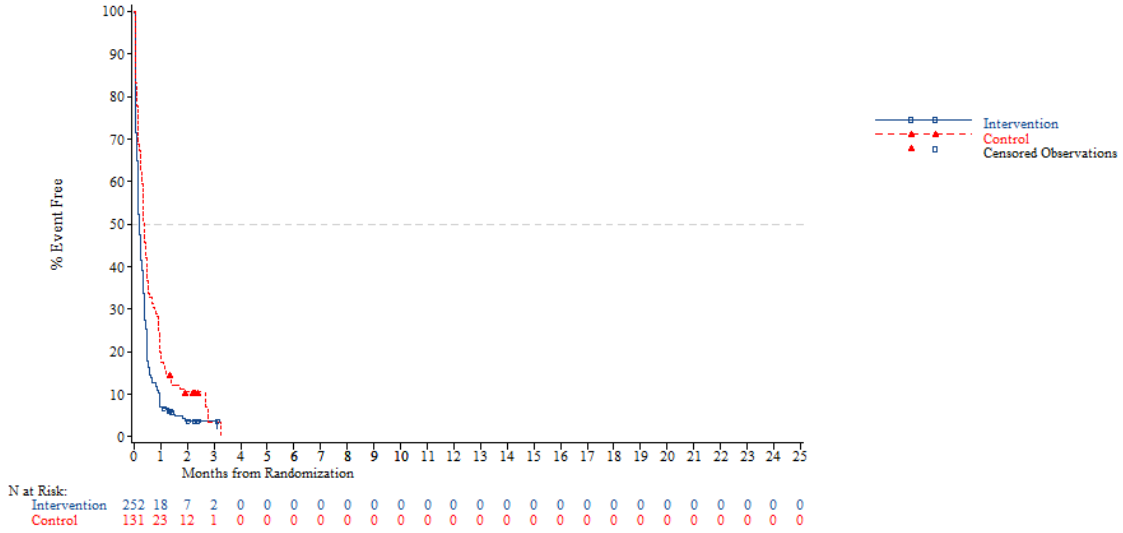


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE (excluding AE in relation to disease progression)
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

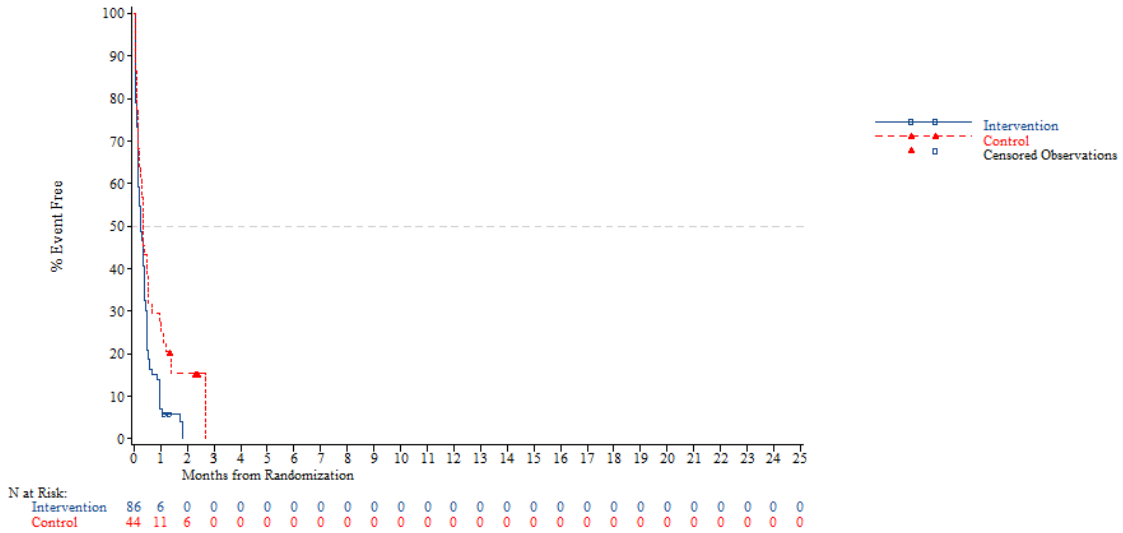
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE (excluding AE in relation to disease progression)
KRAS: Mutant



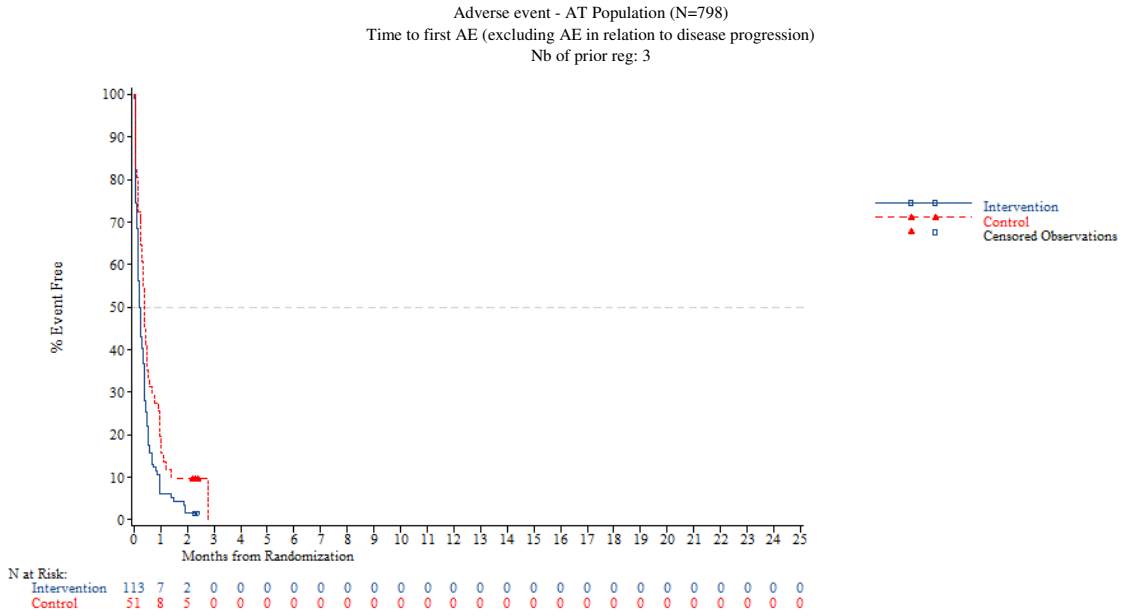

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE (excluding AE in relation to disease progression)
Nb of prior reg: 2

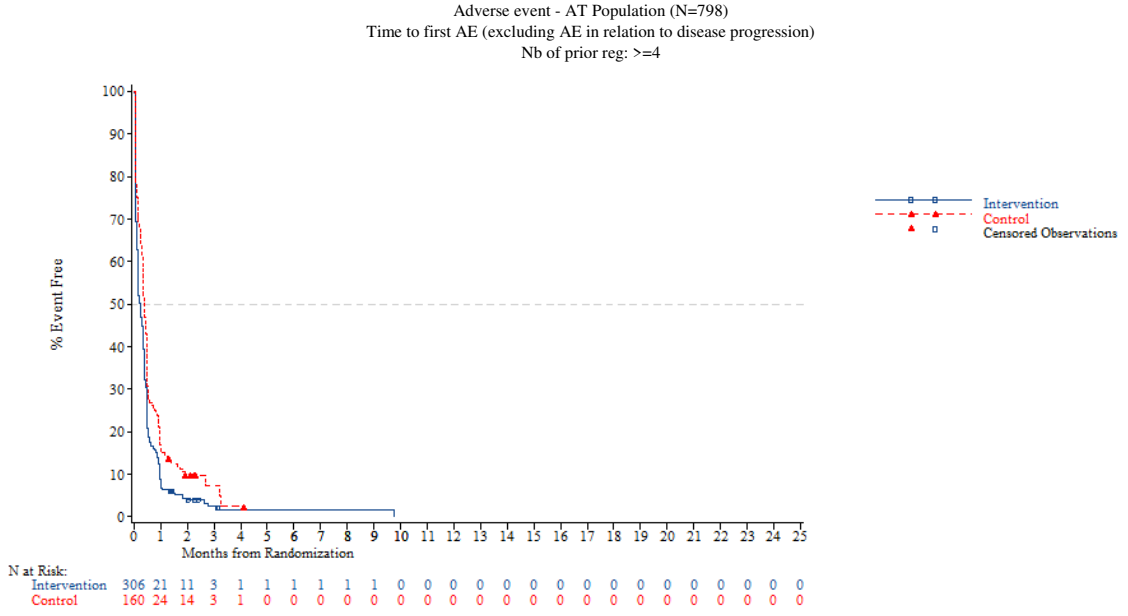



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



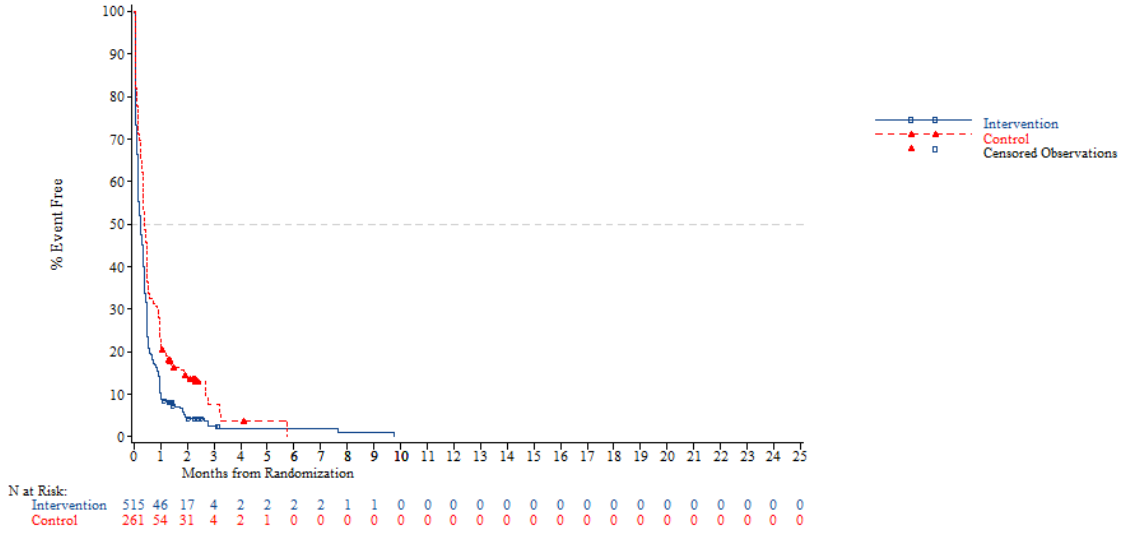

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*






*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

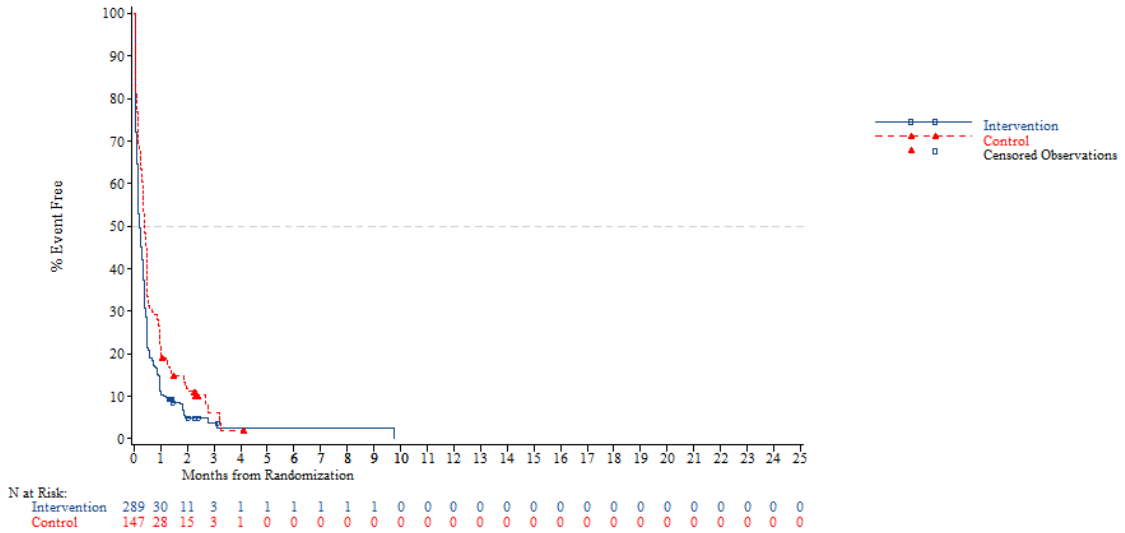
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade 1-2 (excluding AE in relation to disease progression)
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

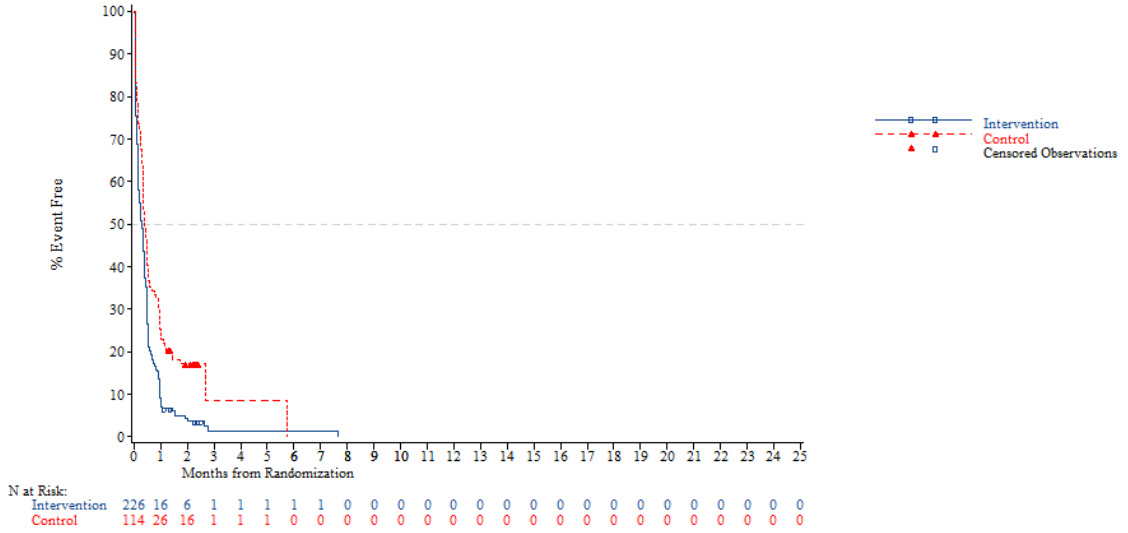


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade 1-2 (excluding AE in relation to disease progression)
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

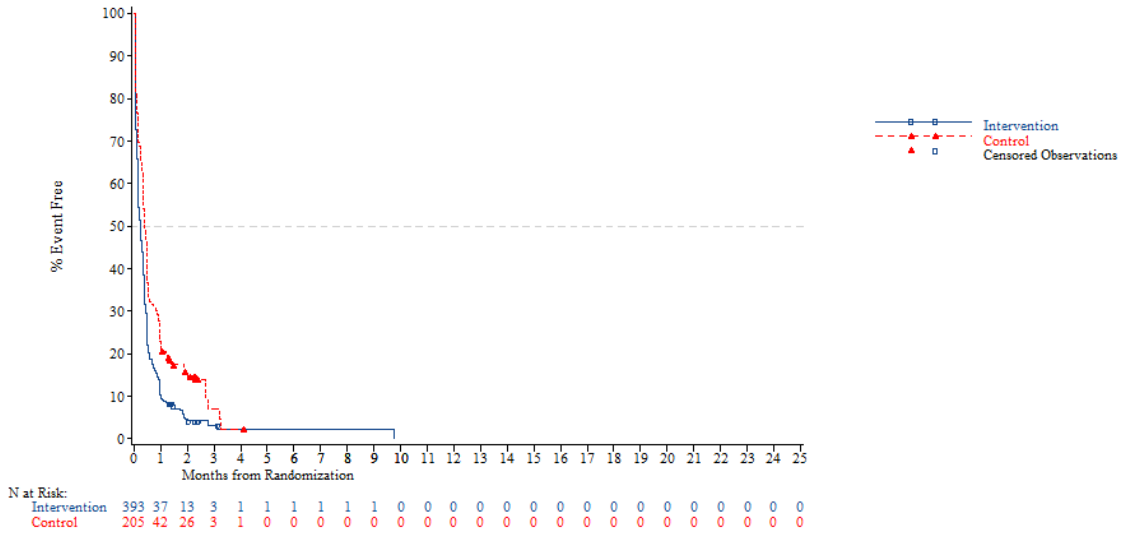
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade 1-2 (excluding AE in relation to disease progression)
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

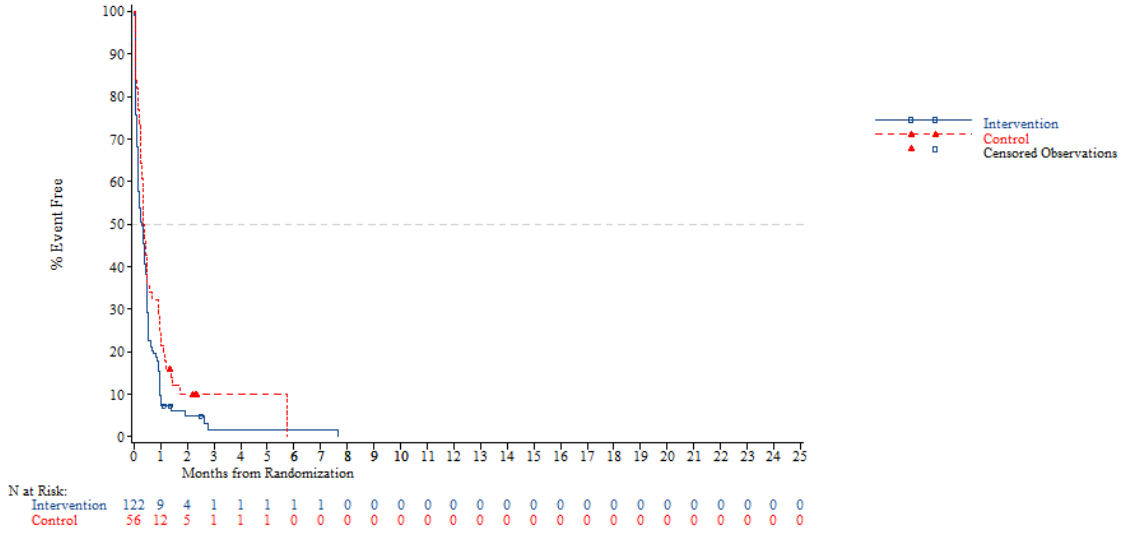


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade 1-2 (excluding AE in relation to disease progression)
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

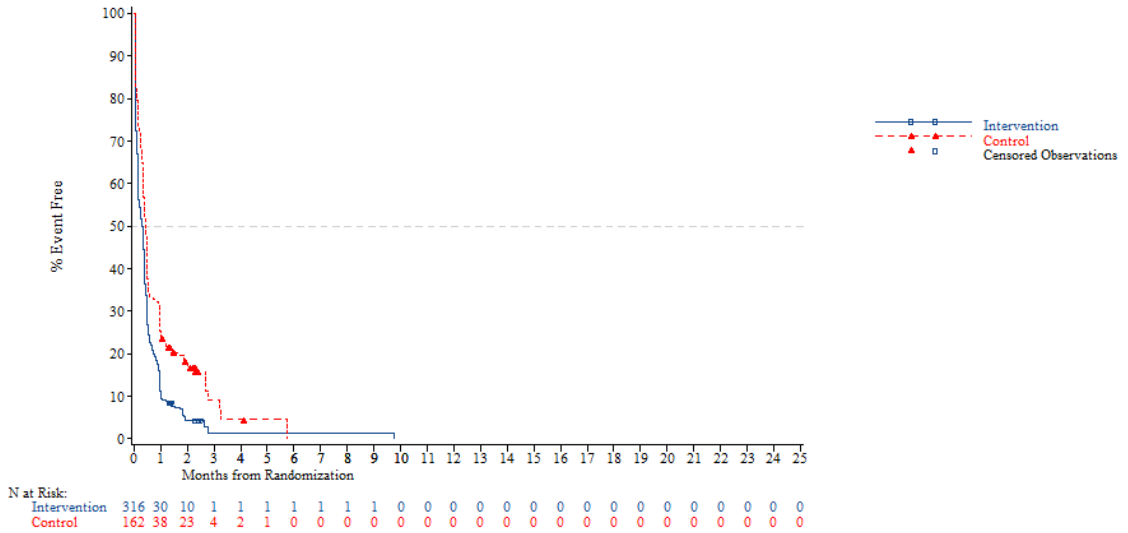
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade 1-2 (excluding AE in relation to disease progression)
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

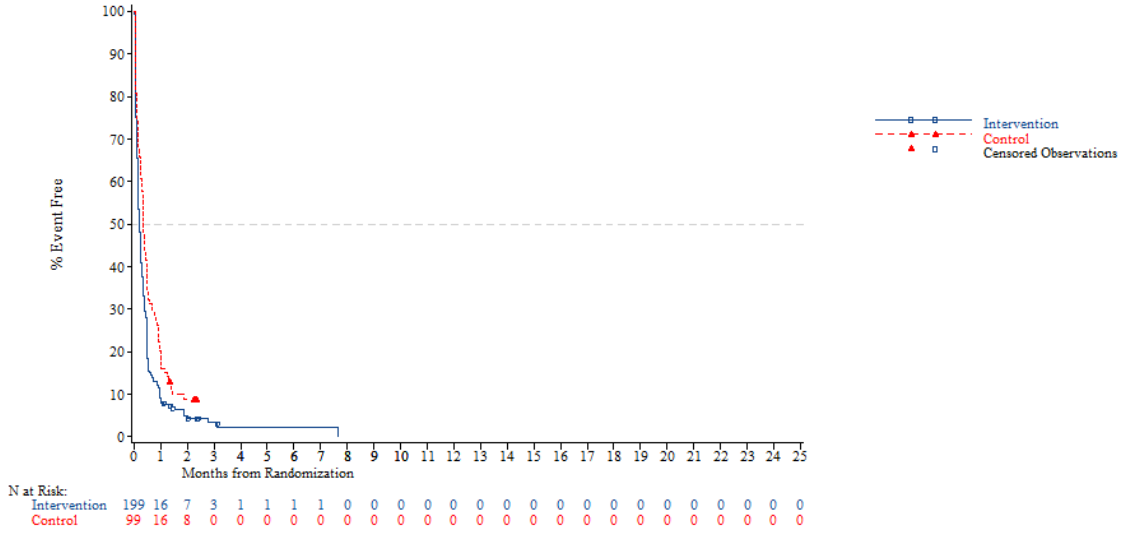


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade 1-2 (excluding AE in relation to disease progression)
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

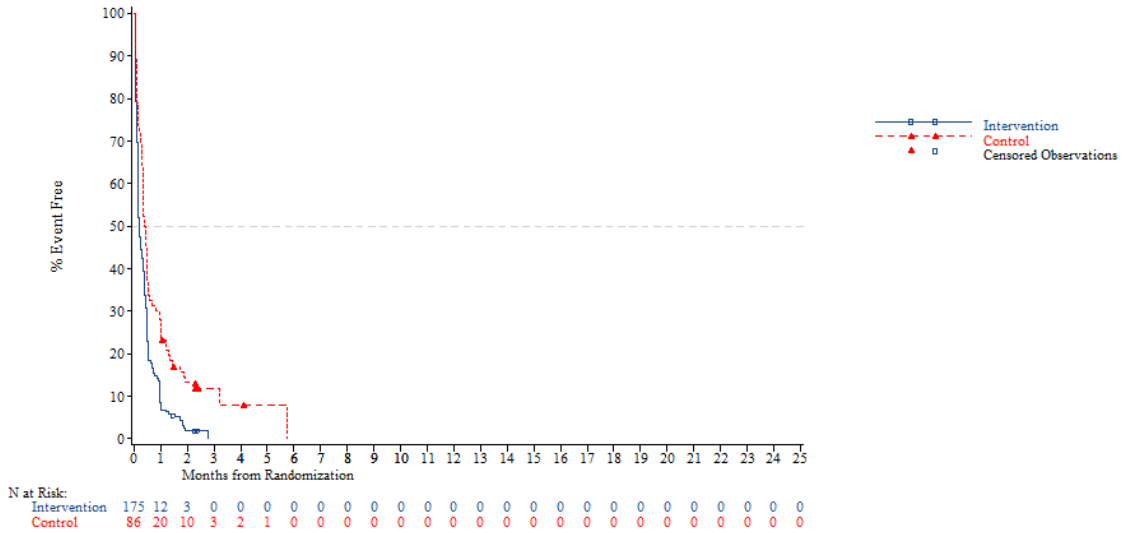
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade 1-2 (excluding AE in relation to disease progression)
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

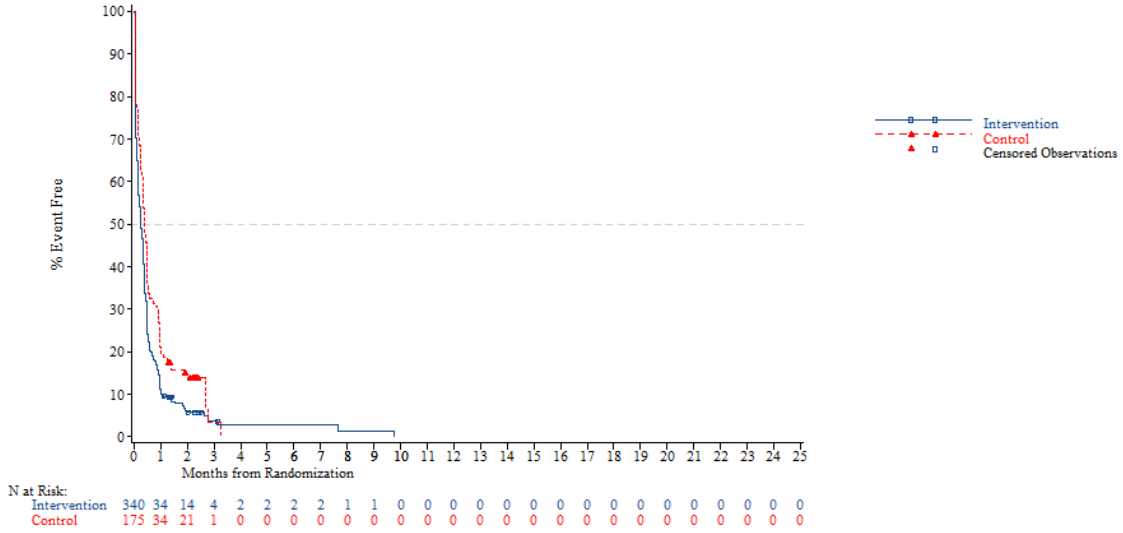


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade 1-2 (excluding AE in relation to disease progression)
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

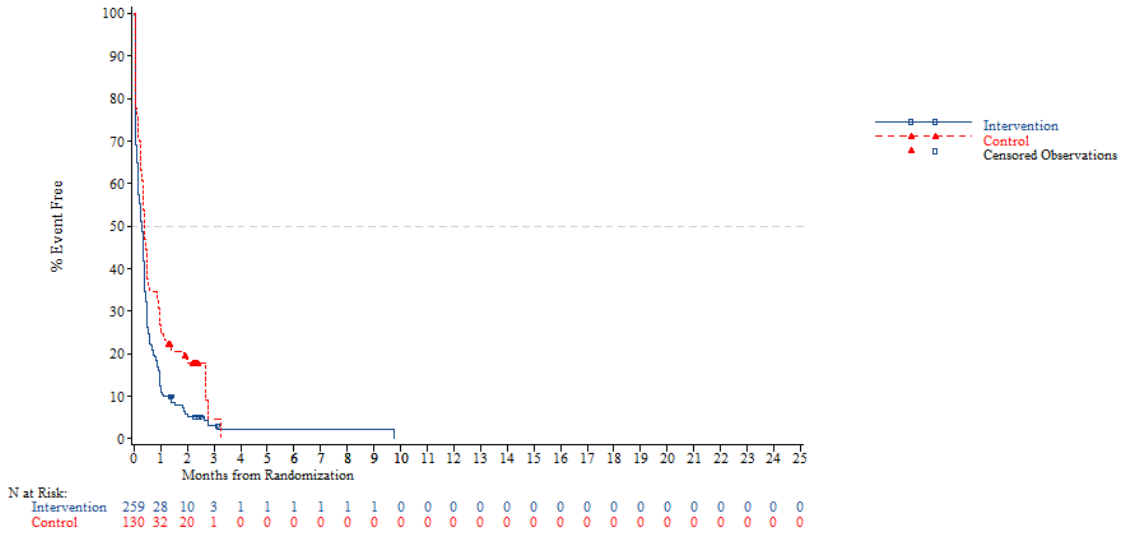
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade 1-2 (excluding AE in relation to disease progression)
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

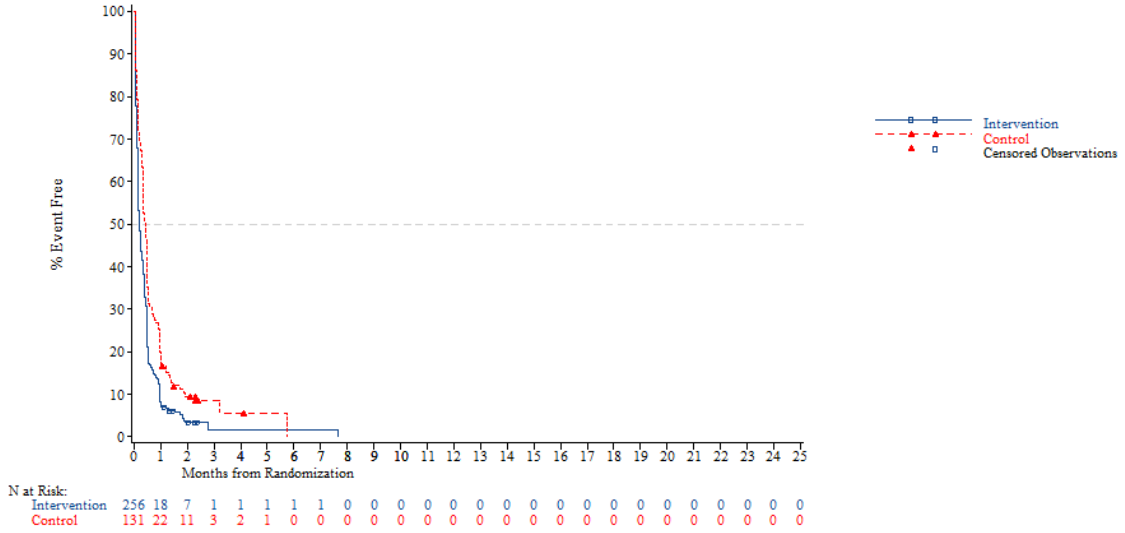


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade 1-2 (excluding AE in relation to disease progression)
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

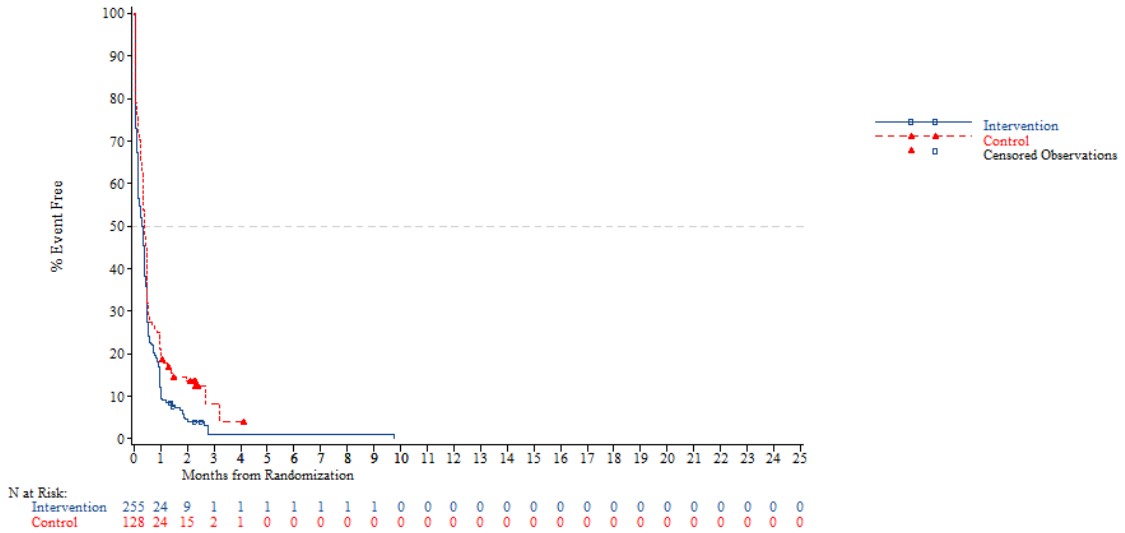
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade 1-2 (excluding AE in relation to disease progression)
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

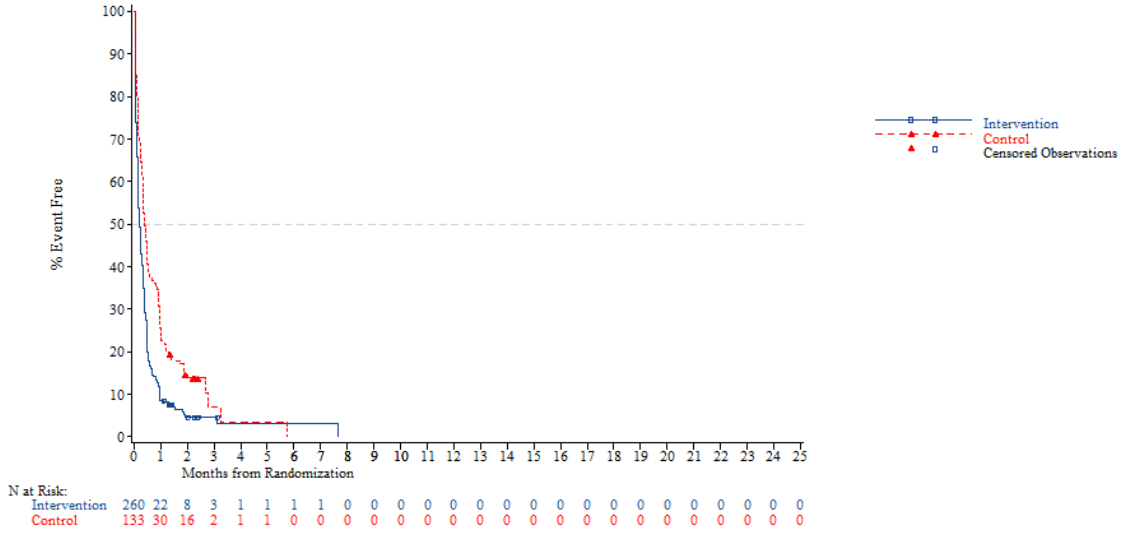


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade 1-2 (excluding AE in relation to disease progression)
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

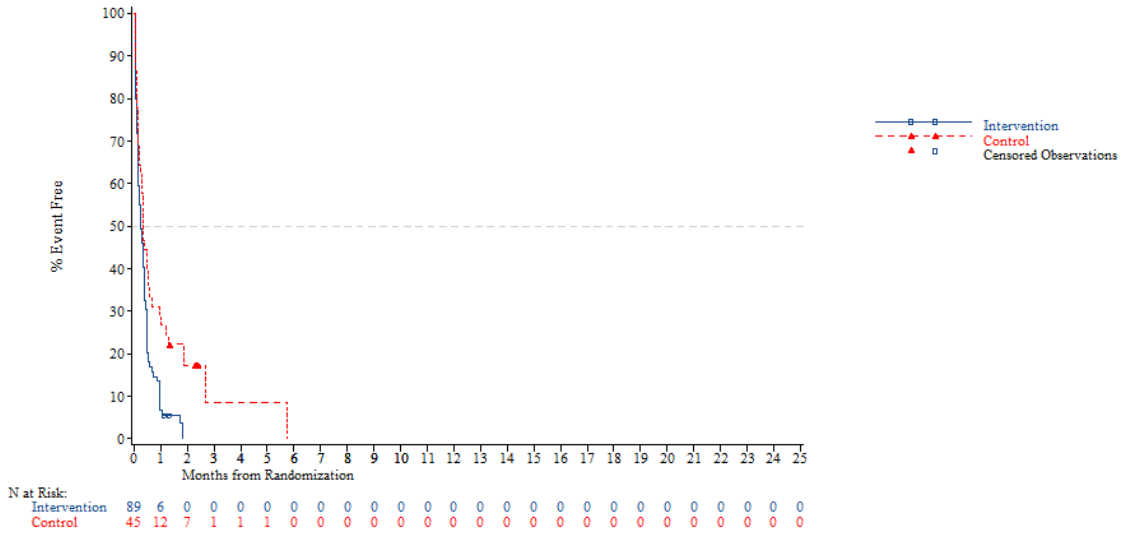
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade 1-2 (excluding AE in relation to disease progression)
KRAS: Mutant



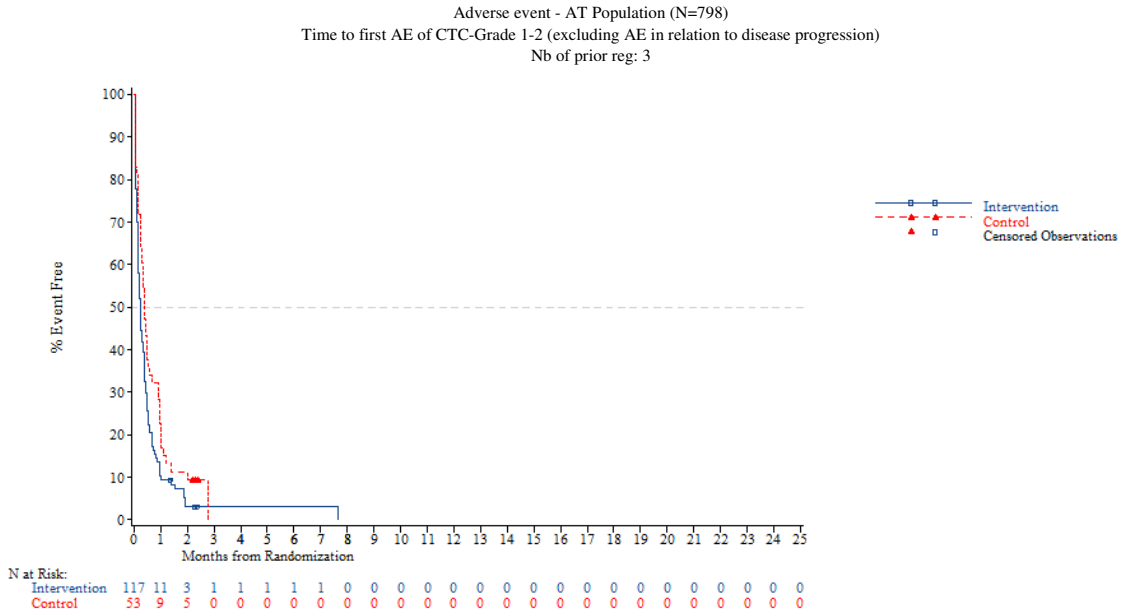

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade 1-2 (excluding AE in relation to disease progression)
Nb of prior reg: 2

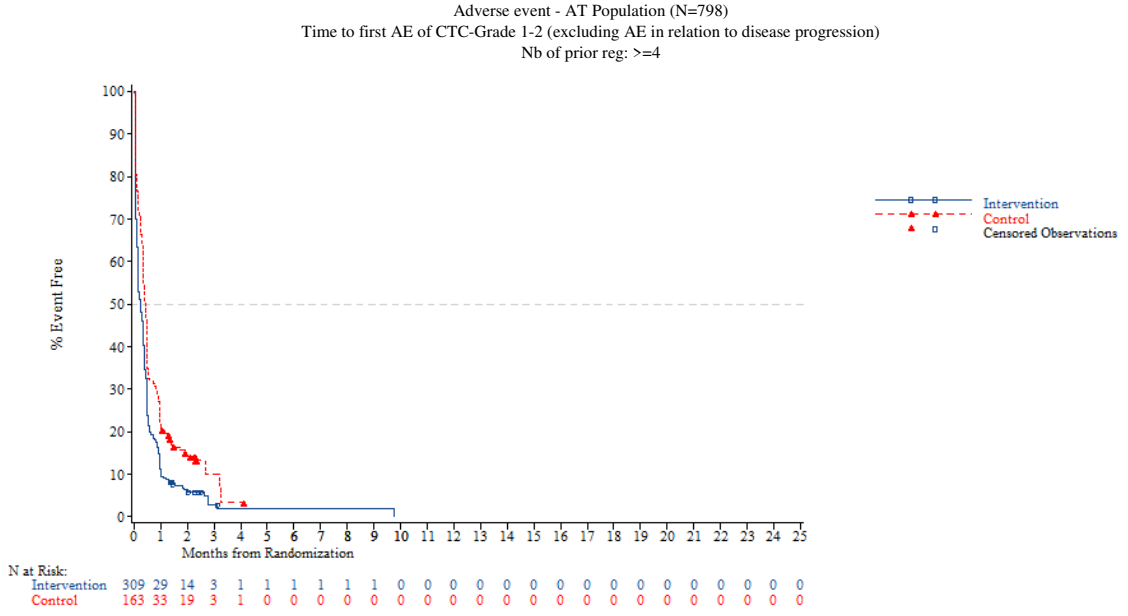



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



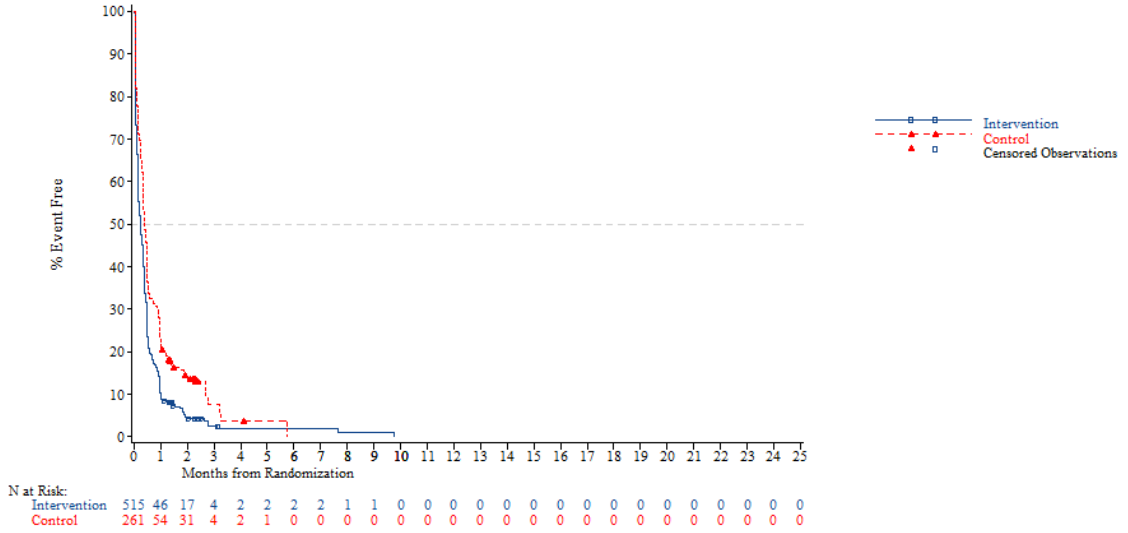

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*






*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

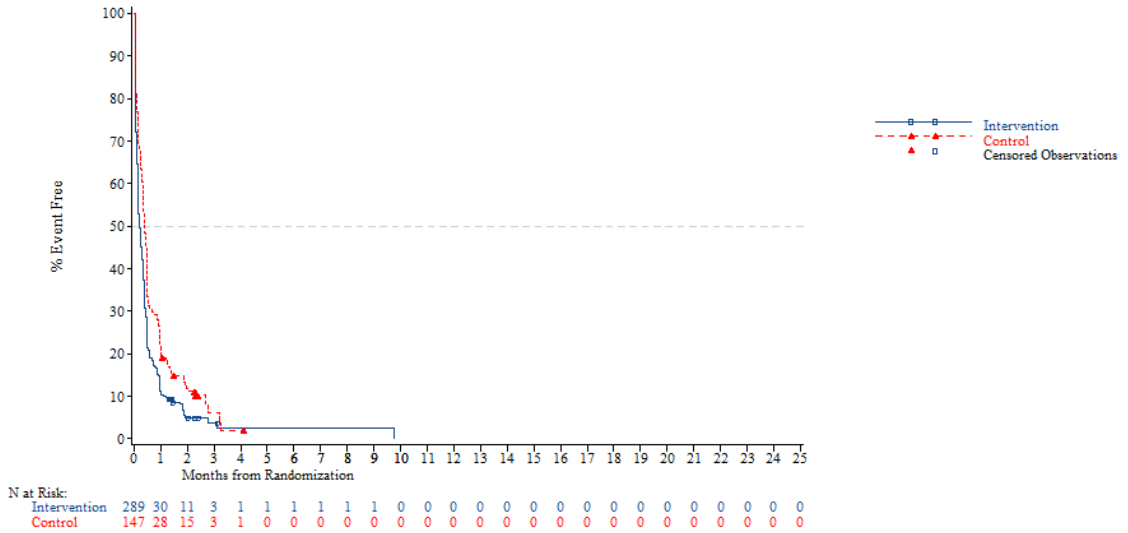
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade >=3 (excluding AE in relation to disease progression)
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

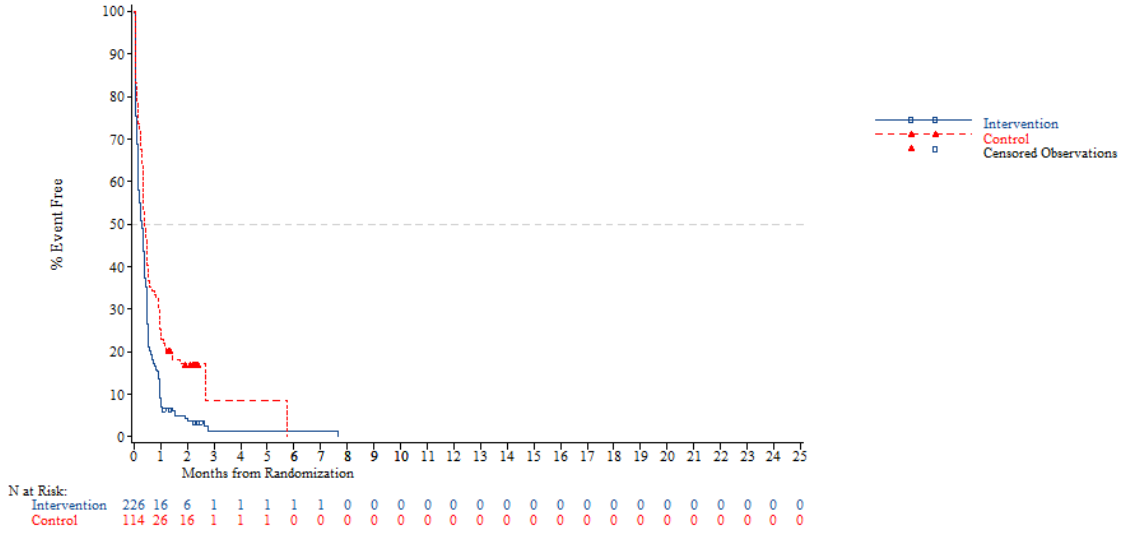


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade >=3 (excluding AE in relation to disease progression)
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

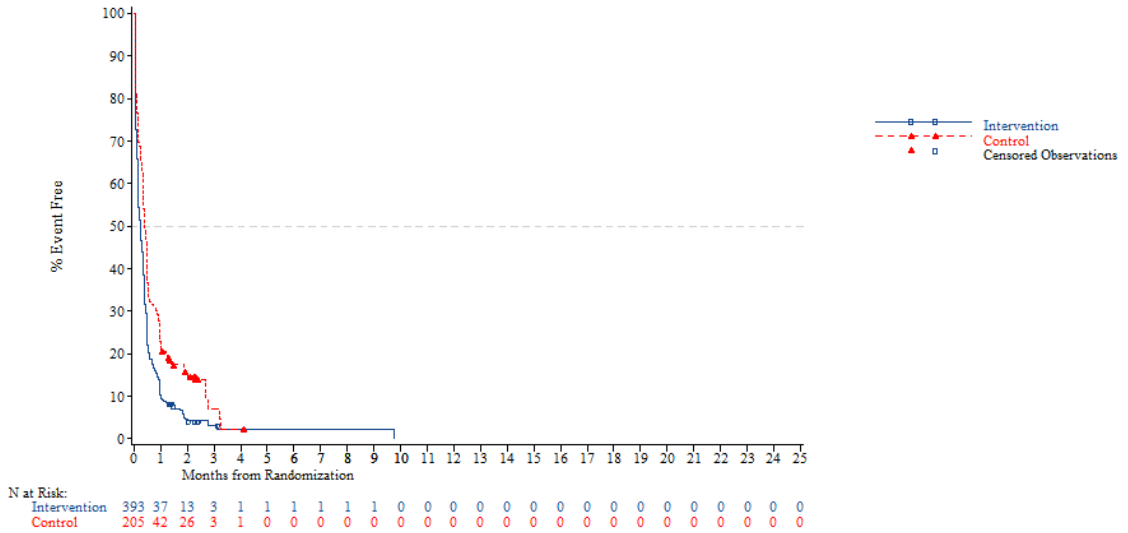
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade >=3 (excluding AE in relation to disease progression)
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

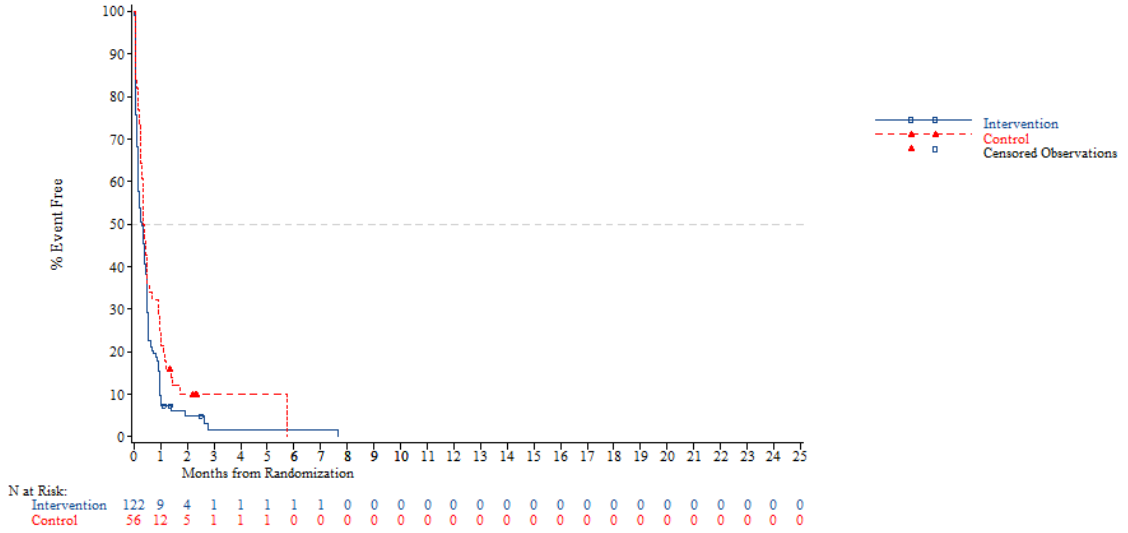


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade >=3 (excluding AE in relation to disease progression)
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

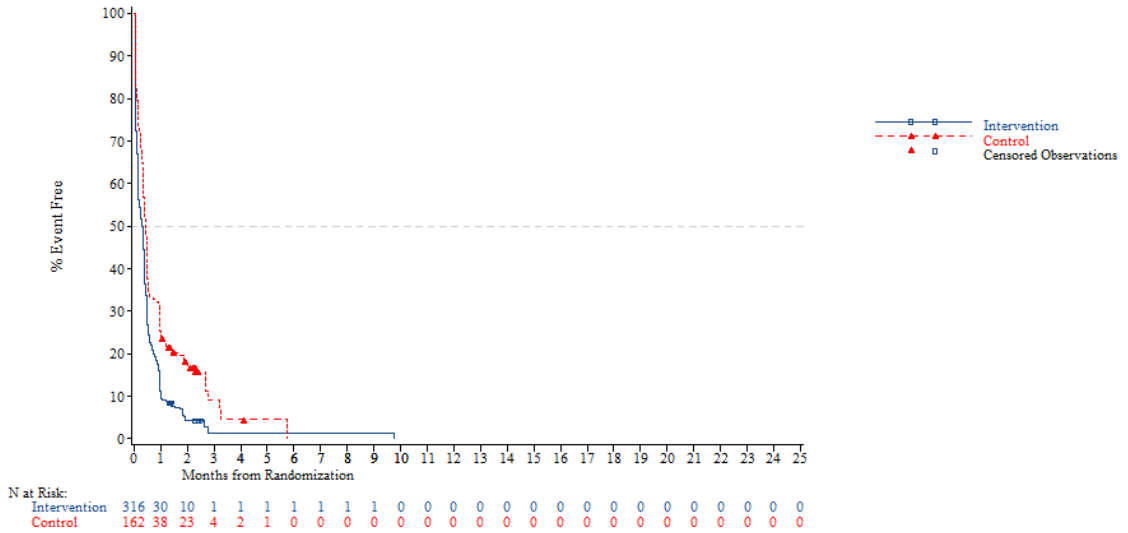
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade >=3 (excluding AE in relation to disease progression)
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

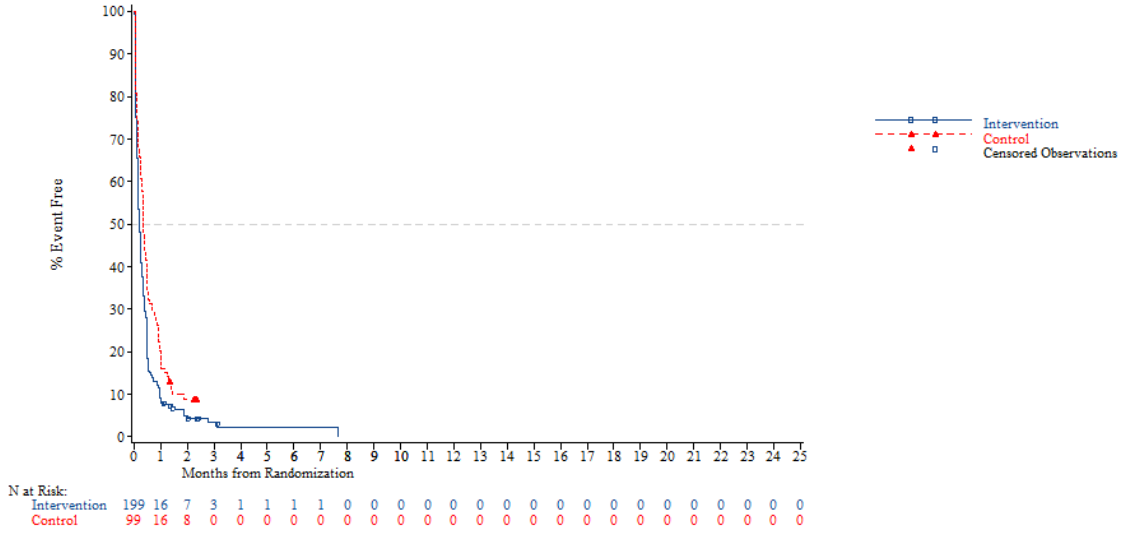


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade >=3 (excluding AE in relation to disease progression)
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

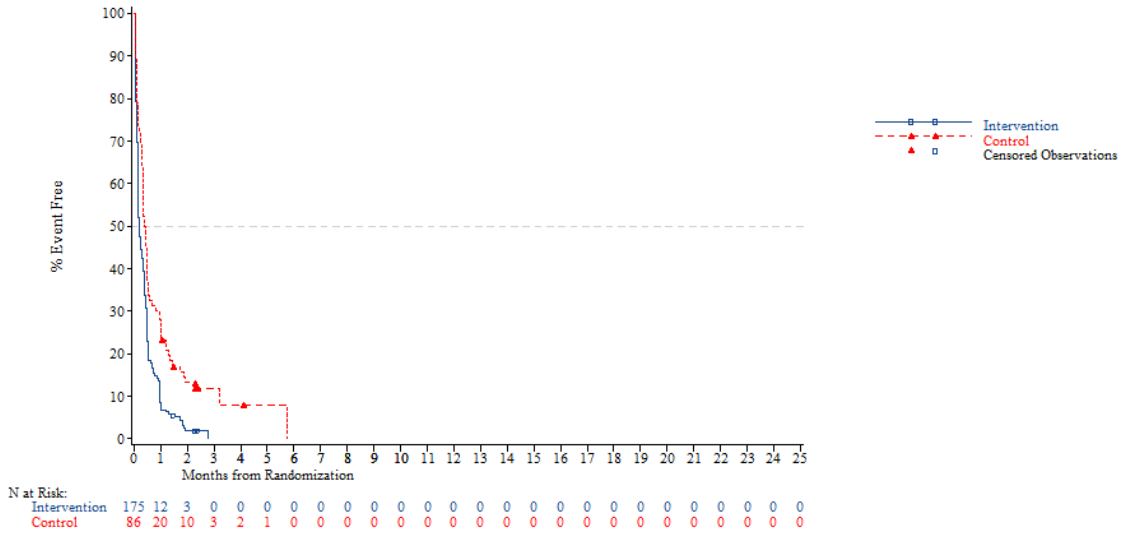
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade >=3 (excluding AE in relation to disease progression)
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

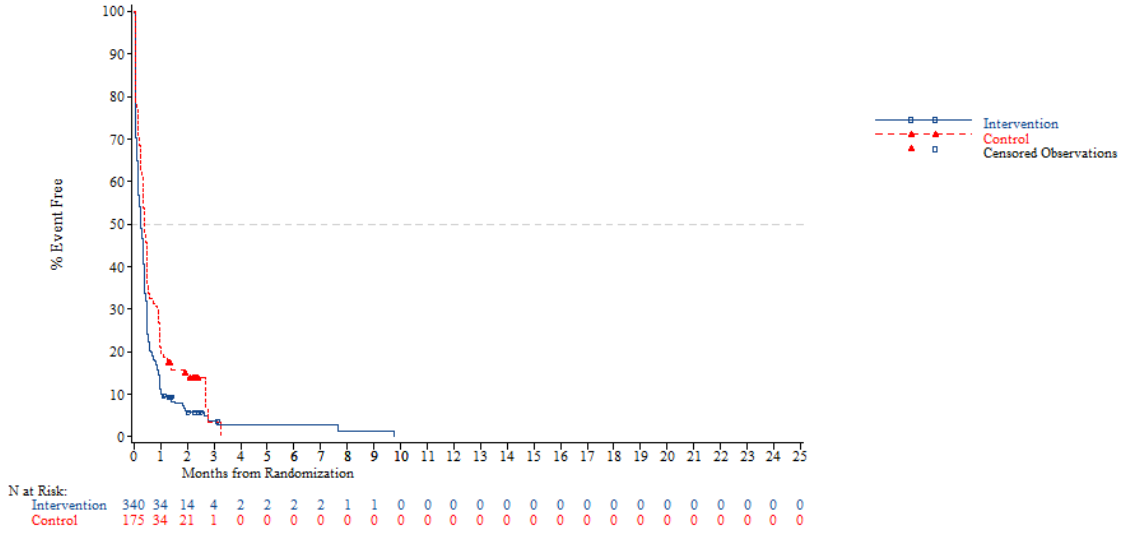


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade >=3 (excluding AE in relation to disease progression)
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

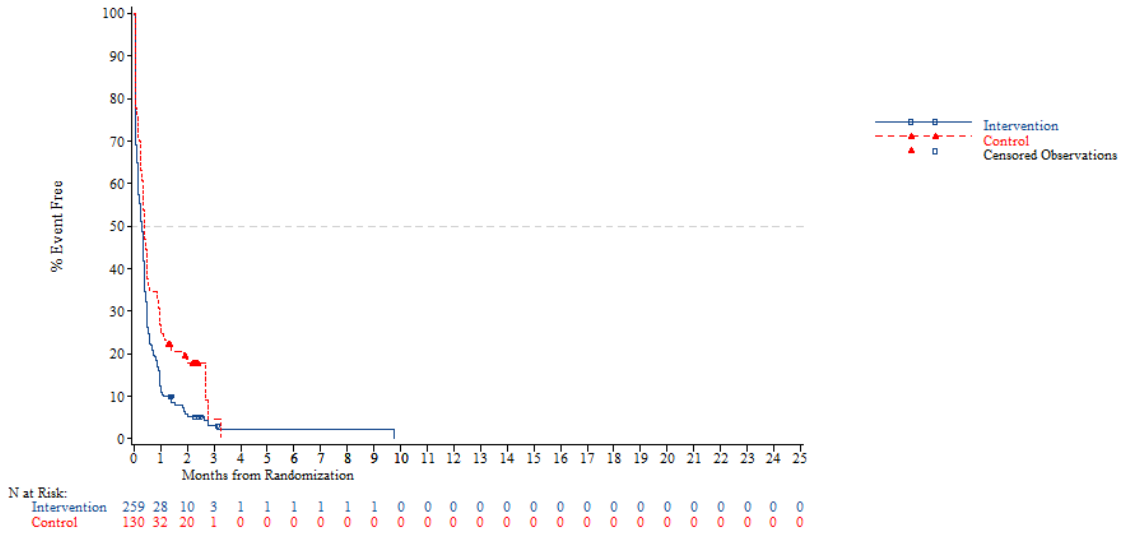
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade >=3 (excluding AE in relation to disease progression)
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

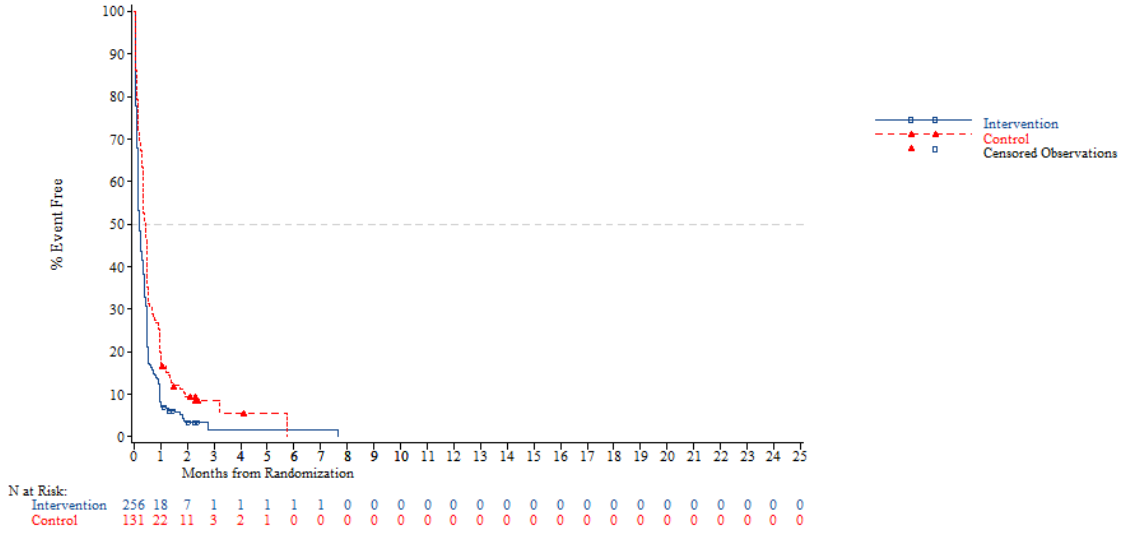


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade >=3 (excluding AE in relation to disease progression)
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

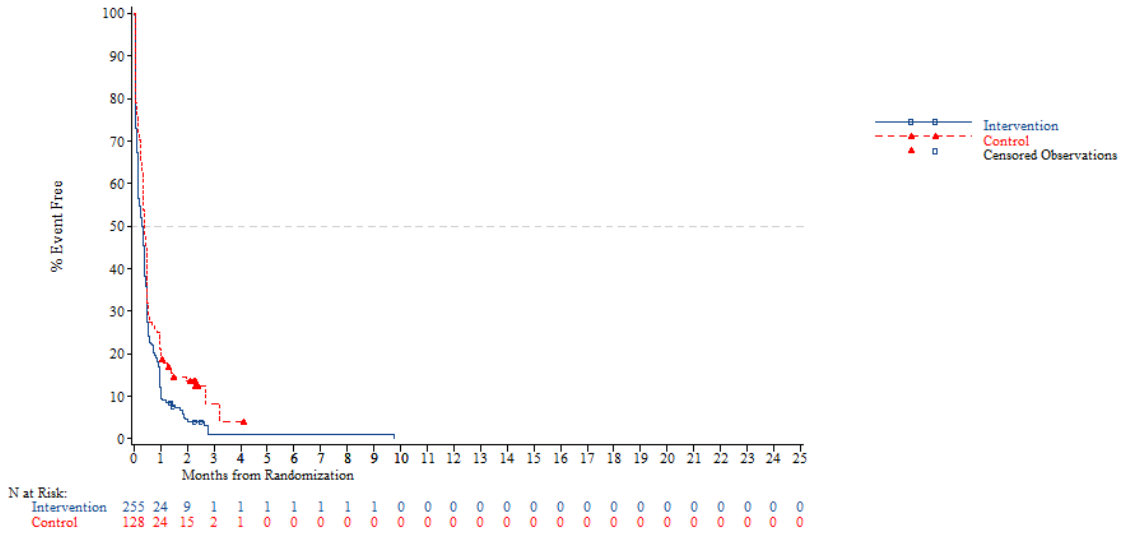
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade >=3 (excluding AE in relation to disease progression)
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

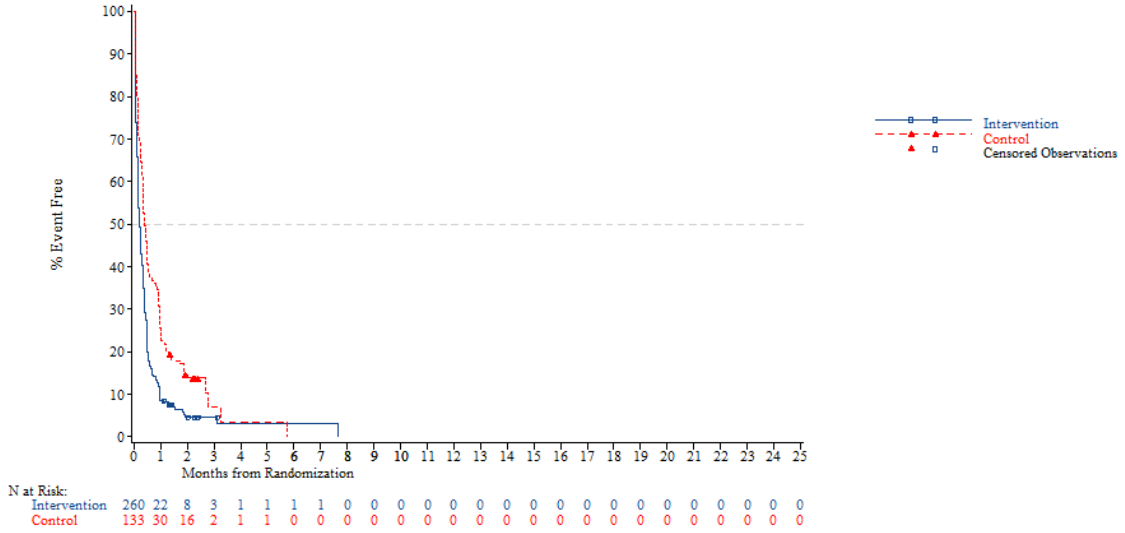


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade >=3 (excluding AE in relation to disease progression)
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

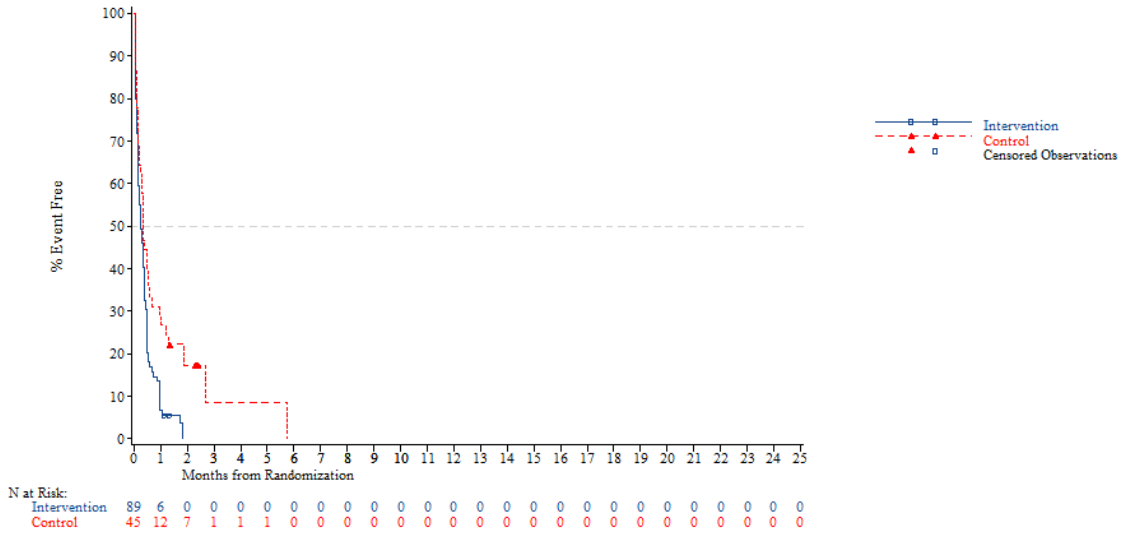
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade >=3 (excluding AE in relation to disease progression)
KRAS: Mutant



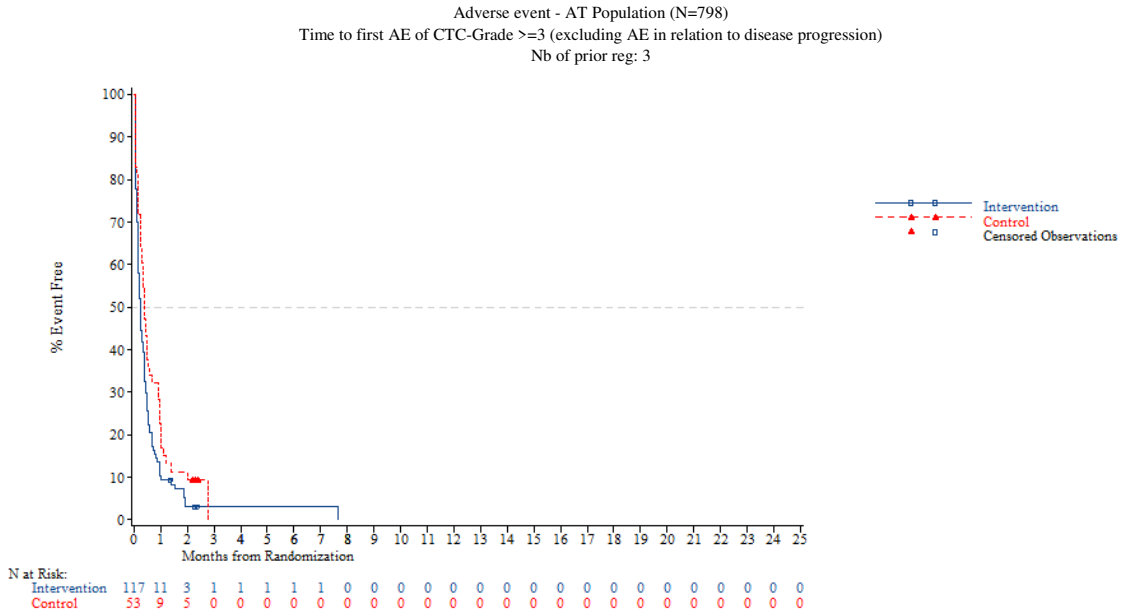

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE of CTC-Grade >=3 (excluding AE in relation to disease progression)
Nb of prior reg: 2

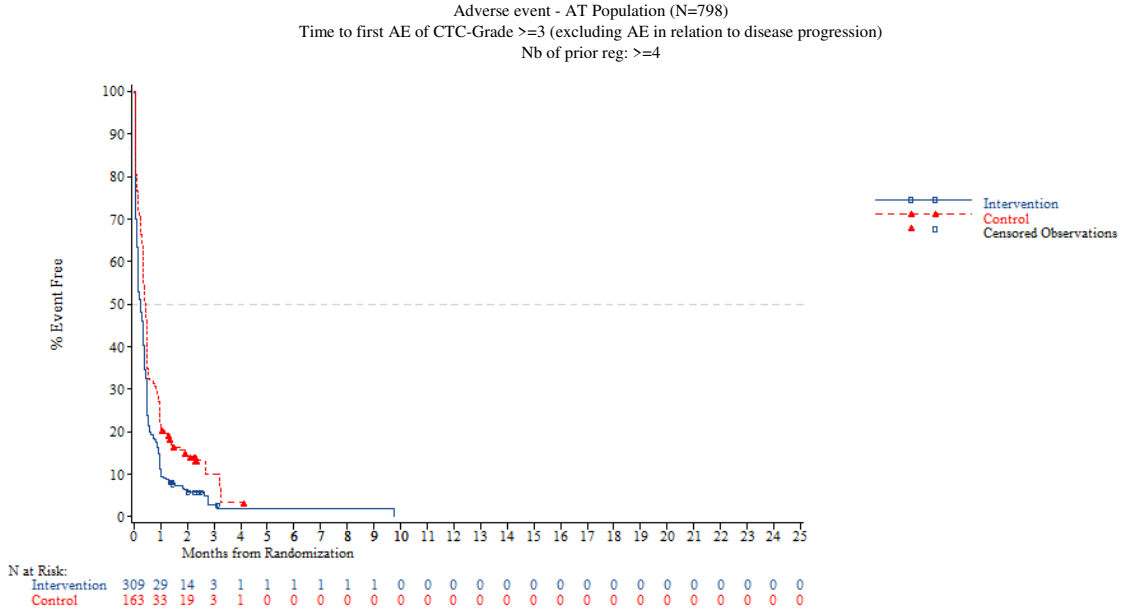



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



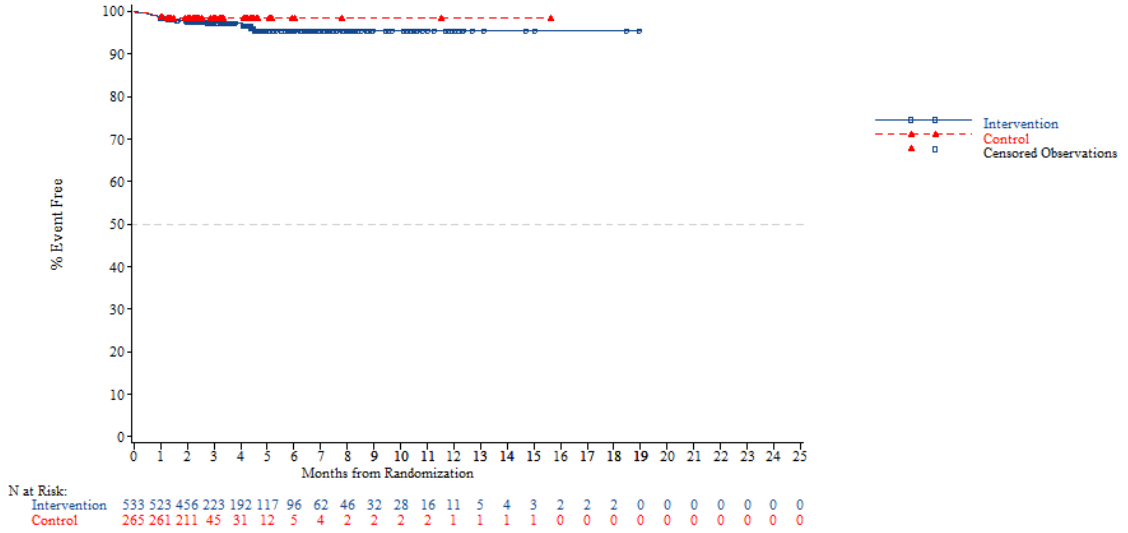

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*






*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

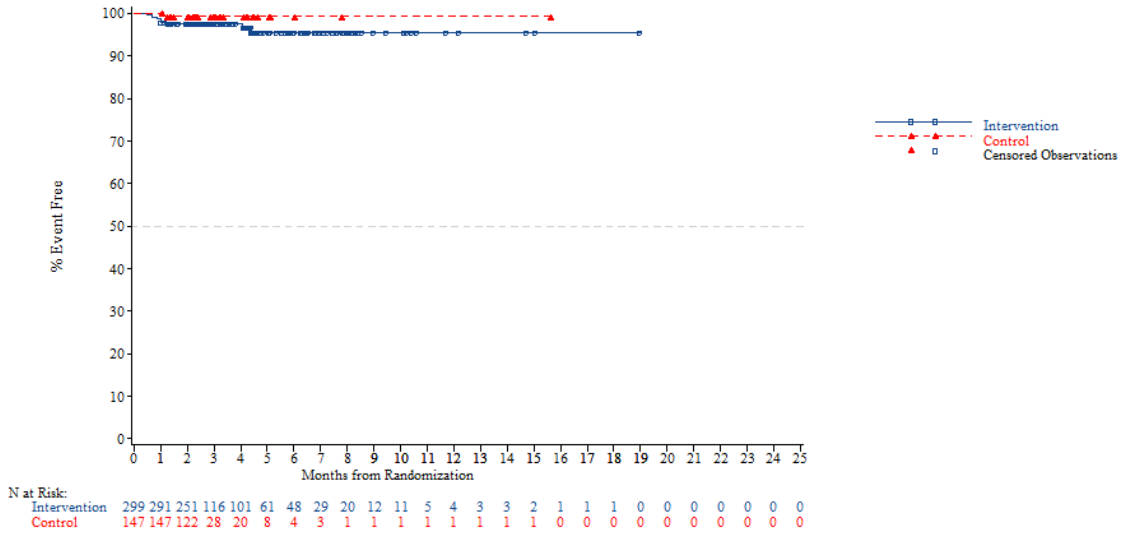
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation (excluding AE in relation to disease progression)
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

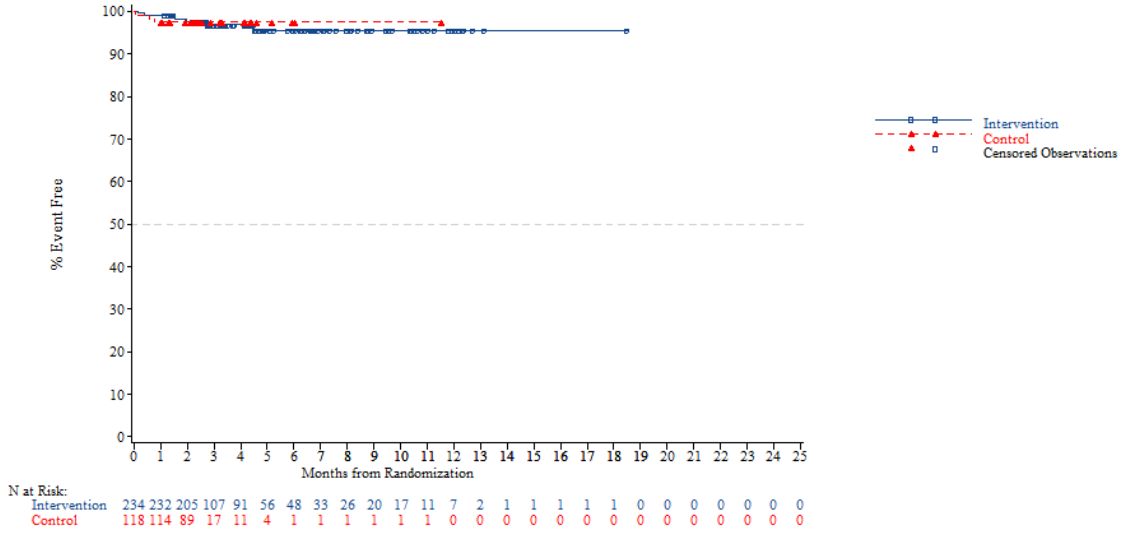


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation (excluding AE in relation to disease progression)
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

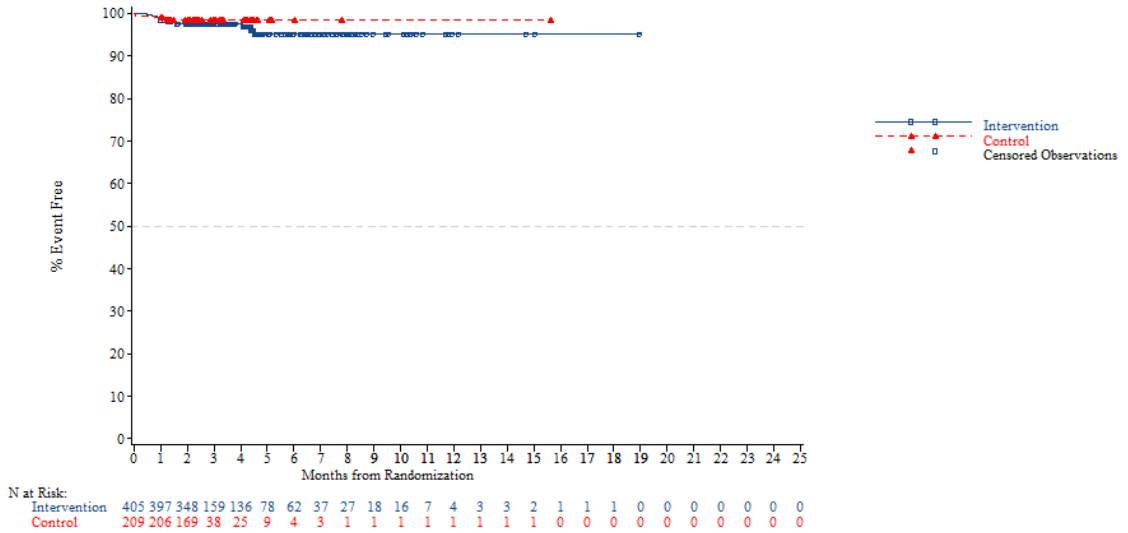
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation (excluding AE in relation to disease progression)
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

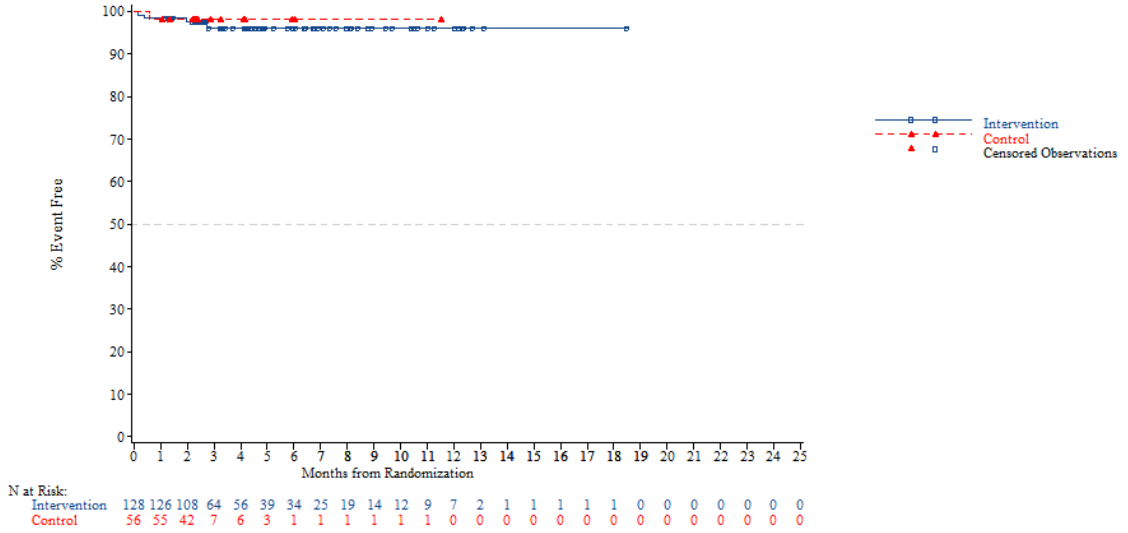


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation (excluding AE in relation to disease progression)
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

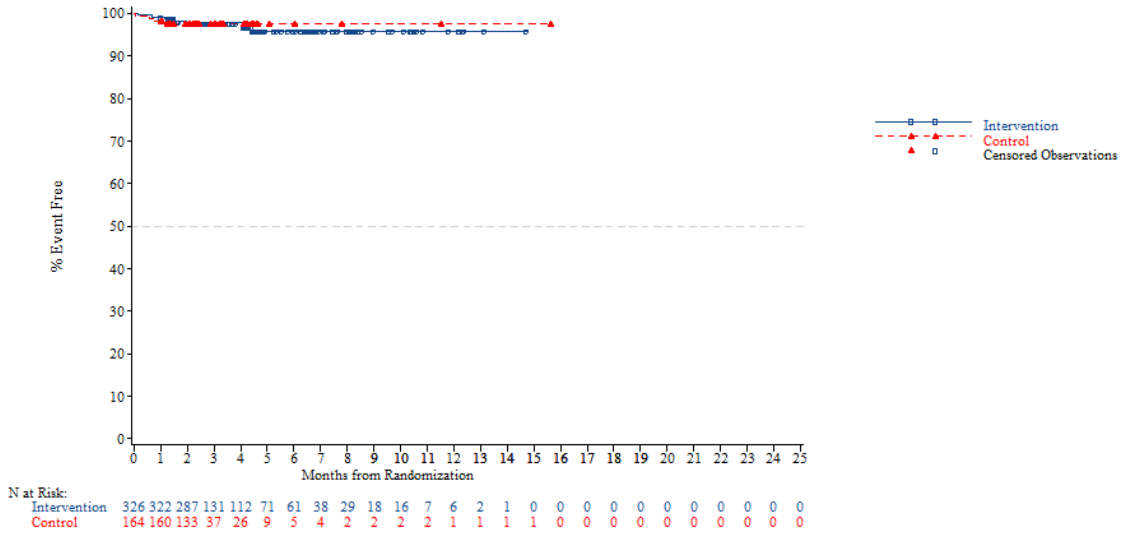
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation (excluding AE in relation to disease progression)
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

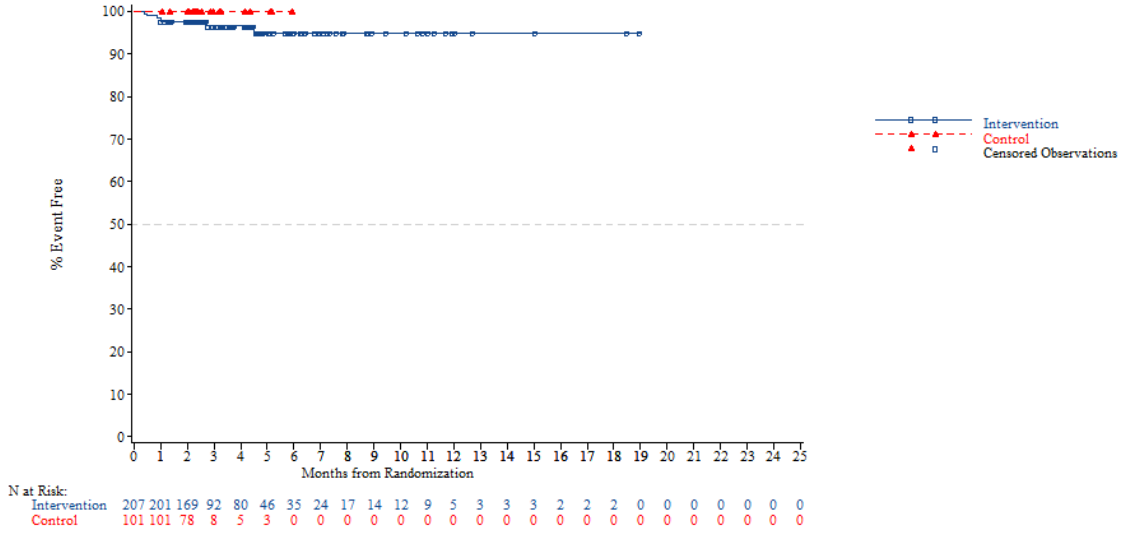


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation (excluding AE in relation to disease progression)
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

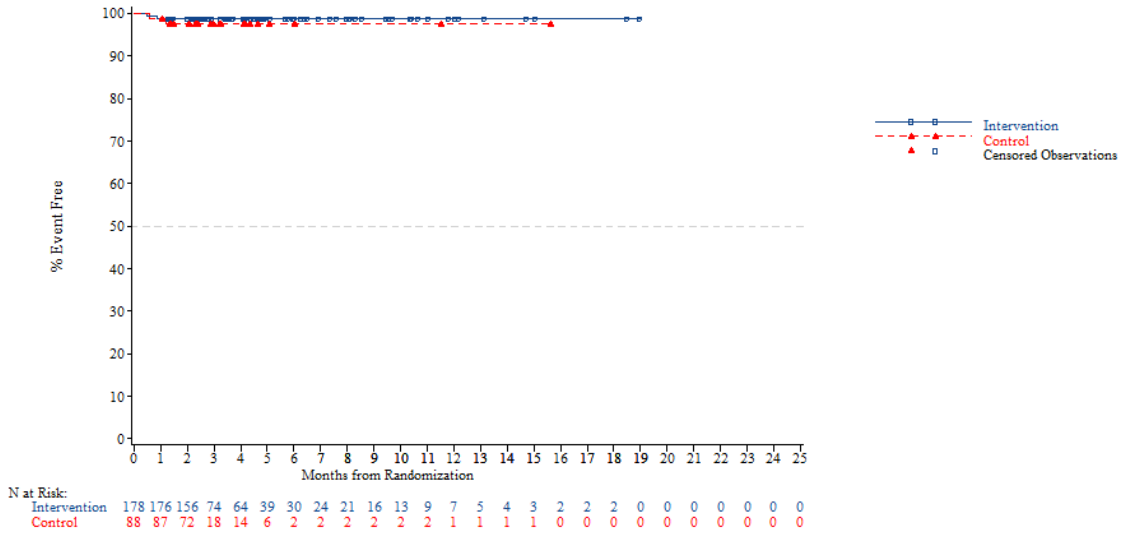
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation (excluding AE in relation to disease progression)
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

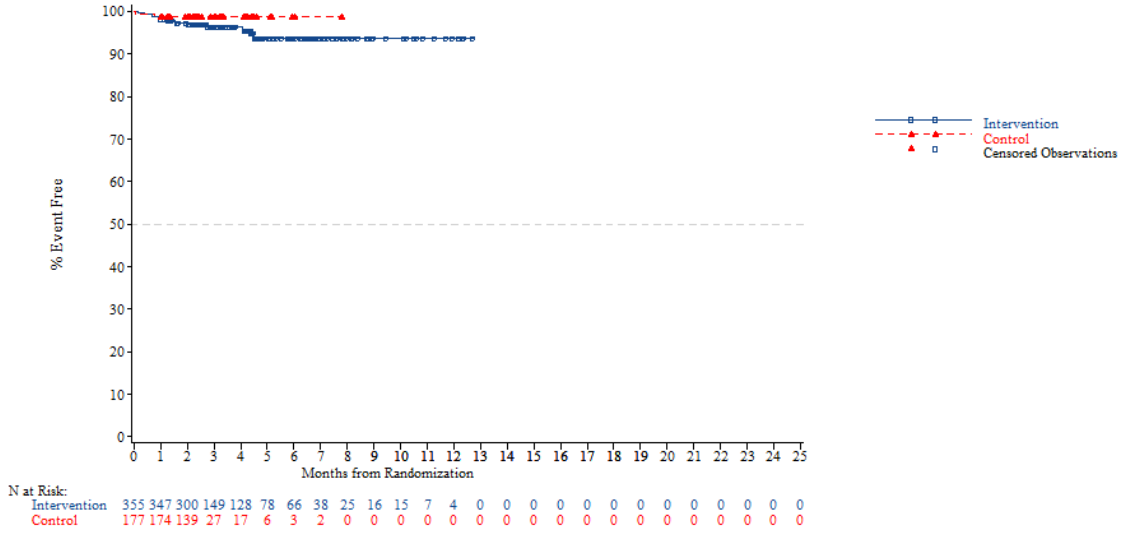


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation (excluding AE in relation to disease progression)
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

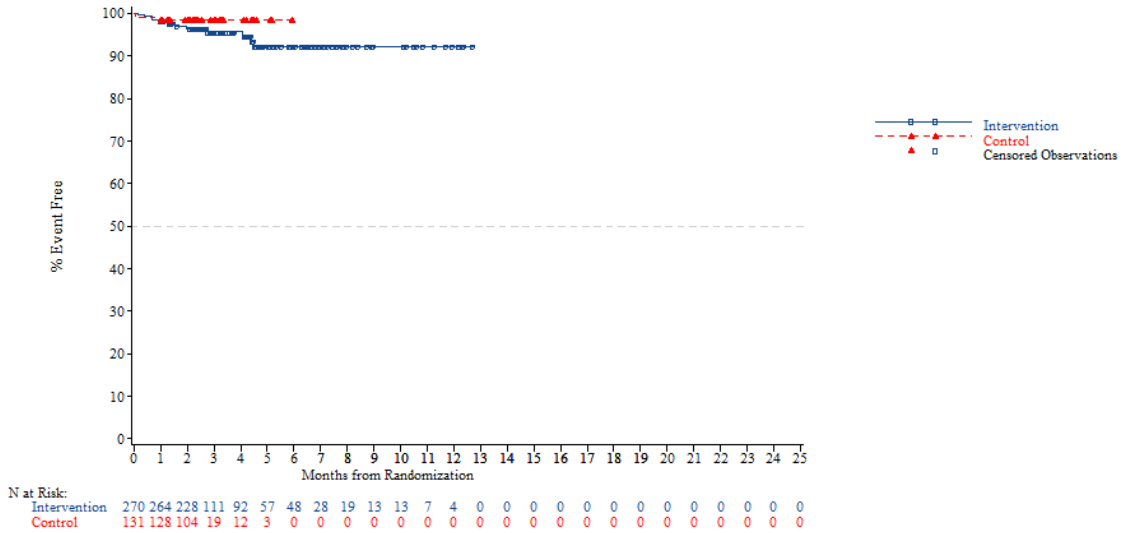
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation (excluding AE in relation to disease progression)
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

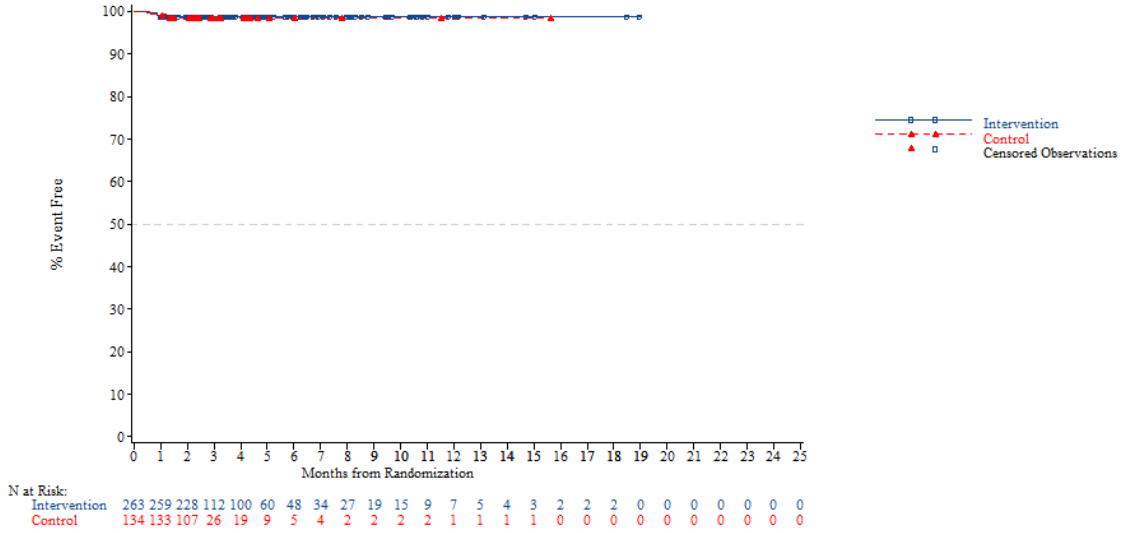


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation (excluding AE in relation to disease progression)
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

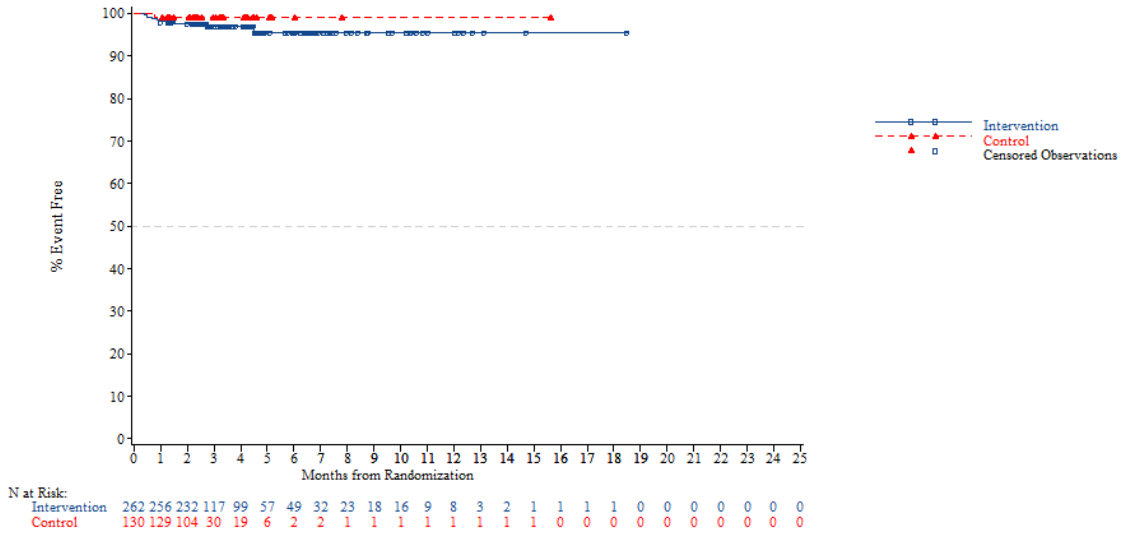
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation (excluding AE in relation to disease progression)
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

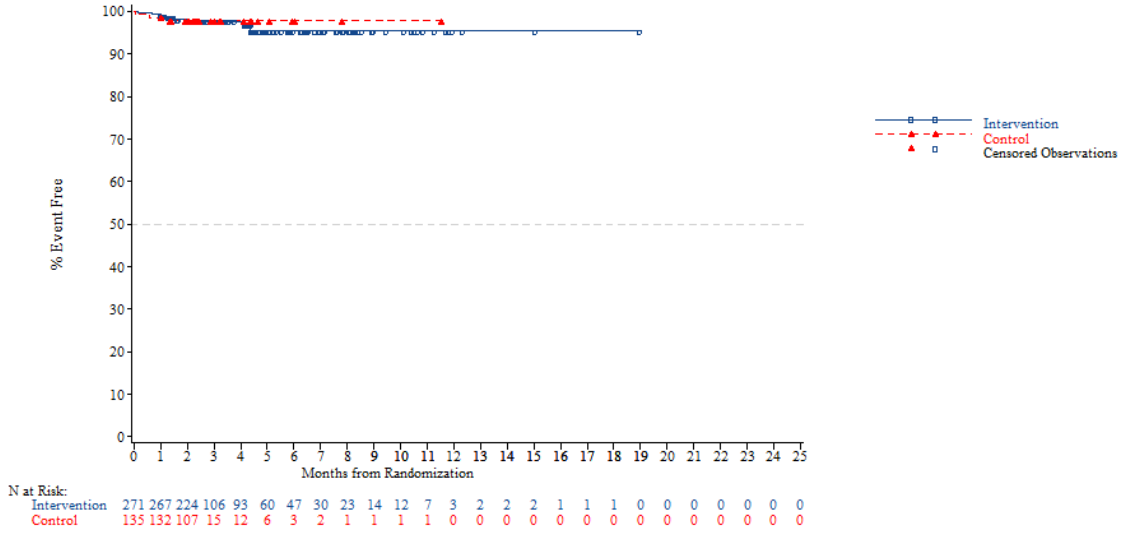


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation (excluding AE in relation to disease progression)
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

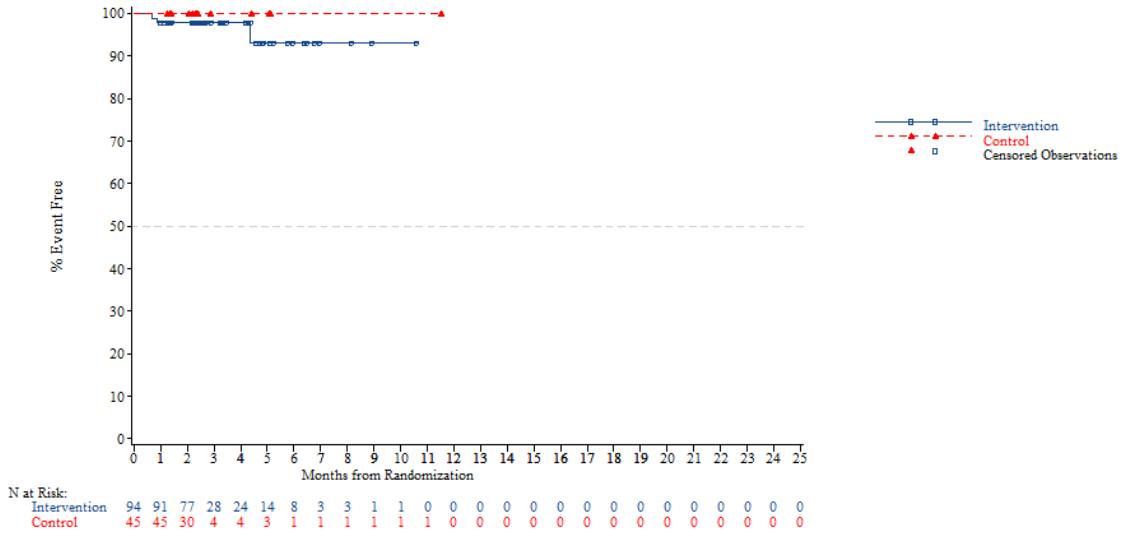
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation (excluding AE in relation to disease progression)
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

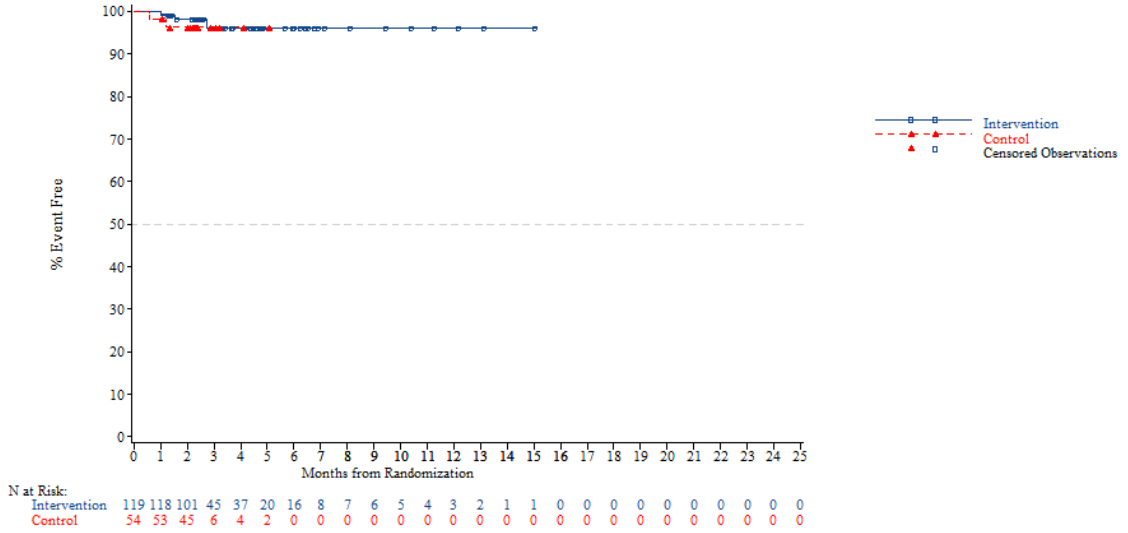


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation (excluding AE in relation to disease progression)
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

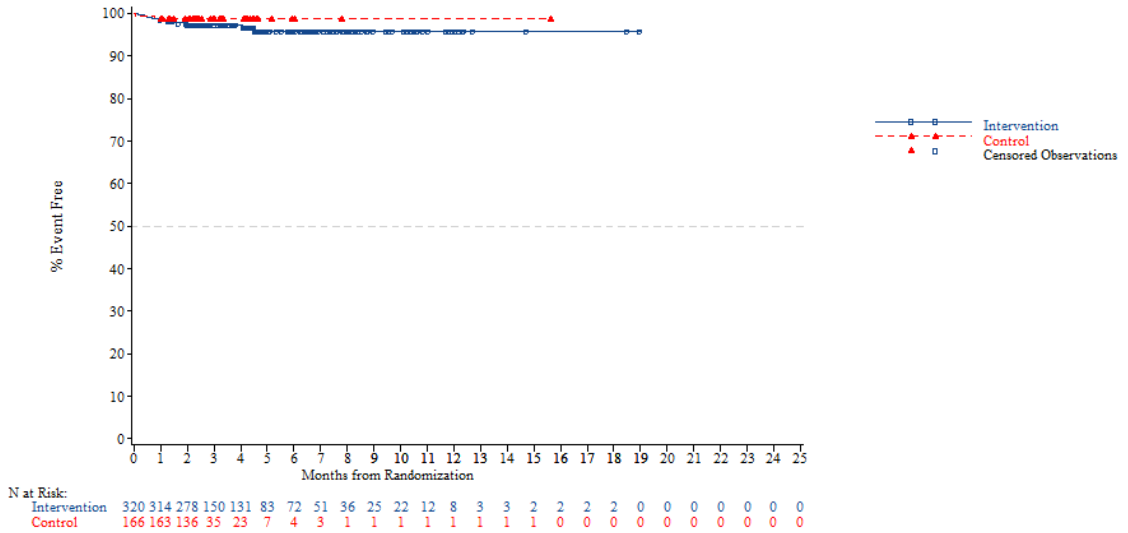
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation (excluding AE in relation to disease progression)
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

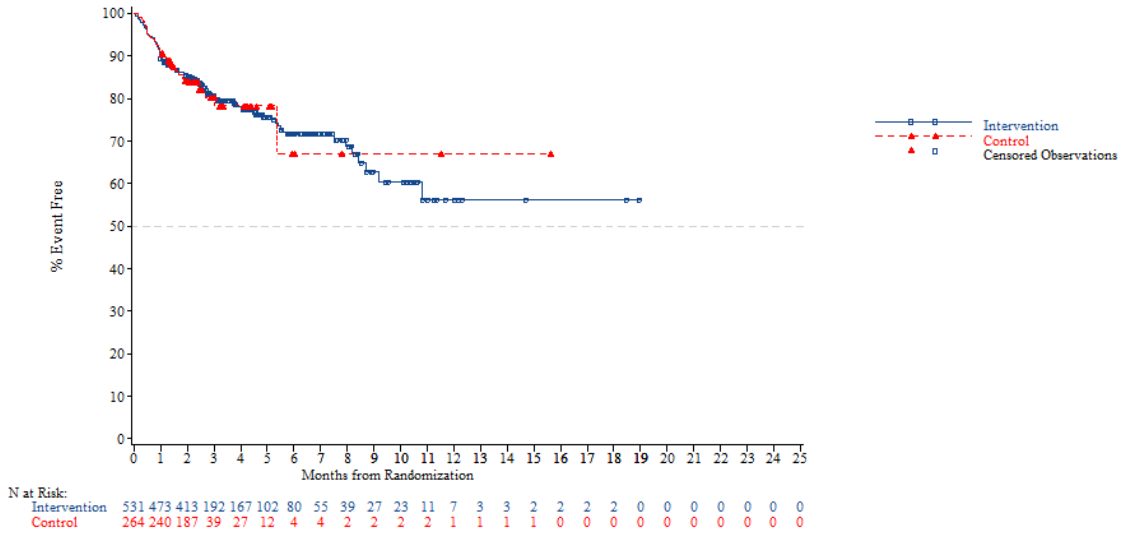


Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation (excluding AE in relation to disease progression)
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

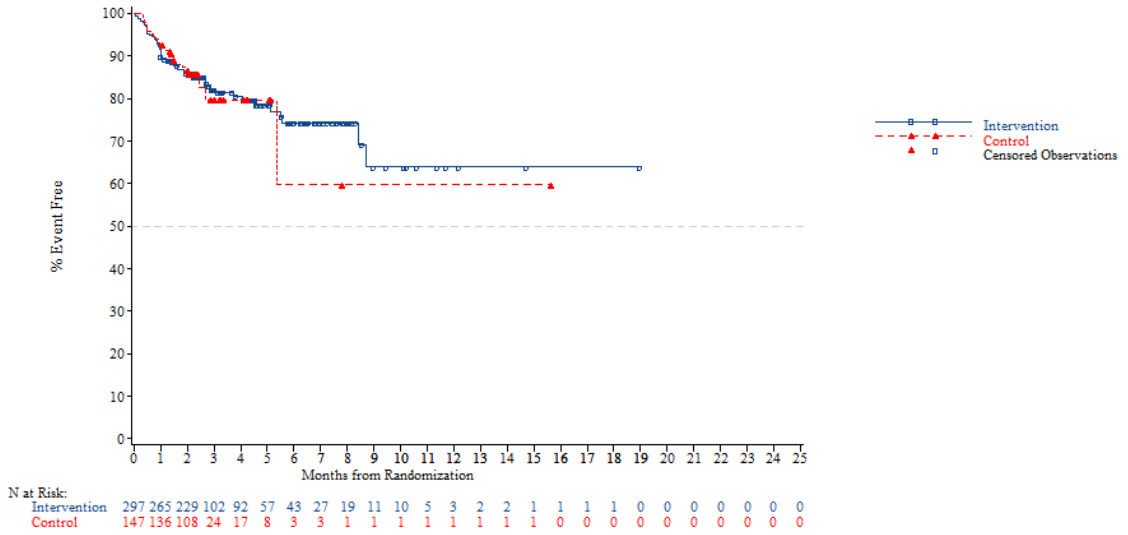
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first serious AE (excluding AE in relation to disease progression)
Overall



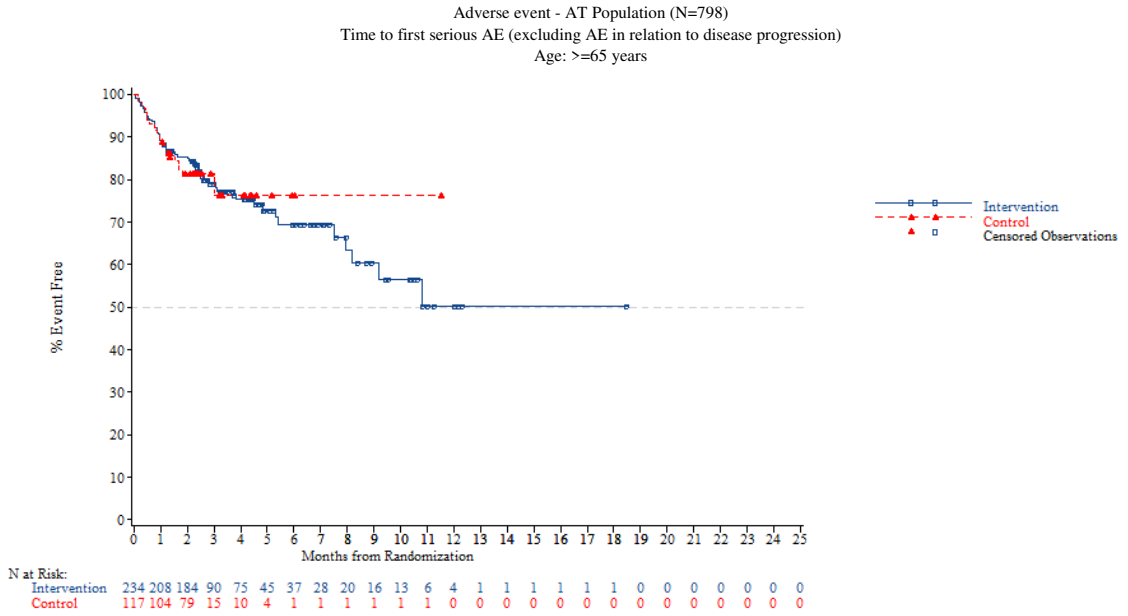

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first serious AE (excluding AE in relation to disease progression)
Age: <65 years

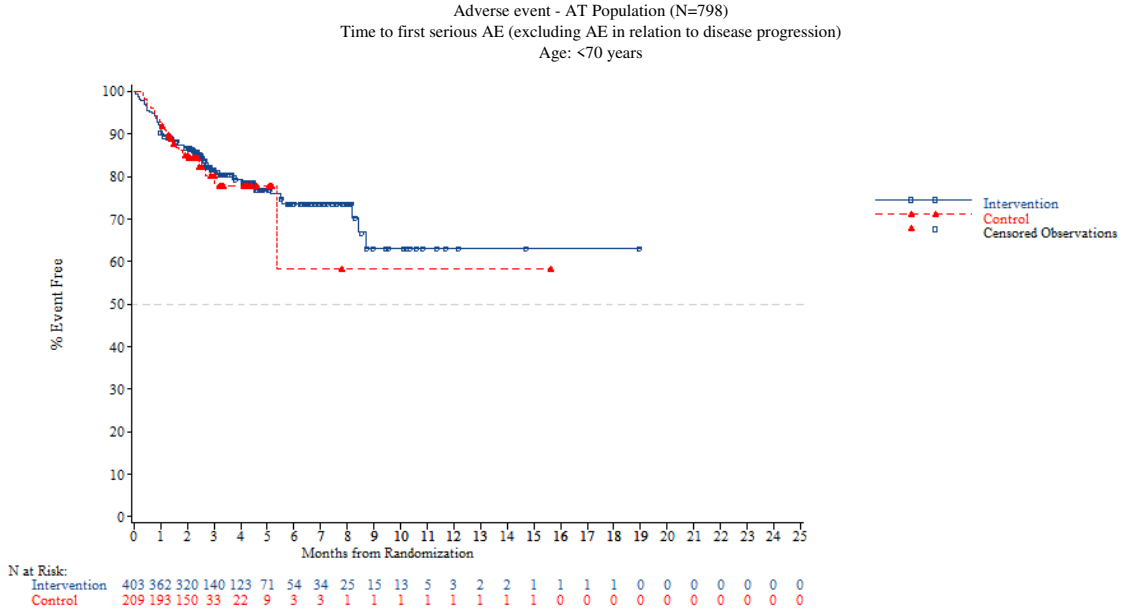



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

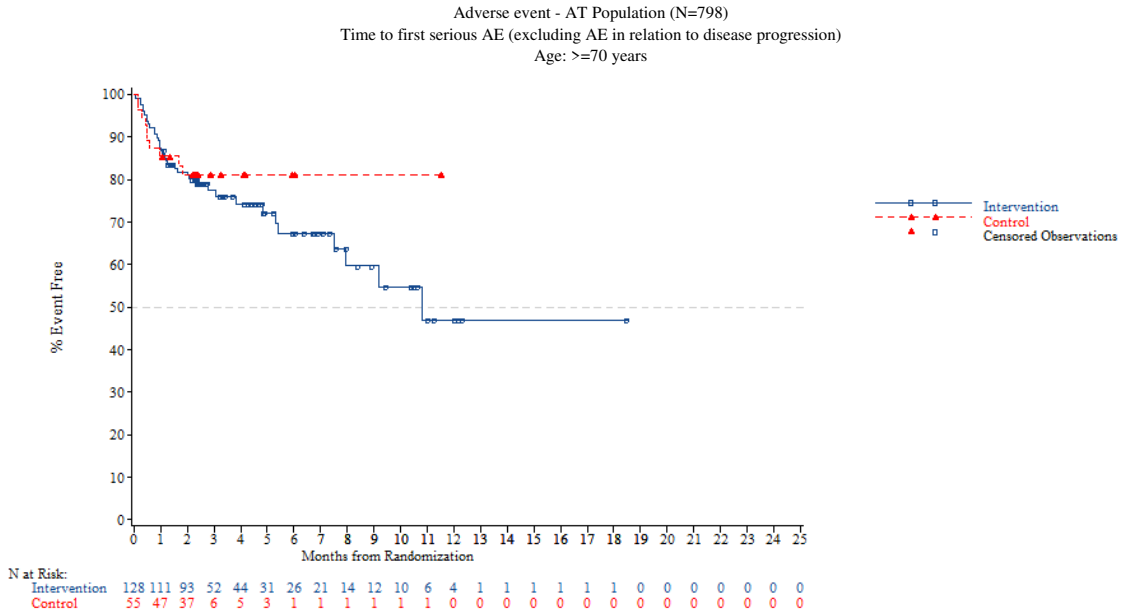



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



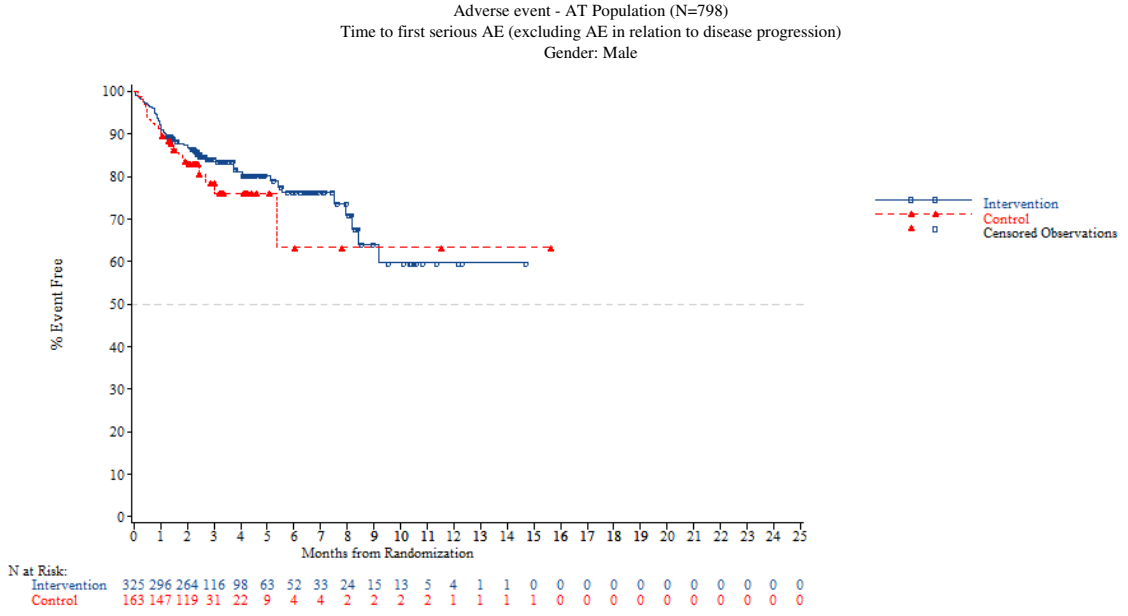



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

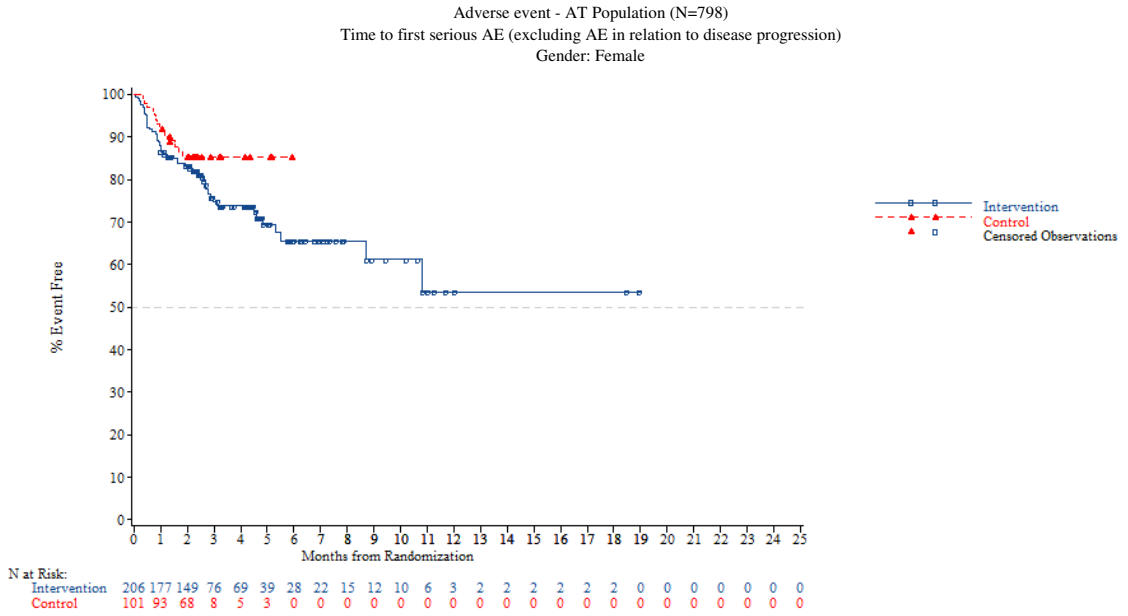



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



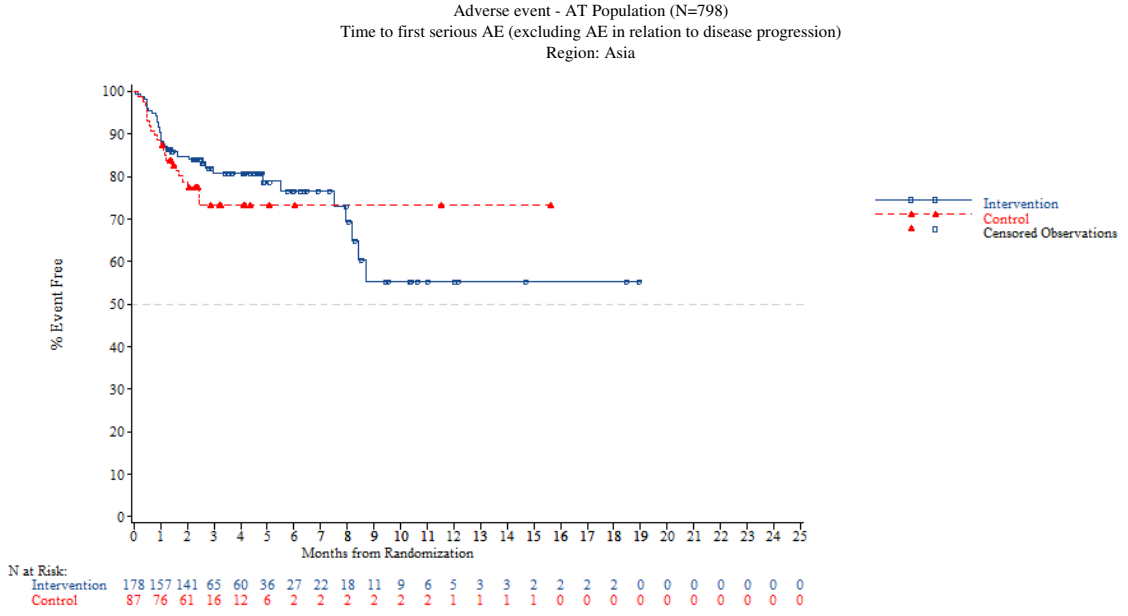



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

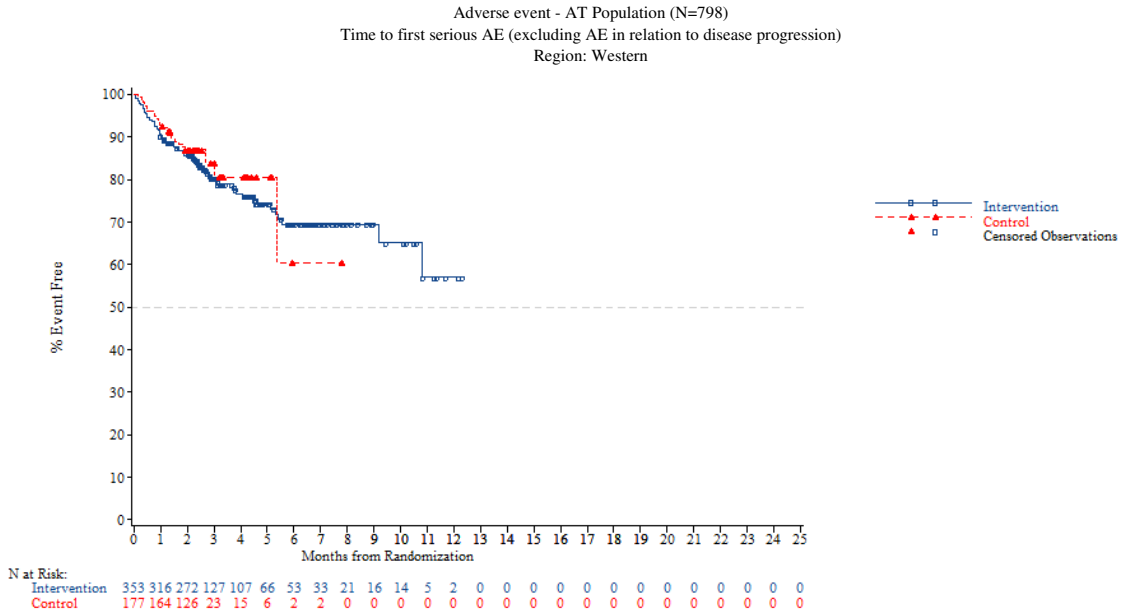



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



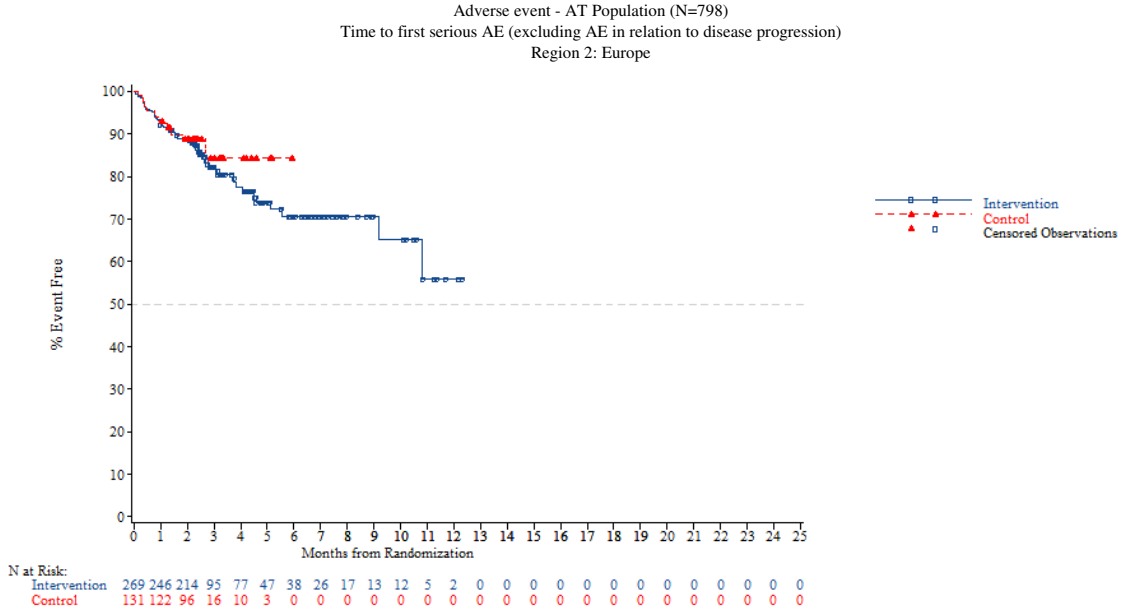



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



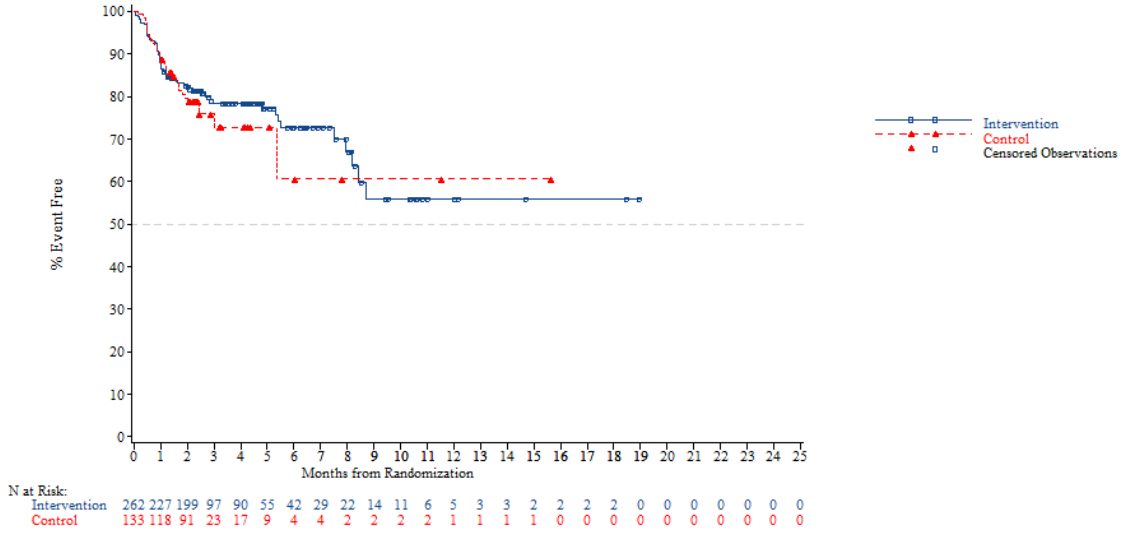

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*






*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

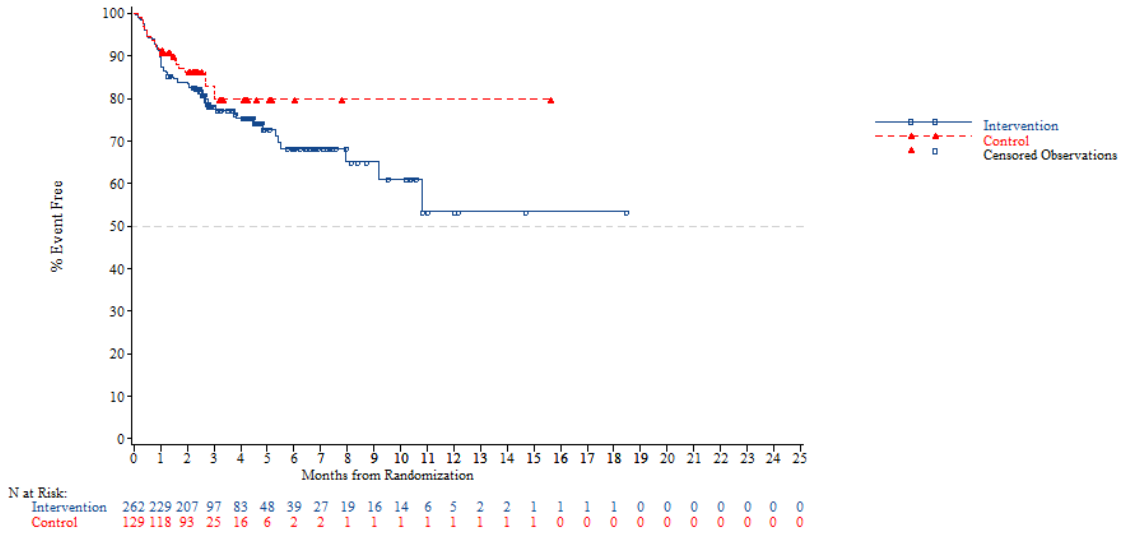
Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first serious AE (excluding AE in relation to disease progression)
Region 2: Rest of the world



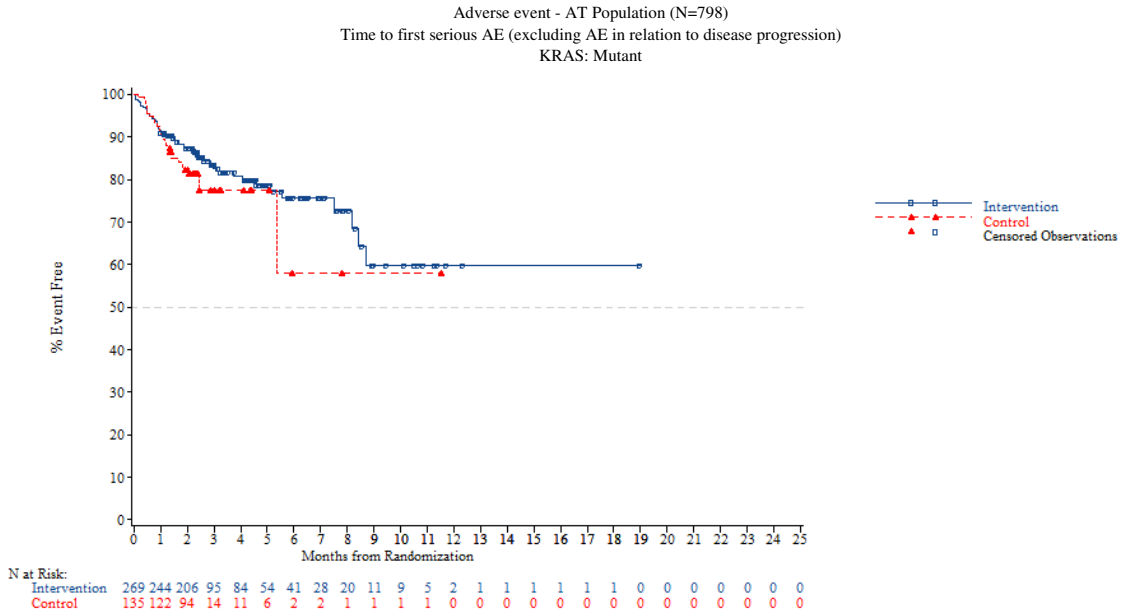

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Adverse event - AT Population (N=798)
Time to first serious AE (excluding AE in relation to disease progression)
KRAS: Wild

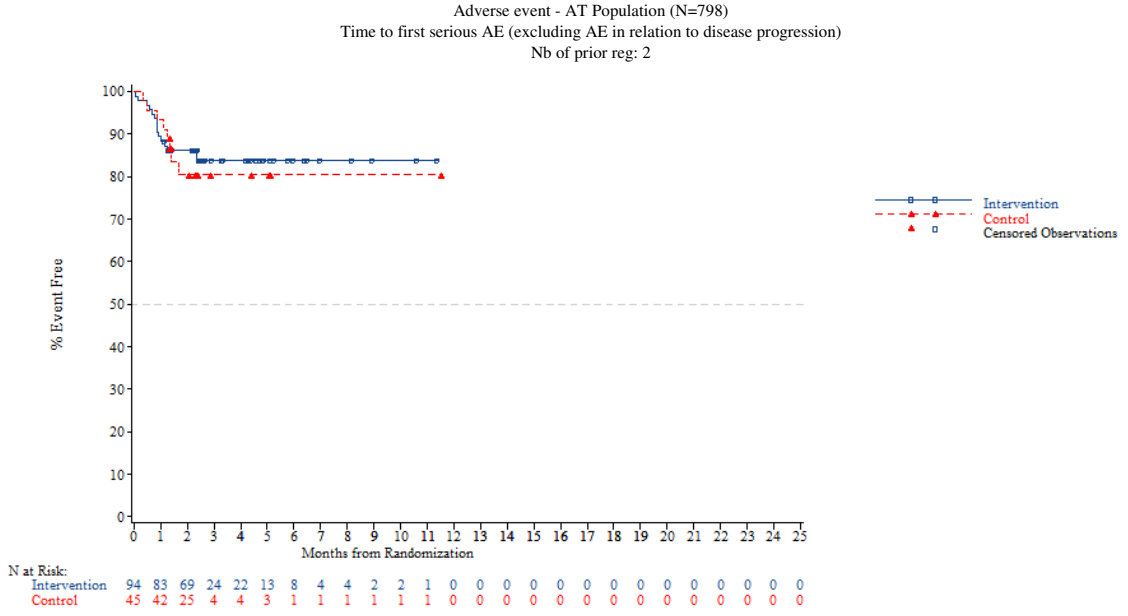



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

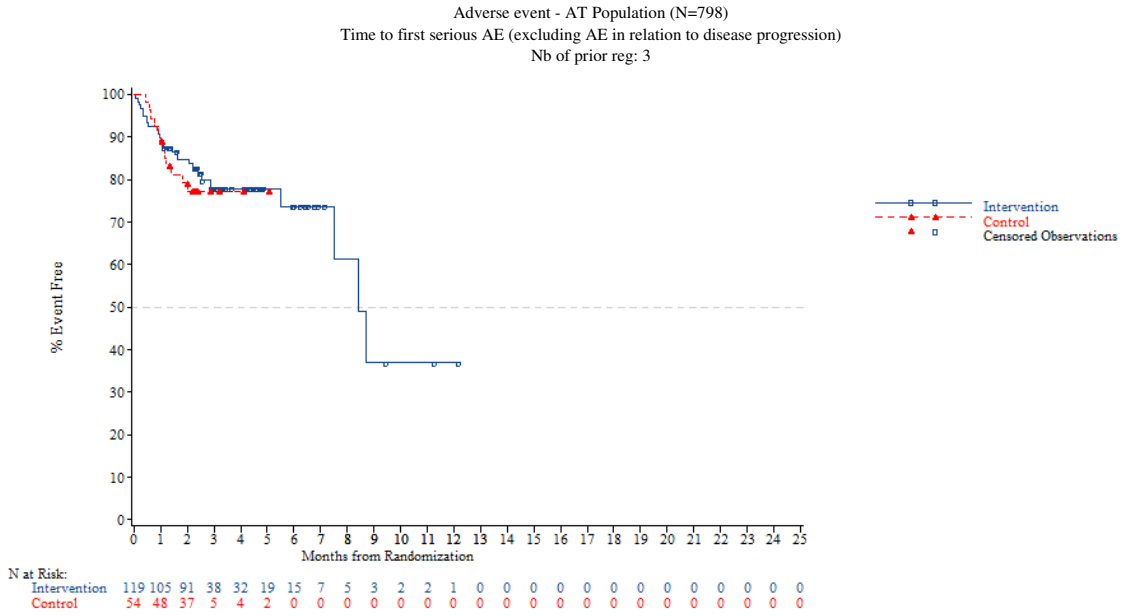



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



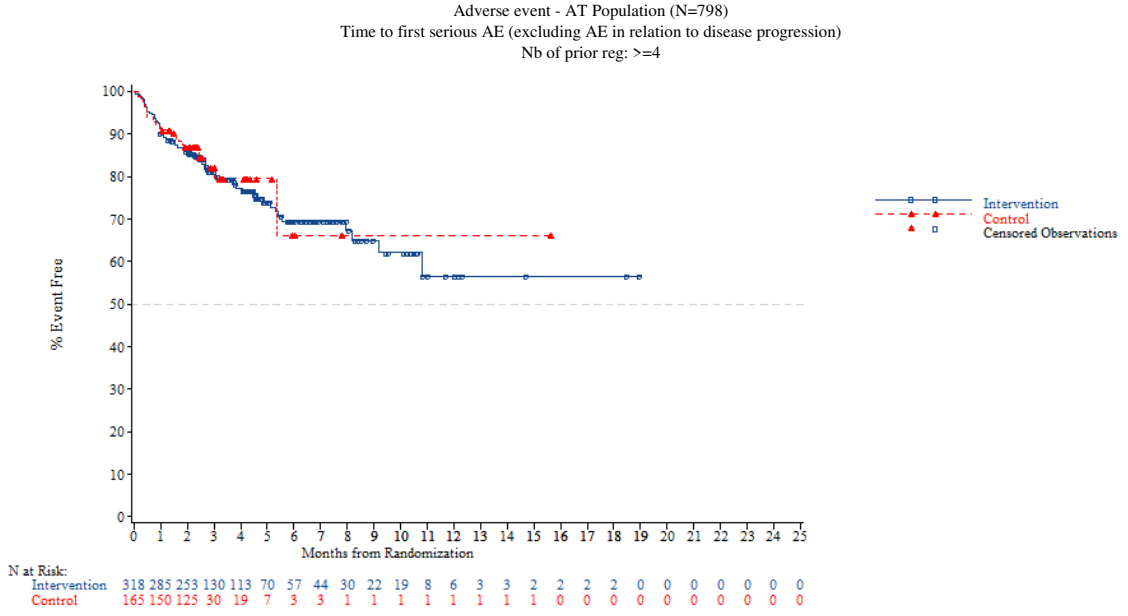



*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



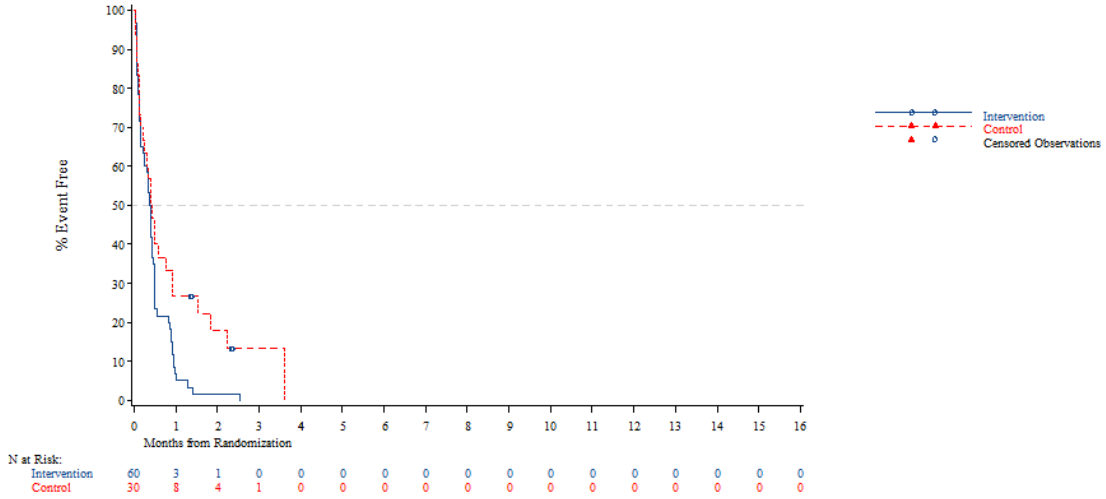

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*






*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

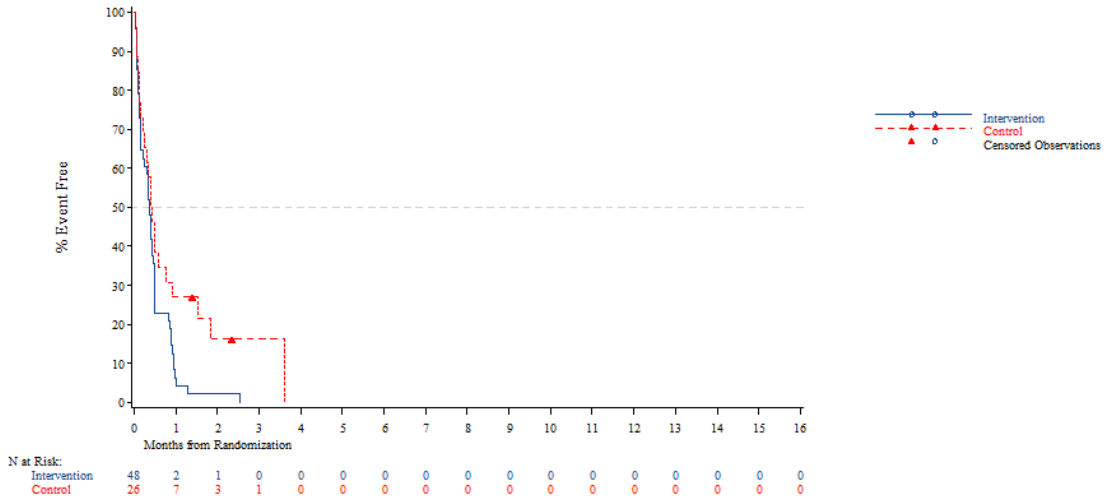
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event excluding AE in relation to disease progression
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*

*27FEB2020 - Page 1/60*
*TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : DECEMBER 22th 2015*

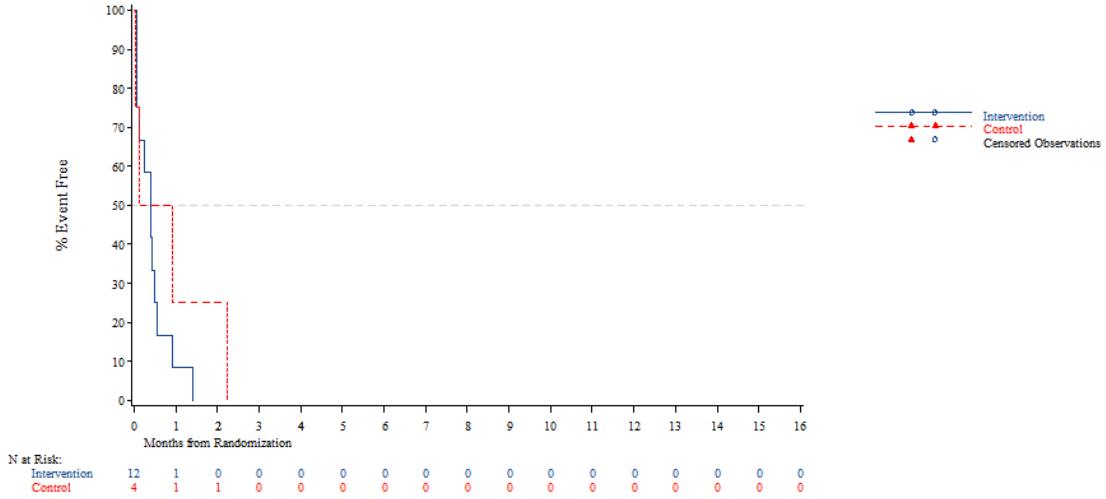
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event excluding AE in relation to disease progression
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

*27FEB2020 - Page 2/60*
*TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : DECEMBER 22th 2015*

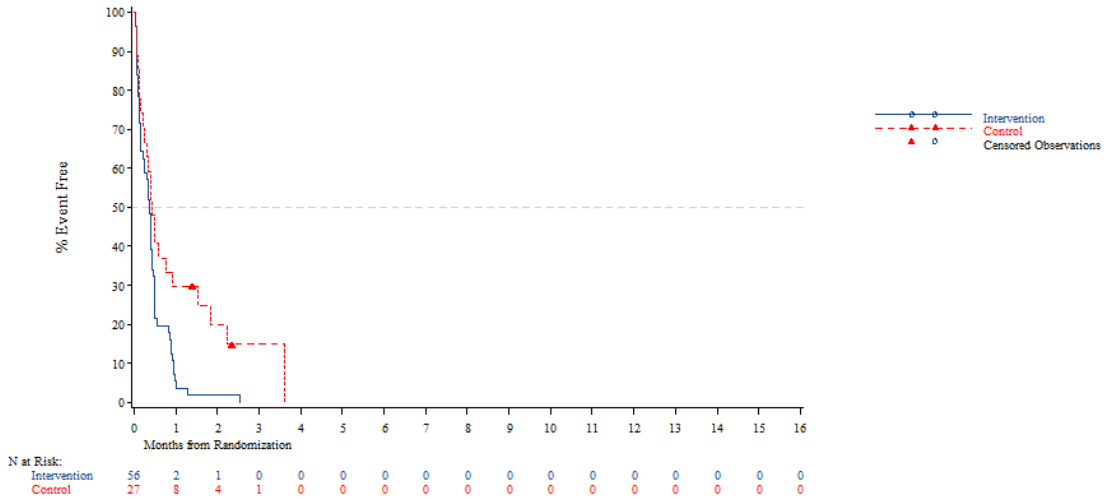
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event excluding AE in relation to disease progression
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

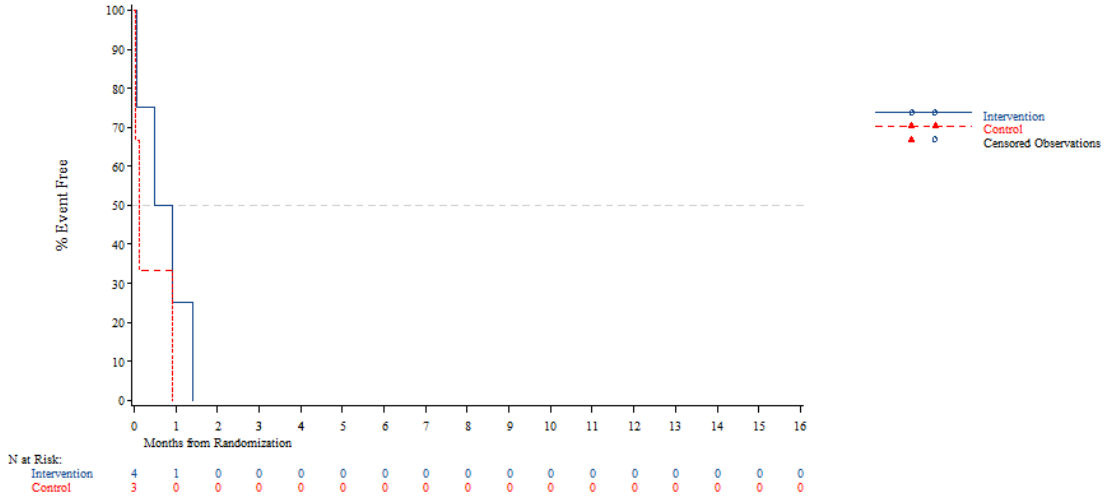


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event excluding AE in relation to disease progression
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

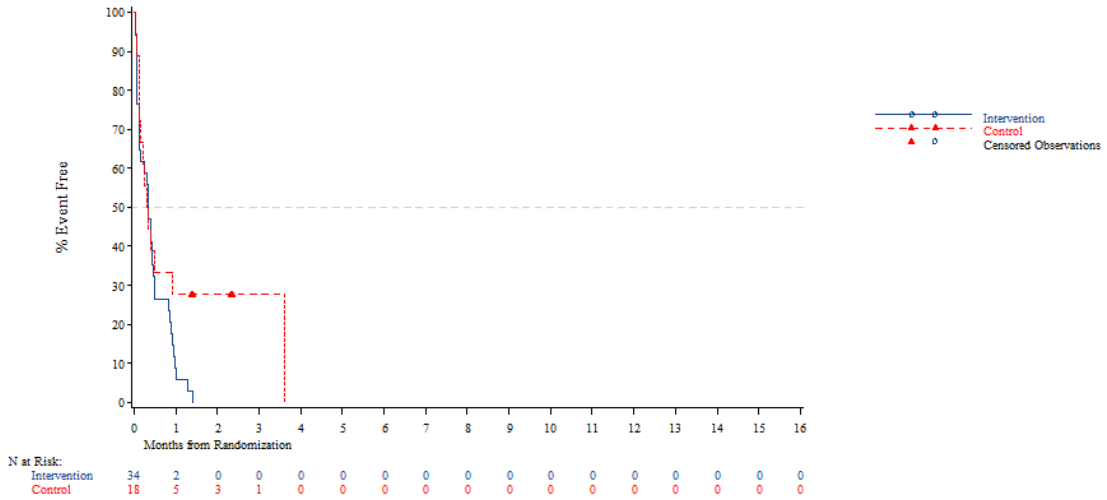
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event excluding AE in relation to disease progression
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

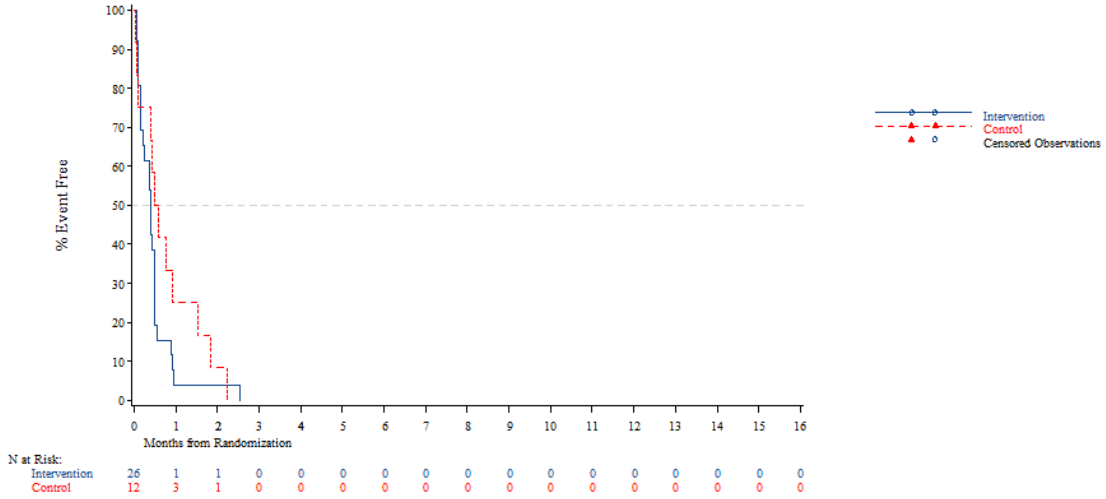


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event excluding AE in relation to disease progression
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

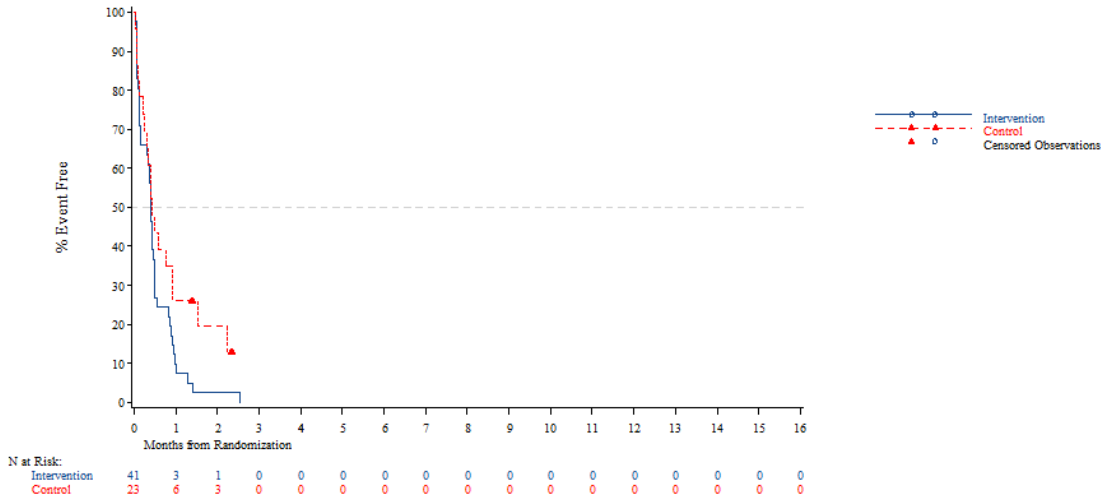
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event excluding AE in relation to disease progression
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

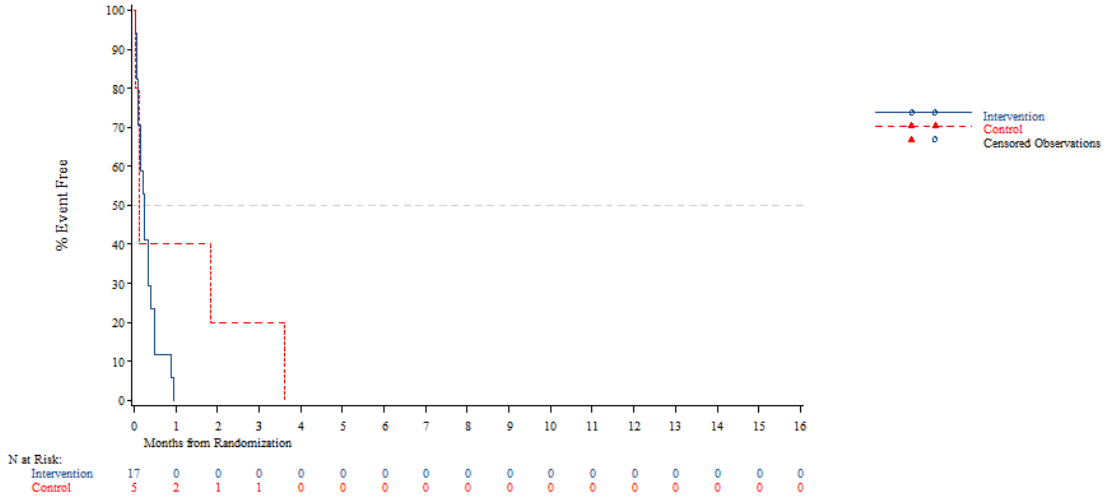


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event excluding AE in relation to disease progression
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

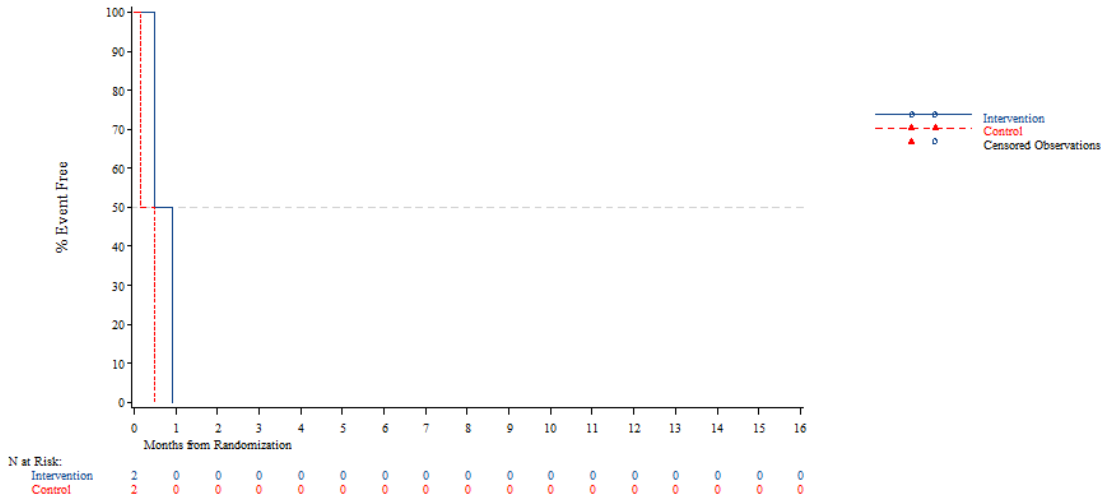
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event excluding AE in relation to disease progression
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

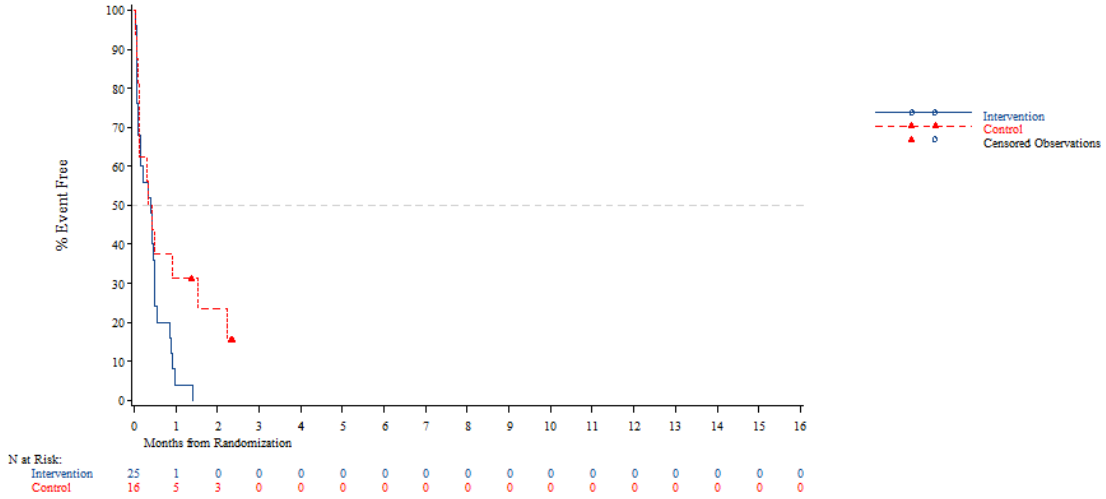


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event excluding AE in relation to disease progression
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

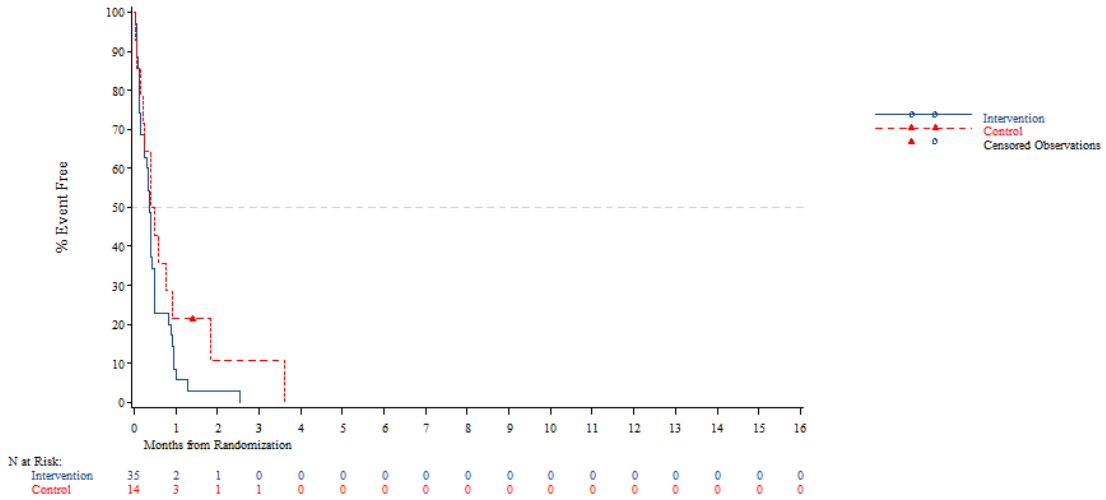
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event excluding AE in relation to disease progression
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

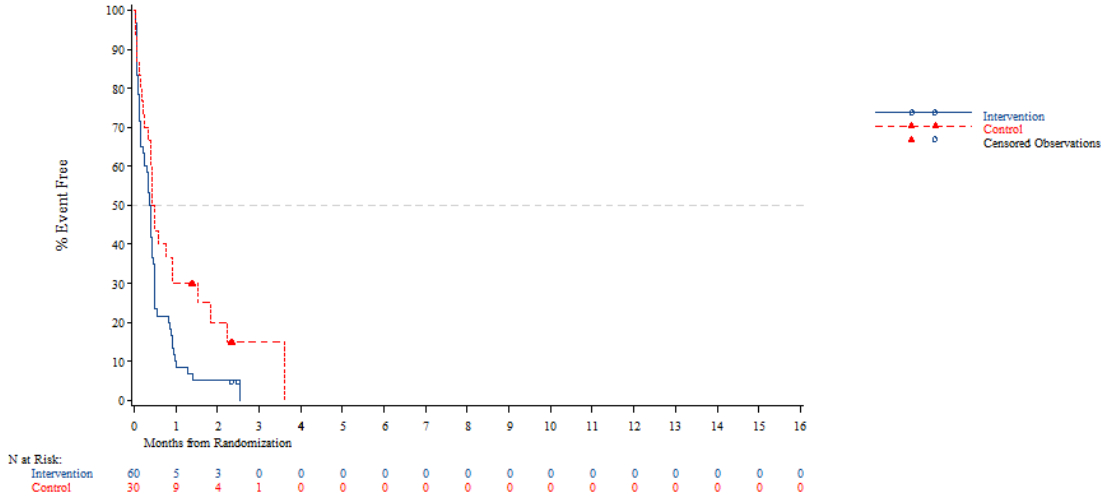


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event excluding AE in relation to disease progression
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

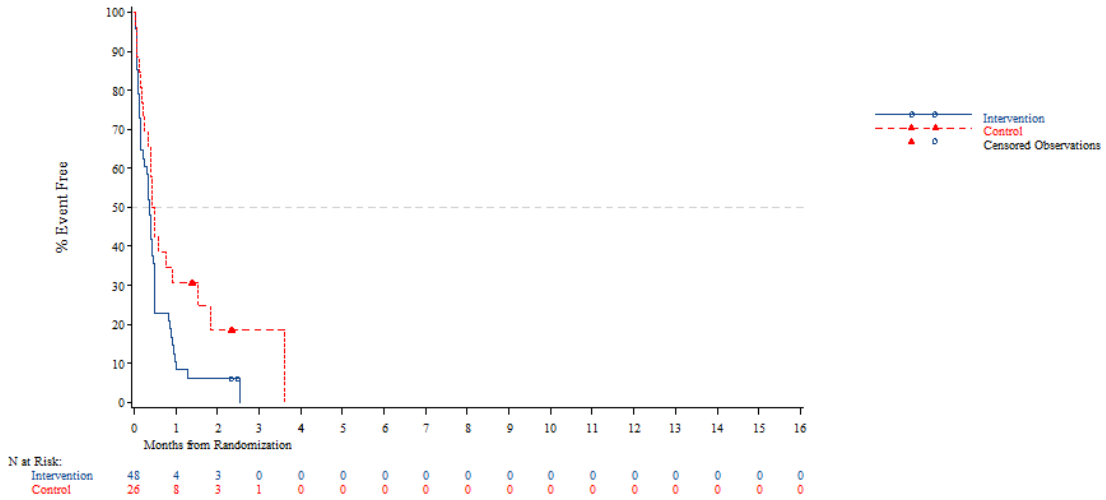
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade 1-2 excluding AE in relation to disease progression
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*

*27FEB2020 - Page 13/60*
*TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : DECEMBER 22th 2015*

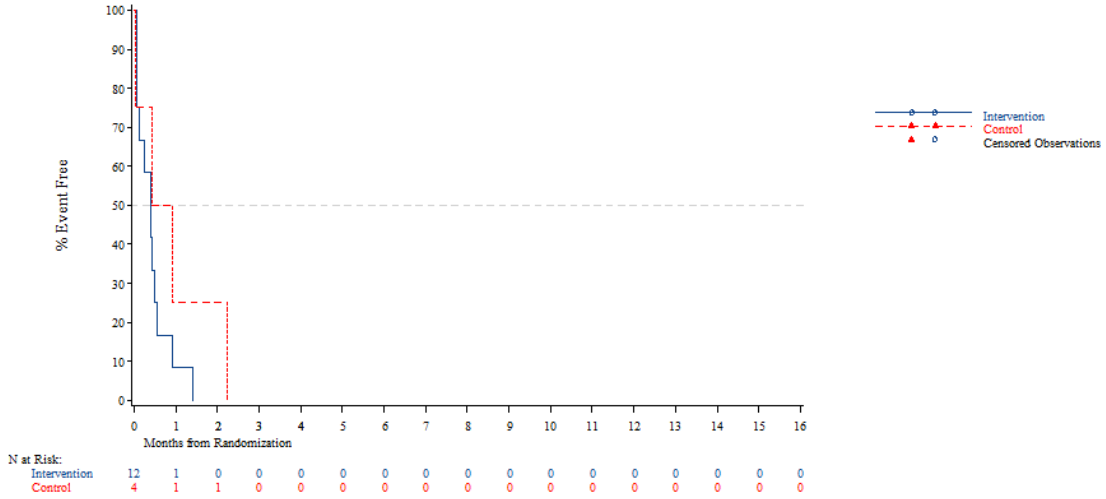
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade 1-2 excluding AE in relation to disease progression
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

*27FEB2020 - Page 14/60*
*TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : DECEMBER 22th 2015*

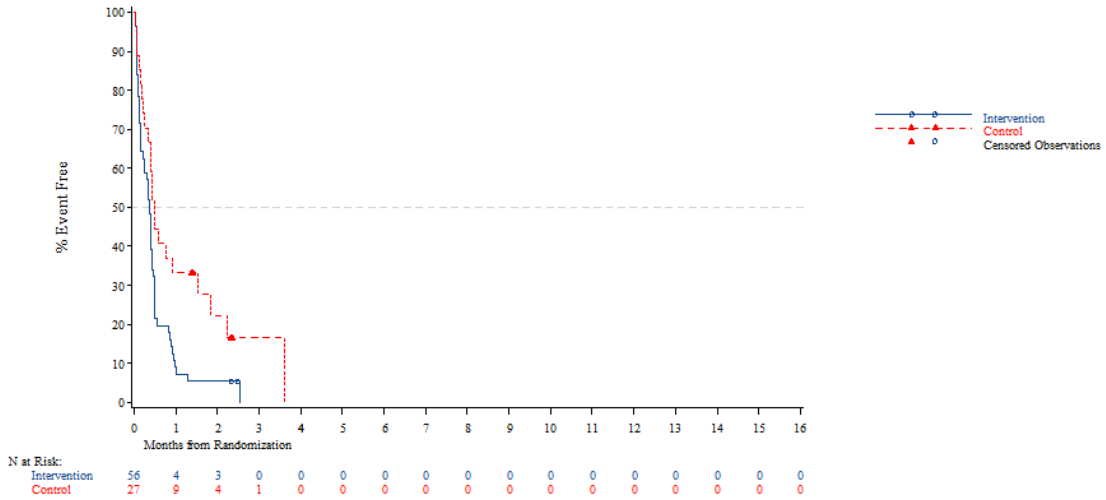
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade 1-2 excluding AE in relation to disease progression
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

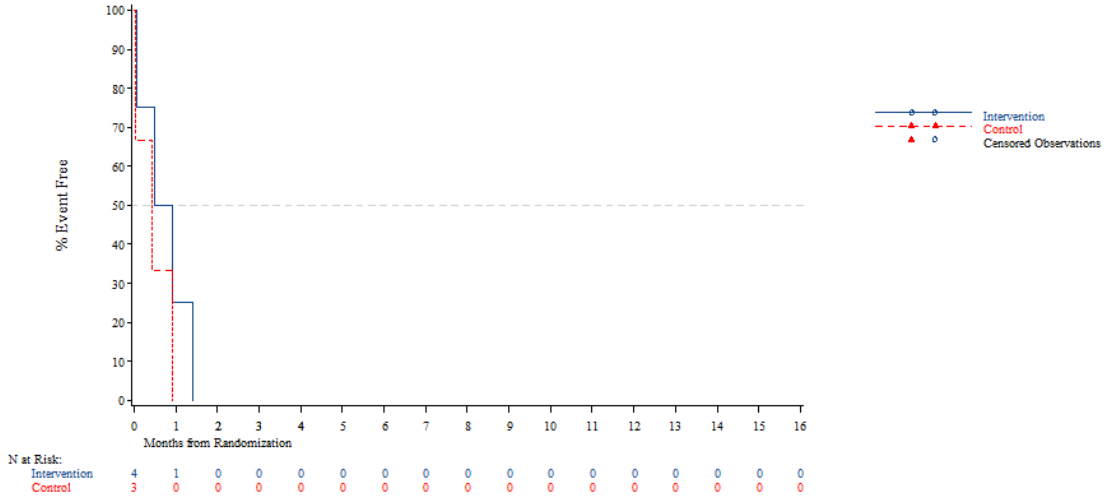


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade 1-2 excluding AE in relation to disease progression
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

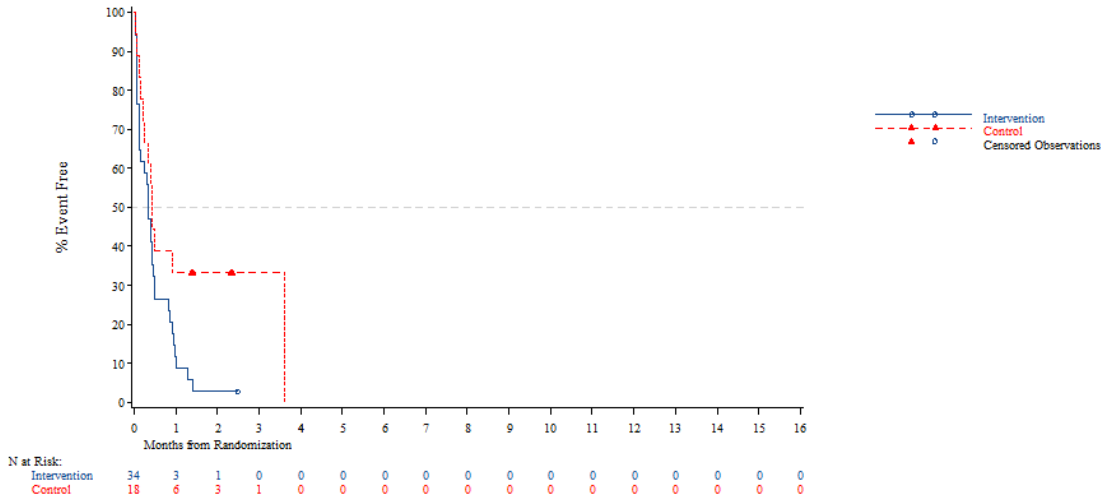
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade 1-2 excluding AE in relation to disease progression
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

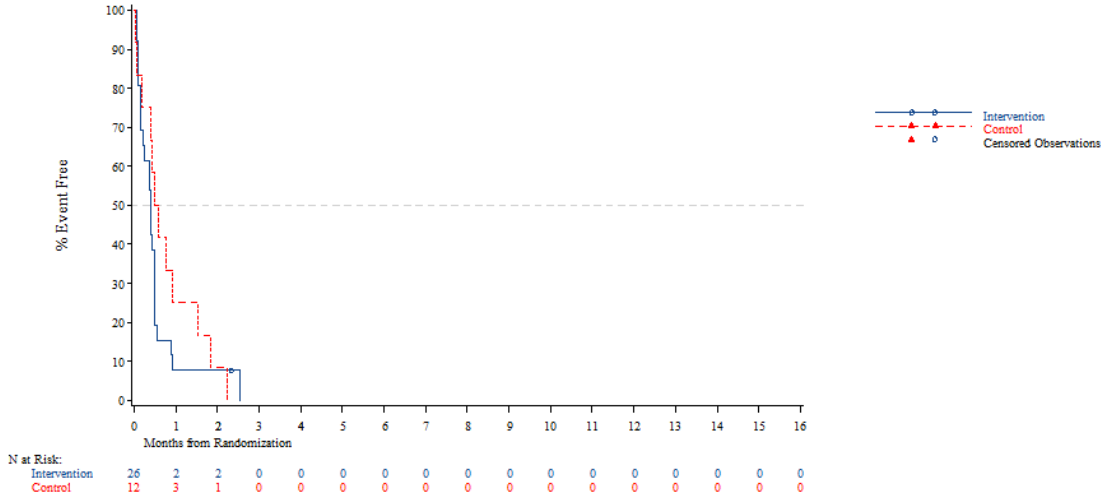


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade 1-2 excluding AE in relation to disease progression
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

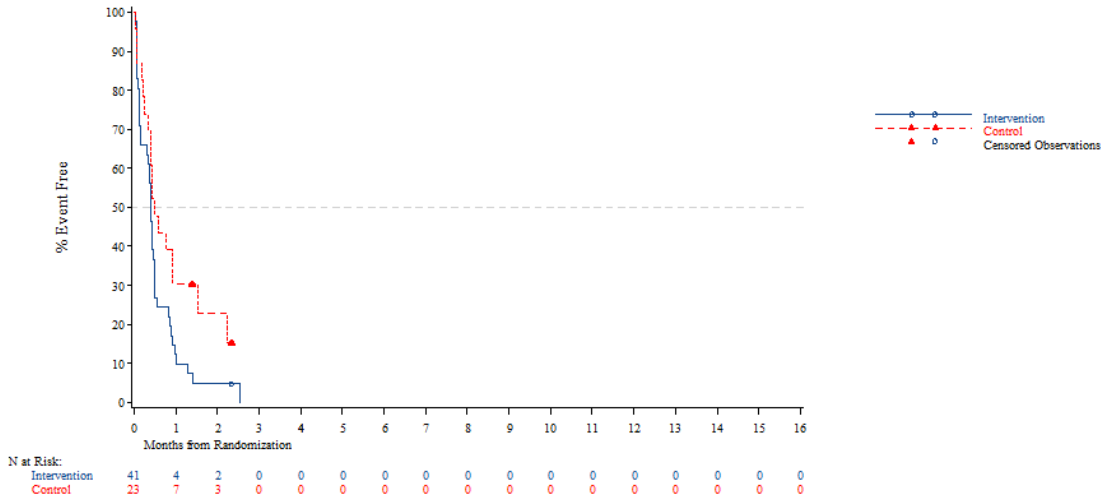
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade 1-2 excluding AE in relation to disease progression
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

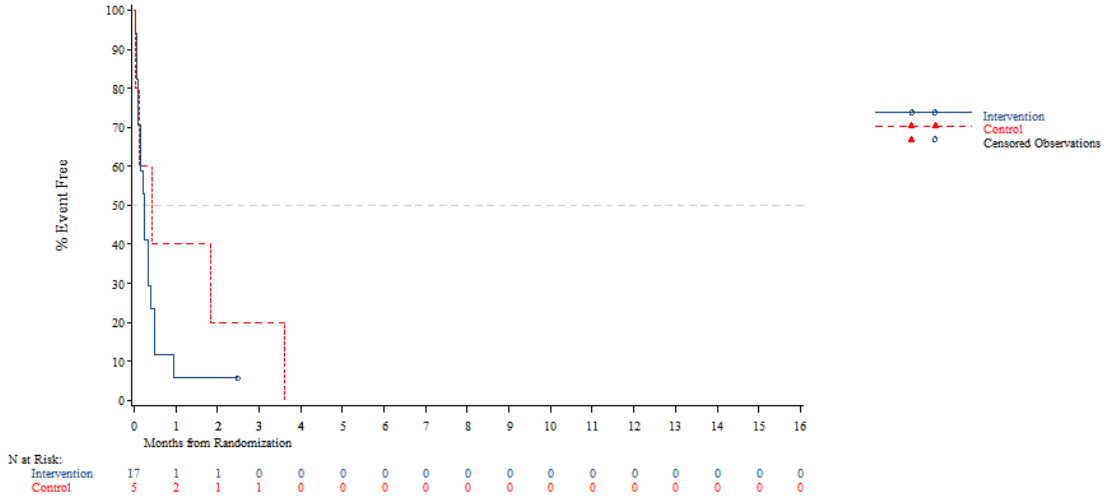


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade 1-2 excluding AE in relation to disease progression
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

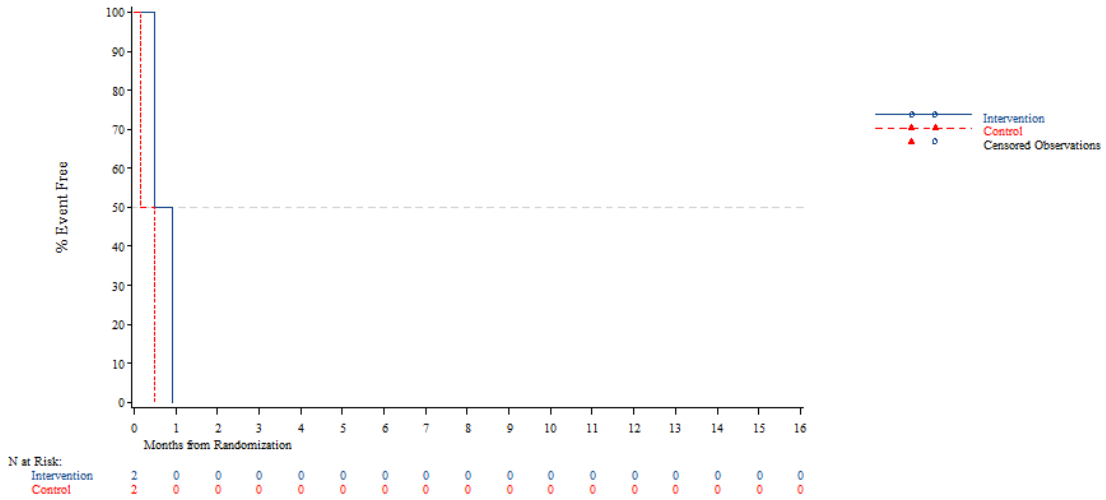
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade 1-2 excluding AE in relation to disease progression
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

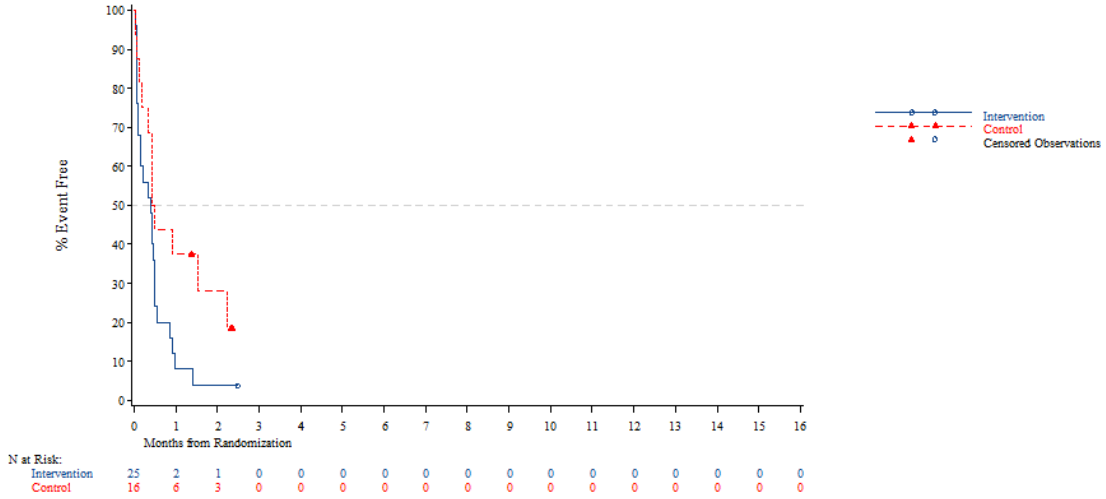


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade 1-2 excluding AE in relation to disease progression
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

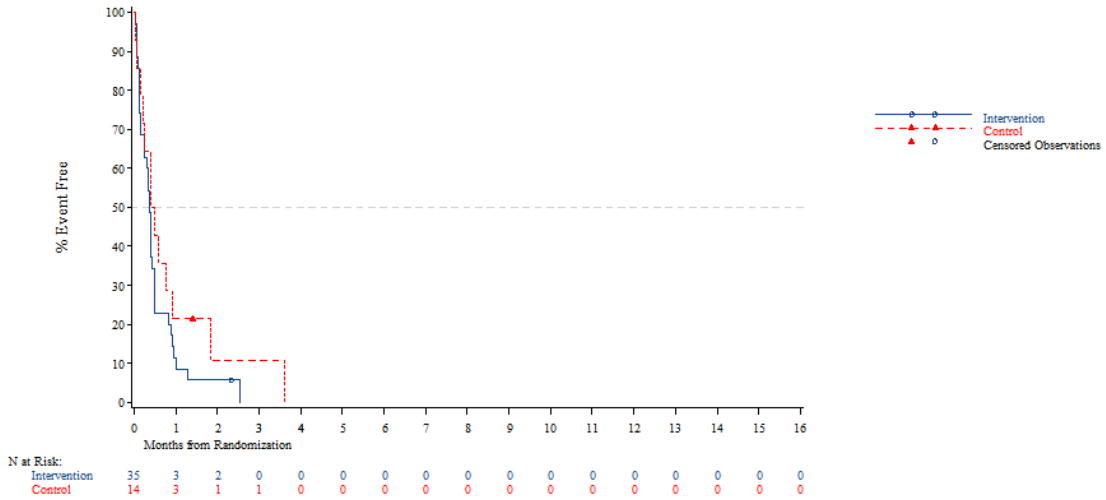
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade 1-2 excluding AE in relation to disease progression
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

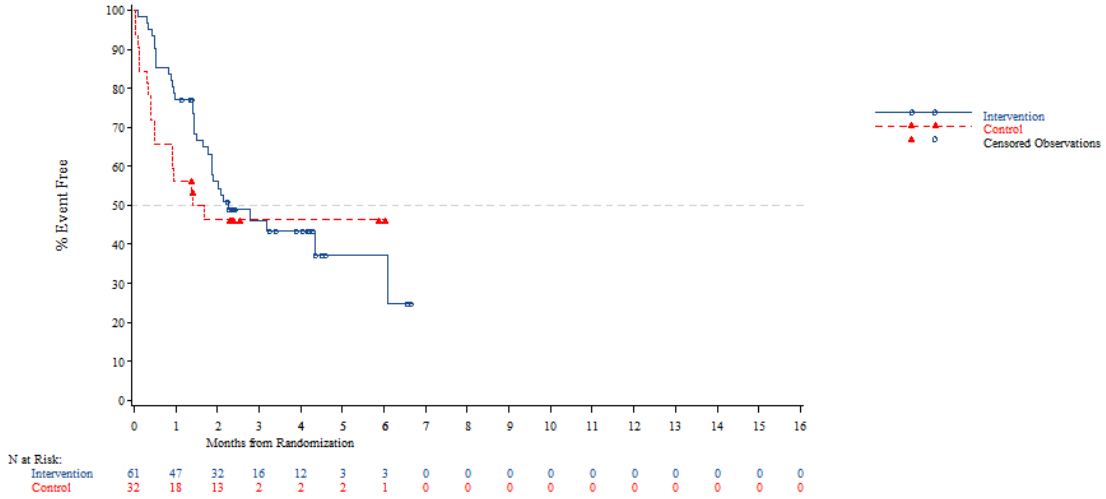


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade 1-2 excluding AE in relation to disease progression
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

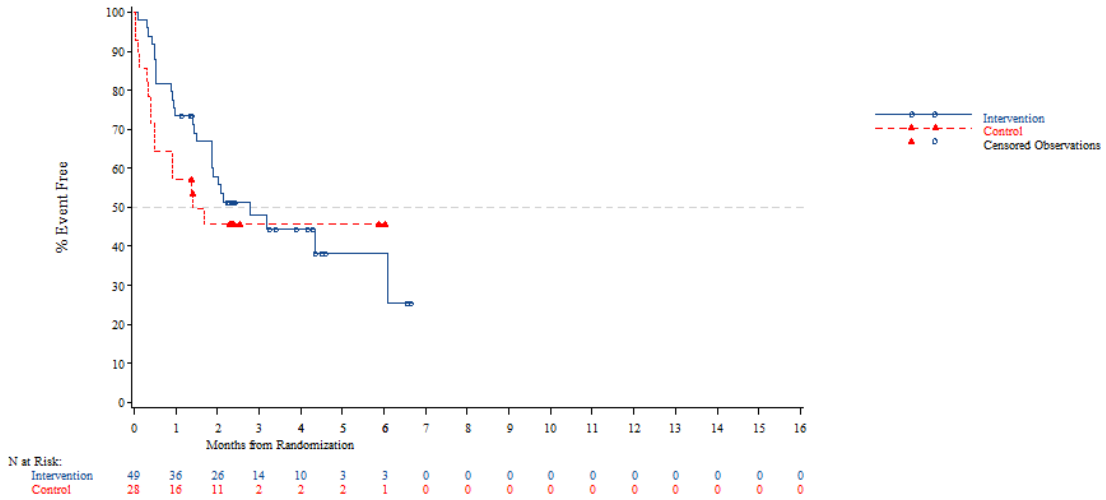
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade >=3 excluding AE in relation to disease progression
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*

*27FEB2020 - Page 25/60*
*TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : DECEMBER 22th 2015*

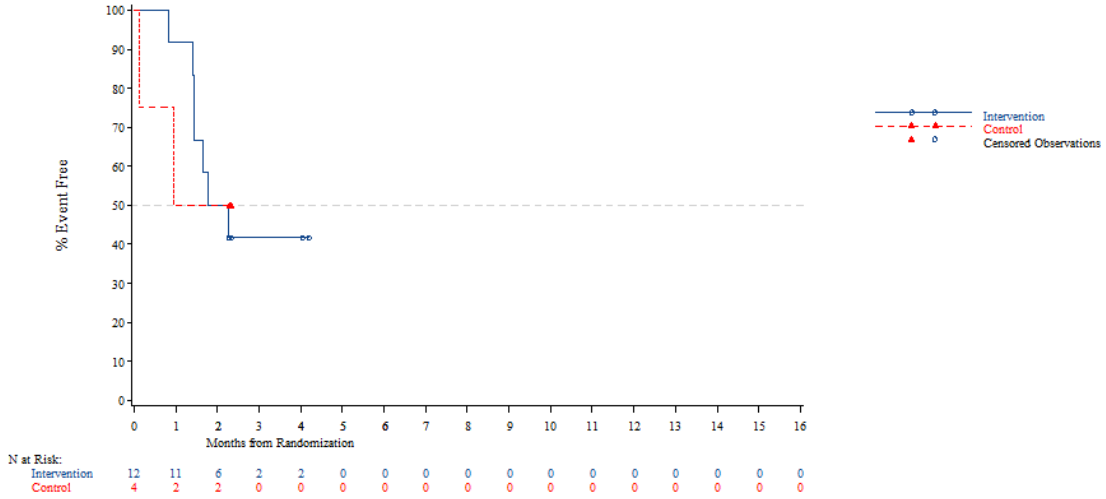
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade >=3 excluding AE in relation to disease progression
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

*27FEB2020 - Page 26/60*
*TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : DECEMBER 22th 2015*

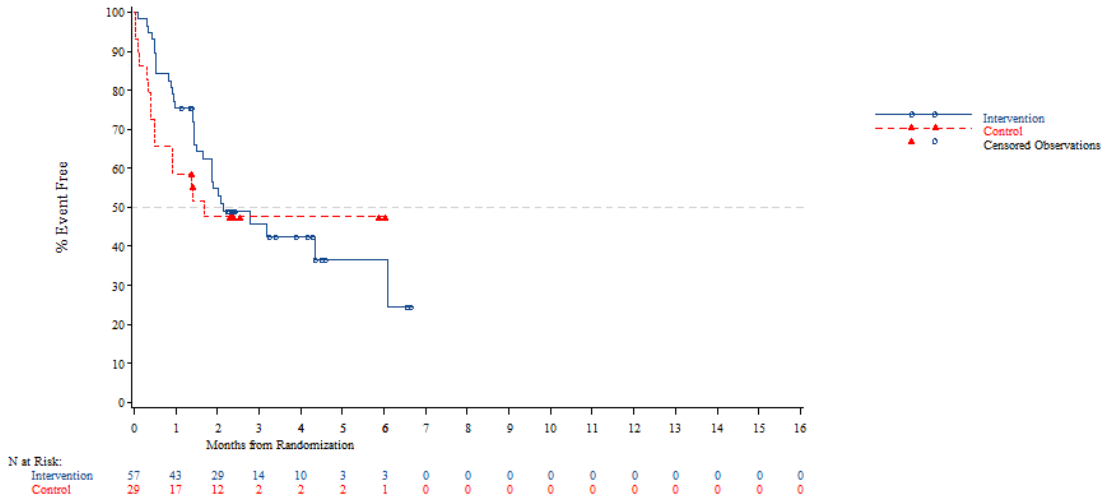
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade >=3 excluding AE in relation to disease progression
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

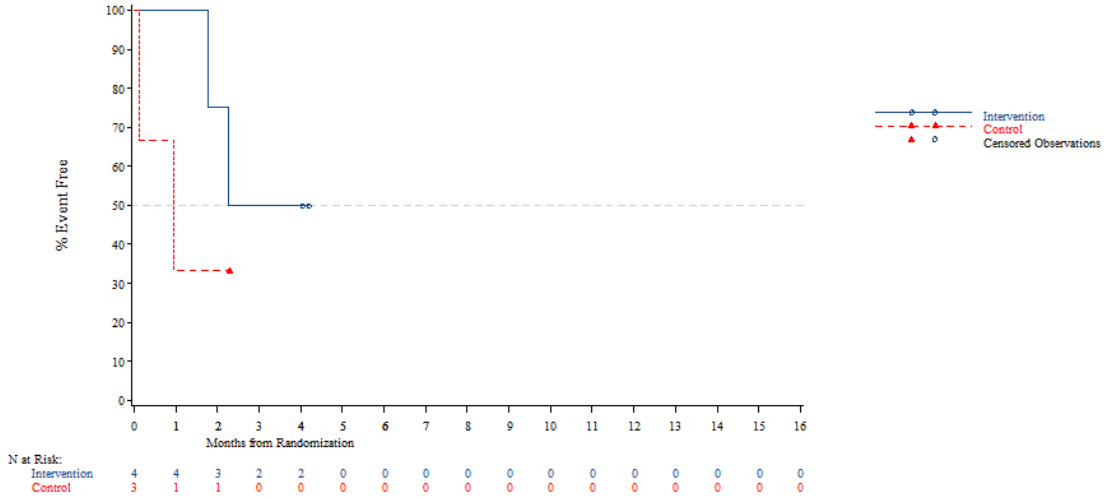


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade >=3 excluding AE in relation to disease progression
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

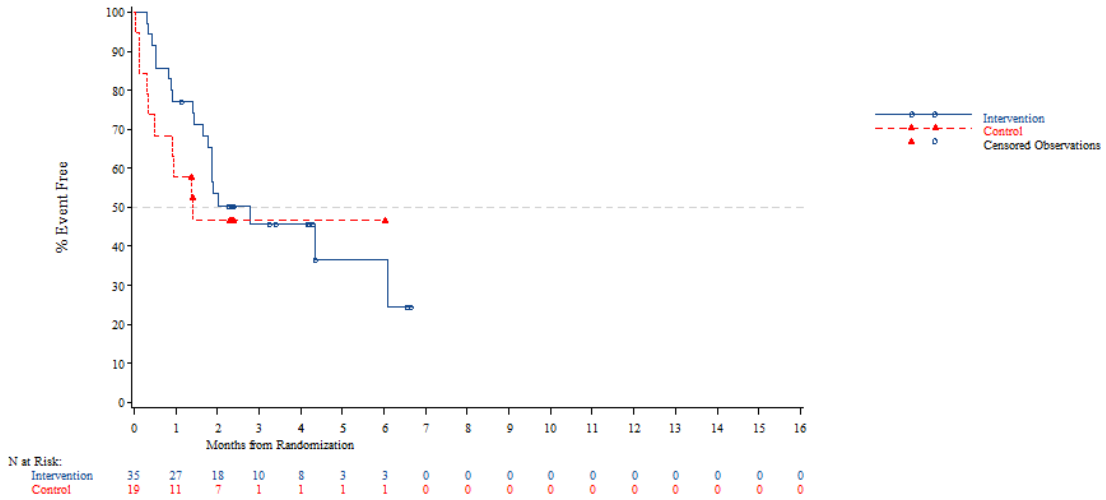
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade >=3 excluding AE in relation to disease progression
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

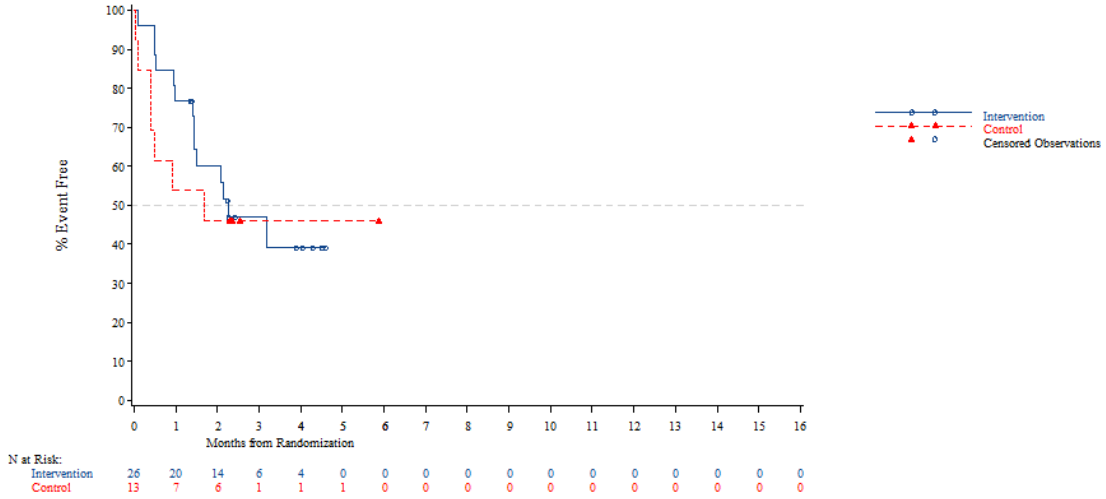


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade >=3 excluding AE in relation to disease progression
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

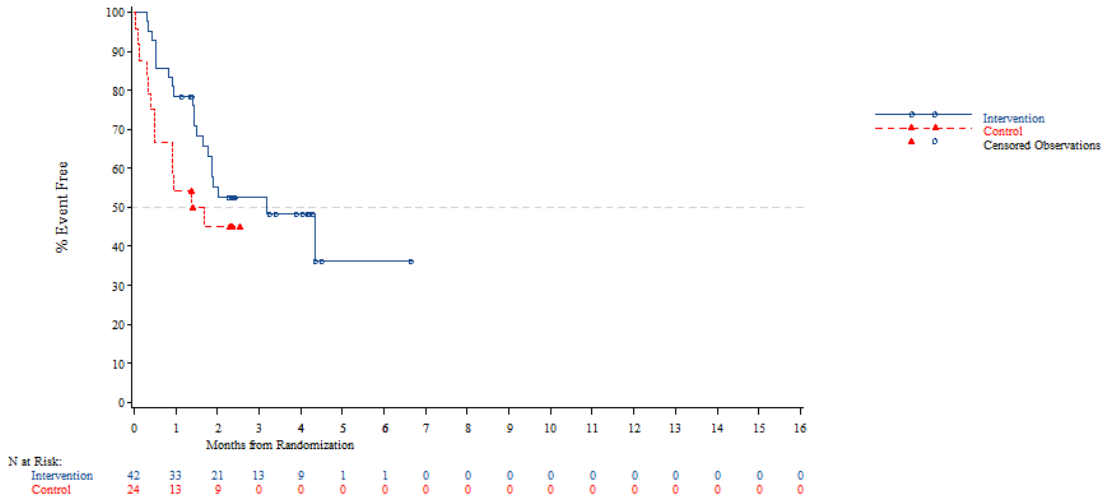
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade >=3 excluding AE in relation to disease progression
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

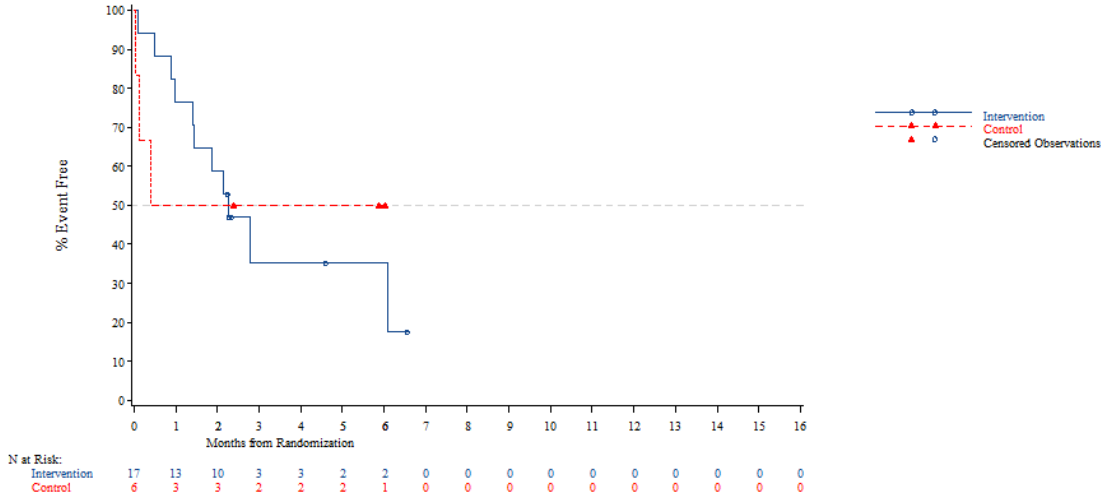


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade >=3 excluding AE in relation to disease progression
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

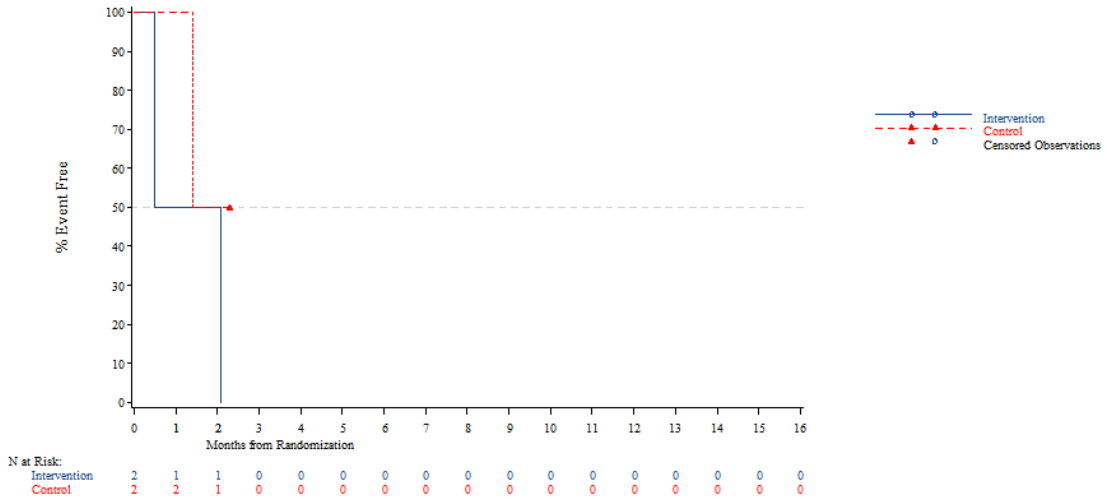
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade >=3 excluding AE in relation to disease progression
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

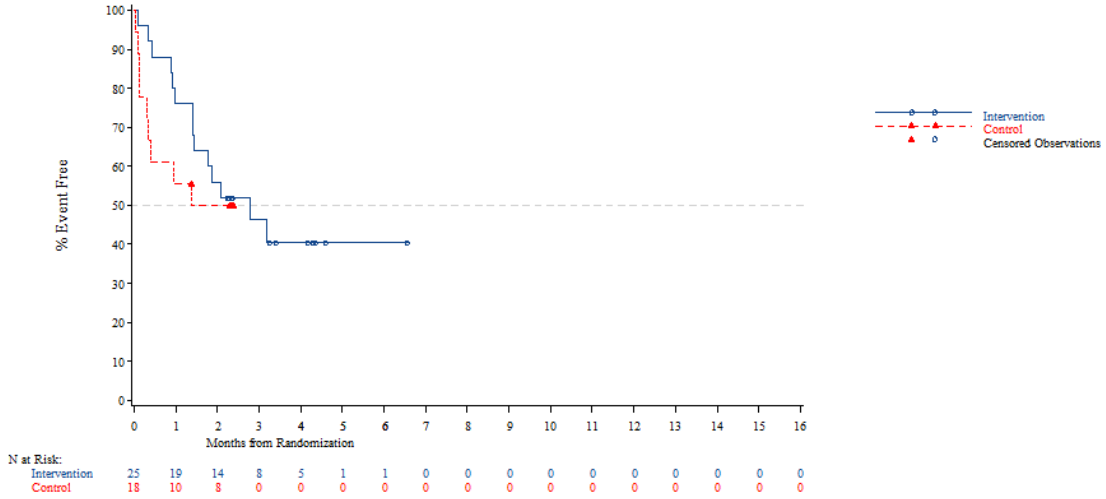


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade >=3 excluding AE in relation to disease progression
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

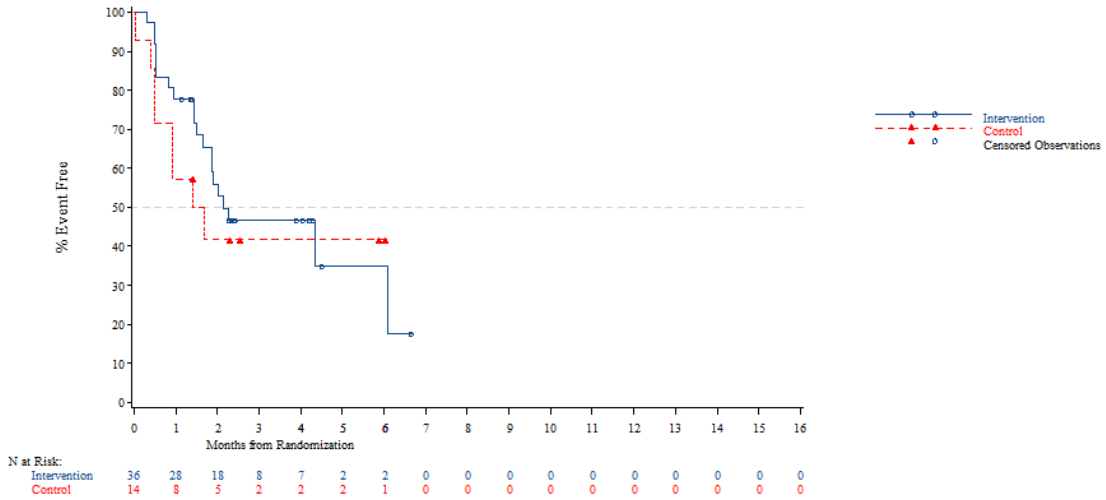
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade >=3 excluding AE in relation to disease progression
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

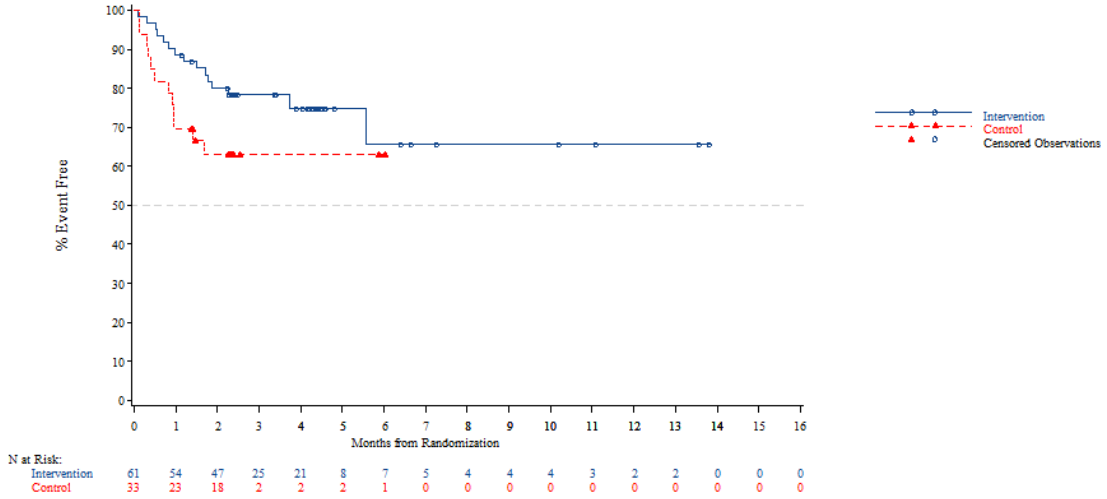


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of CTC-grade >=3 excluding AE in relation to disease progression
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

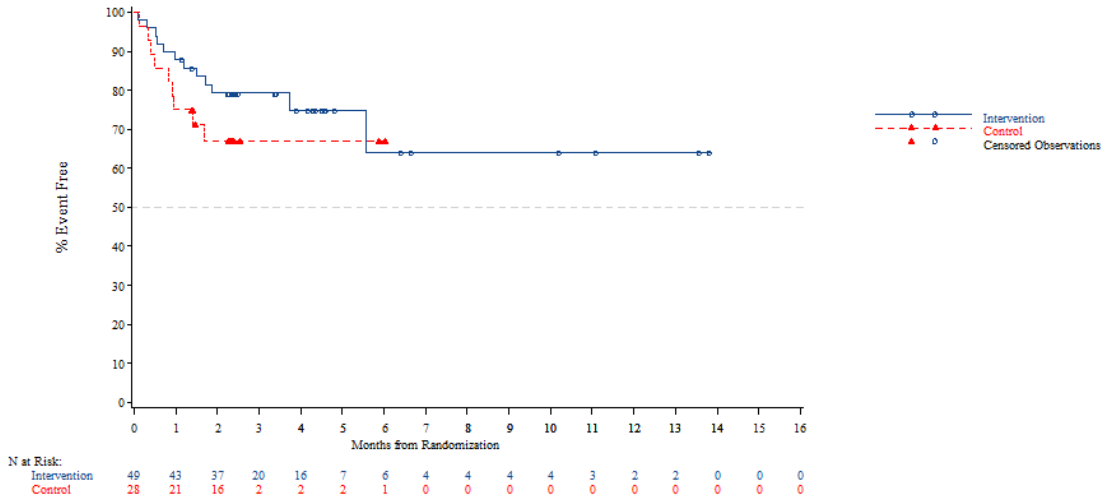
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event excluding AE in relation to disease progression
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*

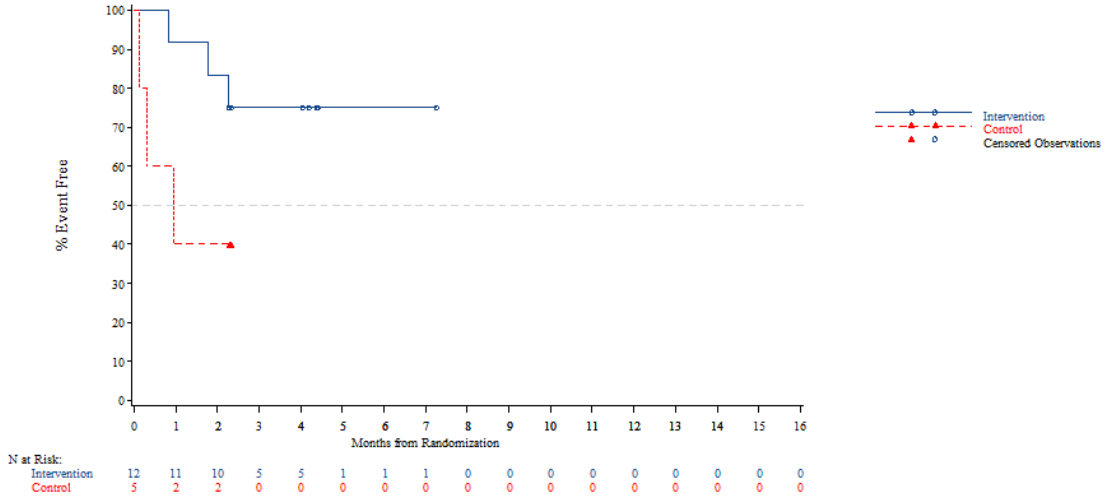


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event excluding AE in relation to disease progression
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

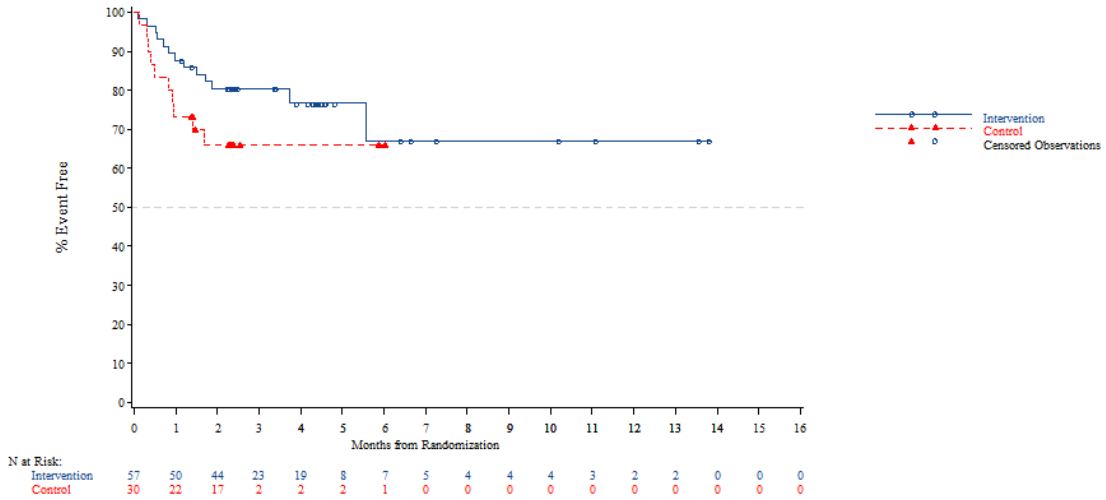
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event excluding AE in relation to disease progression
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

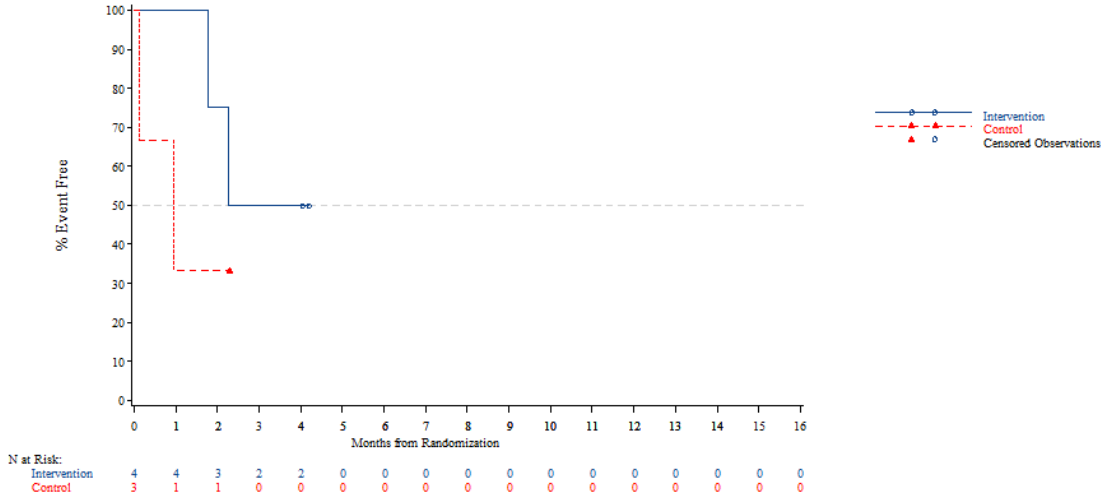


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event excluding AE in relation to disease progression
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

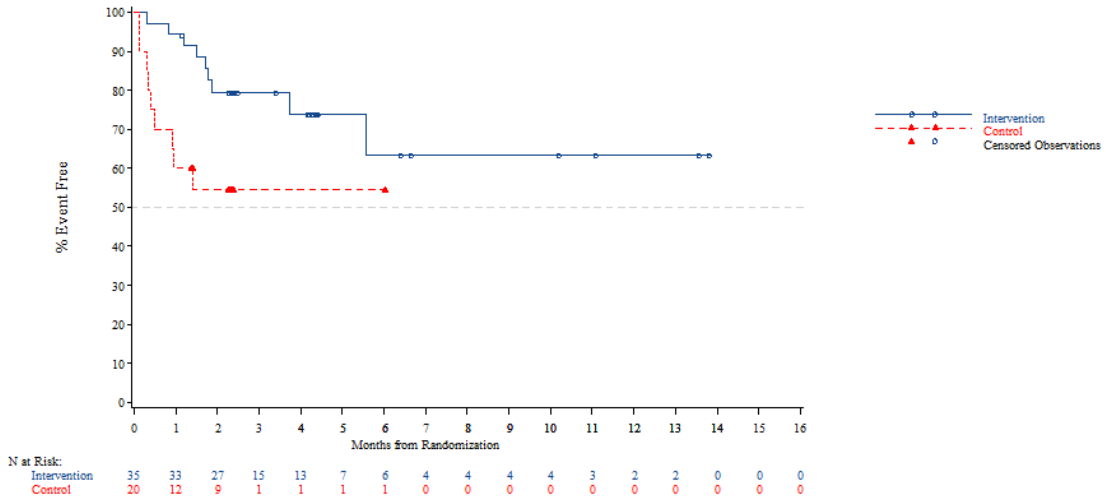
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event excluding AE in relation to disease progression
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

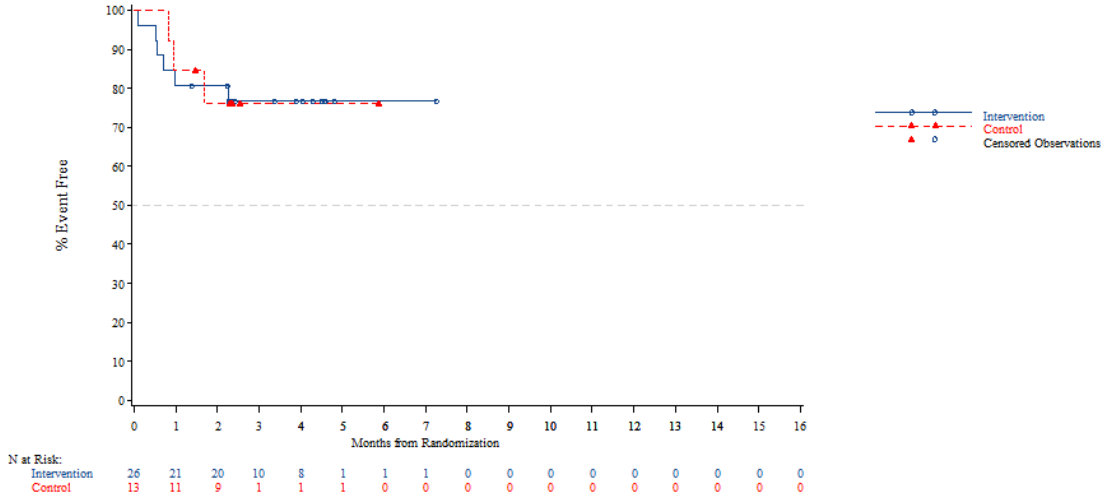


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event excluding AE in relation to disease progression
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

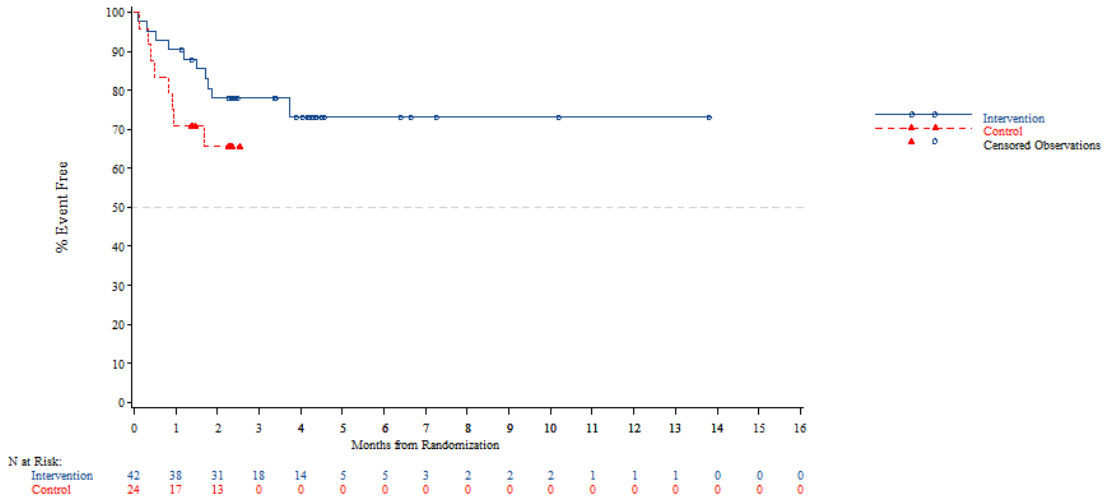
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event excluding AE in relation to disease progression
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

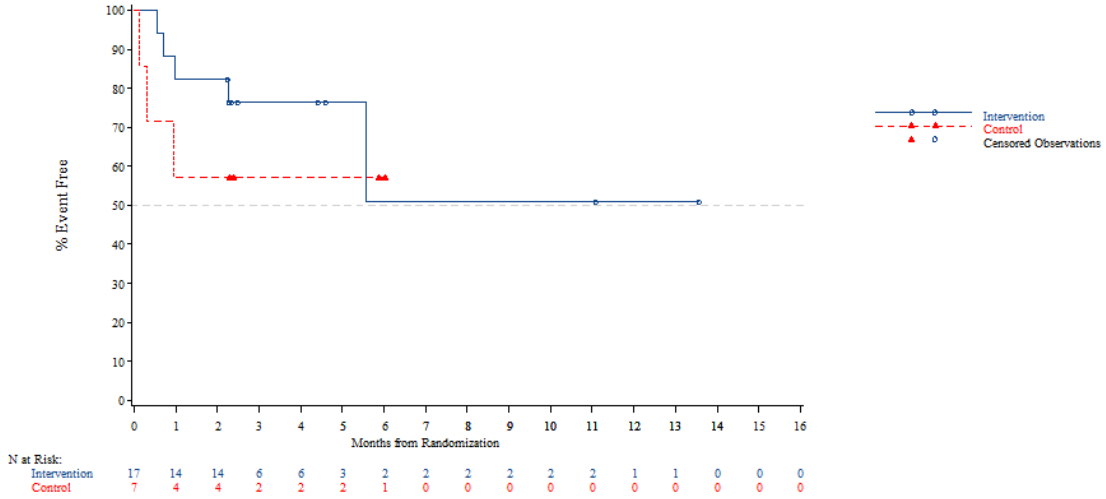


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event excluding AE in relation to disease progression
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

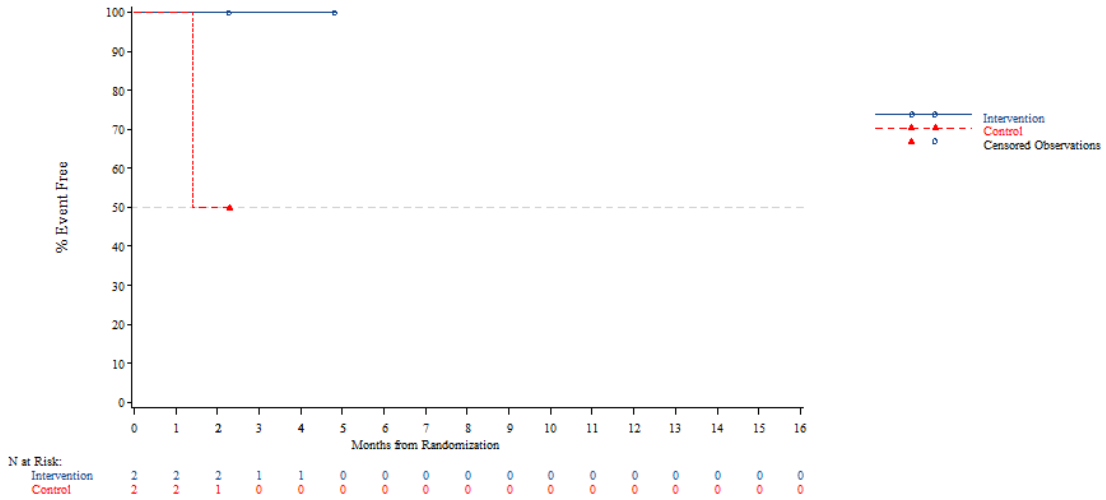
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event excluding AE in relation to disease progression
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

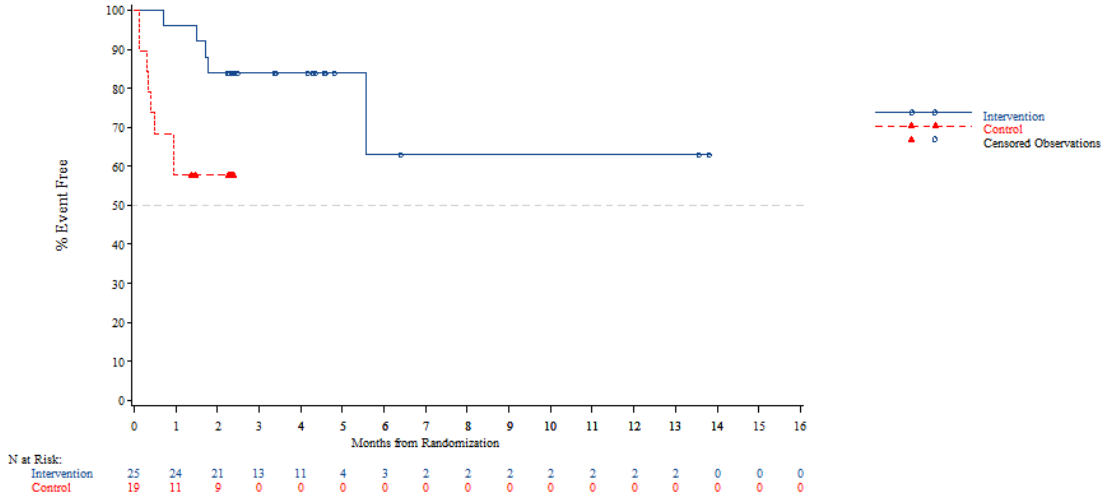


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event excluding AE in relation to disease progression
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

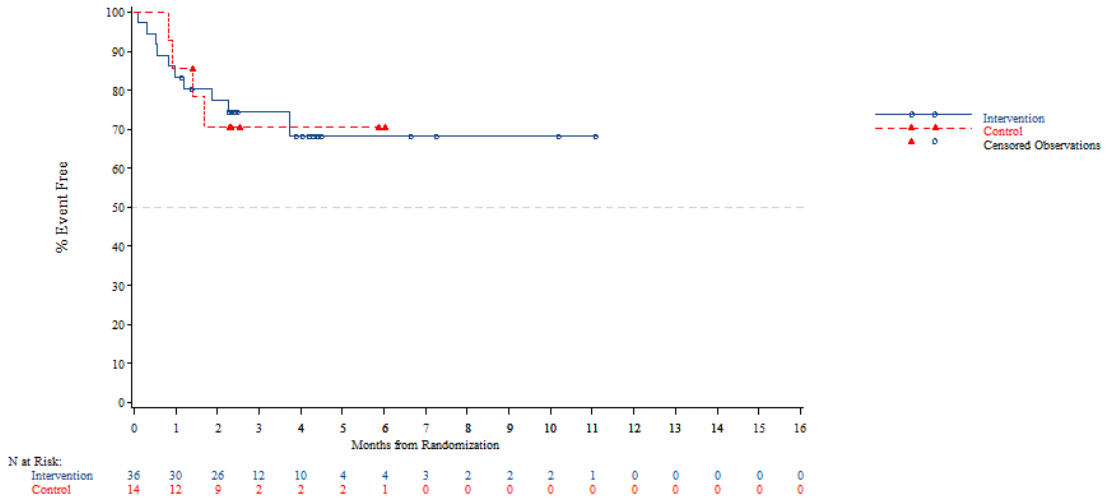
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event excluding AE in relation to disease progression
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

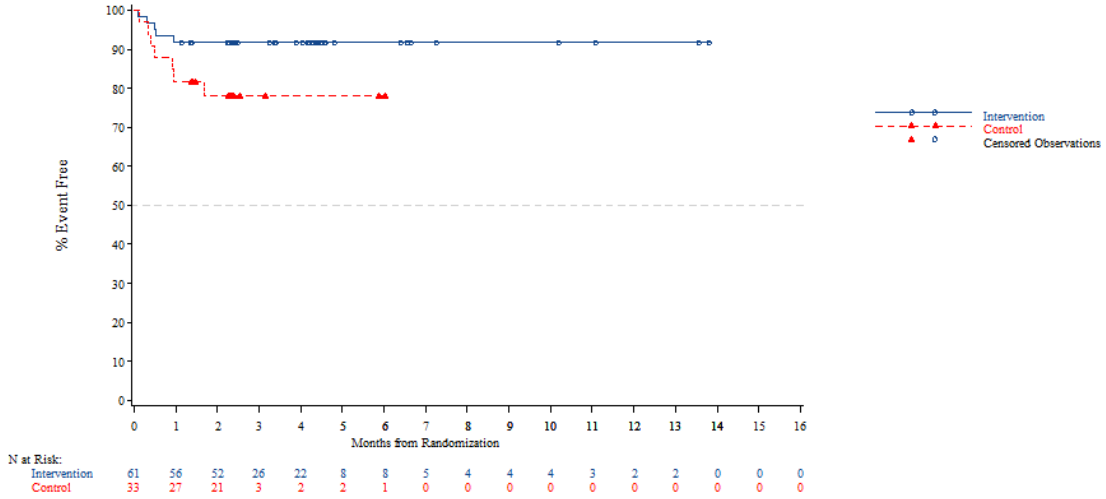


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event excluding AE in relation to disease progression
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

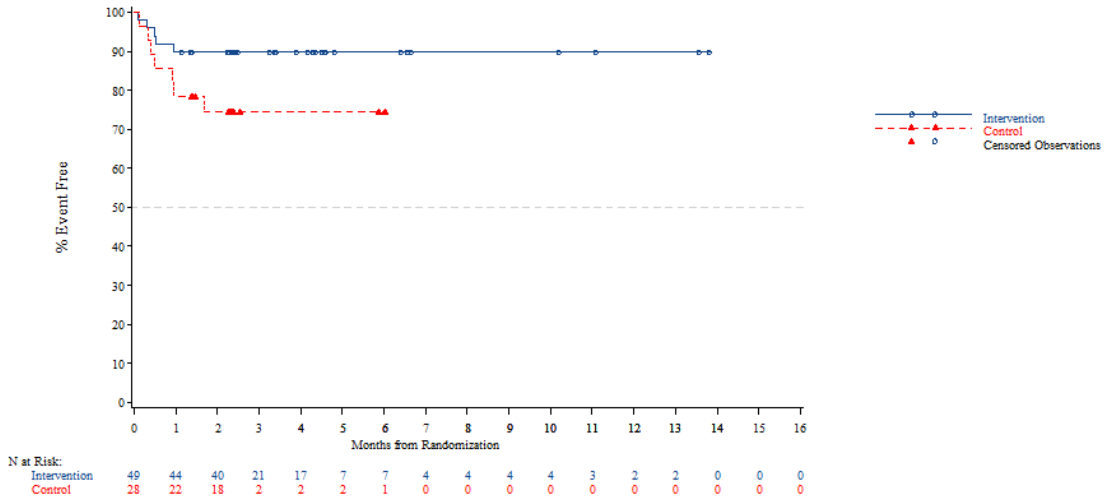
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to an adverse event excluding AE in relation to disease progression
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*

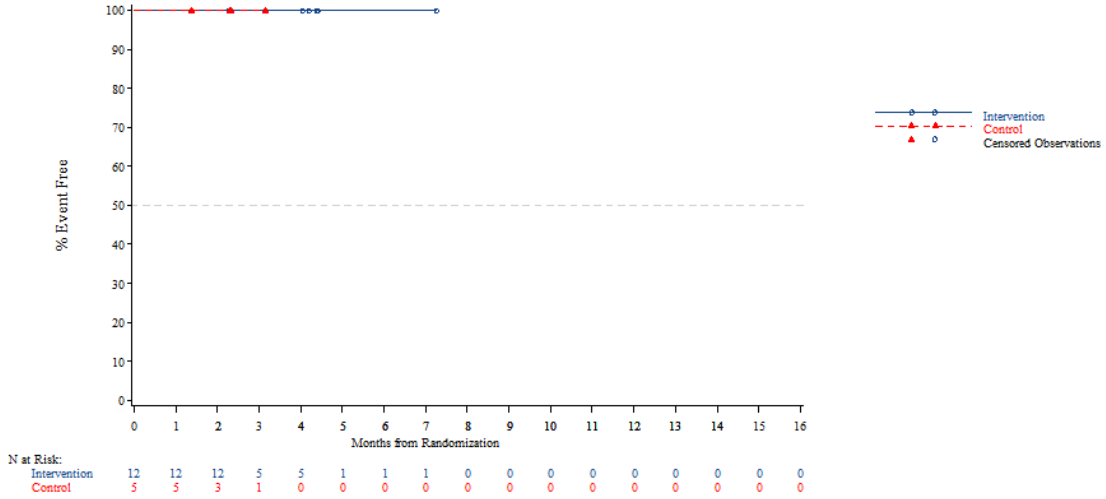


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to an adverse event excluding AE in relation to disease progression
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

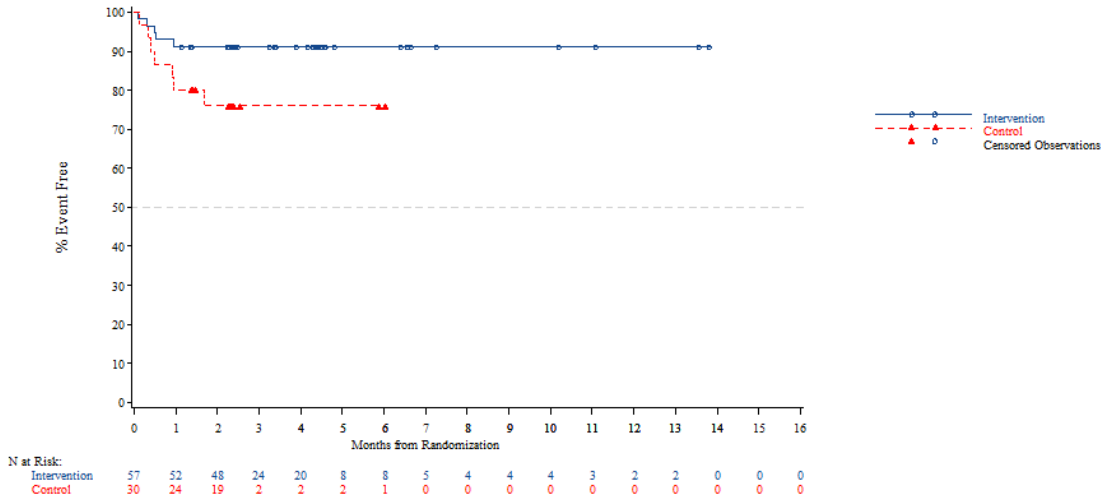
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to an adverse event excluding AE in relation to disease progression
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

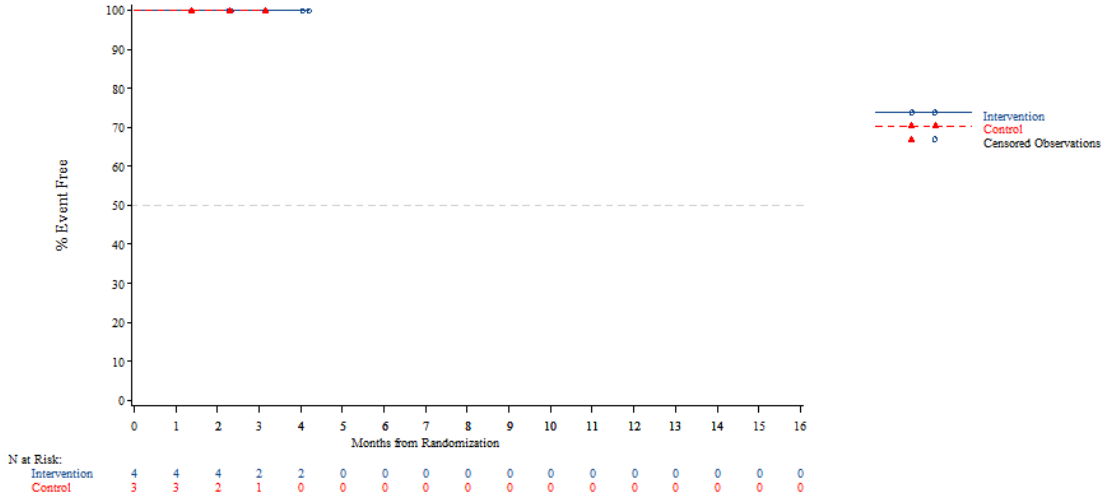


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to an adverse event excluding AE in relation to disease progression
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

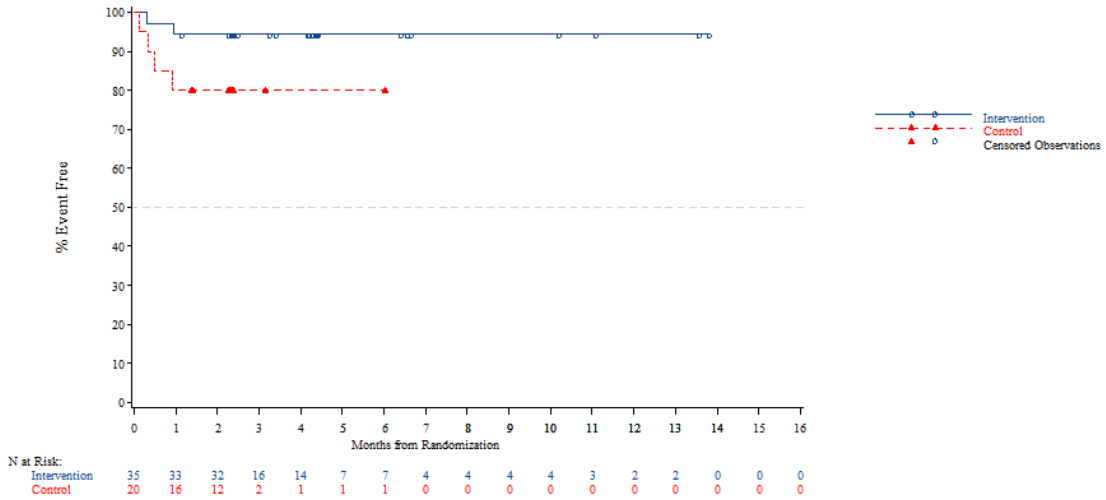
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to an adverse event excluding AE in relation to disease progression
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

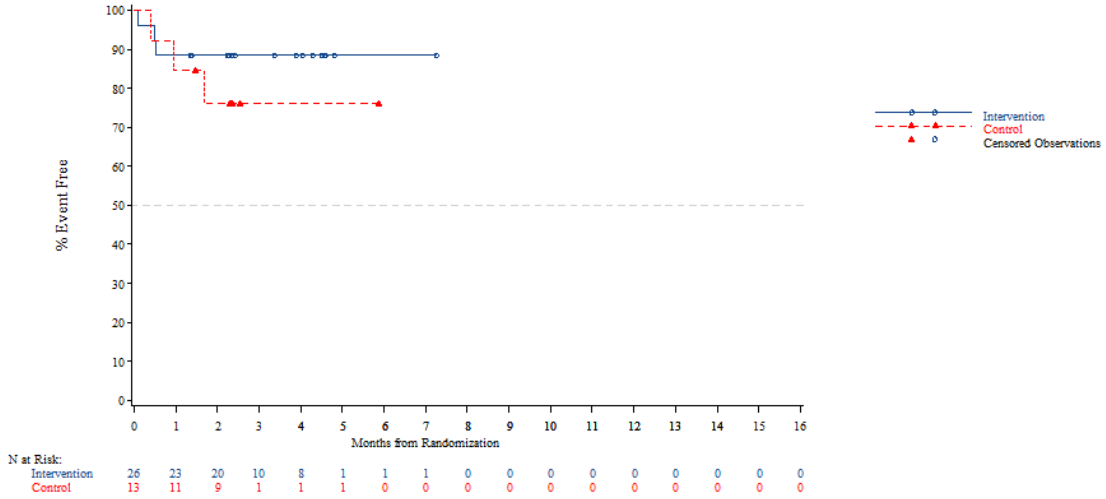


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to an adverse event excluding AE in relation to disease progression
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

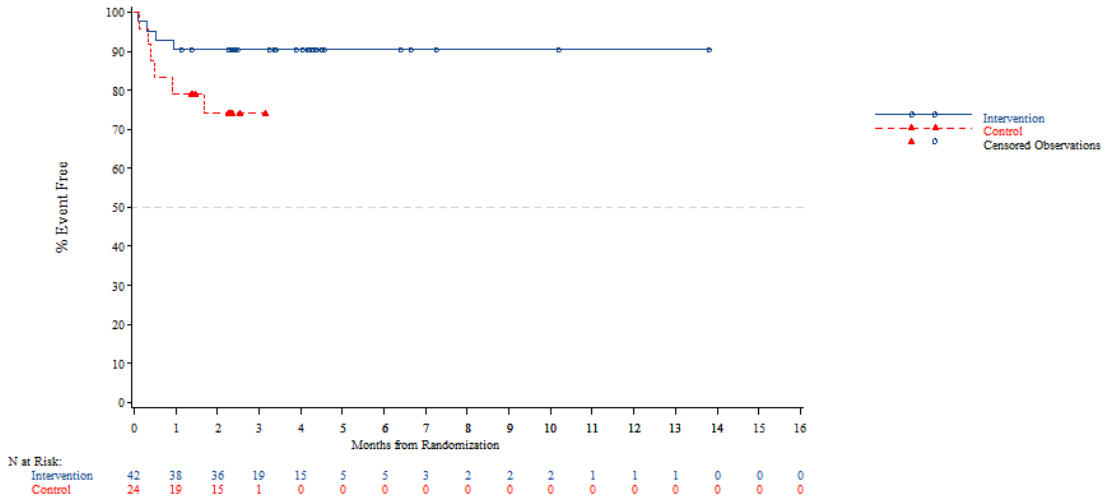
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to an adverse event excluding AE in relation to disease progression
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

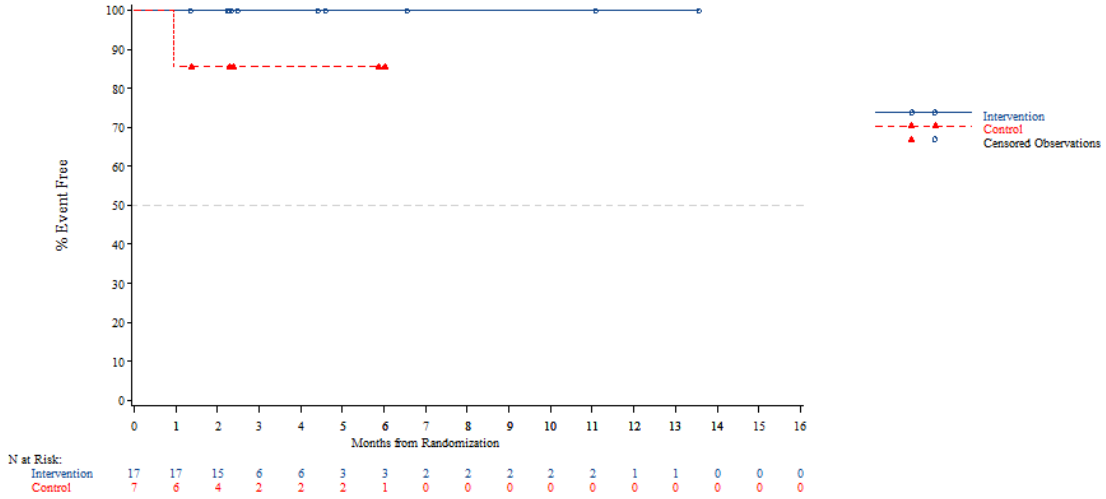


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to an adverse event excluding AE in relation to disease progression
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

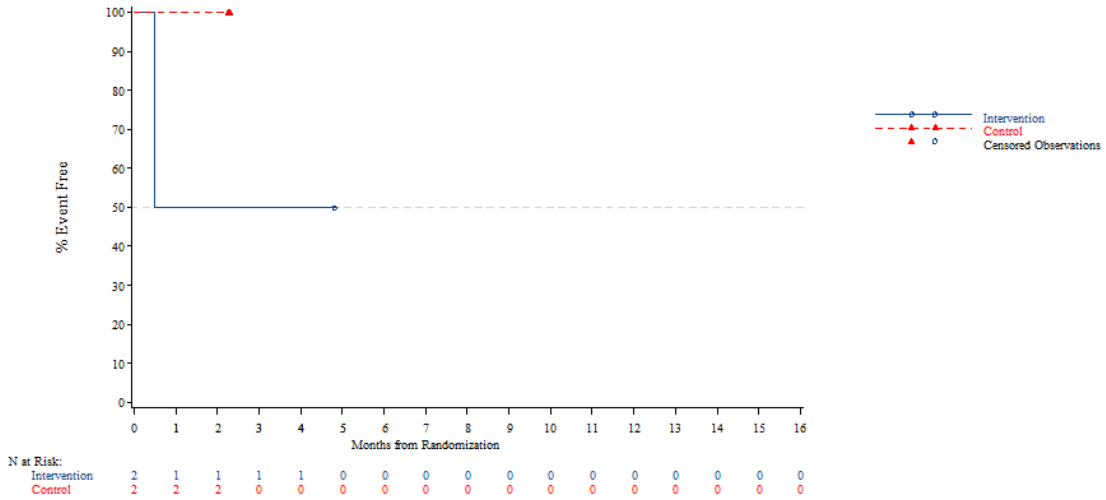
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to an adverse event excluding AE in relation to disease progression
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

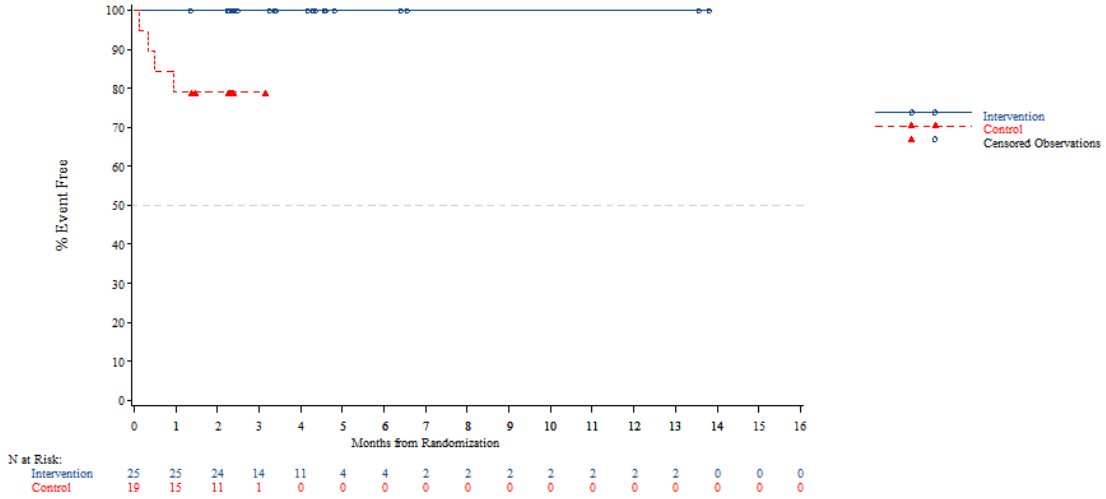


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to an adverse event excluding AE in relation to disease progression
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

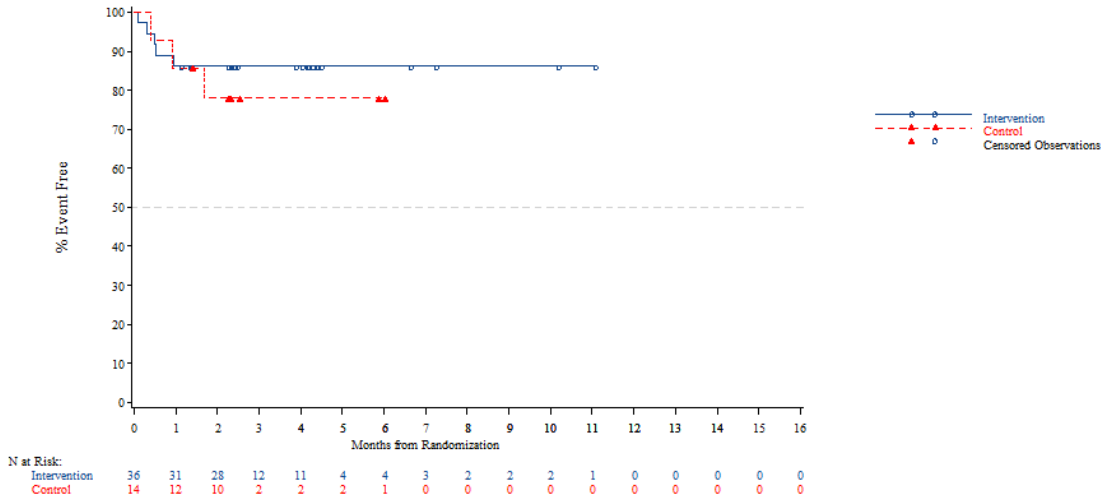
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to an adverse event excluding AE in relation to disease progression
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



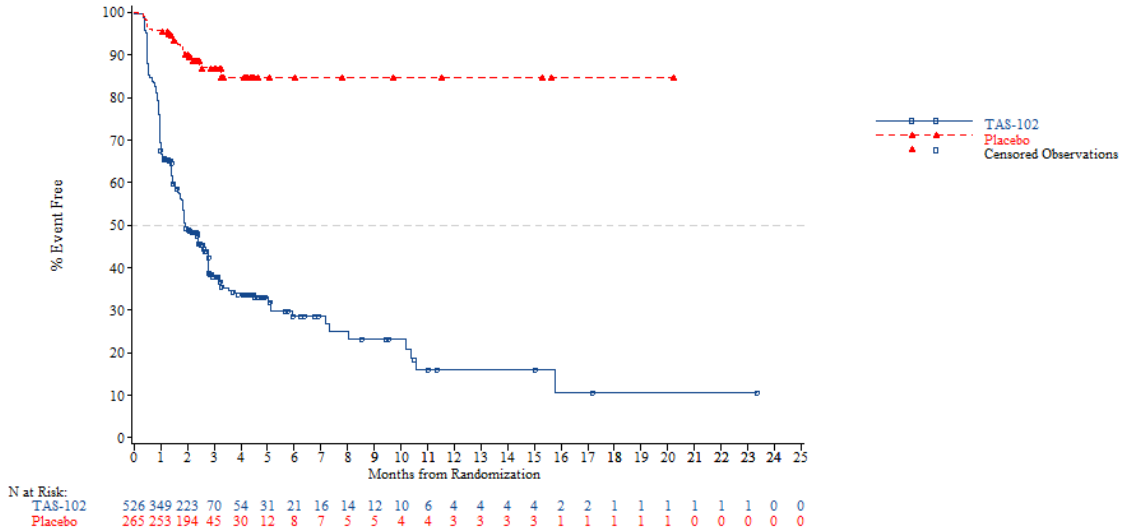
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to an adverse event excluding AE in relation to disease progression
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

## Anhang 4-G6.6: Kaplan Meier Kurven für die Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse (nach SOC und PT) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)

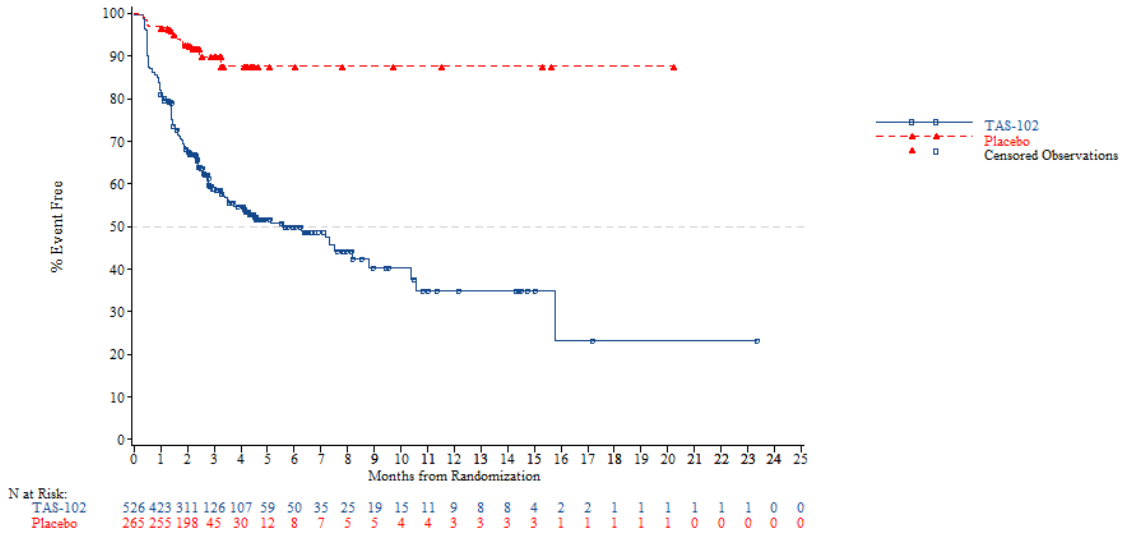
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

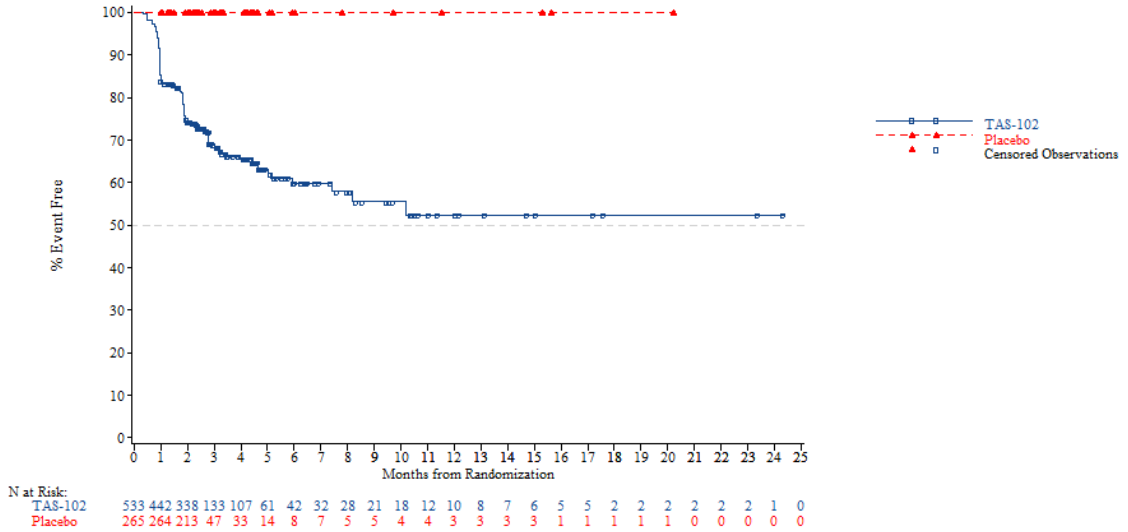


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

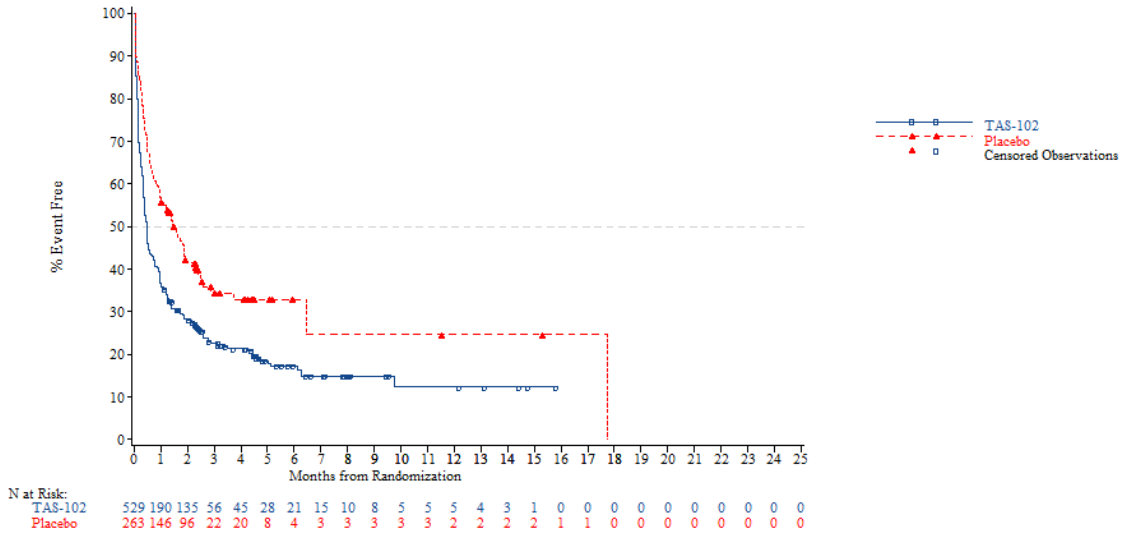
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

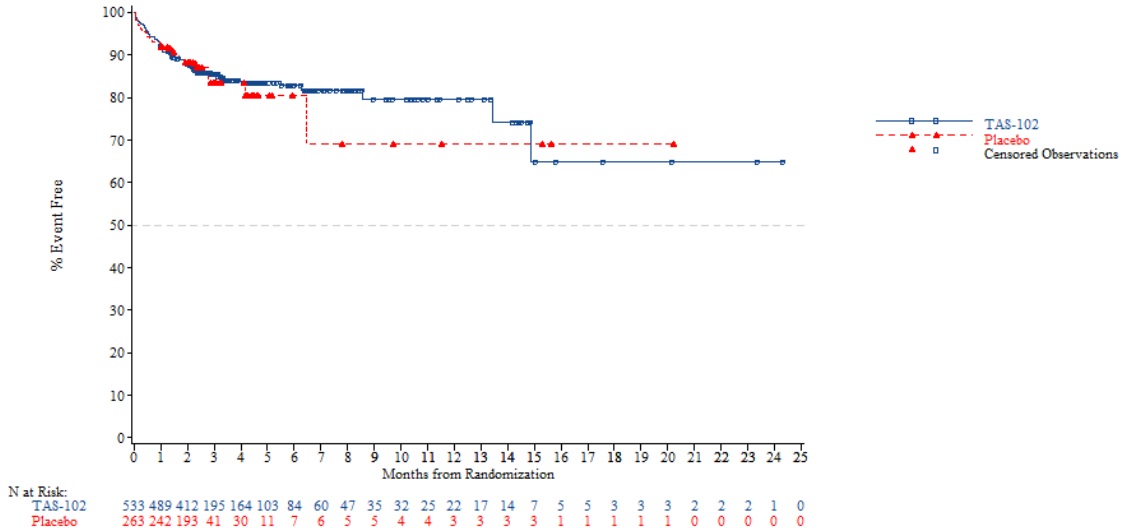


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

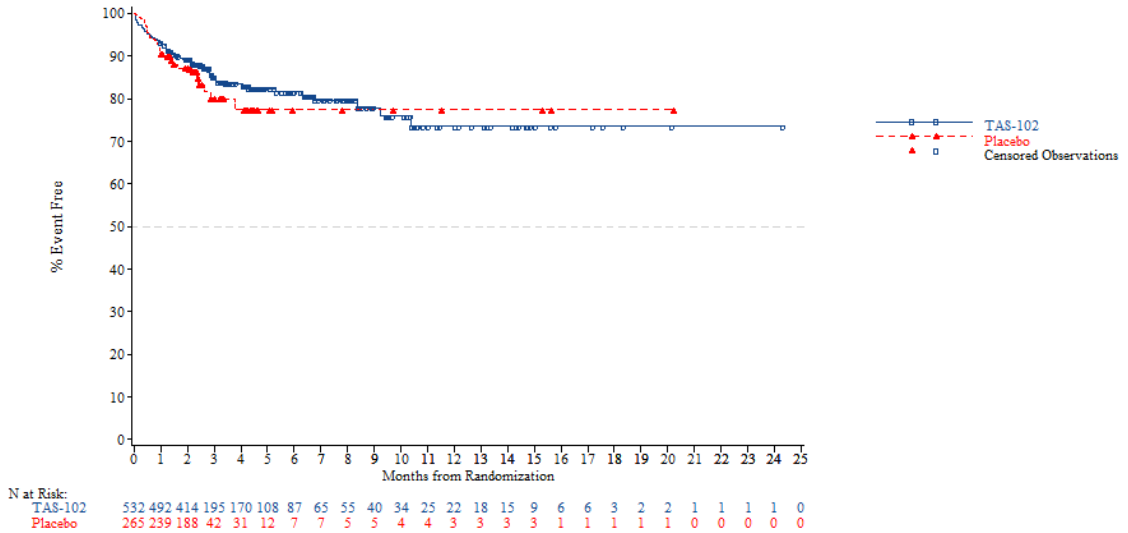
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

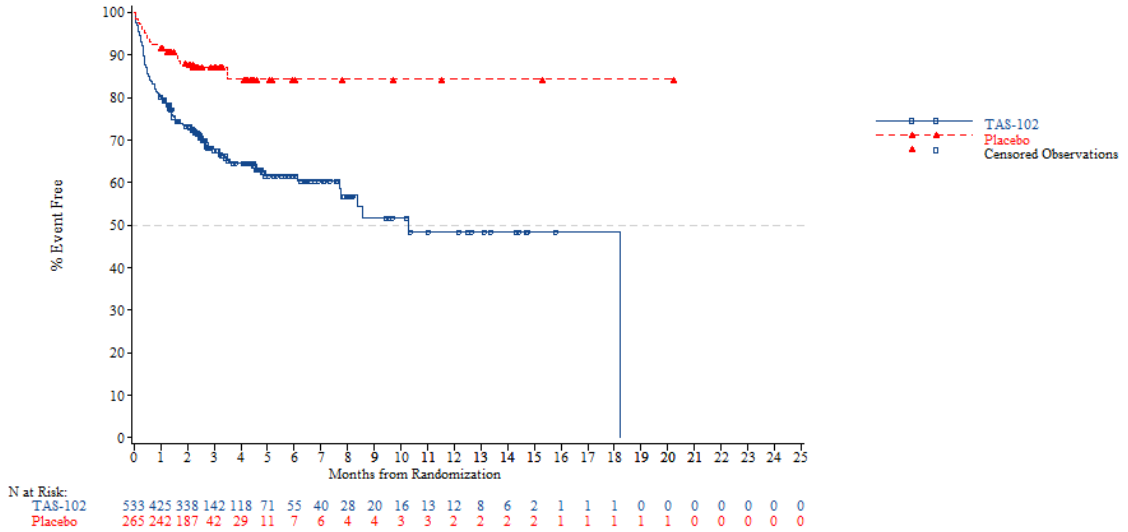


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

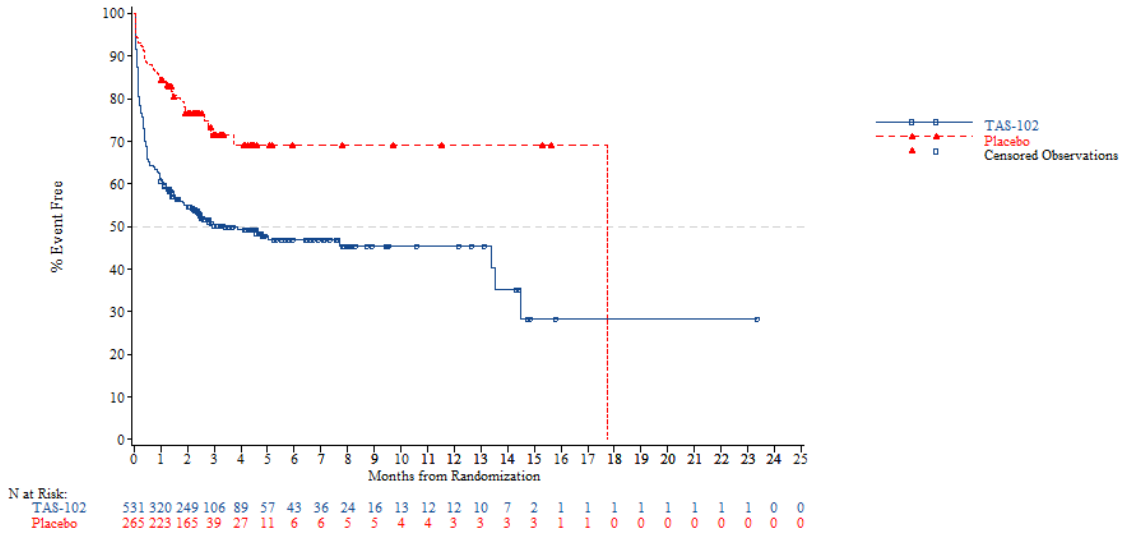
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

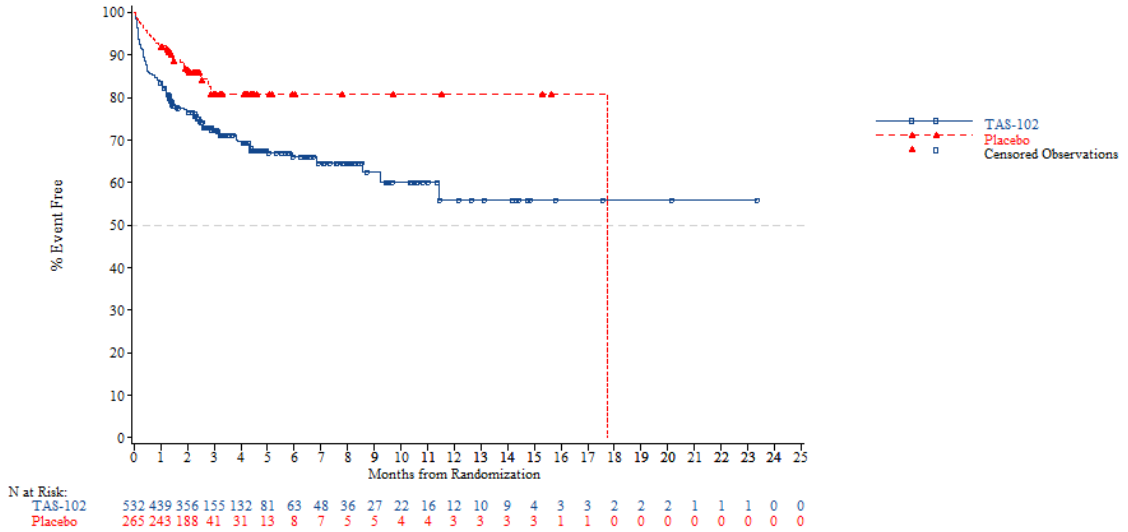


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

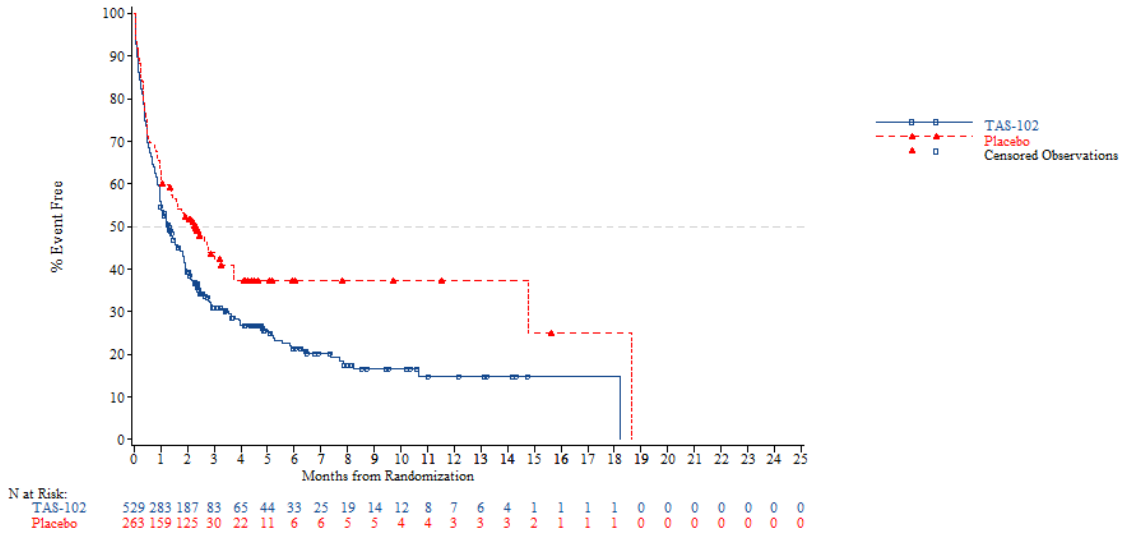
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

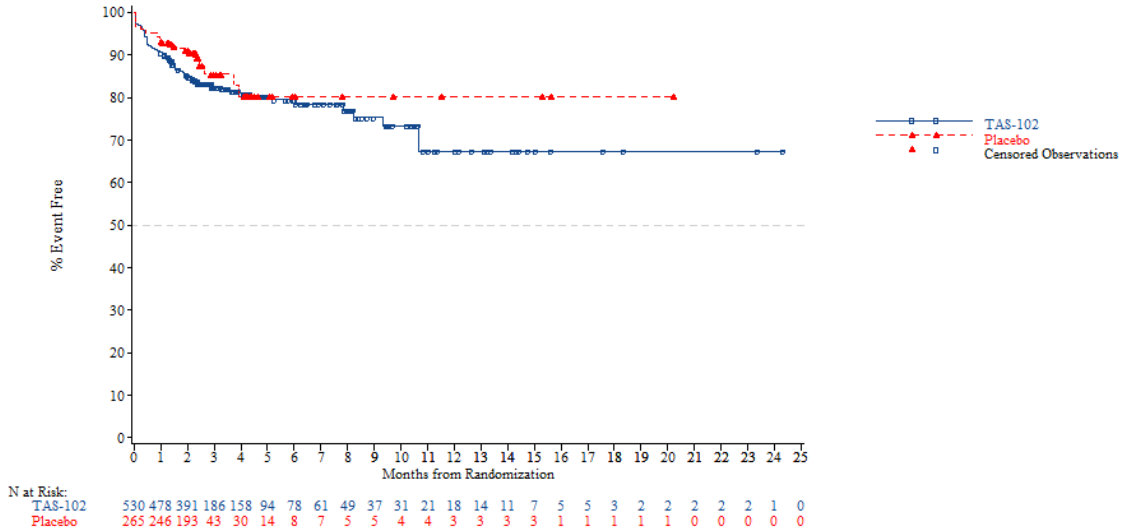


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

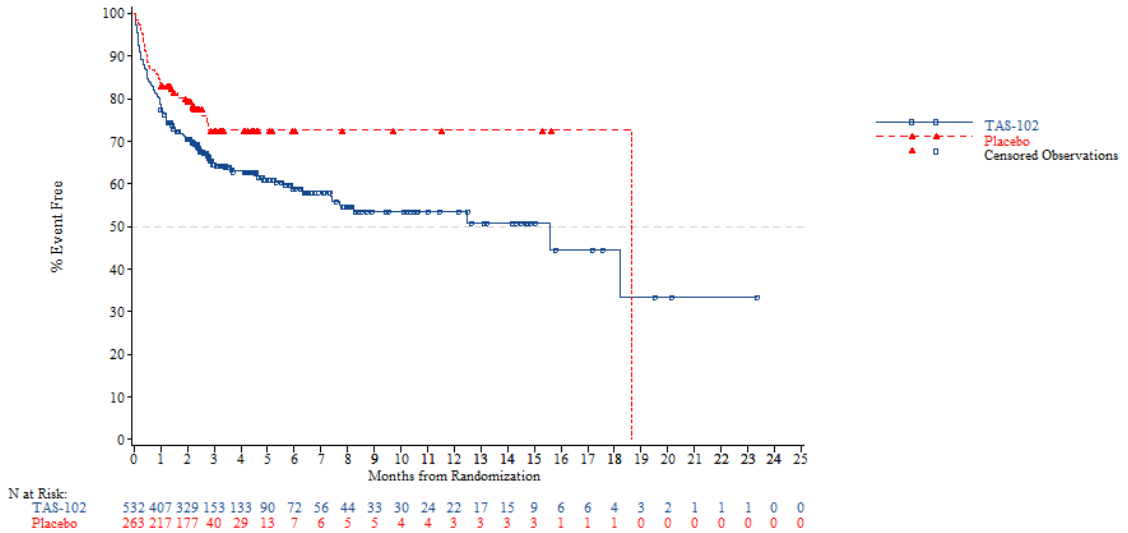
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

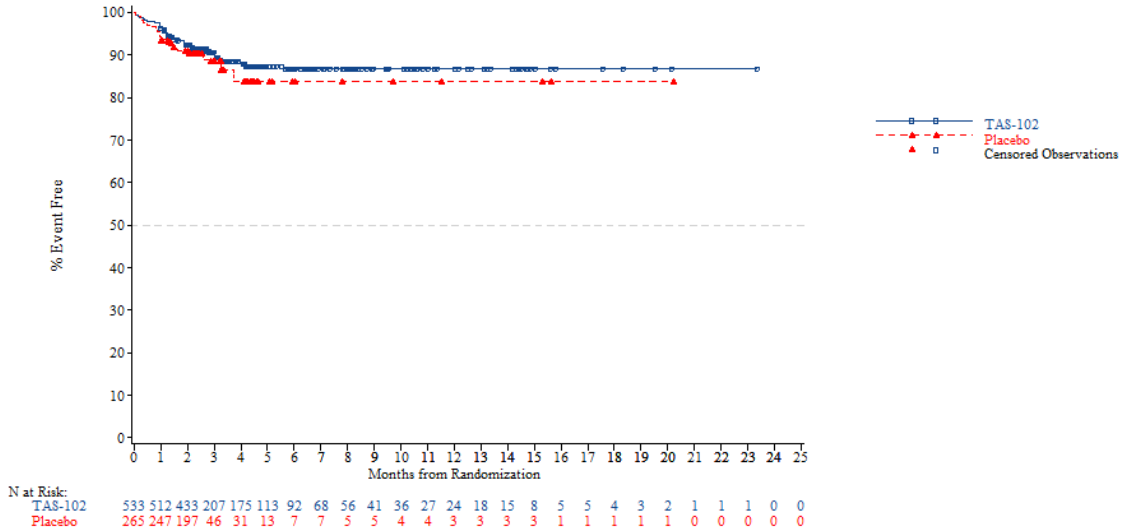


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

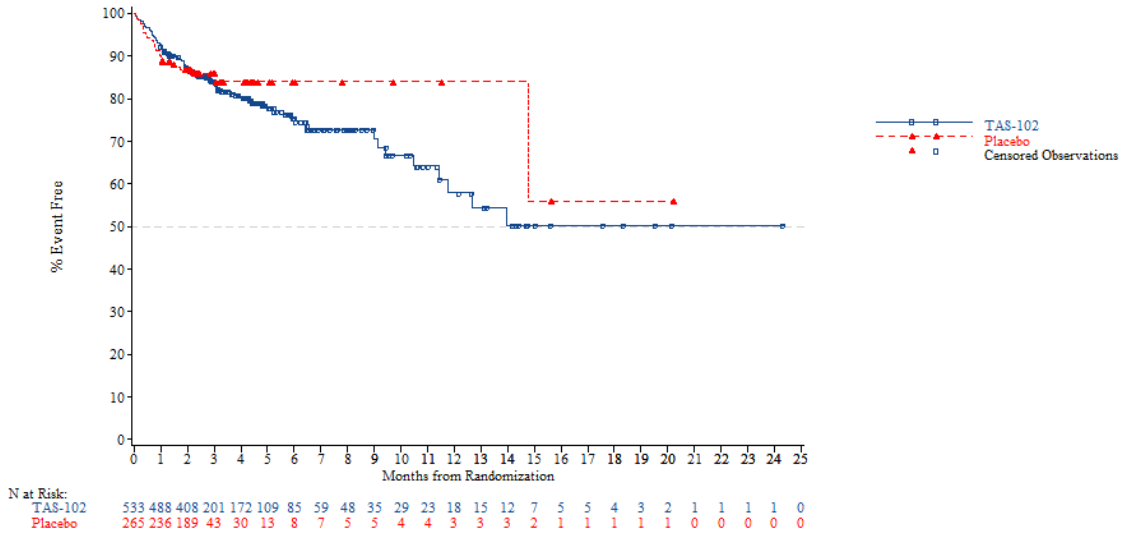
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

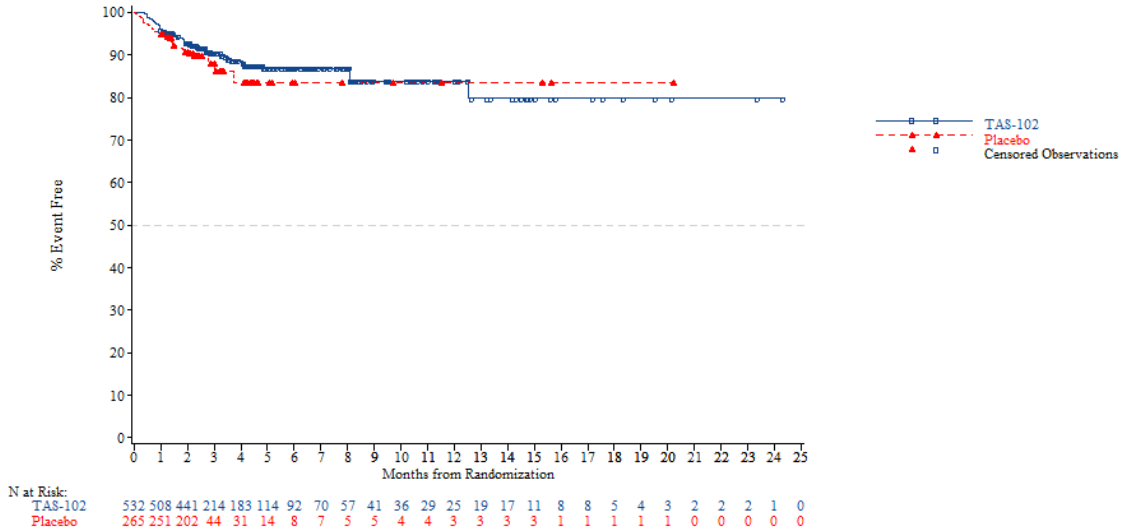


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

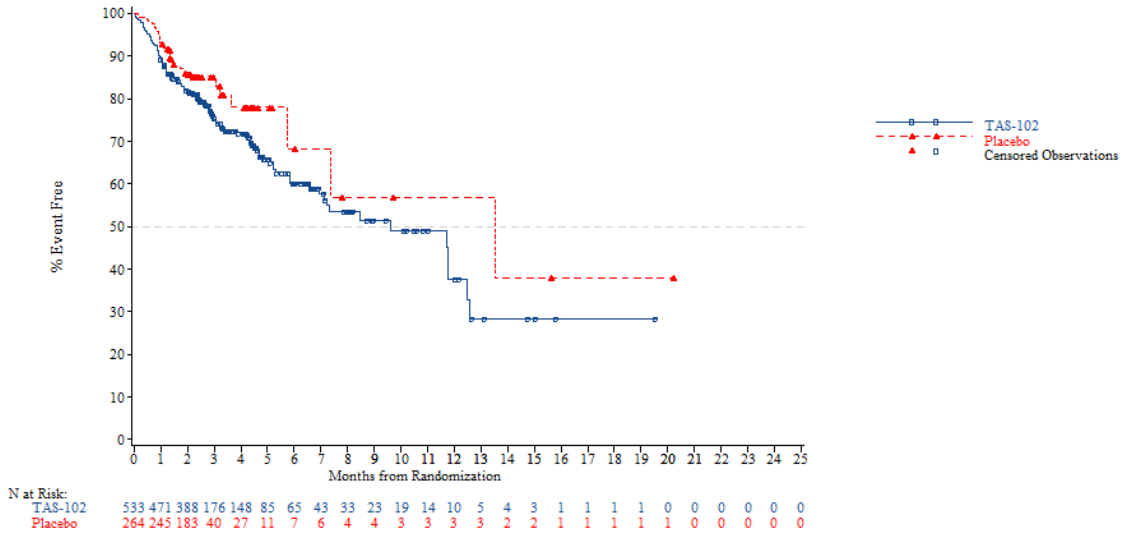
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

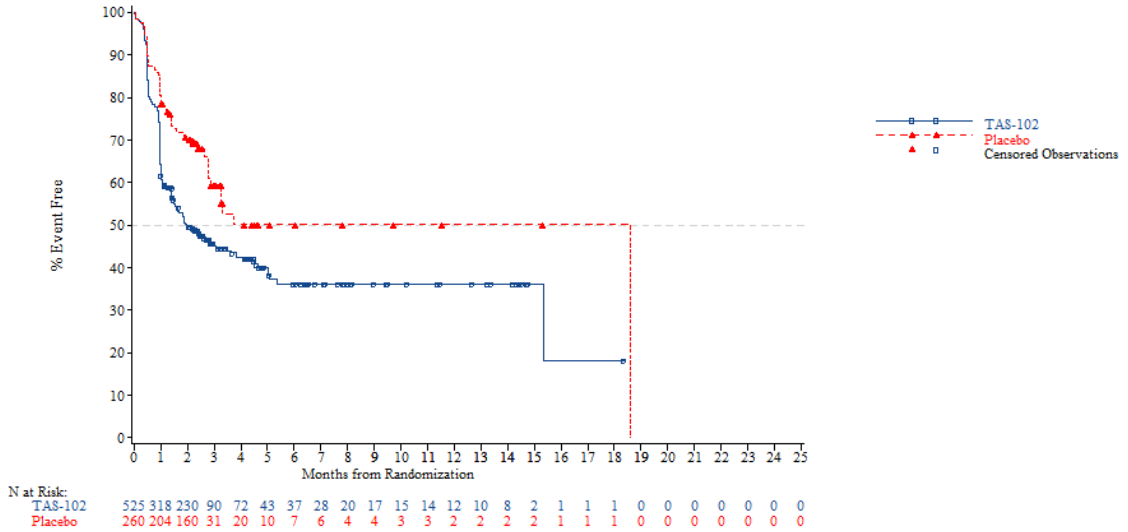


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Infections and infestations
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

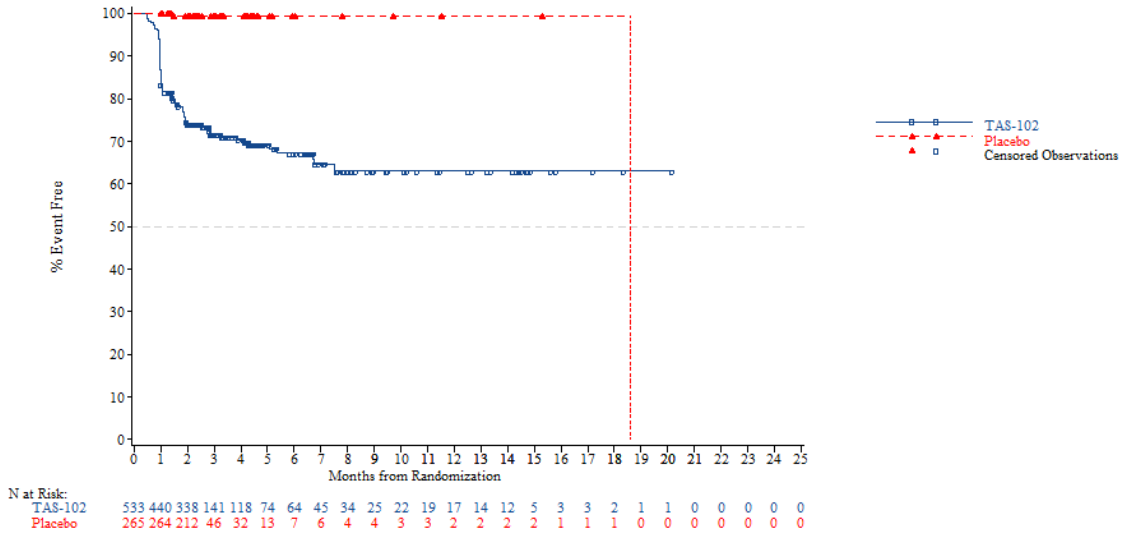
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

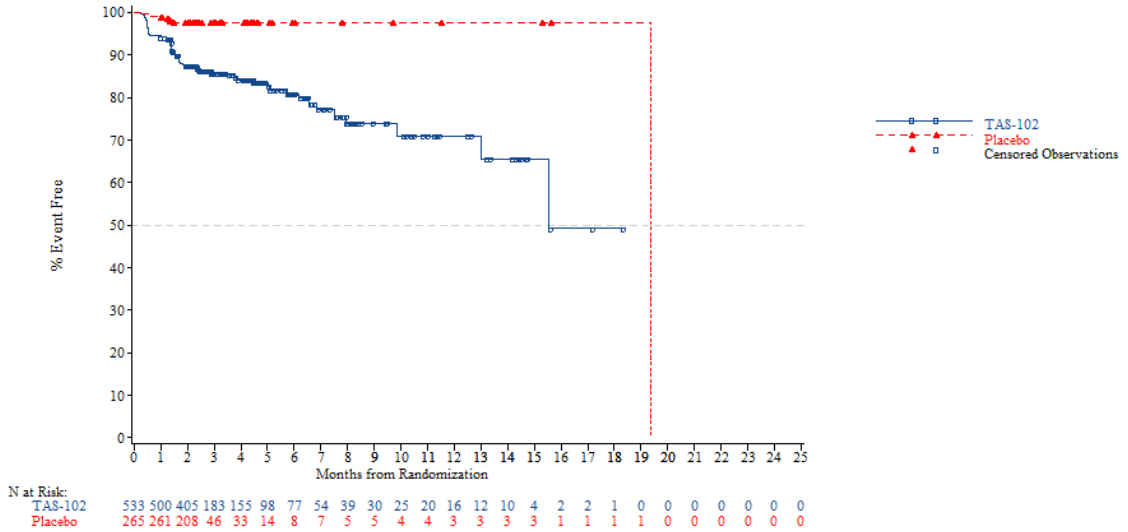


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

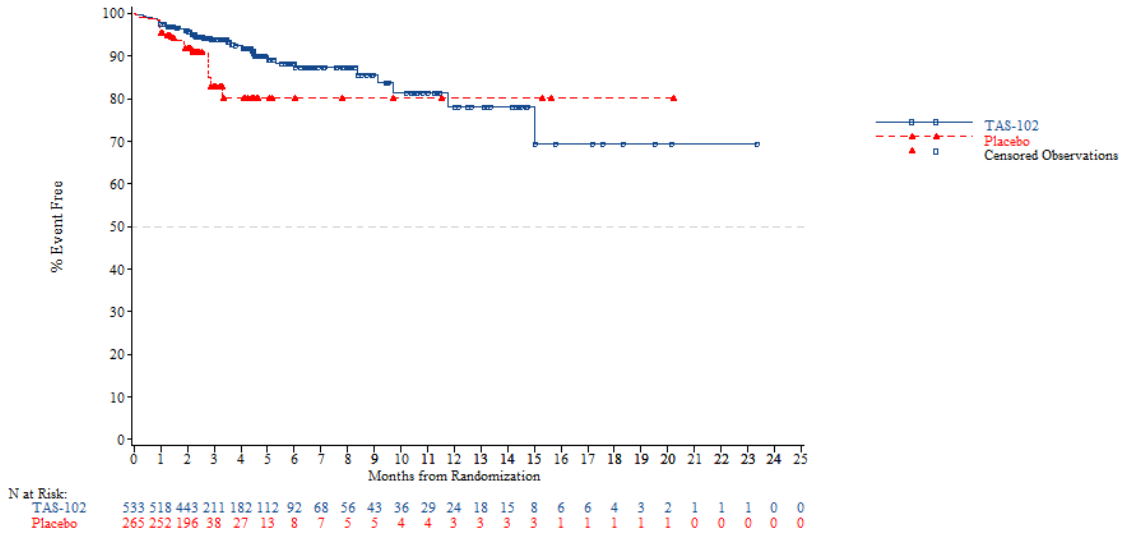
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

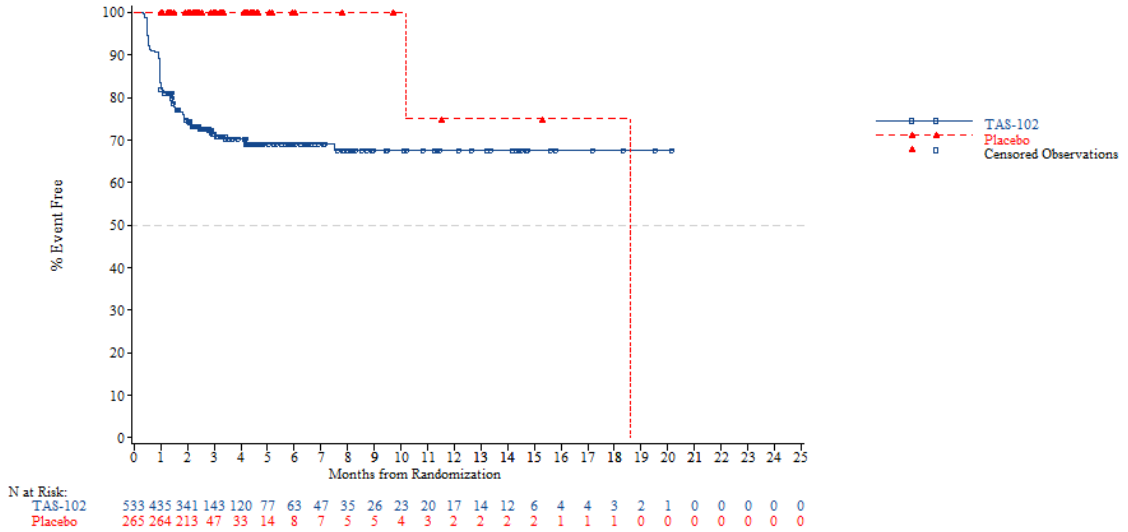


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

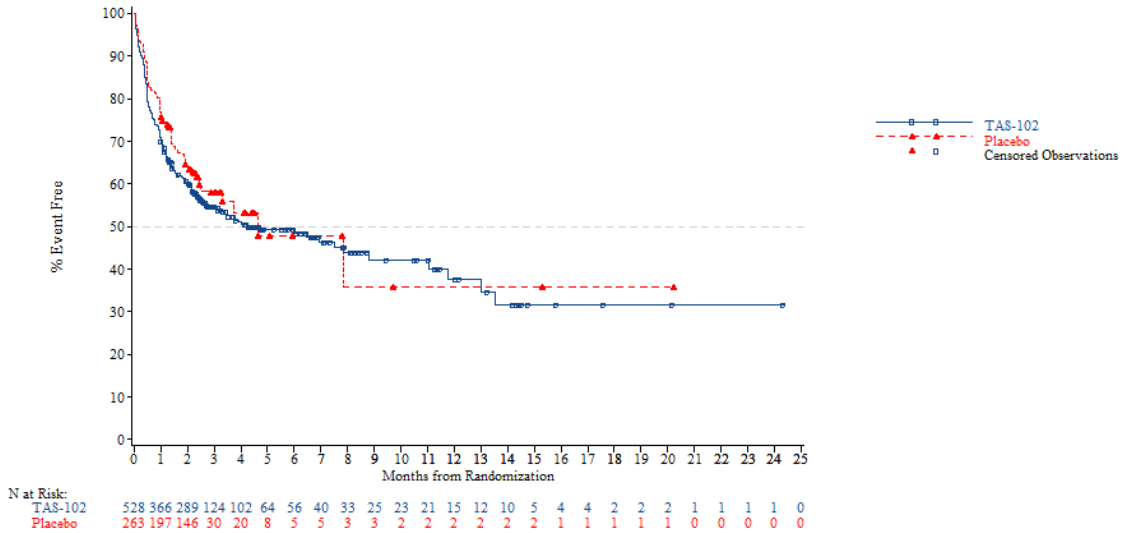
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

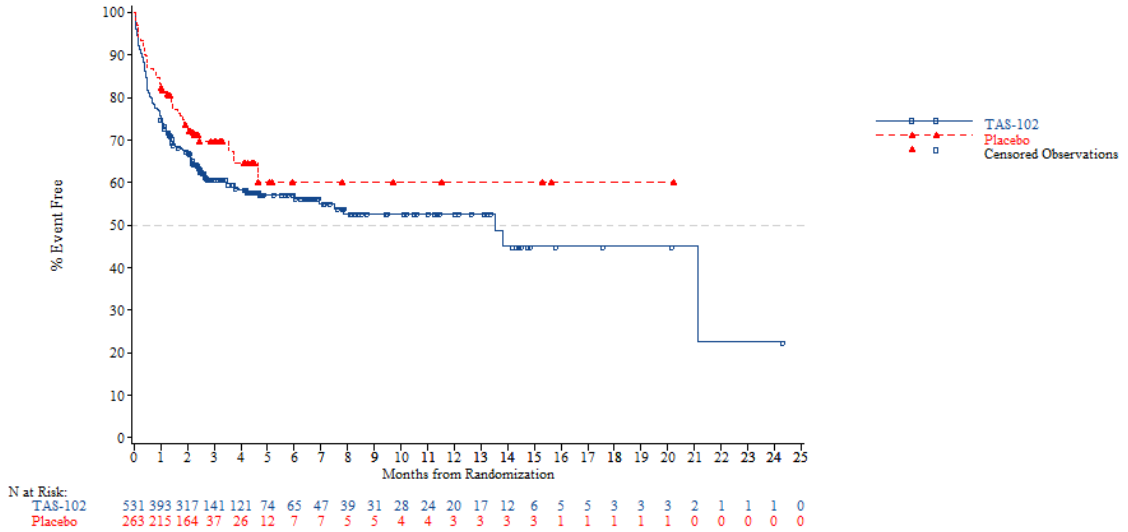


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

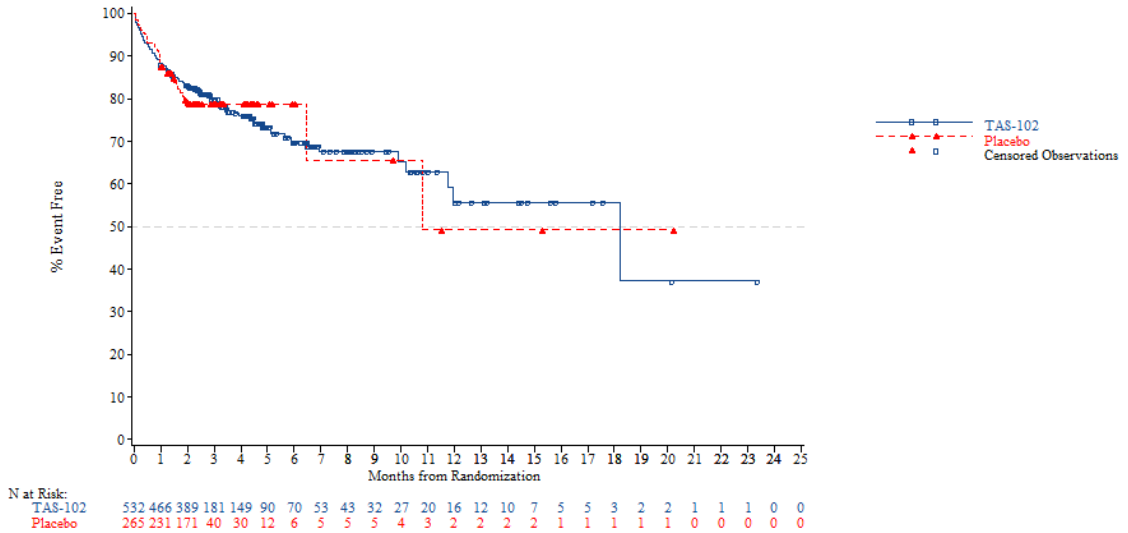
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

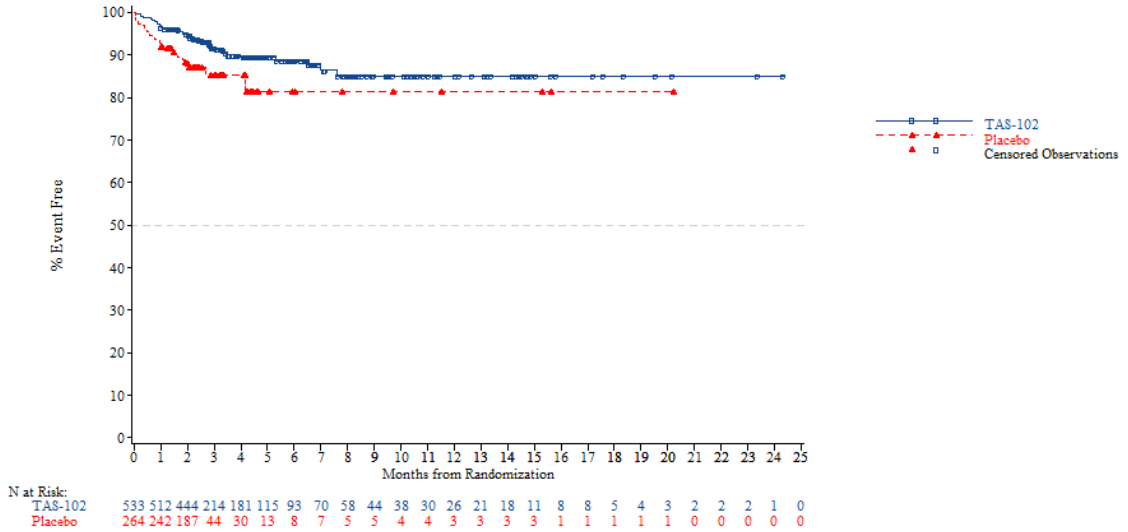


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

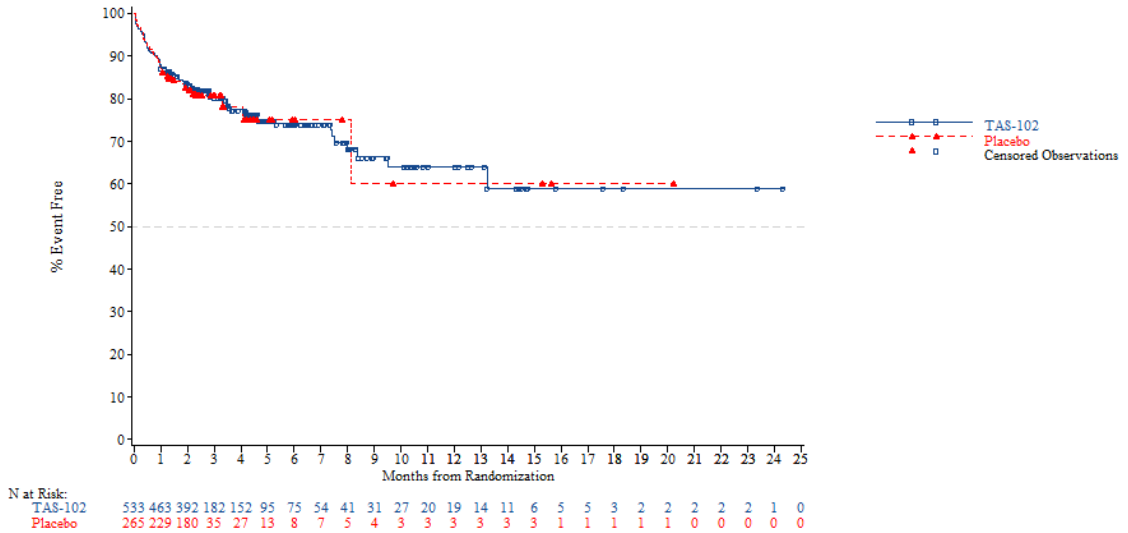
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

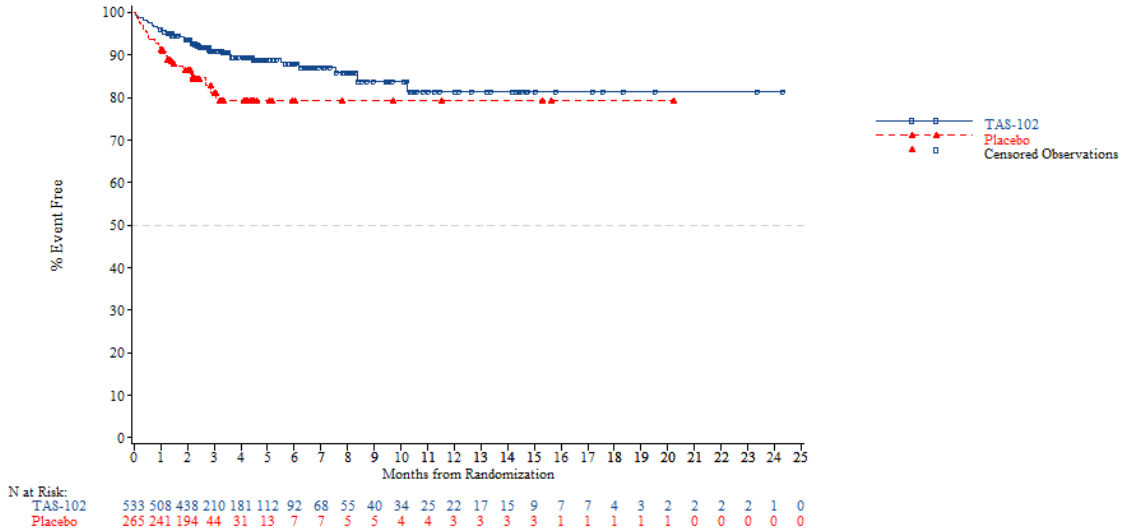


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Nervous system disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Psychiatric disorders
Overall



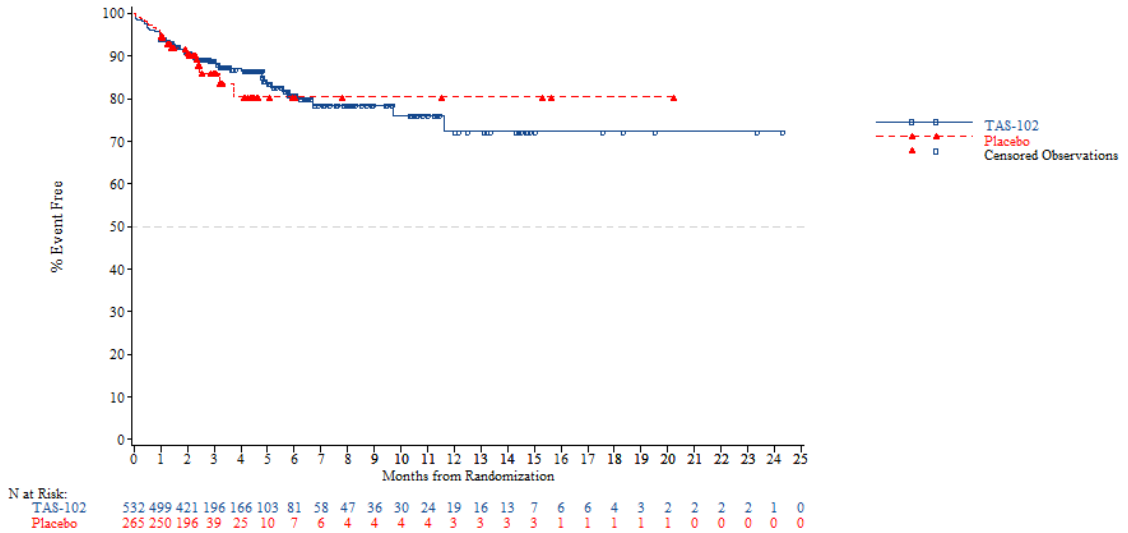

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TAS-102 | 533 | 508 | 438 | 210 | 181 | 112 | 92 | 68 | 55 | 40 | 34 | 25 | 22 | 17 | 15 | 9 | 7 | 7 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Placebo | 265 | 241 | 194 | 44 | 31 | 13 | 7 | 7 | 5 | 5 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Overall

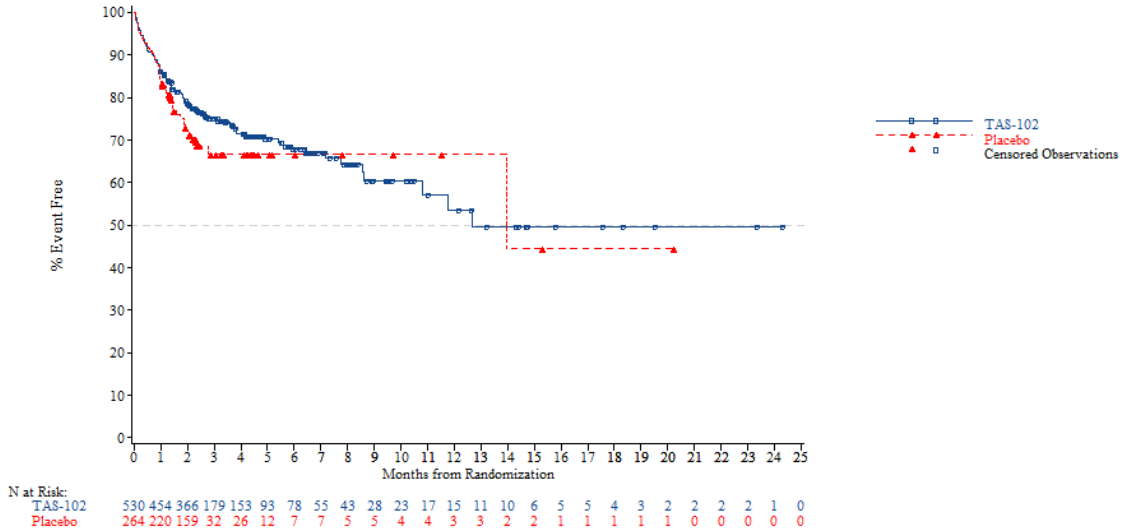



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TAS-102 | 532 | 499 | 421 | 196 | 166 | 103 | 81 | 58 | 47 | 36 | 30 | 24 | 19 | 16 | 13 | 7 | 6 | 6 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Placebo | 265 | 250 | 196 | 39 | 25 | 10 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

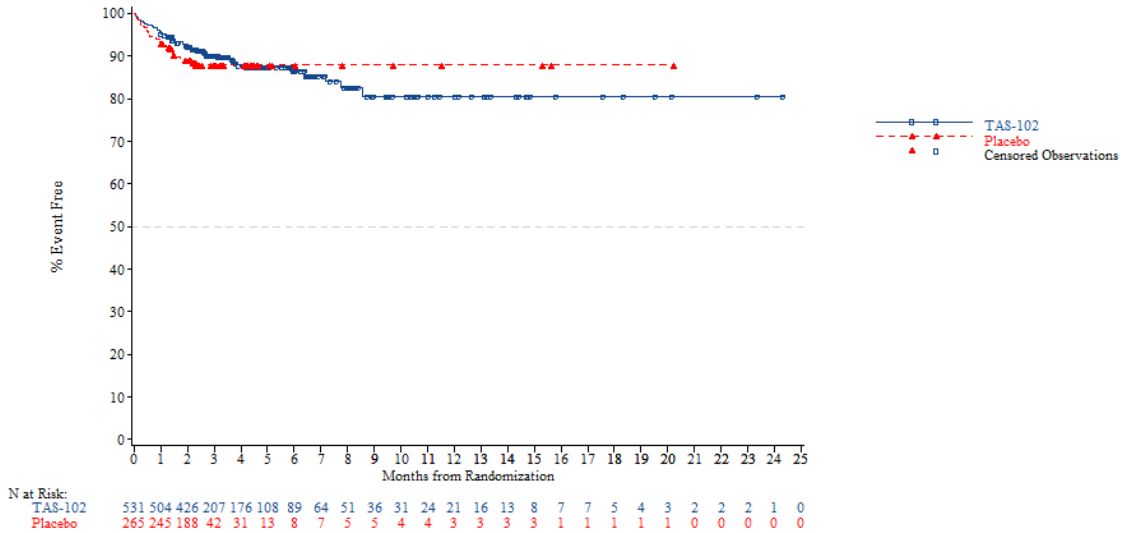
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

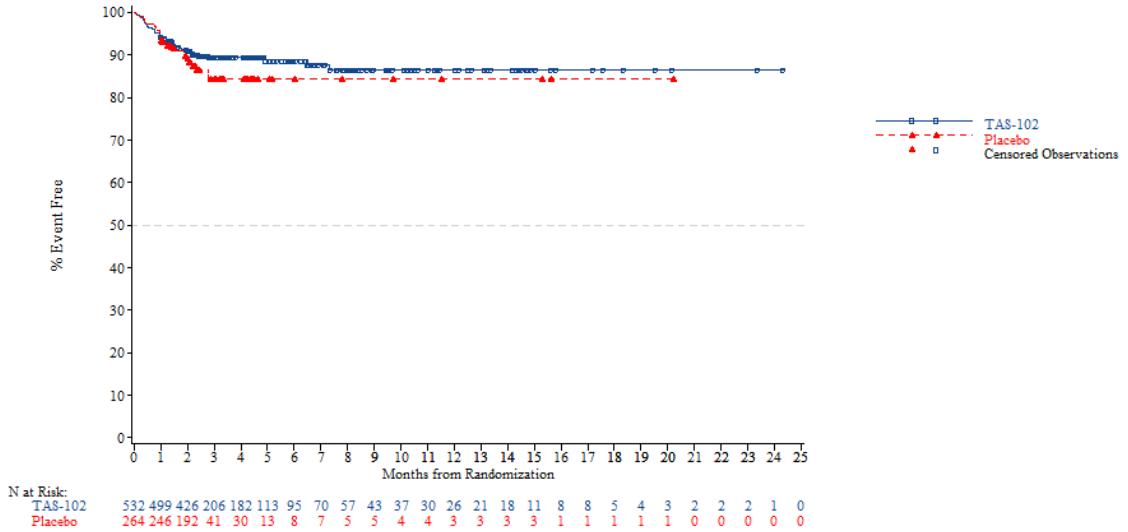


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

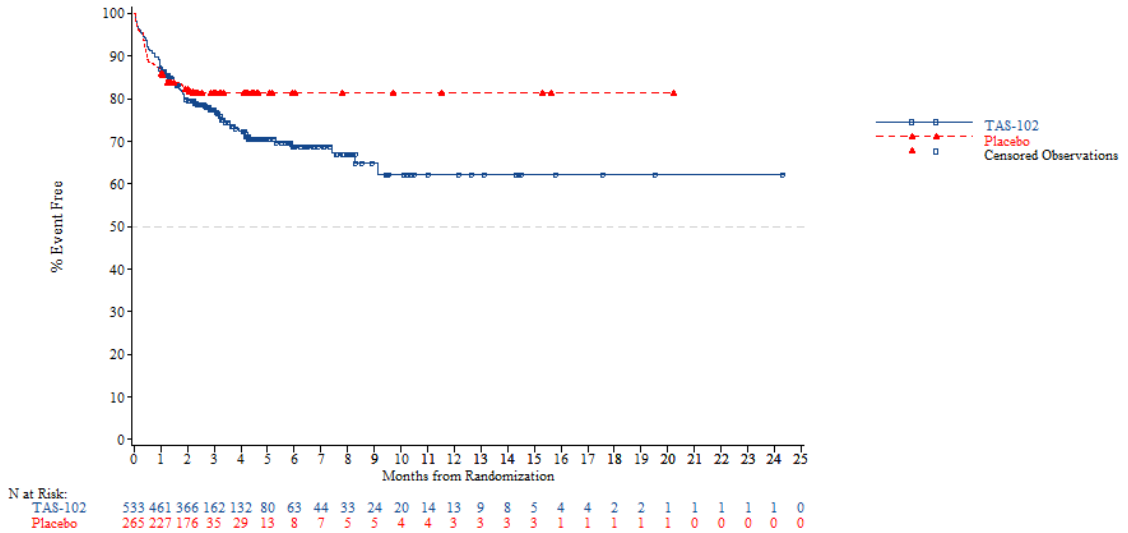
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

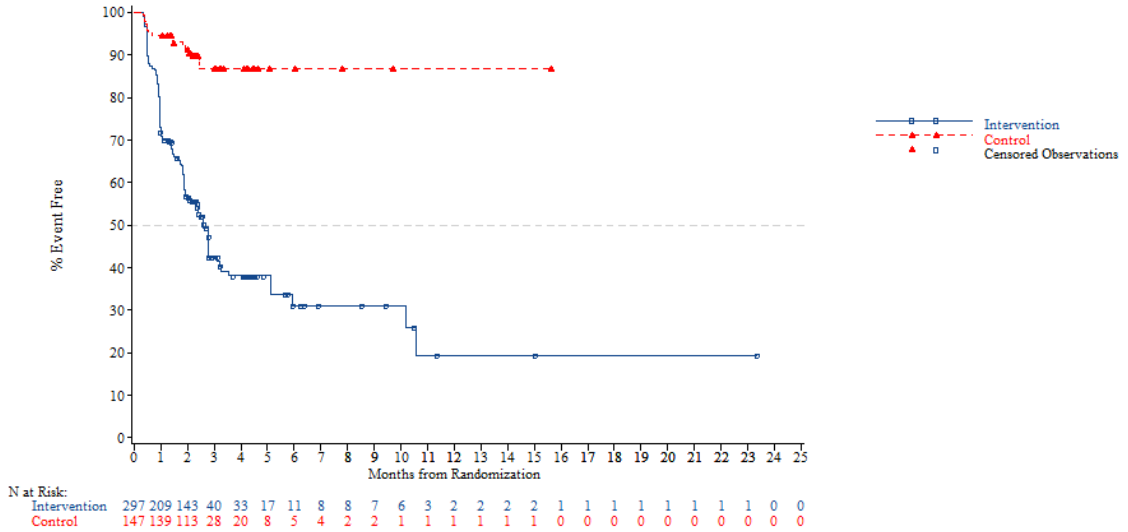


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

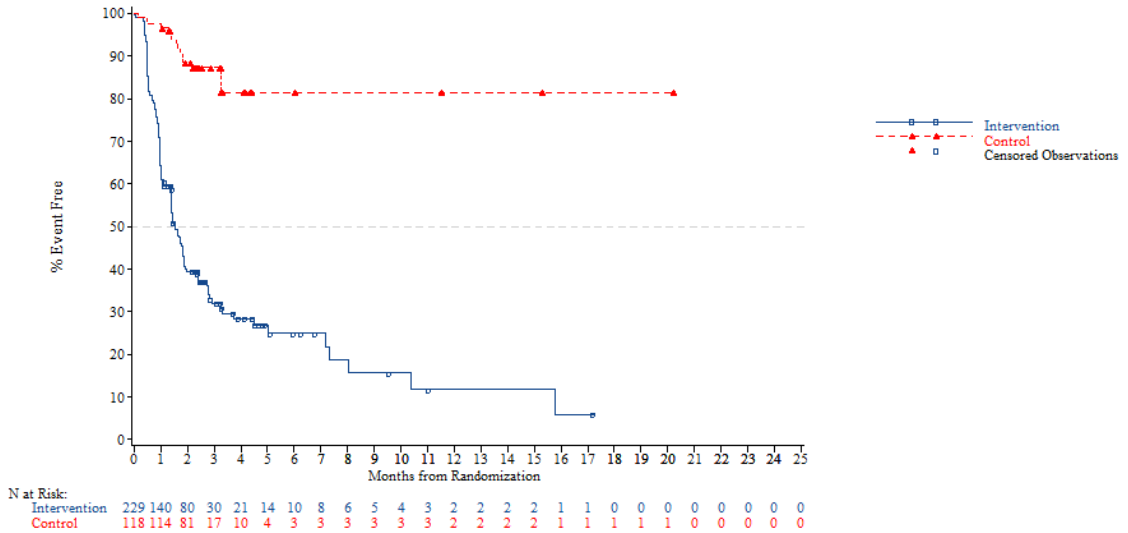
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

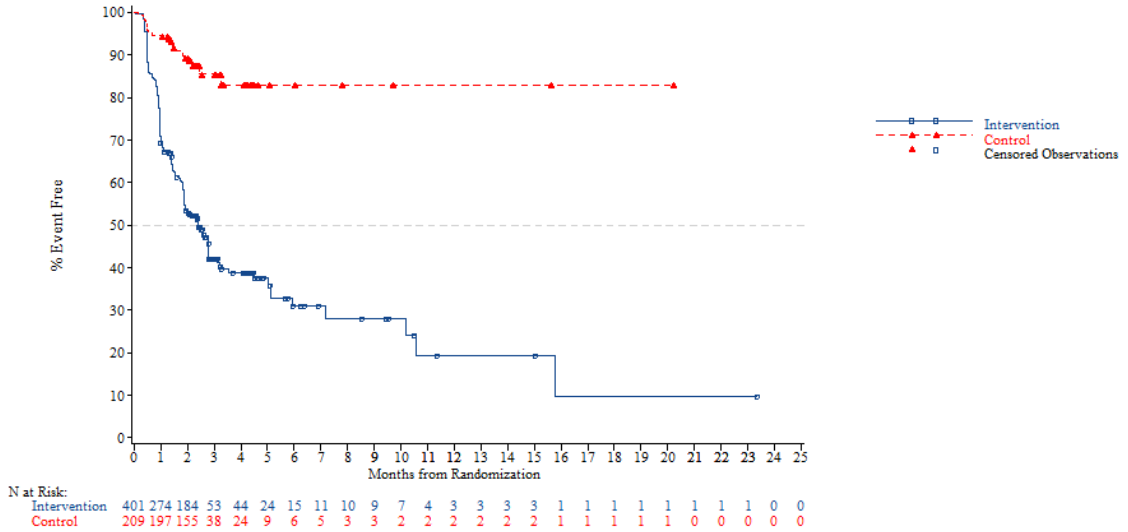


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

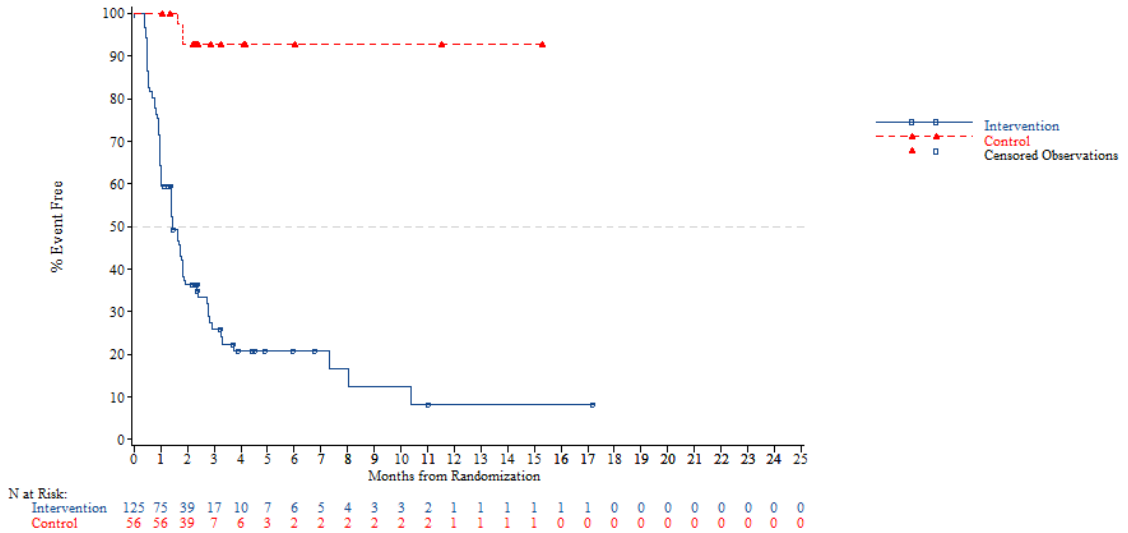
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

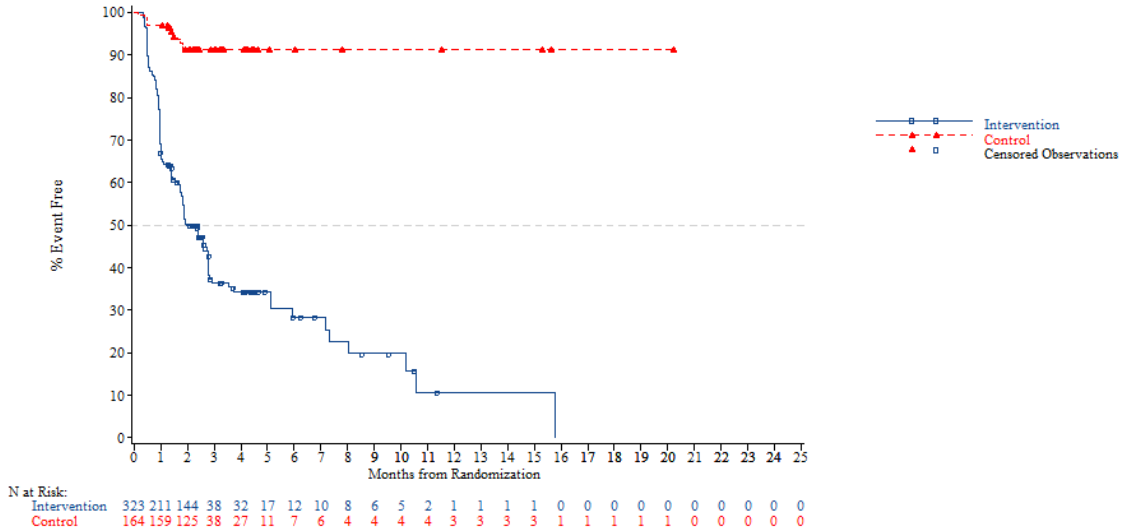


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

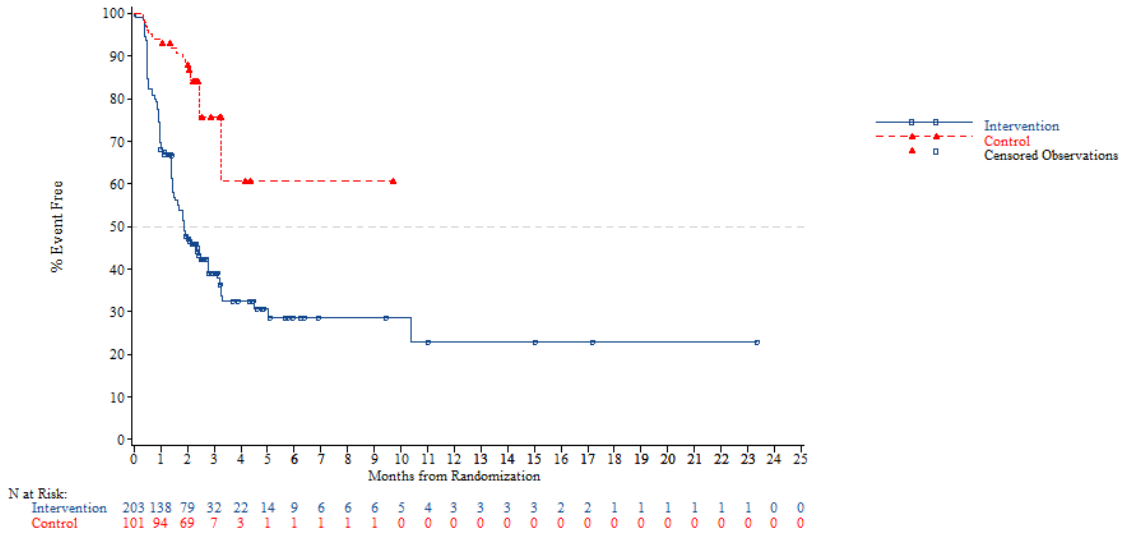
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

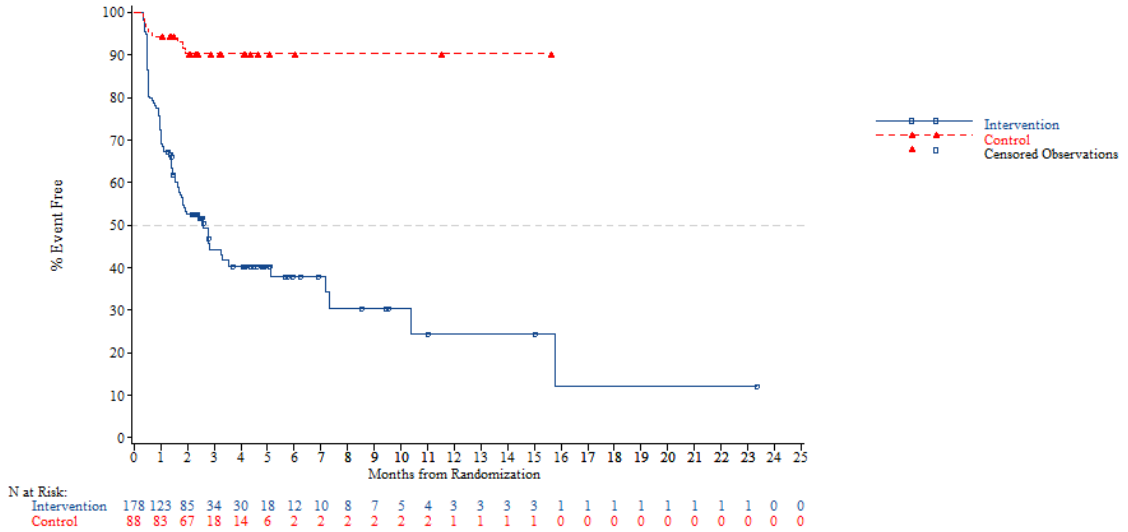


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

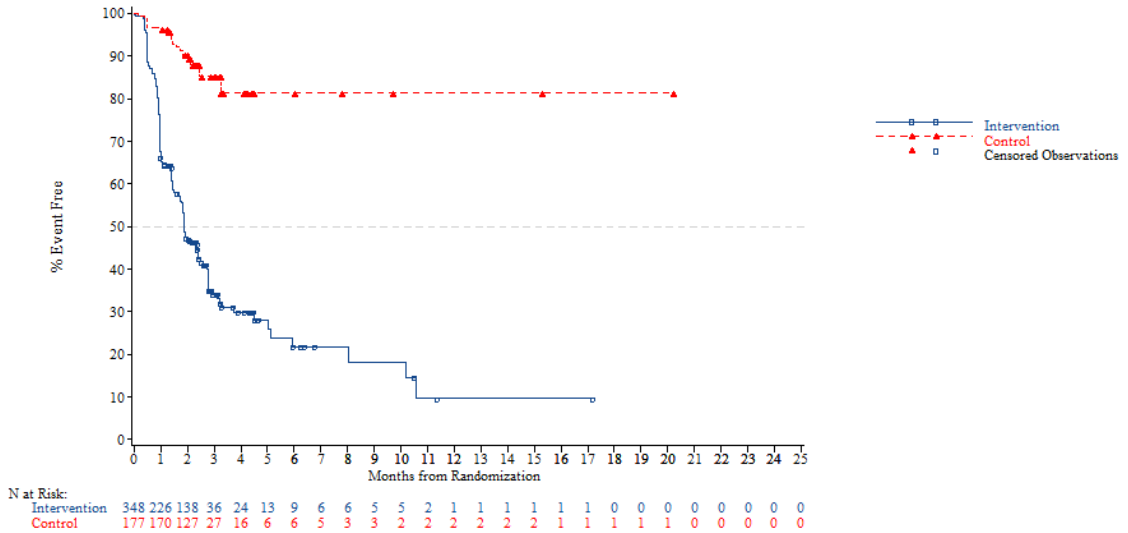
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

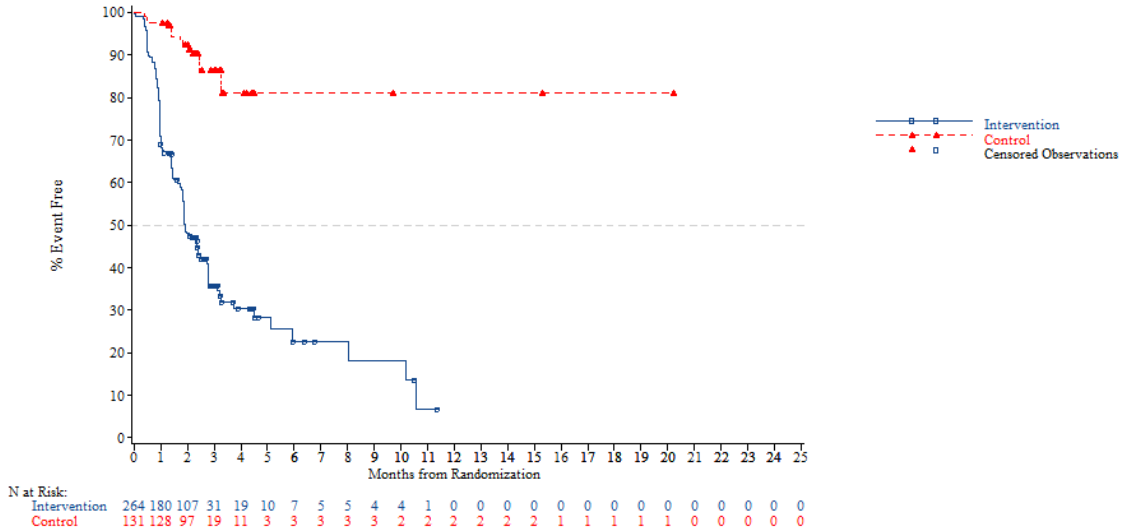


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

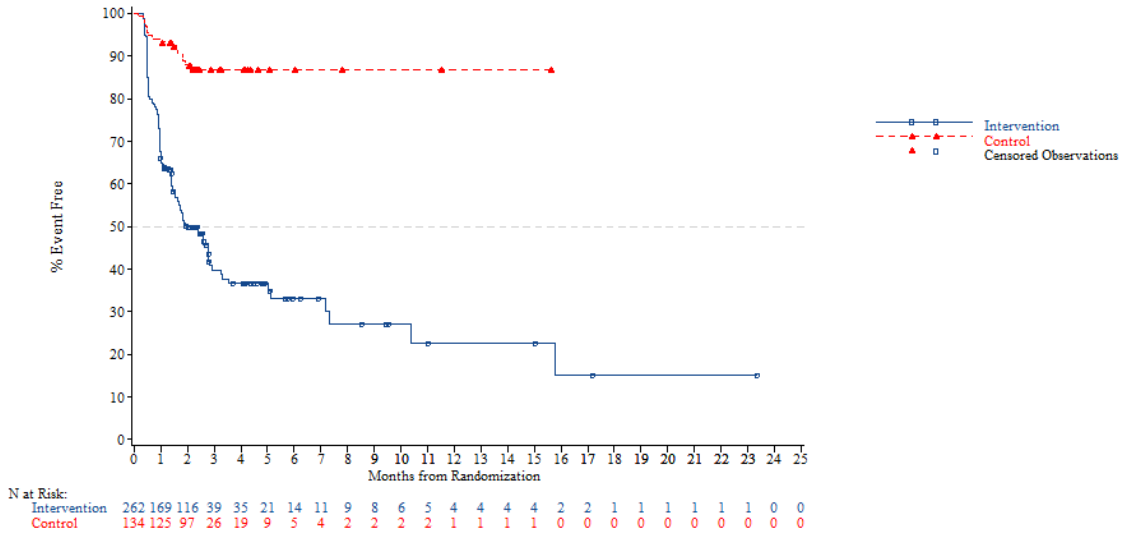
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

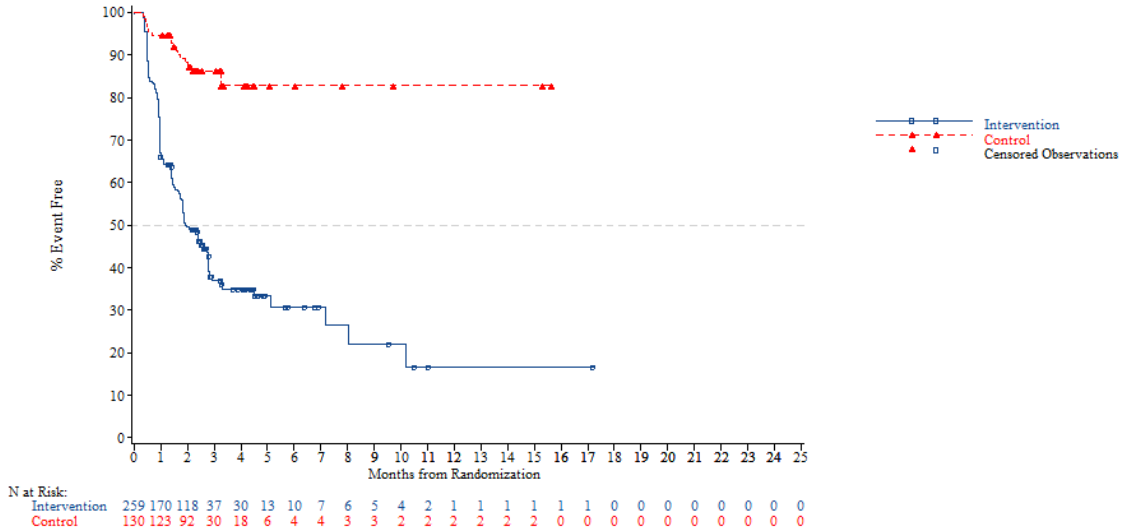


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

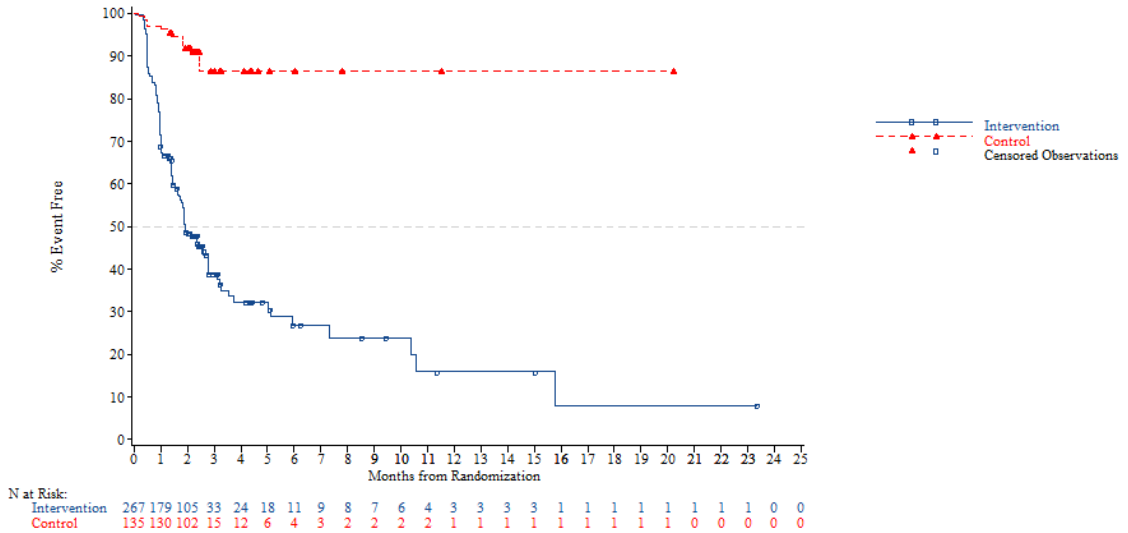
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

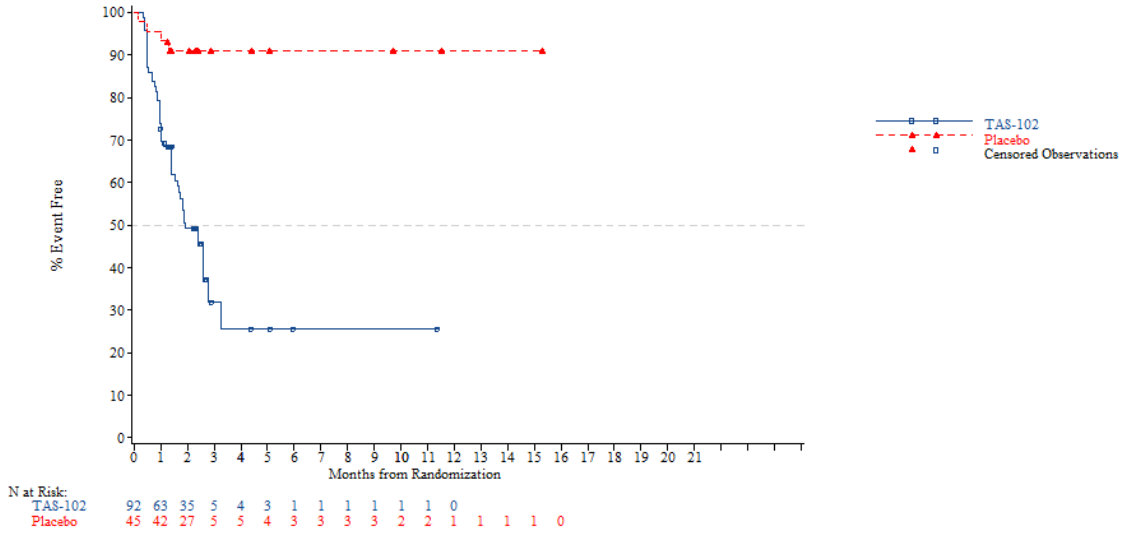


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

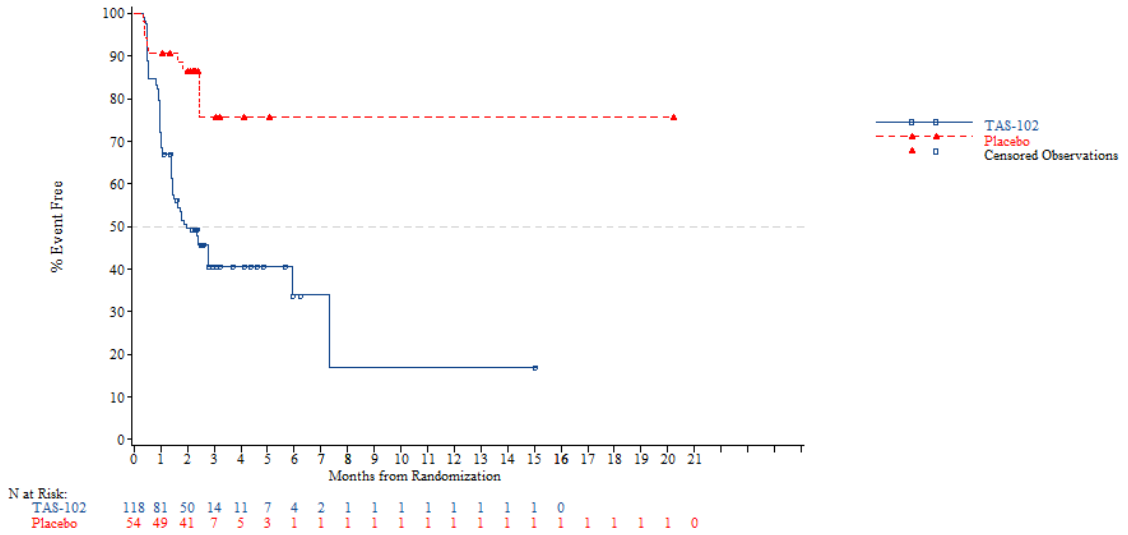
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

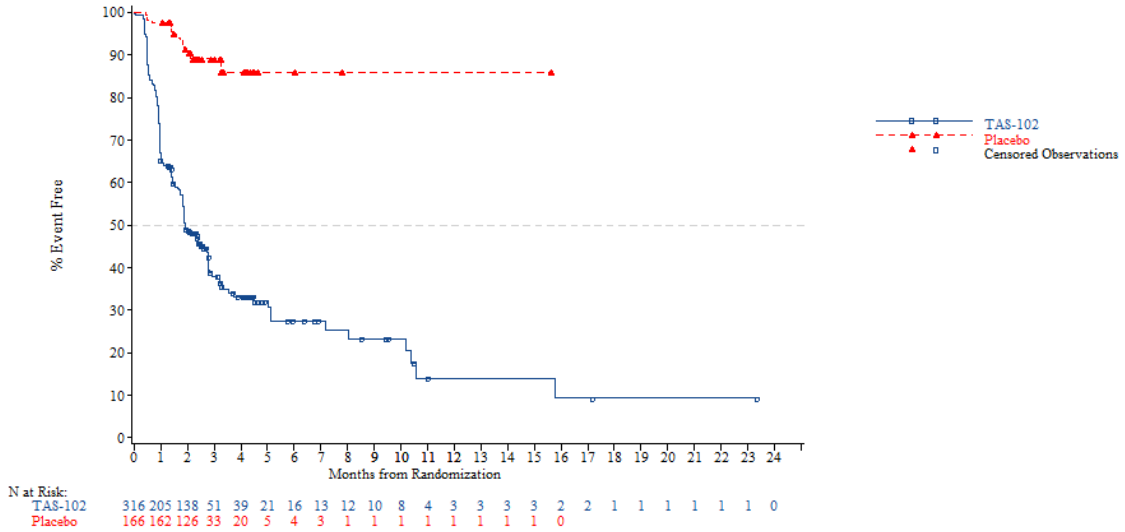


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

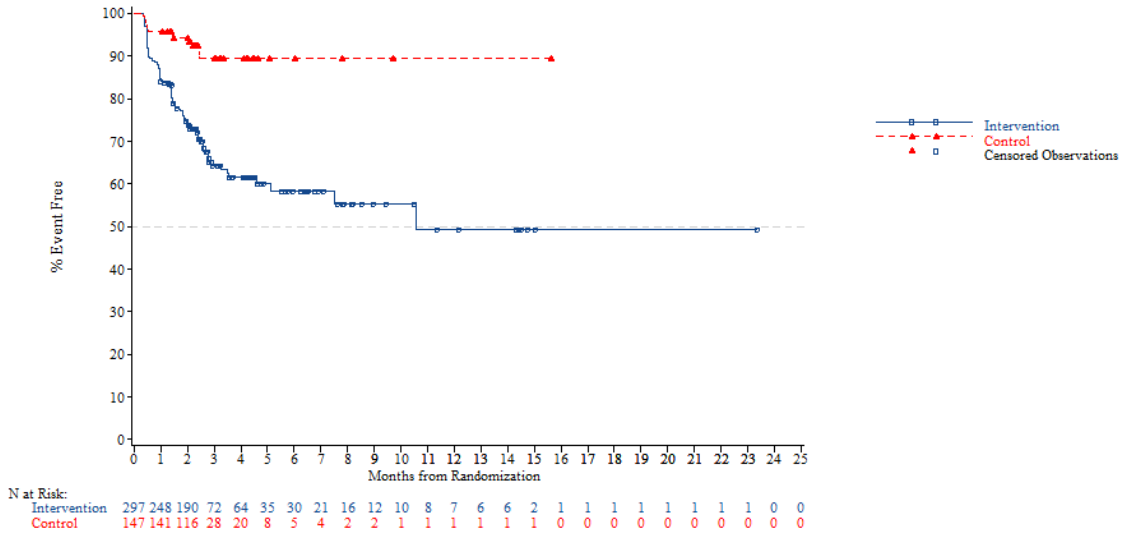
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

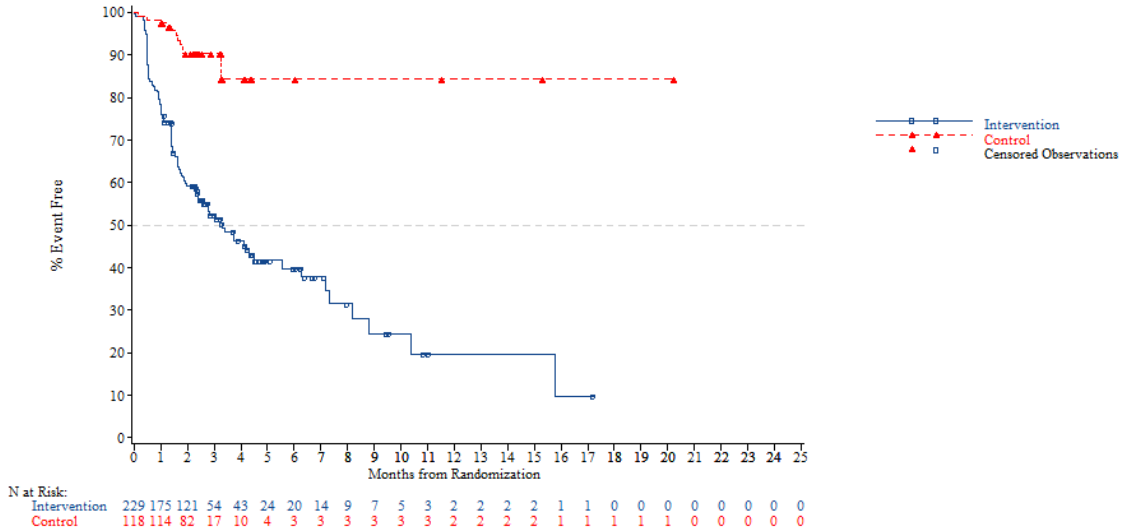


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

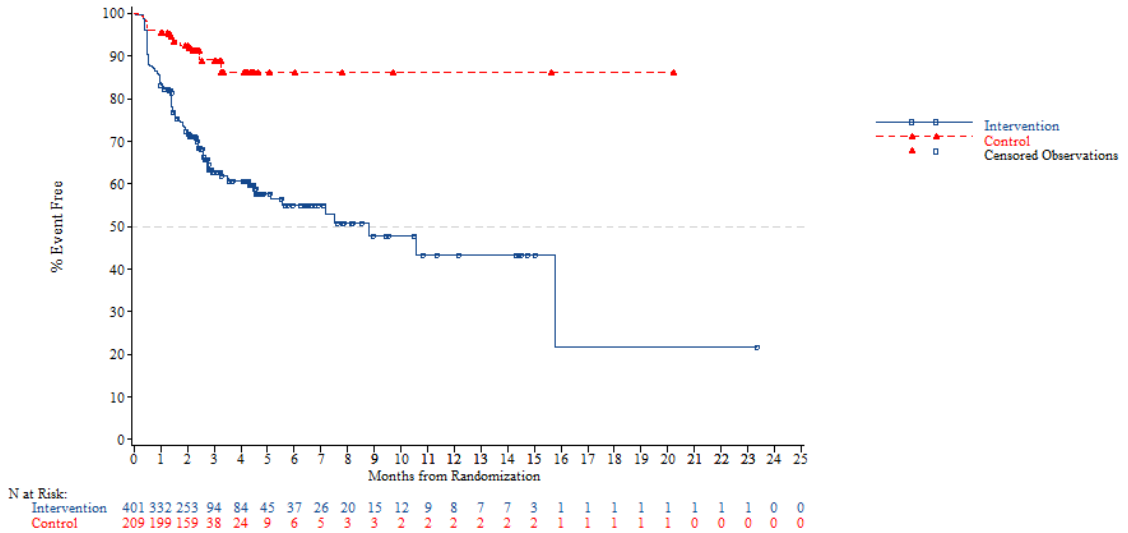
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

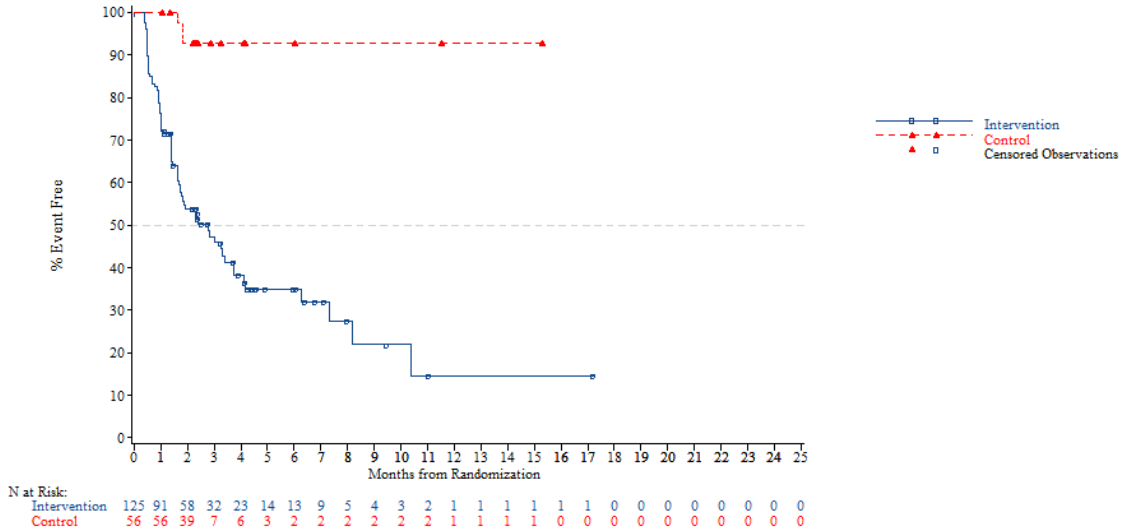


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

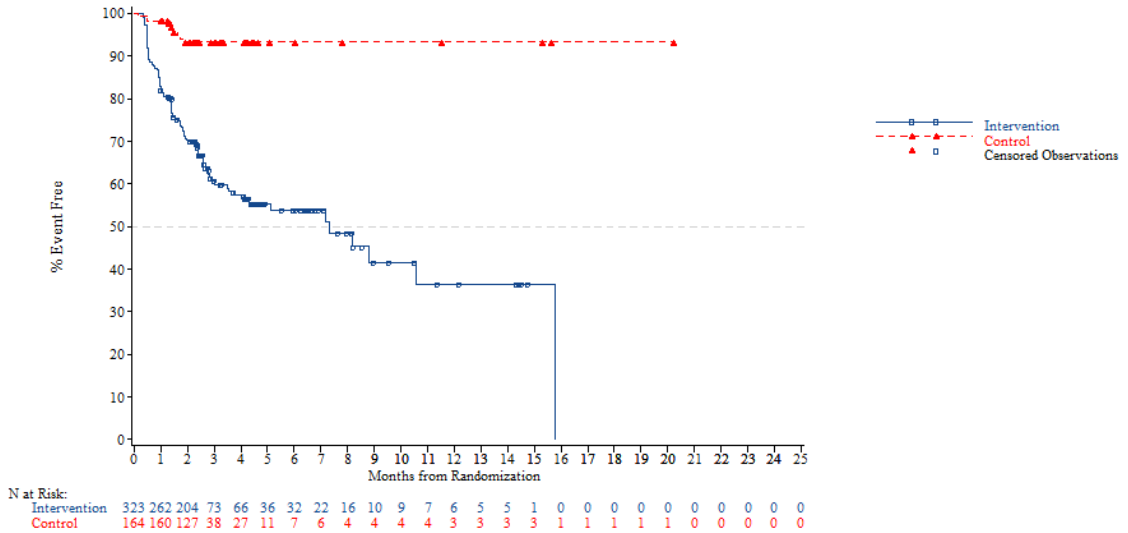
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

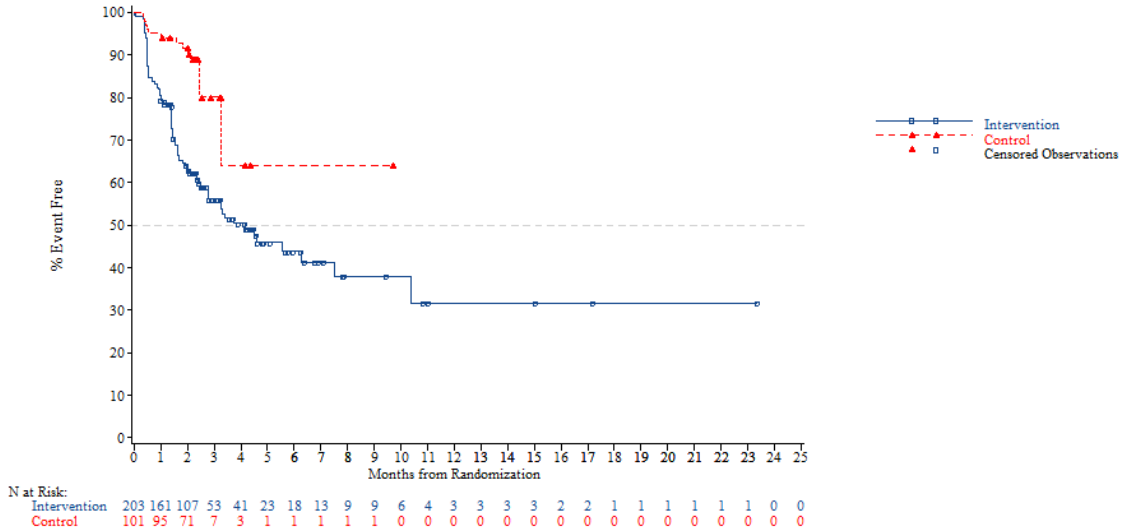


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

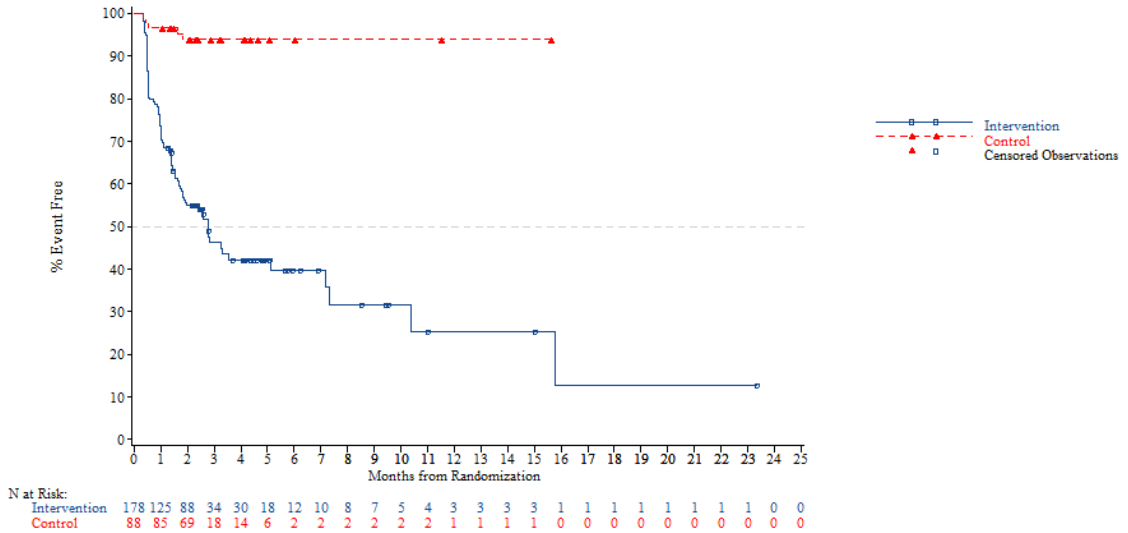
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

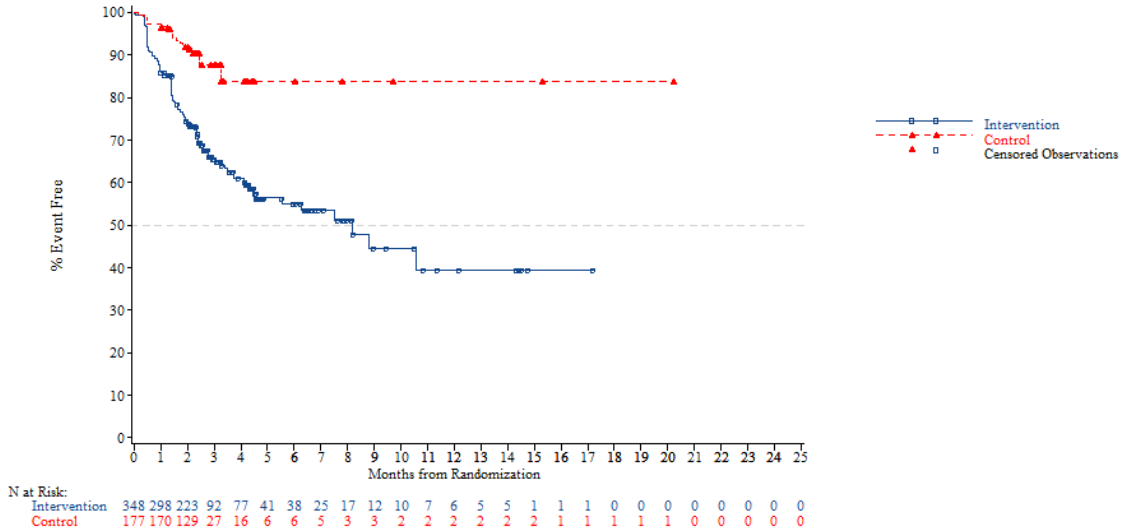


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

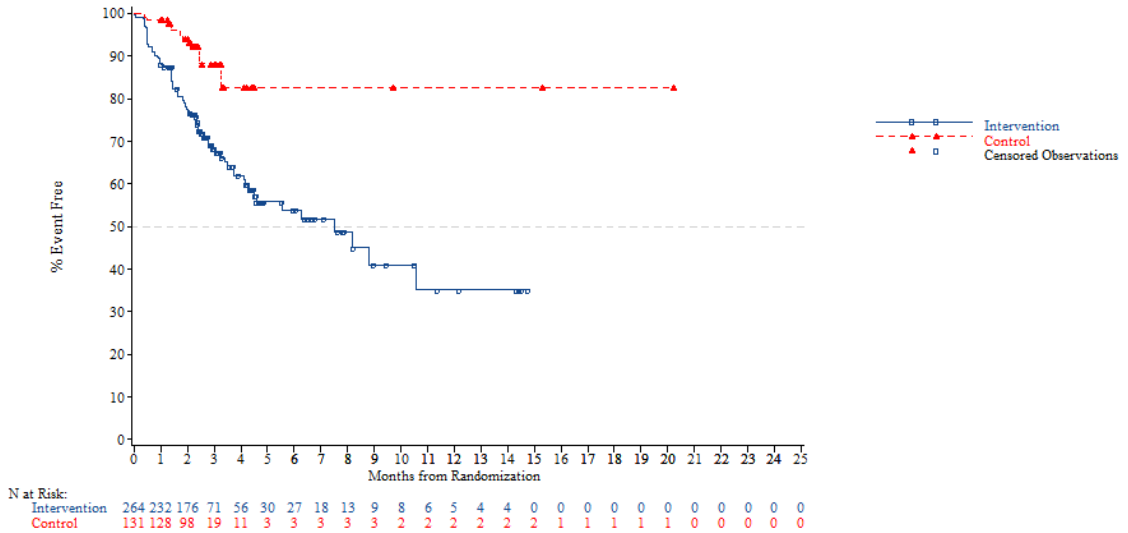
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

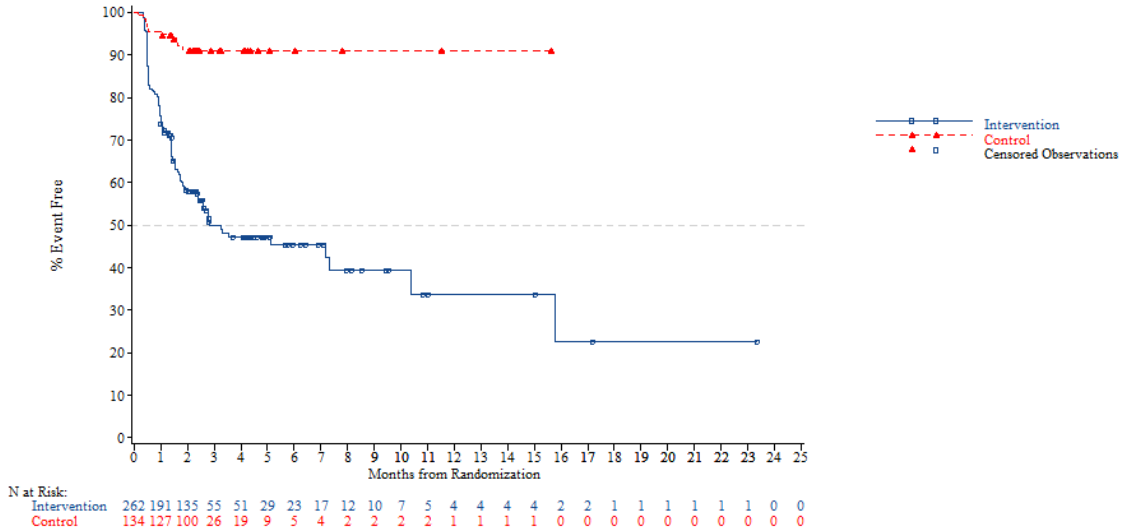


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

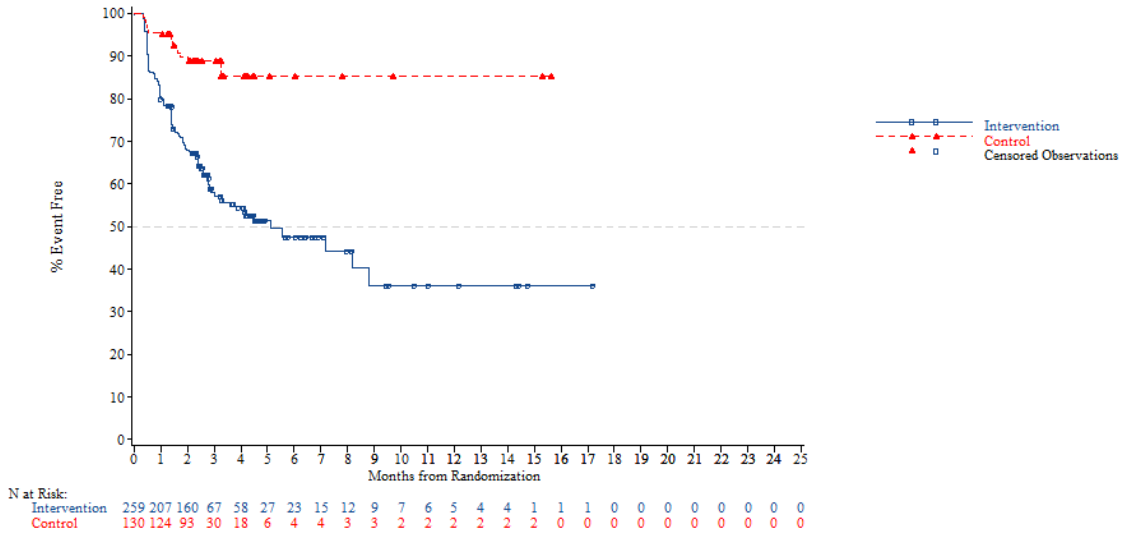
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

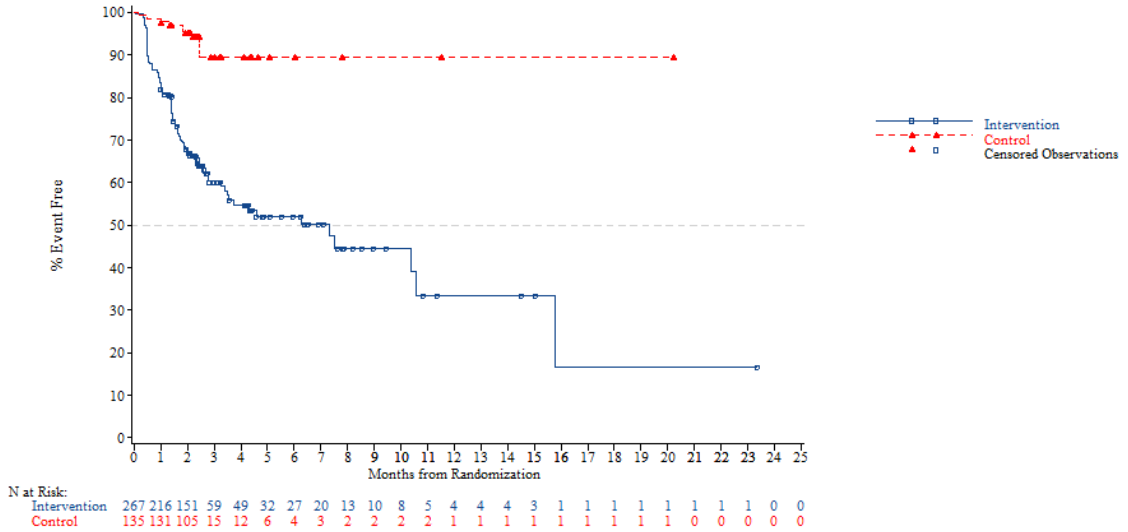


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

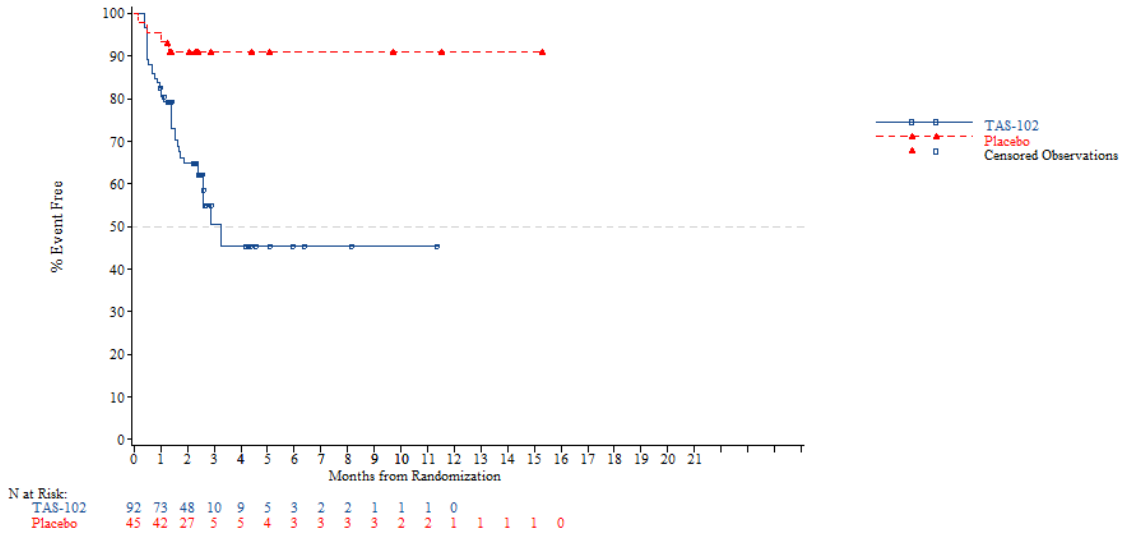
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

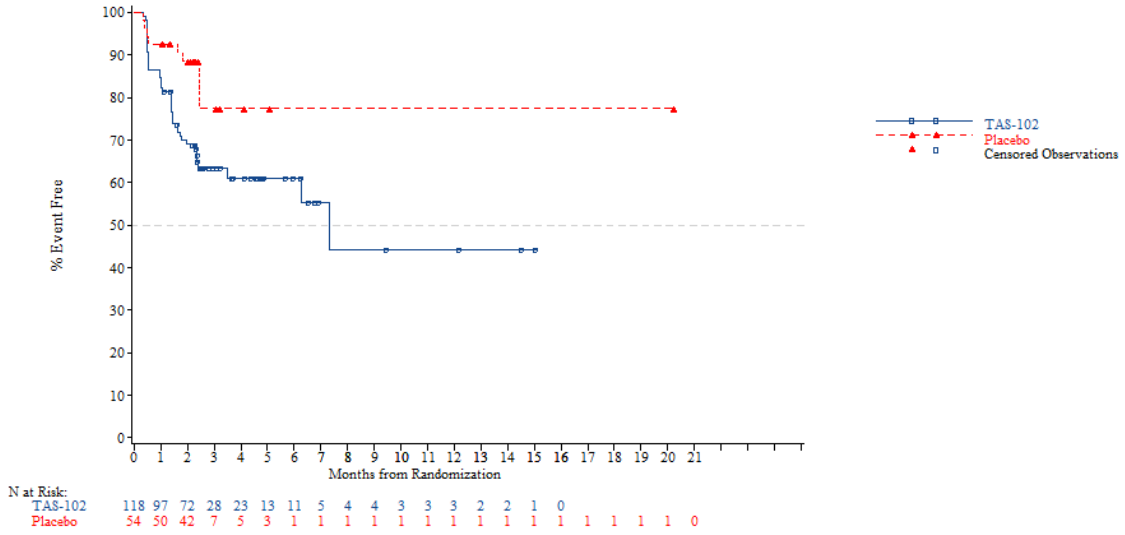


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

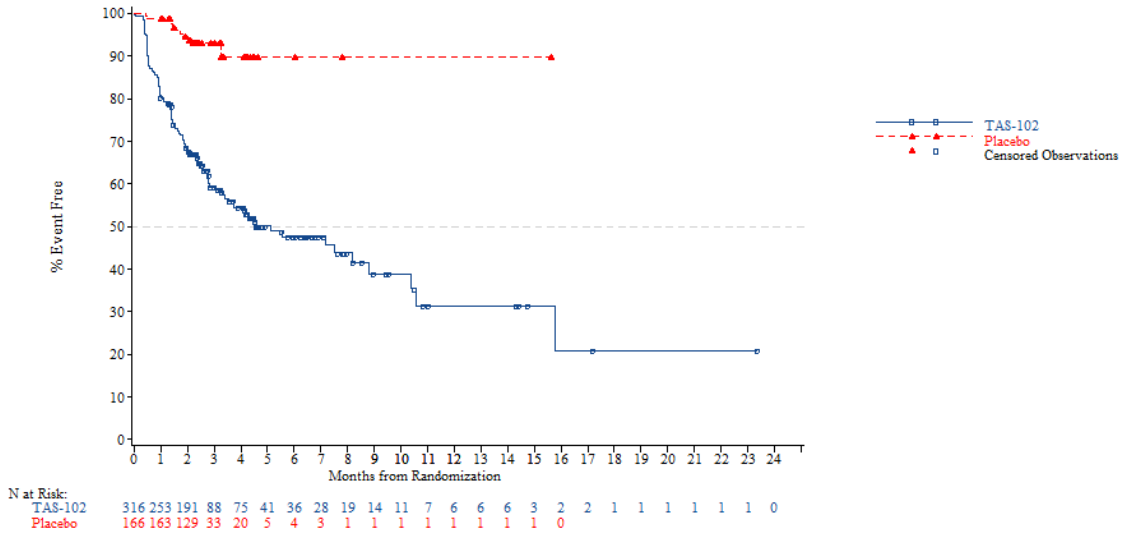
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

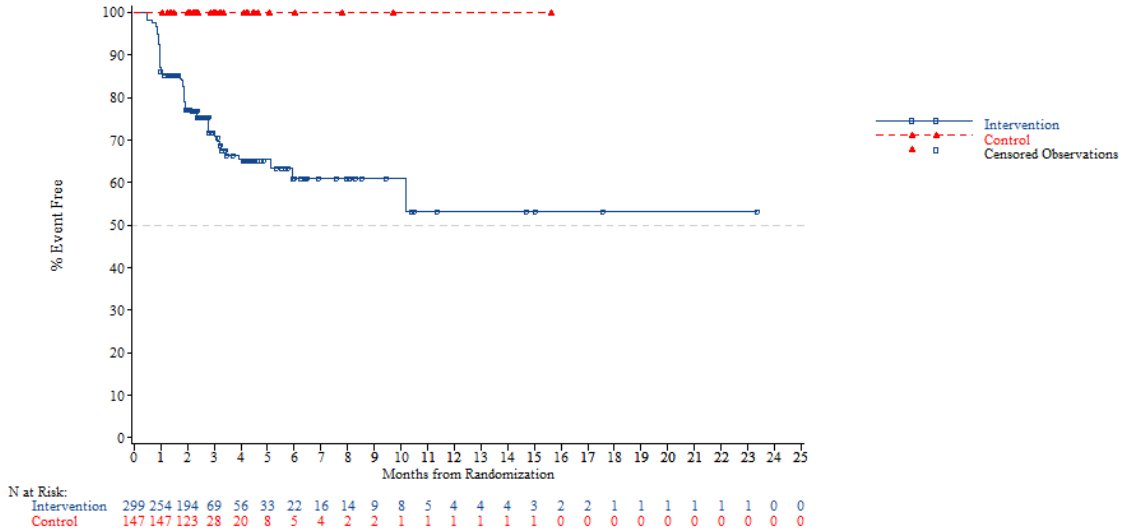


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

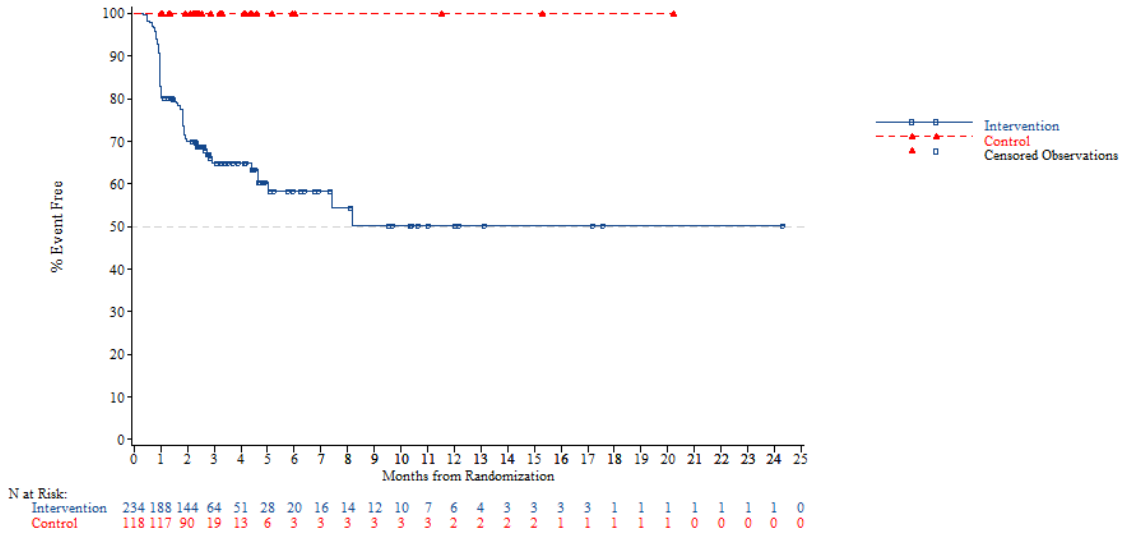
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

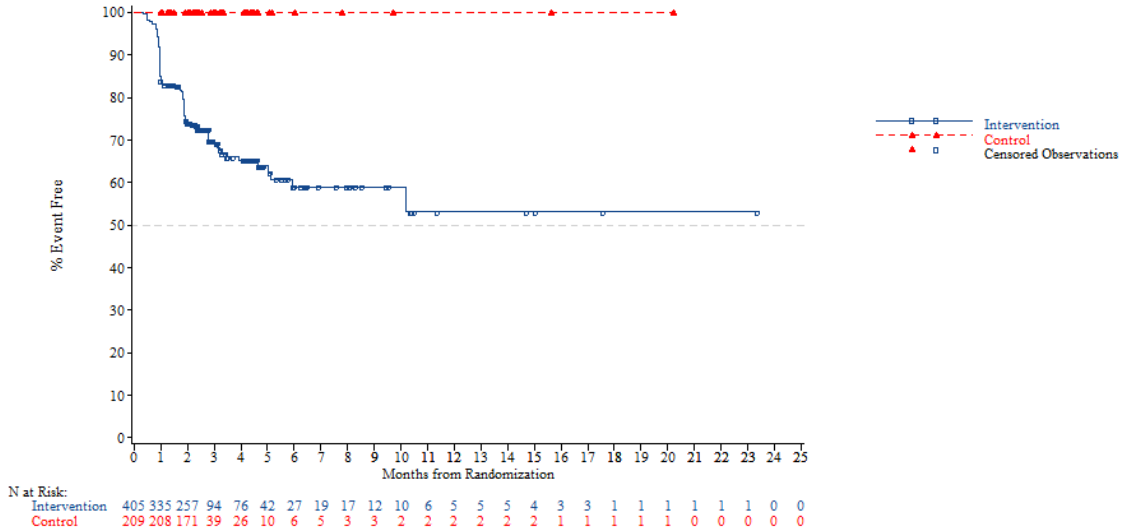


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

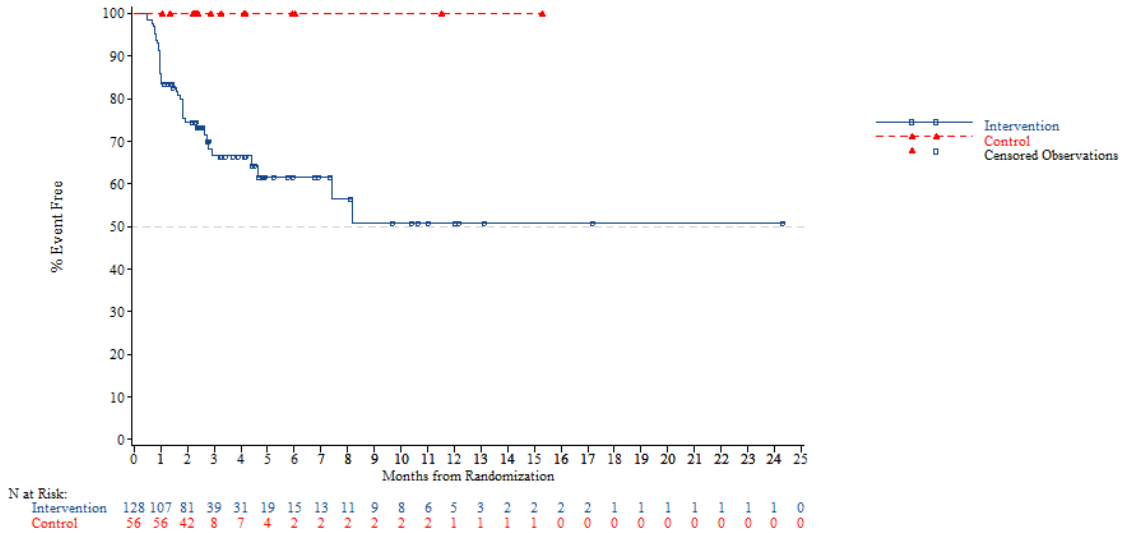
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

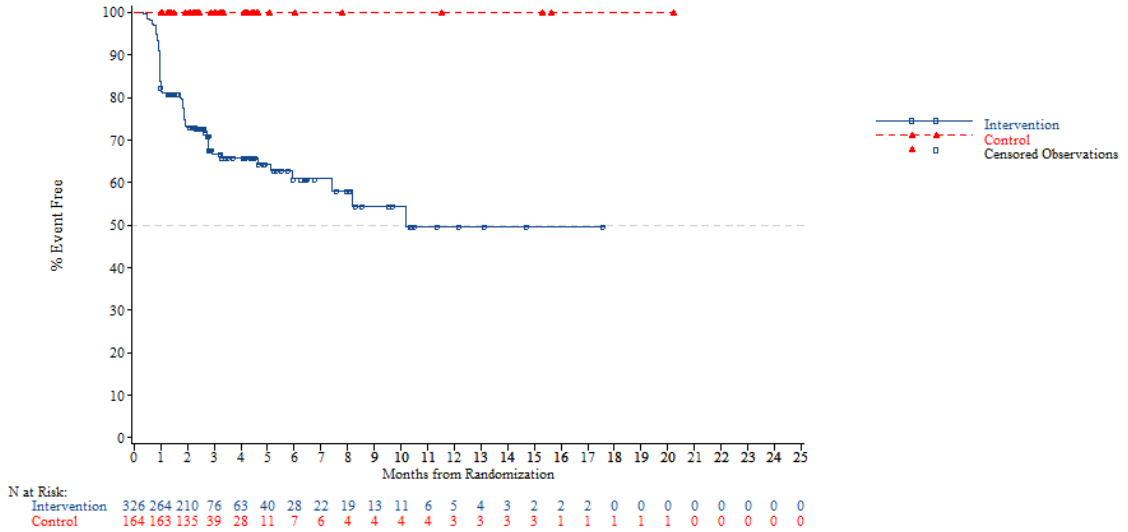


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

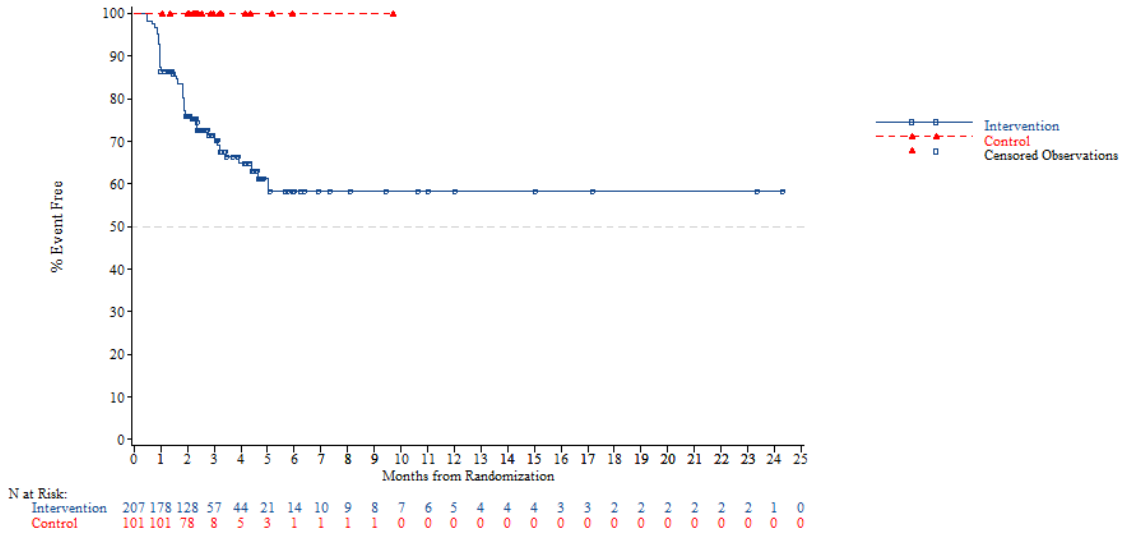
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

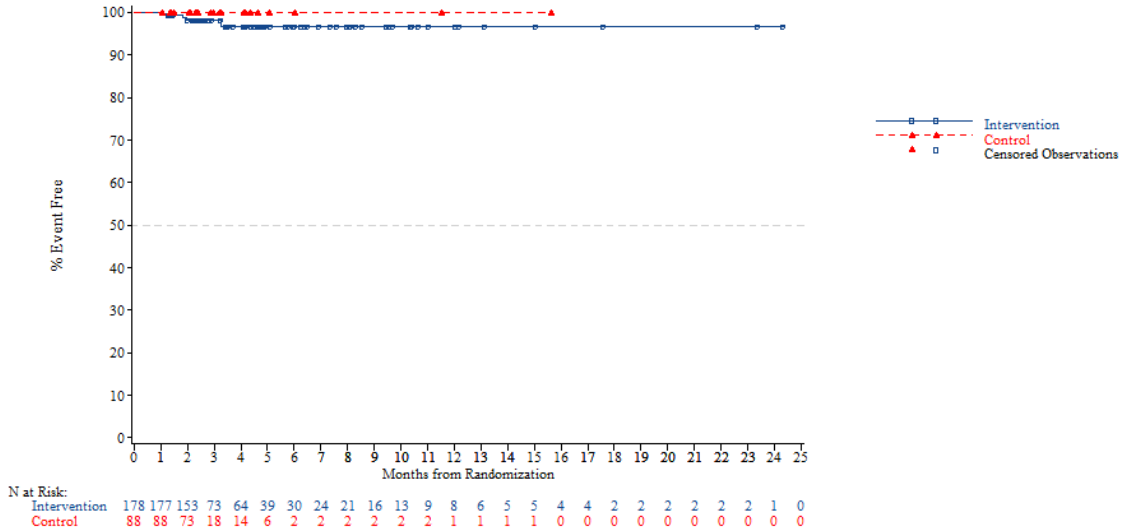


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

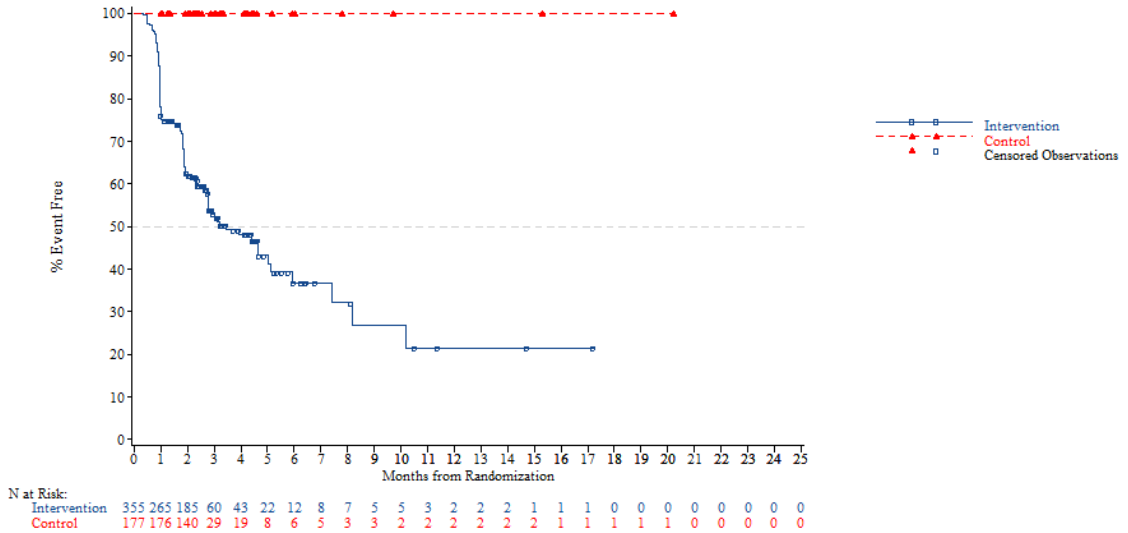
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

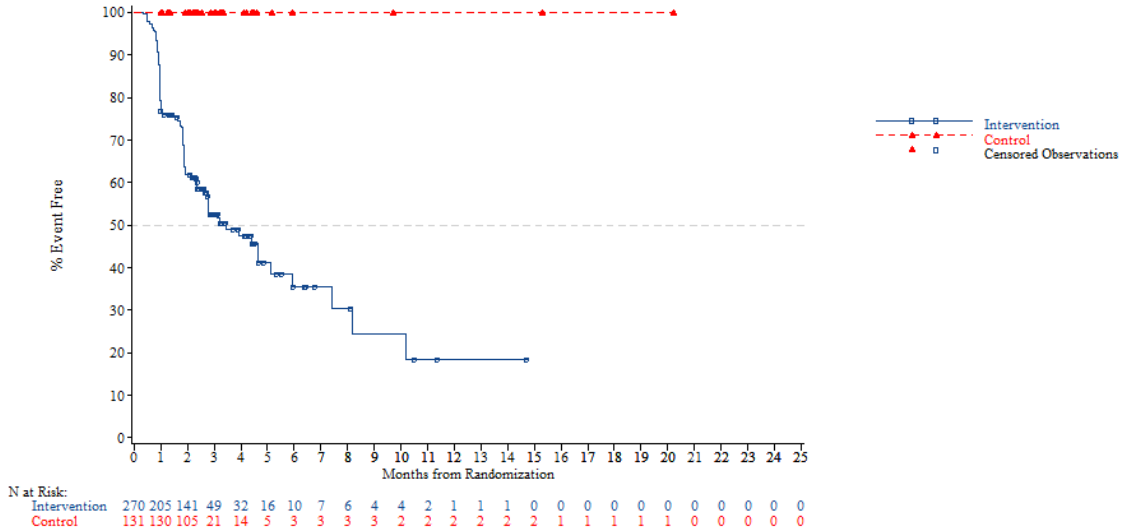


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

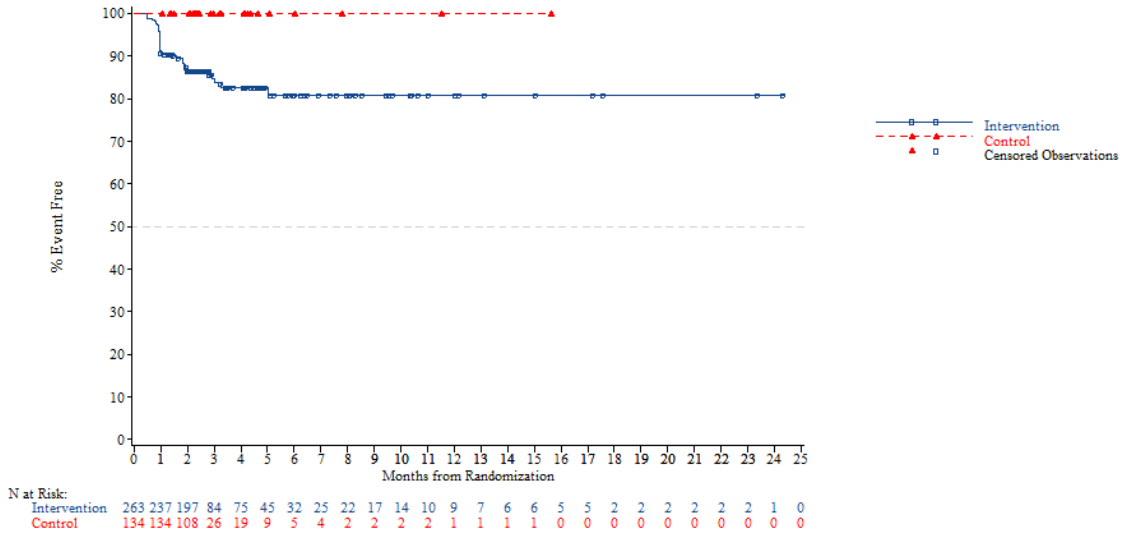
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

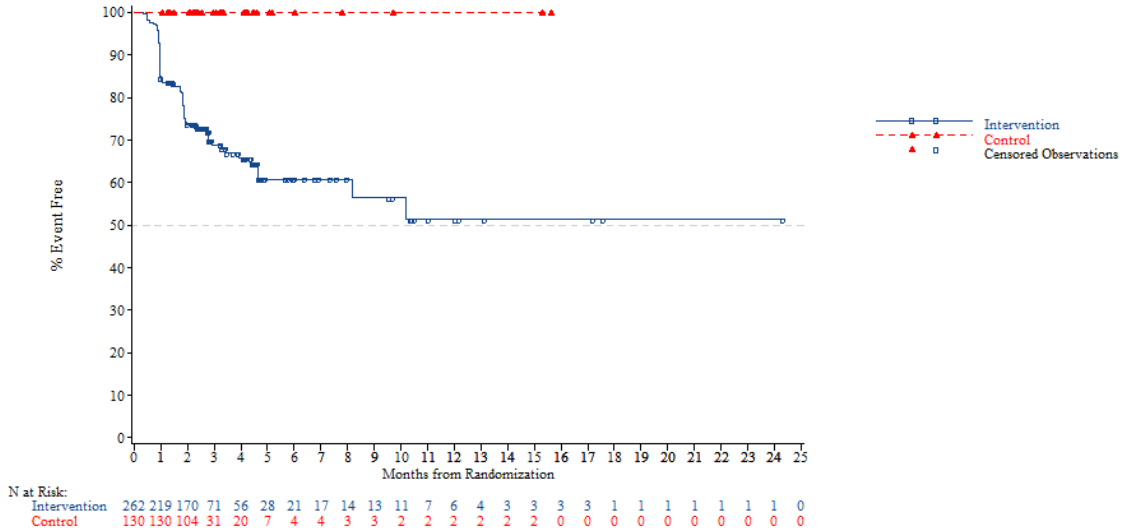


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

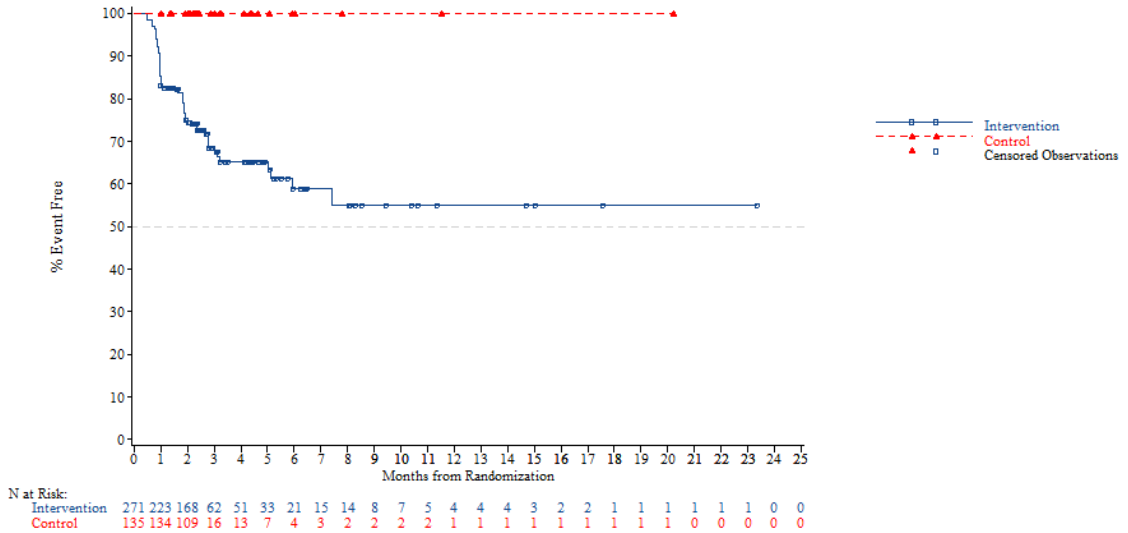
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

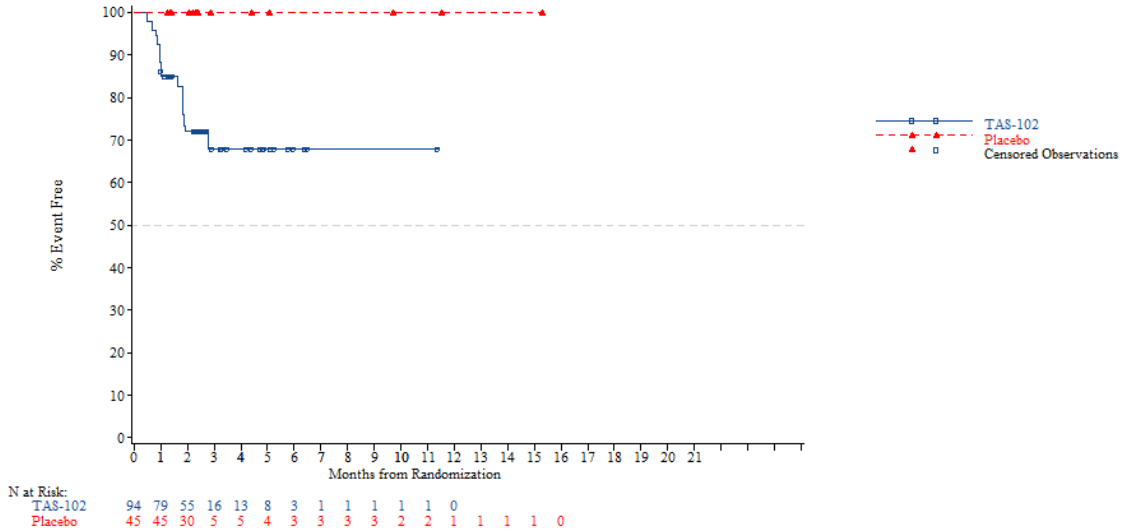


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Nb of prior reg: 2



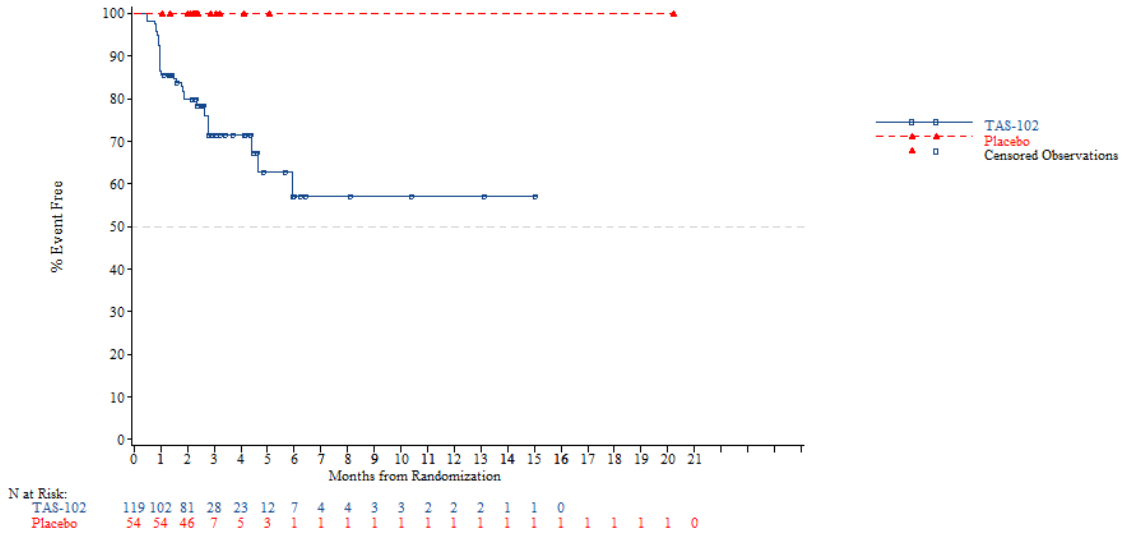

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TAS-102 | 94 | 79 | 55 | 16 | 13 | 8 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | | | | | | | | |
| Placebo | 45 | 45 | 30 | 5 | 5 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | | | | |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Nb of prior reg: 3

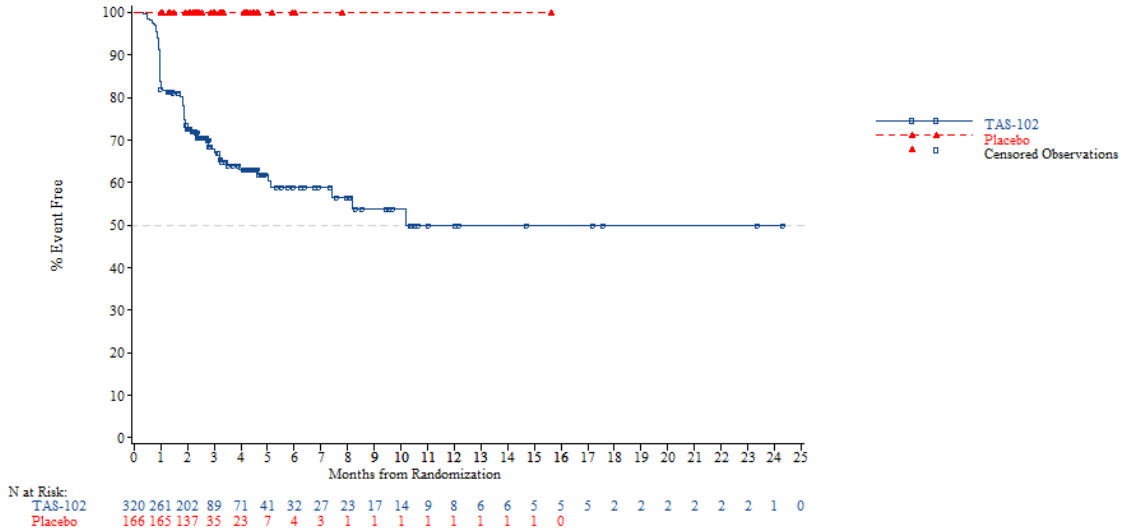



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TAS-102 | 119 | 102 | 81 | 28 | 23 | 12 | 7 | 4 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | | | | |
| Placebo | 54 | 54 | 46 | 7 | 5 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

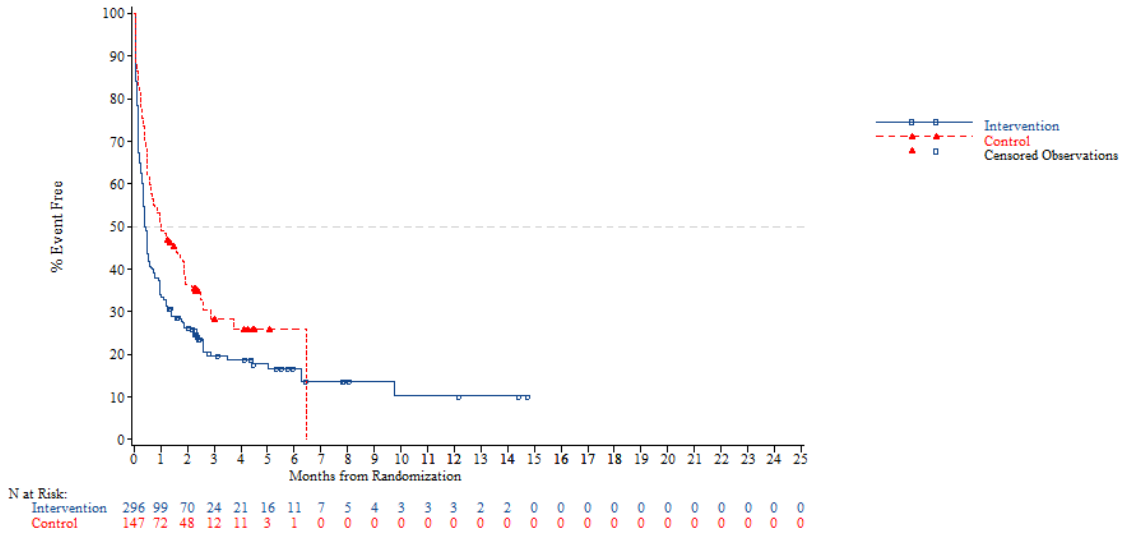
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

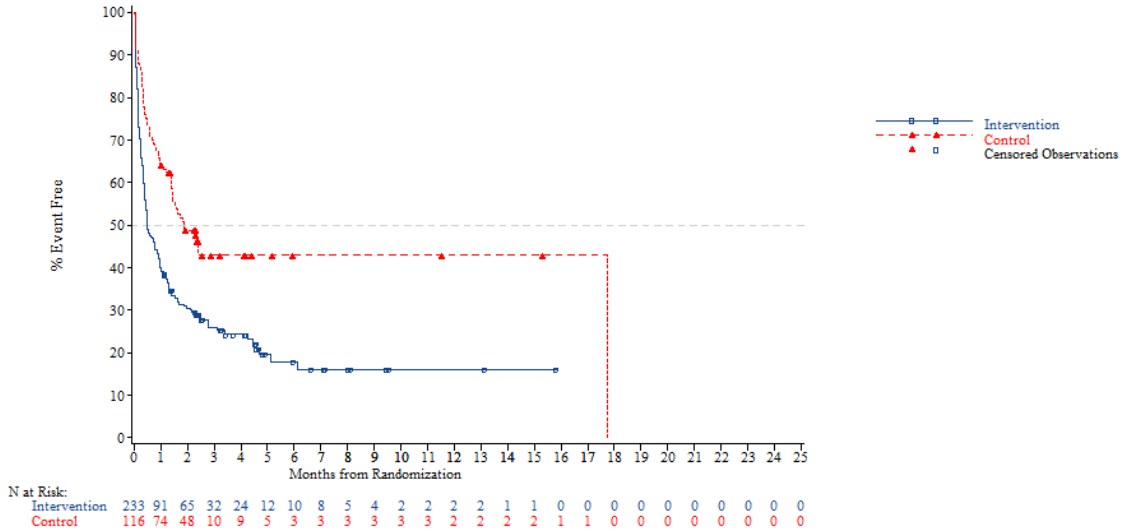


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

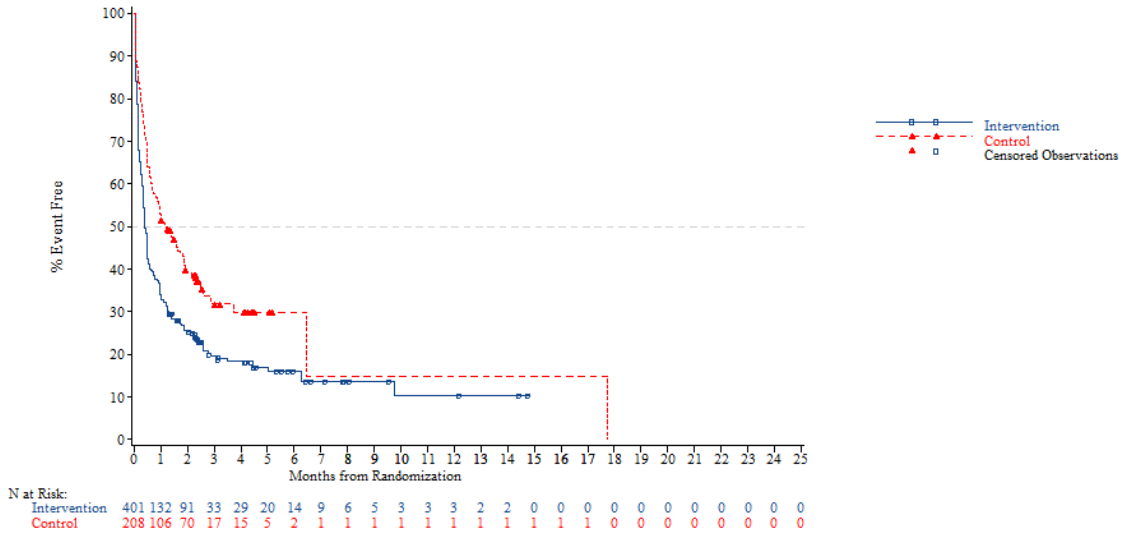
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

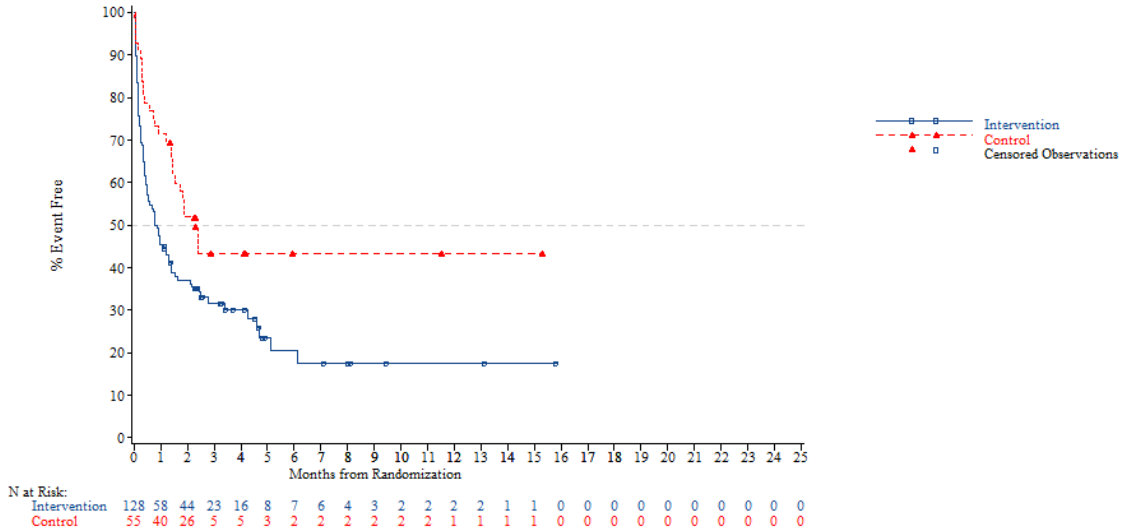


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

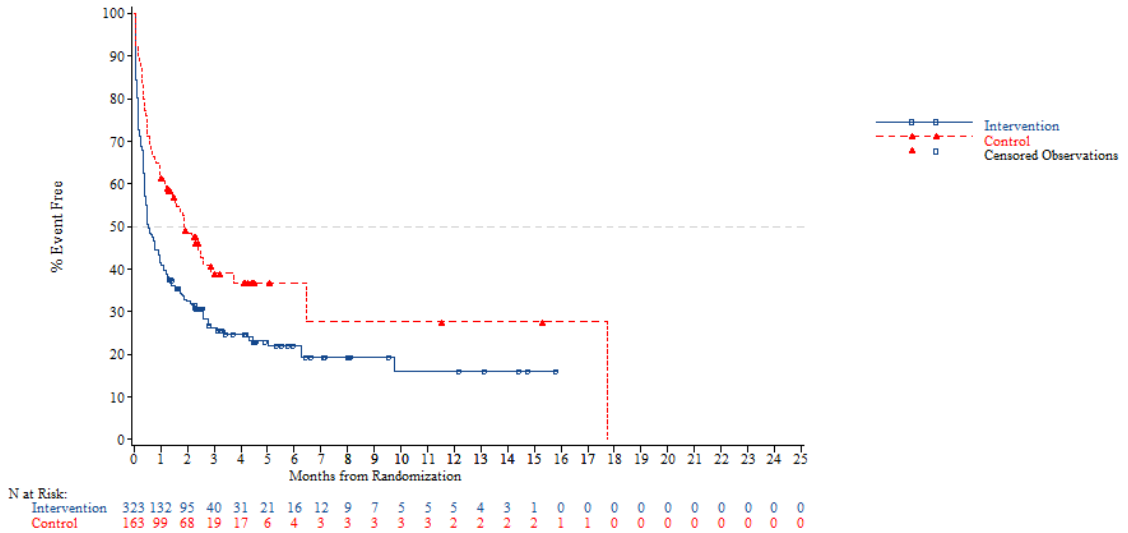
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

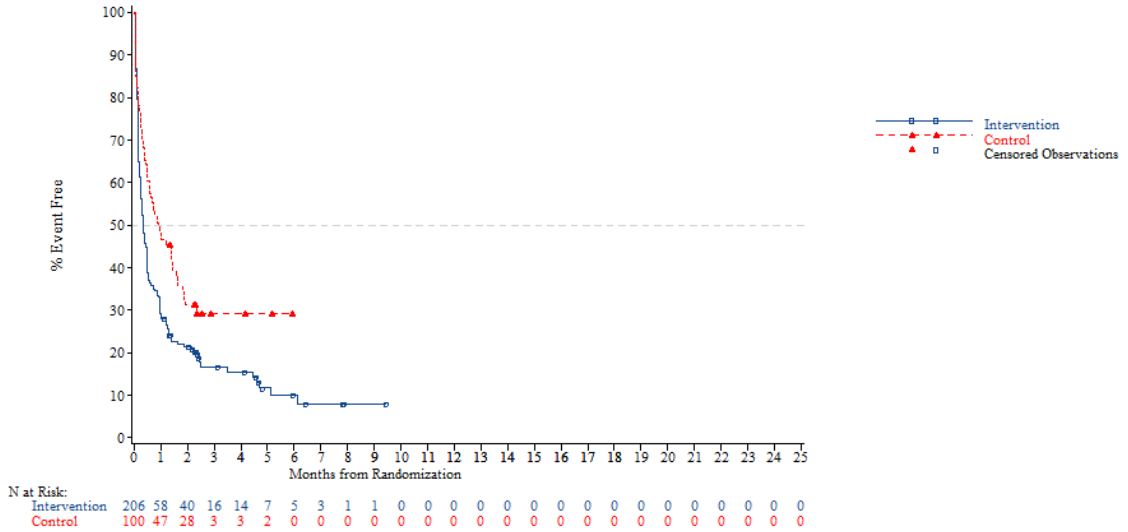


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

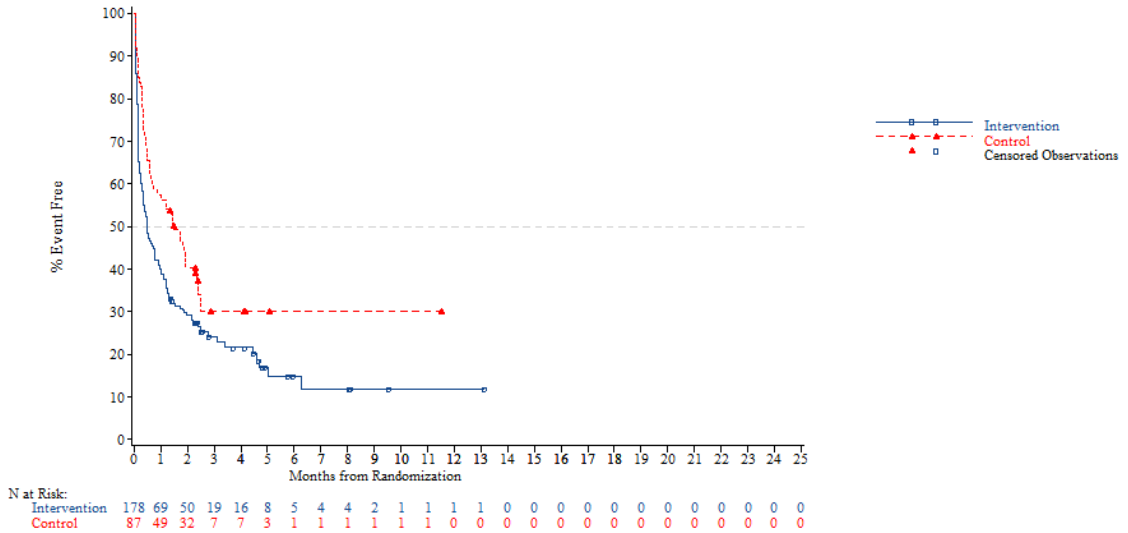
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

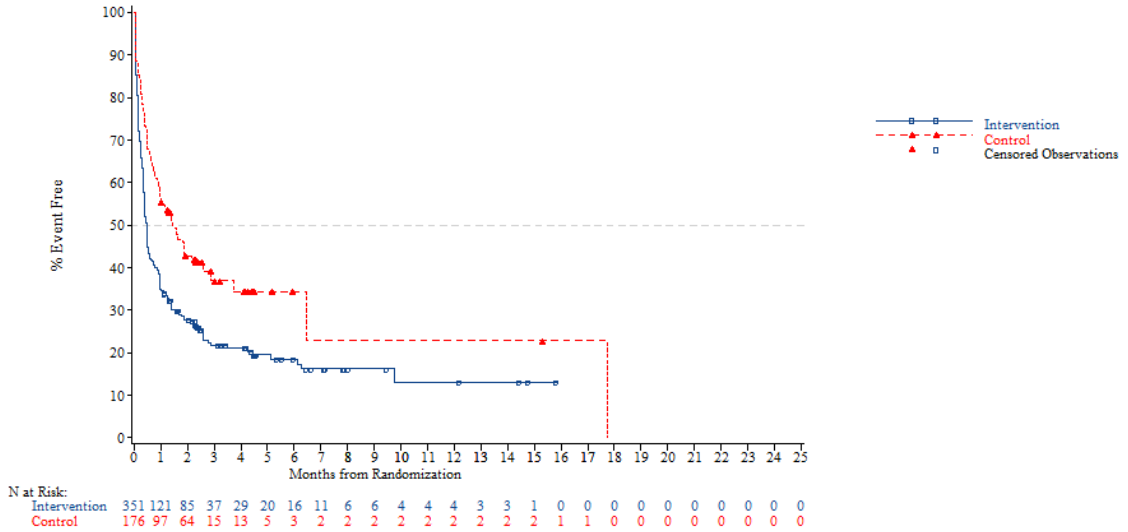


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

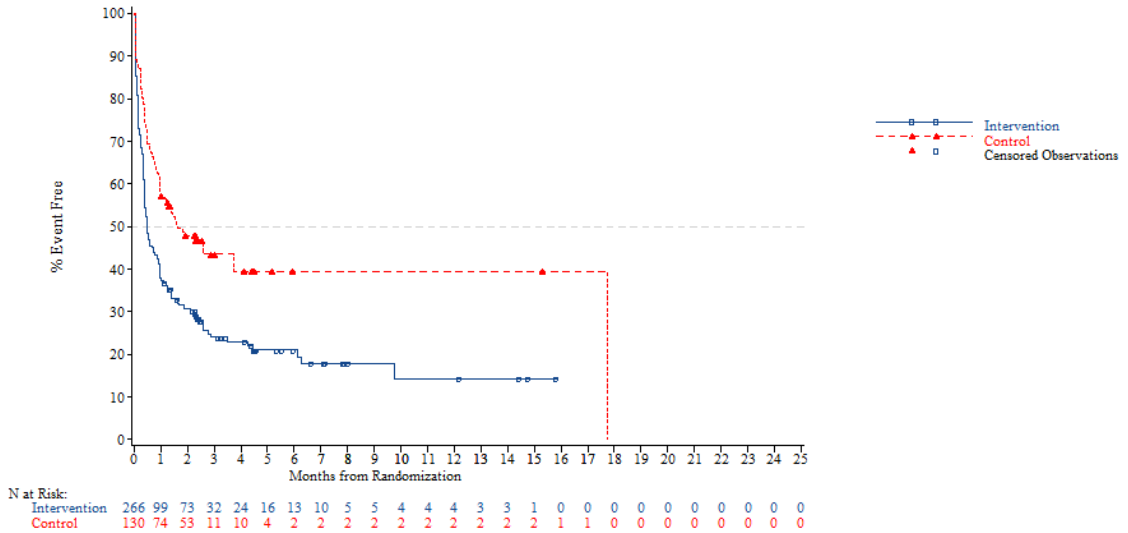
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

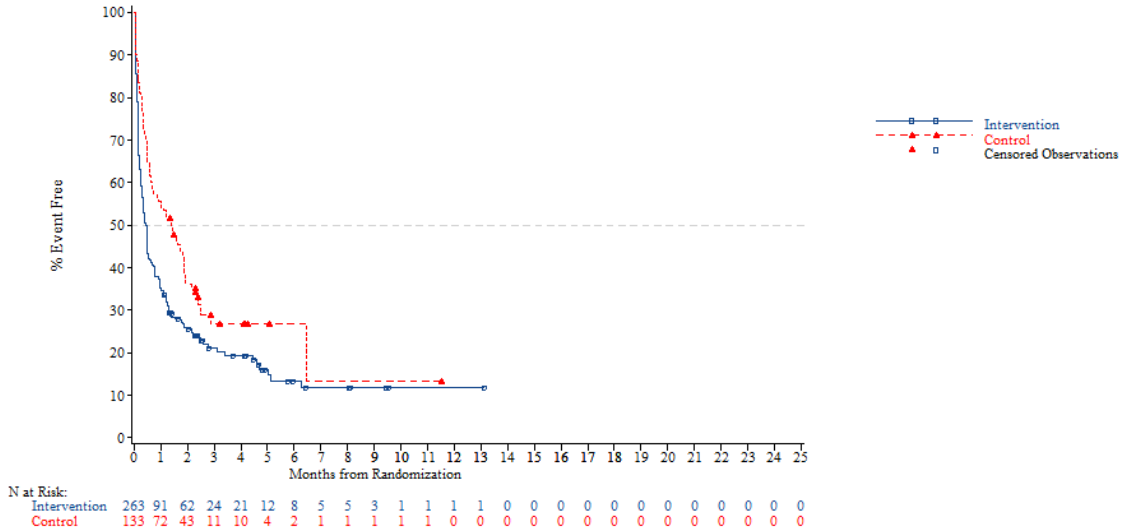


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

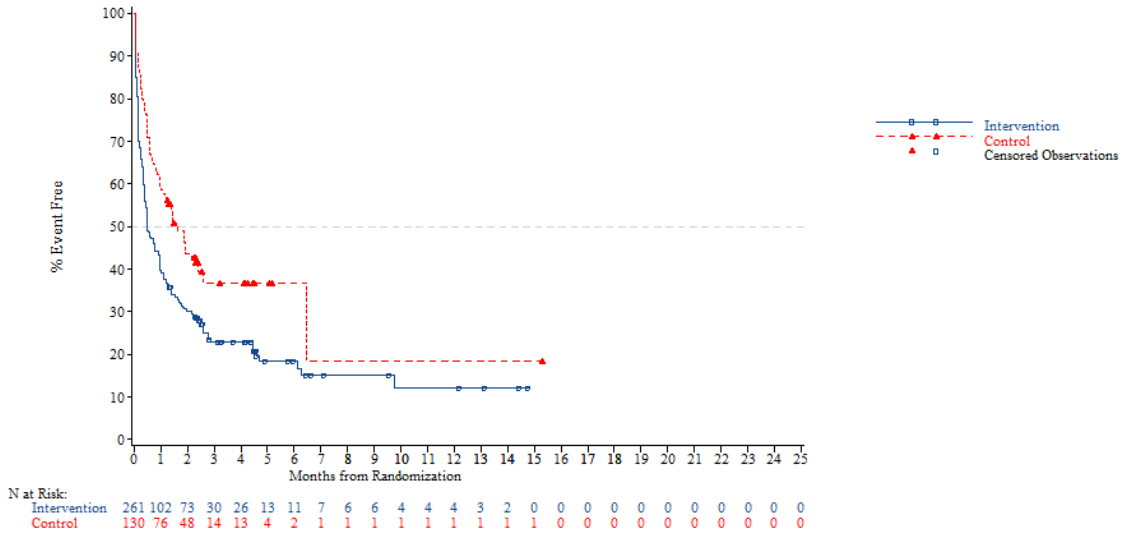
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

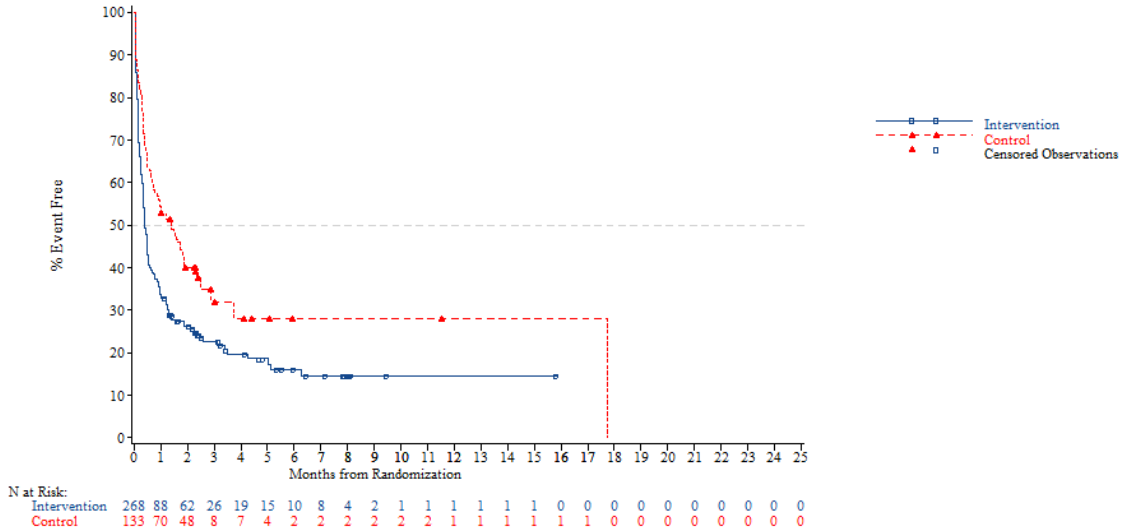


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

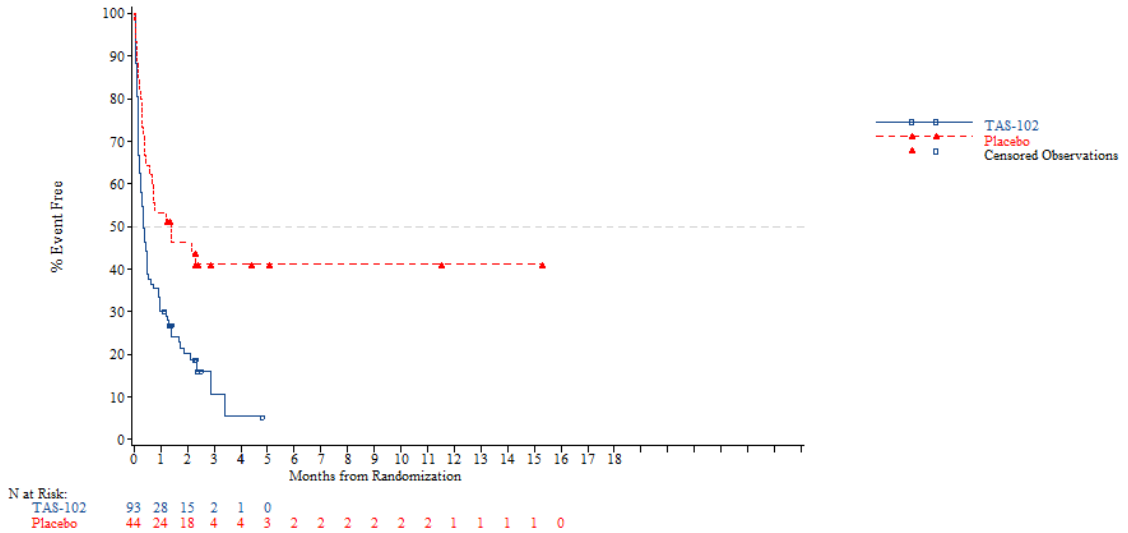
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

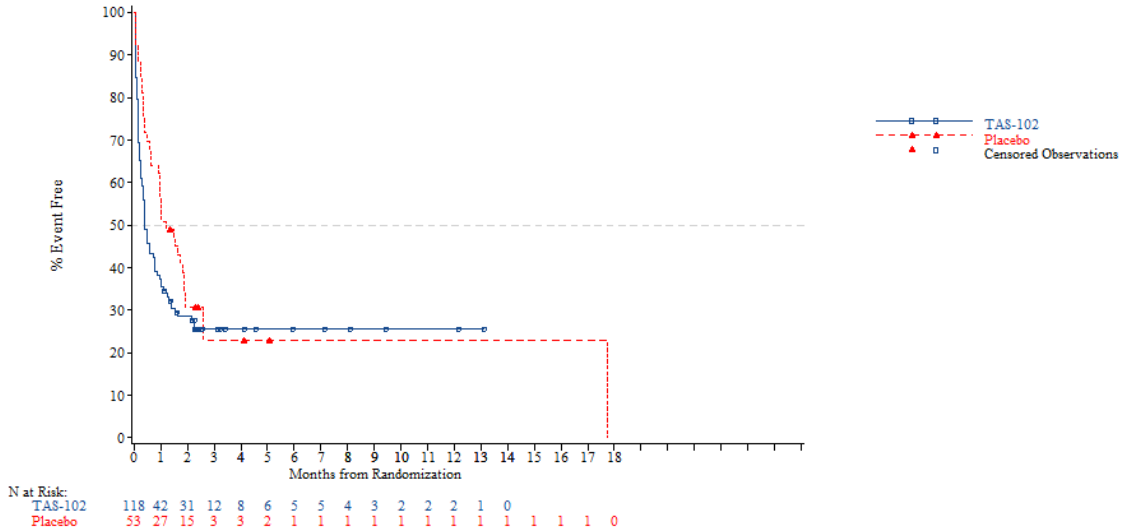


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

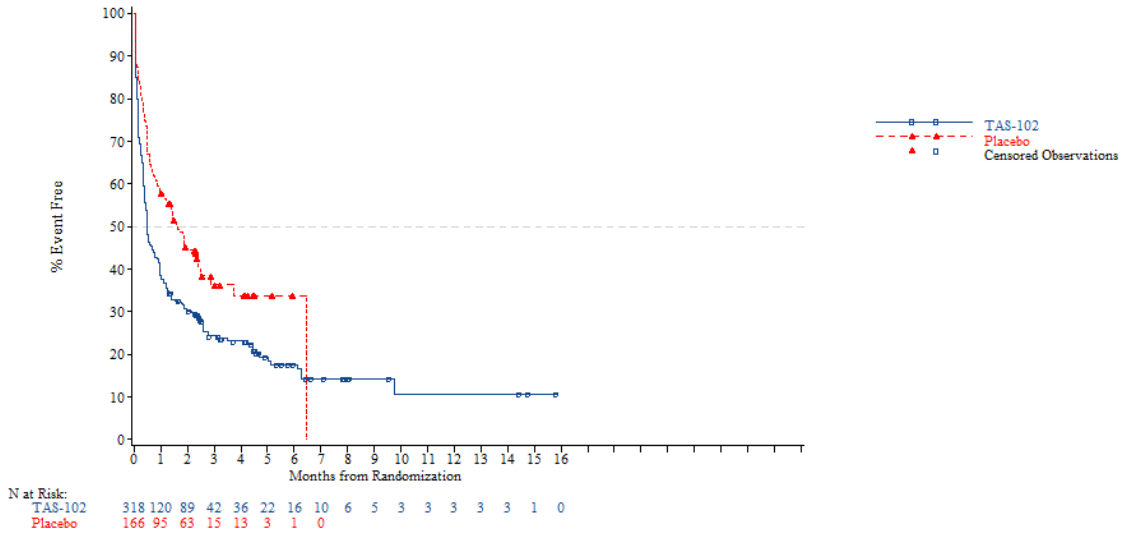
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

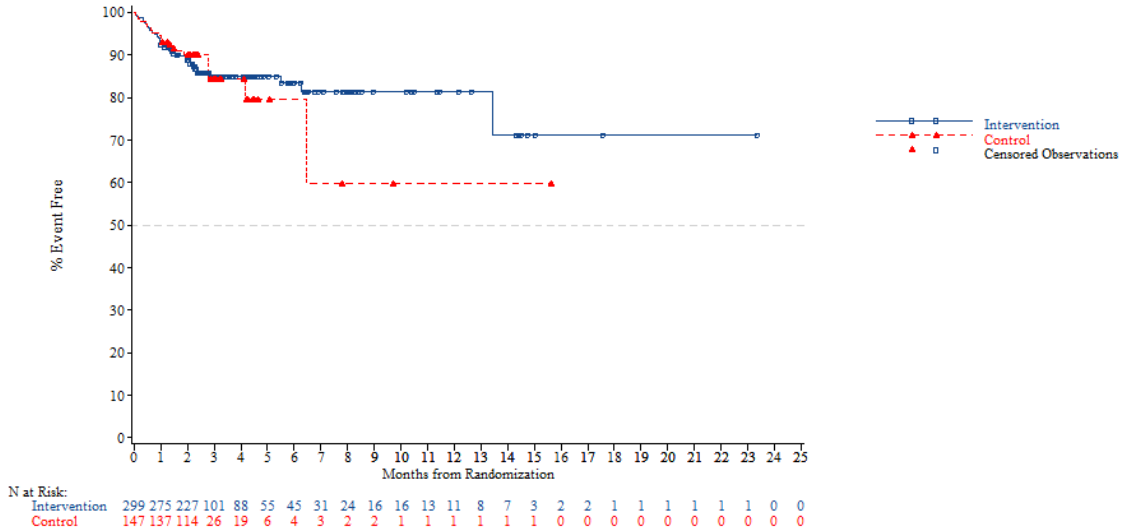


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

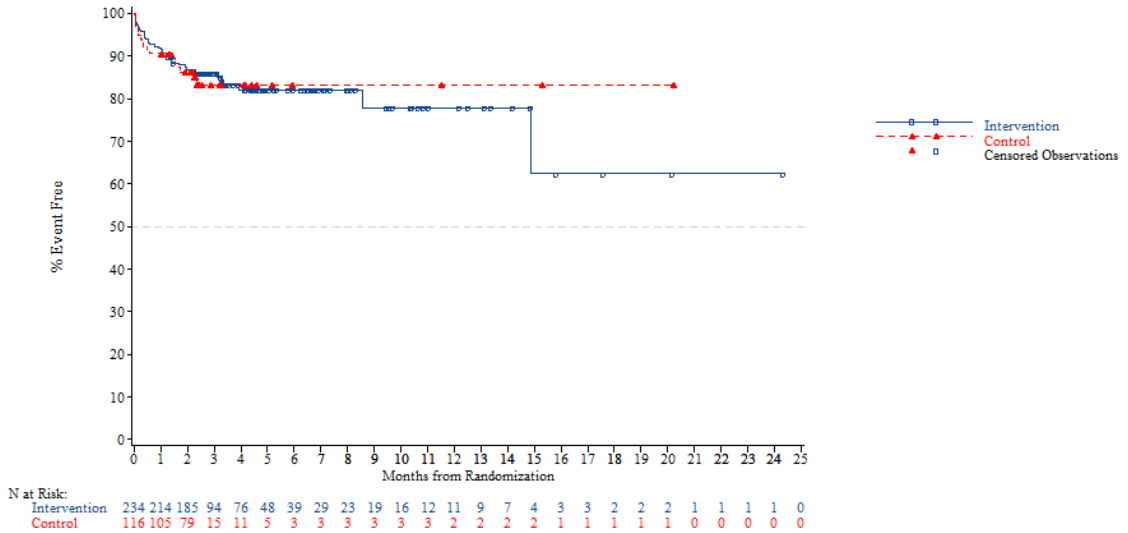
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

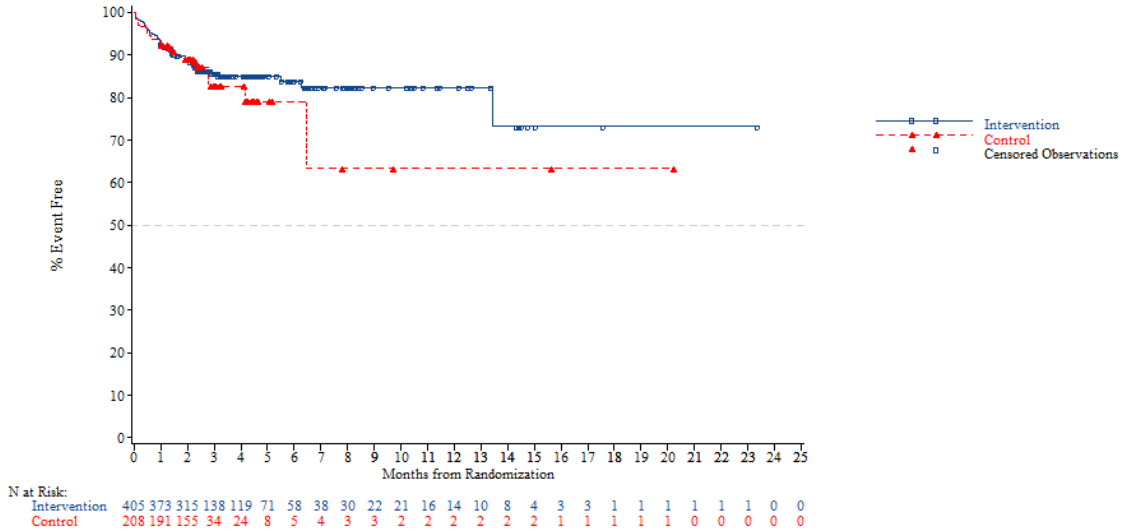


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

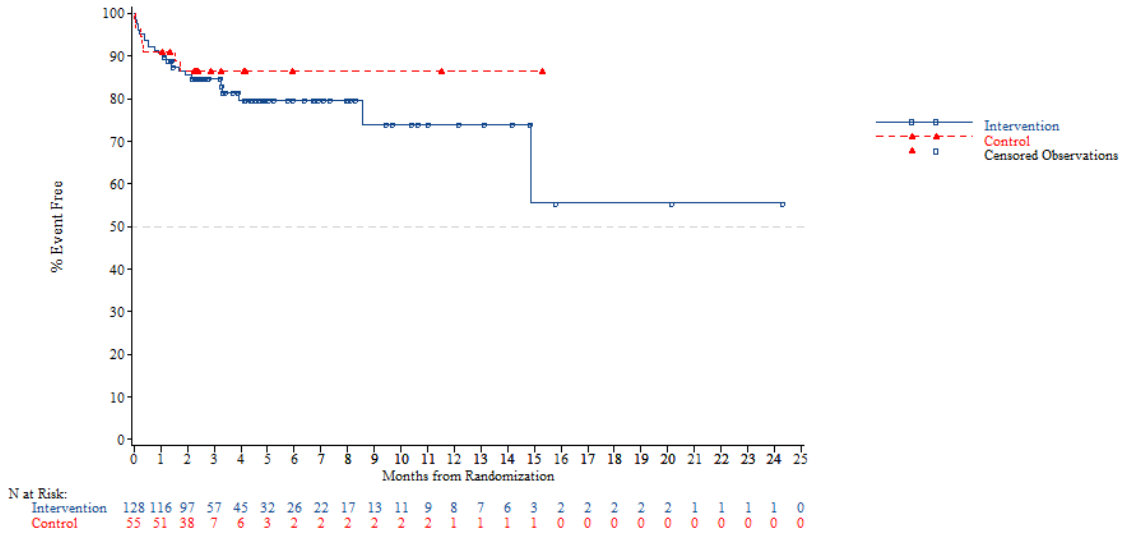
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

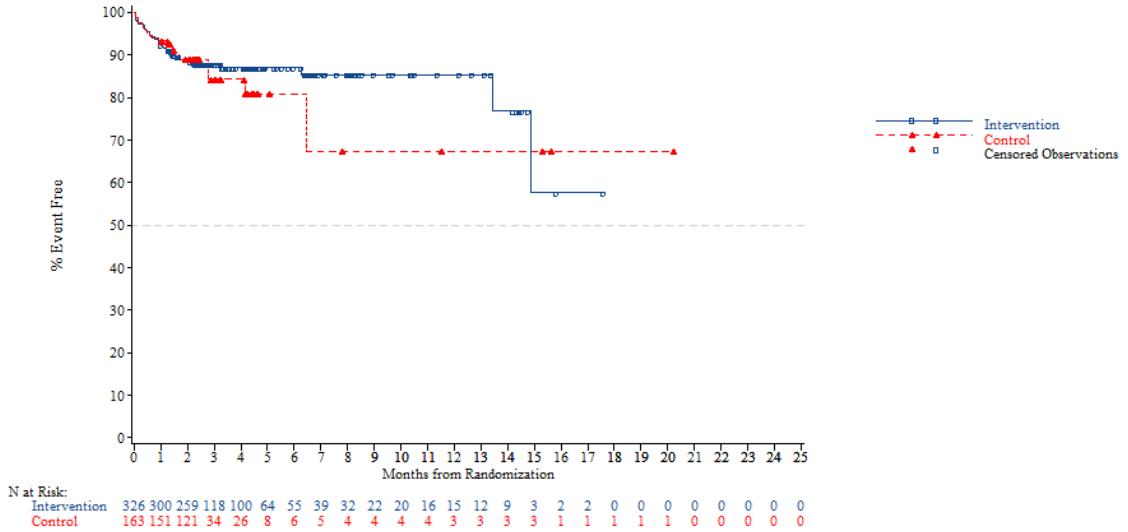


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

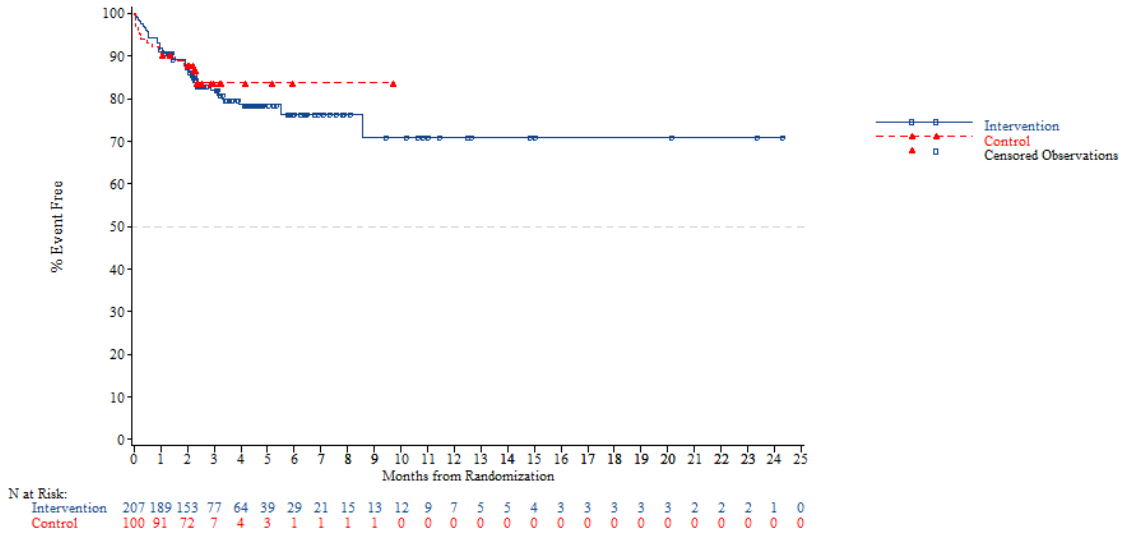
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

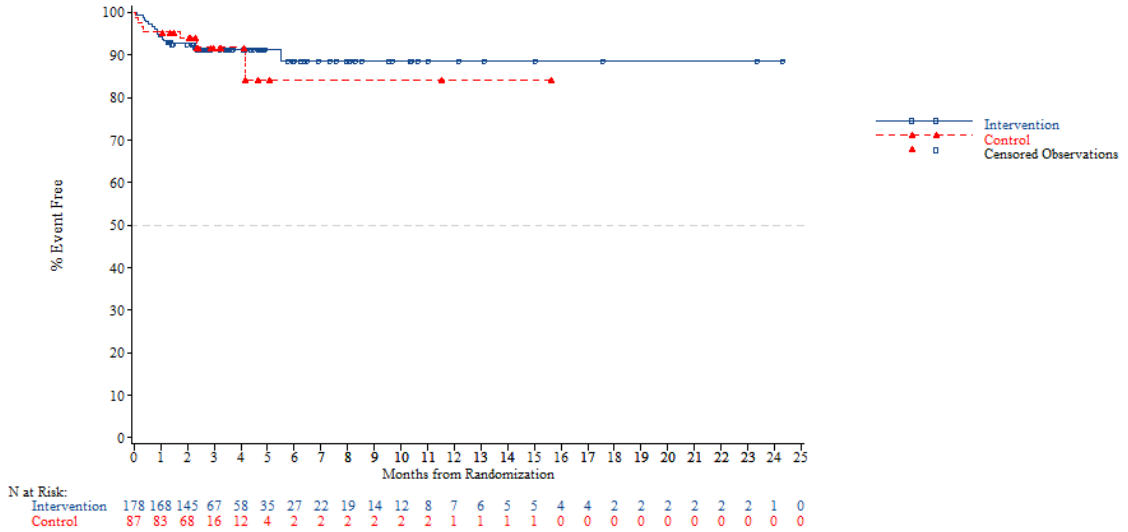


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

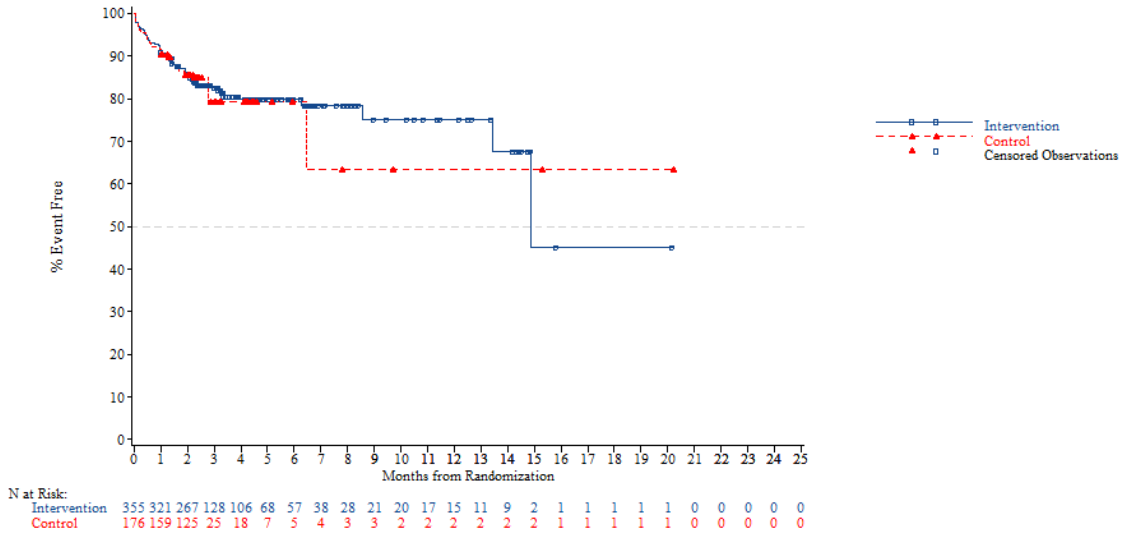
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

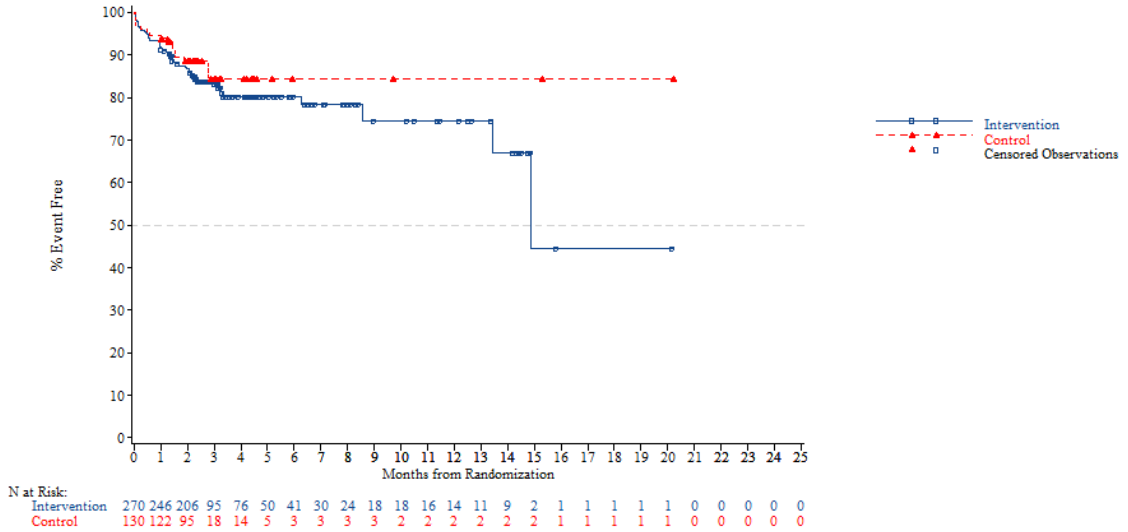


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

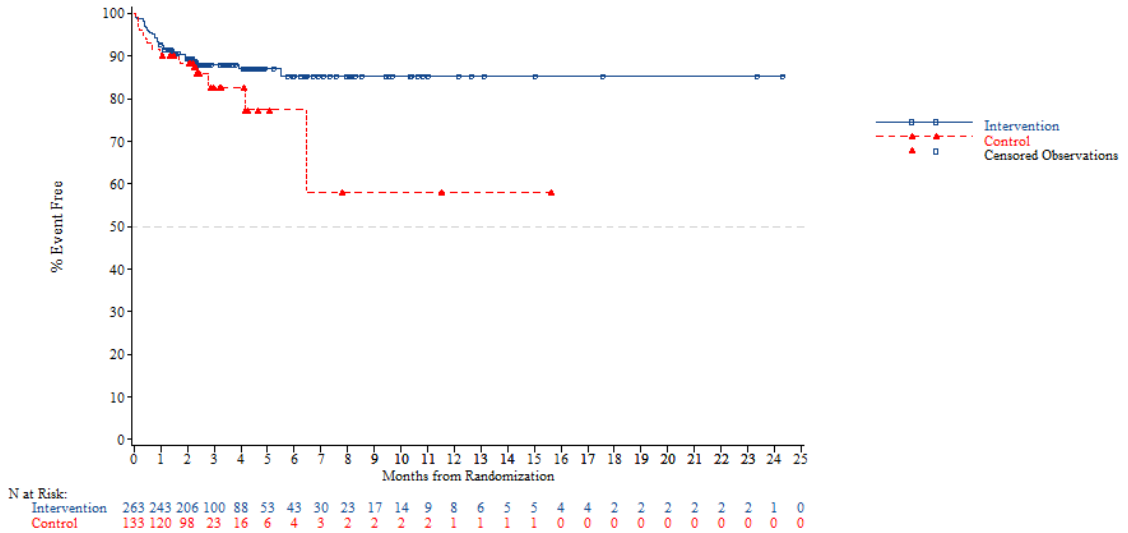
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

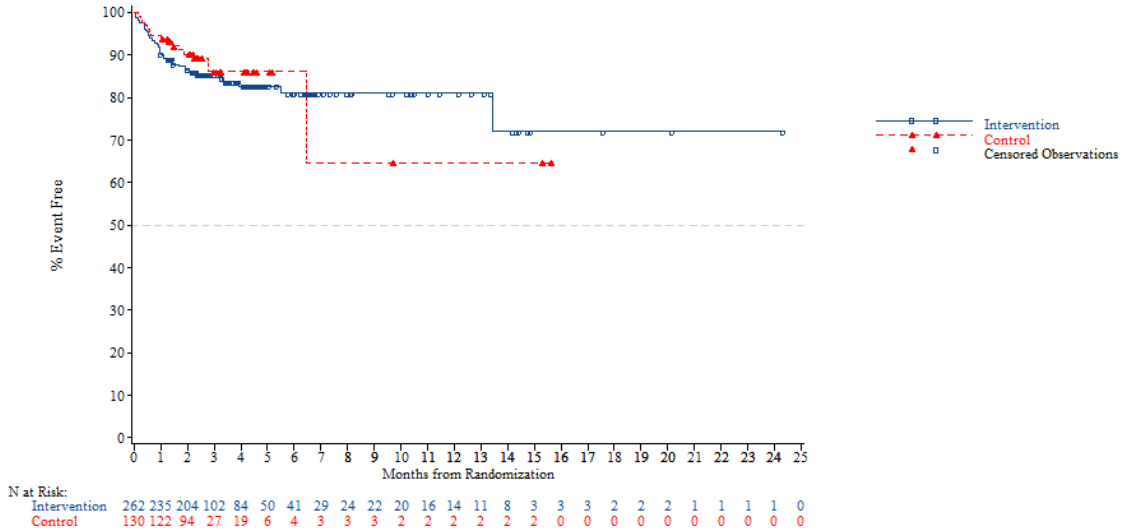


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

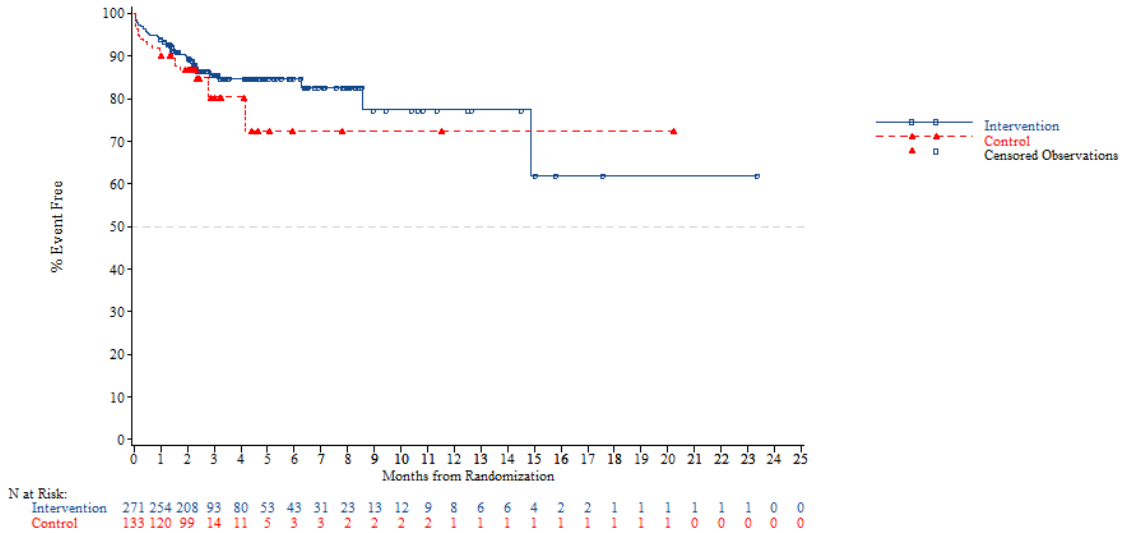
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

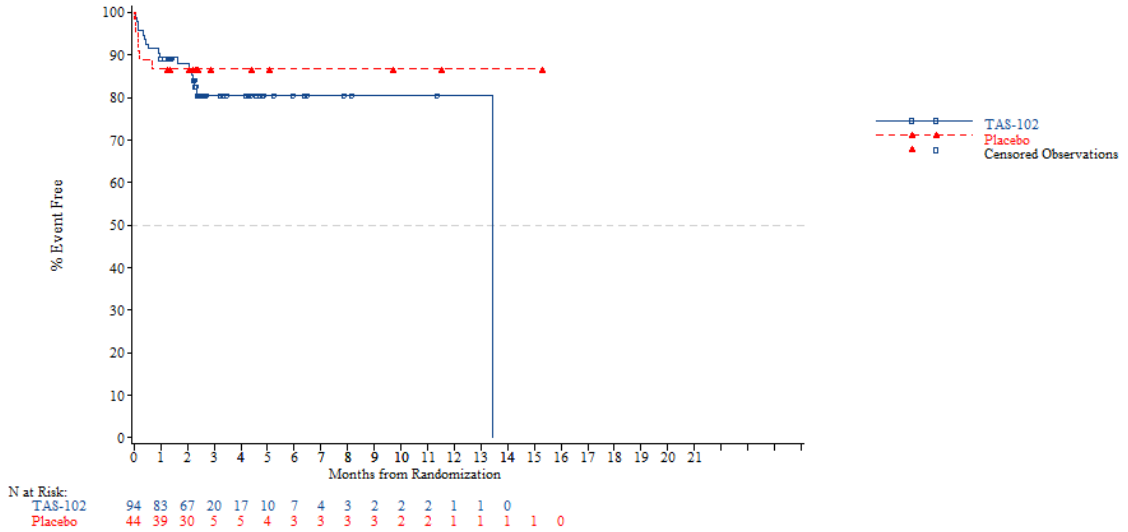


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Nb of prior reg: 2



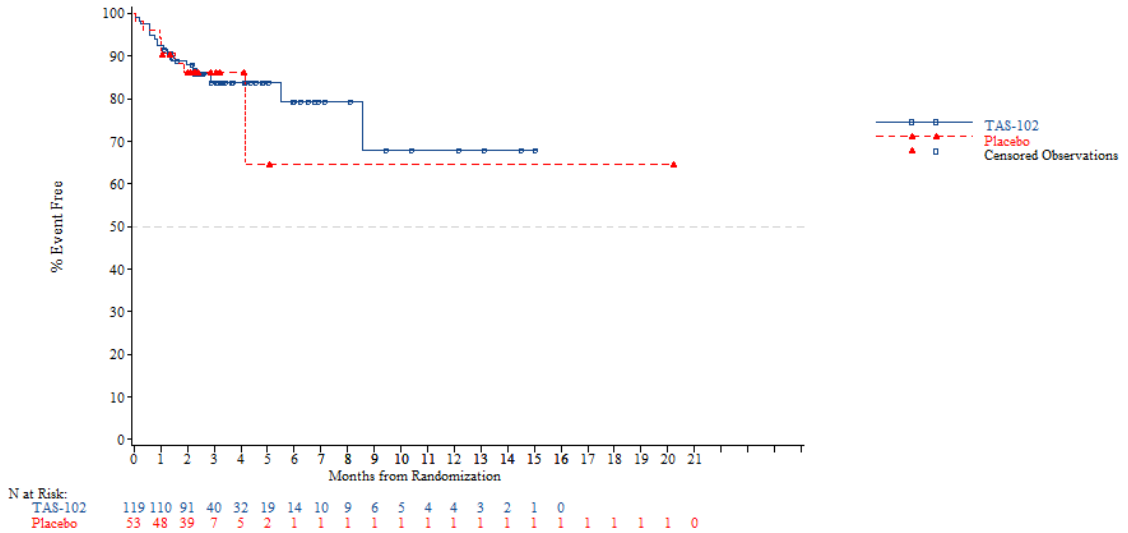

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TAS-102 | 94 | 83 | 67 | 20 | 17 | 10 | 7 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| Placebo | 44 | 39 | 30 | 5 | 5 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Nb of prior reg: 3

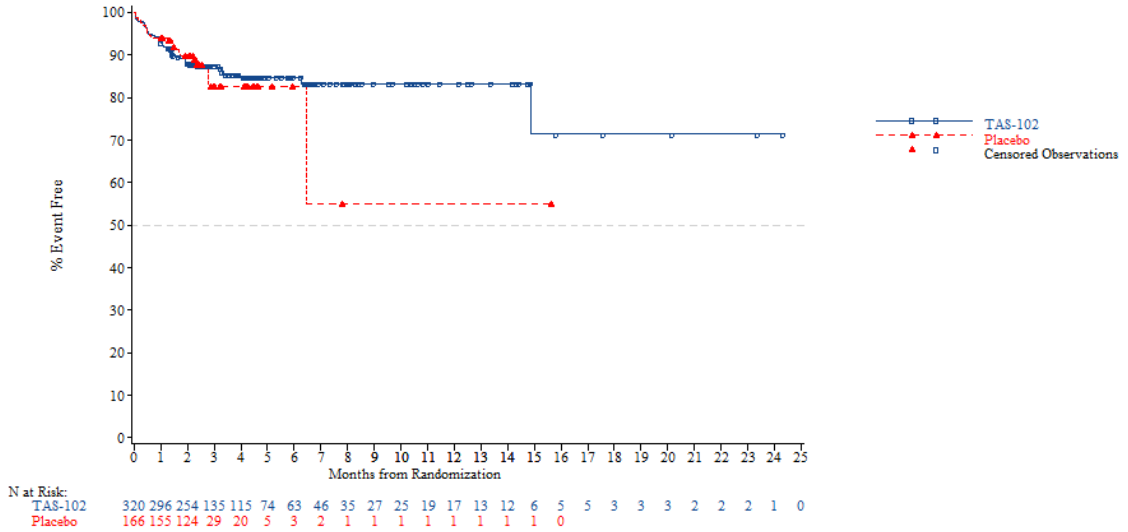



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TAS-102 | 119 | 110 | 91 | 40 | 32 | 19 | 14 | 10 | 9 | 6 | 5 | 4 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| Placebo | 53 | 48 | 39 | 7 | 5 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

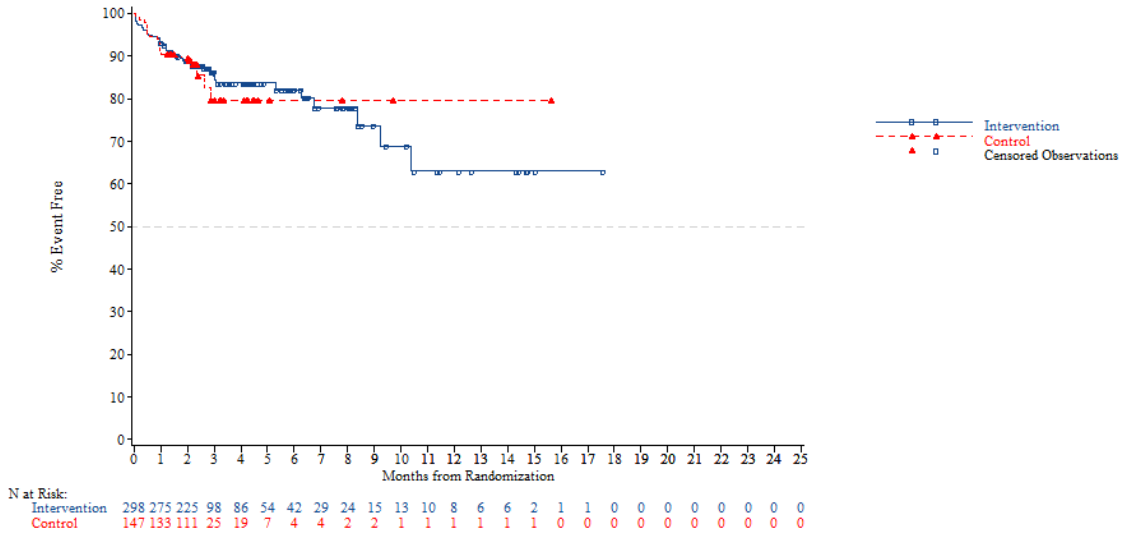
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

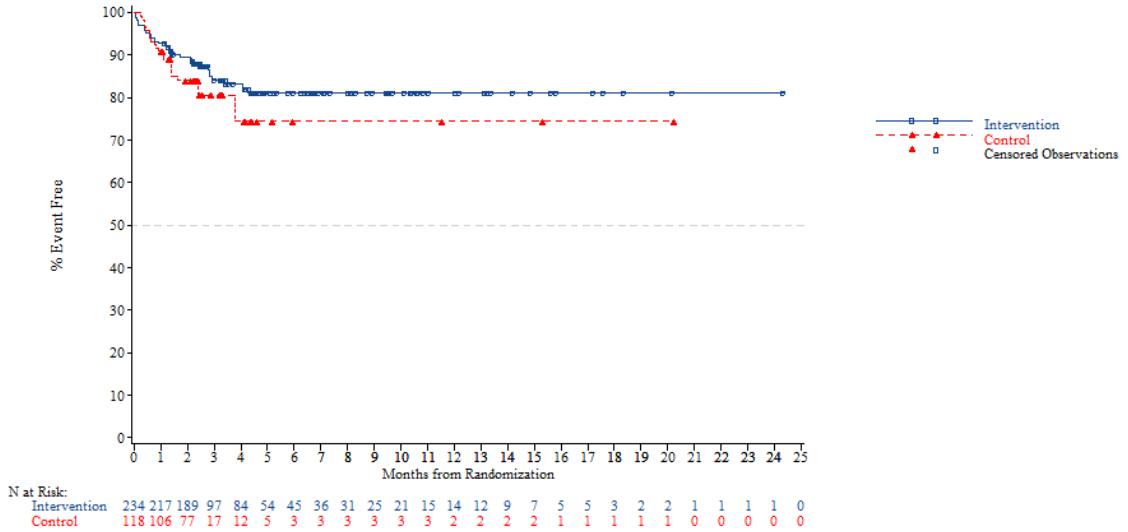


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

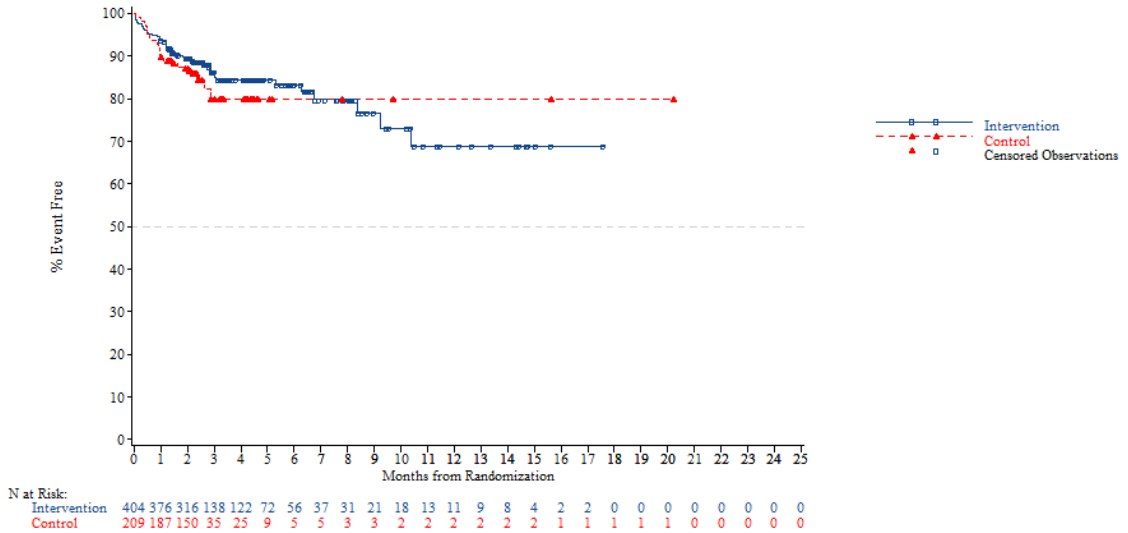
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

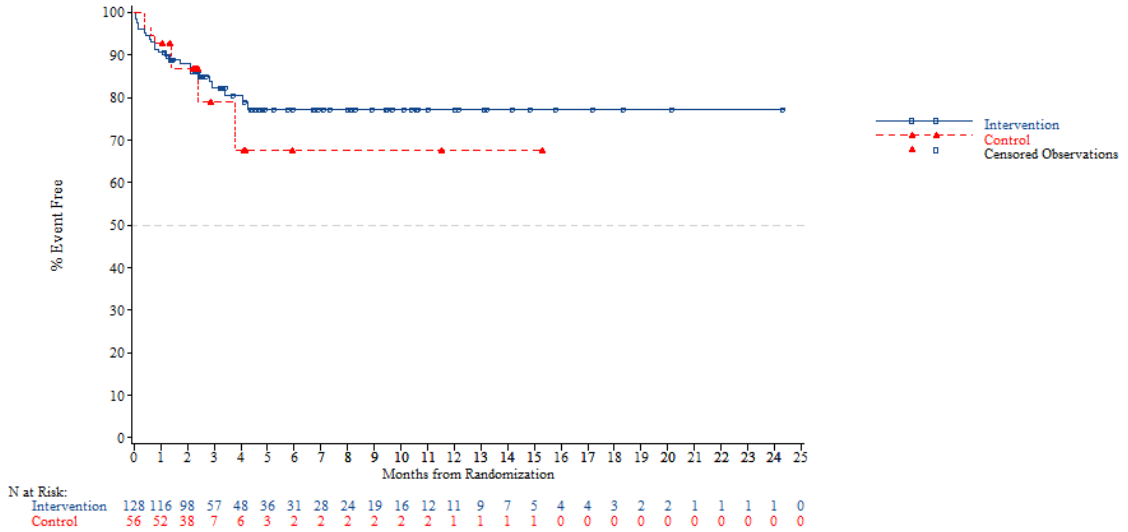


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

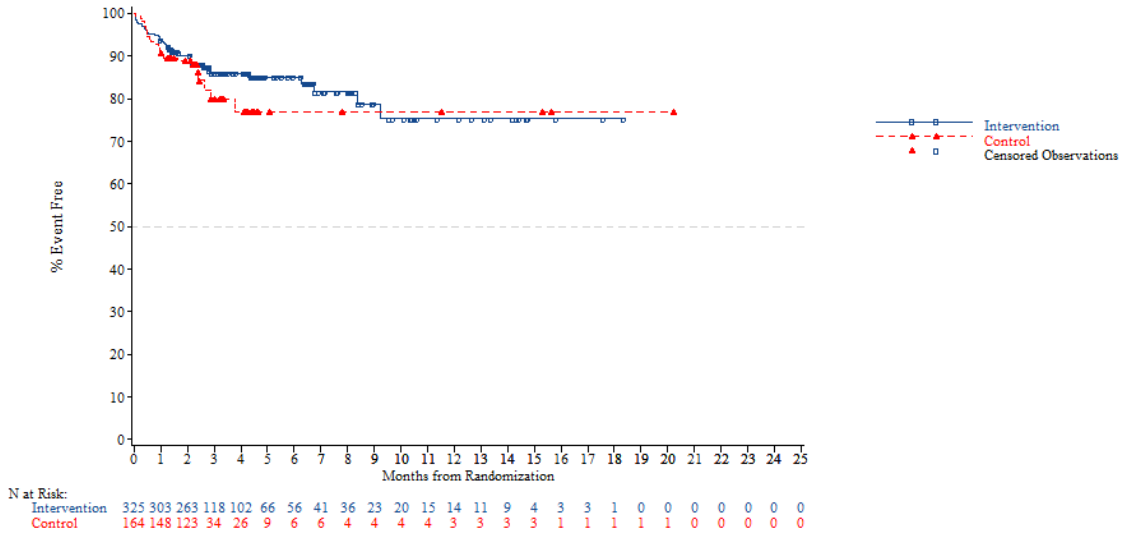
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

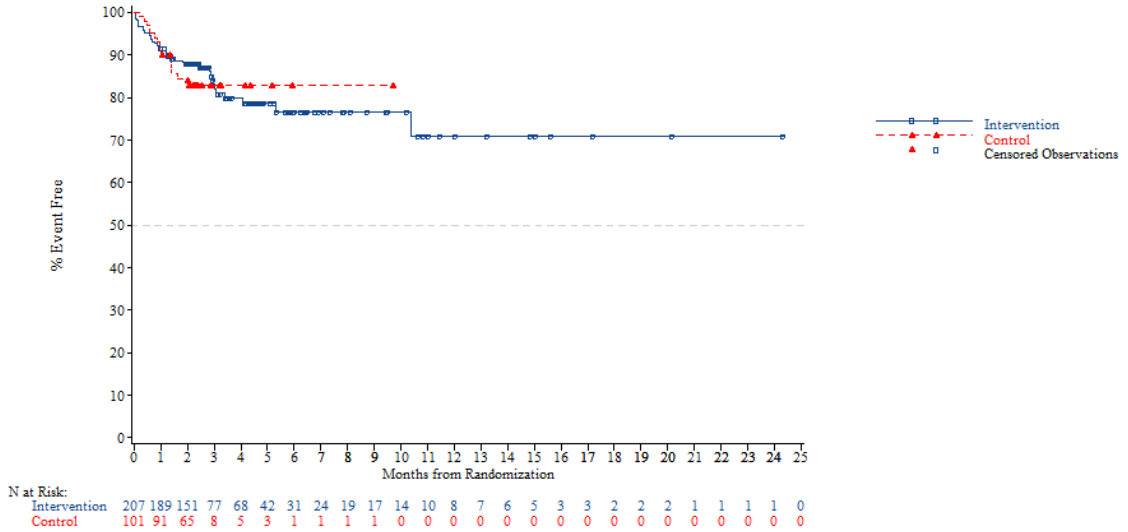


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

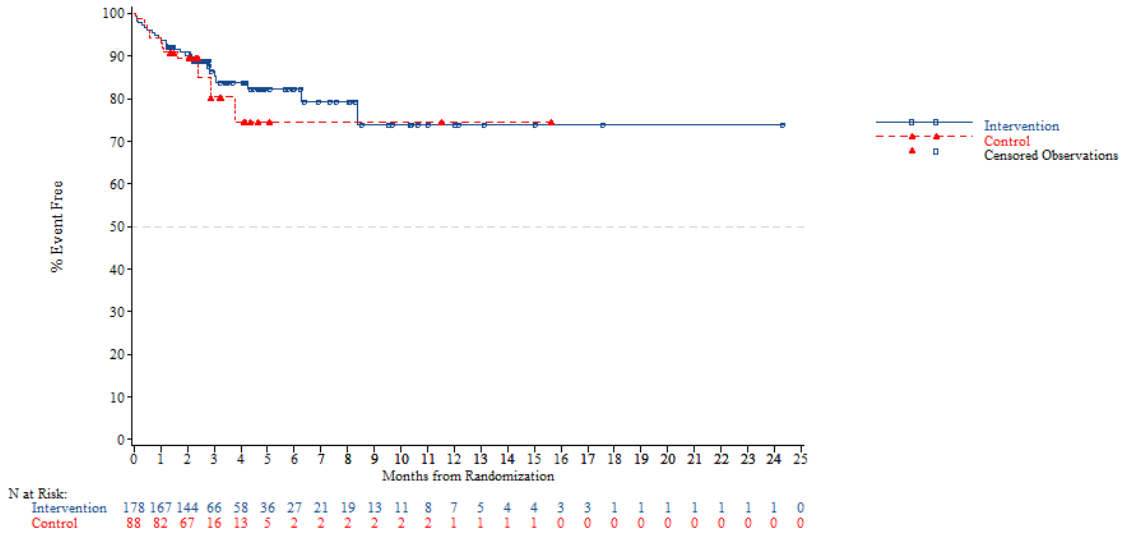
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

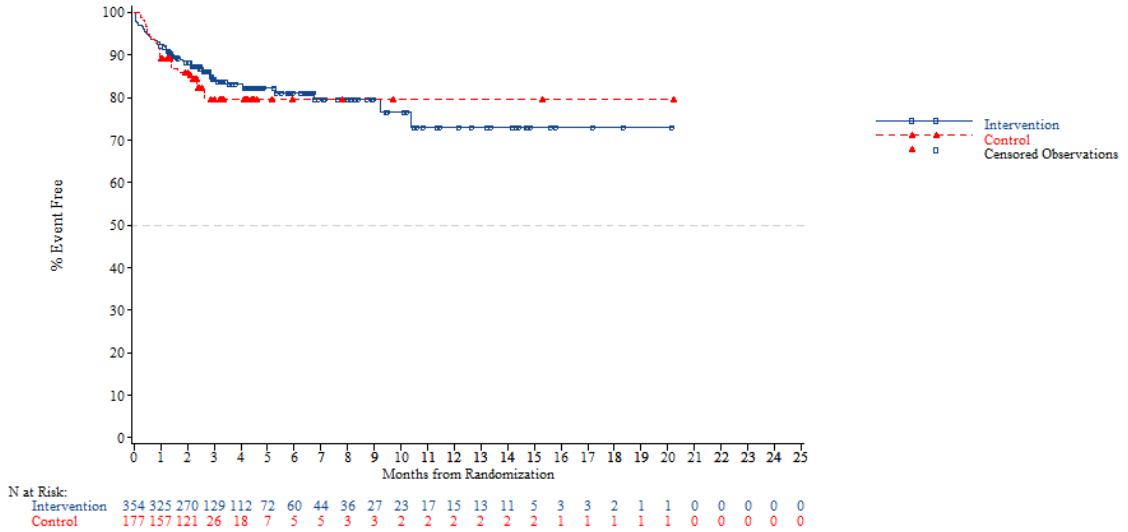


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

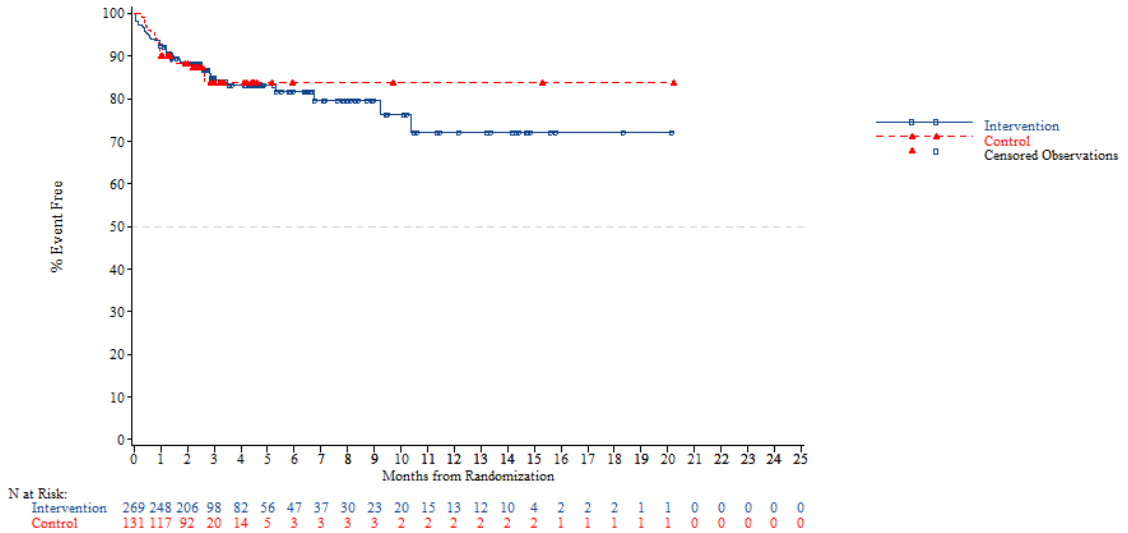
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

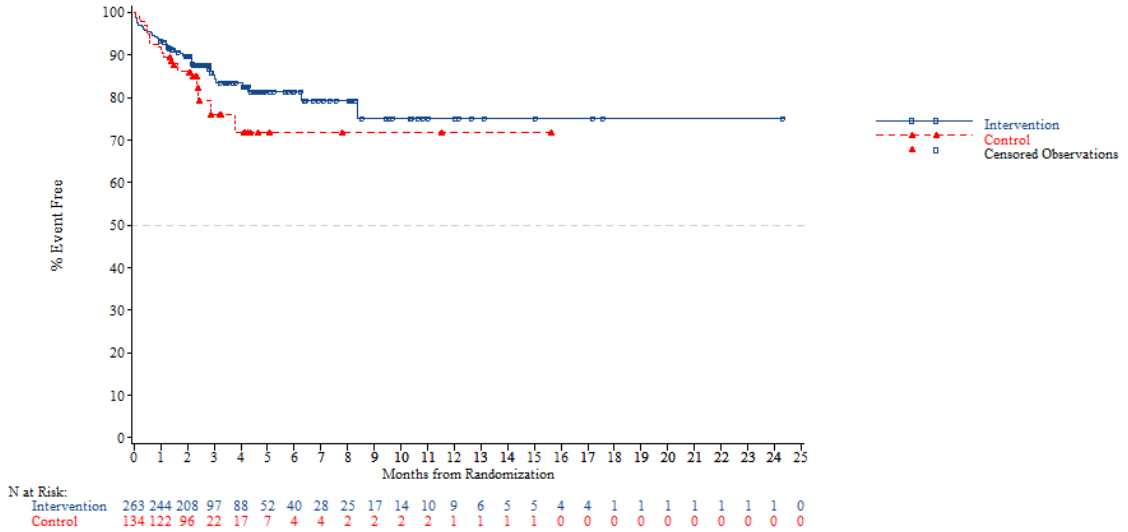


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

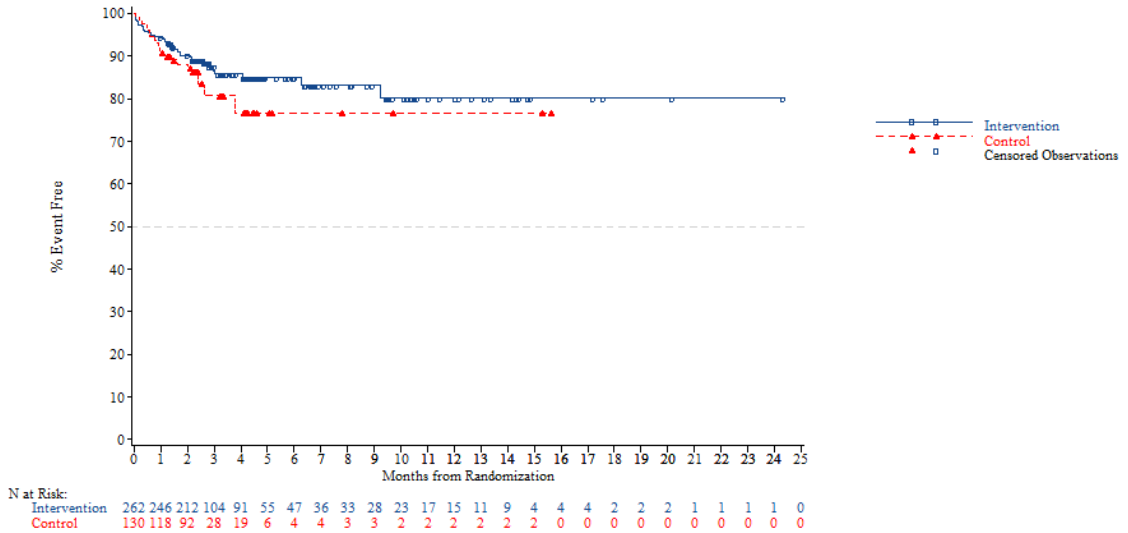
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

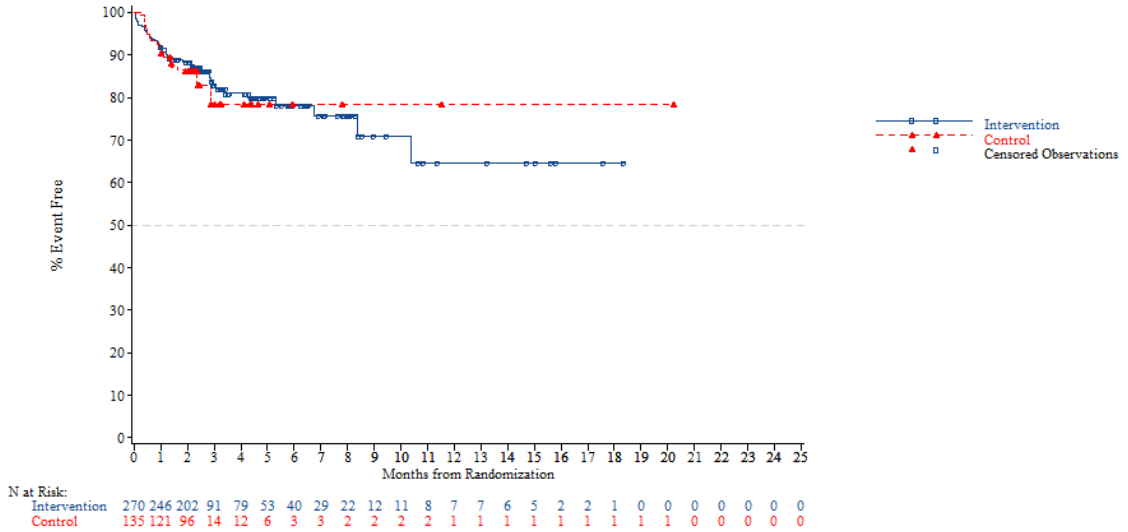


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

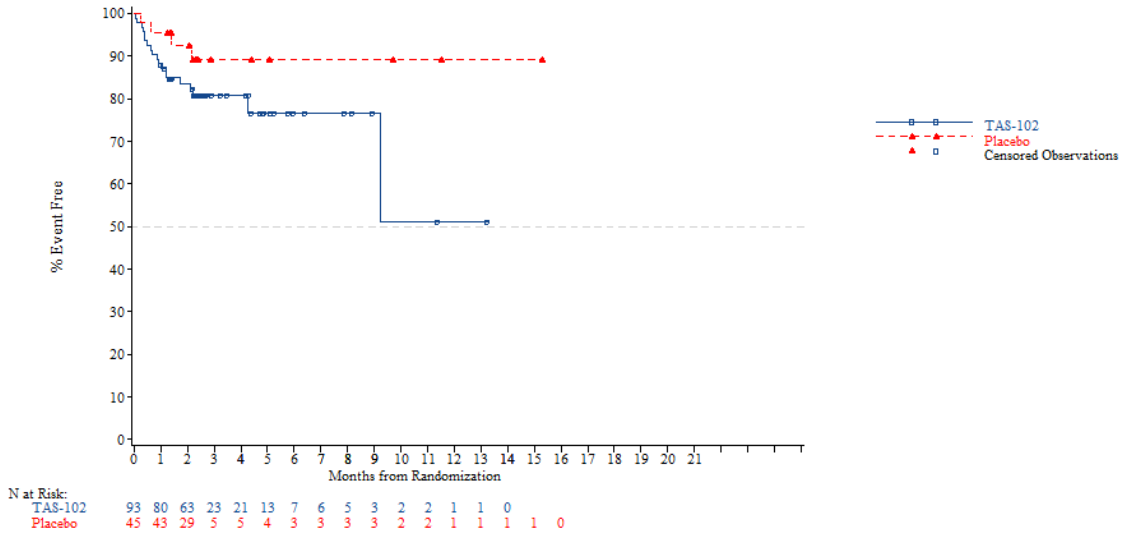
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

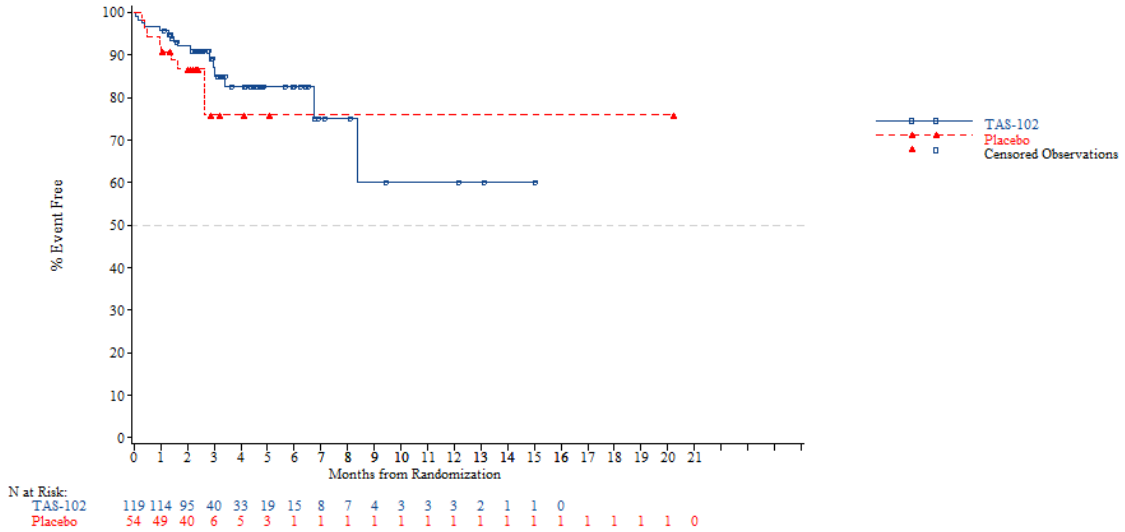


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

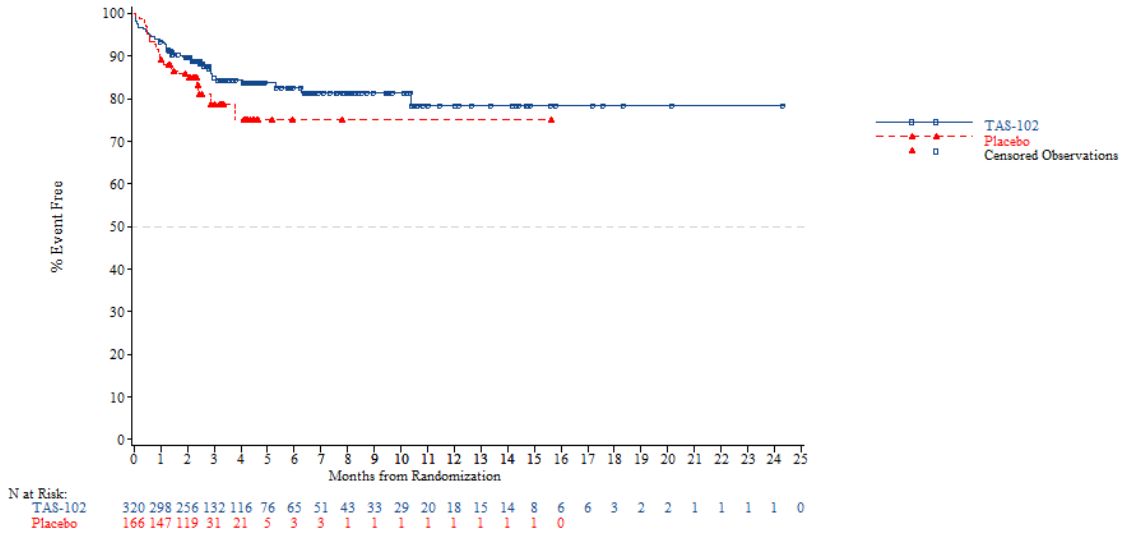
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

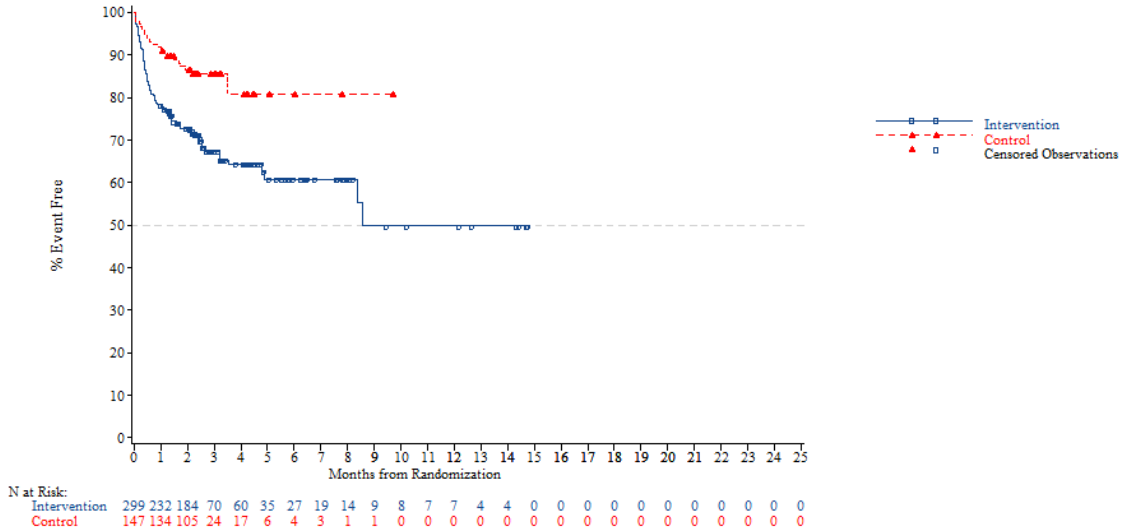


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

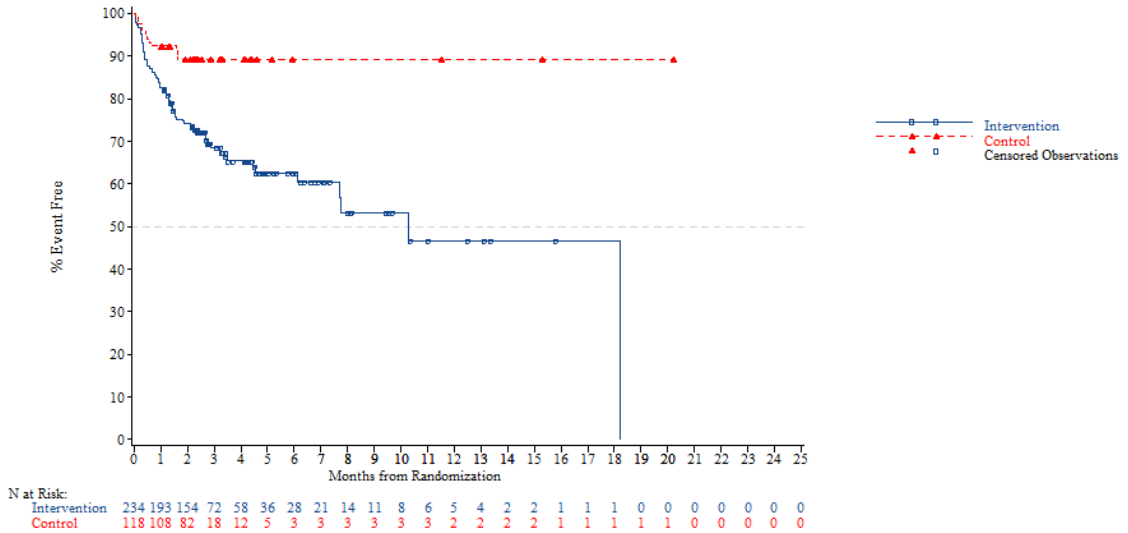
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

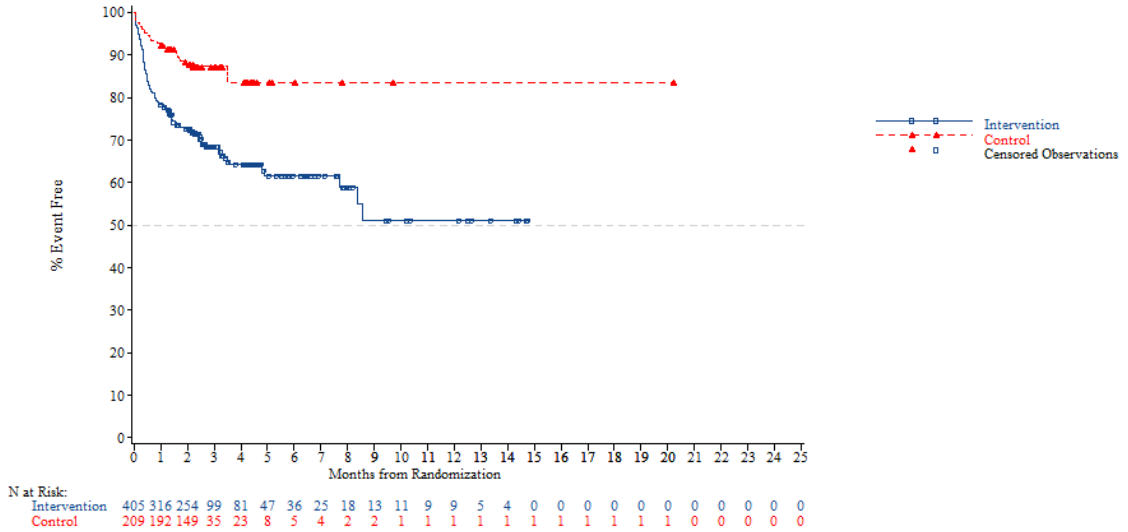


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Age: <70 years



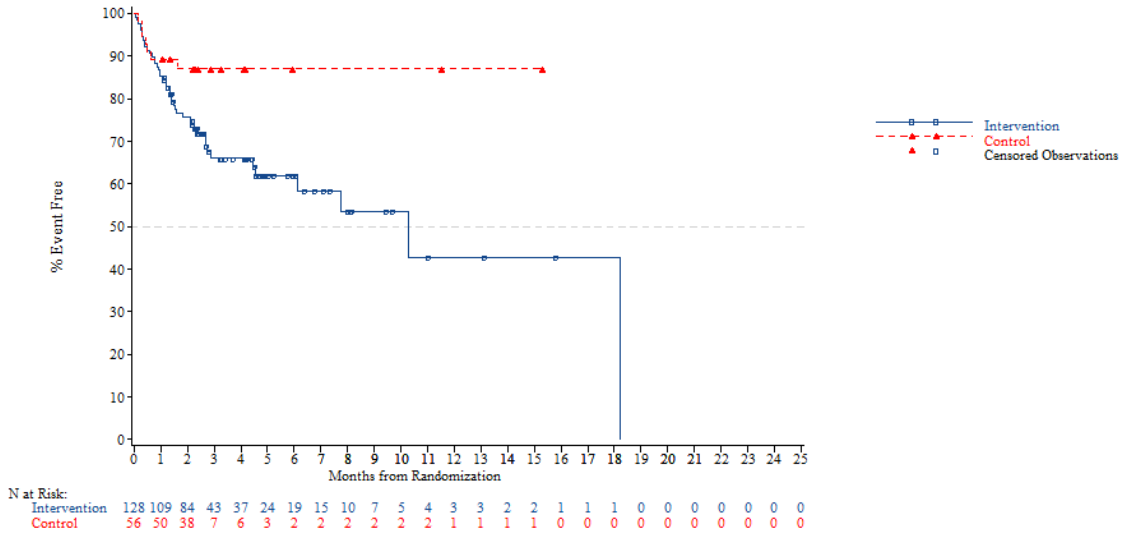

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 405 | 316 | 254 | 99 | 81 | 47 | 36 | 25 | 18 | 13 | 11 | 9 | 9 | 5 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 209 | 192 | 149 | 35 | 23 | 8 | 5 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Age: >=70 years

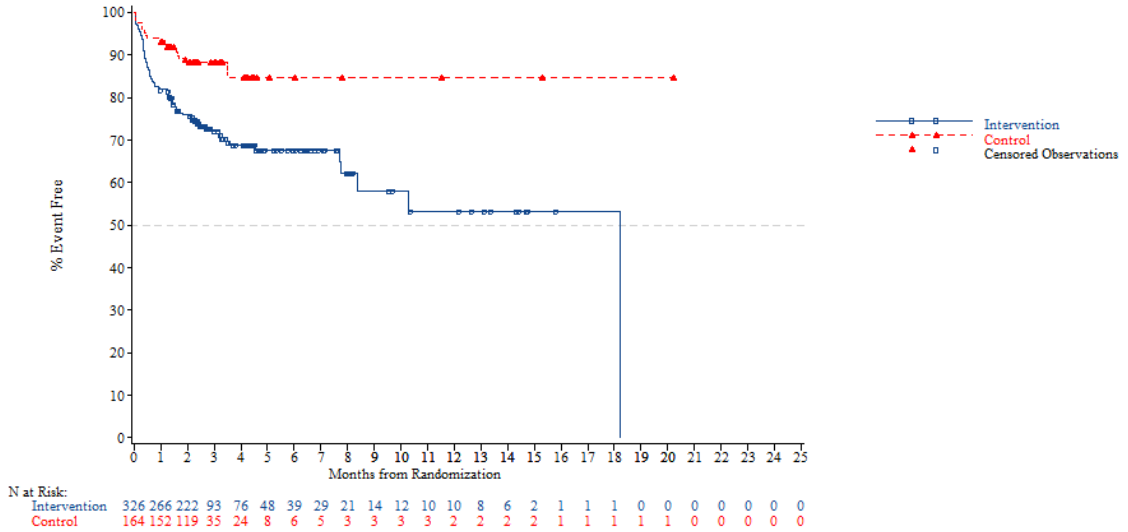



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 128 | 109 | 84 | 43 | 37 | 24 | 19 | 15 | 10 | 7 | 5 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 56 | 50 | 38 | 7 | 6 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

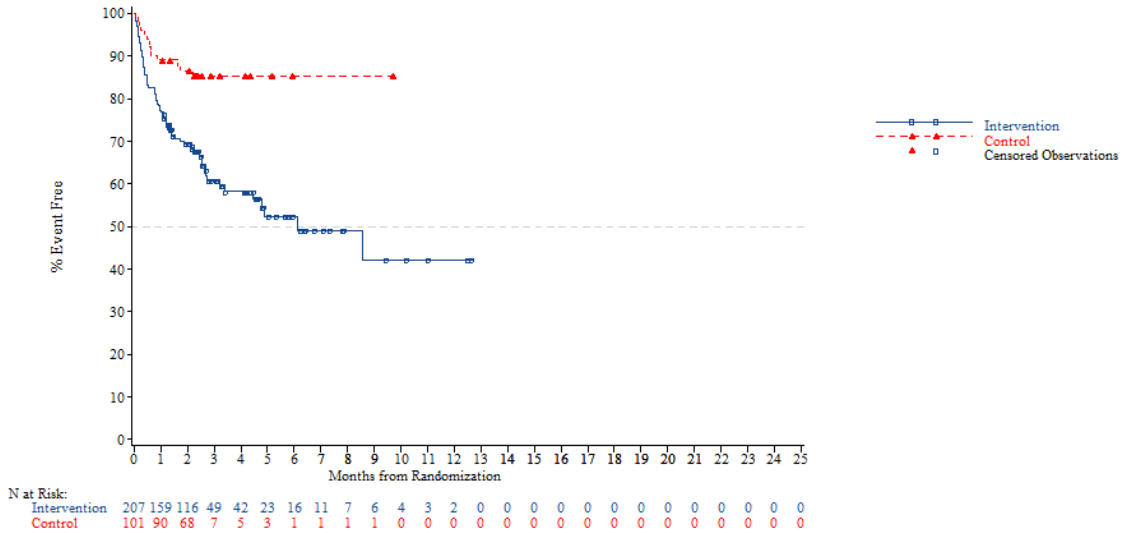
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

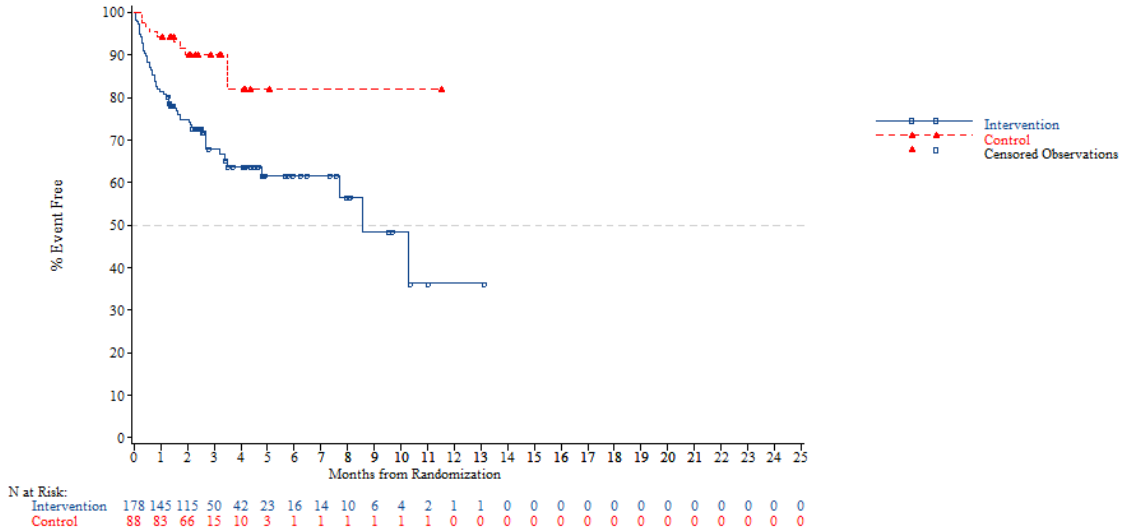


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

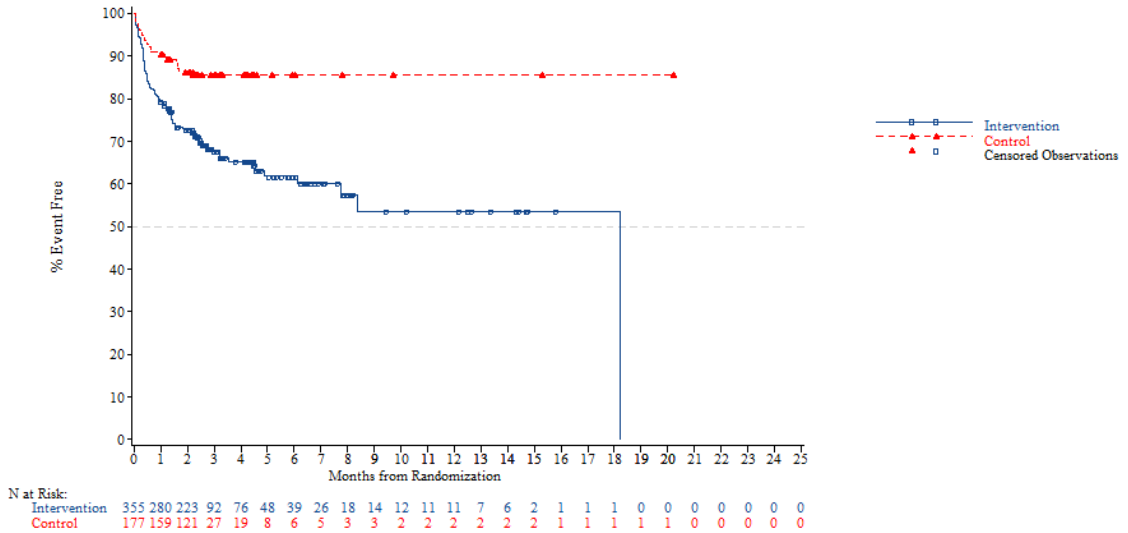
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

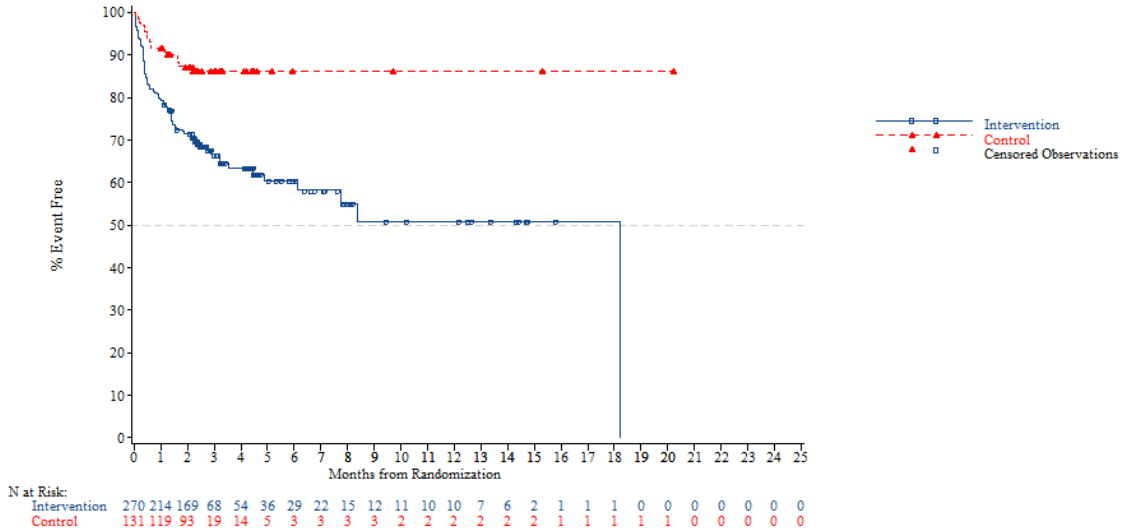


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

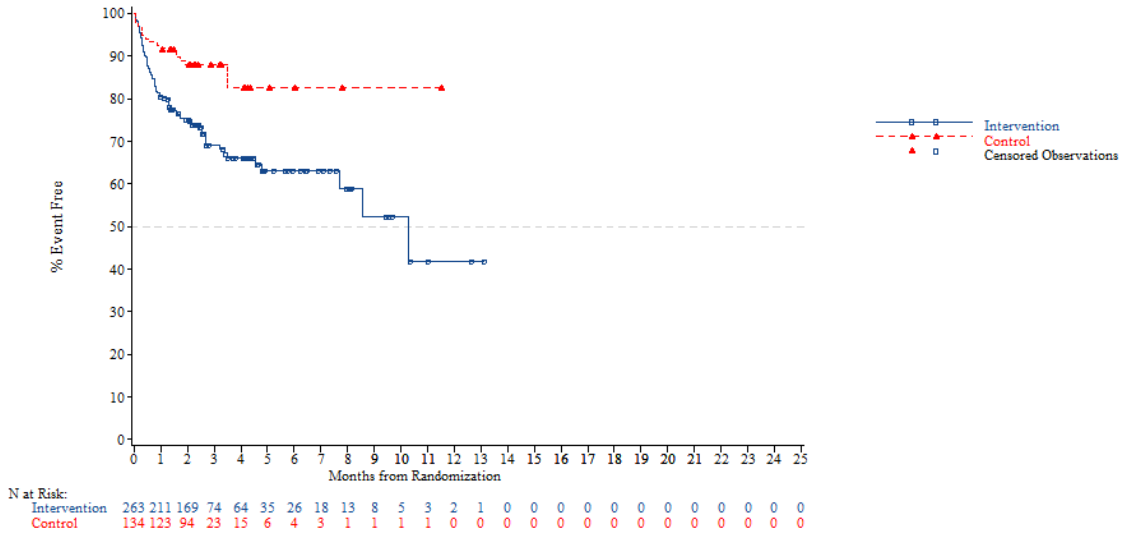
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

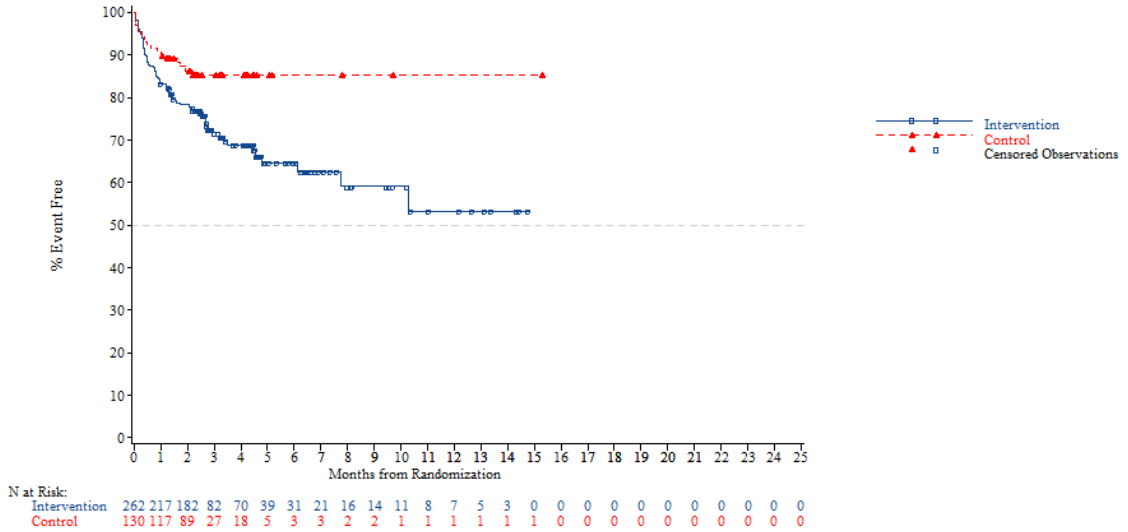


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

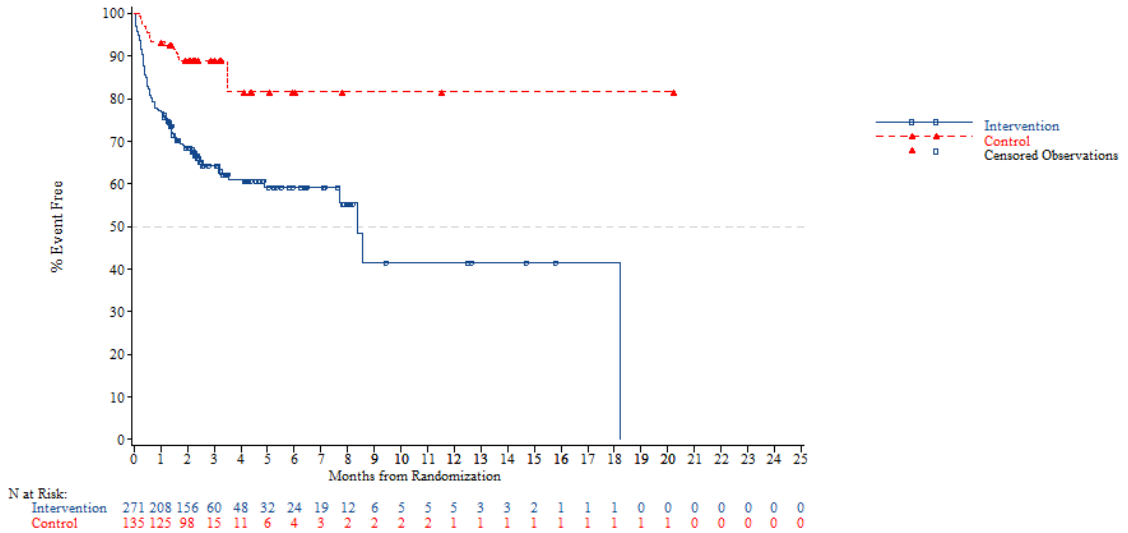
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

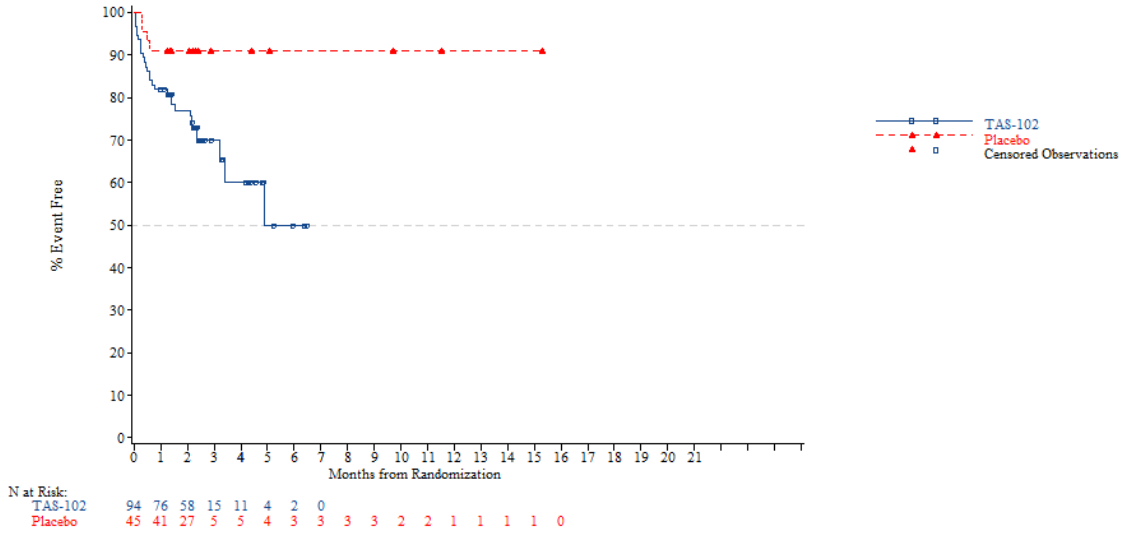


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

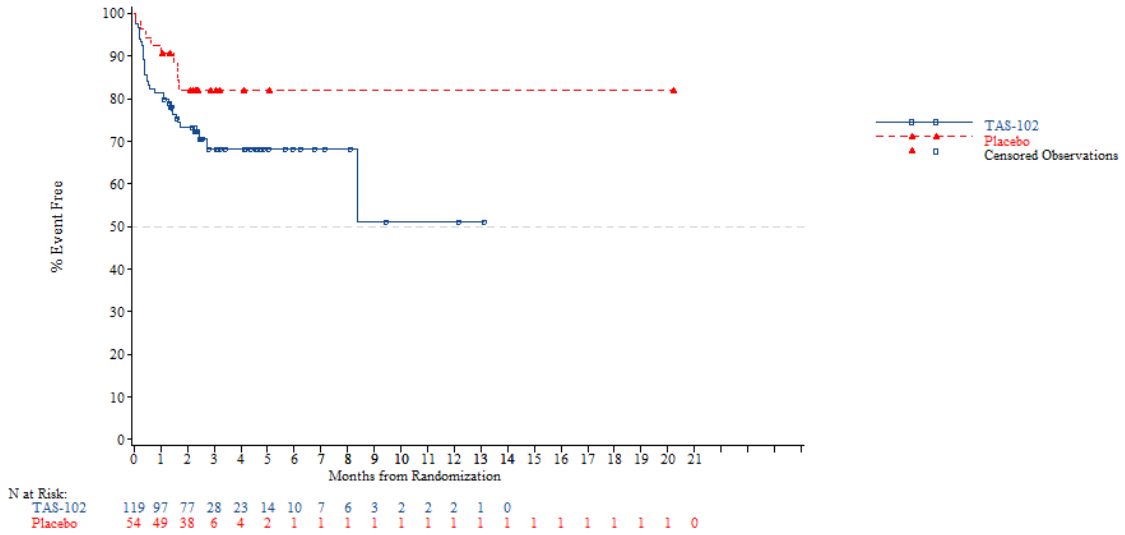
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

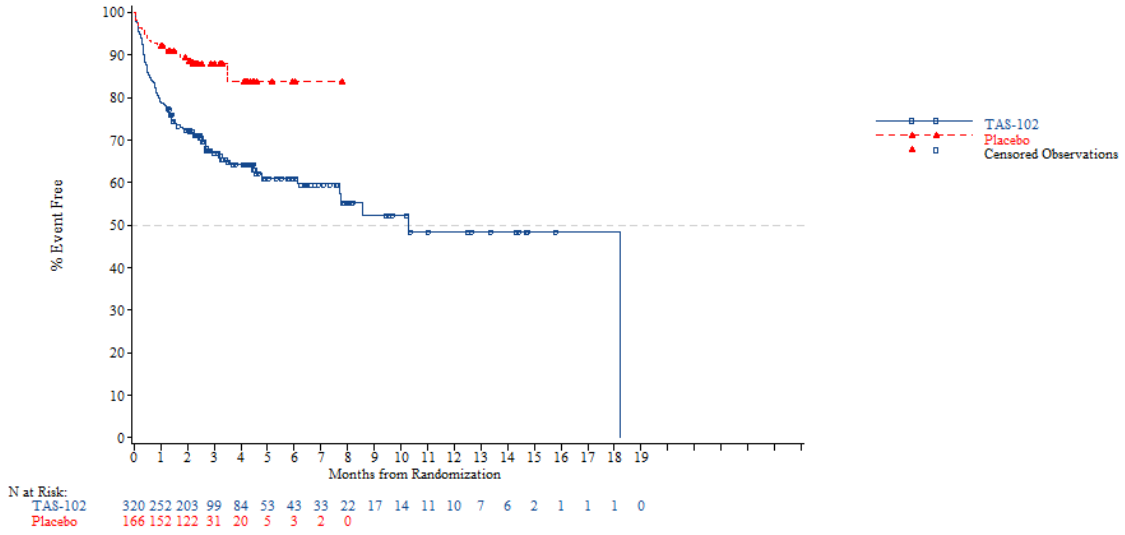


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

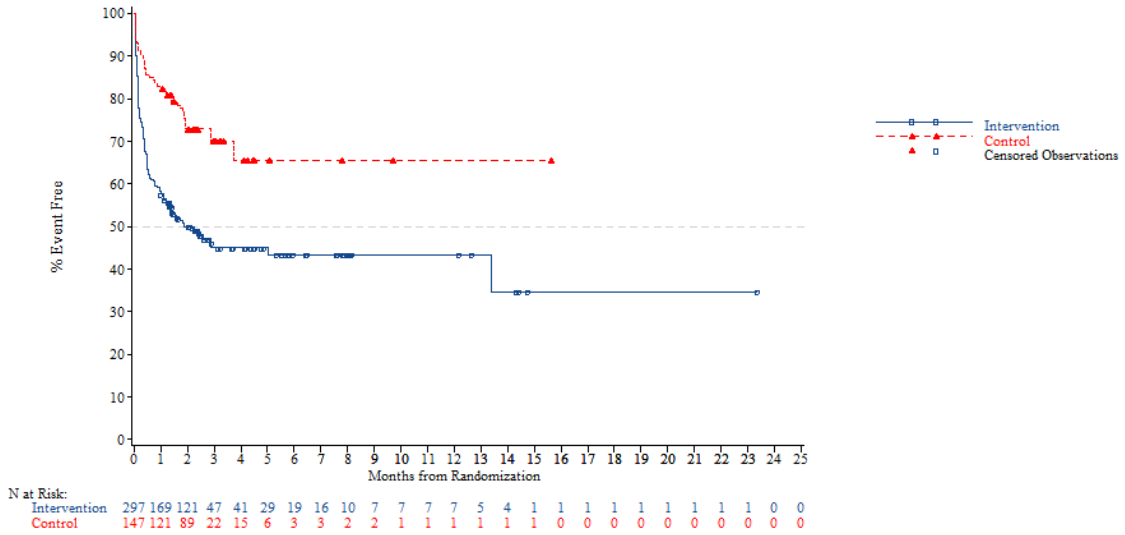
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

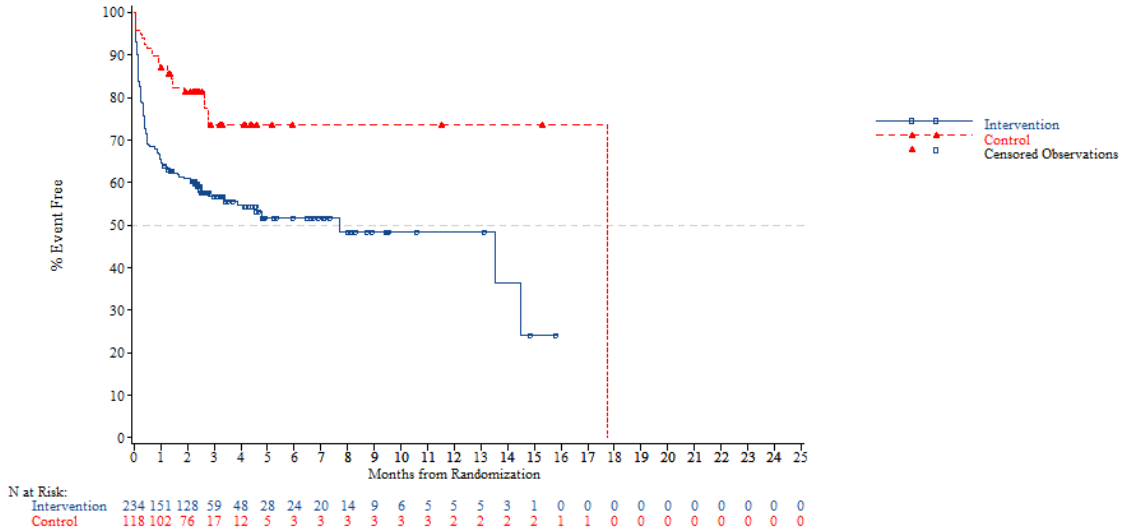


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

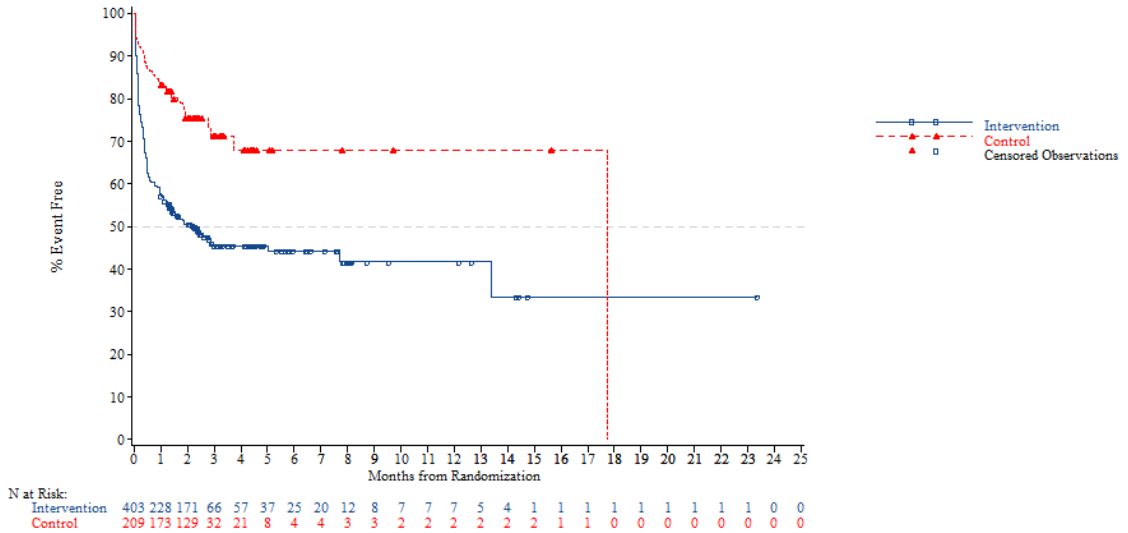
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

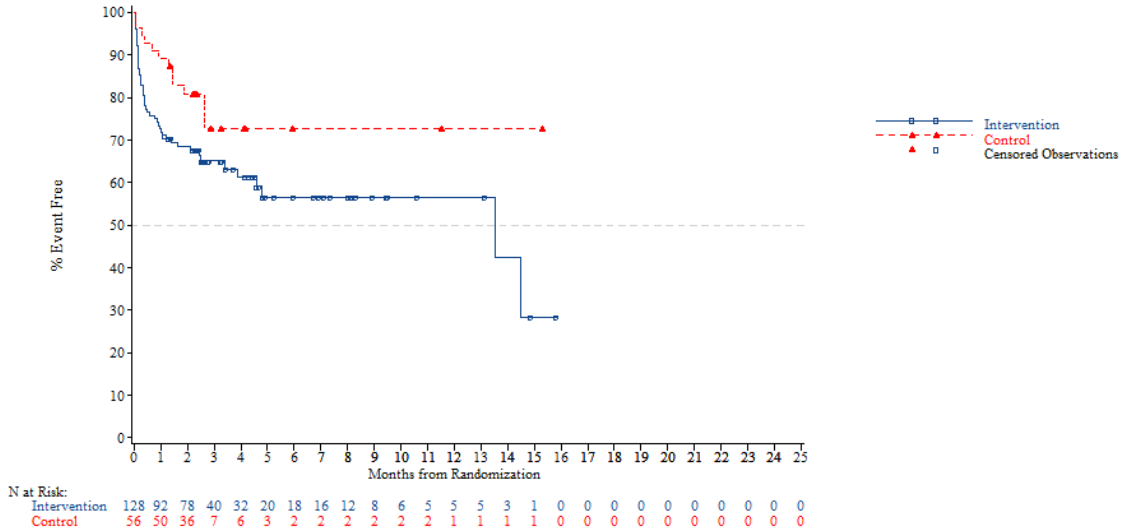


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

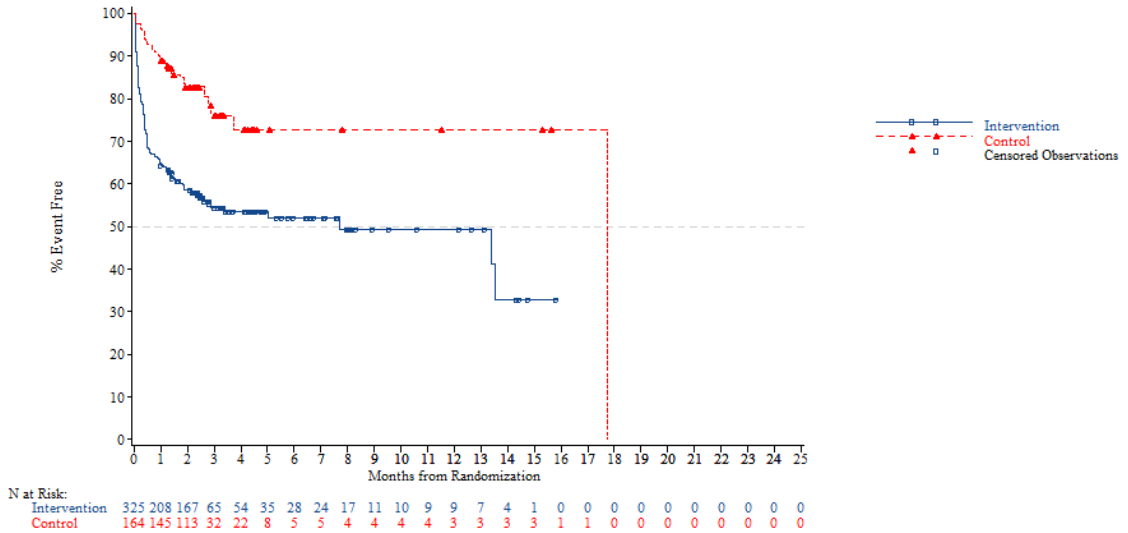
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

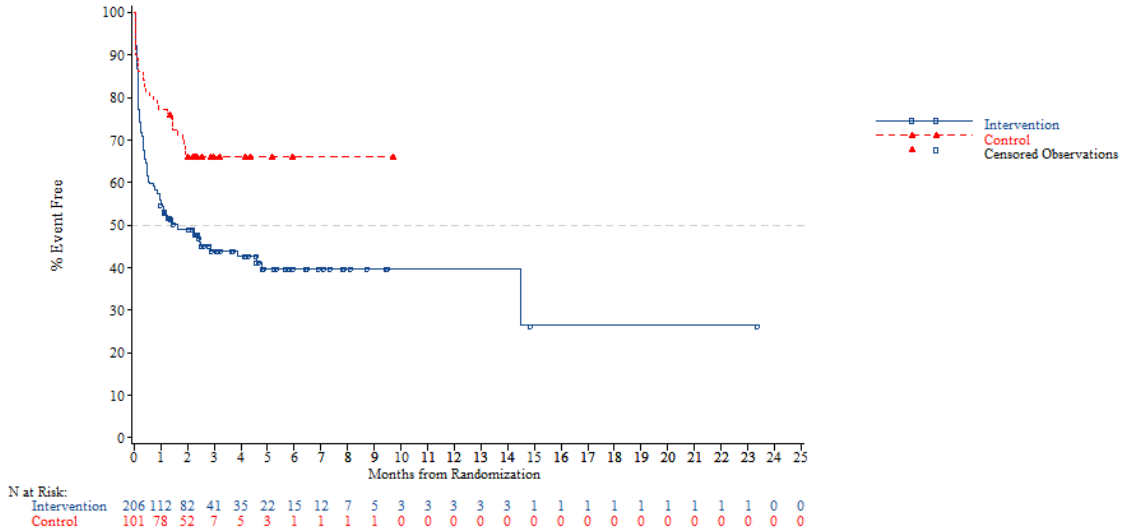


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

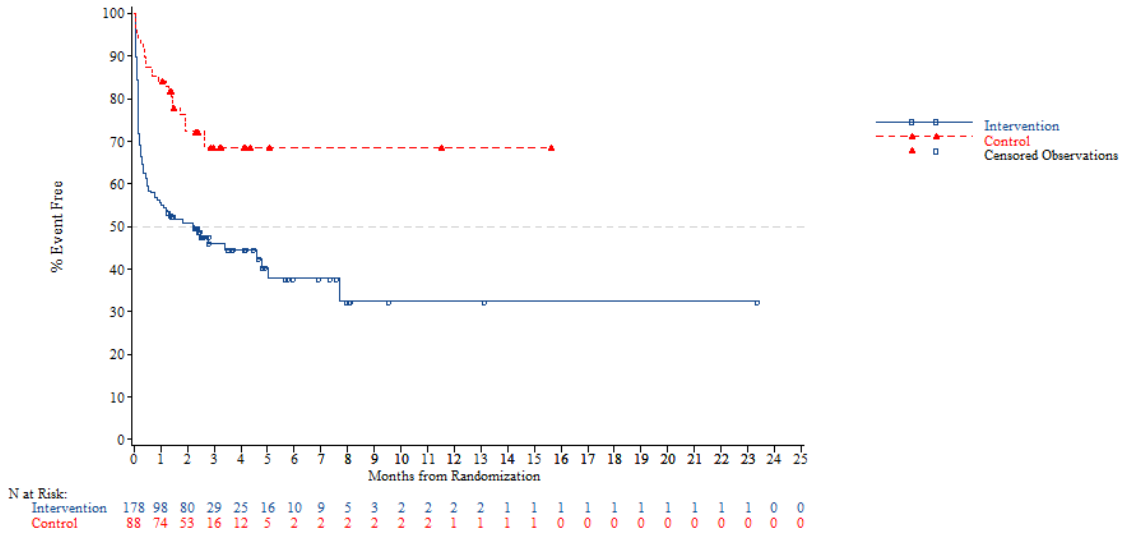
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

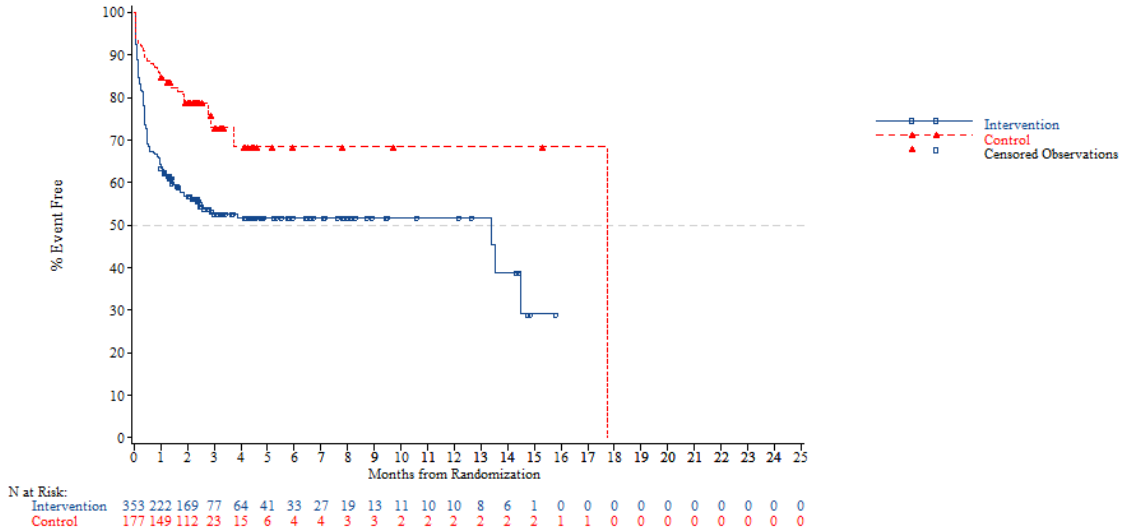


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

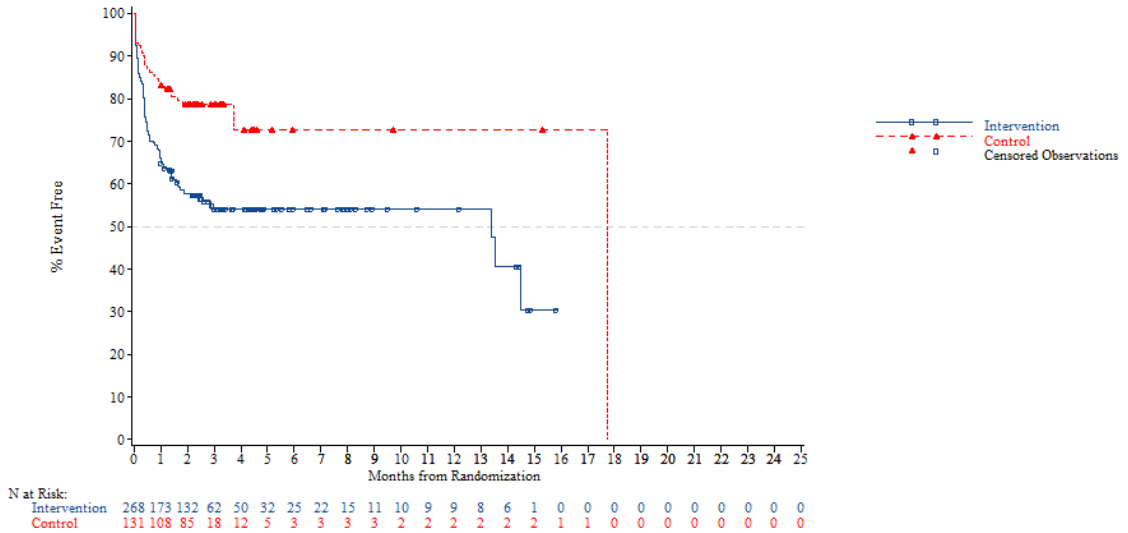
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

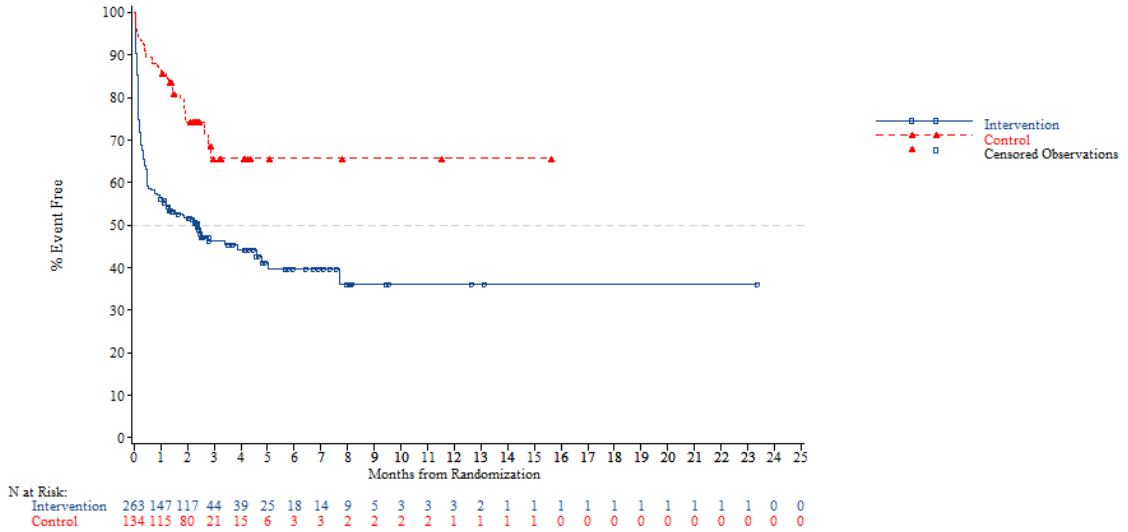


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

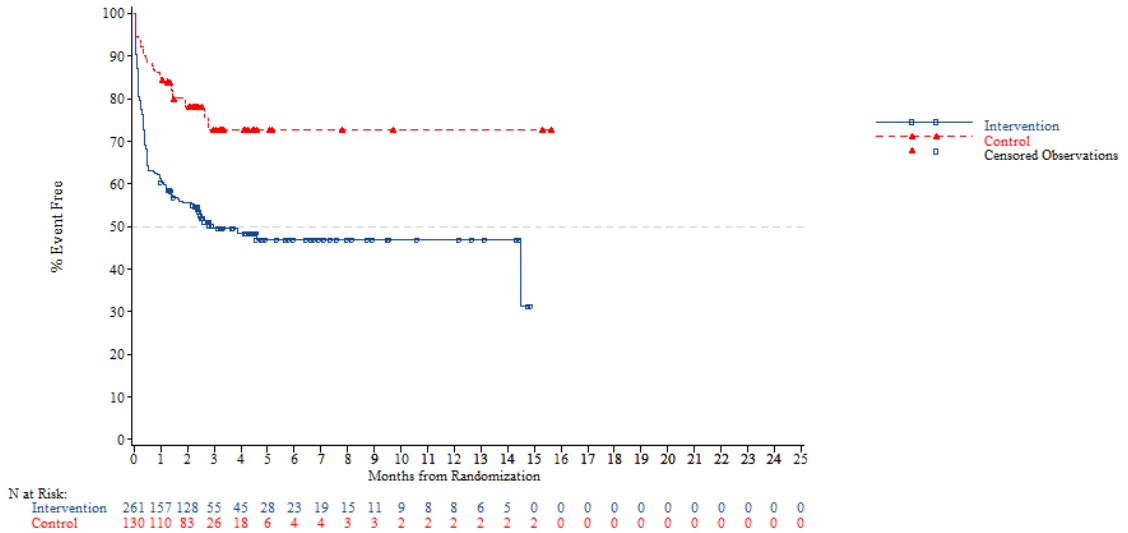
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

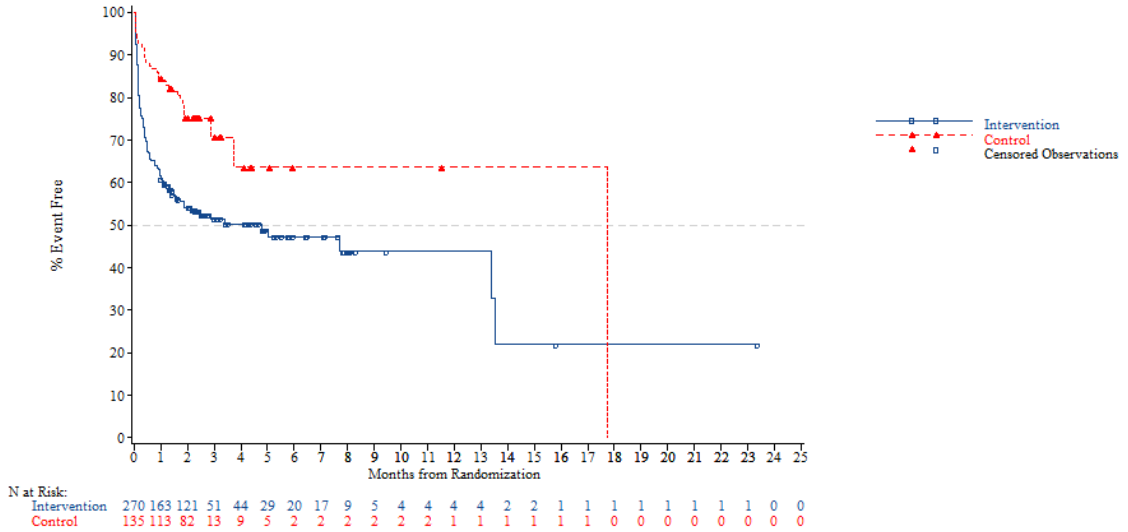


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

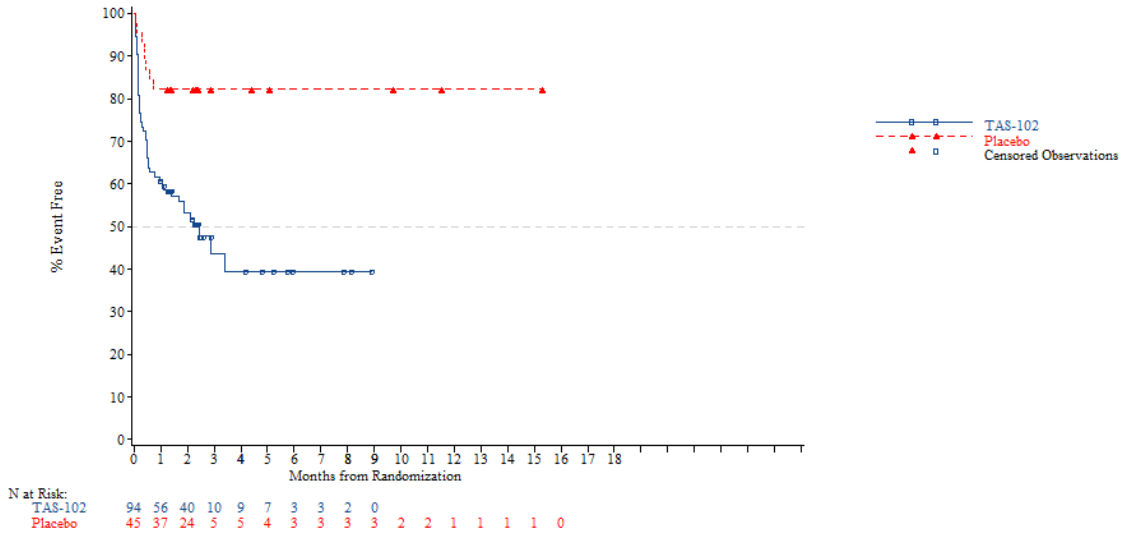
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

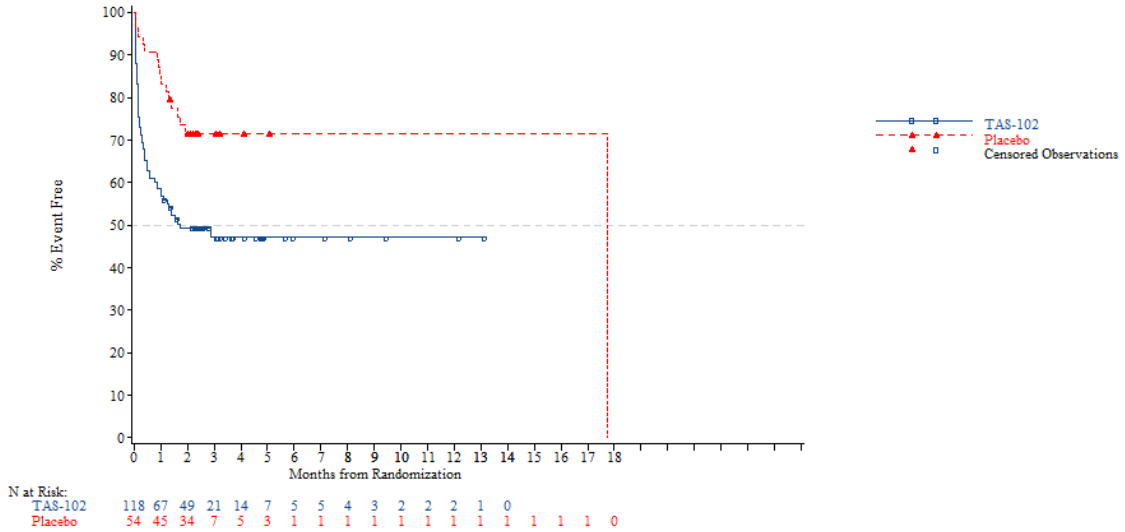


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

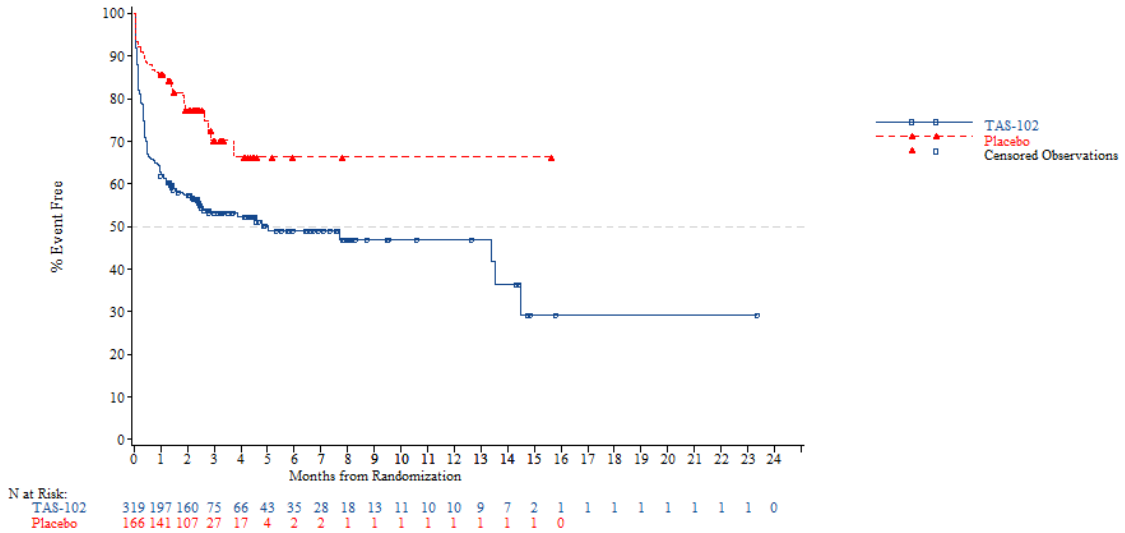
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

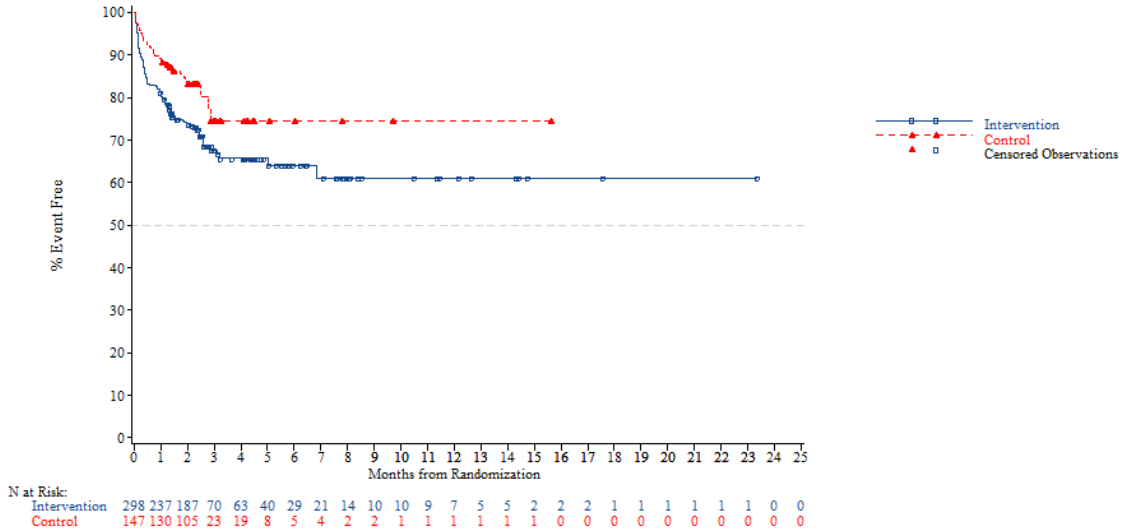


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

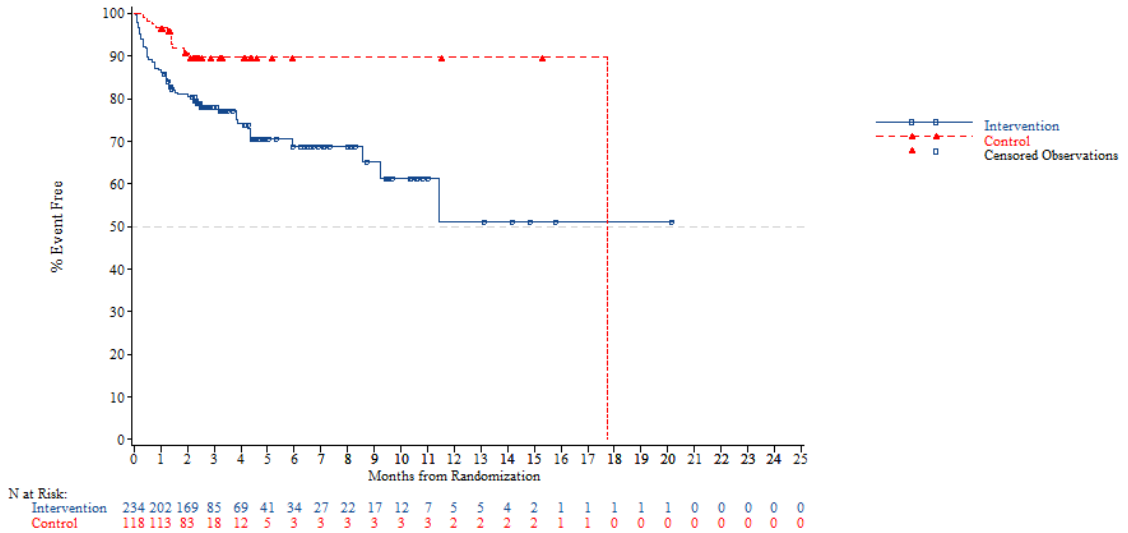
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

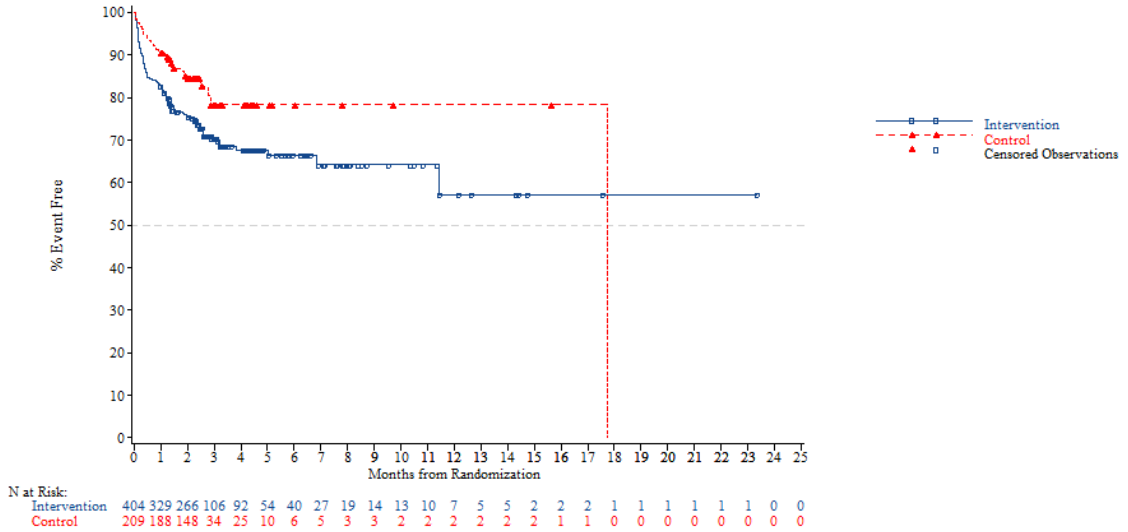


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

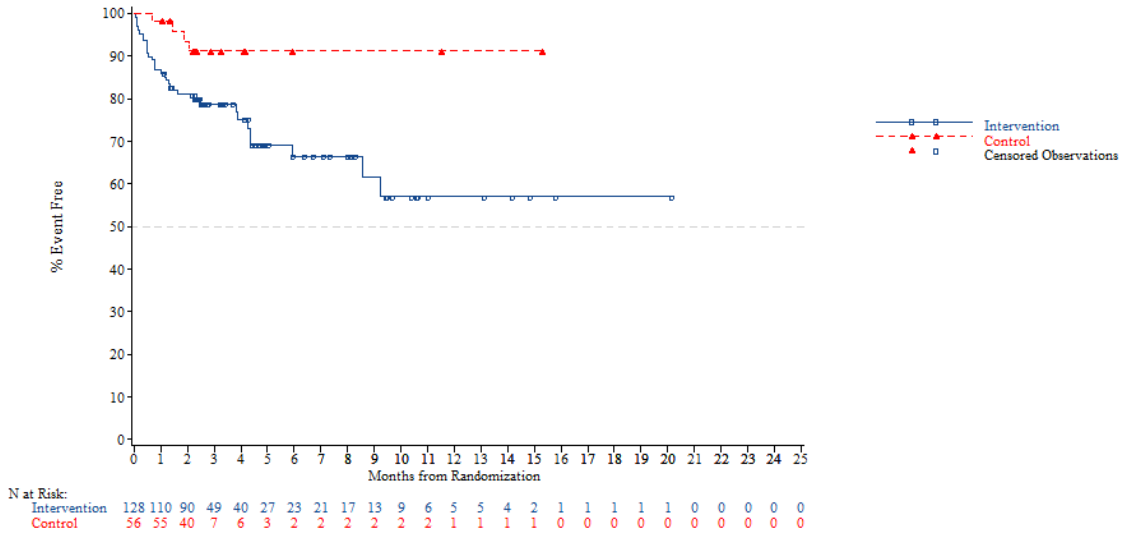
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

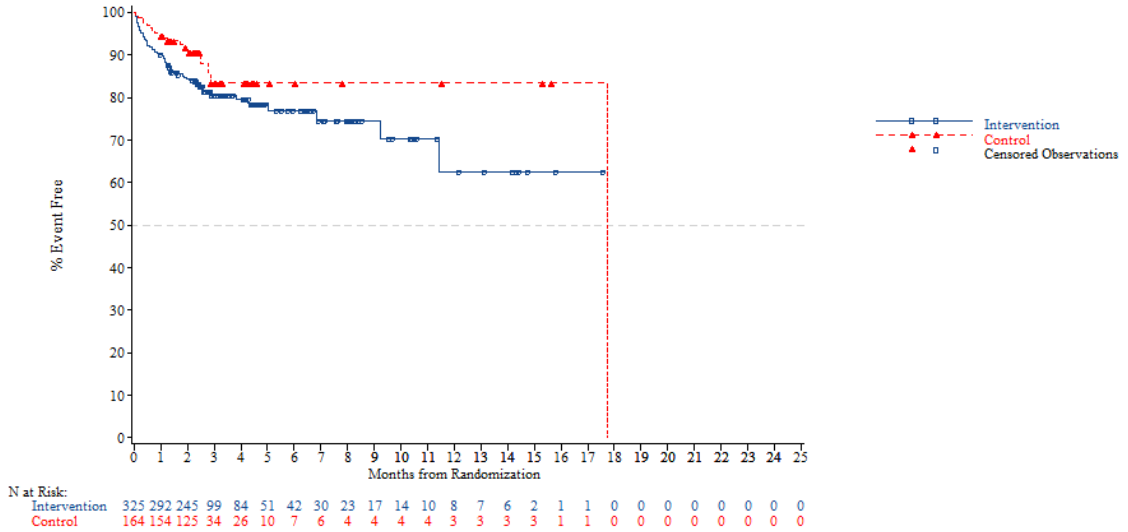


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

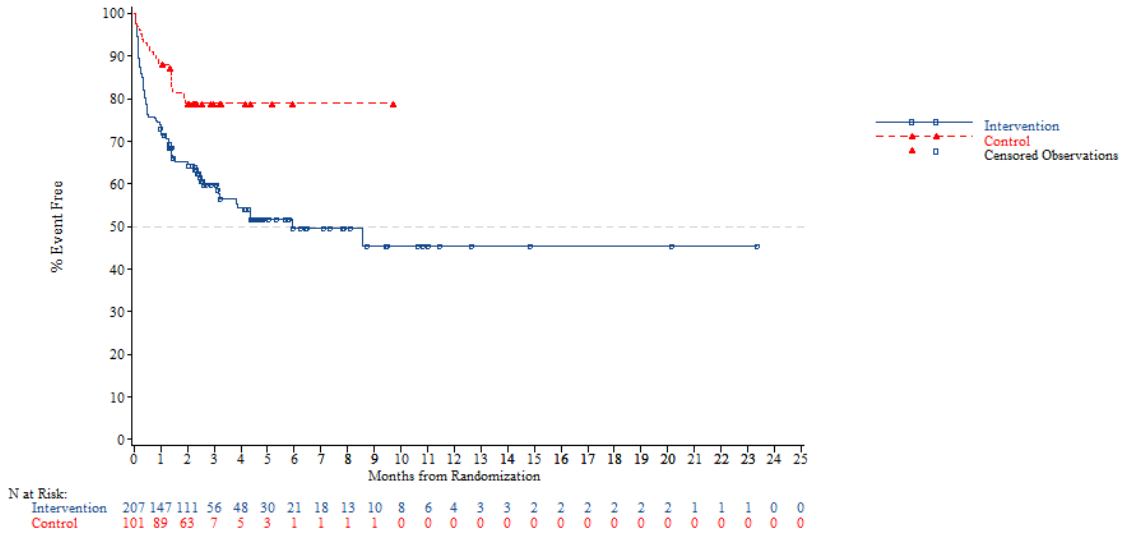
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

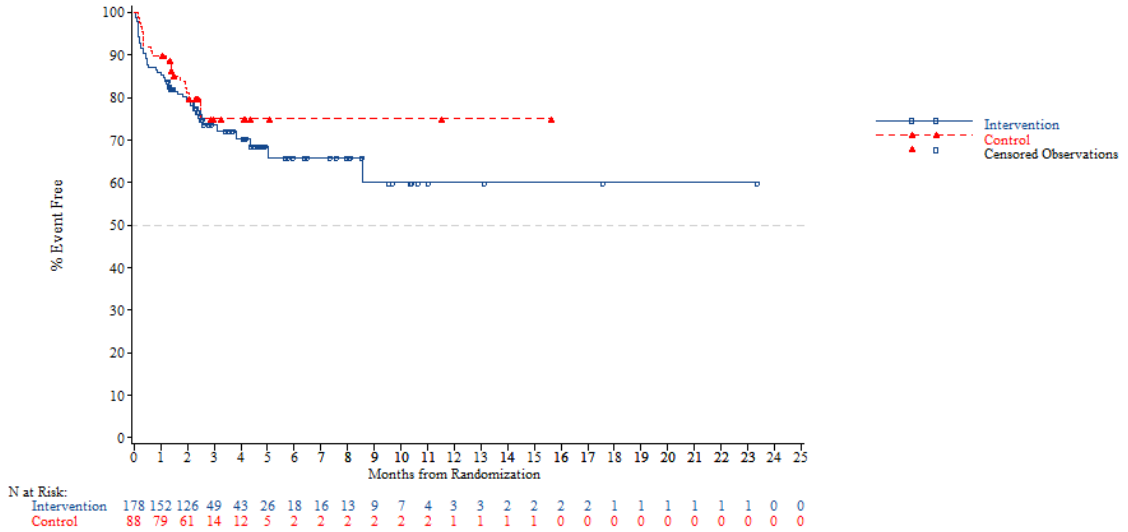


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

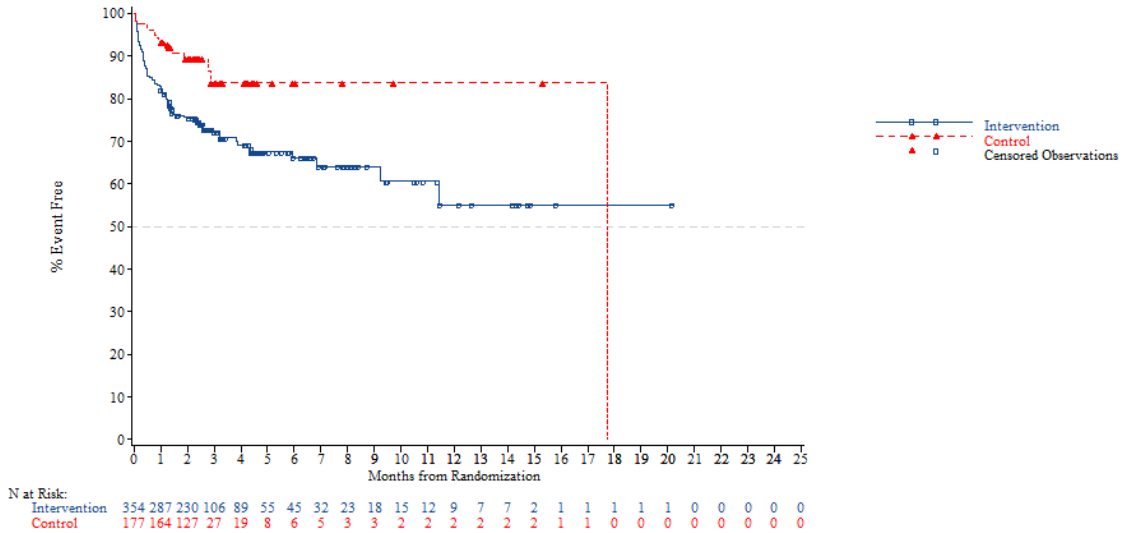
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

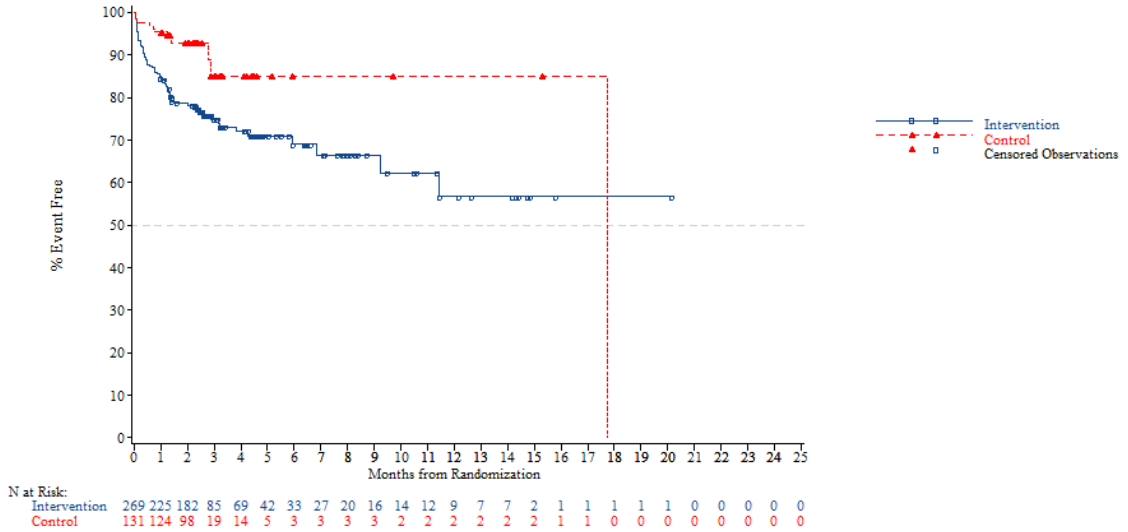


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

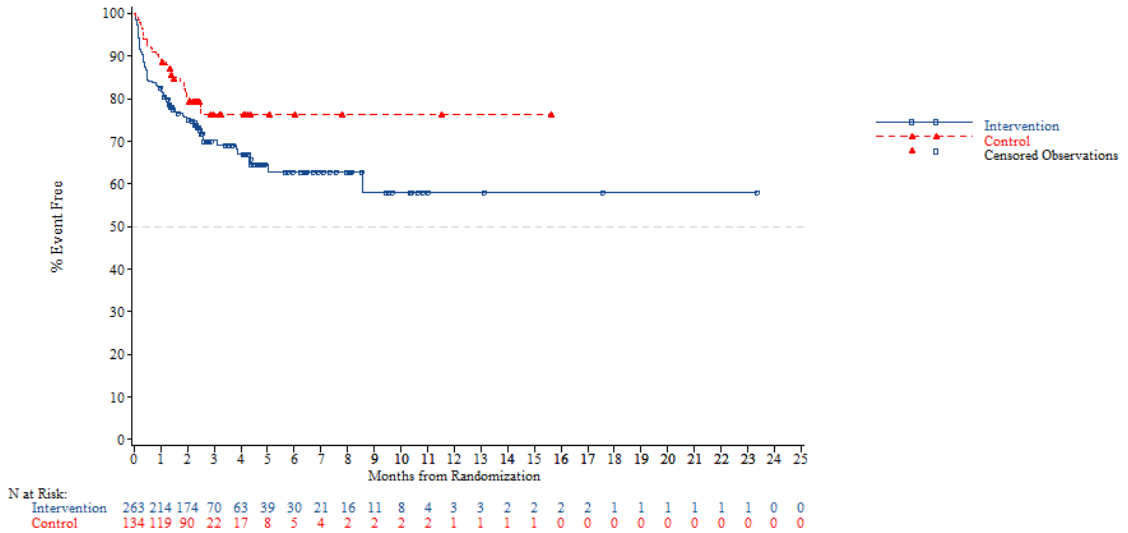
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

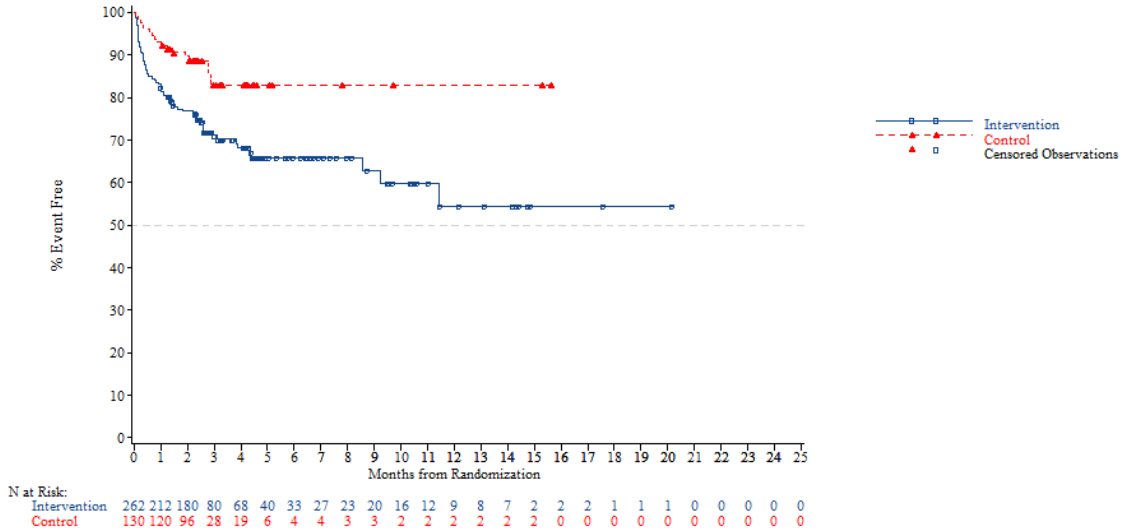


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

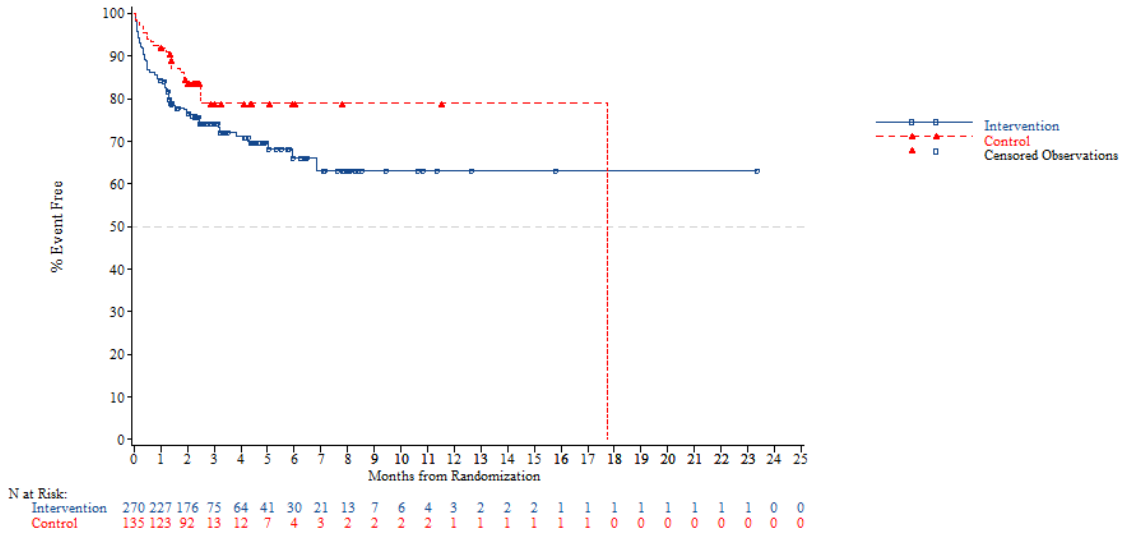
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

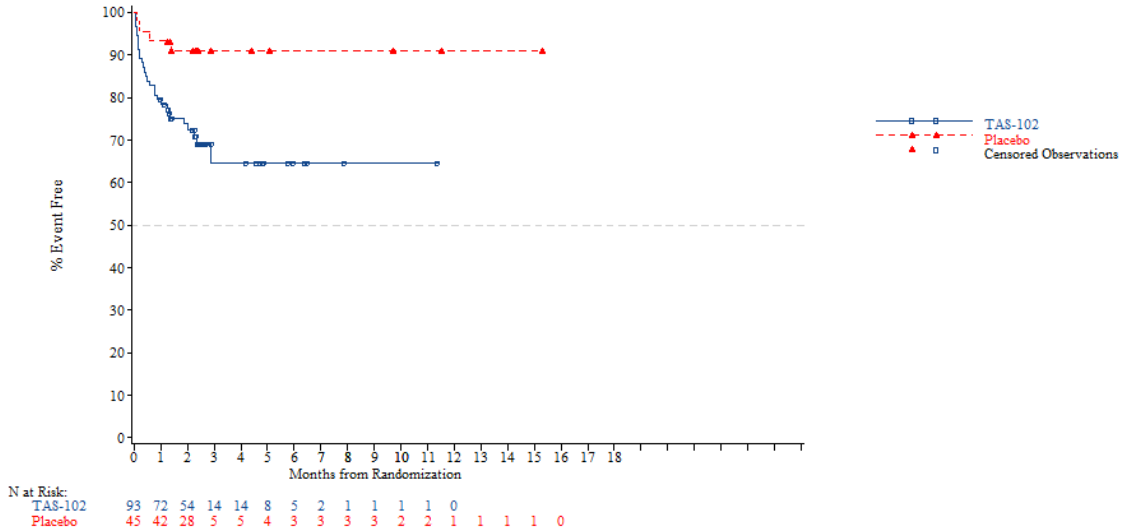


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

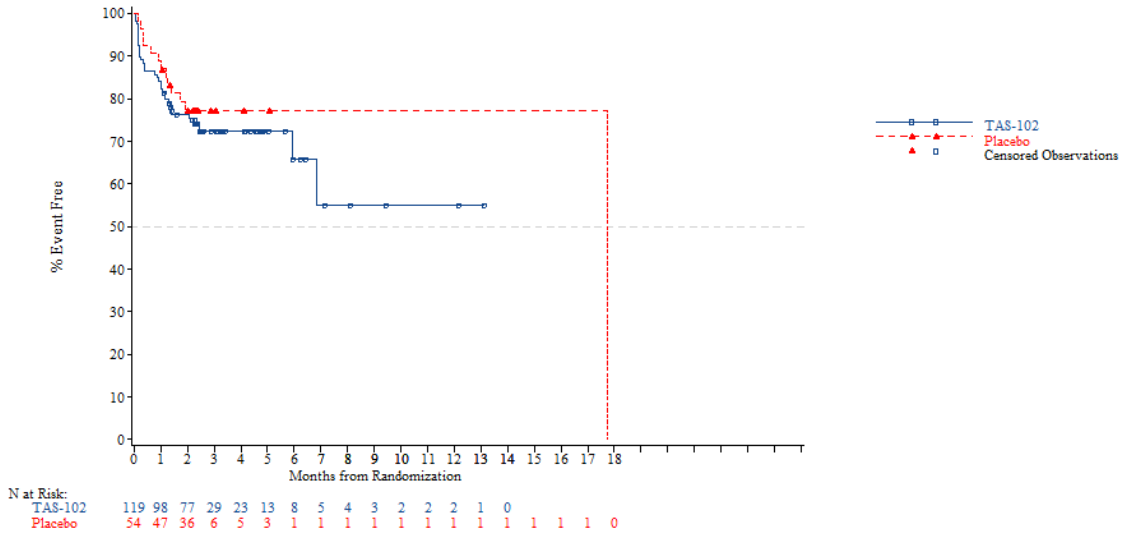
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

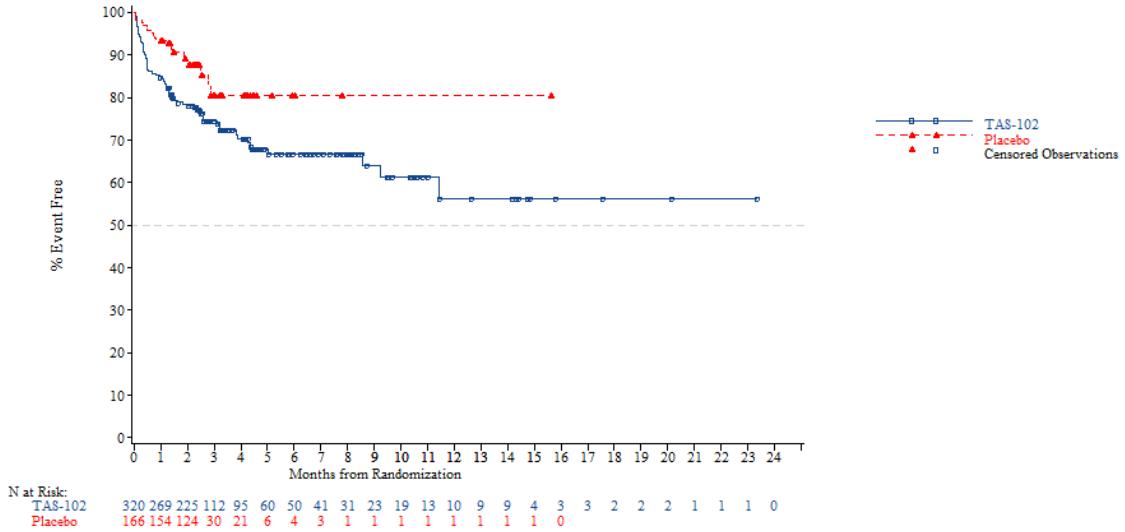


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

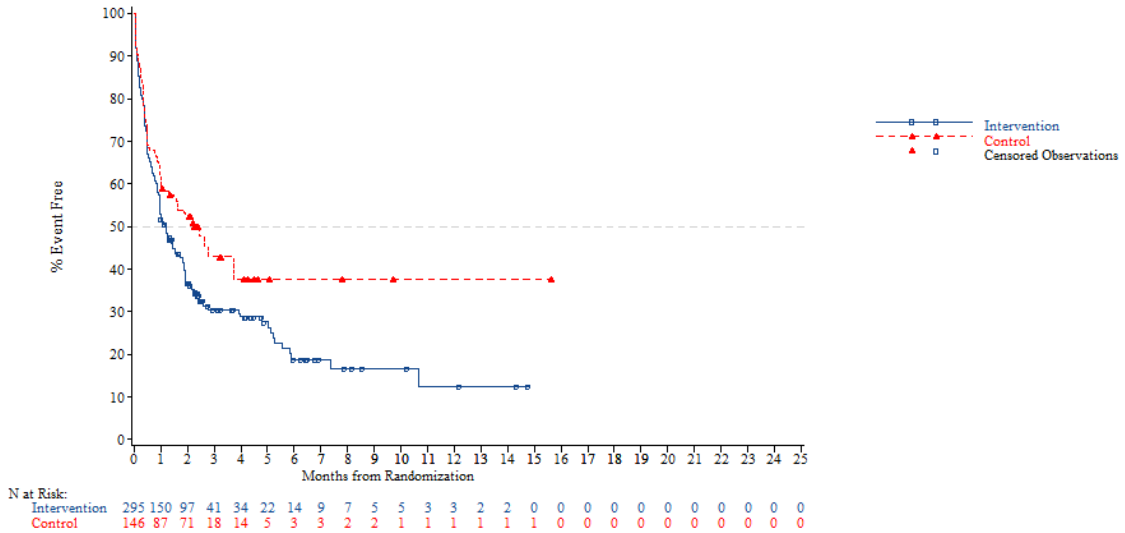
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

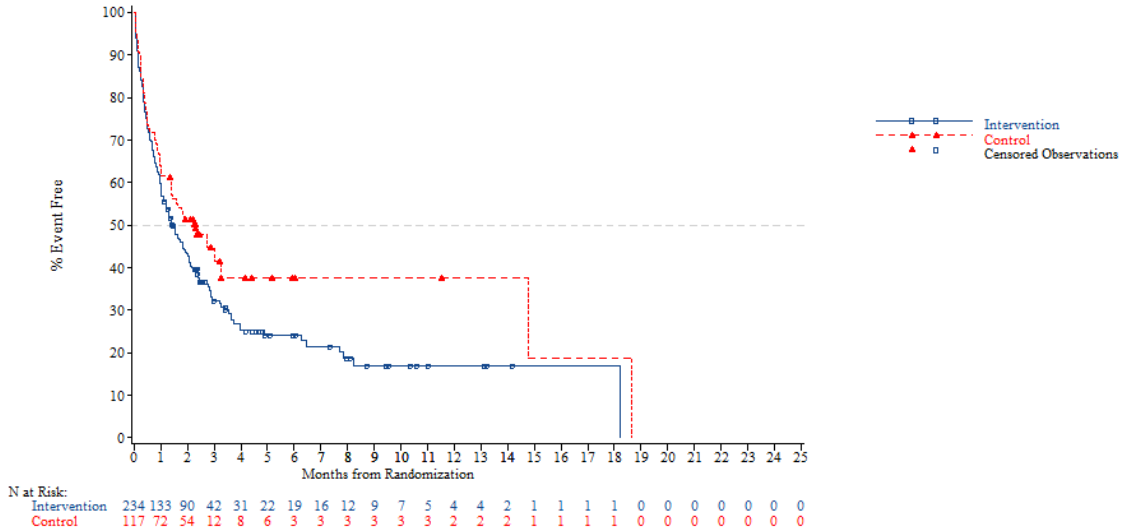


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

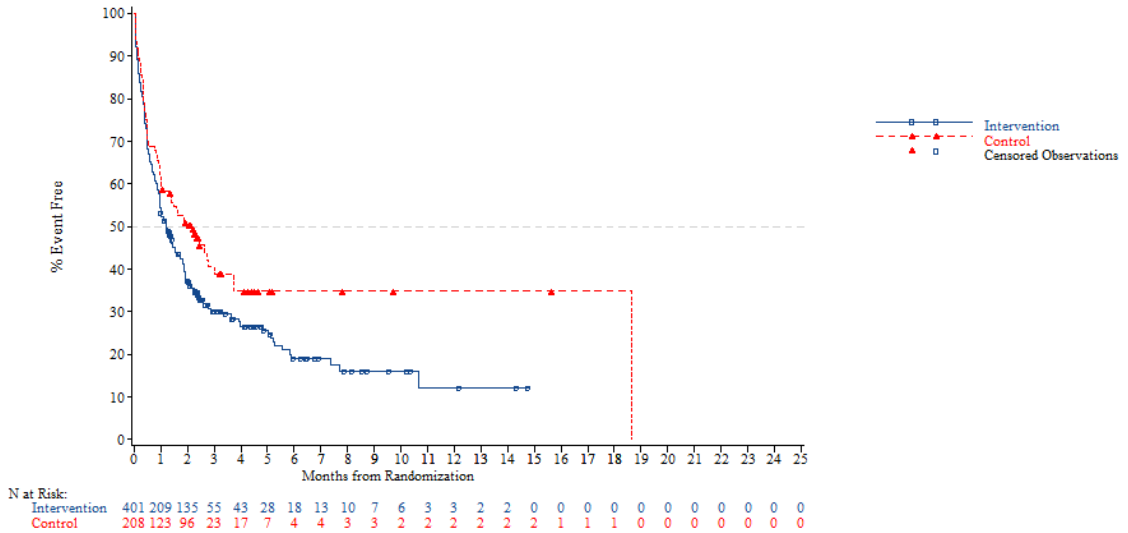
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

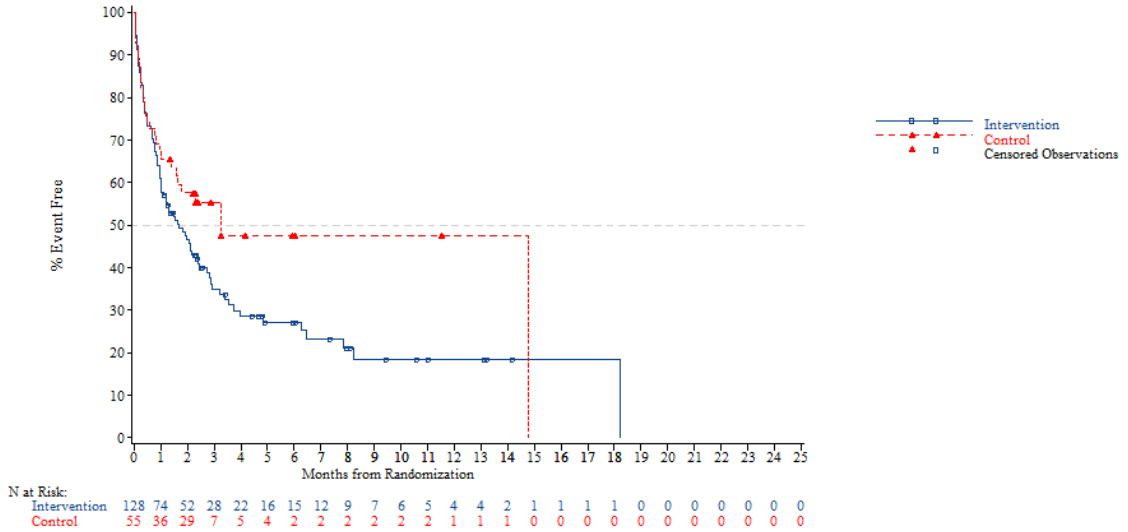


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

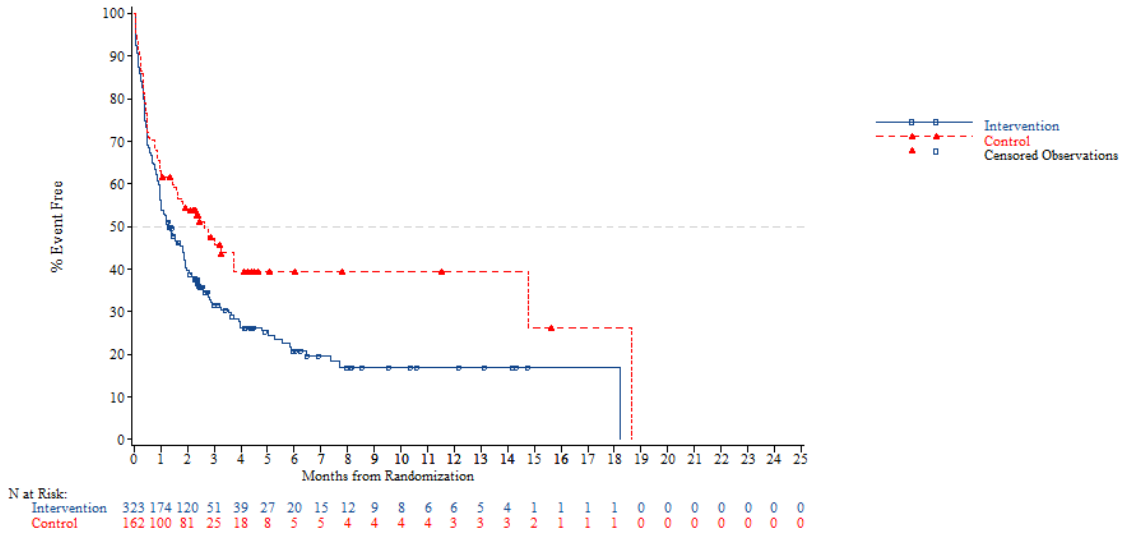
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

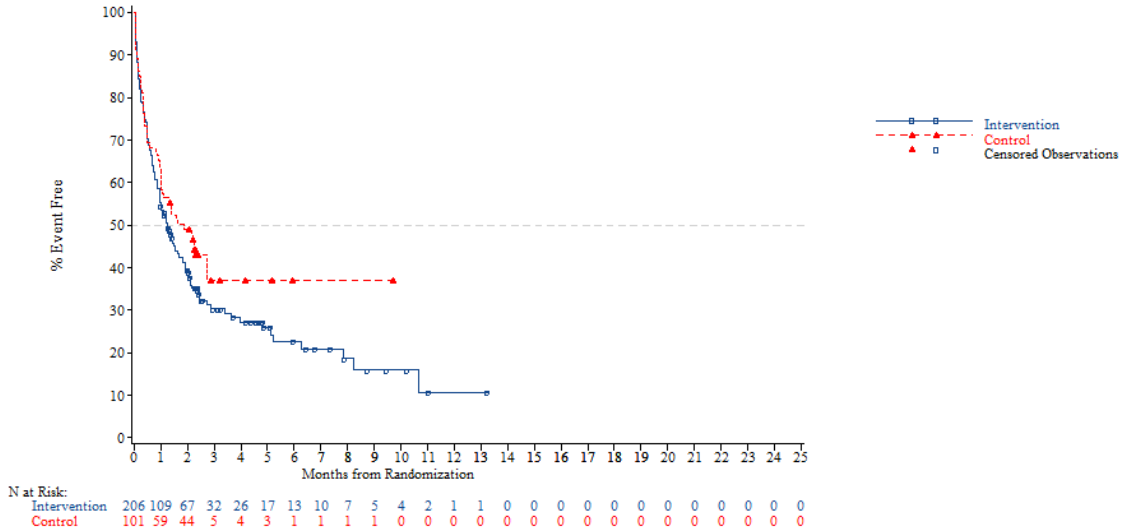


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

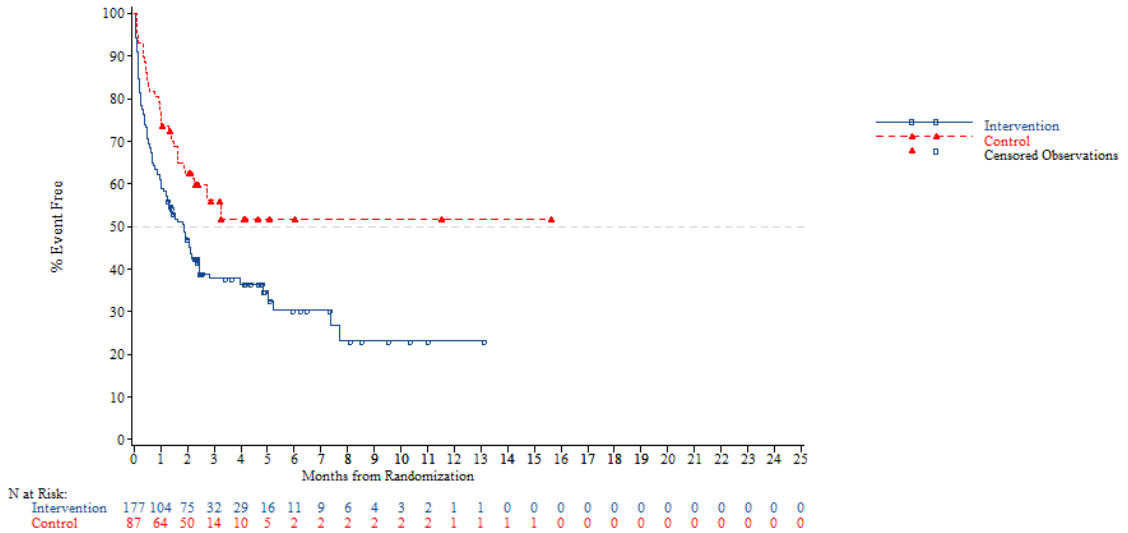
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

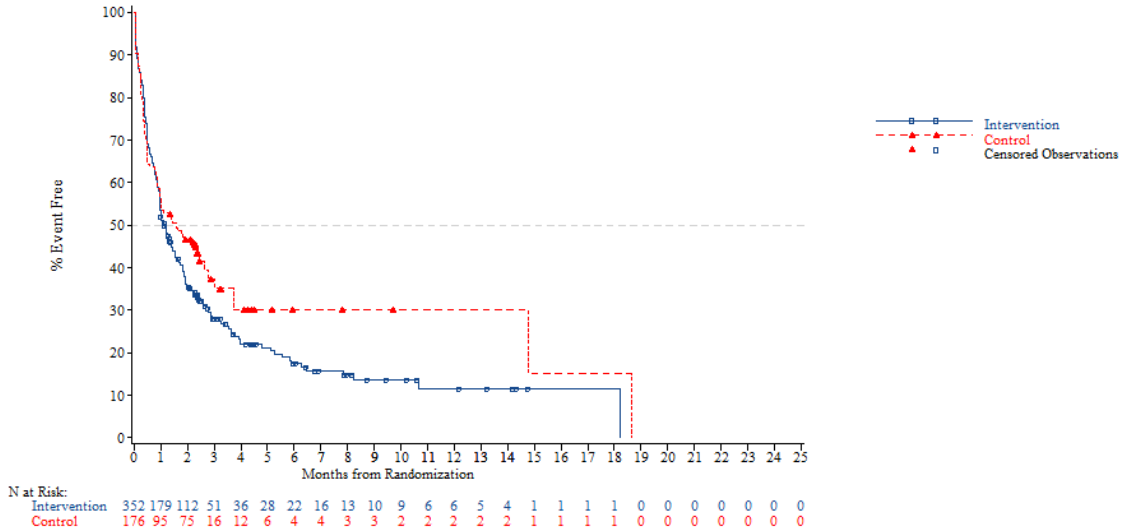


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

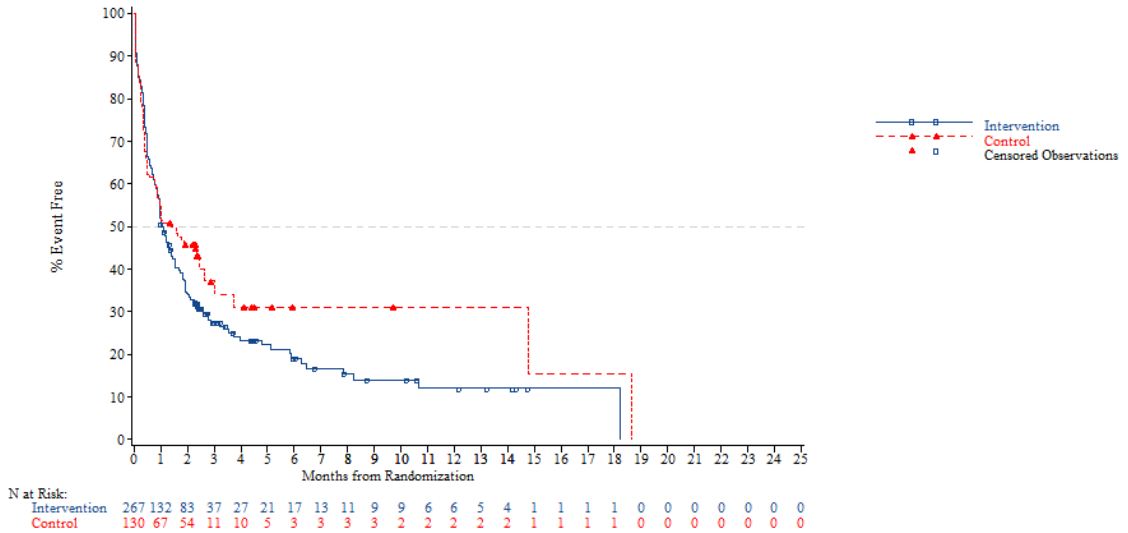
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

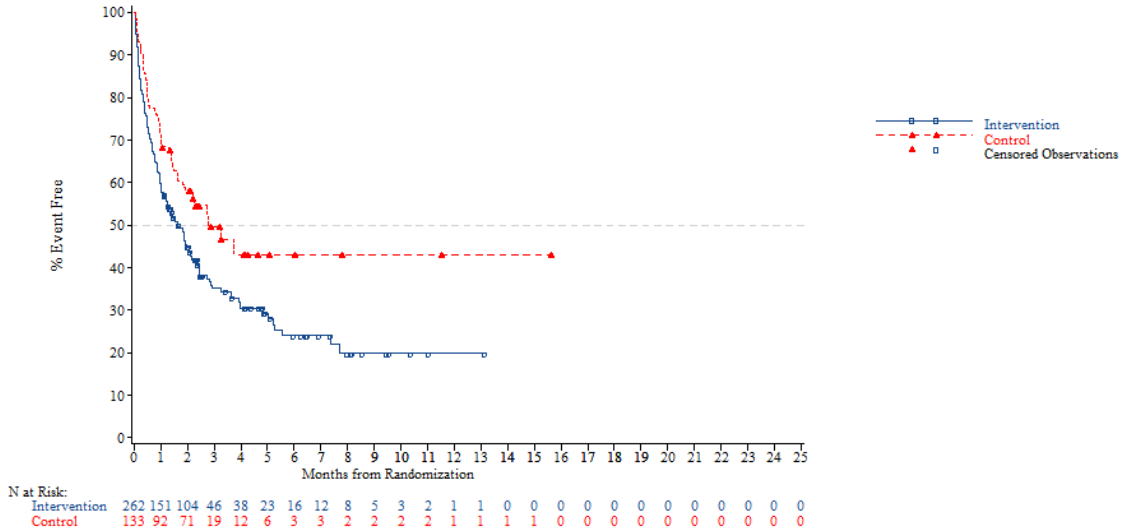


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

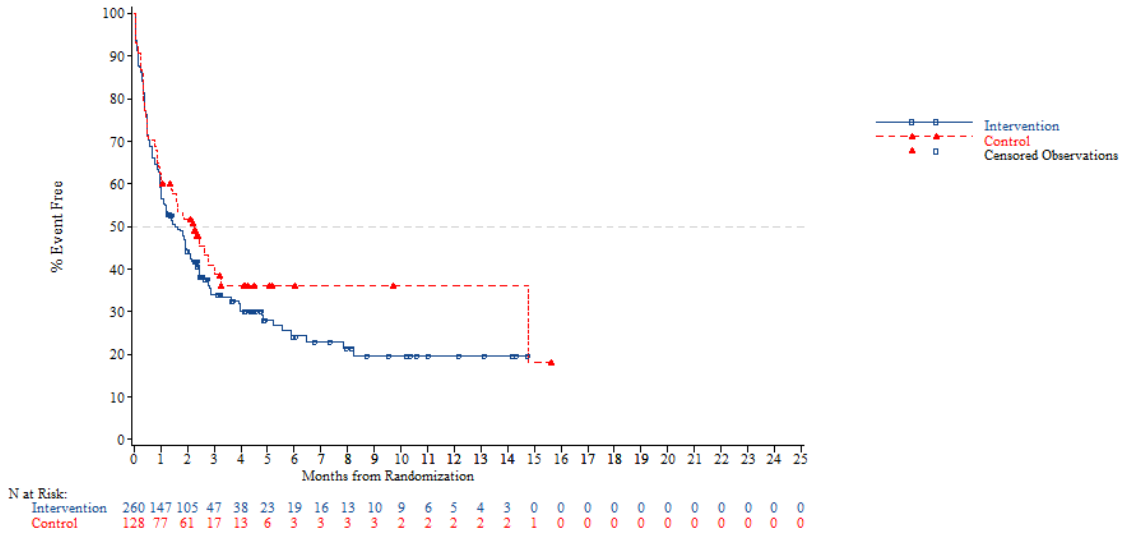
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

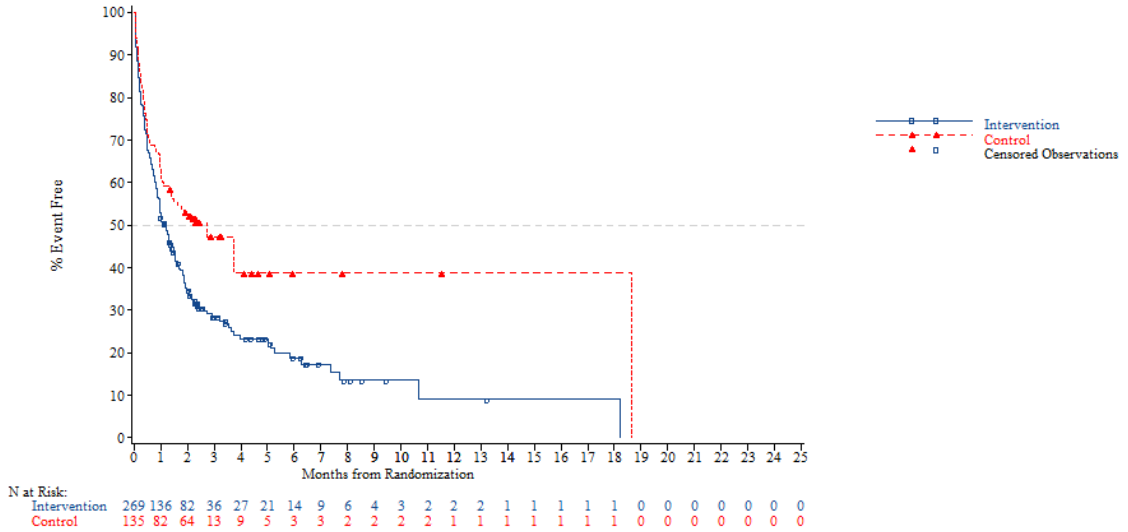


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

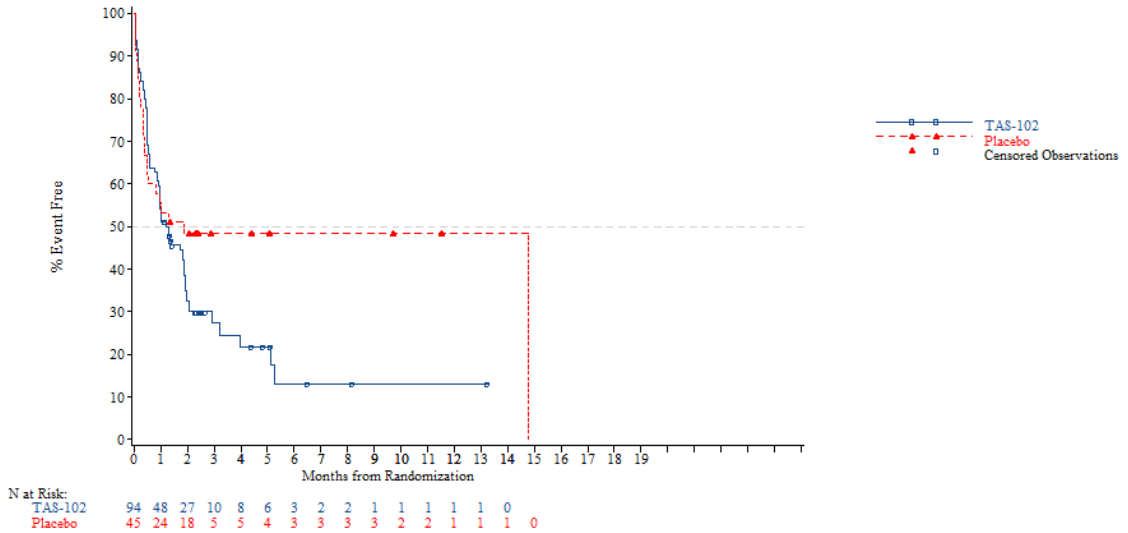
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

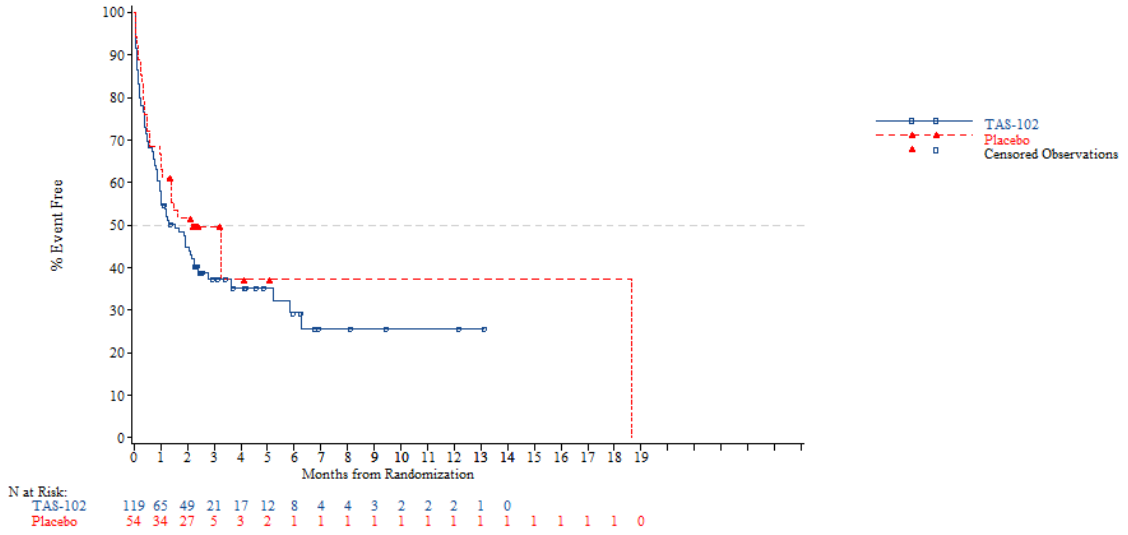


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

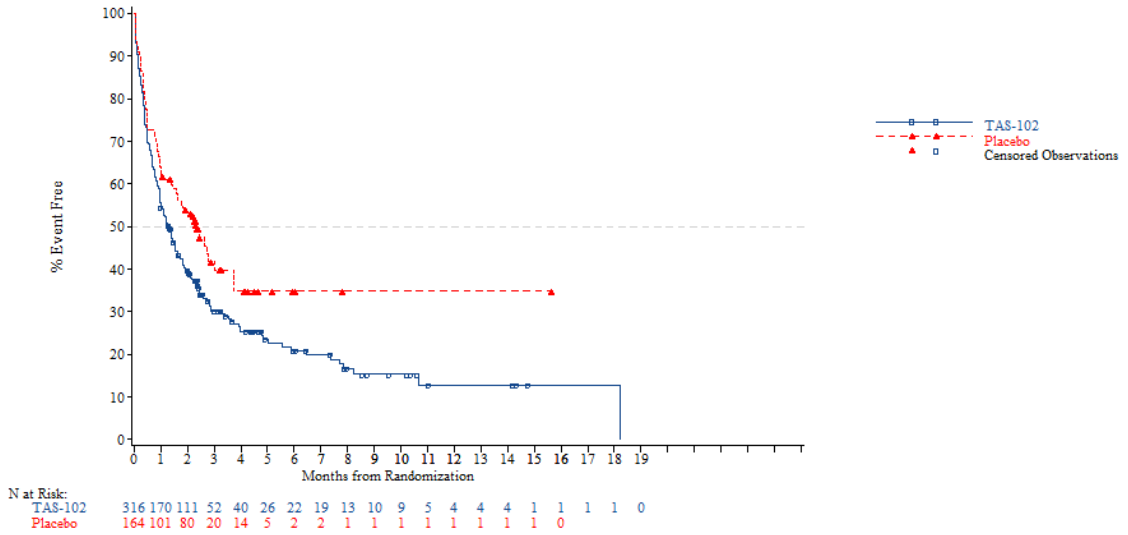
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

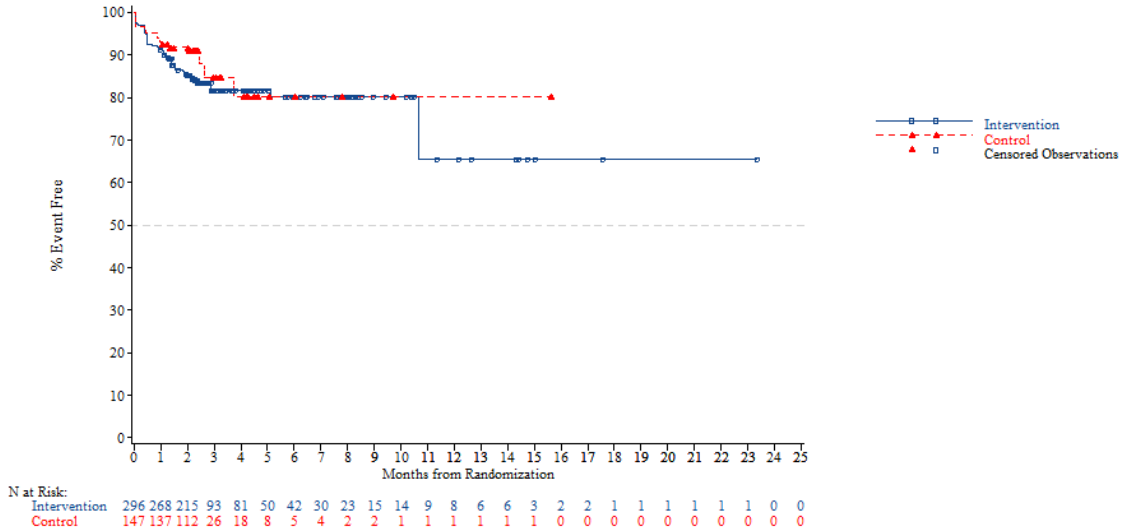


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

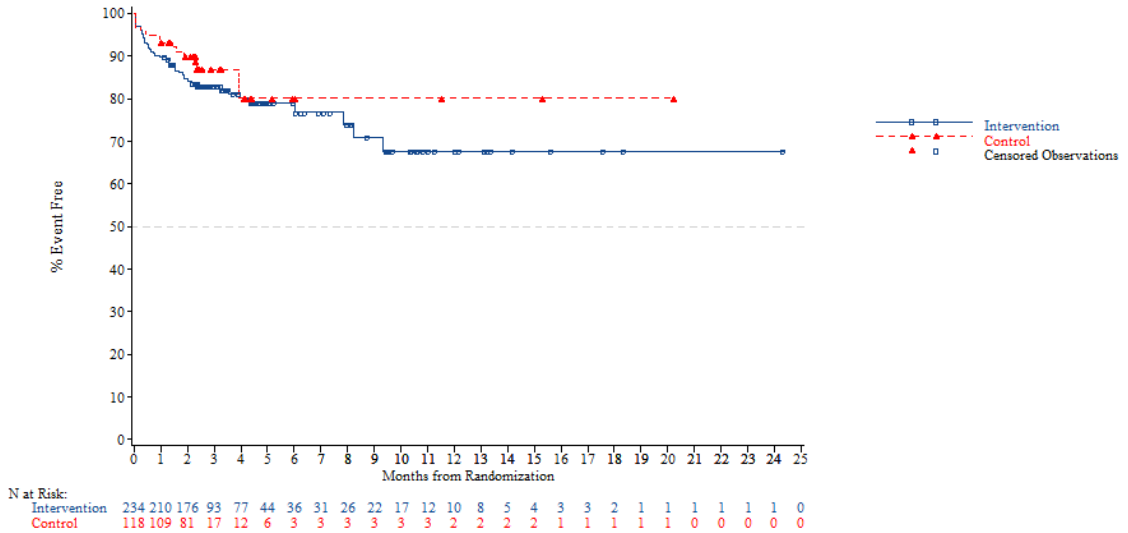
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

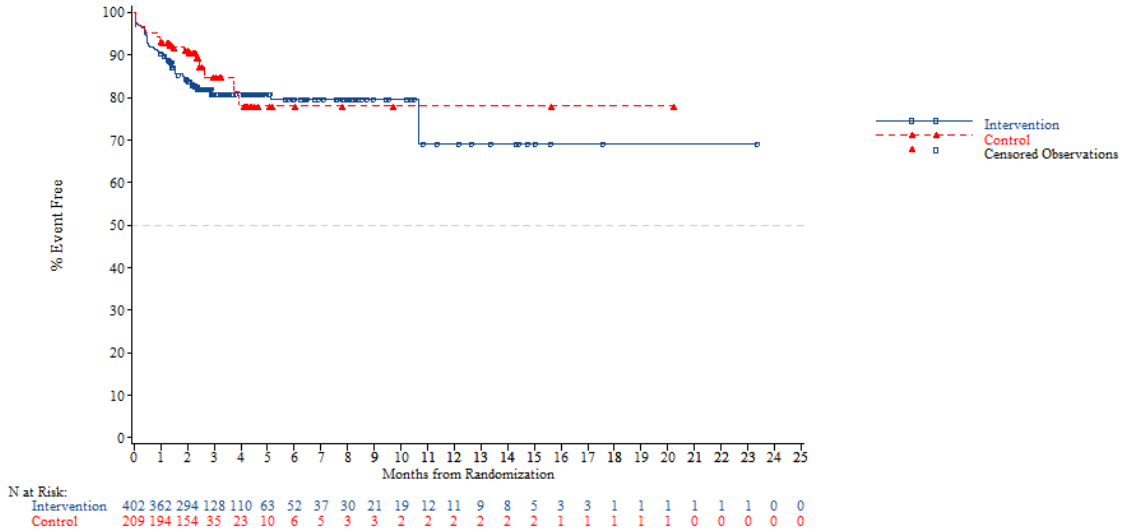


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Age: <70 years



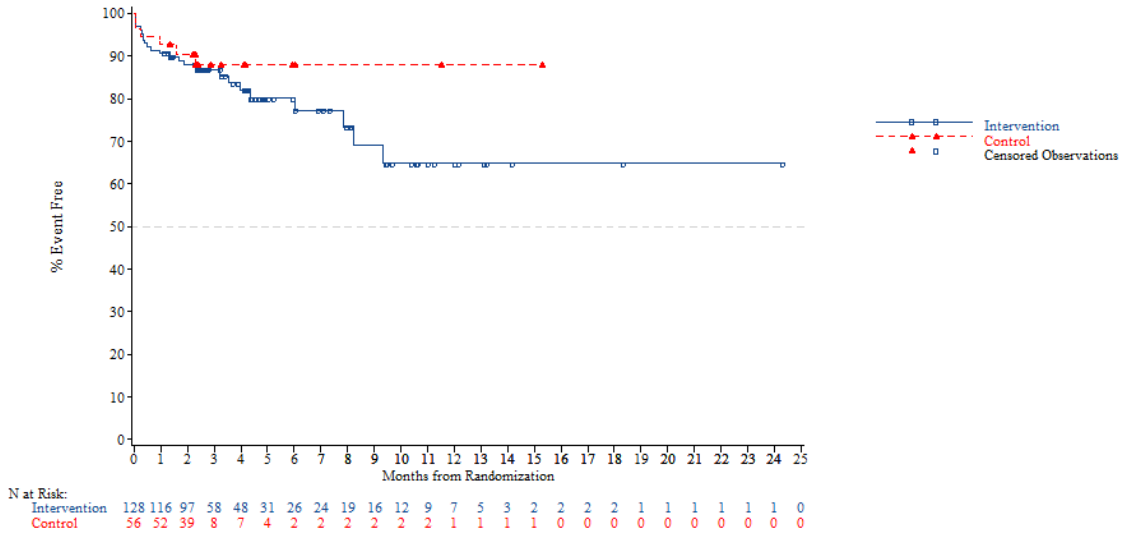

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 402 | 362 | 294 | 128 | 110 | 63 | 52 | 37 | 30 | 21 | 19 | 12 | 11 | 9 | 8 | 5 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Control | 209 | 194 | 154 | 35 | 23 | 10 | 6 | 5 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Age: >=70 years

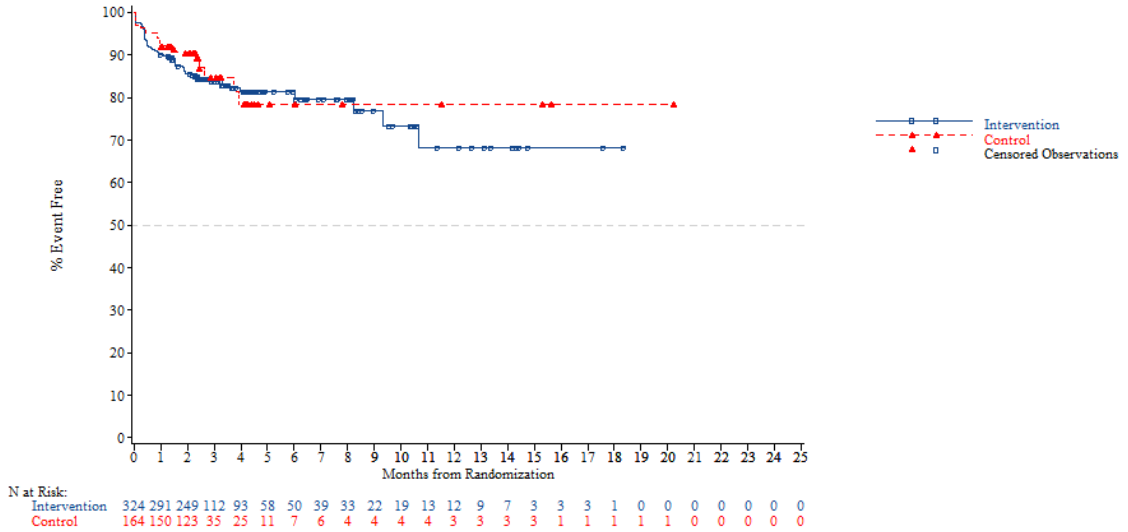



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 128 | 116 | 97 | 58 | 48 | 31 | 26 | 24 | 19 | 16 | 12 | 9 | 7 | 5 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 56 | 52 | 39 | 8 | 7 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

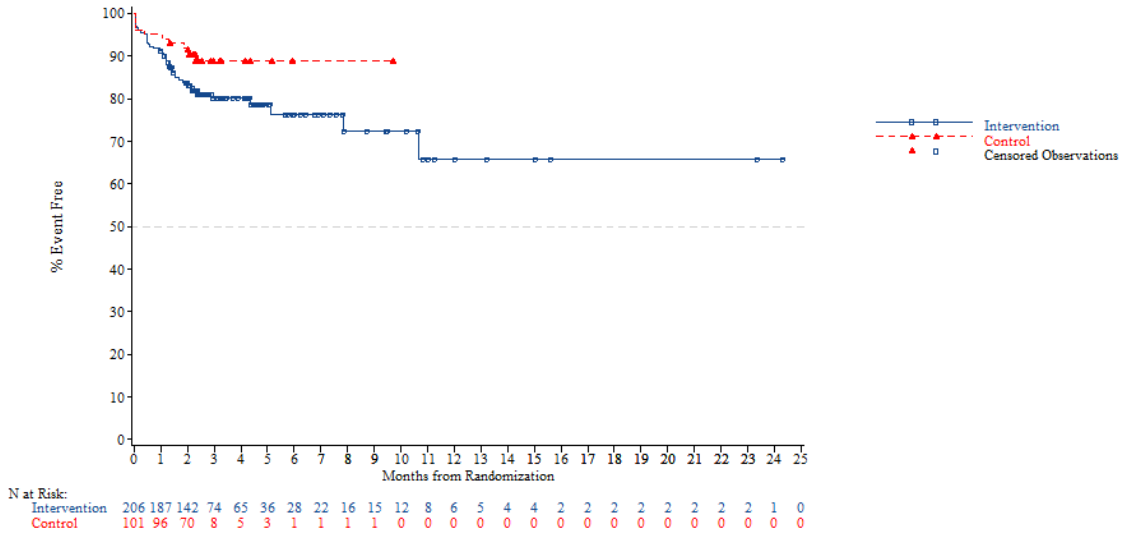
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

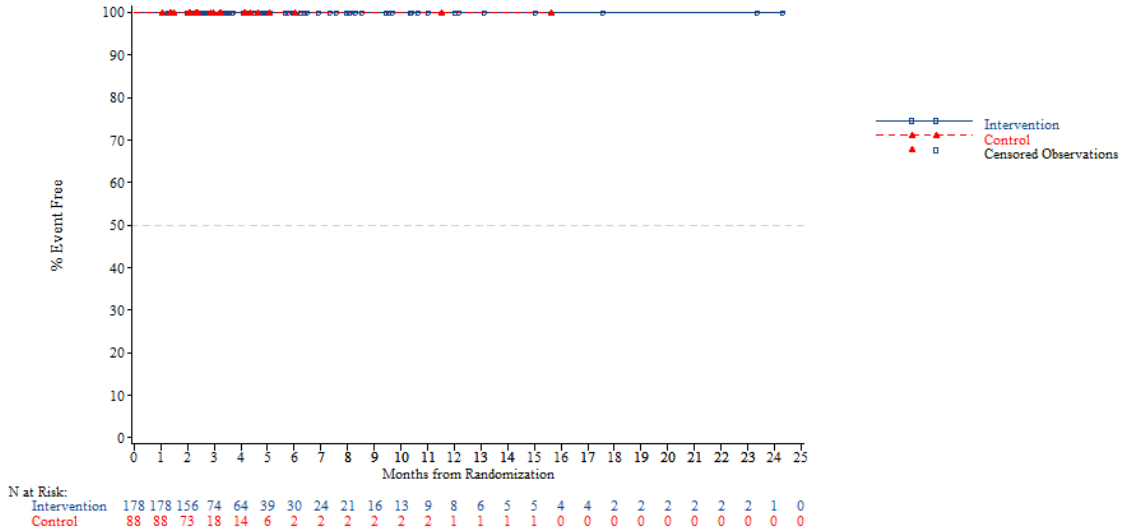


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

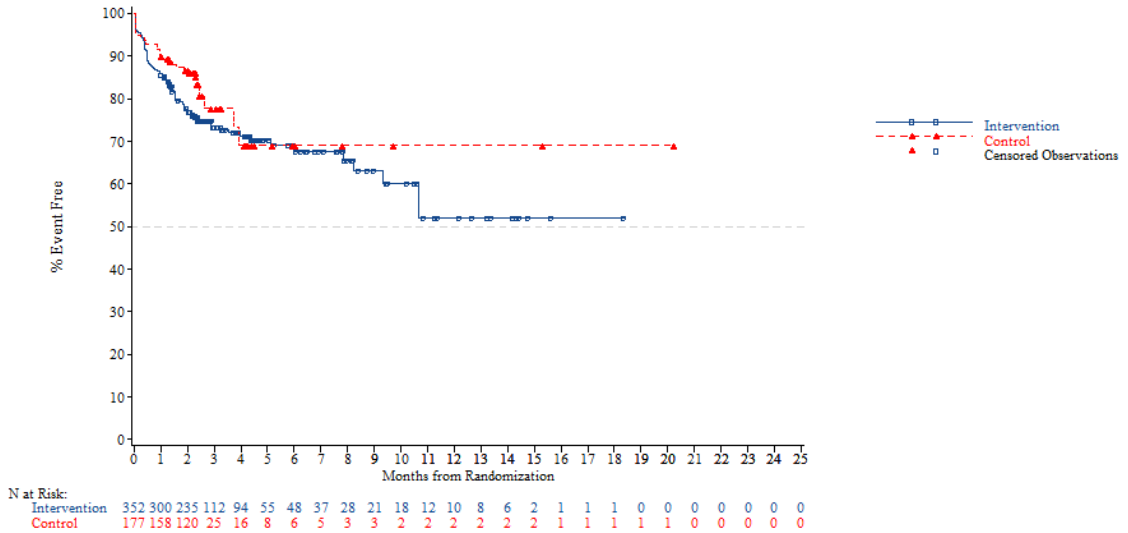
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

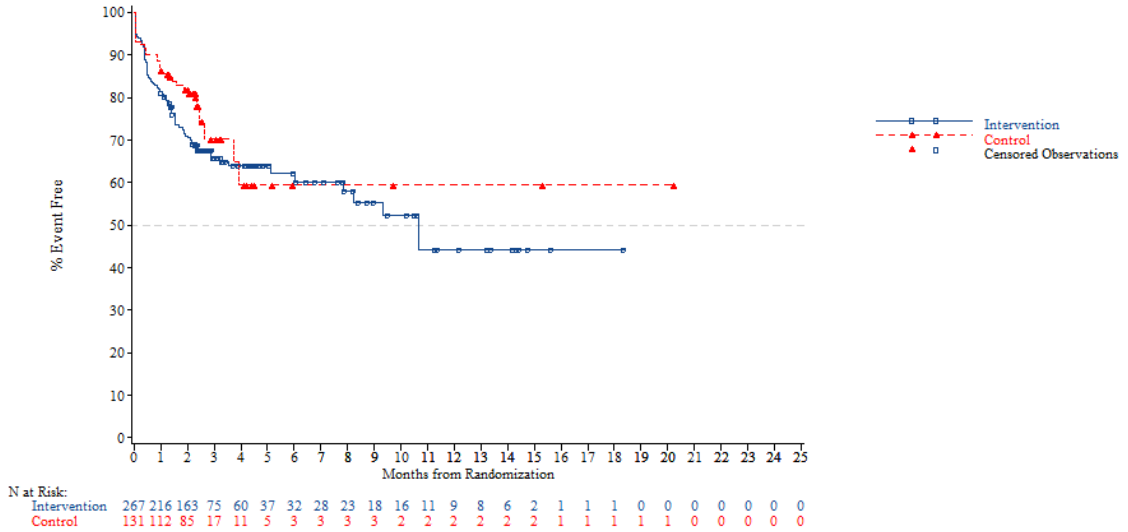


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

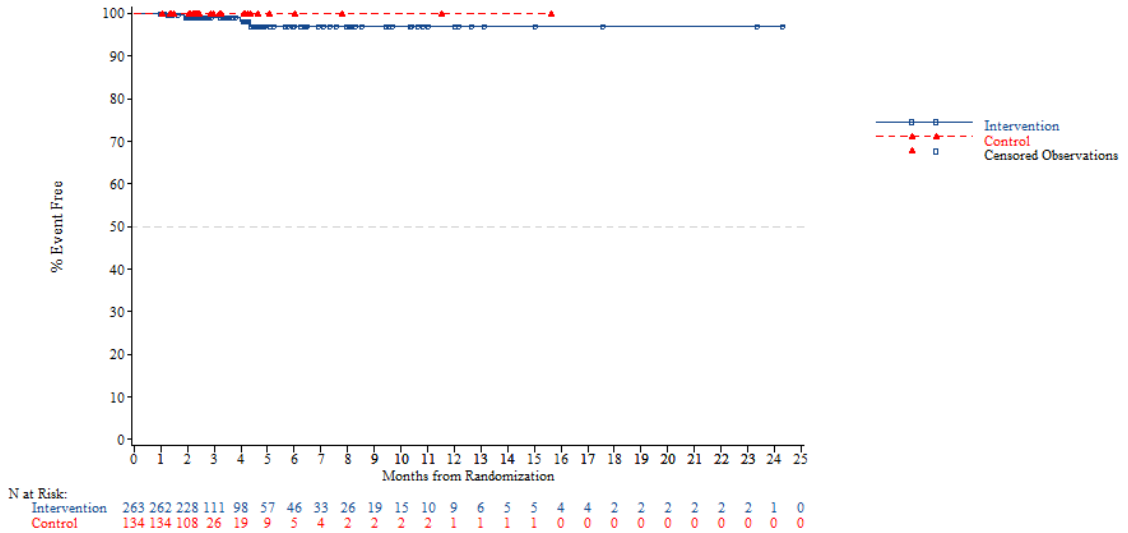
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

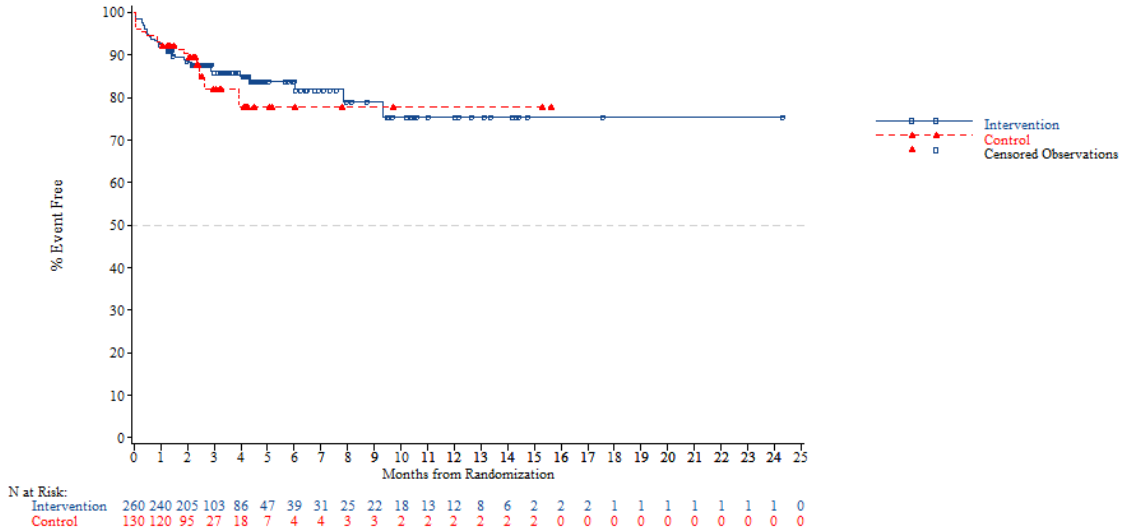


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

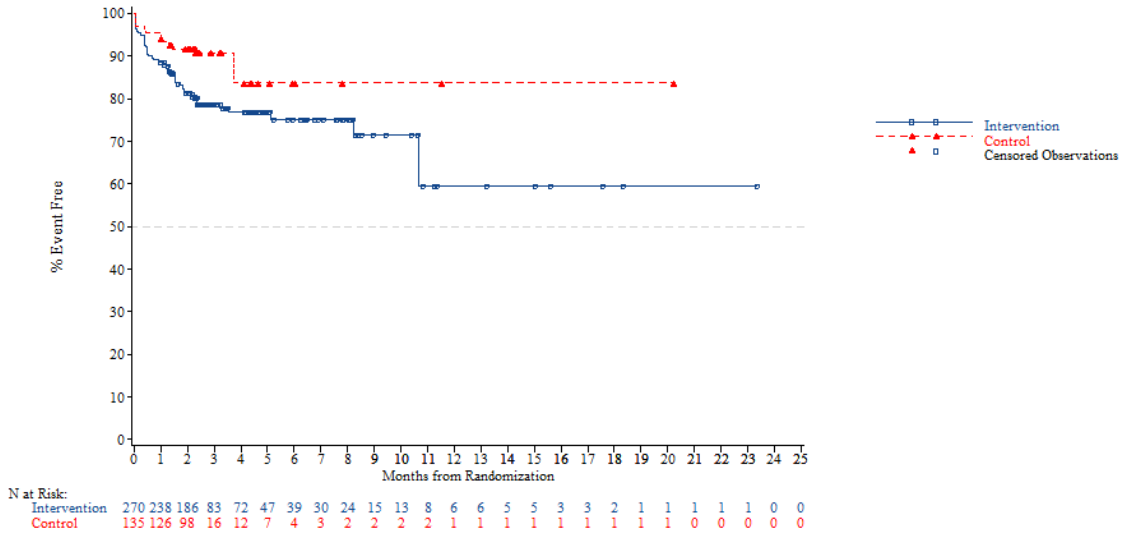
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

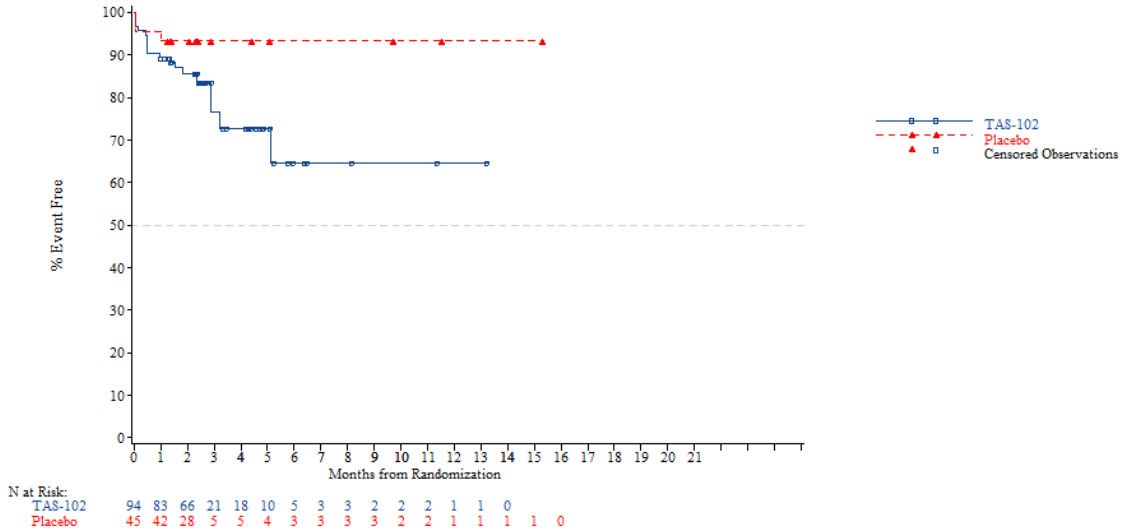


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

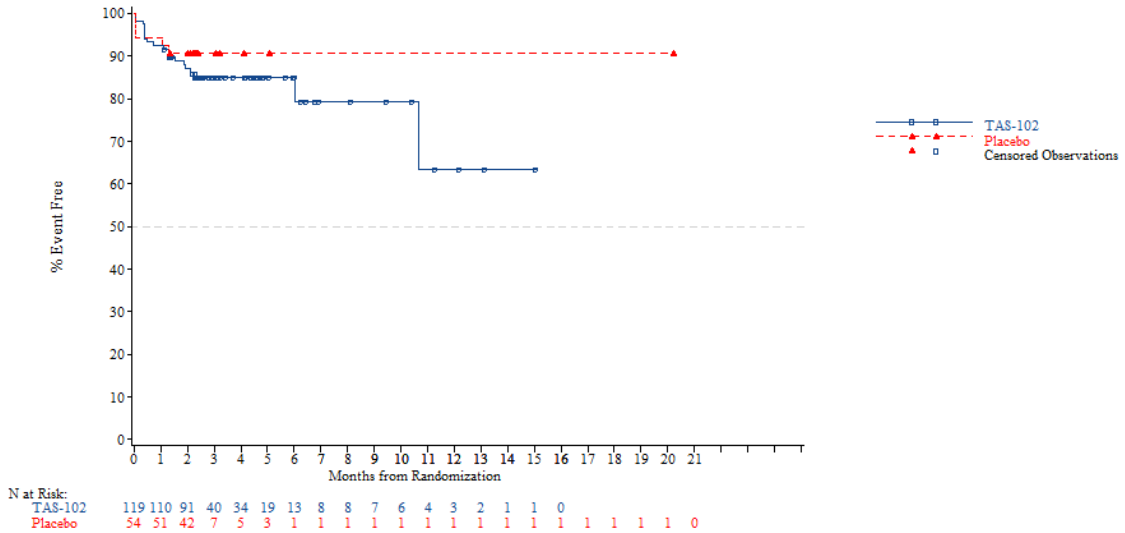
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

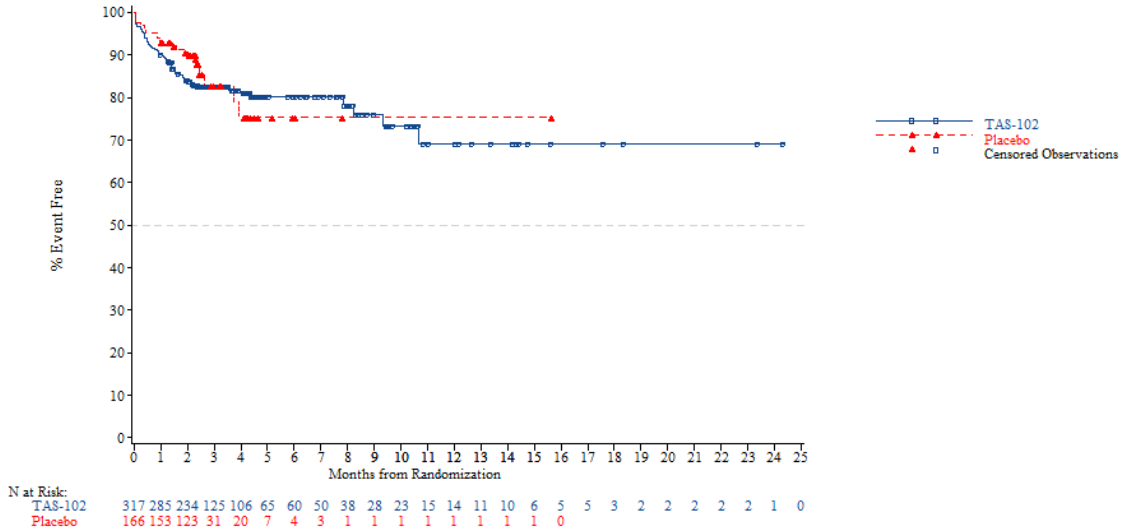


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

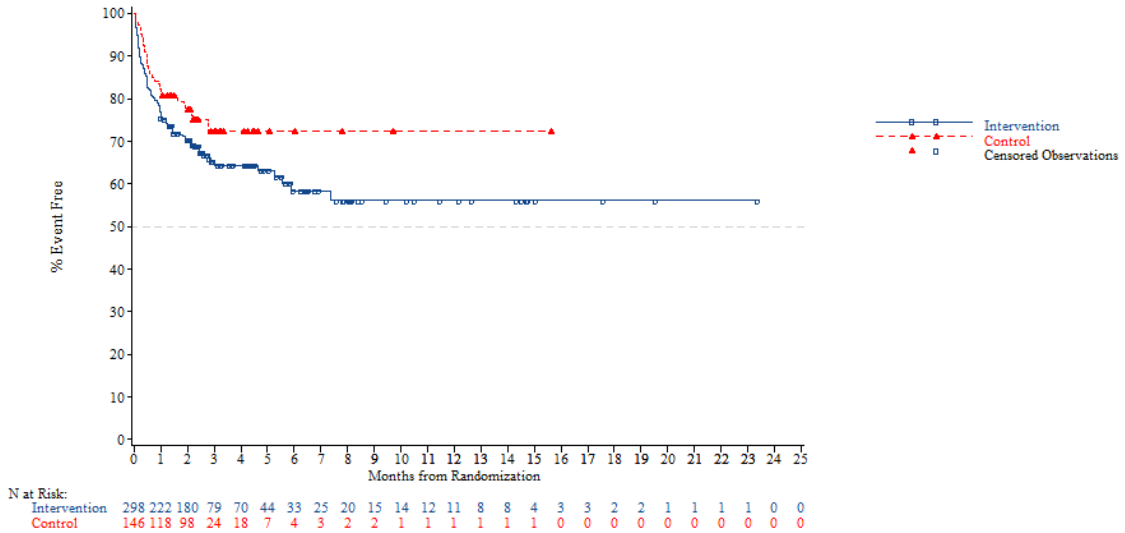
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

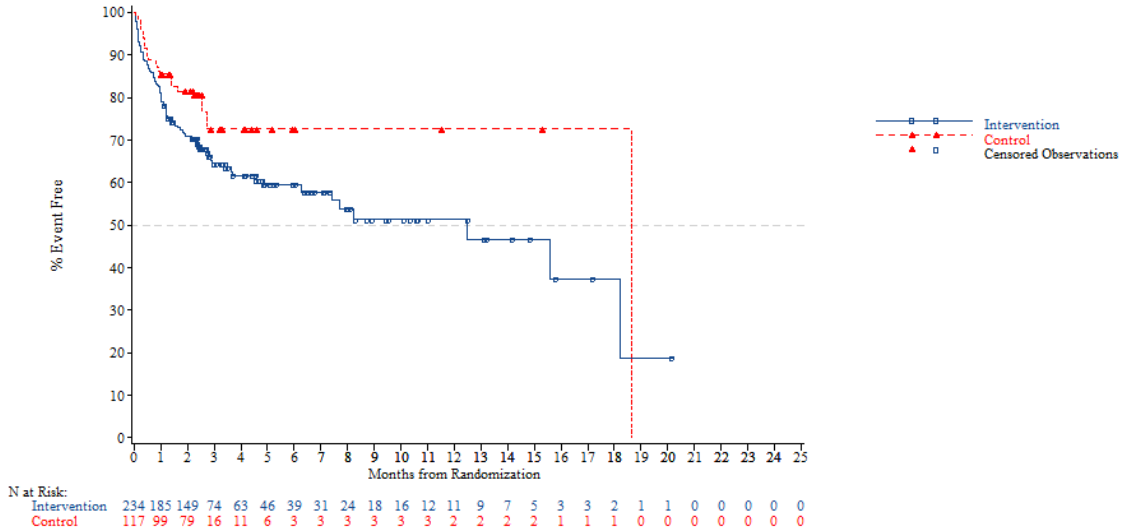


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

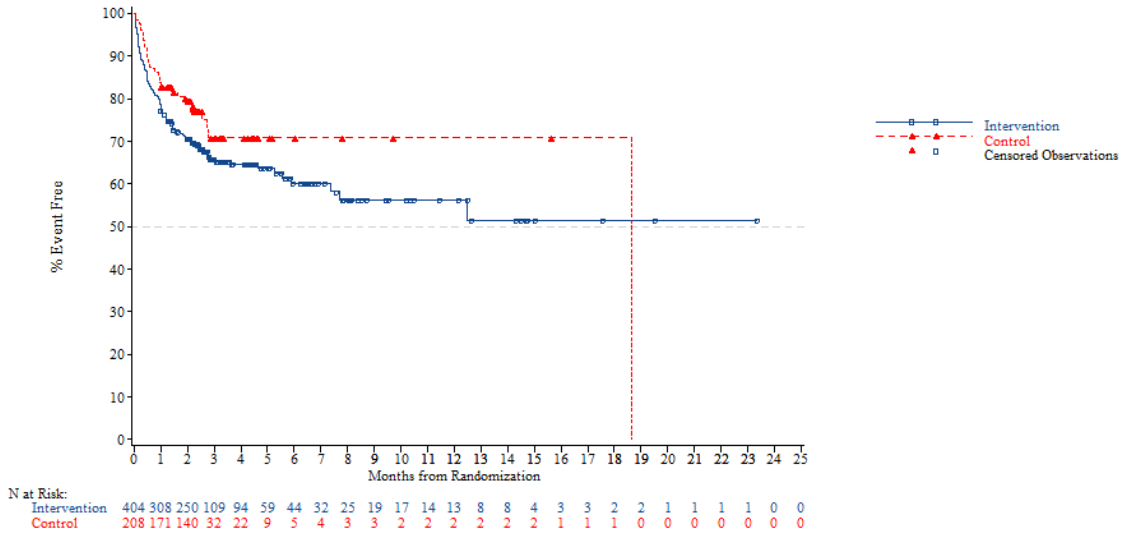
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

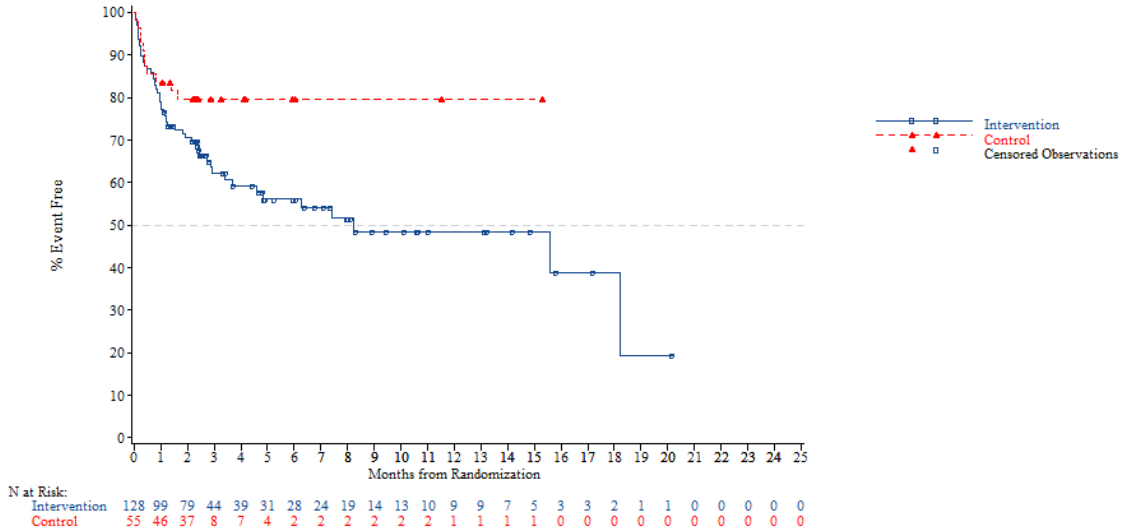


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

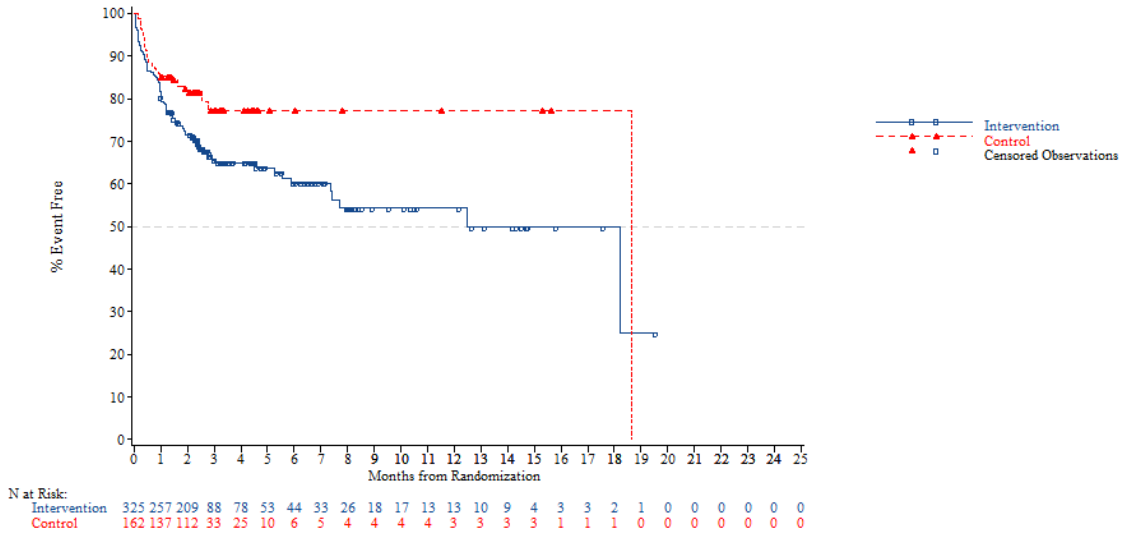
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

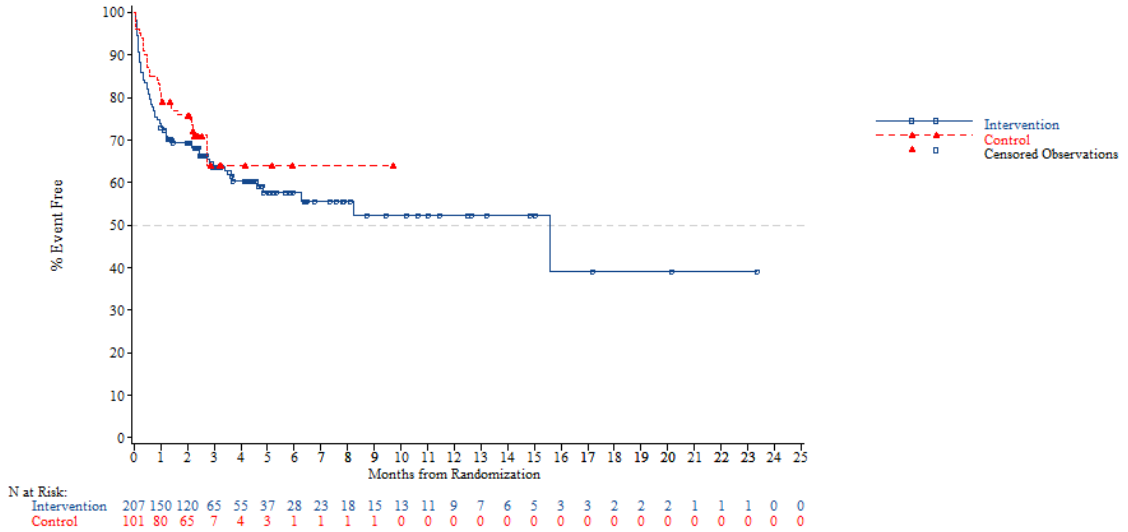


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

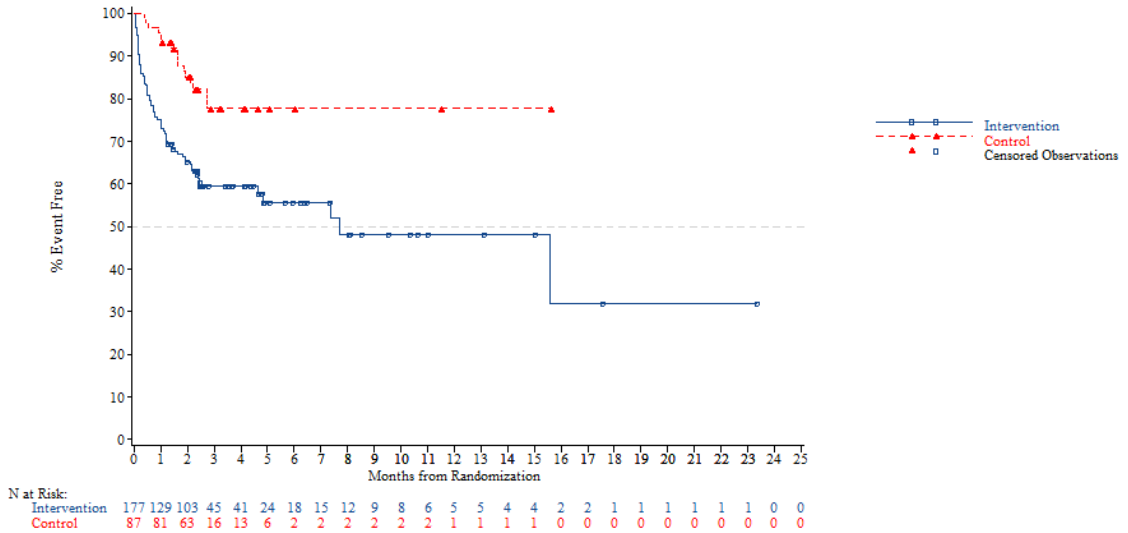
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

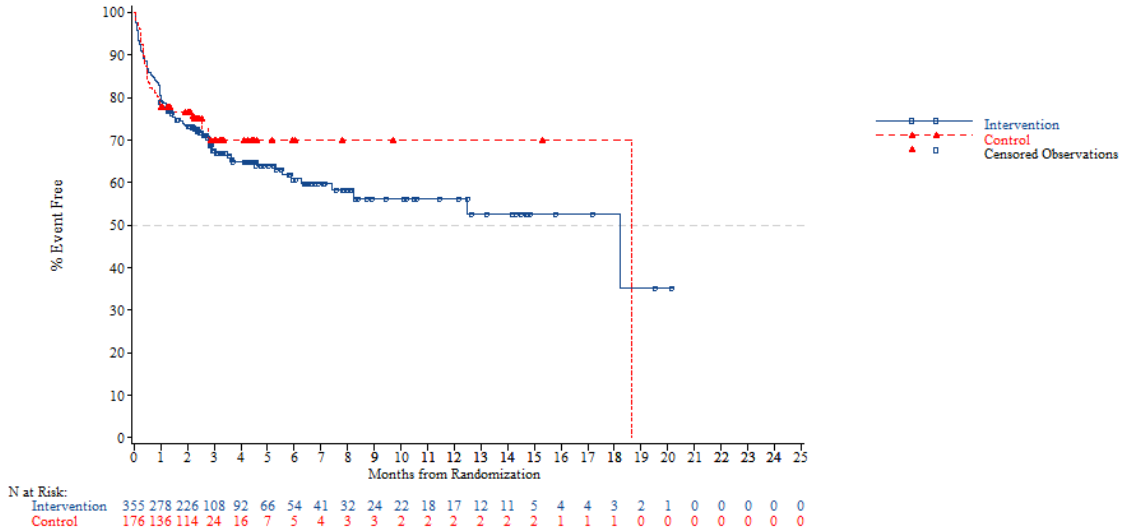


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

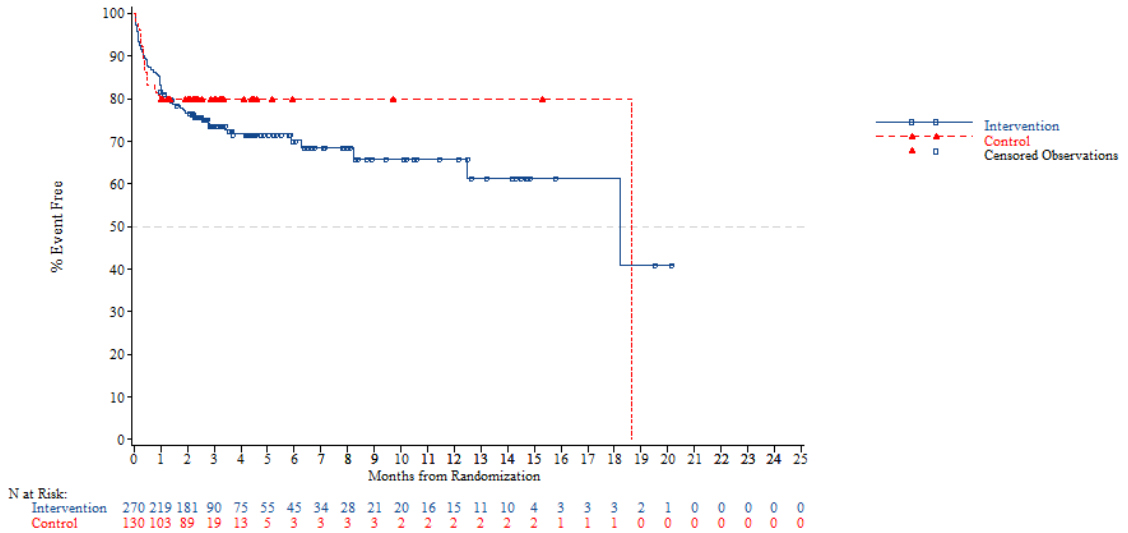
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

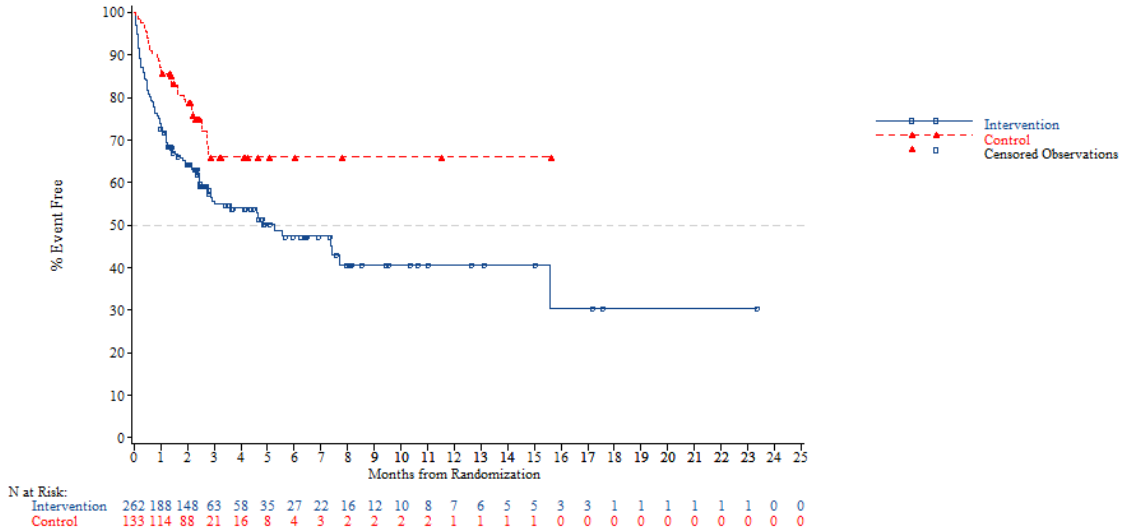


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

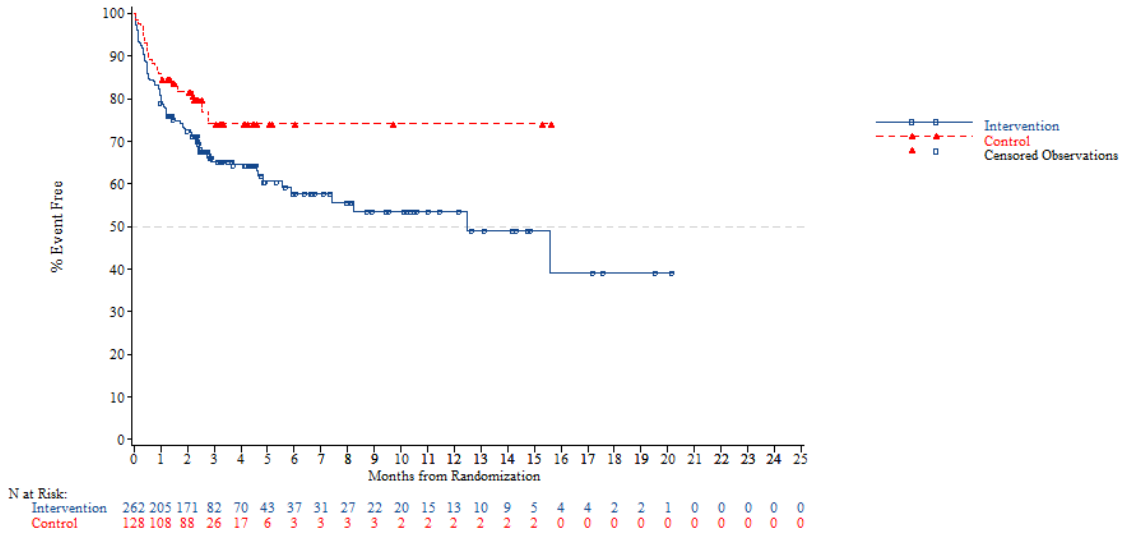
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

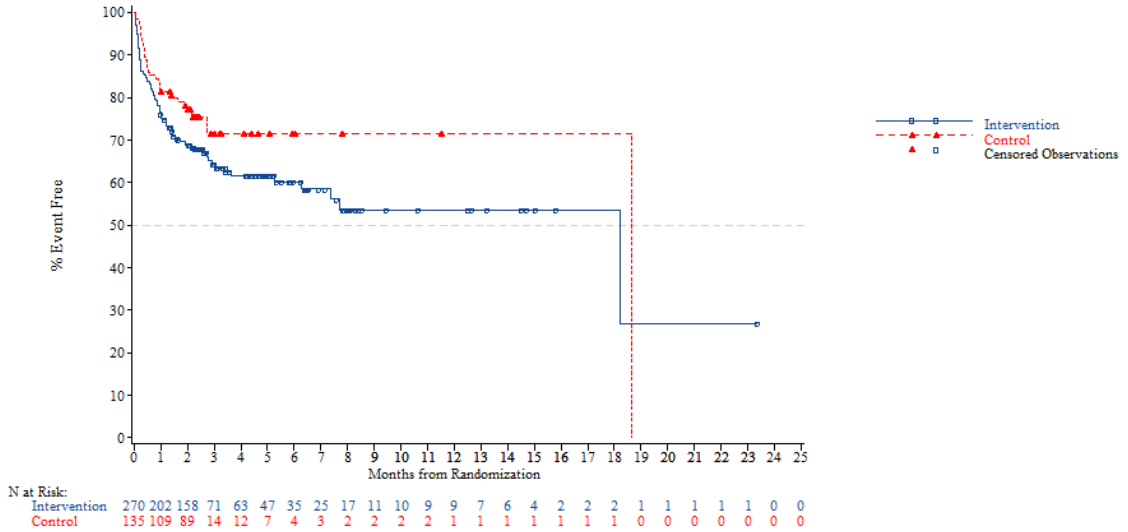


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

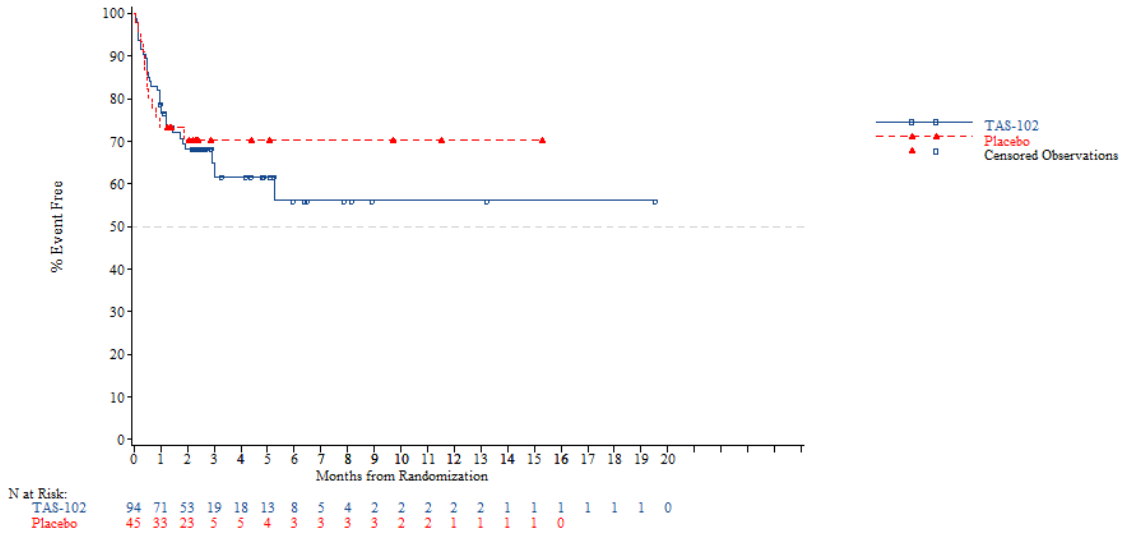
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

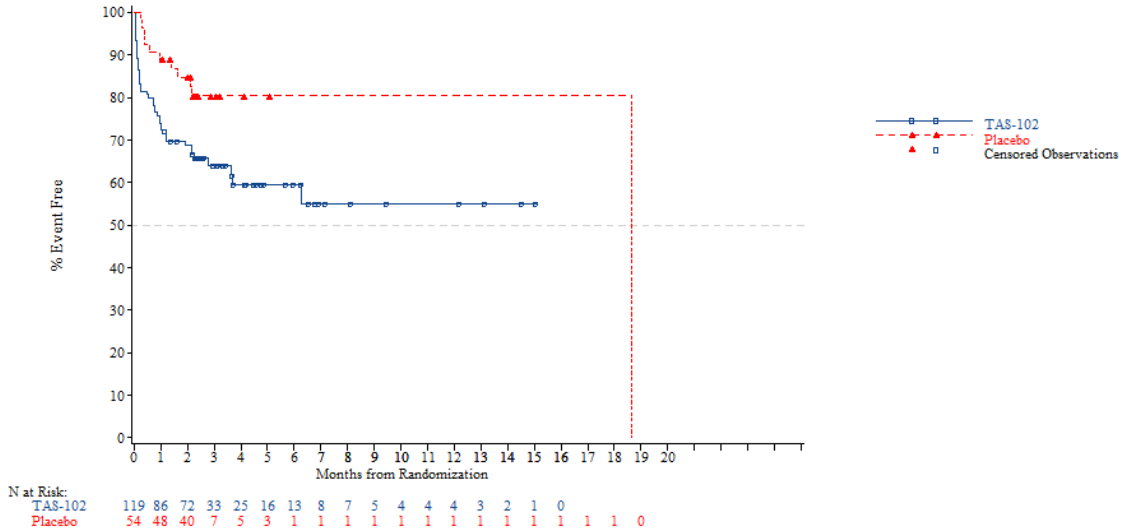


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

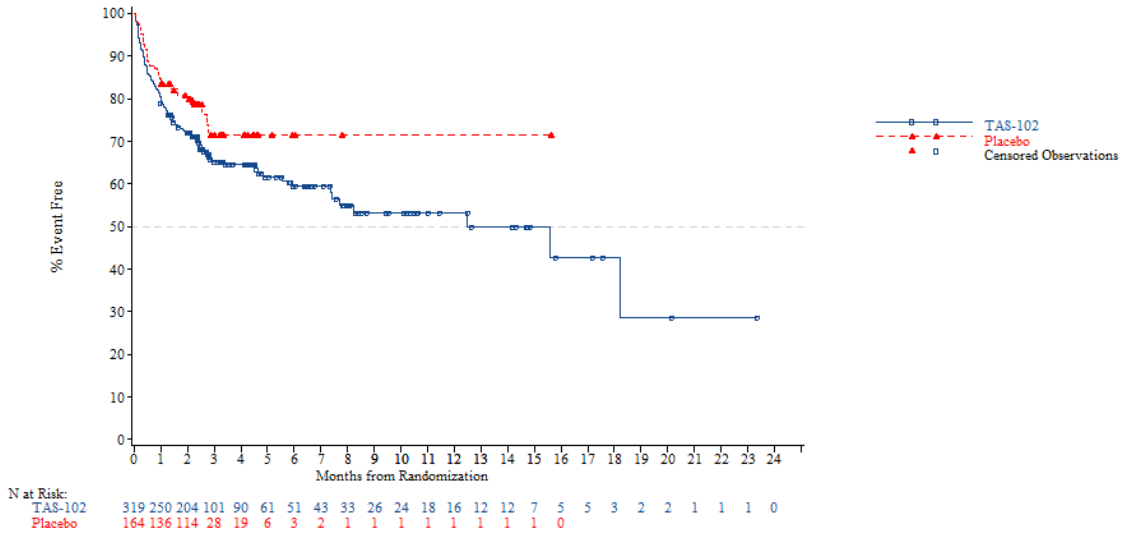
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

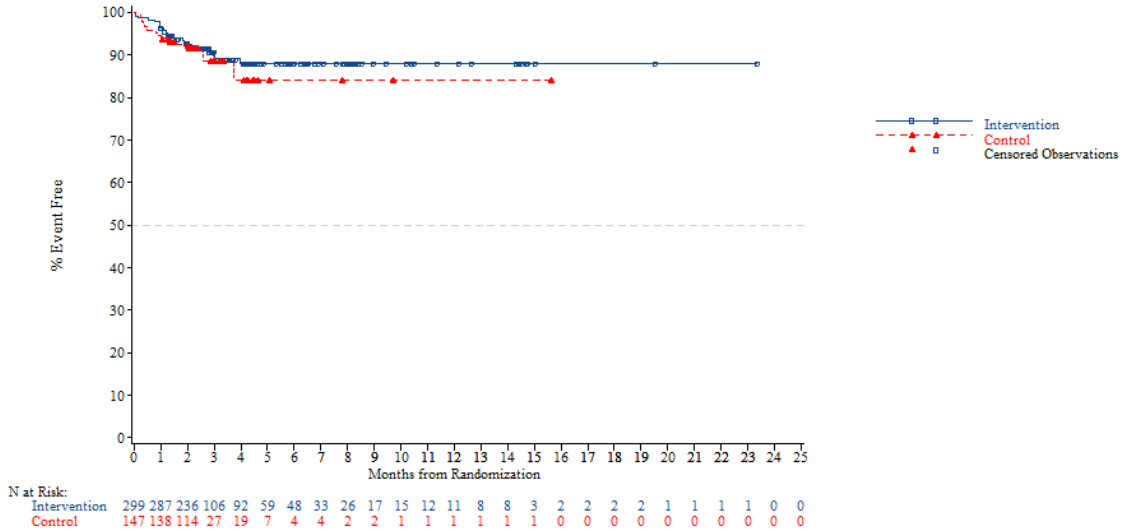


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

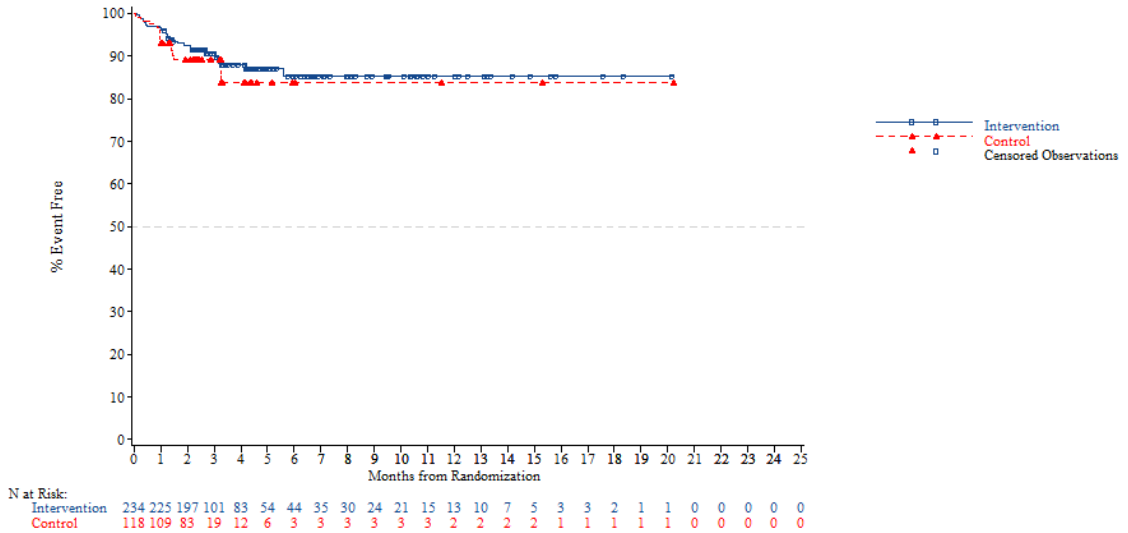
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

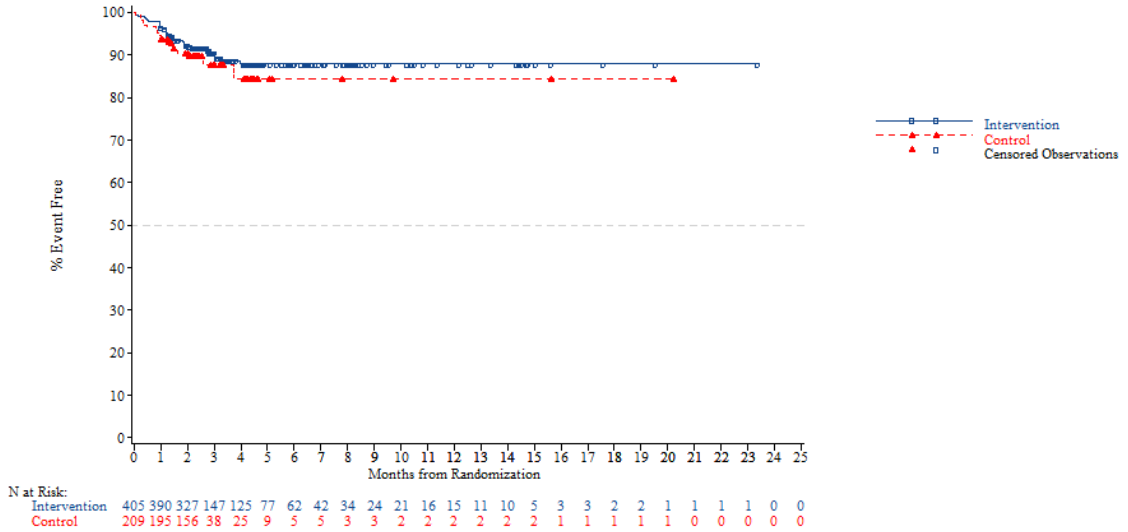


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

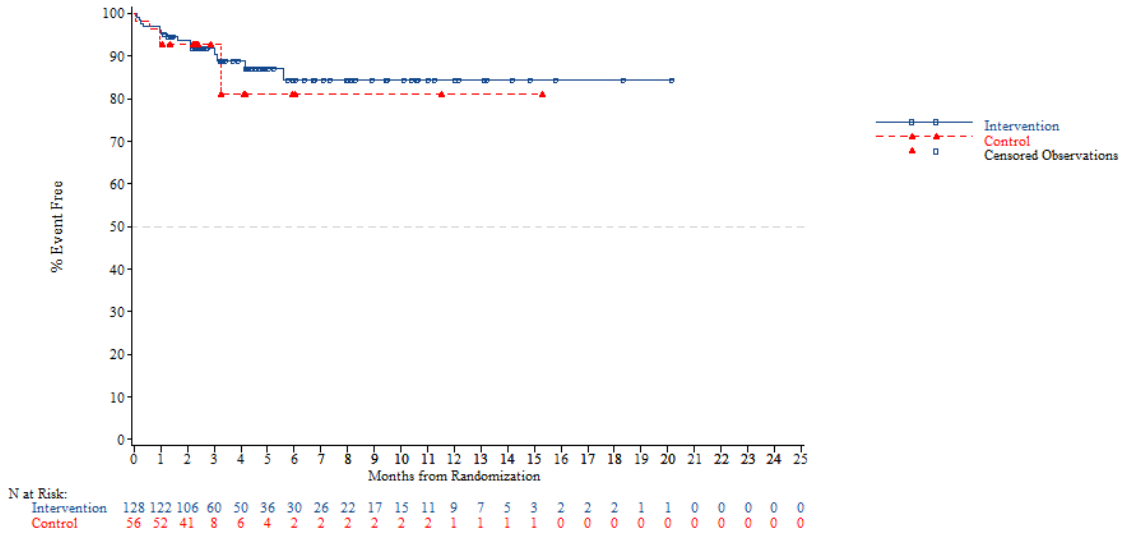
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

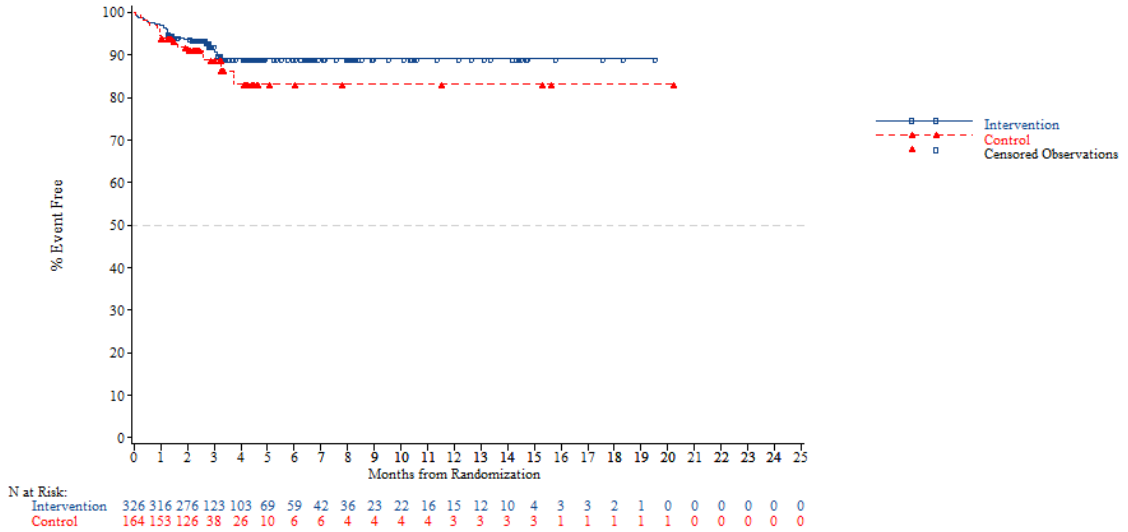


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

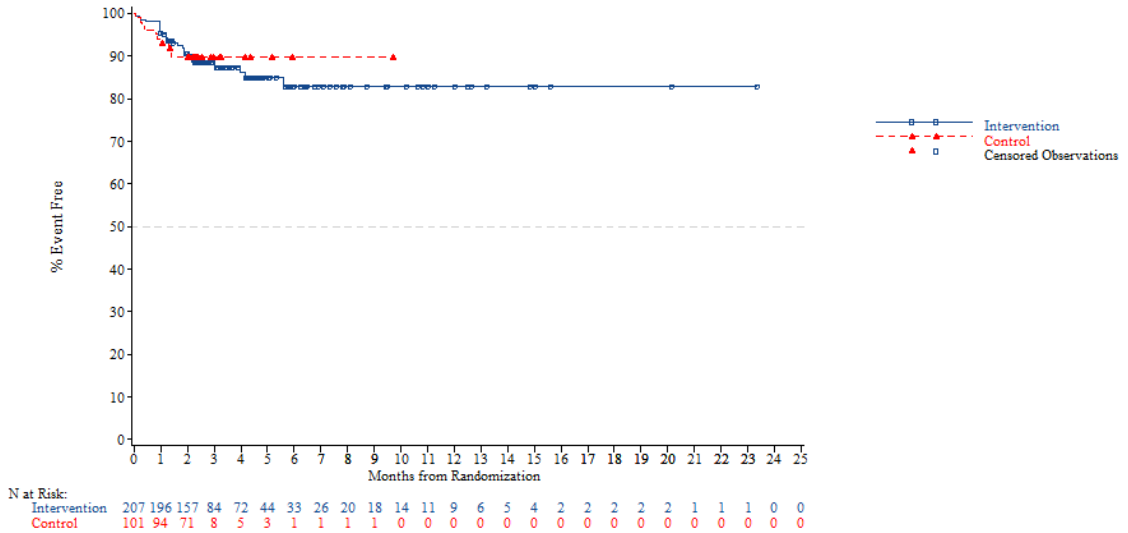
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

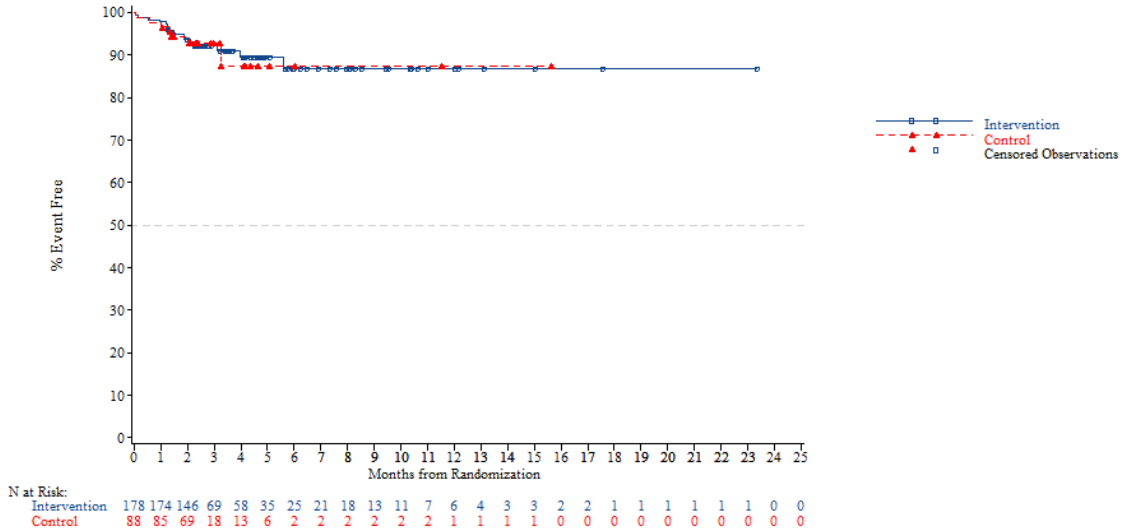


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

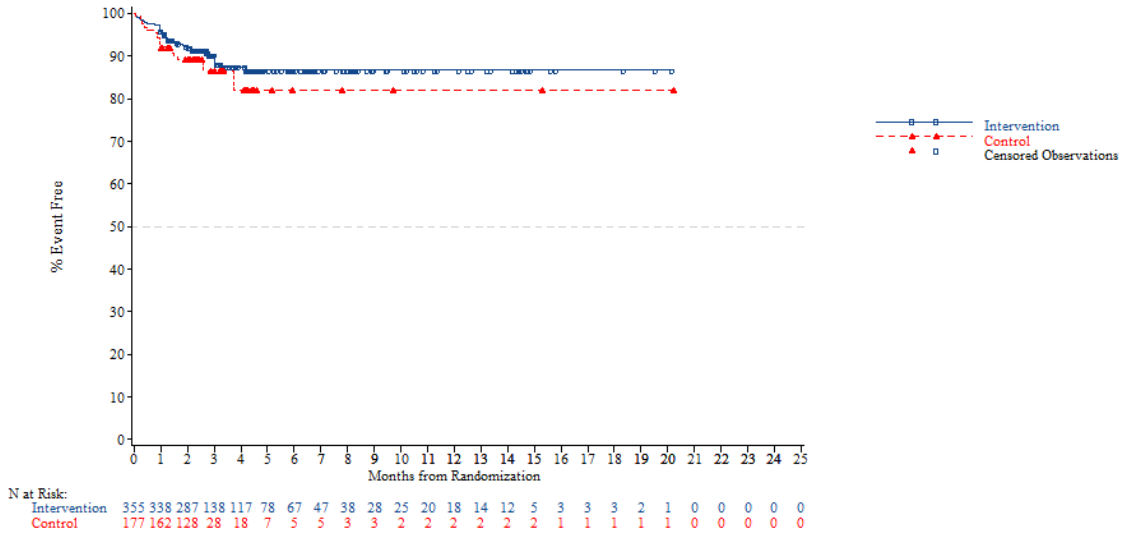
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

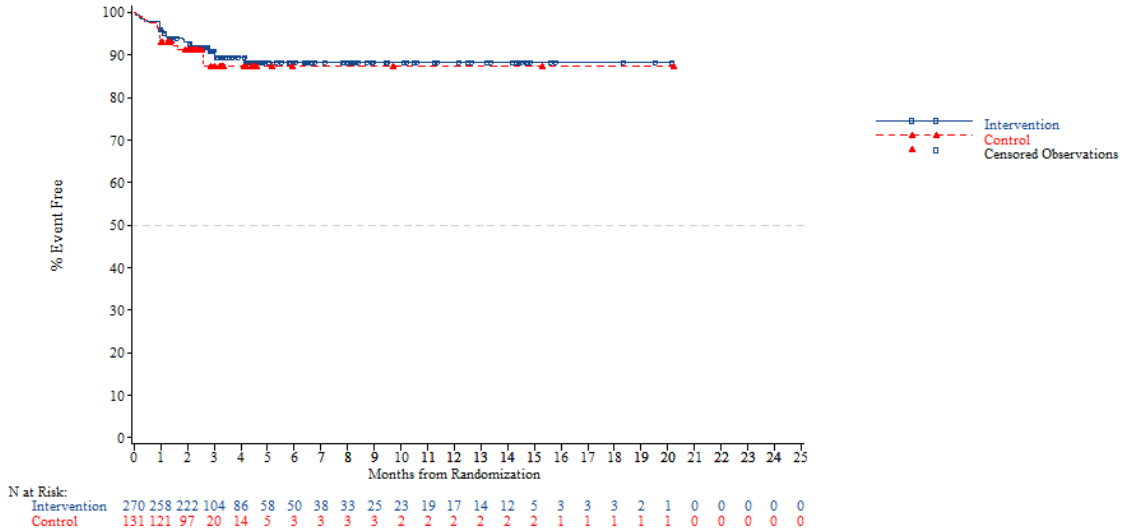


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

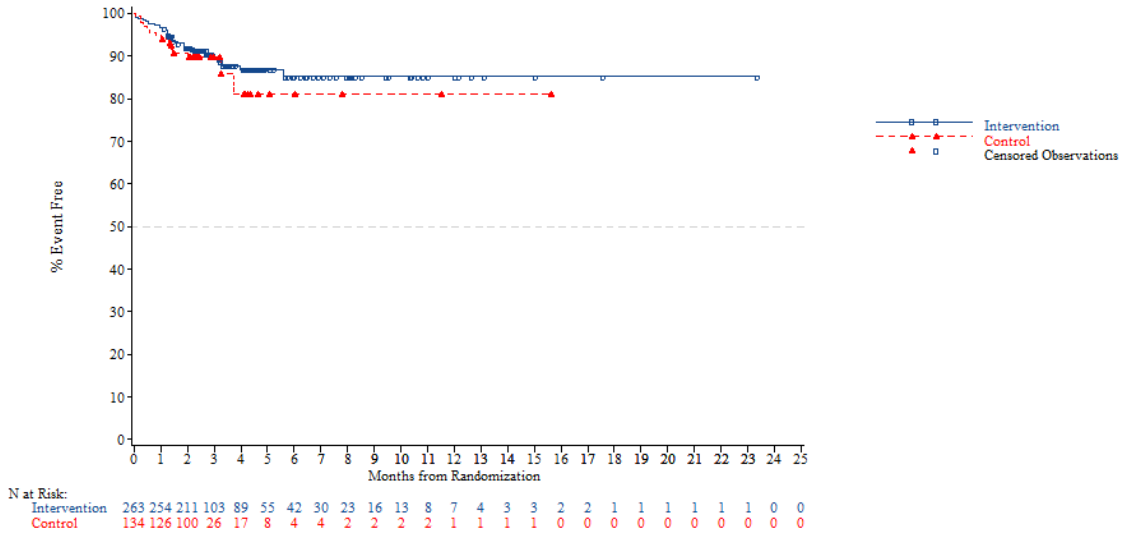
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

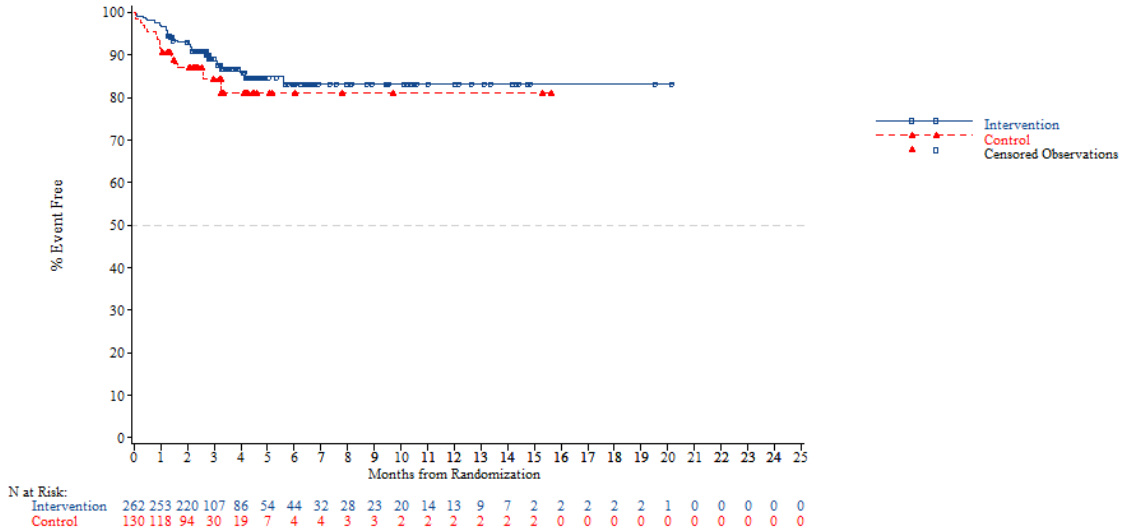


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

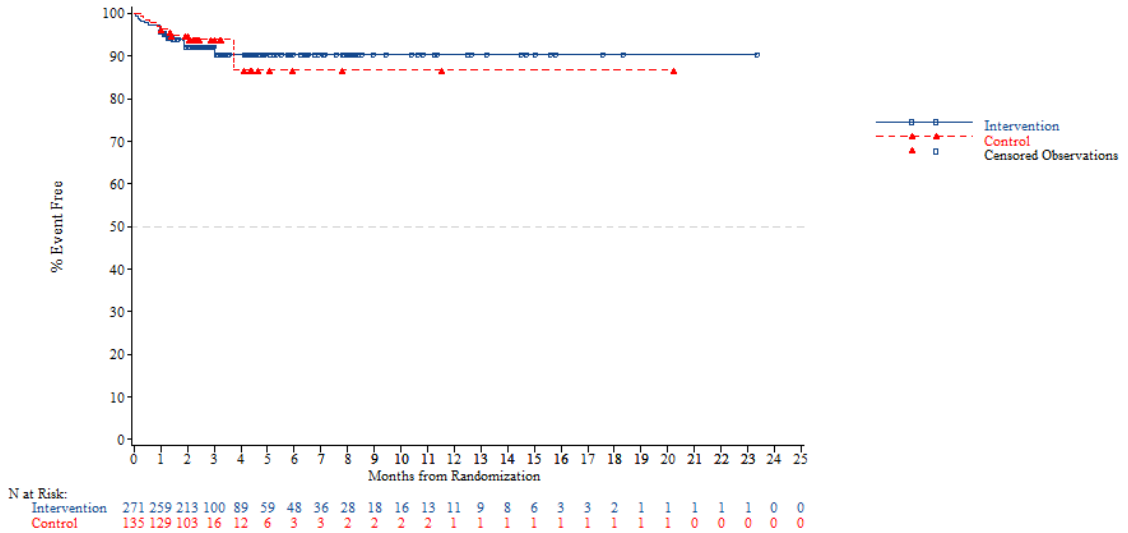
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

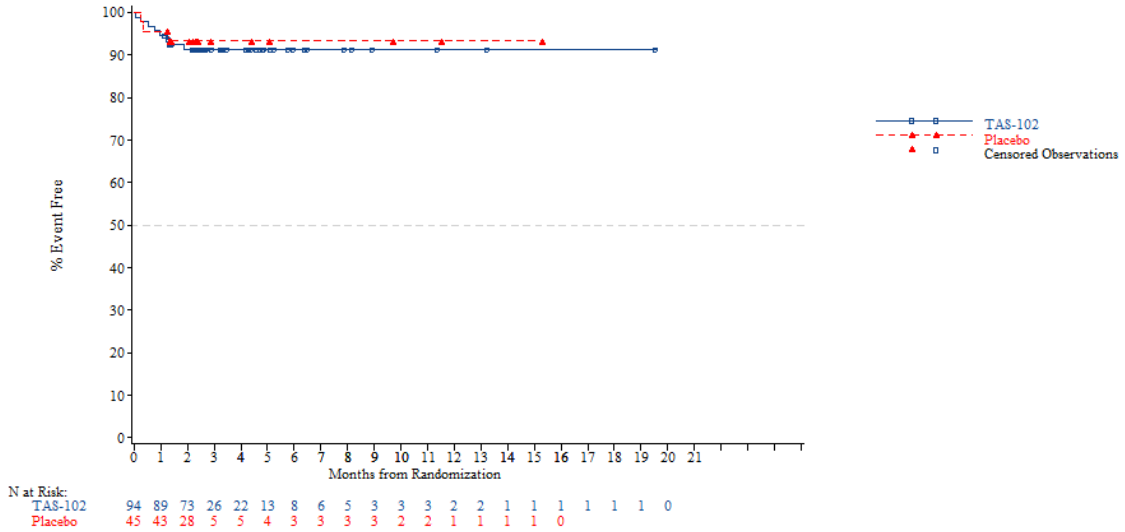


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

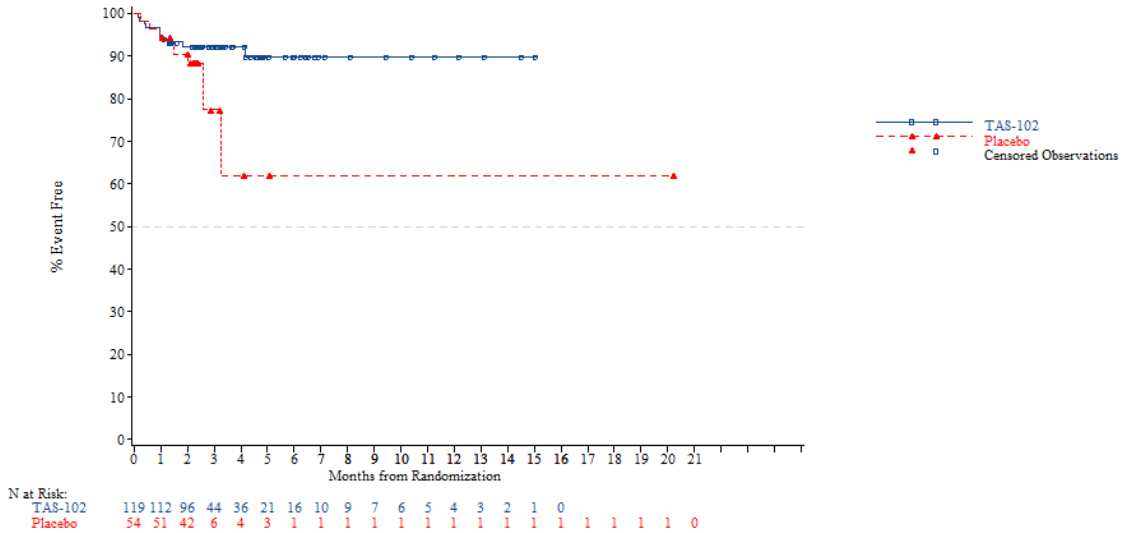
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

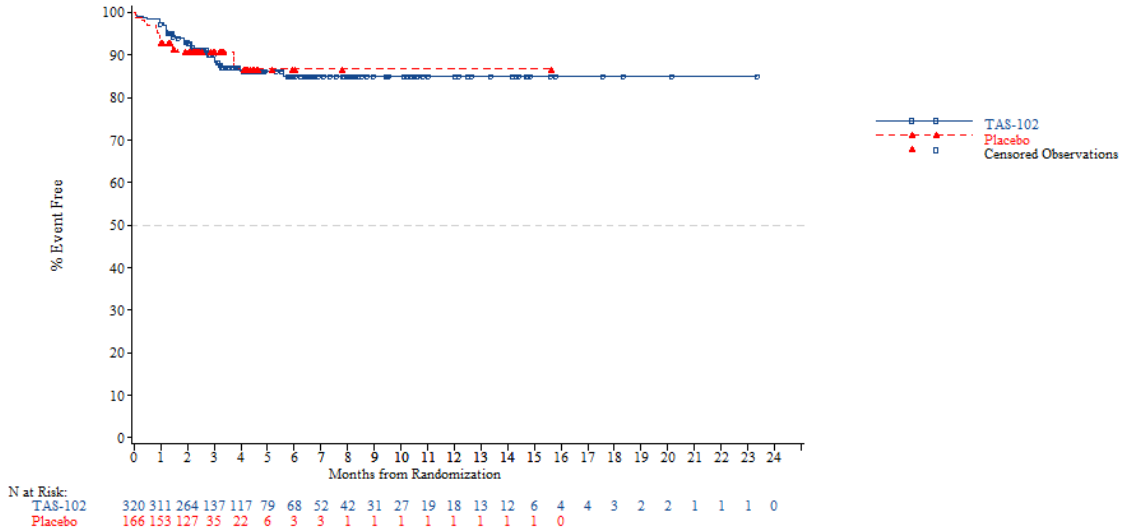


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

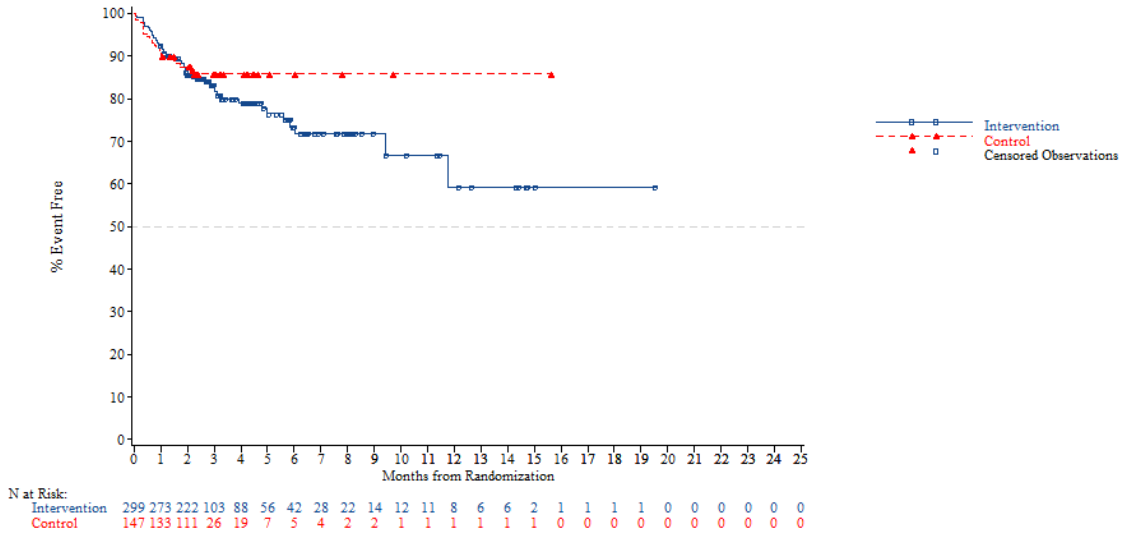
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

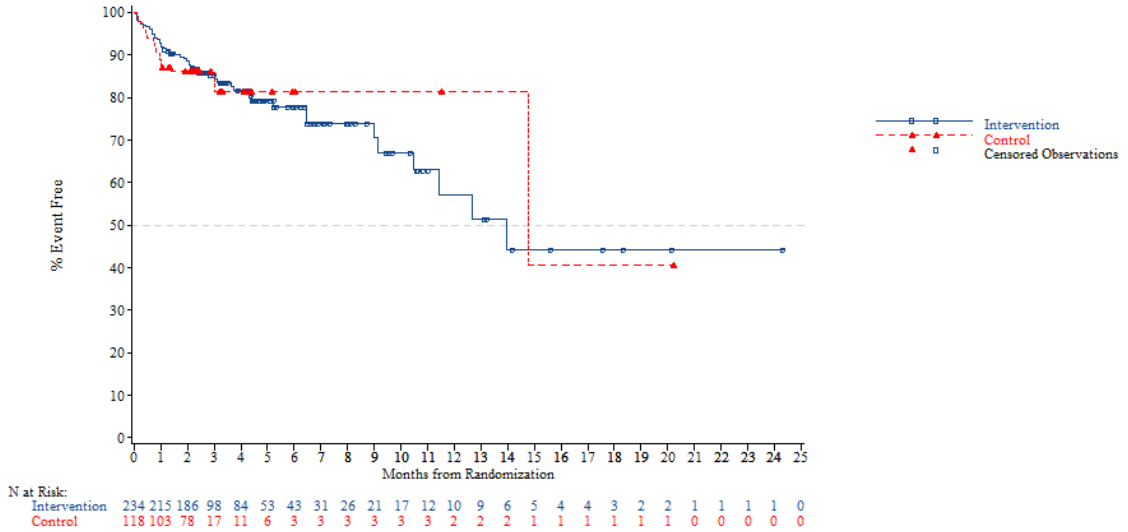


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

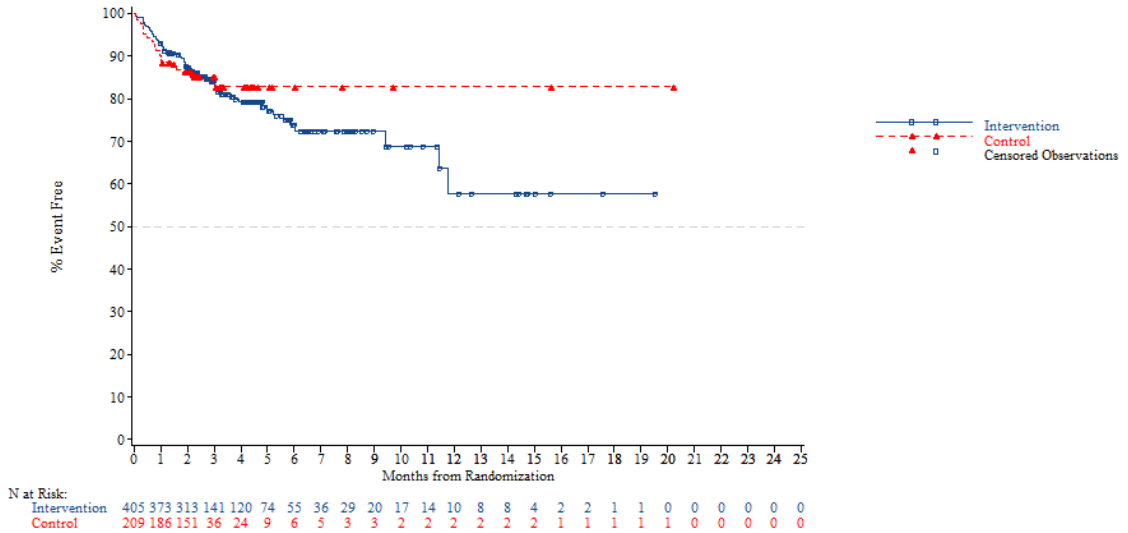
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

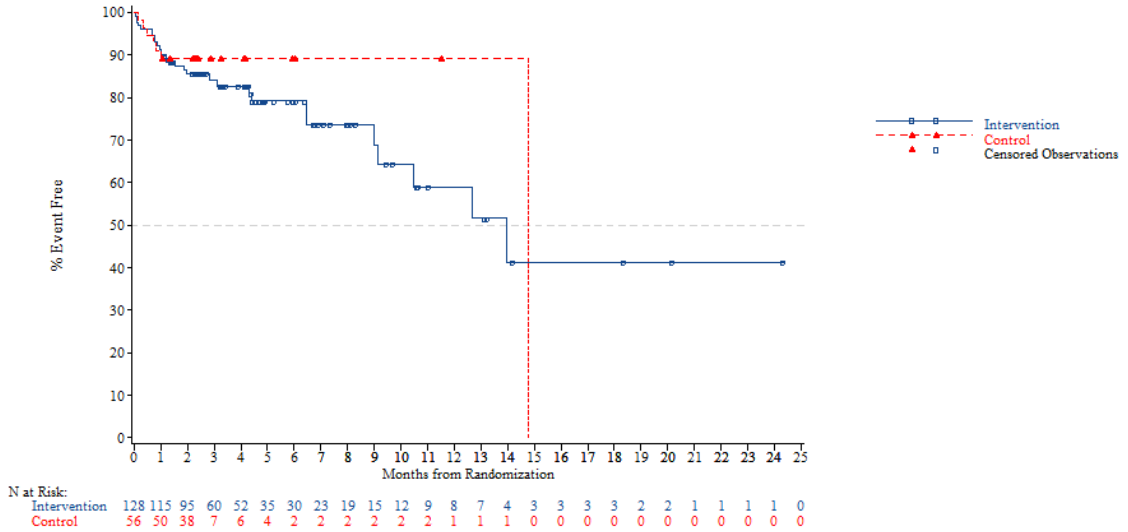


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

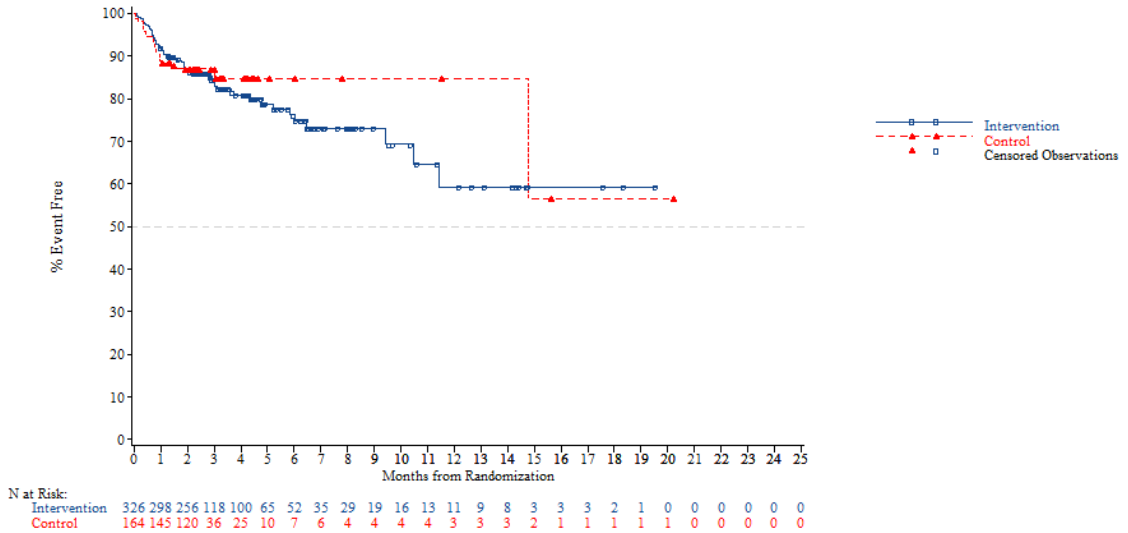
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

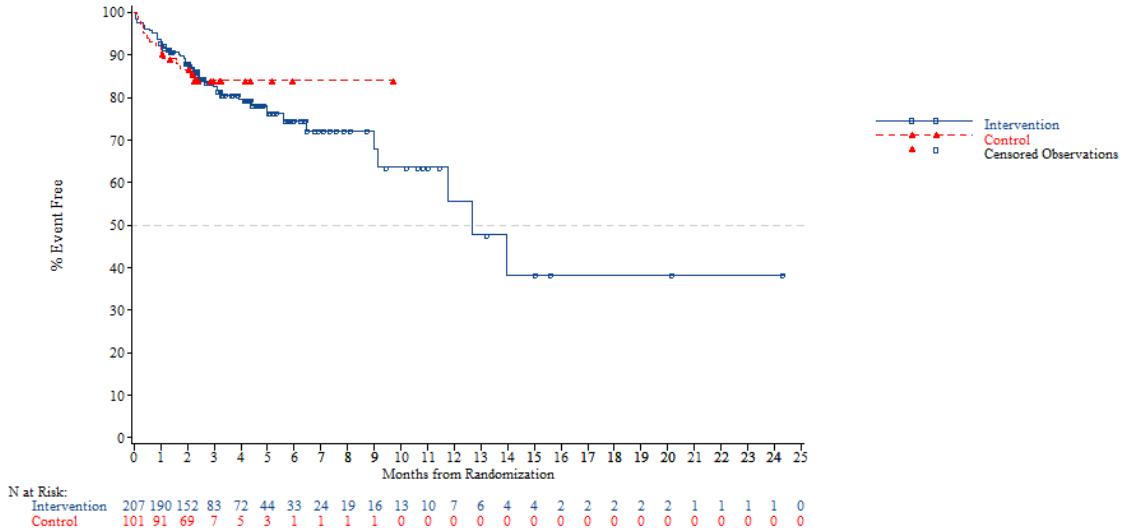


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

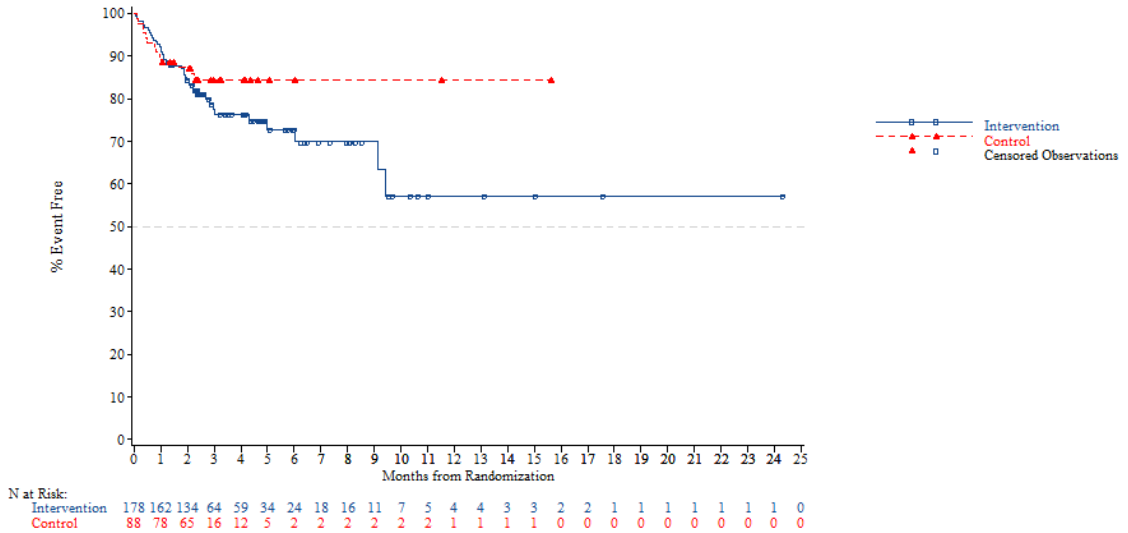
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

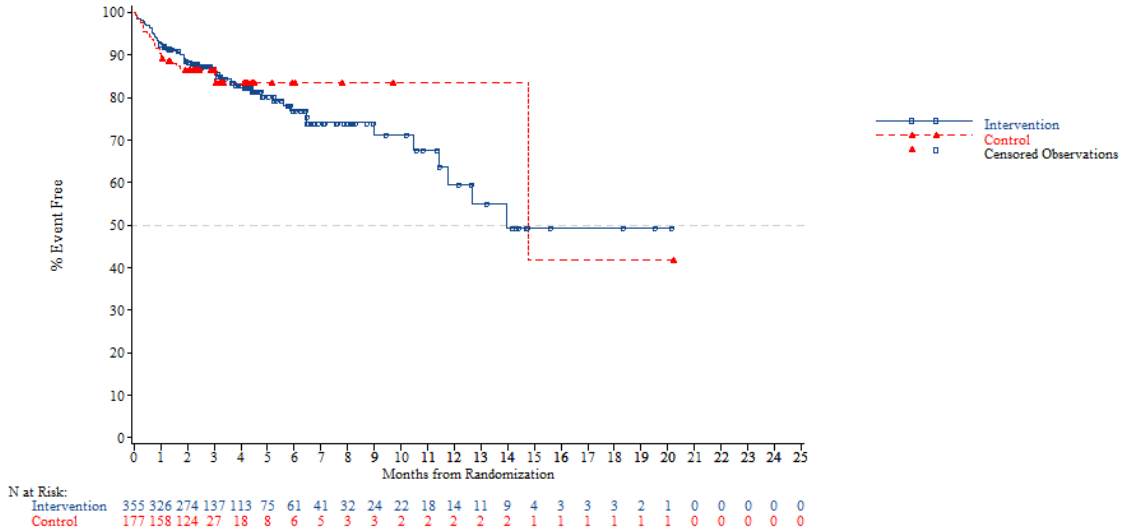


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

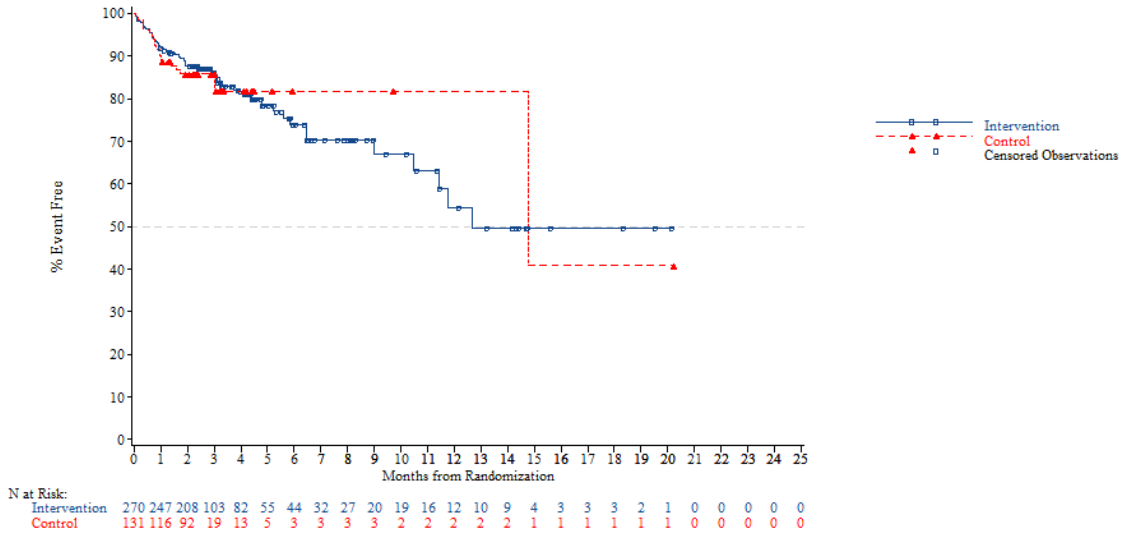
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

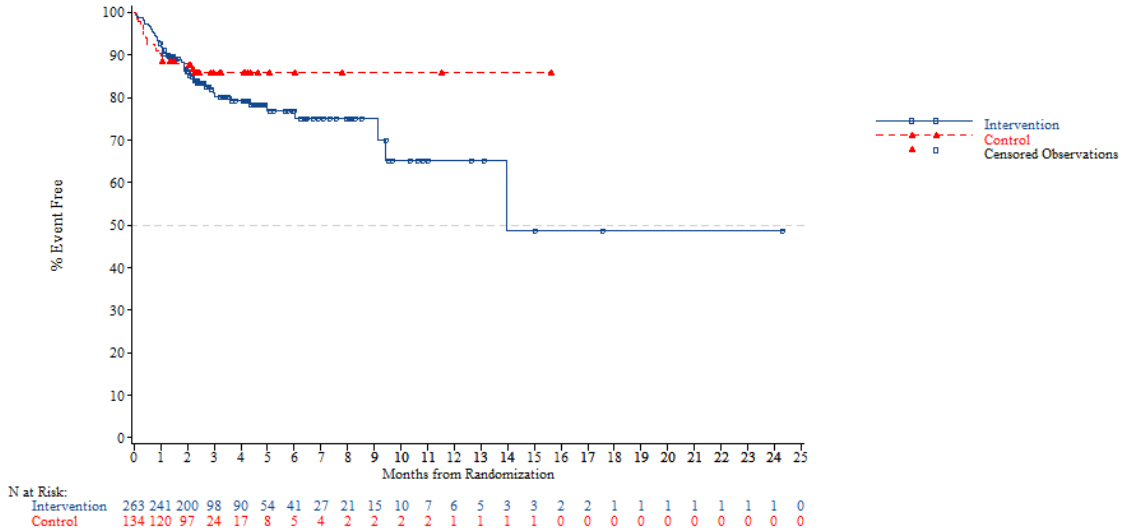


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

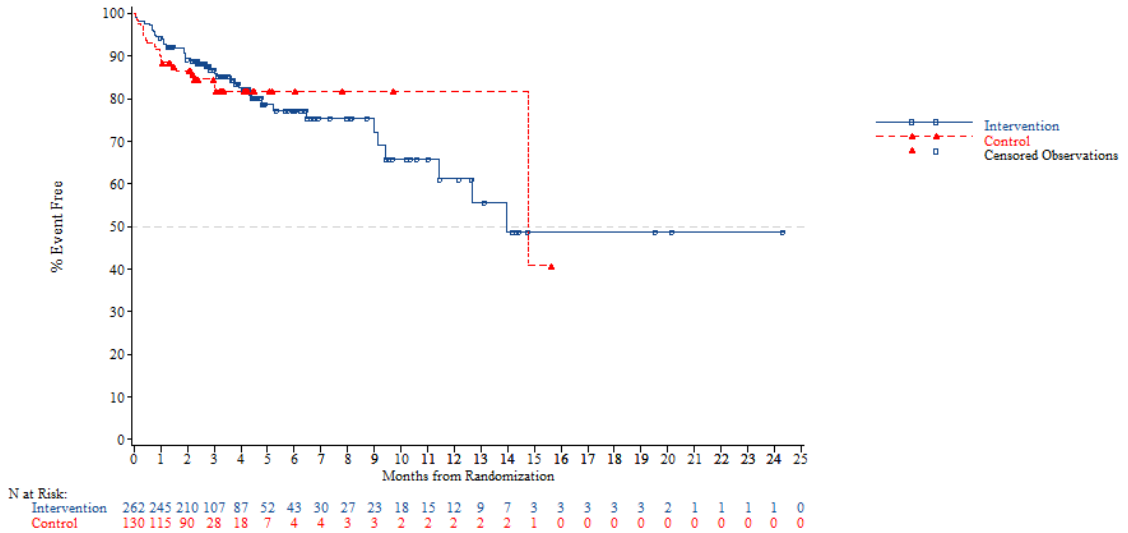
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

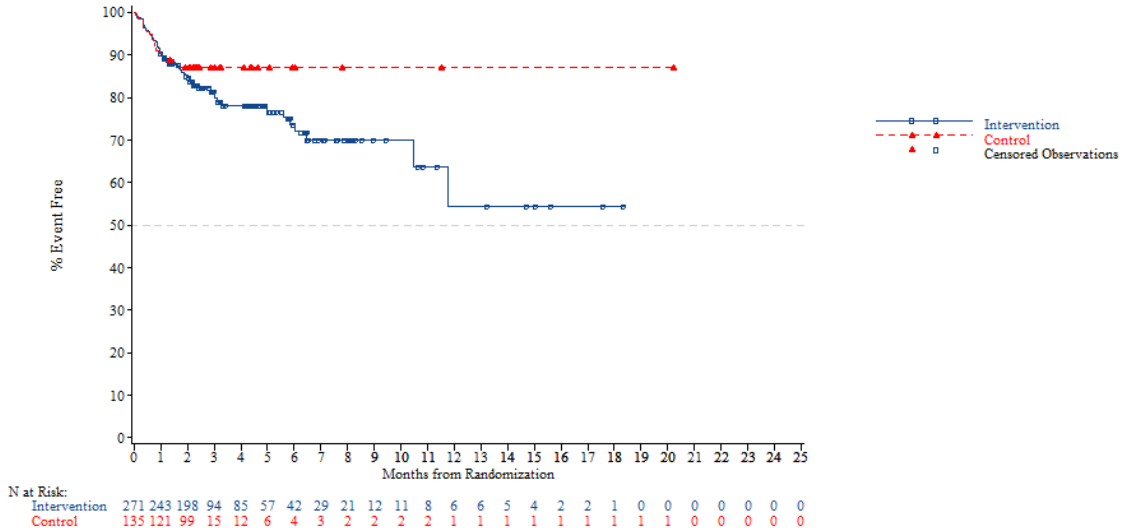


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

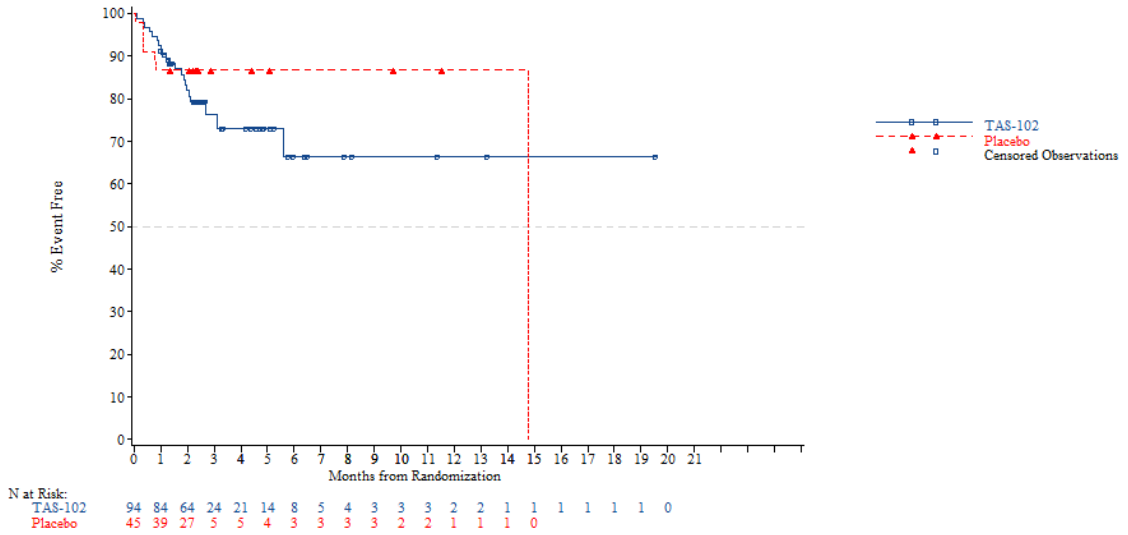
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

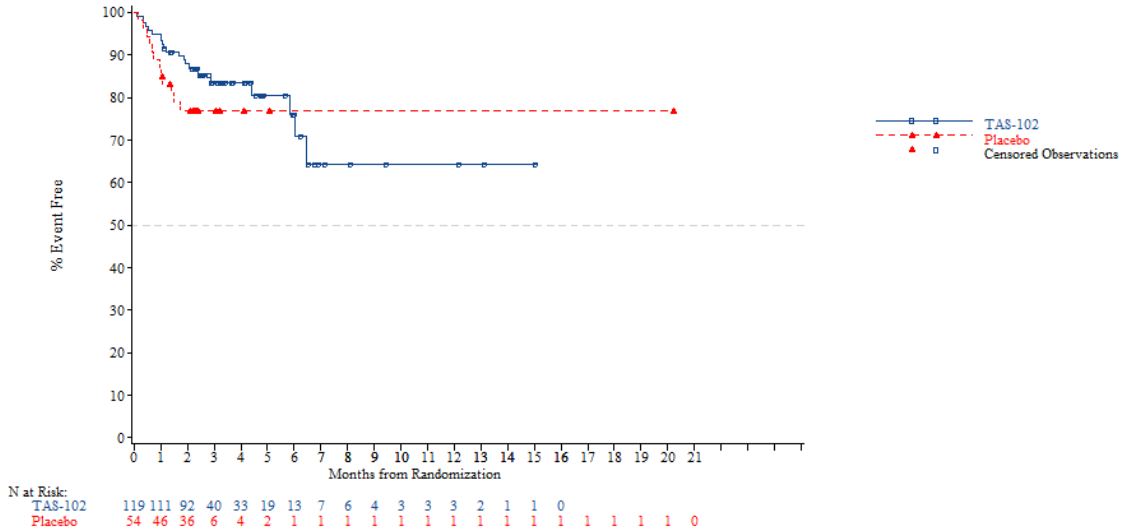


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

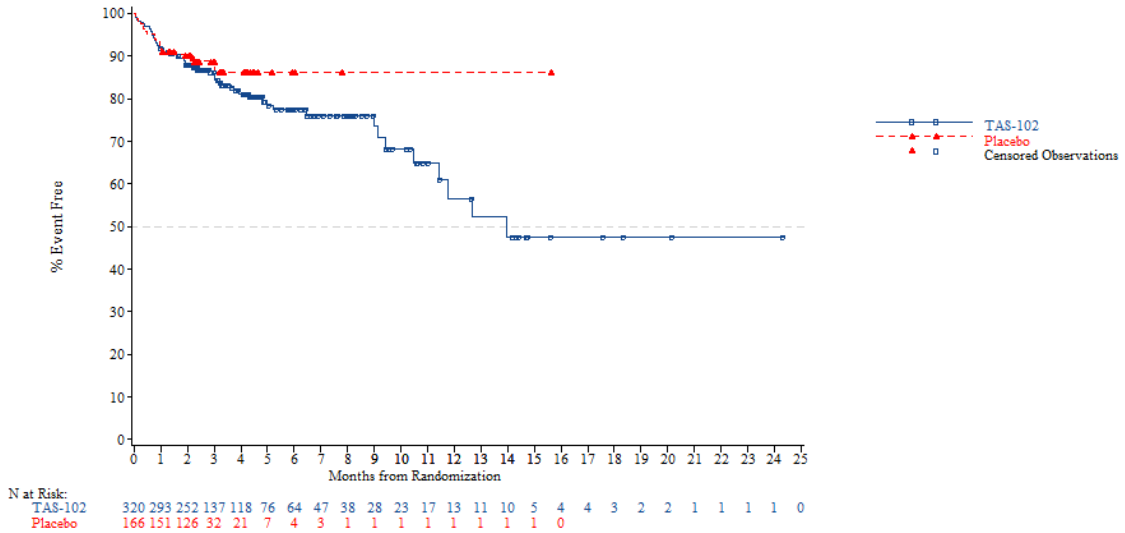
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

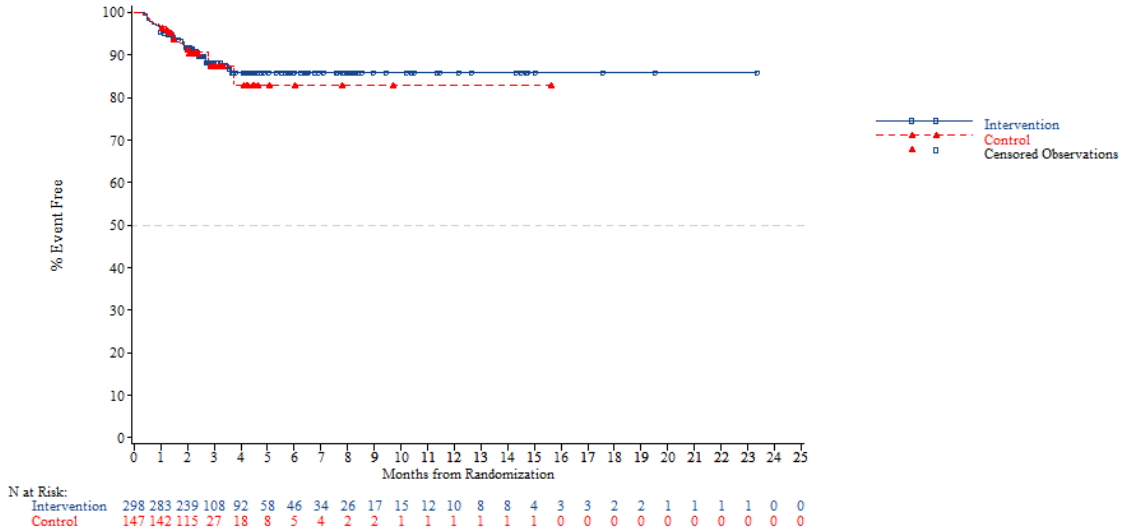


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

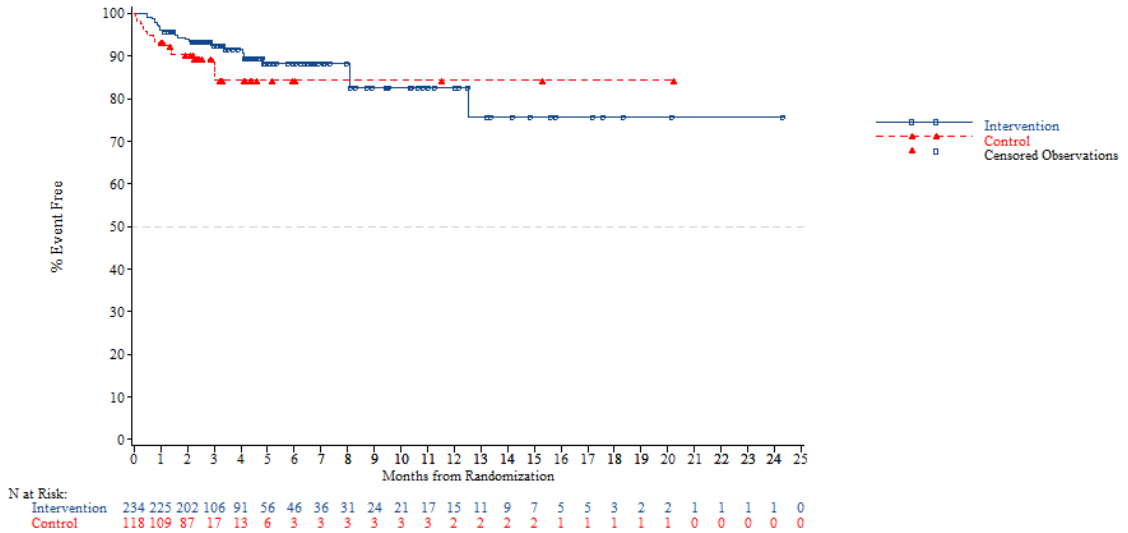
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

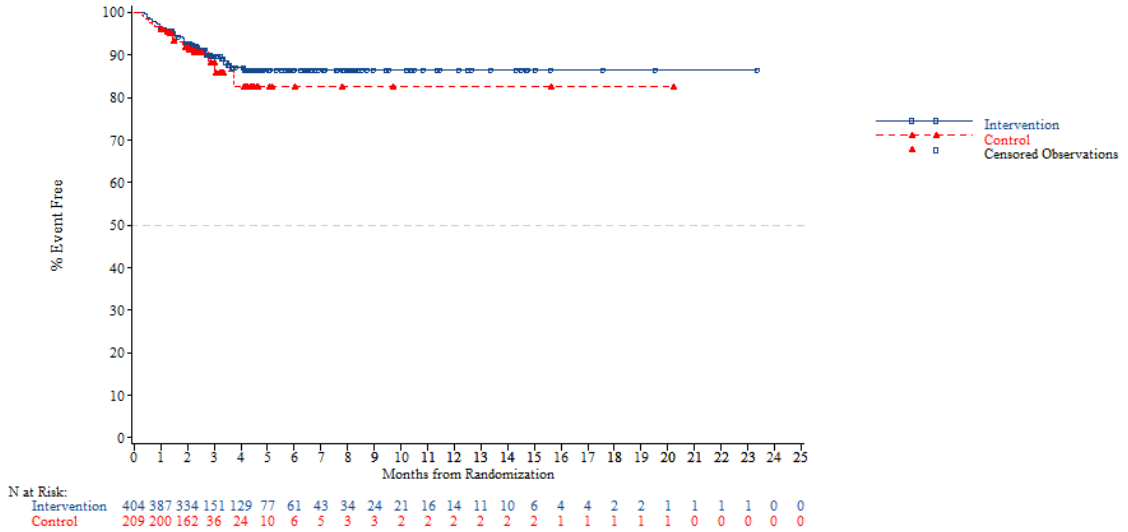


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

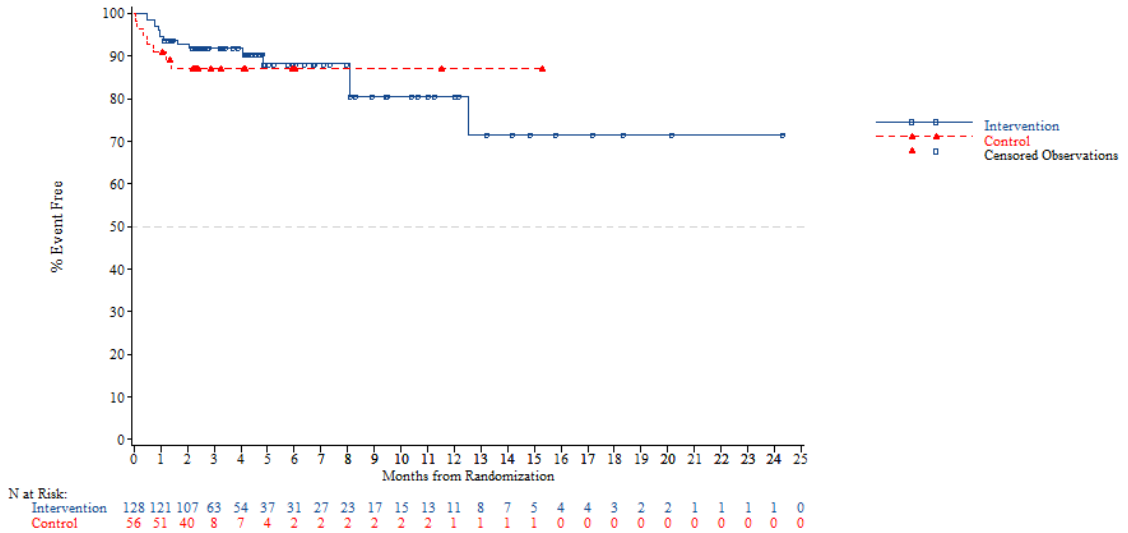
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

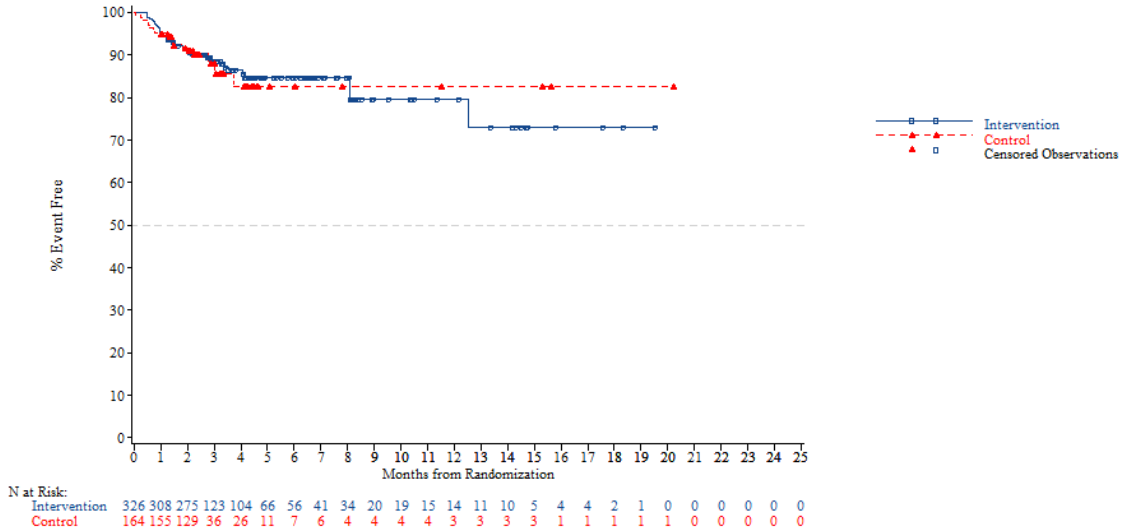


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

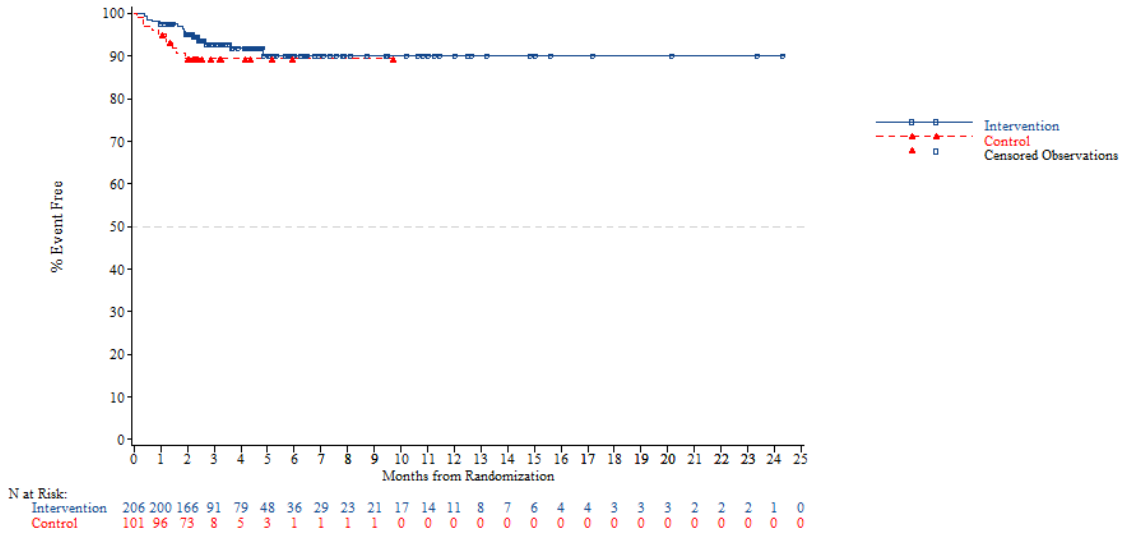
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

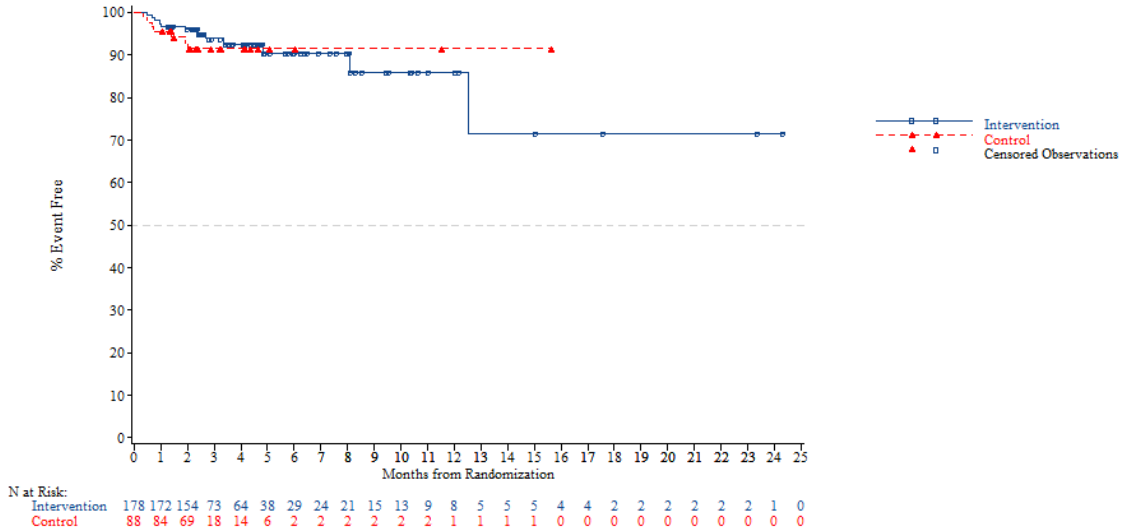


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

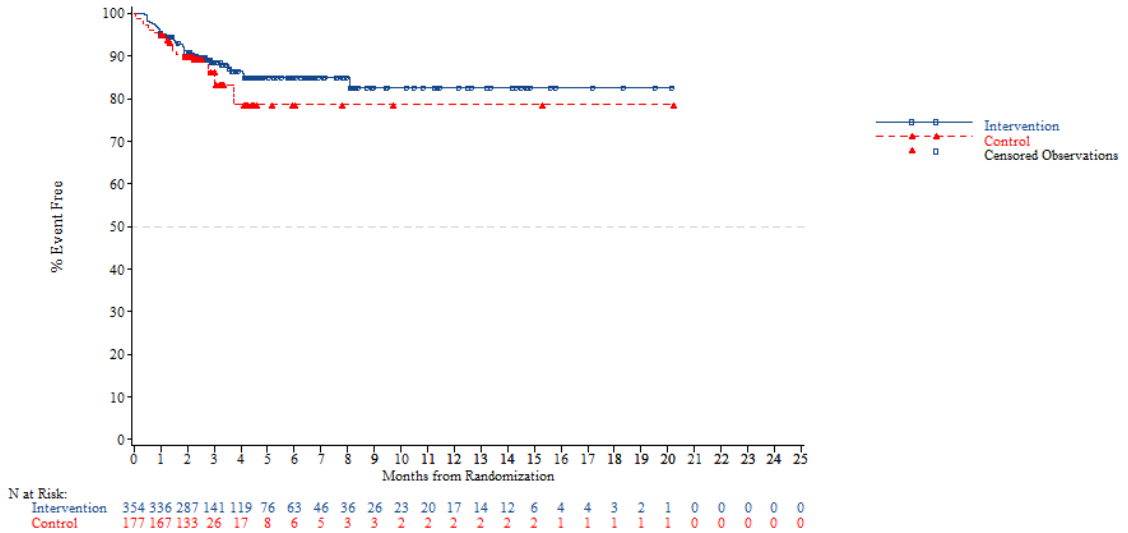
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

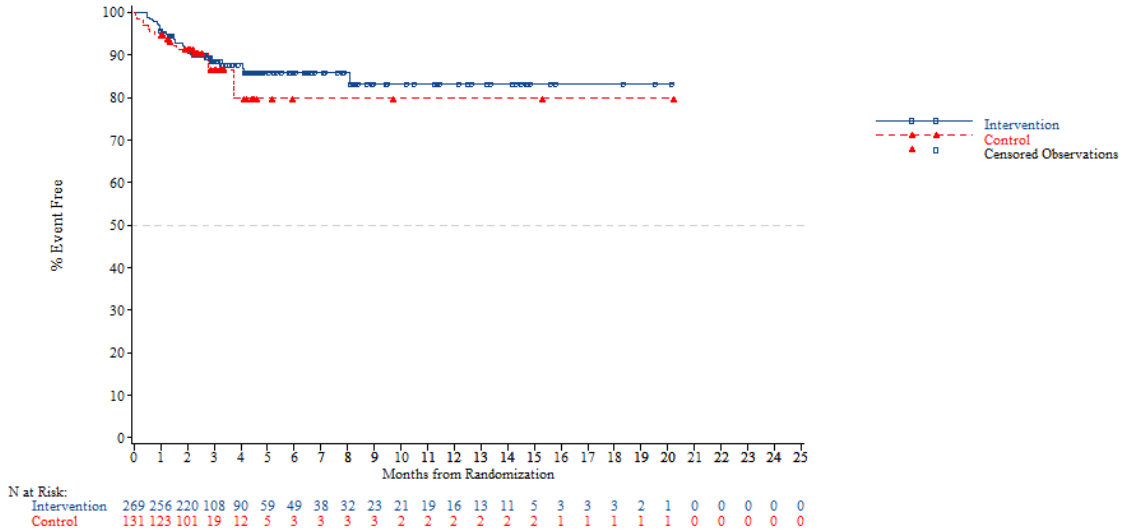


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

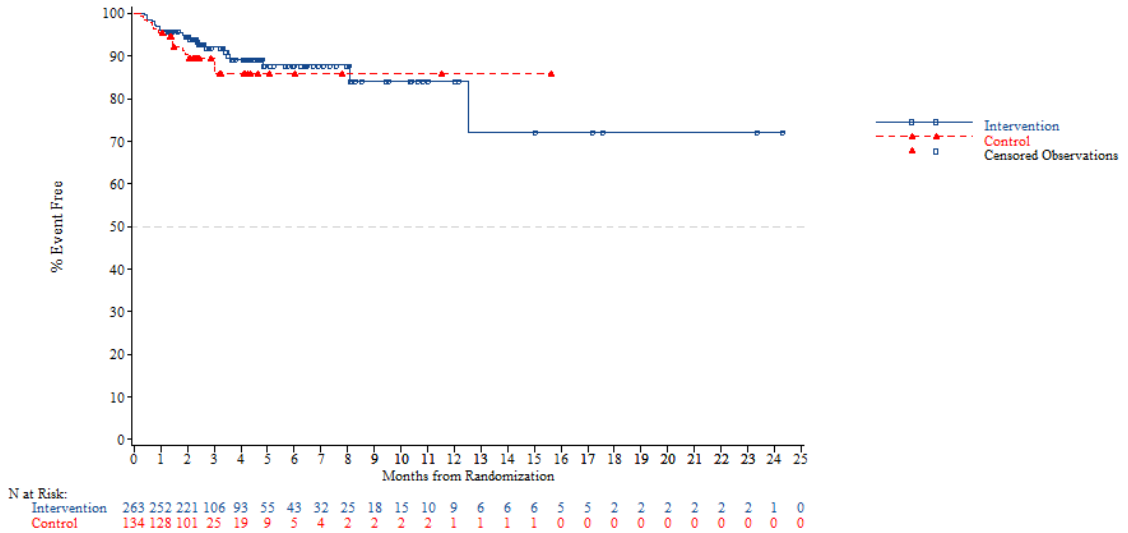
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

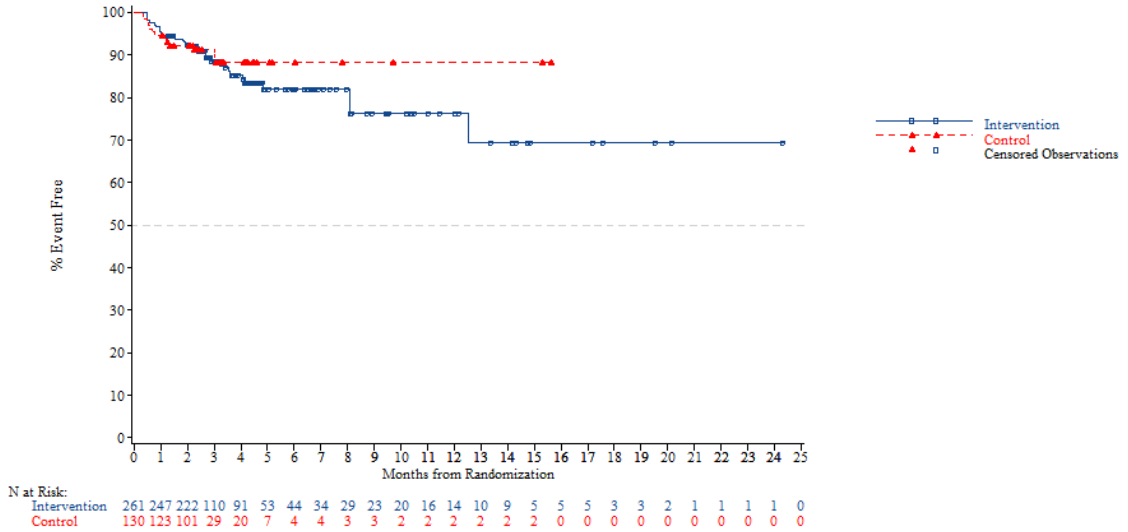


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

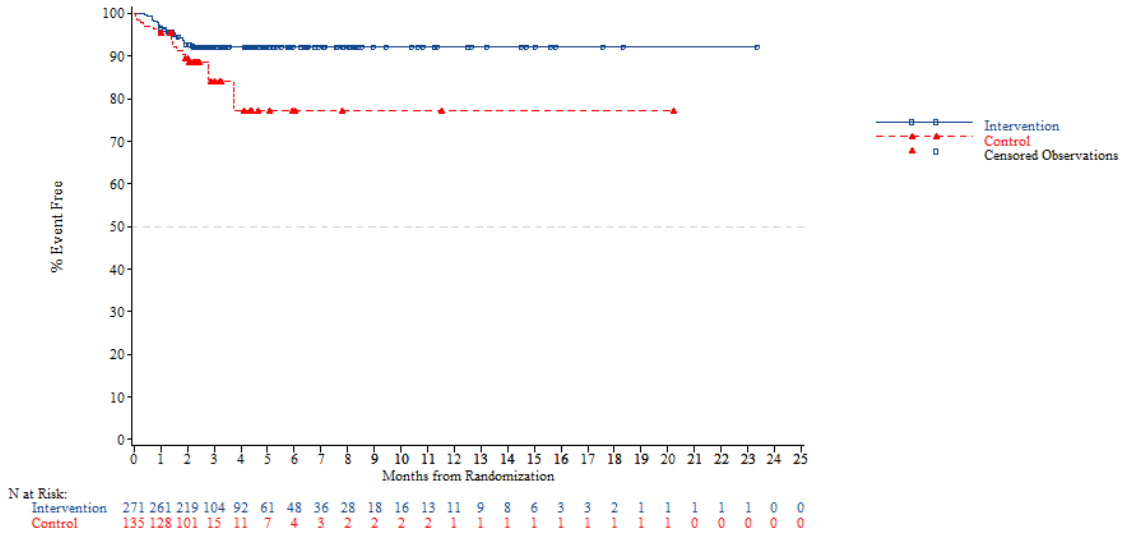
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

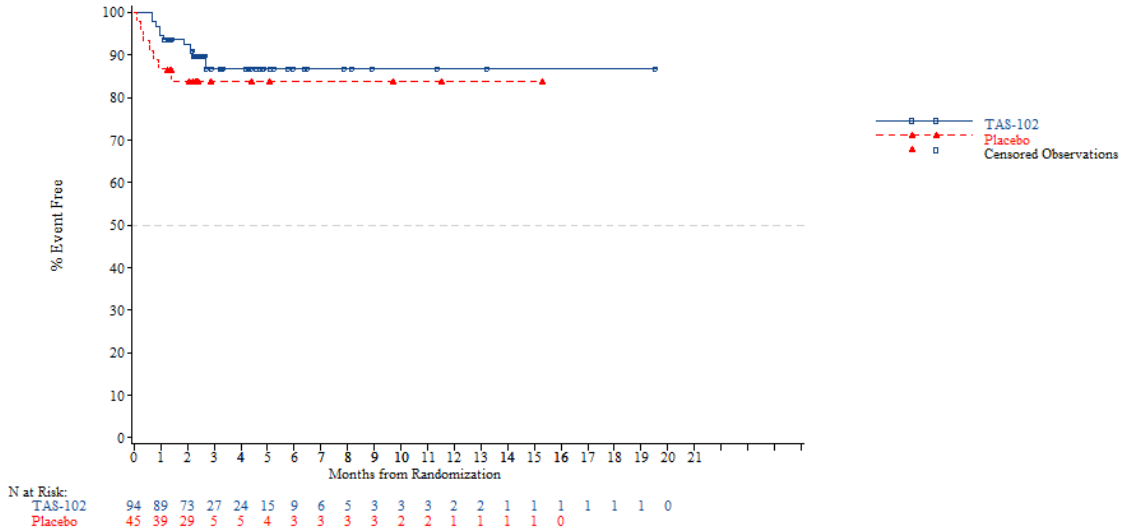


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

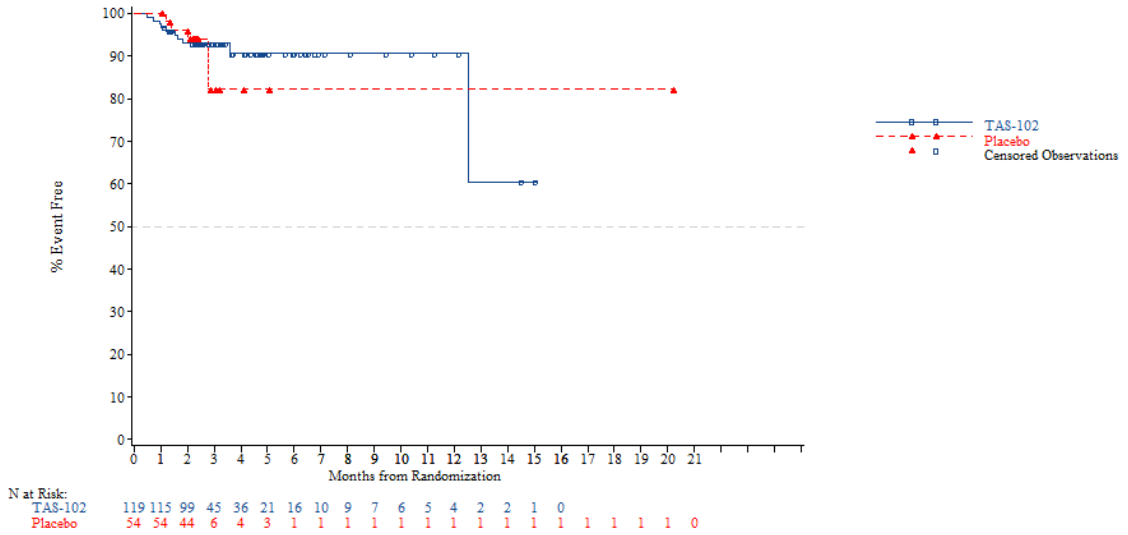
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

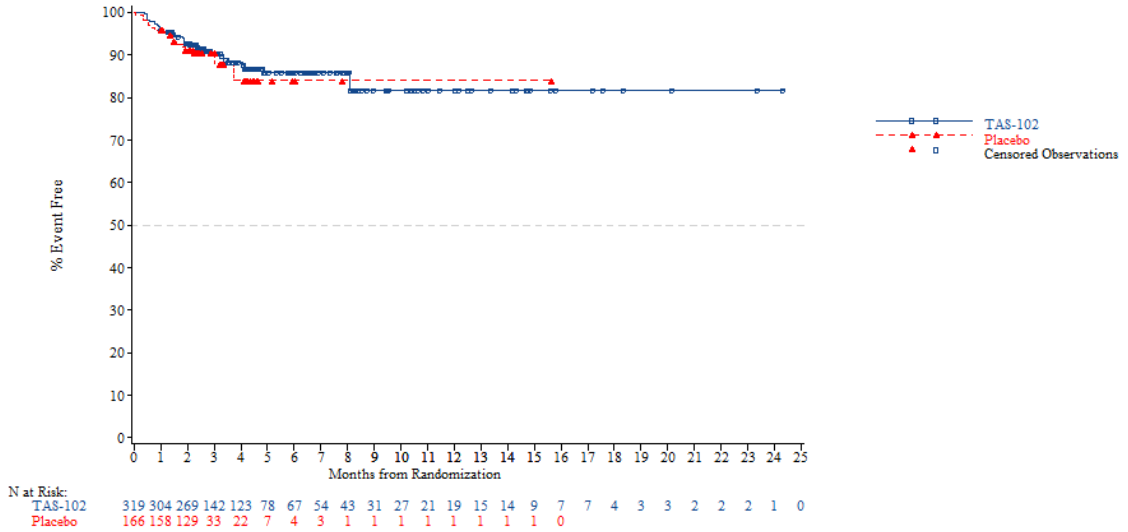


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

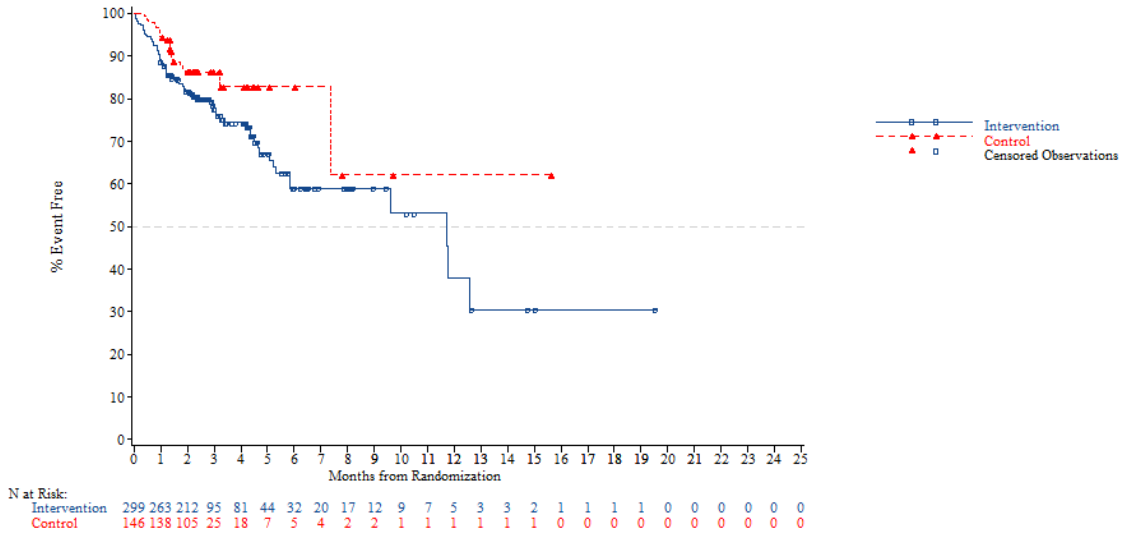
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

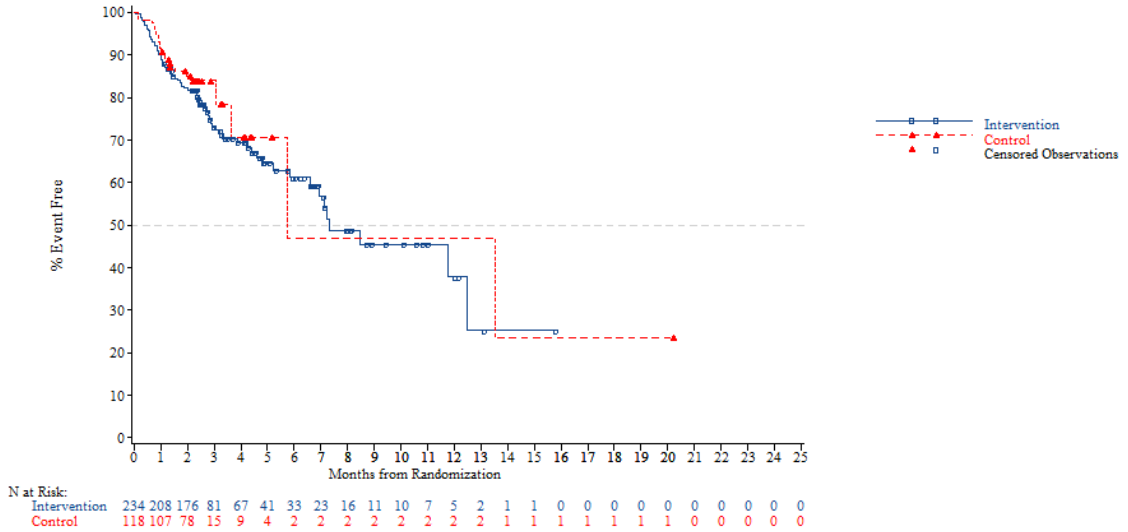


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Infections and infestations
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

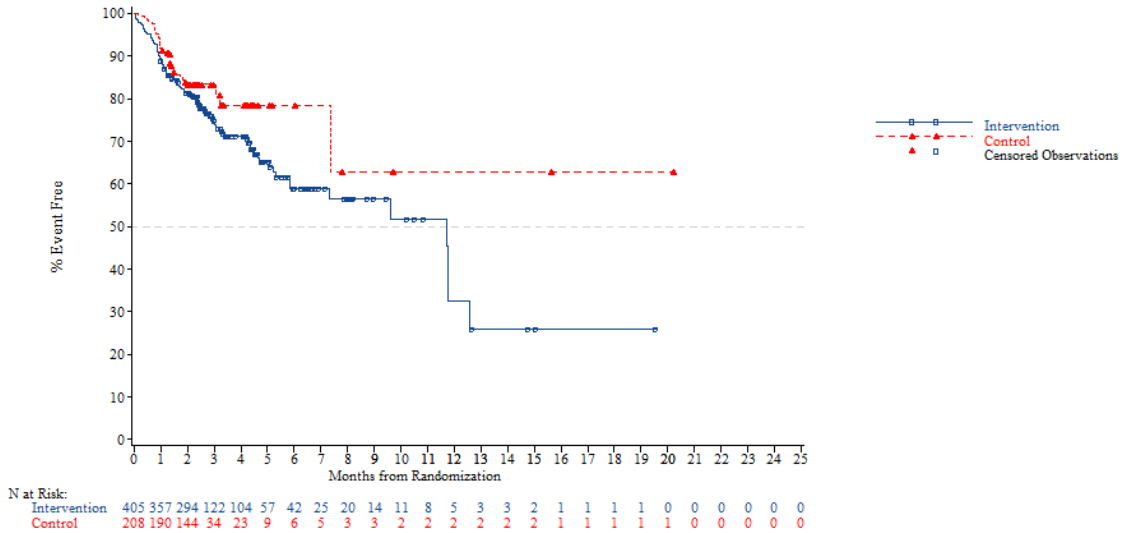
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Infections and infestations
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

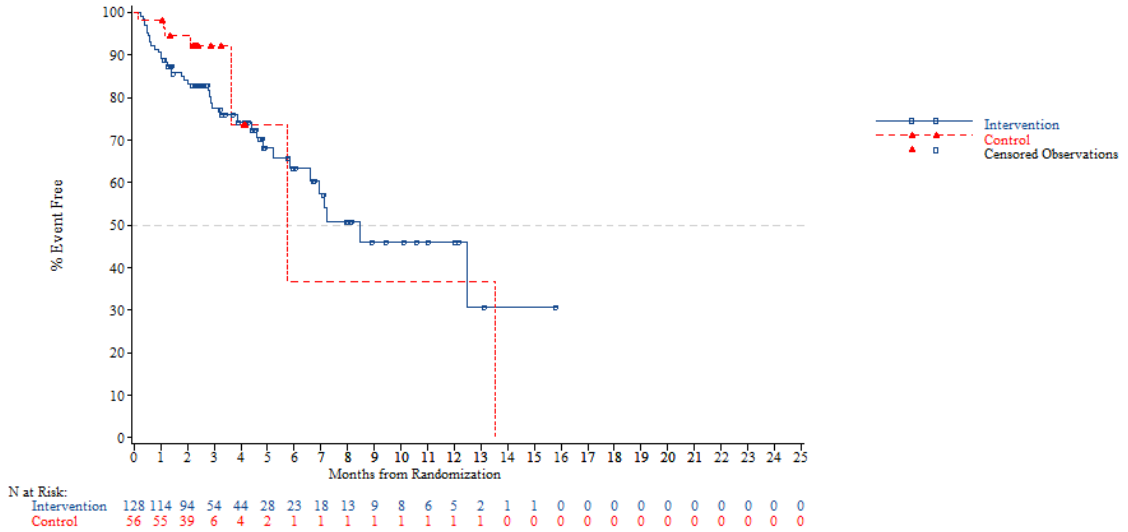


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Infections and infestations
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

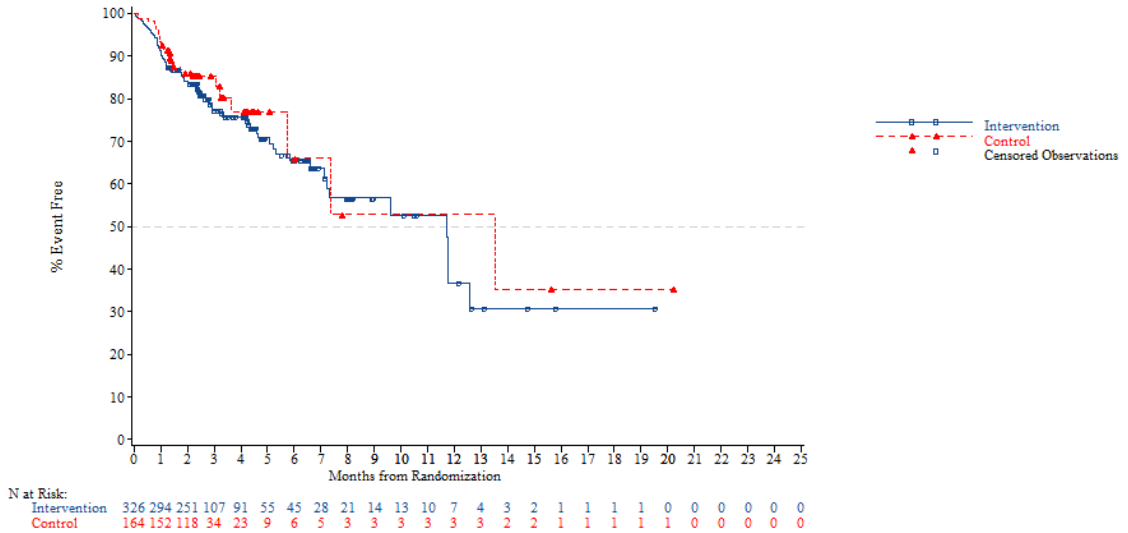
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Infections and infestations
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

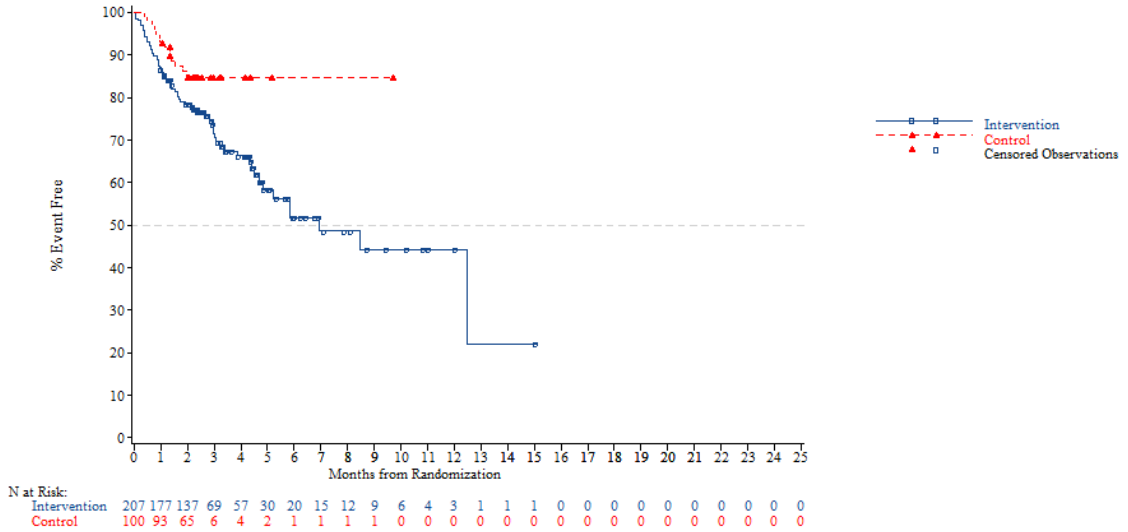


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Infections and infestations
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

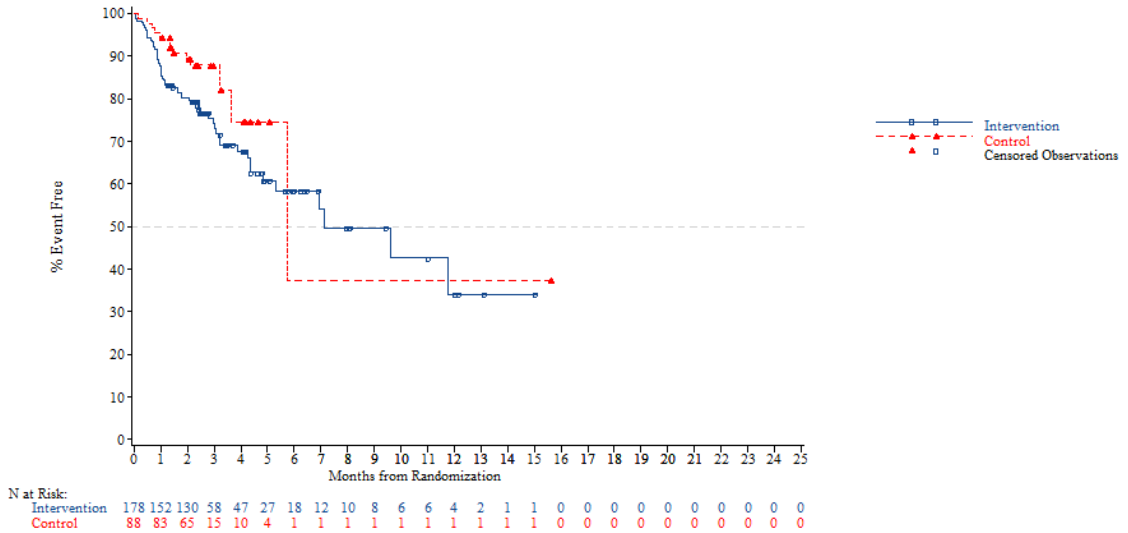
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Infections and infestations
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

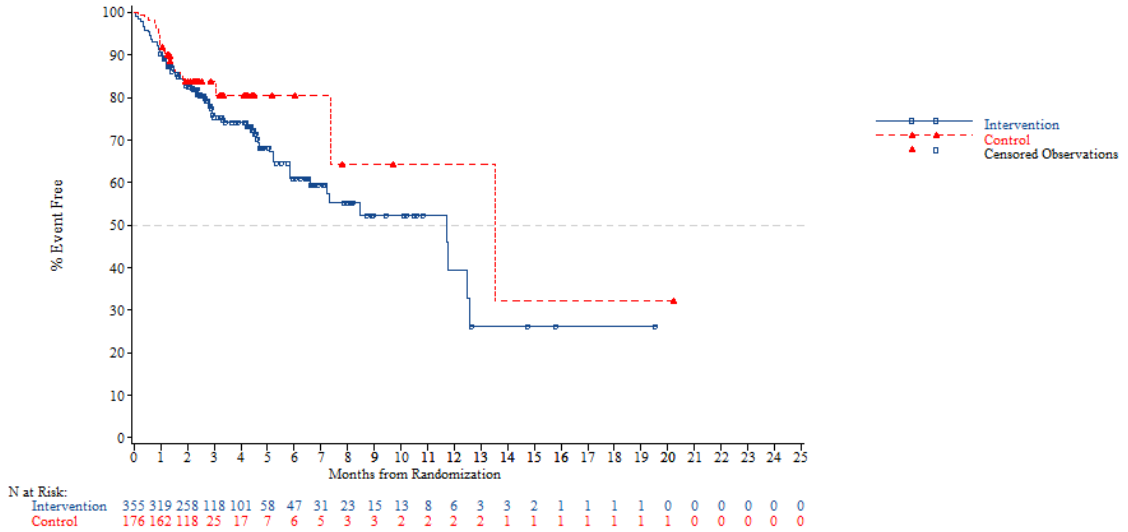


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Infections and infestations
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

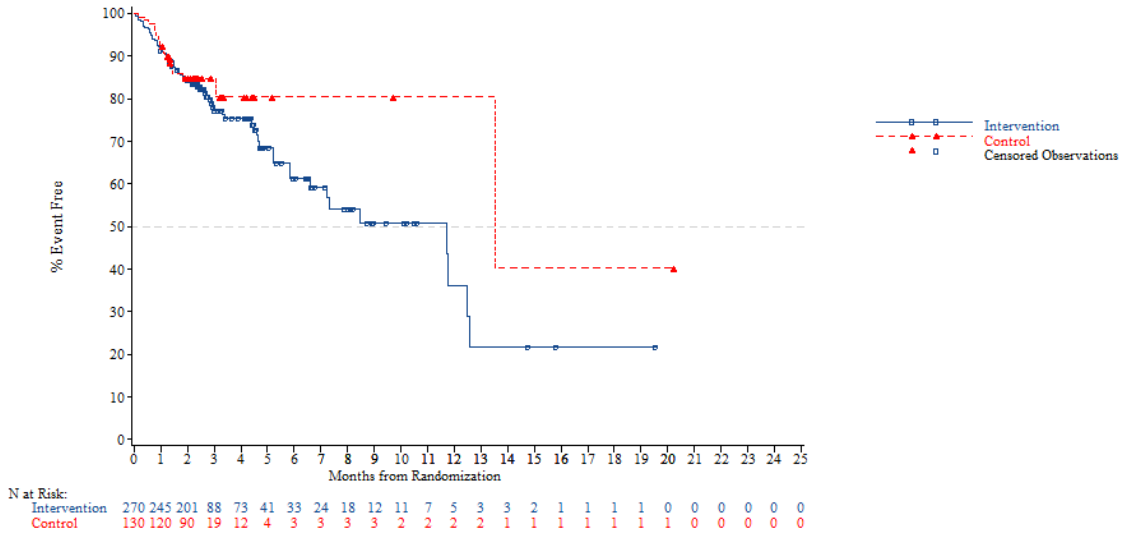
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Infections and infestations
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

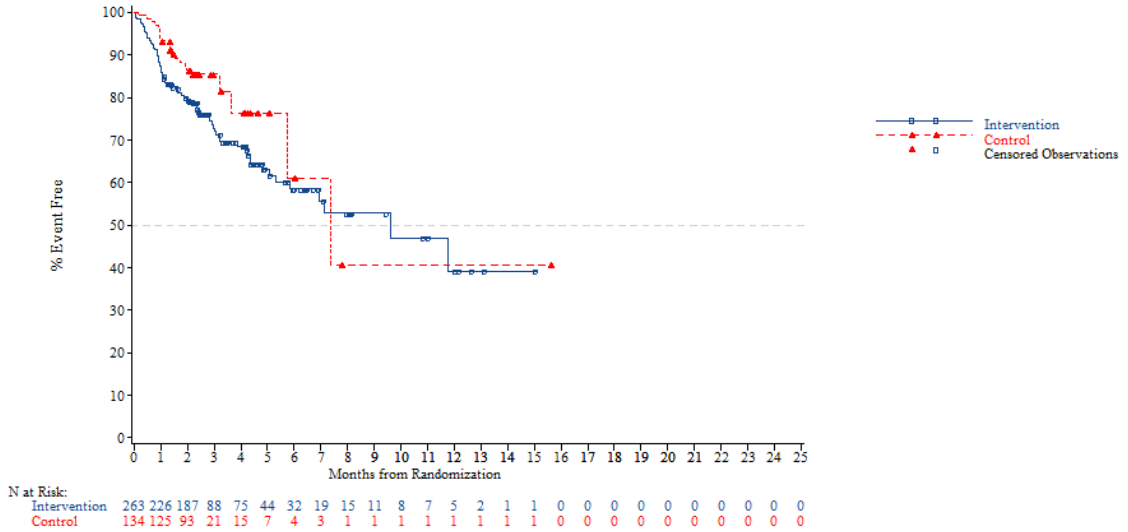


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Infections and infestations
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

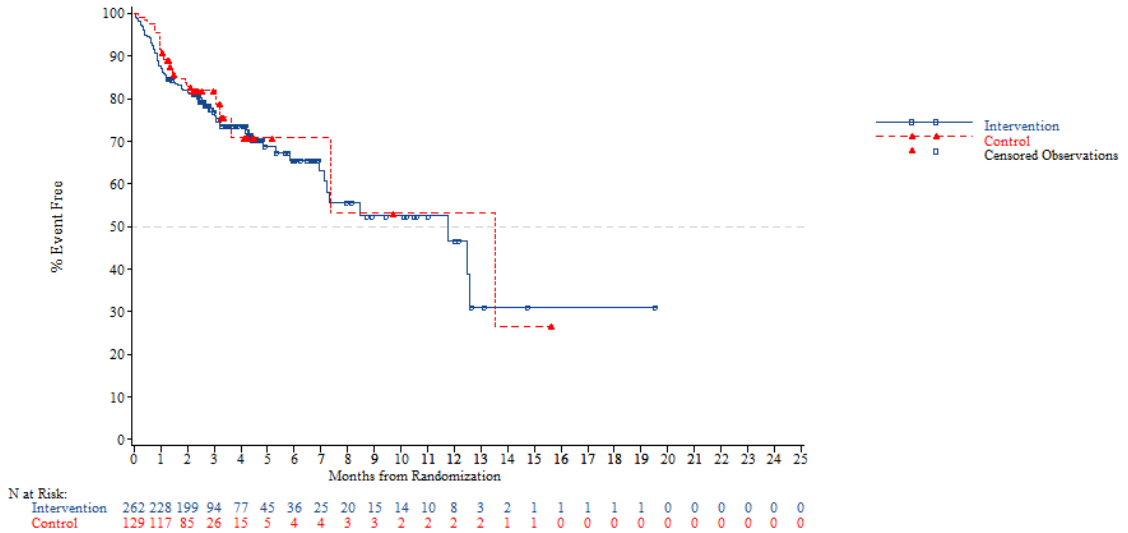
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Infections and infestations
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

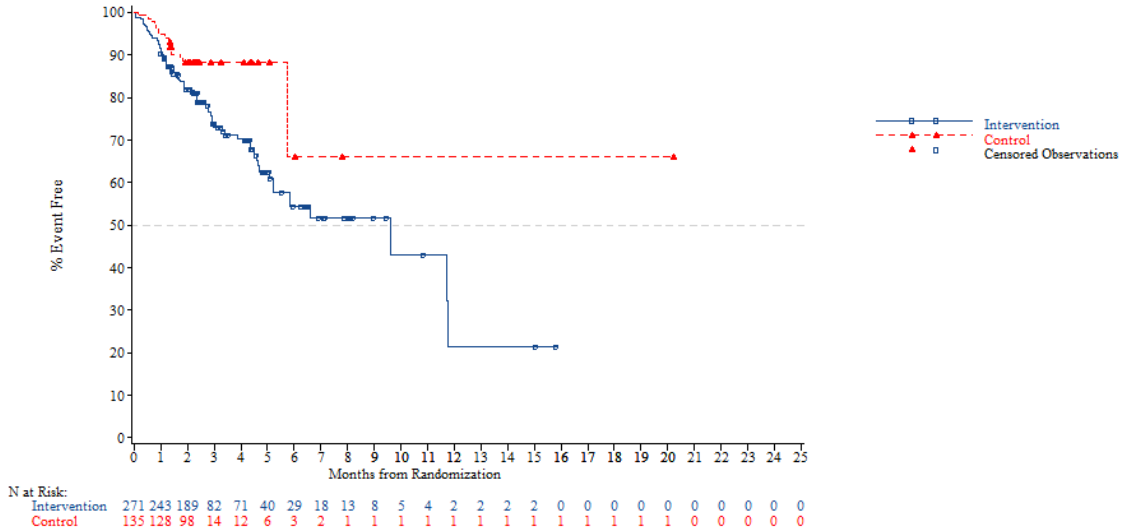


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Infections and infestations
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

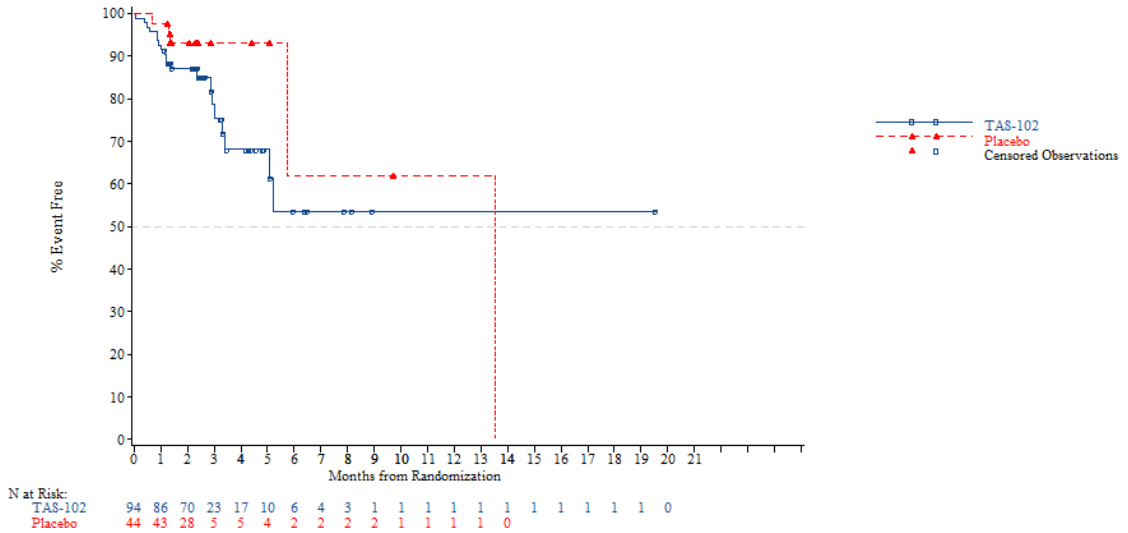
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Infections and infestations
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

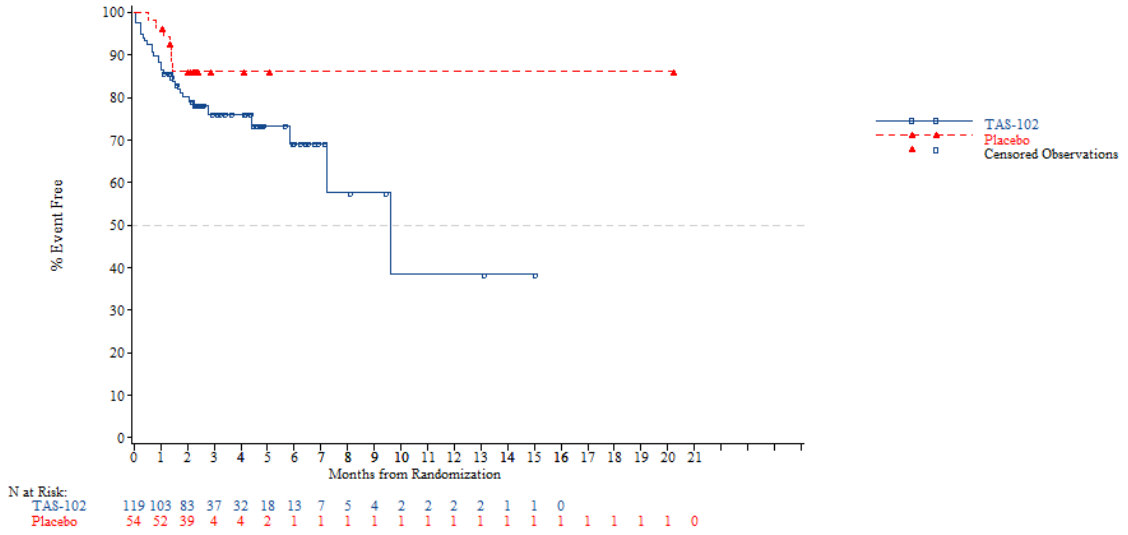


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Infections and infestations
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

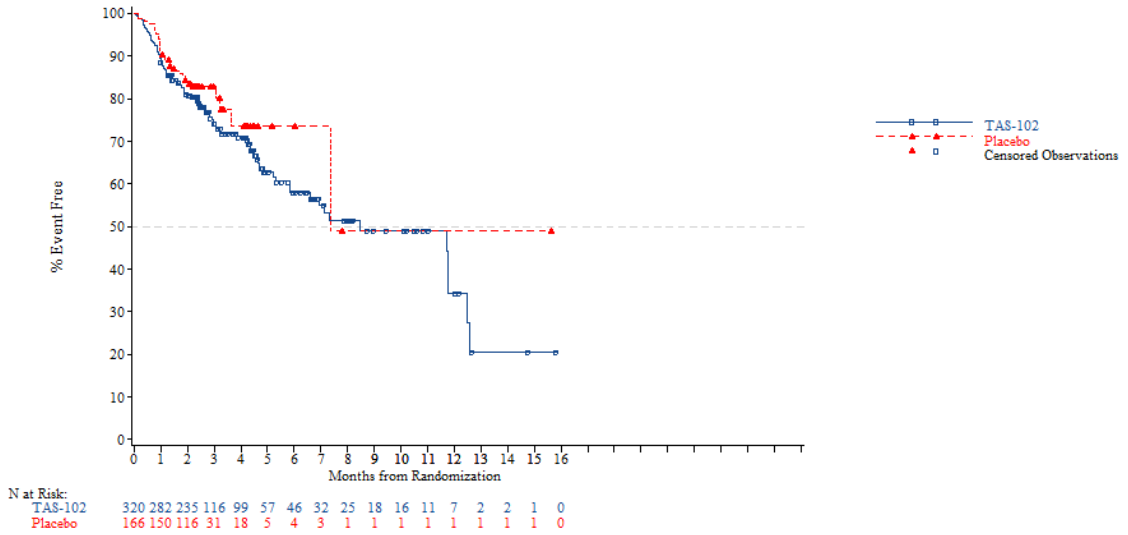
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Infections and infestations
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

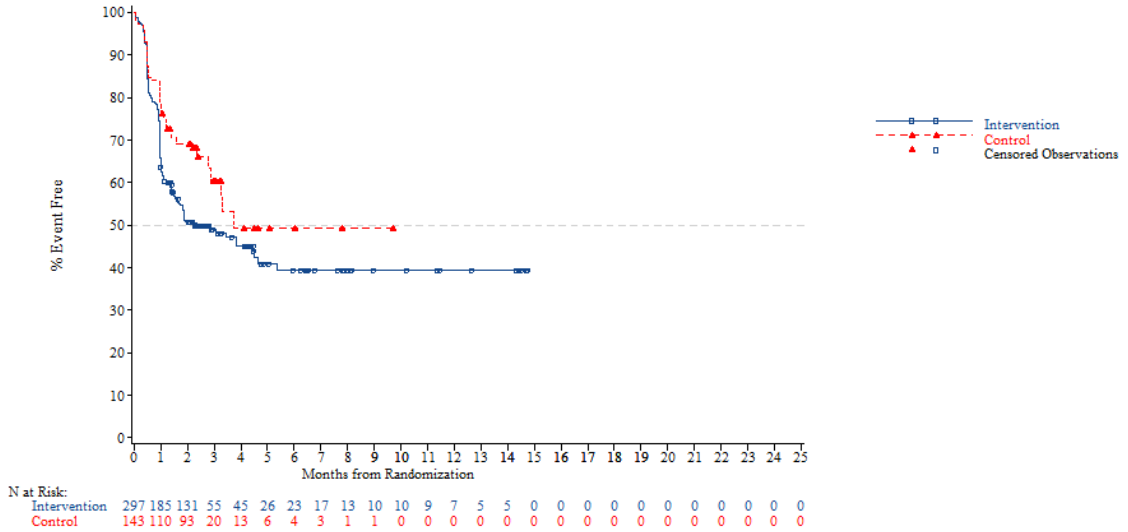


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Infections and infestations
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

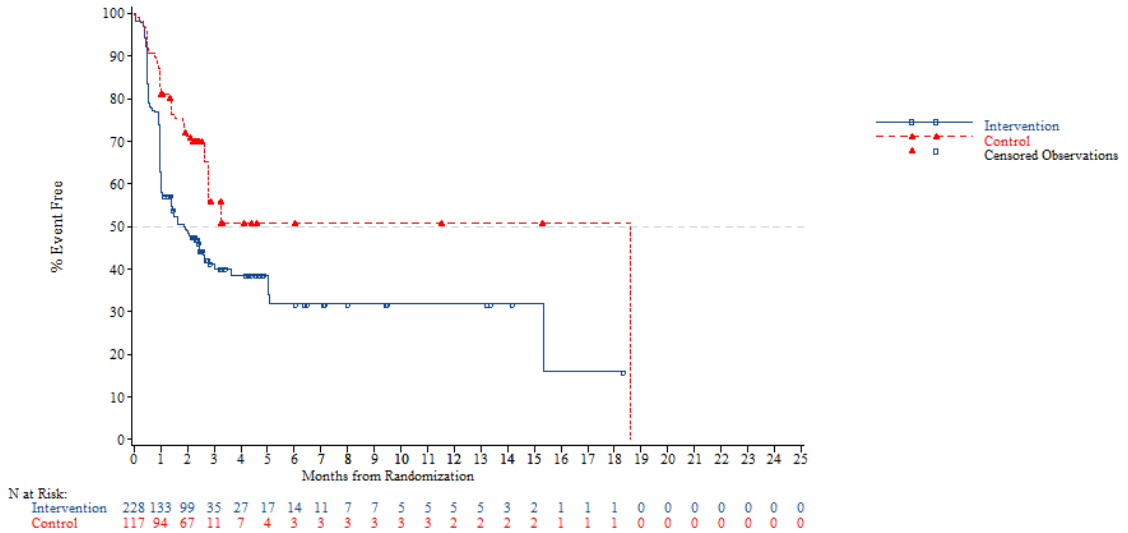
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

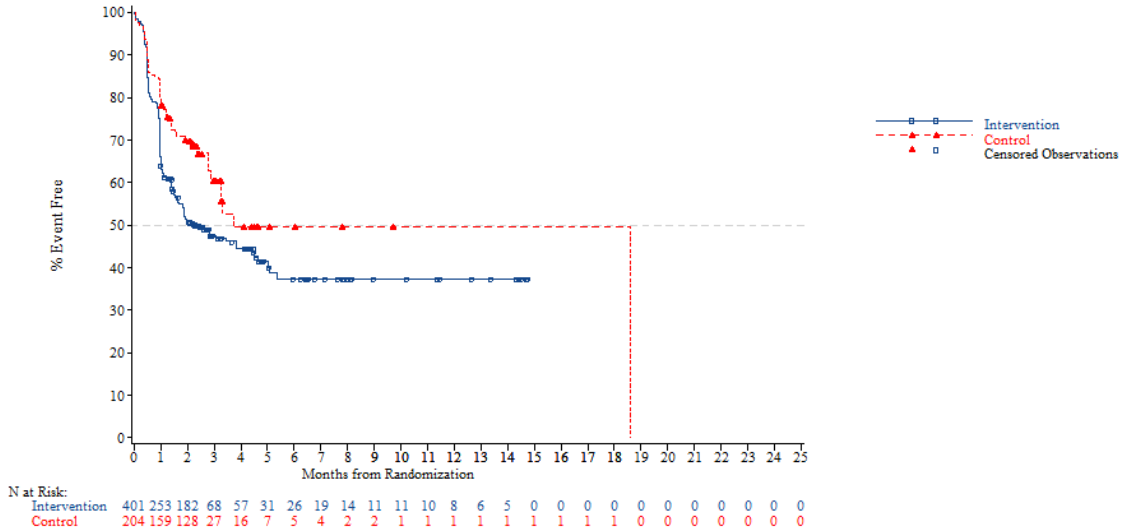


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

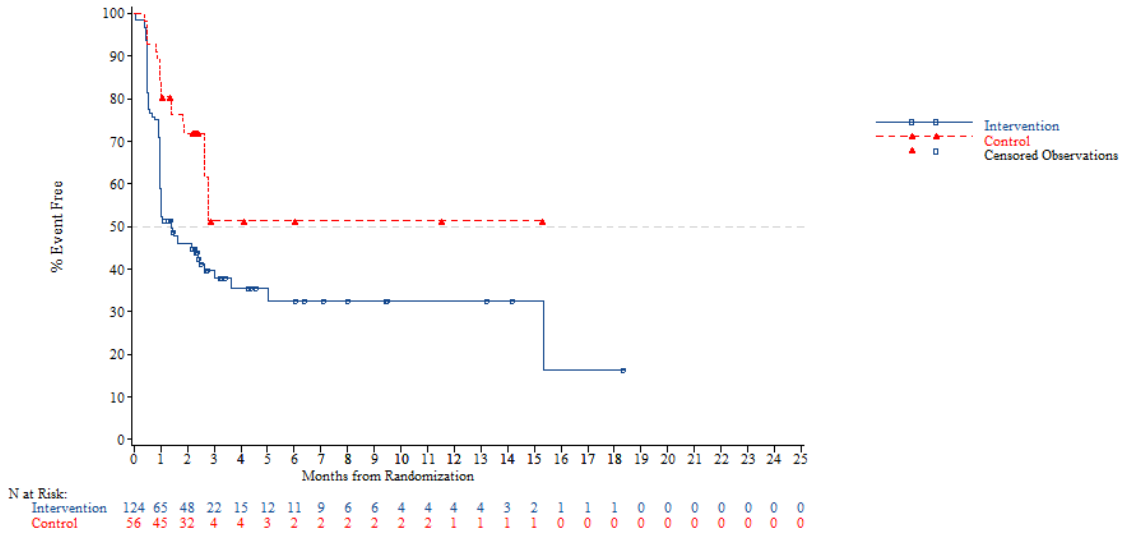
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

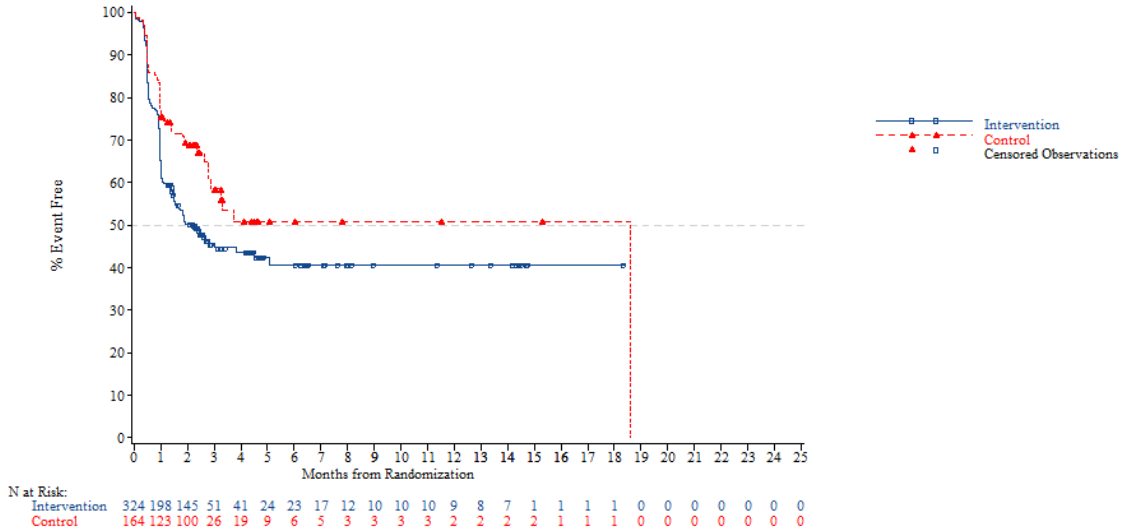


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

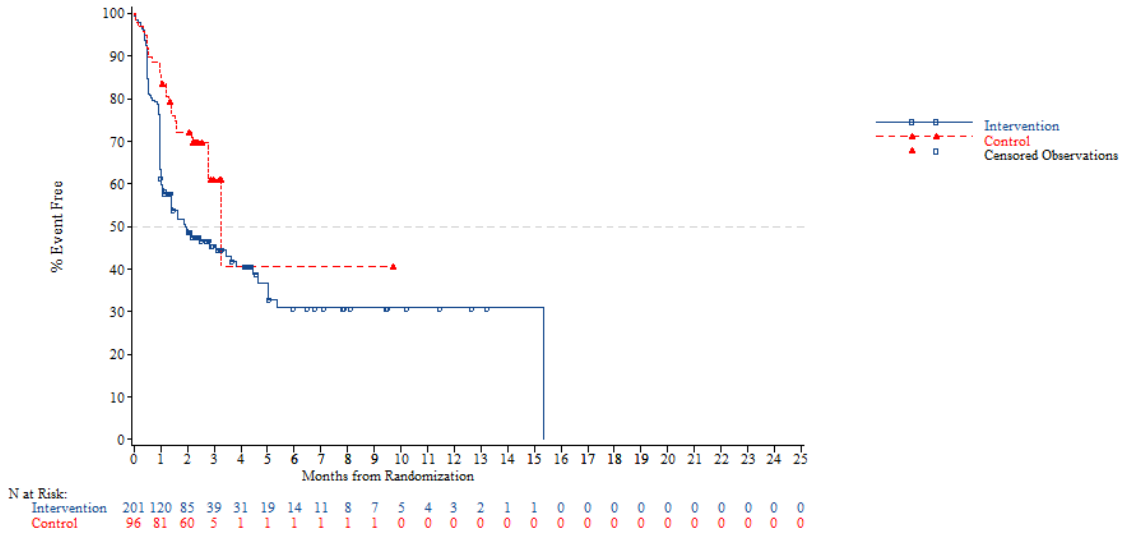
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

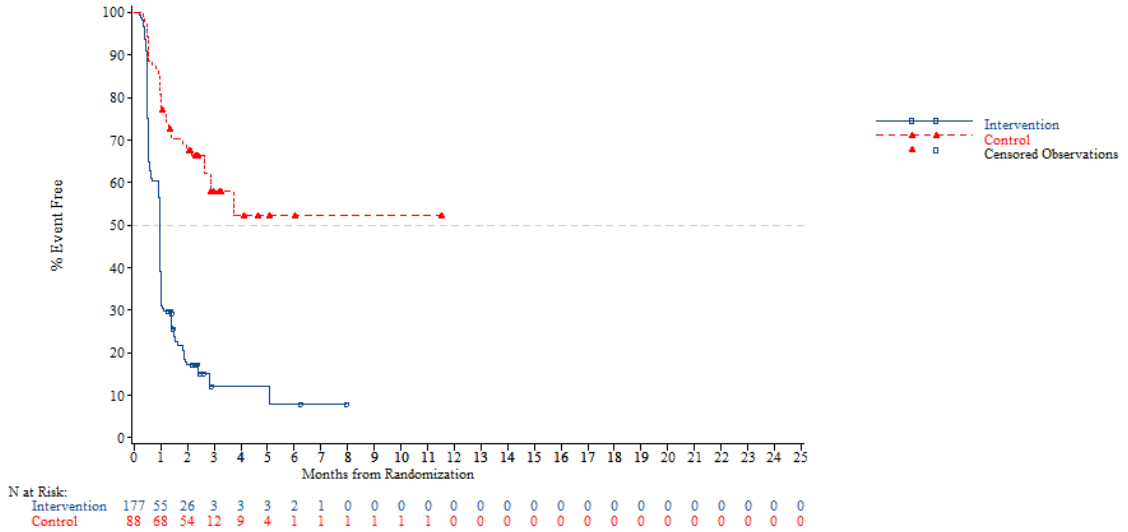


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

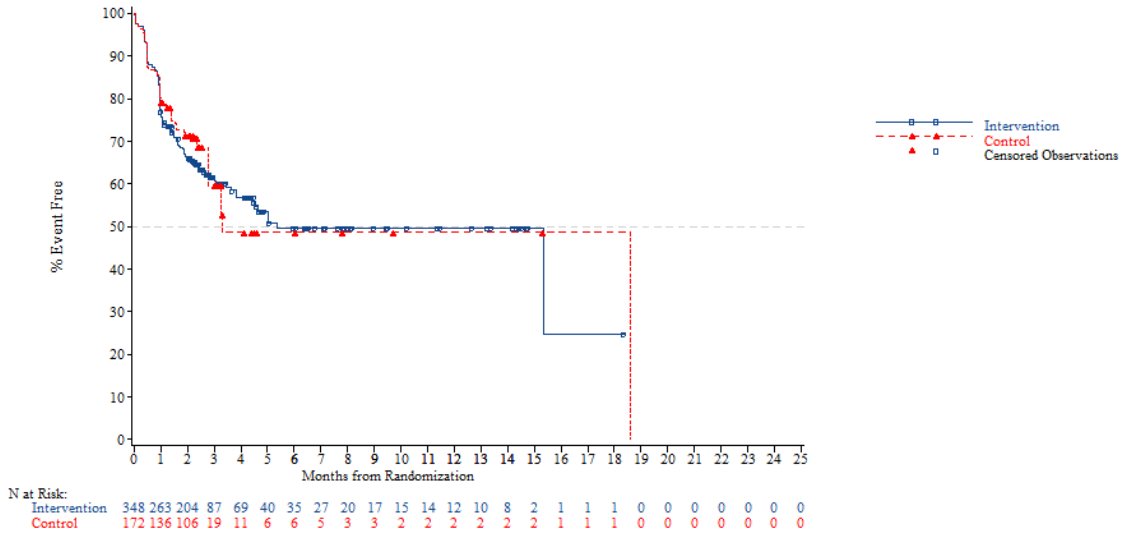
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

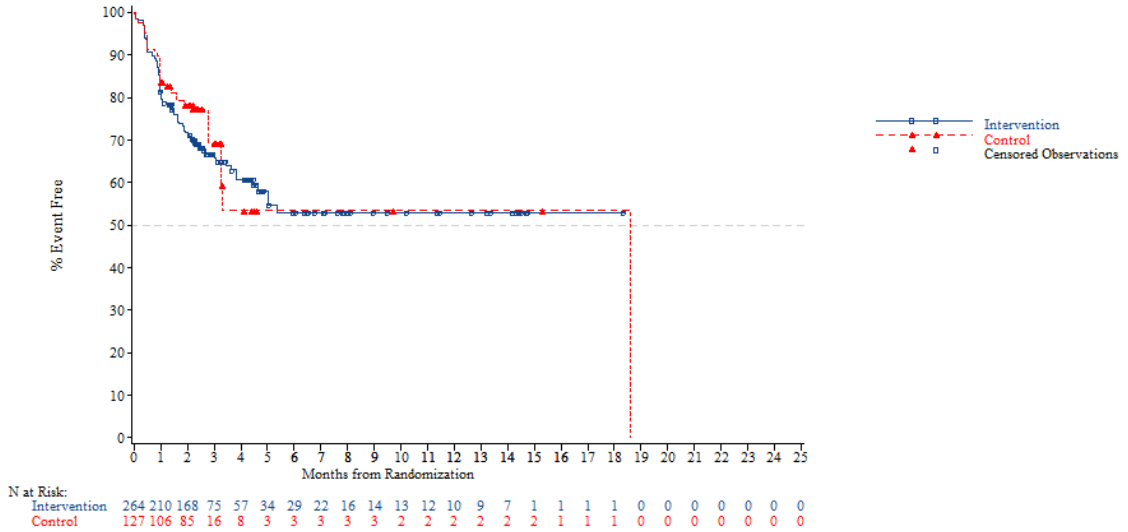


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

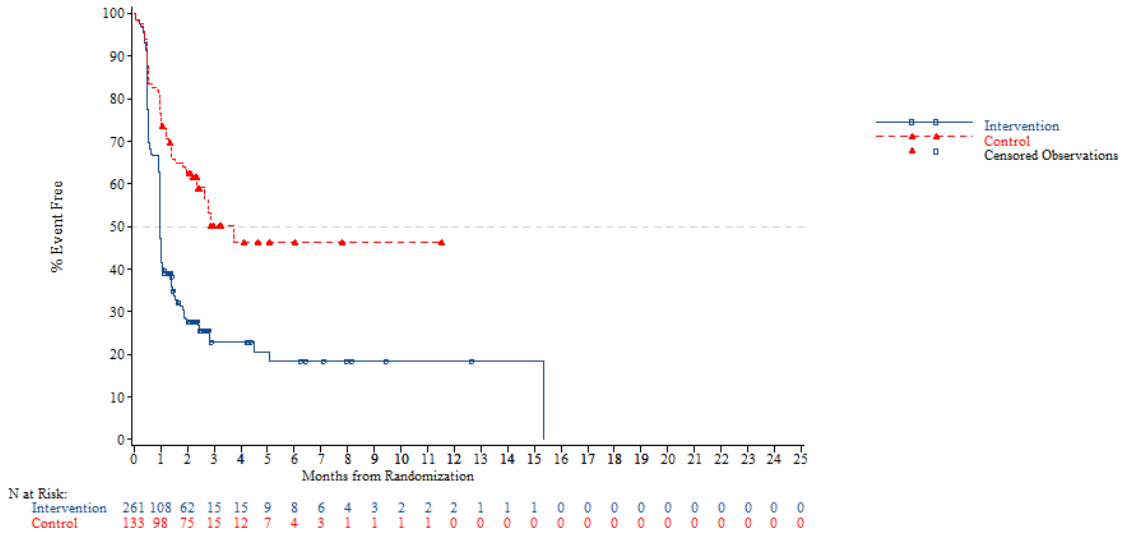
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

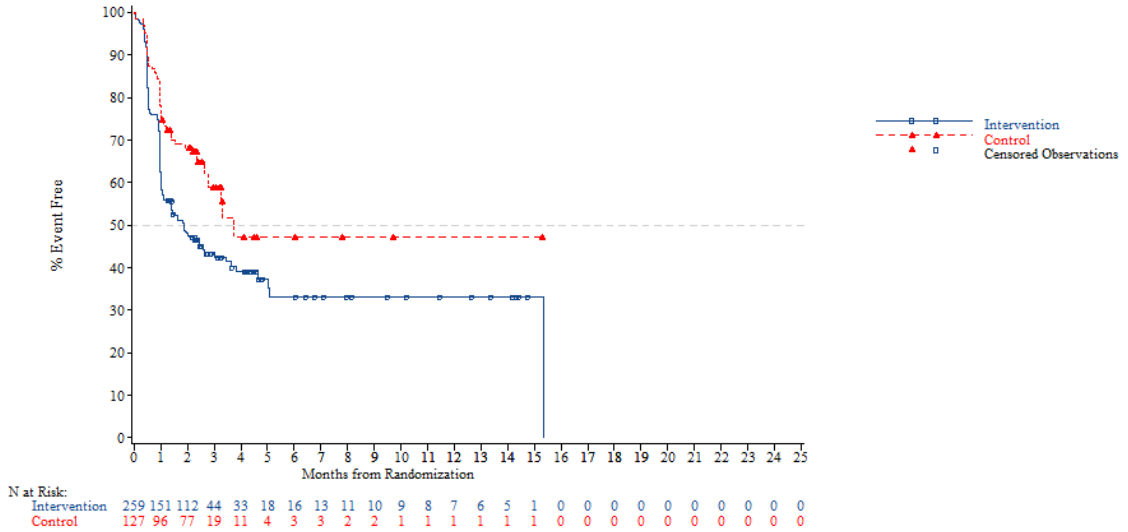


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

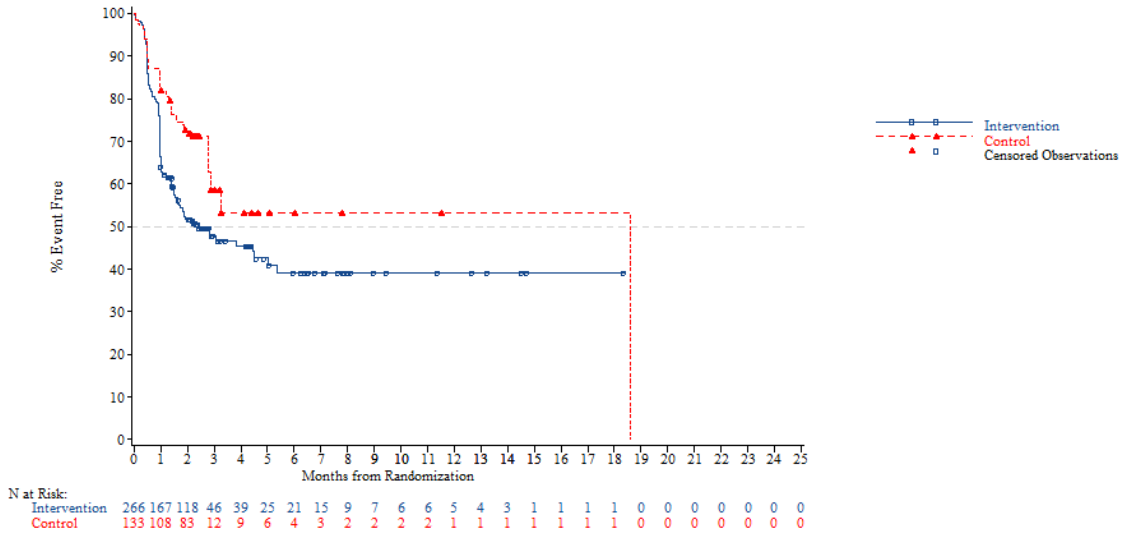
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

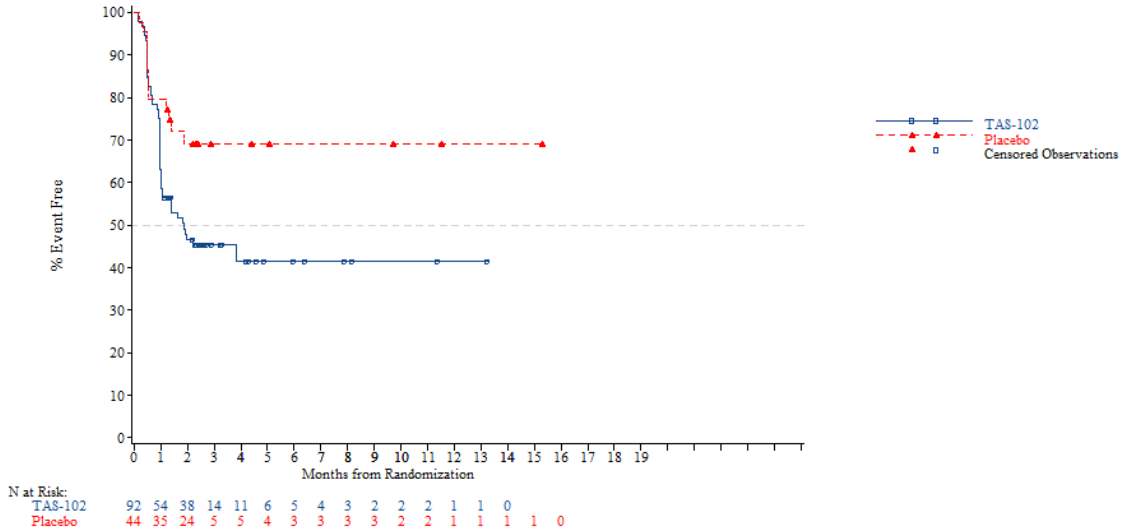


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

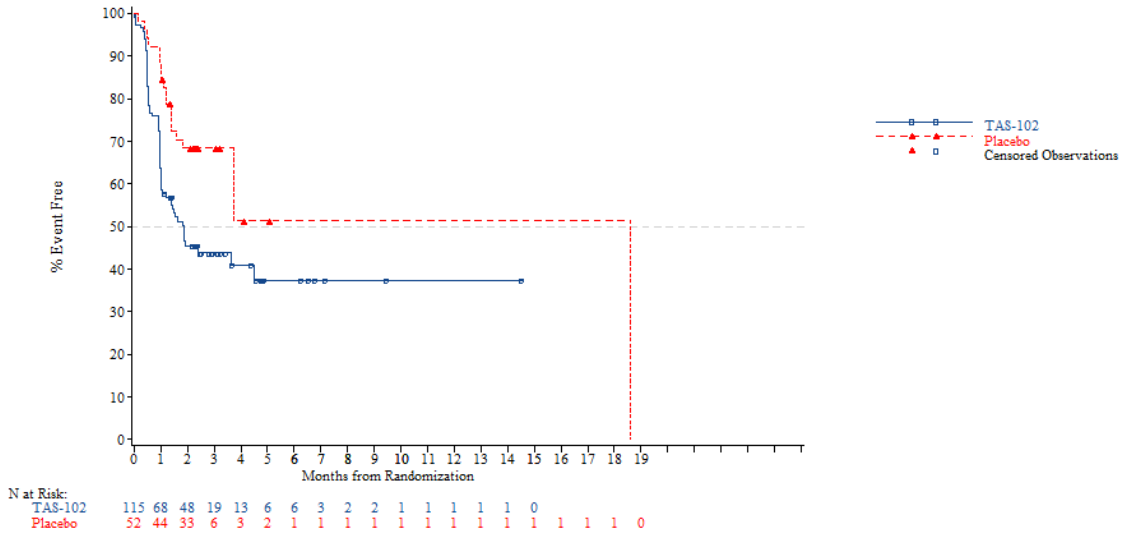
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

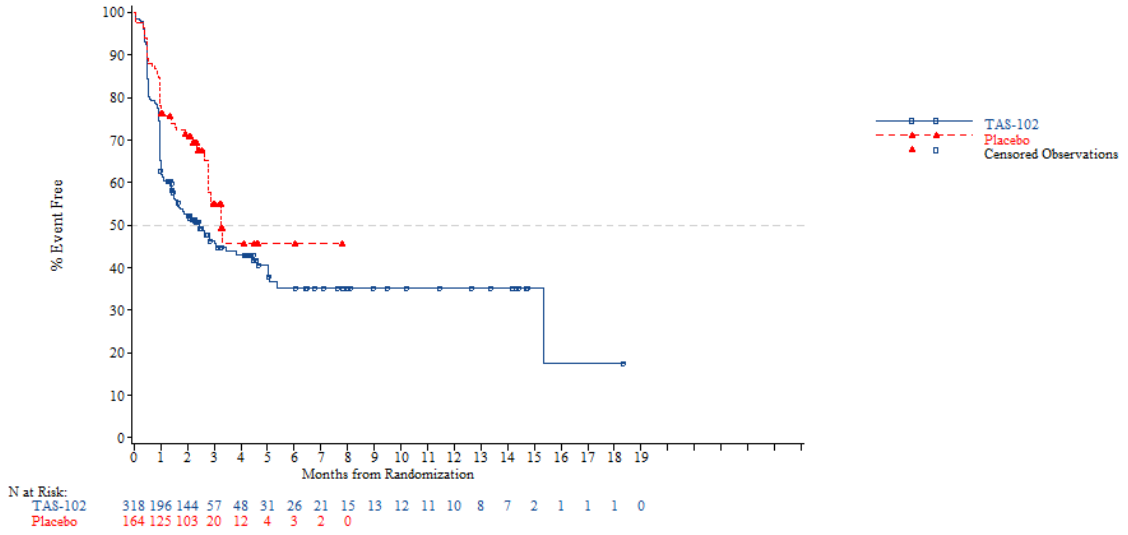


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

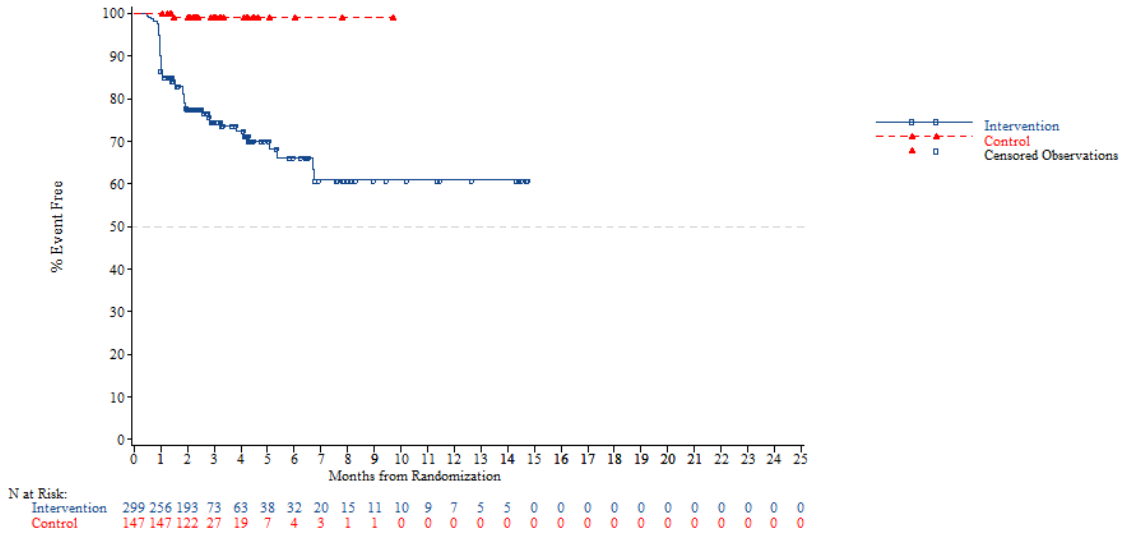
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

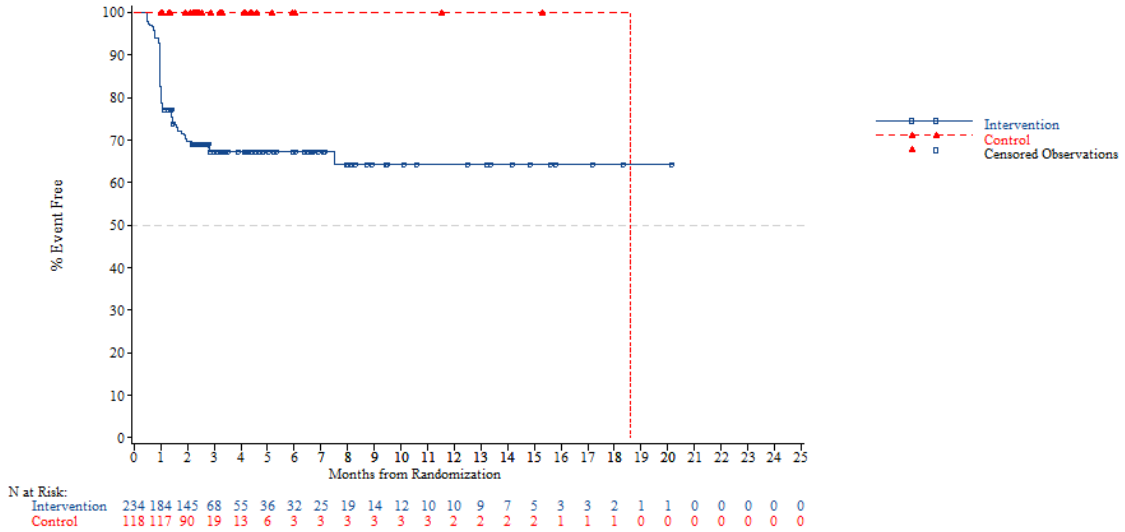


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

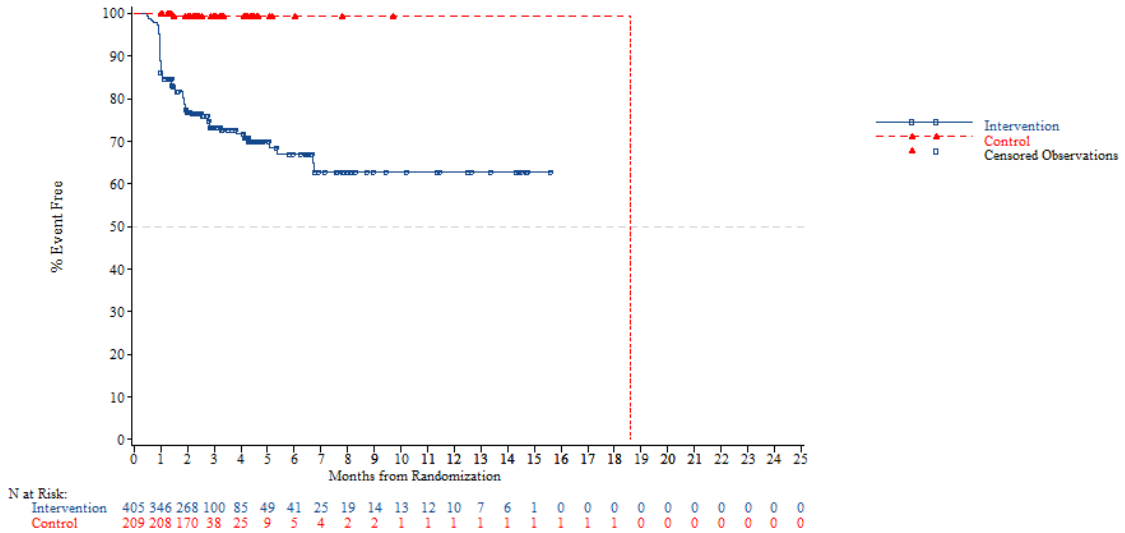
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

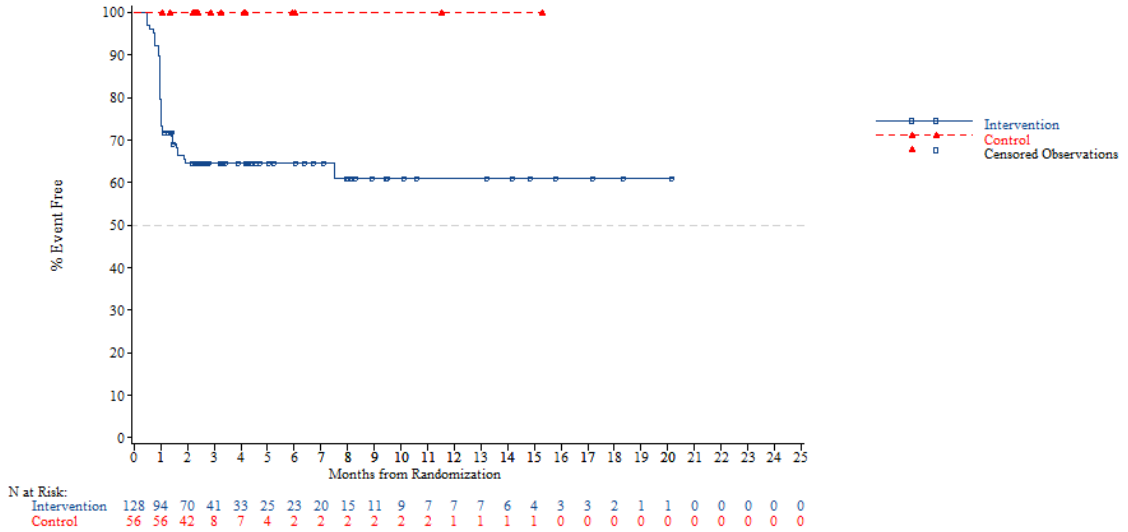


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

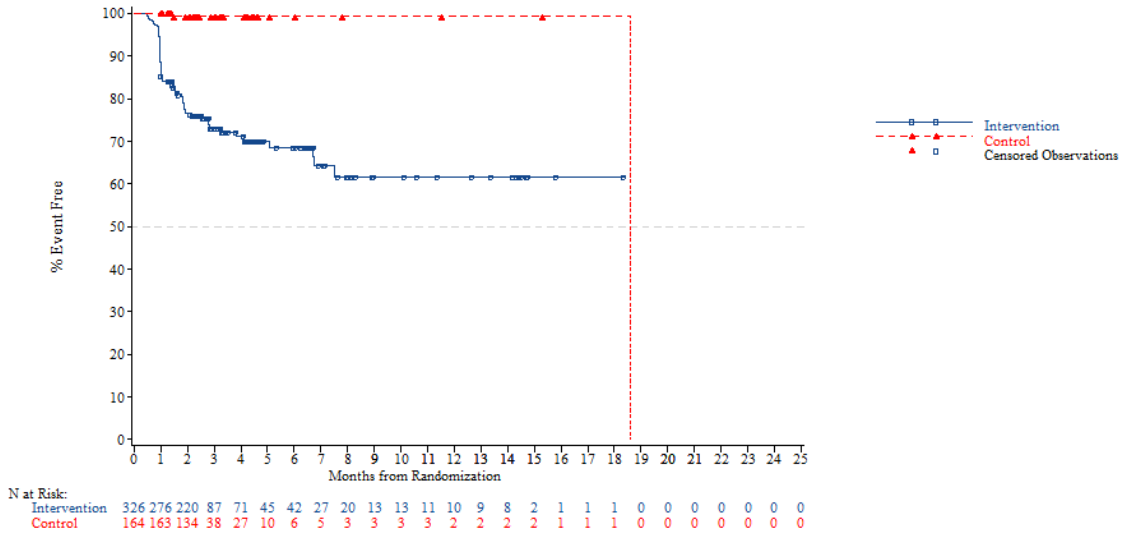
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

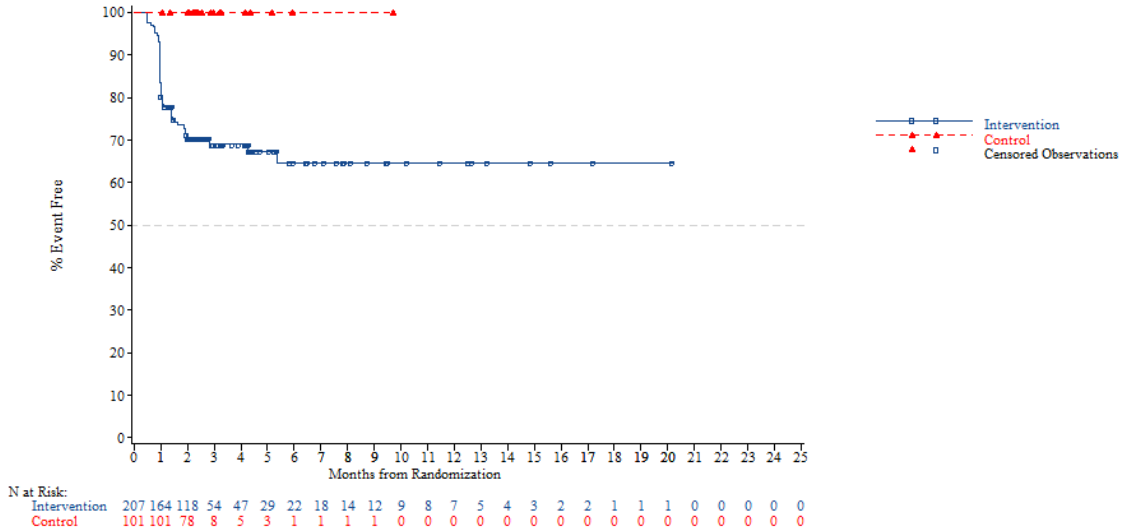


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

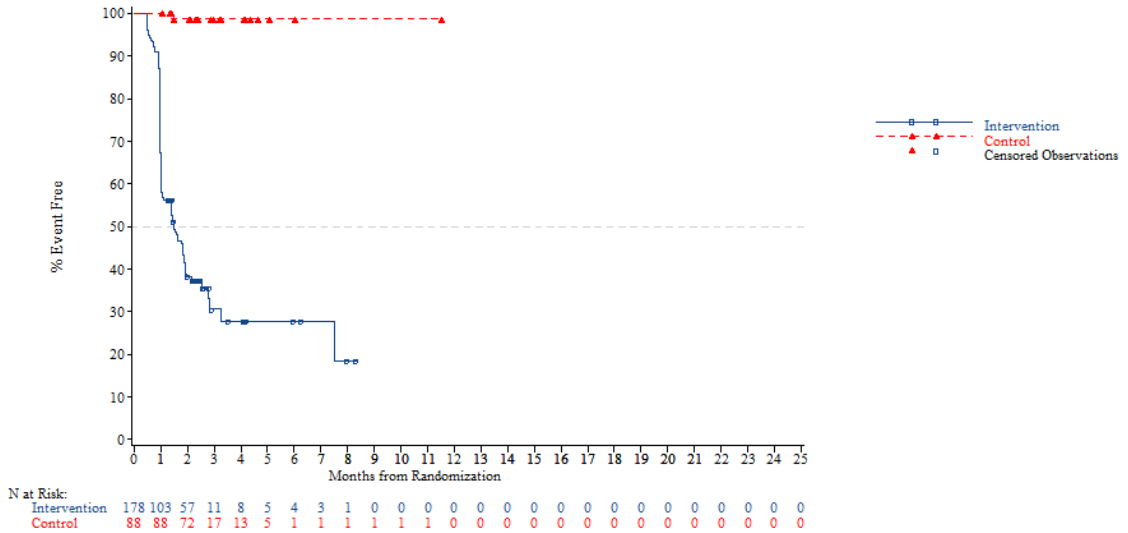
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

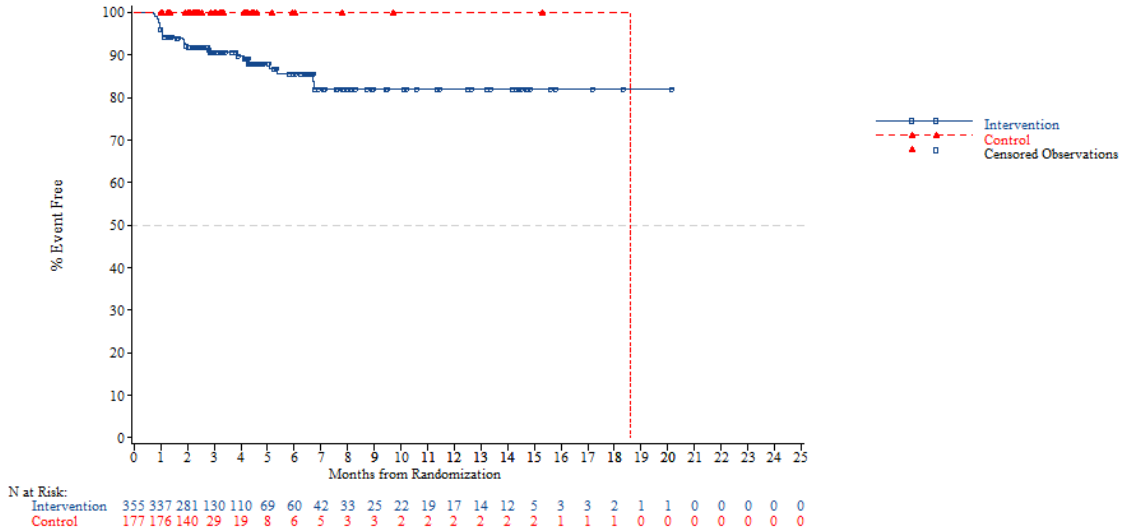


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

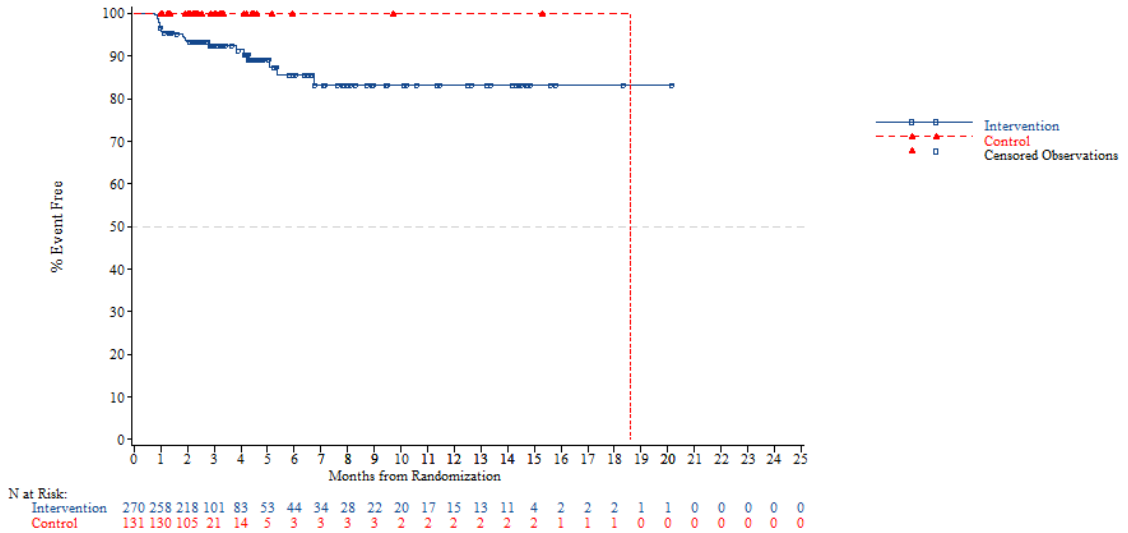
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

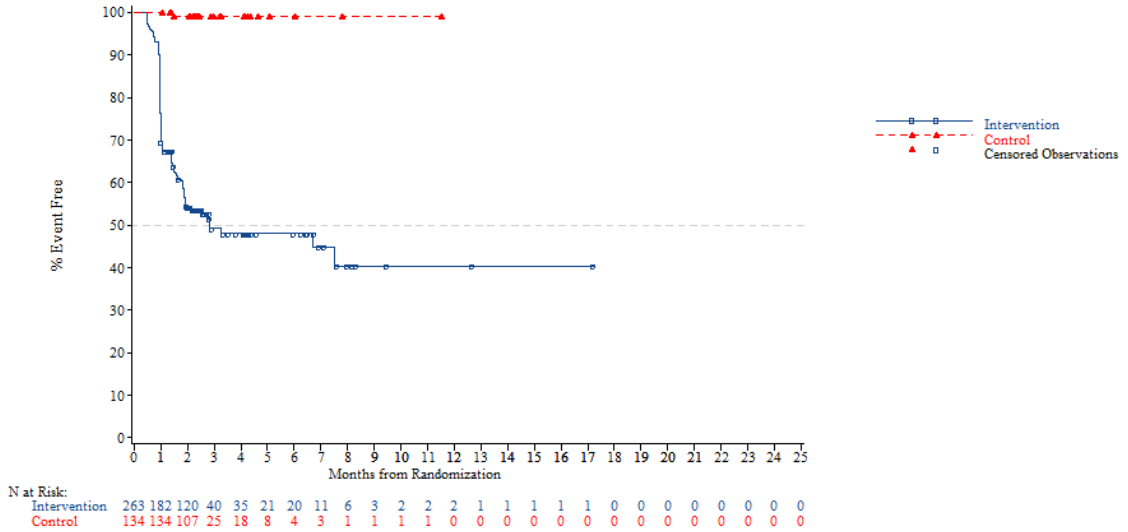


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

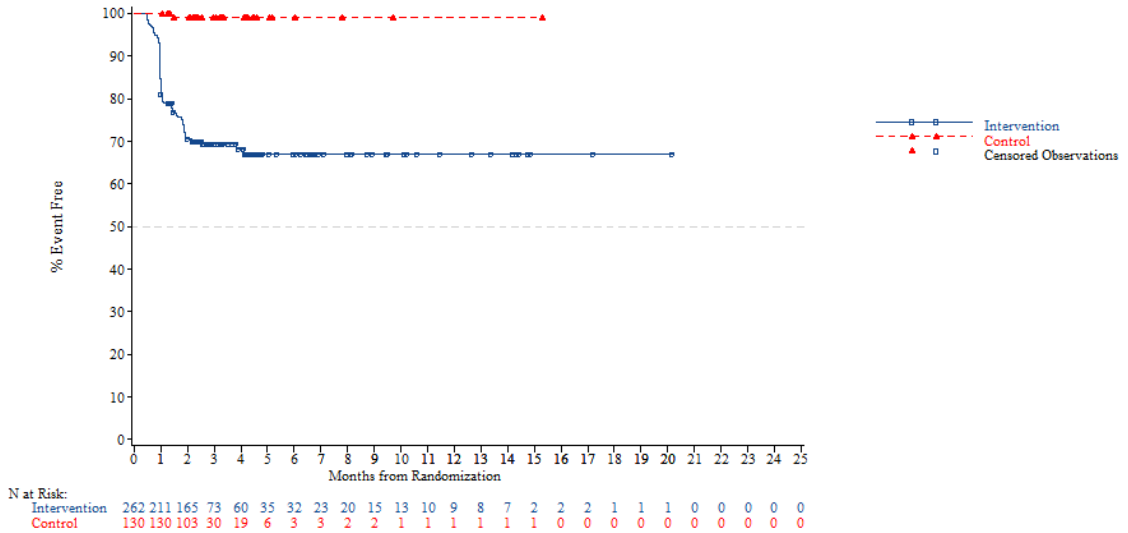
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

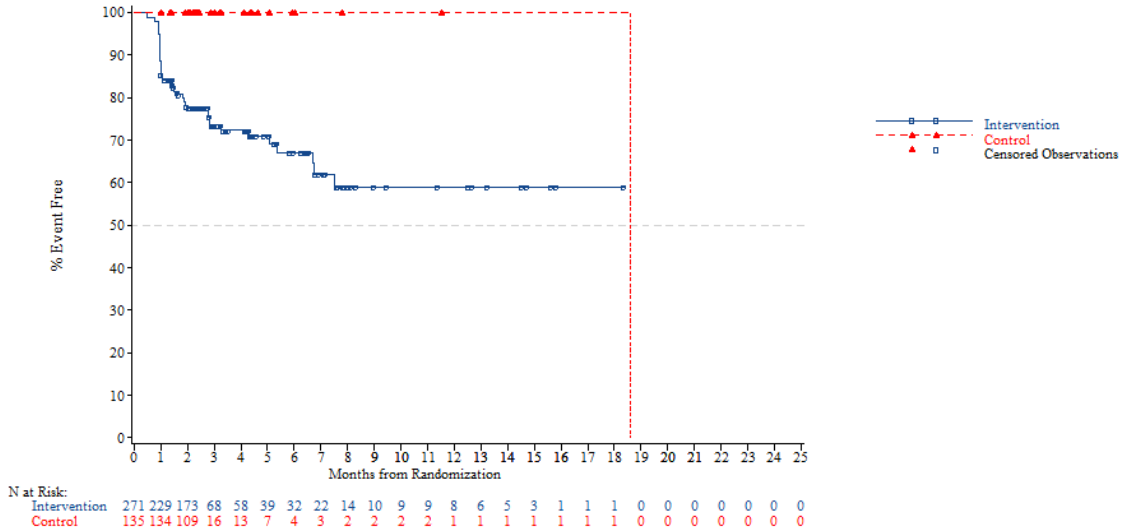


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

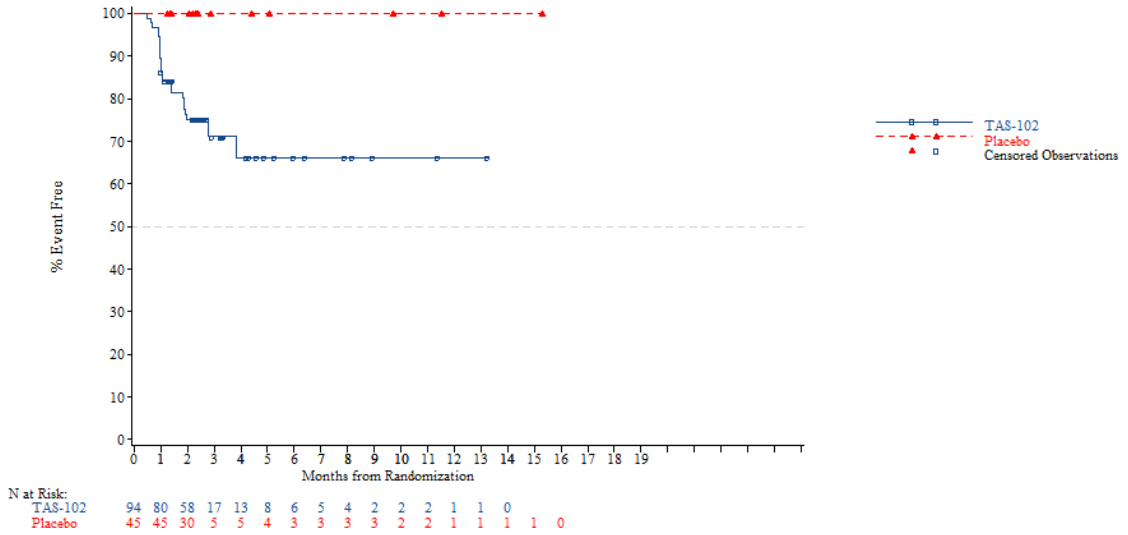
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

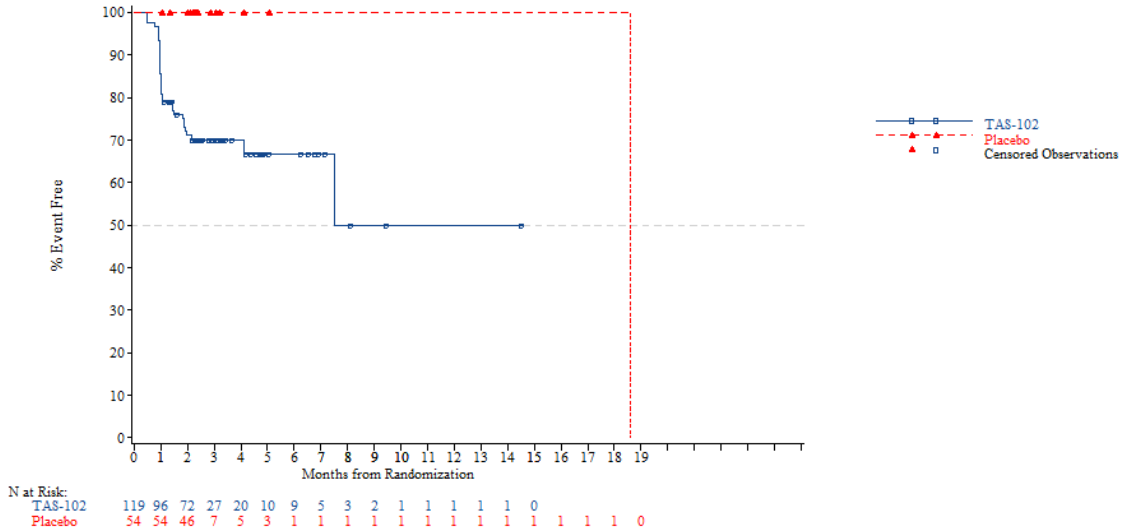


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

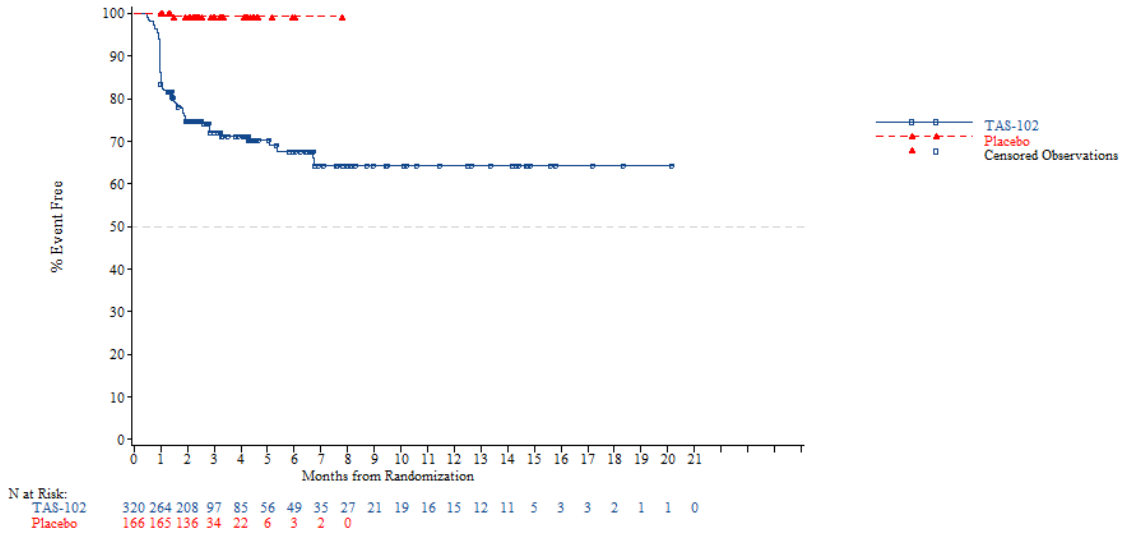
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

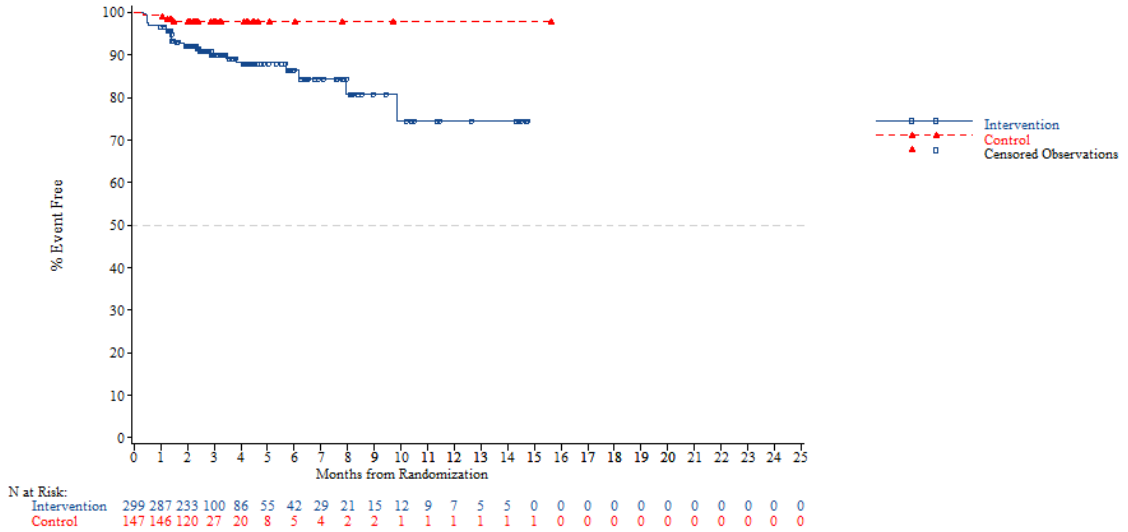


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

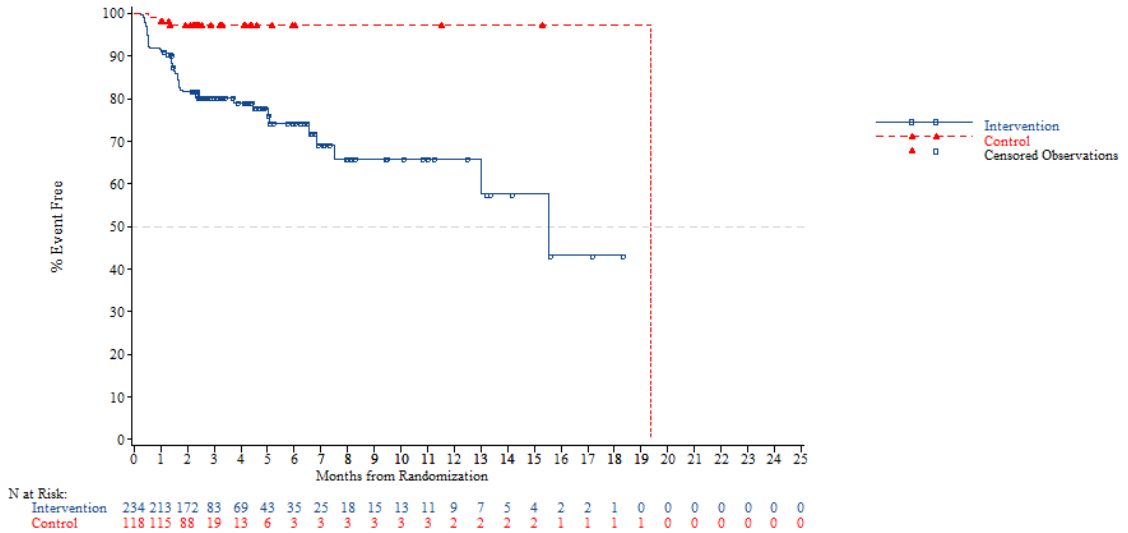
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

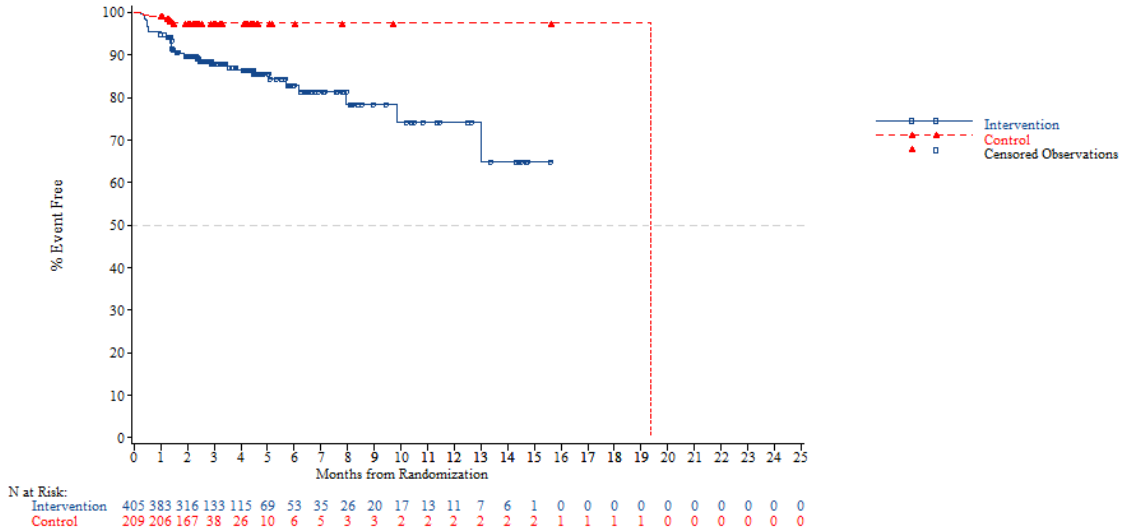


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

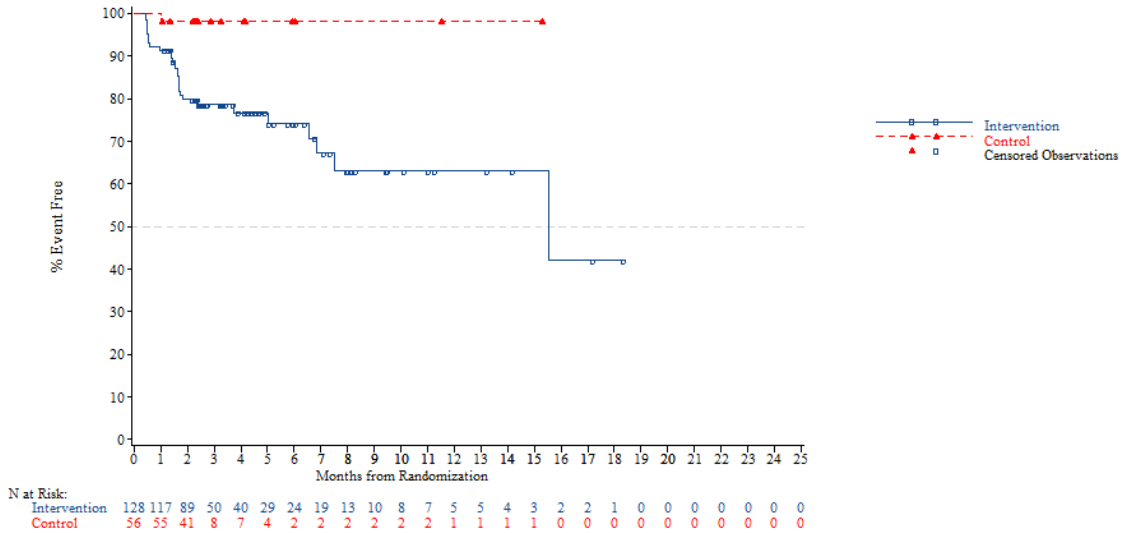
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

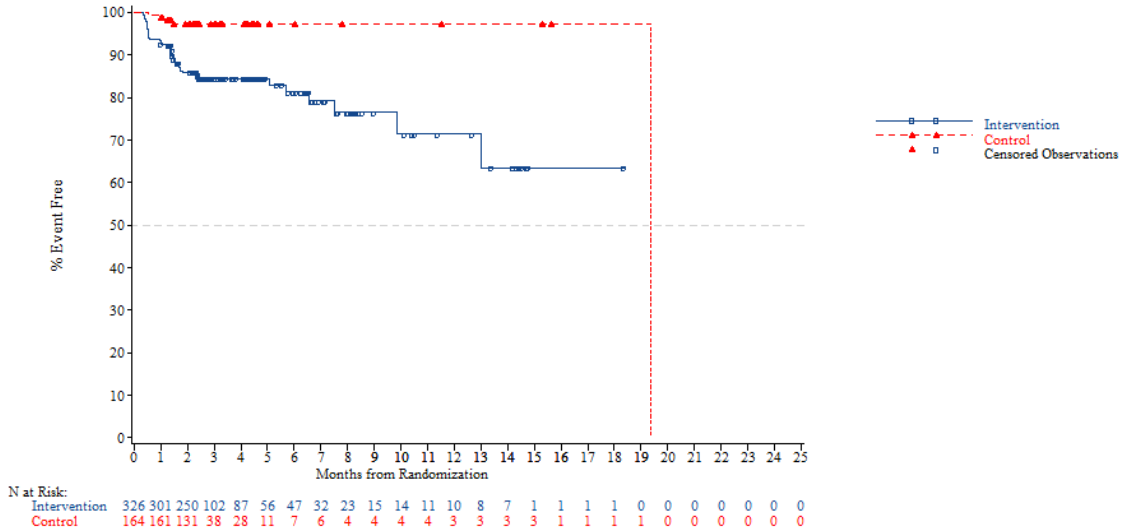


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

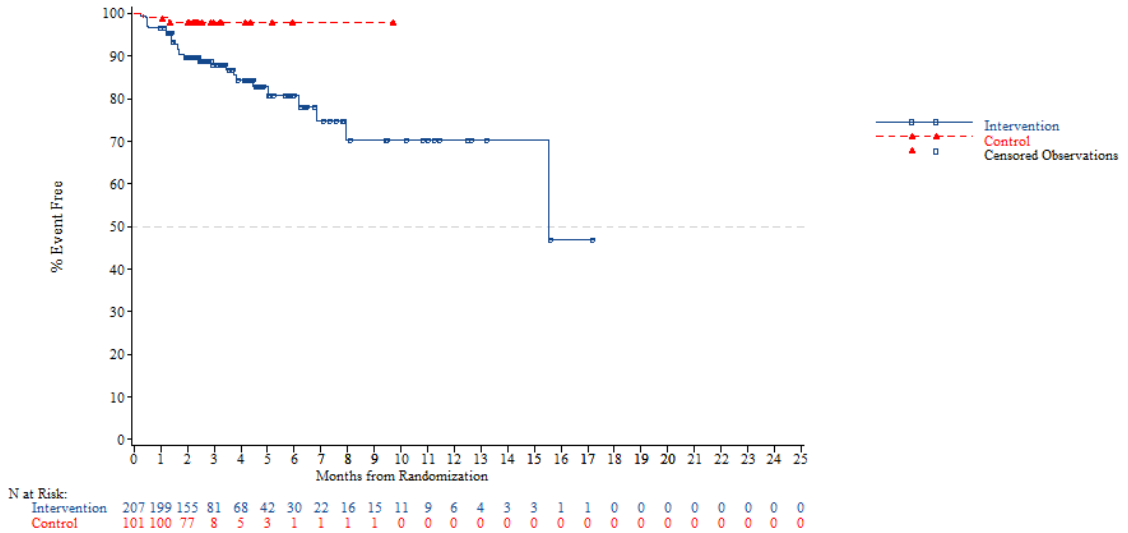
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

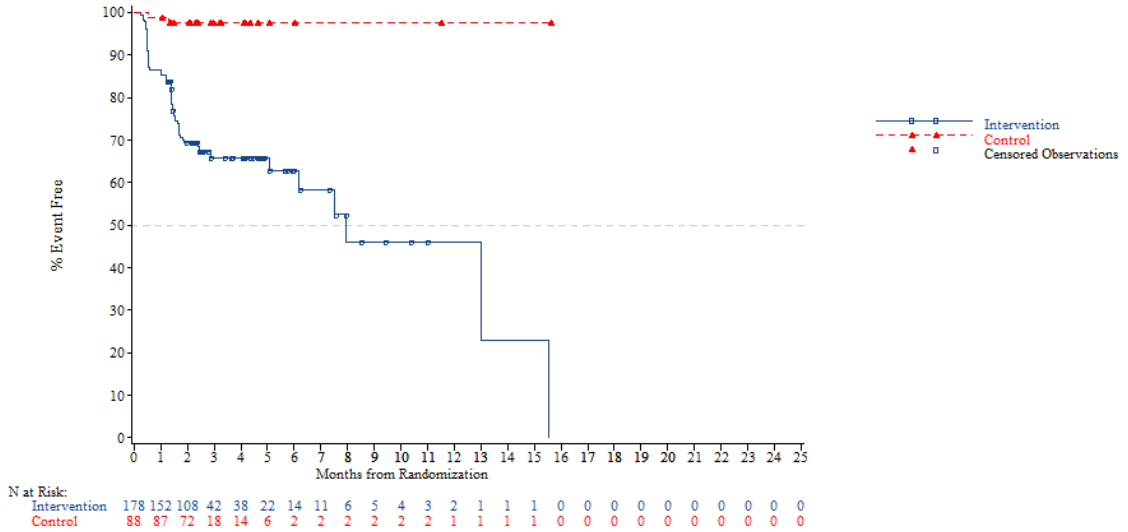


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

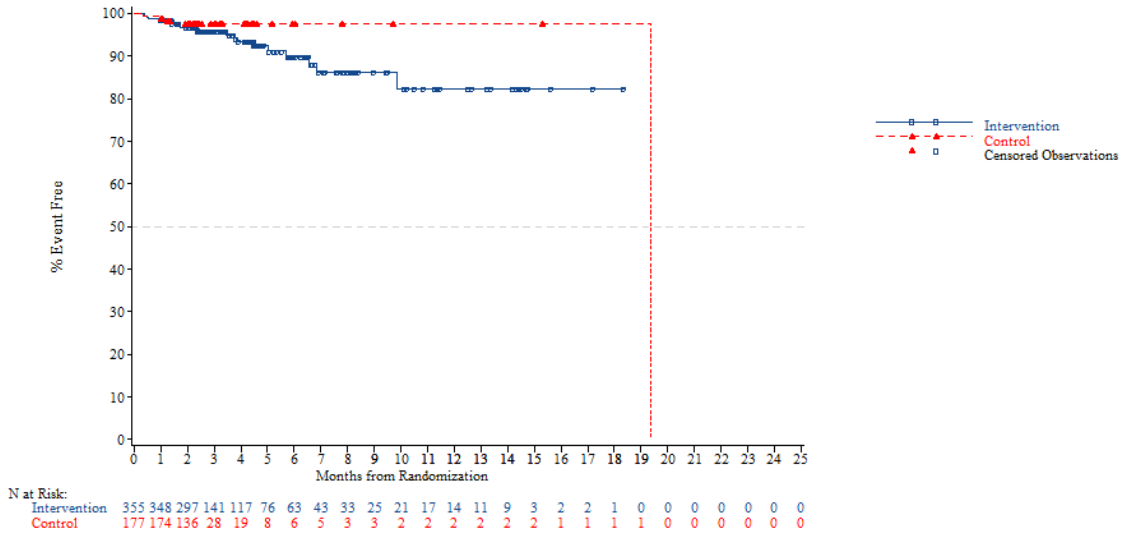
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

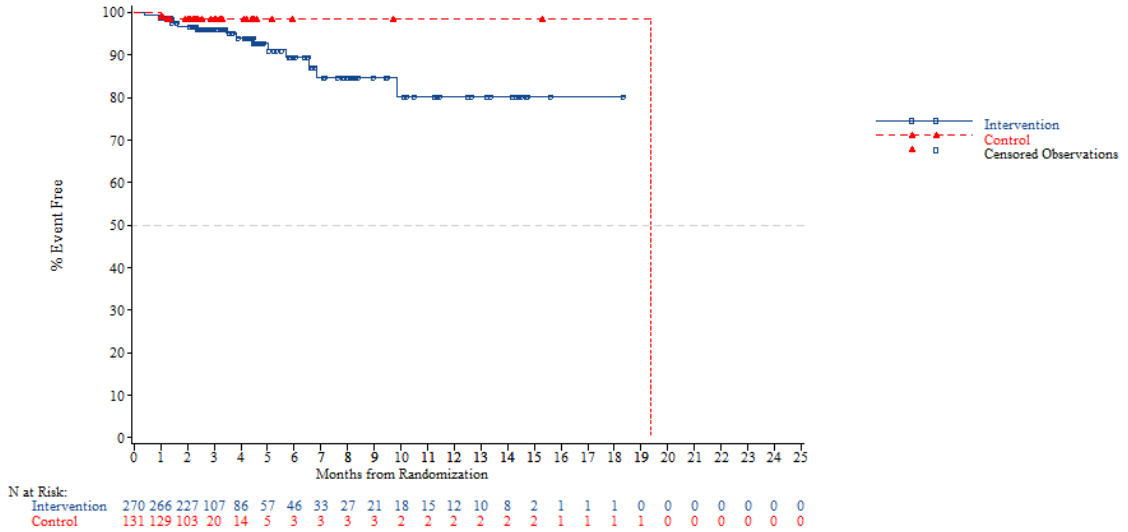


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

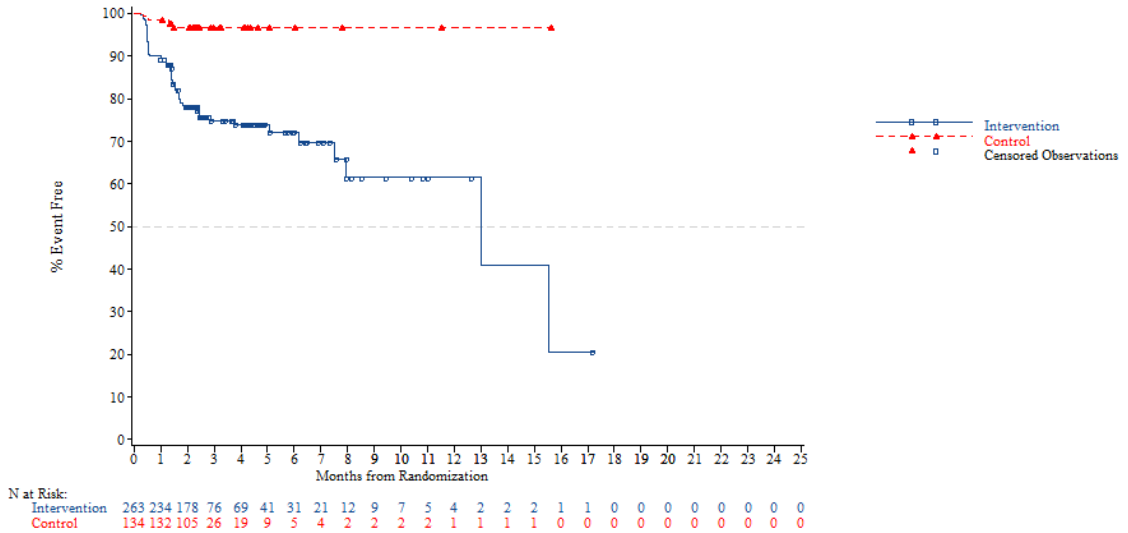
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

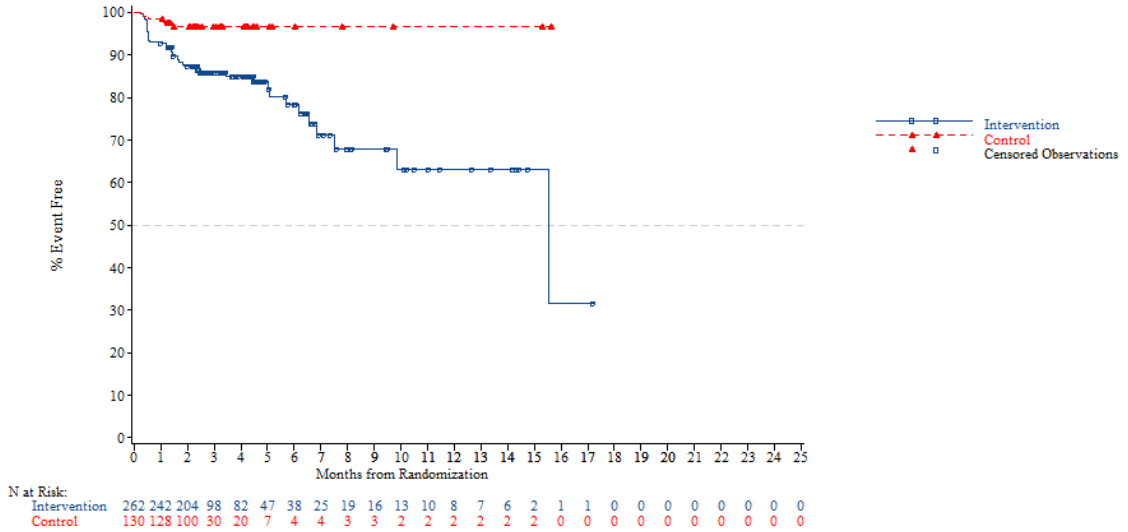


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

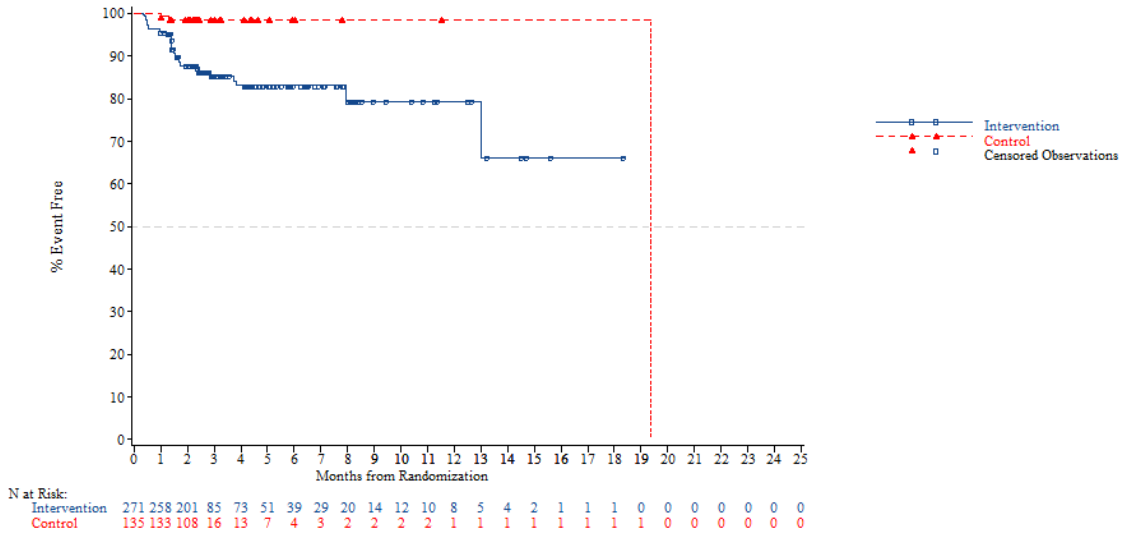
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

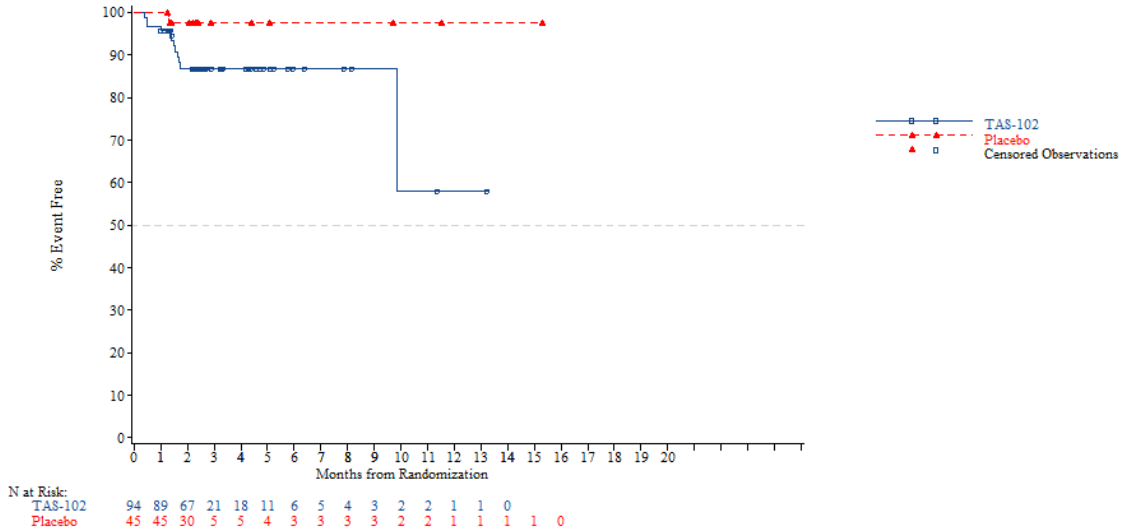


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

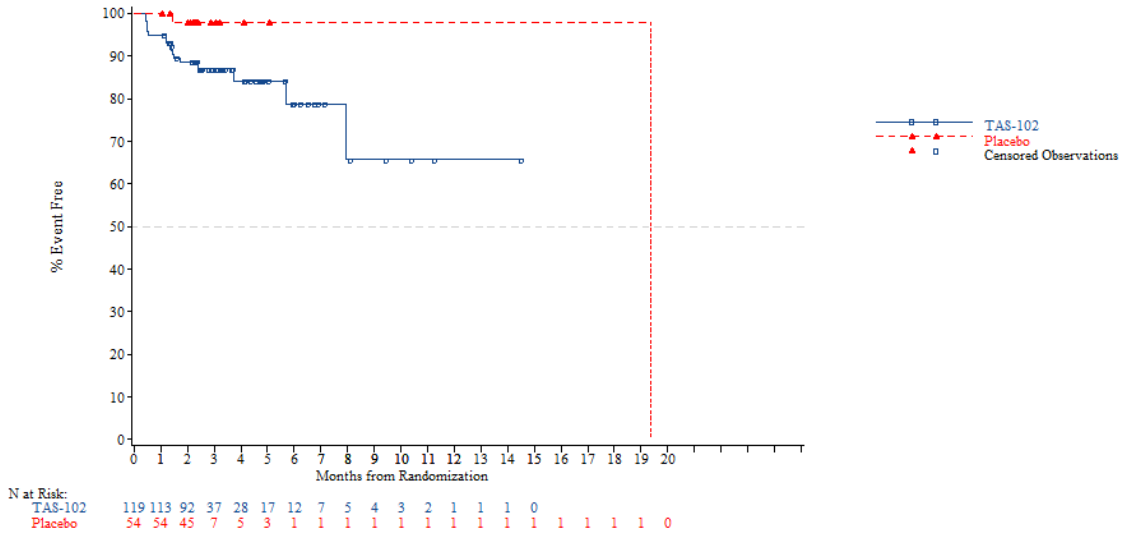
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

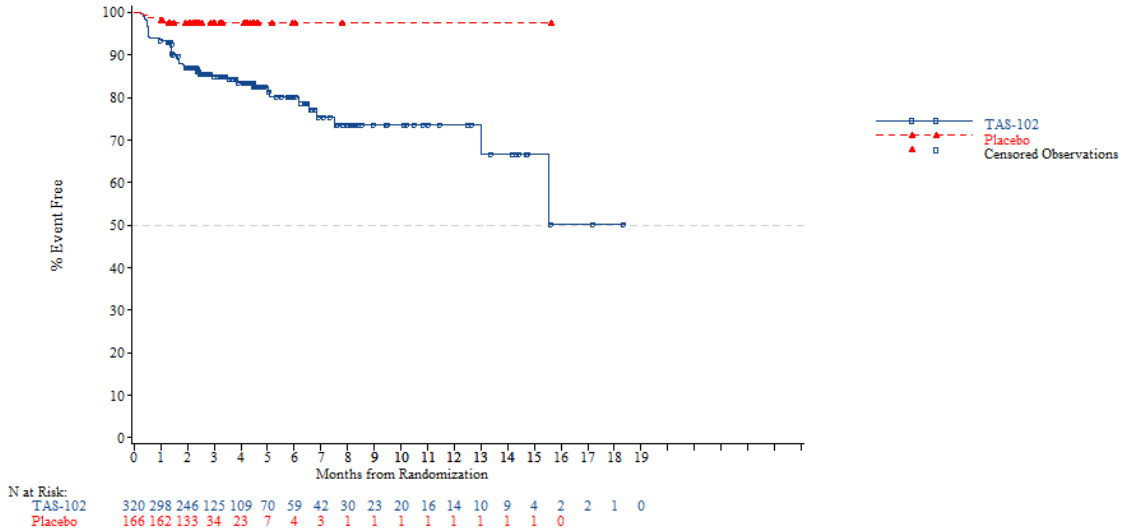


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Nb of prior reg: >=4



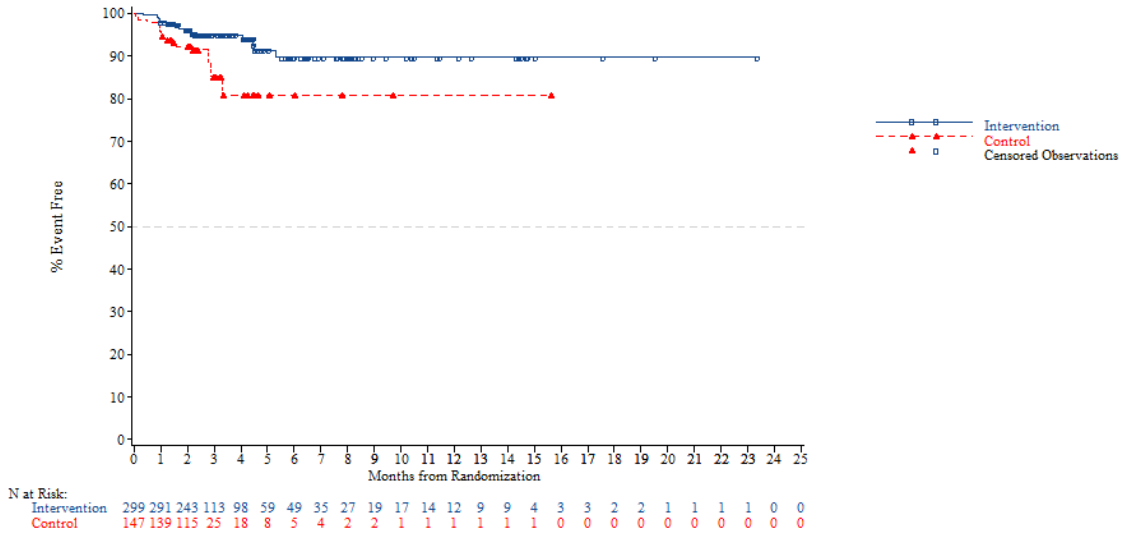

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TAS-102 | 320 | 298 | 246 | 125 | 109 | 70 | 59 | 42 | 30 | 23 | 20 | 16 | 14 | 10 | 9 | 4 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Placebo | 166 | 162 | 133 | 34 | 23 | 7 | 4 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | | | |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
Age: <65 years

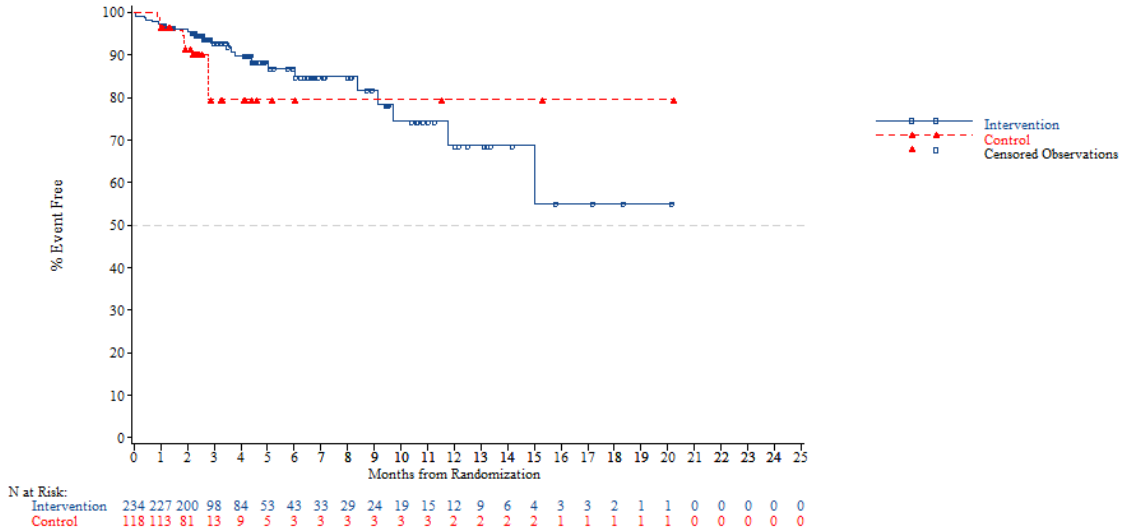



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 299 | 291 | 243 | 113 | 98 | 59 | 49 | 35 | 27 | 19 | 17 | 14 | 12 | 9 | 9 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Control | 147 | 139 | 115 | 25 | 18 | 8 | 5 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

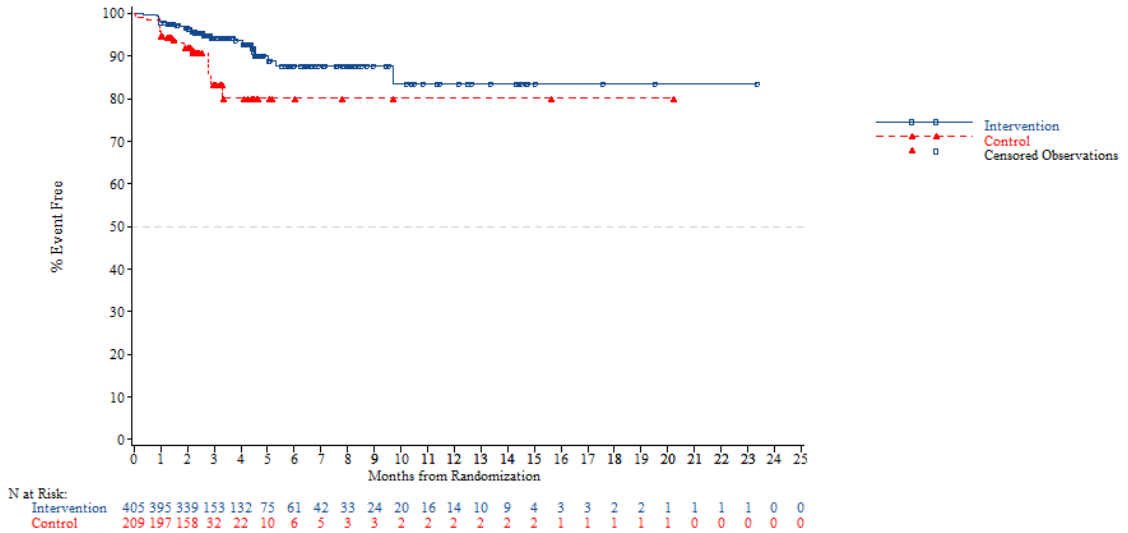
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

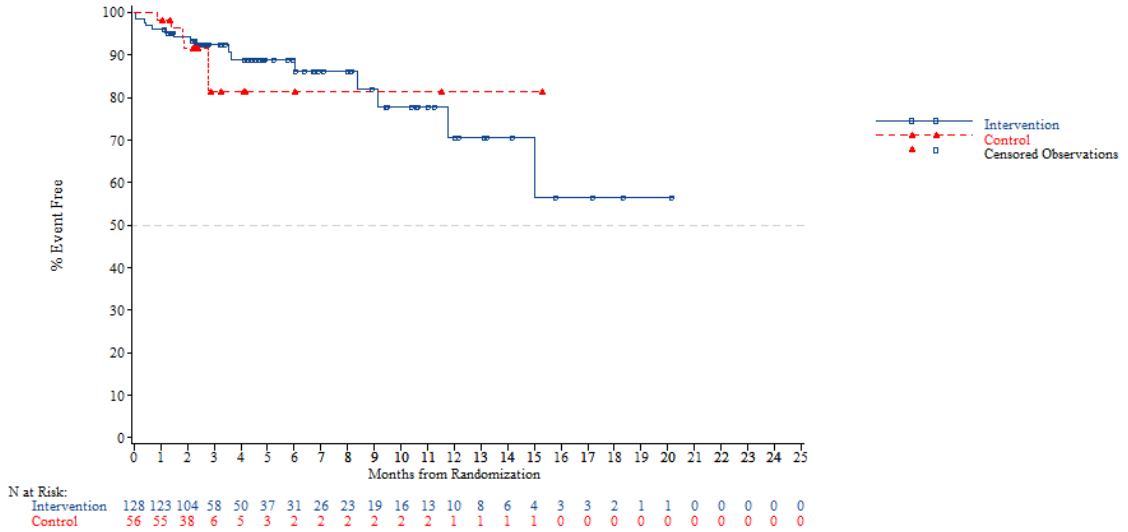


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

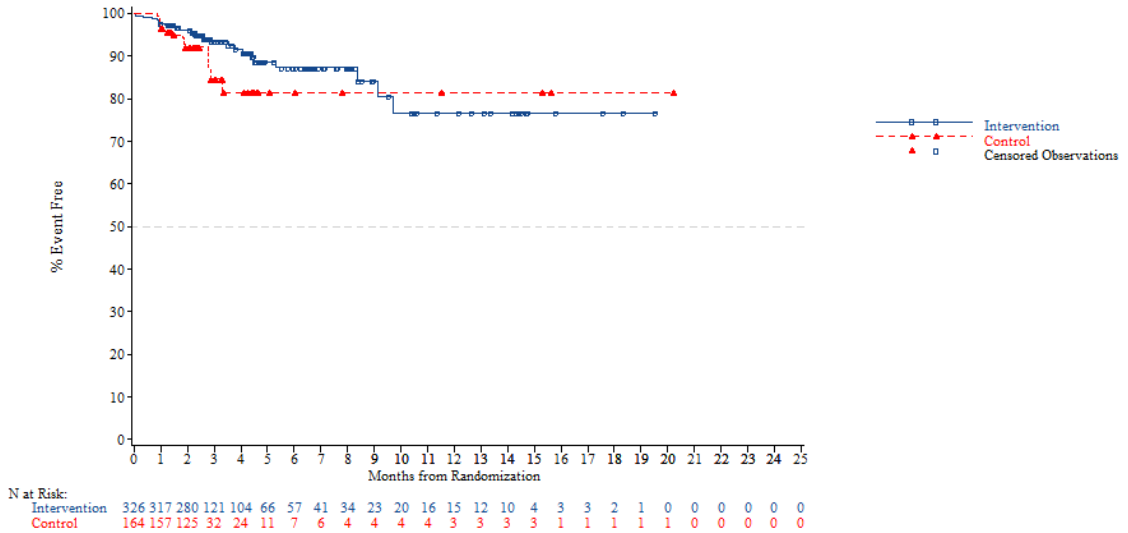
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

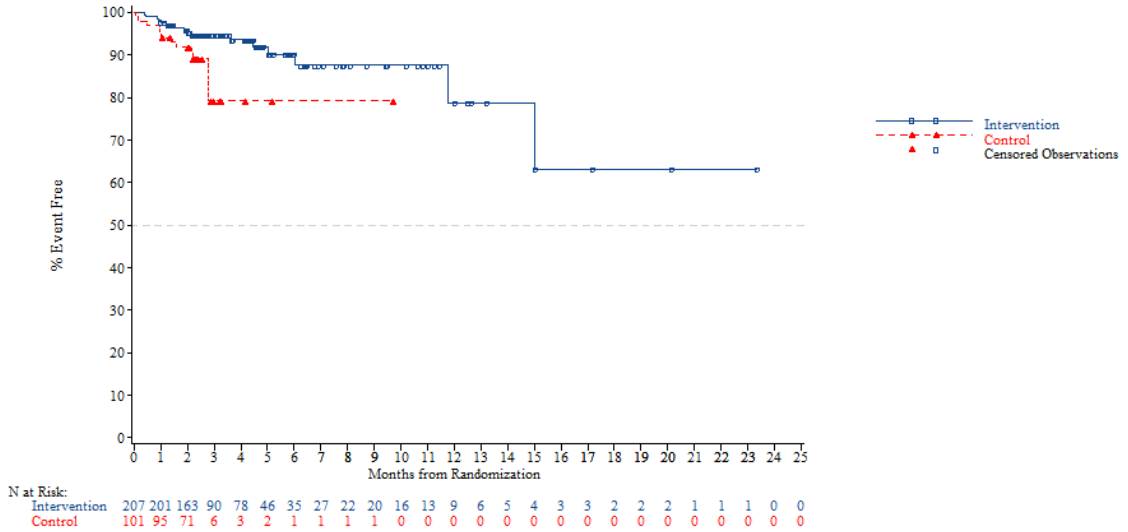


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

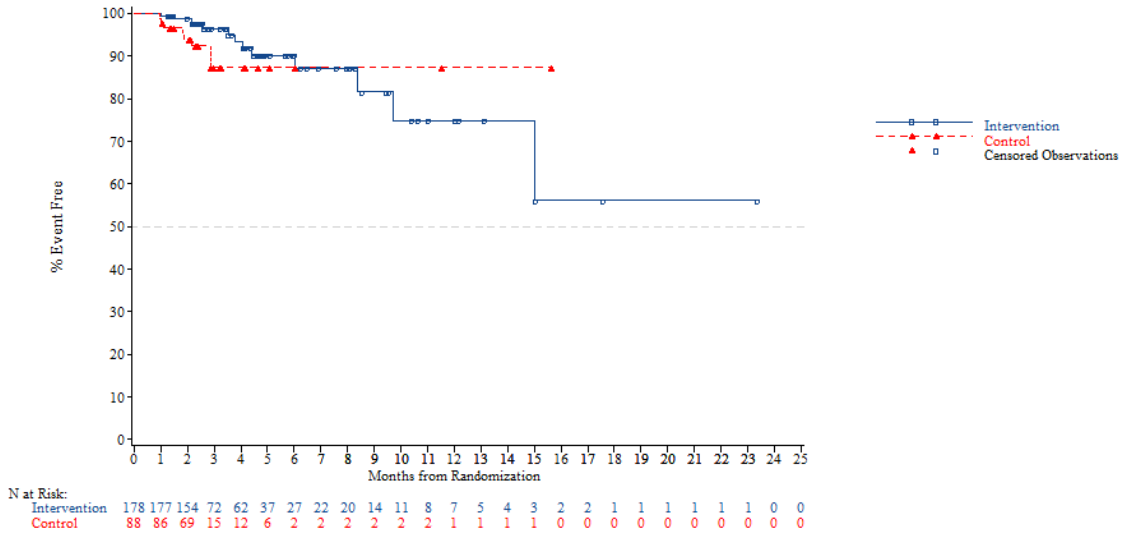
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

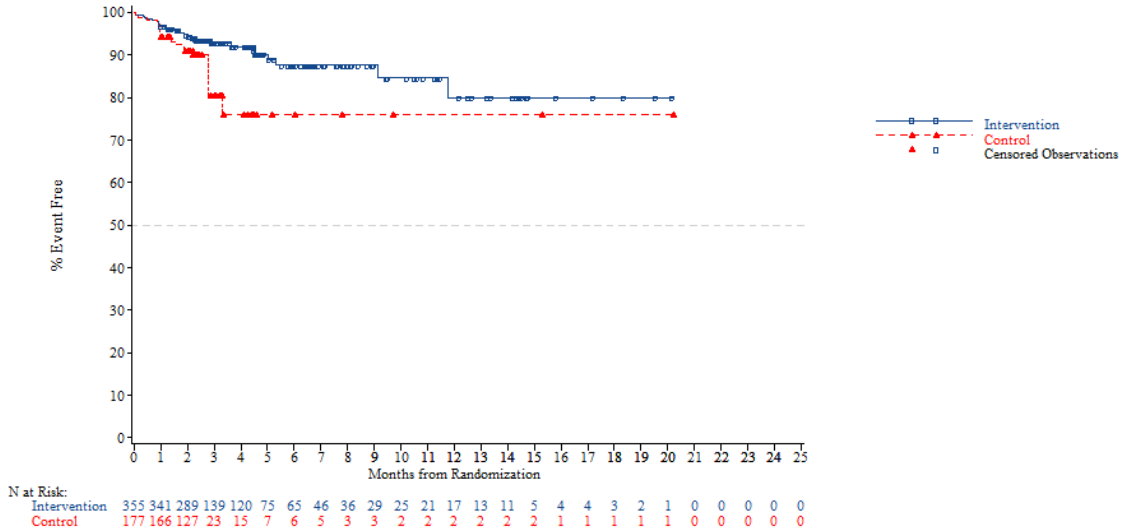


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

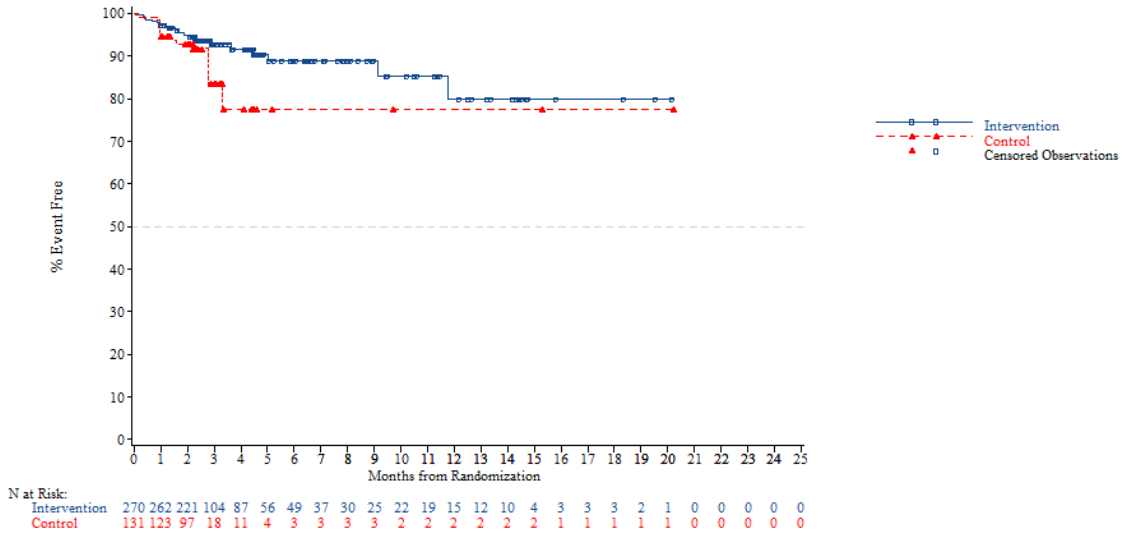
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

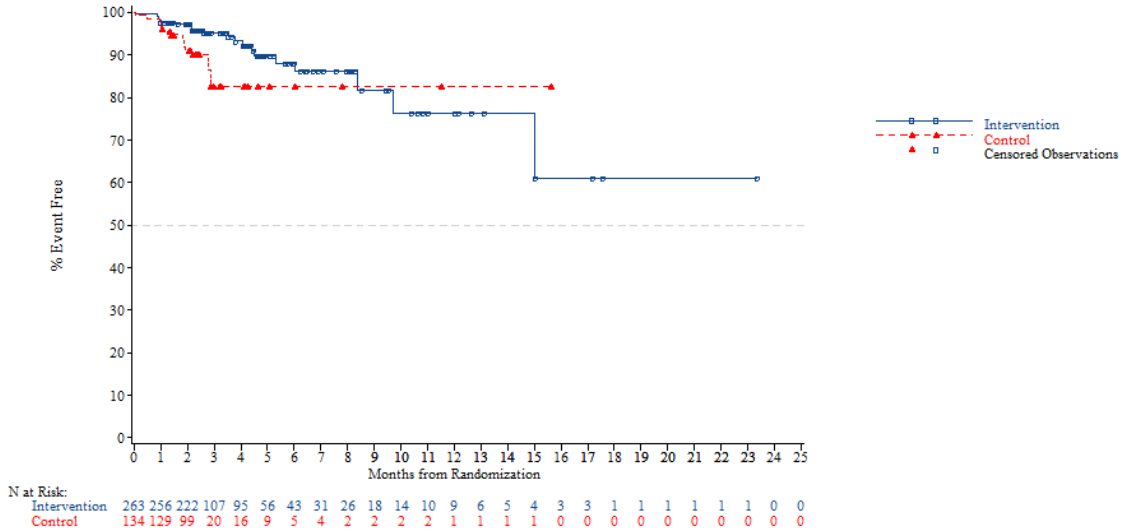


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

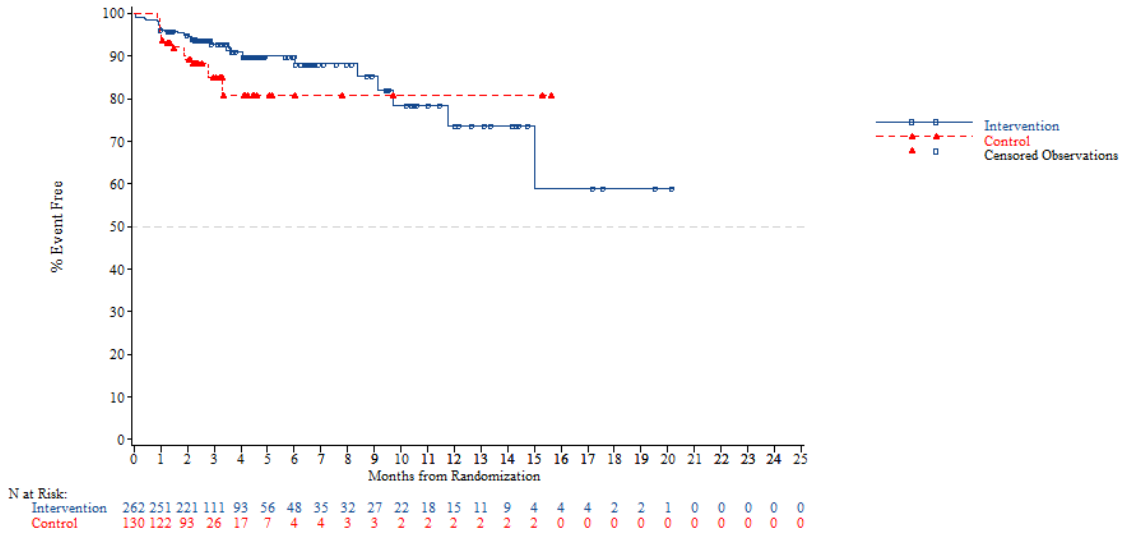
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

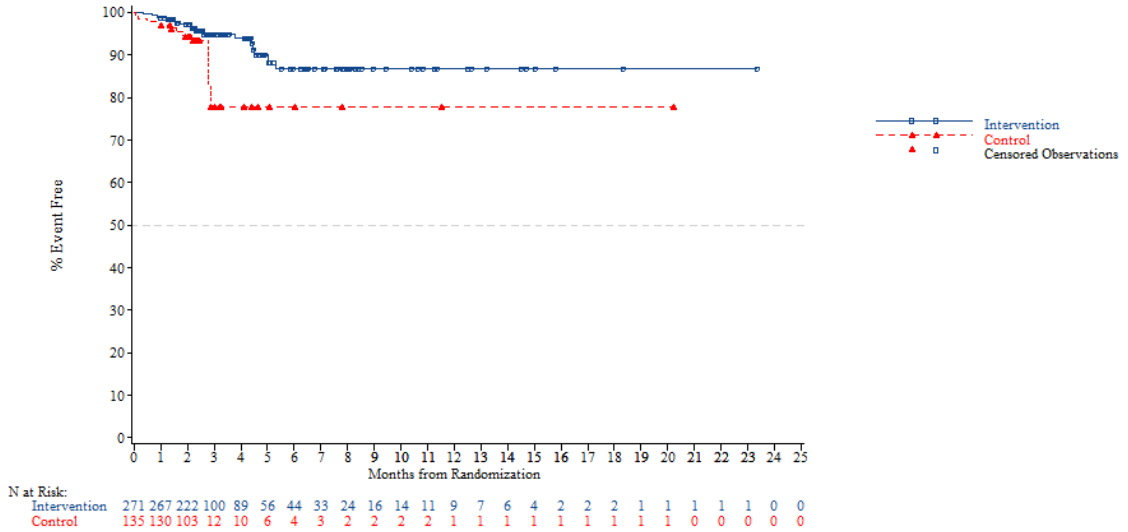


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

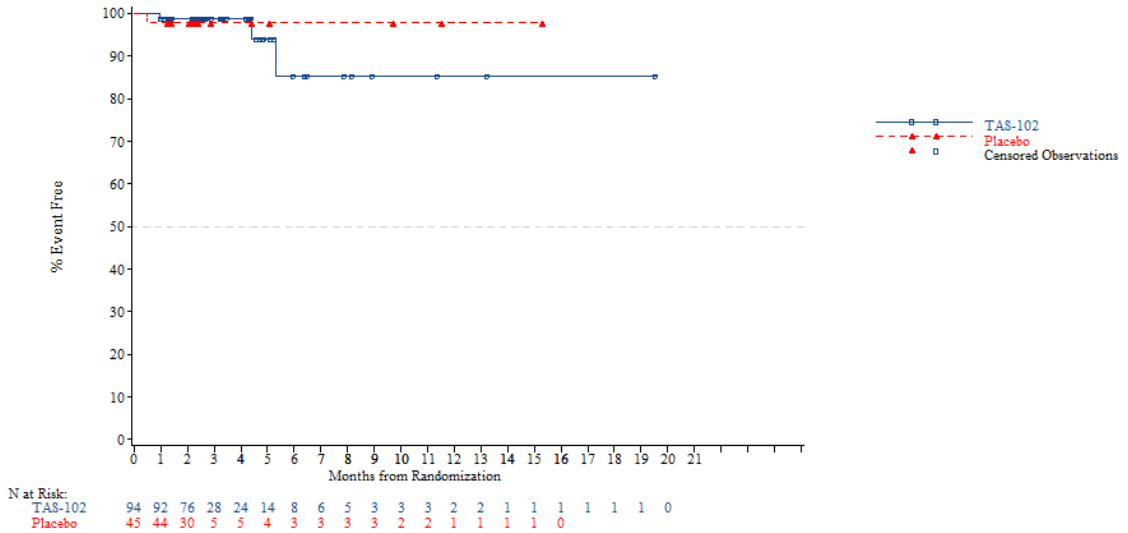
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

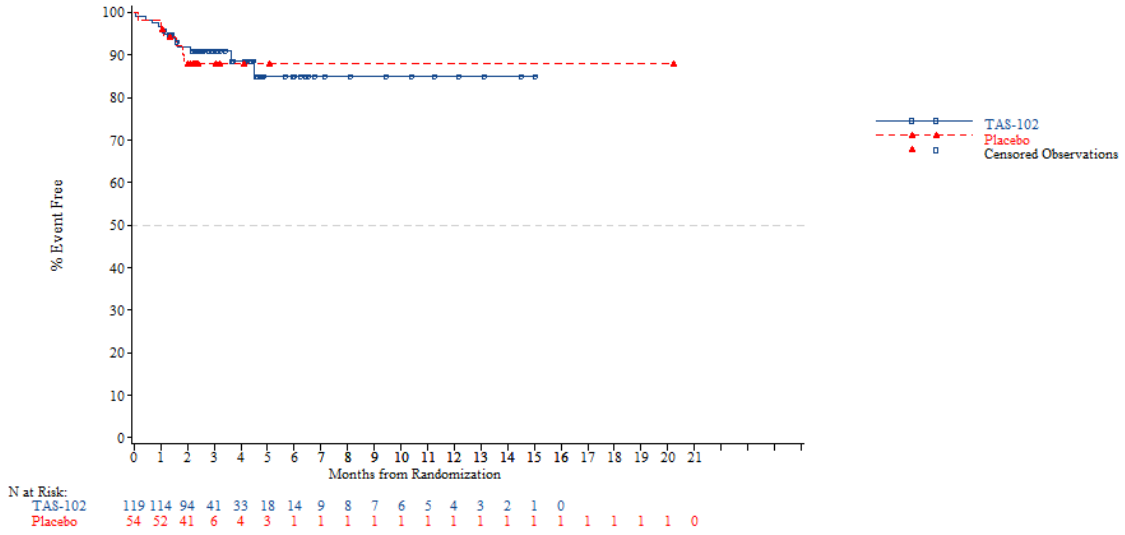


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

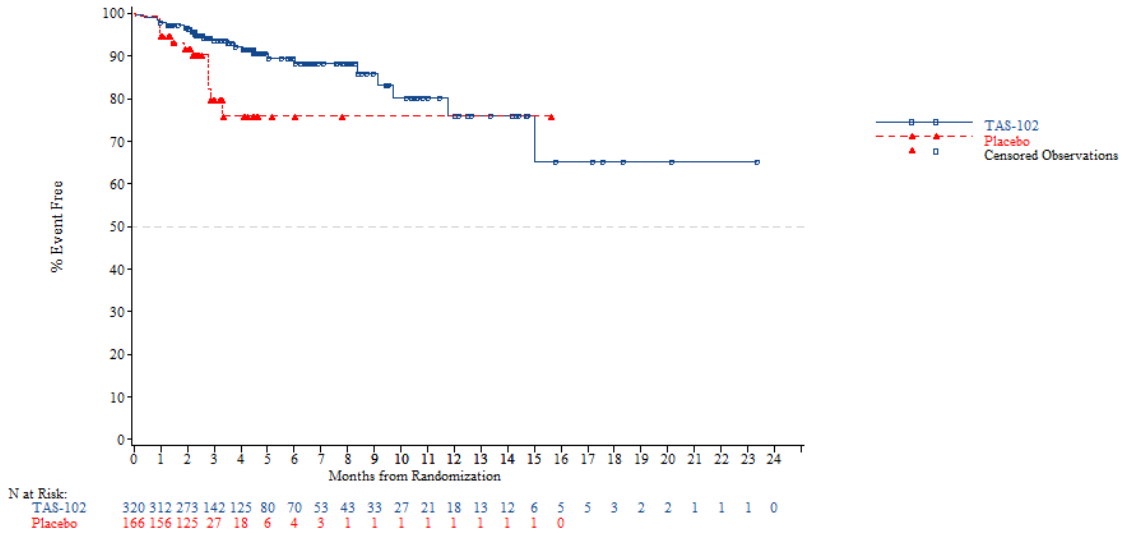
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

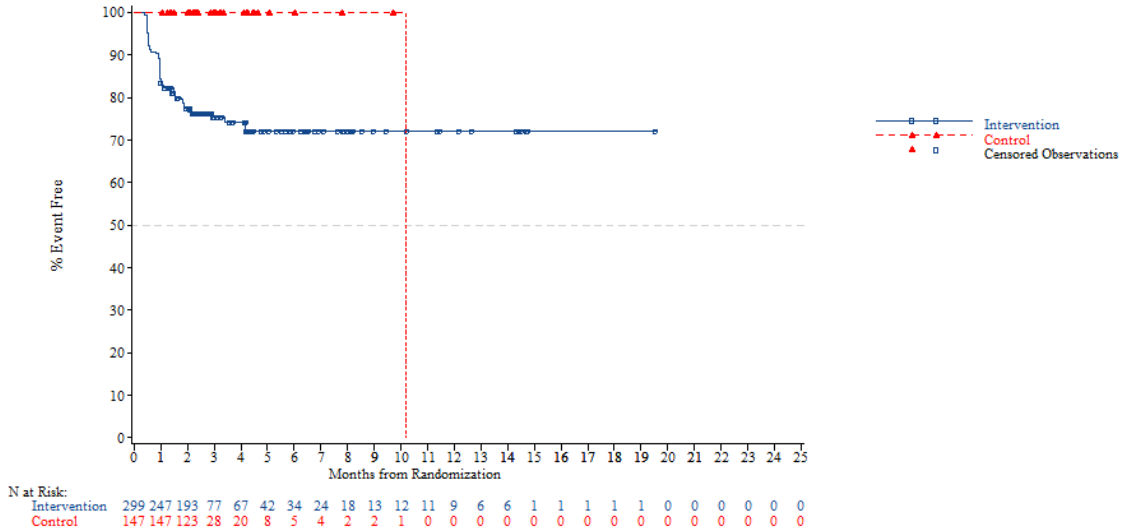


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

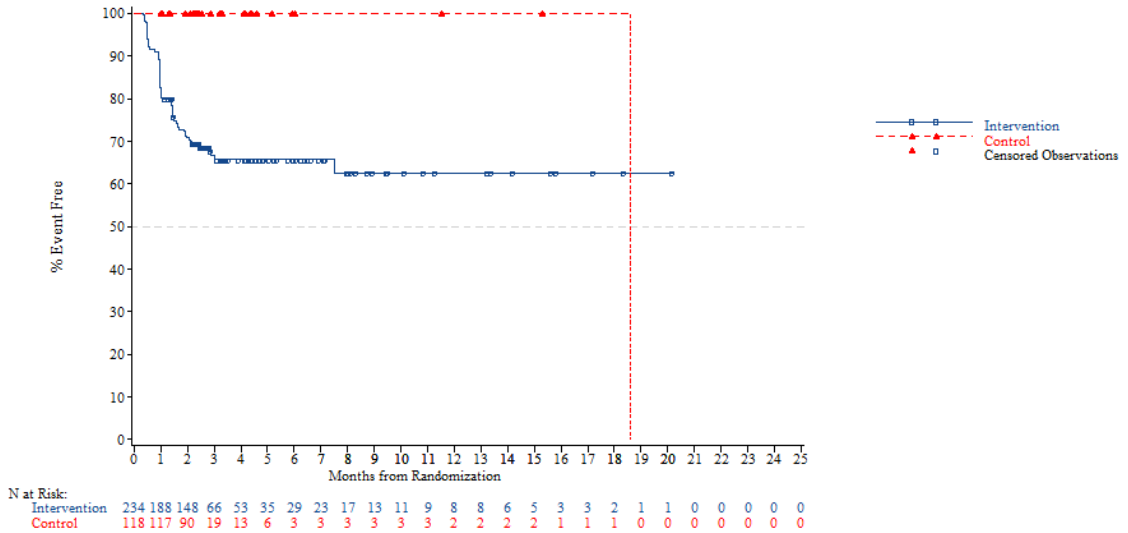
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

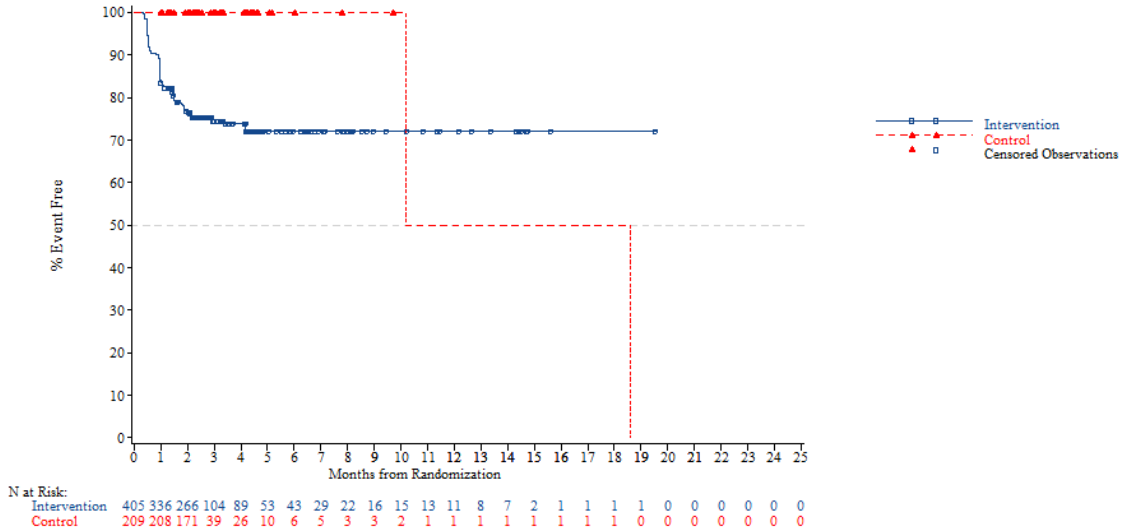


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

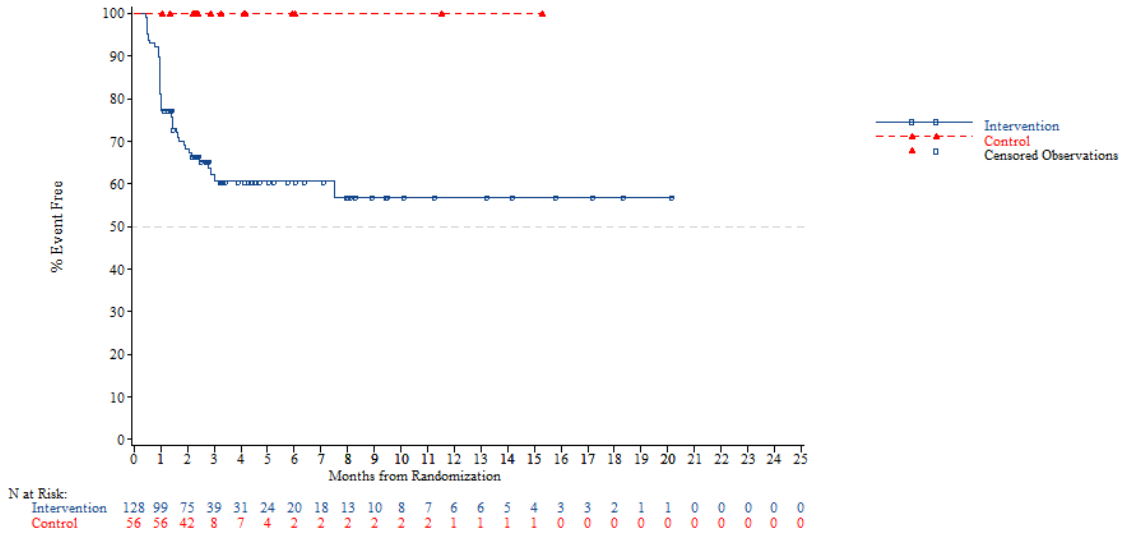
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

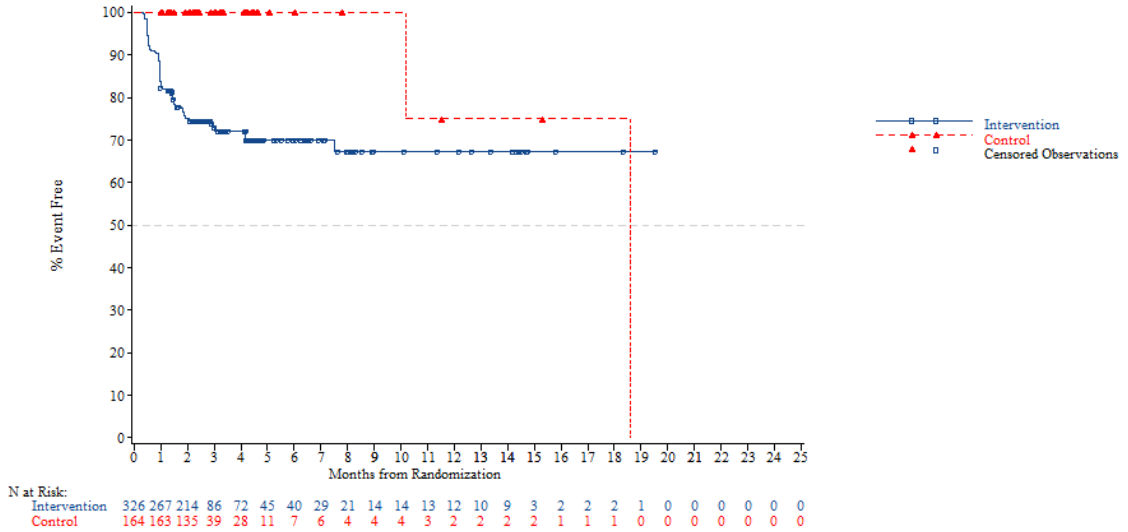


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

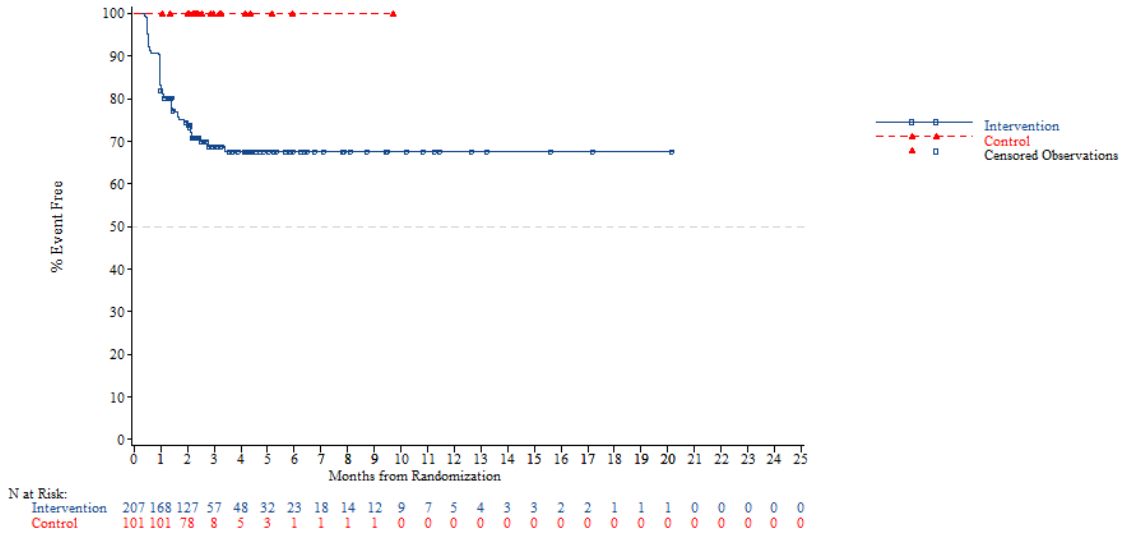
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

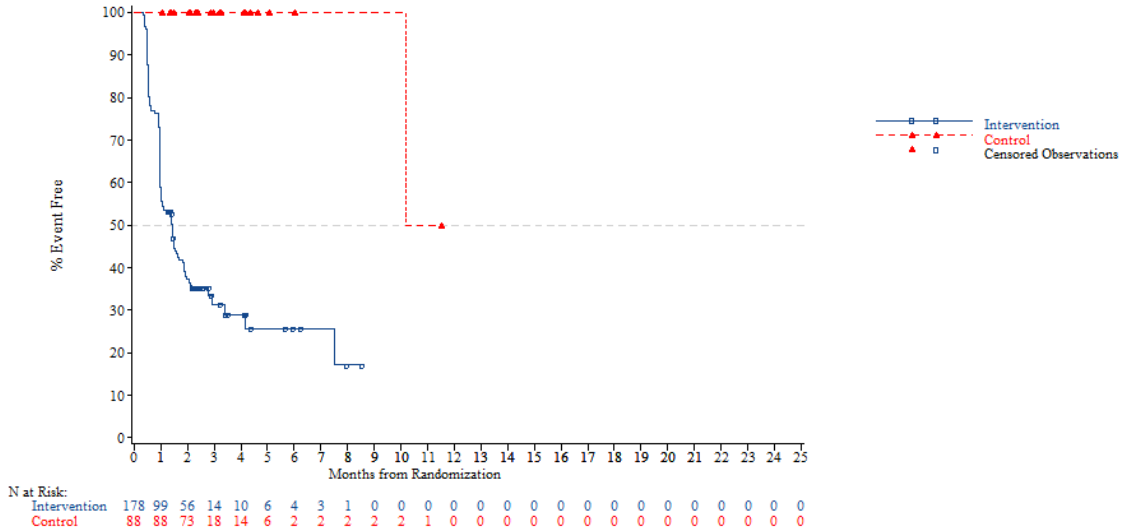


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

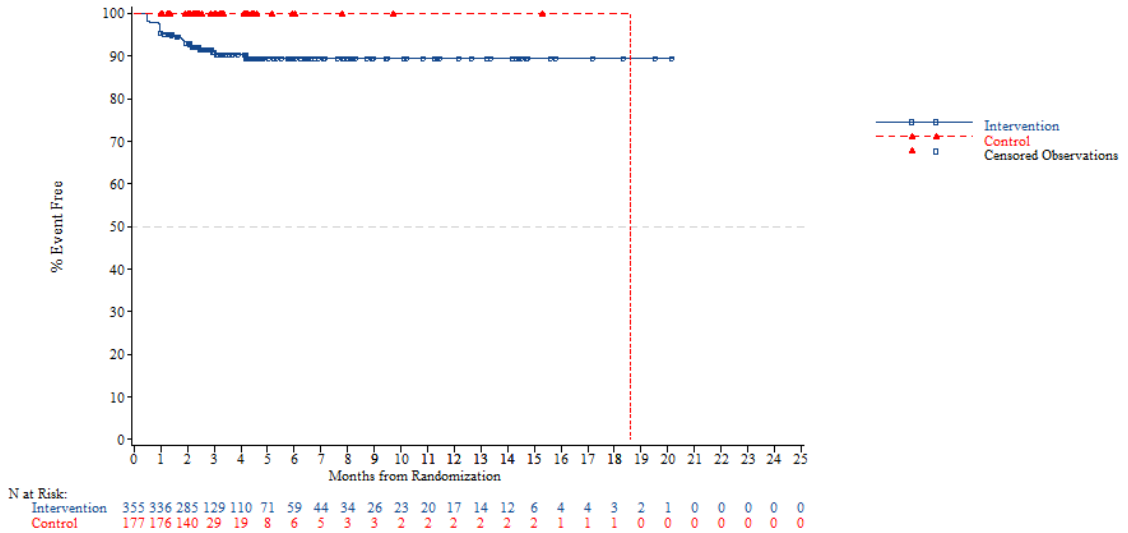
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

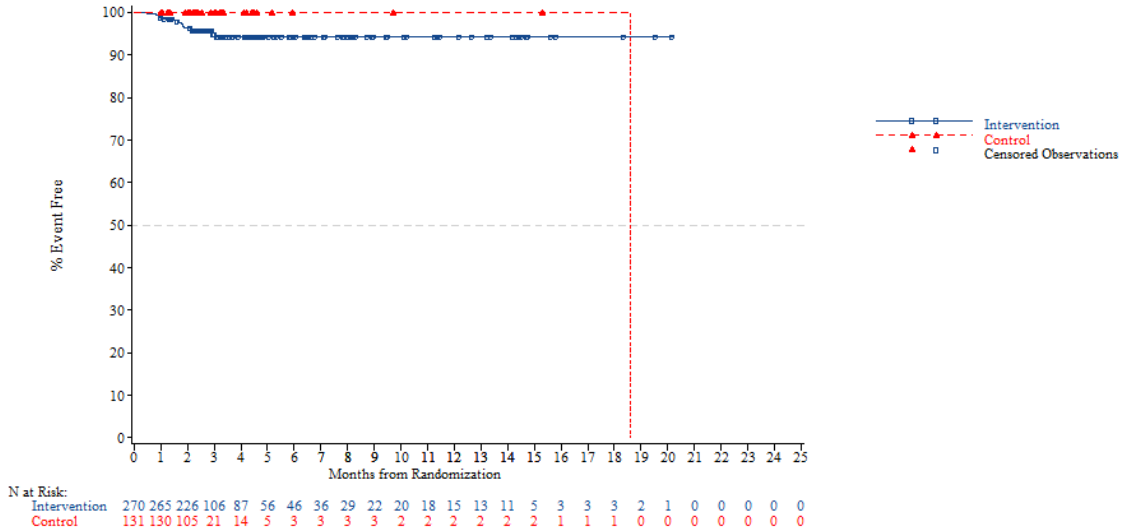


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

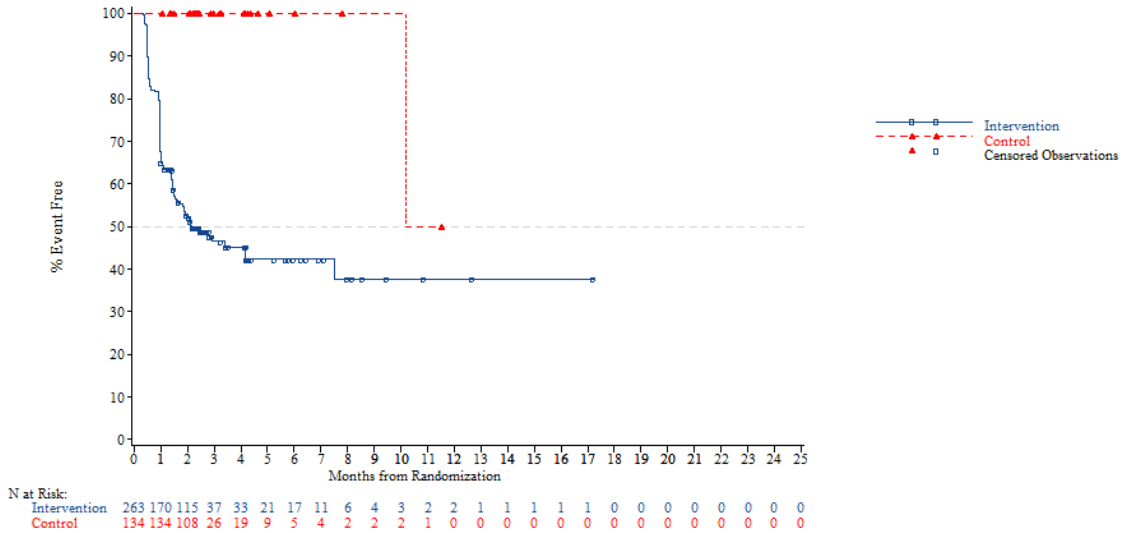
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

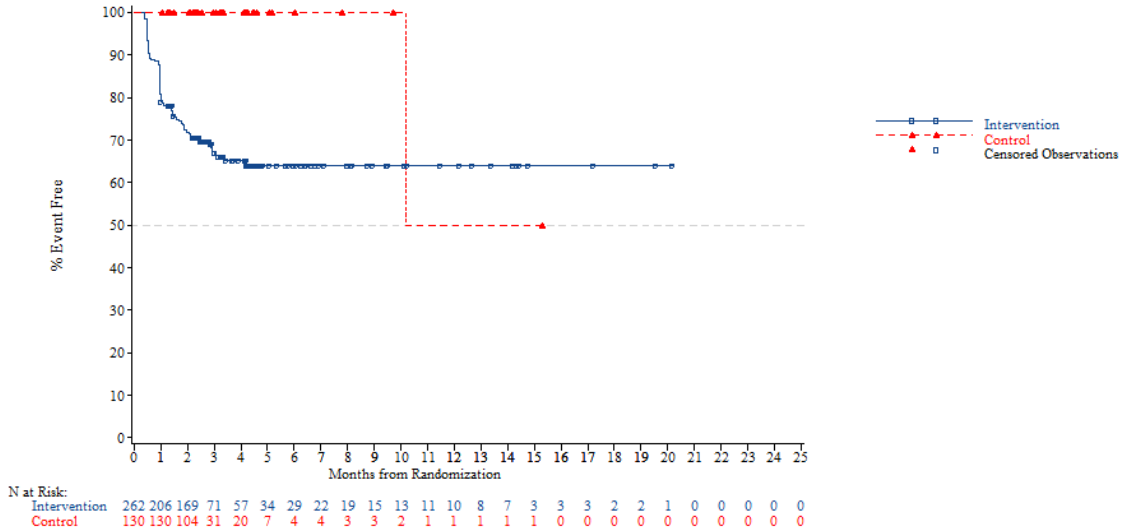


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

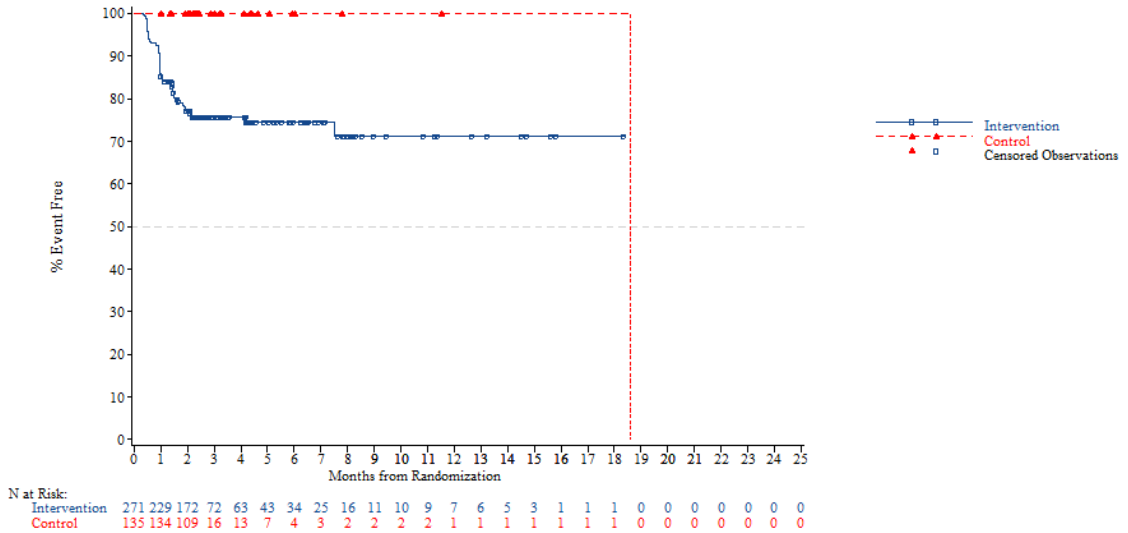
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

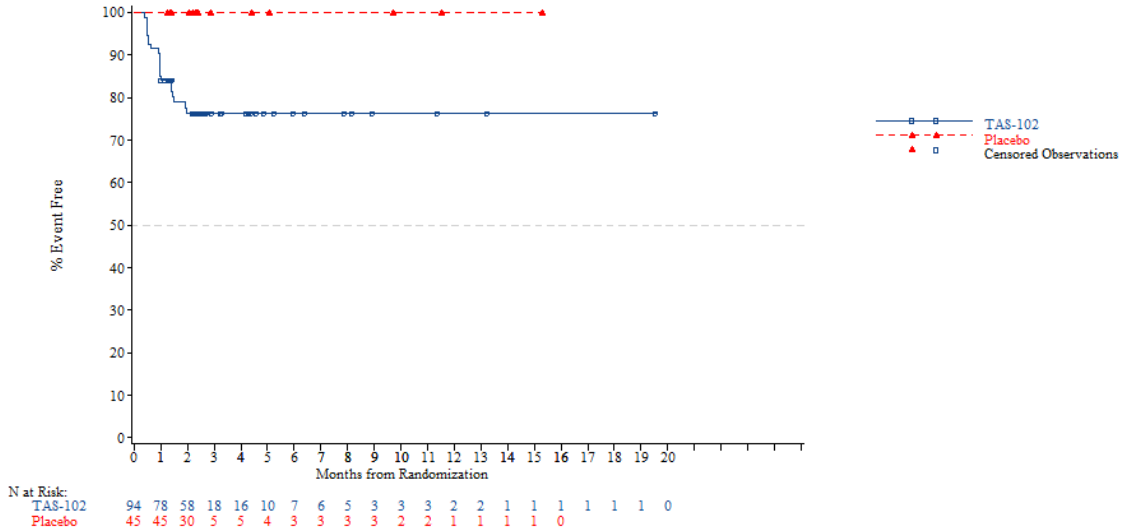


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

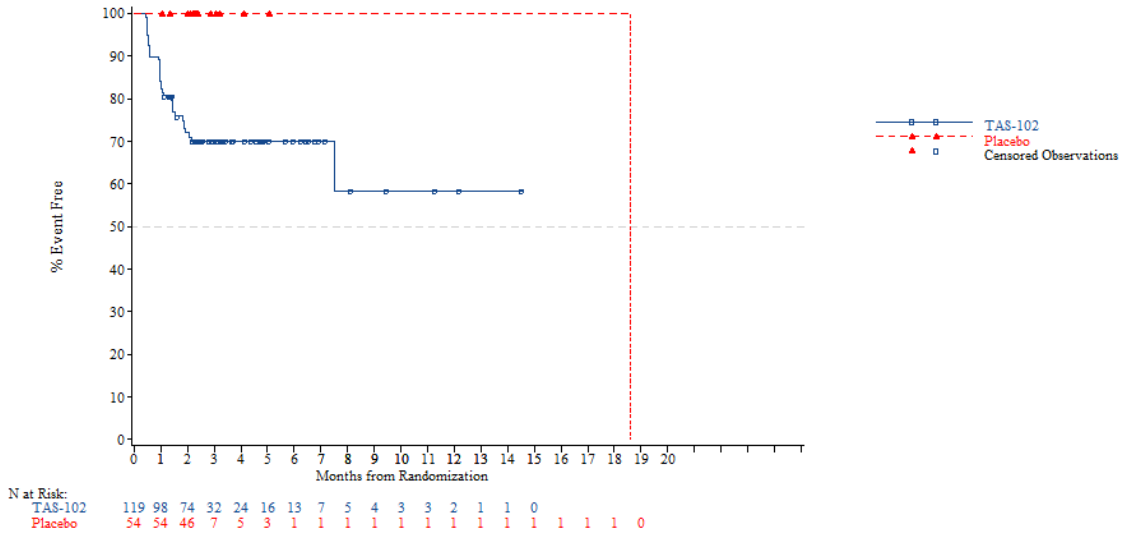
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

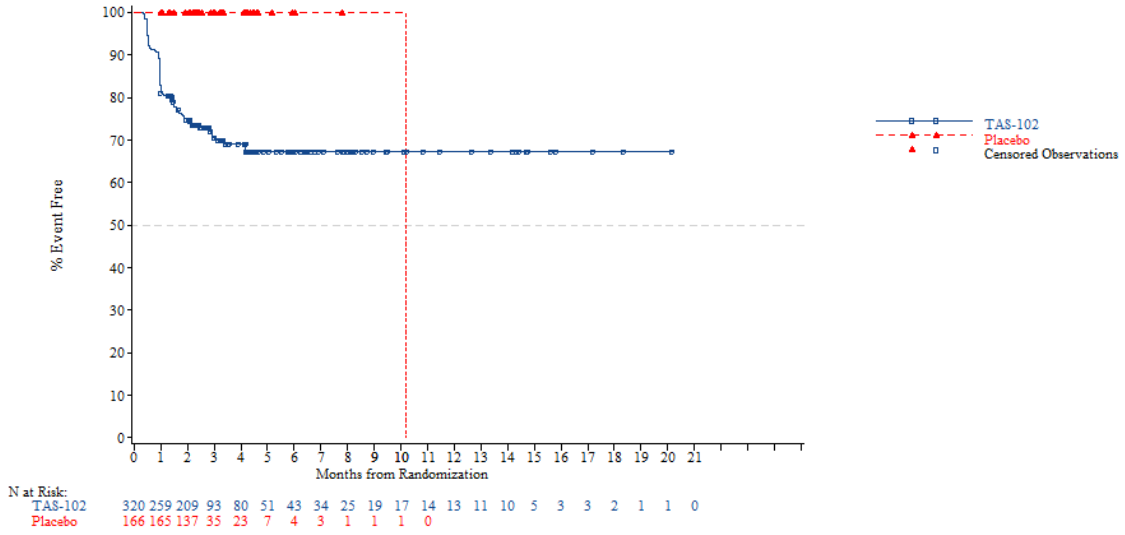


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

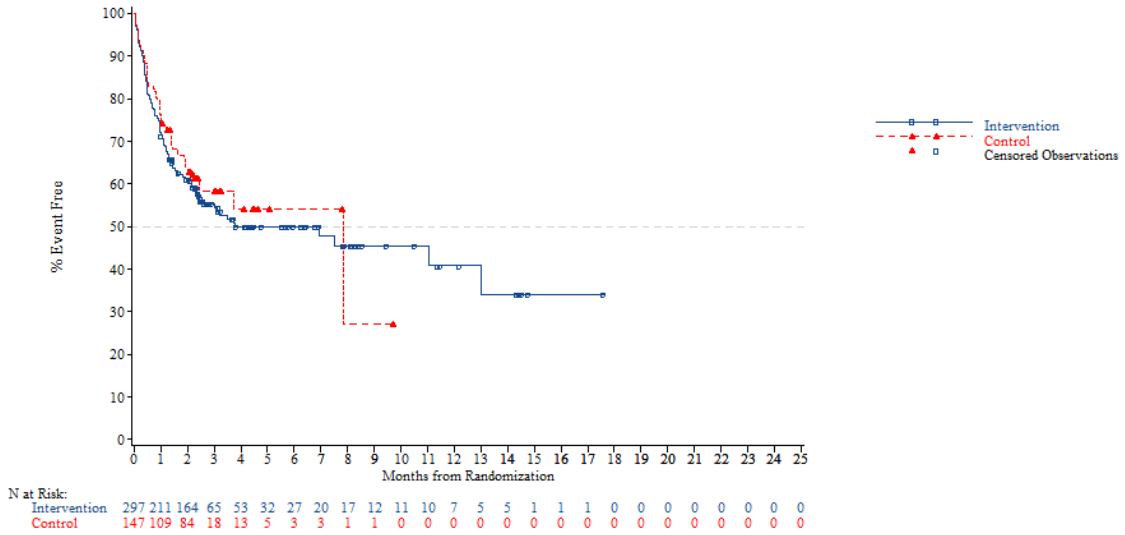
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

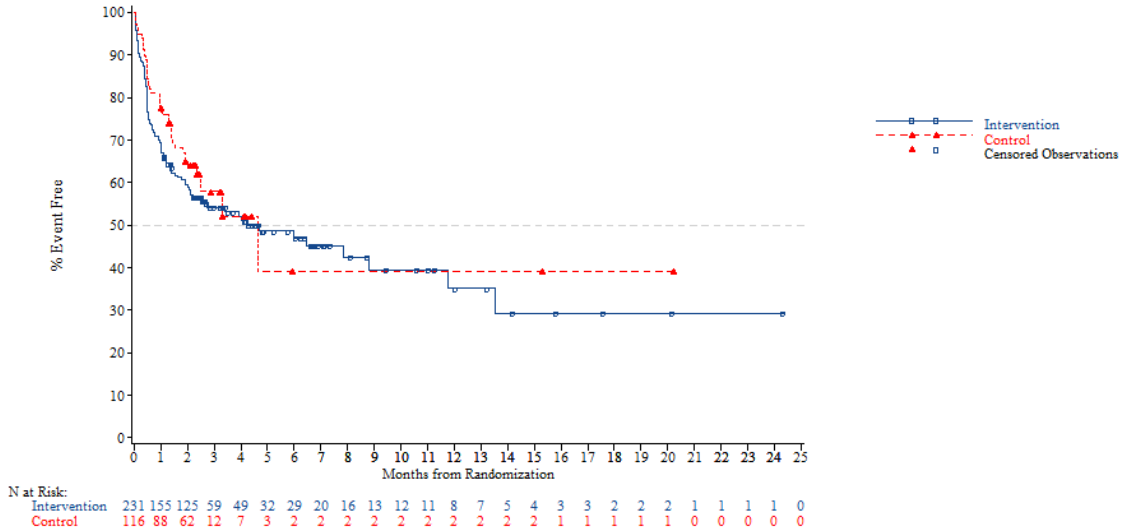


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

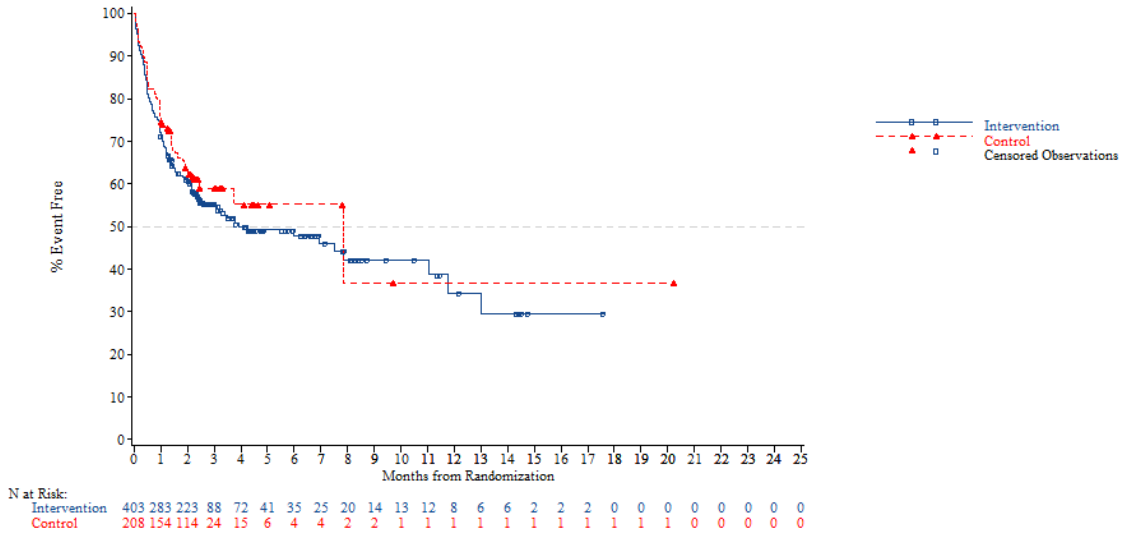
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

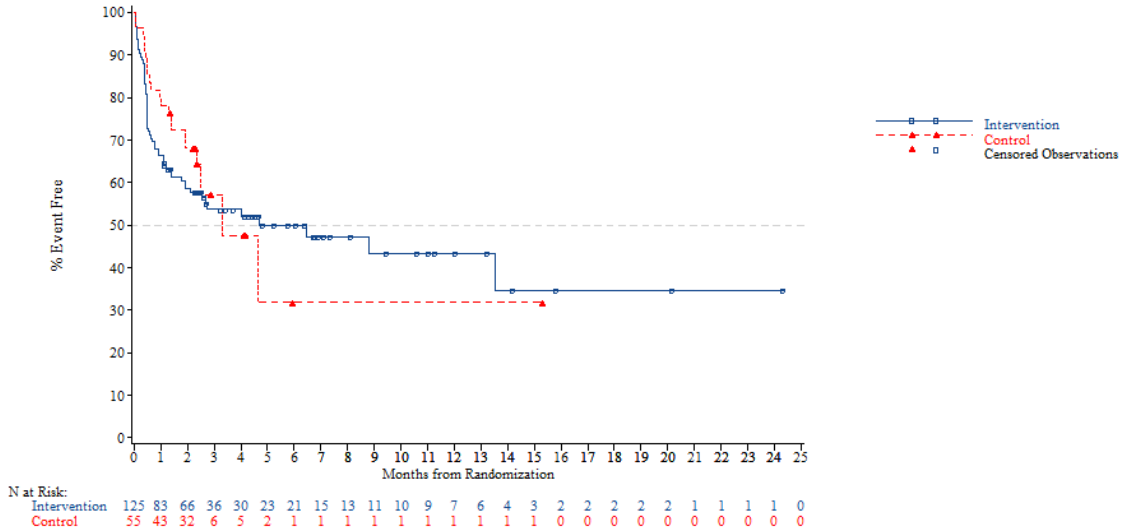


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

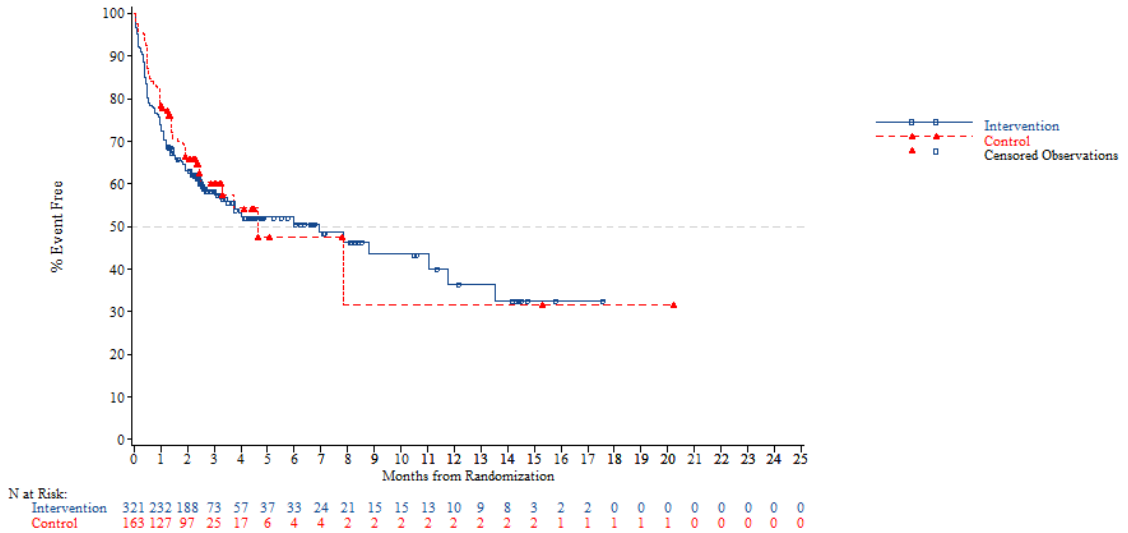
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

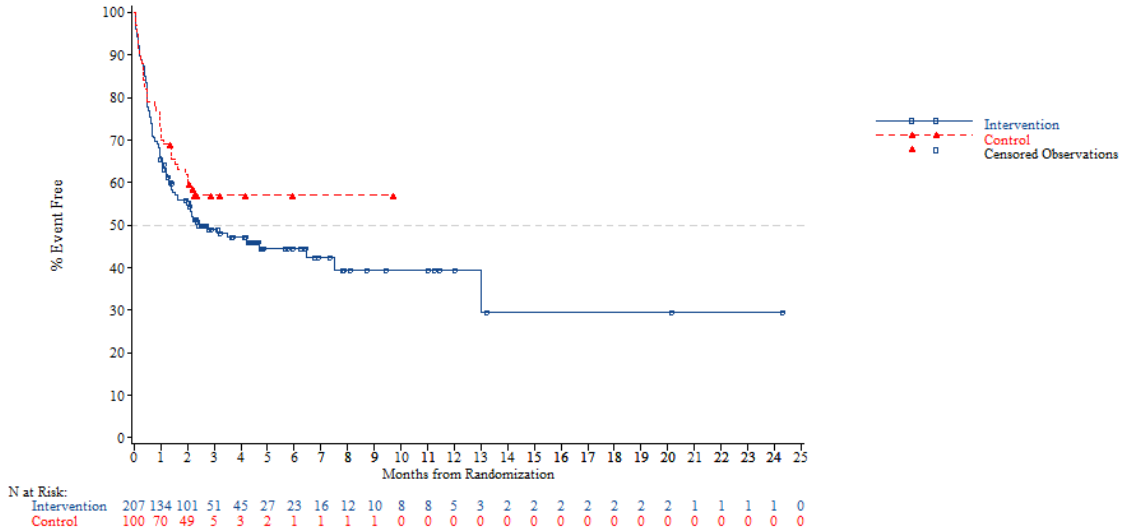


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

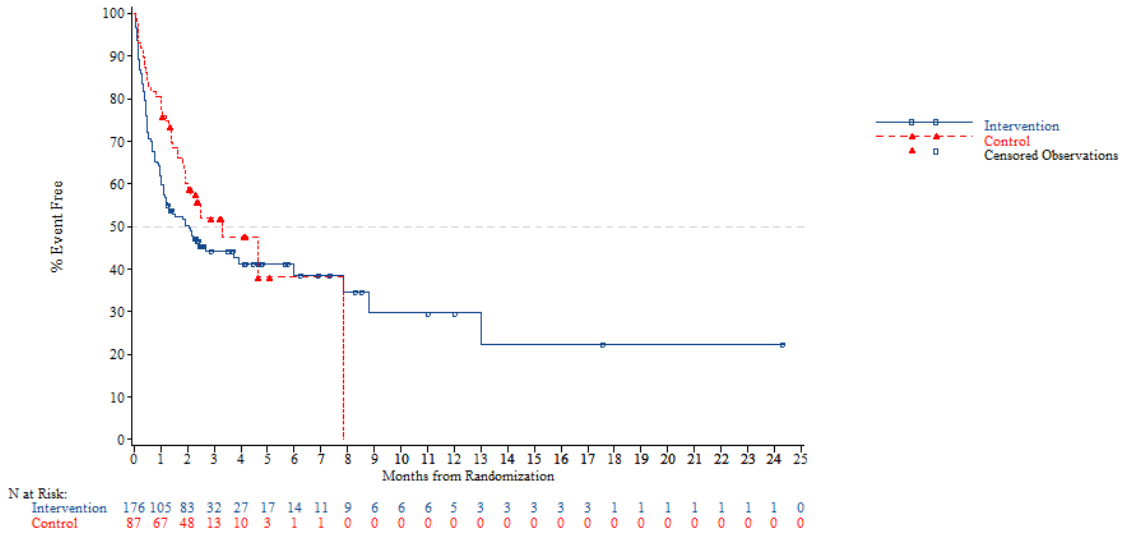
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

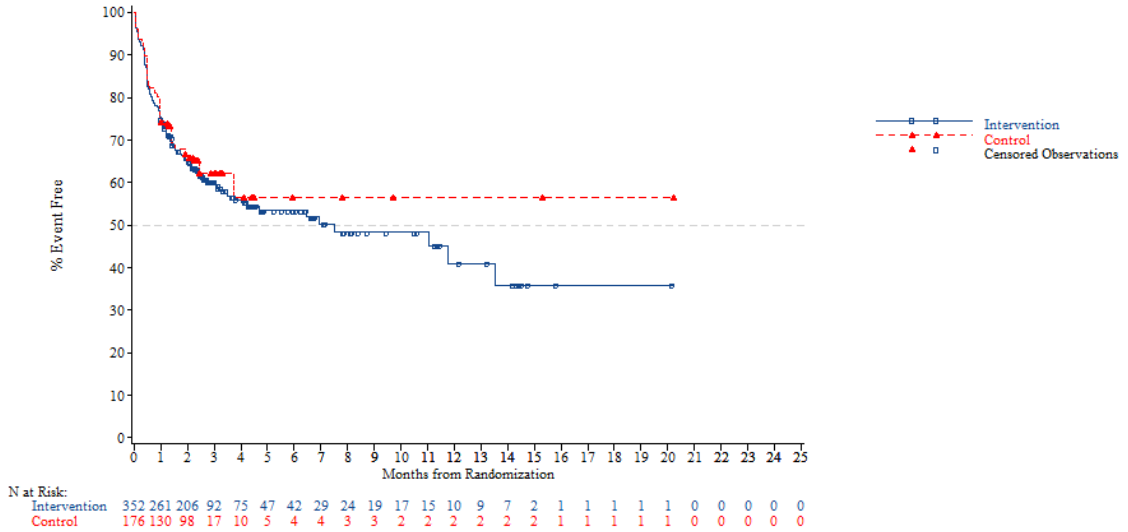


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

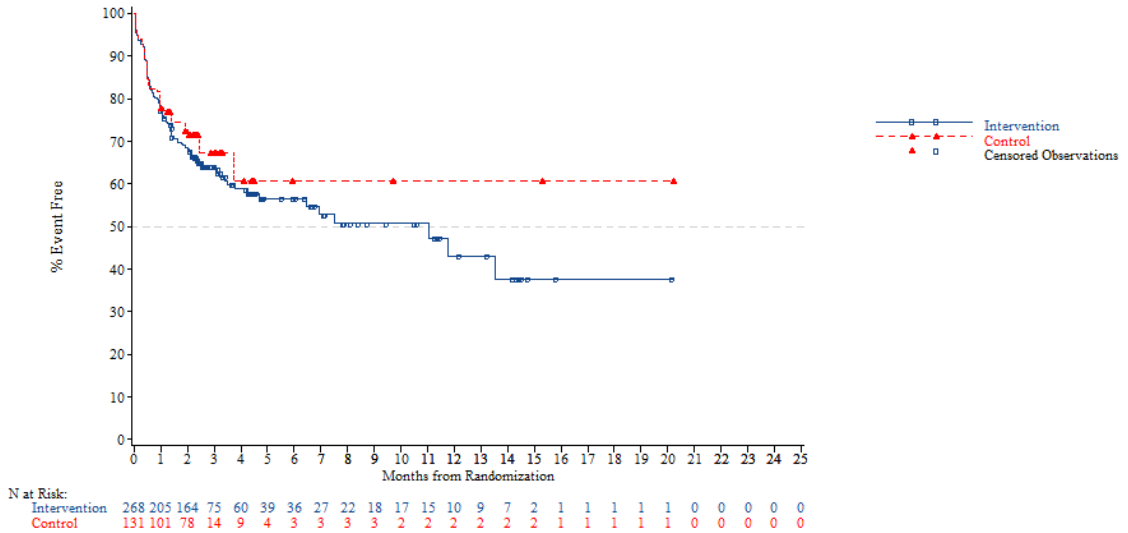
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

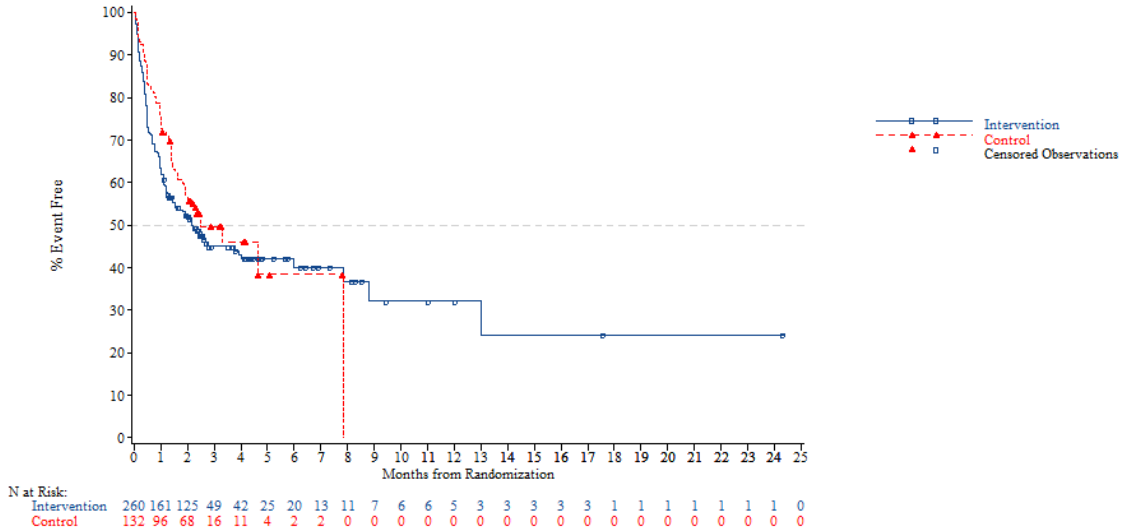


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

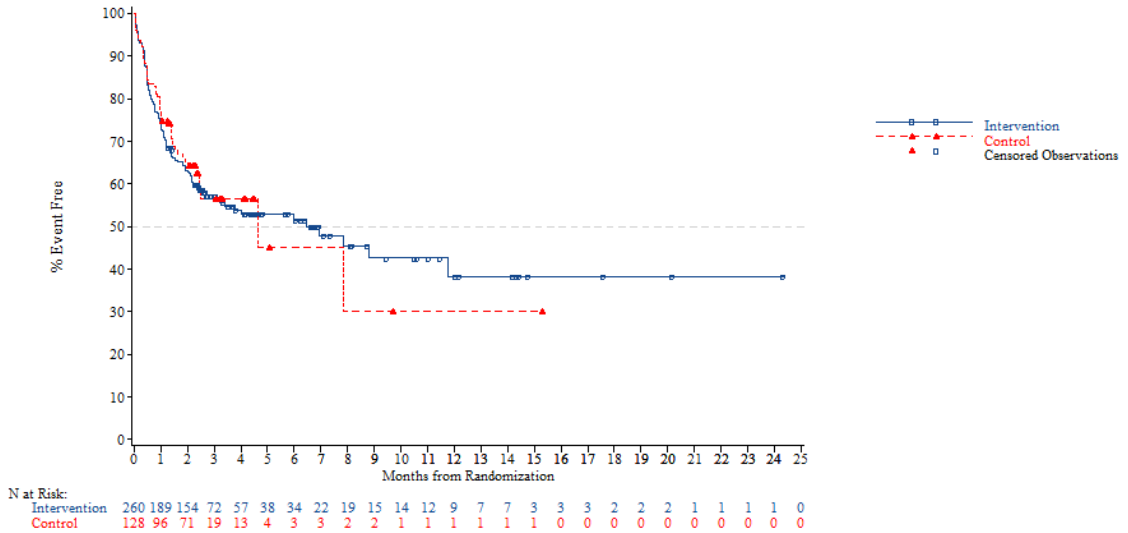
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

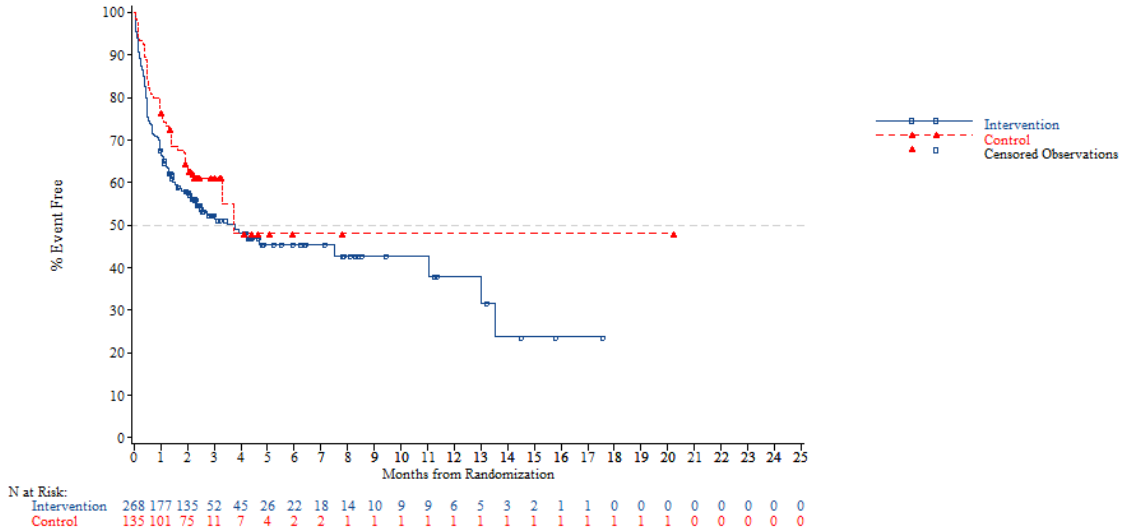


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

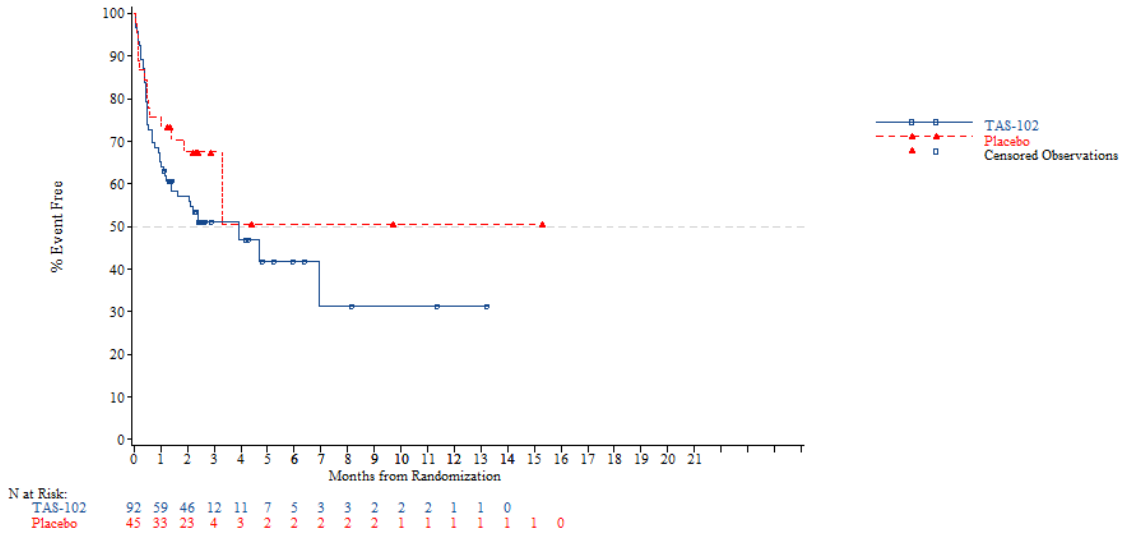
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

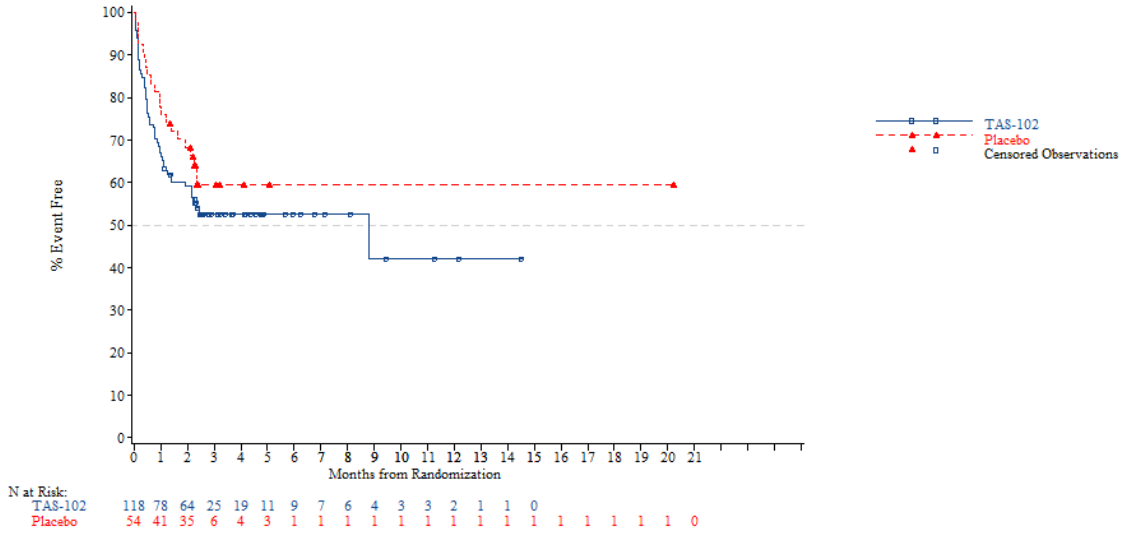


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

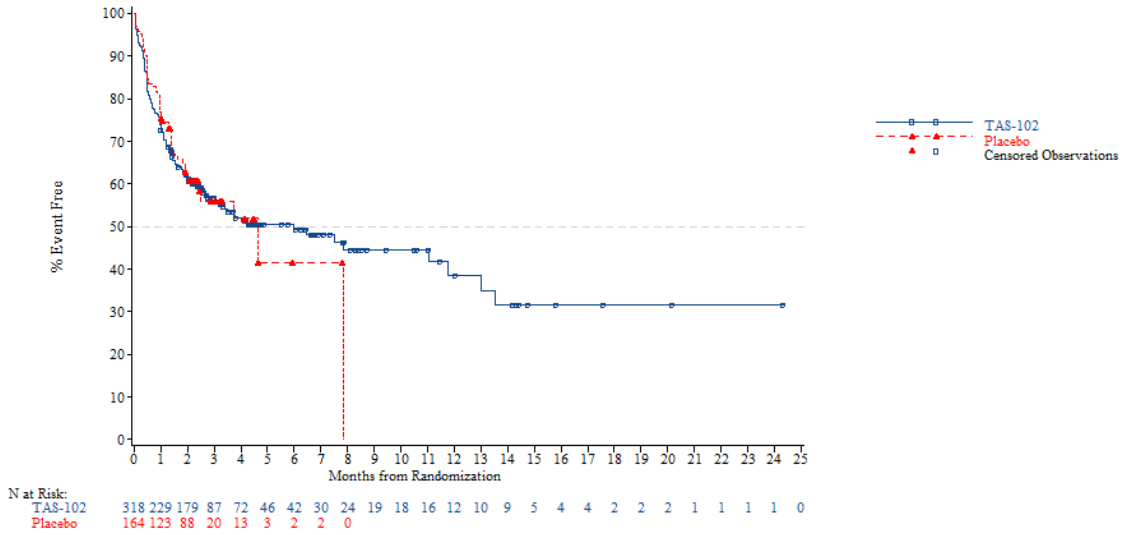
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

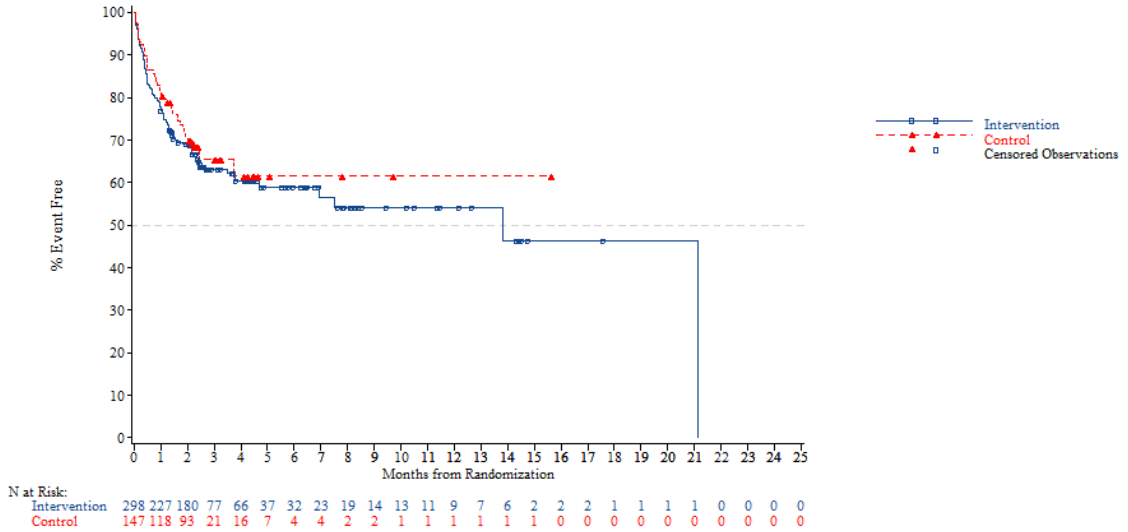


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

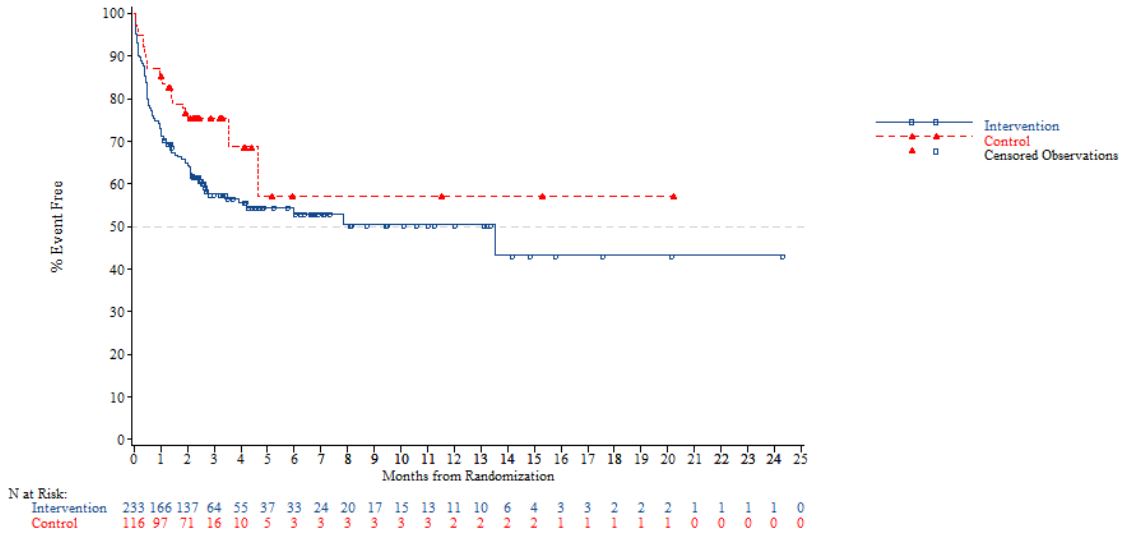
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

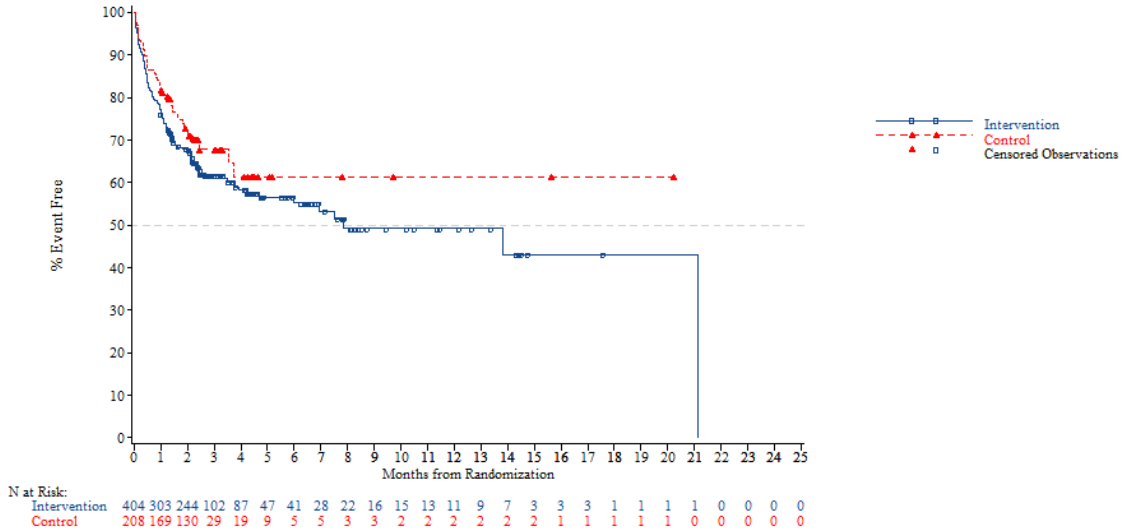


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

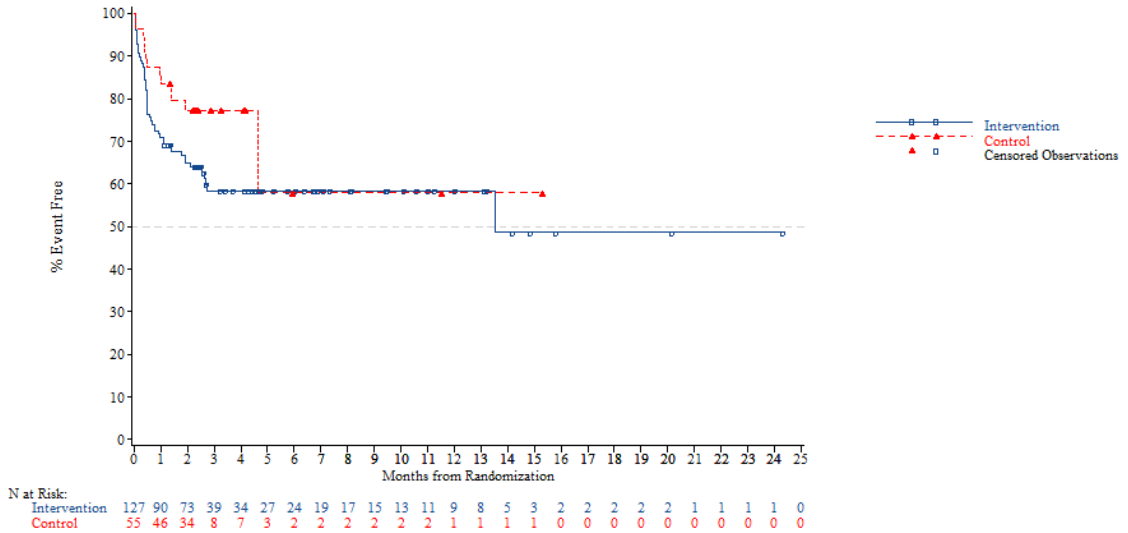
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

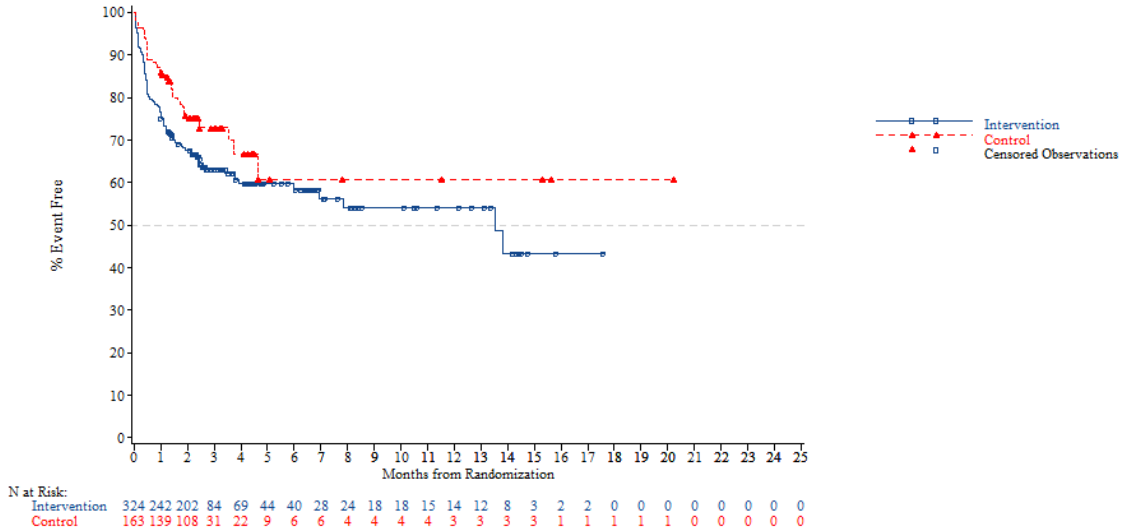


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

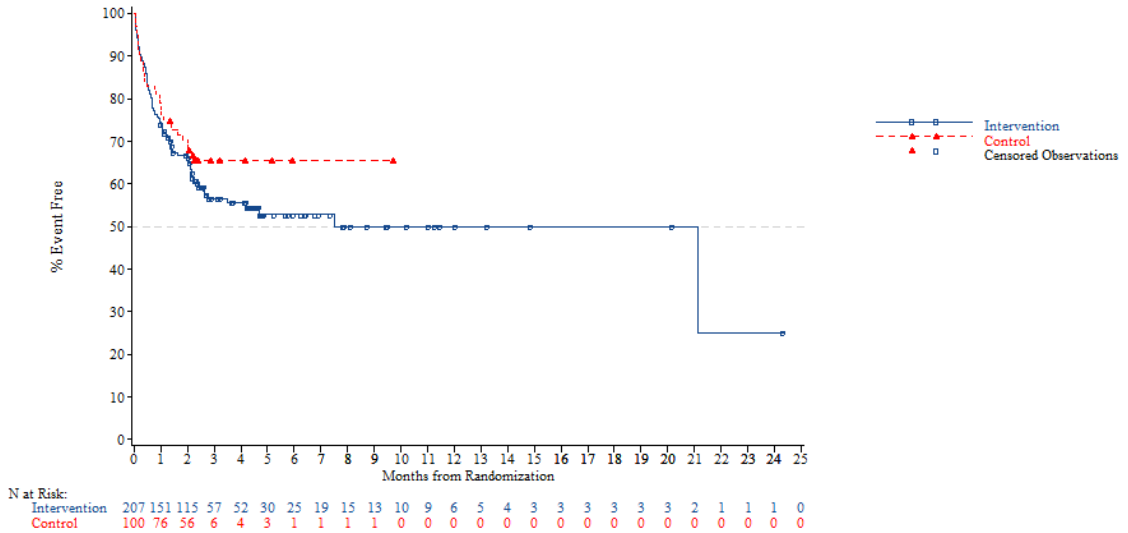
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

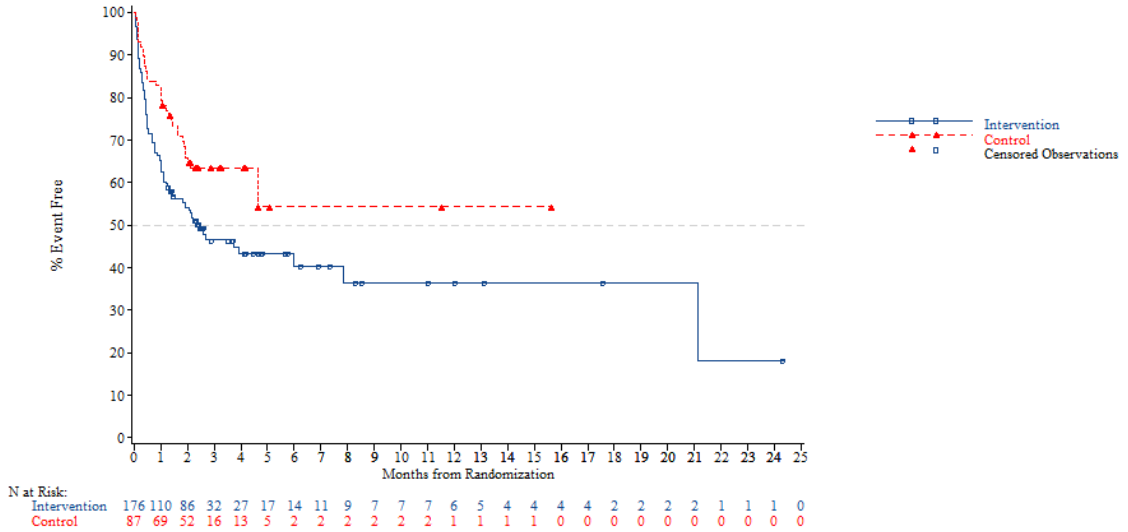


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

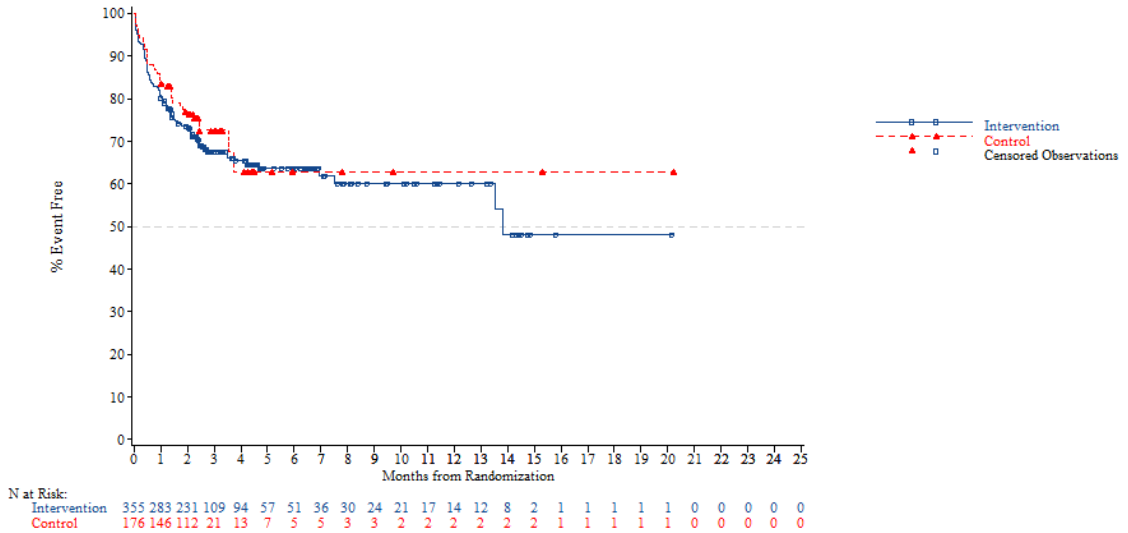
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

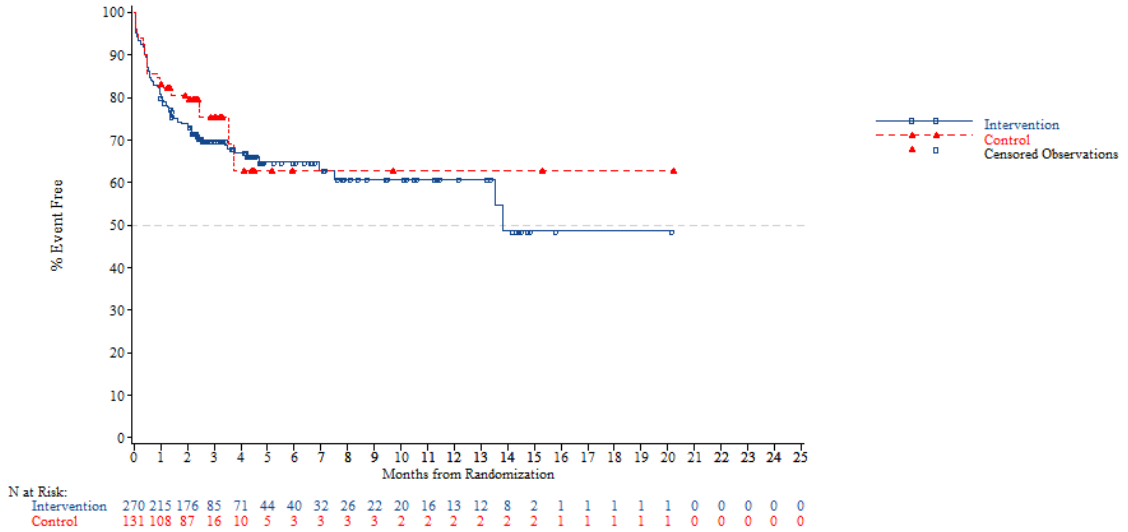


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

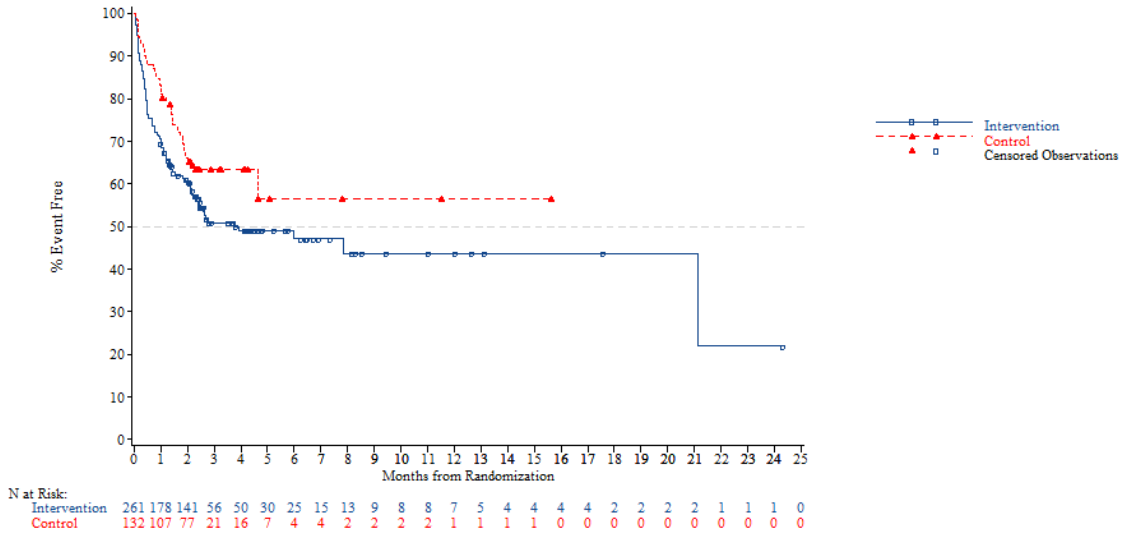
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

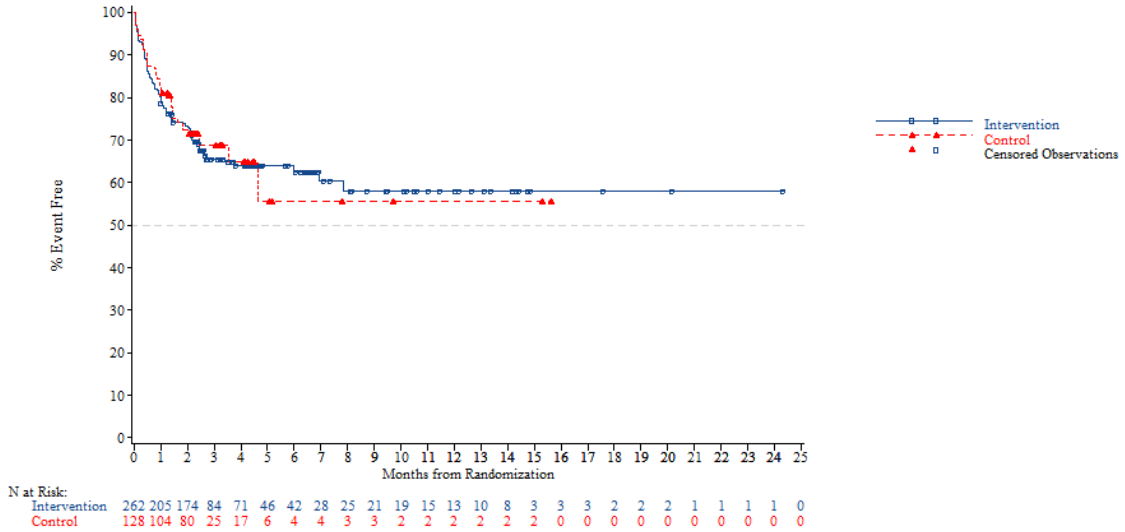


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

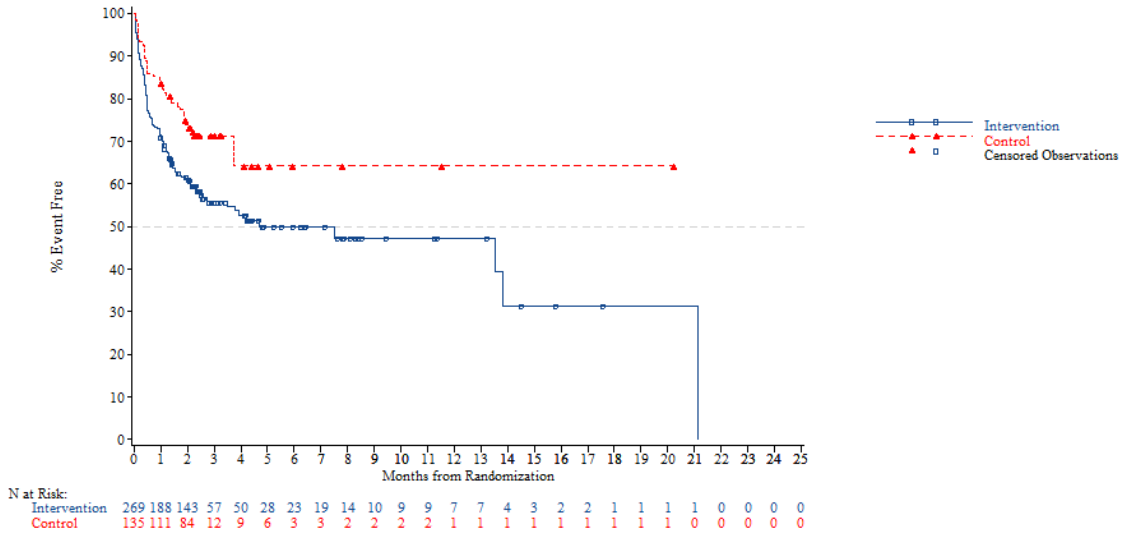
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

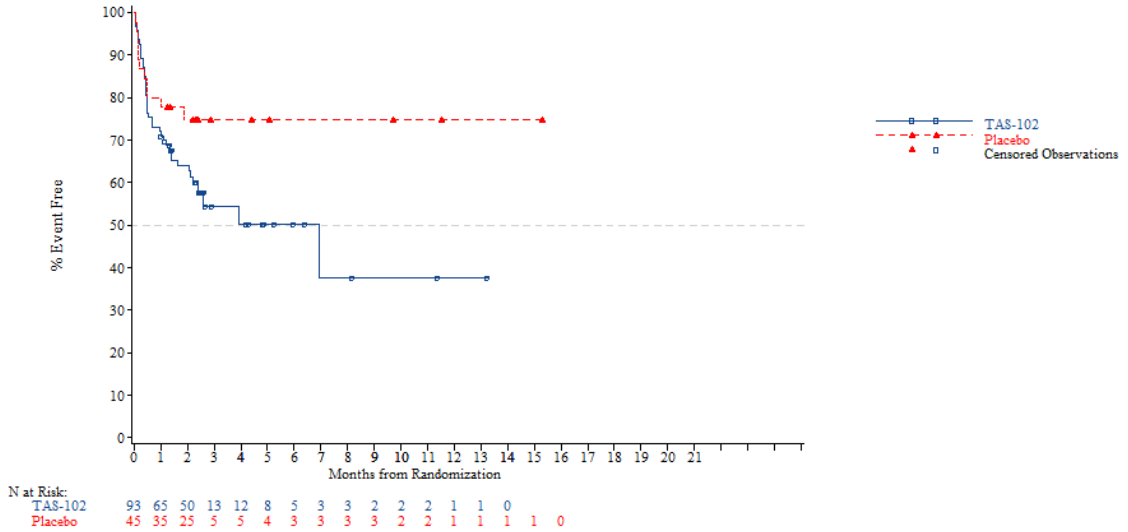


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

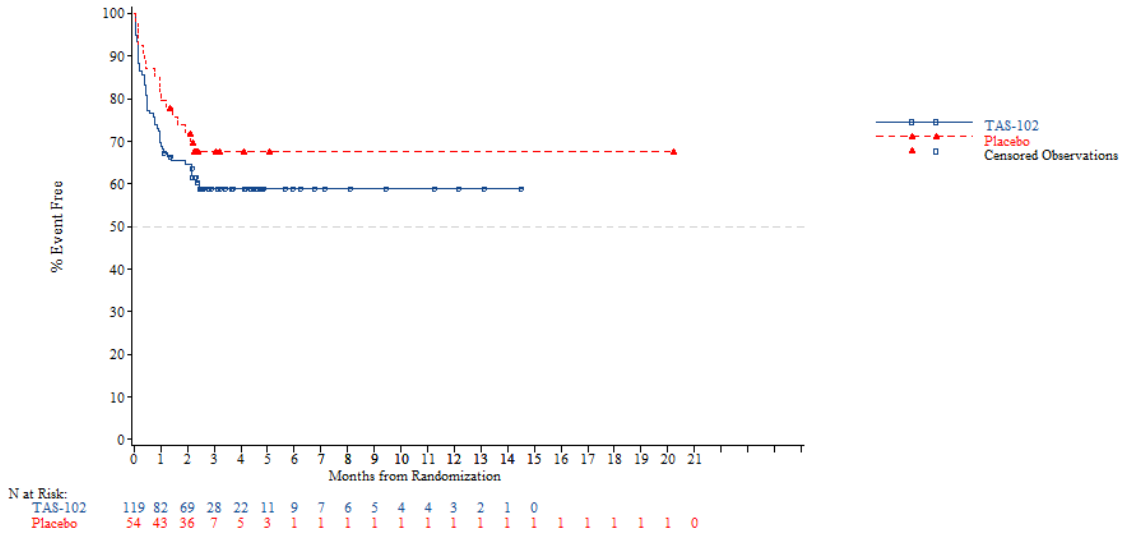
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

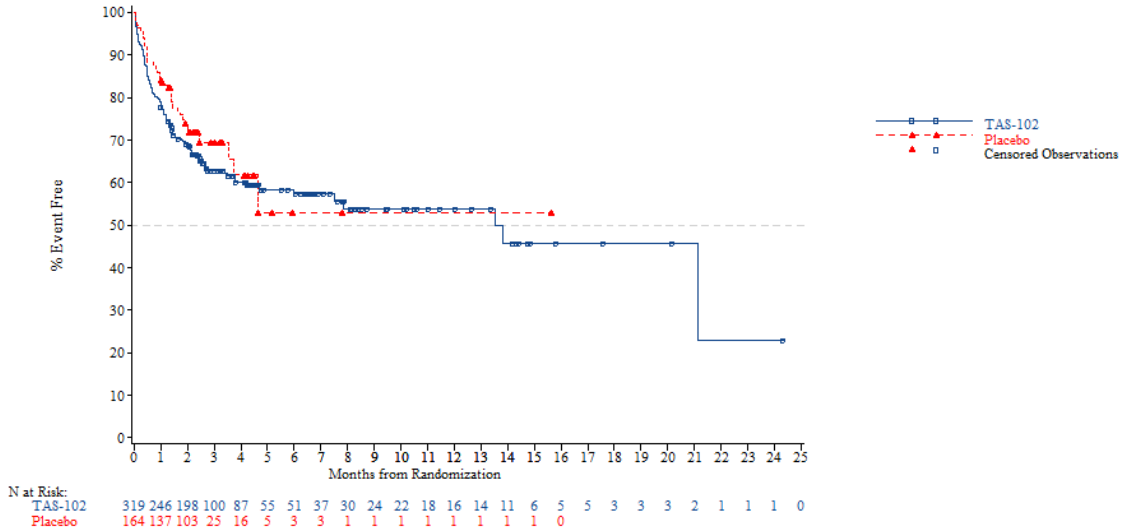


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

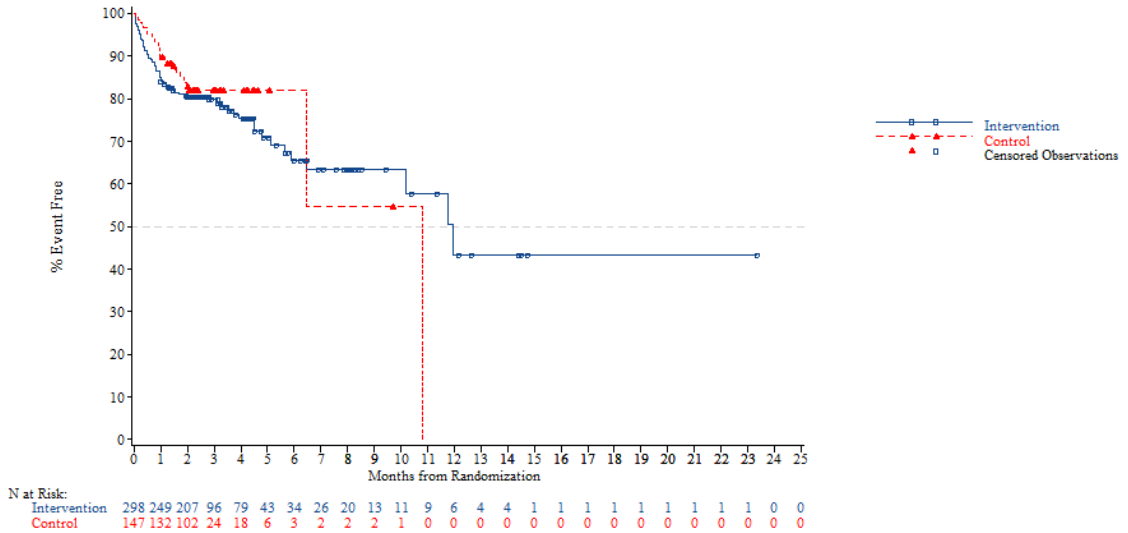
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

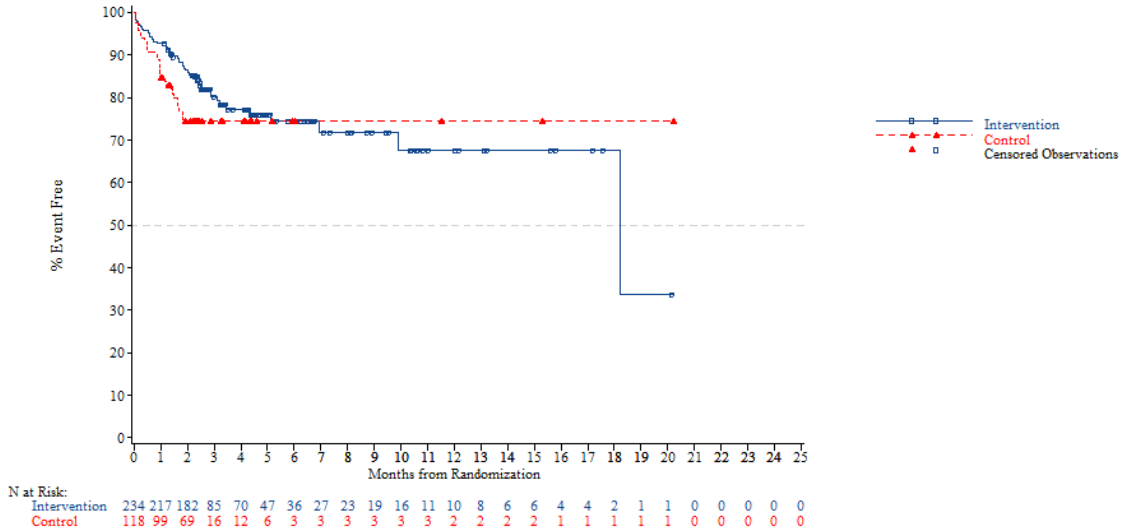


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

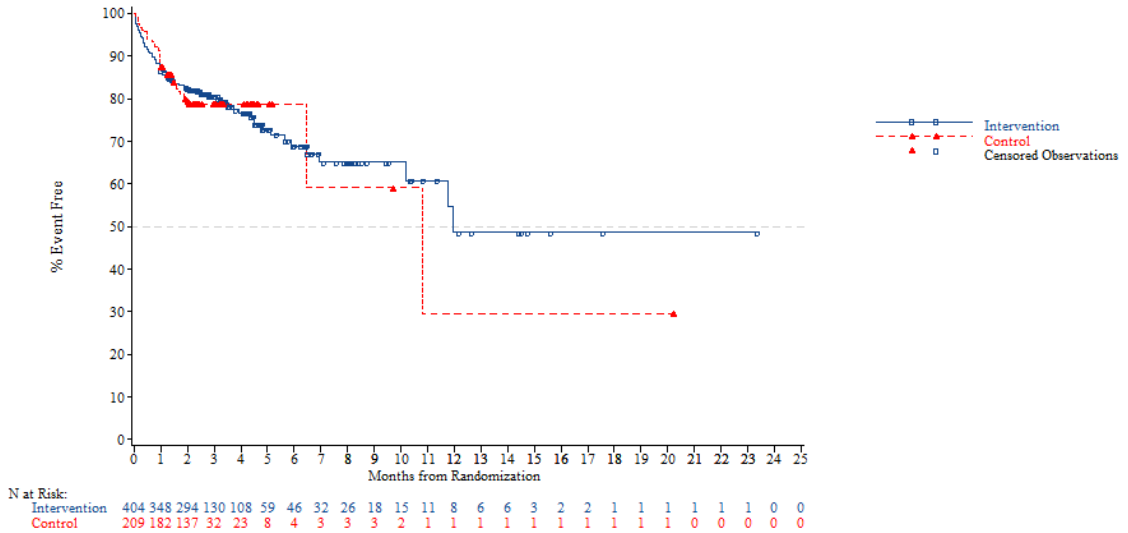
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

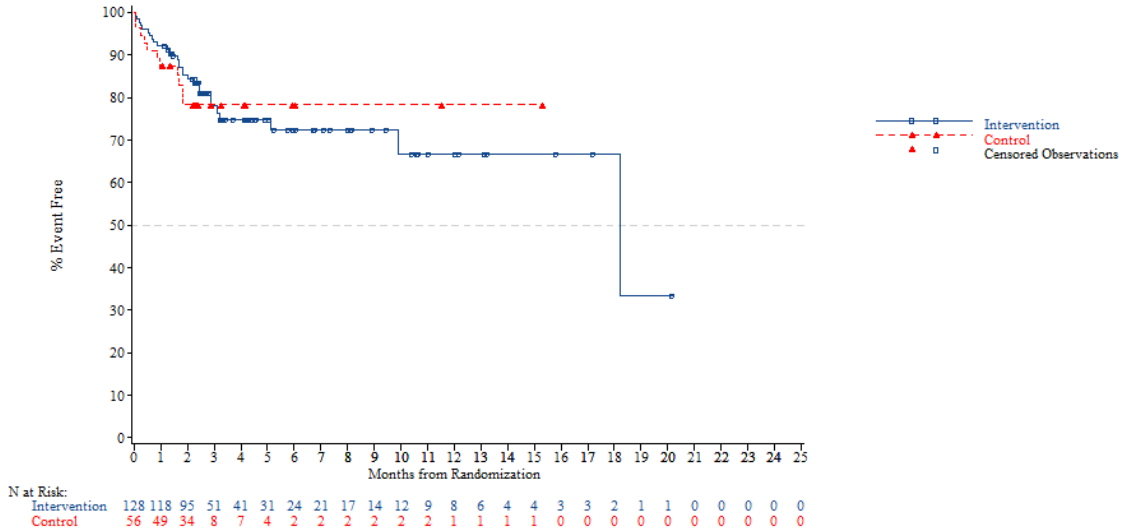


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

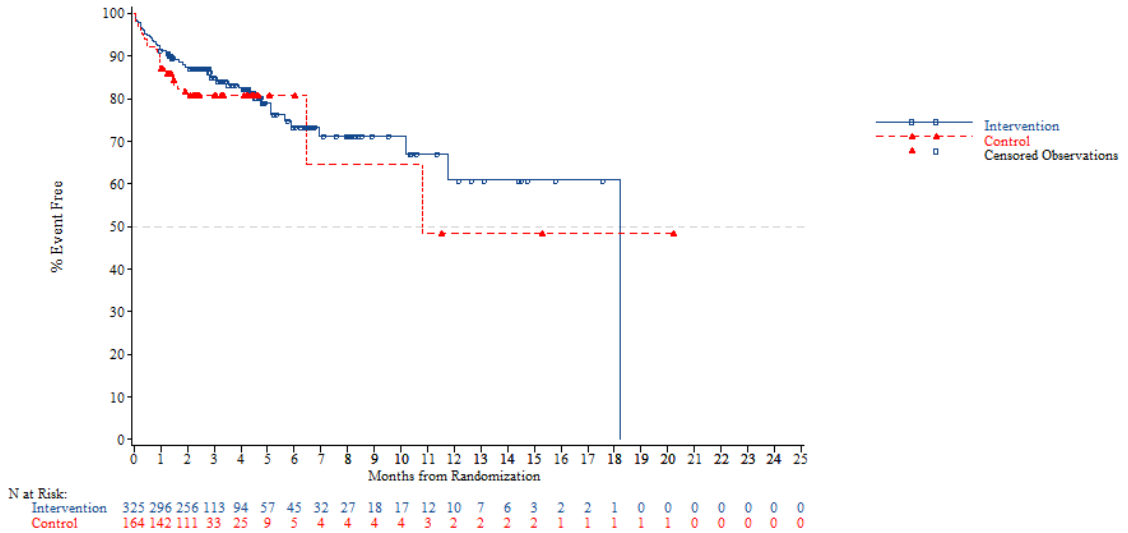
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

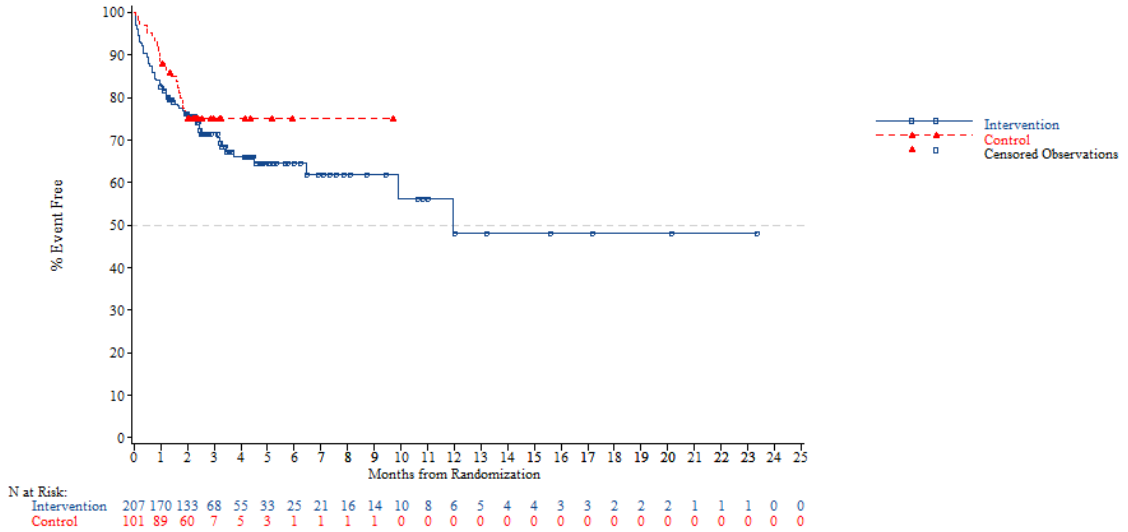


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

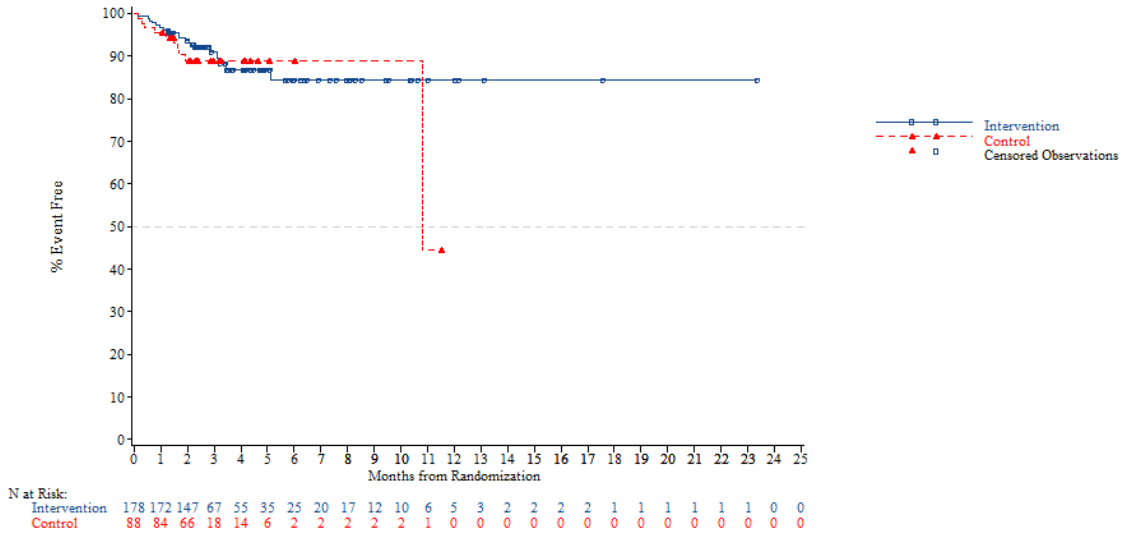
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

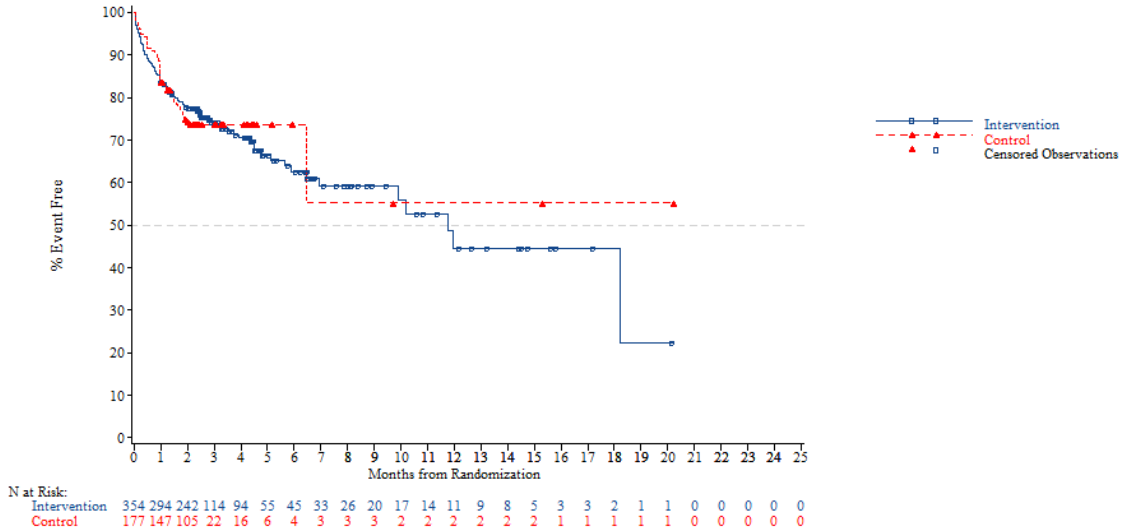


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

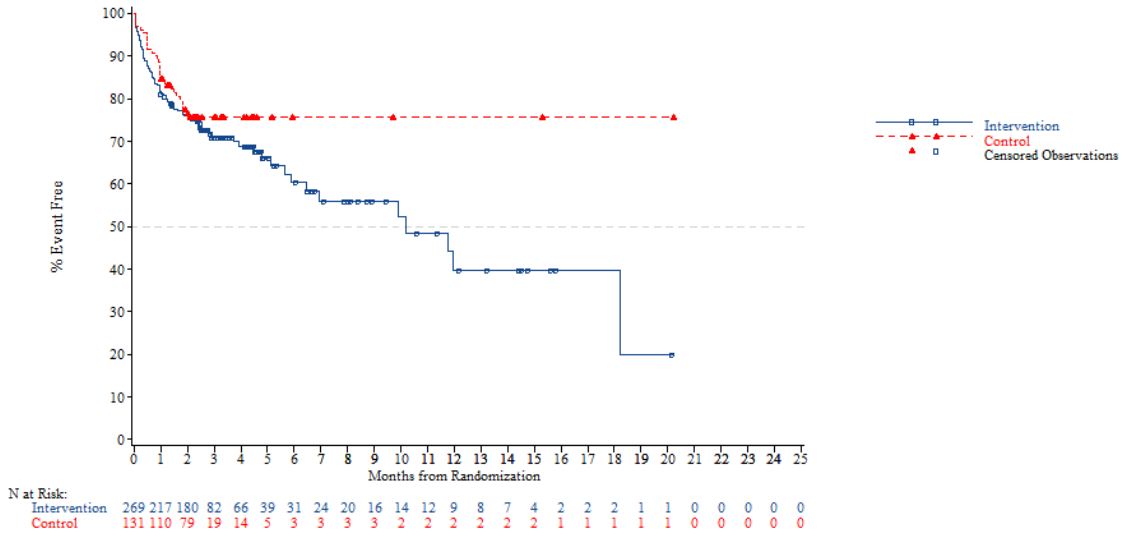
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

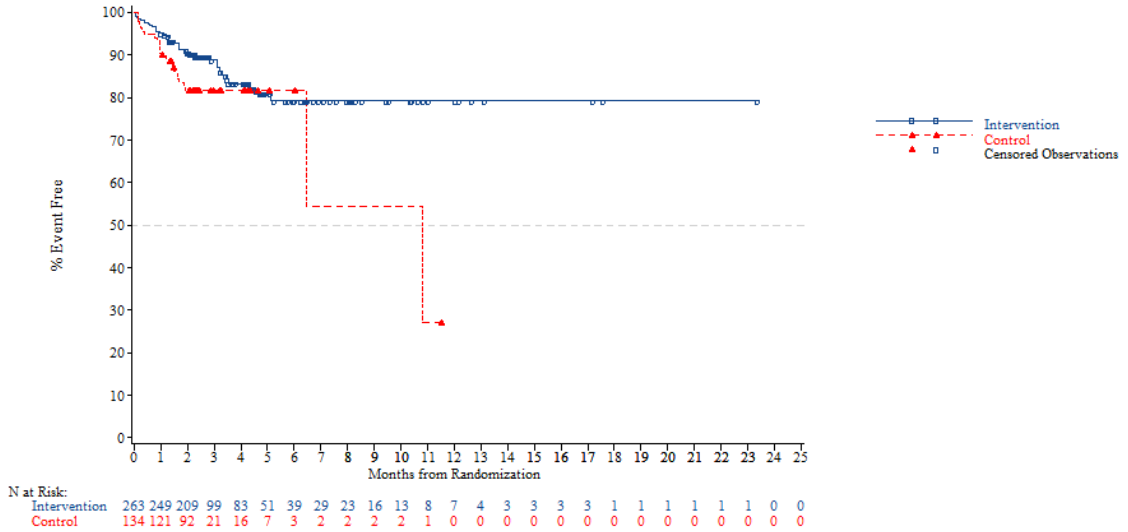


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

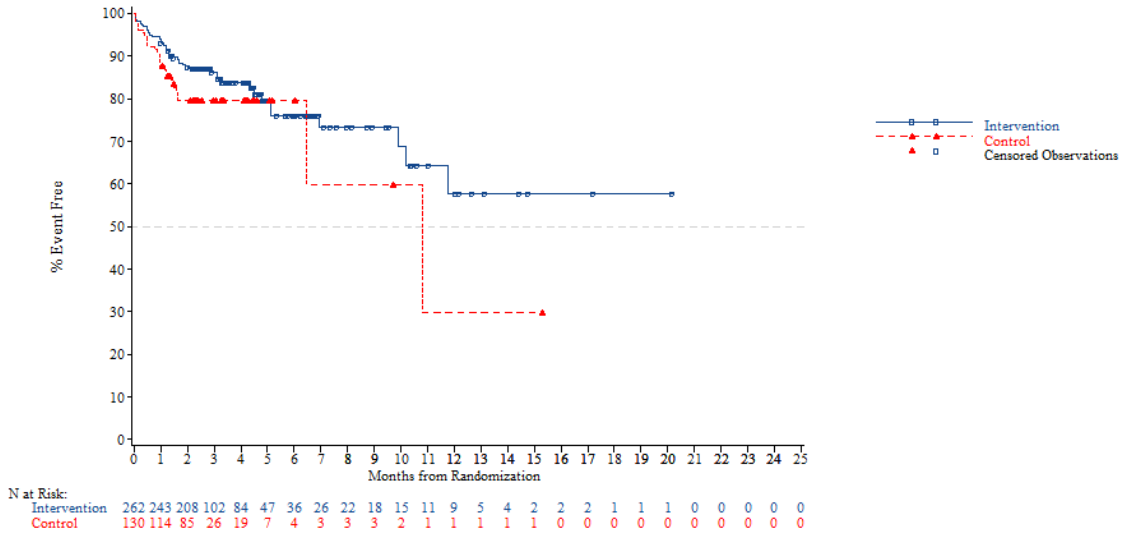
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

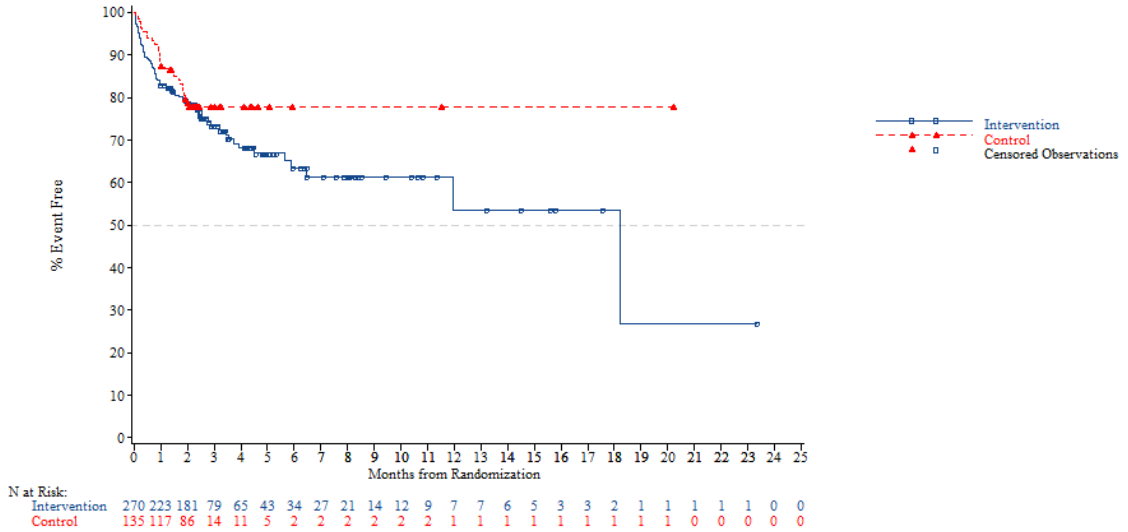


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

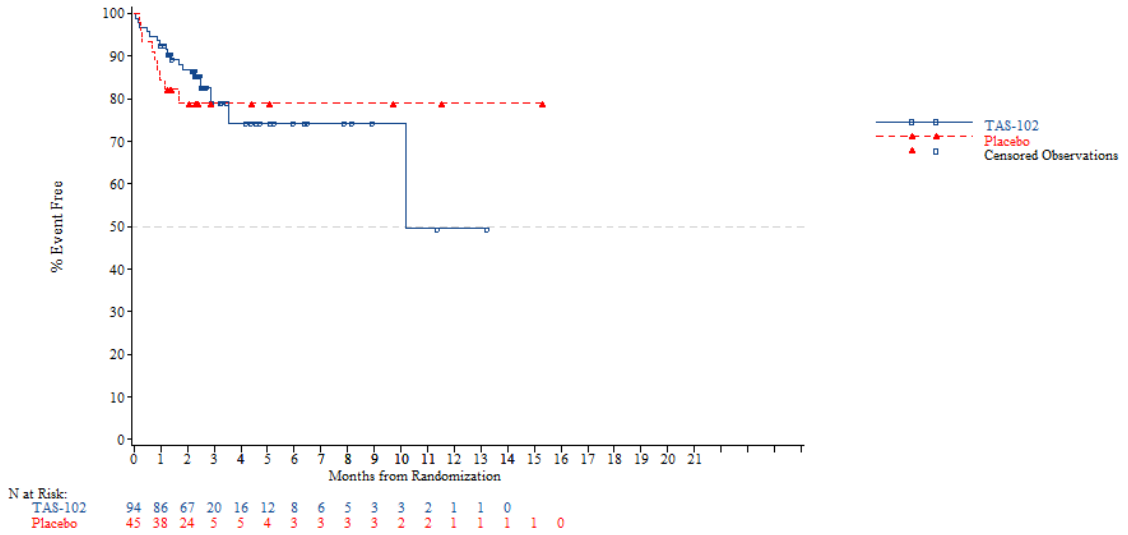
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

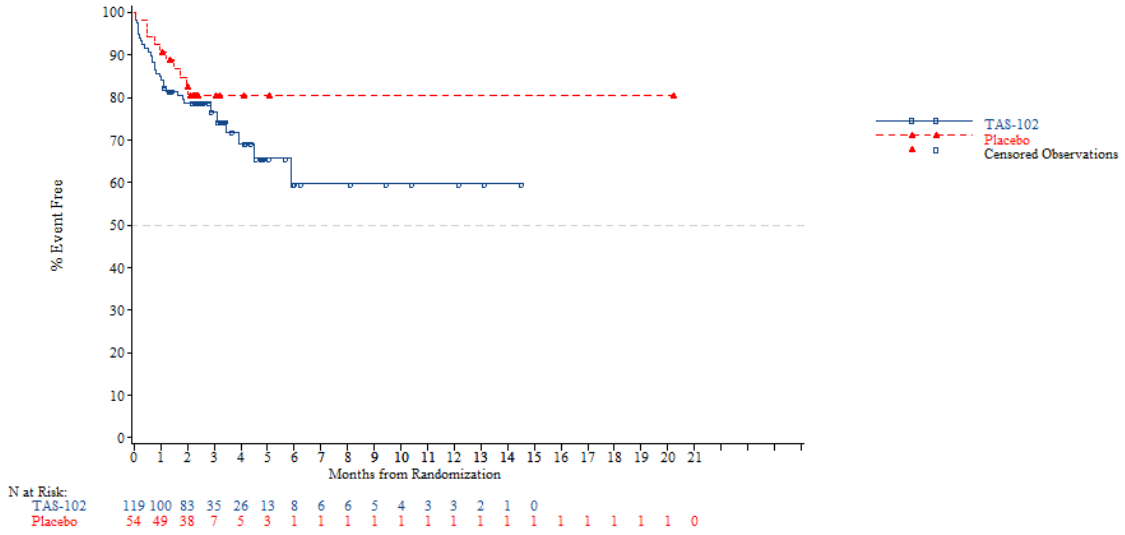


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

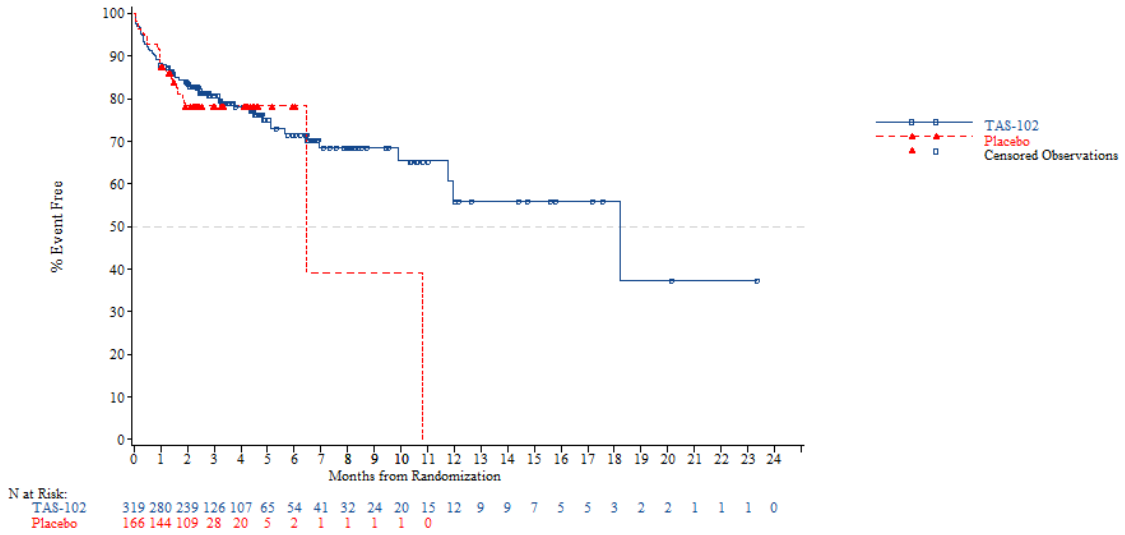
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

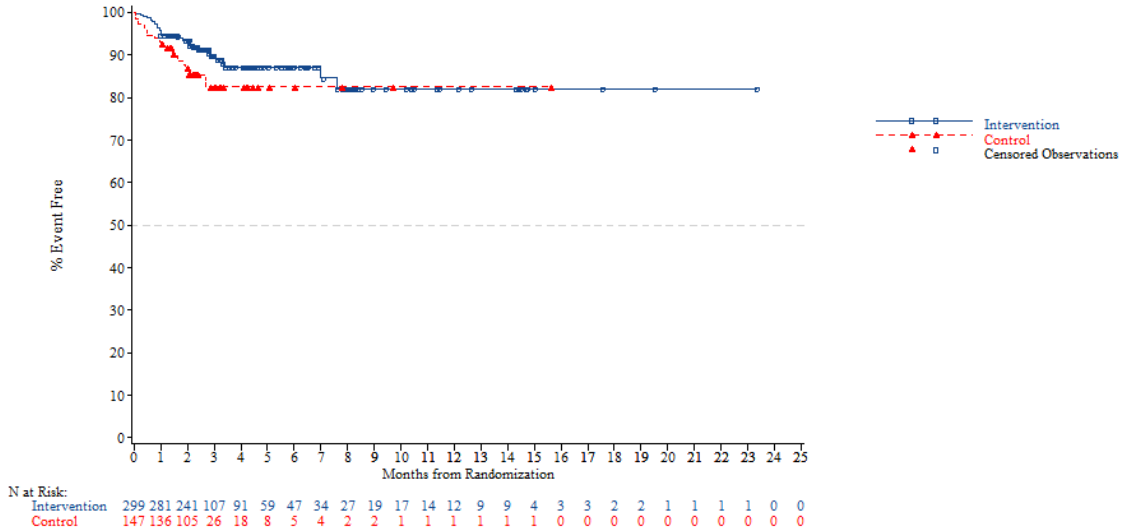


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

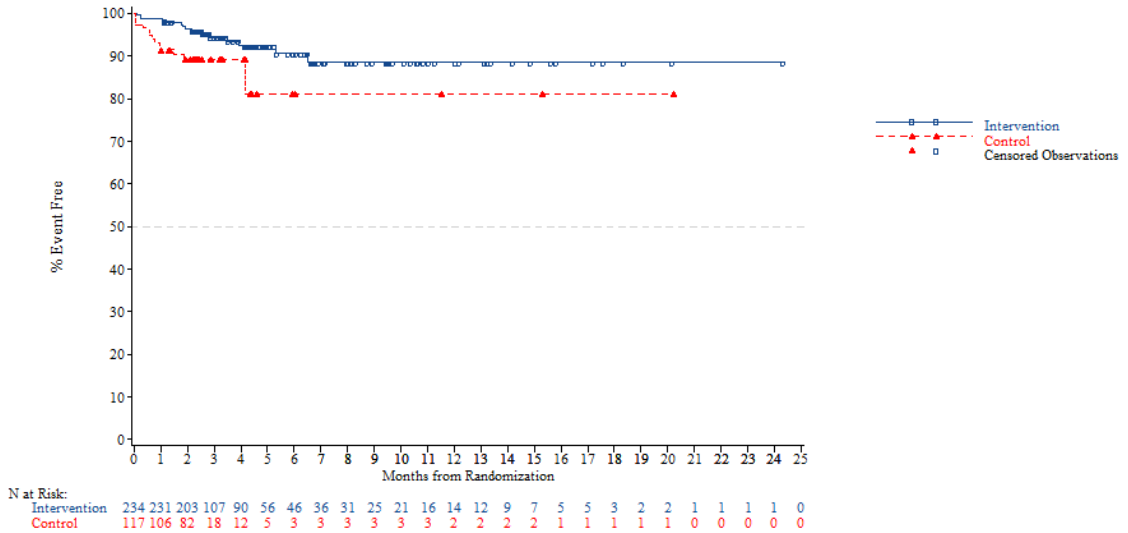
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

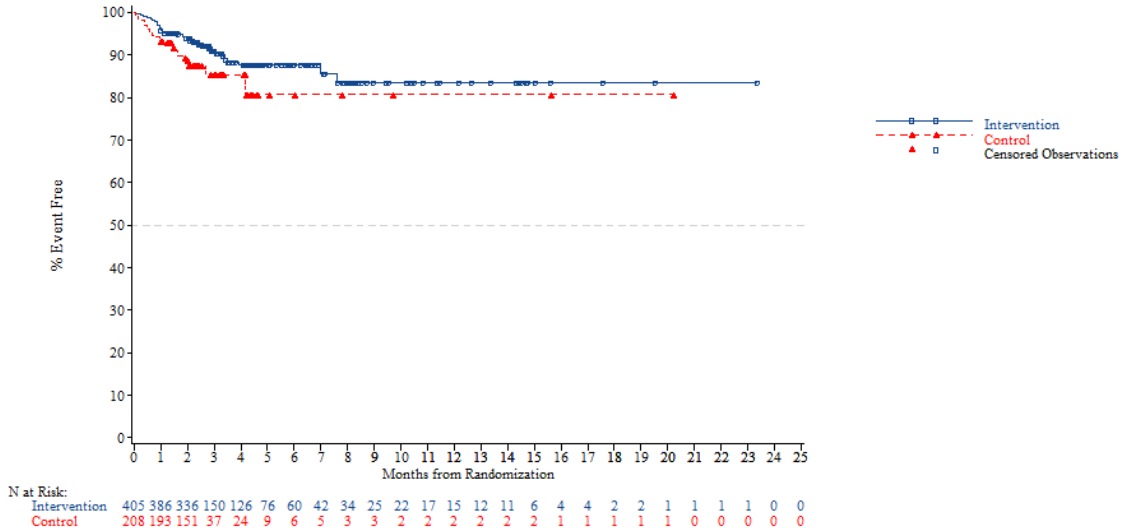


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

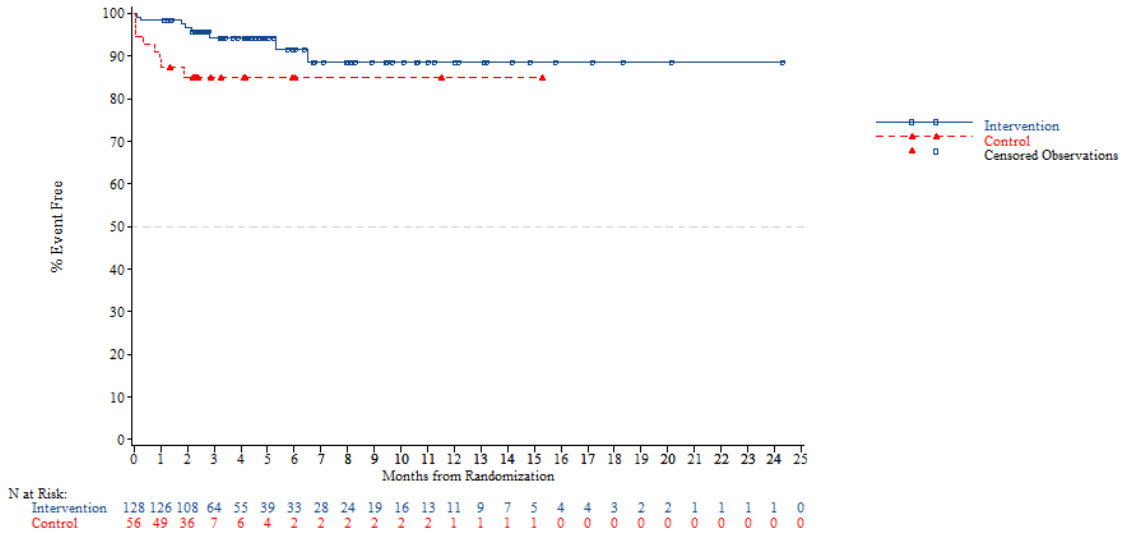
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

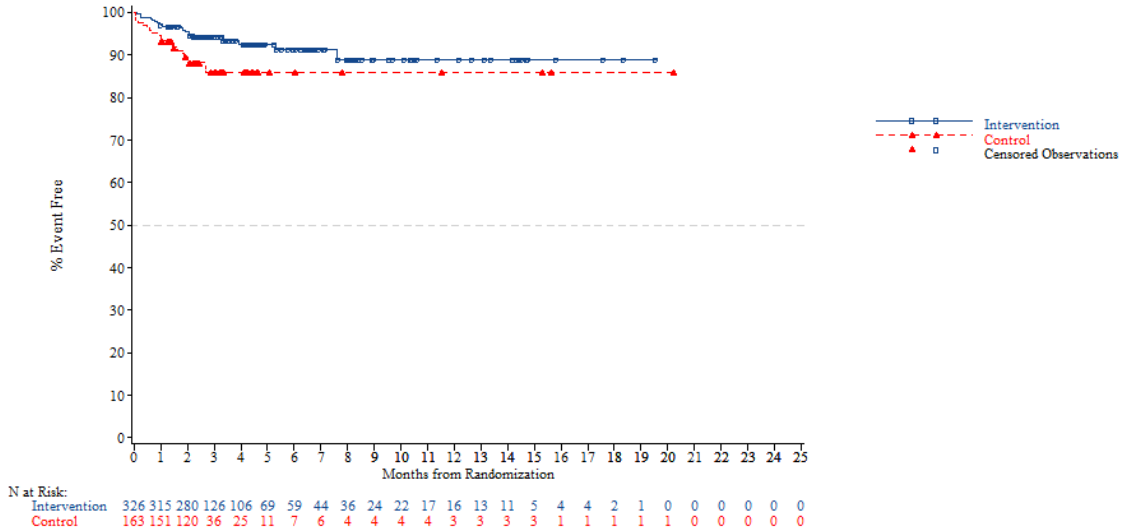


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

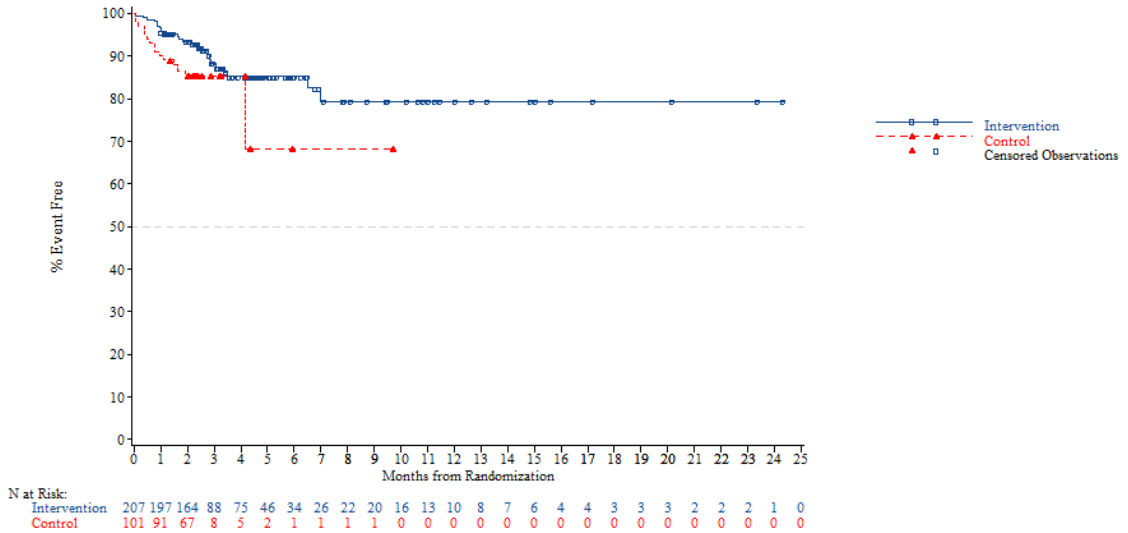
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

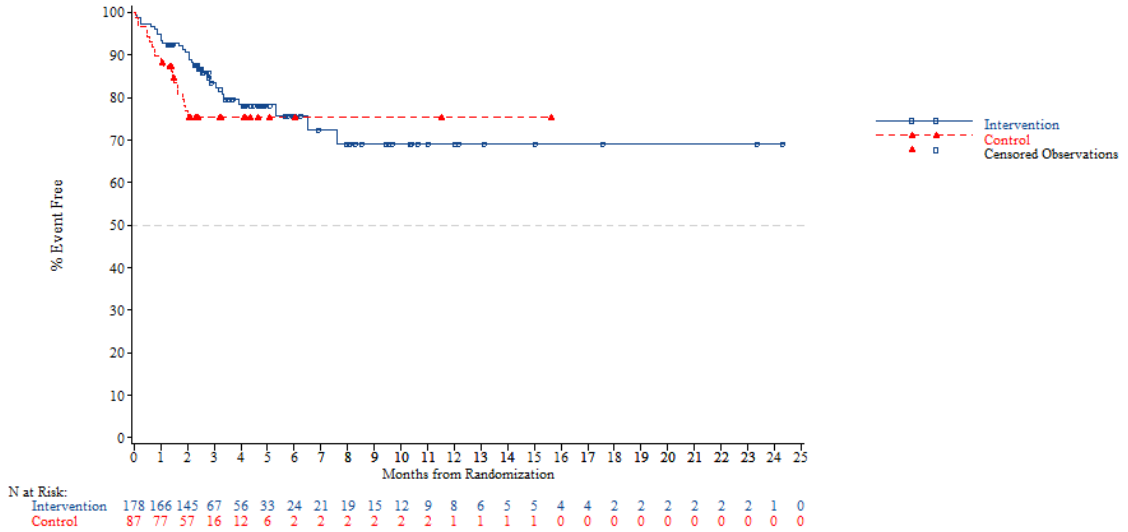


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

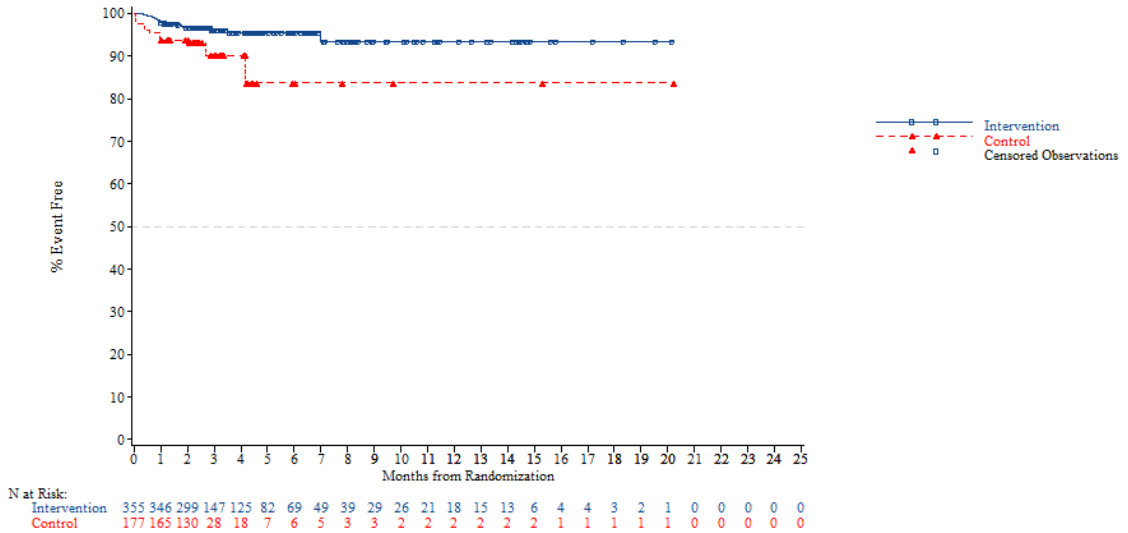
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

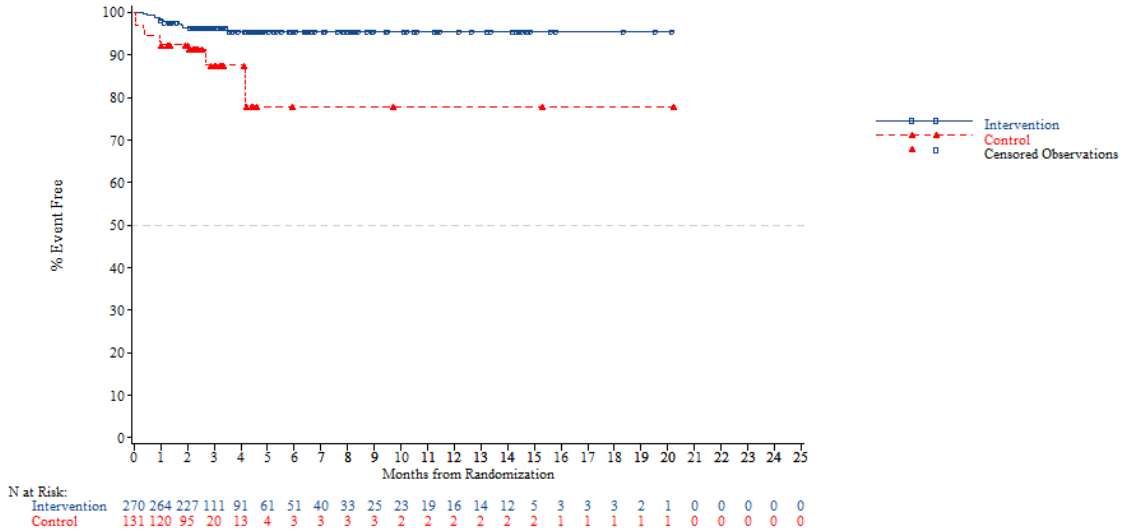


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

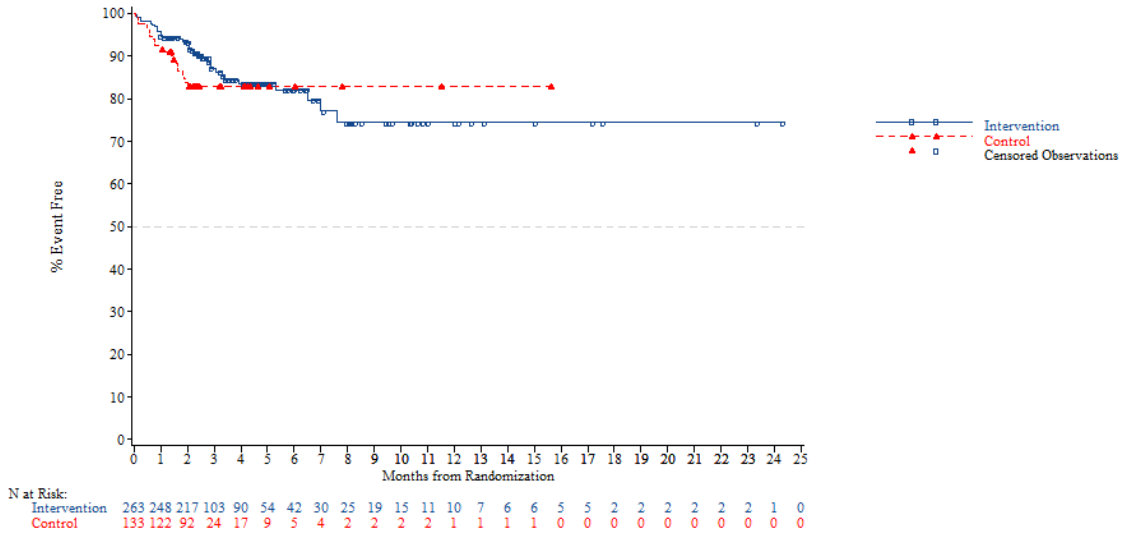
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

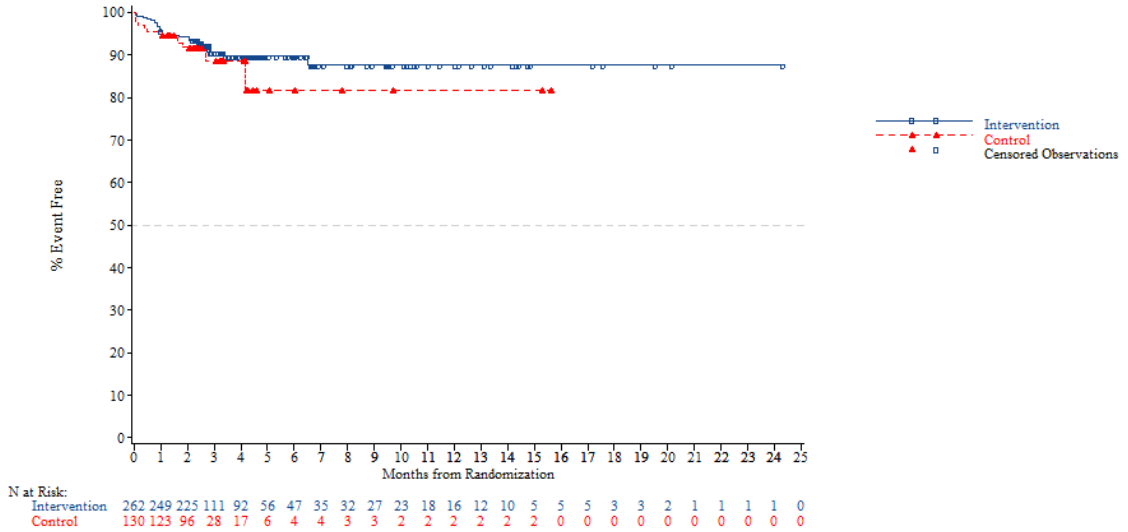


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

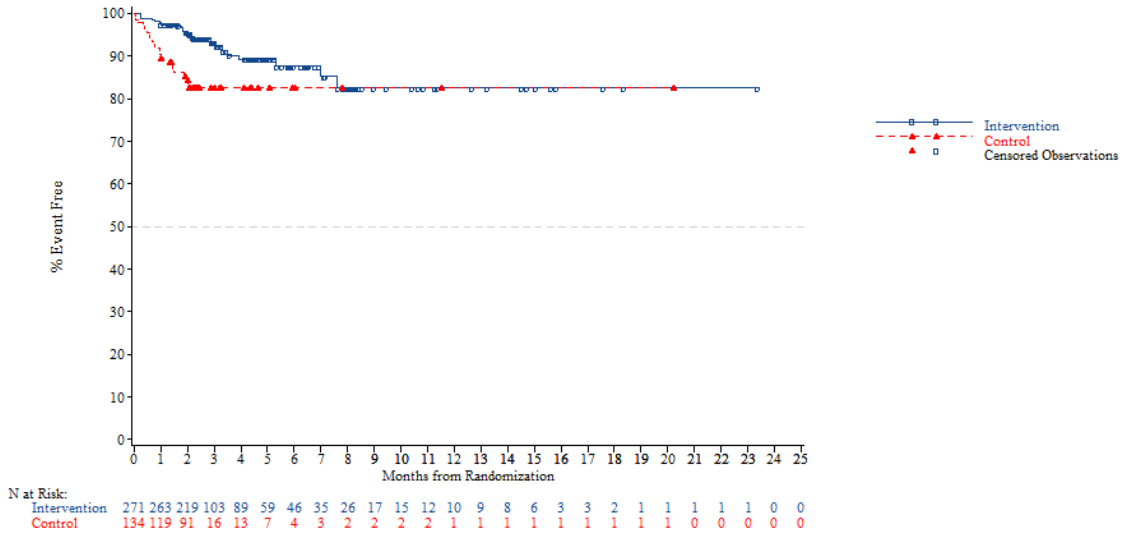
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

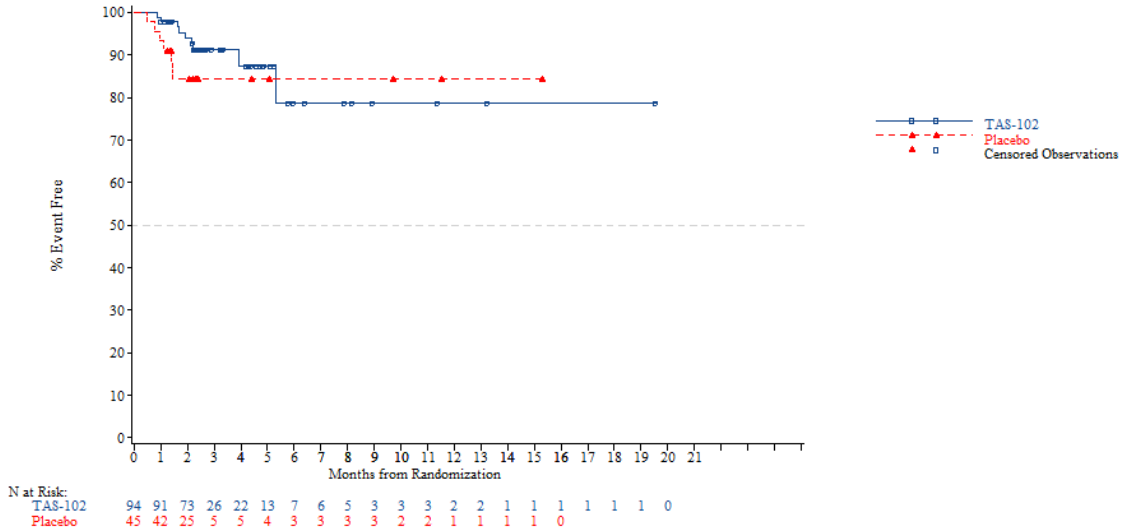


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

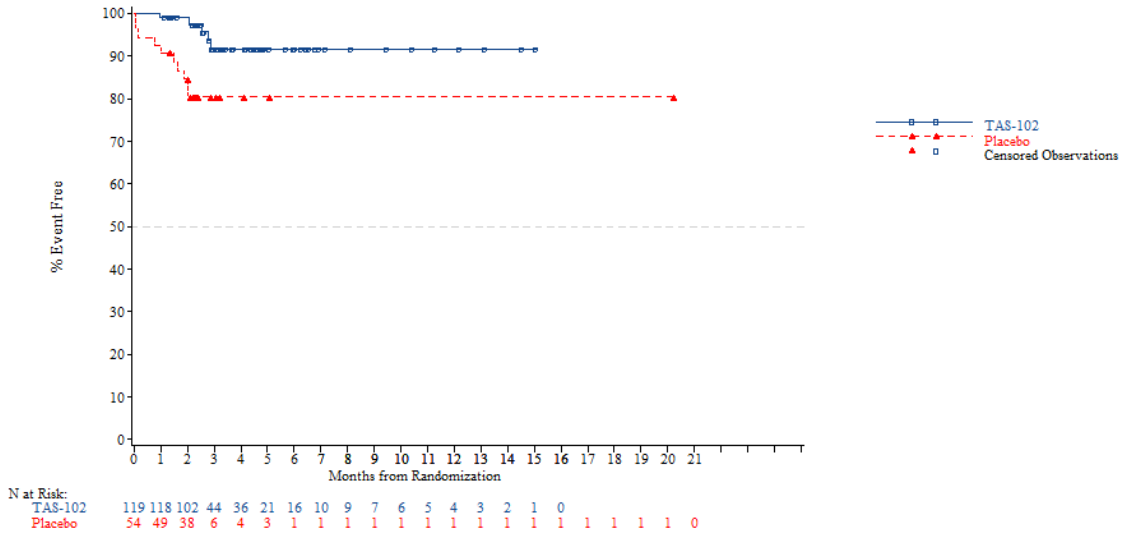
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

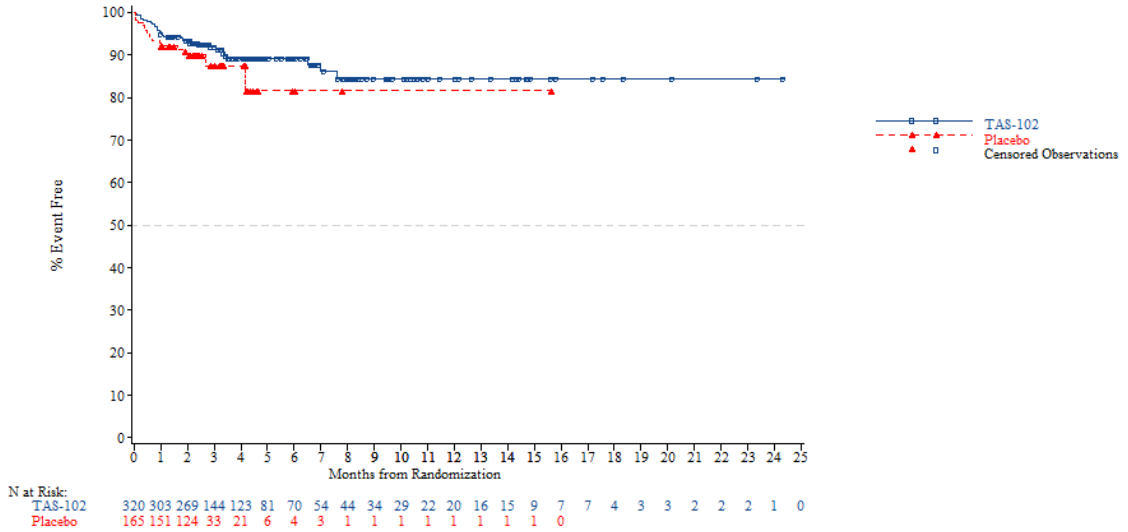


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

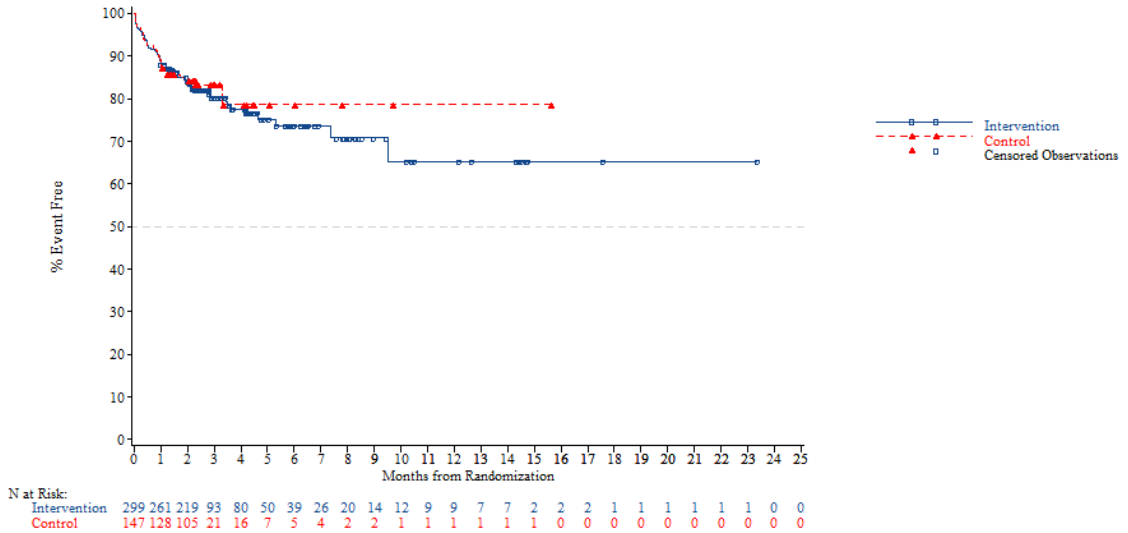
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

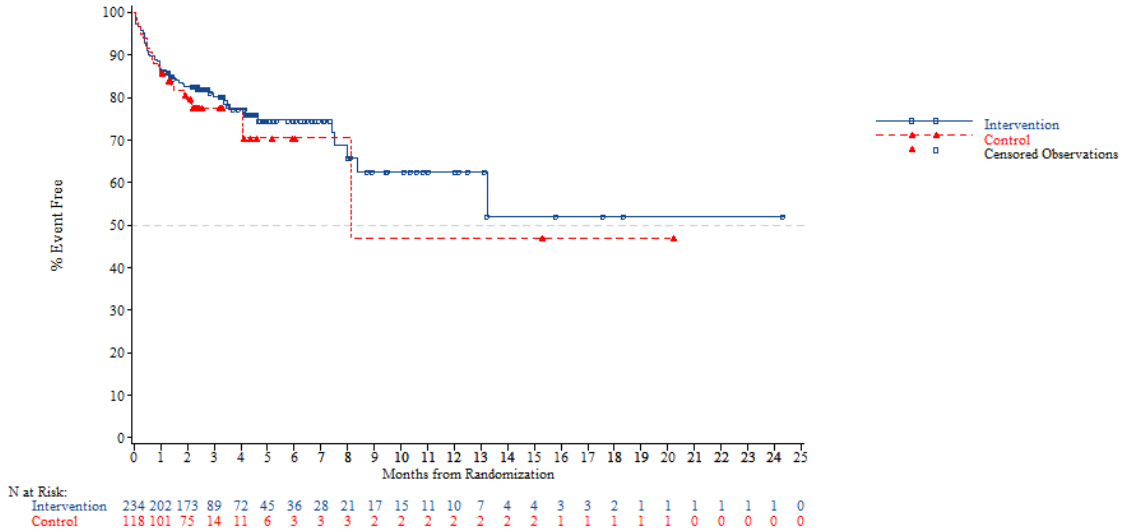


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Nervous system disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

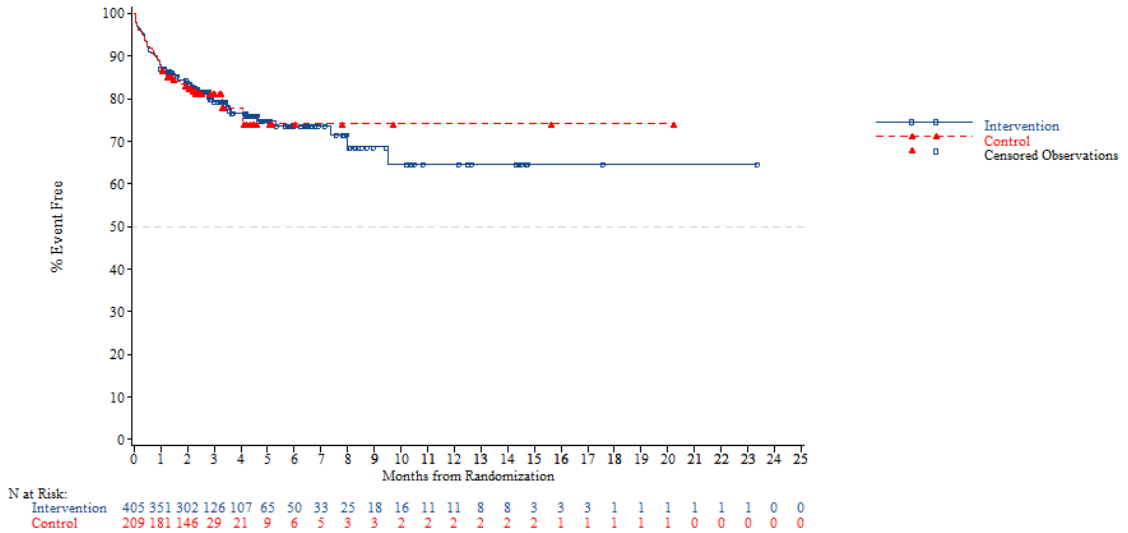
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Nervous system disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

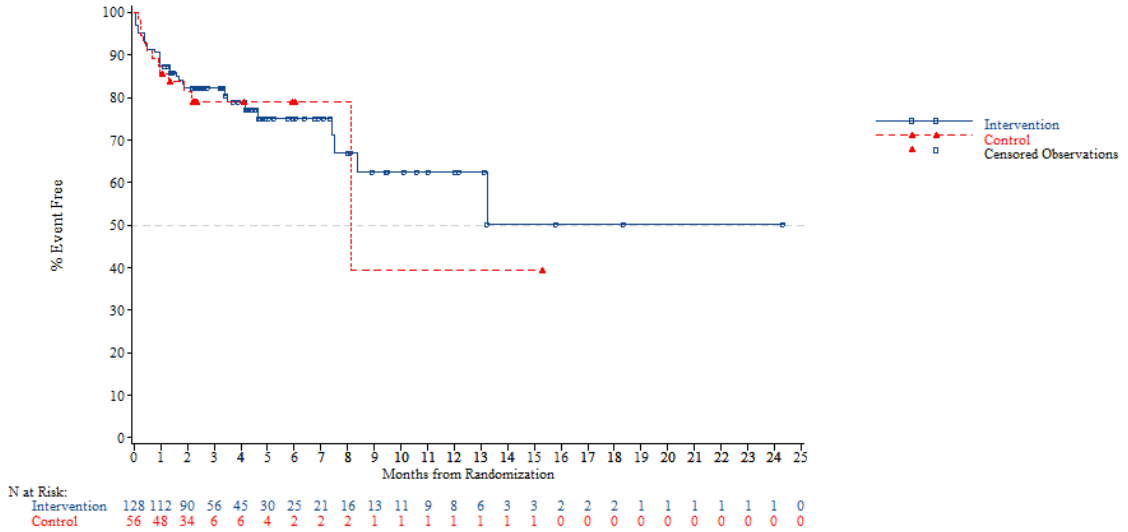


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Nervous system disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

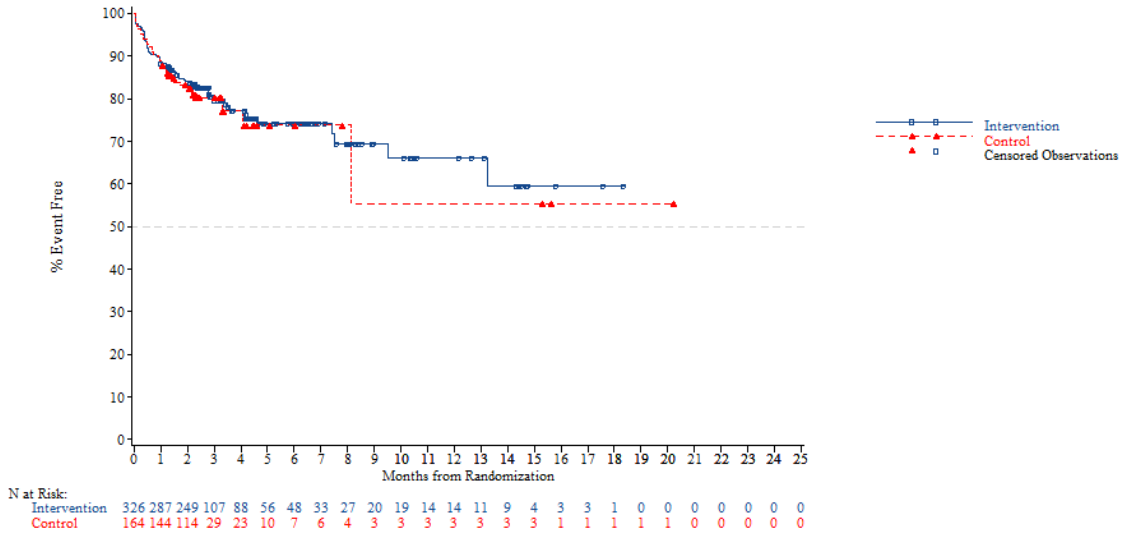
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Nervous system disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

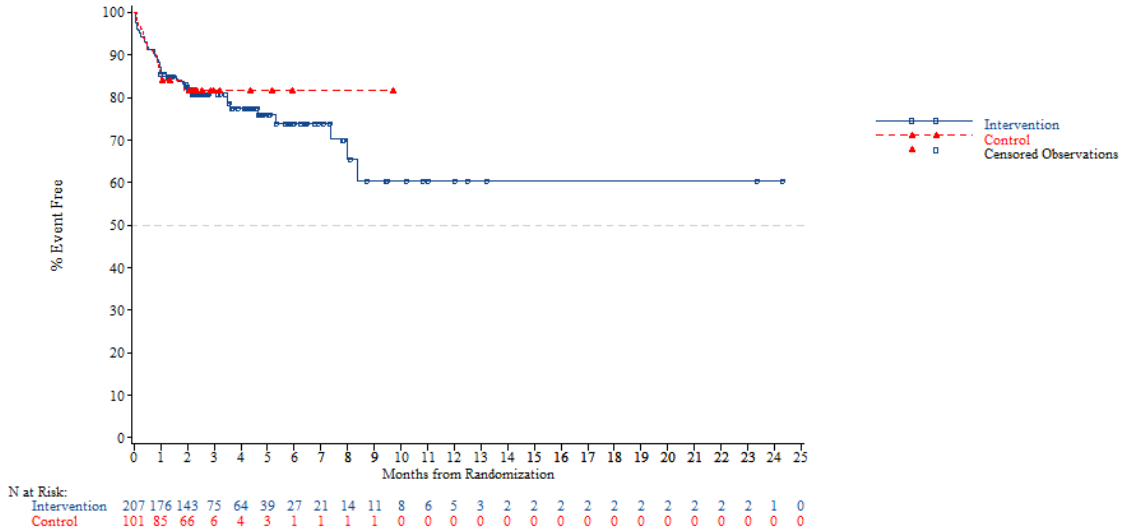


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Nervous system disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

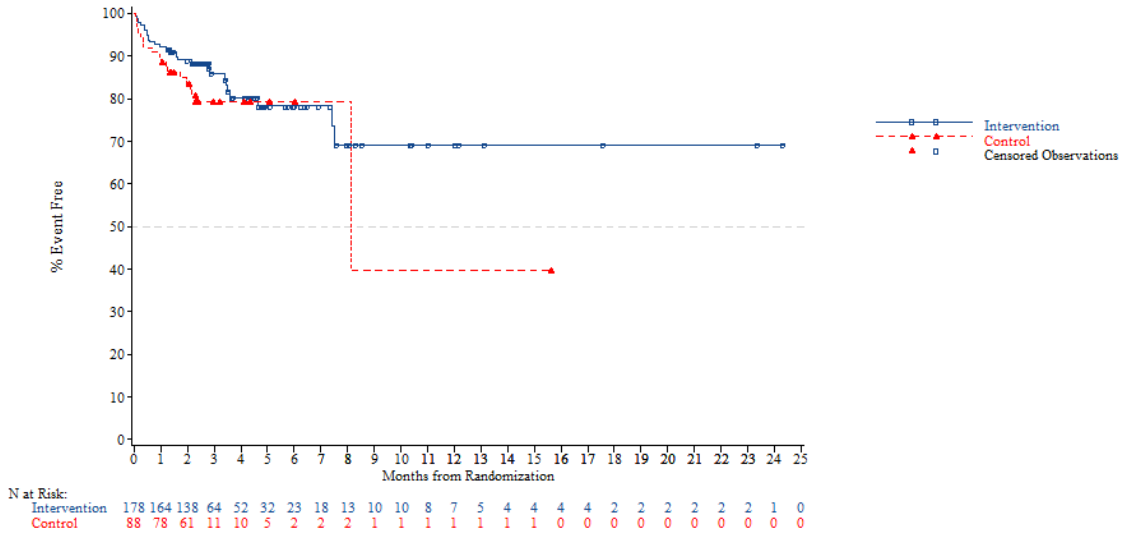
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Nervous system disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

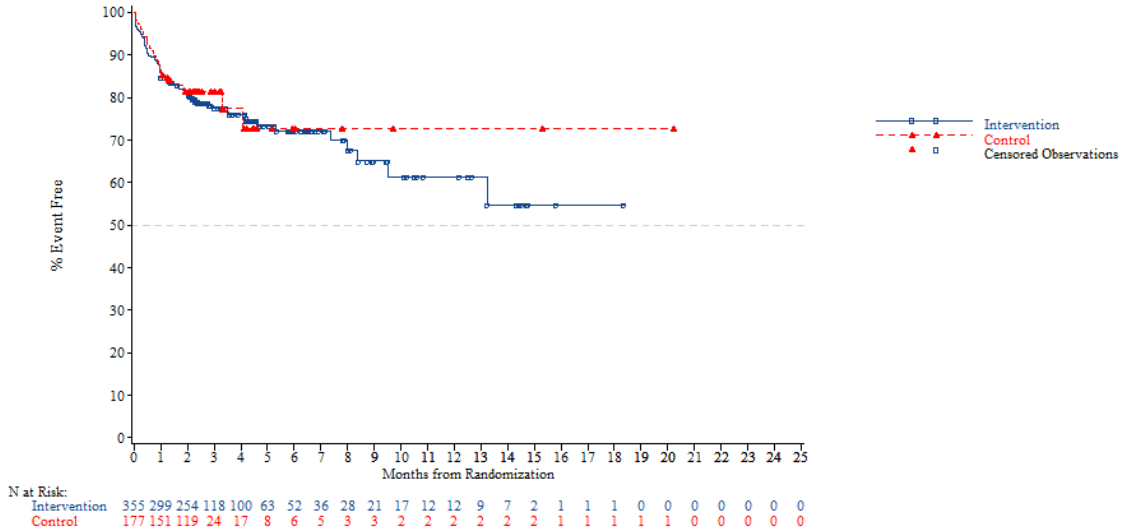


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Nervous system disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

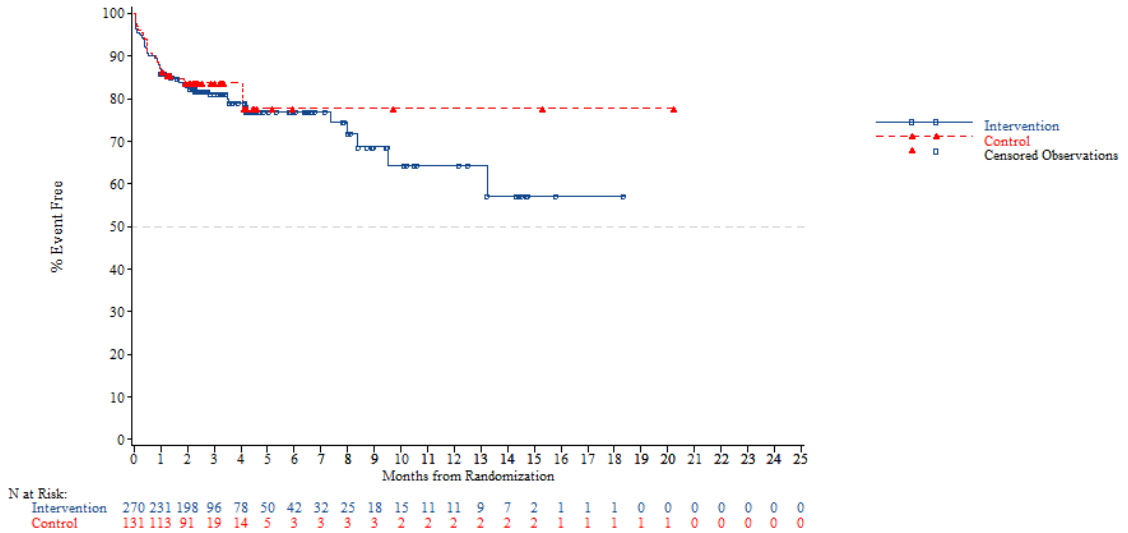
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Nervous system disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

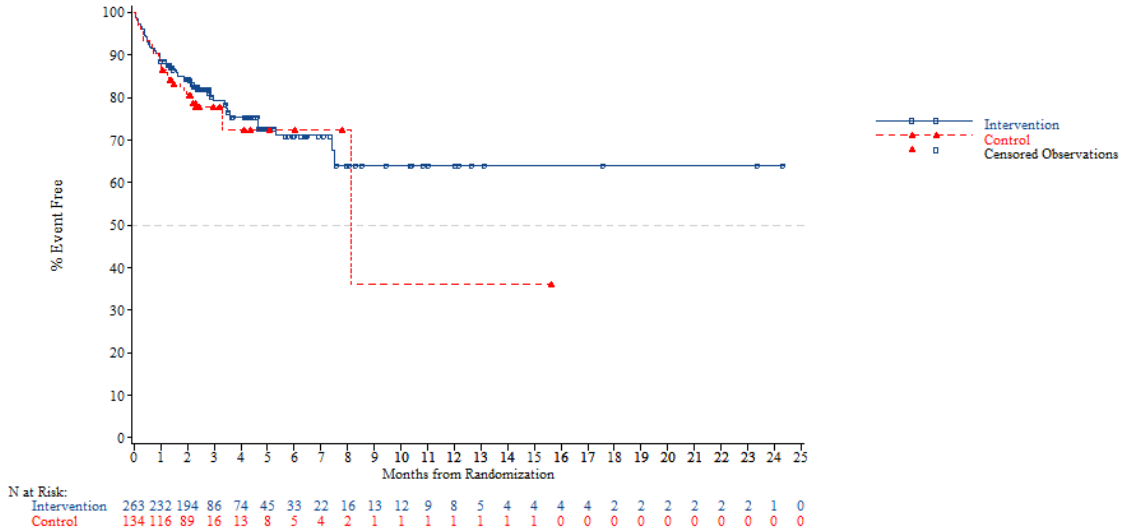


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Nervous system disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

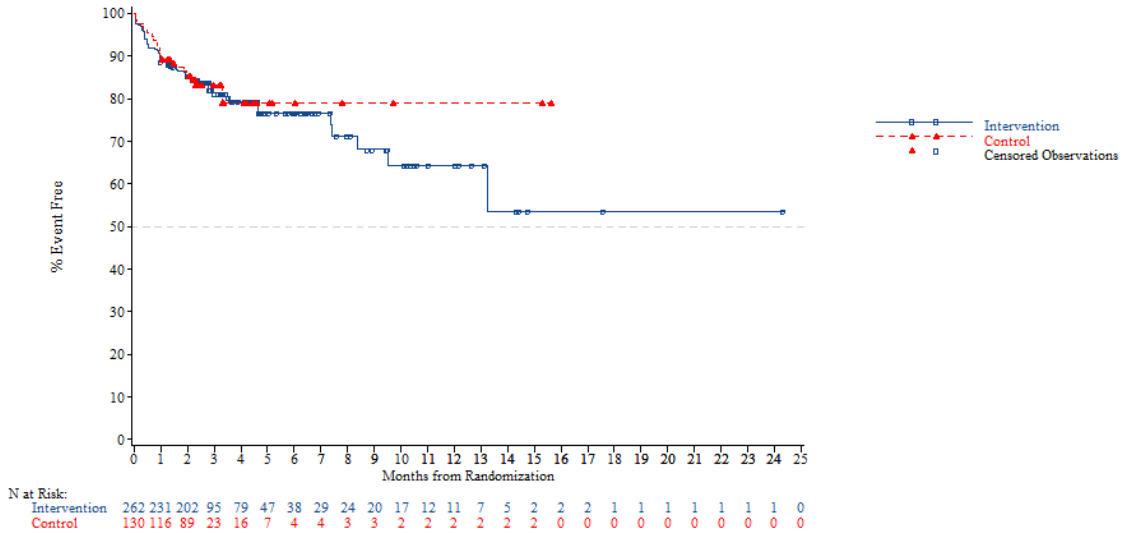
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Nervous system disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

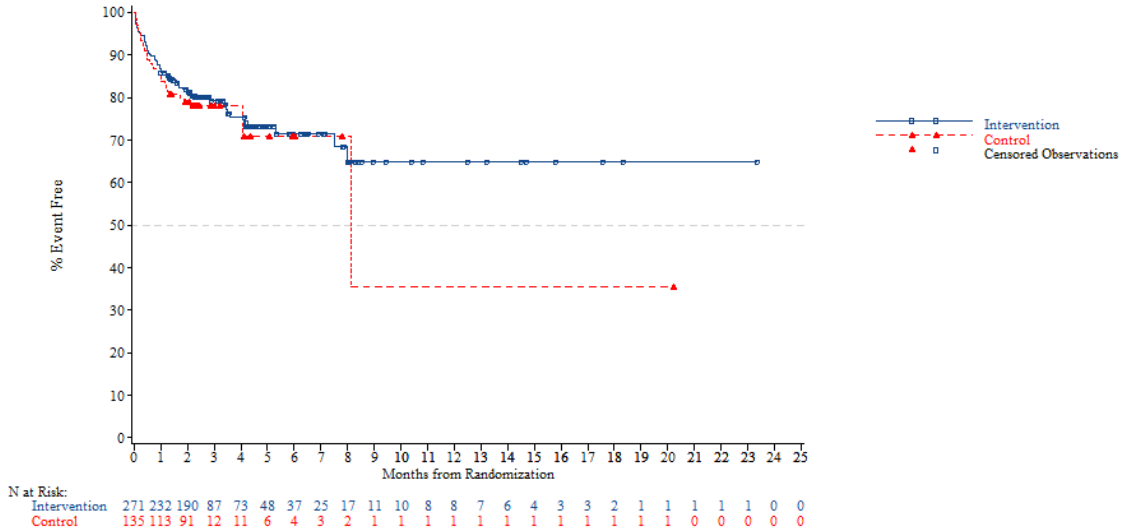


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Nervous system disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

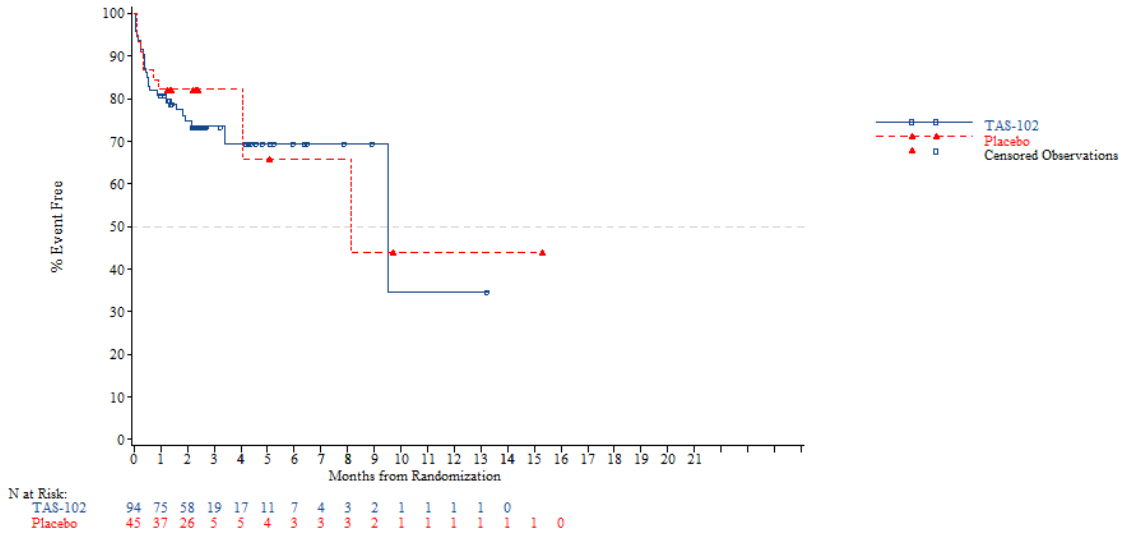
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Nervous system disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

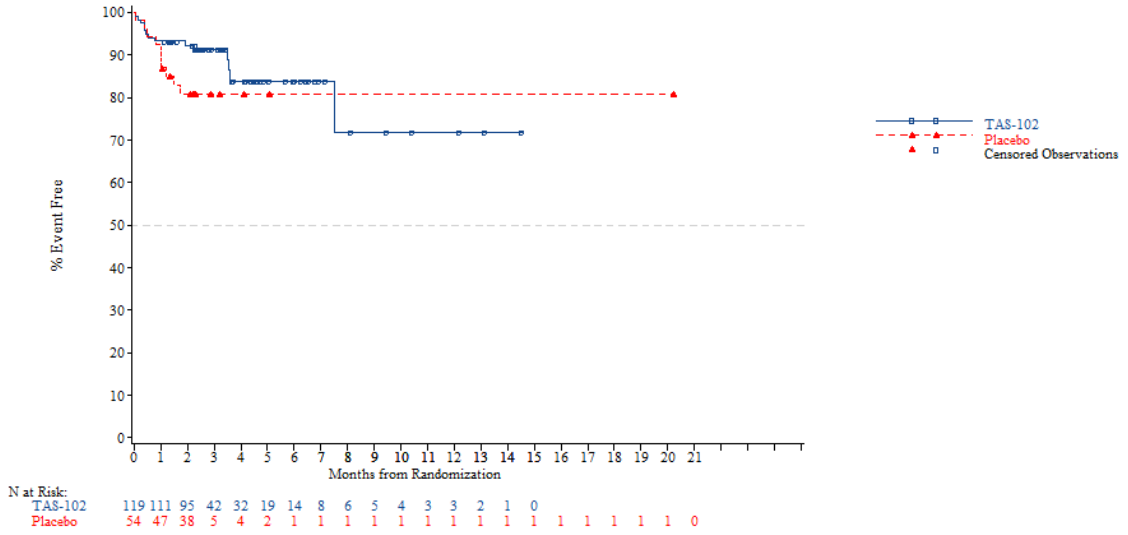


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Nervous system disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

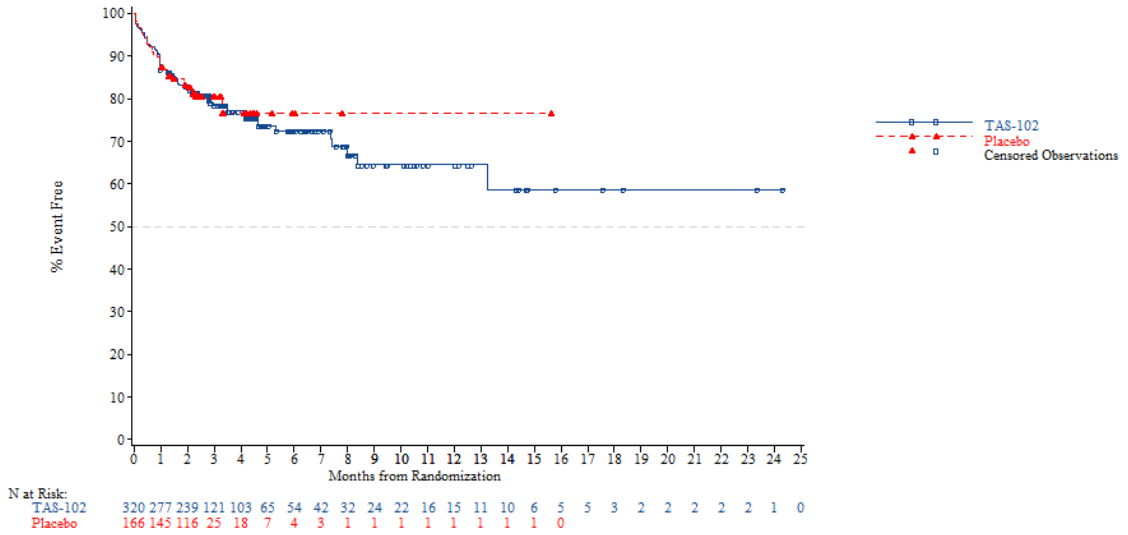
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Nervous system disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

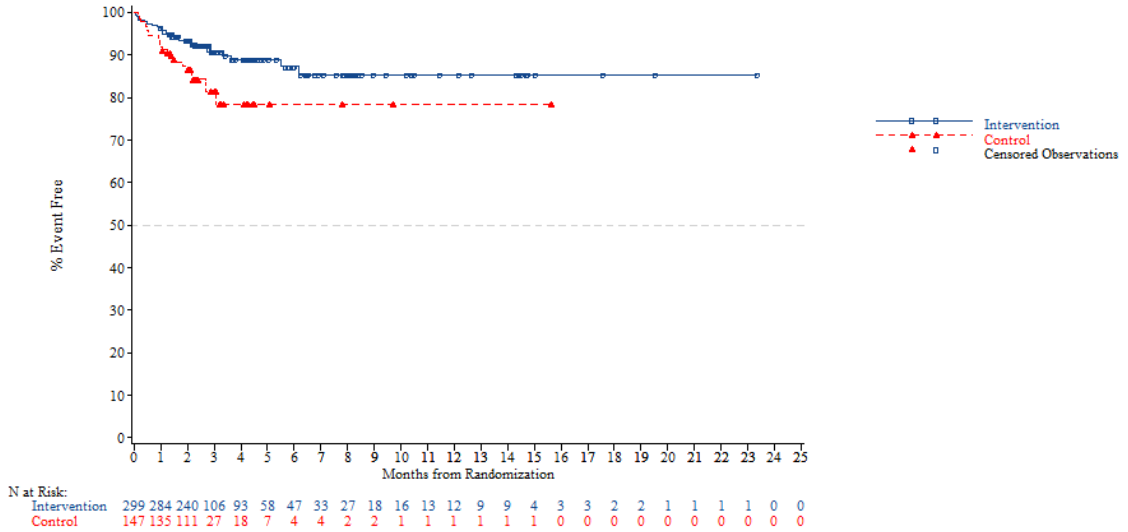


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Nervous system disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

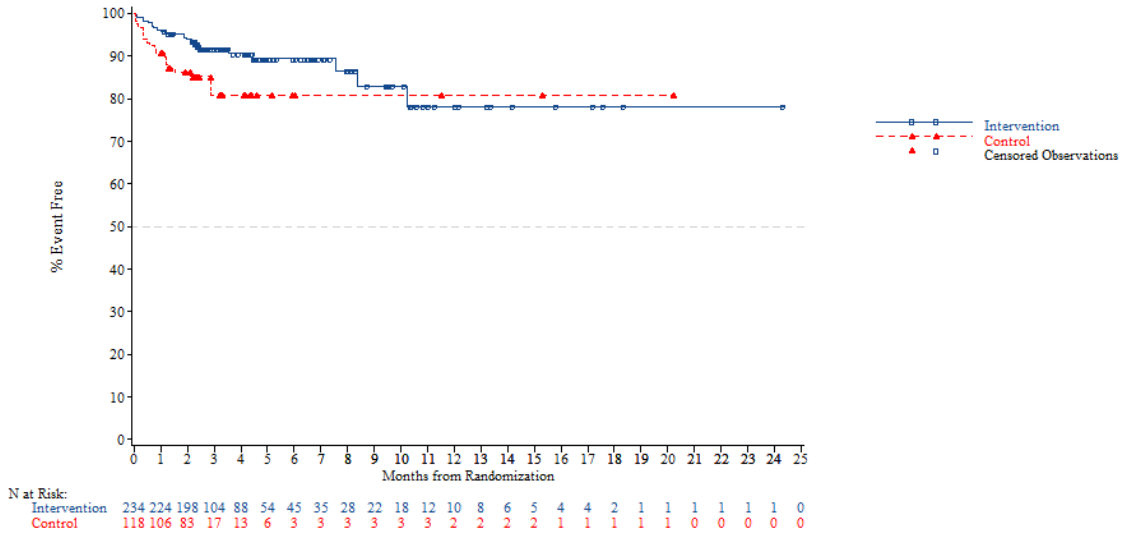
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Psychiatric disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

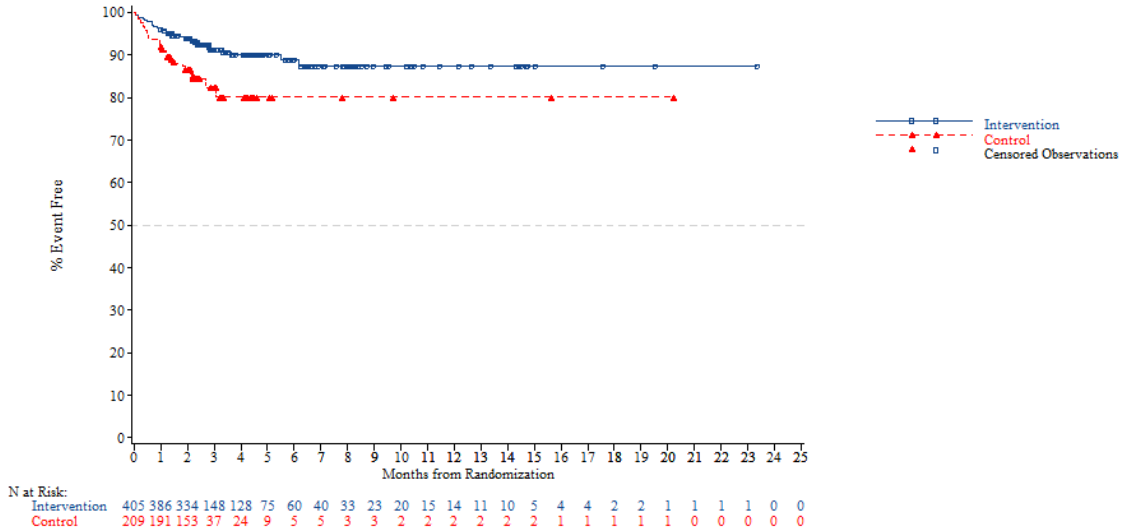


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Psychiatric disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

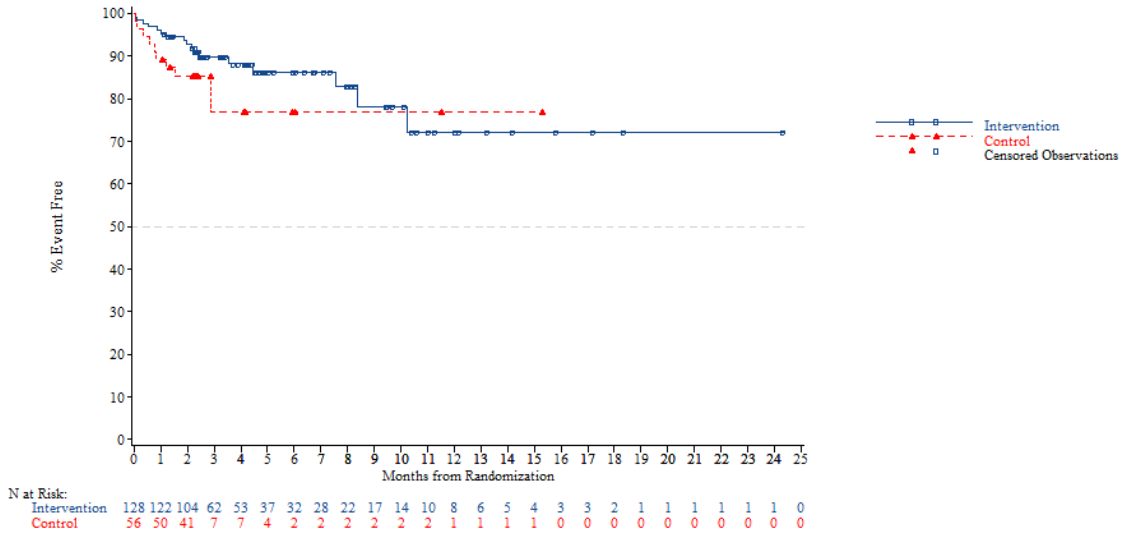
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Psychiatric disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

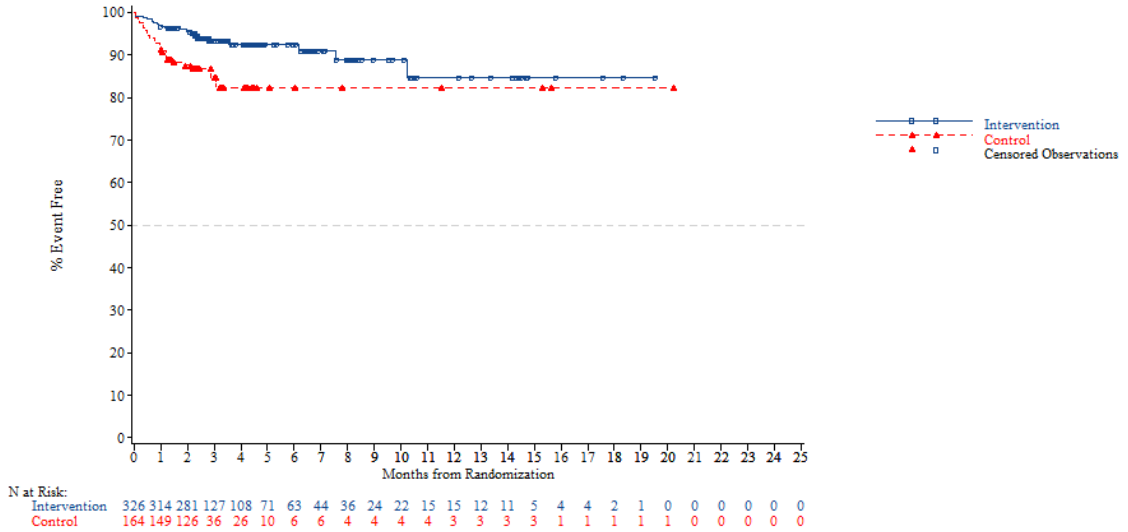


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Psychiatric disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

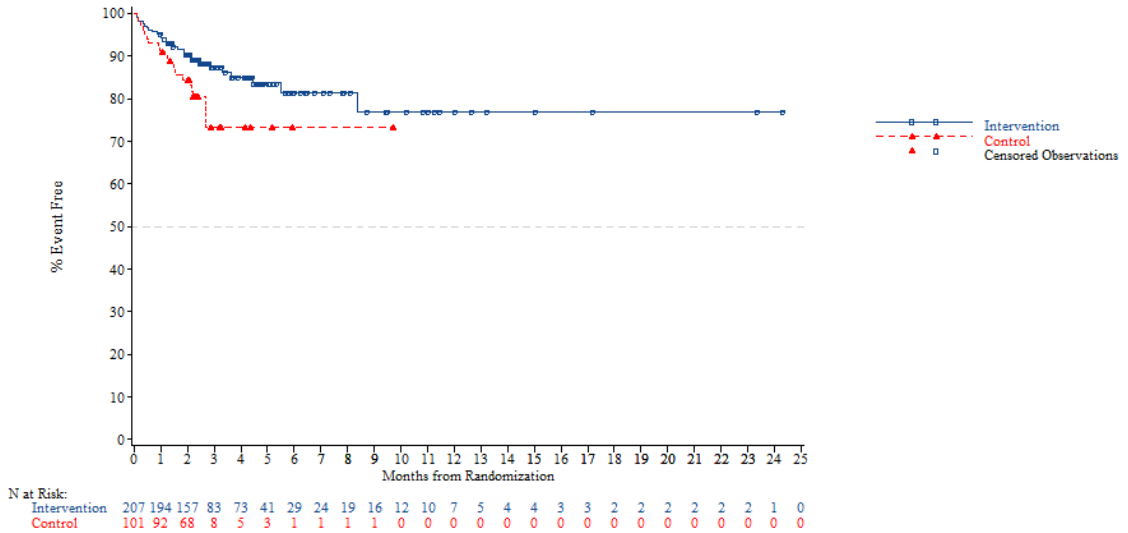
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Psychiatric disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

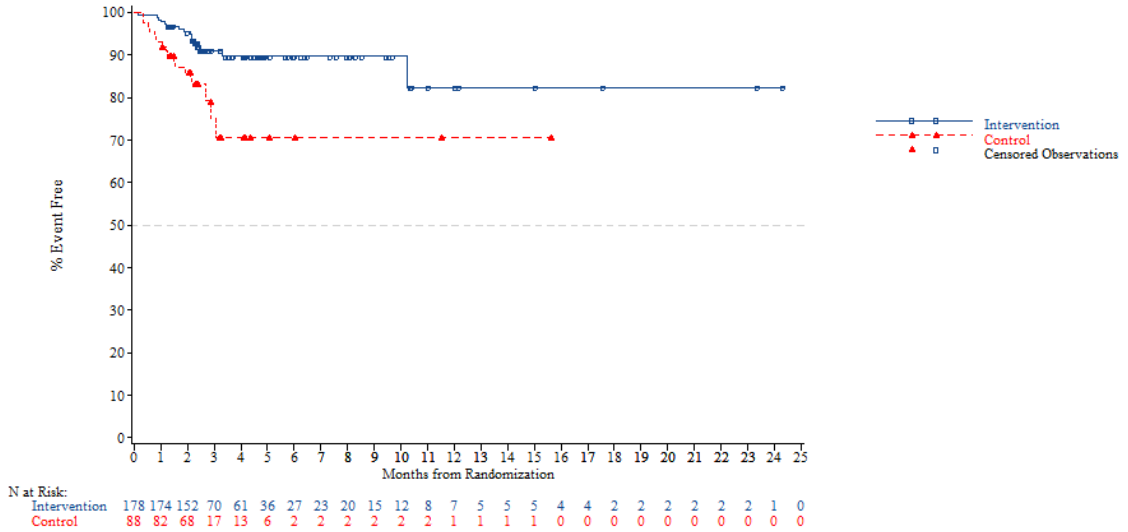


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Psychiatric disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

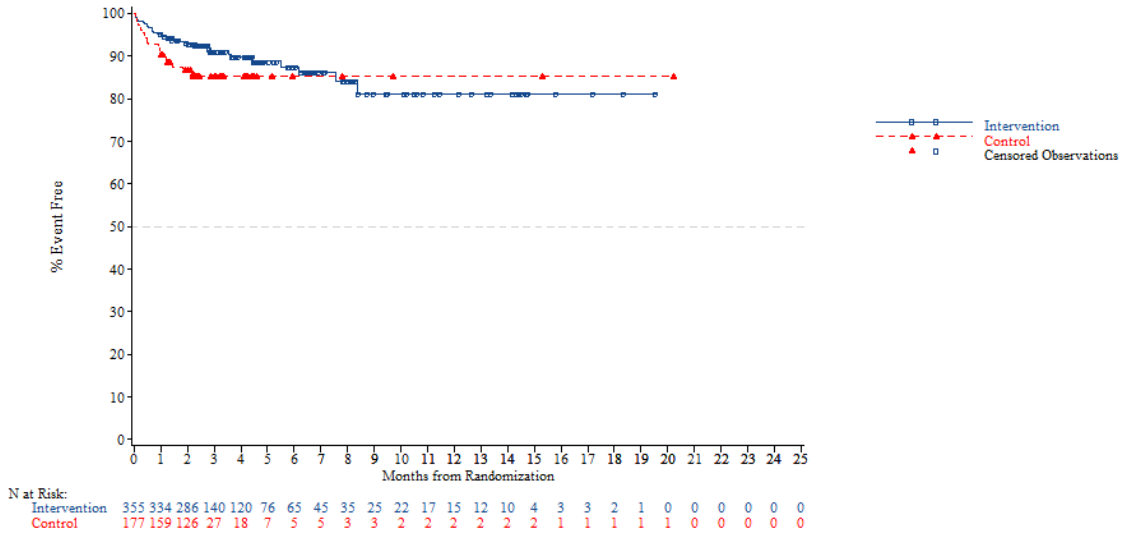
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Psychiatric disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

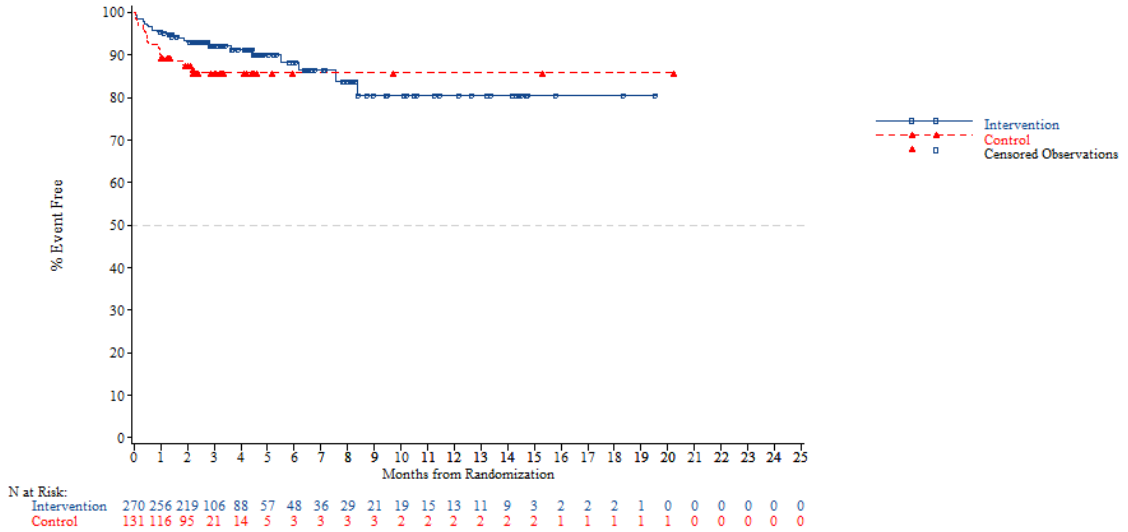


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Psychiatric disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

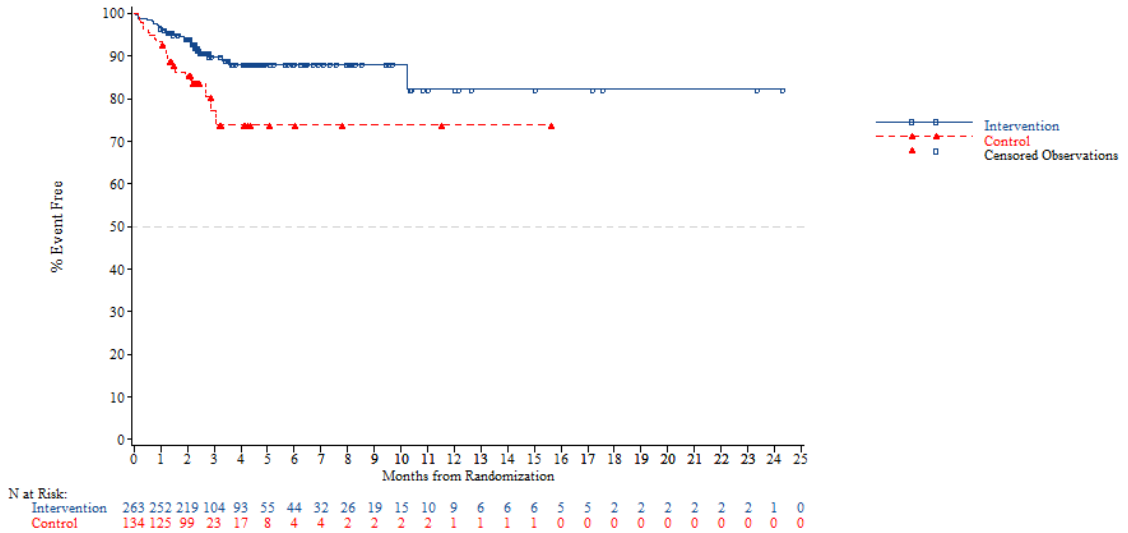
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Psychiatric disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

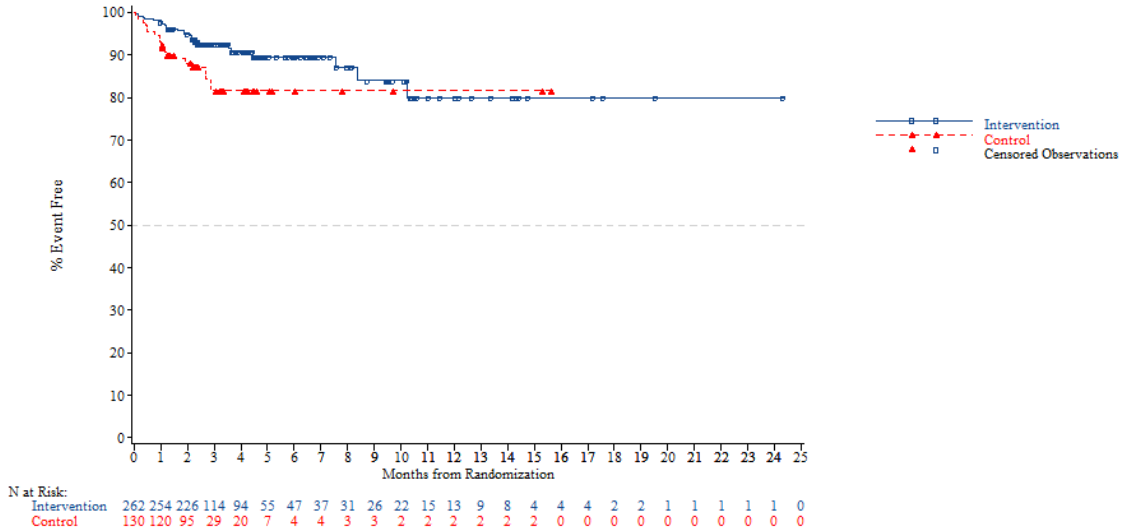


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Psychiatric disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

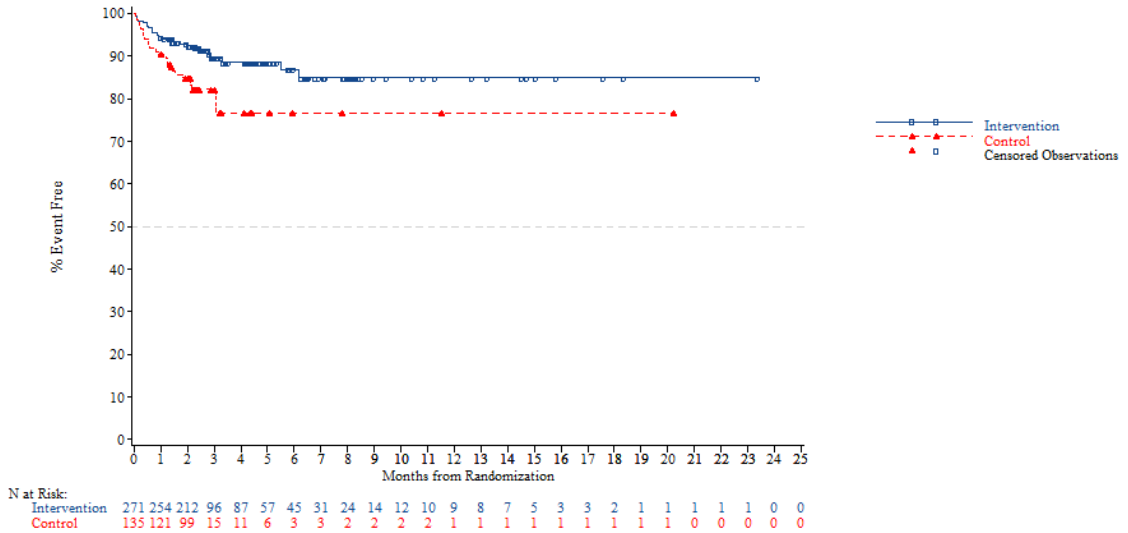
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Psychiatric disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

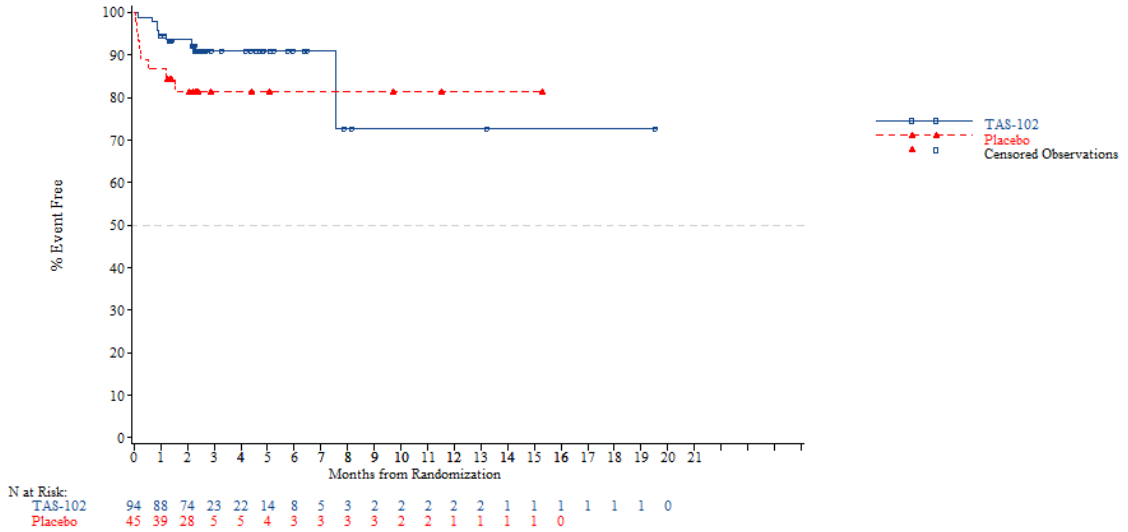


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Psychiatric disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

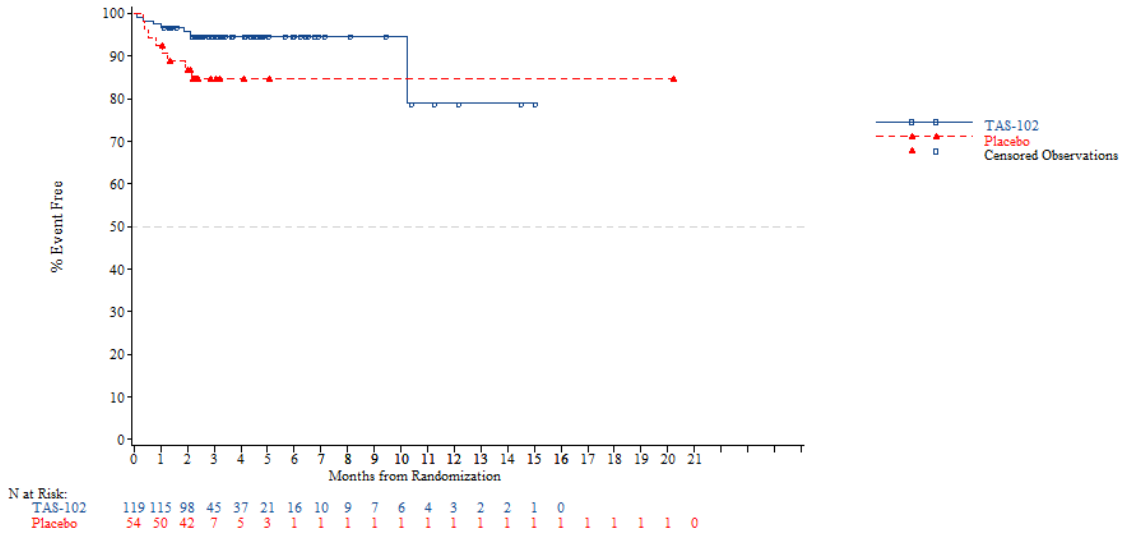
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Psychiatric disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

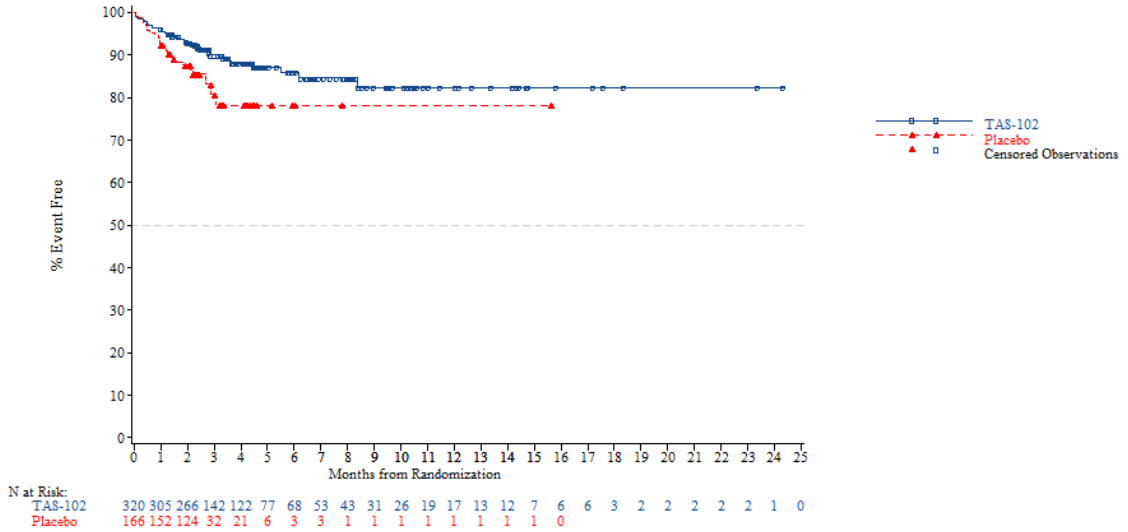


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Psychiatric disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

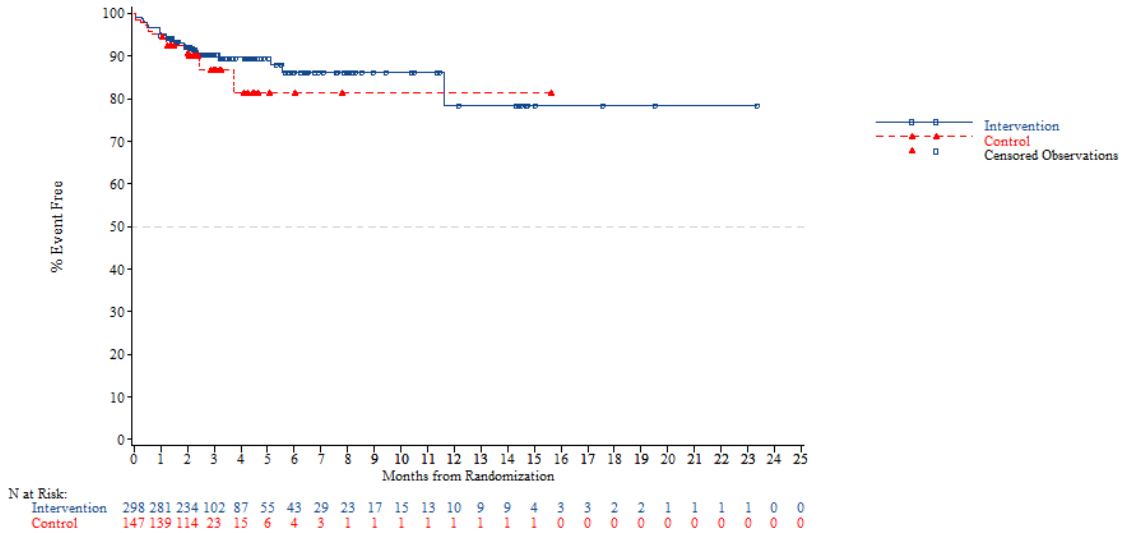
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Psychiatric disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

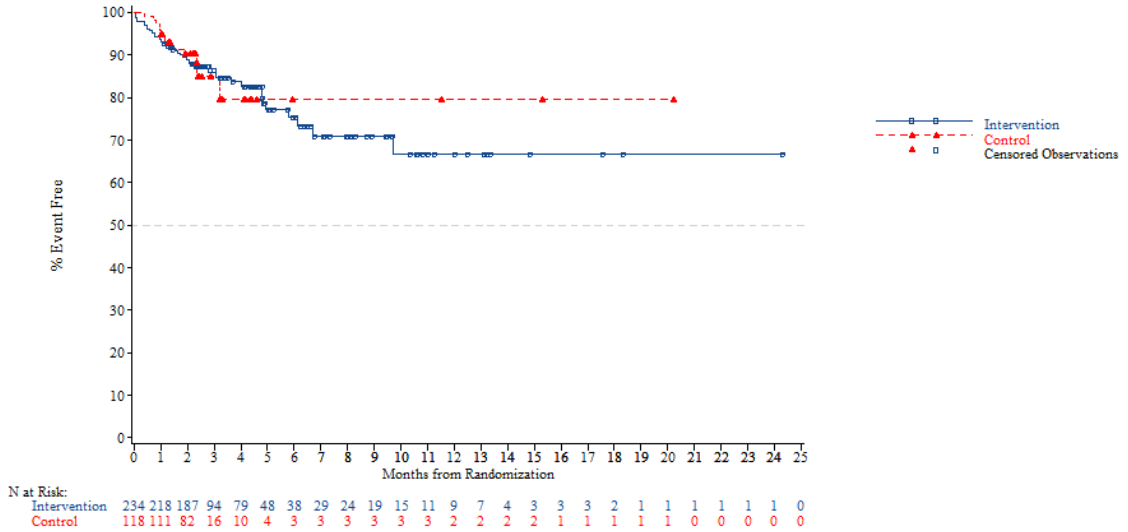


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

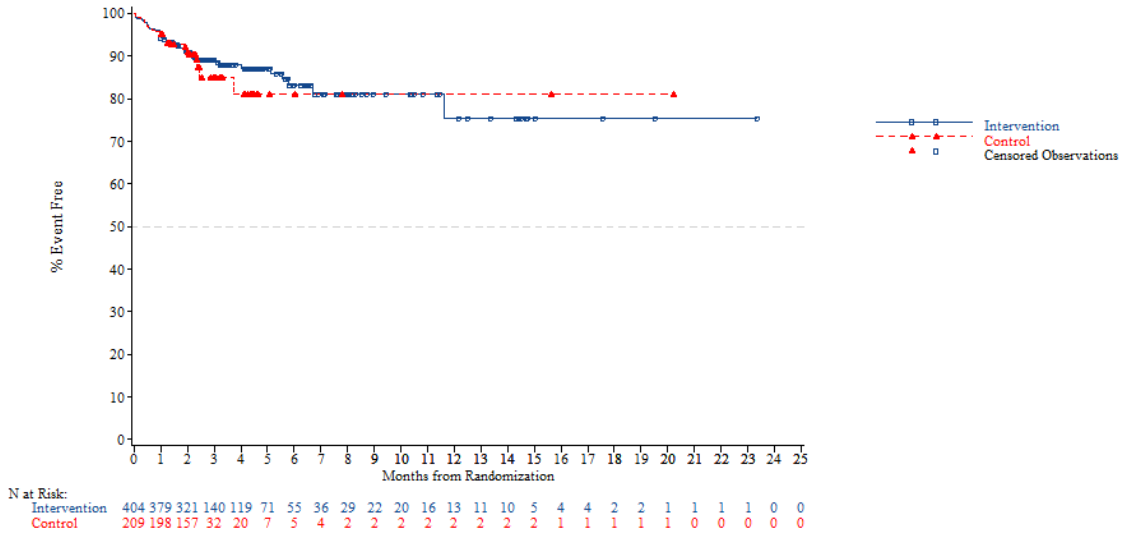
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

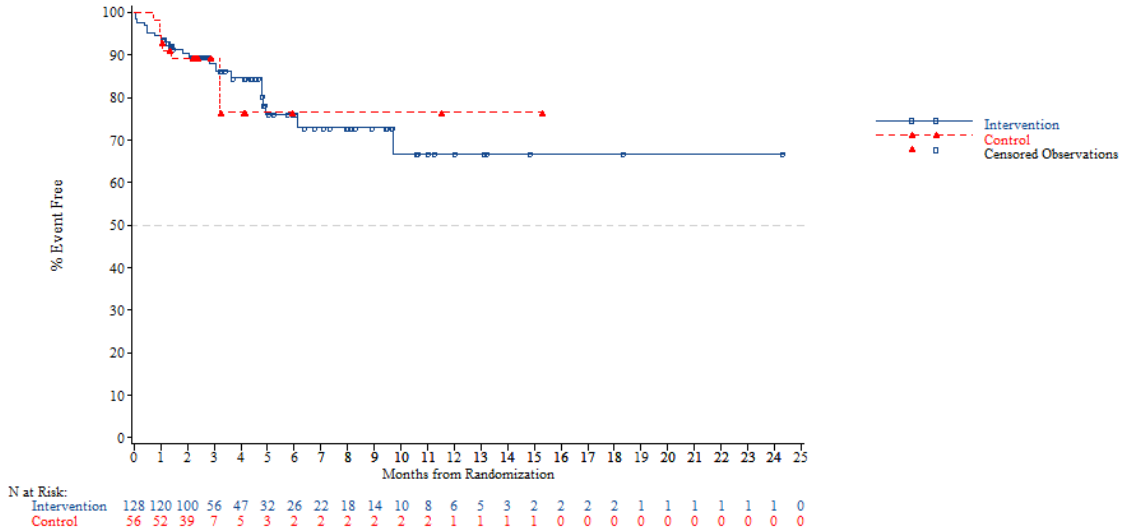


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

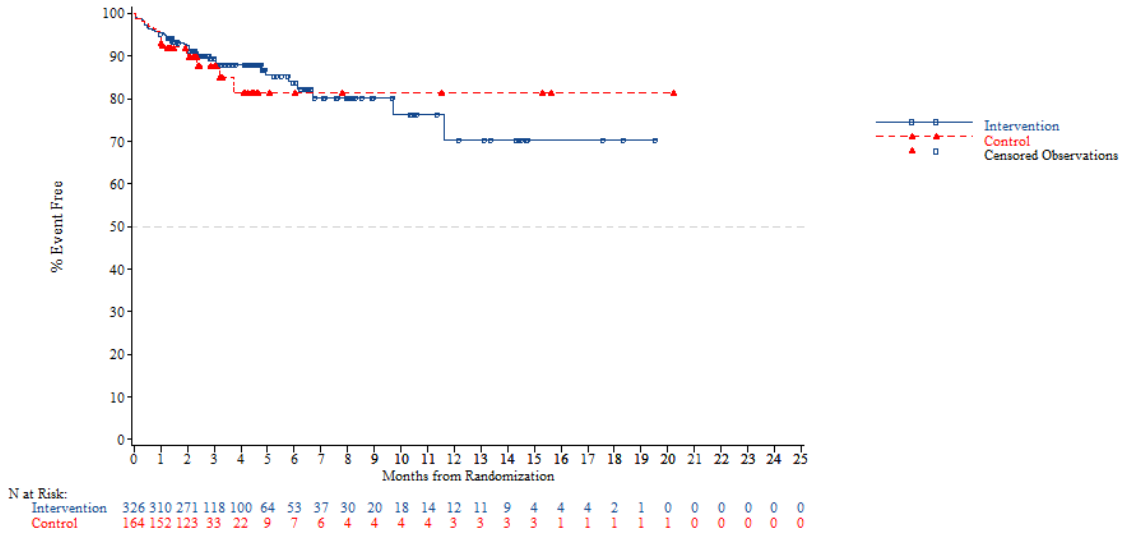
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

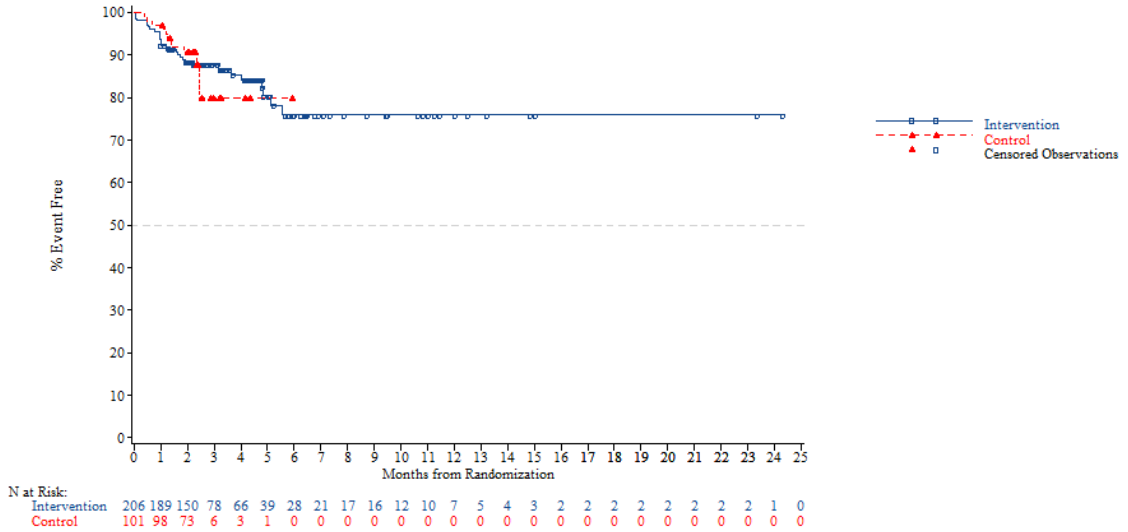


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

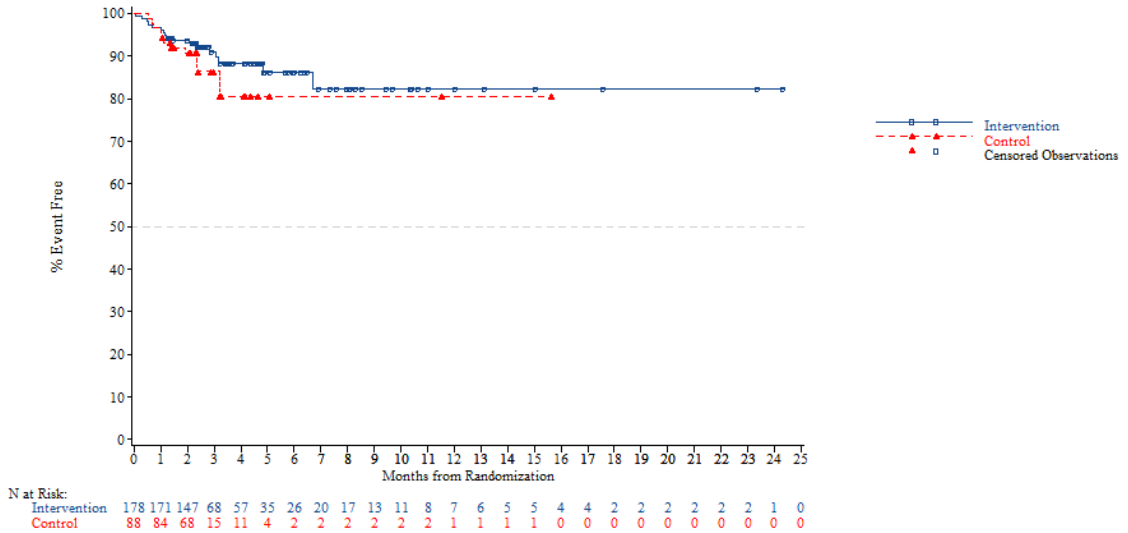
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

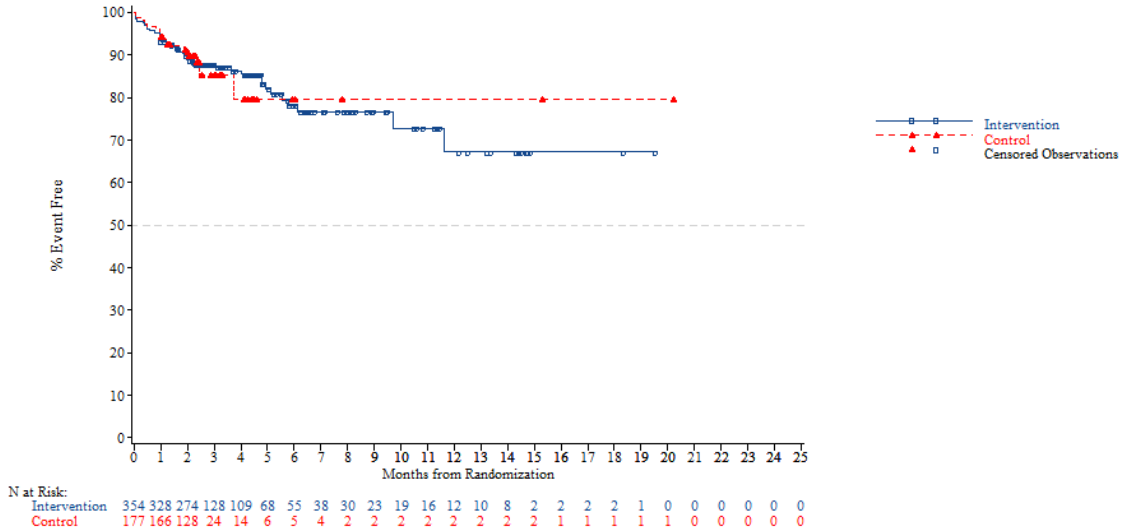


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

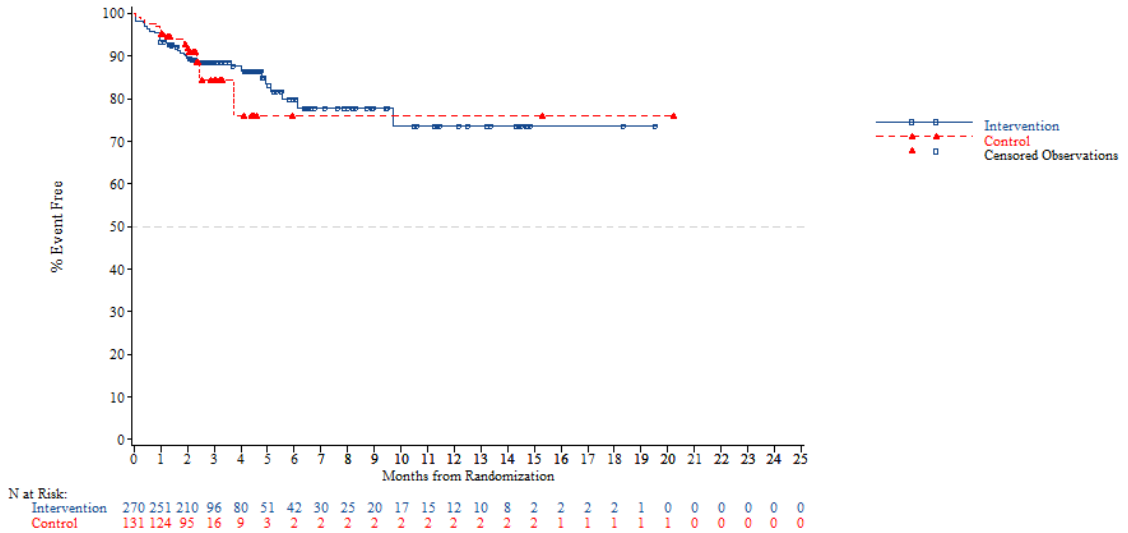
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

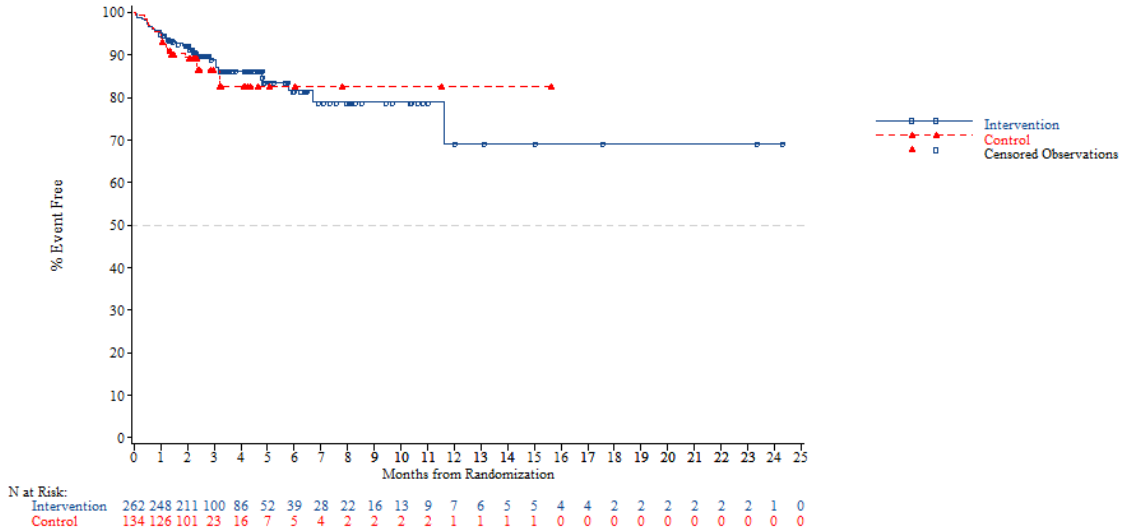


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

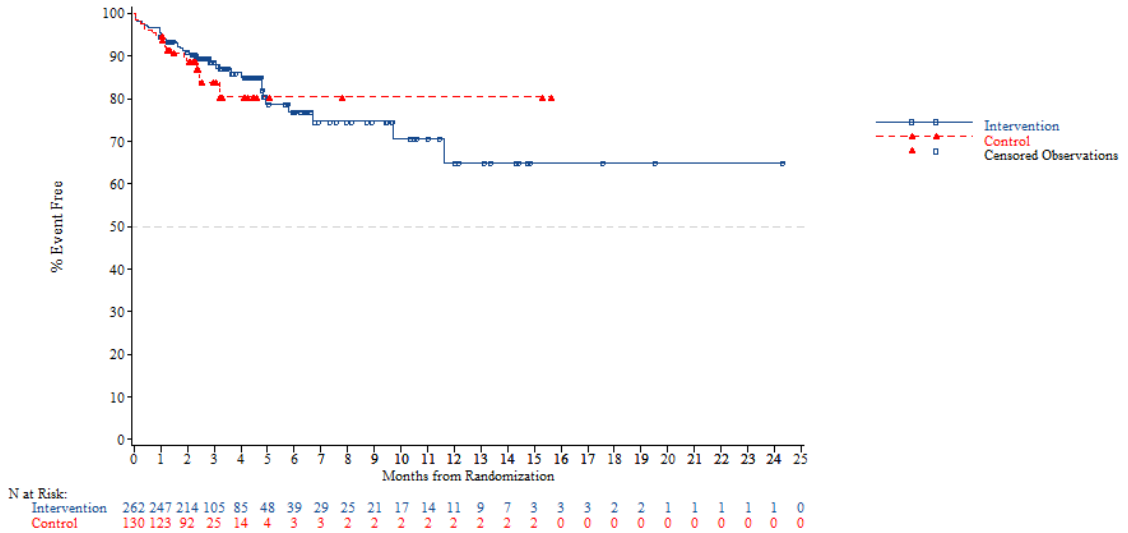
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

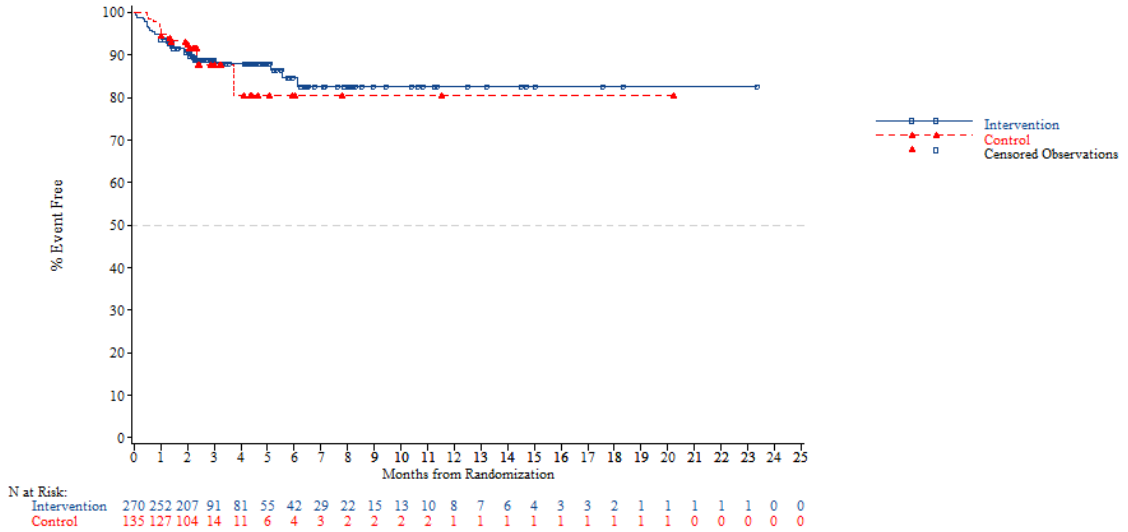


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

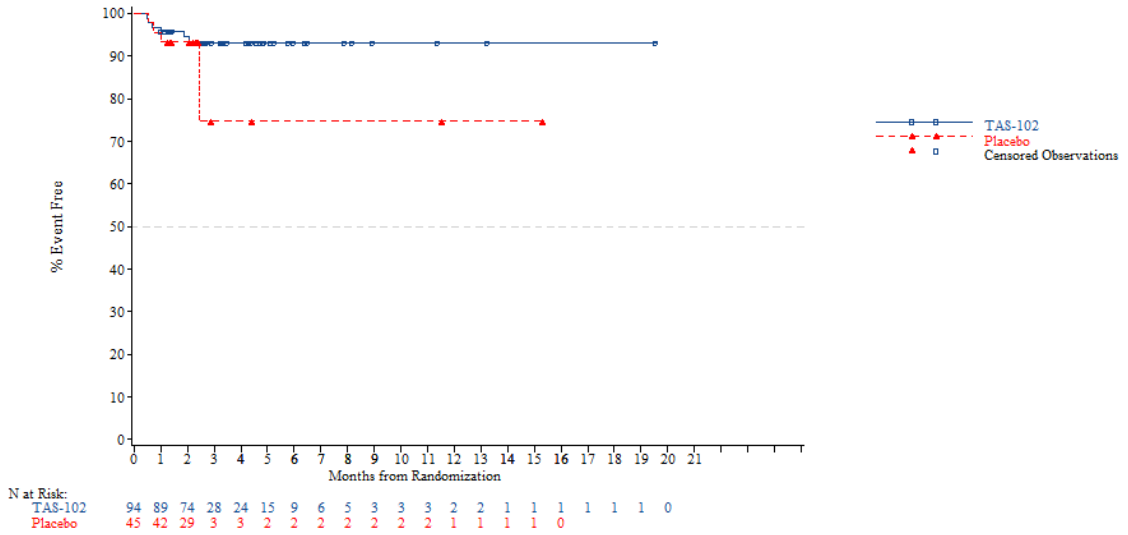
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

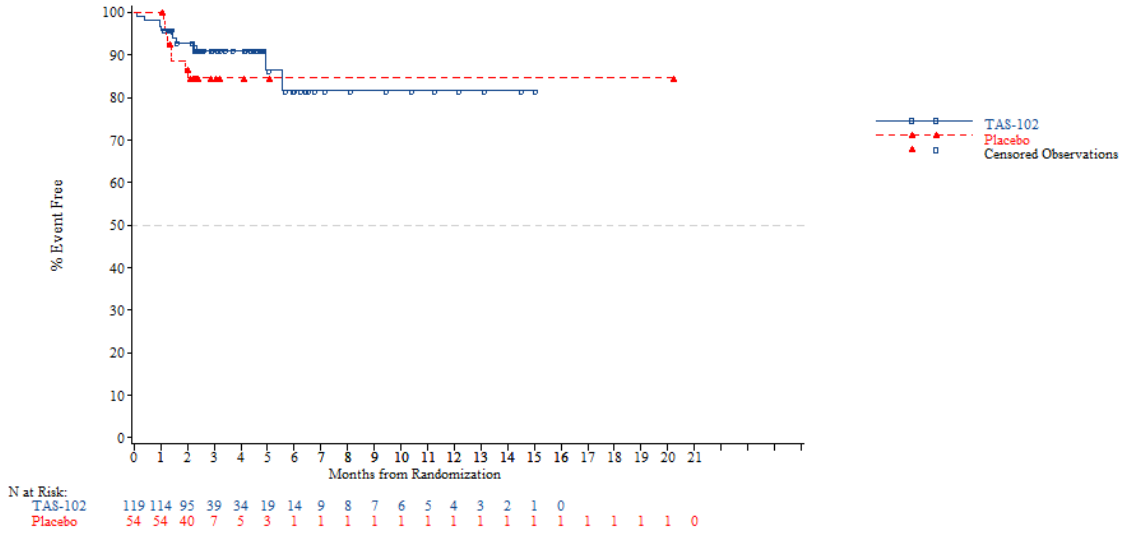


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

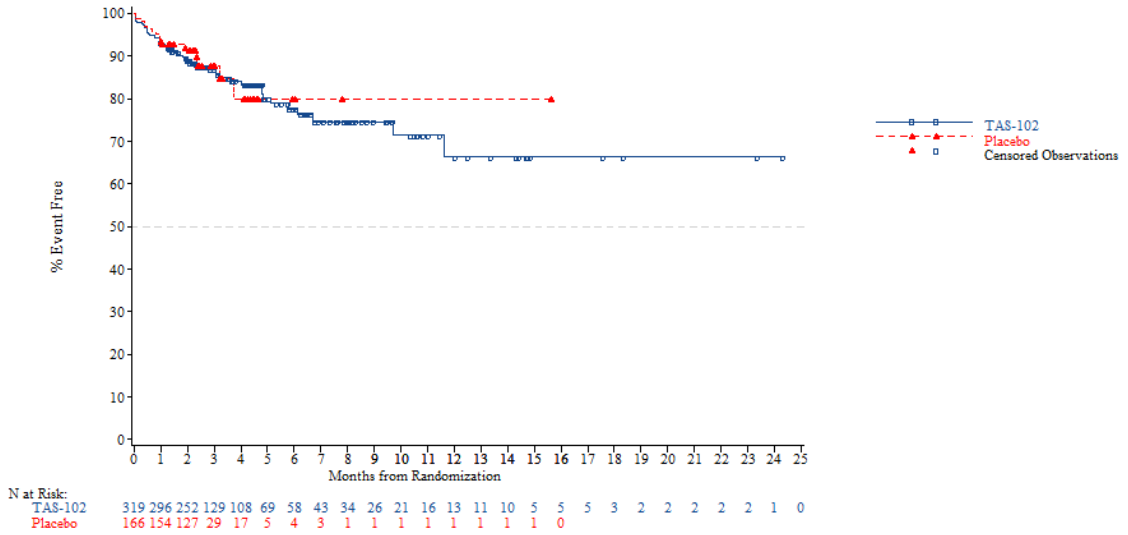
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

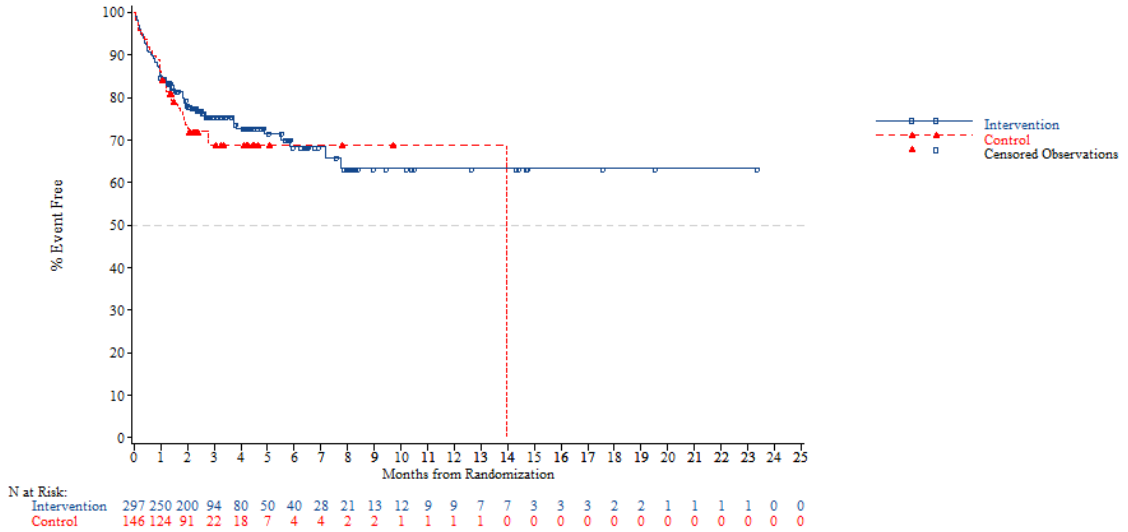


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

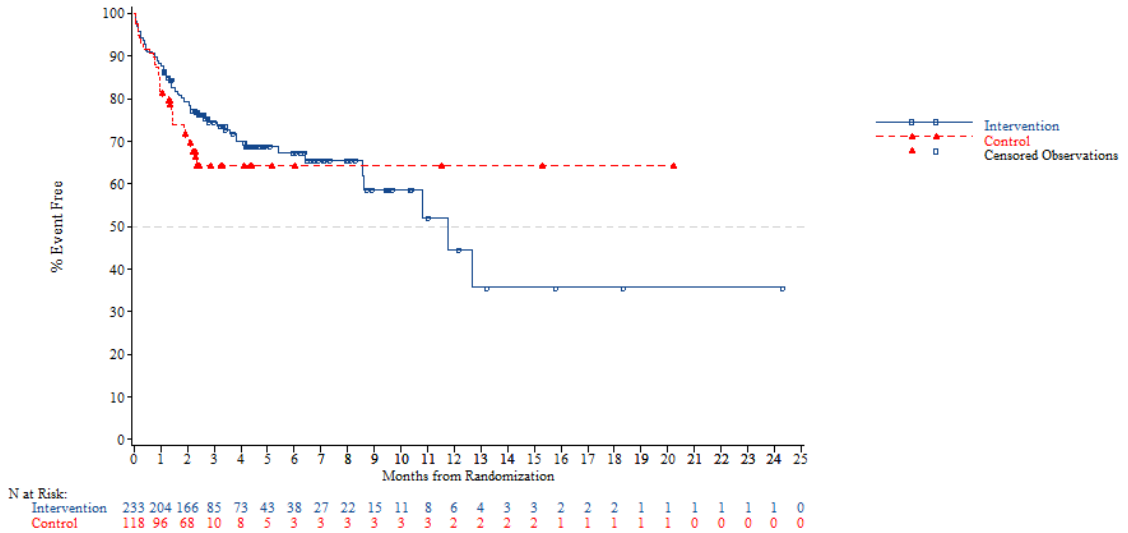
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

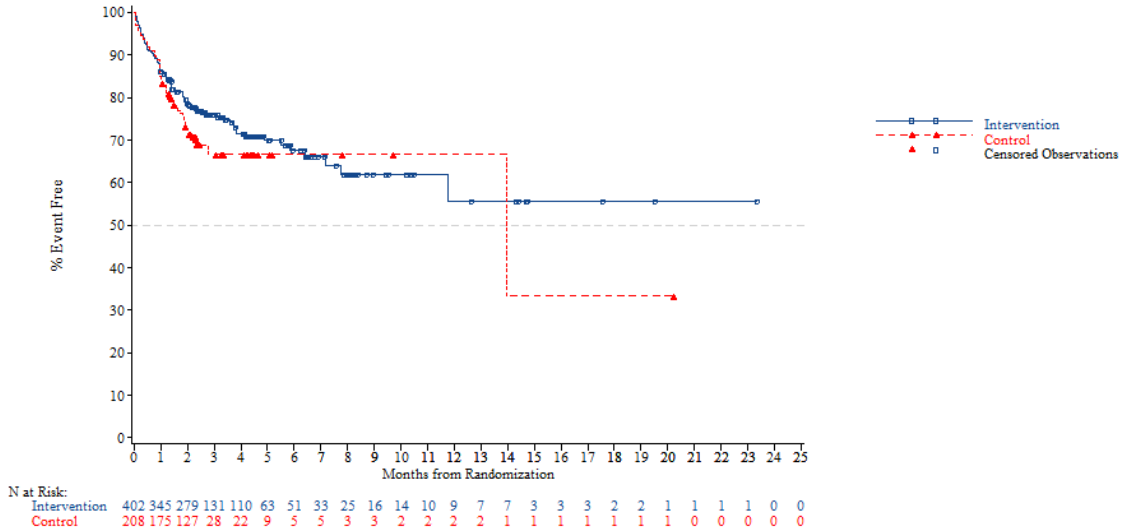


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

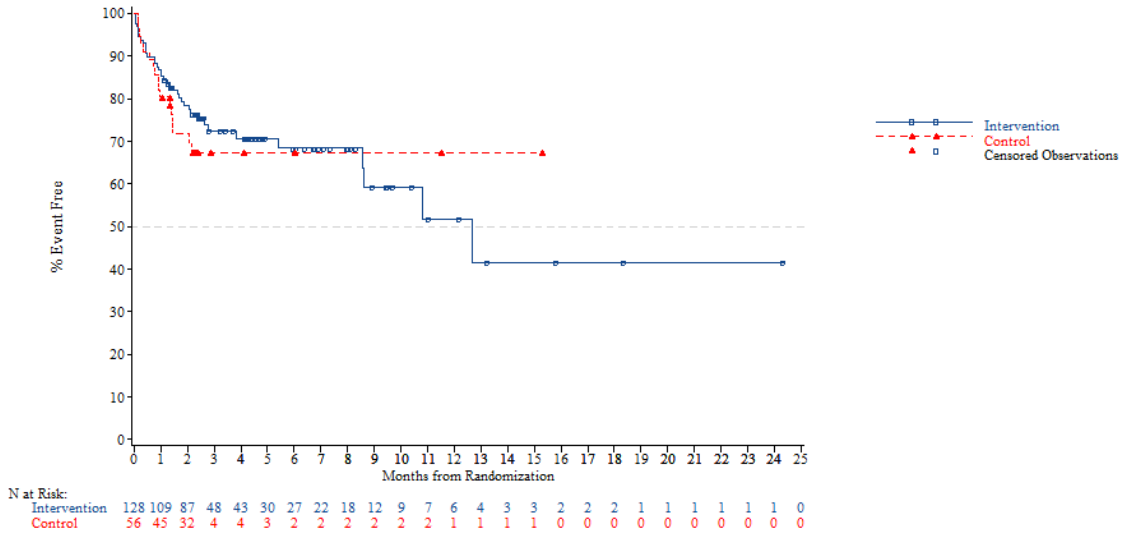
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

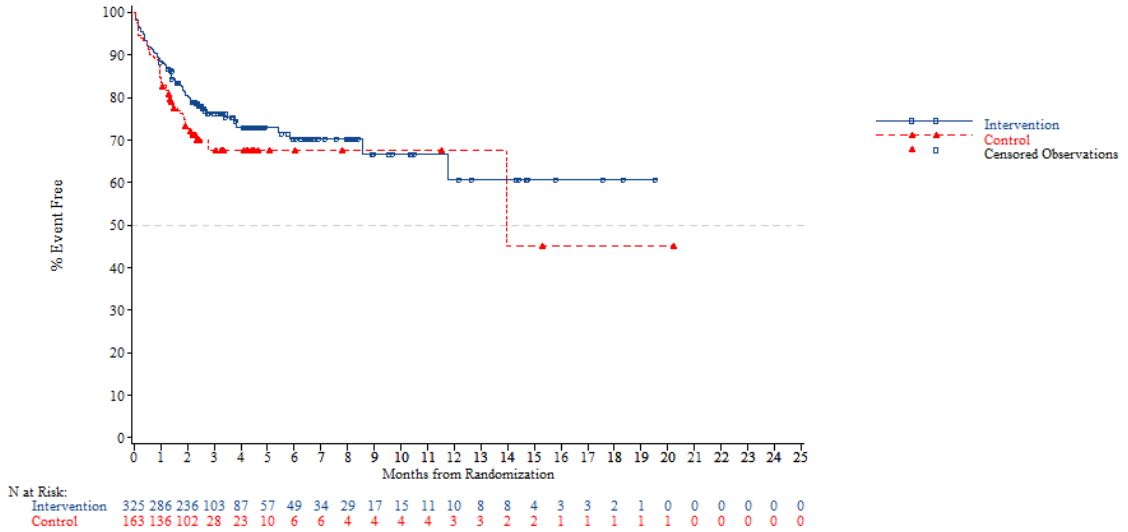


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

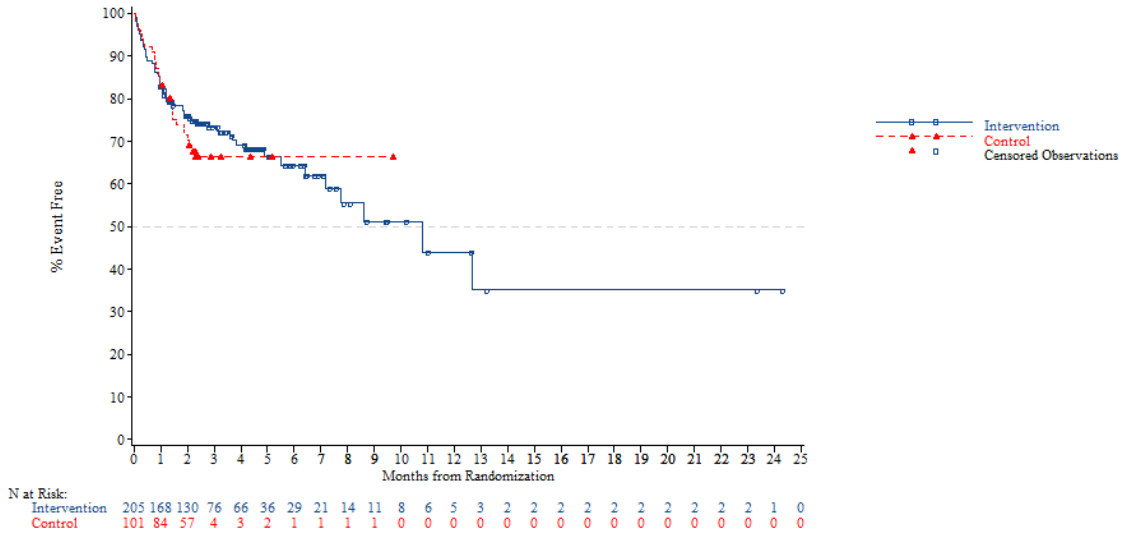
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

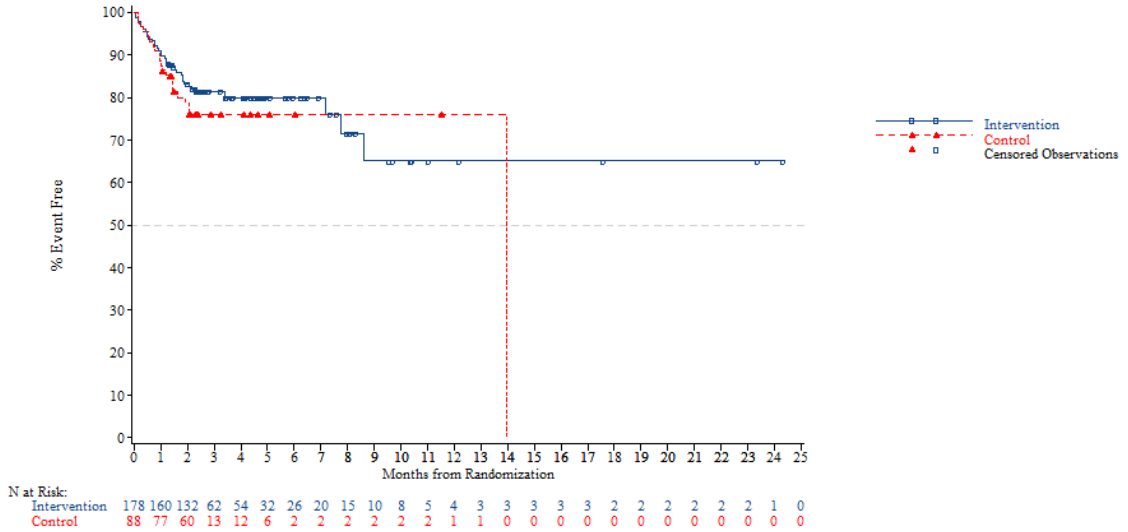


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

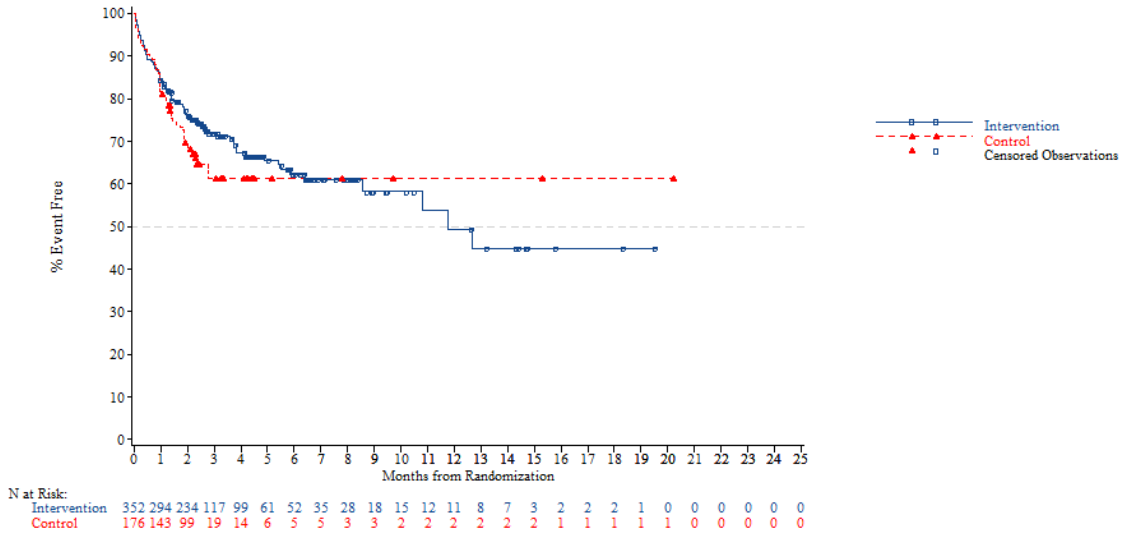
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

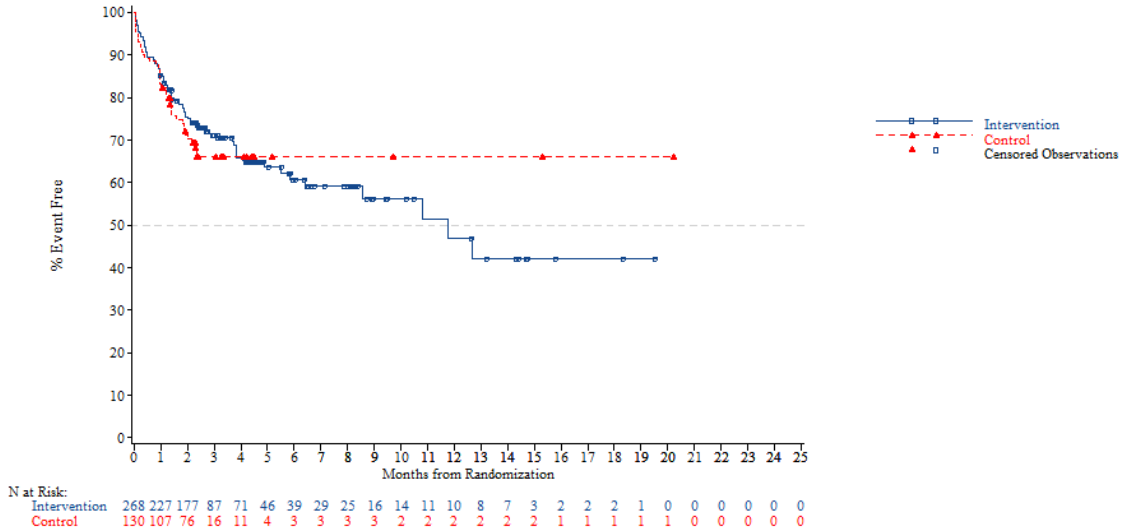


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

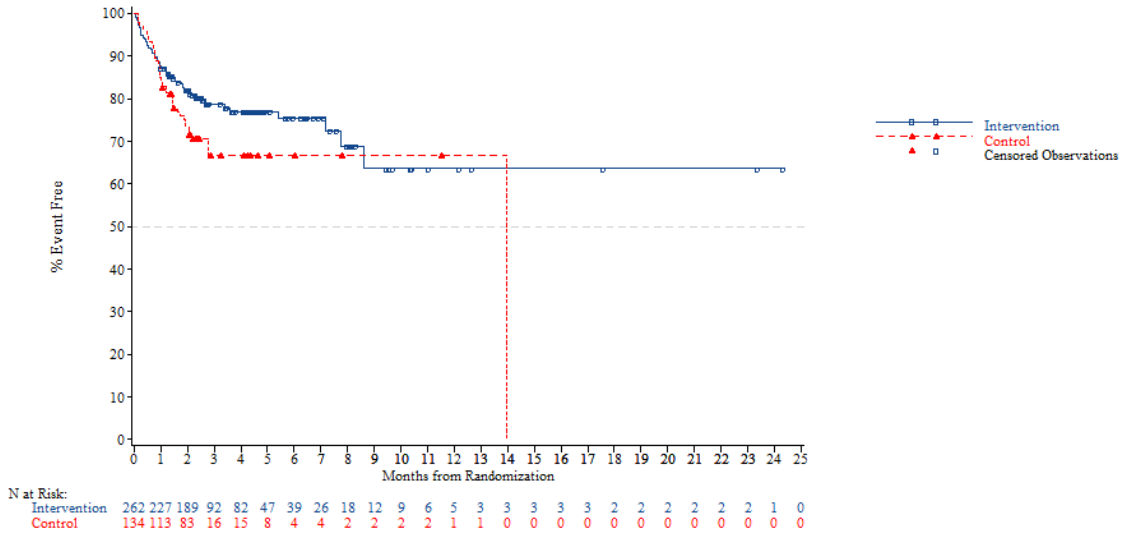
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

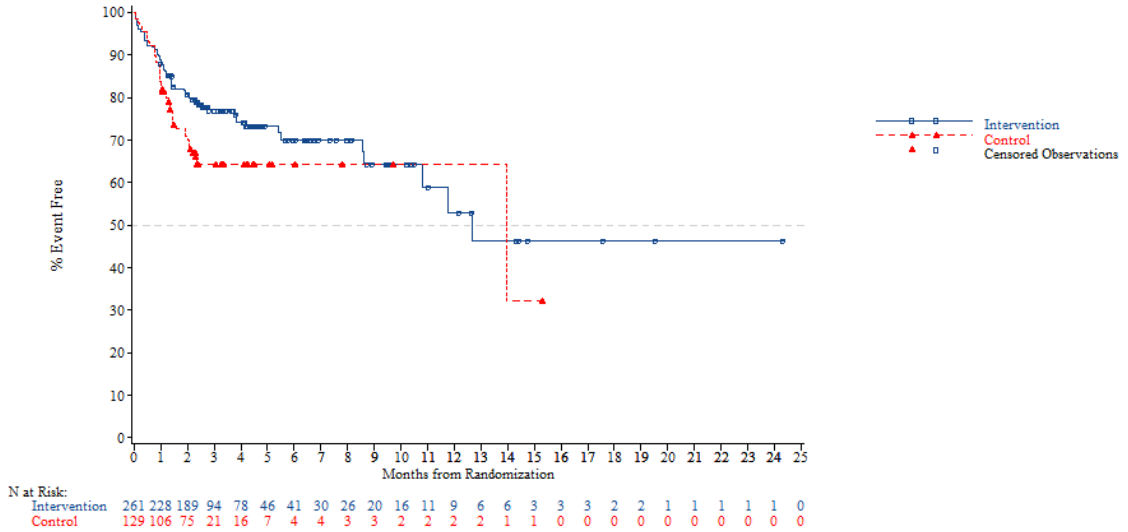


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

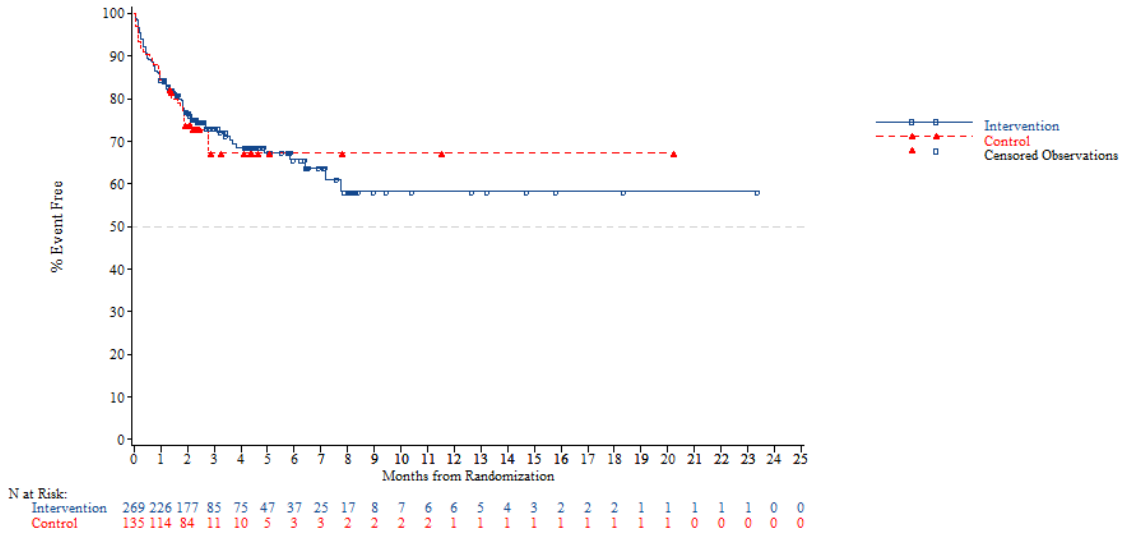
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

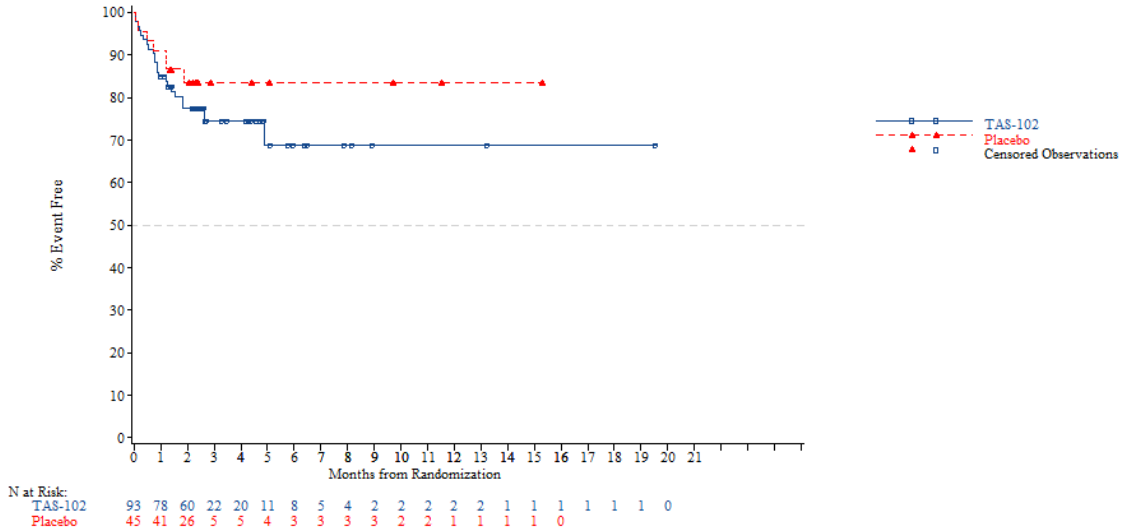


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

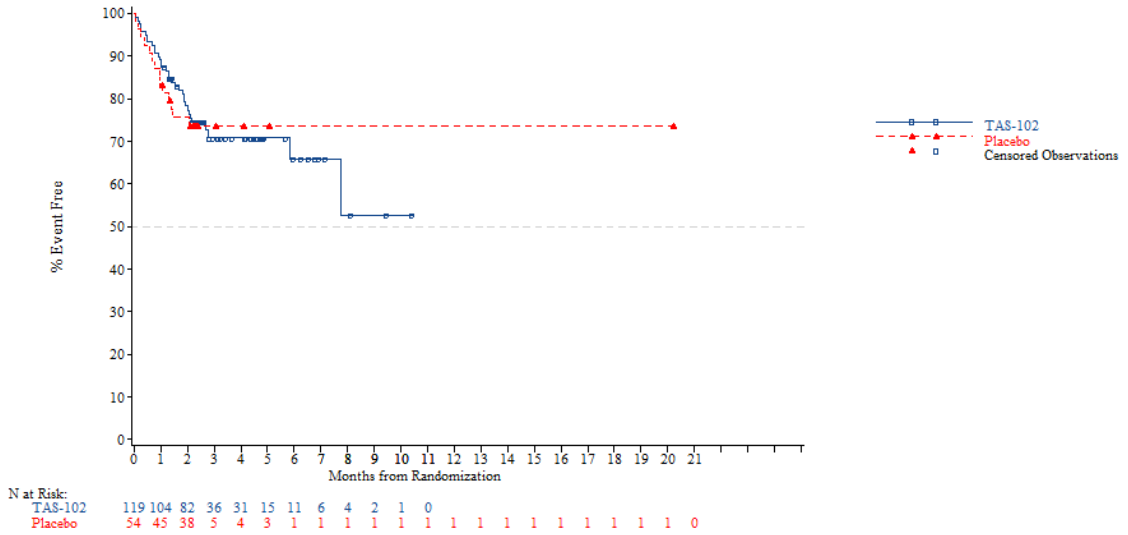
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

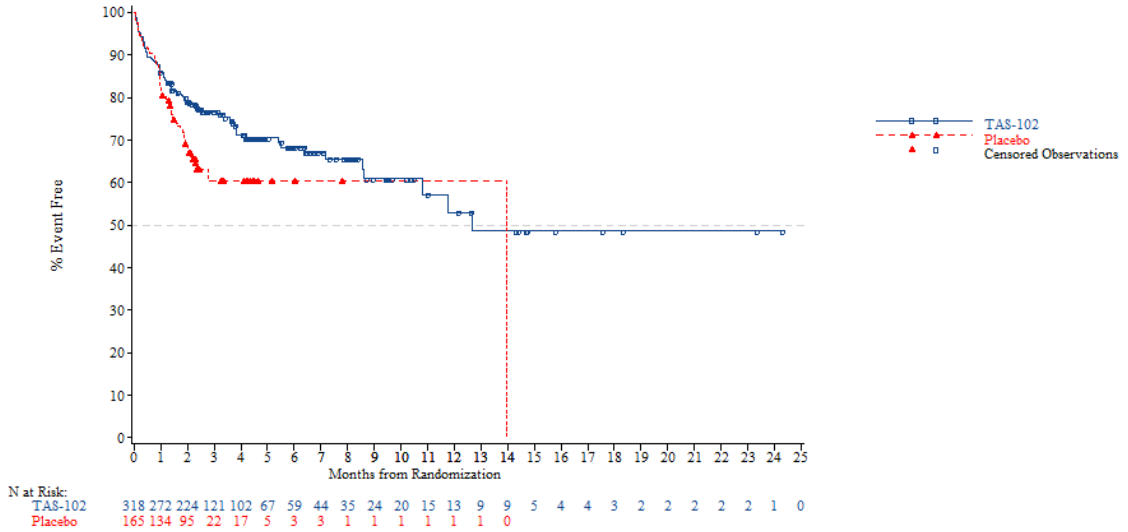


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

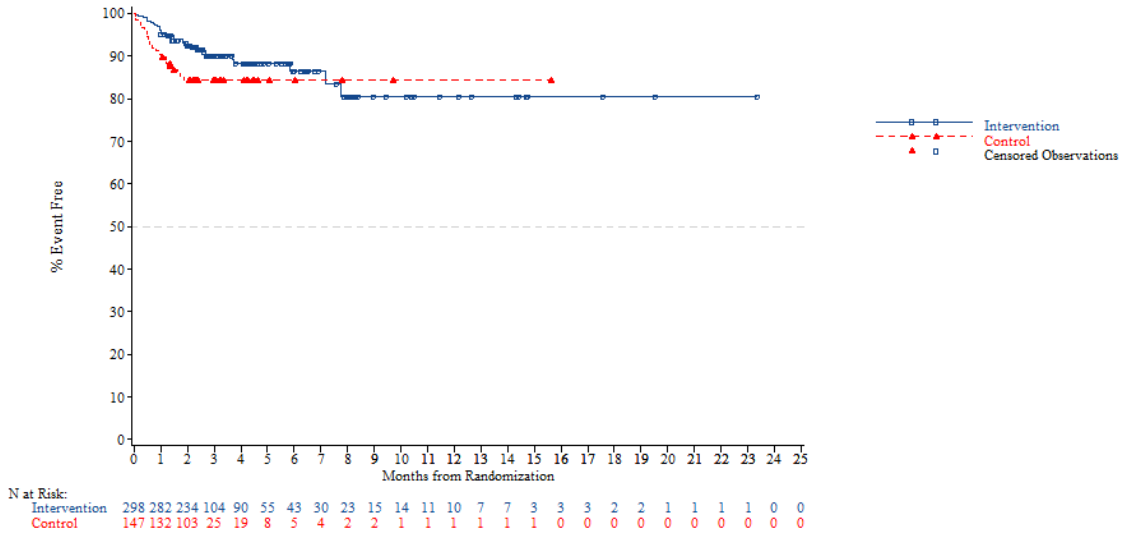
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

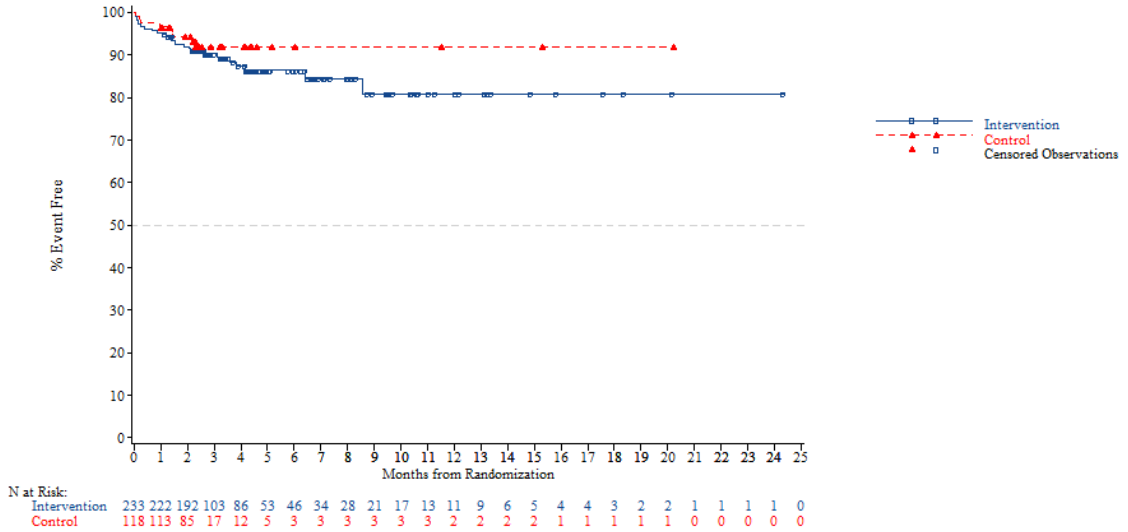


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

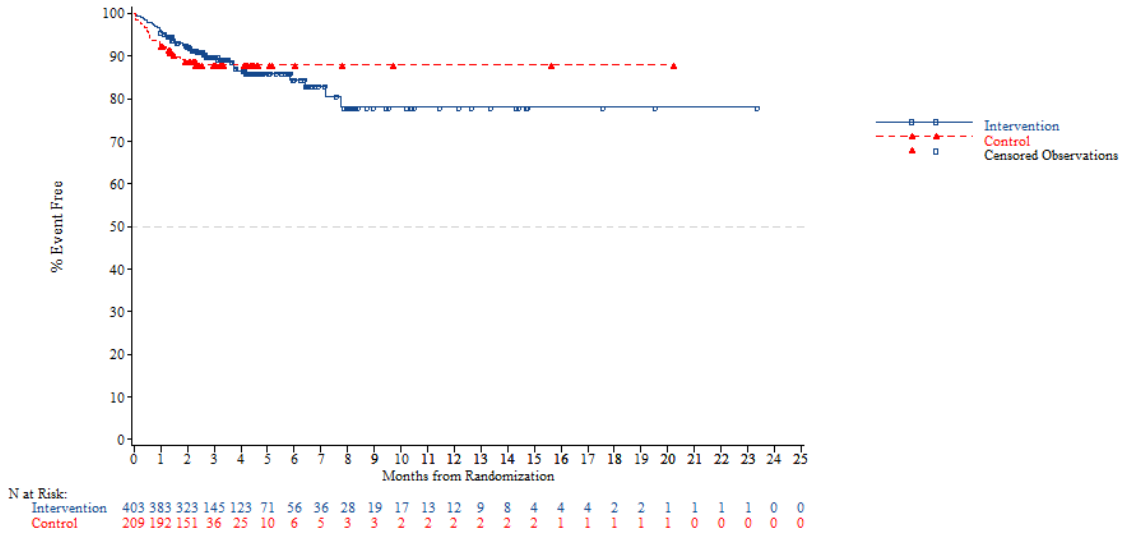
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

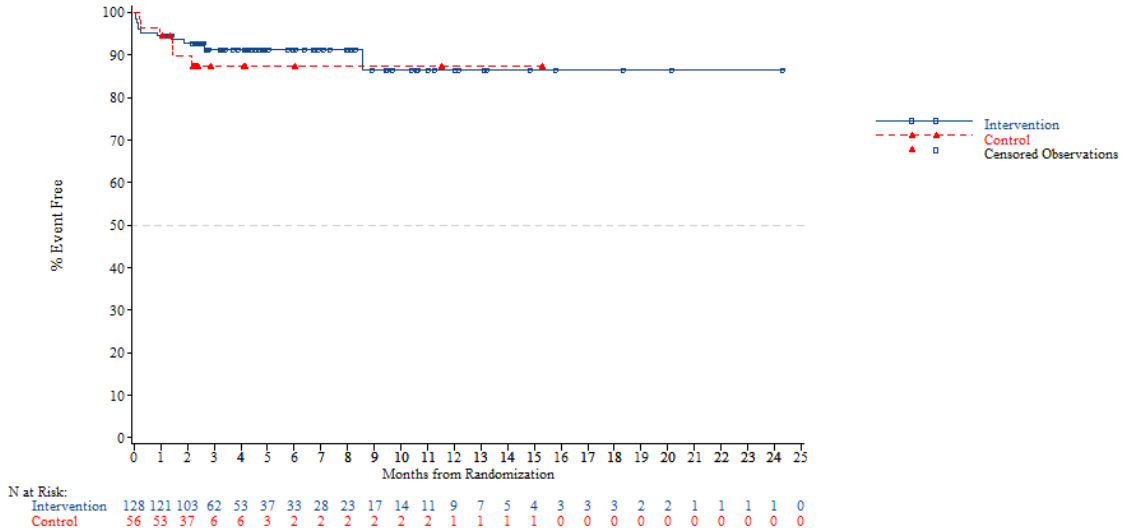


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

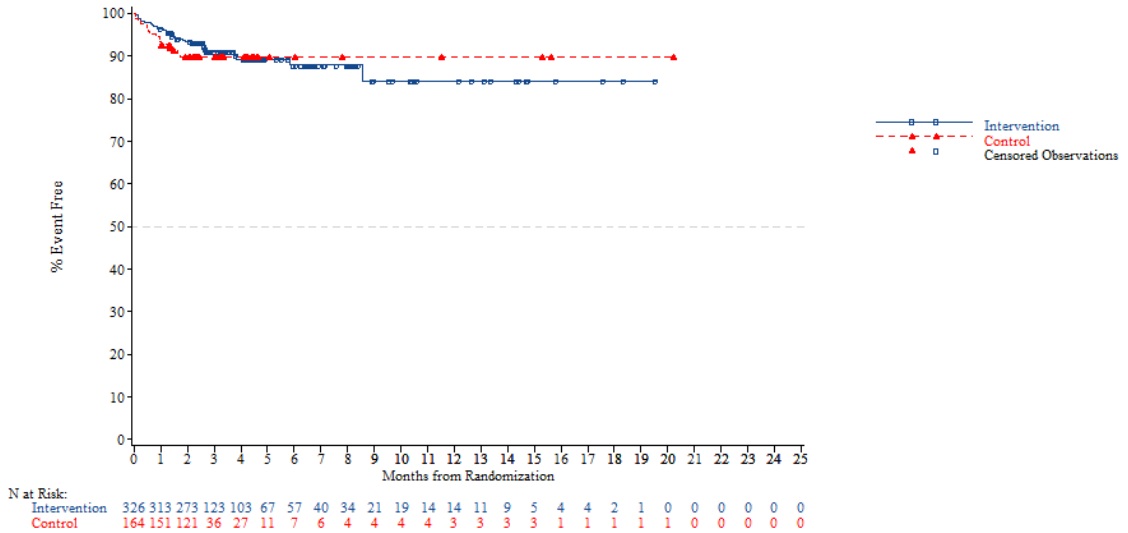
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

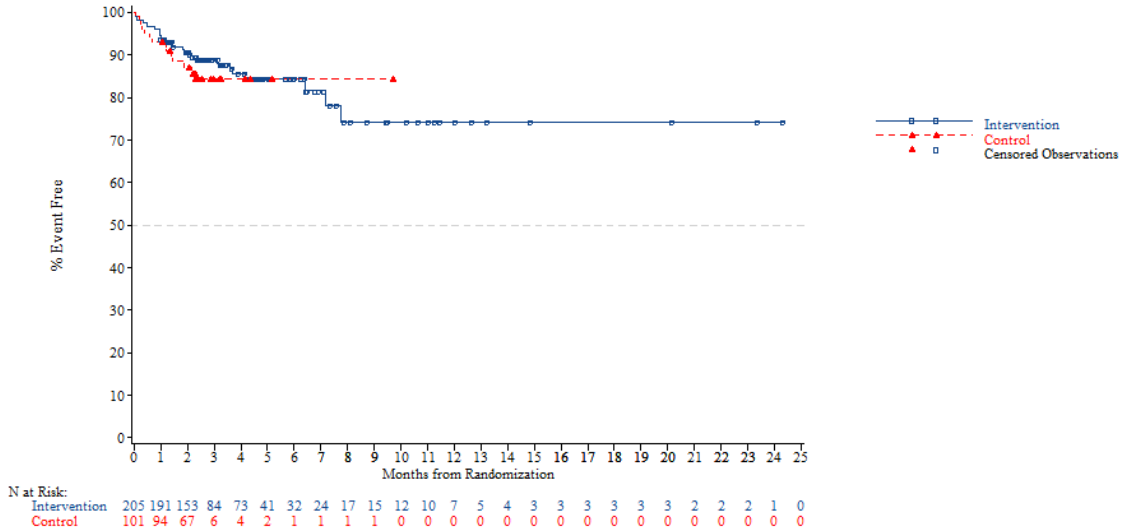


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

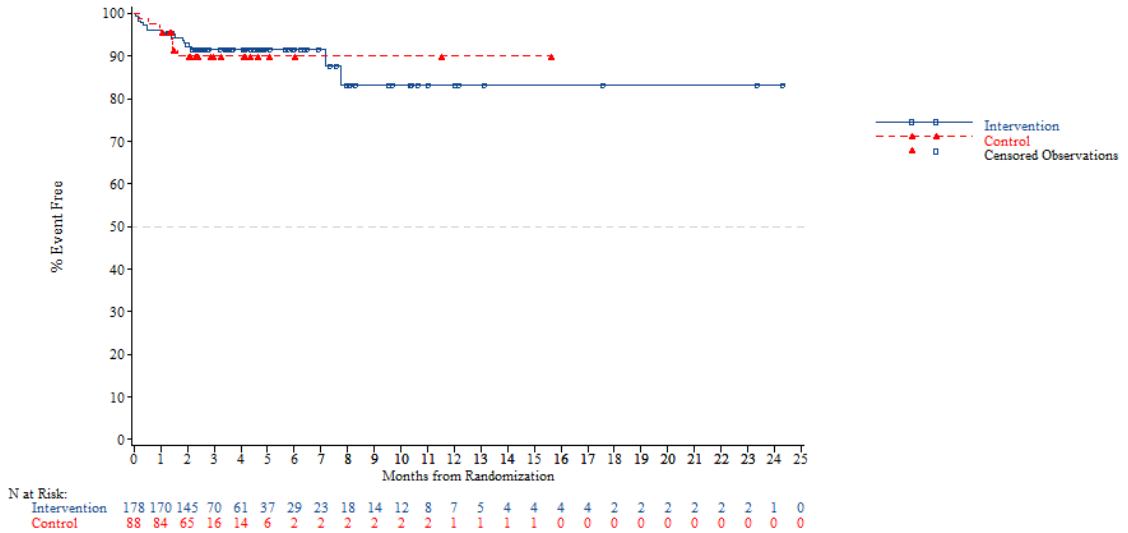
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

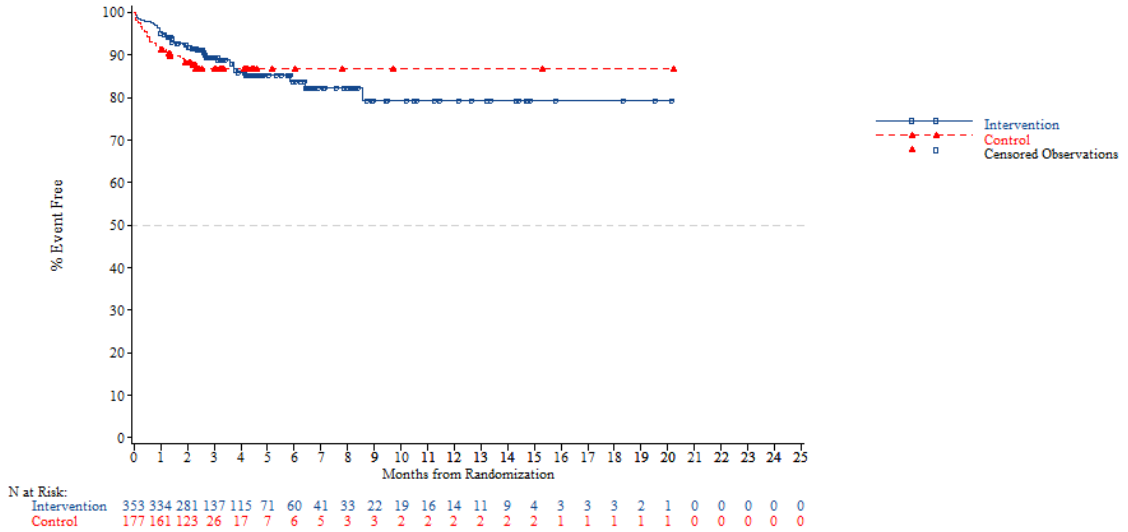


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

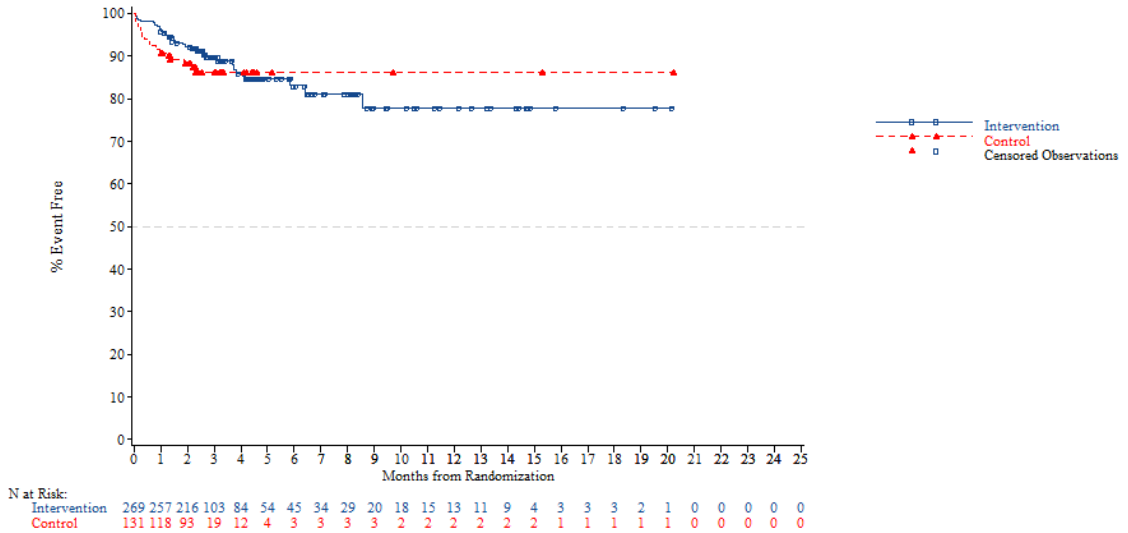
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

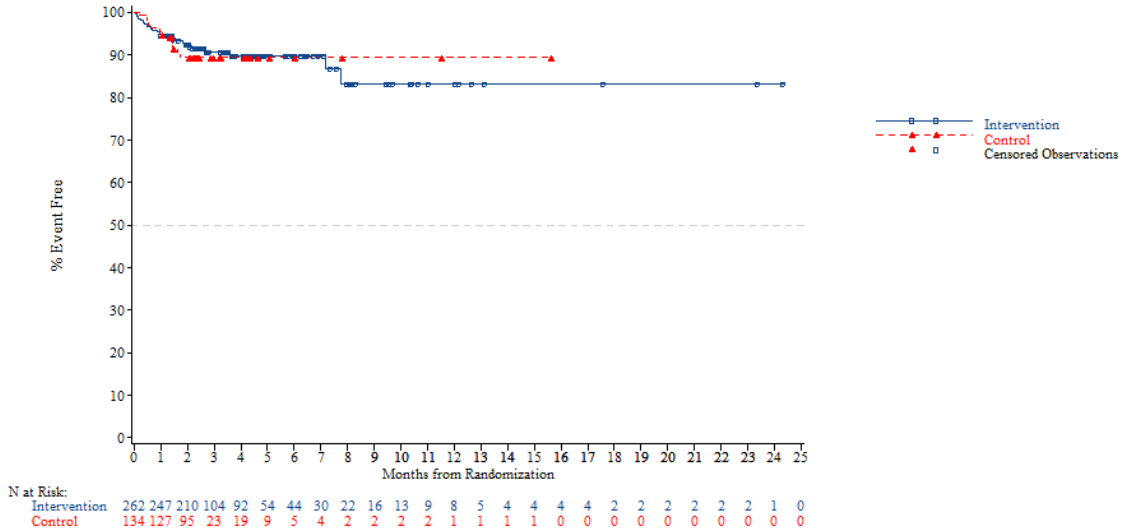


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

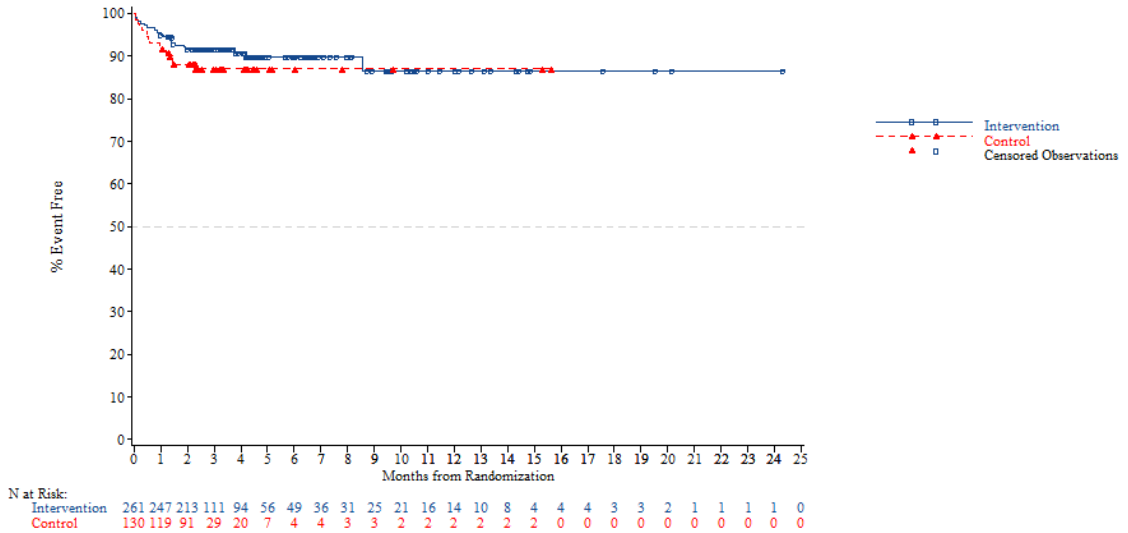
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

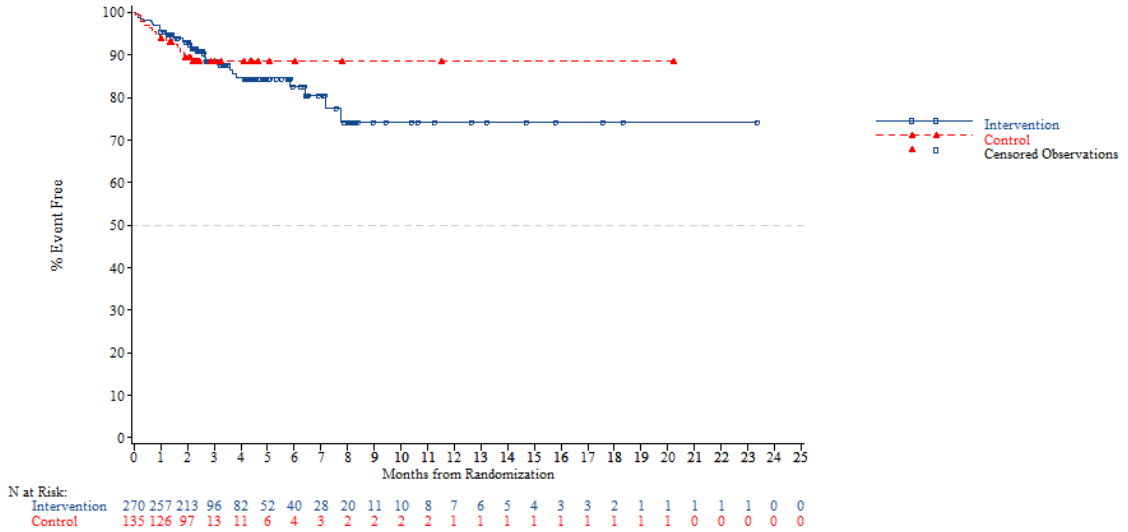


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

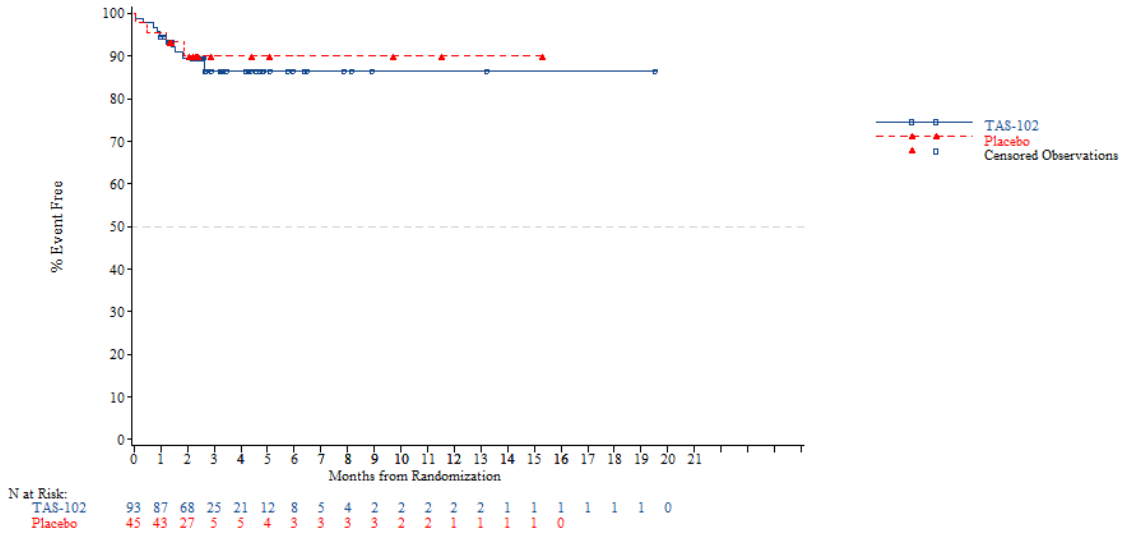
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

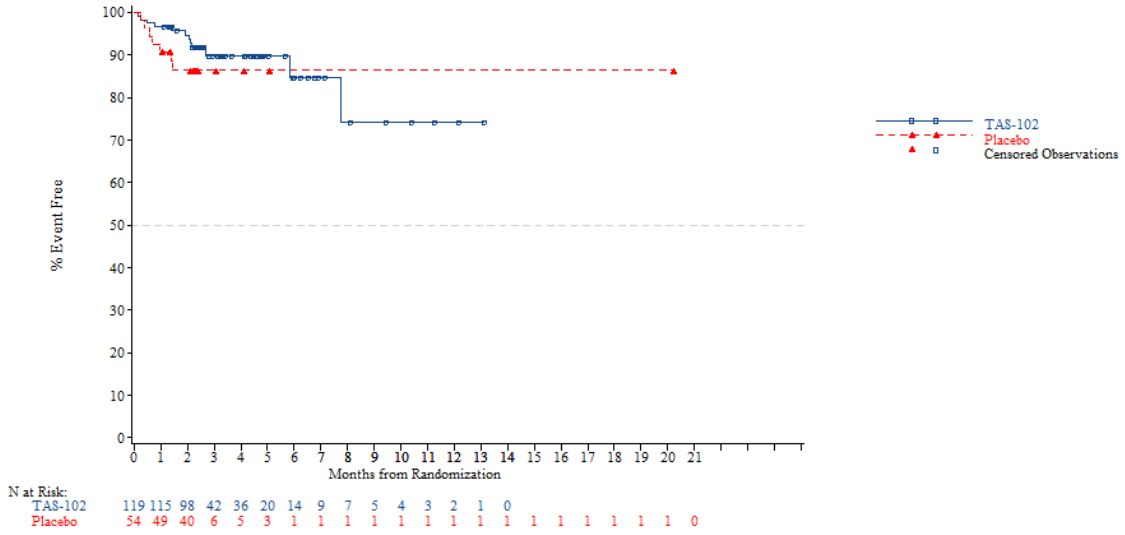


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

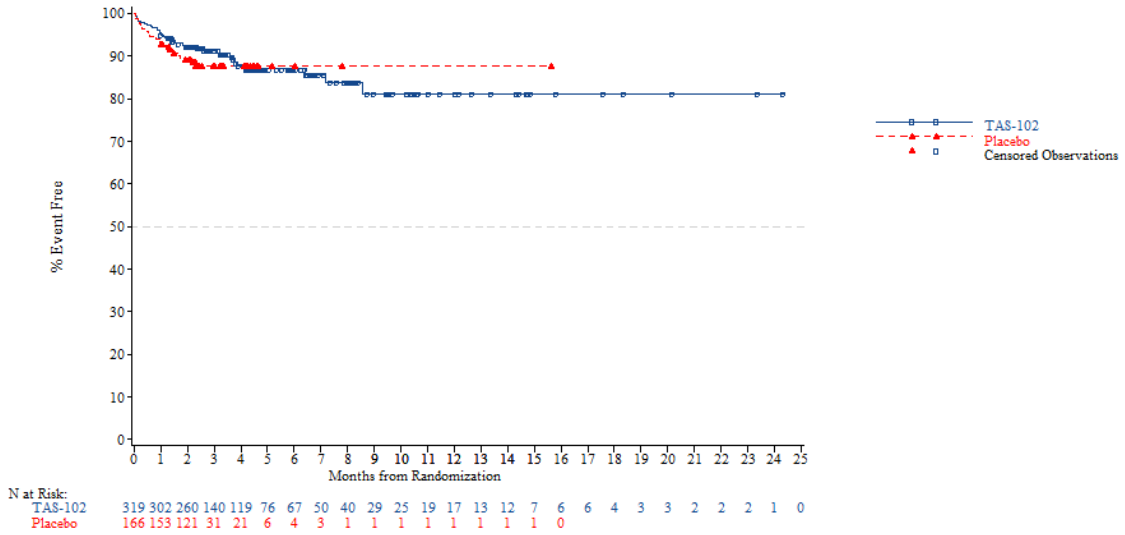
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

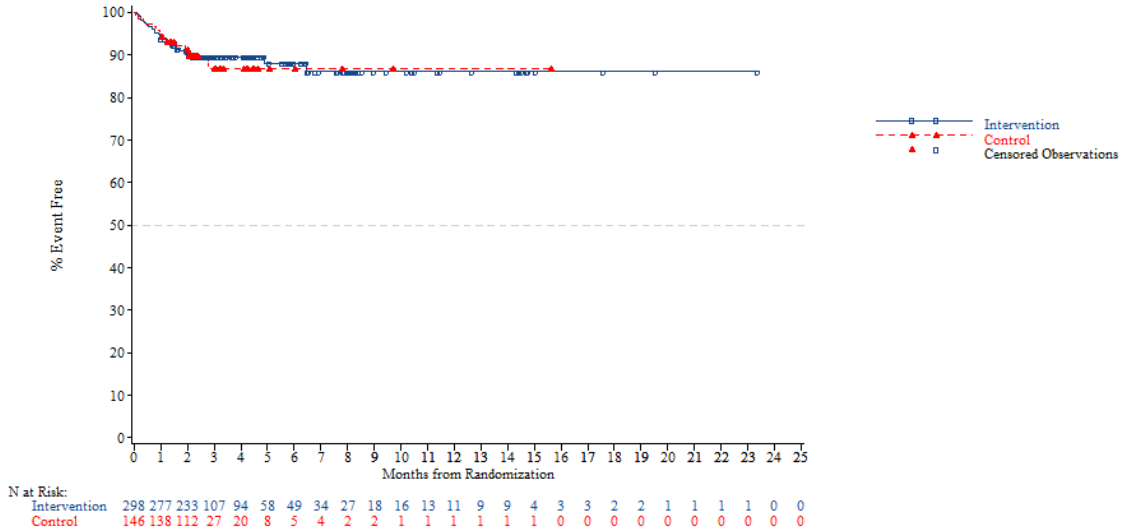


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

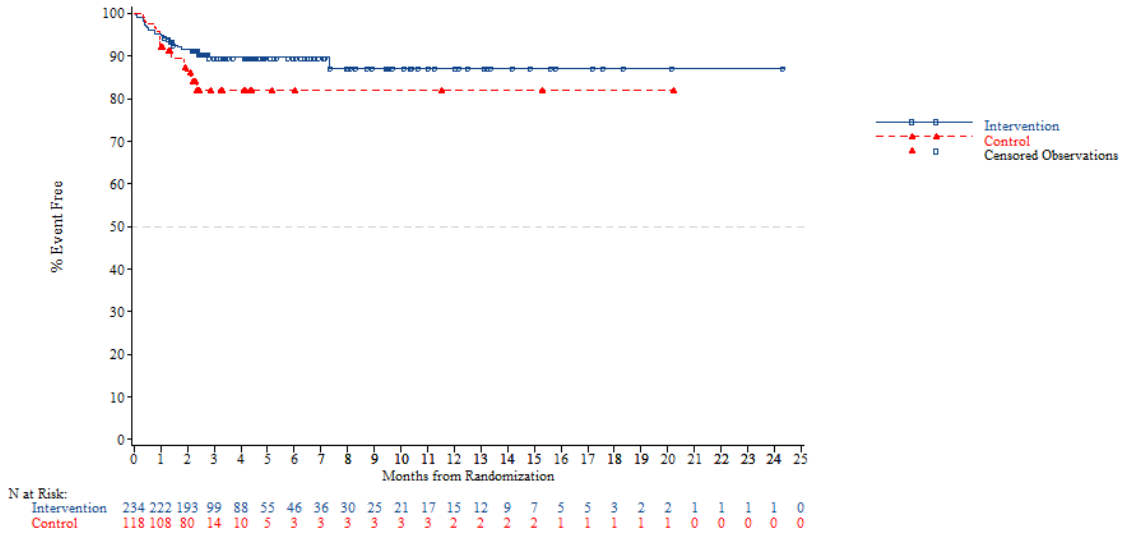
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

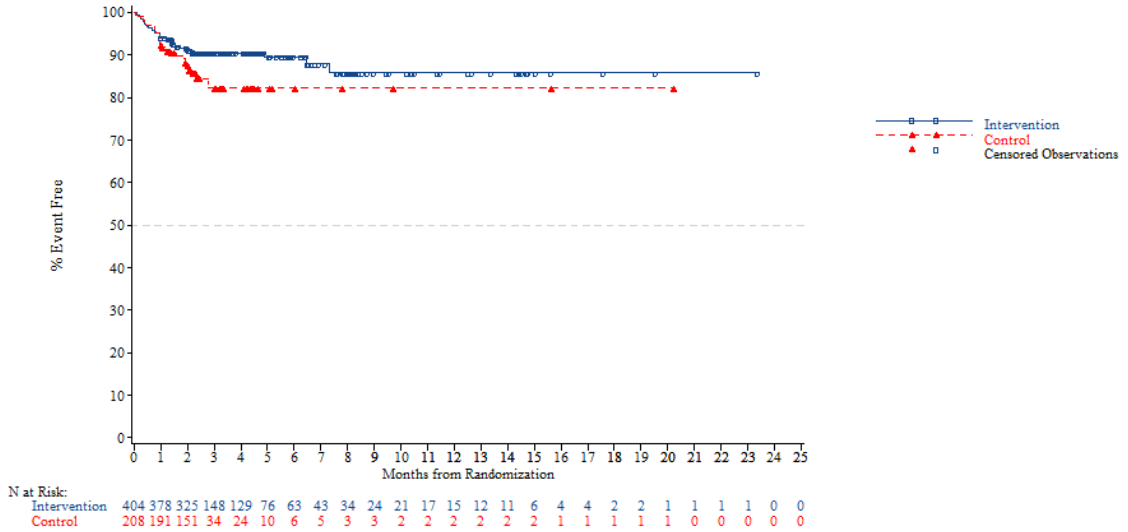


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

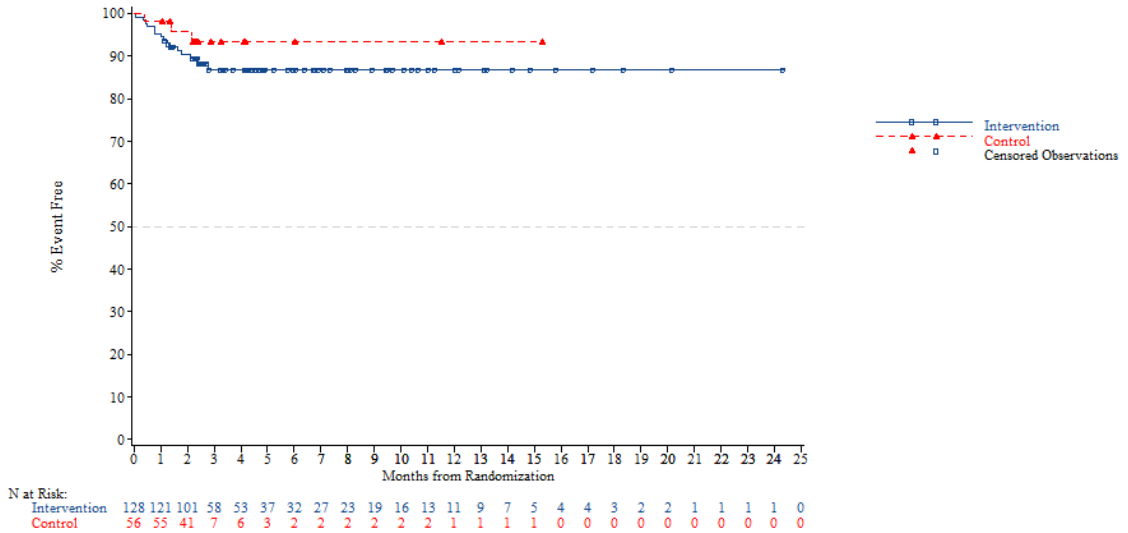
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

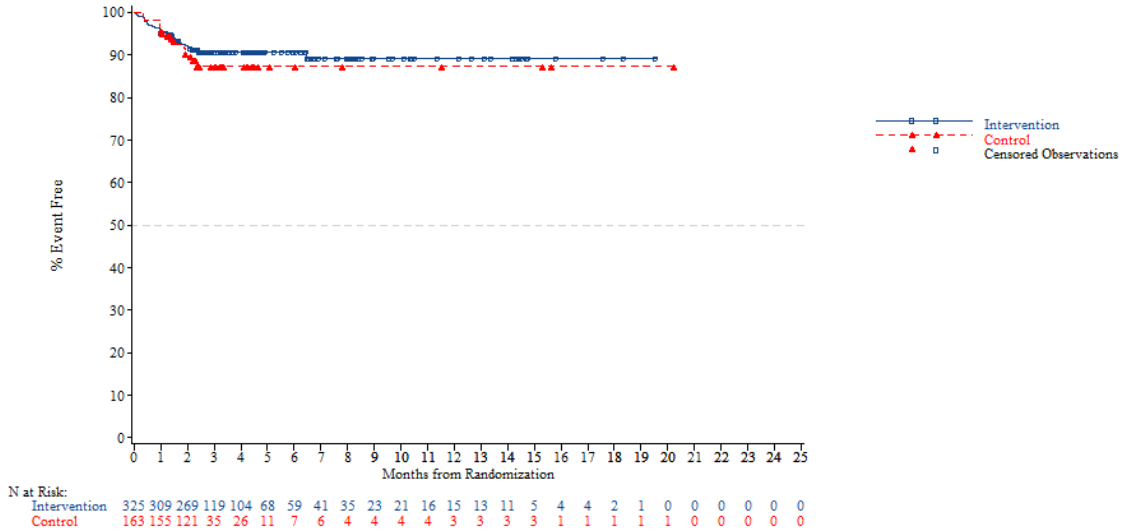


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

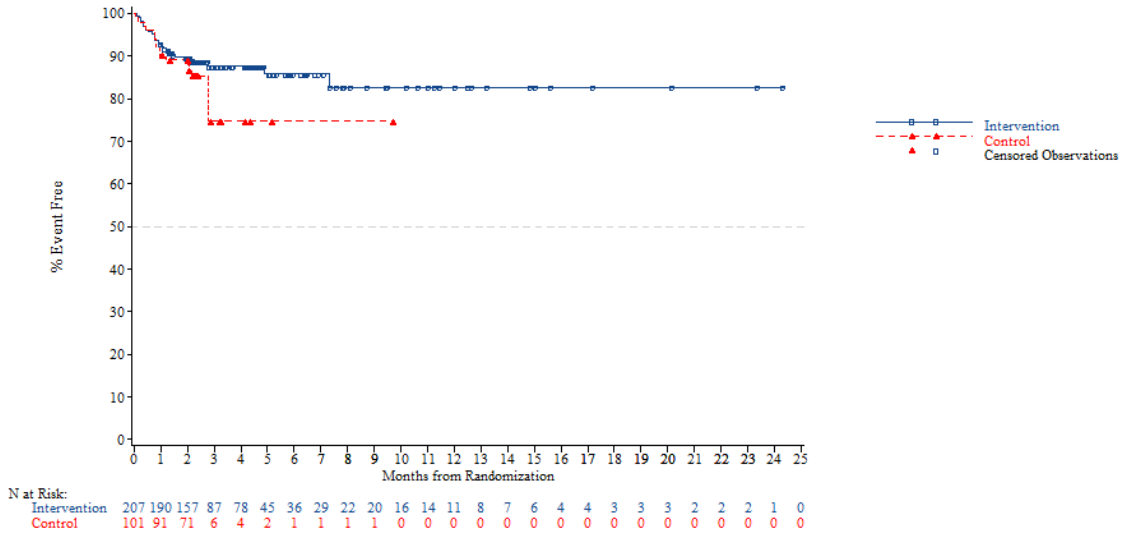
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

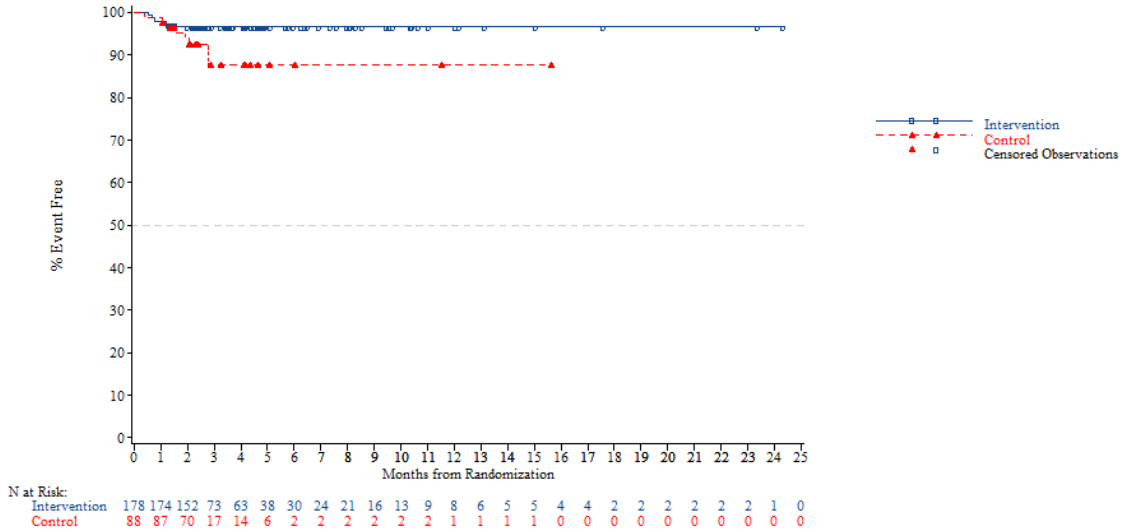


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

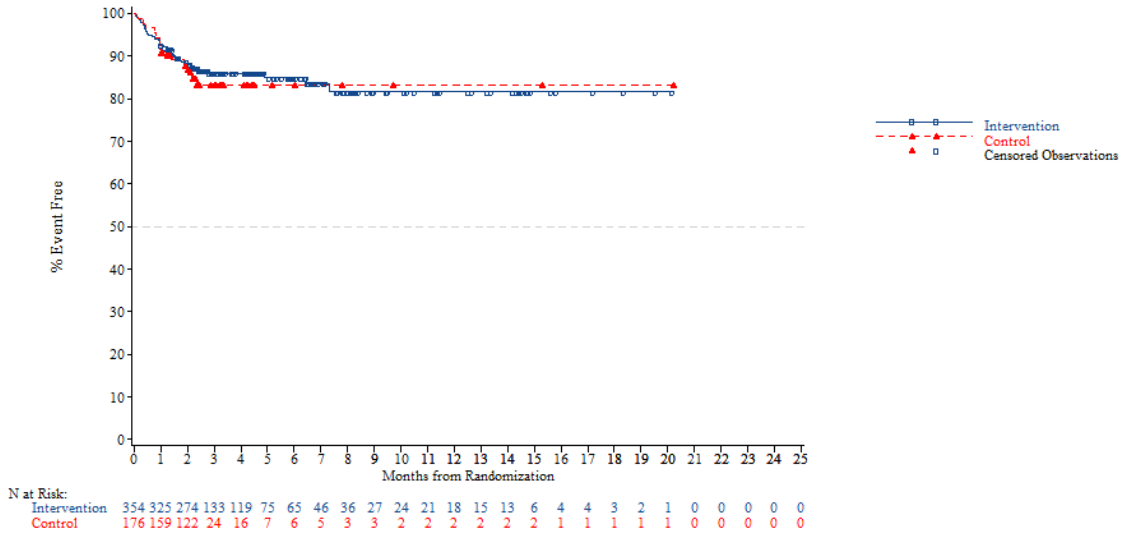
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

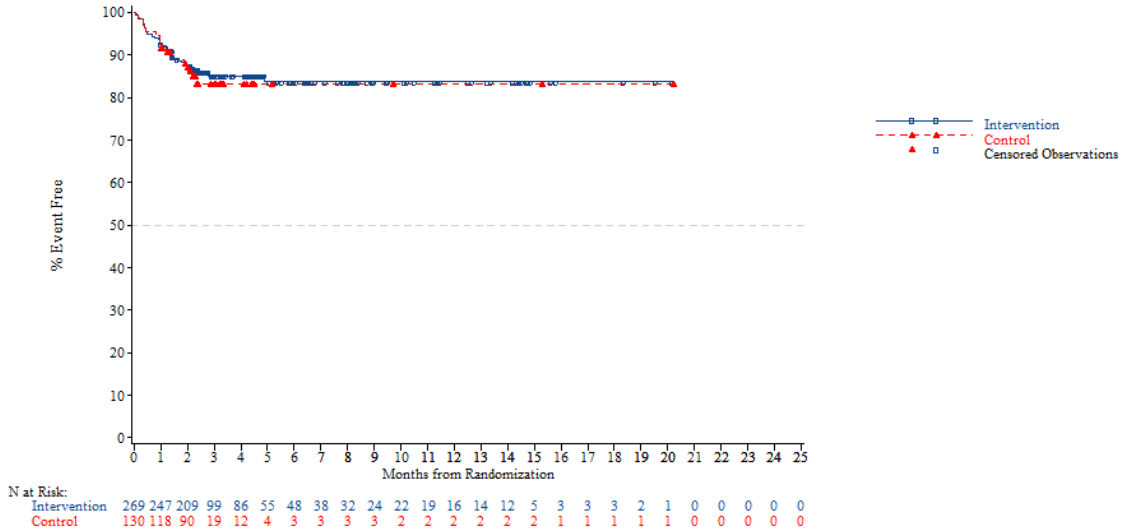


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

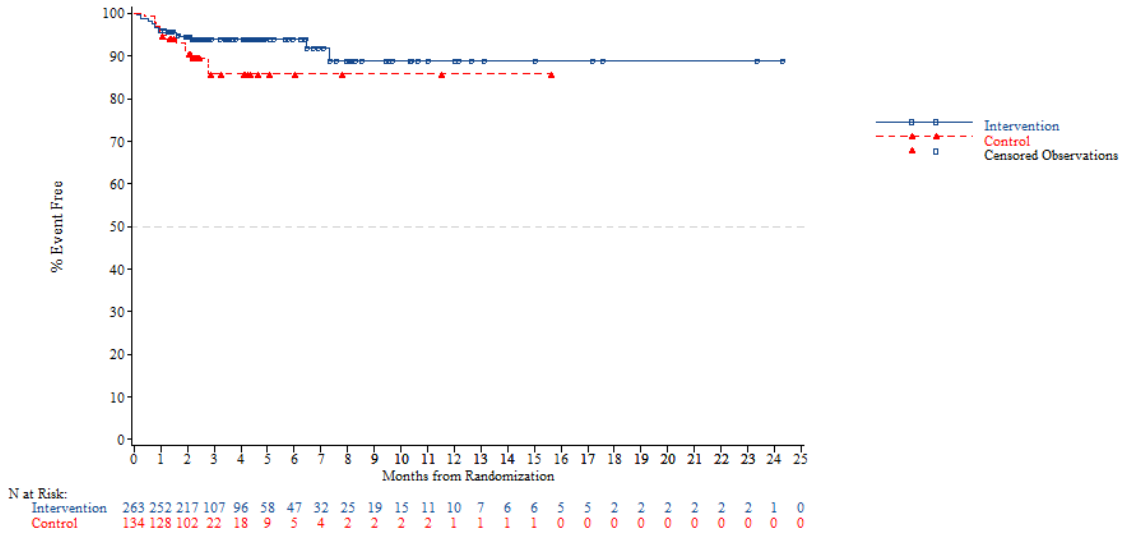
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

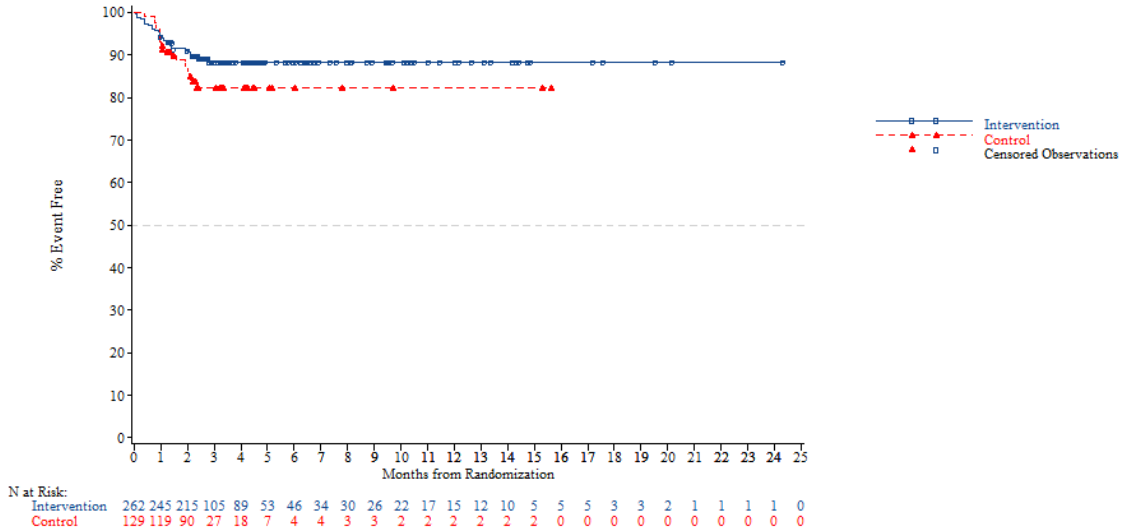


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

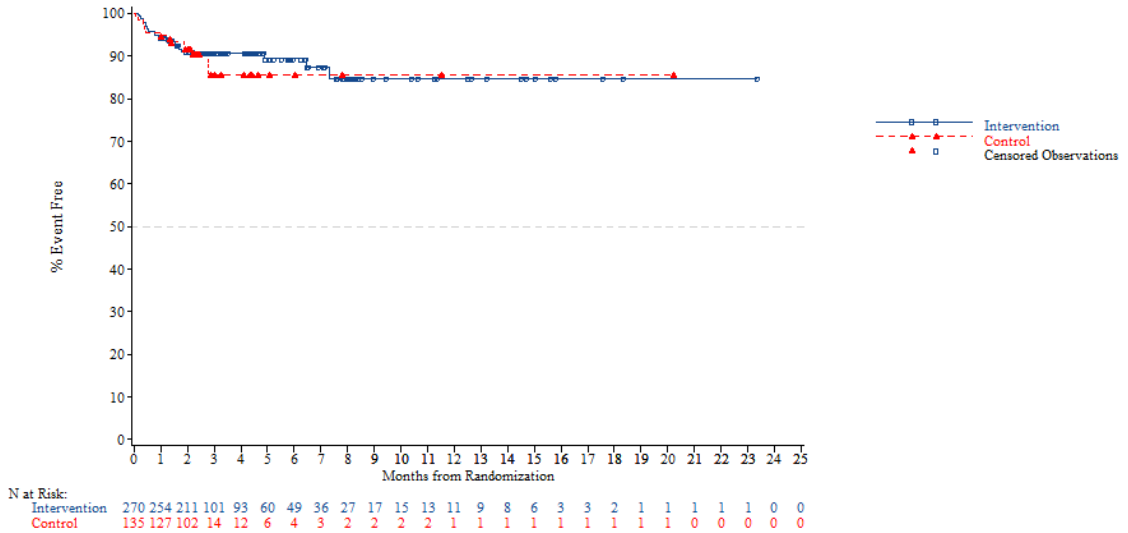
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

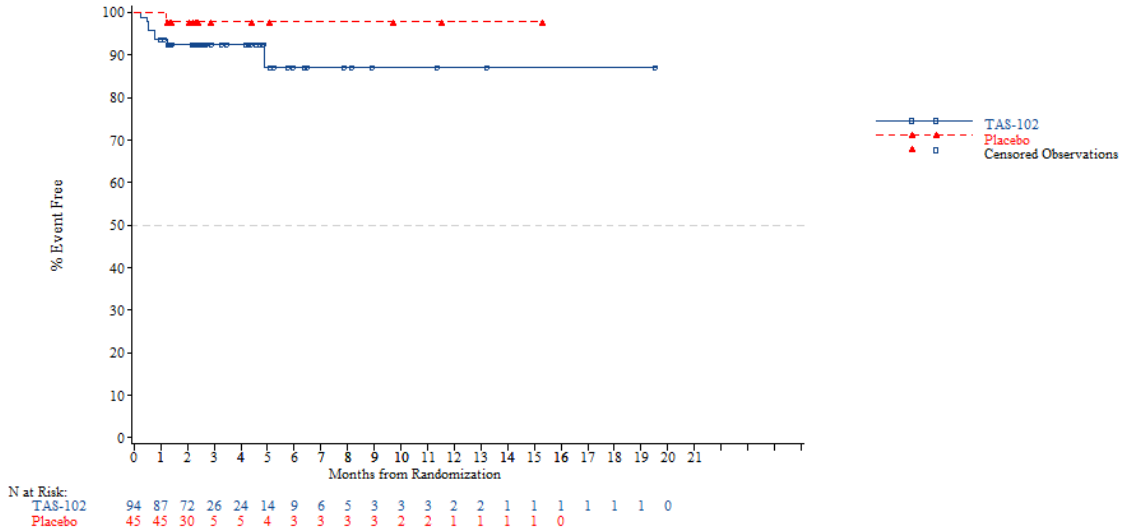


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

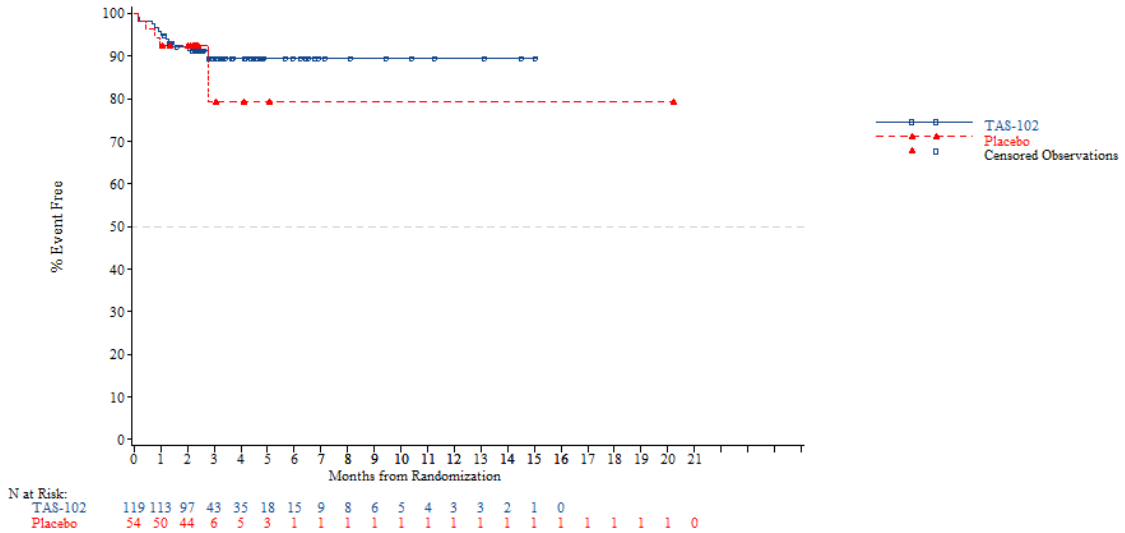
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

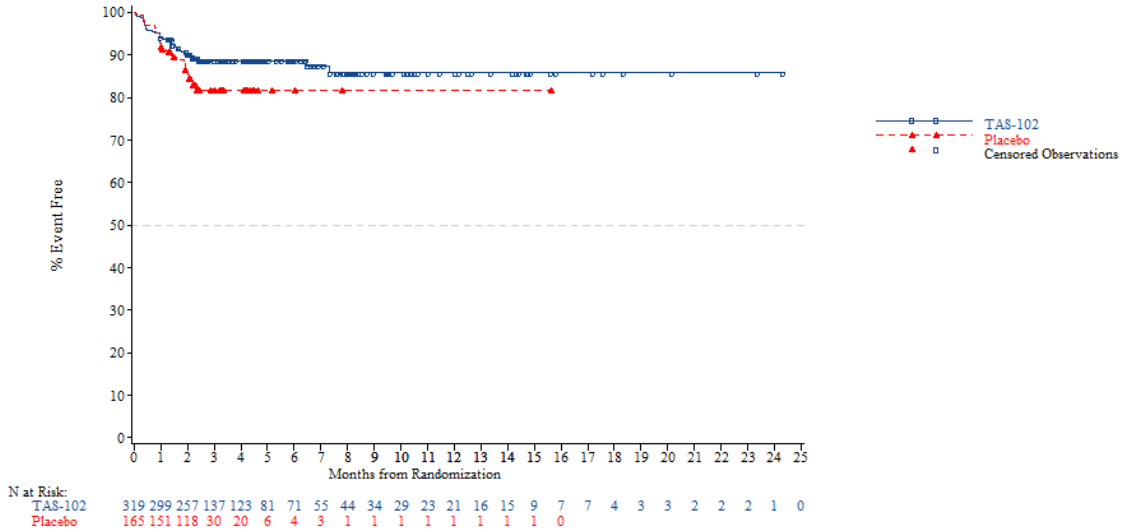


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

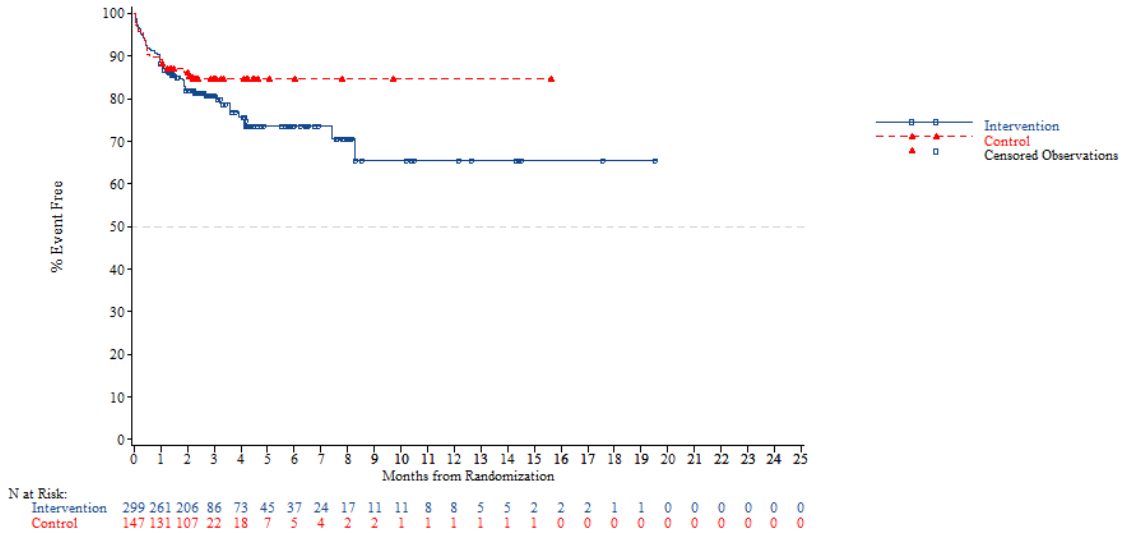
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

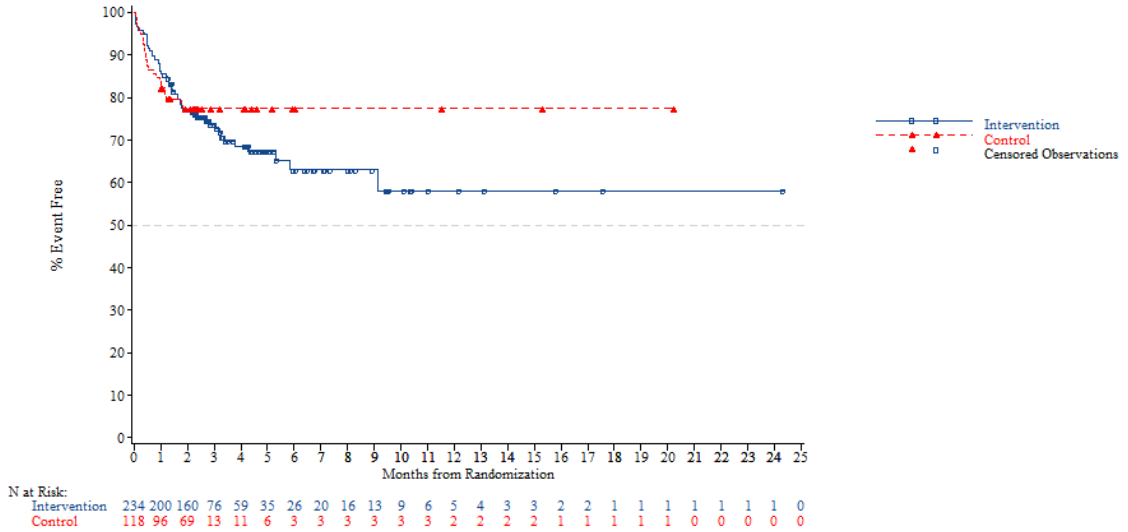


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

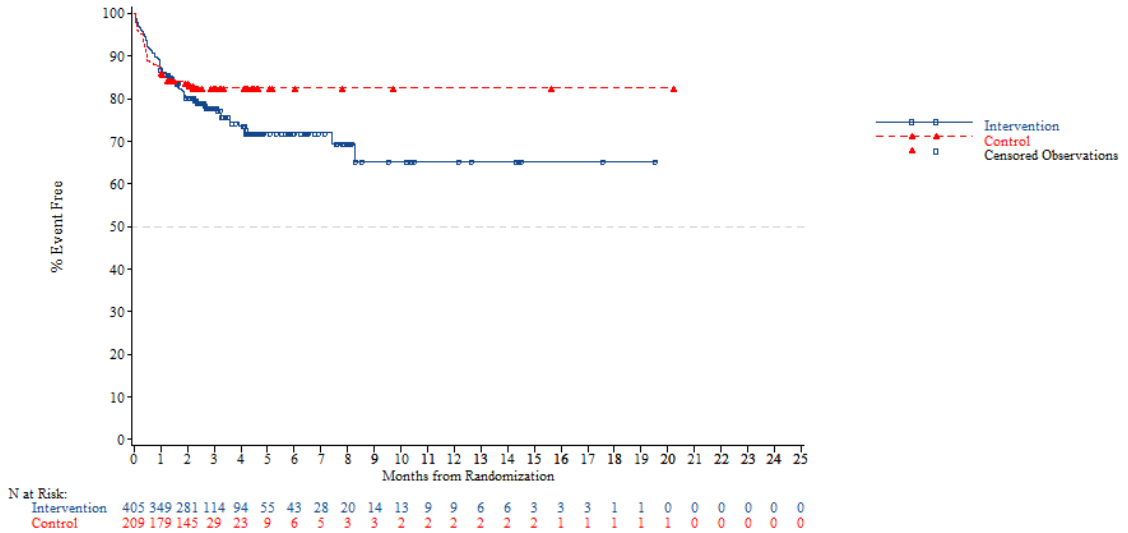
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

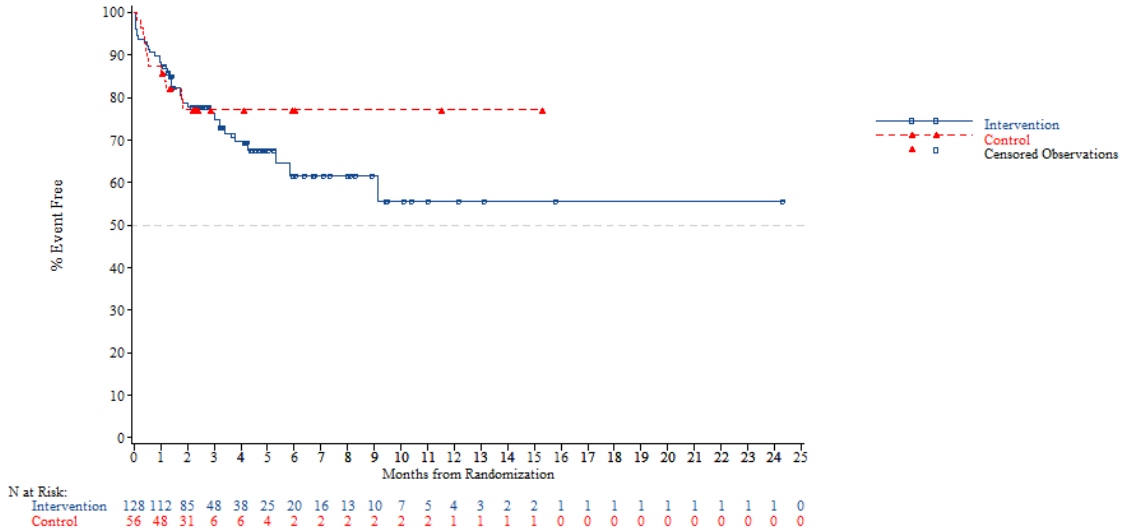


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

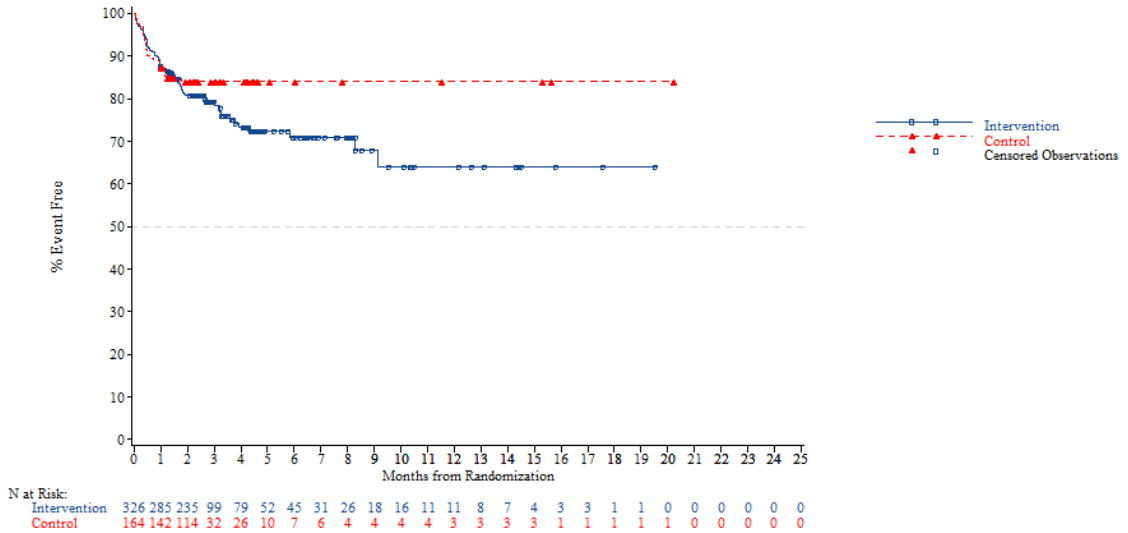
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

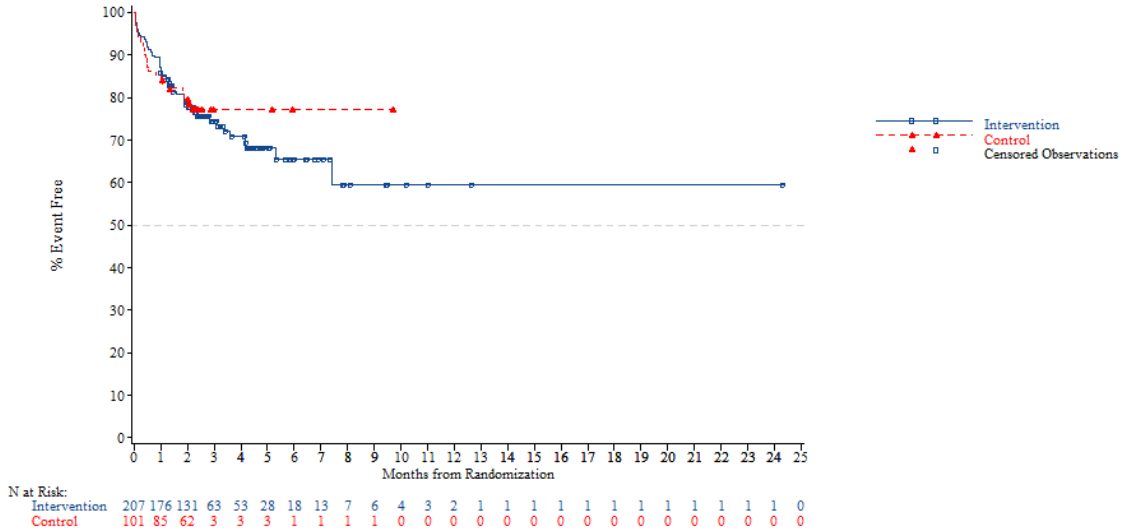


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

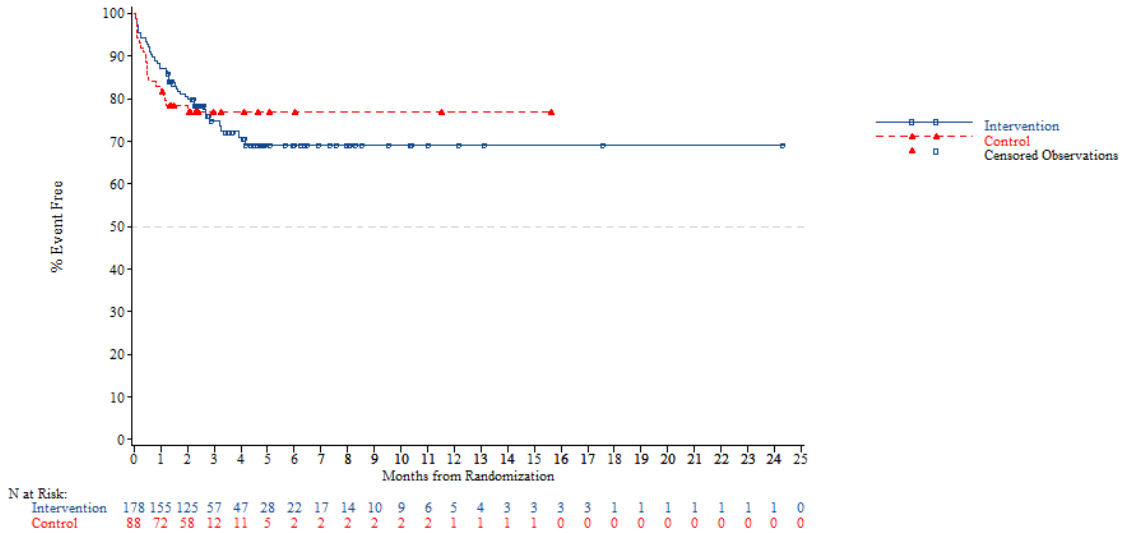
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

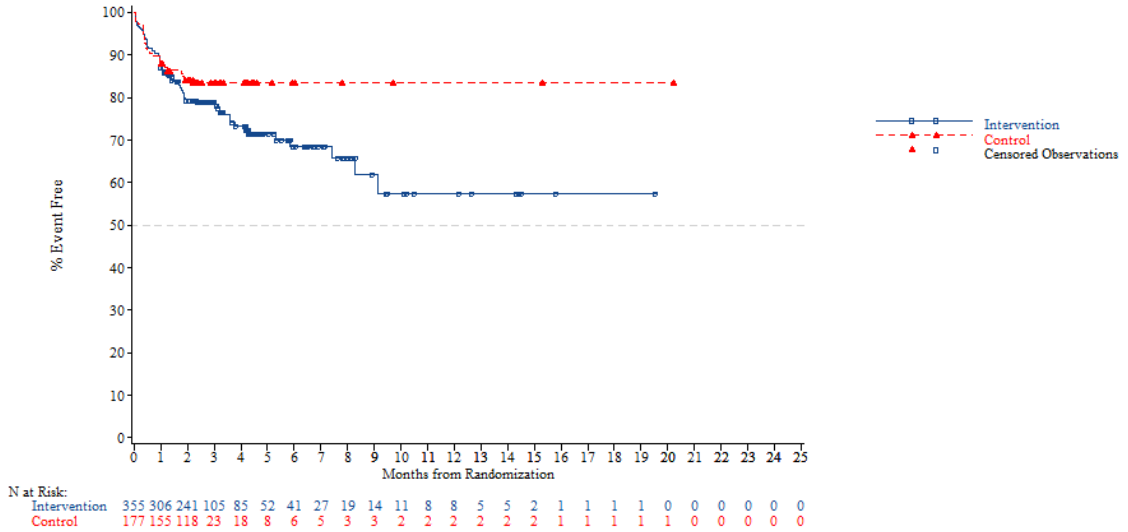


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

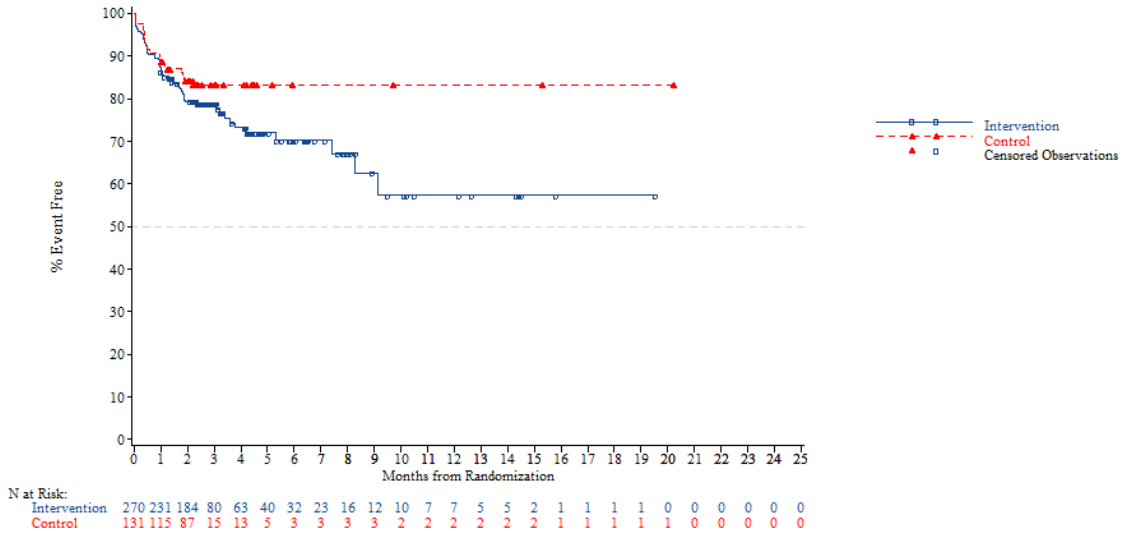
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

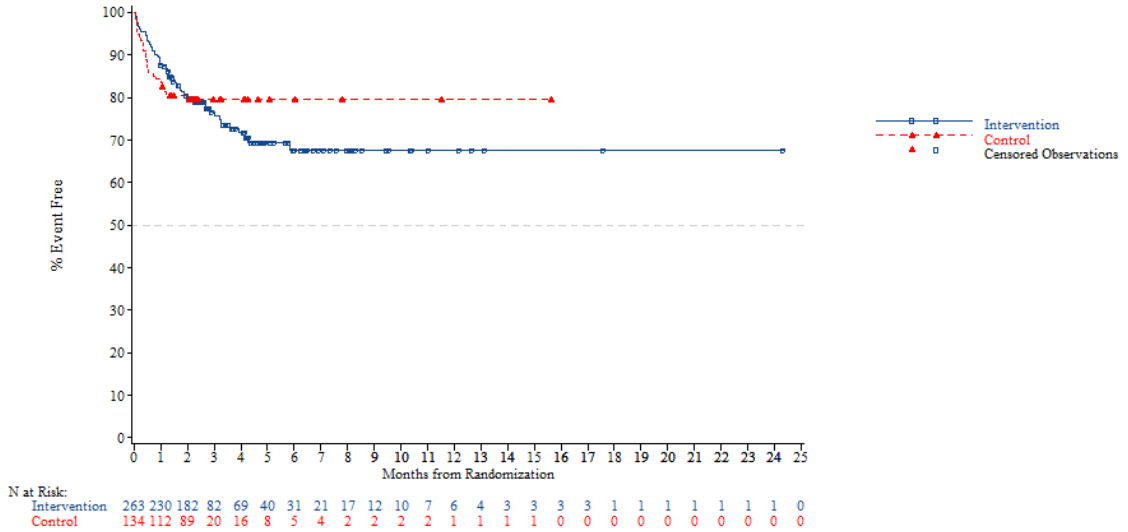


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

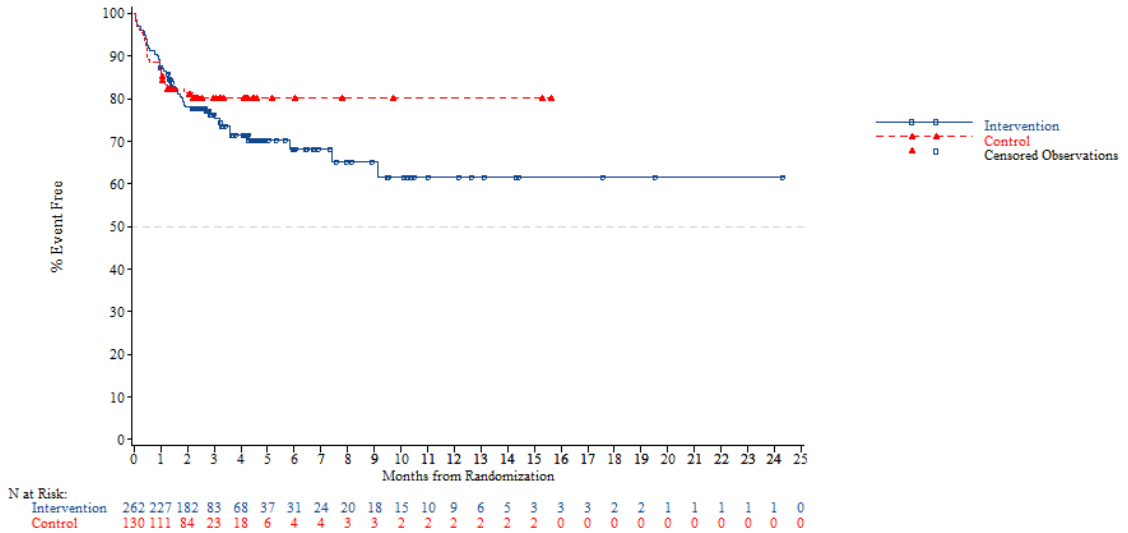
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

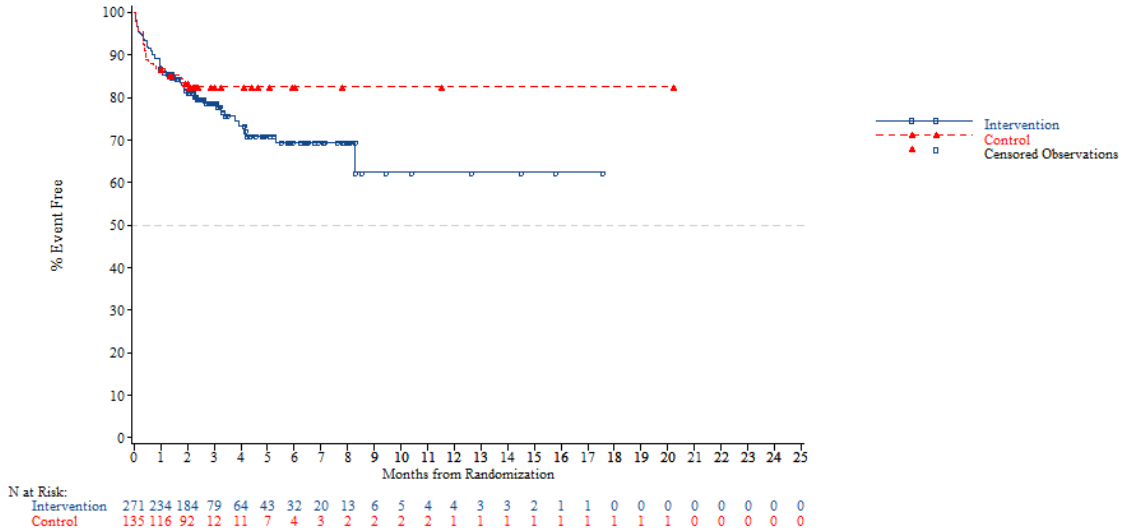


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

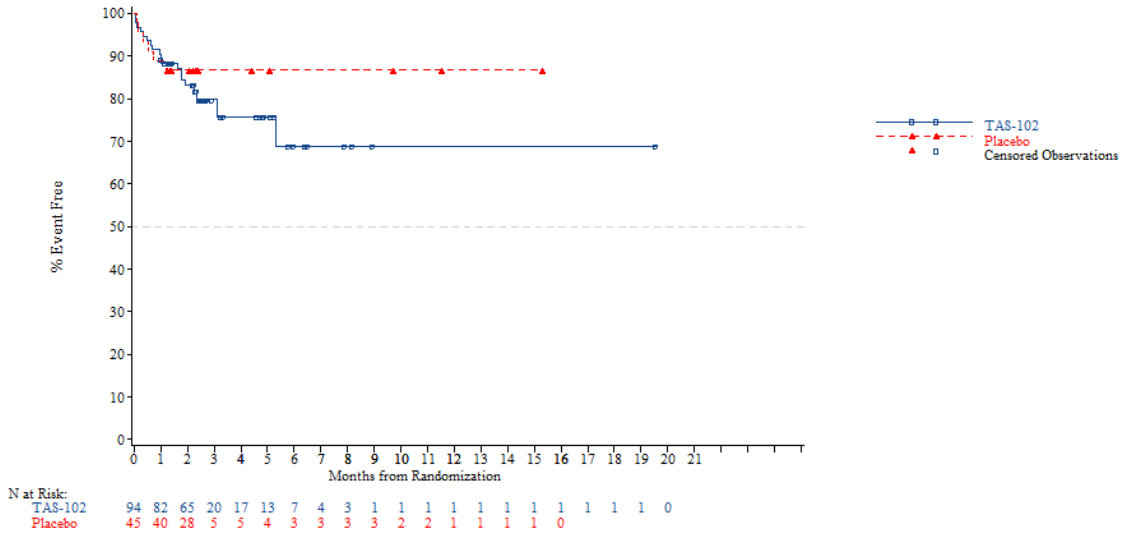
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

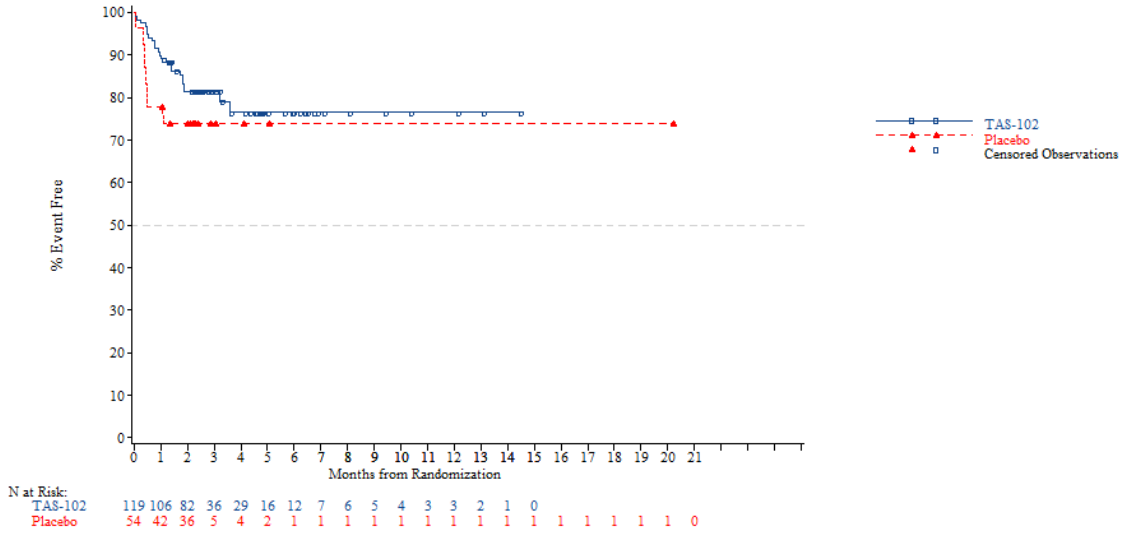


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

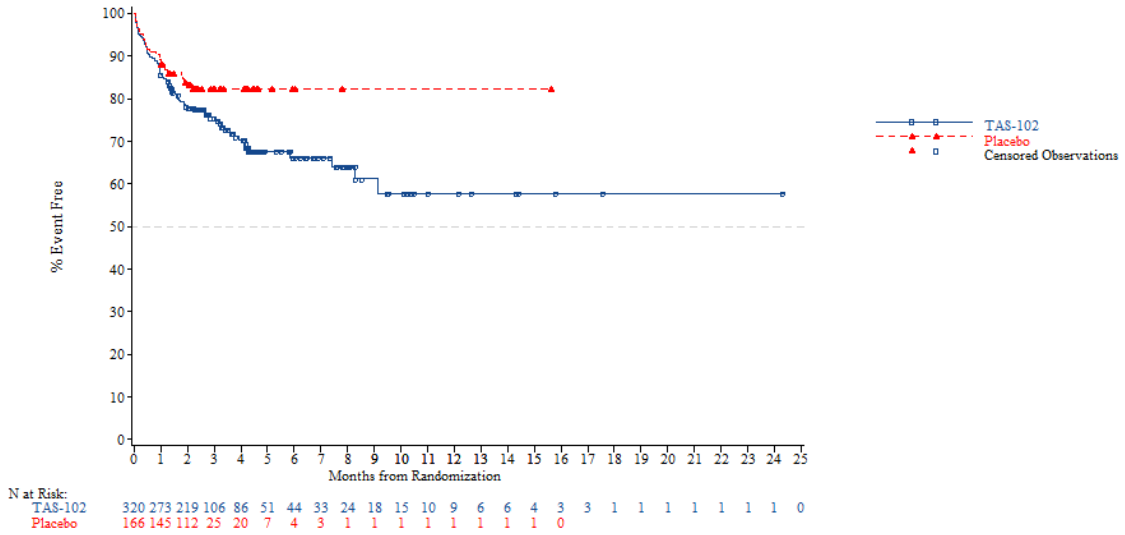
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

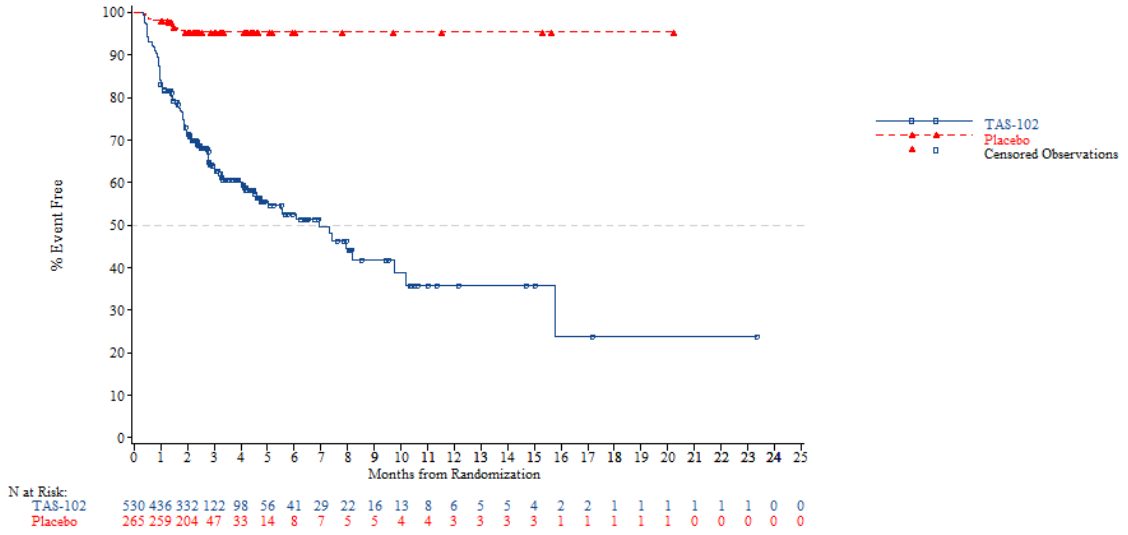


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

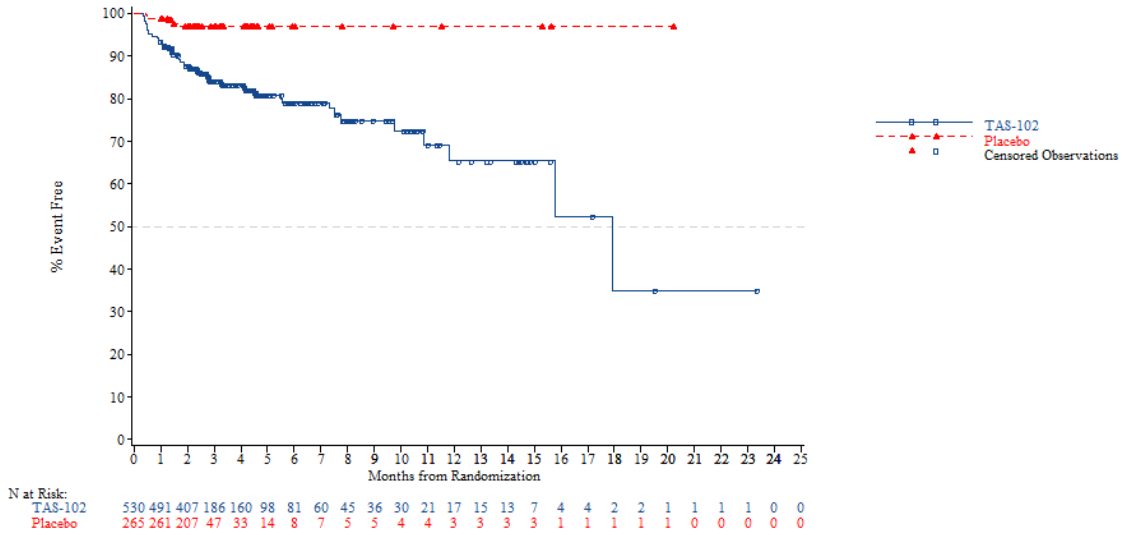
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

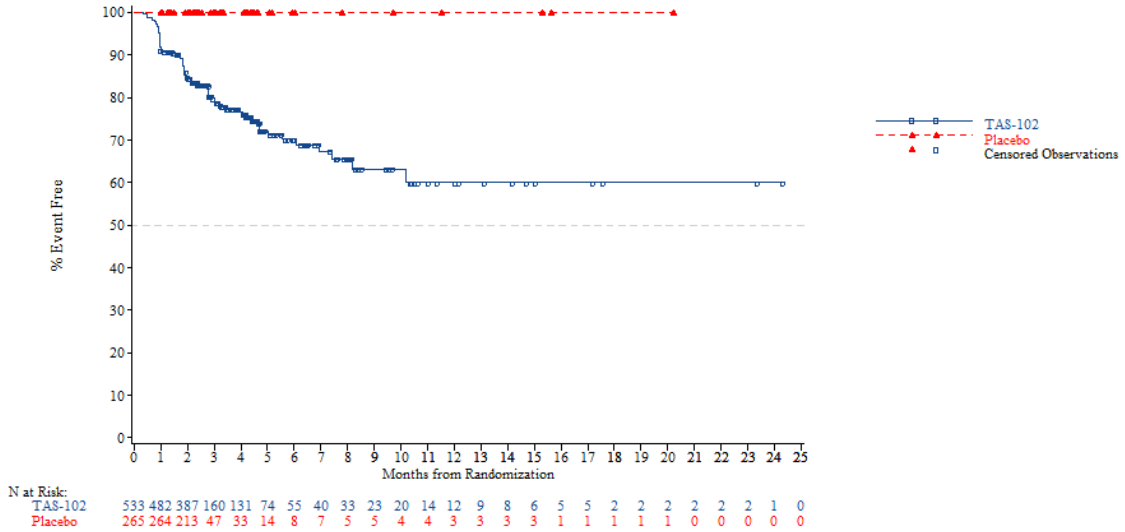


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

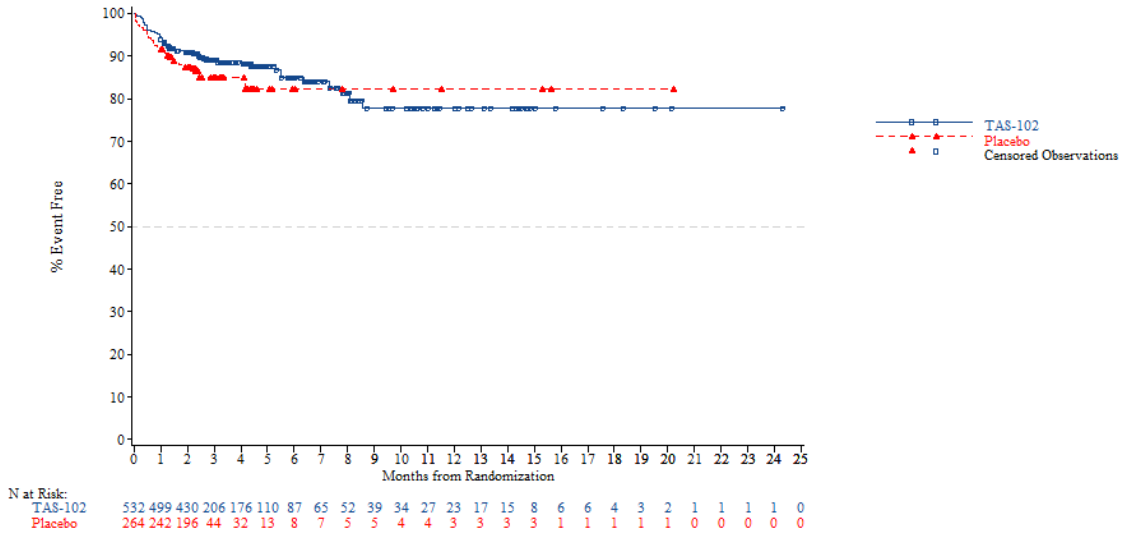
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

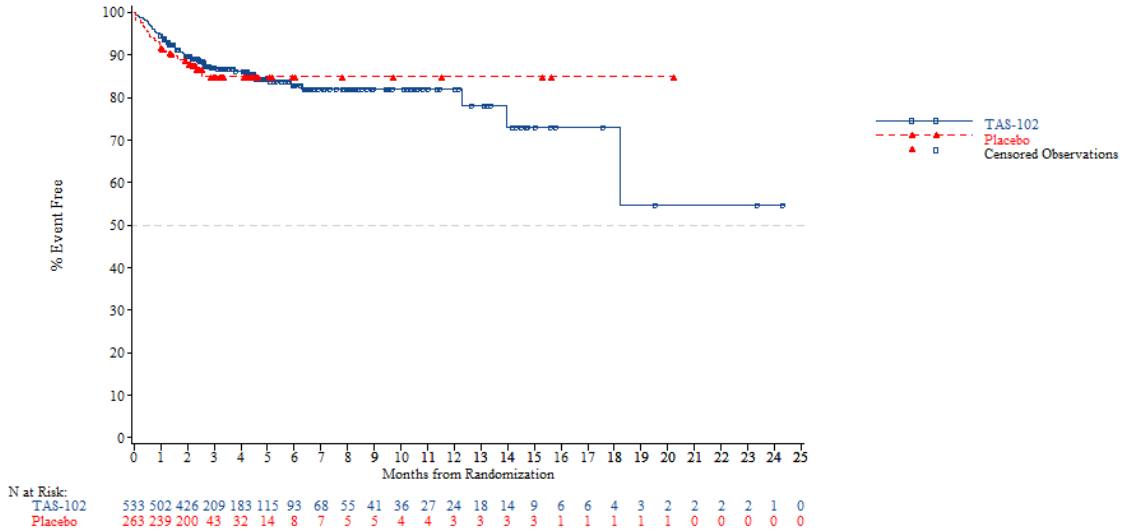


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

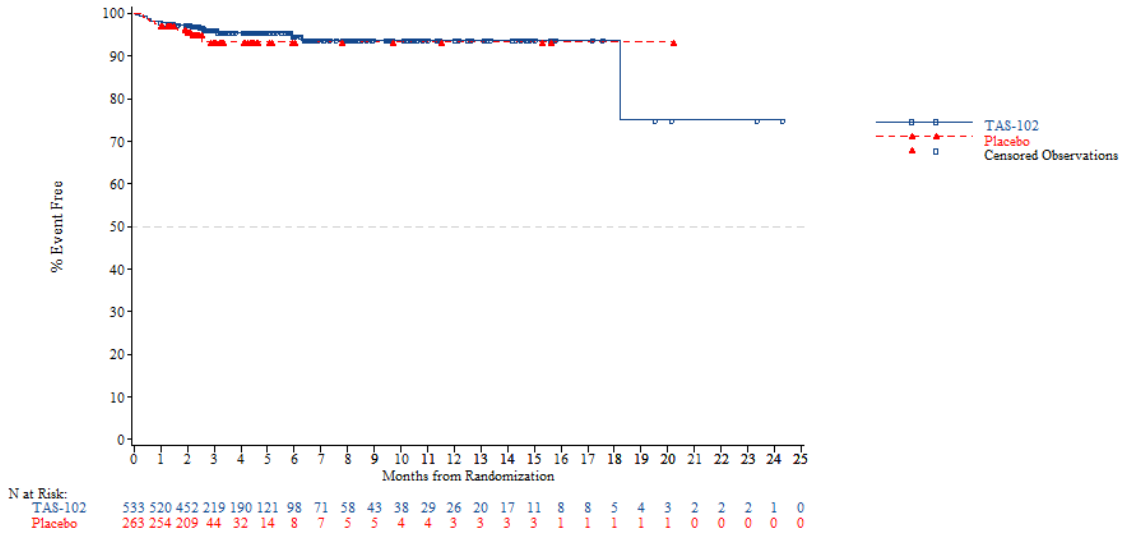
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

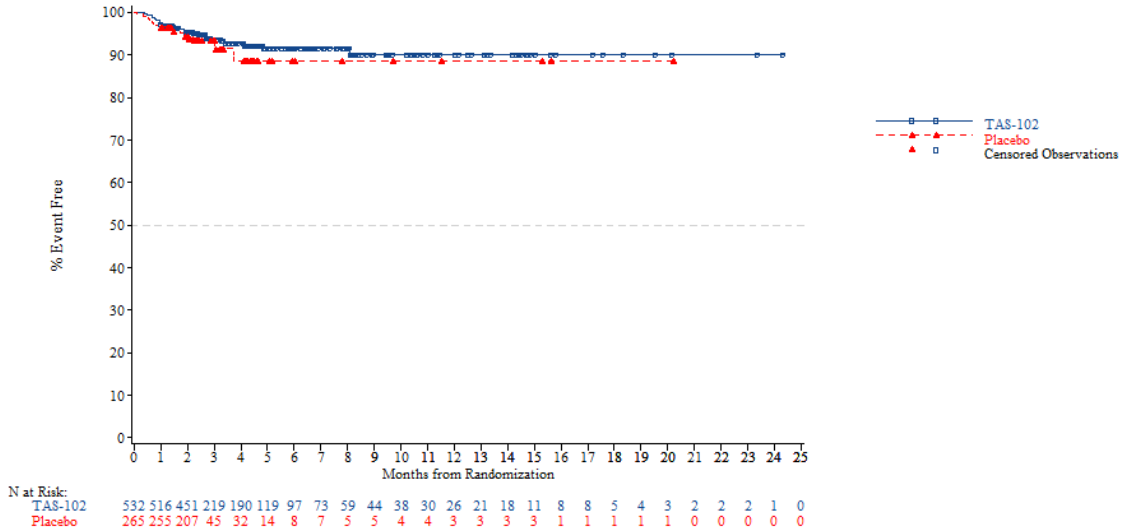


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

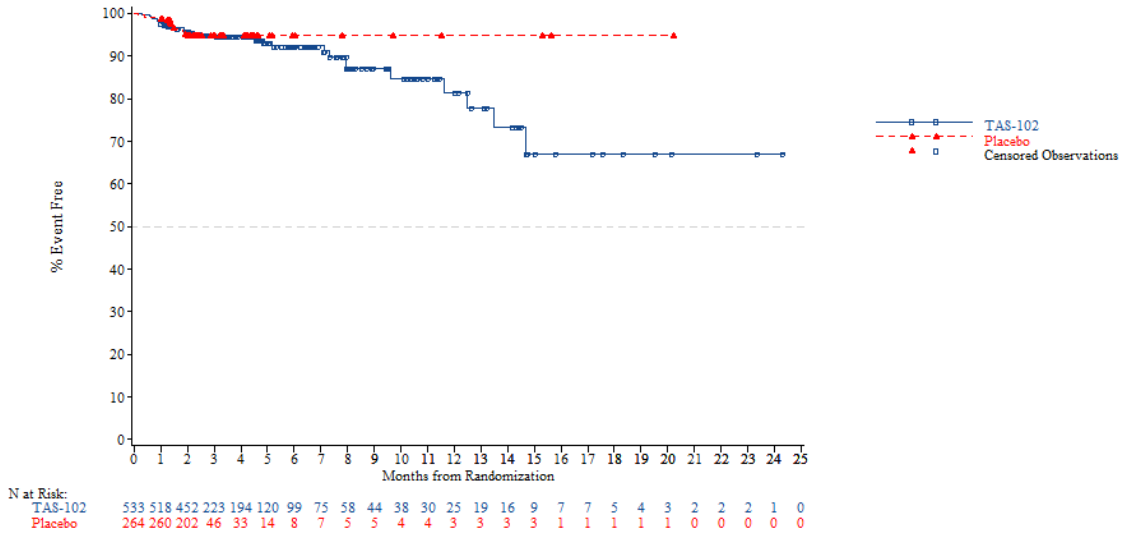
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

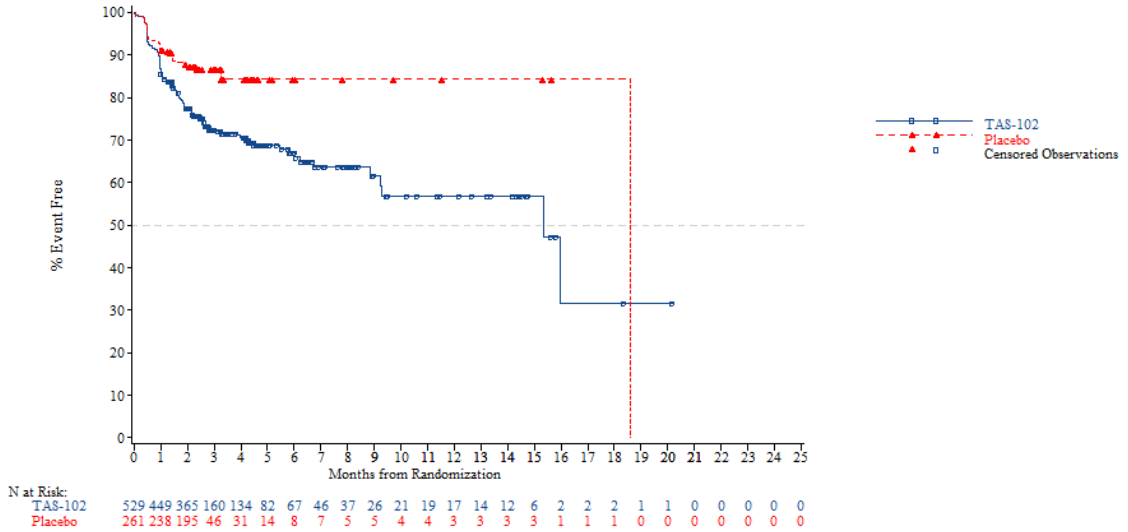


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Infections and infestations
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

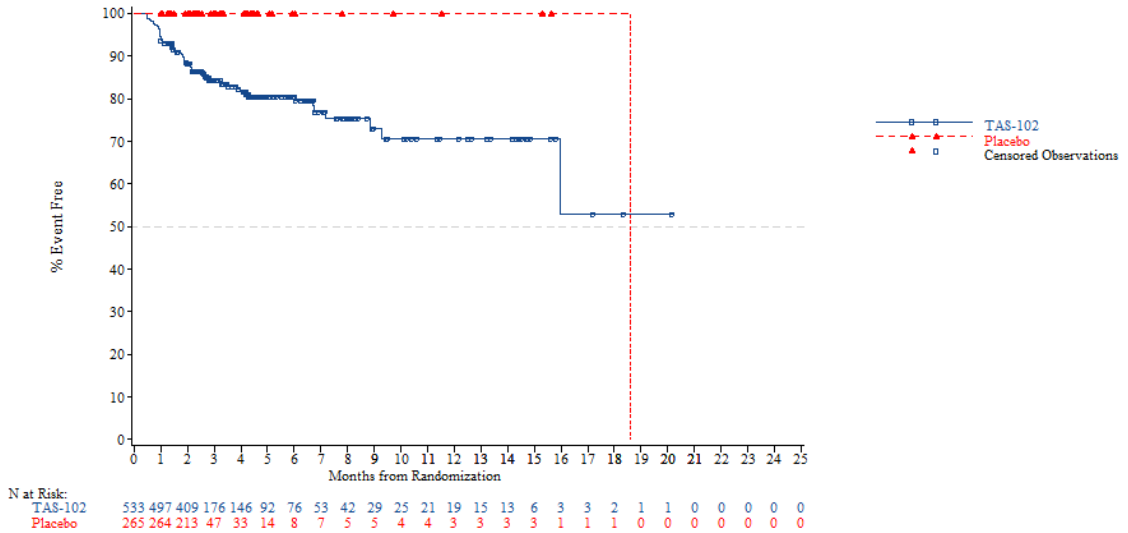
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

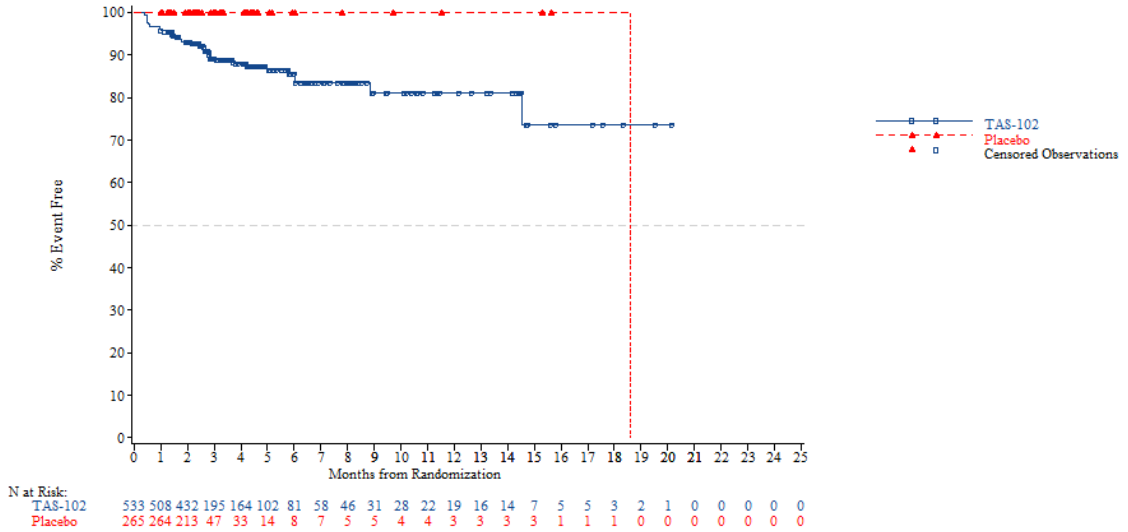


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

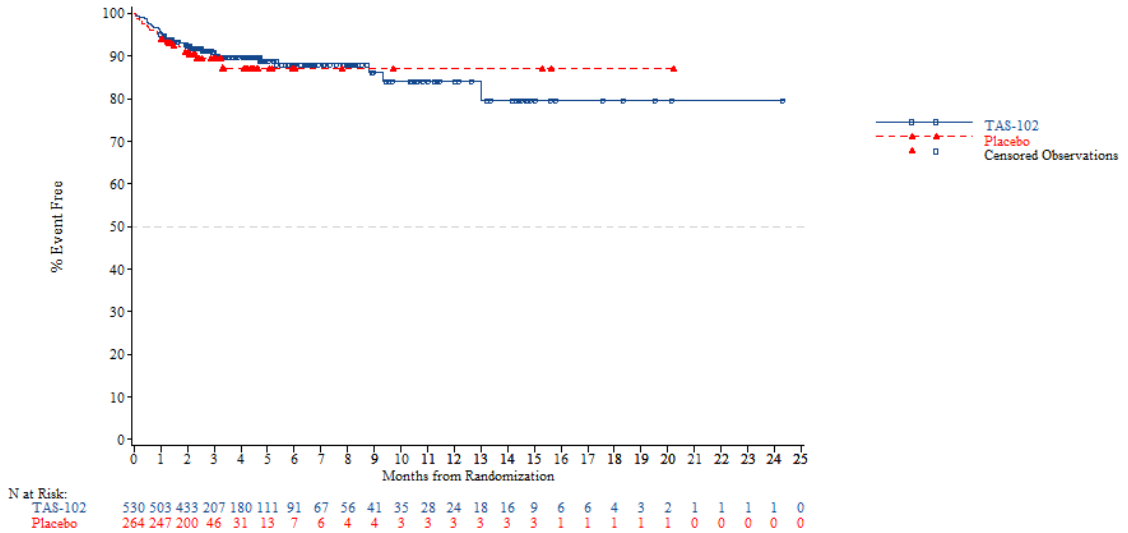
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

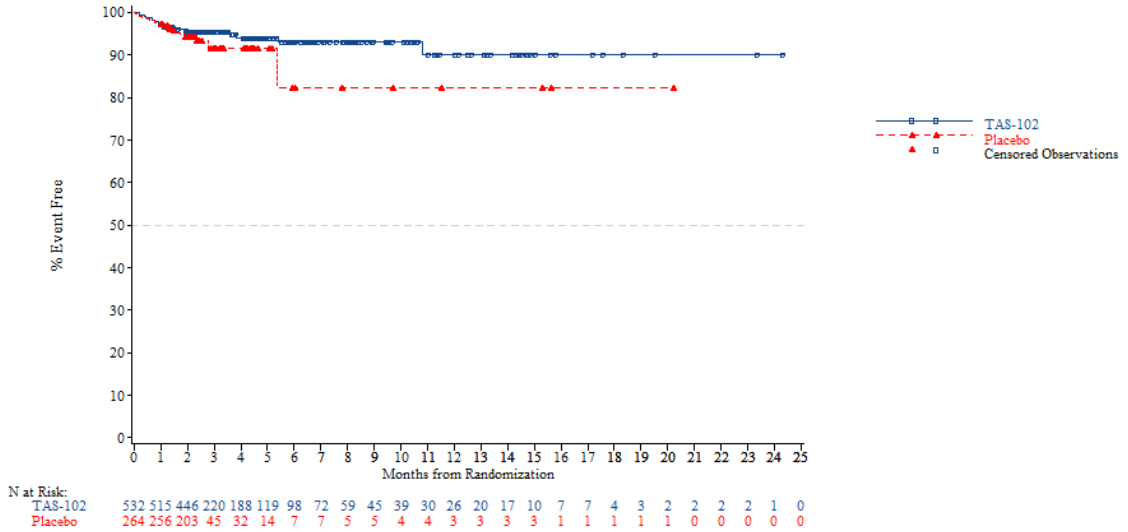


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

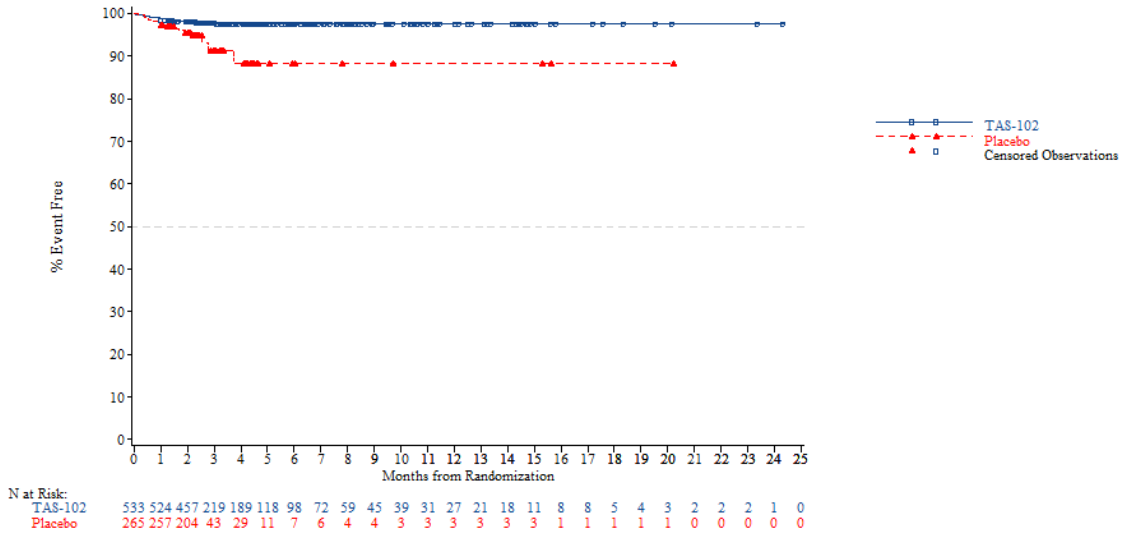
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

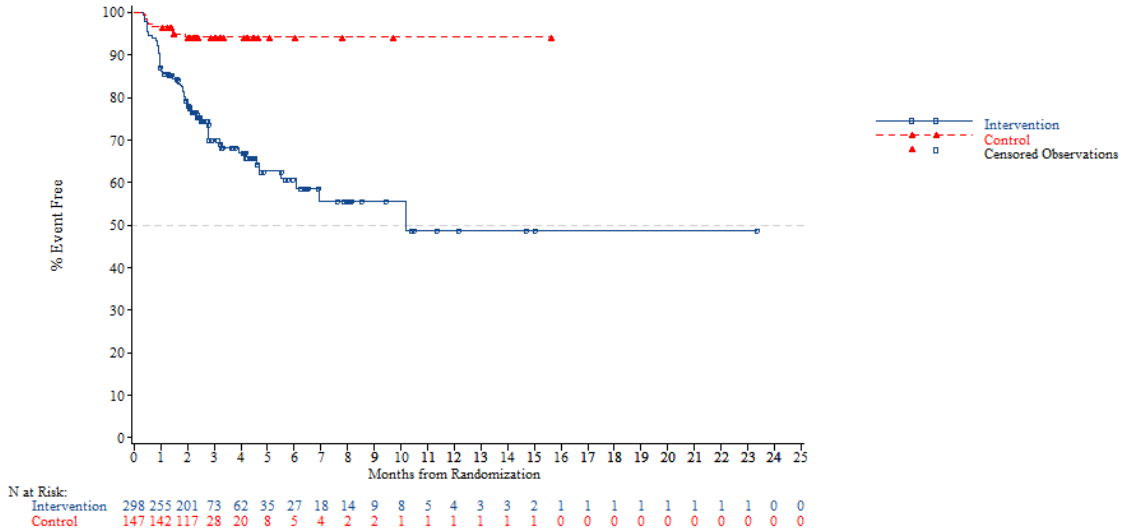


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Vascular disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

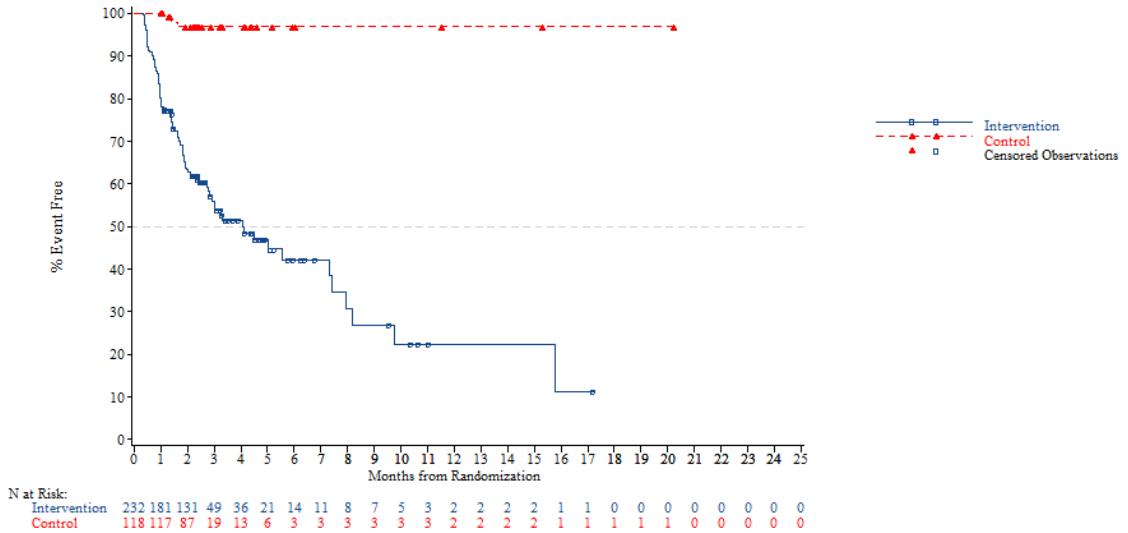
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

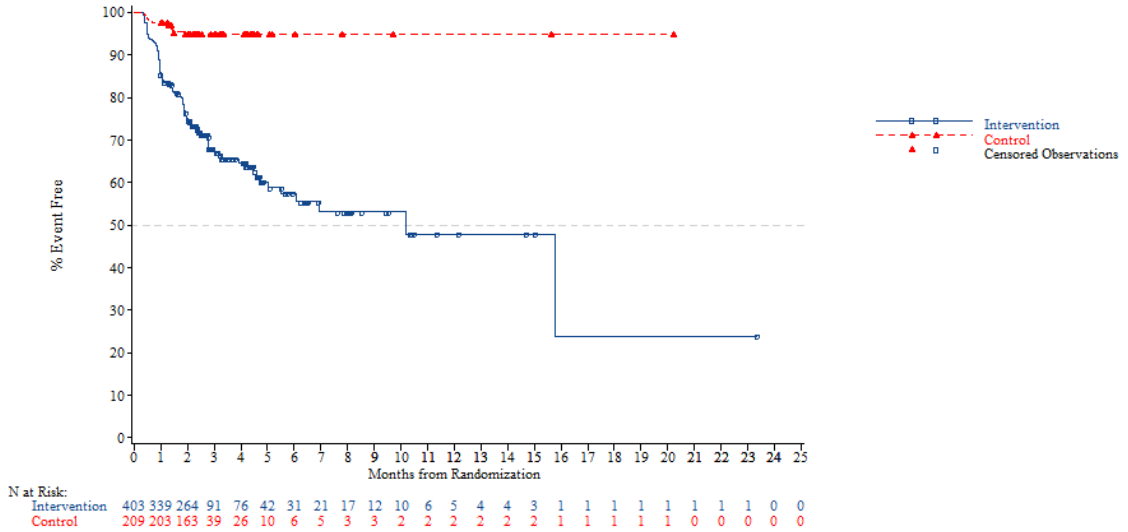


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

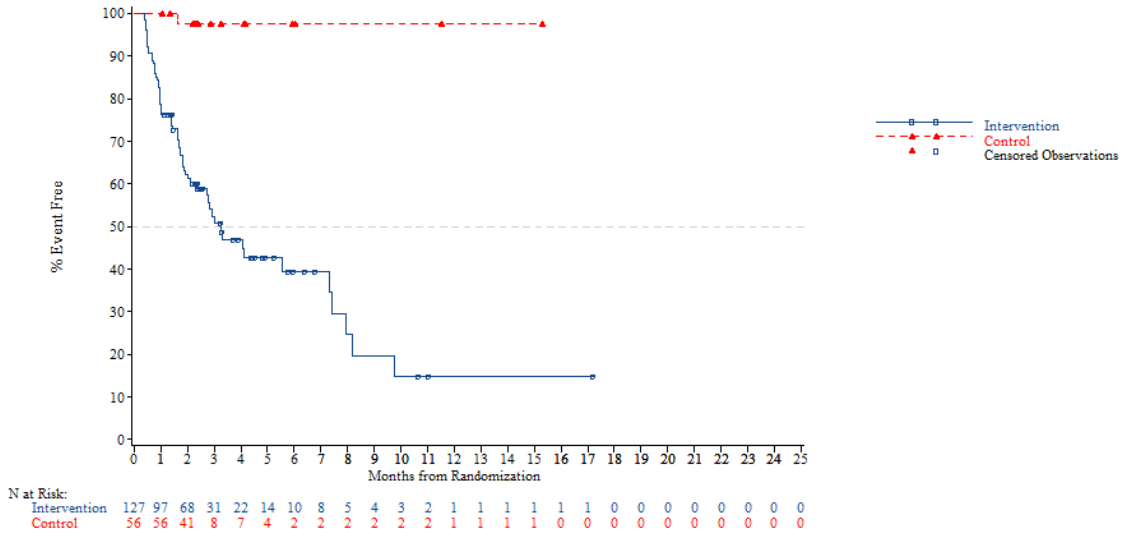
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

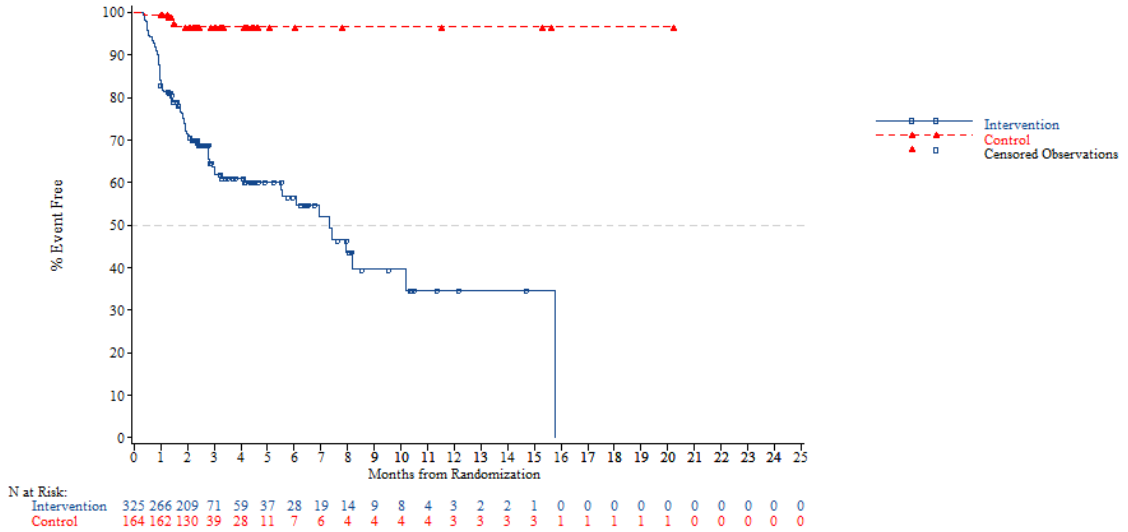


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

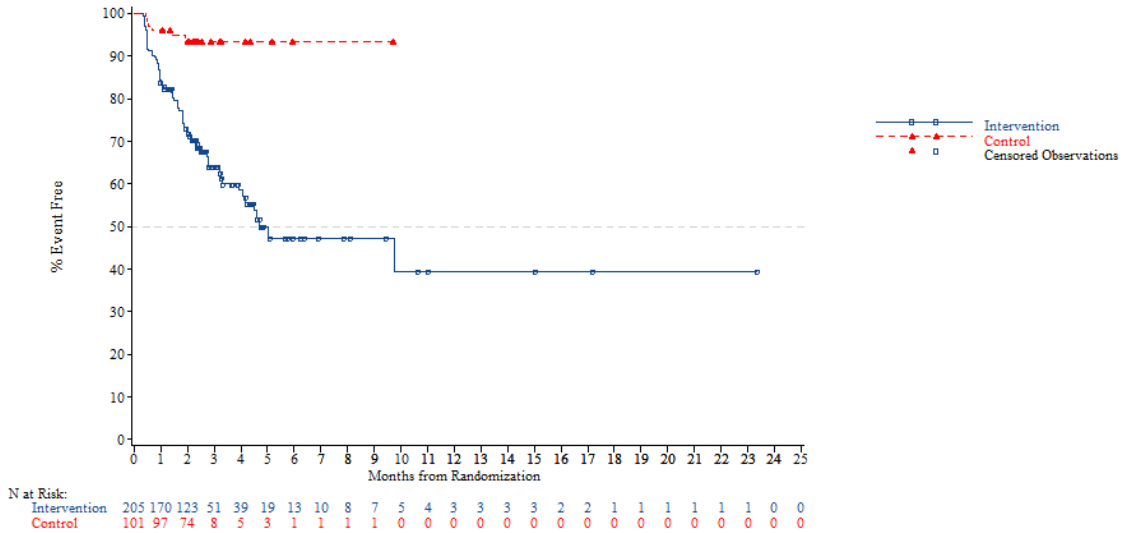
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

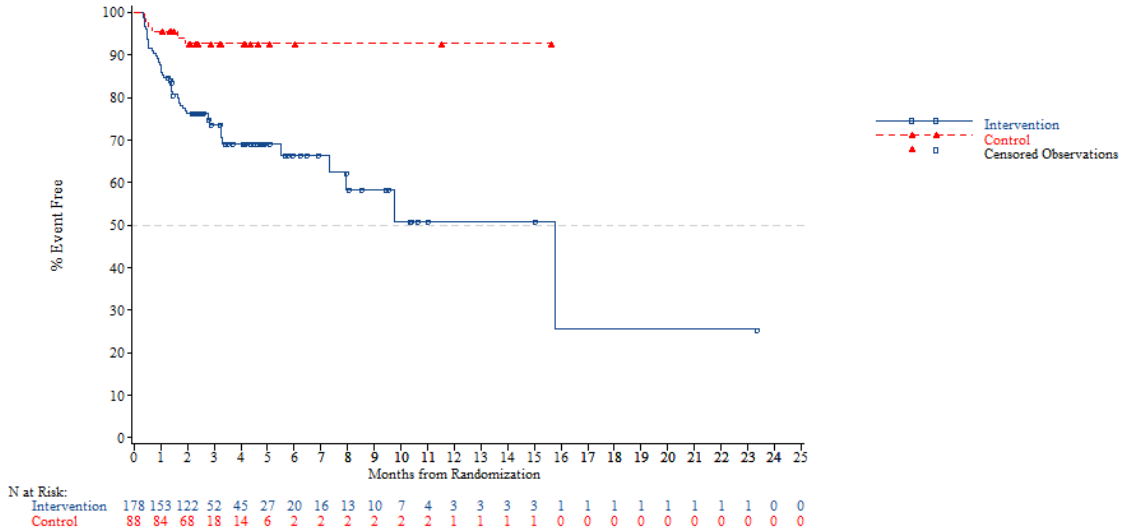


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

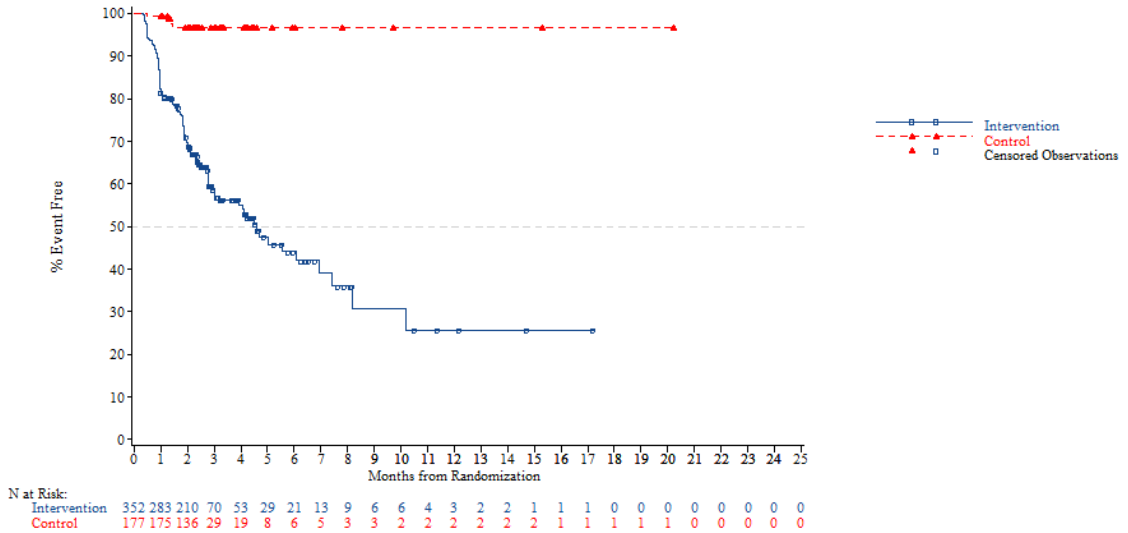
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

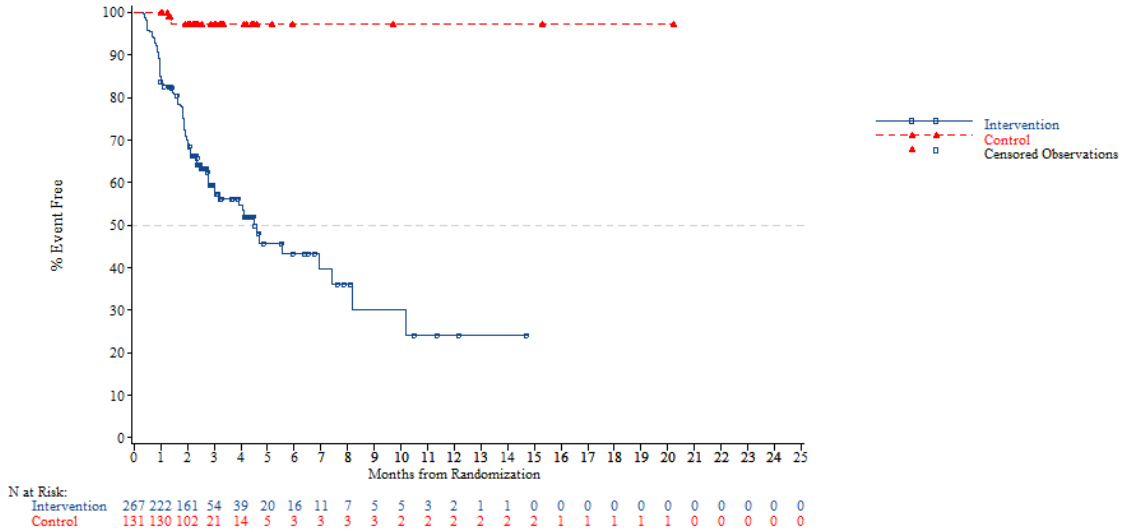


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

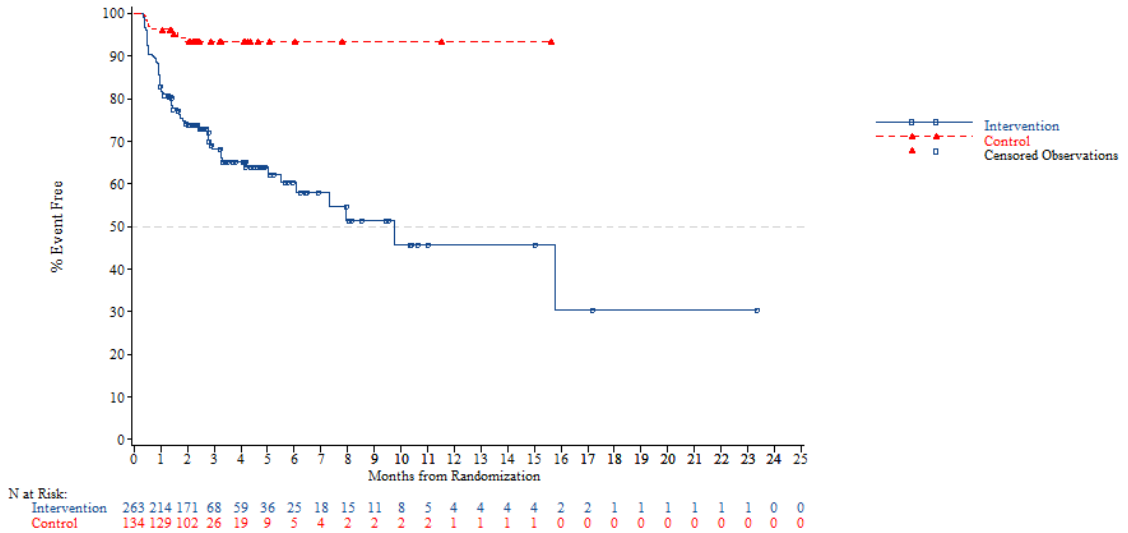
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

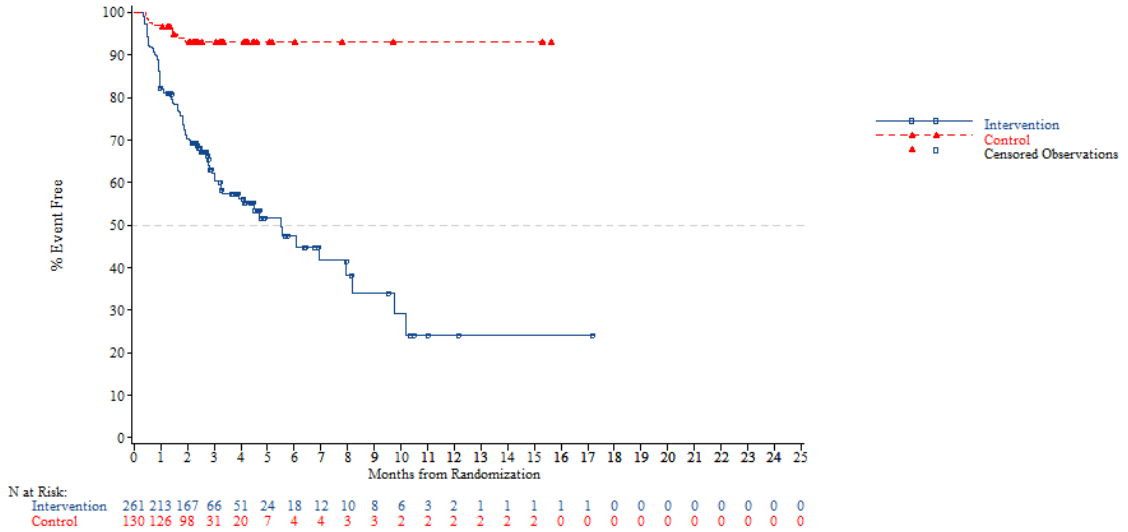


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

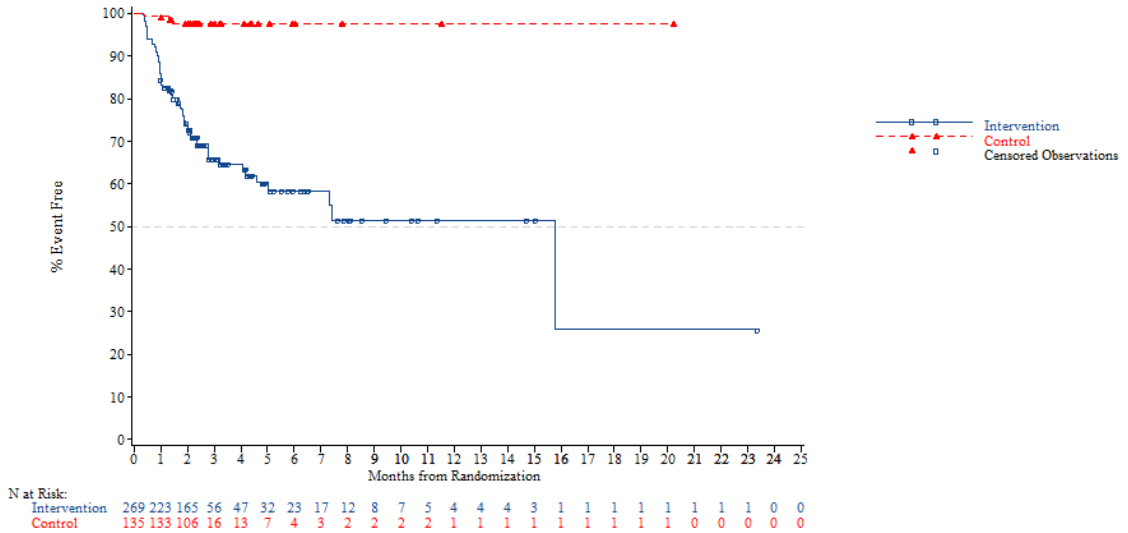
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

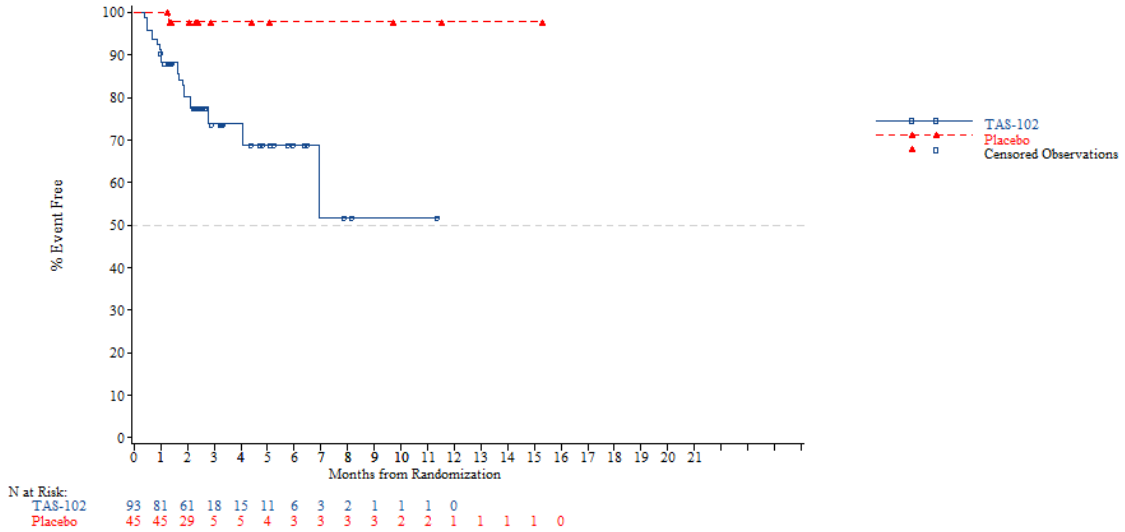


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

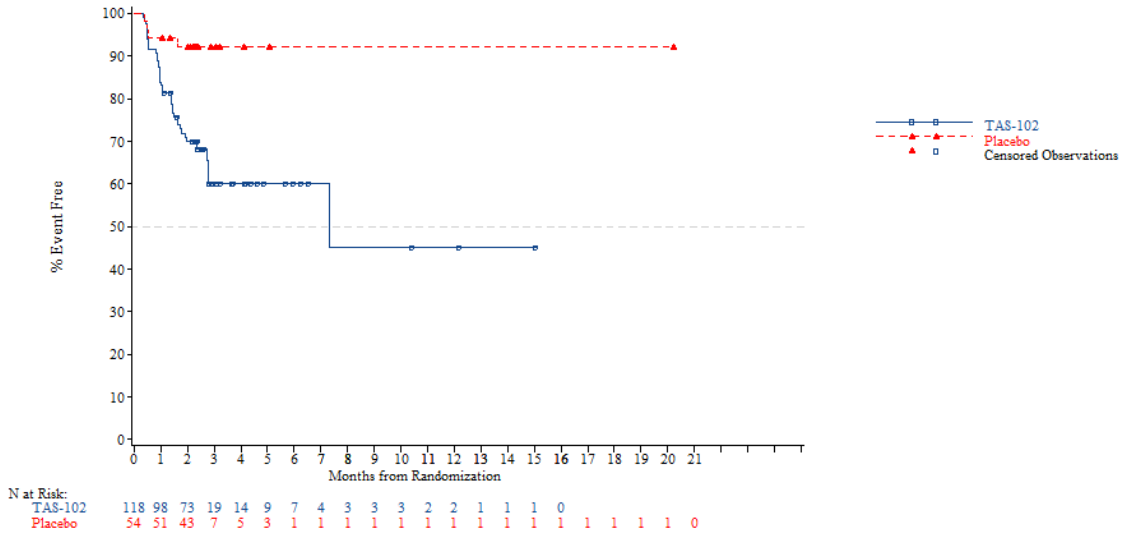
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

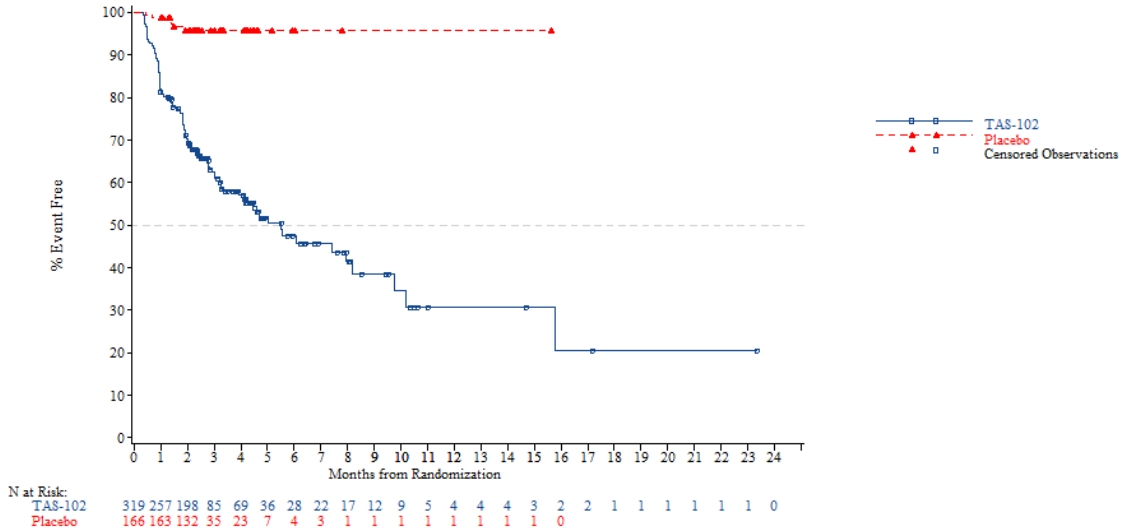


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

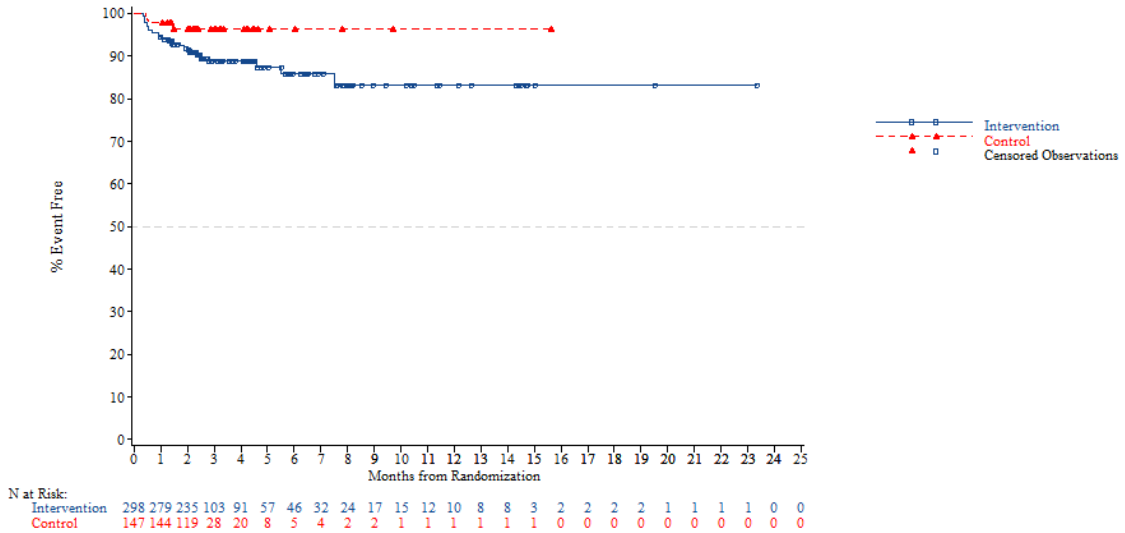
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

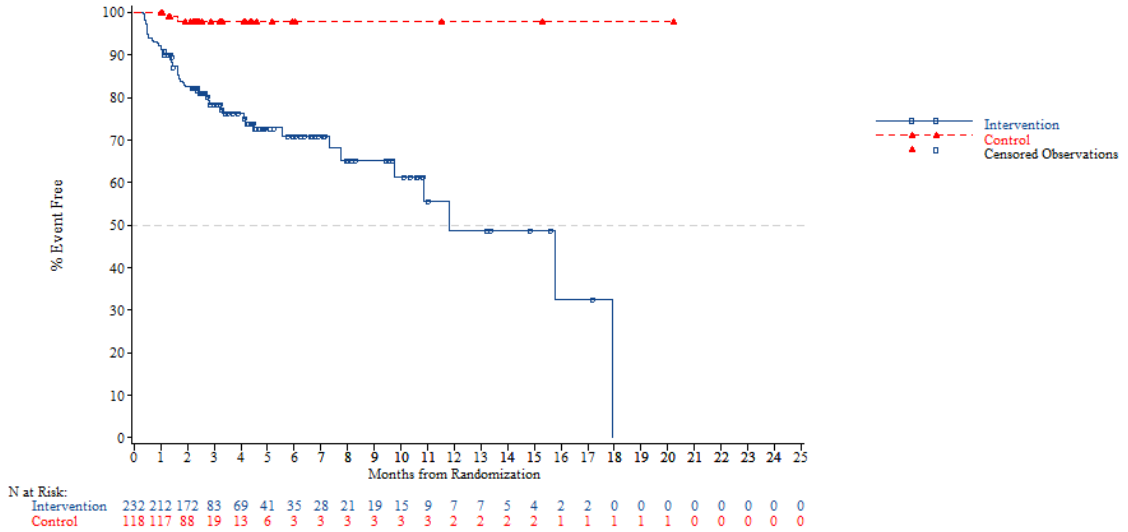


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

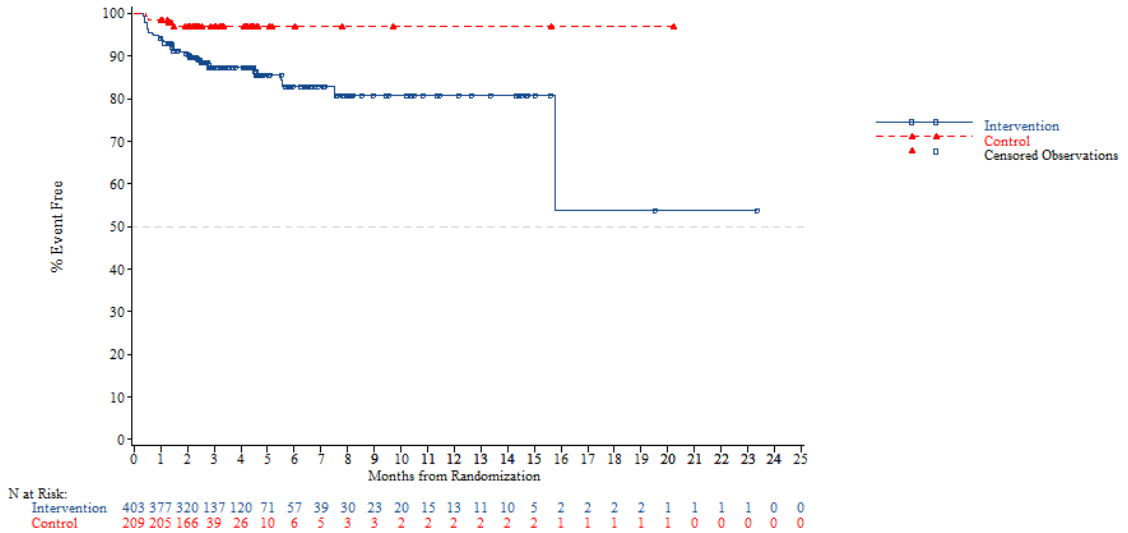
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

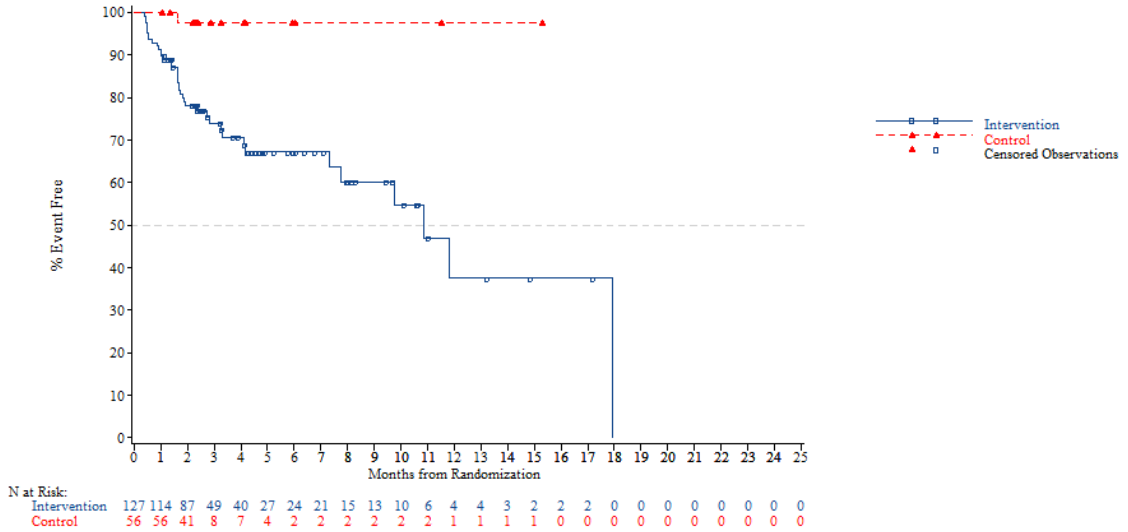


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

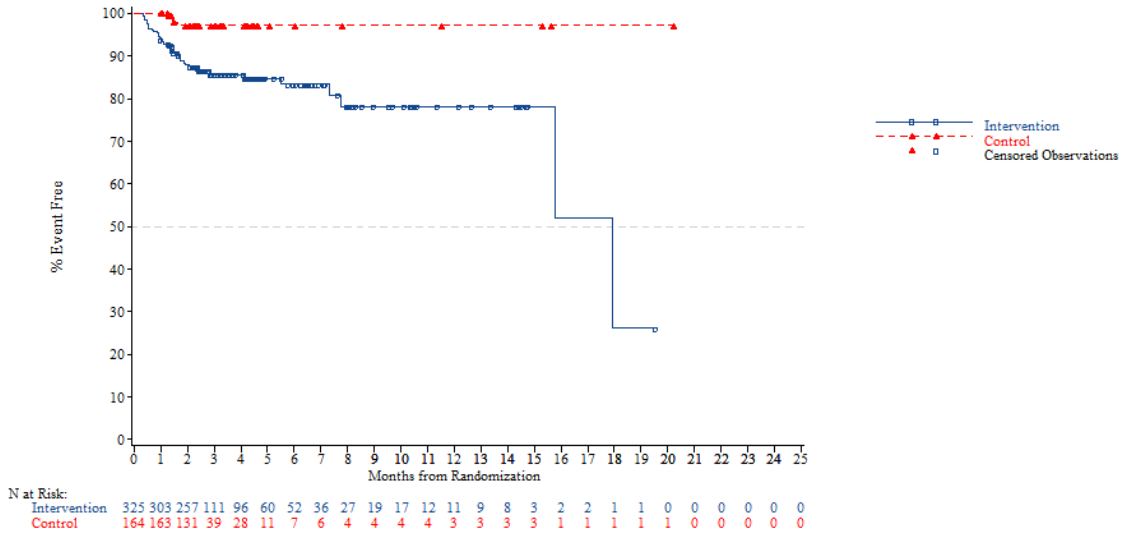
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

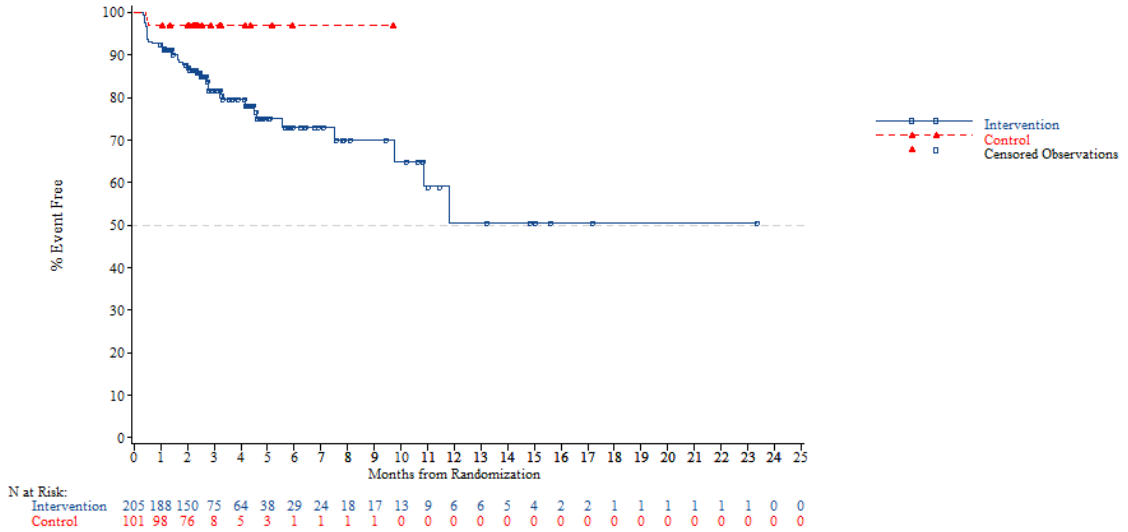


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

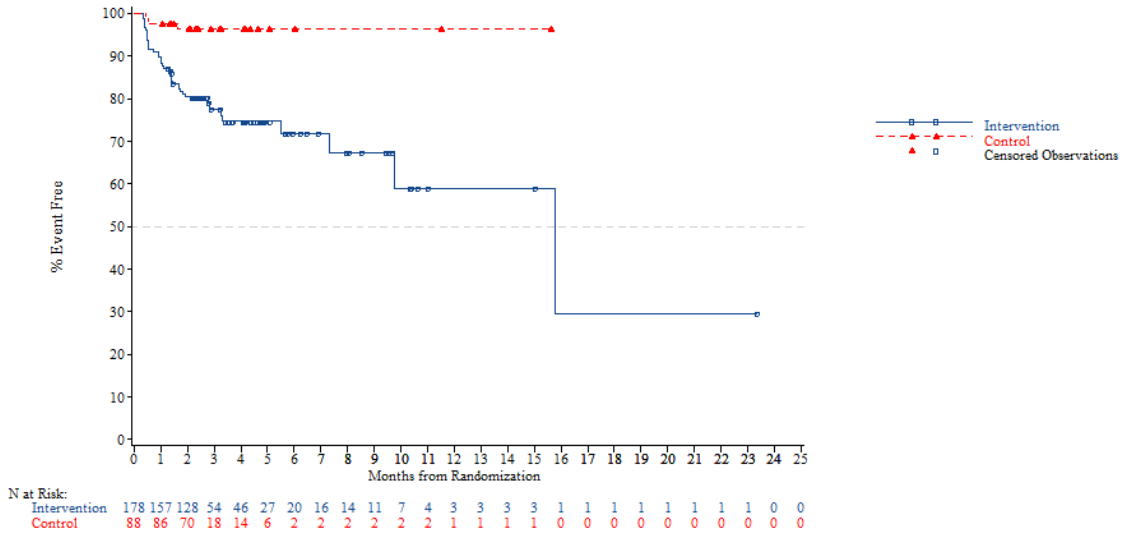
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

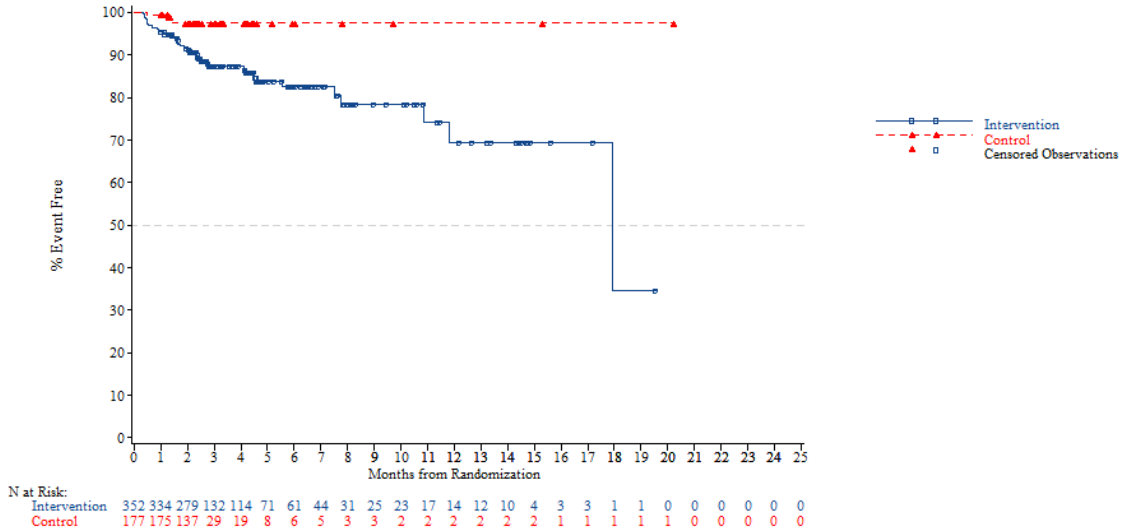


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

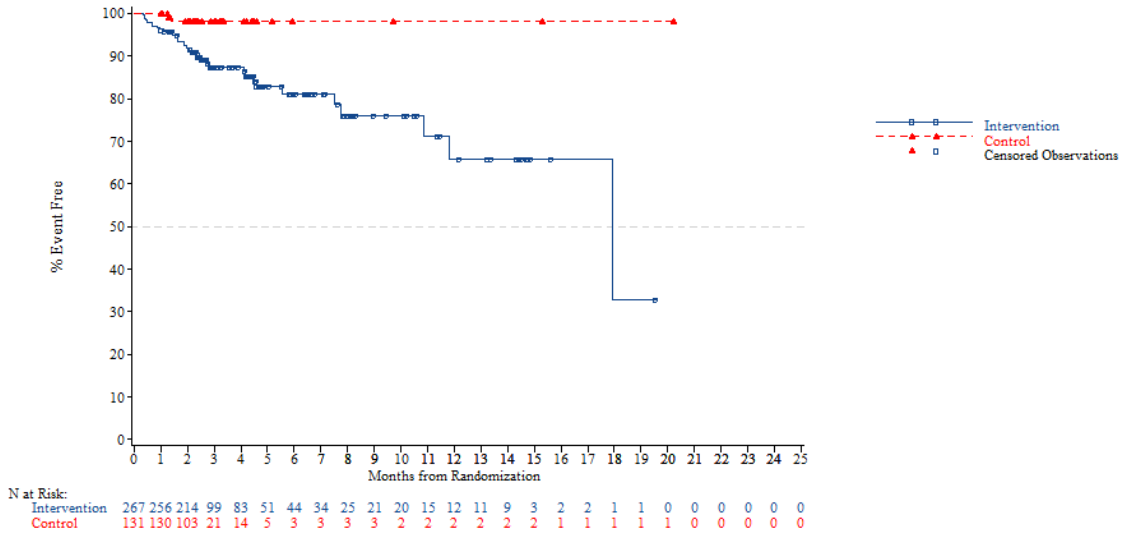
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

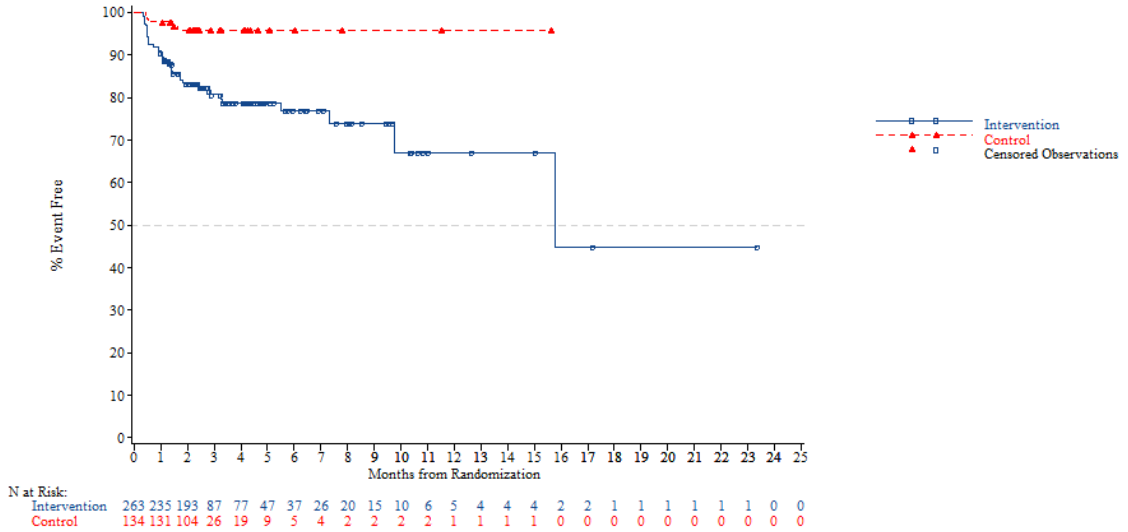


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

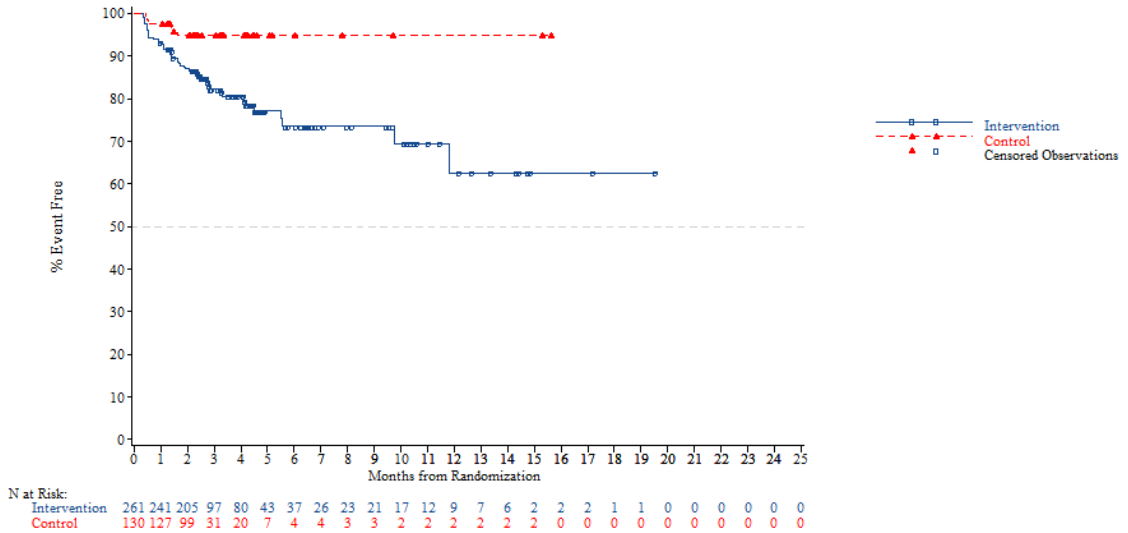
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

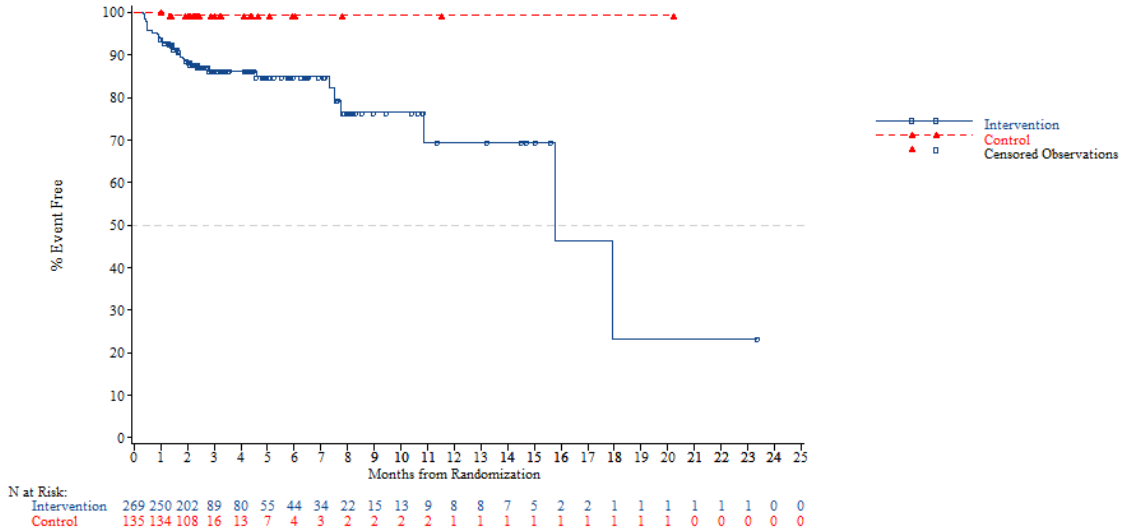


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

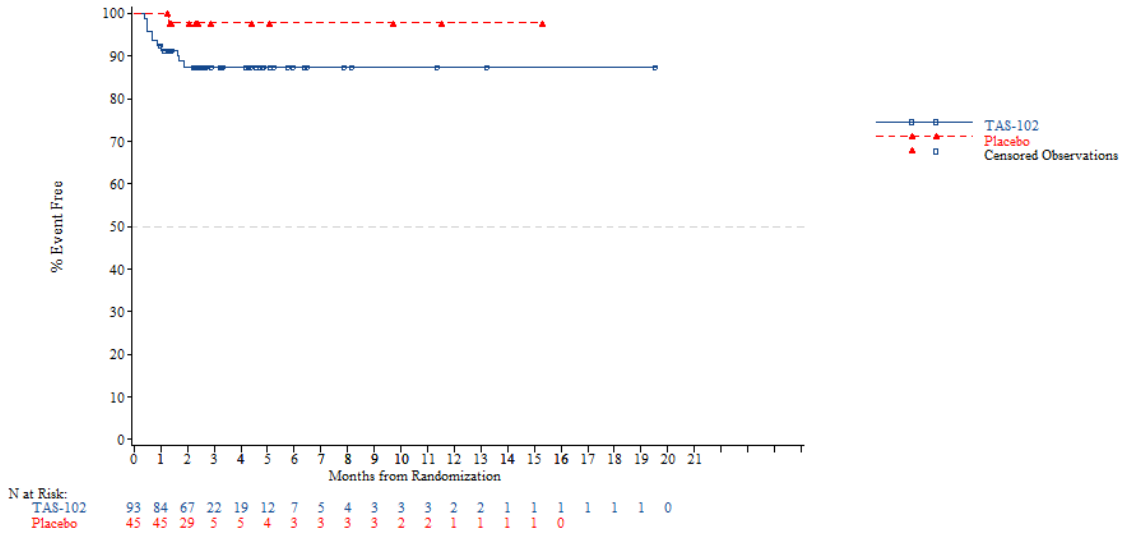
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

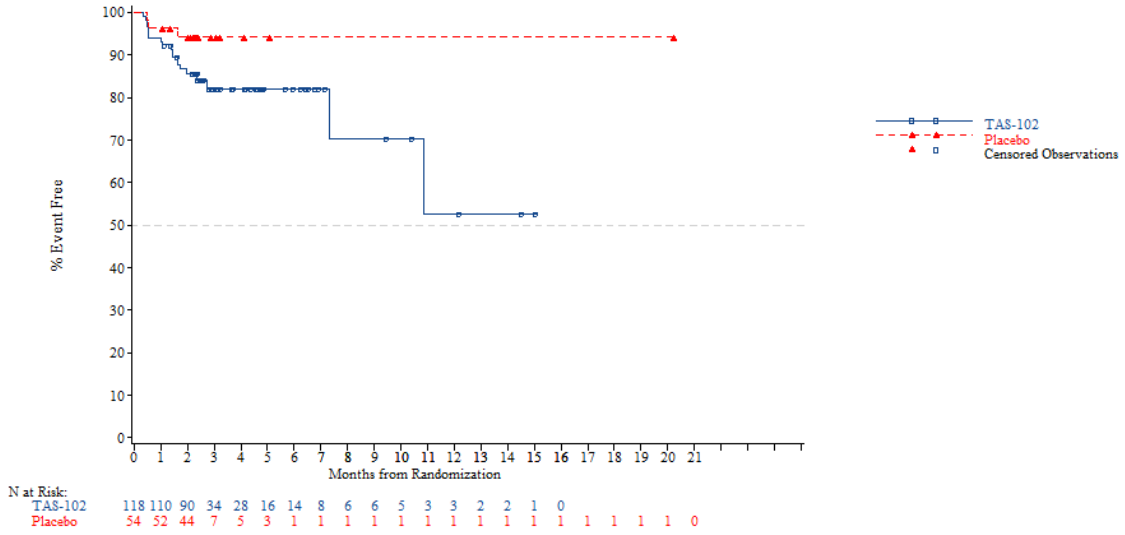


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

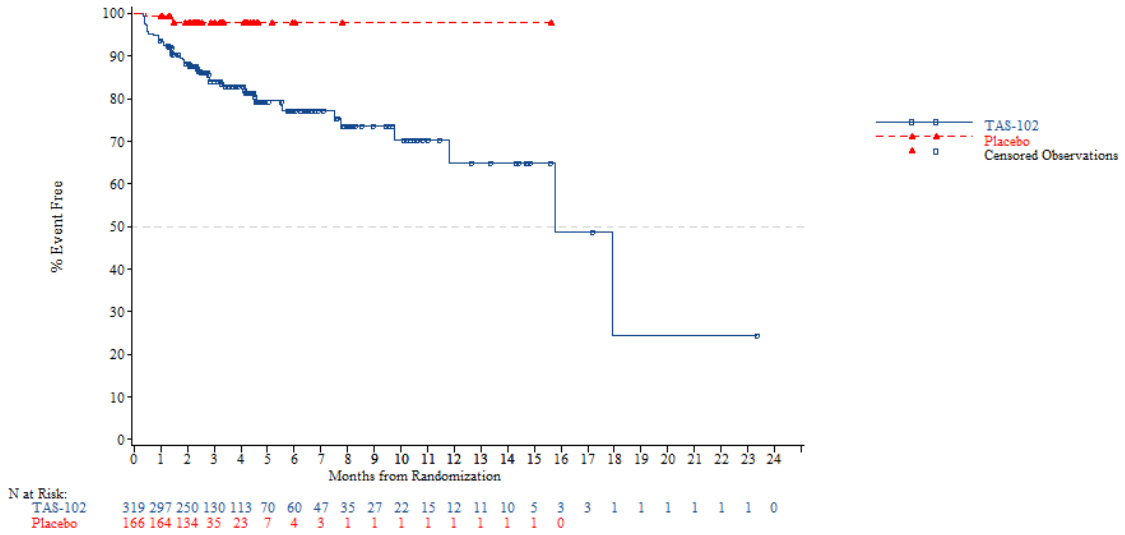
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

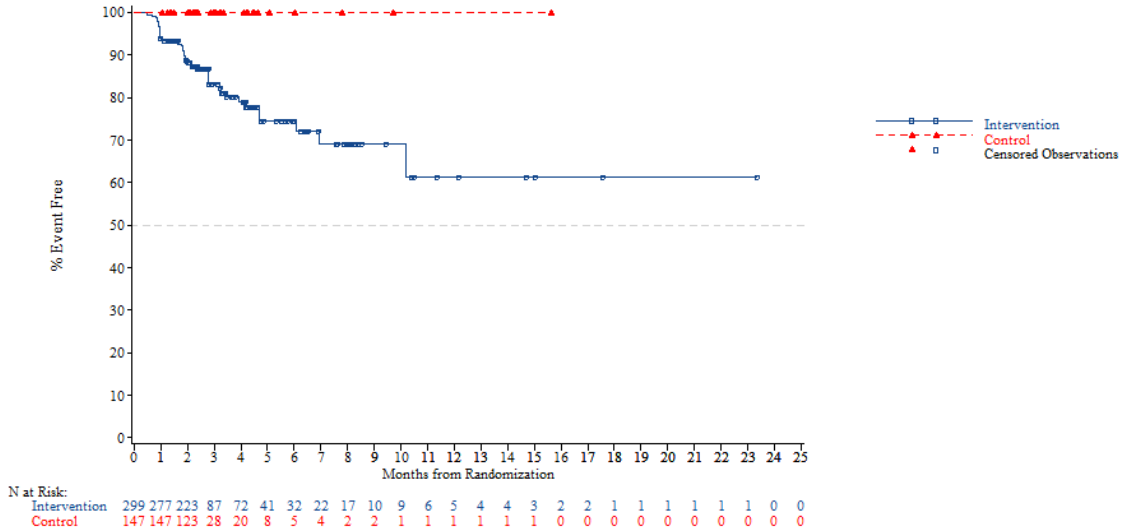


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

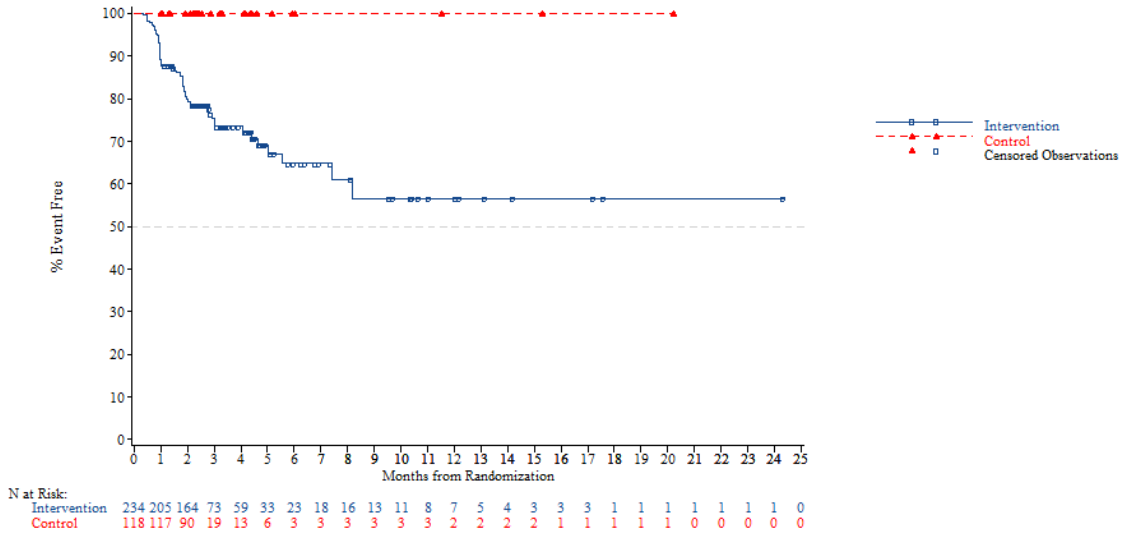
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

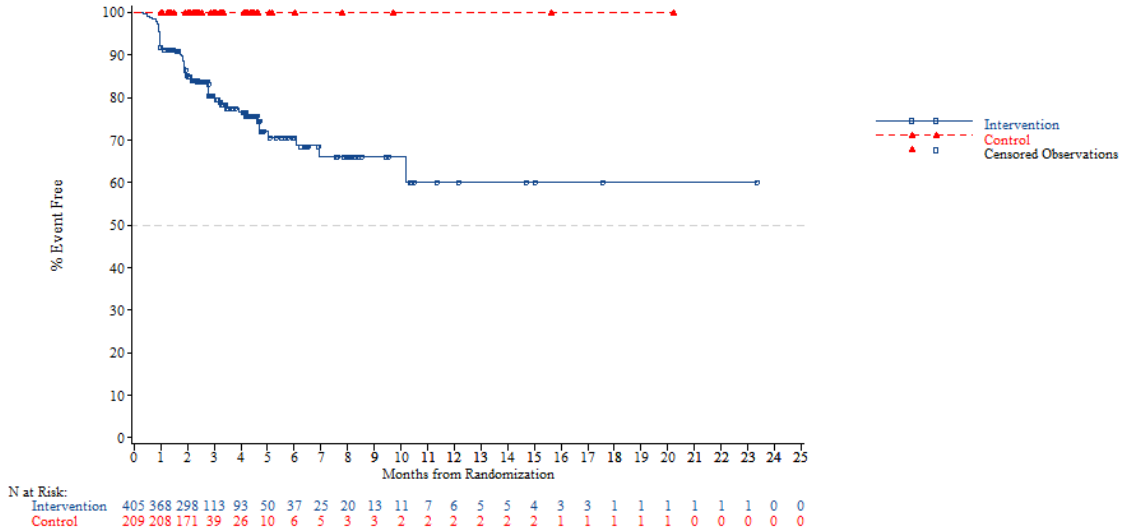


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

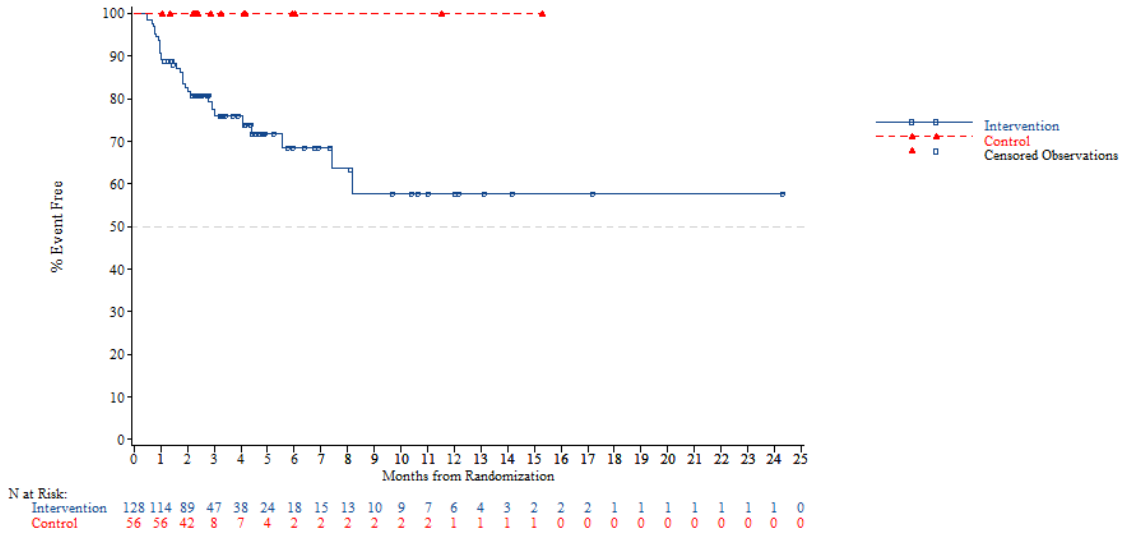
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

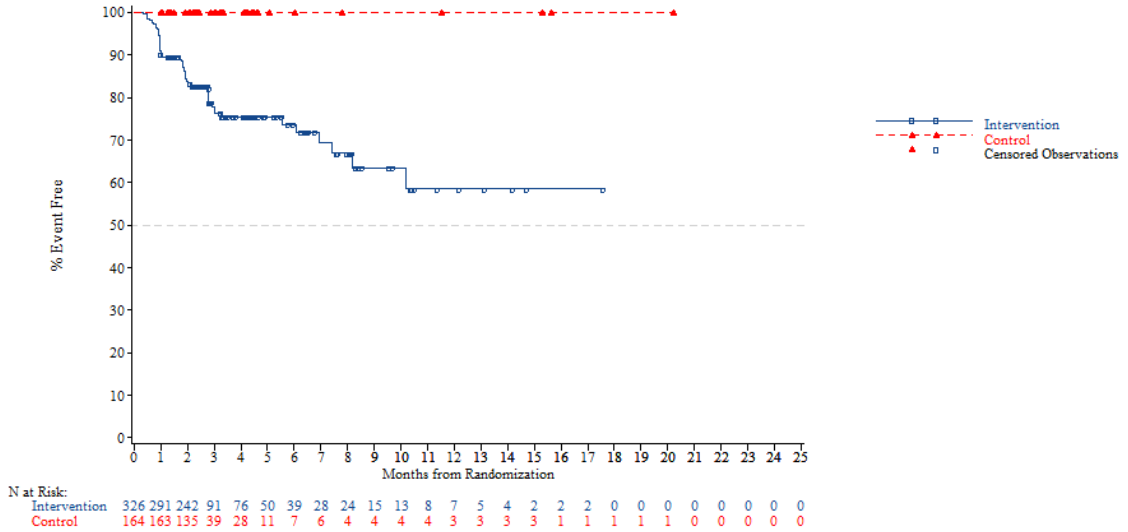


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

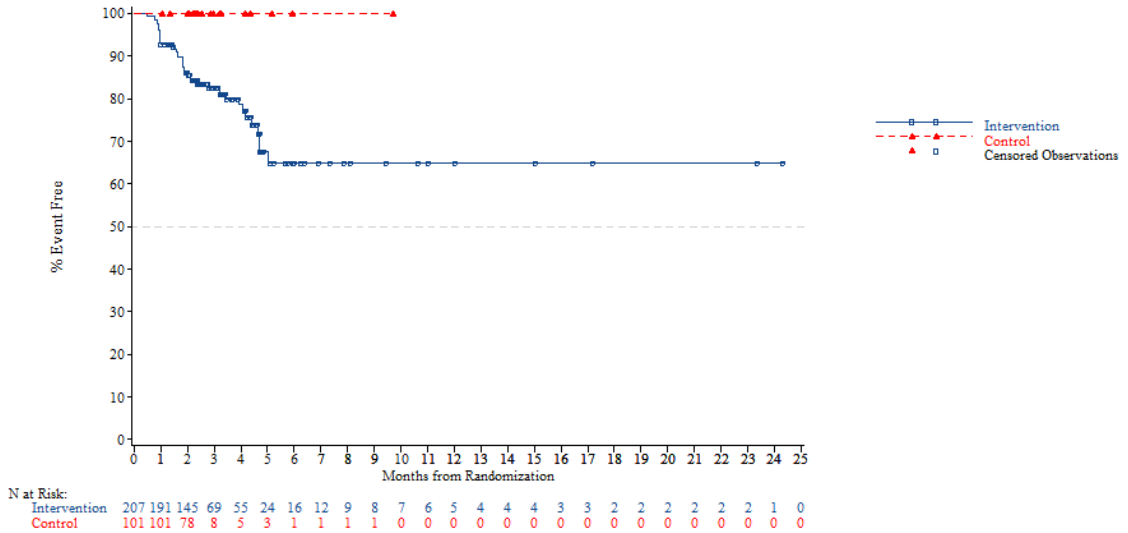
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

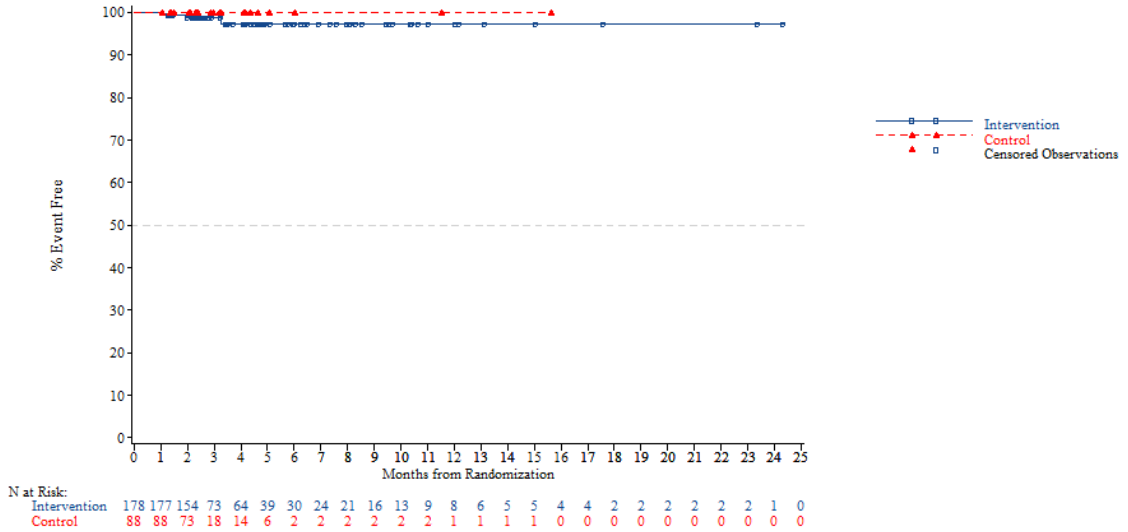


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

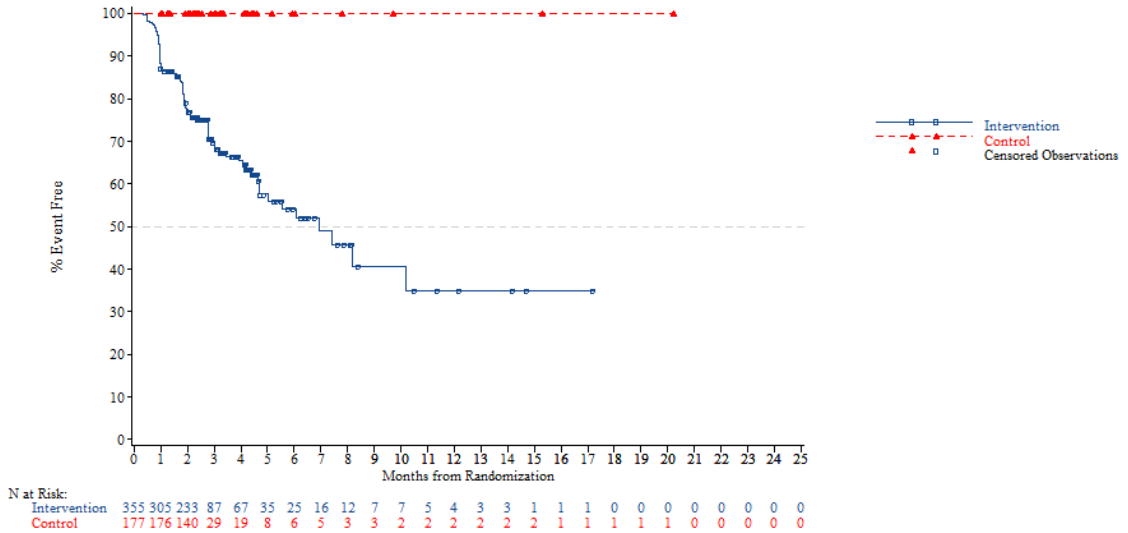
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

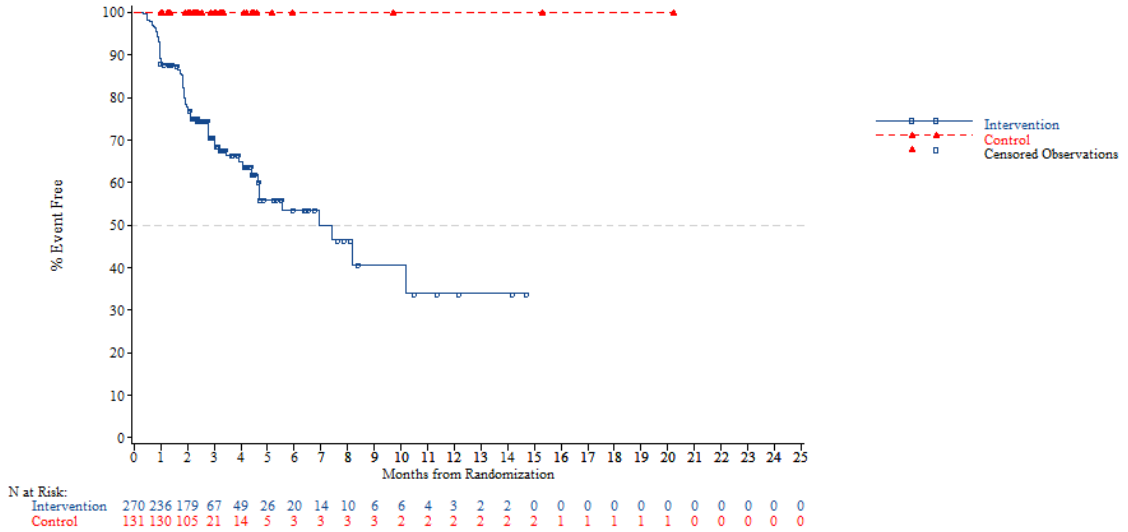


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

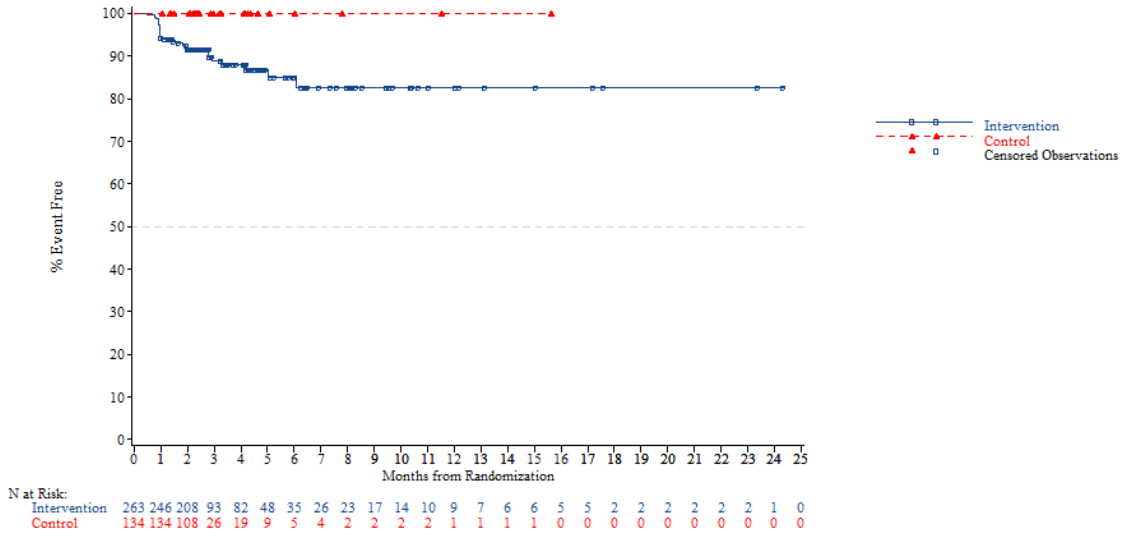
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

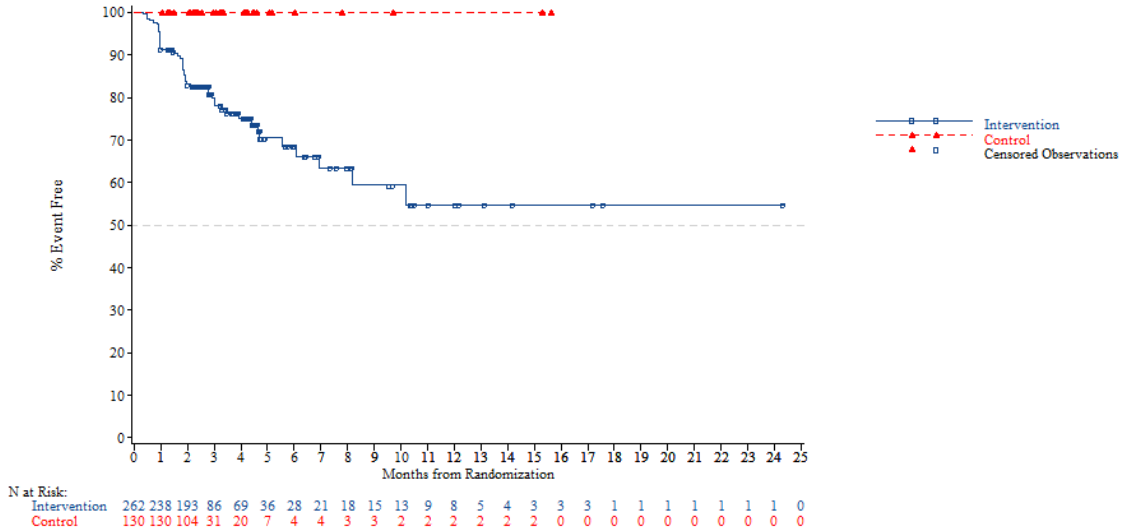


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

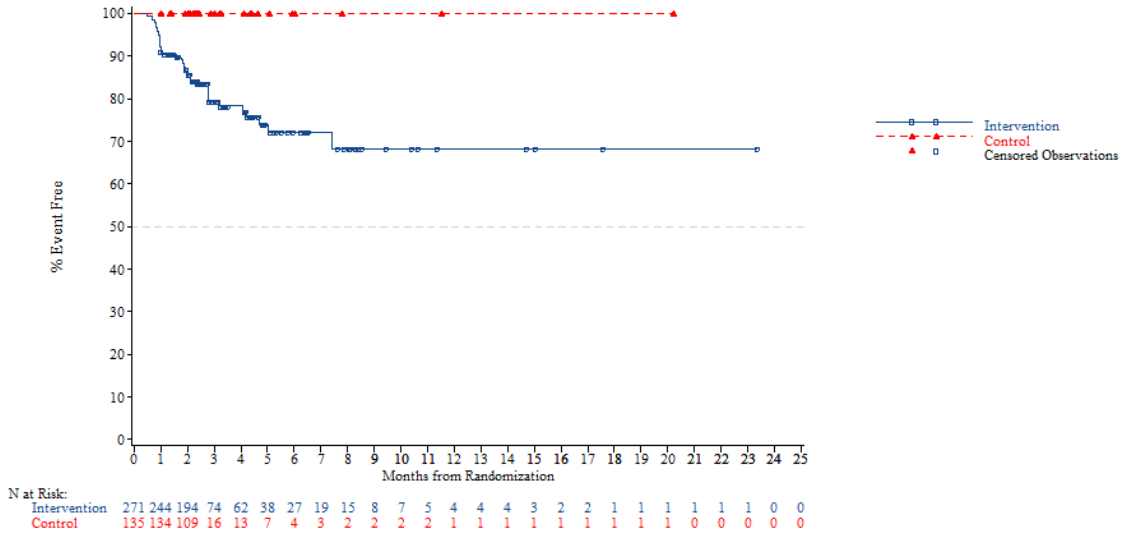
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

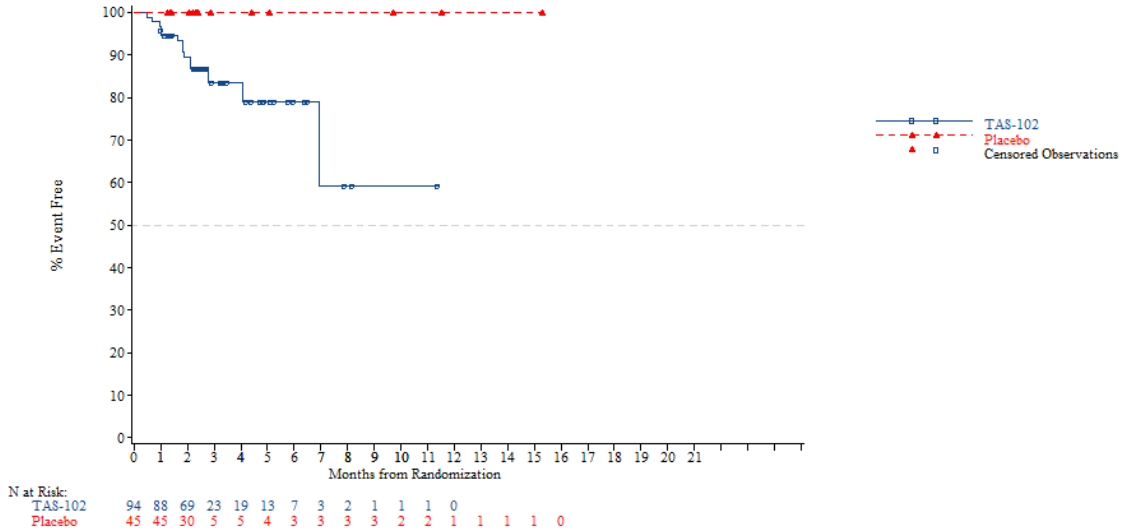


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

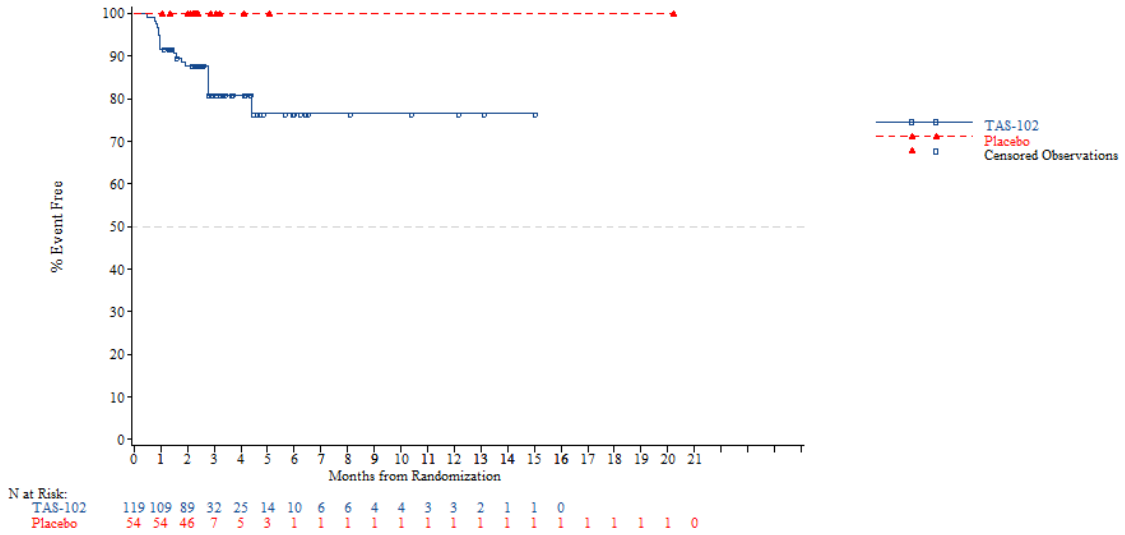
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

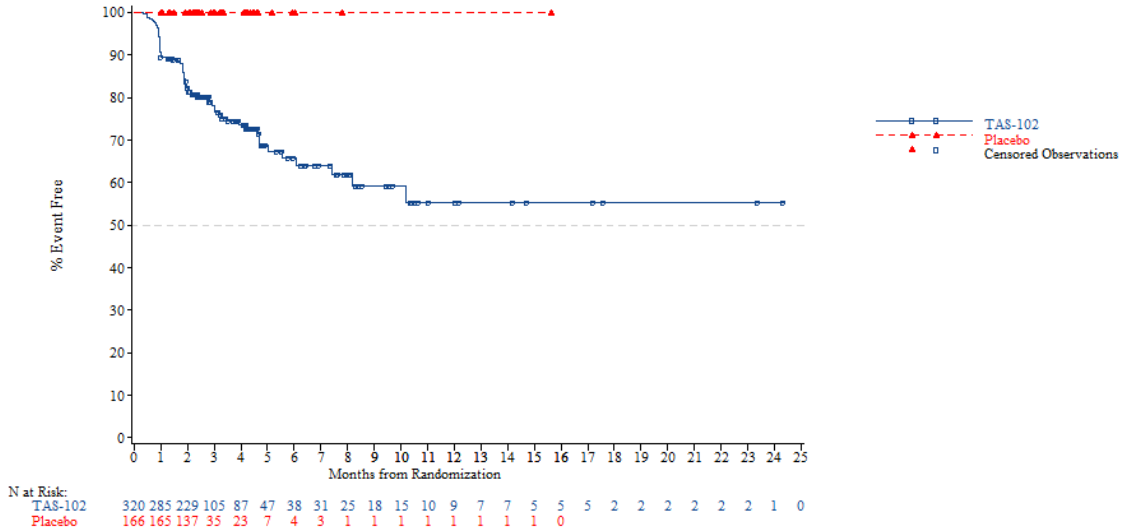


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

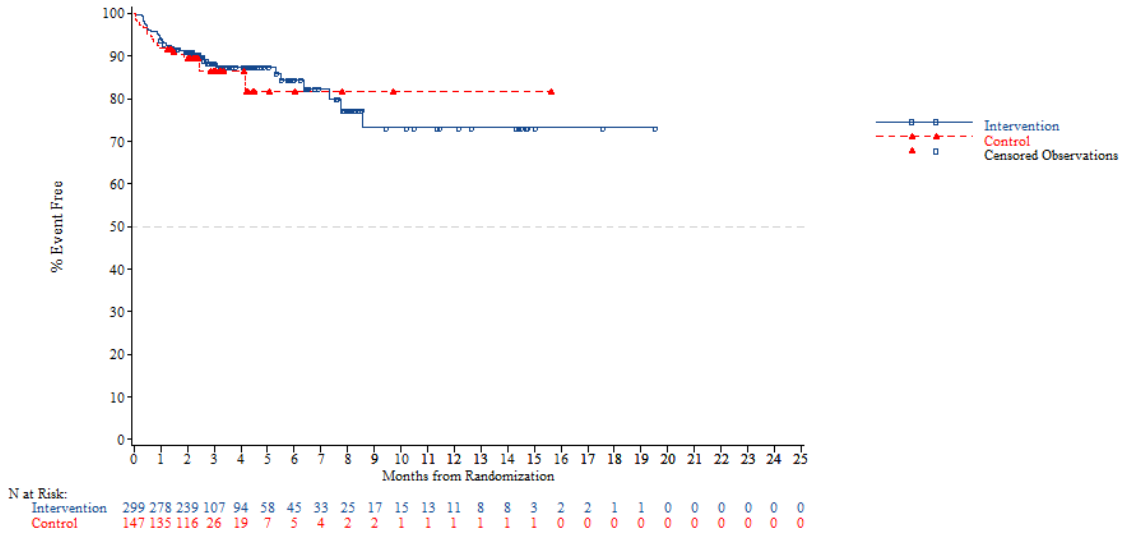
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

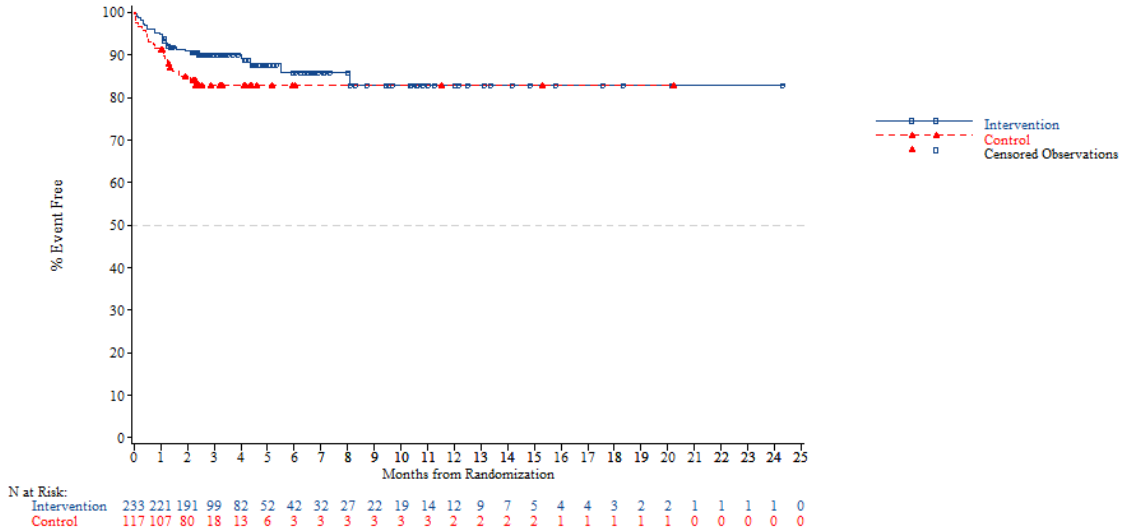


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

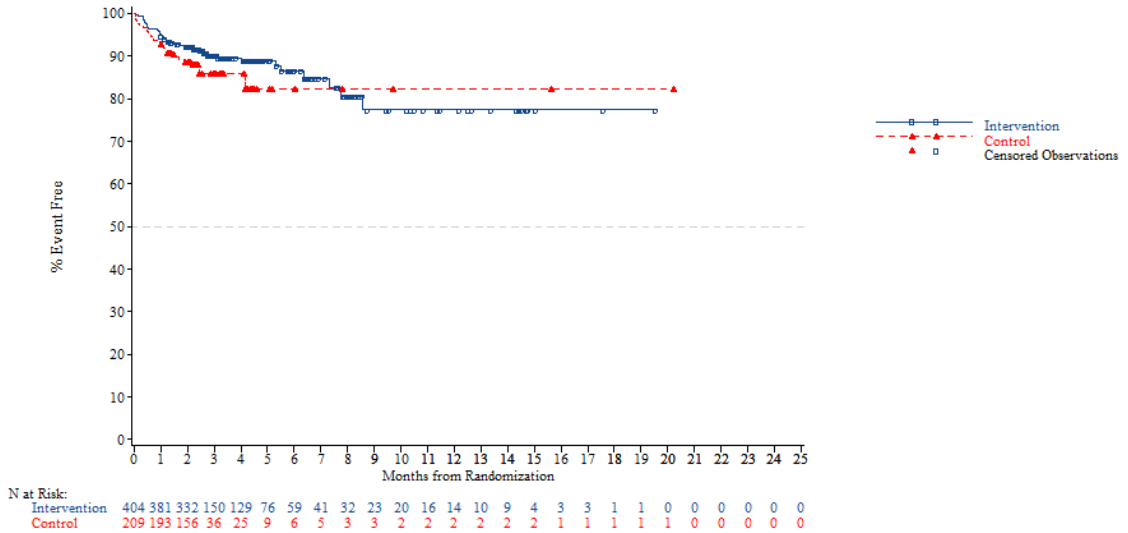
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

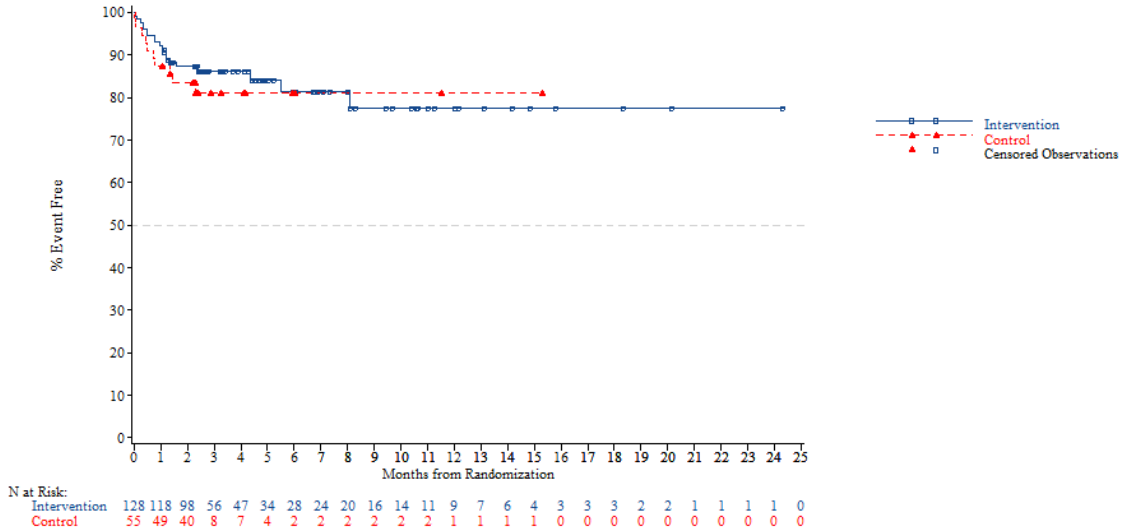


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

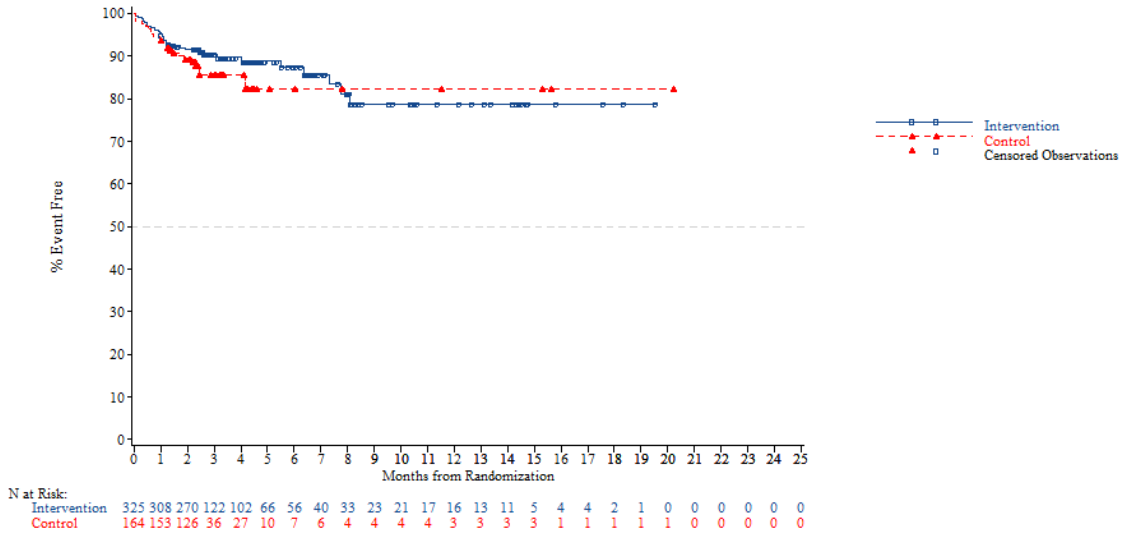
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

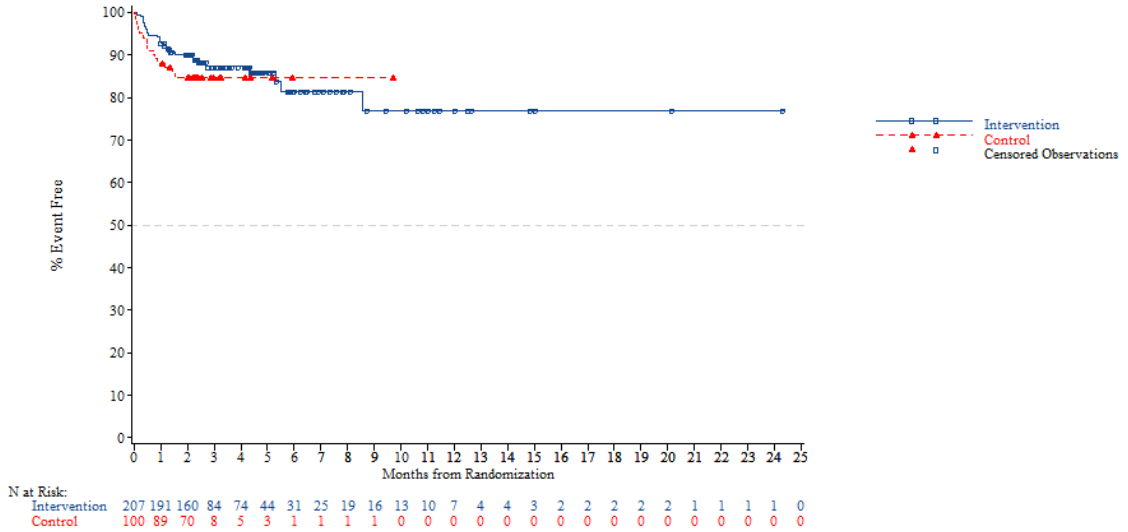


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

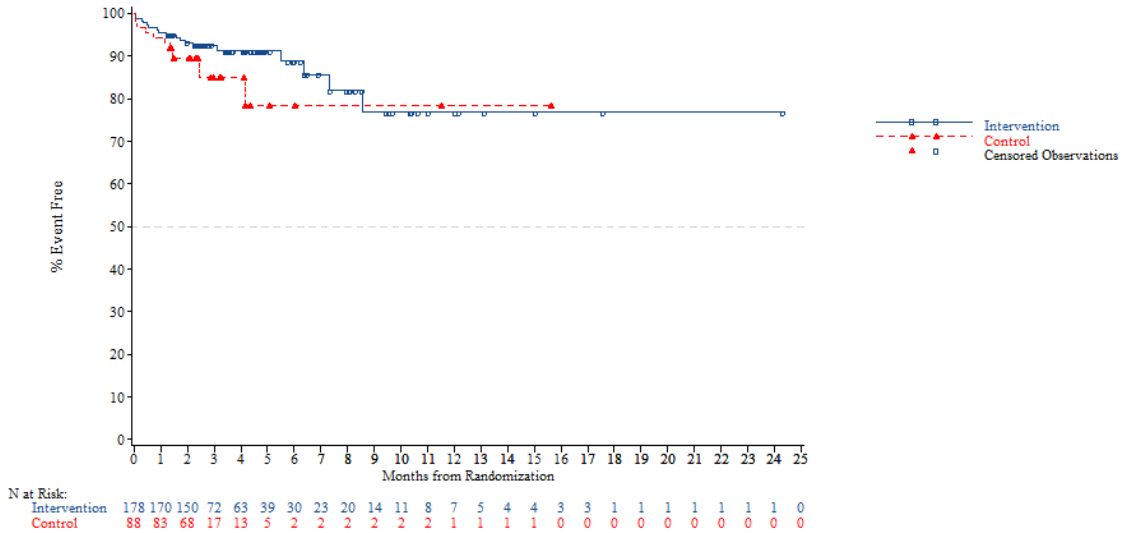
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

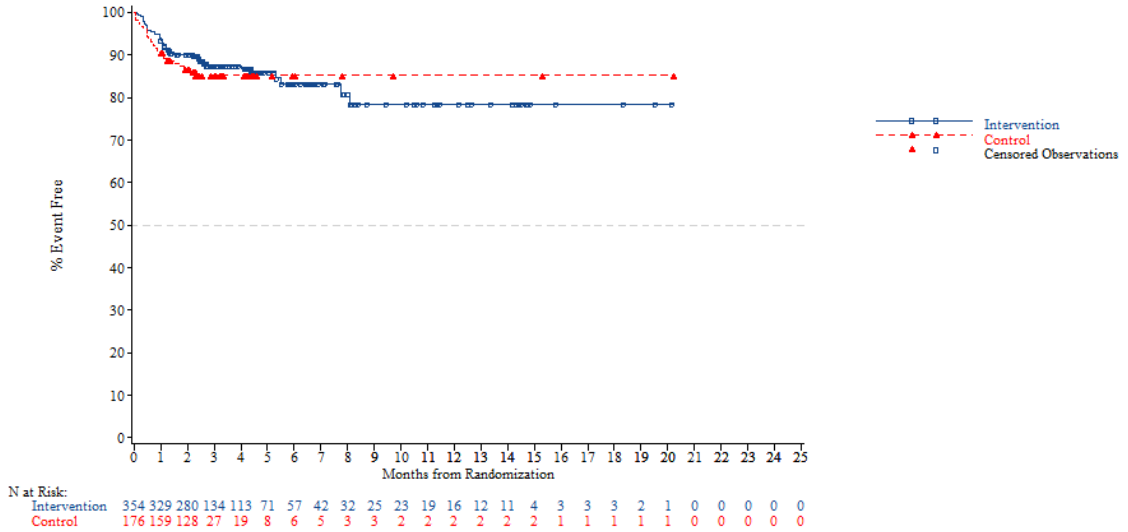


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

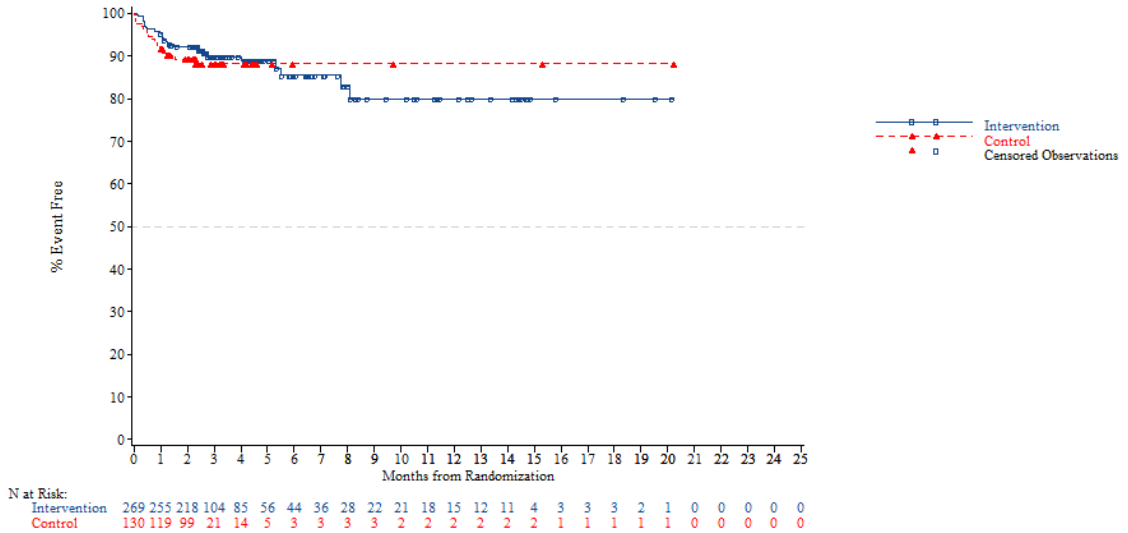
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

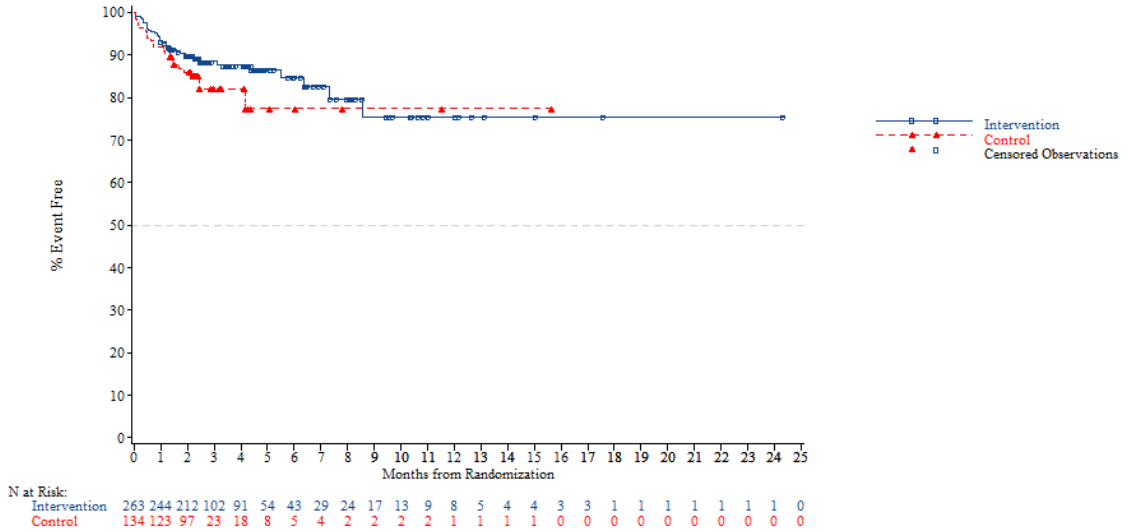


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

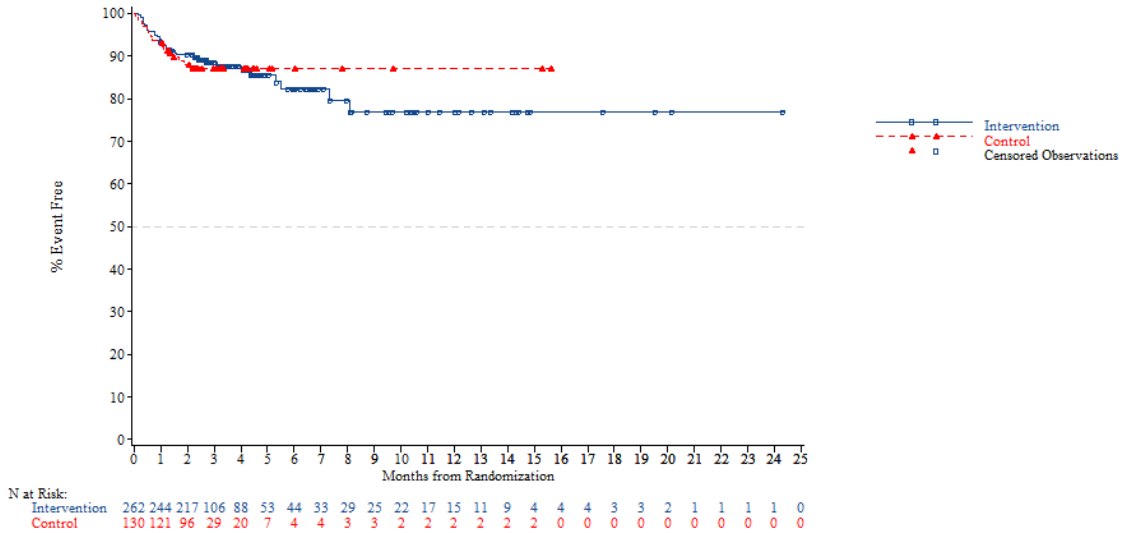
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

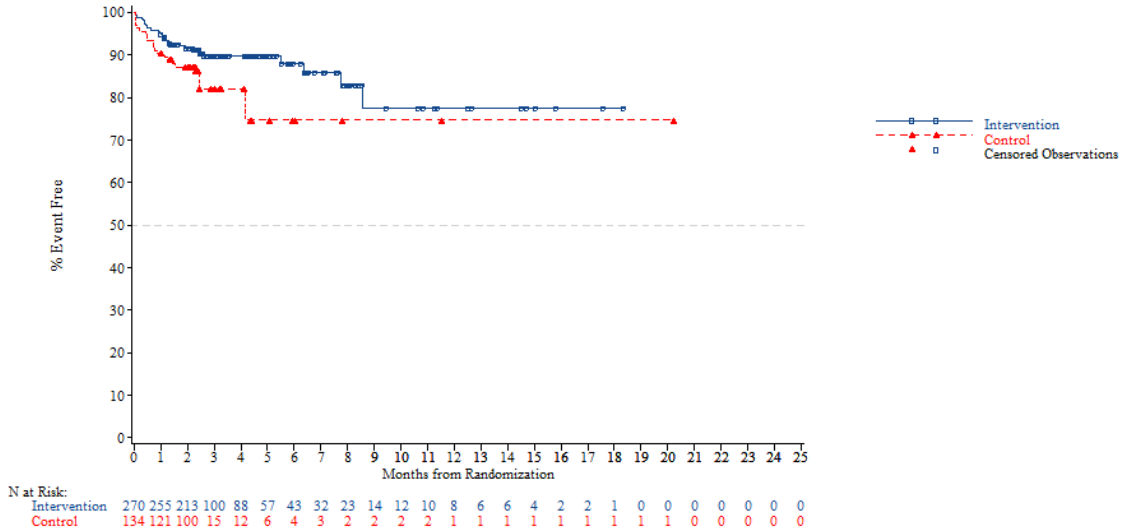


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

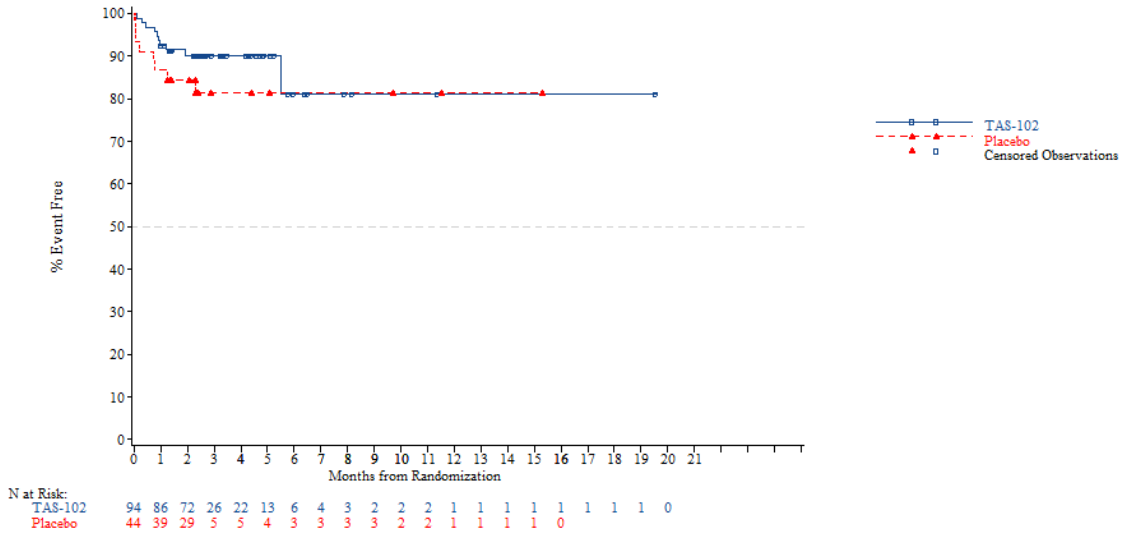
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

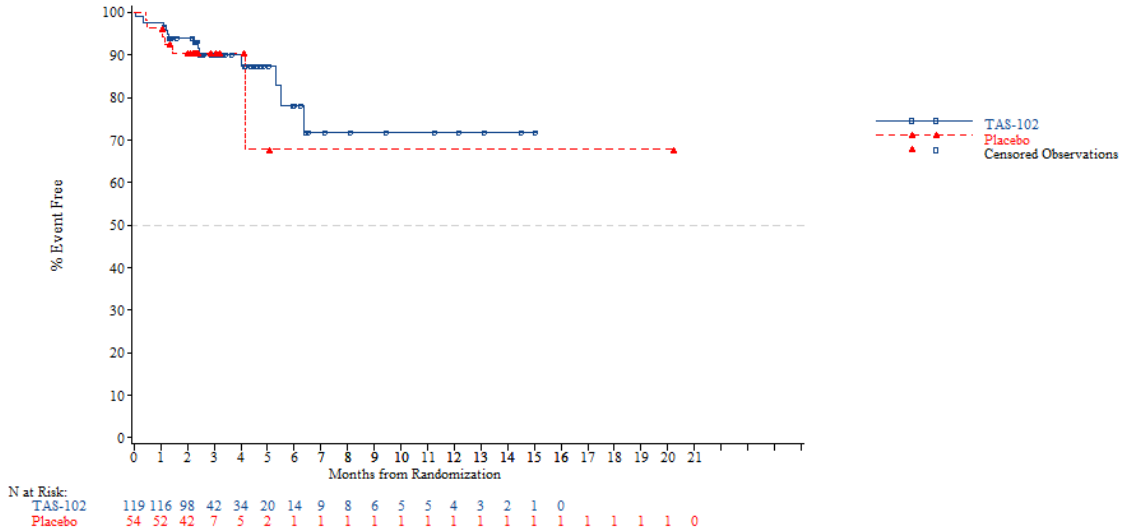


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

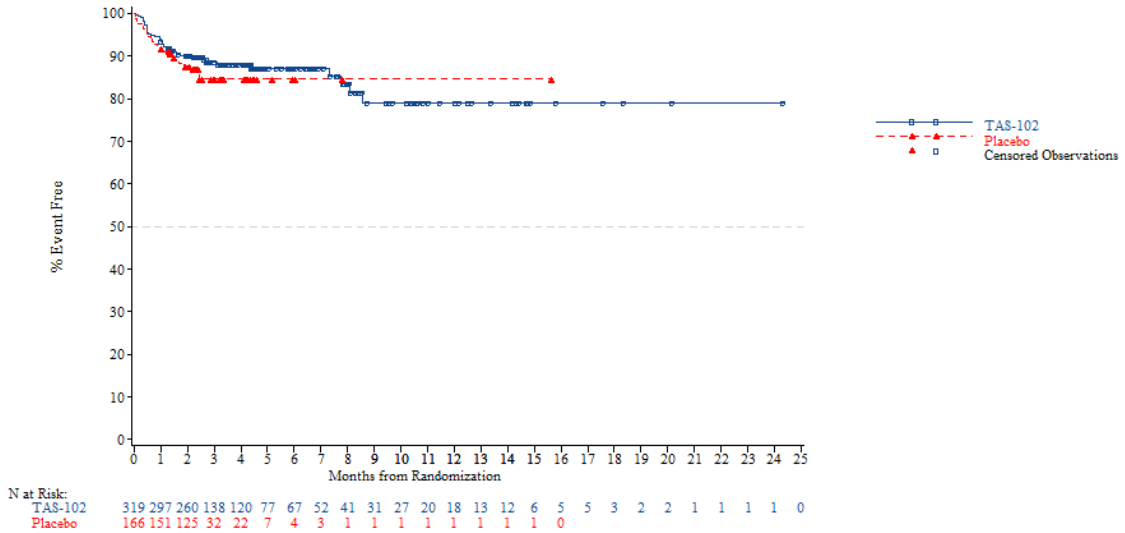
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

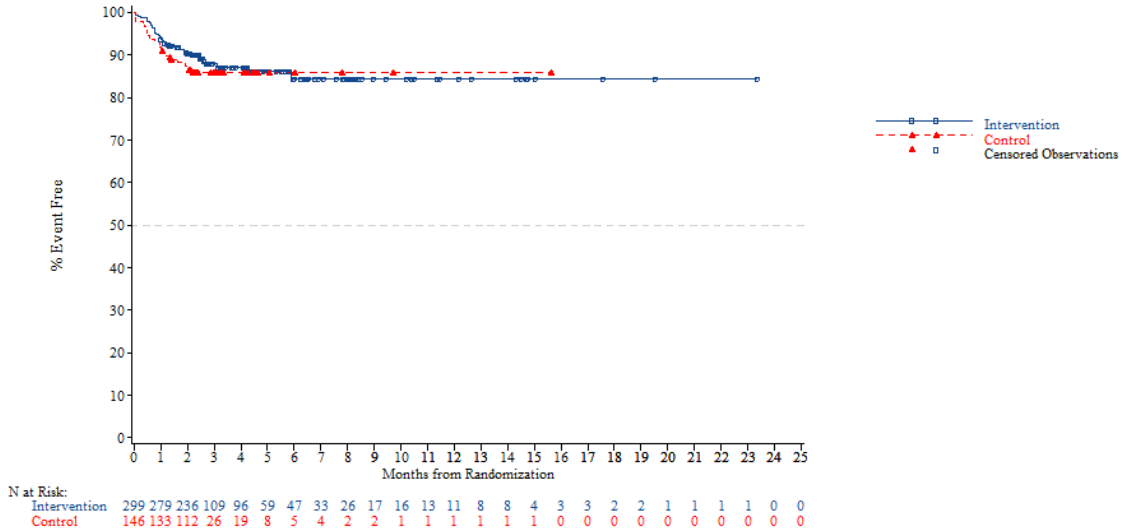


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Age: <65 years



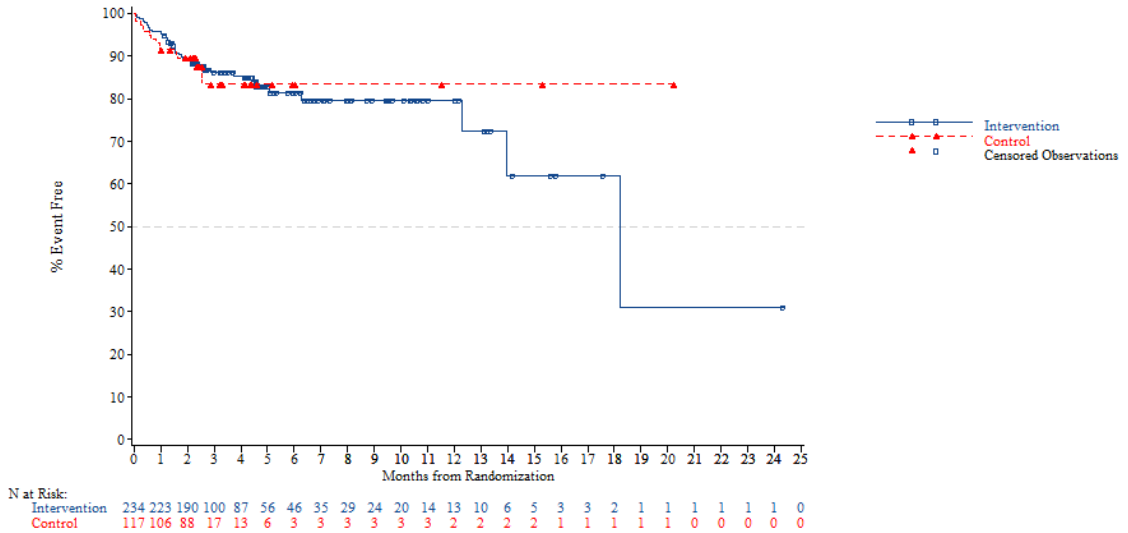

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 299 | 279 | 236 | 109 | 96 | 59 | 47 | 33 | 26 | 17 | 16 | 13 | 11 | 8 | 8 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Control | 146 | 133 | 112 | 26 | 19 | 8 | 5 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Age: >=65 years

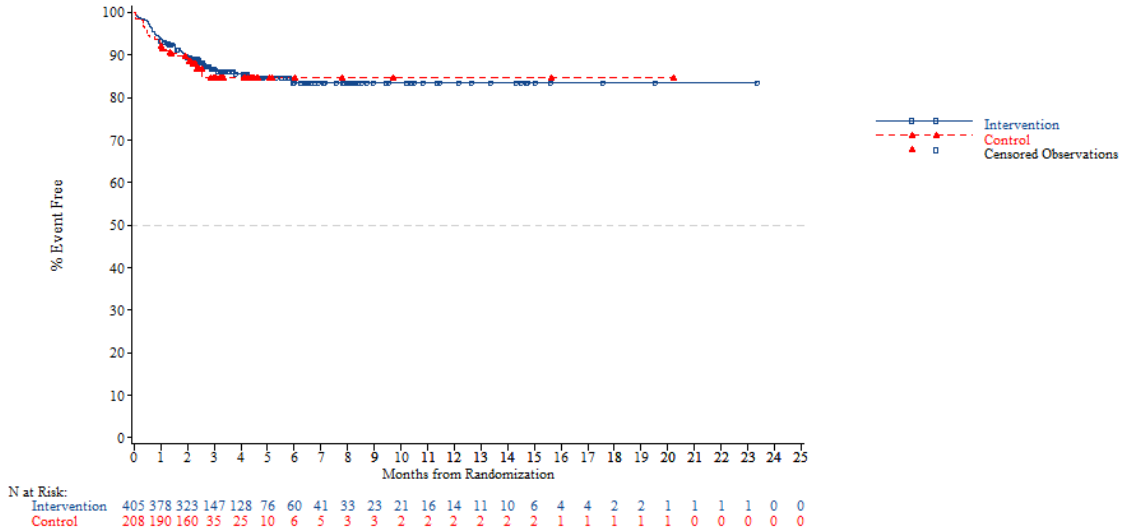



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 234 | 223 | 190 | 100 | 87 | 56 | 46 | 35 | 29 | 24 | 20 | 14 | 13 | 10 | 6 | 5 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 117 | 106 | 88 | 17 | 13 | 6 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

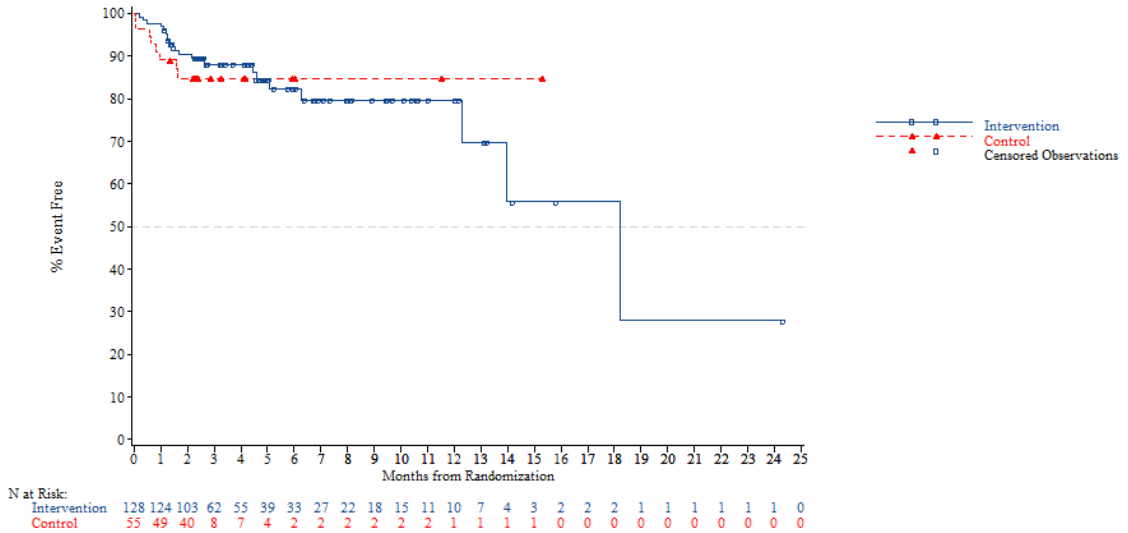
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

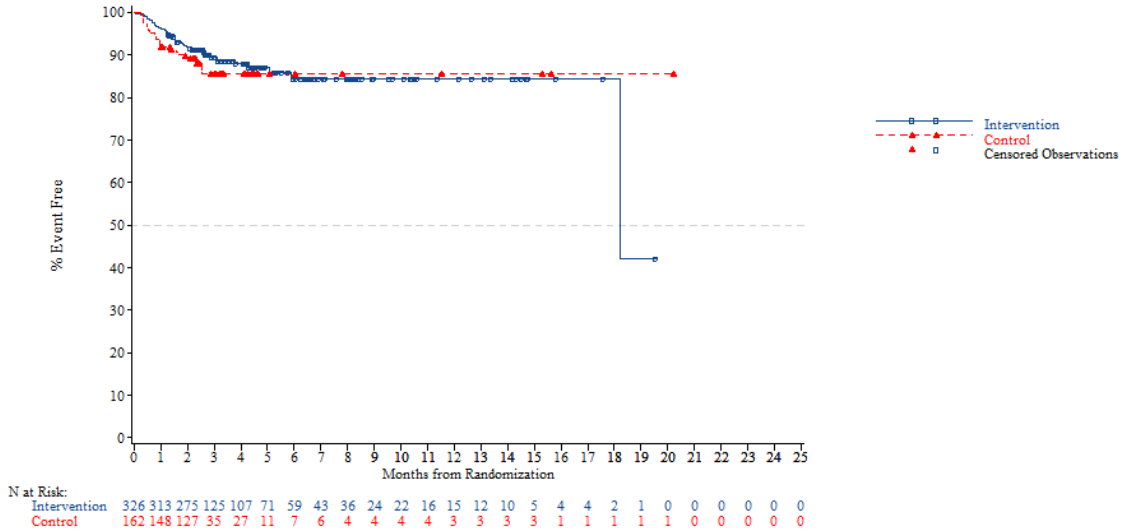


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

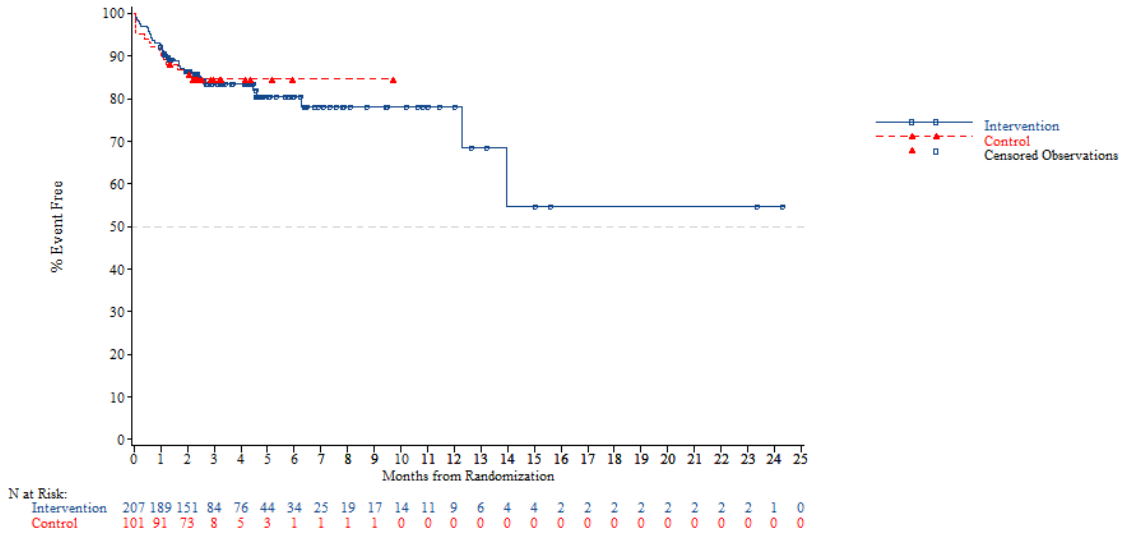
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

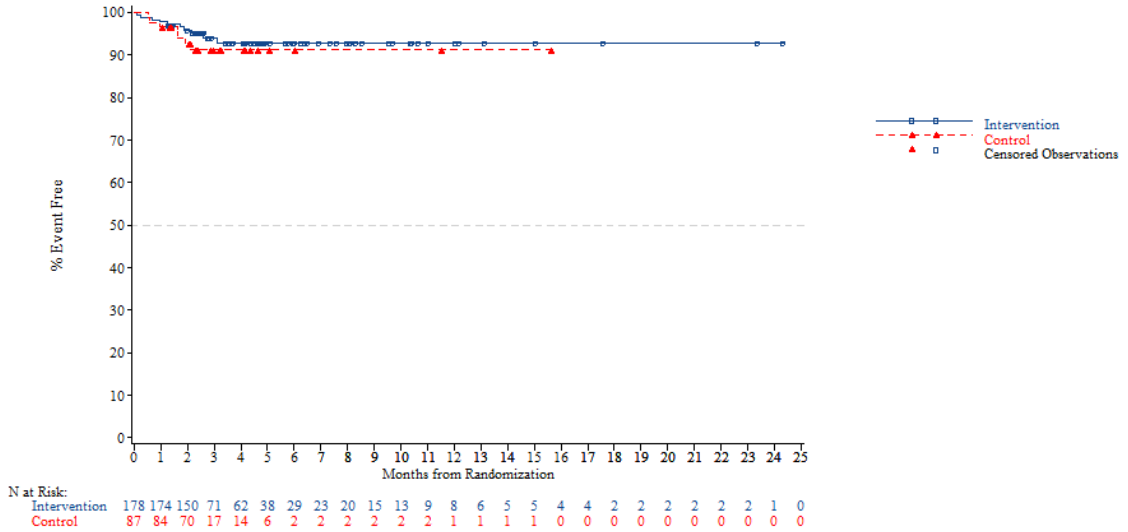


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

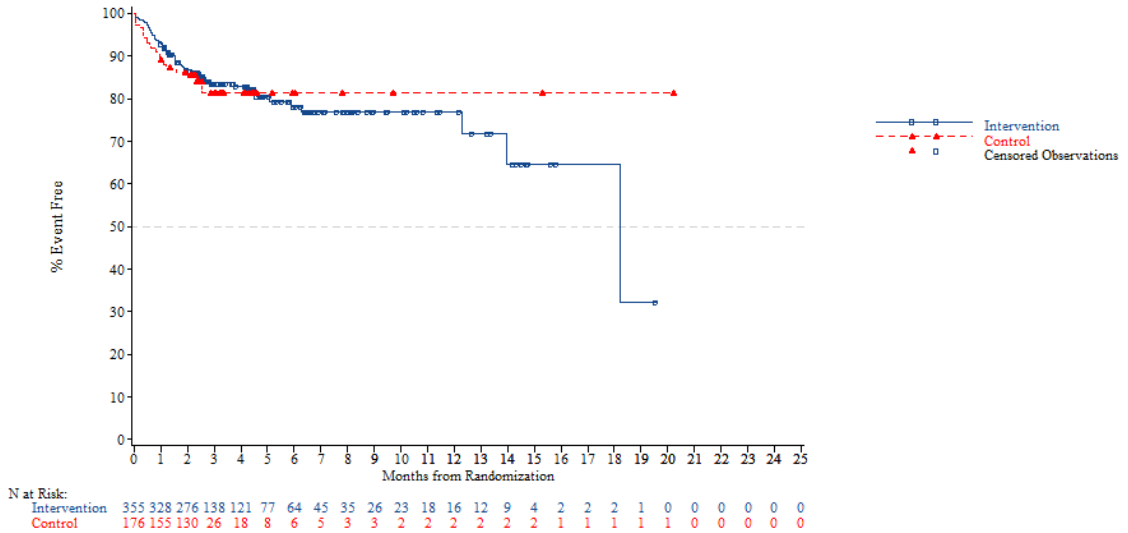
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

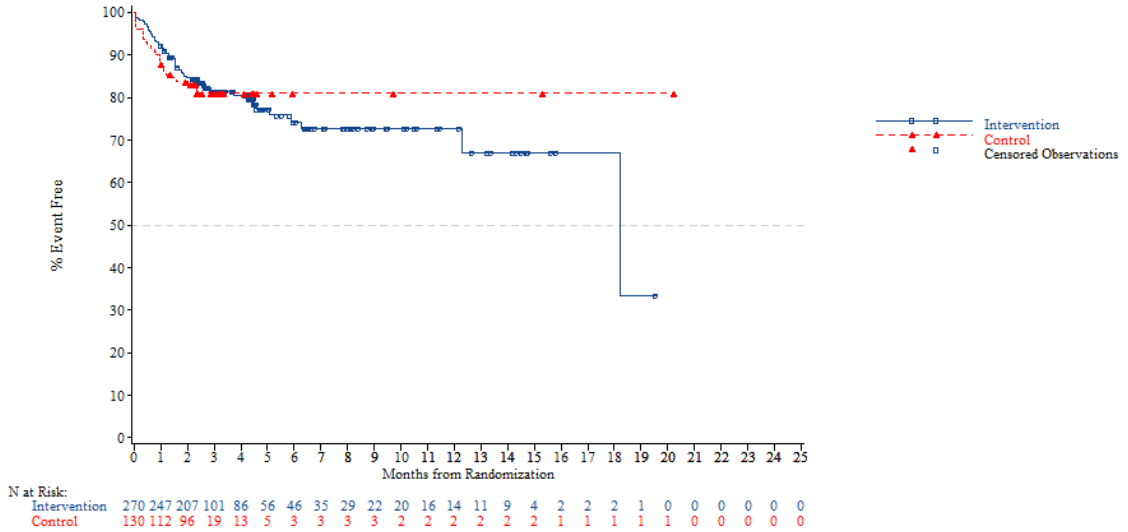


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

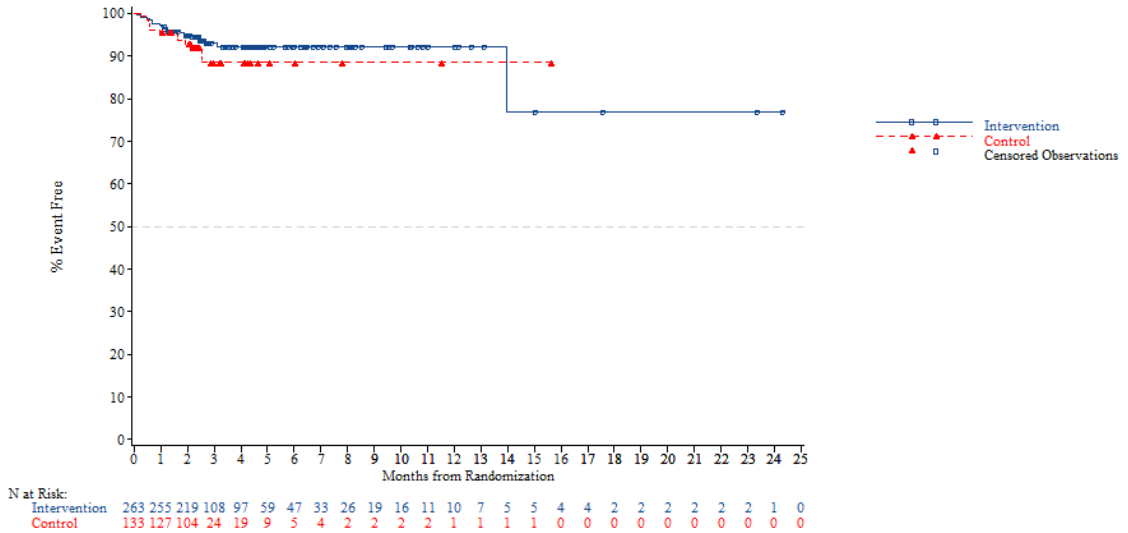
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

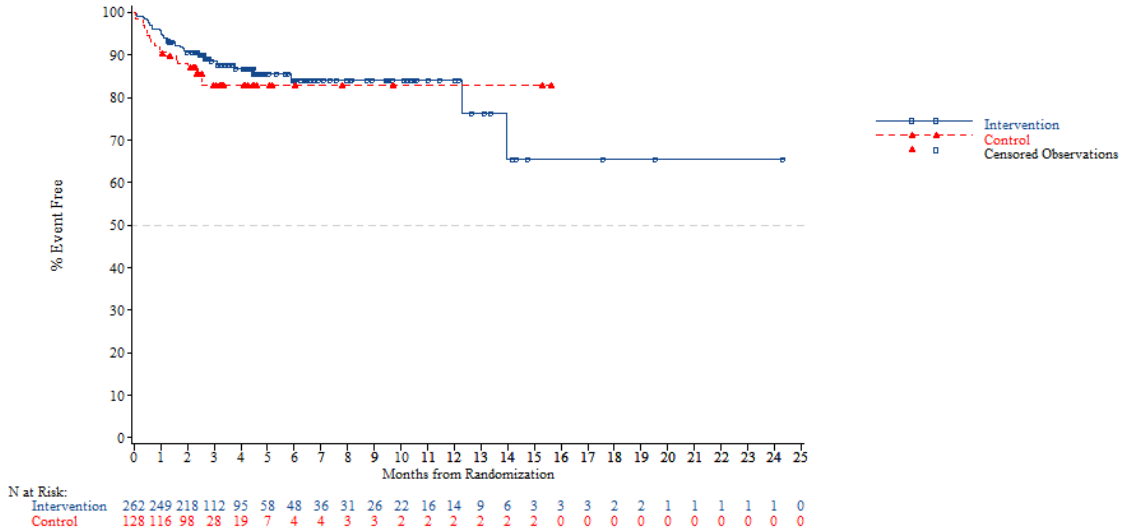


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

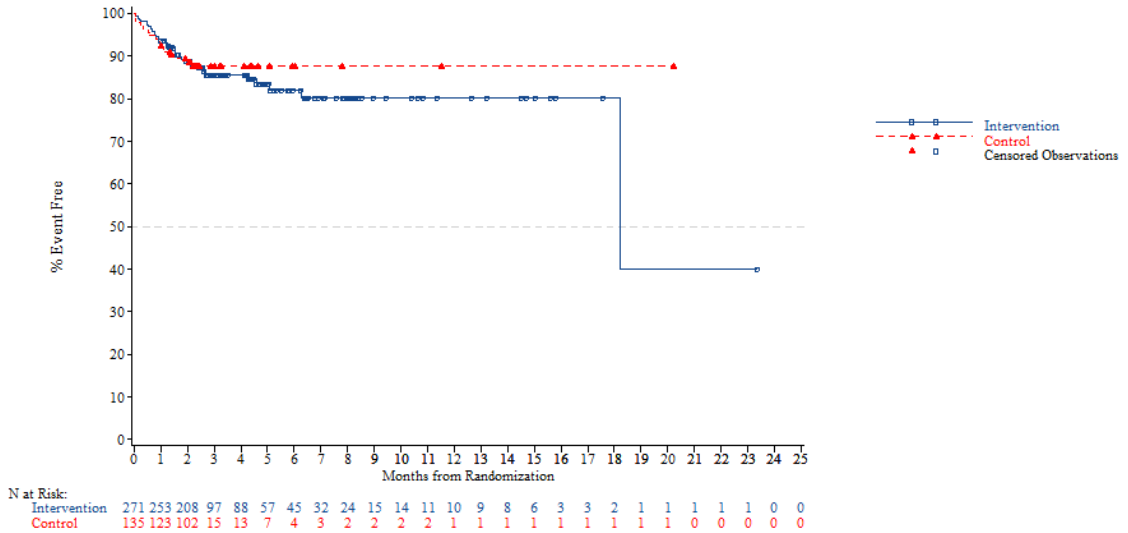
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

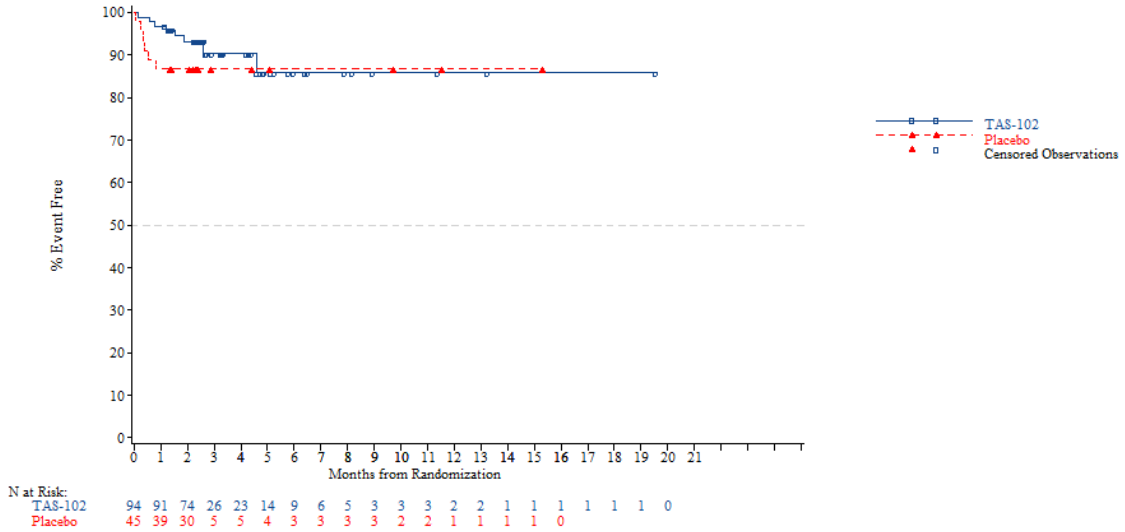


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

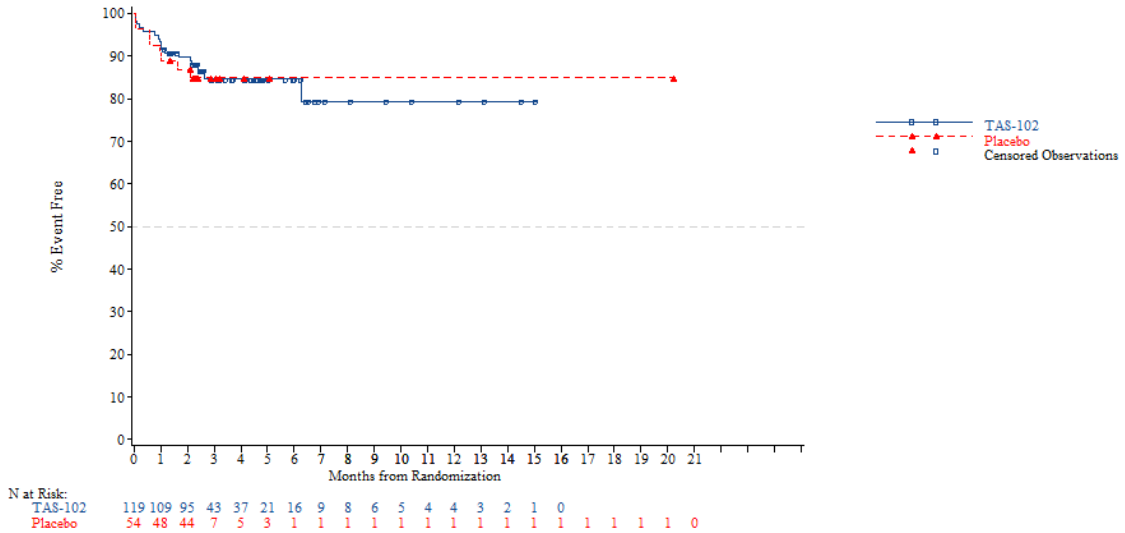
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

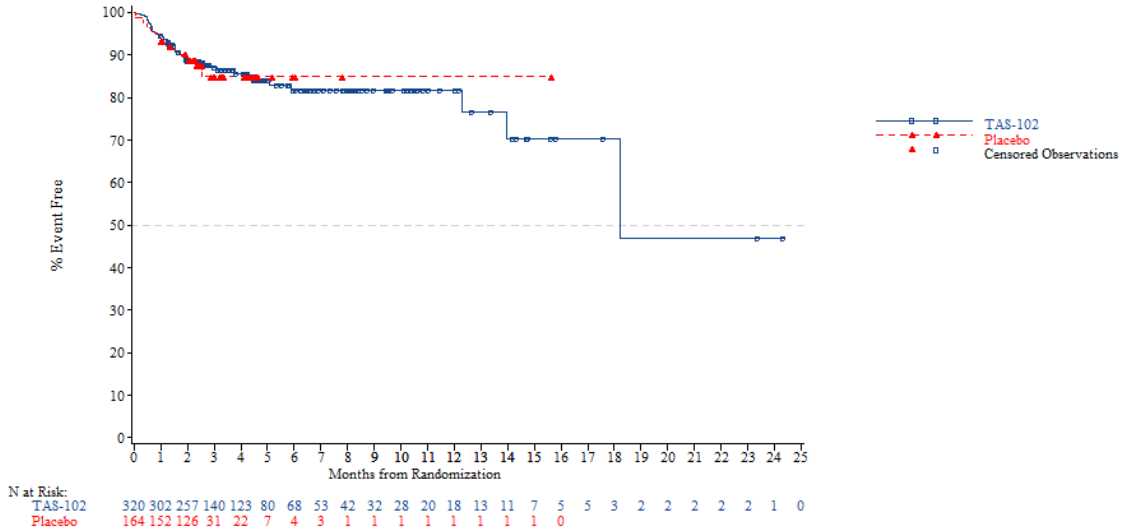


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

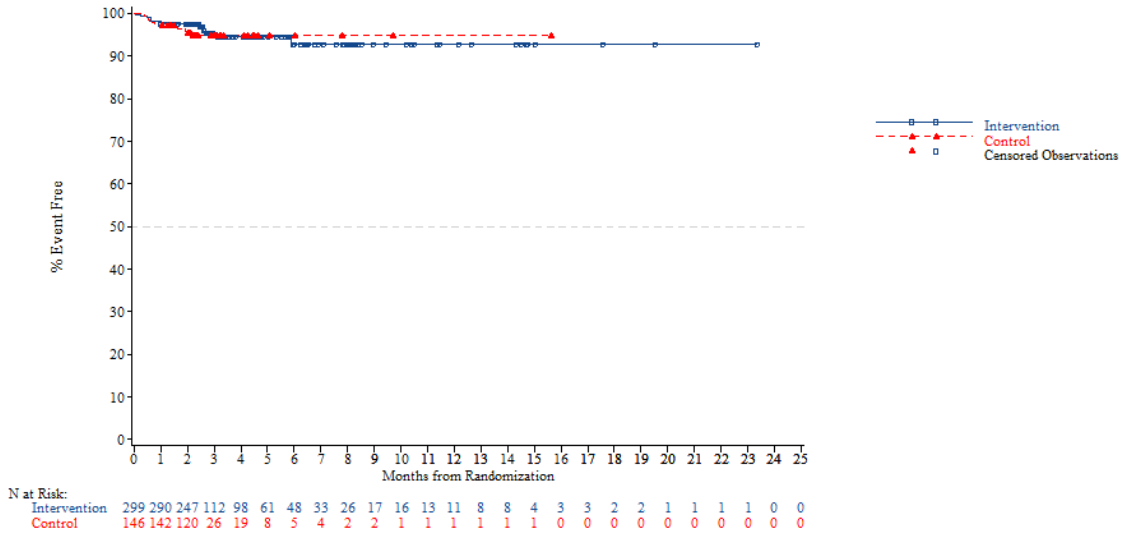
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

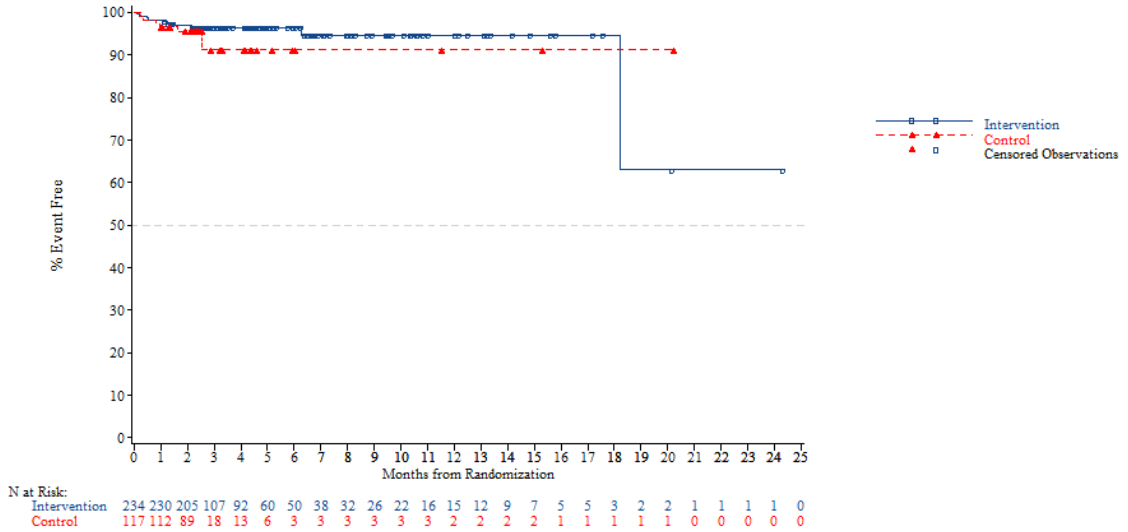


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

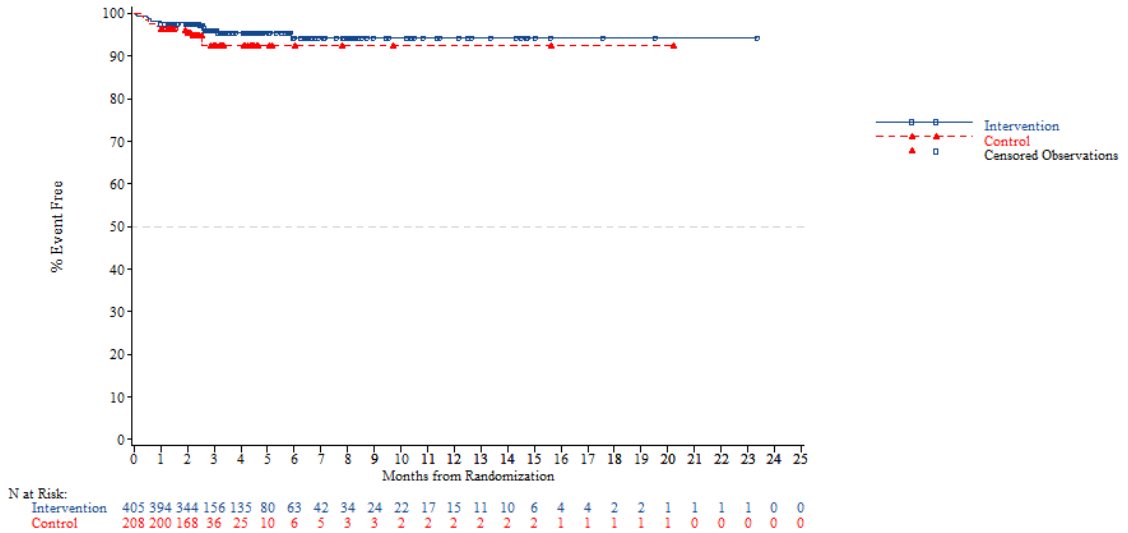
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

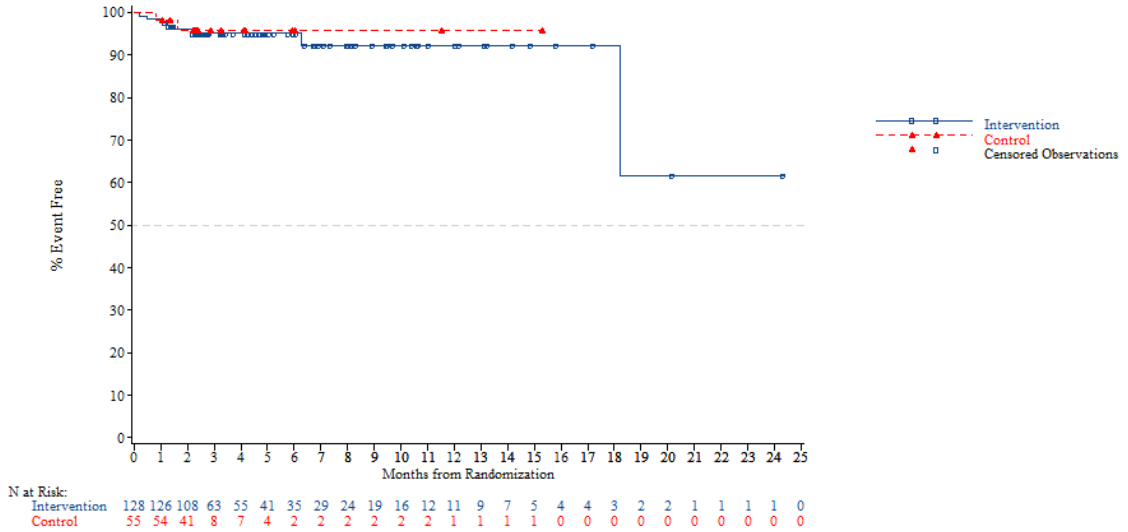


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

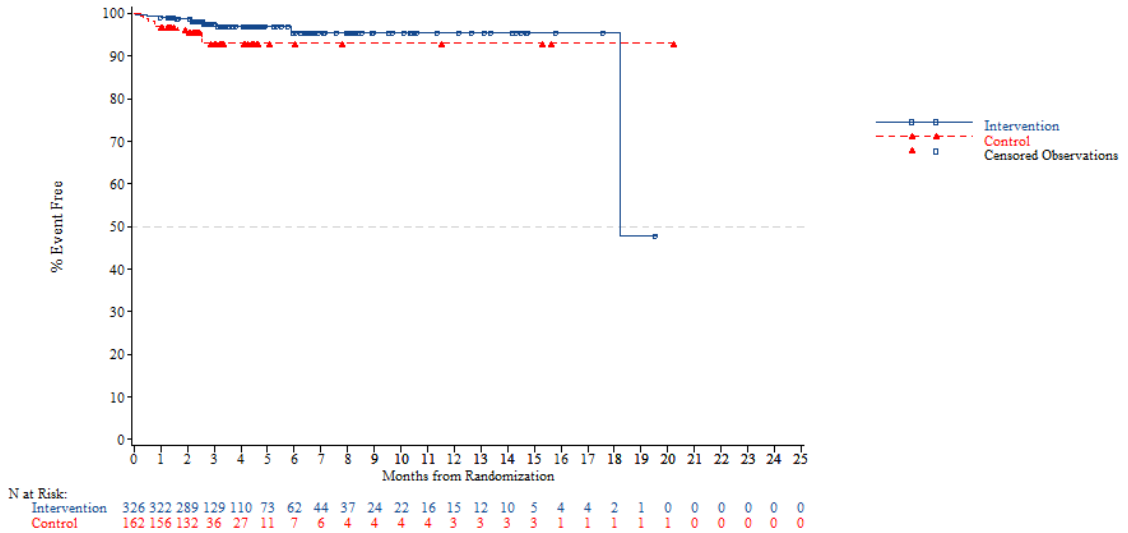
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

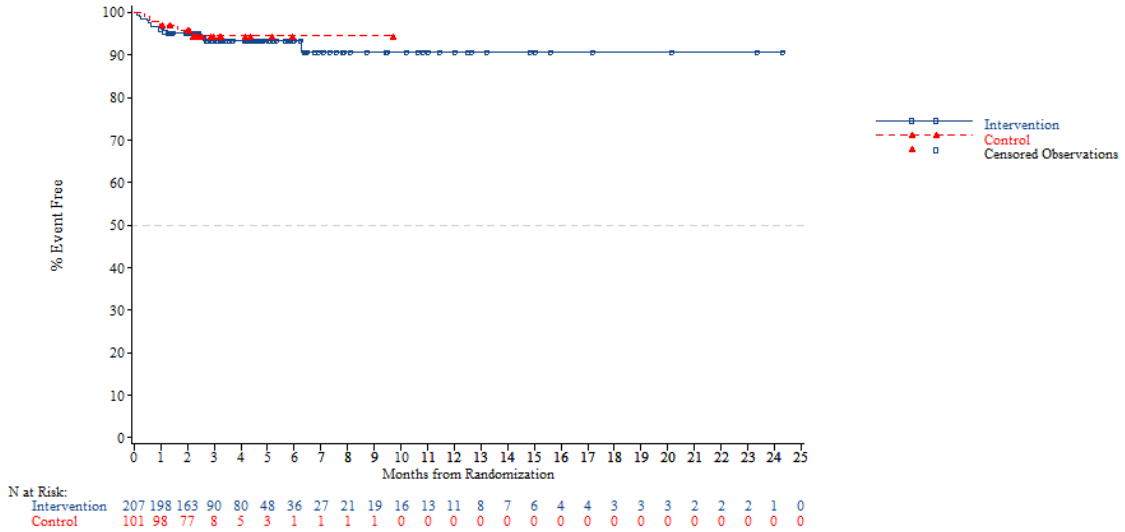


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

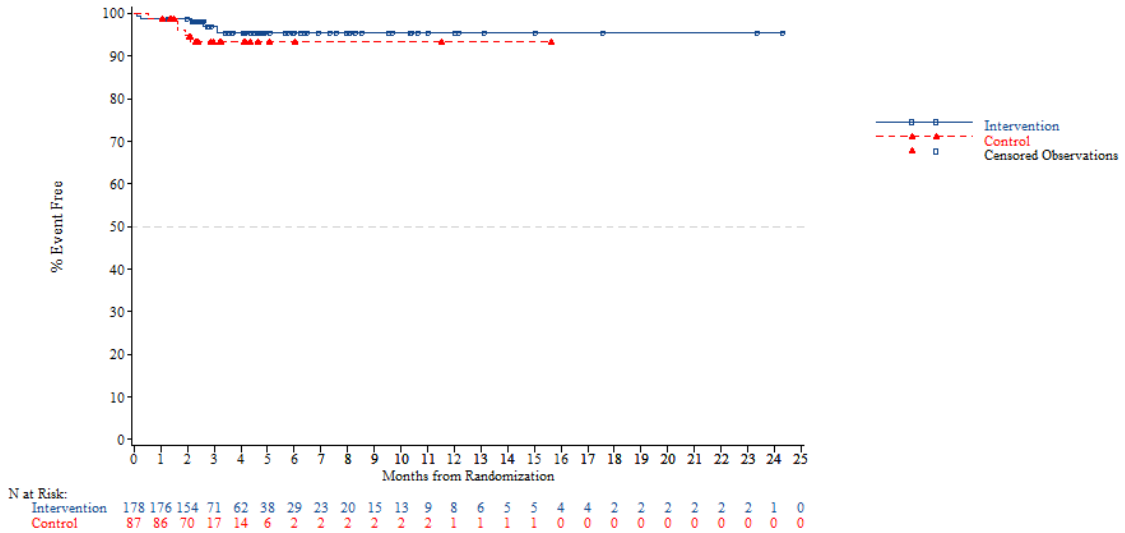
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

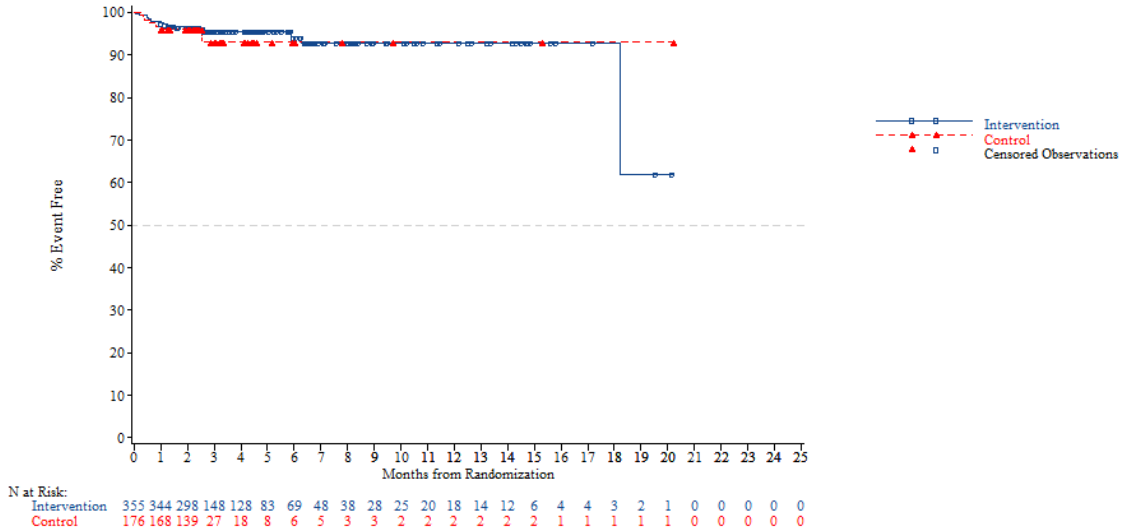


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

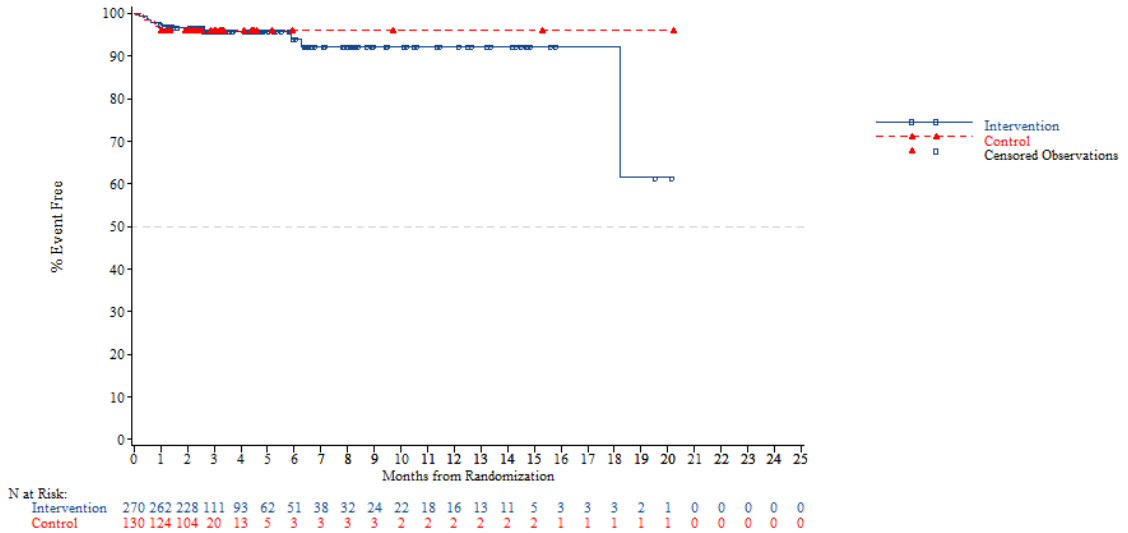
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

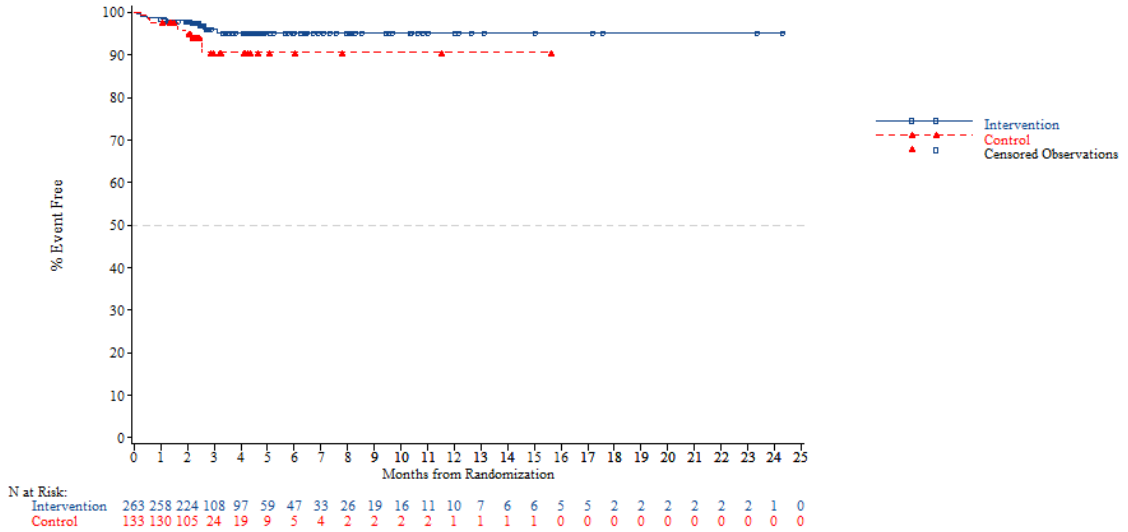


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

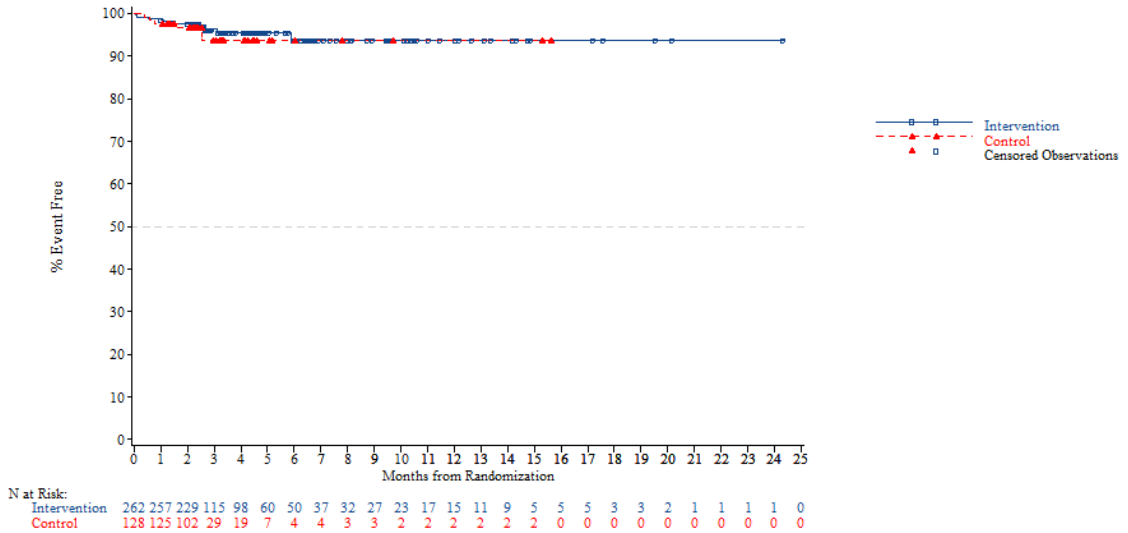
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

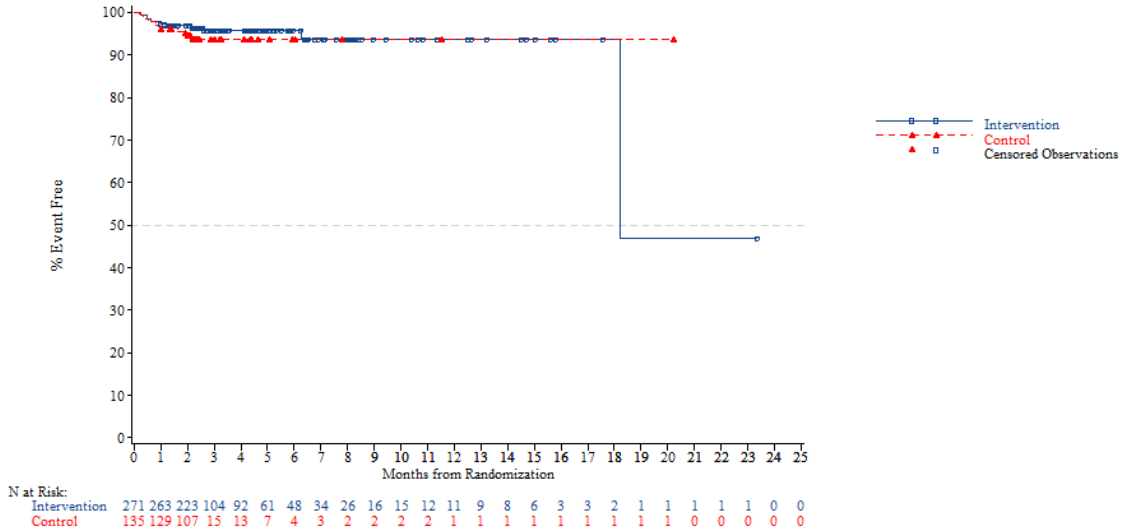


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

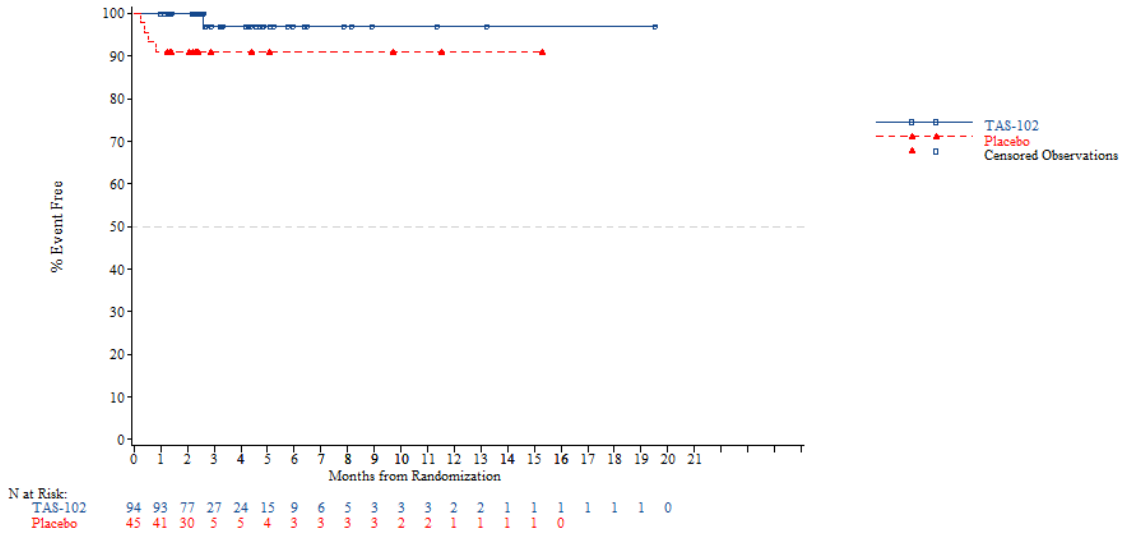
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

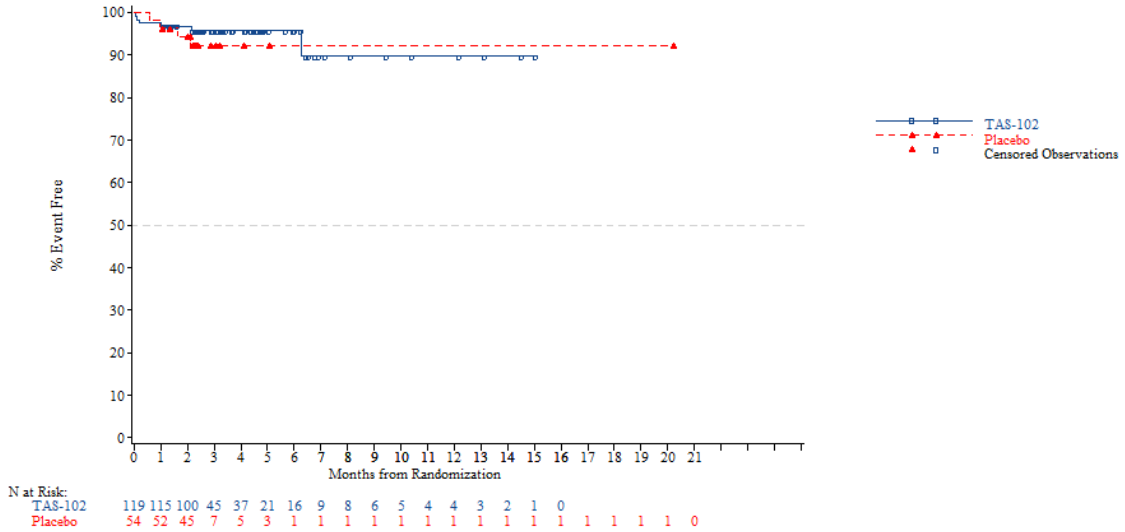


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

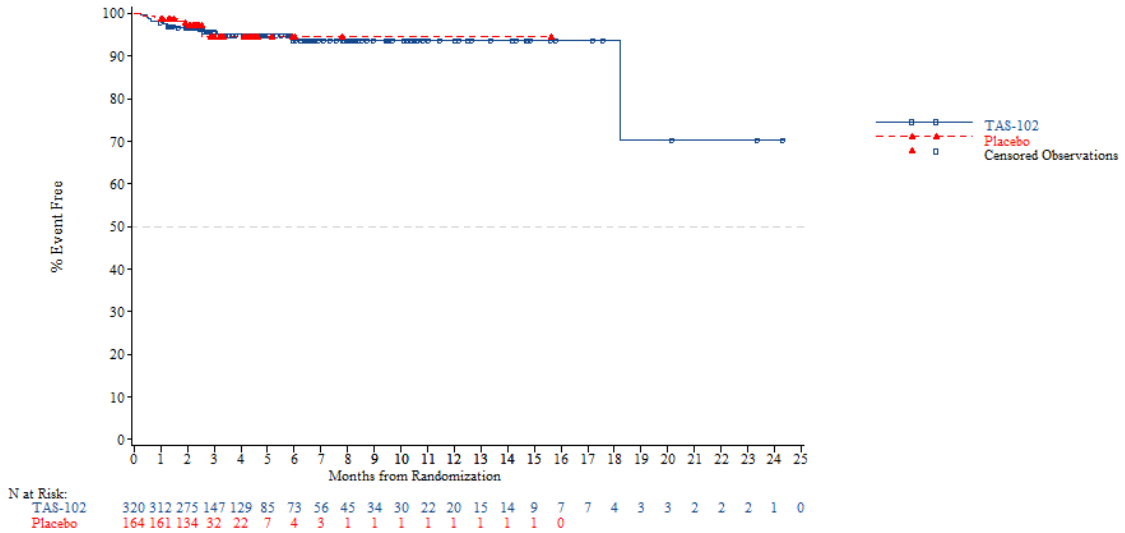
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

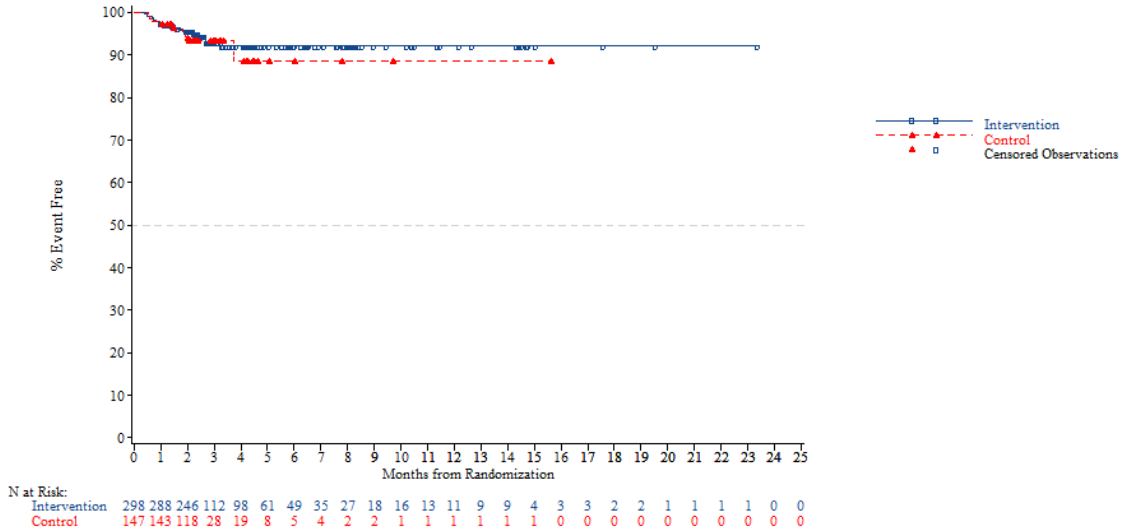


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

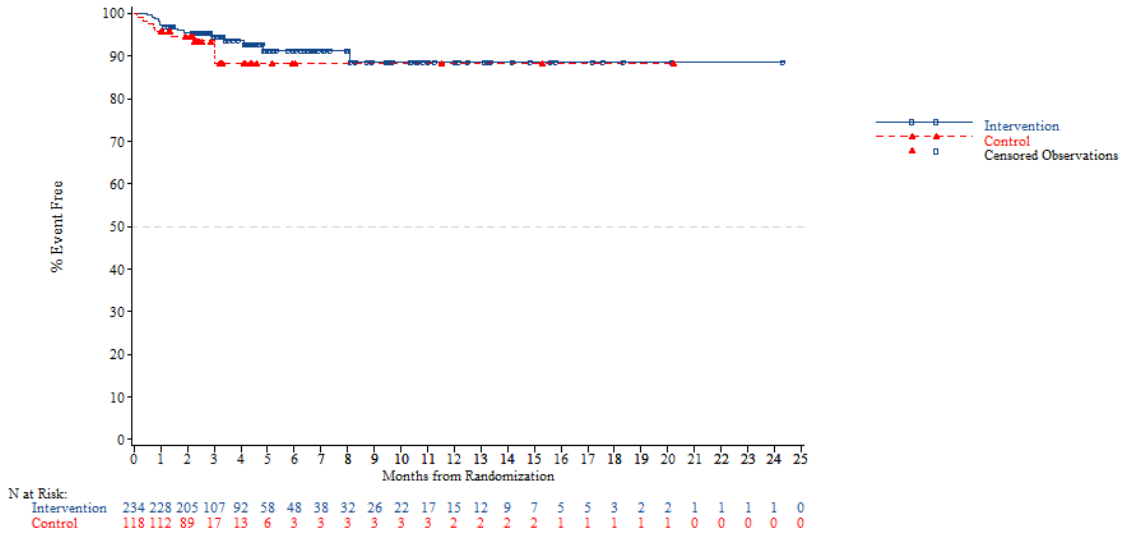
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

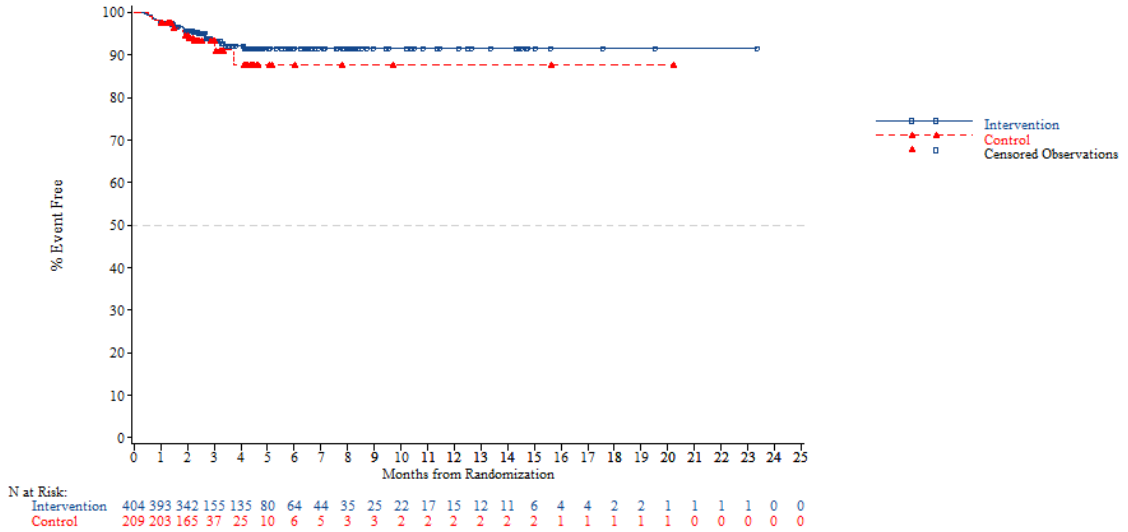


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

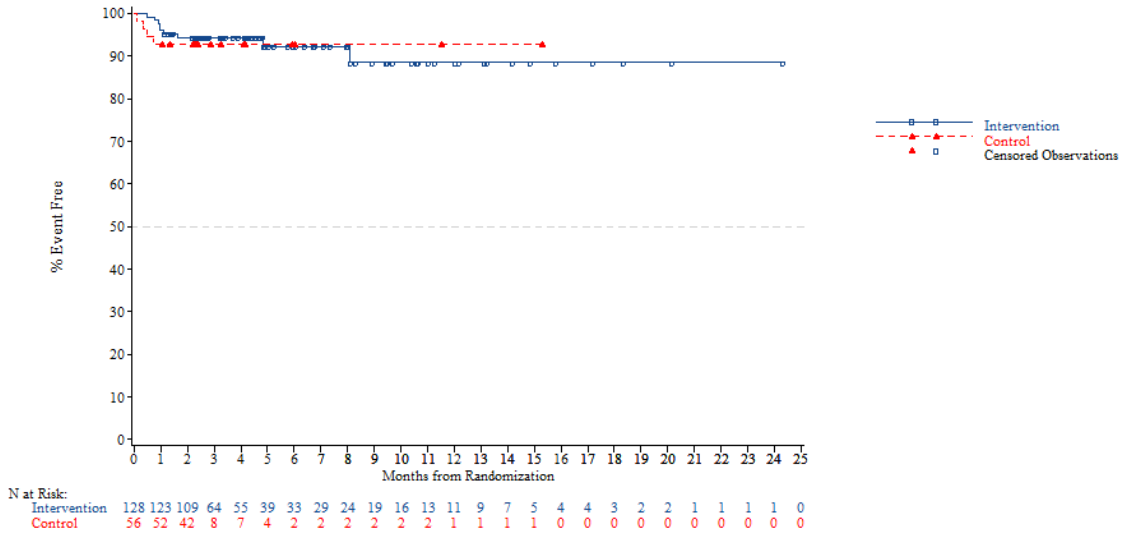
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

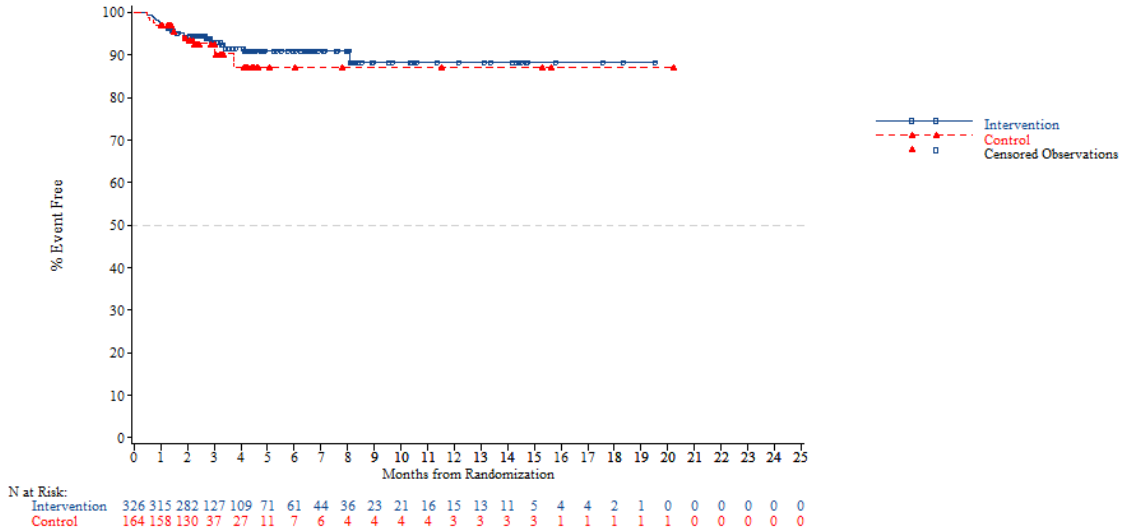


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

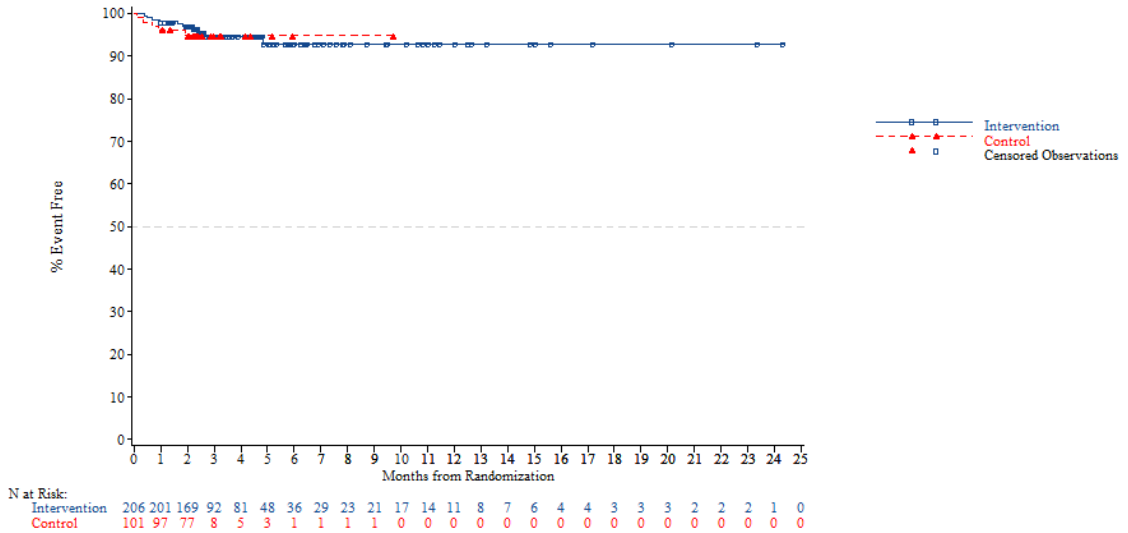
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

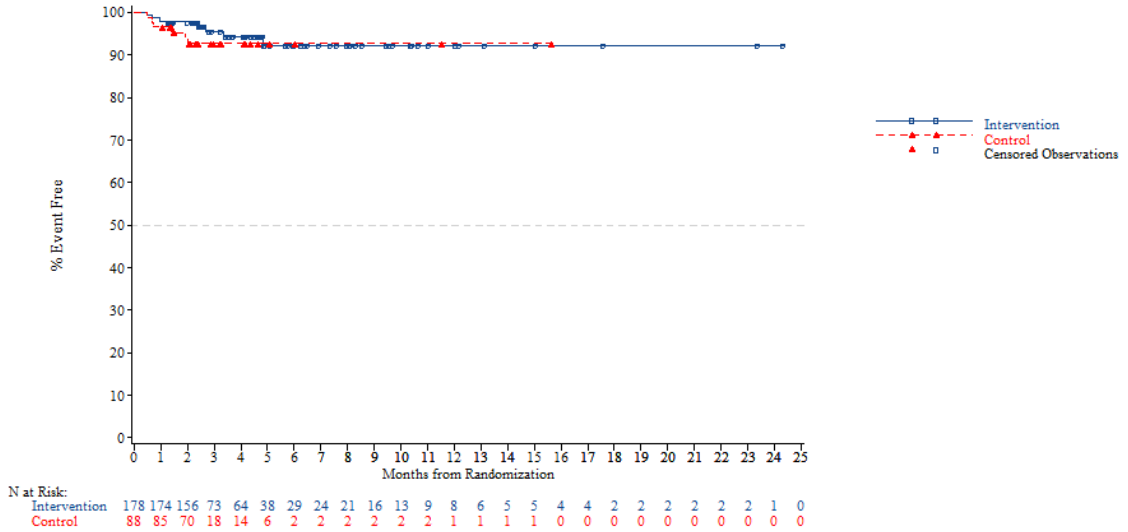


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

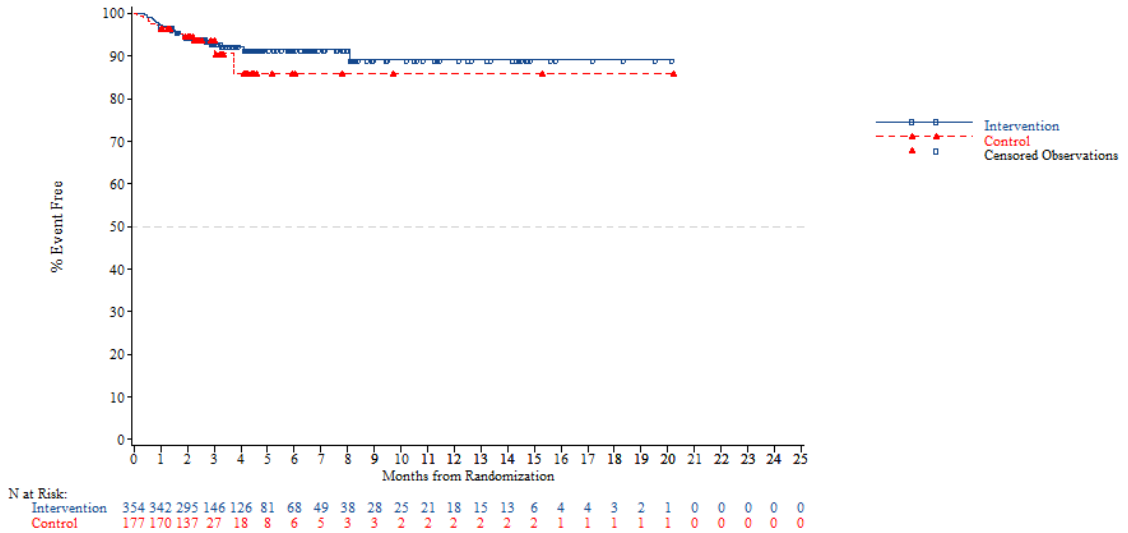
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

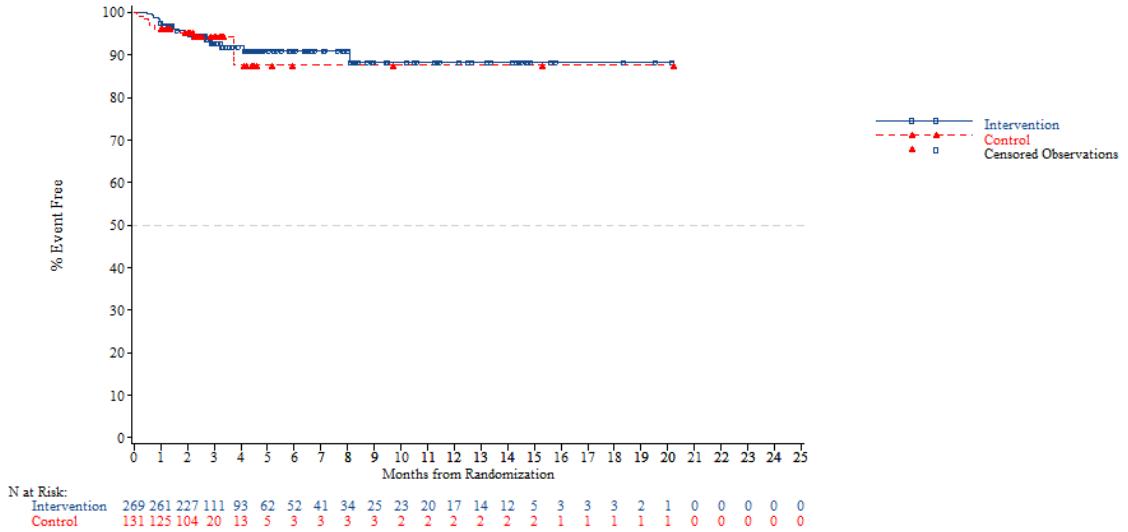


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

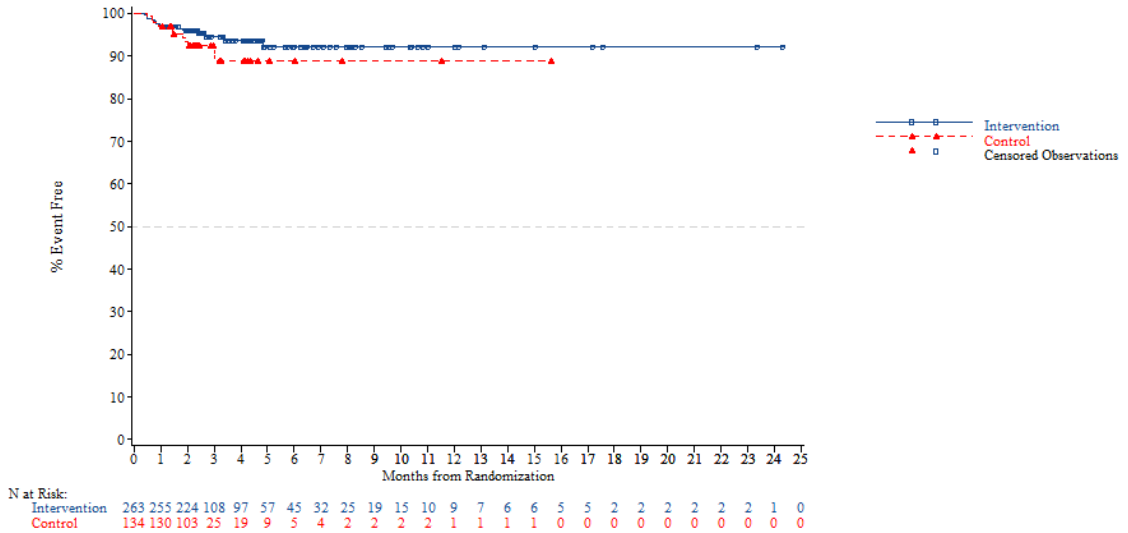
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

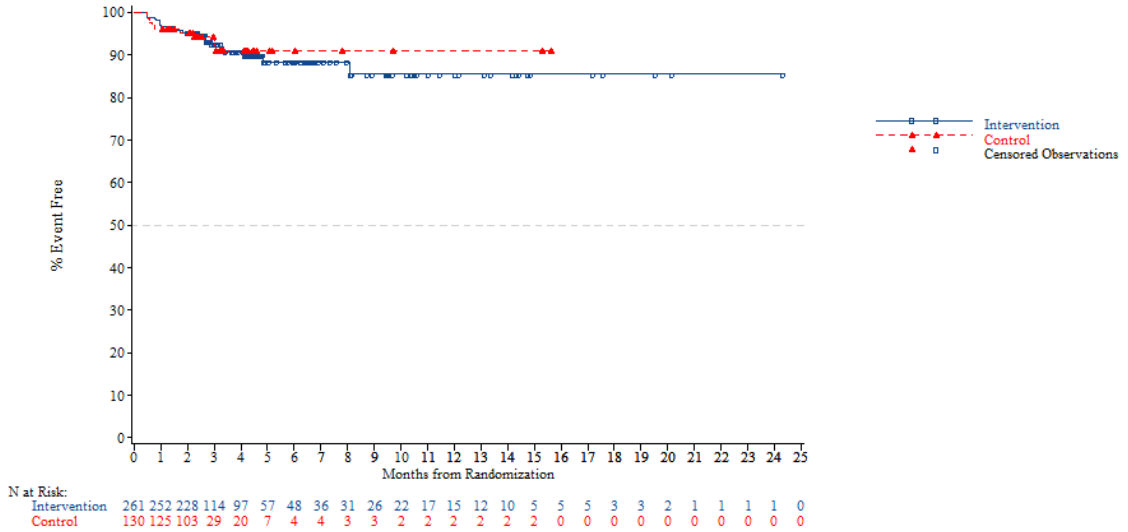


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

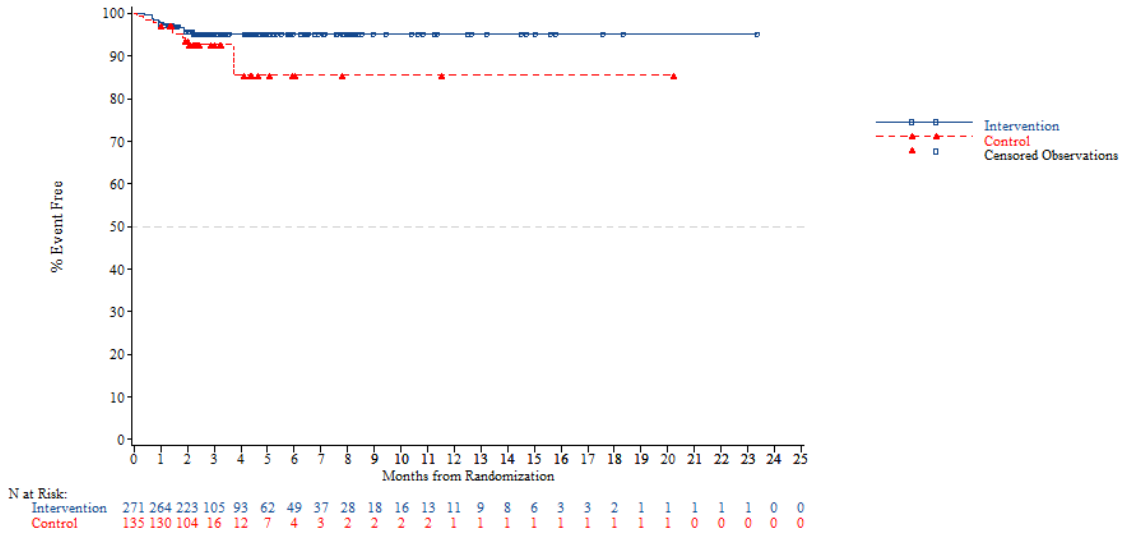
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

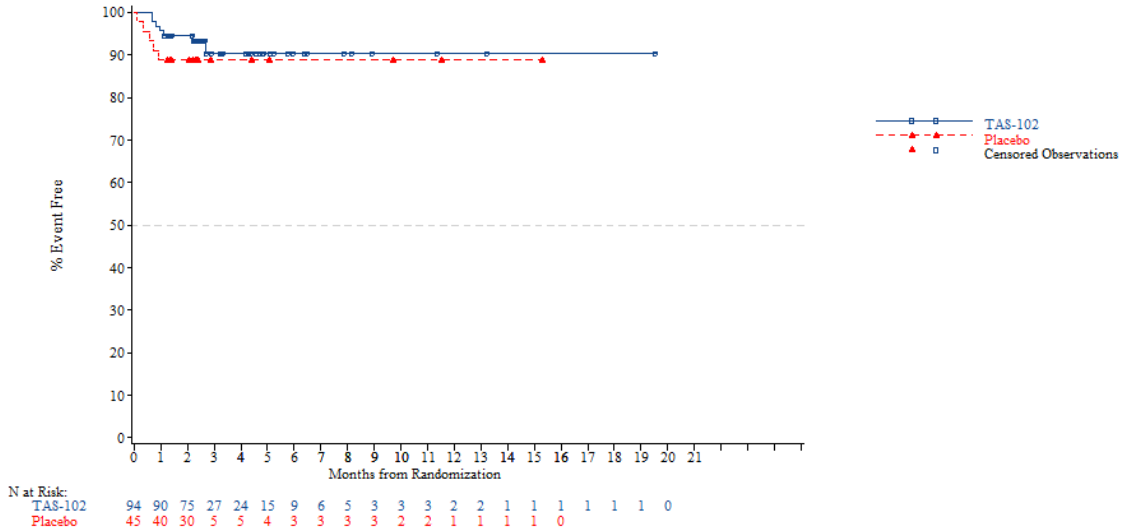


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

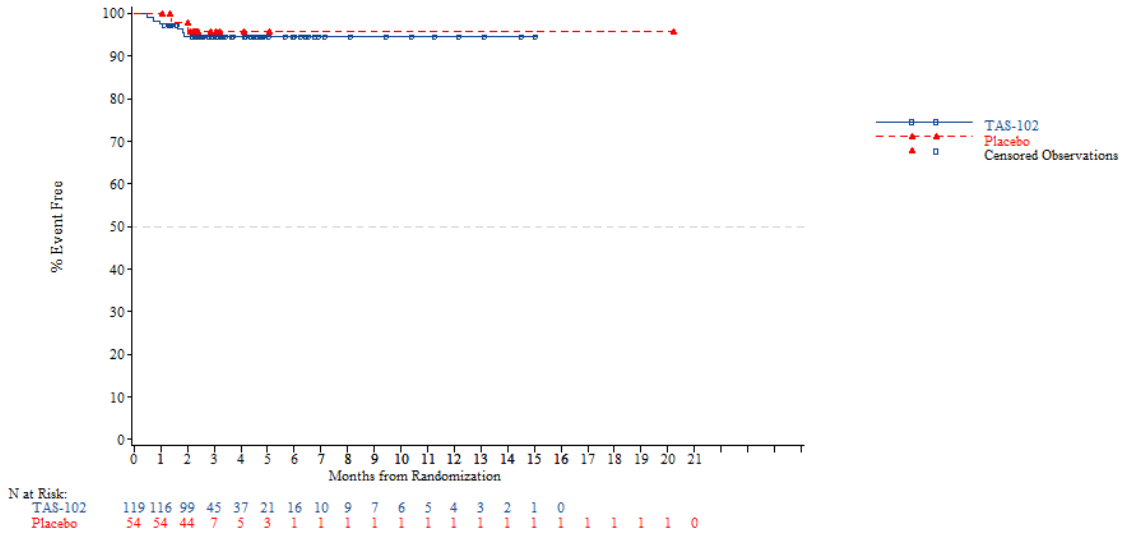
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

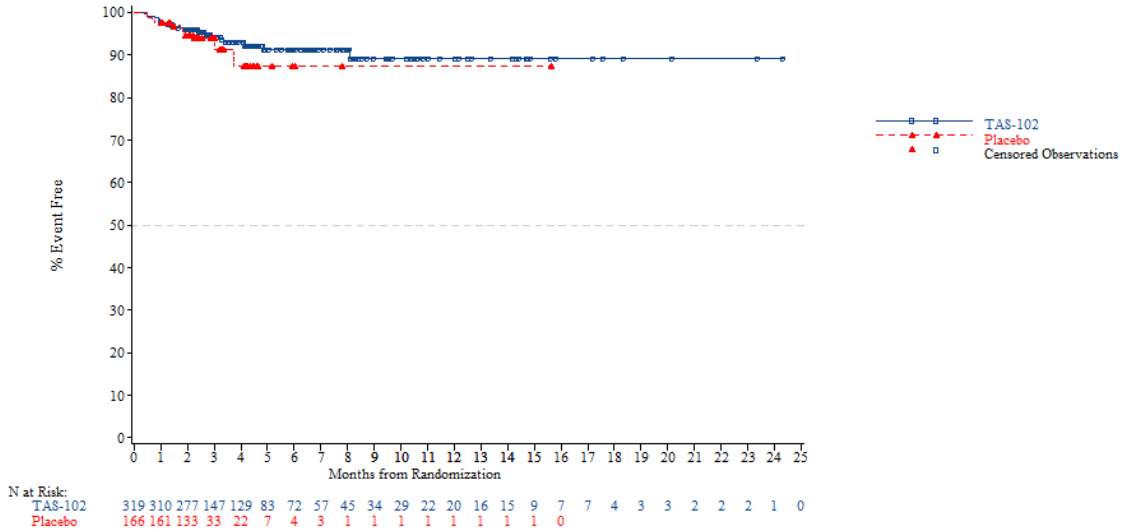


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

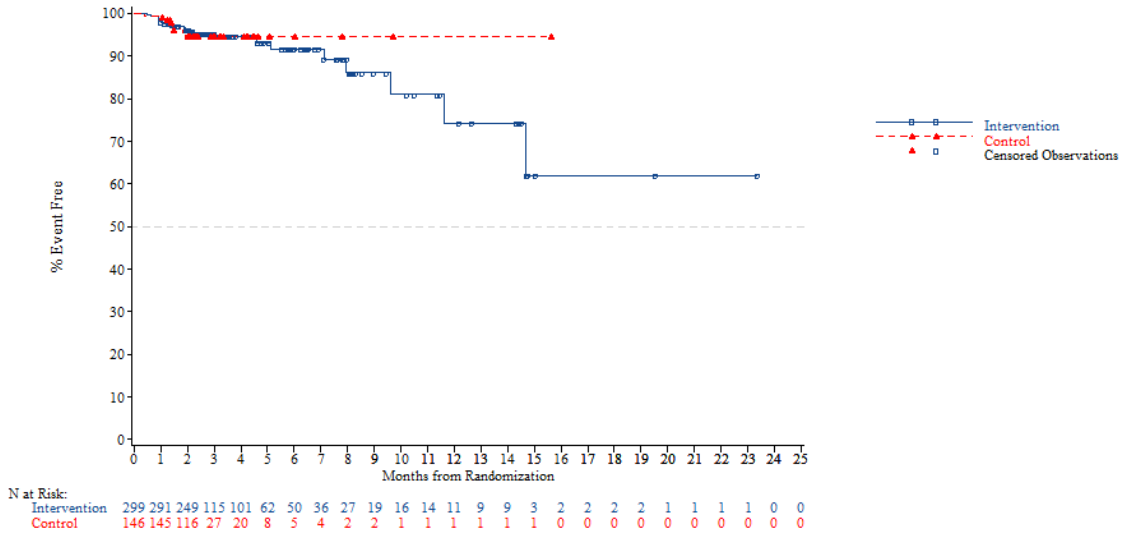
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

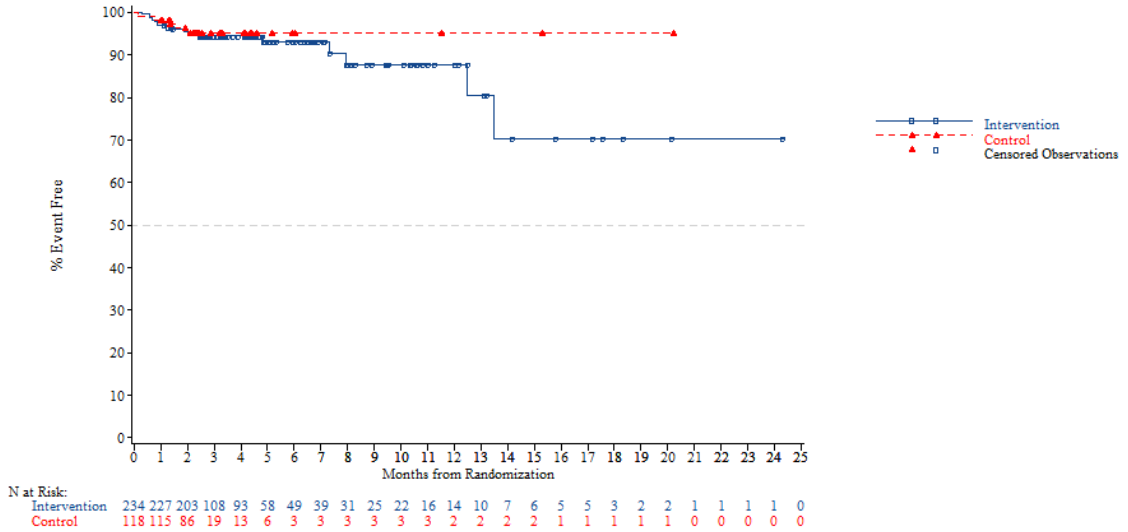


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Infections and infestations
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

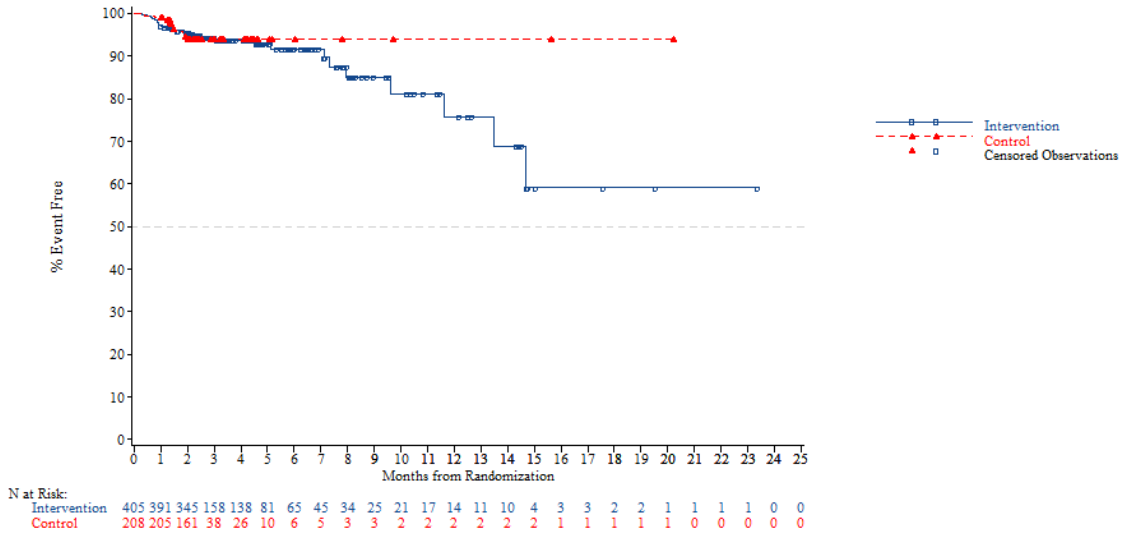
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Infections and infestations
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

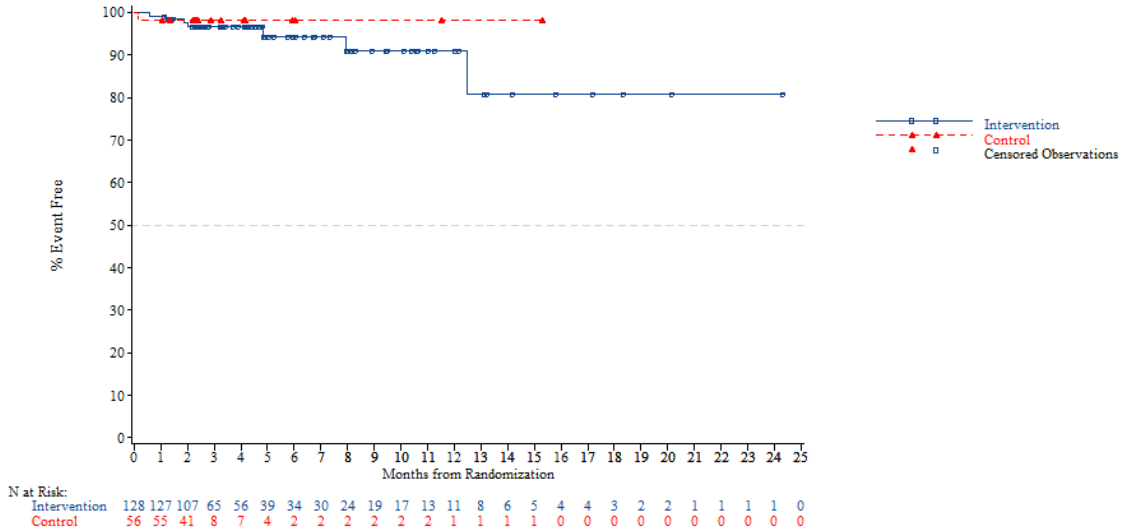


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Infections and infestations
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

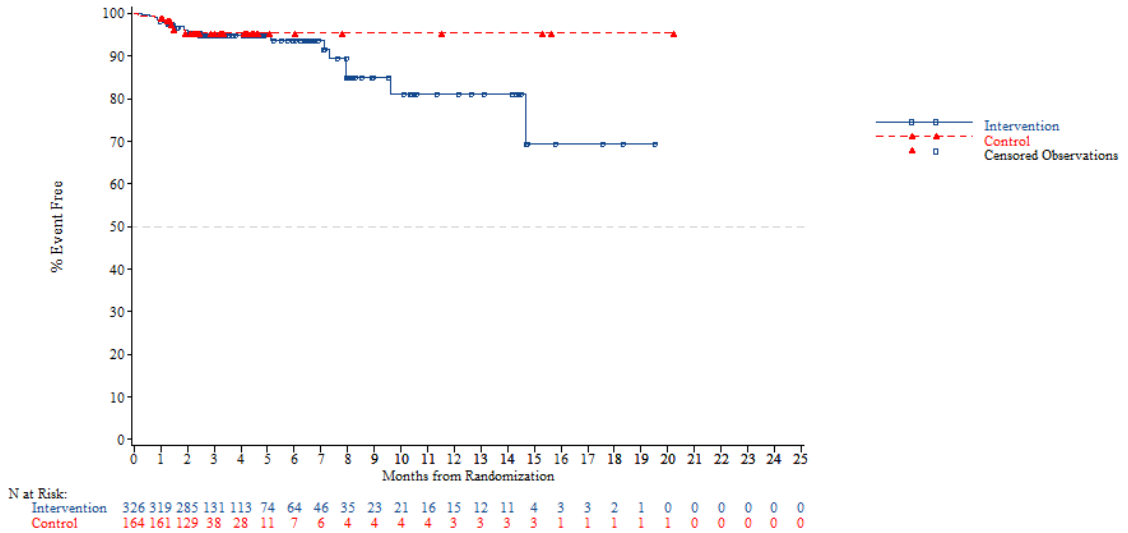
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Infections and infestations
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

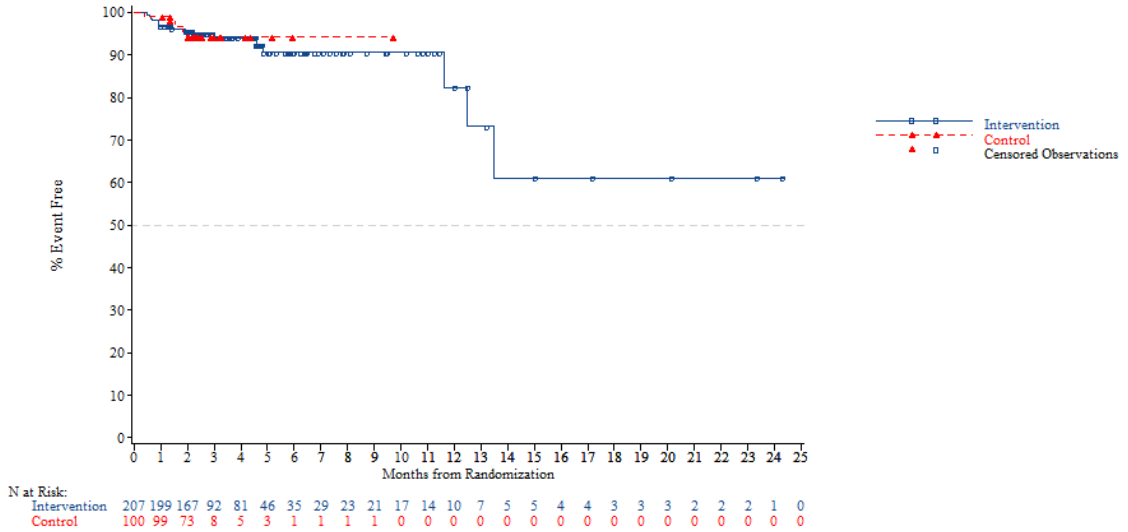


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Infections and infestations
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

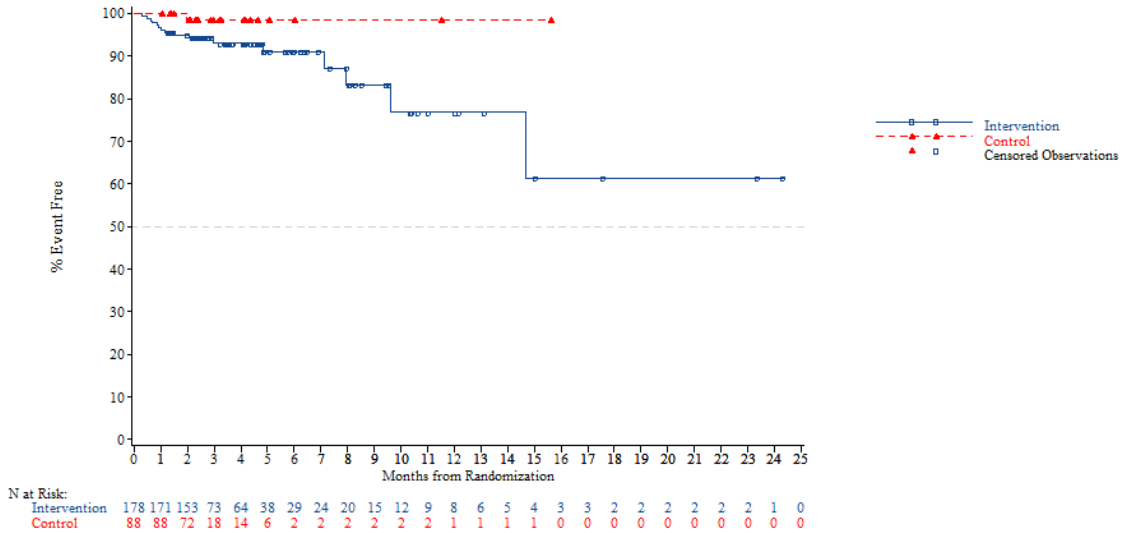
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Infections and infestations
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

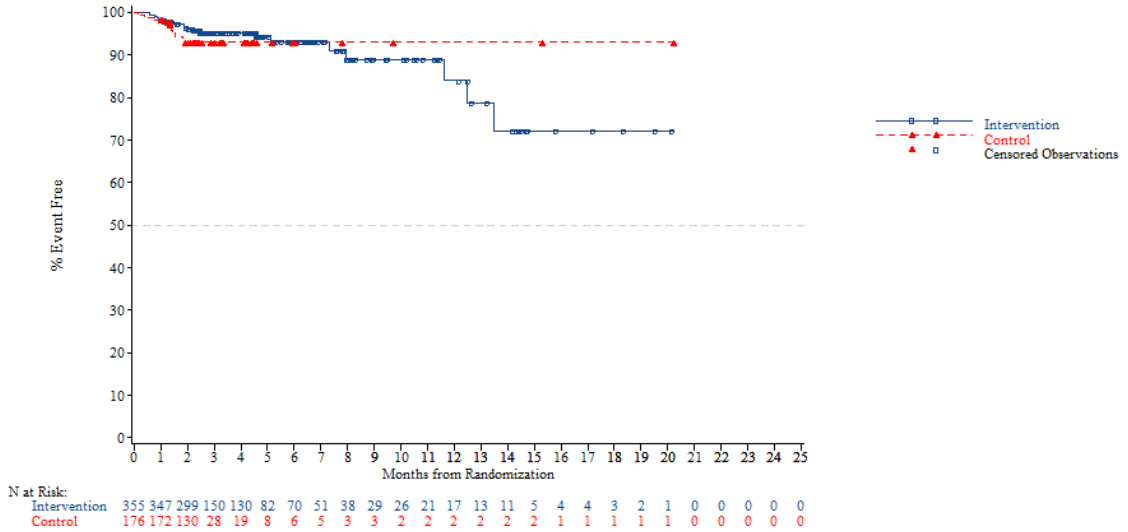


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Infections and infestations
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

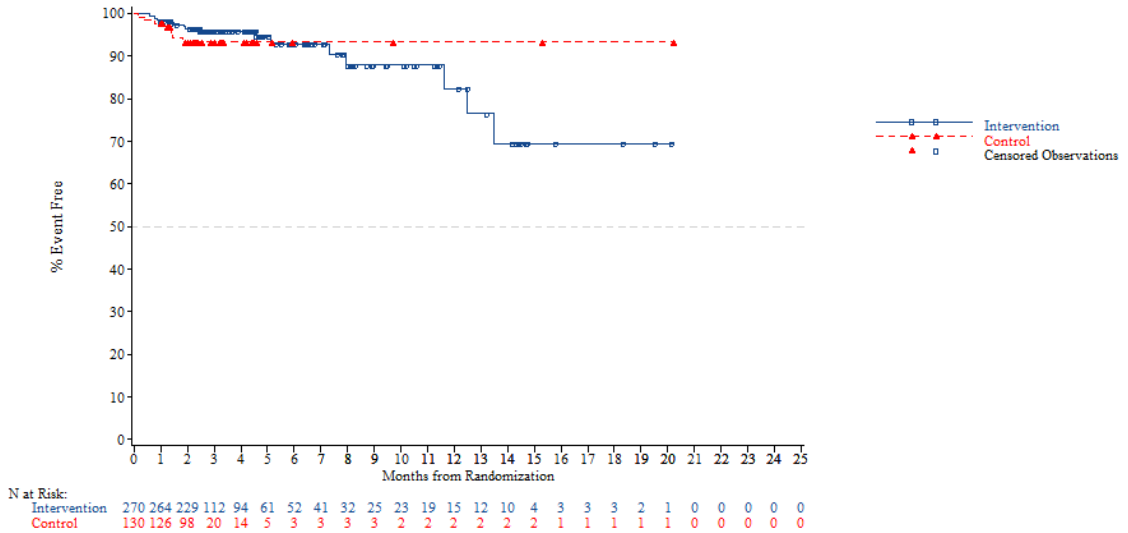
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Infections and infestations
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

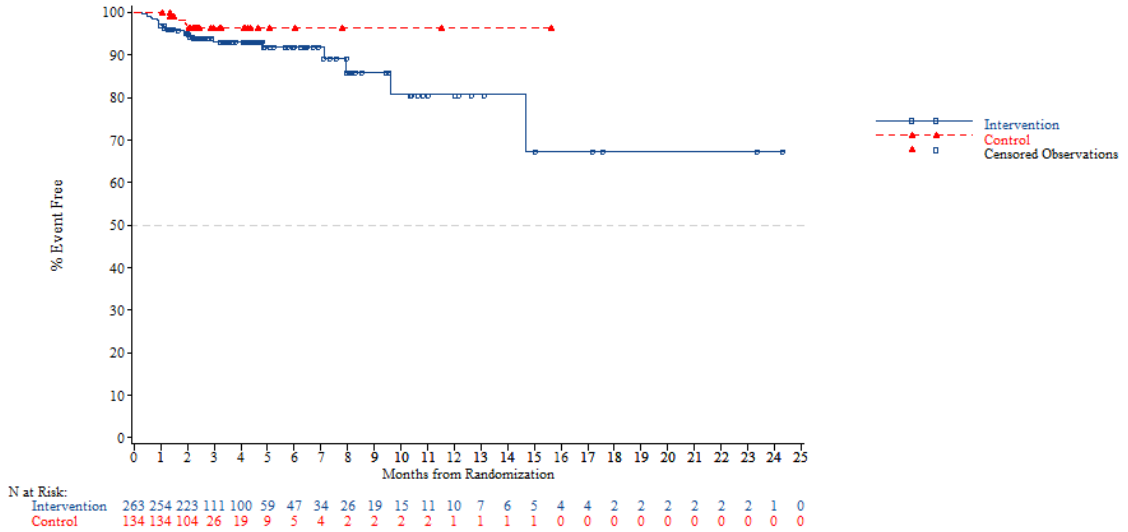


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Infections and infestations
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

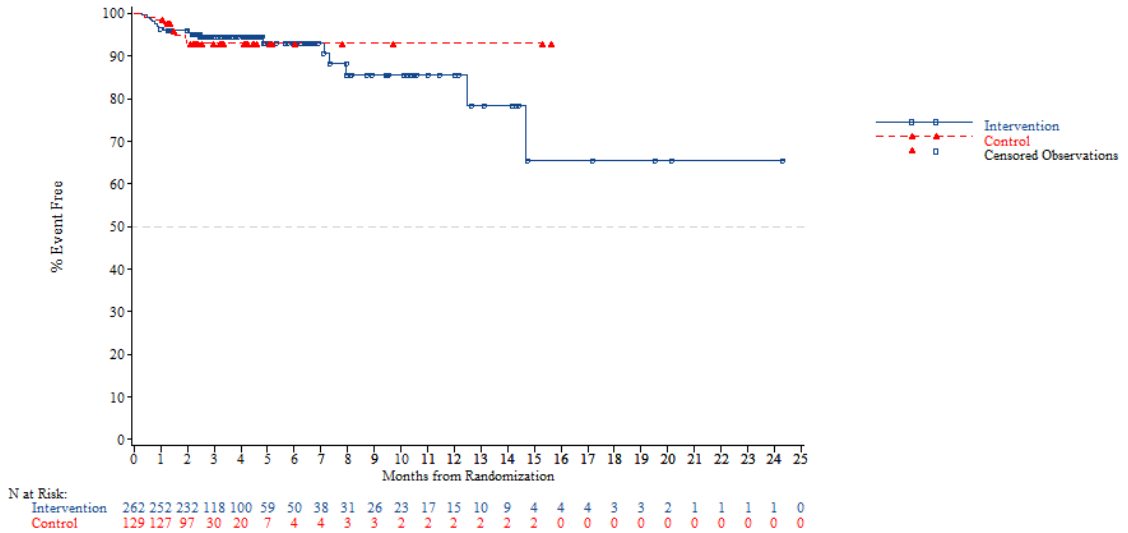
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Infections and infestations
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

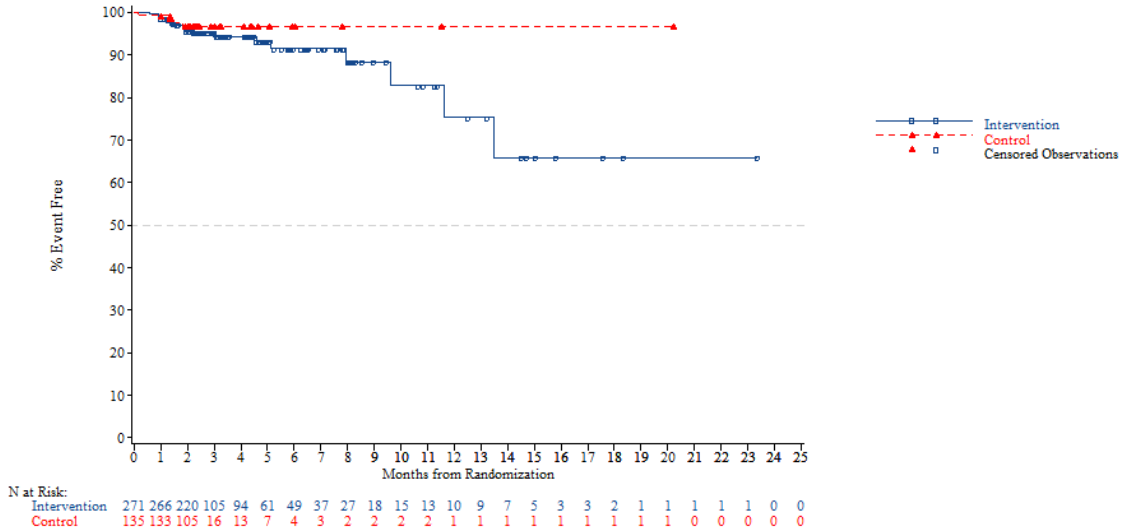


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Infections and infestations
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

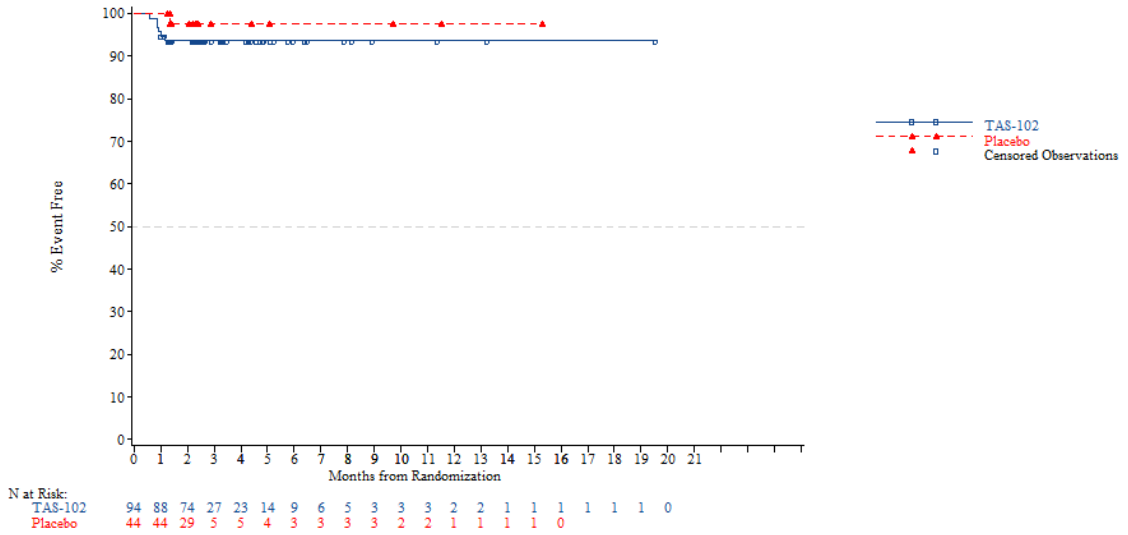
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Infections and infestations
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

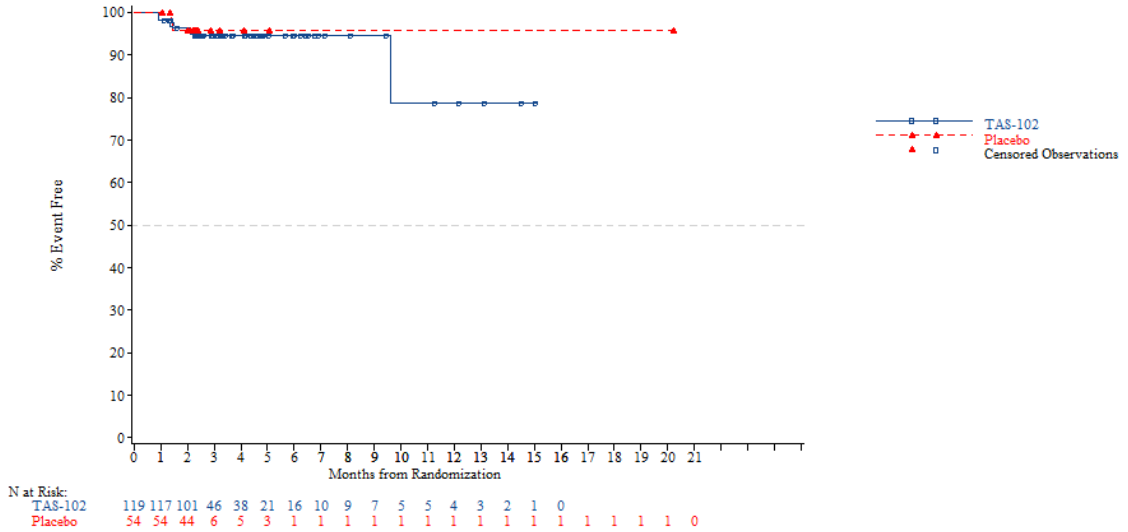


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Infections and infestations
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

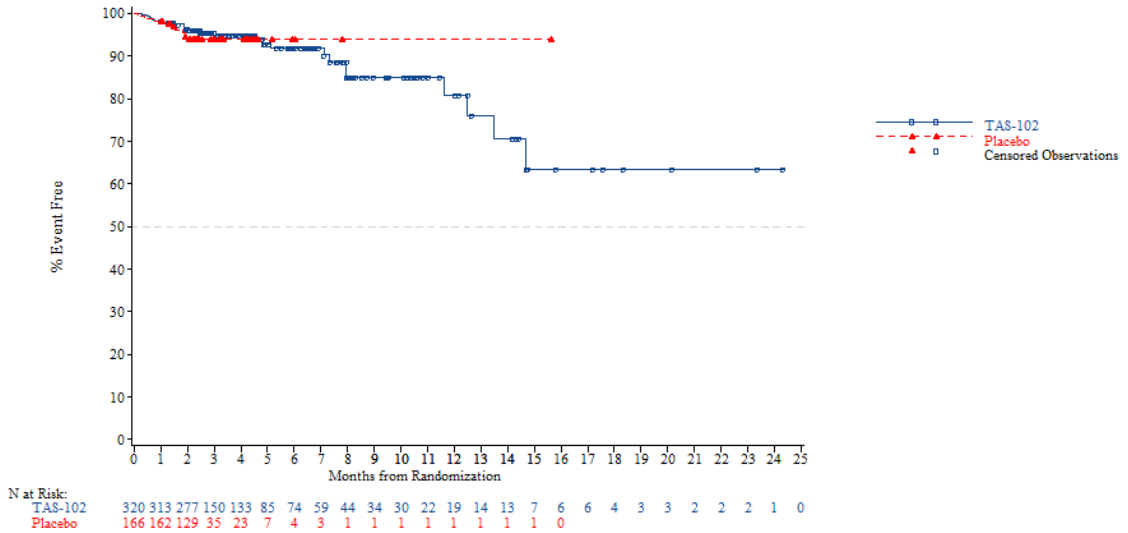
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Infections and infestations
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

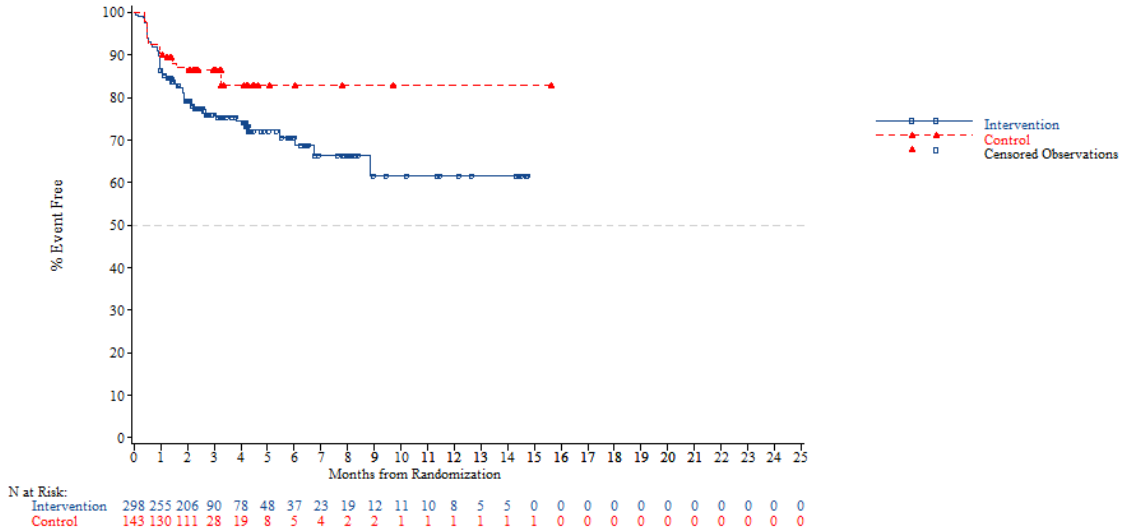


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Infections and infestations
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations
Age: <65 years



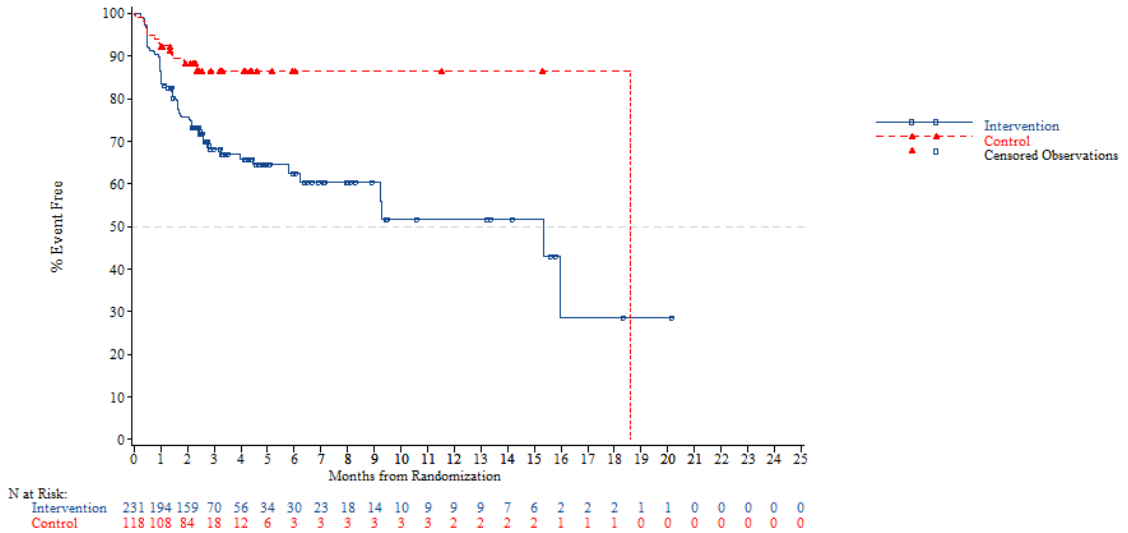

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 298 | 255 | 206 | 90 | 78 | 48 | 37 | 23 | 19 | 12 | 11 | 10 | 8 | 5 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 143 | 130 | 111 | 28 | 19 | 8 | 5 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations
Age: >=65 years

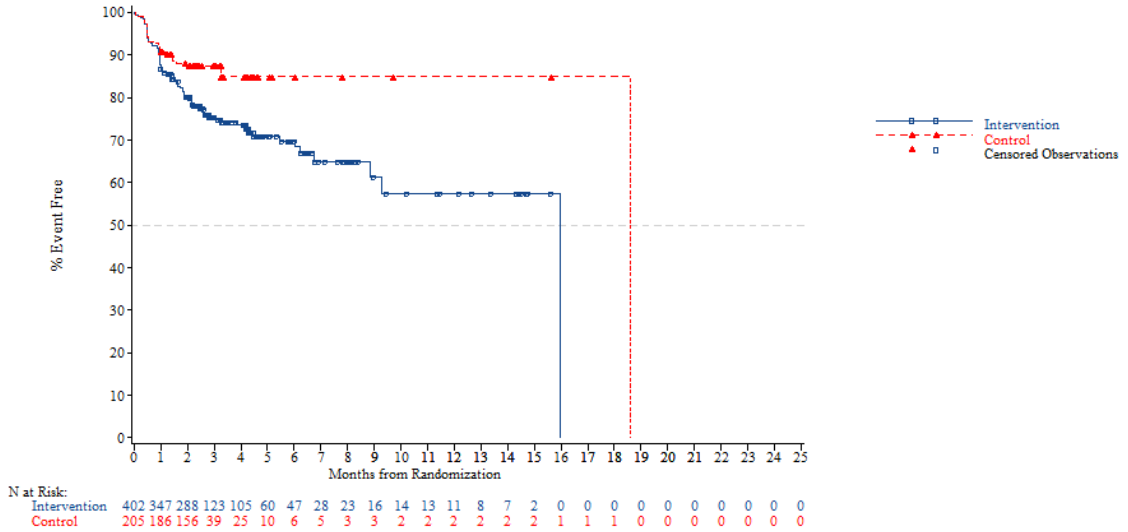



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 231 | 194 | 159 | 70 | 56 | 34 | 30 | 23 | 18 | 14 | 10 | 9 | 9 | 9 | 7 | 6 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 118 | 108 | 84 | 18 | 12 | 6 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

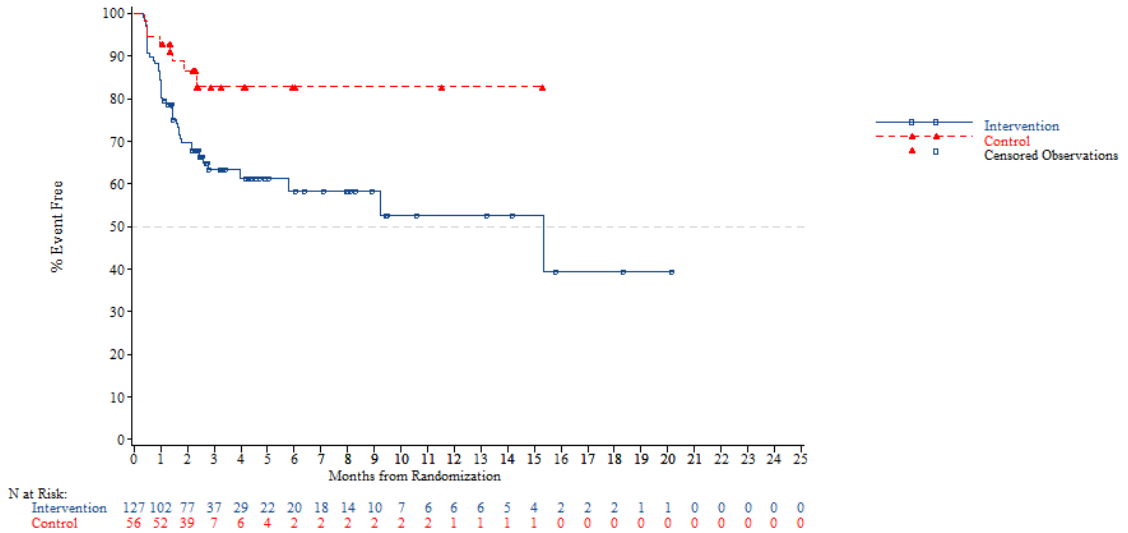
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

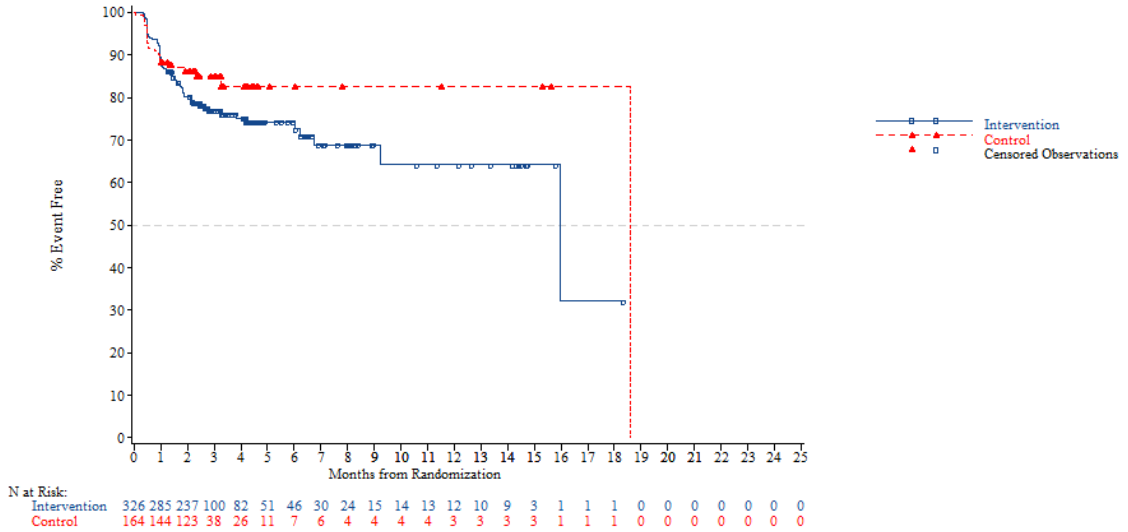


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

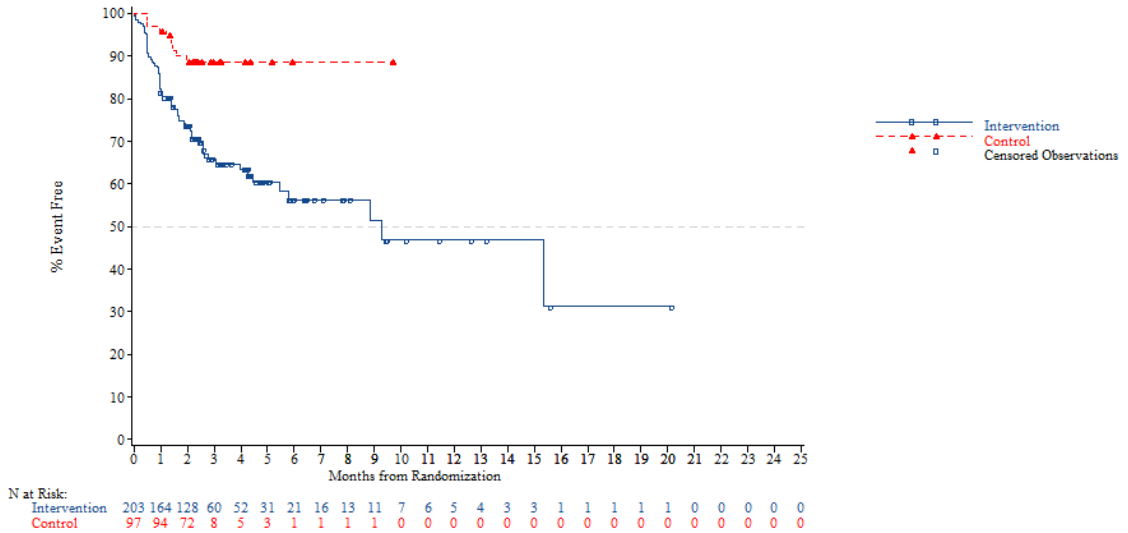
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

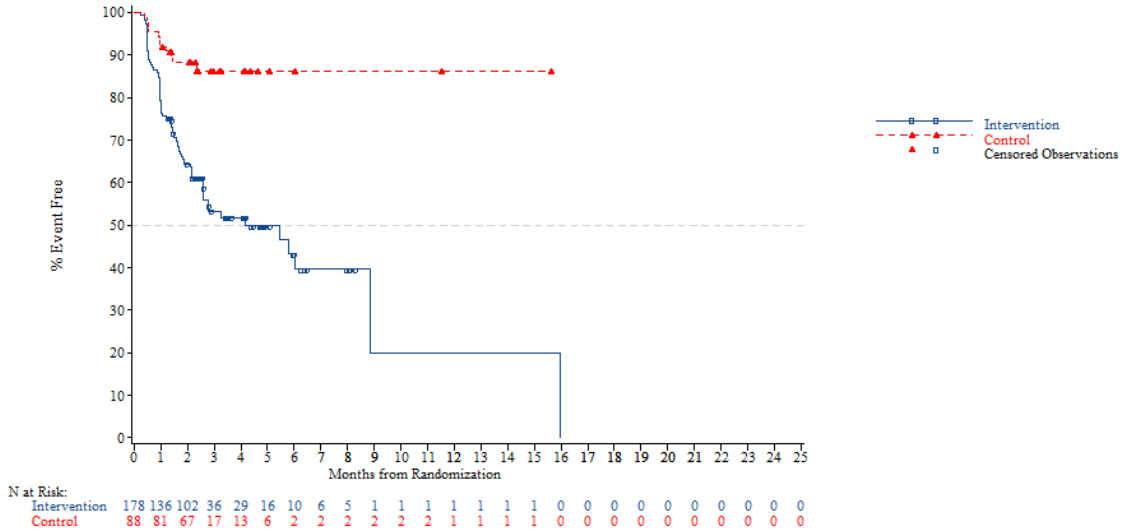


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

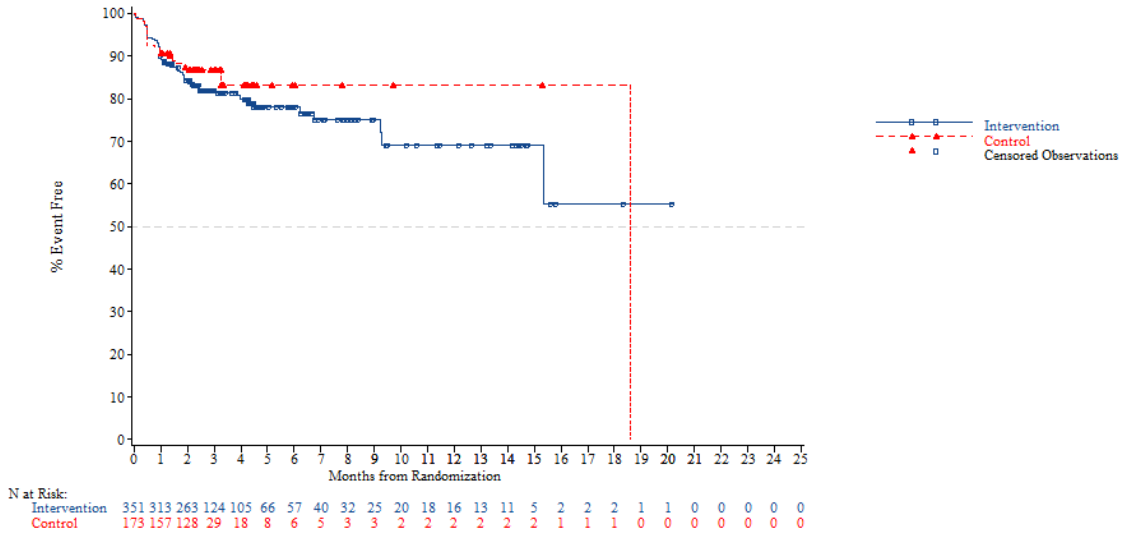
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

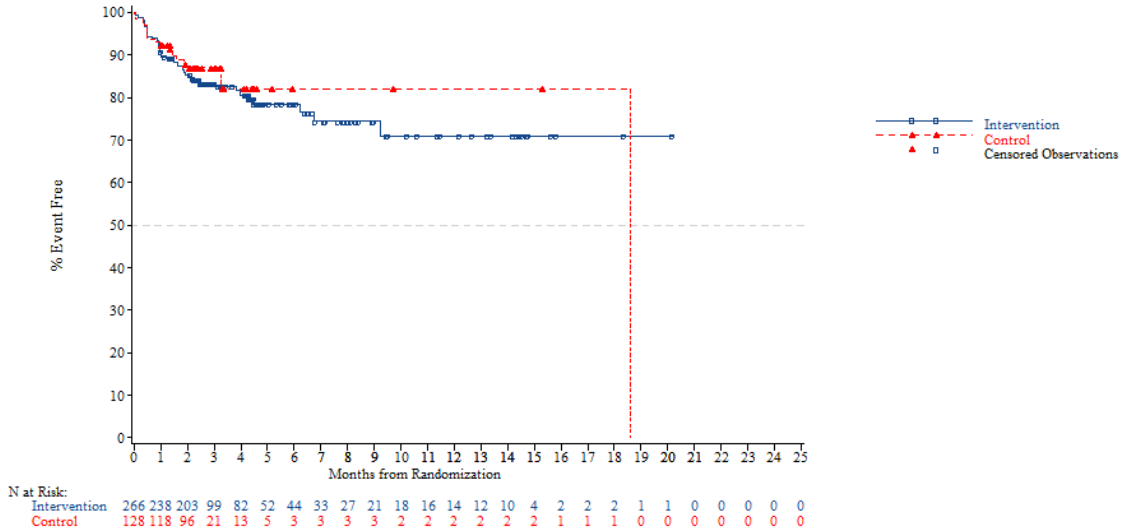


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

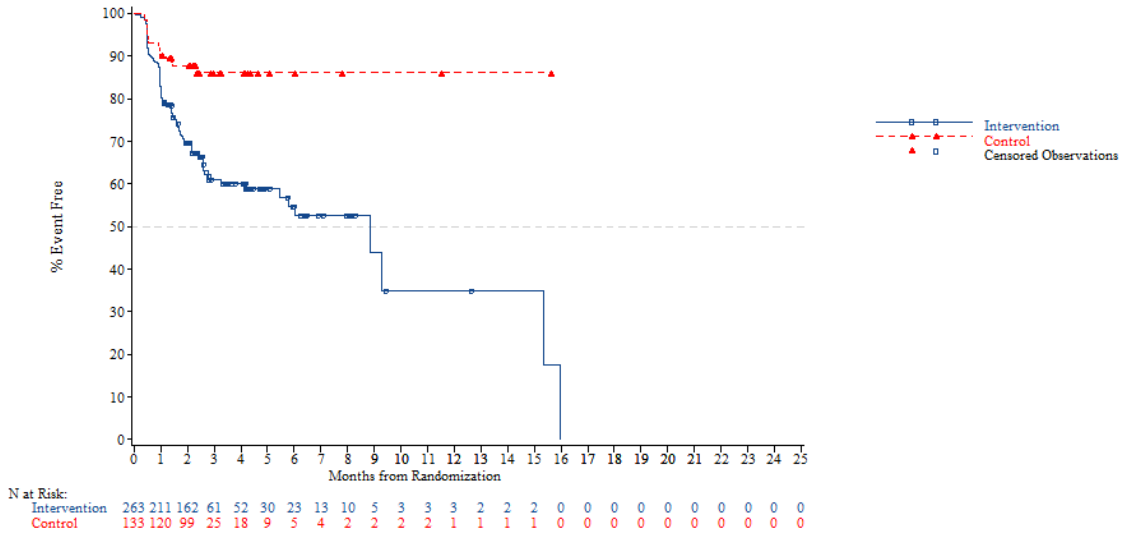
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

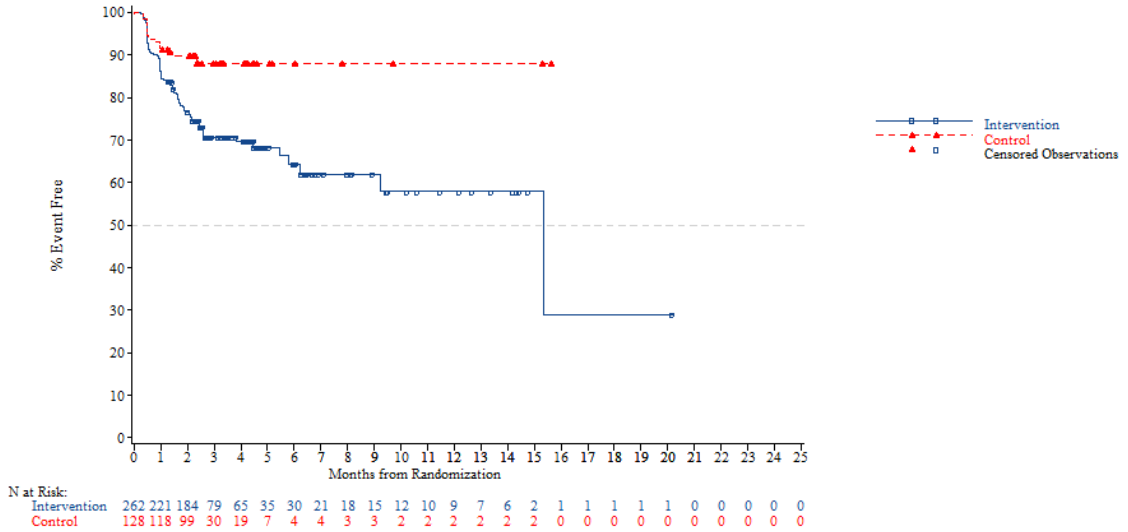


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

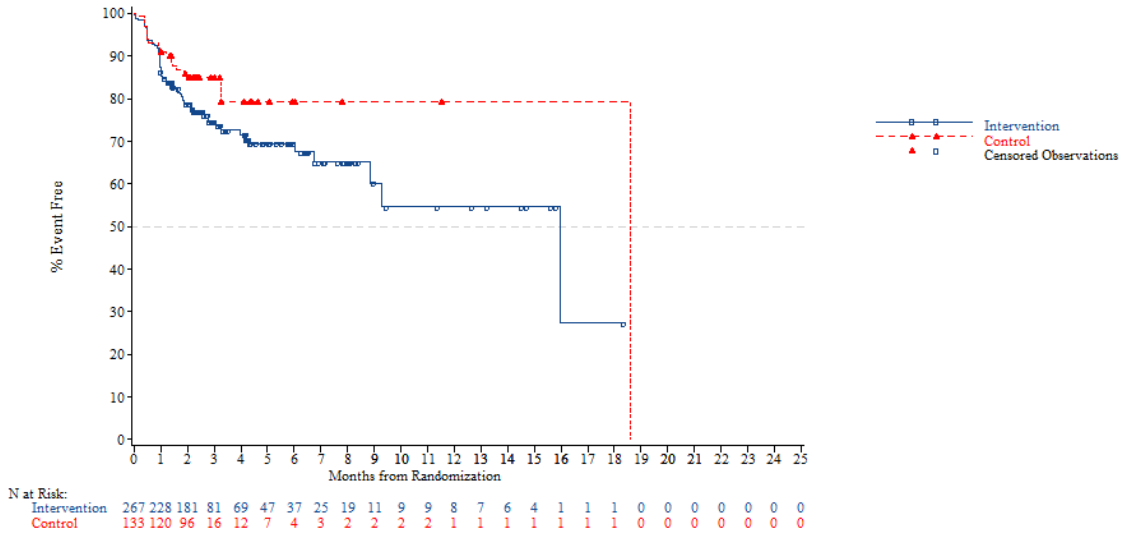
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

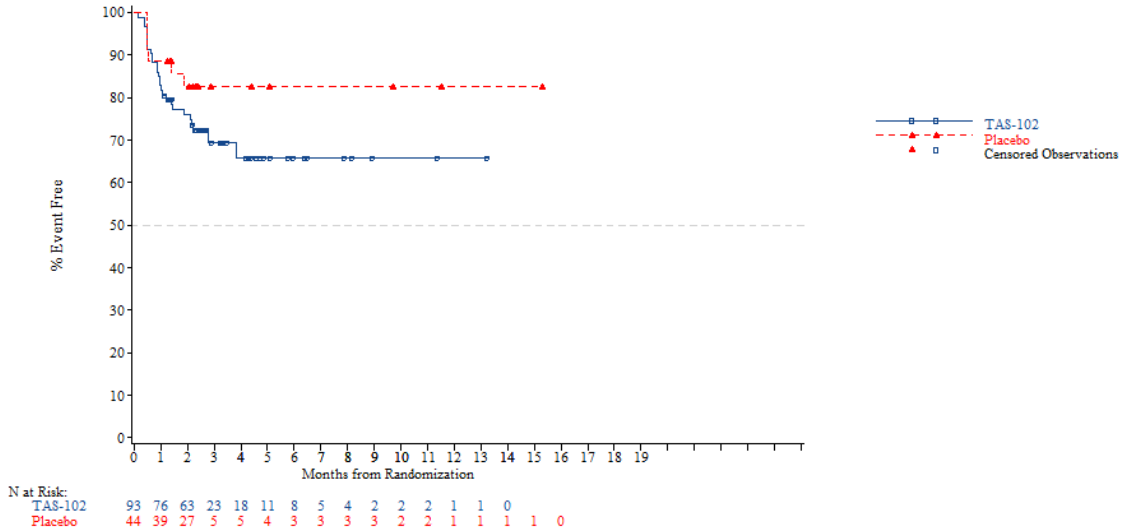


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

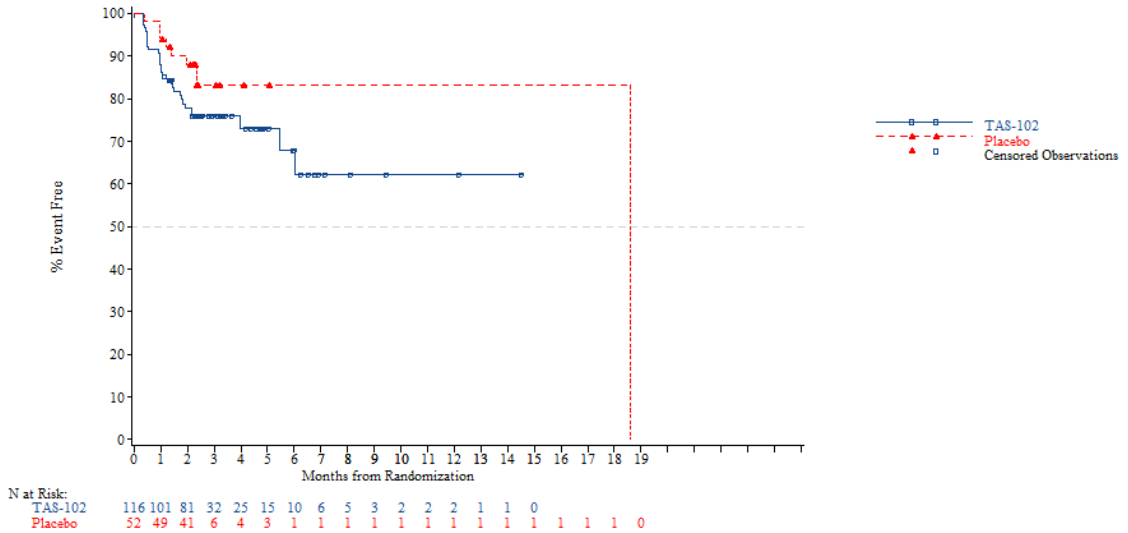
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

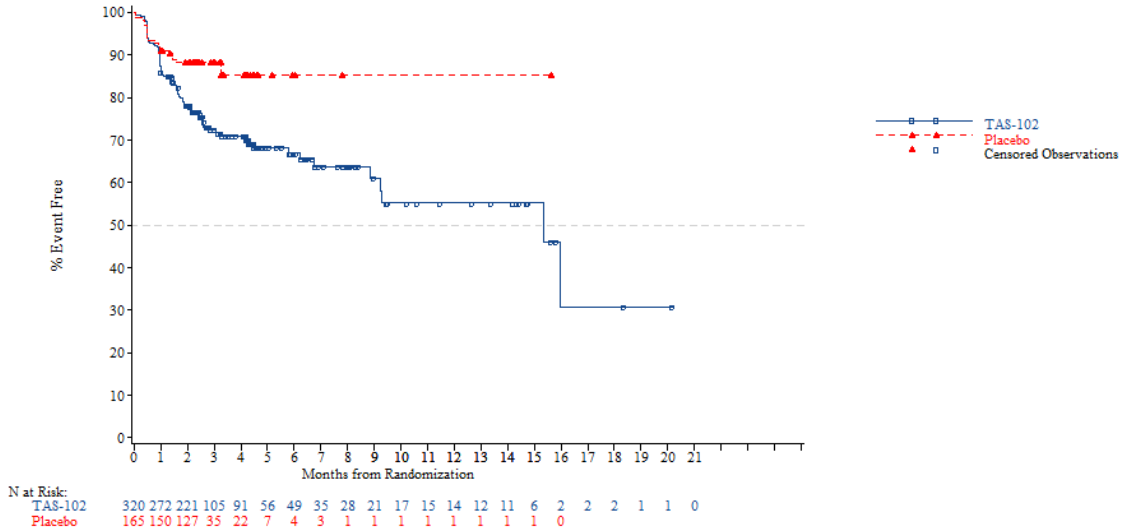


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

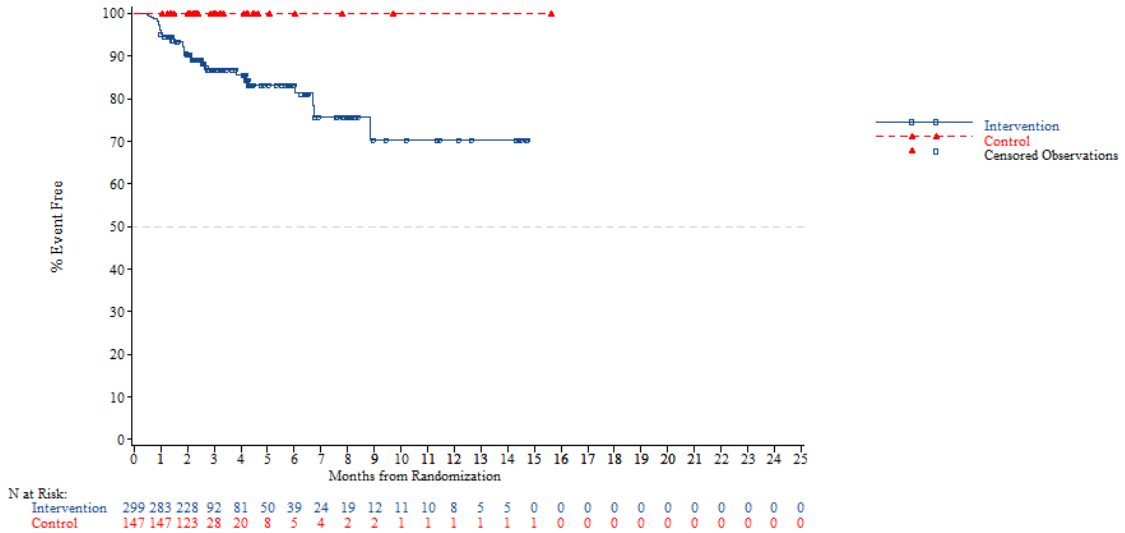
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

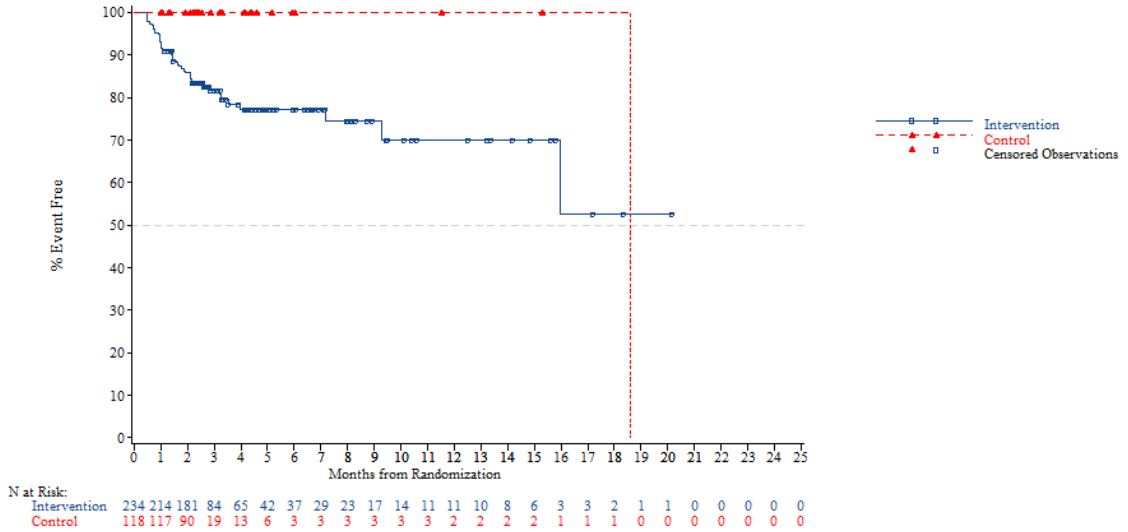


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

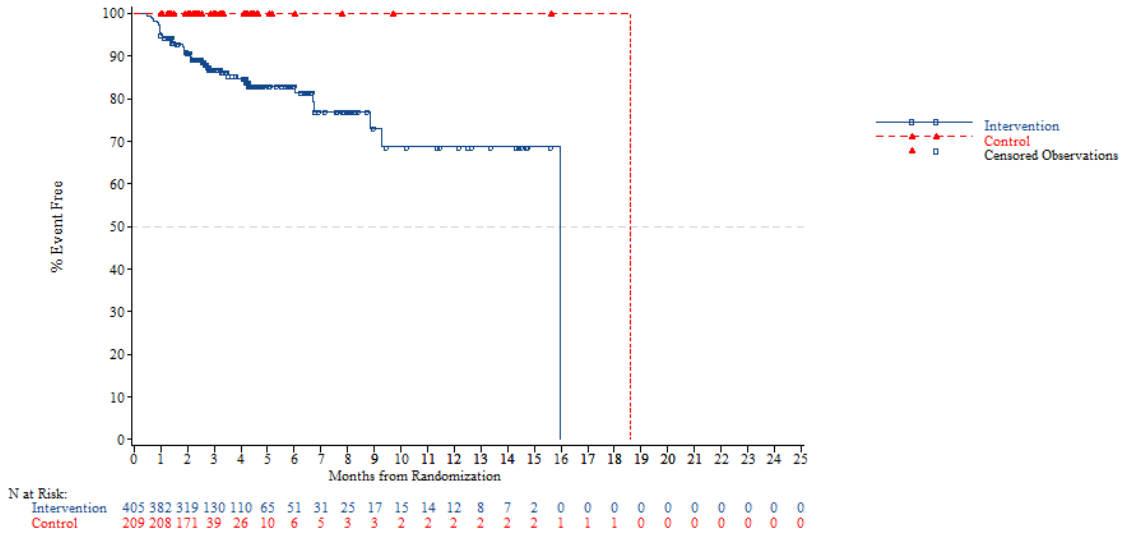
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

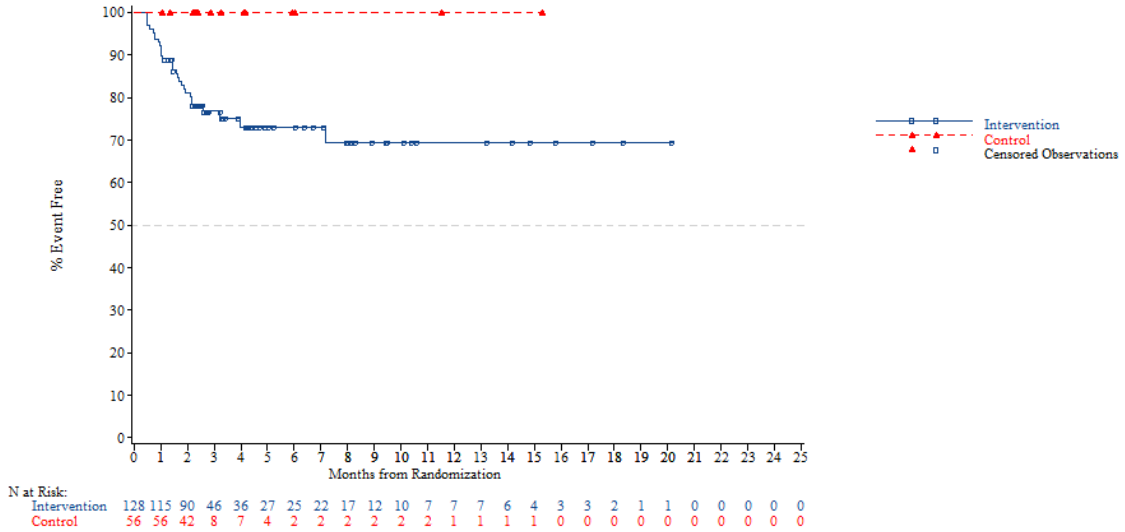


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

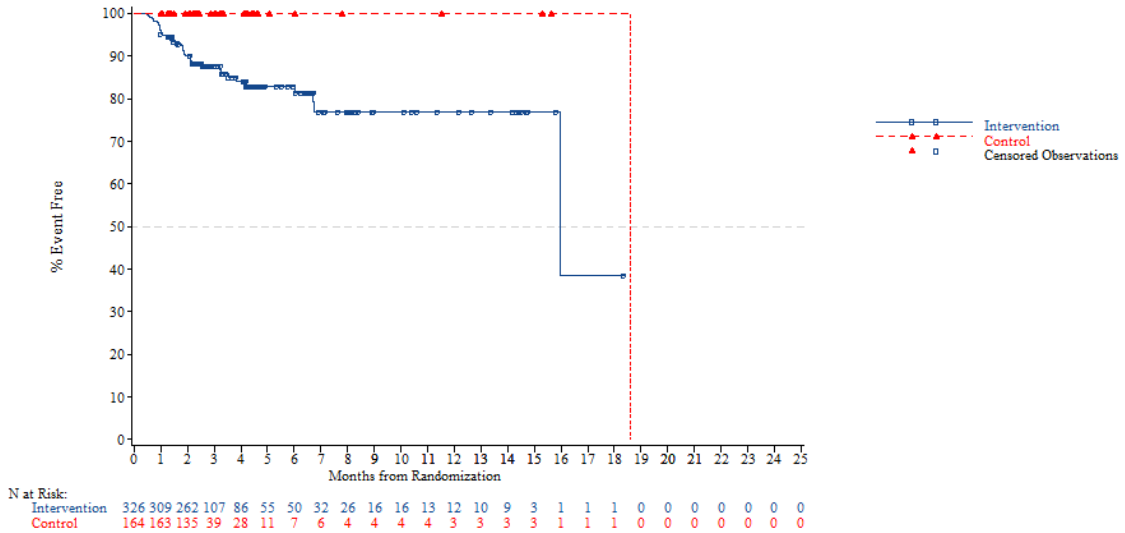
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

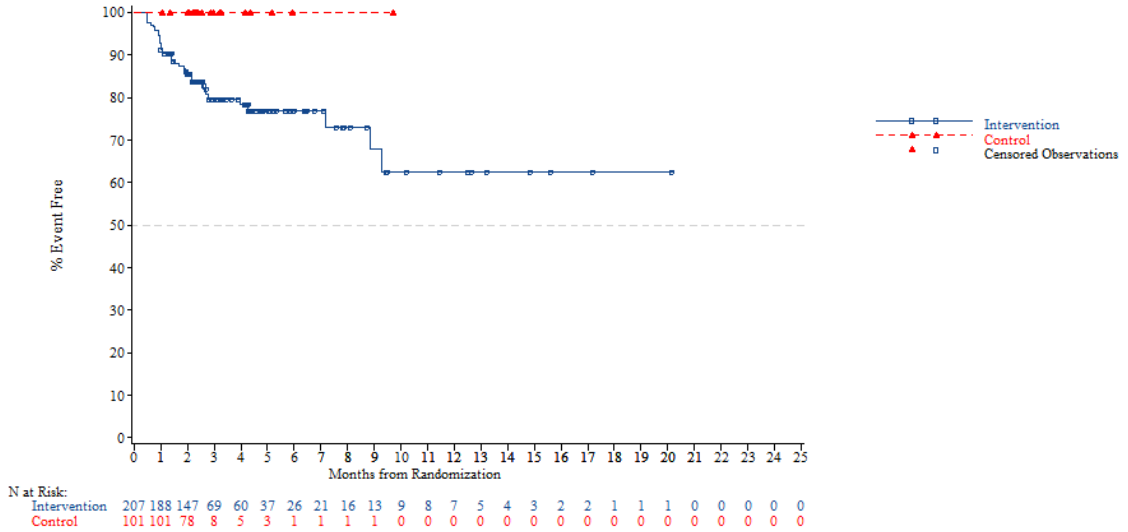


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

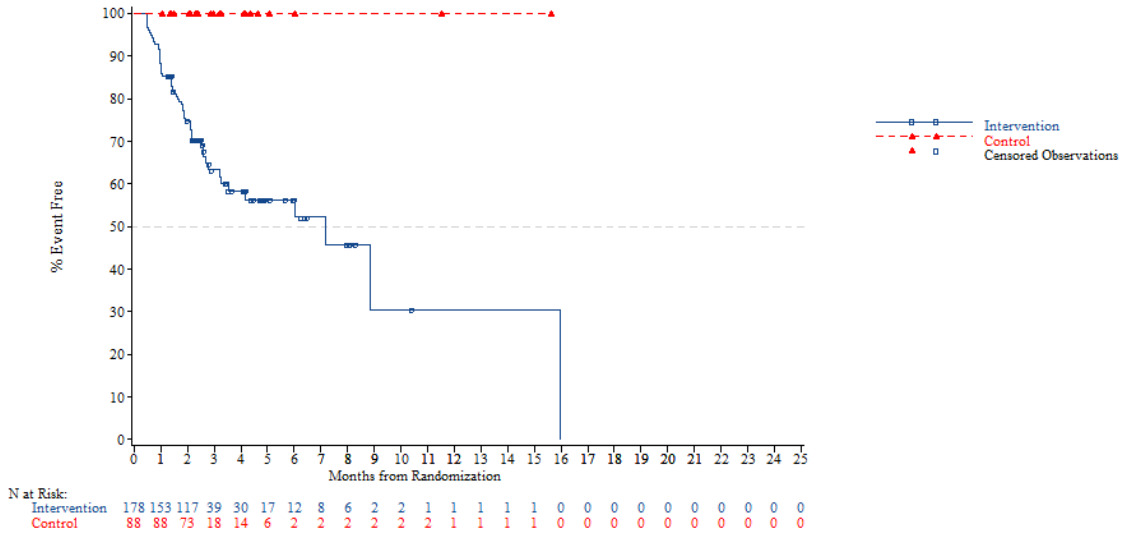
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

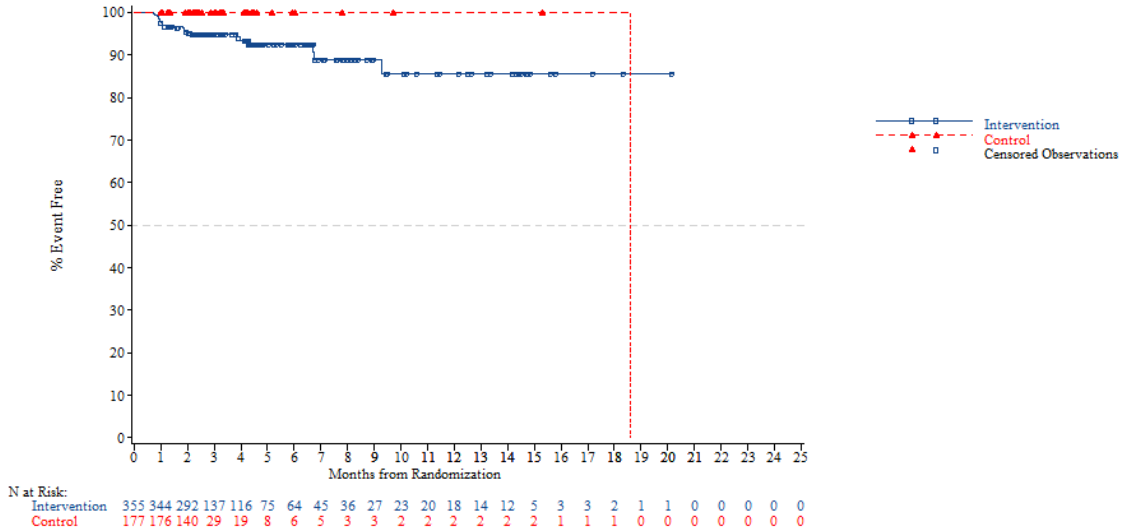


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

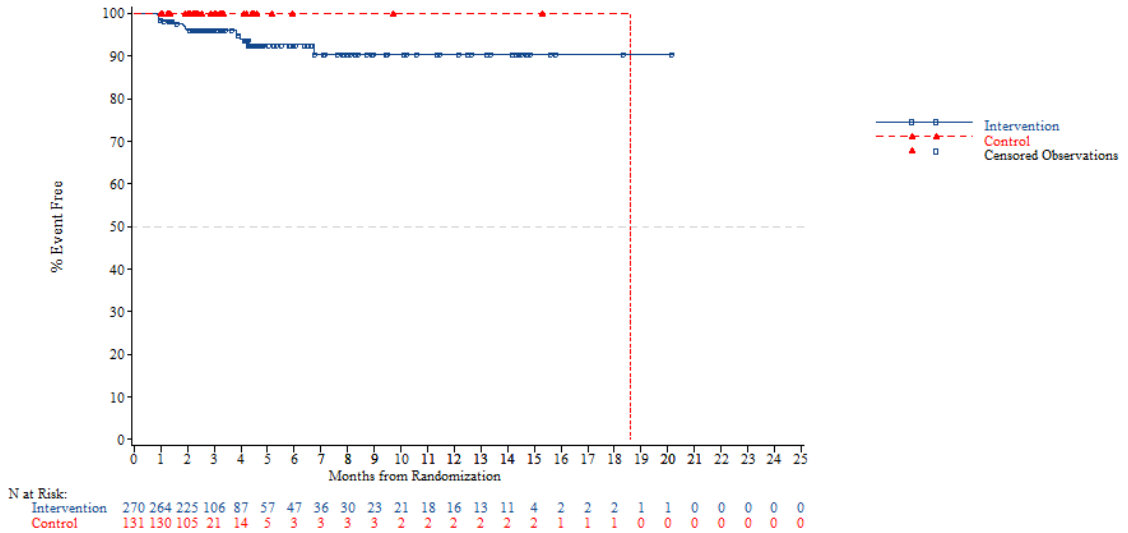
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

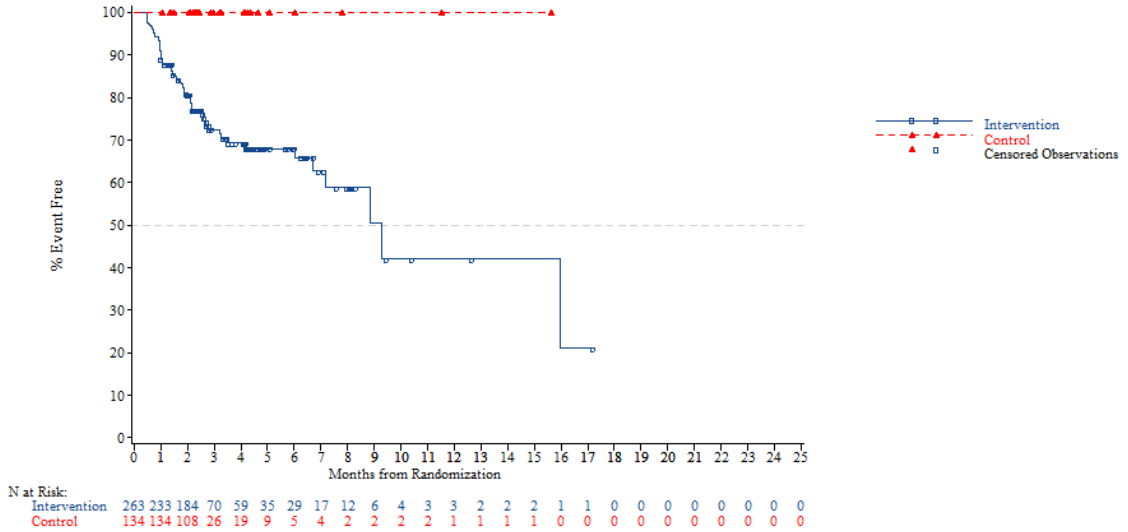


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

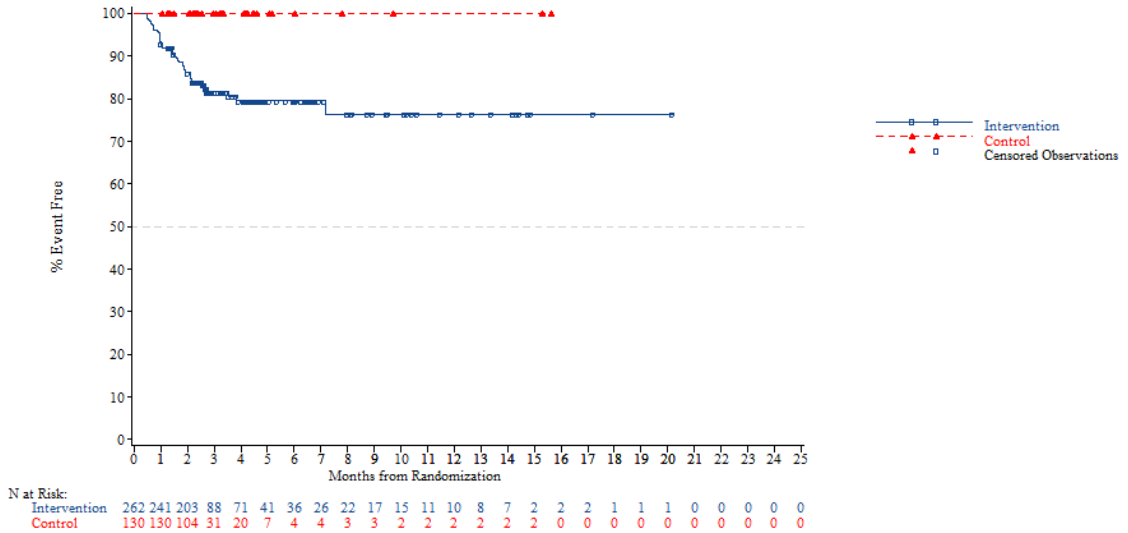
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

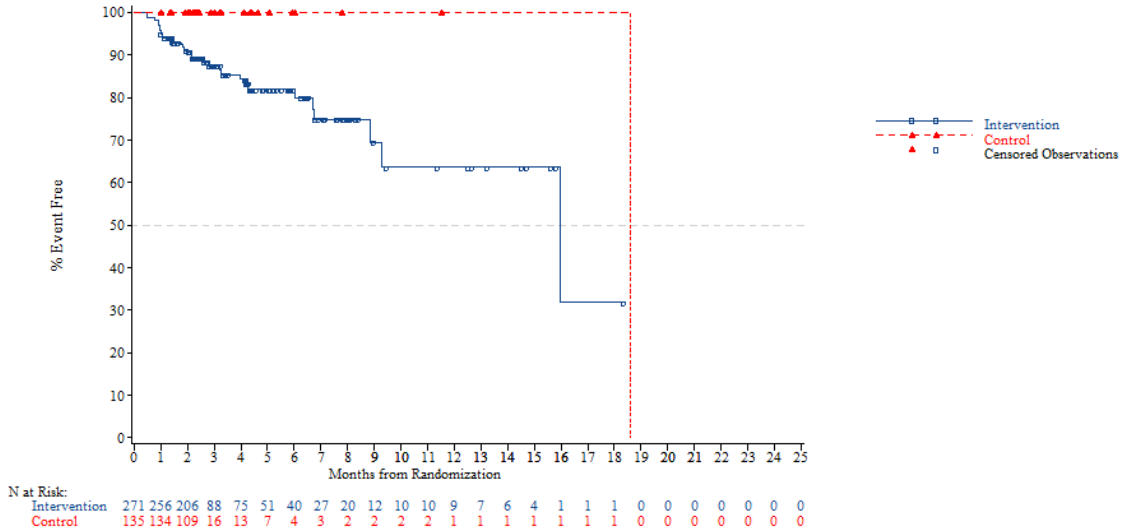


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

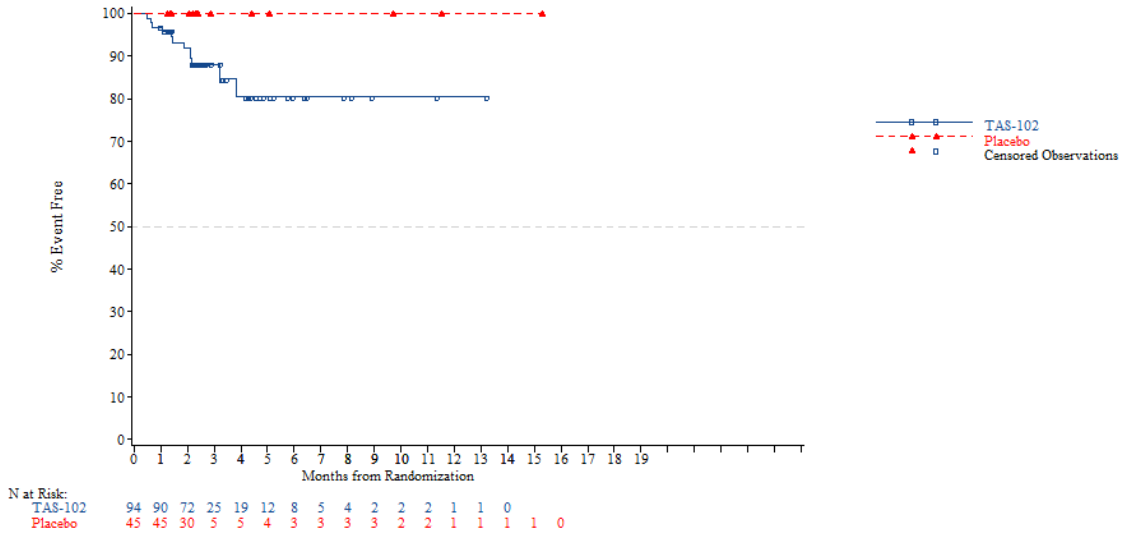
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

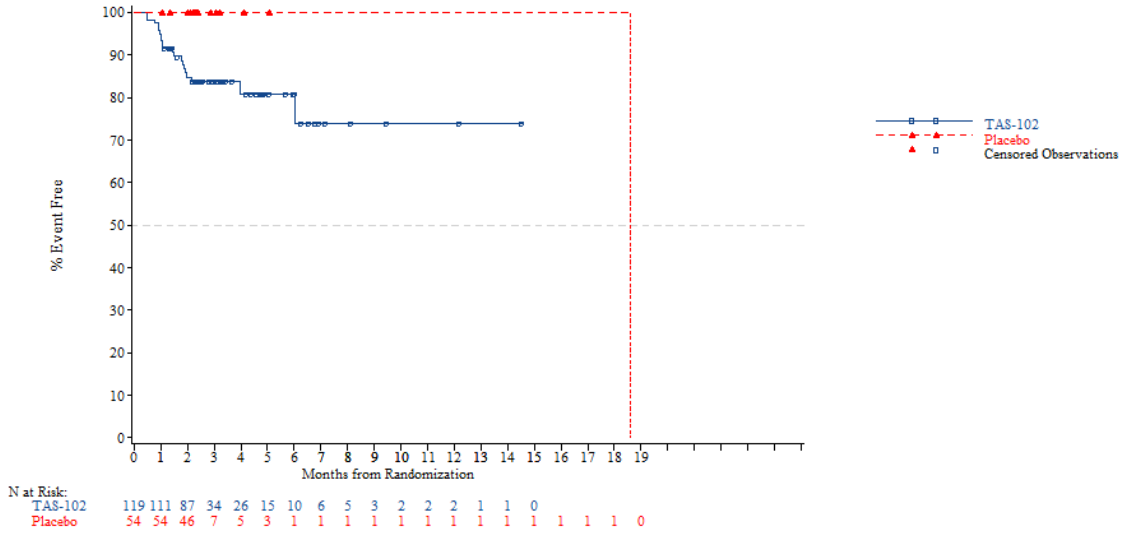


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

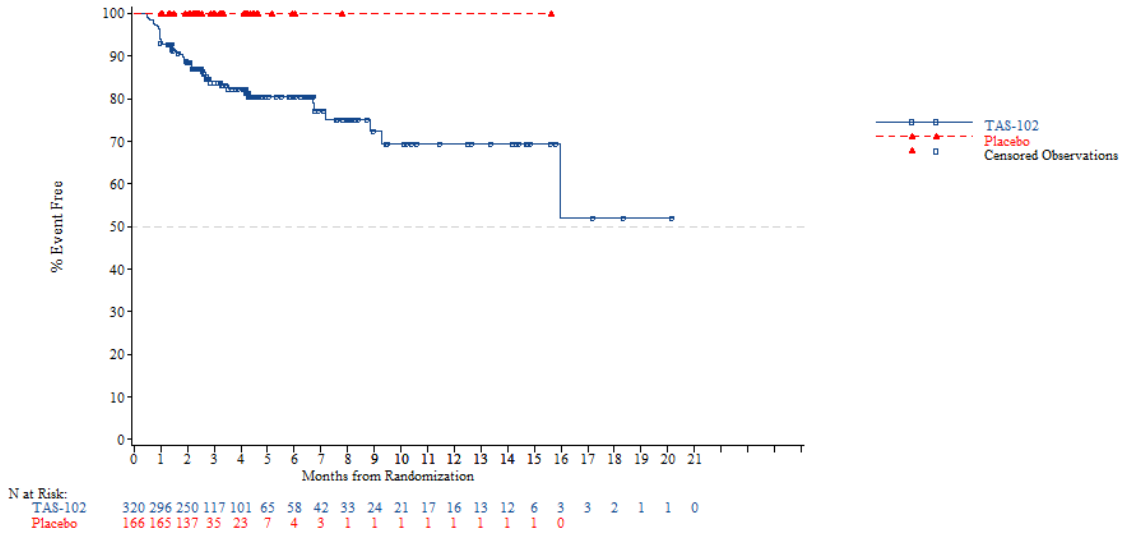
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

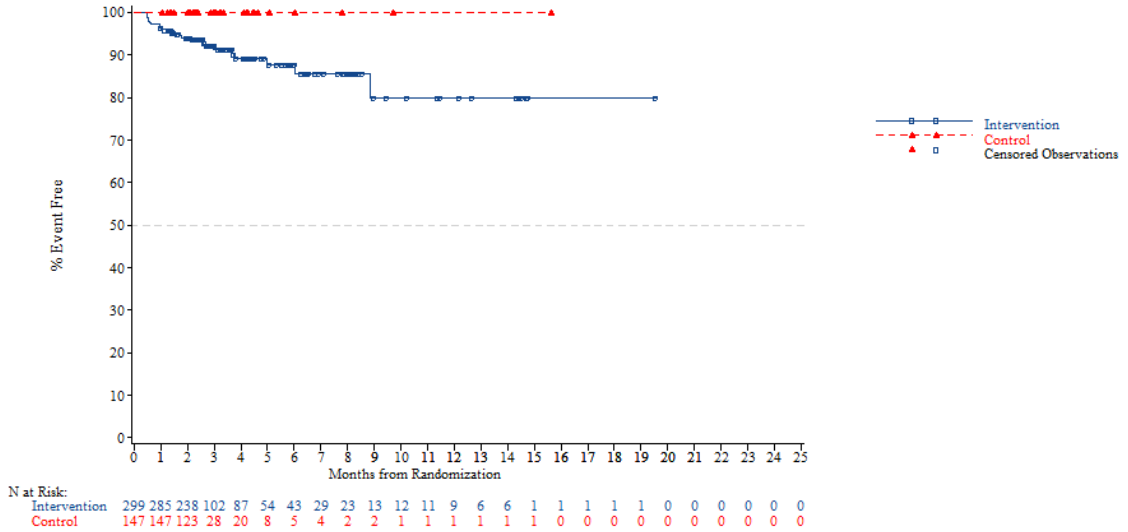


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

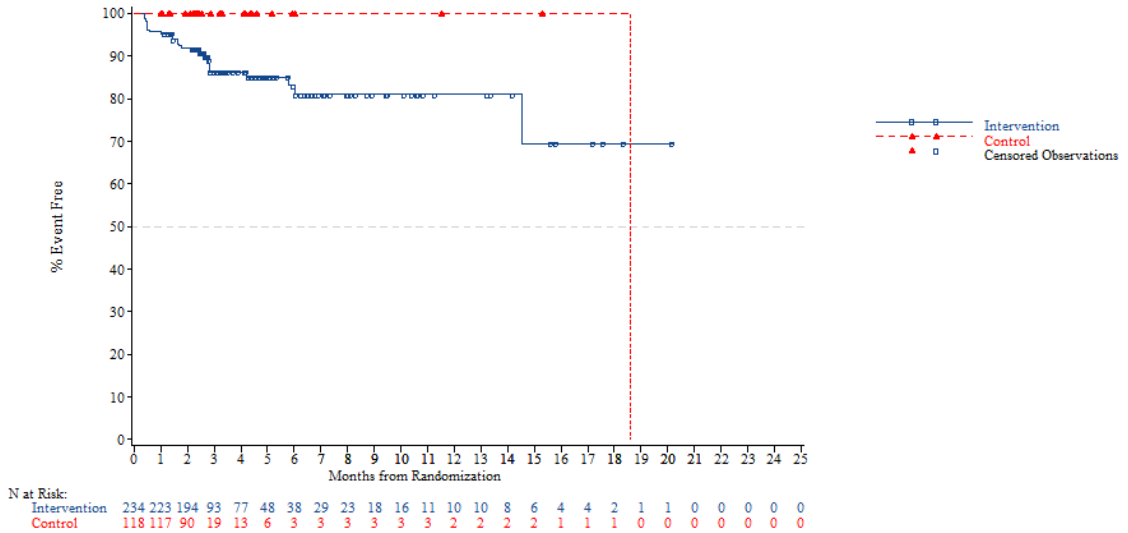
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

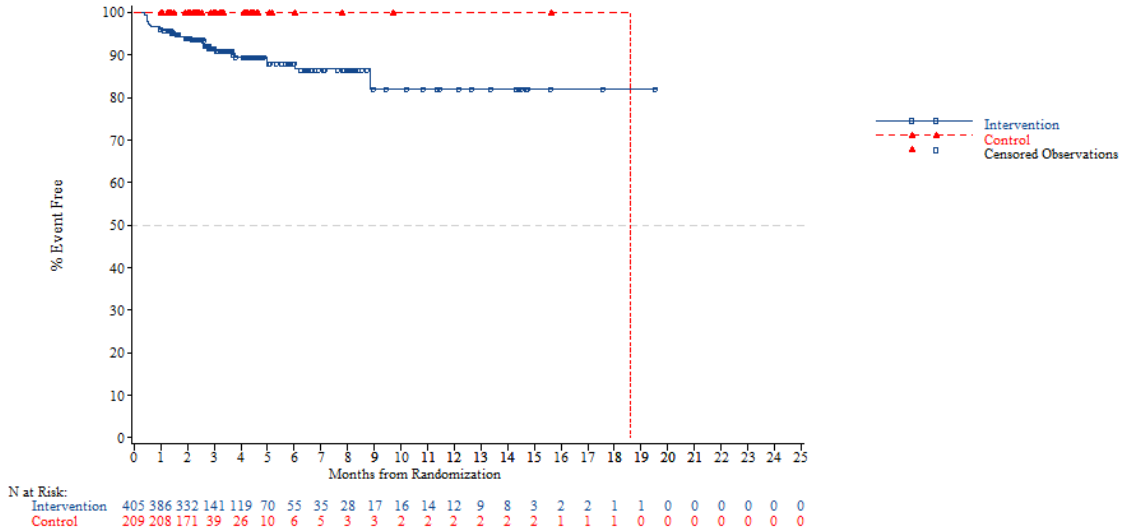


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

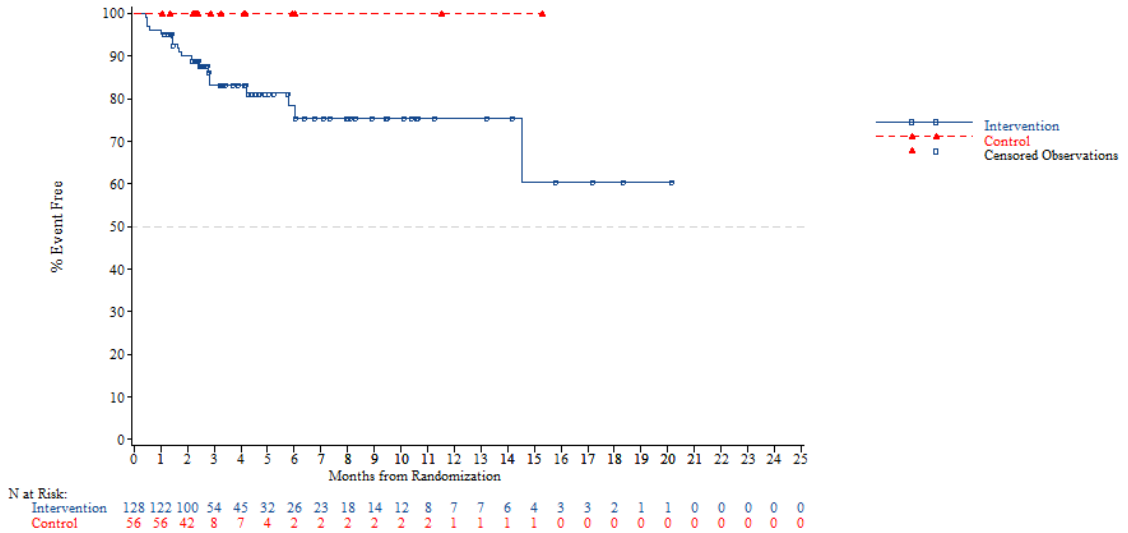
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

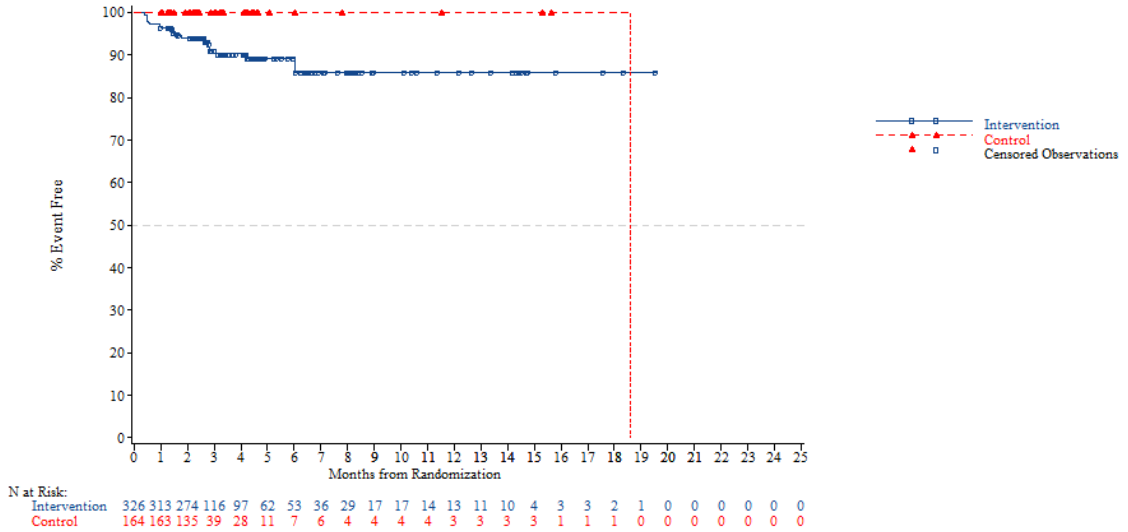


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

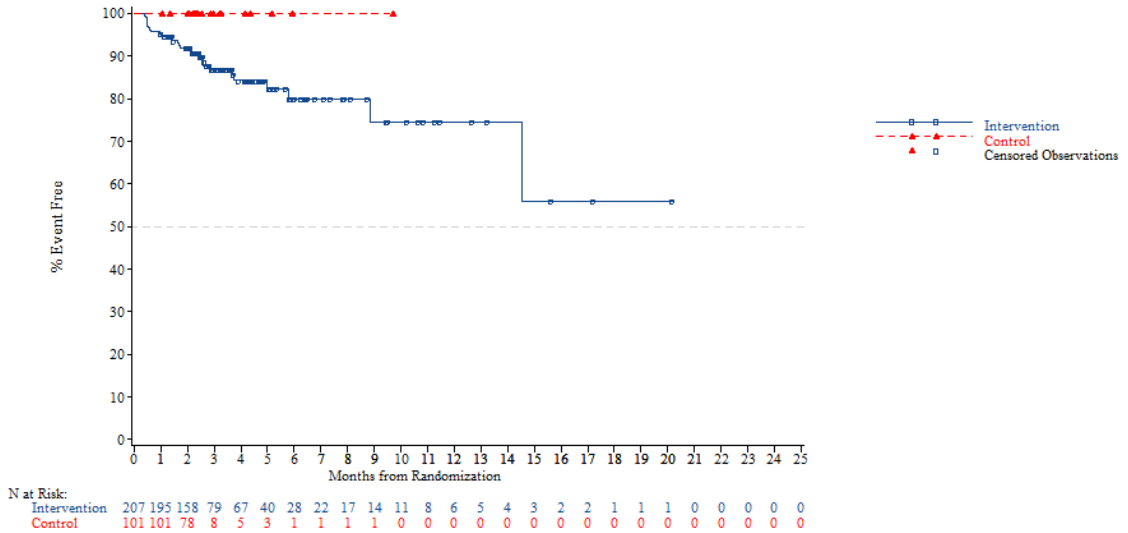
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

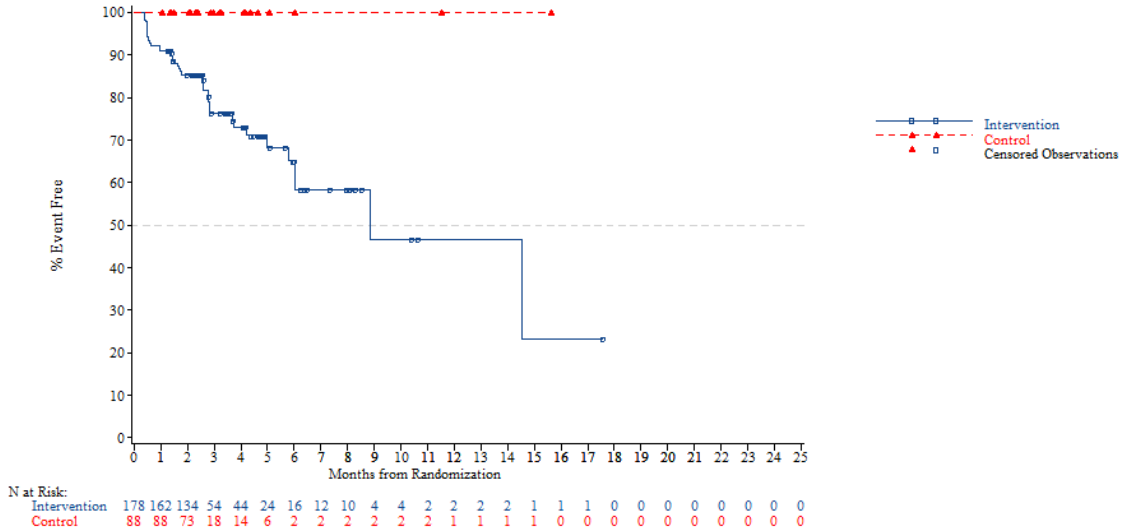


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

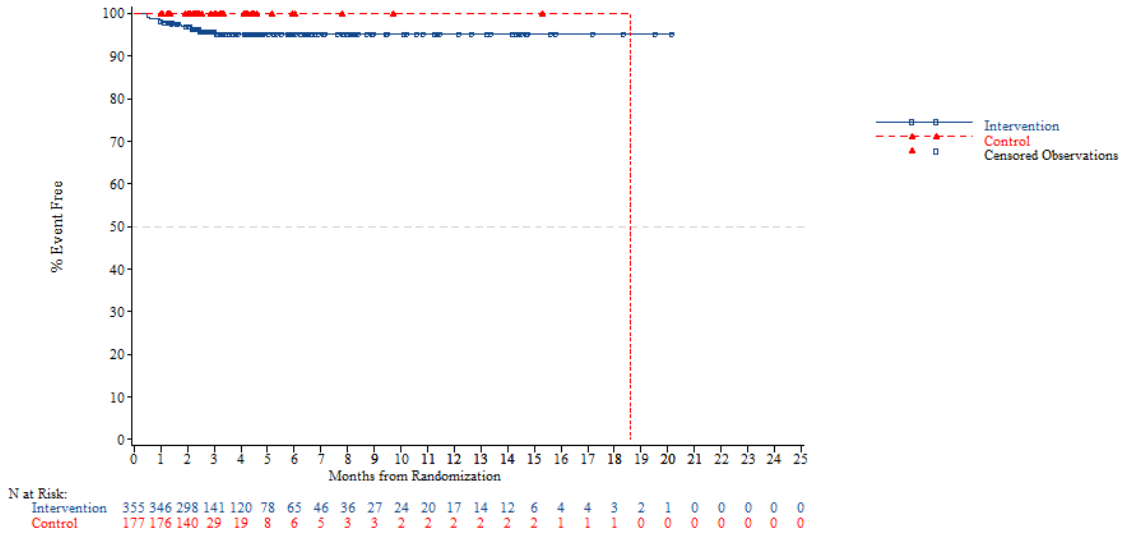
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

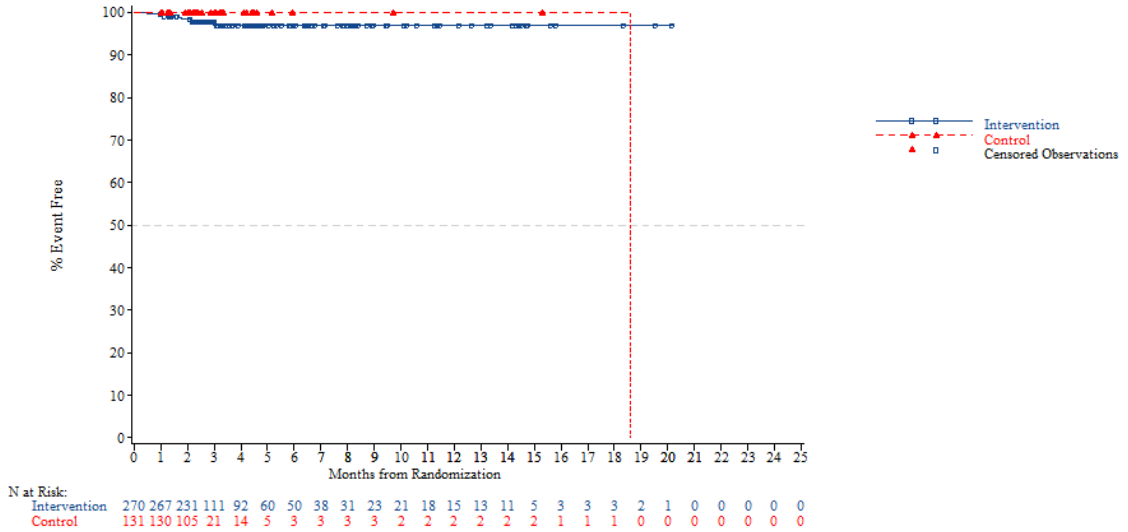


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

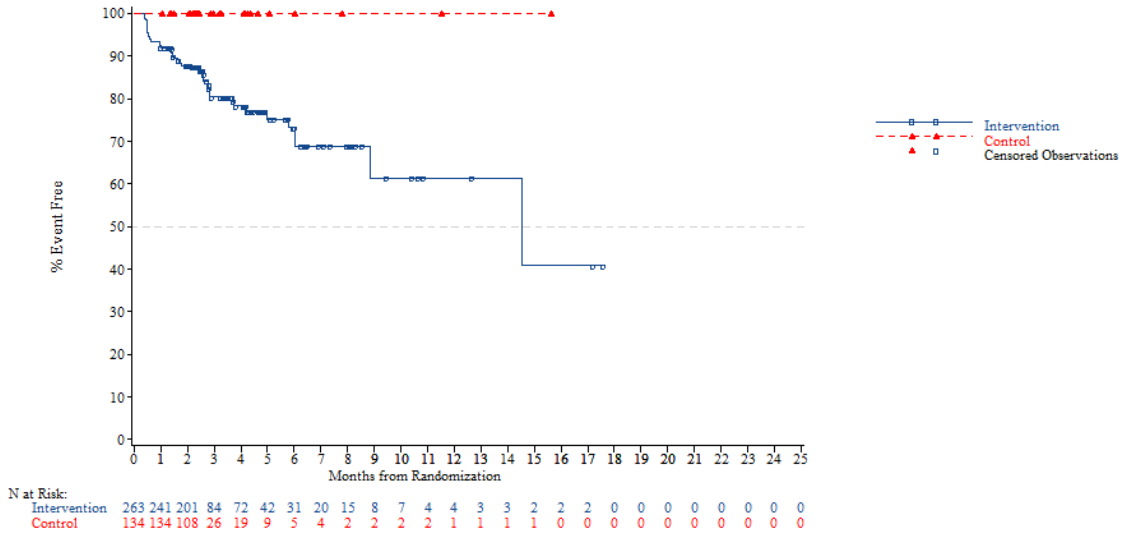
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

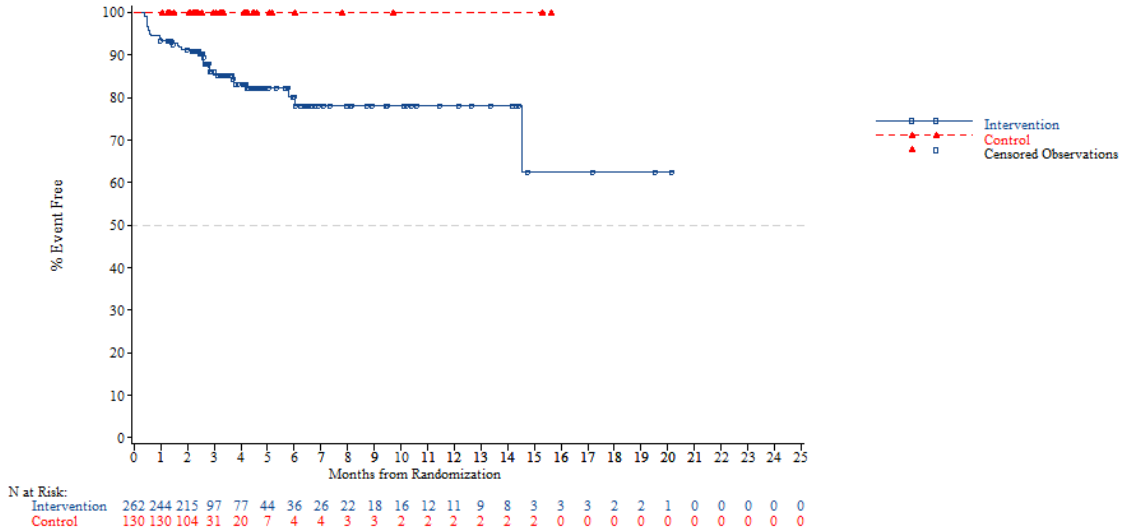


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

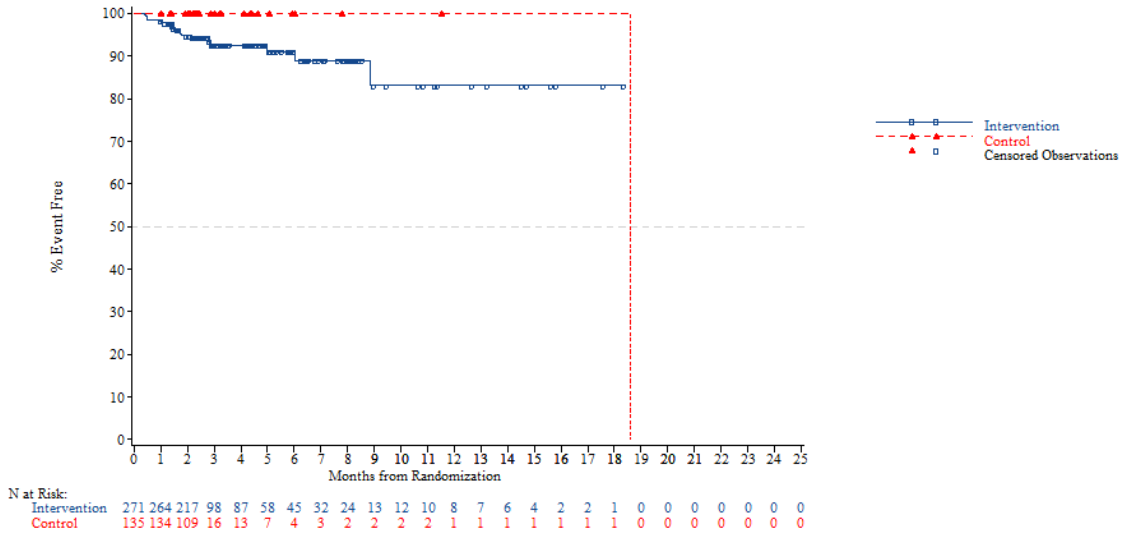
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

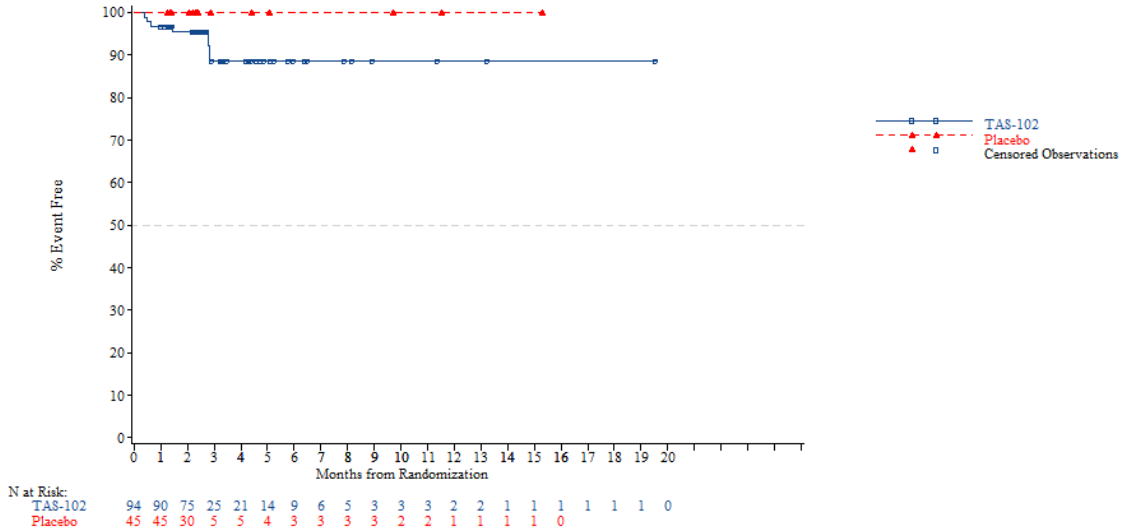


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

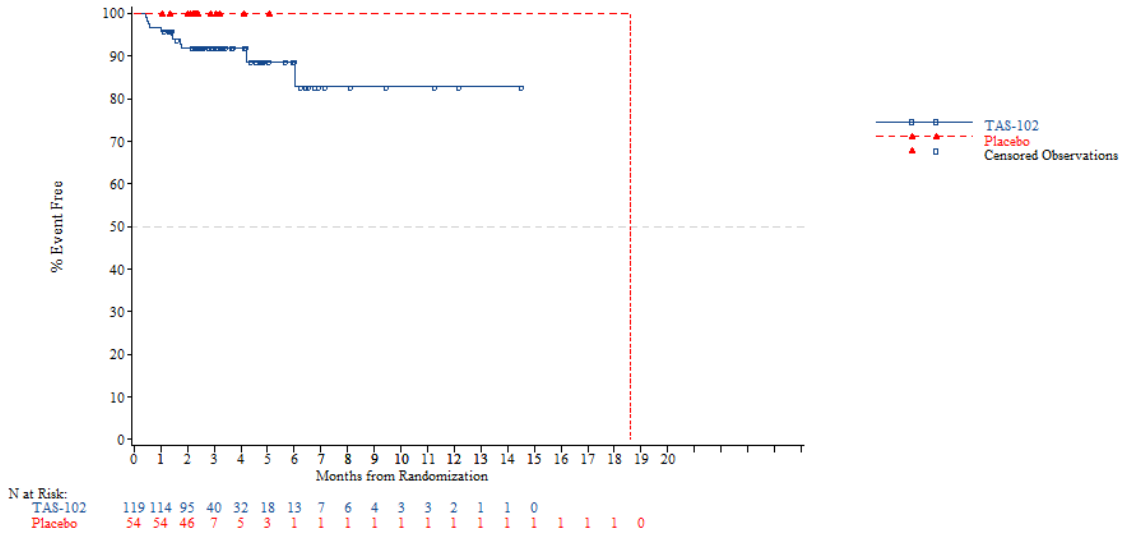
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

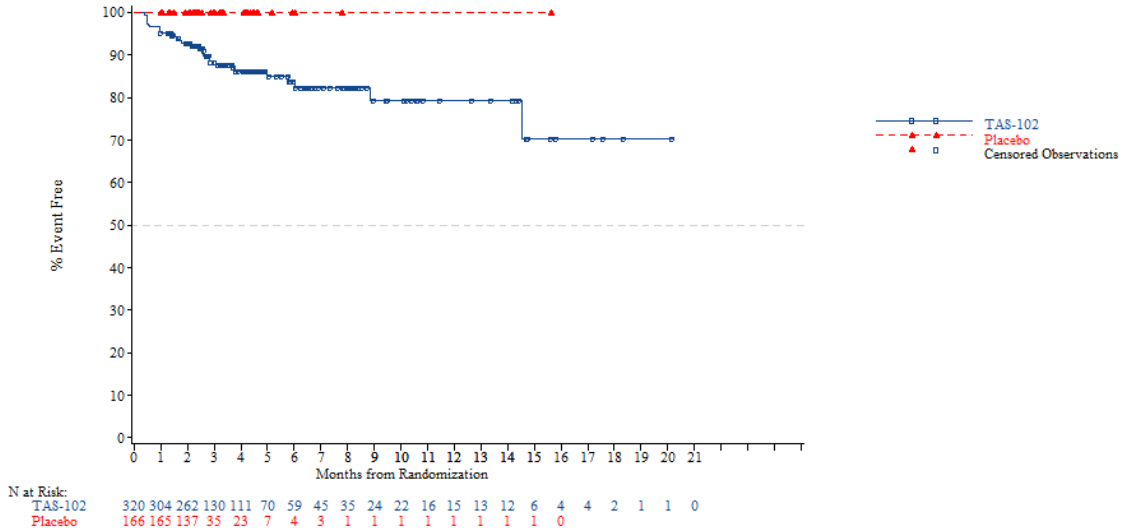


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

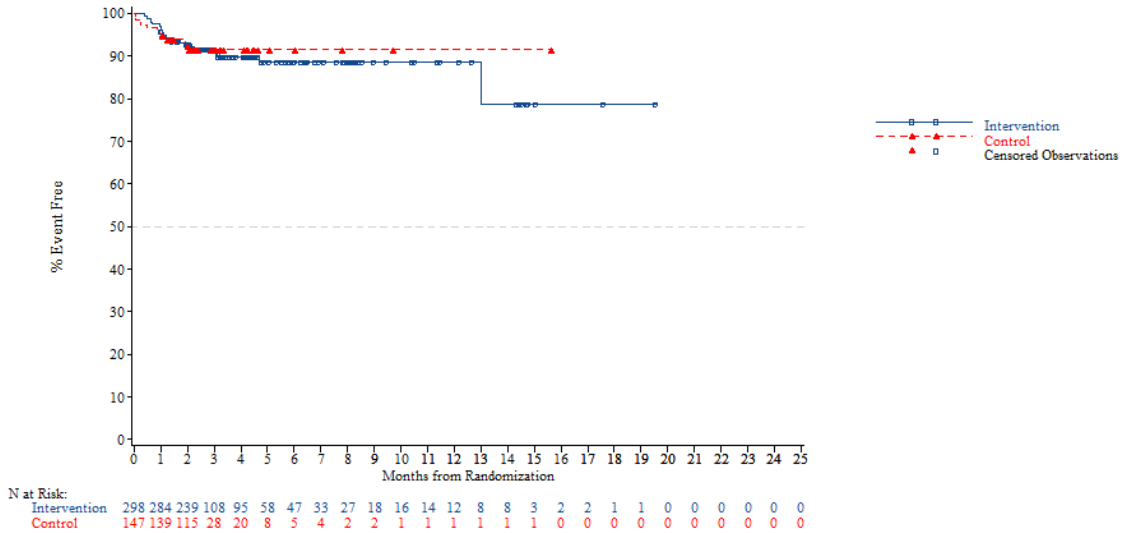
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

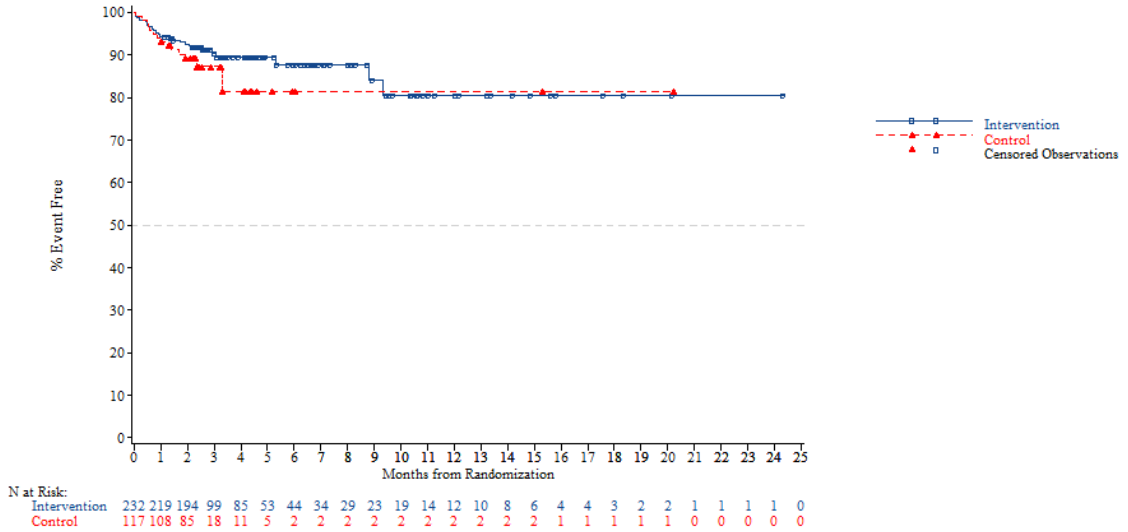


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

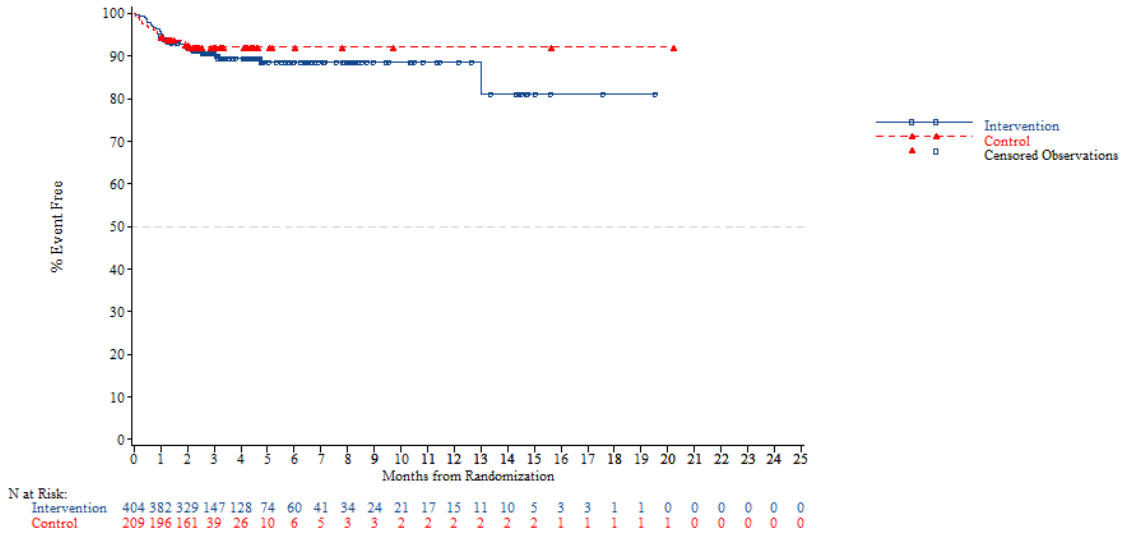
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

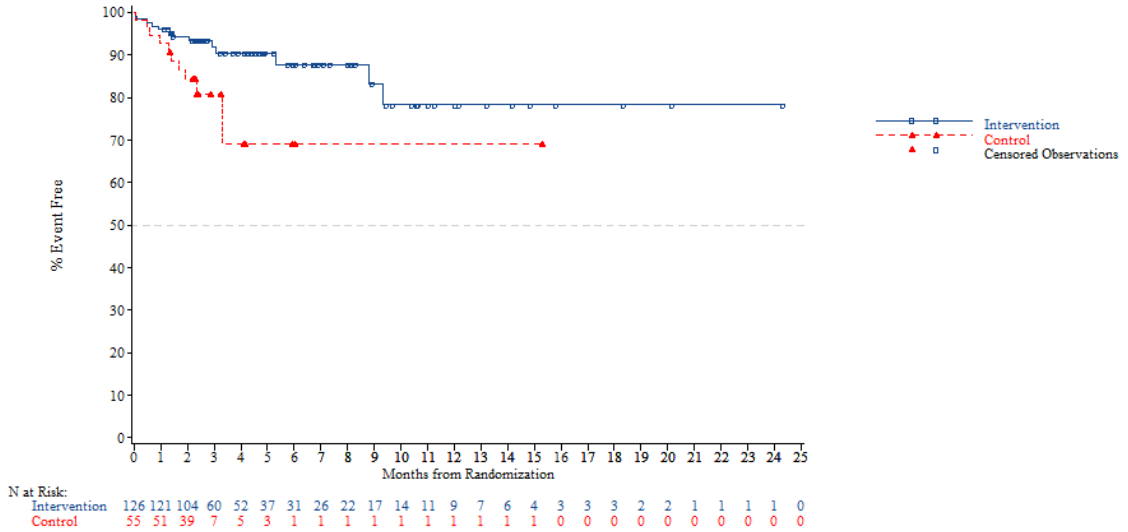


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

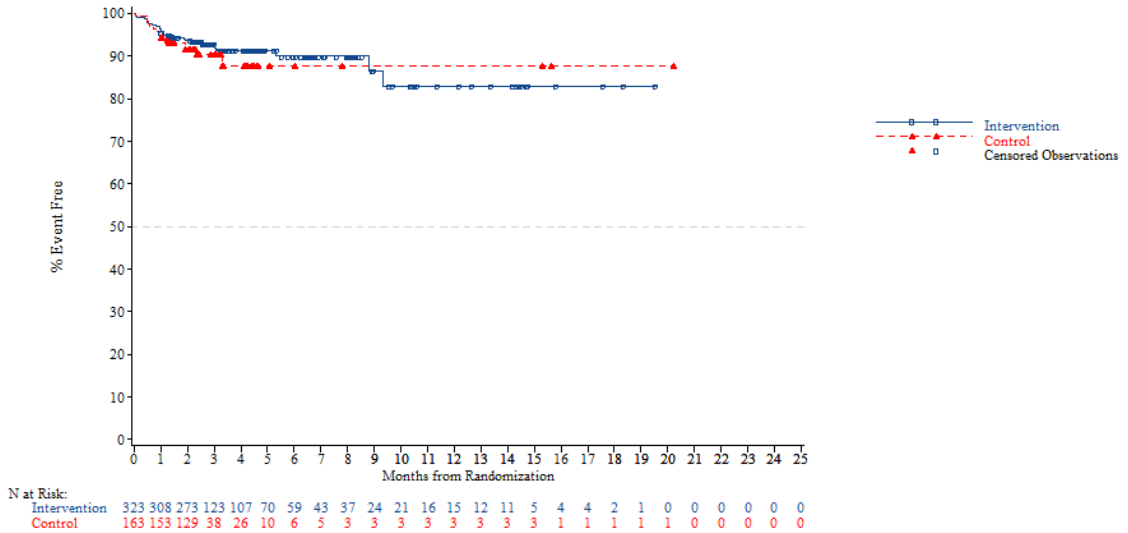
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

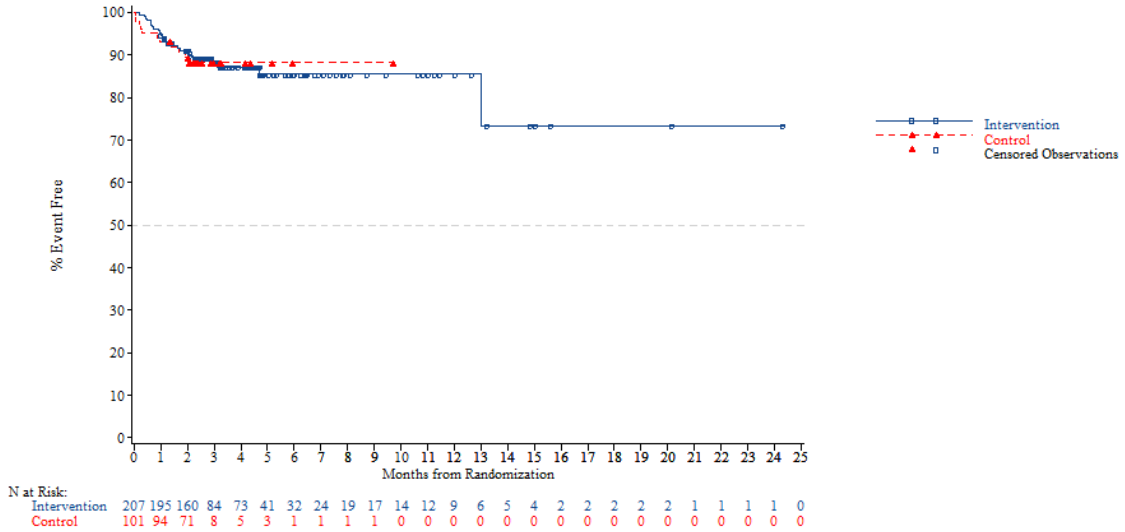


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

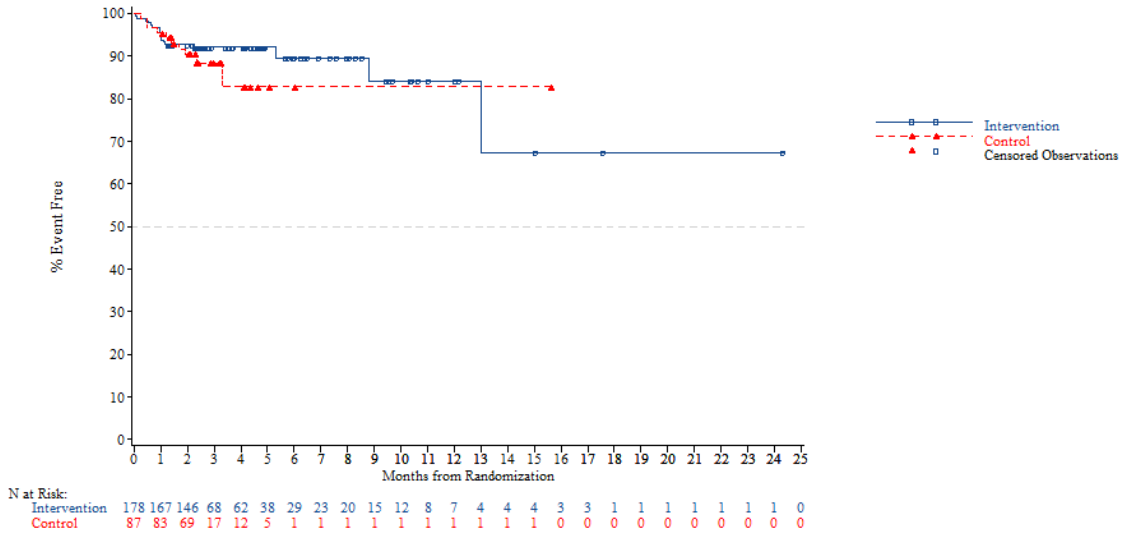
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

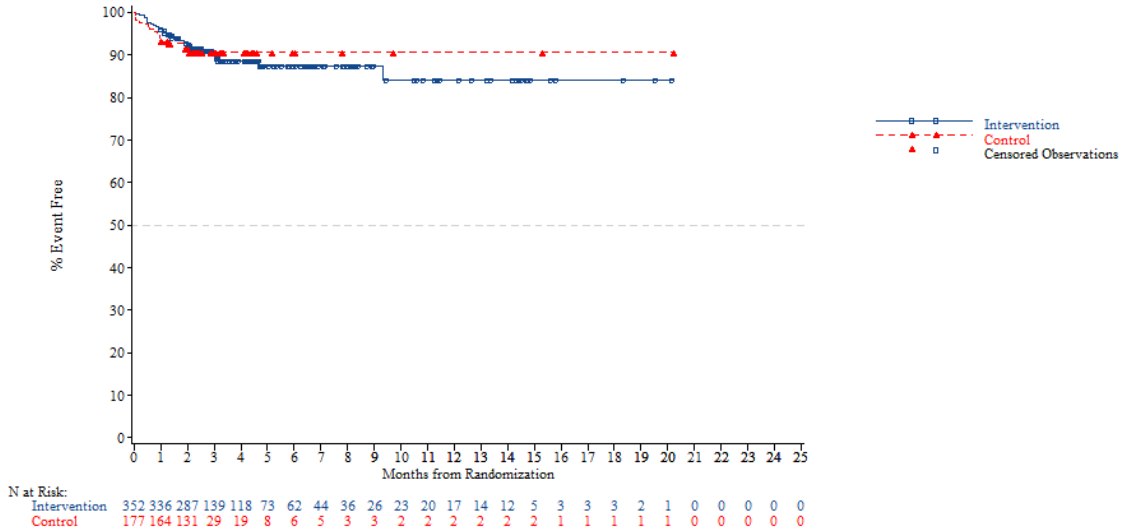


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

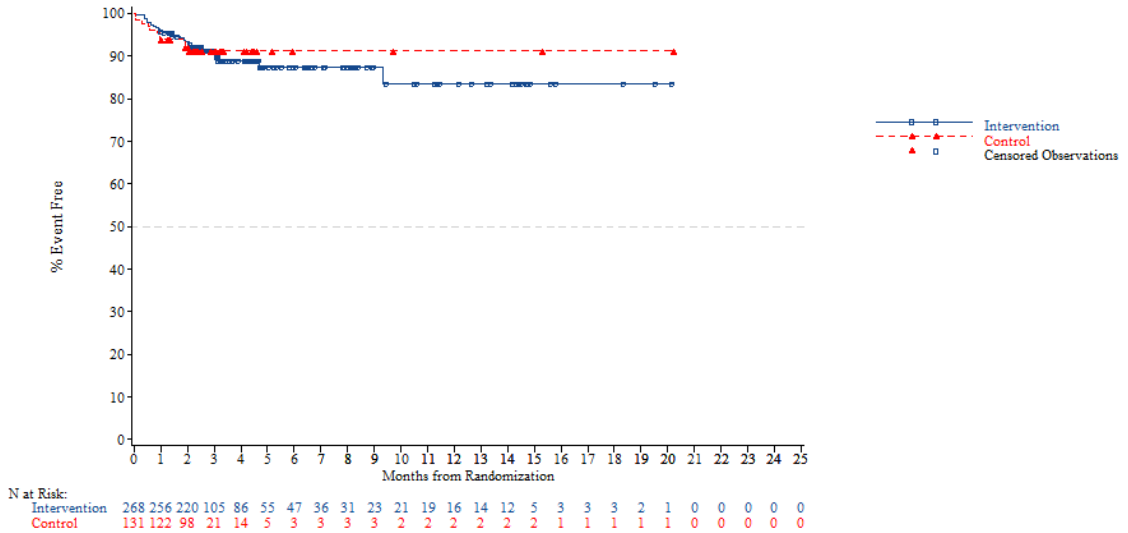
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

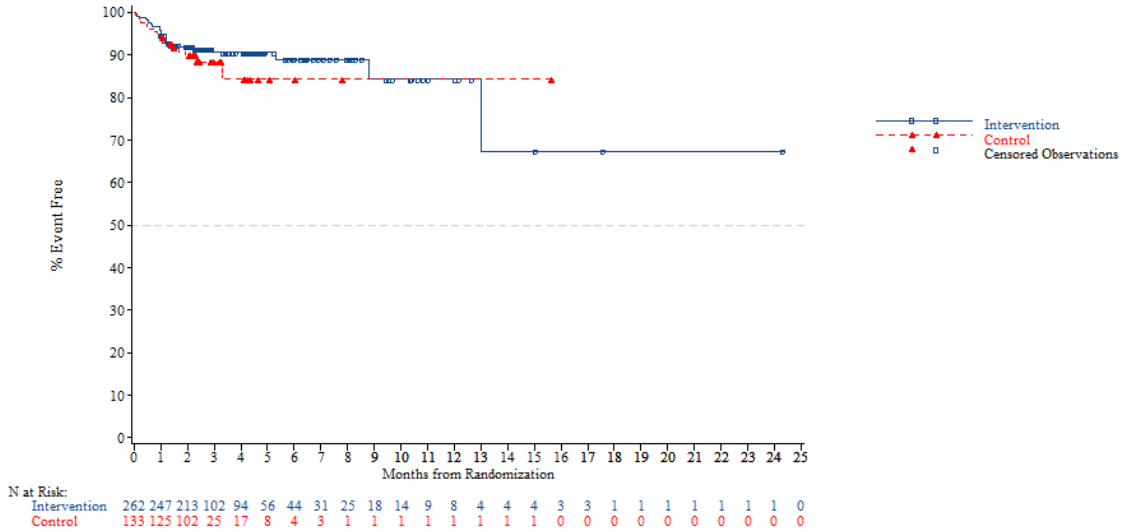


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

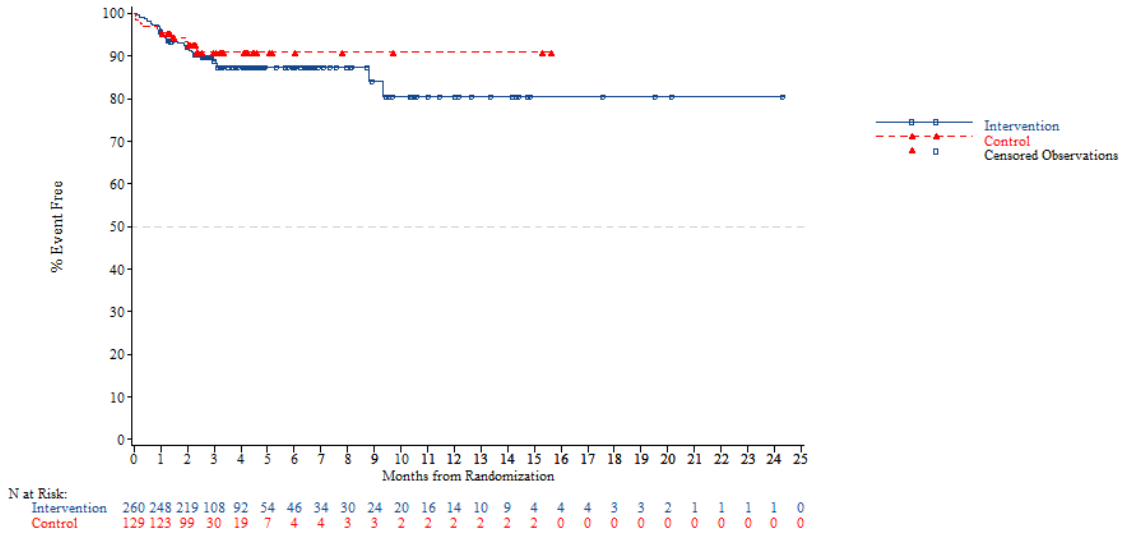
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

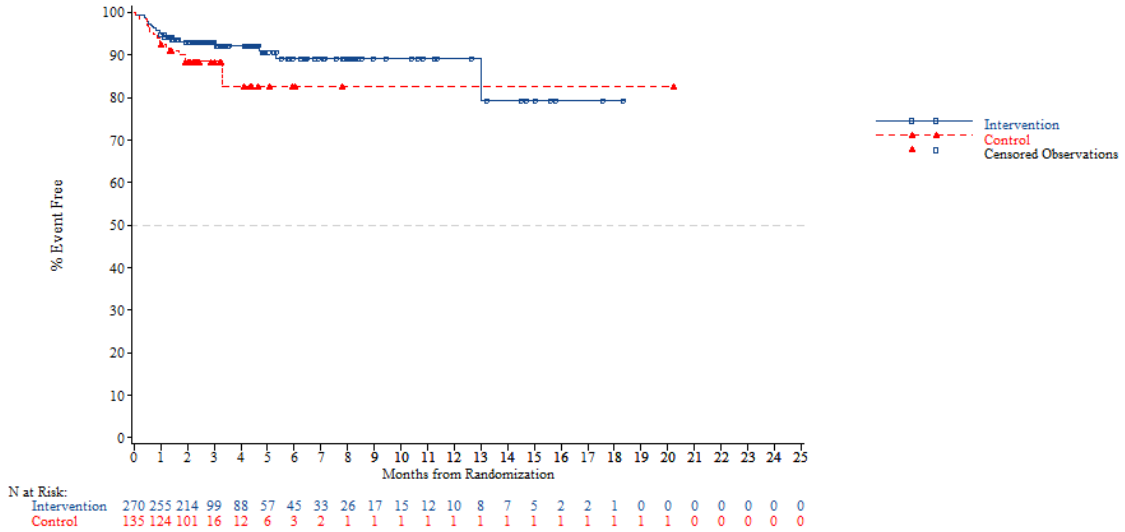


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

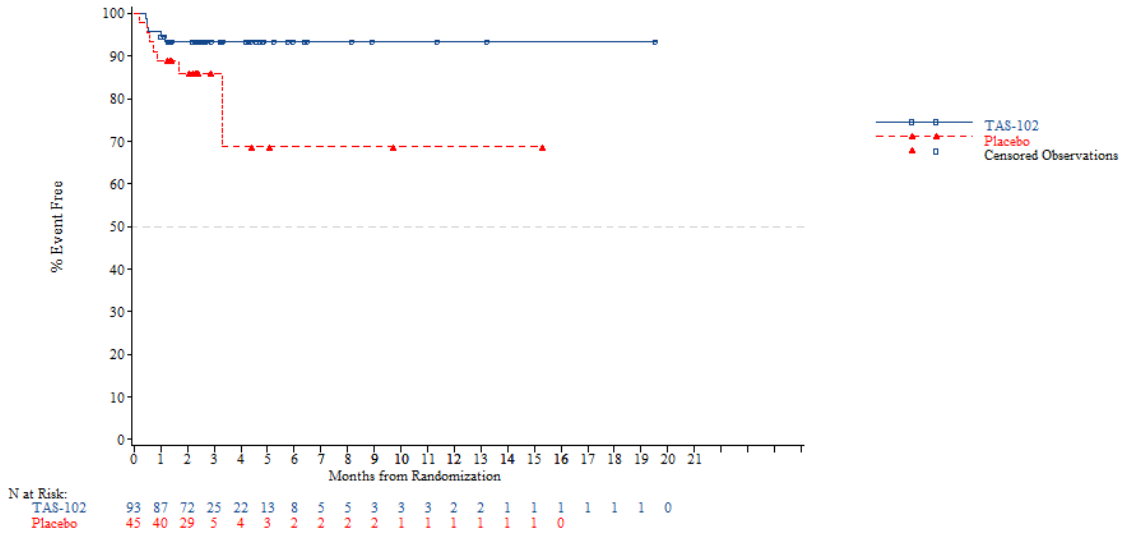
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

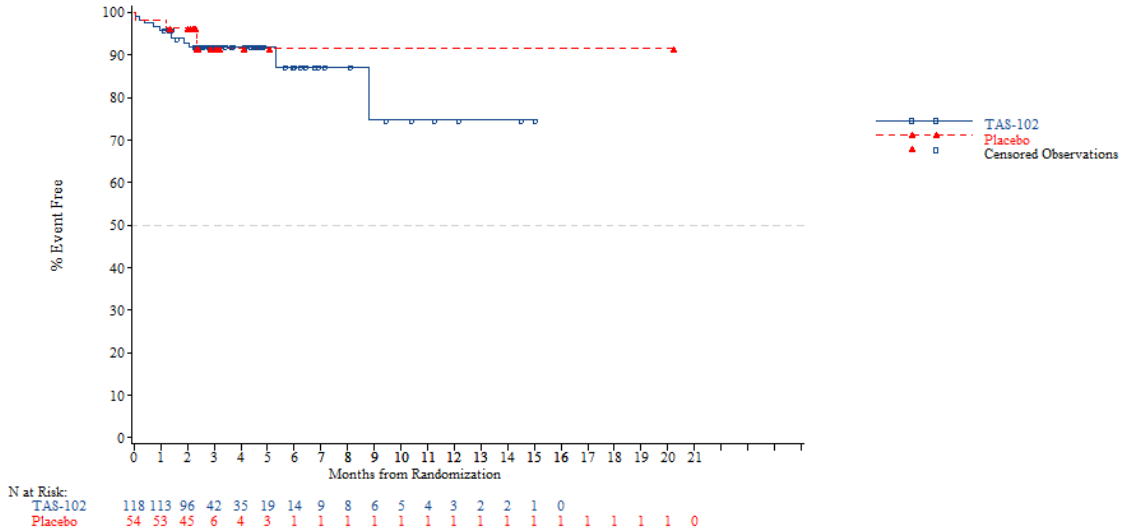


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

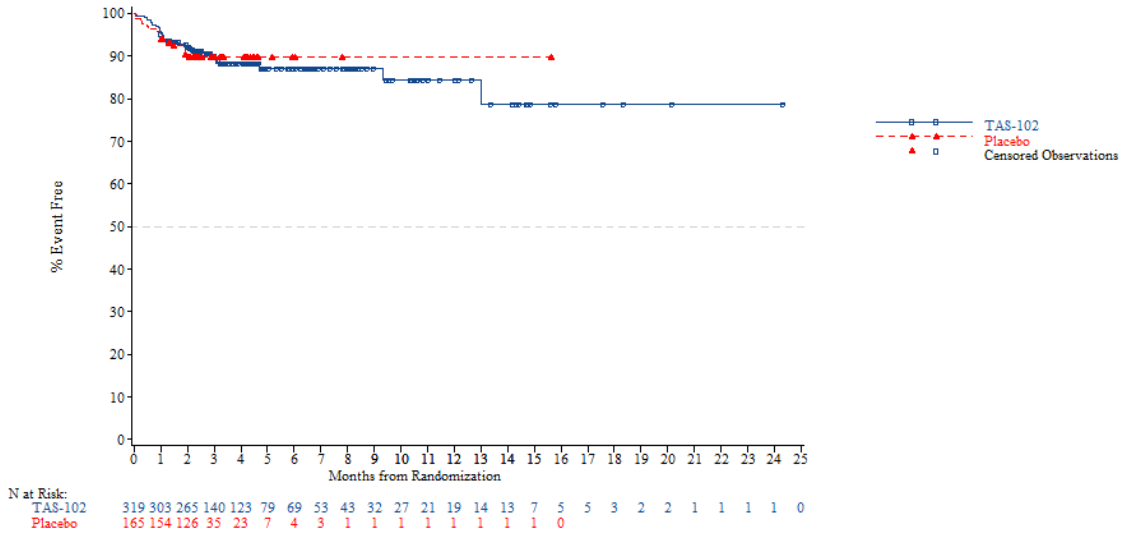
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

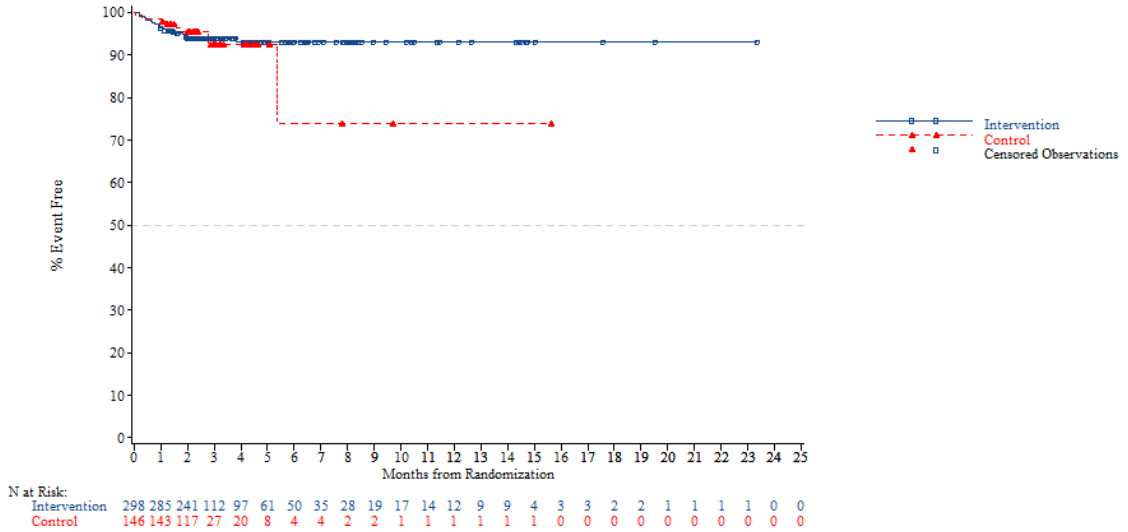


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

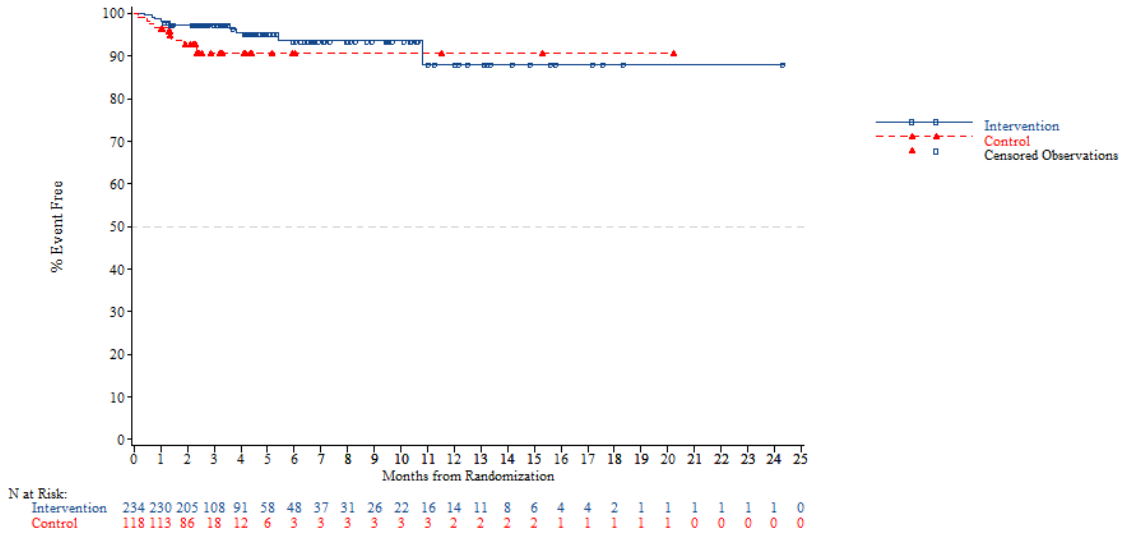
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

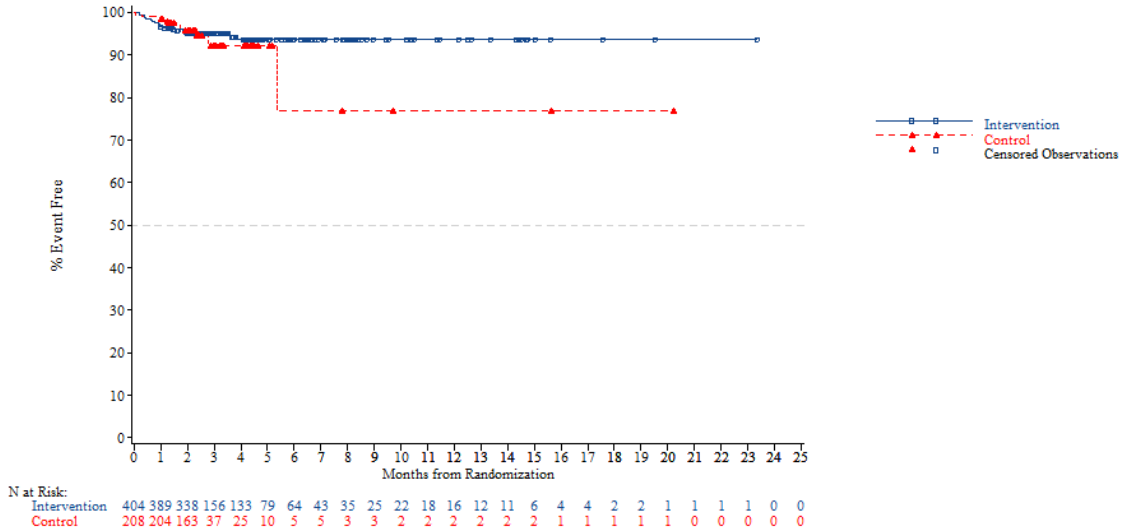


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

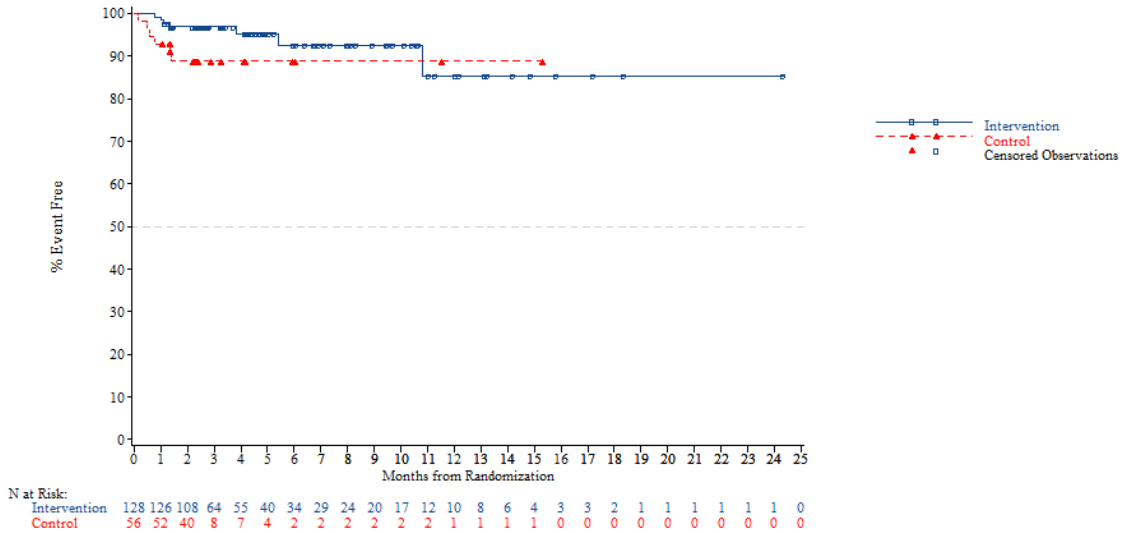
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

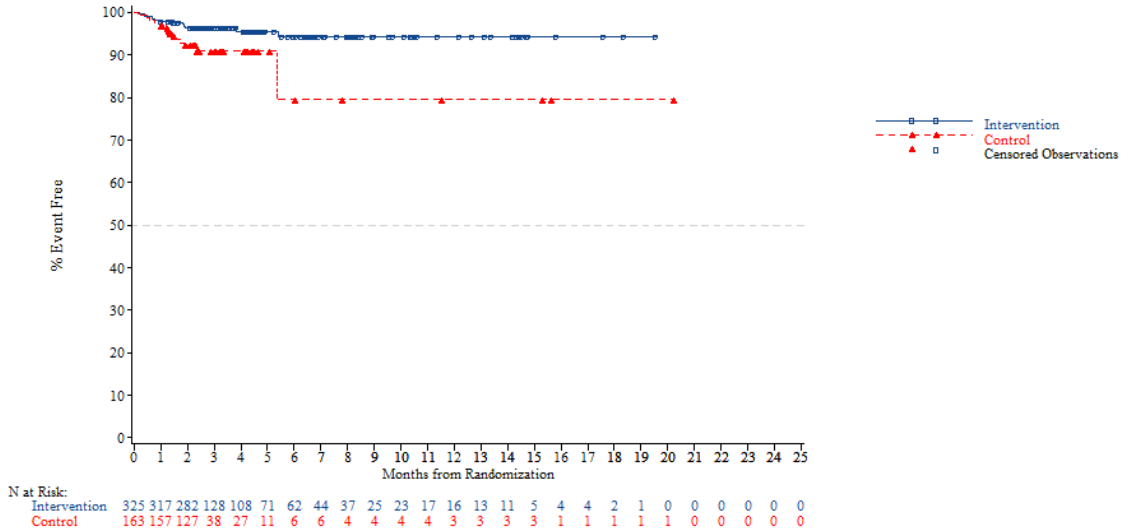


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

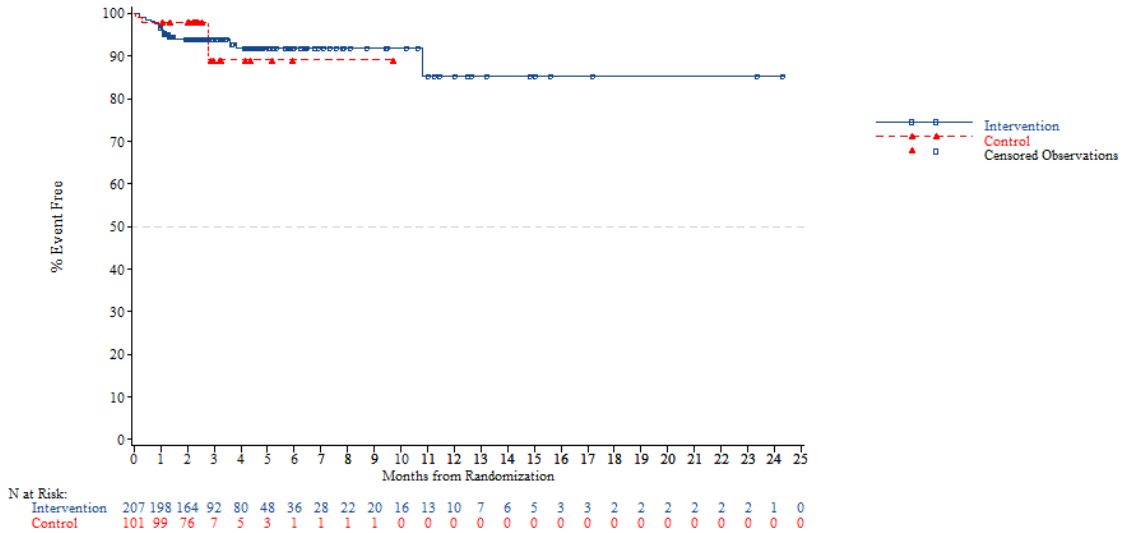
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

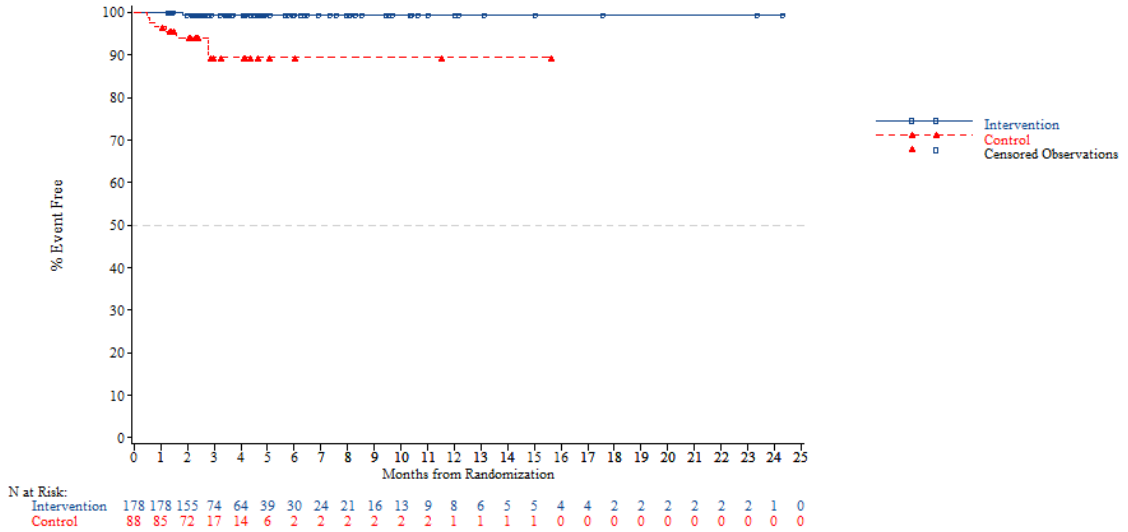


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

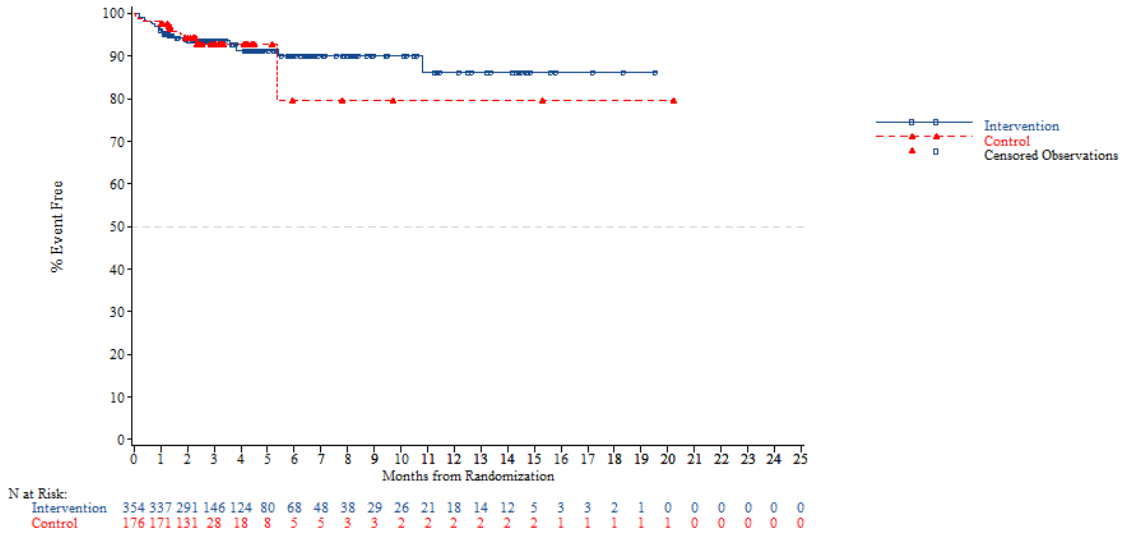
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

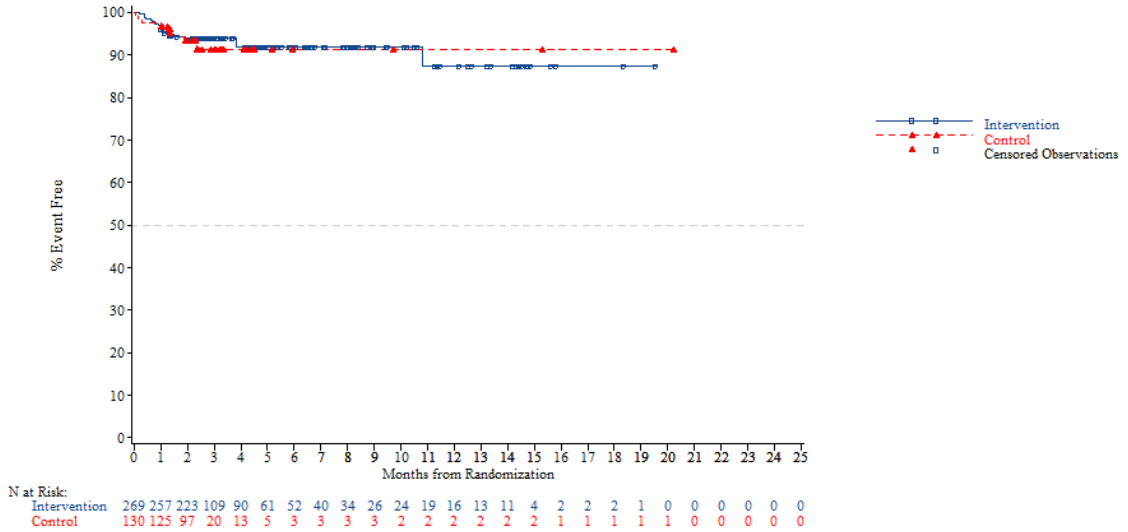


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

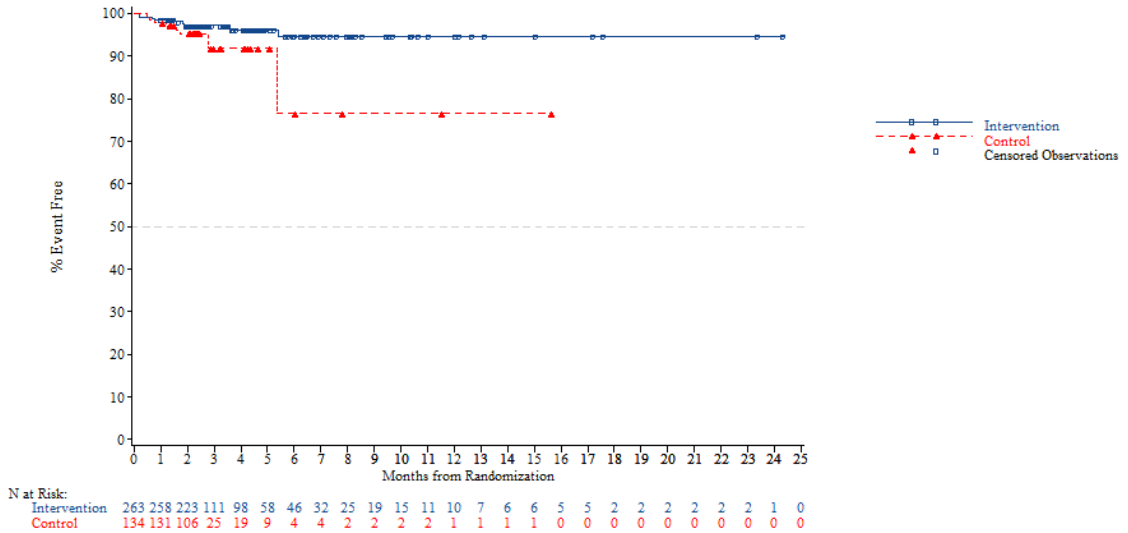
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

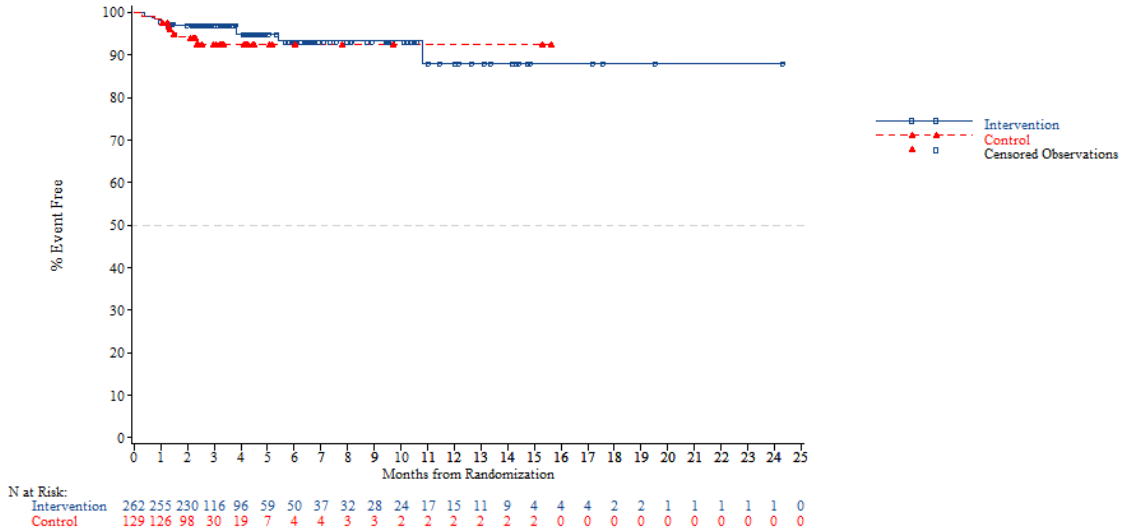


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

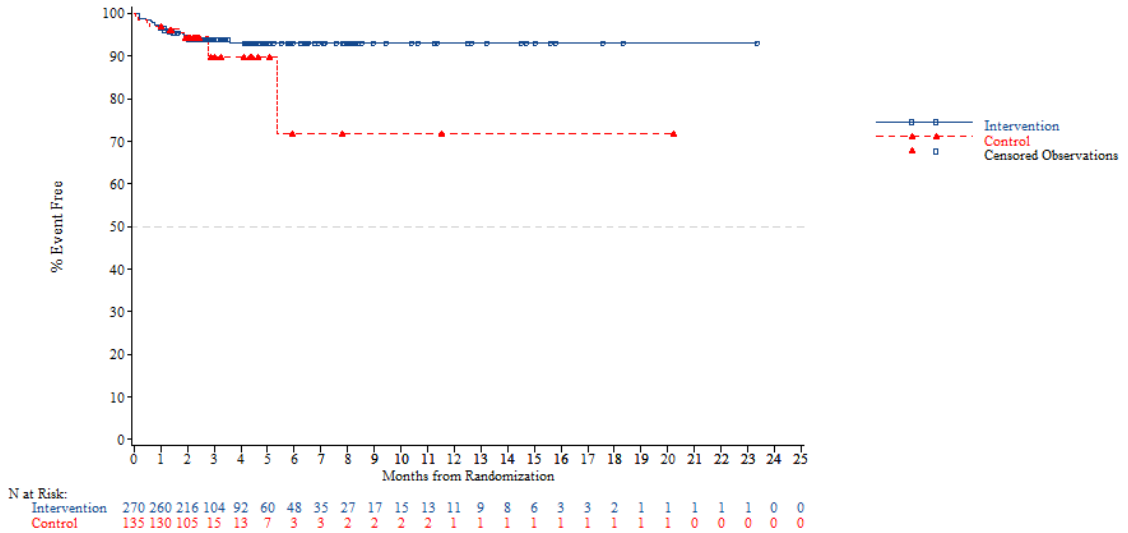
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

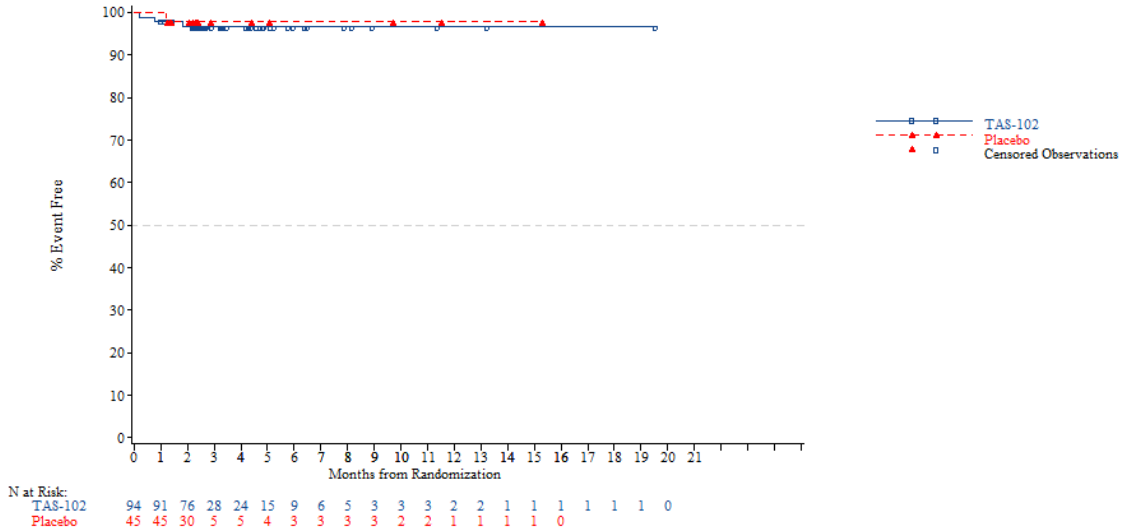


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

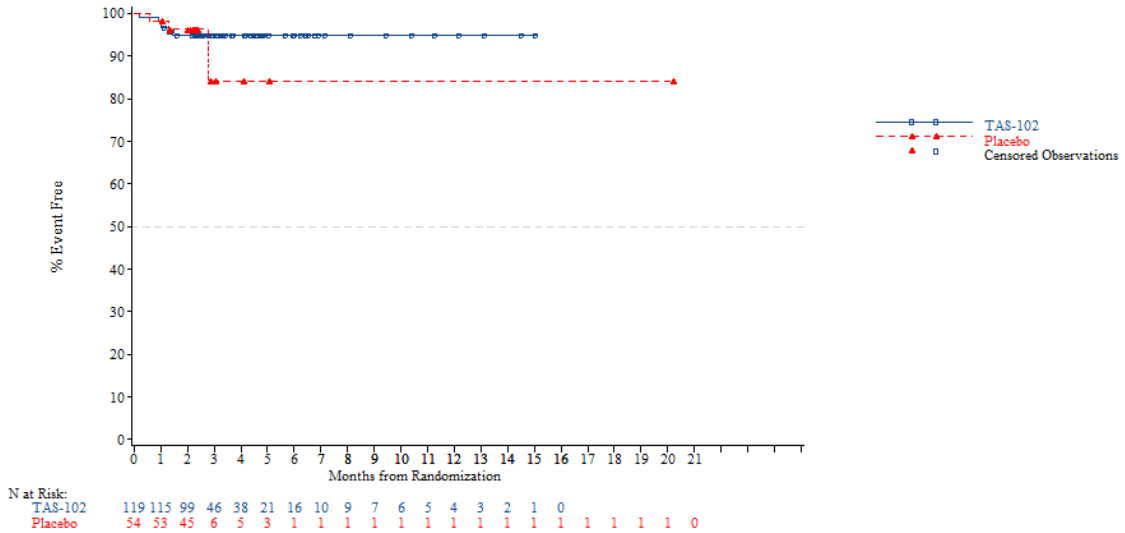
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

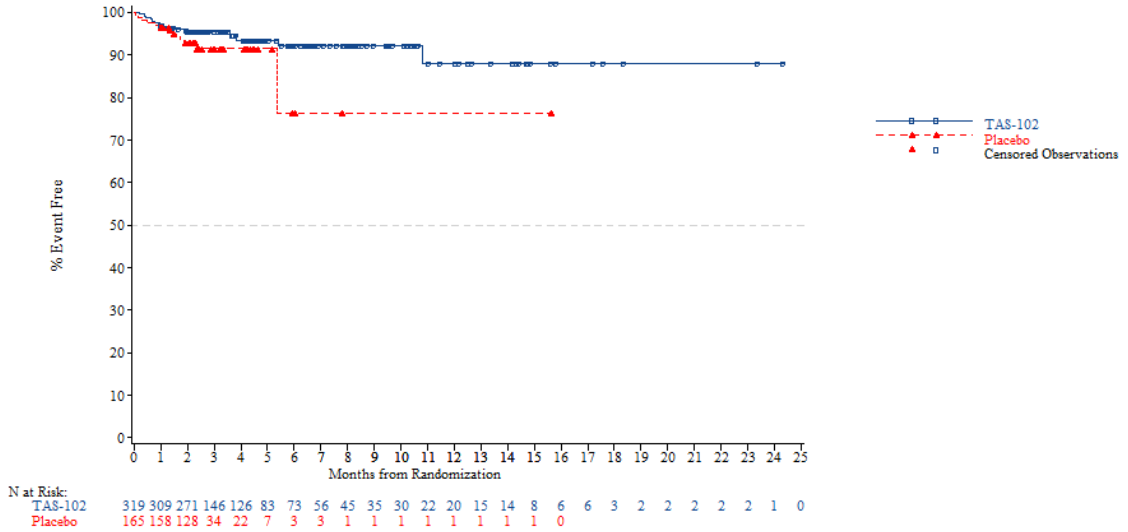


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

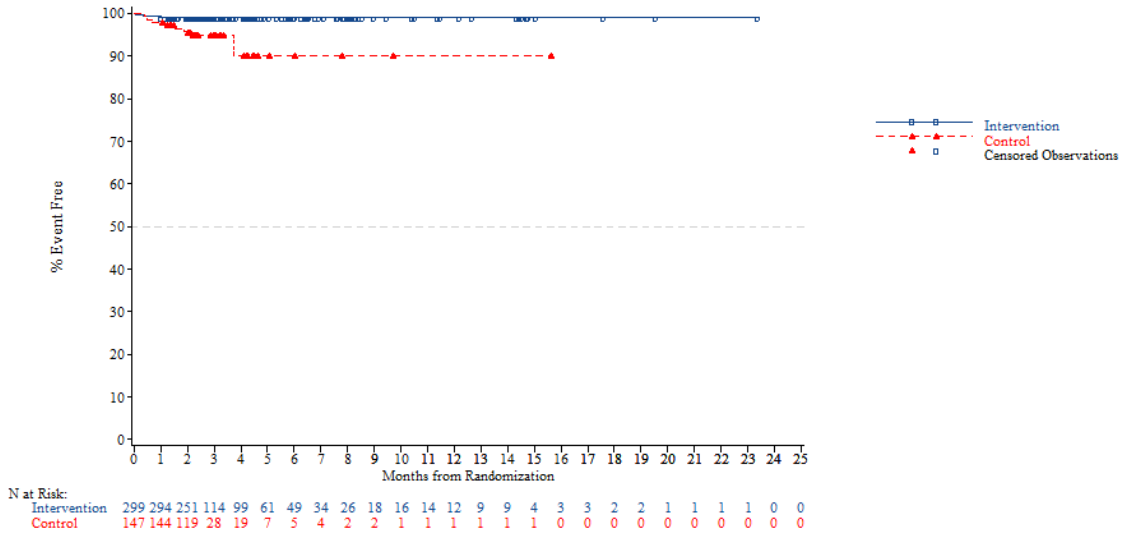
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

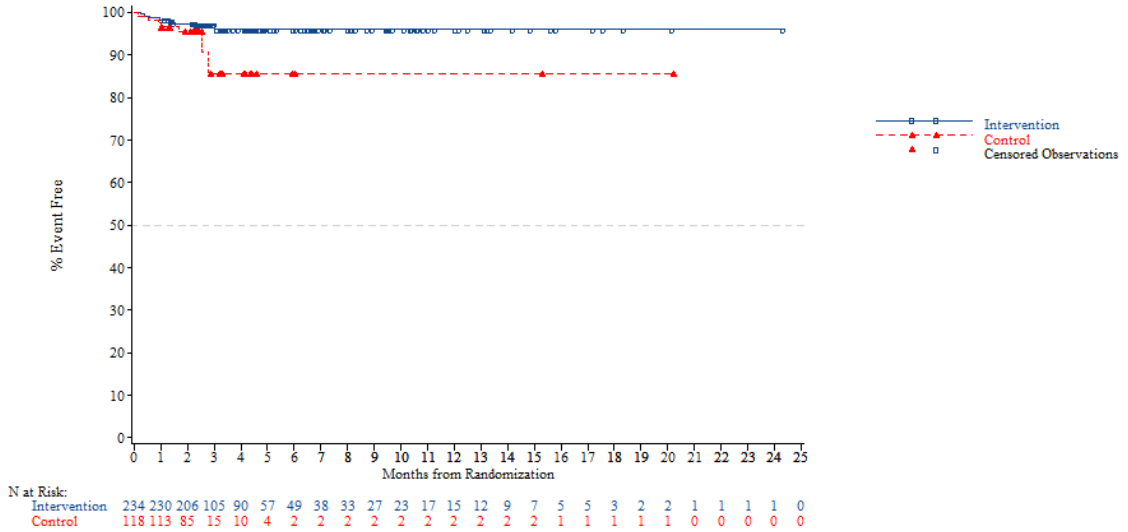


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Vascular disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

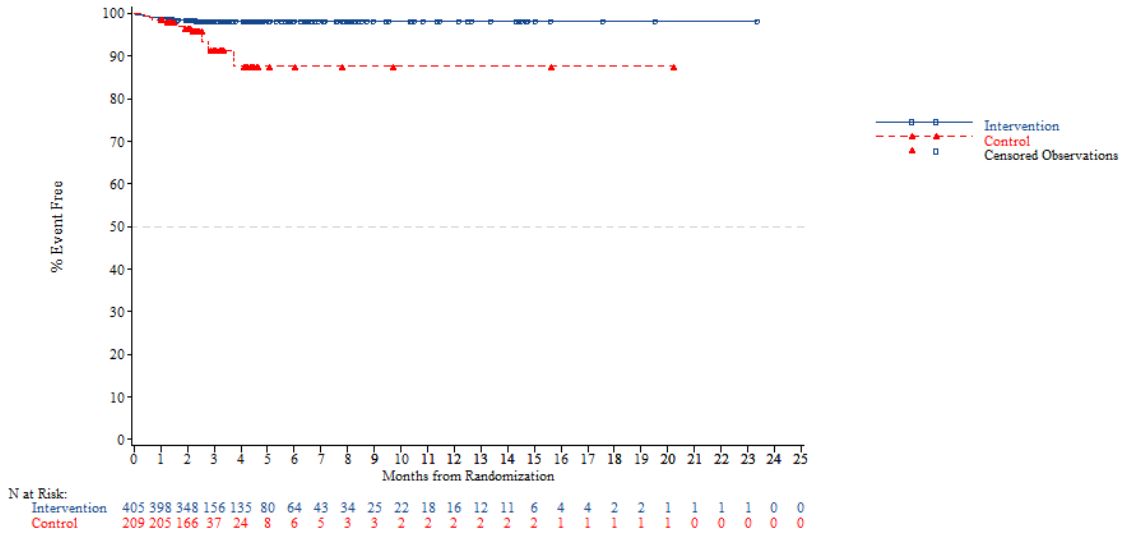
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Vascular disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

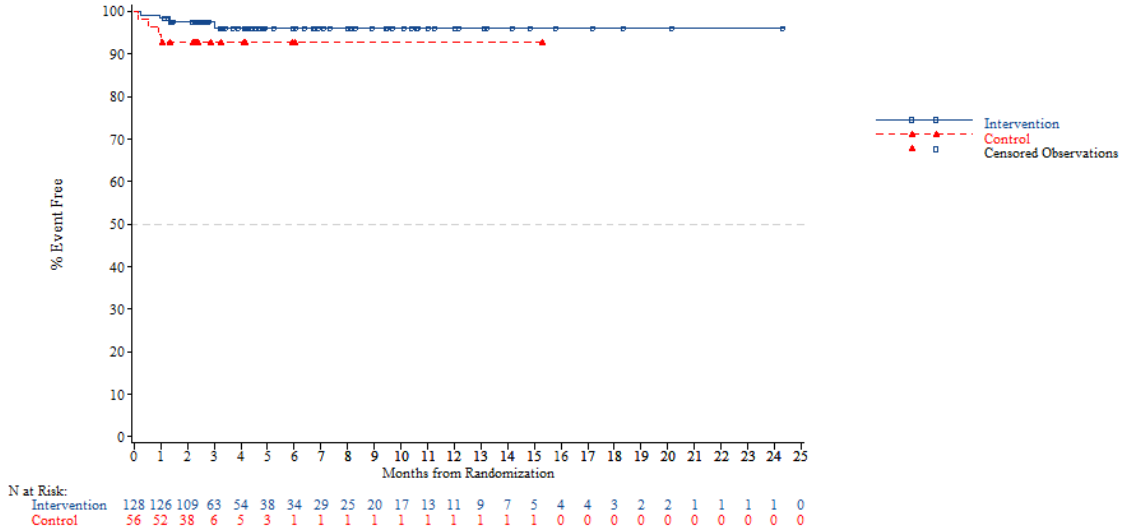


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Vascular disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Vascular disorders
Age: >=70 years



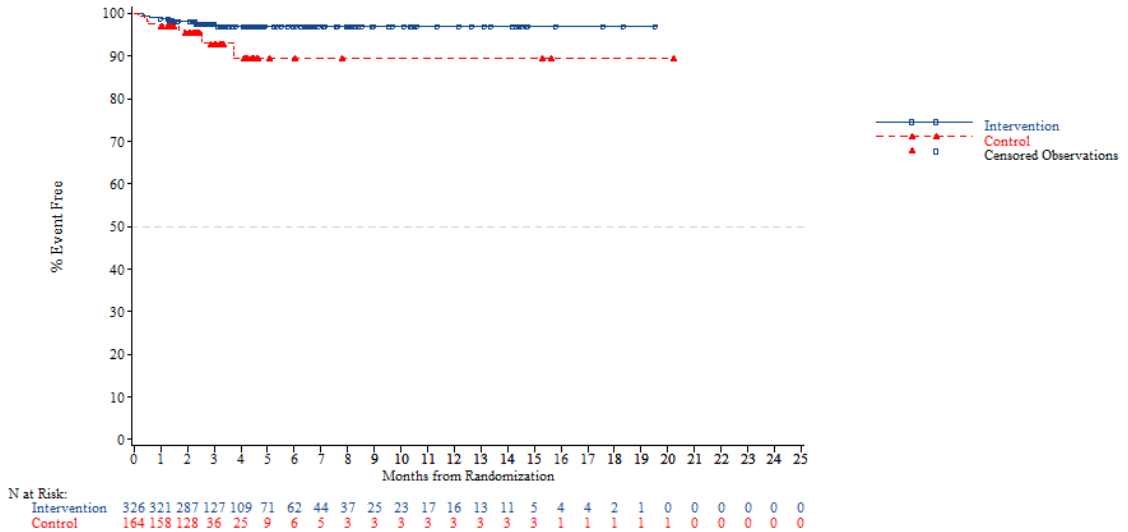

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 128 | 126 | 109 | 63 | 54 | 38 | 34 | 29 | 25 | 20 | 17 | 13 | 11 | 9 | 7 | 5 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 56 | 52 | 38 | 6 | 5 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Vascular disorders
Gender: Male

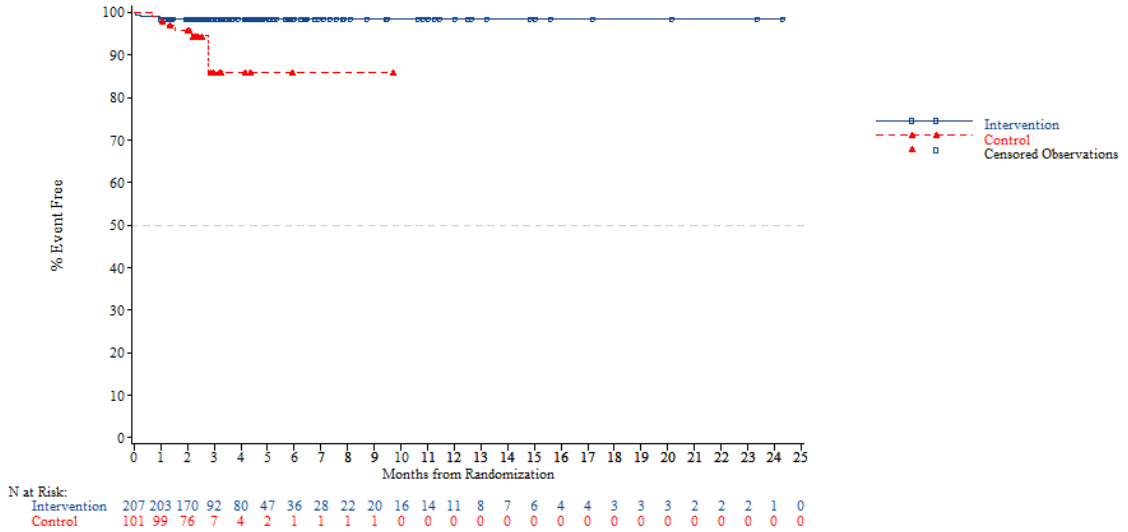



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 321 | 287 | 127 | 109 | 71 | 62 | 44 | 37 | 25 | 23 | 17 | 16 | 13 | 11 | 5 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 158 | 128 | 36 | 25 | 9 | 6 | 5 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

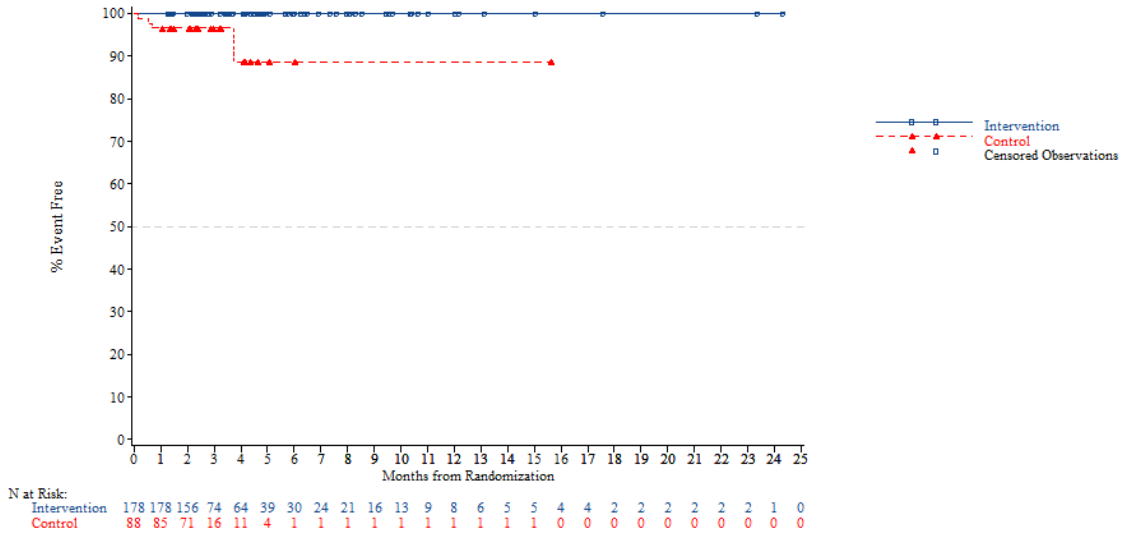
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Vascular disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

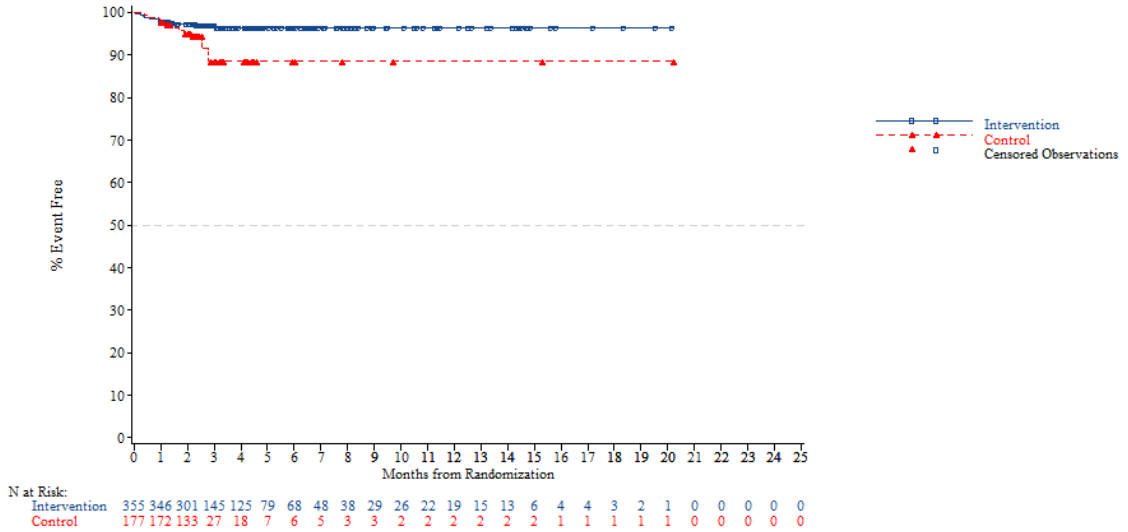


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Vascular disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

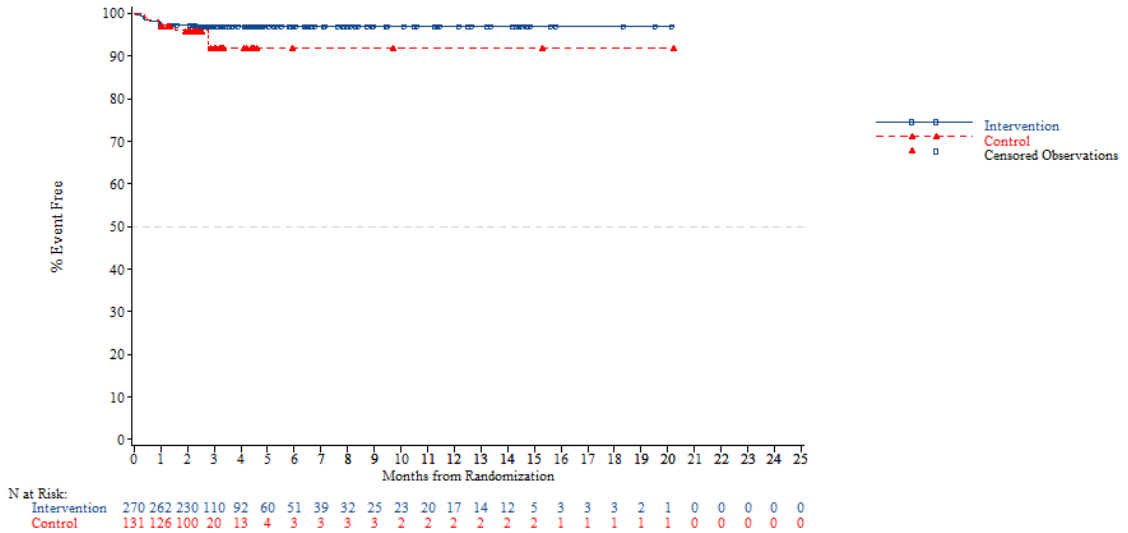
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Vascular disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

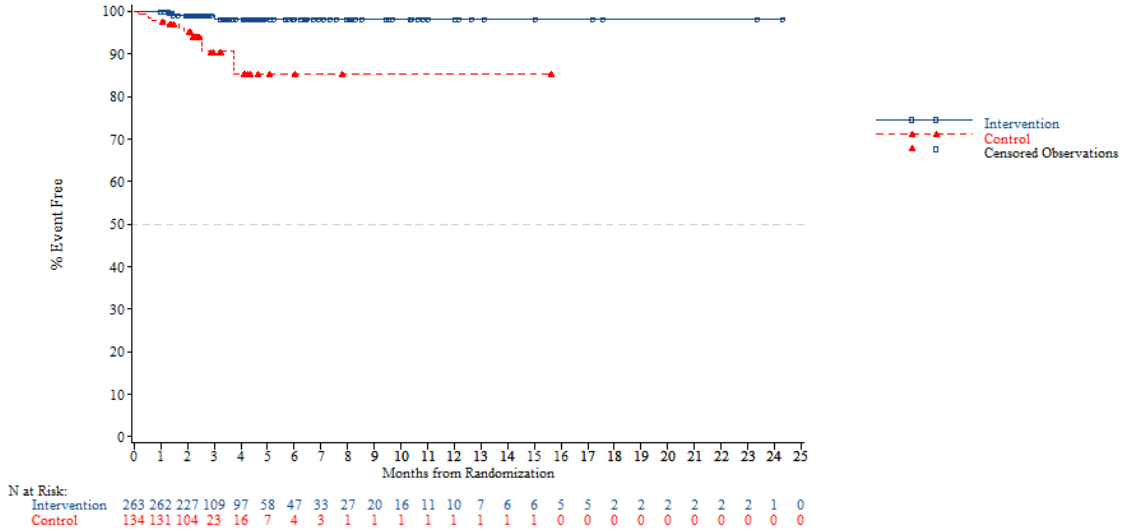


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Vascular disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

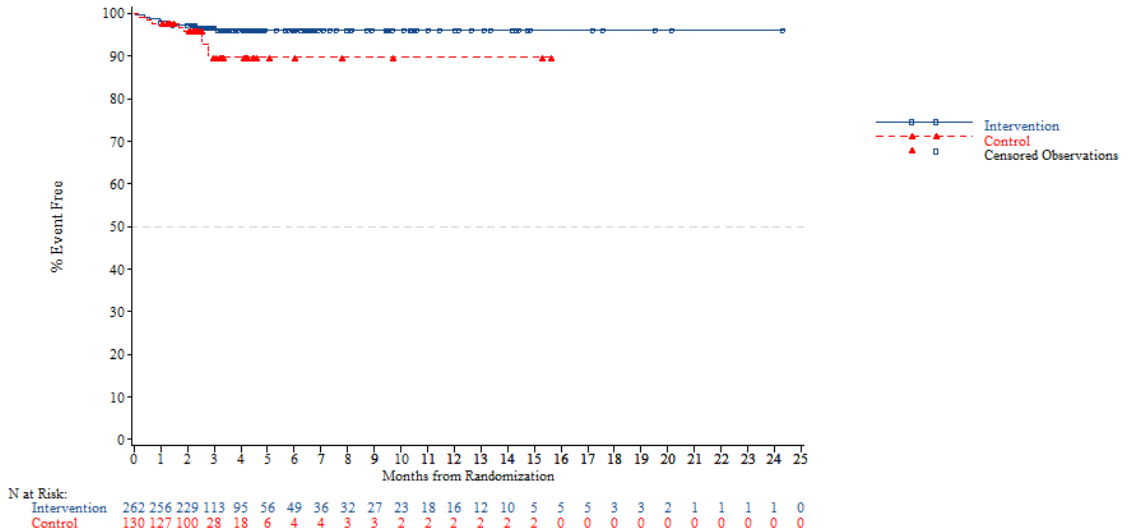
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Vascular disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

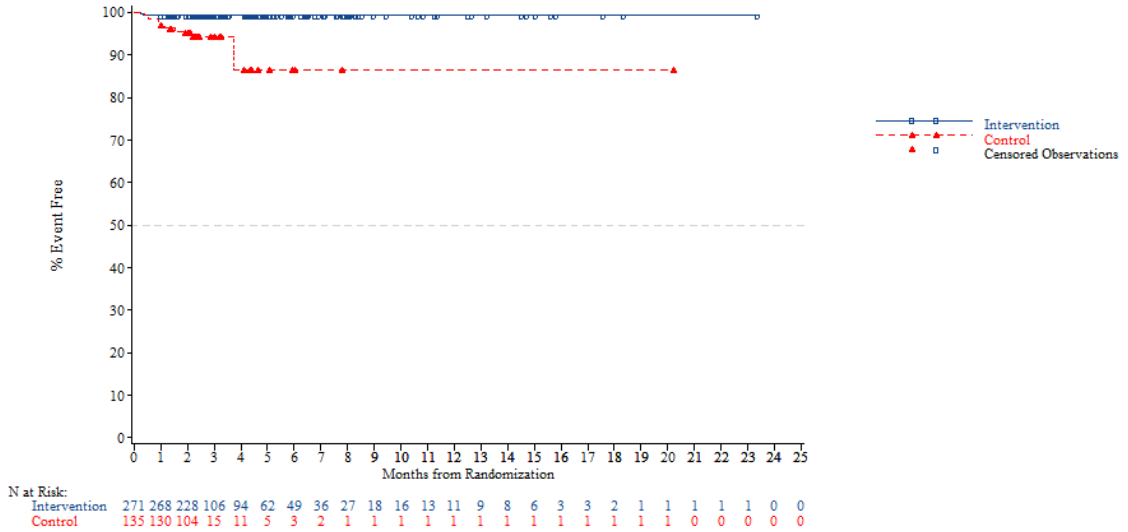


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Vascular disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

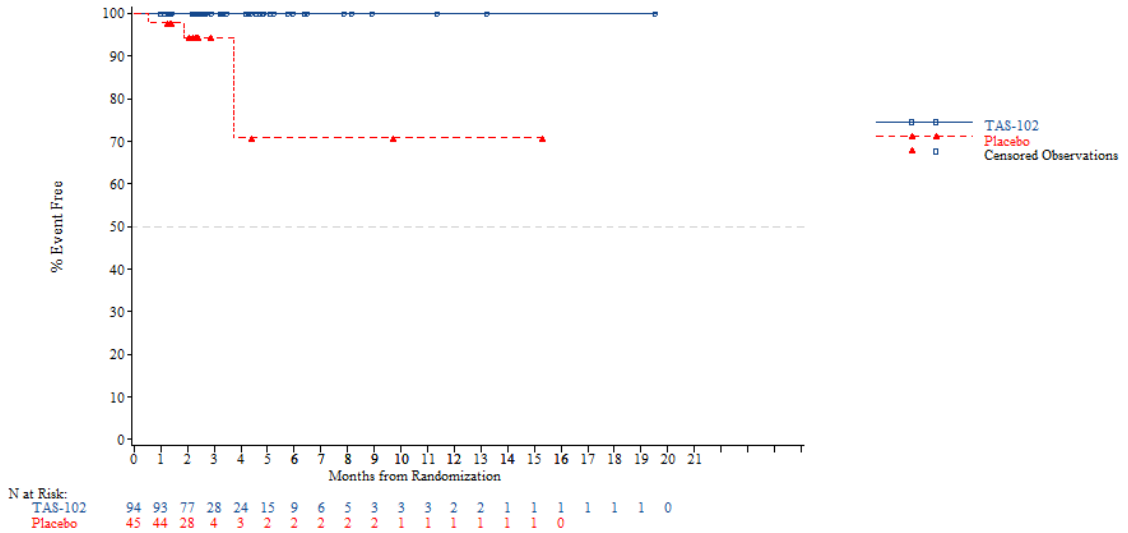
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Vascular disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

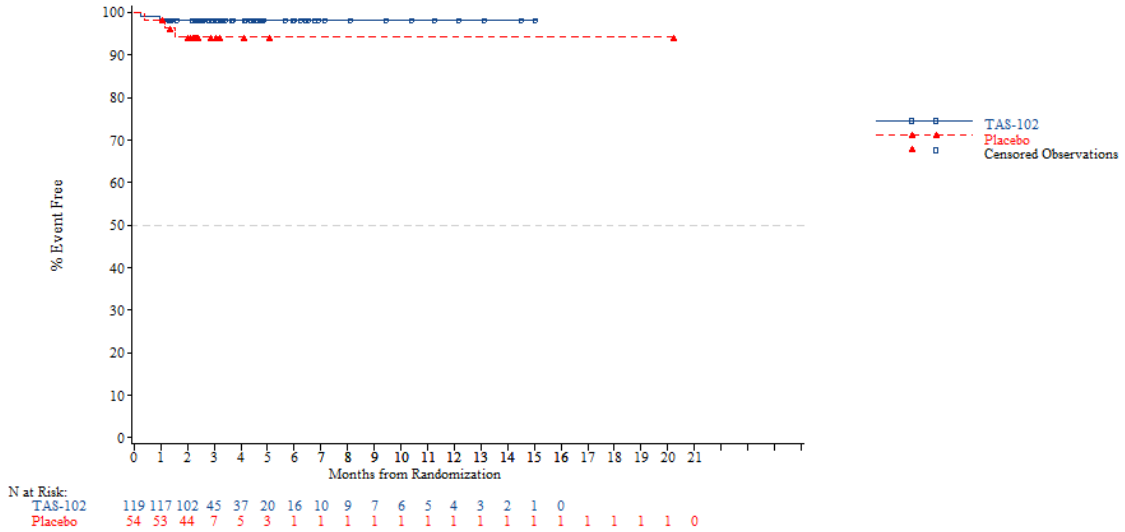


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Vascular disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

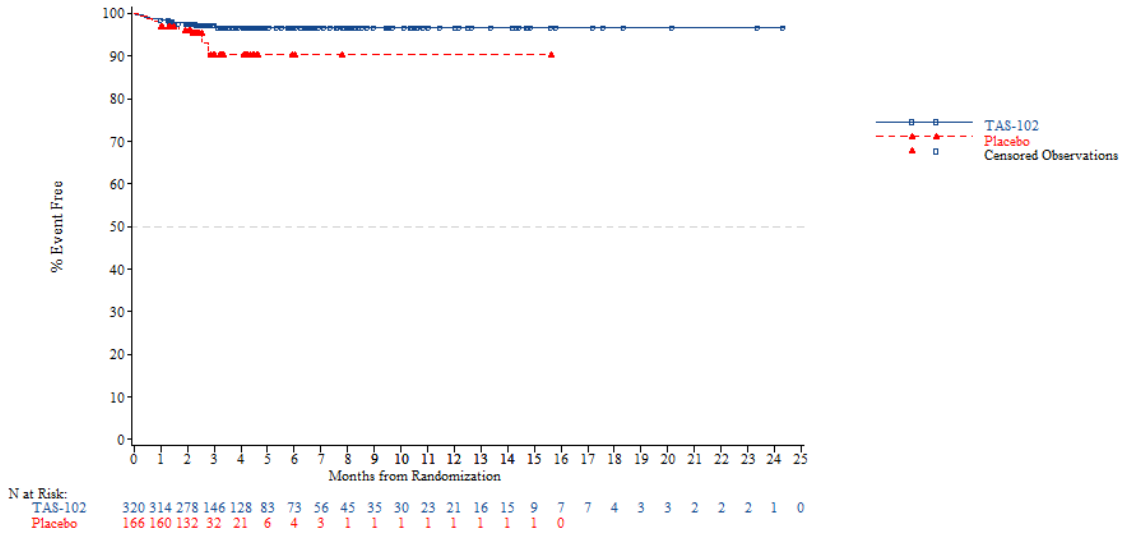
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Vascular disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

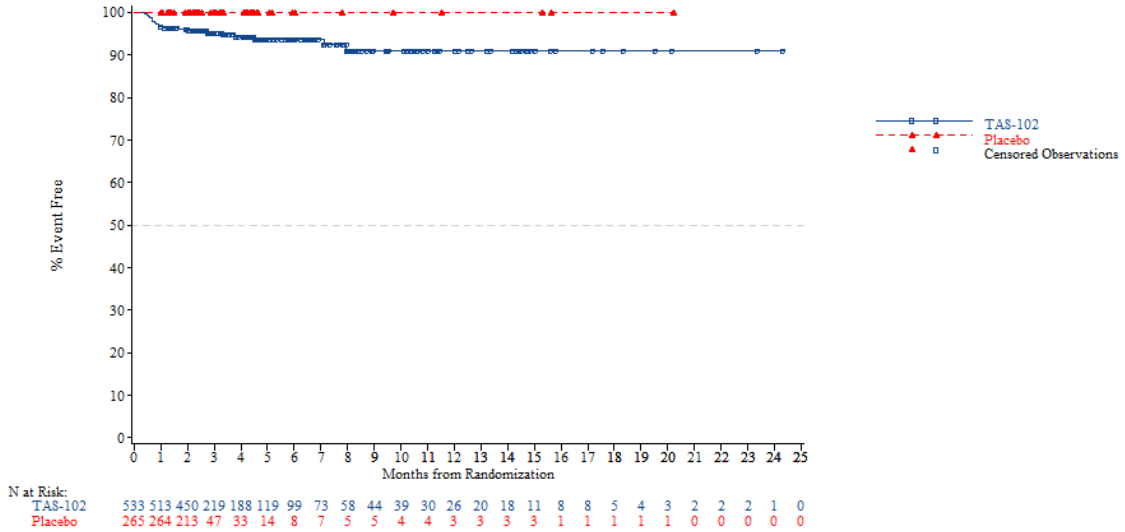


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Vascular disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

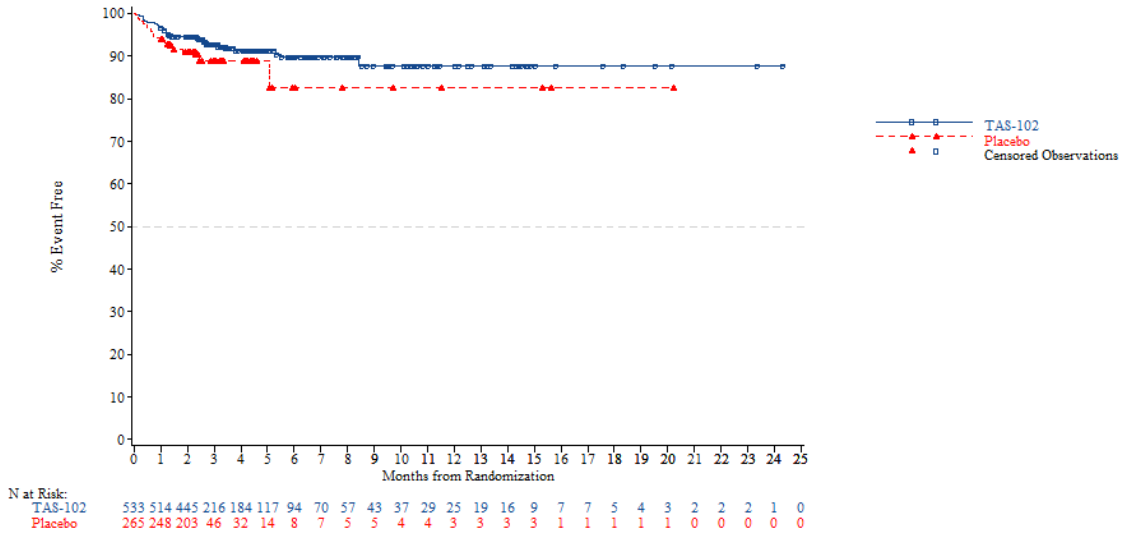
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

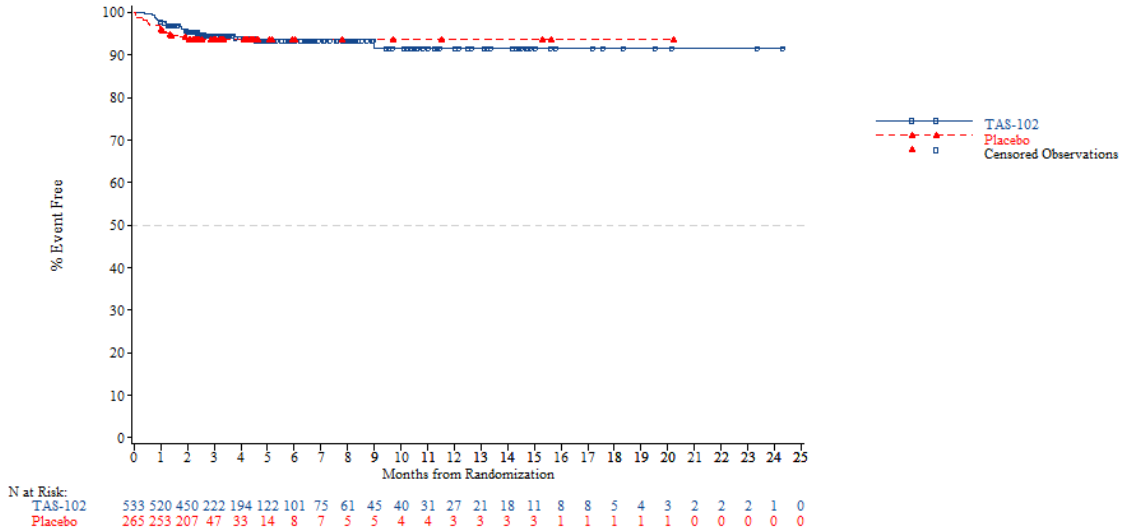


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

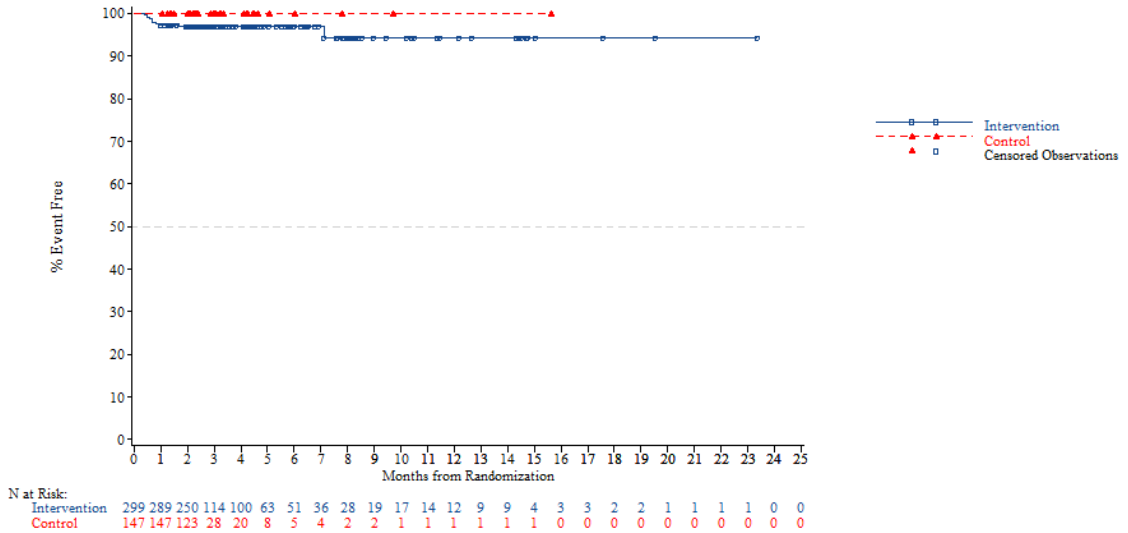
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

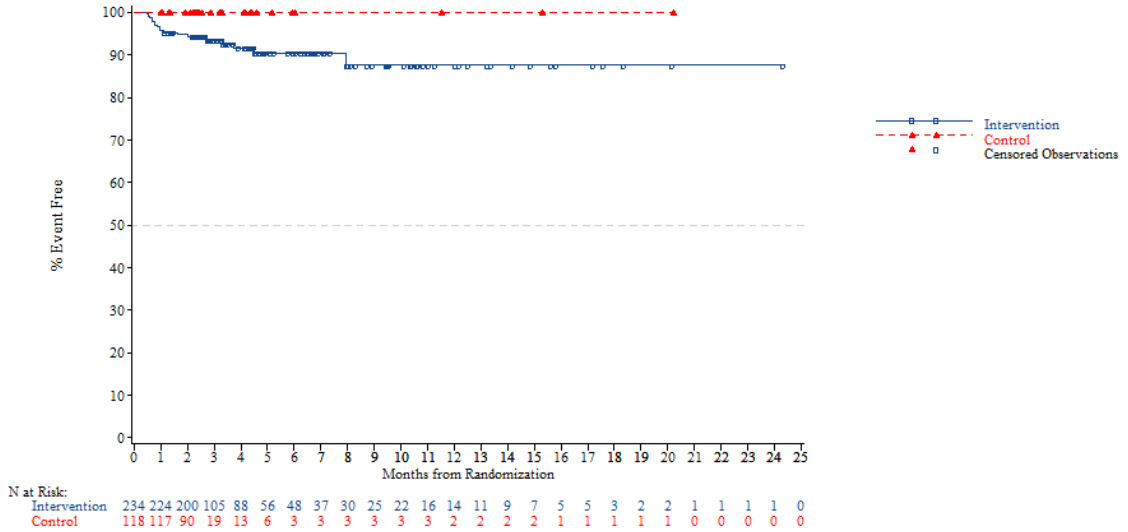


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

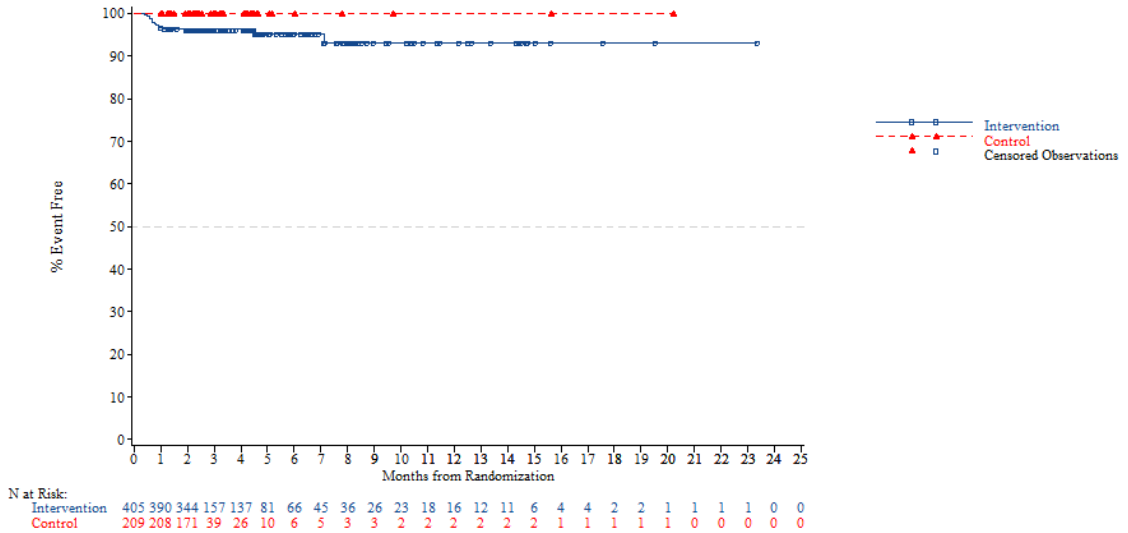
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

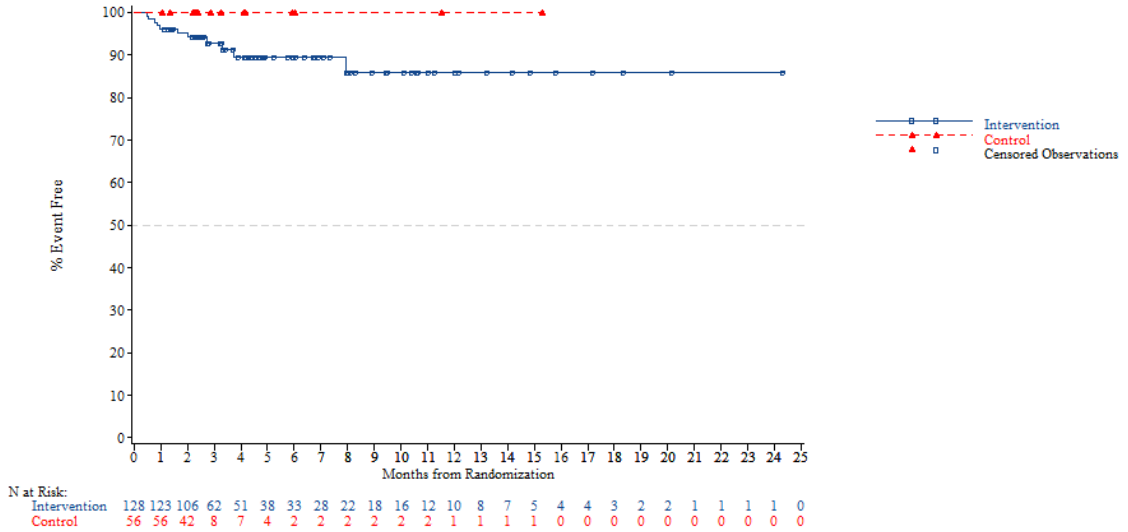


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

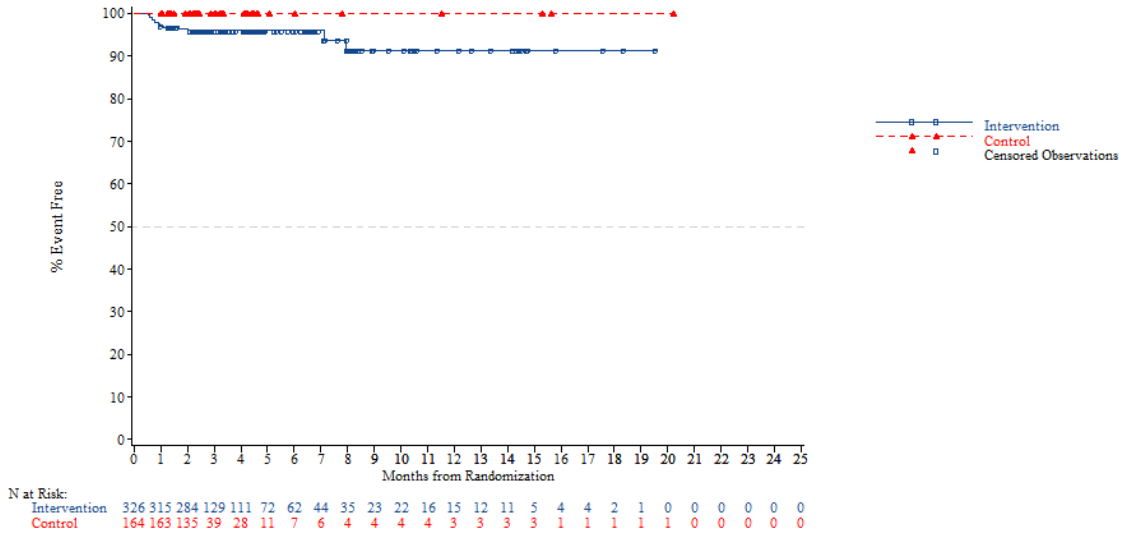
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

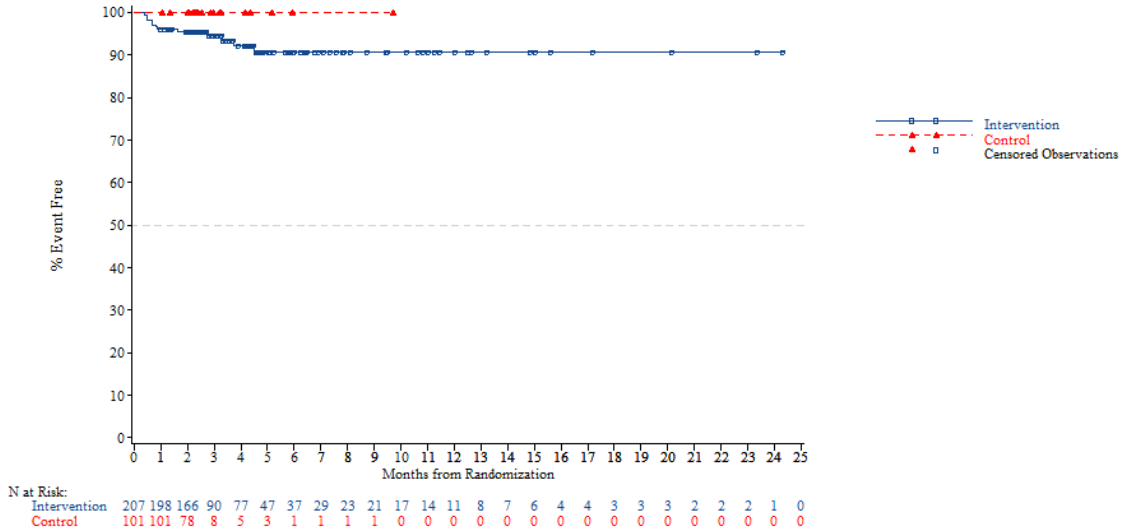


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

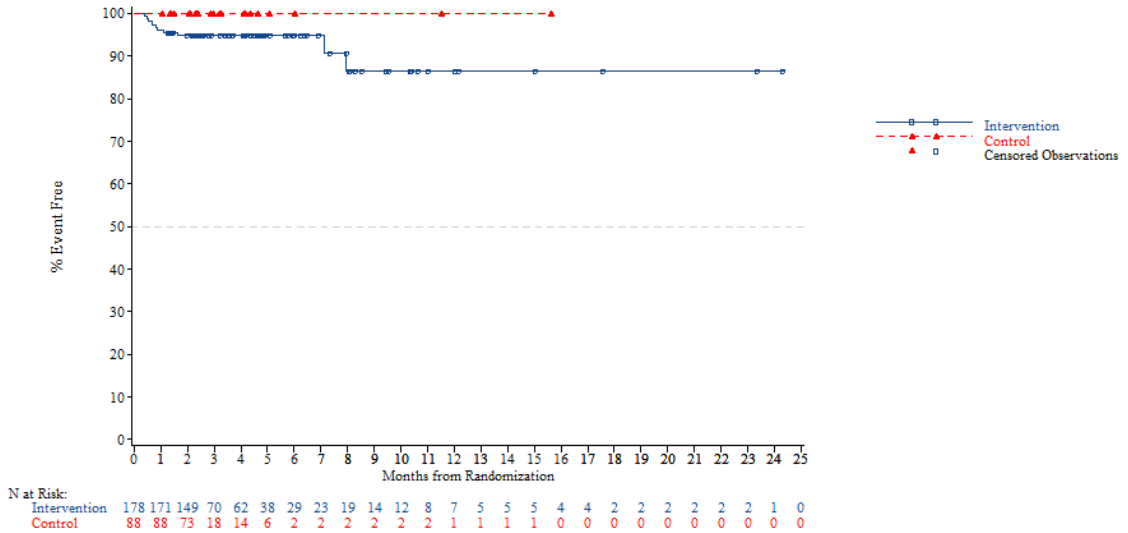
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

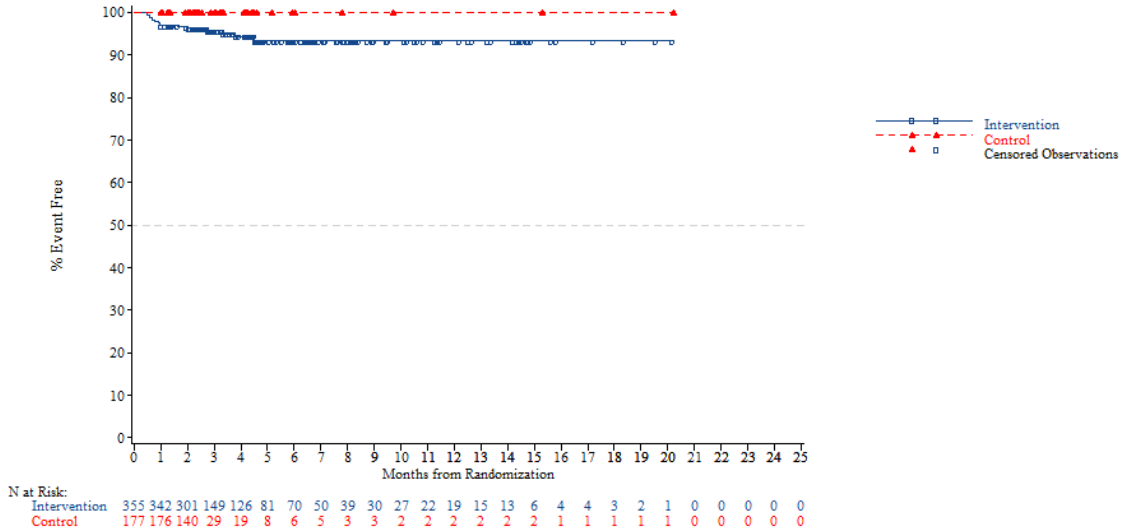


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

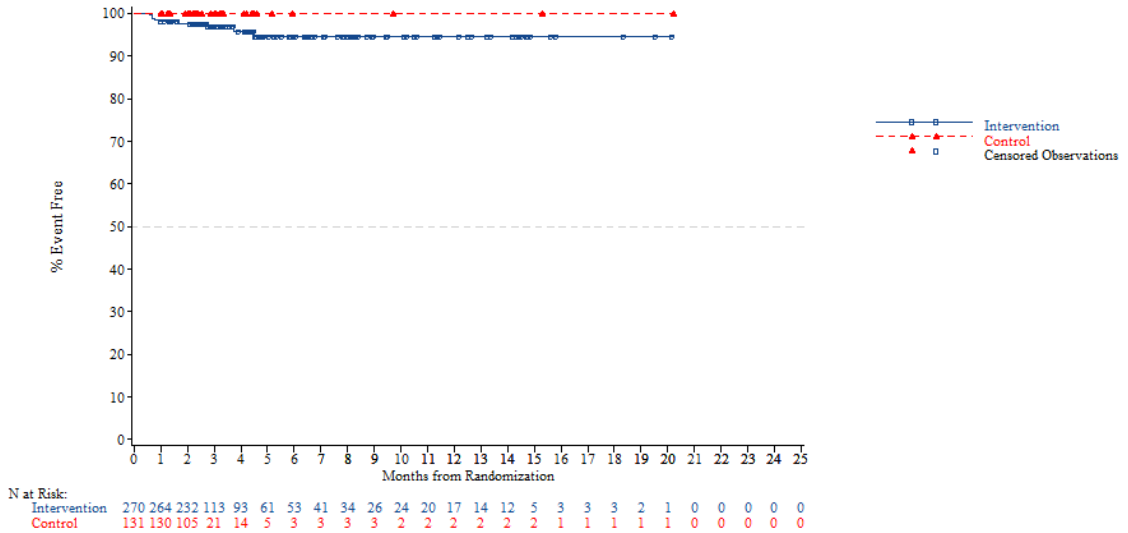
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

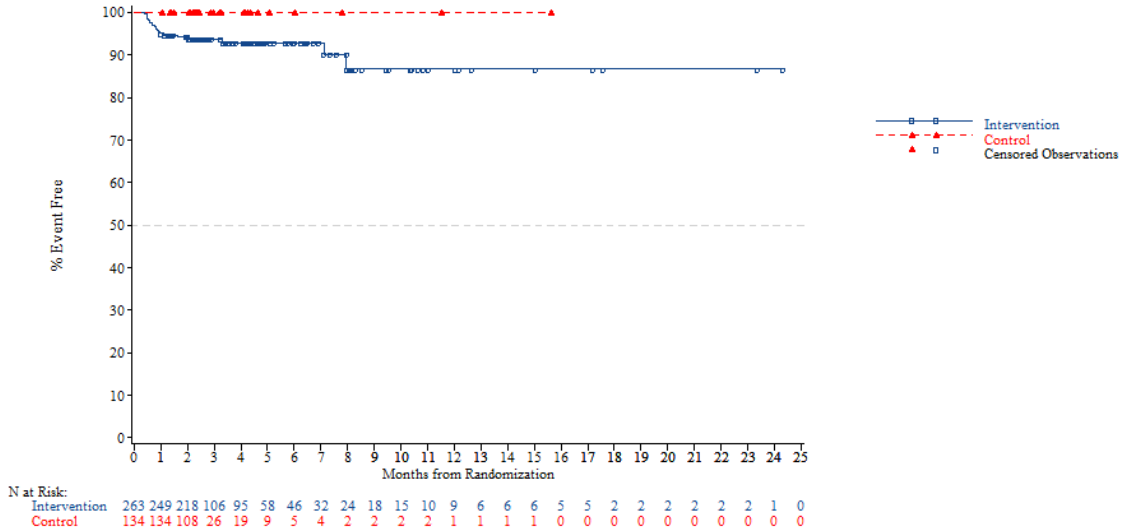


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

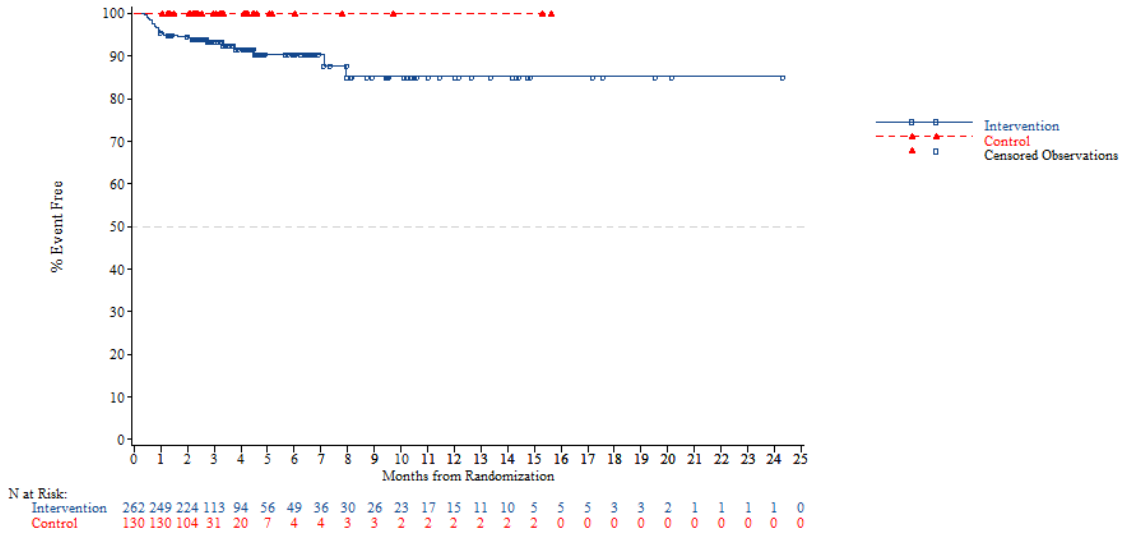
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

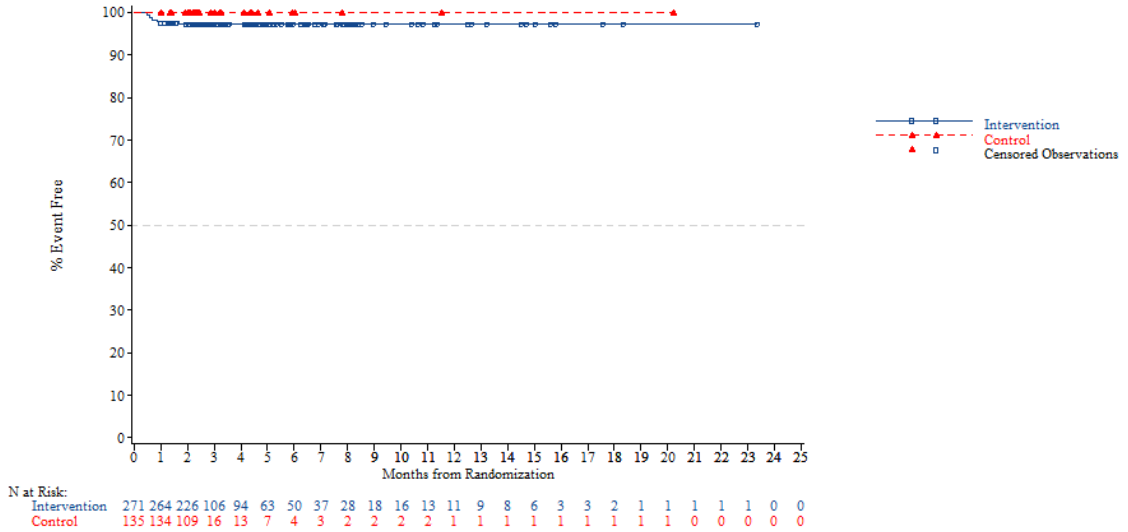


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

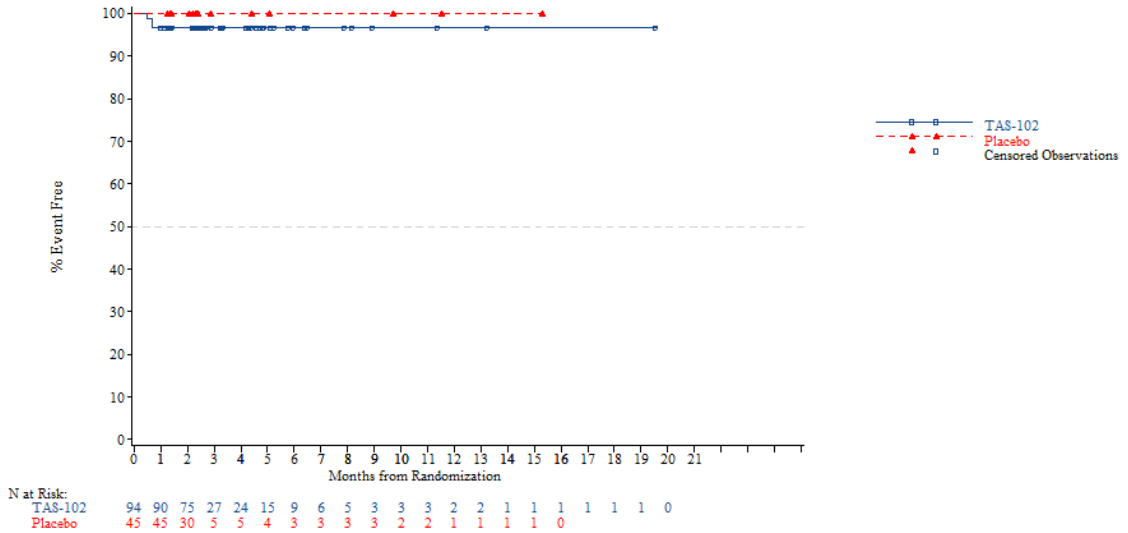
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

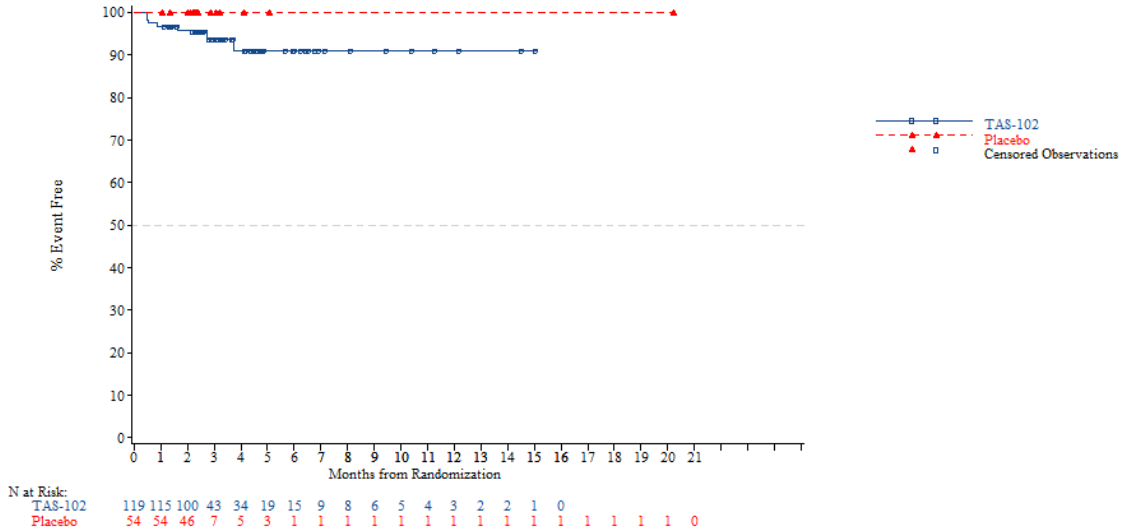


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

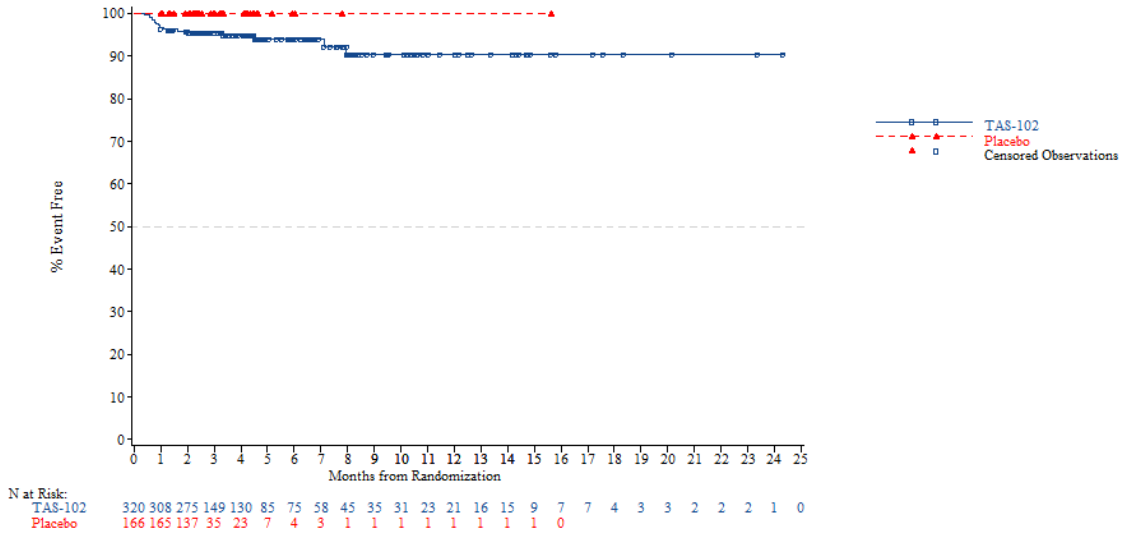
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

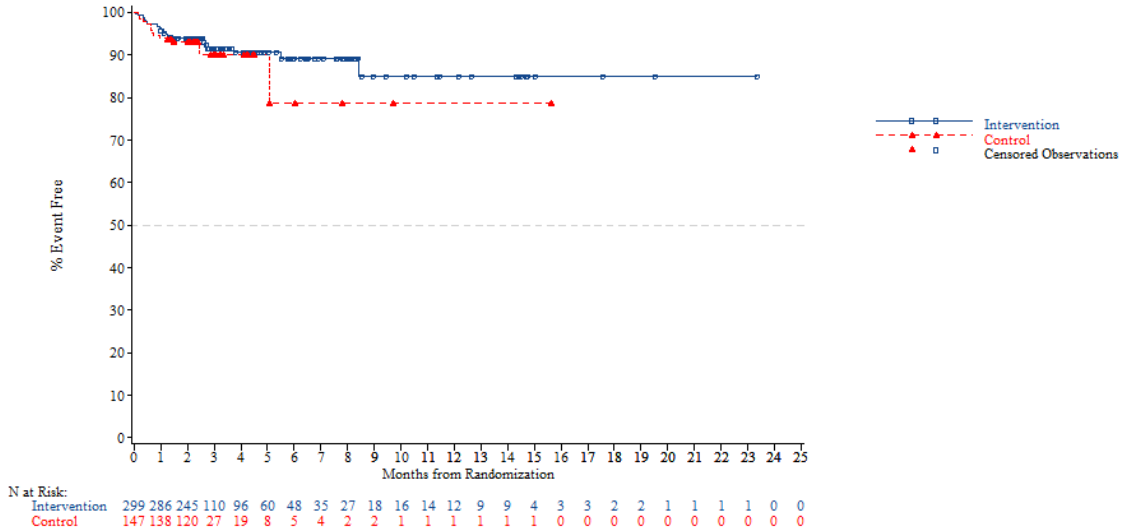


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: <65 years



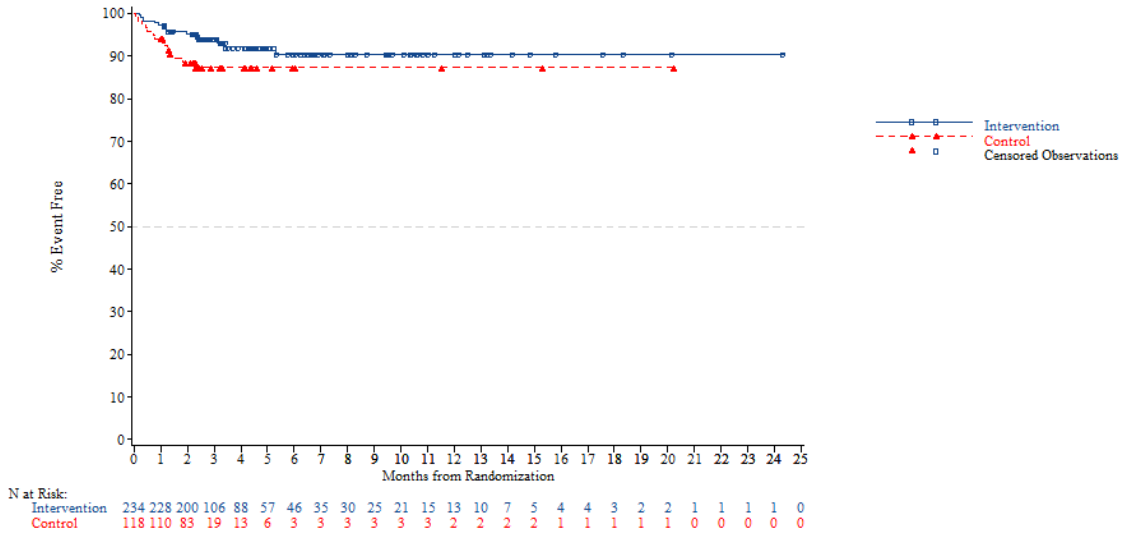

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 299 | 286 | 245 | 110 | 96 | 60 | 48 | 35 | 27 | 18 | 16 | 14 | 12 | 9 | 9 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Control | 147 | 138 | 120 | 27 | 19 | 8 | 5 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: >=65 years

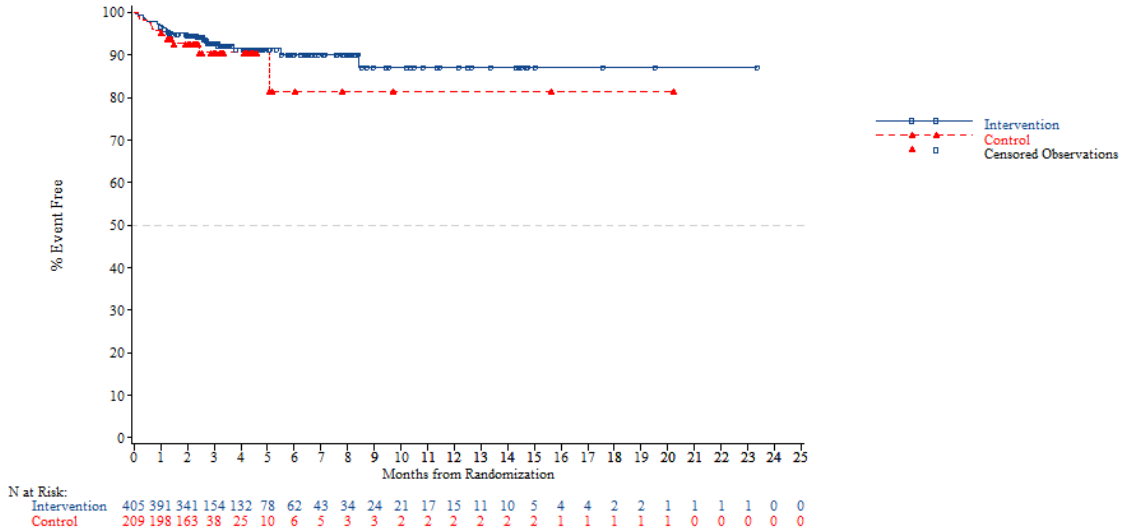



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 234 | 228 | 200 | 106 | 88 | 57 | 46 | 35 | 30 | 25 | 21 | 15 | 13 | 10 | 7 | 5 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 118 | 110 | 83 | 19 | 13 | 6 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: <70 years



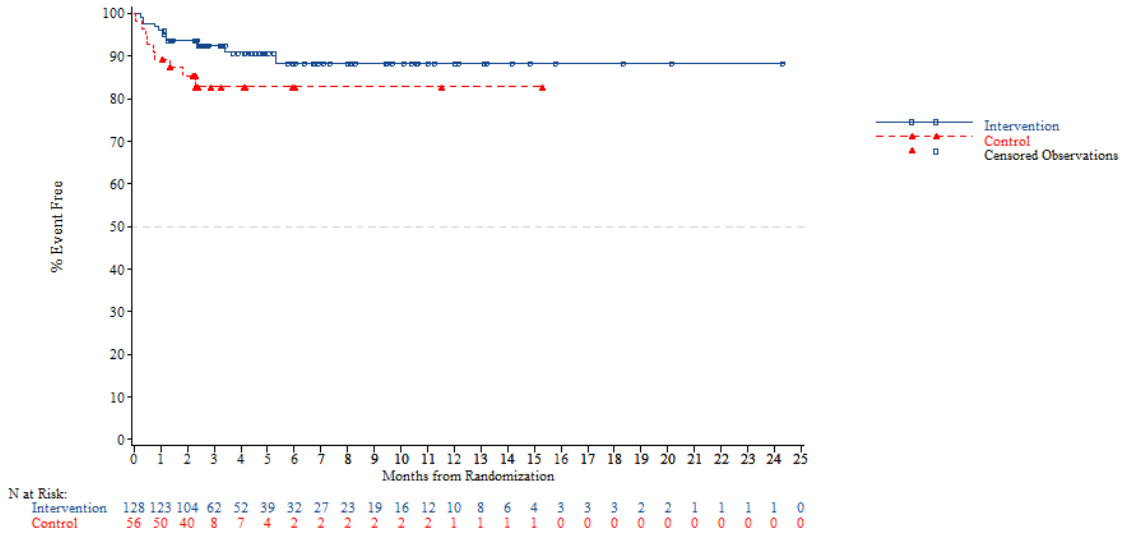

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 405 | 391 | 341 | 154 | 132 | 78 | 62 | 43 | 34 | 24 | 21 | 17 | 15 | 11 | 10 | 5 | 4 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Control | 209 | 198 | 163 | 38 | 25 | 10 | 6 | 5 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: >=70 years

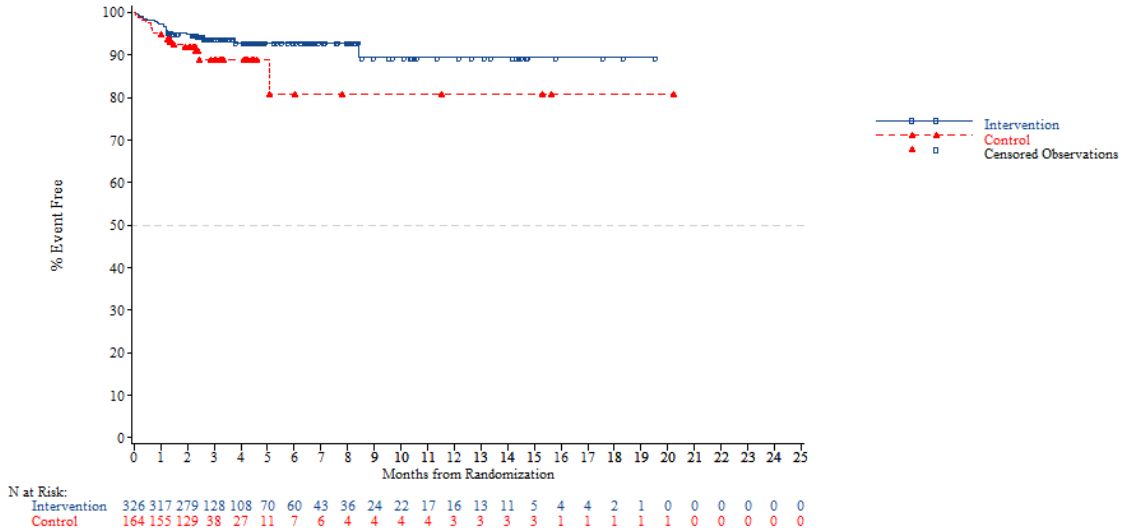



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 128 | 123 | 104 | 62 | 52 | 39 | 32 | 27 | 23 | 19 | 16 | 12 | 10 | 8 | 6 | 4 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 56 | 50 | 40 | 8 | 7 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Gender: Male



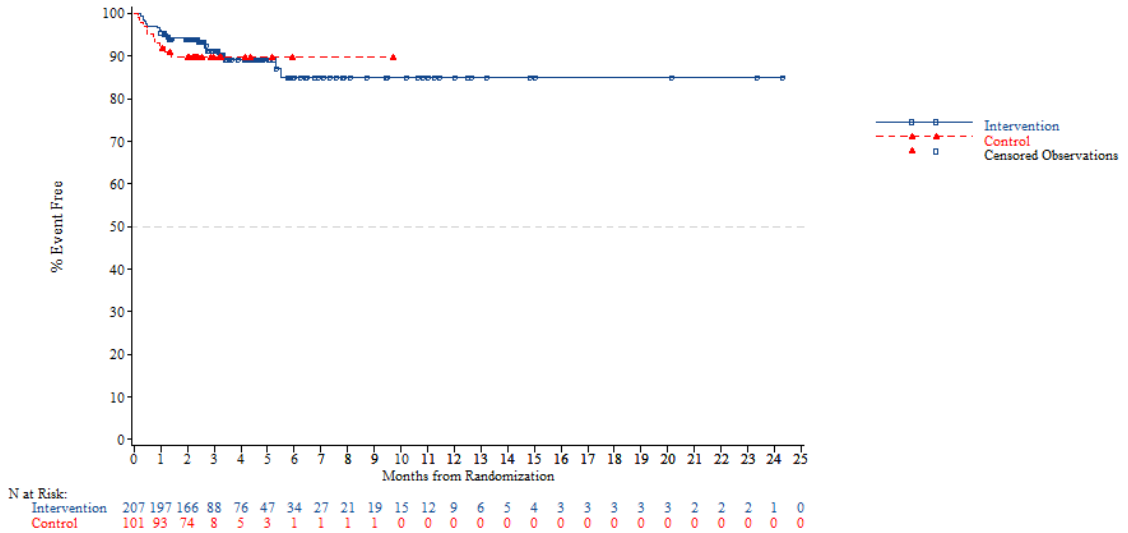

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 317 | 279 | 128 | 108 | 70 | 60 | 43 | 36 | 24 | 22 | 17 | 16 | 13 | 11 | 5 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 155 | 129 | 38 | 27 | 11 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Gender: Female

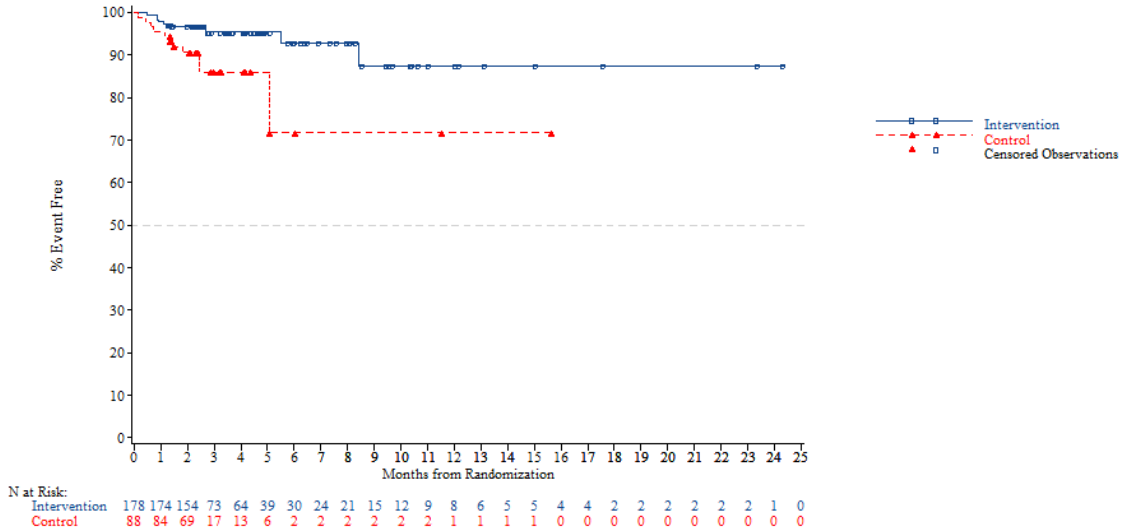



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 207 | 197 | 166 | 88 | 76 | 47 | 34 | 27 | 21 | 19 | 15 | 12 | 9 | 6 | 5 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Control | 101 | 93 | 74 | 8 | 5 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

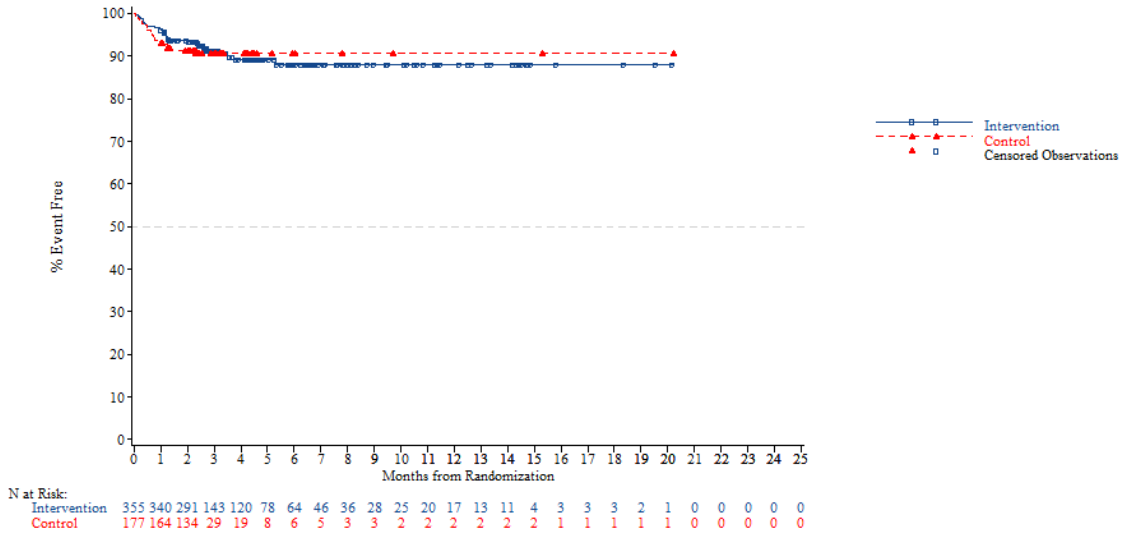
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

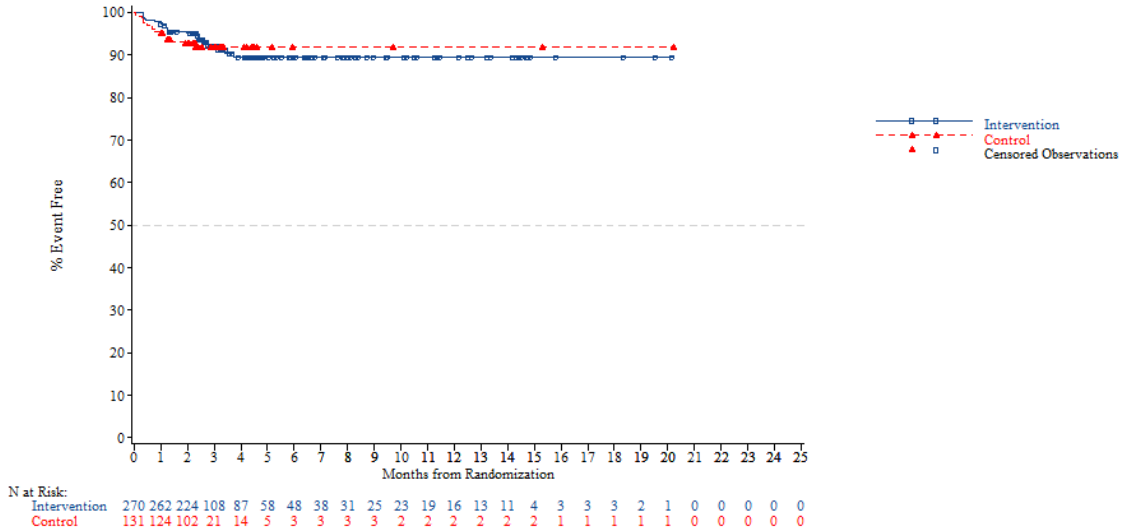


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Region 2: Europe



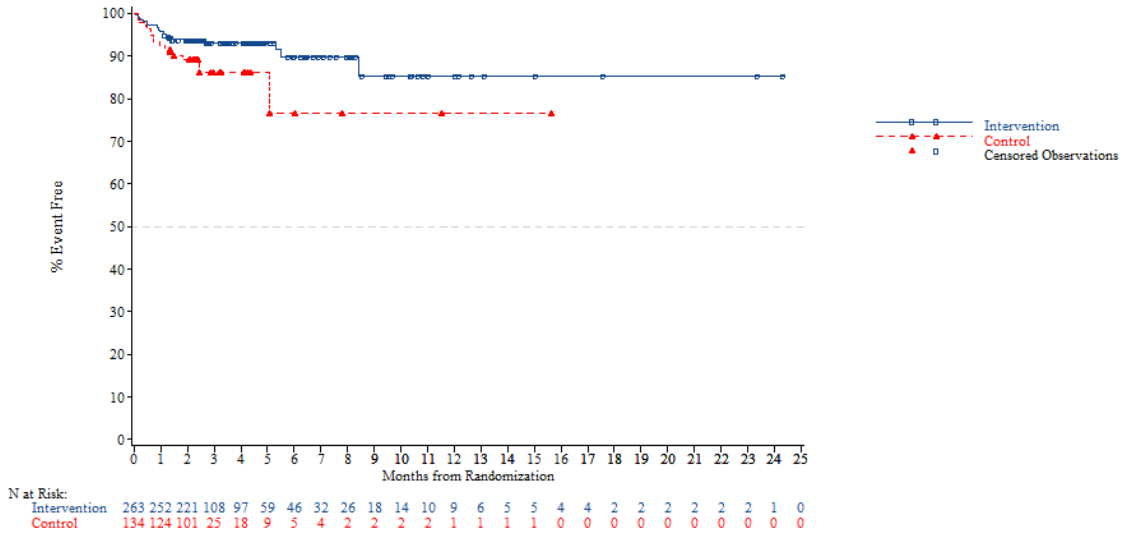

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 270 | 262 | 224 | 108 | 87 | 58 | 48 | 38 | 31 | 25 | 23 | 19 | 16 | 13 | 11 | 4 | 3 | 3 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 131 | 124 | 102 | 21 | 14 | 5 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Region 2: Rest of the world

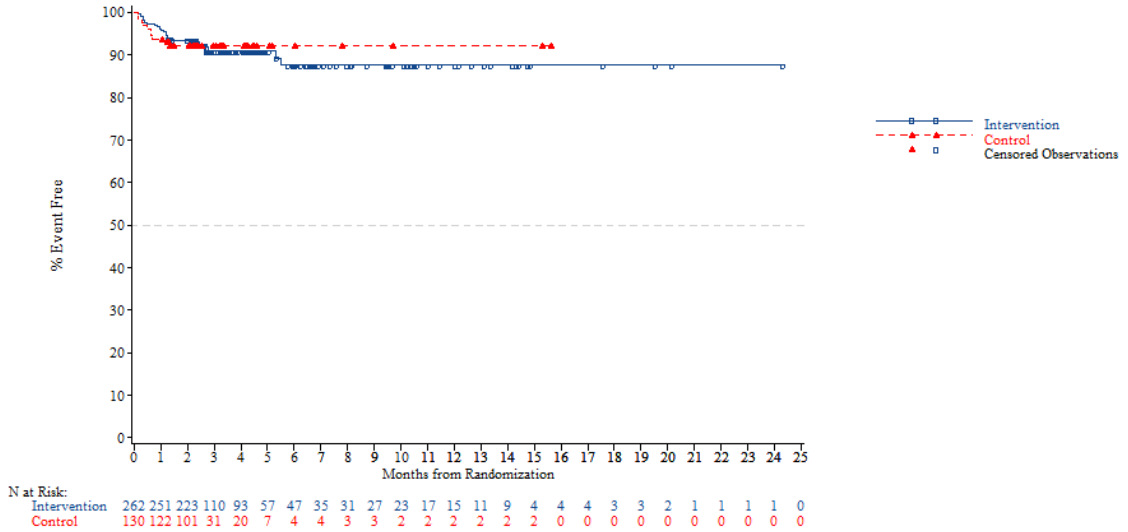



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 263 | 252 | 221 | 108 | 97 | 59 | 46 | 32 | 26 | 18 | 14 | 10 | 9 | 6 | 5 | 5 | 4 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Control | 134 | 124 | 101 | 25 | 18 | 9 | 5 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
KRAS: Wild



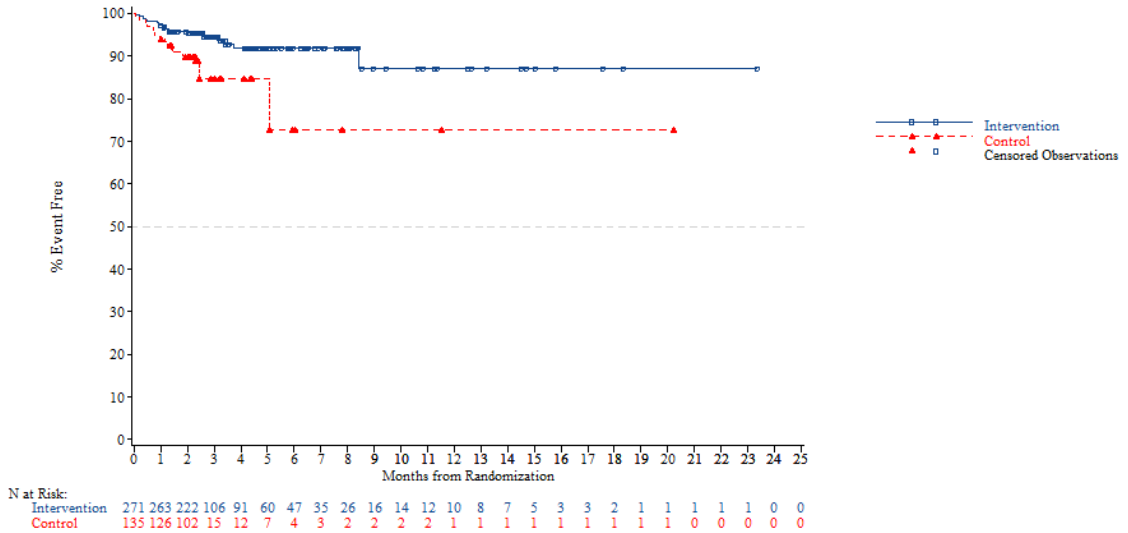

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 262 | 251 | 223 | 110 | 93 | 57 | 47 | 35 | 31 | 27 | 23 | 17 | 15 | 11 | 9 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 130 | 122 | 101 | 31 | 20 | 7 | 4 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
KRAS: Mutant

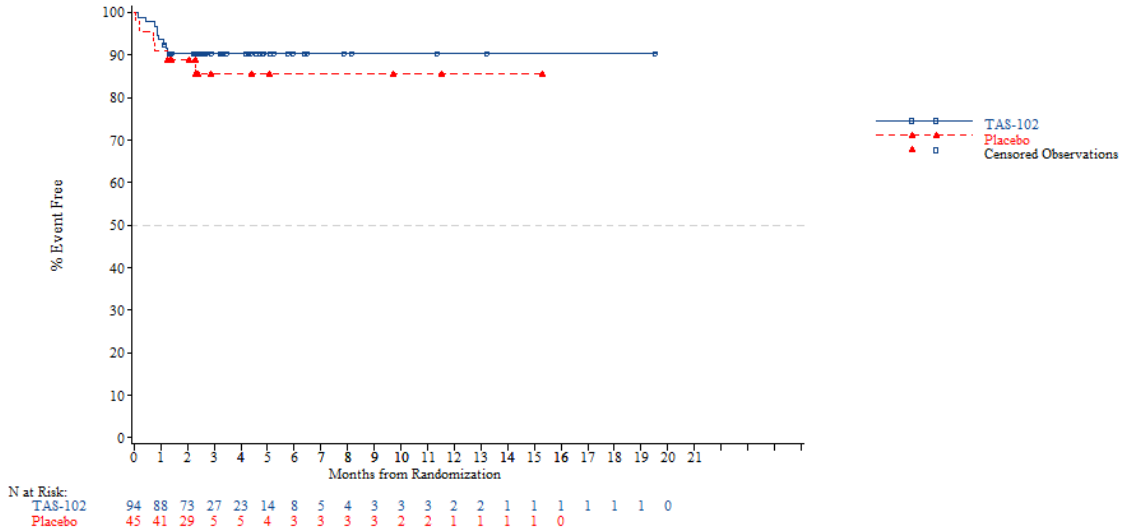



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 271 | 263 | 222 | 106 | 91 | 60 | 47 | 35 | 26 | 16 | 14 | 12 | 10 | 8 | 7 | 5 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Control | 135 | 126 | 102 | 15 | 12 | 7 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

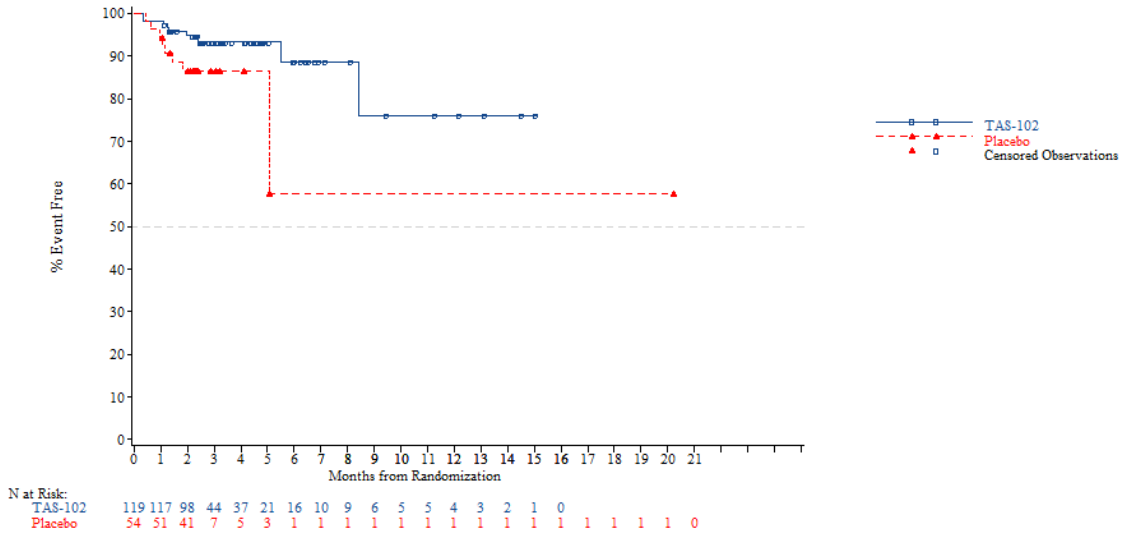
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

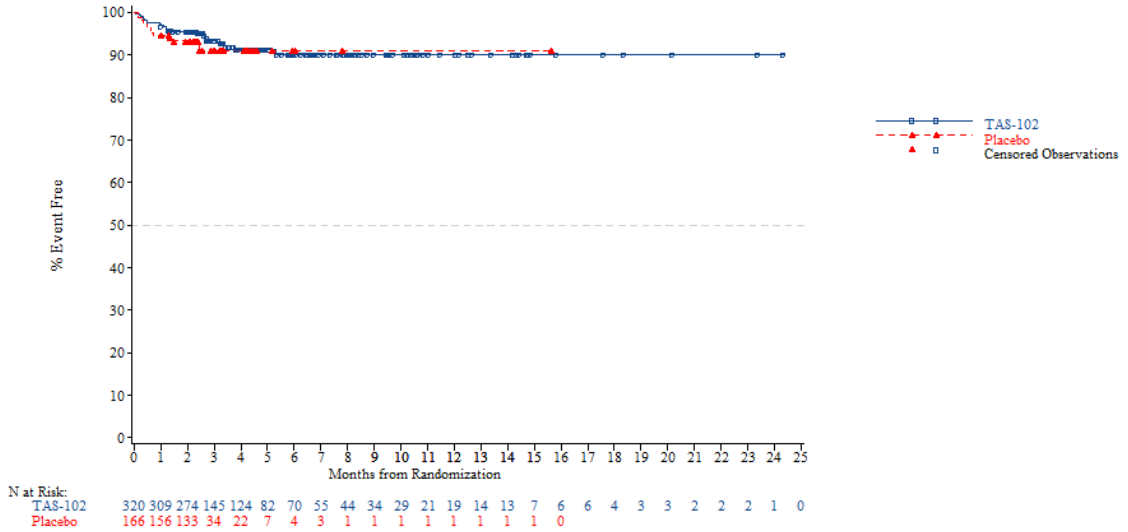


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

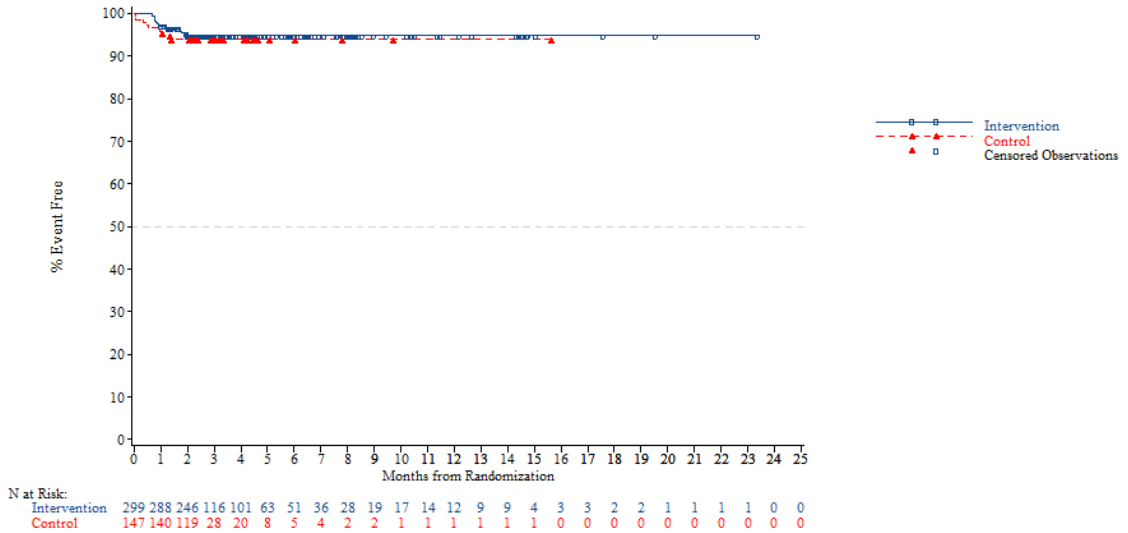
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

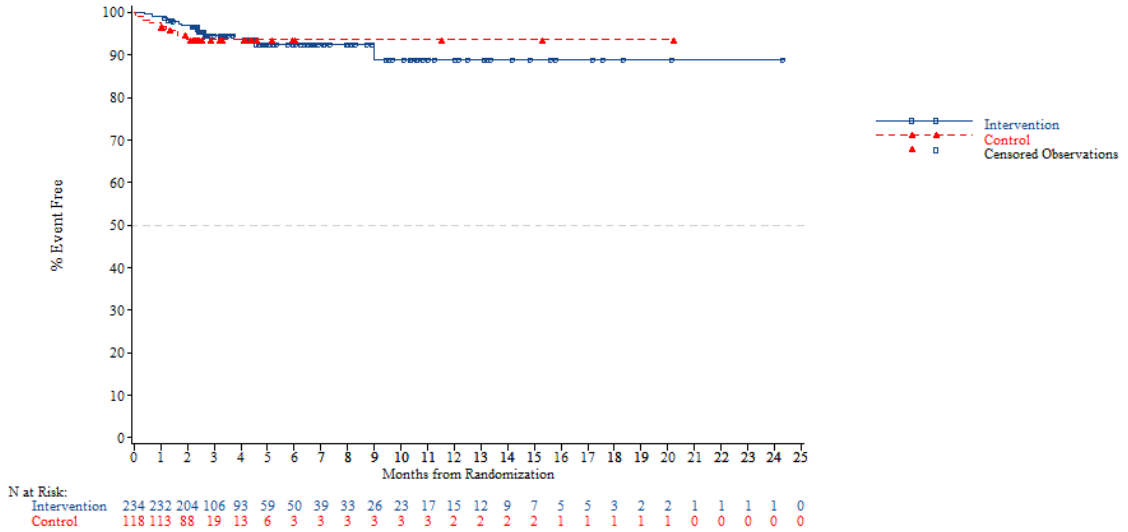


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

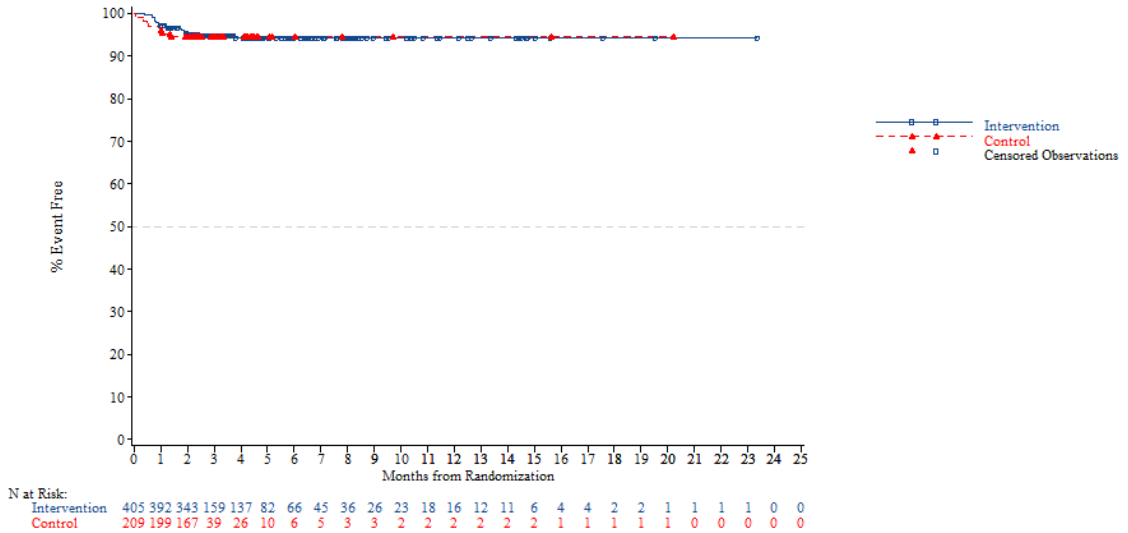
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

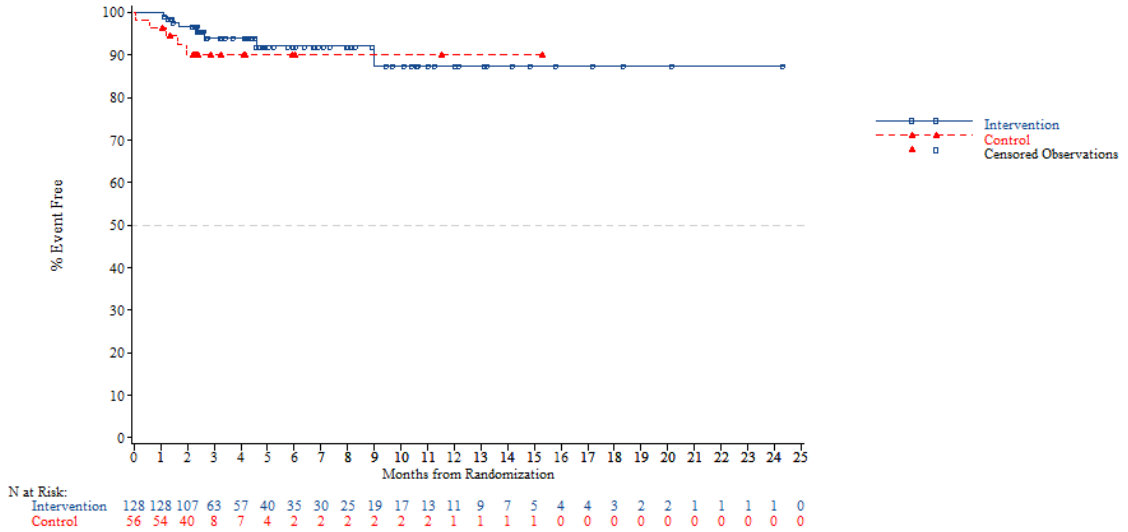


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Age: >=70 years



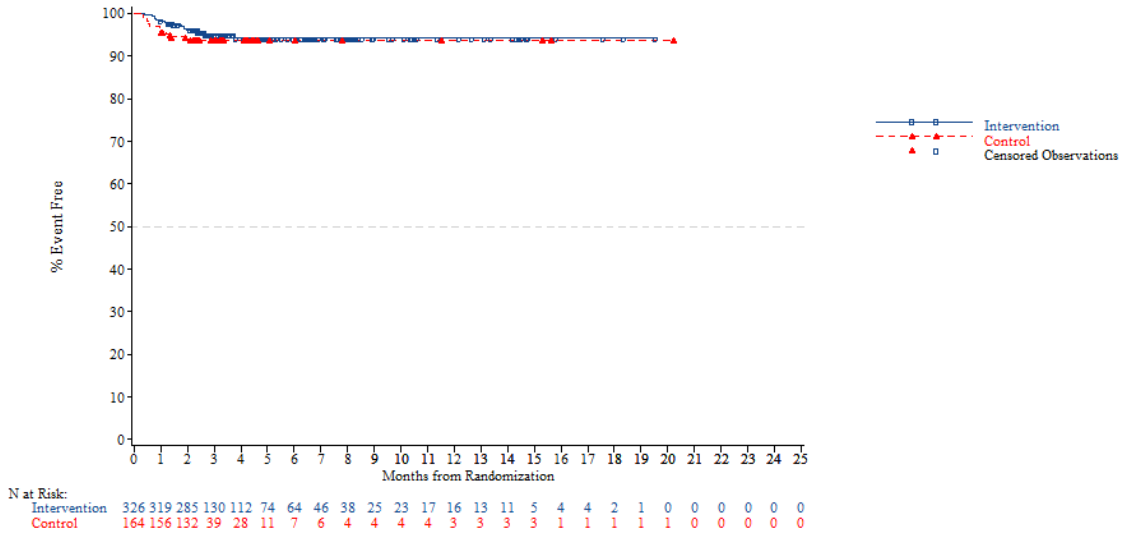

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 128 | 128 | 107 | 63 | 57 | 40 | 35 | 30 | 25 | 19 | 17 | 13 | 11 | 9 | 7 | 5 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 56 | 54 | 40 | 8 | 7 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

*Page 773/5728*
*CL395005301 Metastatic Gastric Cancer - Date cut-off : OCT 2014*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Gender: Male



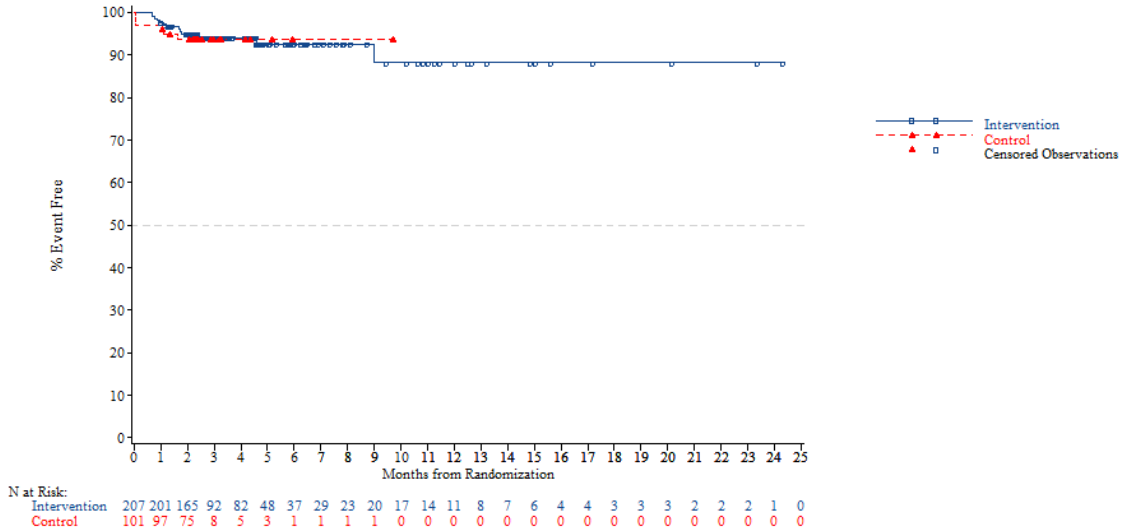

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 319 | 285 | 130 | 112 | 74 | 64 | 46 | 38 | 25 | 23 | 17 | 16 | 13 | 11 | 5 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 156 | 132 | 39 | 28 | 11 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

*Page 774/5728*
*CL395005301 Metastatic Gastric Cancer - Date cut-off : OCT 2014*

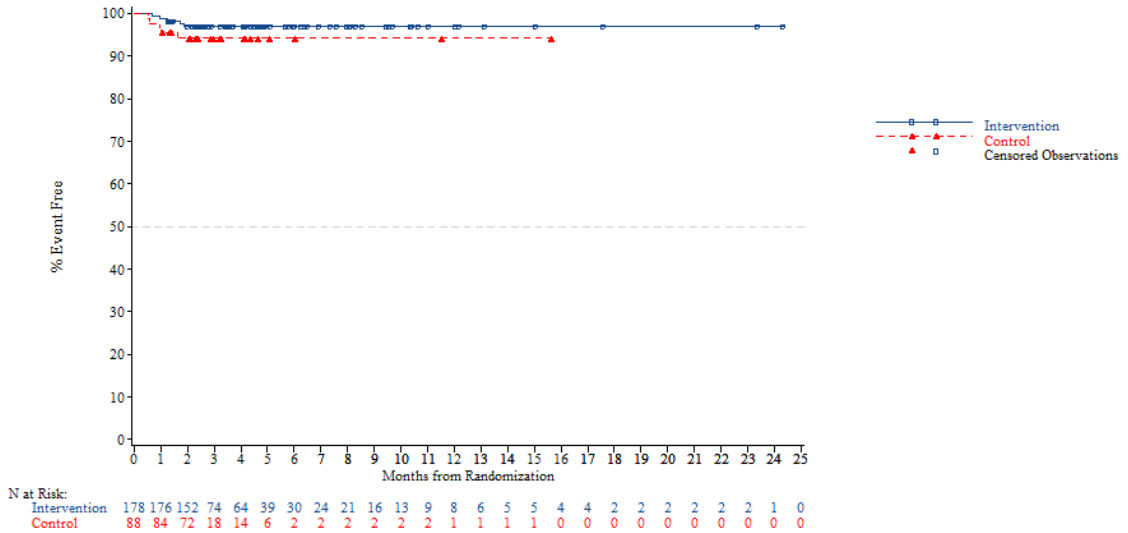
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

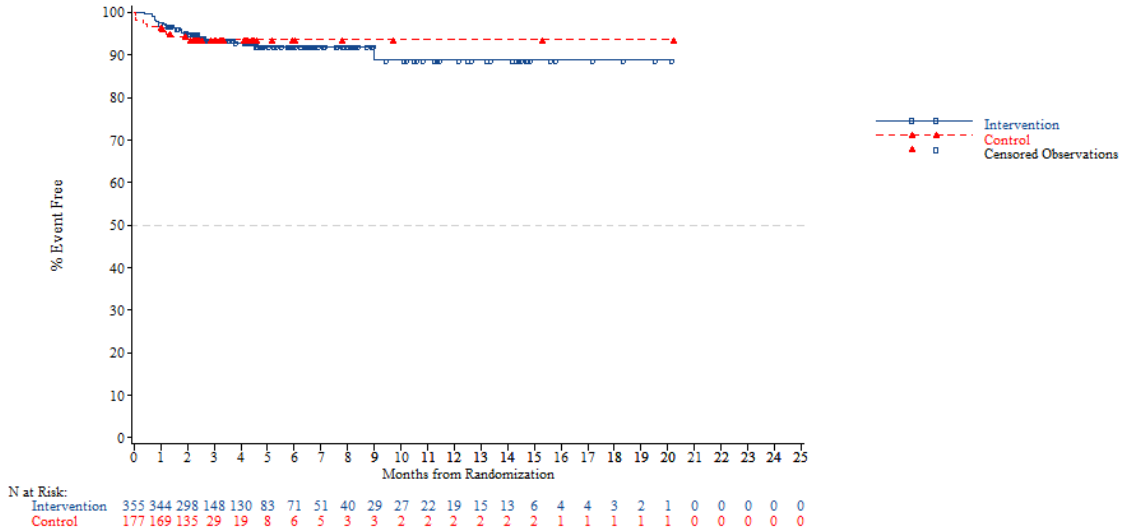


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

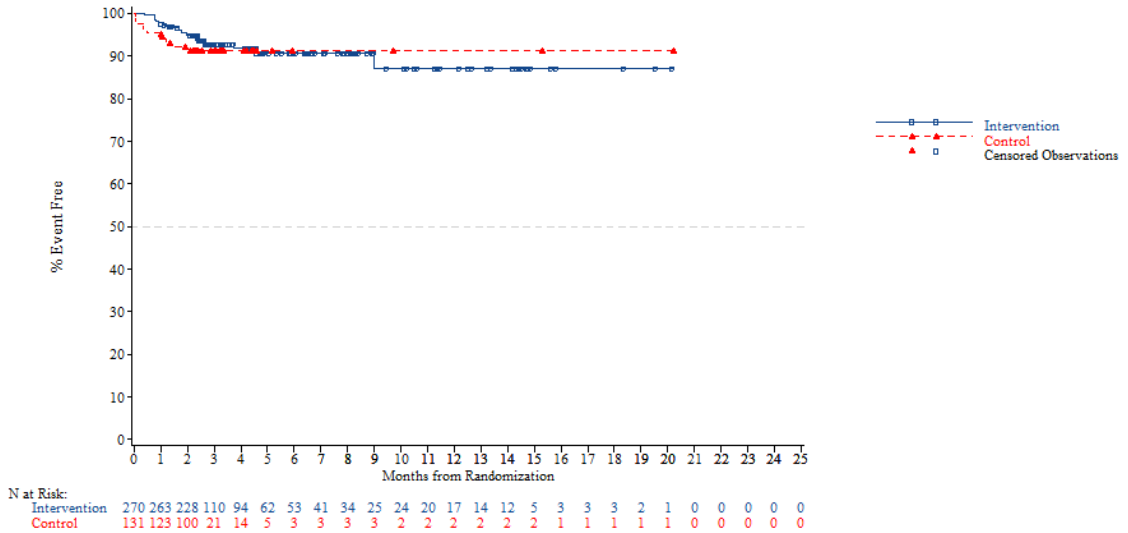
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

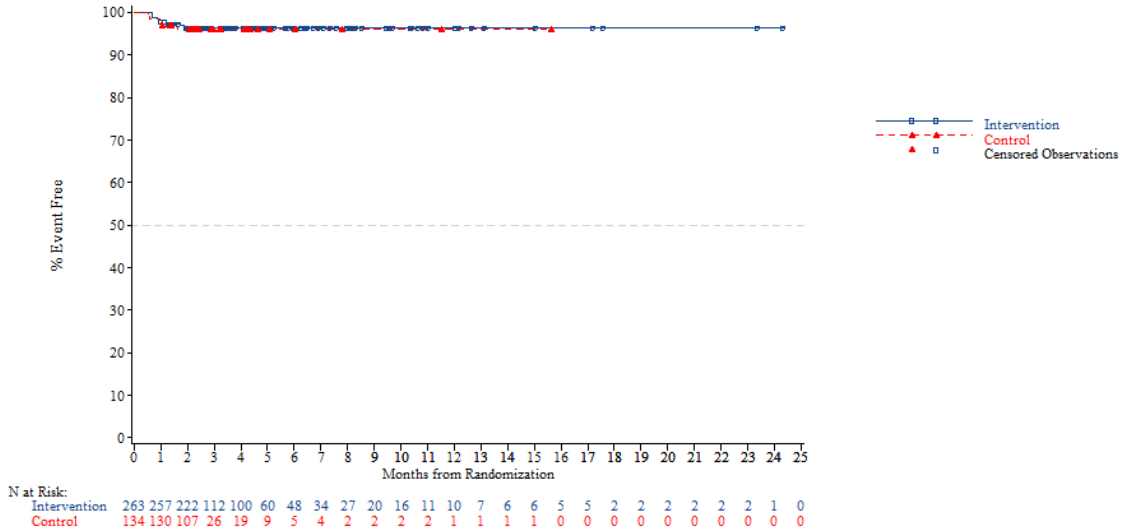


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Region 2: Rest of the world



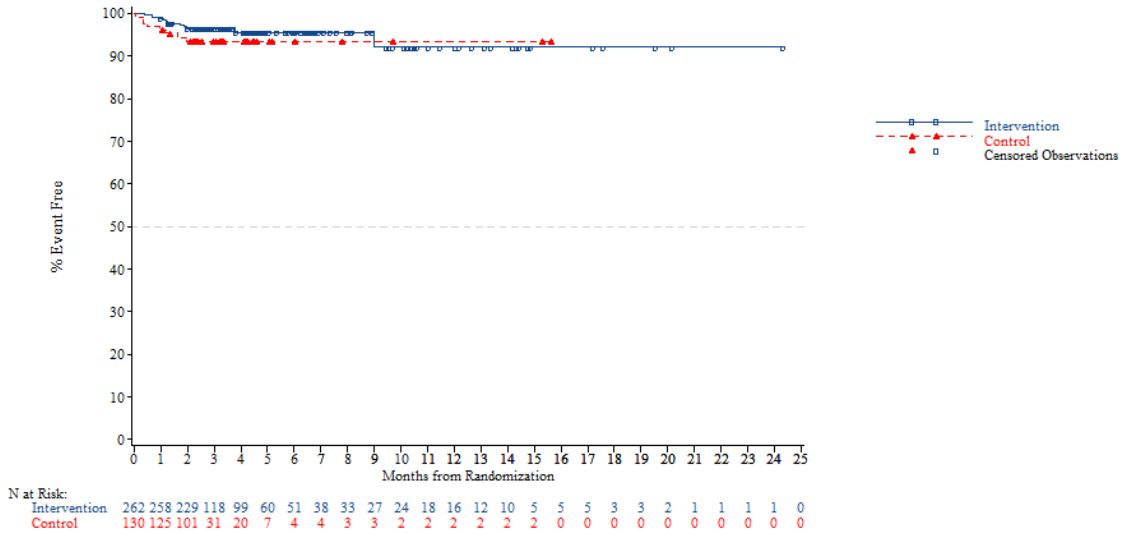

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 263 | 257 | 222 | 112 | 100 | 60 | 48 | 34 | 27 | 20 | 16 | 11 | 10 | 7 | 6 | 6 | 5 | 5 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Control | 134 | 130 | 107 | 26 | 19 | 9 | 5 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
KRAS: Wild

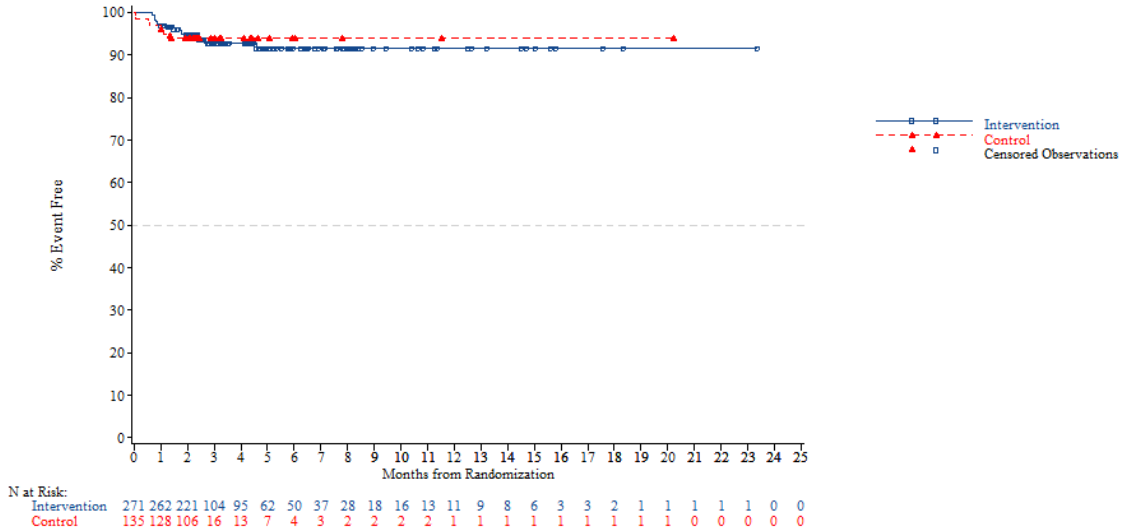



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 262 | 258 | 229 | 118 | 99 | 60 | 51 | 38 | 33 | 27 | 24 | 18 | 16 | 12 | 10 | 5 | 5 | 5 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 130 | 125 | 101 | 31 | 20 | 7 | 4 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

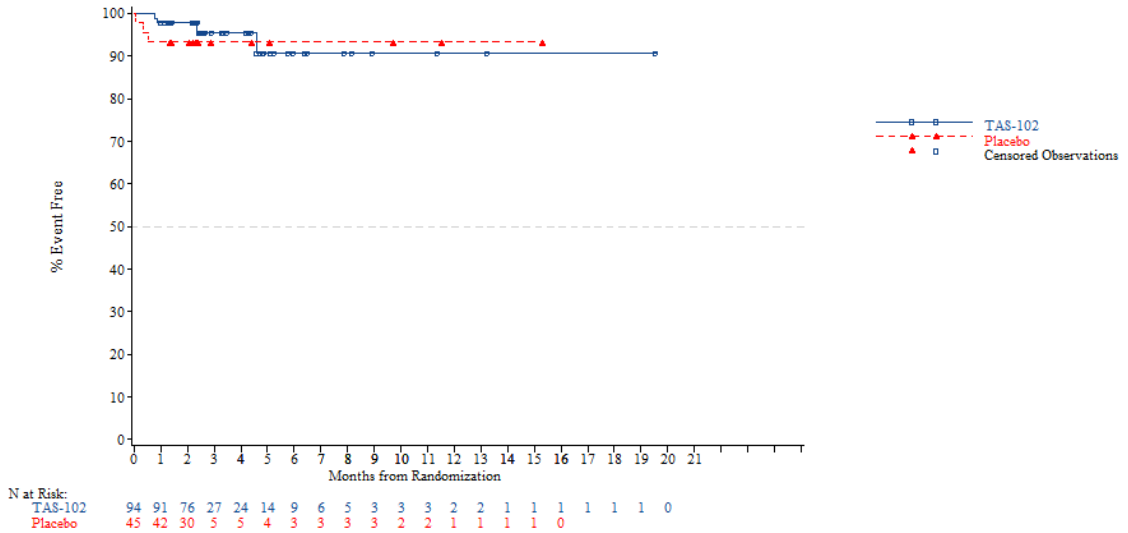
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

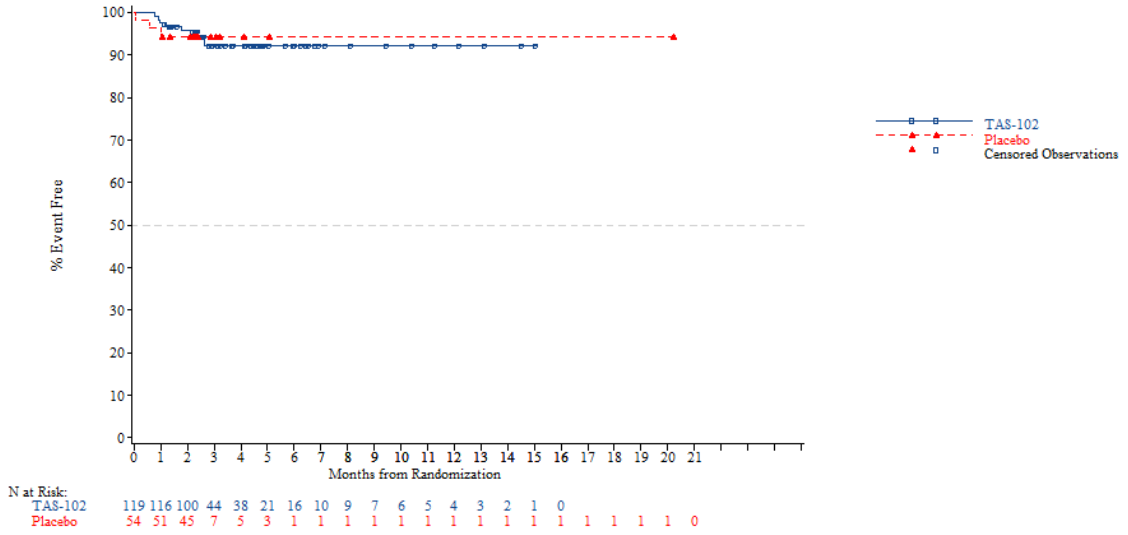


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

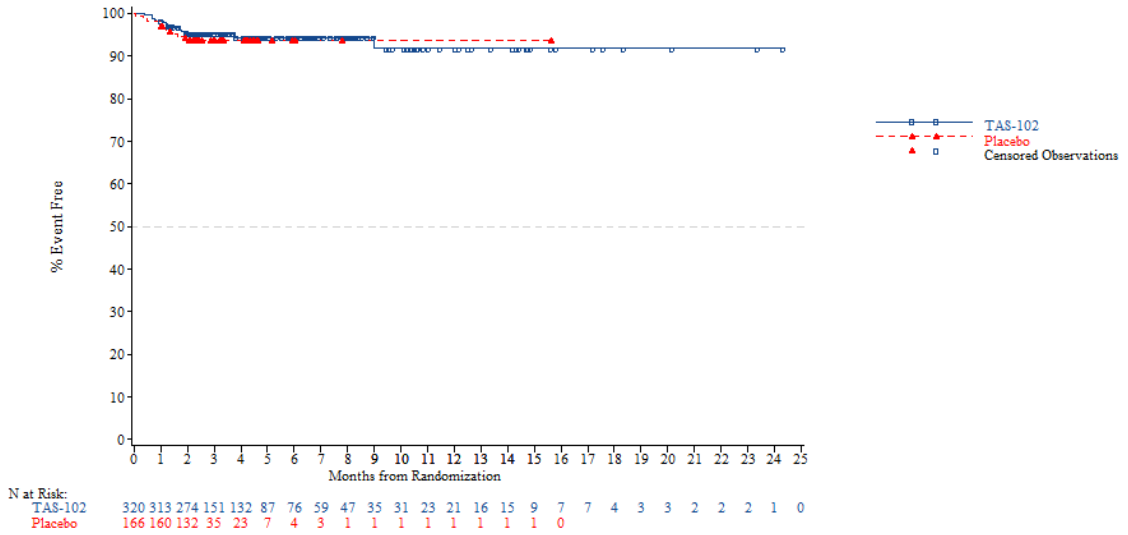
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

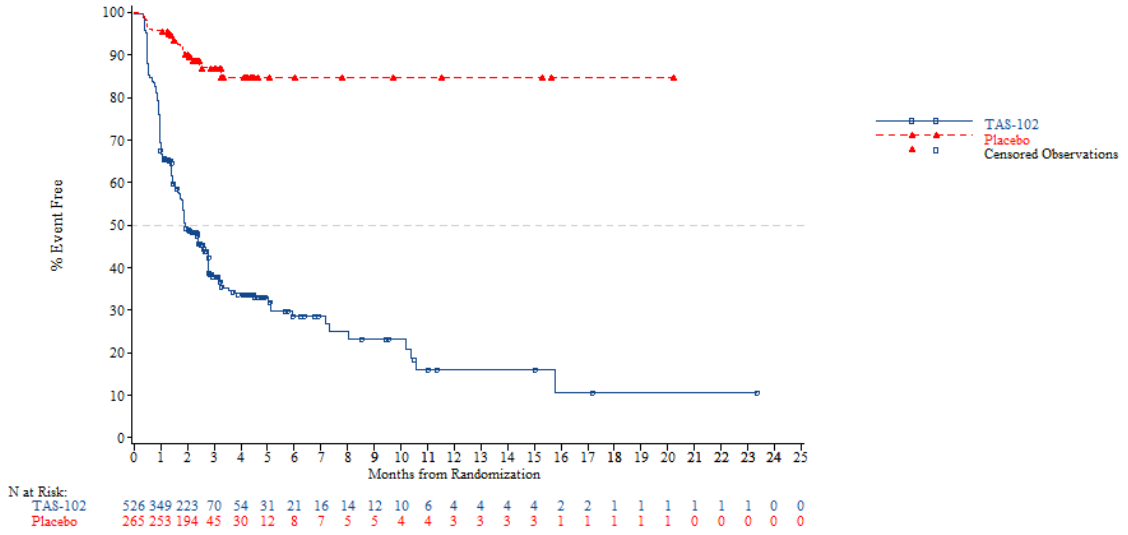


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

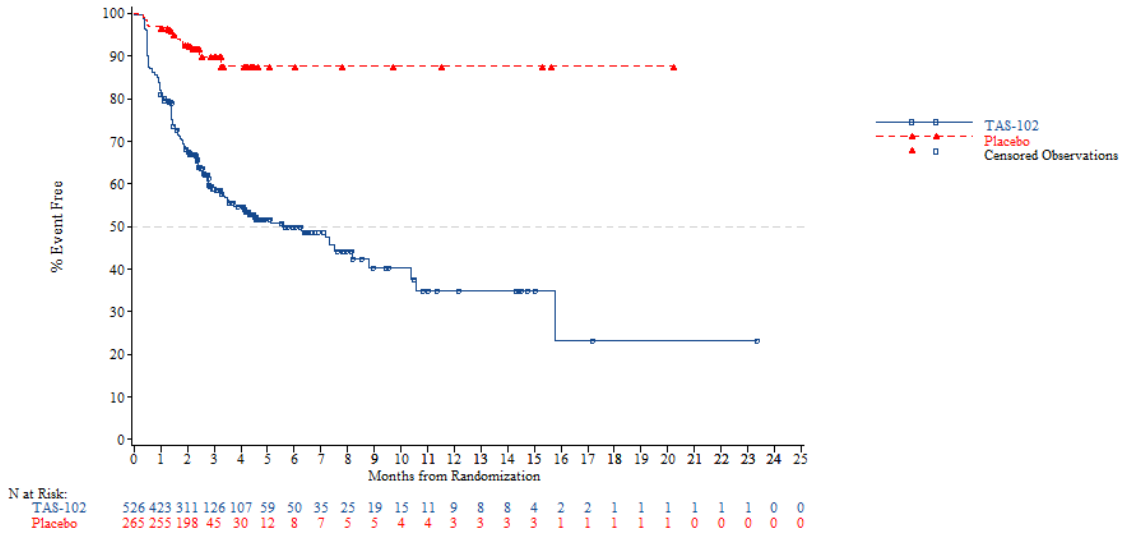
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

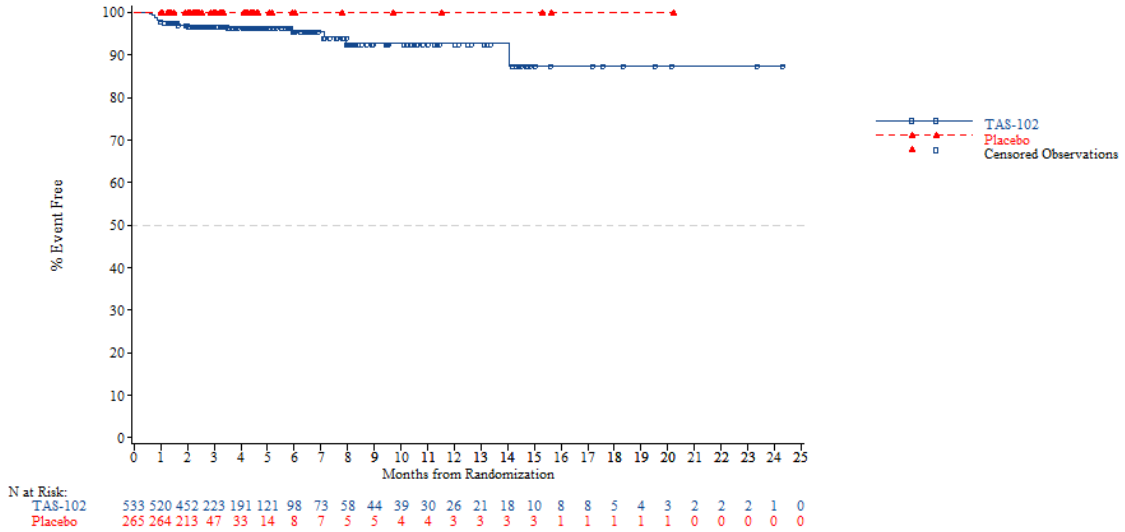


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

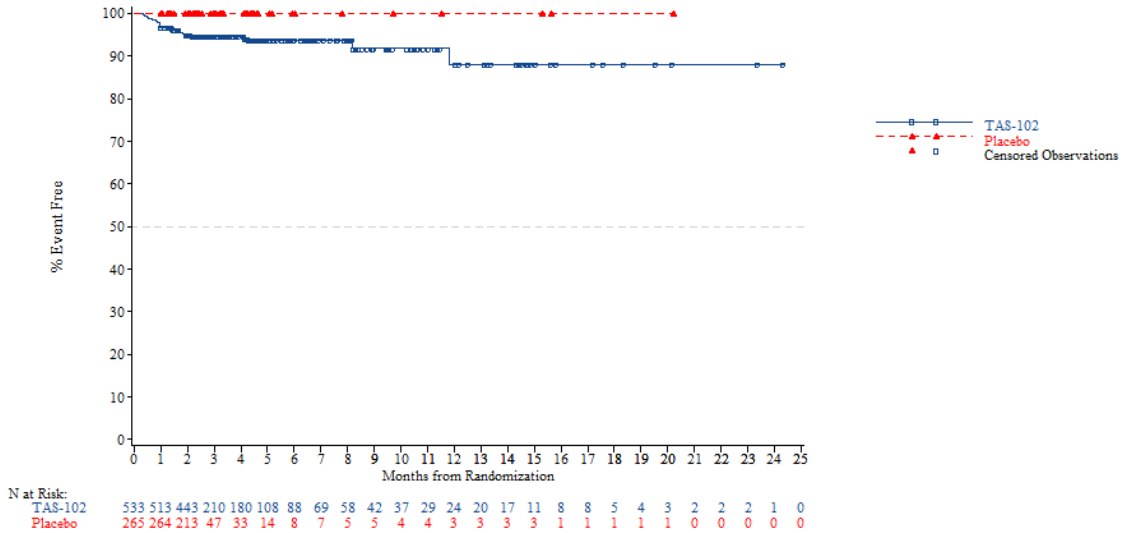
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

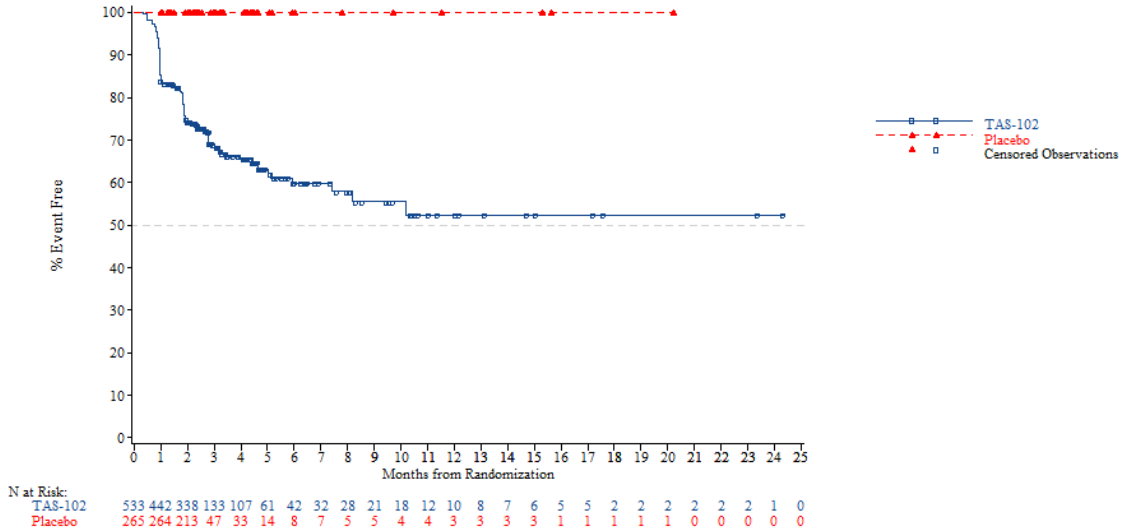


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

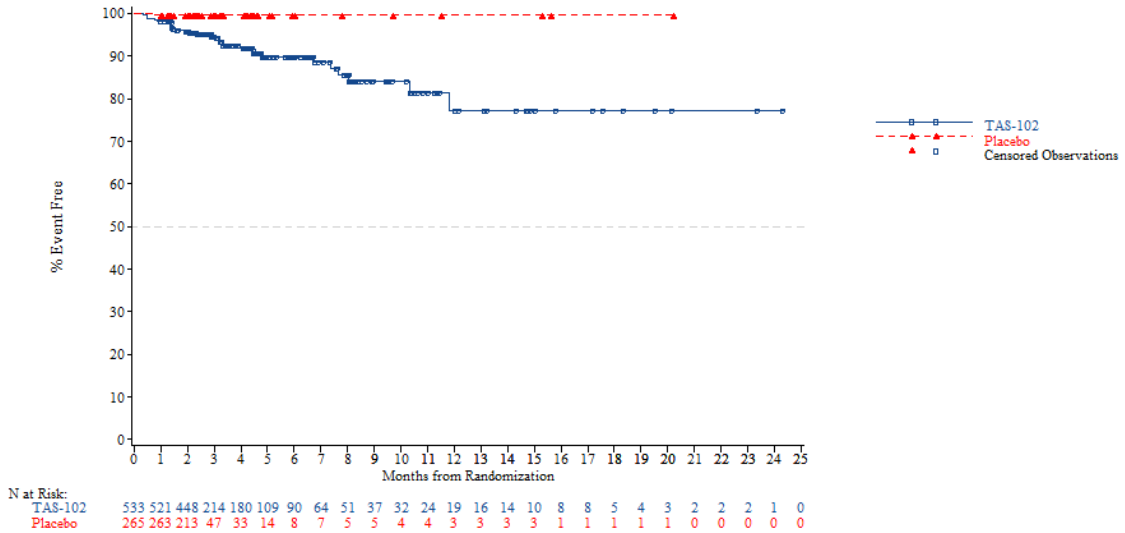
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

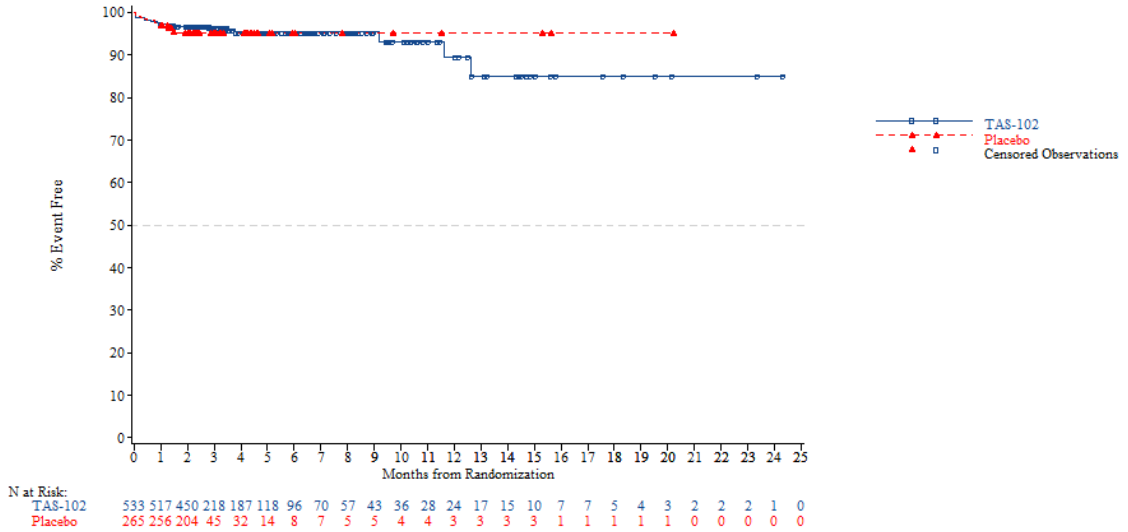


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

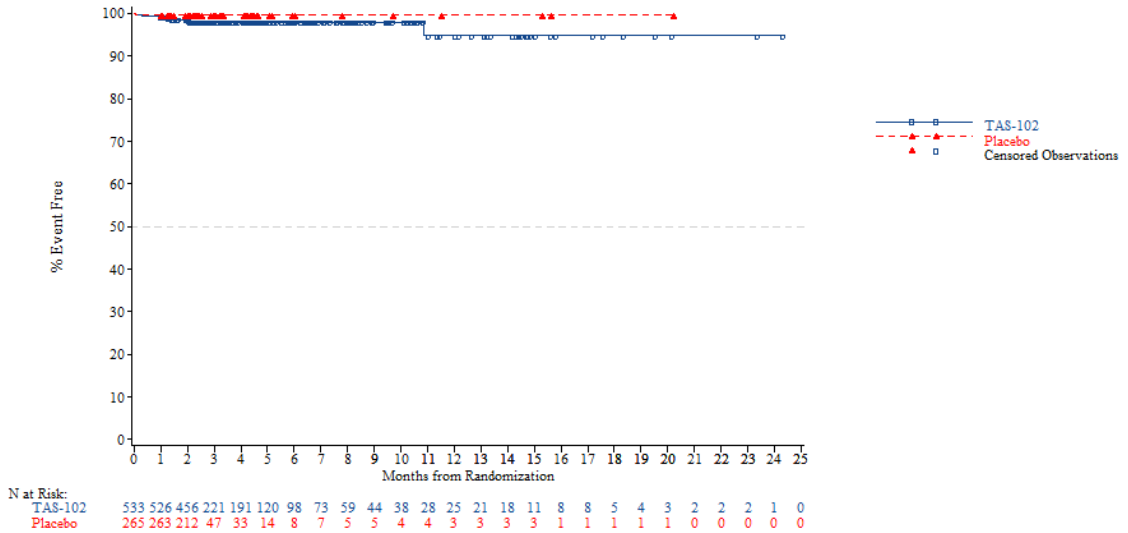
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Cardiac disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

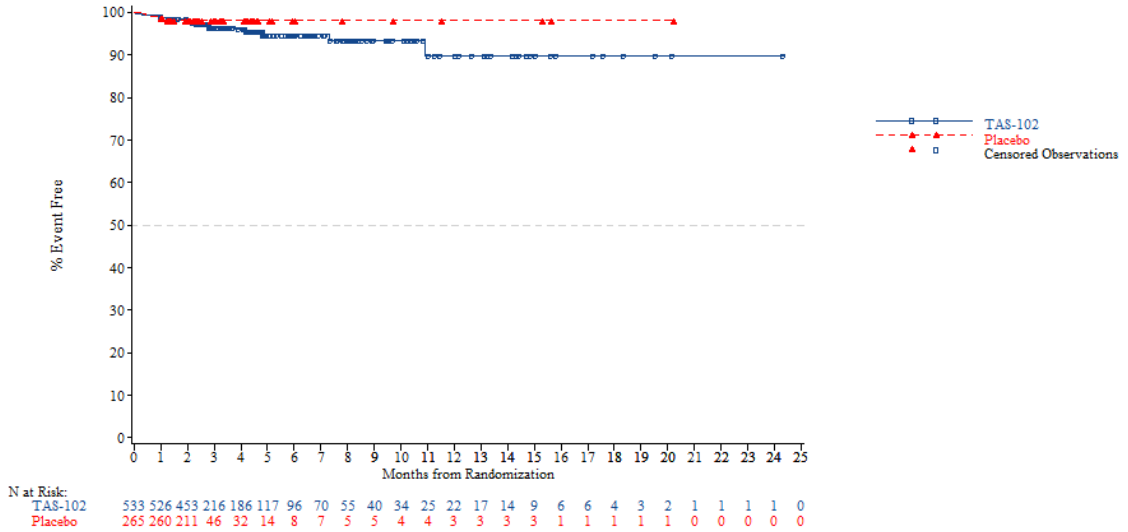


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Ear and labyrinth disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

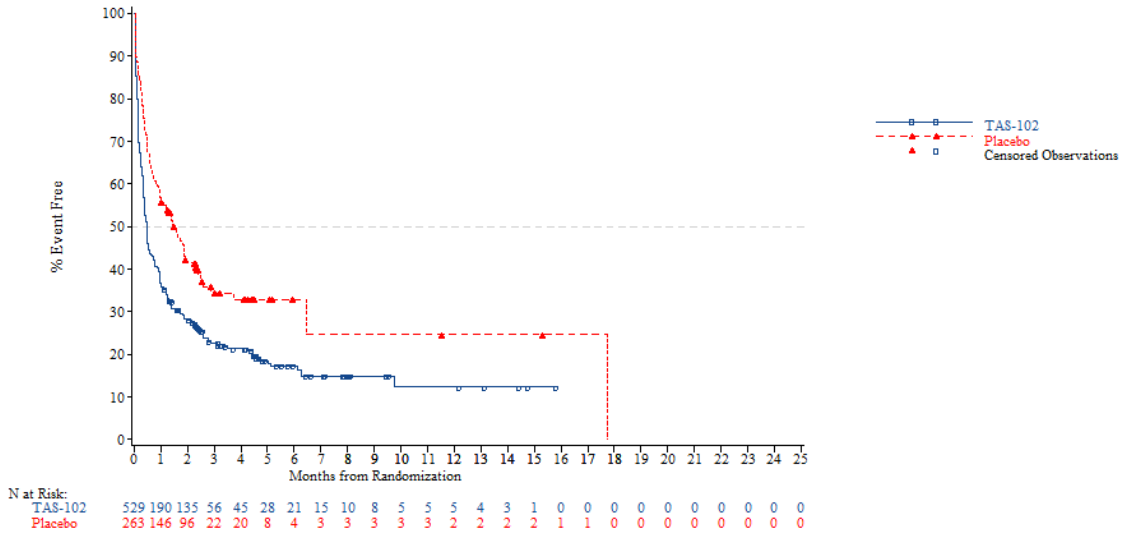
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Eye disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

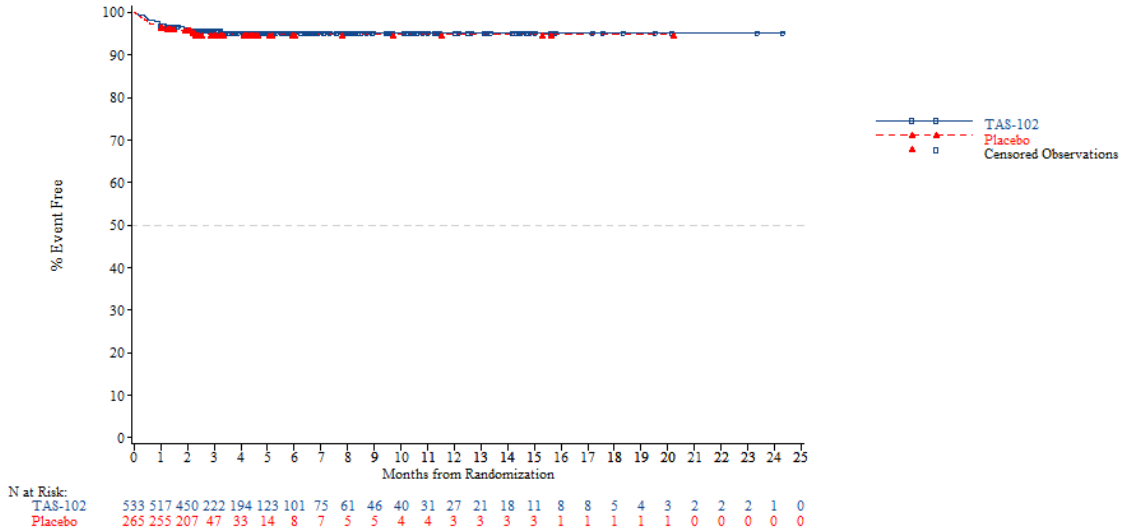


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

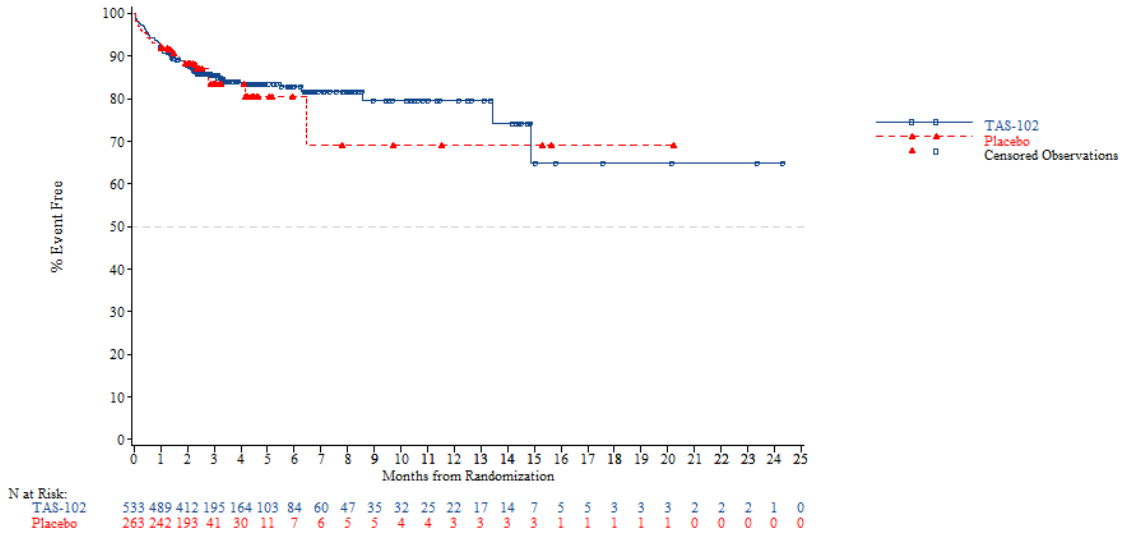
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

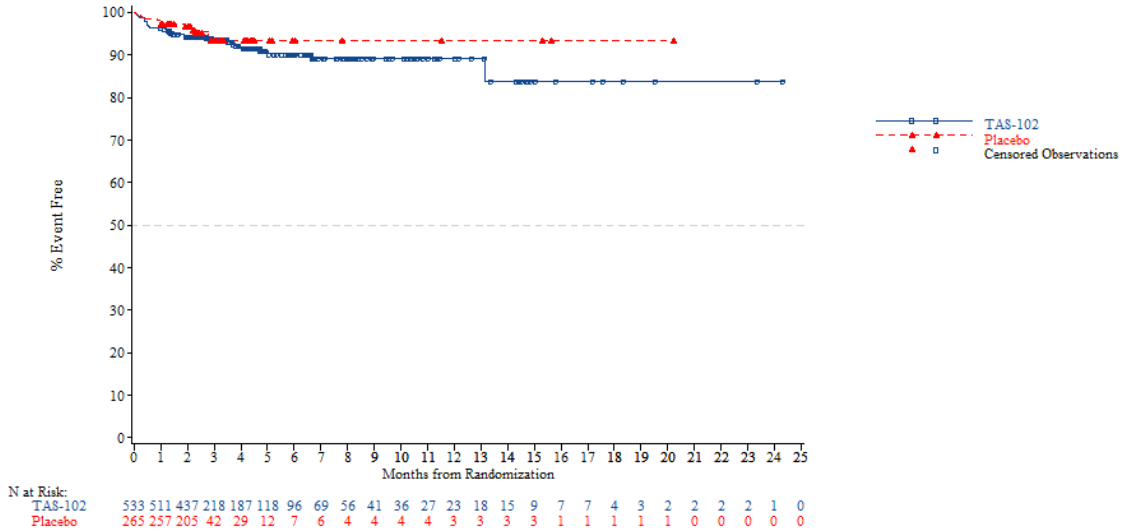


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

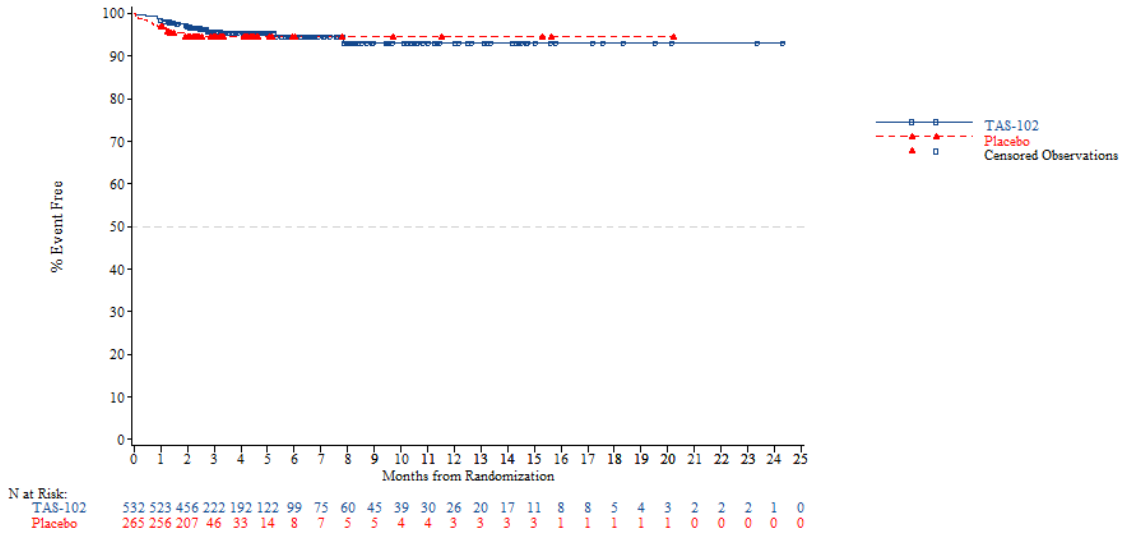
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain upper
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

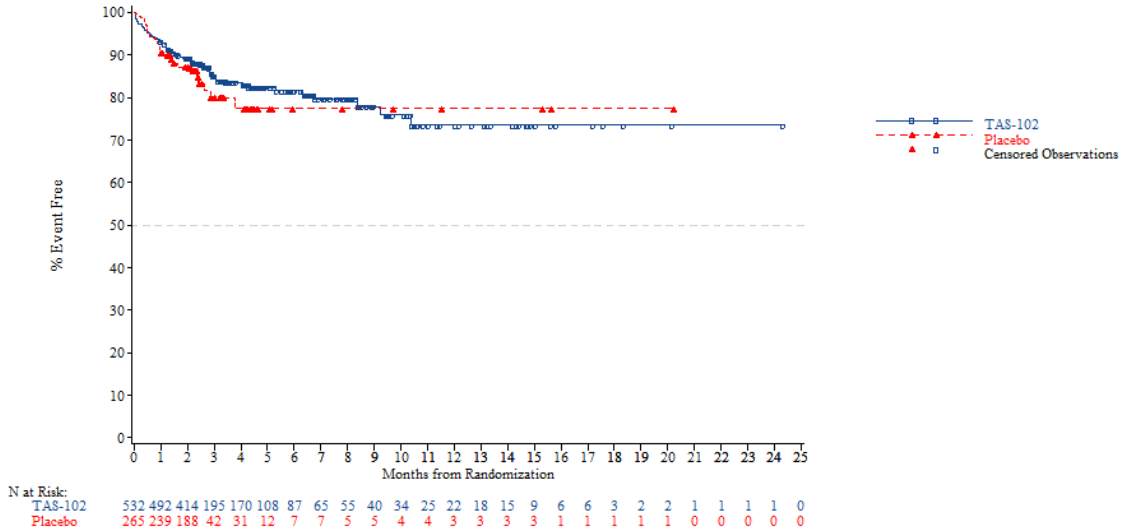


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ascites
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

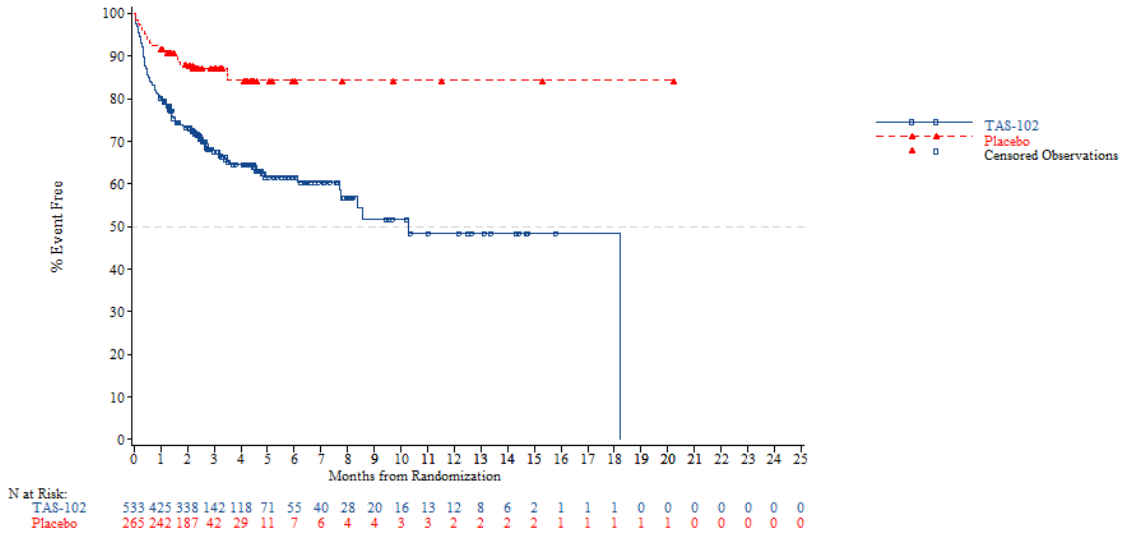
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

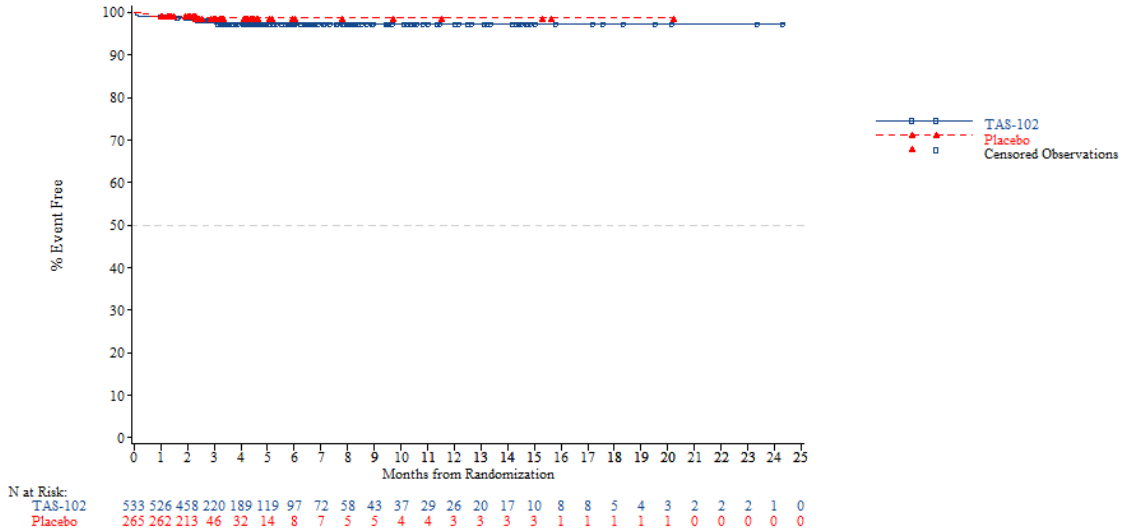


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

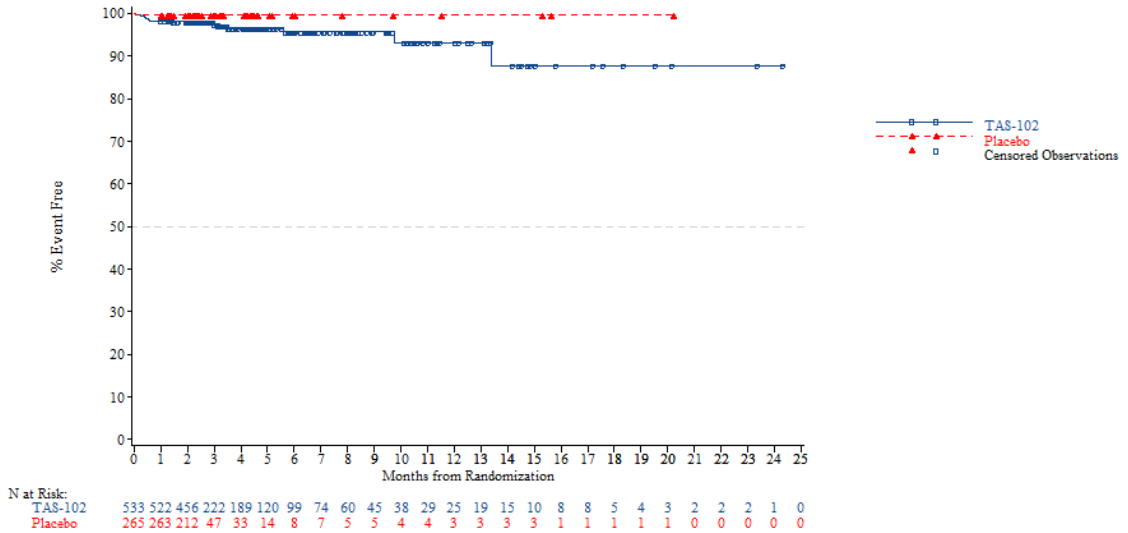
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dry mouth
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

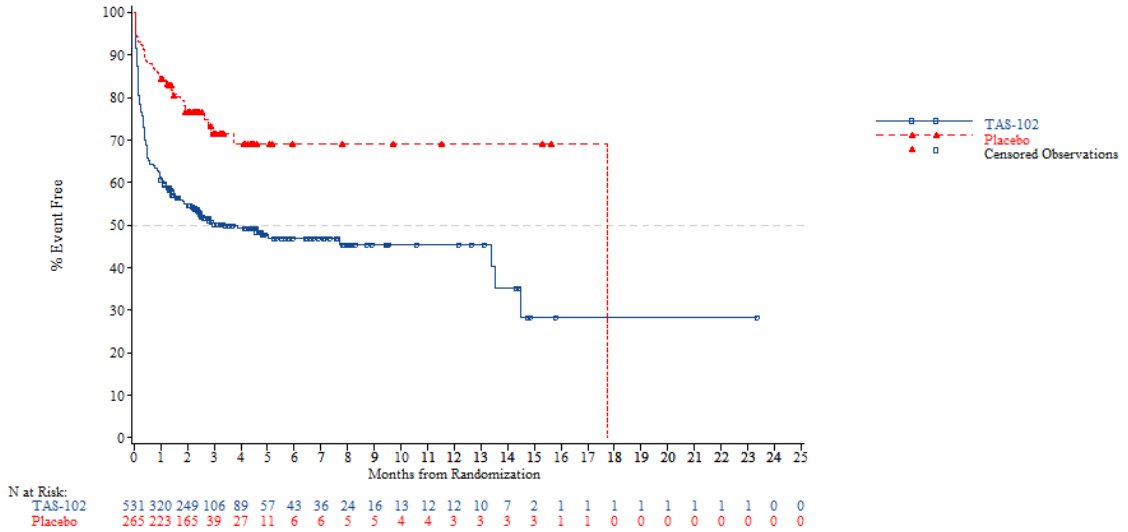


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dyspepsia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

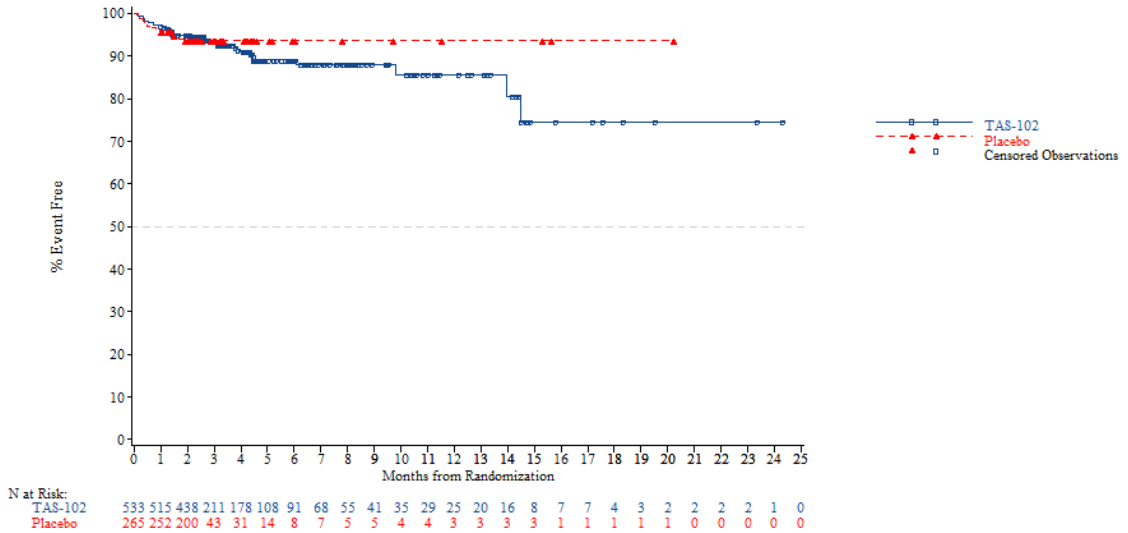
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

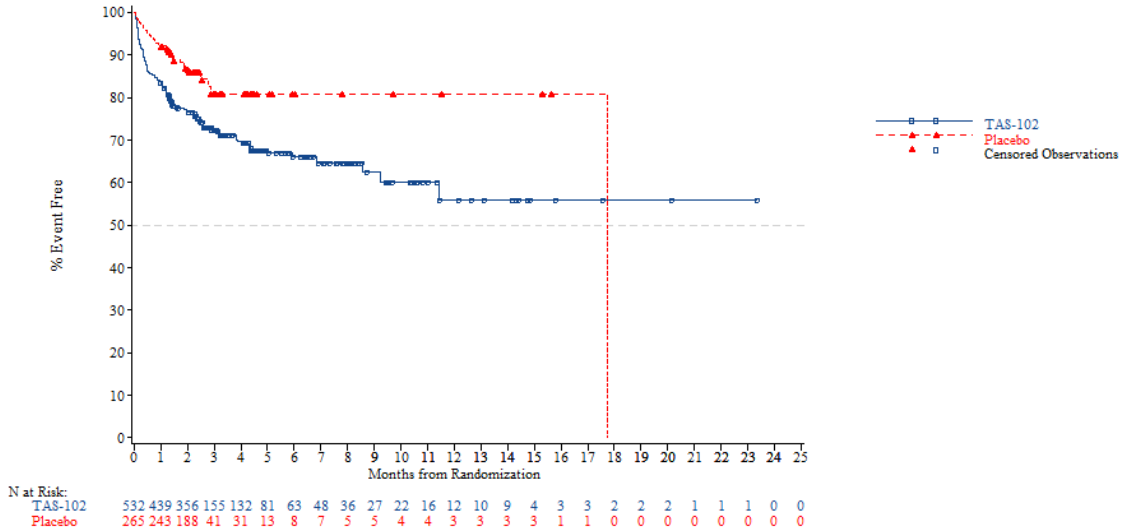


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Stomatitis
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

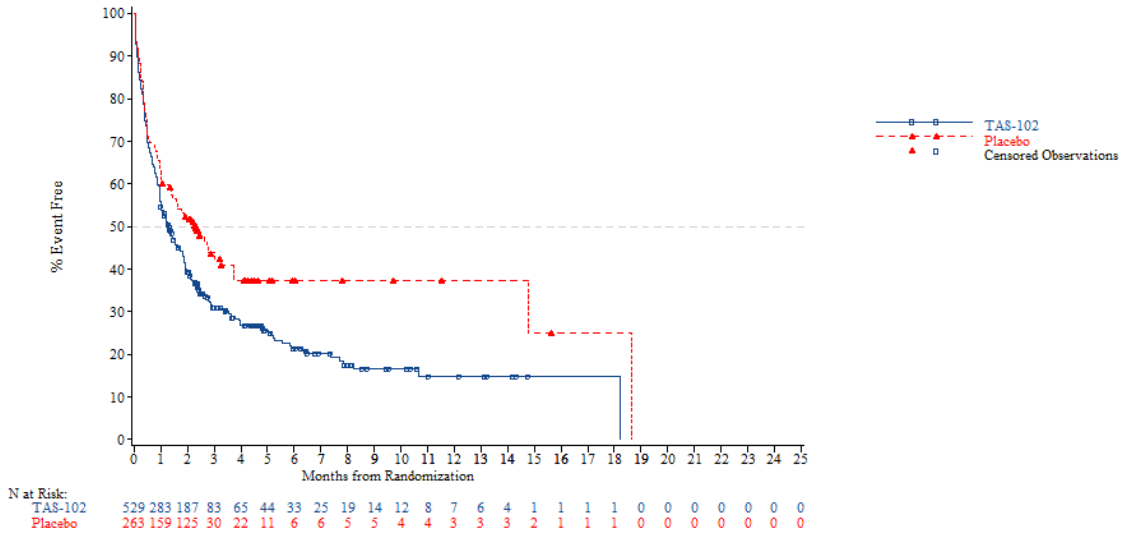
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

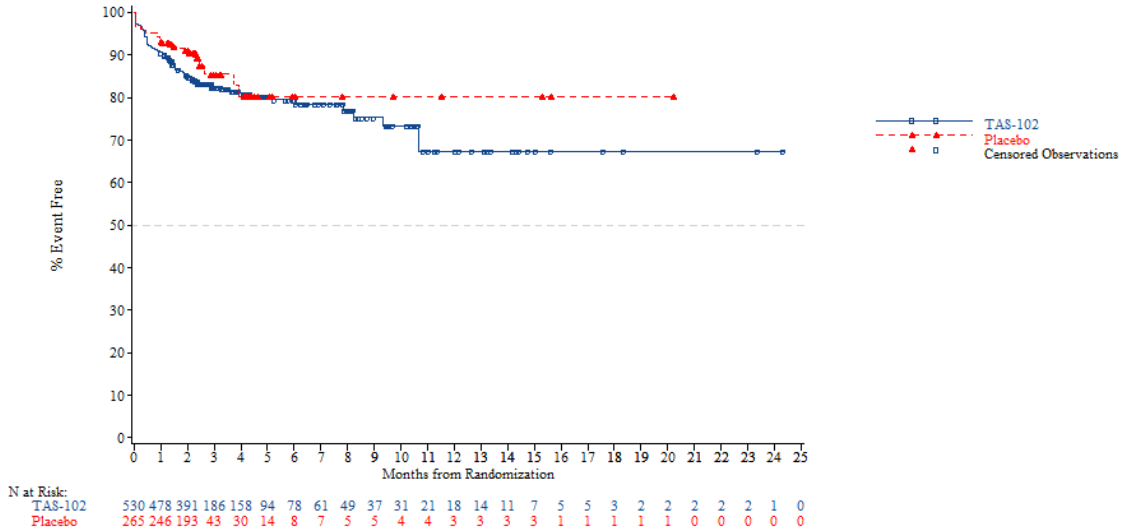


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

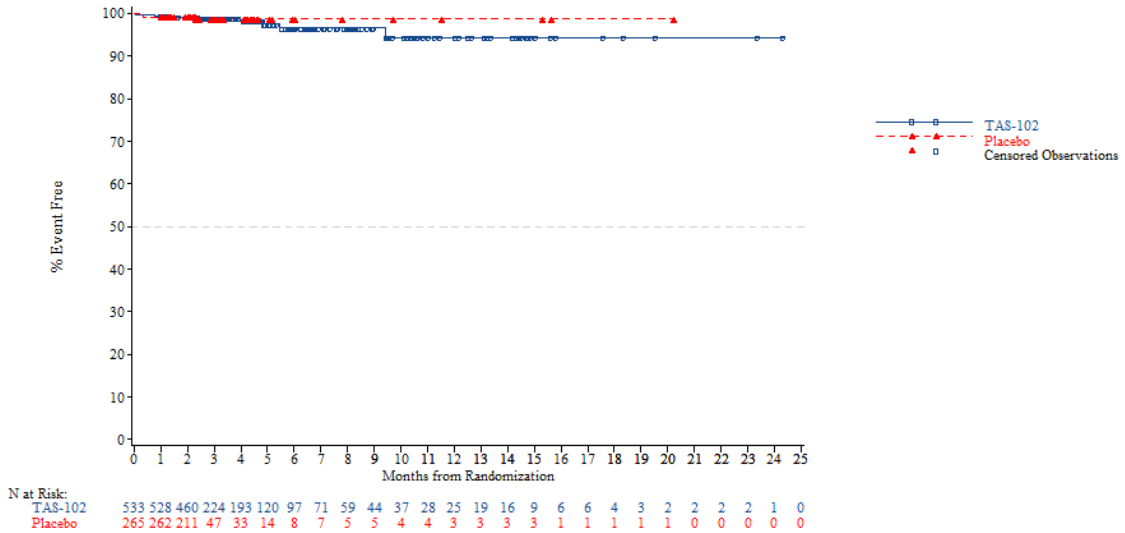
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

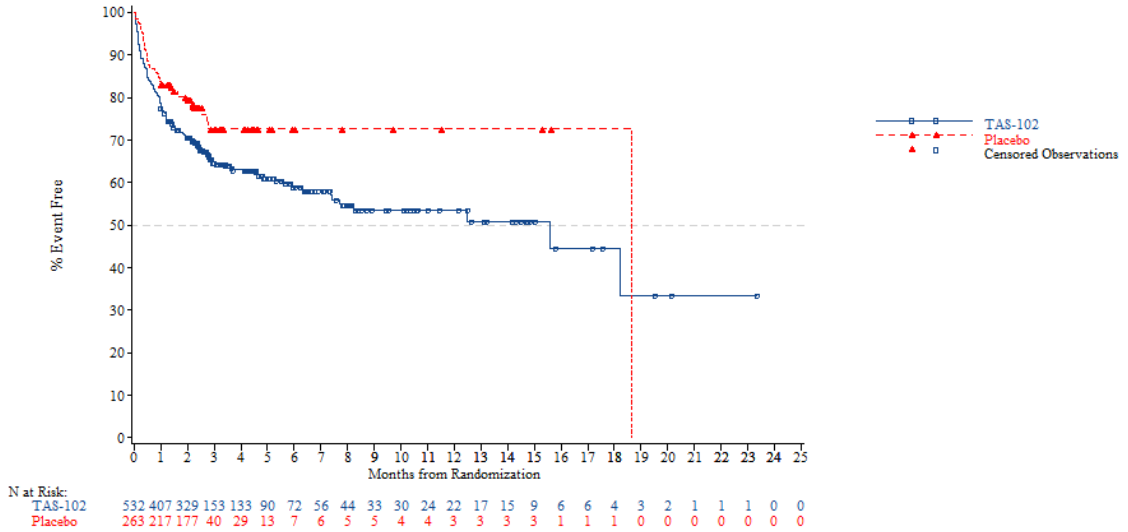


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Chest pain
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

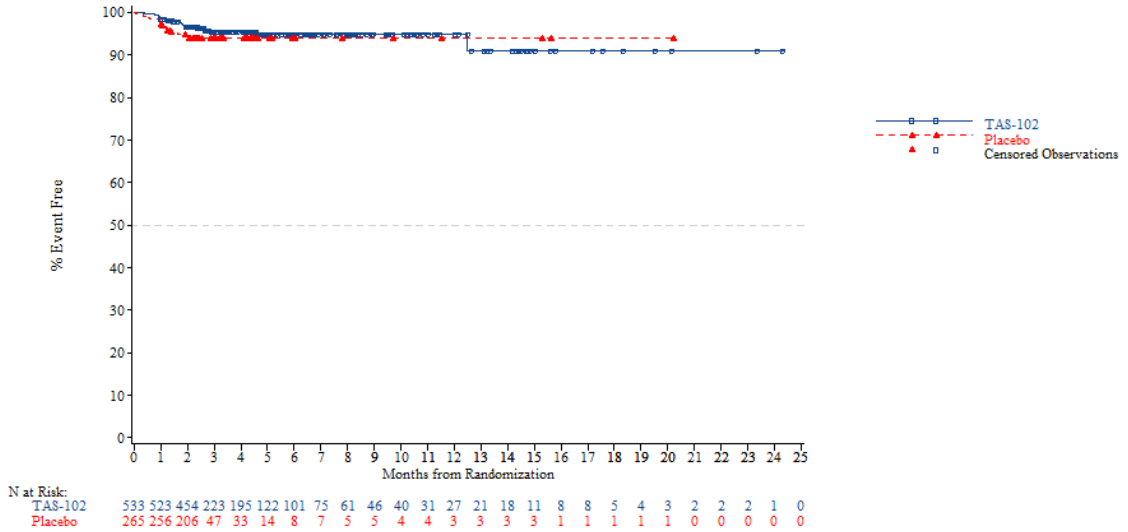
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

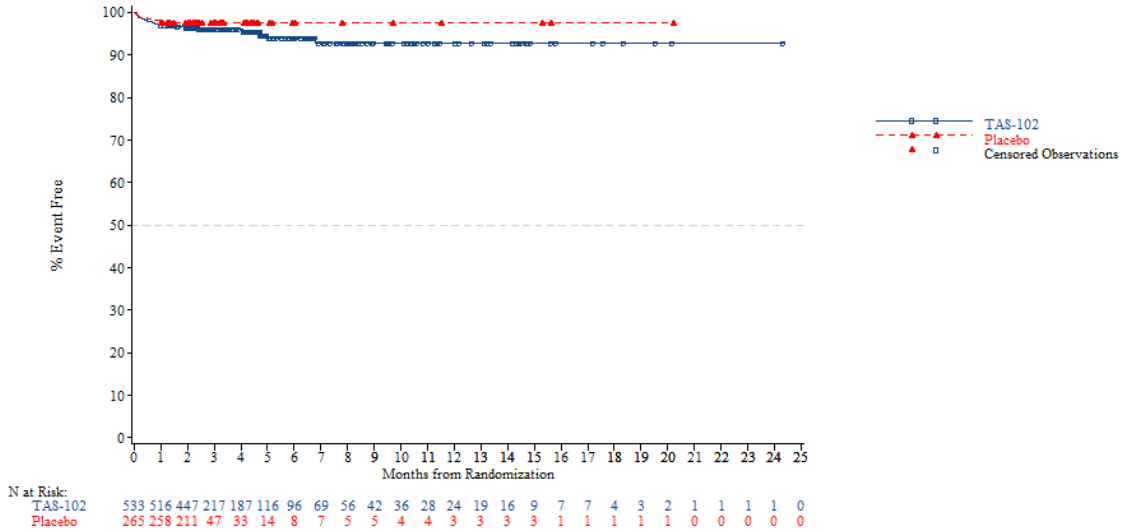


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

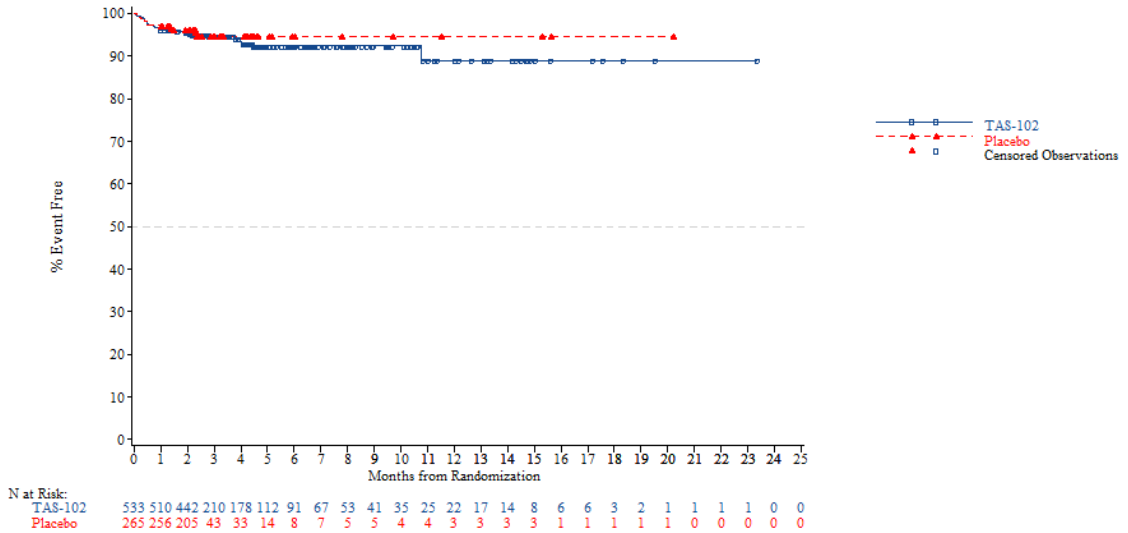
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Malaise
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

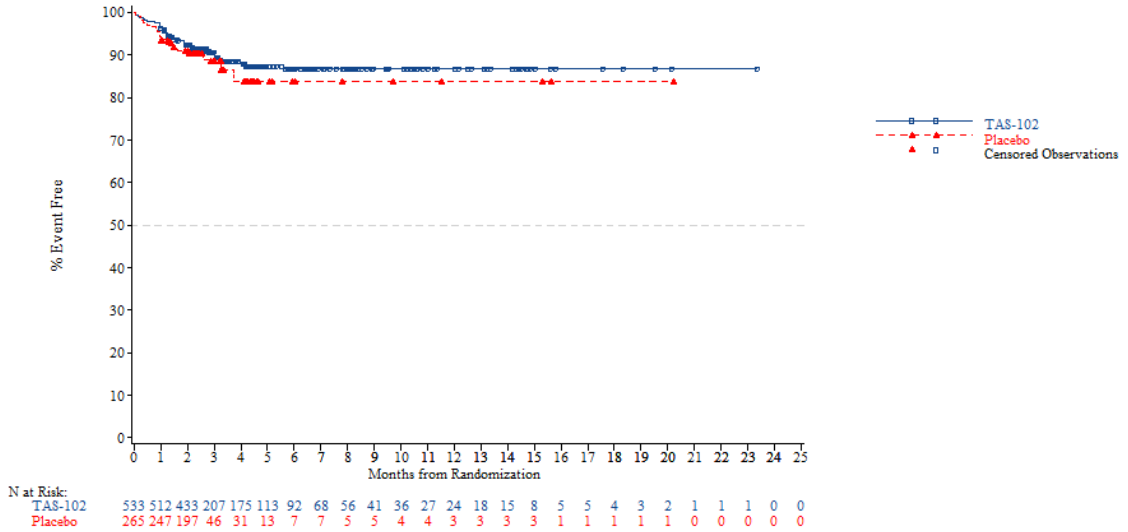


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Mucosal inflammation
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Overall



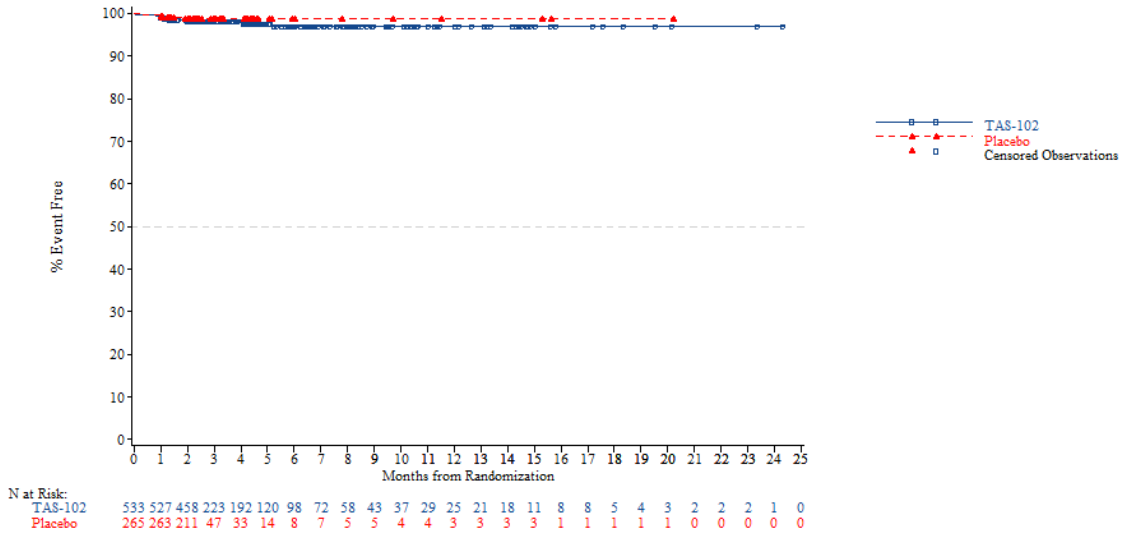

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TAS-102 | 533 | 512 | 433 | 207 | 175 | 113 | 92 | 68 | 56 | 41 | 36 | 27 | 24 | 18 | 15 | 8 | 5 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Placebo | 265 | 247 | 197 | 46 | 31 | 13 | 7 | 7 | 5 | 5 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pain
Overall

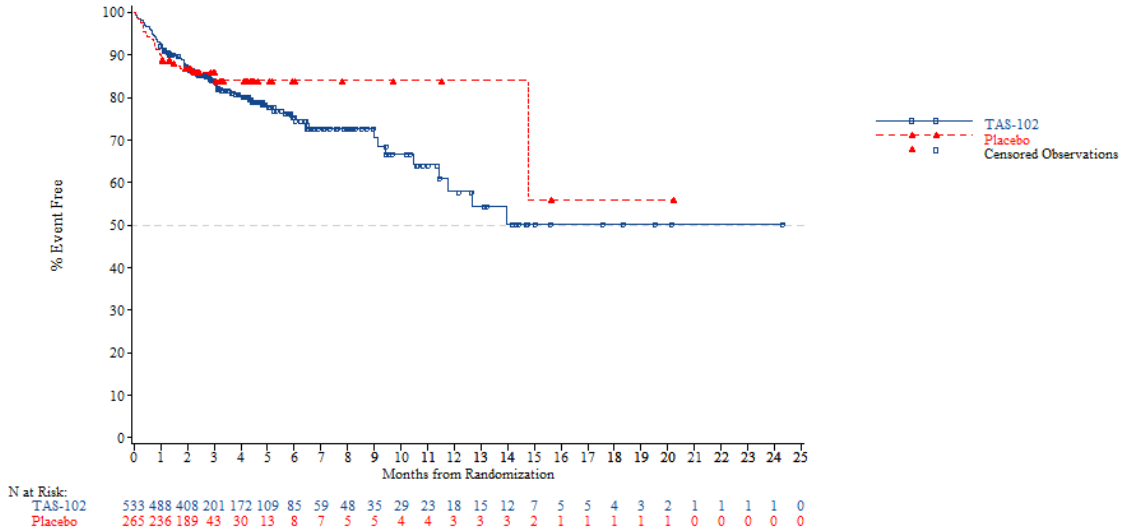



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TAS-102 | 533 | 527 | 458 | 223 | 192 | 120 | 98 | 72 | 58 | 43 | 37 | 29 | 25 | 21 | 18 | 11 | 8 | 8 | 5 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Placebo | 265 | 263 | 211 | 47 | 33 | 14 | 8 | 7 | 5 | 5 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

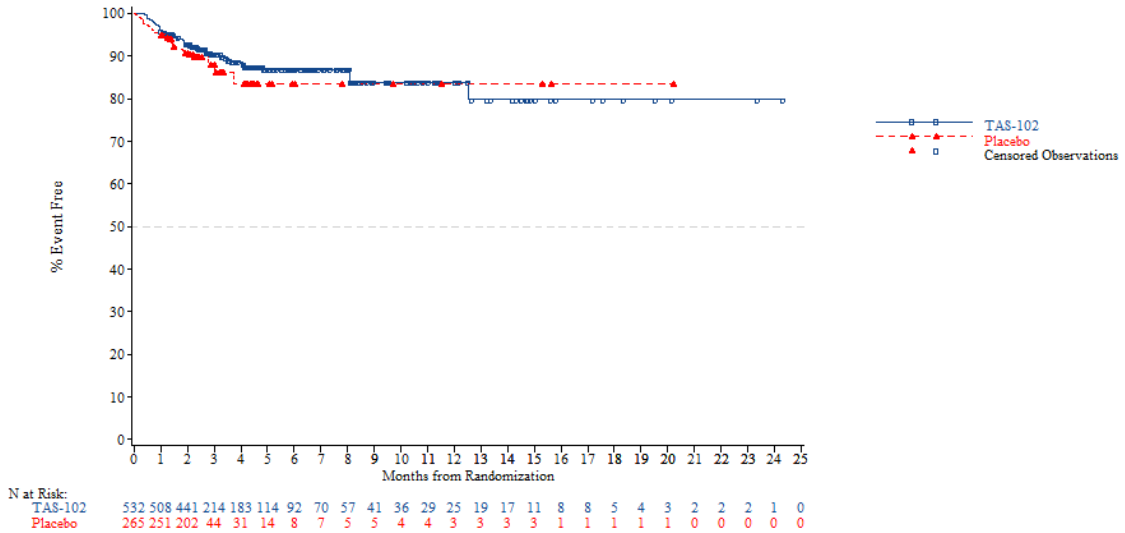
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

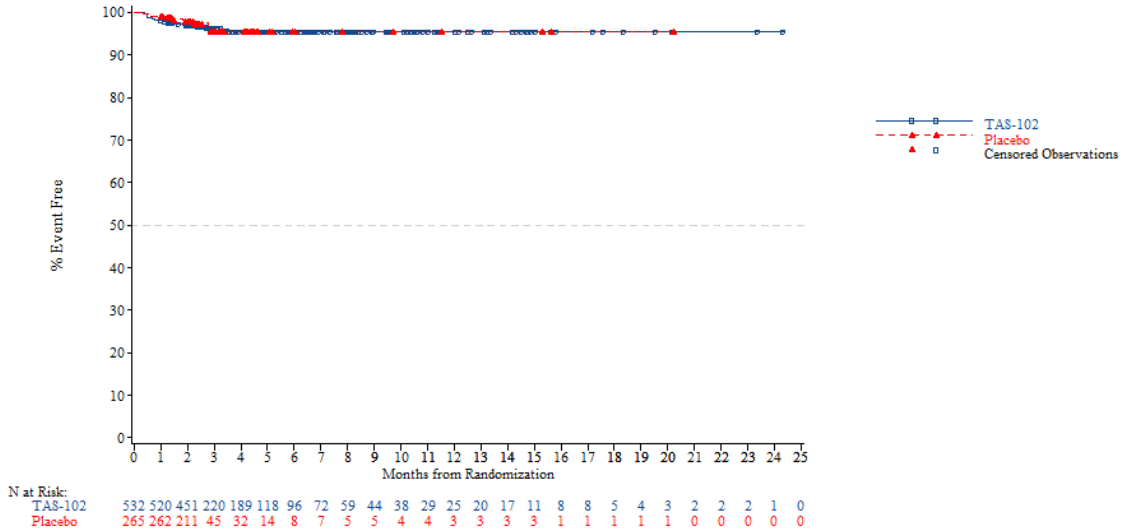


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

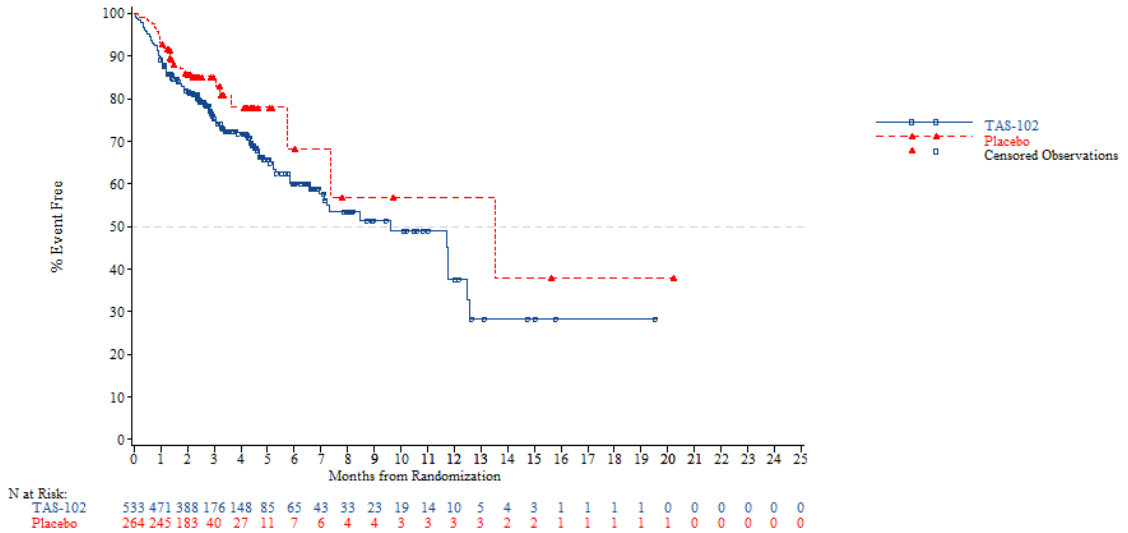
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

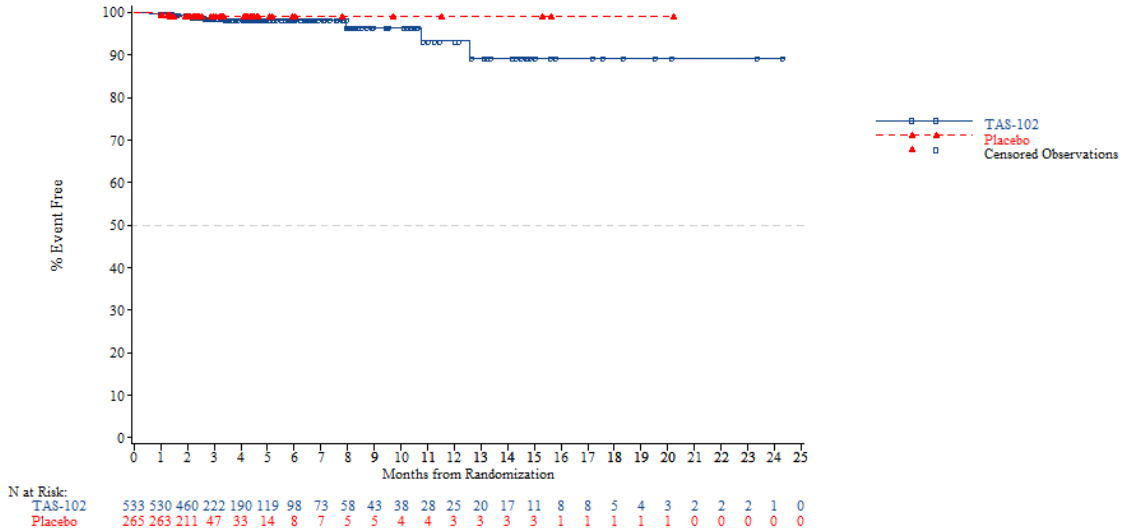


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

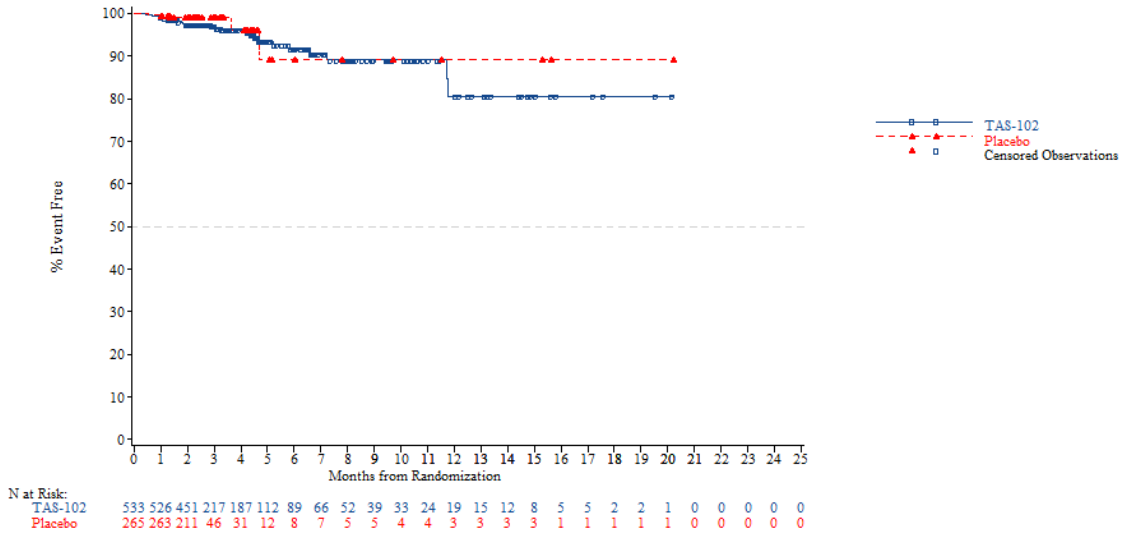
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Bronchitis
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

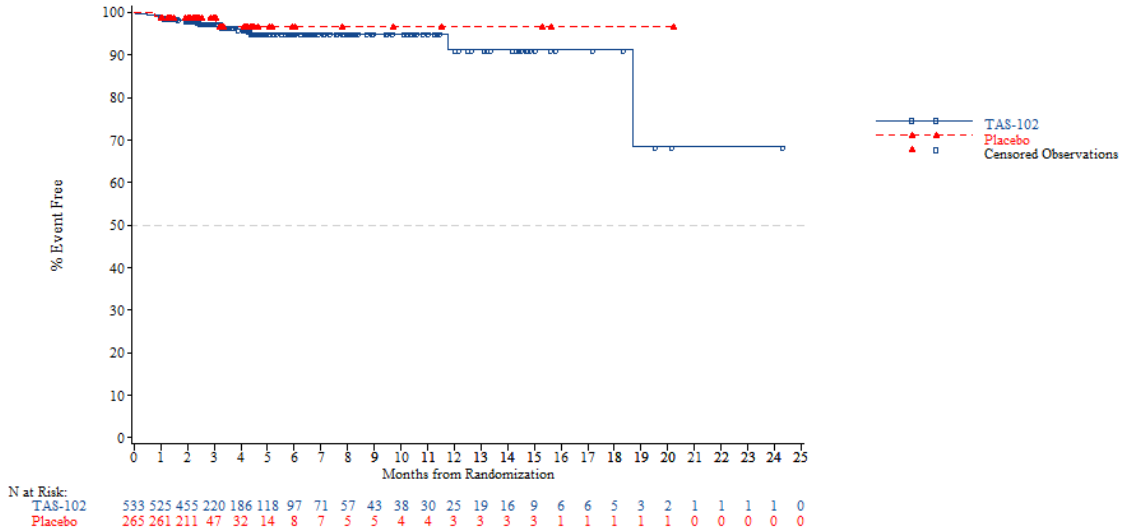


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Nasopharyngitis
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

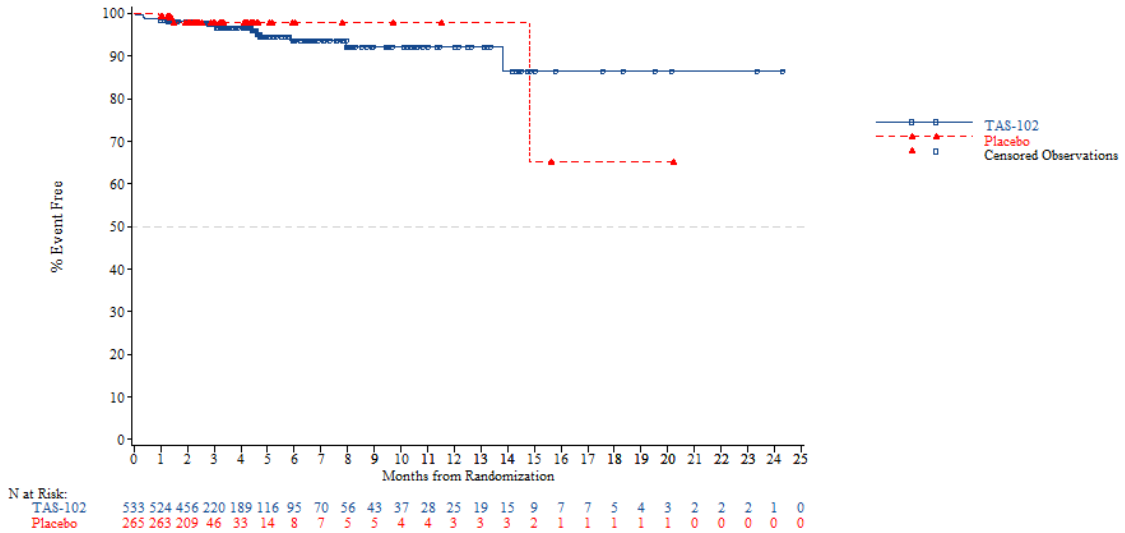
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Upper respiratory tract infection
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

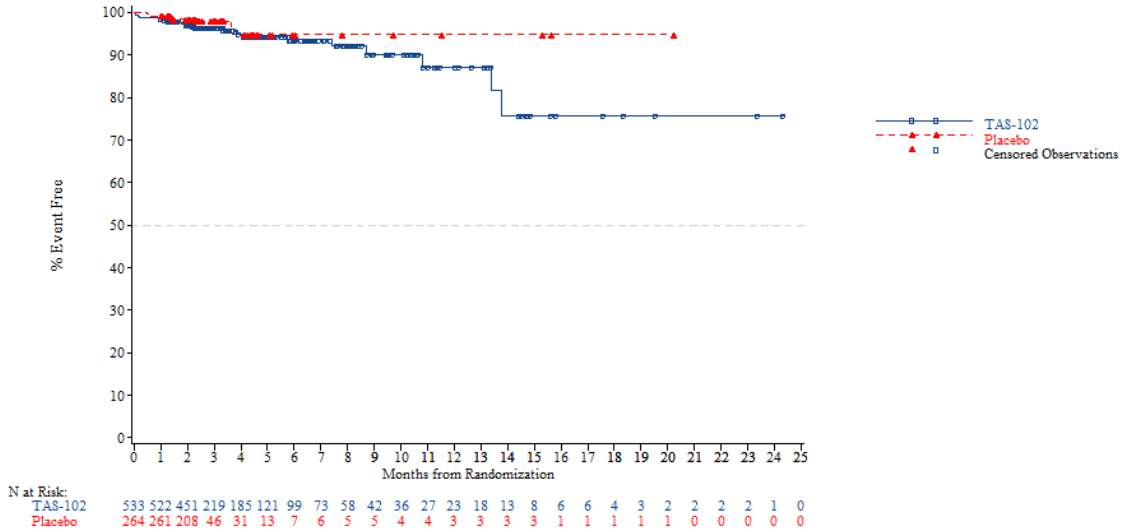


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Urinary tract infection
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

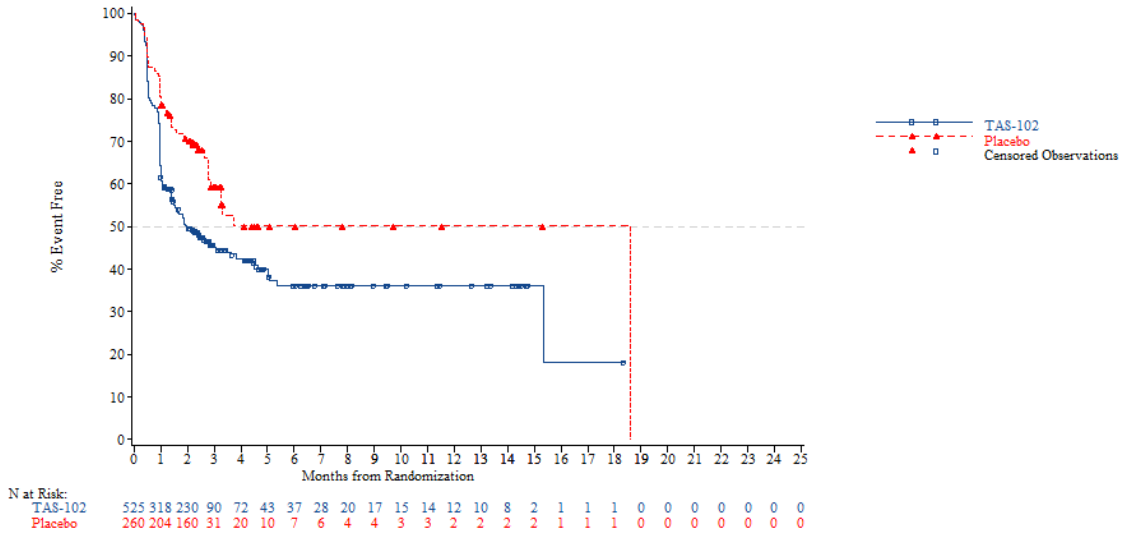
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

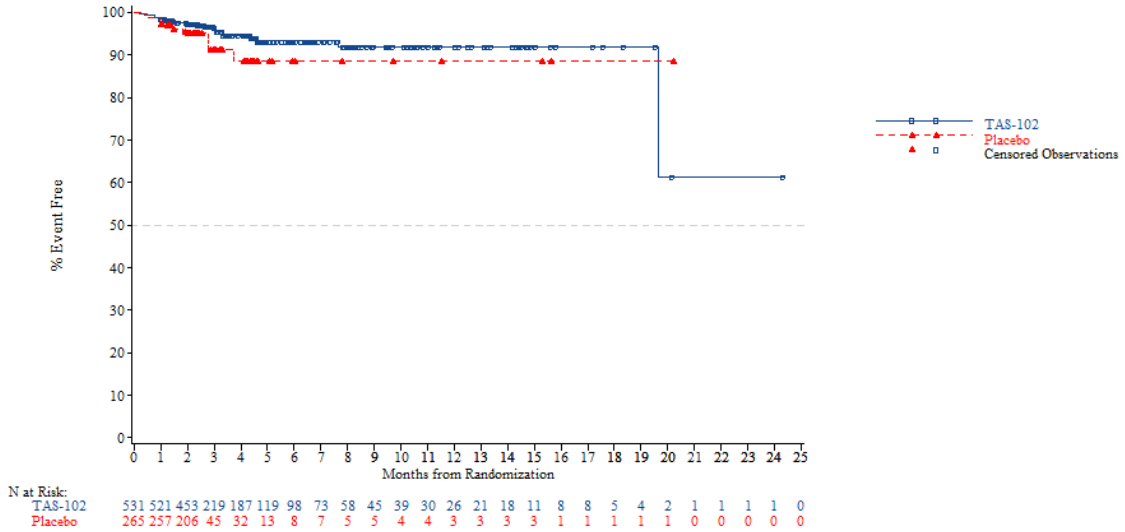


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

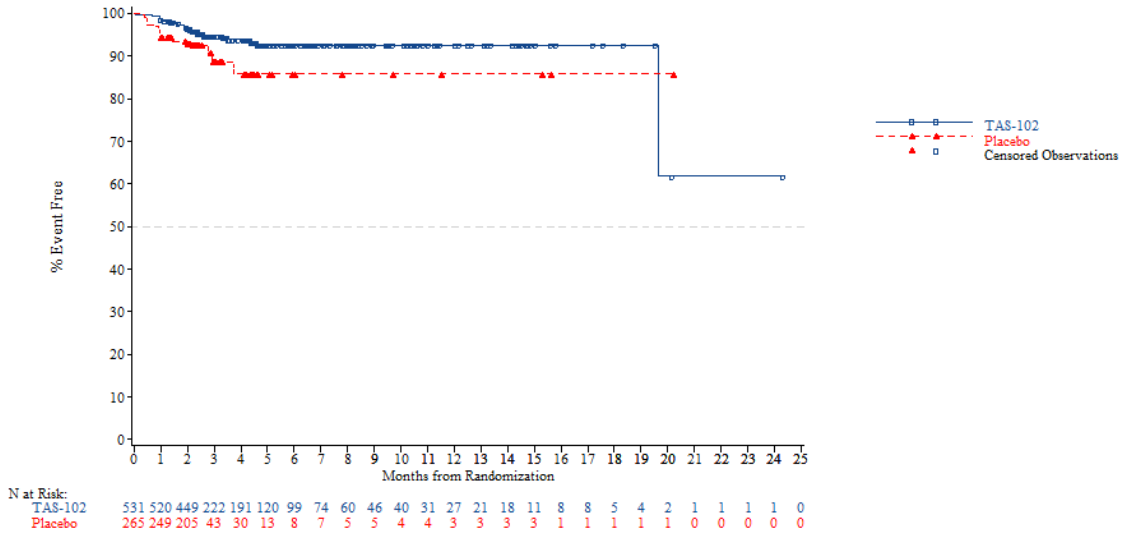
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Alanine aminotransferase increased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

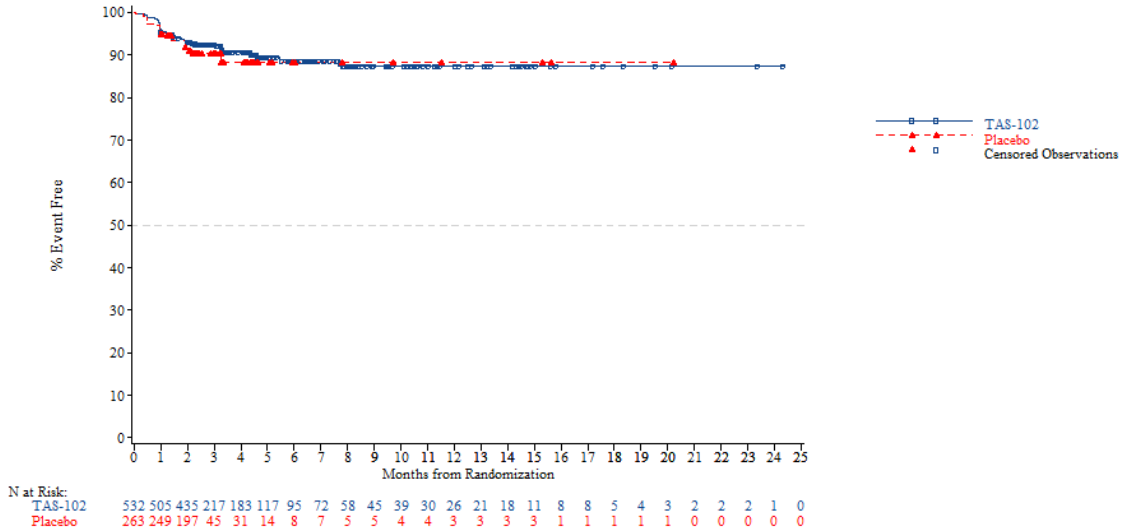


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

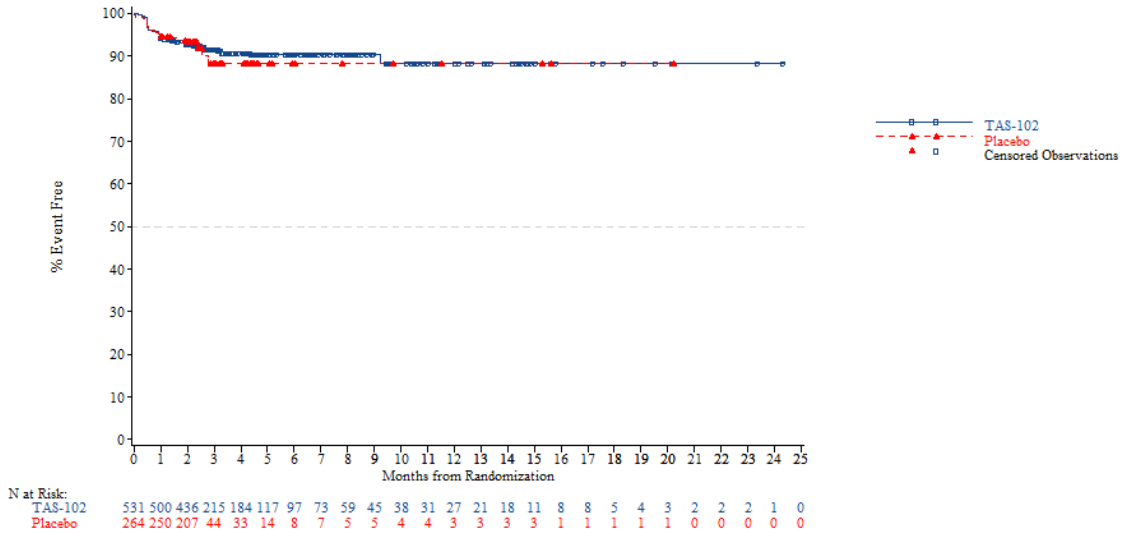
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

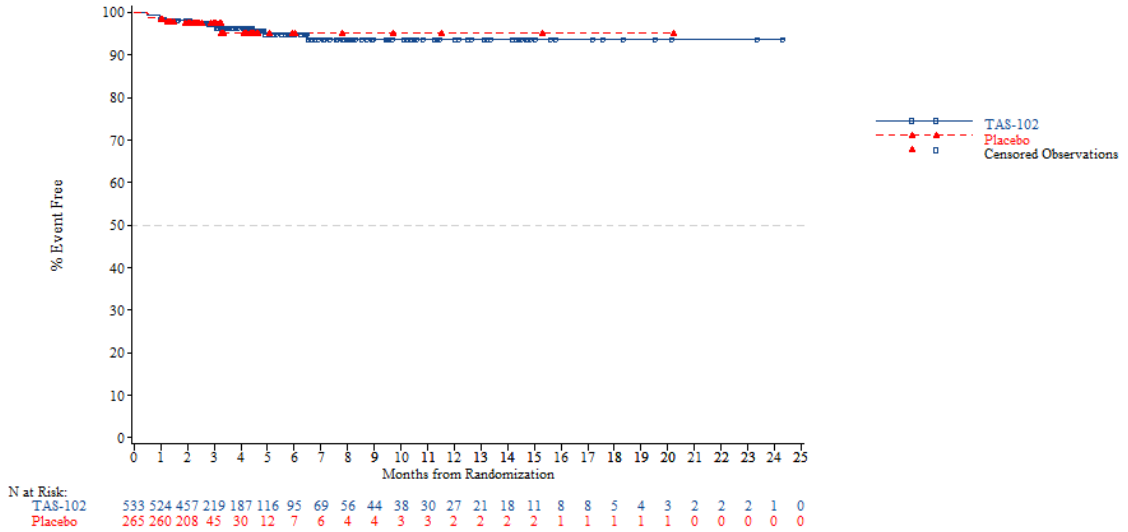


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

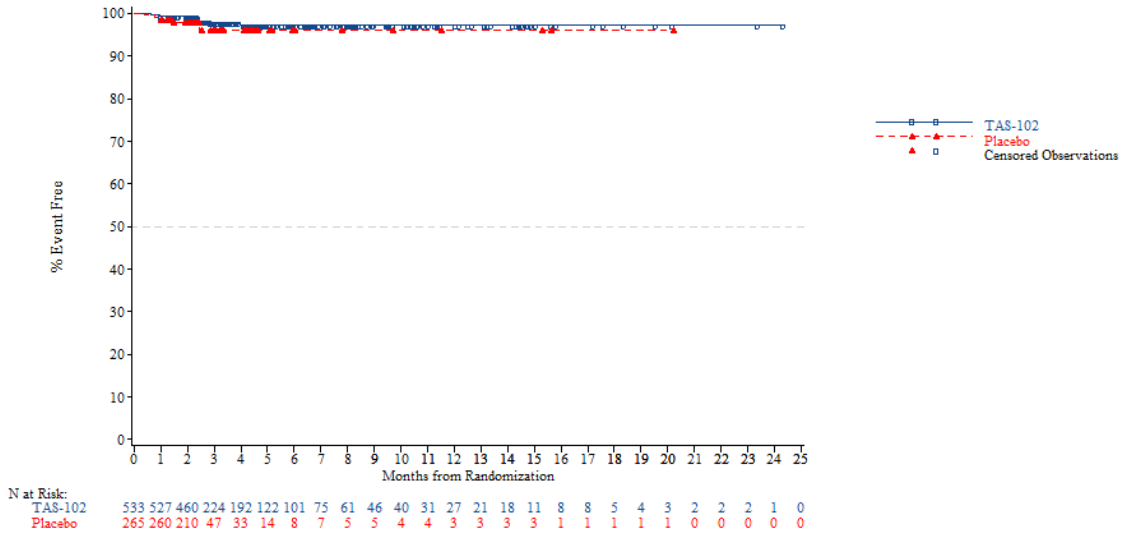
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood creatinine increased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

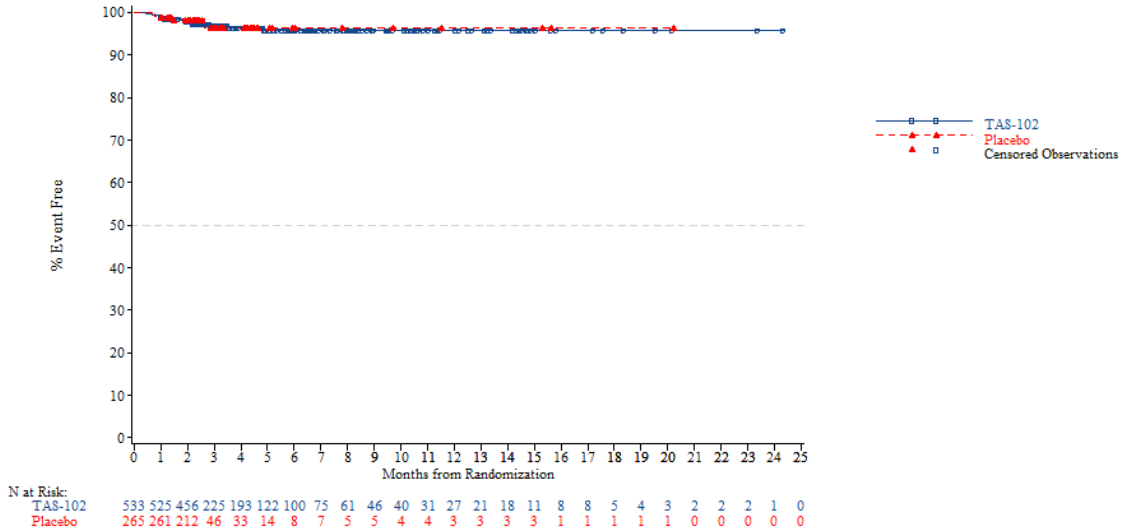


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood lactate dehydrogenase increased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

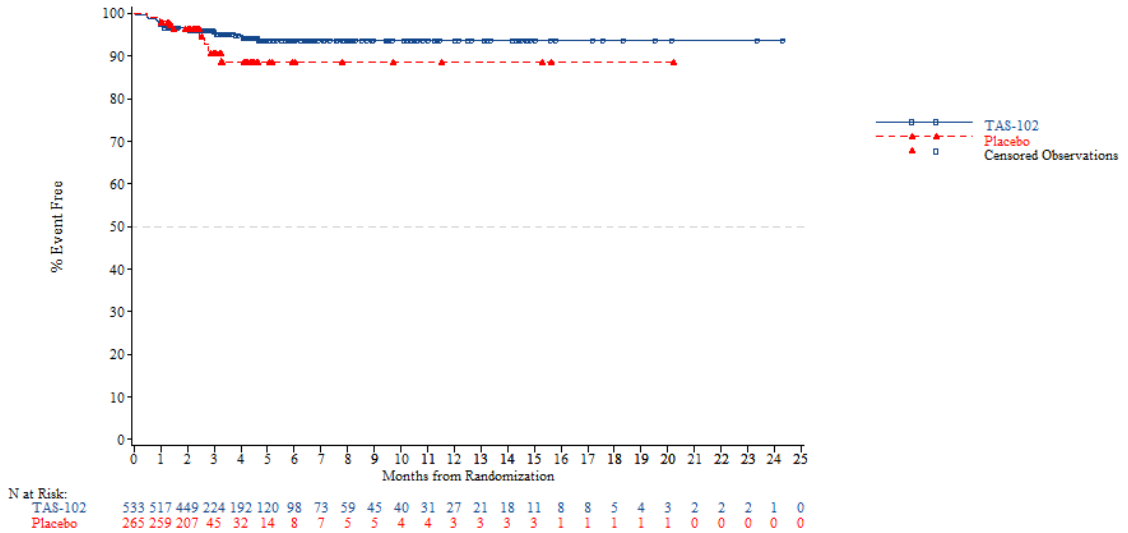
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - C-reactive protein increased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

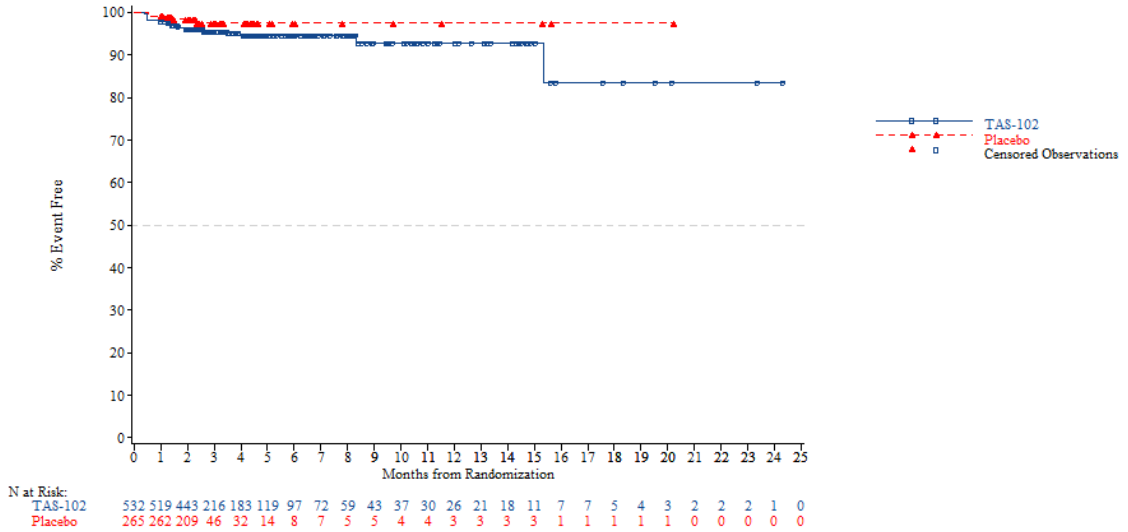


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

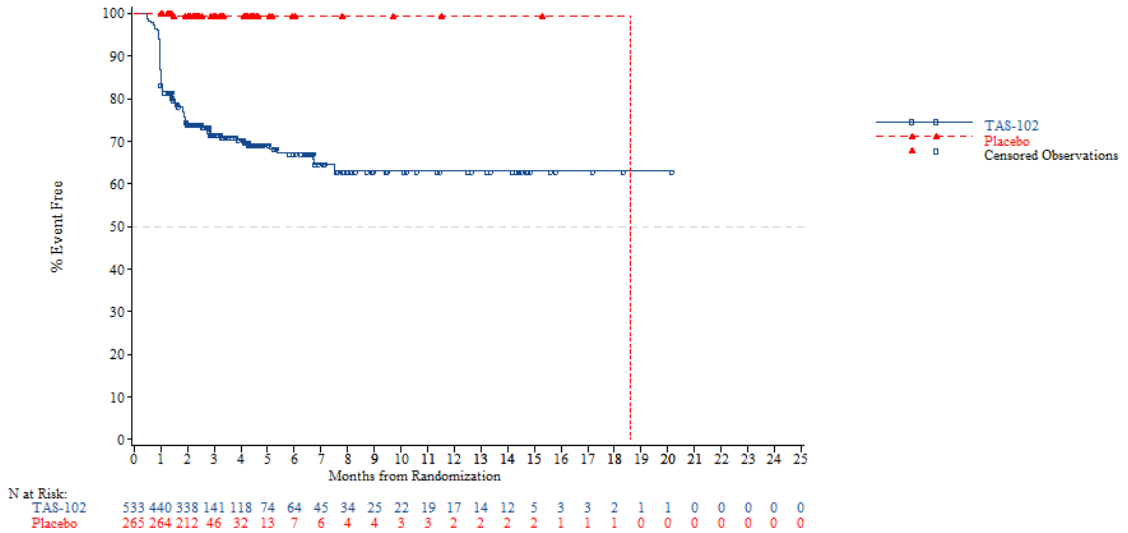
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

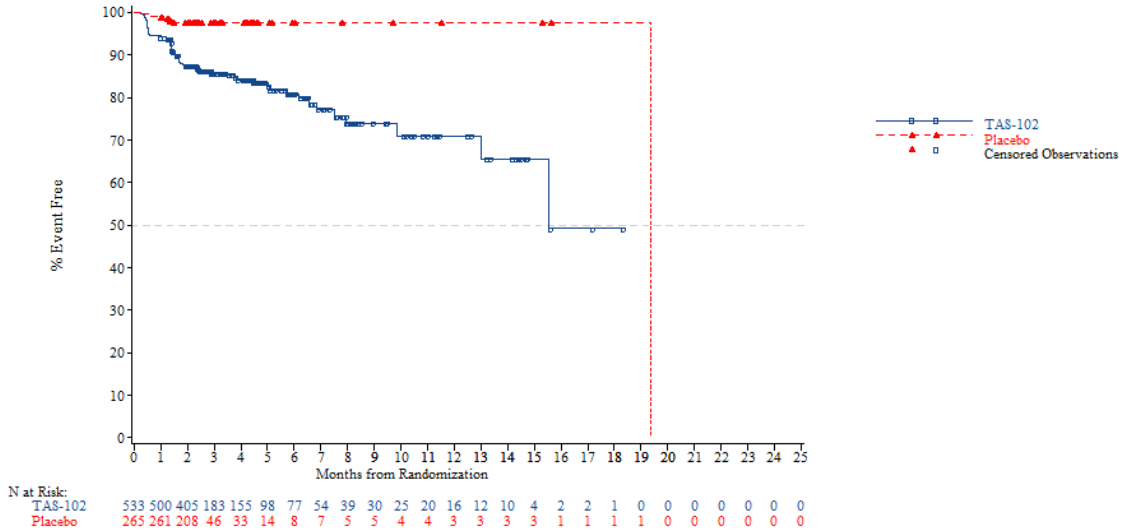


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

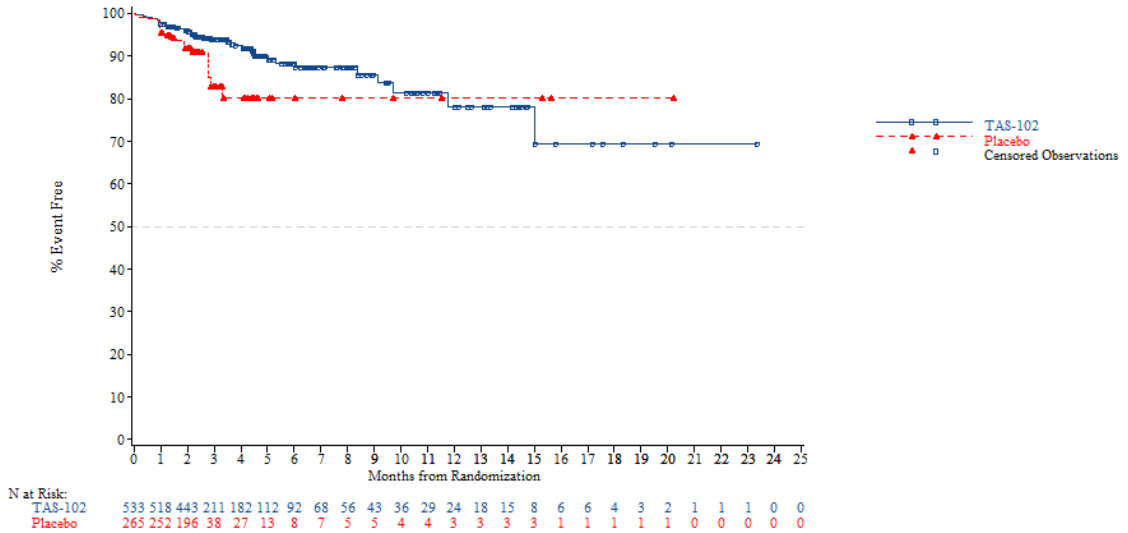
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

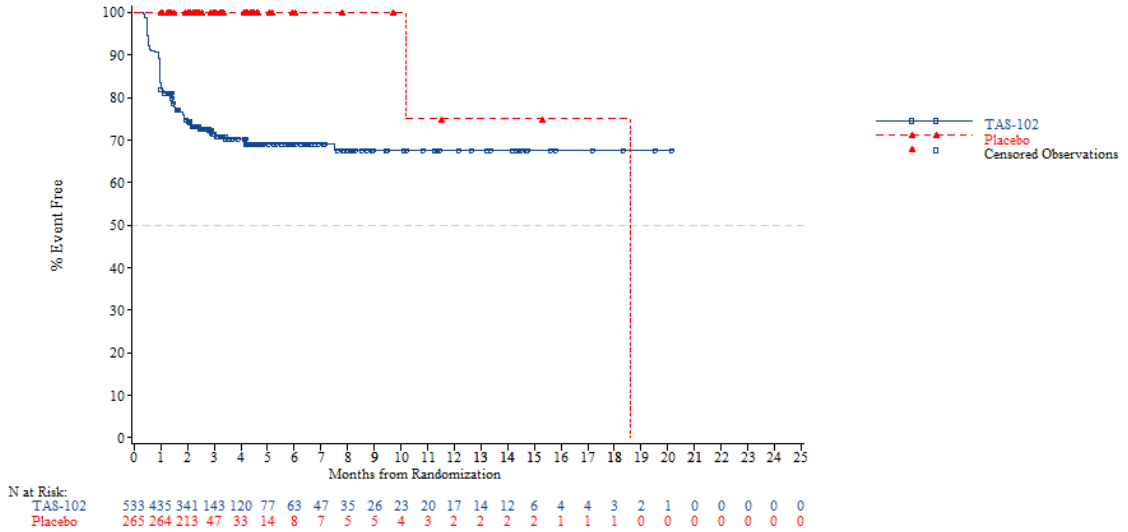


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

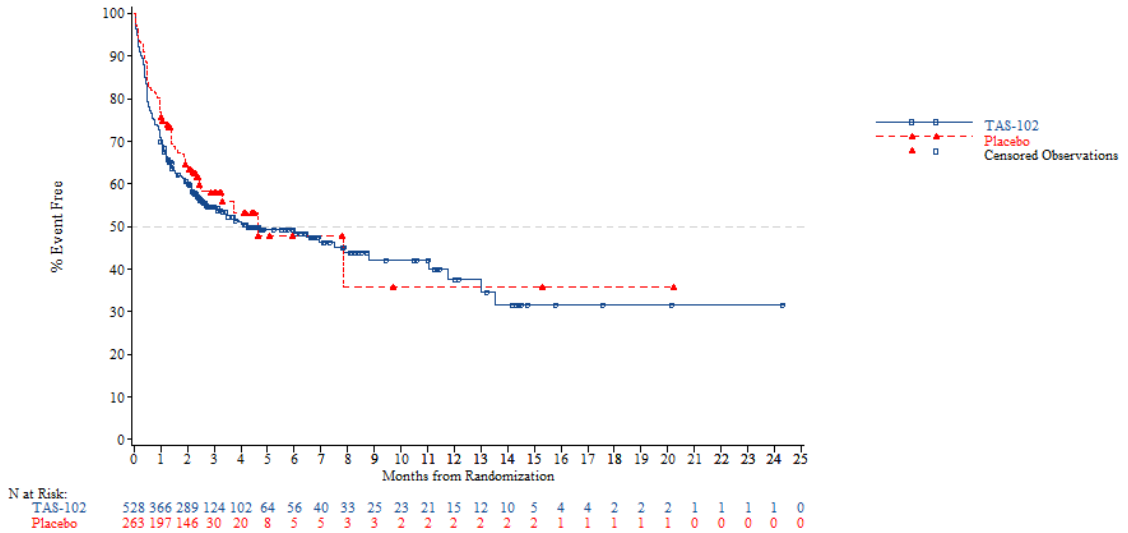
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

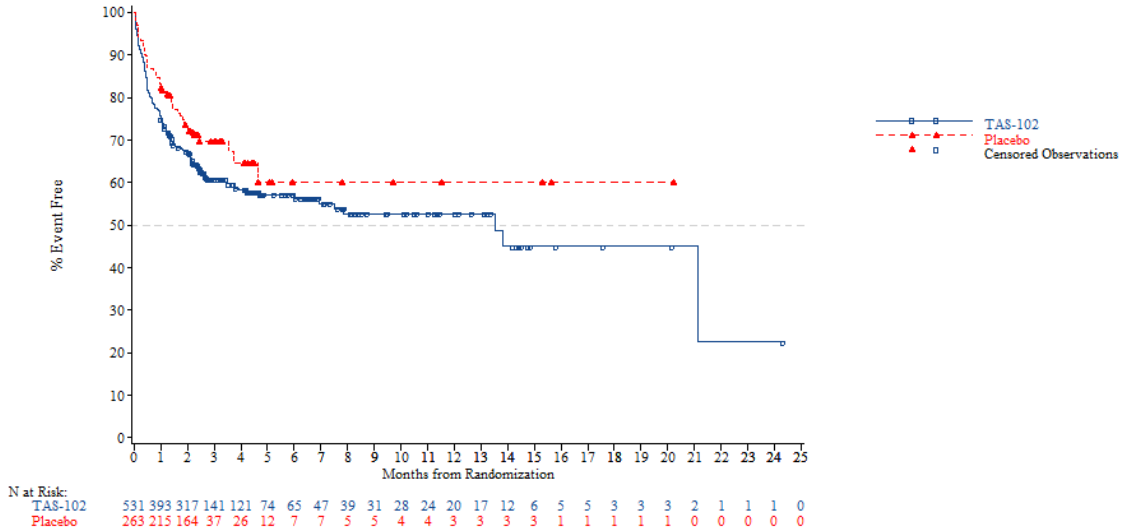


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

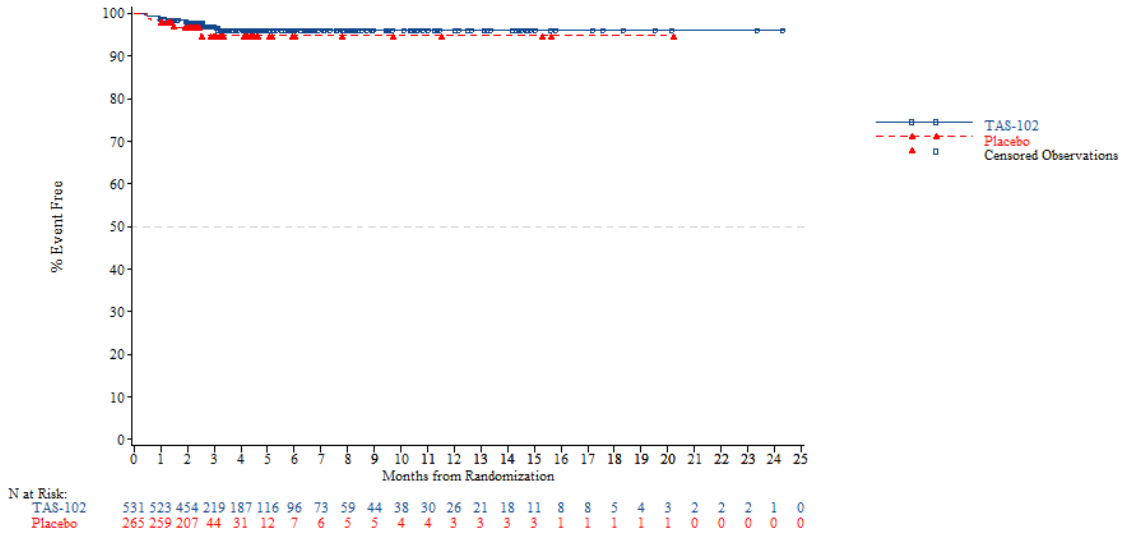
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

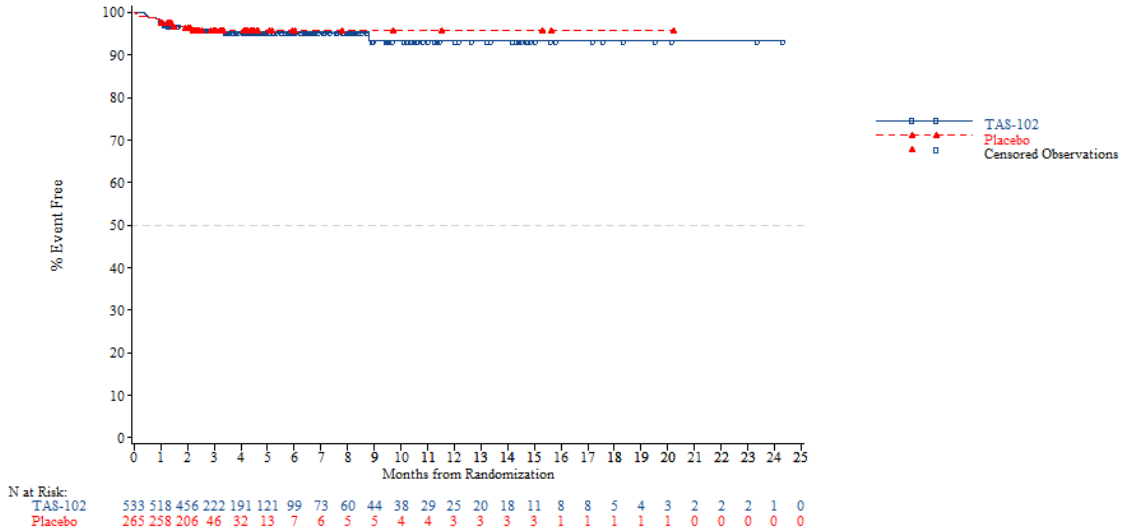


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyperglycaemia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

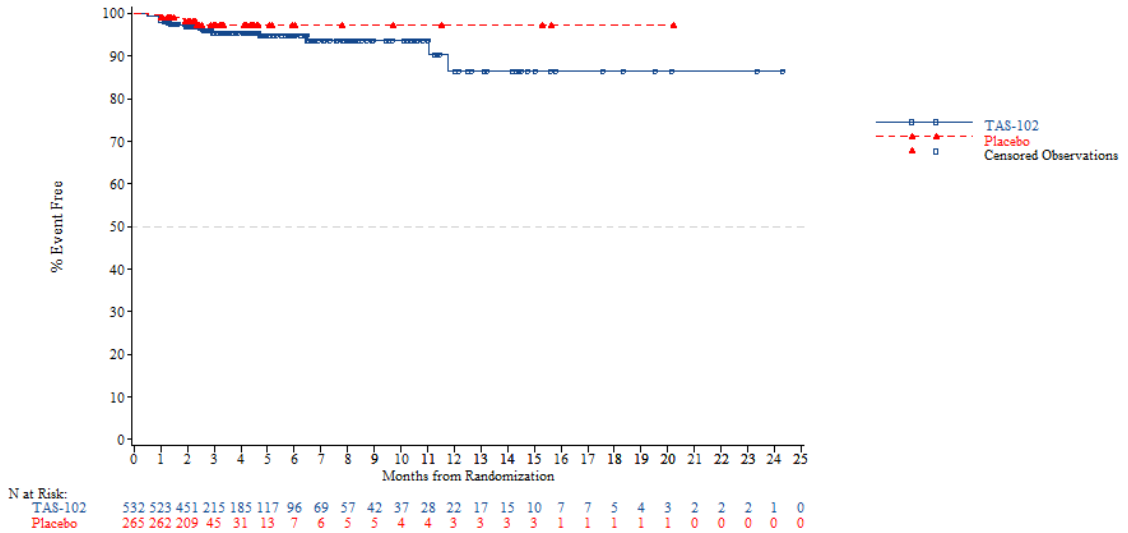
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

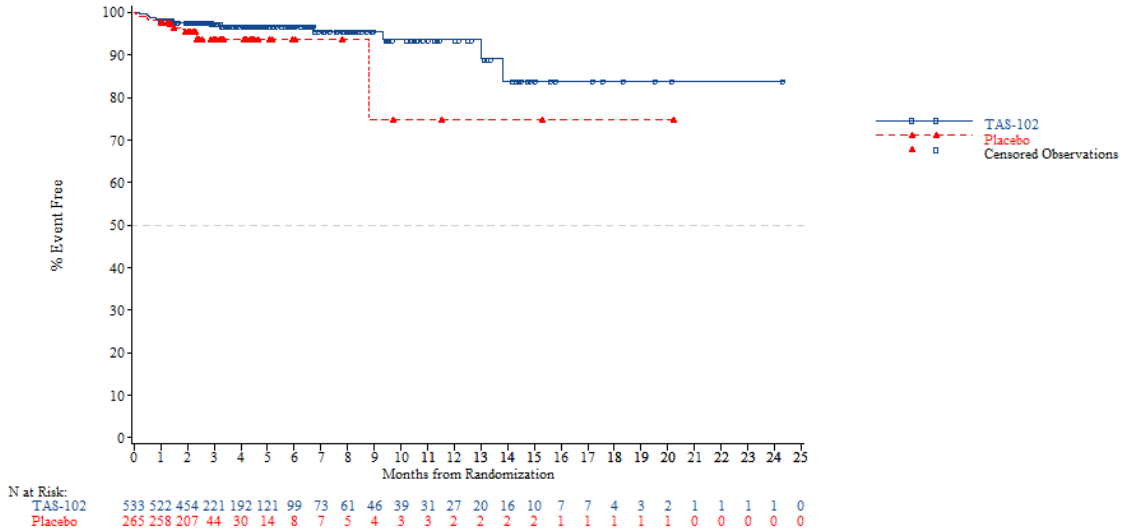


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

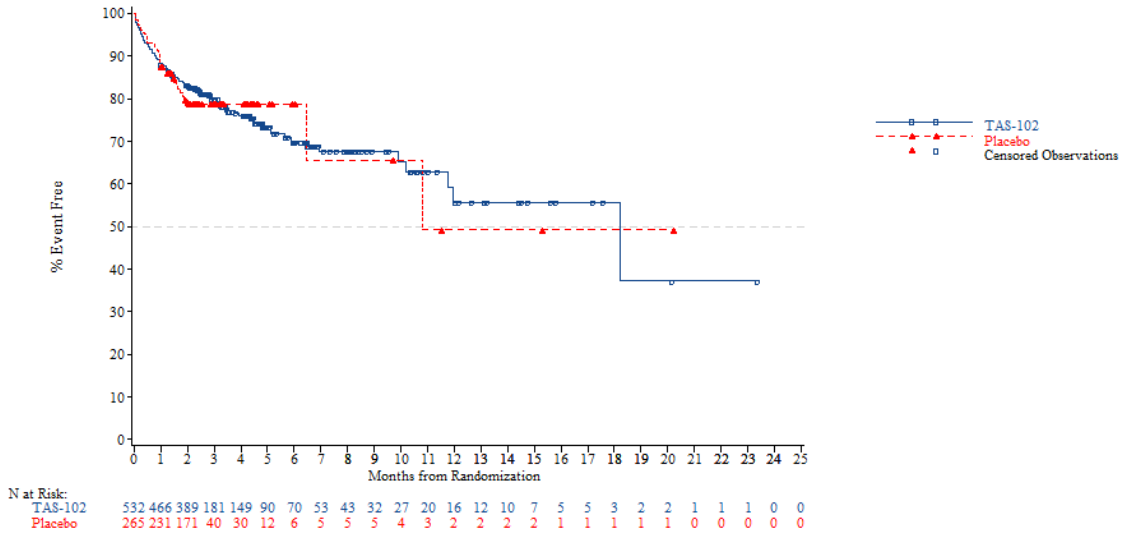
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

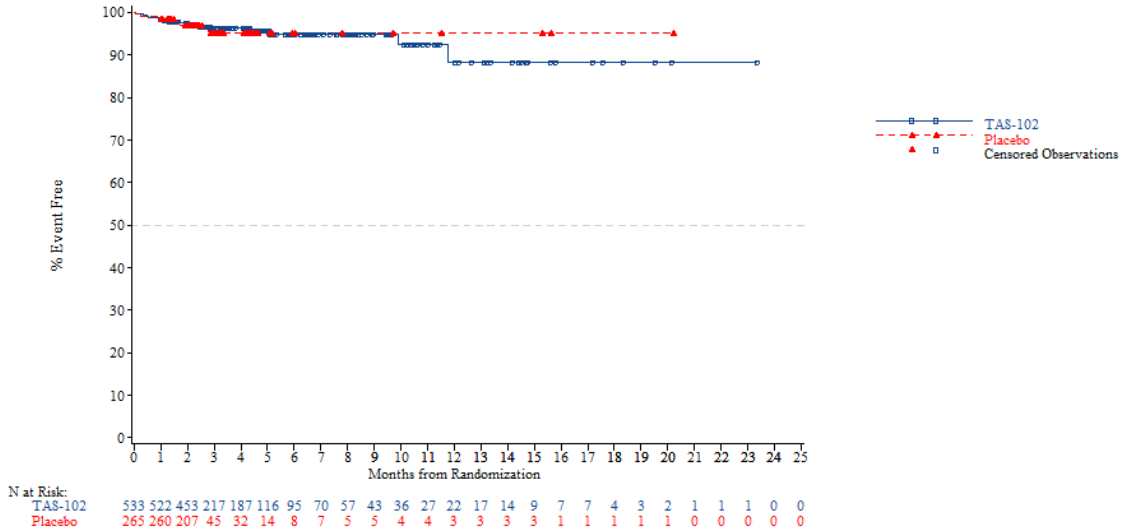


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

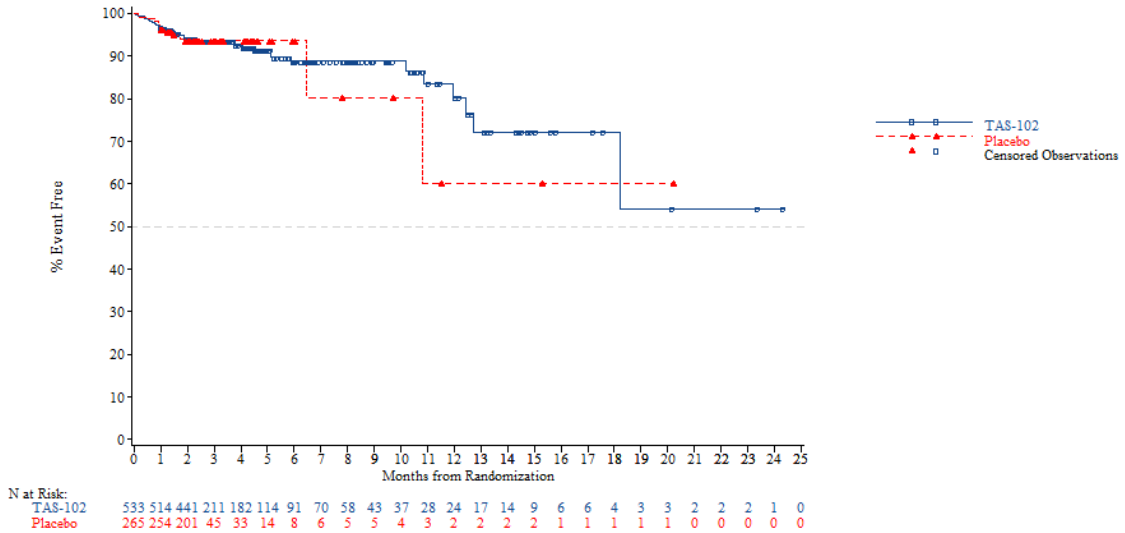
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Arthralgia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

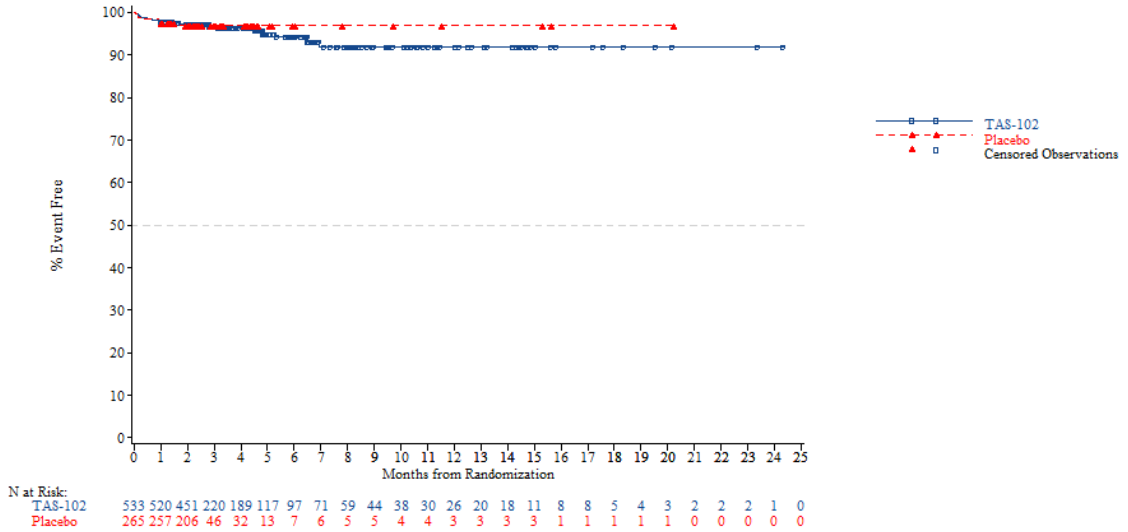


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

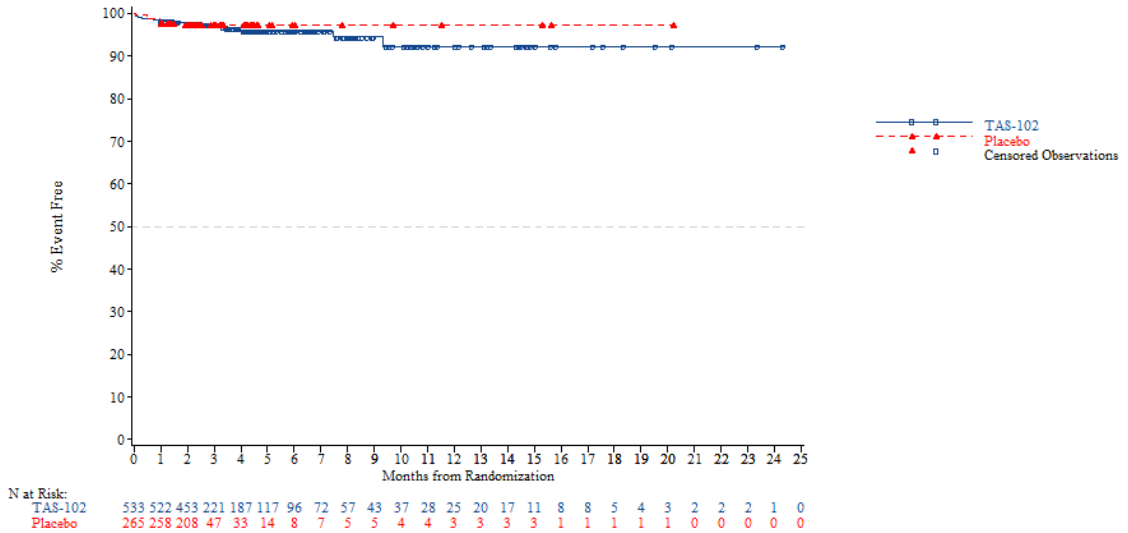
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

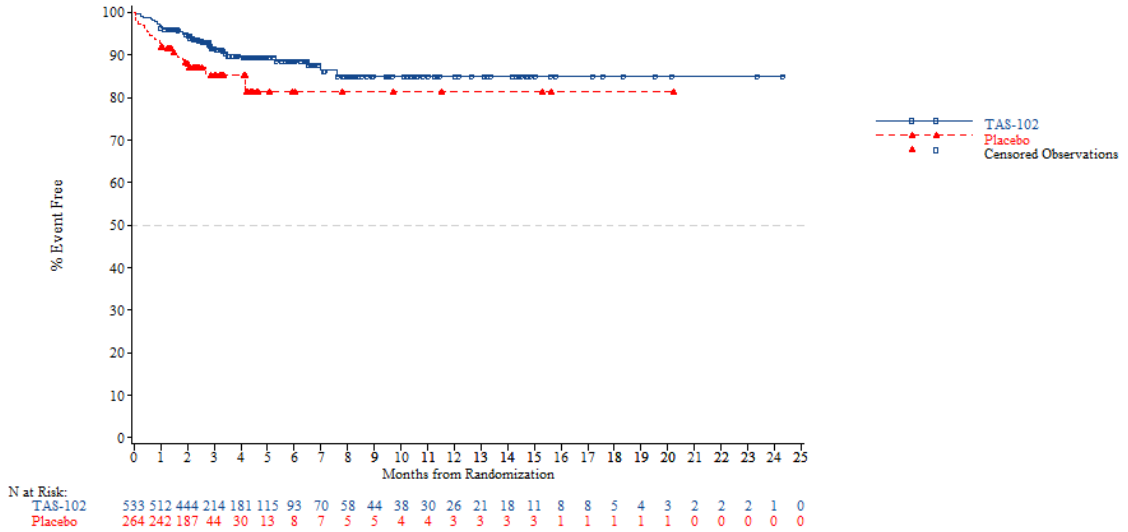


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Pain in extremity
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

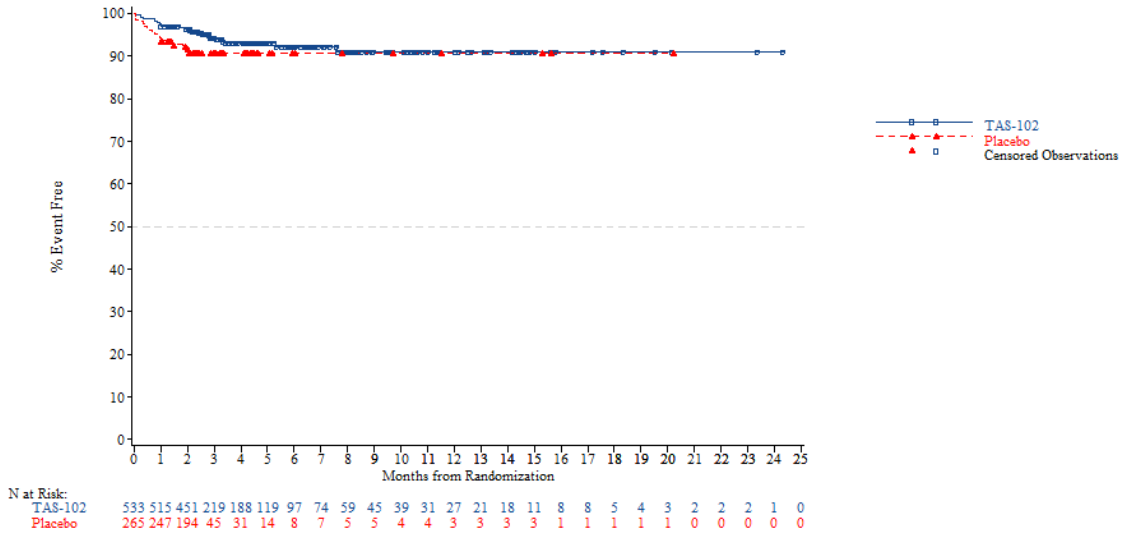
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

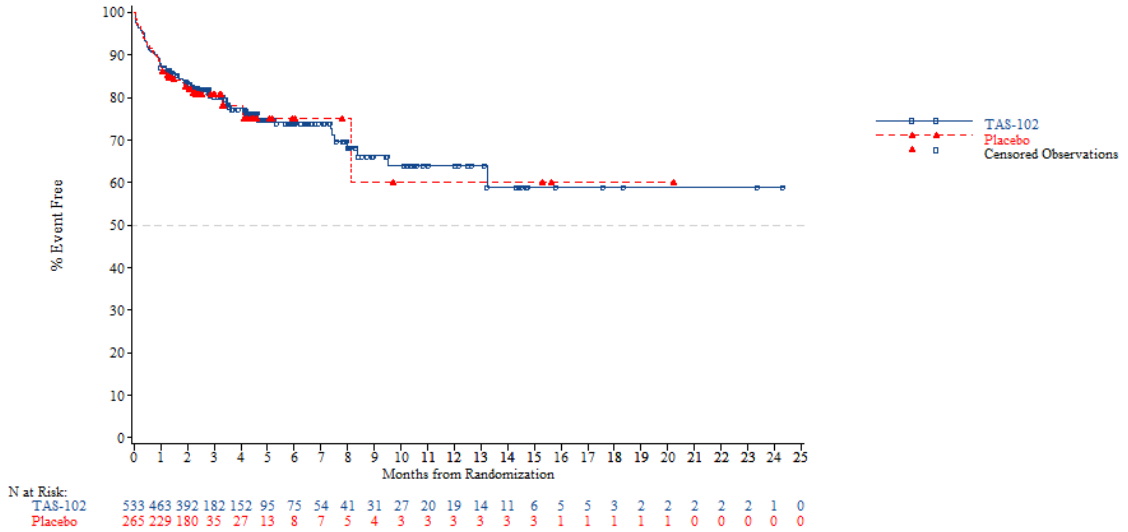


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

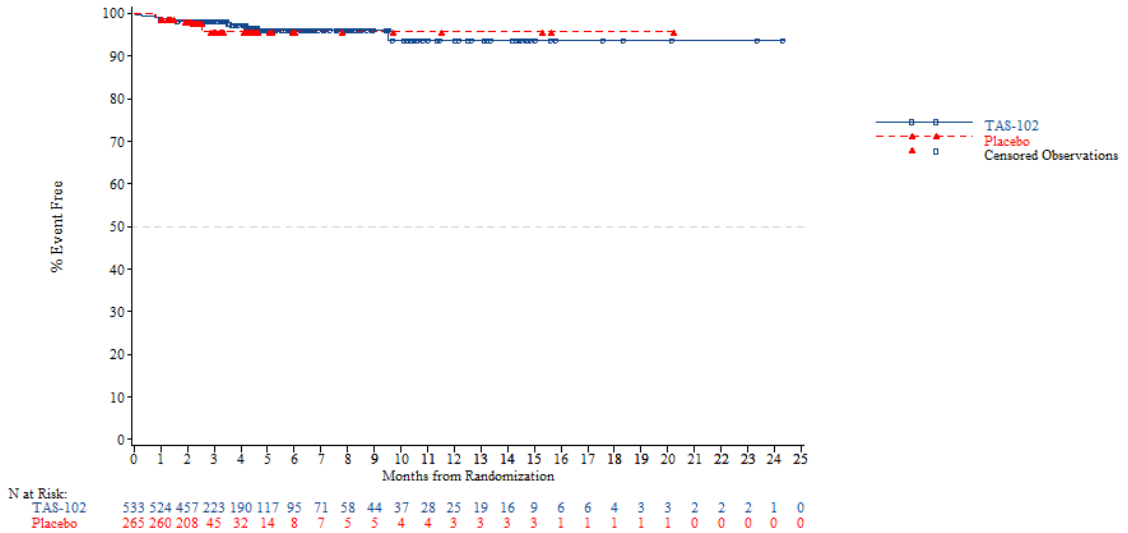
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

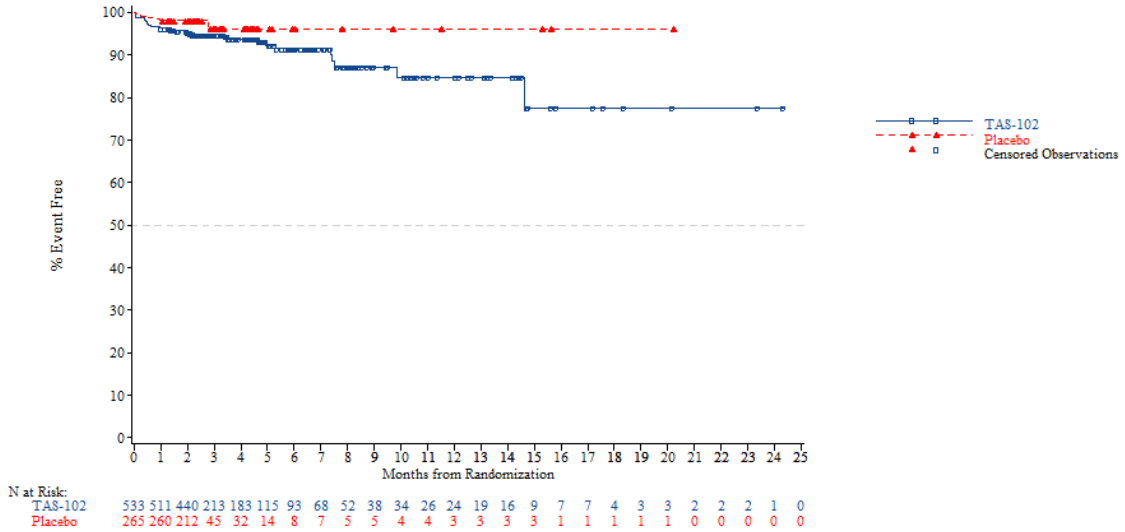


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dizziness
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

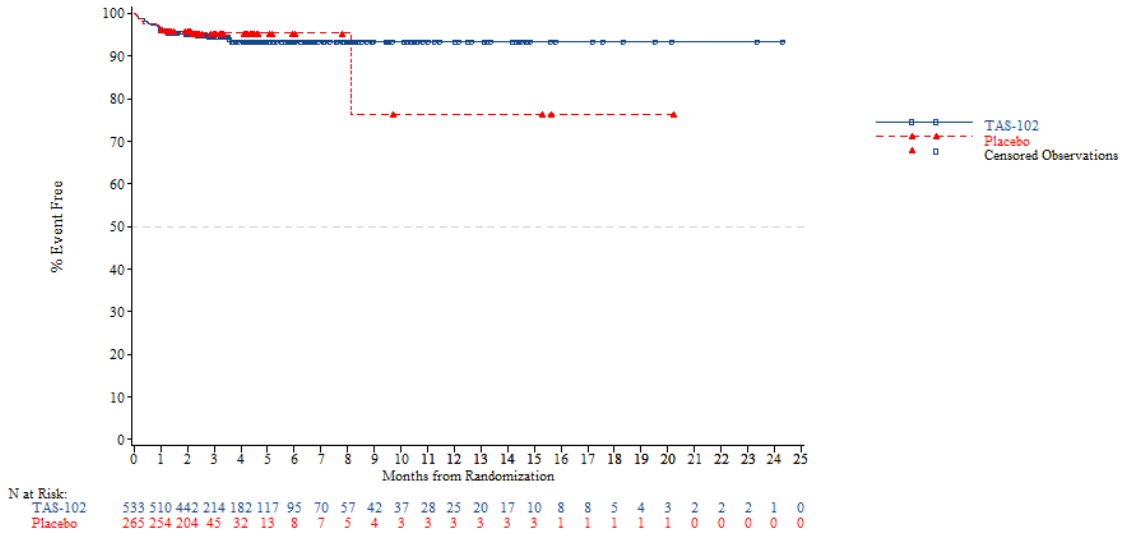
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dysgeusia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

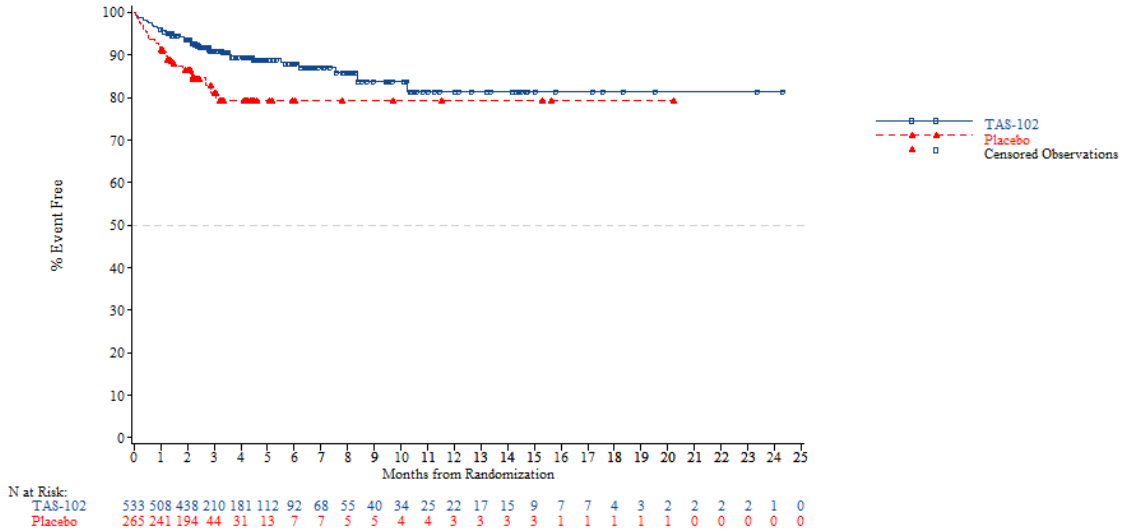


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Headache
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

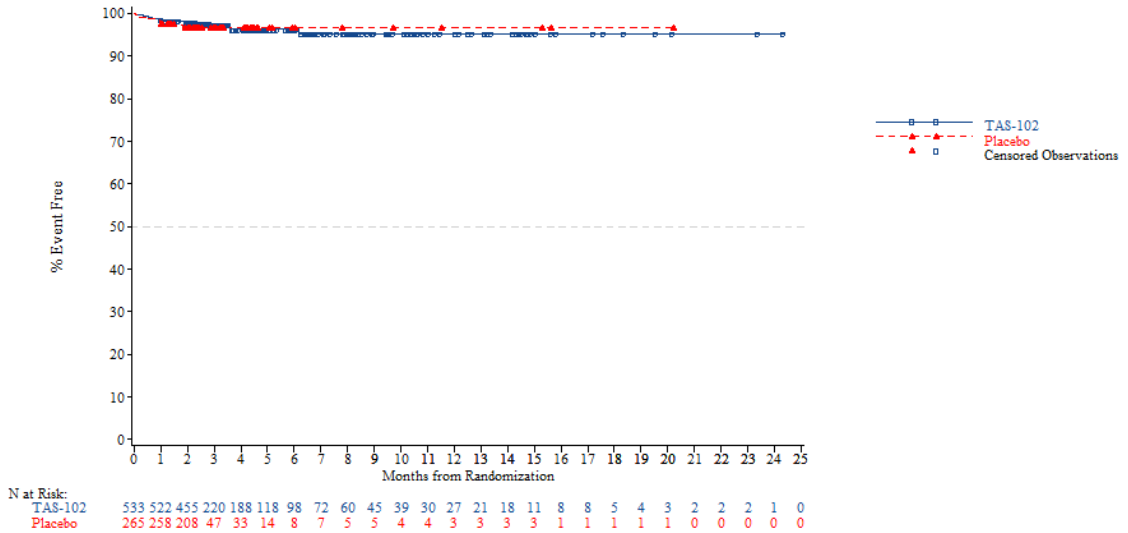
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

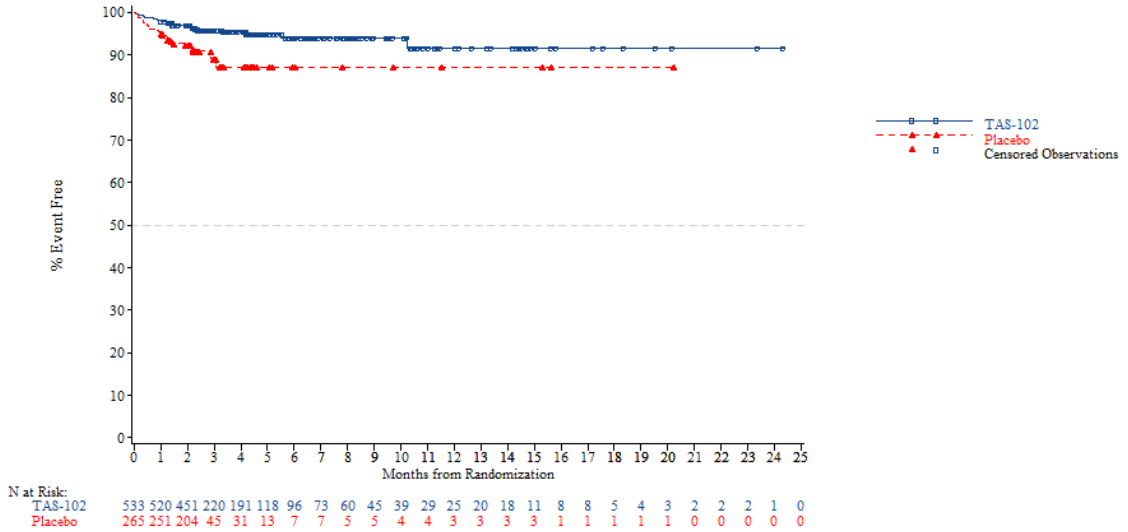


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Anxiety
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

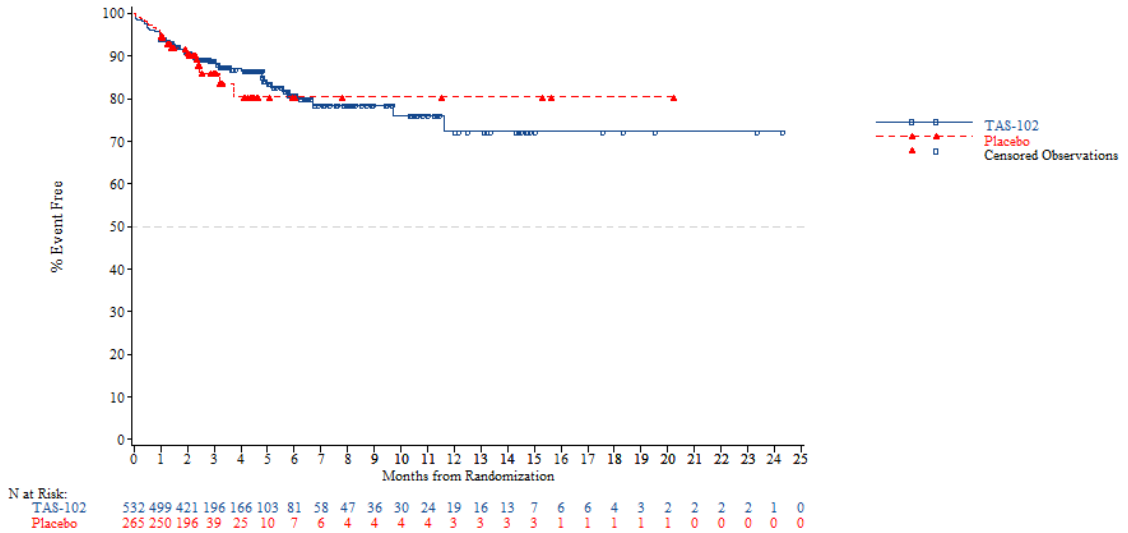
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Insomnia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

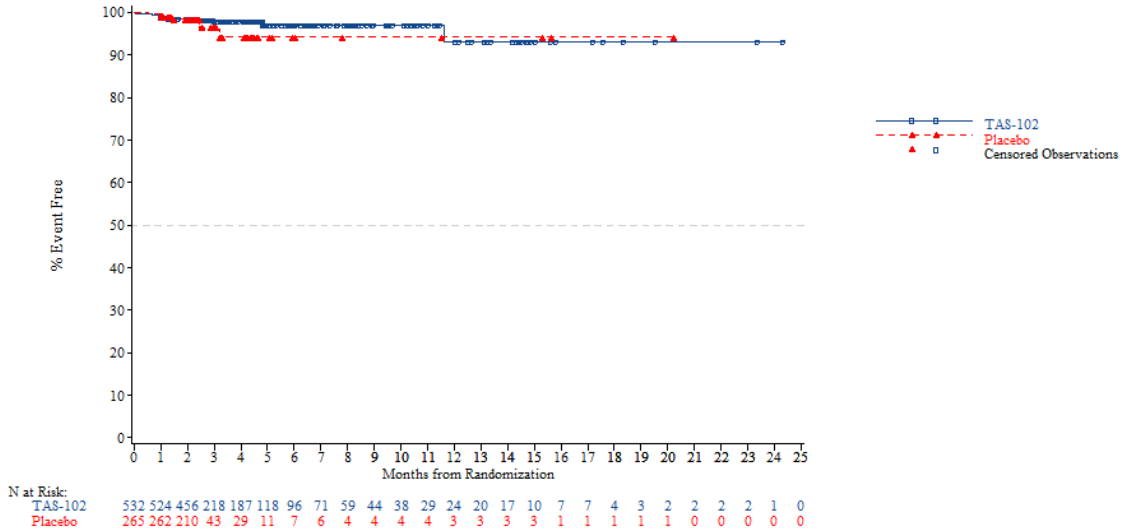


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

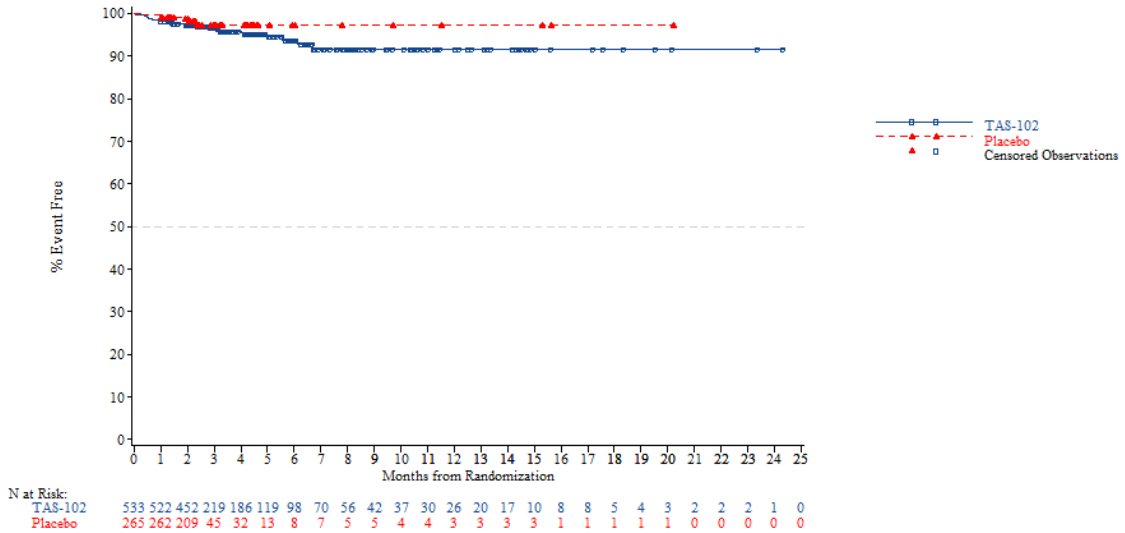
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Haematuria
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

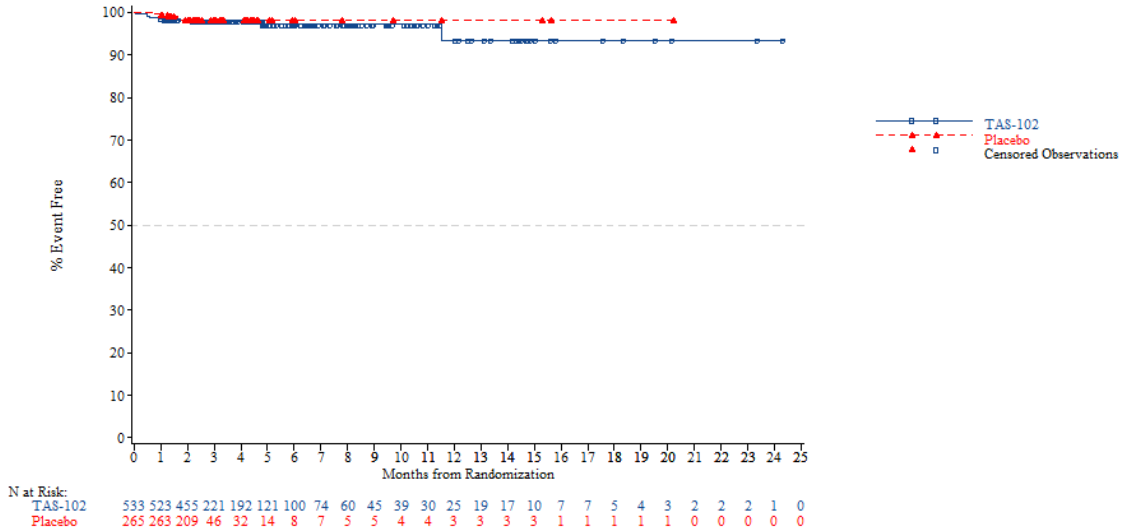


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Proteinuria
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

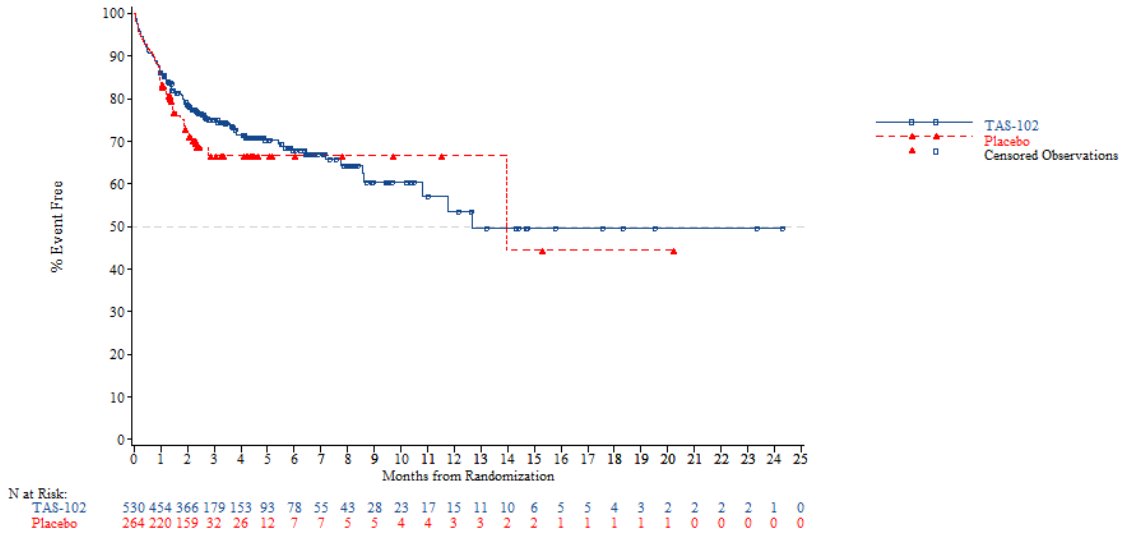
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Reproductive system and breast disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

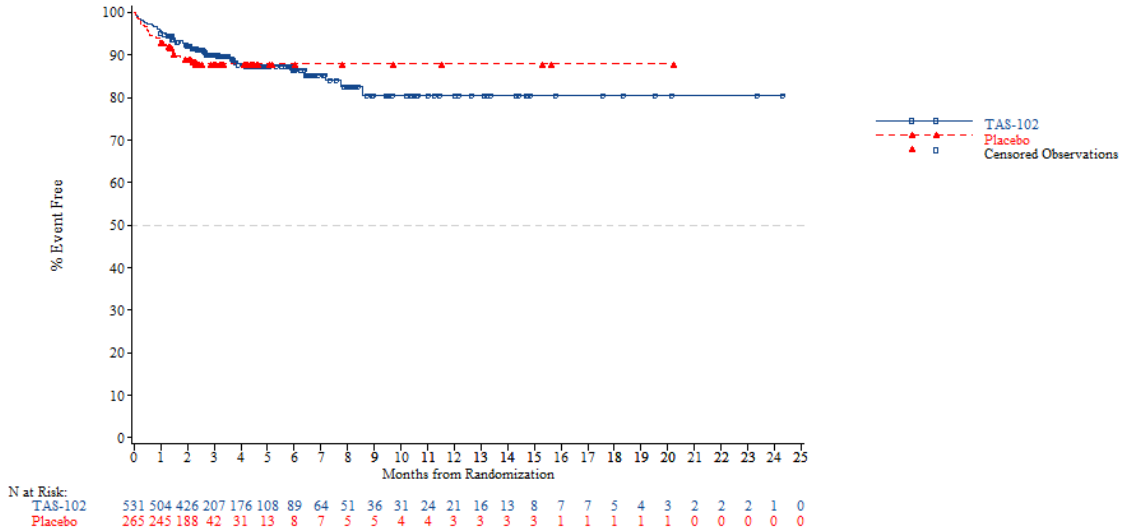


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

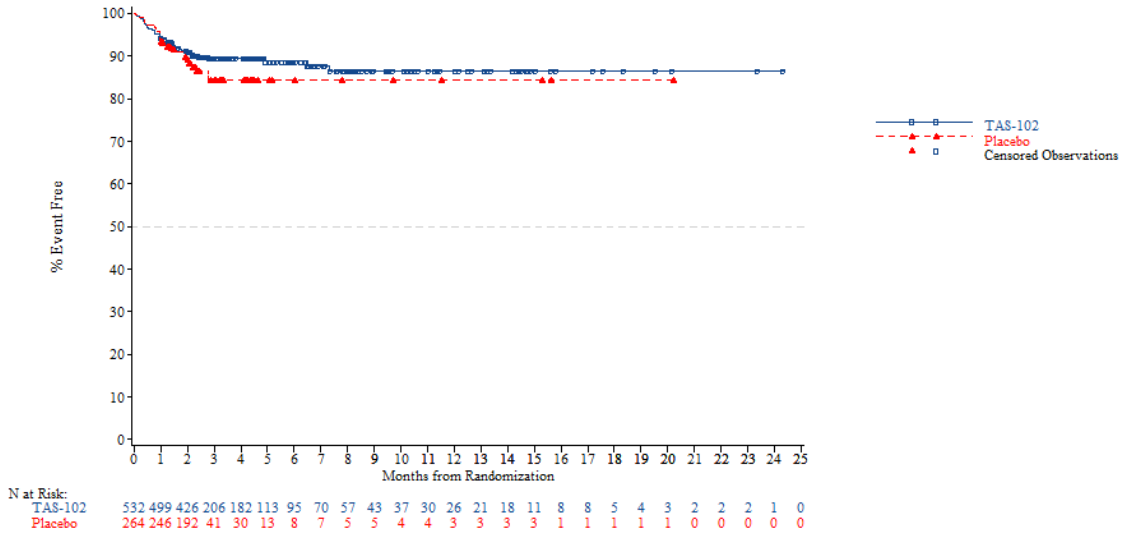
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

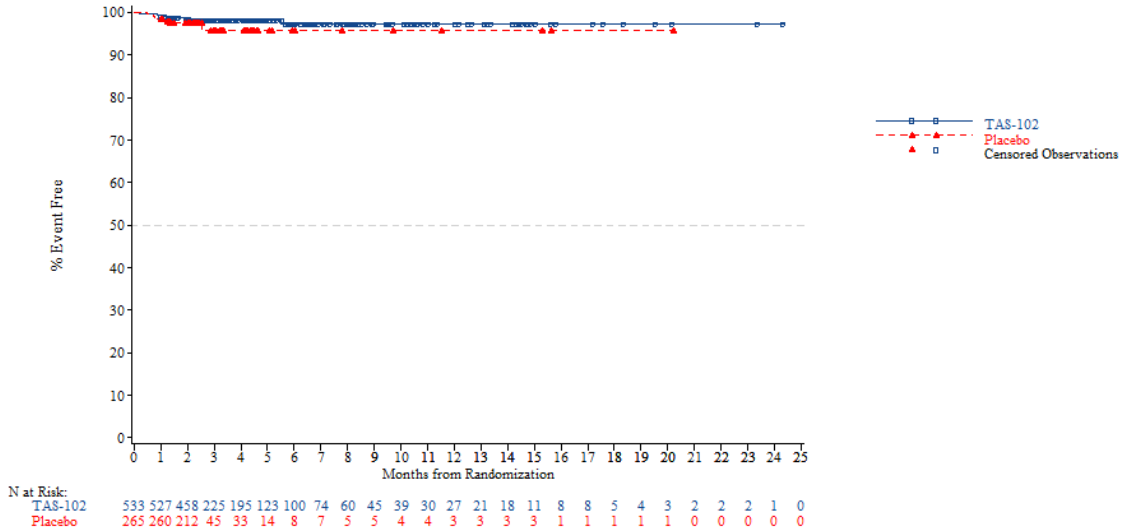


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

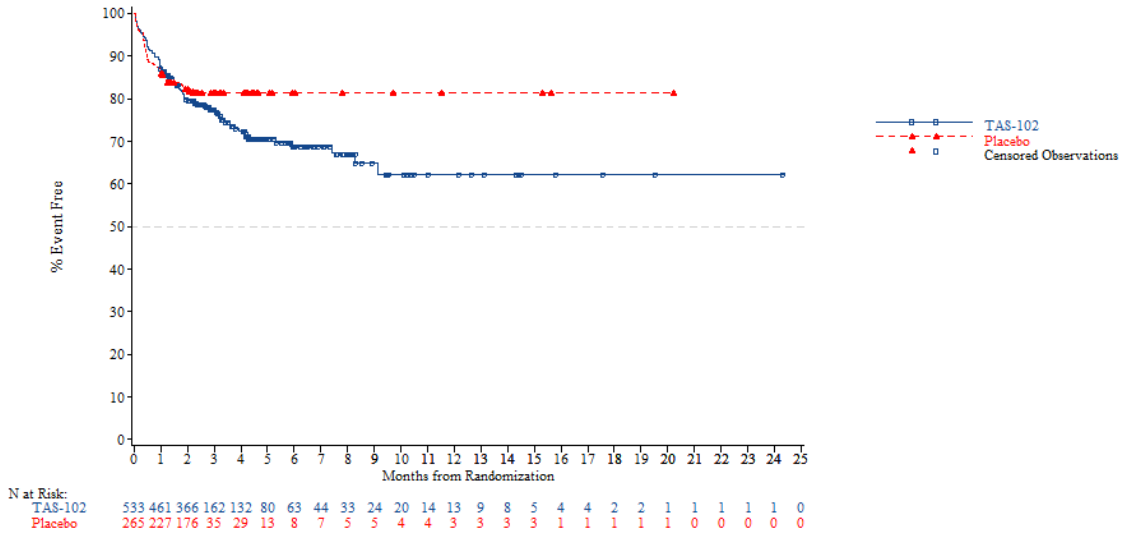
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pleural effusion
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

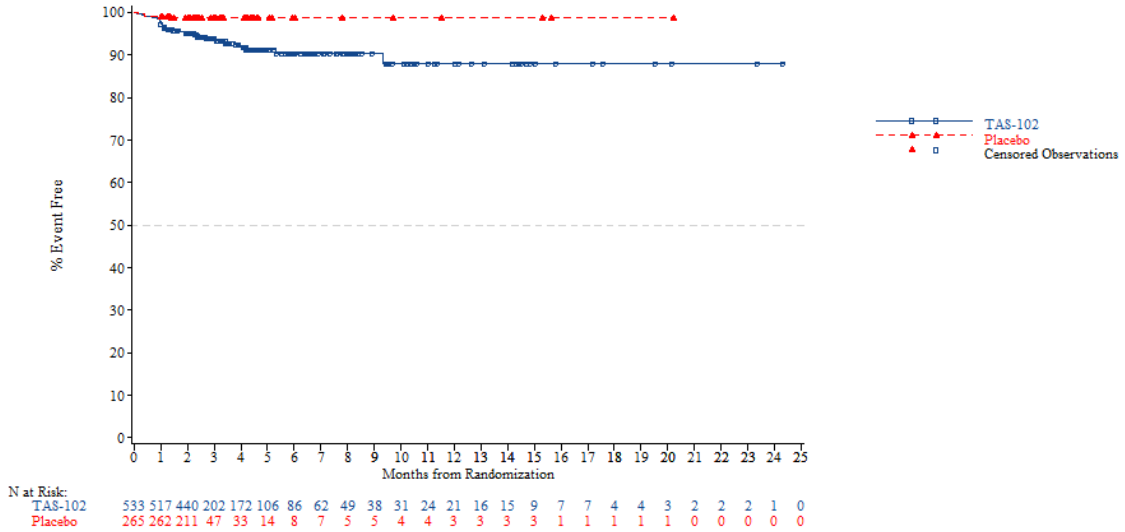


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

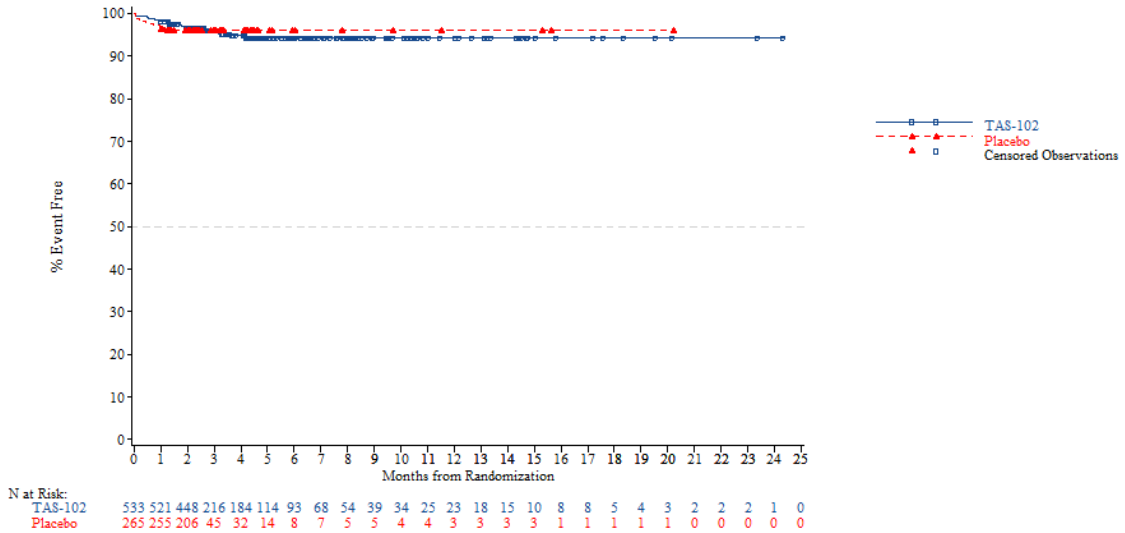
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Alopecia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

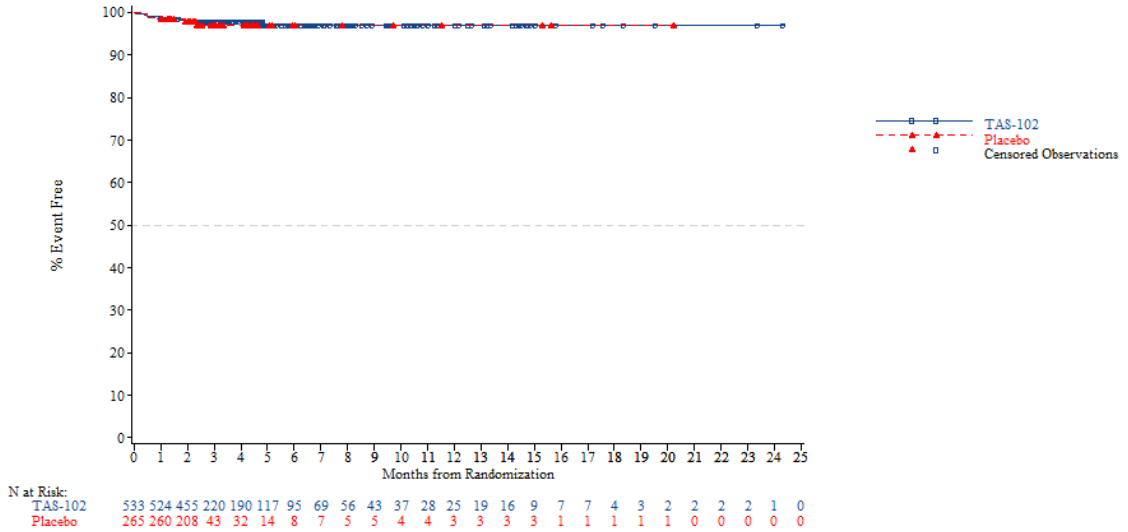


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Dry skin
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

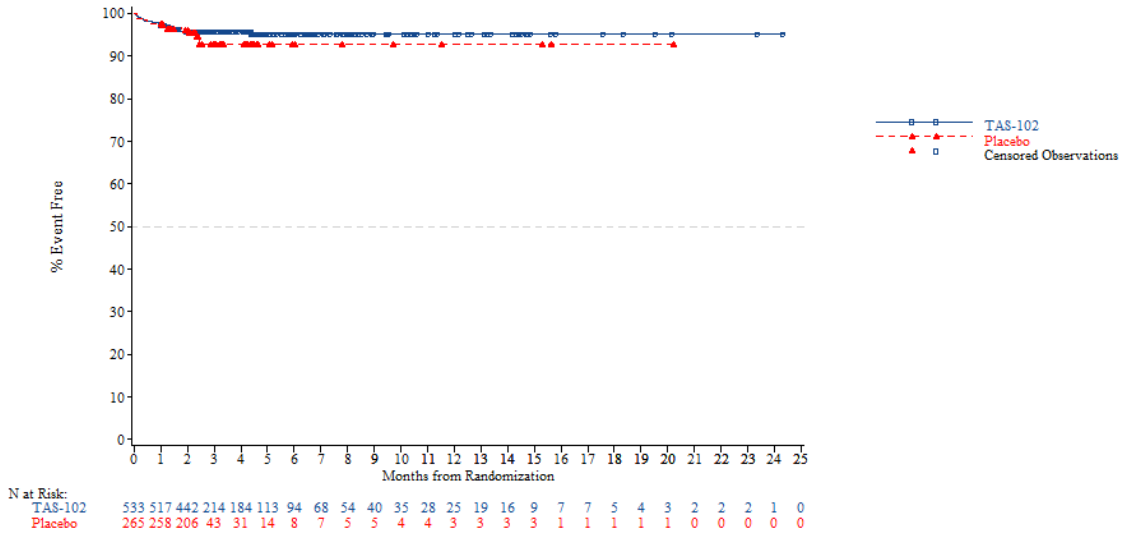
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

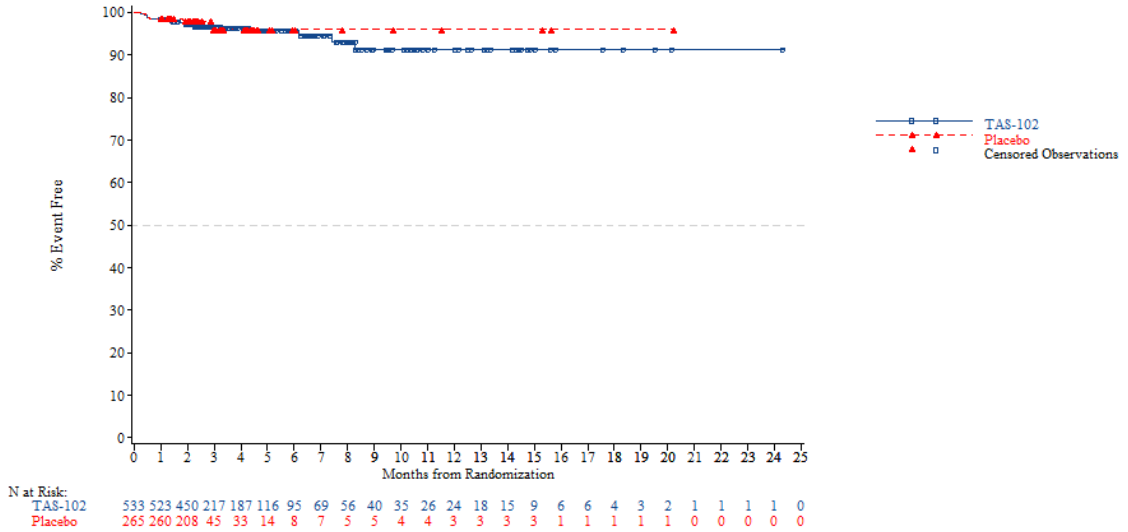


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Pruritus
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

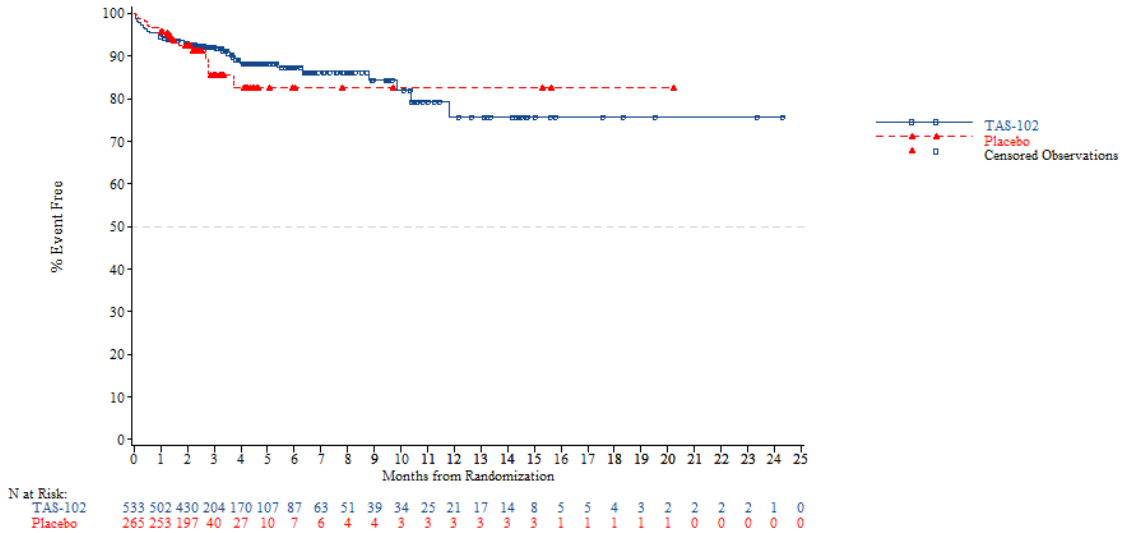
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Rash
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

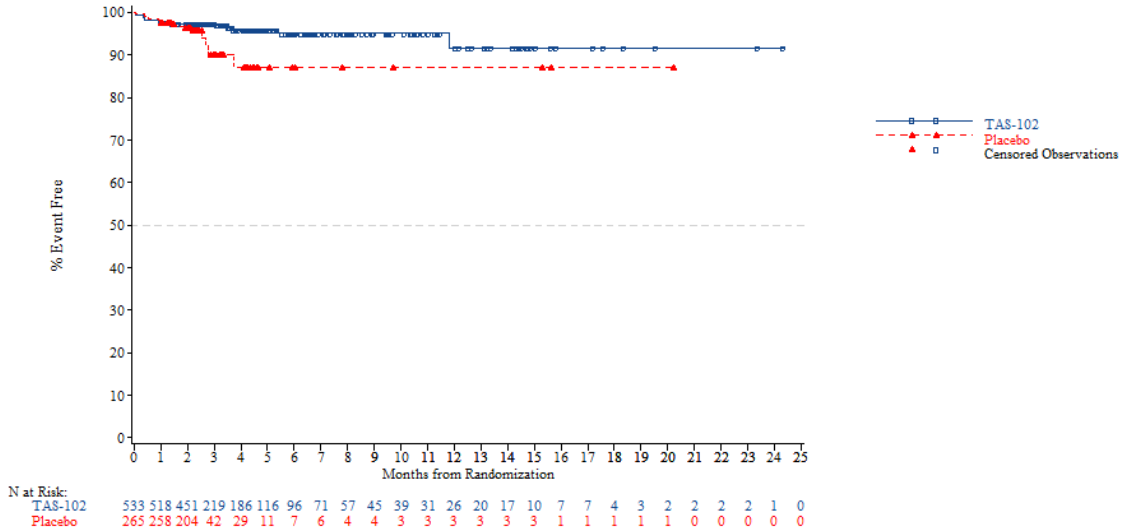


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

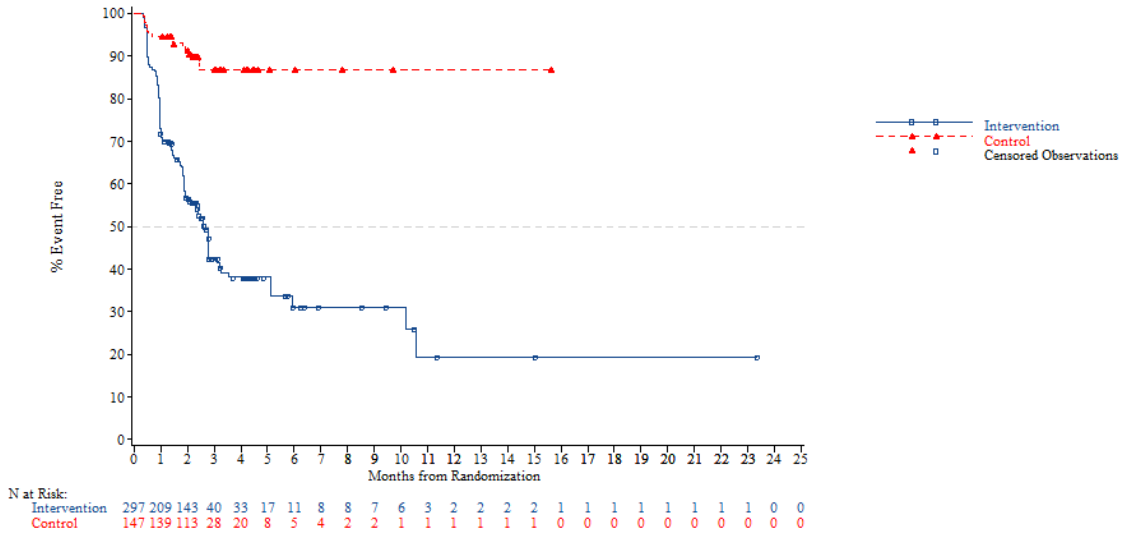
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

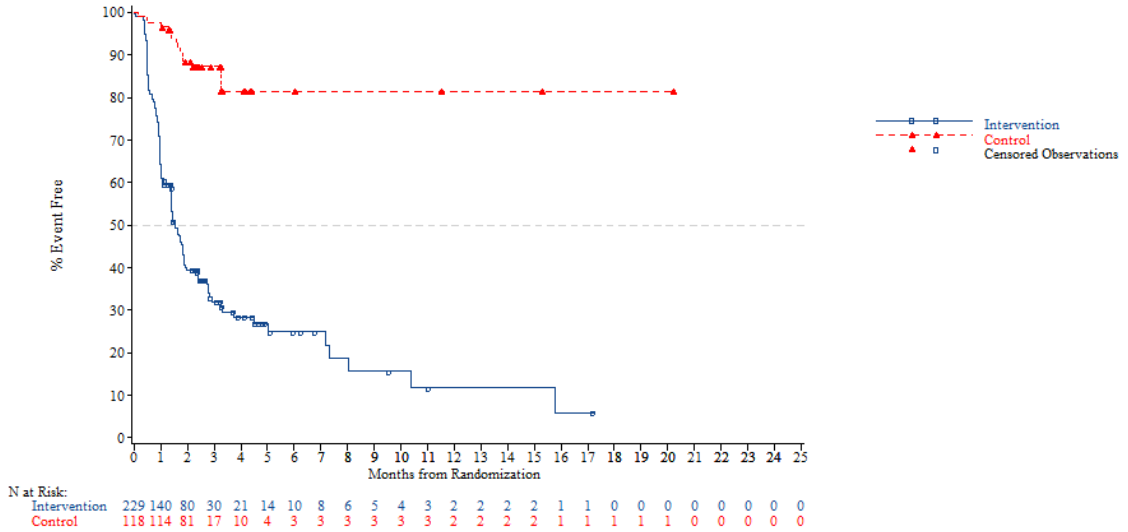


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

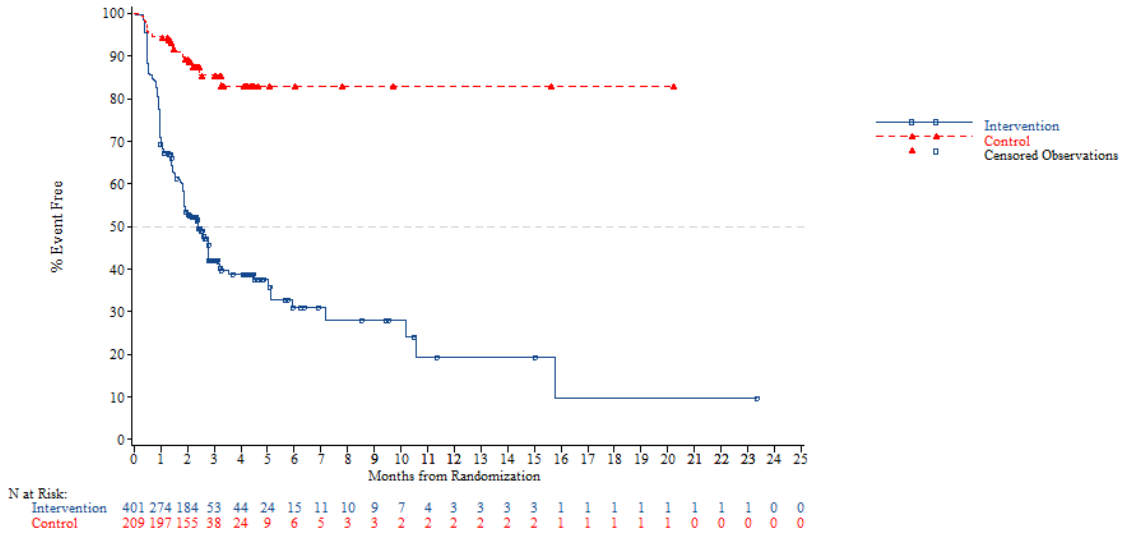
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

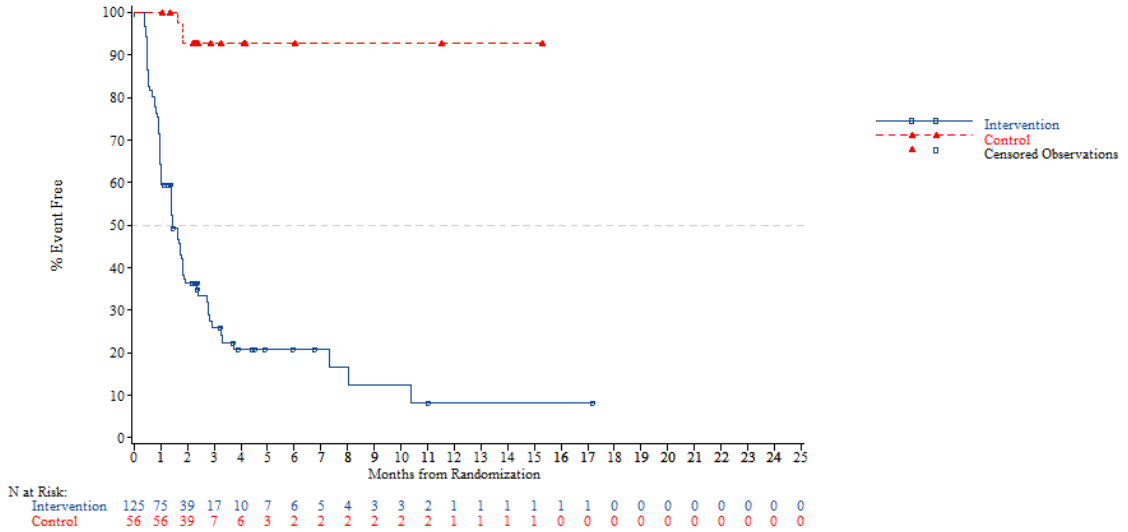


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

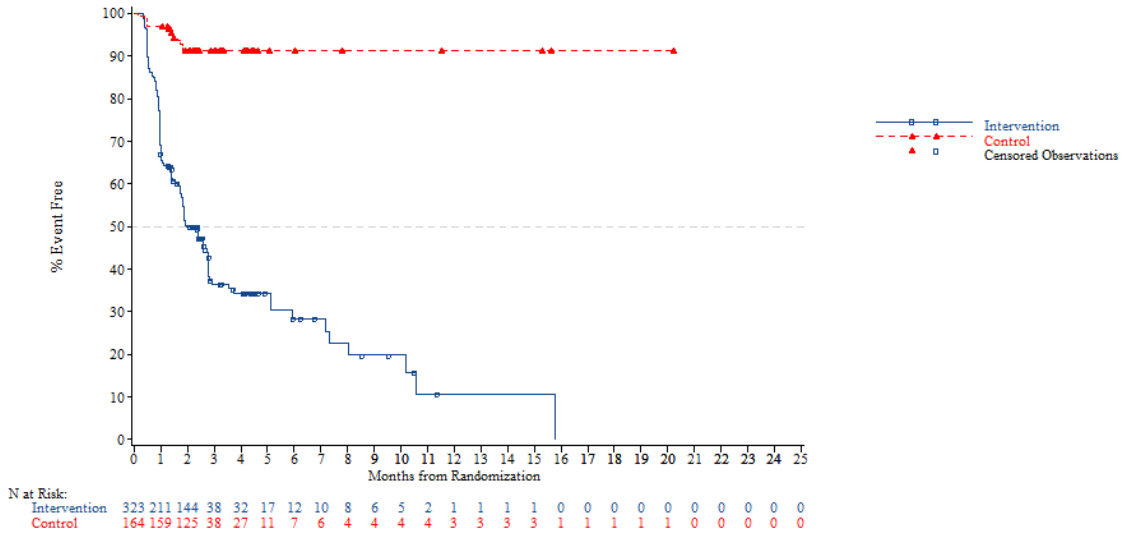
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

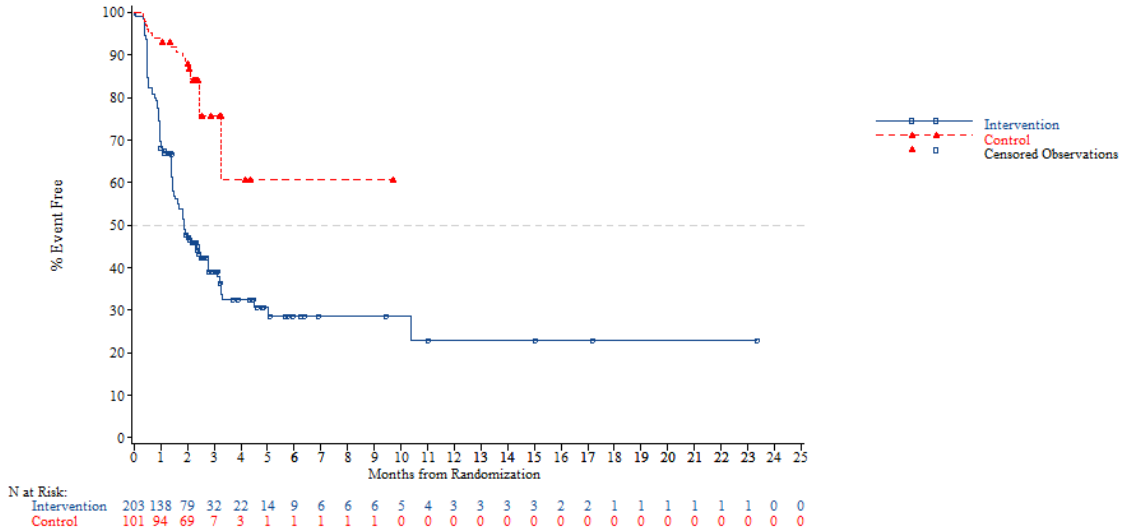


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

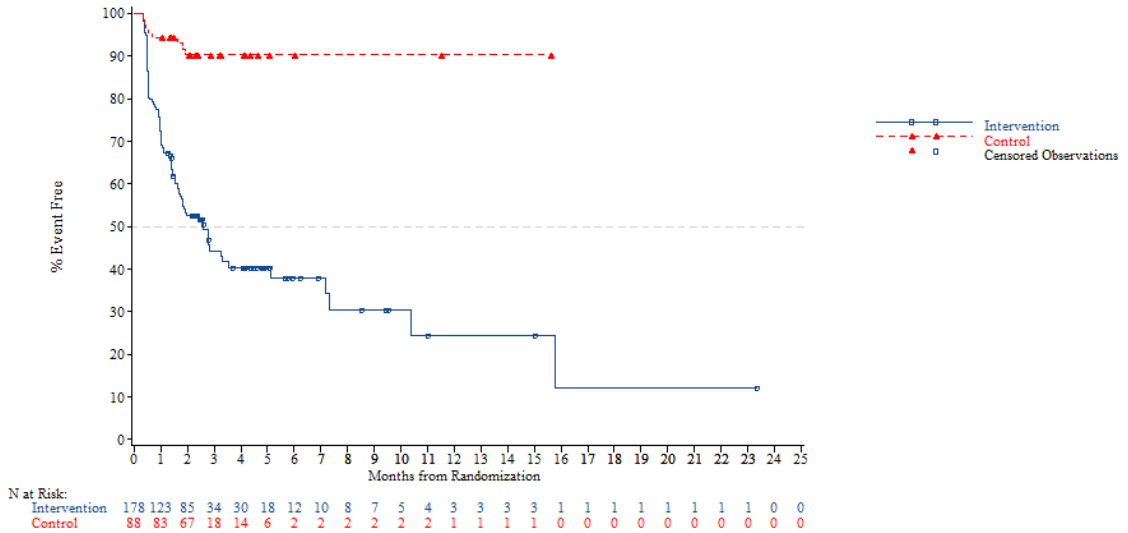
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

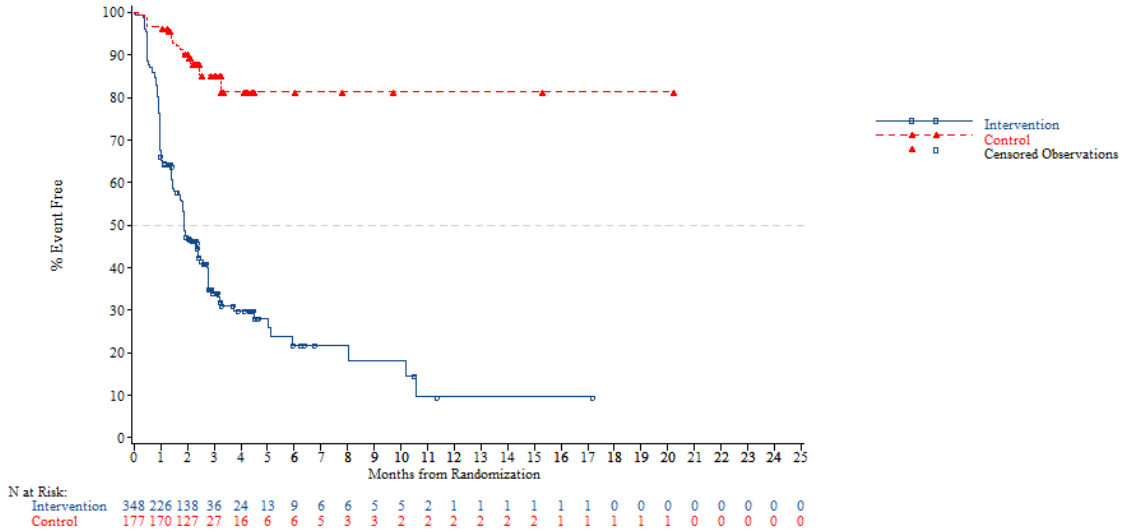


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

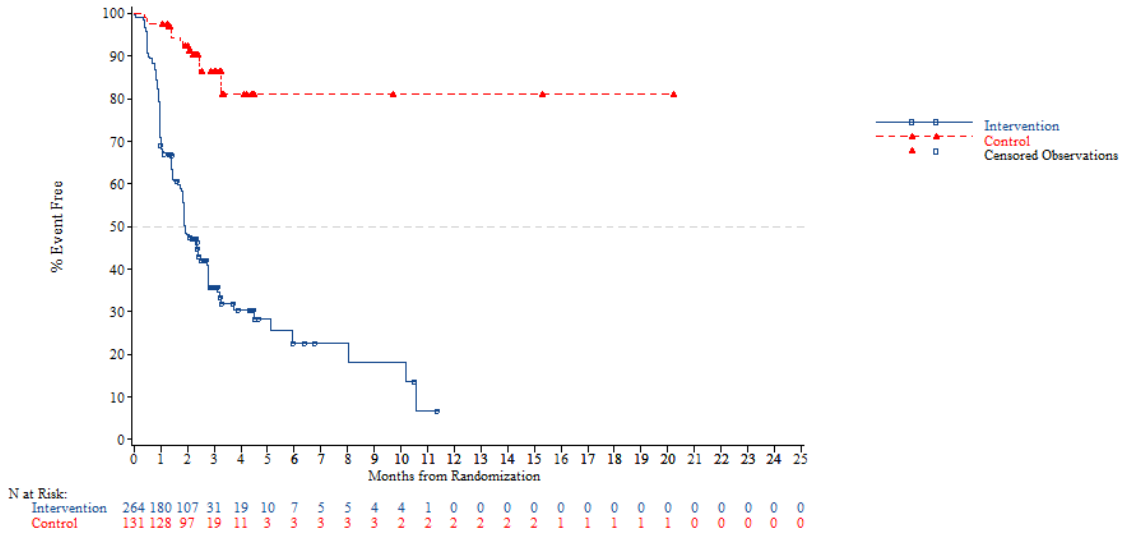
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

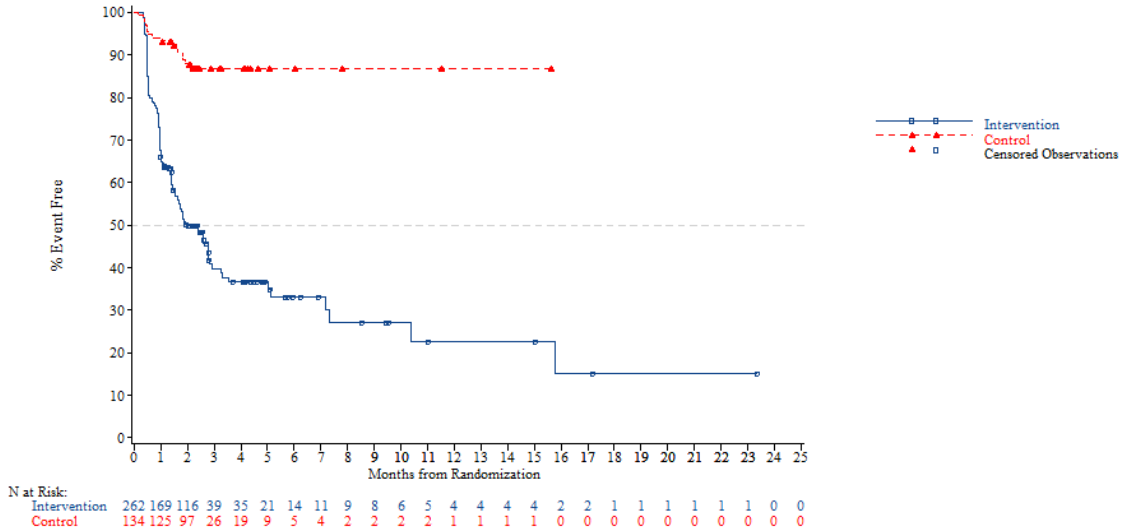


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

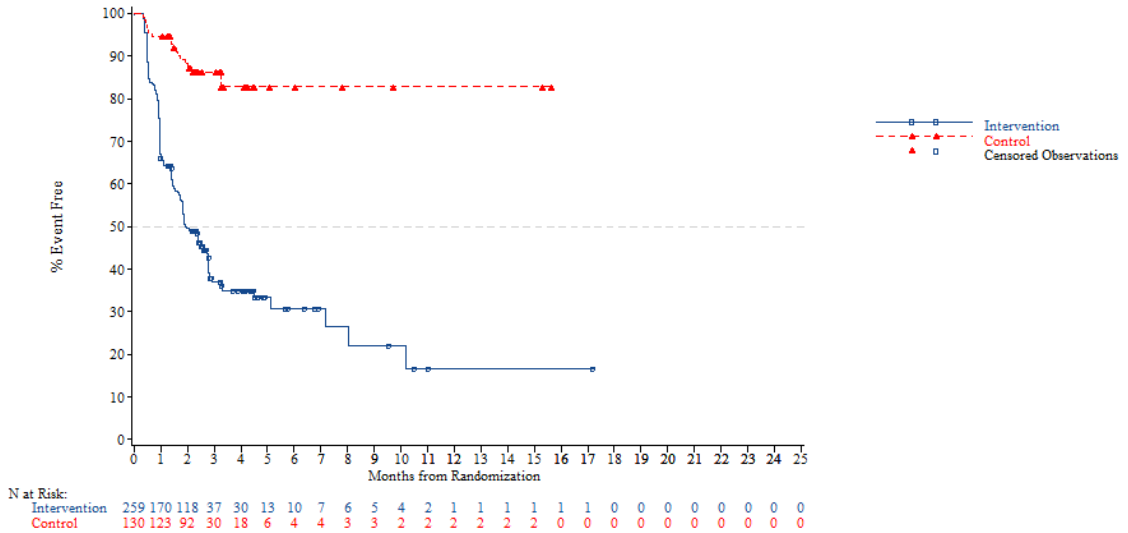
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

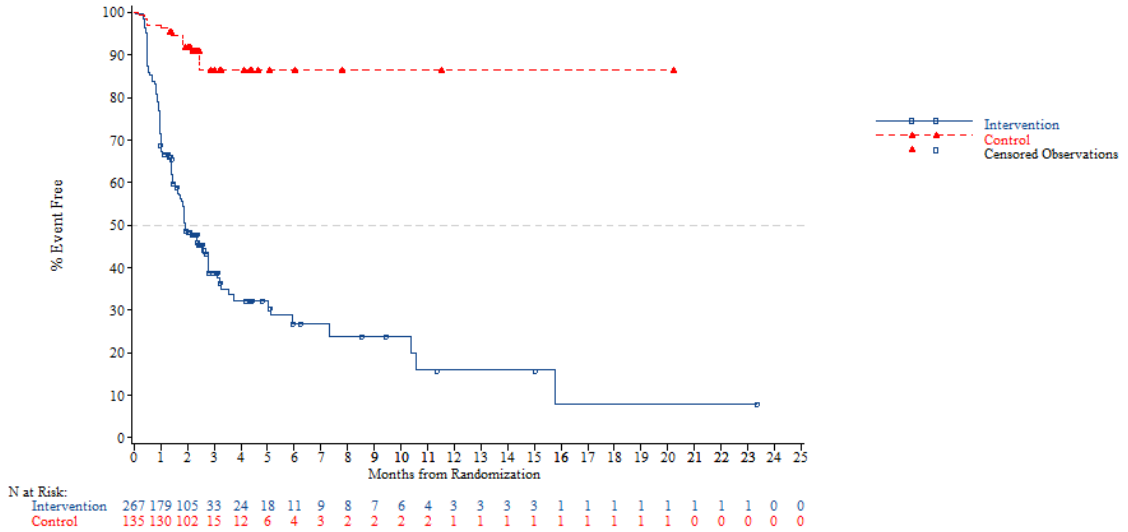


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

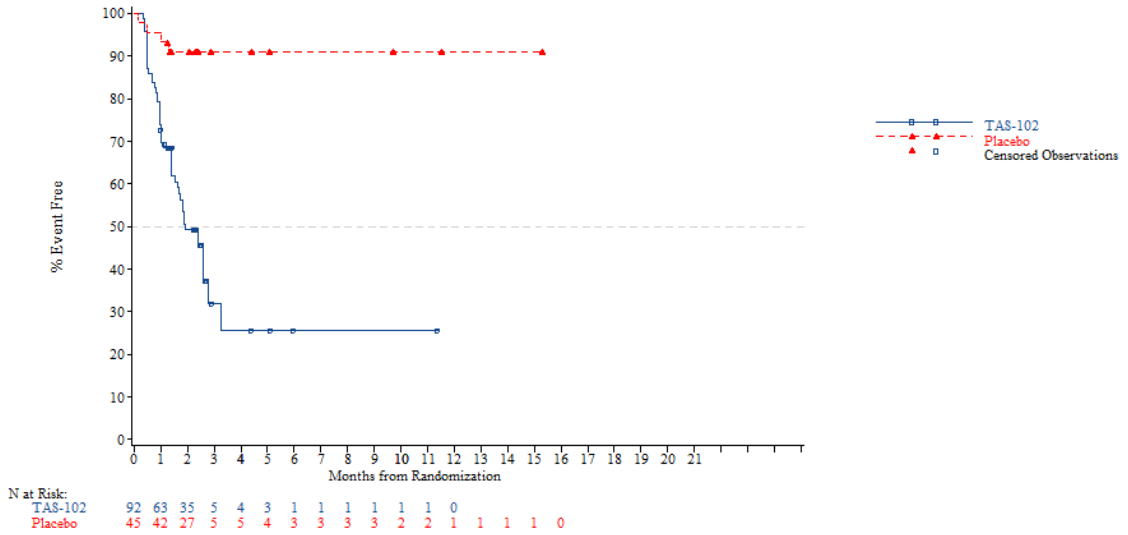
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

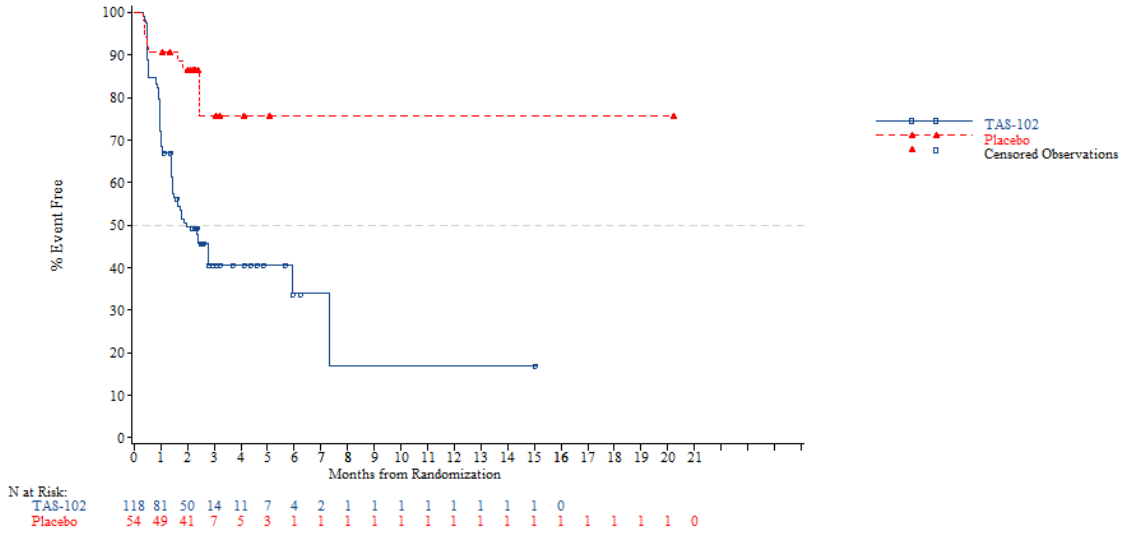


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

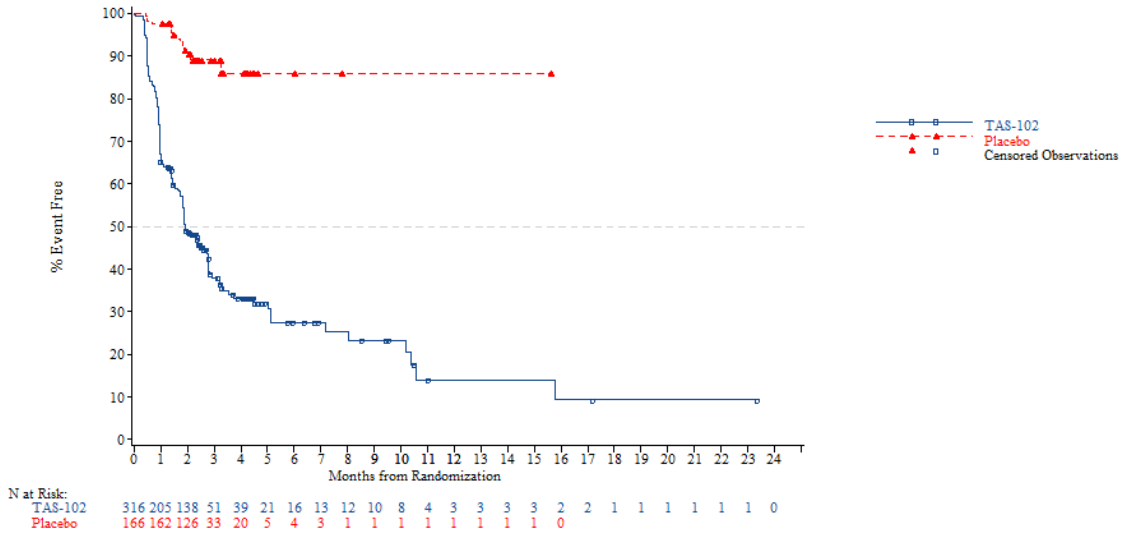
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

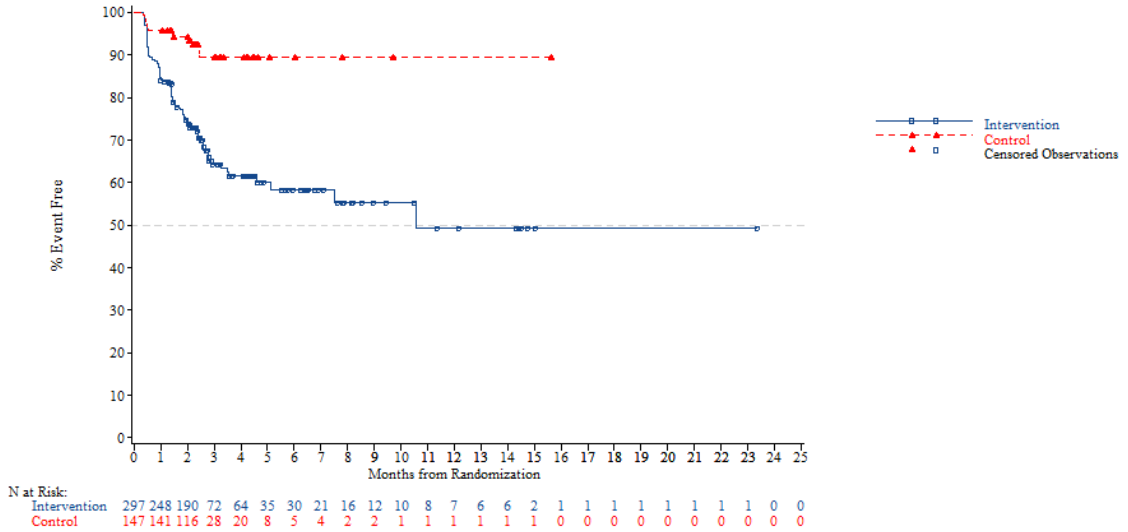


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

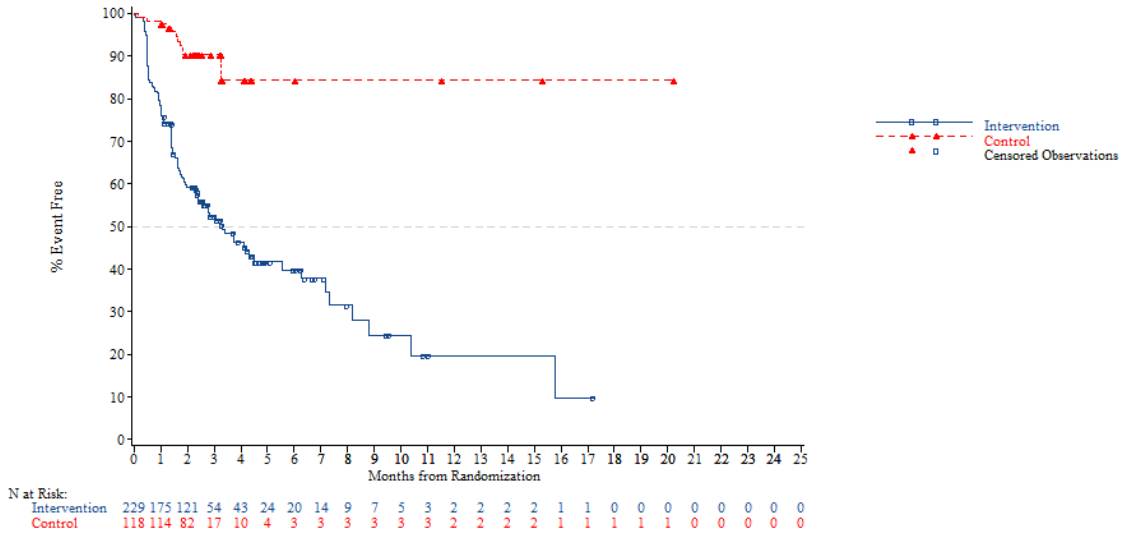
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

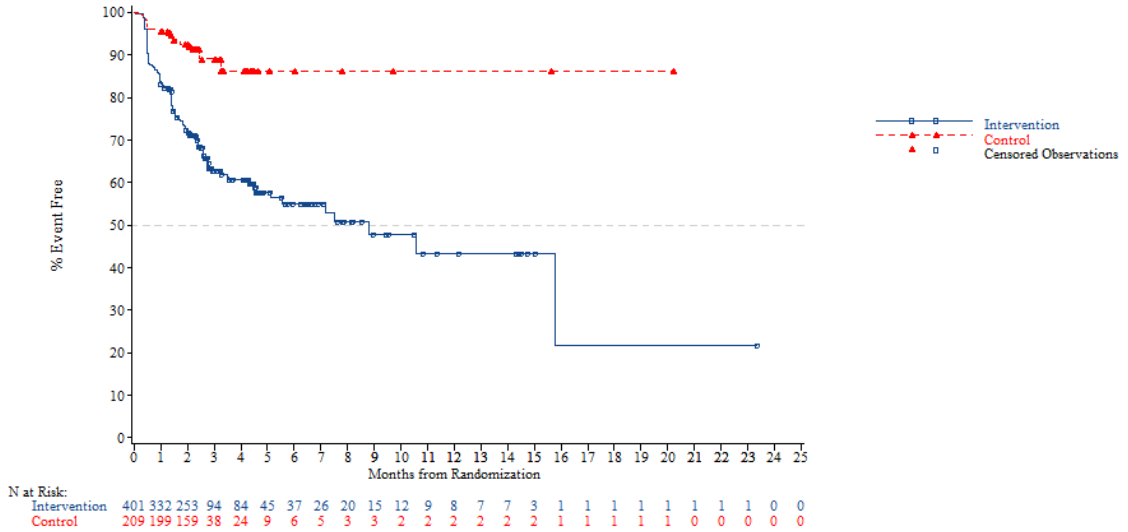


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

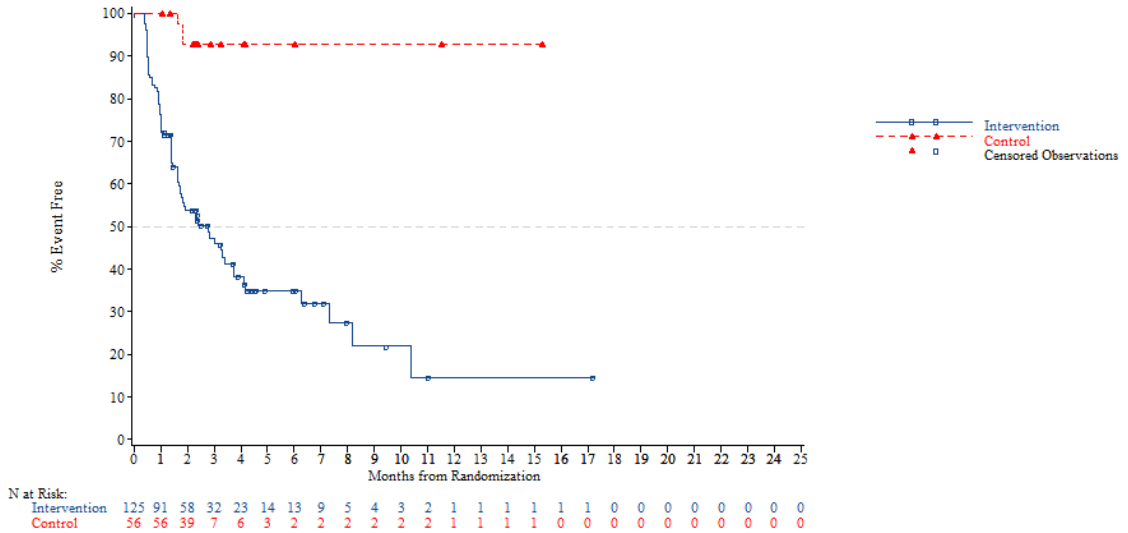
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

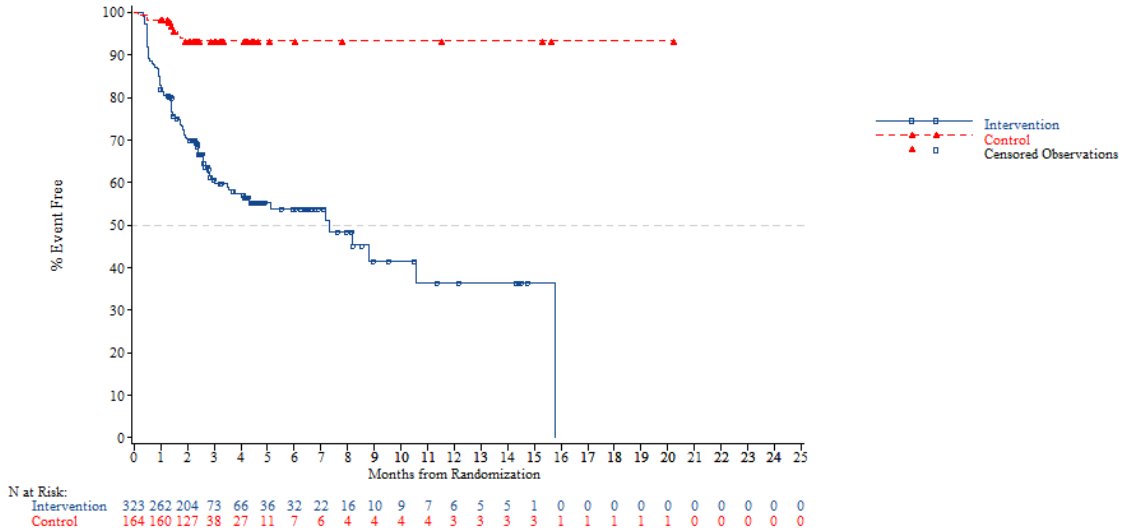


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

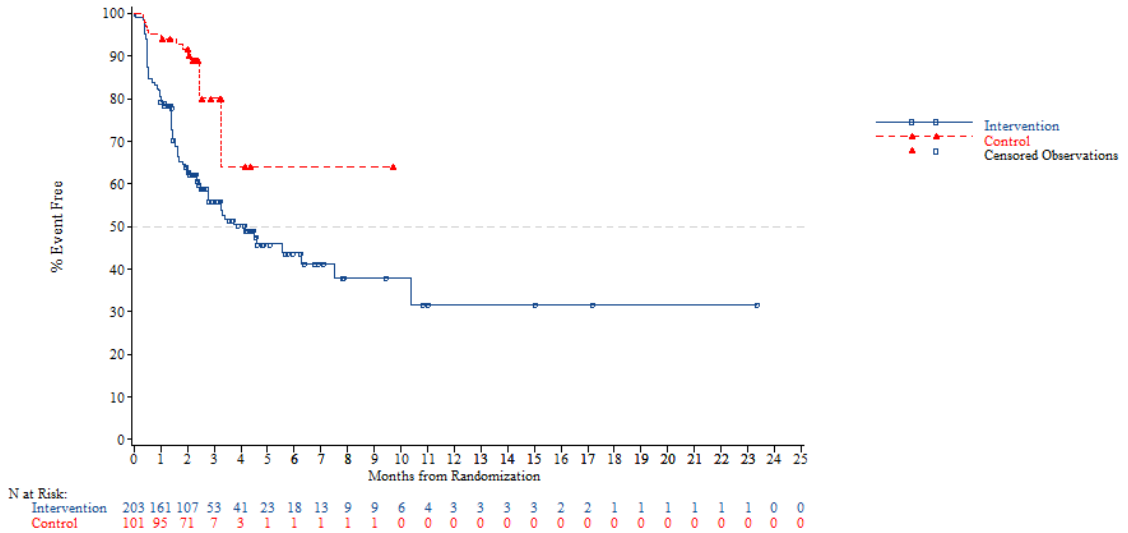
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

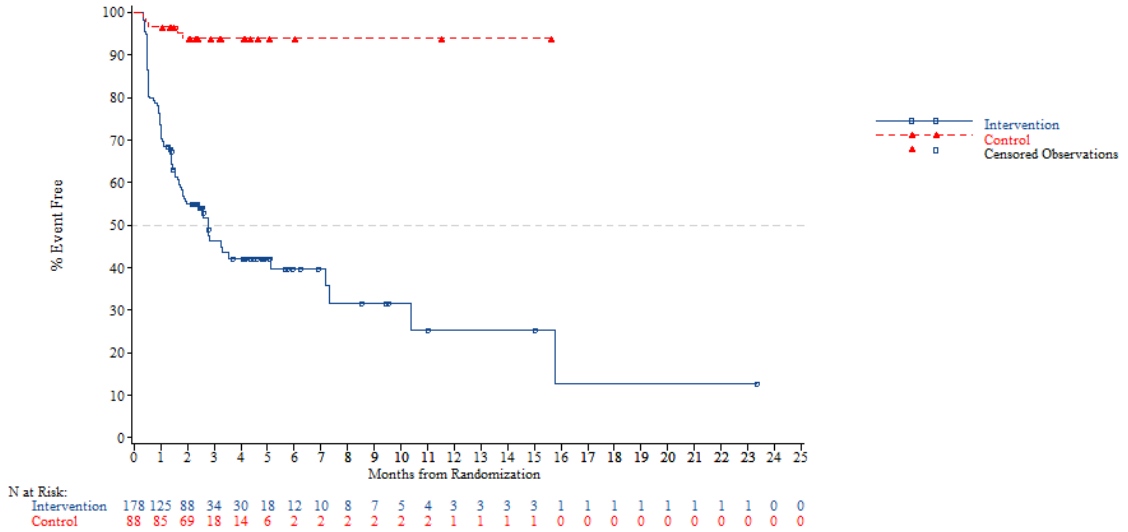


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

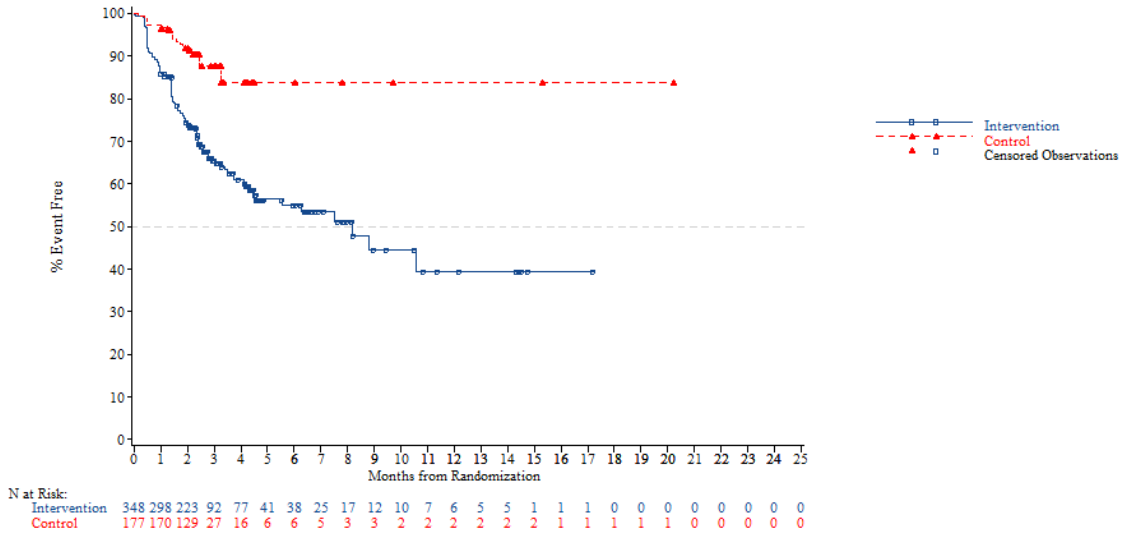
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

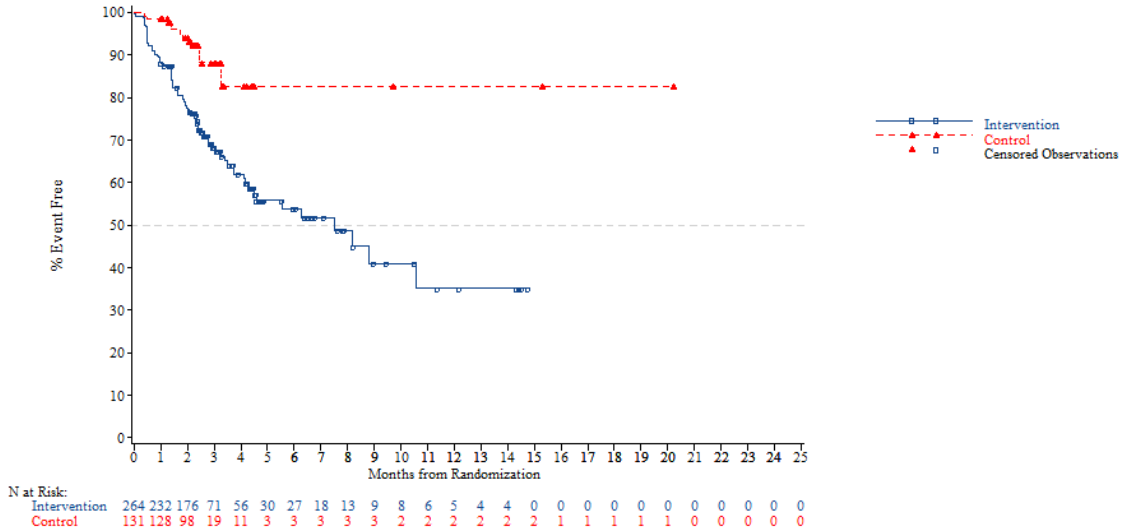


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

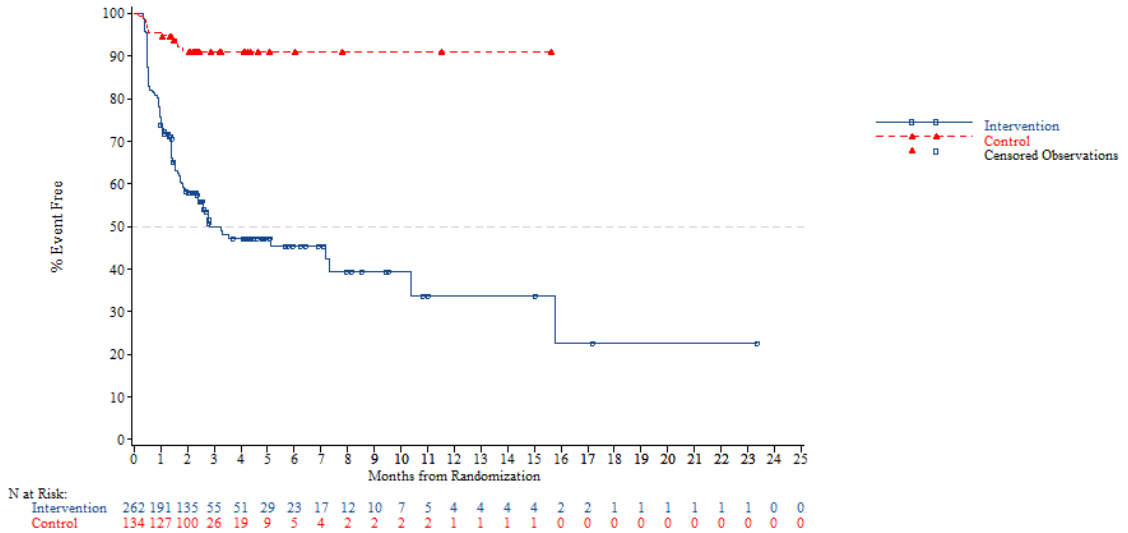
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

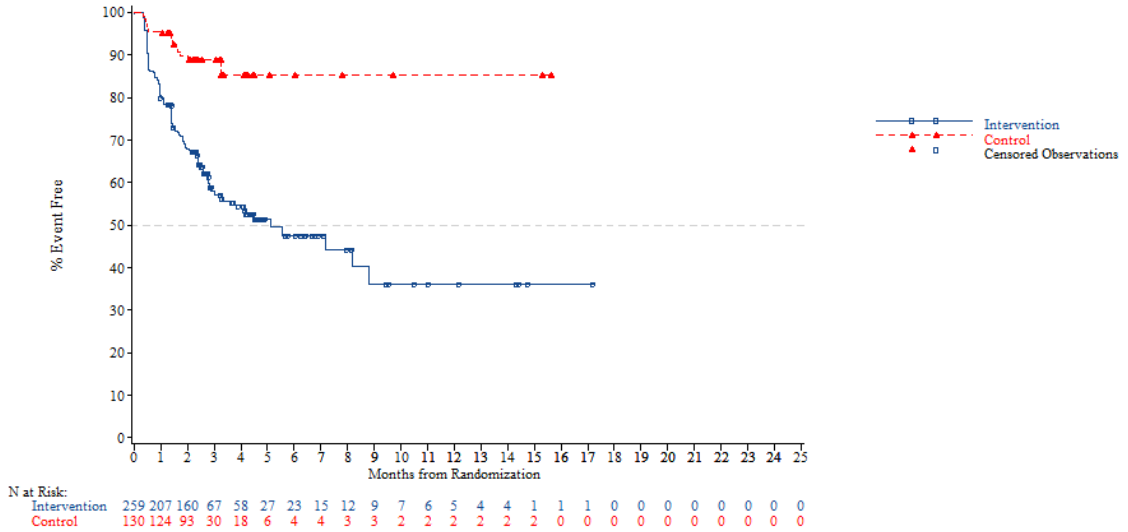


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

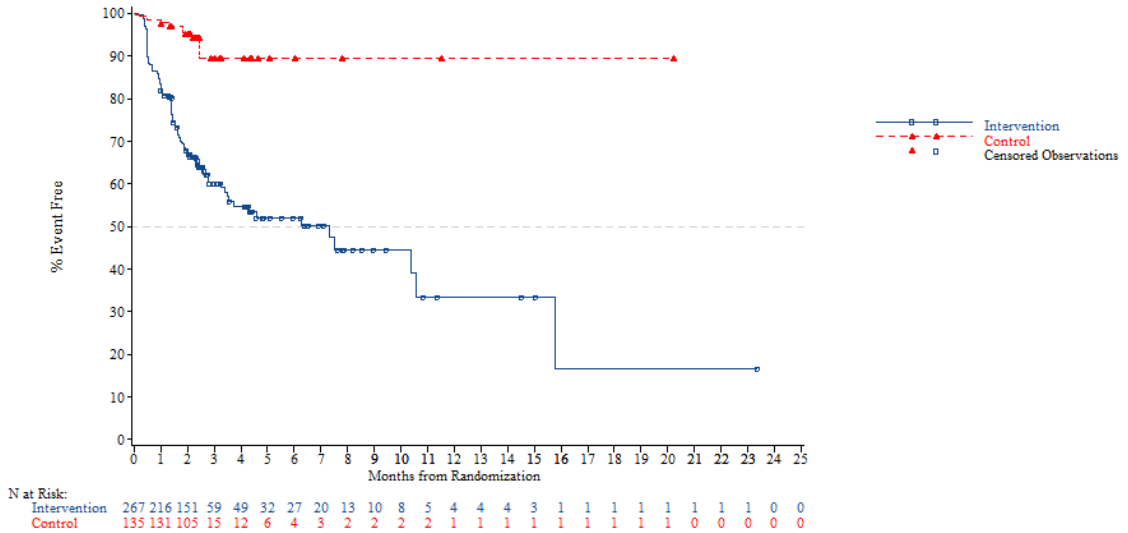
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

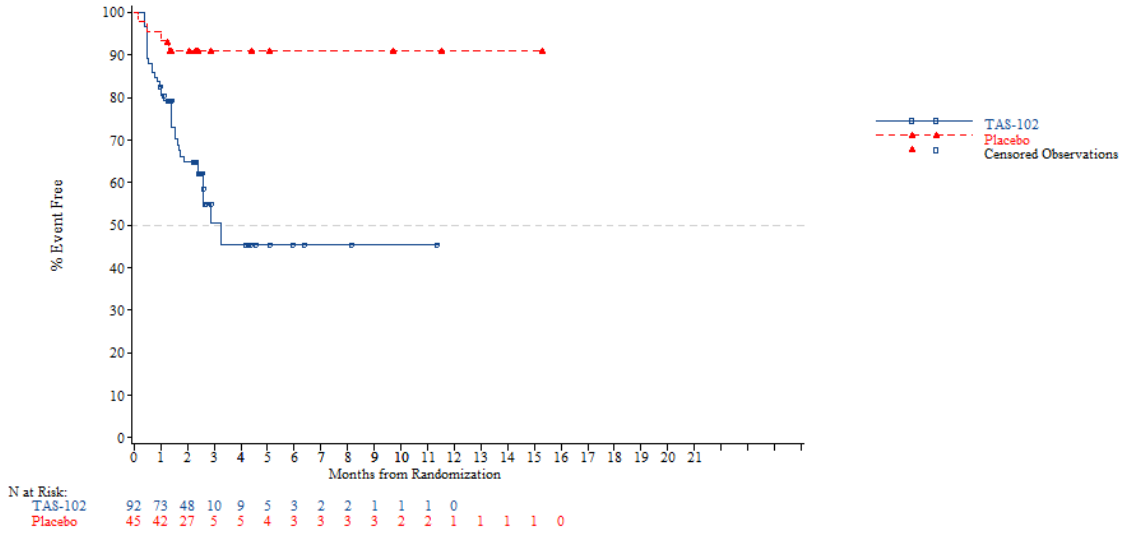


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

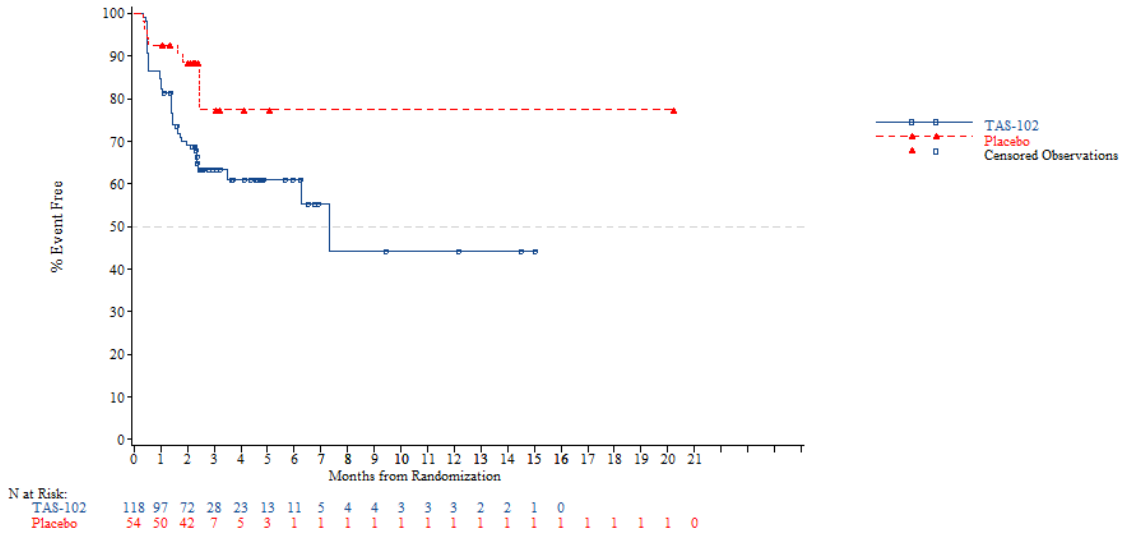
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

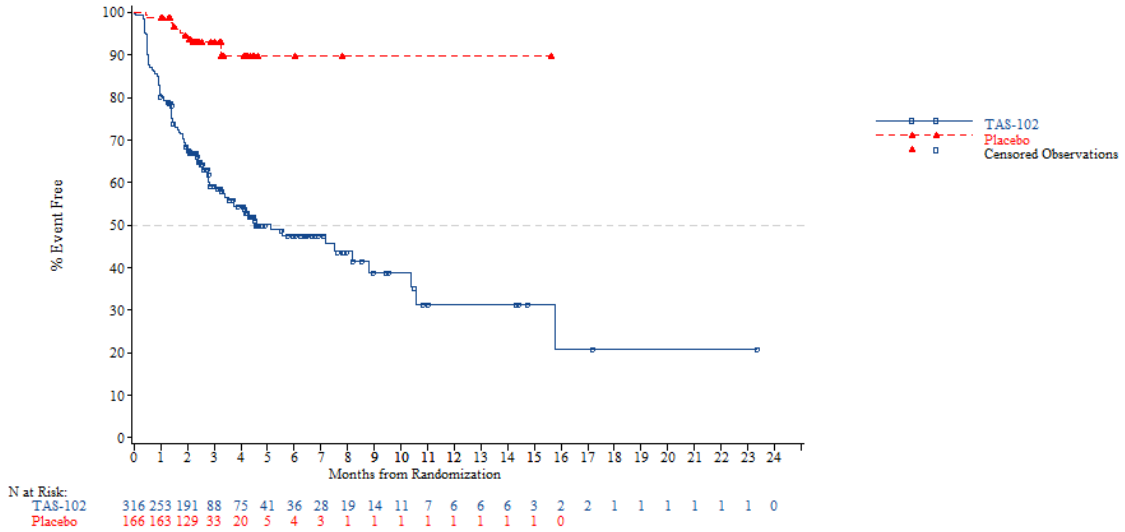


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

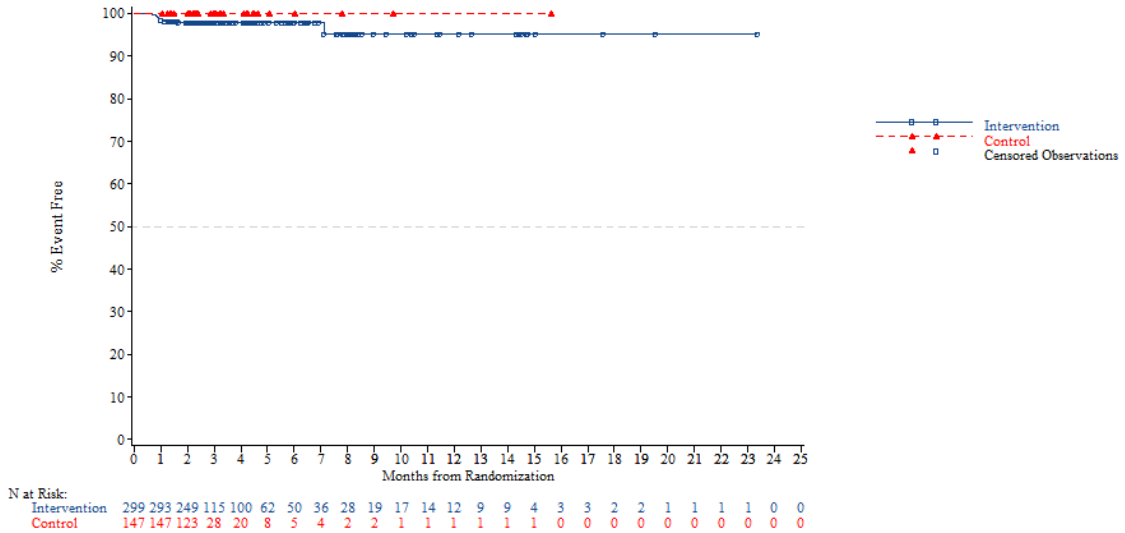
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

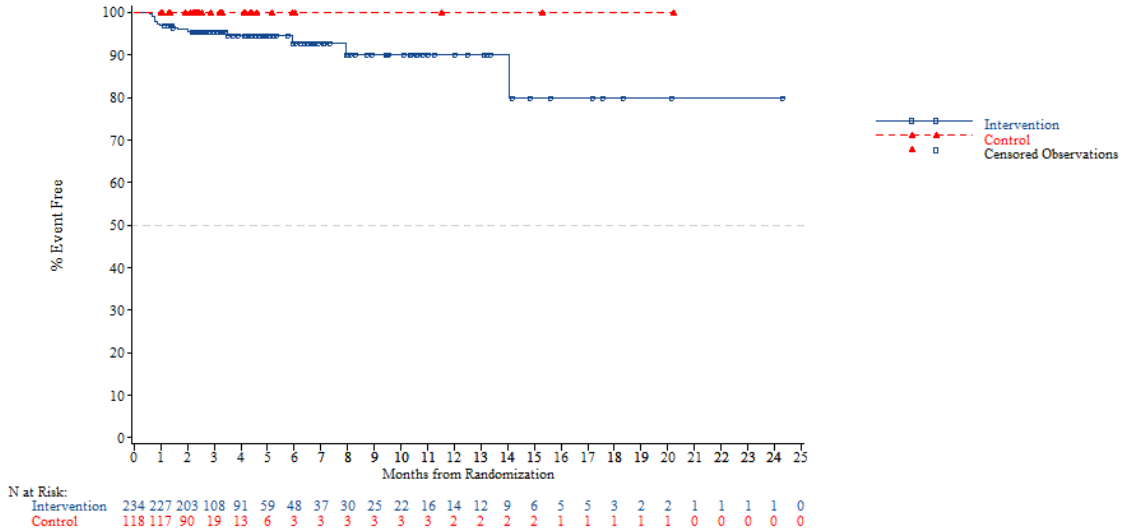


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

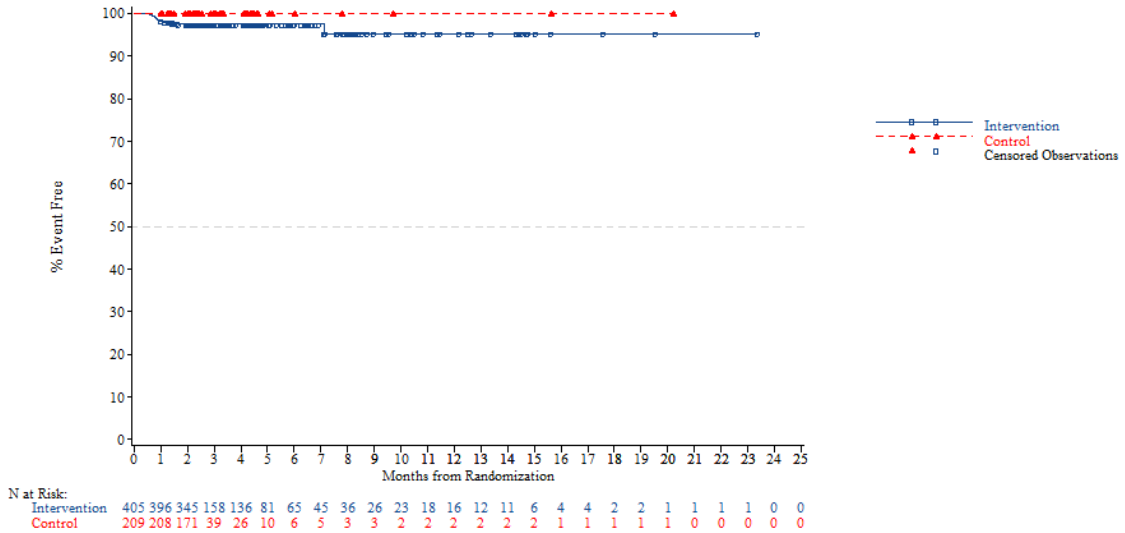
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

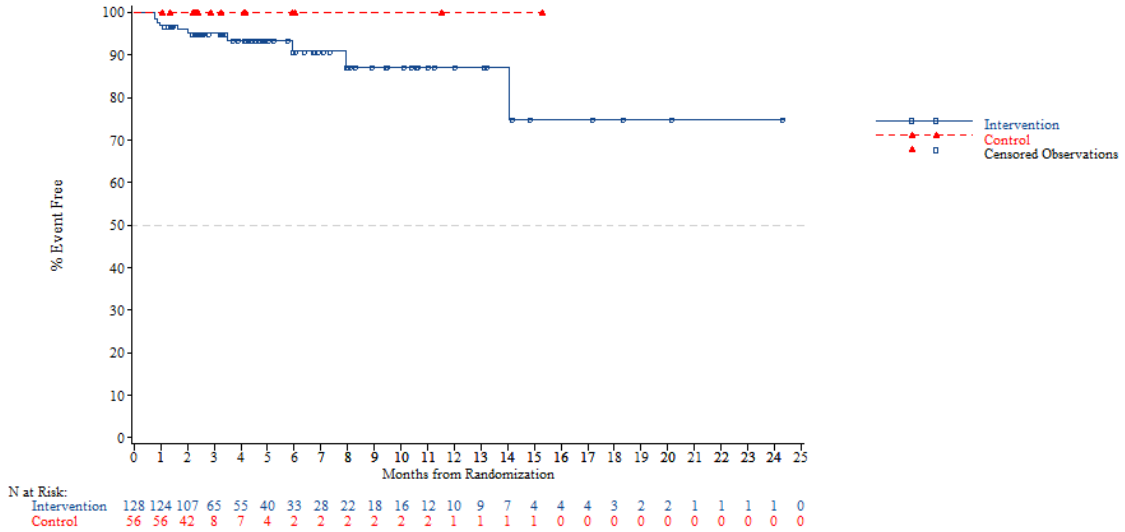


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

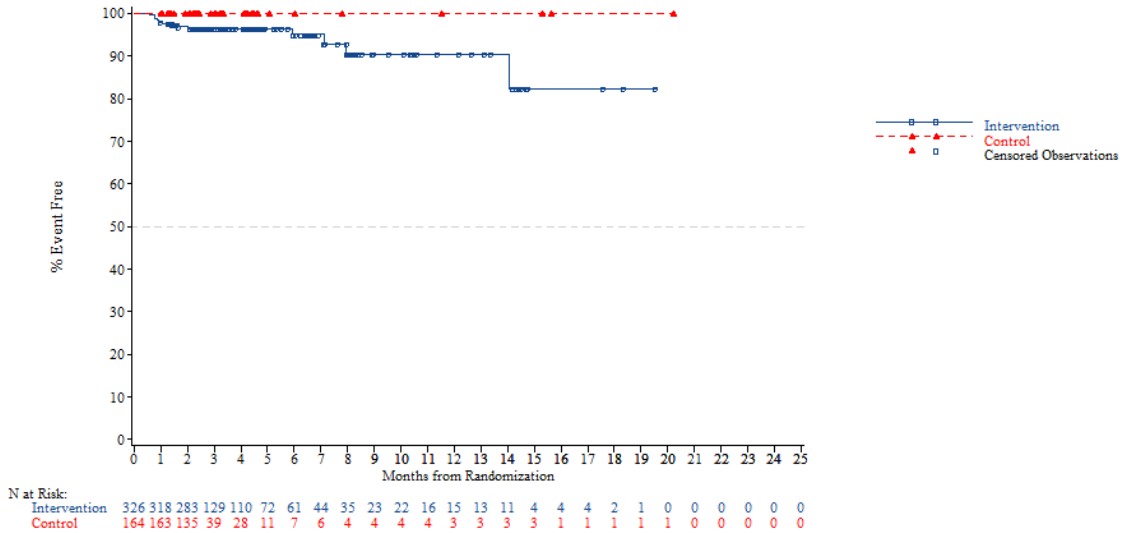
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

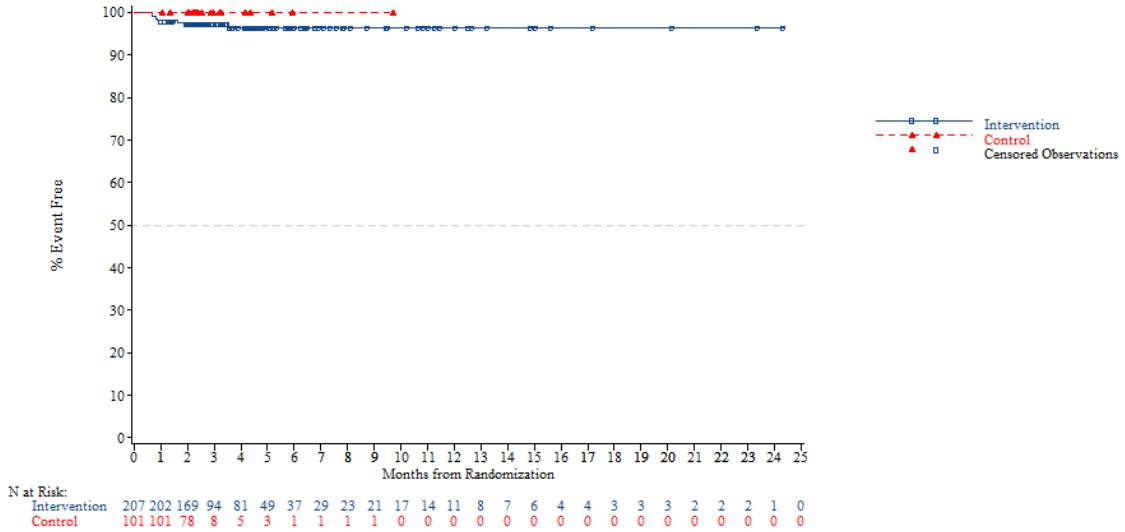


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

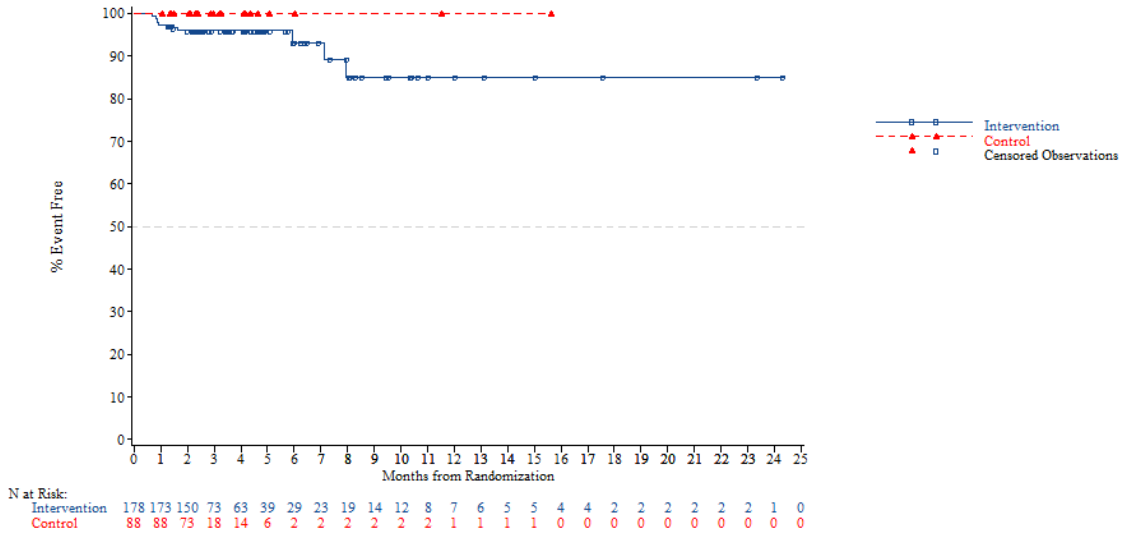
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

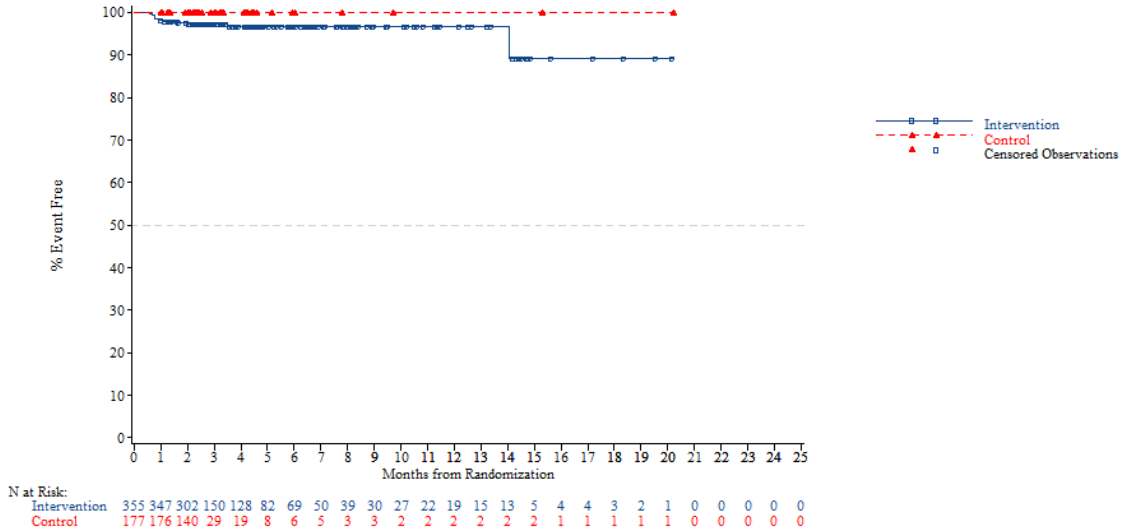


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

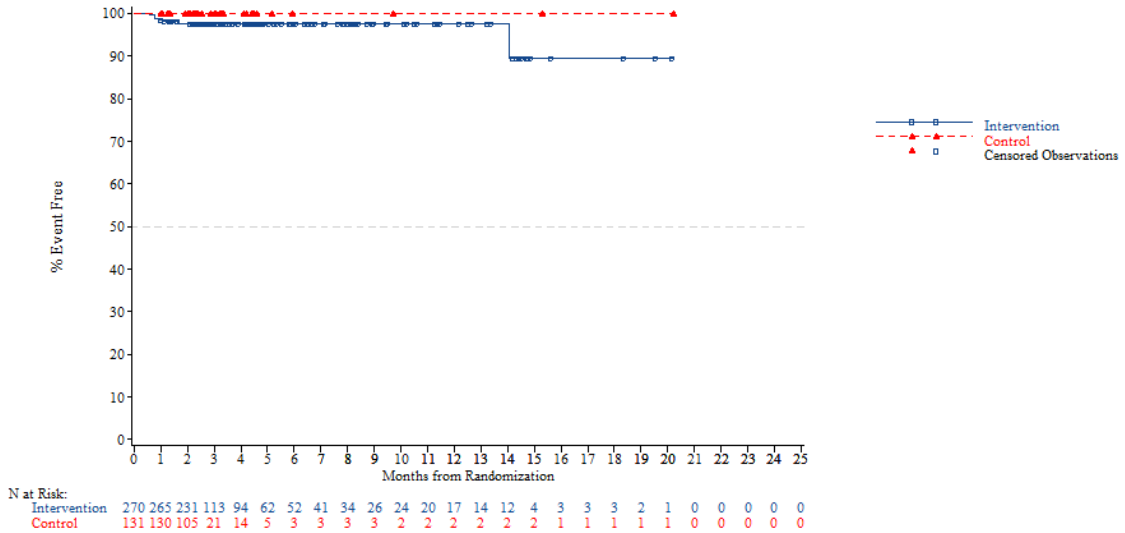
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

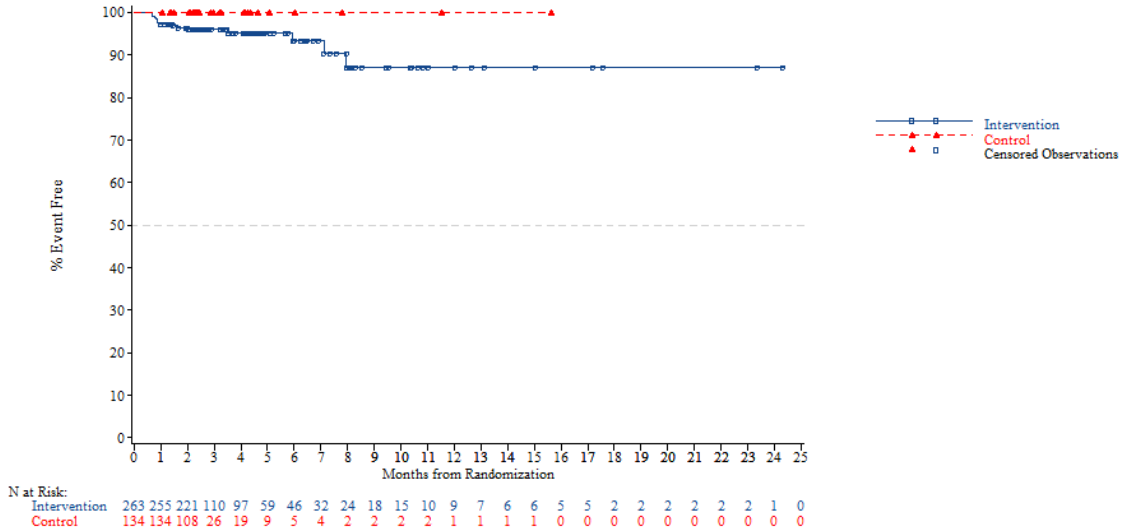


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

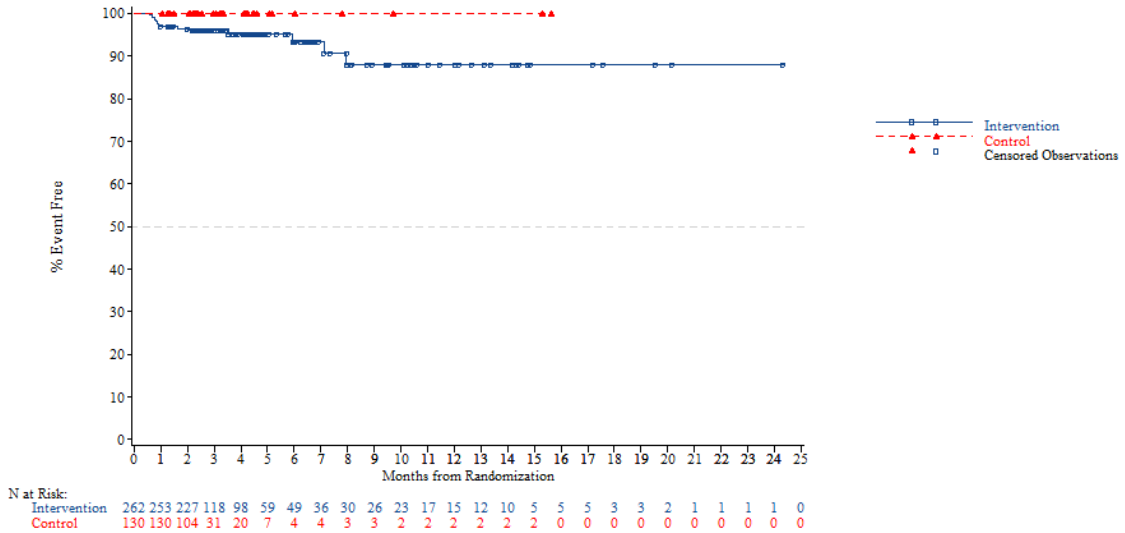
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

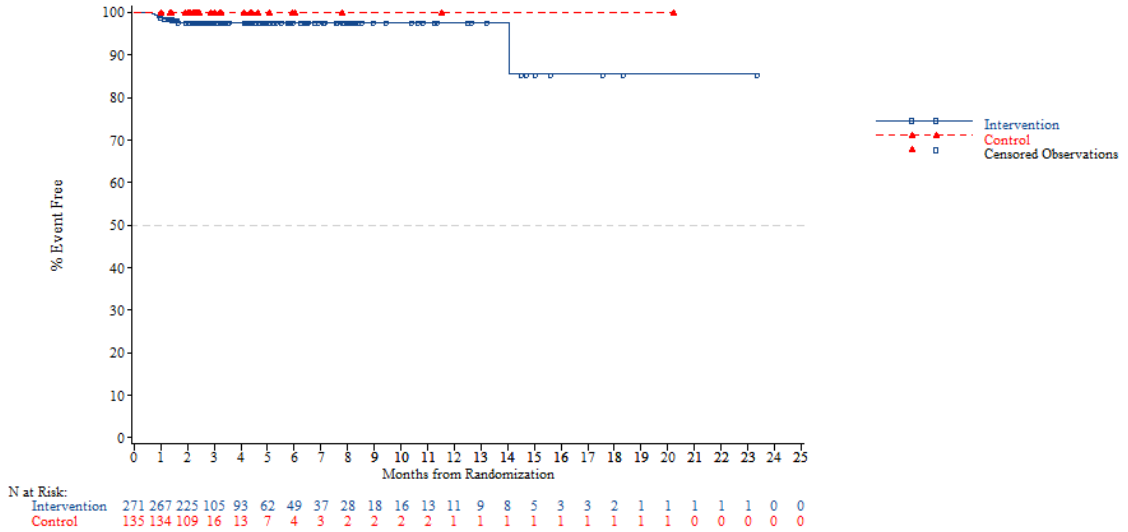


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

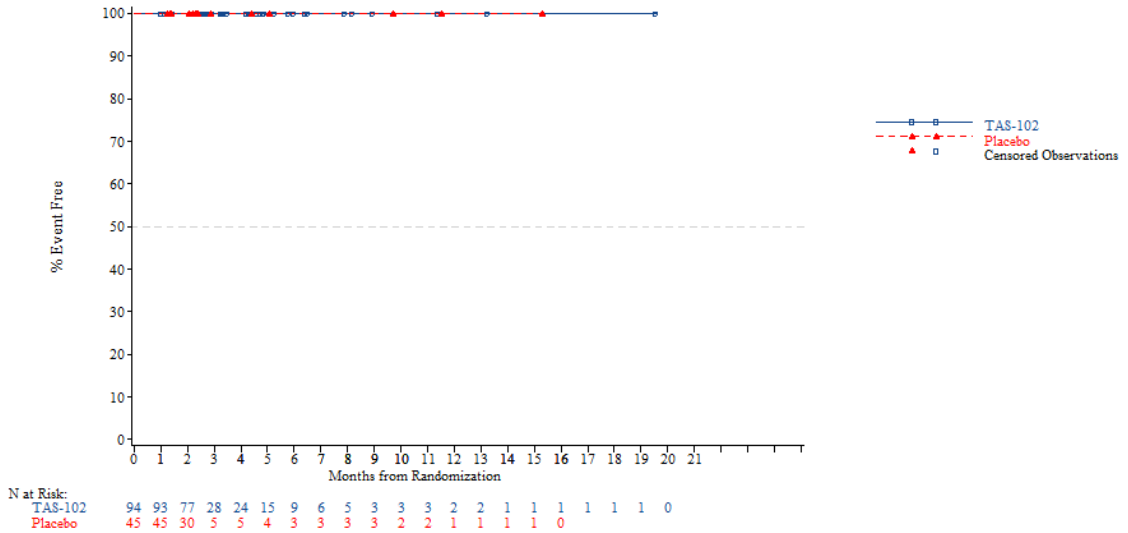
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

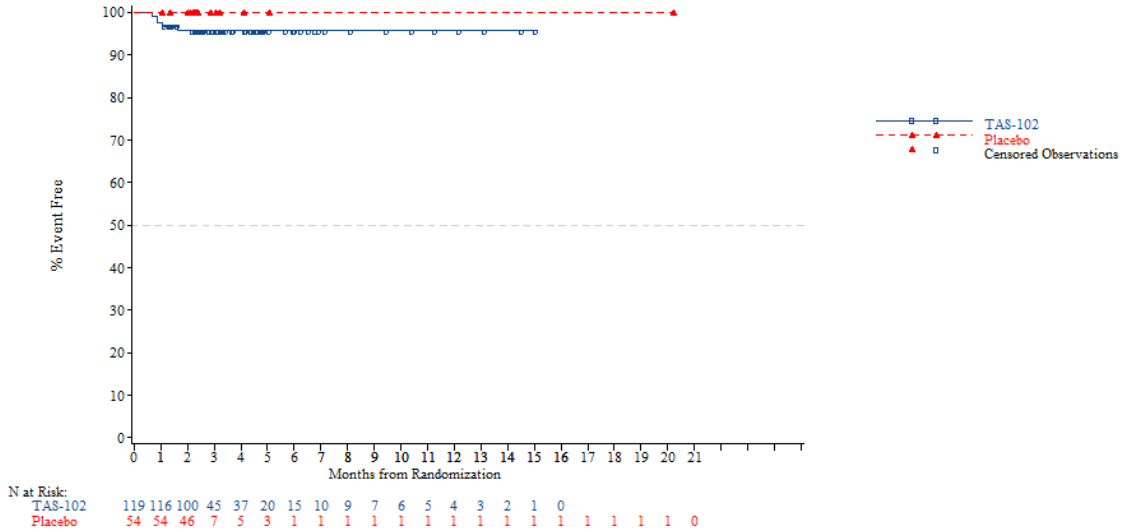


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

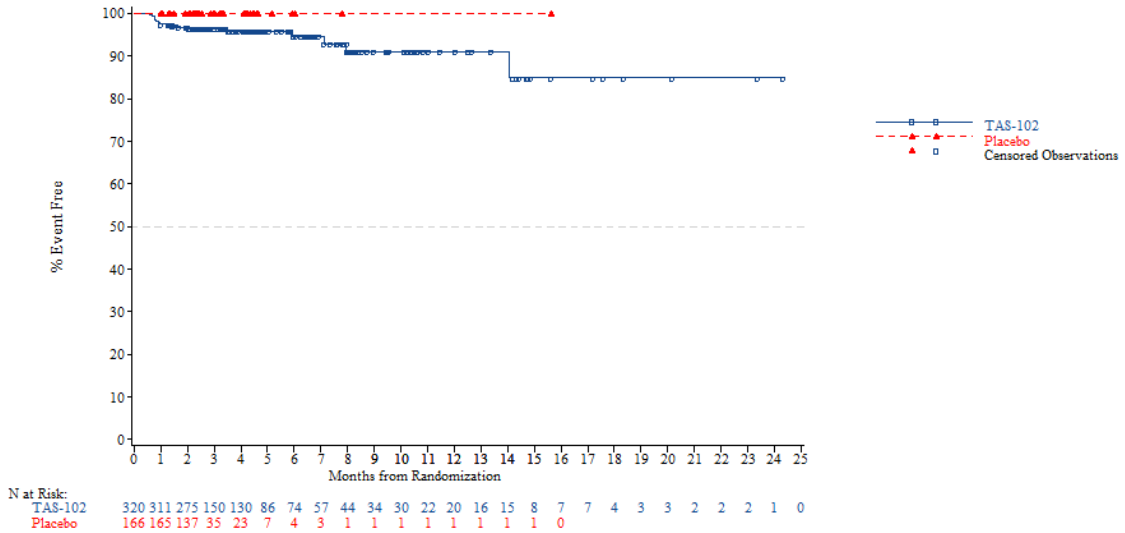
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

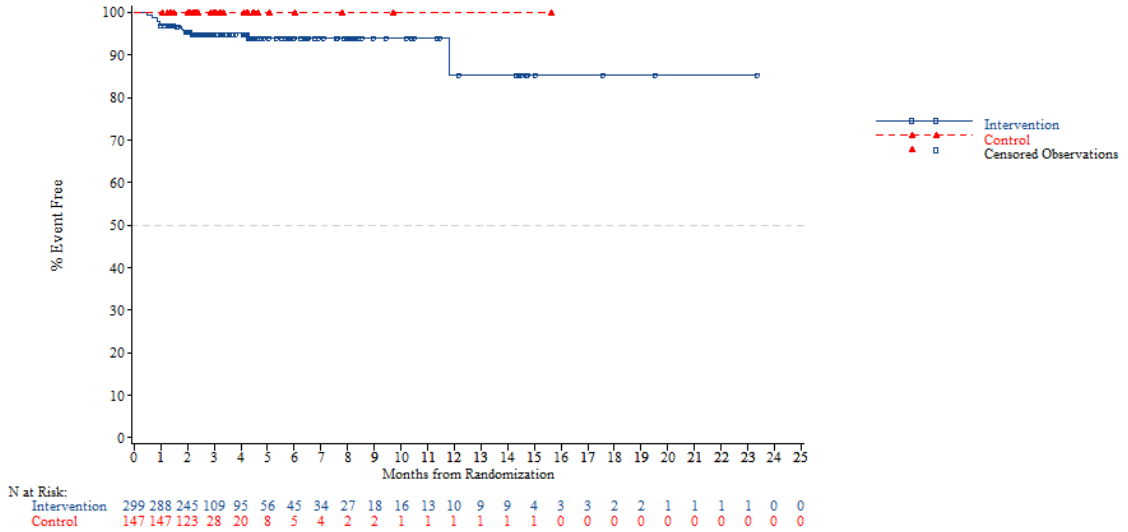


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

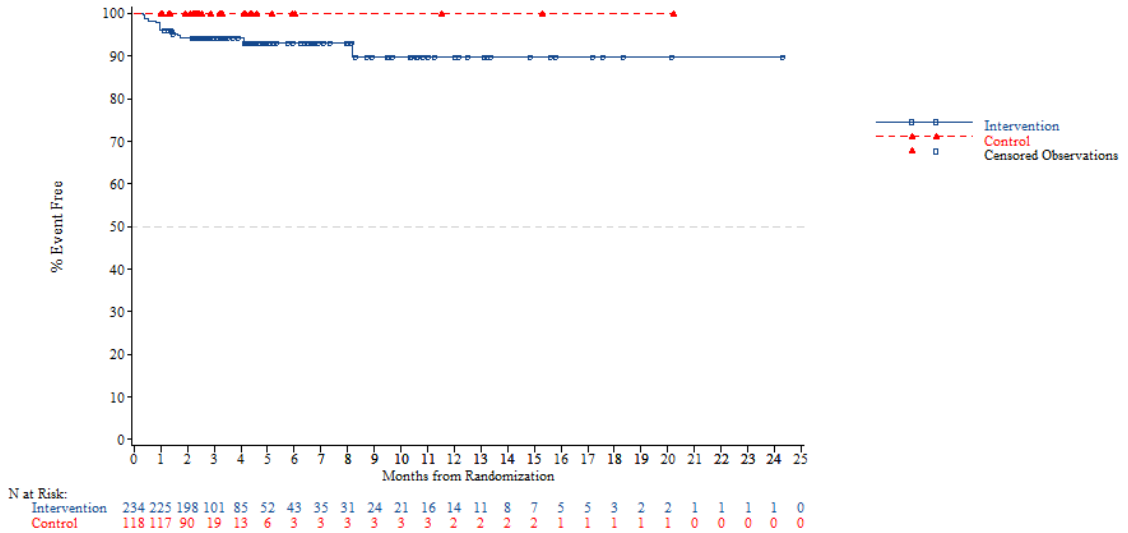
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

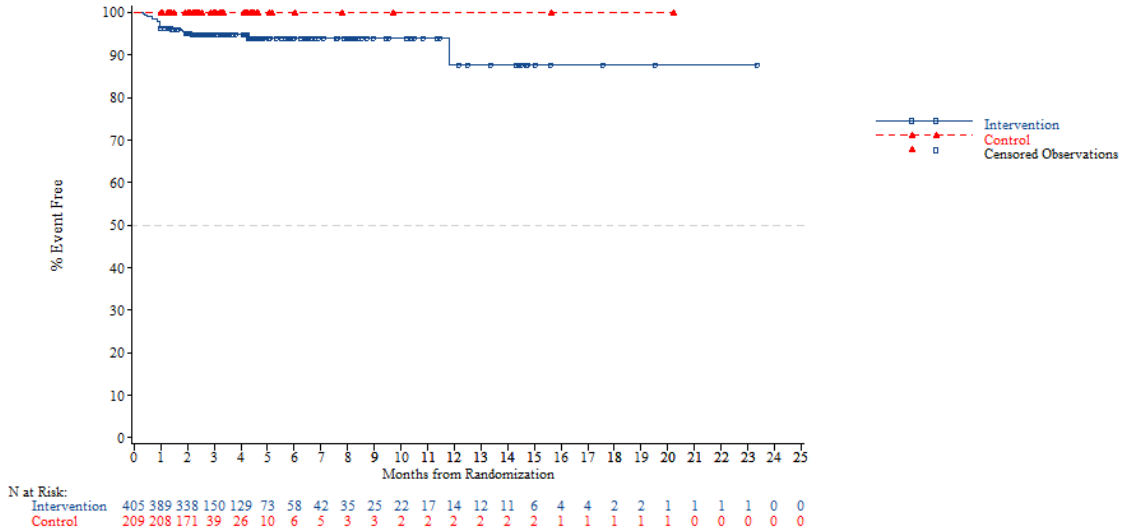


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

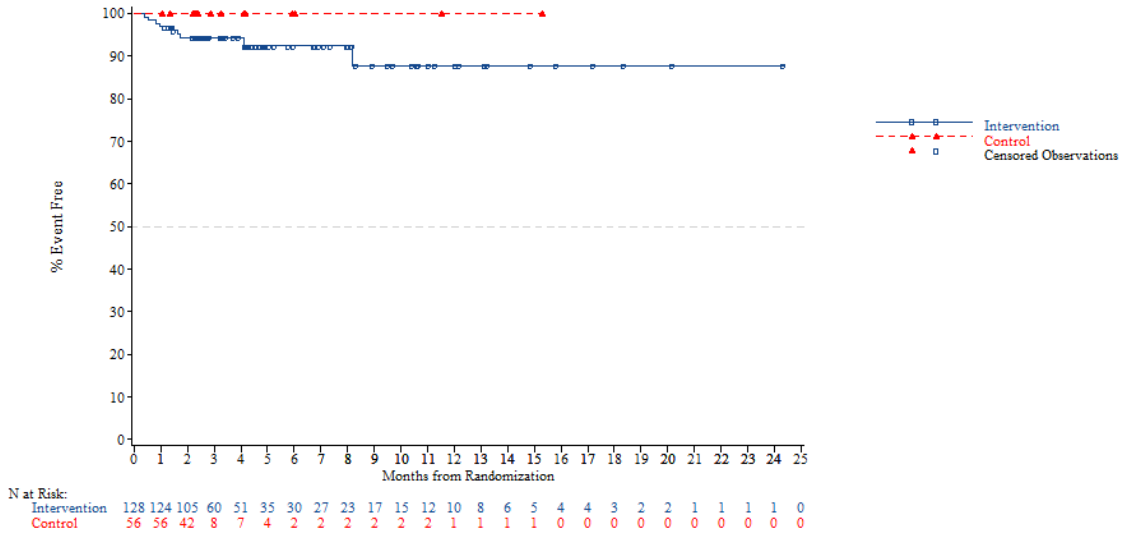
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

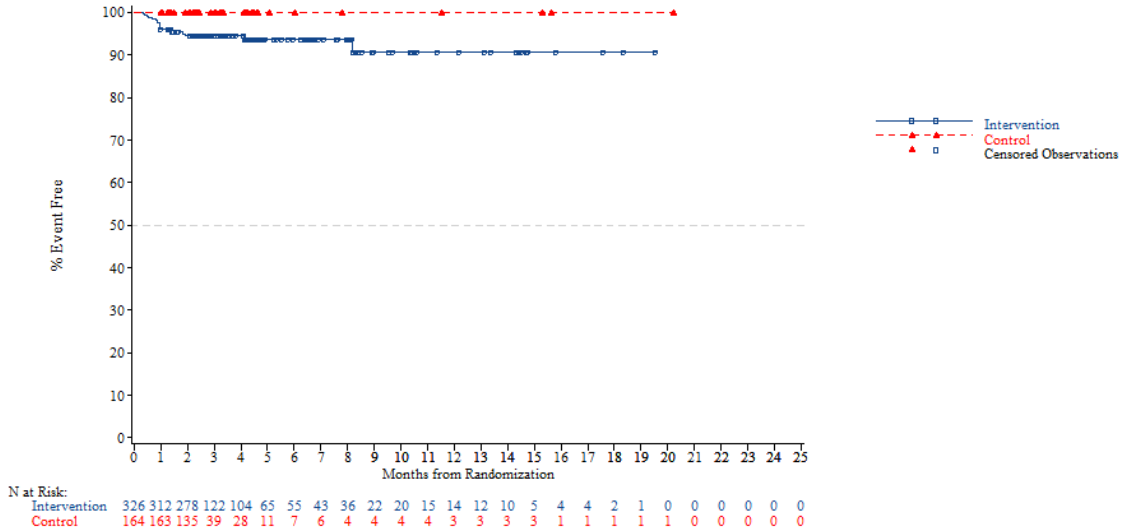


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

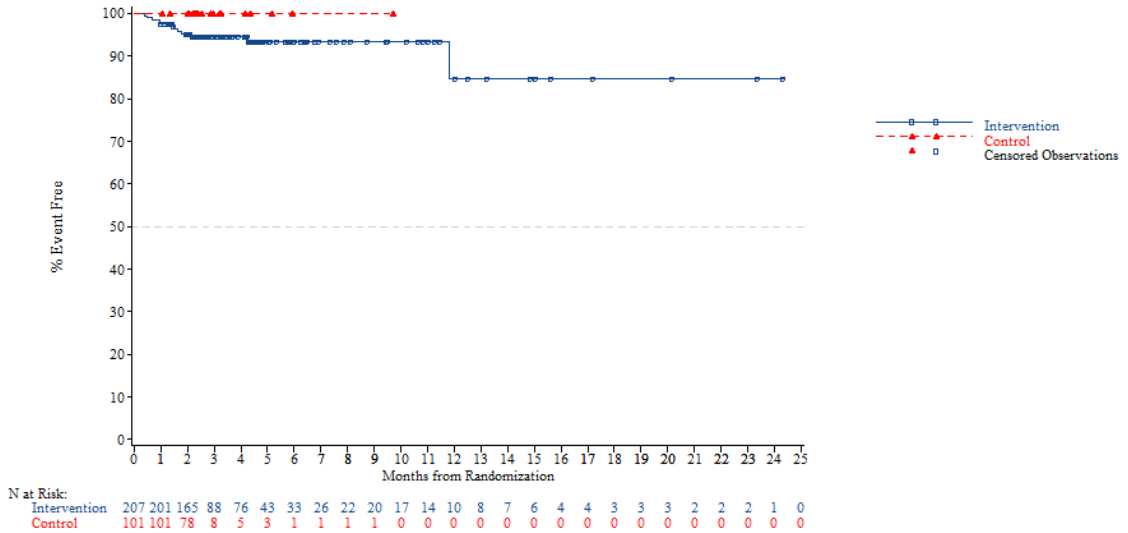
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

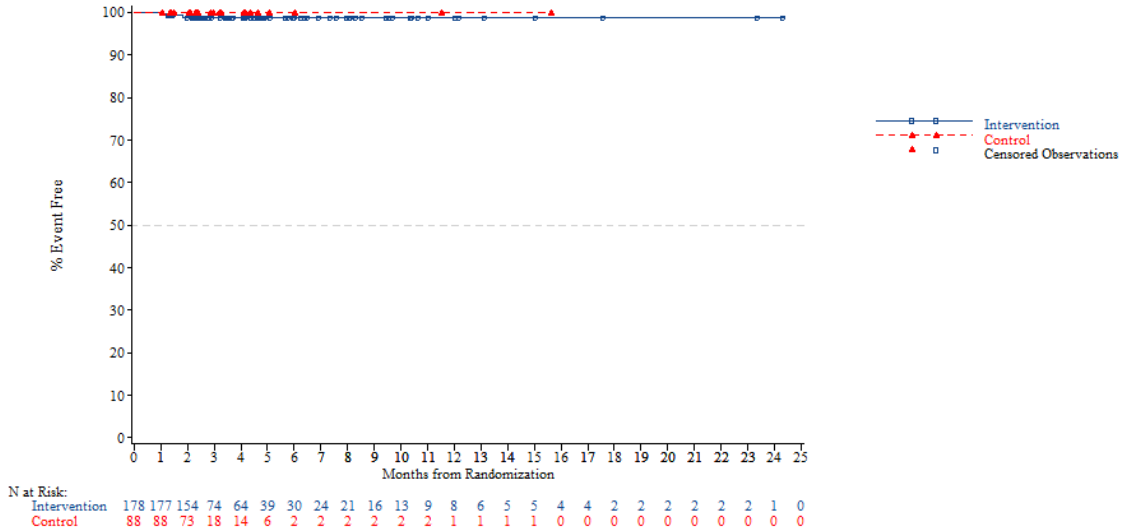


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

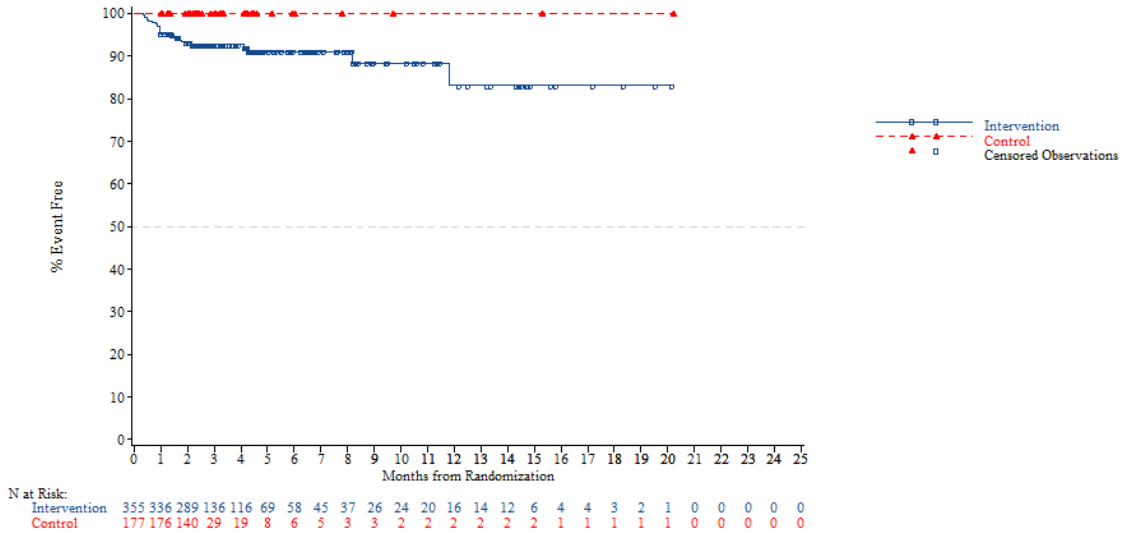
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

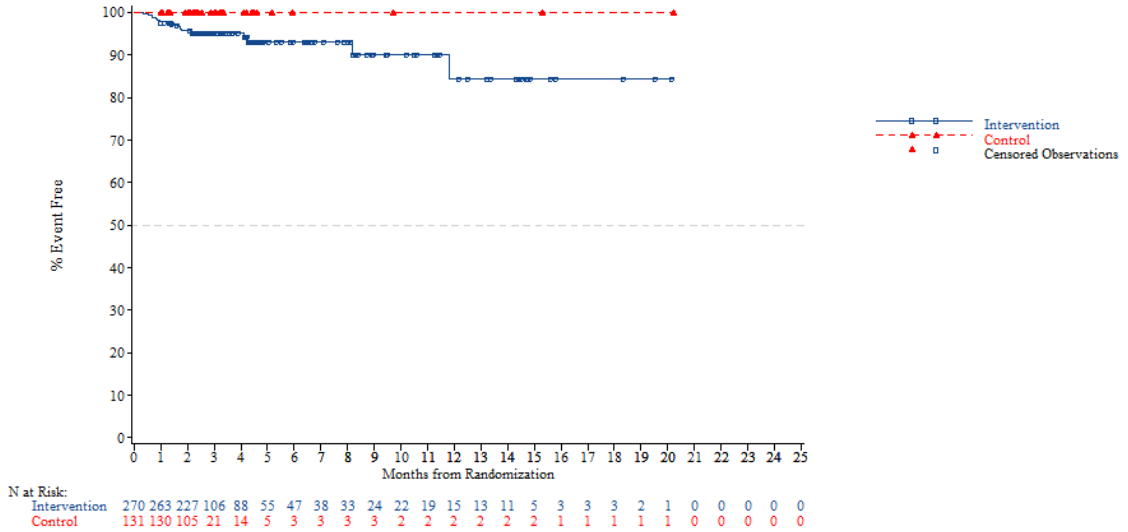


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

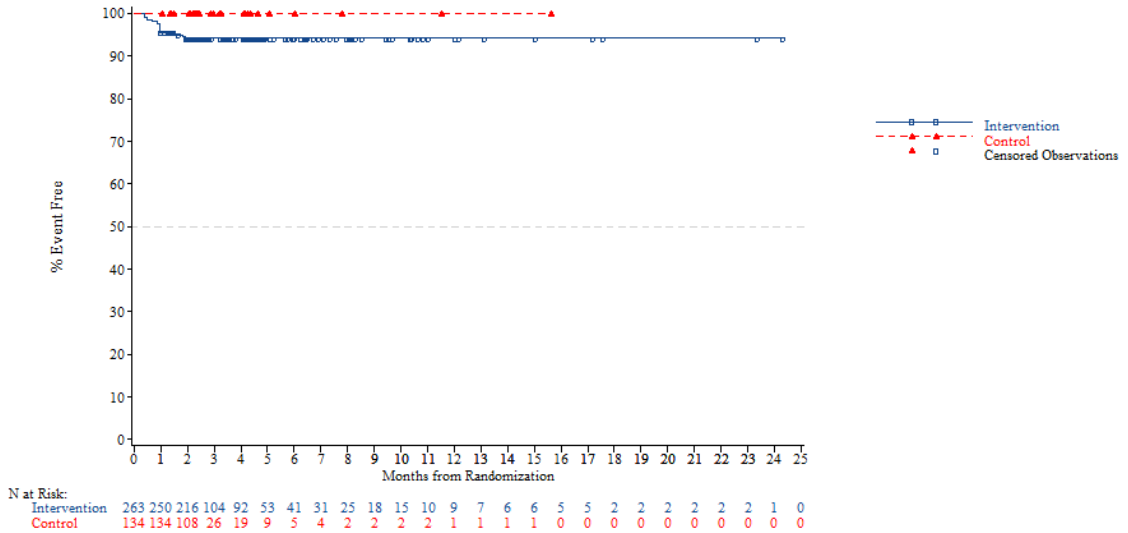
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

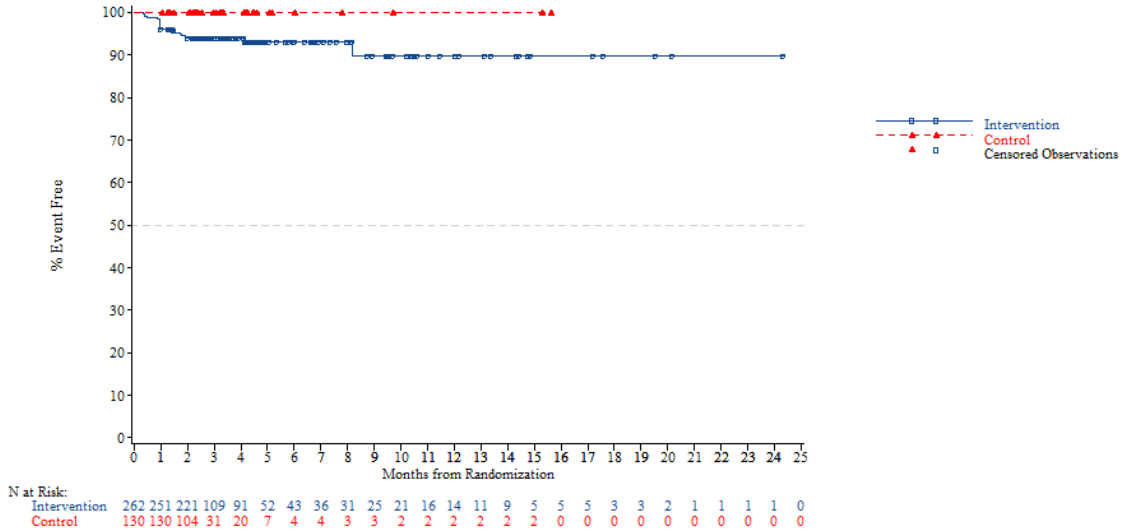


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

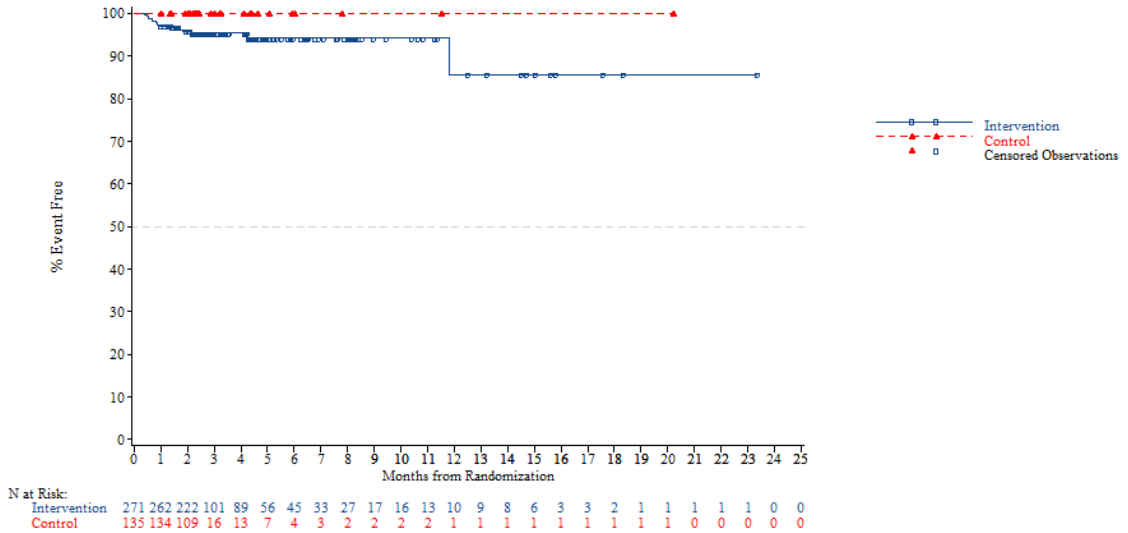
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

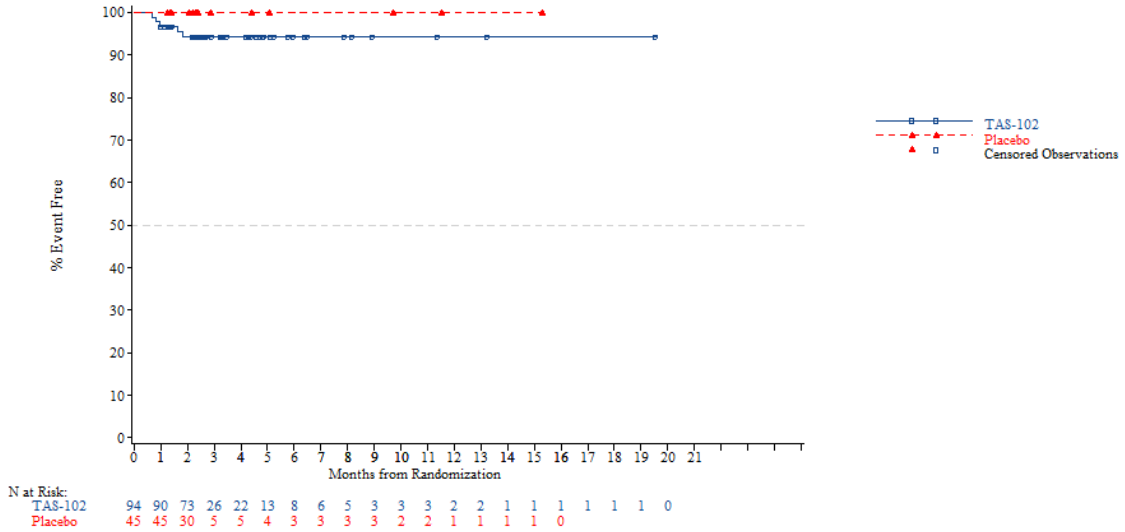


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

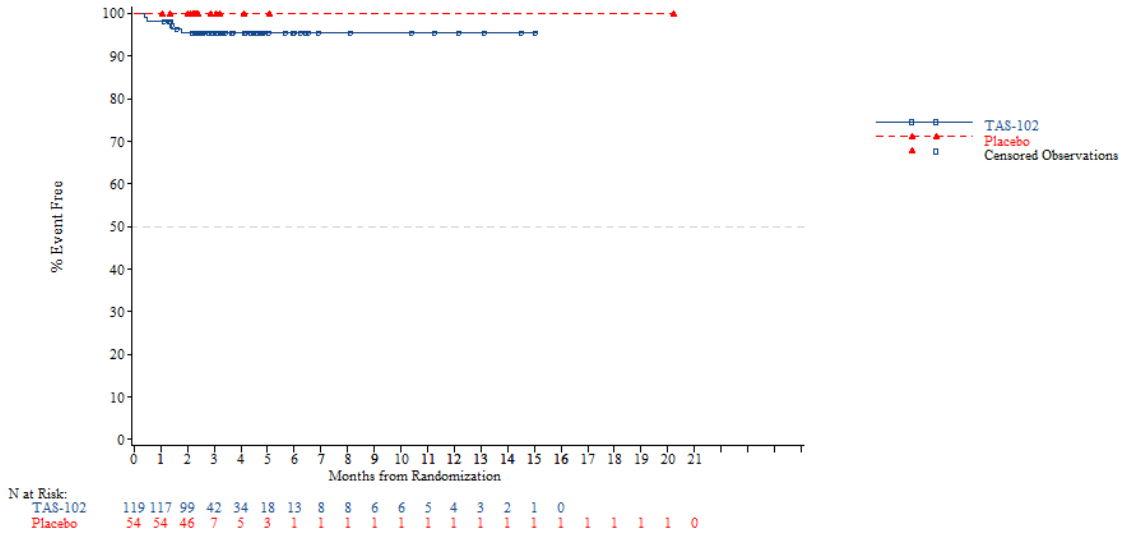
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

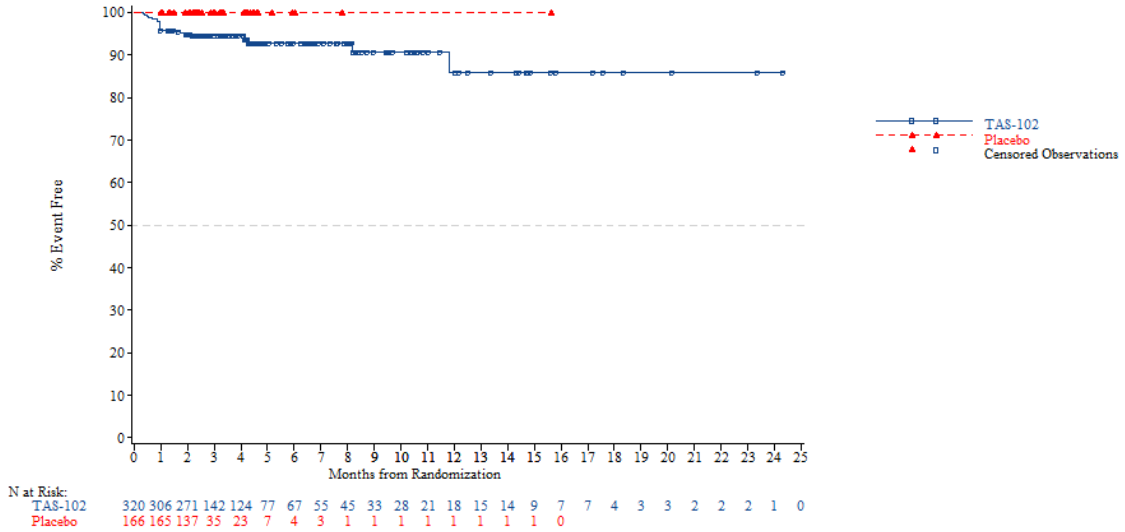


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

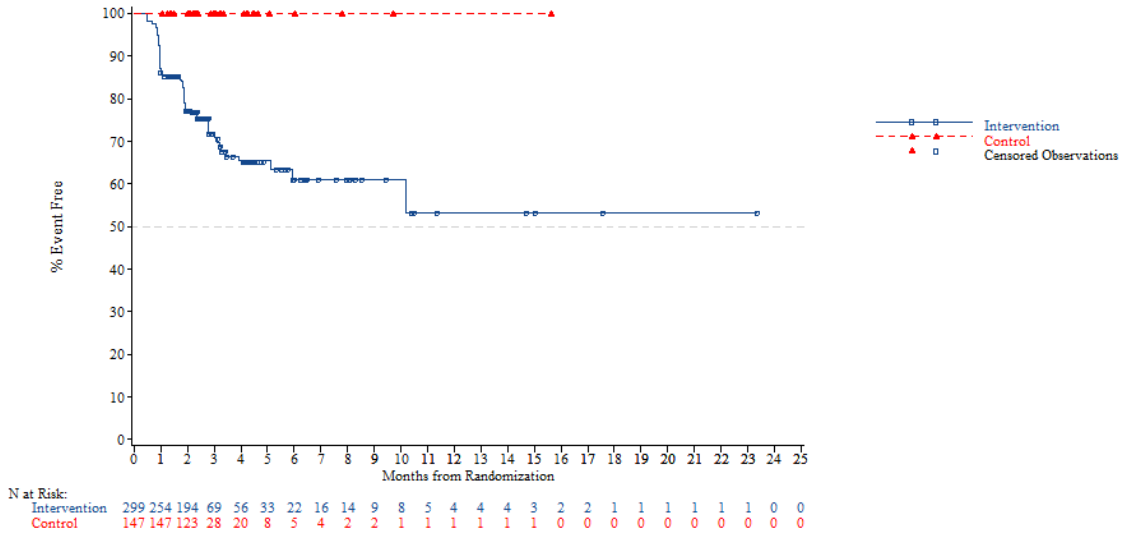
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

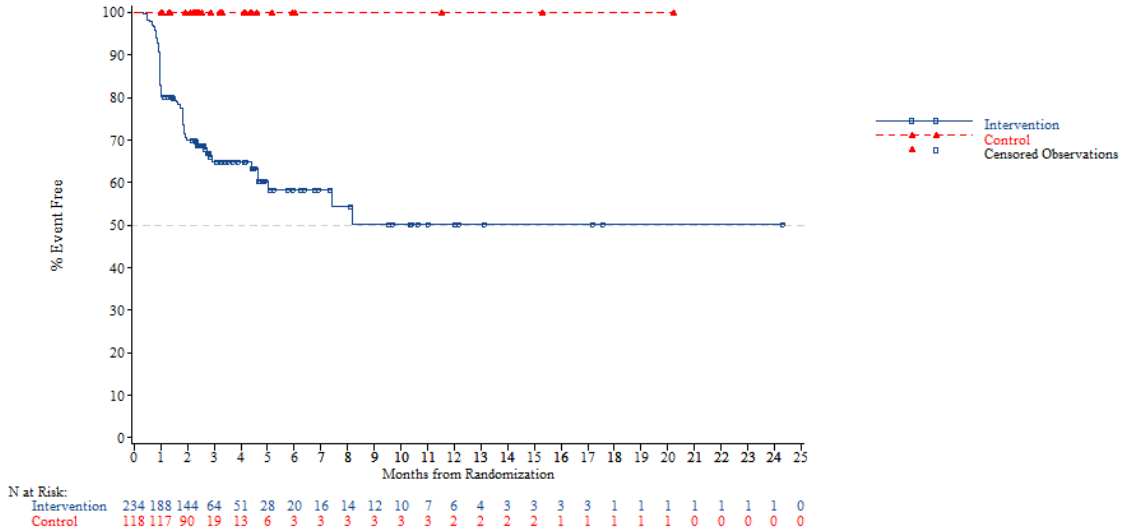


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

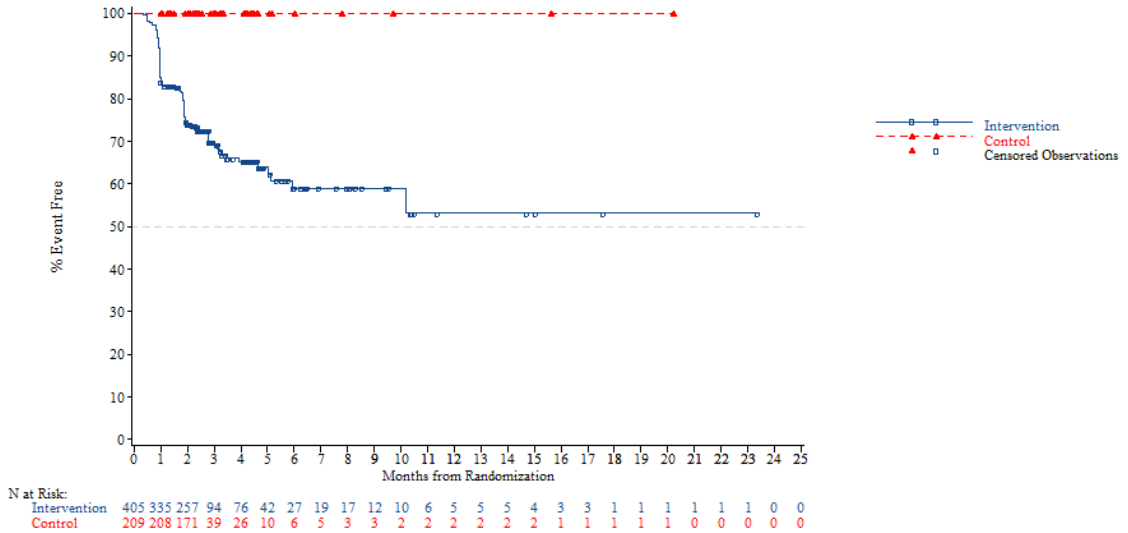
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

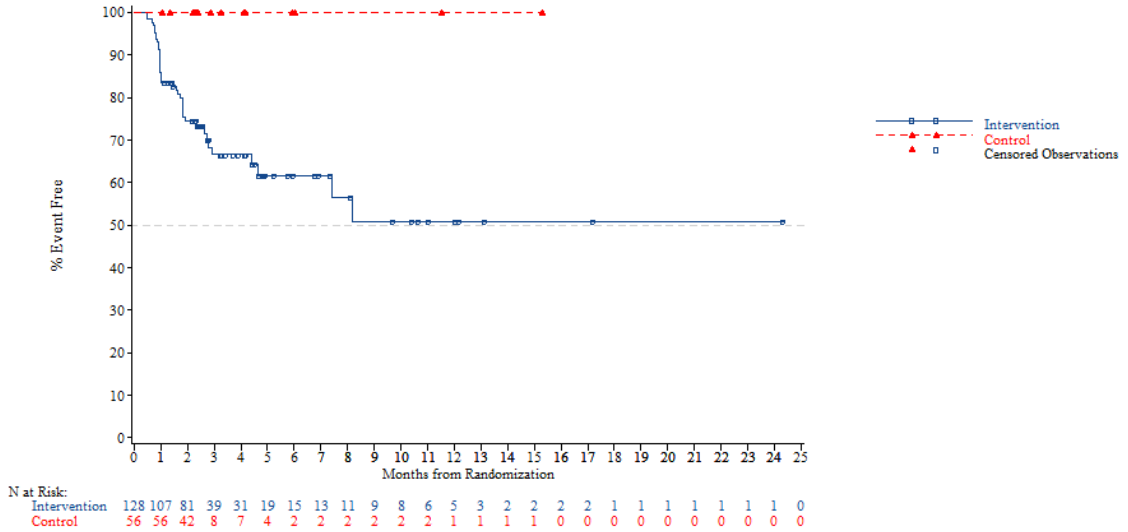


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

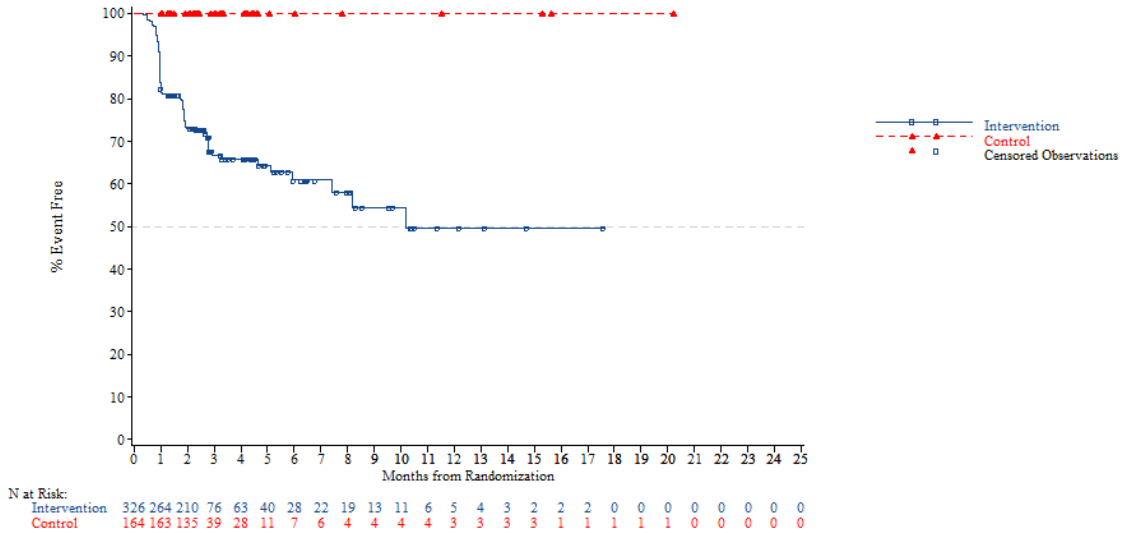
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

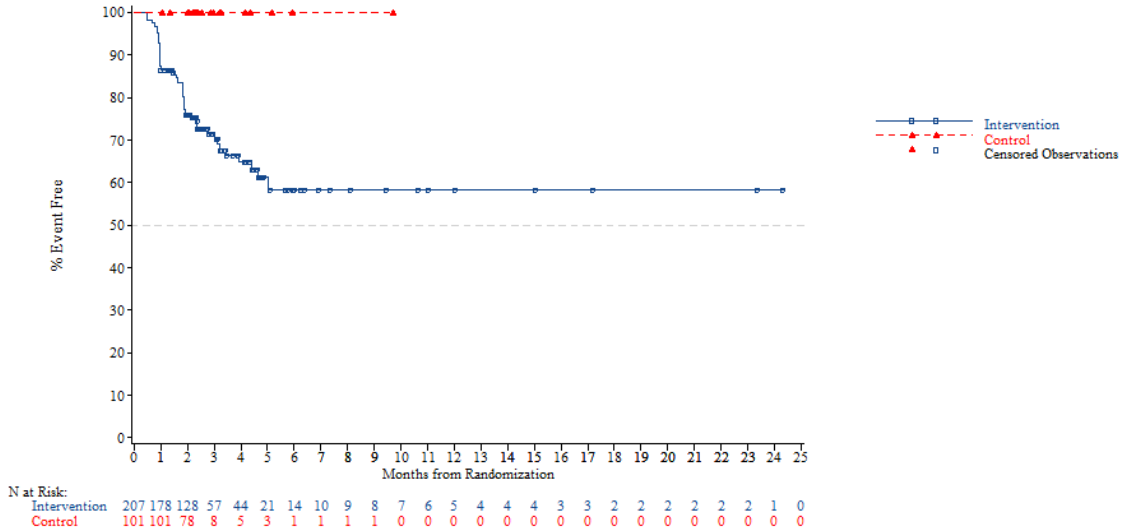


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

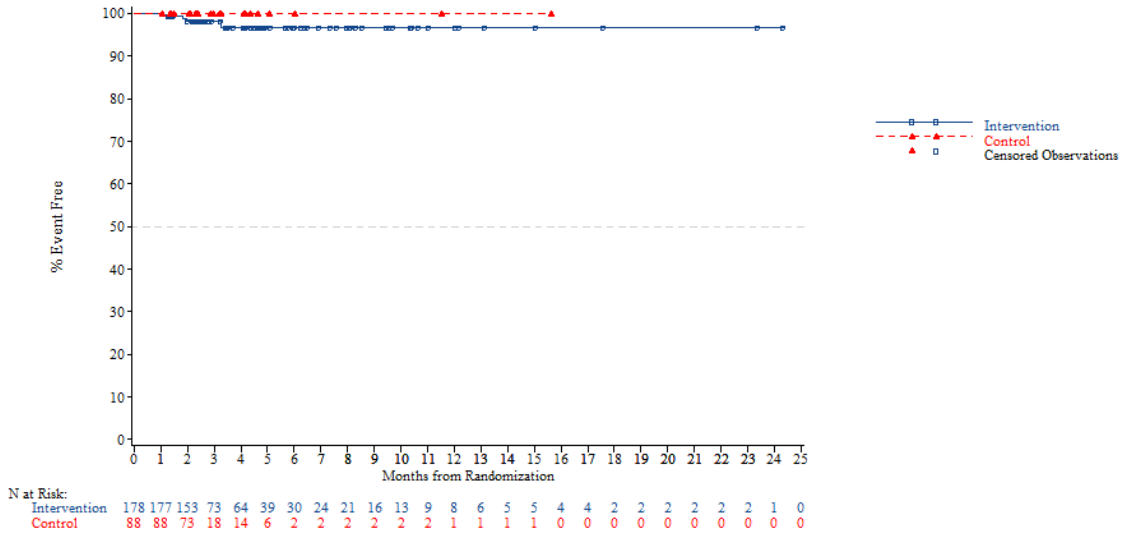
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

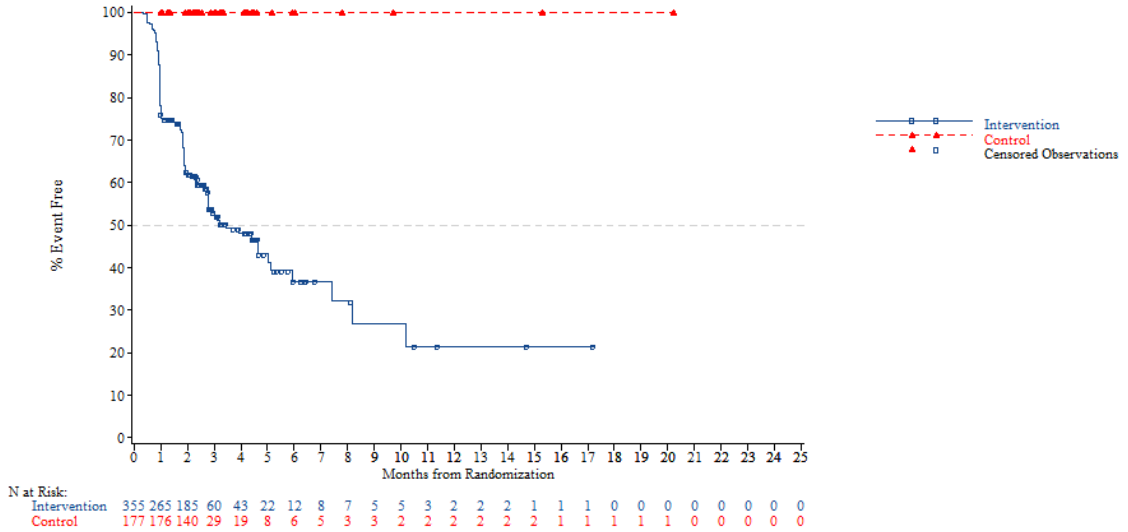


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

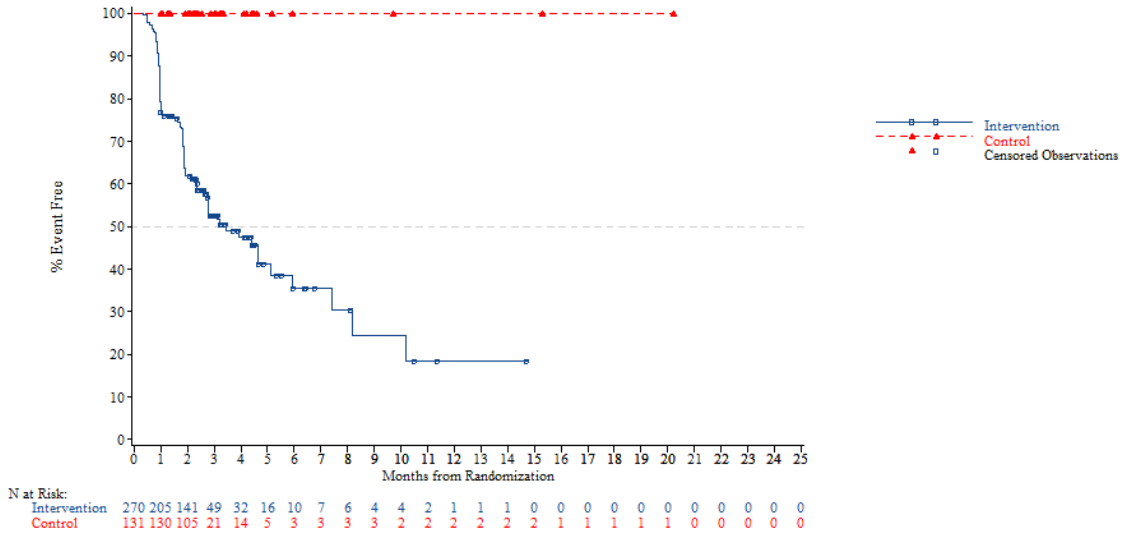
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

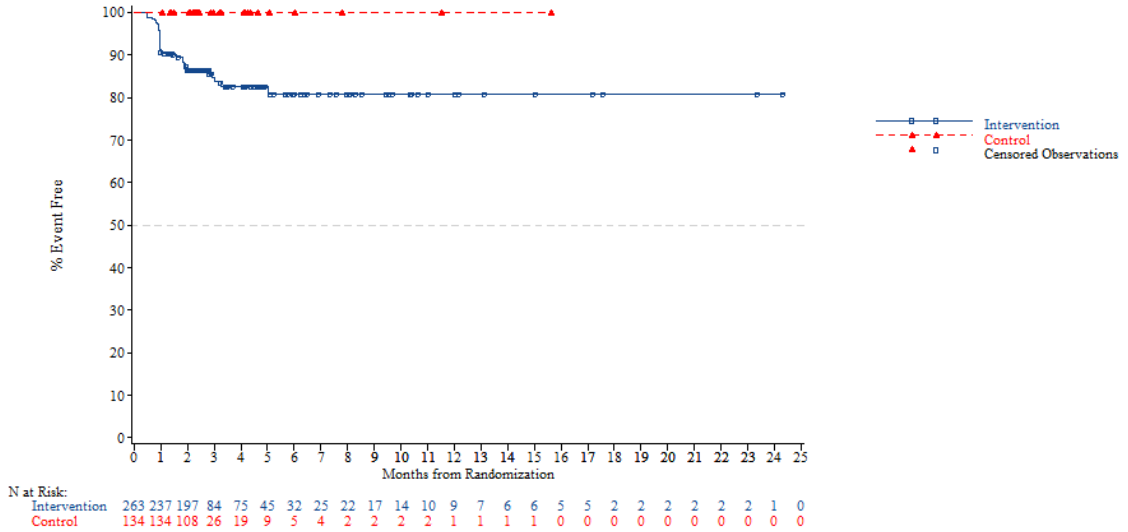


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

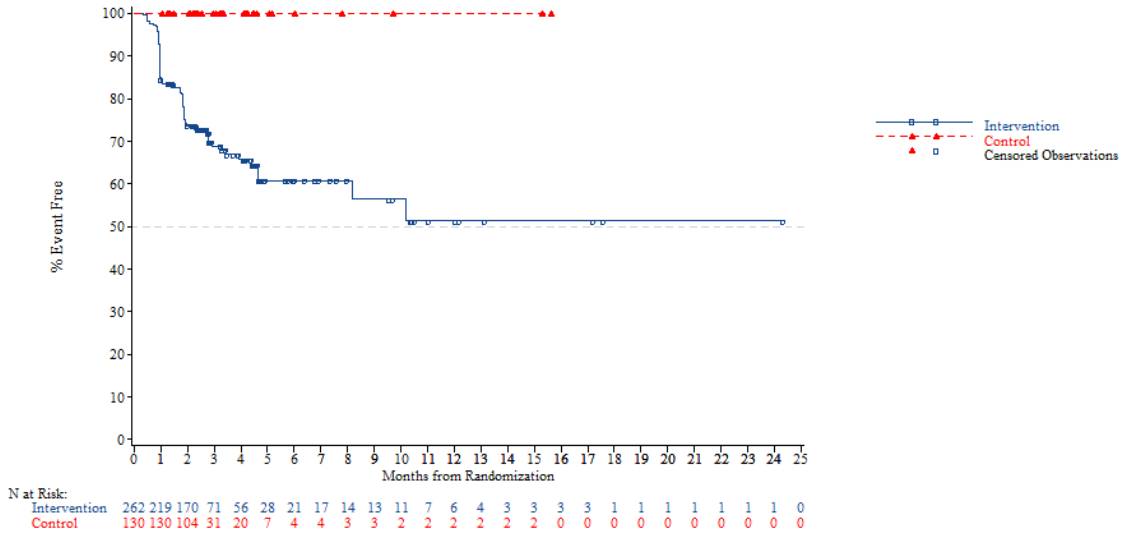
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

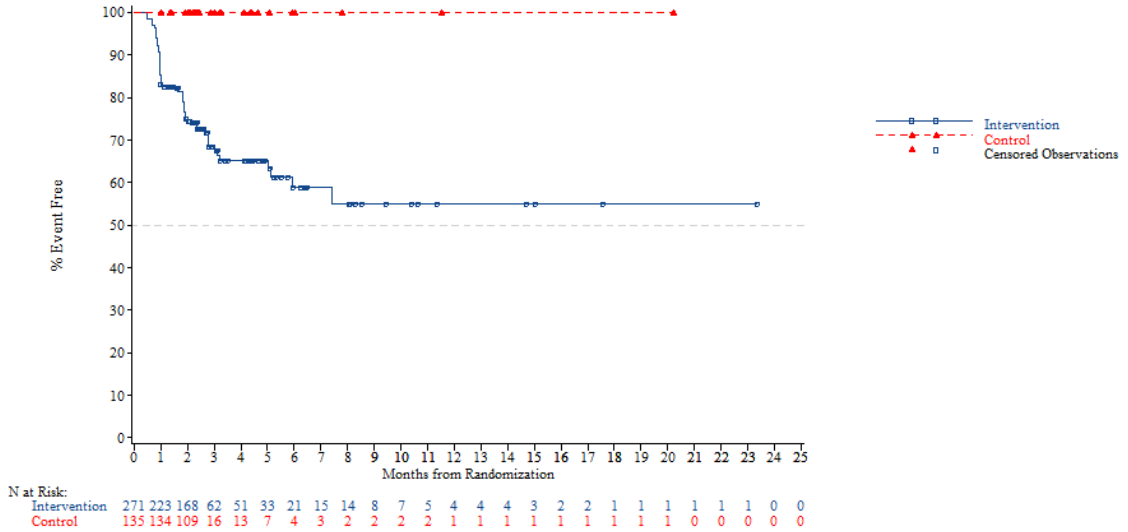


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

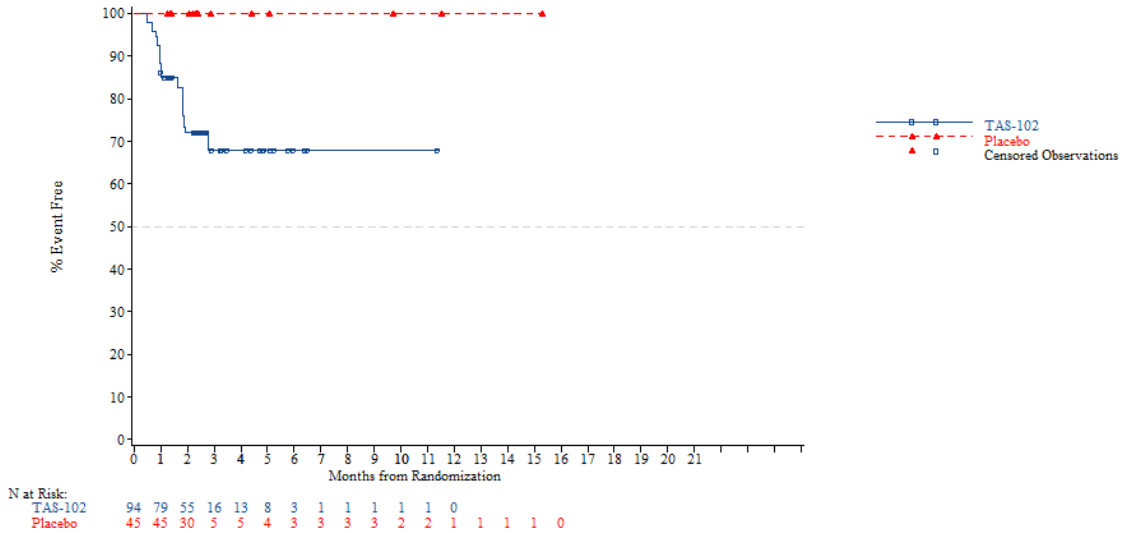
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

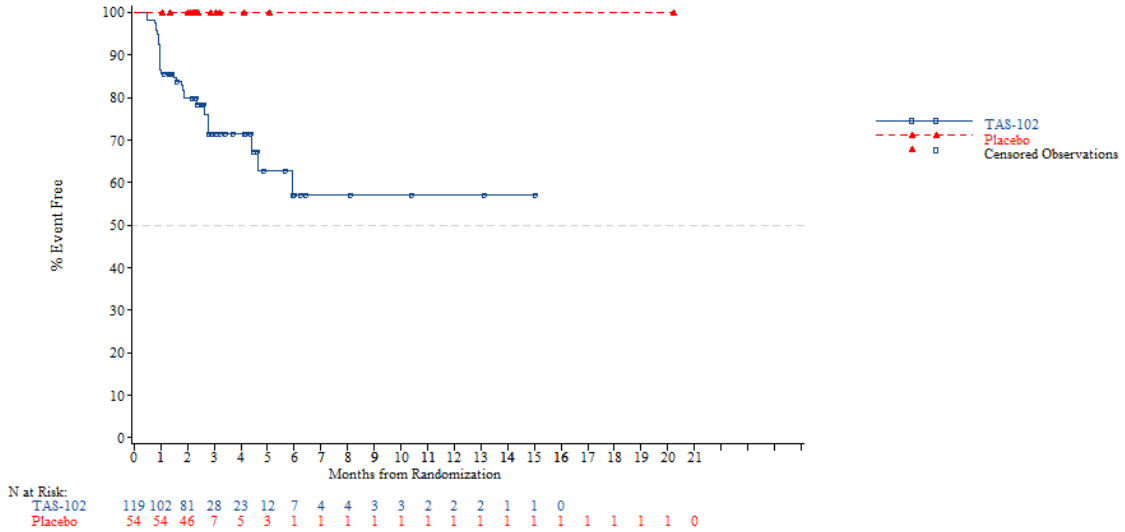


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

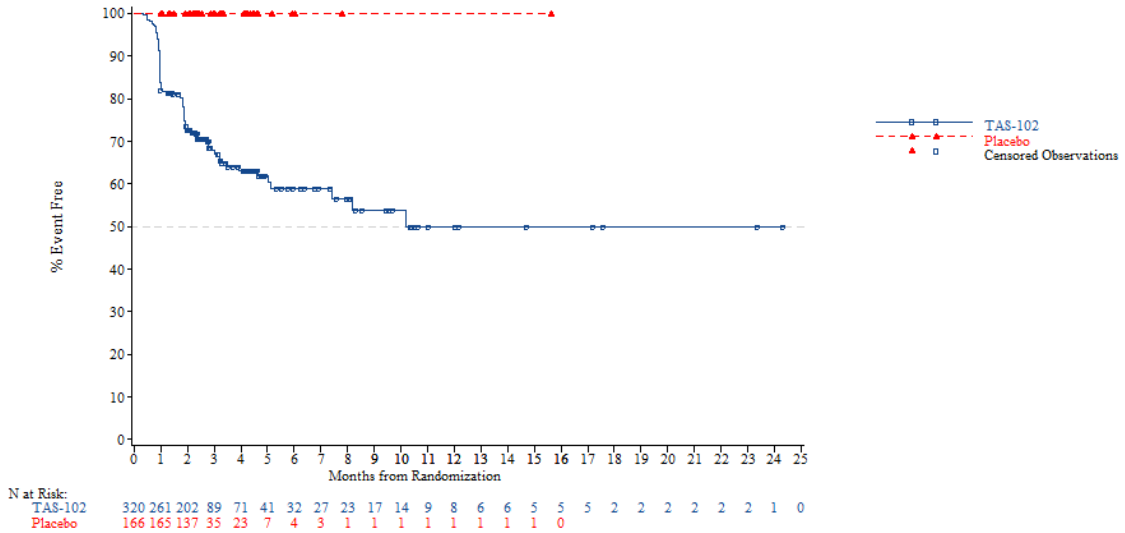
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

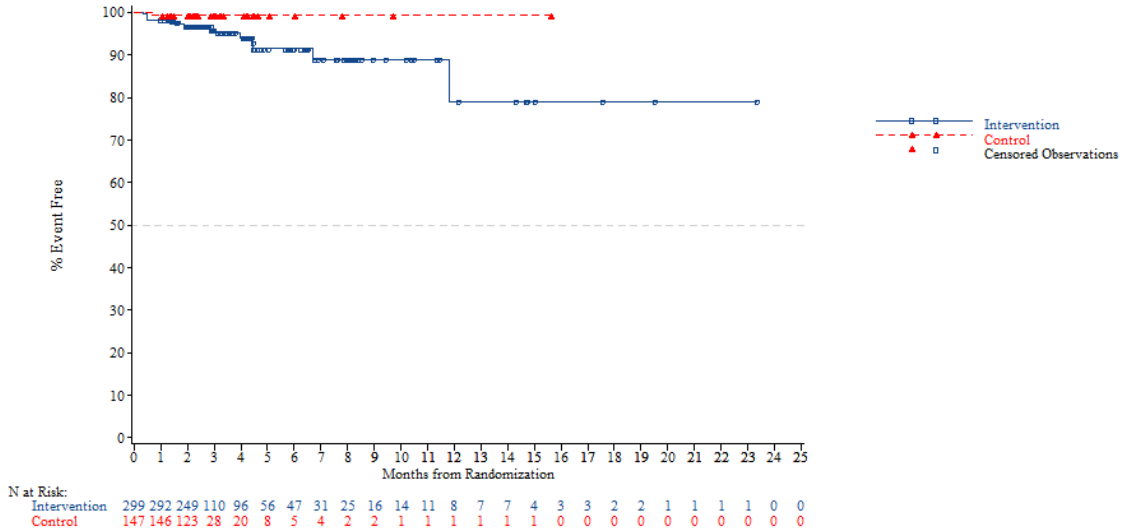


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

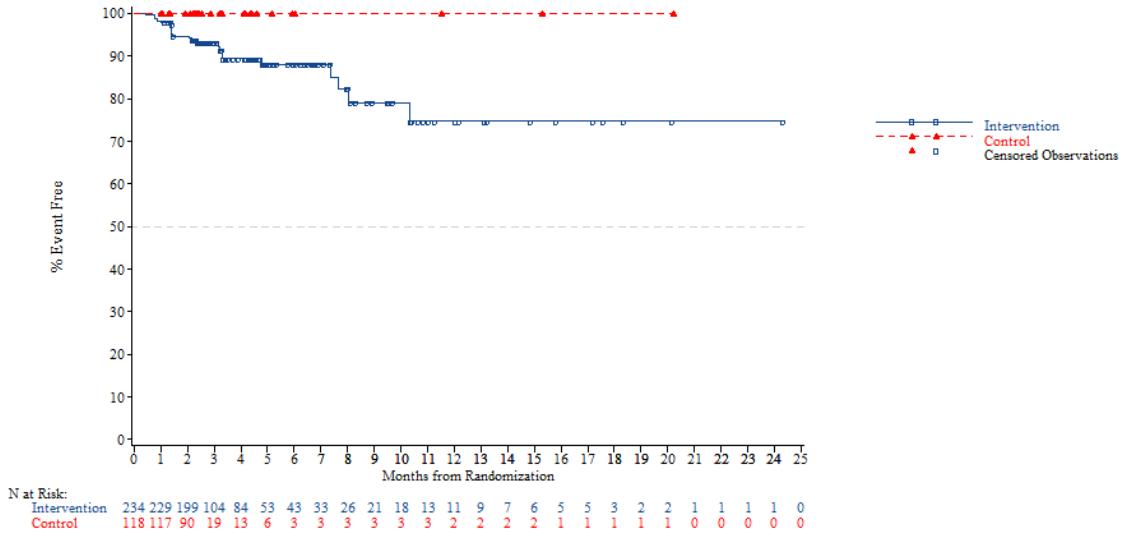
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

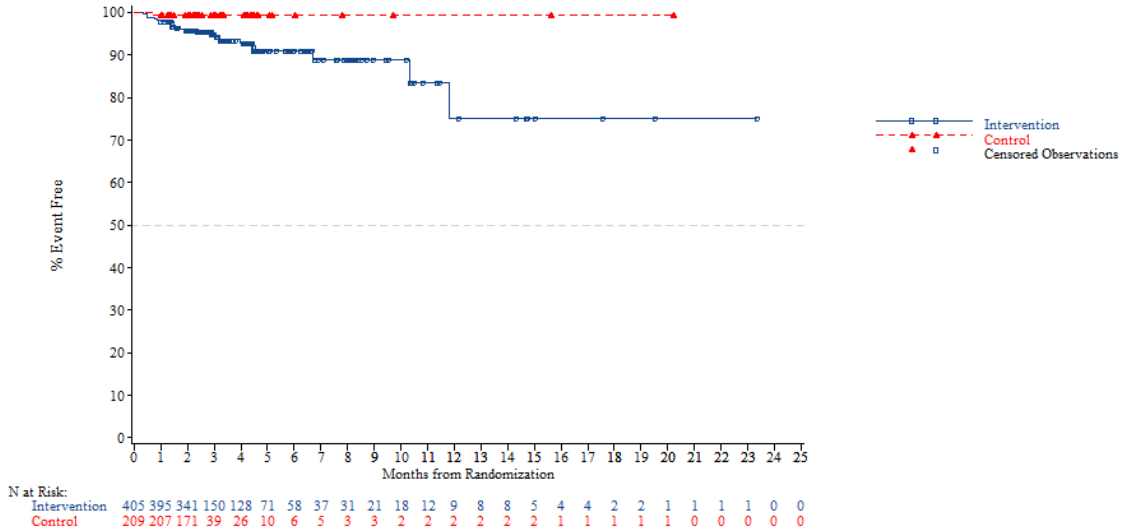


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

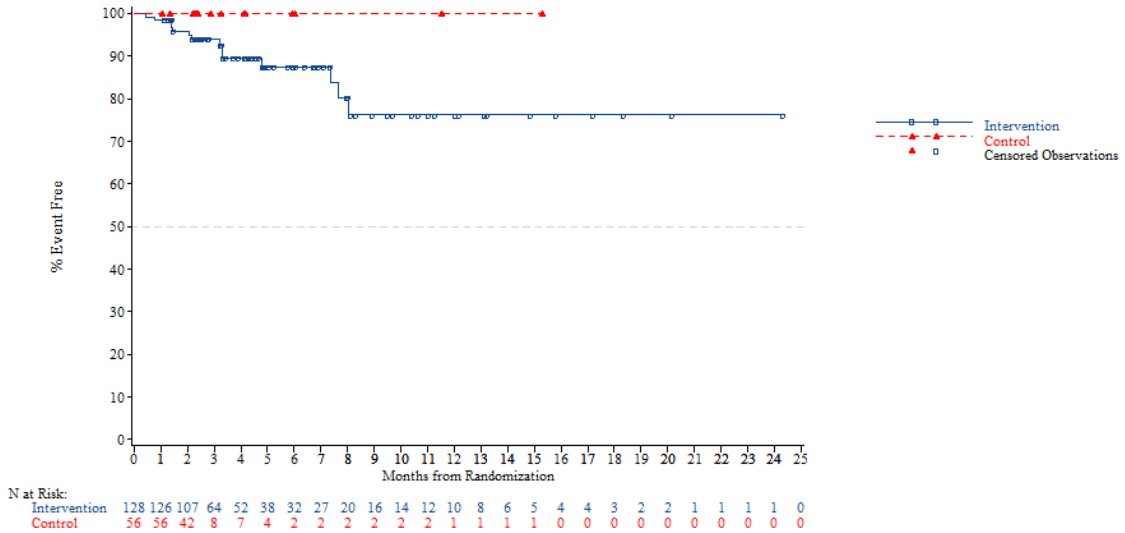
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

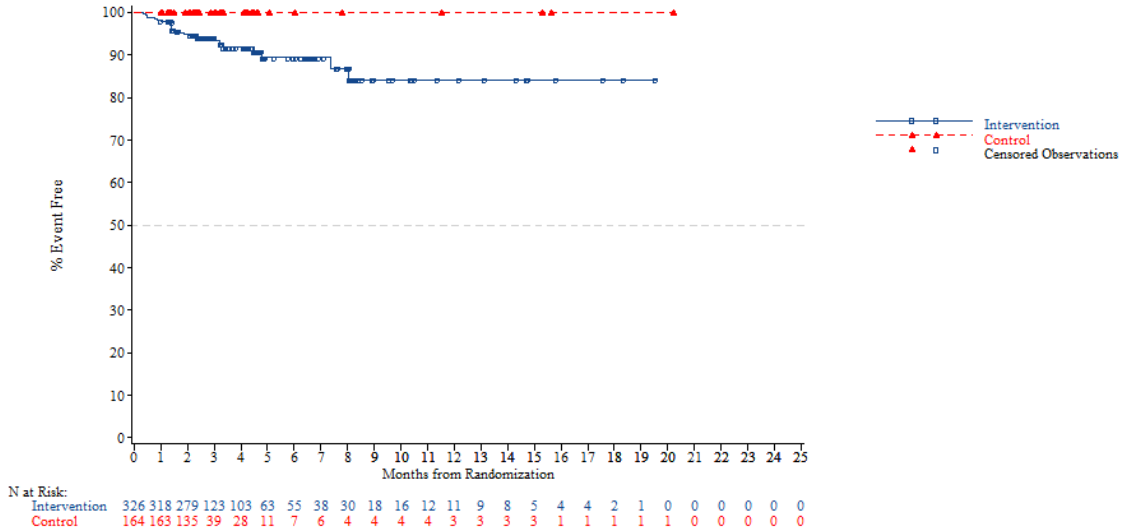


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

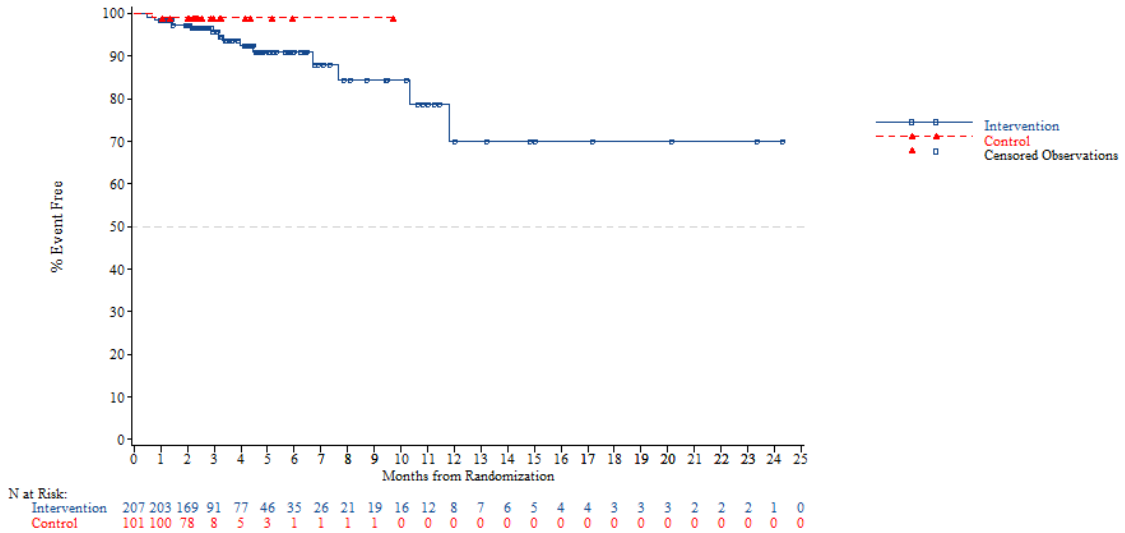
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

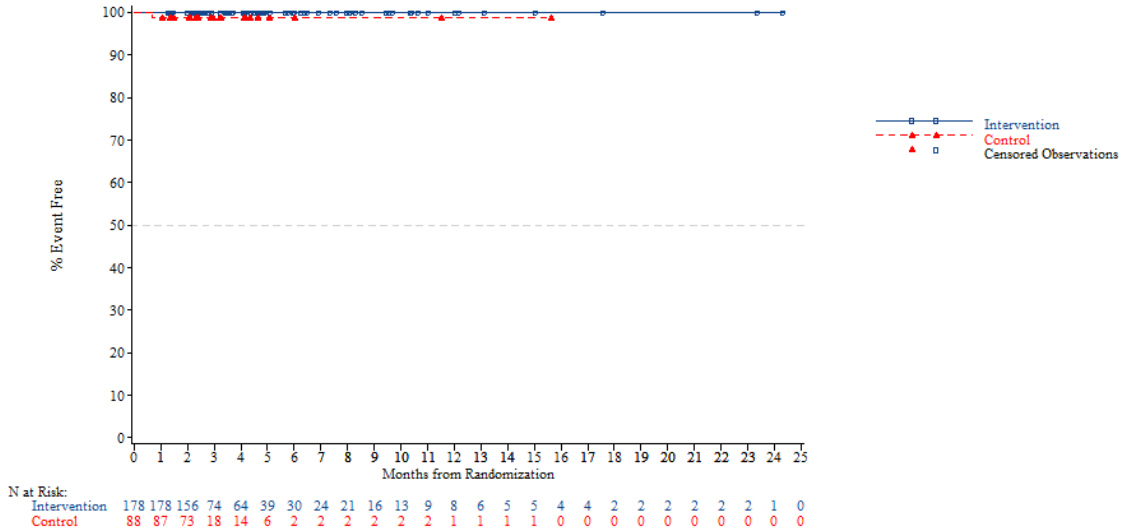


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

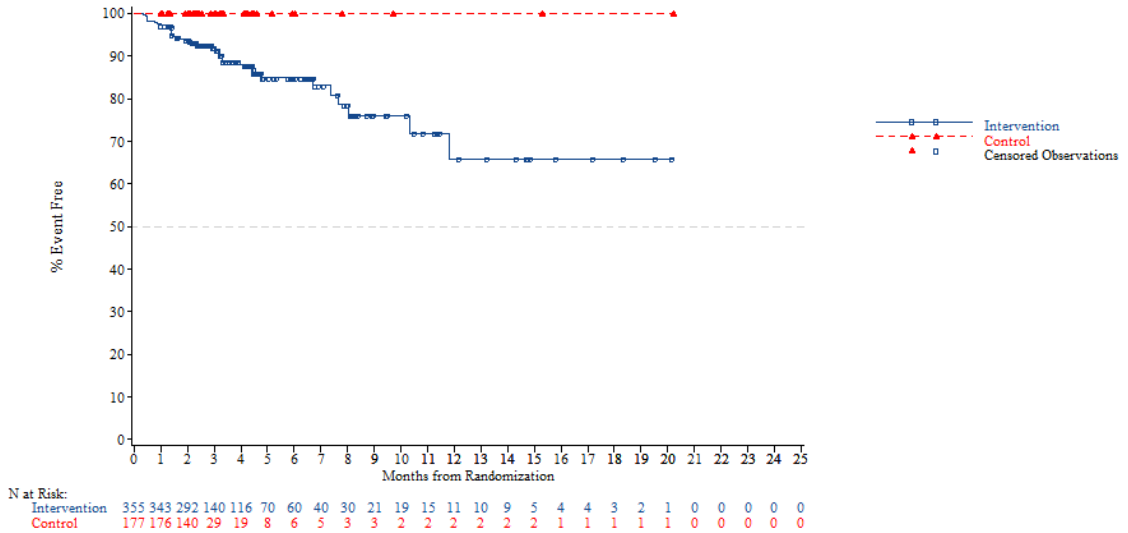
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

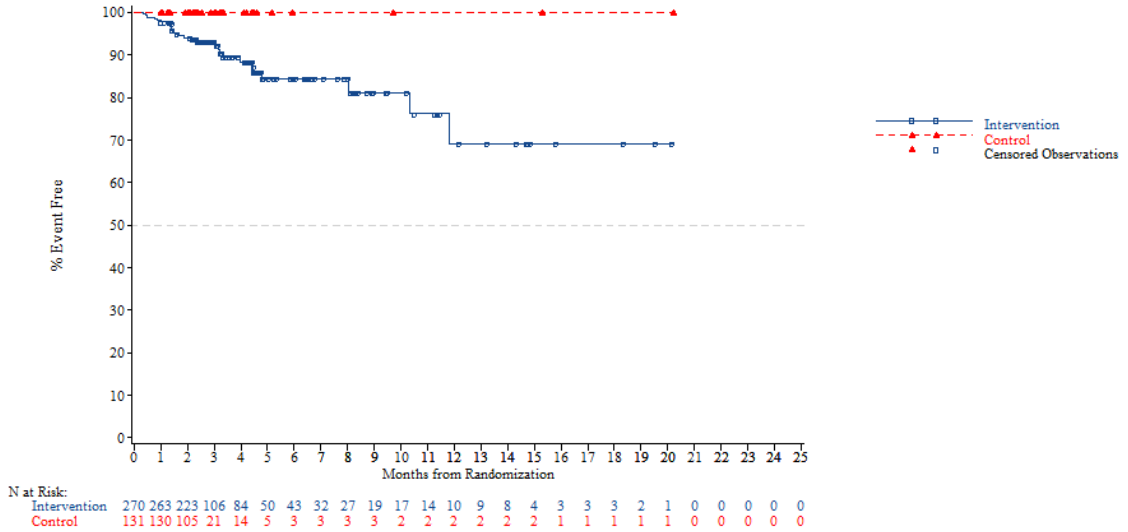


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

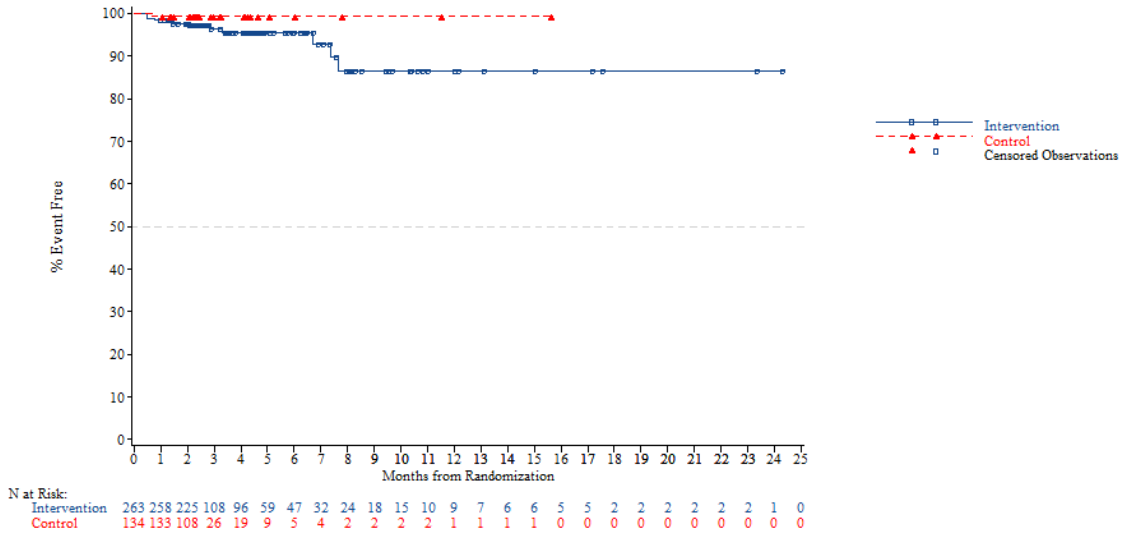
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

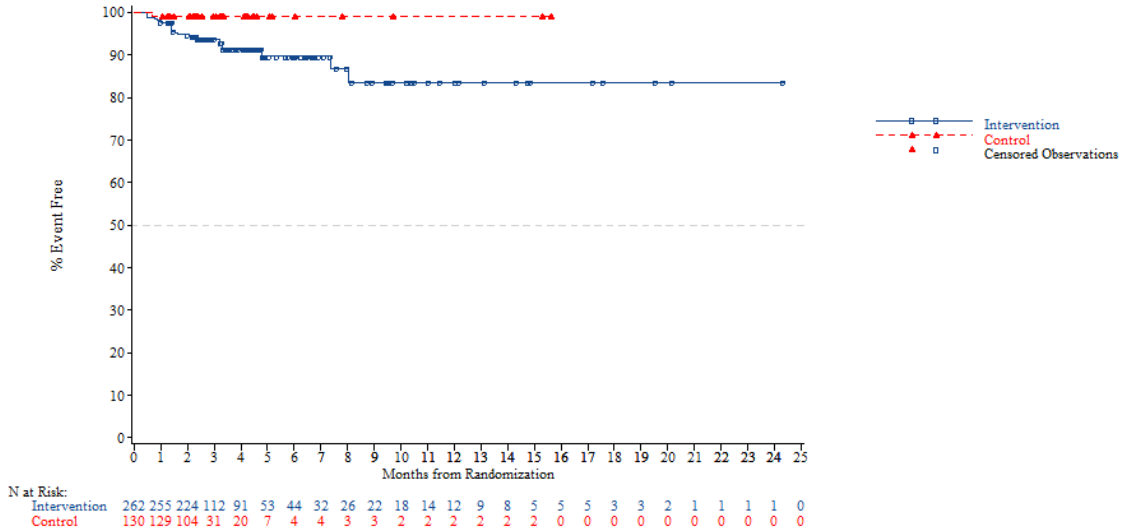


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

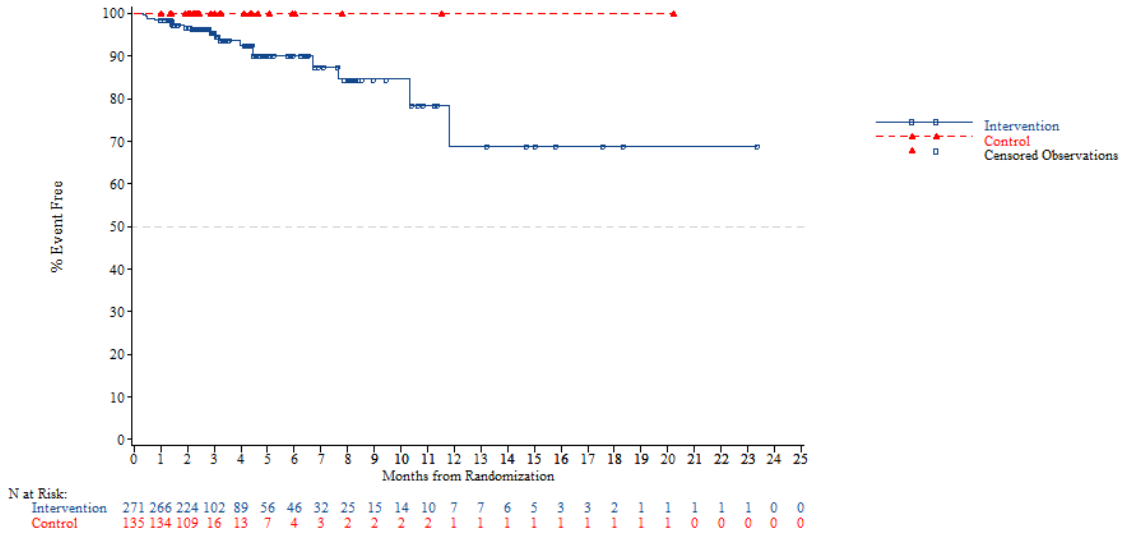
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

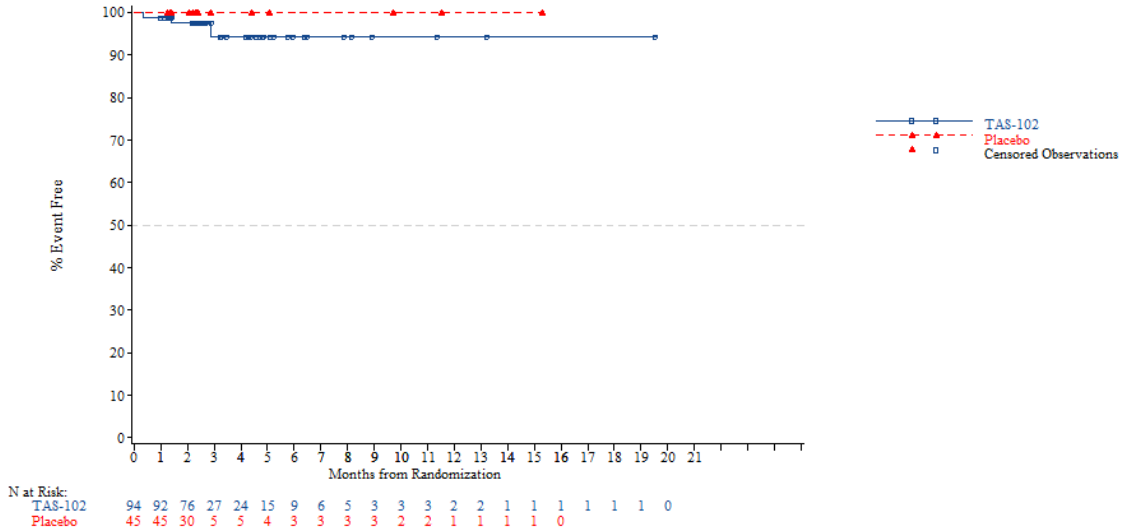


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

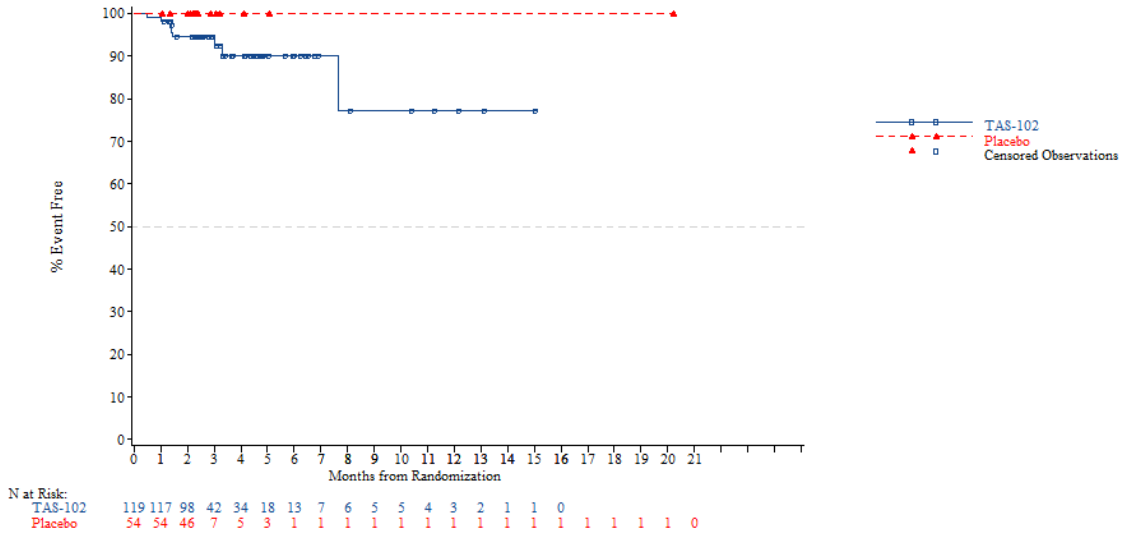
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

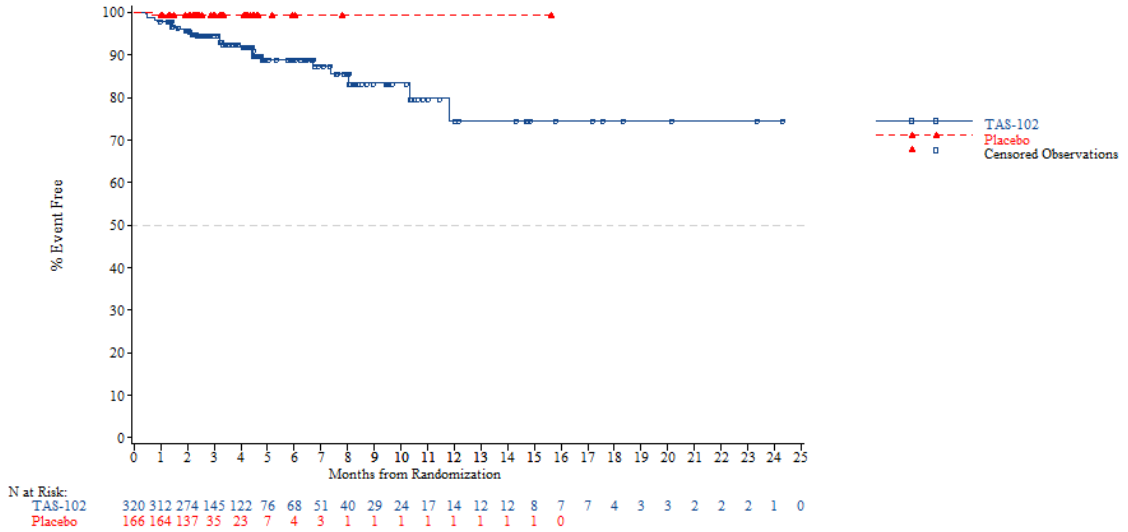


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

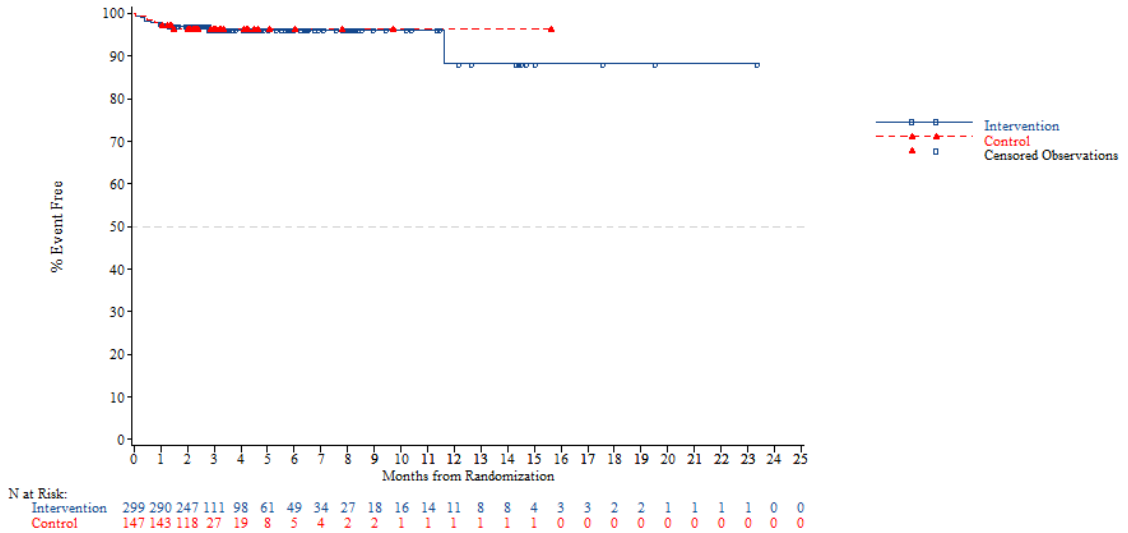
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

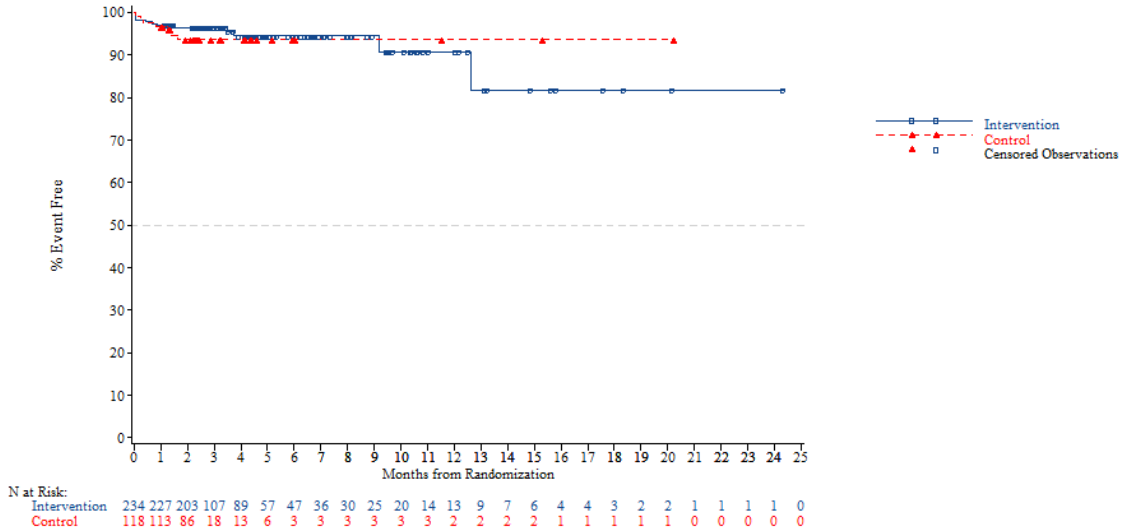


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Cardiac disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

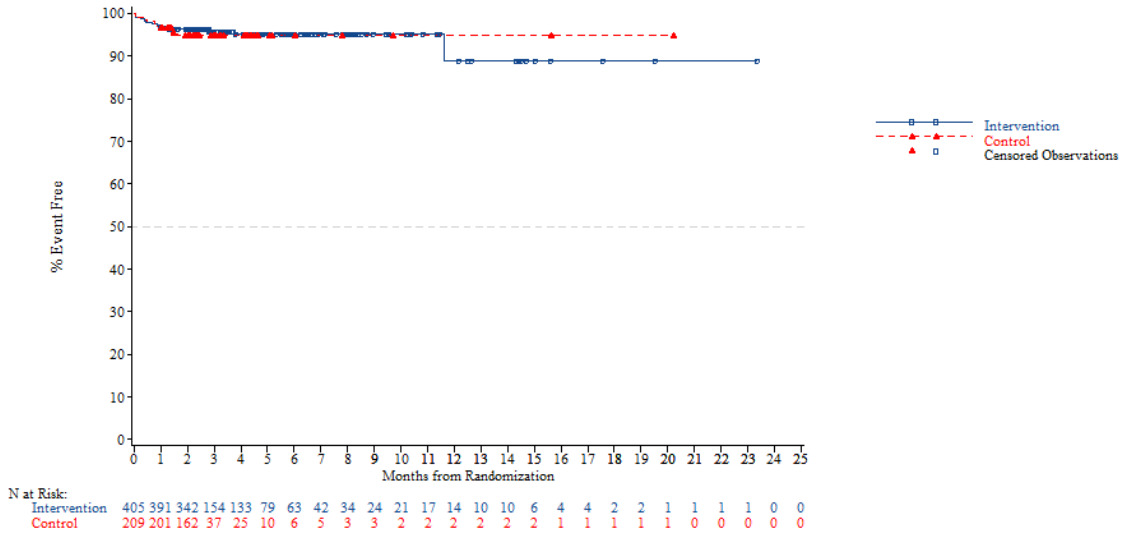
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Cardiac disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

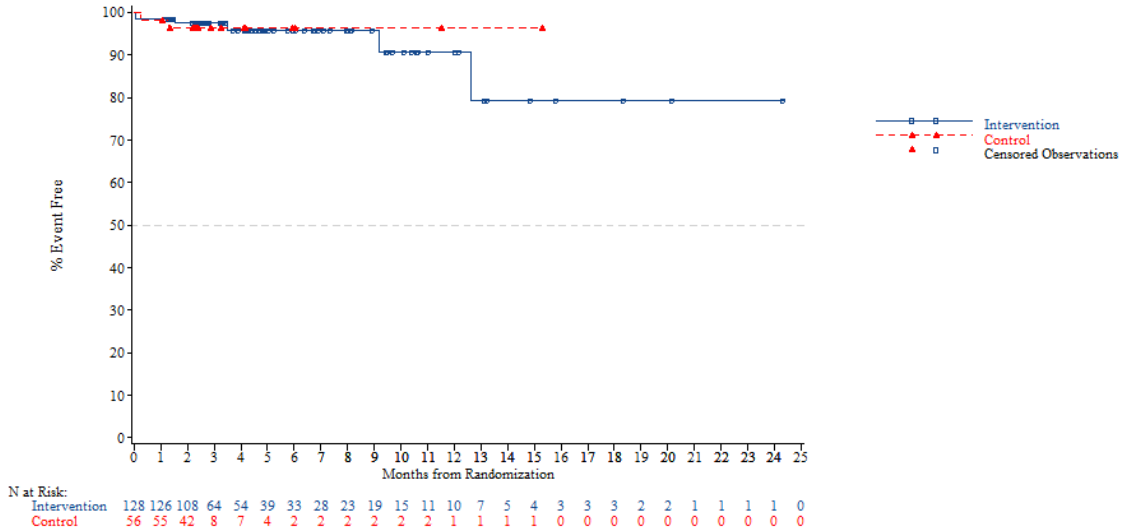


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Cardiac disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

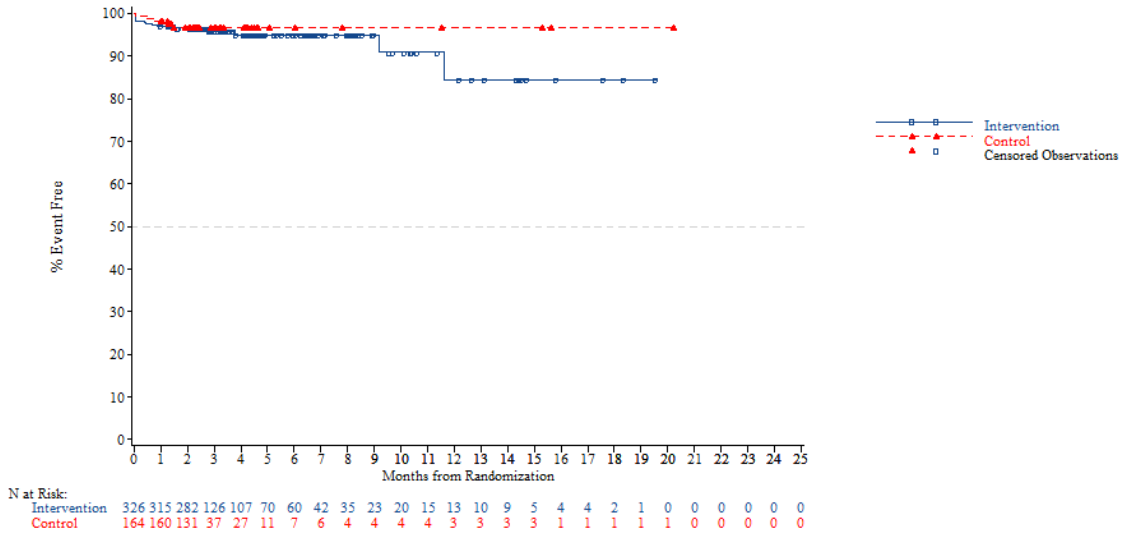
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Cardiac disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

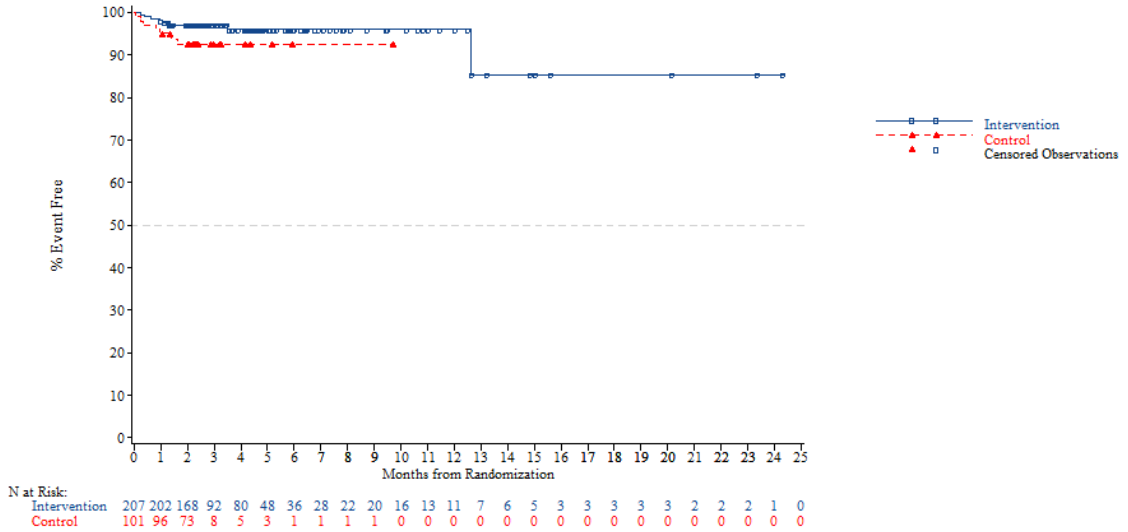


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Cardiac disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

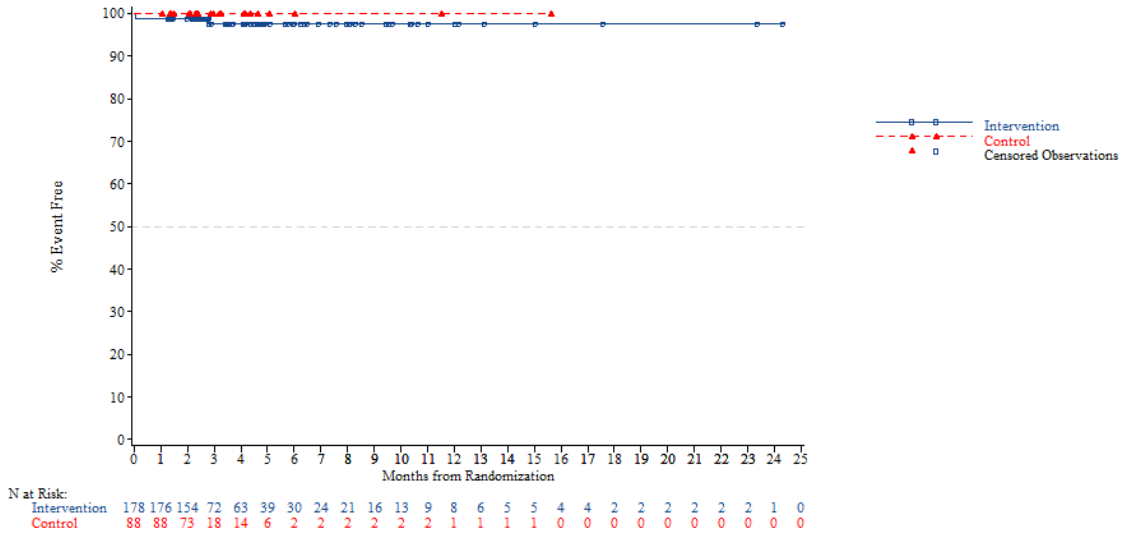
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Cardiac disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

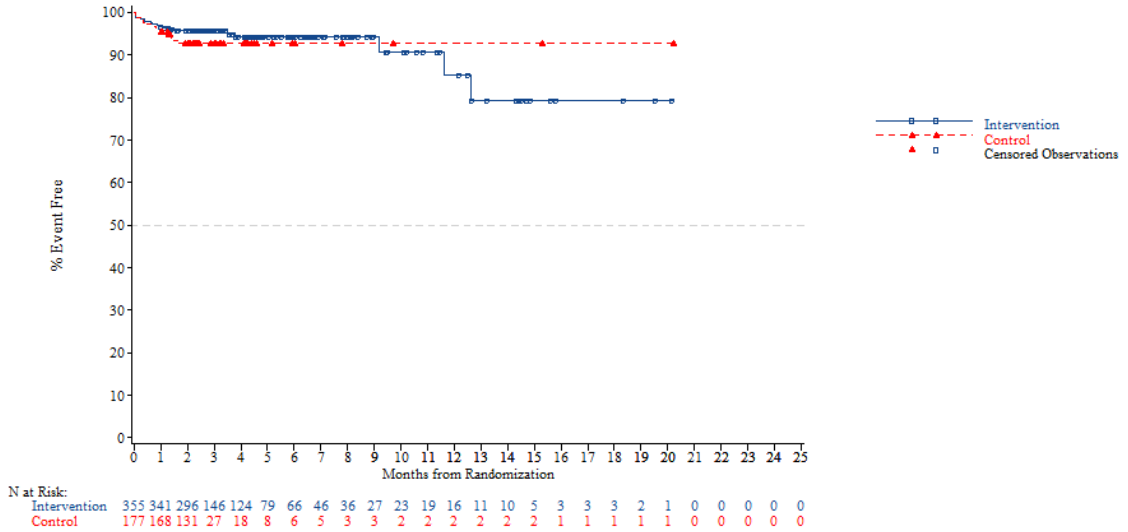


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Cardiac disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

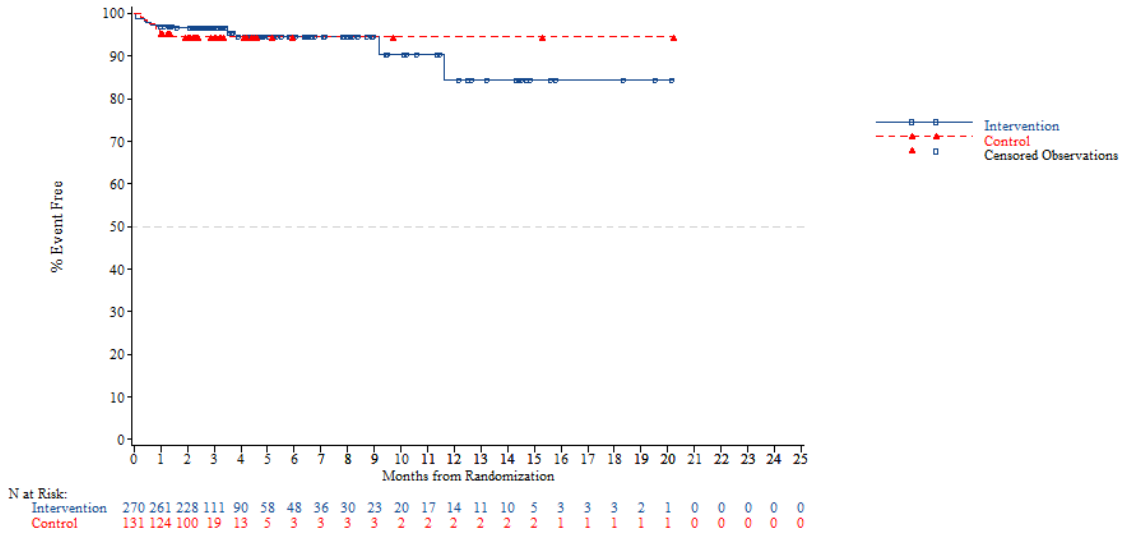
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Cardiac disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

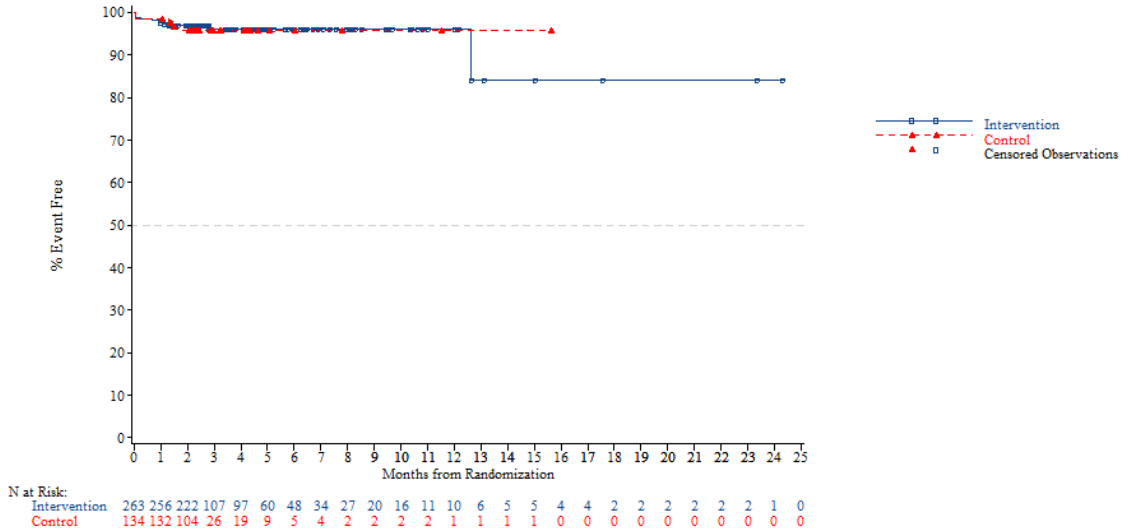


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Cardiac disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

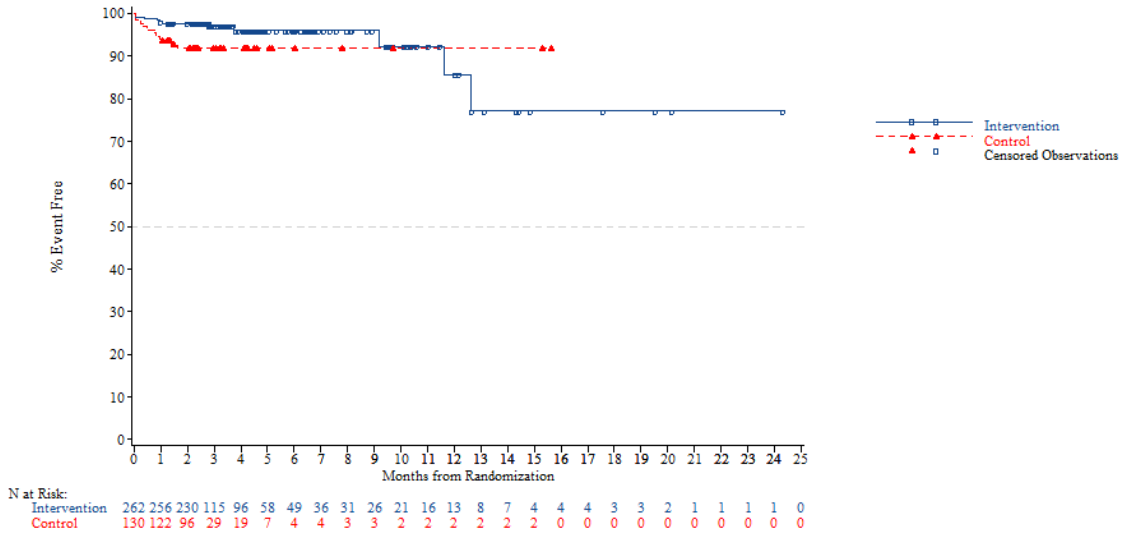
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Cardiac disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

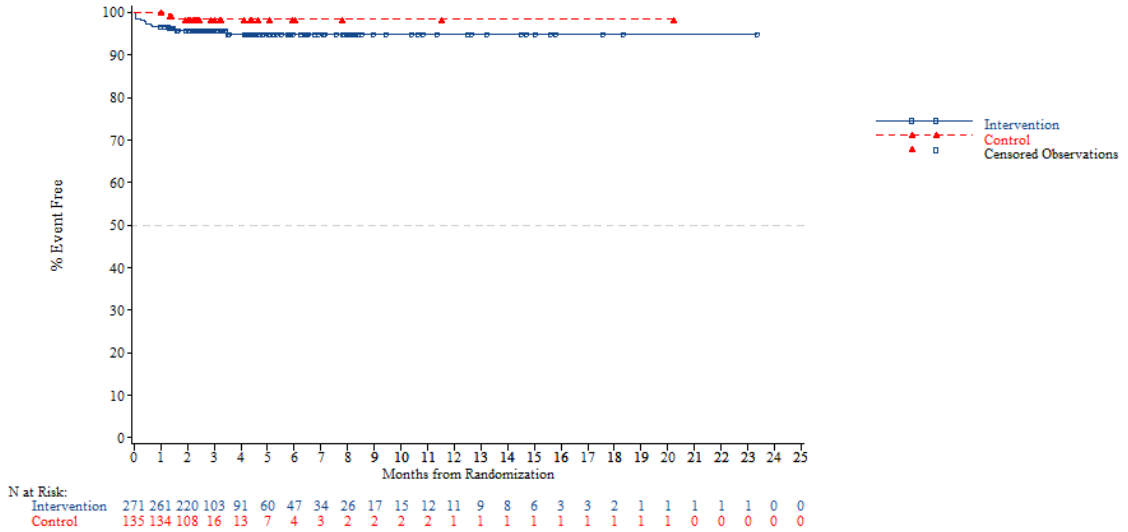


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Cardiac disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

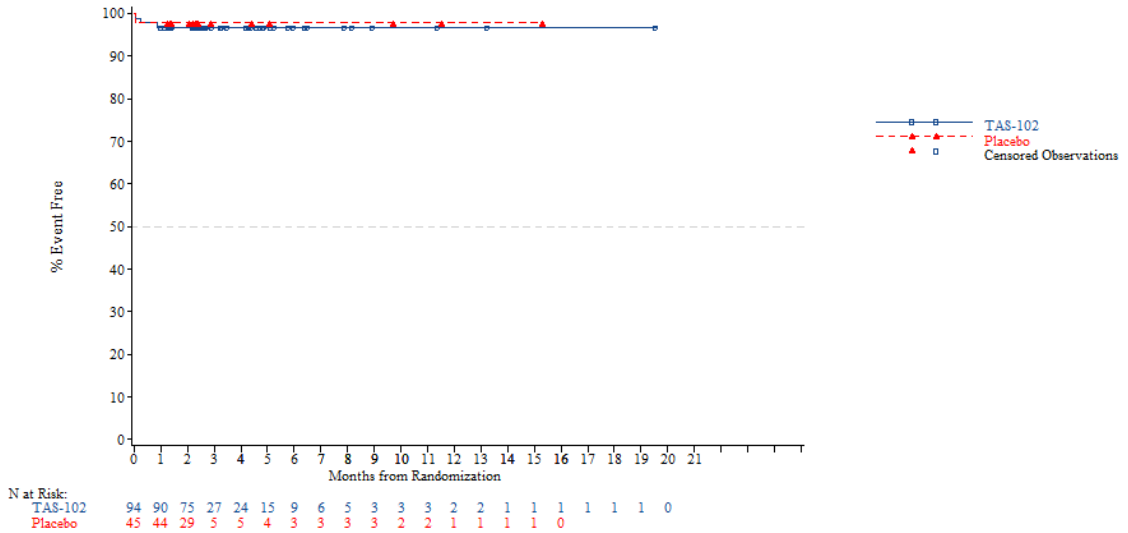
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Cardiac disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

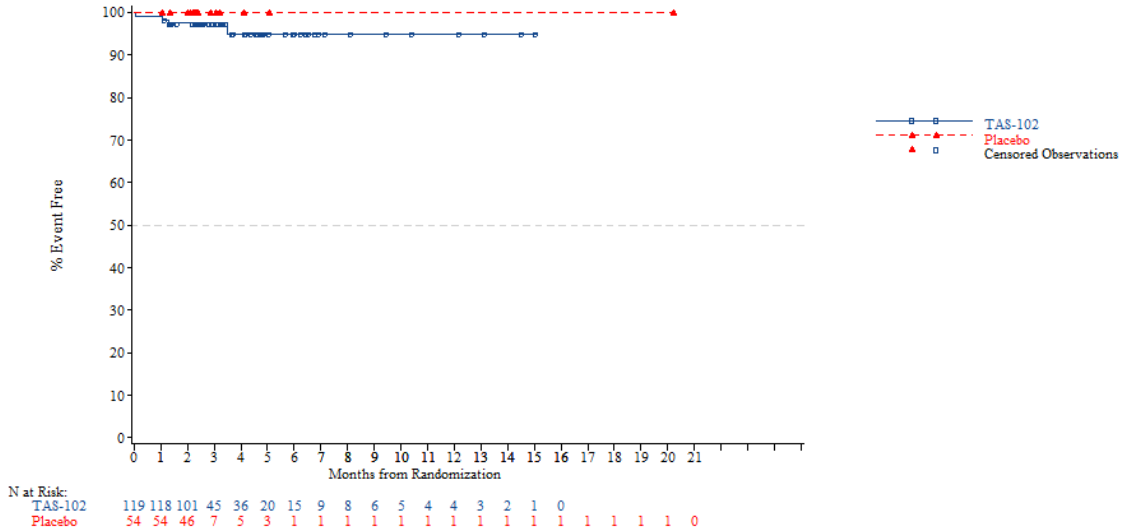


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Cardiac disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

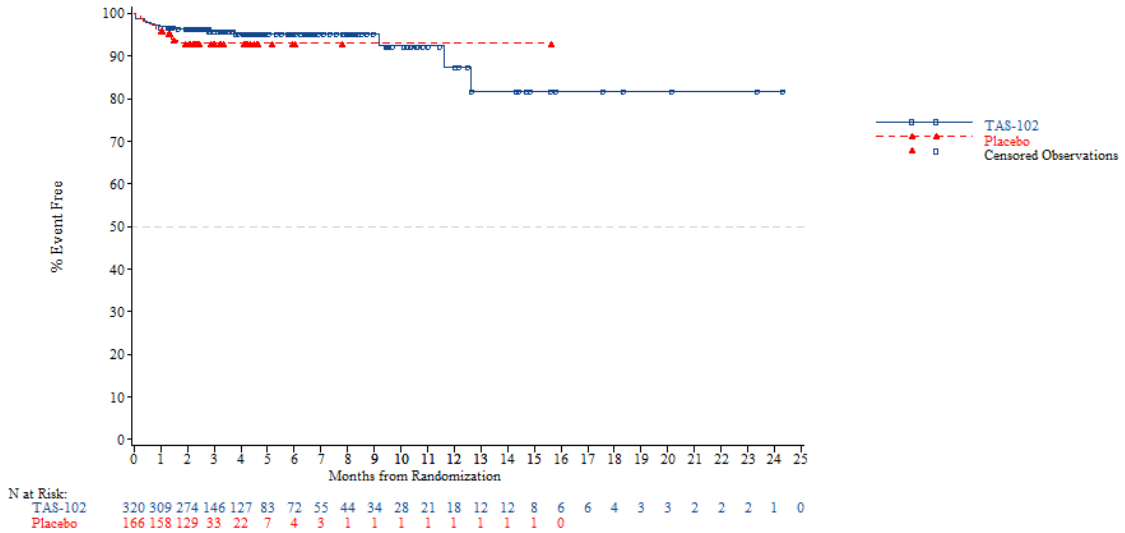
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Cardiac disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

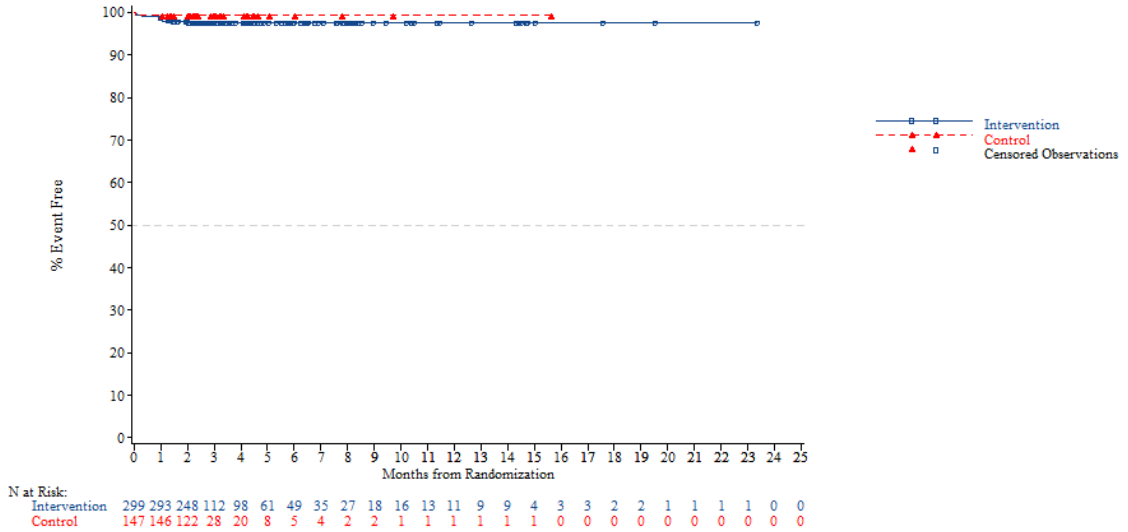


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Cardiac disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

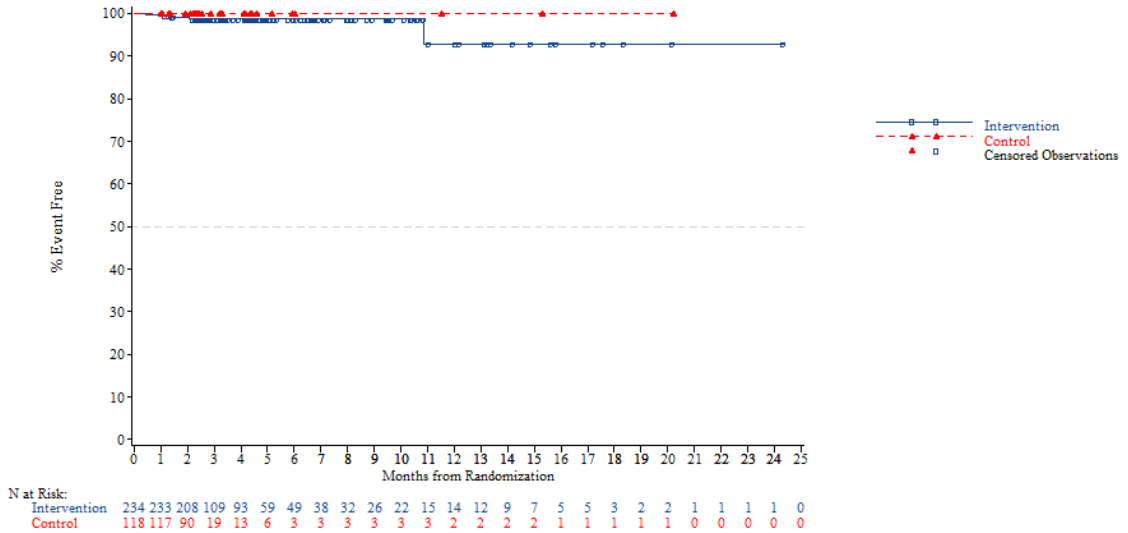
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Ear and labyrinth disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

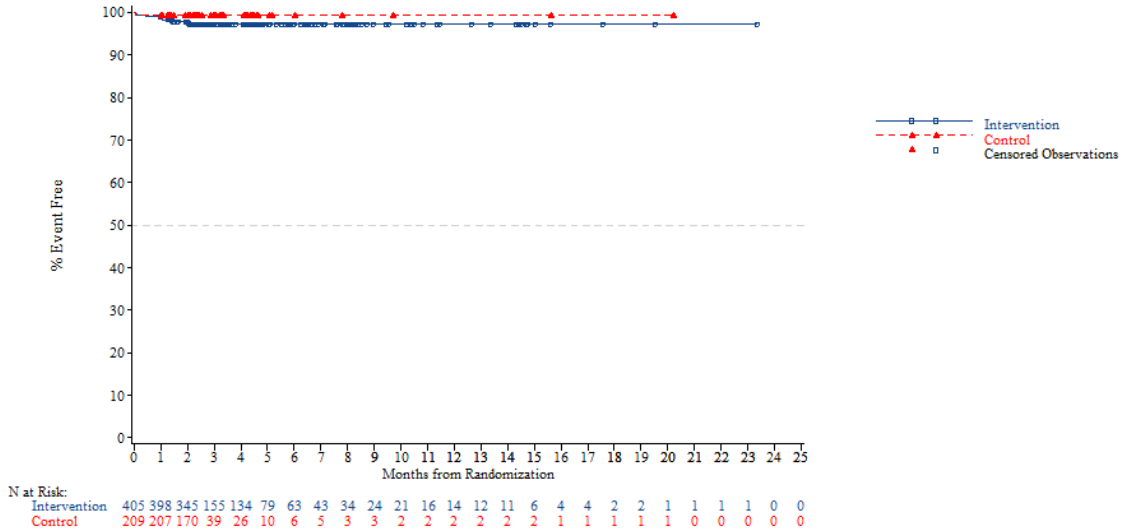


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Ear and labyrinth disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

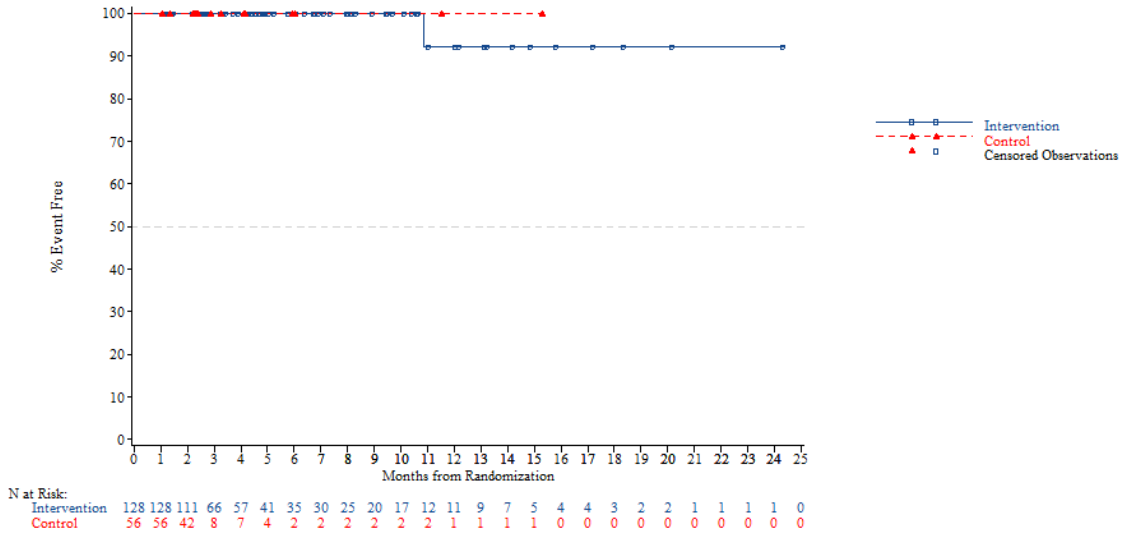
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Ear and labyrinth disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

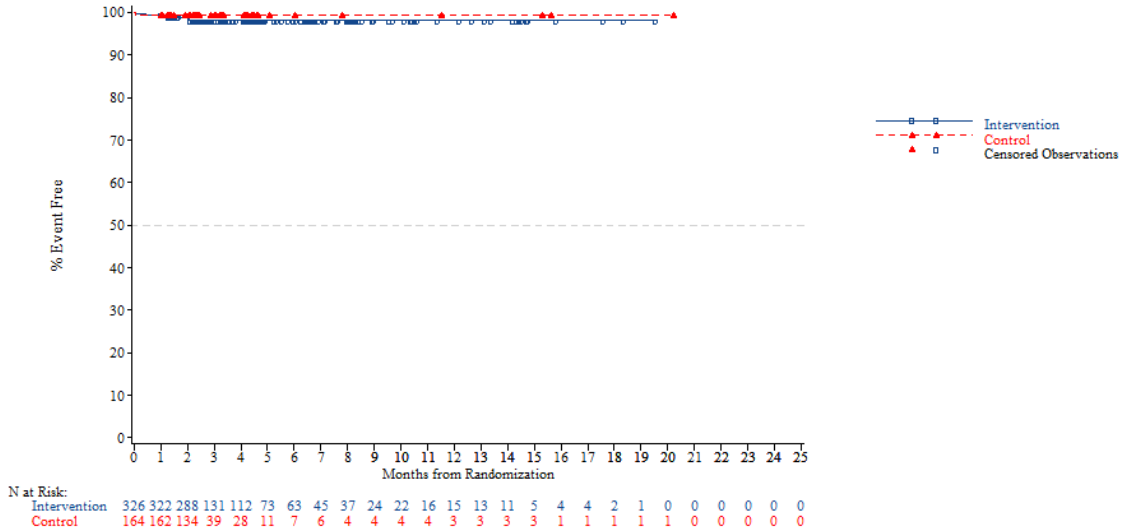


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Ear and labyrinth disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

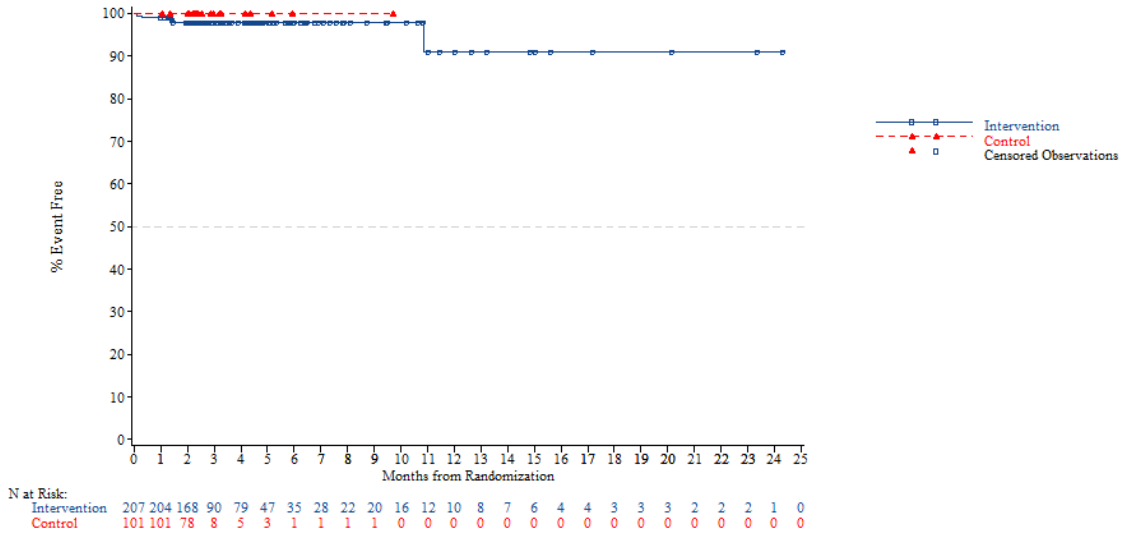
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Ear and labyrinth disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

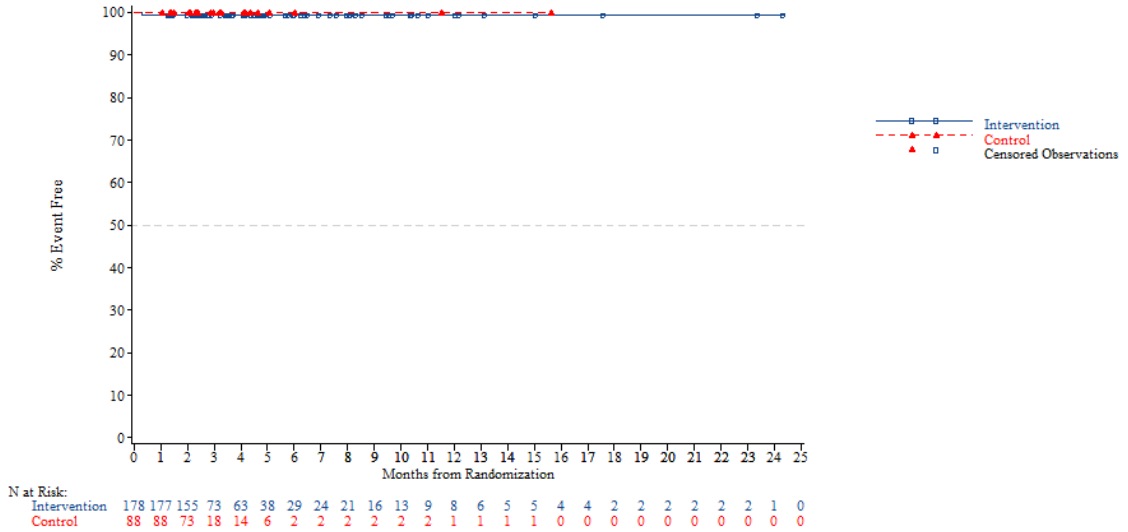


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Ear and labyrinth disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

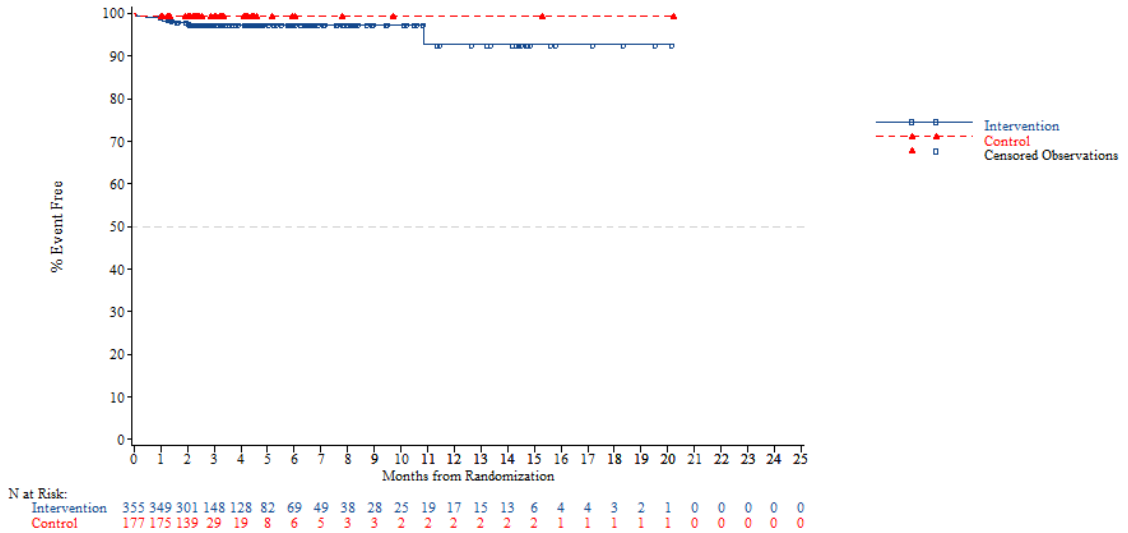
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Ear and labyrinth disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

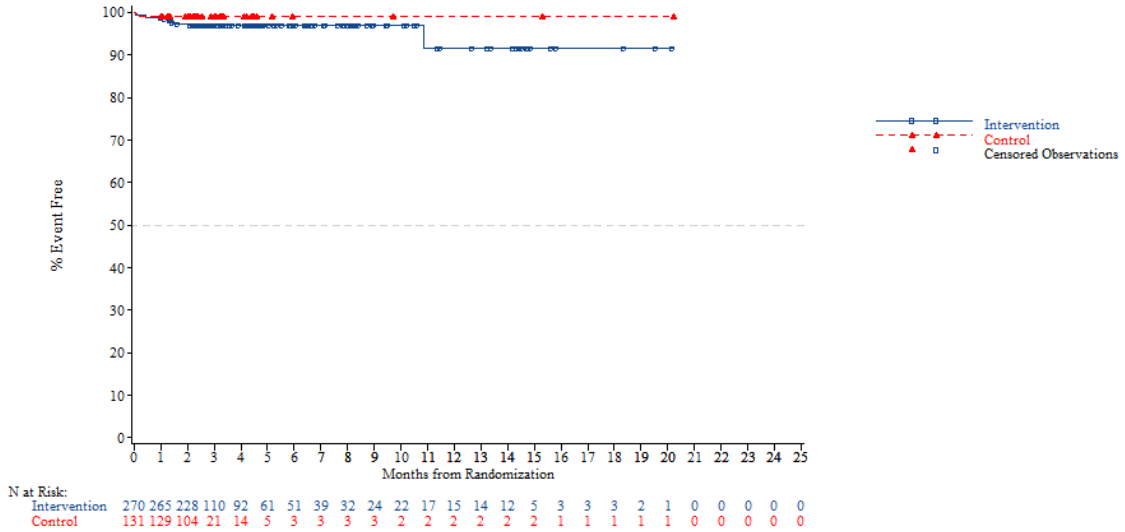


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Ear and labyrinth disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

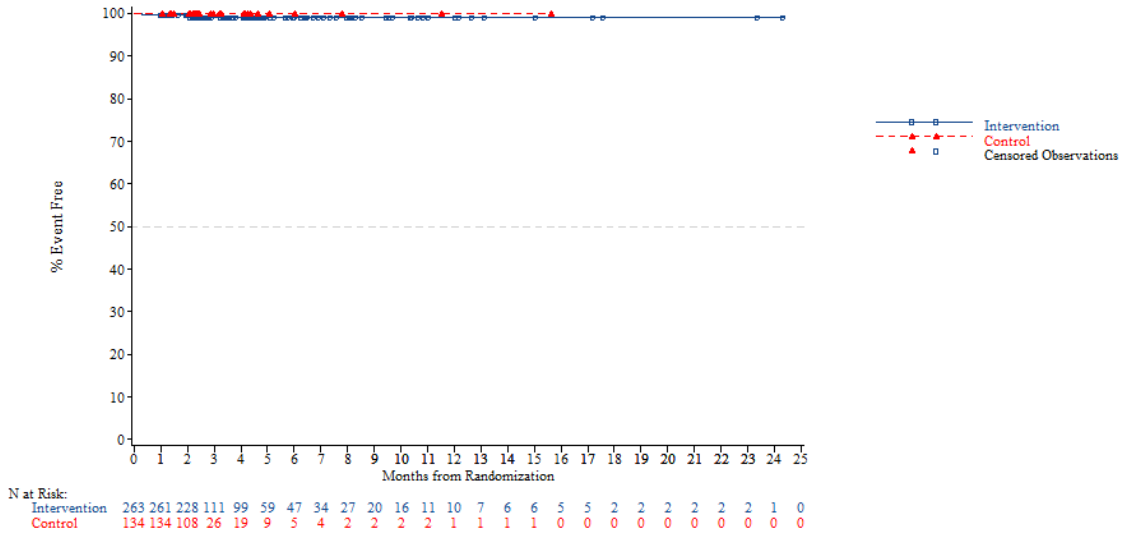
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Ear and labyrinth disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

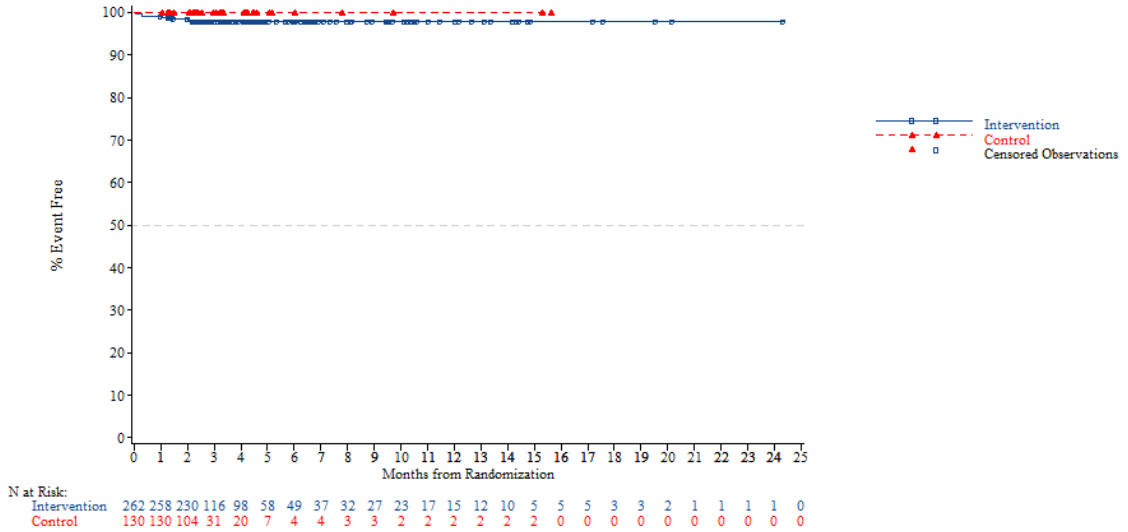


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Ear and labyrinth disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

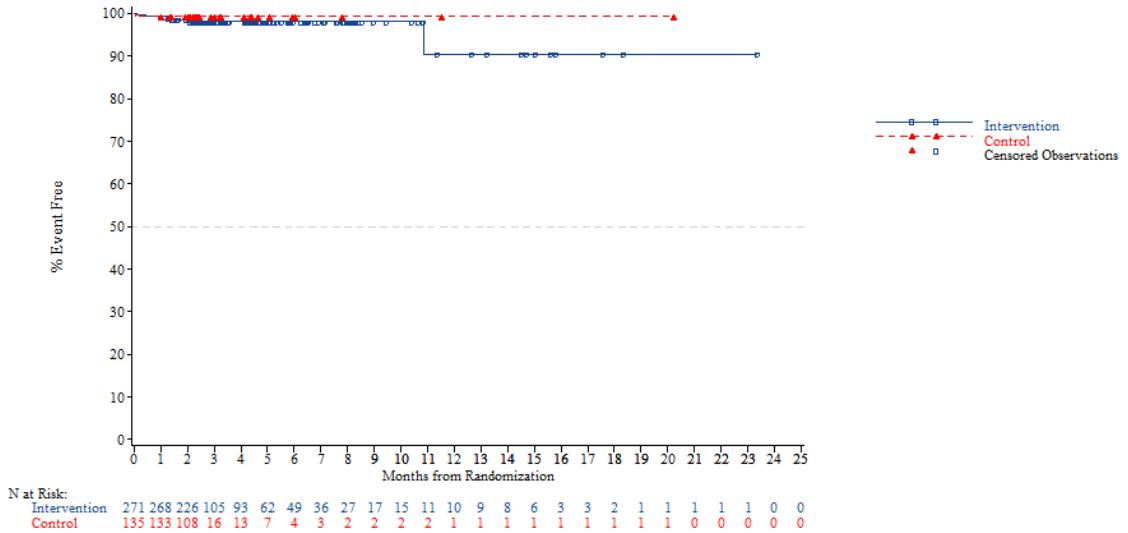
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Ear and labyrinth disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

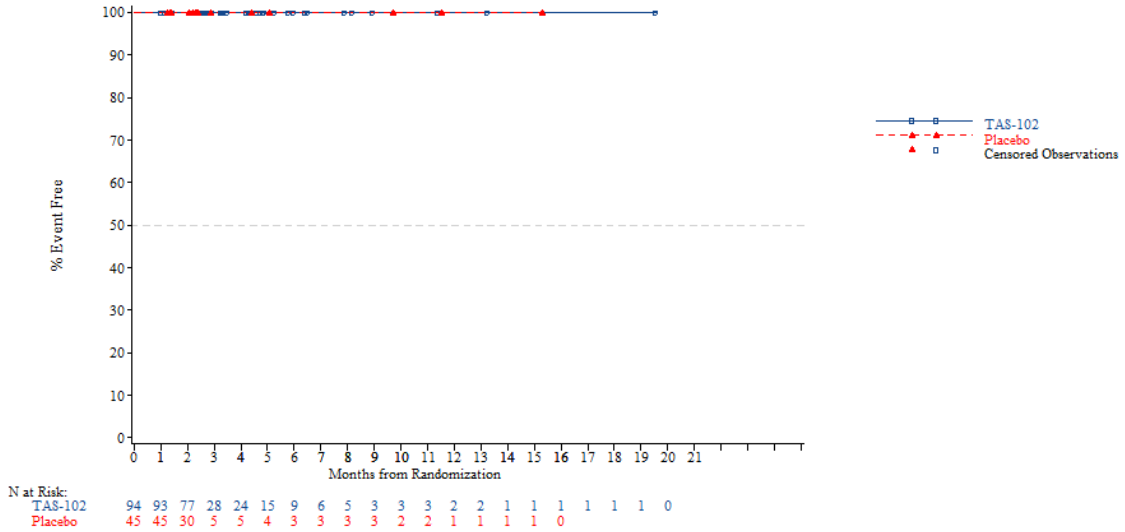


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Ear and labyrinth disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

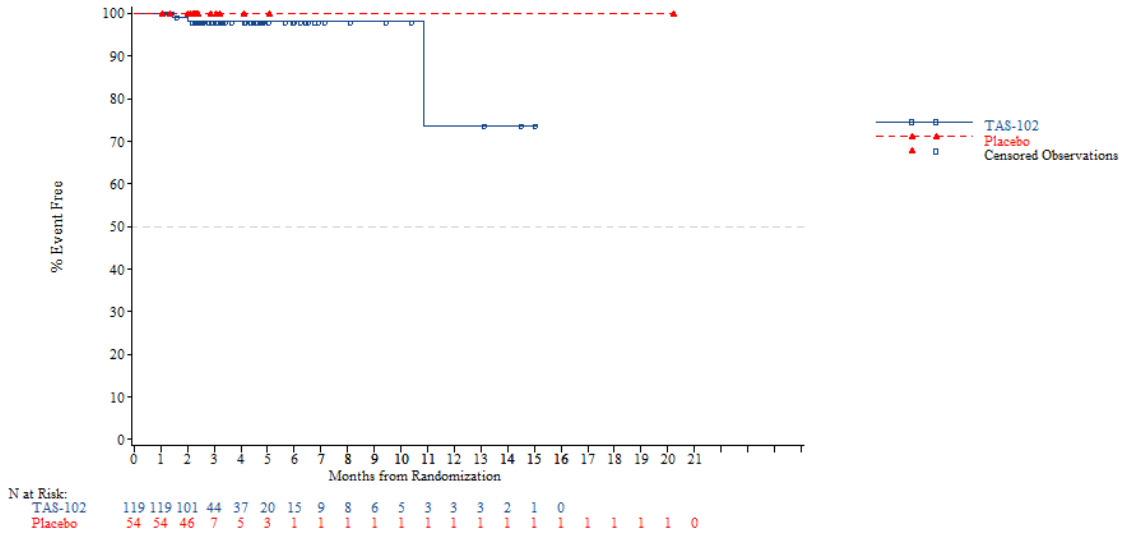
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Ear and labyrinth disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

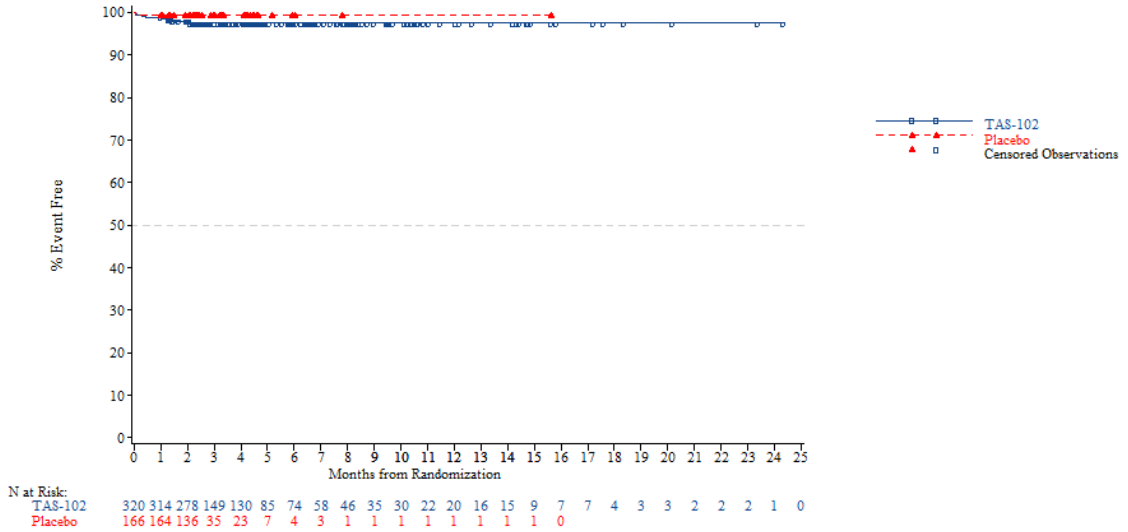


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Ear and labyrinth disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

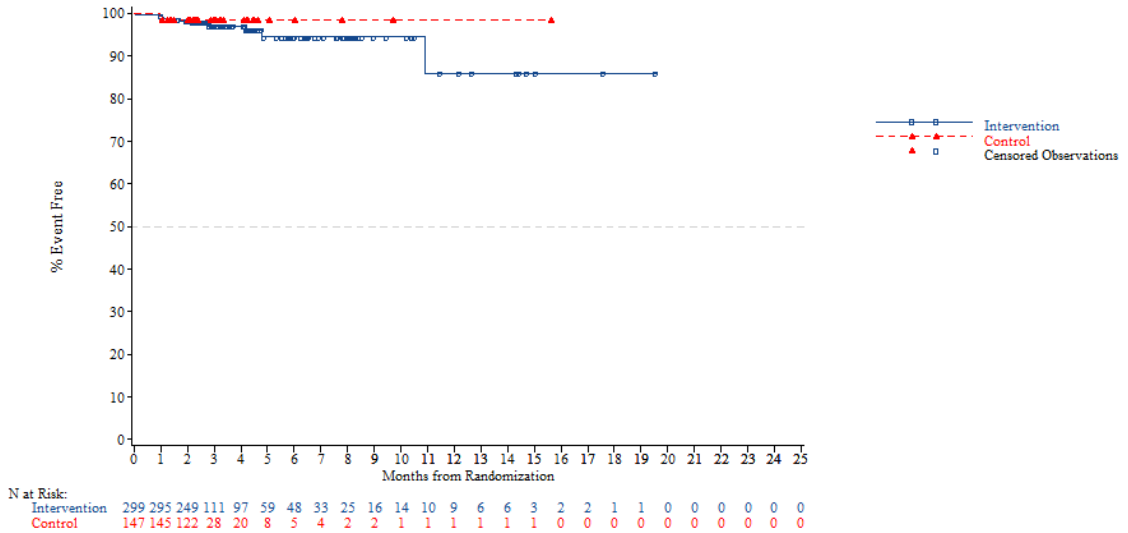
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Ear and labyrinth disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

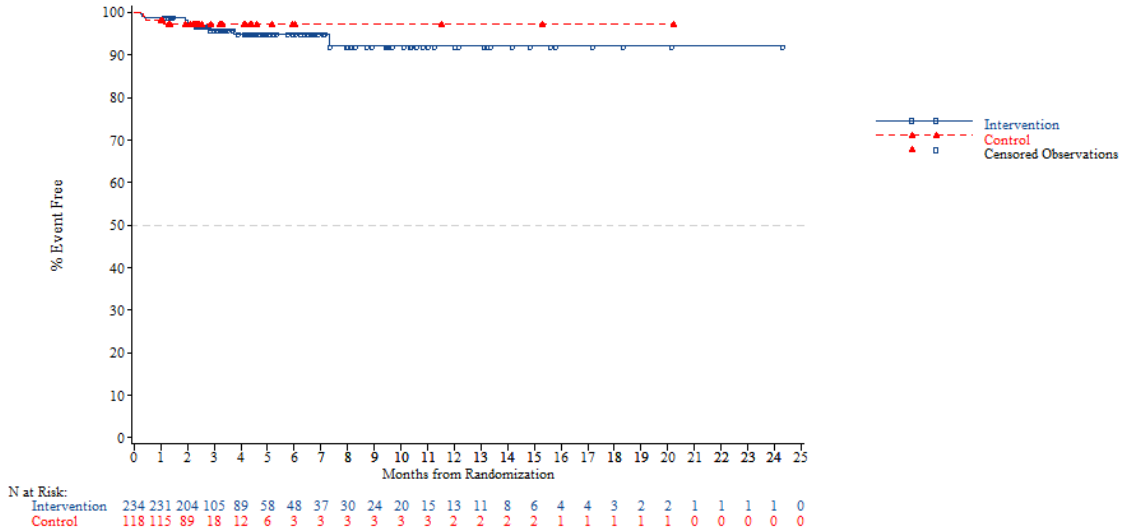


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Eye disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

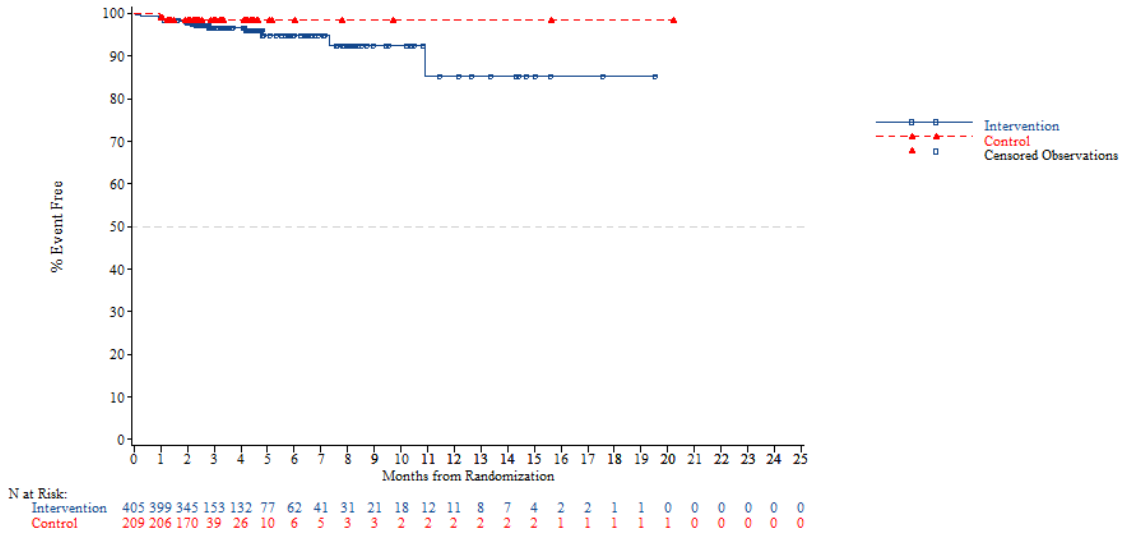
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Eye disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

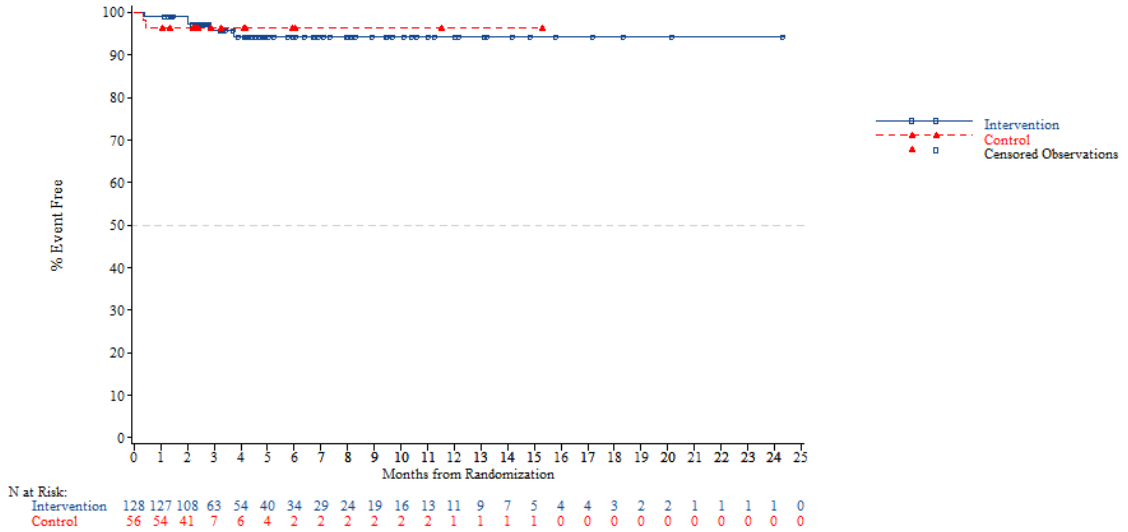


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Eye disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

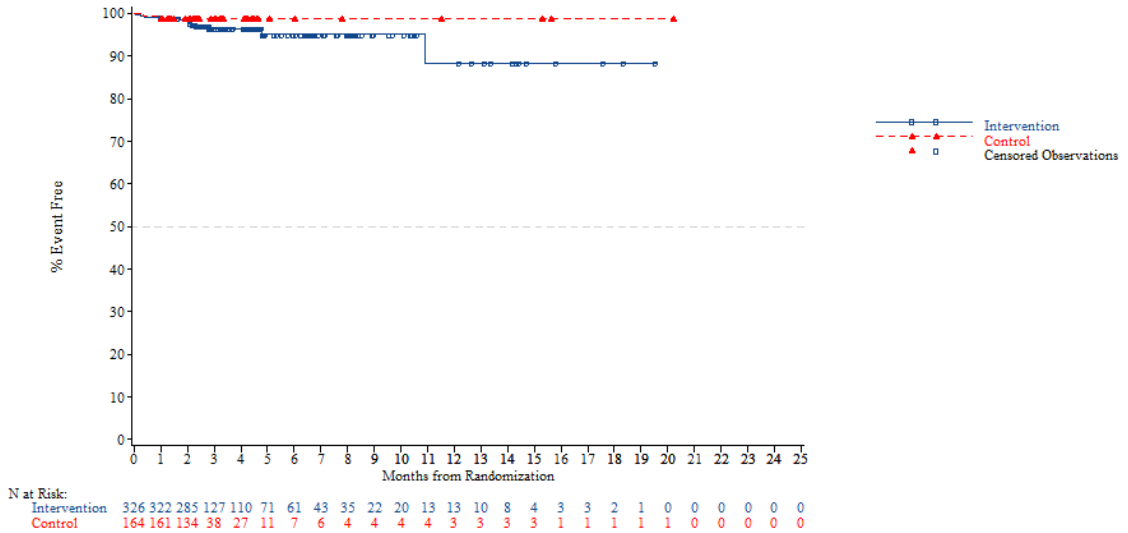
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Eye disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

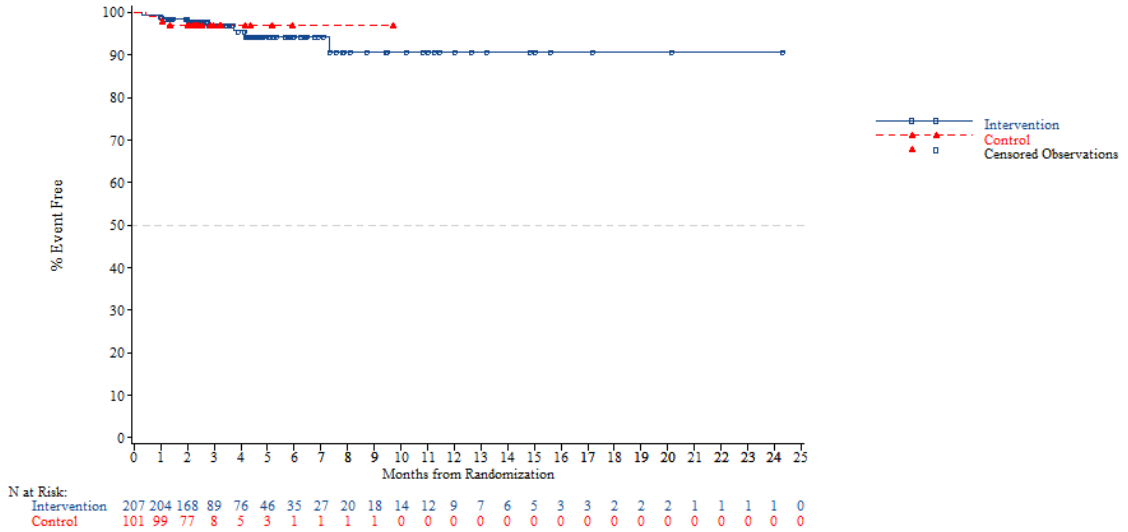


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Eye disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

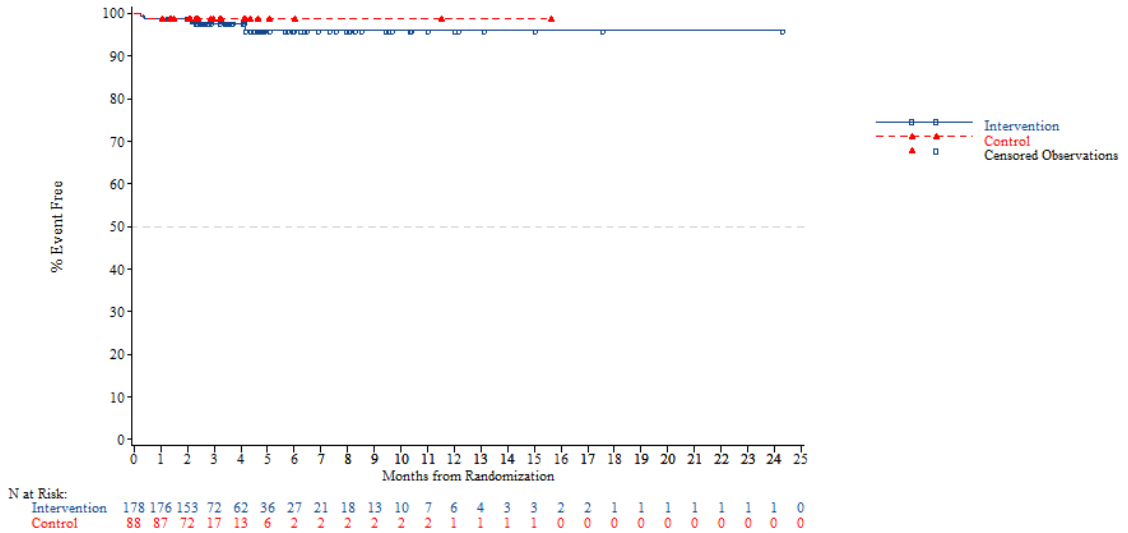
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Eye disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

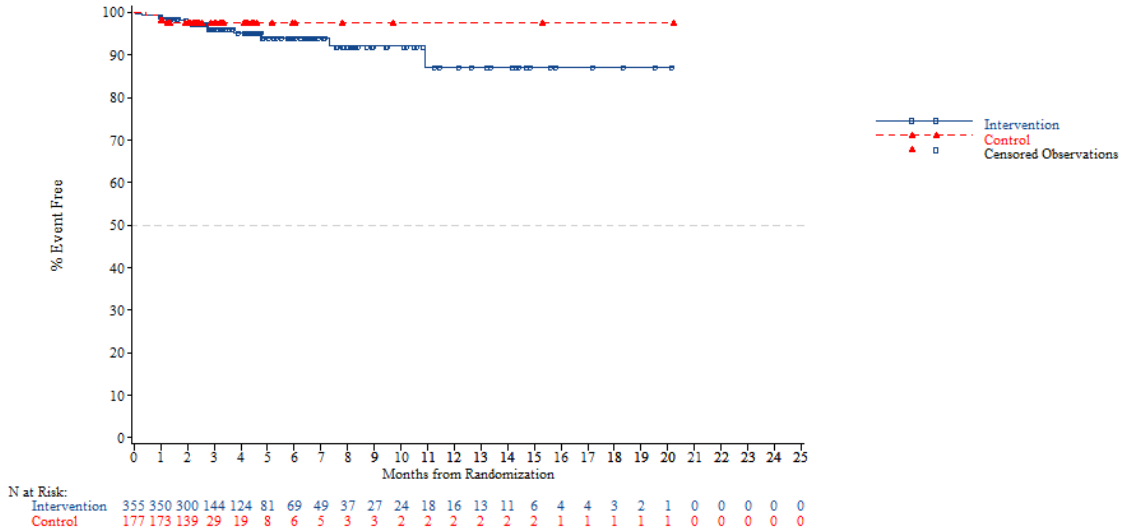


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Eye disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

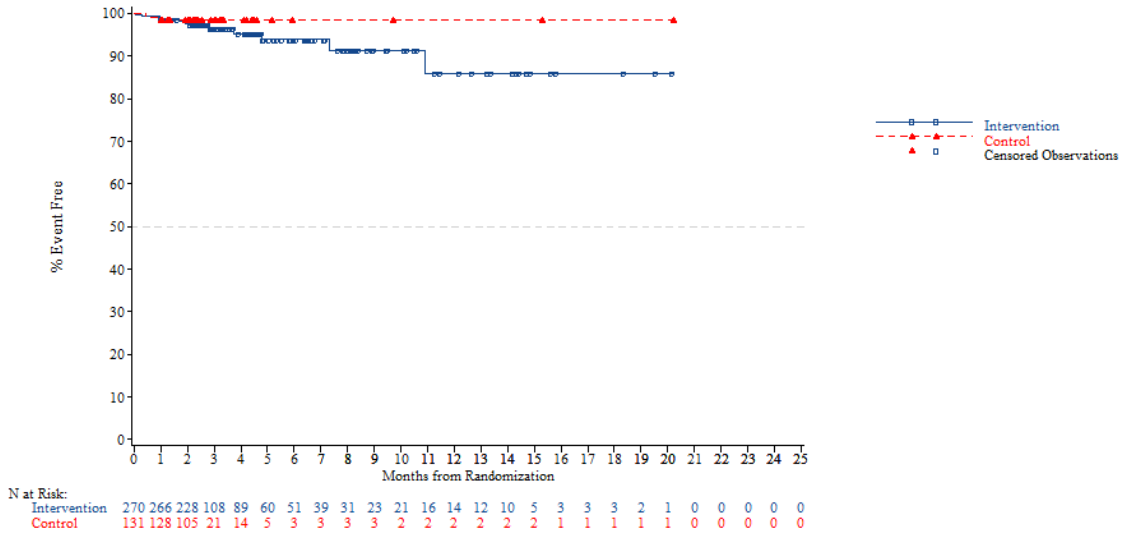
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Eye disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

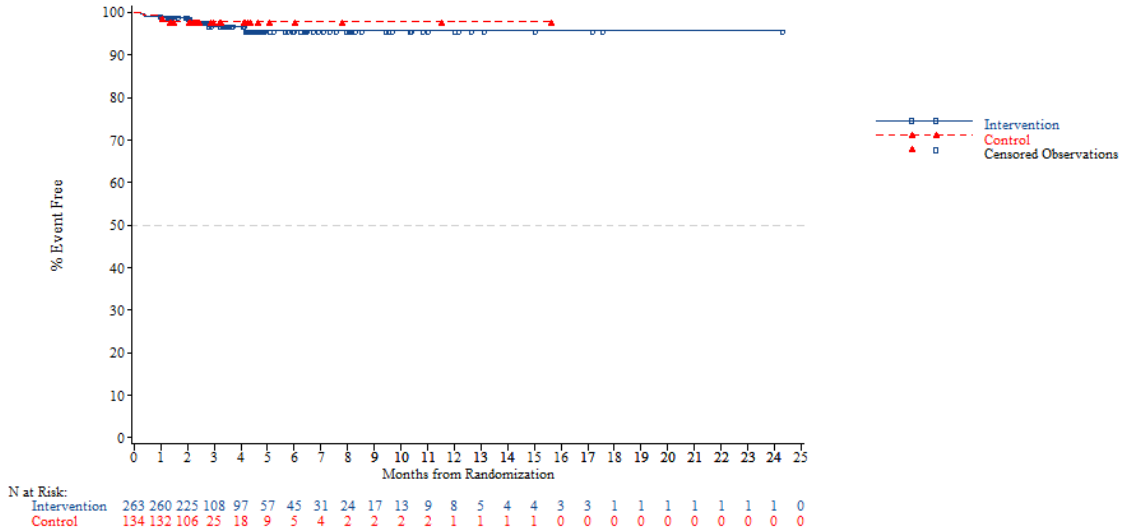


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Eye disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

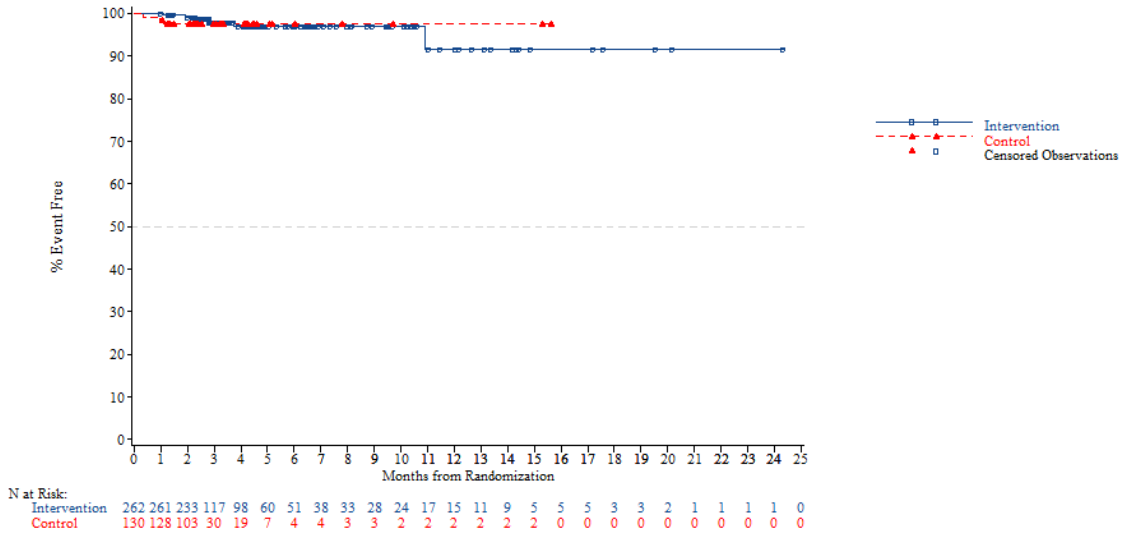
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Eye disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

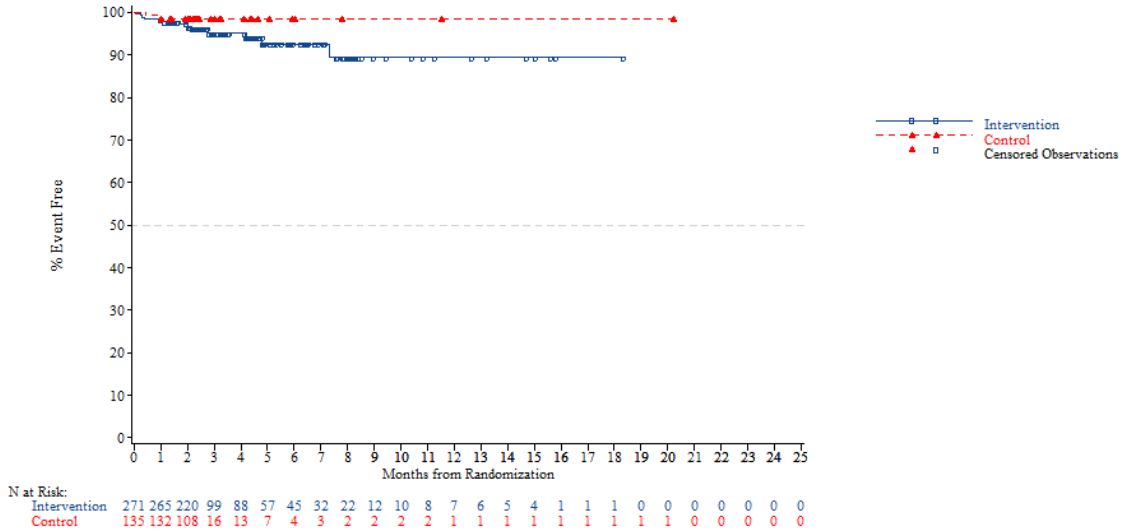


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Eye disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

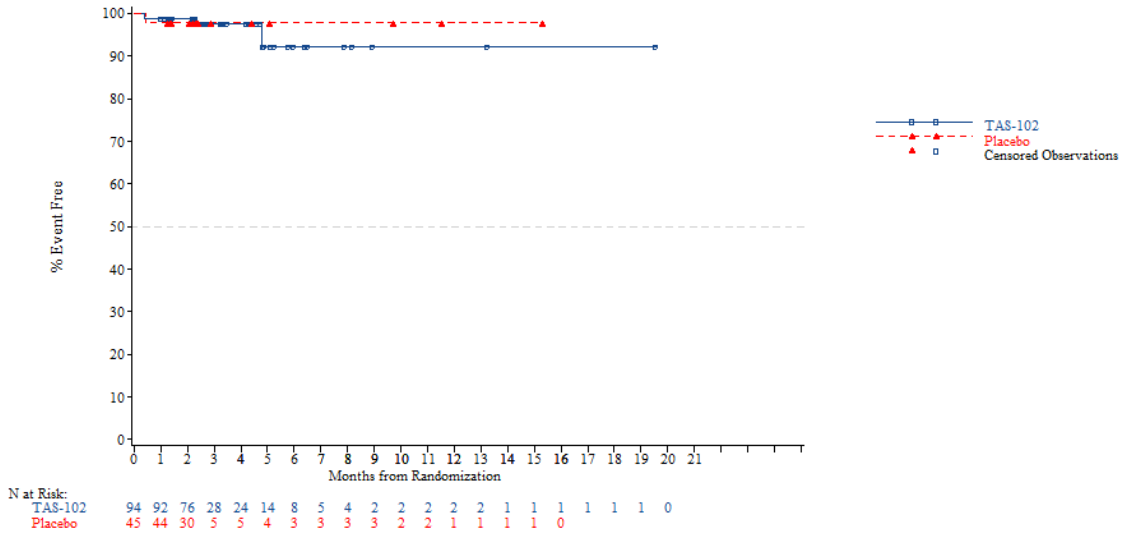
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Eye disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

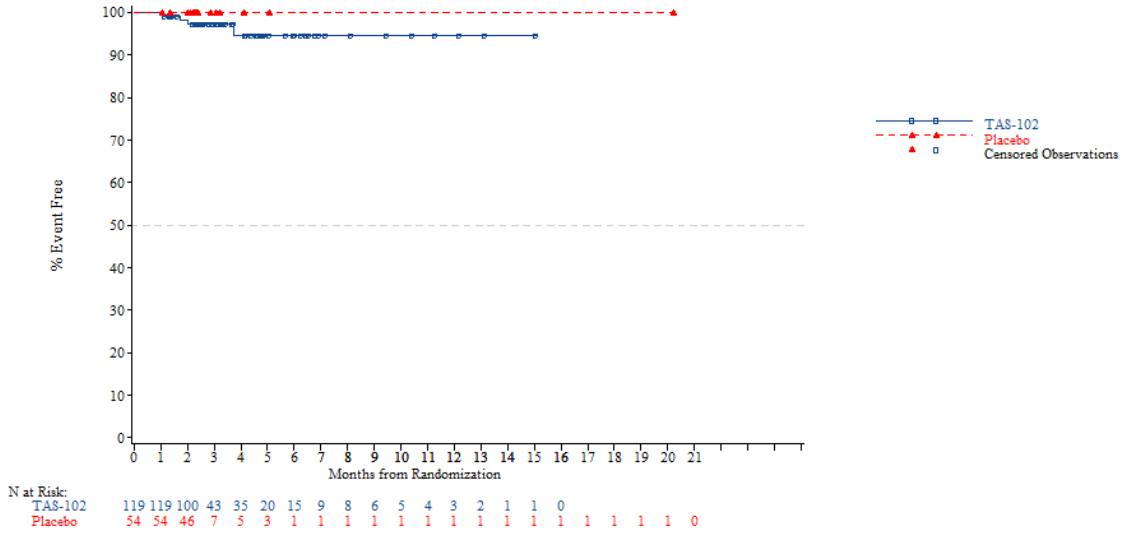


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Eye disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

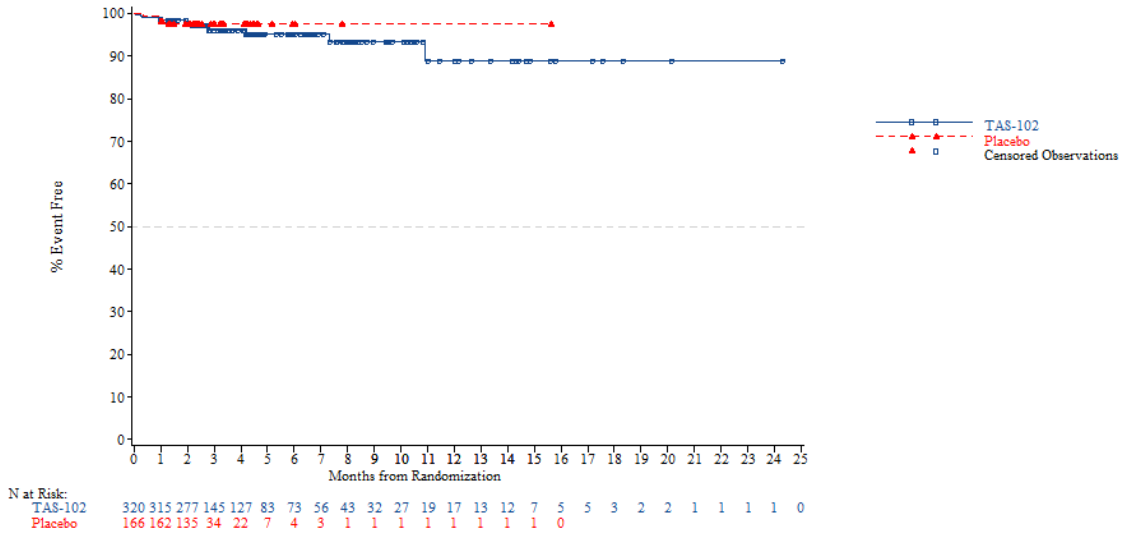
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Eye disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

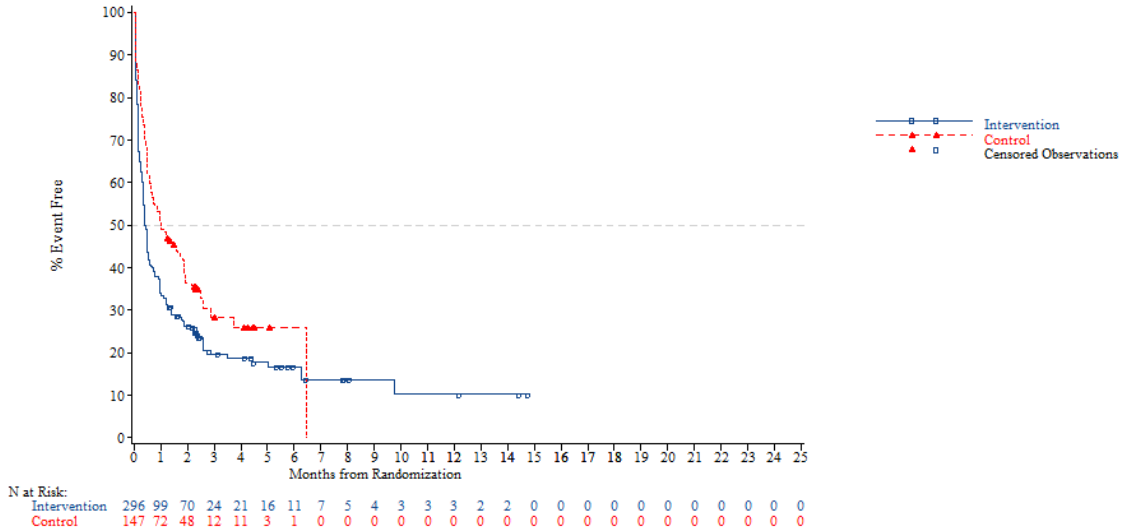


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Eye disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

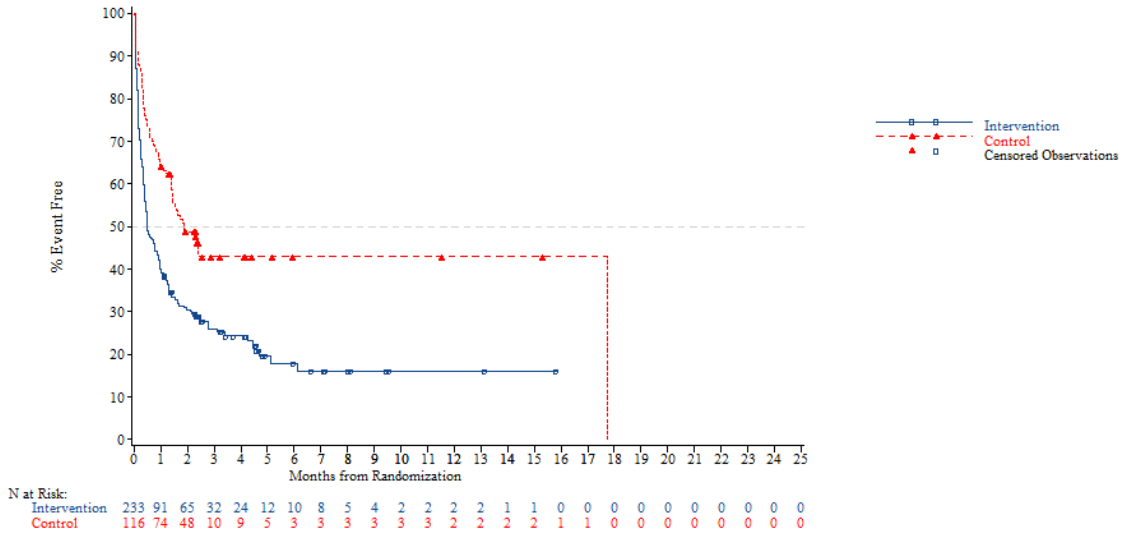
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

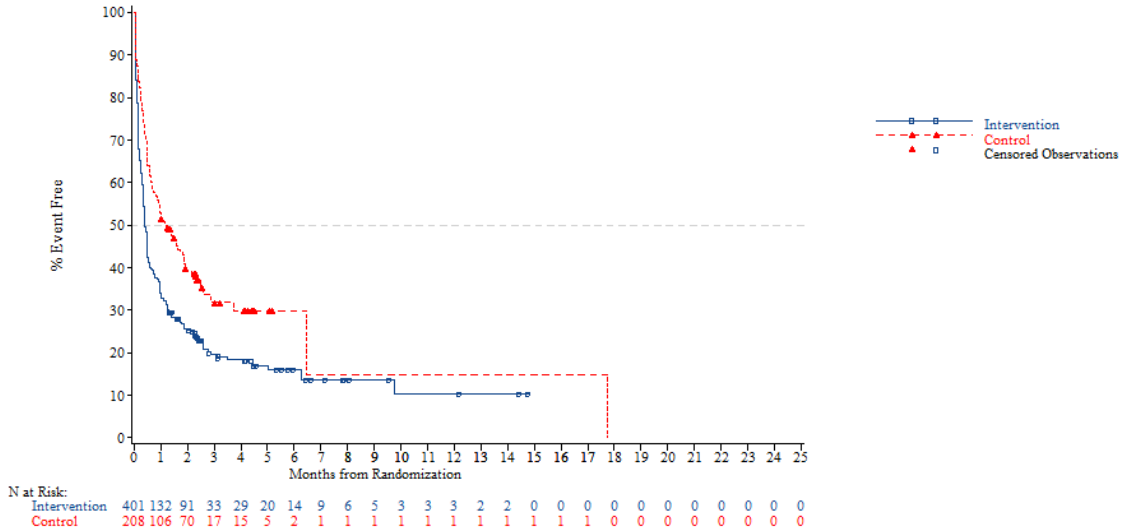


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

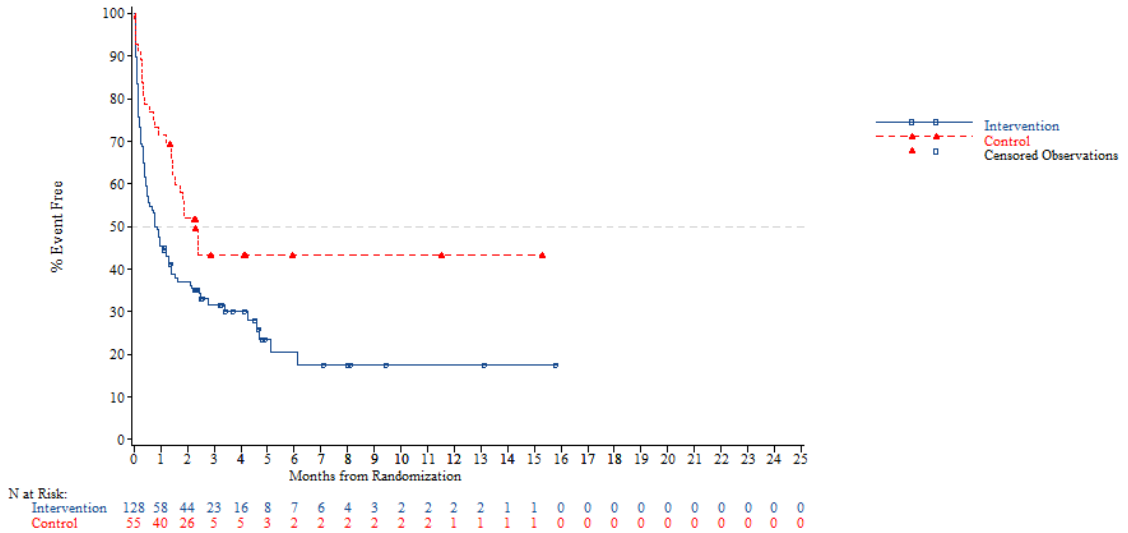
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

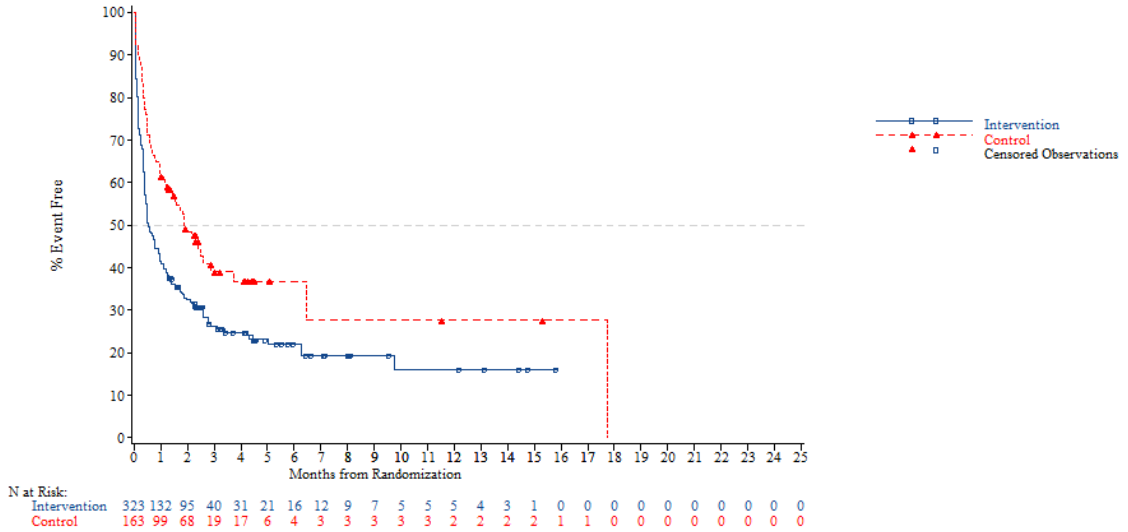


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

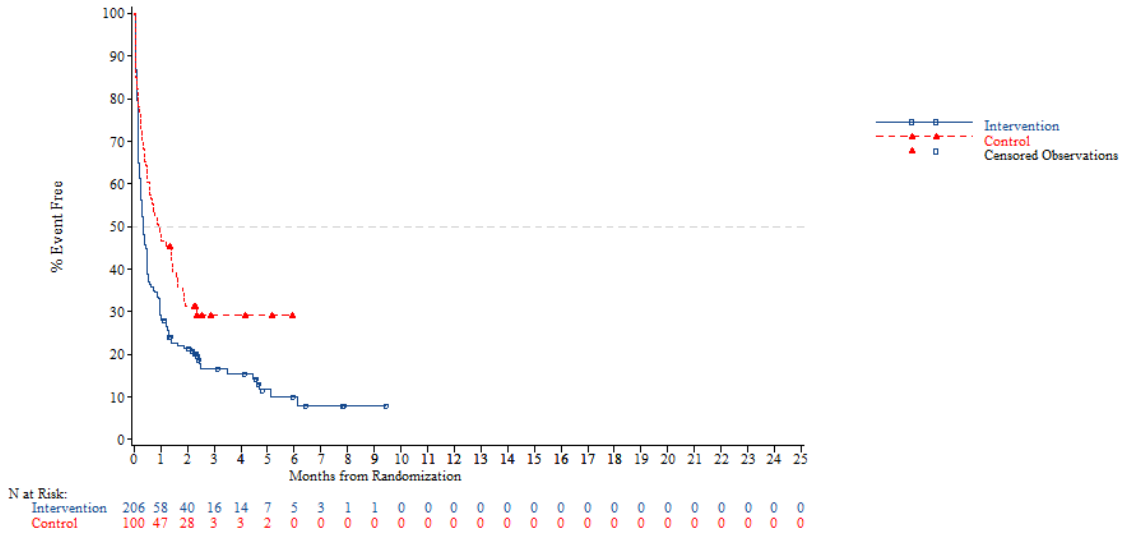
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

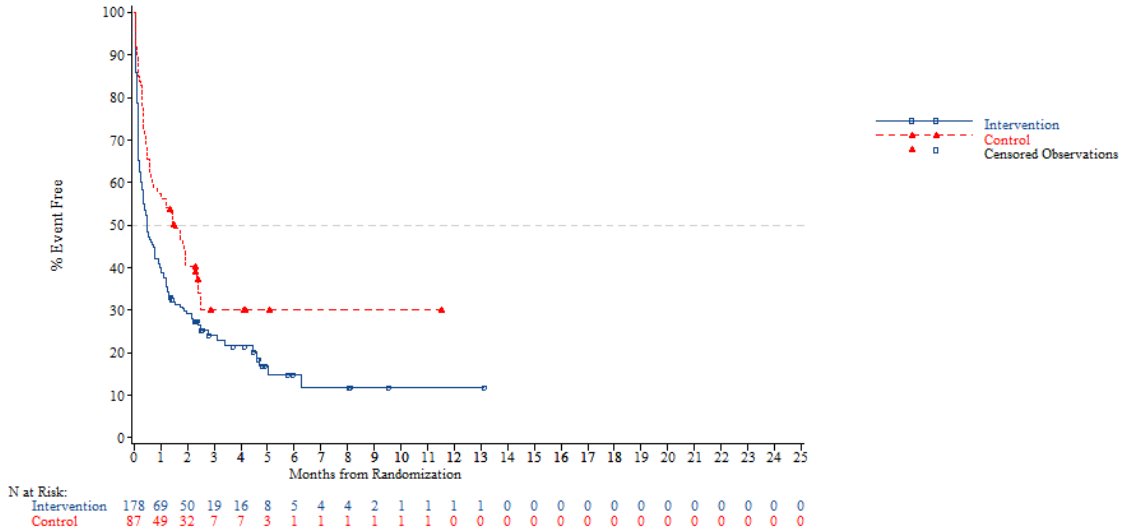


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

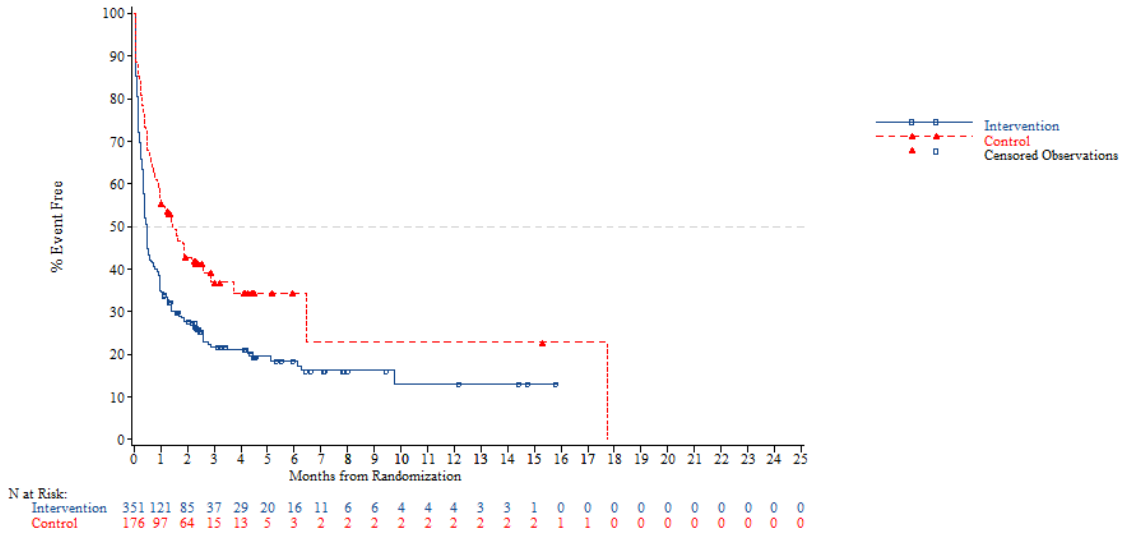
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

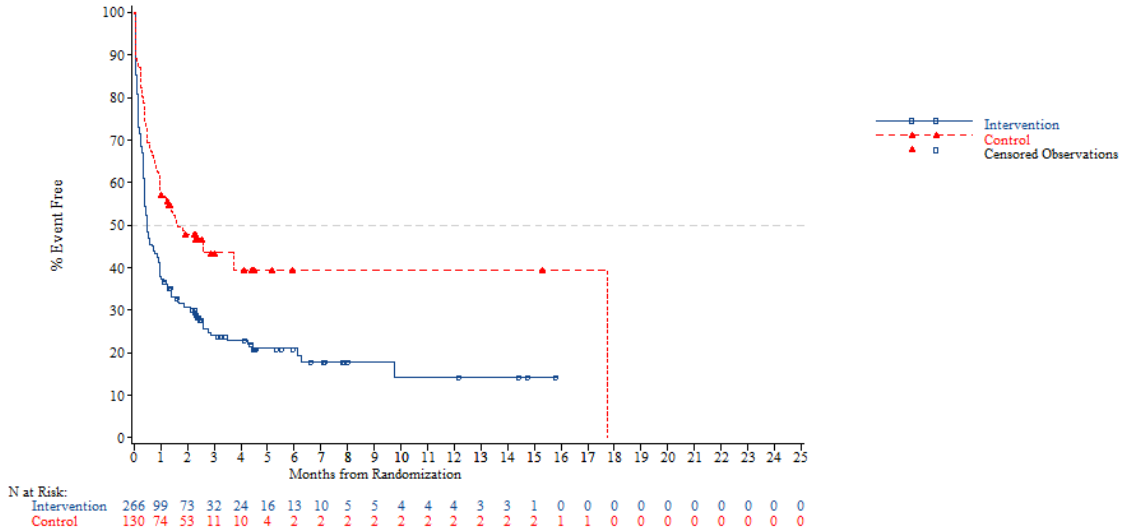


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

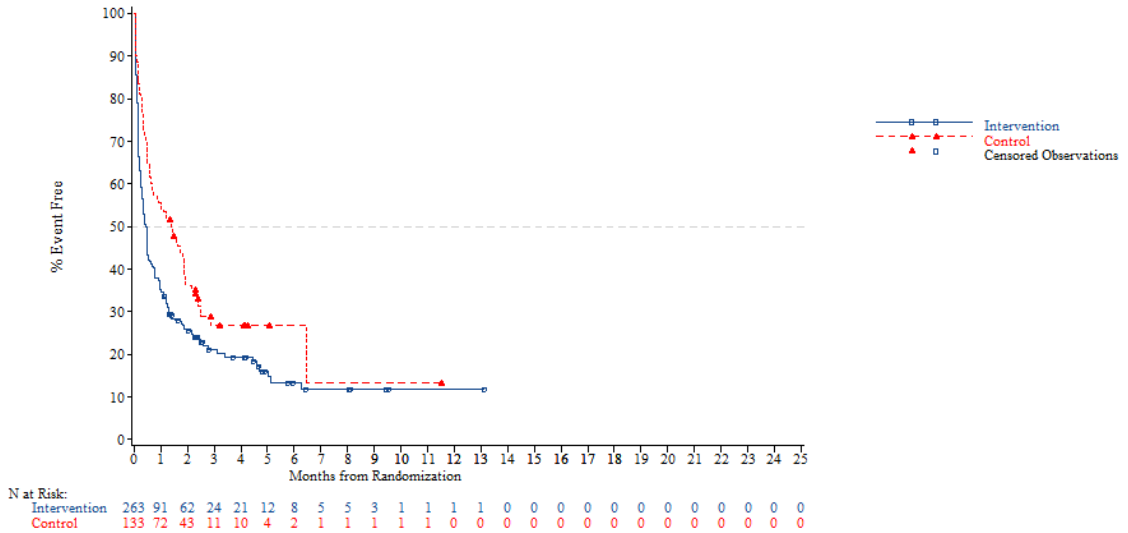
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

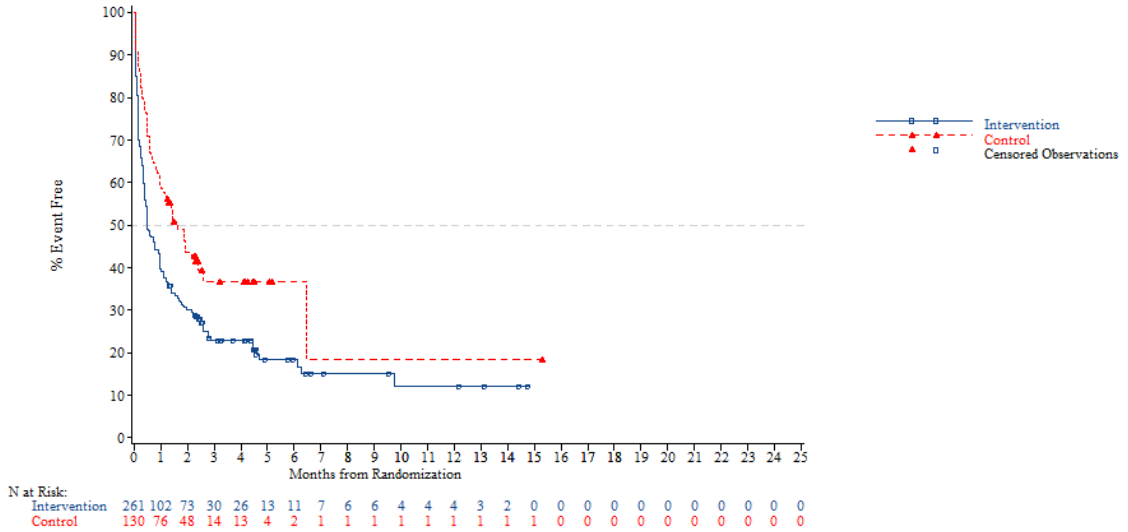


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

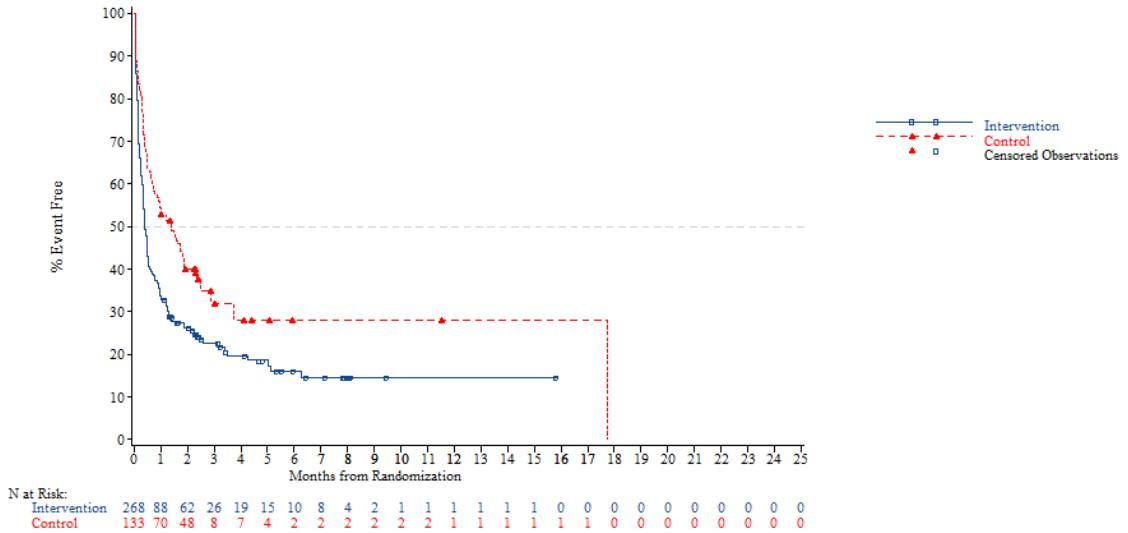
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

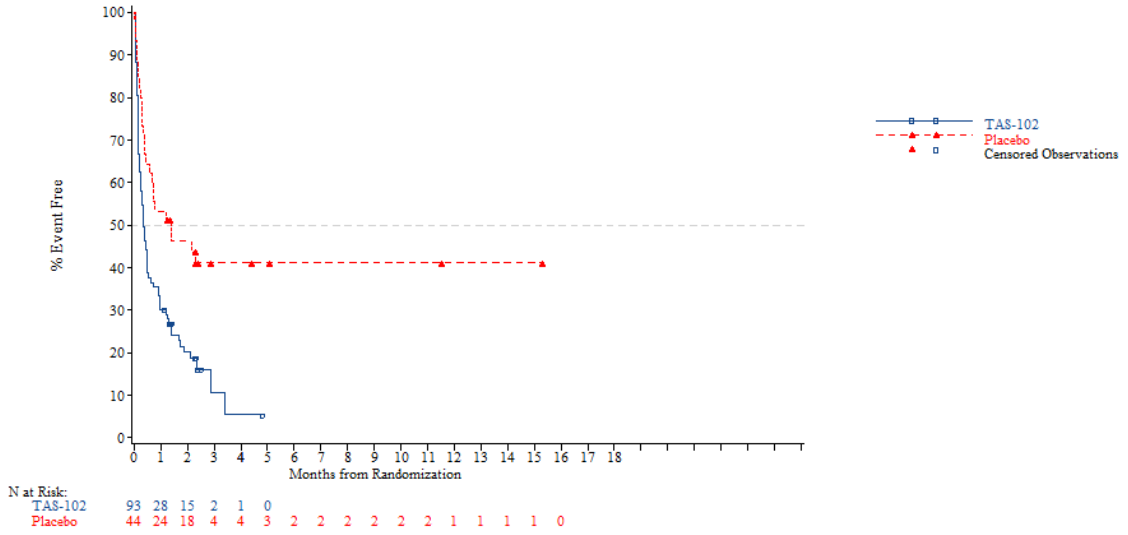


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

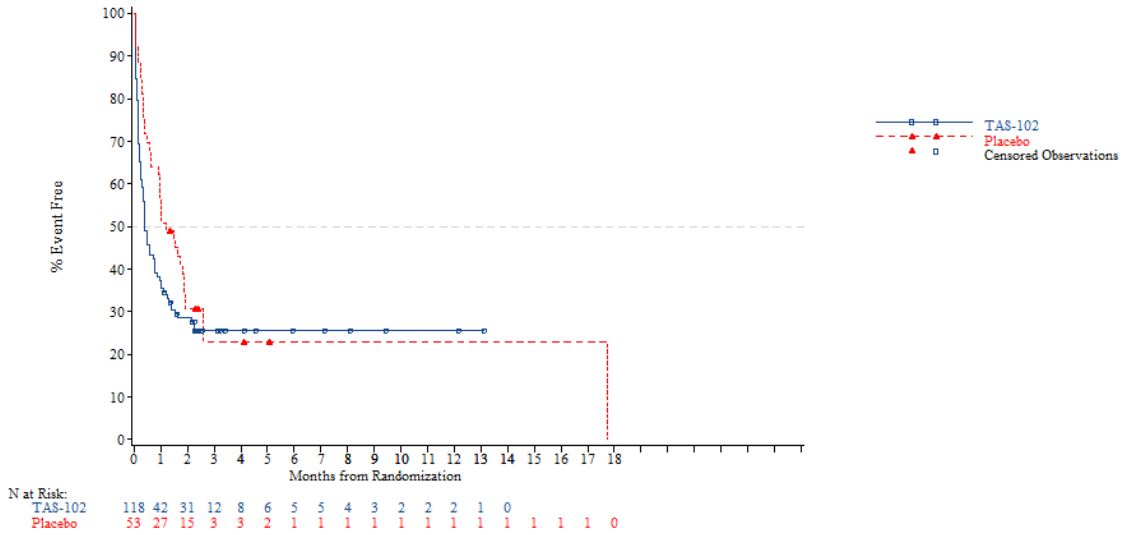
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

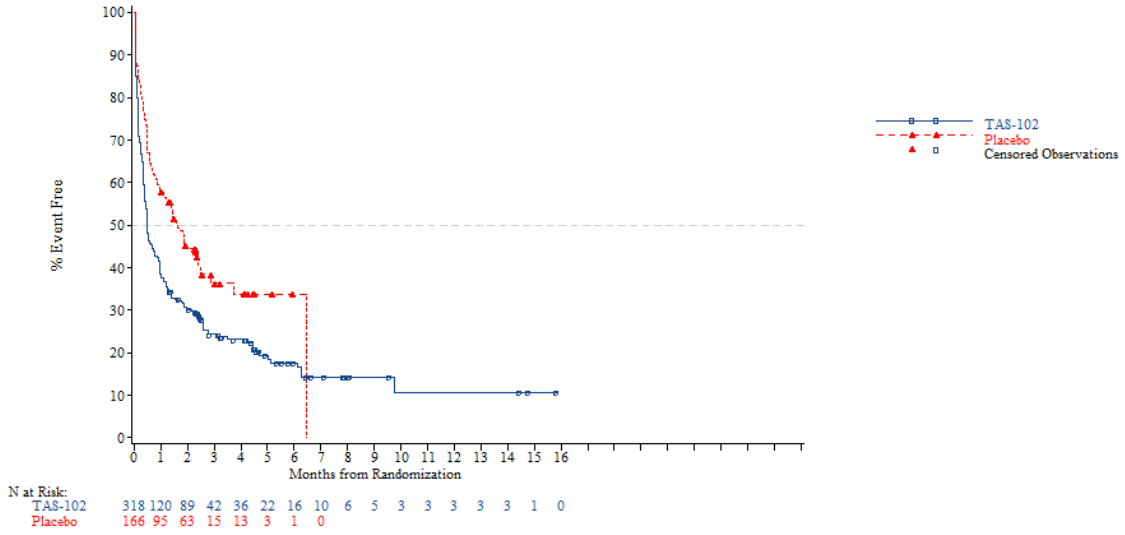


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

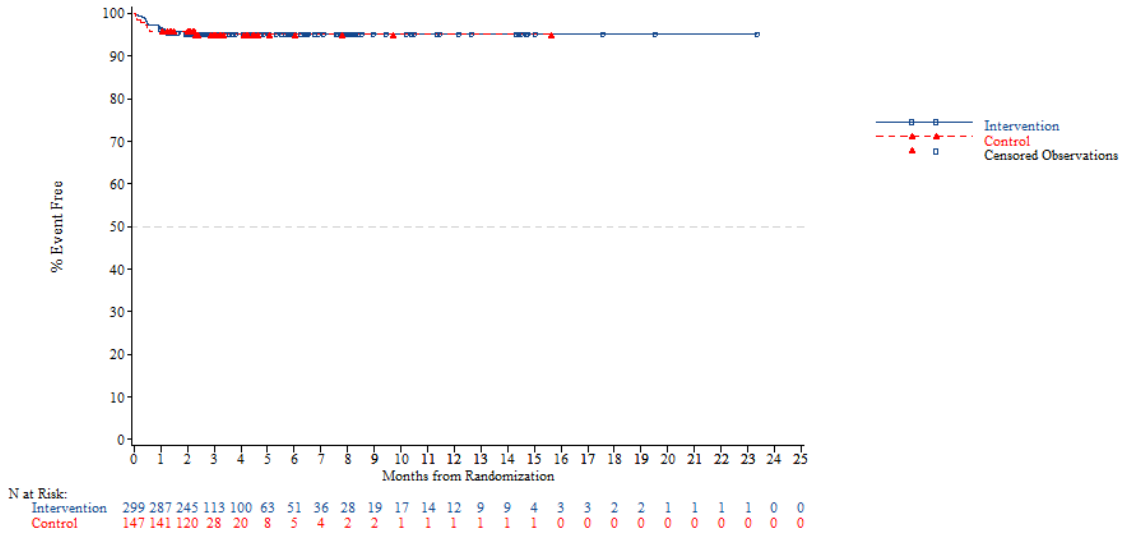
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

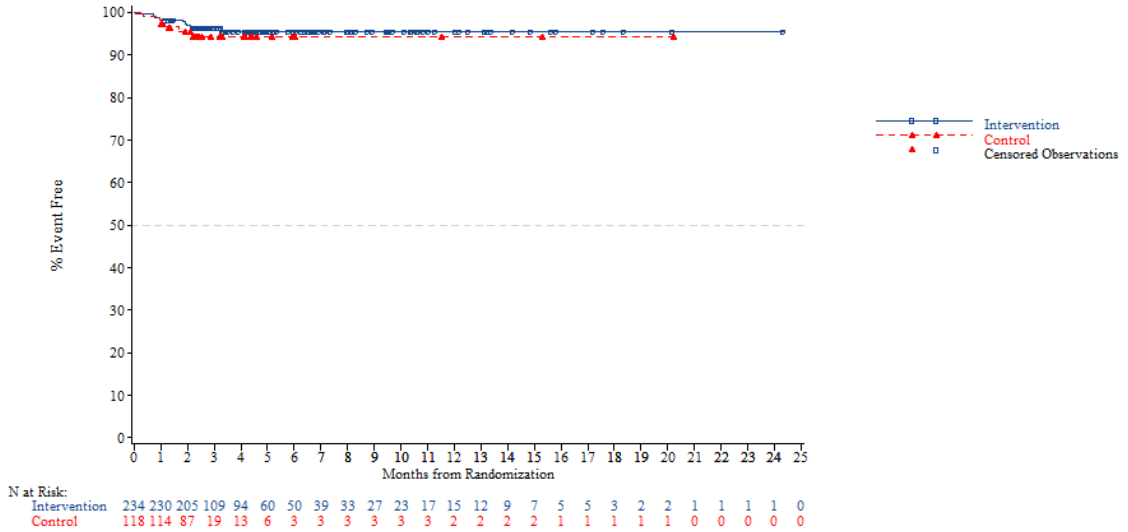


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

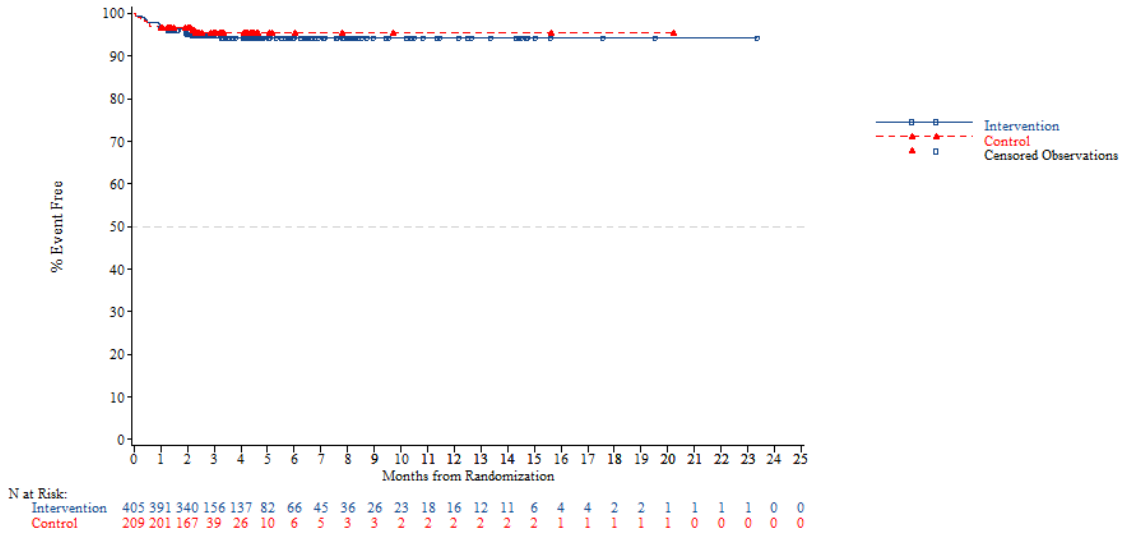
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

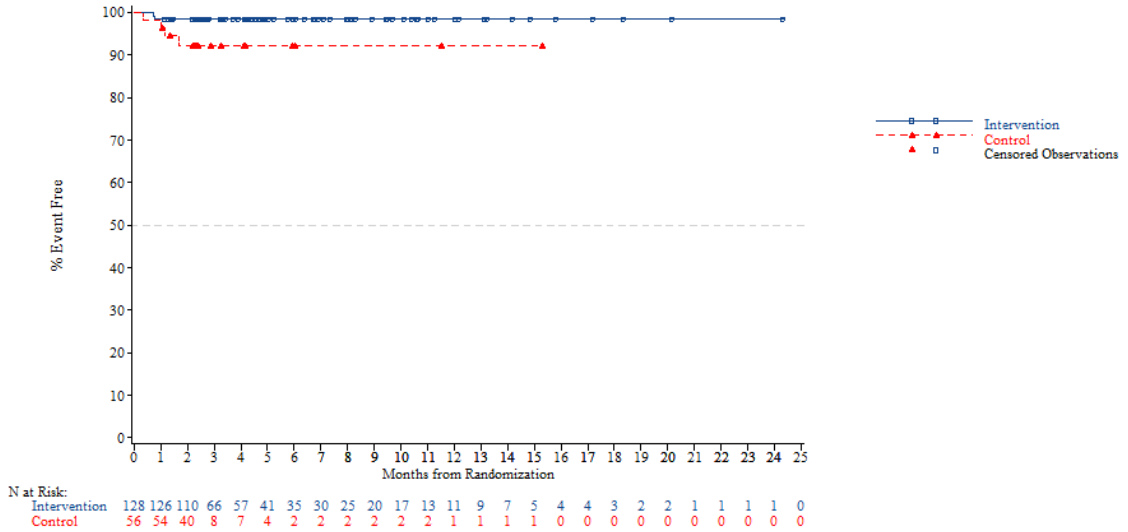


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

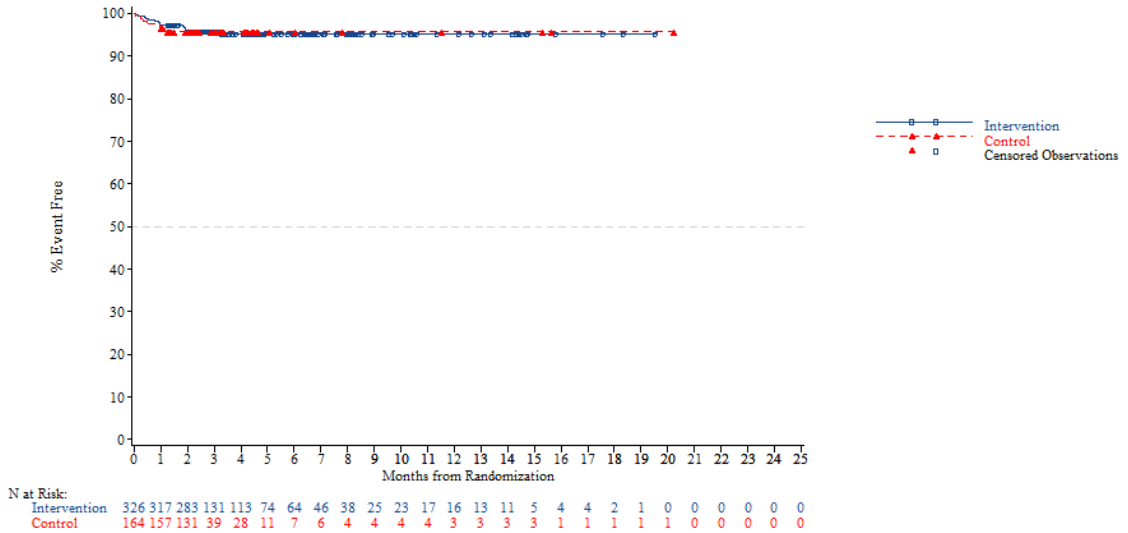
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

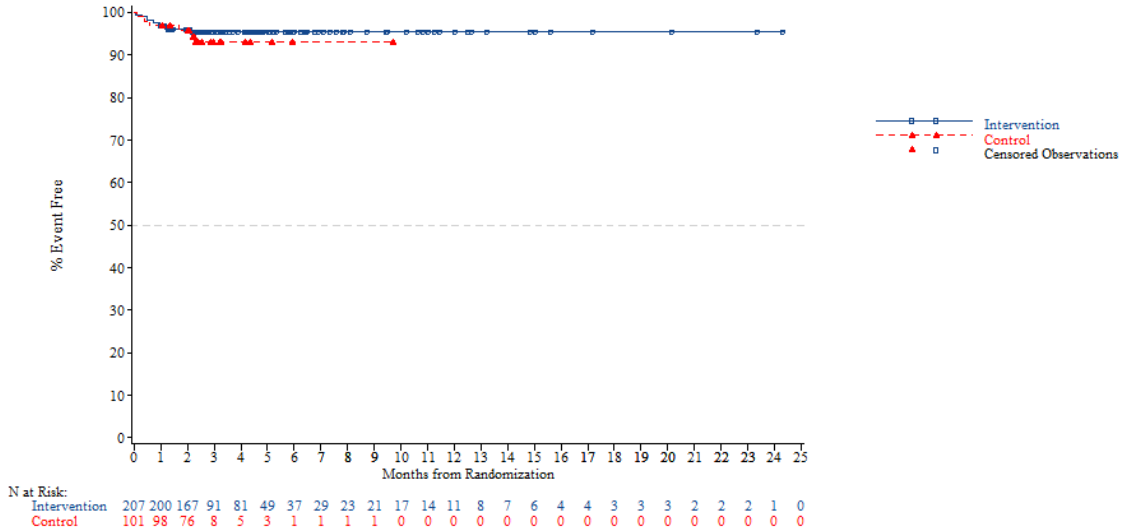


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

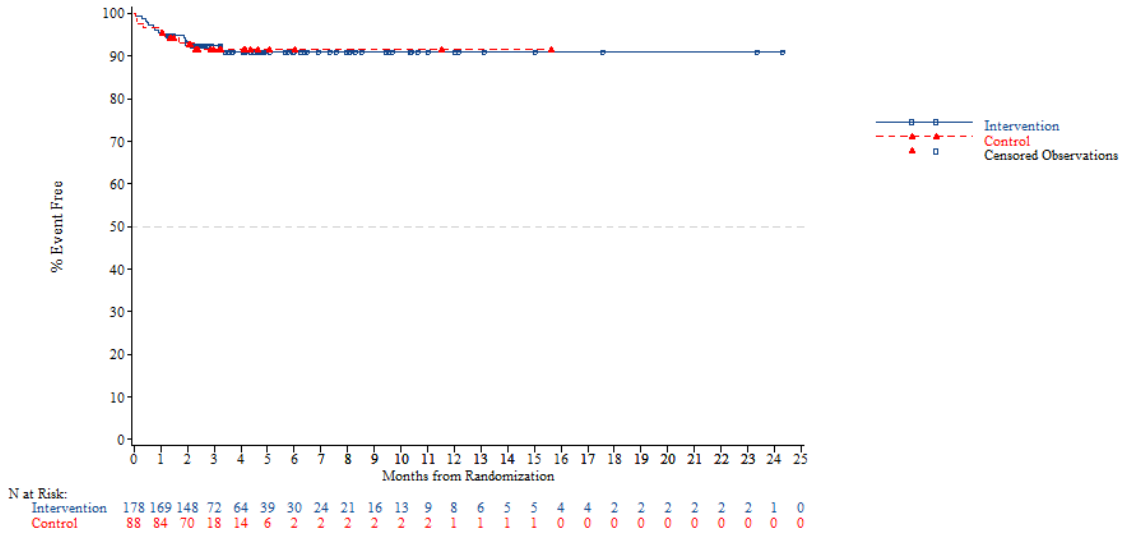
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

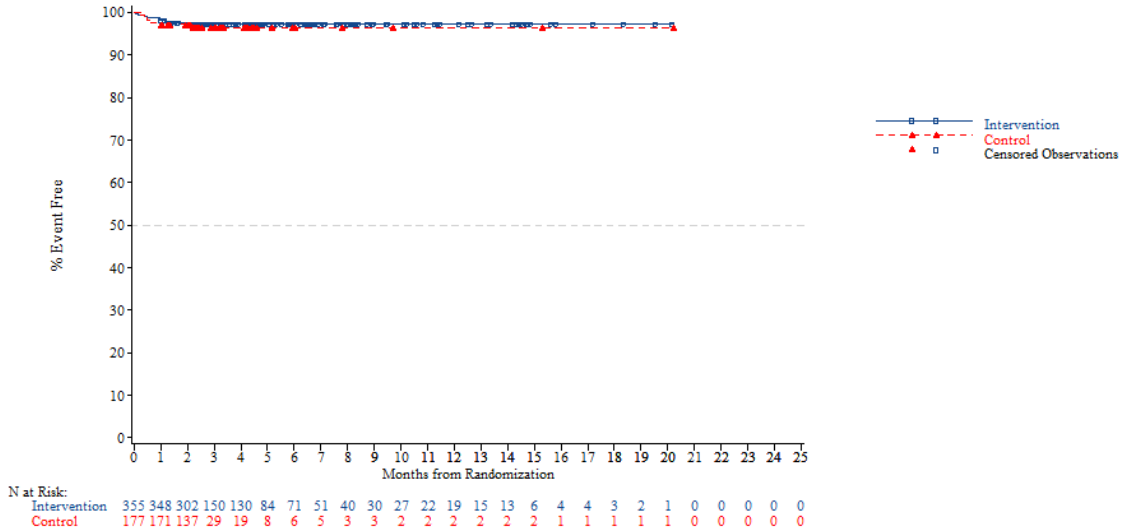


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

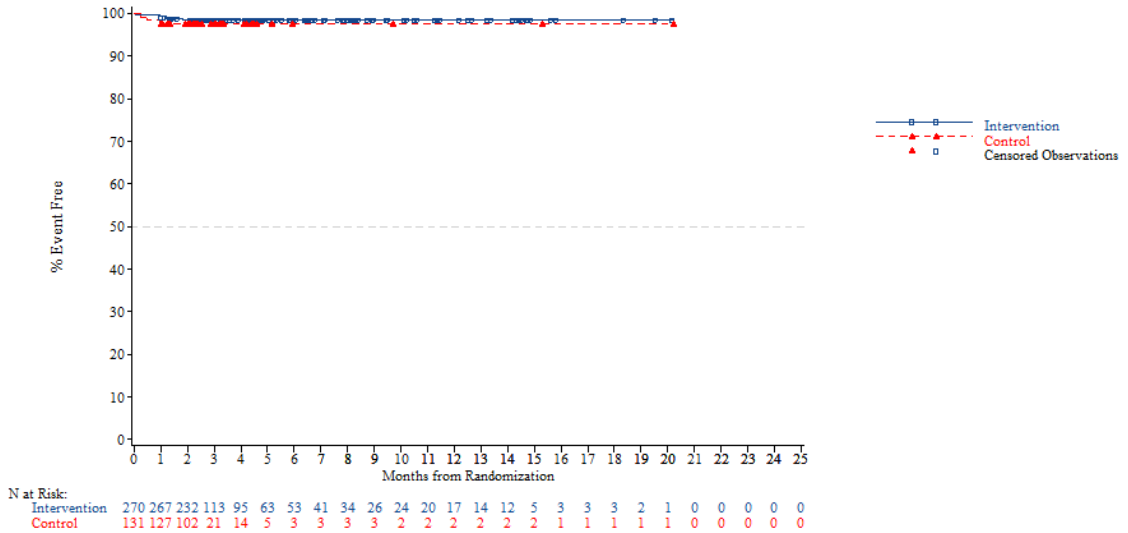
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

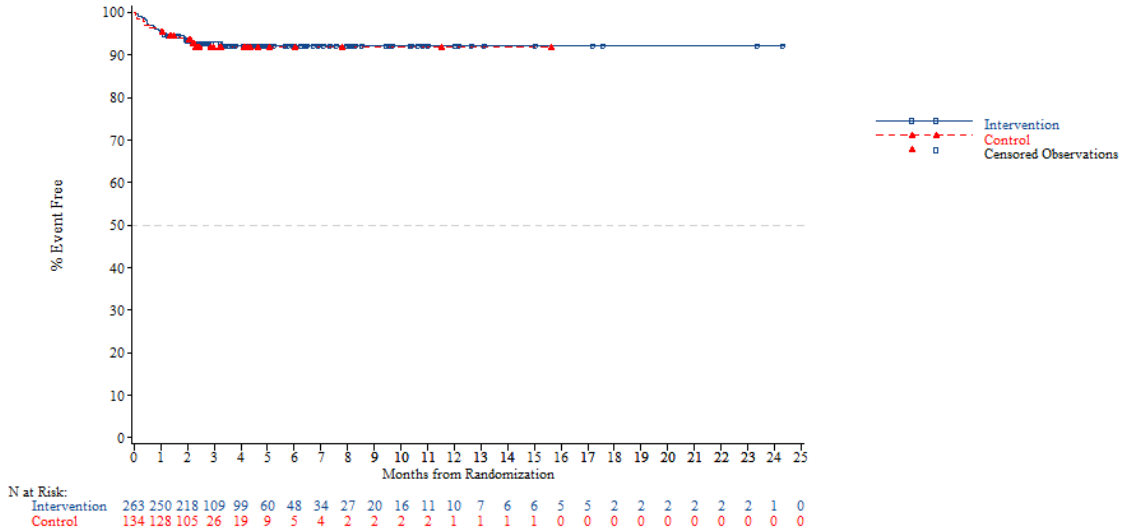


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

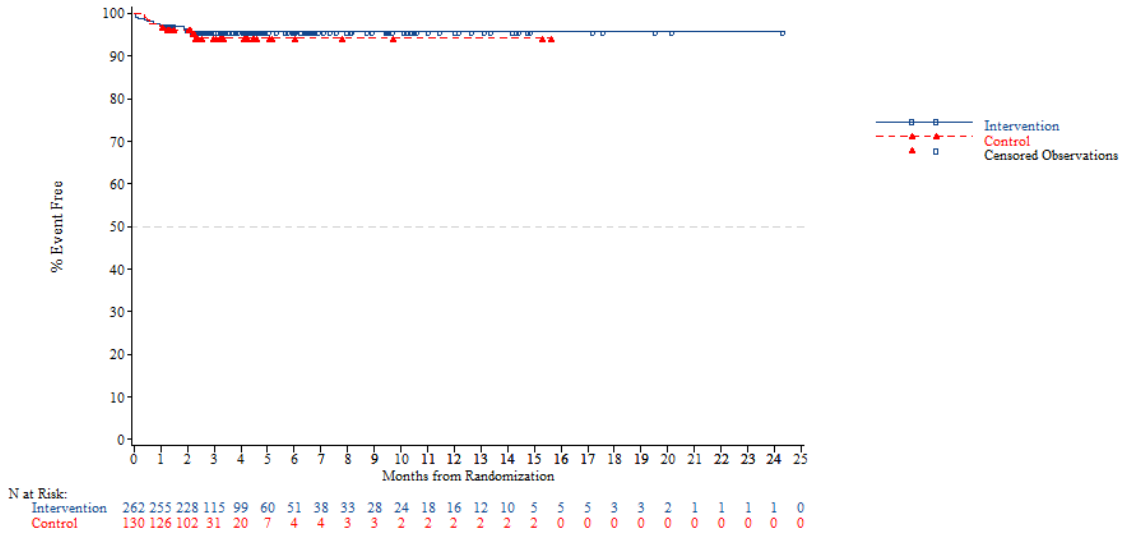
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

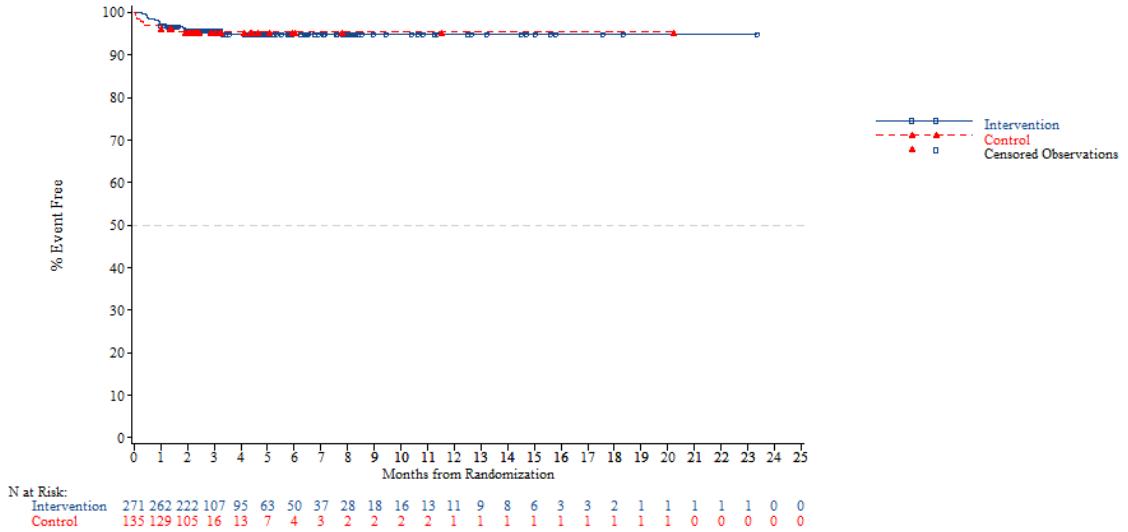


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

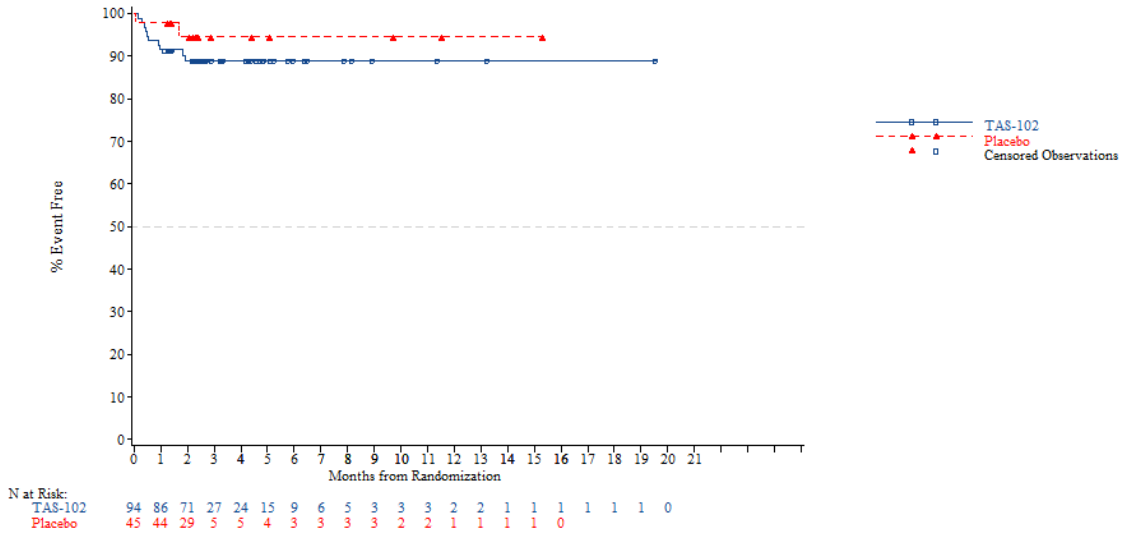
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

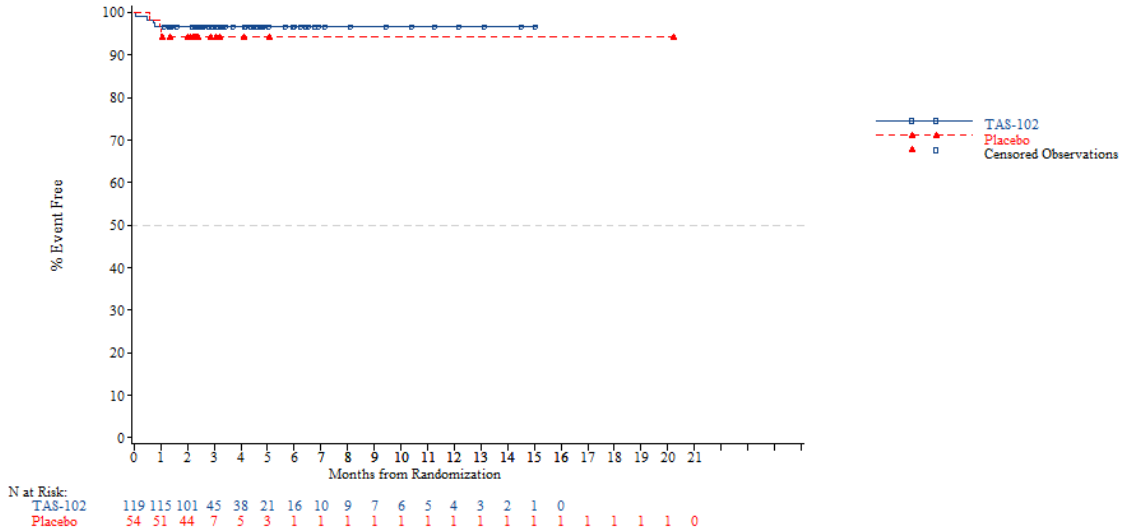


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

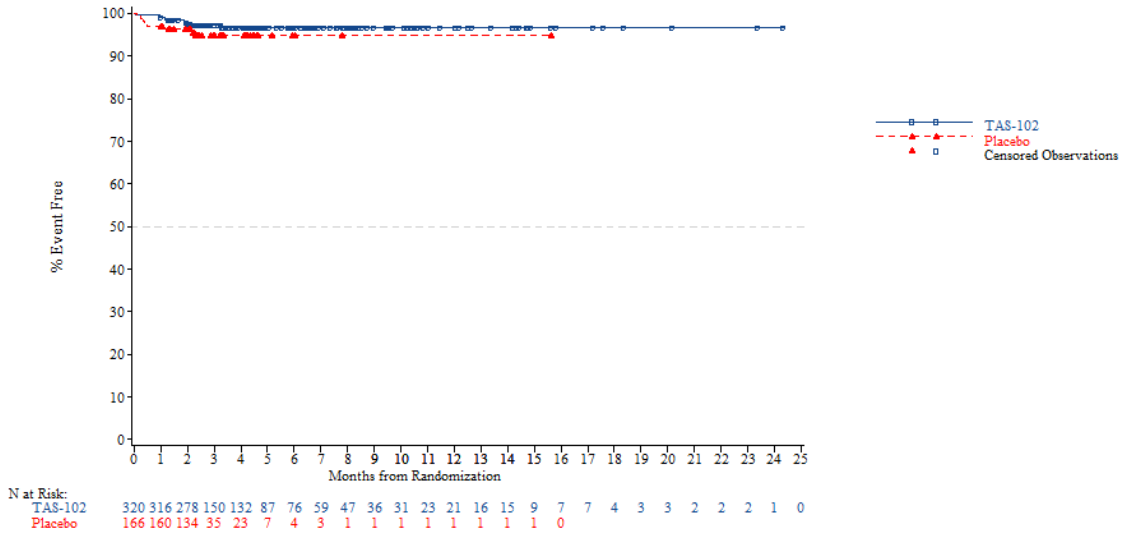
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

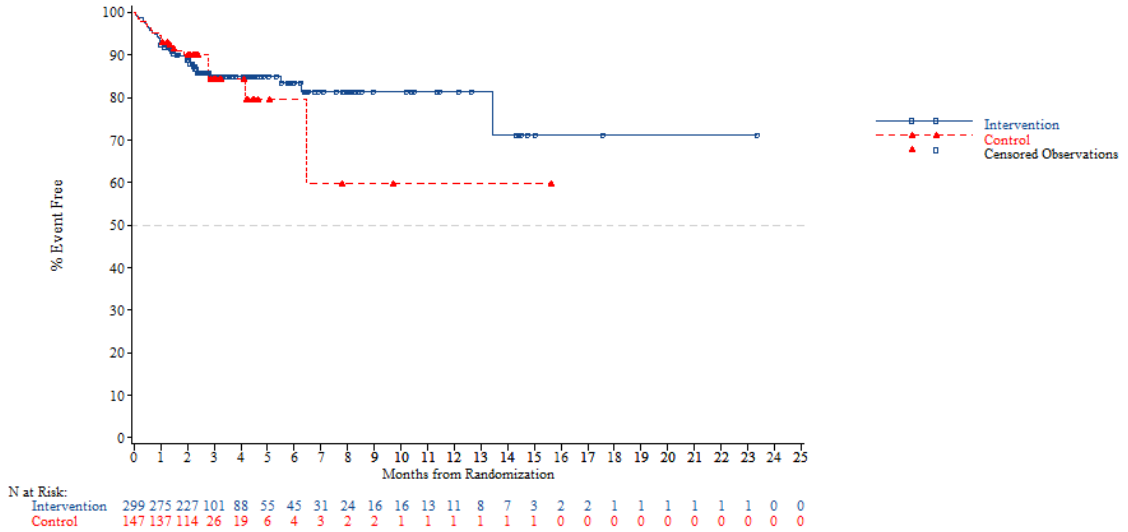


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

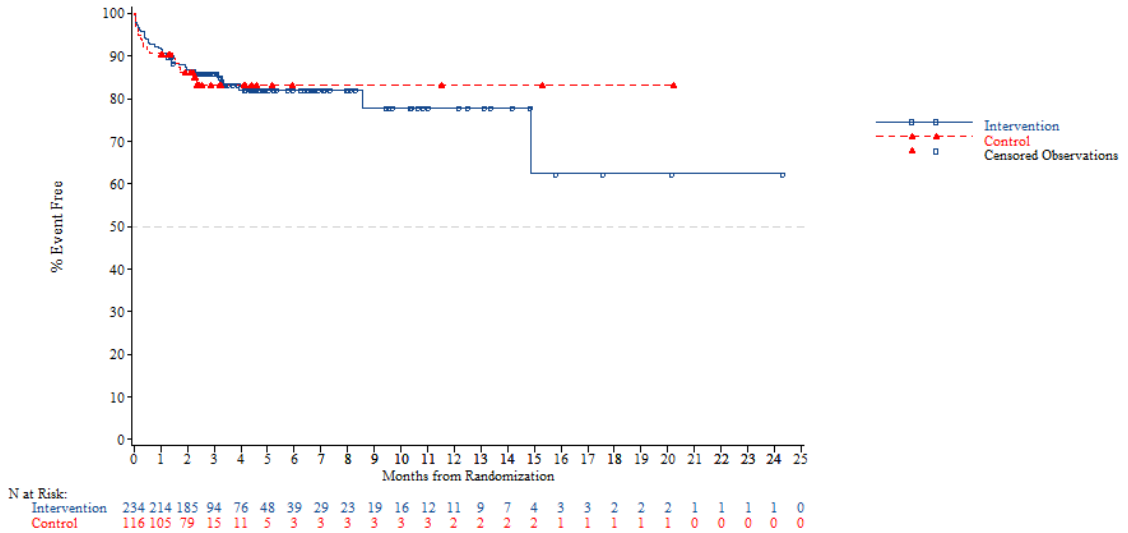
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

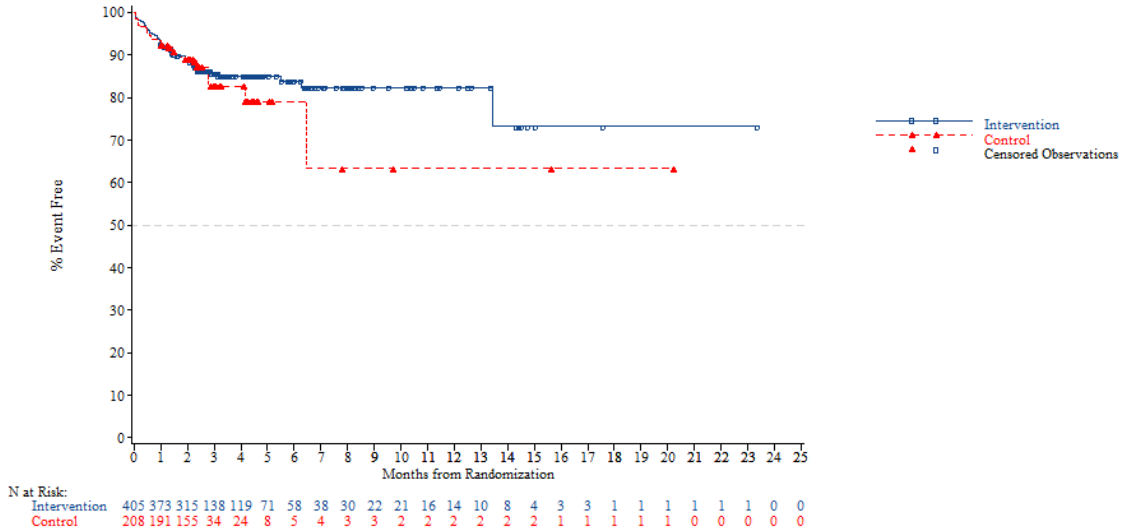


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

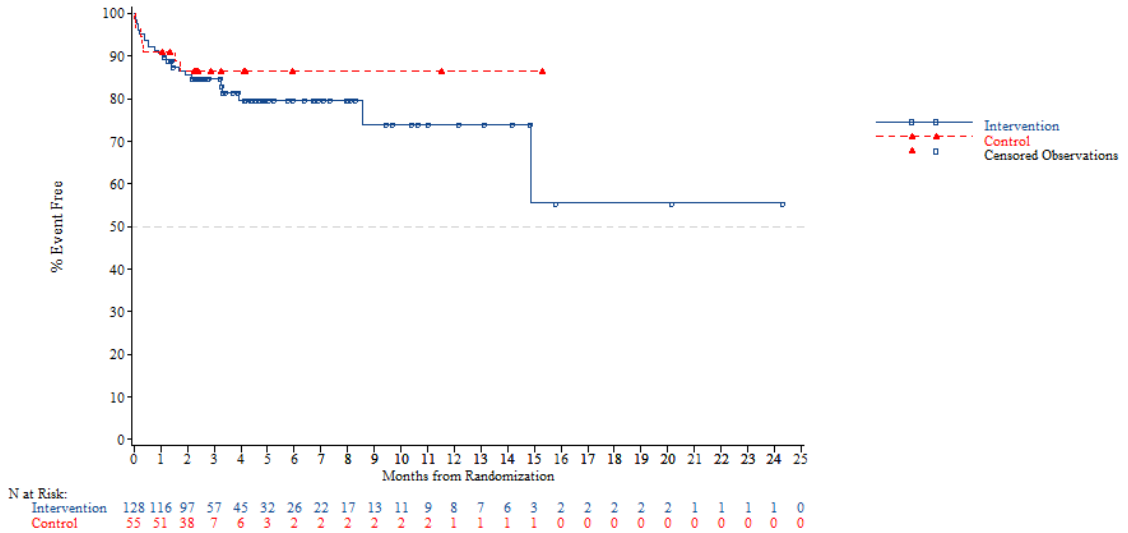
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

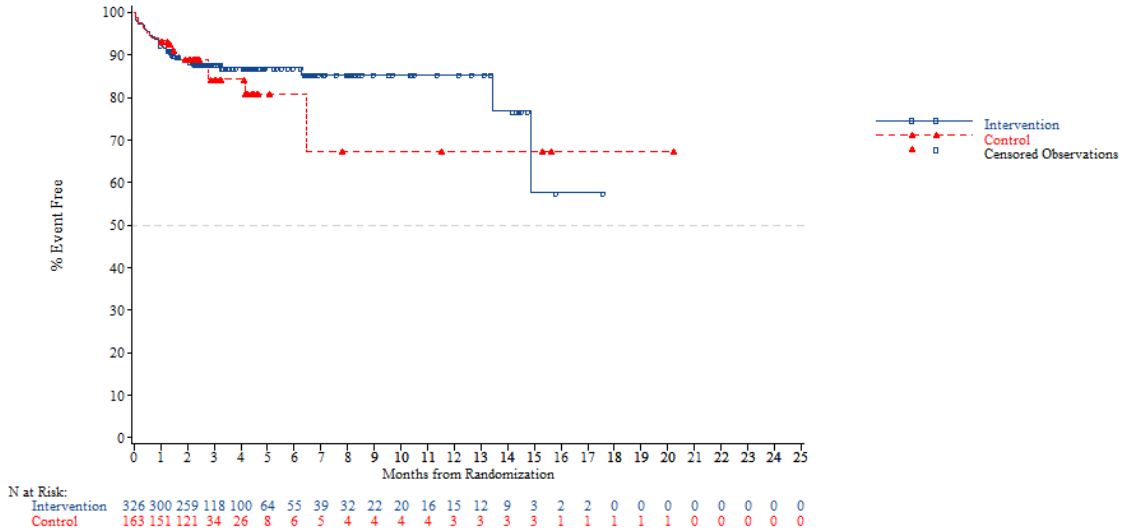


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

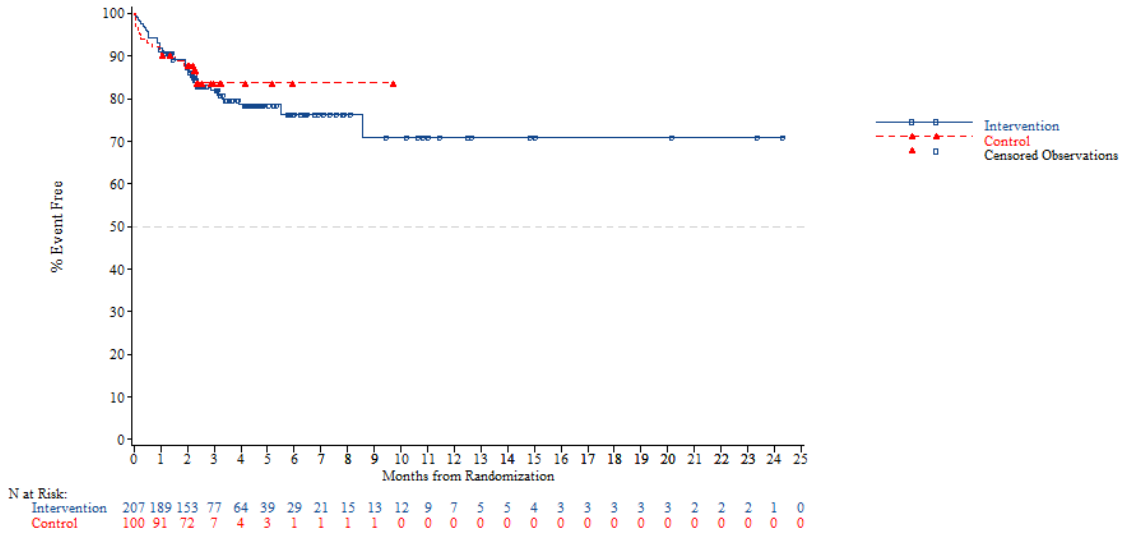
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

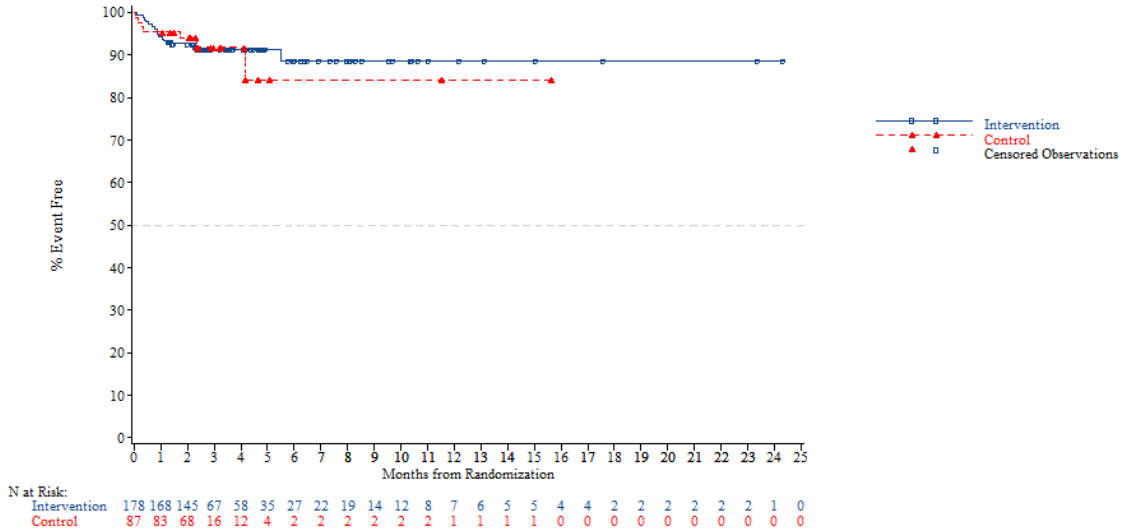


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

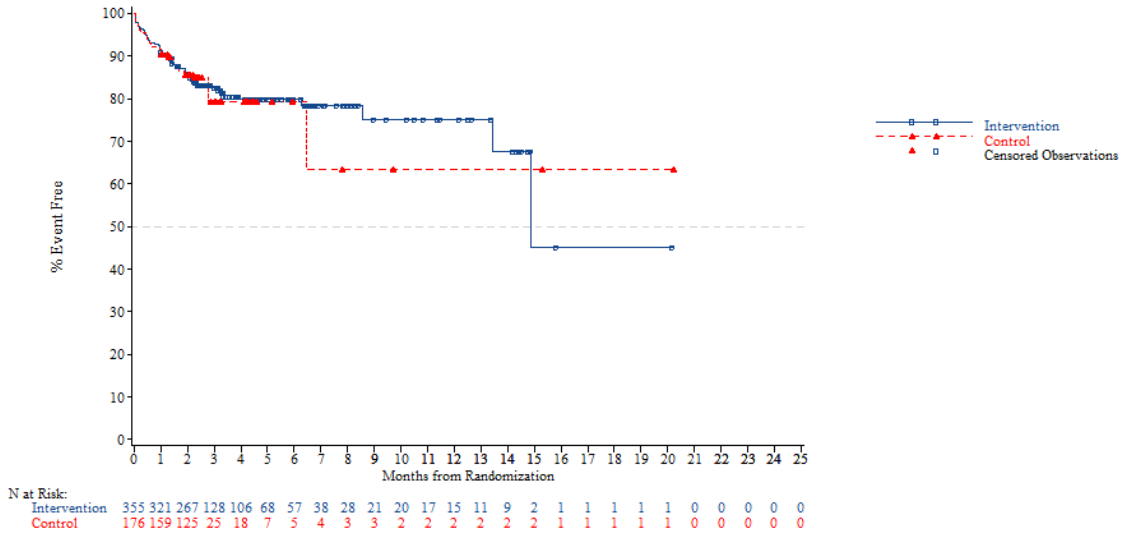
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

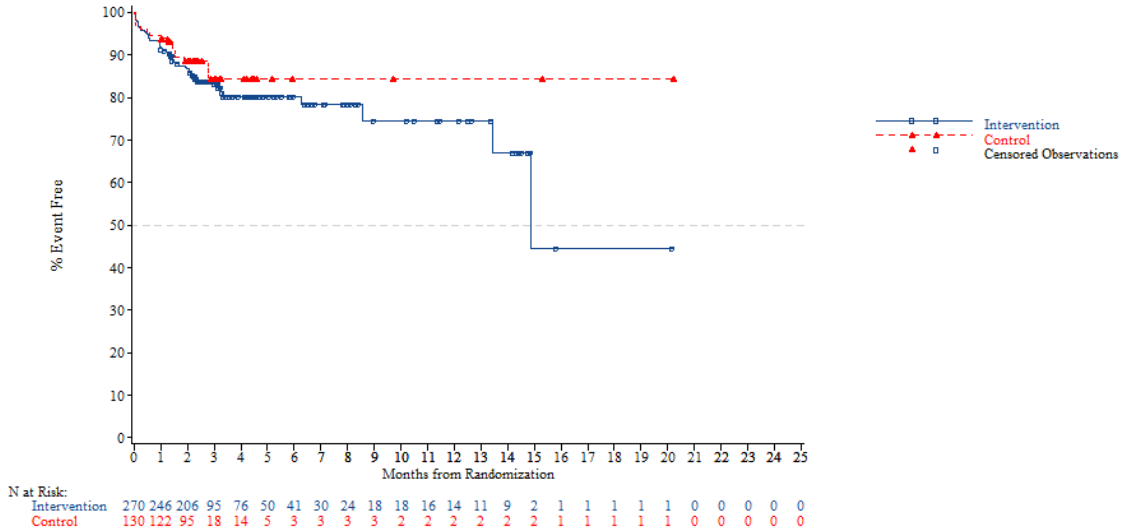


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

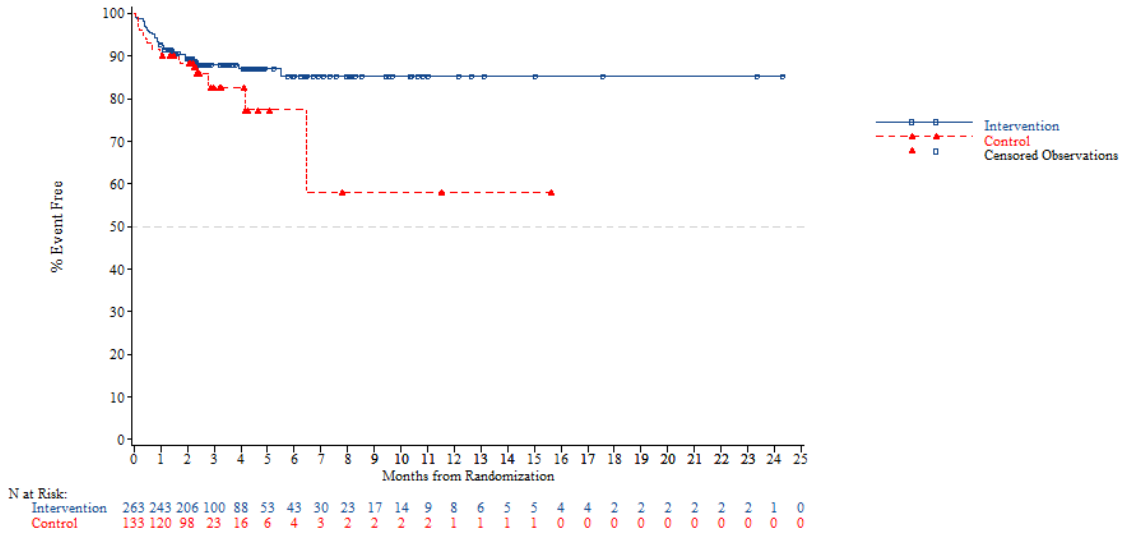
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

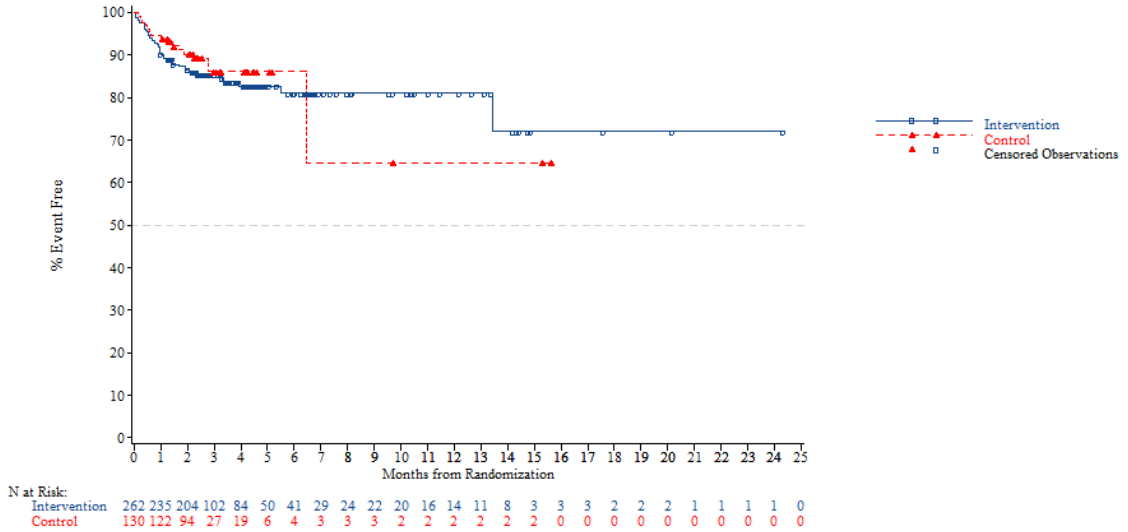


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

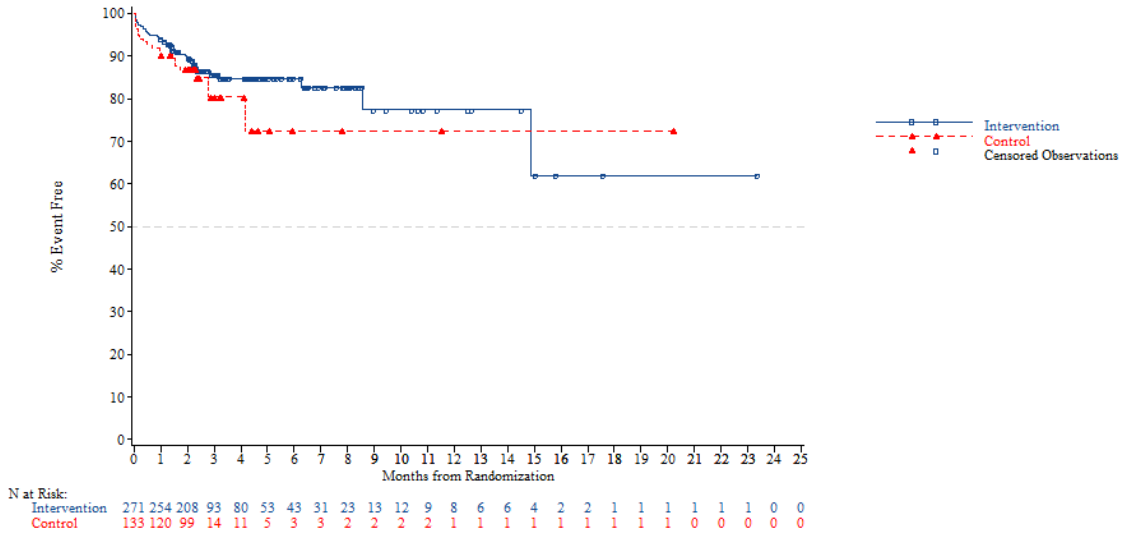
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

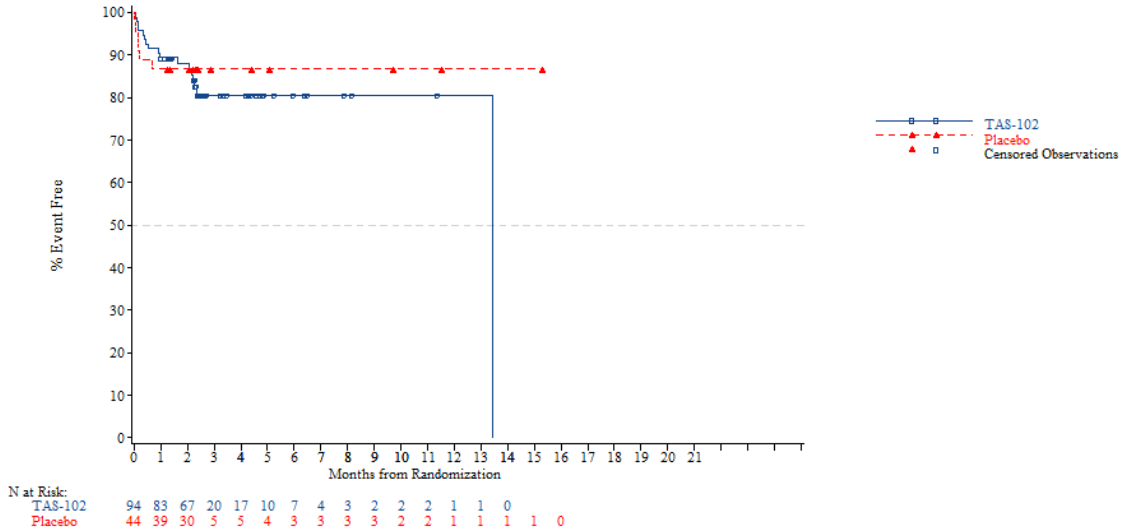


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Nb of prior reg: 2



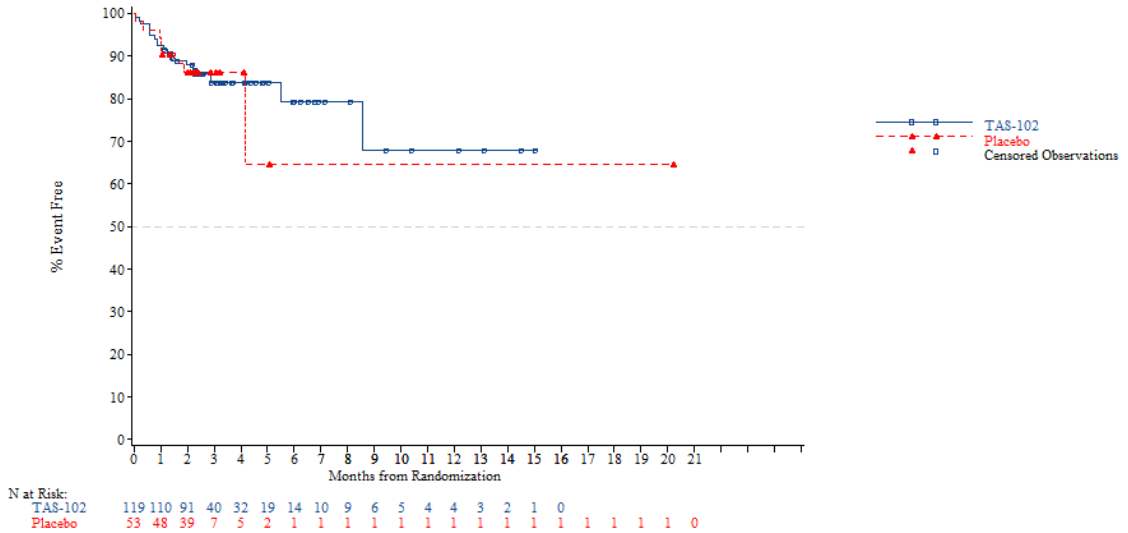

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TAS-102 | 94 | 83 | 67 | 20 | 17 | 10 | 7 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| Placebo | 44 | 39 | 30 | 5 | 5 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Nb of prior reg: 3

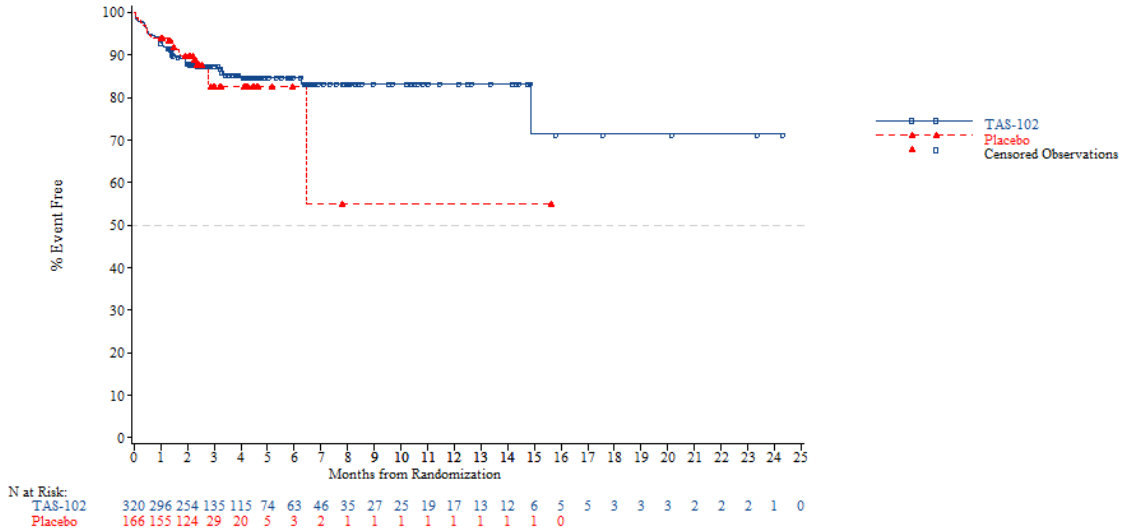



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TAS-102 | 119 | 110 | 91 | 40 | 32 | 19 | 14 | 10 | 9 | 6 | 5 | 4 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 |
| Placebo | 53 | 48 | 39 | 7 | 5 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

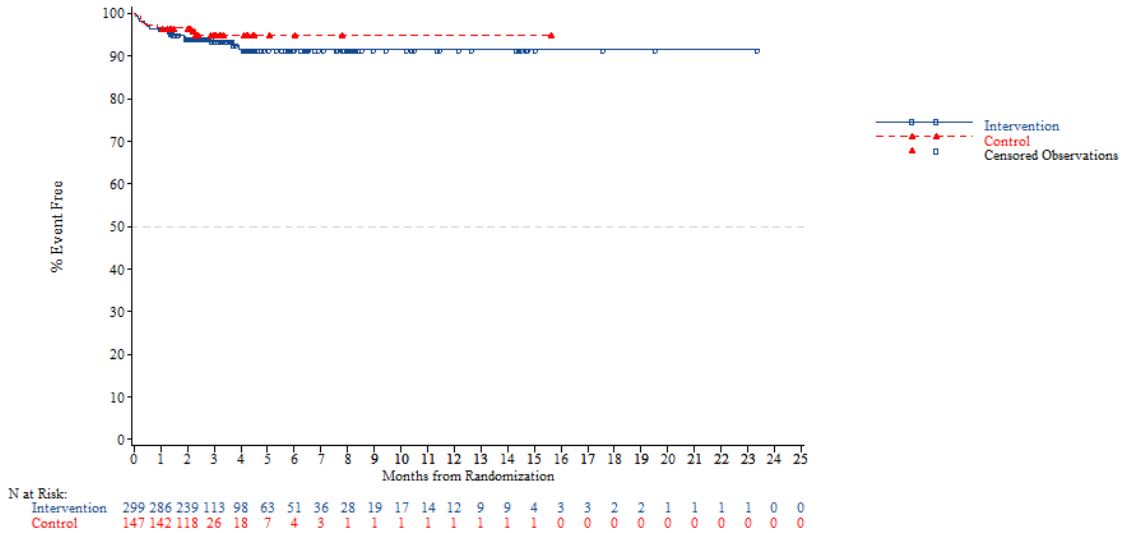
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

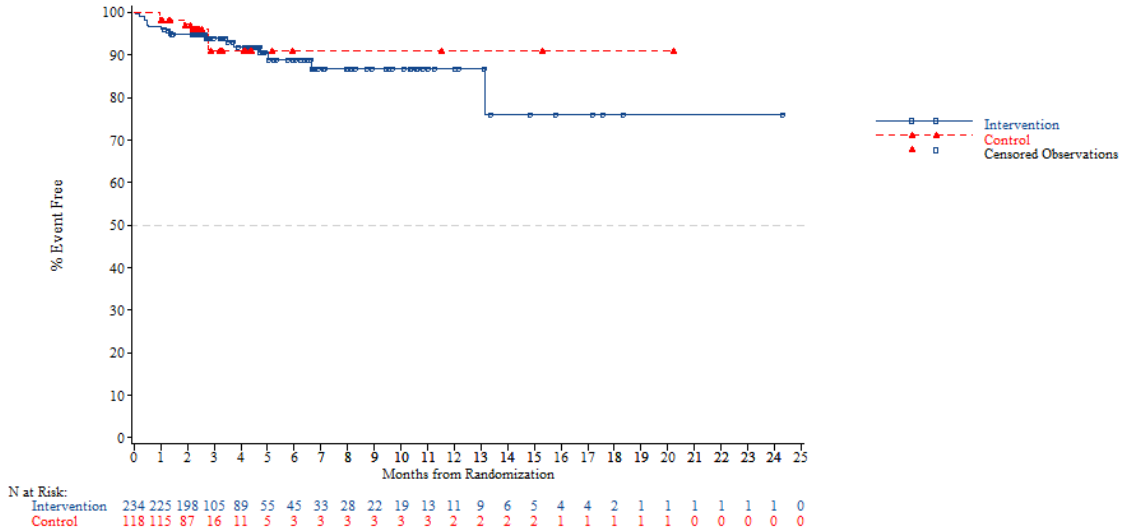


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain upper
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

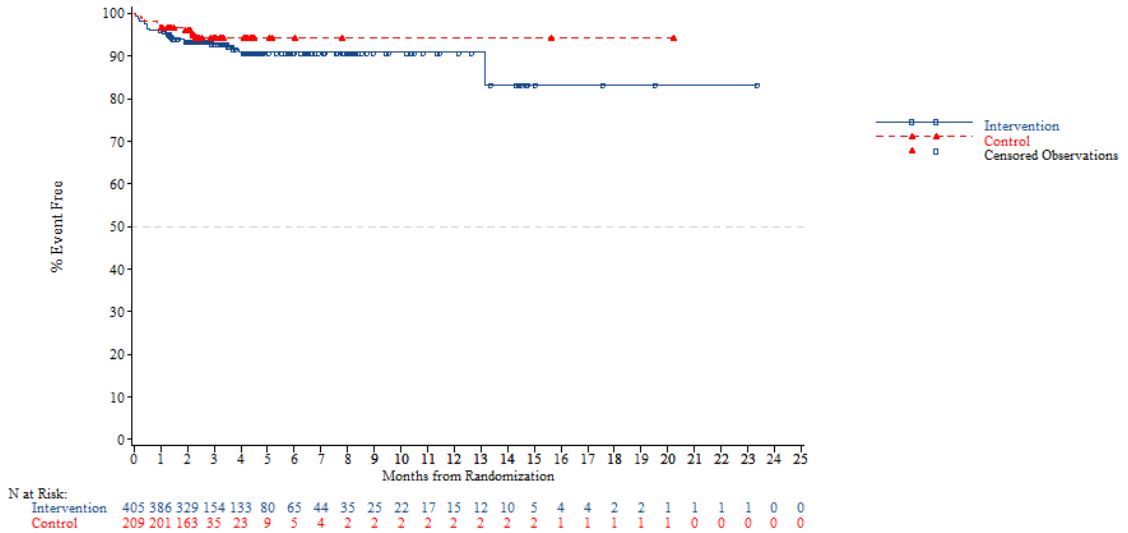
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain upper
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

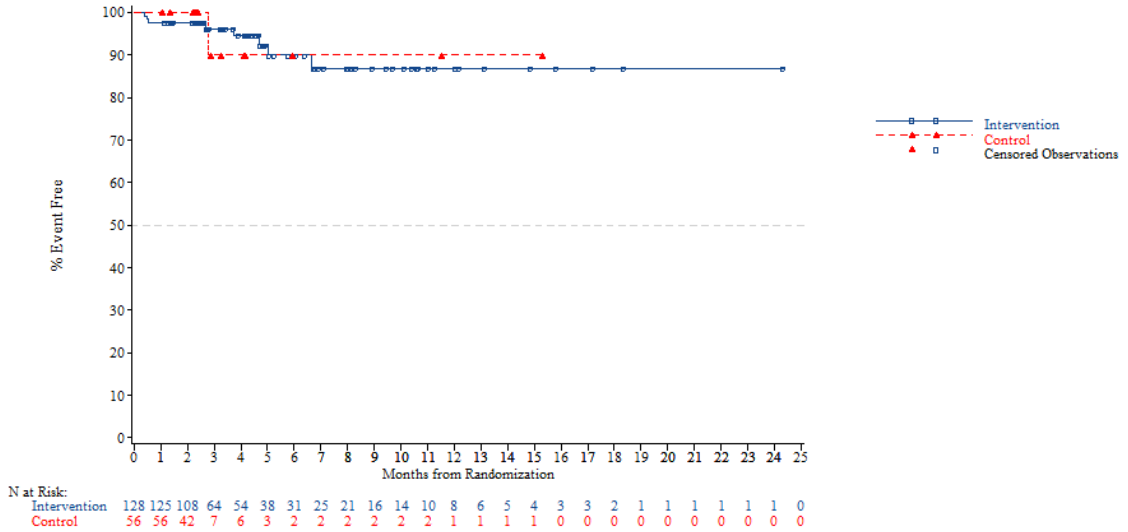


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain upper
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

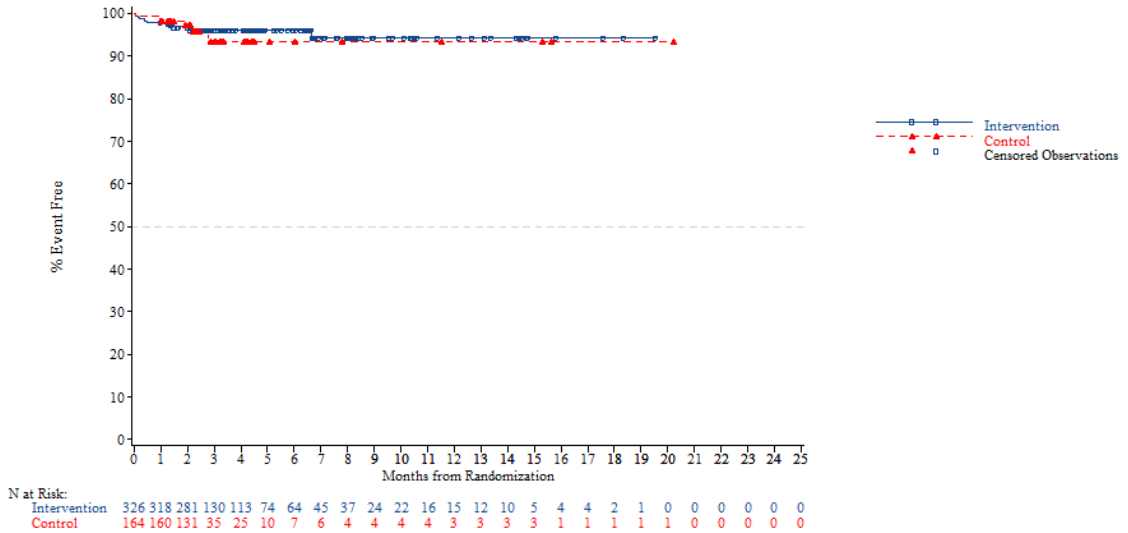
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain upper
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

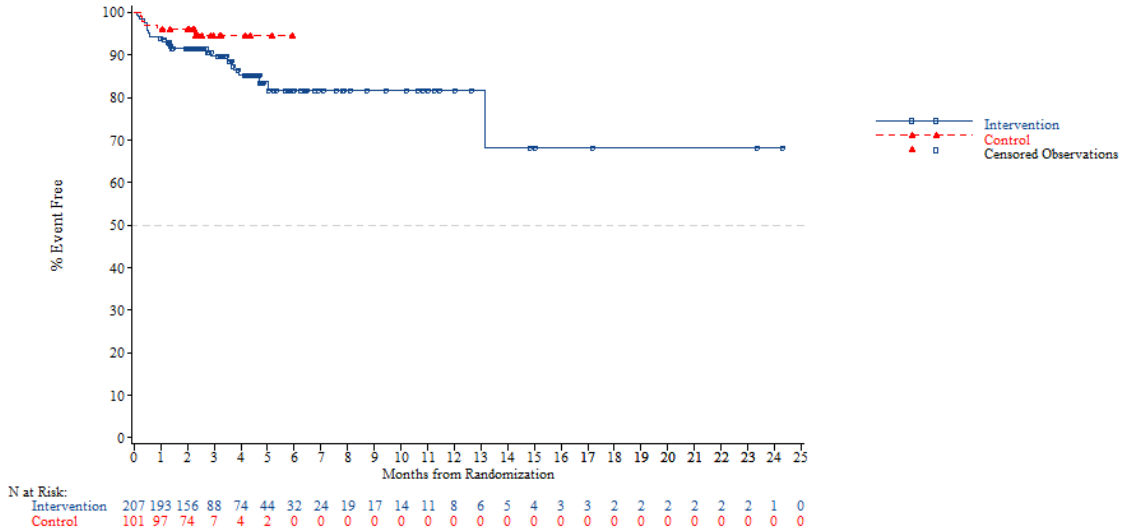


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain upper
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

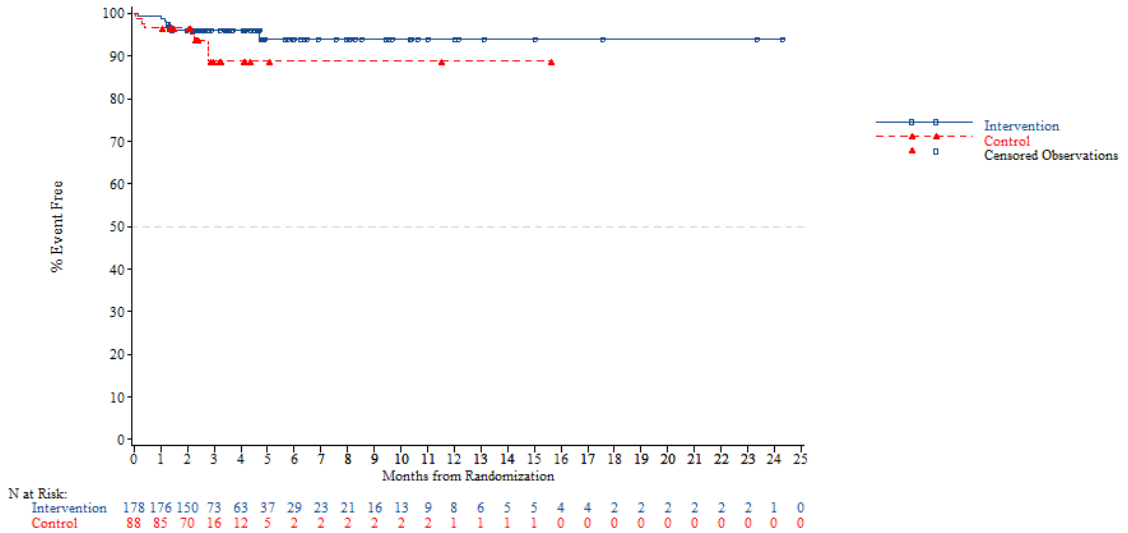
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain upper
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

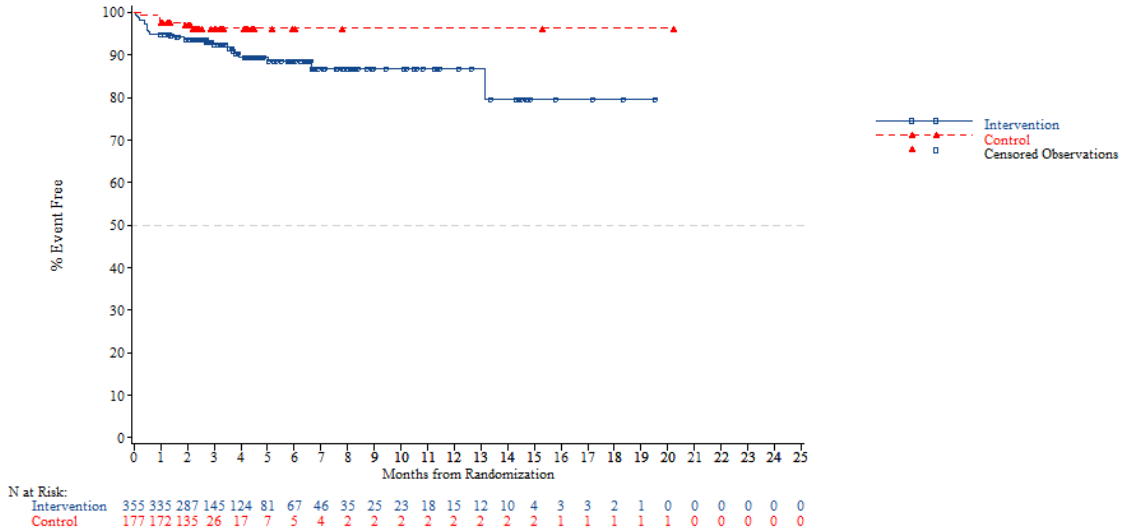


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain upper
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

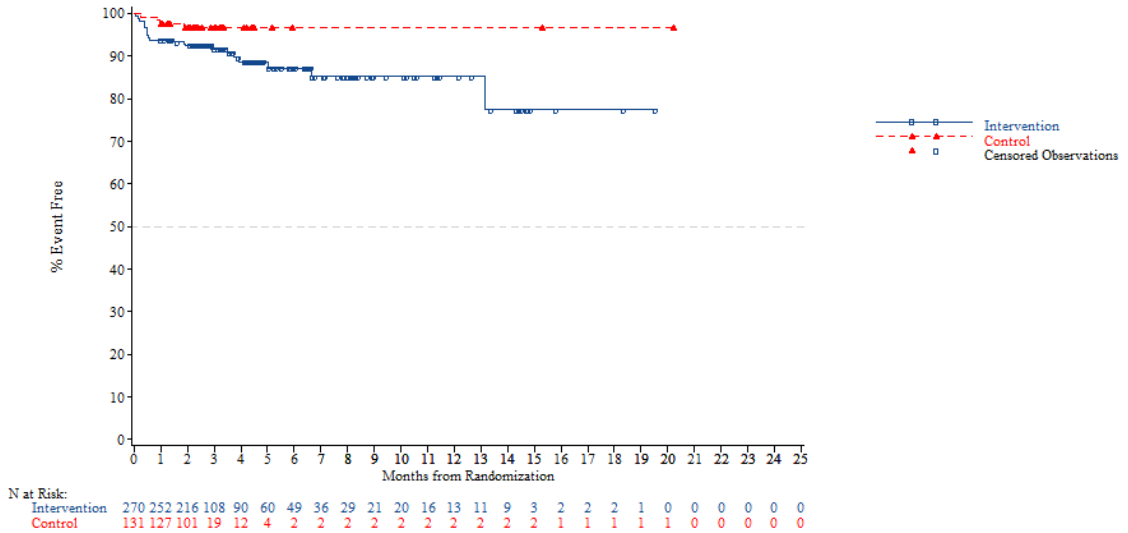
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain upper
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

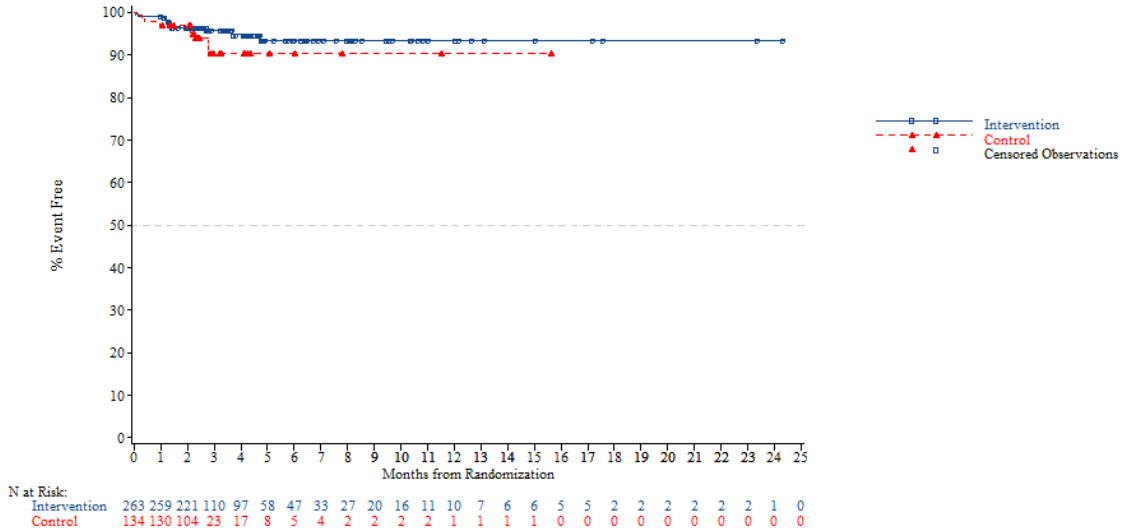


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain upper
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

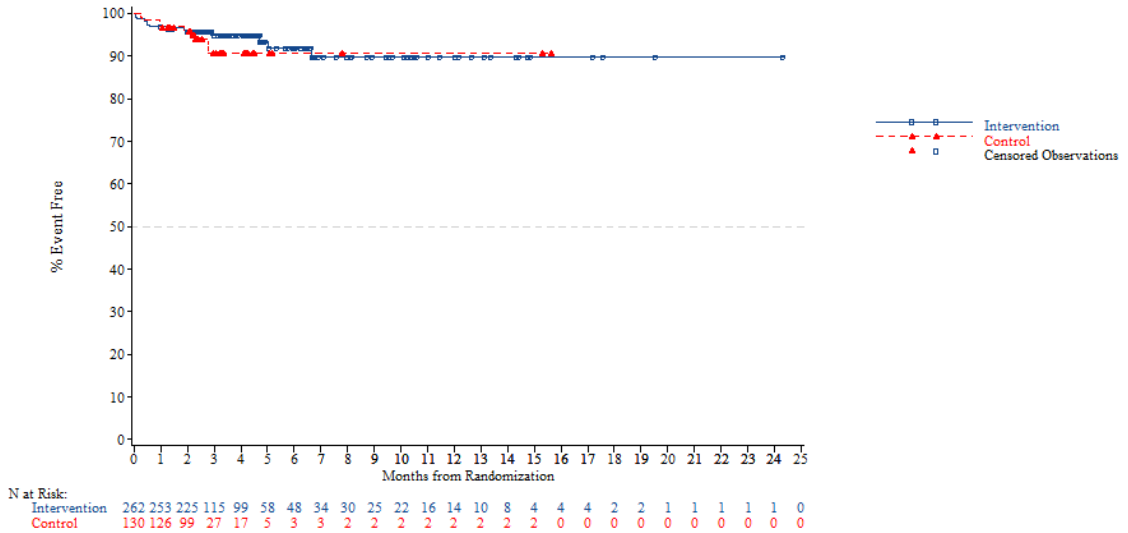
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain upper
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

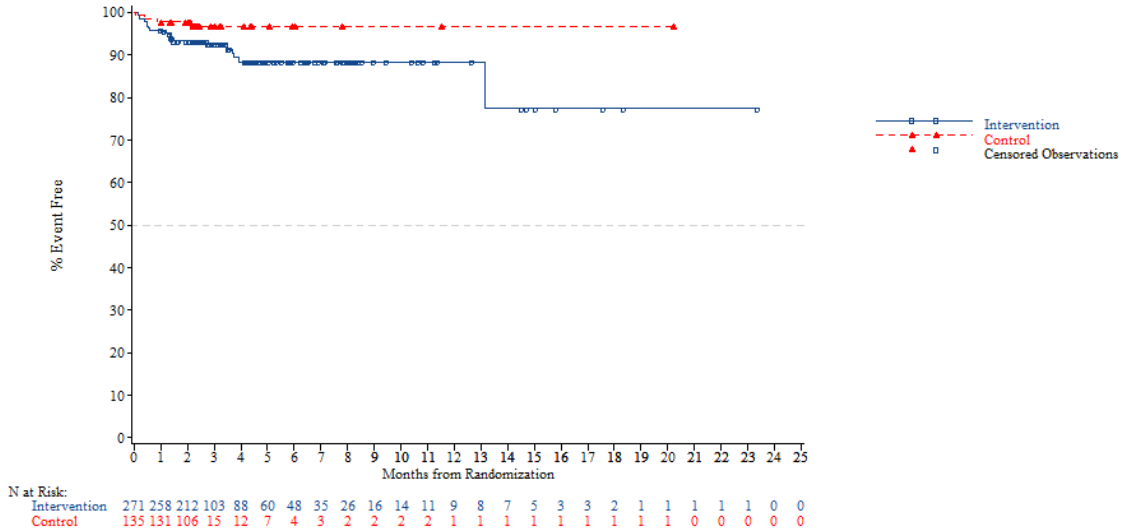


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain upper
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

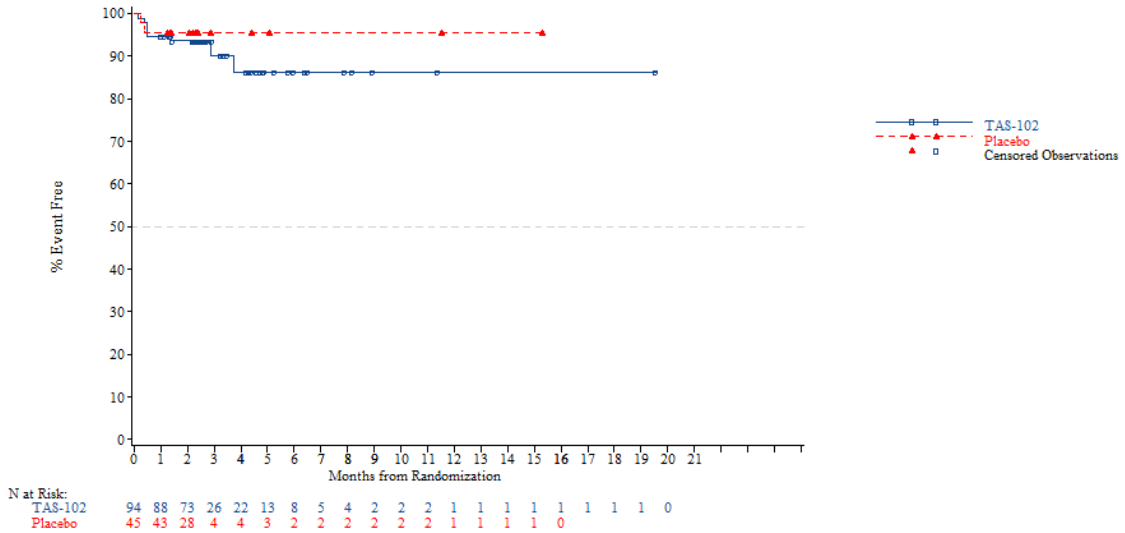
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain upper
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

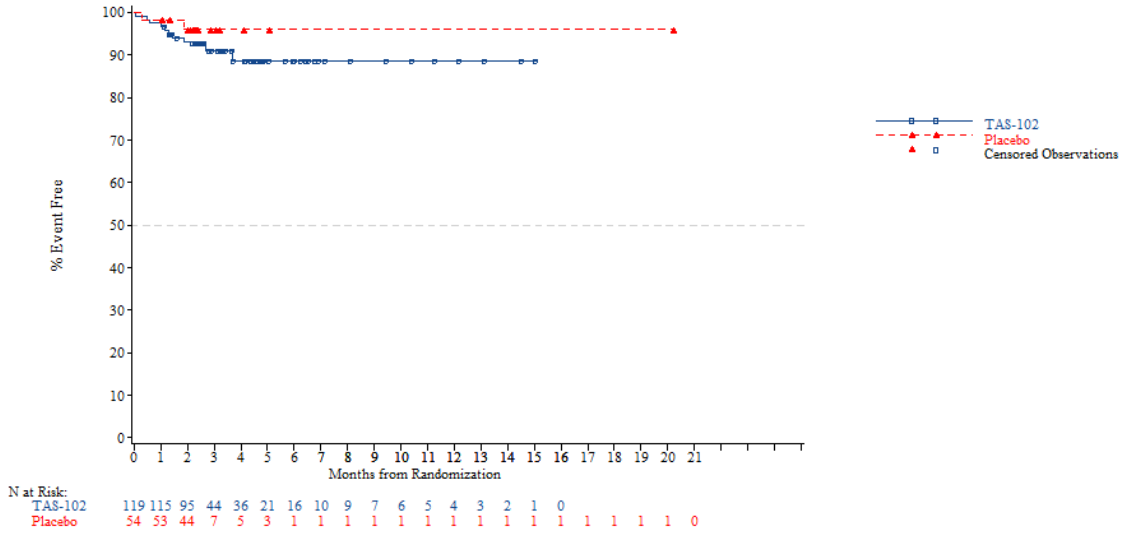


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain upper
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

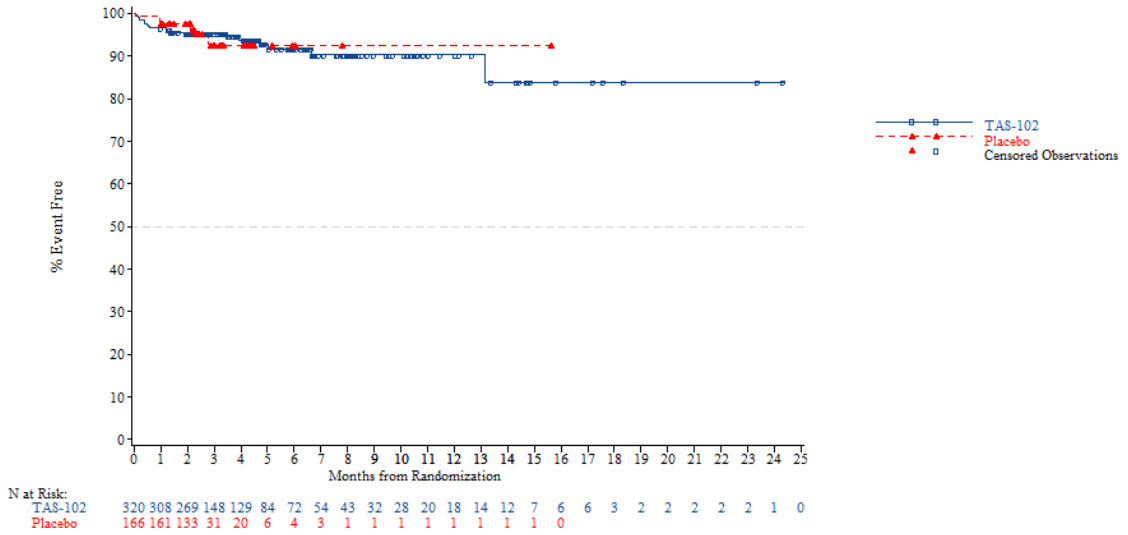
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain upper
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

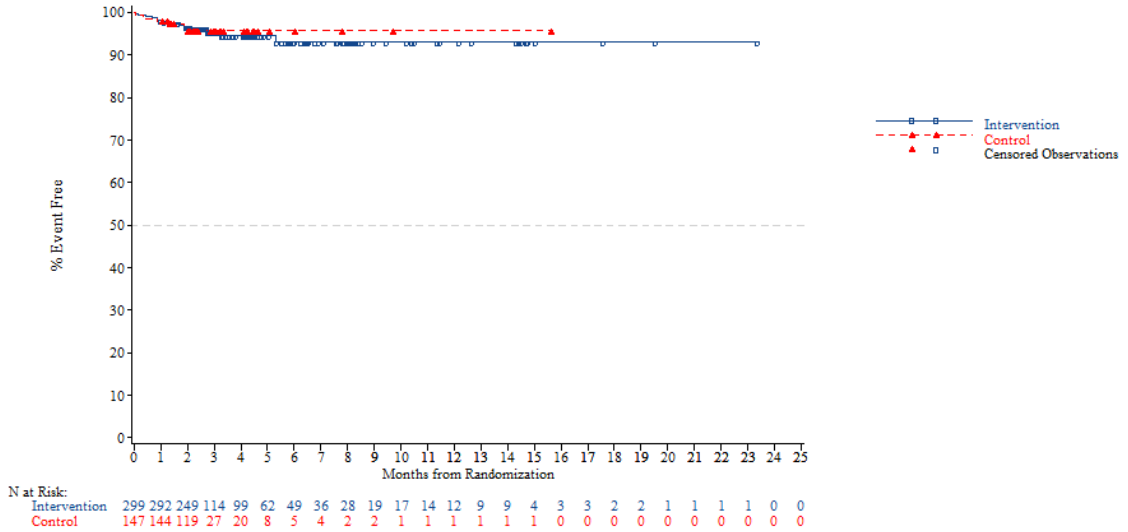


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain upper
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

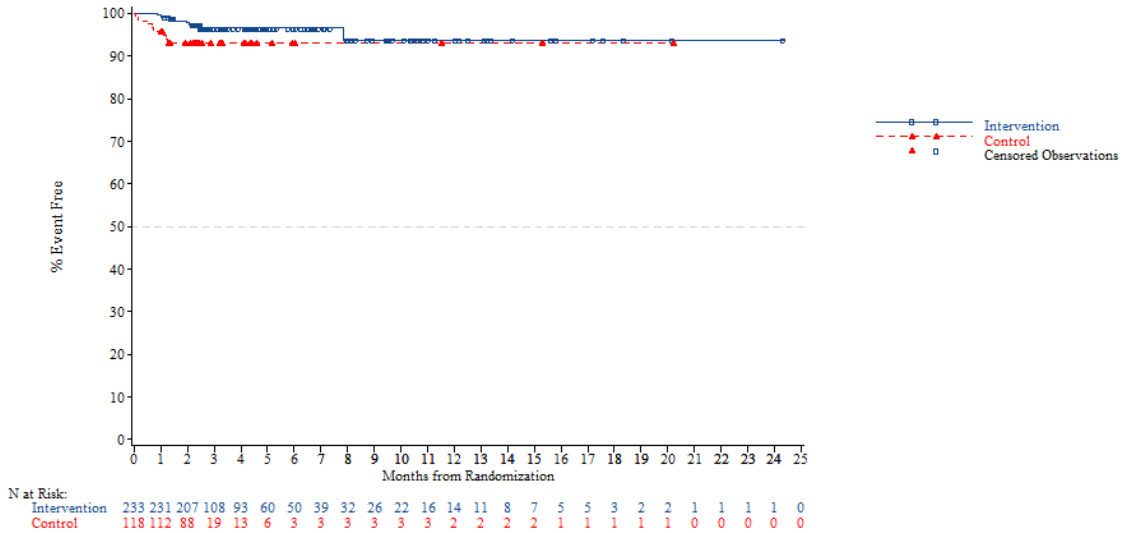
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ascites
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

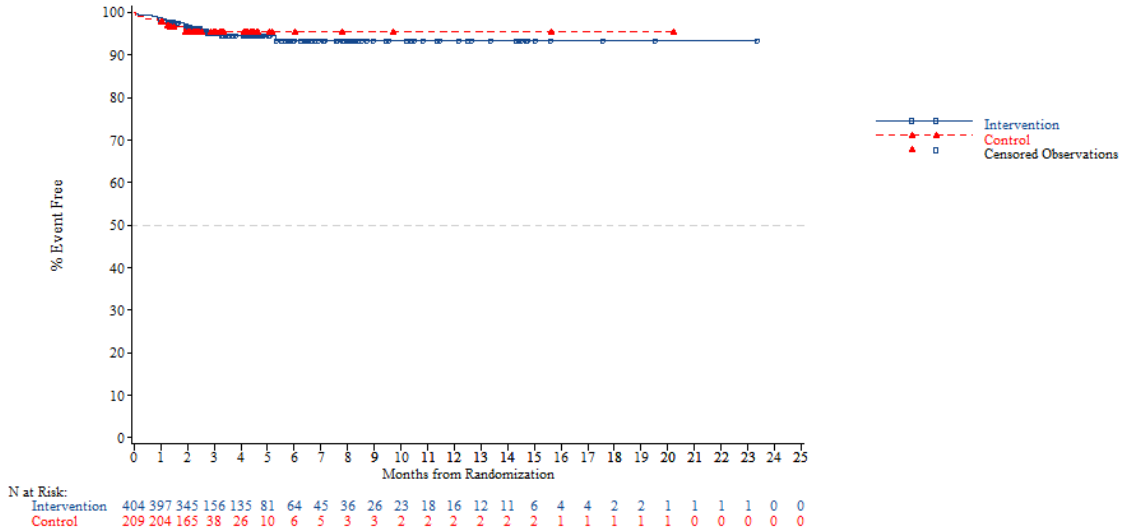


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ascites
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

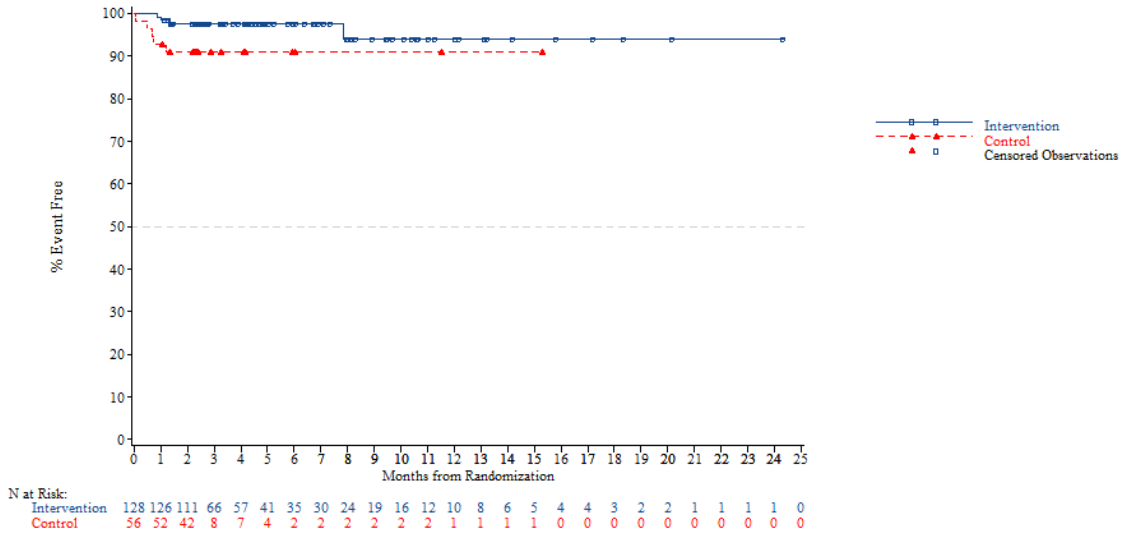
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ascites
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

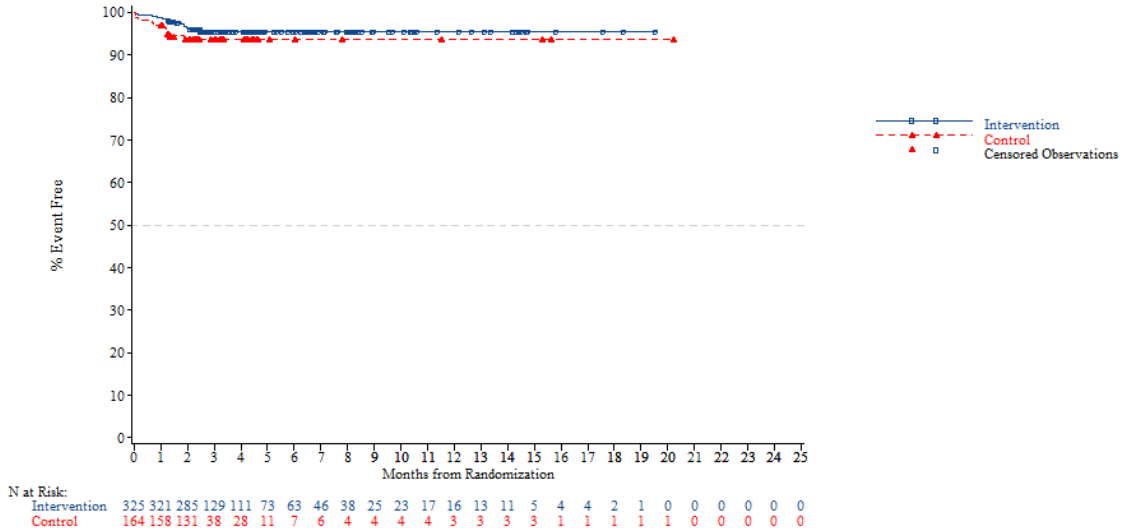


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ascites
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

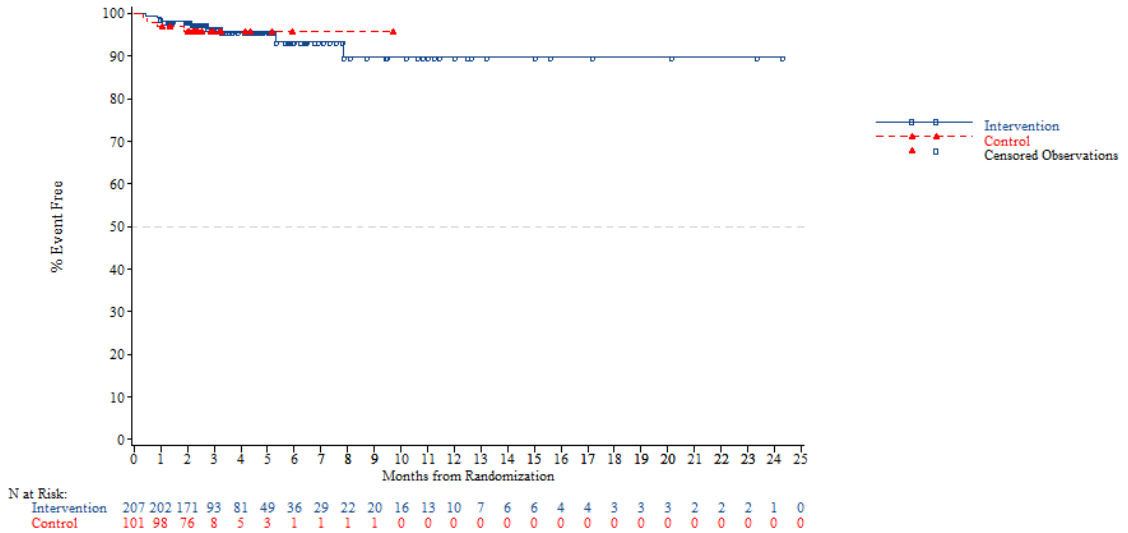
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ascites
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

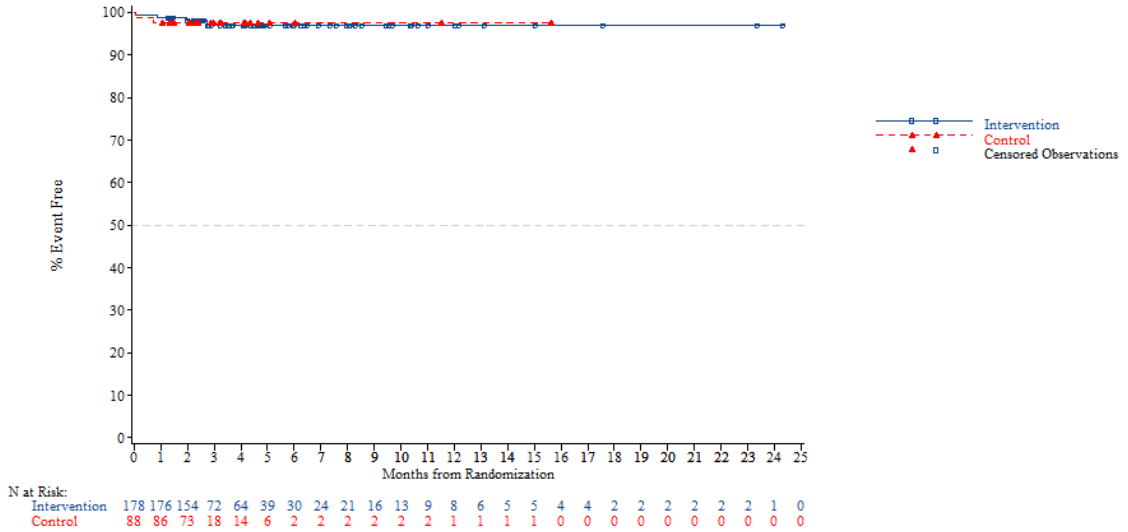


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ascites
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

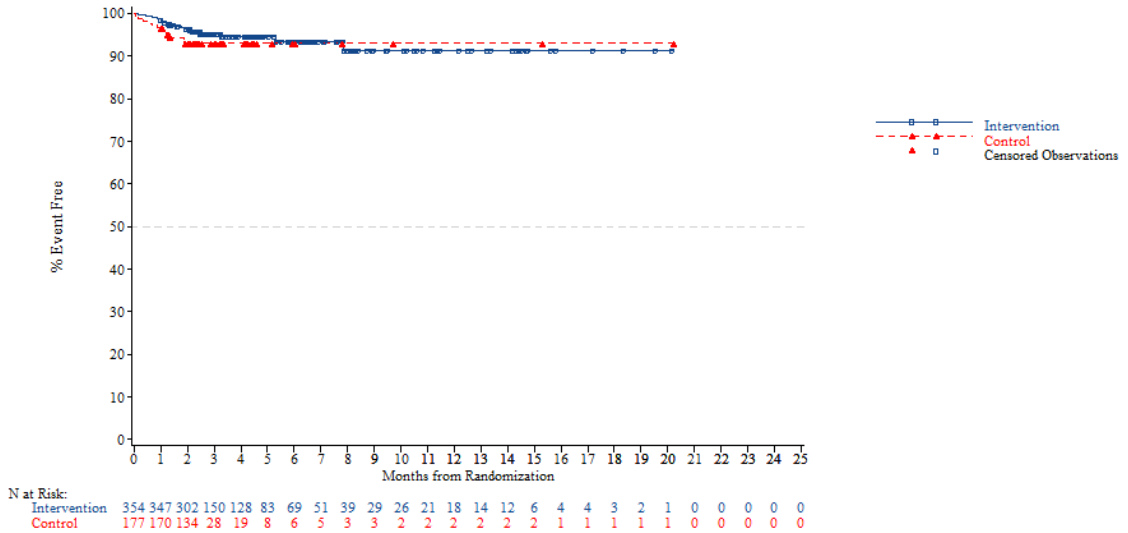
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ascites
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

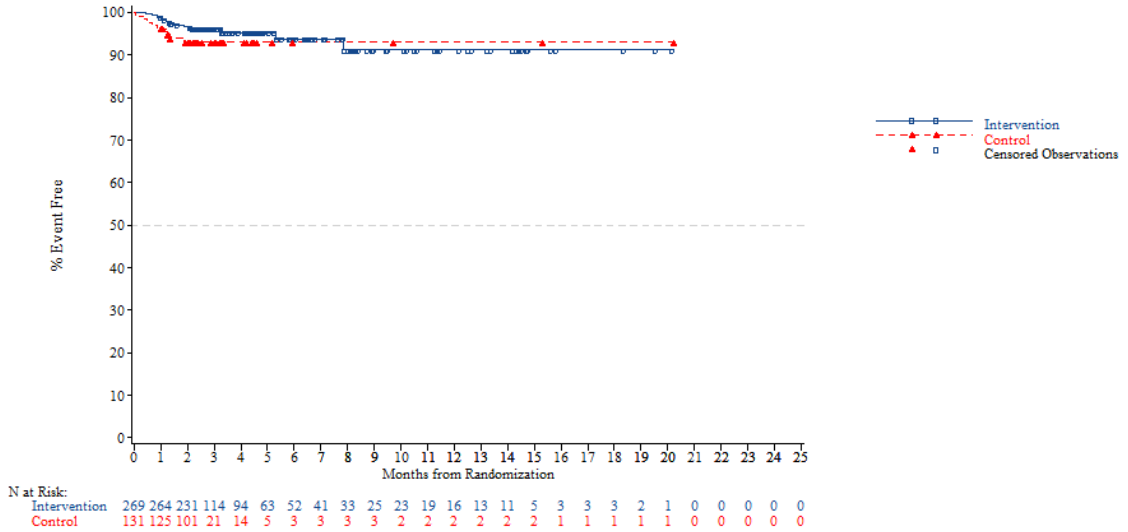


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ascites
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

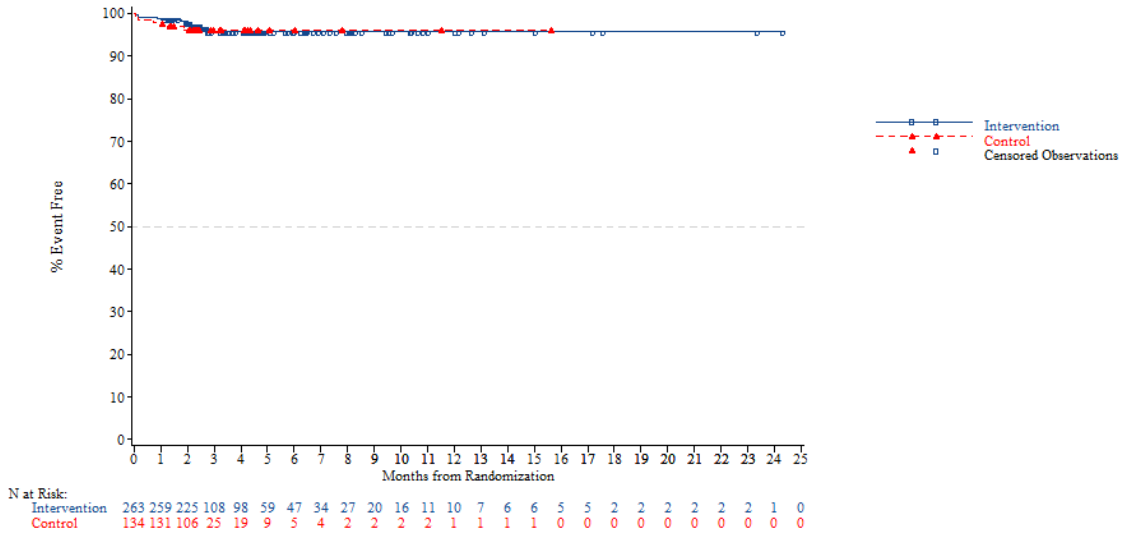
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ascites
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

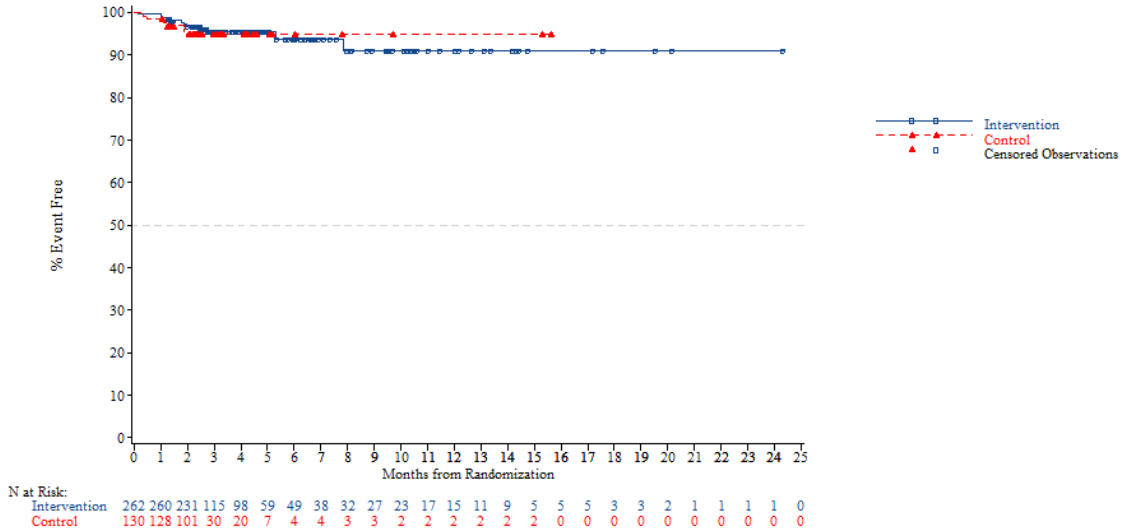


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ascites
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

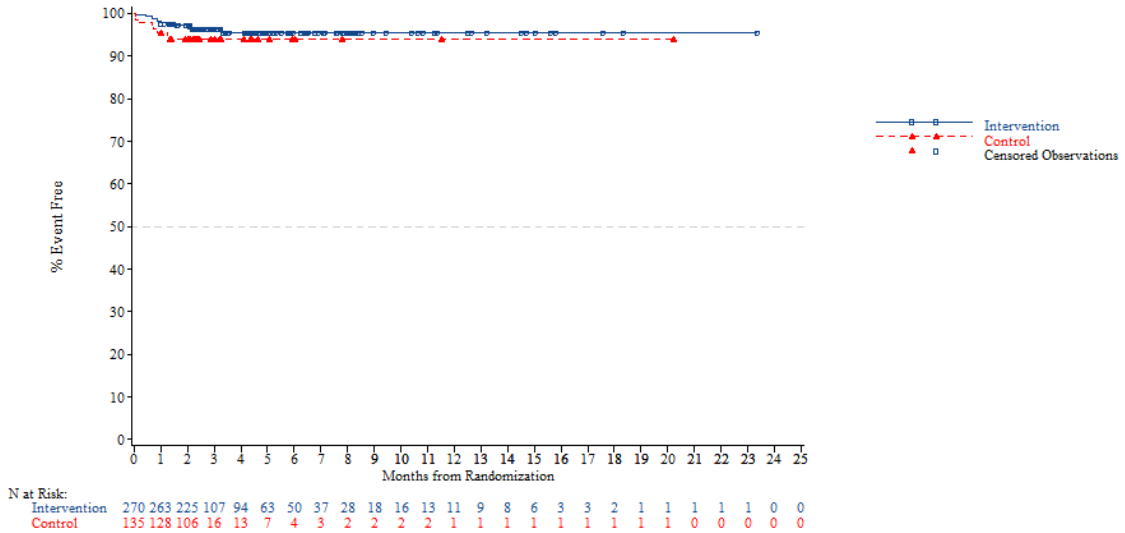
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ascites
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

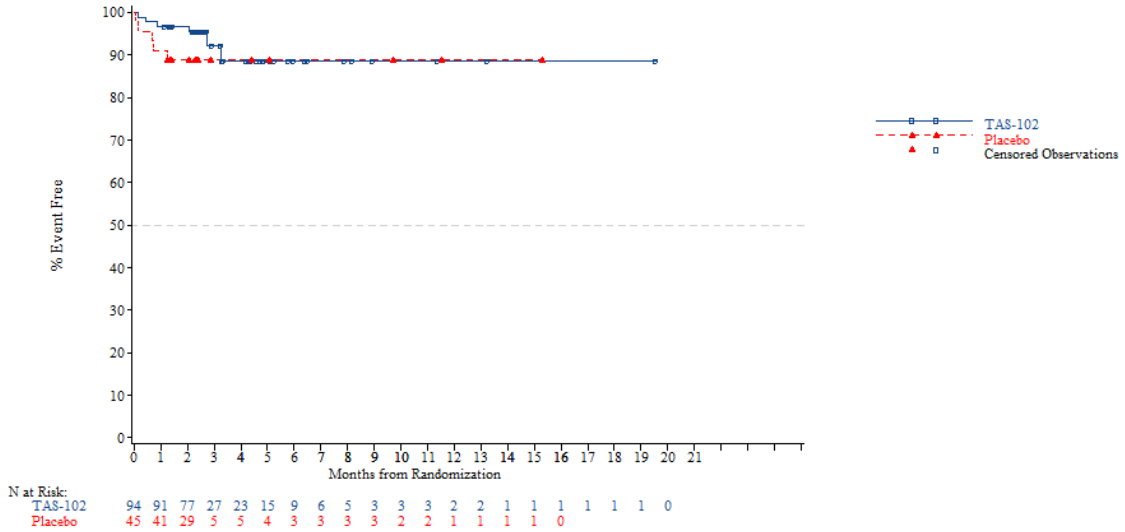


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ascites
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

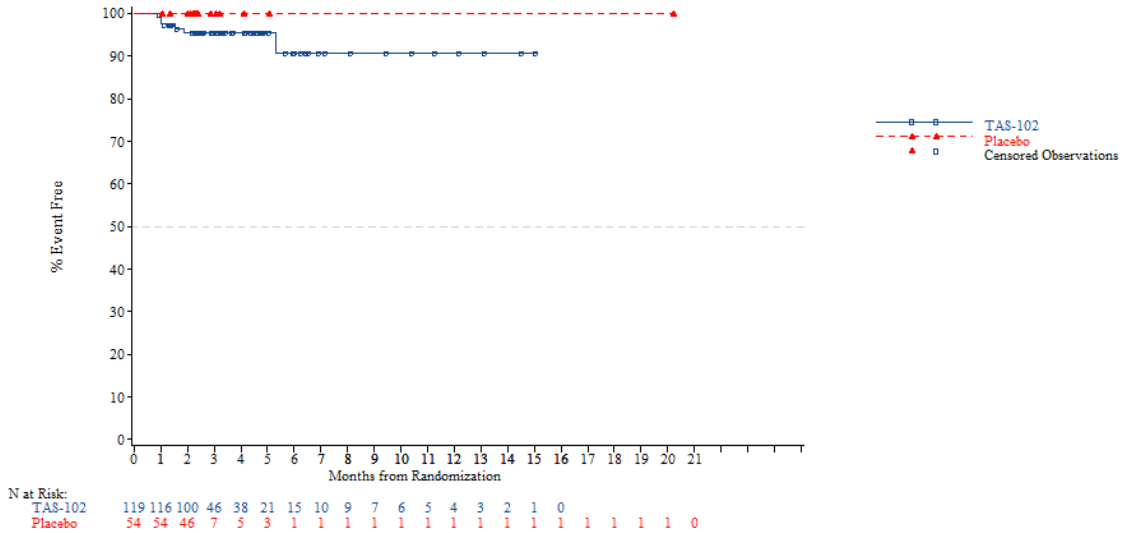
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ascites
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

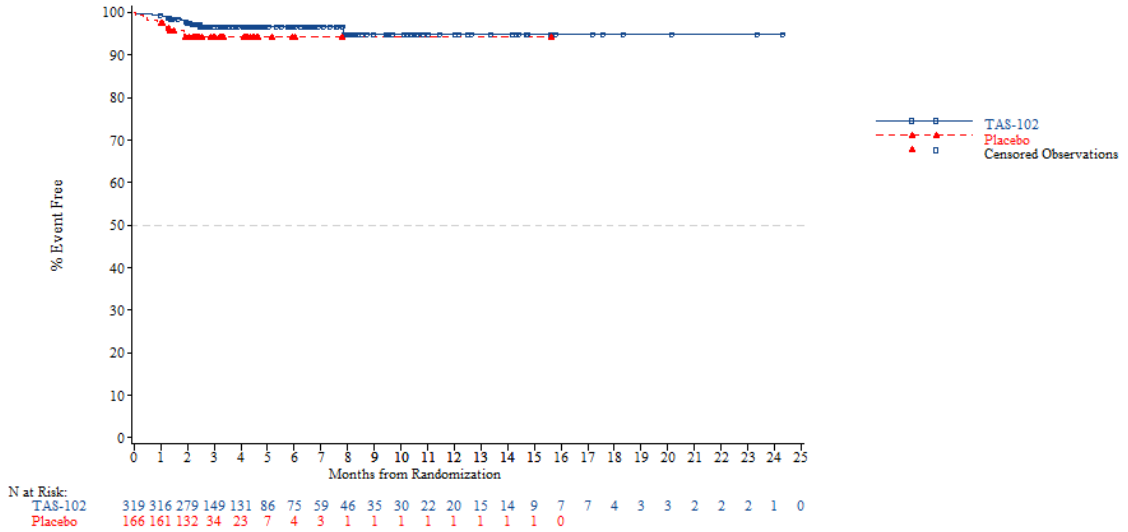


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ascites
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

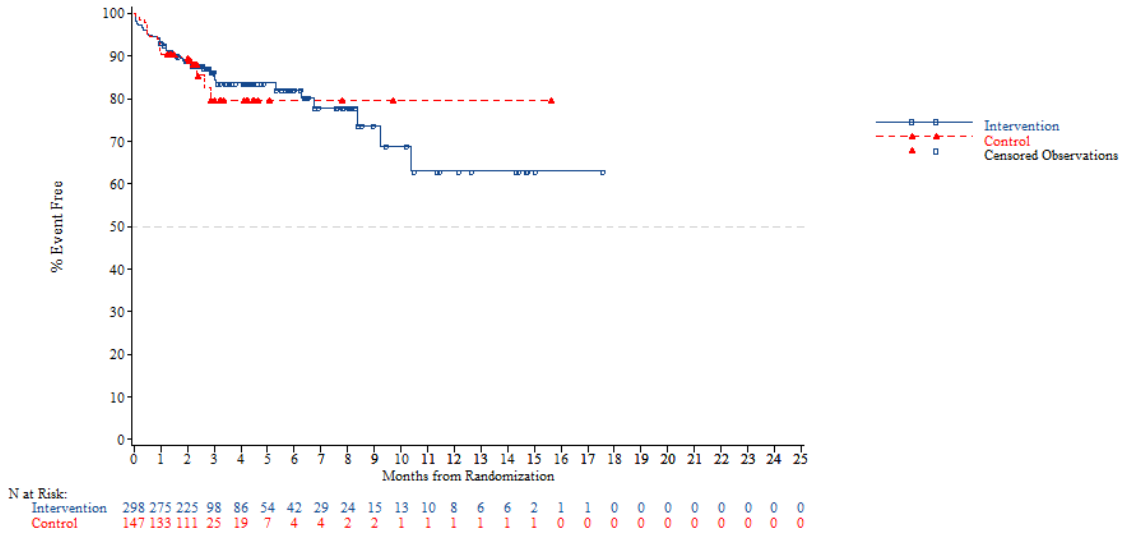
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ascites
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

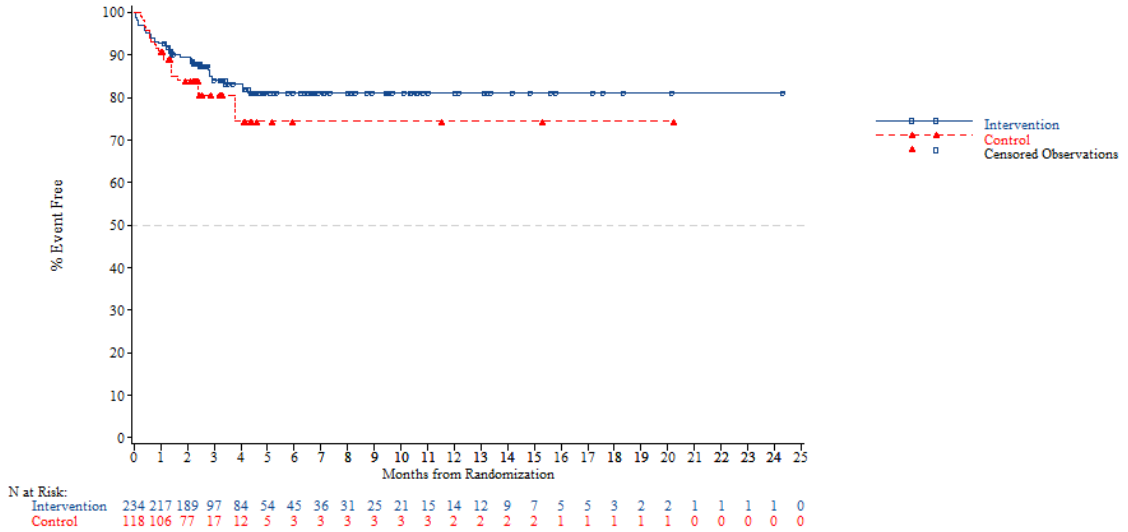


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

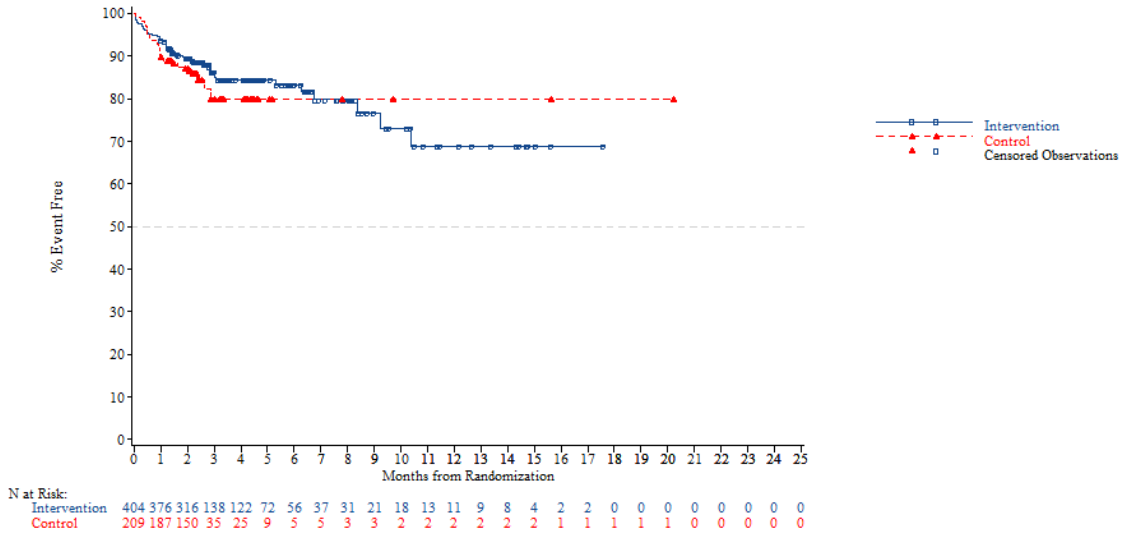
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

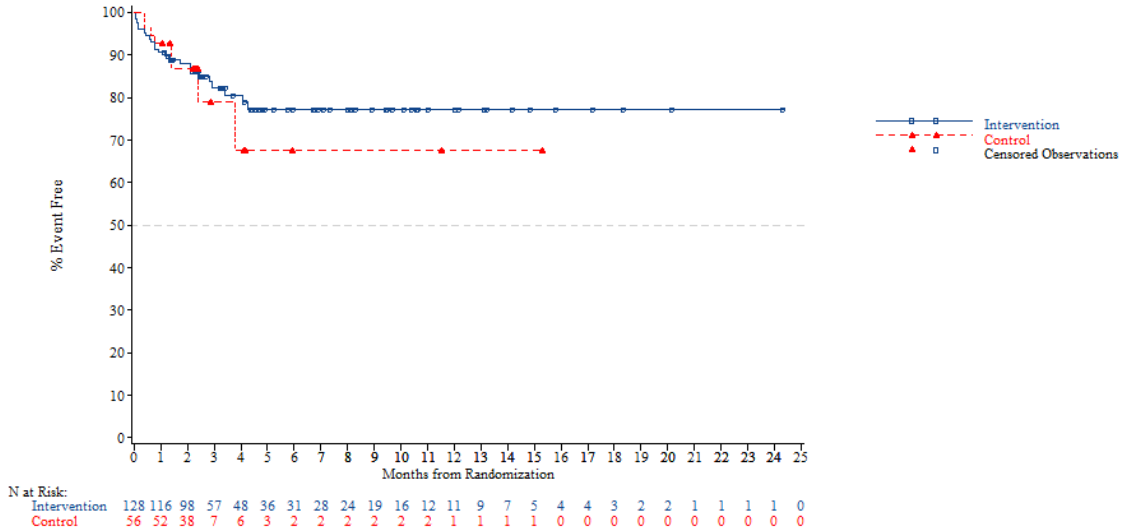


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

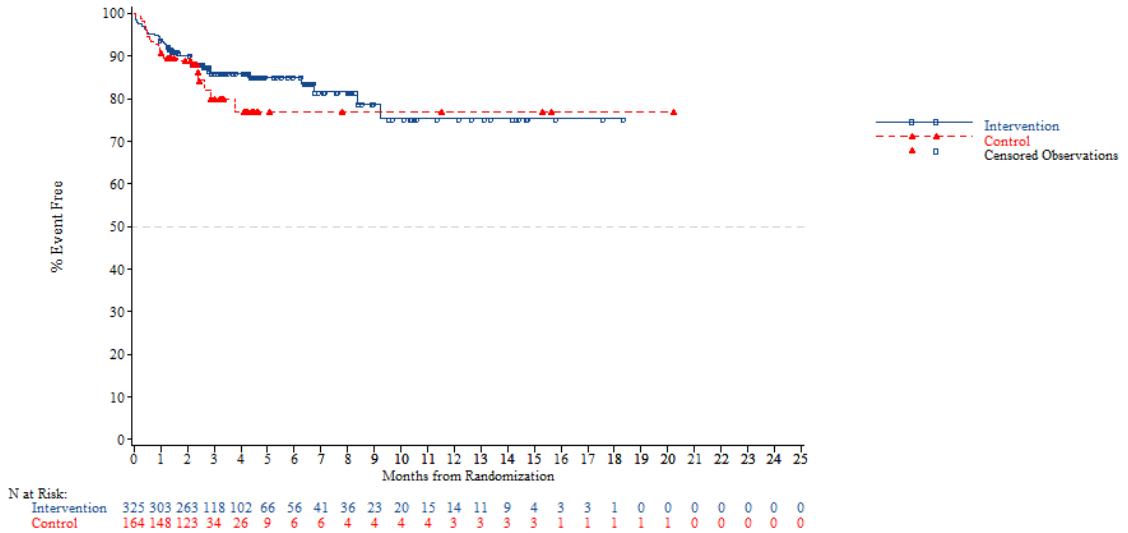
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

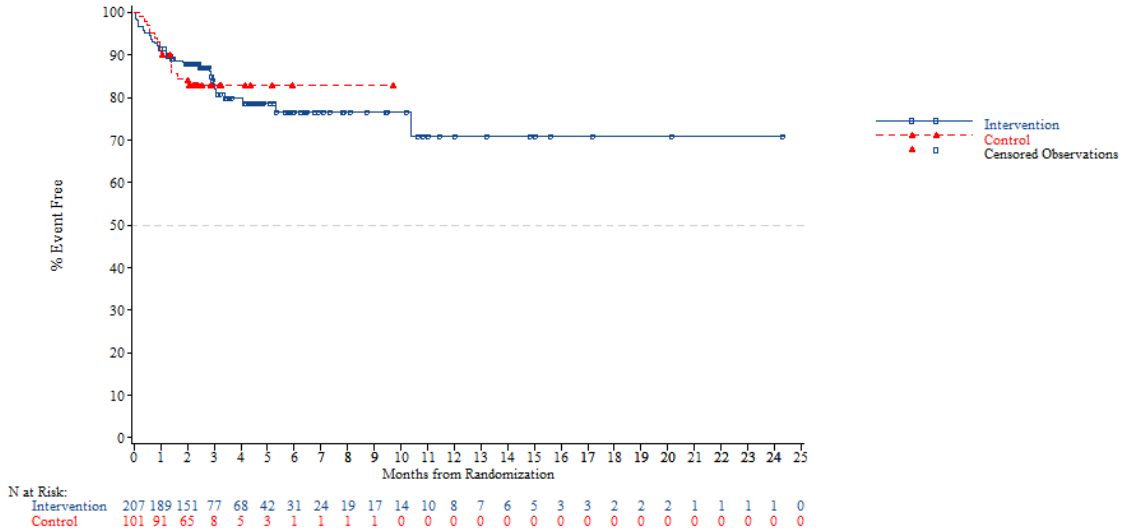


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

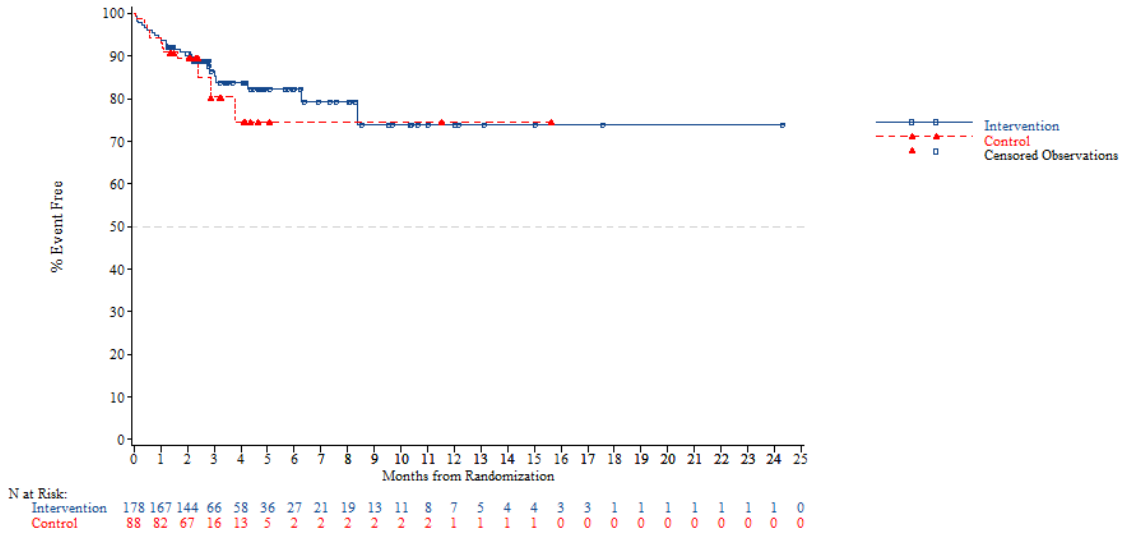
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

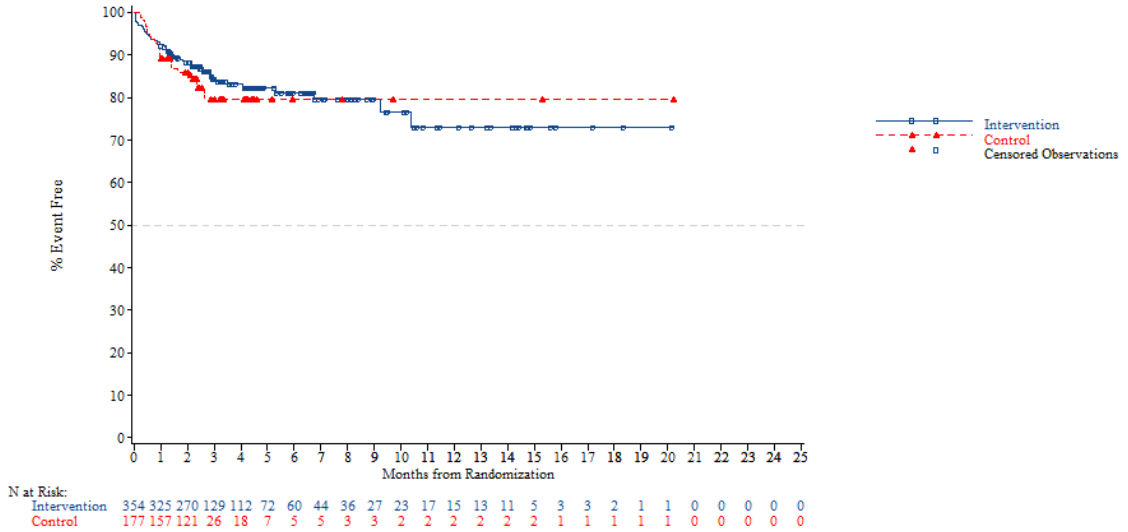


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

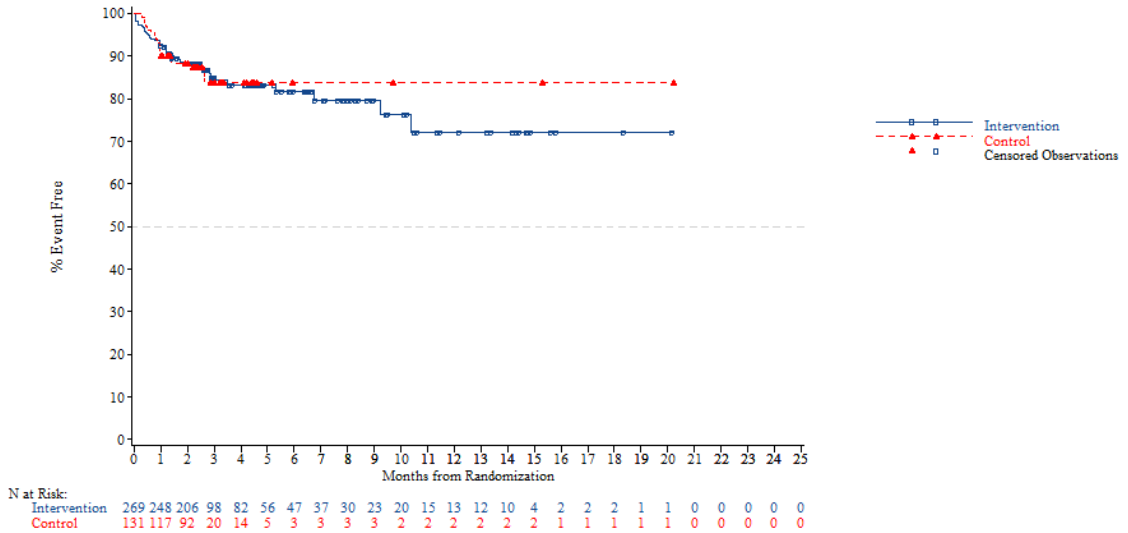
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

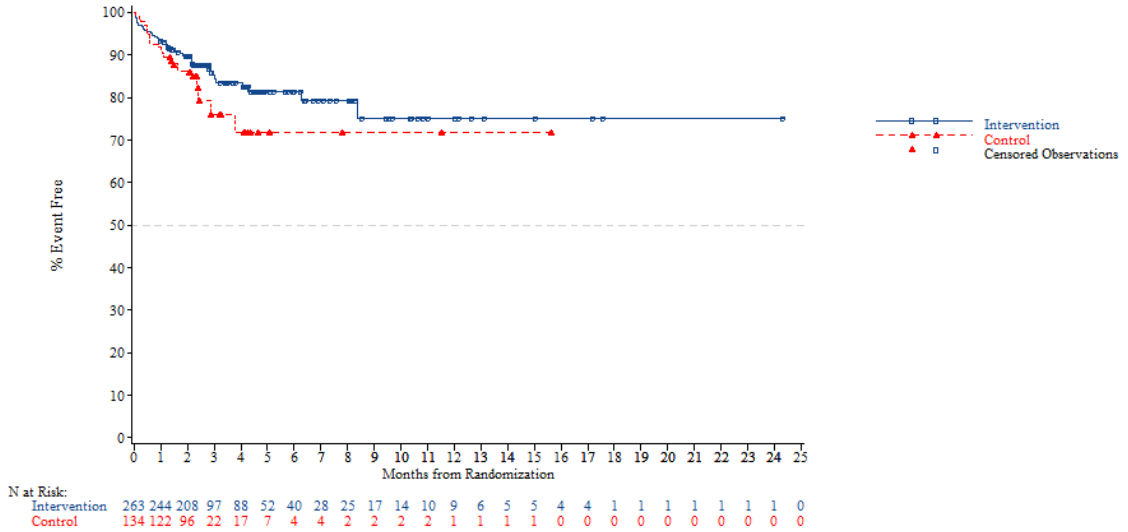


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

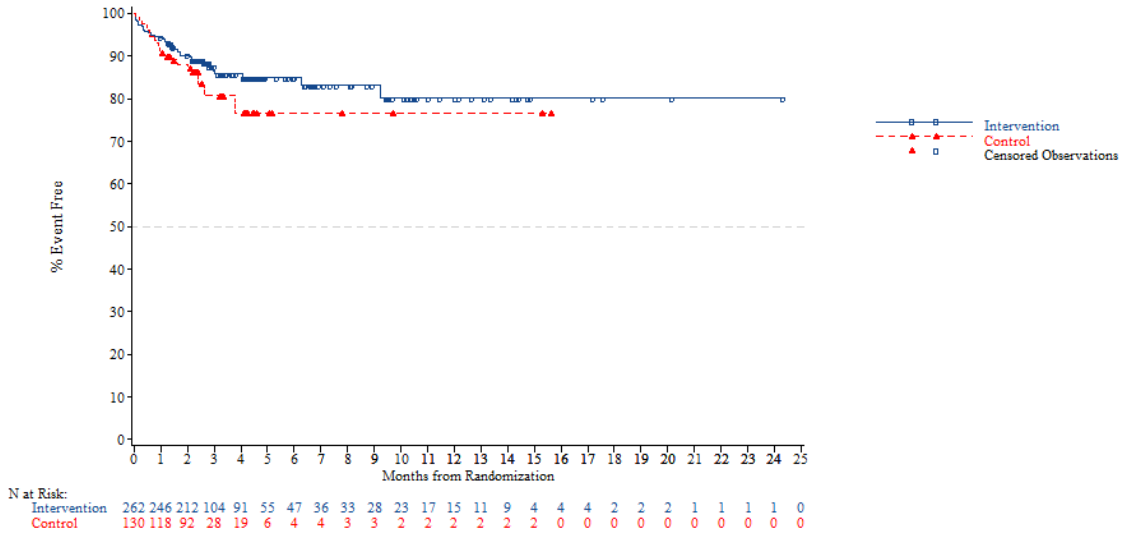
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

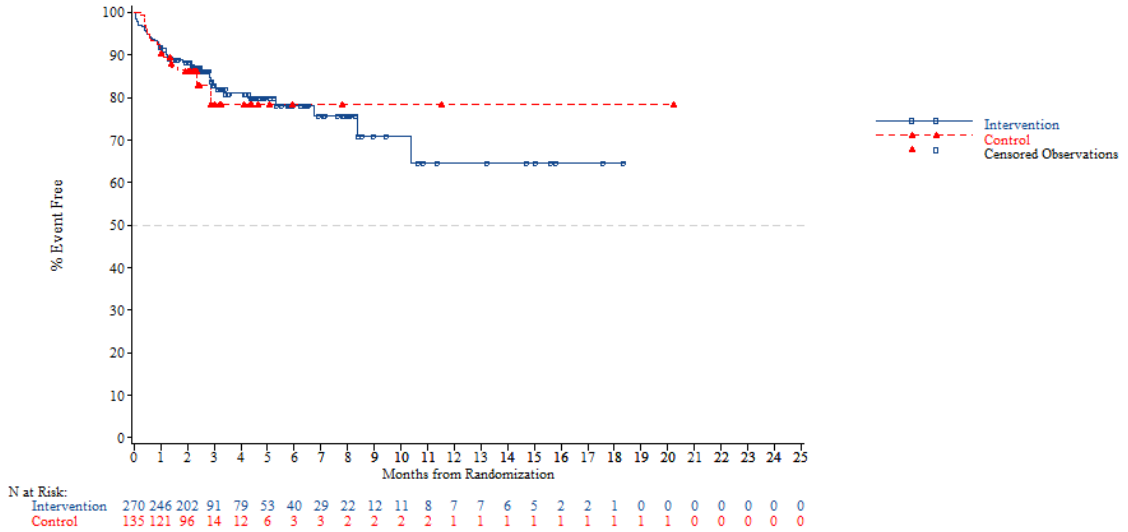


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

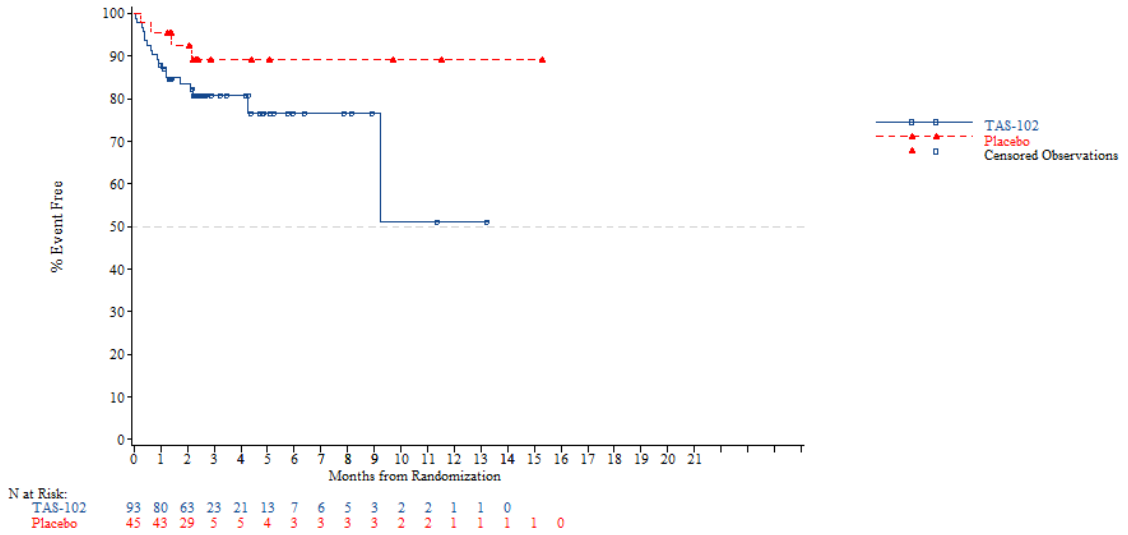
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

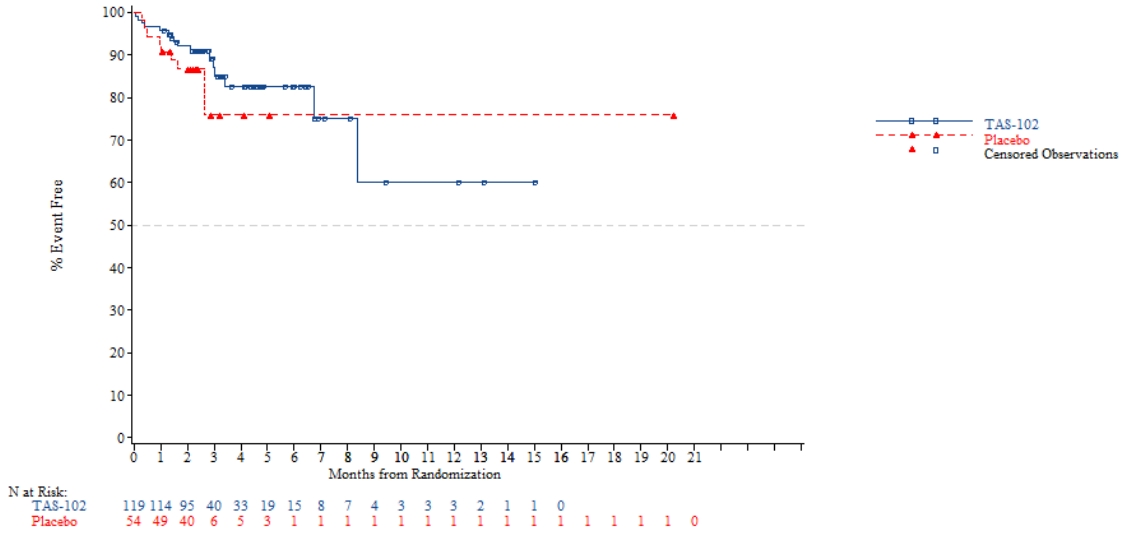


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

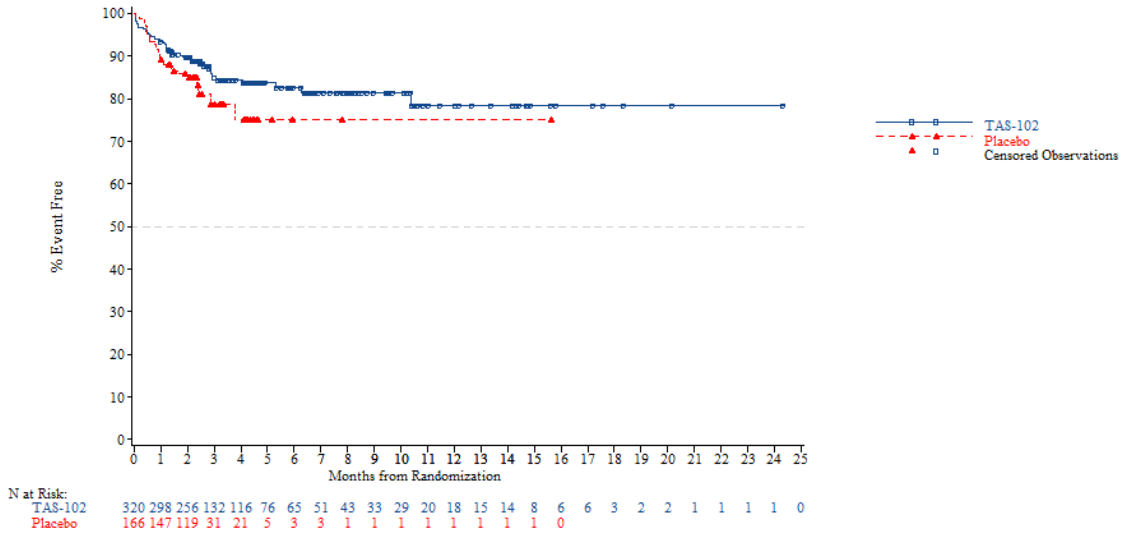
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

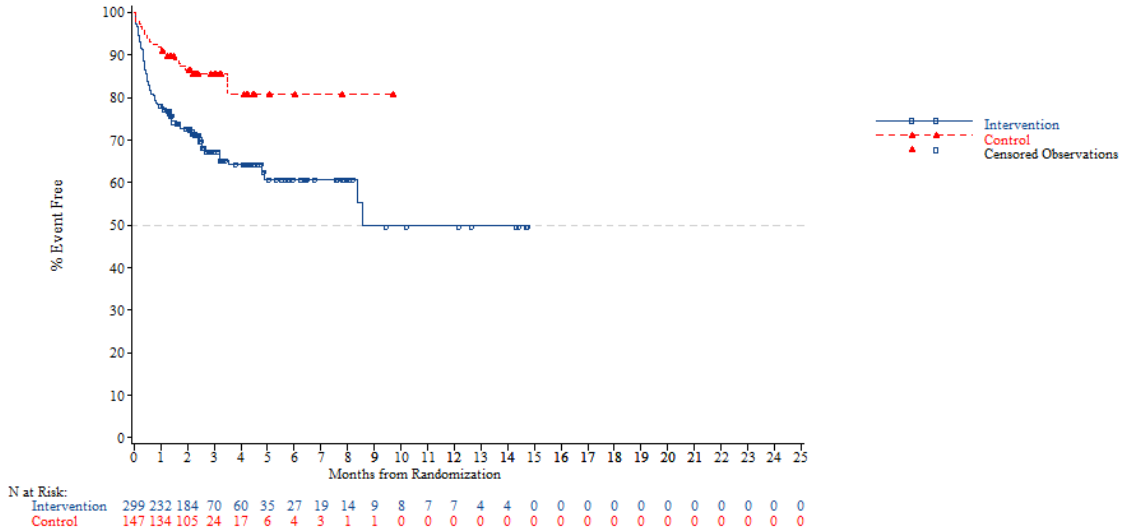


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Age: <65 years



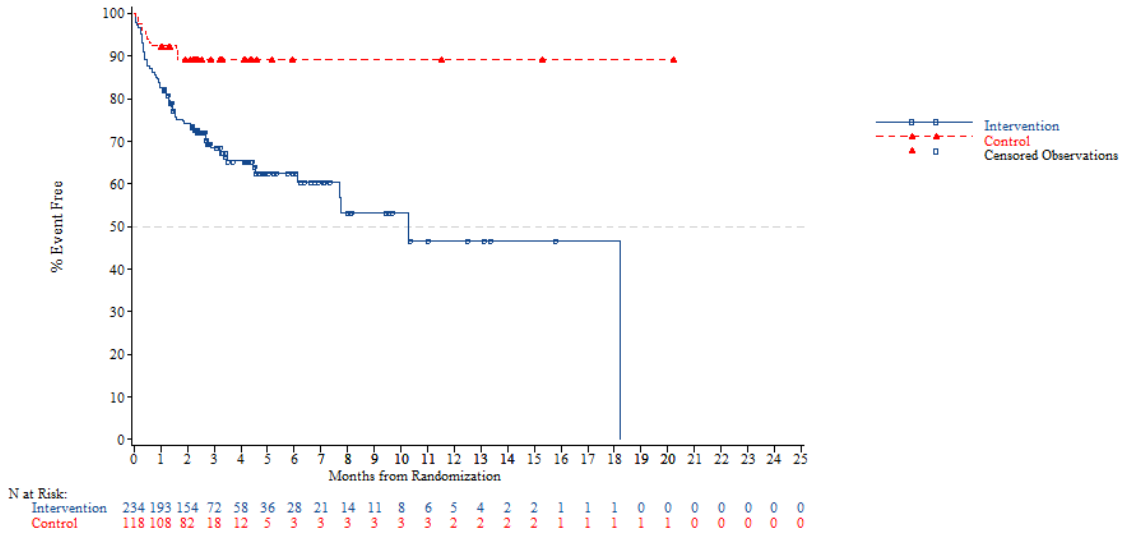

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 299 | 232 | 184 | 70 | 60 | 35 | 27 | 19 | 14 | 9 | 8 | 7 | 7 | 4 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 147 | 134 | 105 | 24 | 17 | 6 | 4 | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Age: >=65 years

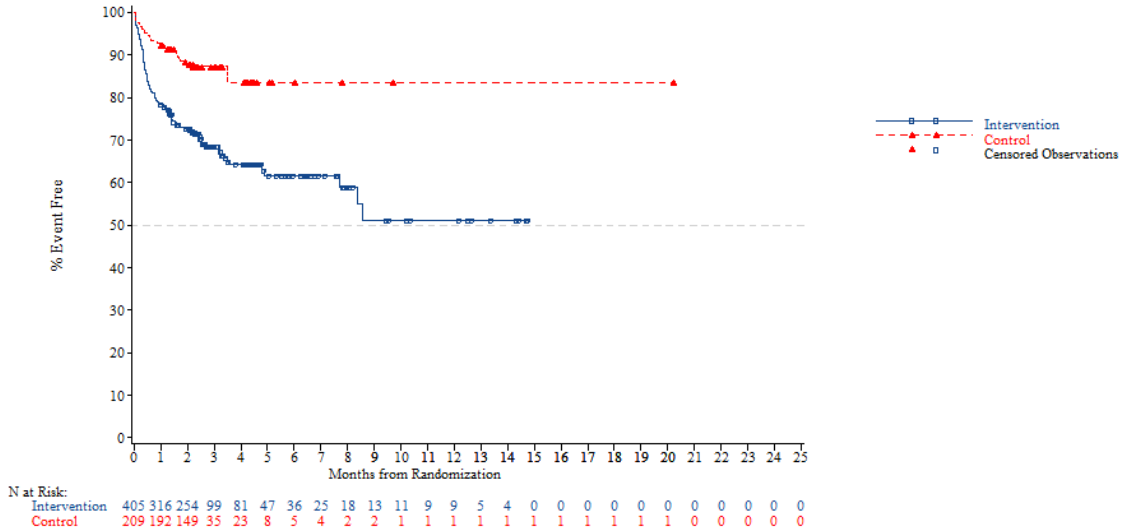



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 234 | 193 | 154 | 72 | 58 | 36 | 28 | 21 | 14 | 11 | 8 | 6 | 5 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 118 | 108 | 82 | 18 | 12 | 5 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

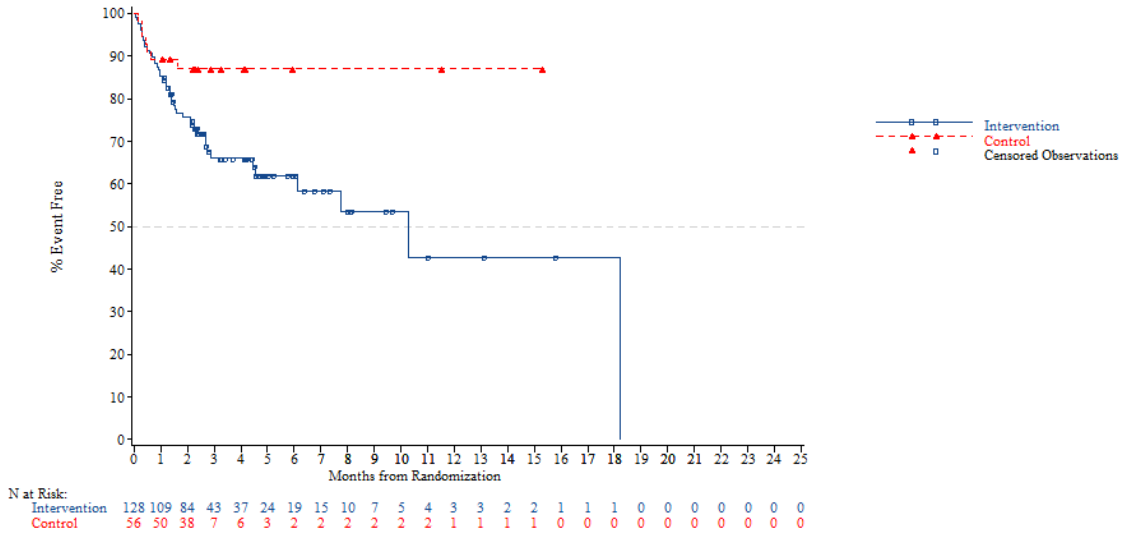
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

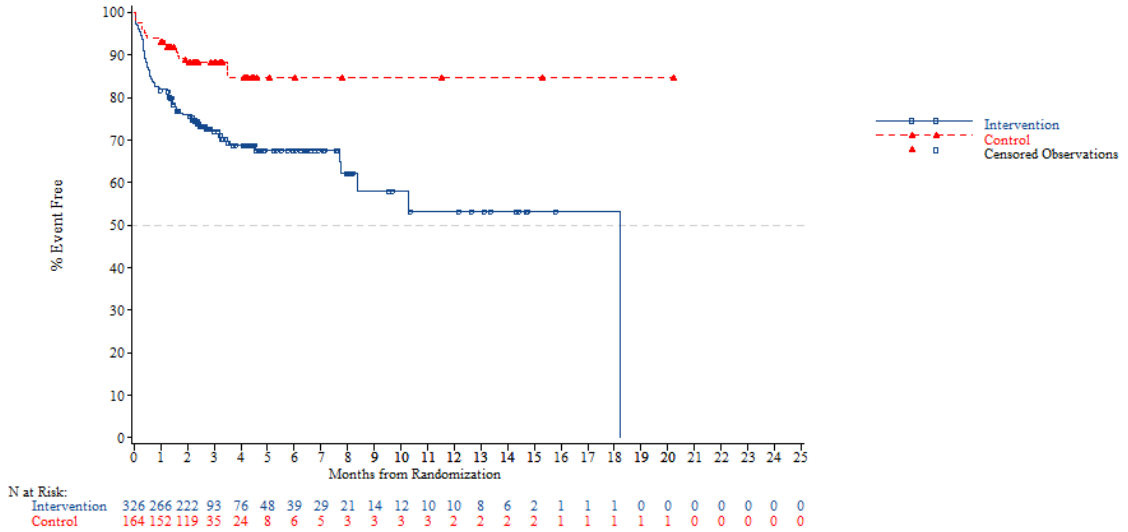


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

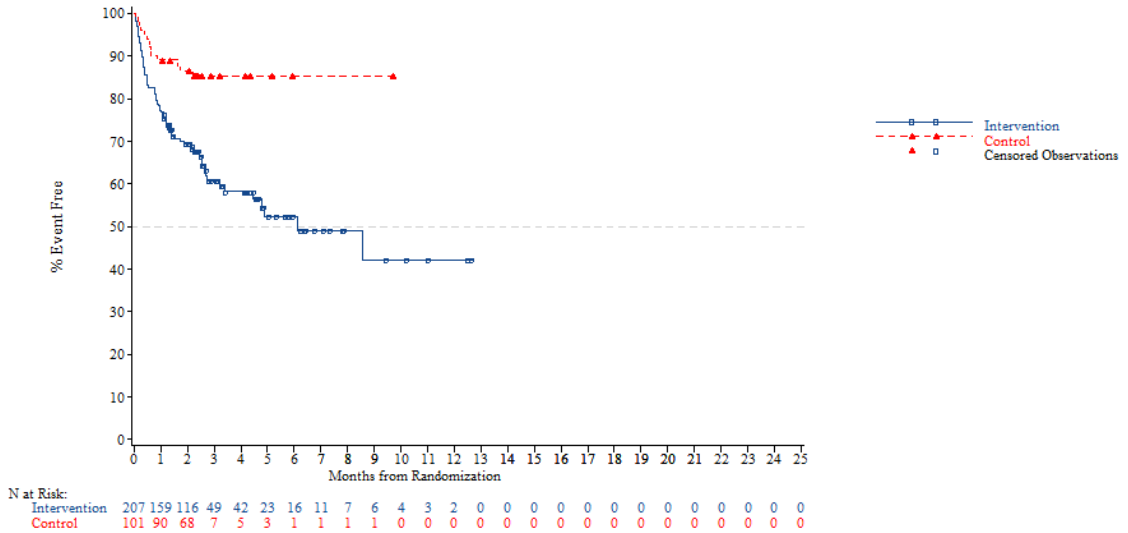
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

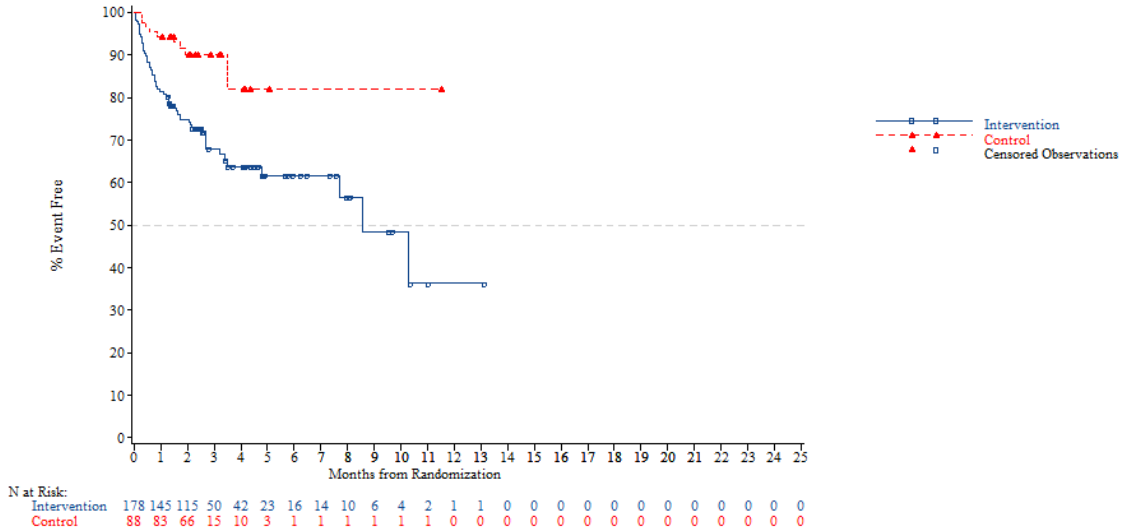


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

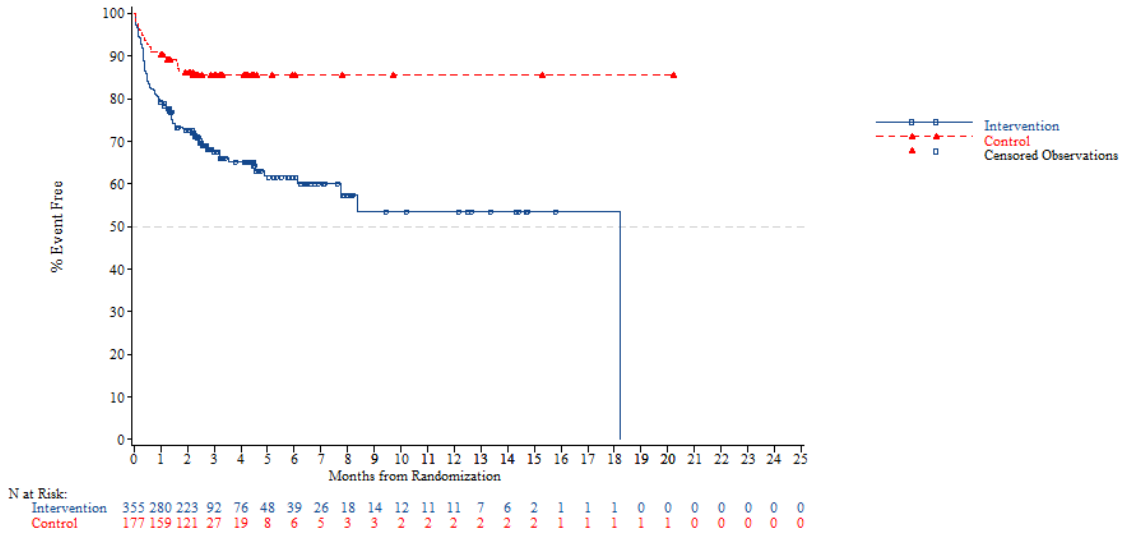
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

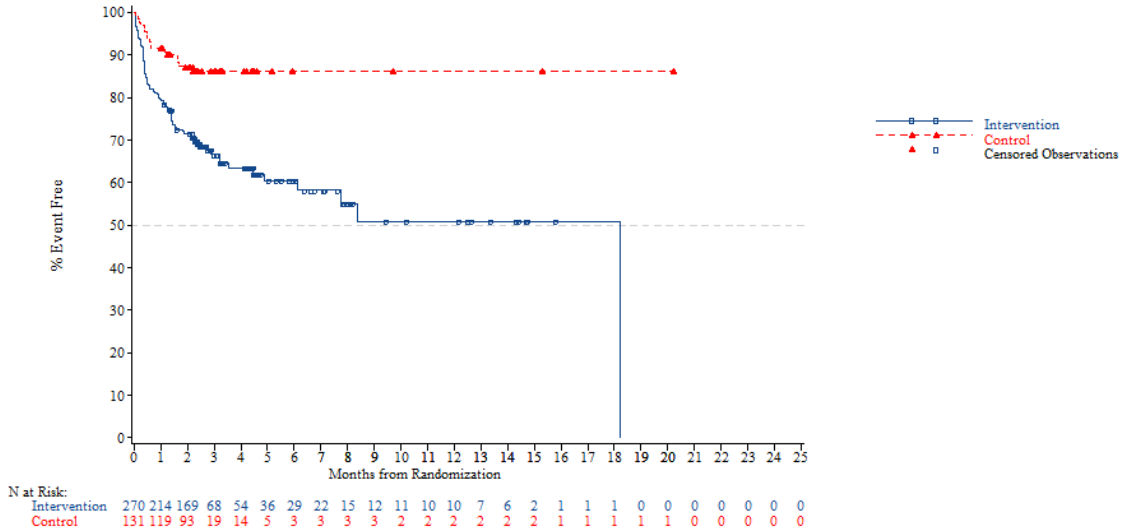


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

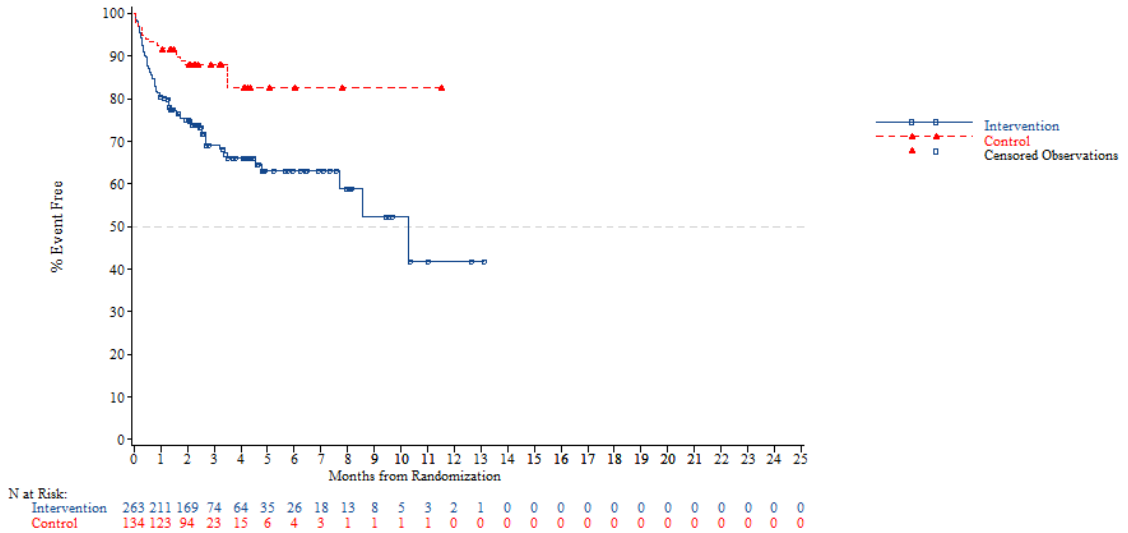
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

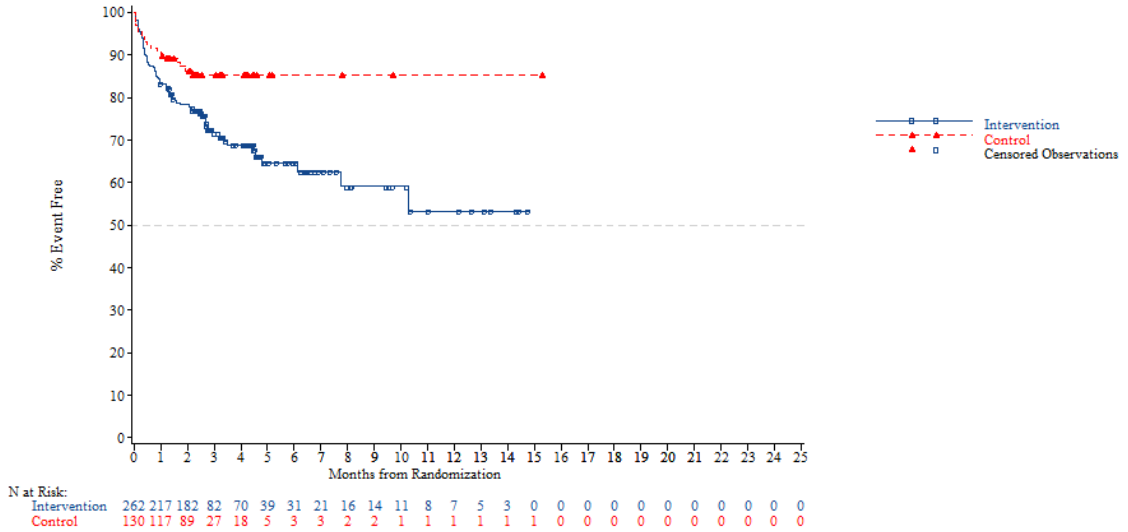


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

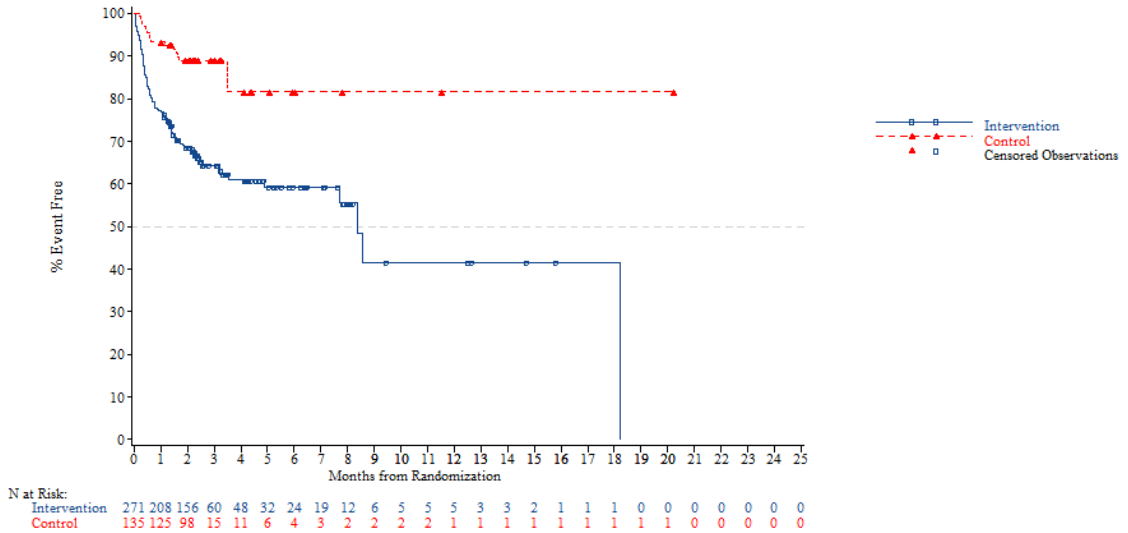
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

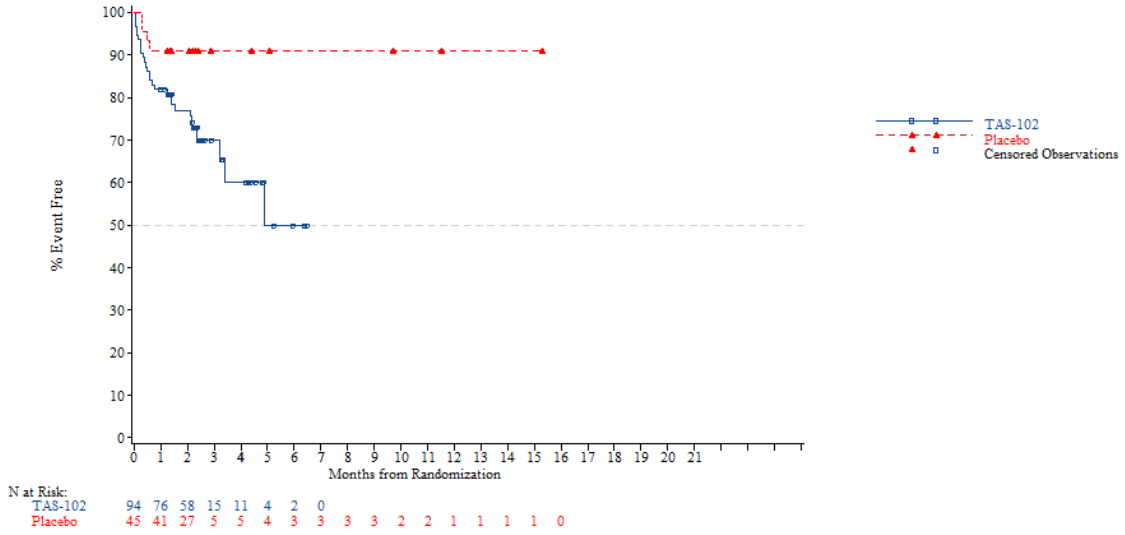


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

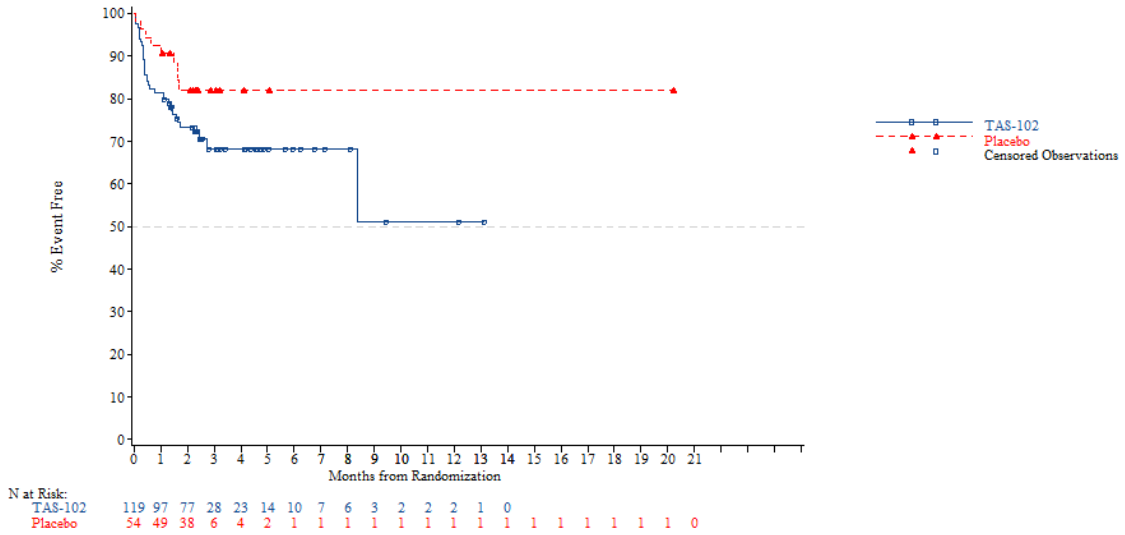
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

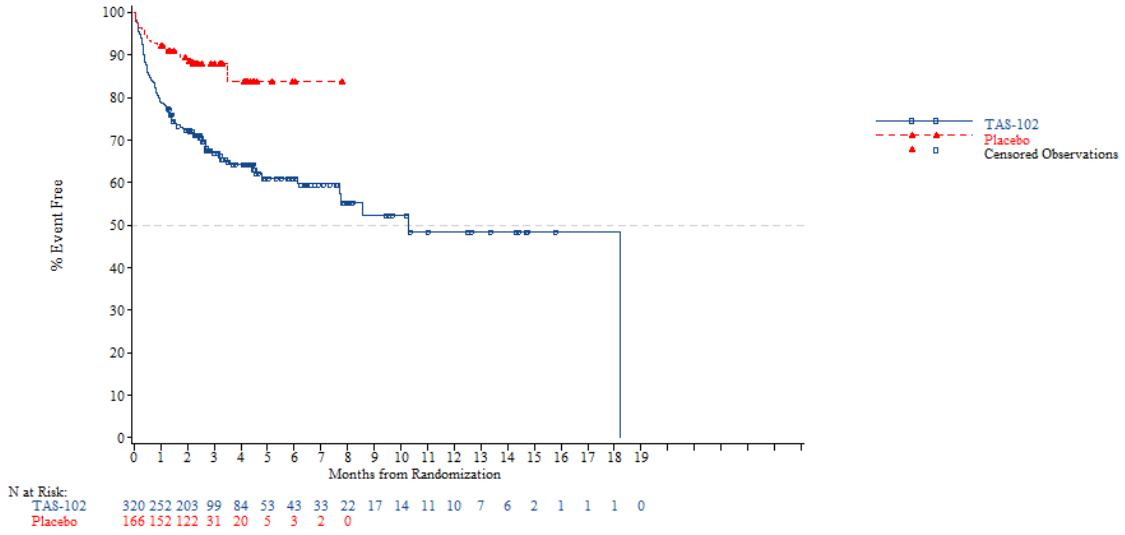


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

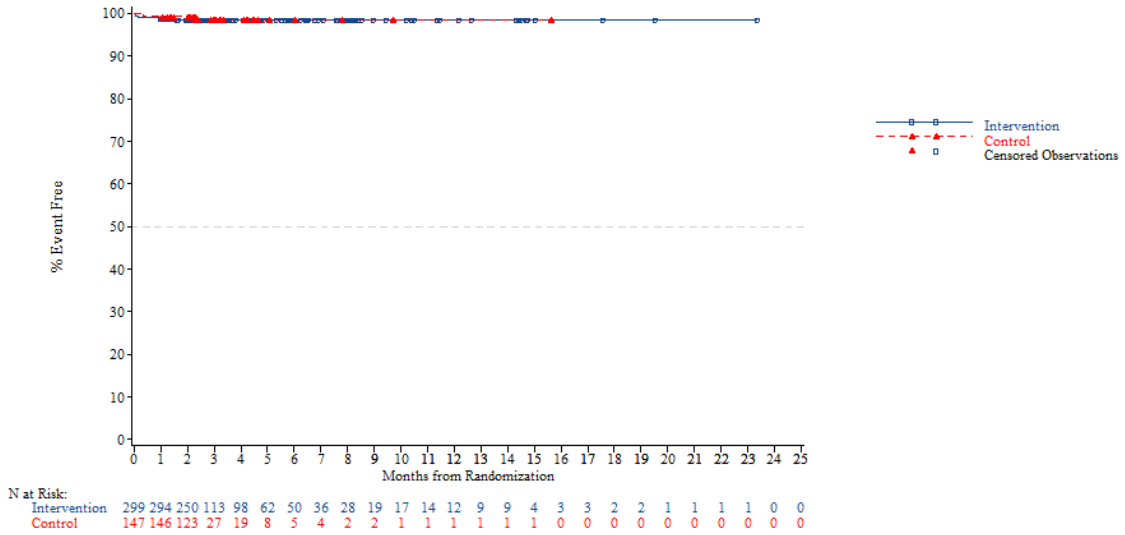
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

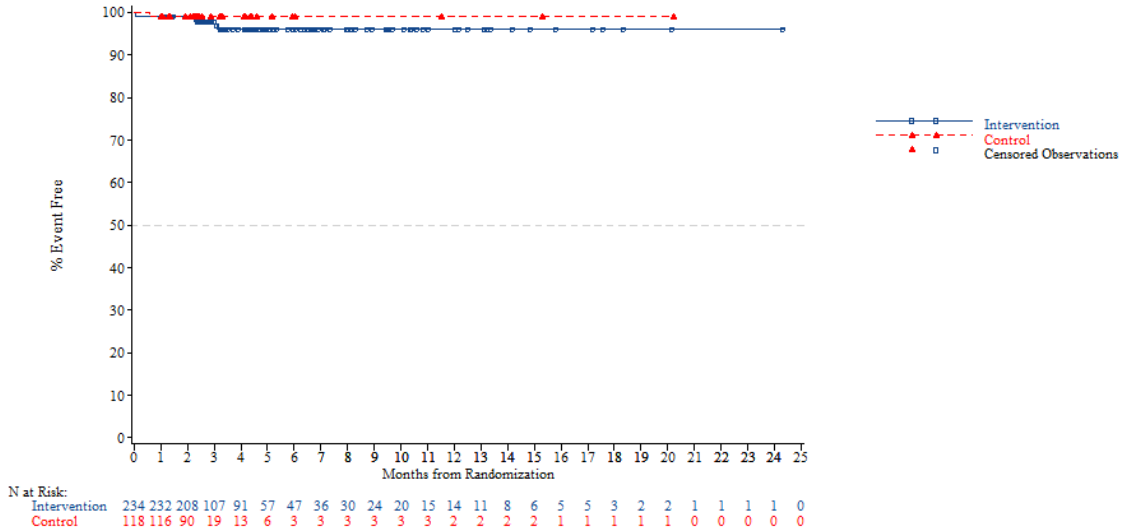


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dry mouth
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

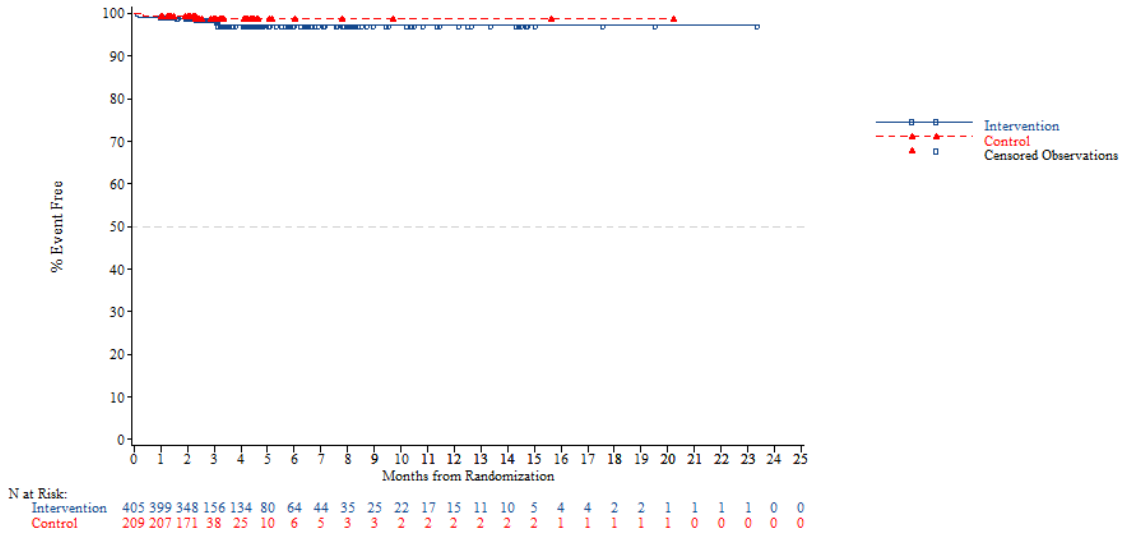
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dry mouth
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

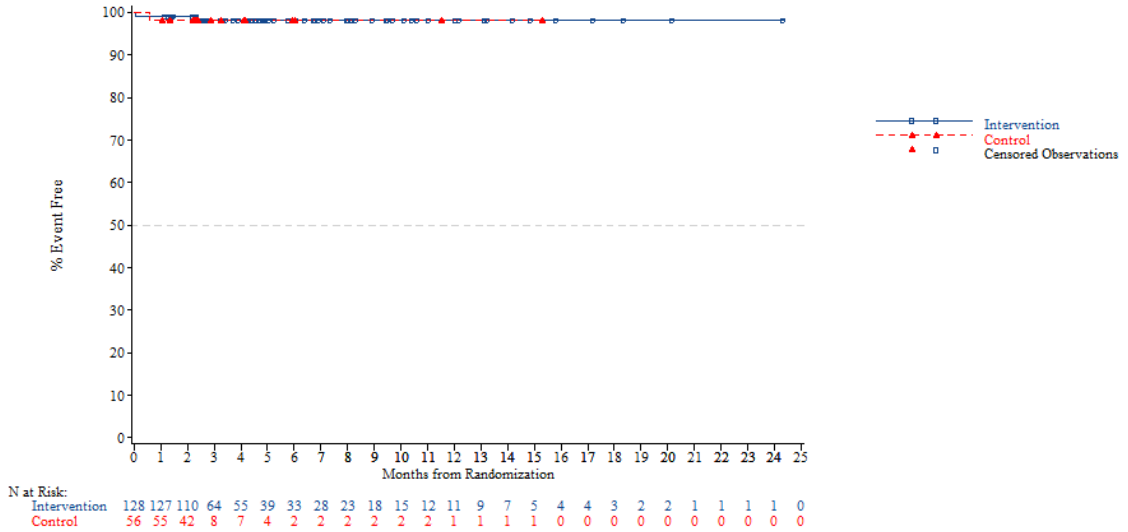


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dry mouth
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

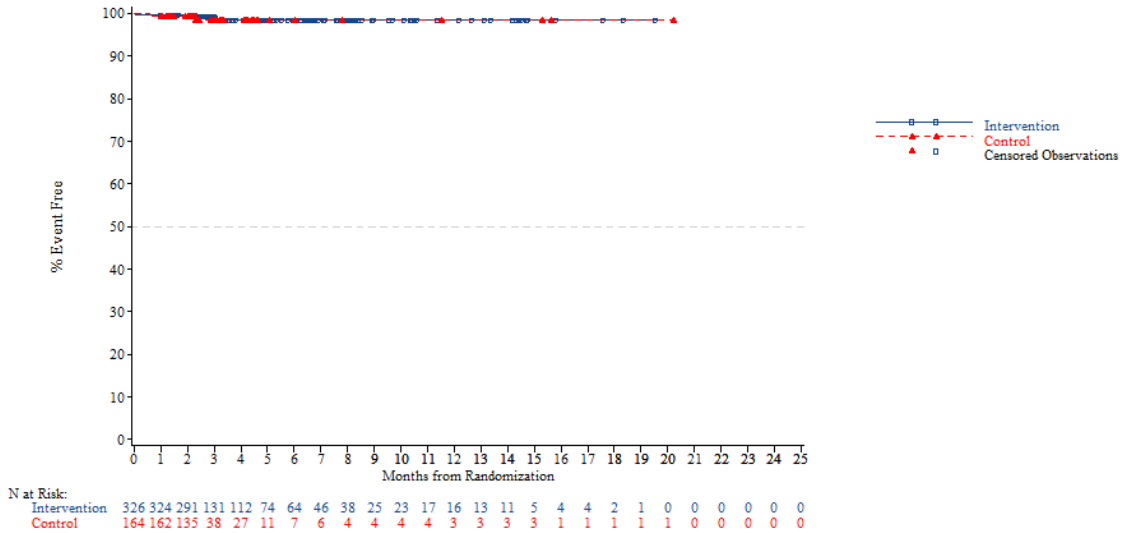
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dry mouth
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

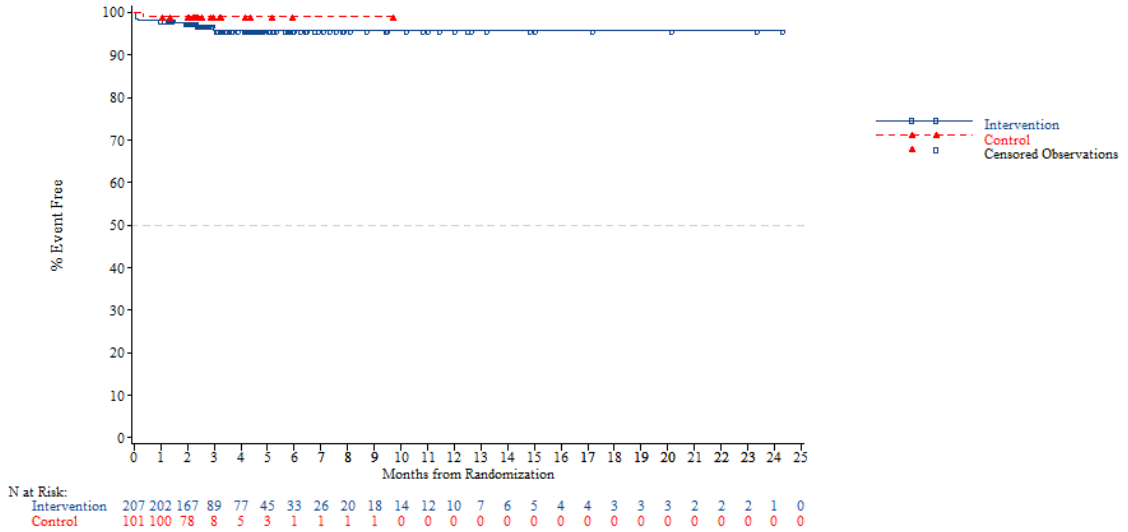


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dry mouth
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

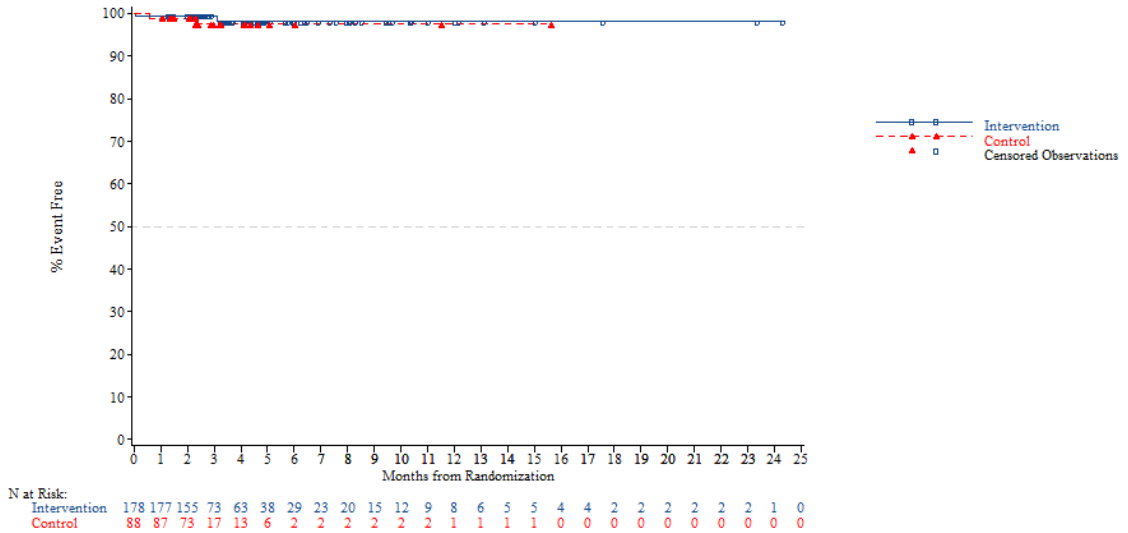
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dry mouth
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

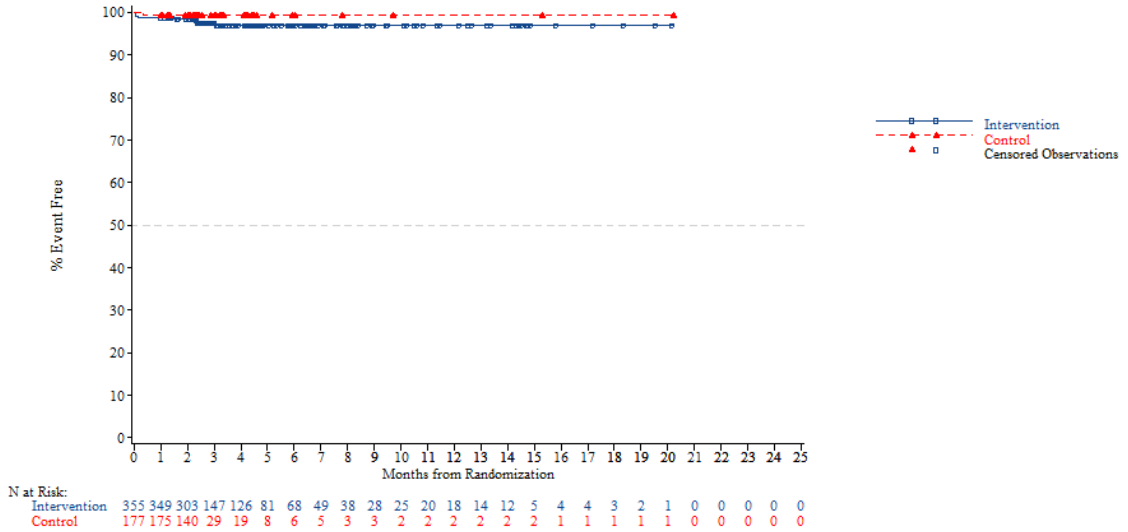


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dry mouth
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

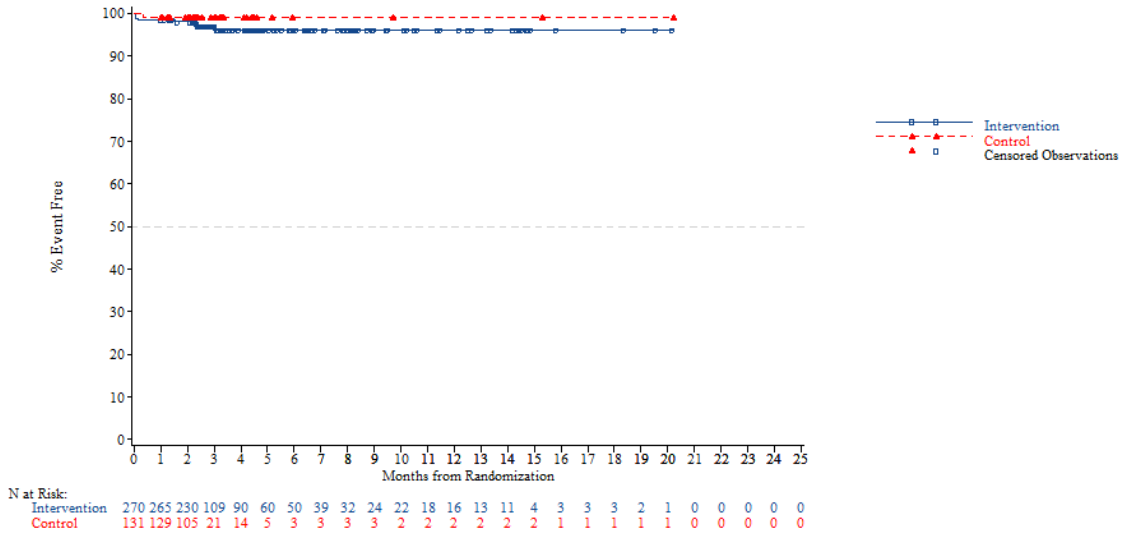
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dry mouth
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

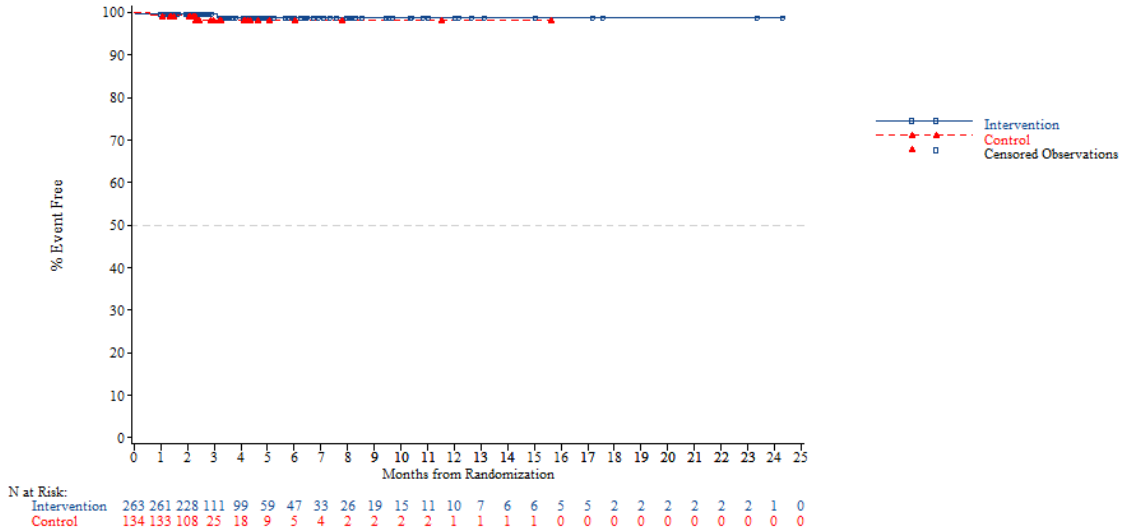


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dry mouth
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

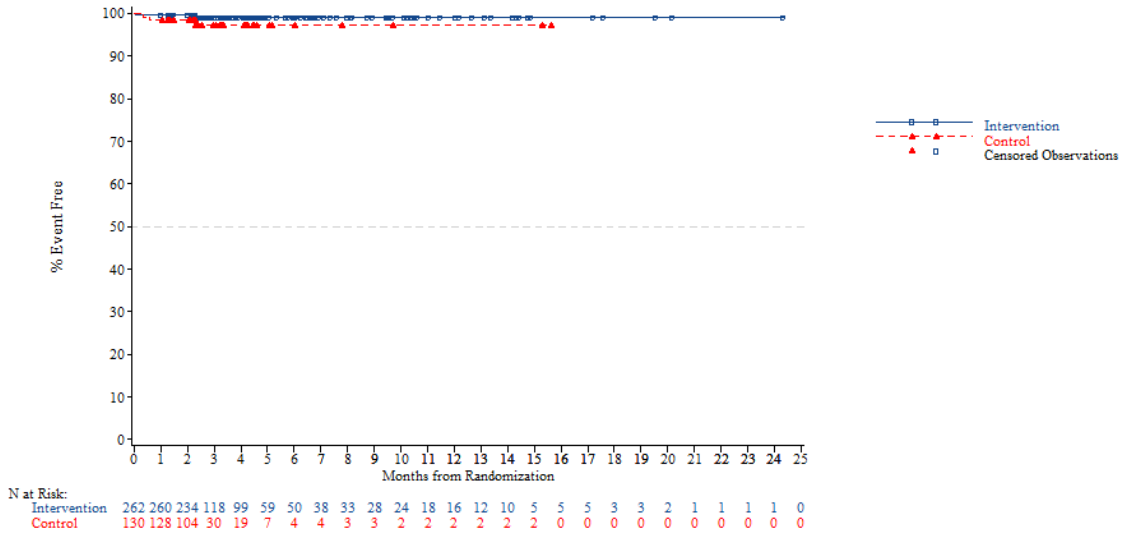
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dry mouth
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

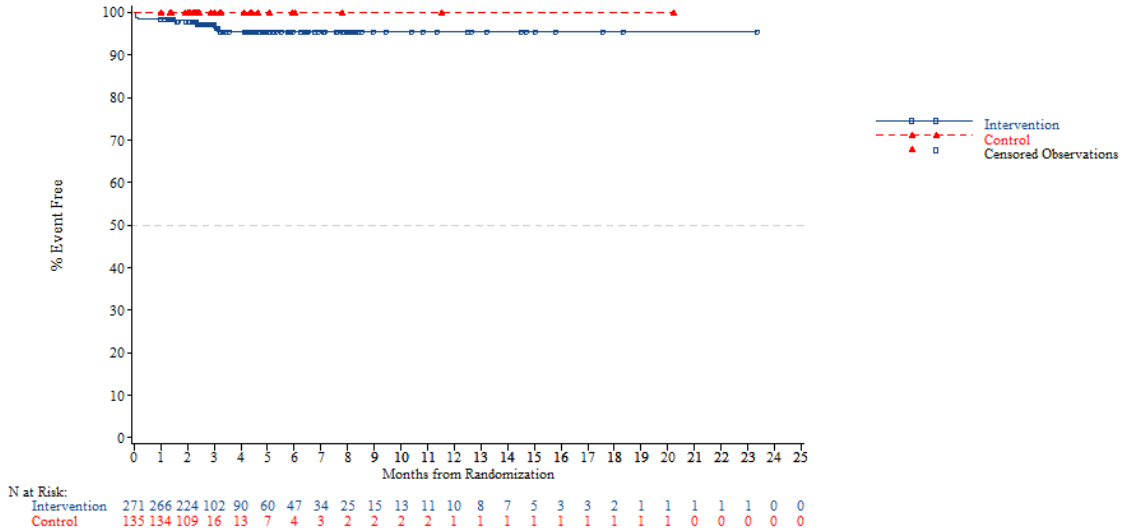


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dry mouth
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

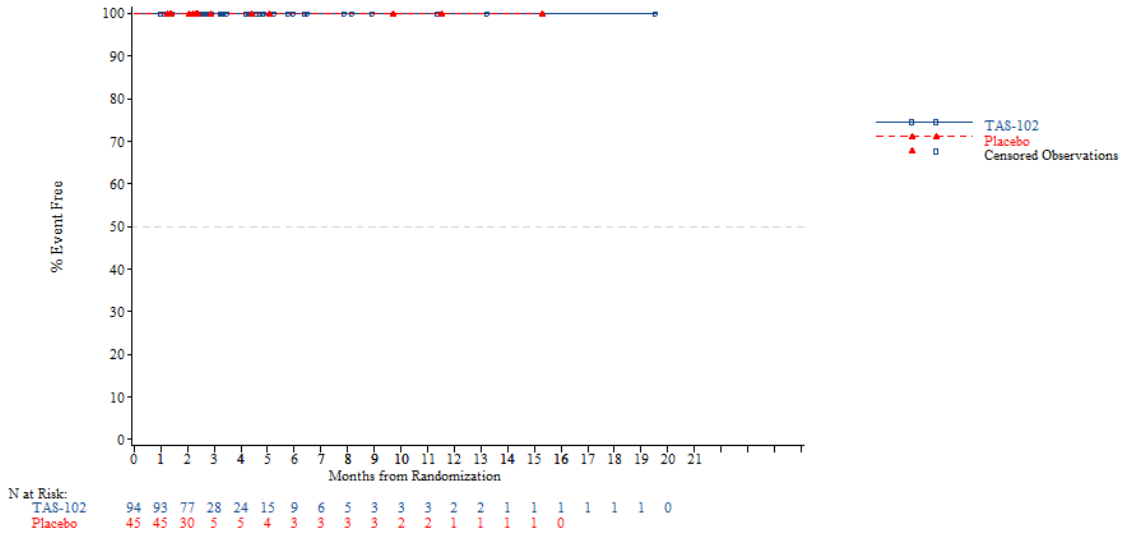
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dry mouth
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

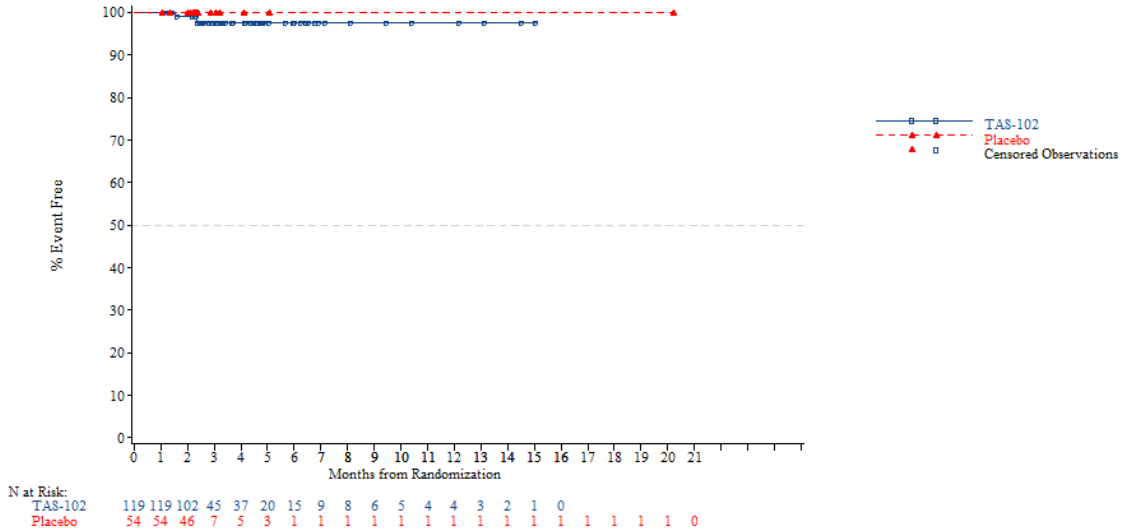


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dry mouth
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

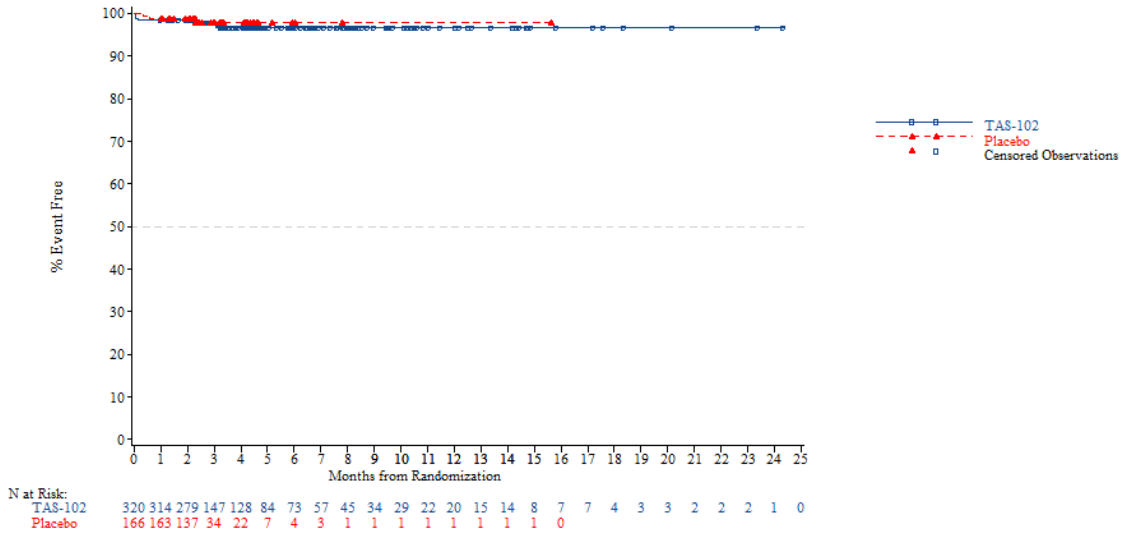
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dry mouth
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

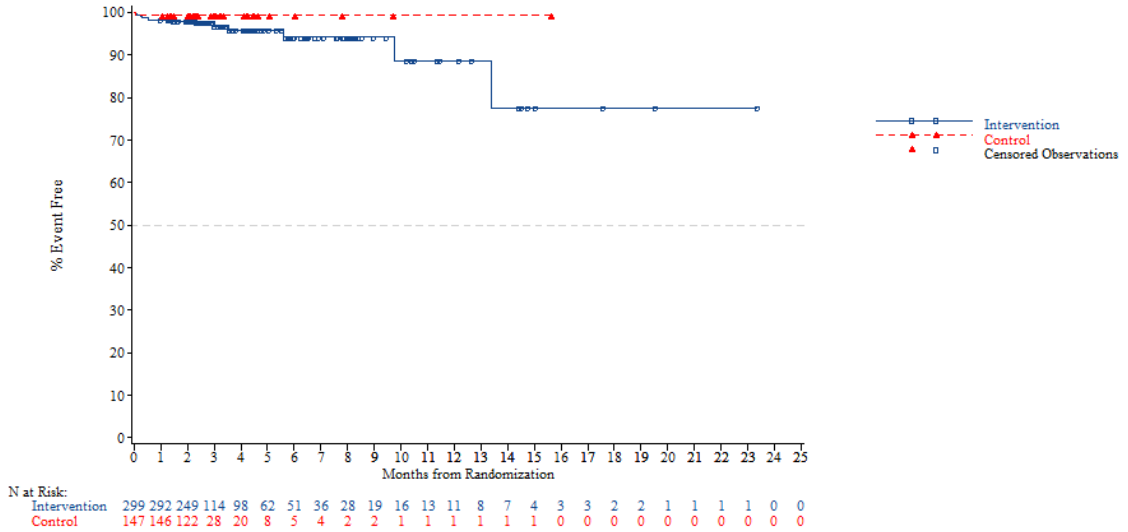


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dry mouth
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

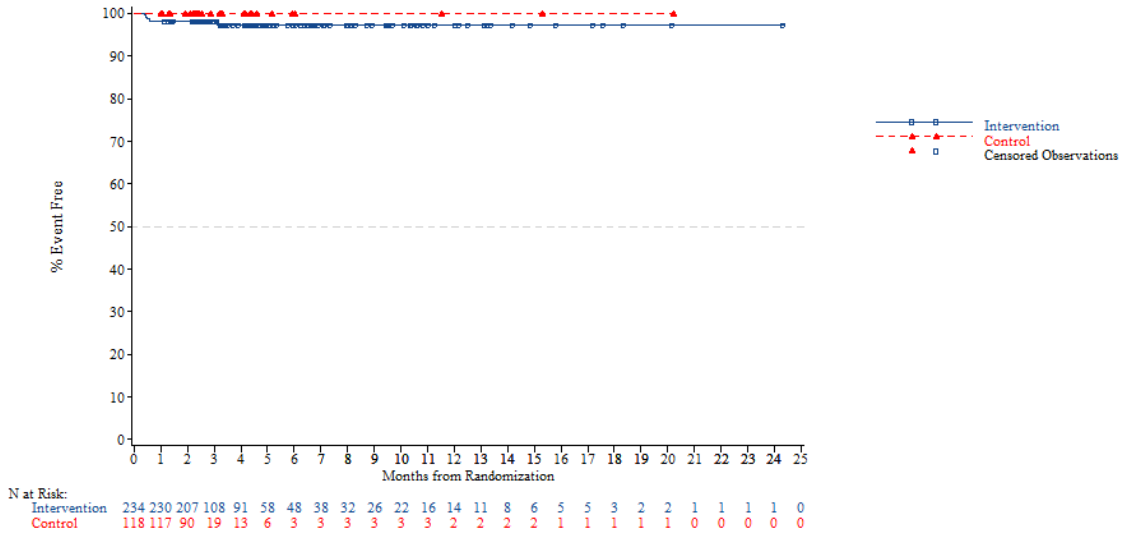
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dyspepsia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

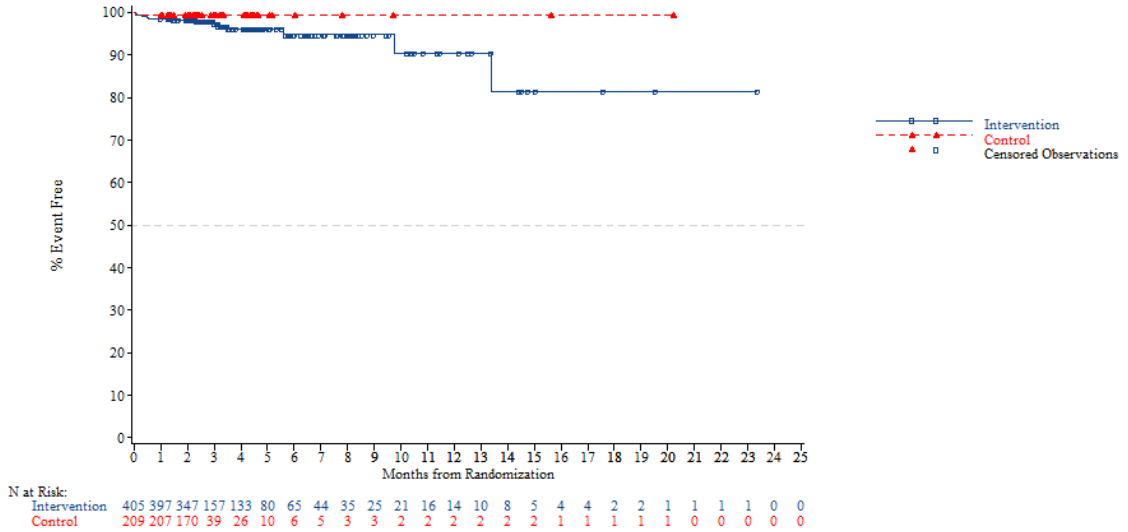


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dyspepsia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

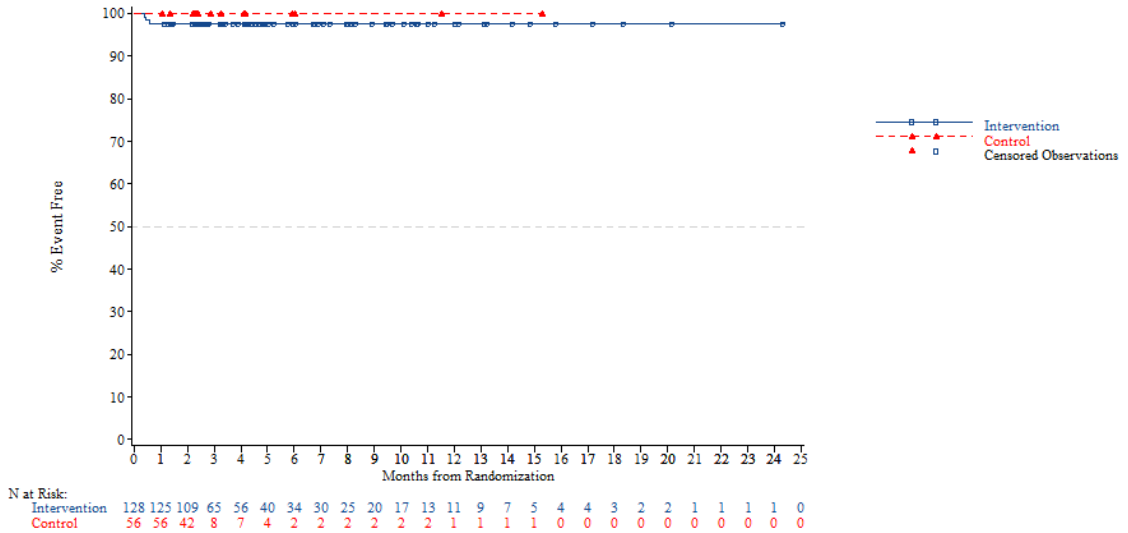
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dyspepsia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

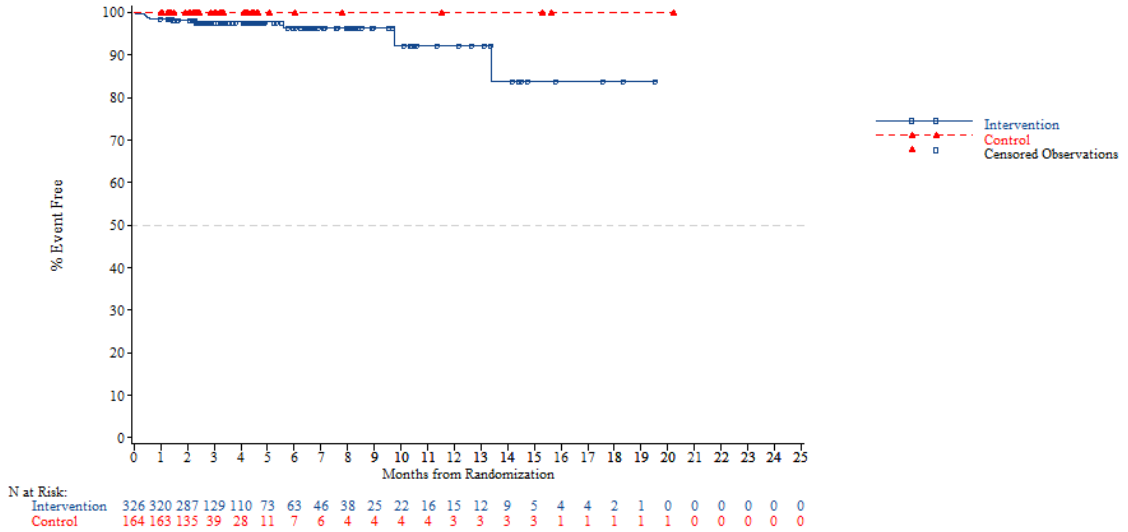


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dyspepsia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

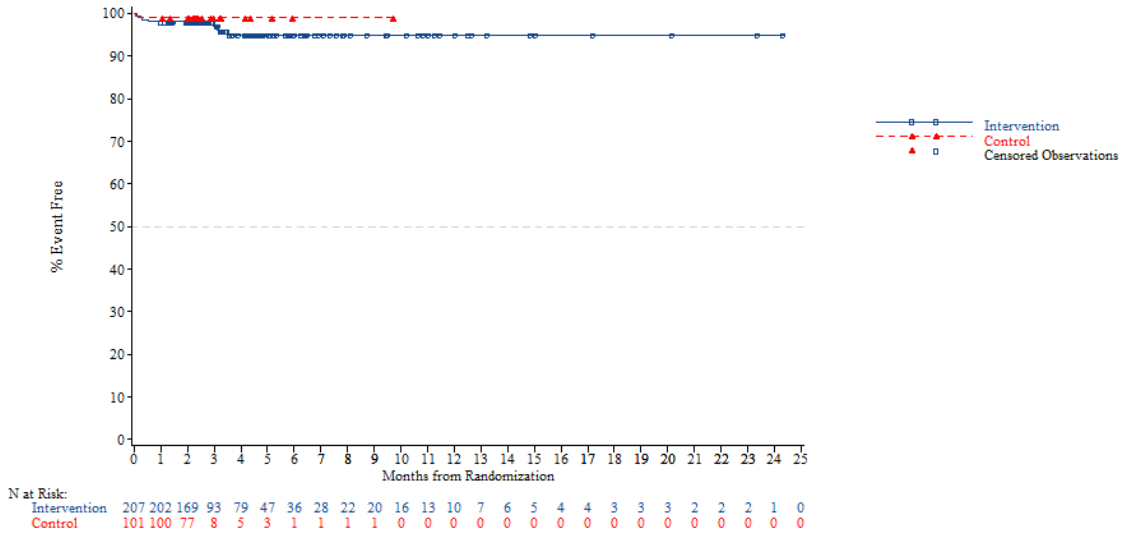
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dyspepsia
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

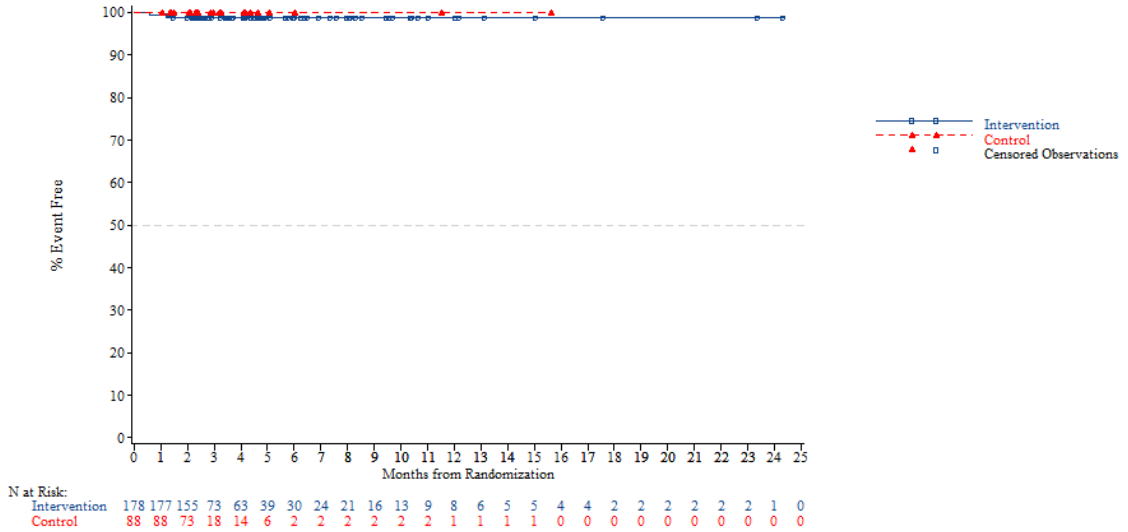


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dyspepsia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

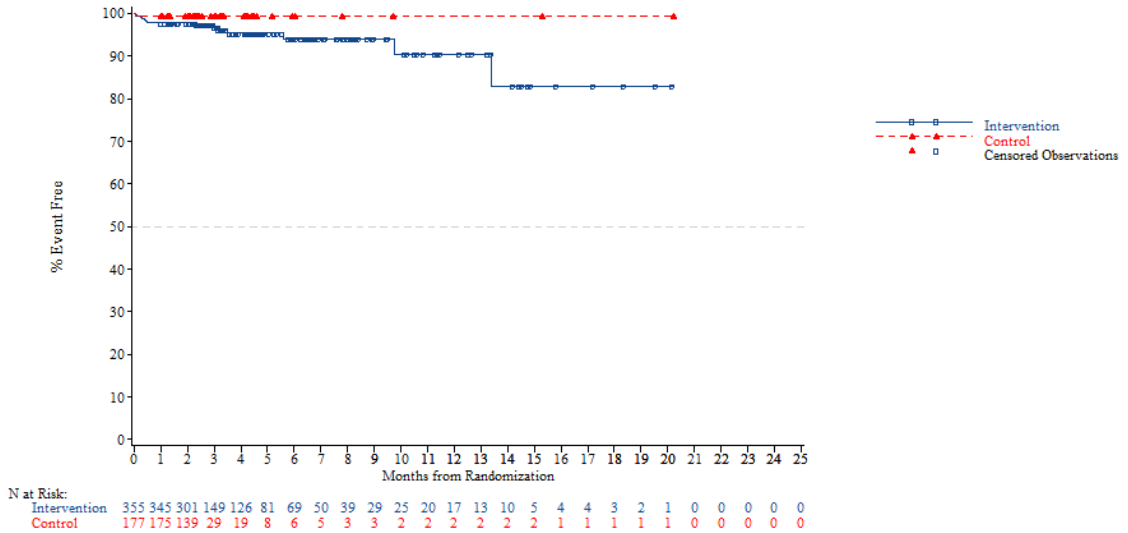
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dyspepsia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

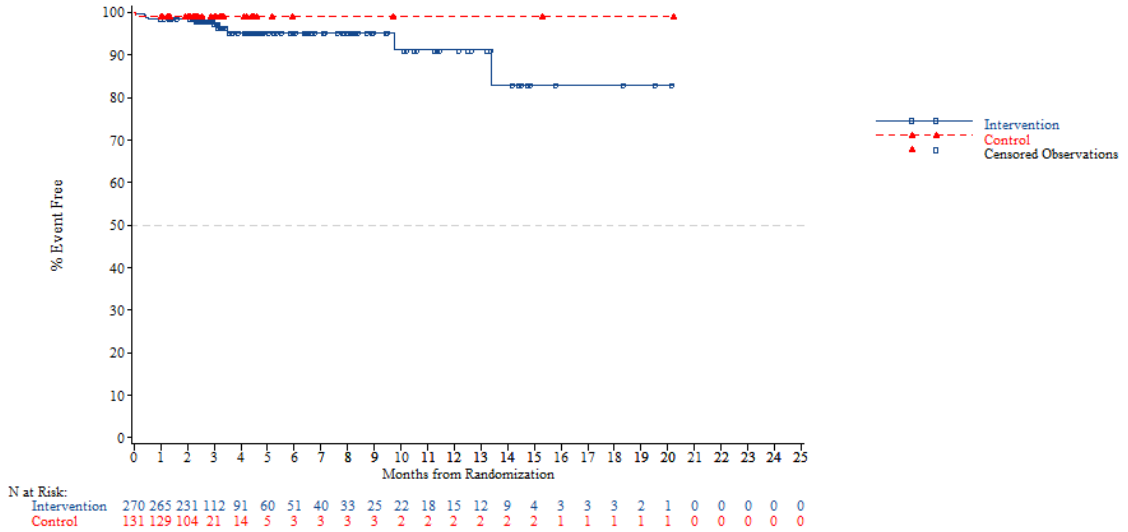


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dyspepsia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

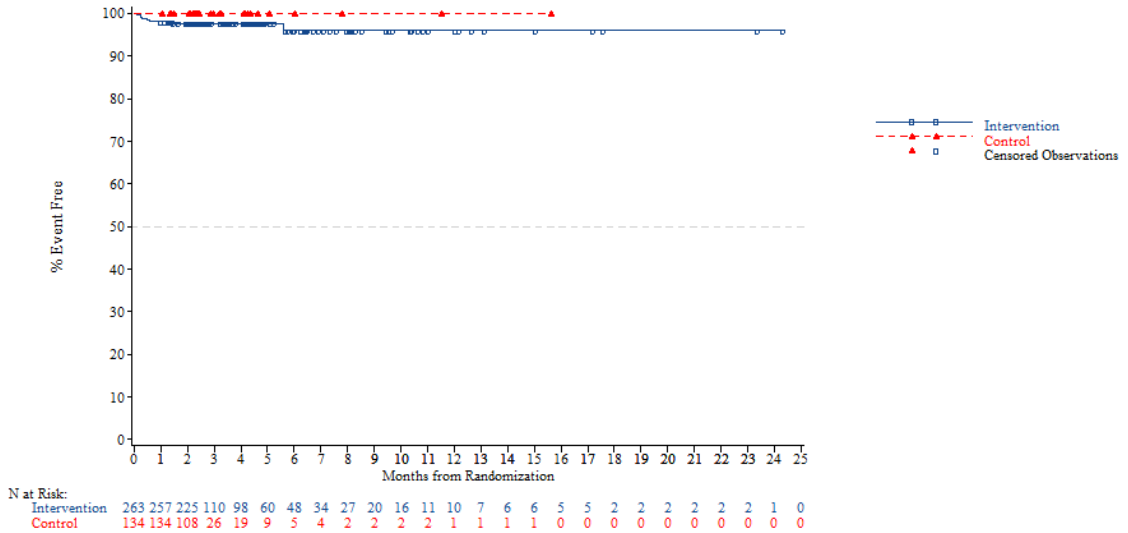
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dyspepsia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

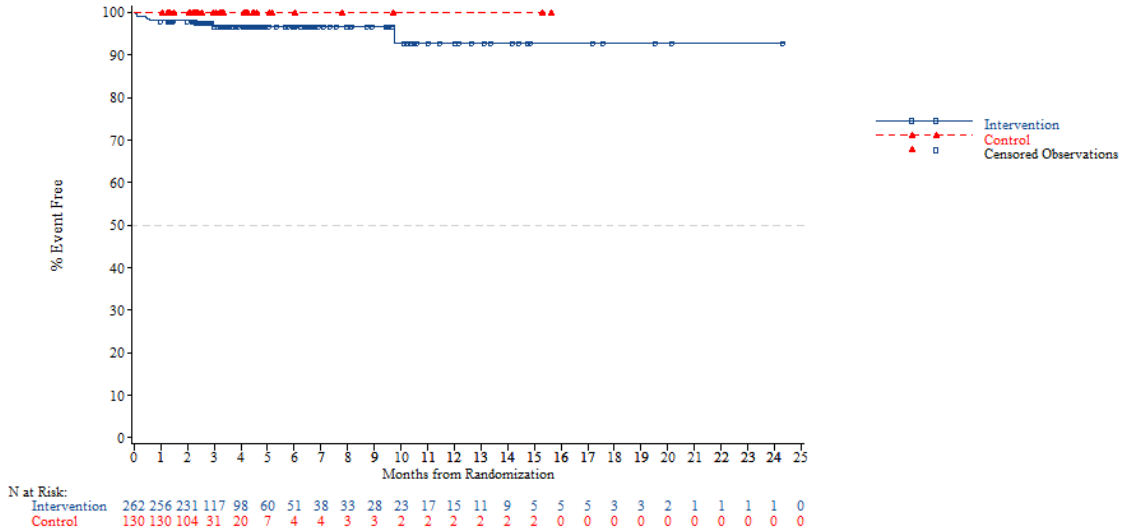


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dyspepsia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

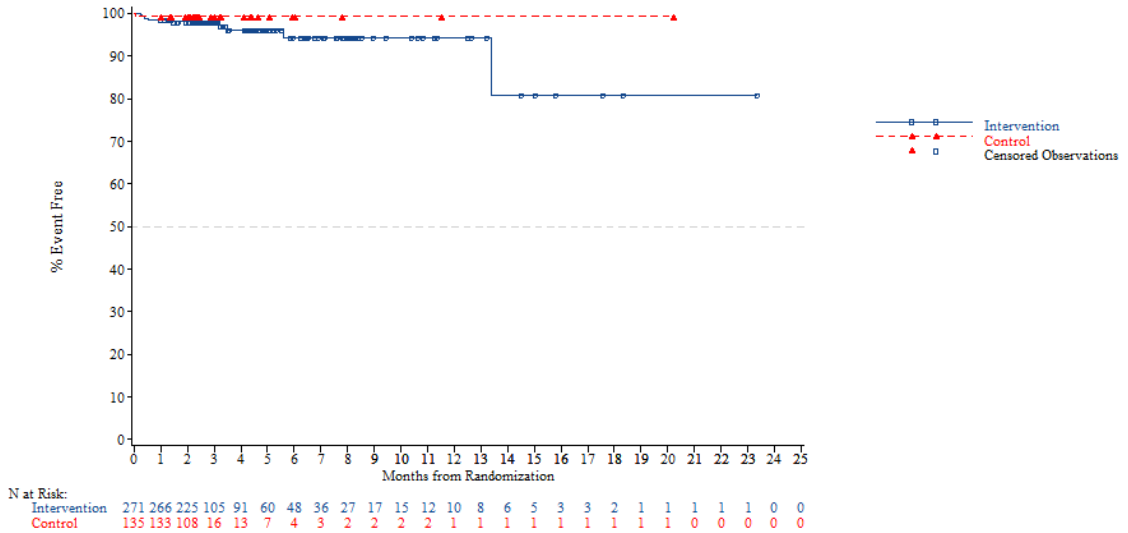
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dyspepsia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

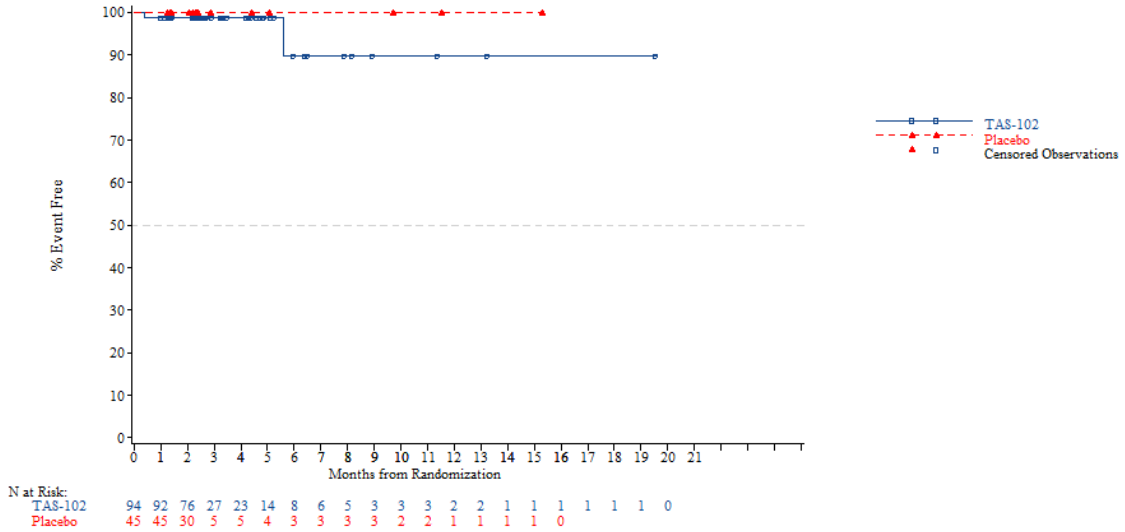


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dyspepsia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

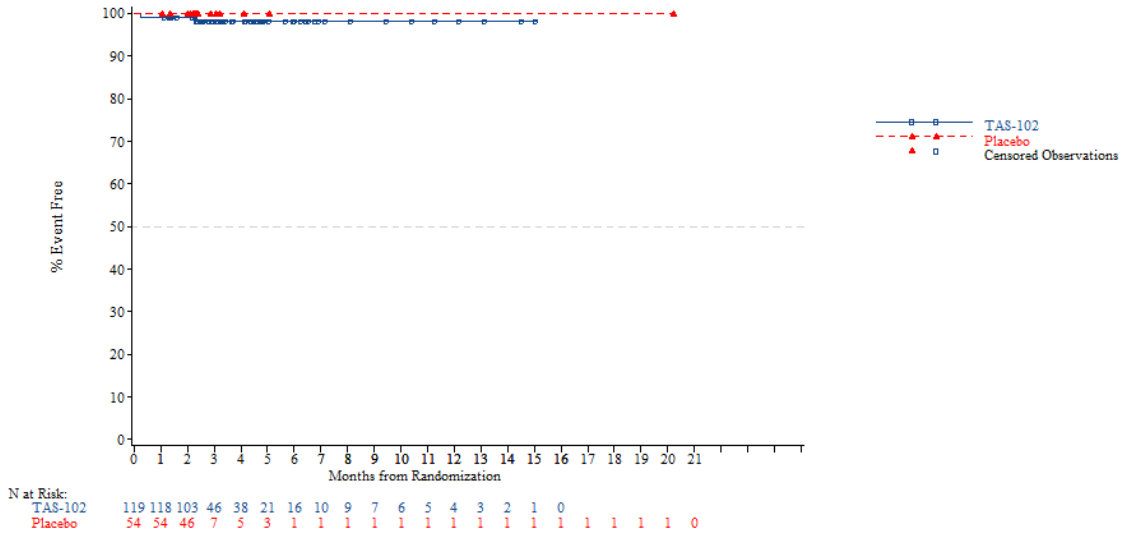
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dyspepsia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

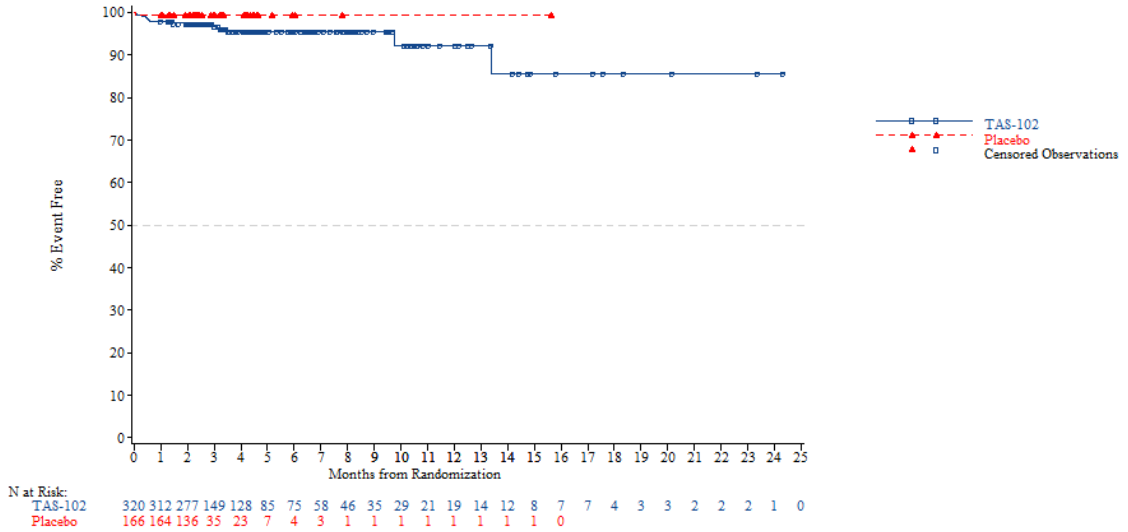


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dyspepsia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

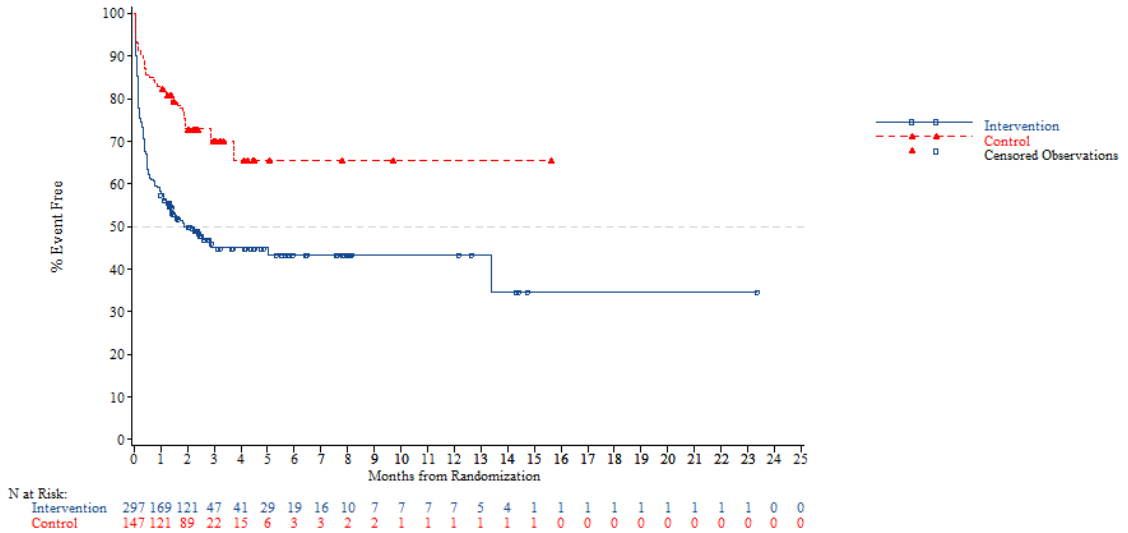
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dyspepsia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

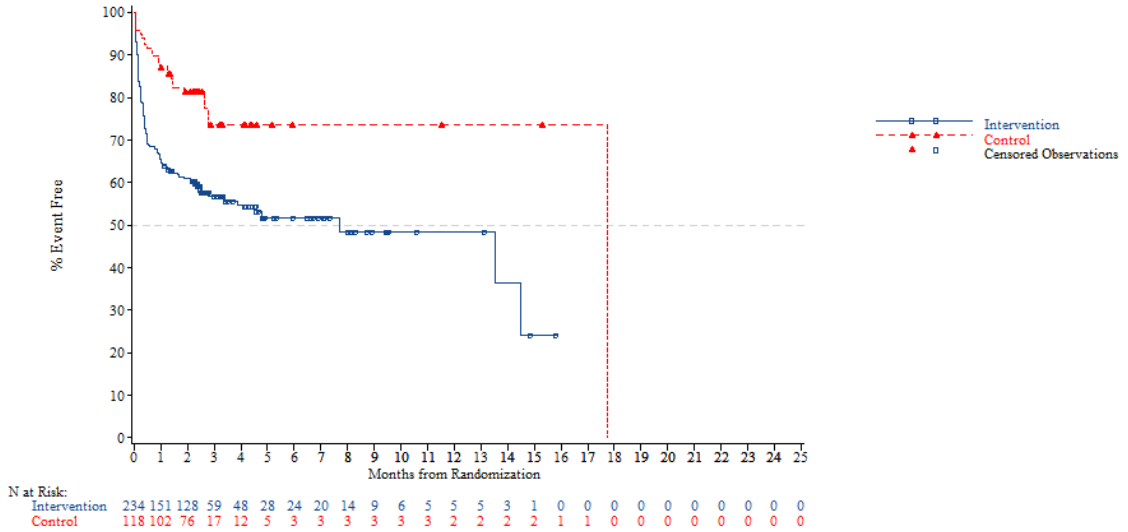


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

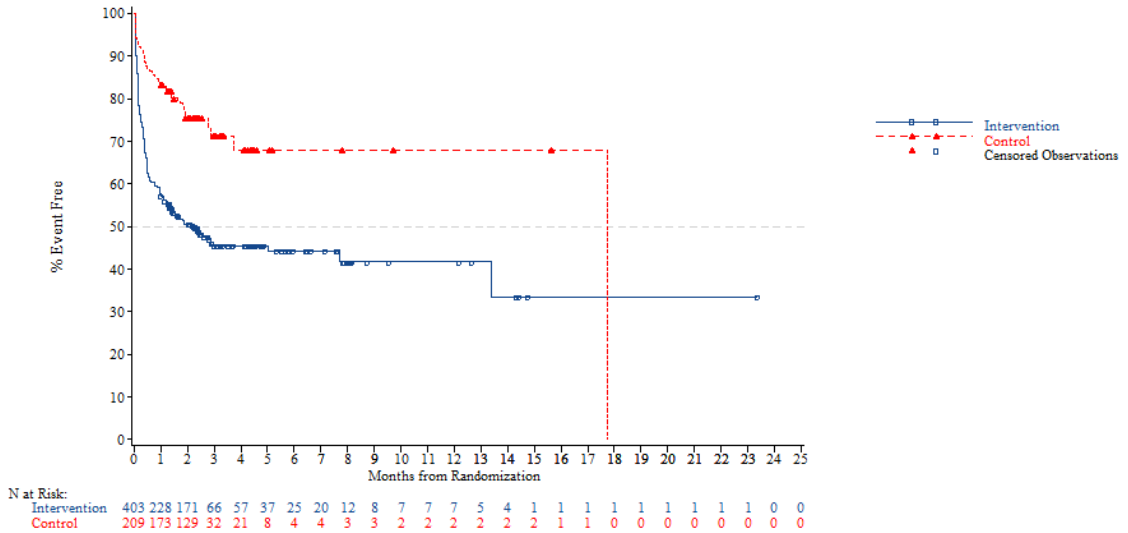
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

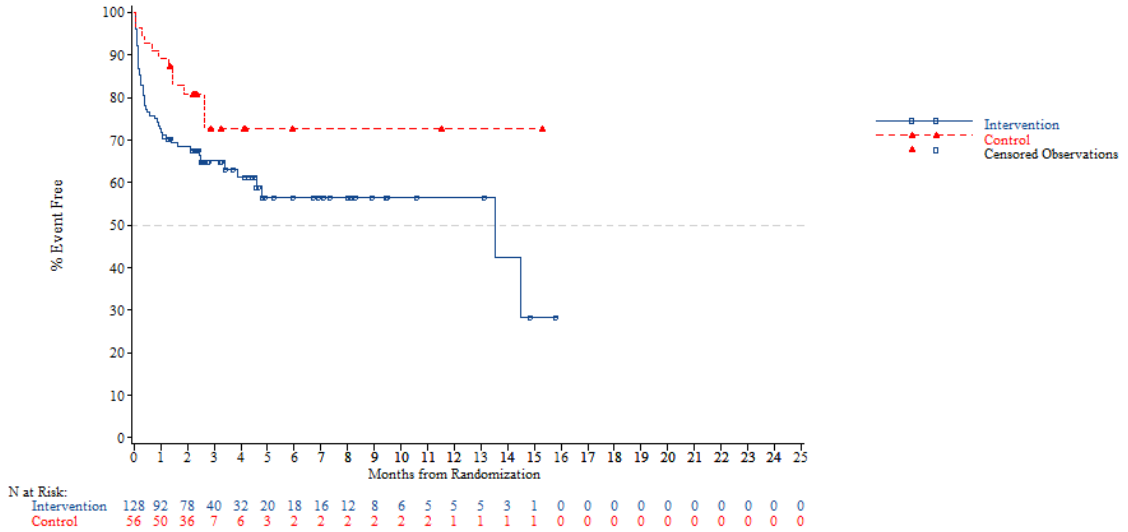


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

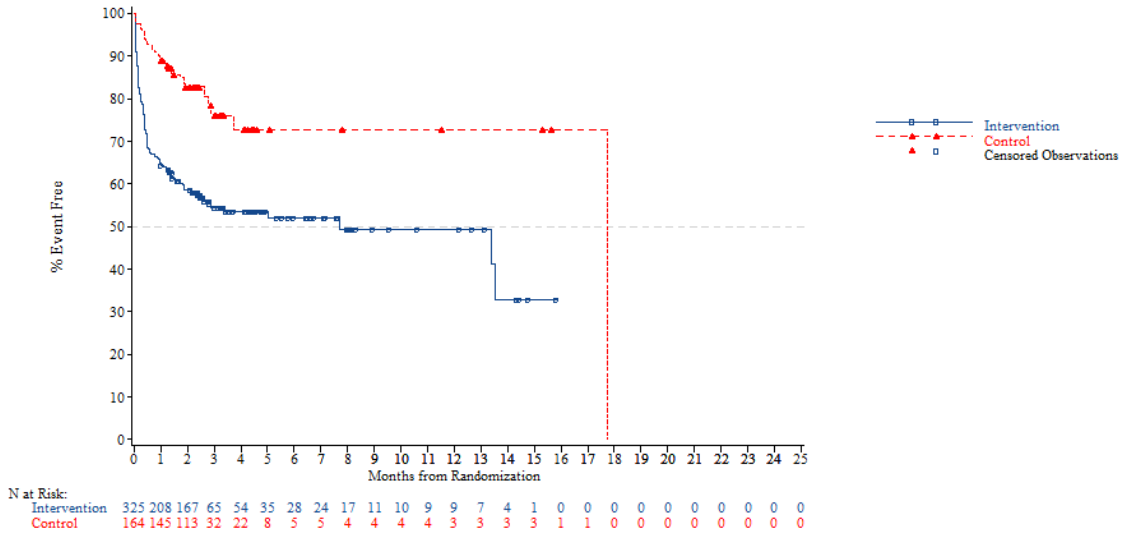
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

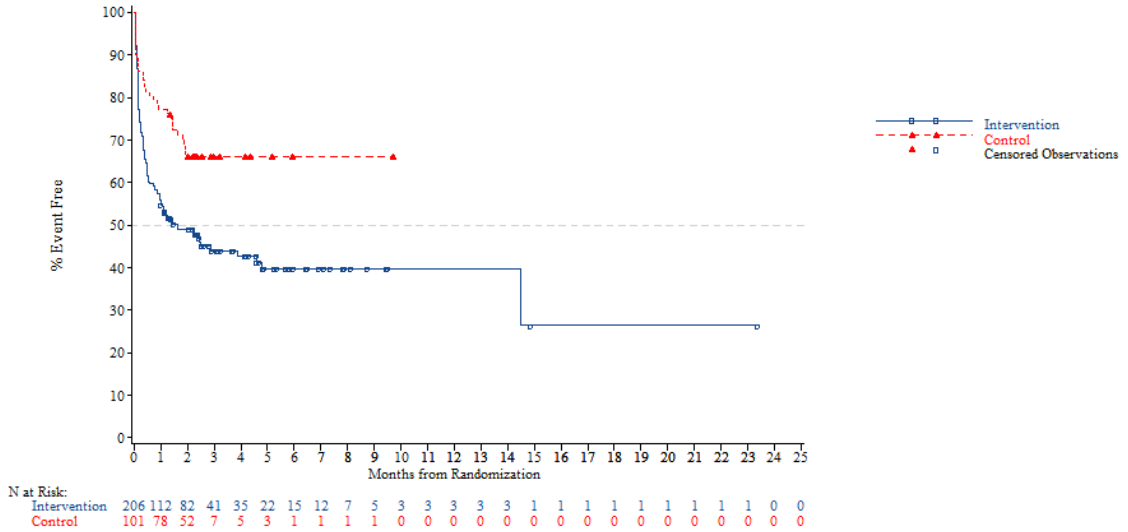


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

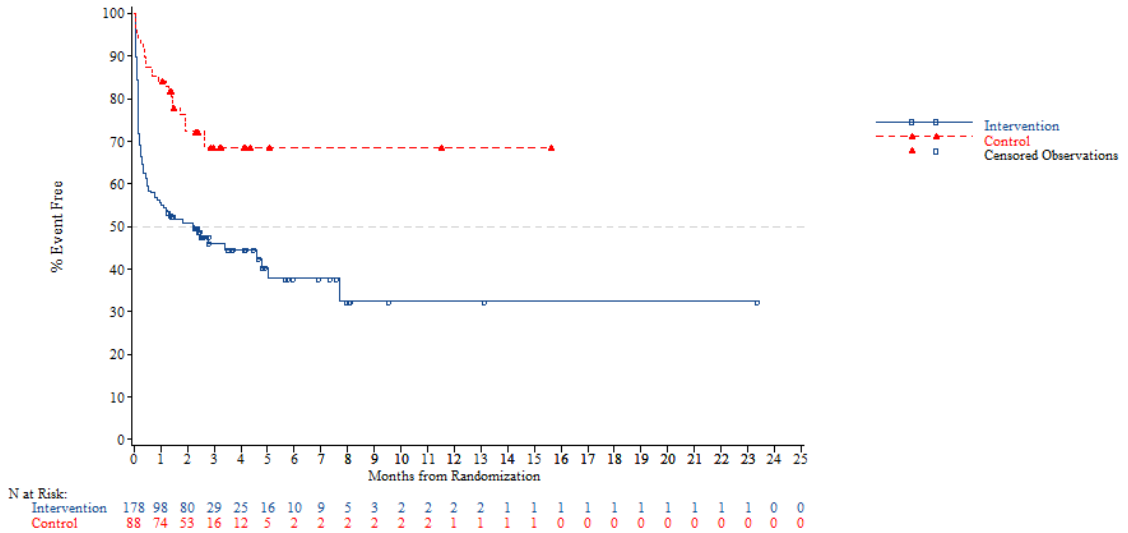
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

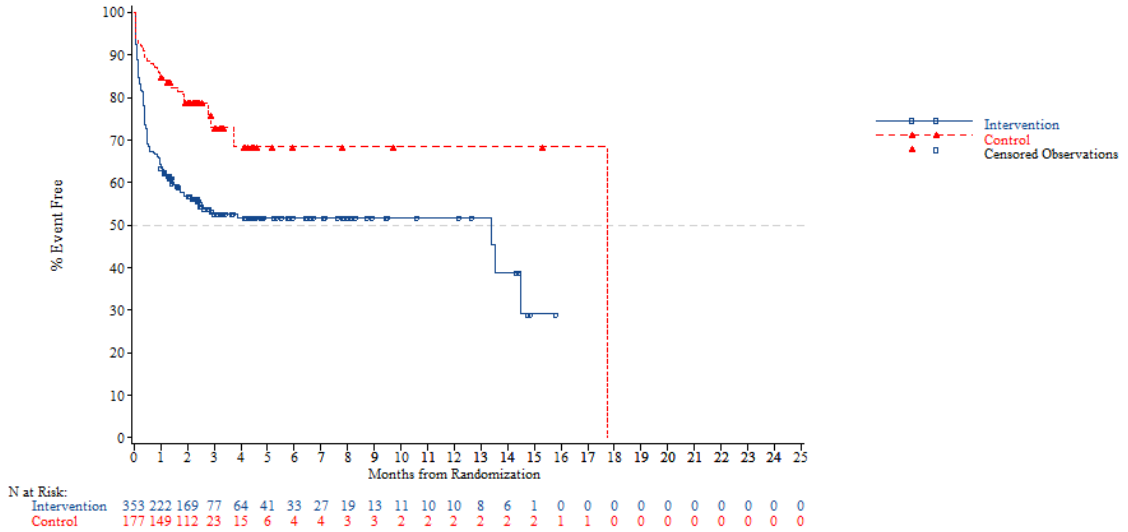


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

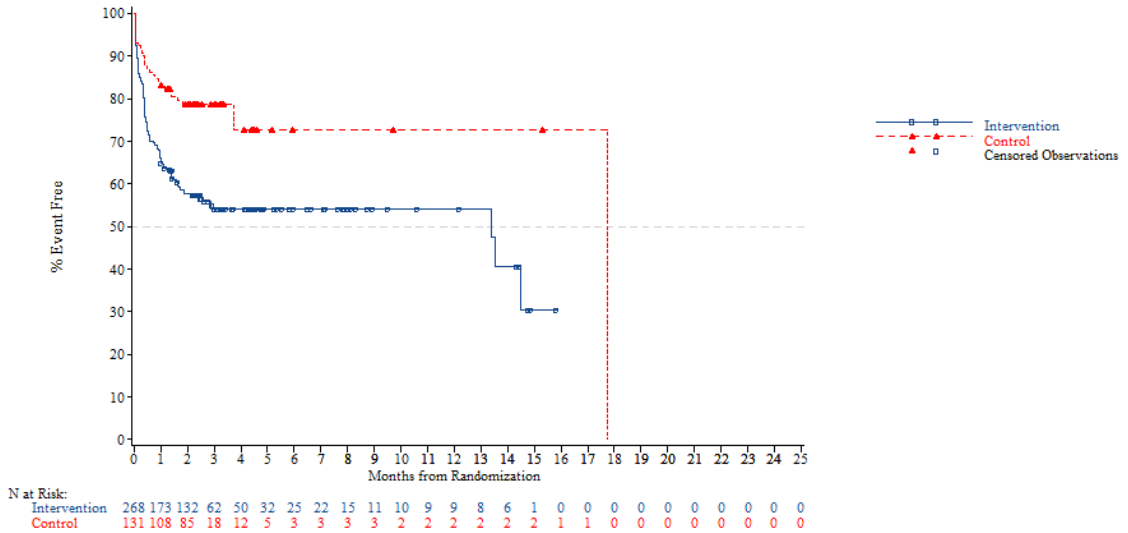
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

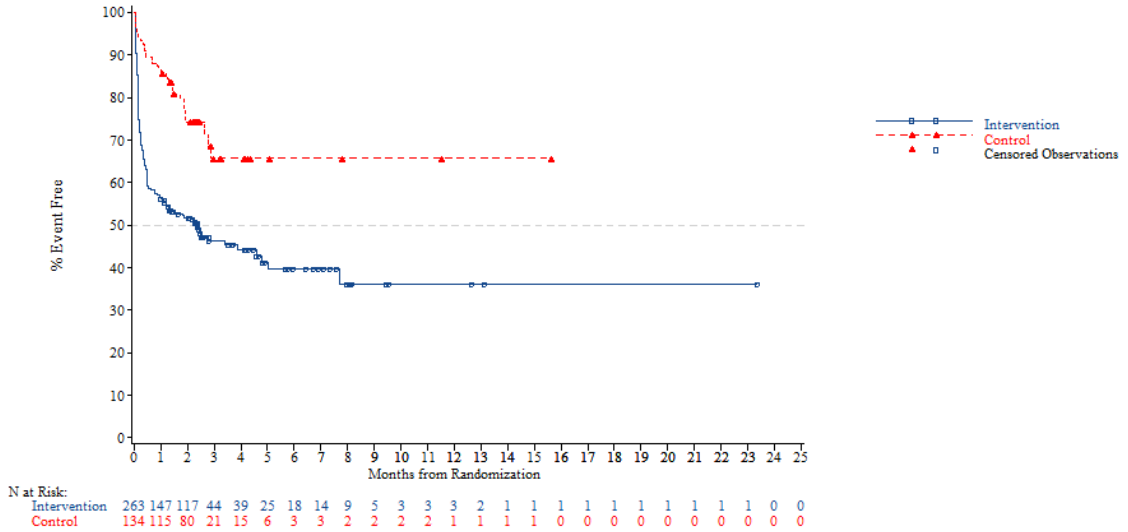


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

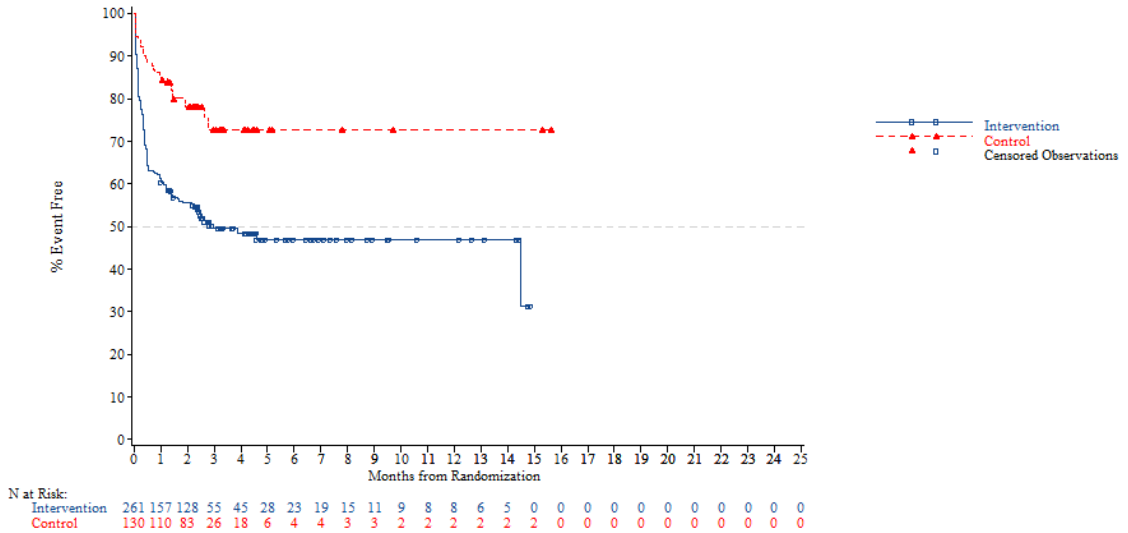
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

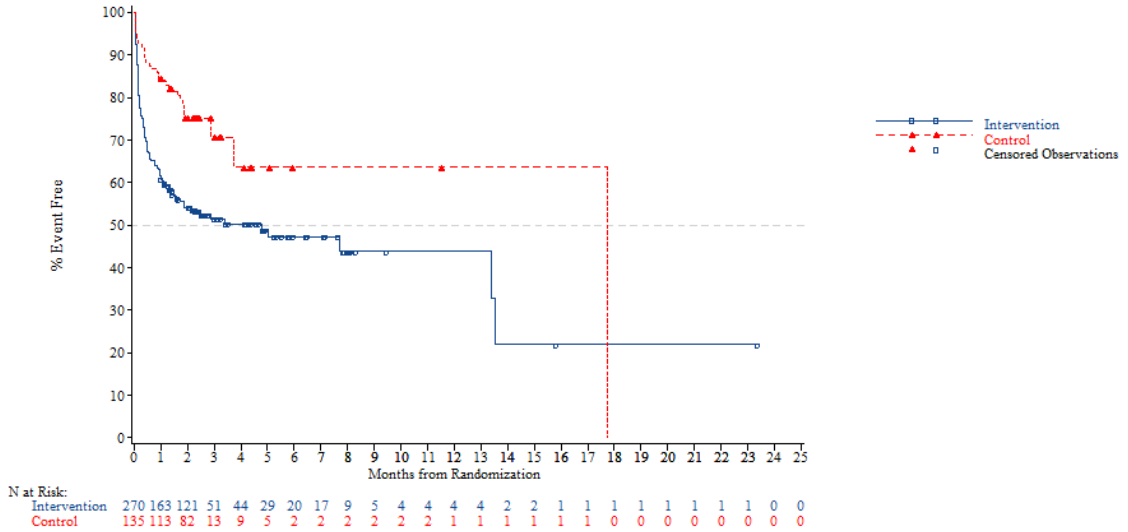


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

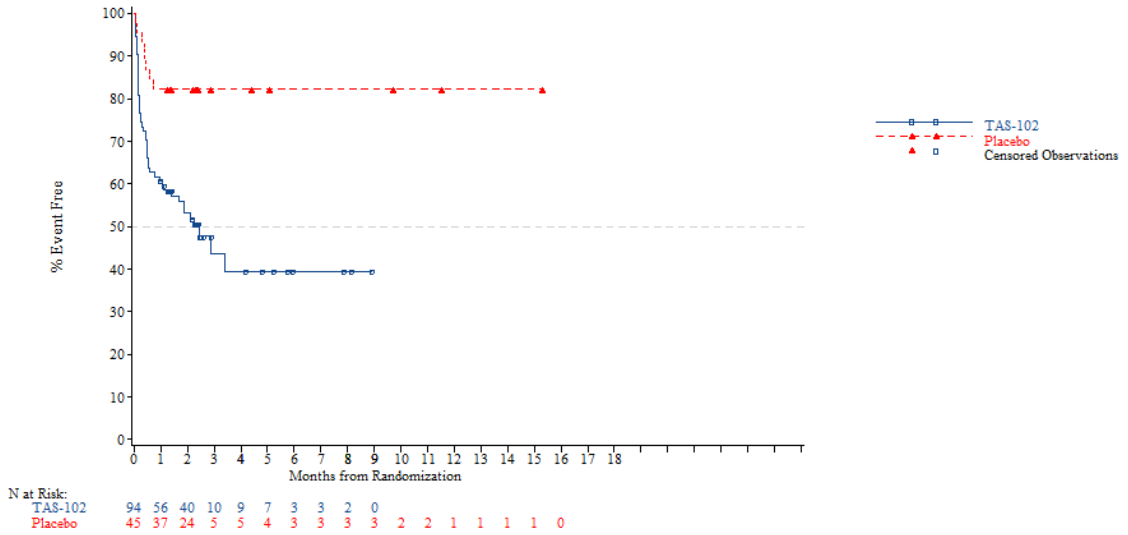
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

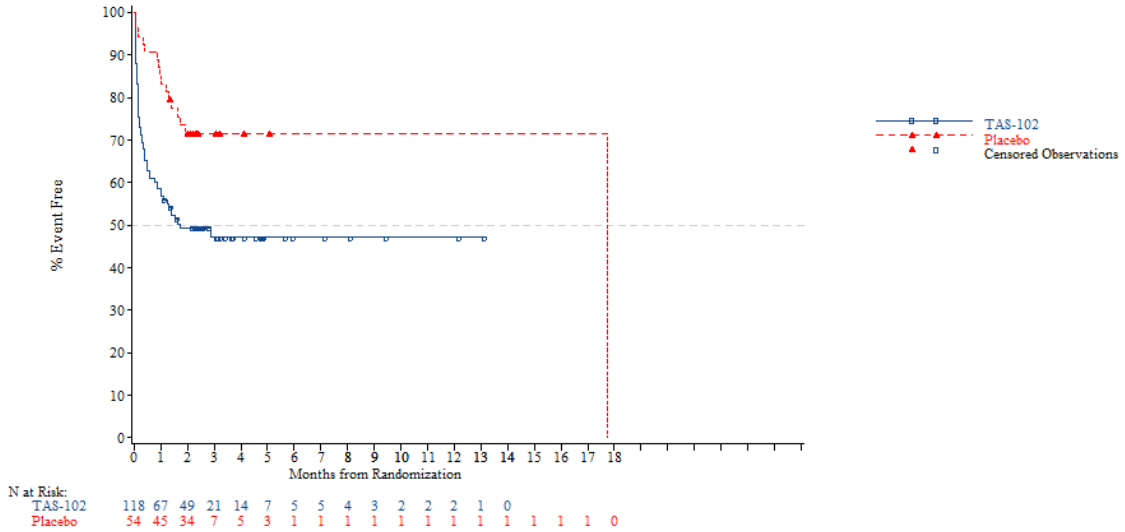


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

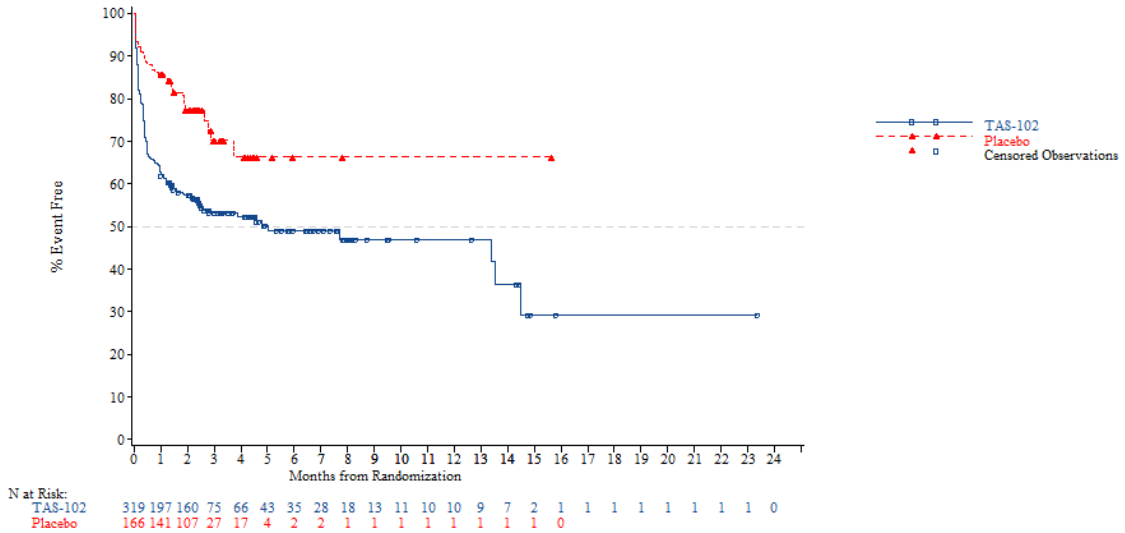
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

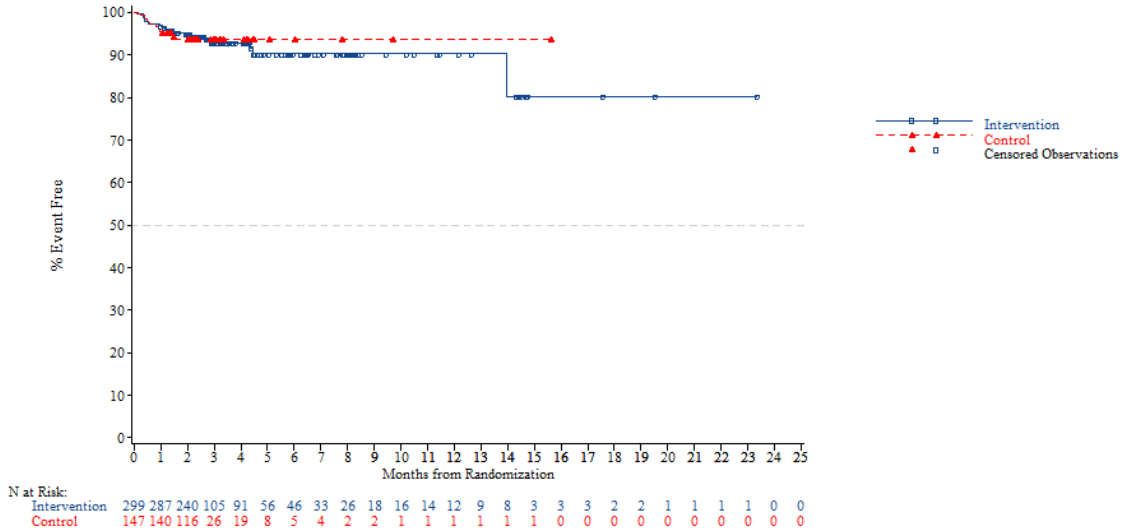


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

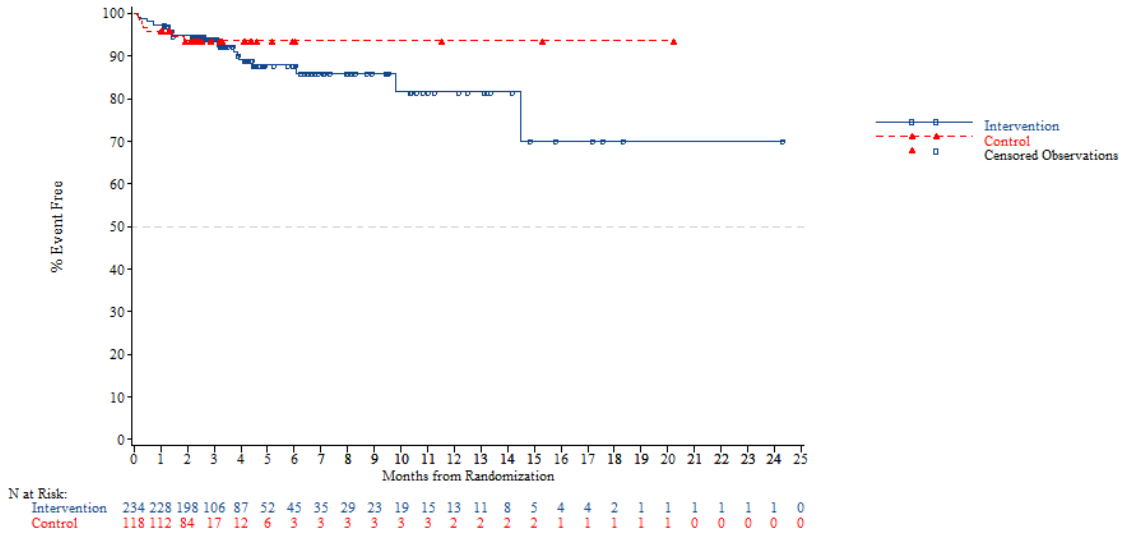
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Stomatitis
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

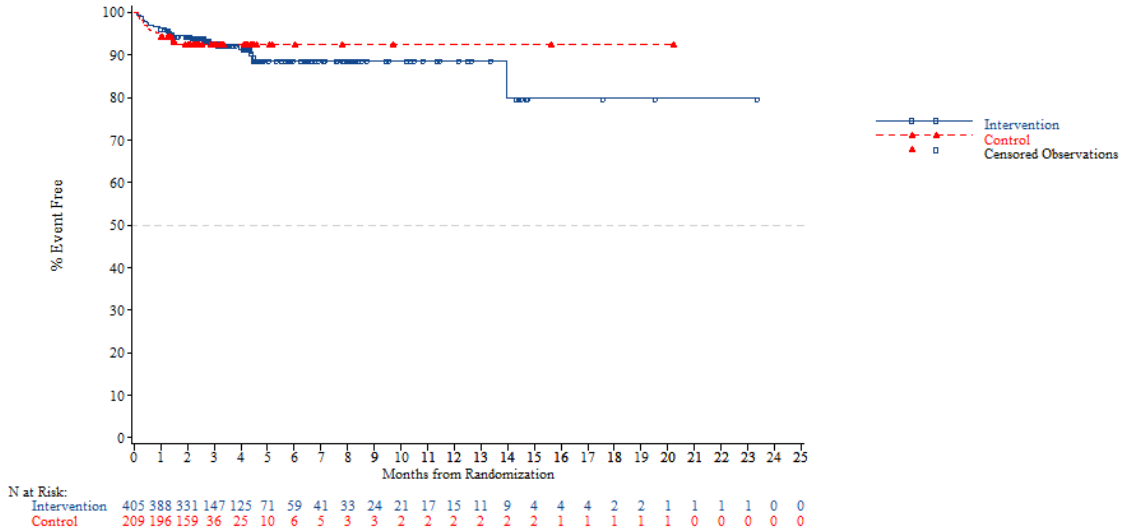


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Stomatitis
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Stomatitis
Age: <70 years



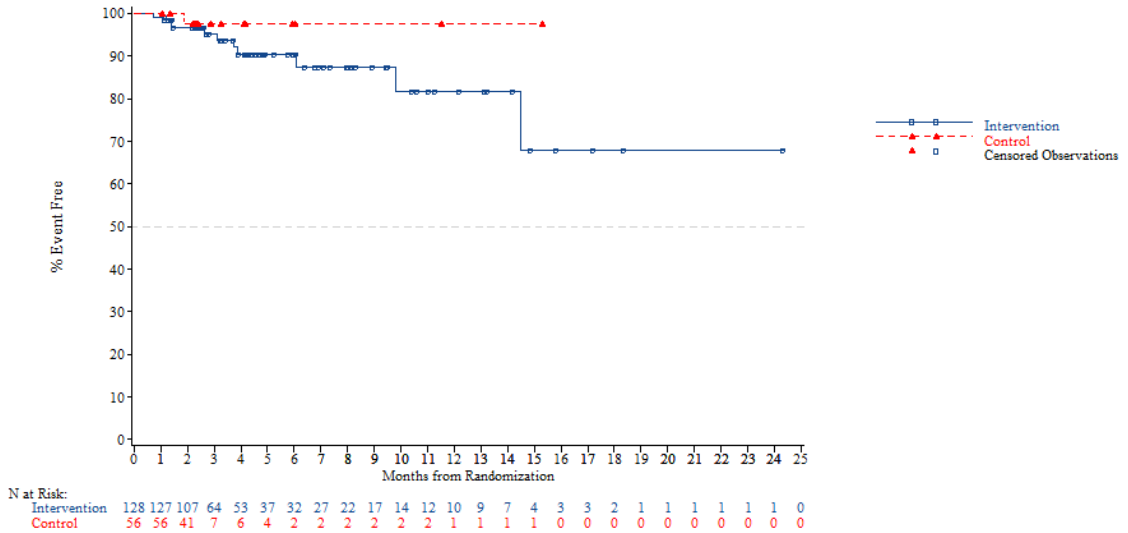

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 405 | 388 | 331 | 147 | 125 | 71 | 59 | 41 | 33 | 24 | 21 | 17 | 15 | 11 | 9 | 4 | 4 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Control | 209 | 196 | 159 | 36 | 25 | 10 | 6 | 5 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Stomatitis
Age: >=70 years

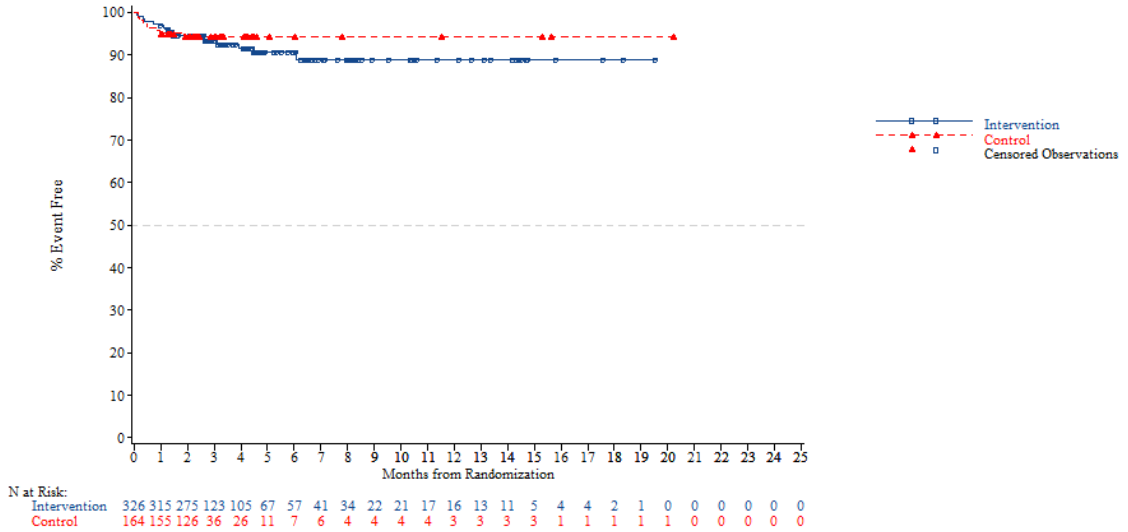



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 128 | 127 | 107 | 64 | 53 | 37 | 32 | 27 | 22 | 17 | 14 | 12 | 10 | 9 | 7 | 4 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 56 | 56 | 41 | 7 | 6 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

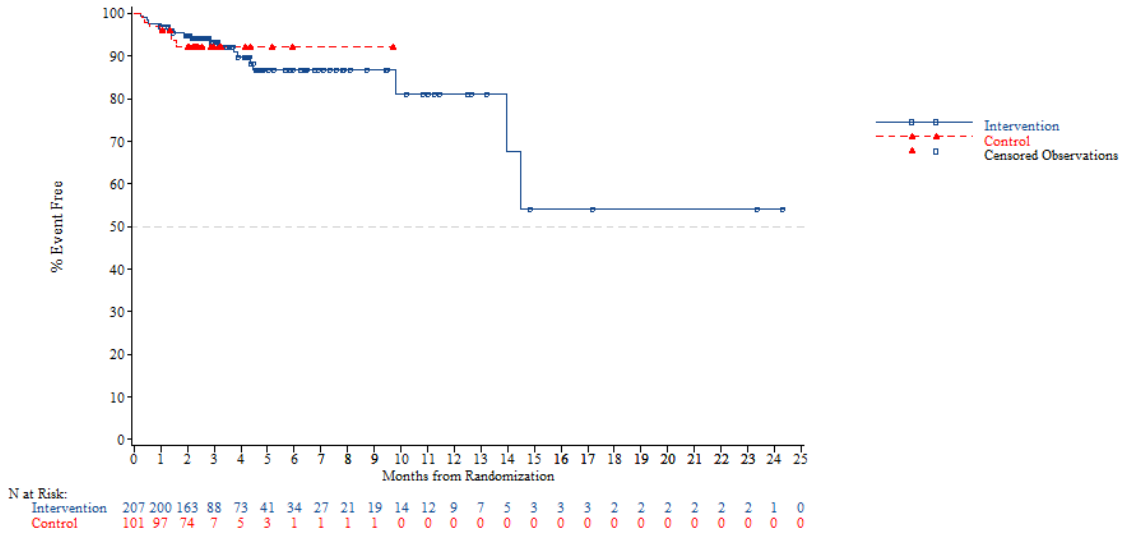
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Stomatitis
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

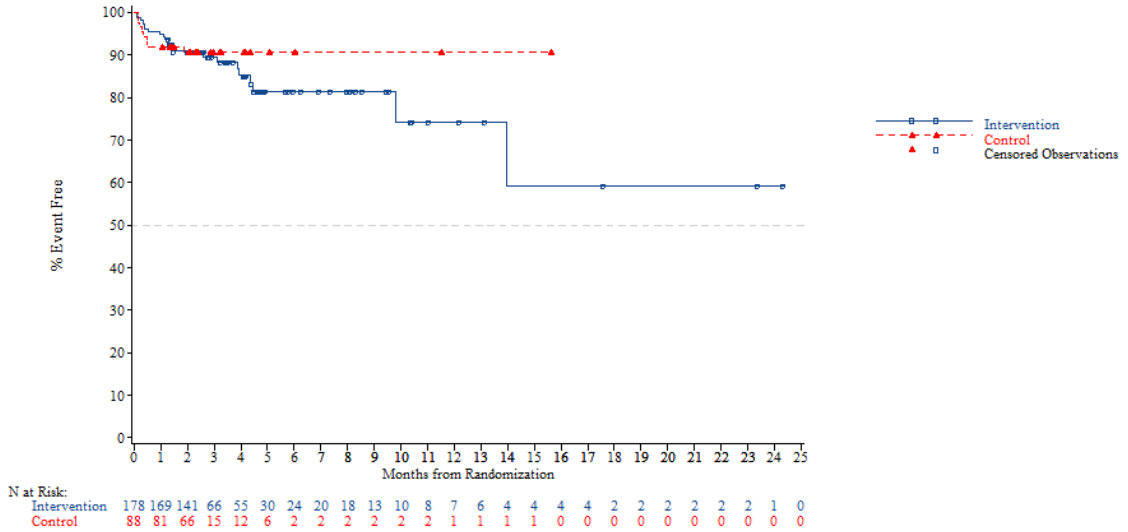


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Stomatitis
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

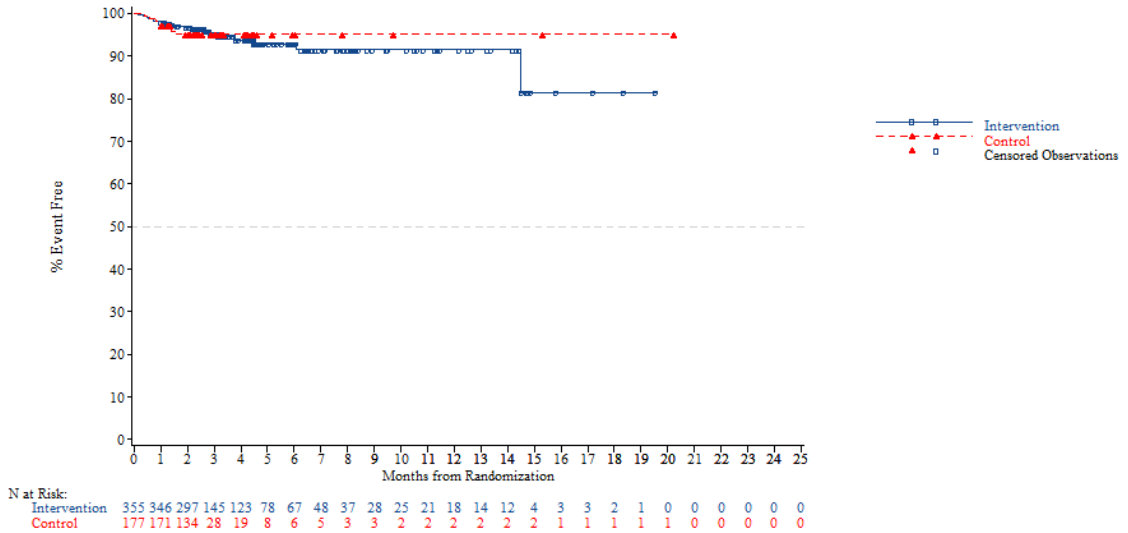
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Stomatitis
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

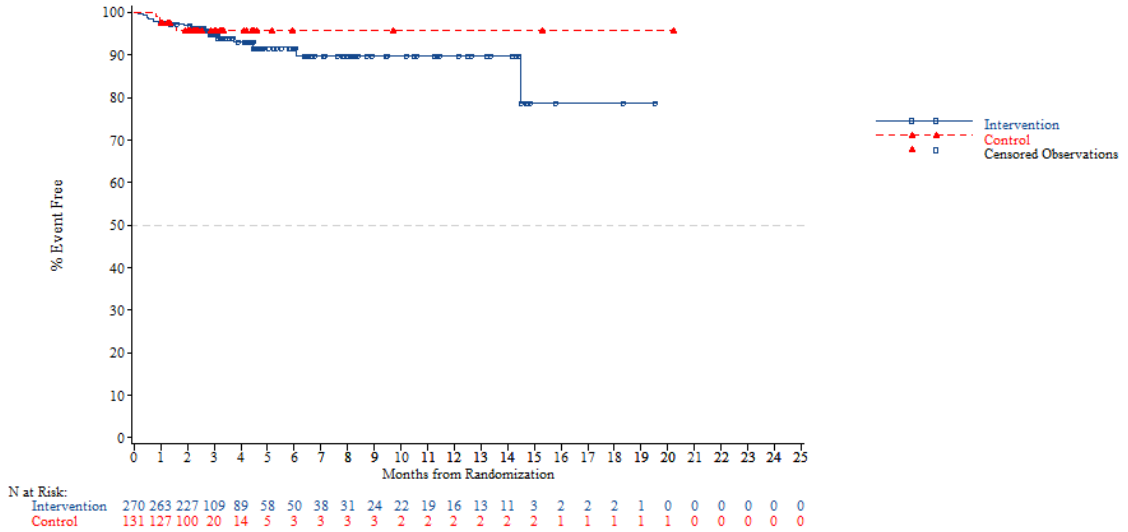


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Stomatitis
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

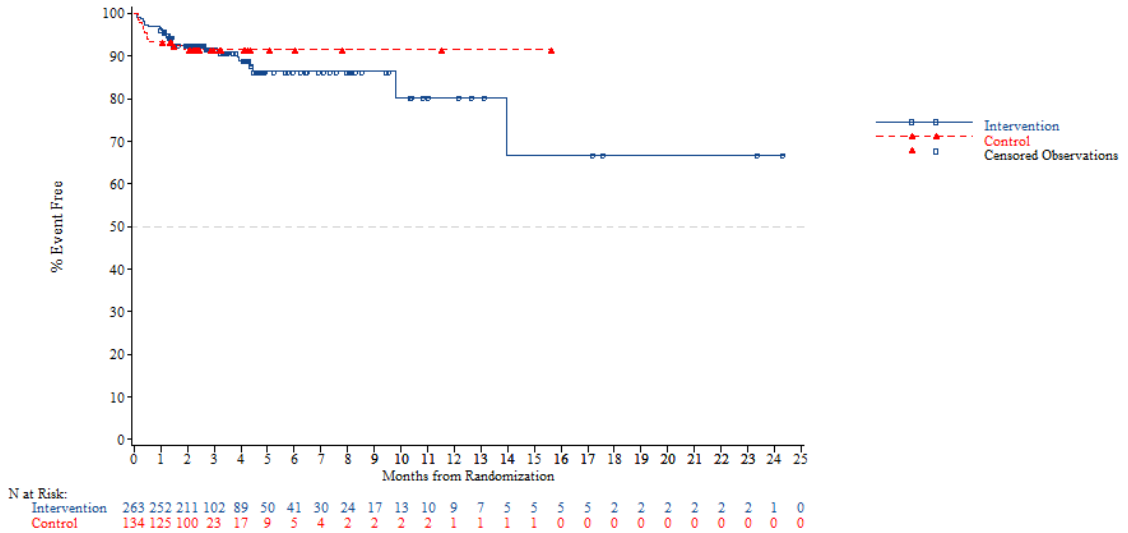
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Stomatitis
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

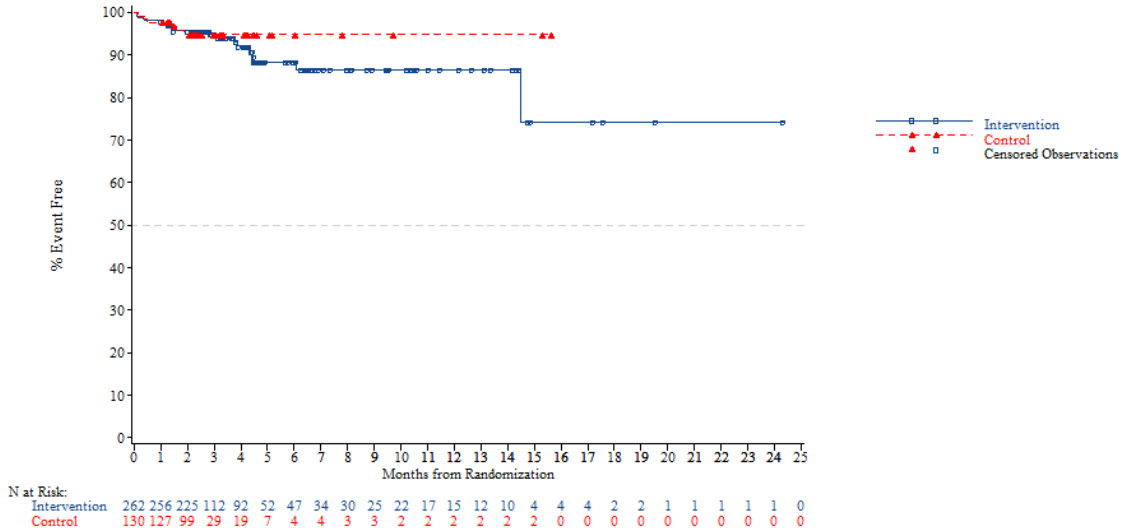


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Stomatitis
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

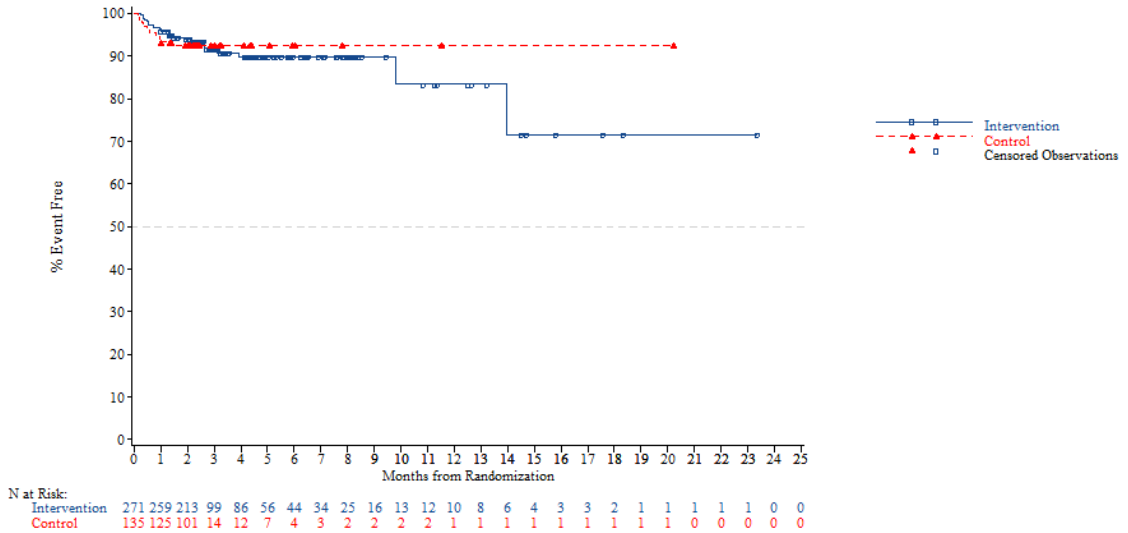
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Stomatitis
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

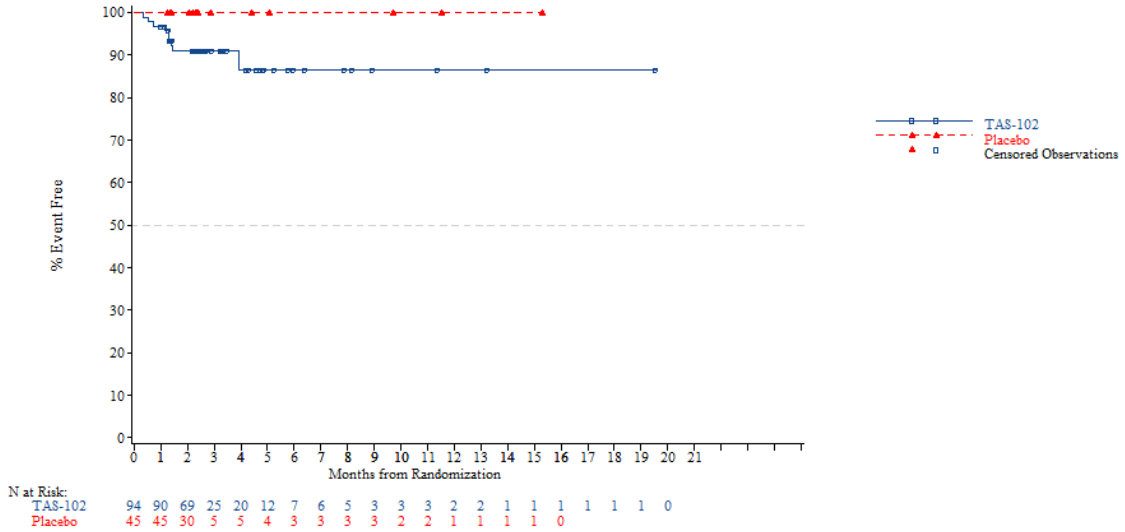


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Stomatitis
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

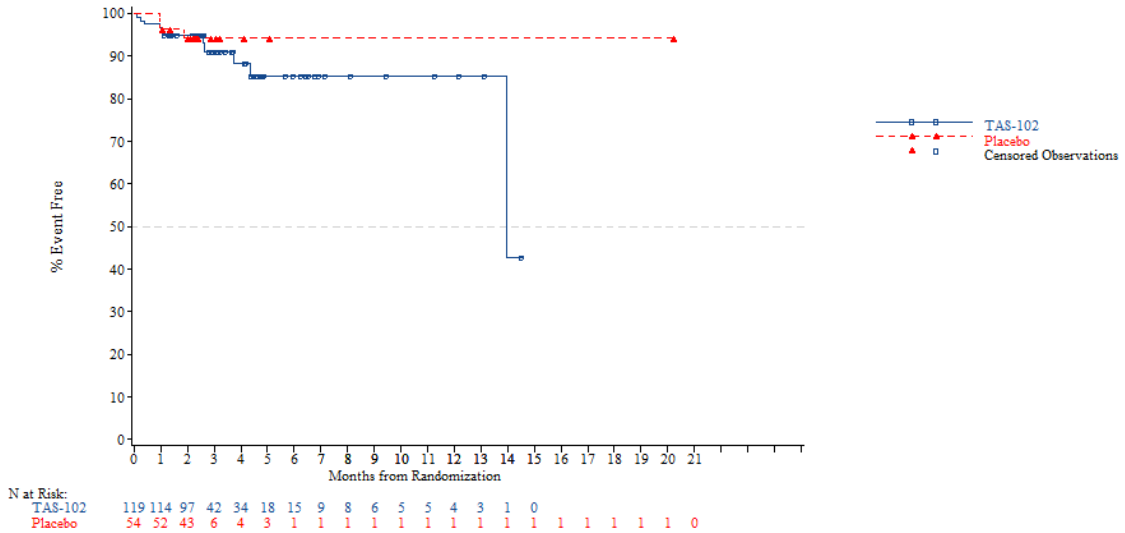
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Stomatitis
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

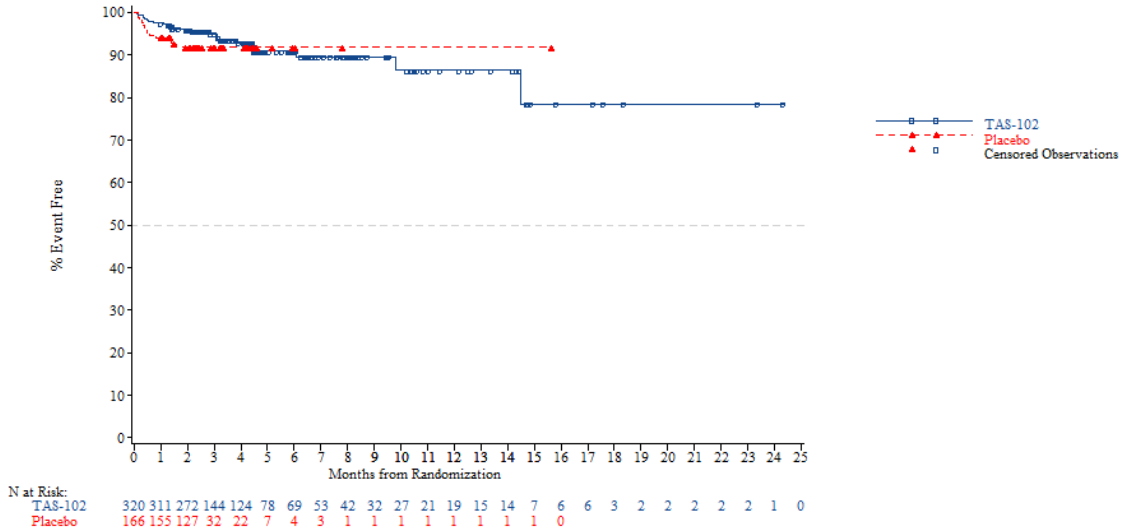


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Stomatitis
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

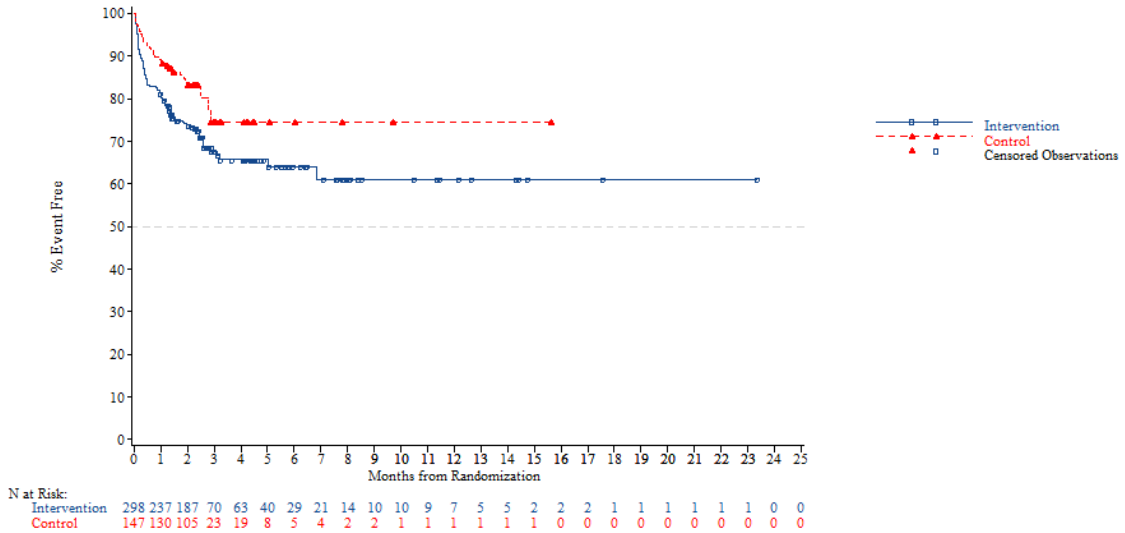
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Stomatitis
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

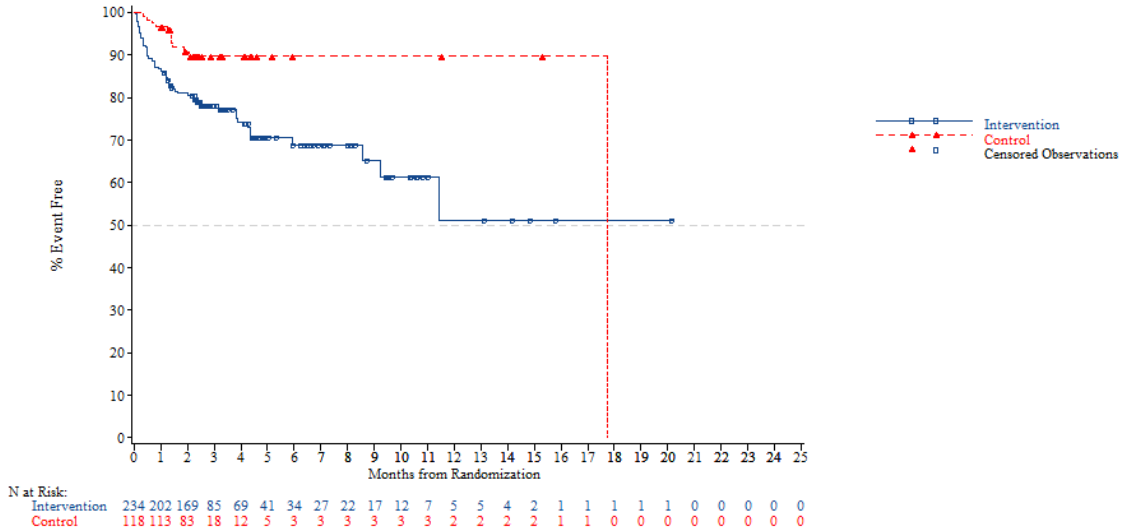


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

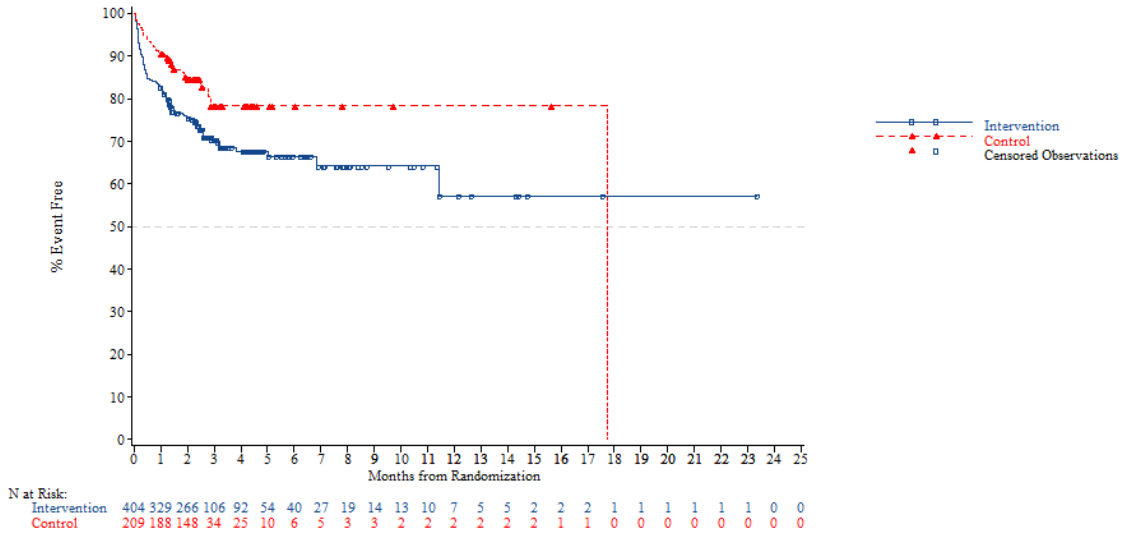
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

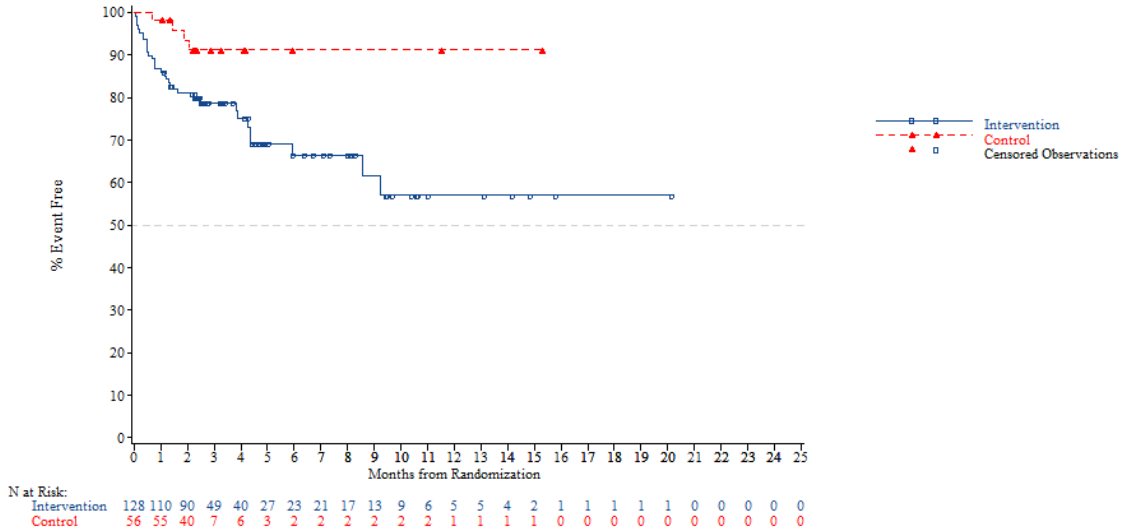


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

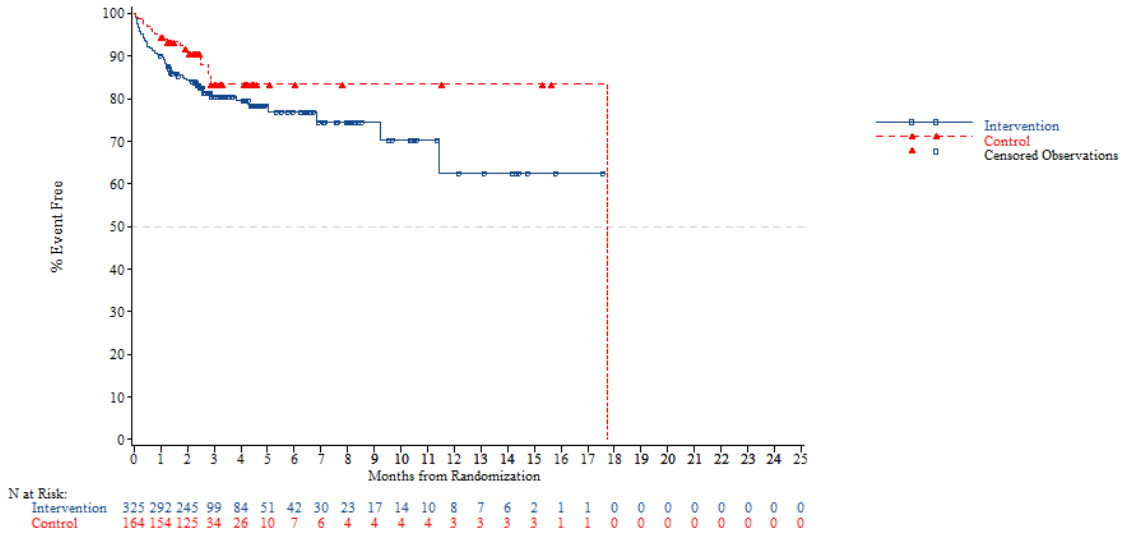
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

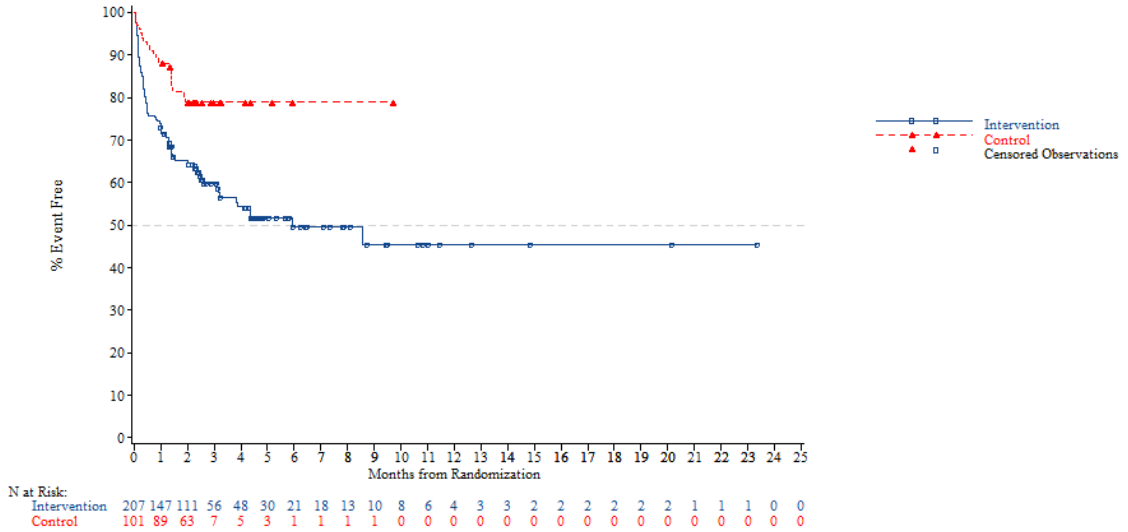


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

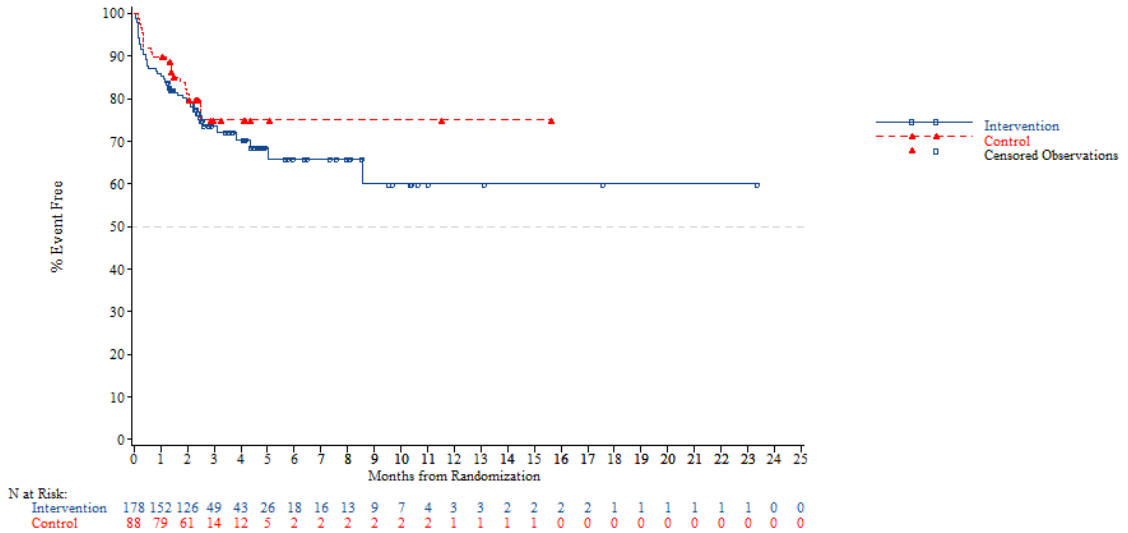
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

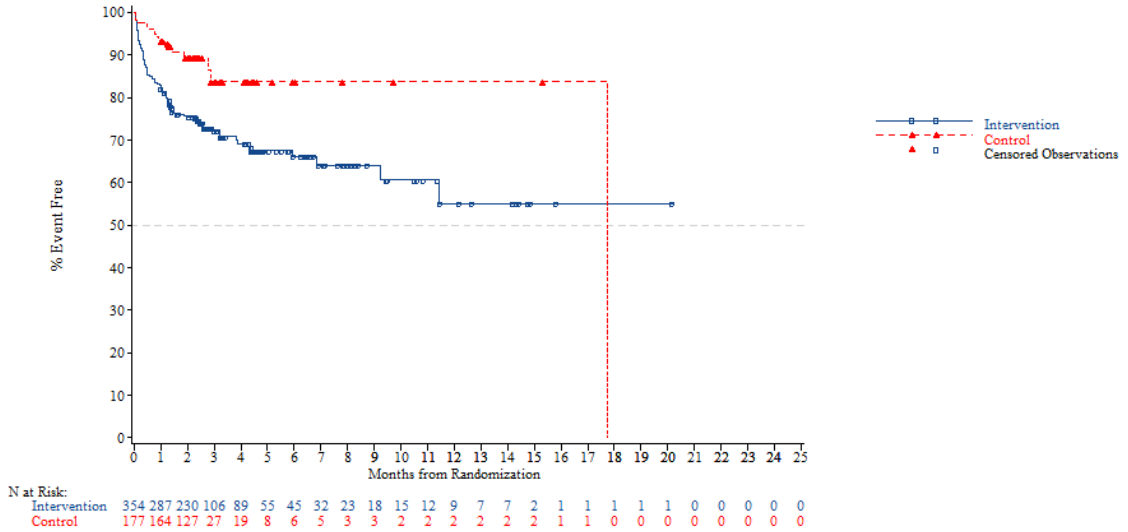


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

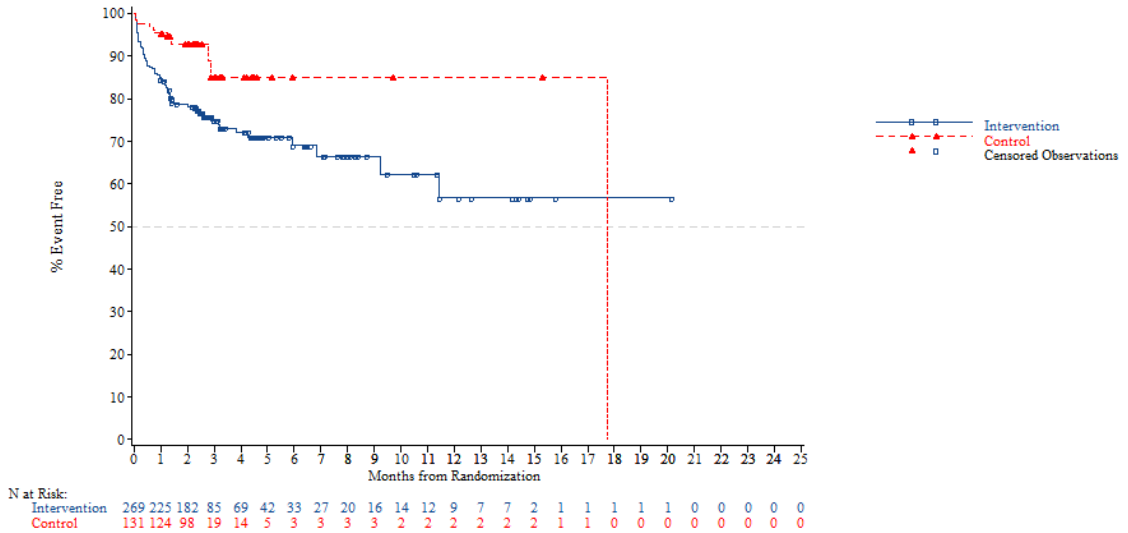
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

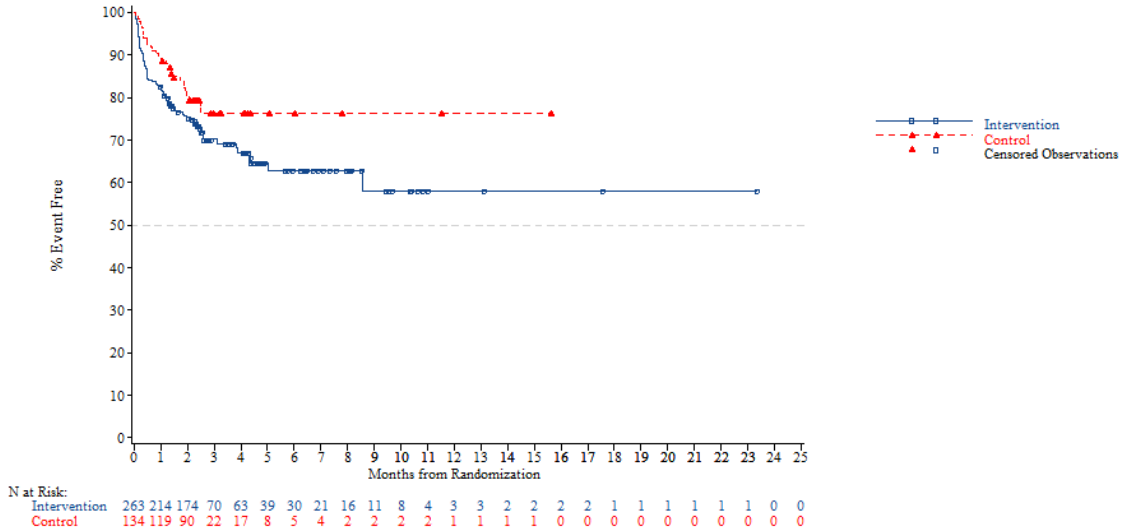


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

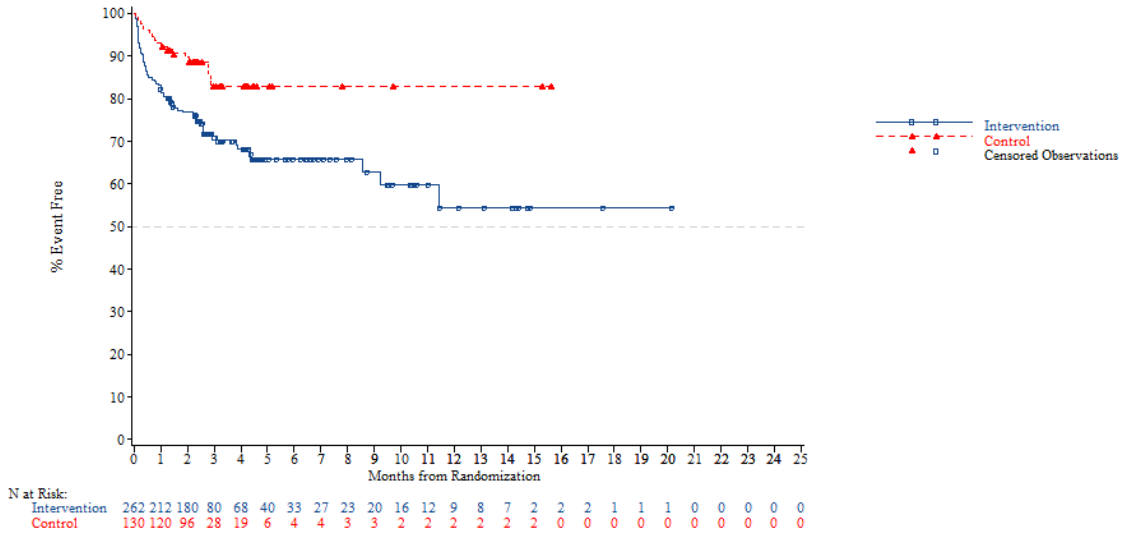
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

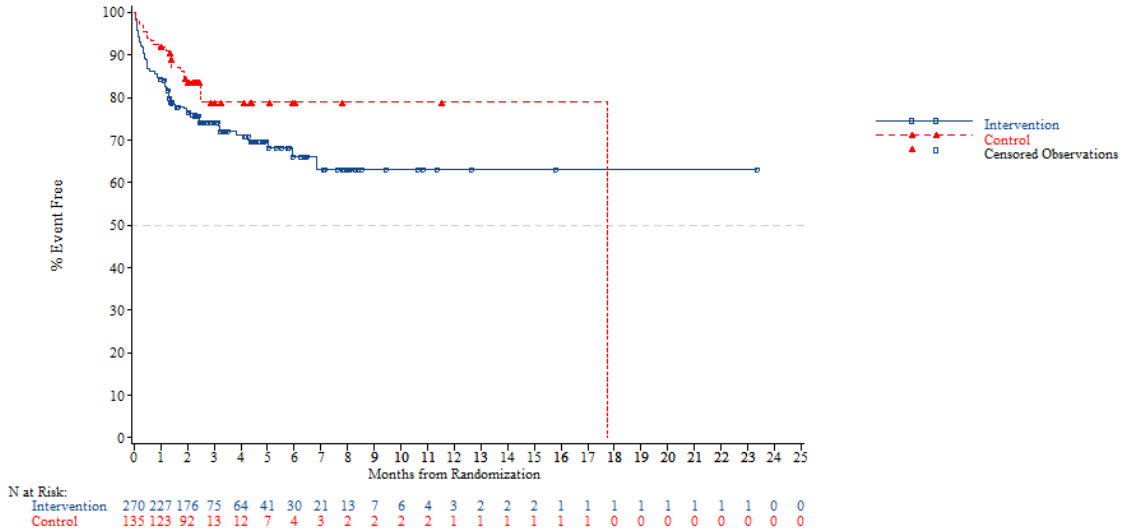


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

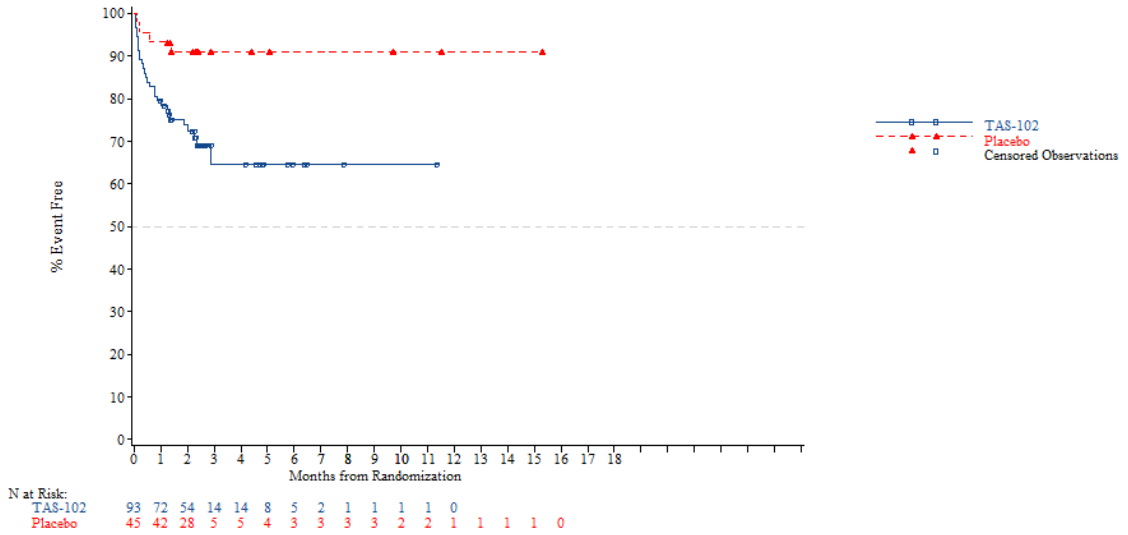
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

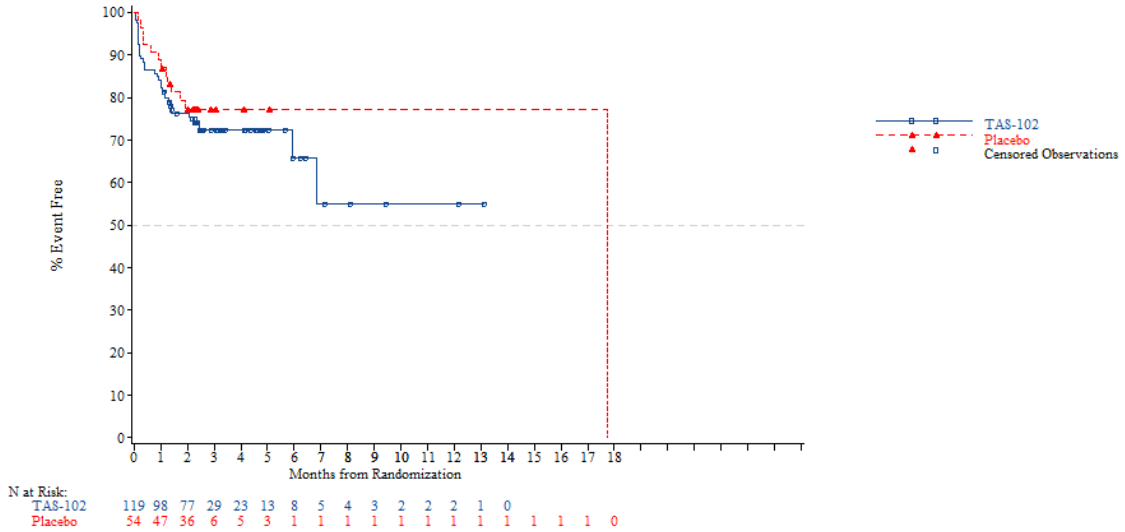


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

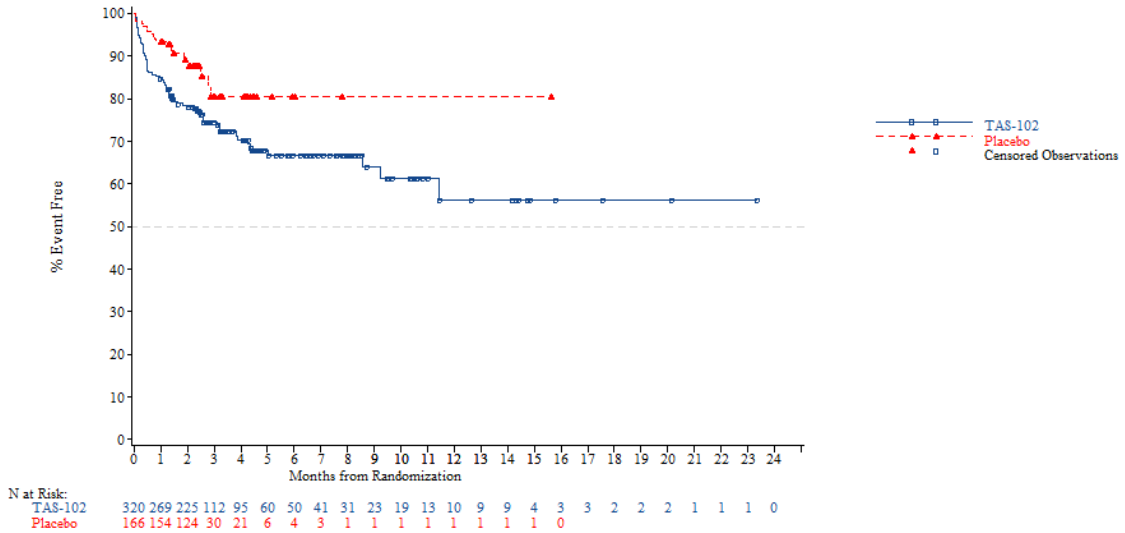
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

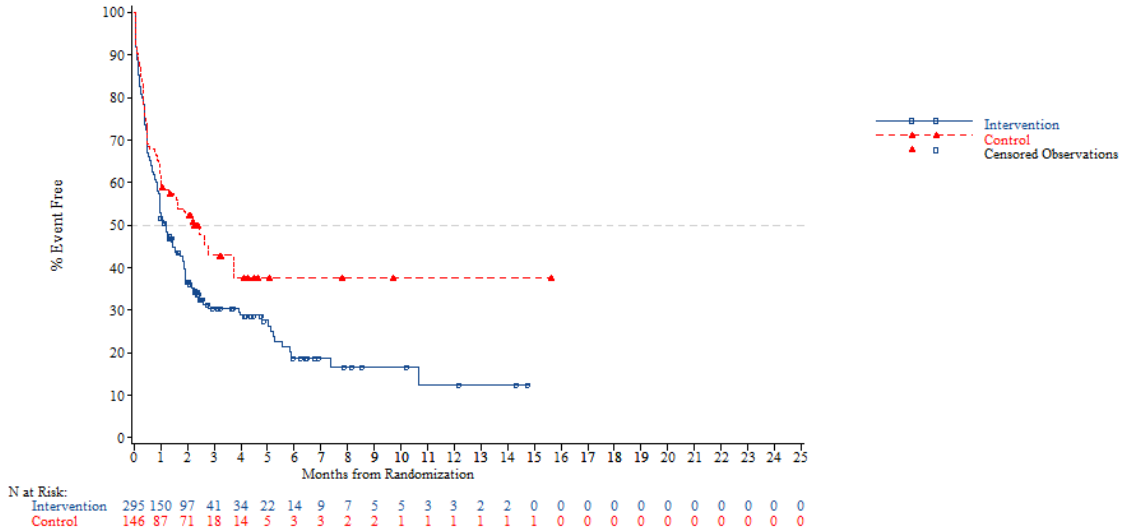


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

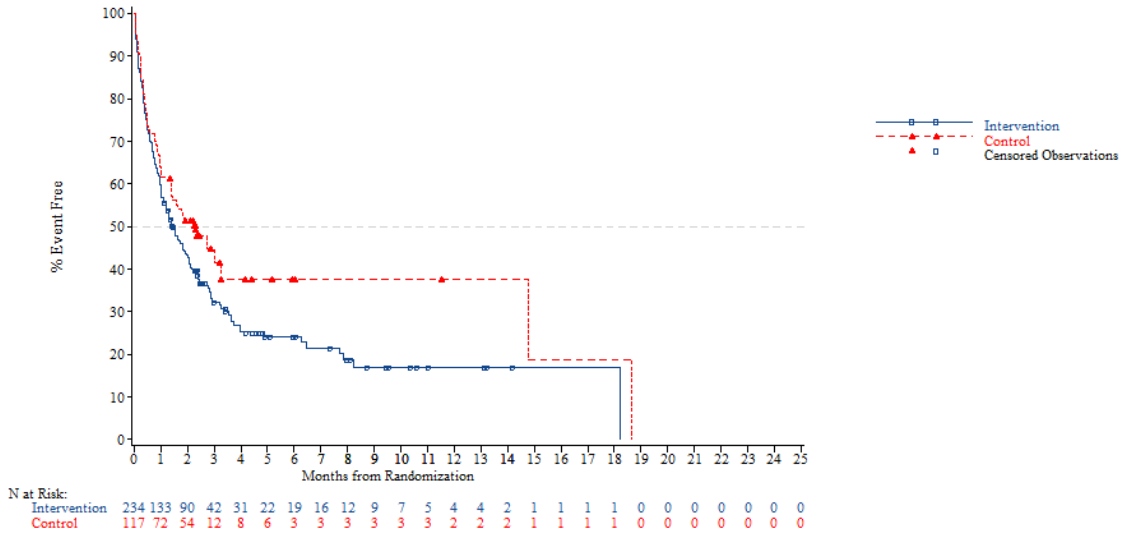
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

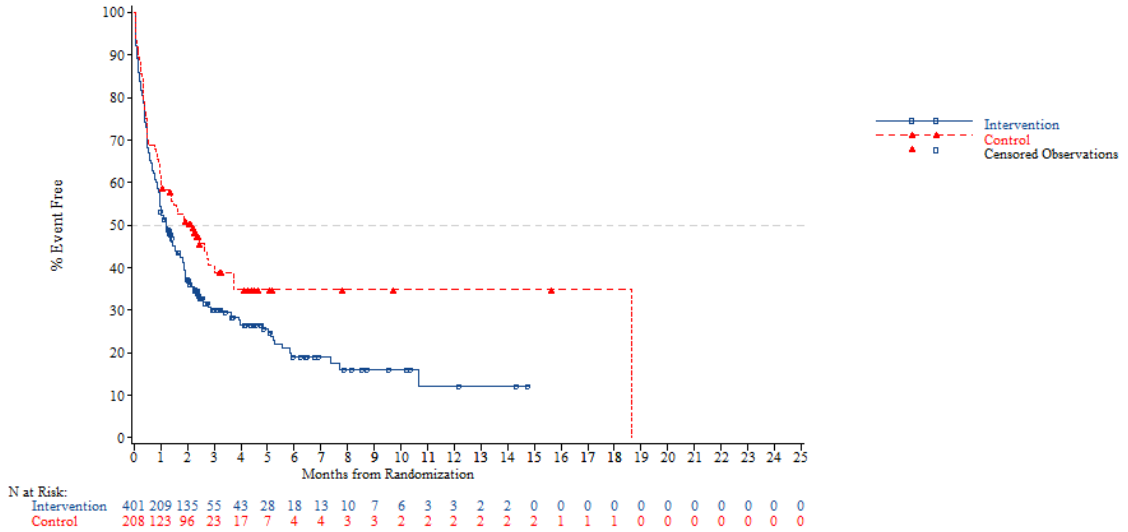


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

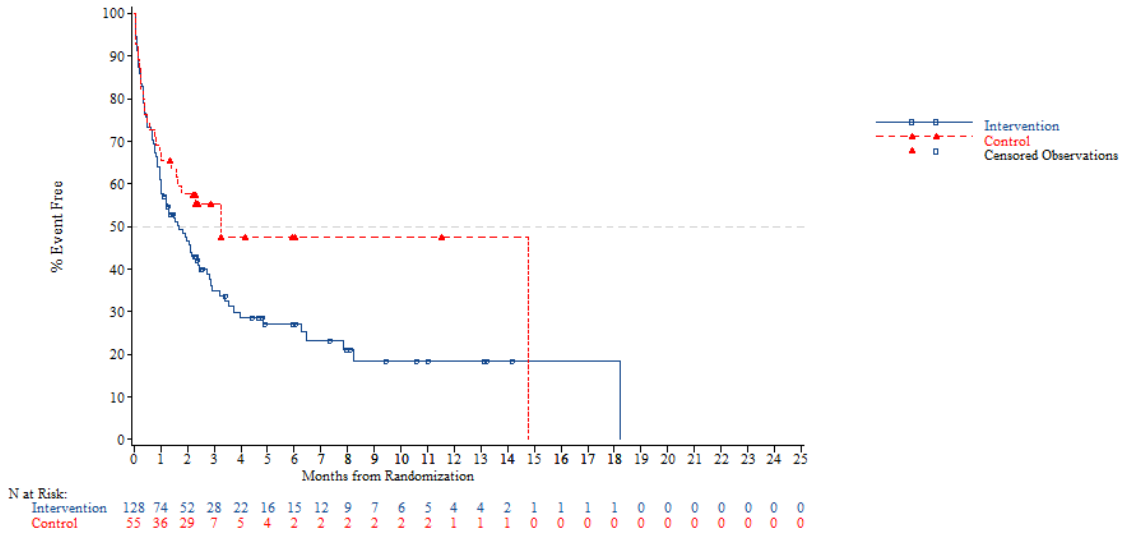
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

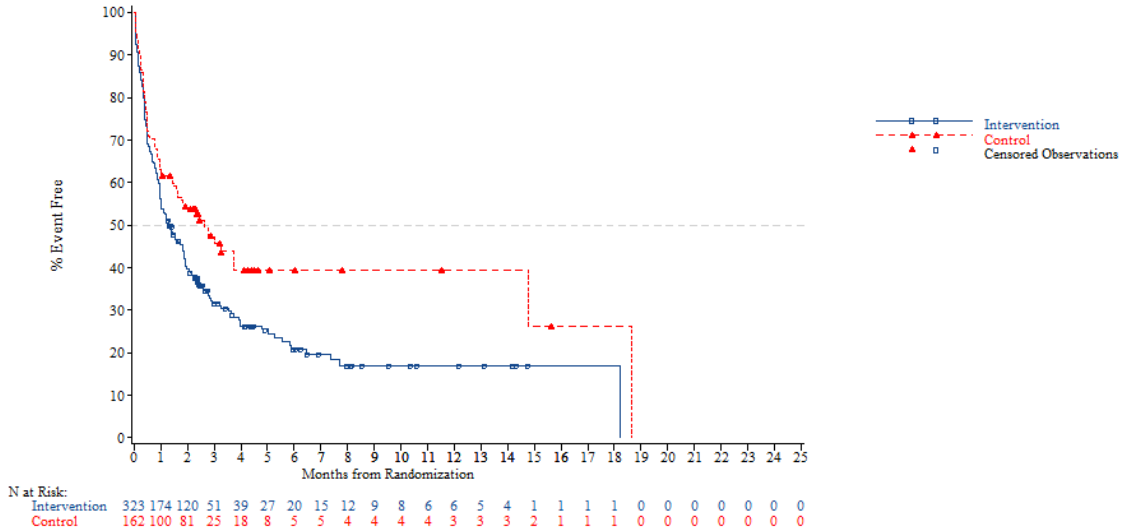


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

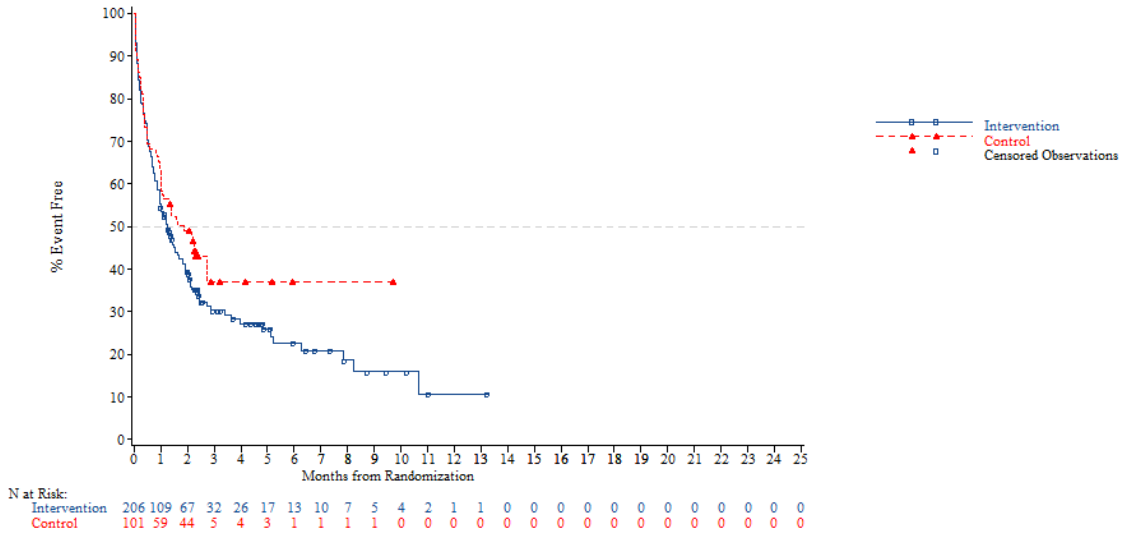
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

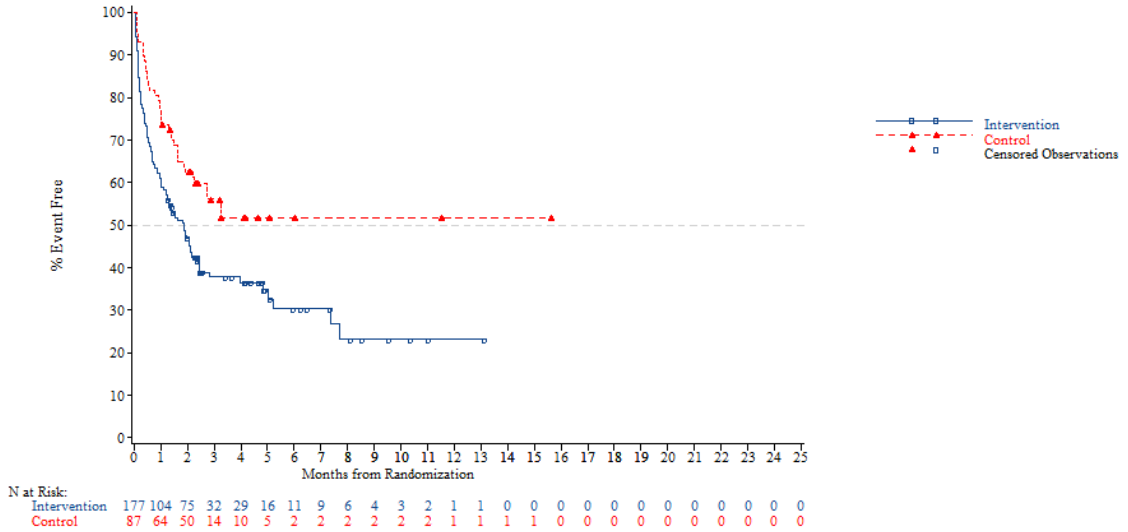


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

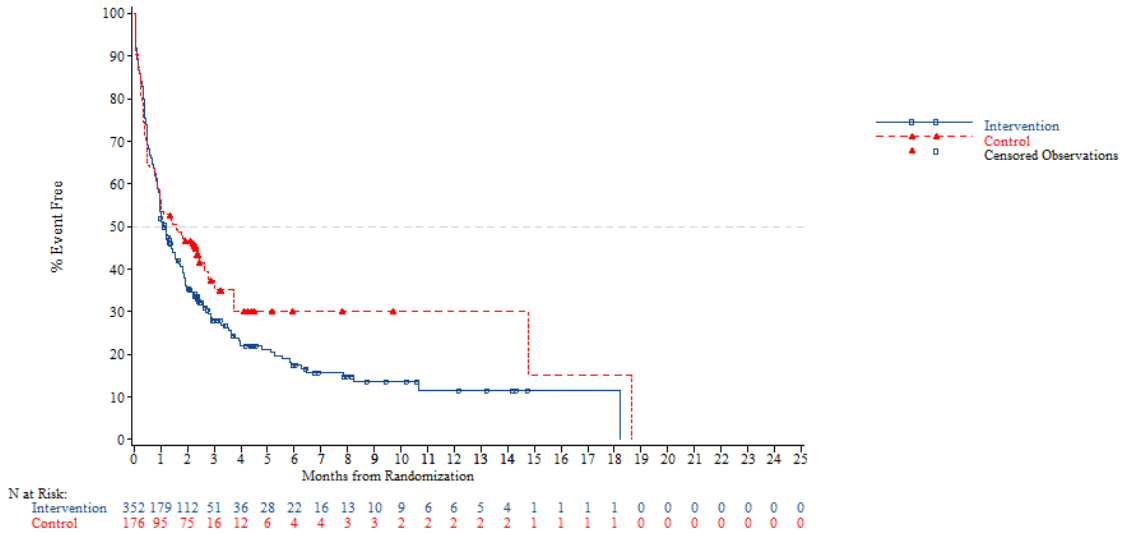
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

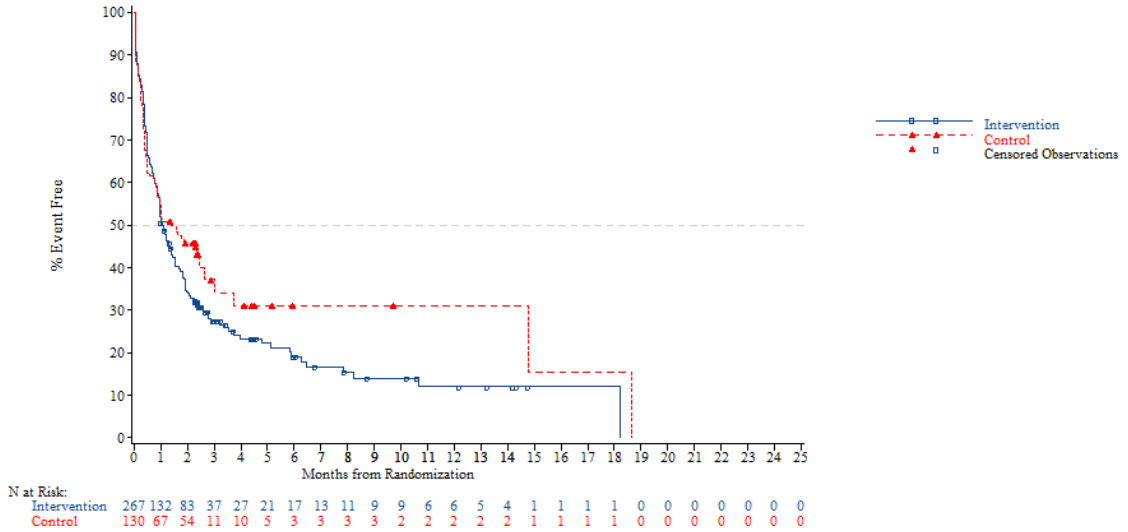


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

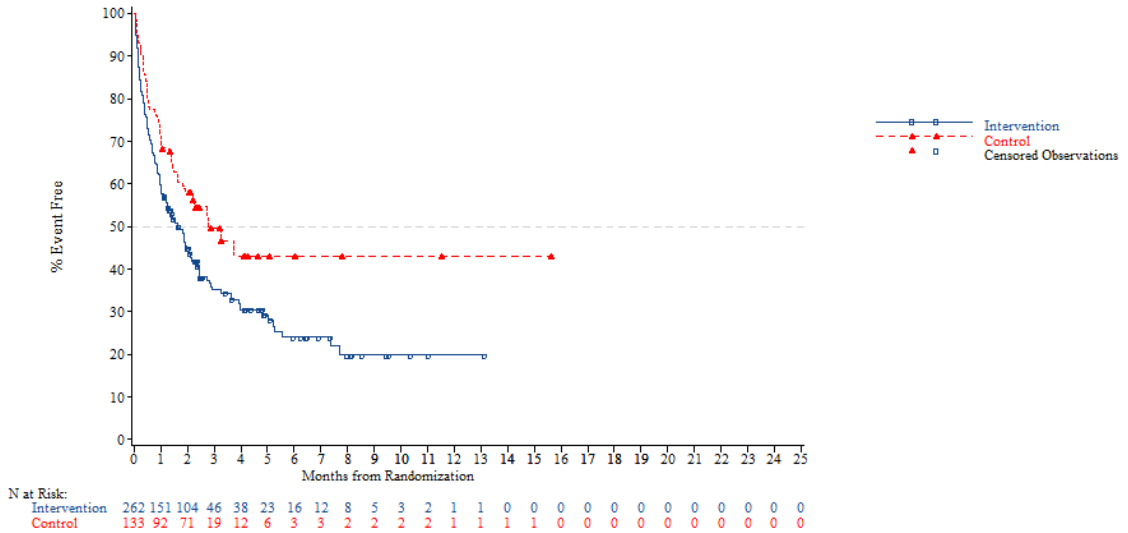
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

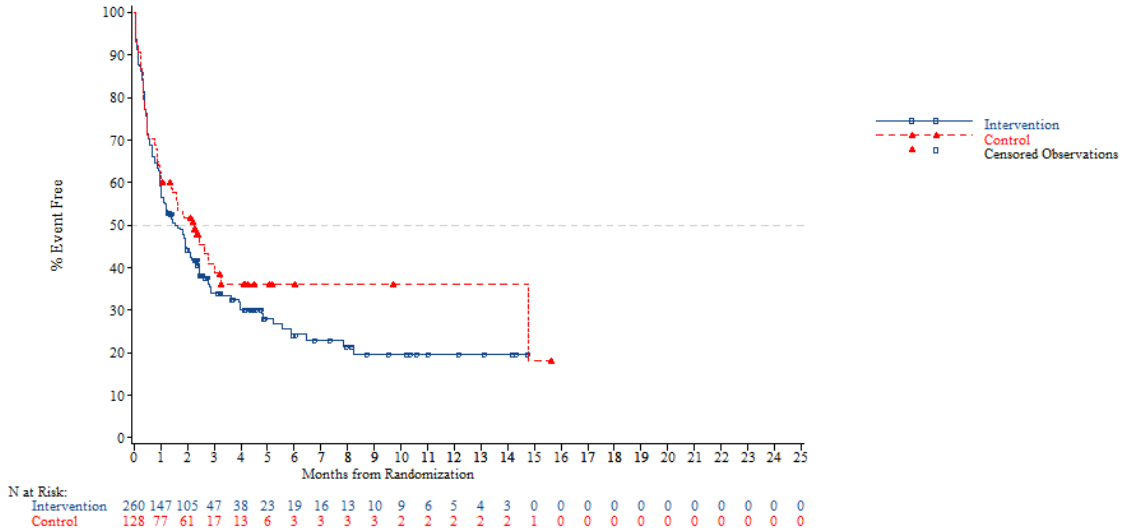


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

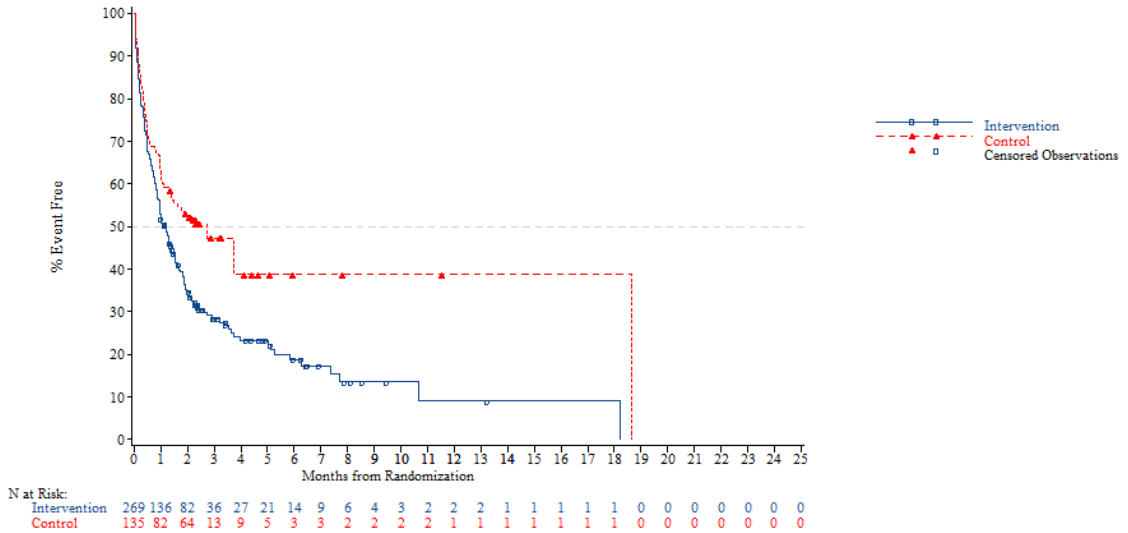
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

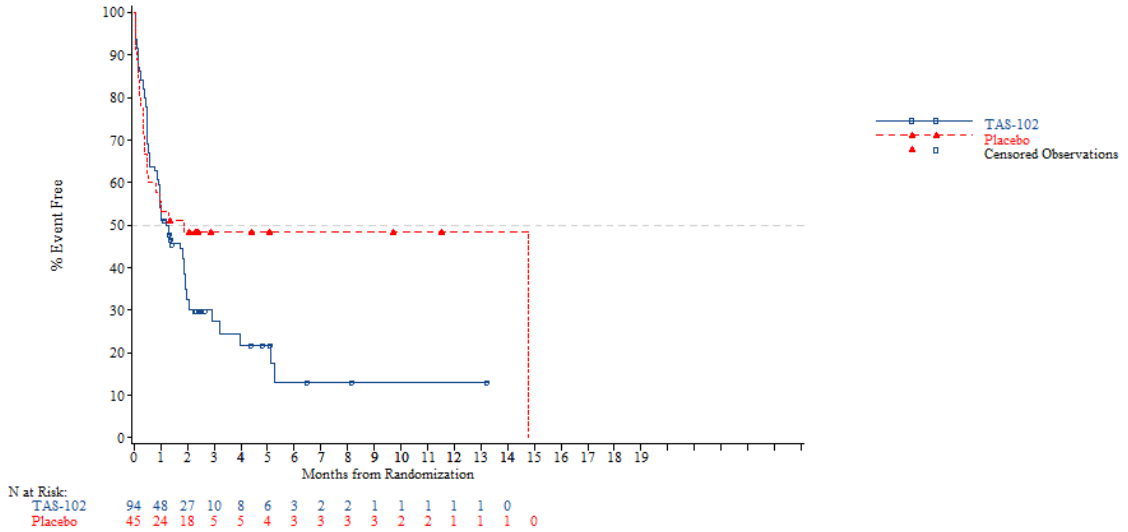


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

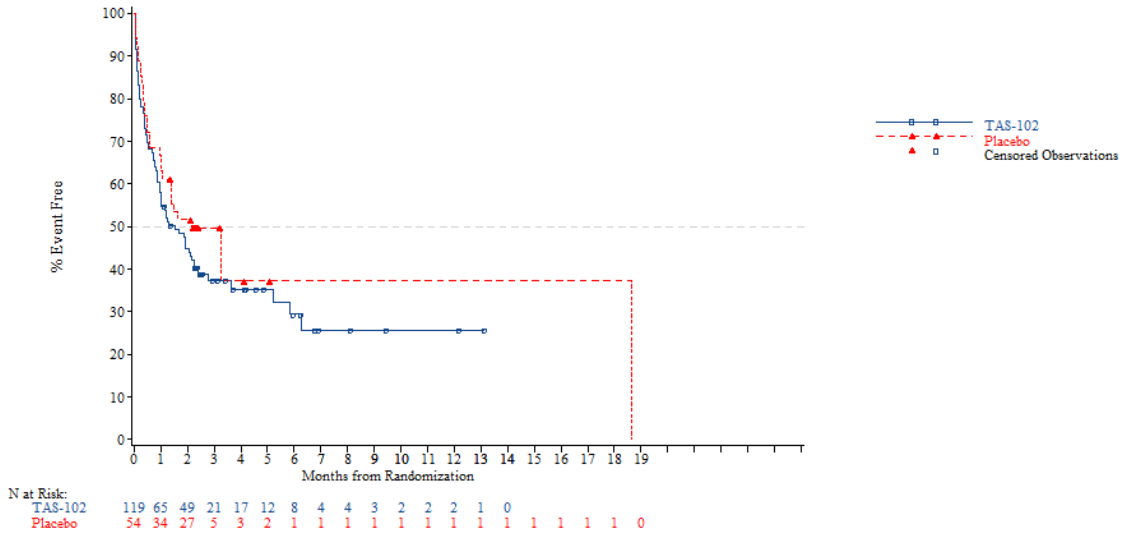
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

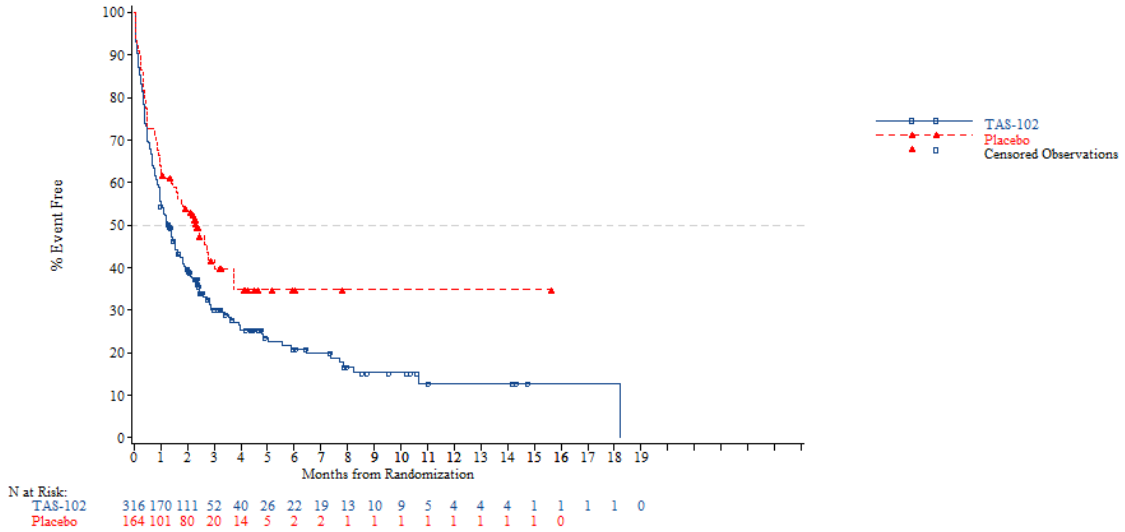


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

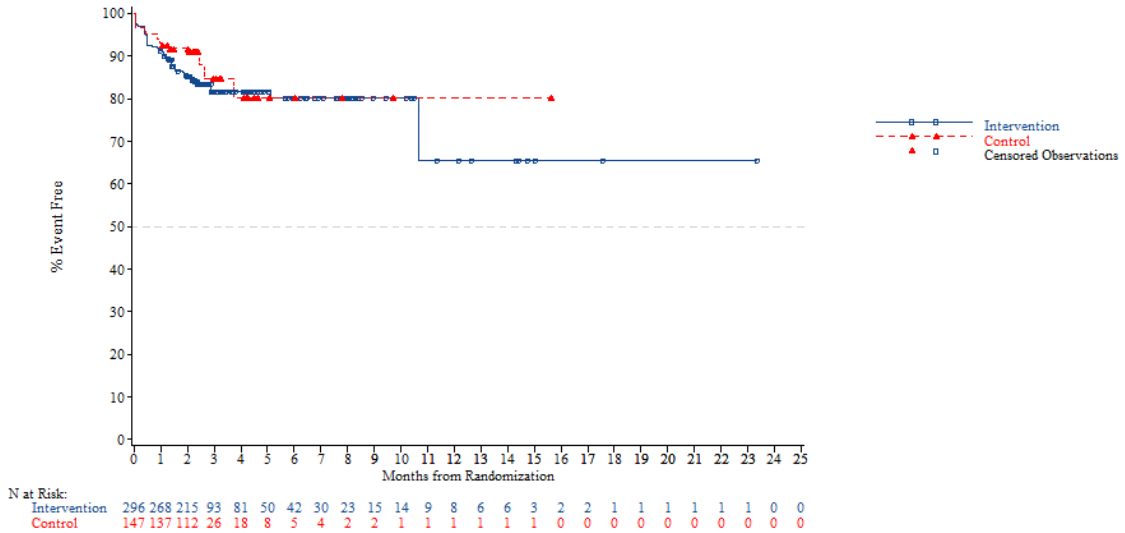
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

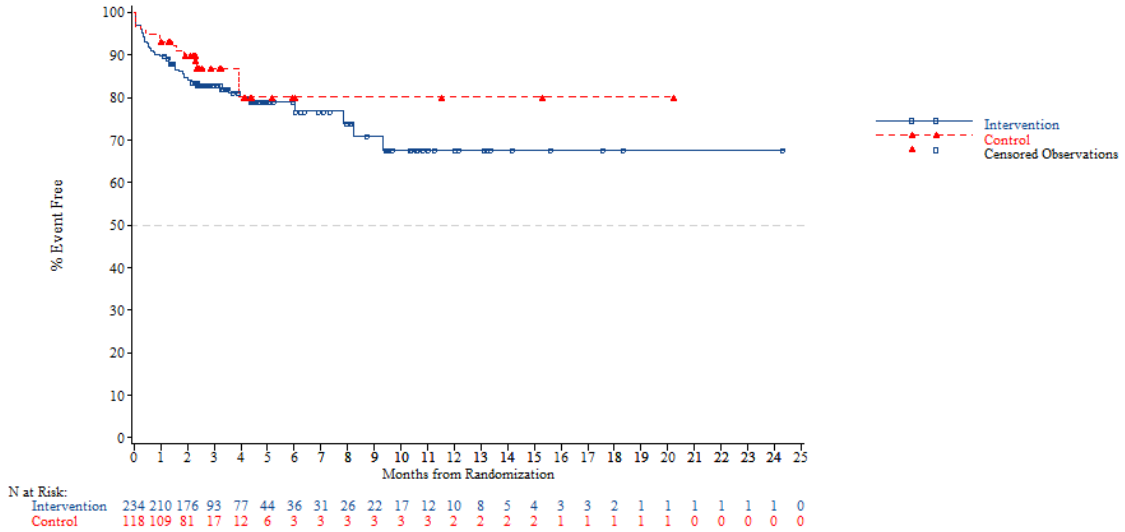


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

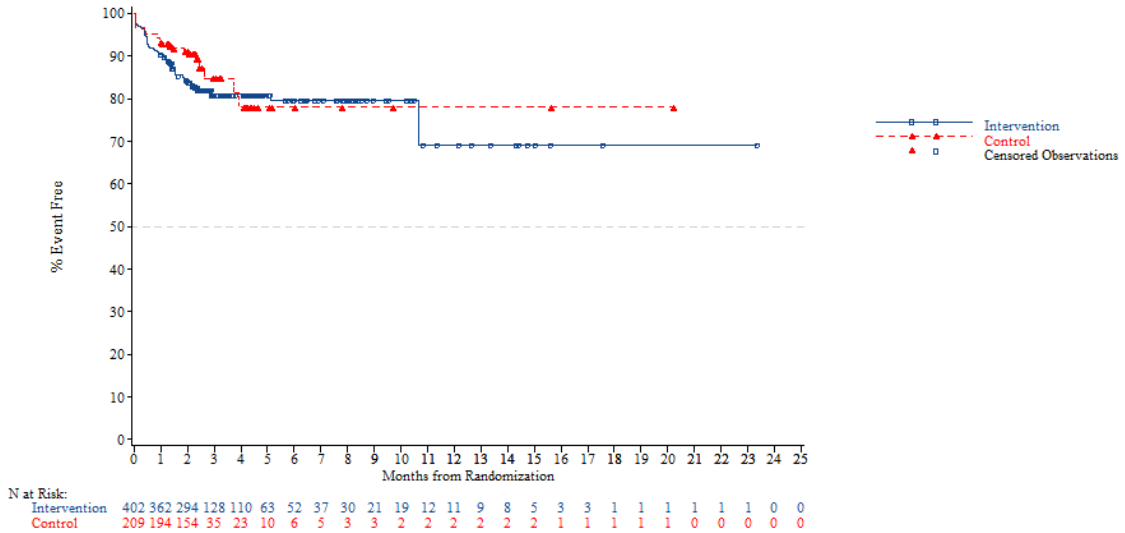
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

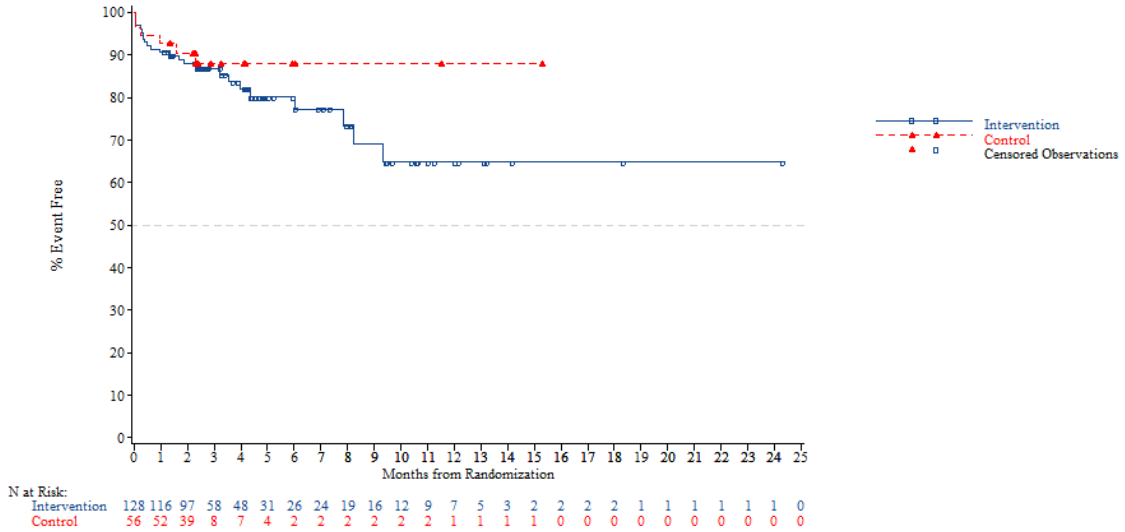


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Age: >=70 years



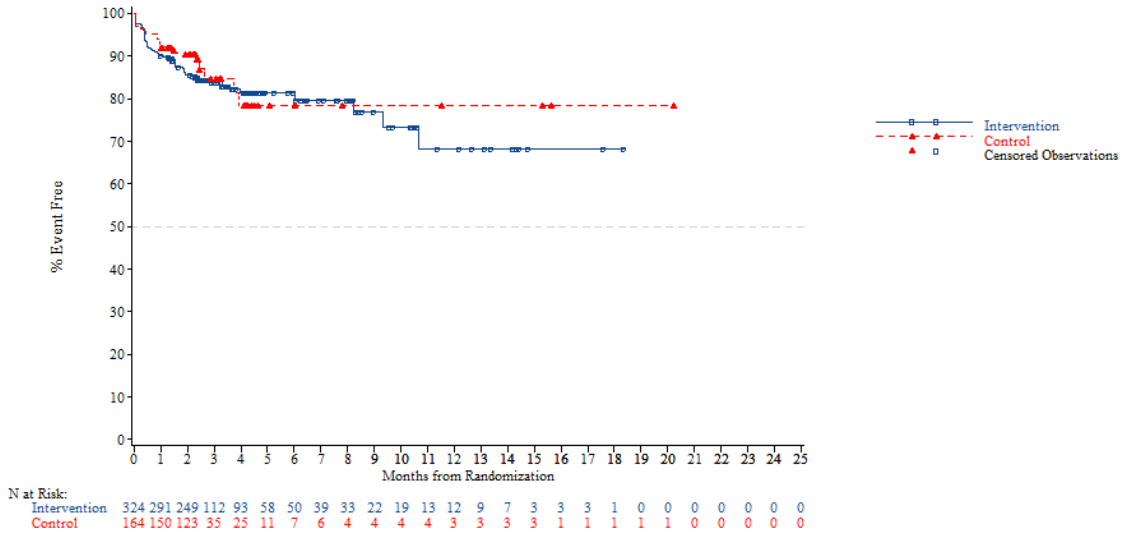

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 128 | 116 | 97 | 58 | 48 | 31 | 26 | 24 | 19 | 16 | 12 | 9 | 7 | 5 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 56 | 52 | 39 | 8 | 7 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Gender: Male

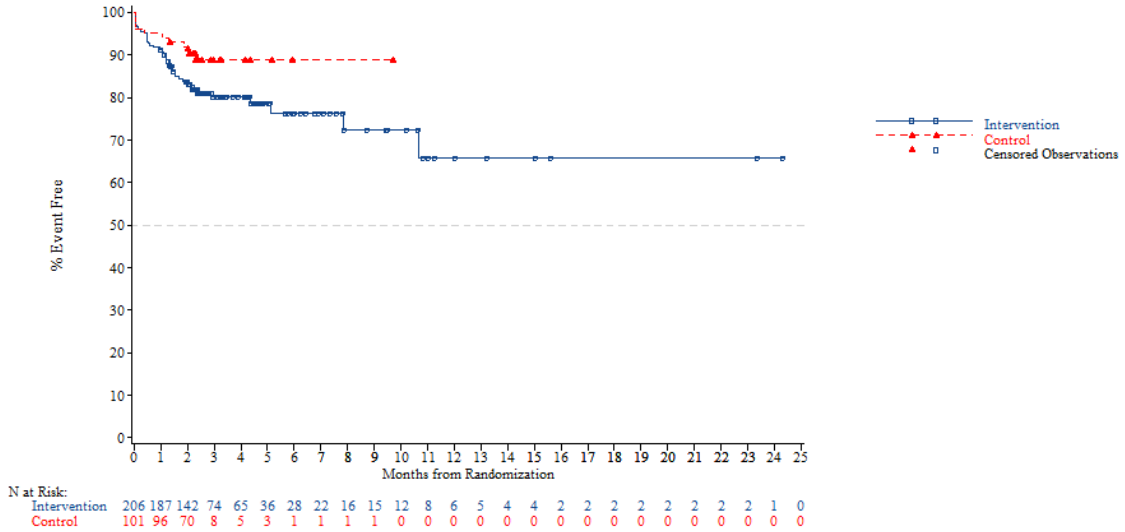



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 324 | 291 | 249 | 112 | 93 | 58 | 50 | 39 | 33 | 22 | 19 | 13 | 12 | 9 | 7 | 3 | 3 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 150 | 123 | 35 | 25 | 11 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

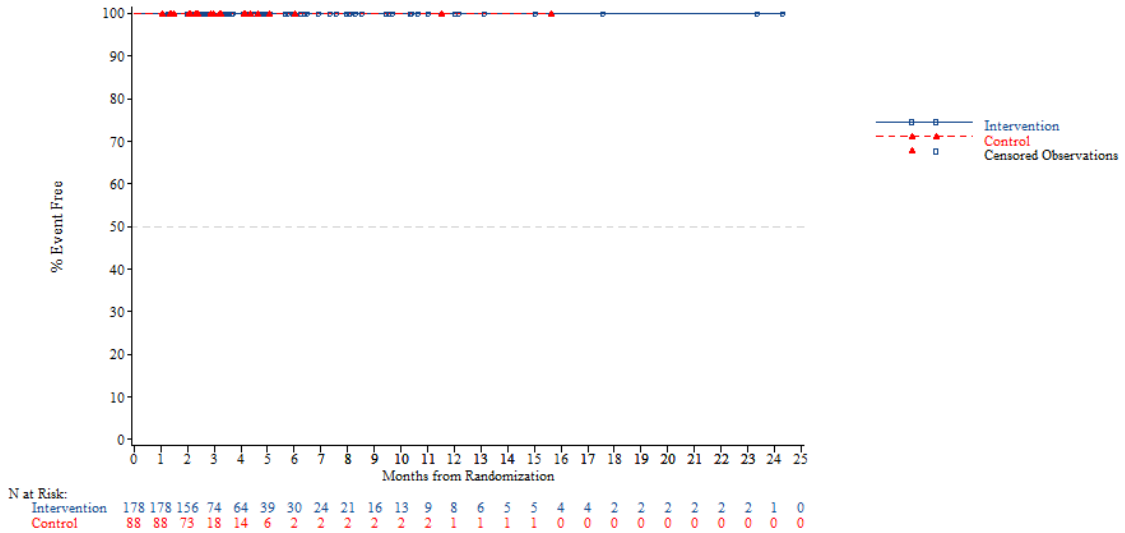
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

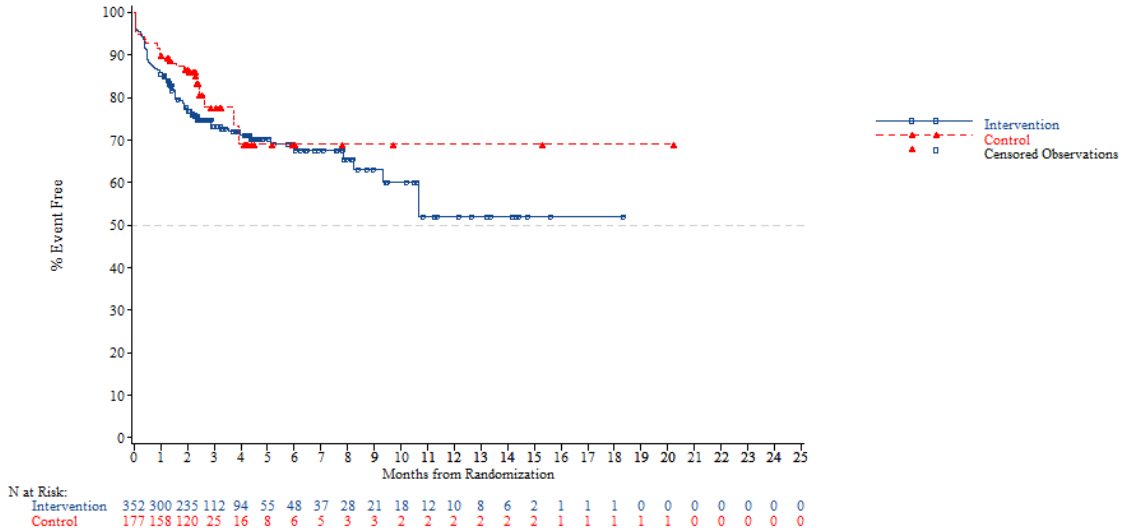


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

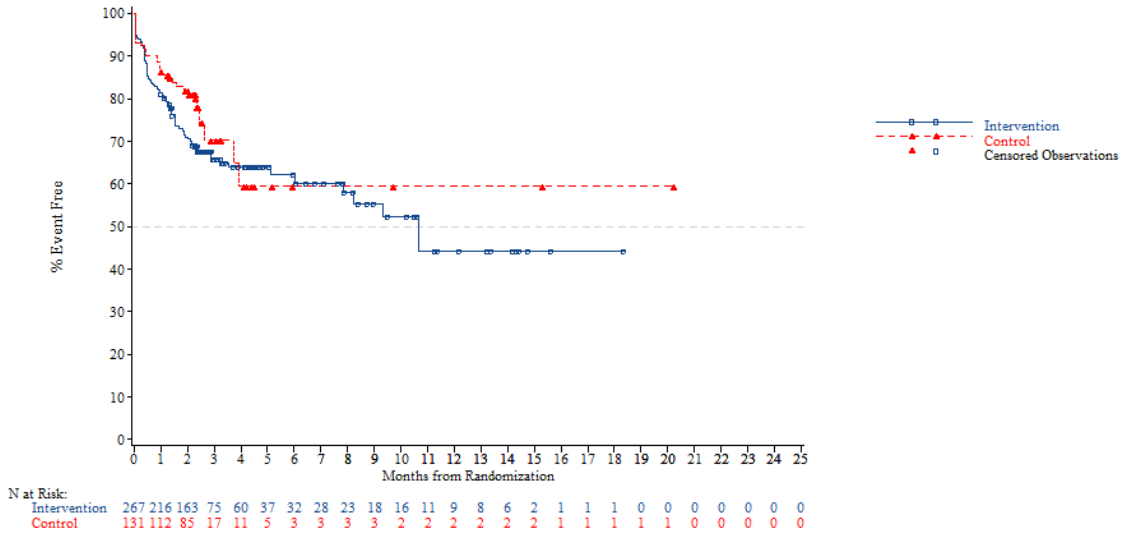
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

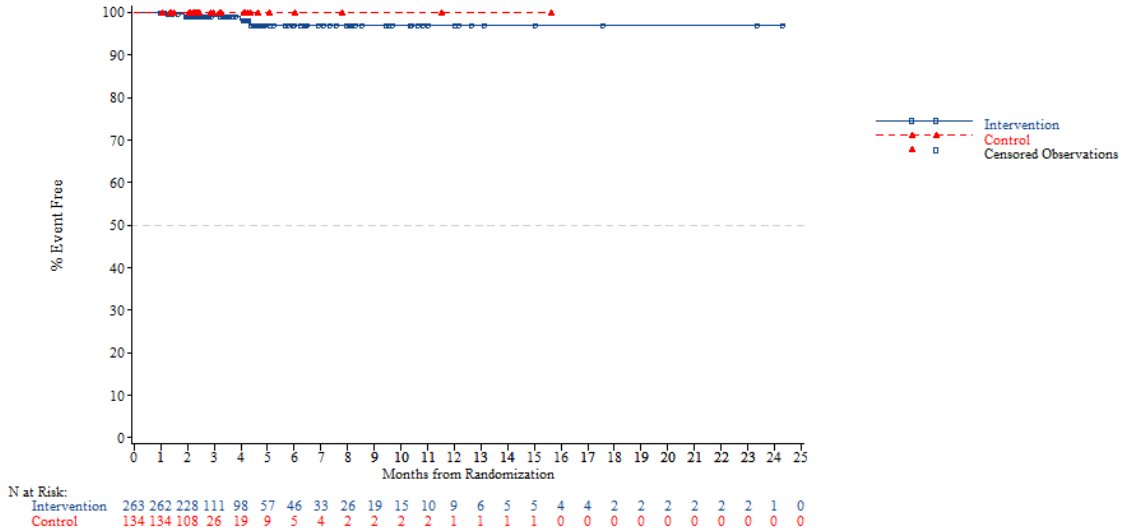


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

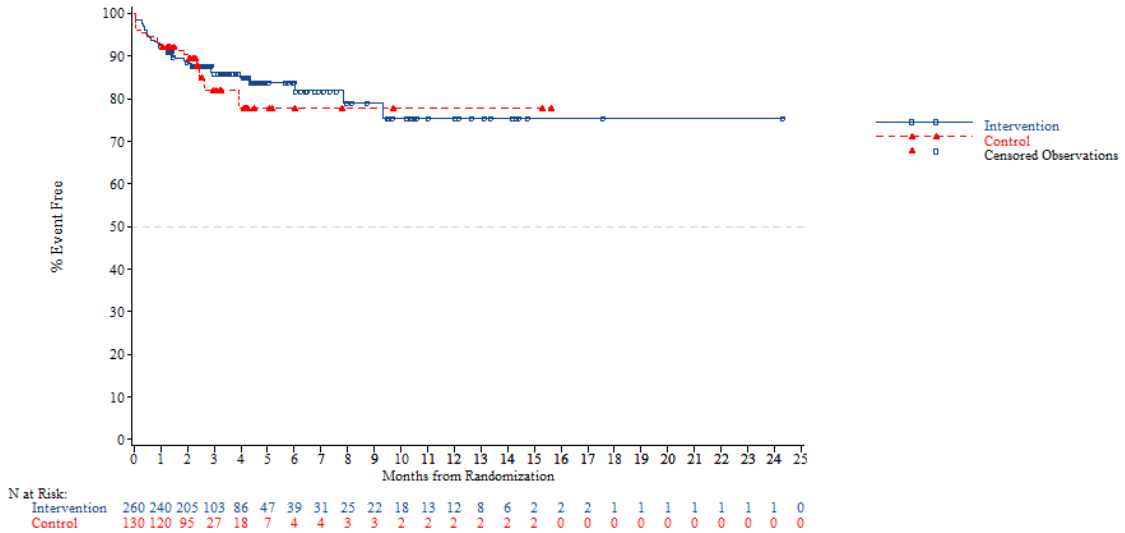
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

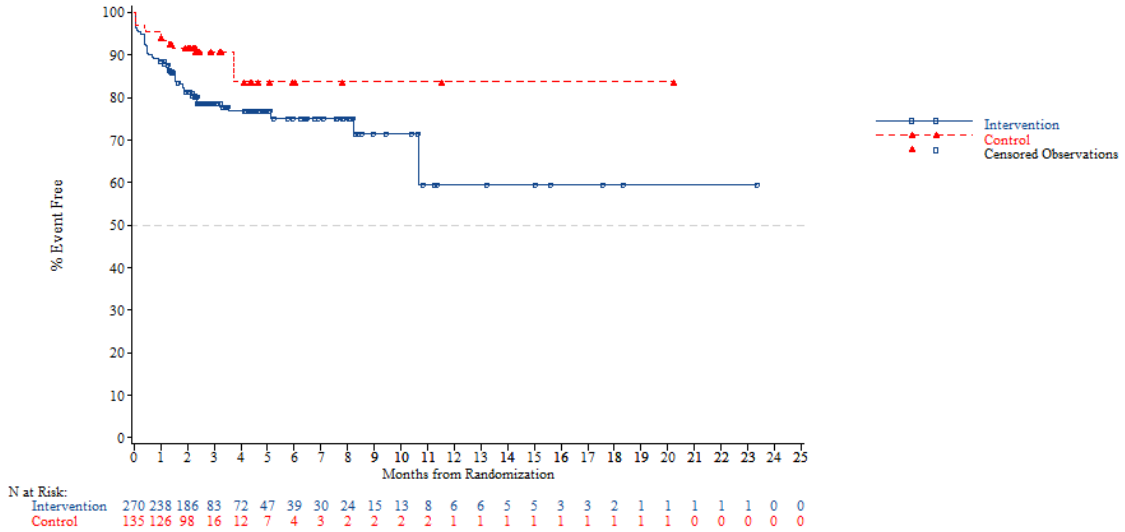


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

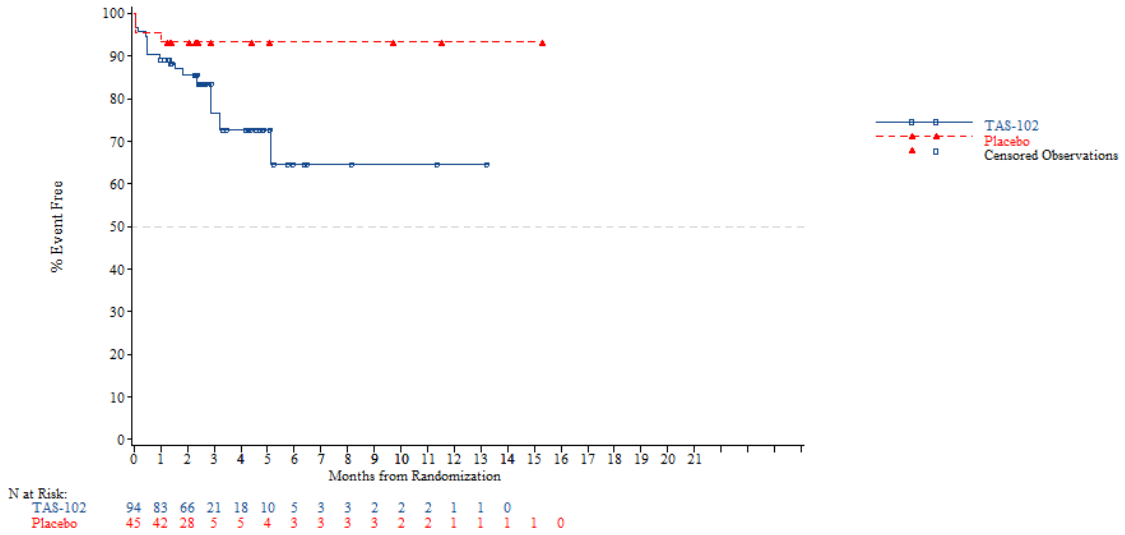
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

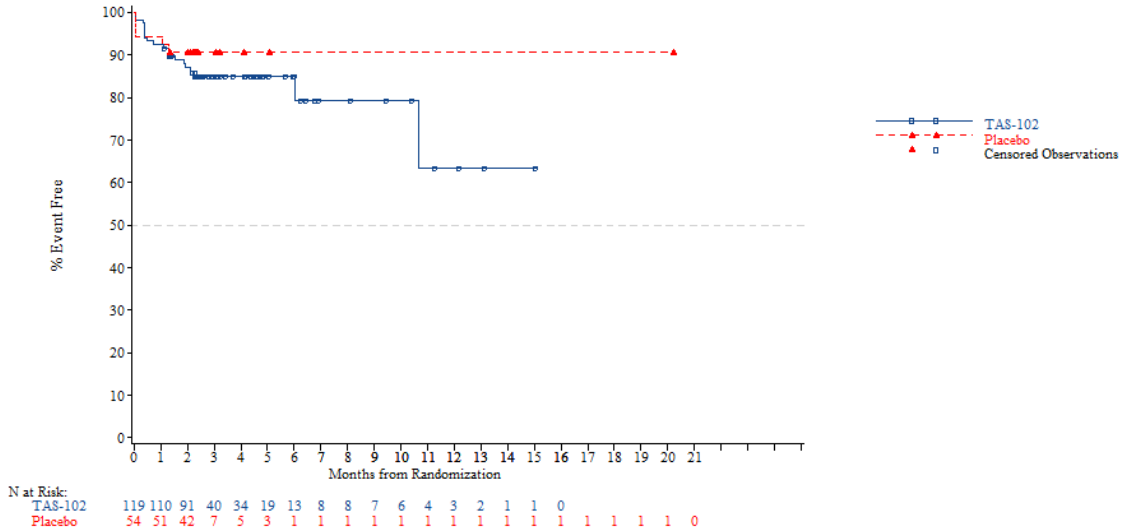


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

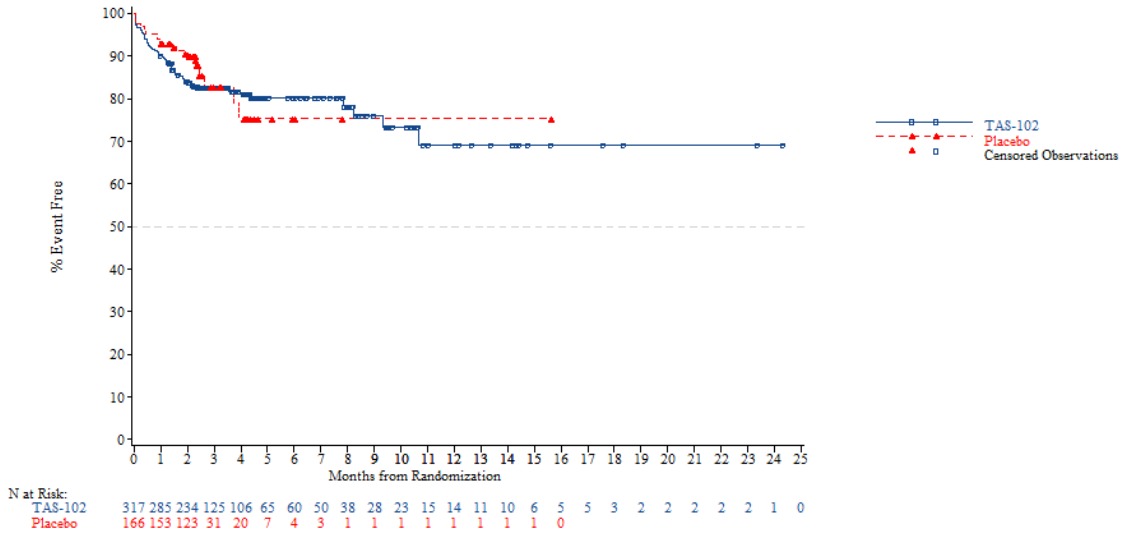
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

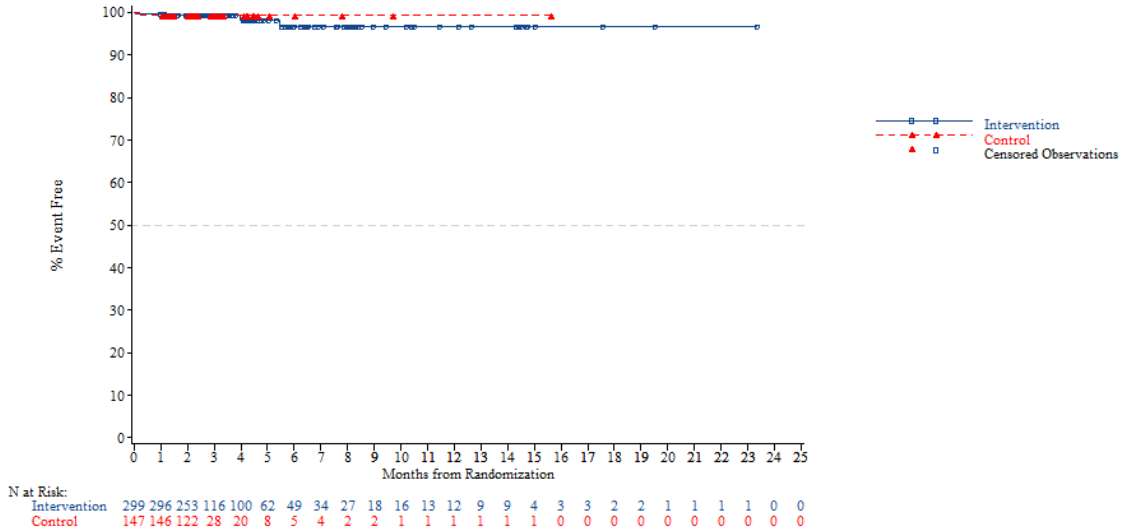


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

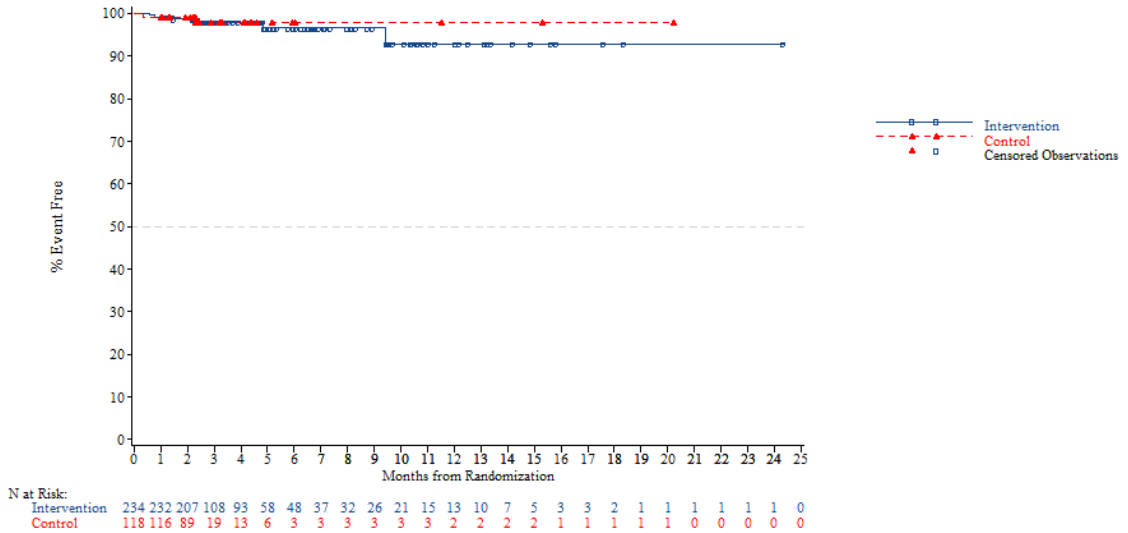
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Chest pain
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

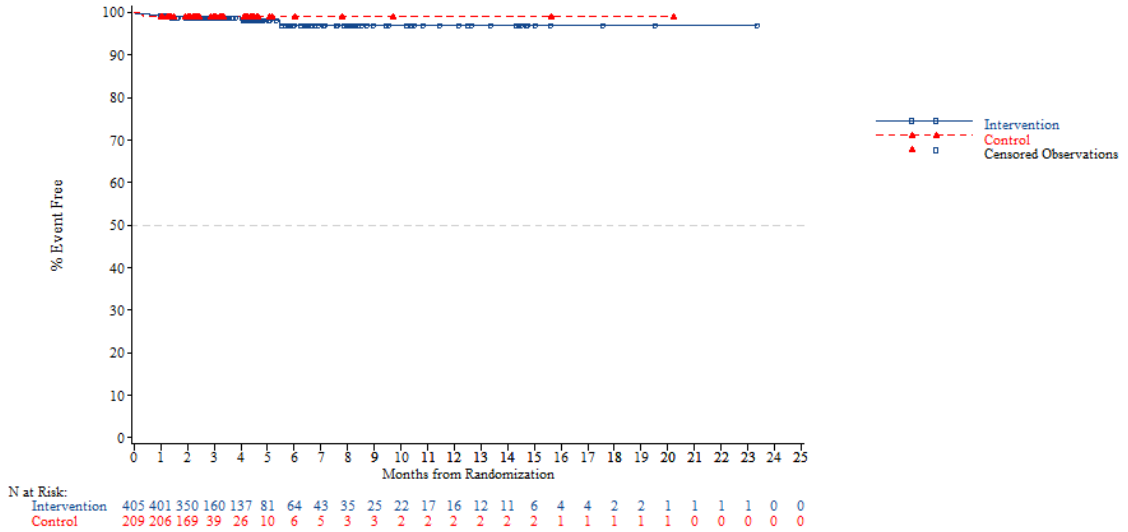


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Chest pain
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

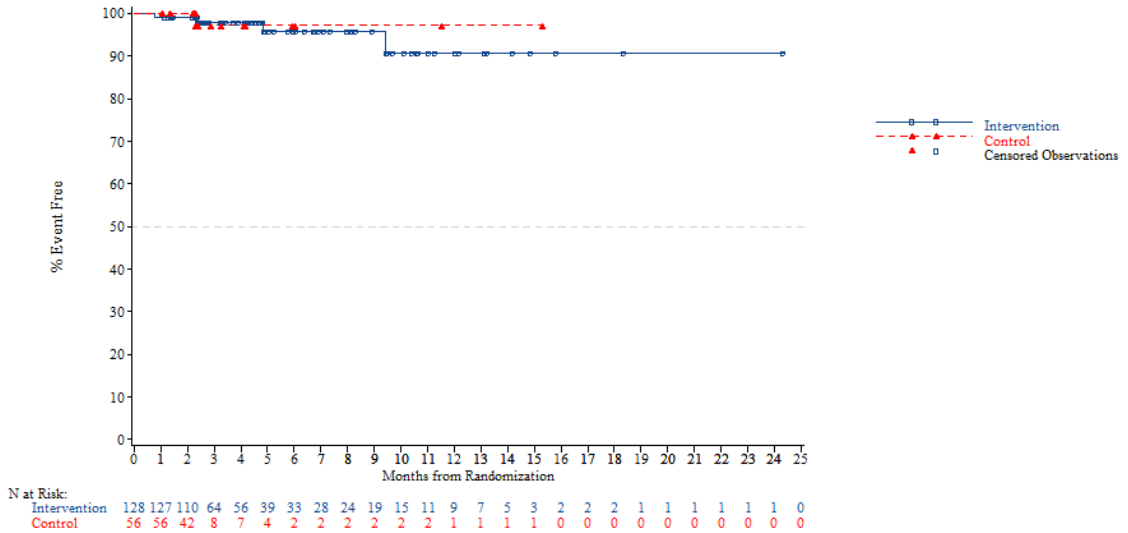
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Chest pain
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

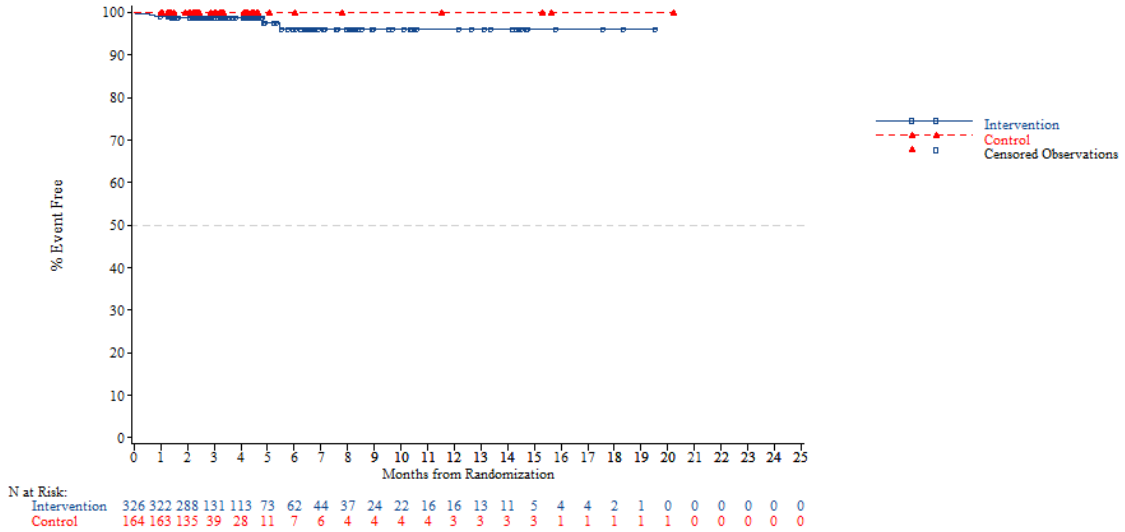


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Chest pain
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

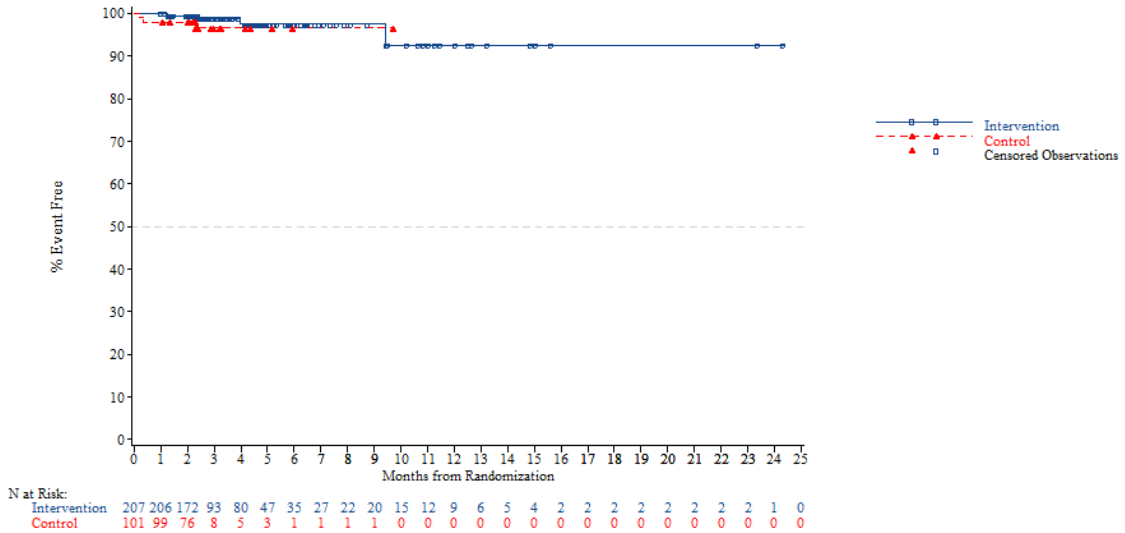
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Chest pain
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

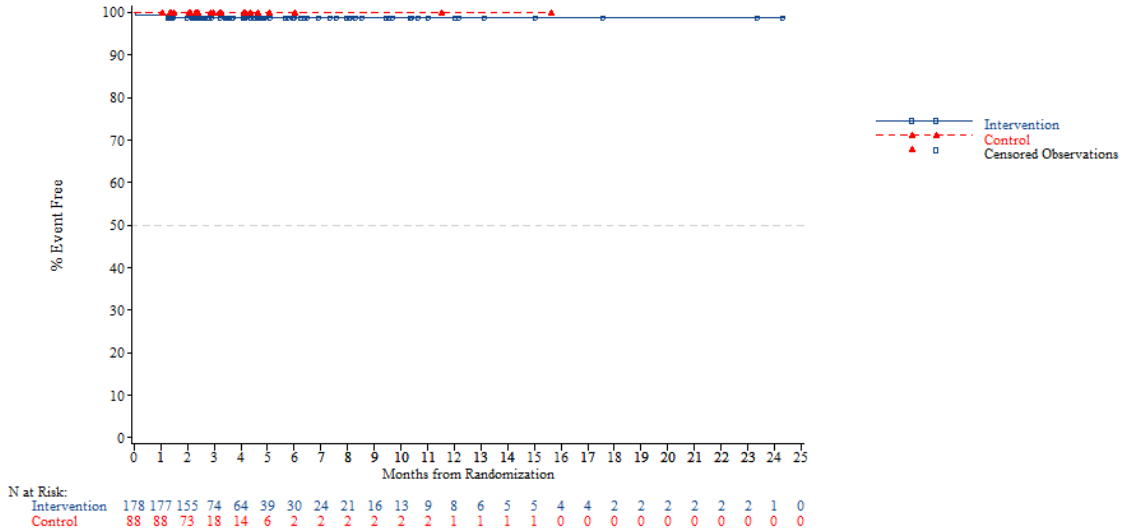


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Chest pain
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

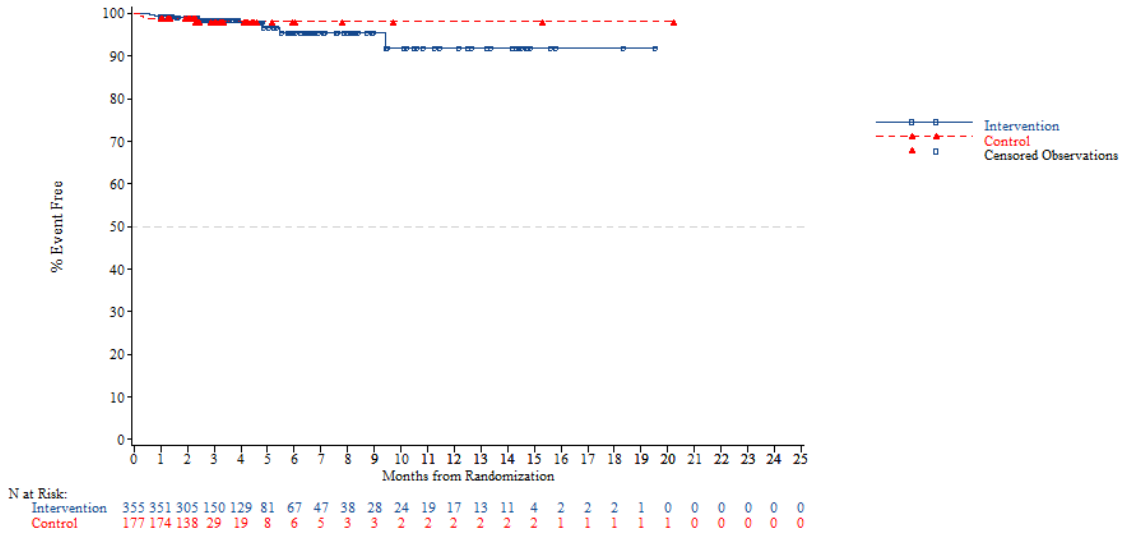
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Chest pain
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

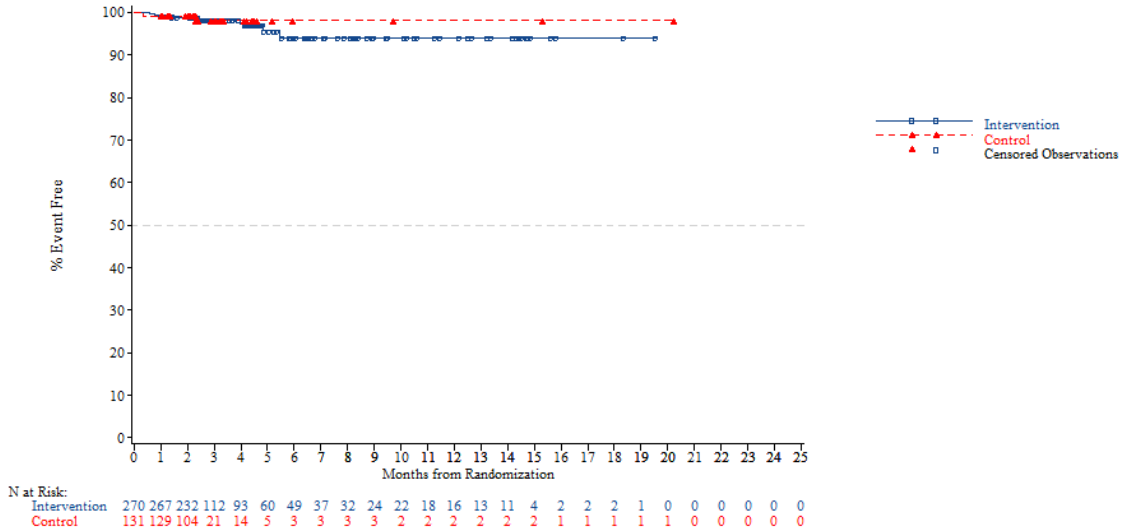


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Chest pain
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

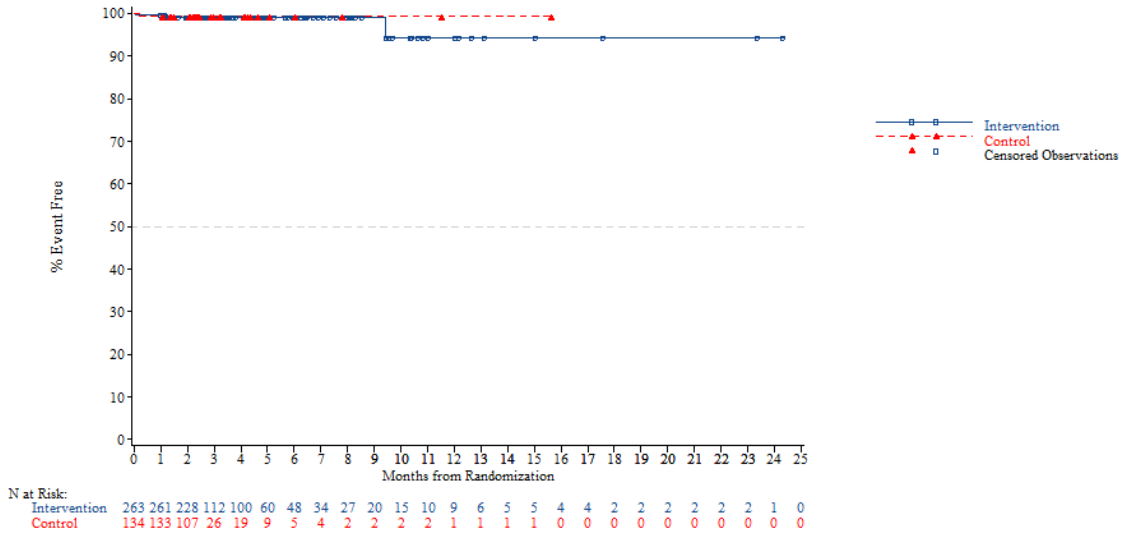
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Chest pain
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

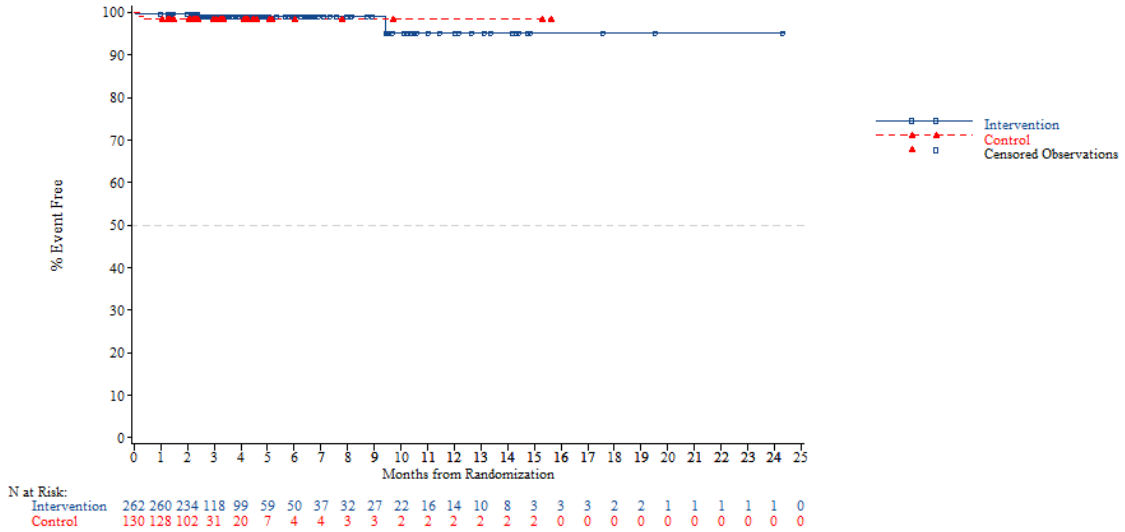


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Chest pain
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

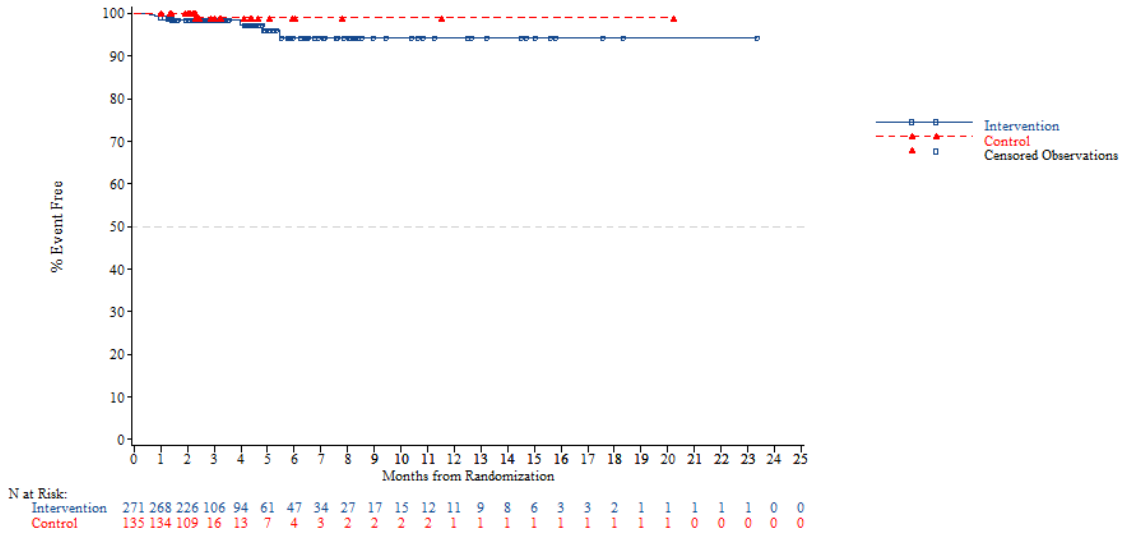
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Chest pain
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

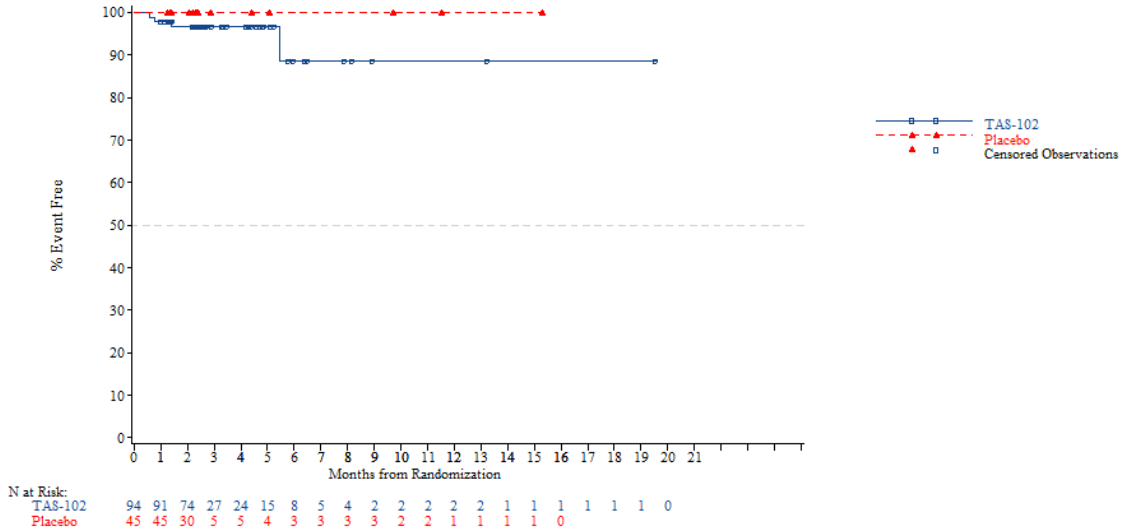


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Chest pain
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

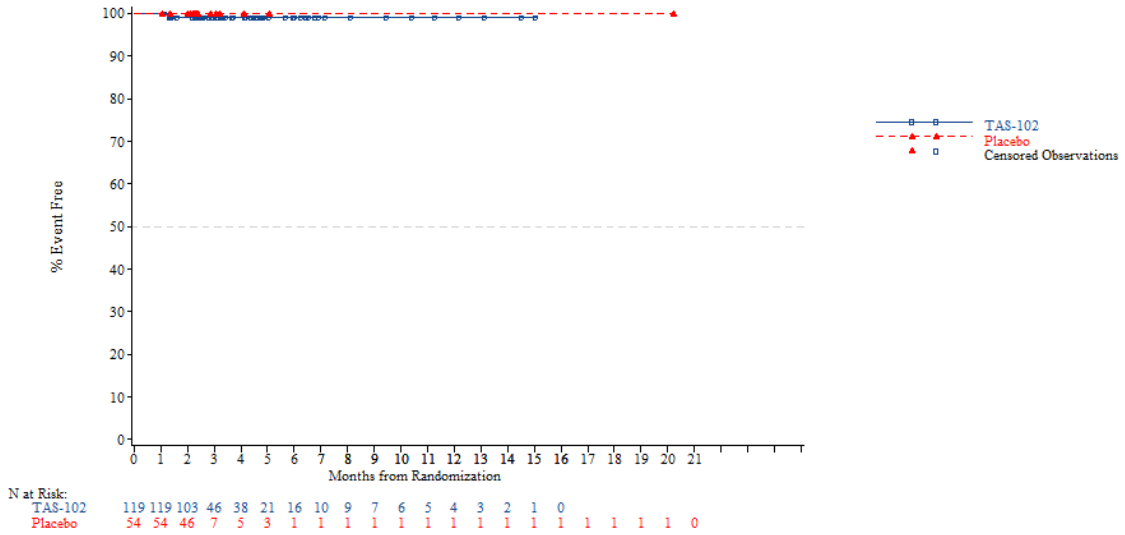
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Chest pain
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

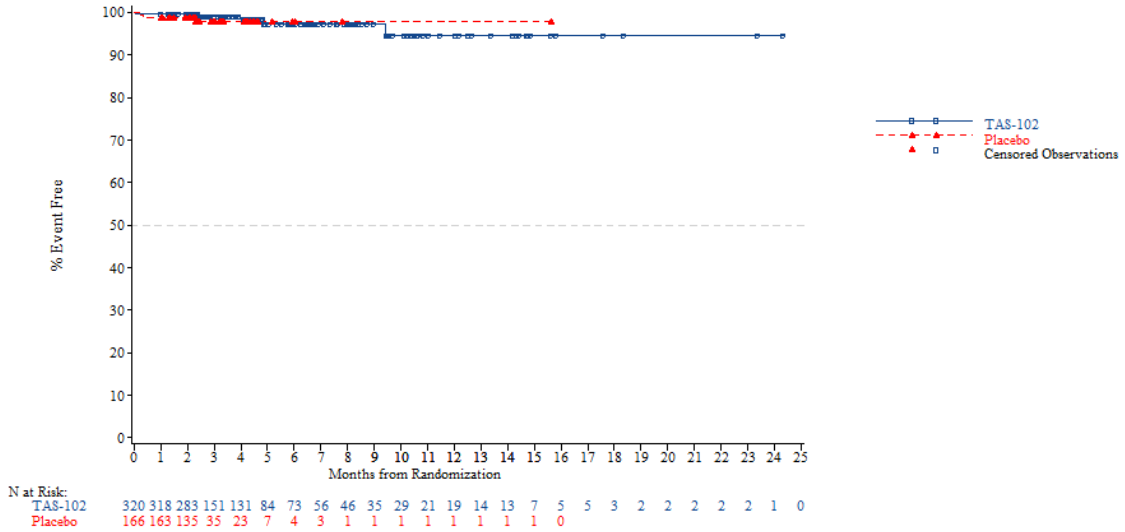


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Chest pain
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

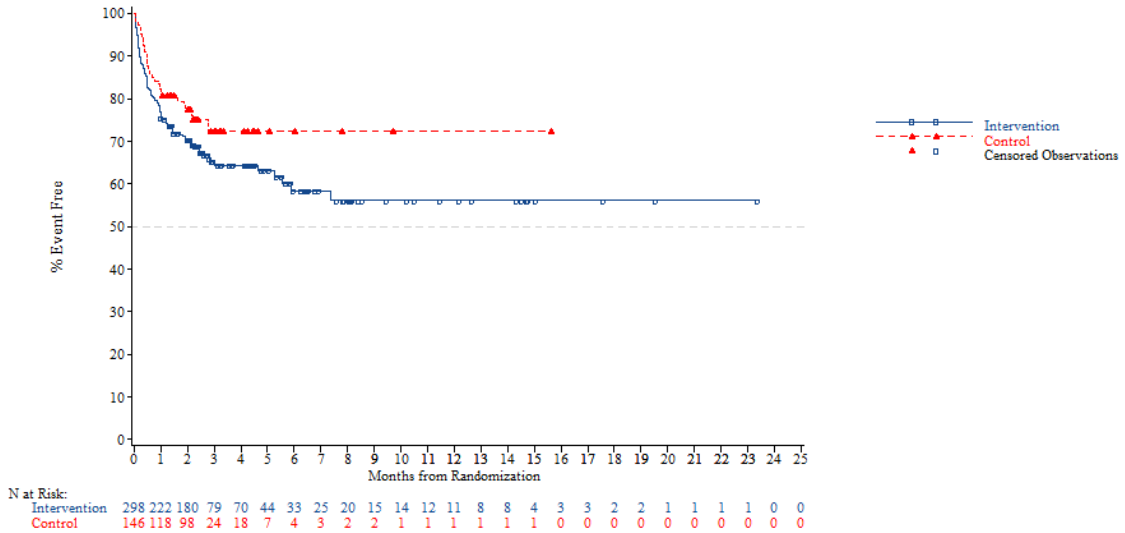
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Chest pain
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

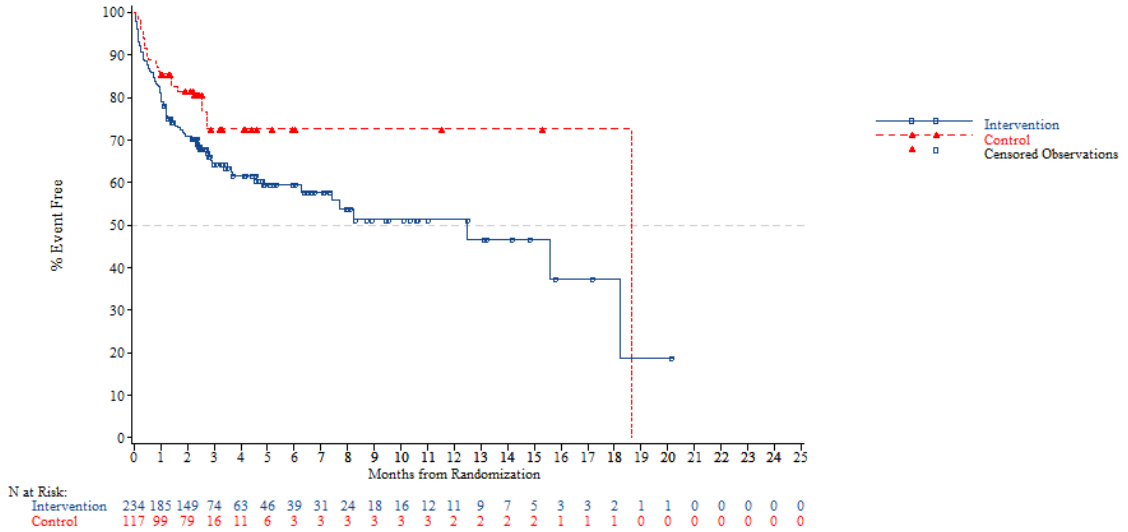


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

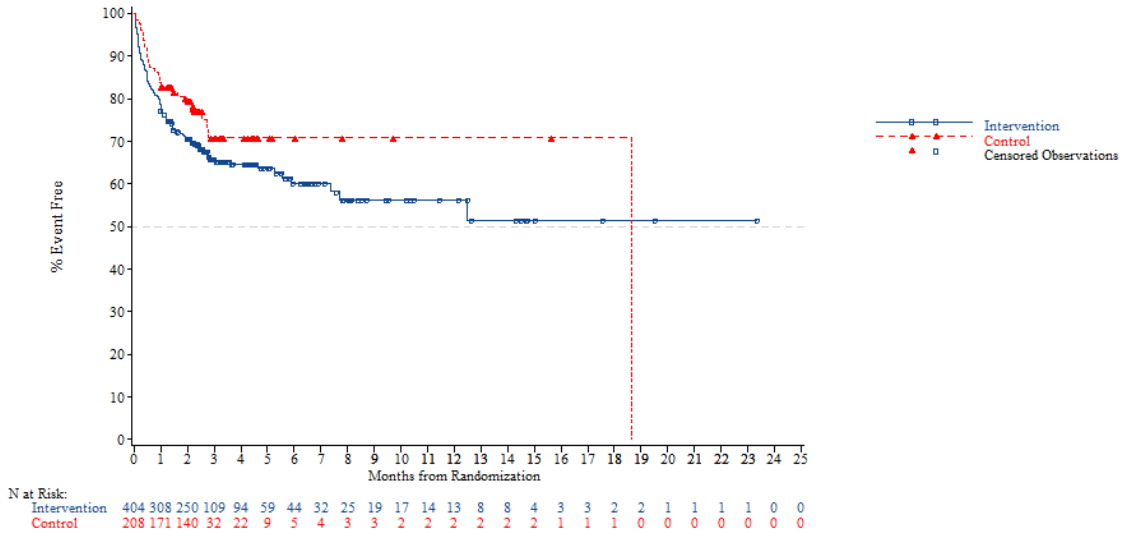
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

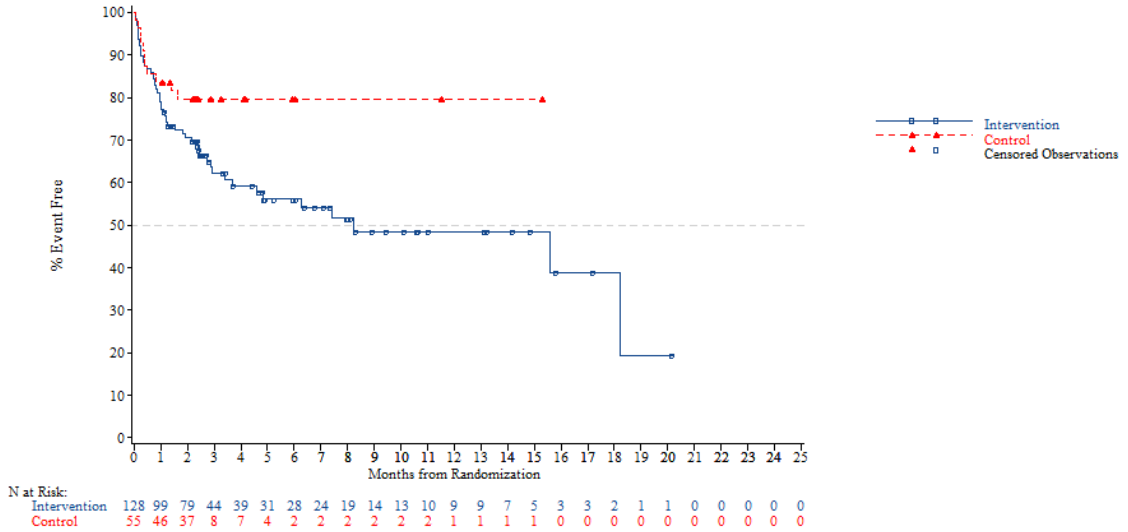


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

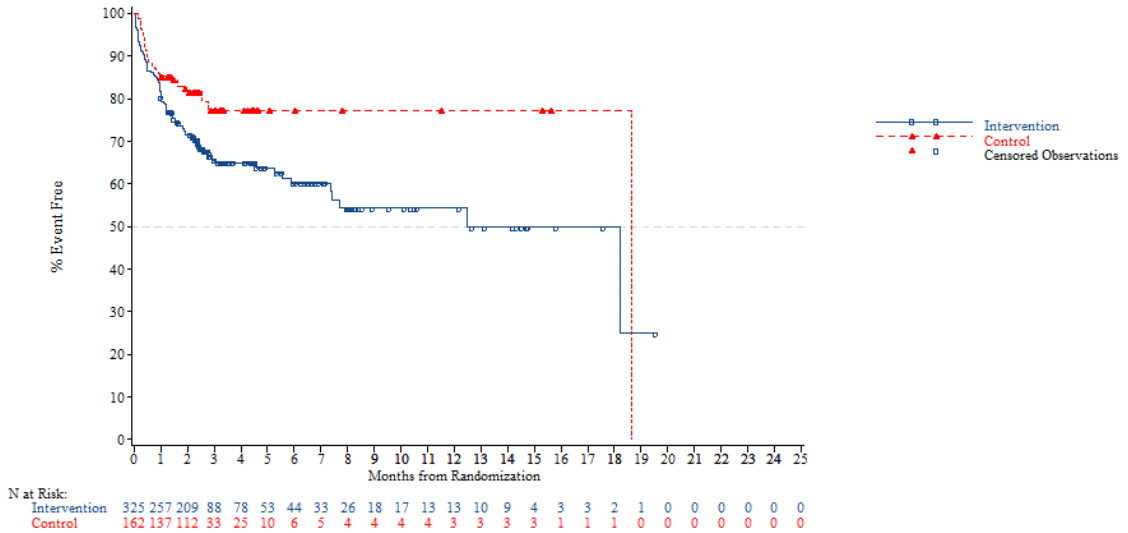
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

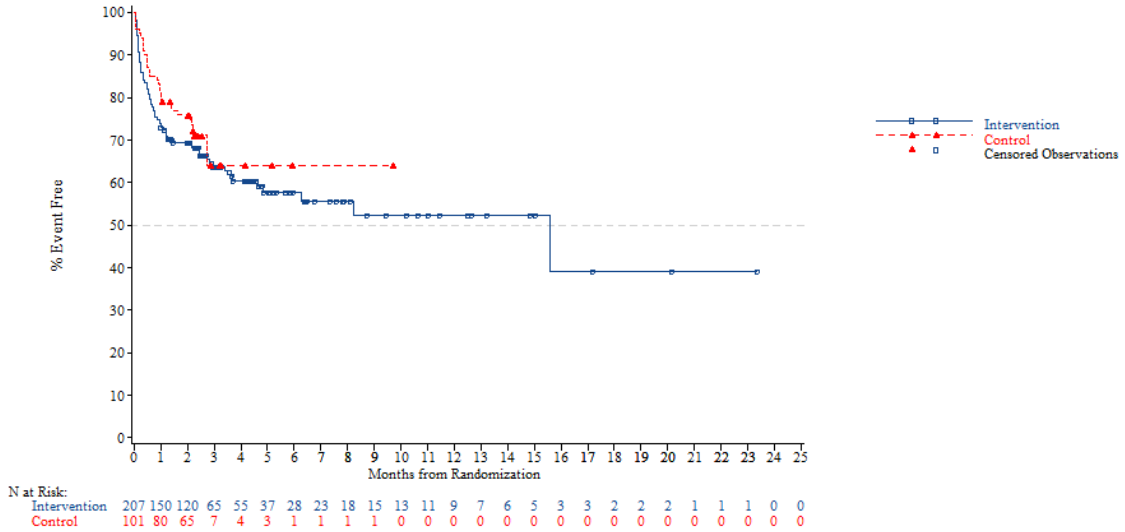


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

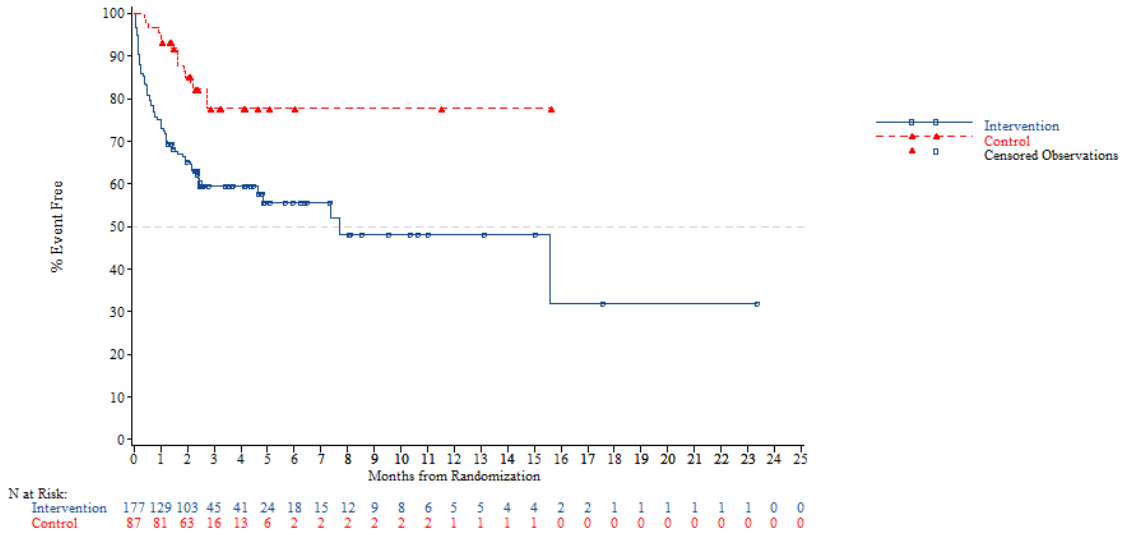
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

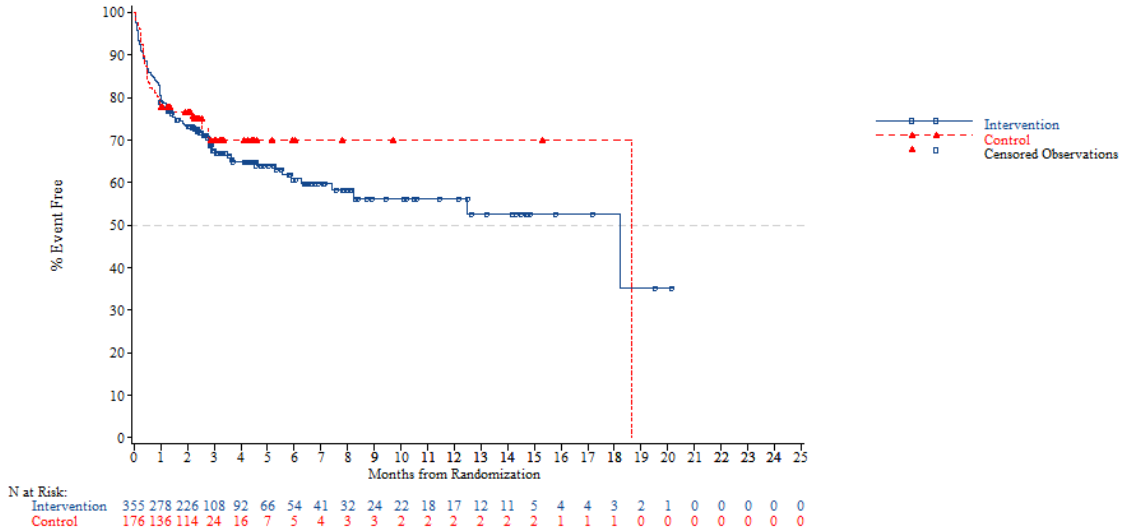


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

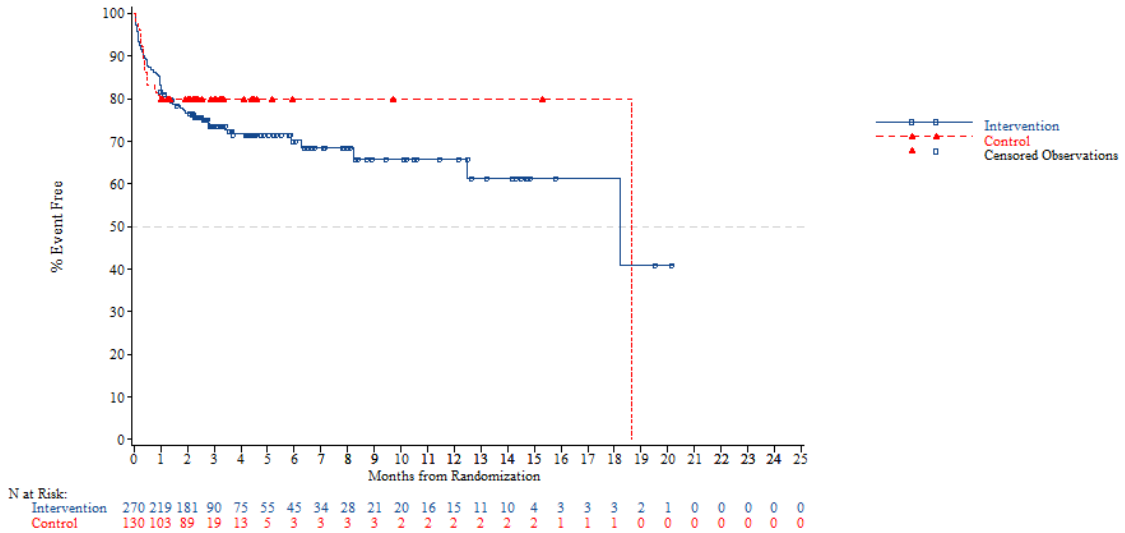
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

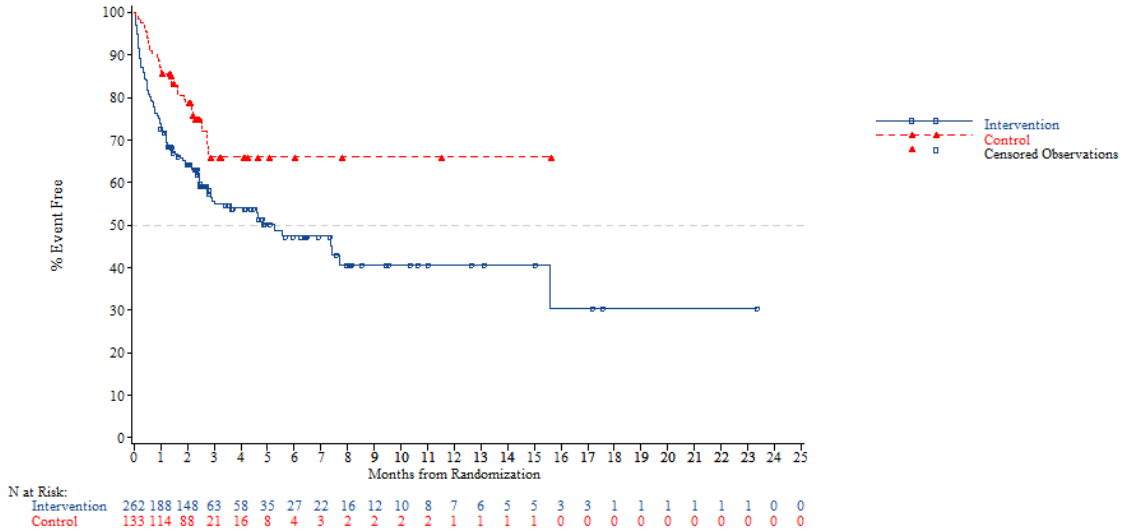


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

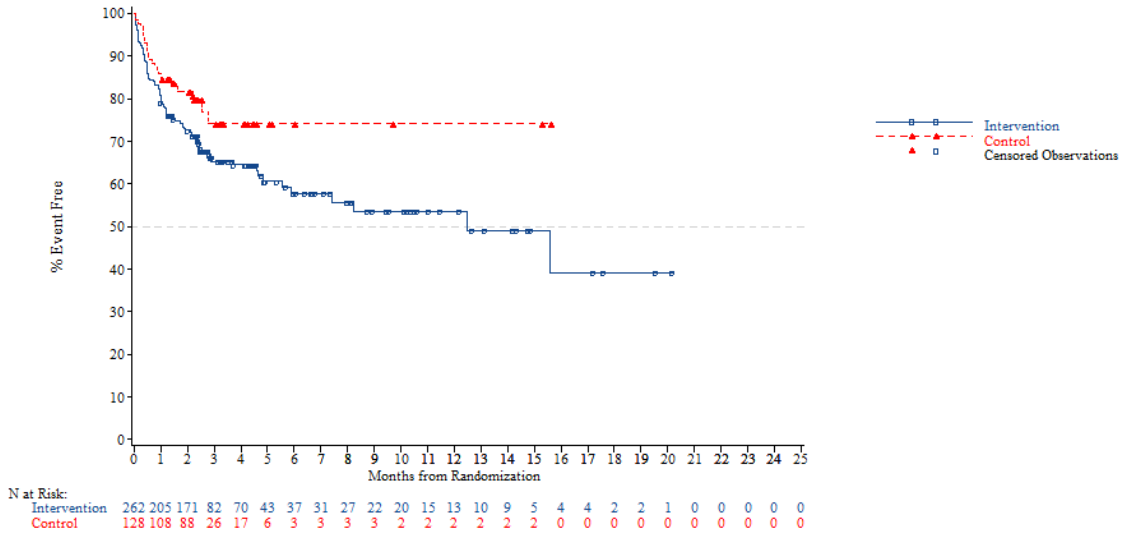
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

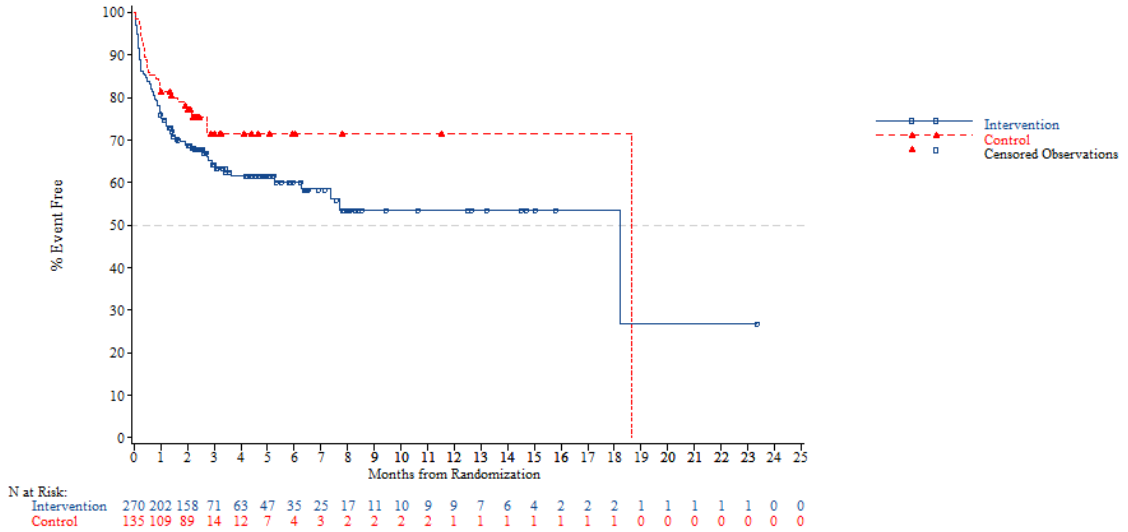


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

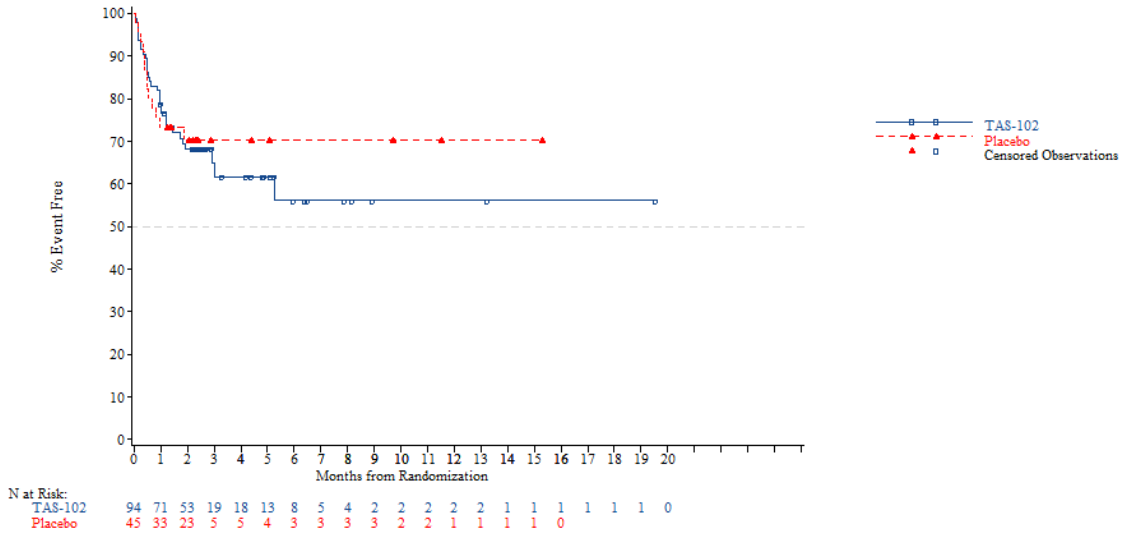
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

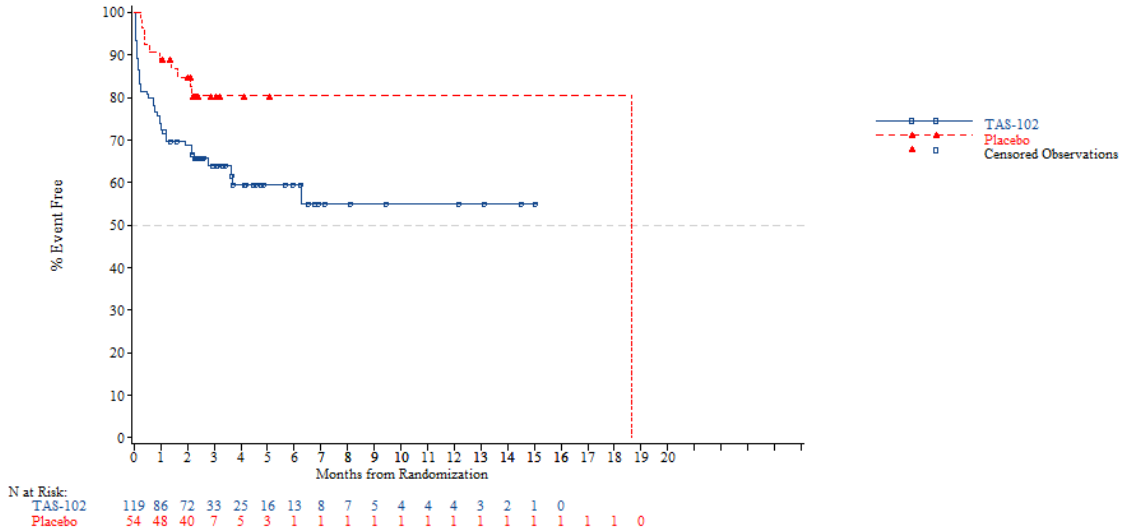


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

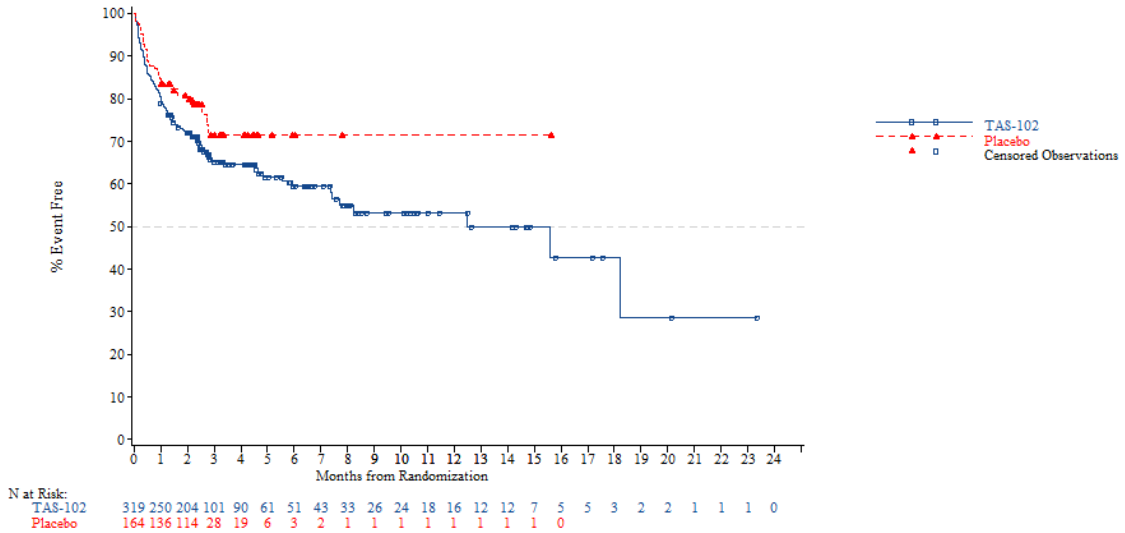
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

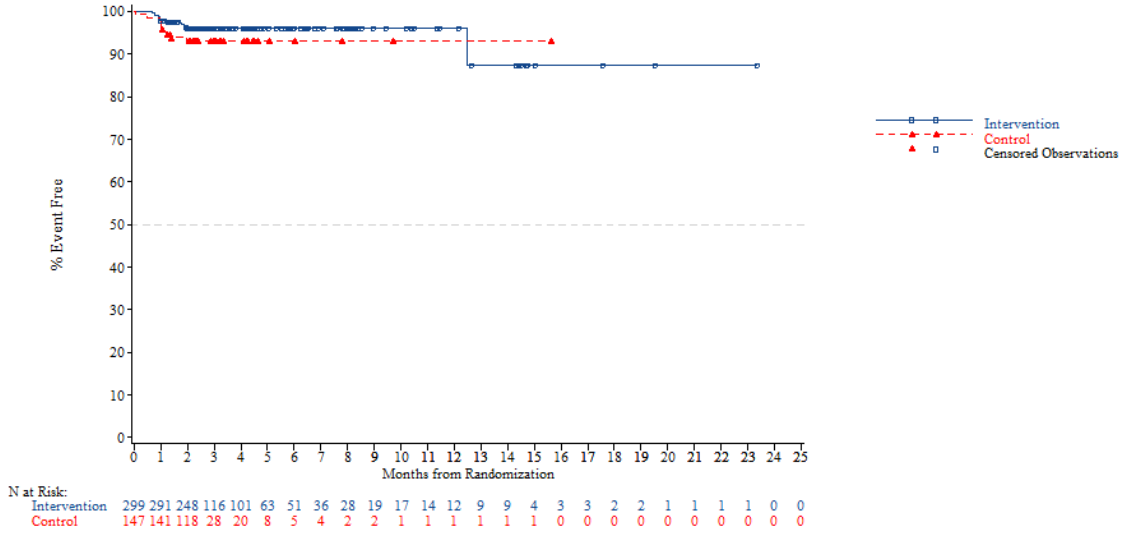


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Age: <65 years



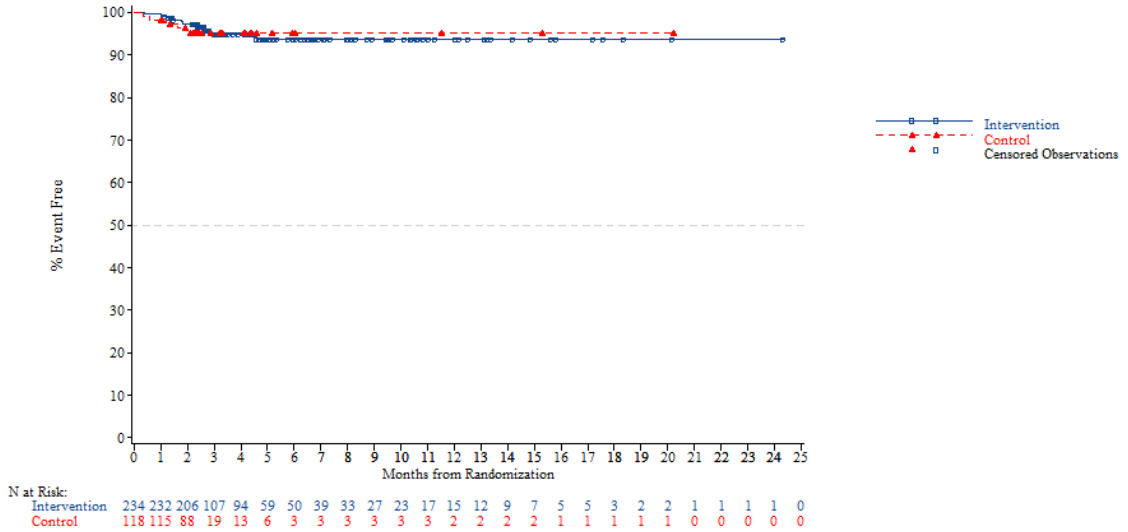

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 299 | 291 | 248 | 116 | 101 | 63 | 51 | 36 | 28 | 19 | 17 | 14 | 12 | 9 | 9 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Control | 147 | 141 | 118 | 28 | 20 | 8 | 5 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Age: >=65 years

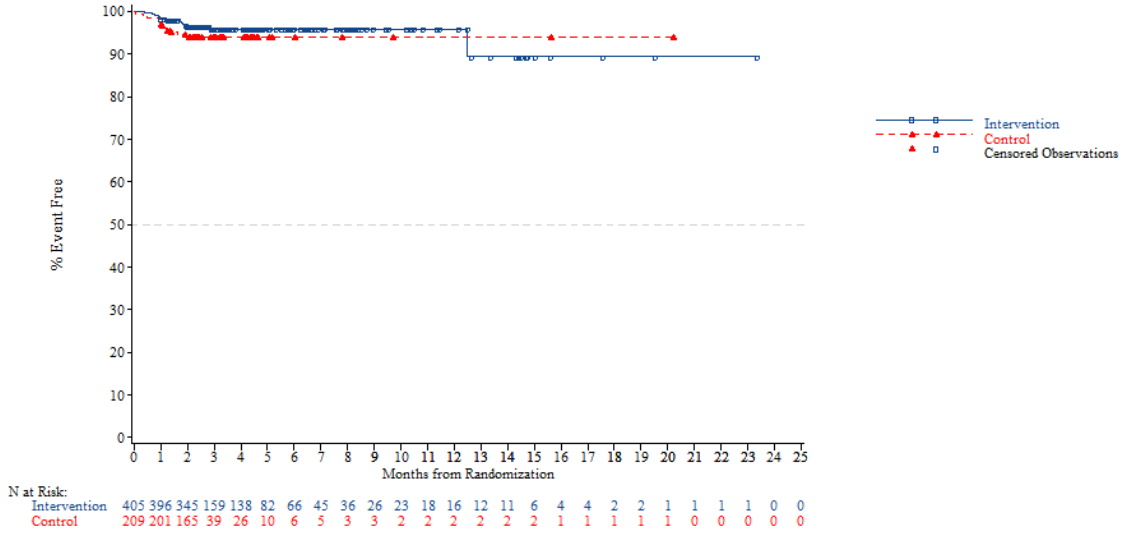



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 234 | 232 | 206 | 107 | 94 | 59 | 50 | 39 | 33 | 27 | 23 | 17 | 15 | 12 | 9 | 7 | 5 | 5 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 118 | 115 | 88 | 19 | 13 | 6 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Age: <70 years



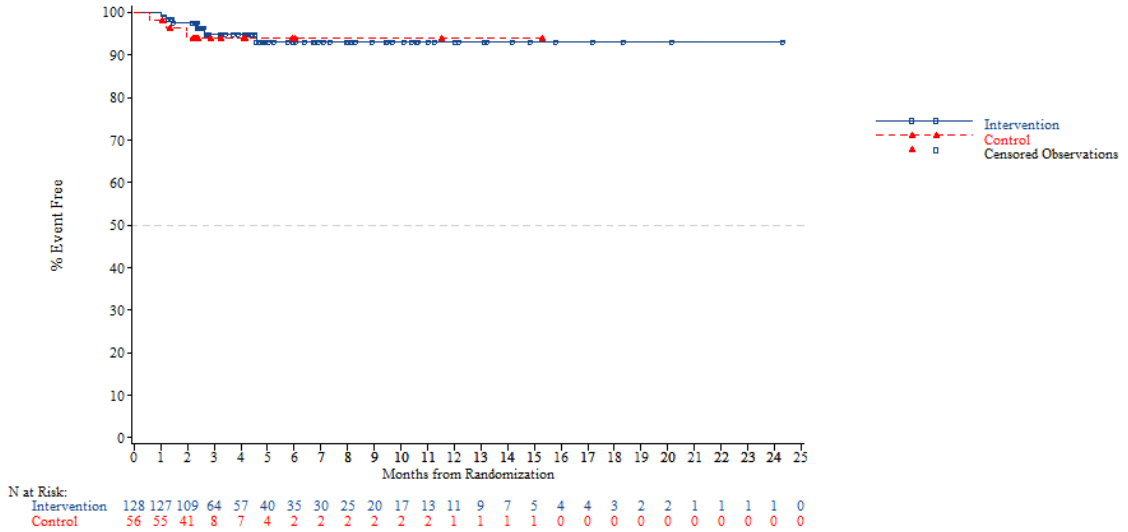

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 405 | 396 | 345 | 159 | 138 | 82 | 66 | 45 | 36 | 26 | 23 | 18 | 16 | 12 | 11 | 6 | 4 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Control | 209 | 201 | 165 | 39 | 26 | 10 | 6 | 5 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Age: >=70 years

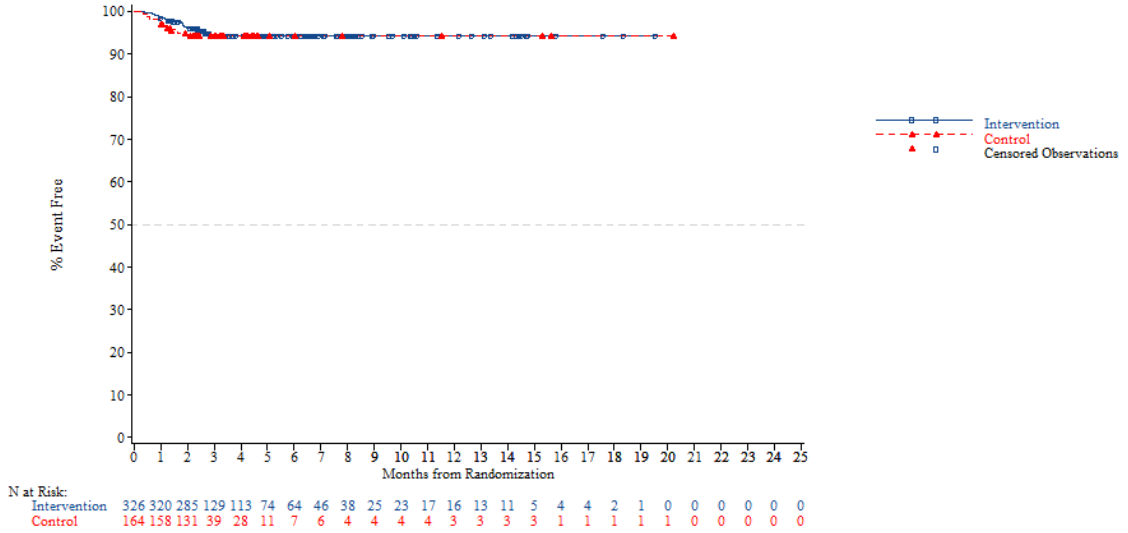



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 128 | 127 | 109 | 64 | 57 | 40 | 35 | 30 | 25 | 20 | 17 | 13 | 11 | 9 | 7 | 5 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 56 | 55 | 41 | 8 | 7 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Gender: Male



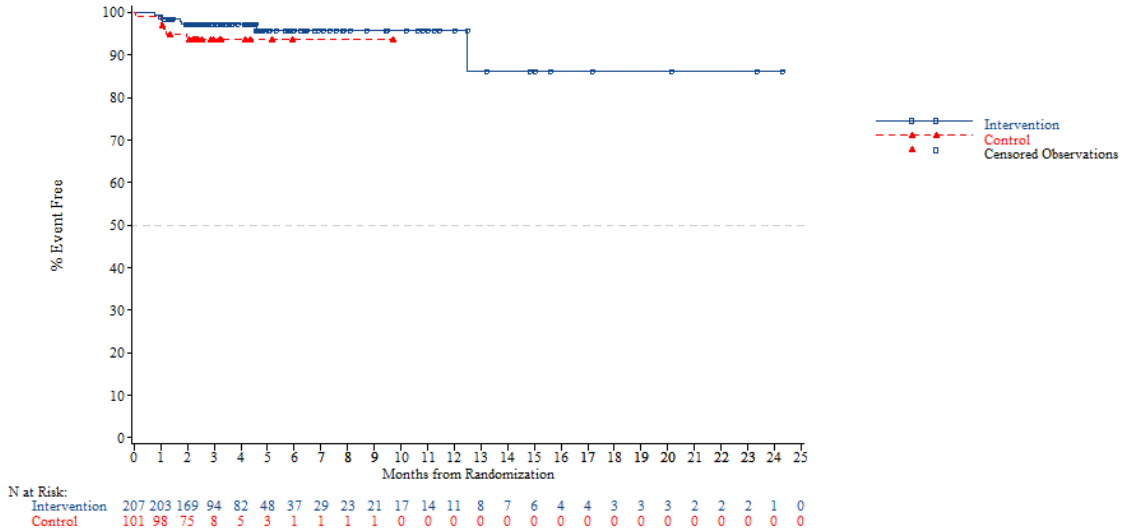

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 320 | 285 | 129 | 113 | 74 | 64 | 46 | 38 | 25 | 23 | 17 | 16 | 13 | 11 | 5 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 158 | 131 | 39 | 28 | 11 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Gender: Female

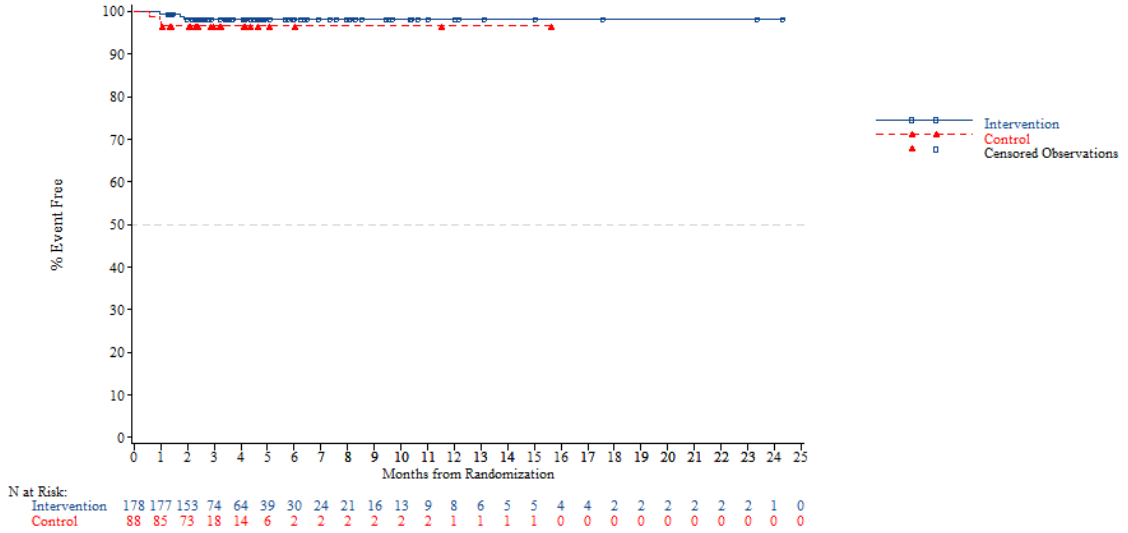



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 207 | 203 | 169 | 94 | 82 | 48 | 37 | 29 | 23 | 21 | 17 | 14 | 11 | 8 | 7 | 6 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Control | 101 | 98 | 75 | 8 | 5 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

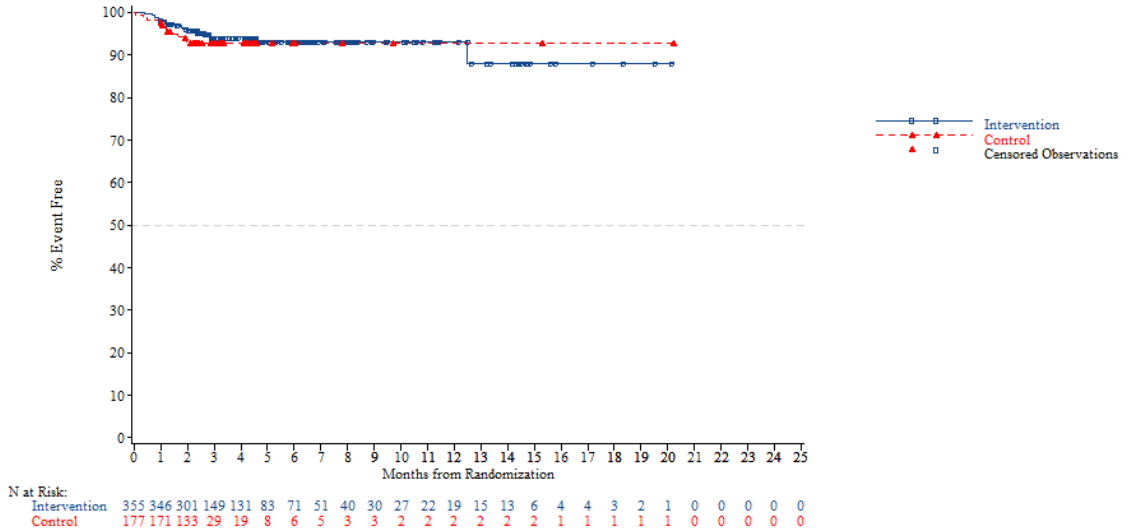
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

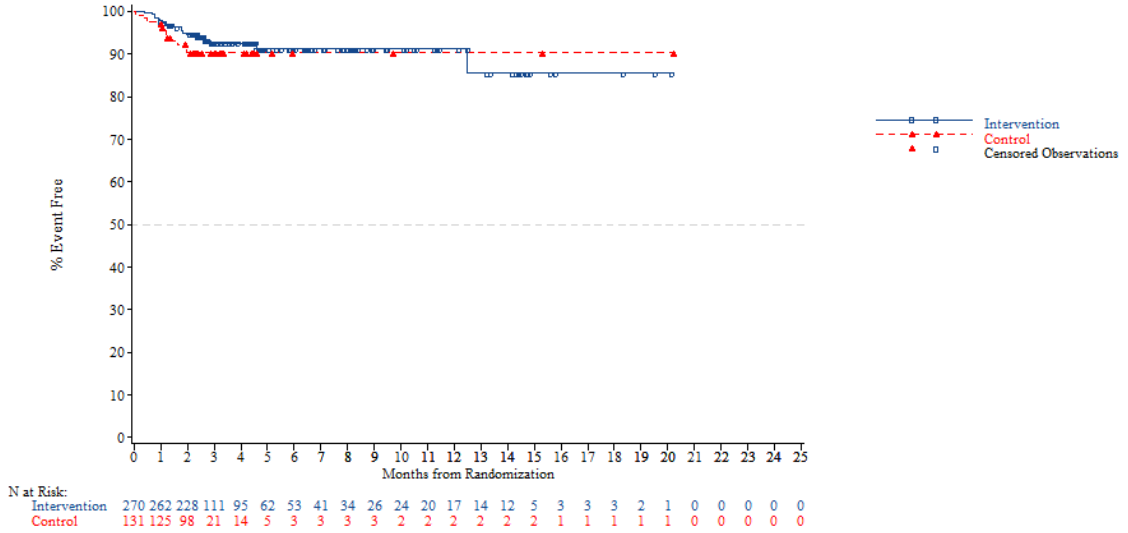


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Region 2: Europe



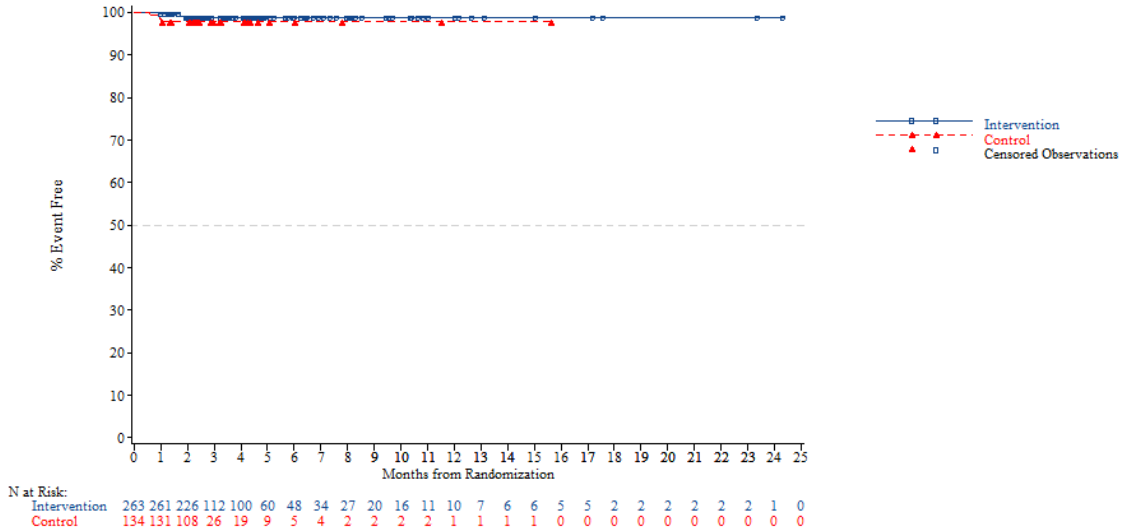

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 270 | 262 | 228 | 111 | 95 | 62 | 53 | 41 | 34 | 26 | 24 | 20 | 17 | 14 | 12 | 5 | 3 | 3 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 131 | 125 | 98 | 21 | 14 | 5 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Region 2: Rest of the world

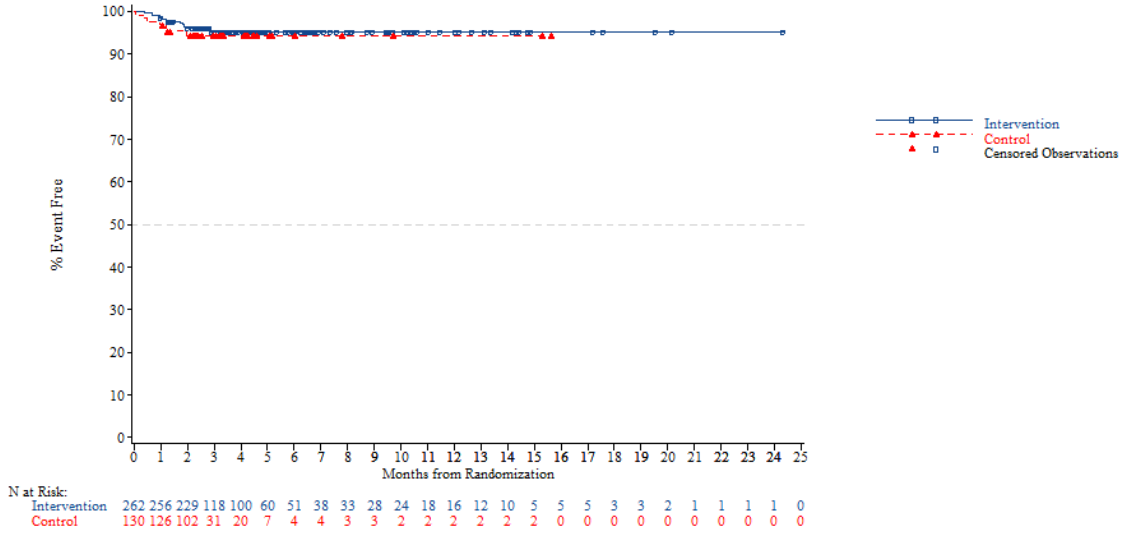



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 263 | 261 | 226 | 112 | 100 | 60 | 48 | 34 | 27 | 20 | 16 | 11 | 10 | 7 | 6 | 6 | 5 | 5 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Control | 134 | 131 | 108 | 26 | 19 | 9 | 5 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

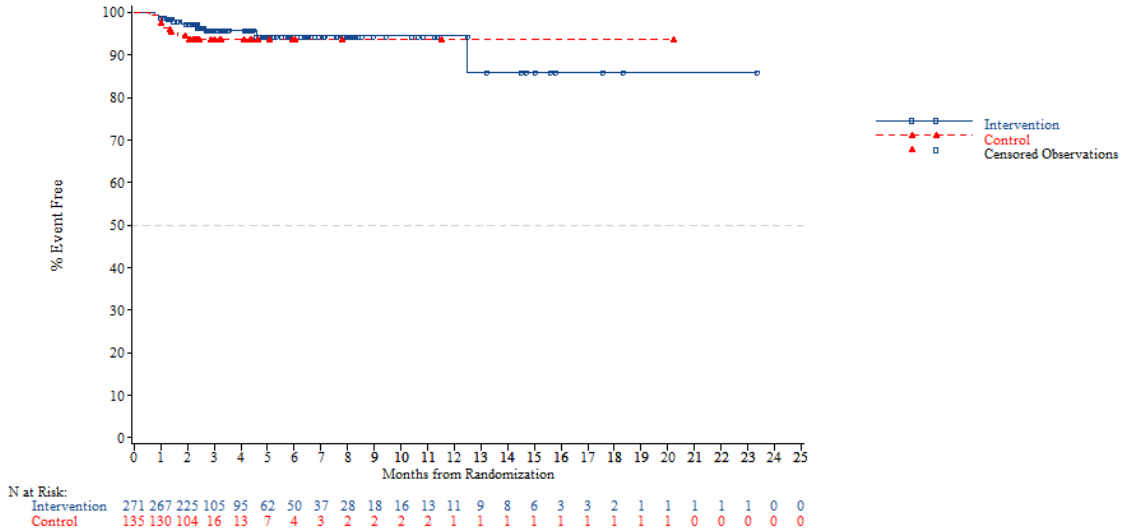
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

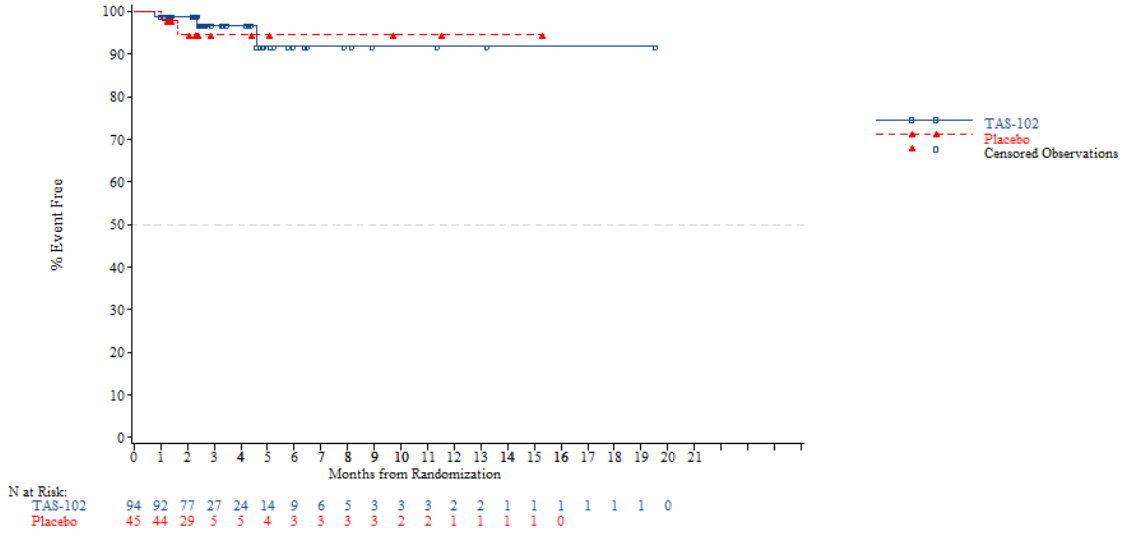


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

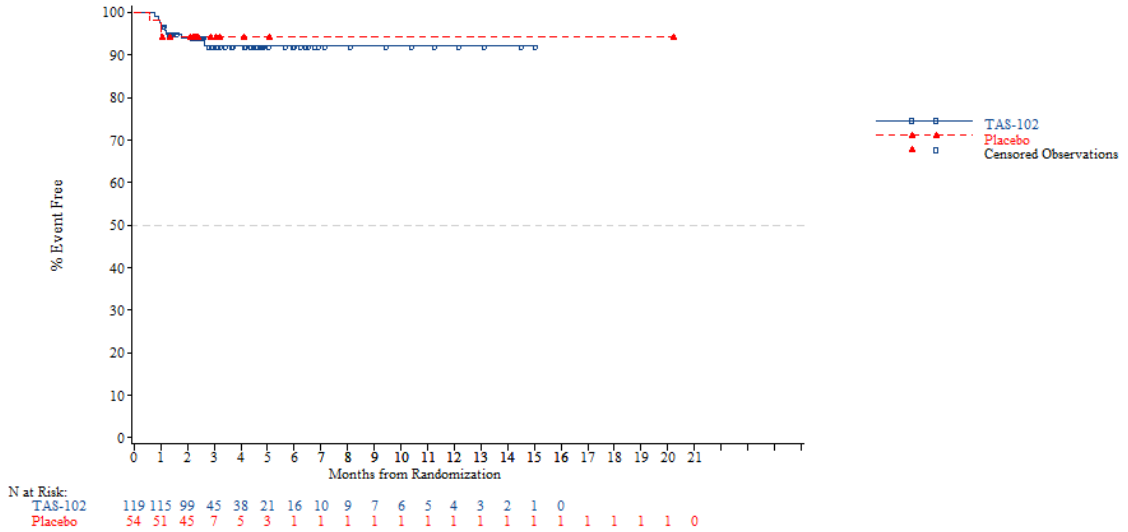
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

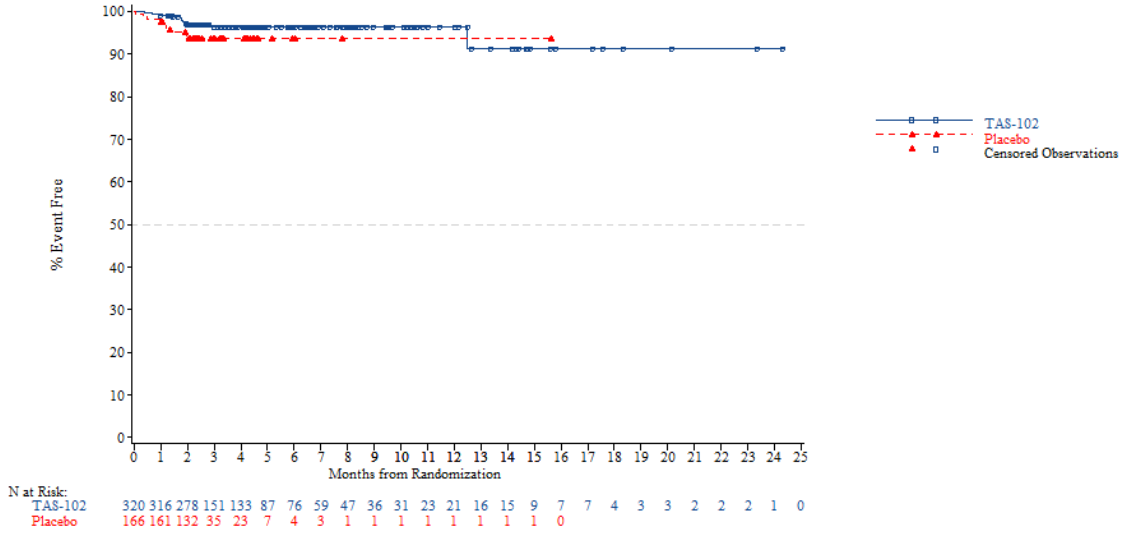


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

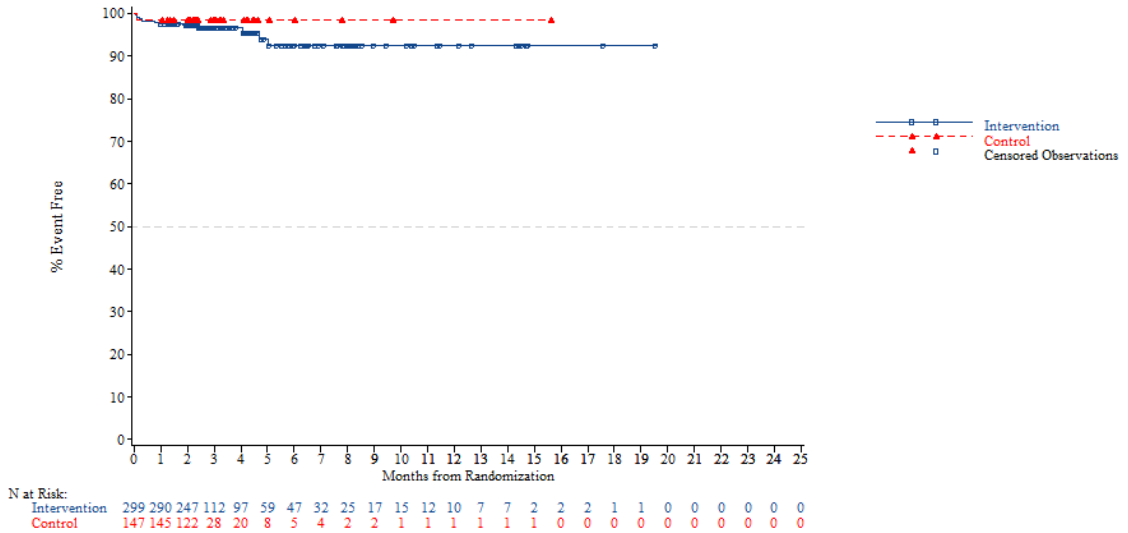
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

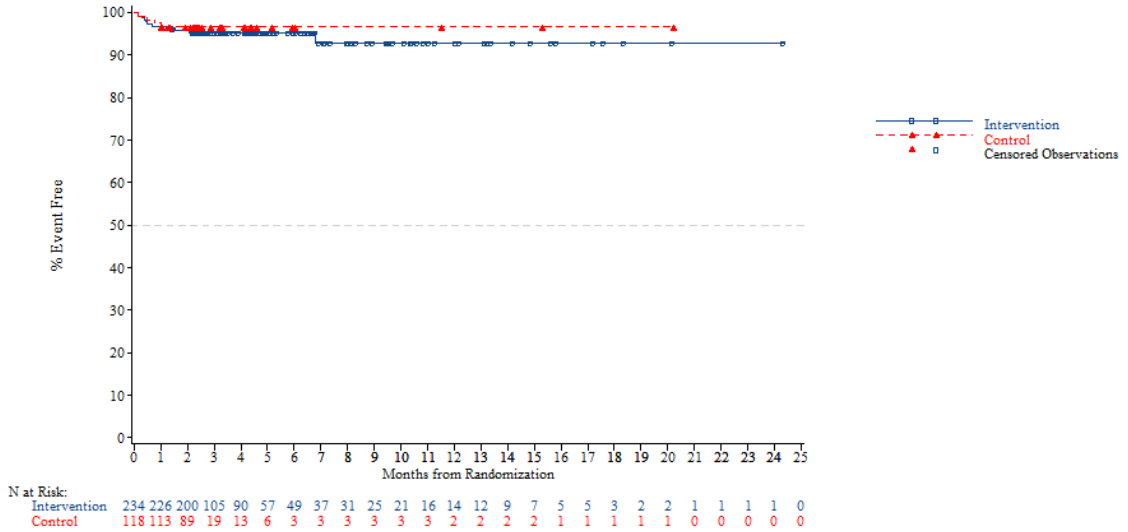


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Malaise
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

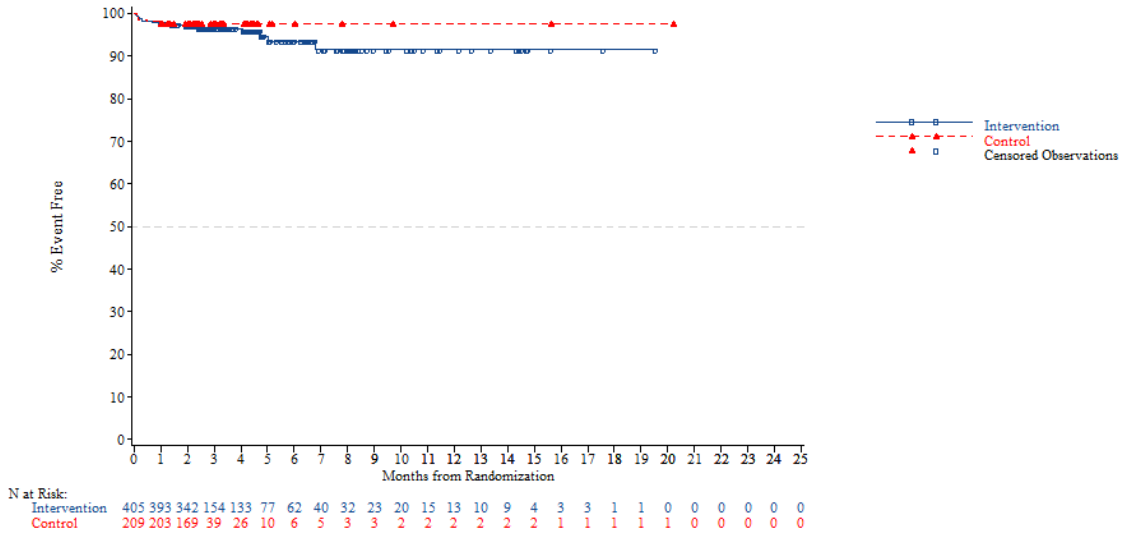
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Malaise
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

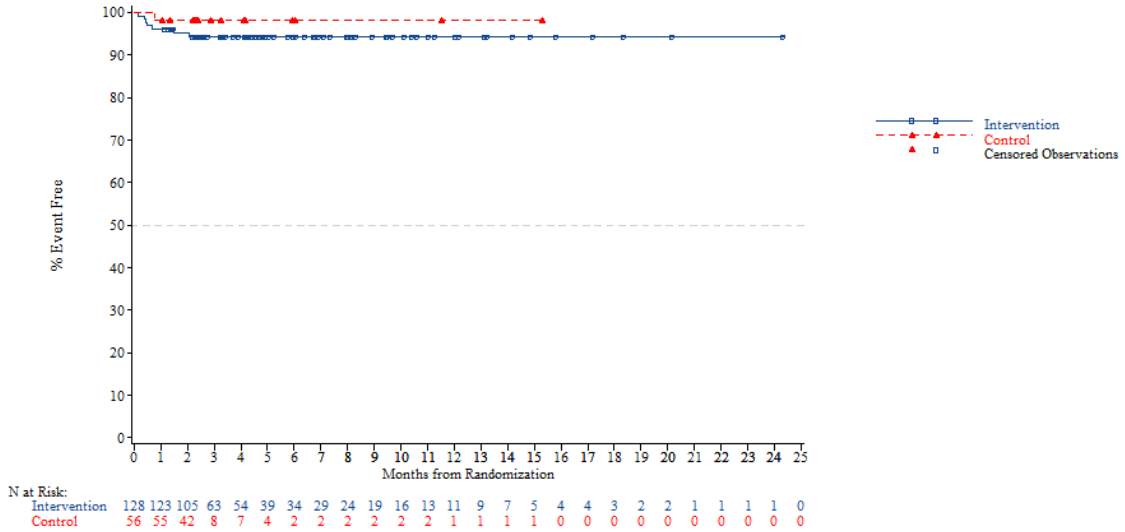


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Malaise
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

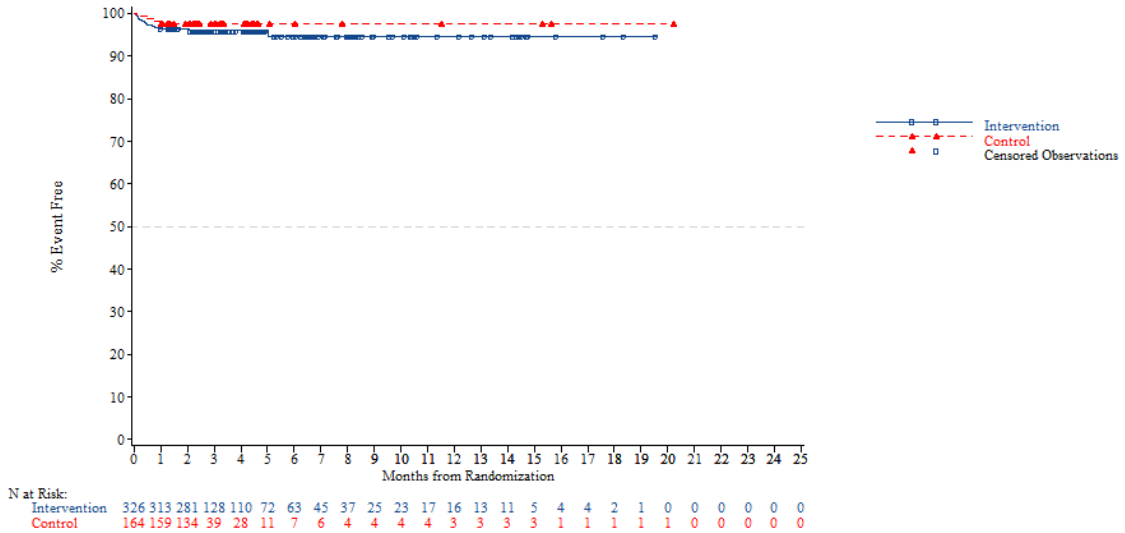
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Malaise
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

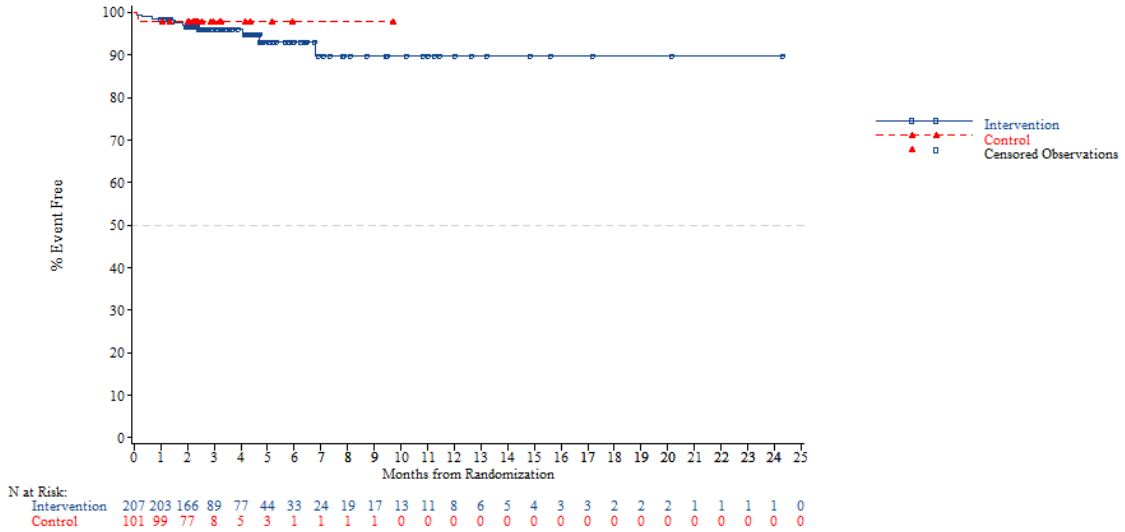


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Malaise
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

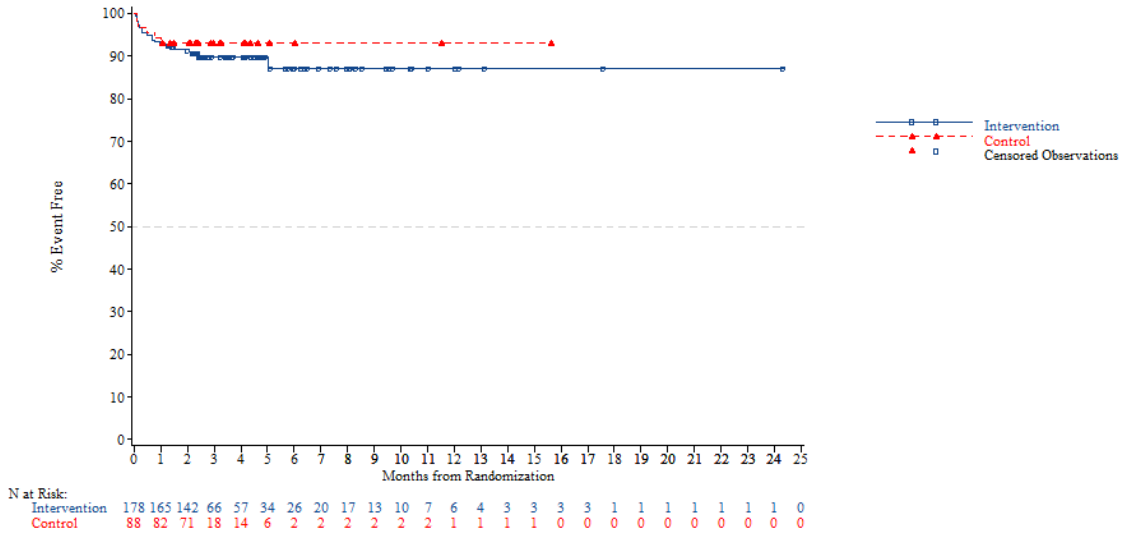
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Malaise
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

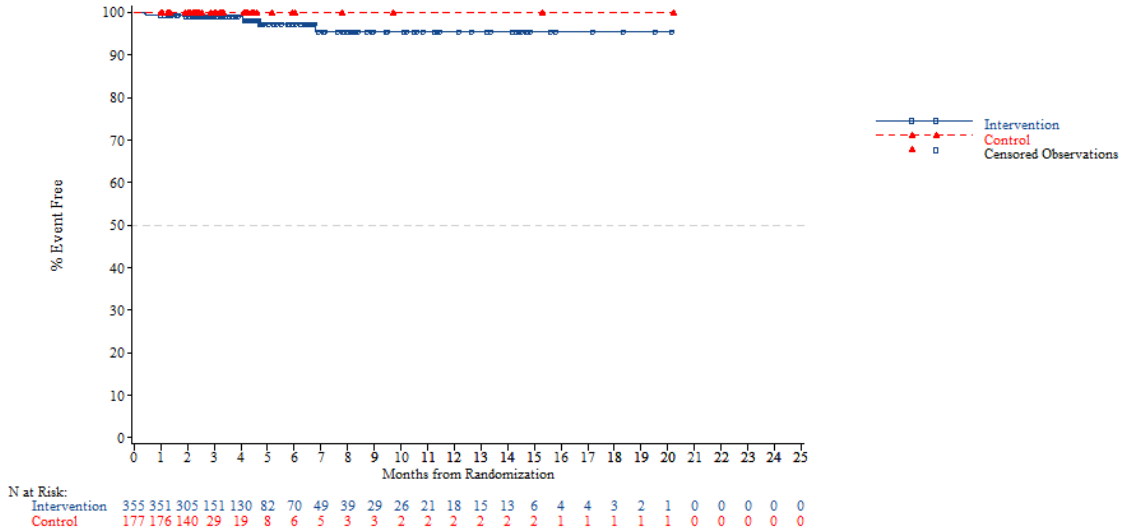


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Malaise
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

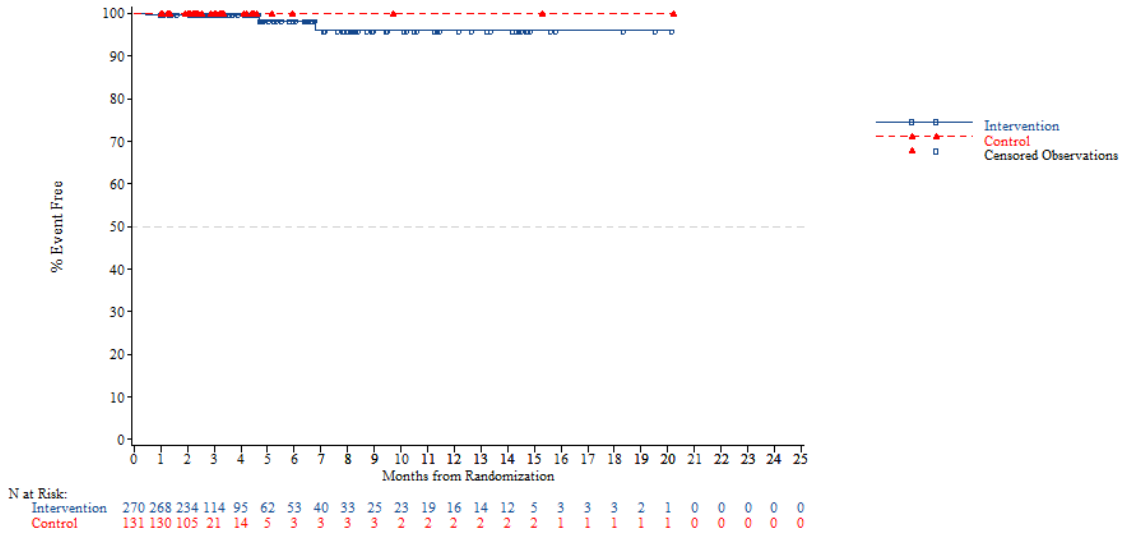
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Malaise
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

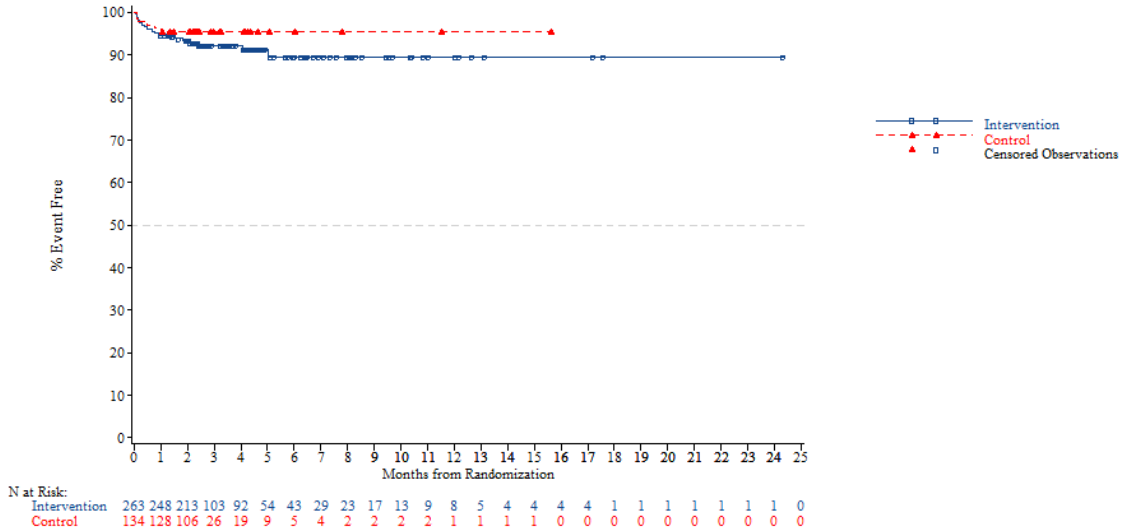


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Malaise
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

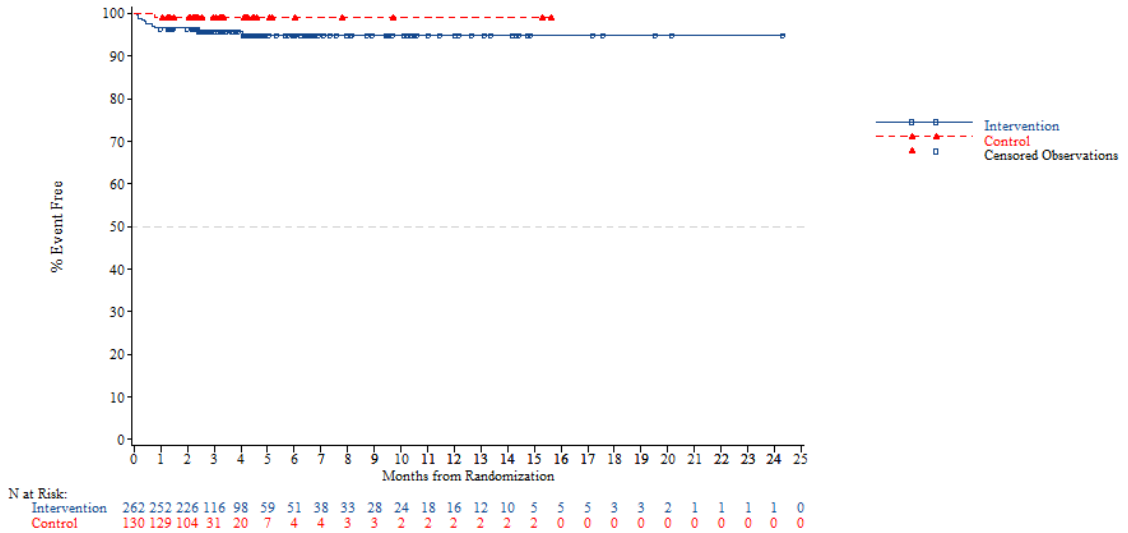
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Malaise
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

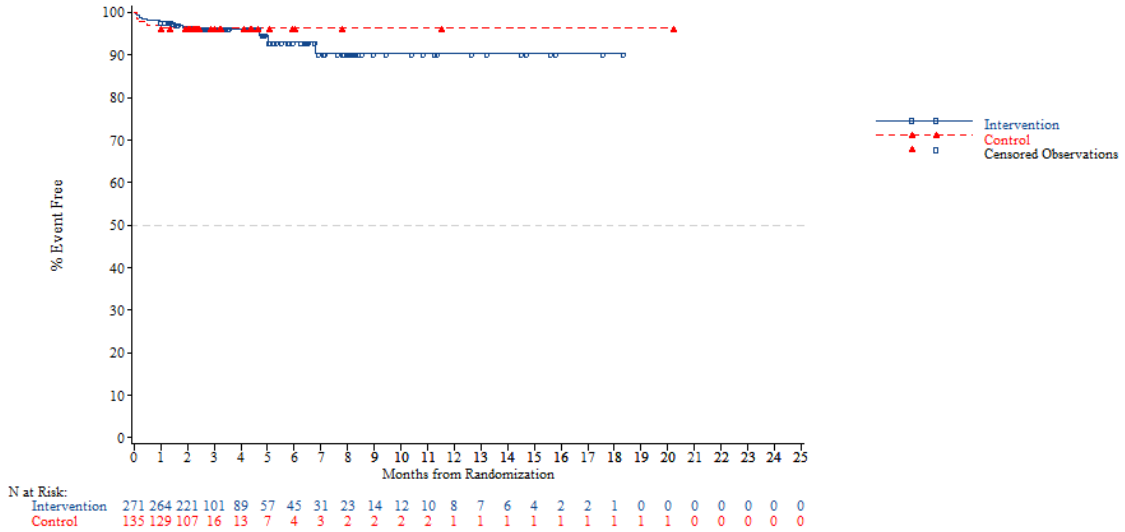


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Malaise
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

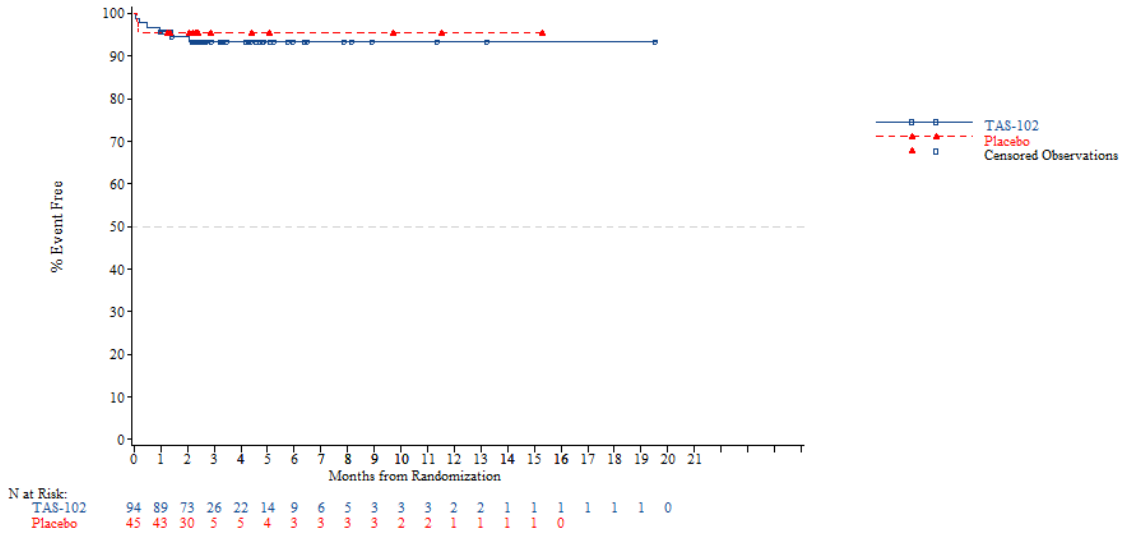
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Malaise
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

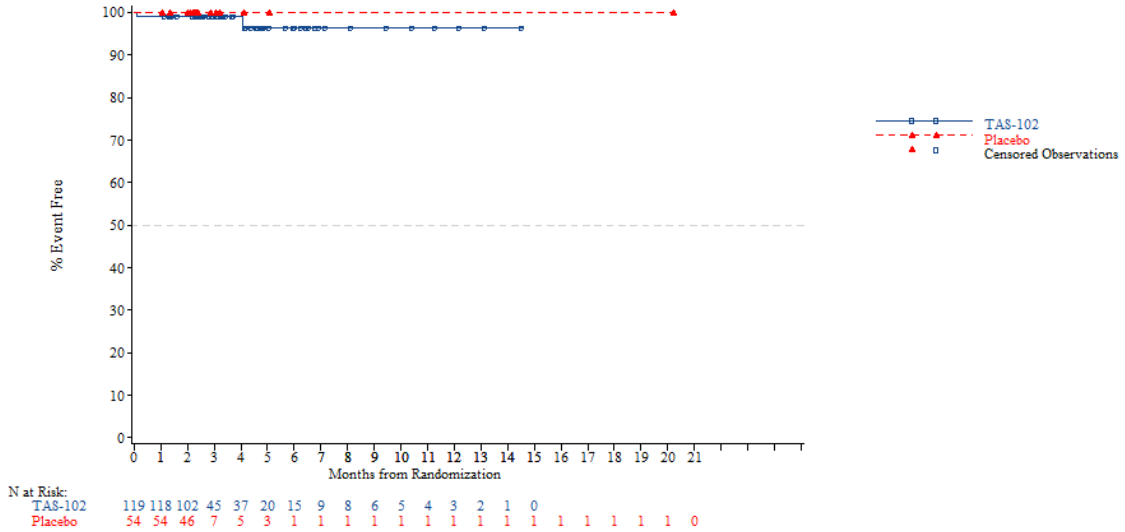


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Malaise
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

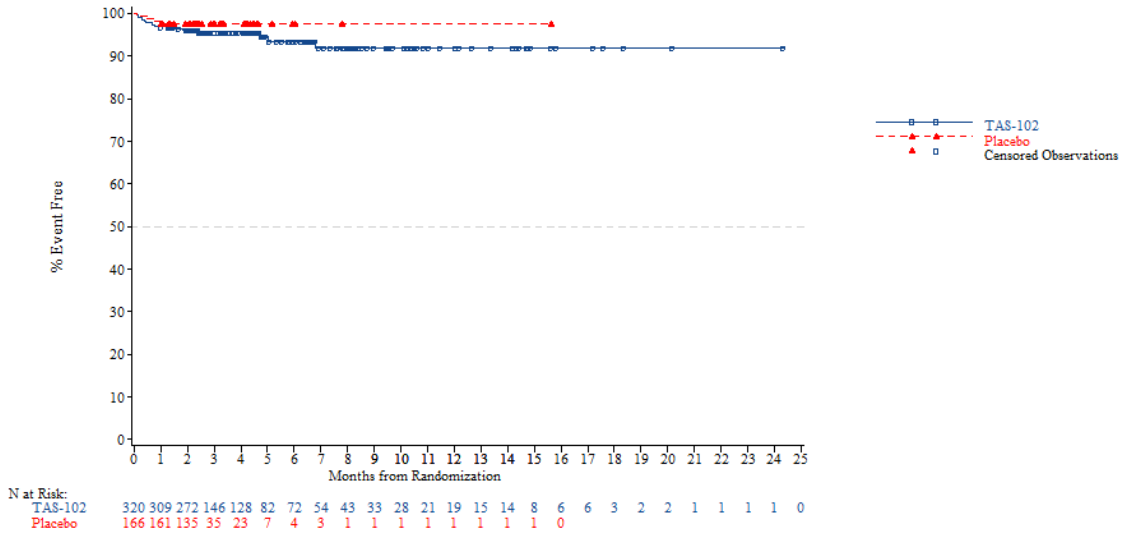
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Malaise
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

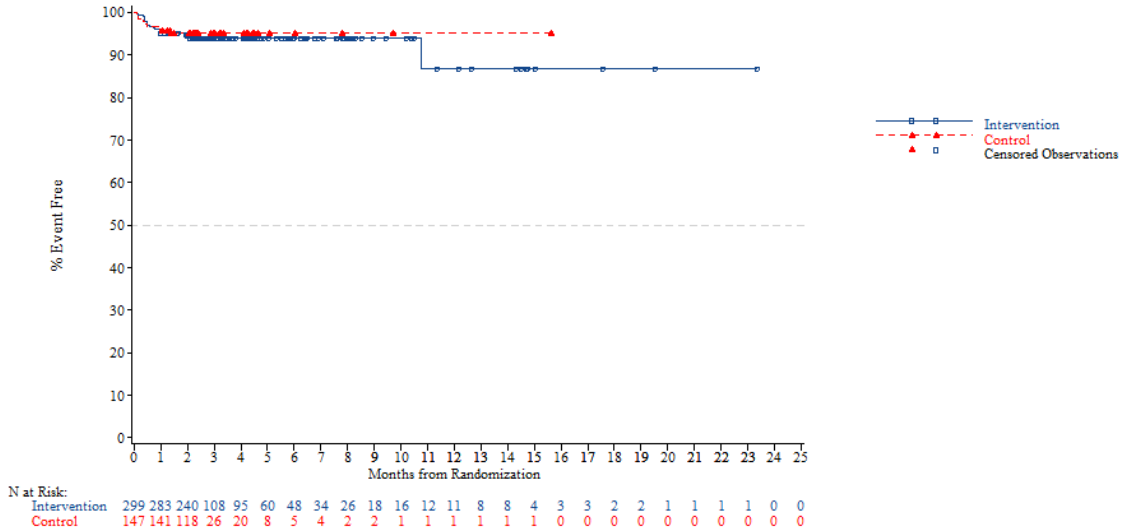


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Malaise
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

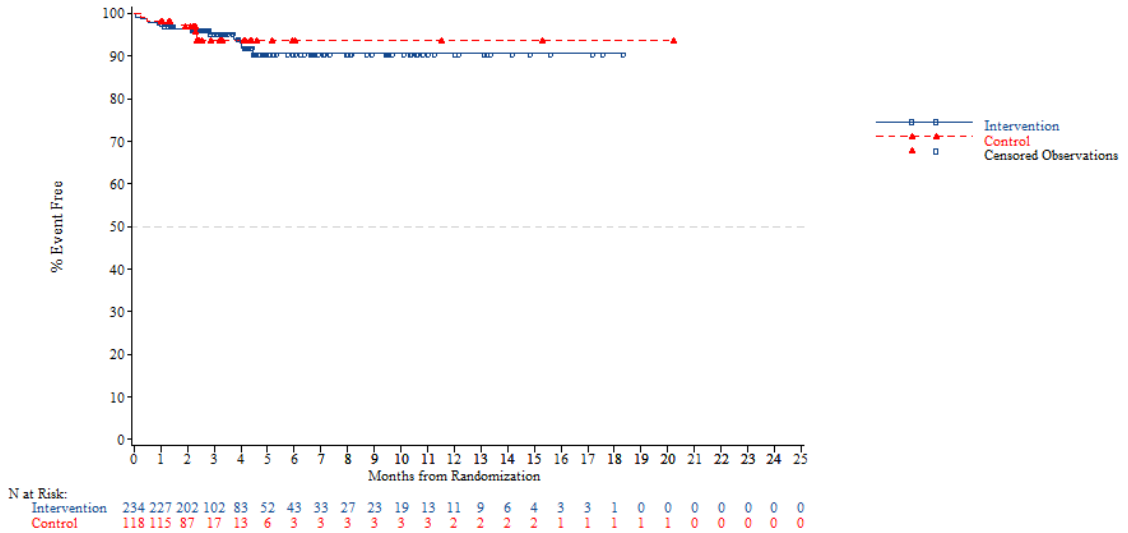
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Mucosal inflammation
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

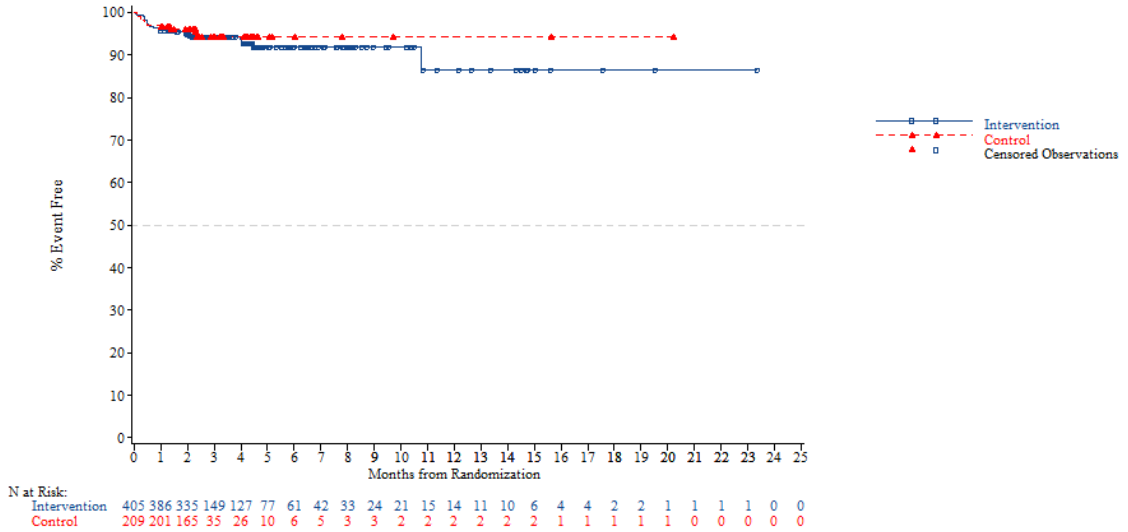


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Mucosal inflammation
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

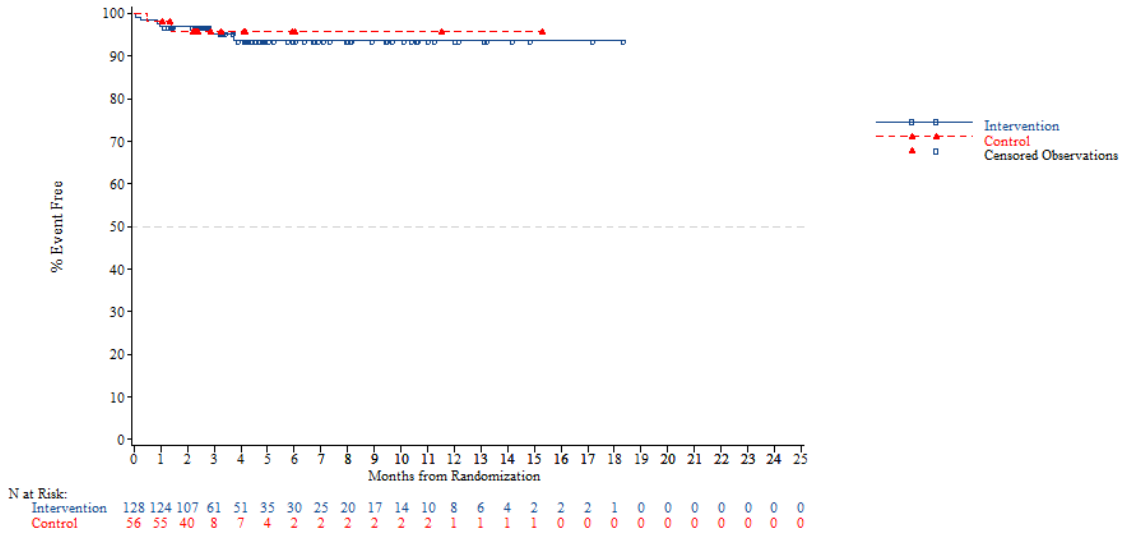
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Mucosal inflammation
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

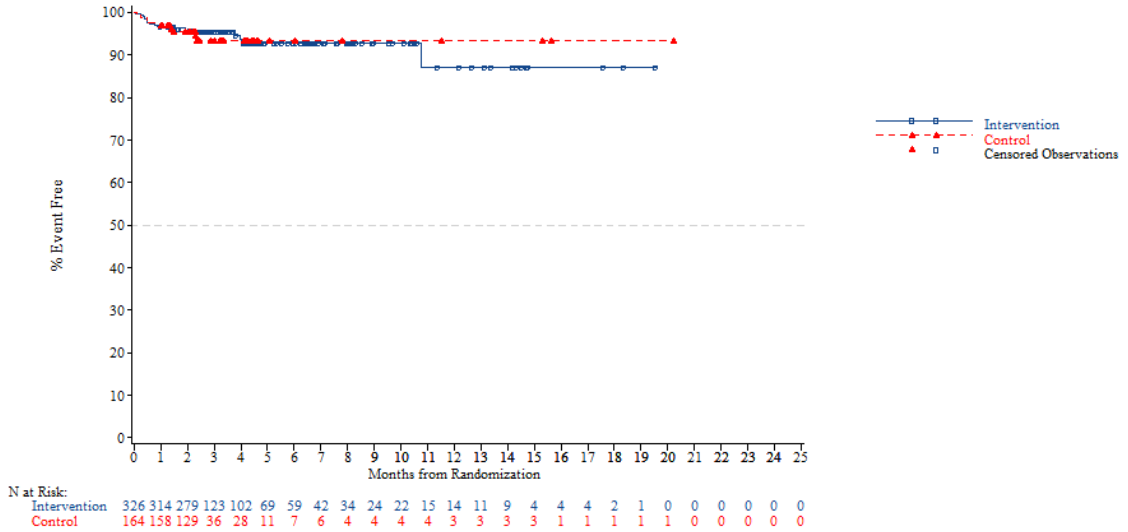


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Mucosal inflammation
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

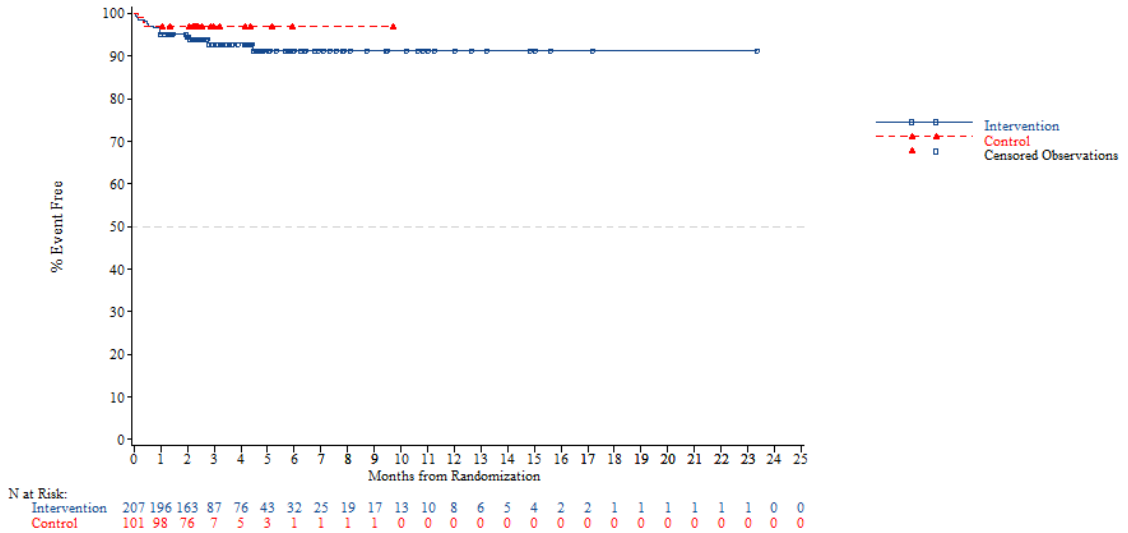
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Mucosal inflammation
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

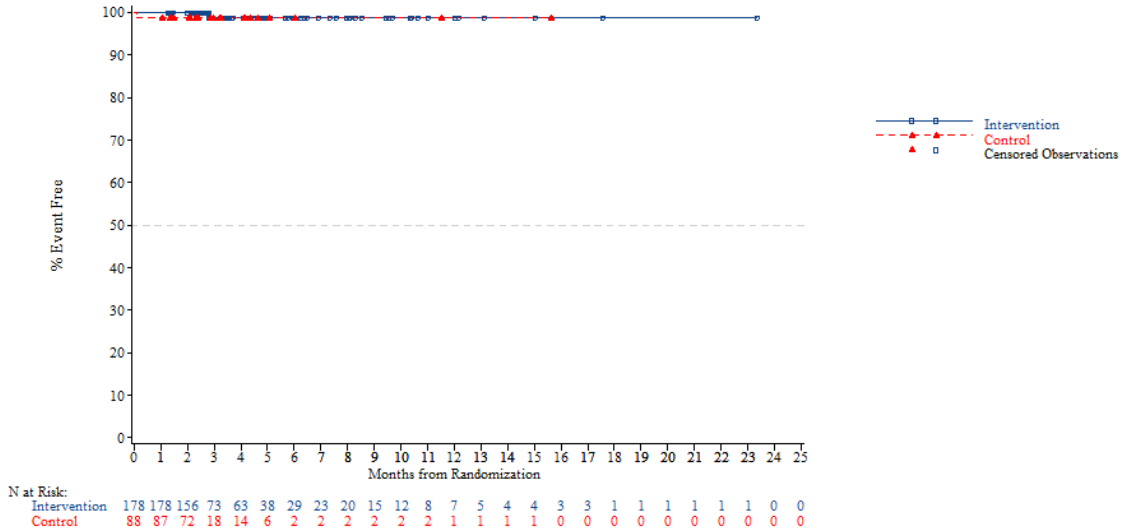


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Mucosal inflammation
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

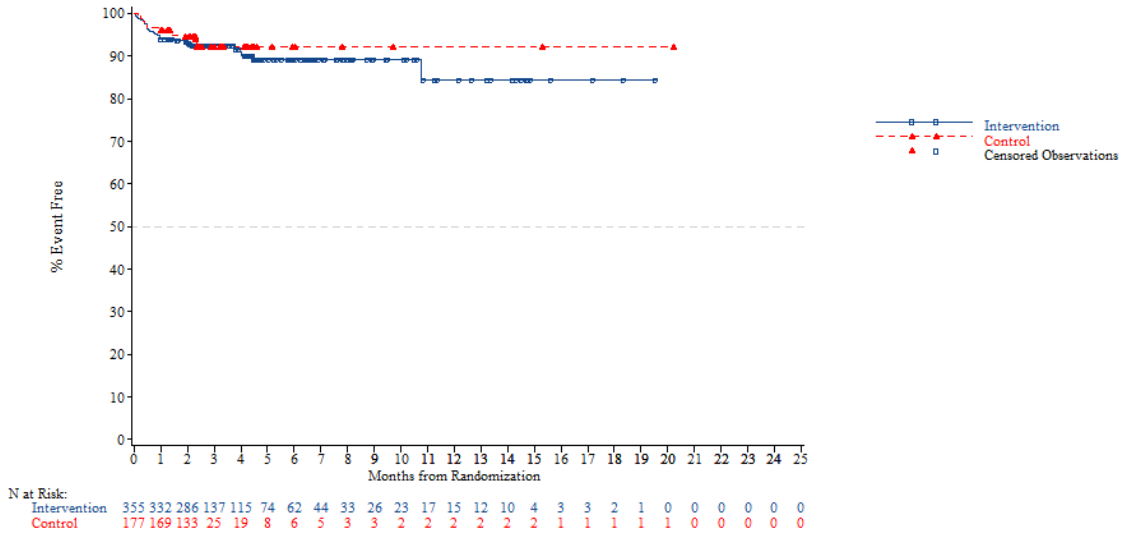
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Mucosal inflammation
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

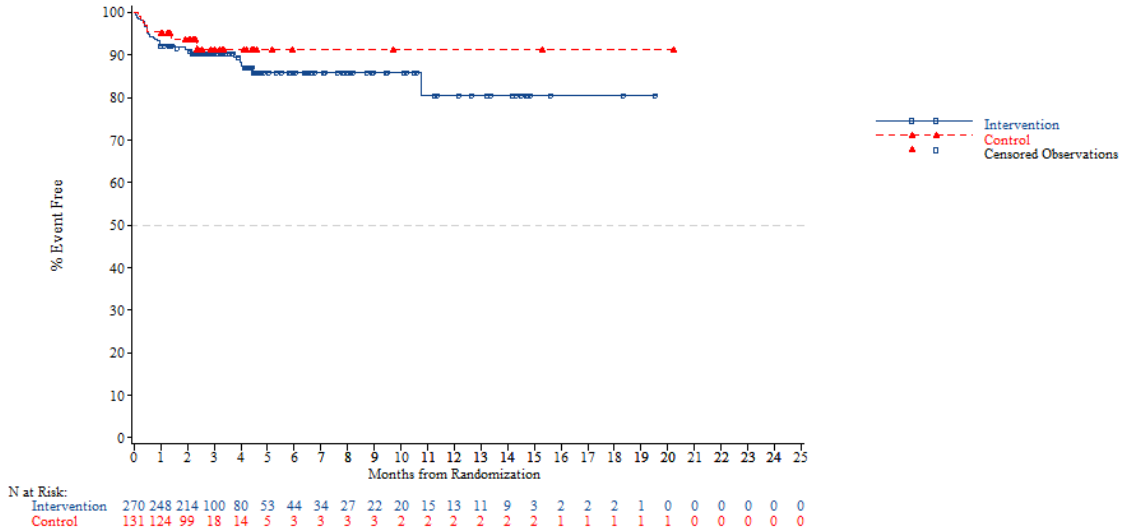


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Mucosal inflammation
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

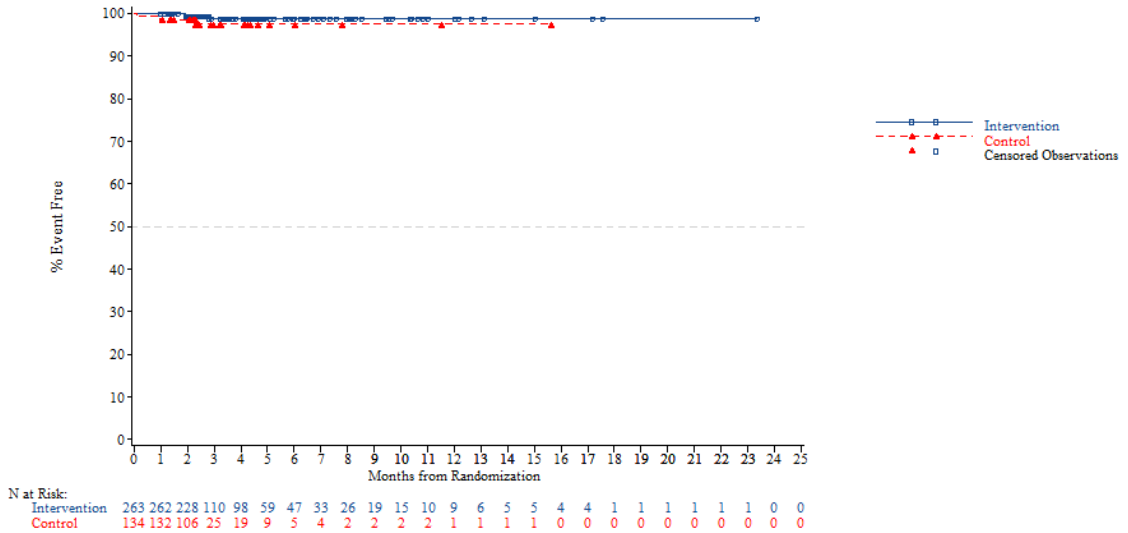
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Mucosal inflammation
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

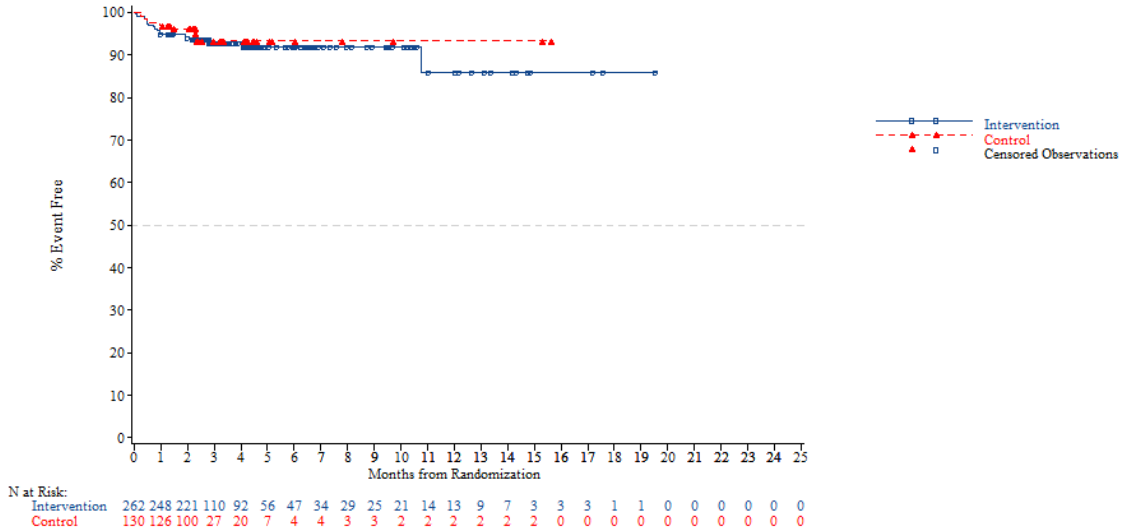


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Mucosal inflammation
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

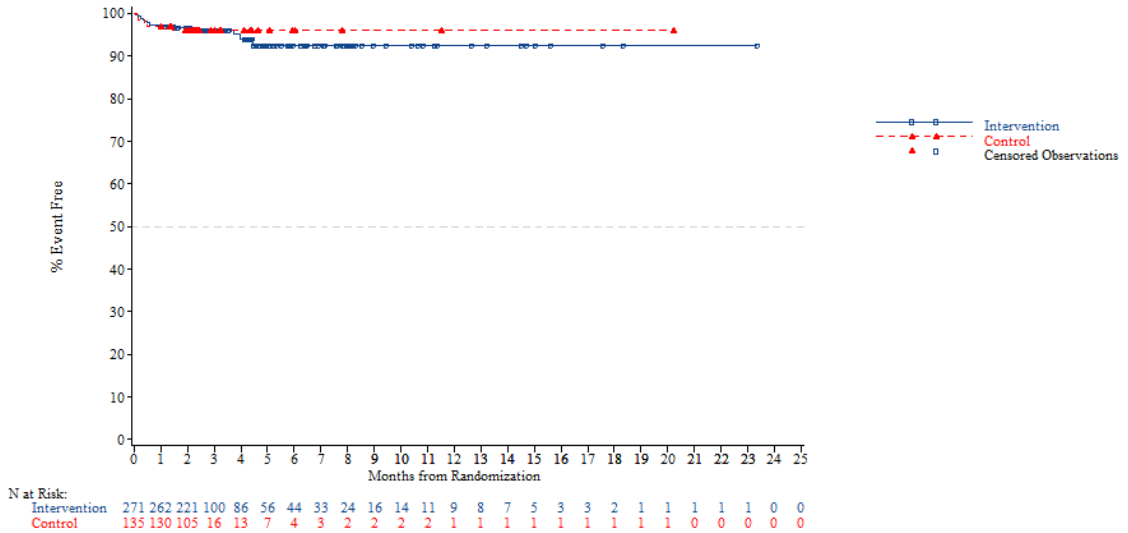
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Mucosal inflammation
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

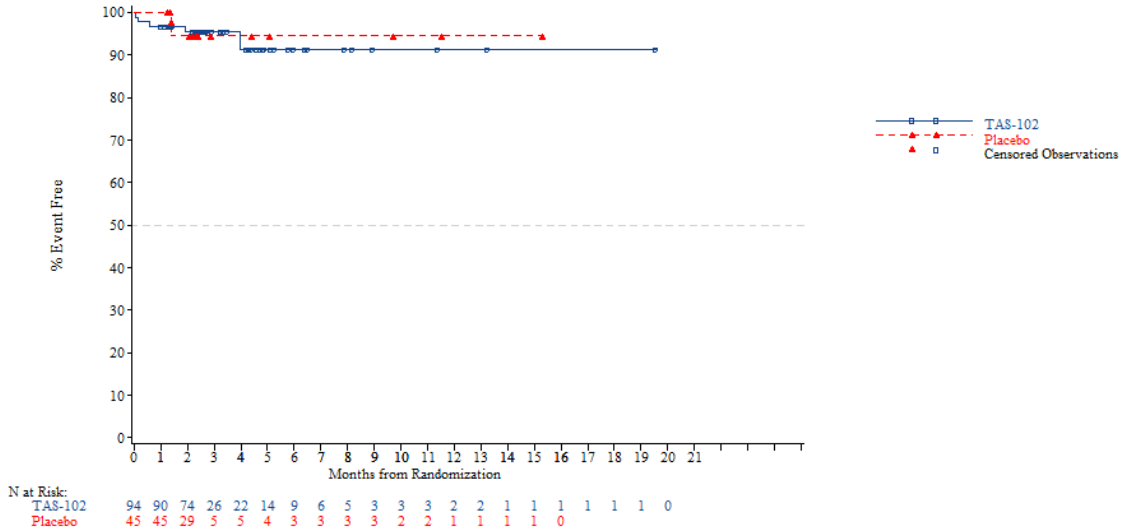


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Mucosal inflammation
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

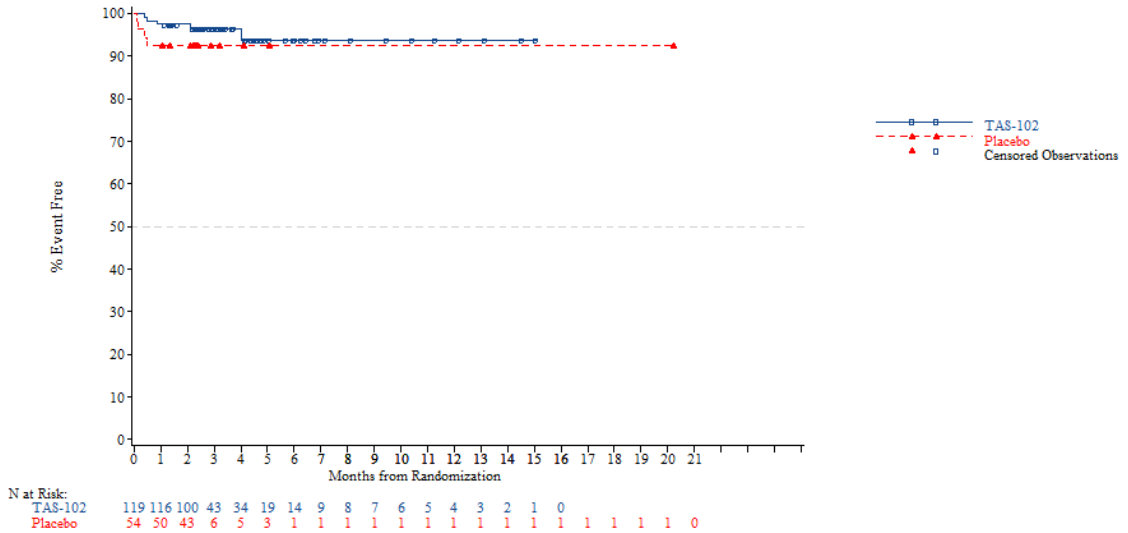
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Mucosal inflammation
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

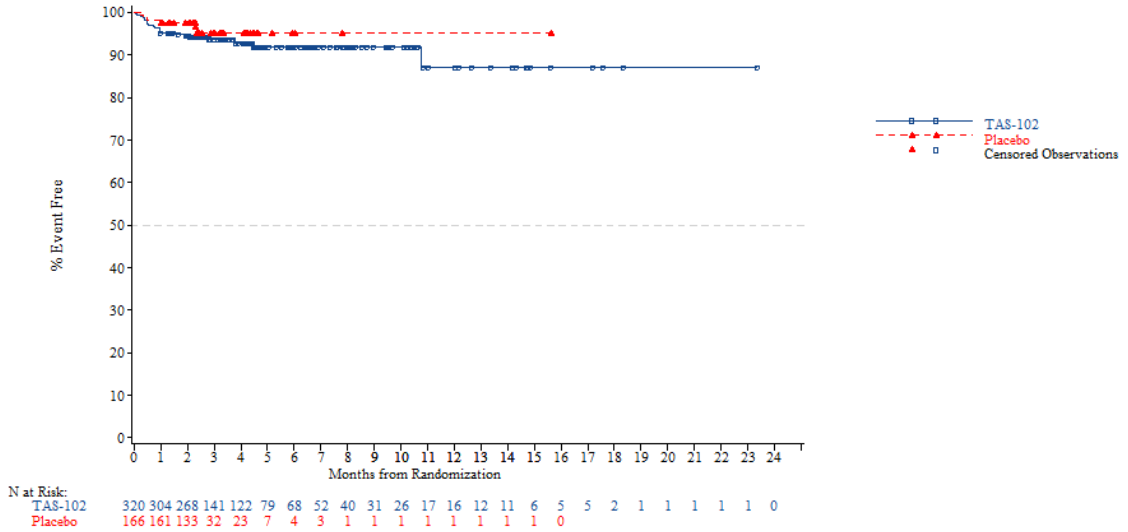


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Mucosal inflammation
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

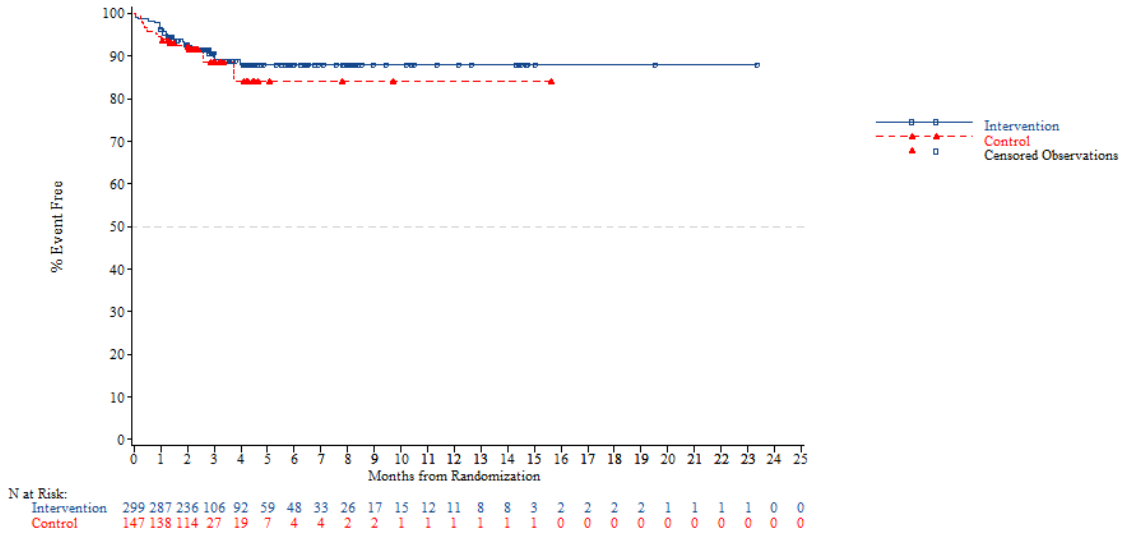
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Mucosal inflammation
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

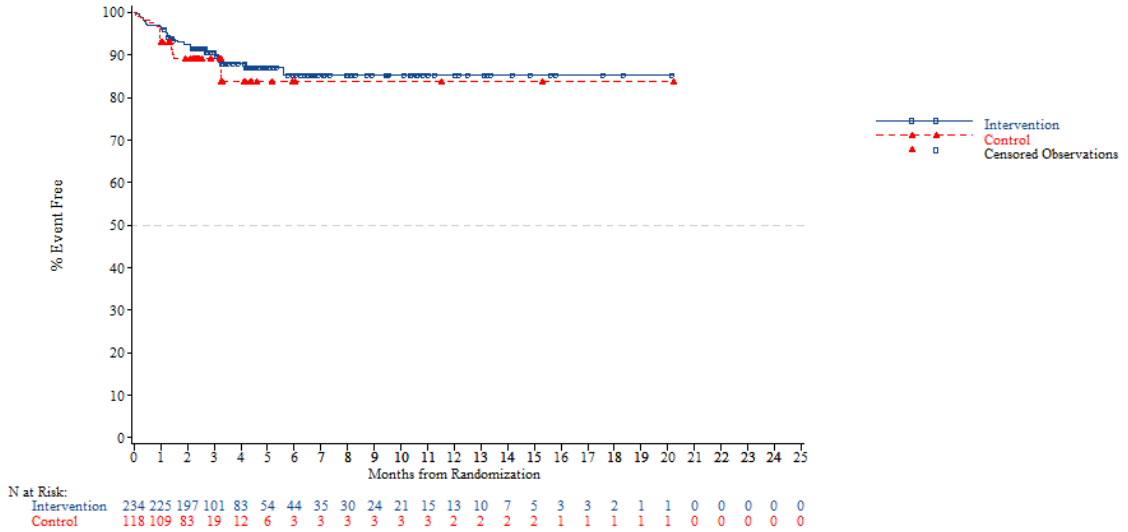


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

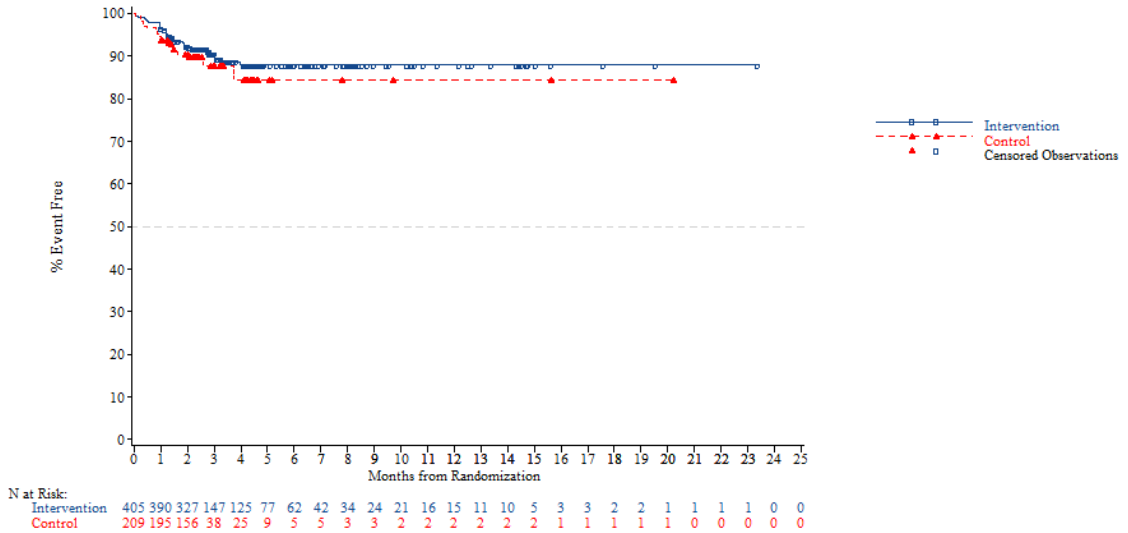
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

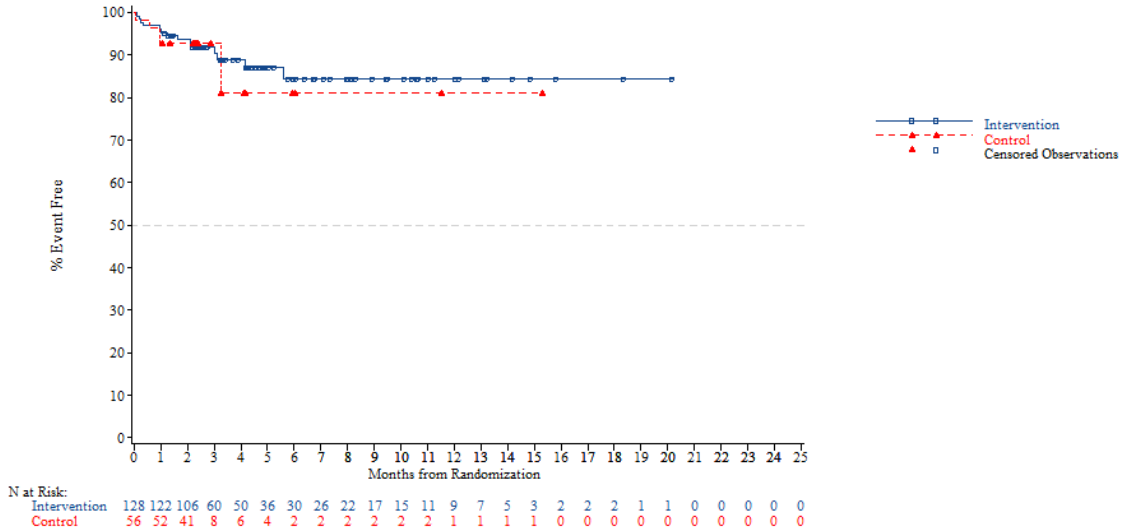


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

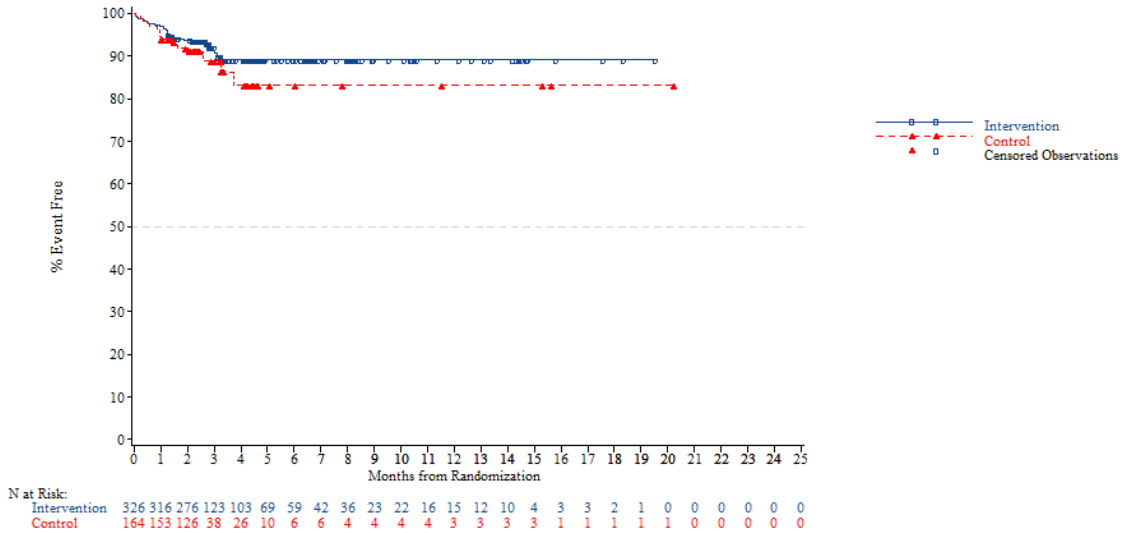
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

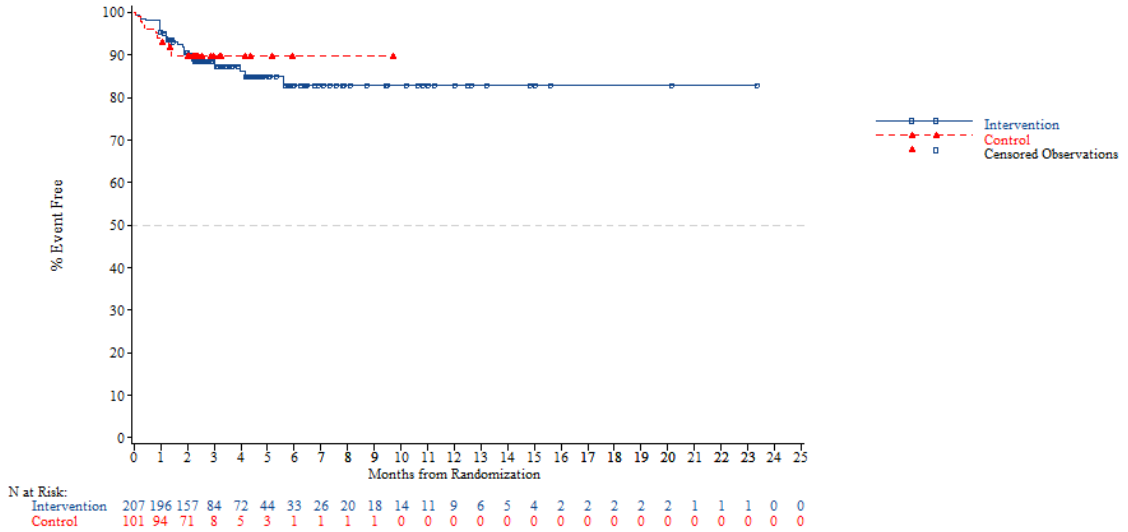


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

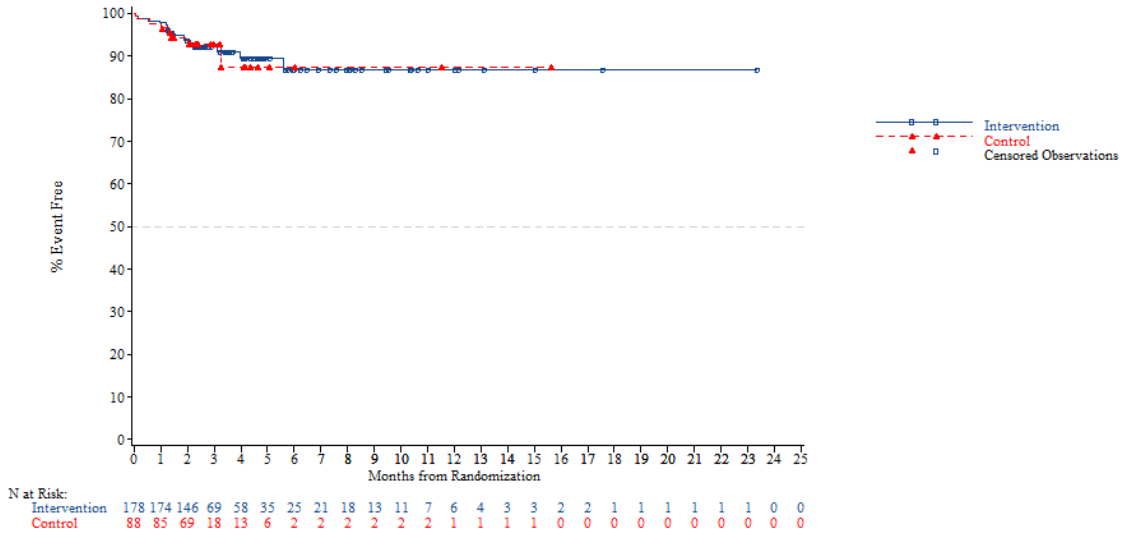
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

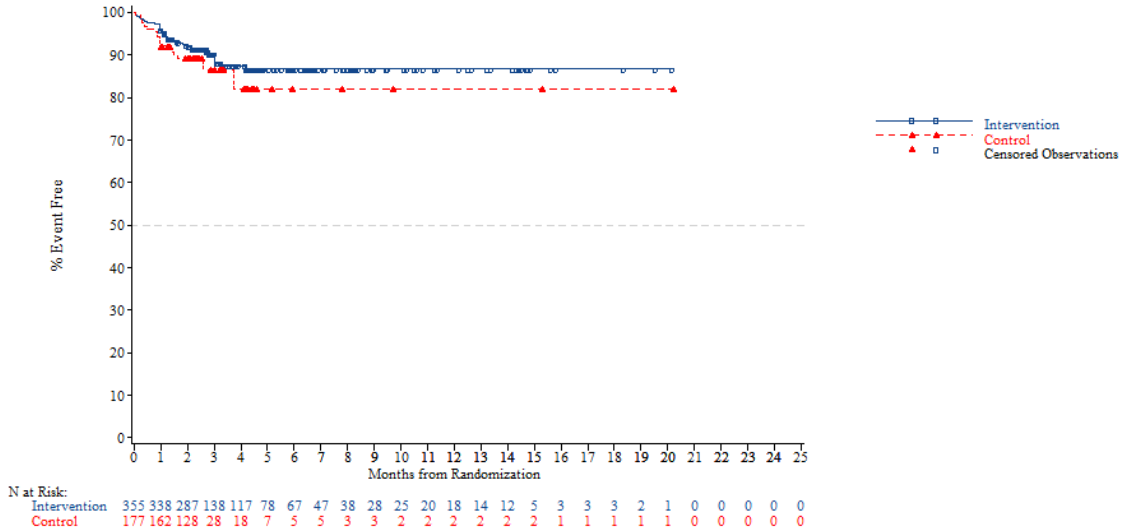


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

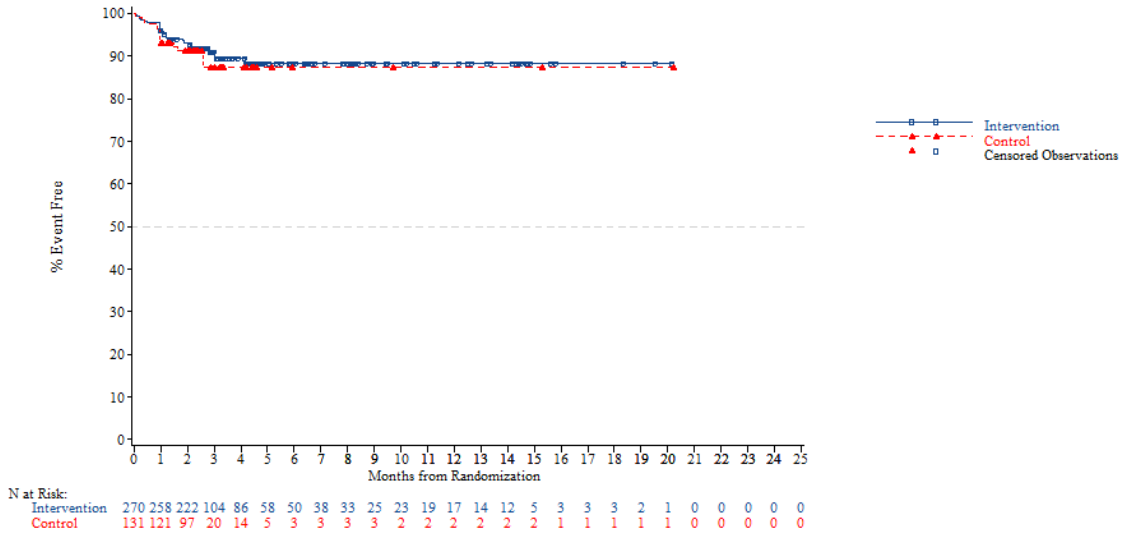
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

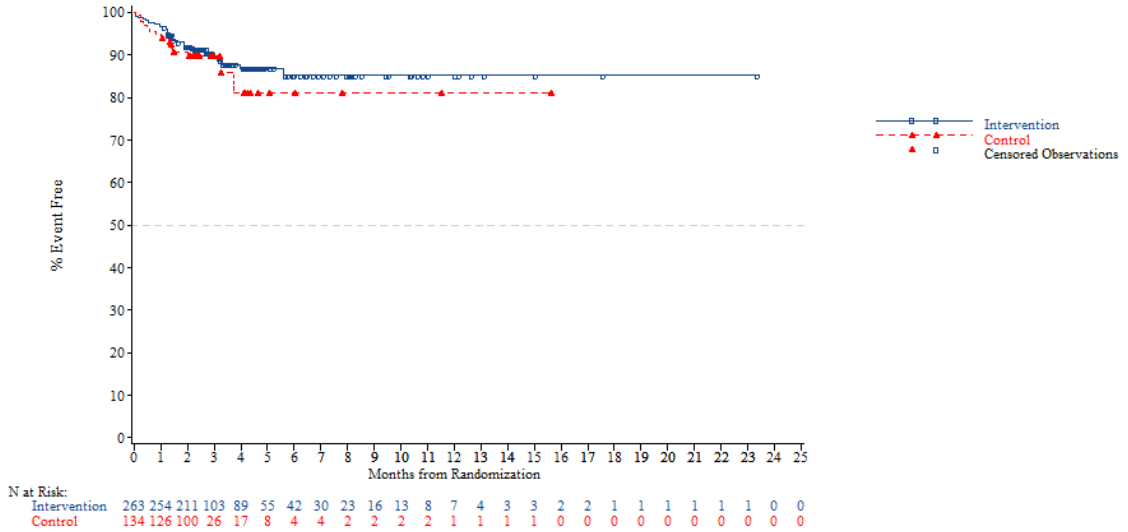


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

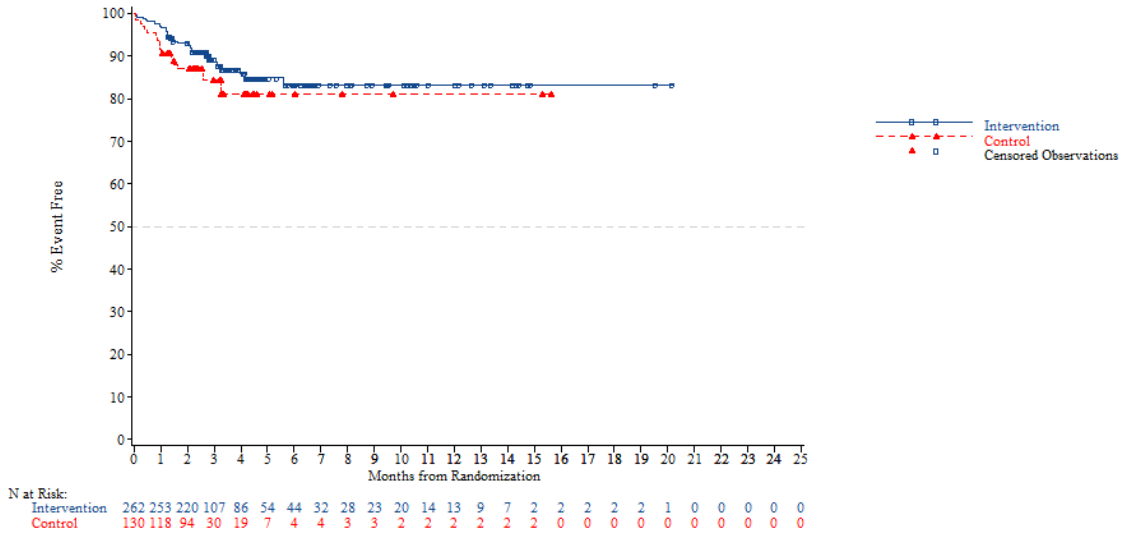
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

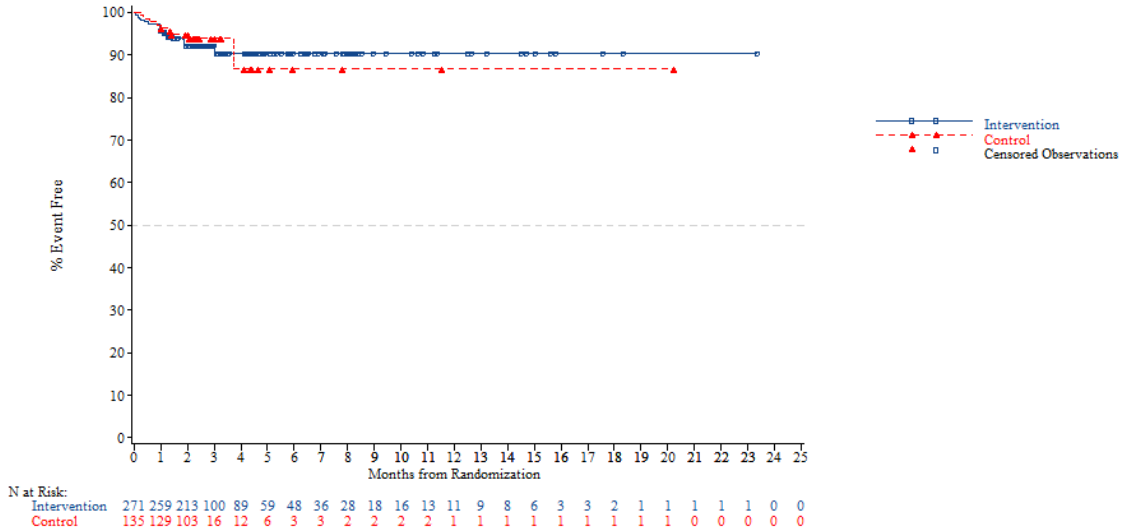


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

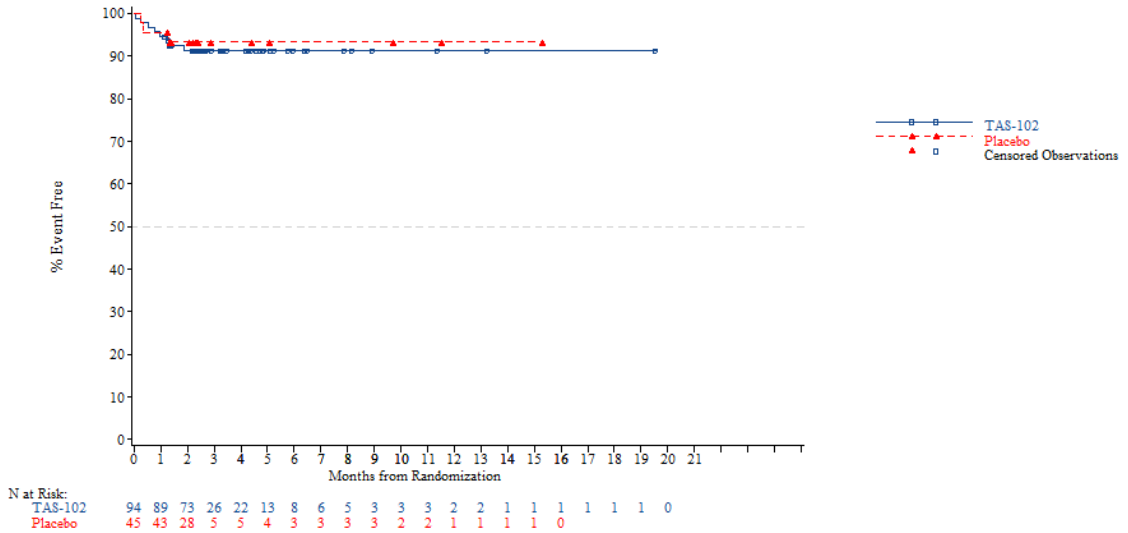
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

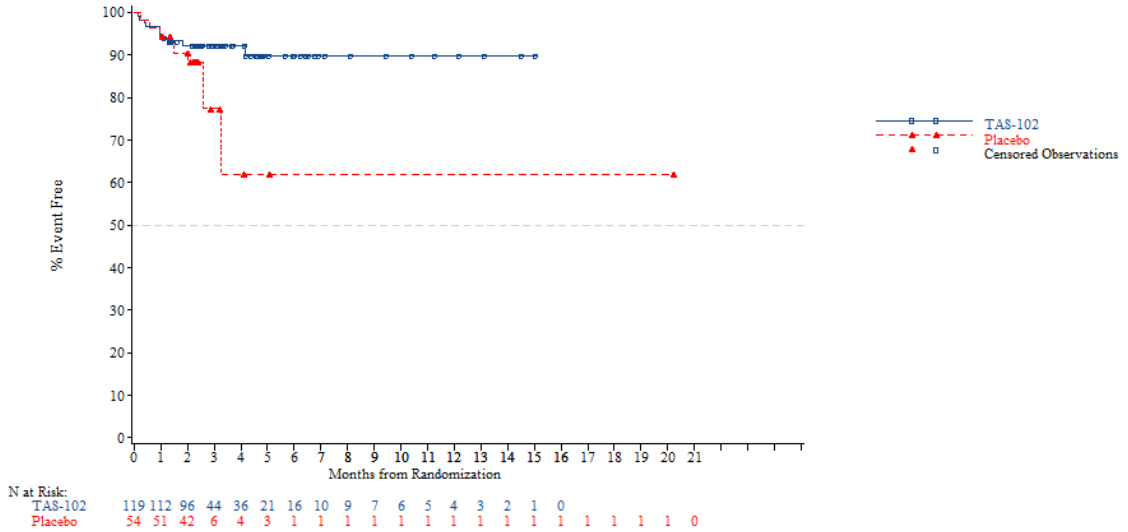


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

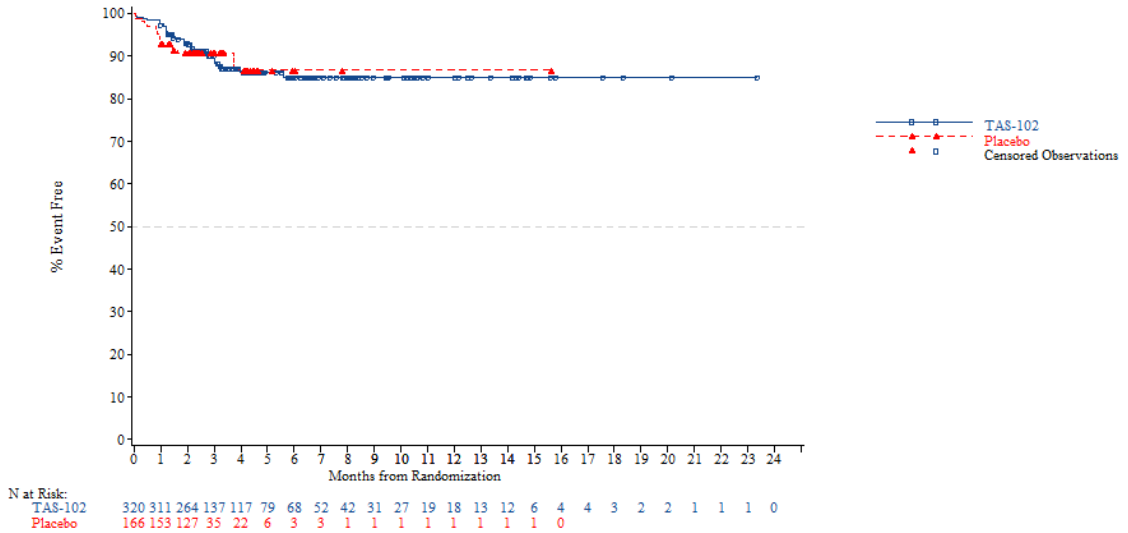
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

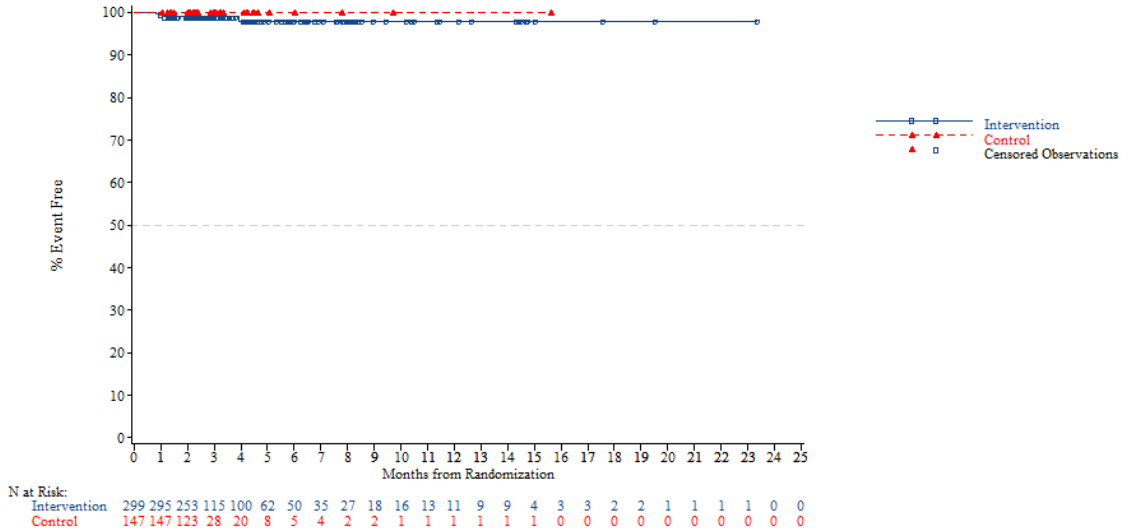


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

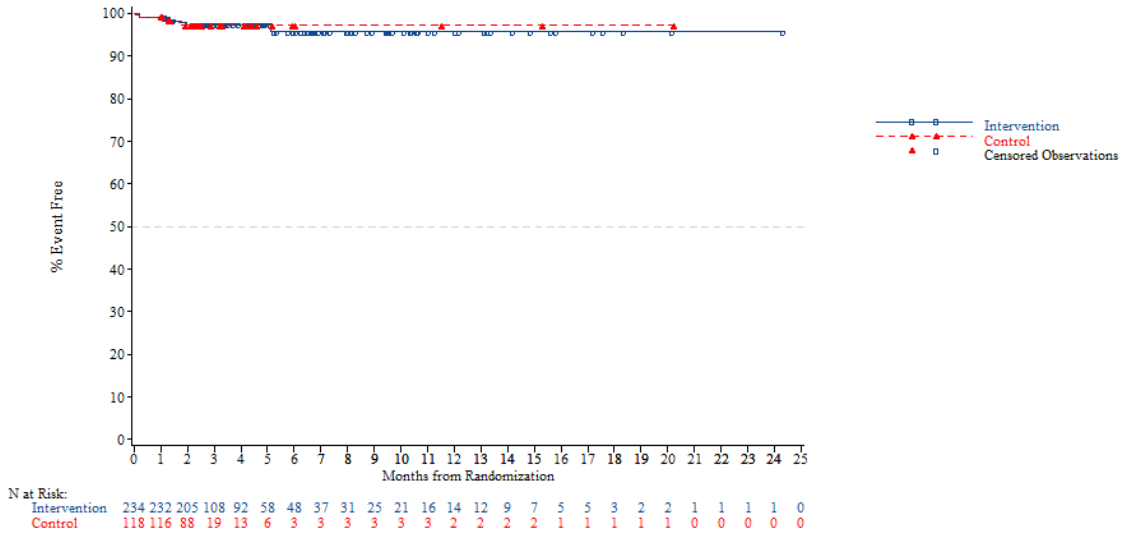
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pain
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

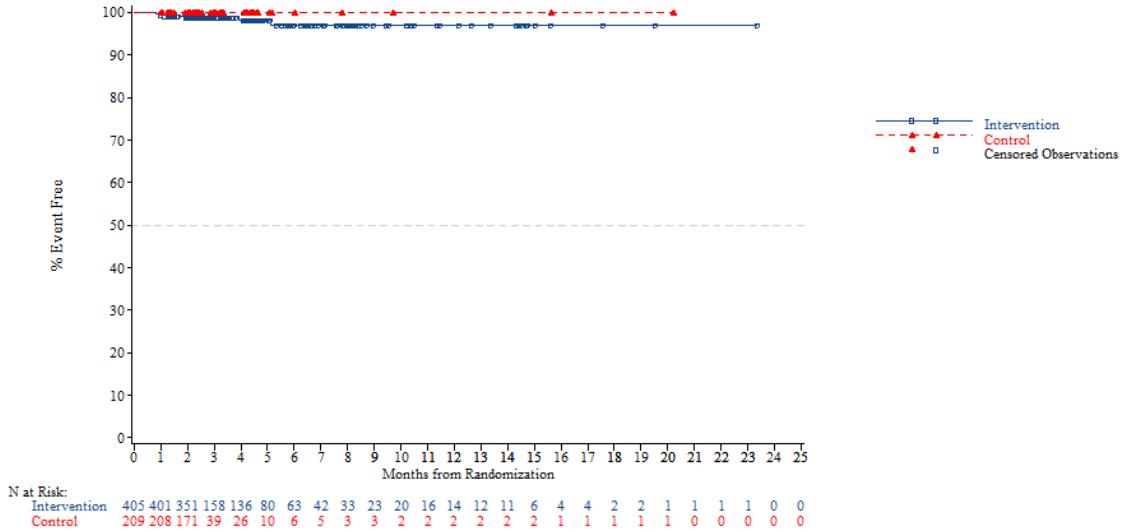


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pain
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

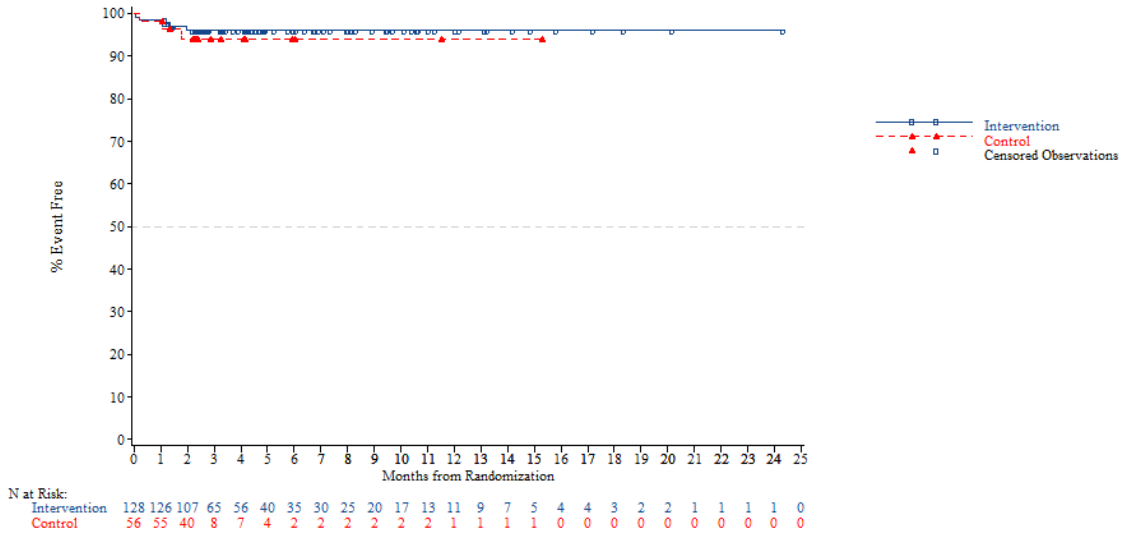
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pain
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

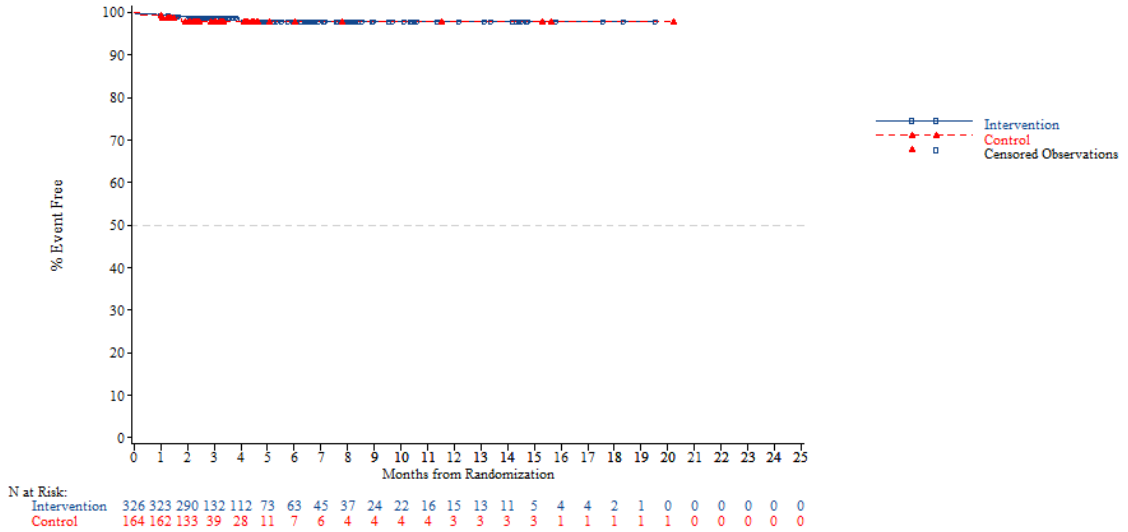


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pain
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

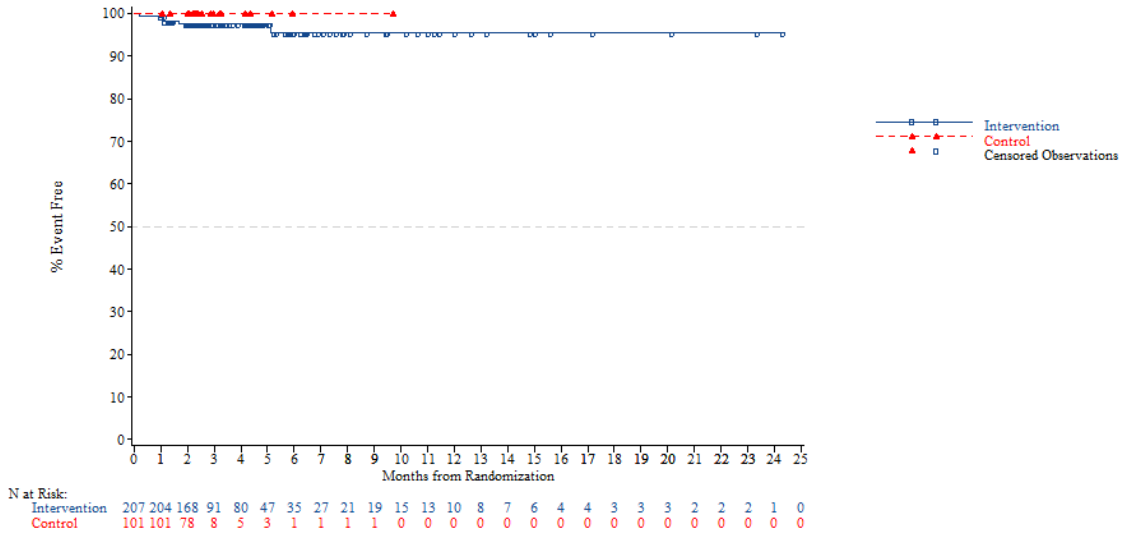
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pain
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

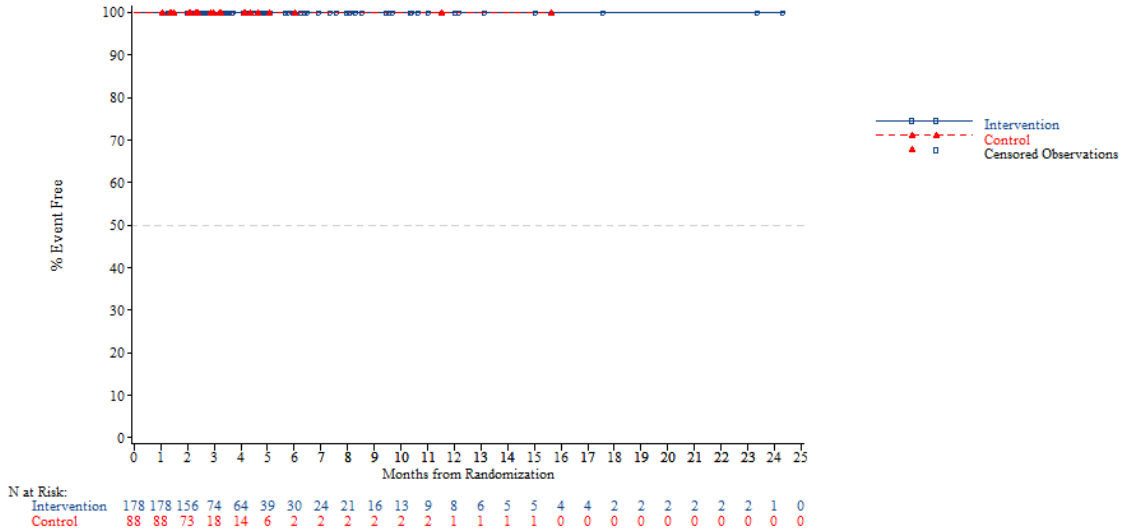


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pain
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

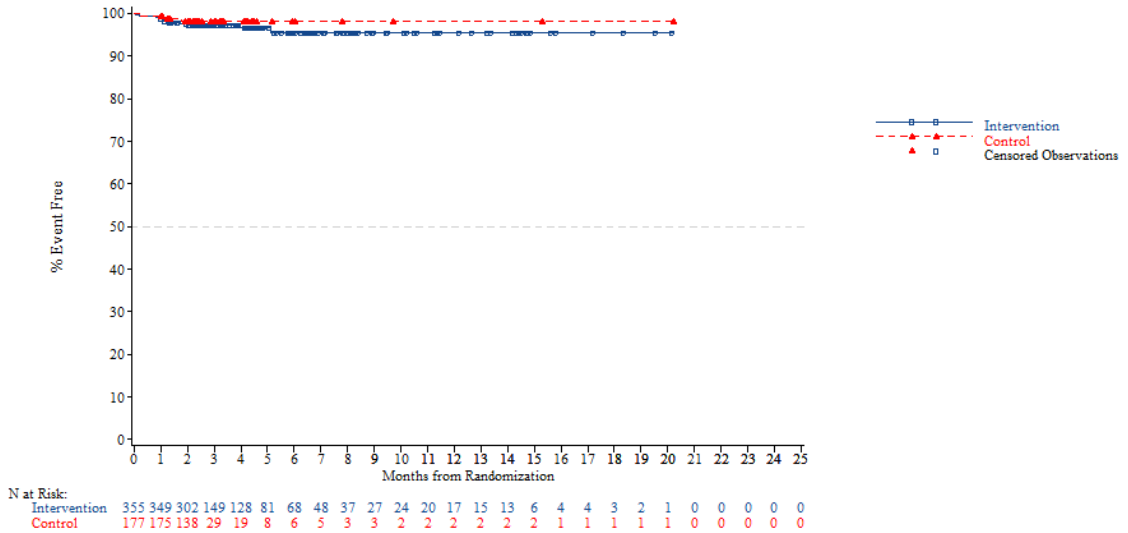
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pain
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

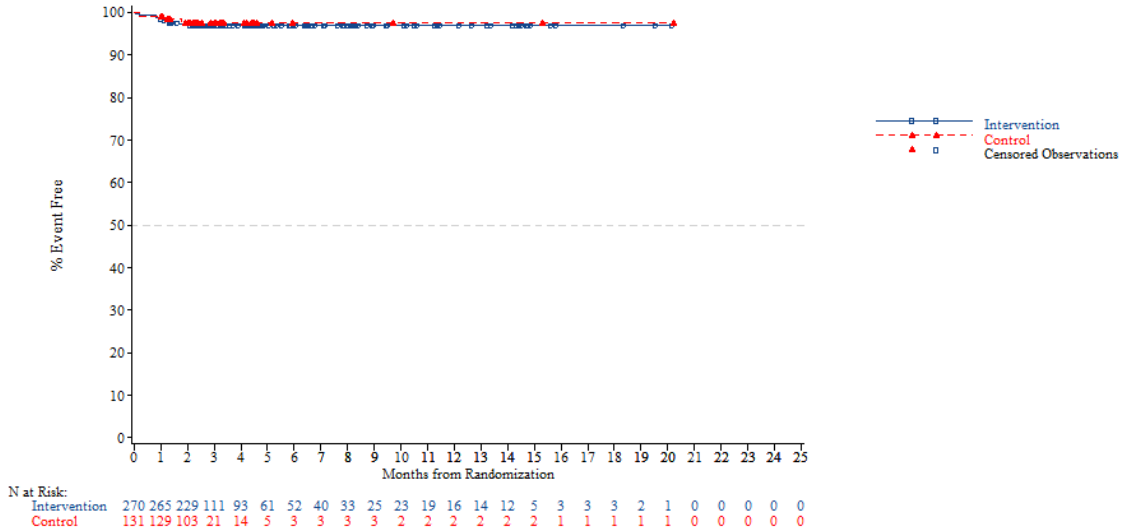


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pain
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

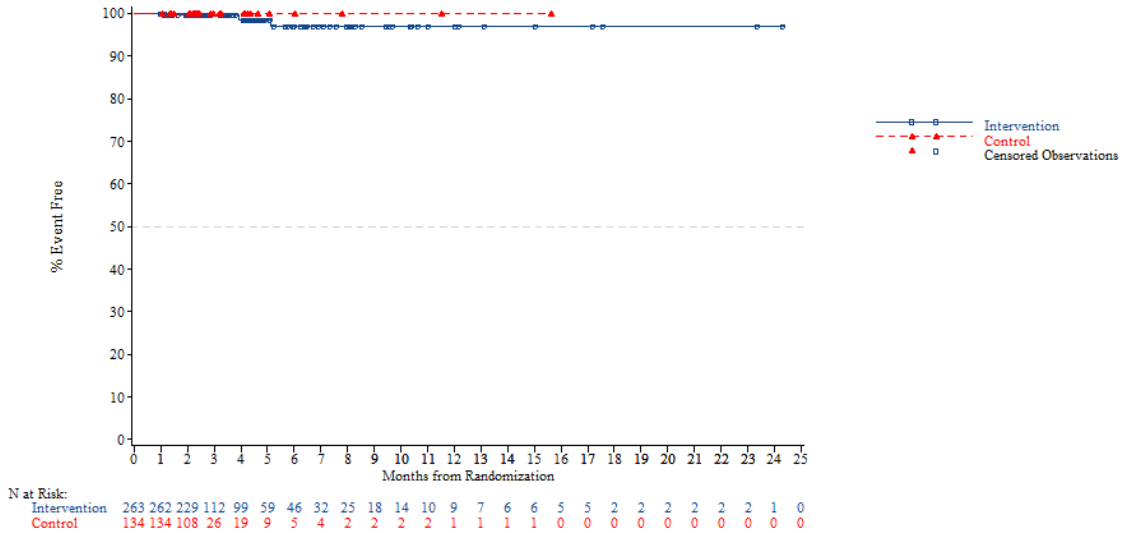
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pain
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

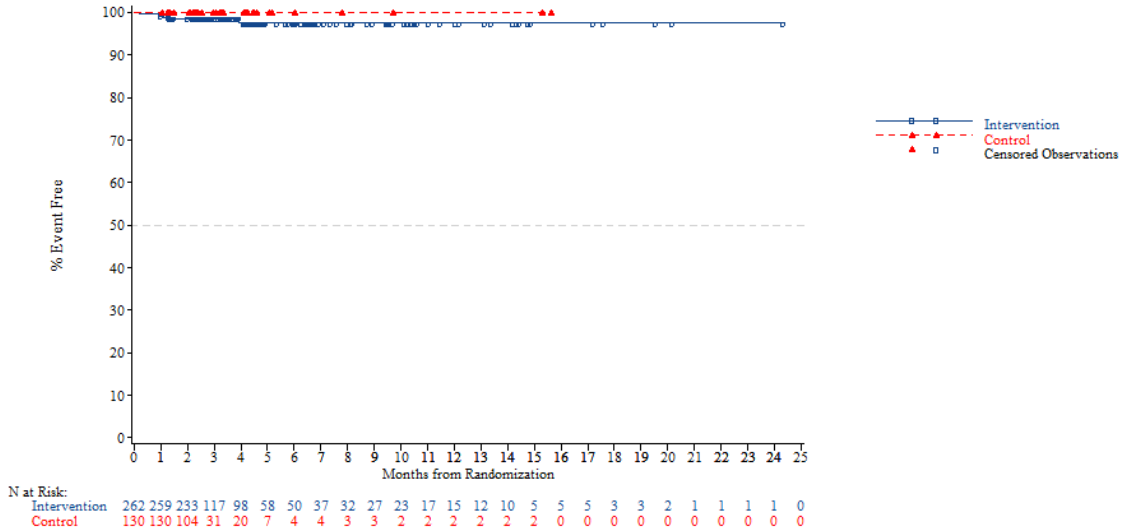


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pain
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

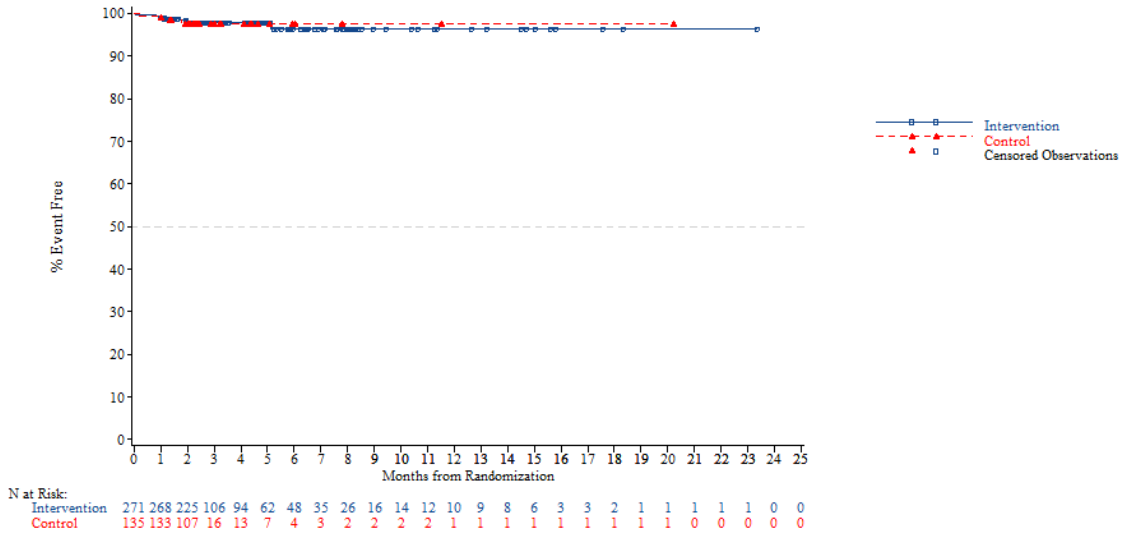
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pain
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

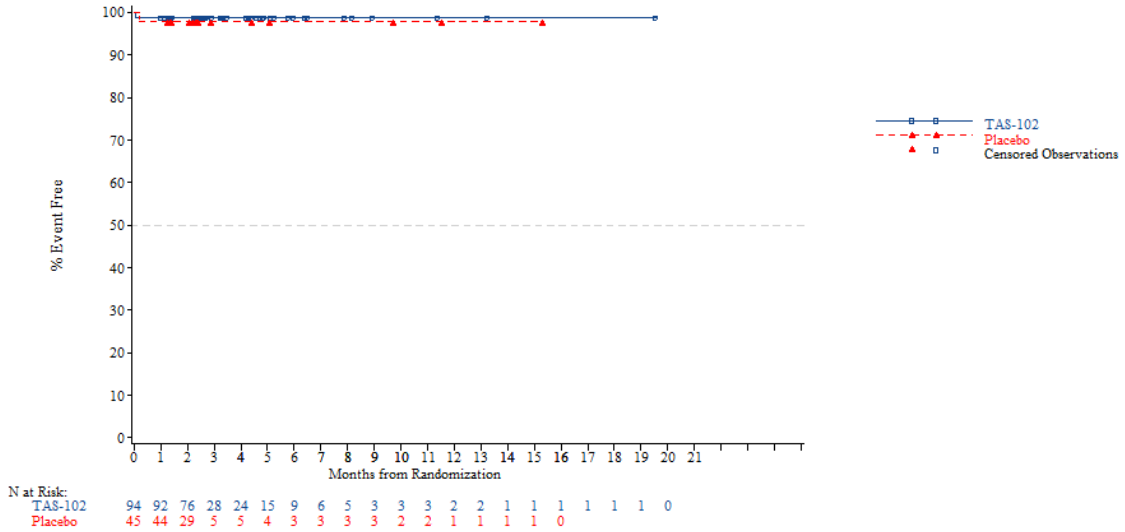


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pain
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

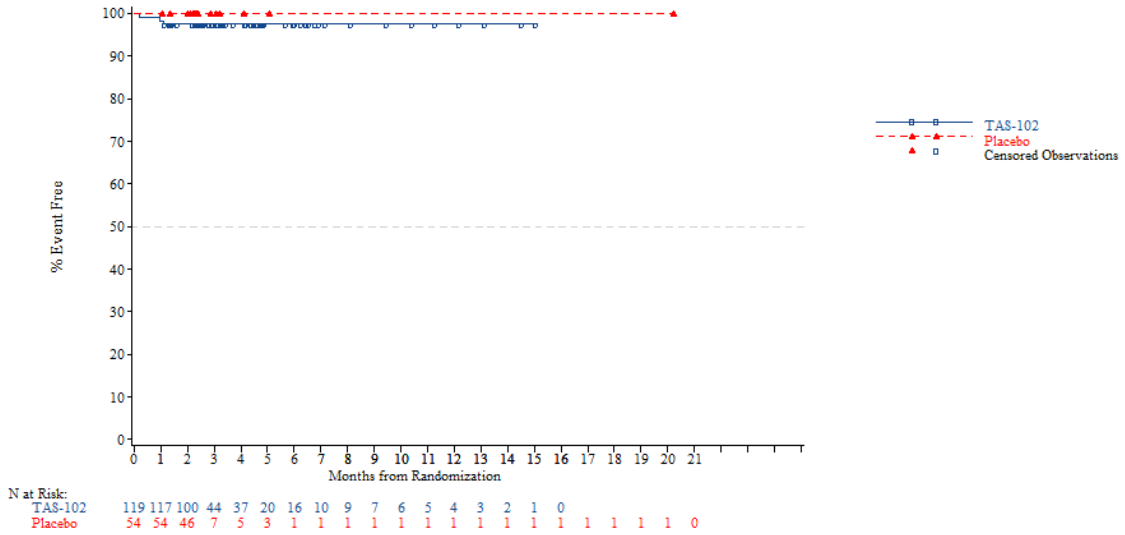
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pain
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

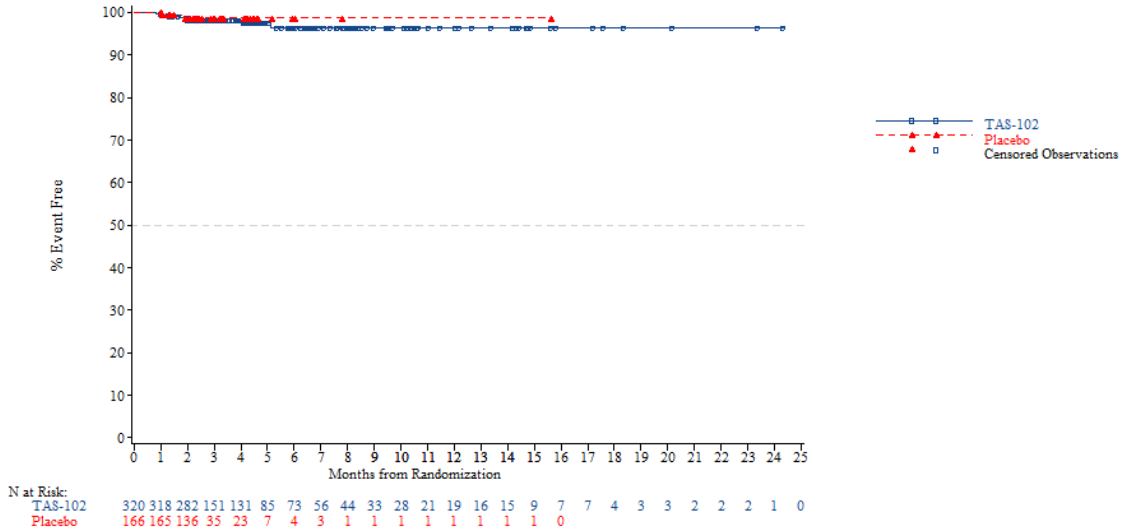


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pain
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

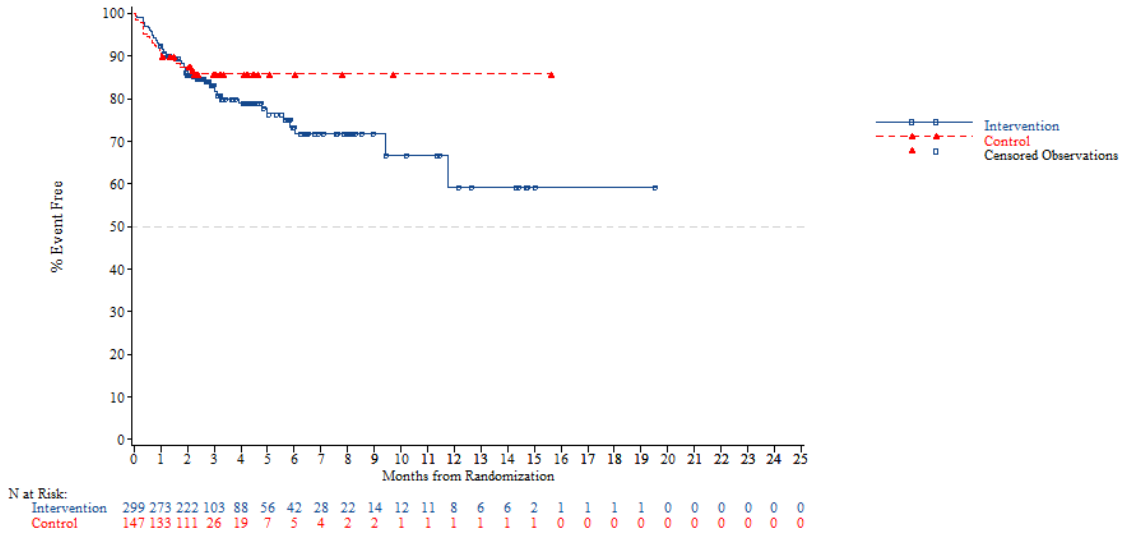
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pain
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

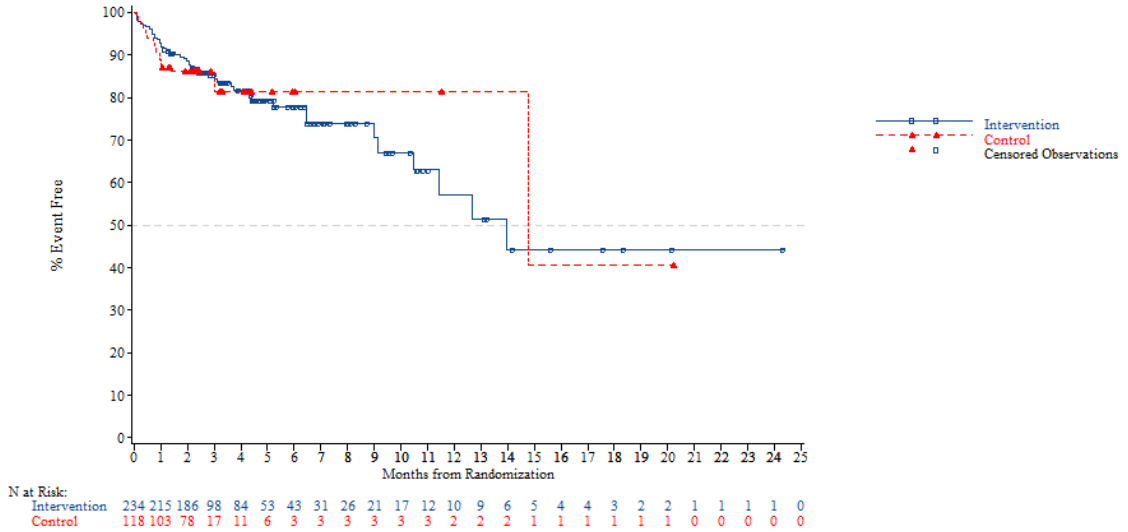


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

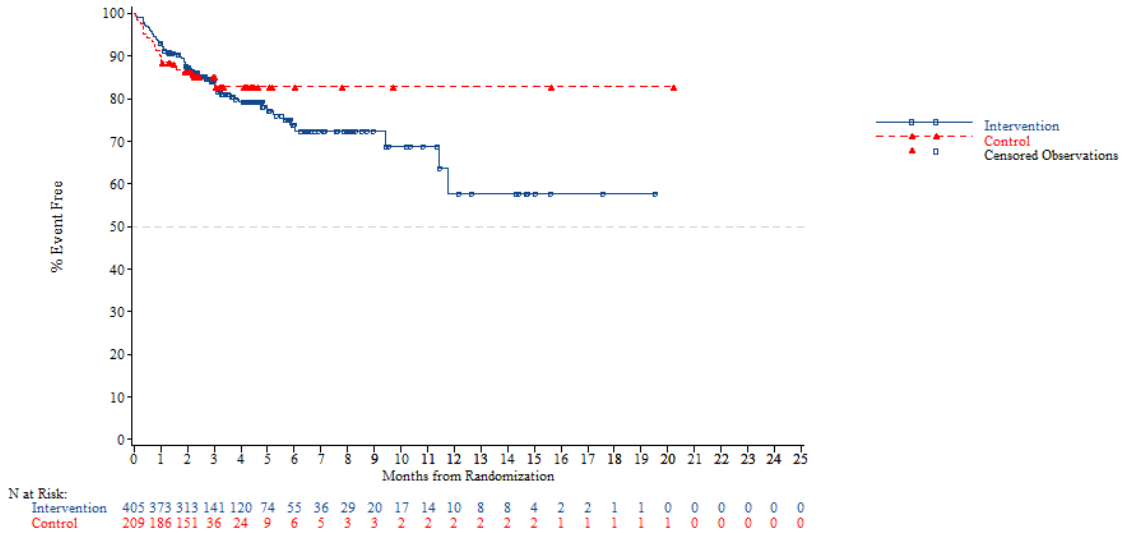
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

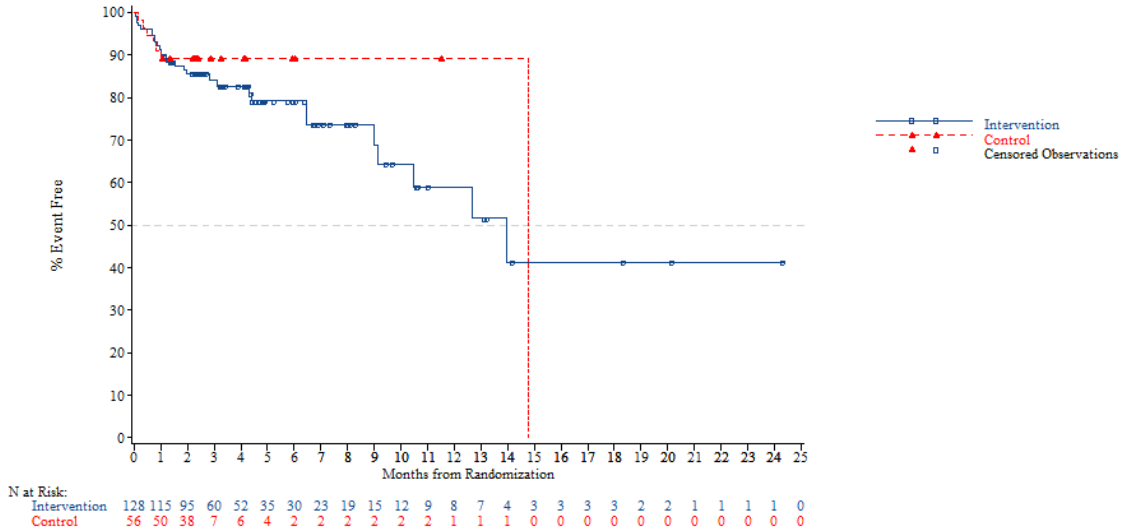


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

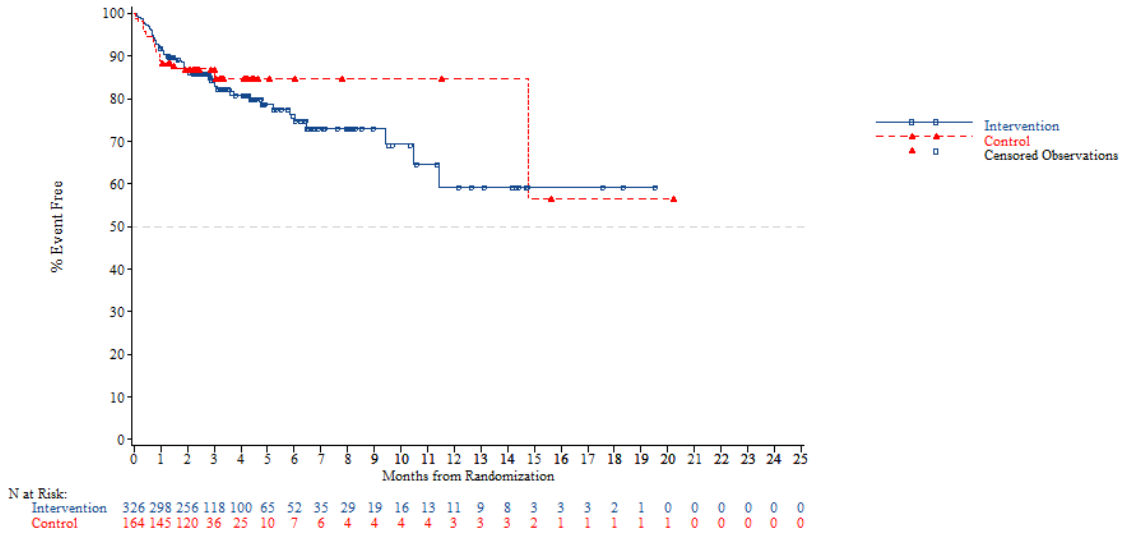
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

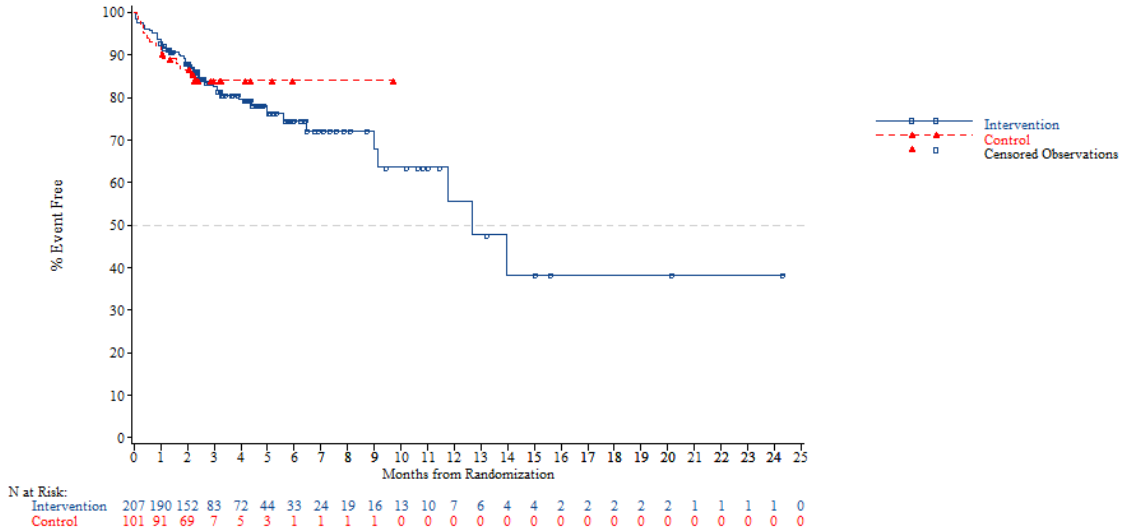


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

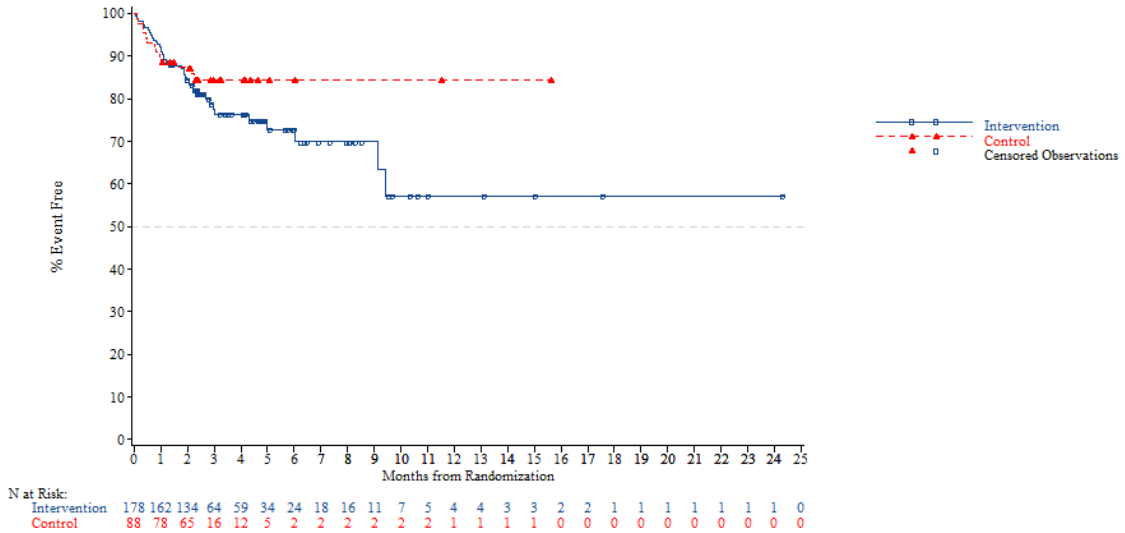
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

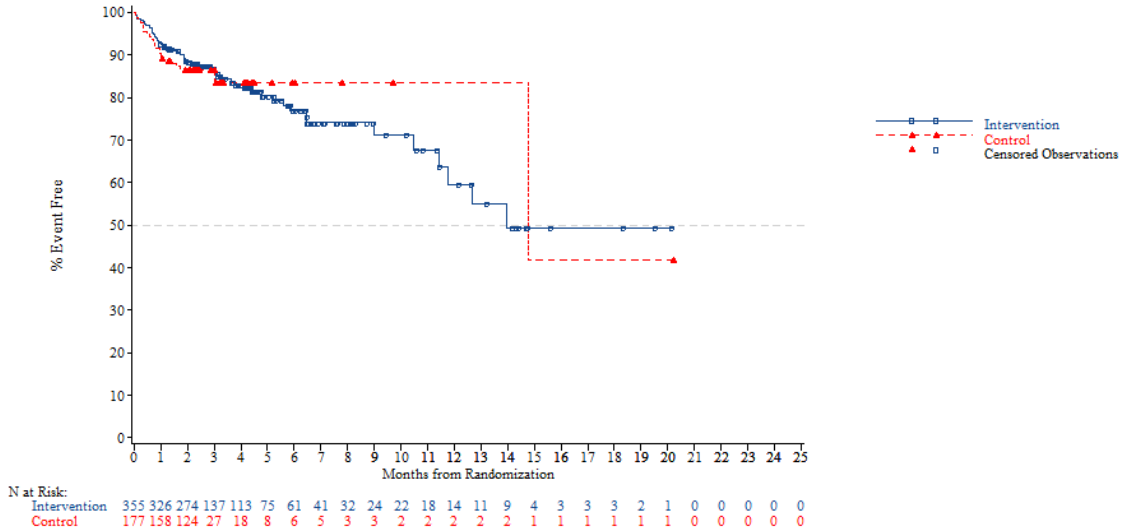


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

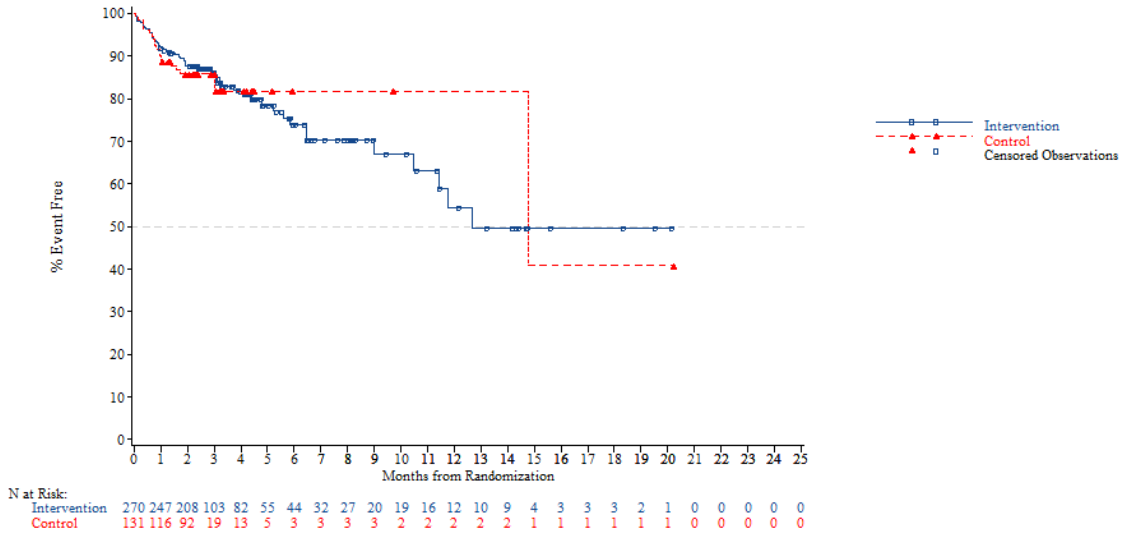
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

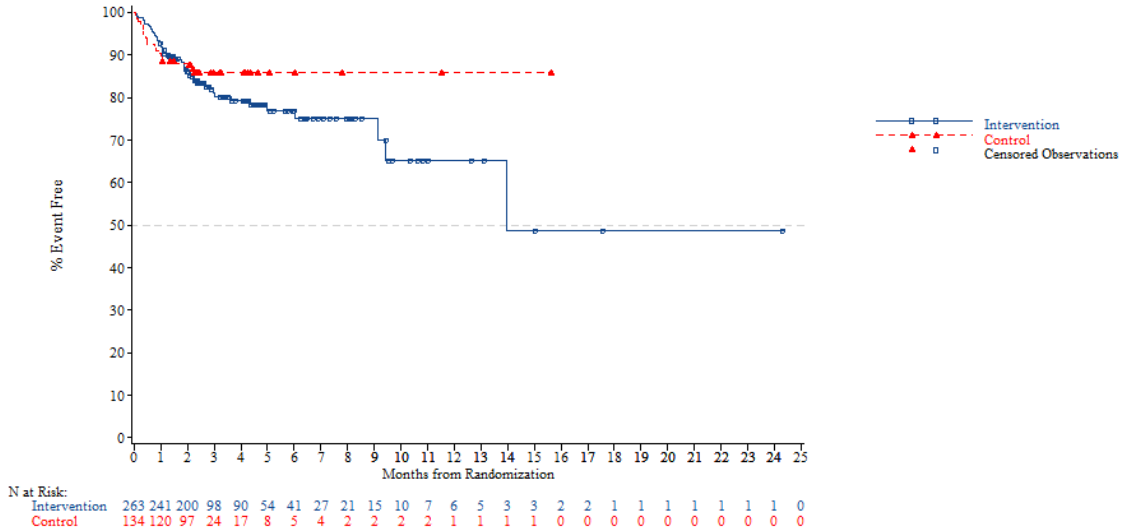


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

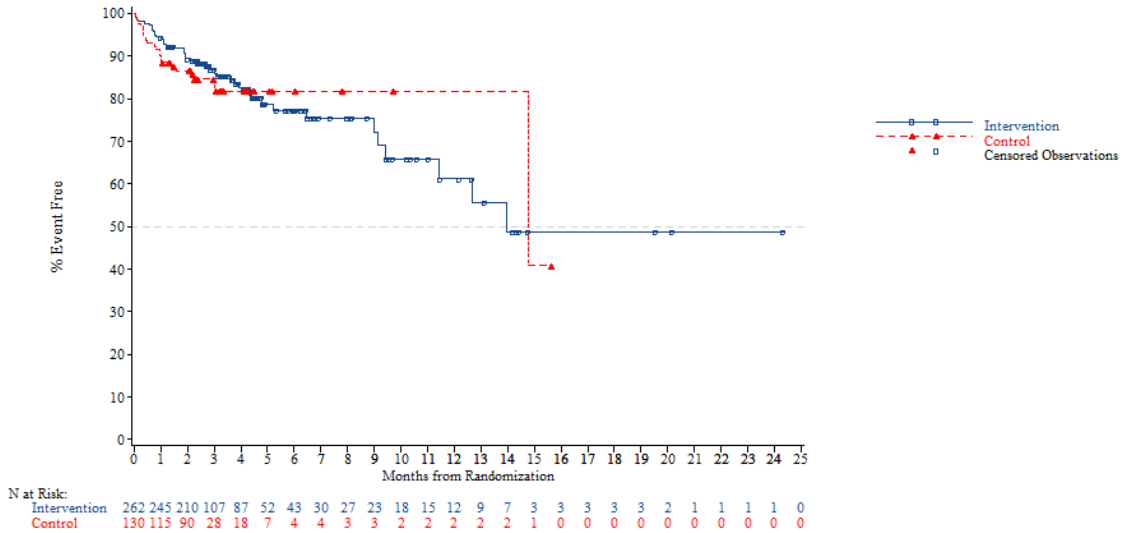
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

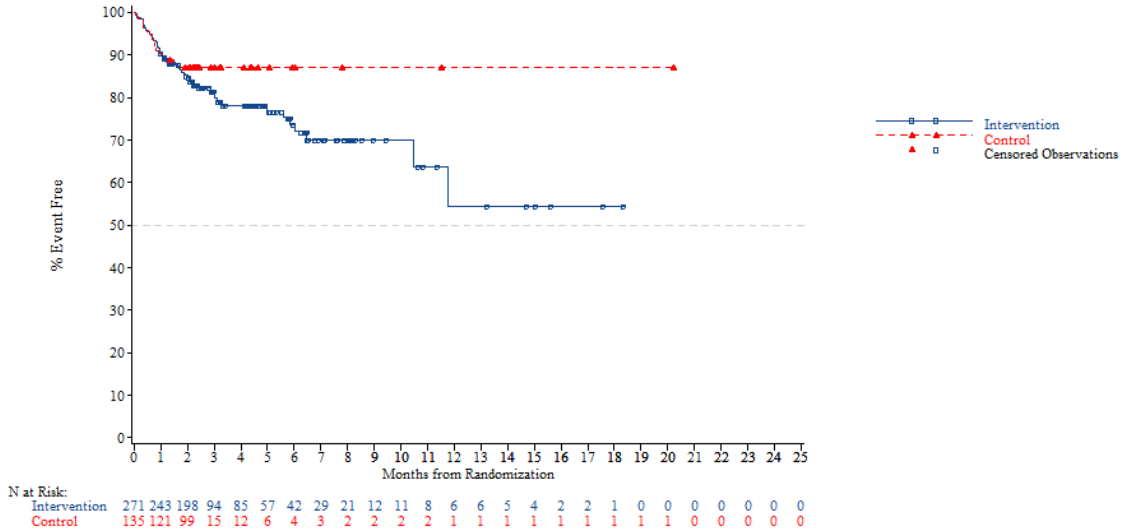


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

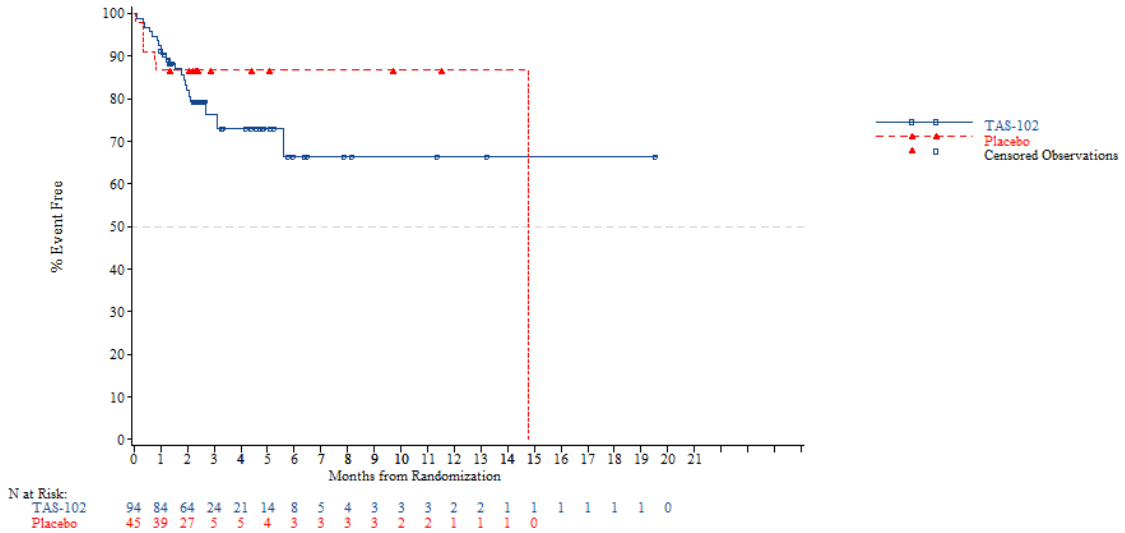
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

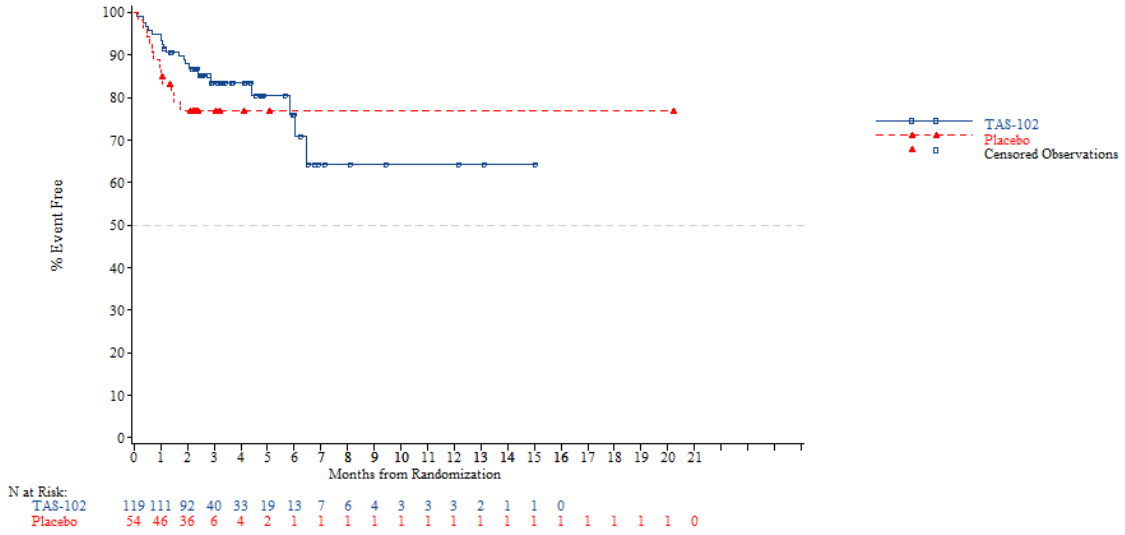


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

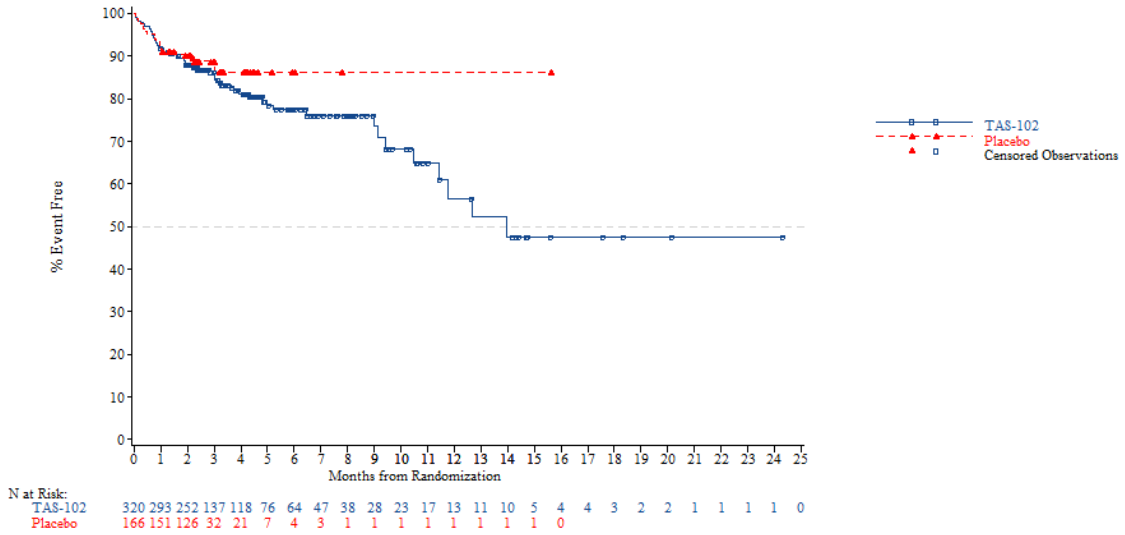
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

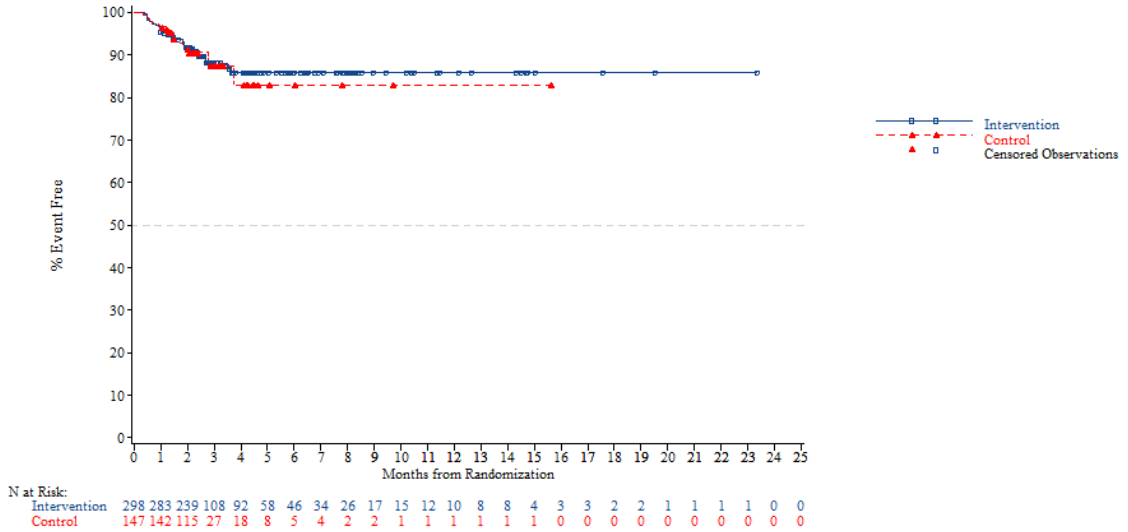


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

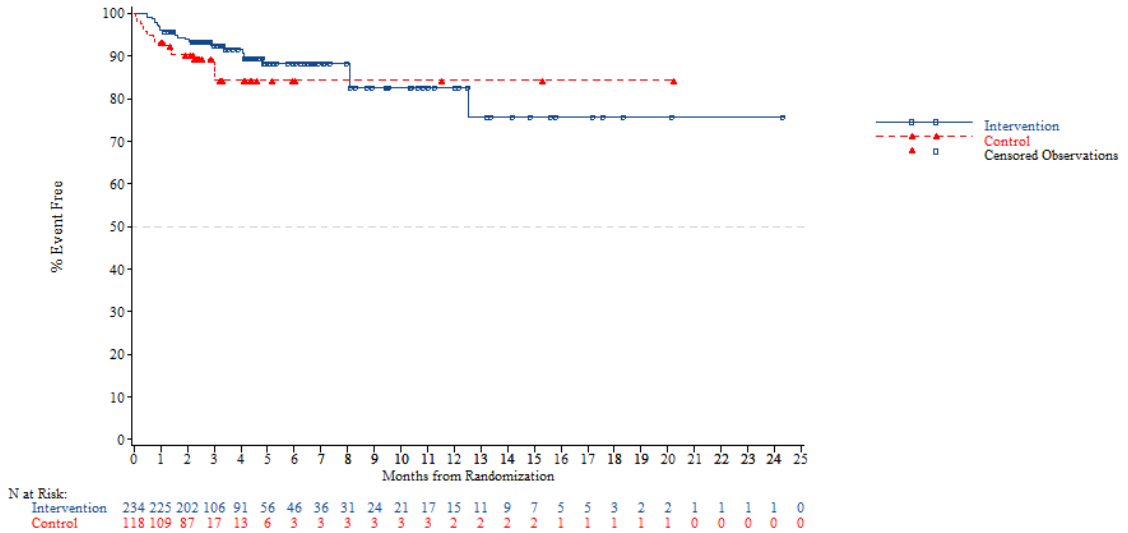
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

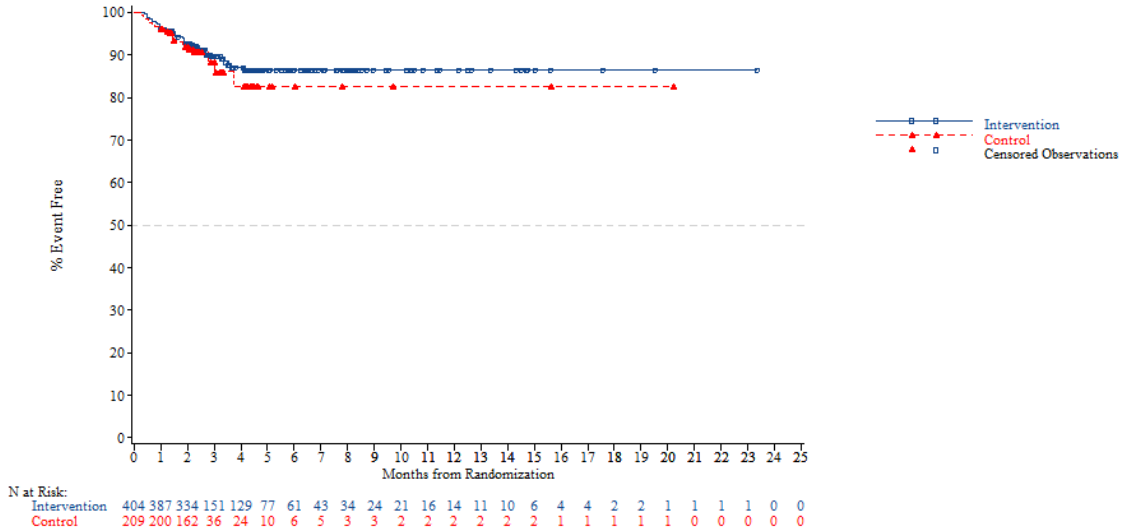


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

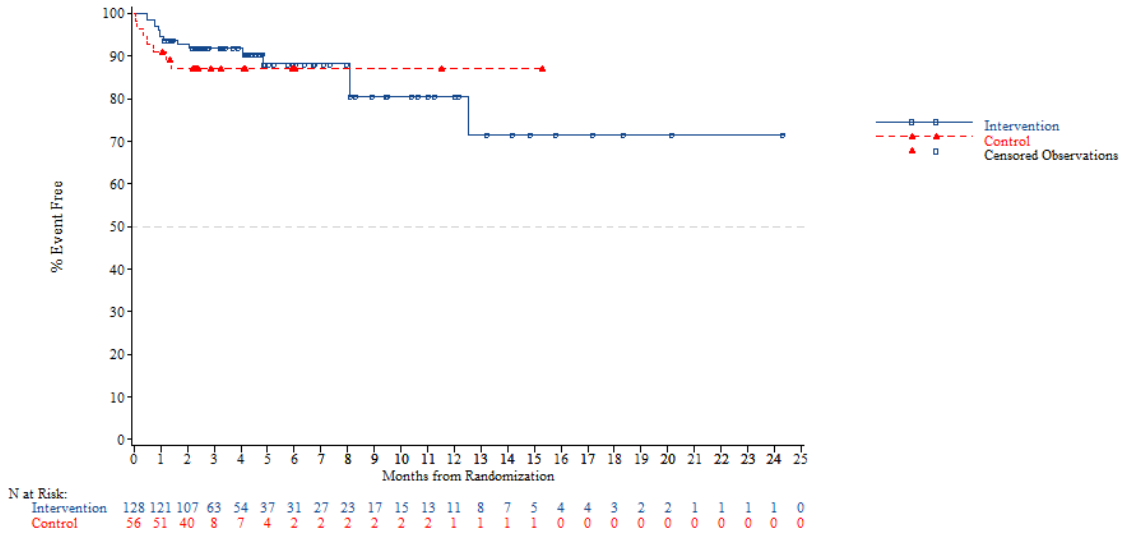
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

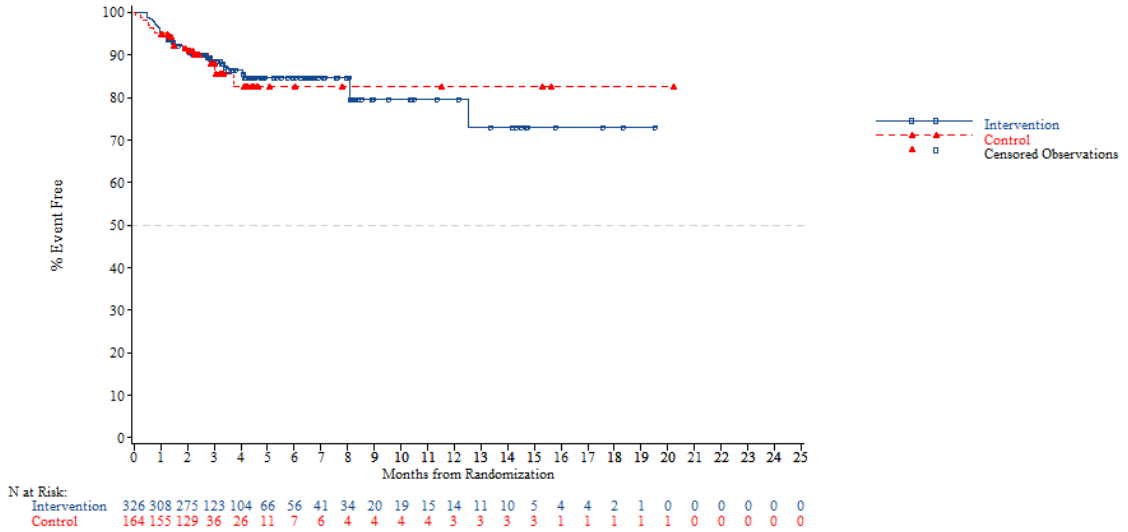


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

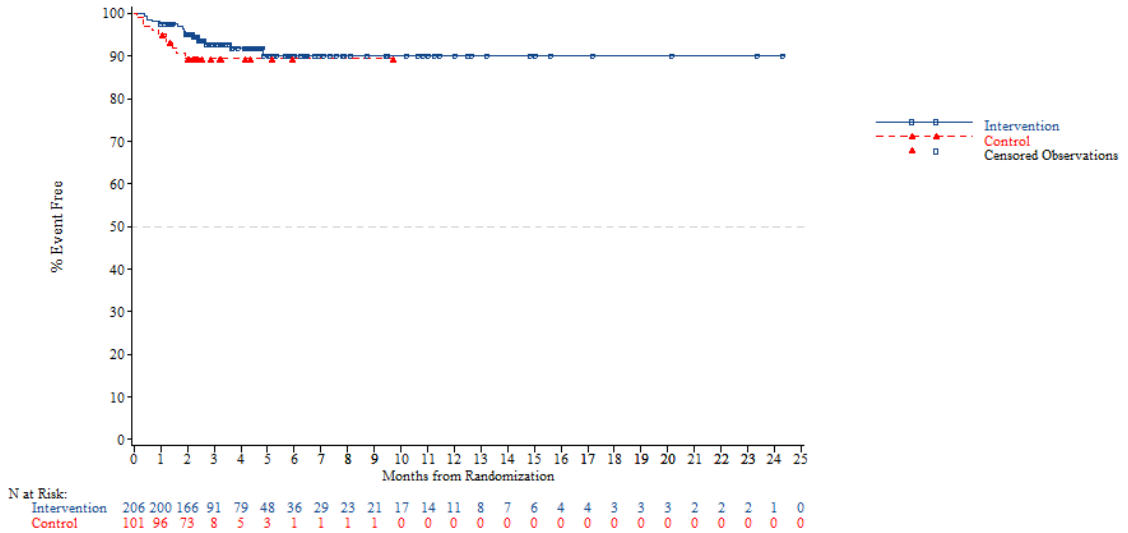
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

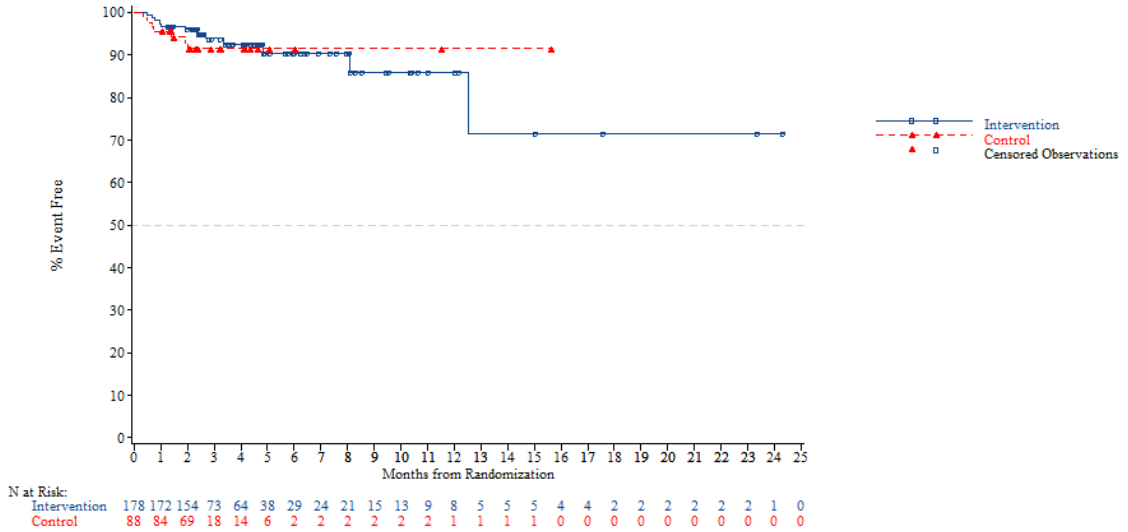


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

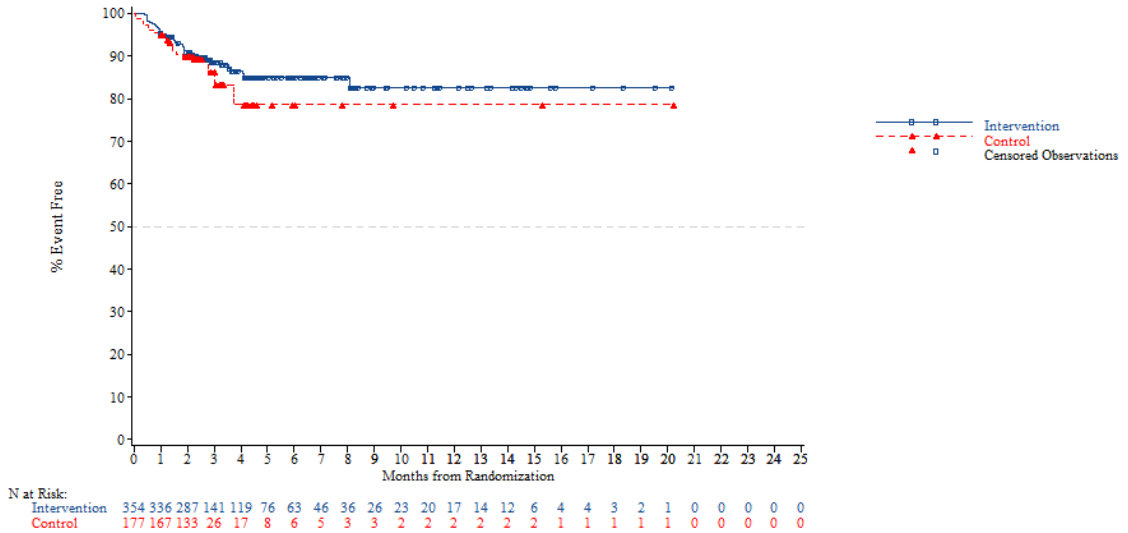
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

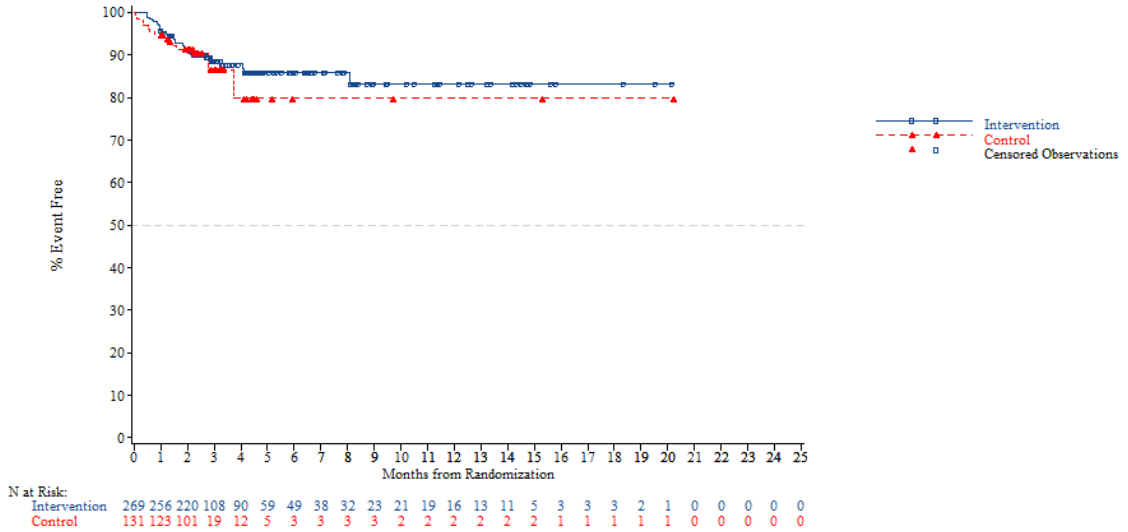


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

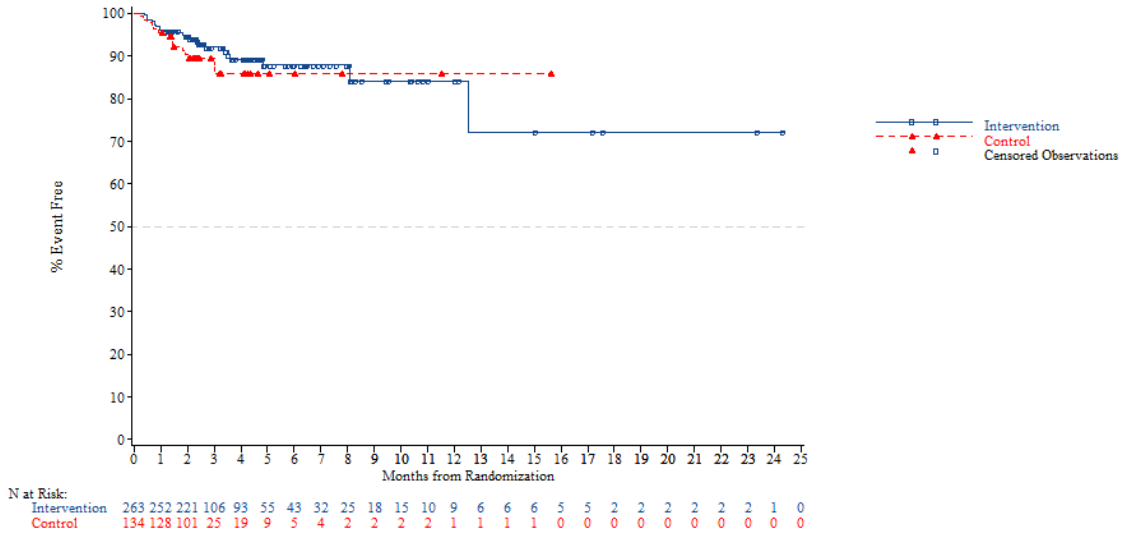
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

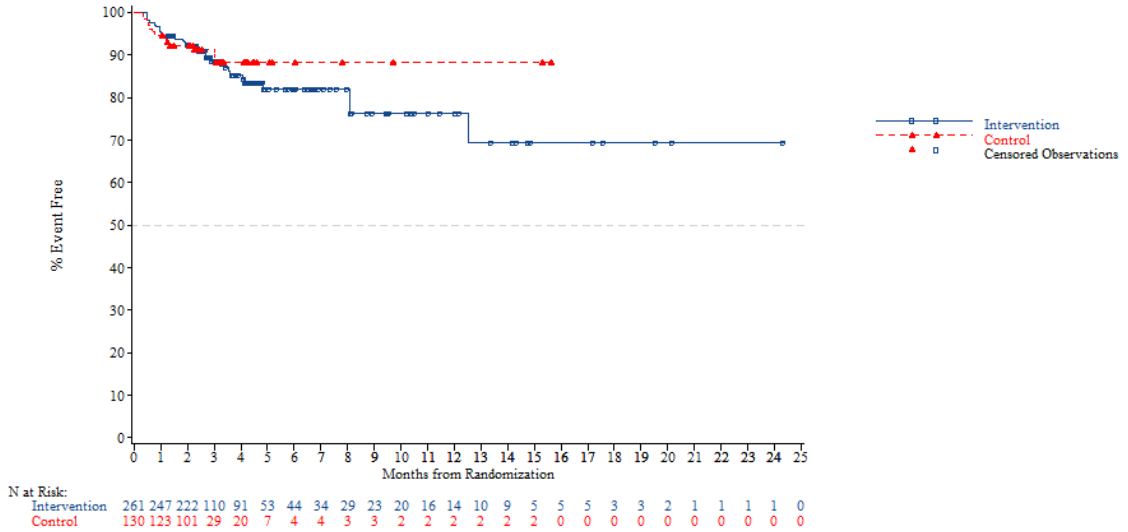


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

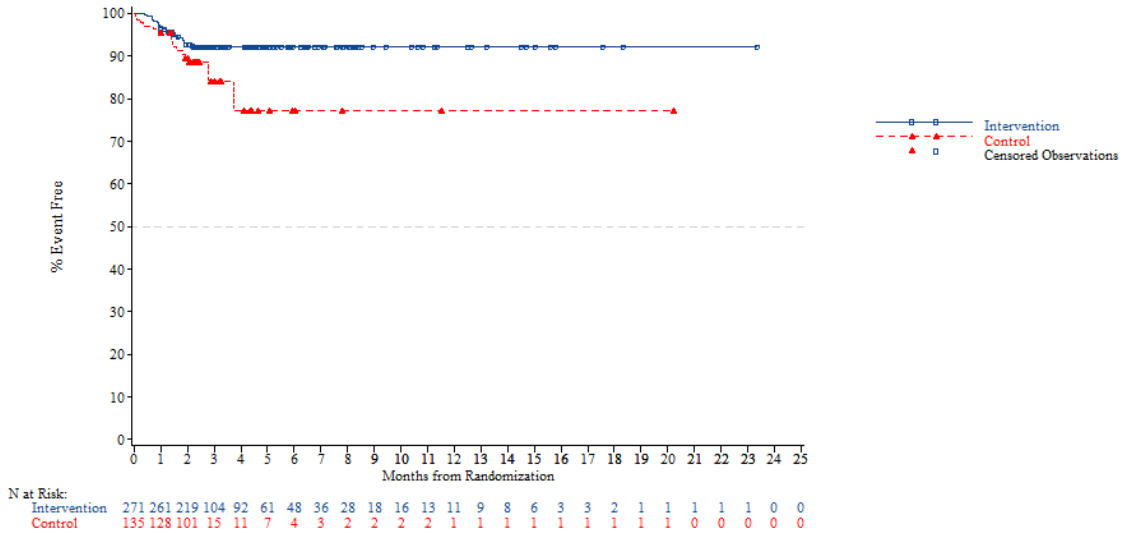
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

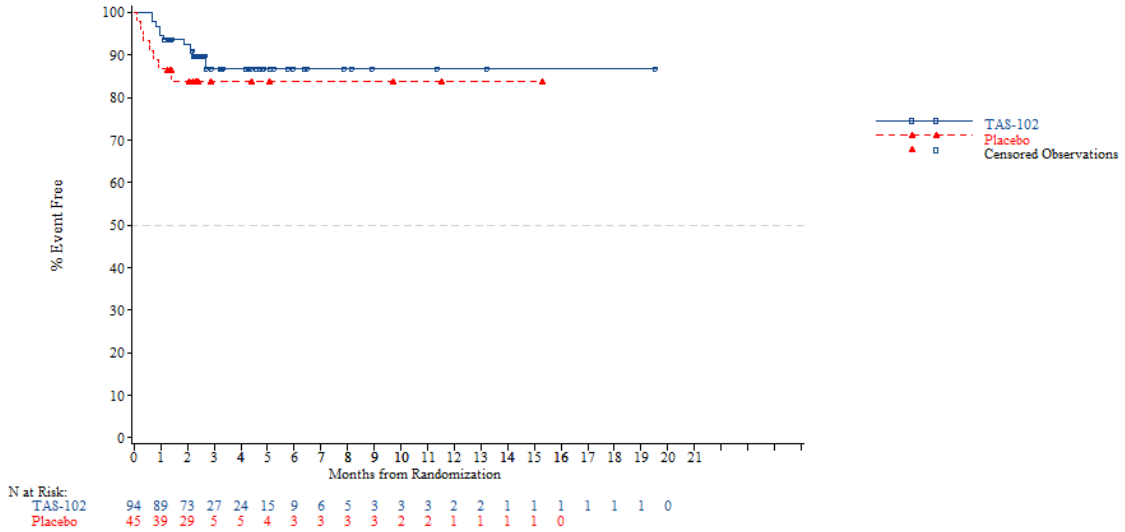


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

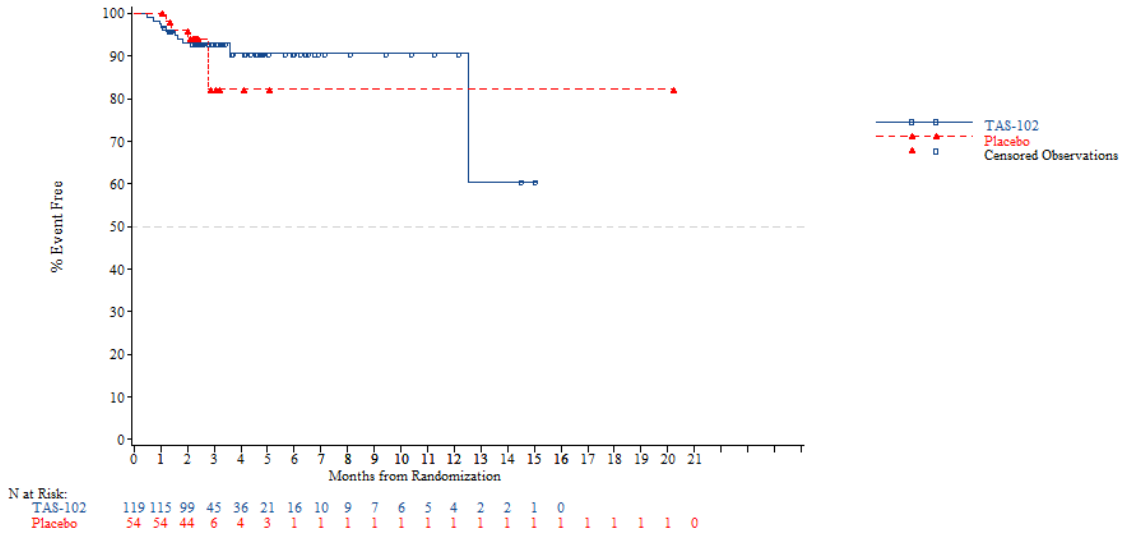
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

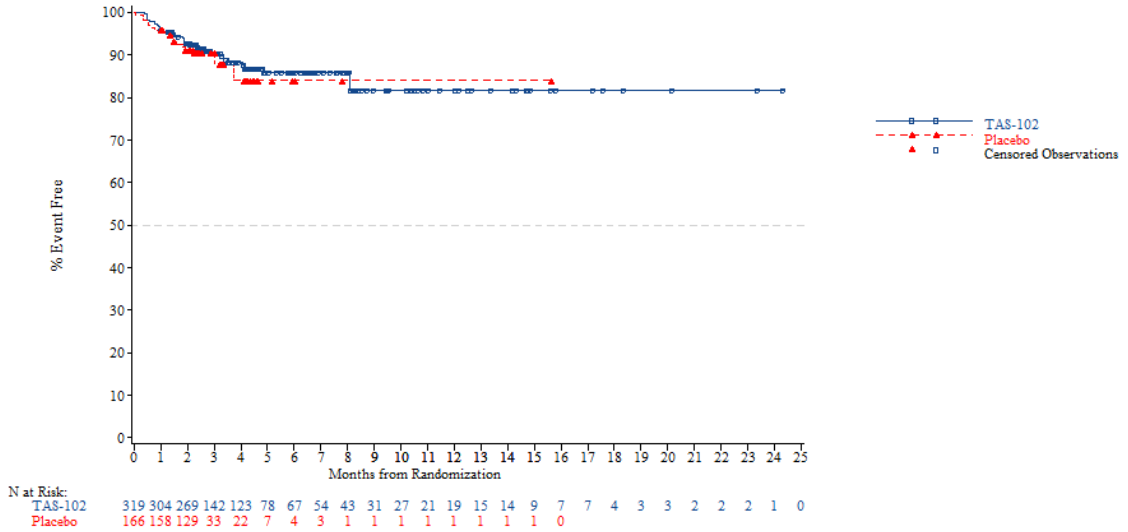


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

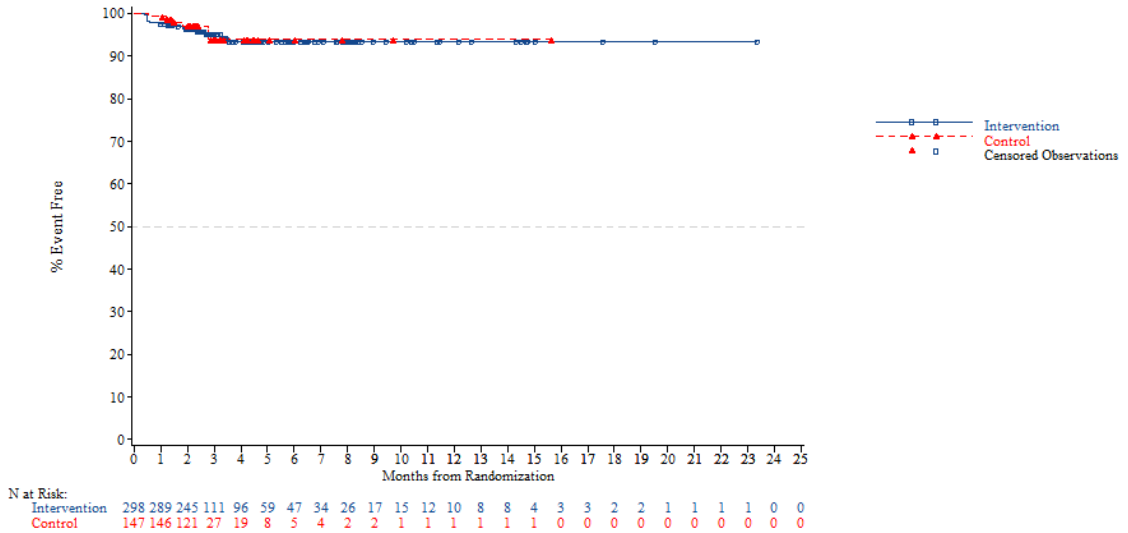
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

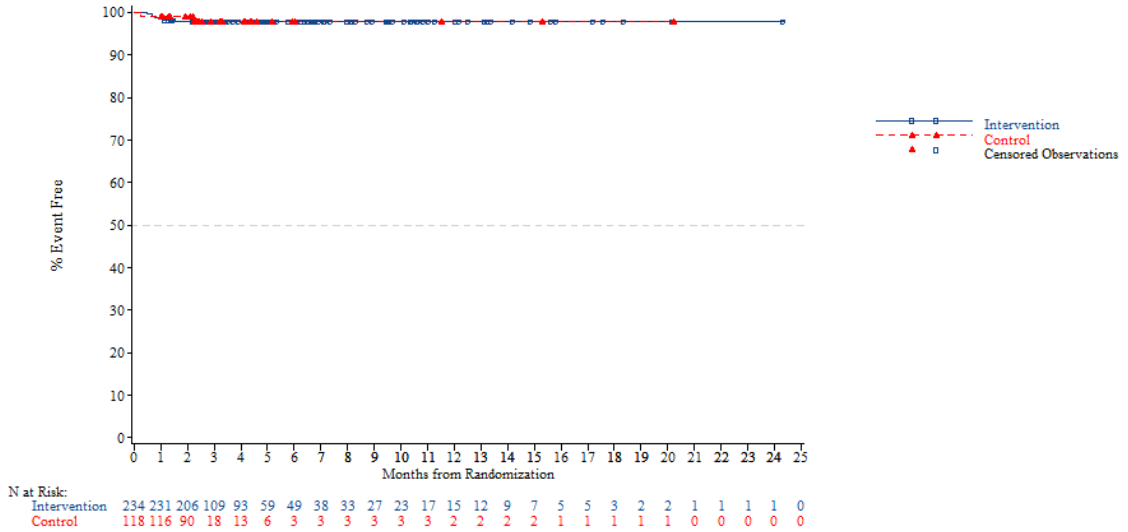


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

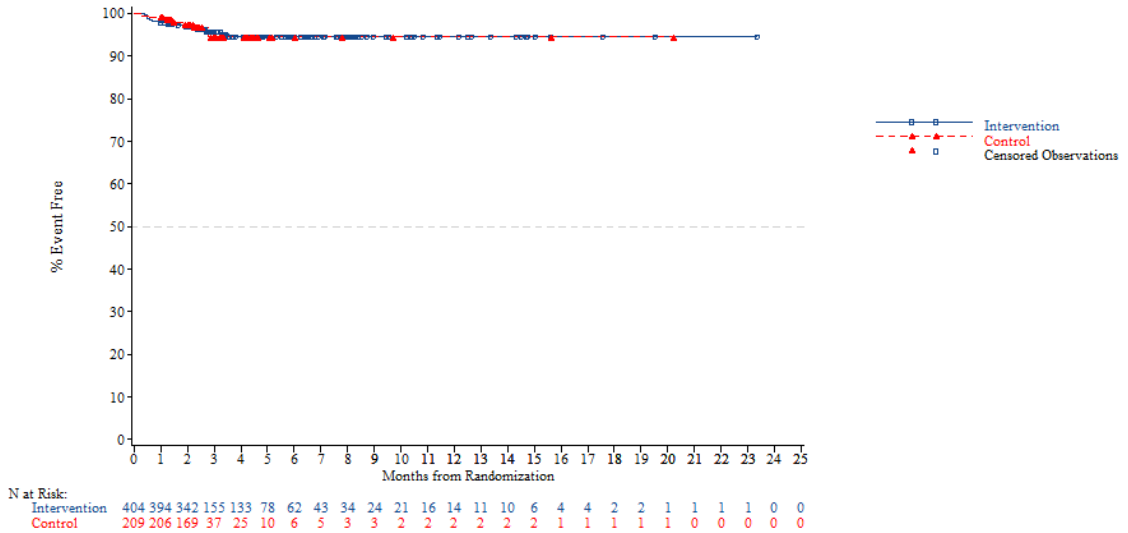
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

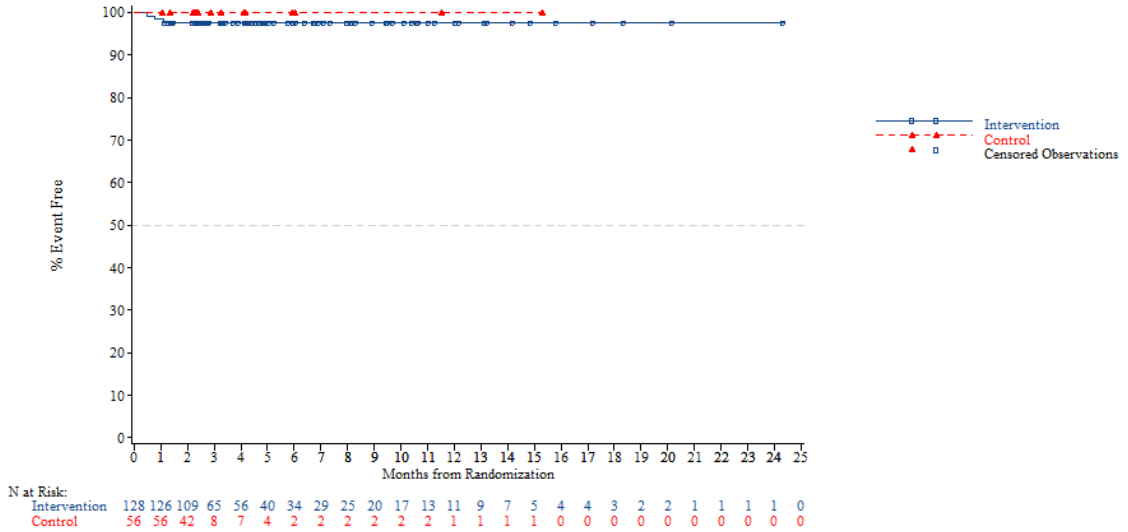


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

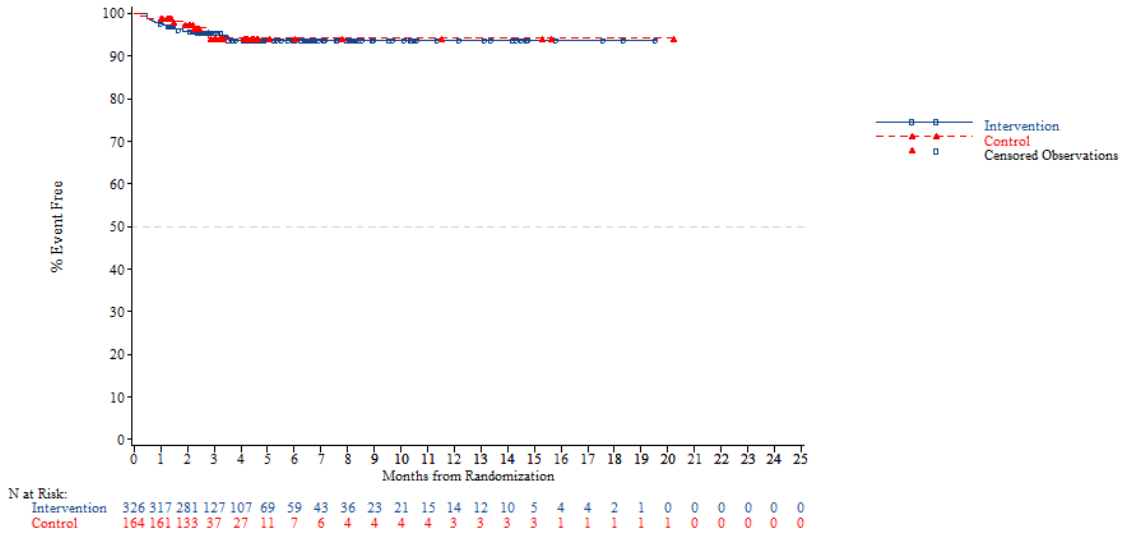
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

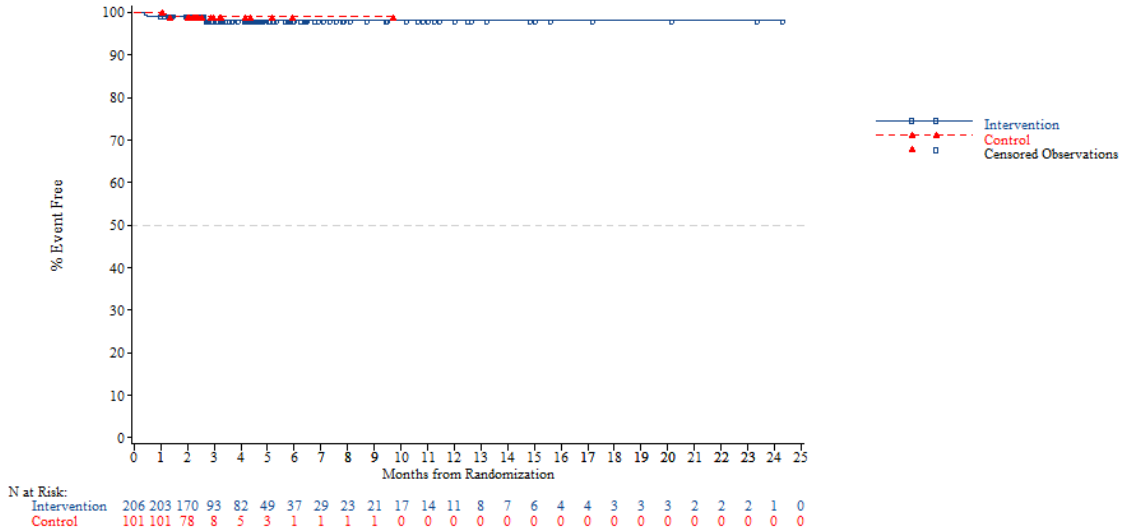


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

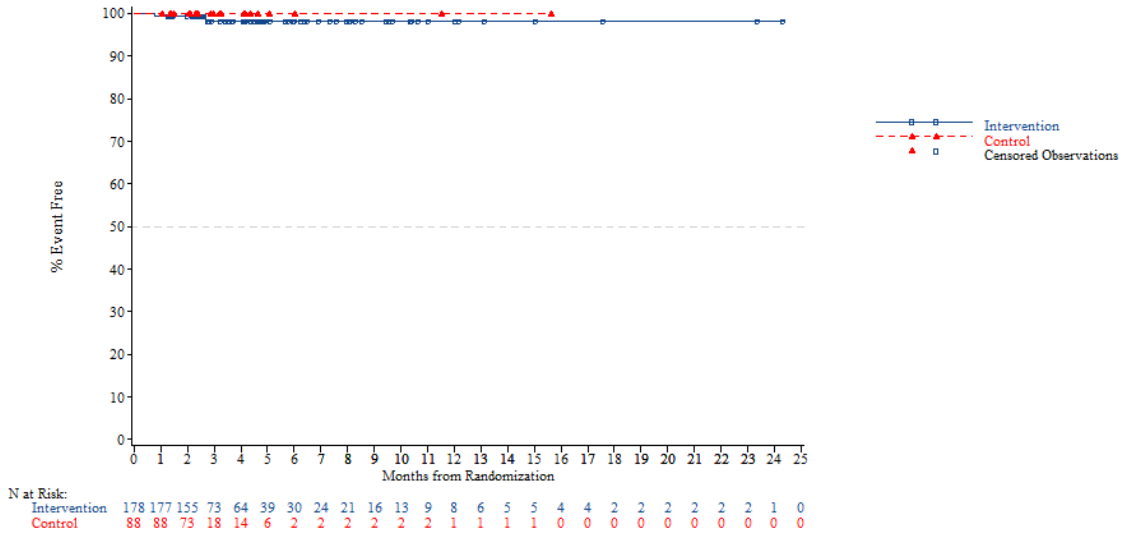
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

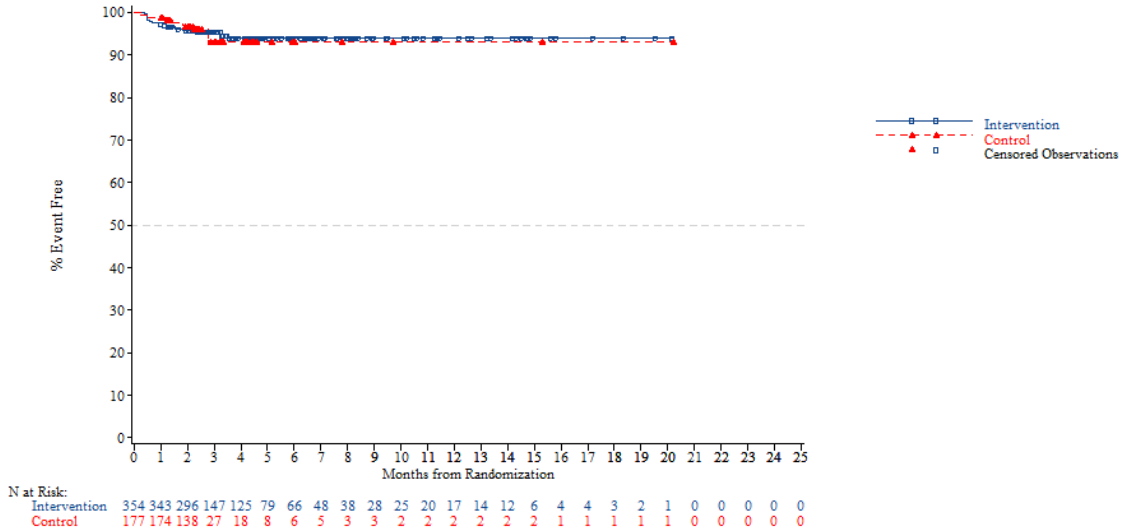


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

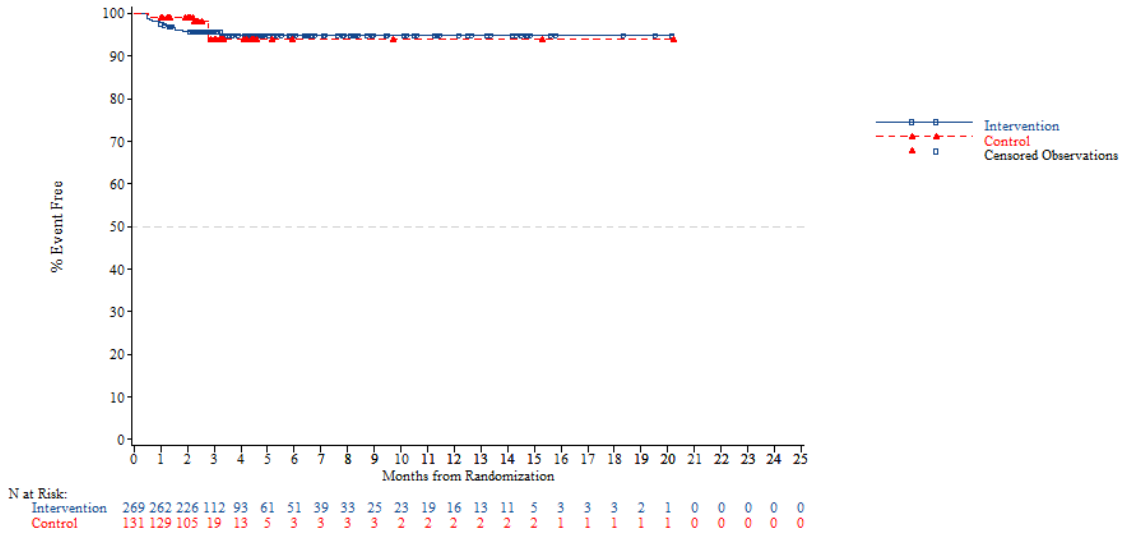
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

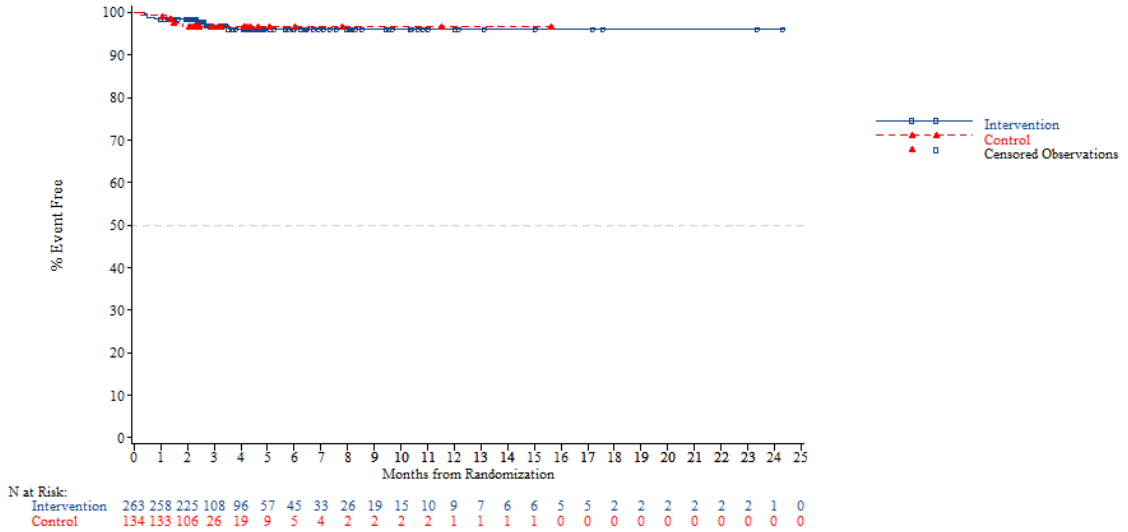


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

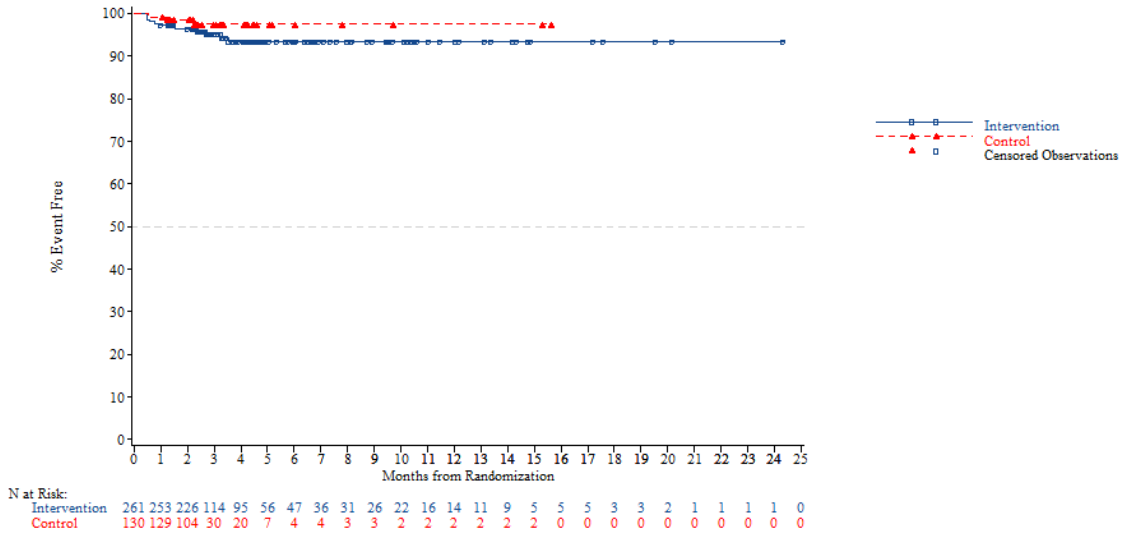
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

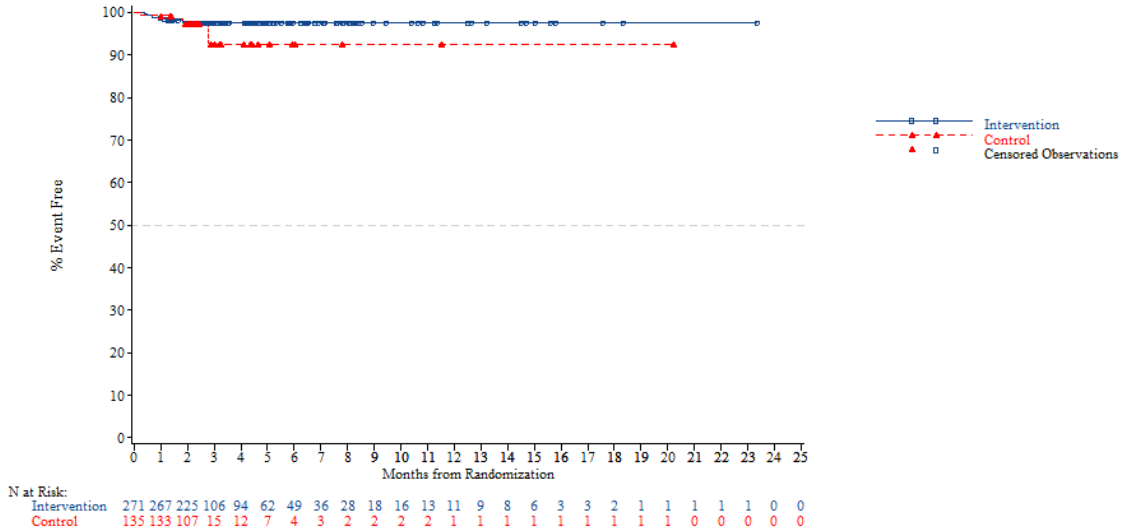


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

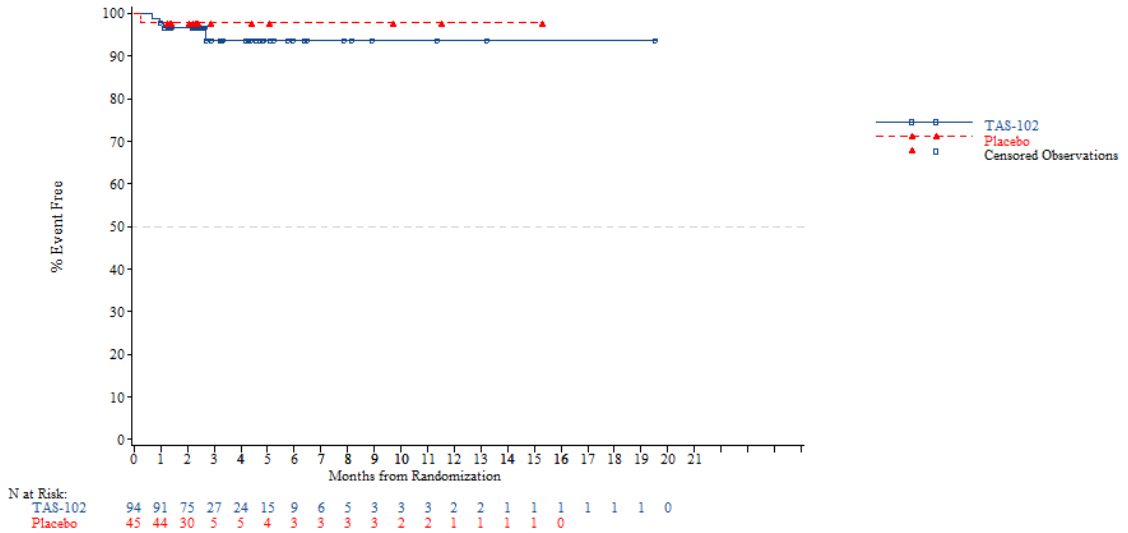
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

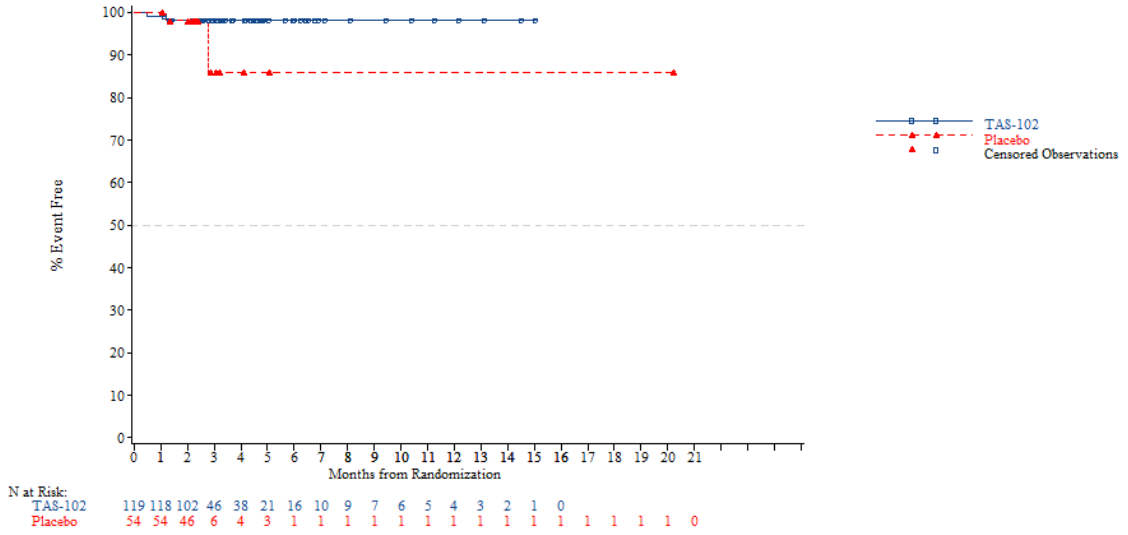


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

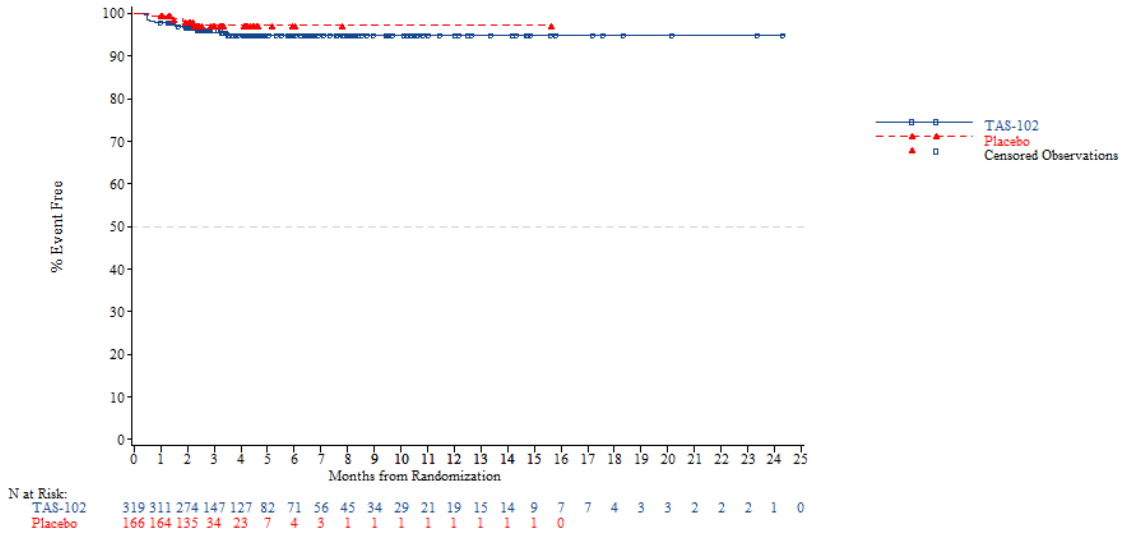
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

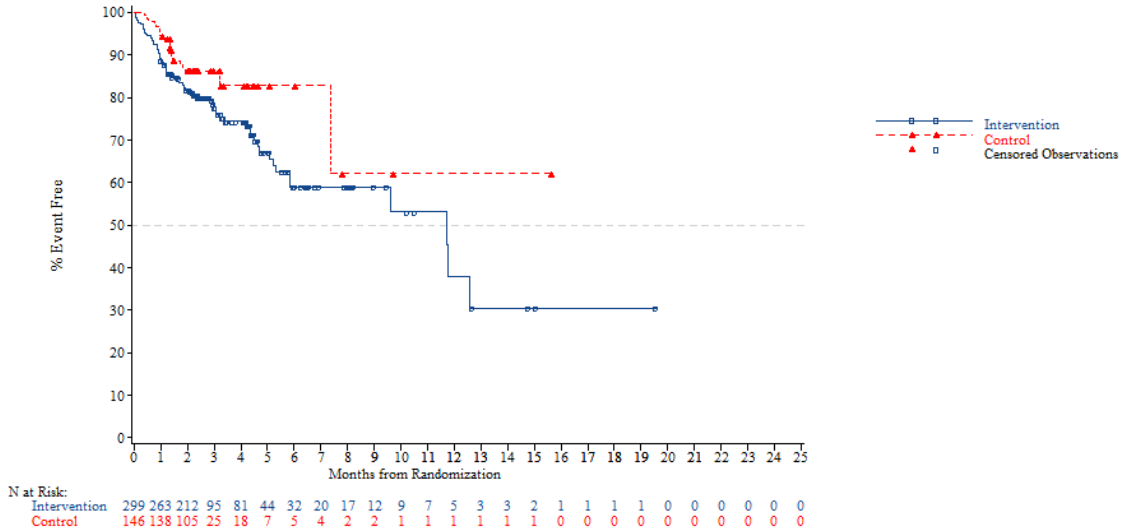


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

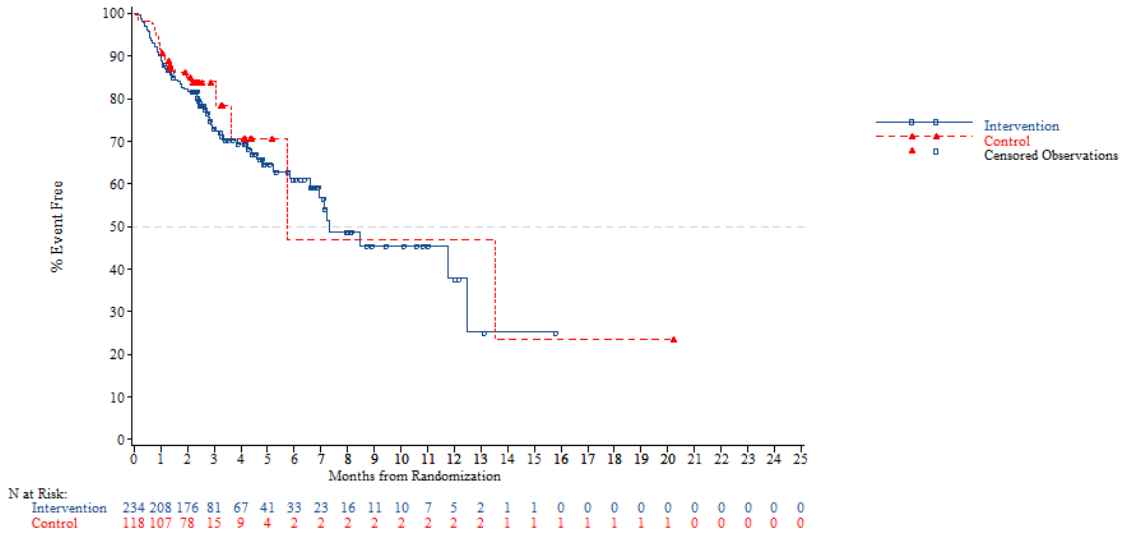
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

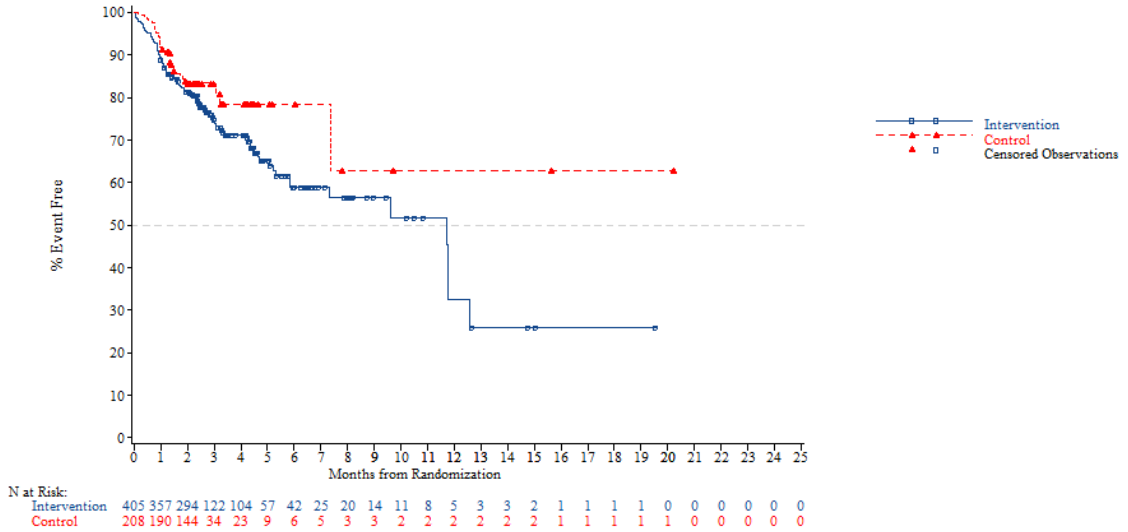


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

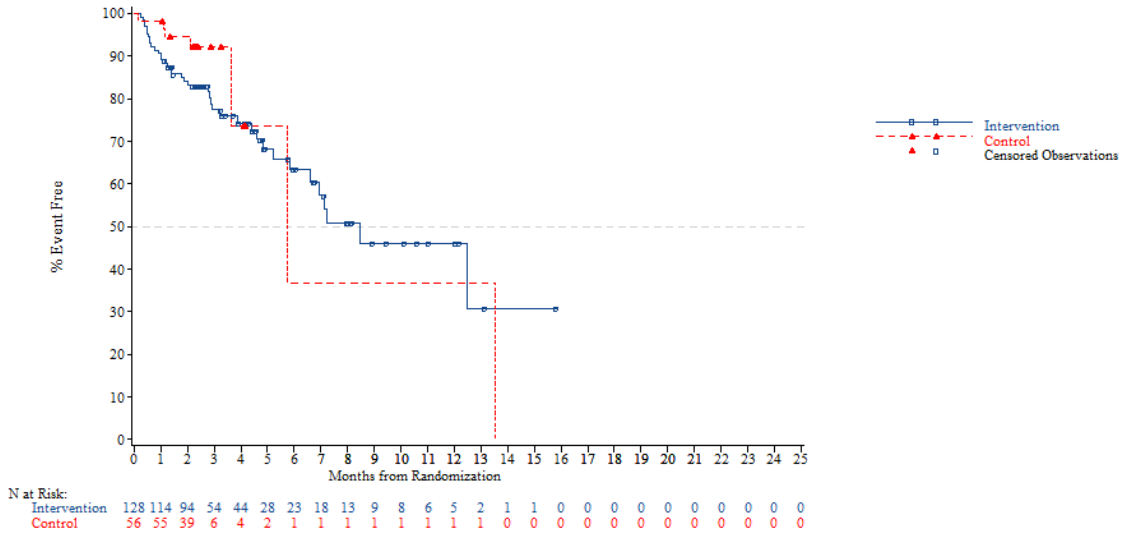
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

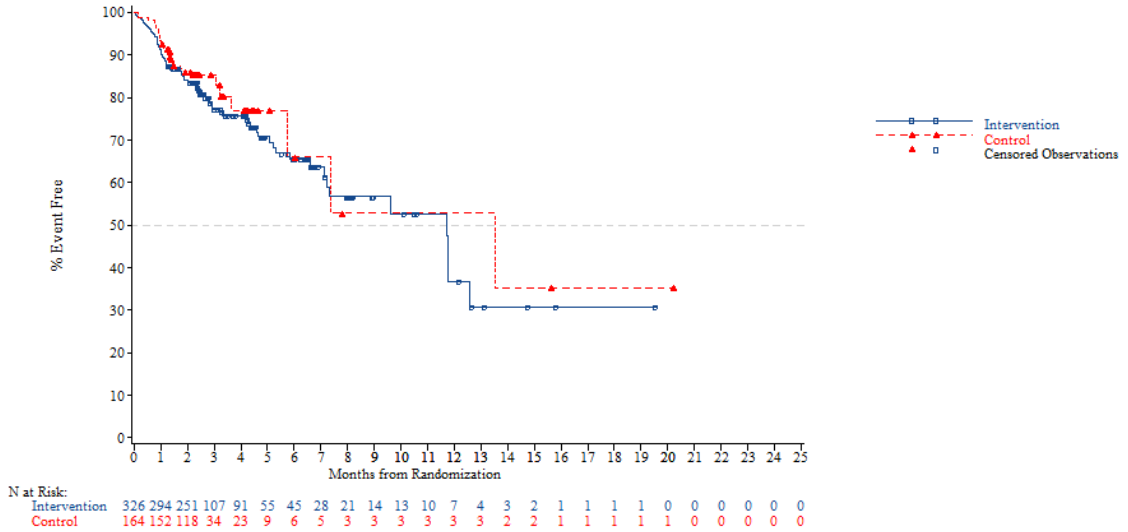


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

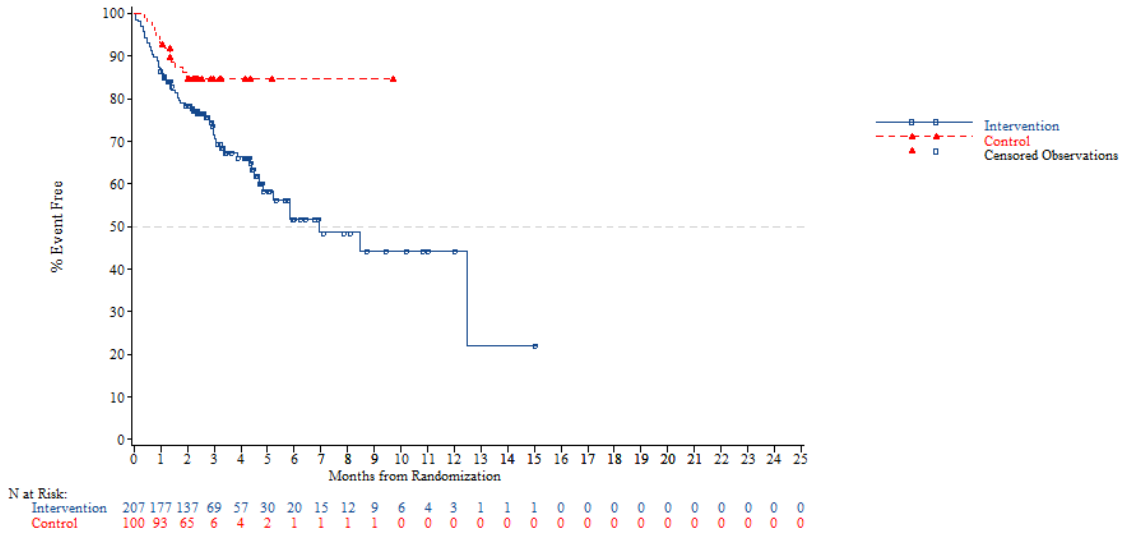
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

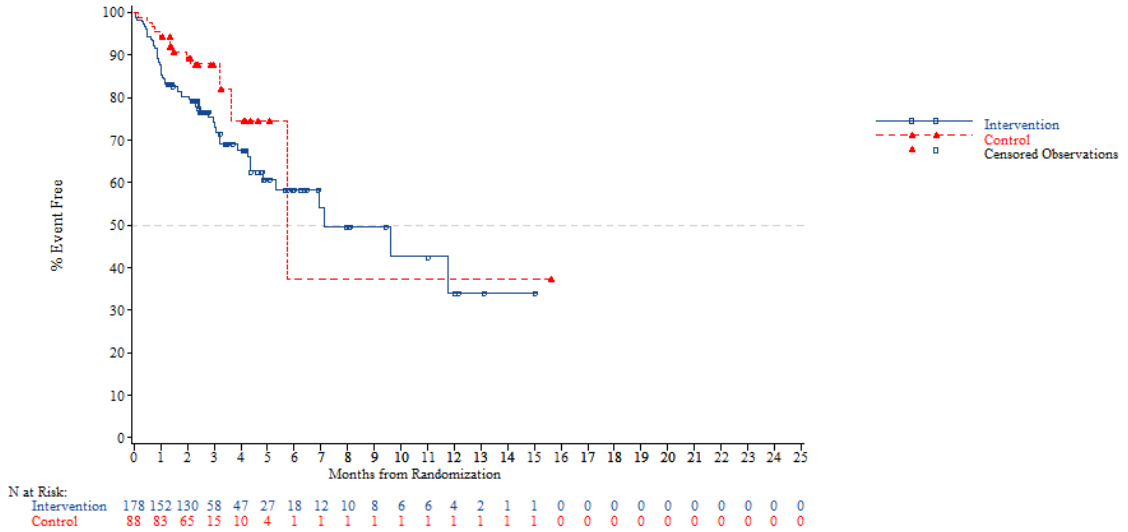


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

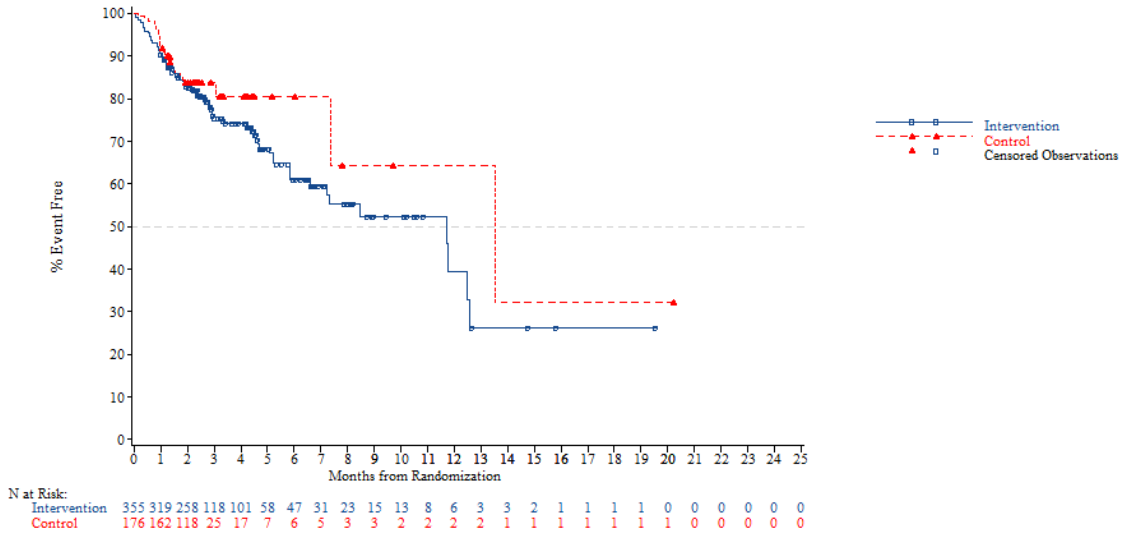
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

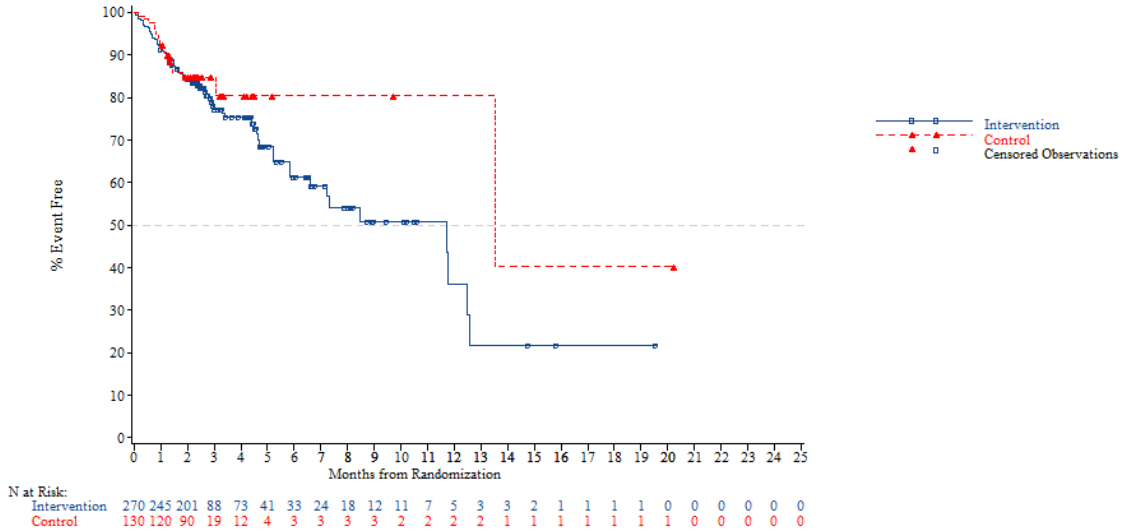


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

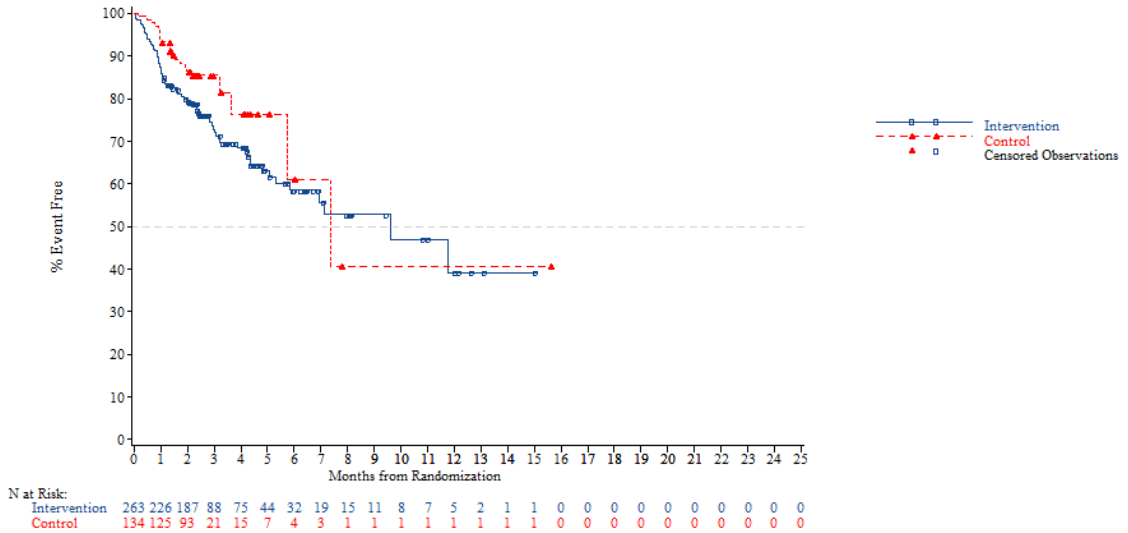
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

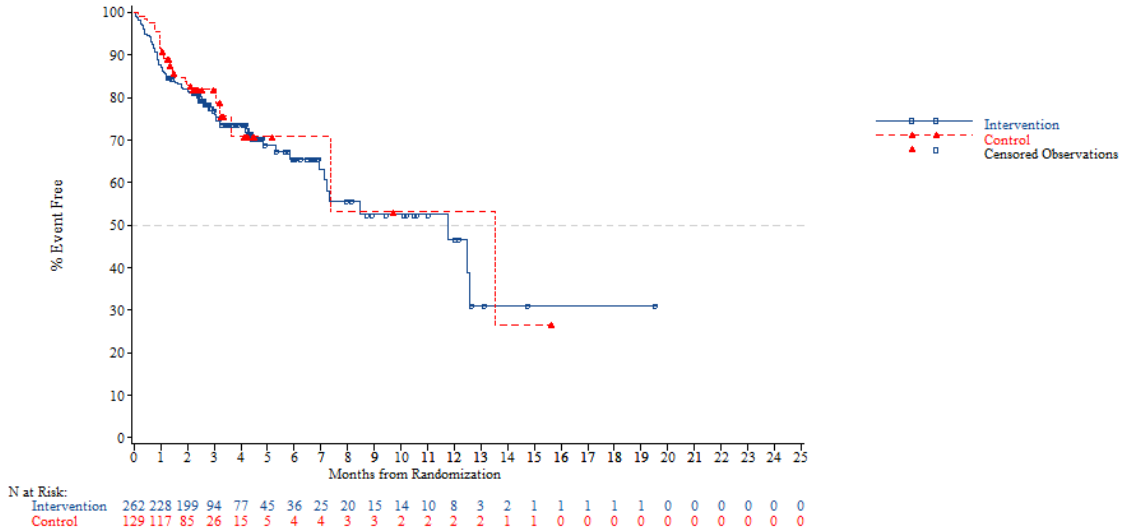


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

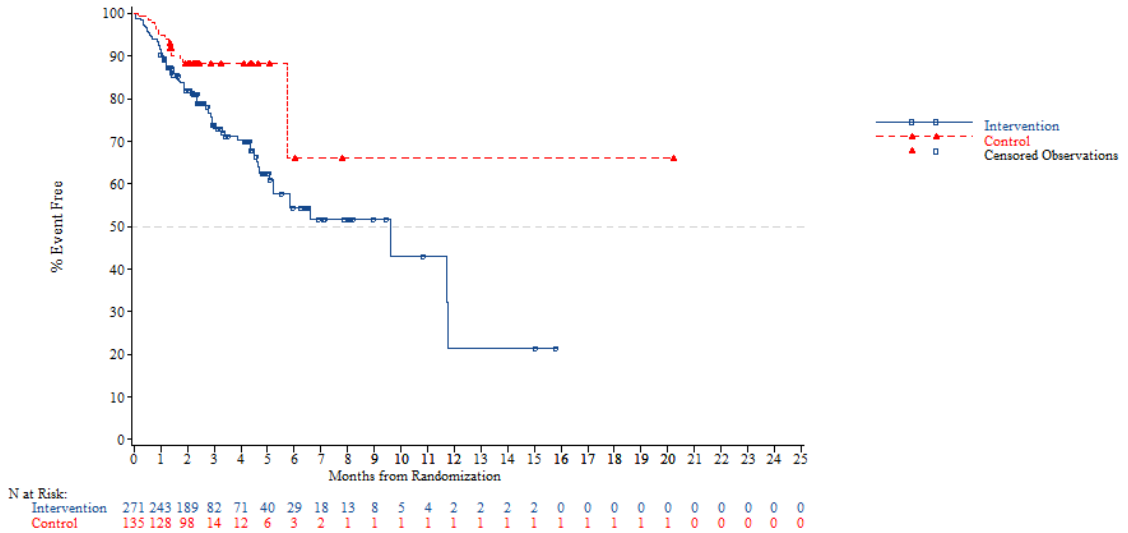
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

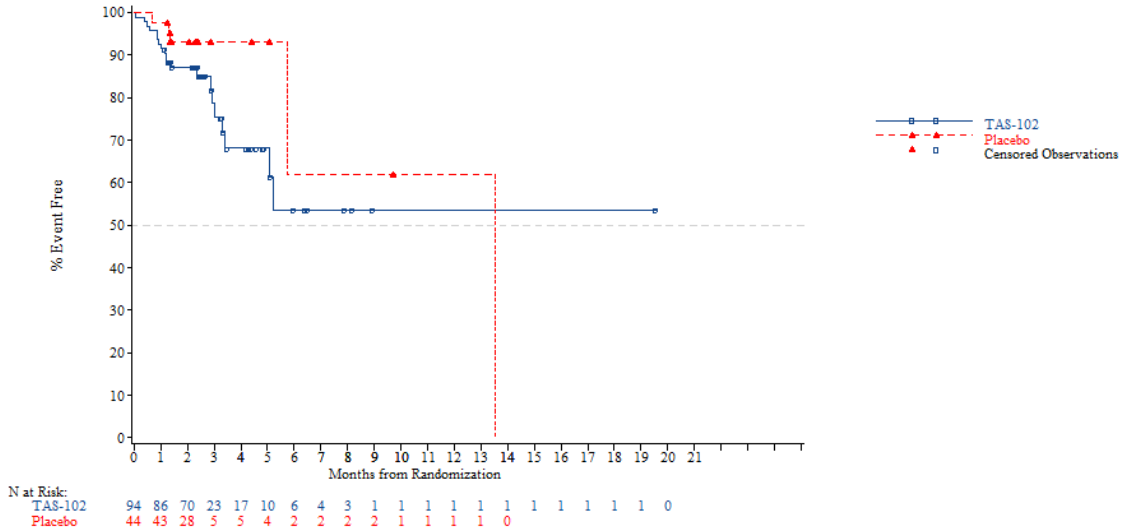


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

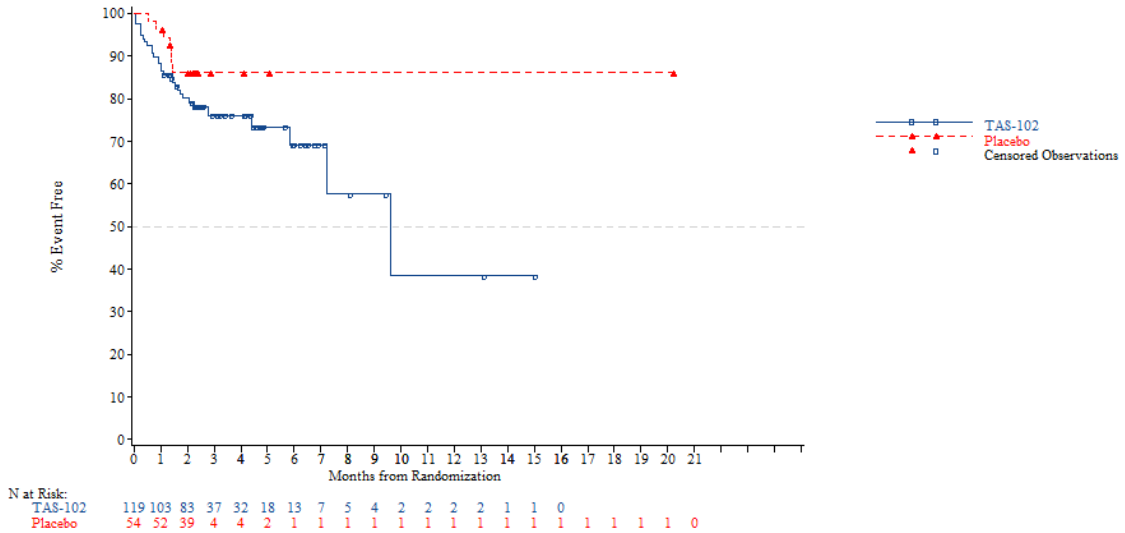
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

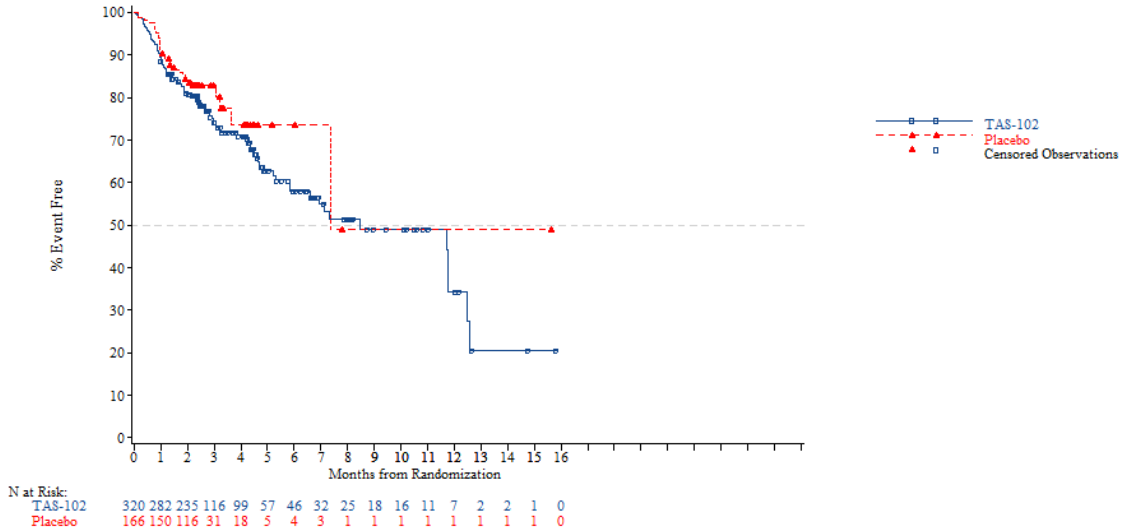


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

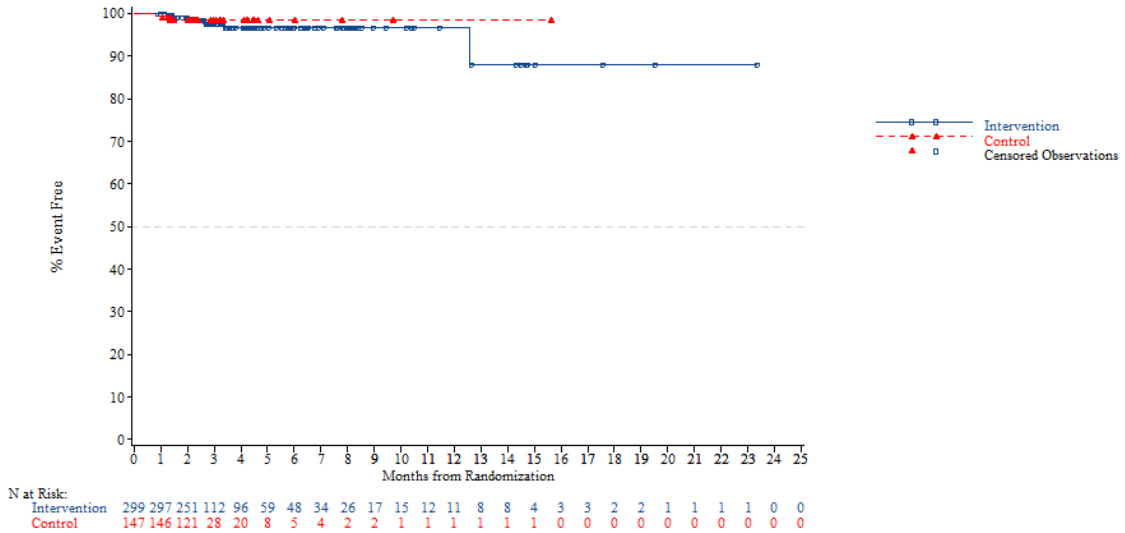
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

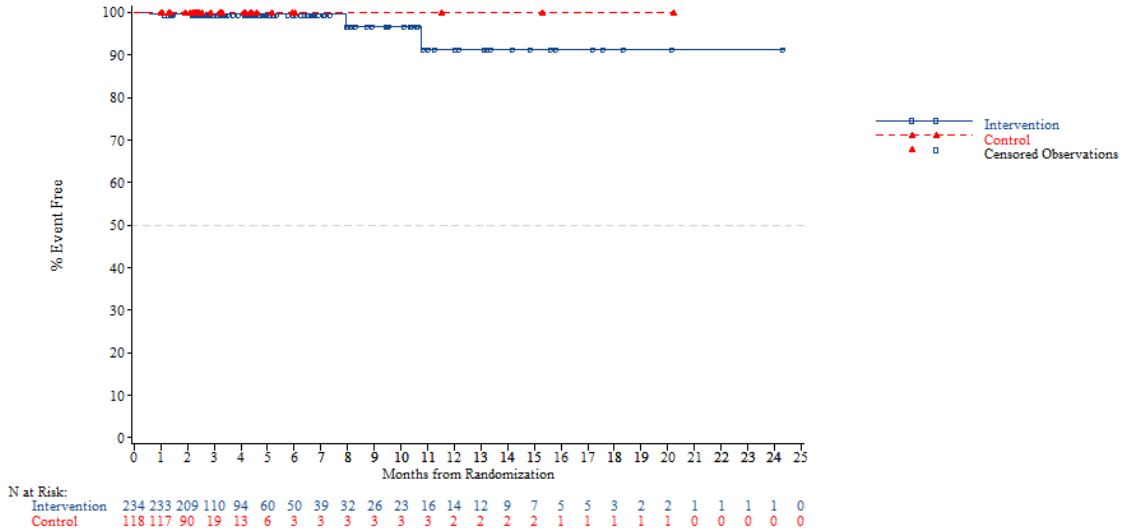


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Bronchitis
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

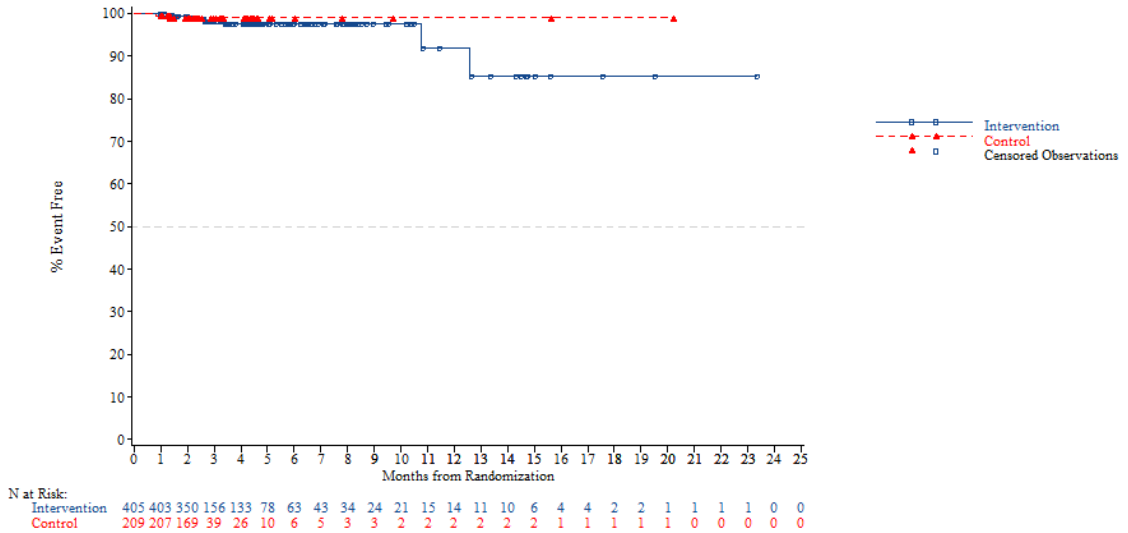
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Bronchitis
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

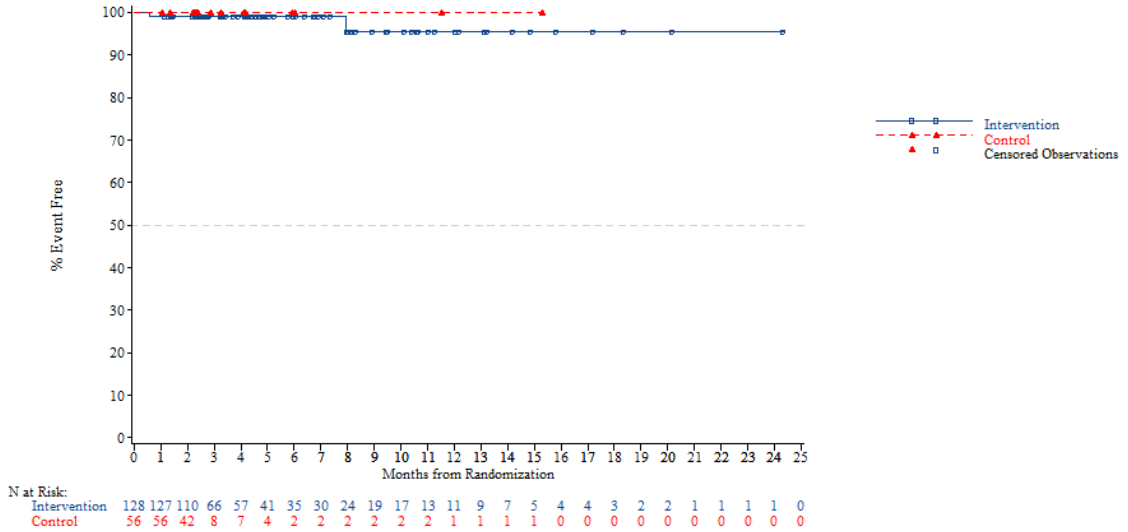


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Bronchitis
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

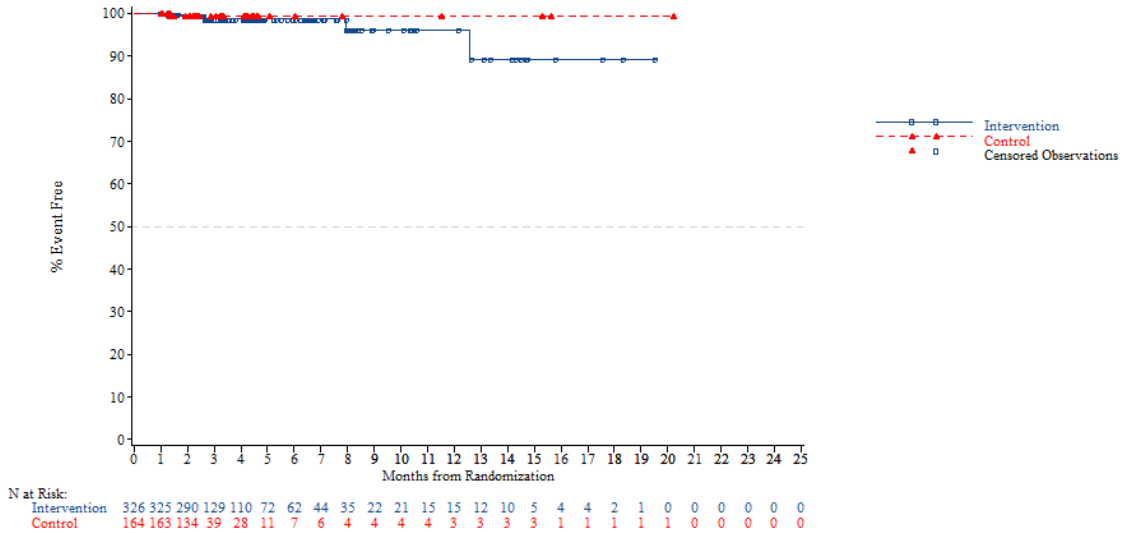
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Bronchitis
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

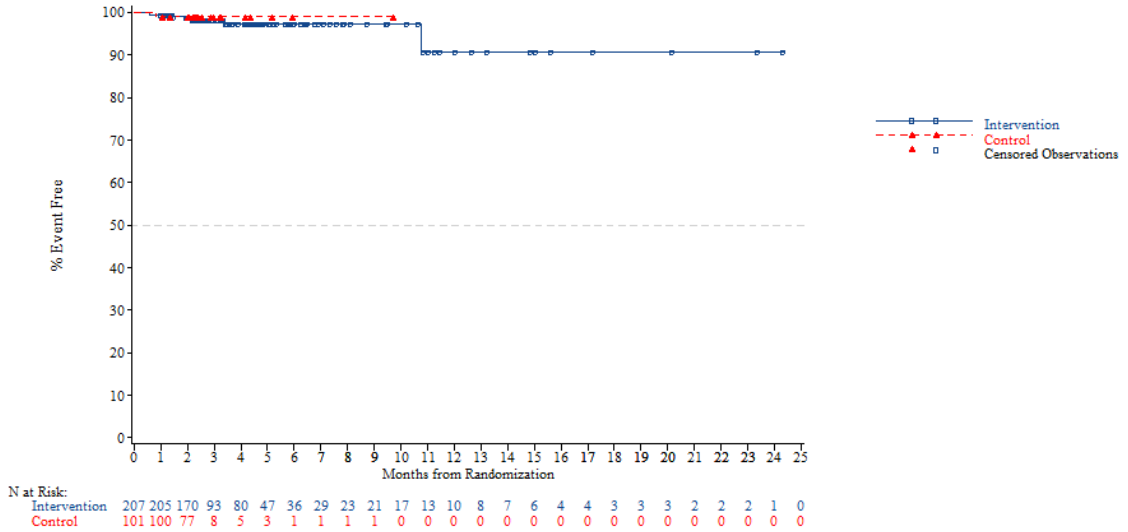


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Bronchitis
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

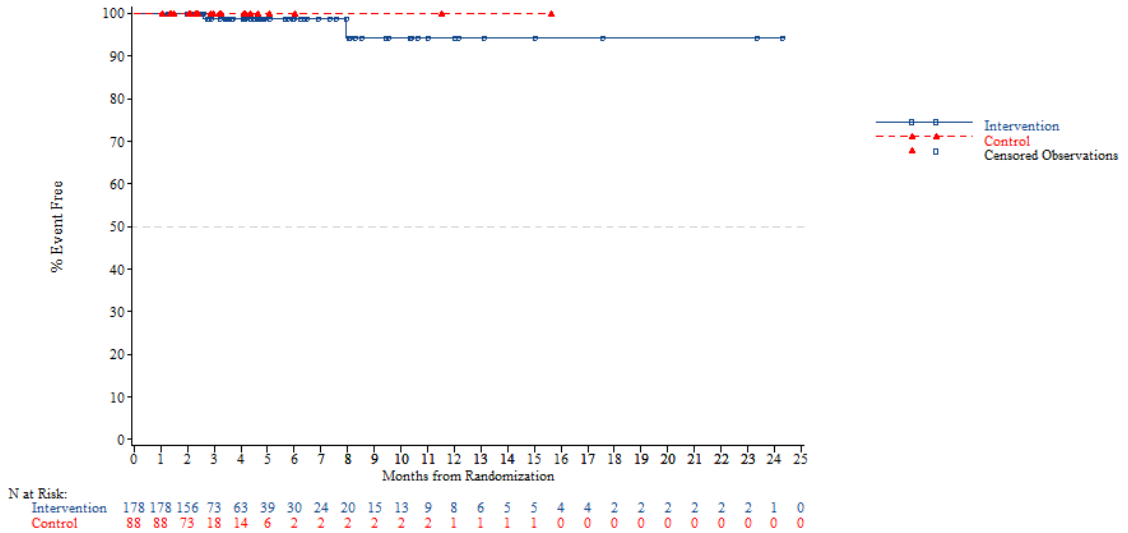
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Bronchitis
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

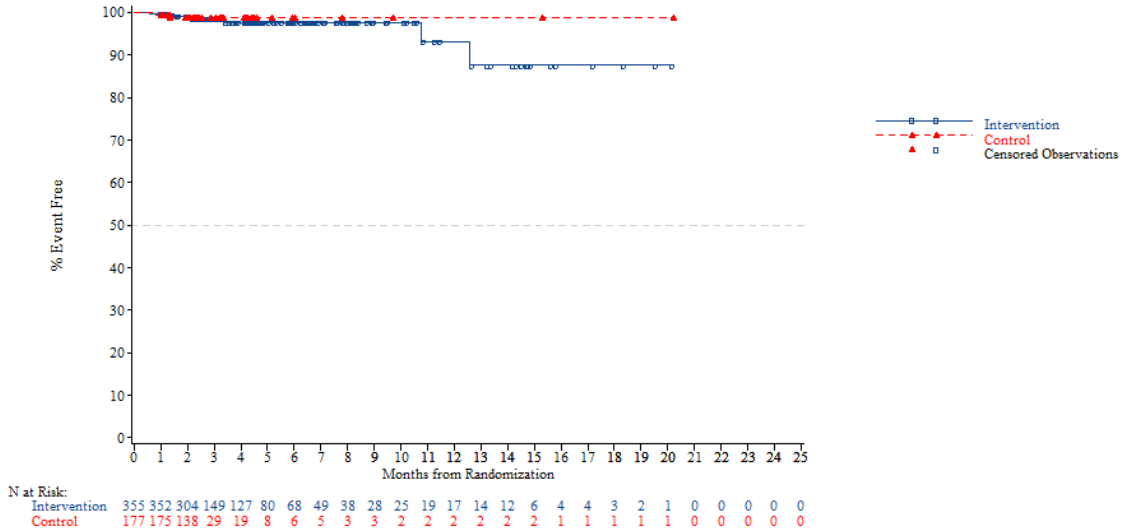


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Bronchitis
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

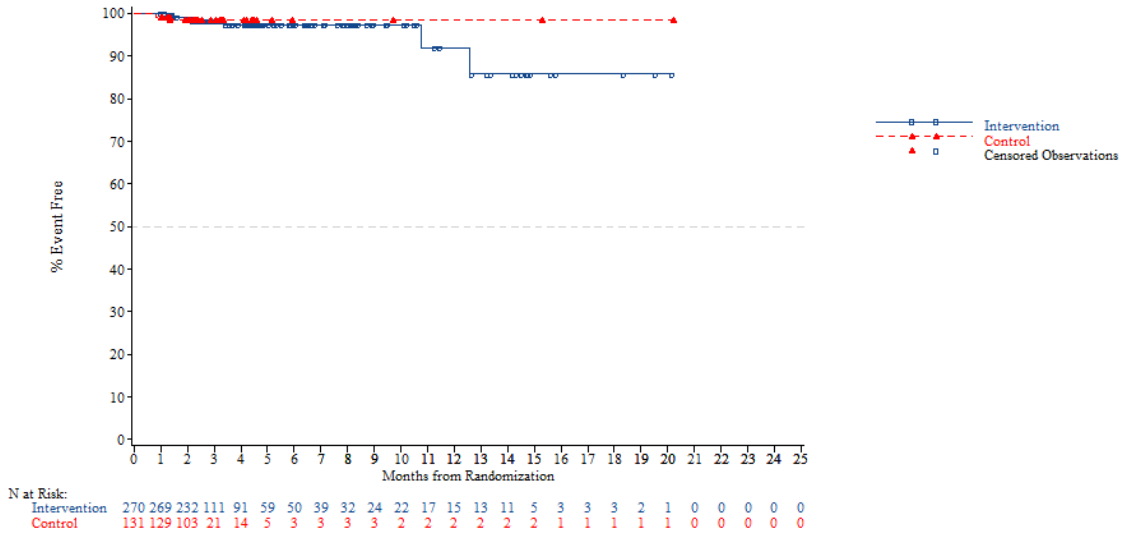
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Bronchitis
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

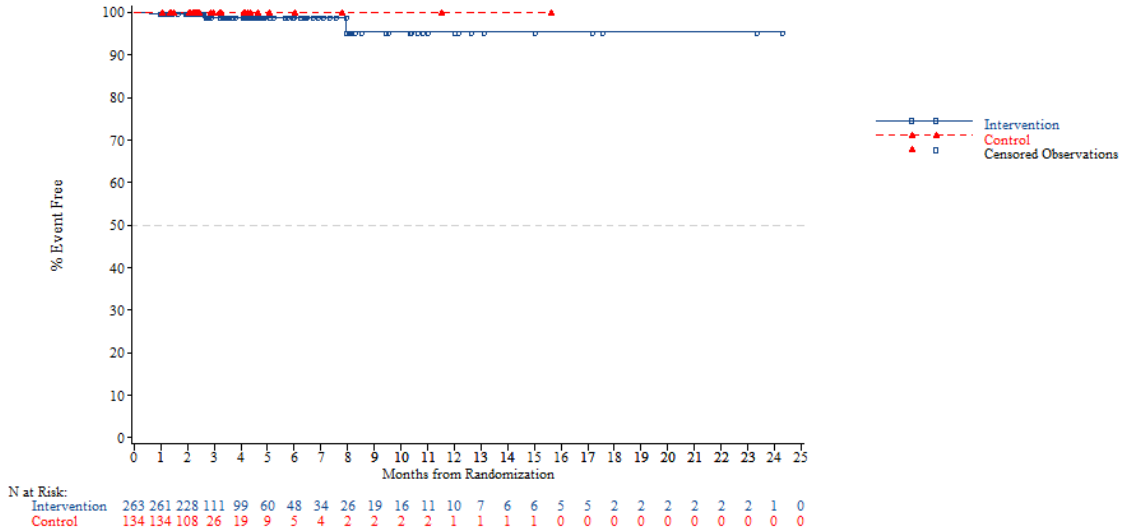


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Bronchitis
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

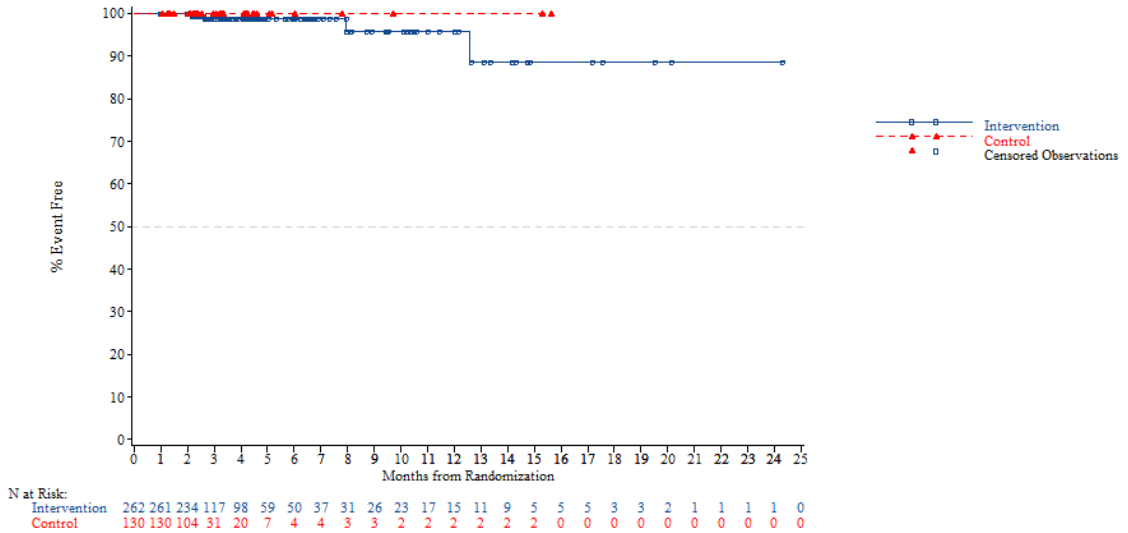
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Bronchitis
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

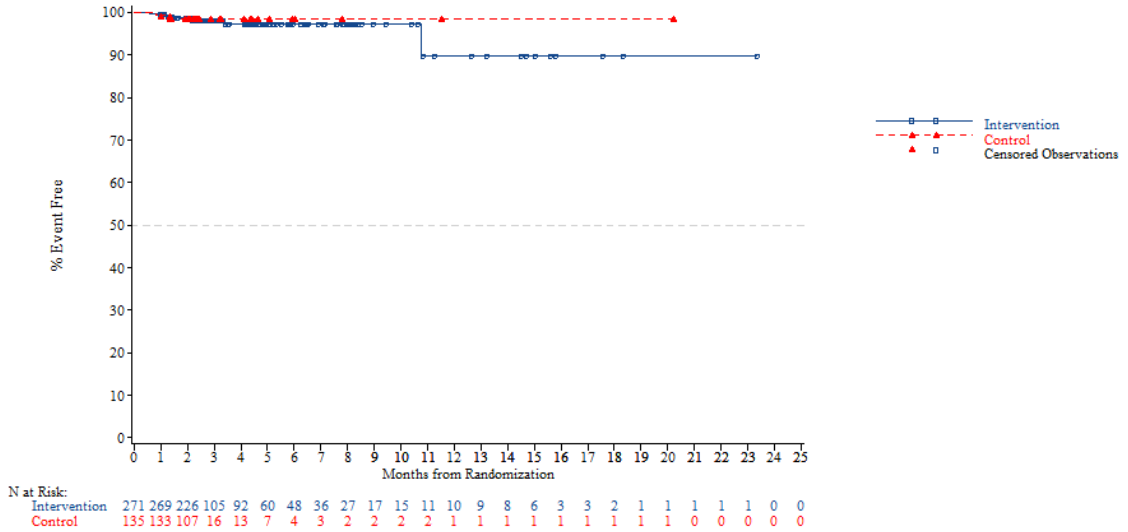


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Bronchitis
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

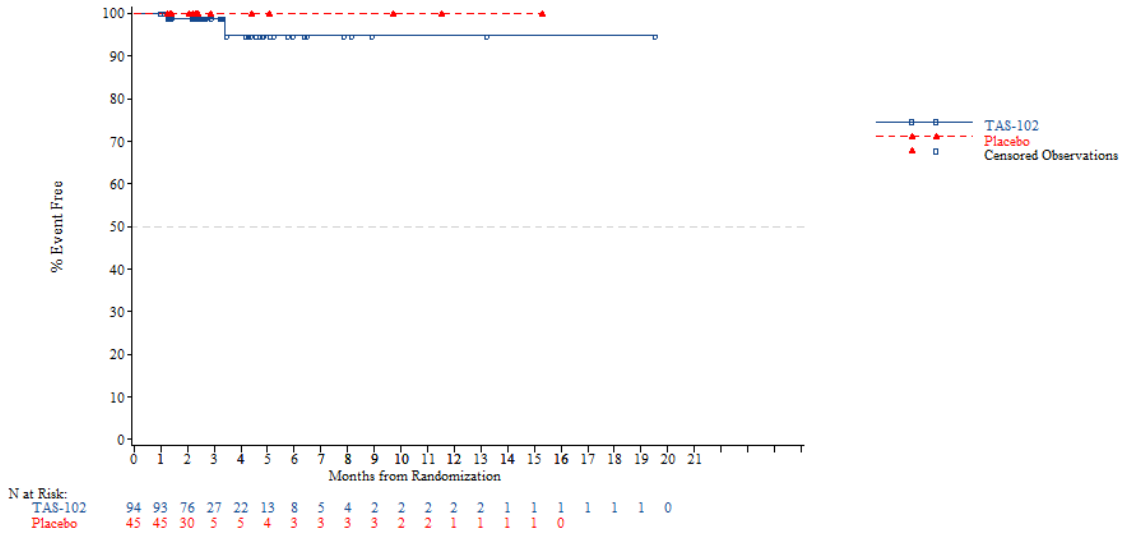
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Bronchitis
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

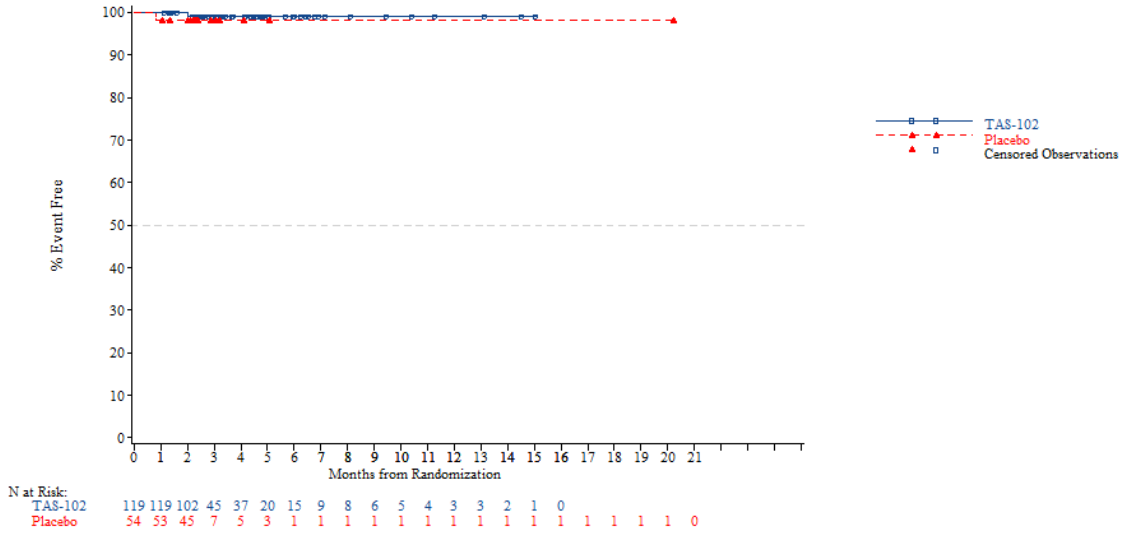


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Bronchitis
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

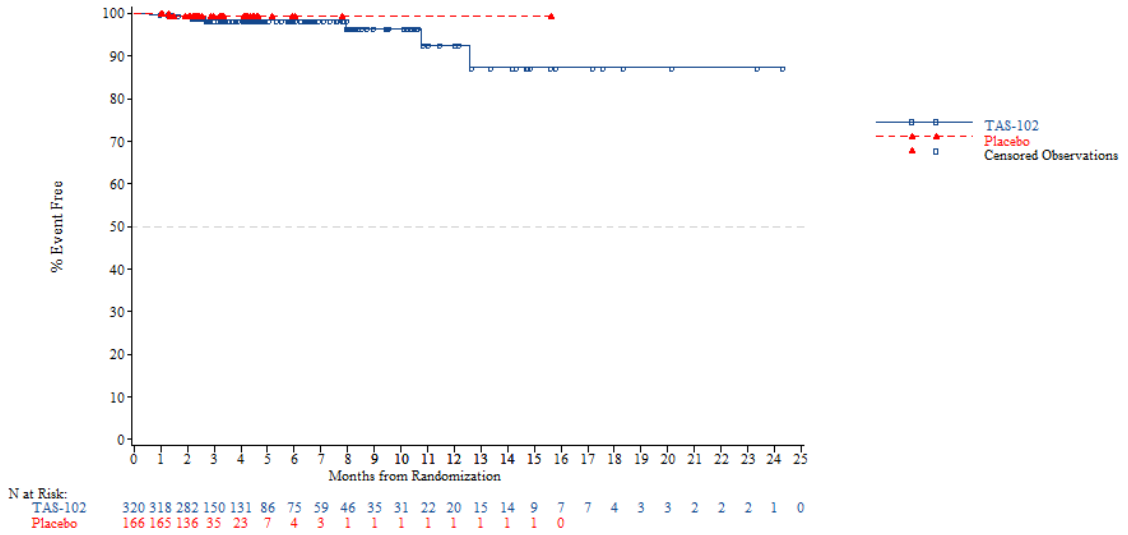
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Bronchitis
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

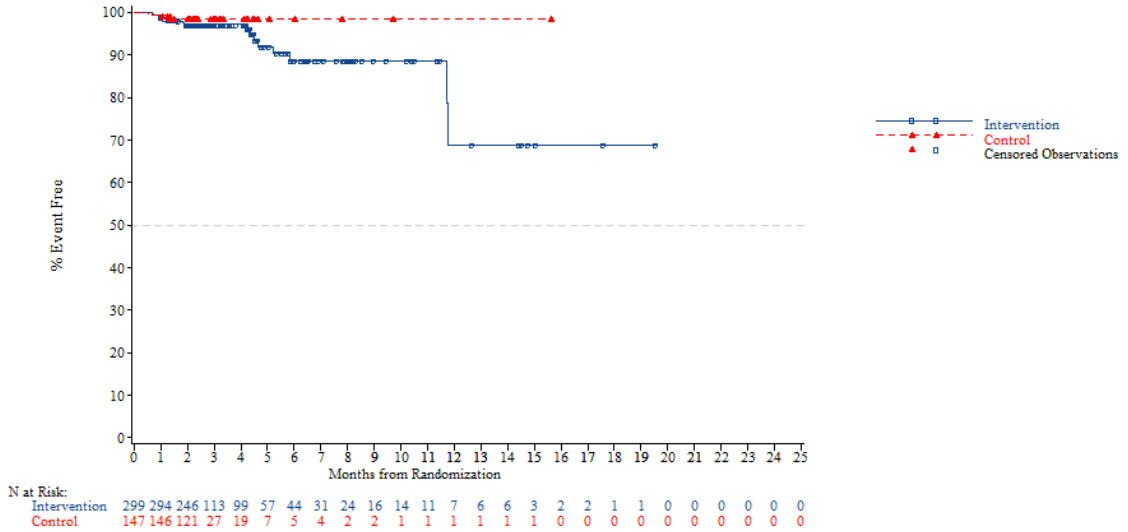


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Bronchitis
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

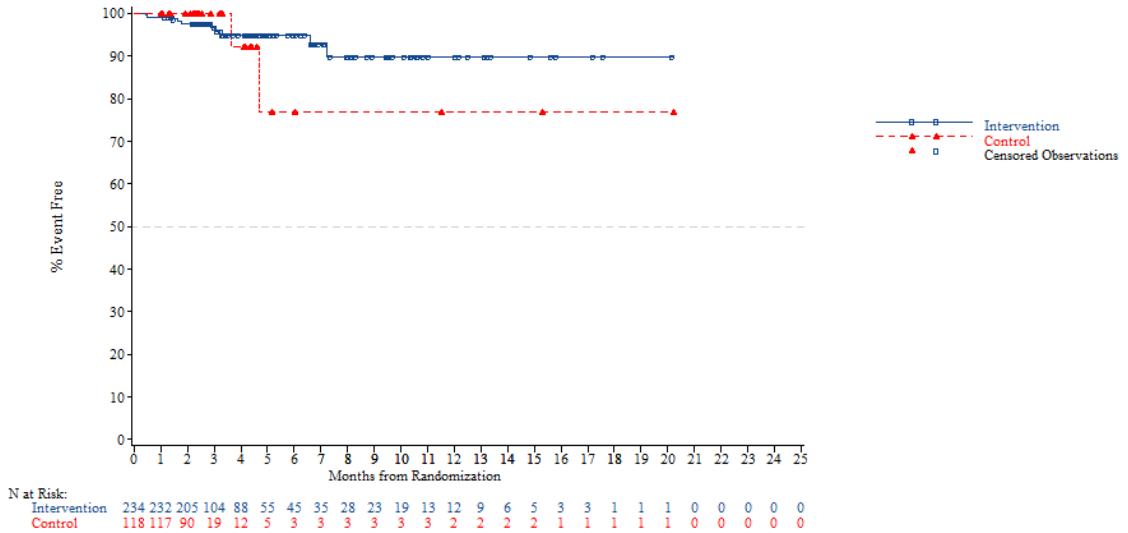
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Nasopharyngitis
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

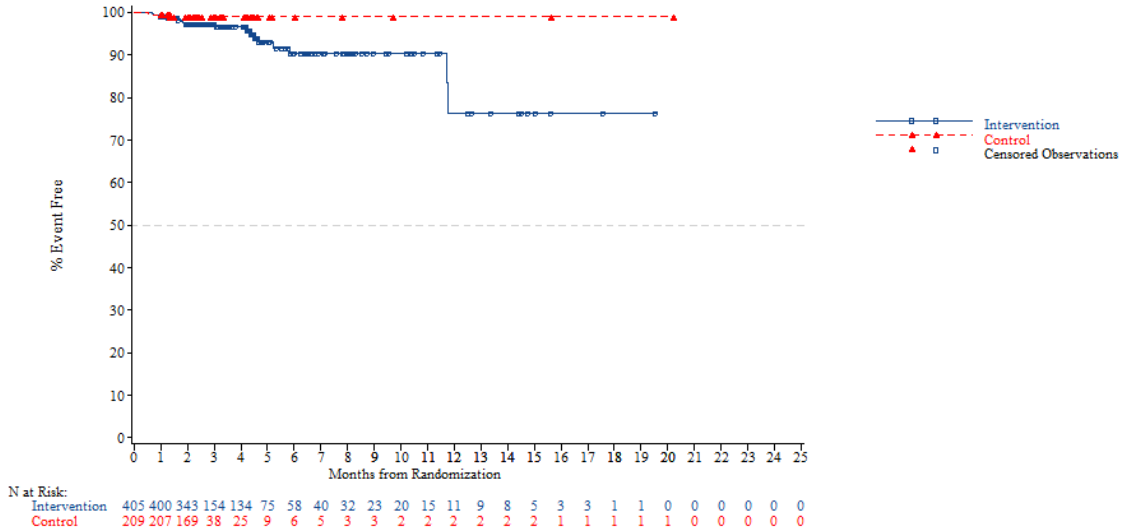


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Nasopharyngitis
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

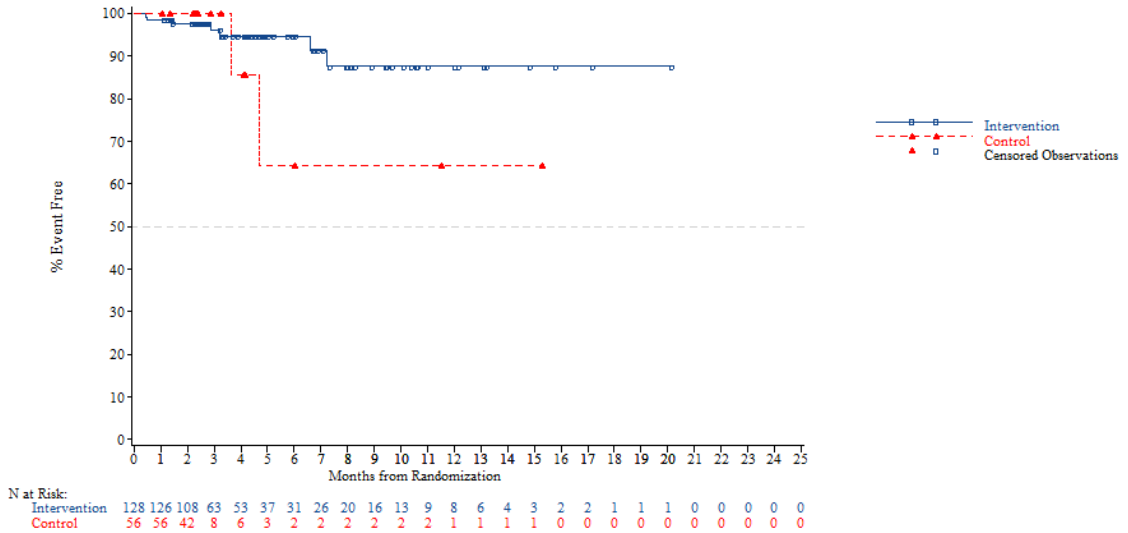
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Nasopharyngitis
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

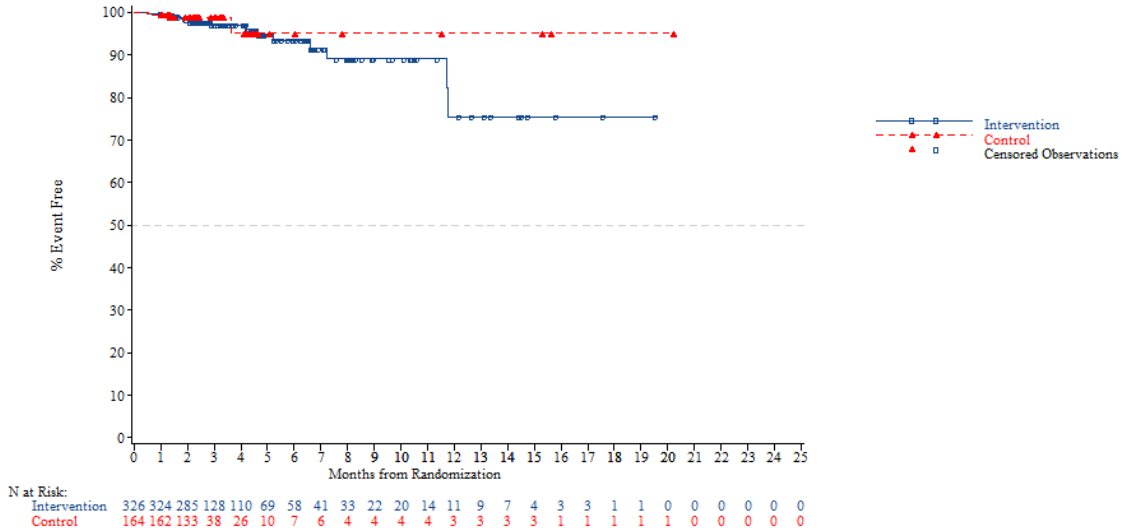


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Nasopharyngitis
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

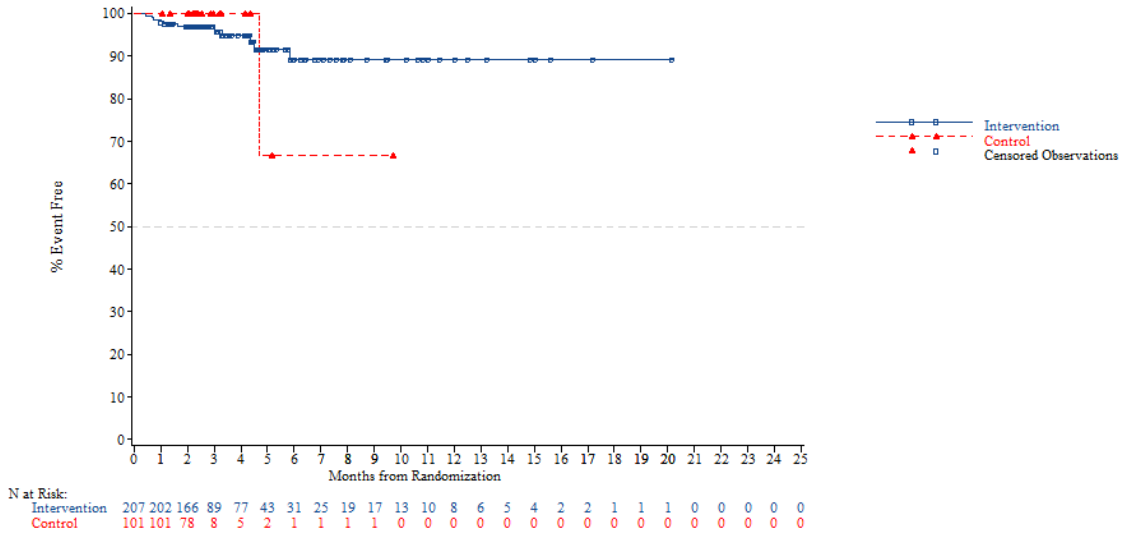
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Nasopharyngitis
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

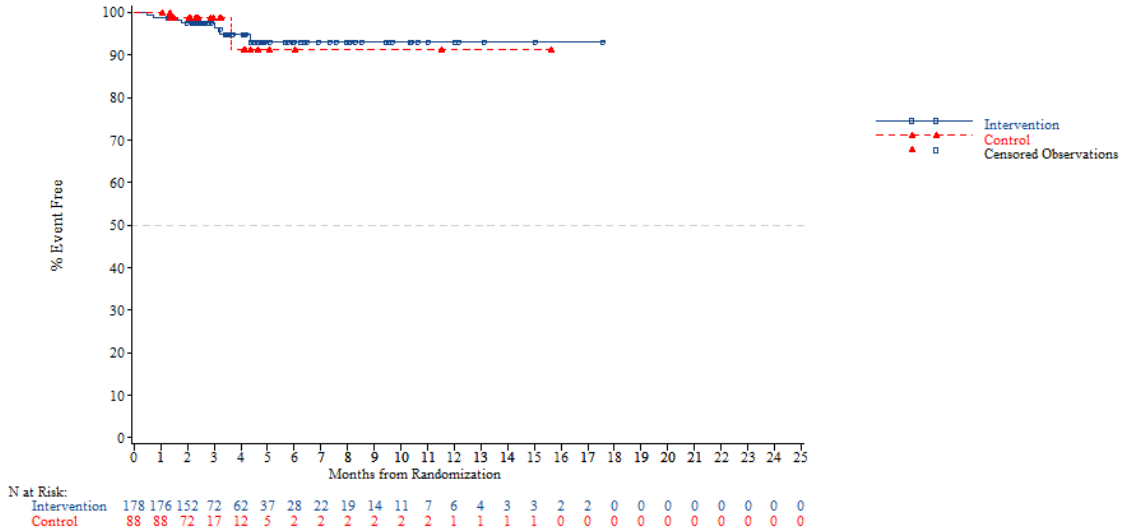


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Nasopharyngitis
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

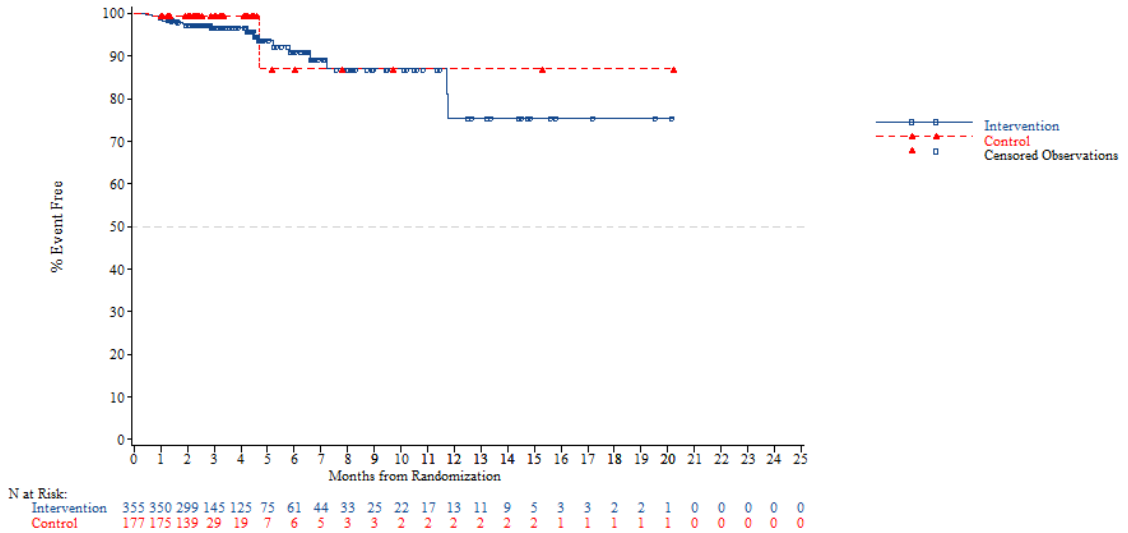
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Nasopharyngitis
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

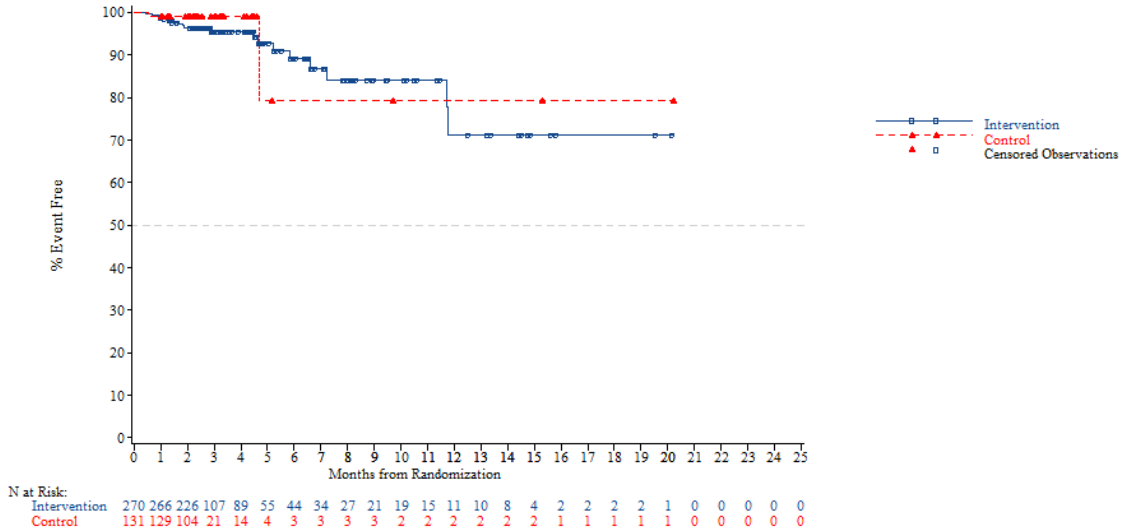


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Nasopharyngitis
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

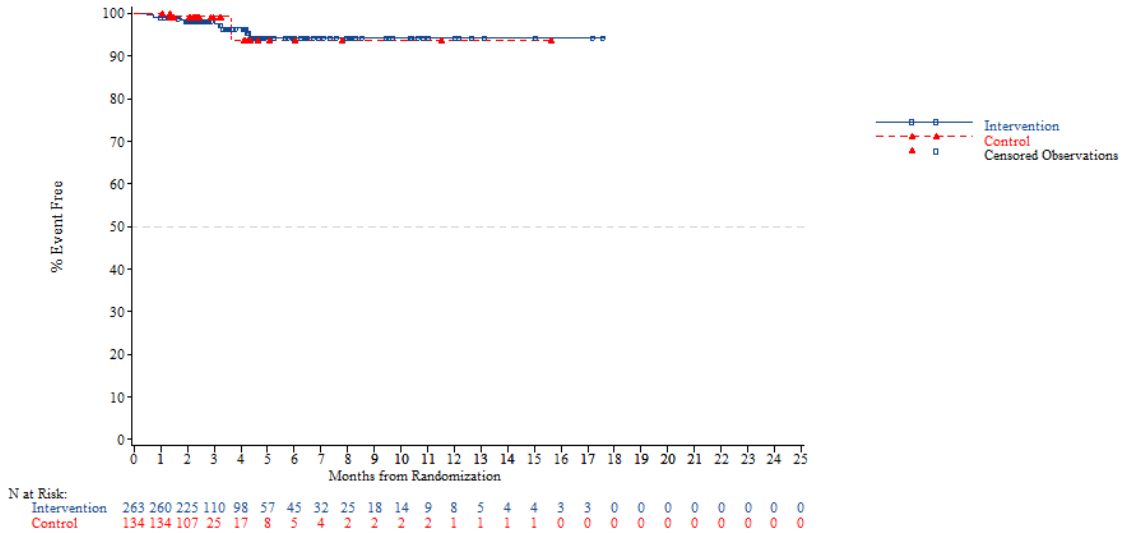
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Nasopharyngitis
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

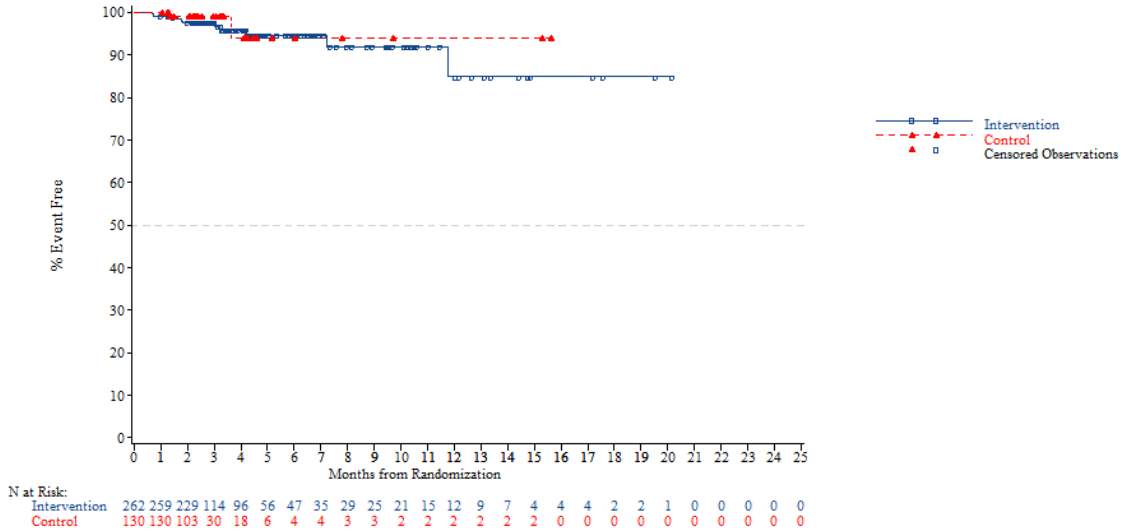


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Nasopharyngitis
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

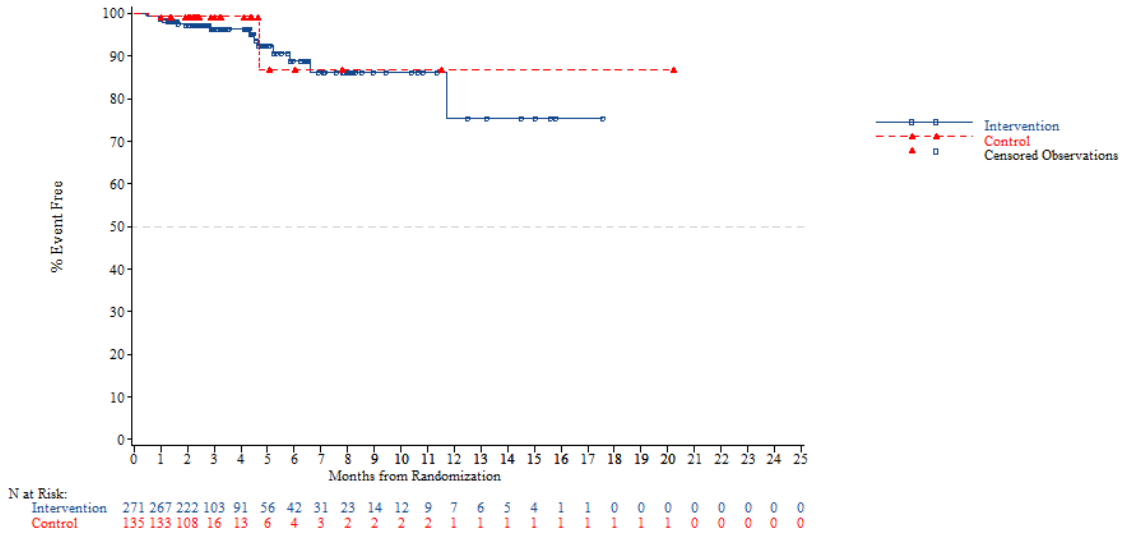
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Nasopharyngitis
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

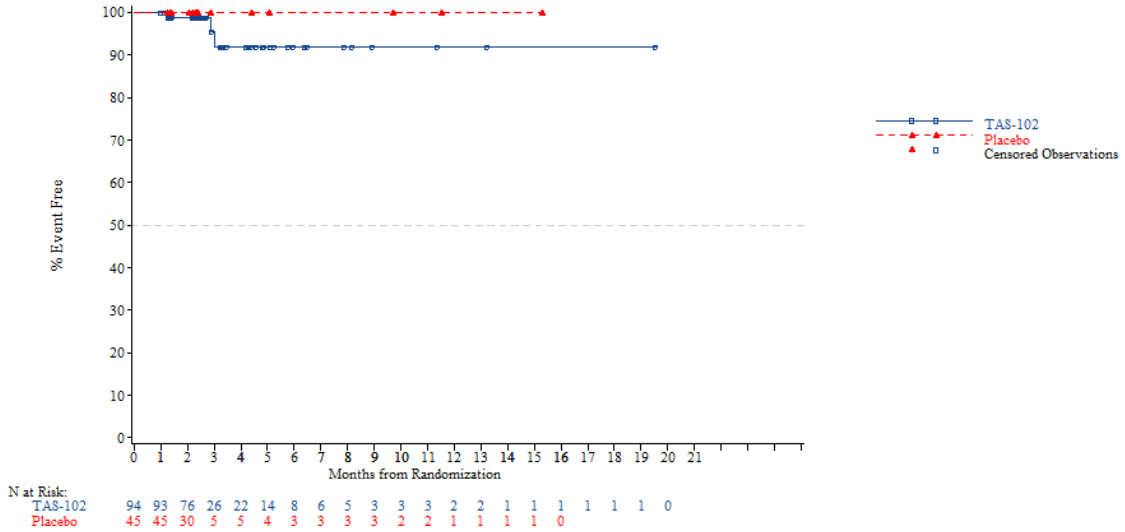


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Nasopharyngitis
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

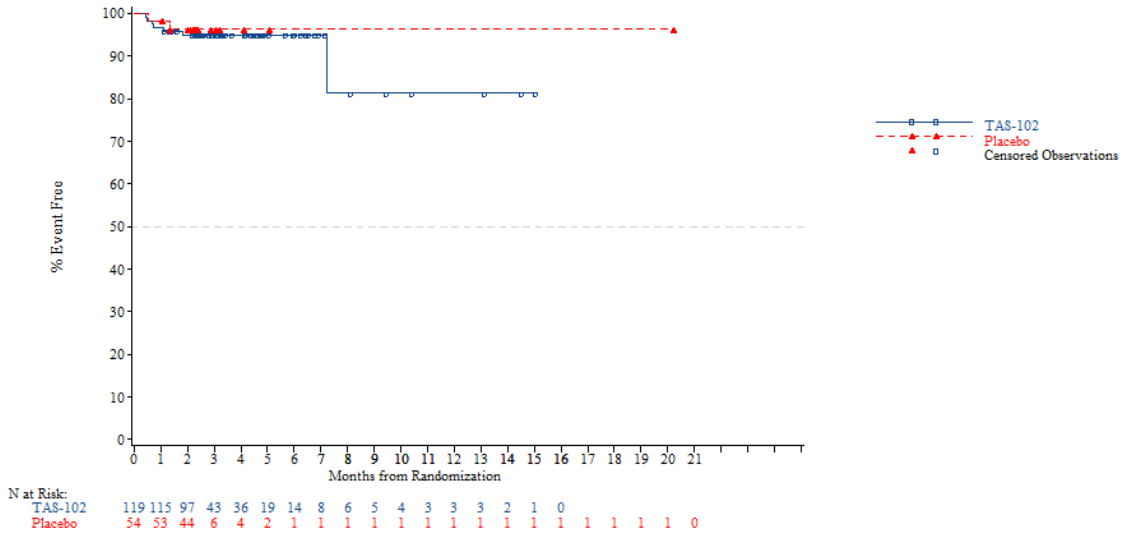
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Nasopharyngitis
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

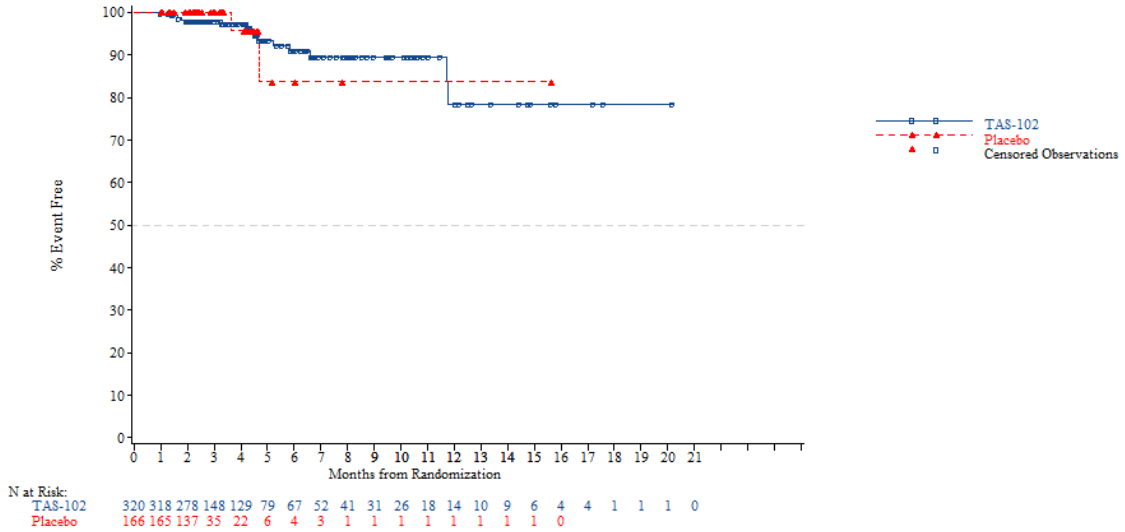


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Nasopharyngitis
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

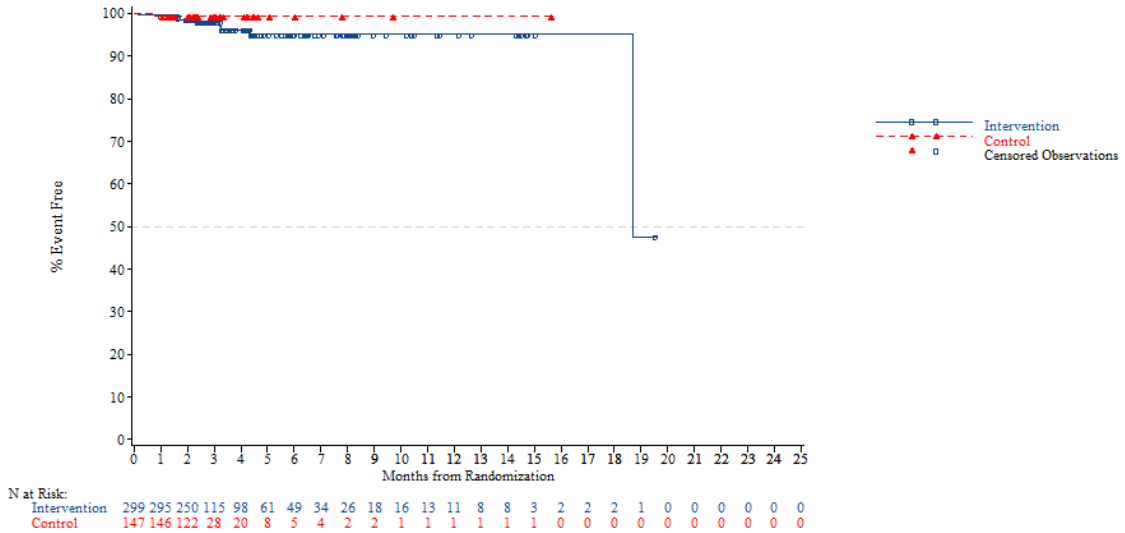
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Nasopharyngitis
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

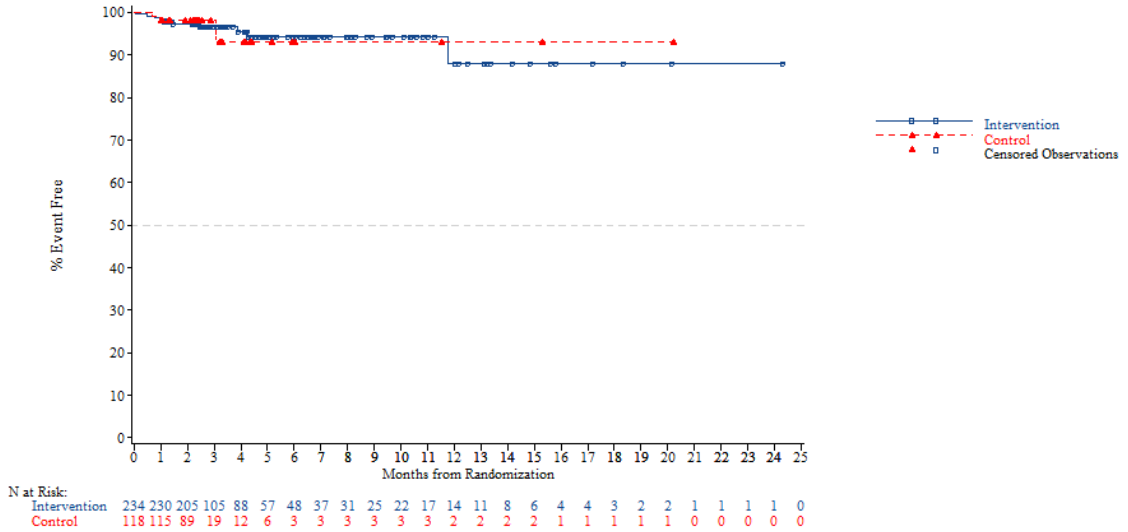


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Upper respiratory tract infection
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

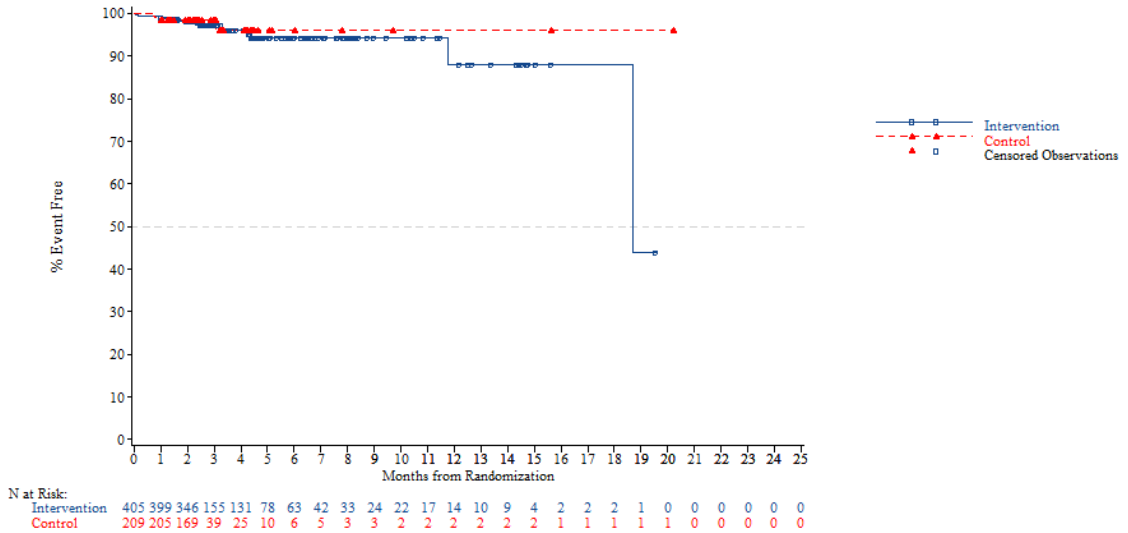
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Upper respiratory tract infection
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

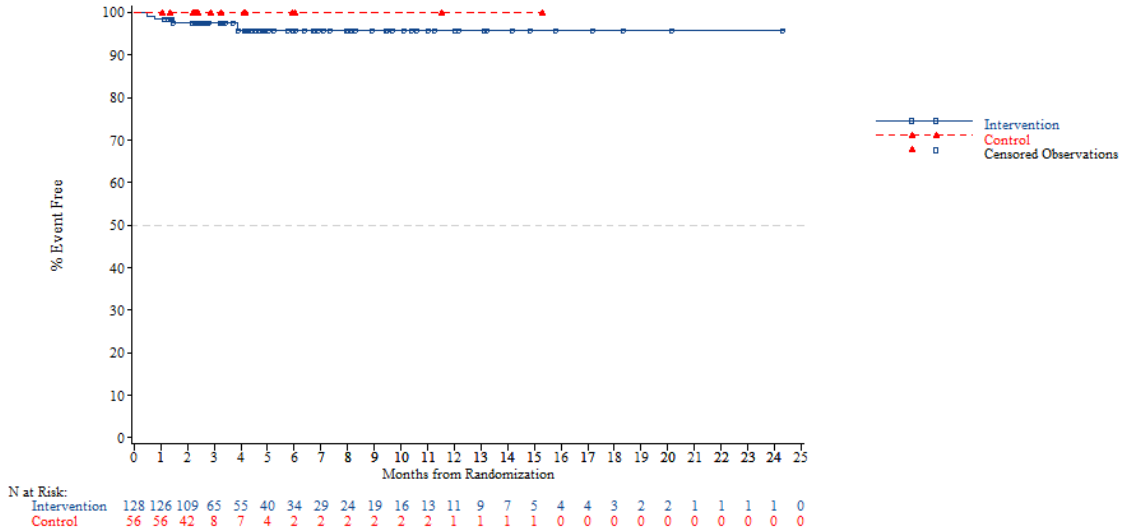


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Upper respiratory tract infection
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

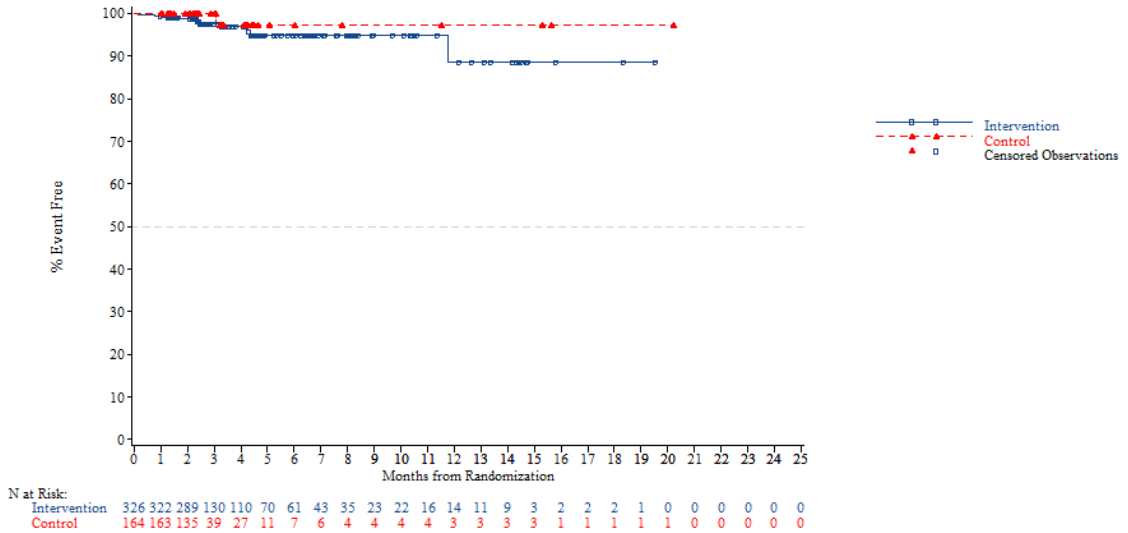
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Upper respiratory tract infection
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

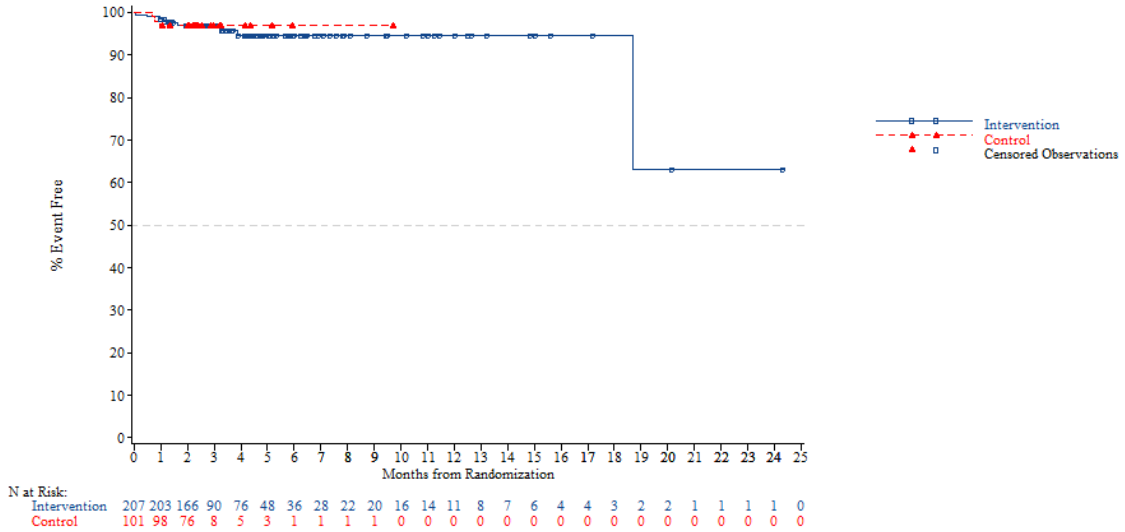


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Upper respiratory tract infection
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

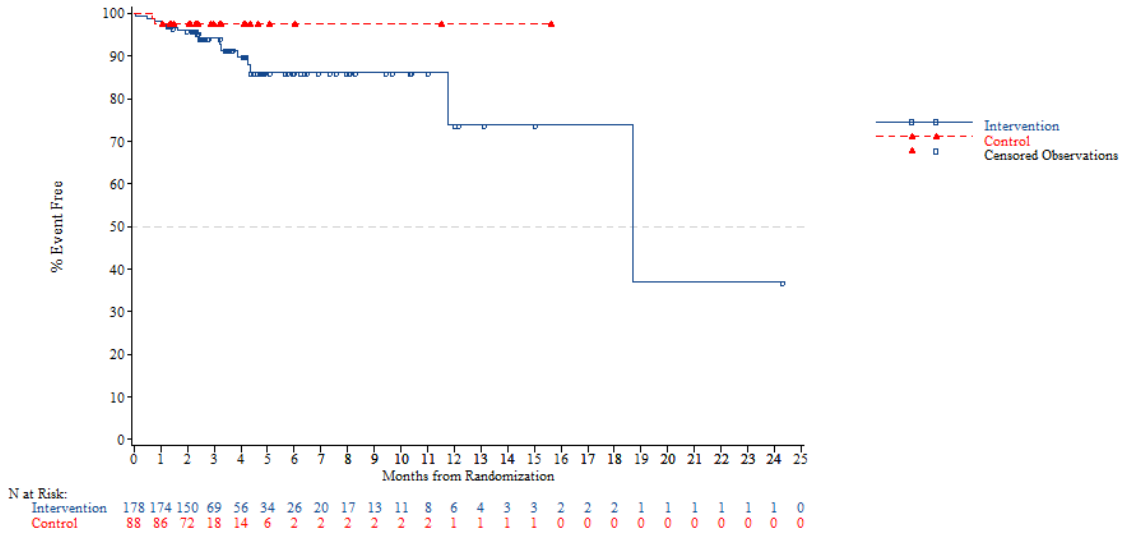
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Upper respiratory tract infection
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

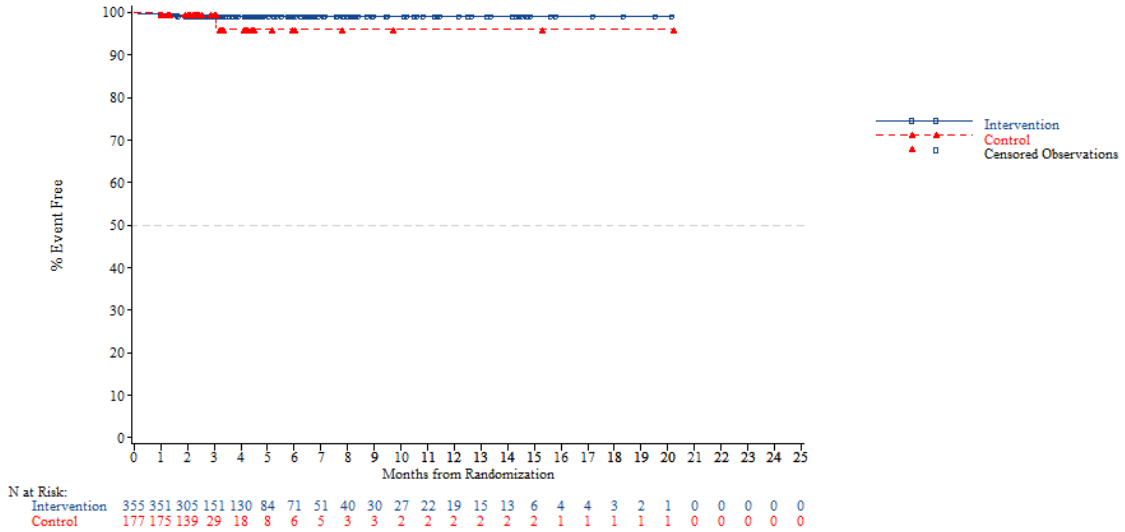


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Upper respiratory tract infection
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

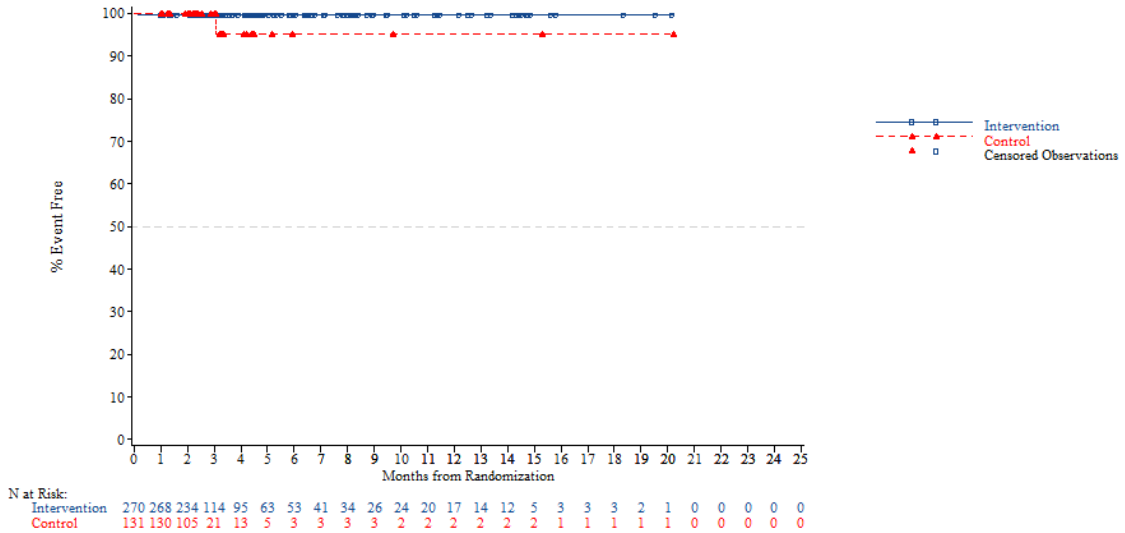
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Upper respiratory tract infection
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

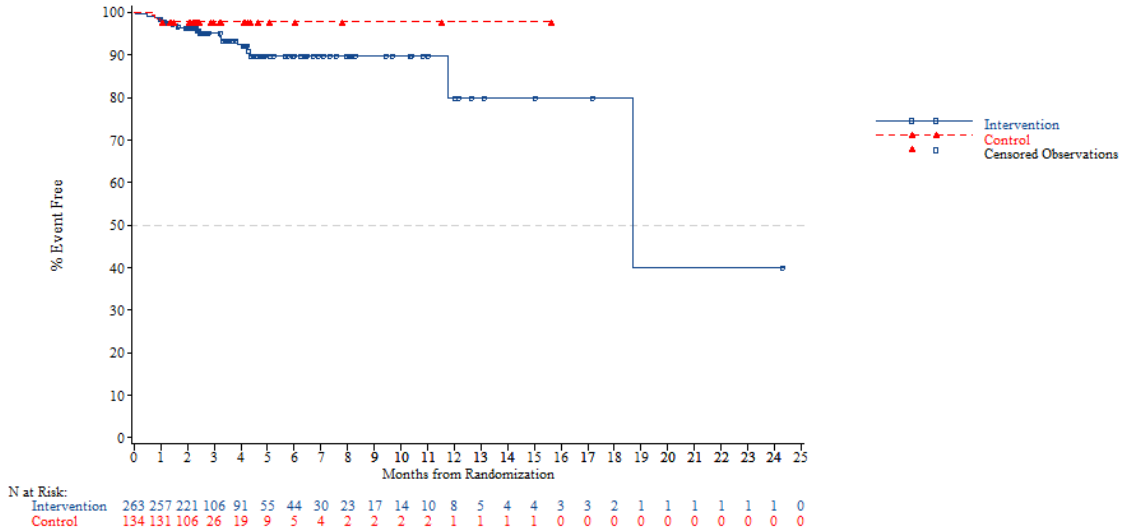


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Upper respiratory tract infection
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

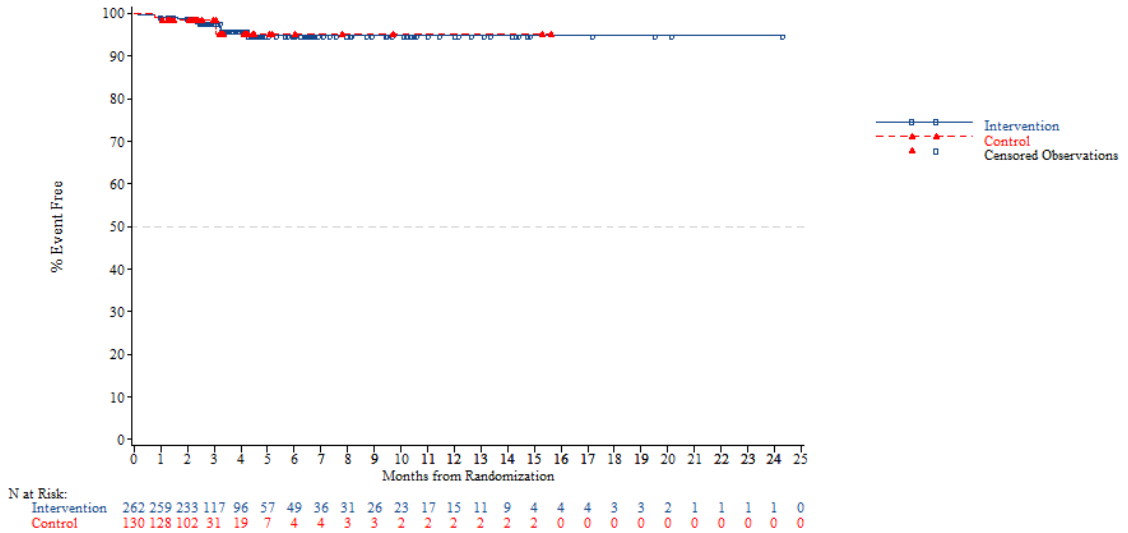
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Upper respiratory tract infection
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

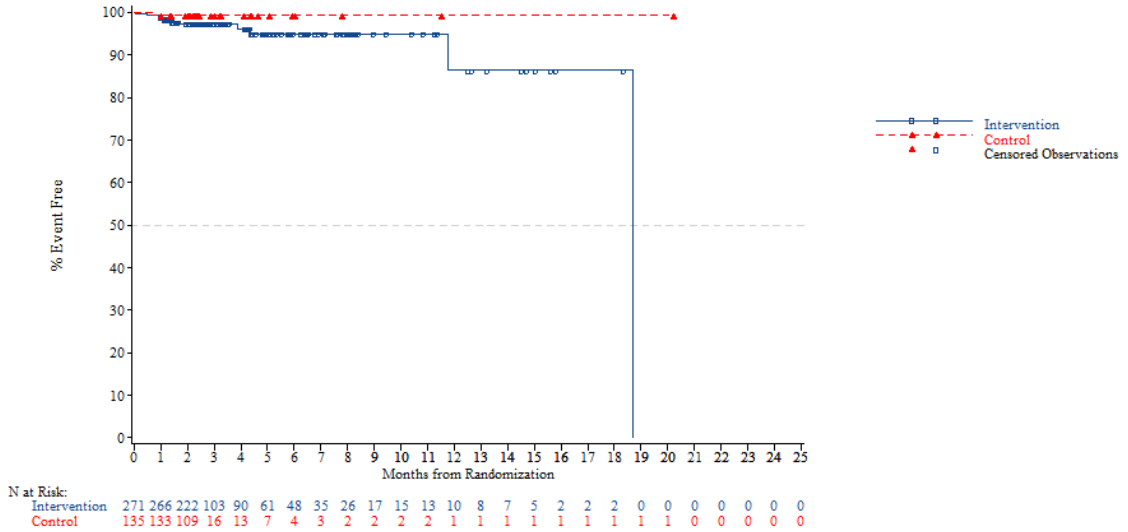


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Upper respiratory tract infection
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

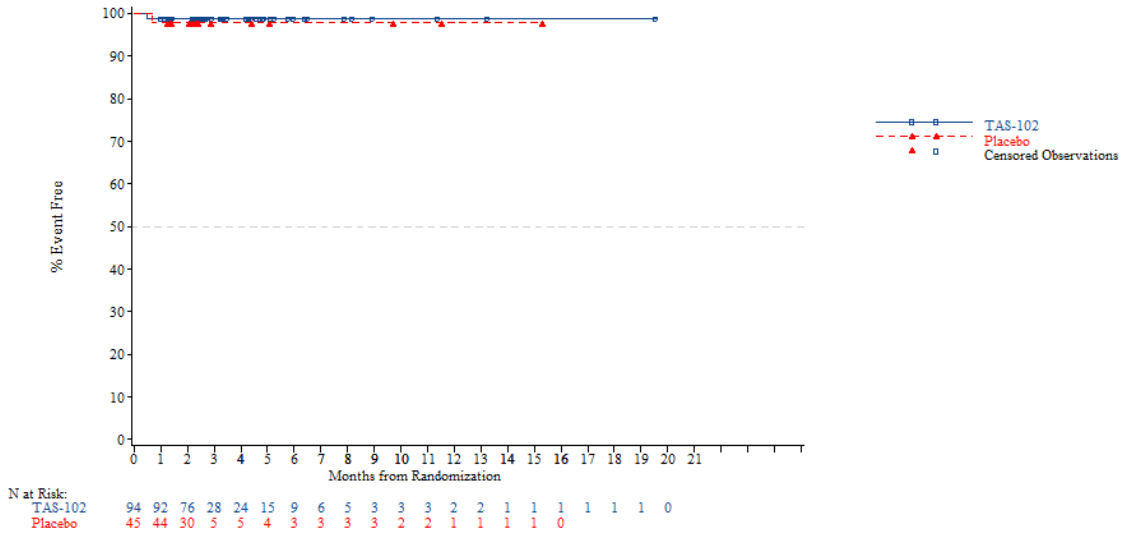
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Upper respiratory tract infection
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

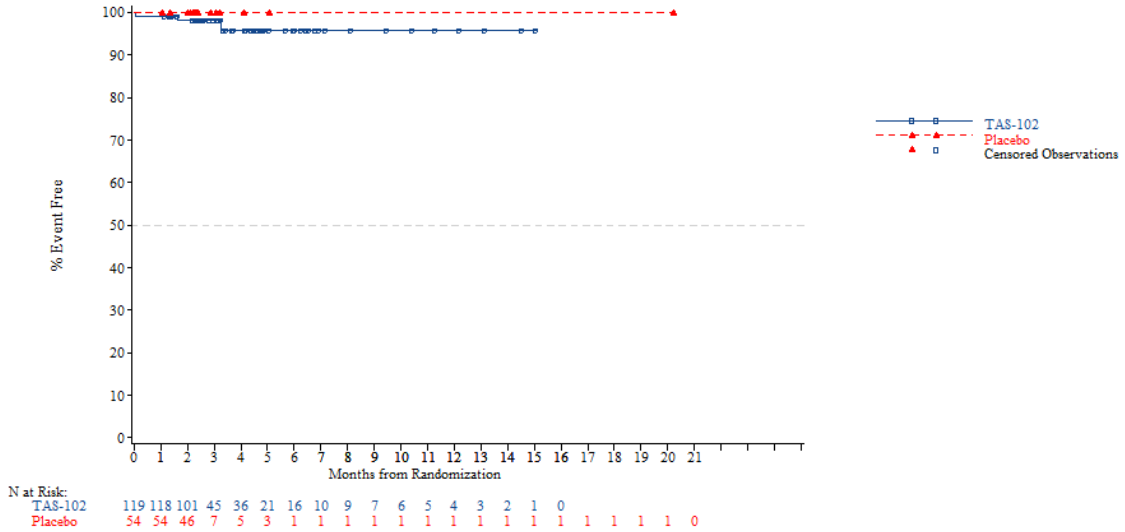


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Upper respiratory tract infection
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

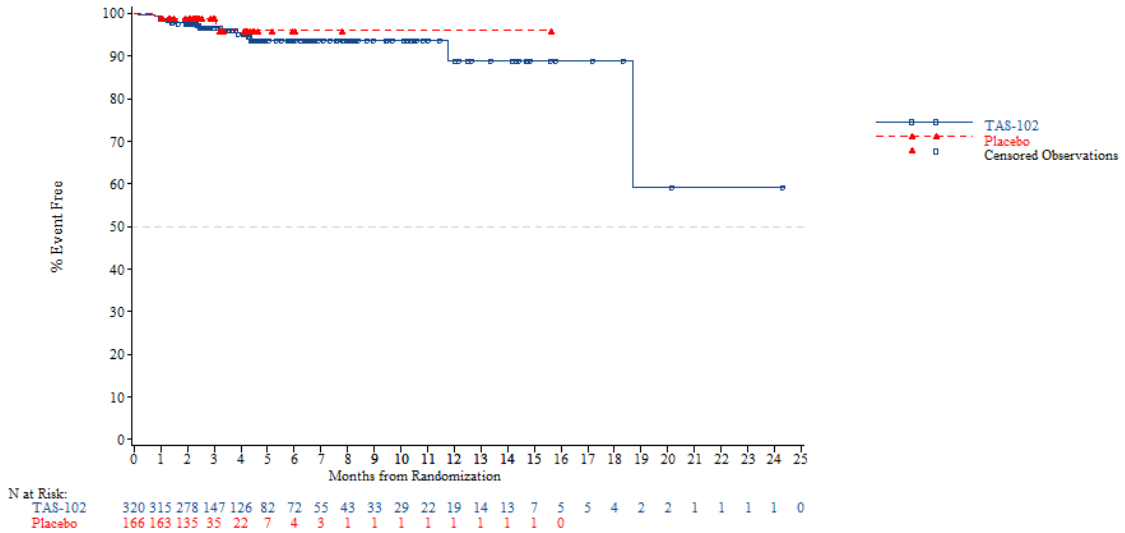
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Upper respiratory tract infection
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

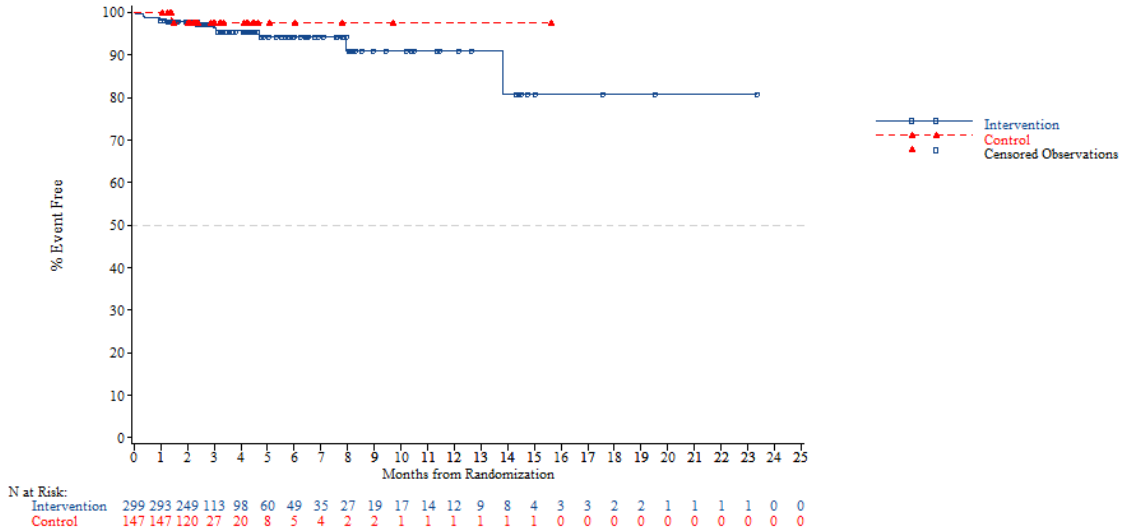


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Upper respiratory tract infection
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

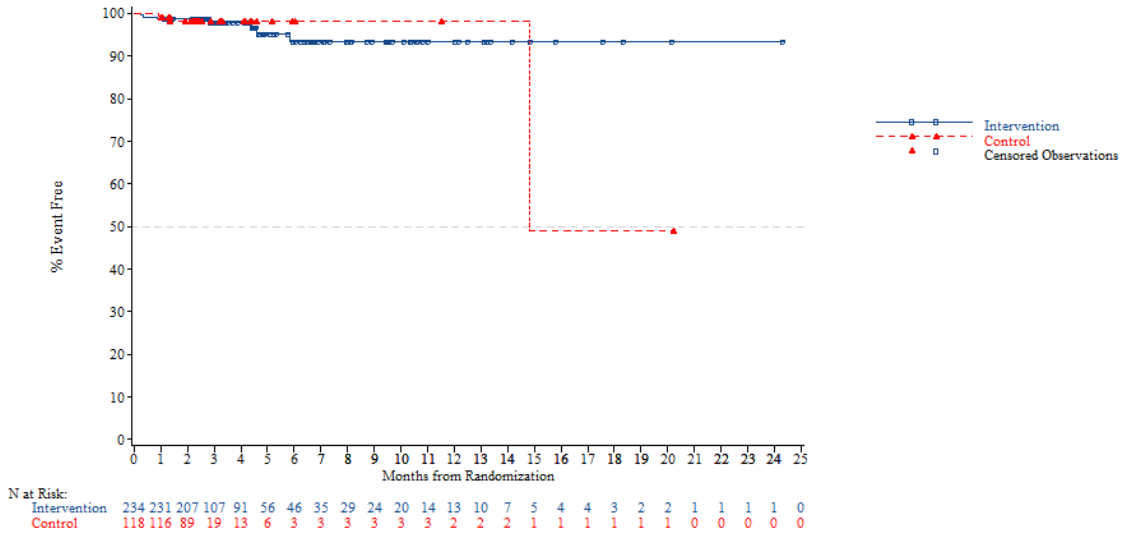
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Urinary tract infection
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

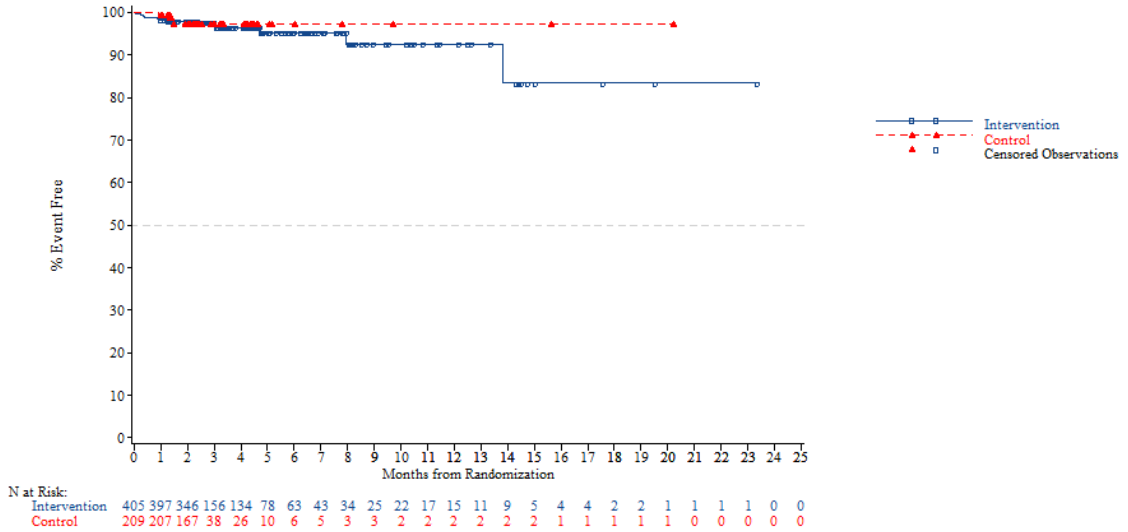


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Urinary tract infection
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

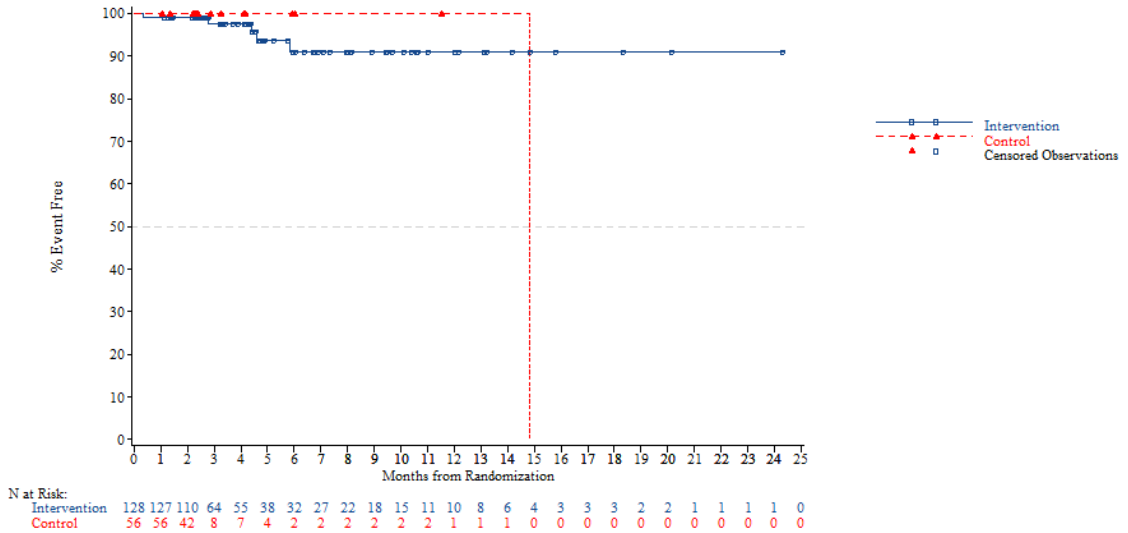
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Urinary tract infection
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

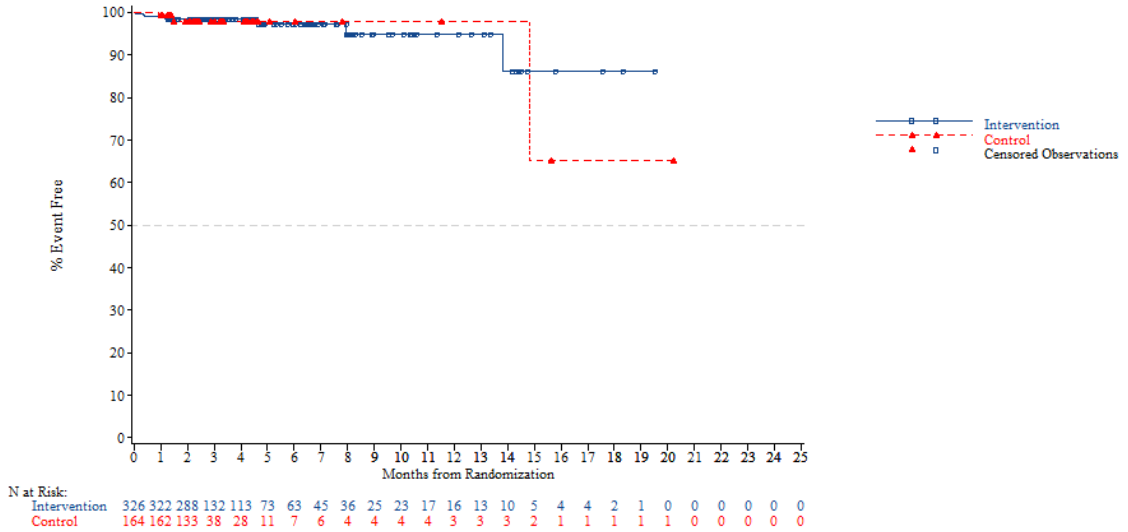


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Urinary tract infection
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

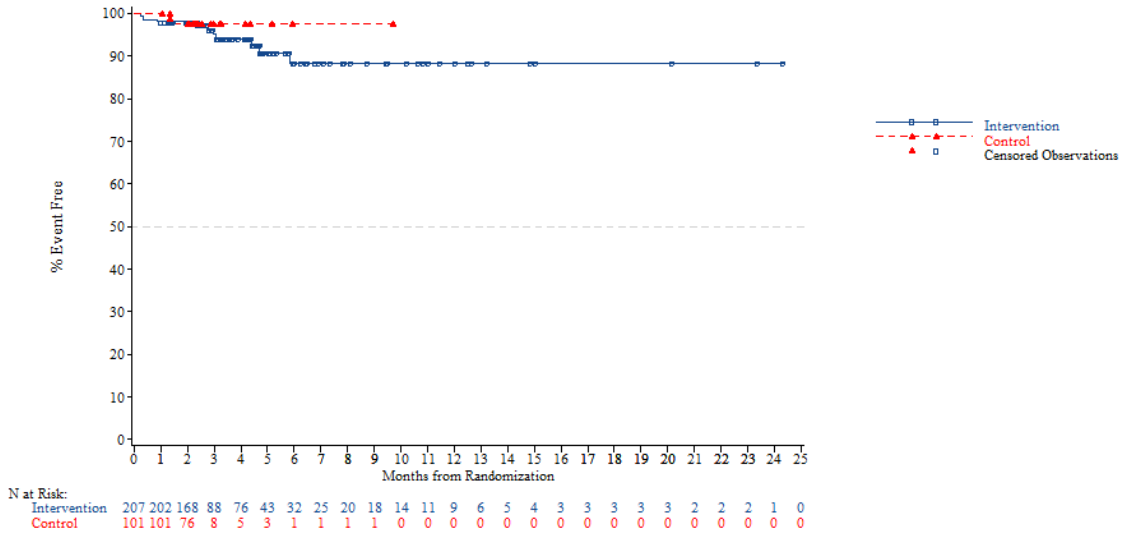
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Urinary tract infection
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

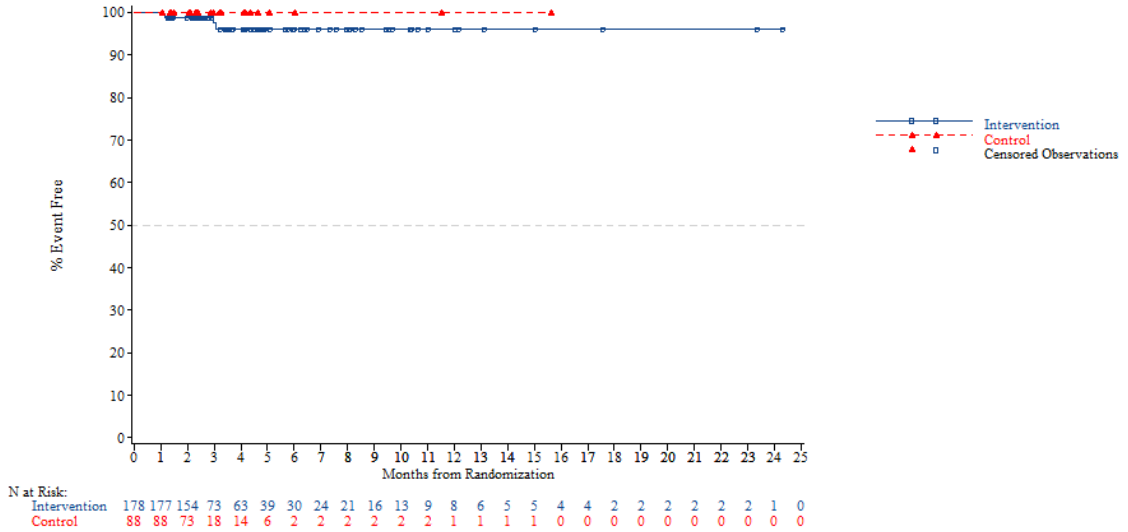


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Urinary tract infection
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

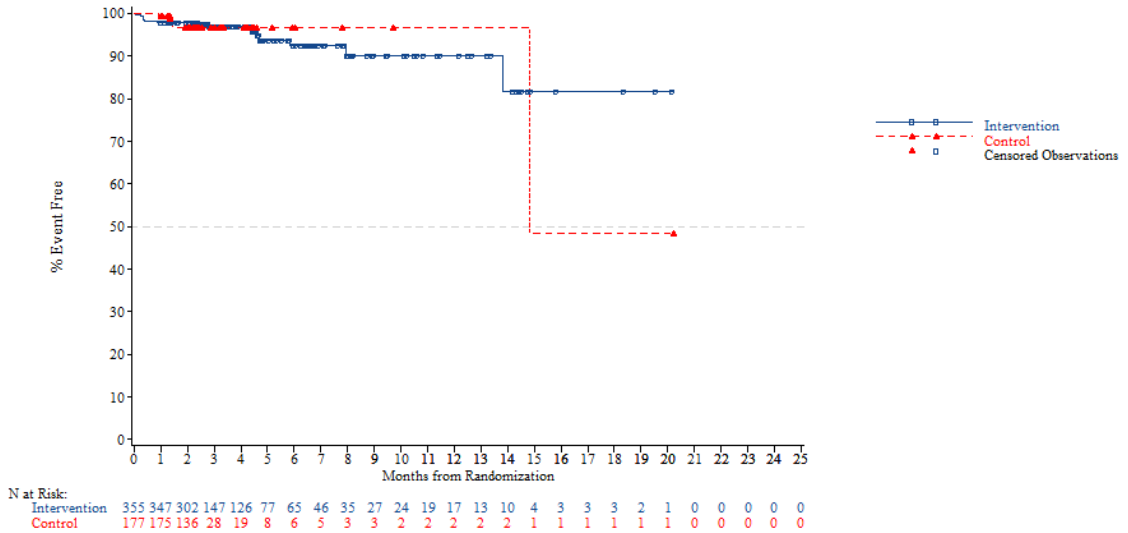
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Urinary tract infection
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

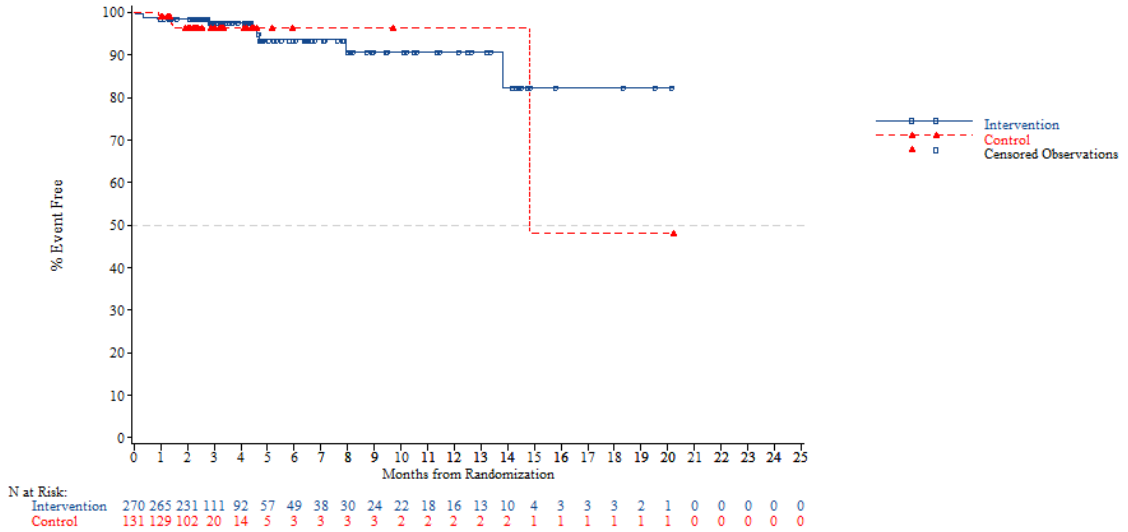


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Urinary tract infection
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

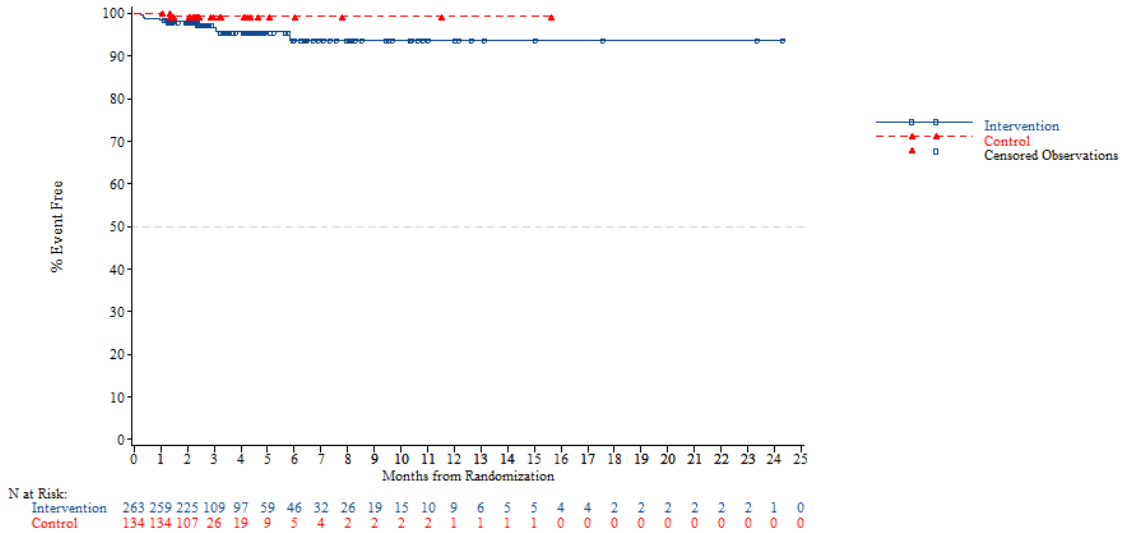
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Urinary tract infection
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

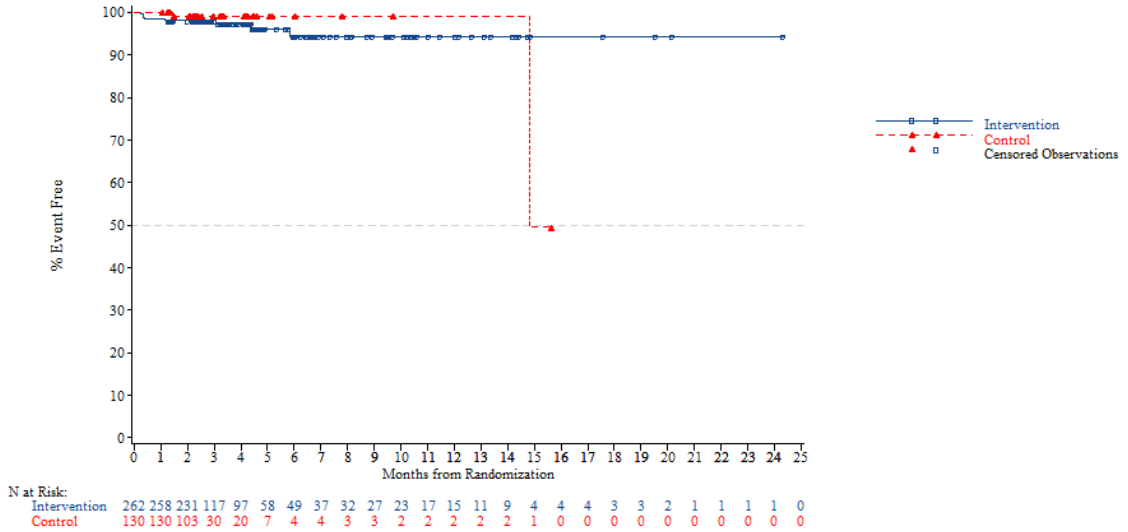


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Urinary tract infection
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

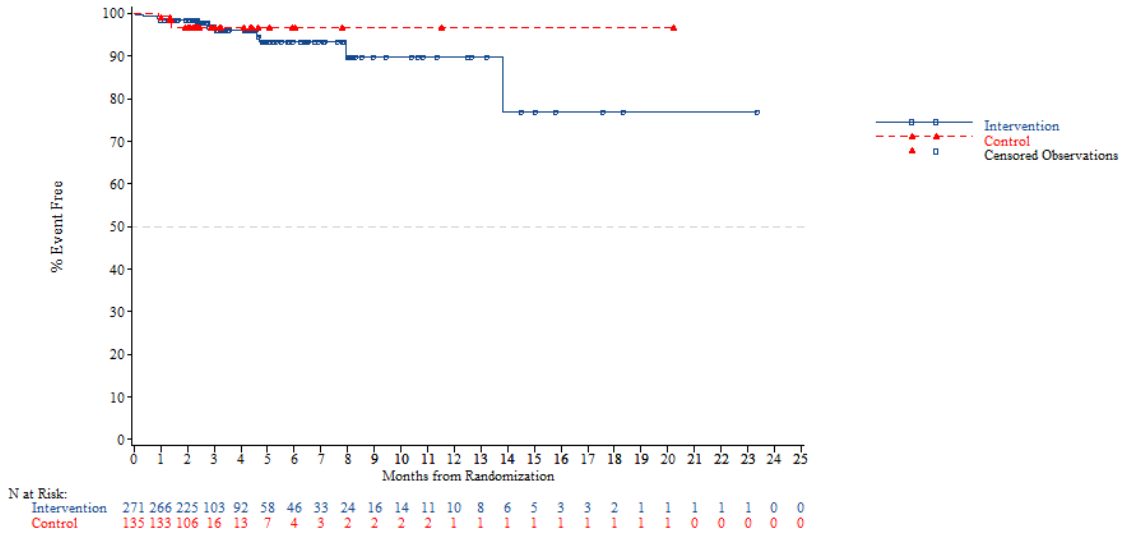
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Urinary tract infection
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

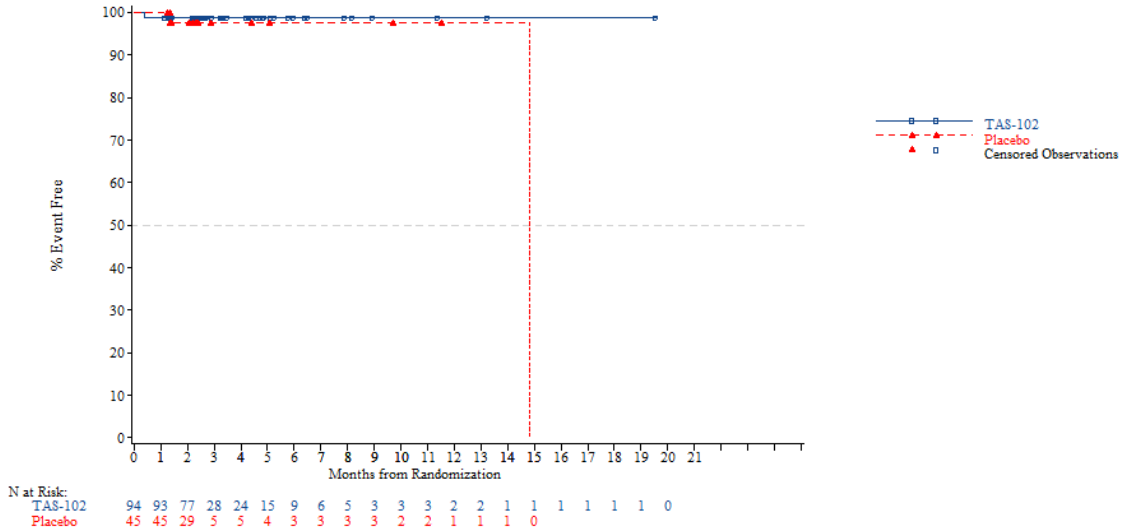


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Urinary tract infection
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

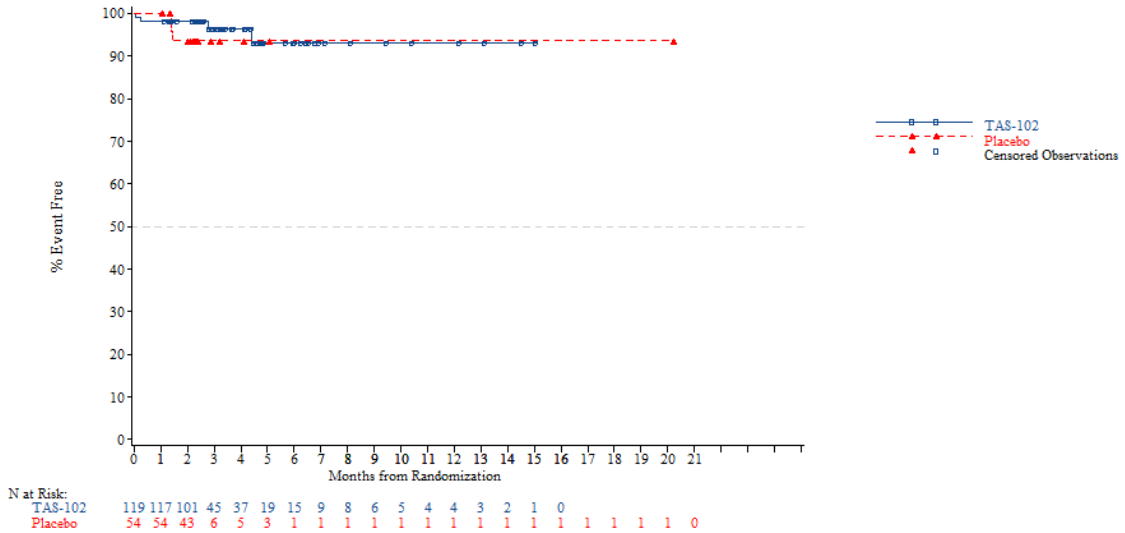
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Urinary tract infection
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

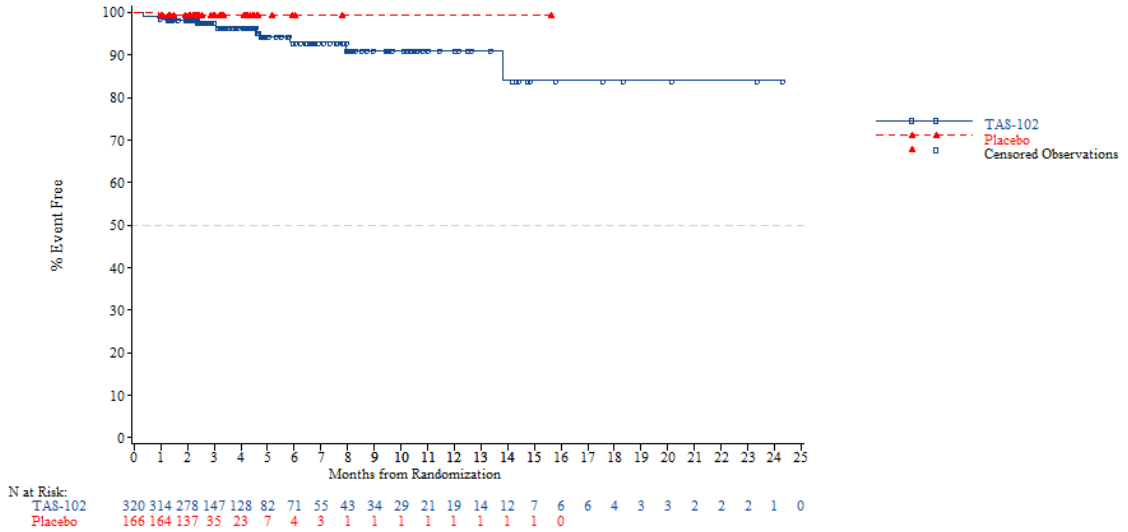


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Urinary tract infection
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

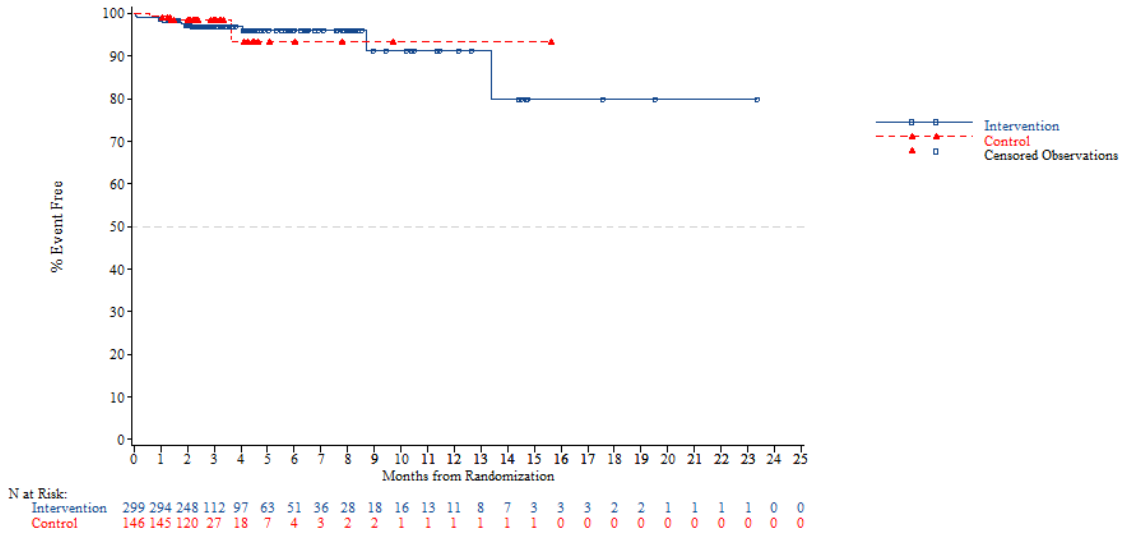
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Urinary tract infection
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

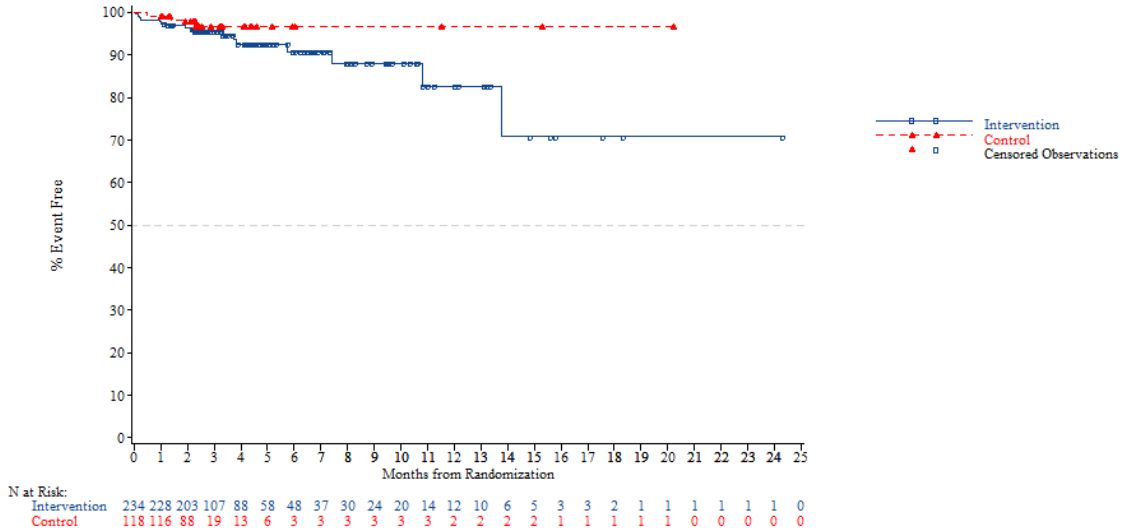


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

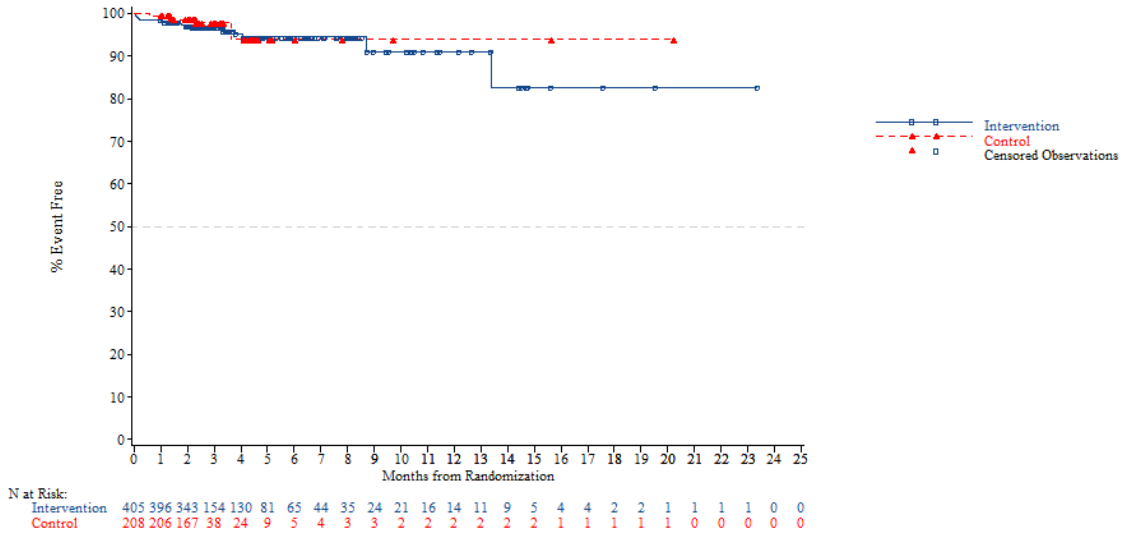
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

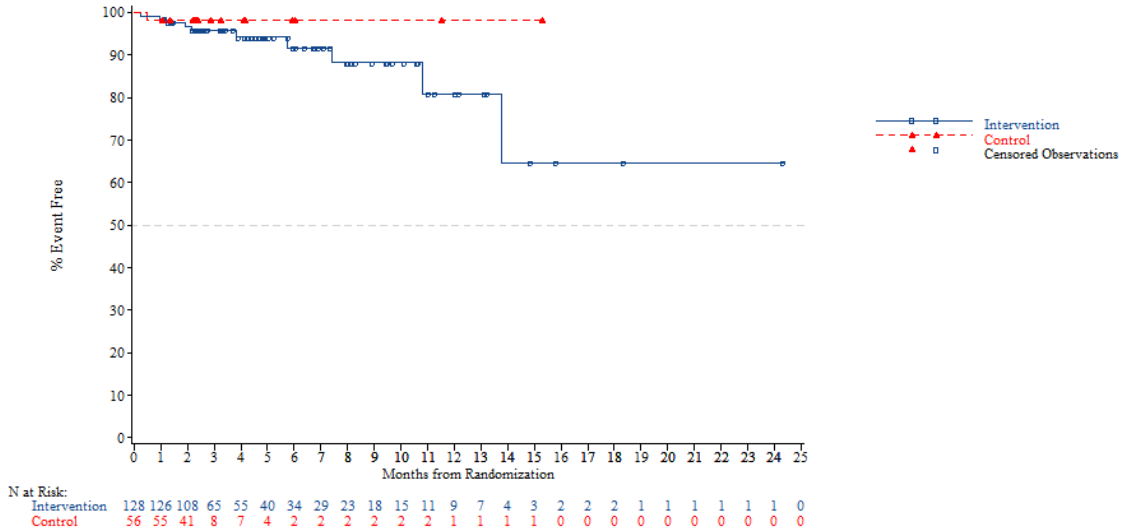


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
Age: >=70 years



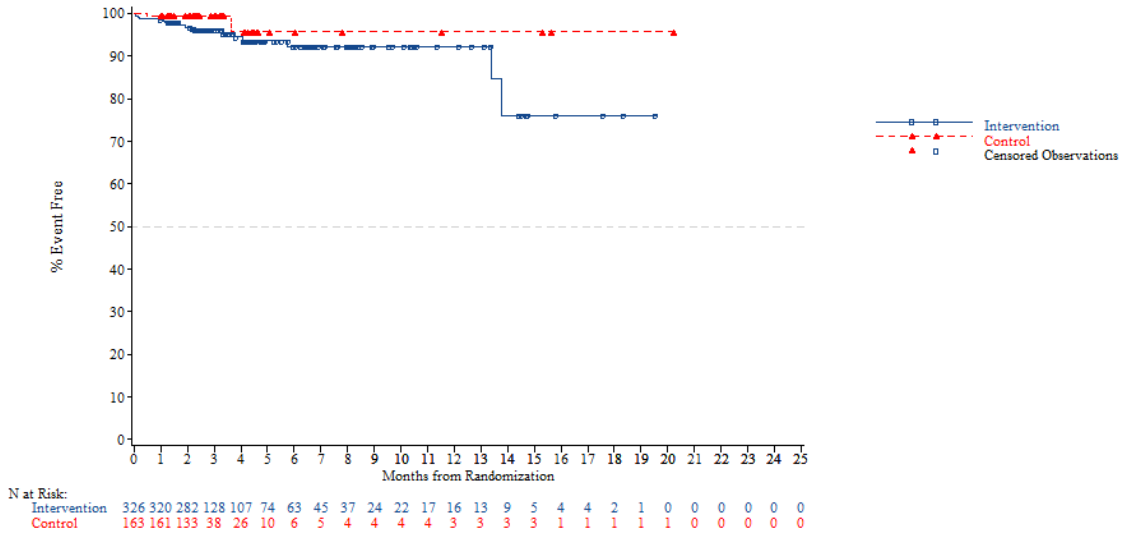

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 128 | 126 | 108 | 65 | 55 | 40 | 34 | 29 | 23 | 18 | 15 | 11 | 9 | 7 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 56 | 55 | 41 | 8 | 7 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
Gender: Male

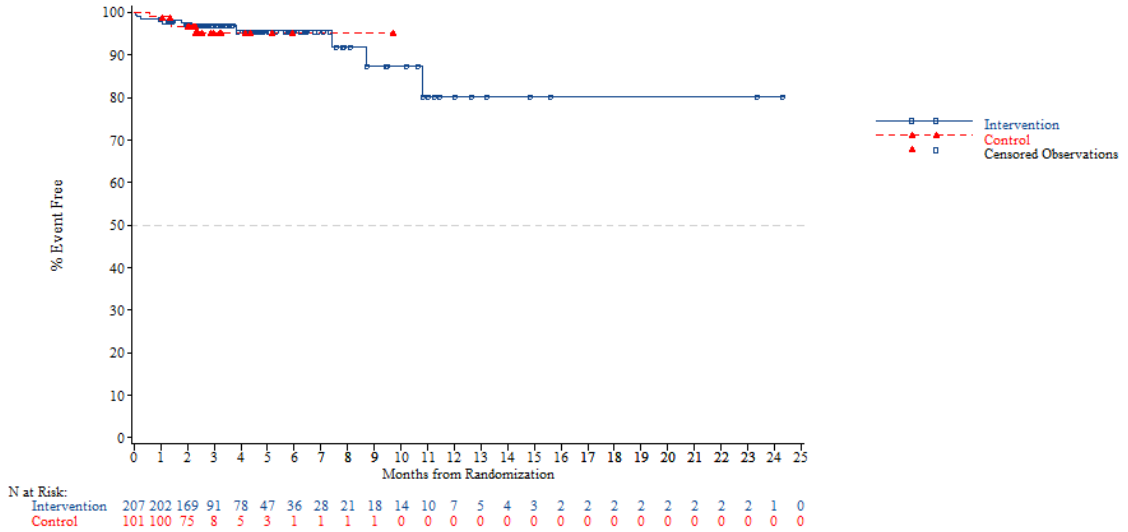



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 320 | 282 | 128 | 107 | 74 | 63 | 45 | 37 | 24 | 22 | 17 | 16 | 13 | 9 | 5 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 163 | 161 | 133 | 38 | 26 | 10 | 6 | 5 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

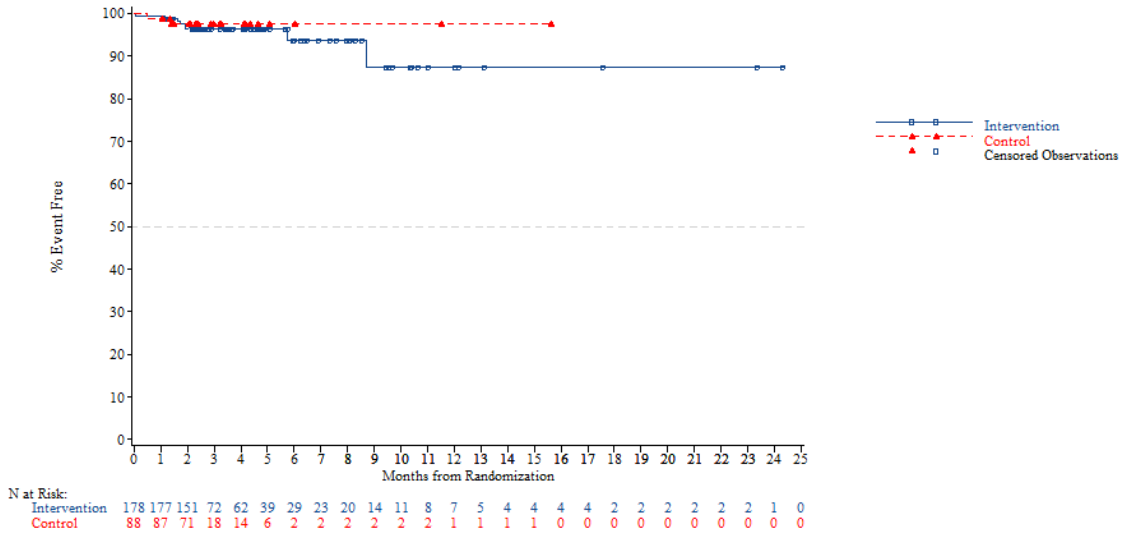
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

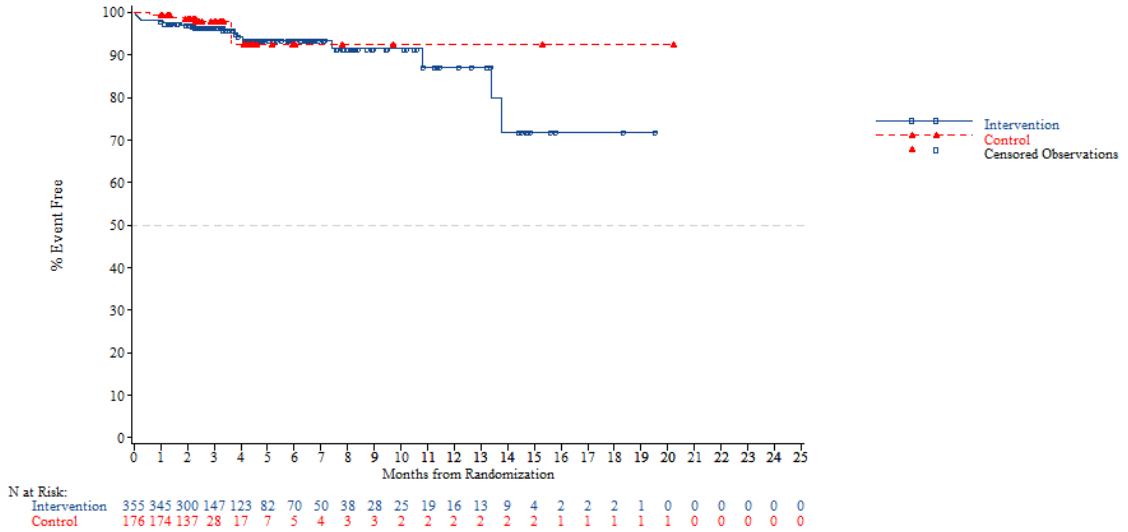


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

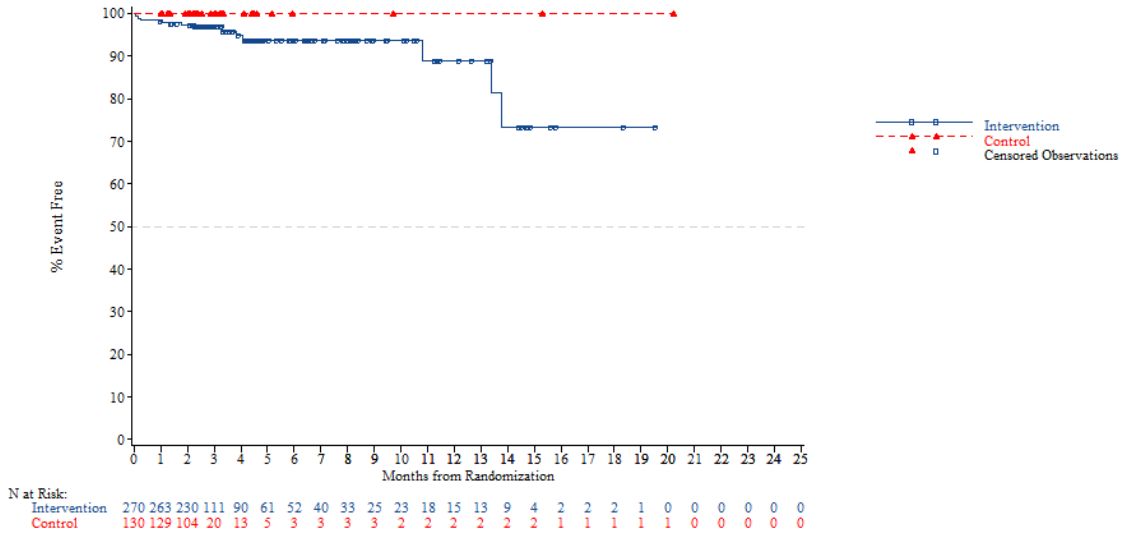
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

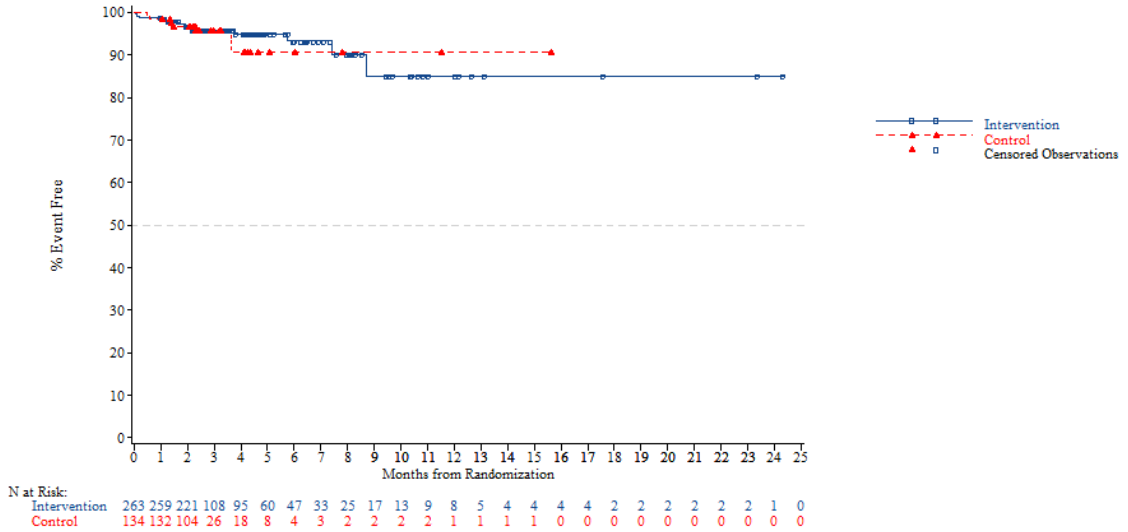


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

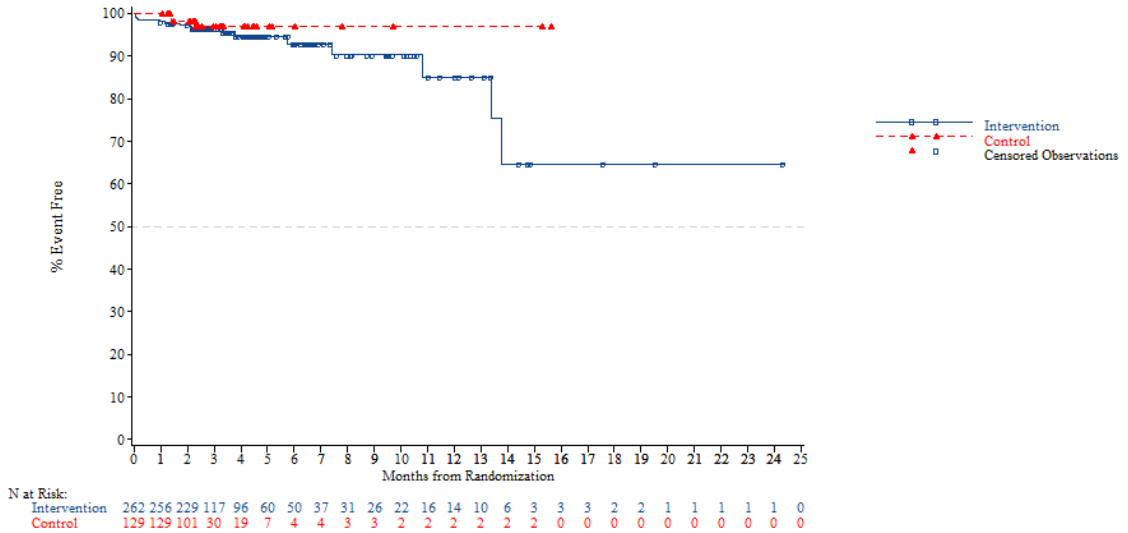
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

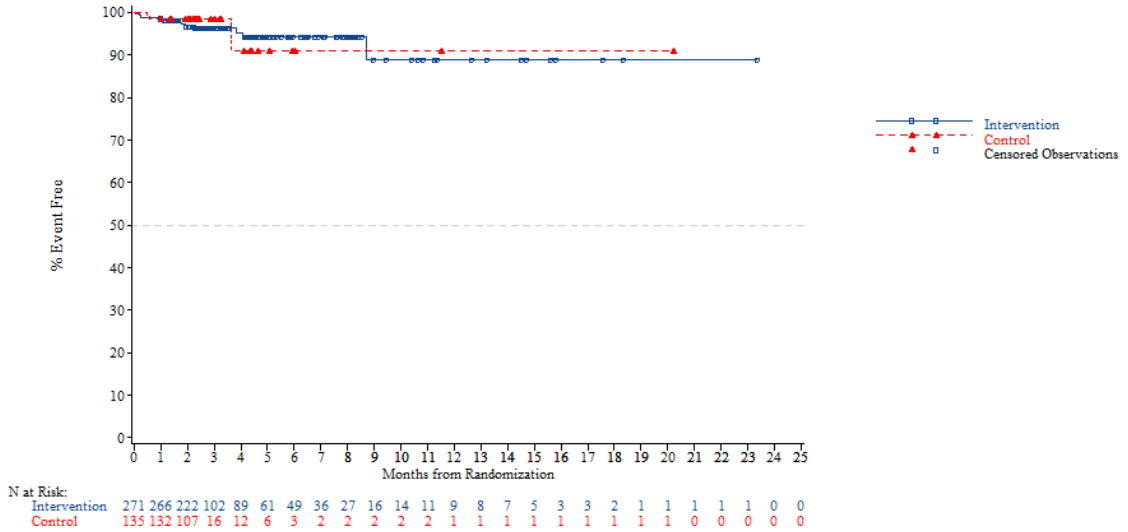


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

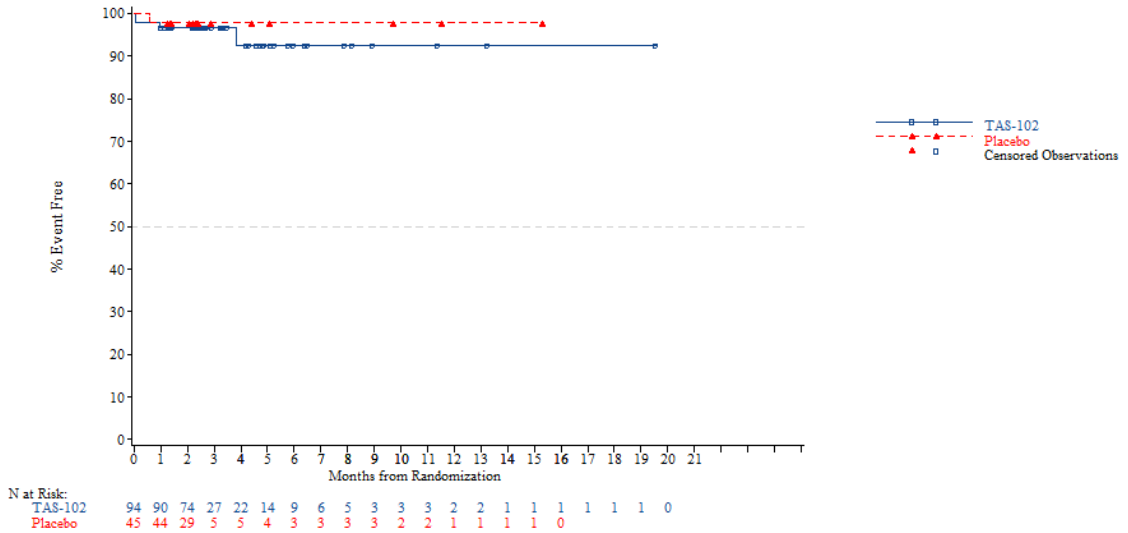
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

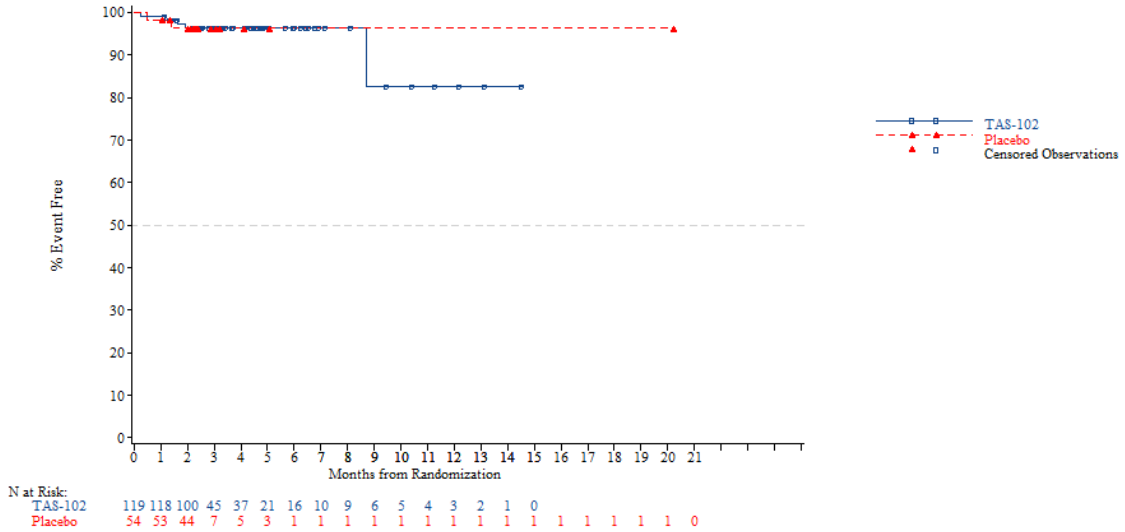


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

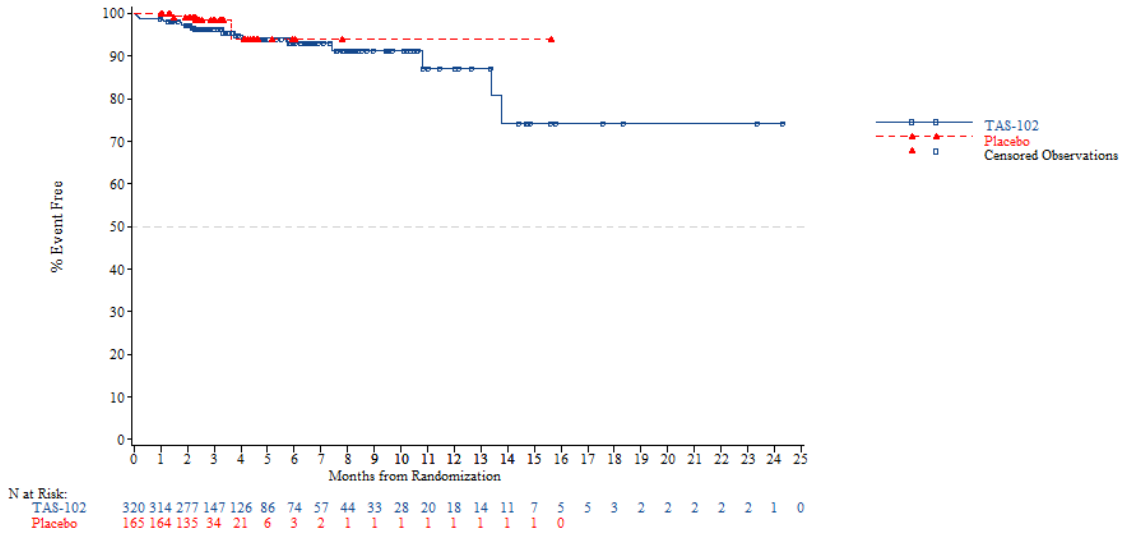
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

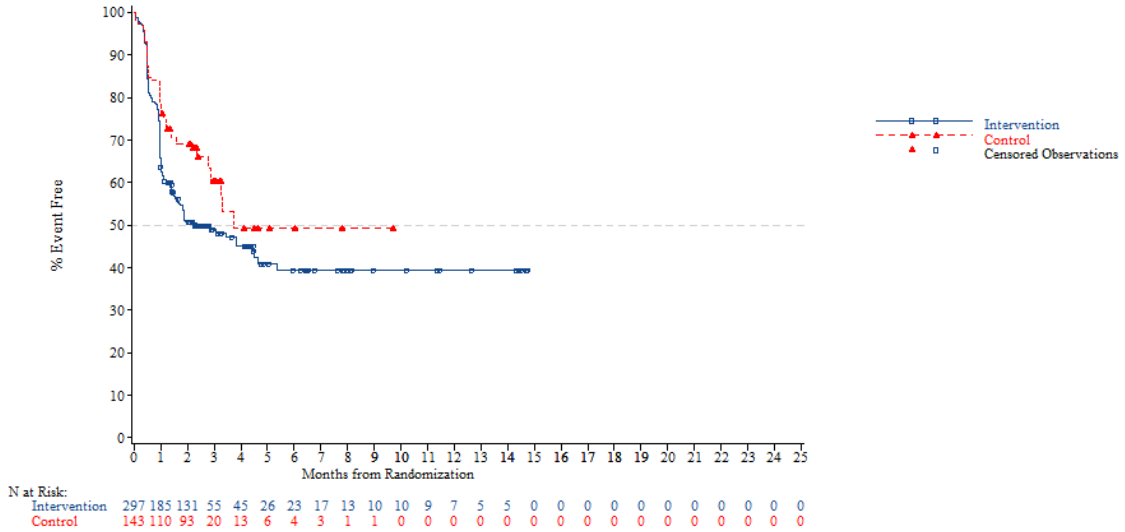


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

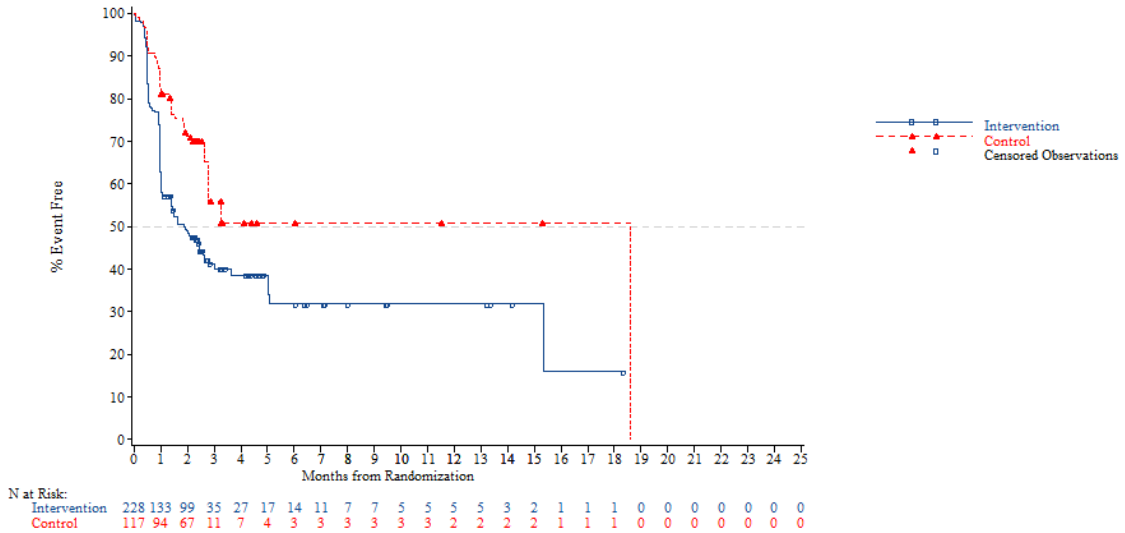
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

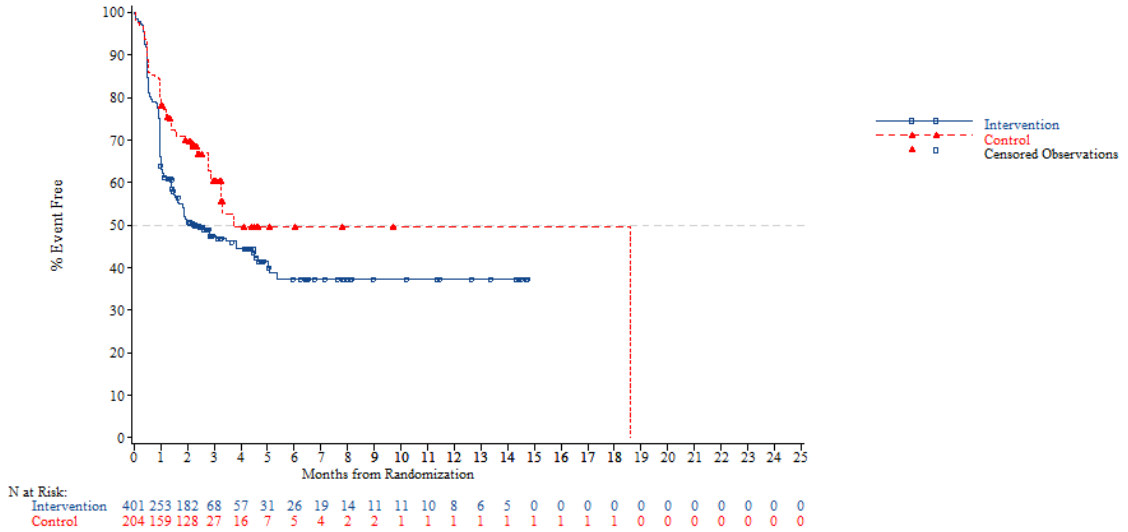


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

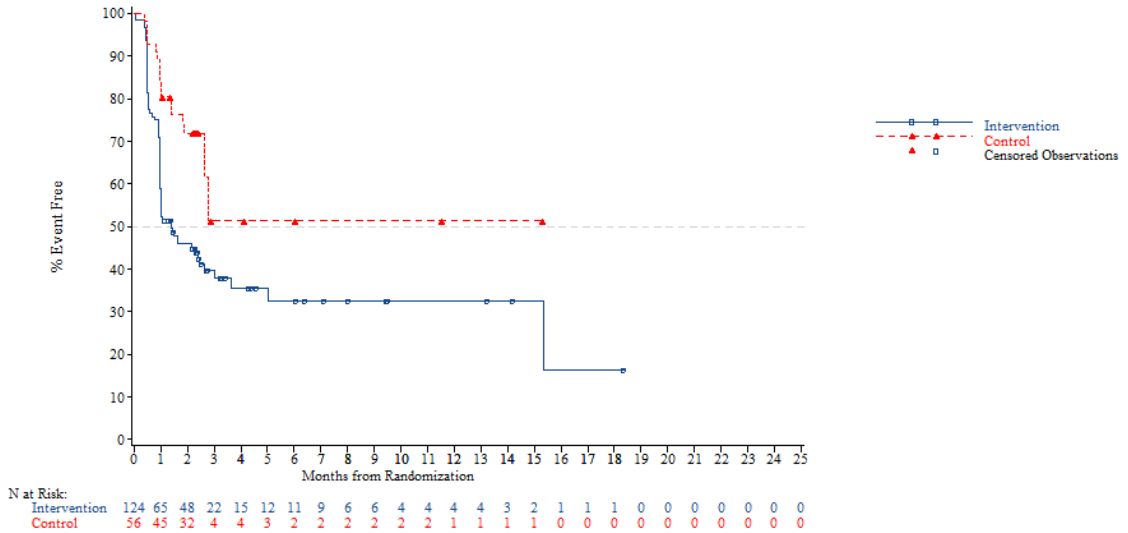
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

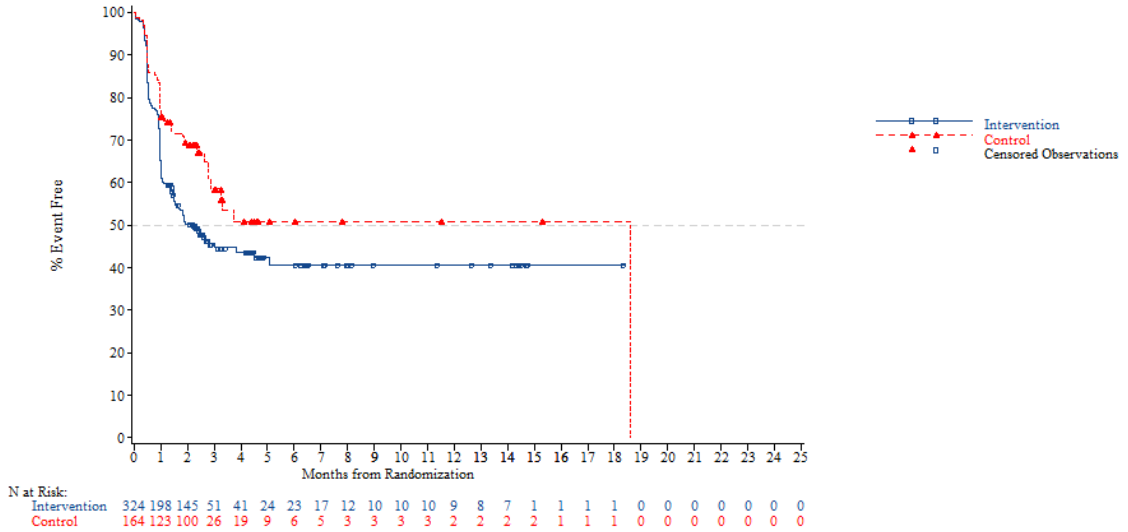


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

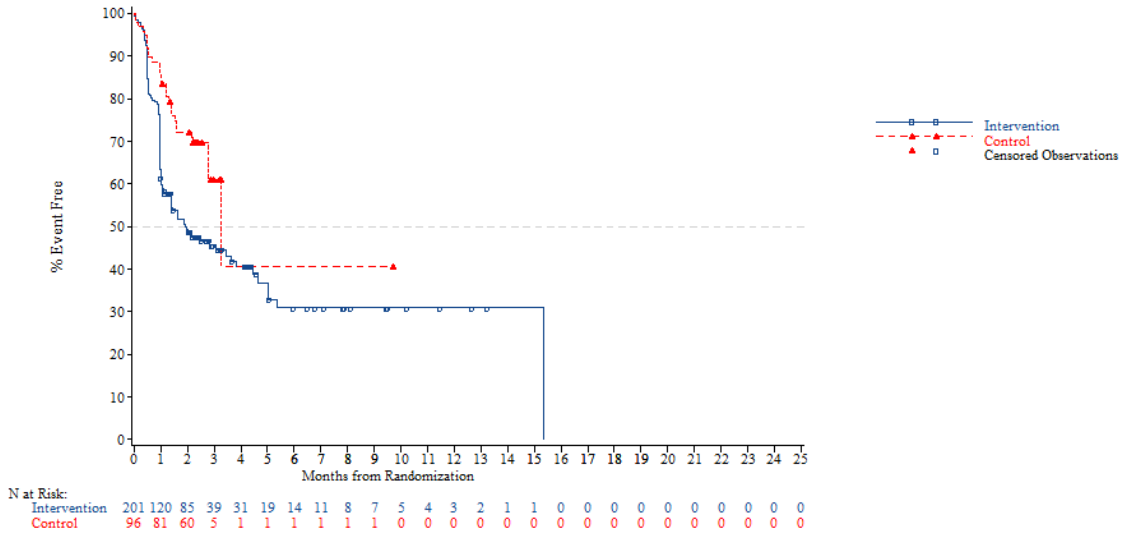
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

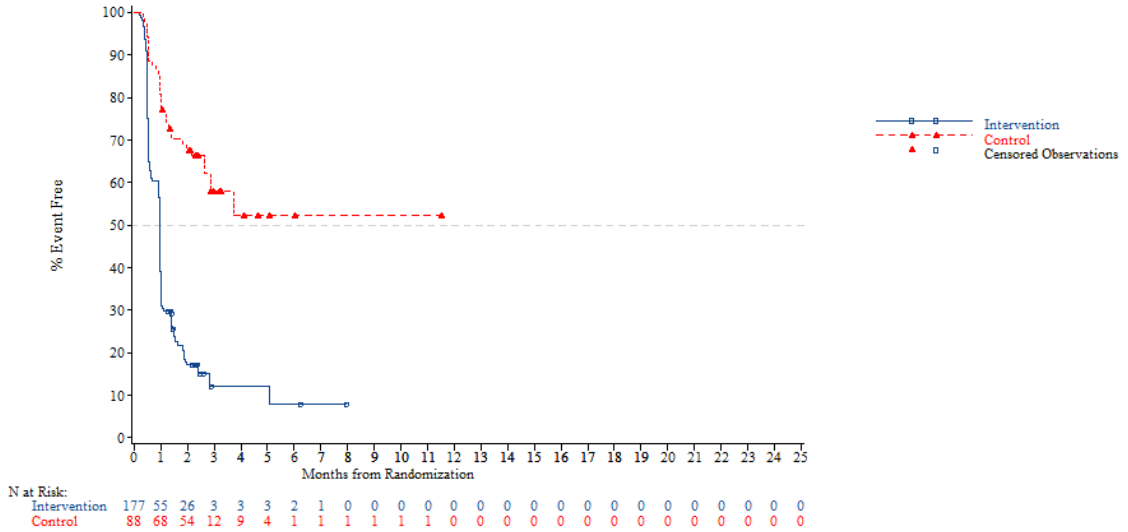


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

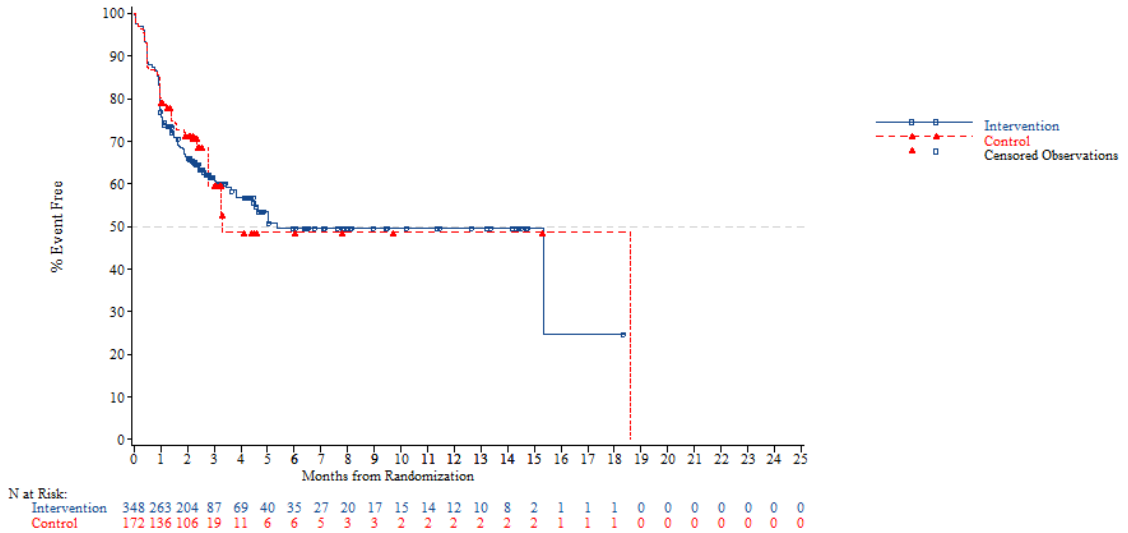
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

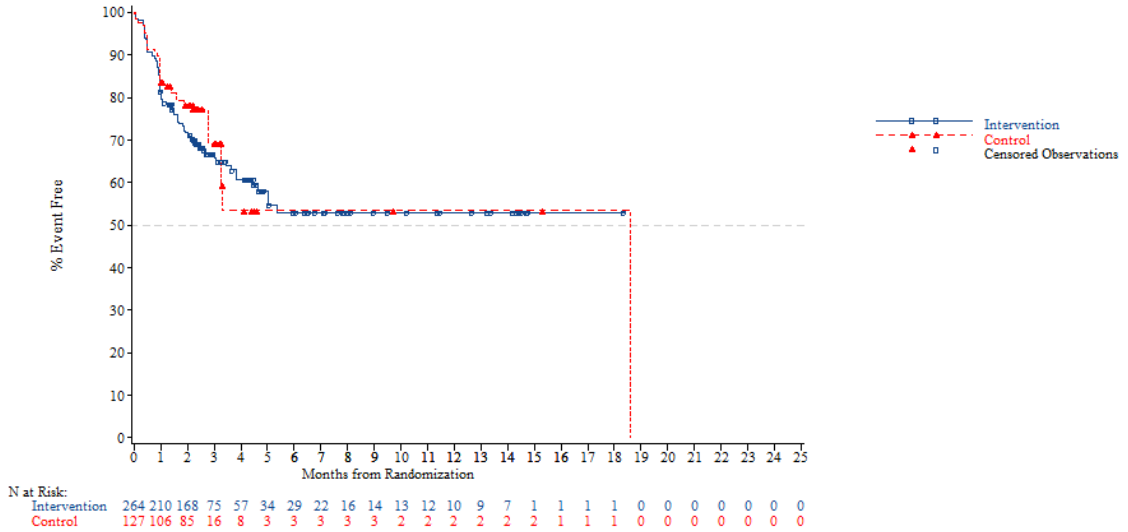


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

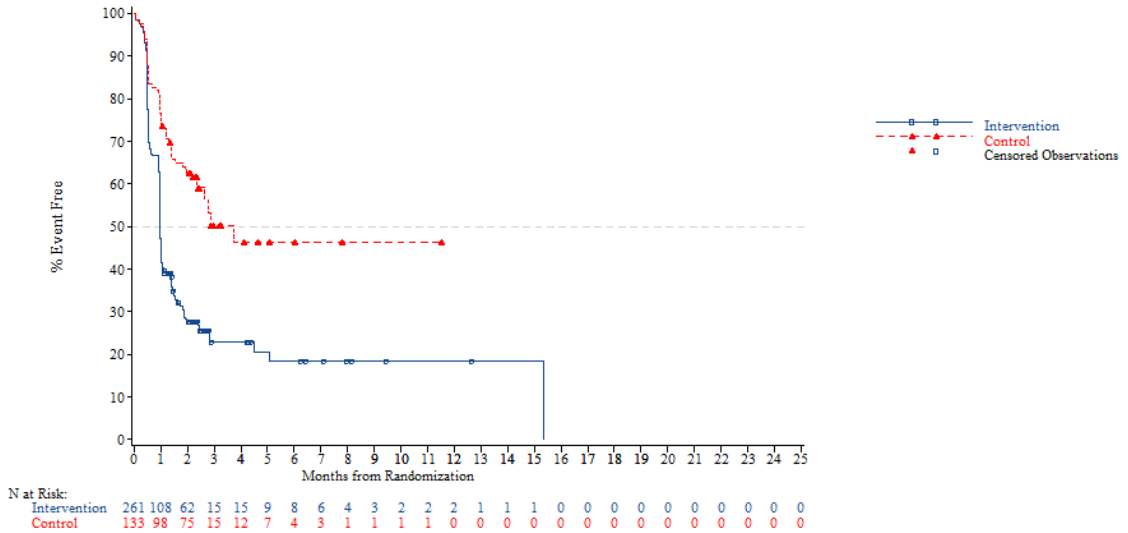
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

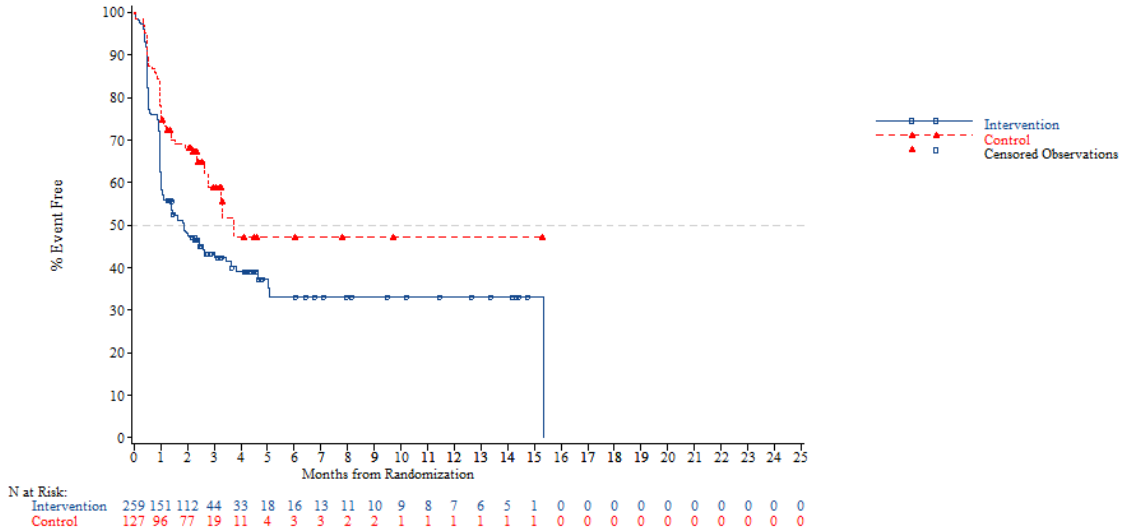


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

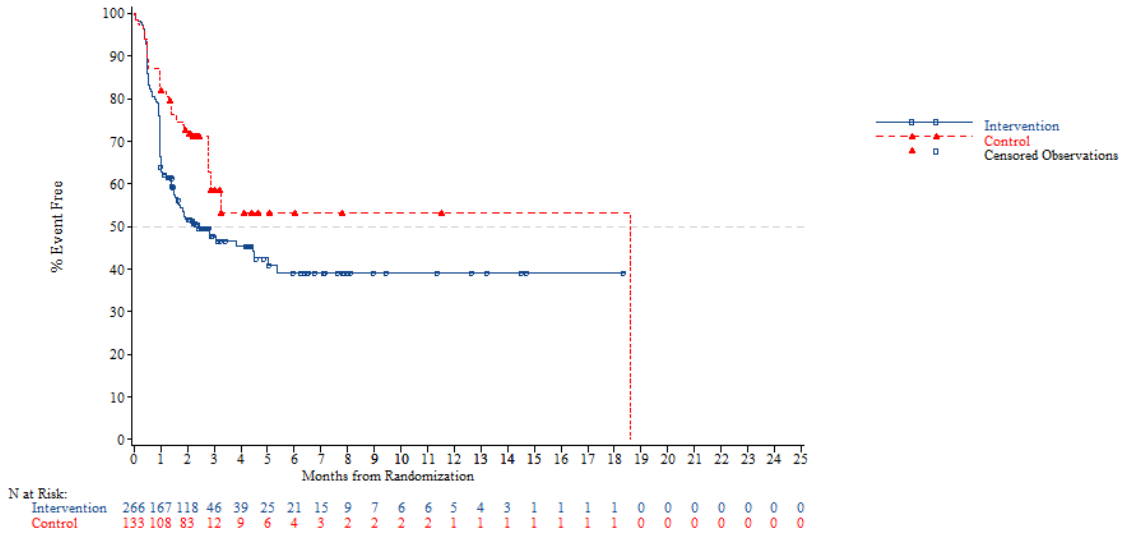
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

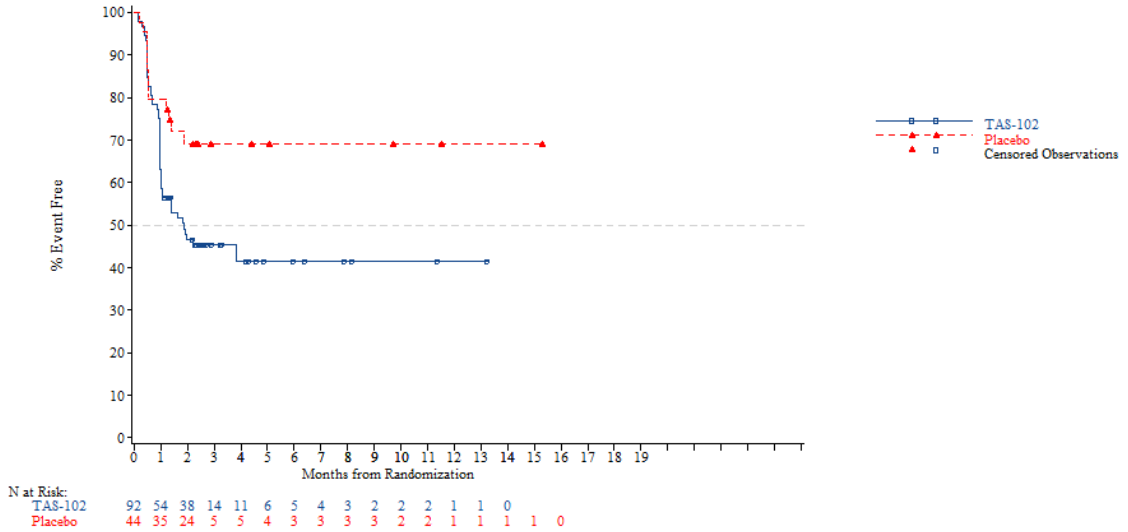


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

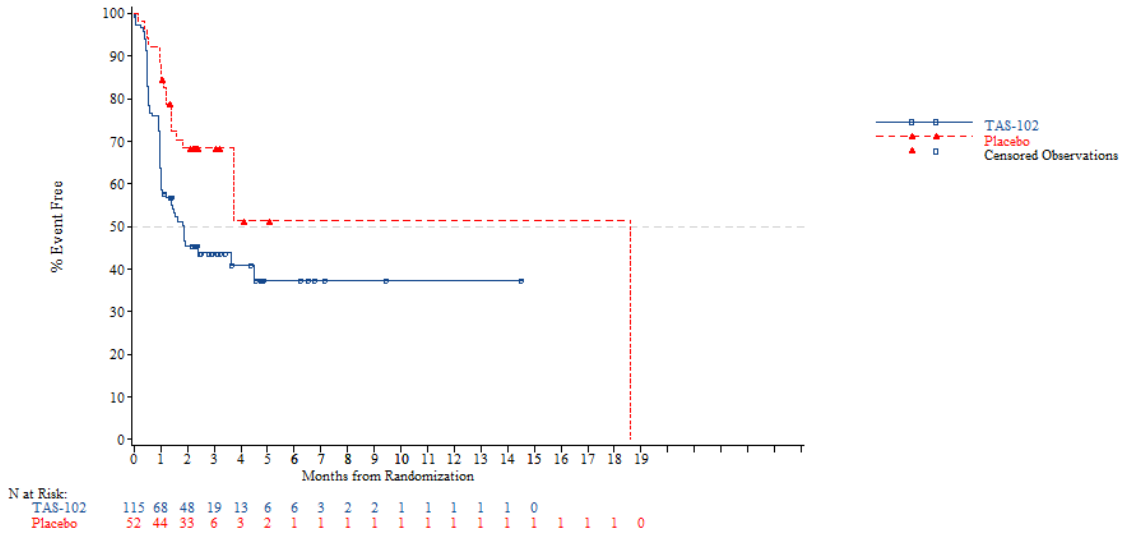
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

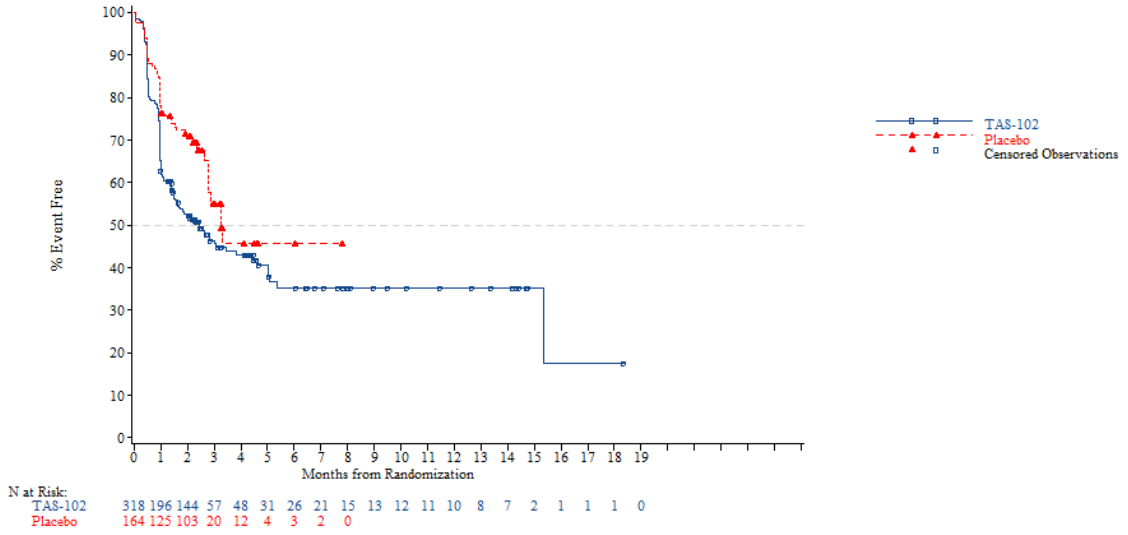


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

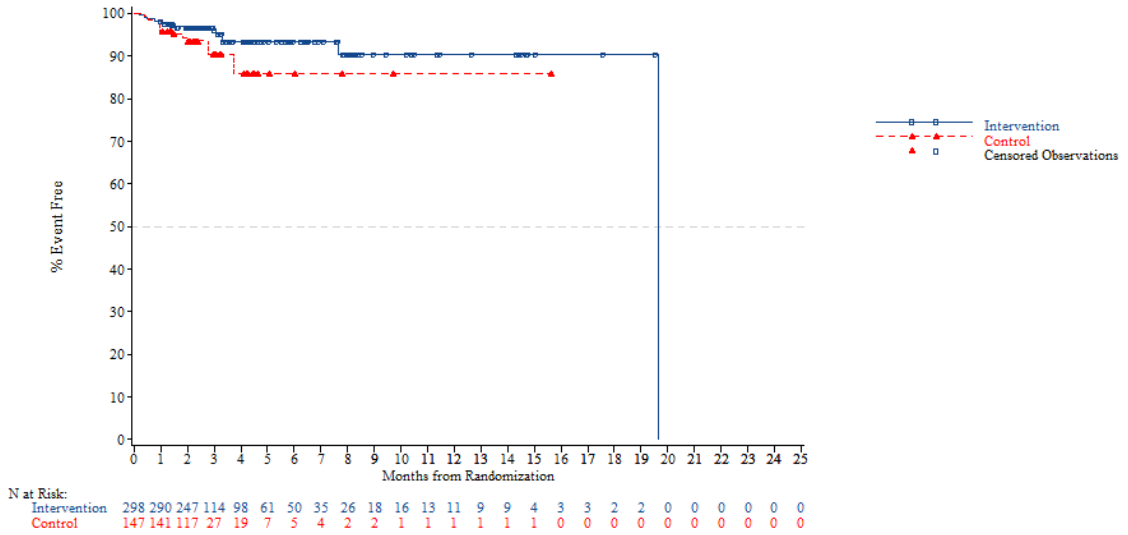
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

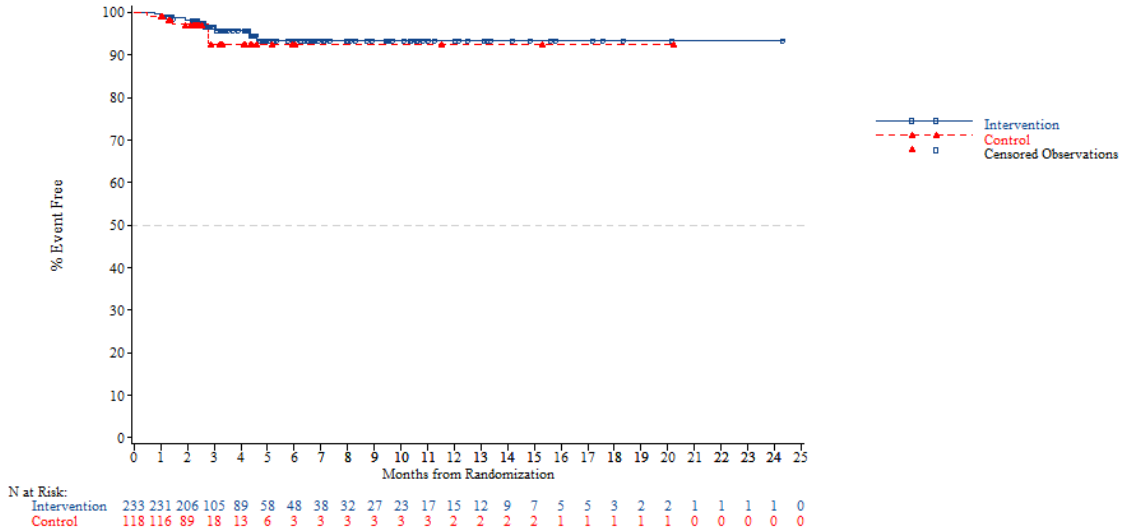


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Alanine aminotransferase increased
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

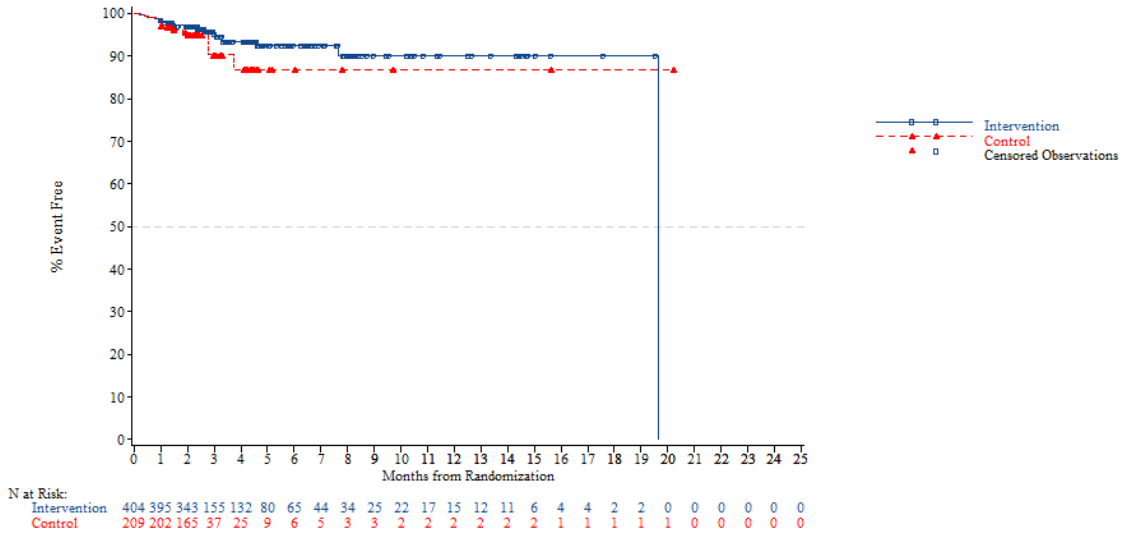
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Alanine aminotransferase increased
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

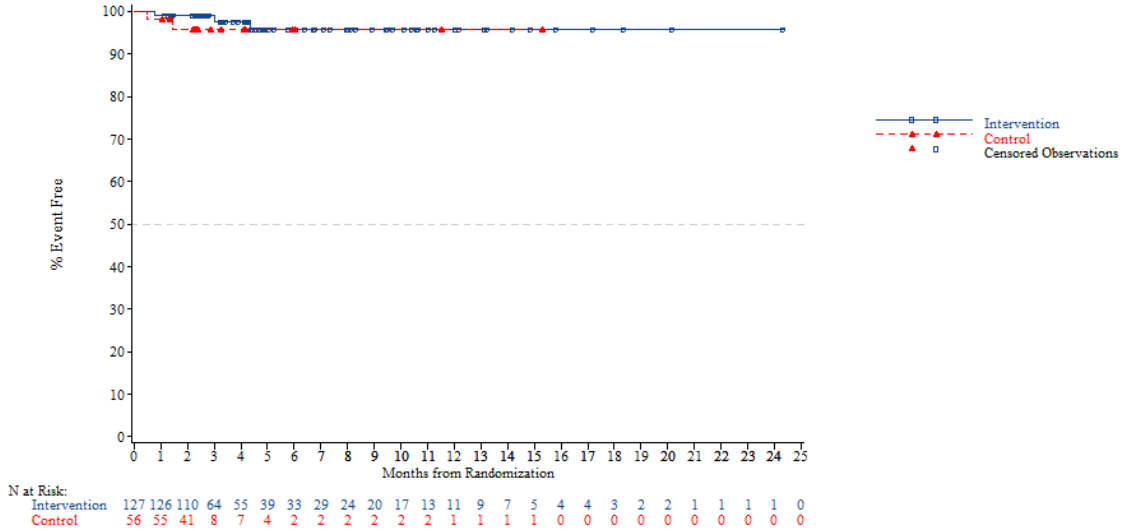


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Alanine aminotransferase increased
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

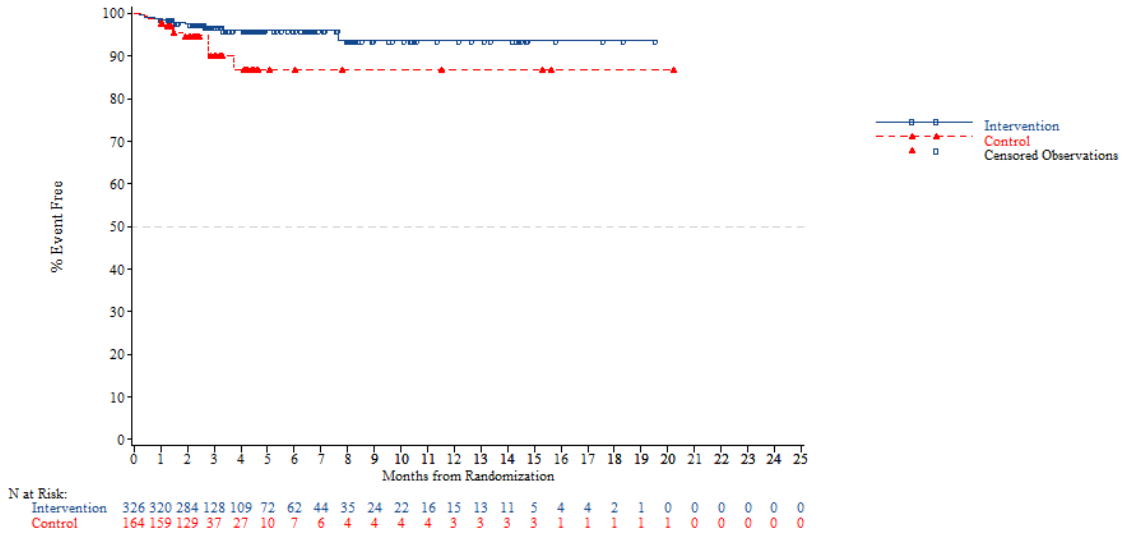
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Alanine aminotransferase increased
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

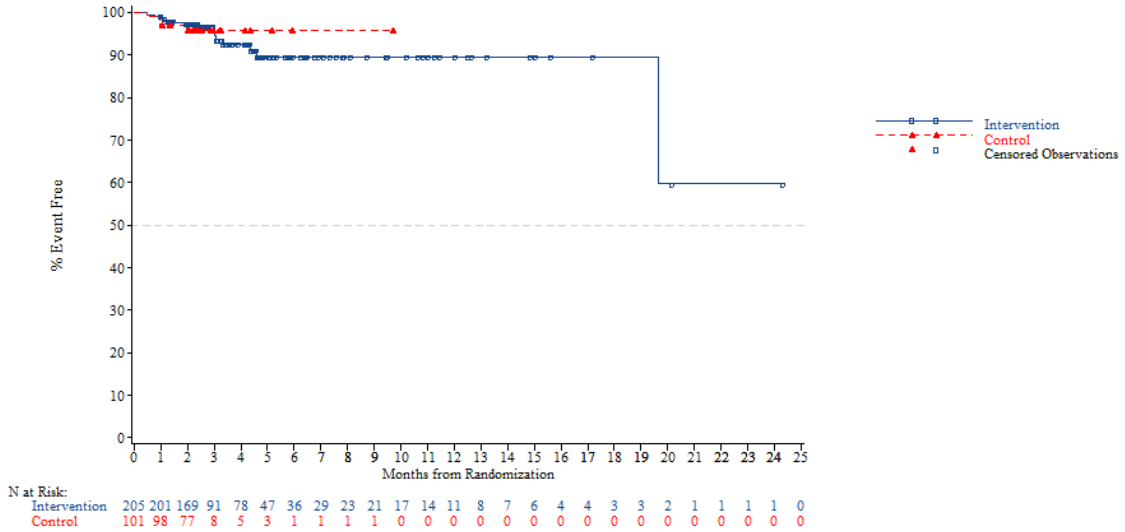


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Alanine aminotransferase increased
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

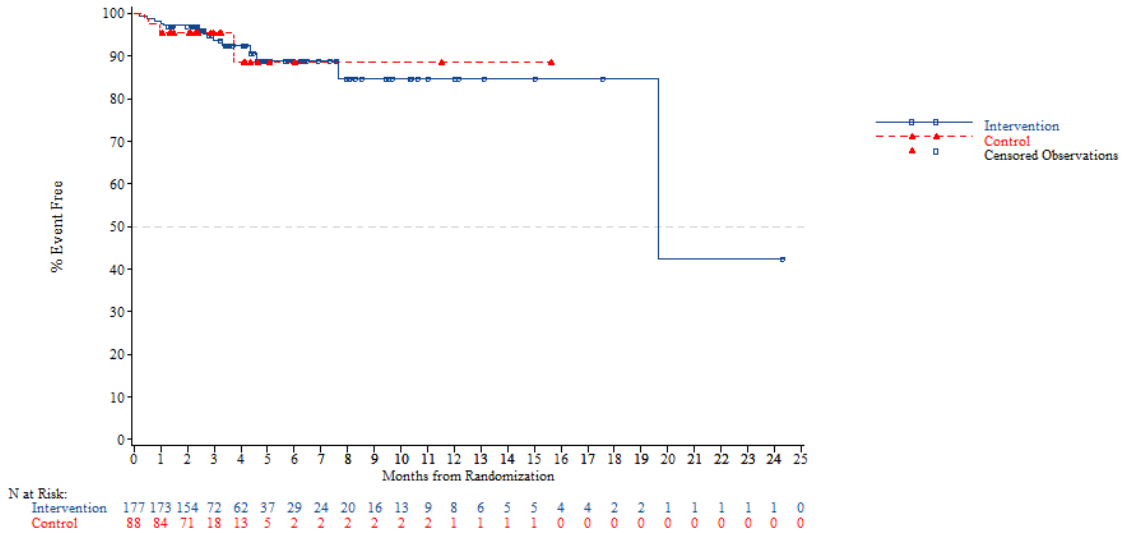
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Alanine aminotransferase increased
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

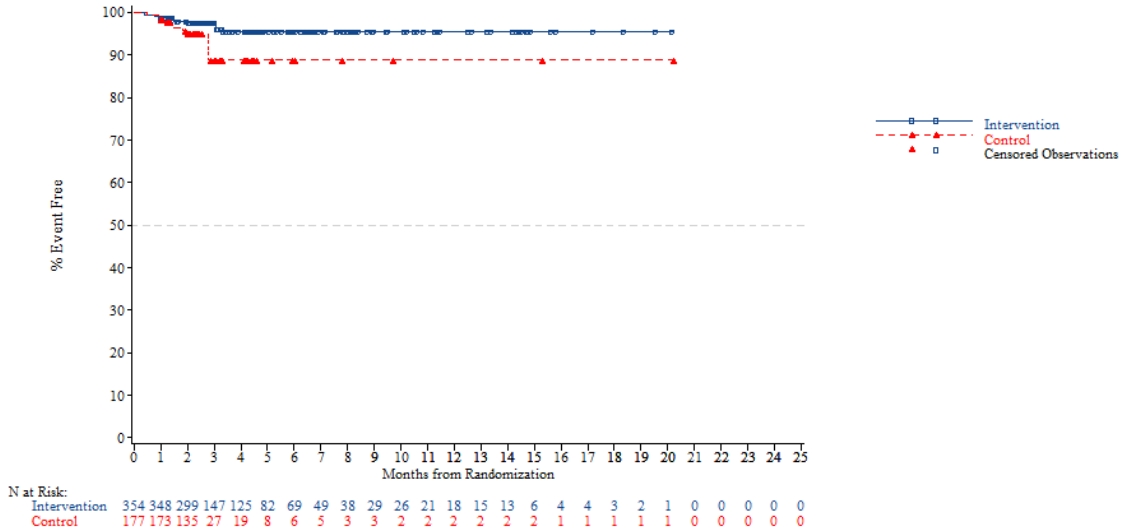


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Alanine aminotransferase increased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

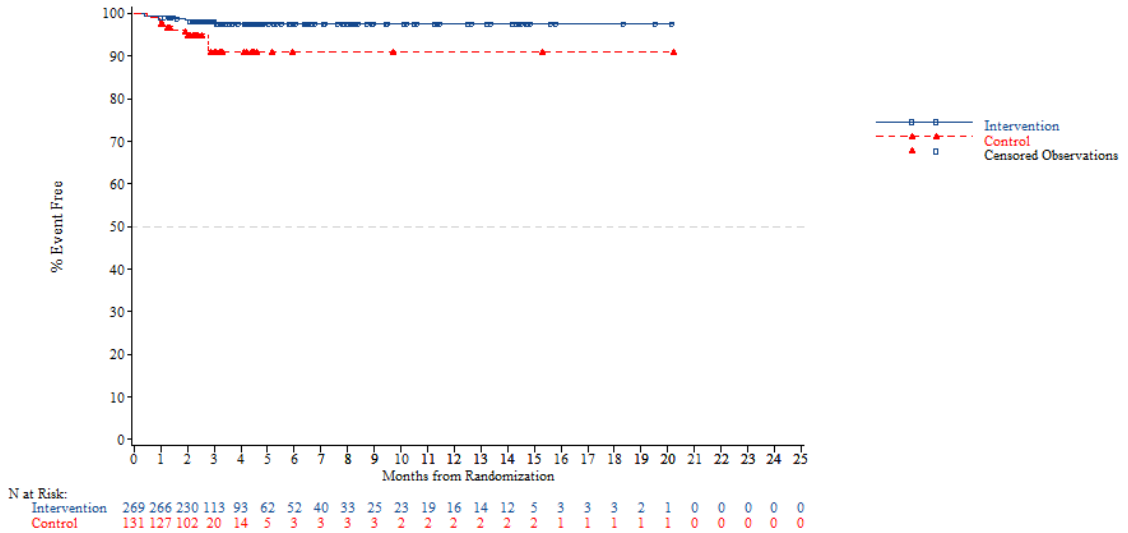
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Alanine aminotransferase increased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

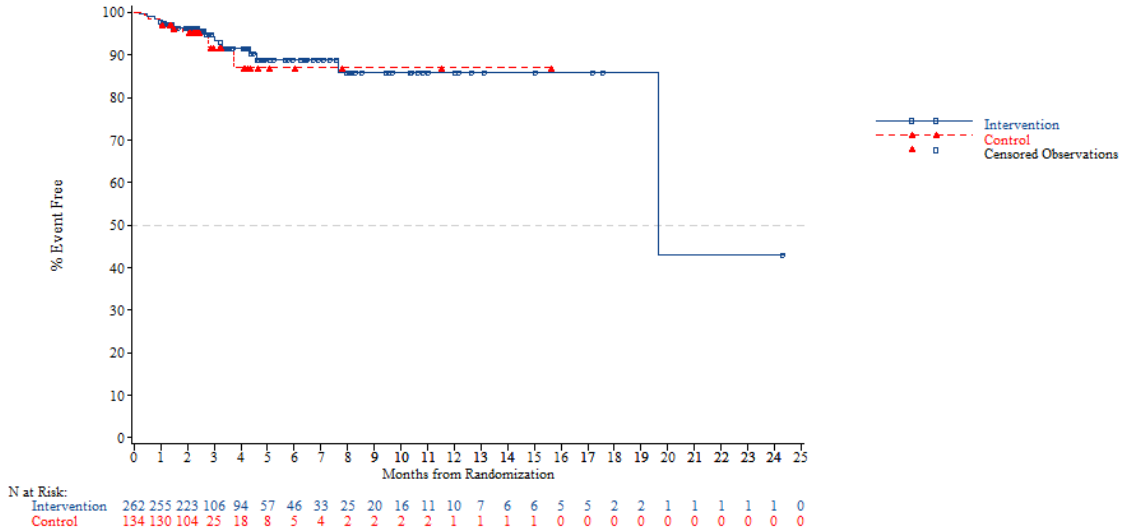


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Alanine aminotransferase increased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

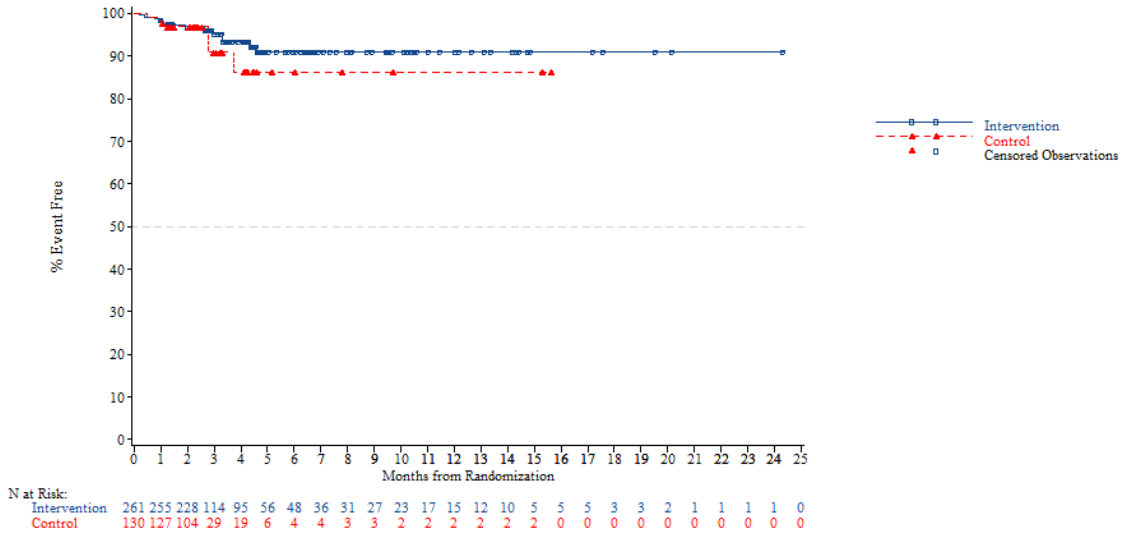
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Alanine aminotransferase increased
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

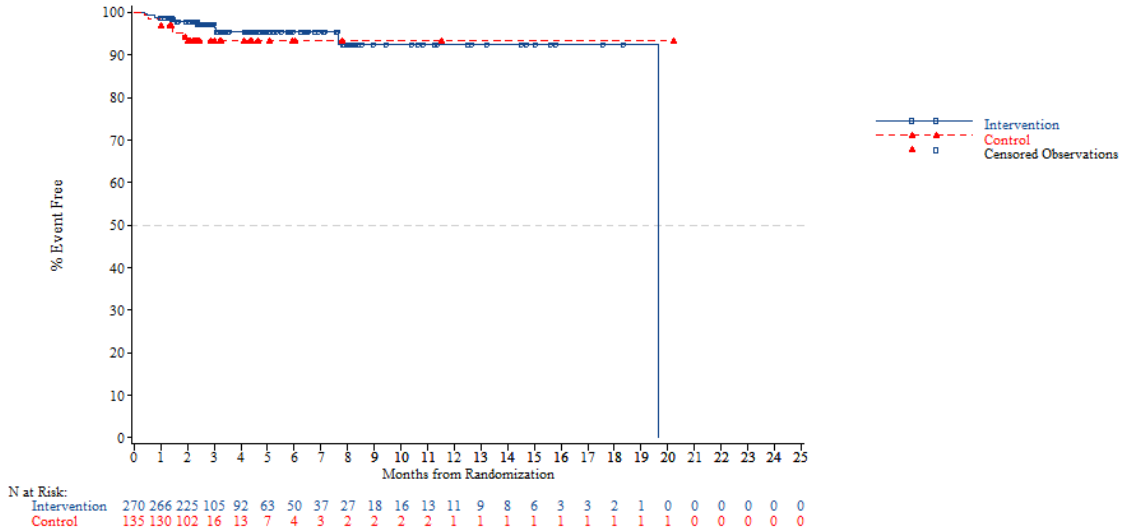


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Alanine aminotransferase increased
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

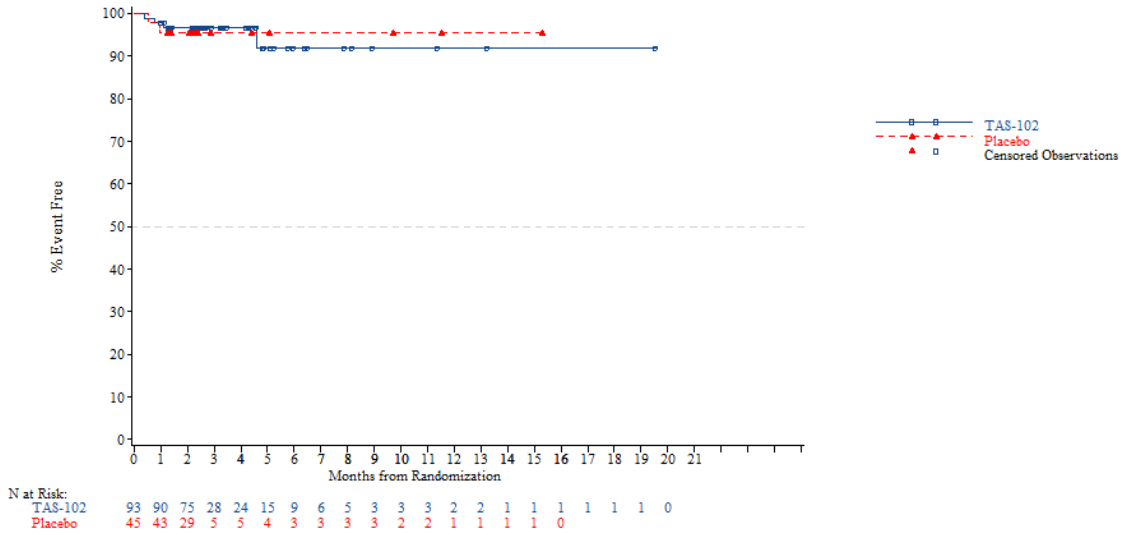
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Alanine aminotransferase increased
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

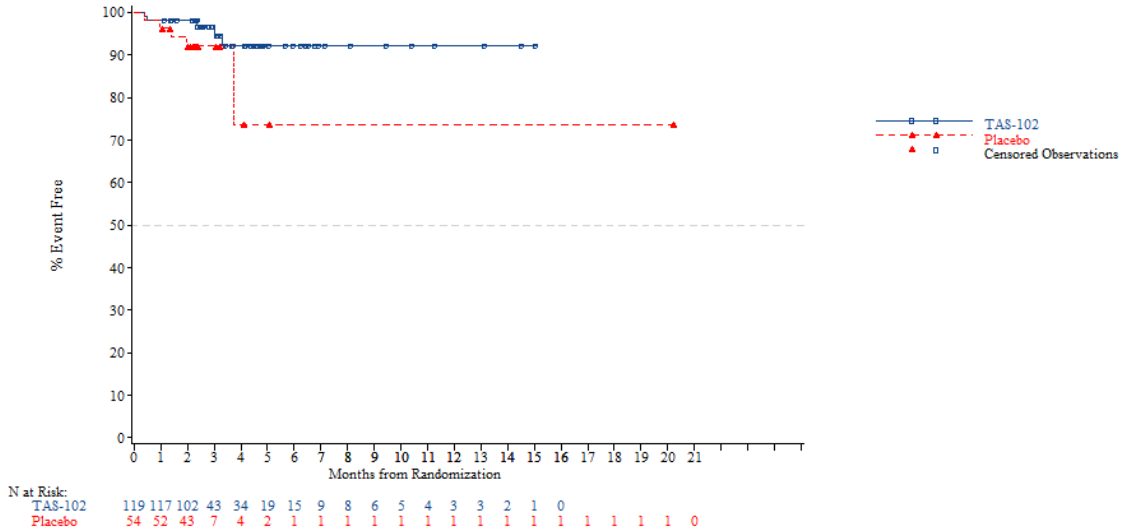


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Alanine aminotransferase increased
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

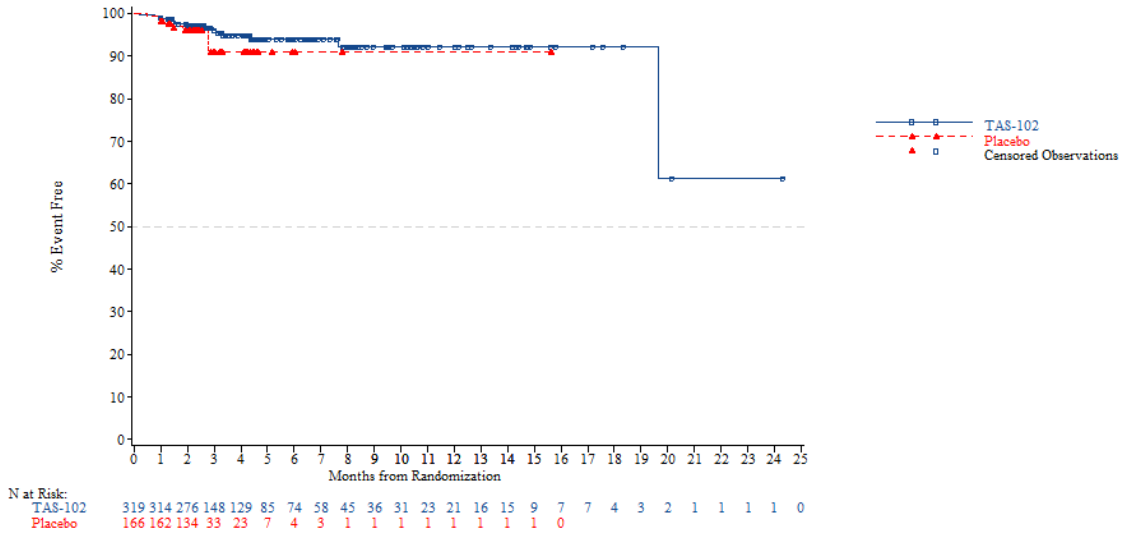
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Alanine aminotransferase increased
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

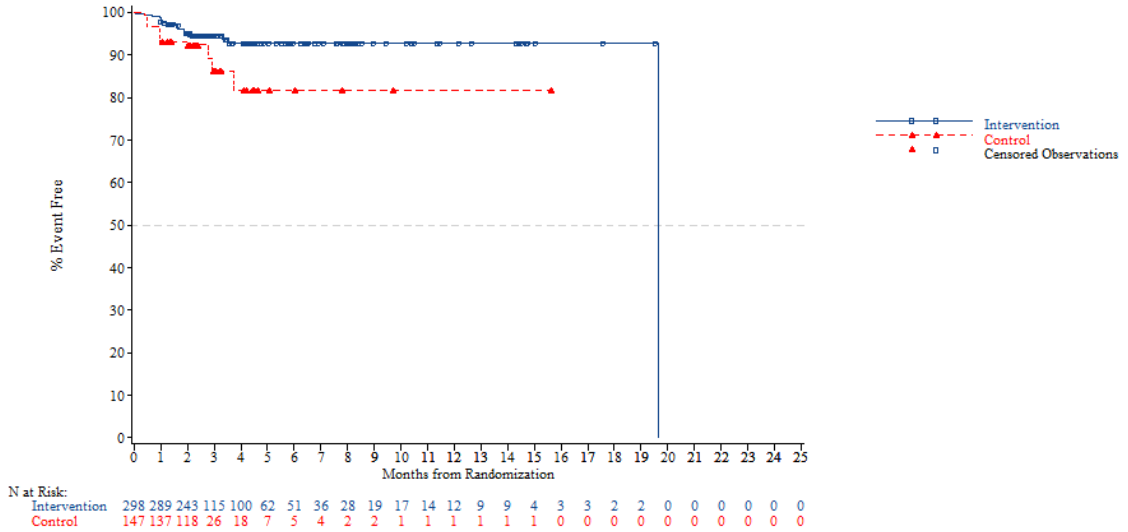


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Alanine aminotransferase increased
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

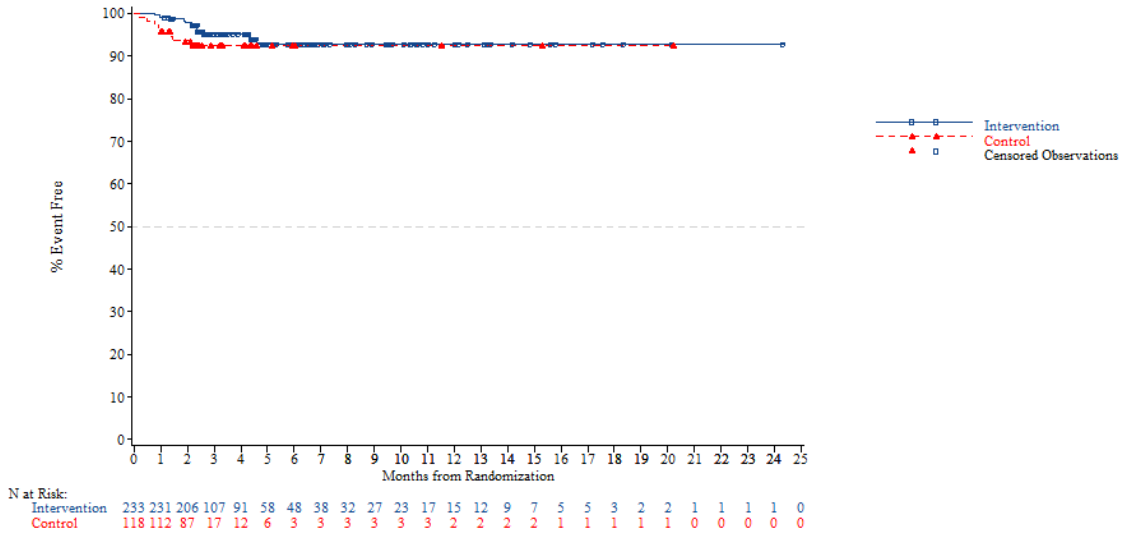
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

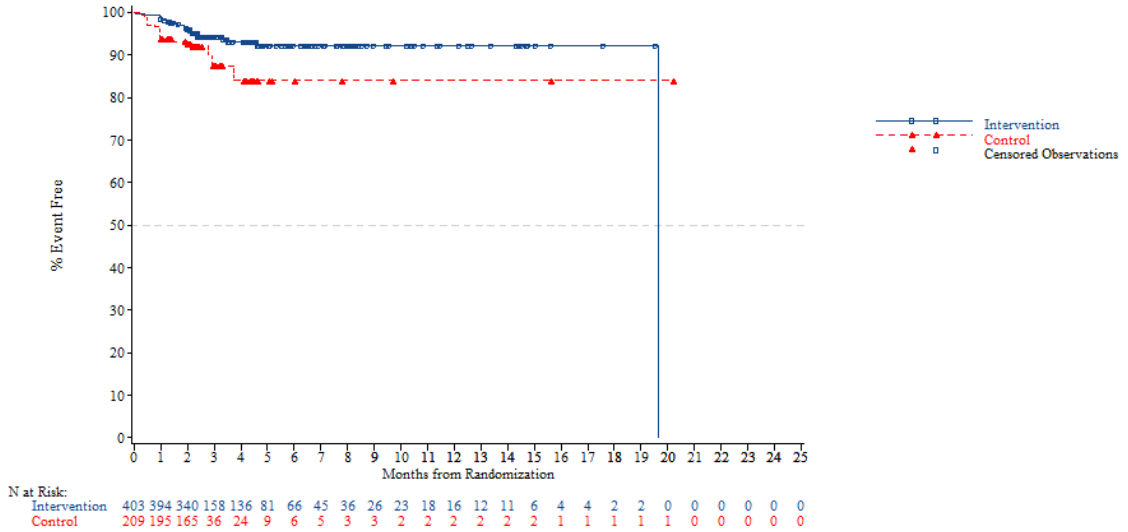


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

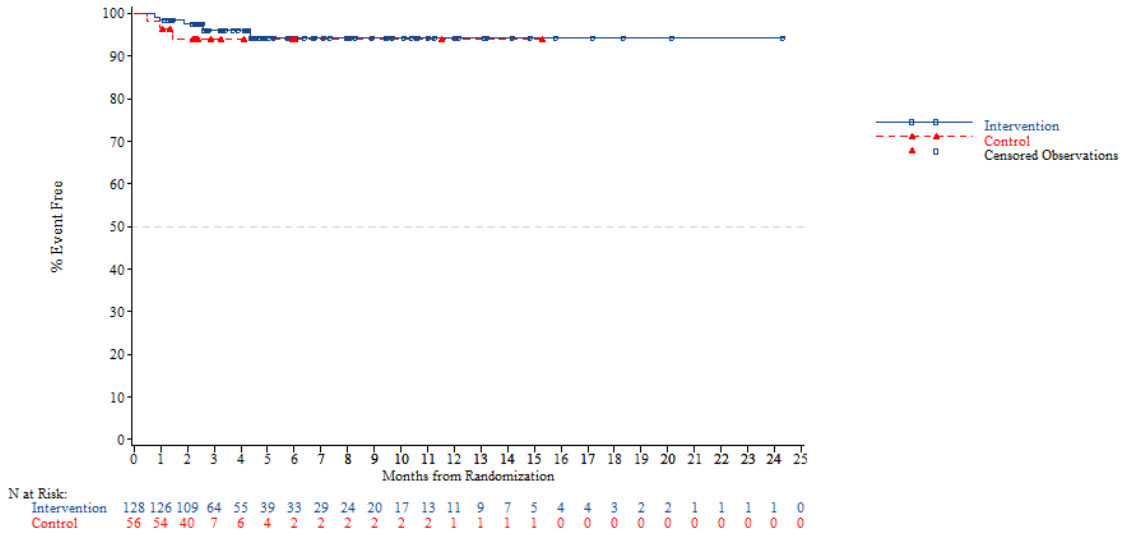
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

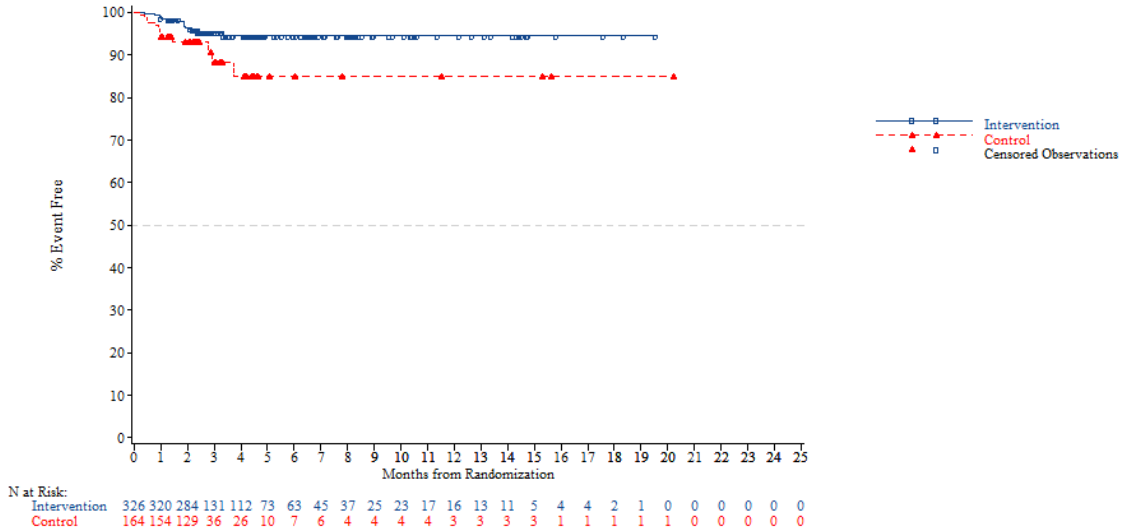


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

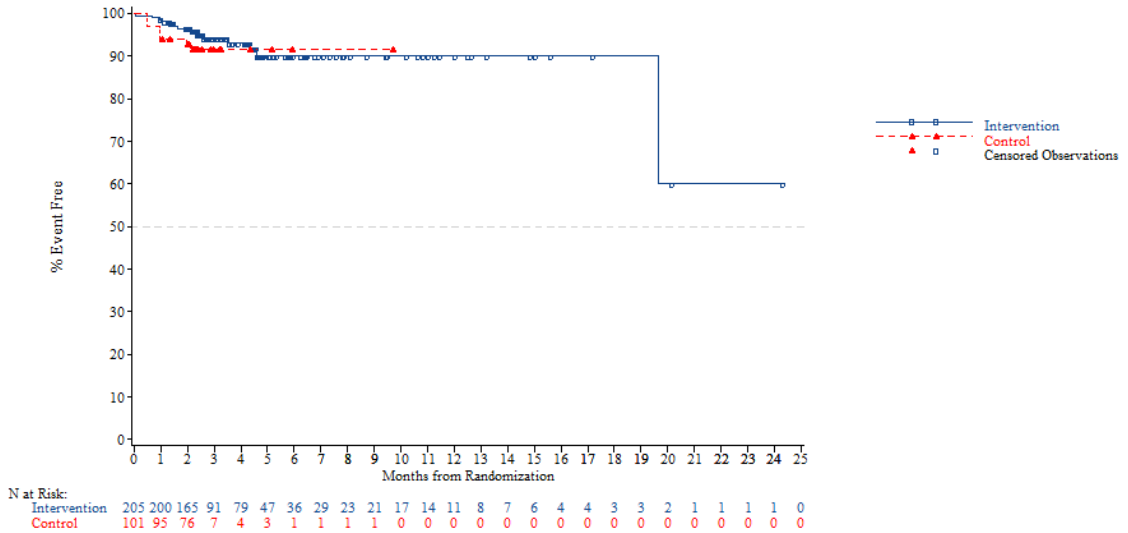
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

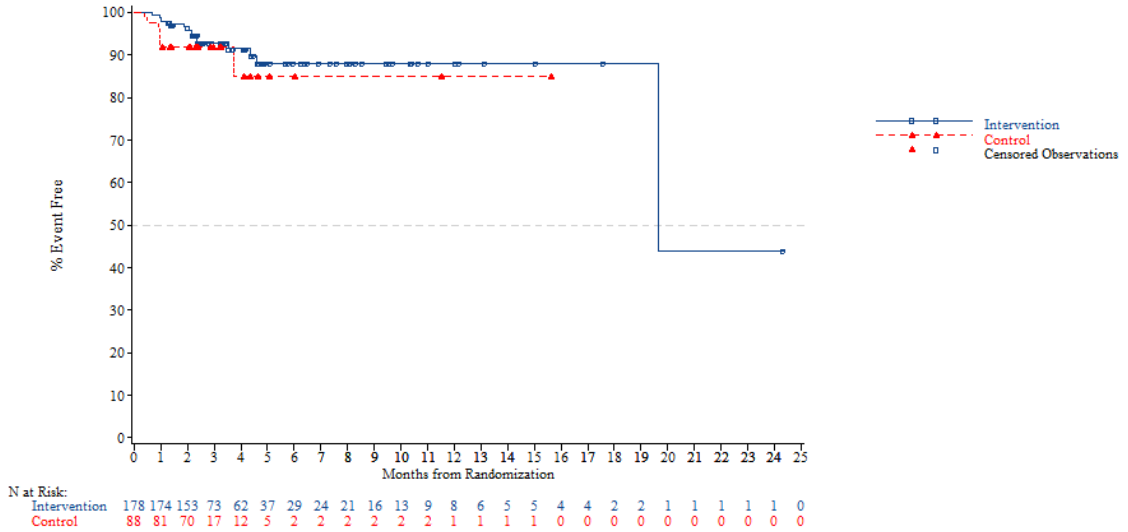


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

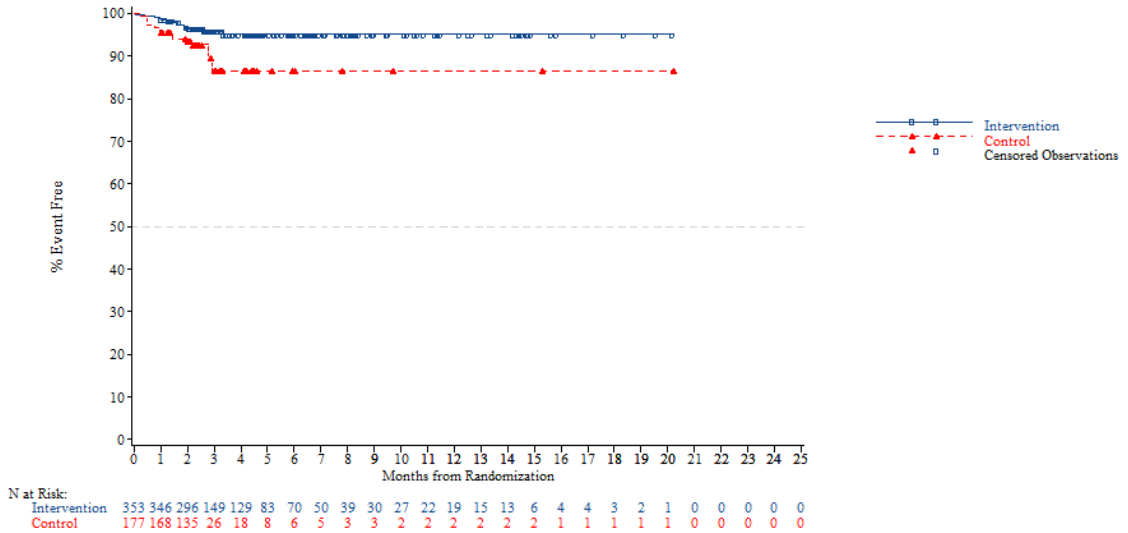
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

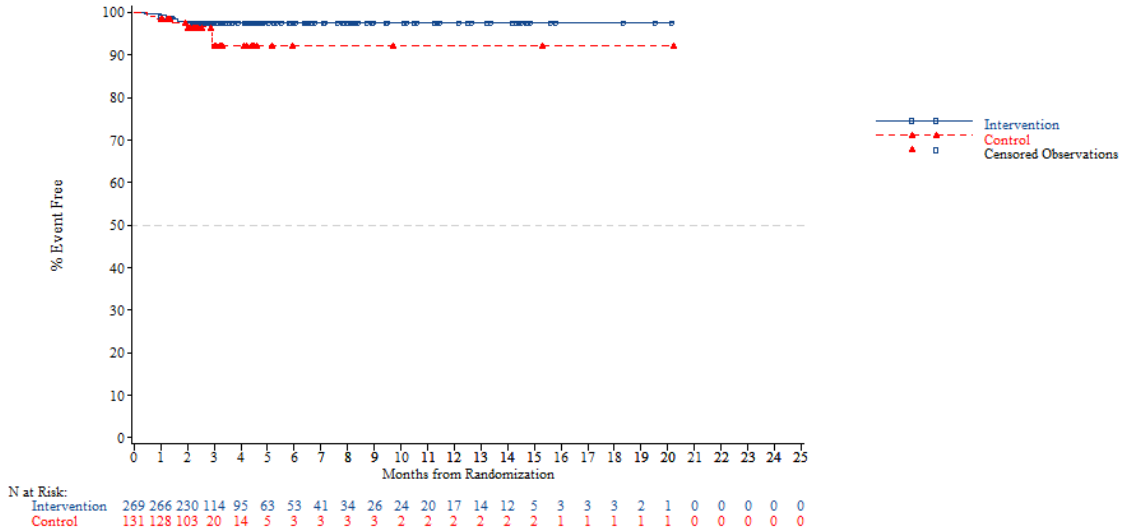


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

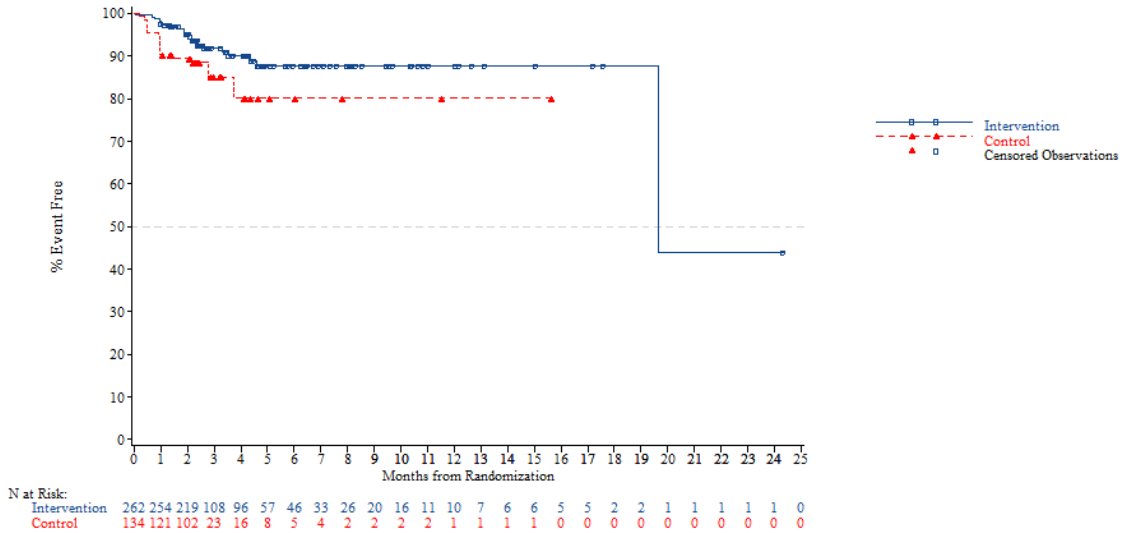
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

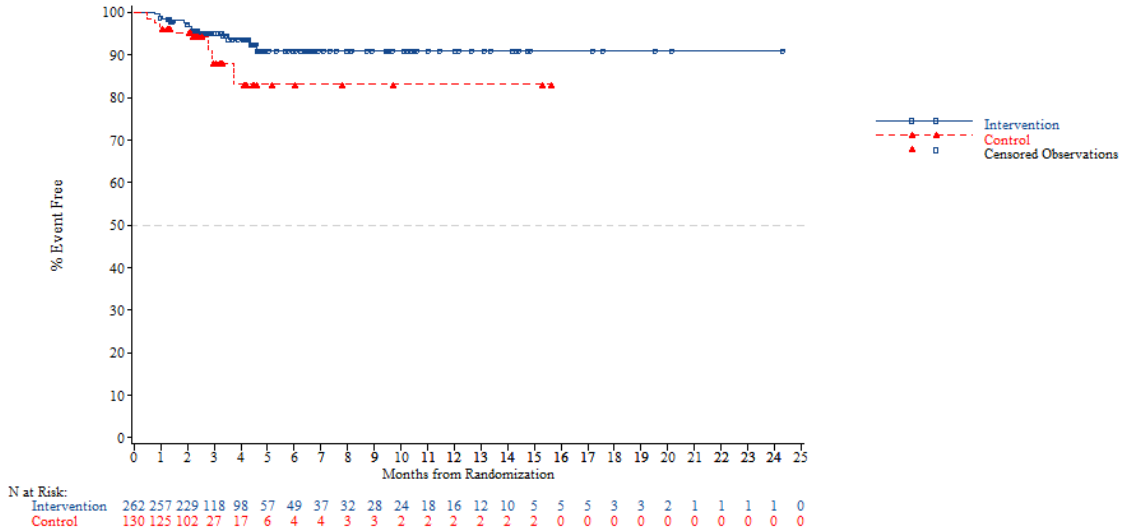


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

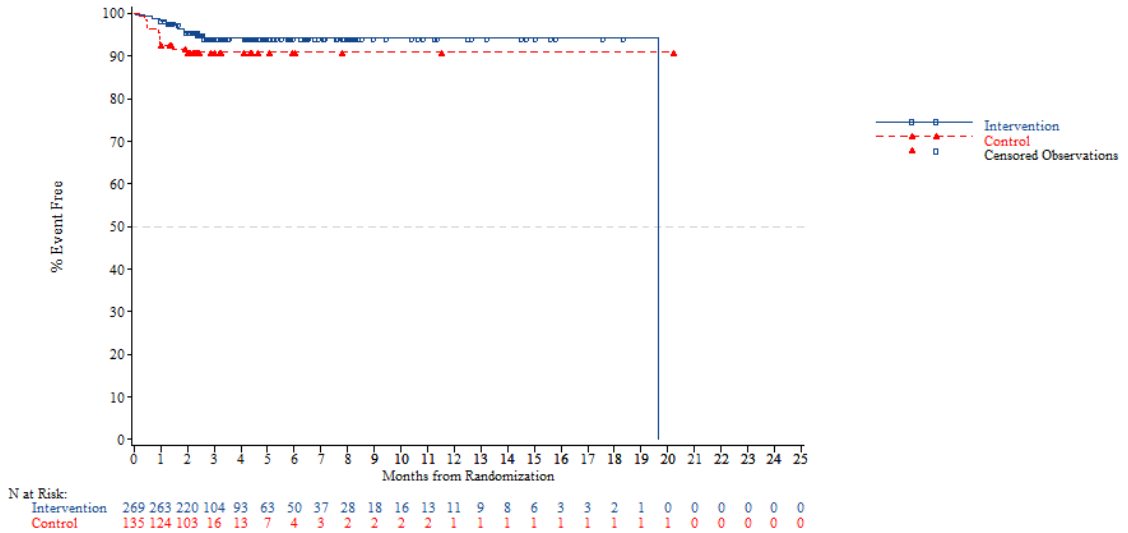
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

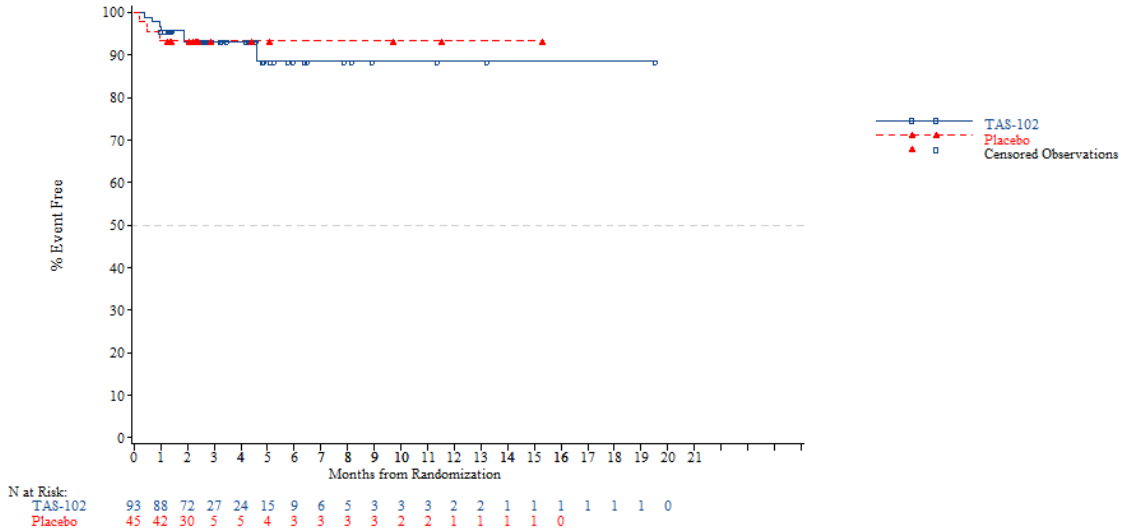


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

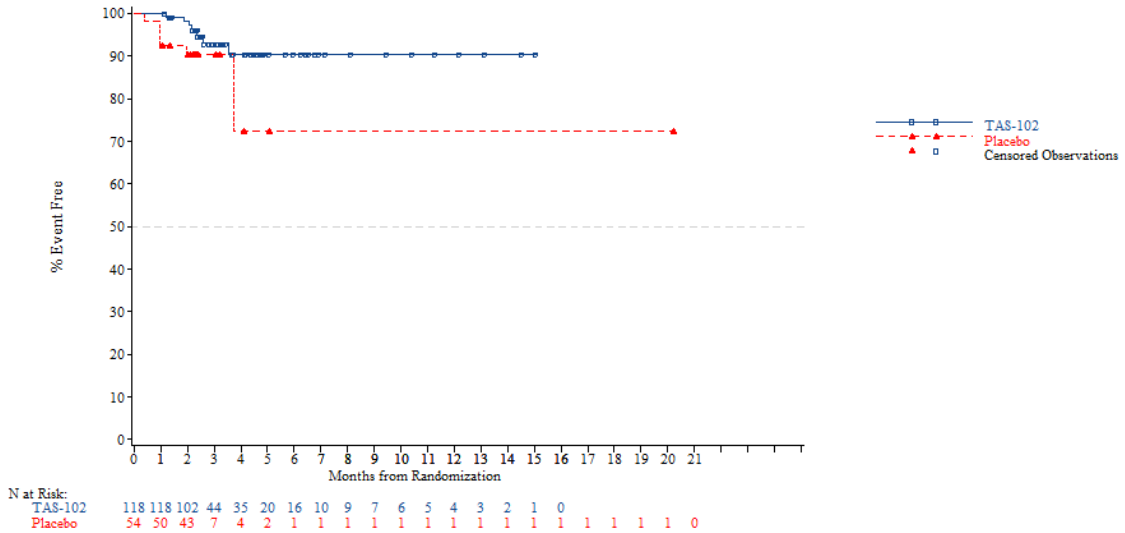
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

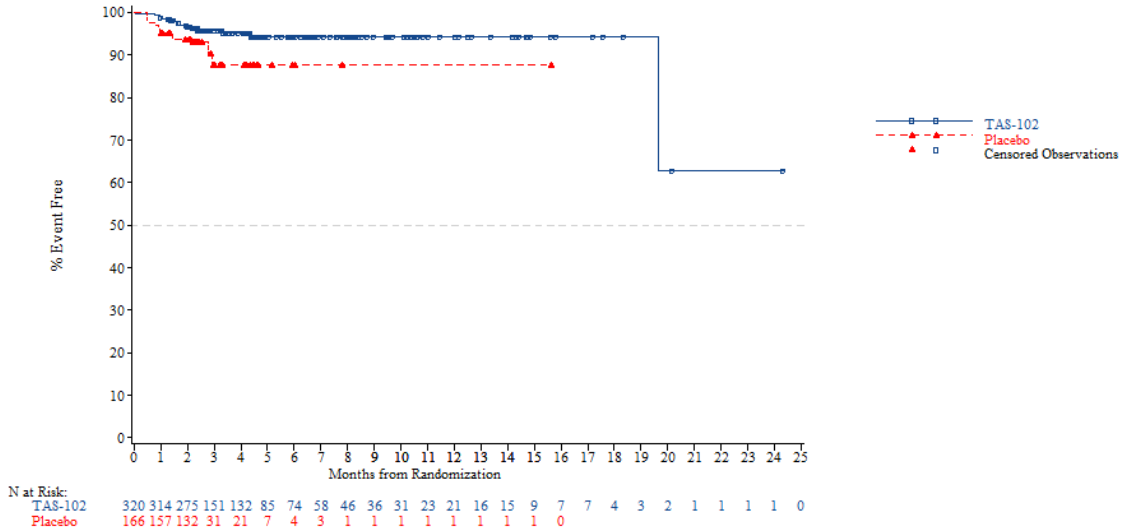


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

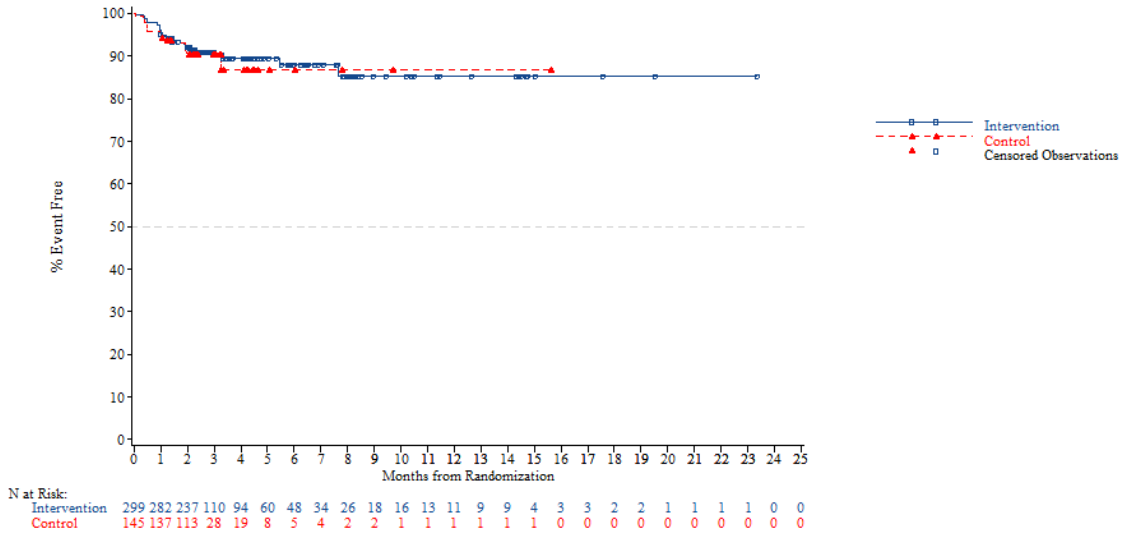
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

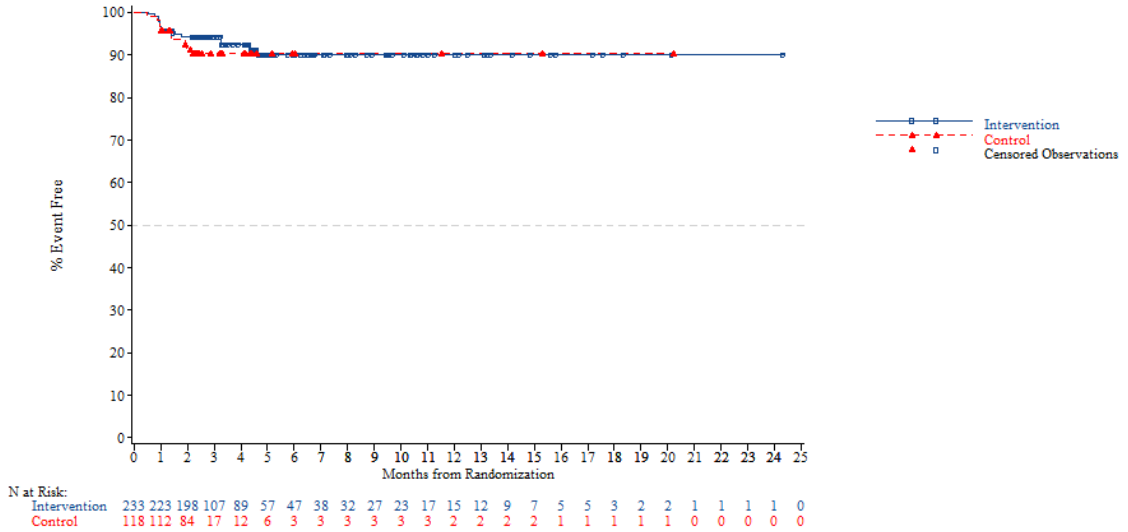


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

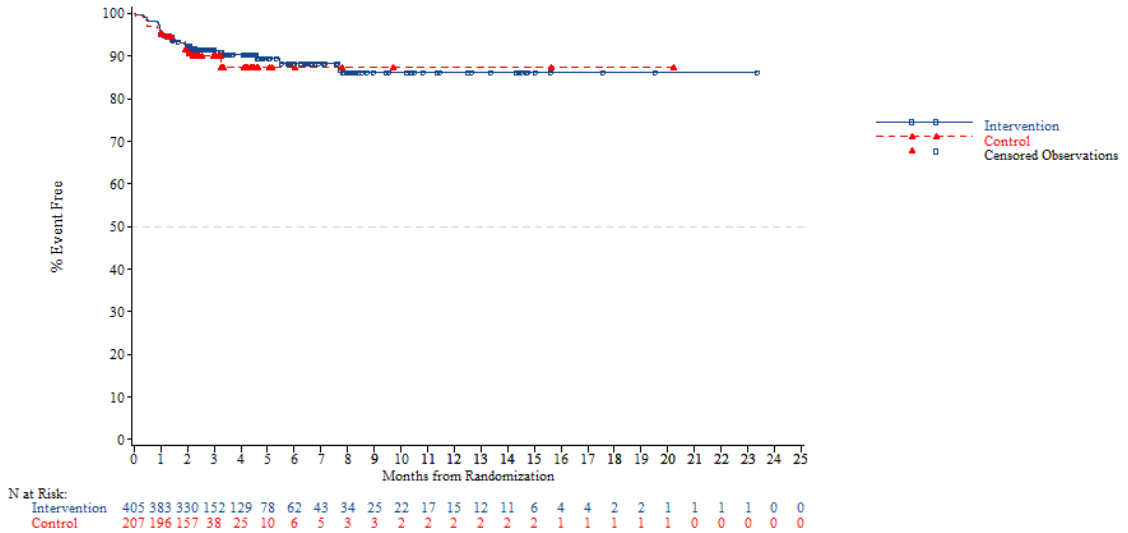
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

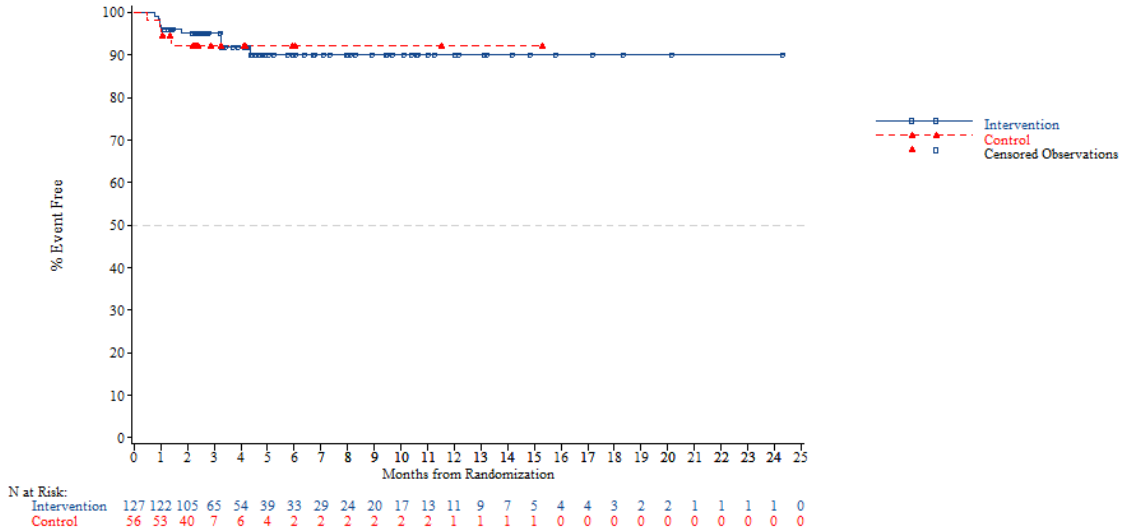


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

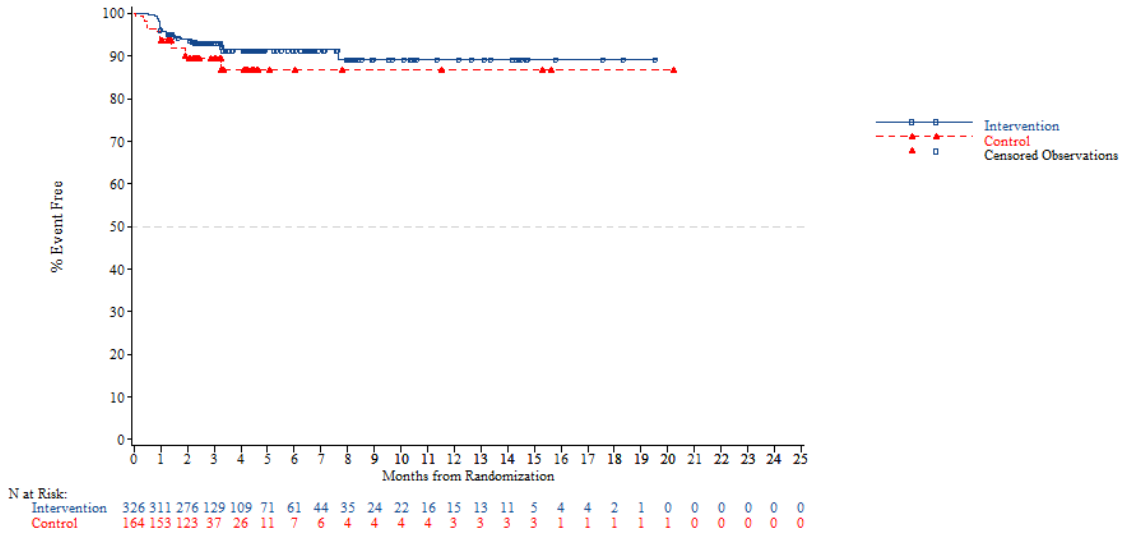
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

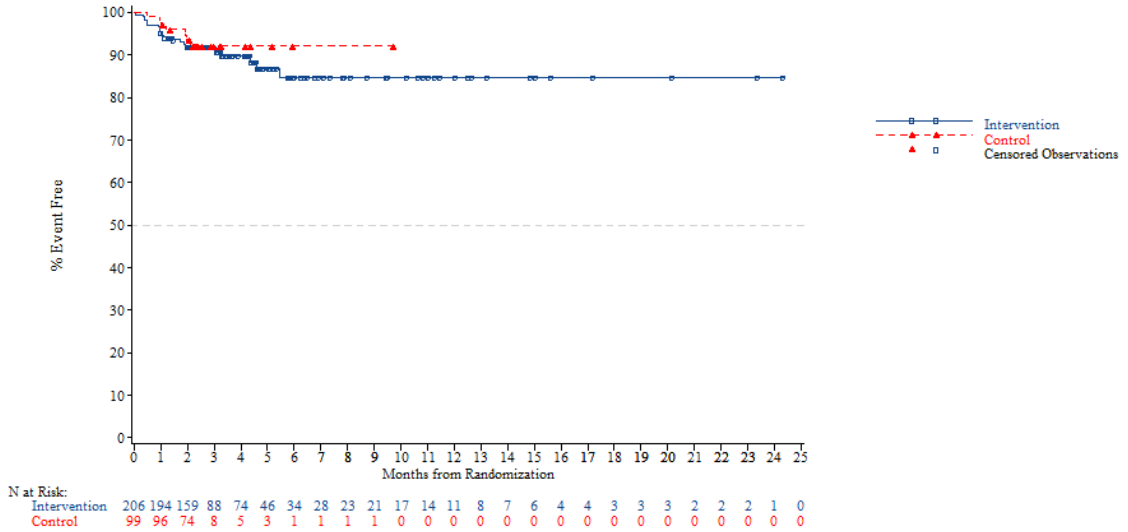


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

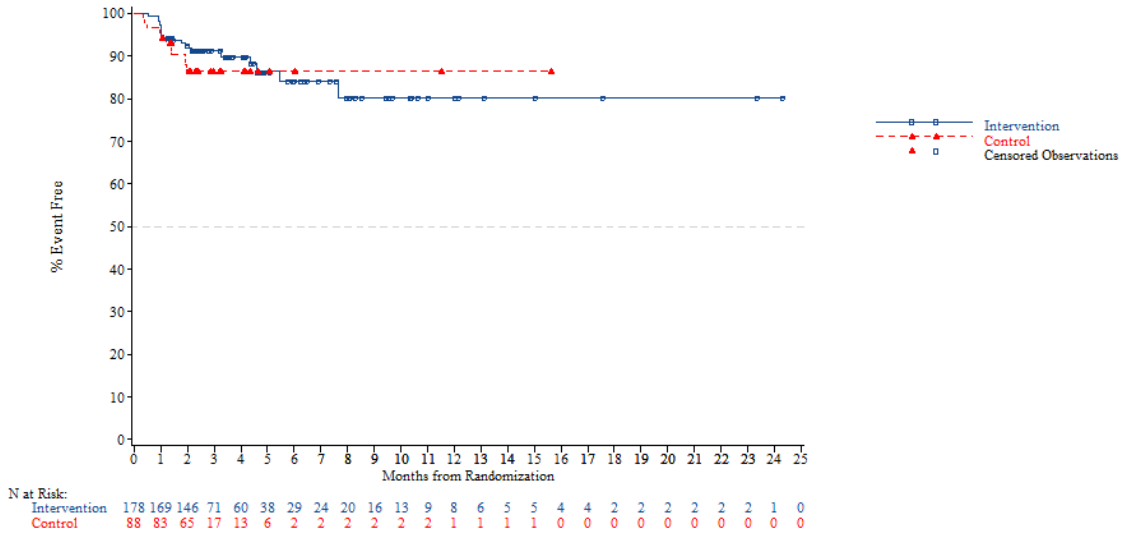
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

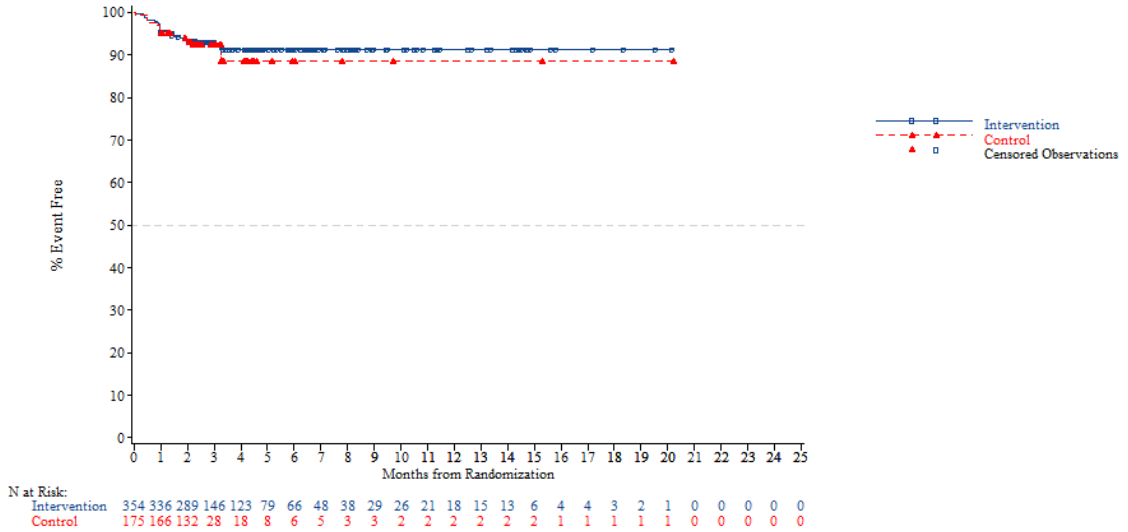


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

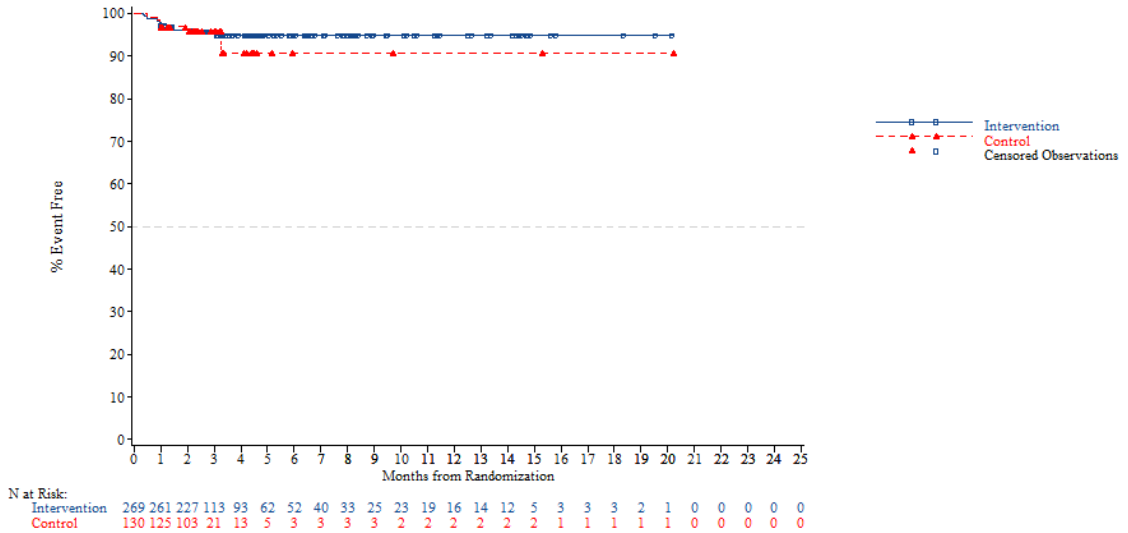
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

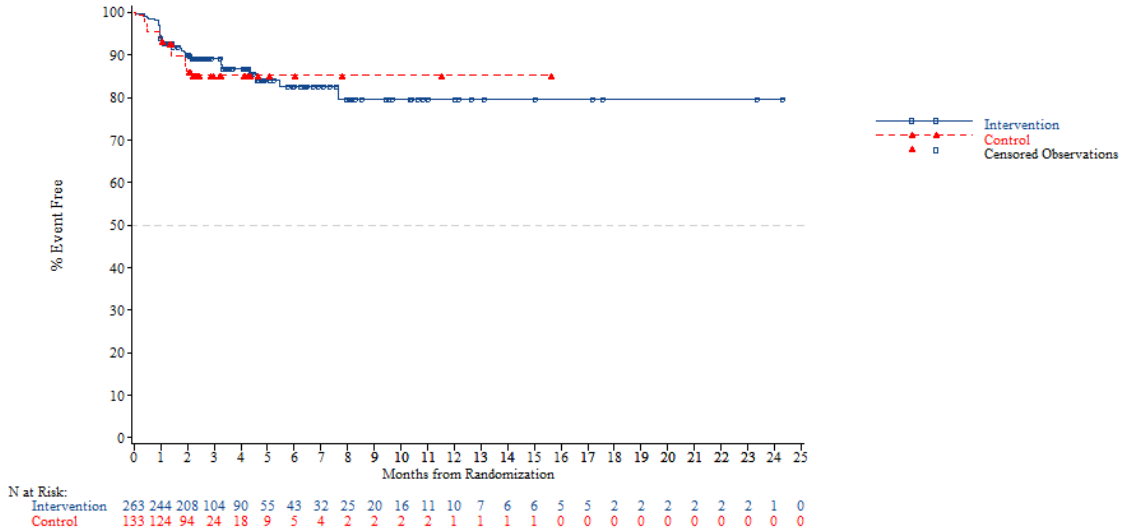


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

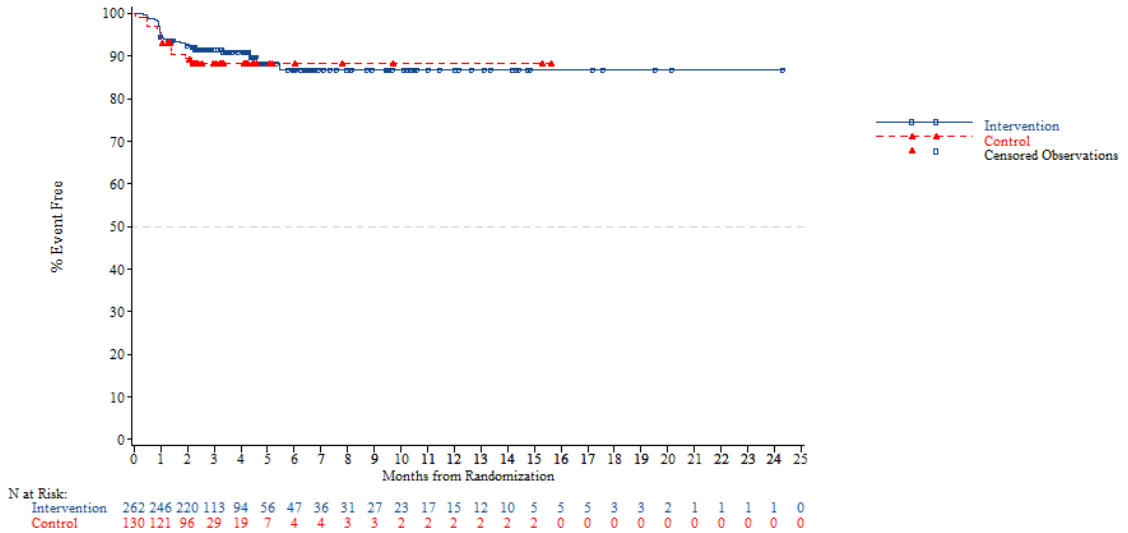
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

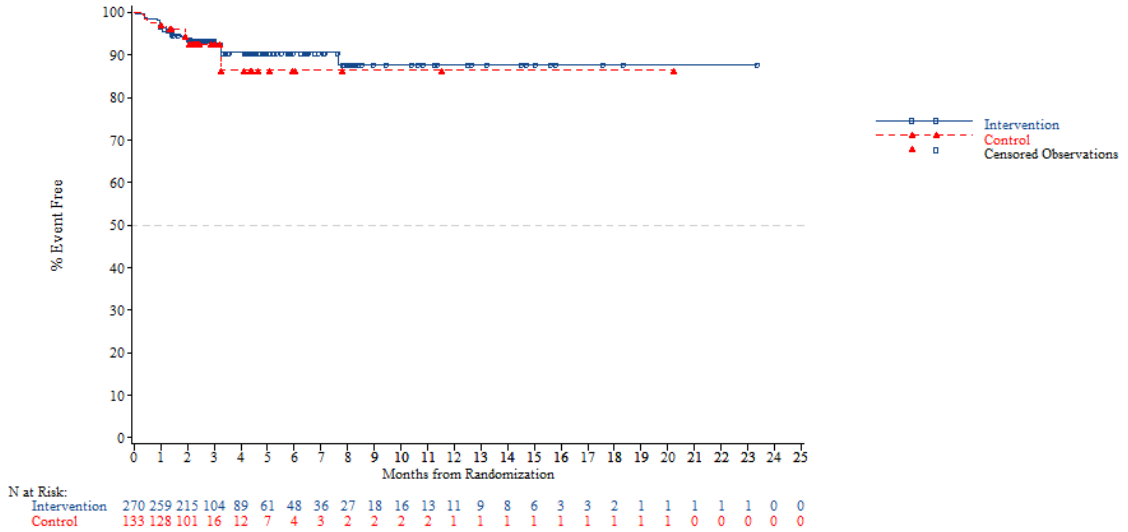


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

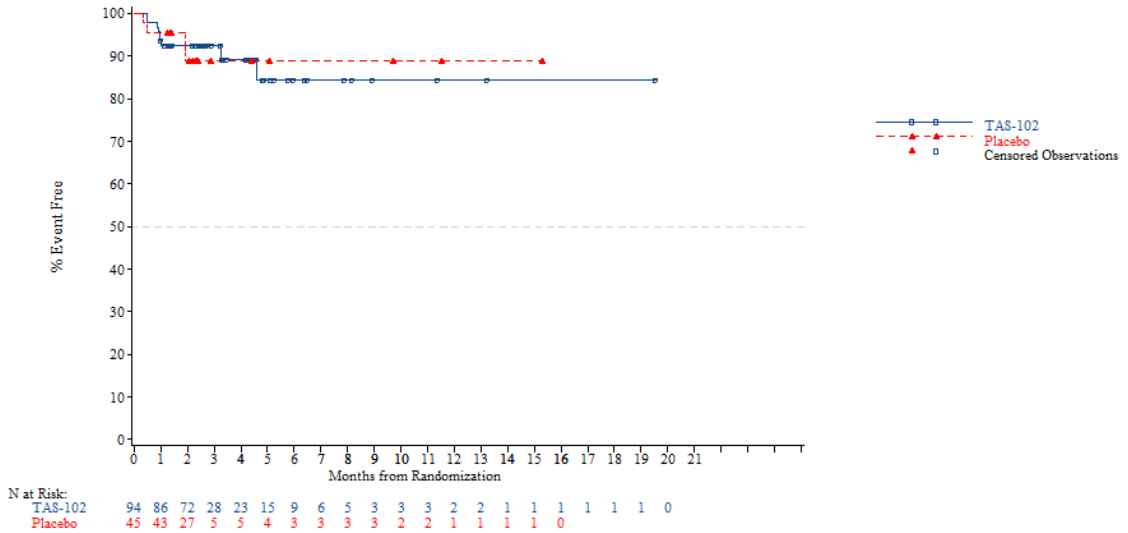
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

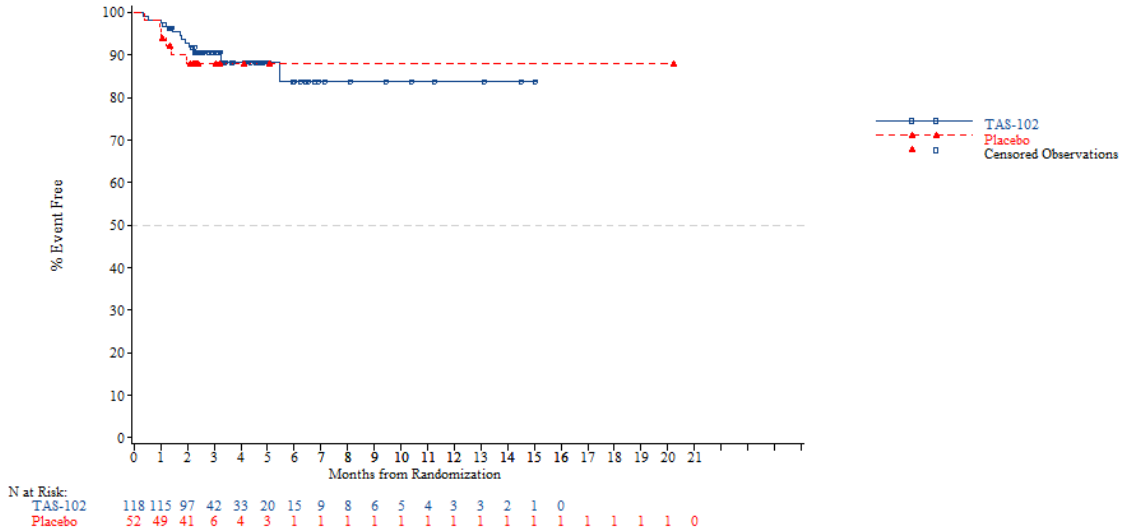


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

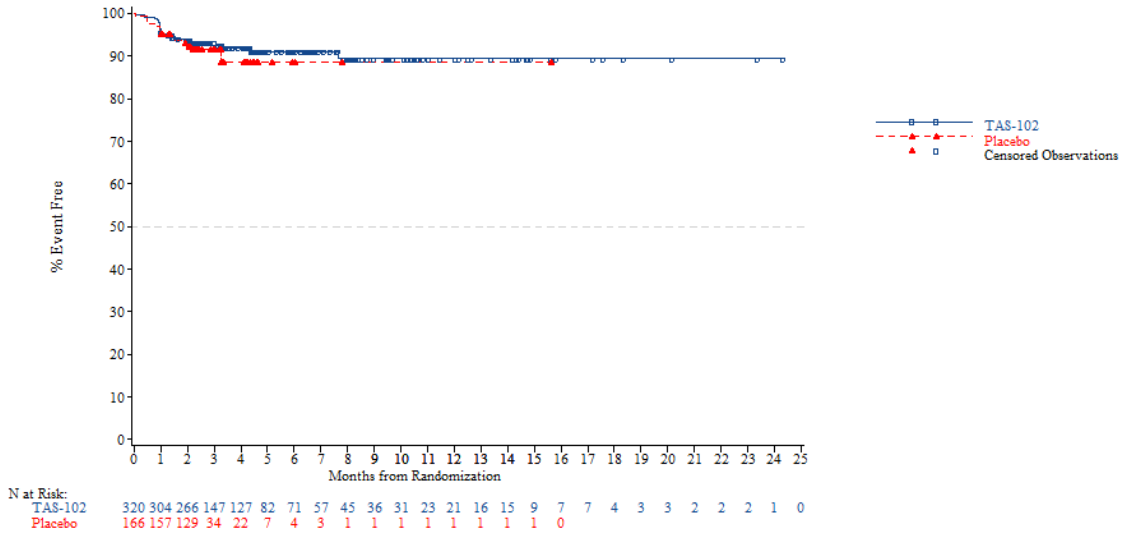
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

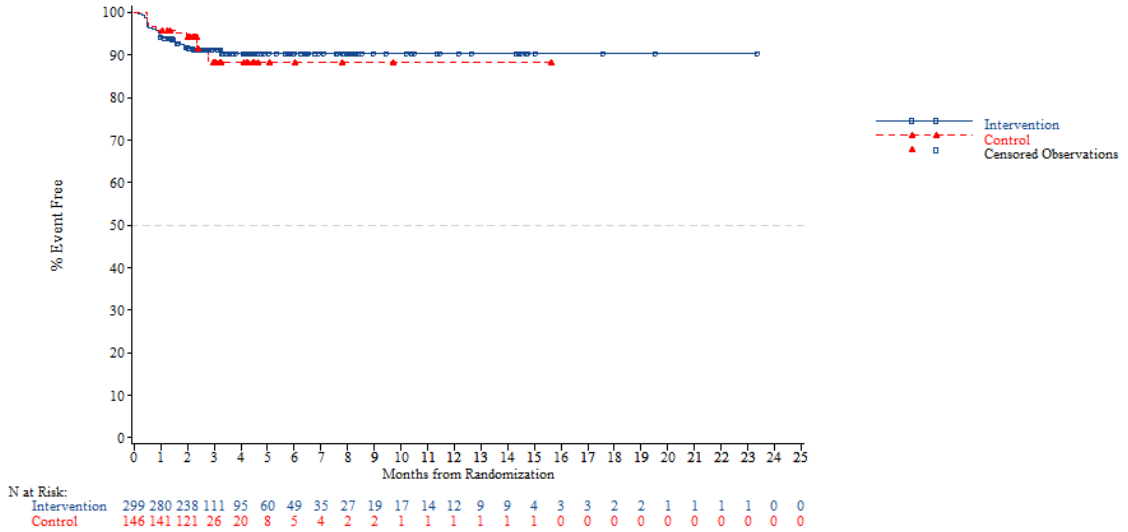


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

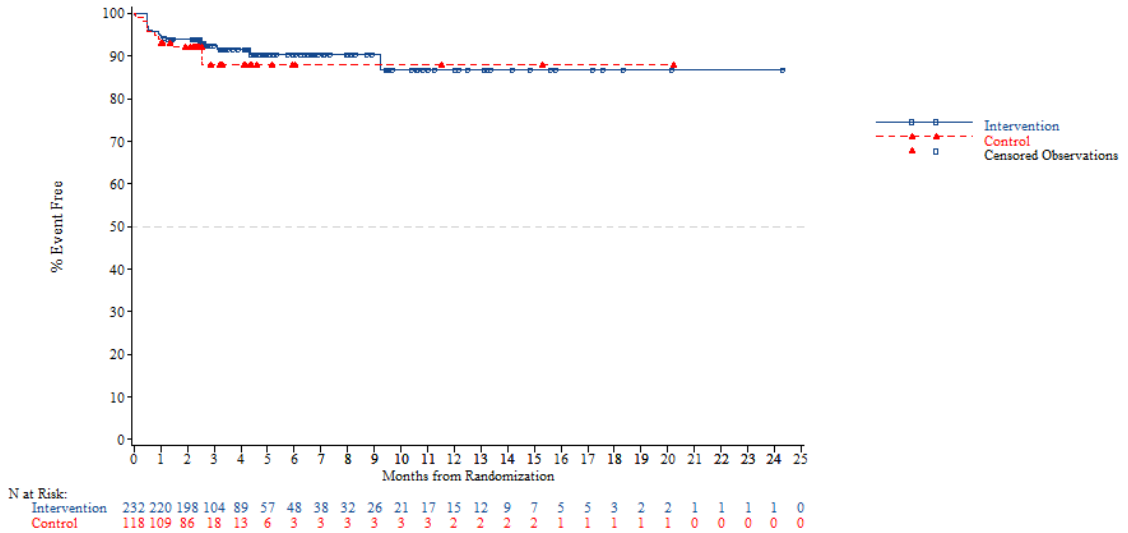
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

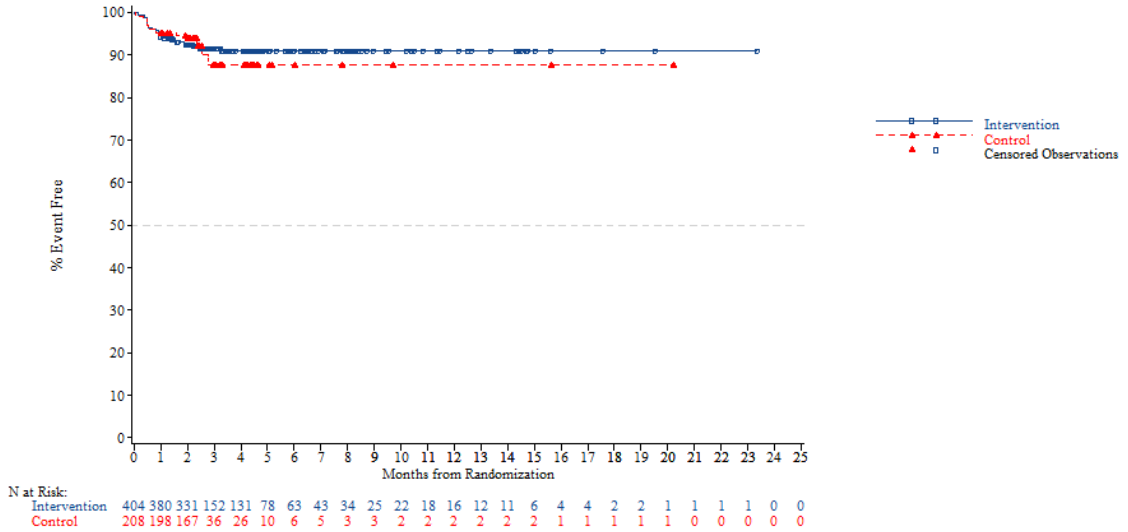


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

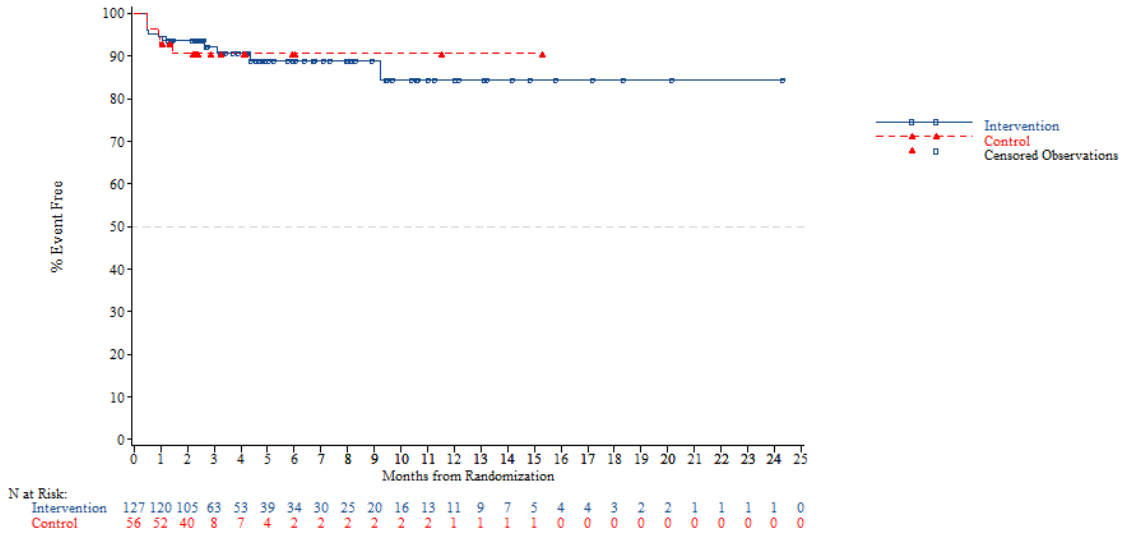
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

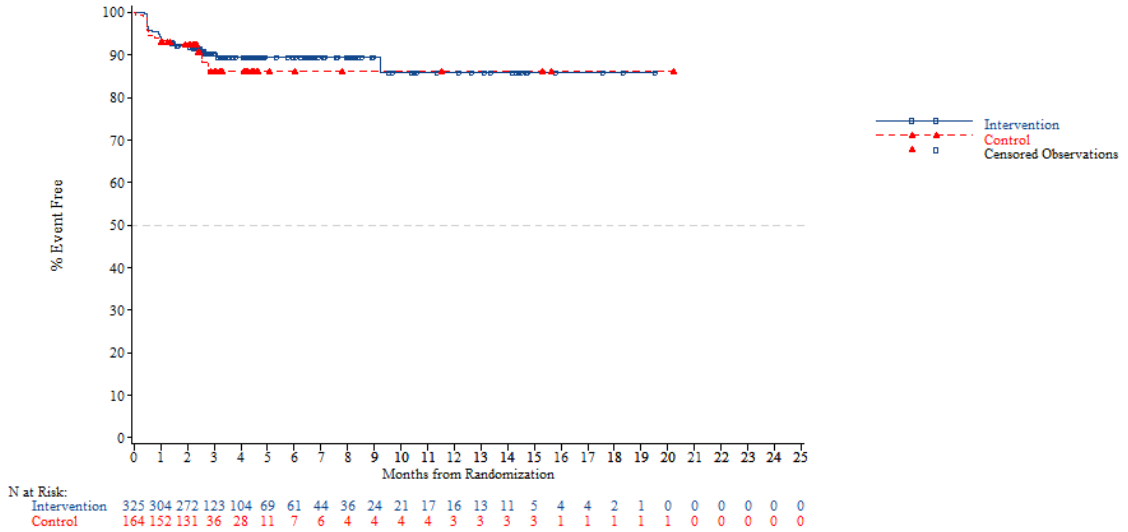


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

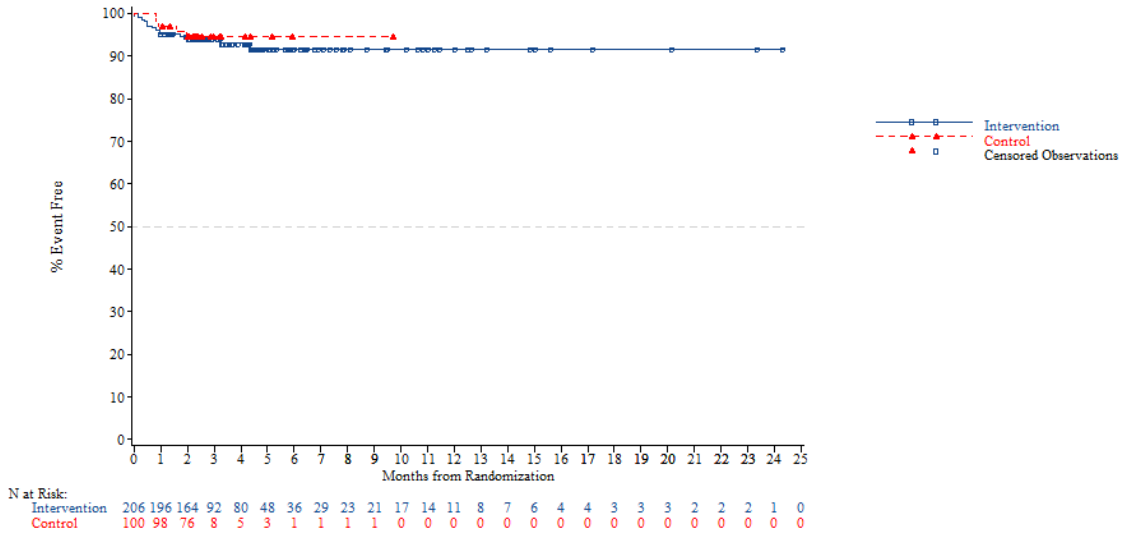
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

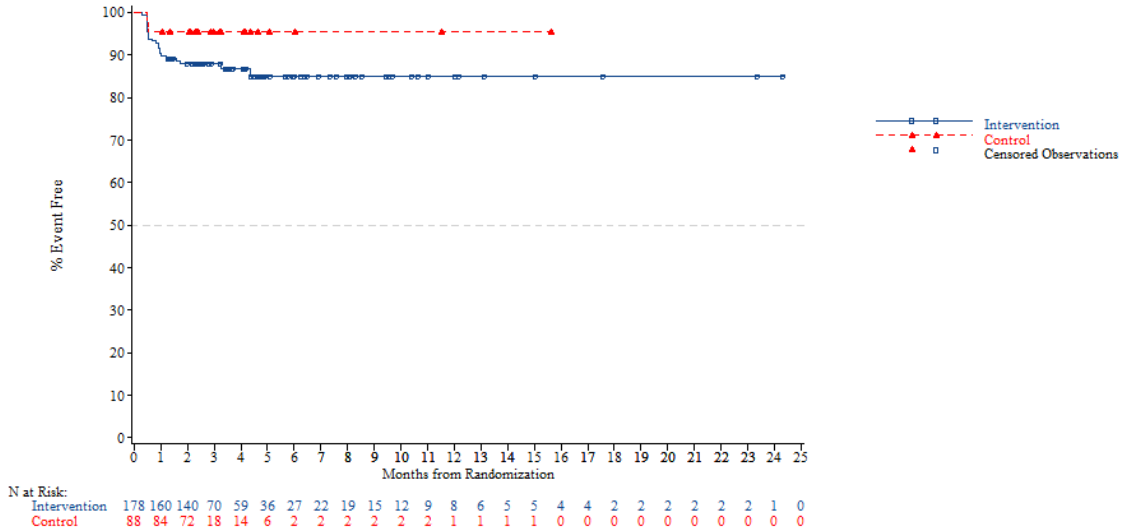


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

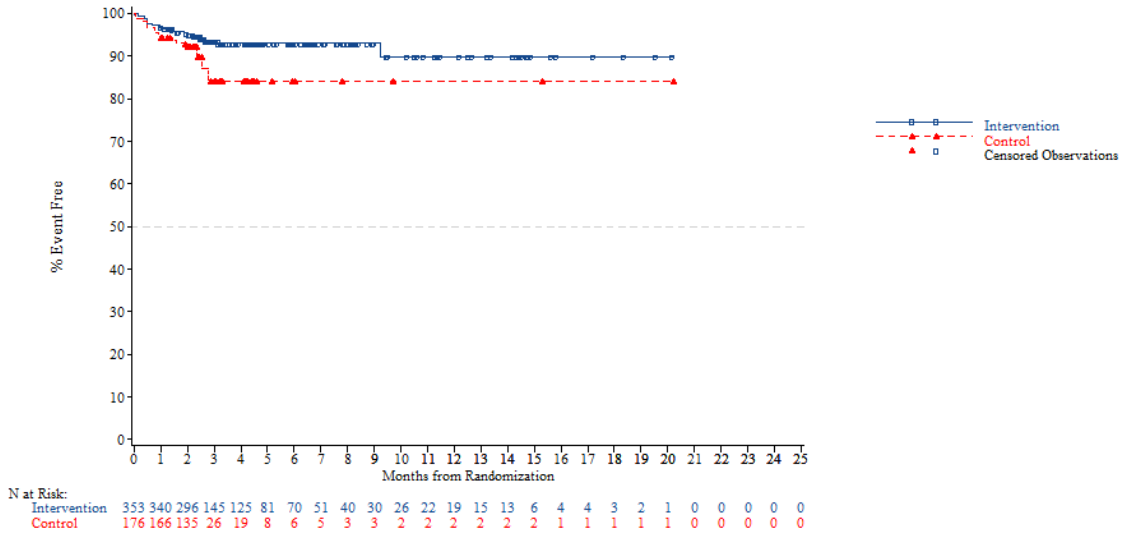
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

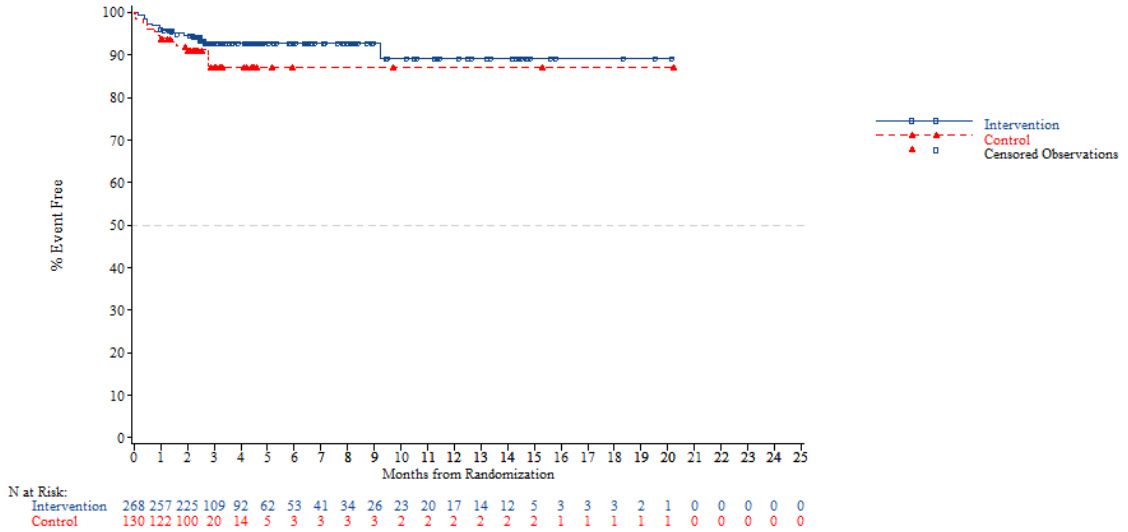


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

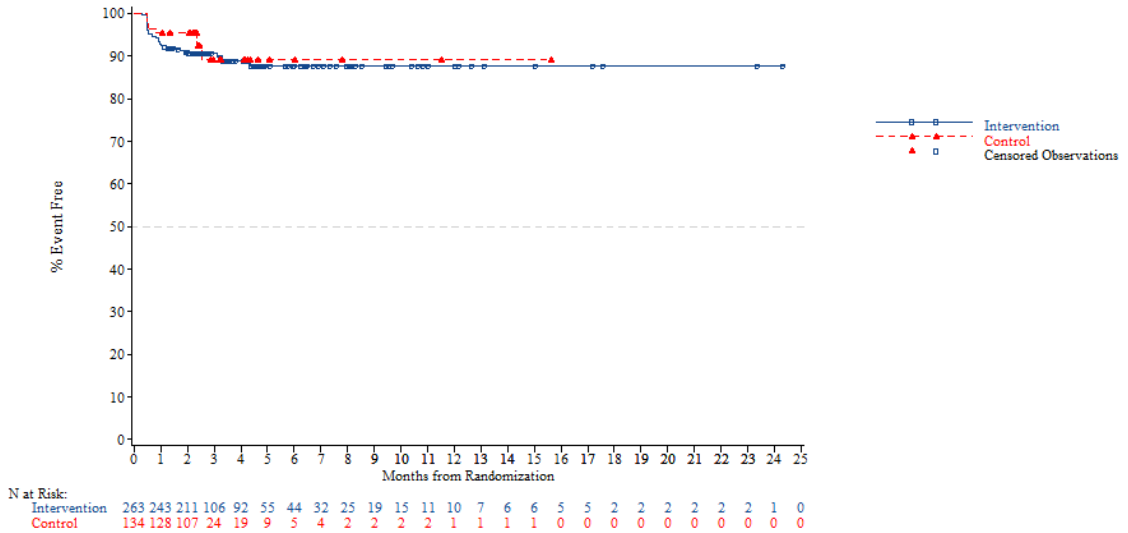
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

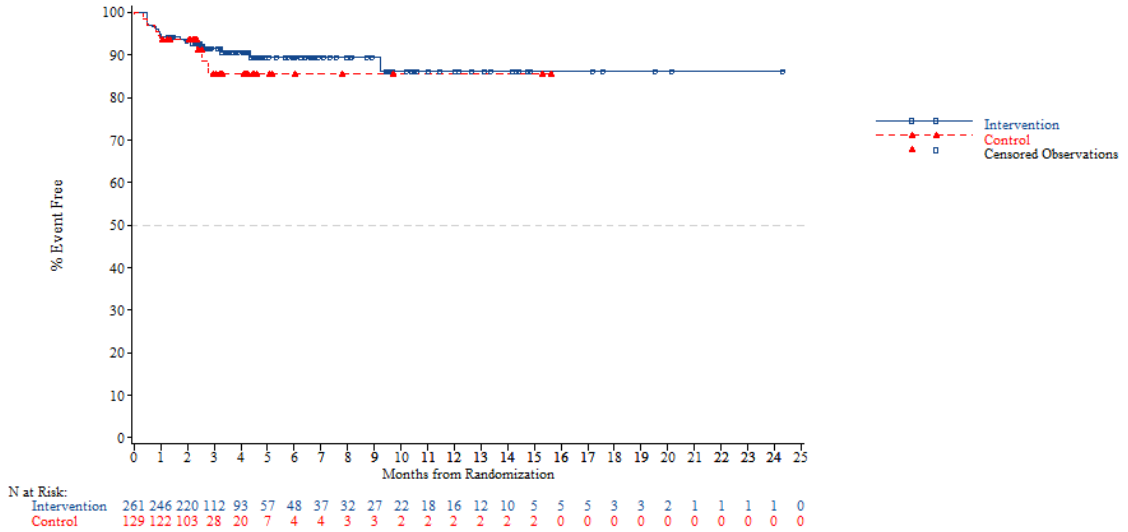


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

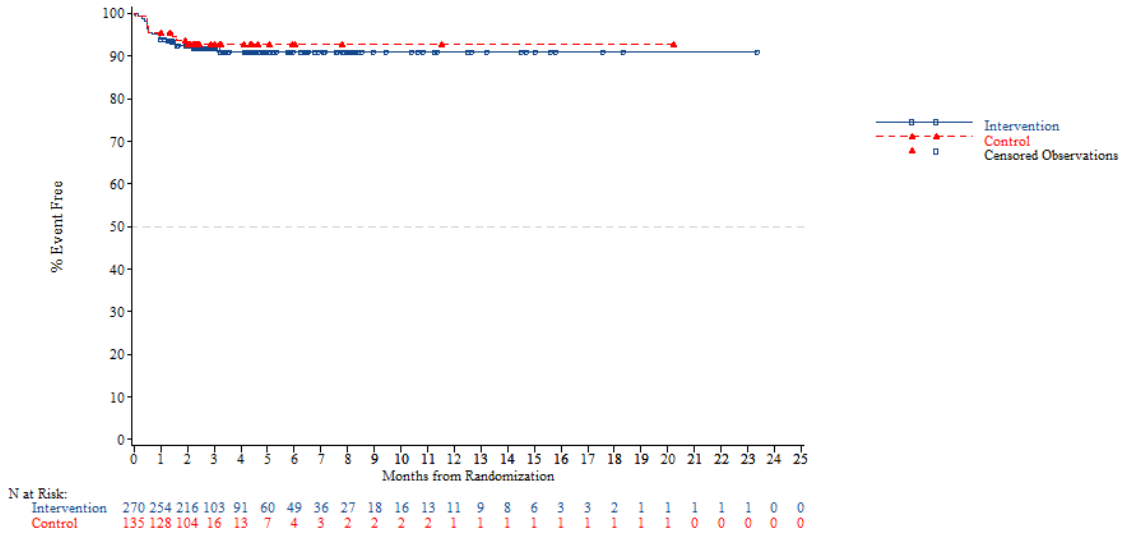
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

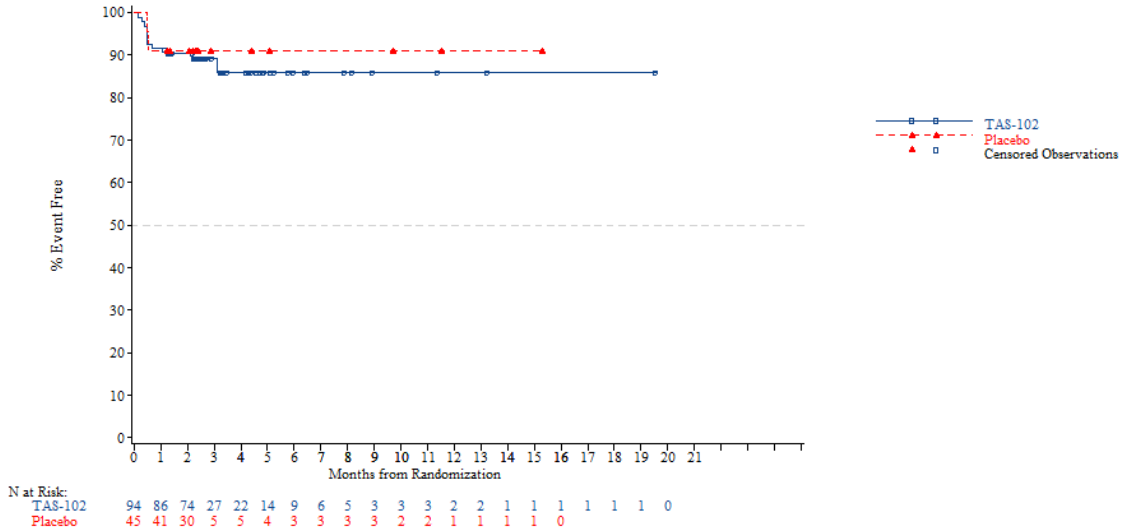


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

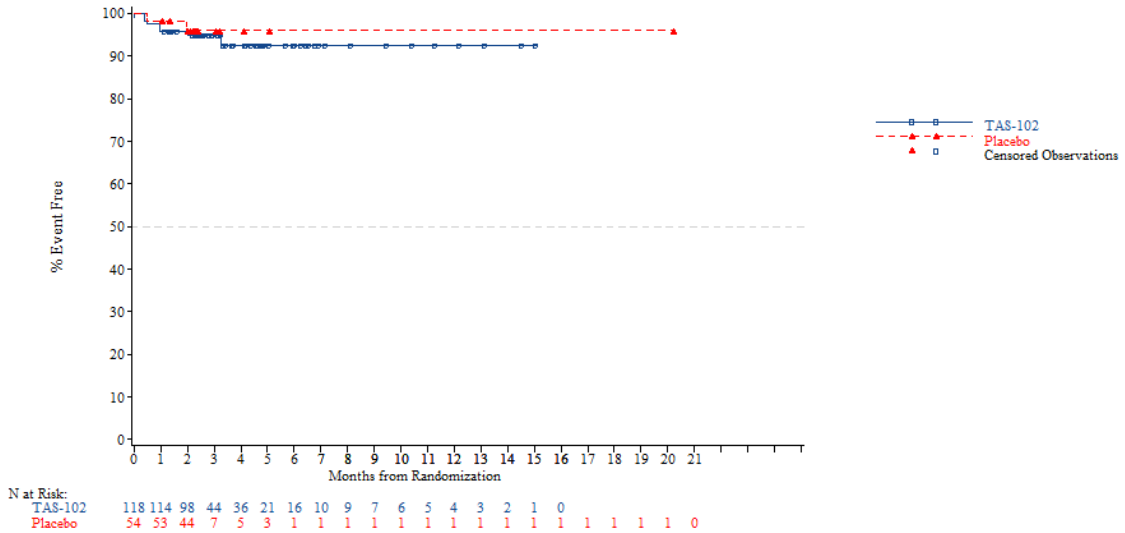
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

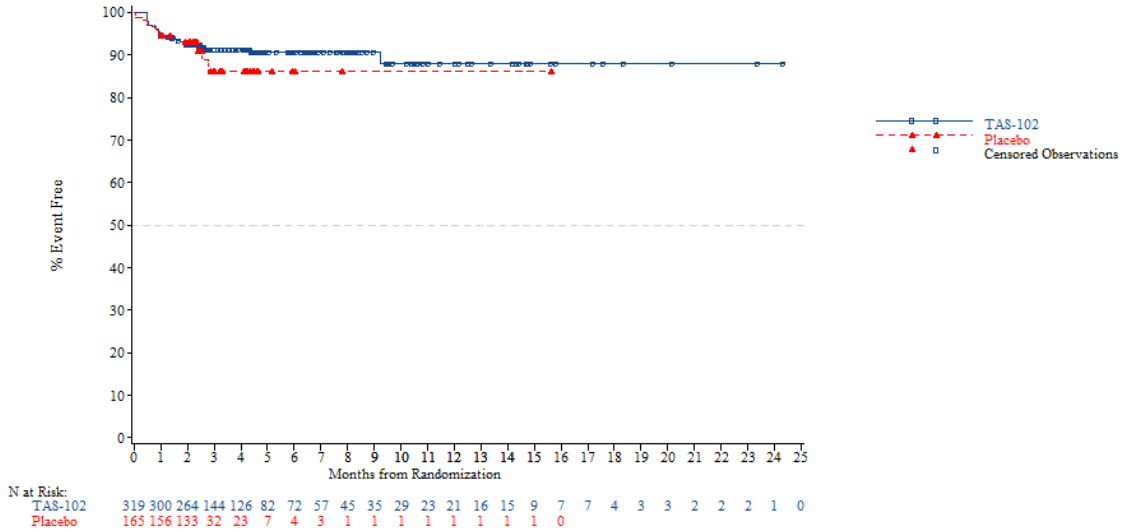


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

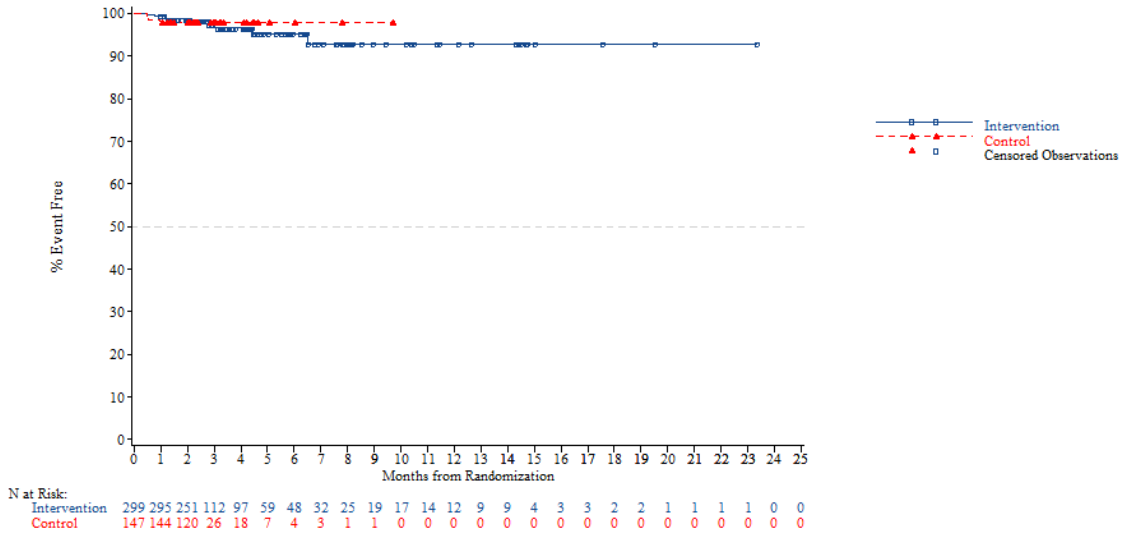
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

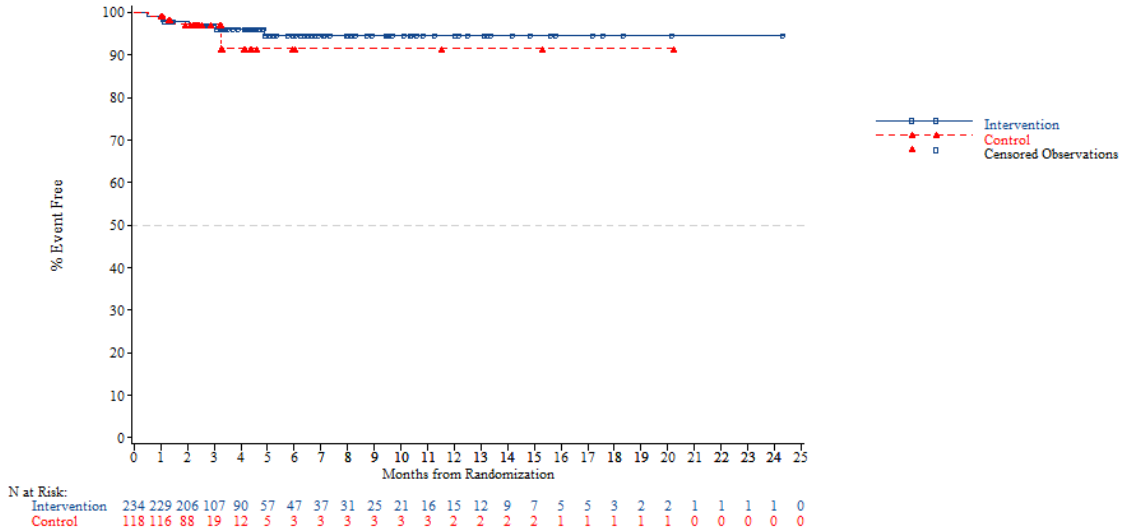


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood creatinine increased
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

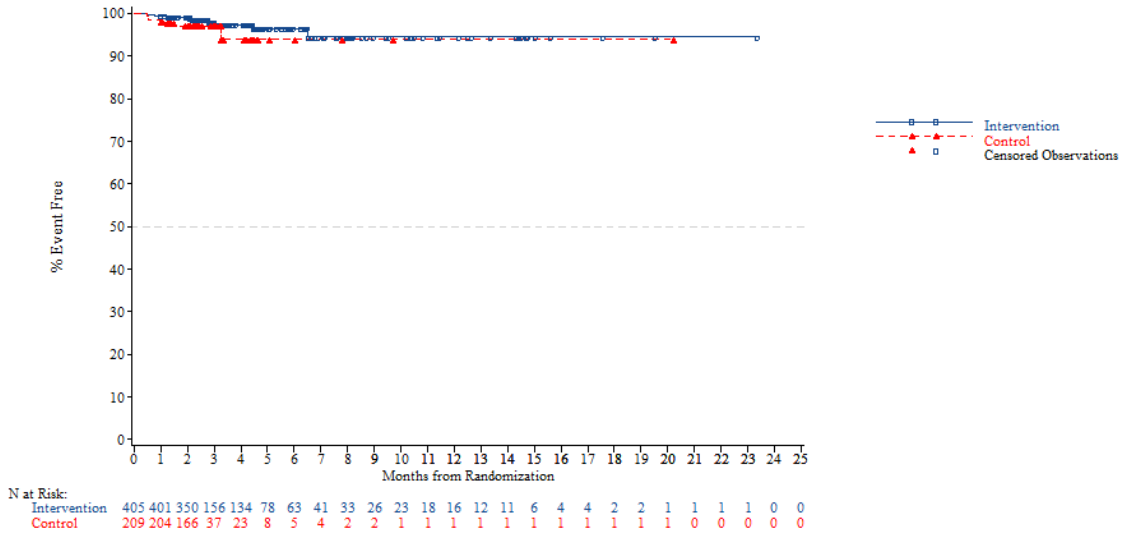
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood creatinine increased
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

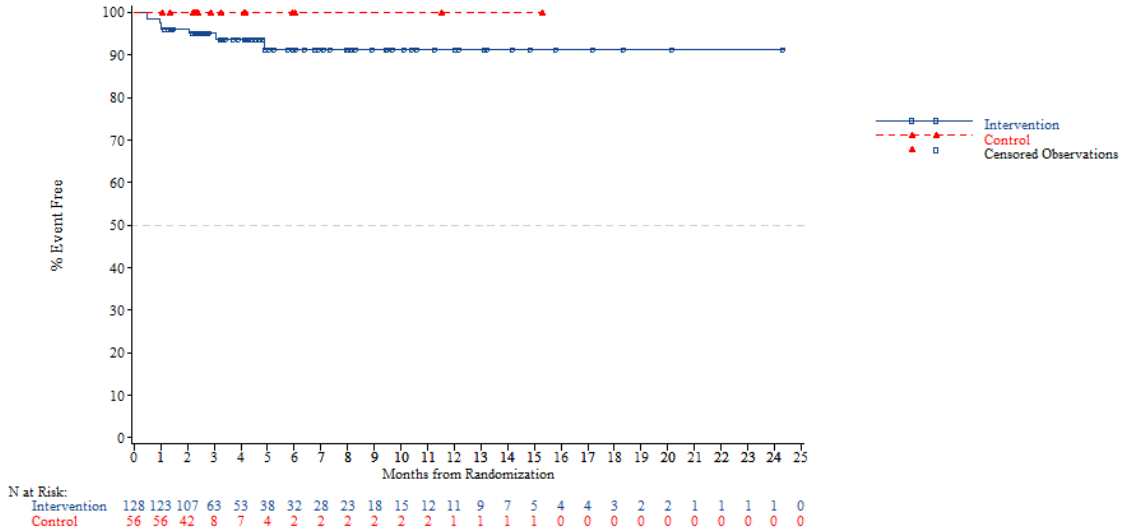


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood creatinine increased
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

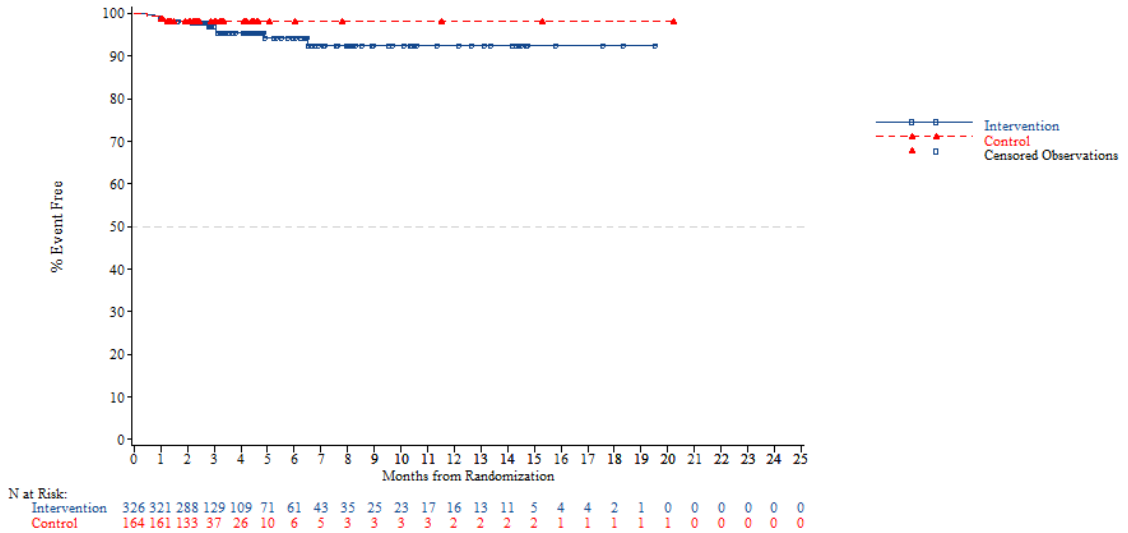
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood creatinine increased
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

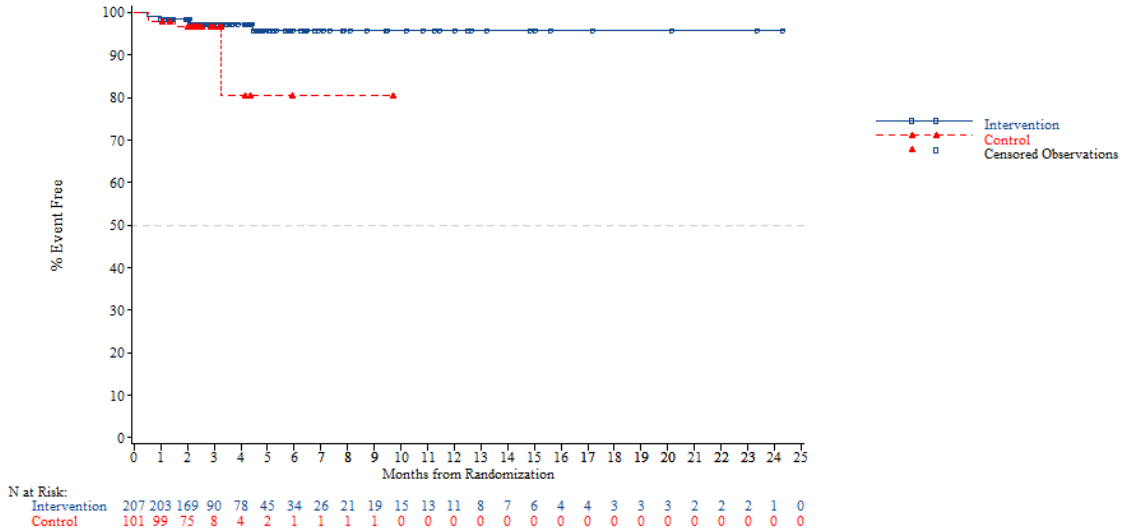


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood creatinine increased
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

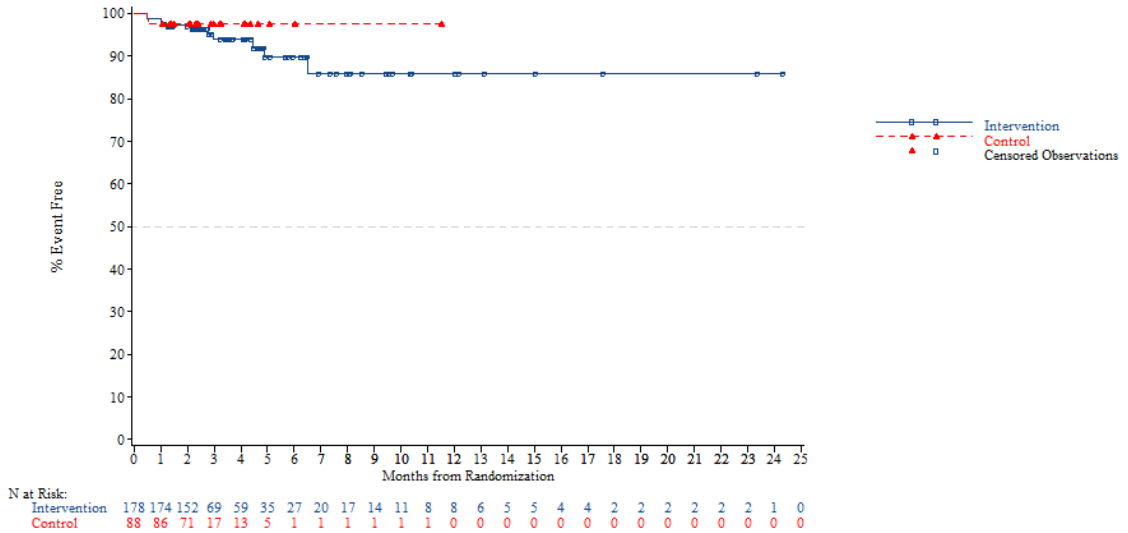
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood creatinine increased
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

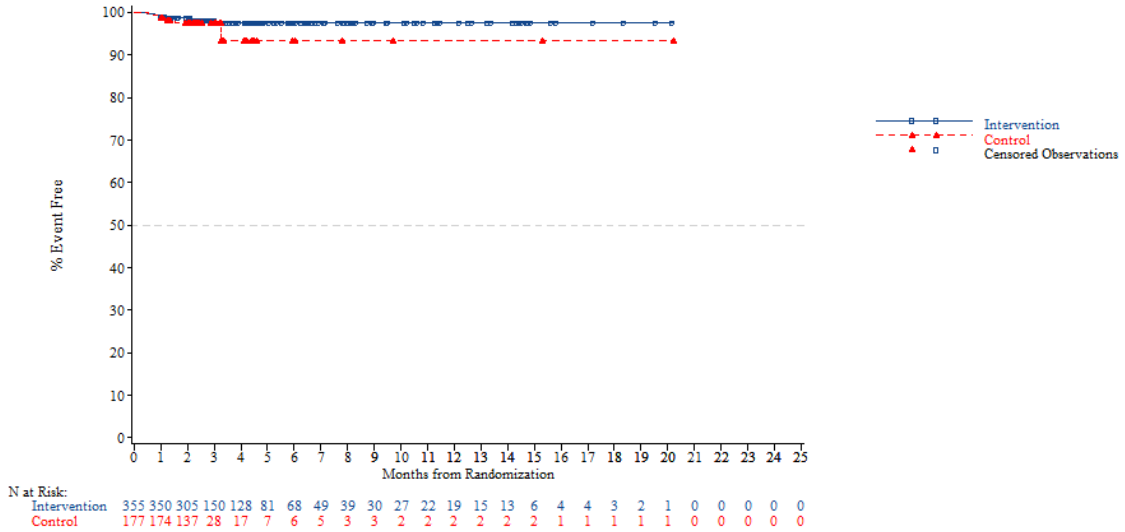


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood creatinine increased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

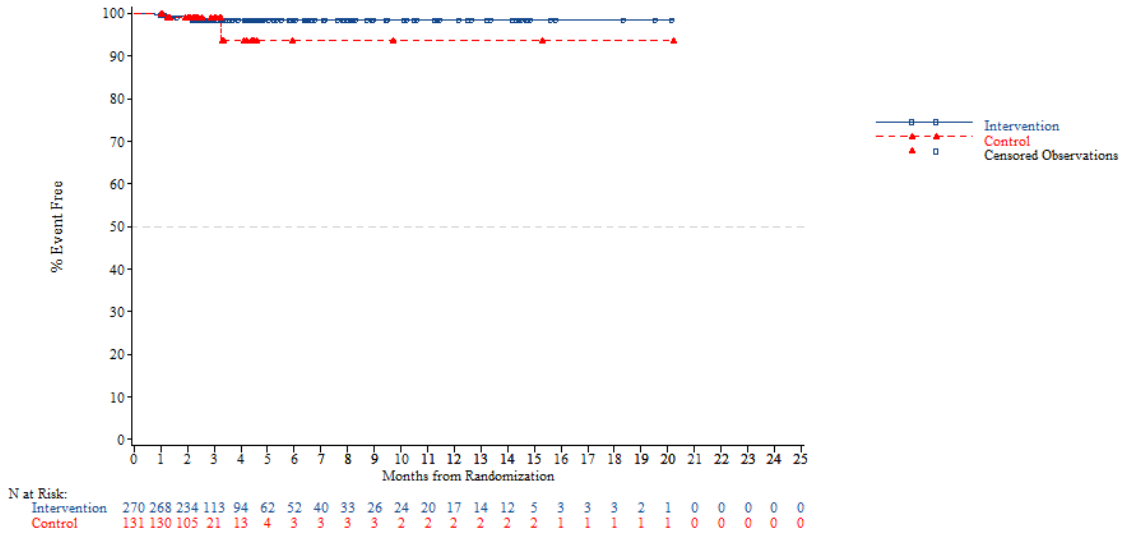
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood creatinine increased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

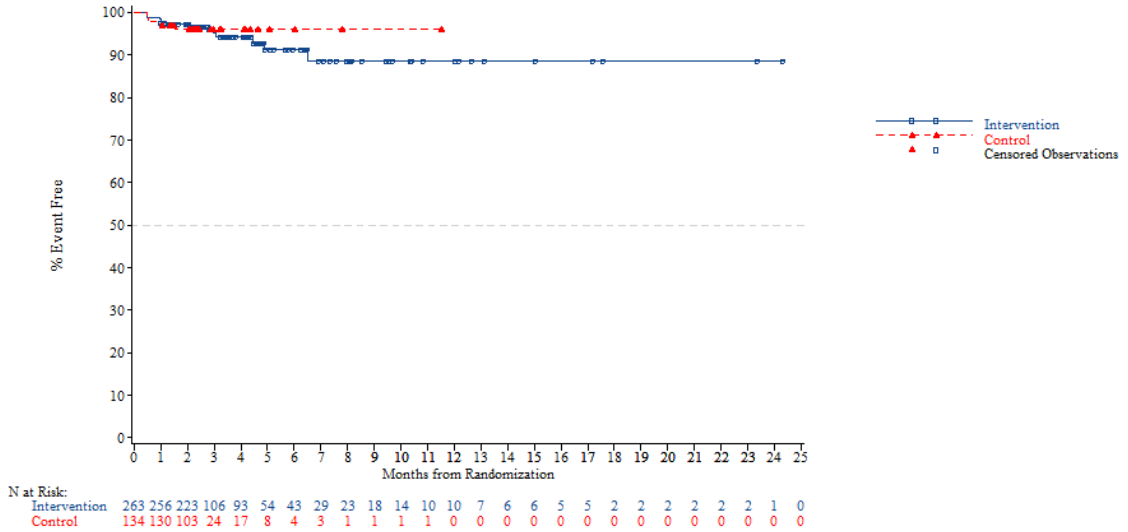


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood creatinine increased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

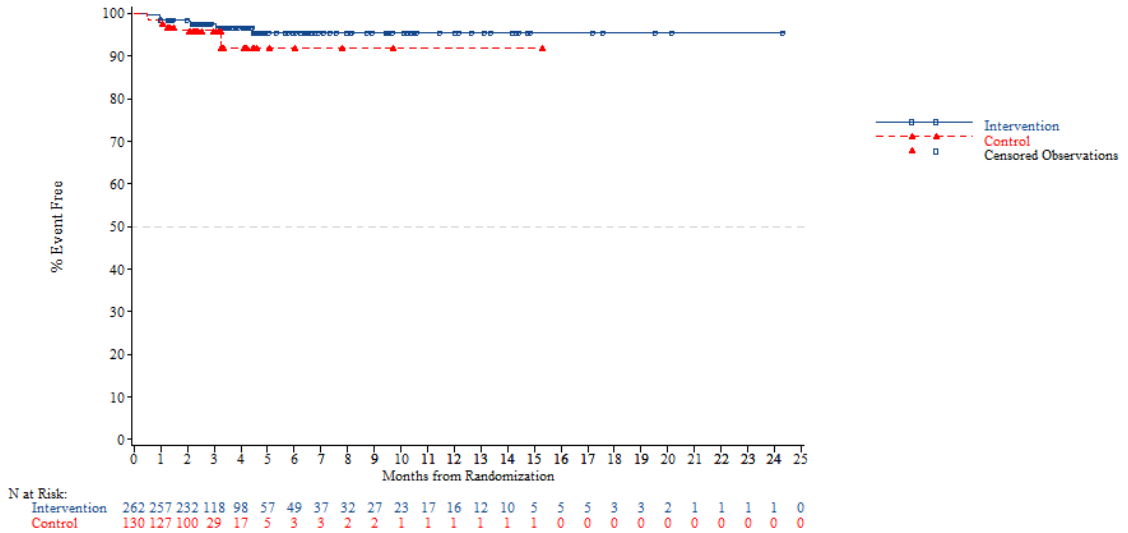
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood creatinine increased
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

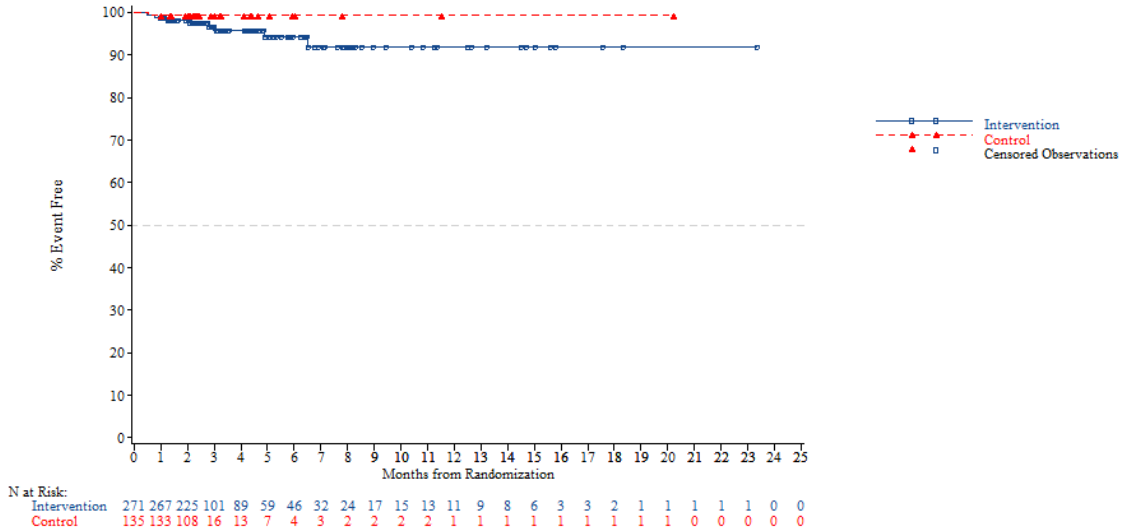


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood creatinine increased
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

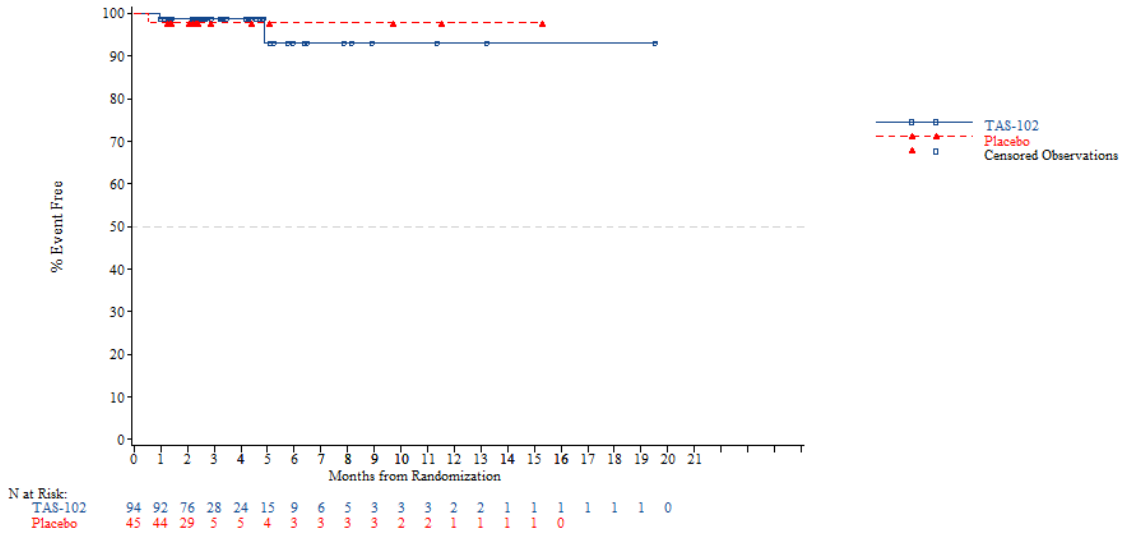
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood creatinine increased
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

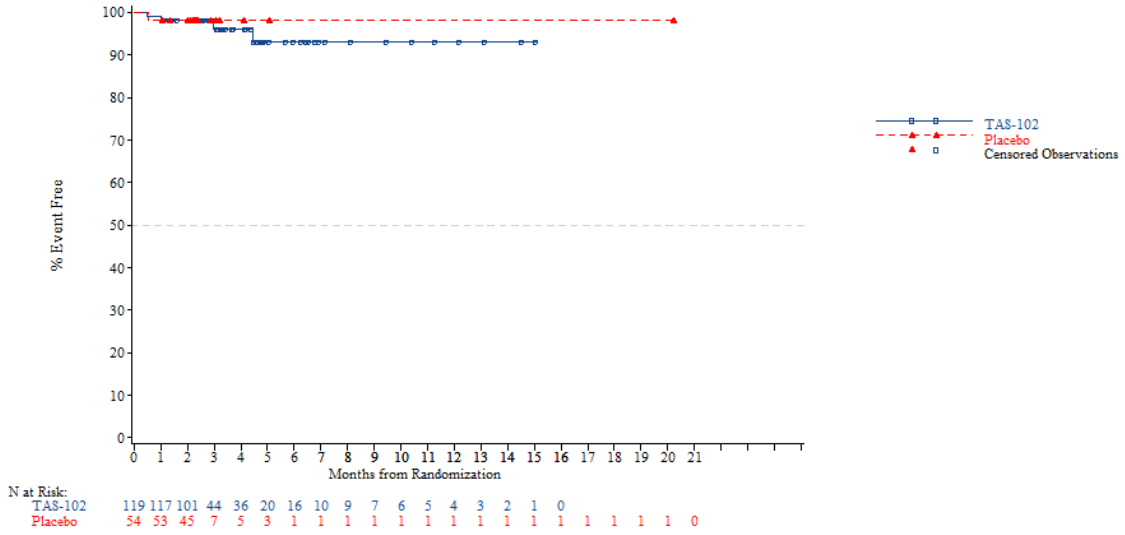


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood creatinine increased
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

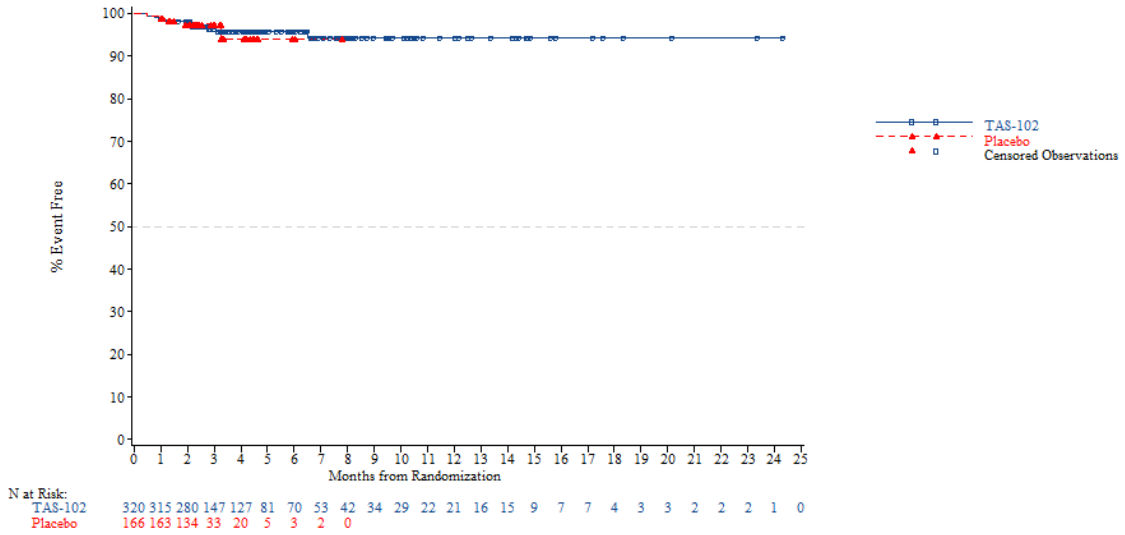
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood creatinine increased
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

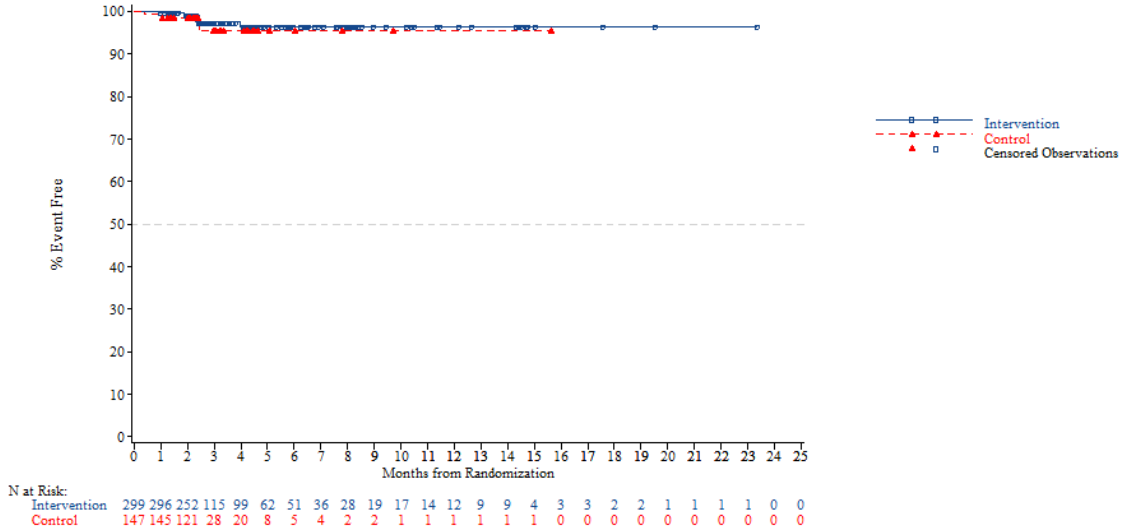


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood creatinine increased
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

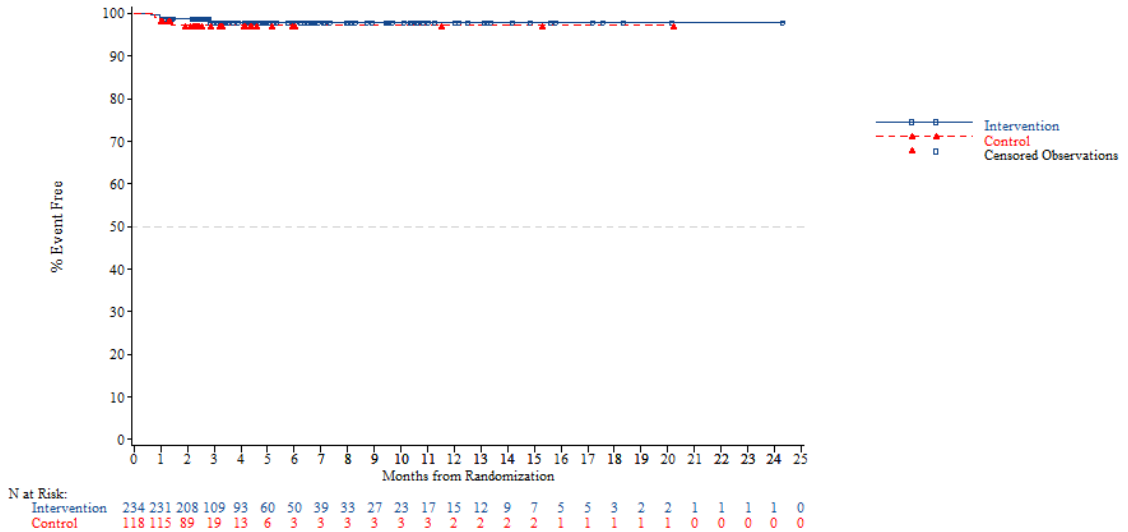
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood lactate dehydrogenase increased
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

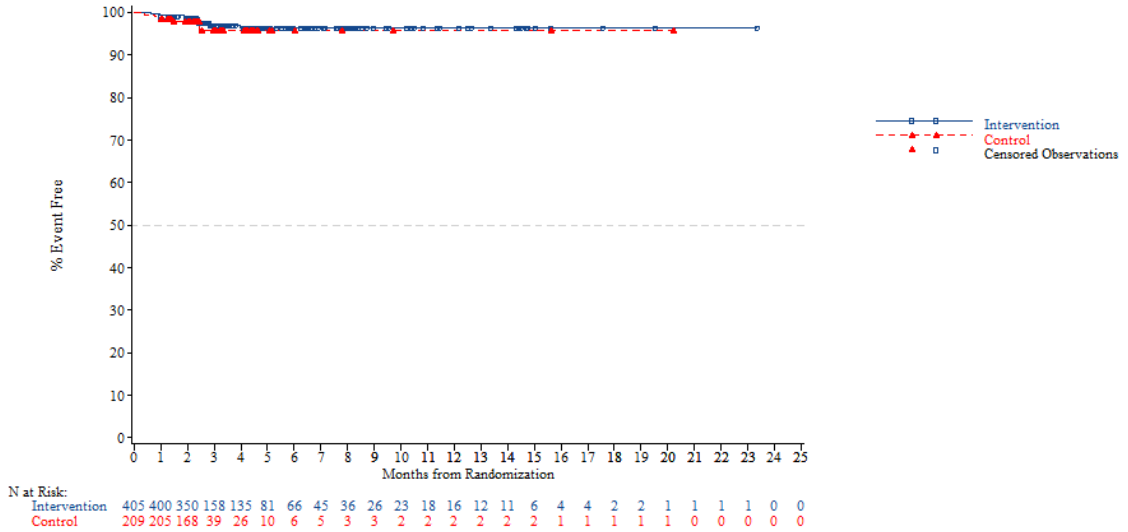


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood lactate dehydrogenase increased
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

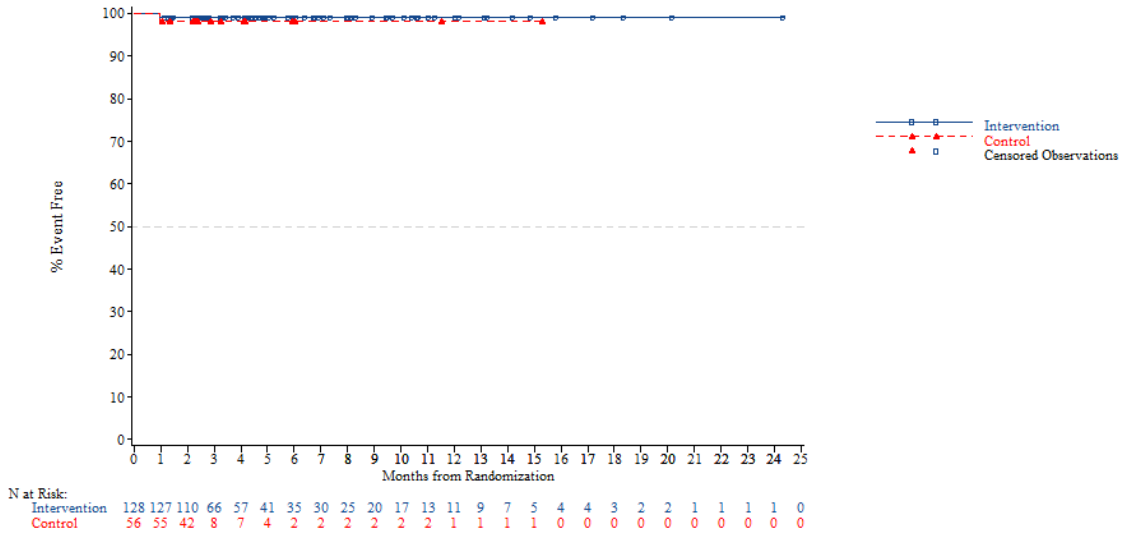
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood lactate dehydrogenase increased
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

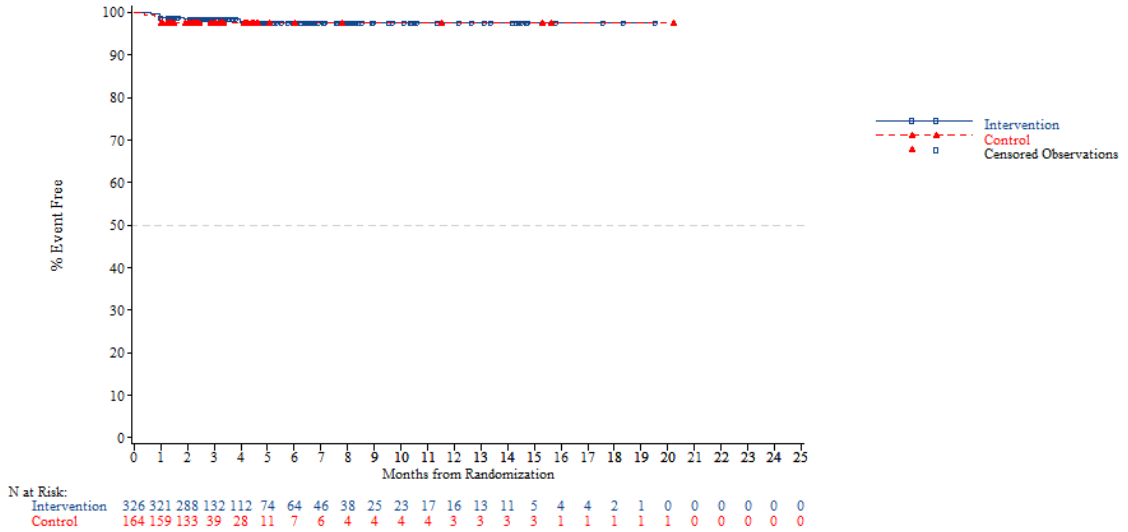


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood lactate dehydrogenase increased
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

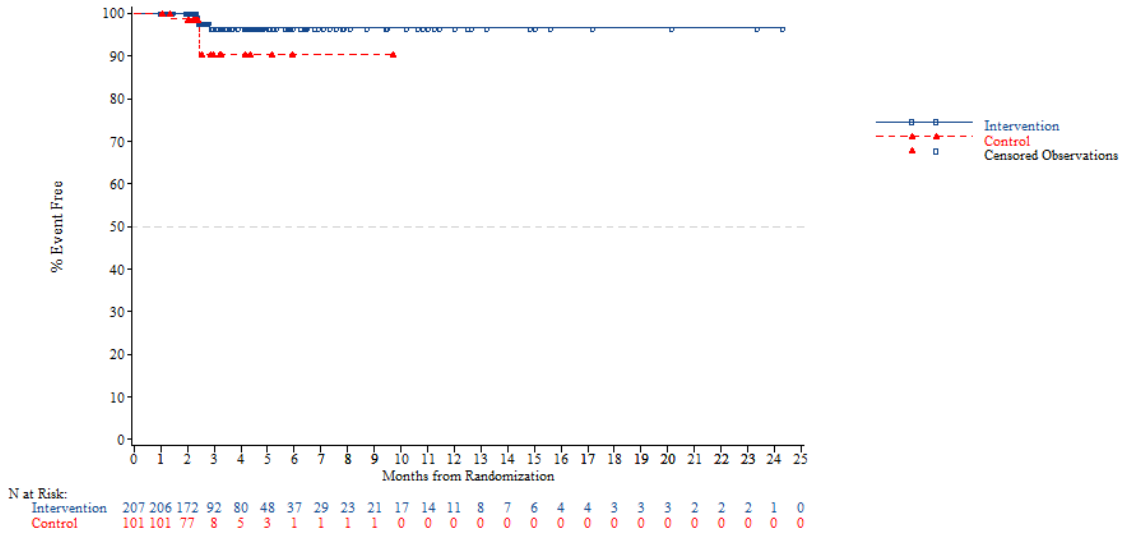
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood lactate dehydrogenase increased
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

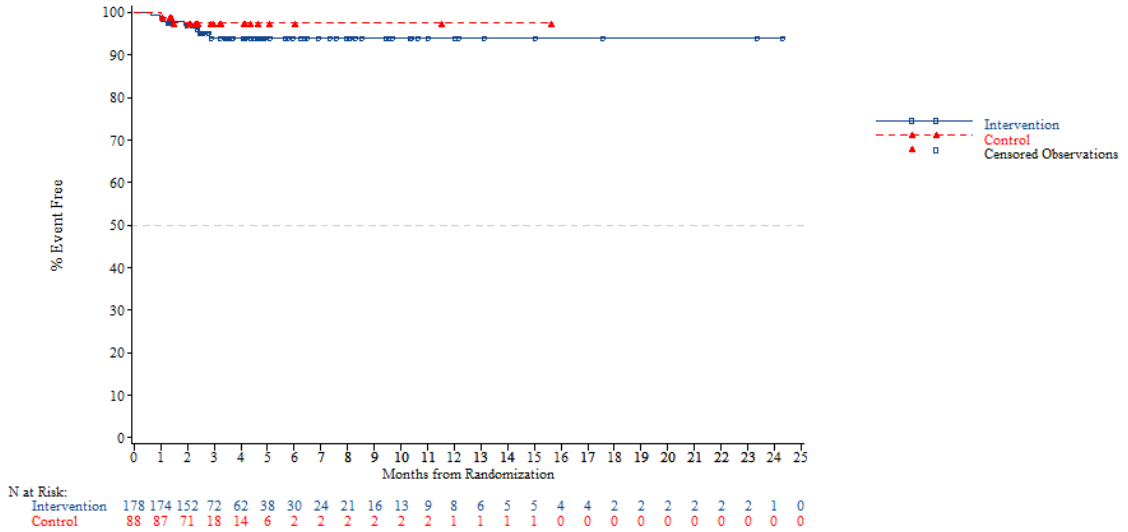


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood lactate dehydrogenase increased
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

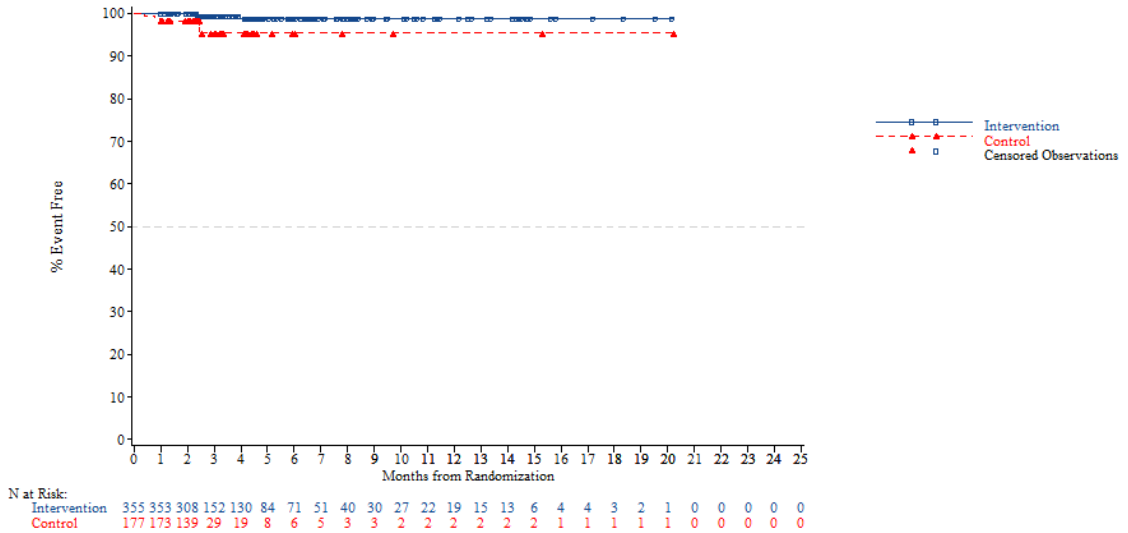
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood lactate dehydrogenase increased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

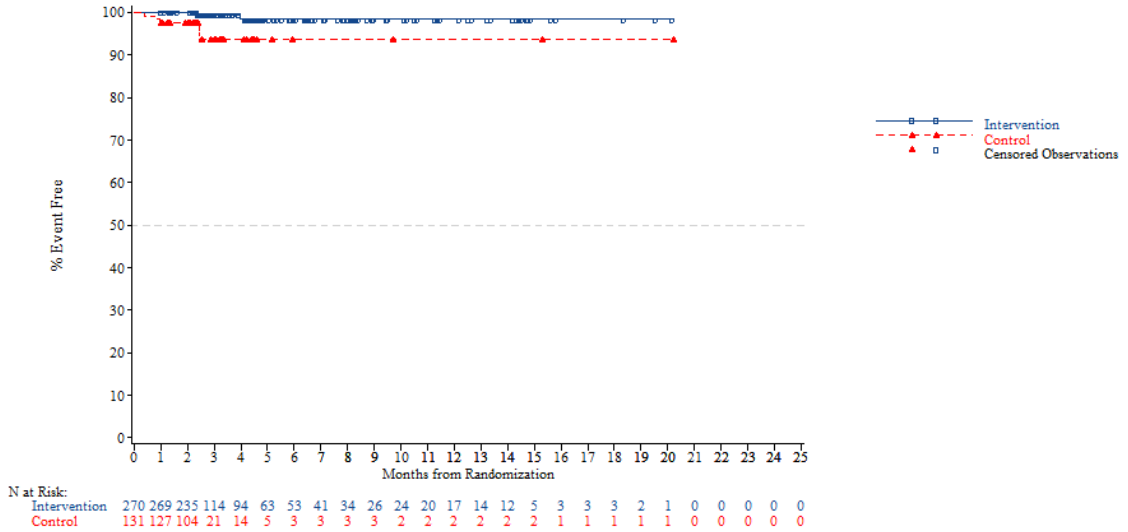


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood lactate dehydrogenase increased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

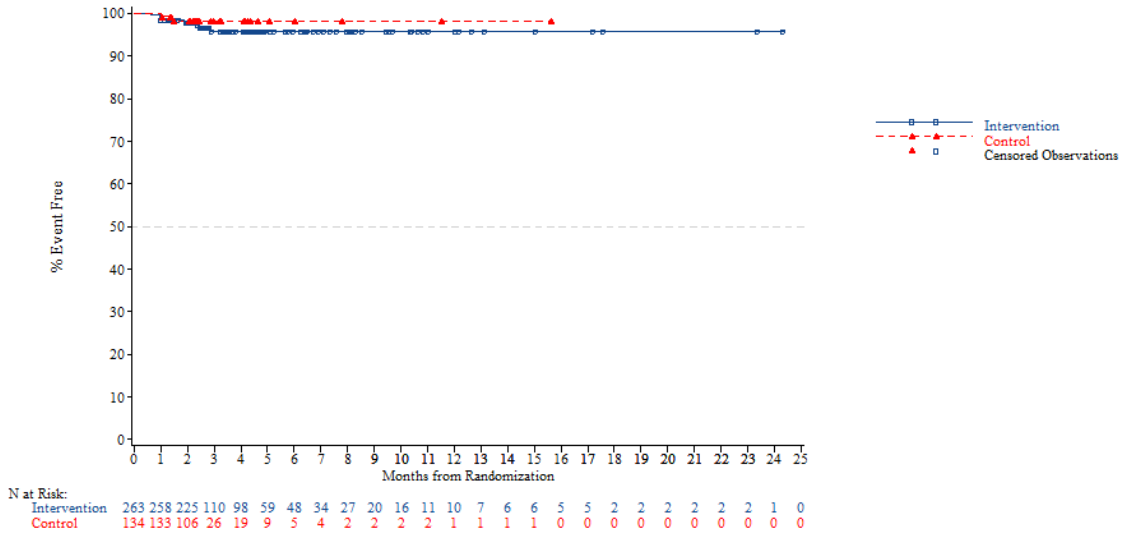
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood lactate dehydrogenase increased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

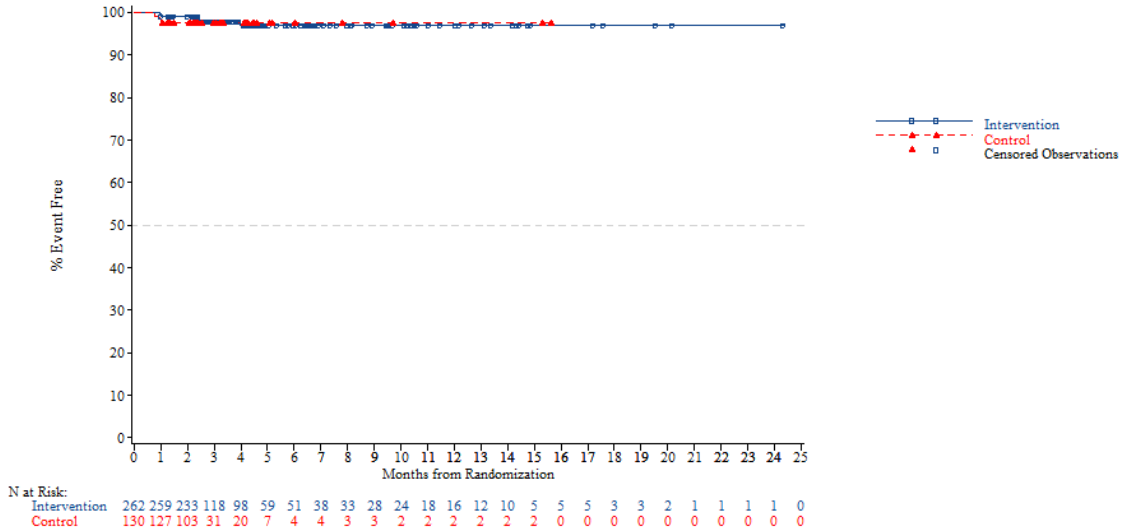


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood lactate dehydrogenase increased
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

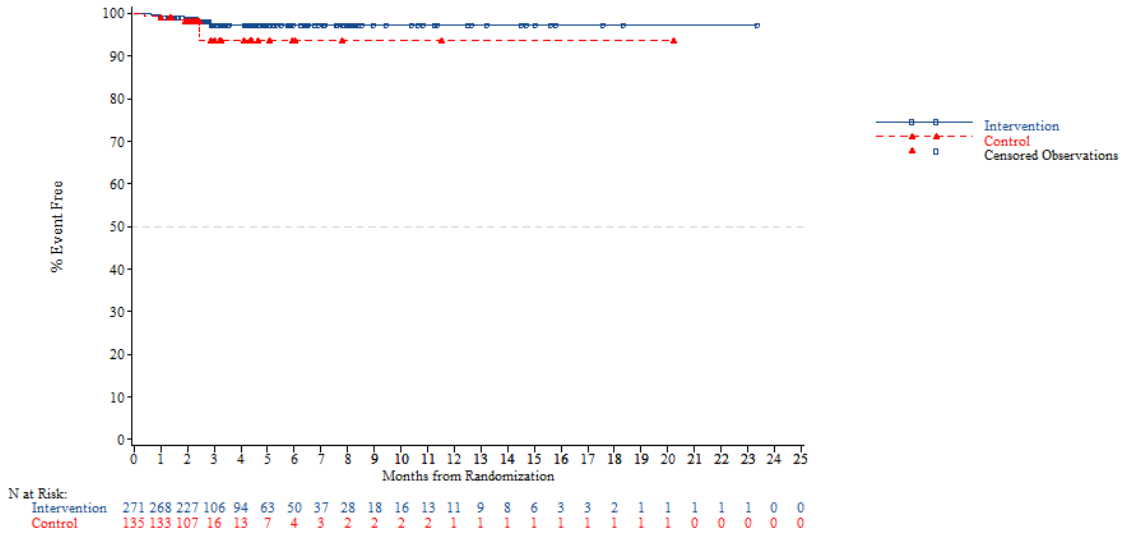
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood lactate dehydrogenase increased
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

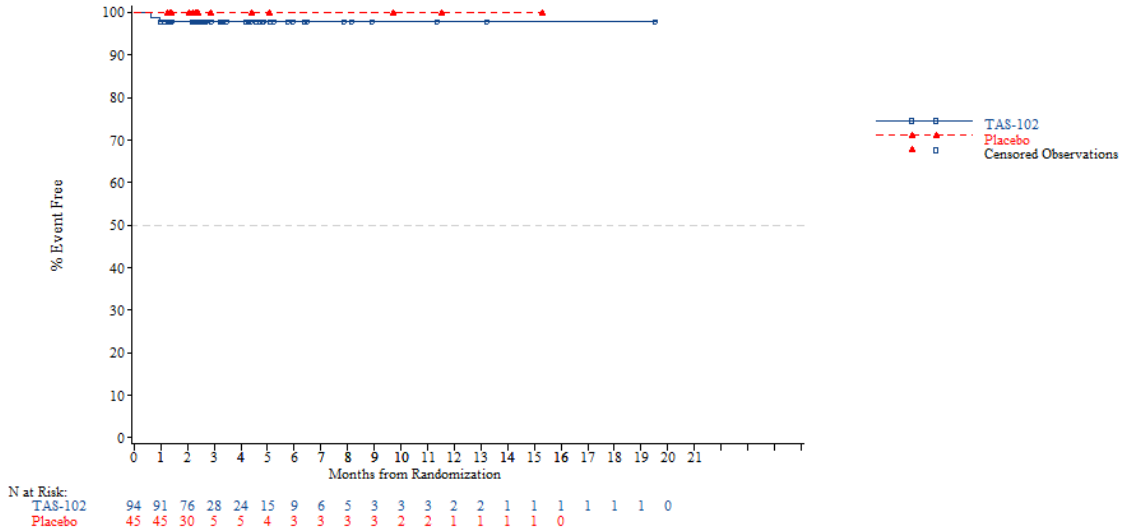


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood lactate dehydrogenase increased
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

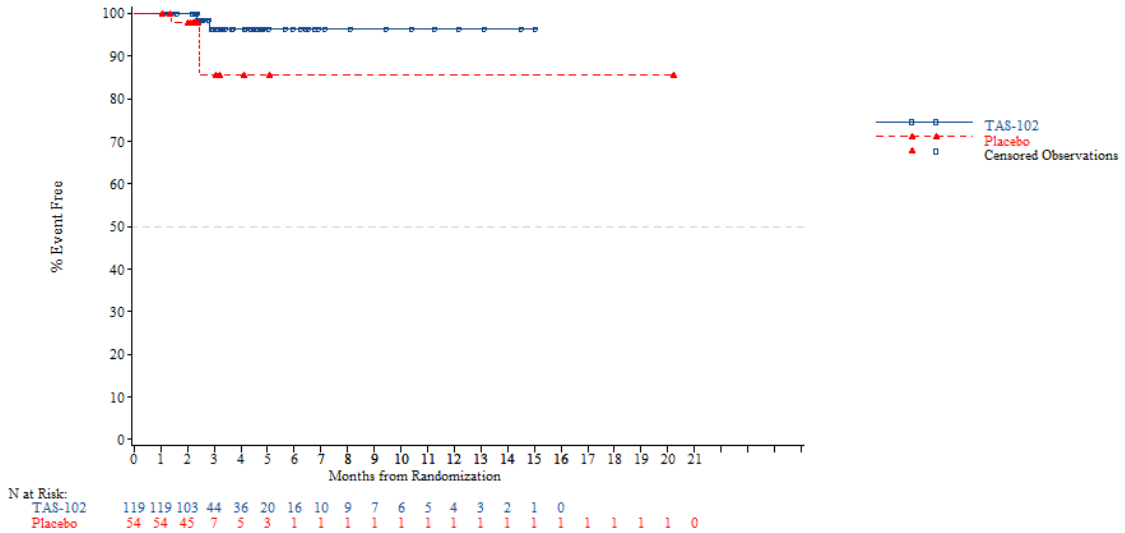
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood lactate dehydrogenase increased
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

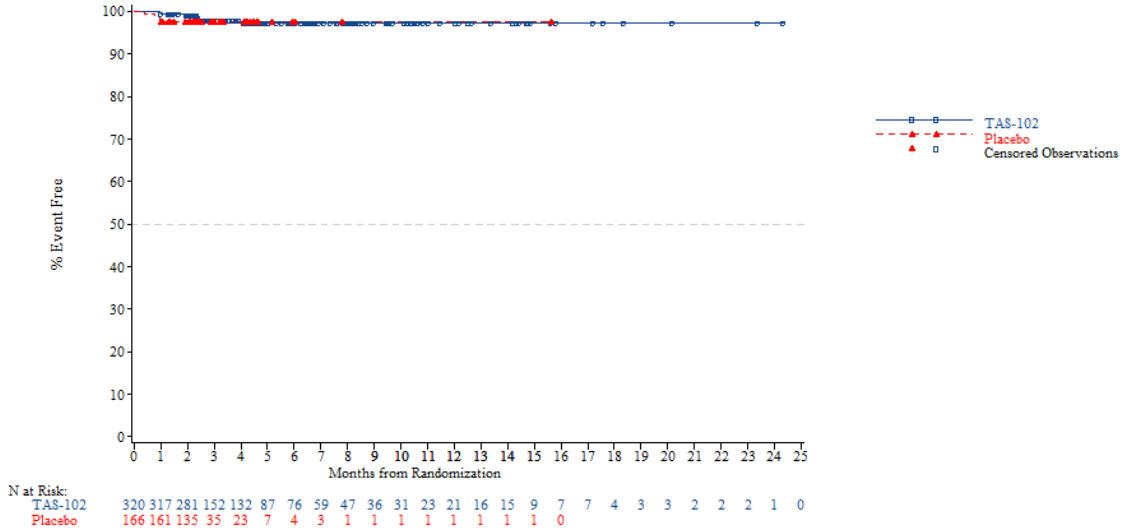


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood lactate dehydrogenase increased
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

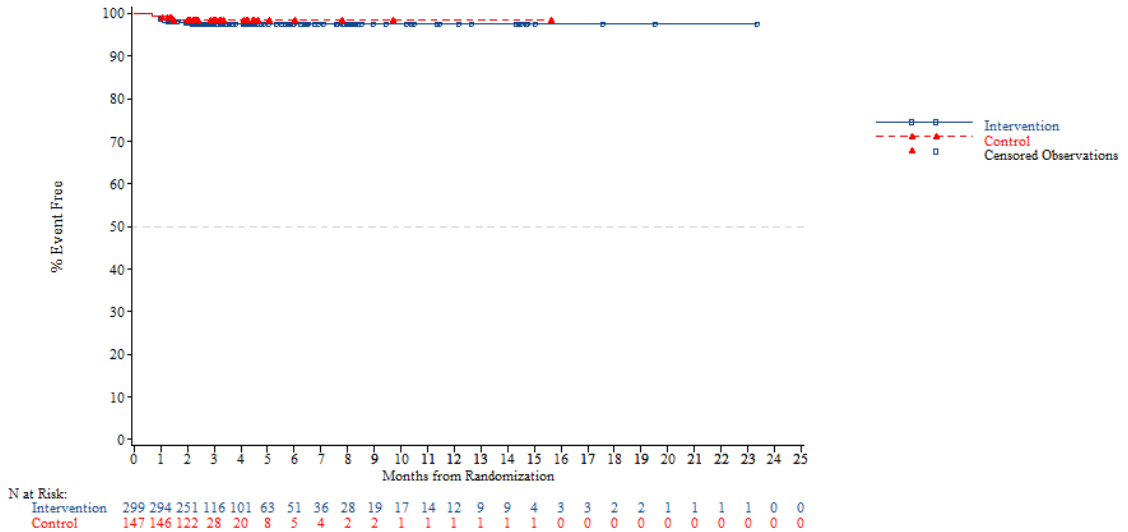
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood lactate dehydrogenase increased
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

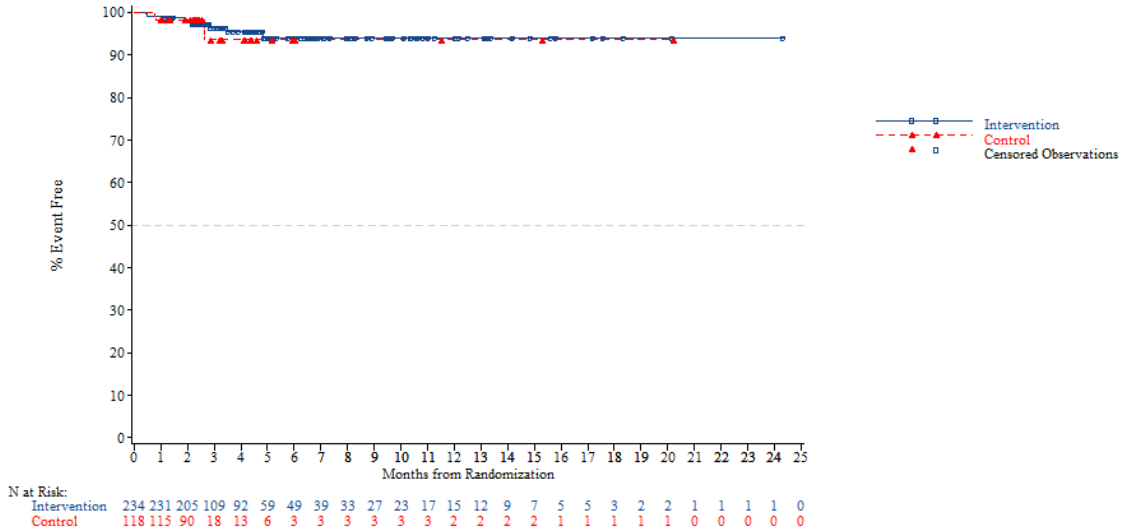


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - C-reactive protein increased
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

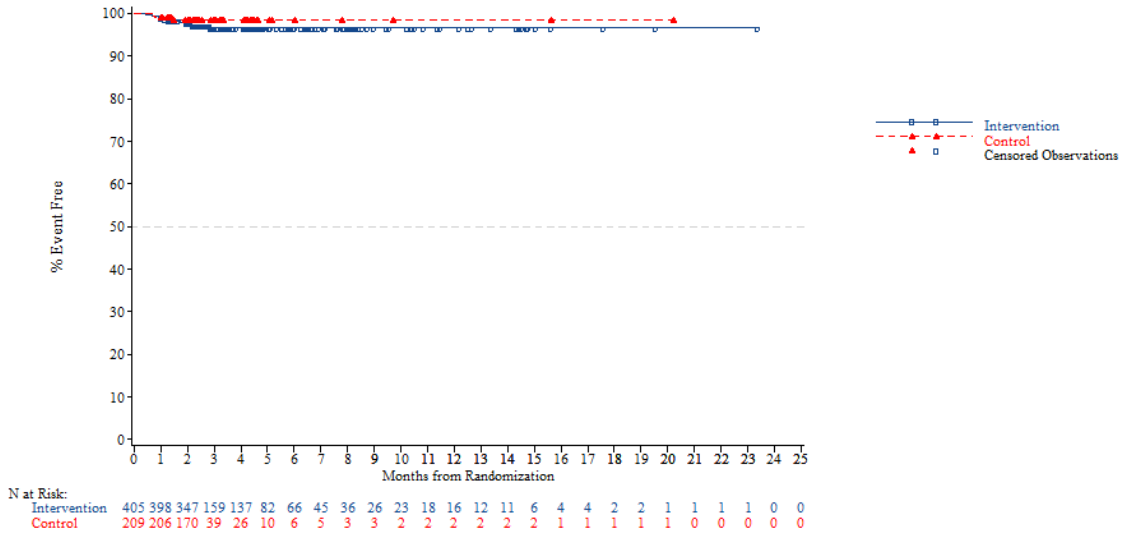
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - C-reactive protein increased
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

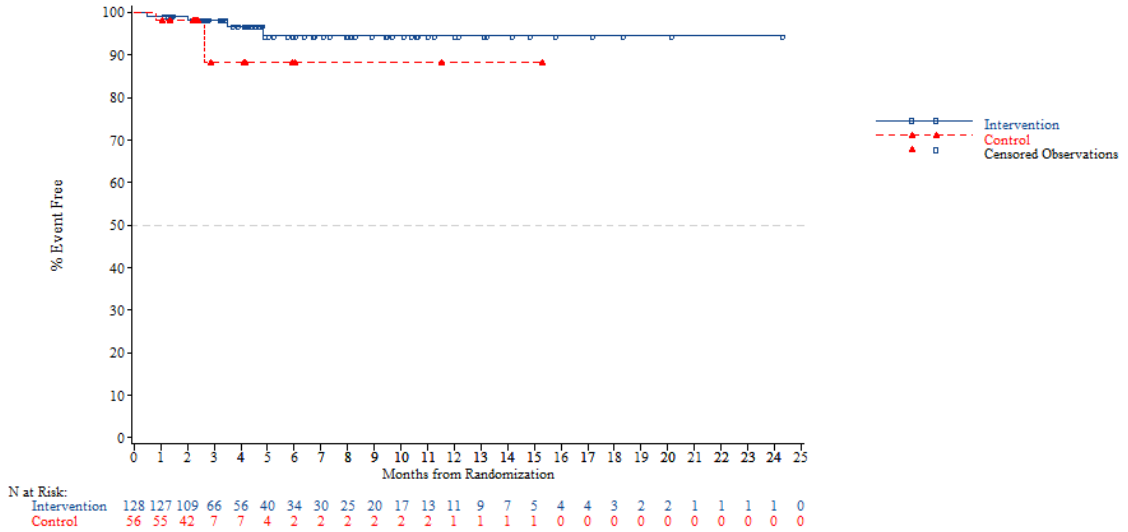


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - C-reactive protein increased
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

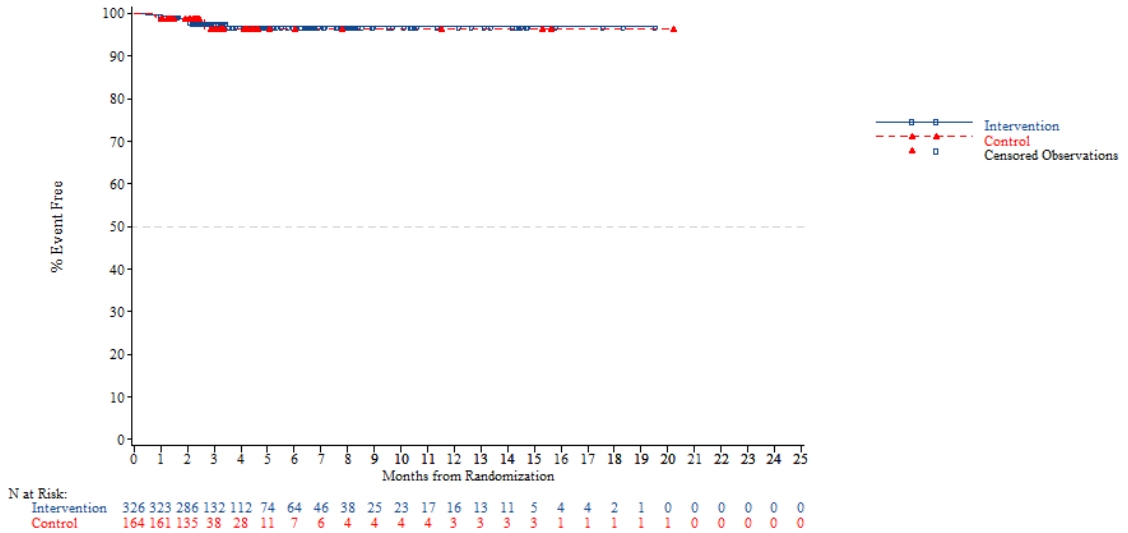
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - C-reactive protein increased
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

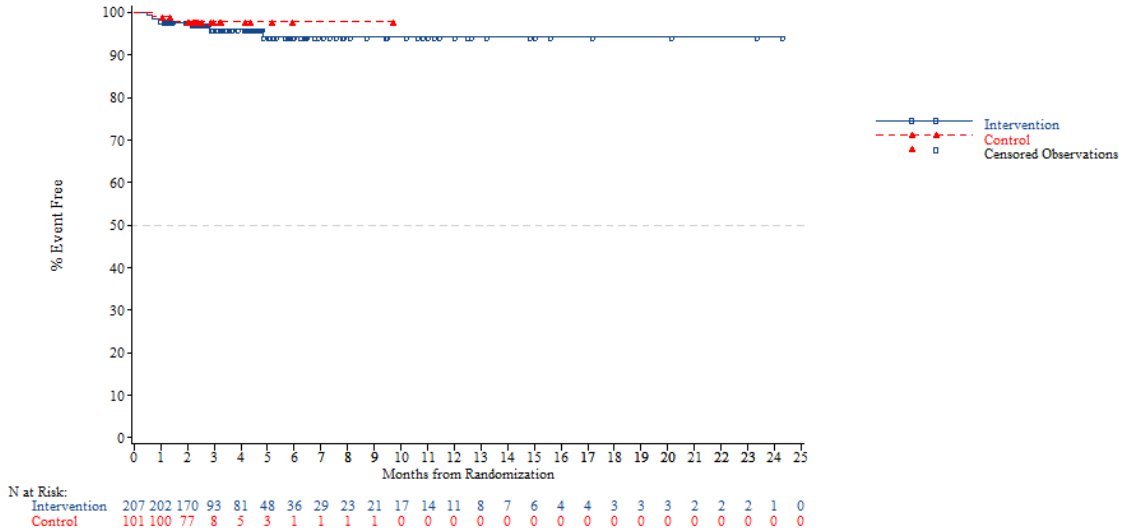


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - C-reactive protein increased
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

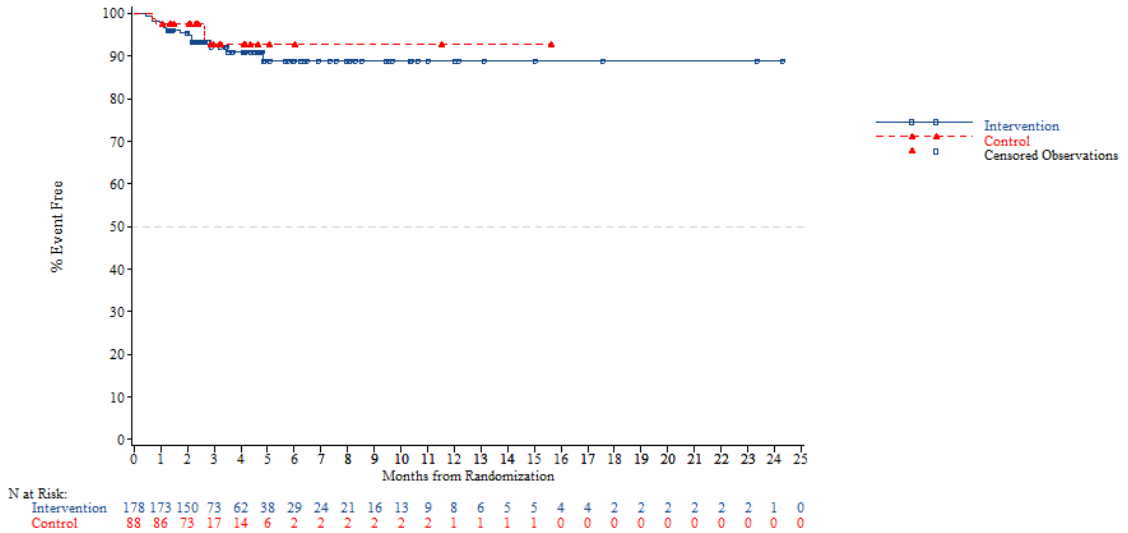
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - C-reactive protein increased
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

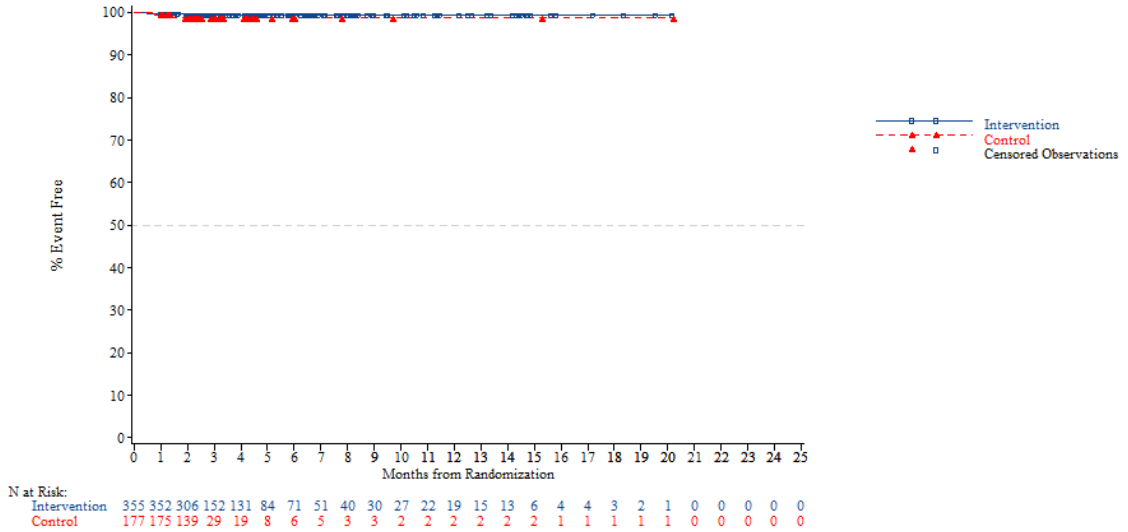


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - C-reactive protein increased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

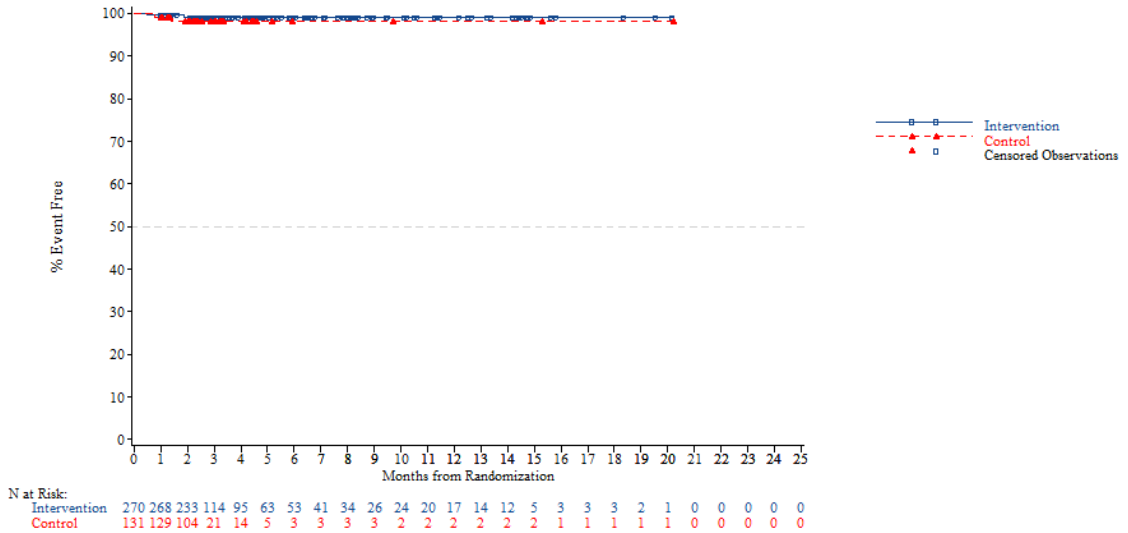
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - C-reactive protein increased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

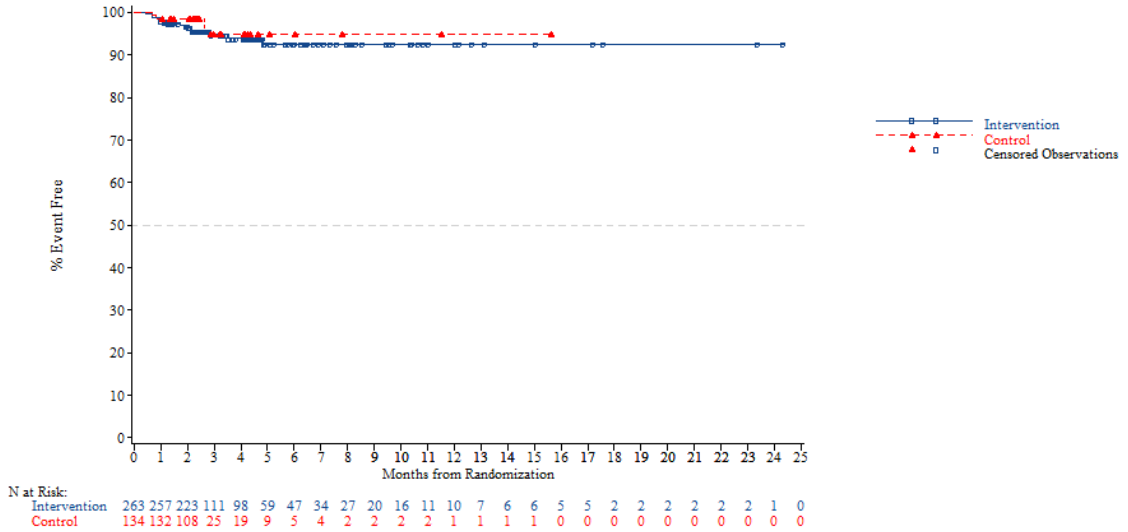


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - C-reactive protein increased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

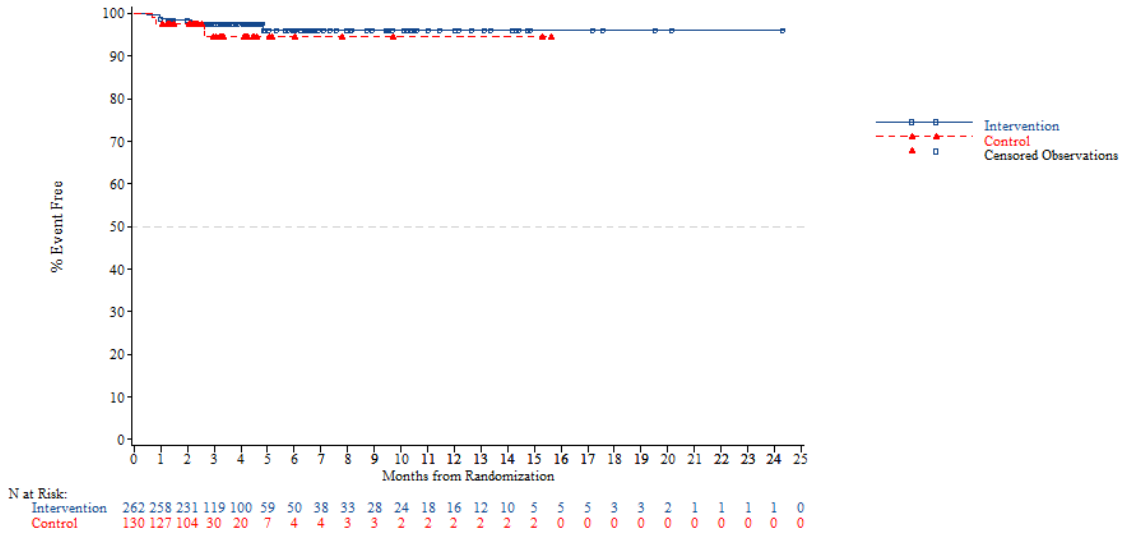
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - C-reactive protein increased
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

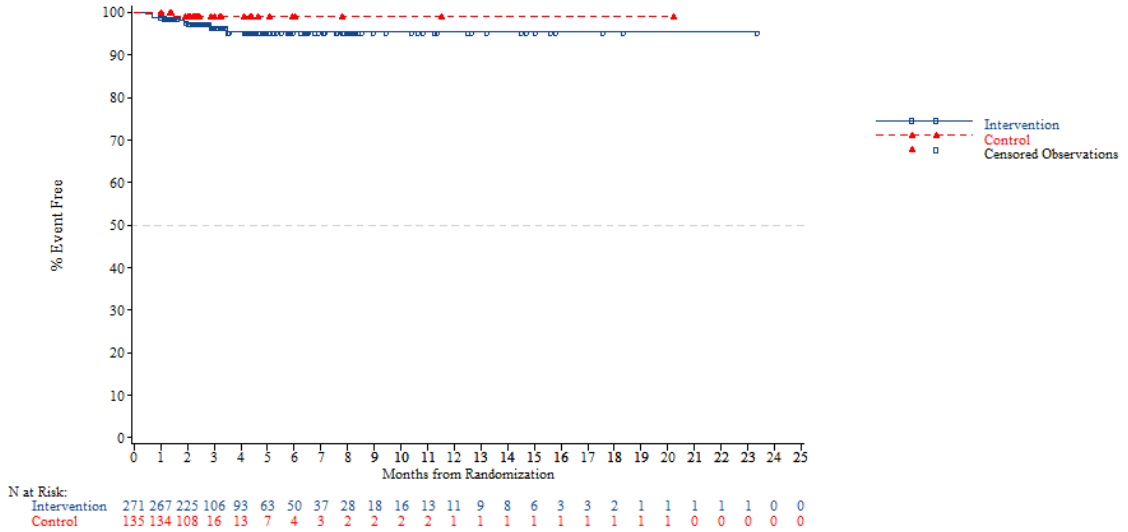


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - C-reactive protein increased
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

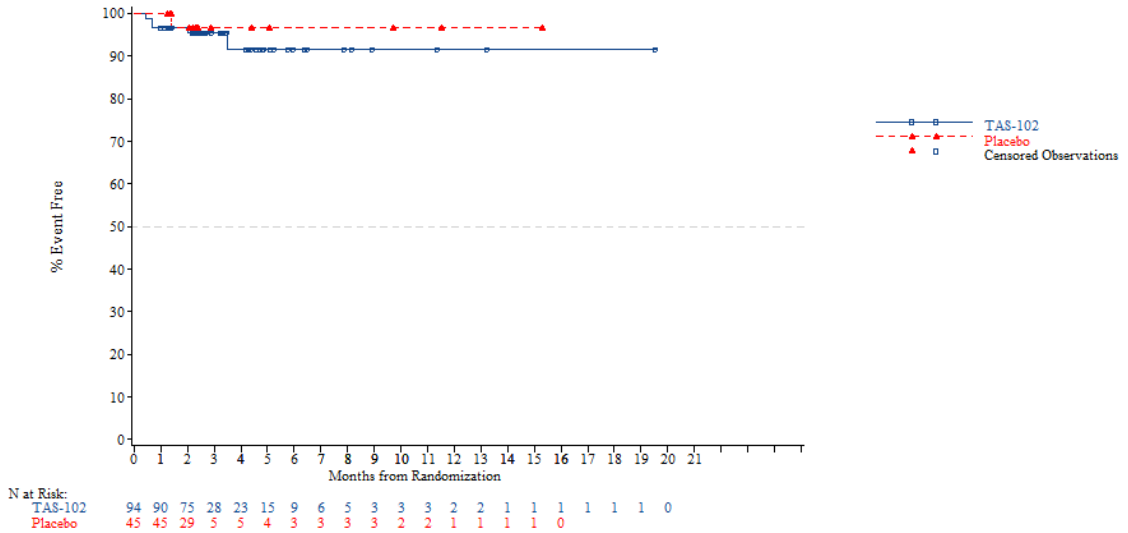
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - C-reactive protein increased
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

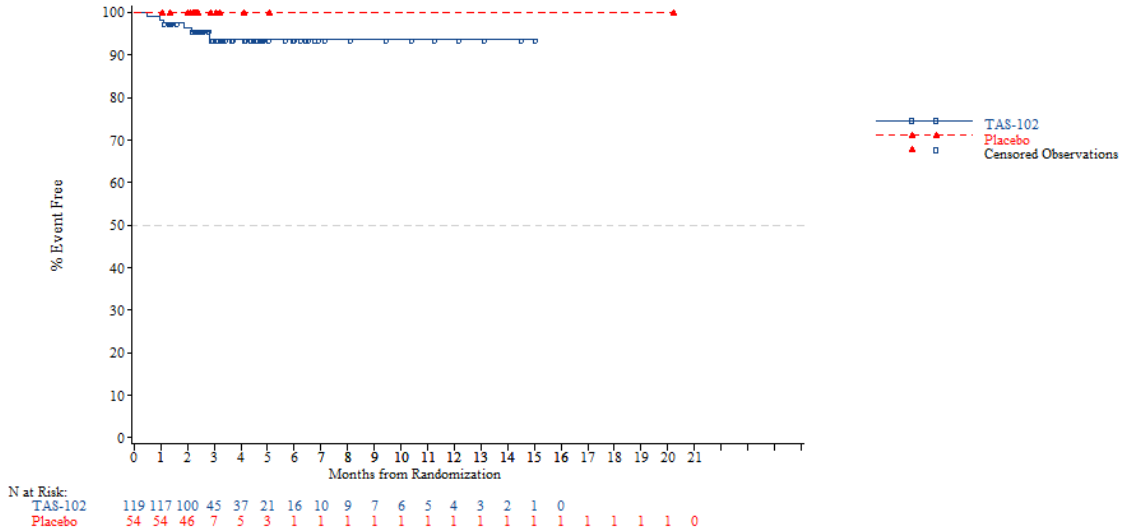


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - C-reactive protein increased
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

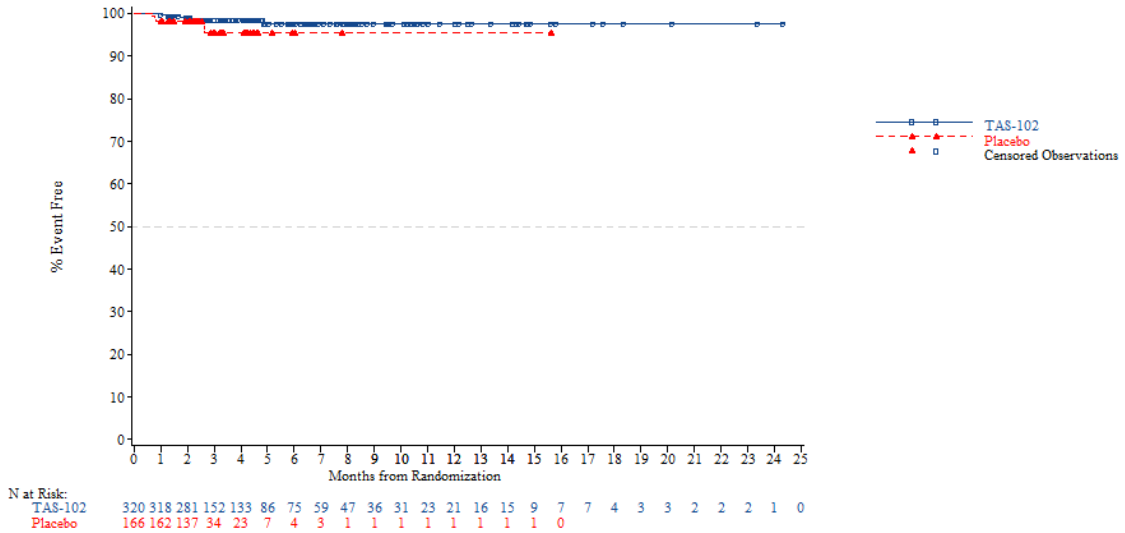
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - C-reactive protein increased
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

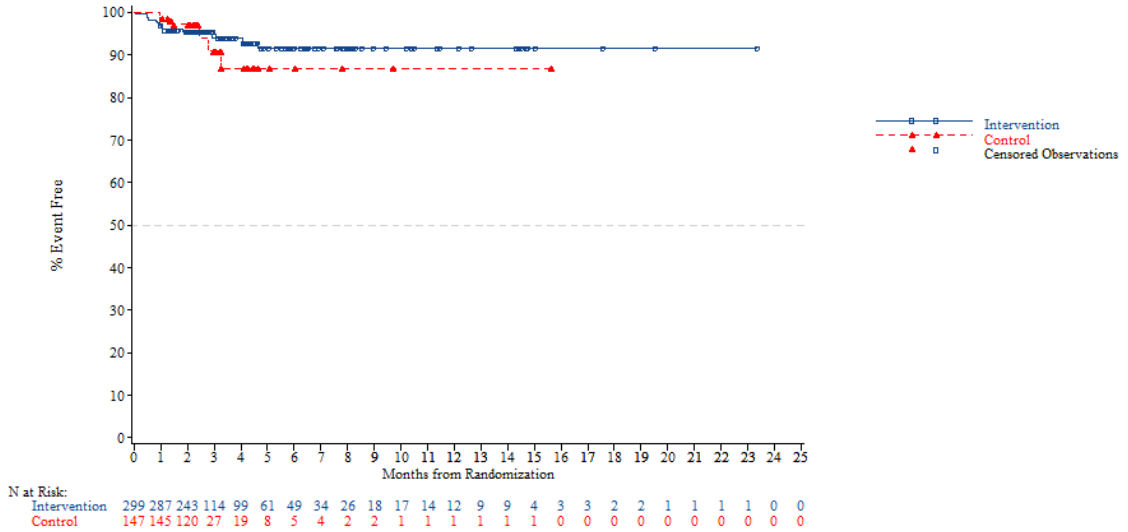


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - C-reactive protein increased
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

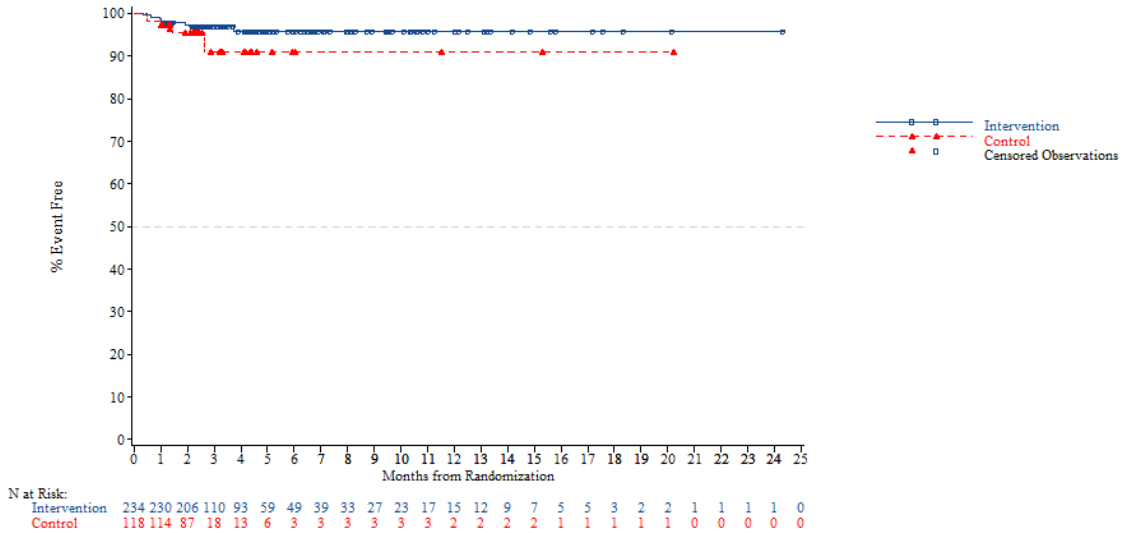
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

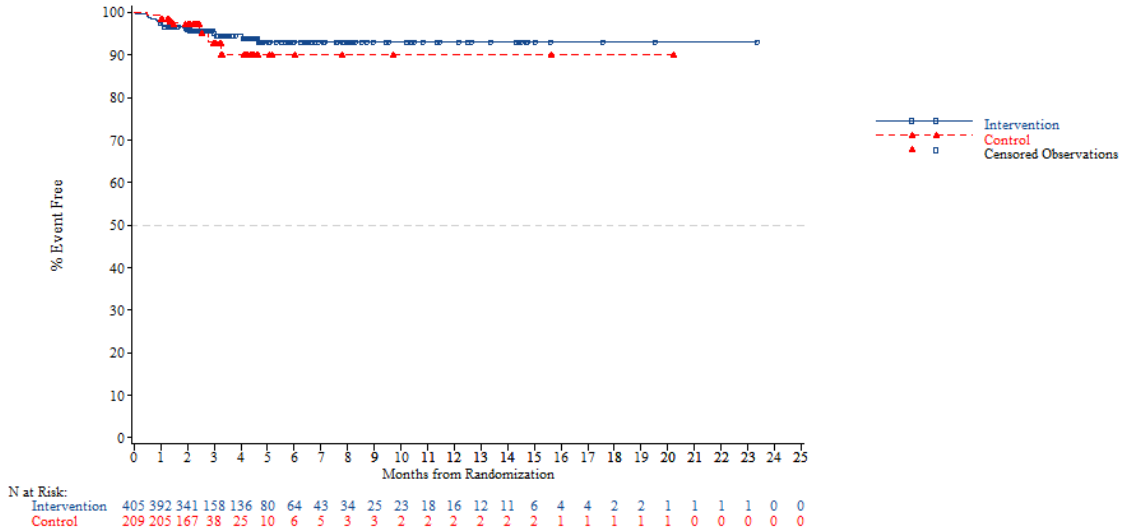


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

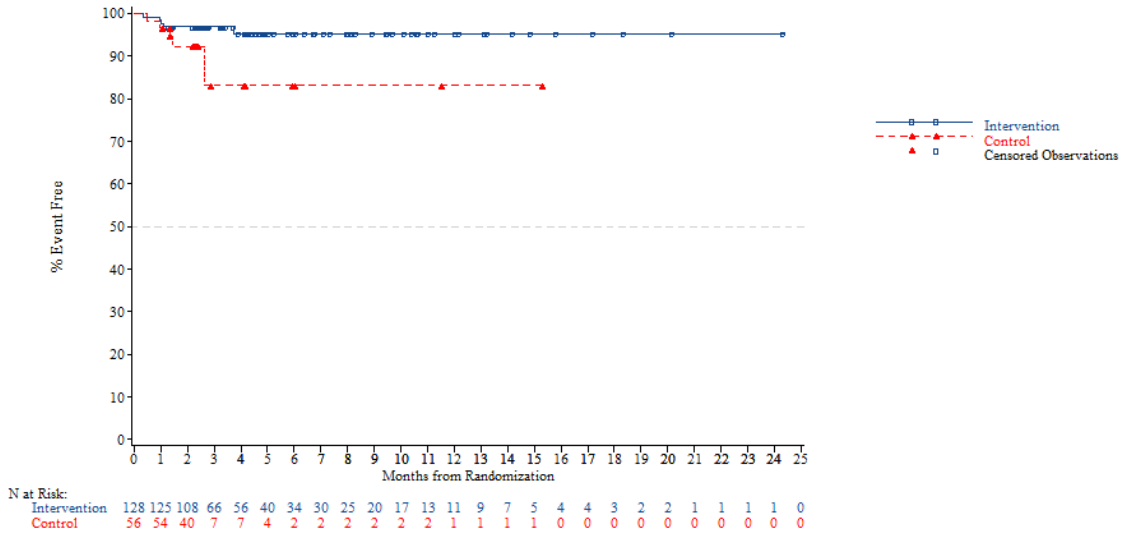
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

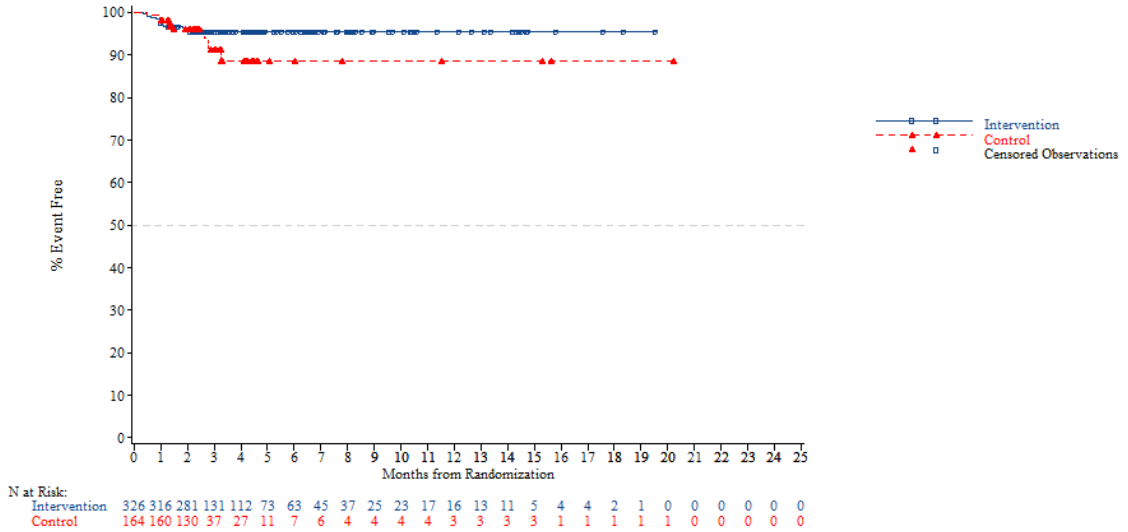


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

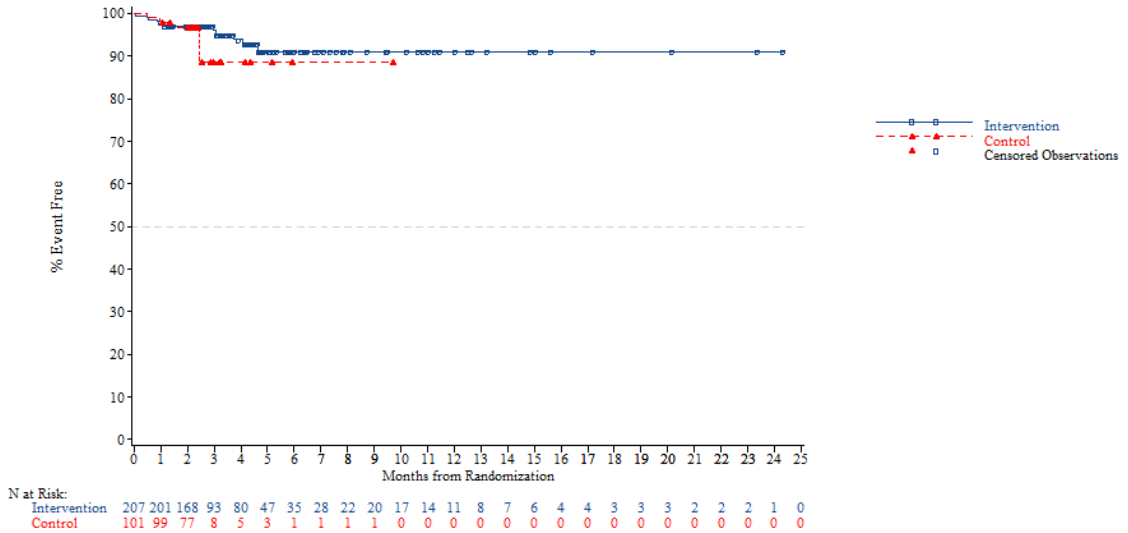
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

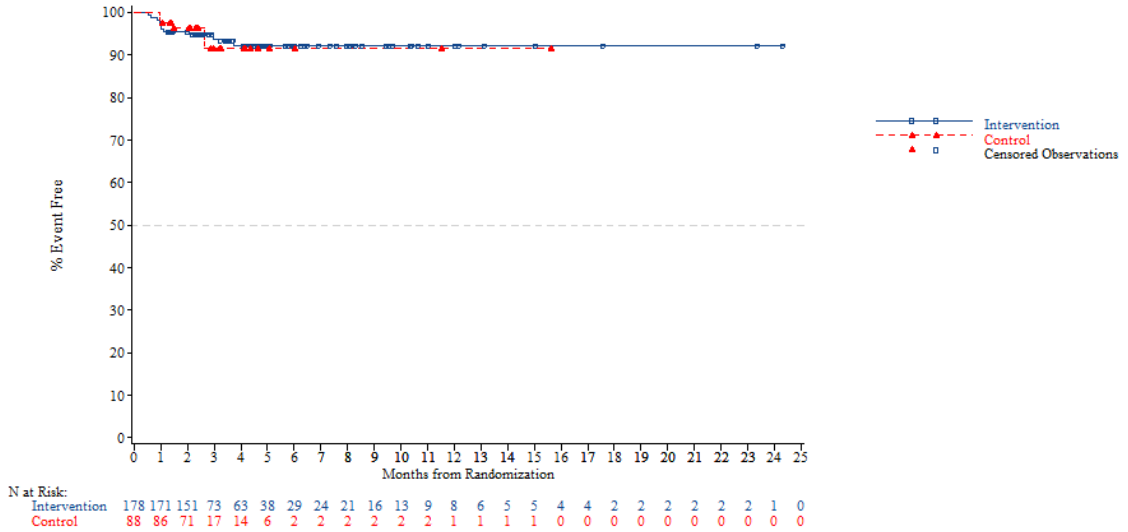


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

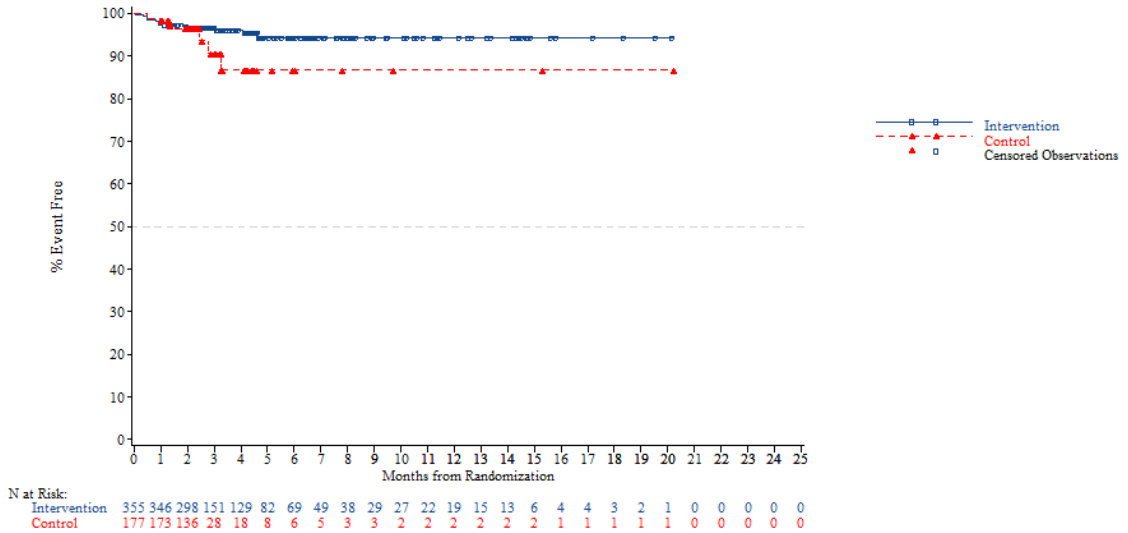
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

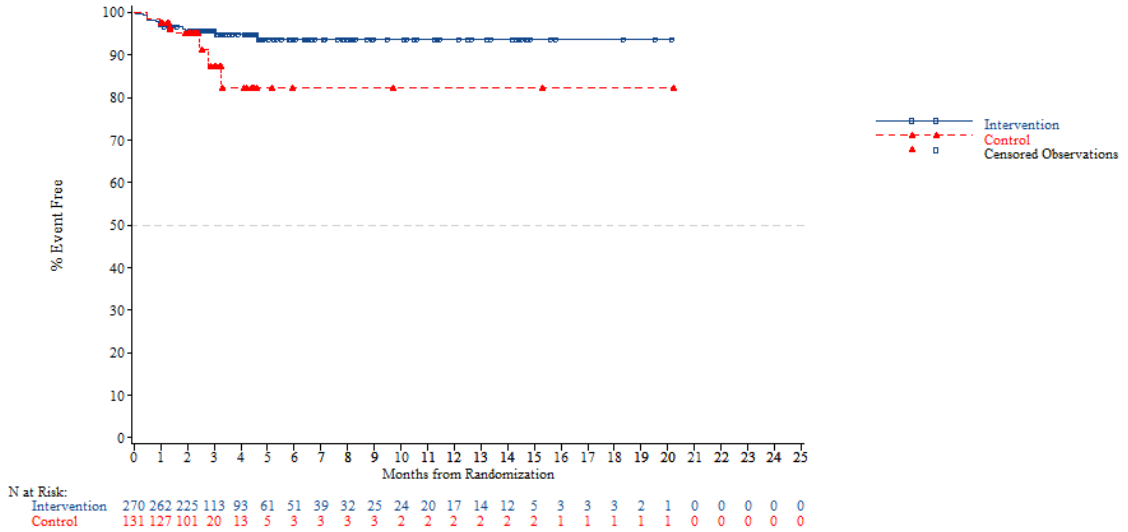


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

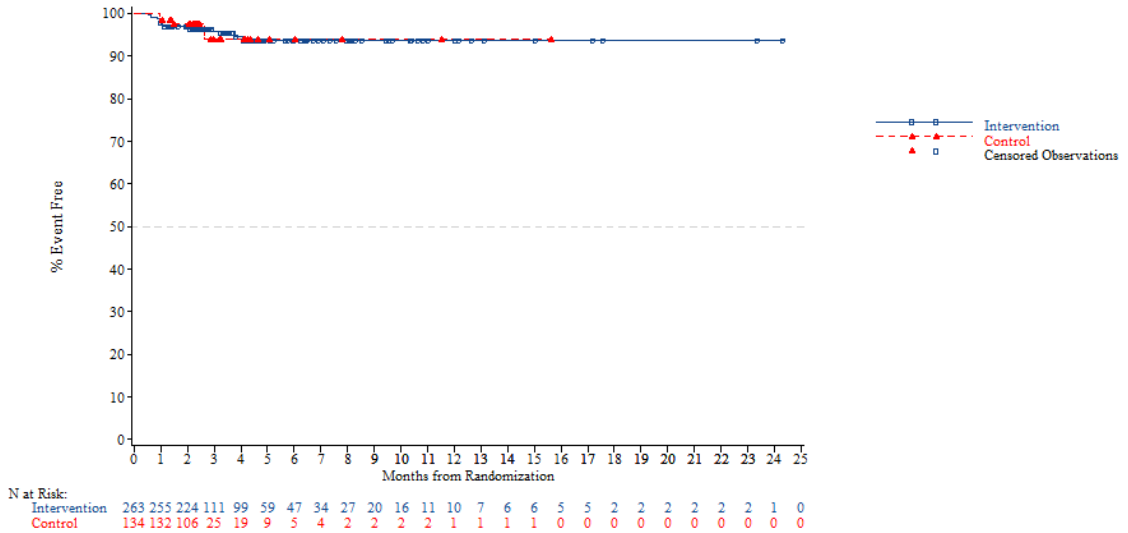
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

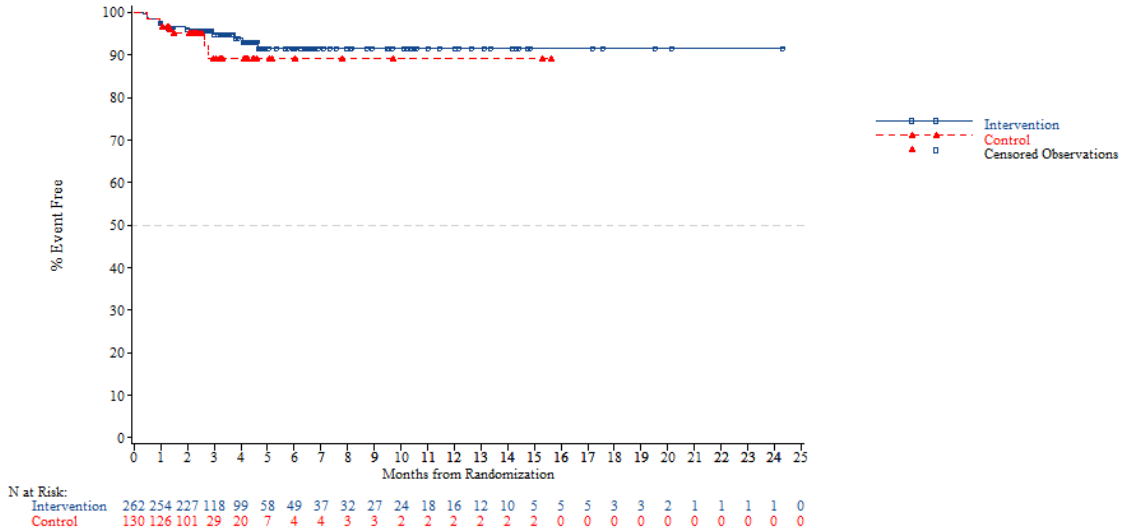


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

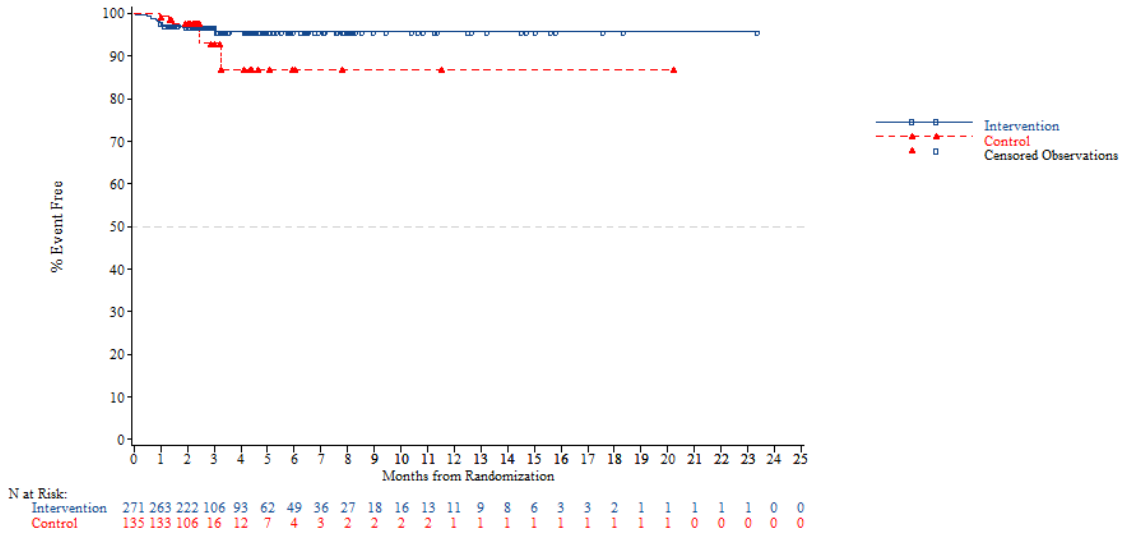
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

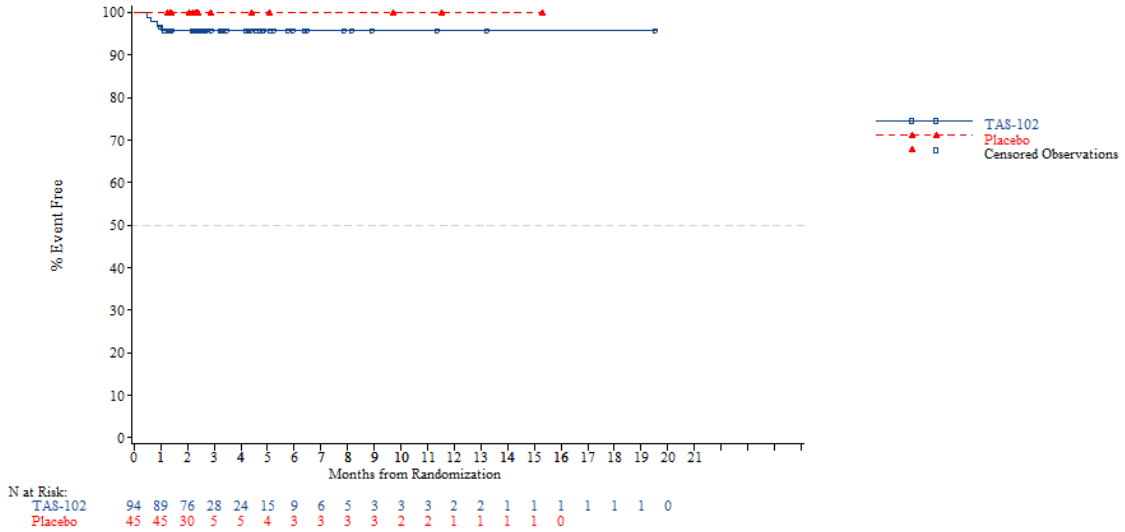


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

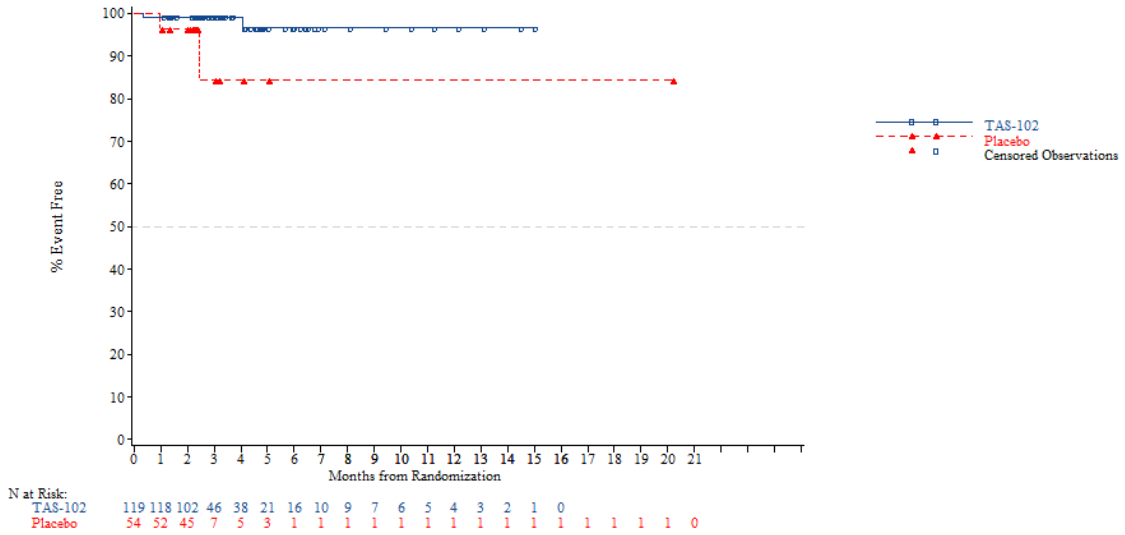
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

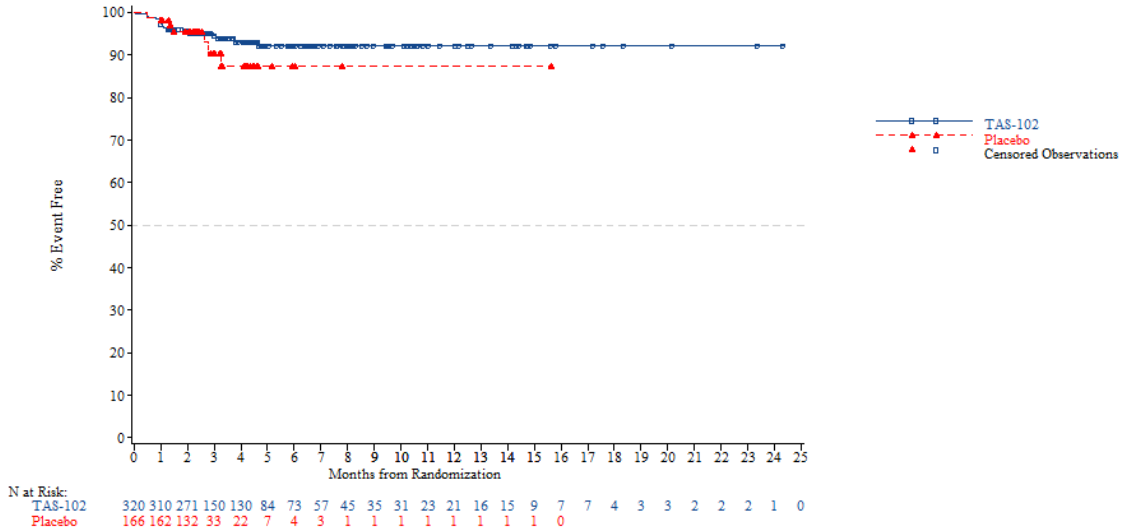


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

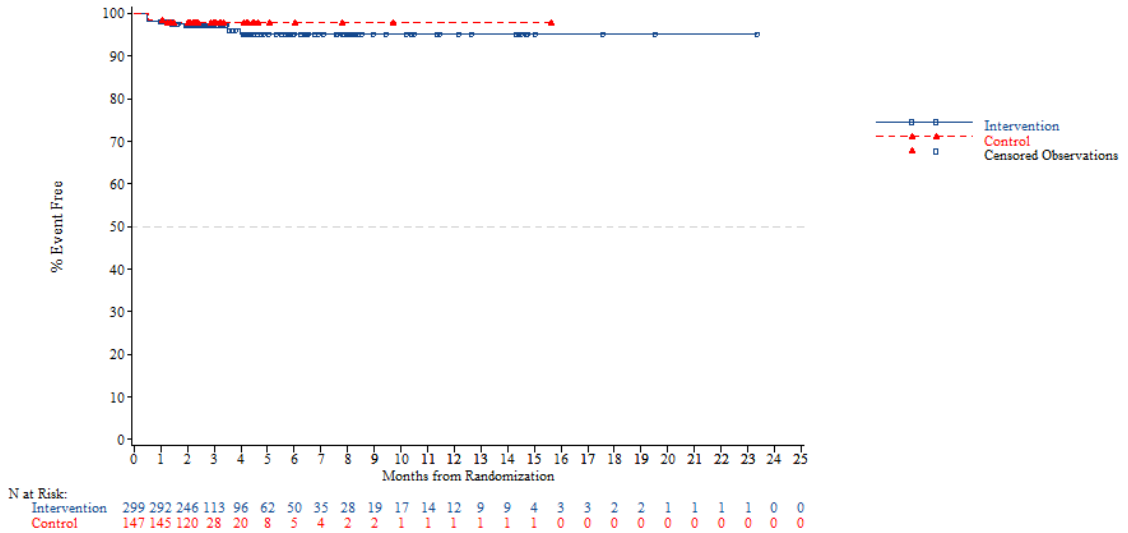
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

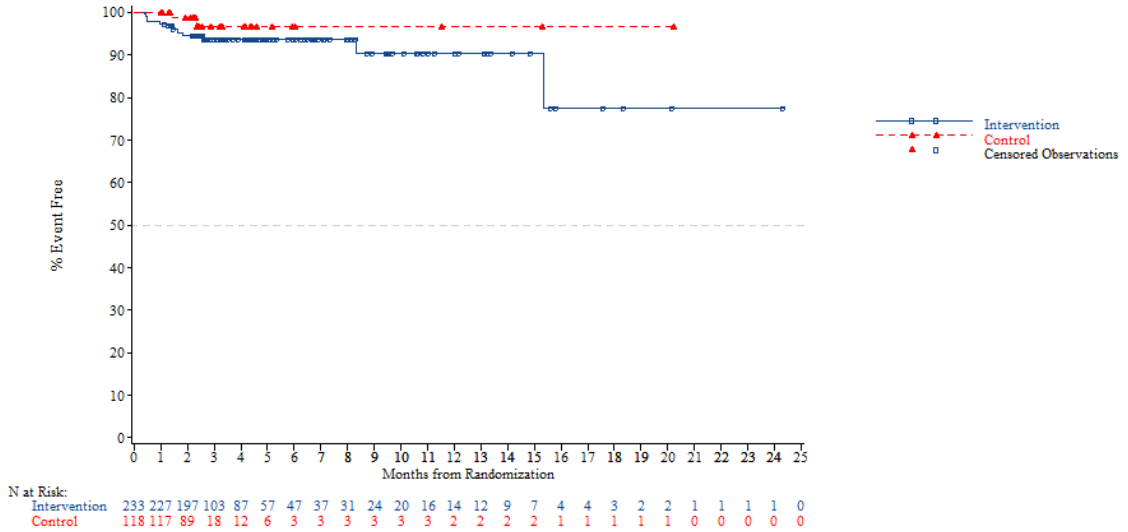


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

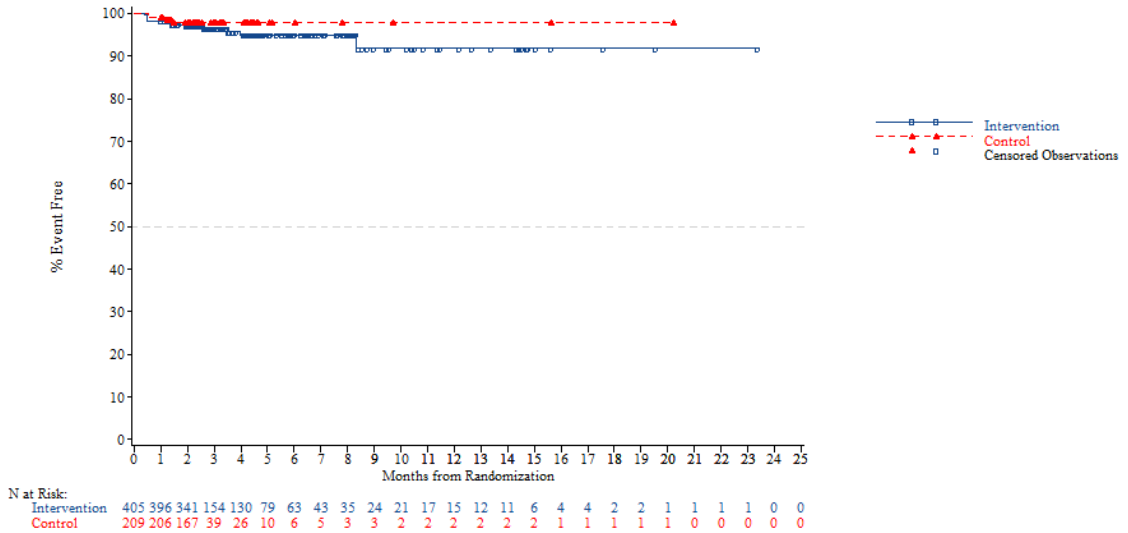
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

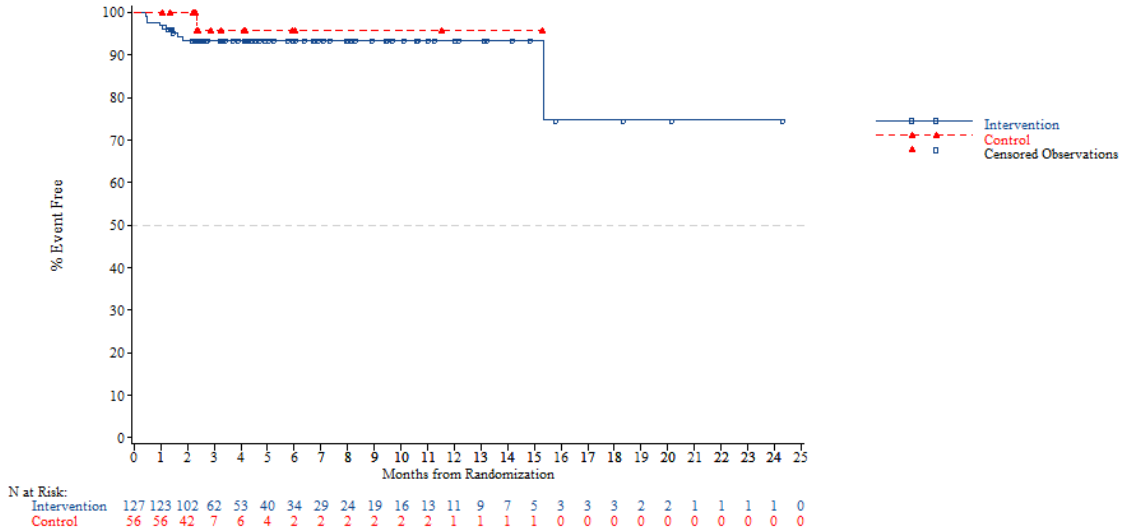


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

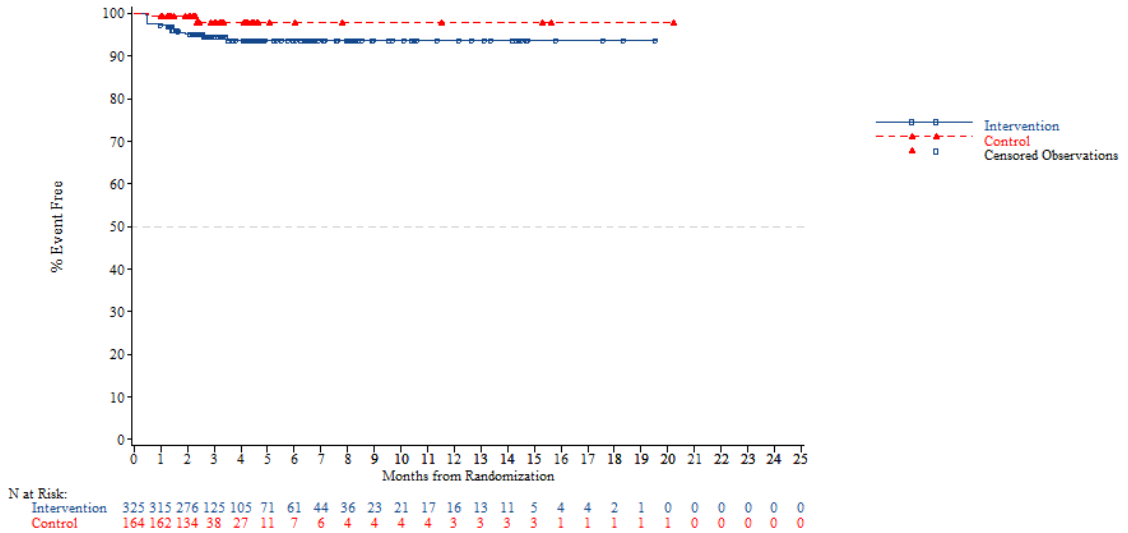
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

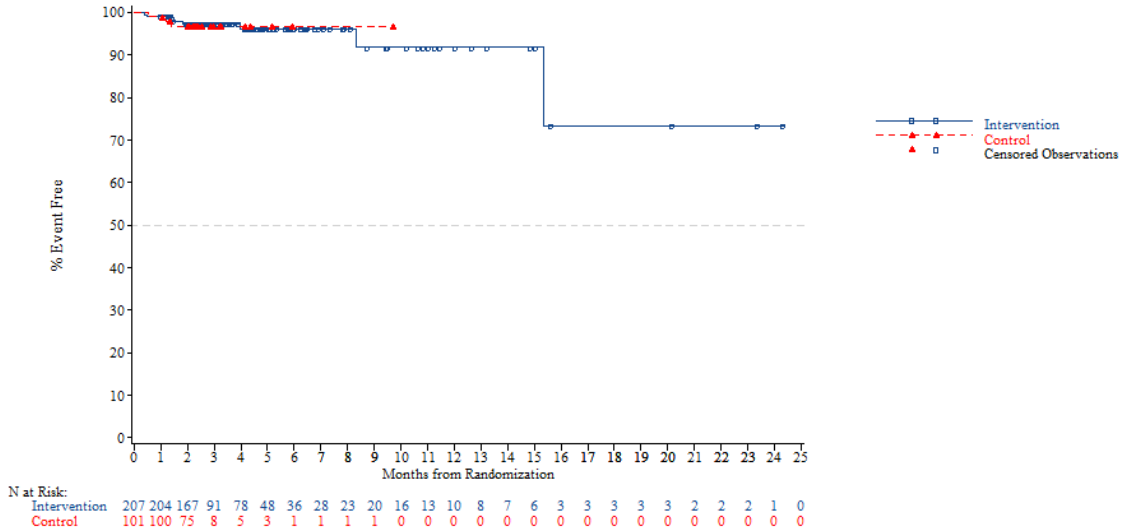


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

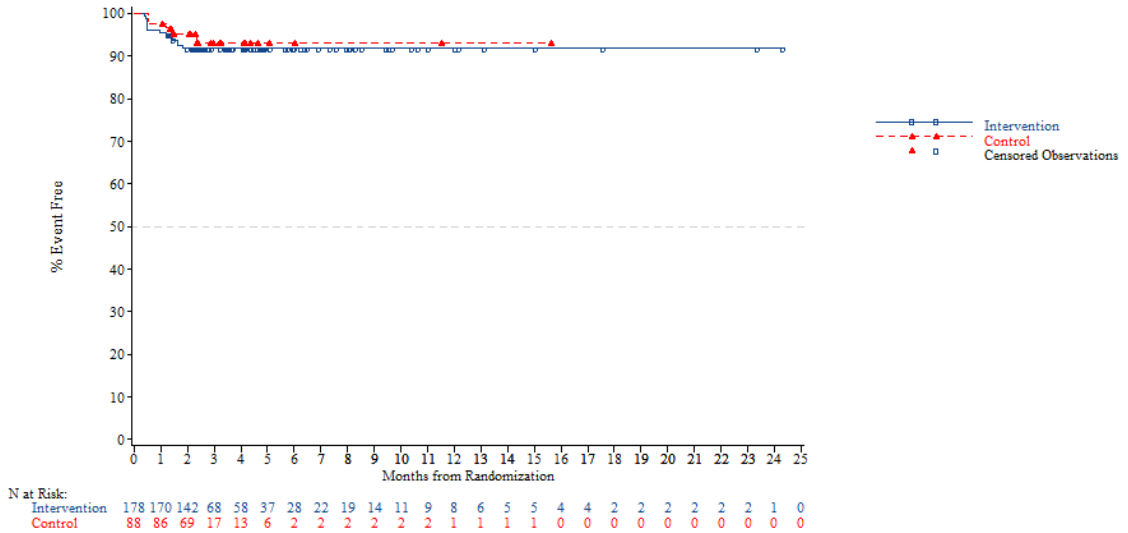
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

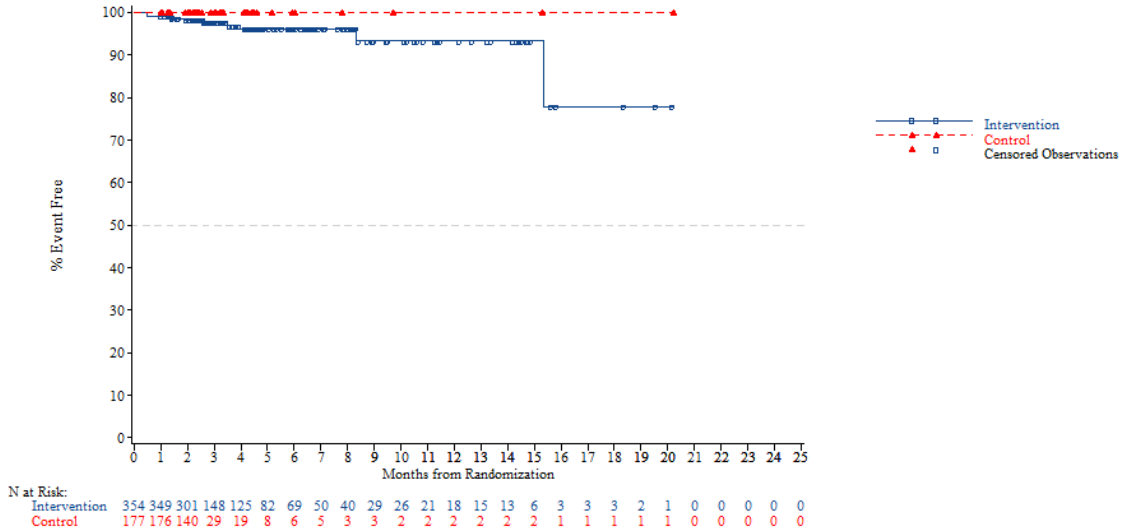


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

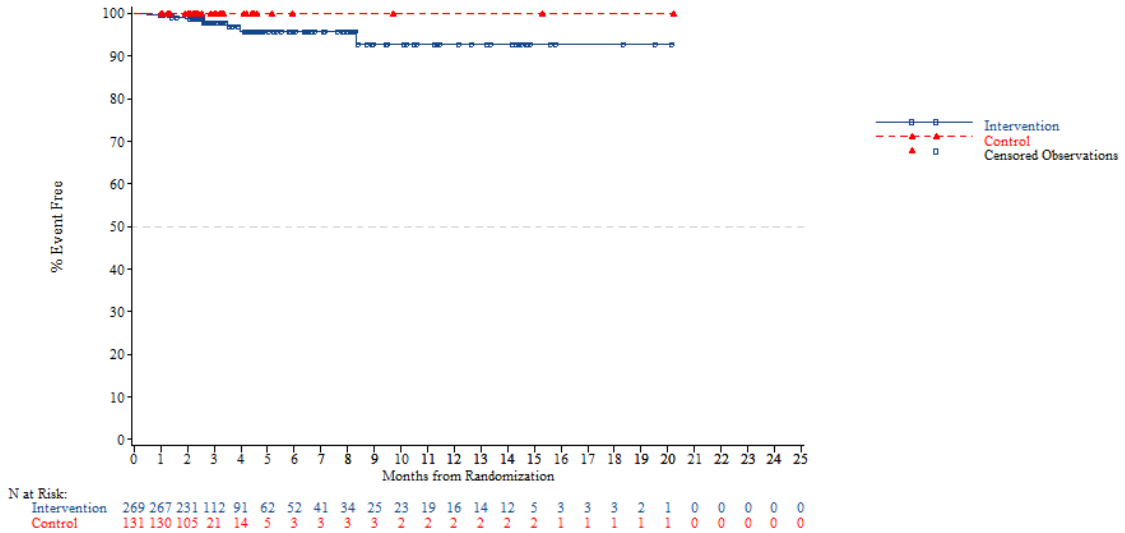
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

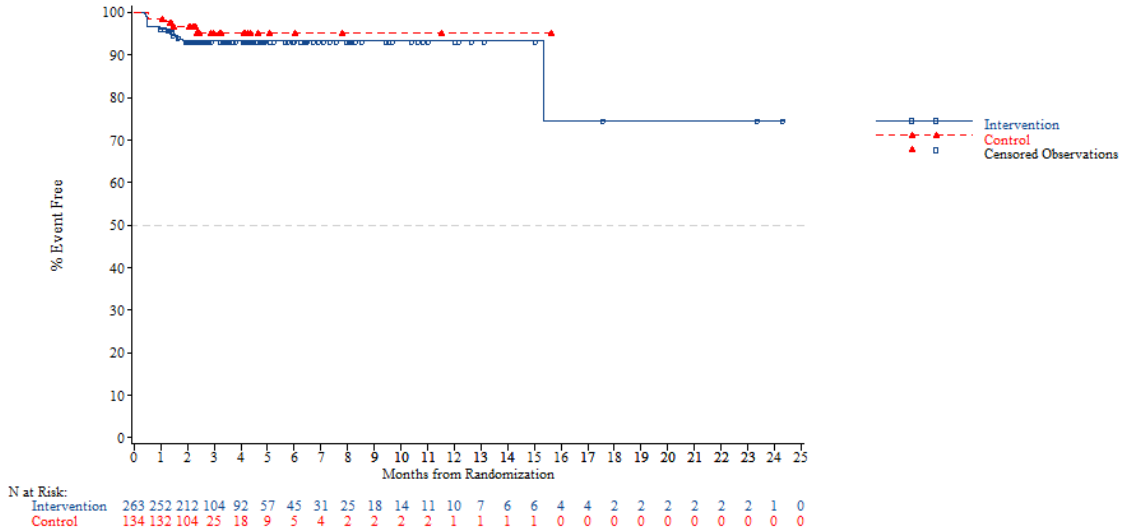


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

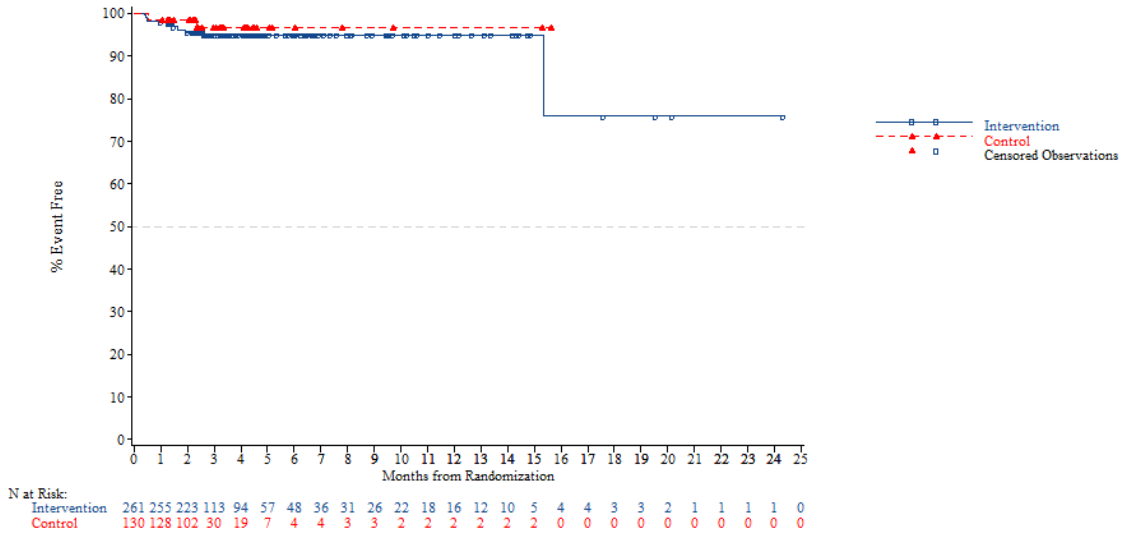
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

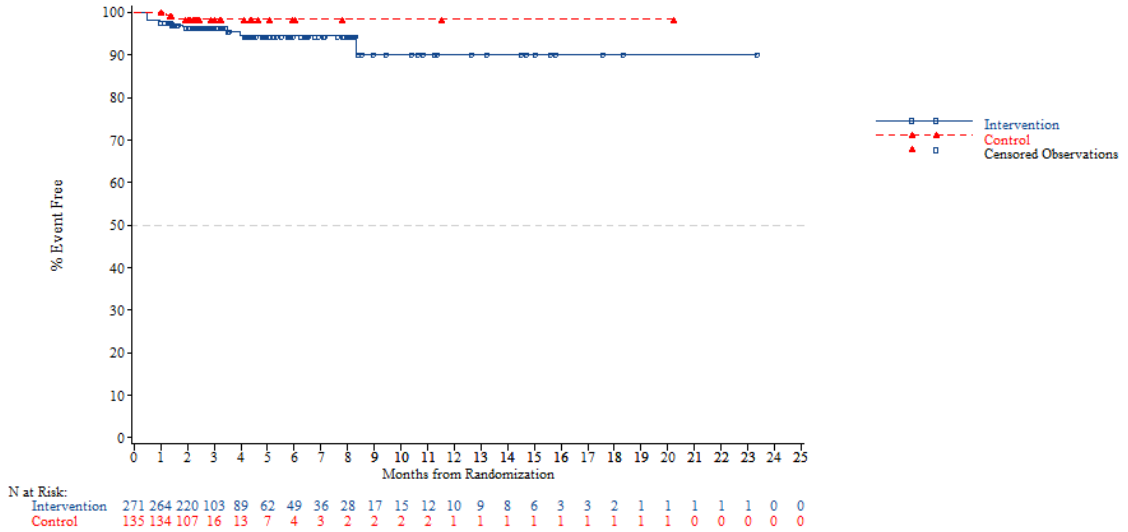


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

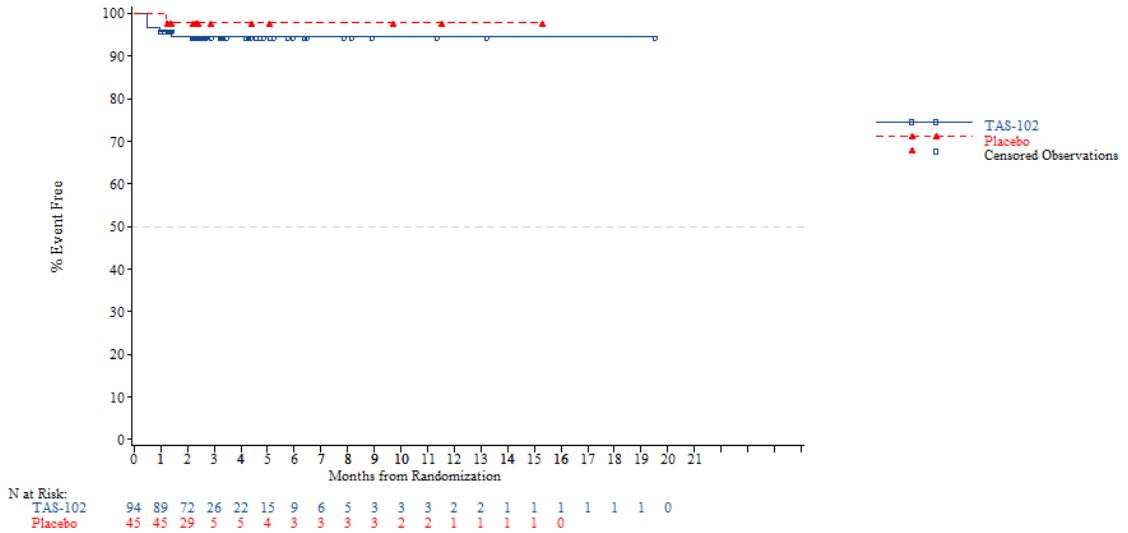
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

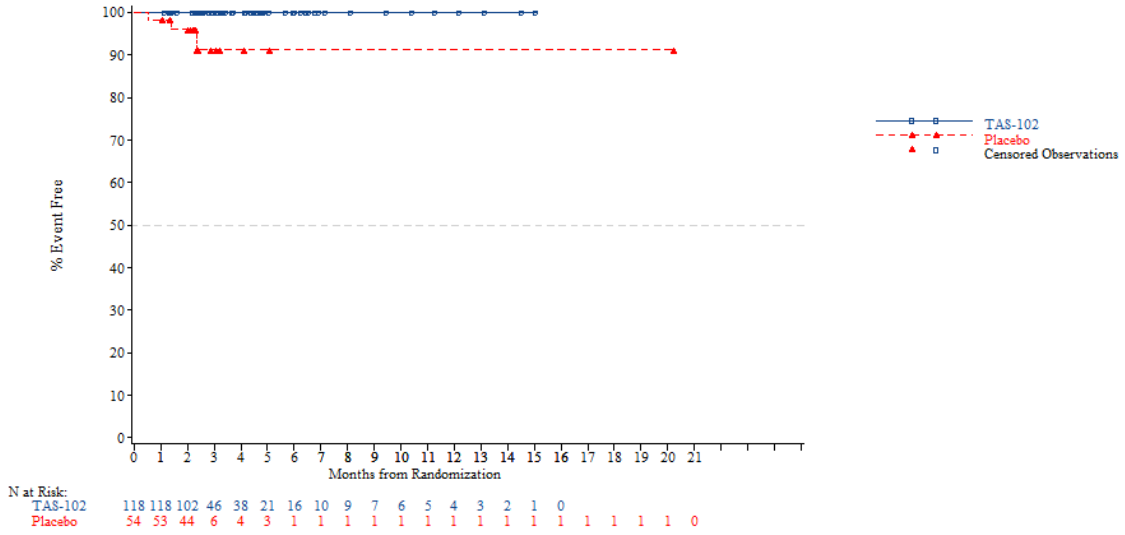


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

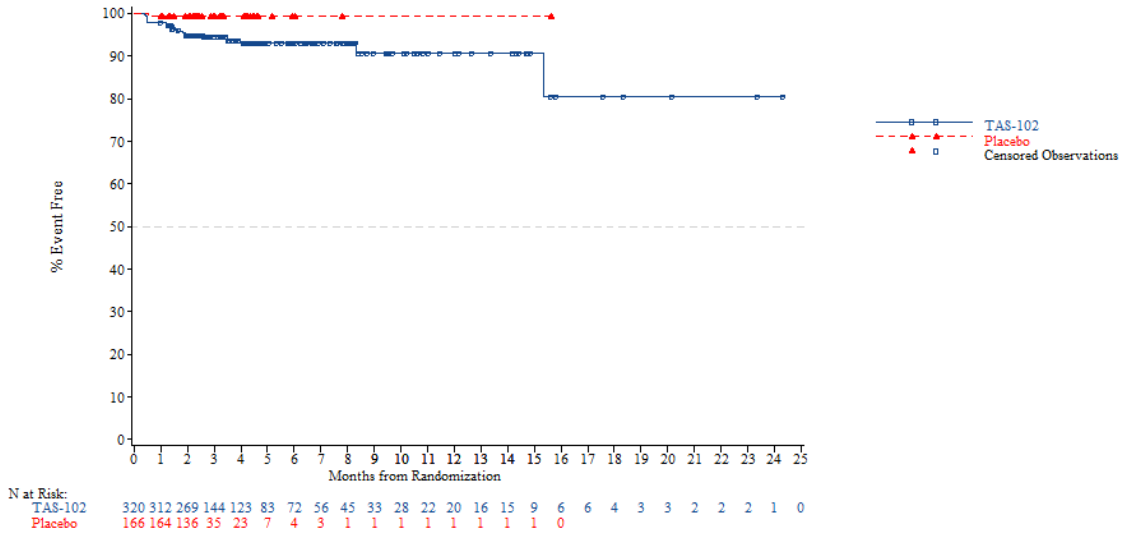
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

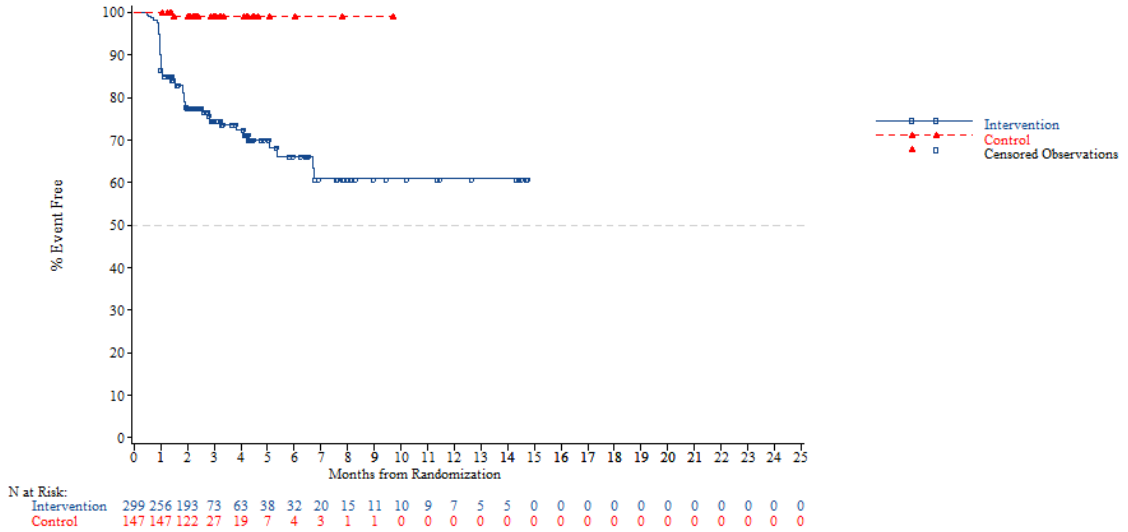


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

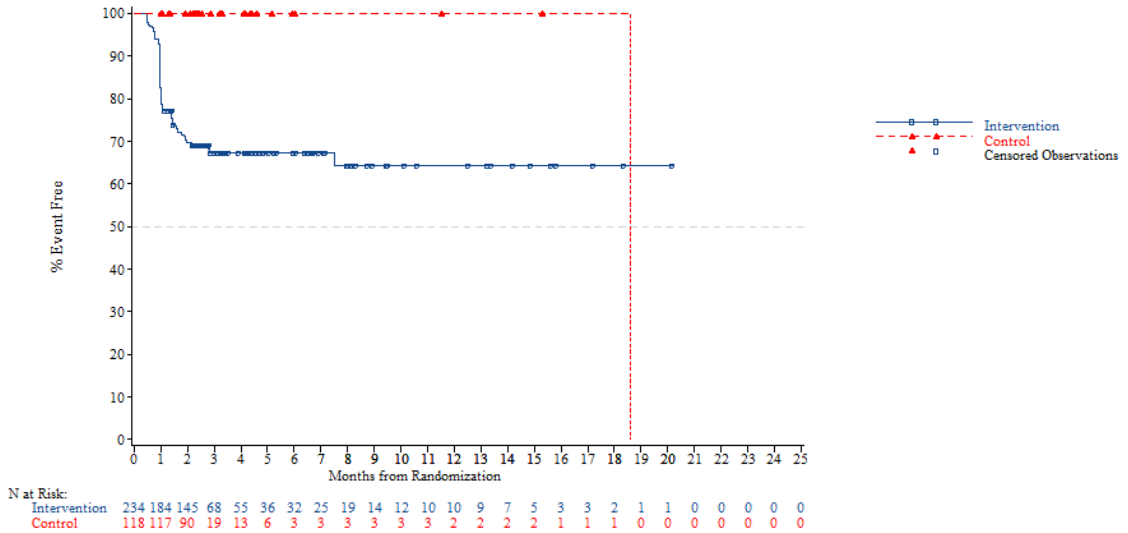
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

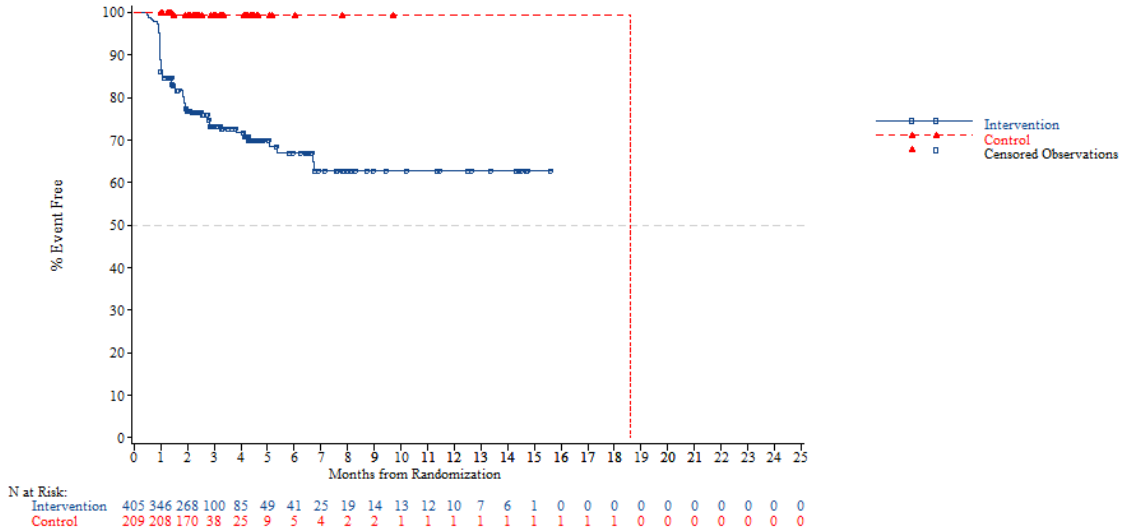


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

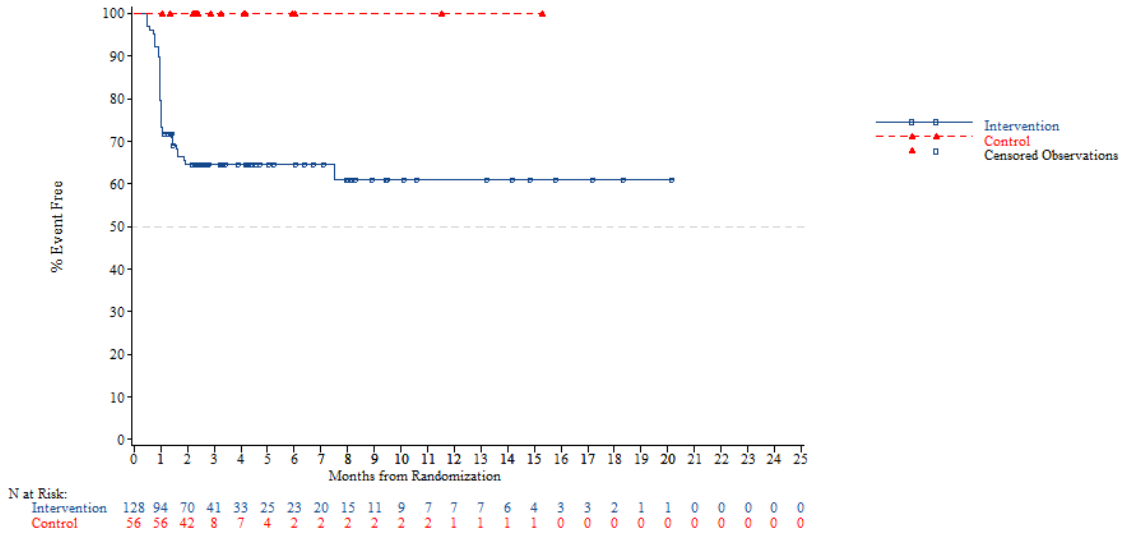
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

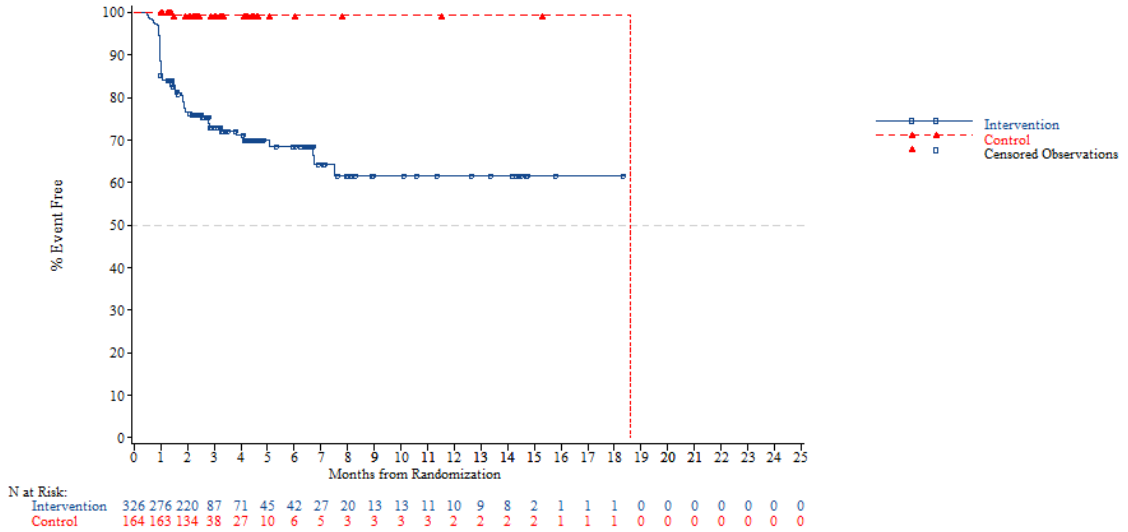


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

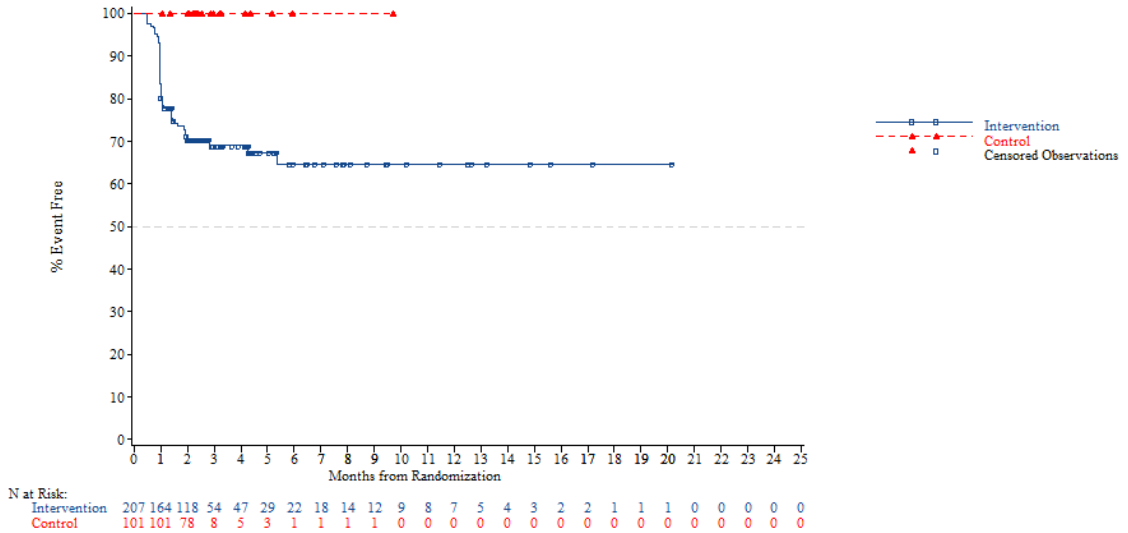
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

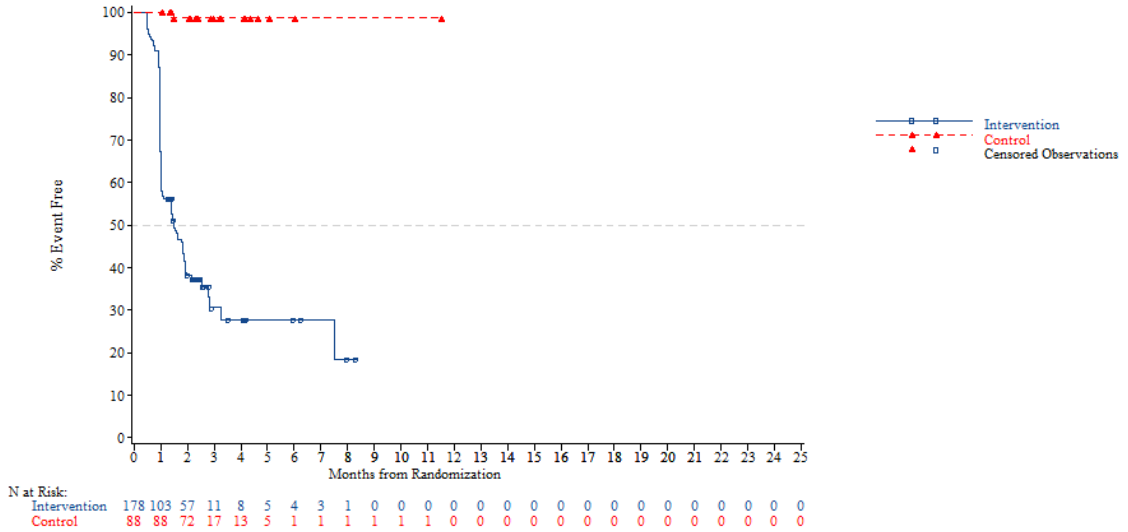


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

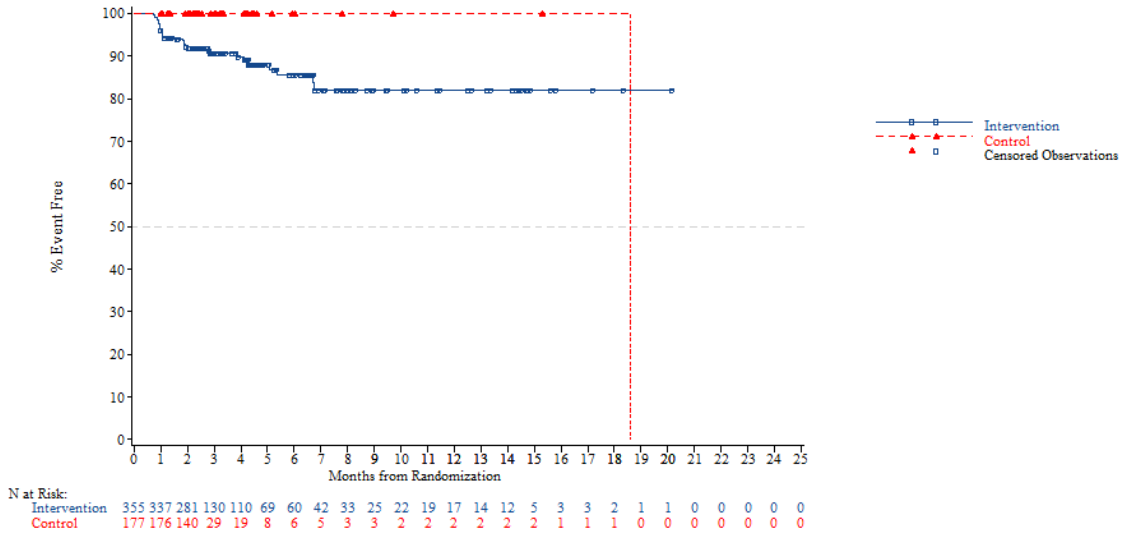
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

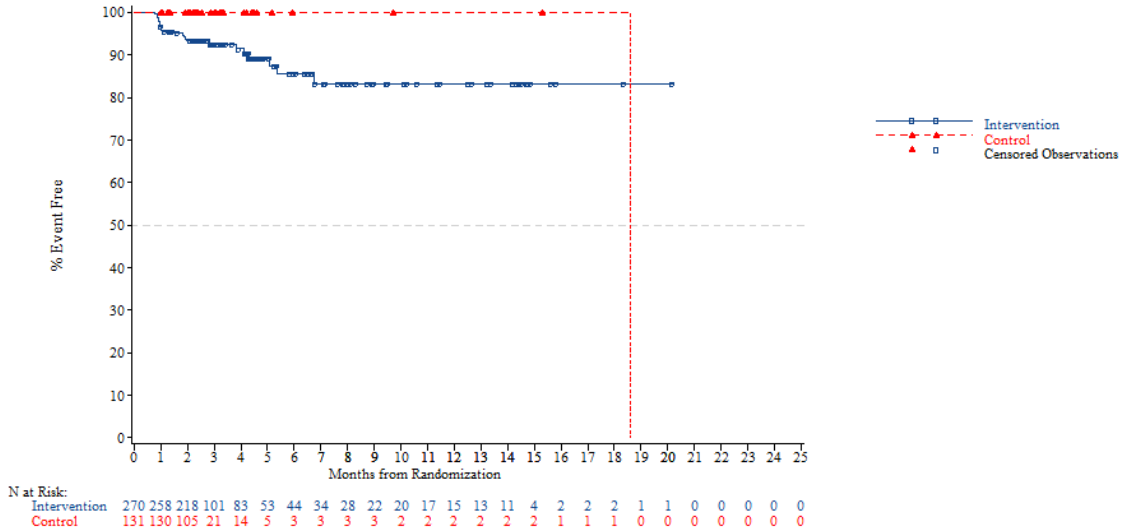


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

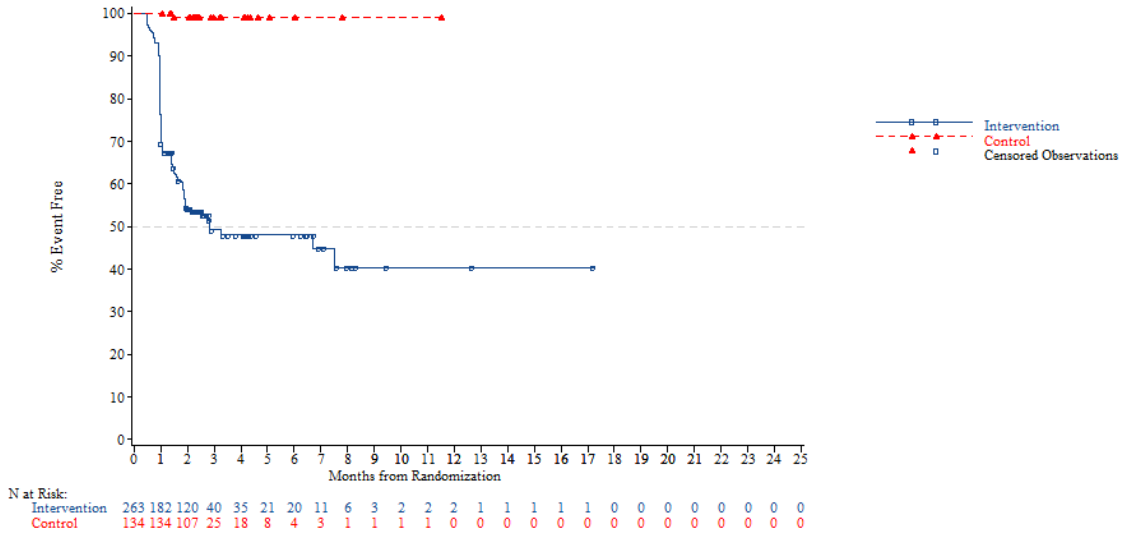
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

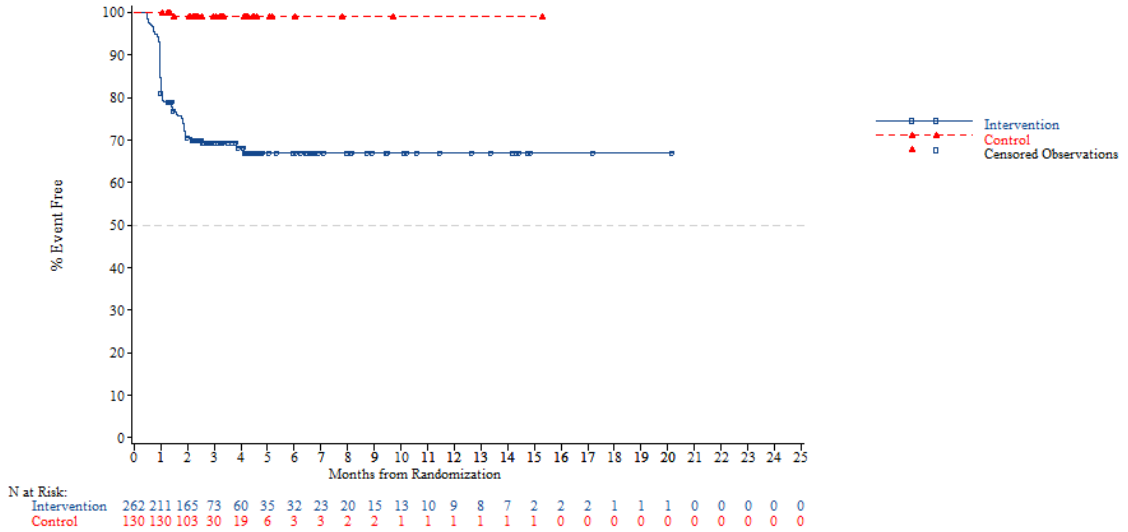


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

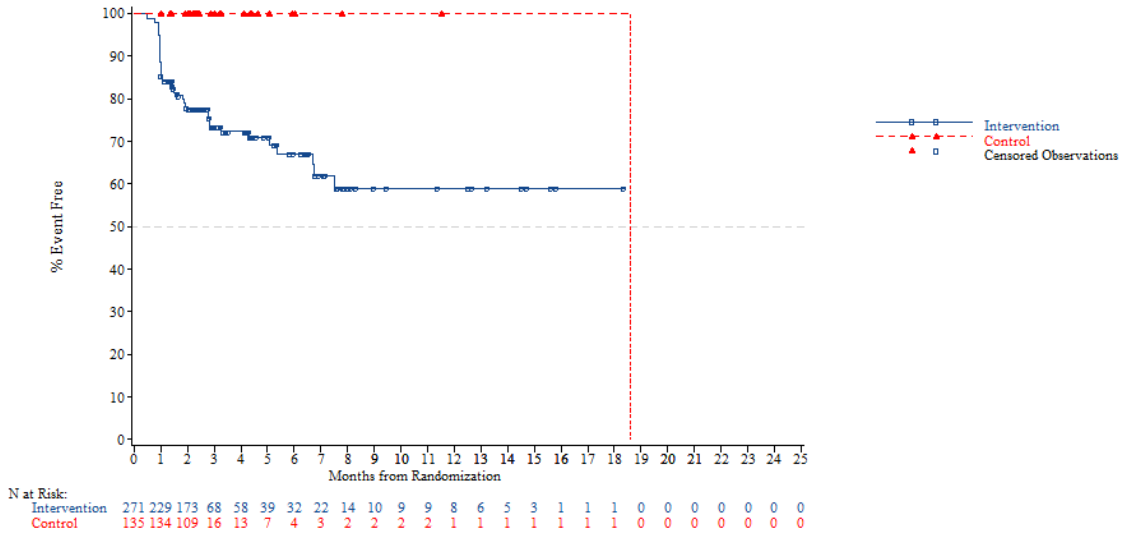
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

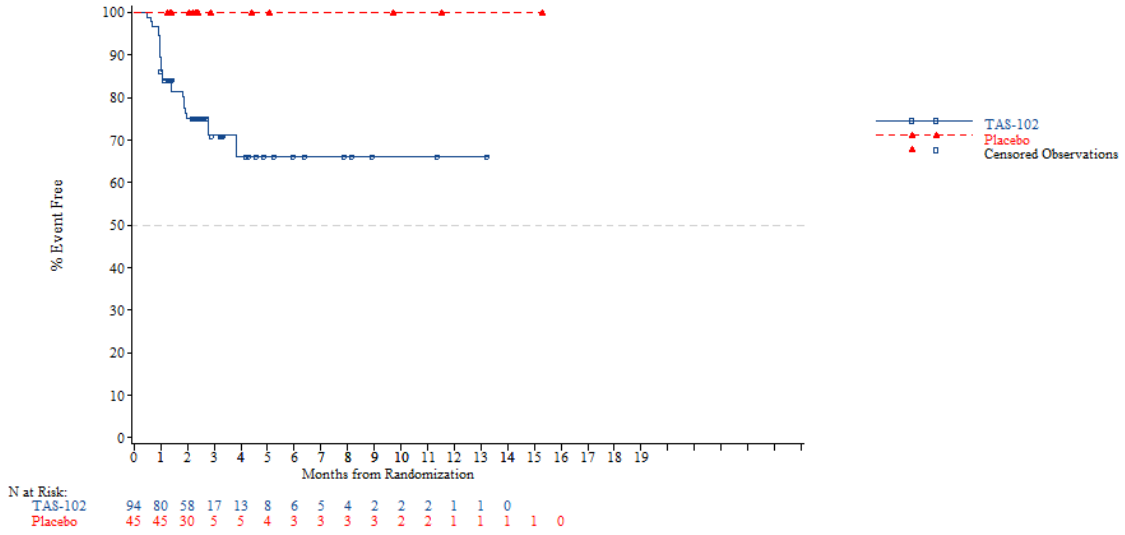


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

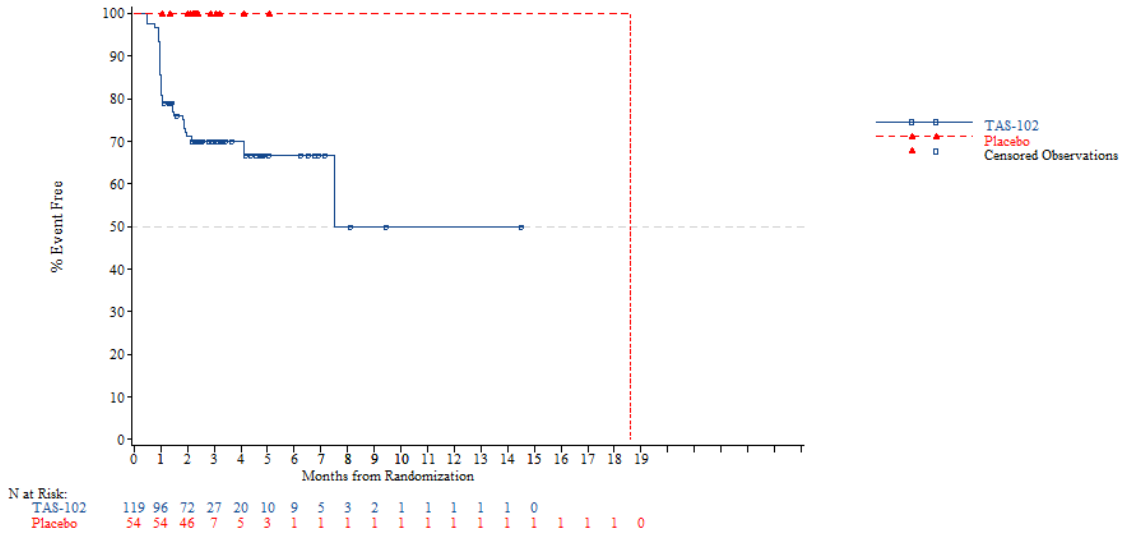
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

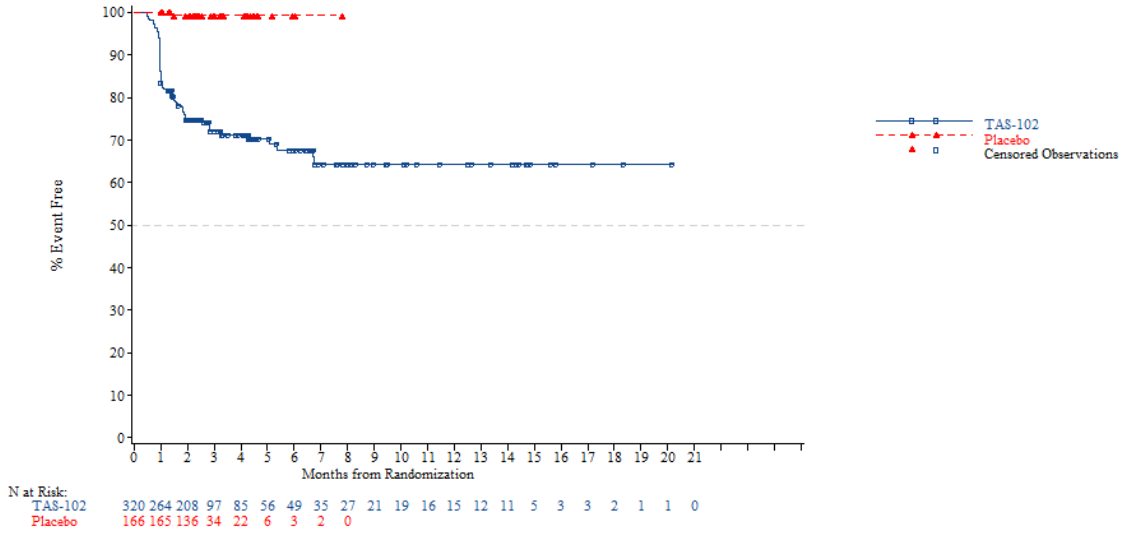


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

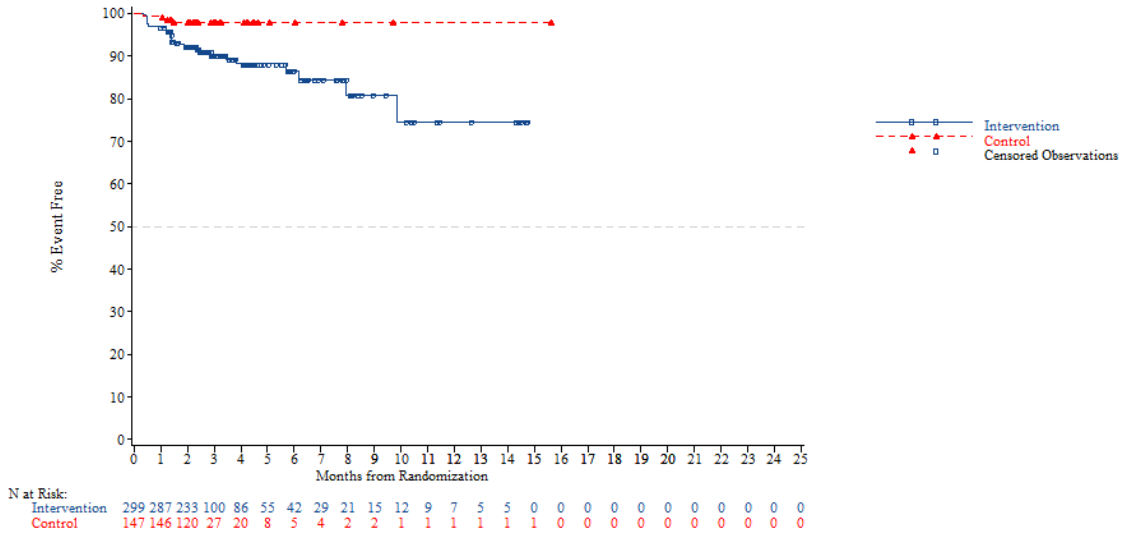
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

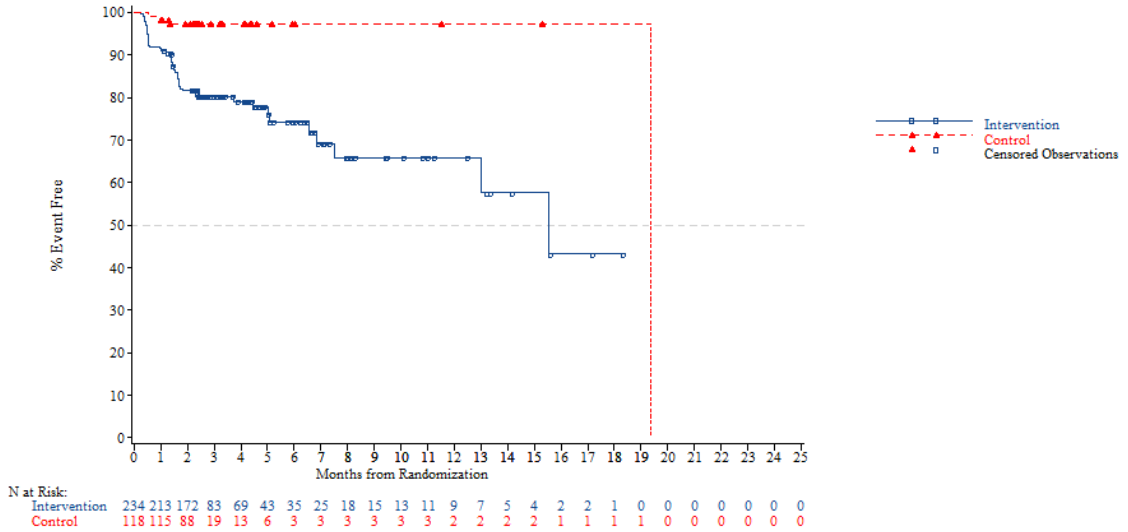


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

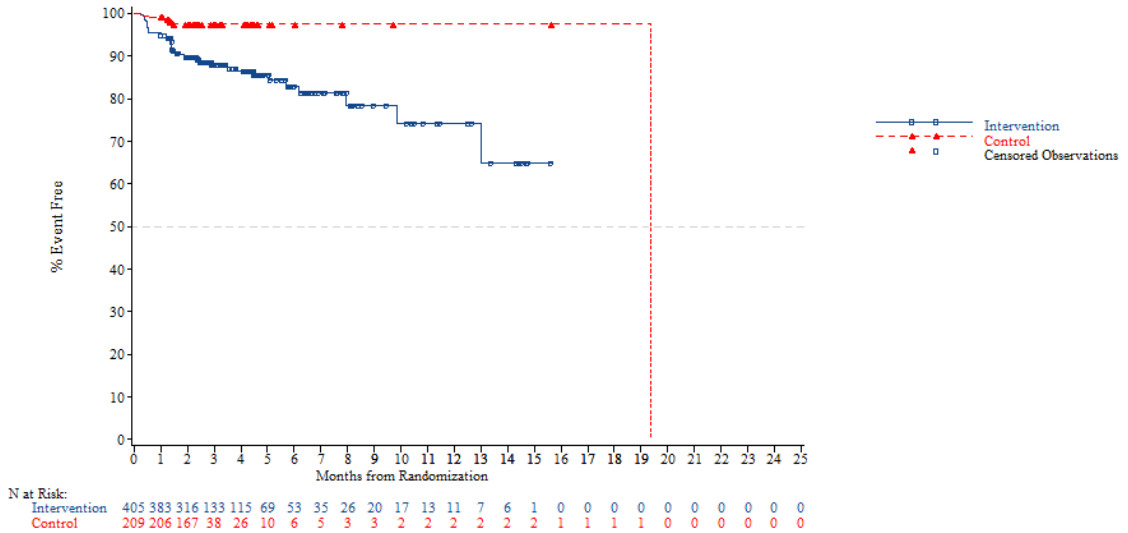
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

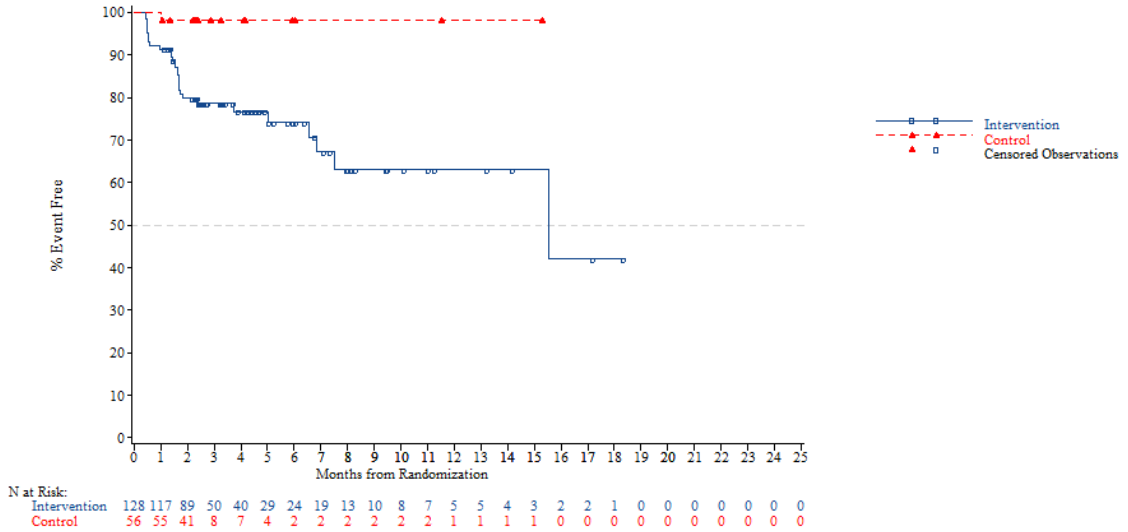


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

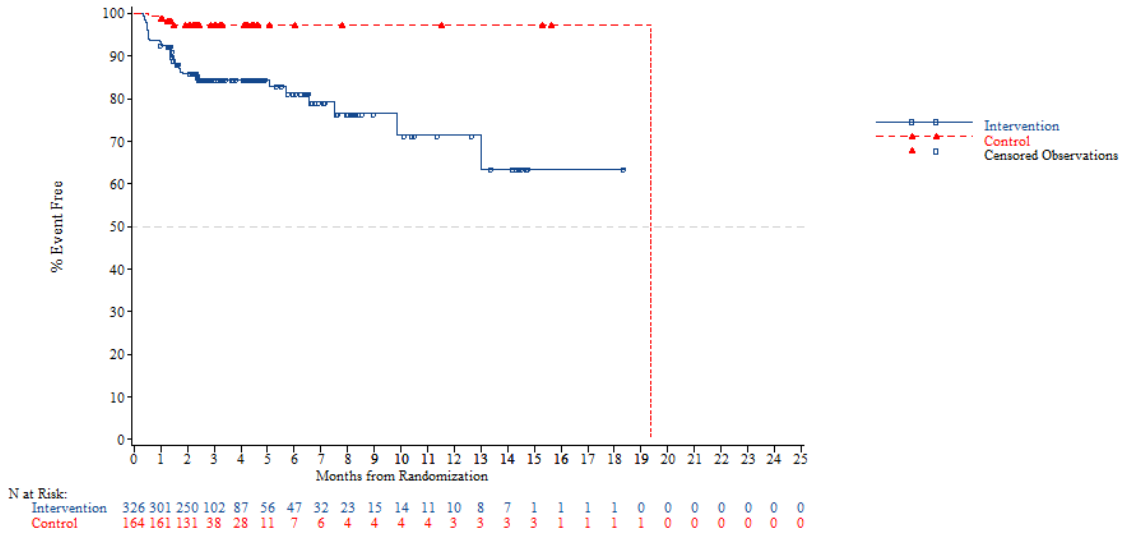
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

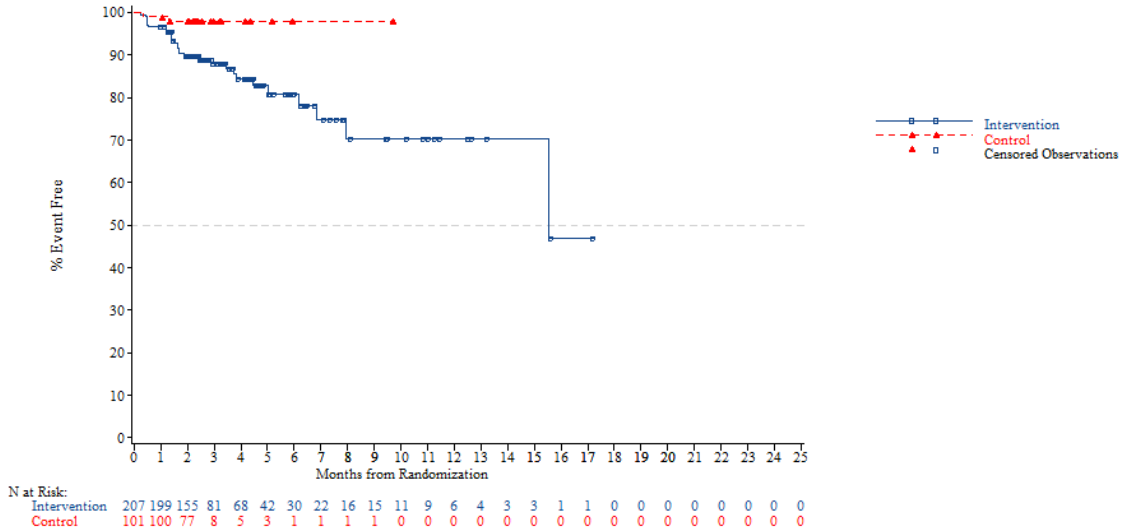


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

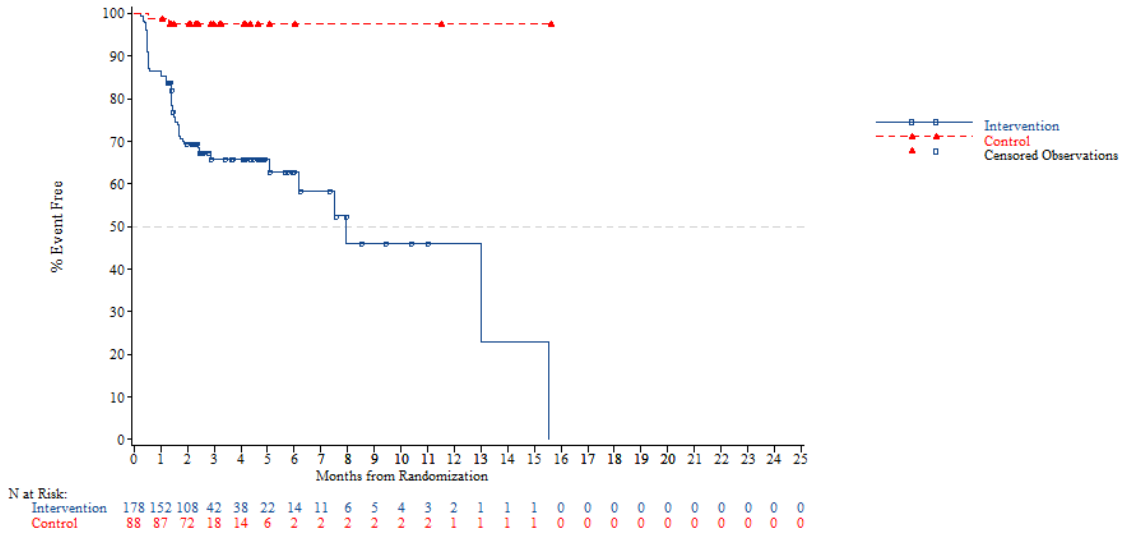
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

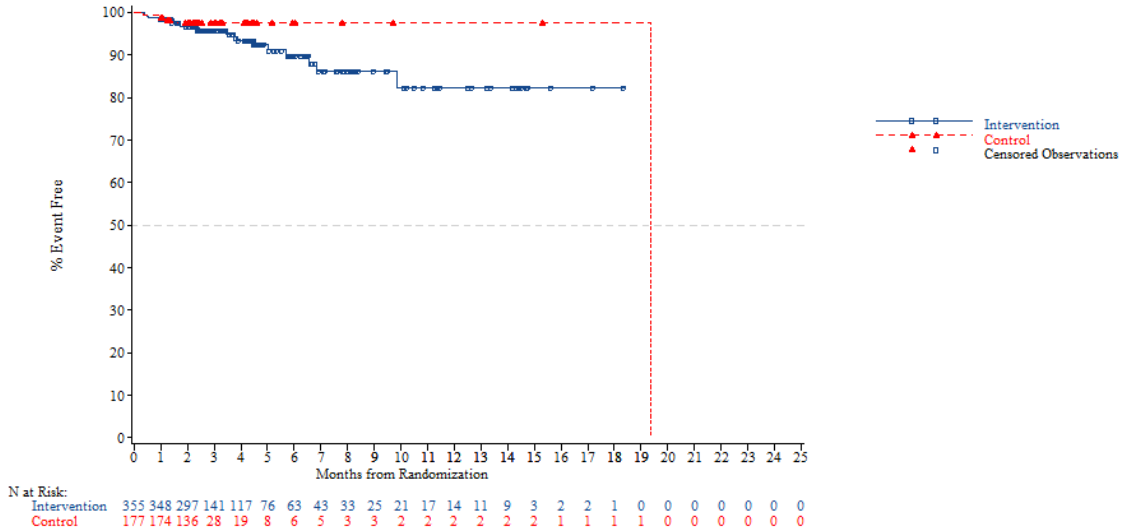


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

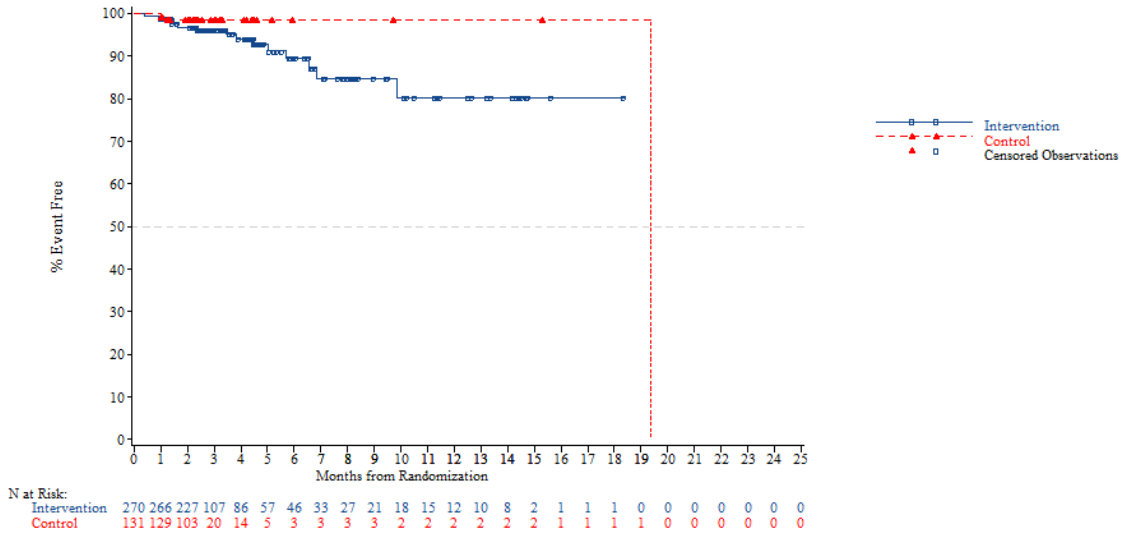
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

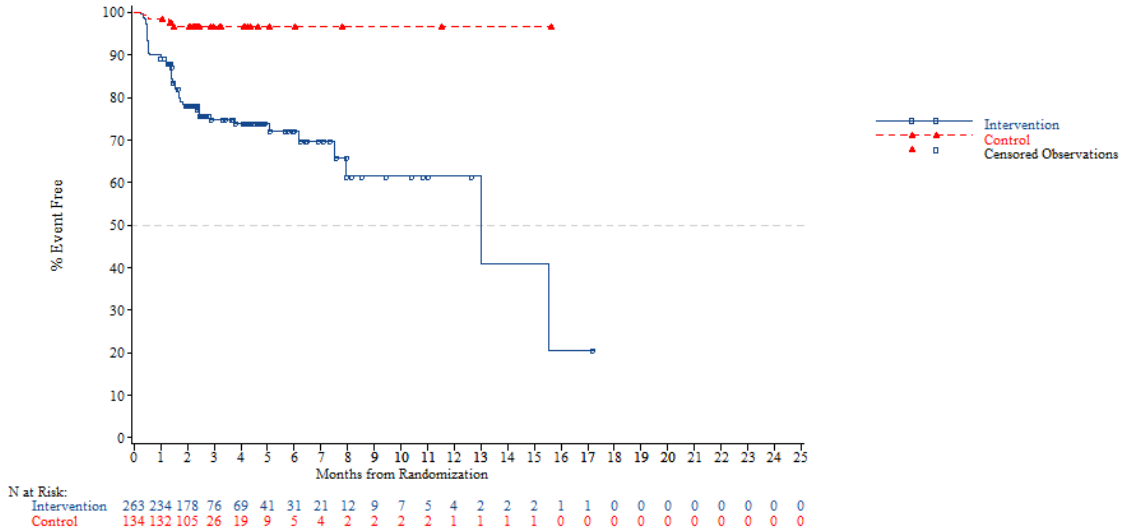


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

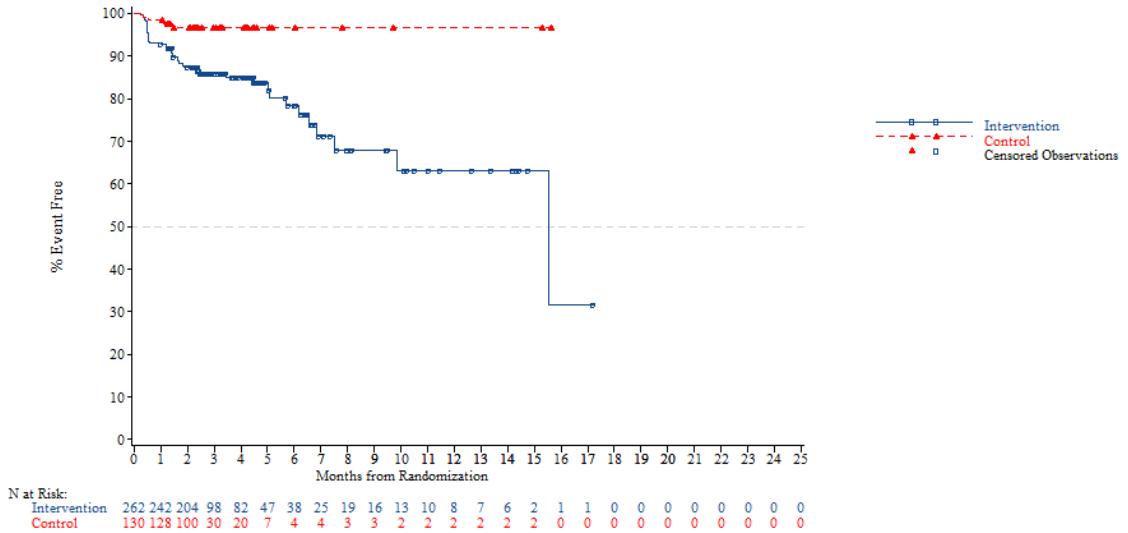
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

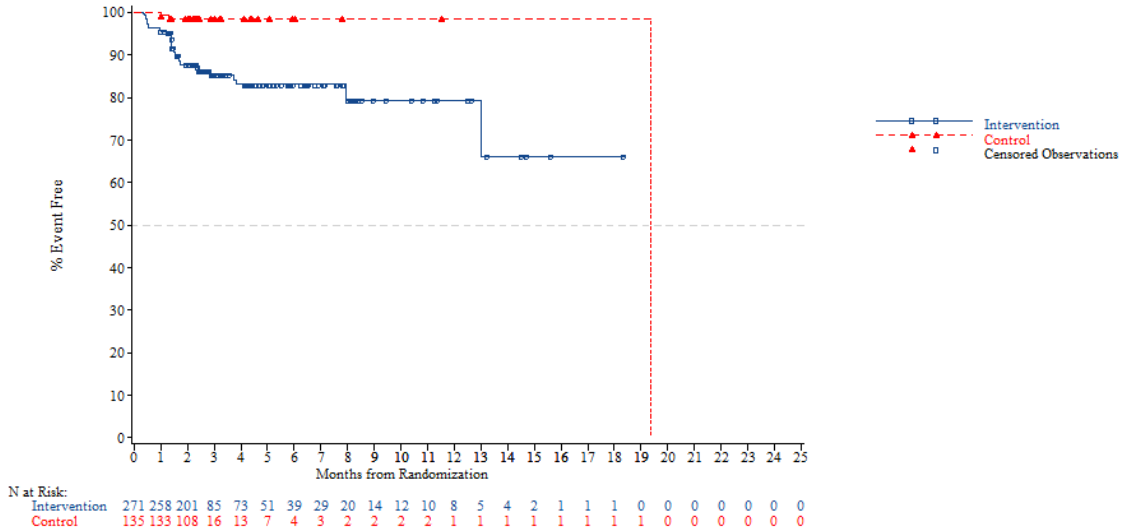


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

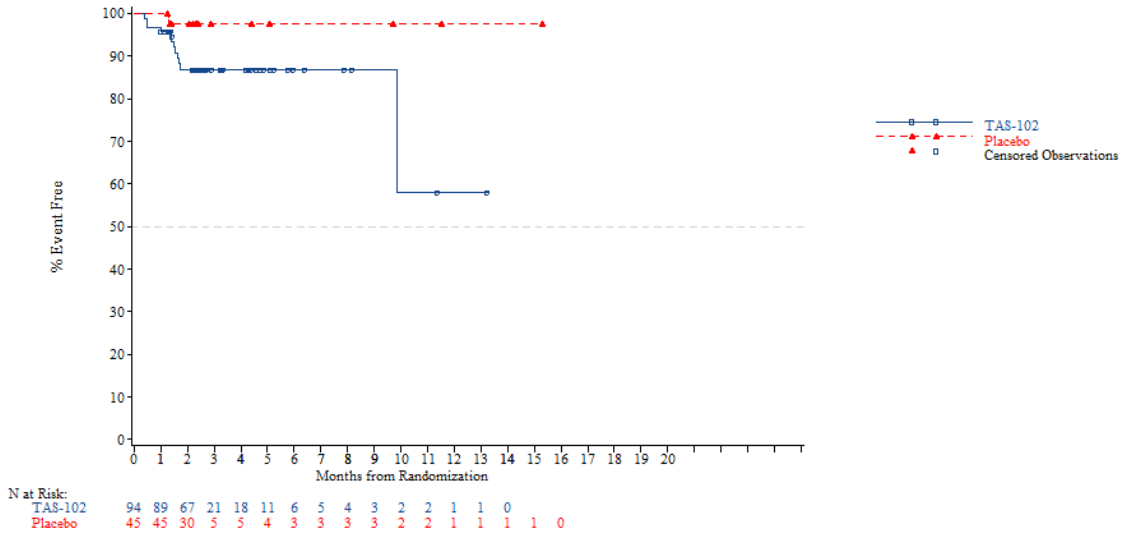
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

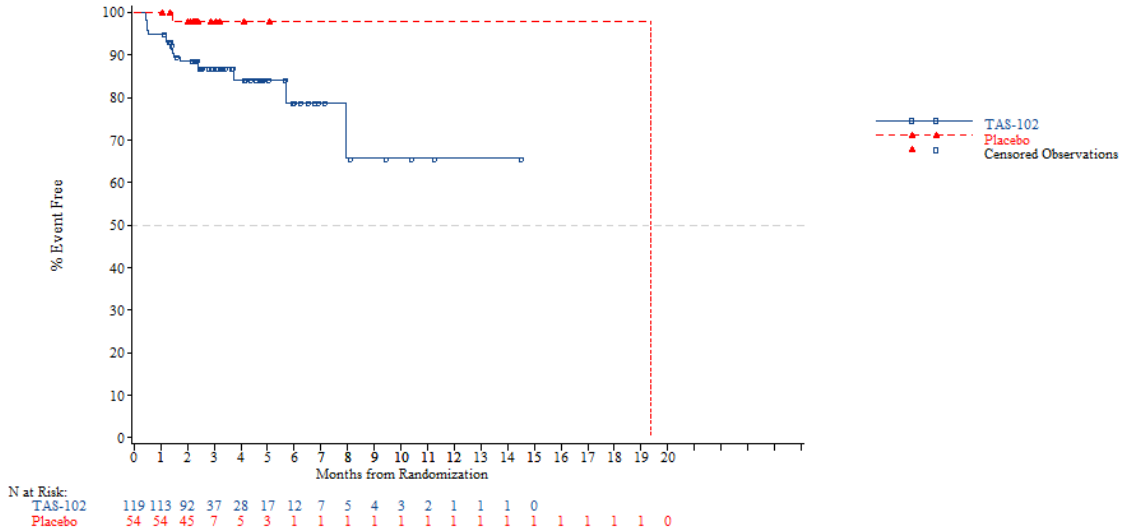


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

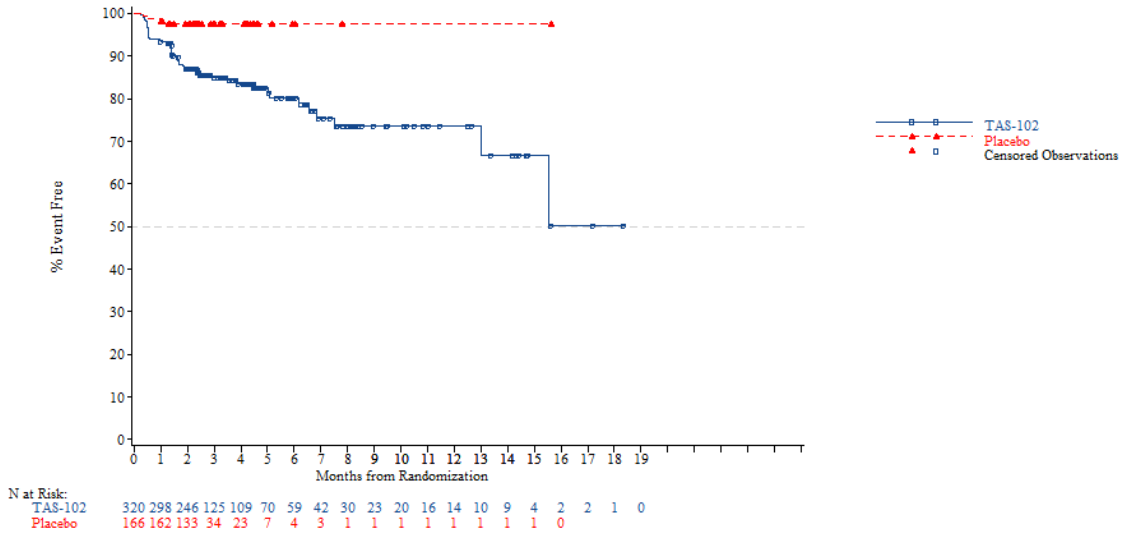
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

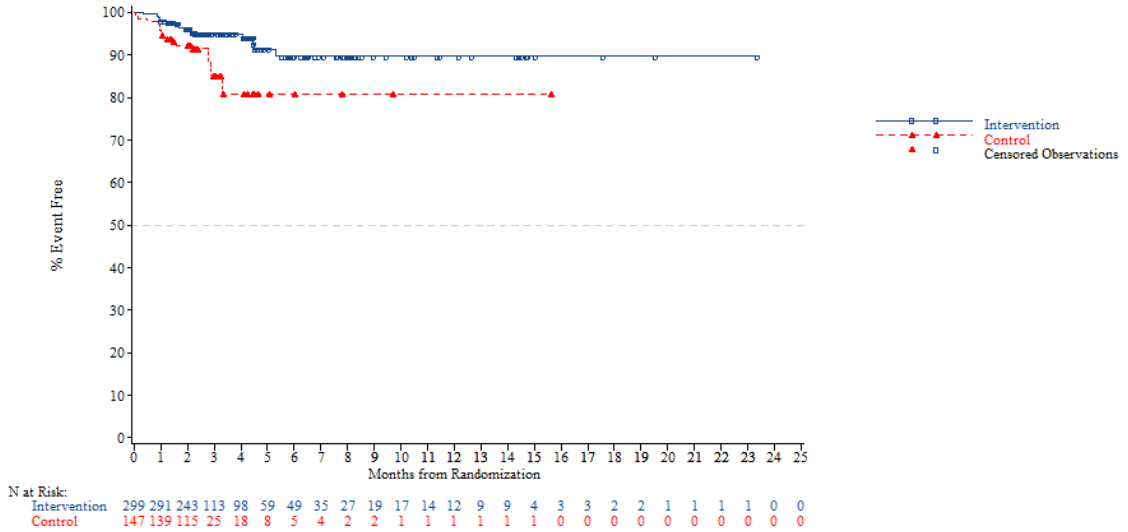


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

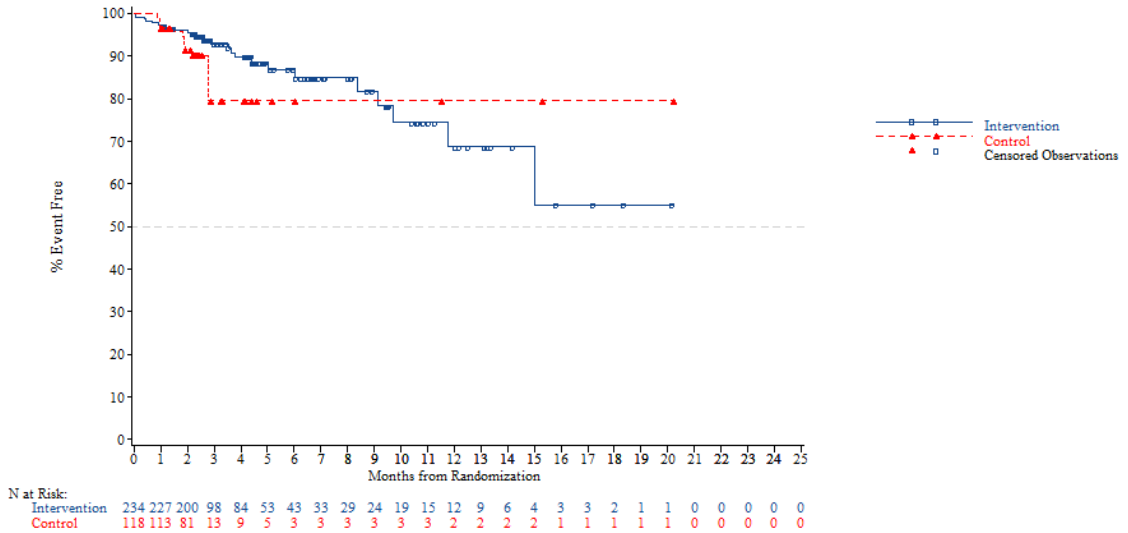
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

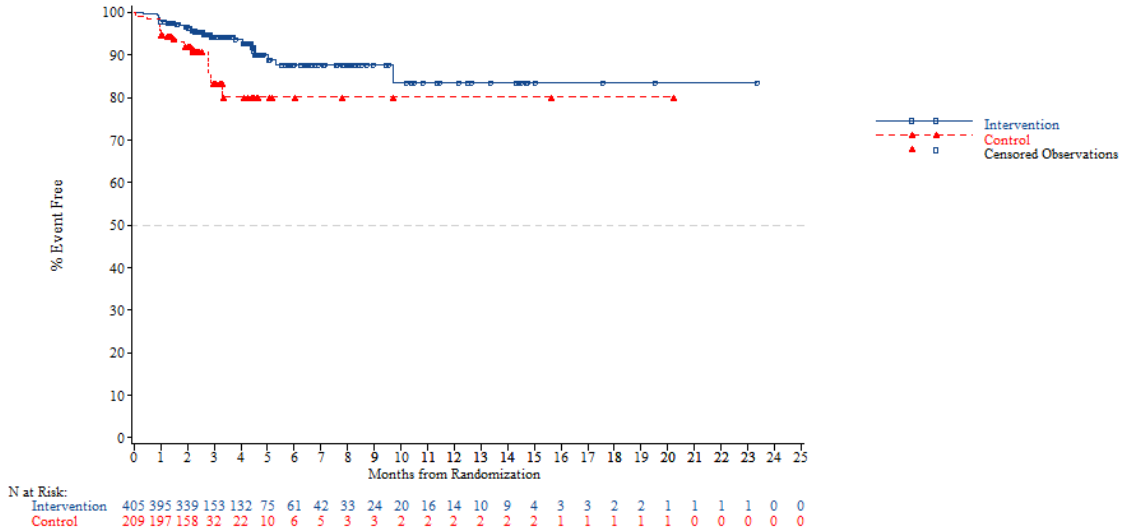


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

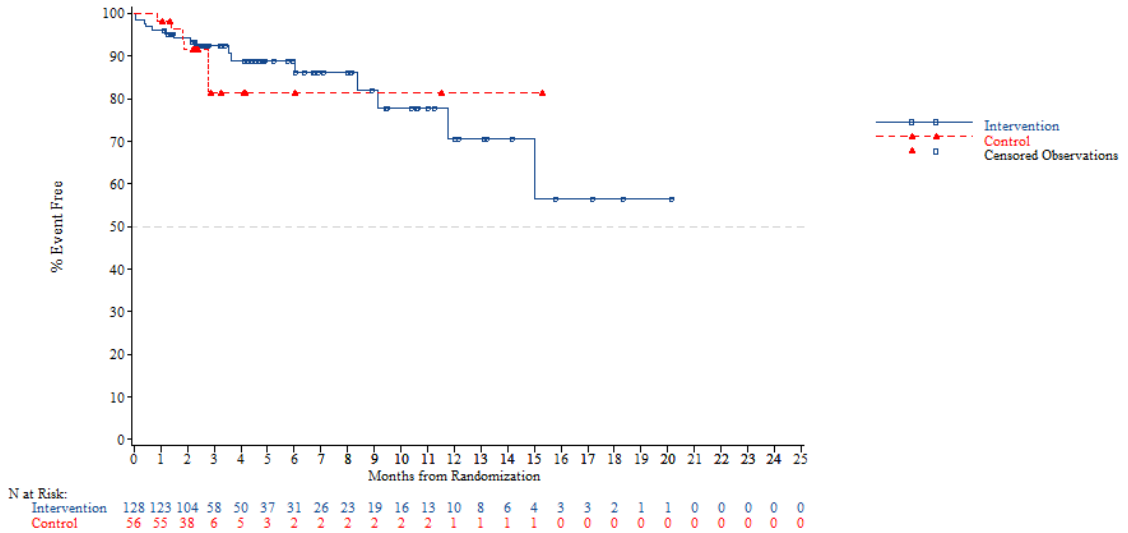
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

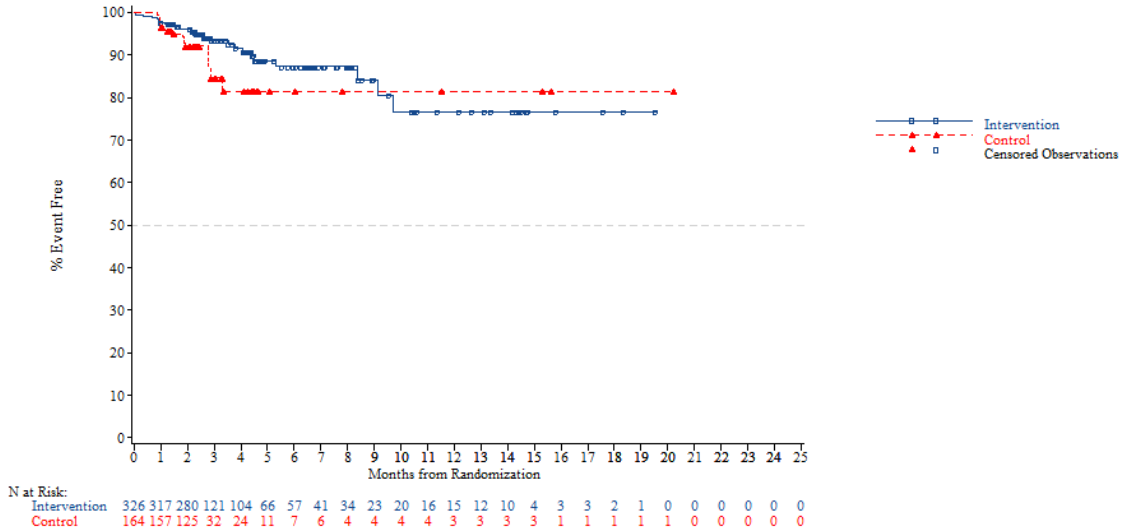


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

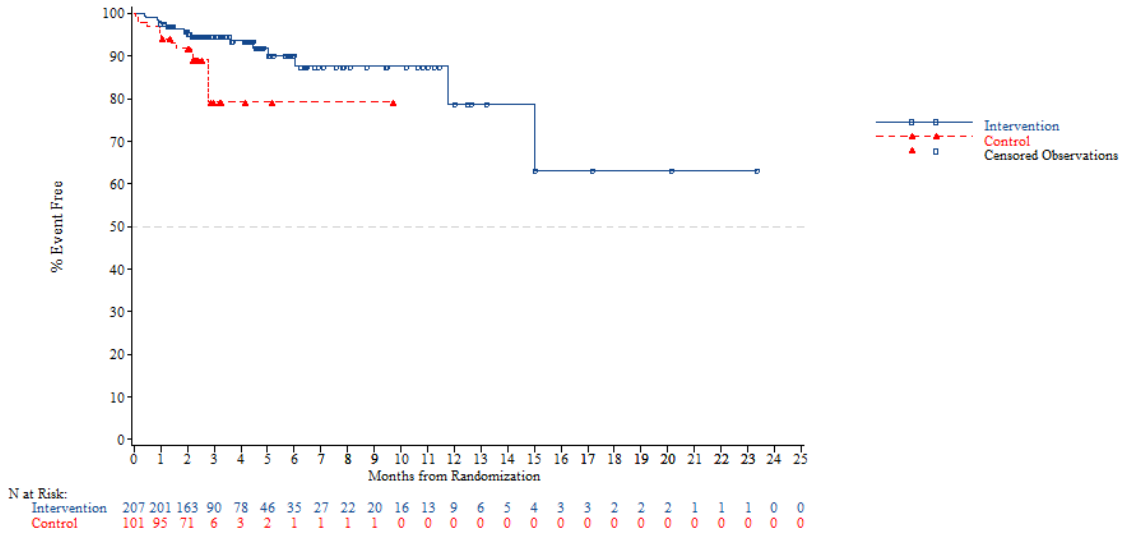
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

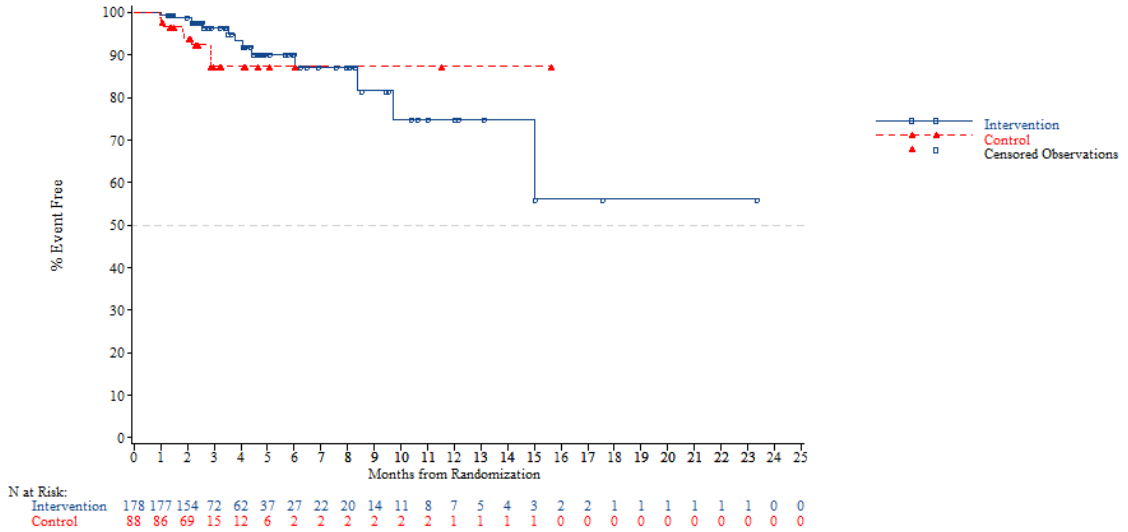


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

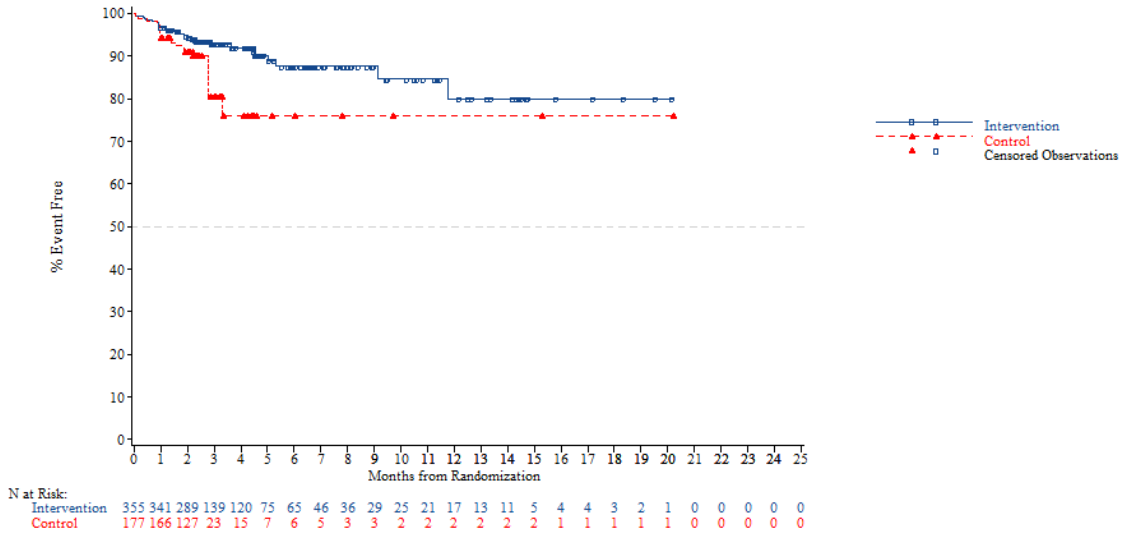
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

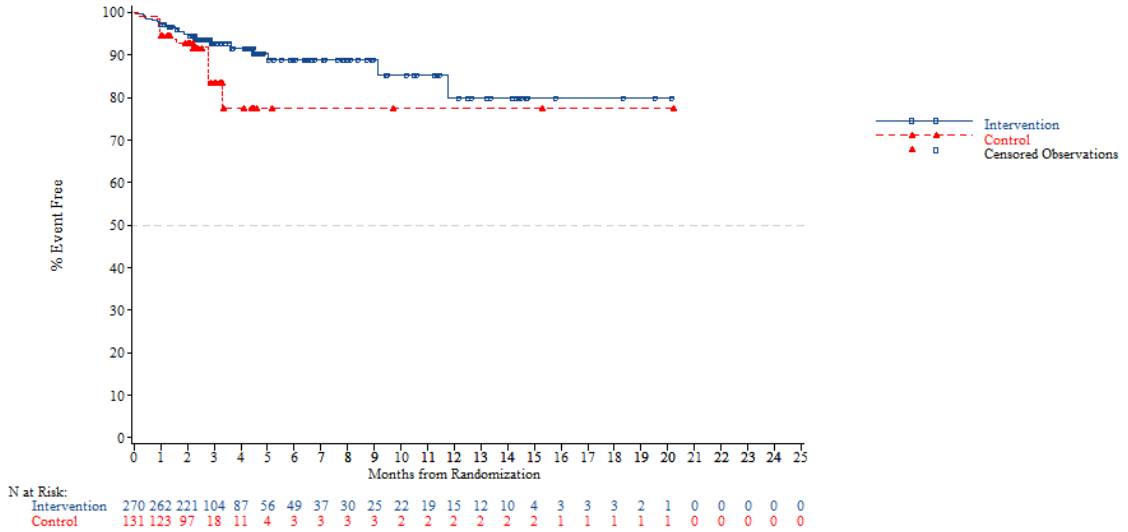


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

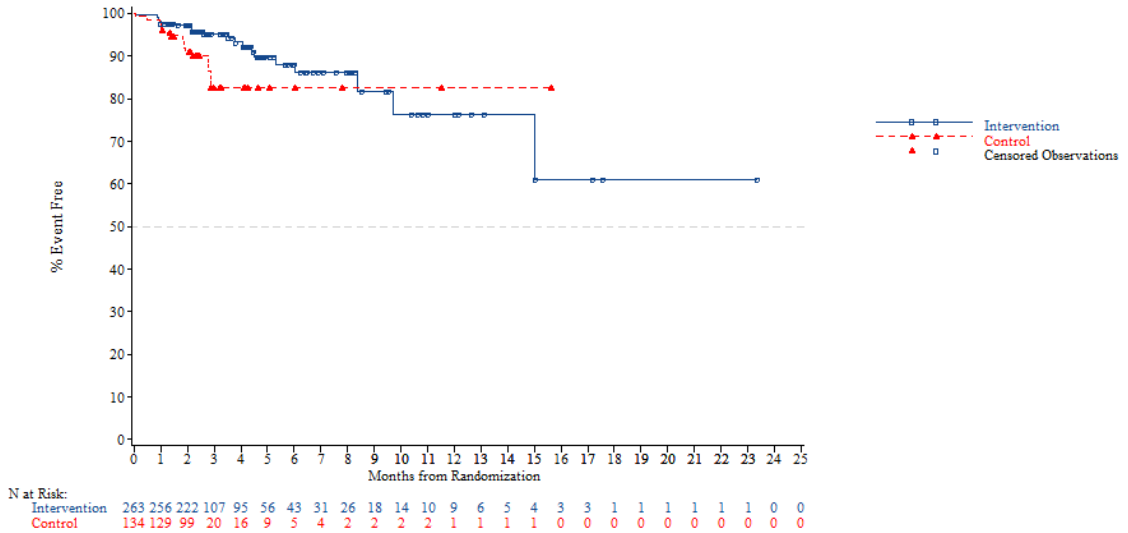
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

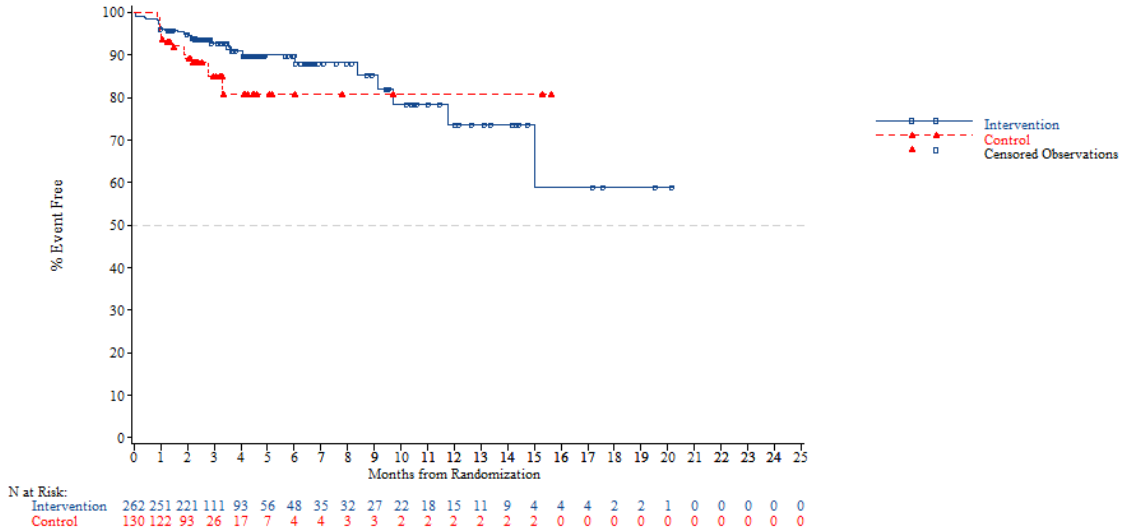


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

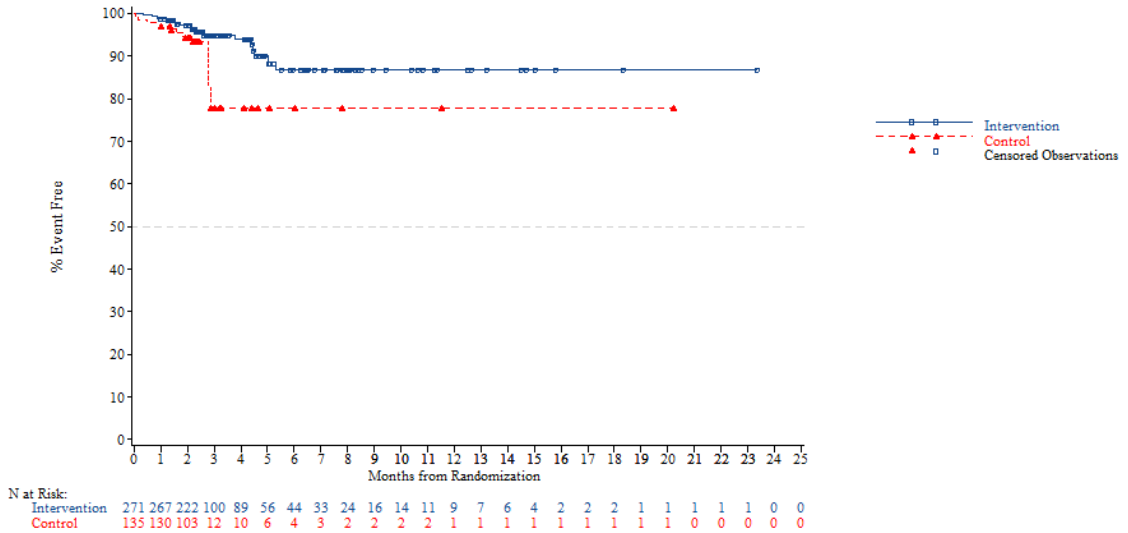
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

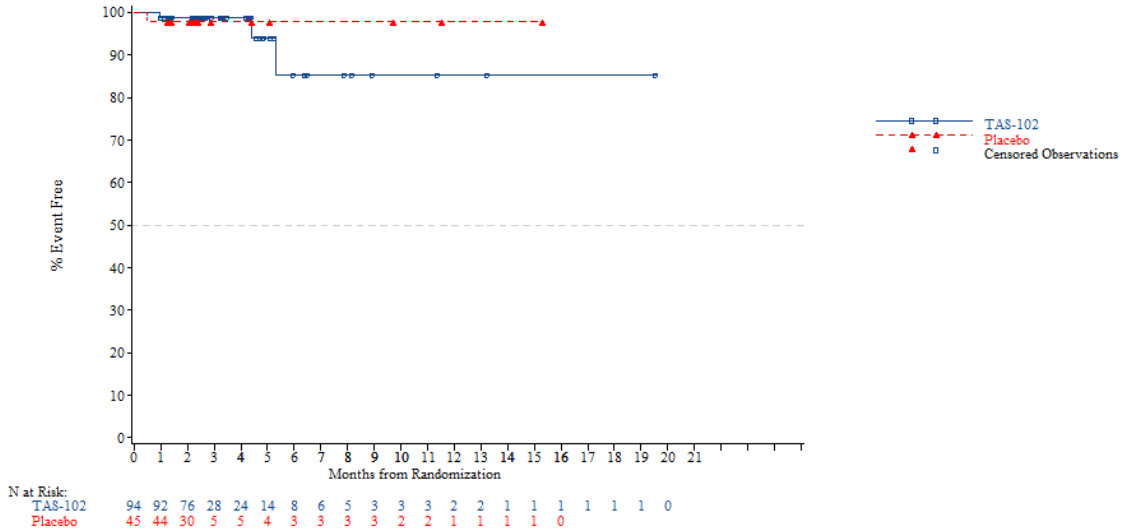


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

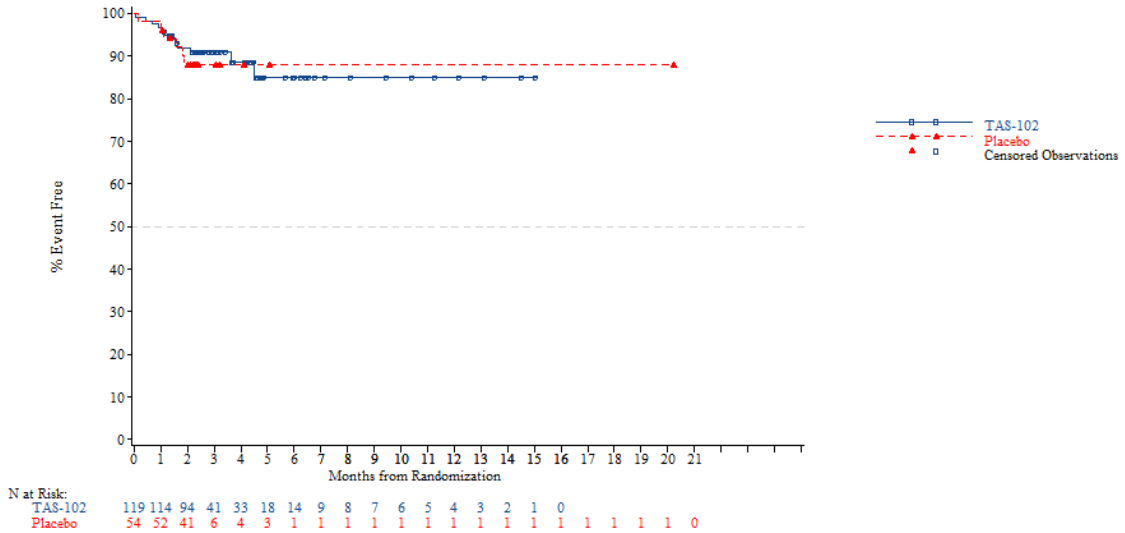
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

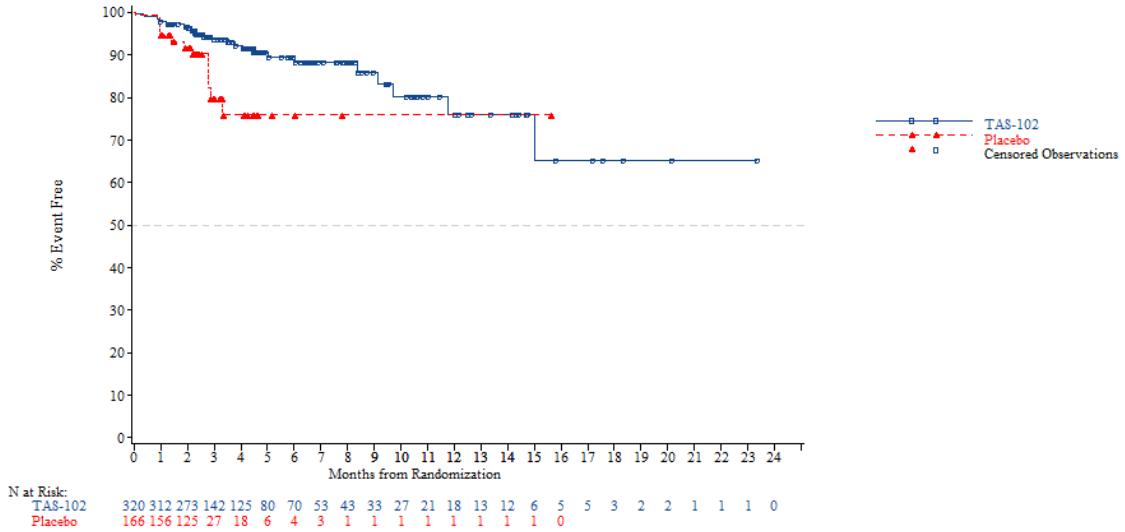


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

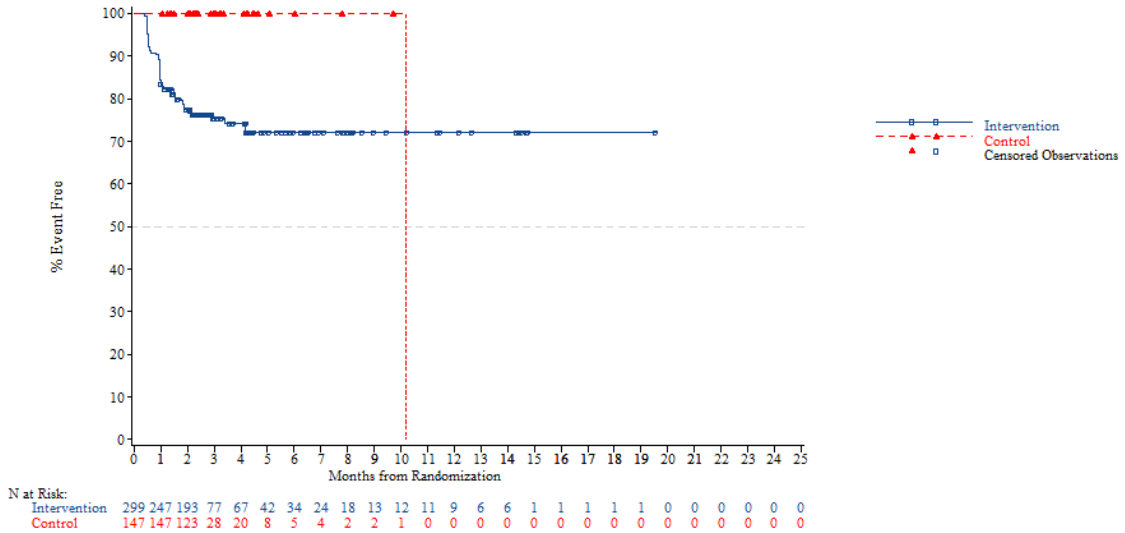
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

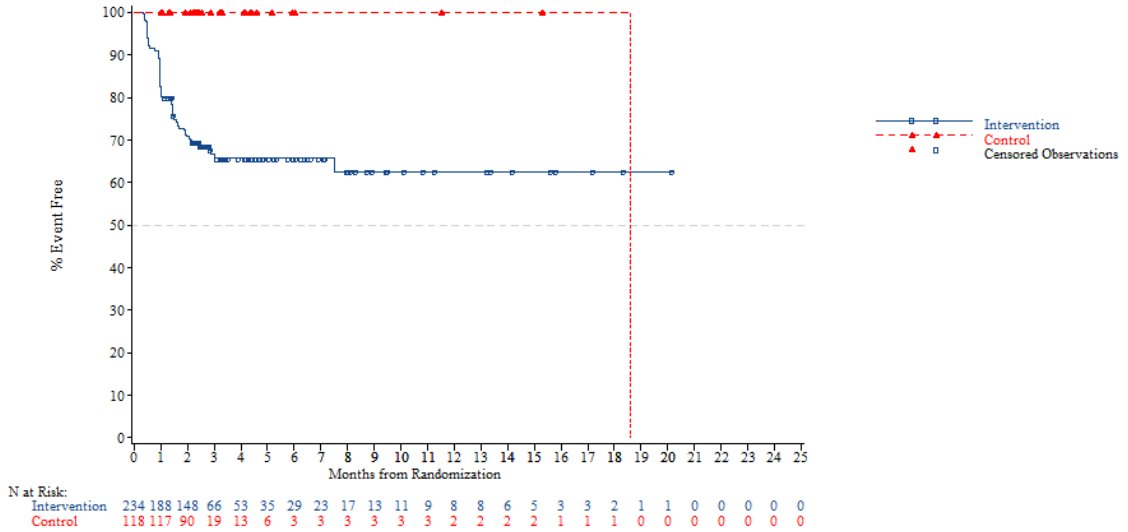


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

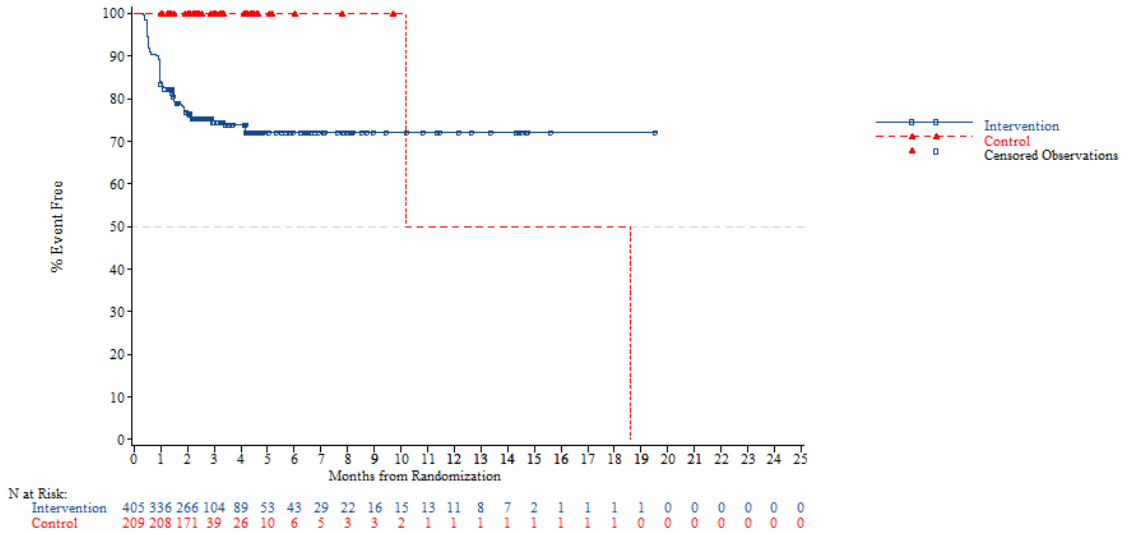
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

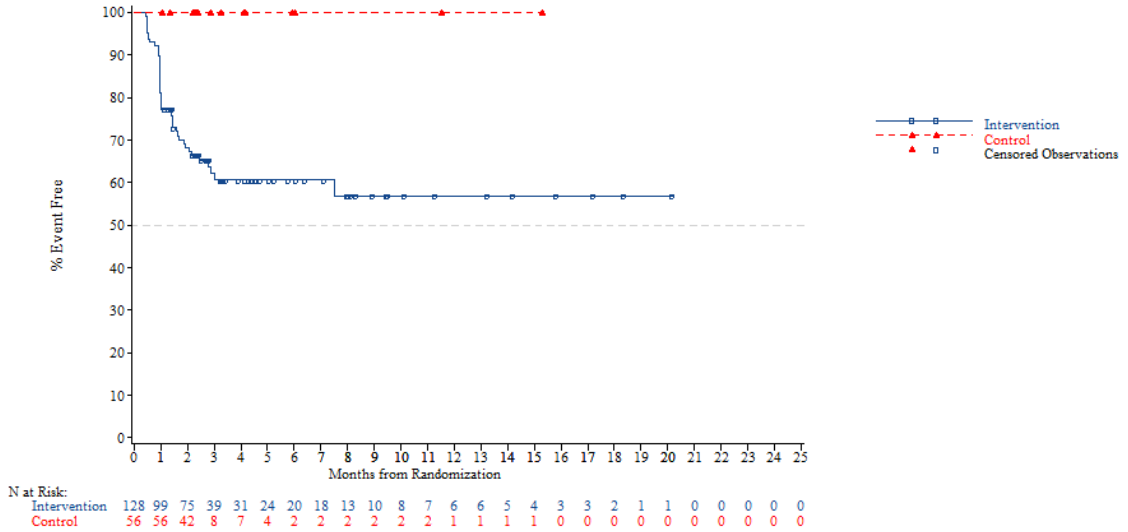


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

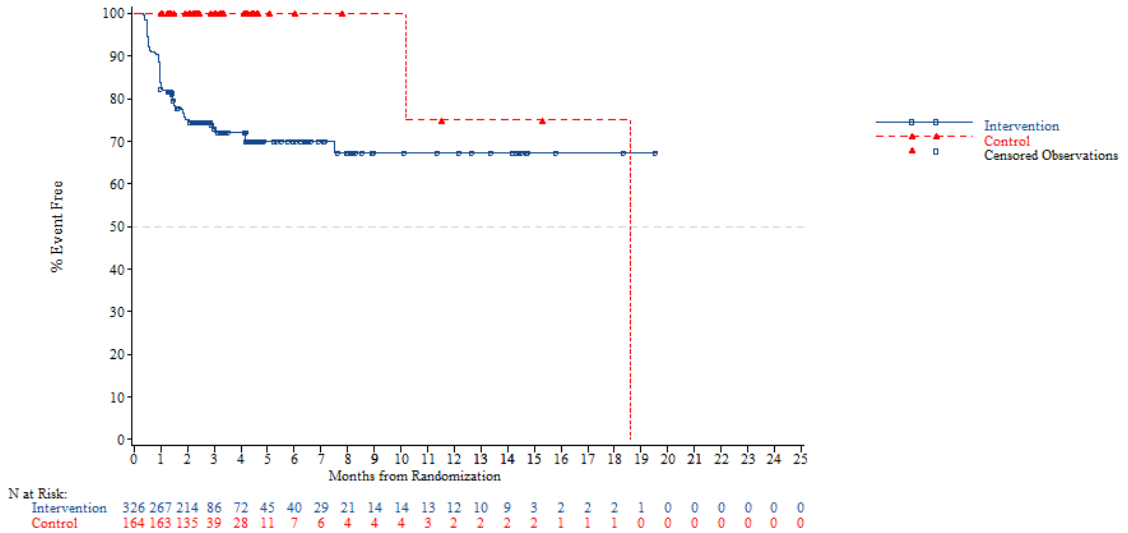
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

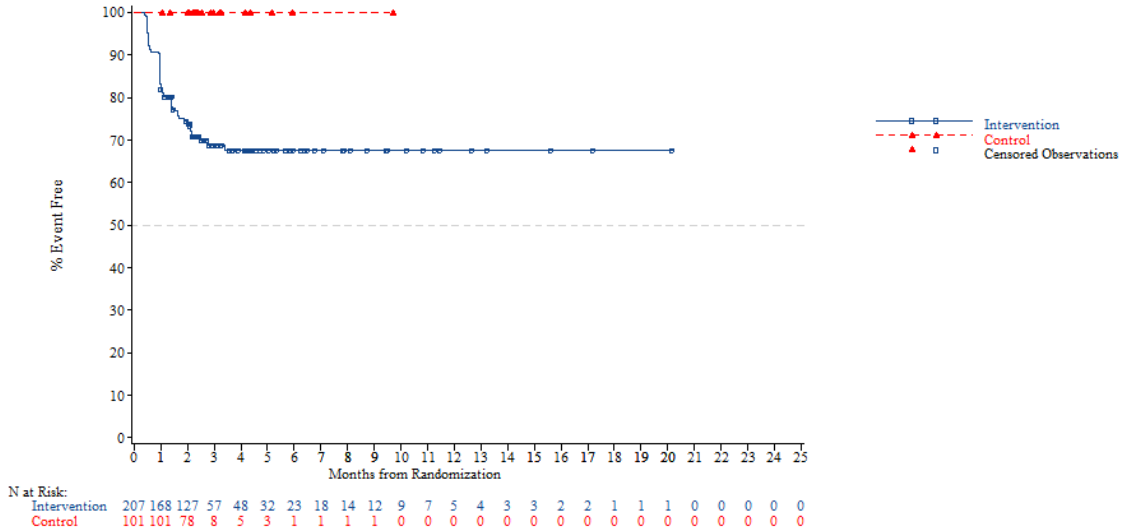


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

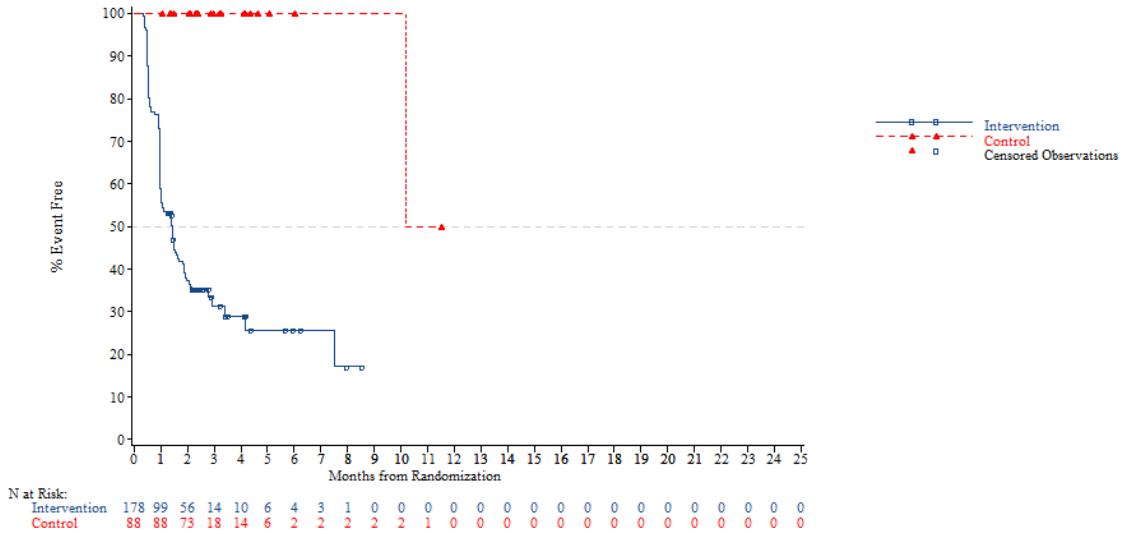
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

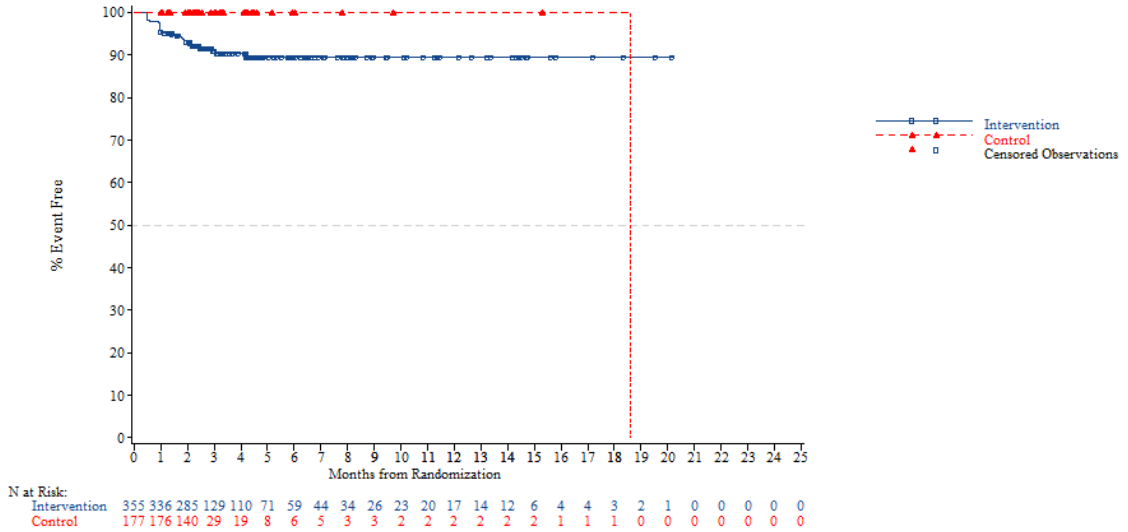


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

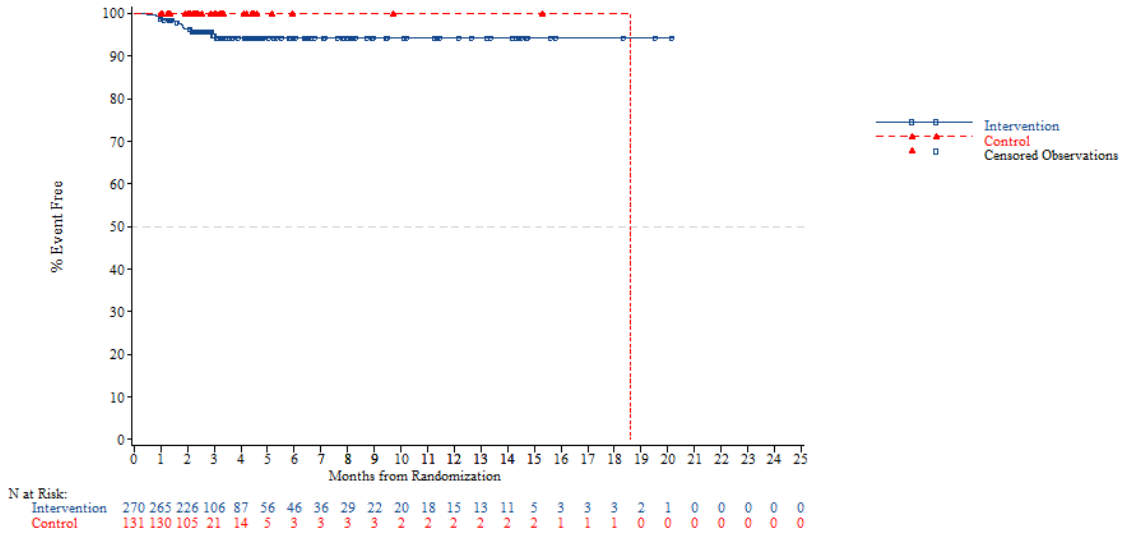
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

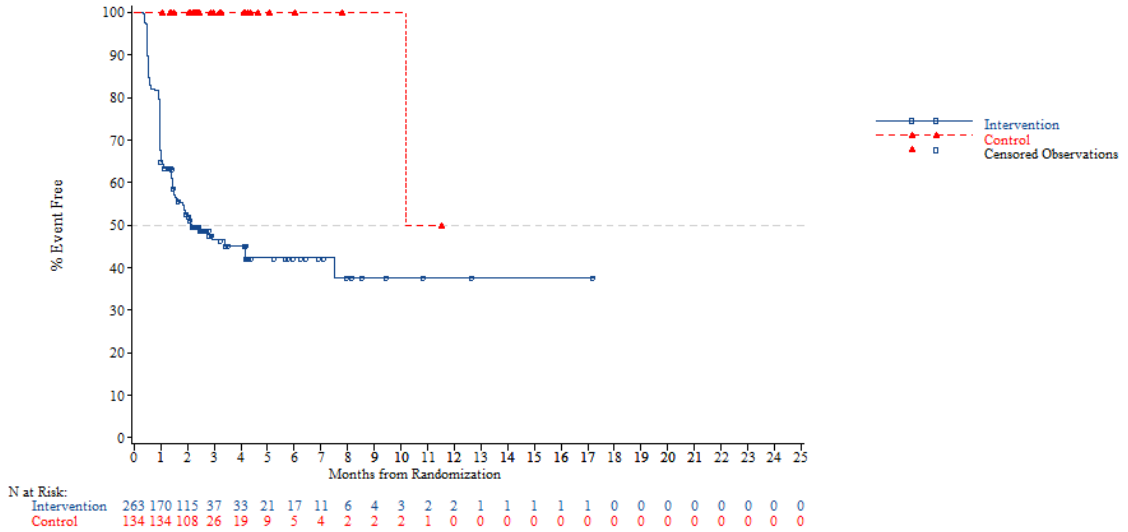


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

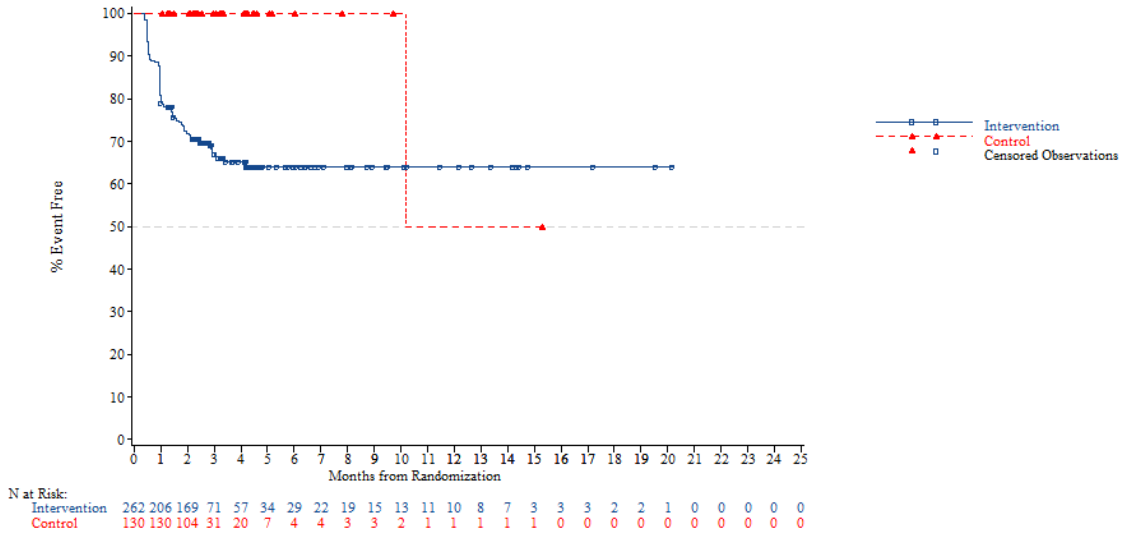
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

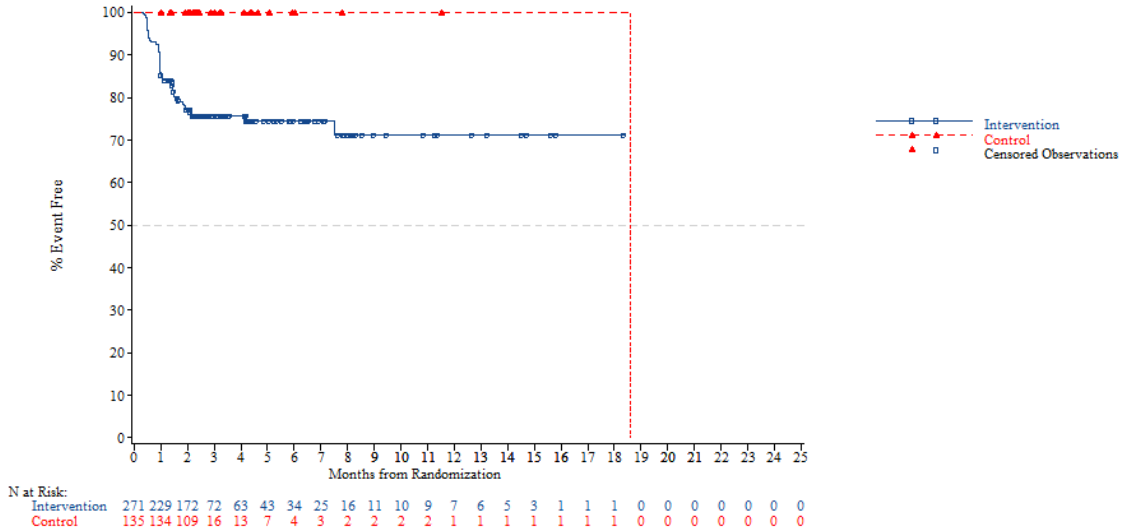


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

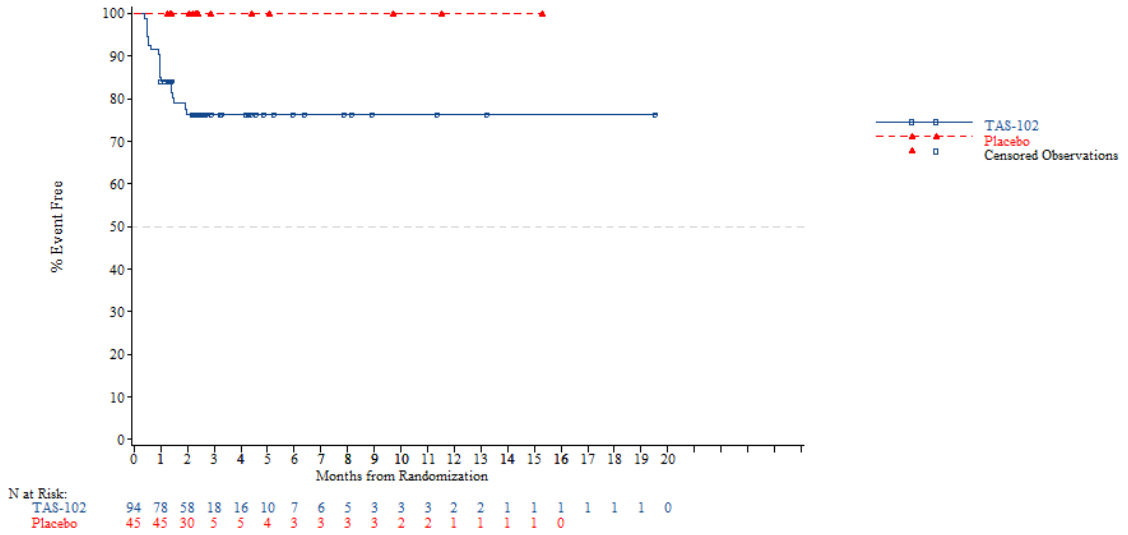
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

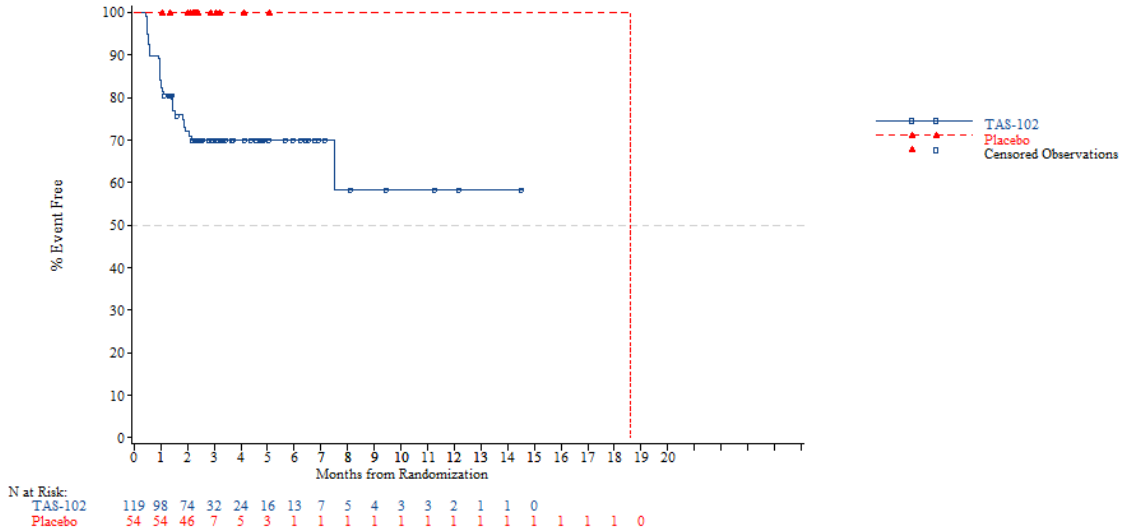


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

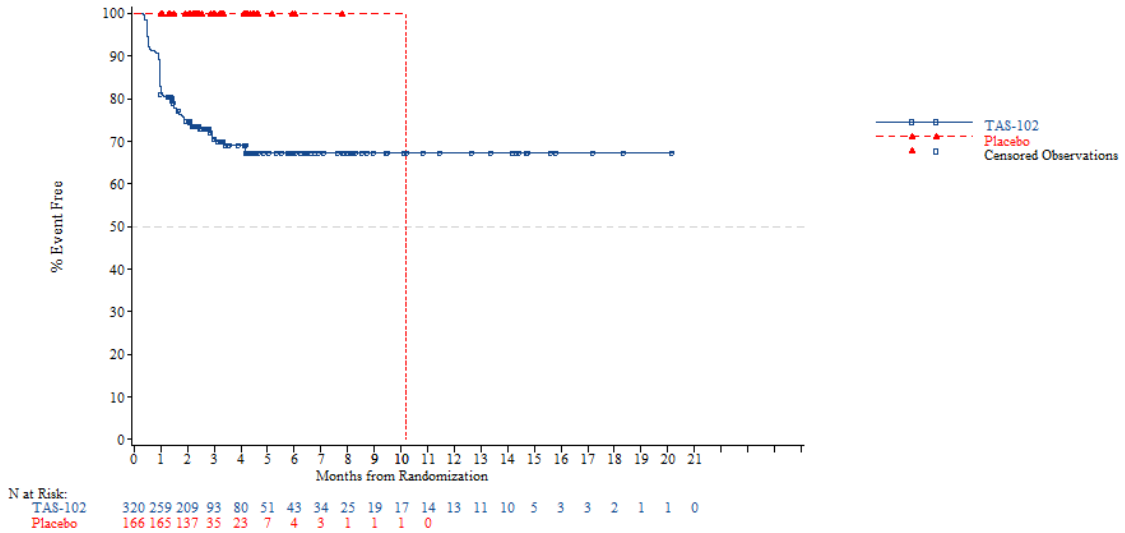
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

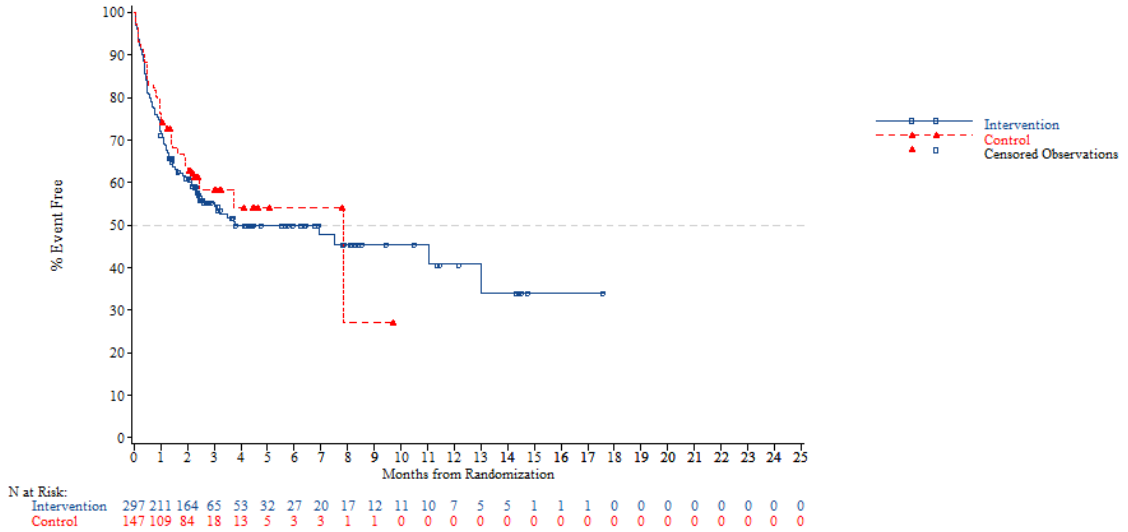


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

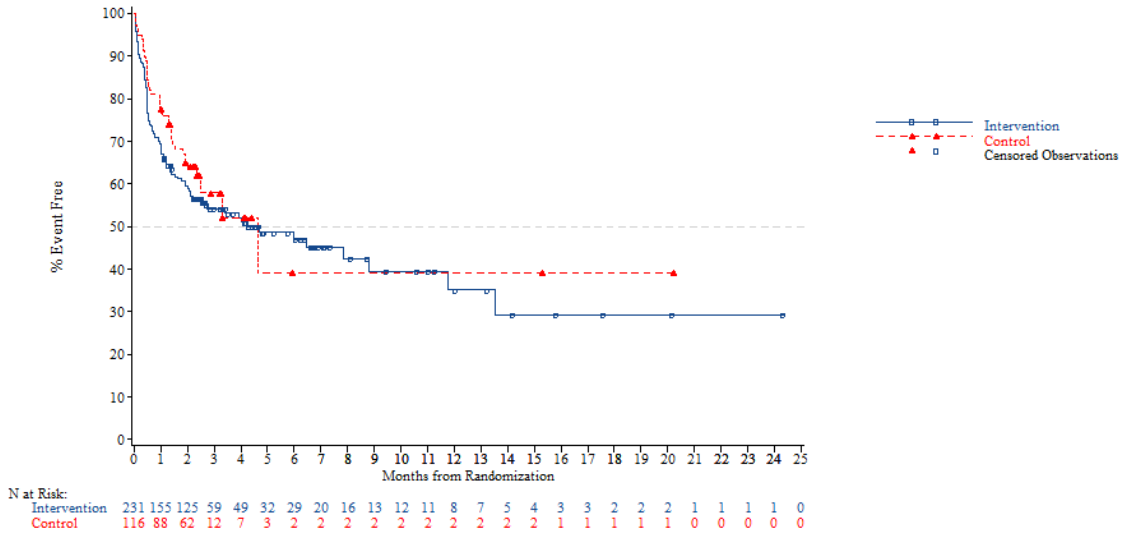
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

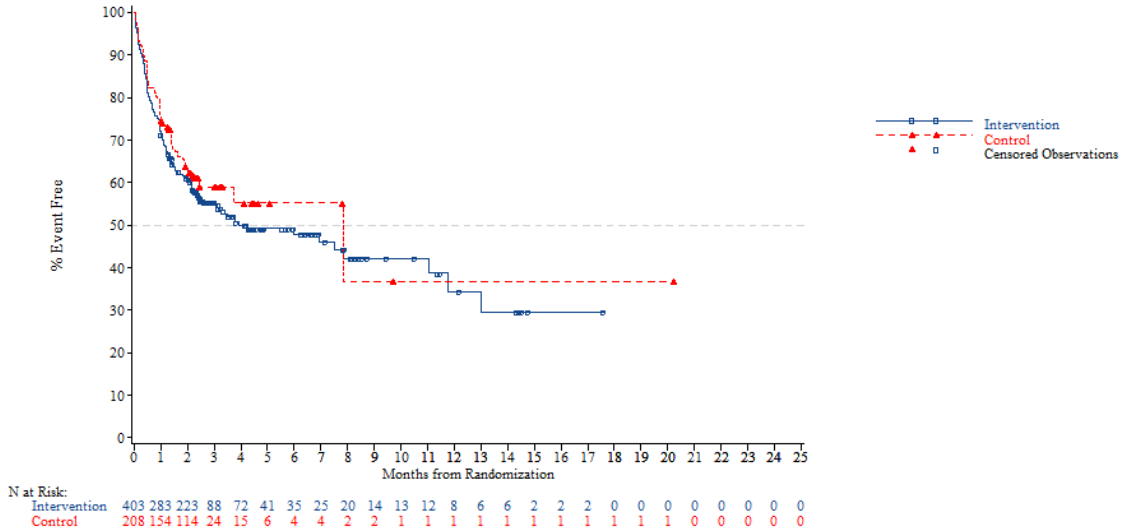


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Age: <70 years



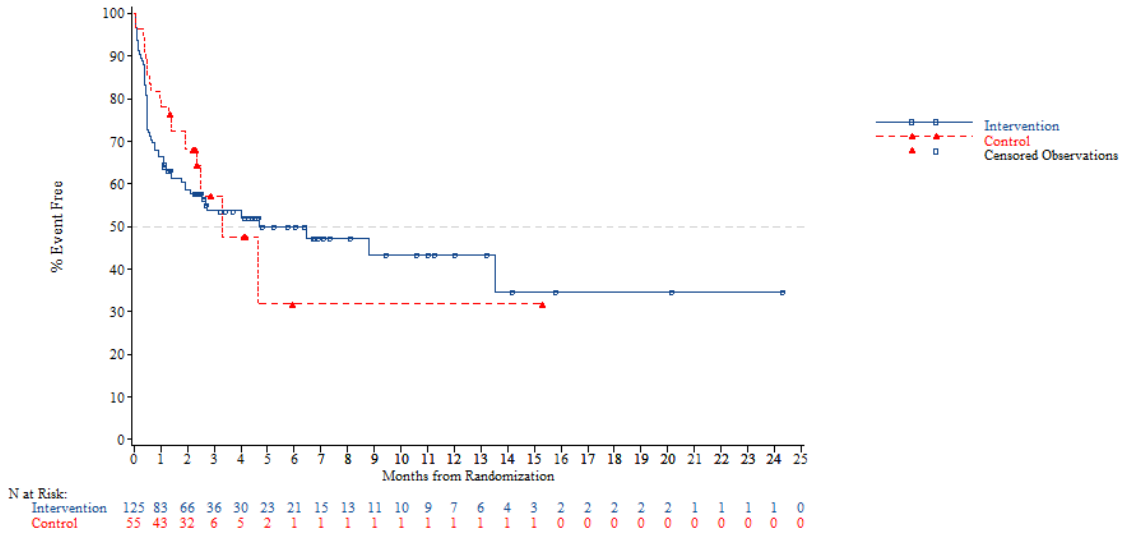

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 403 | 283 | 223 | 88 | 72 | 41 | 35 | 25 | 20 | 14 | 13 | 12 | 8 | 6 | 6 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 208 | 154 | 114 | 24 | 15 | 6 | 4 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Age: >=70 years

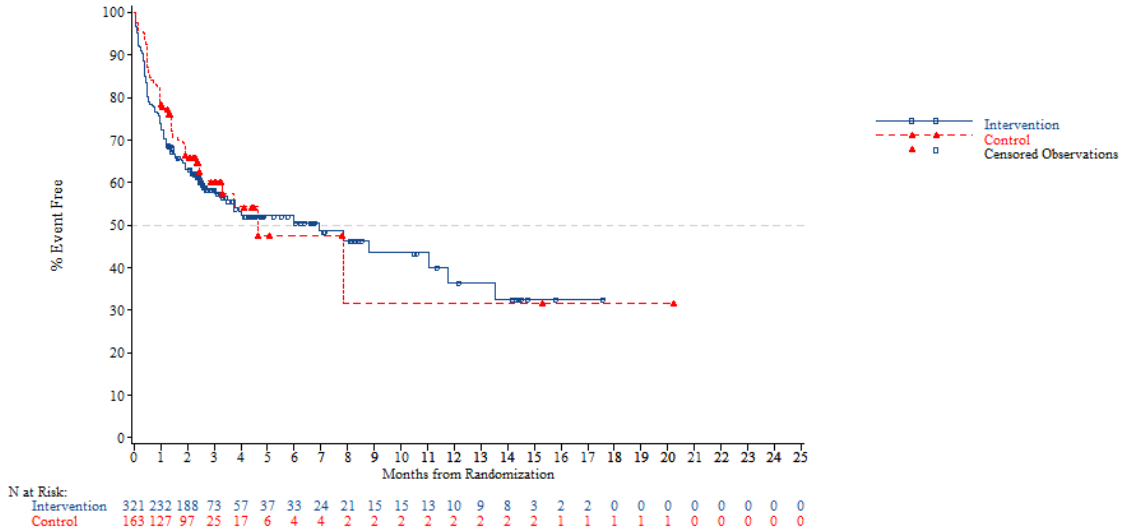



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 125 | 83 | 66 | 36 | 30 | 23 | 21 | 15 | 13 | 11 | 10 | 9 | 7 | 6 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 55 | 43 | 32 | 6 | 5 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

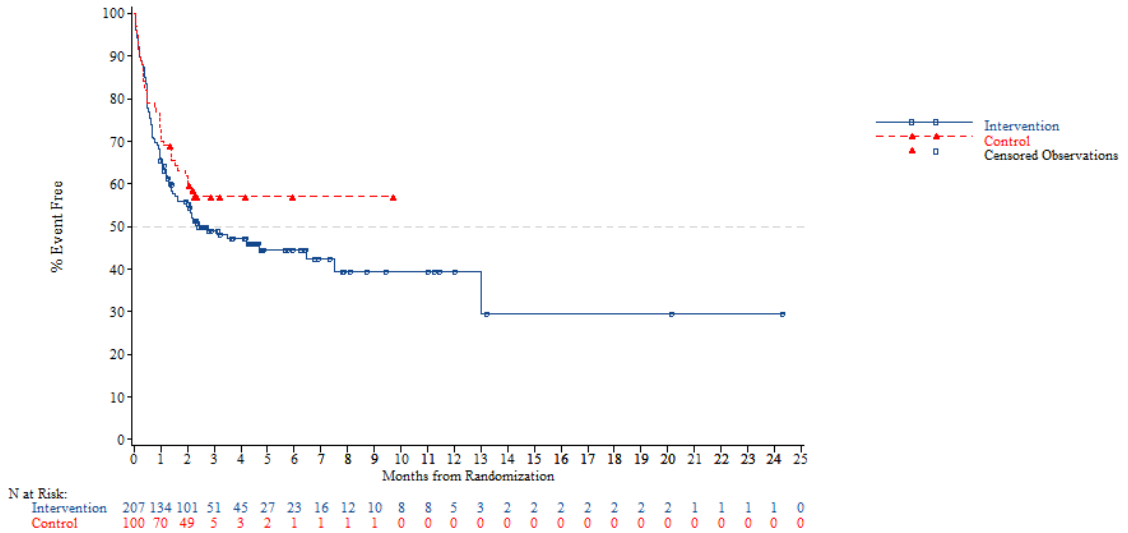
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

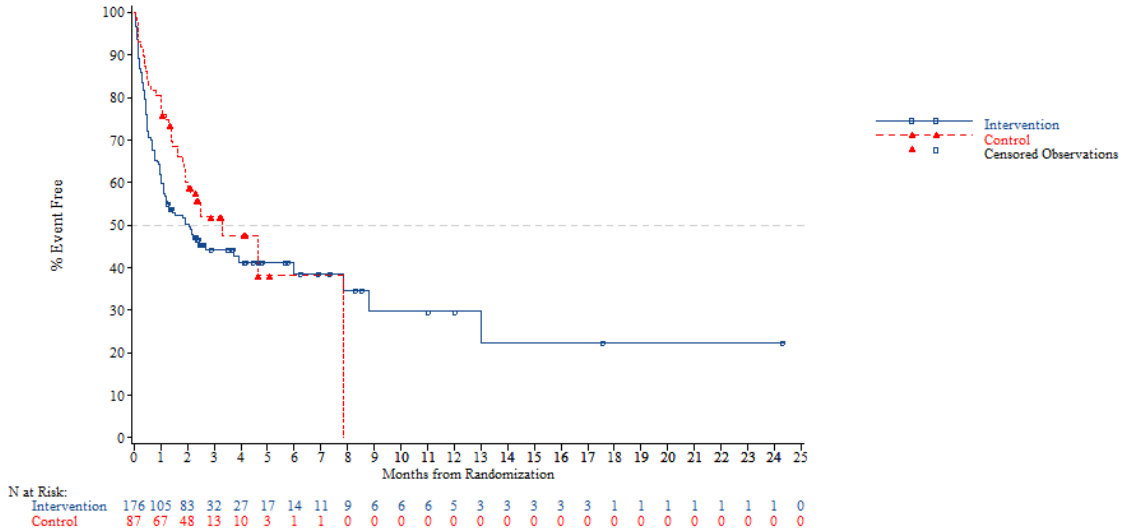


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

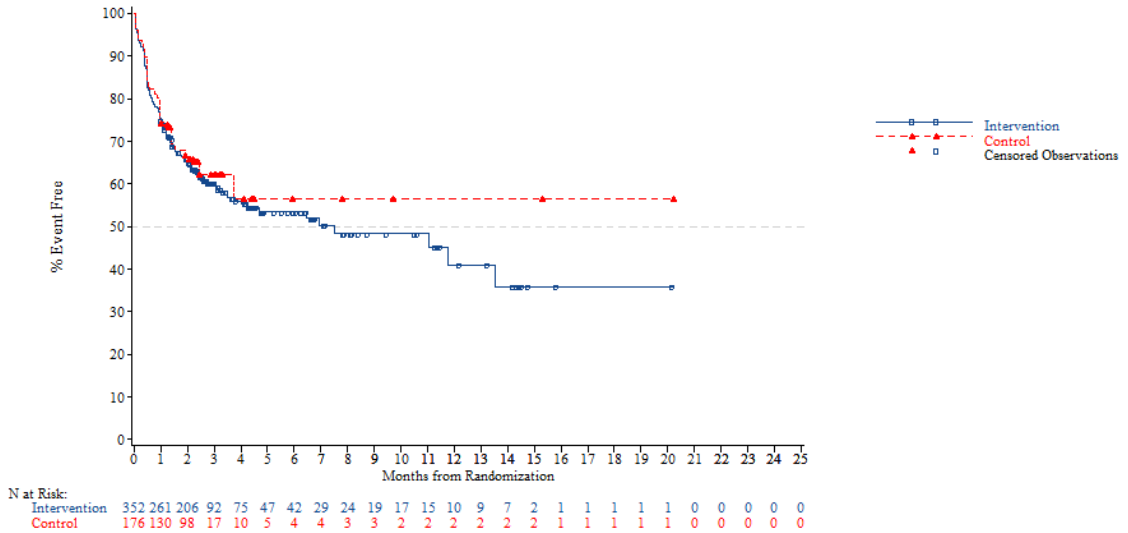
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

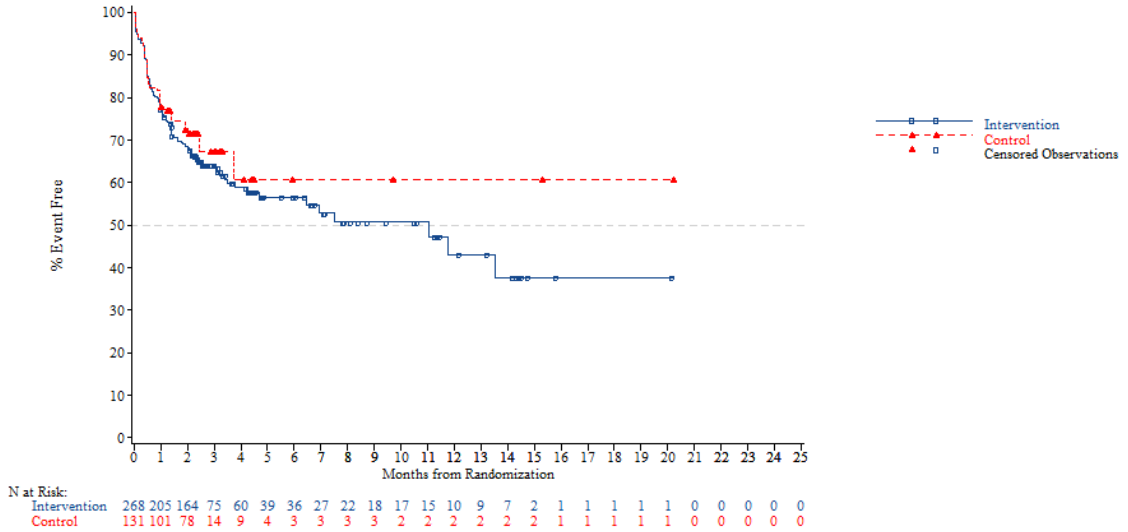


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

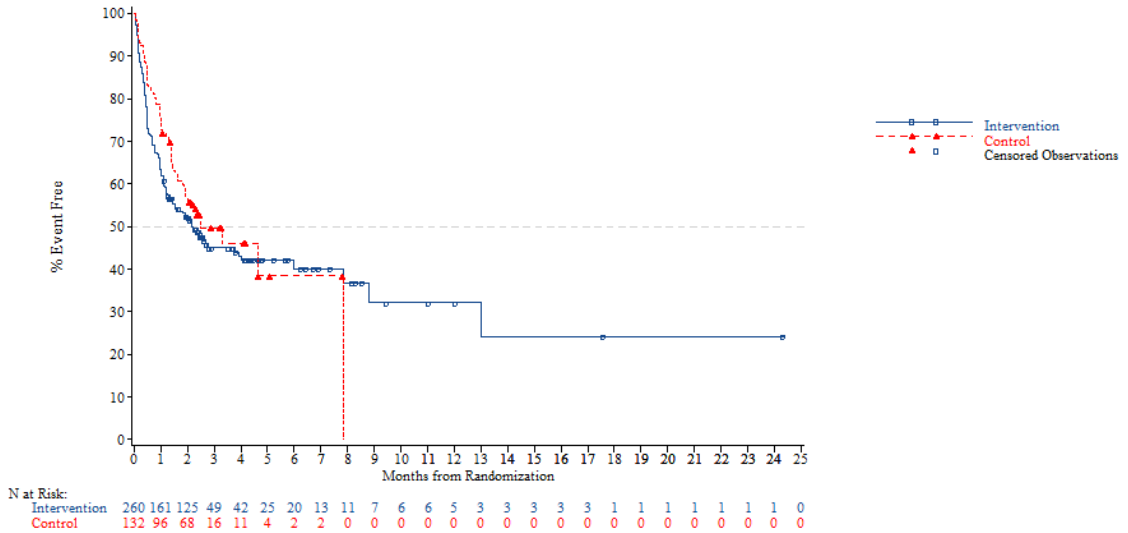
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

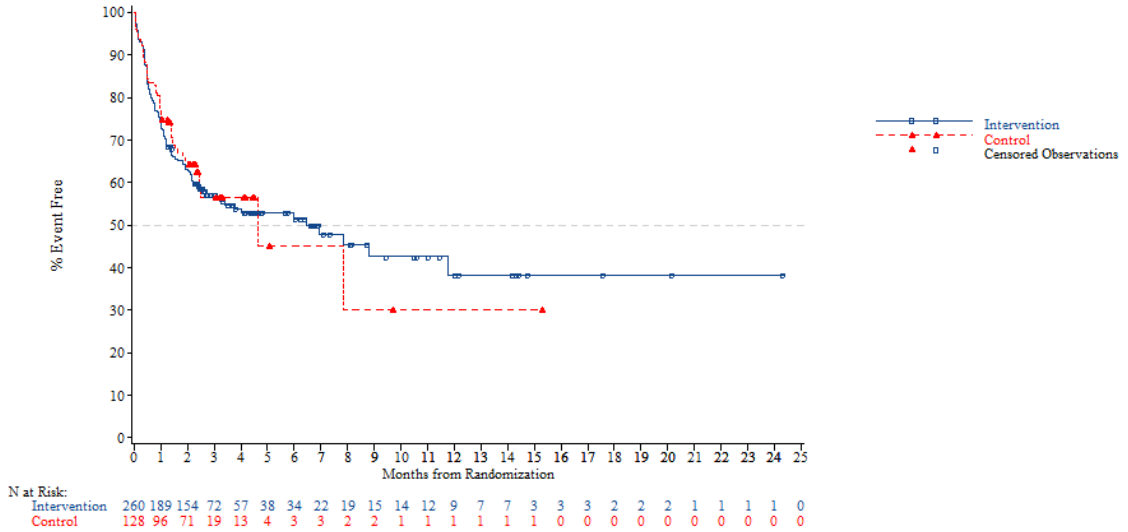


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

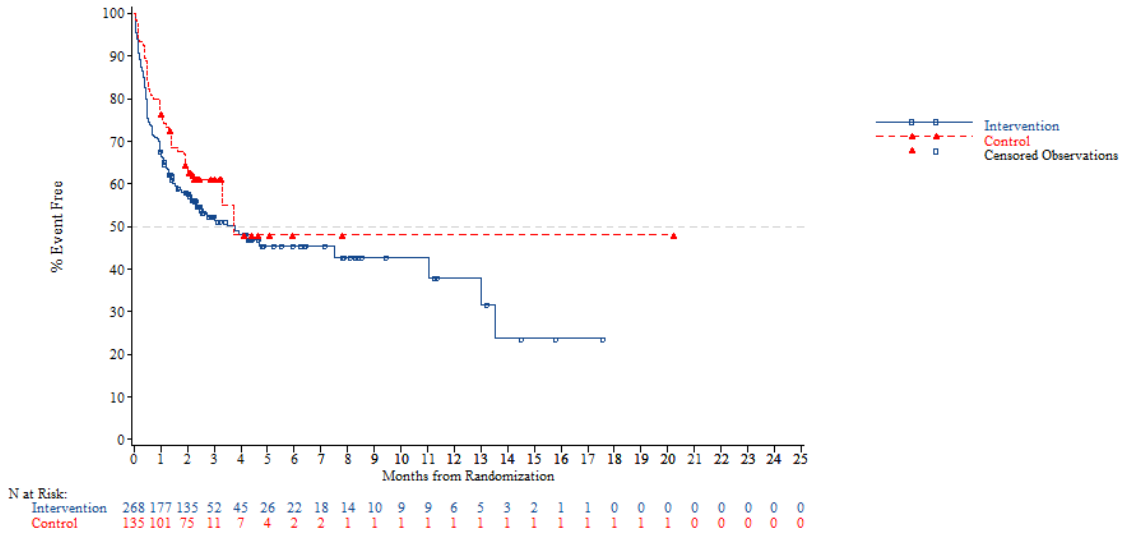
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

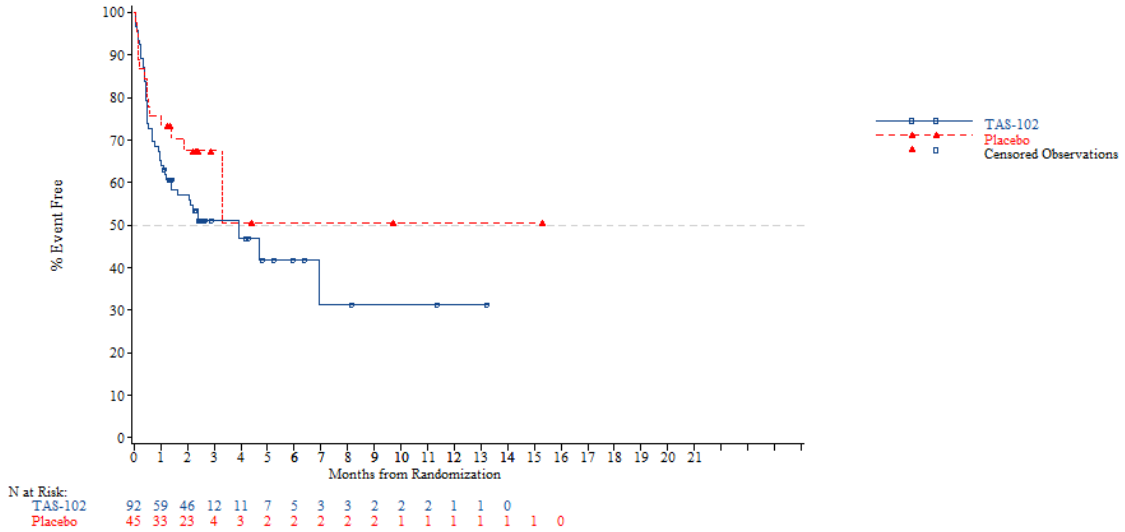


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Nb of prior reg: 2



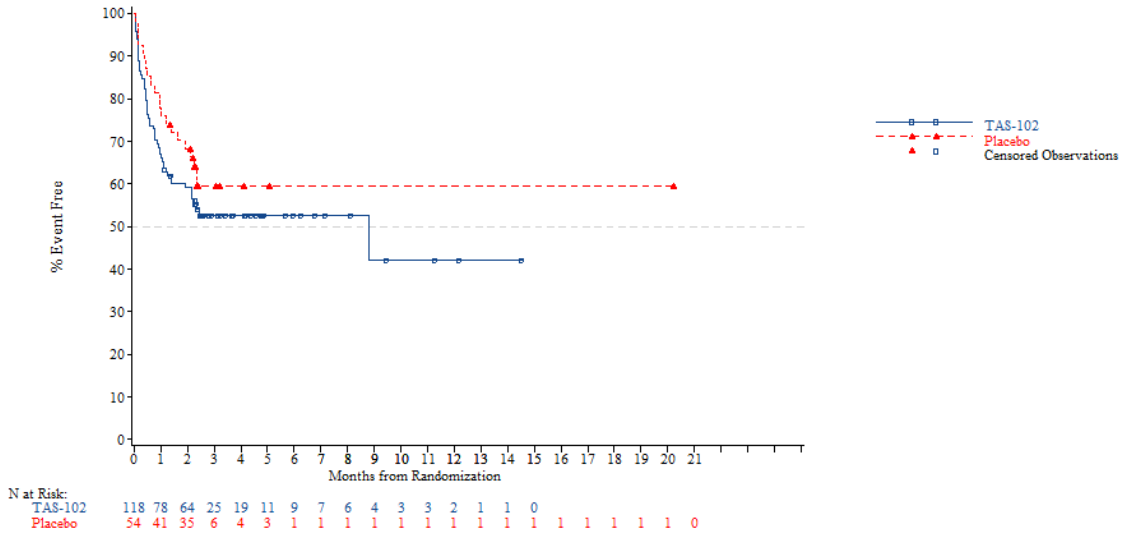

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TAS-102 | 92 | 59 | 46 | 12 | 11 | 7 | 5 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| Placebo | 45 | 33 | 23 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Nb of prior reg: 3

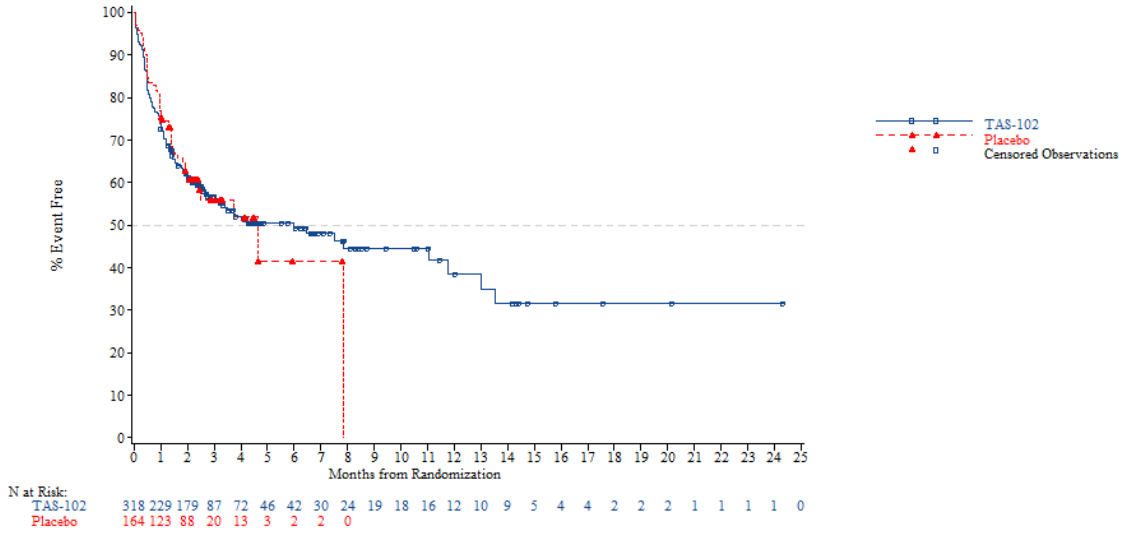



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TAS-102 | 118 | 78 | 64 | 25 | 19 | 11 | 9 | 7 | 6 | 4 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| Placebo | 54 | 41 | 35 | 6 | 4 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

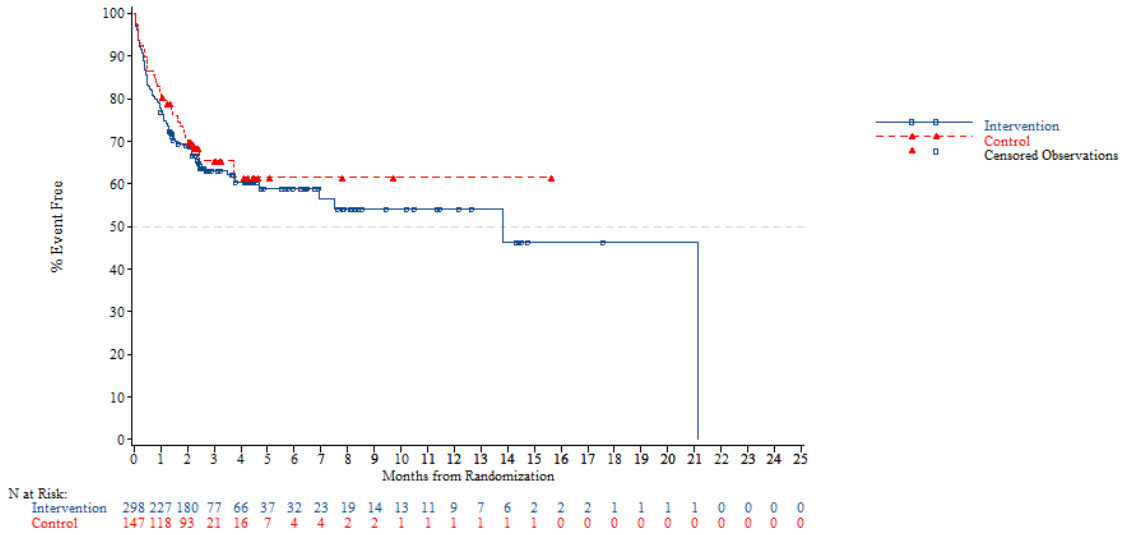
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

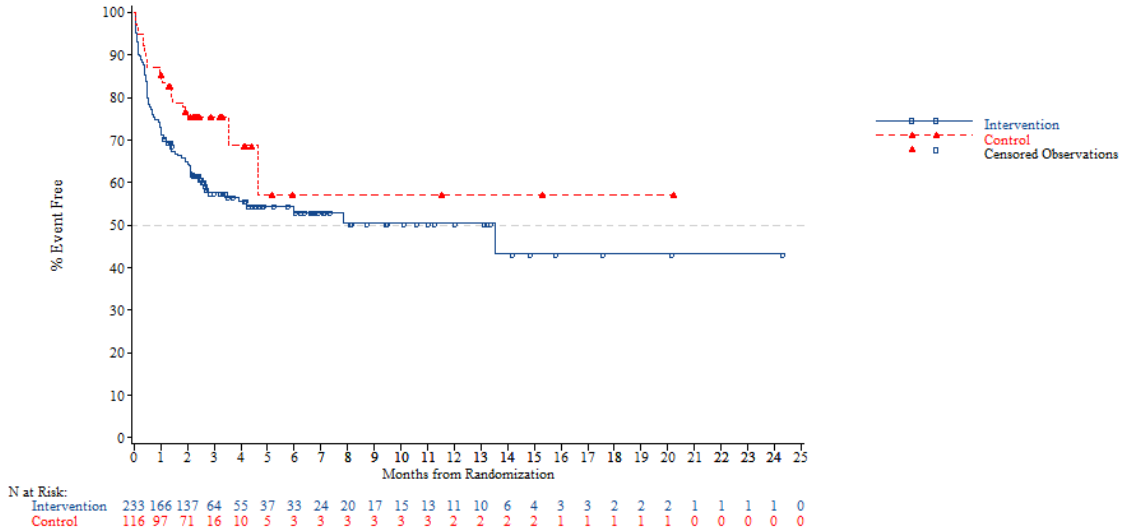


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

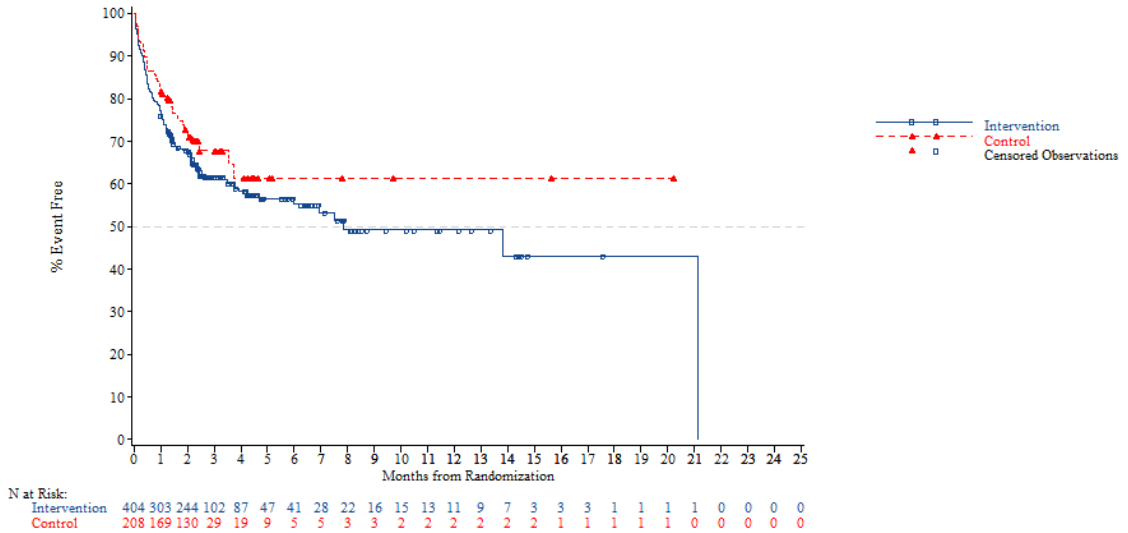
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

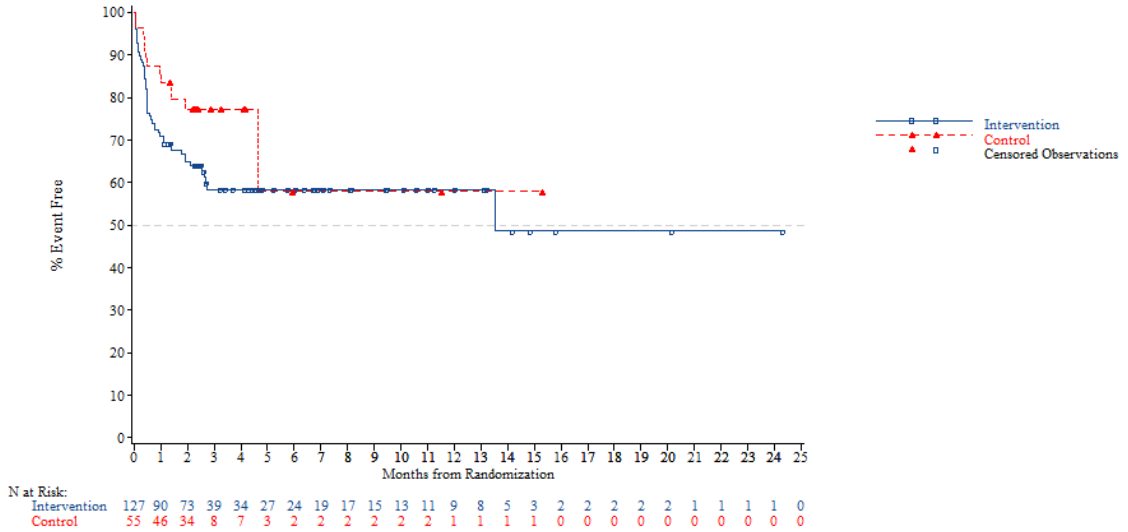


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

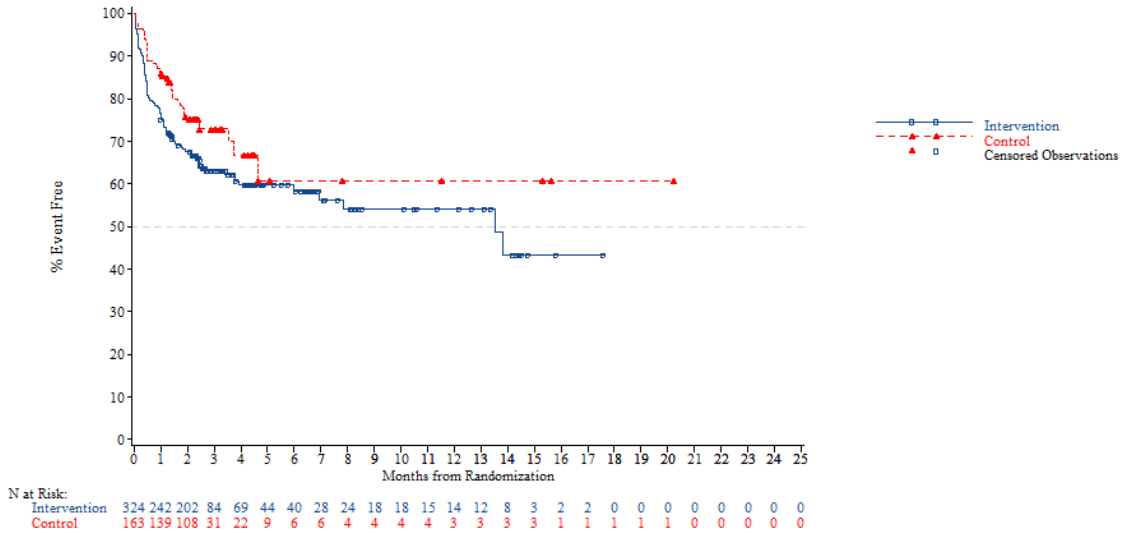
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

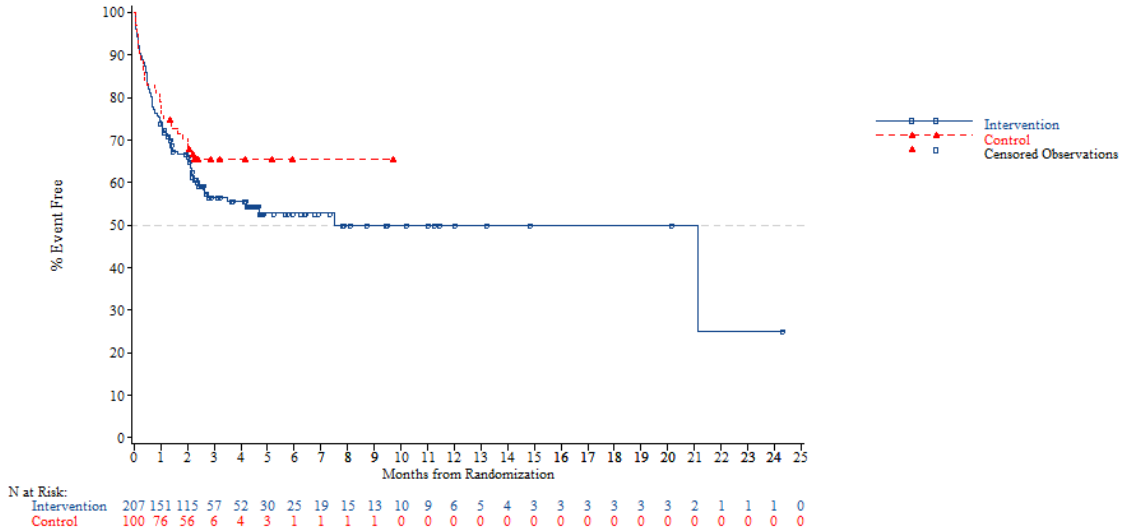


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

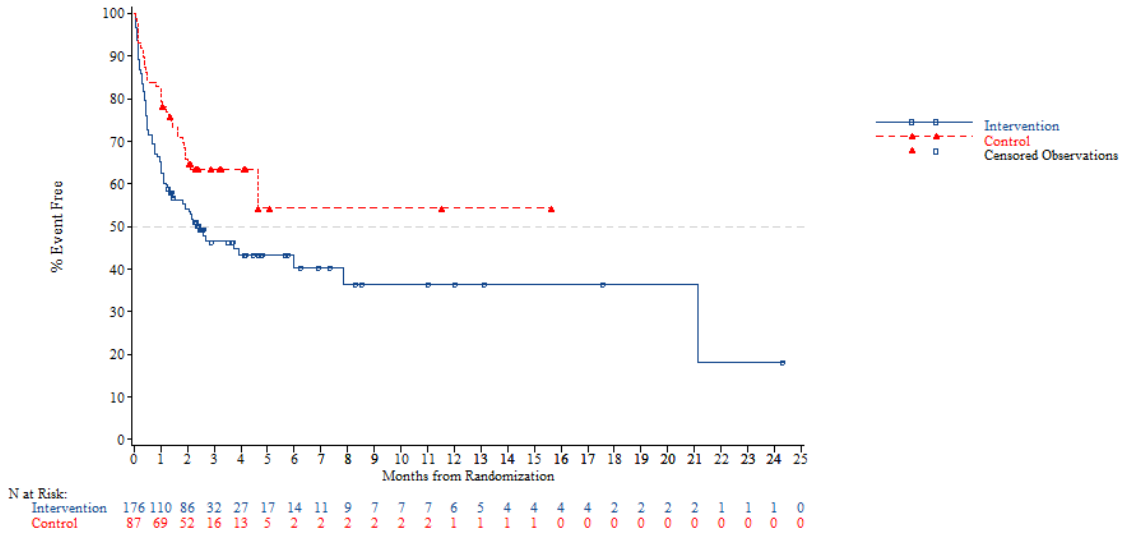
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

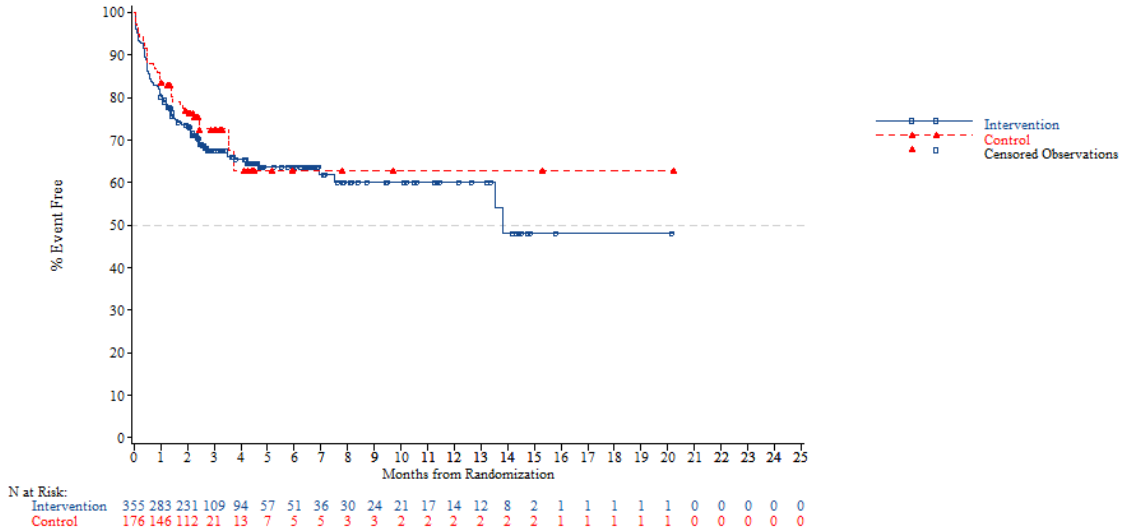


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

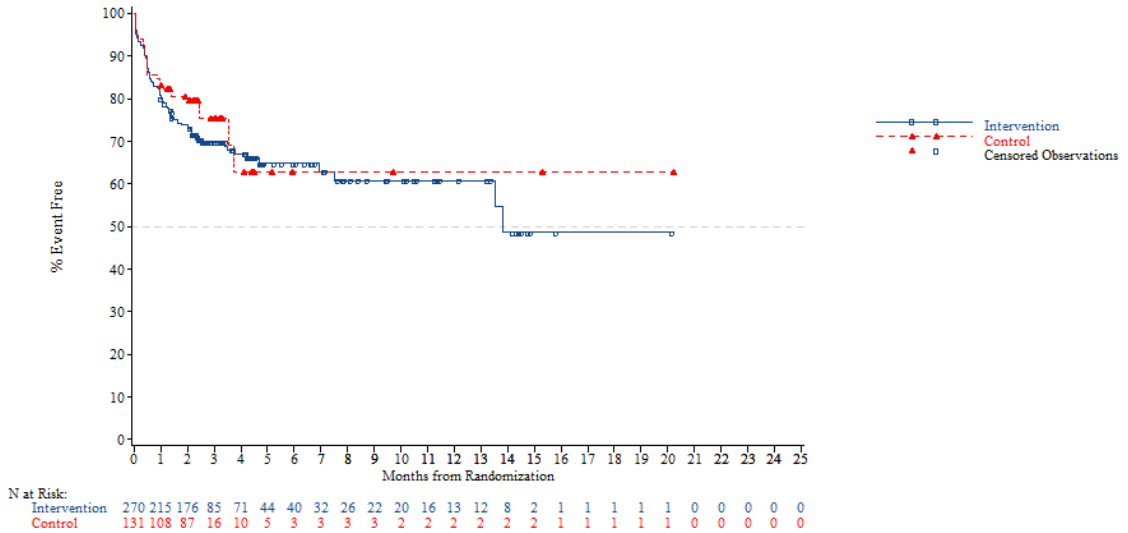
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

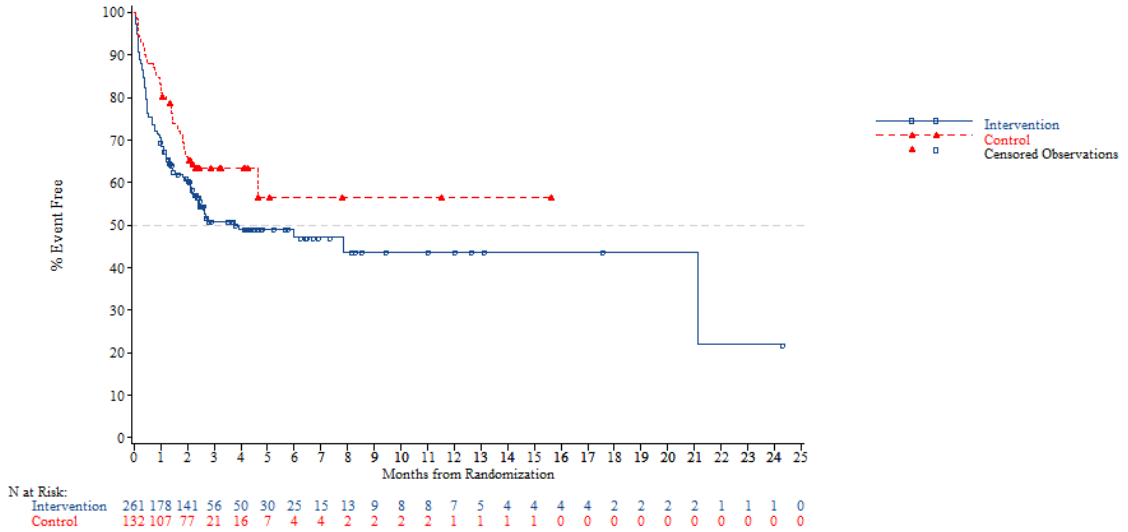


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

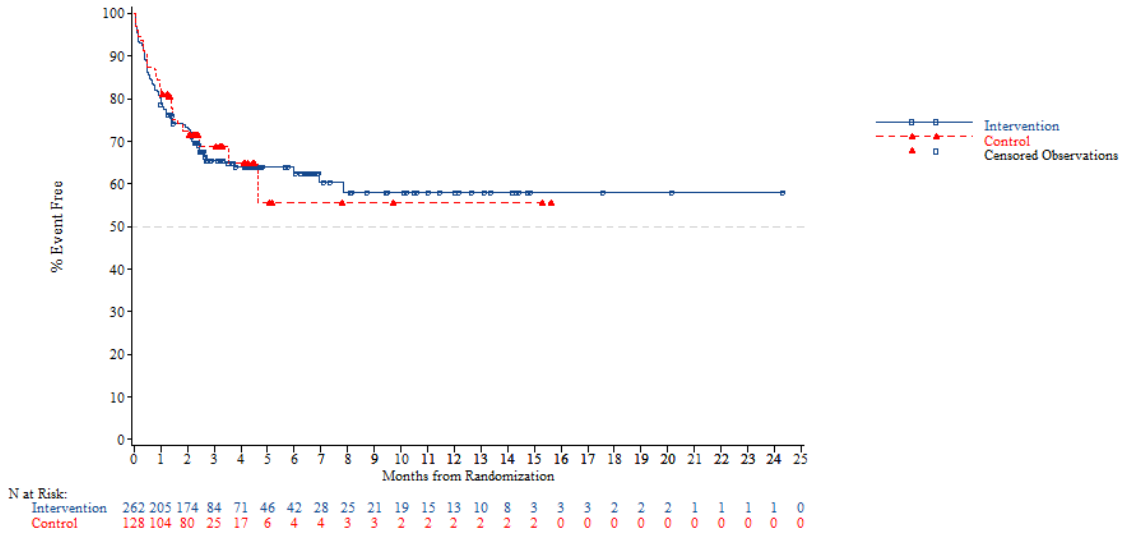
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

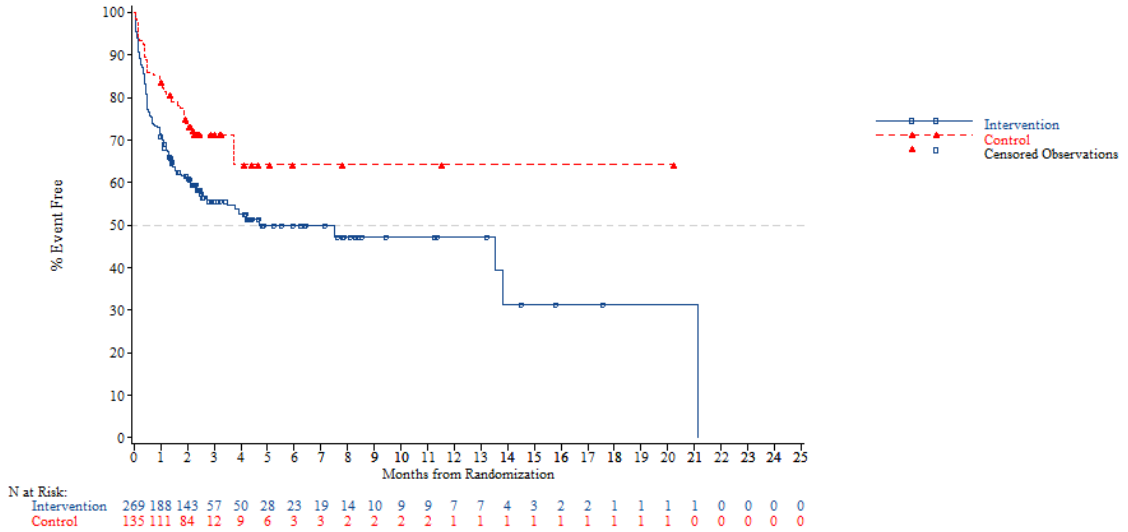


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

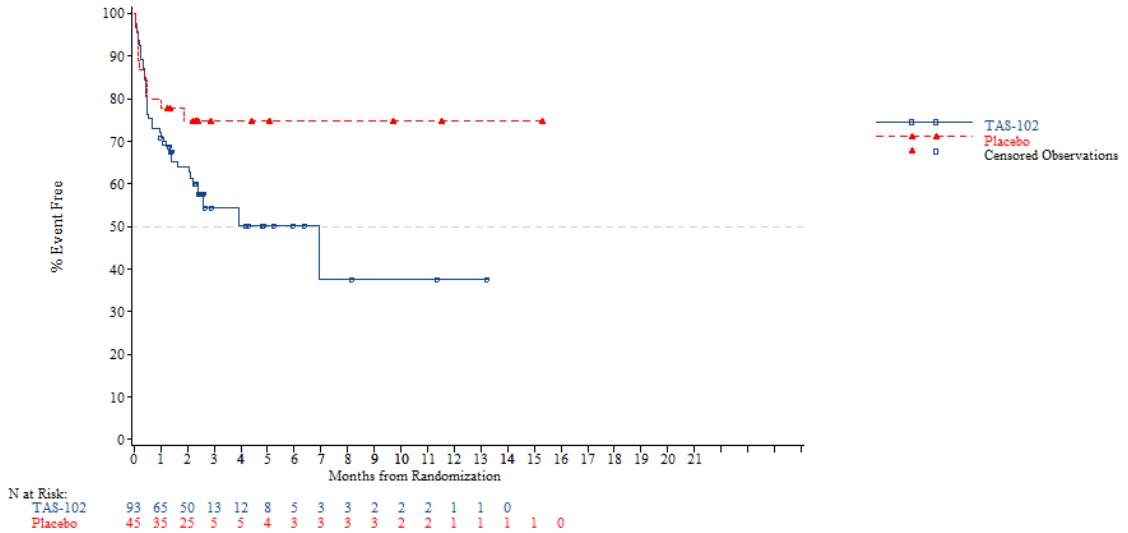
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

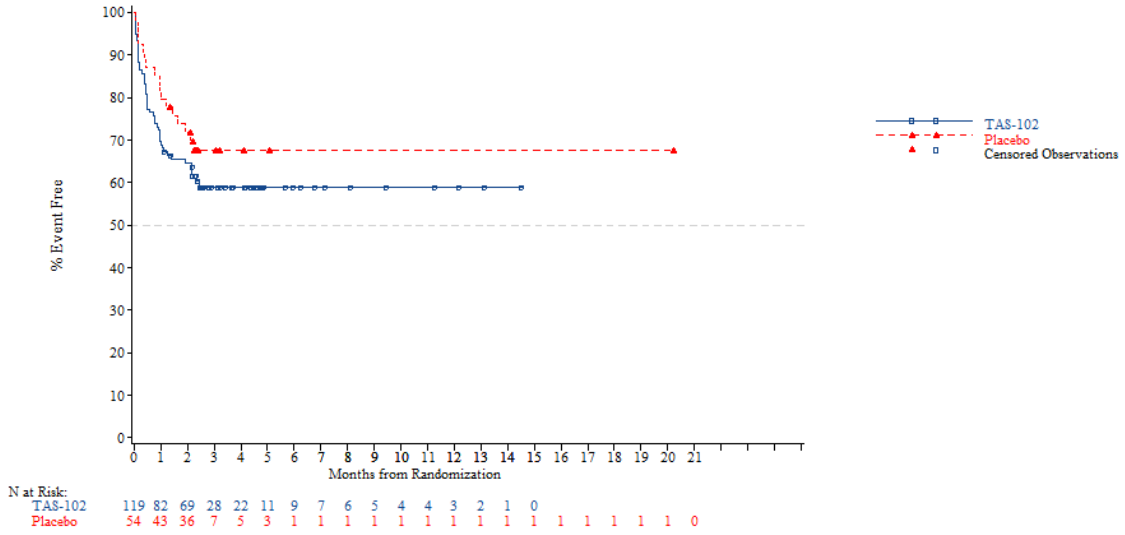


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

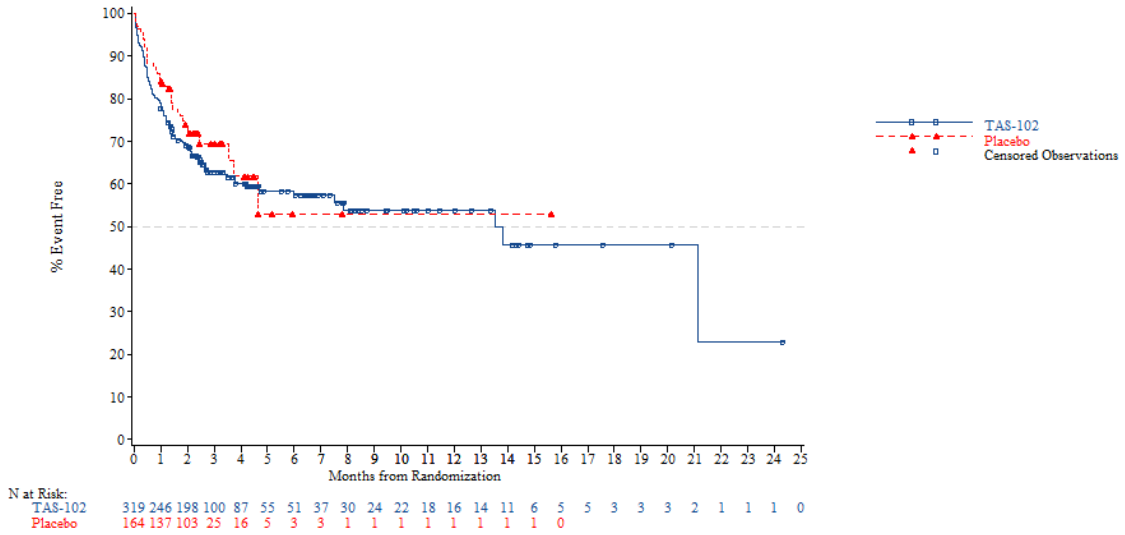
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

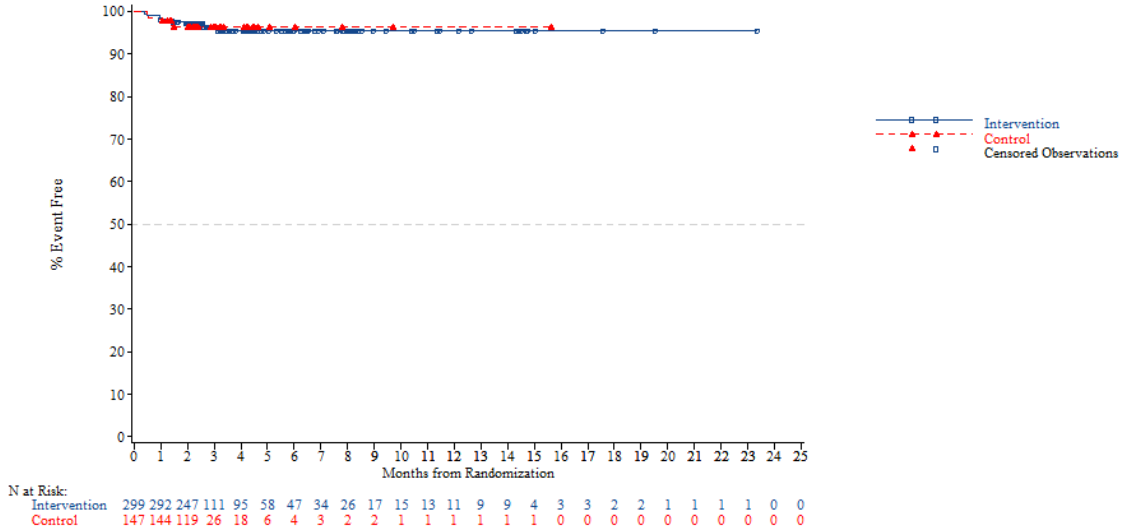


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

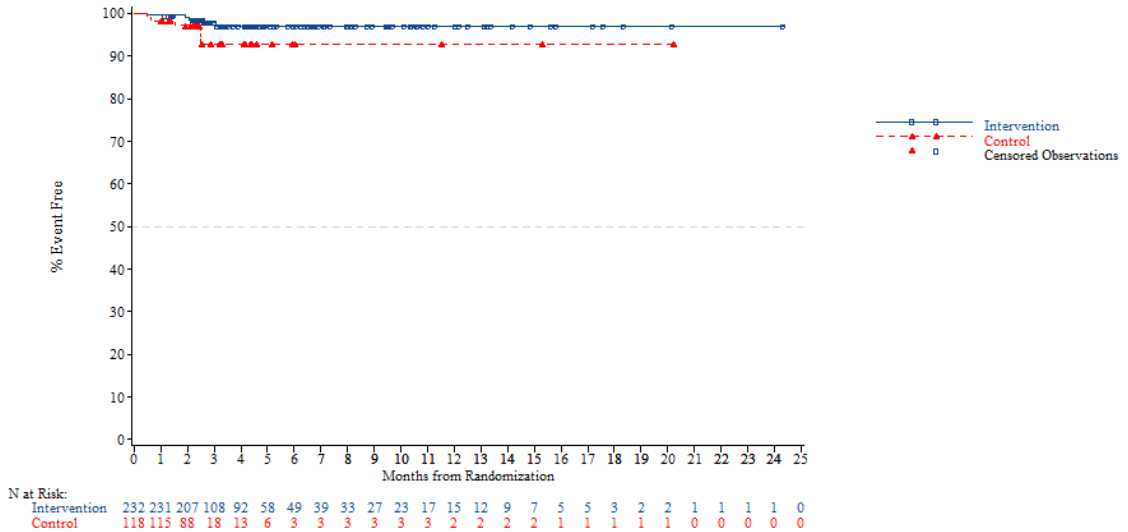
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyperglycaemia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

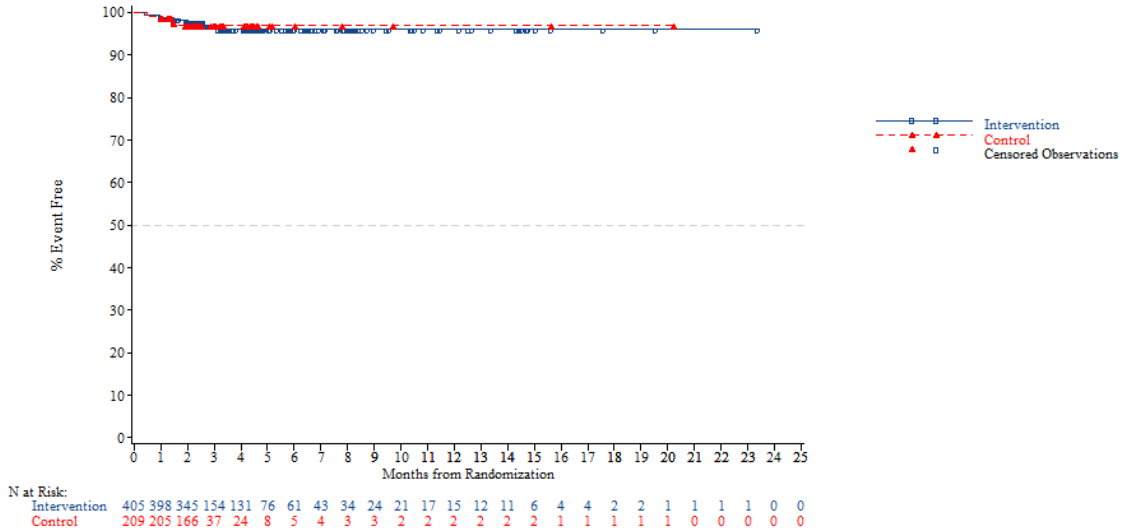


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyperglycaemia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

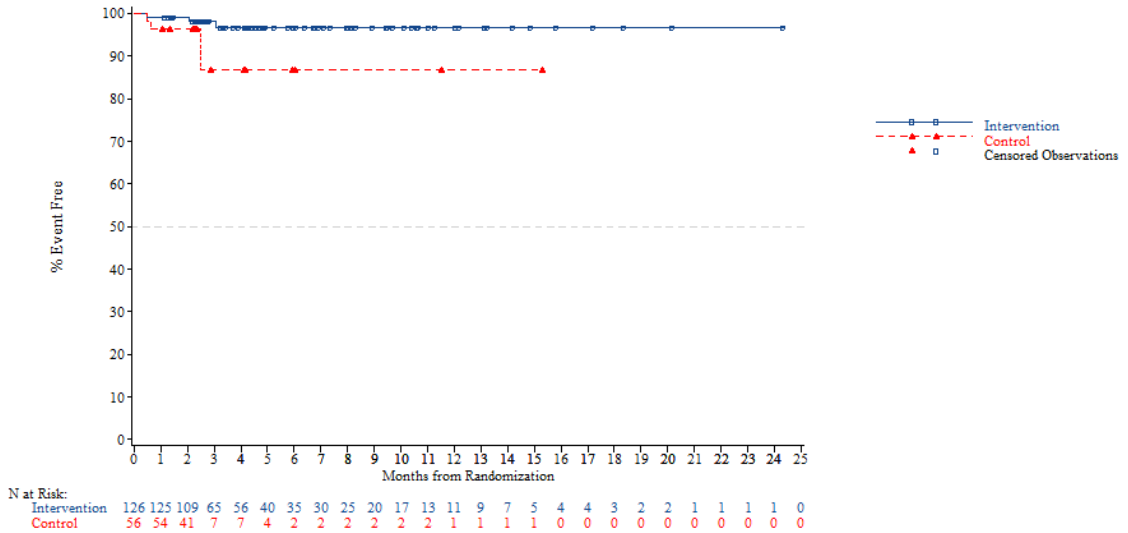
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyperglycaemia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

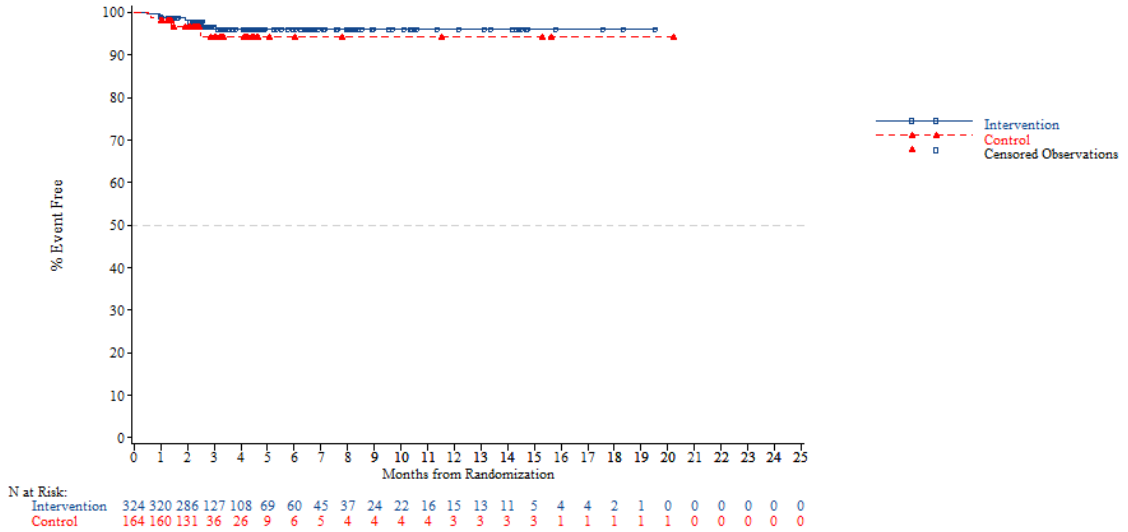


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyperglycaemia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

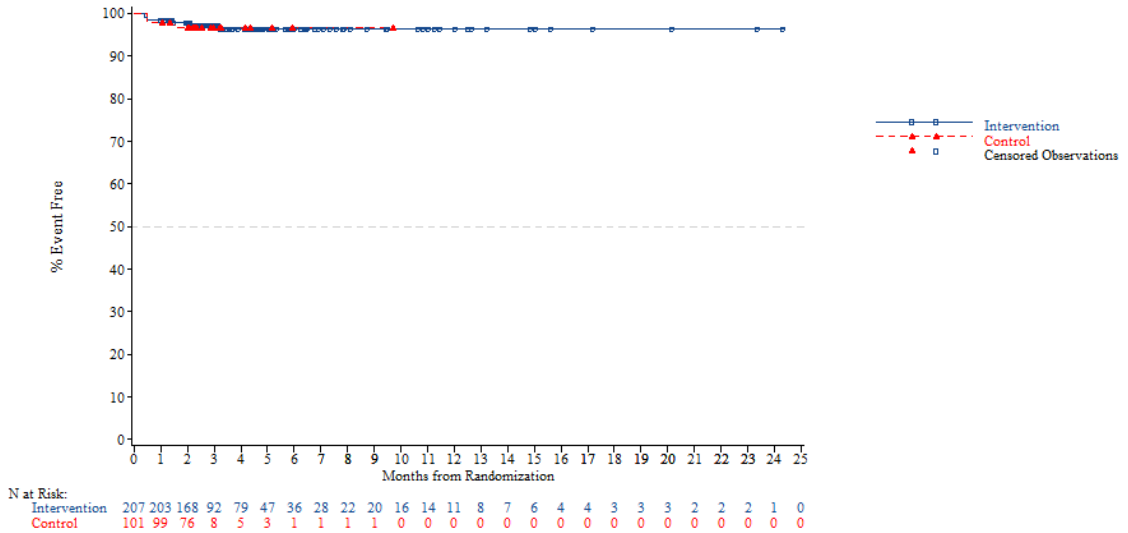
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyperglycaemia
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

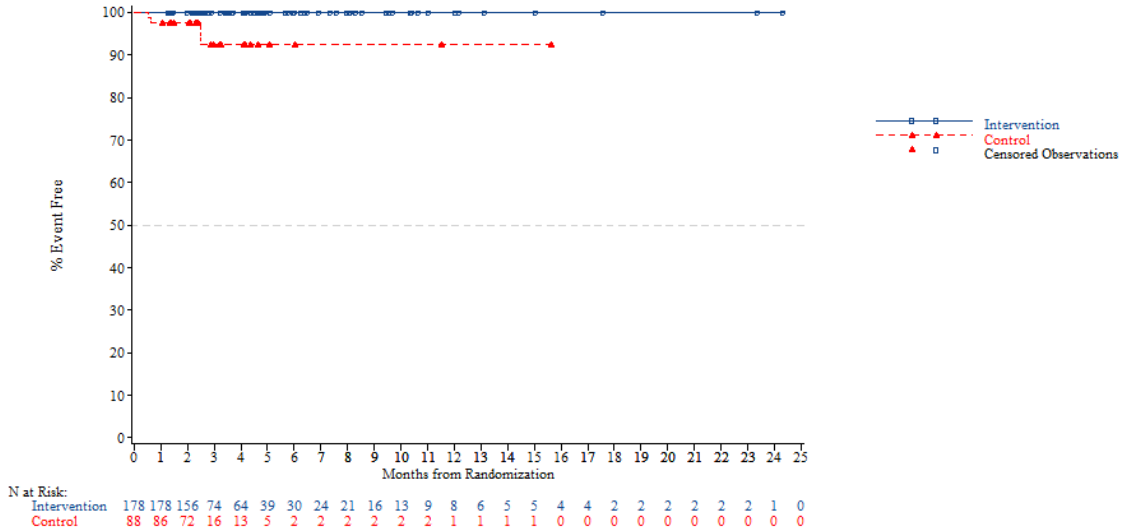


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyperglycaemia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

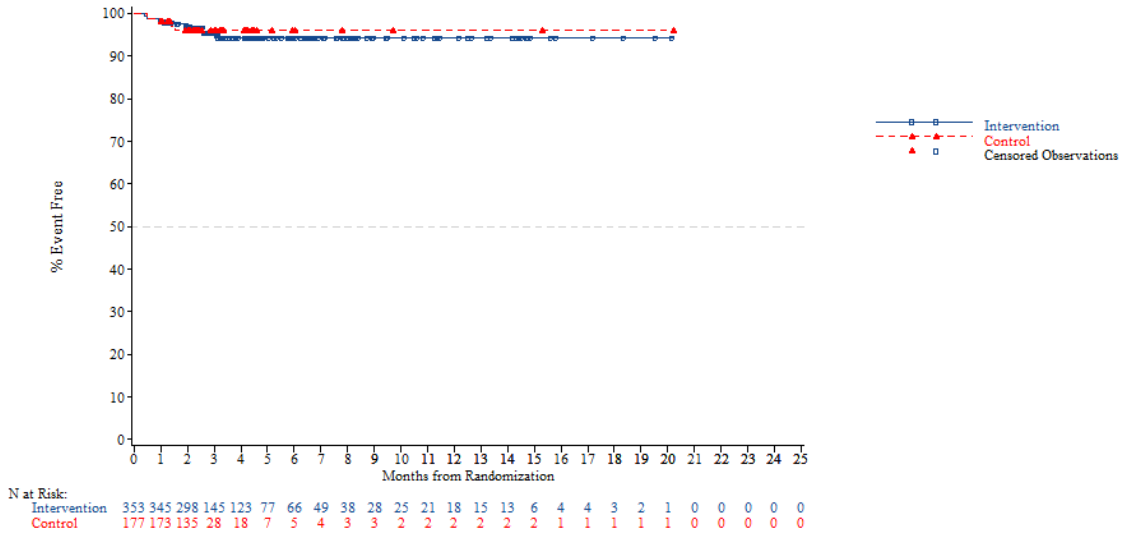
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyperglycaemia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

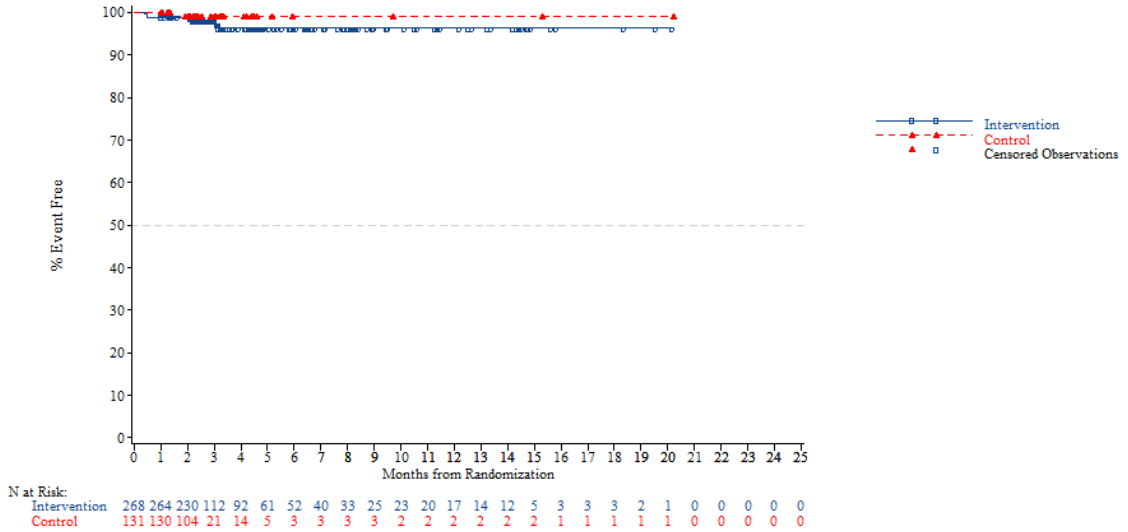


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyperglycaemia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

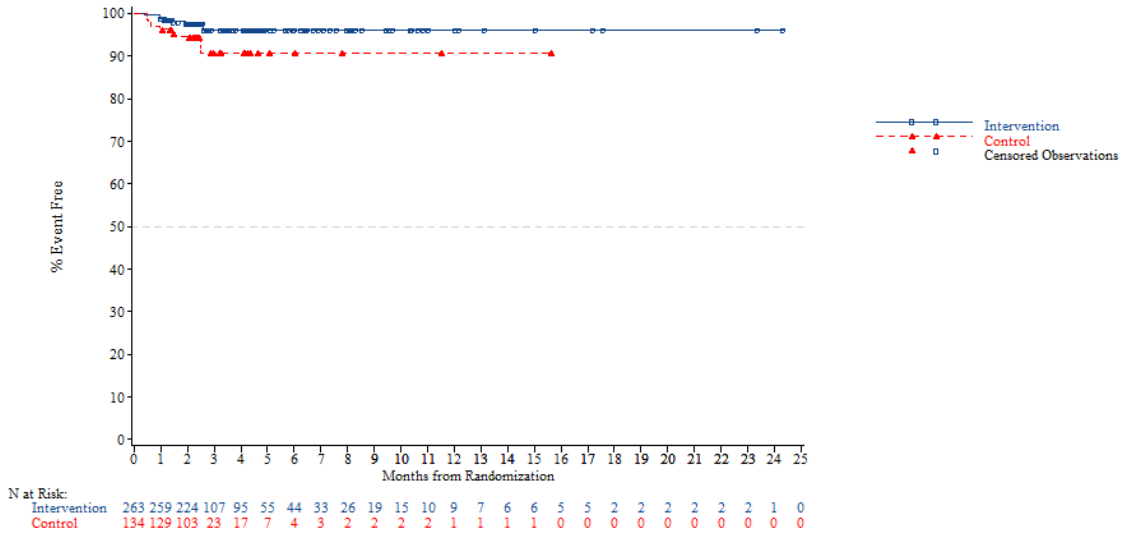
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyperglycaemia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

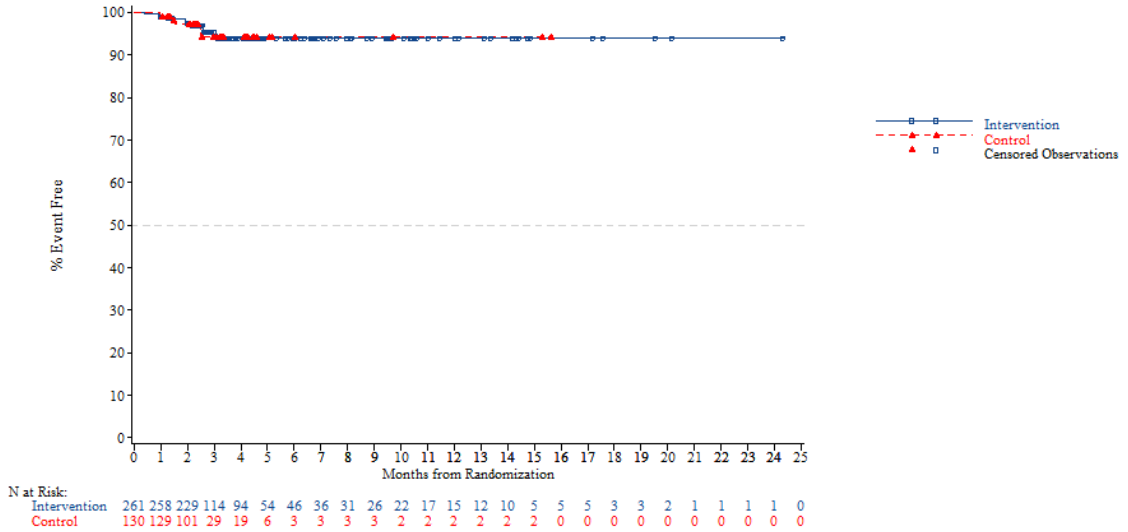


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyperglycaemia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

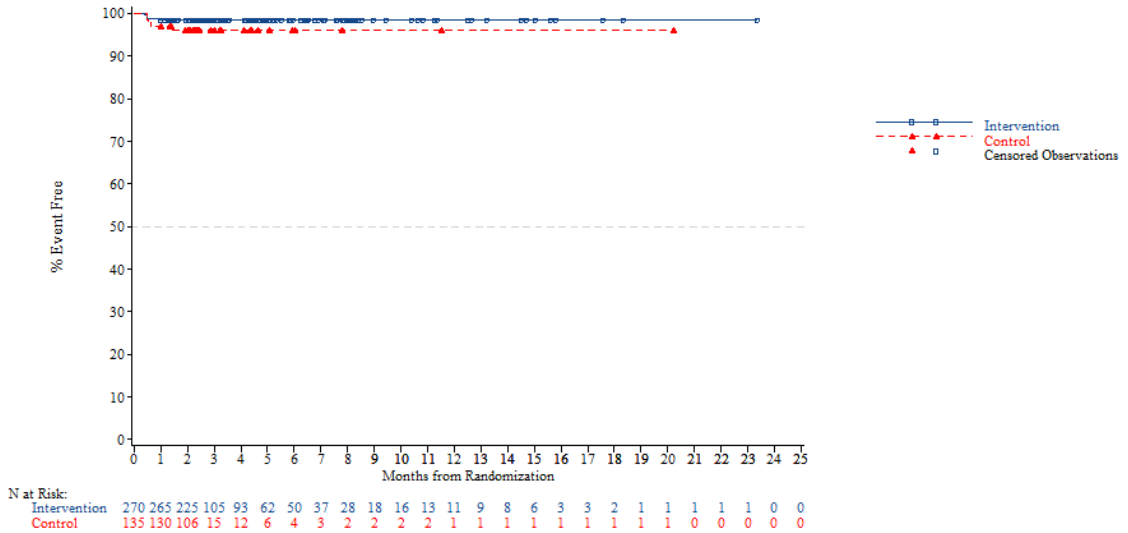
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyperglycaemia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

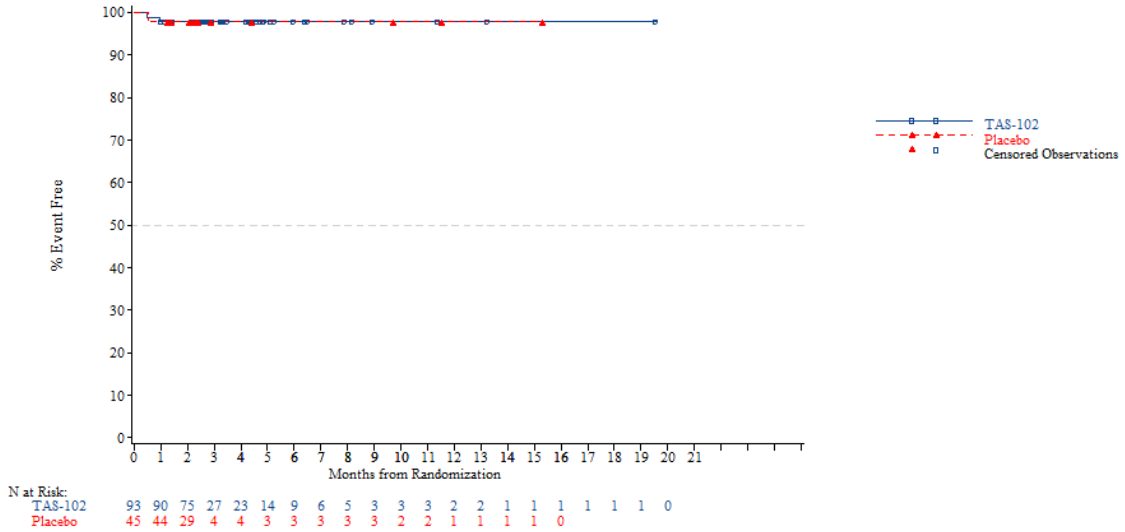


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyperglycaemia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

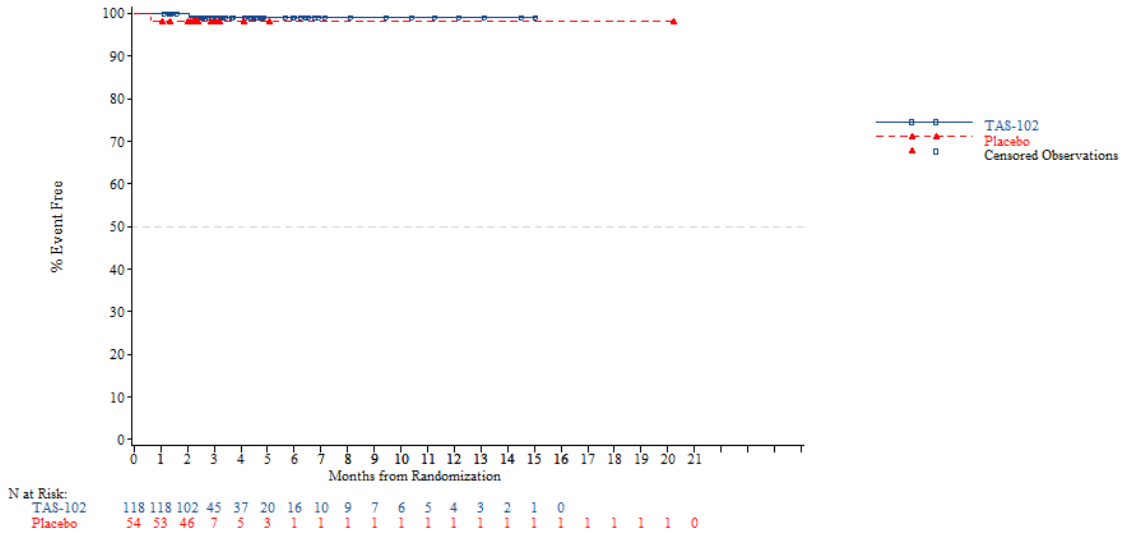
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyperglycaemia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

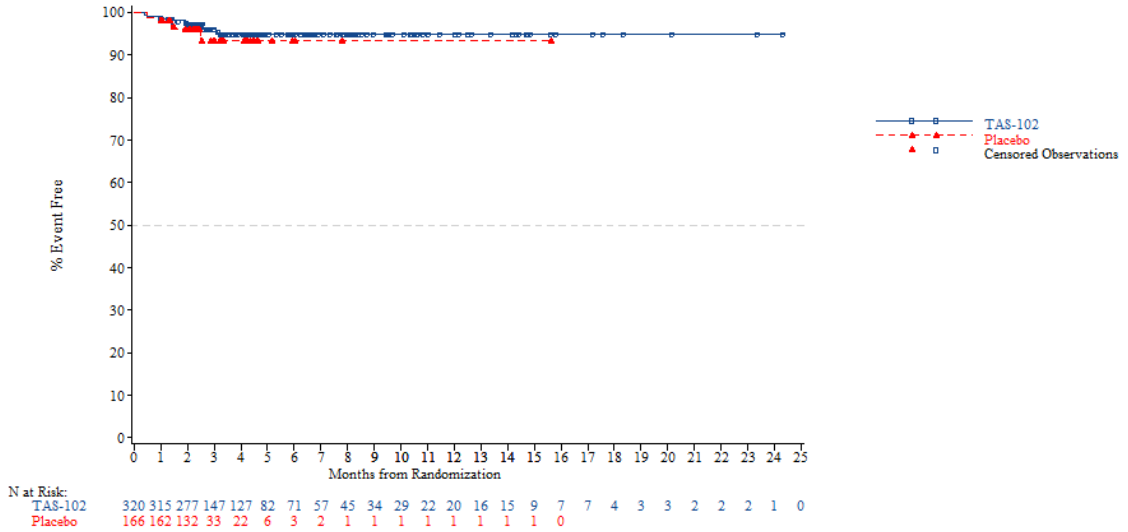


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyperglycaemia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

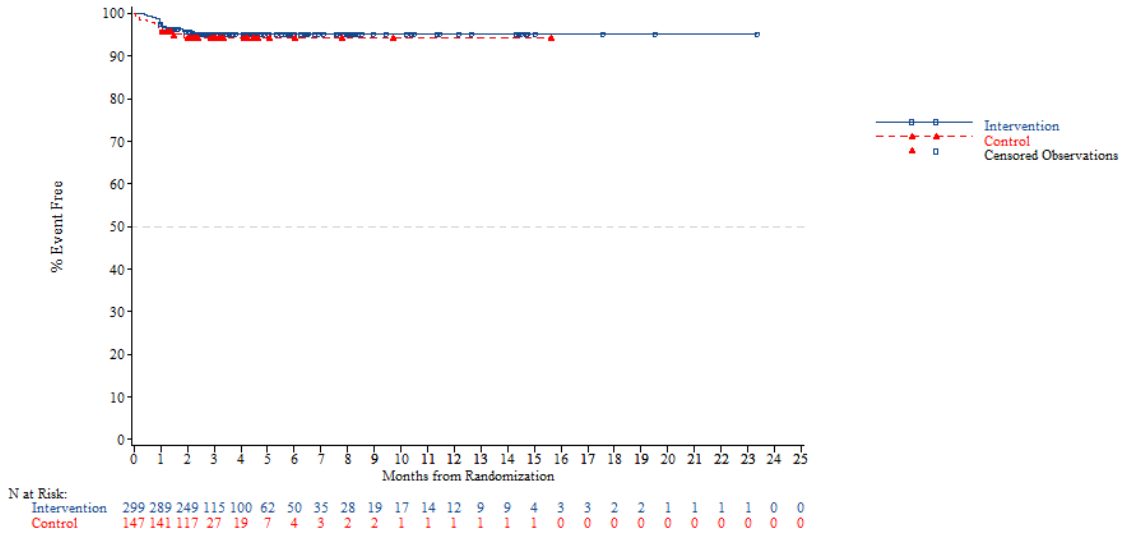
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyperglycaemia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

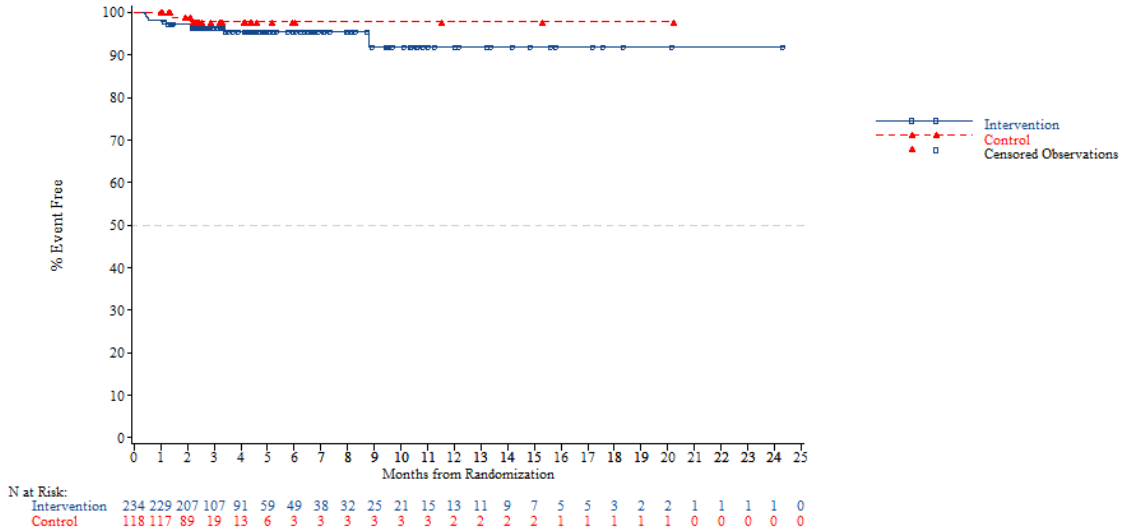


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

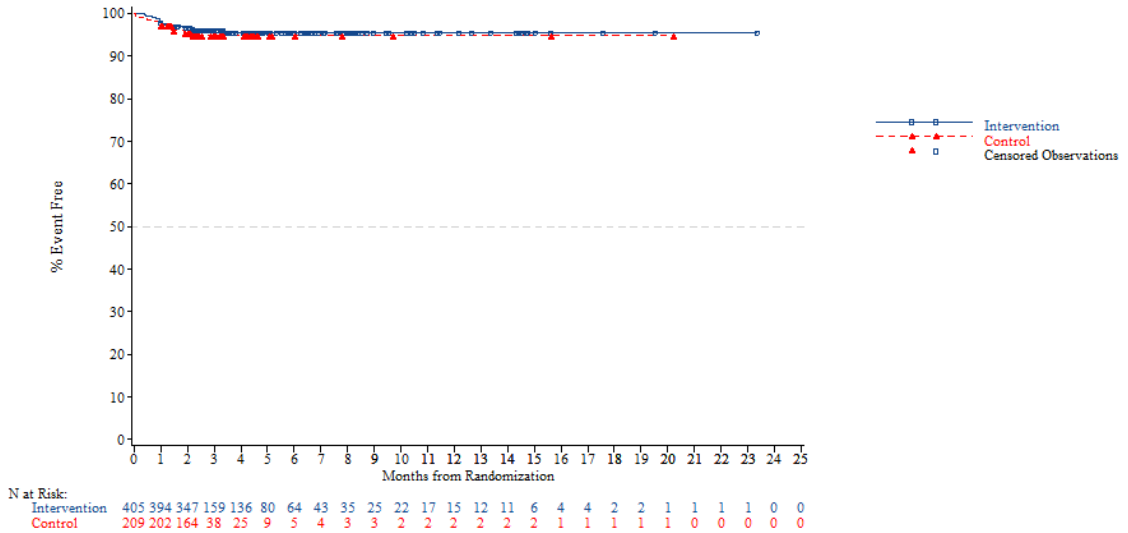
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

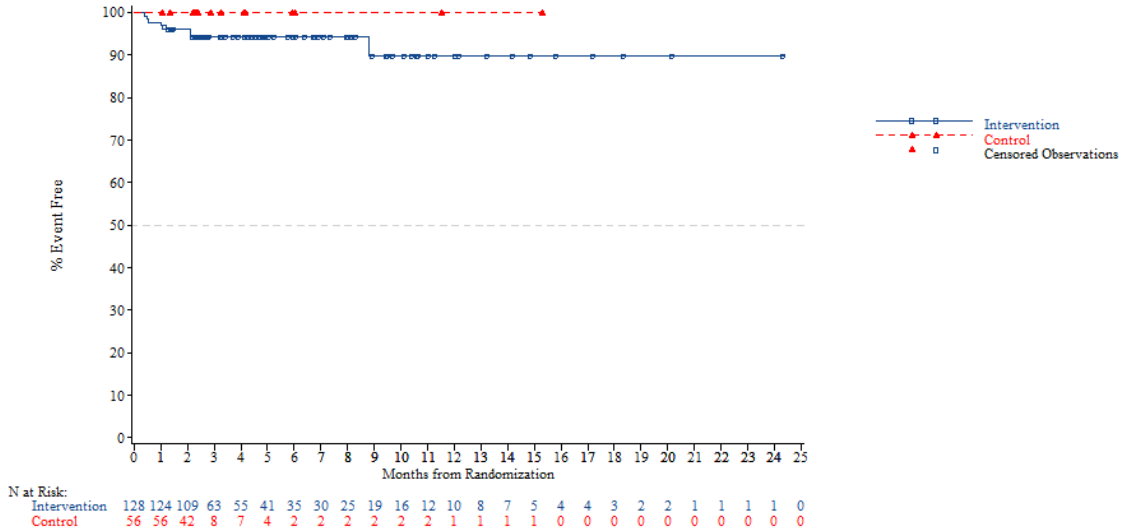


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

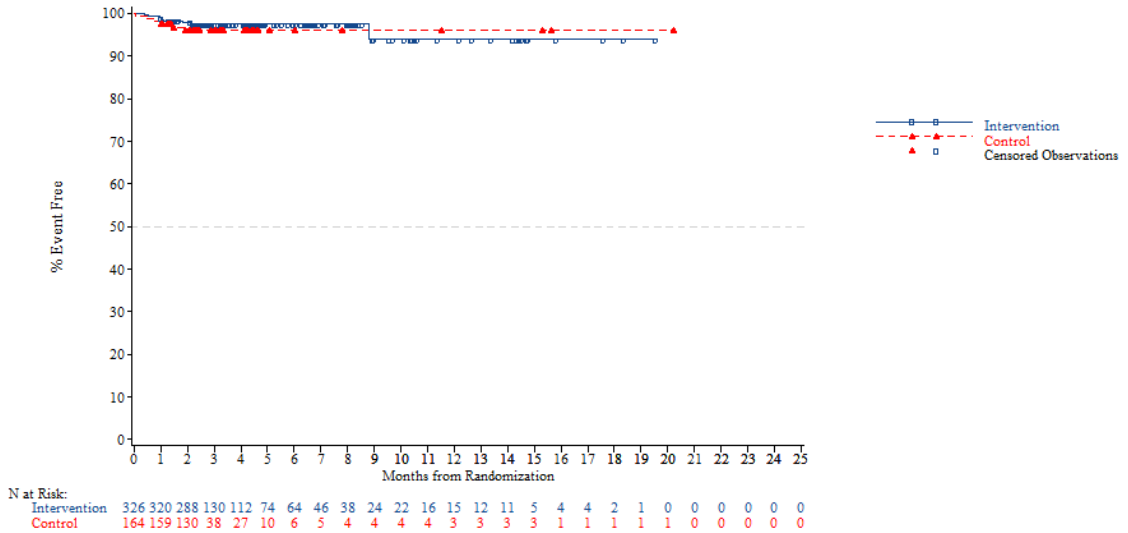
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

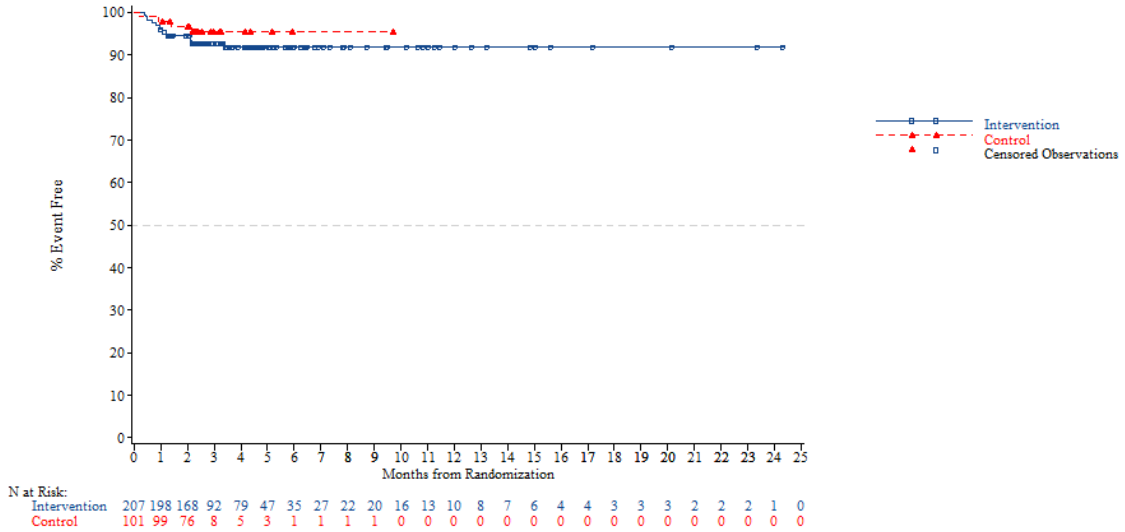


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

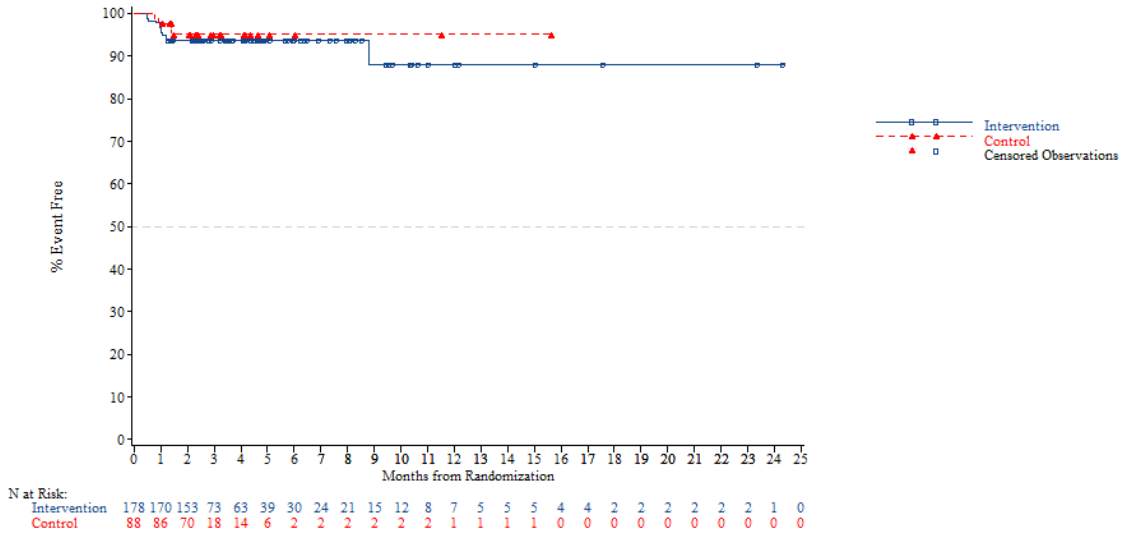
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

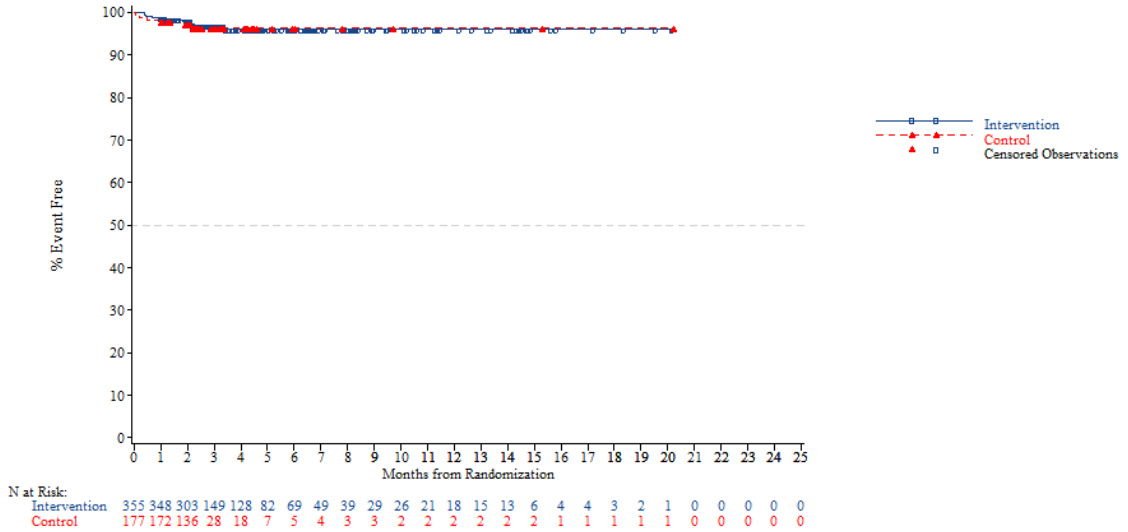


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

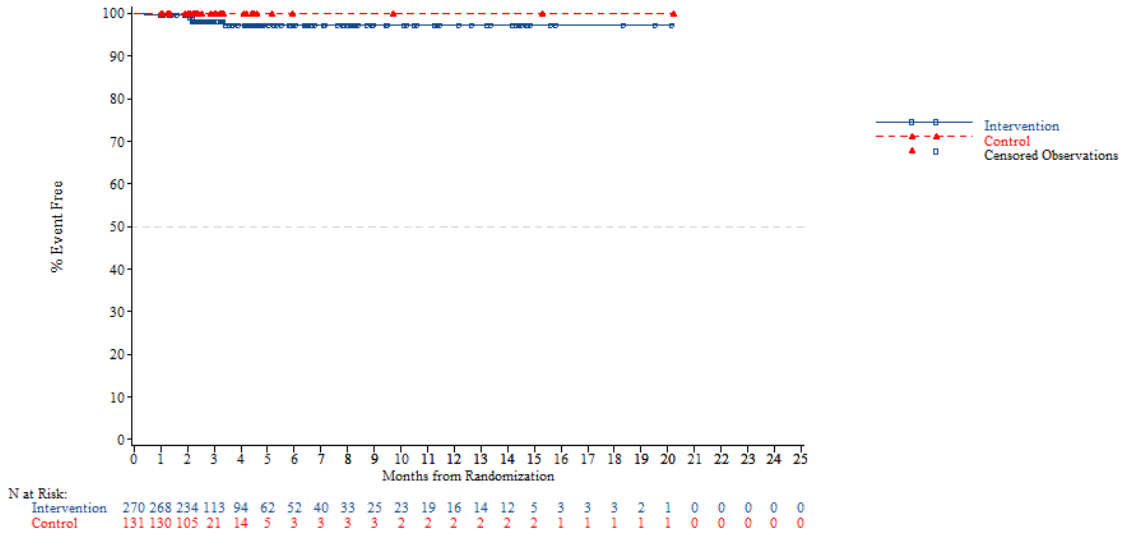
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

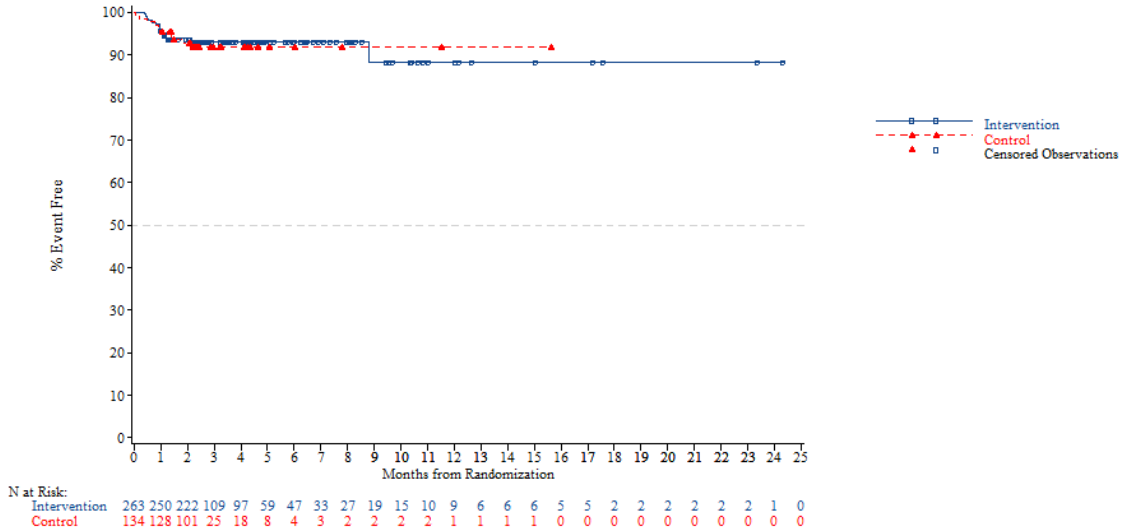


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

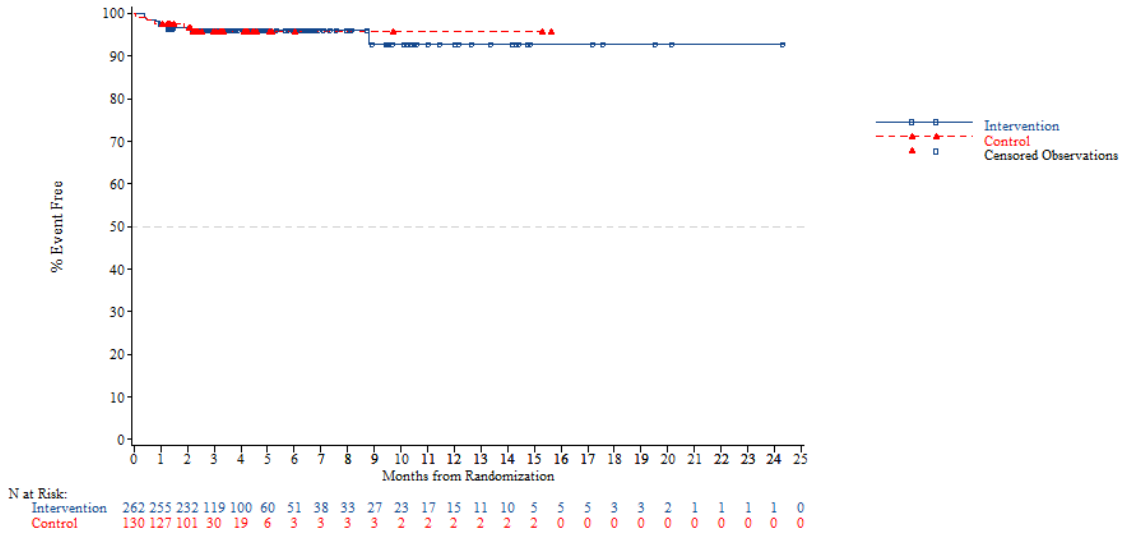
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

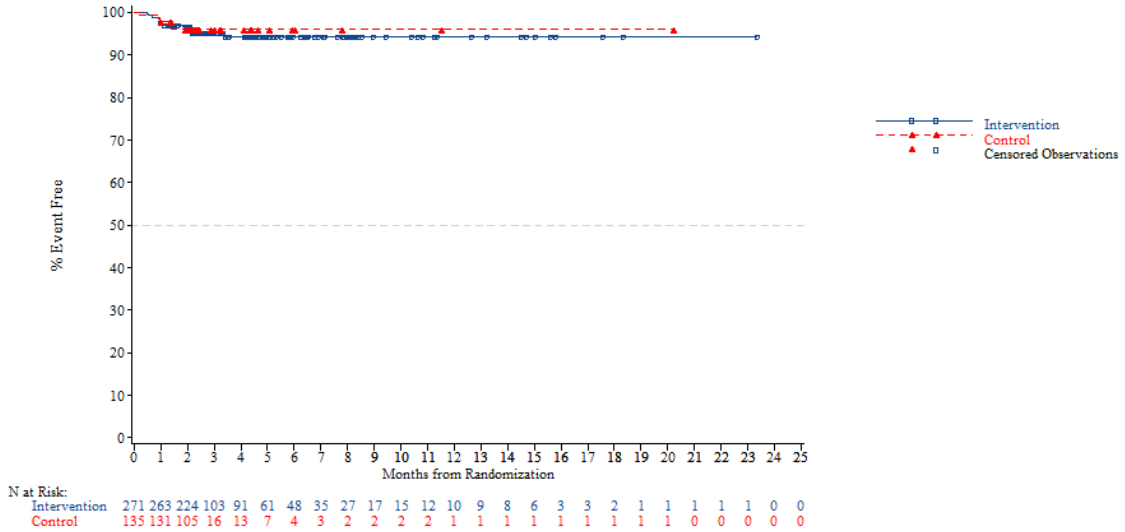


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

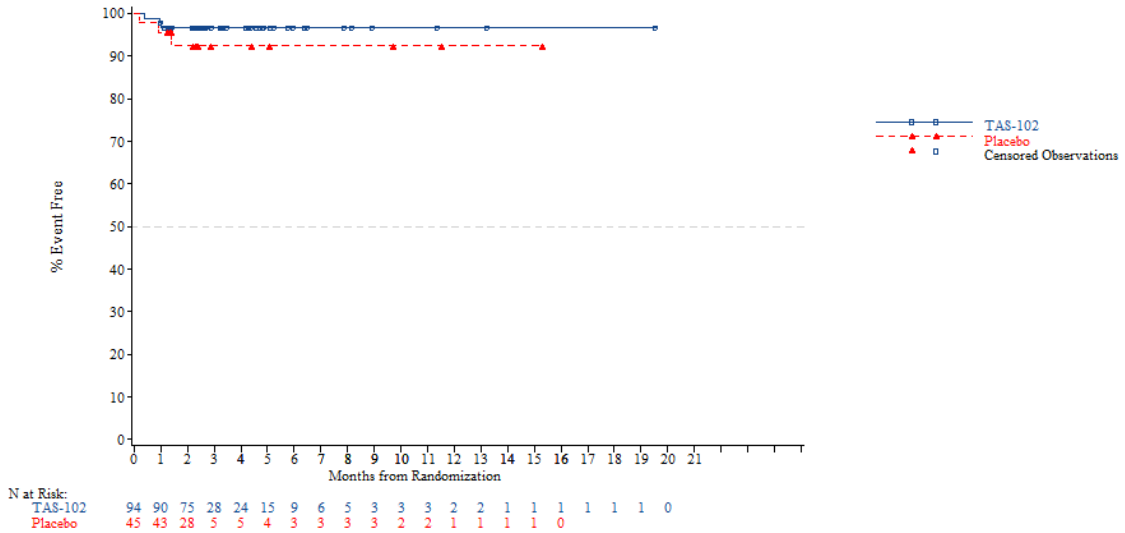
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

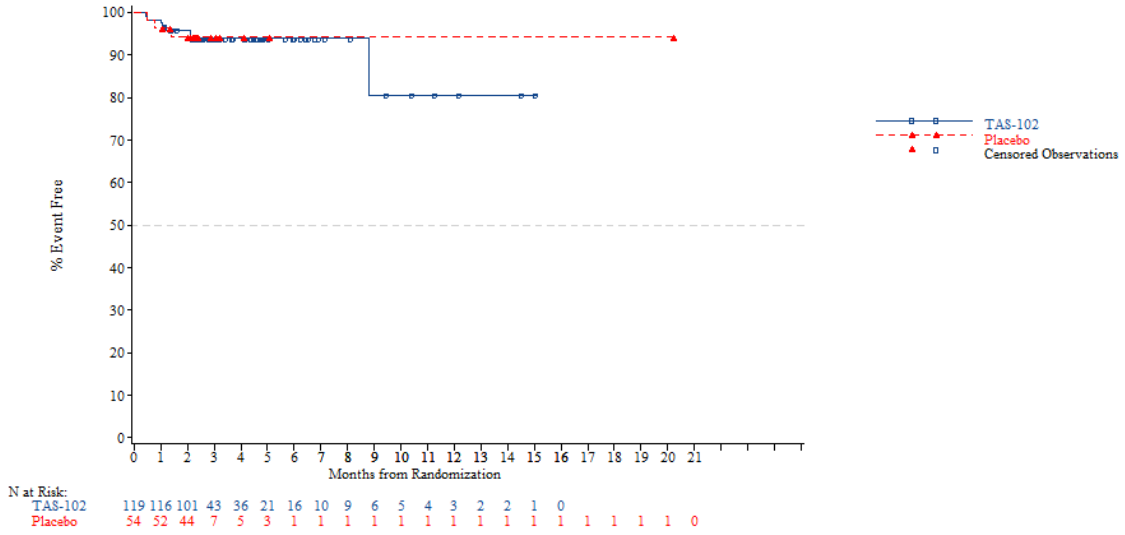


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

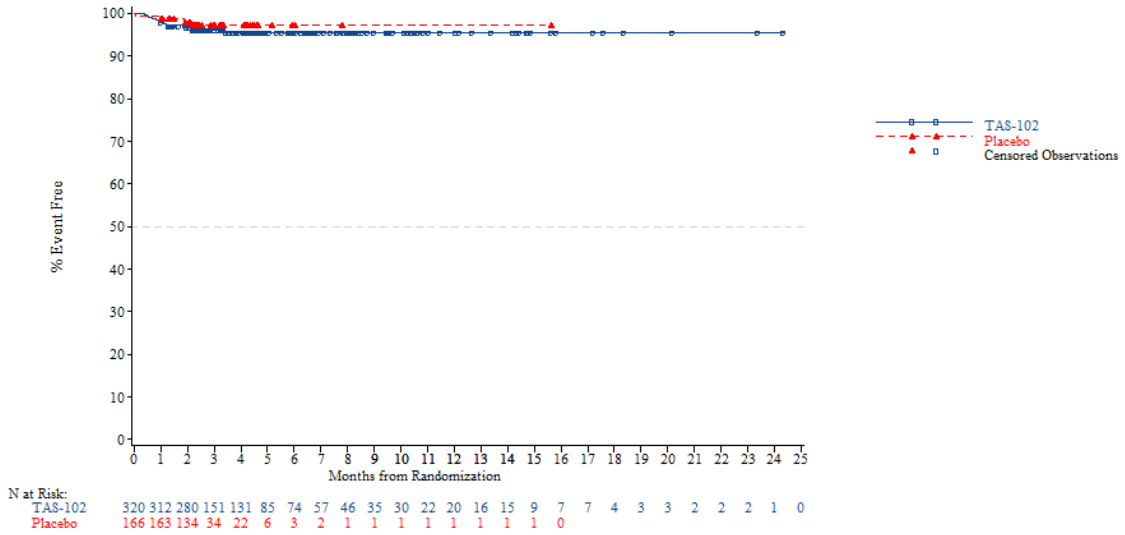
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

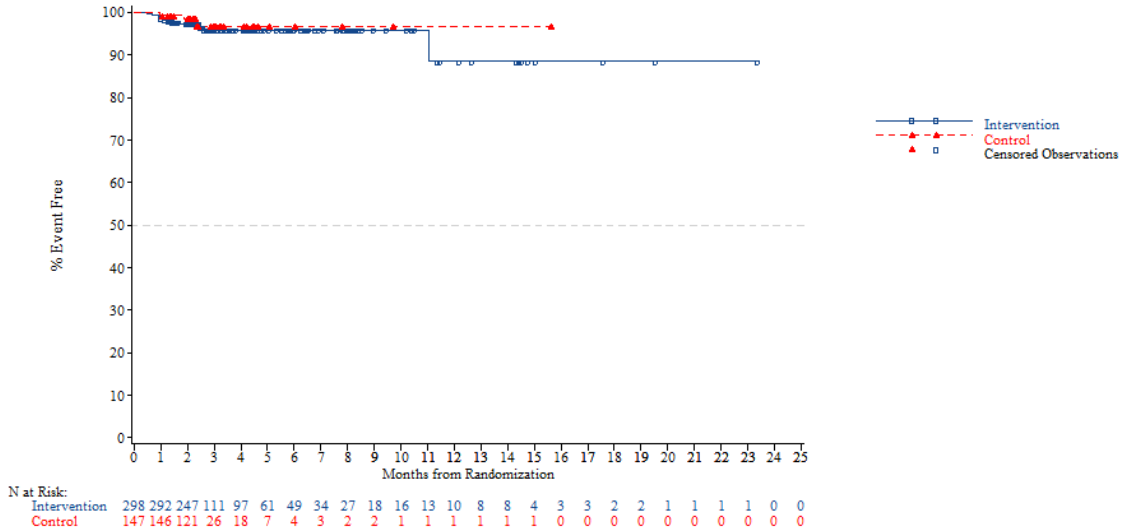


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

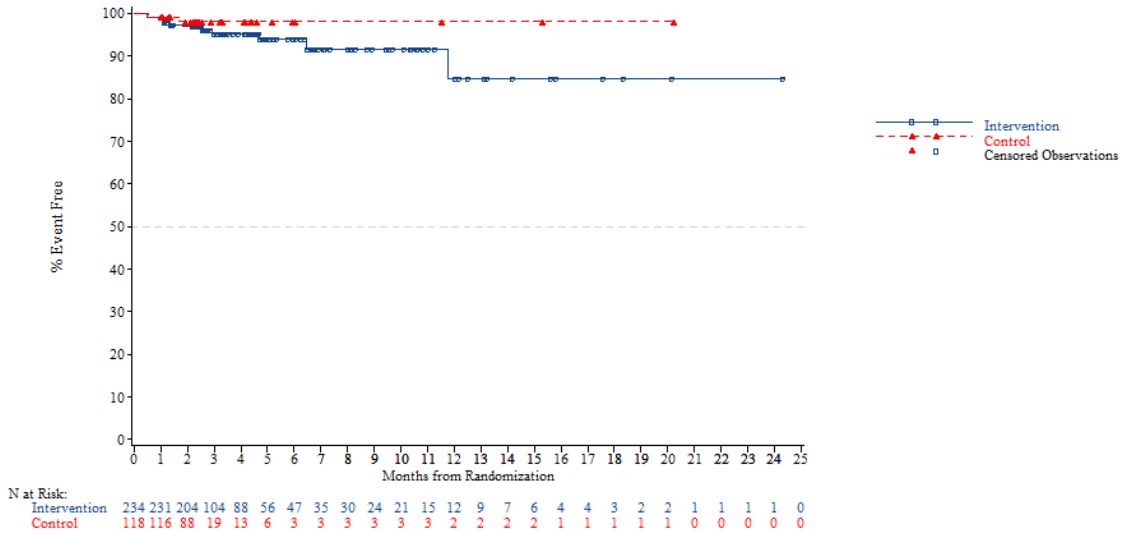
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

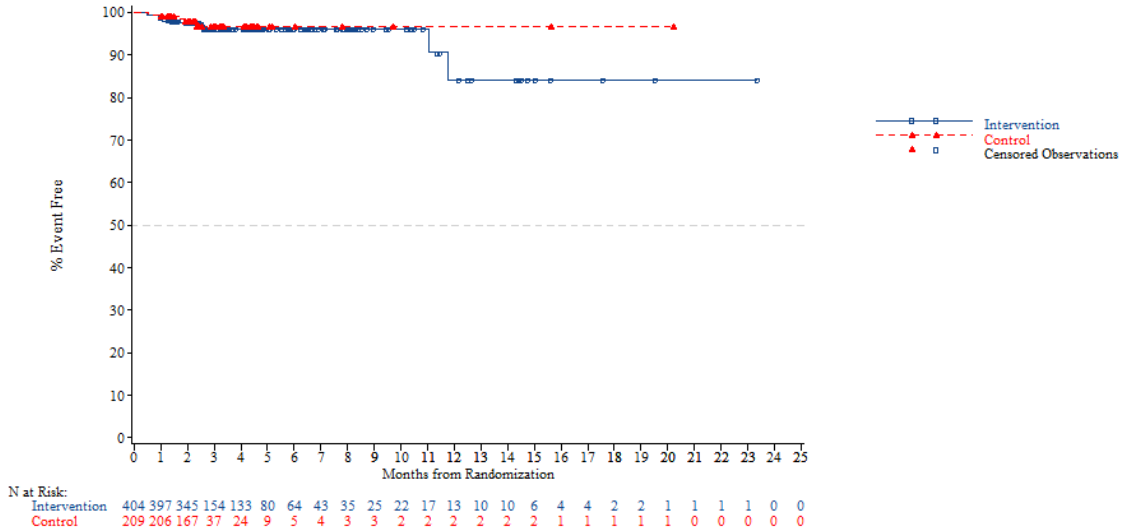


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

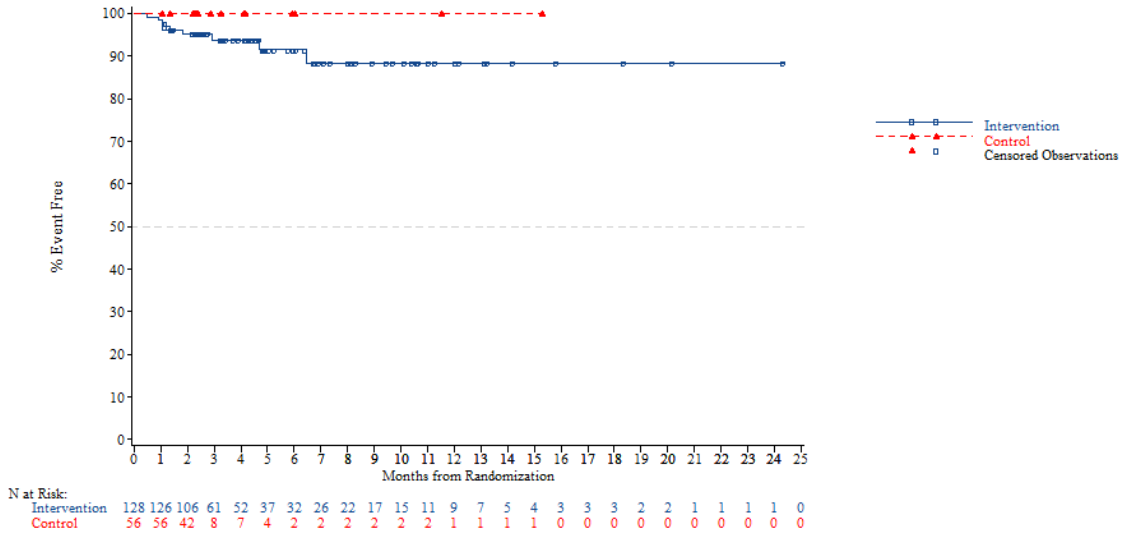
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

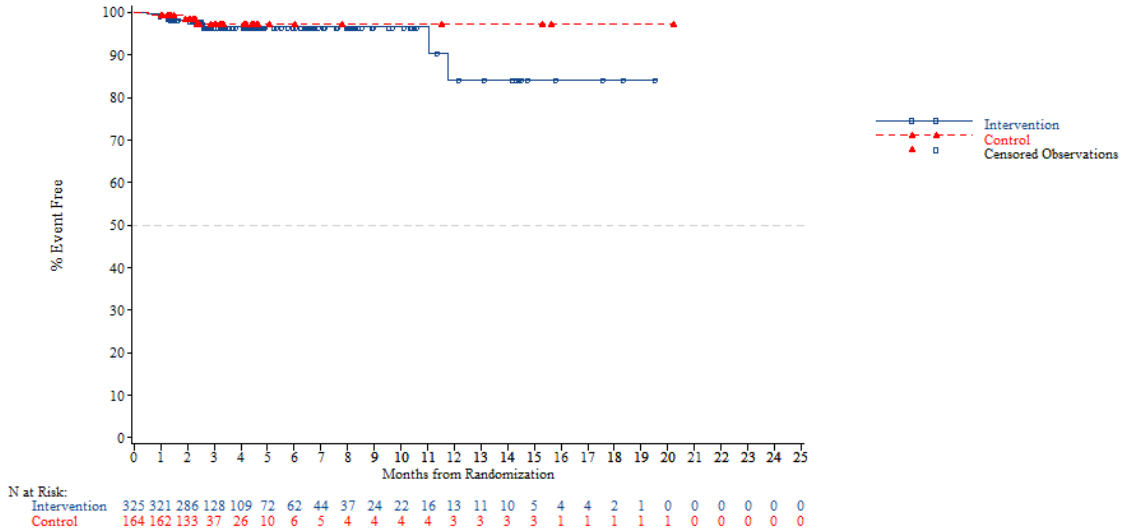


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

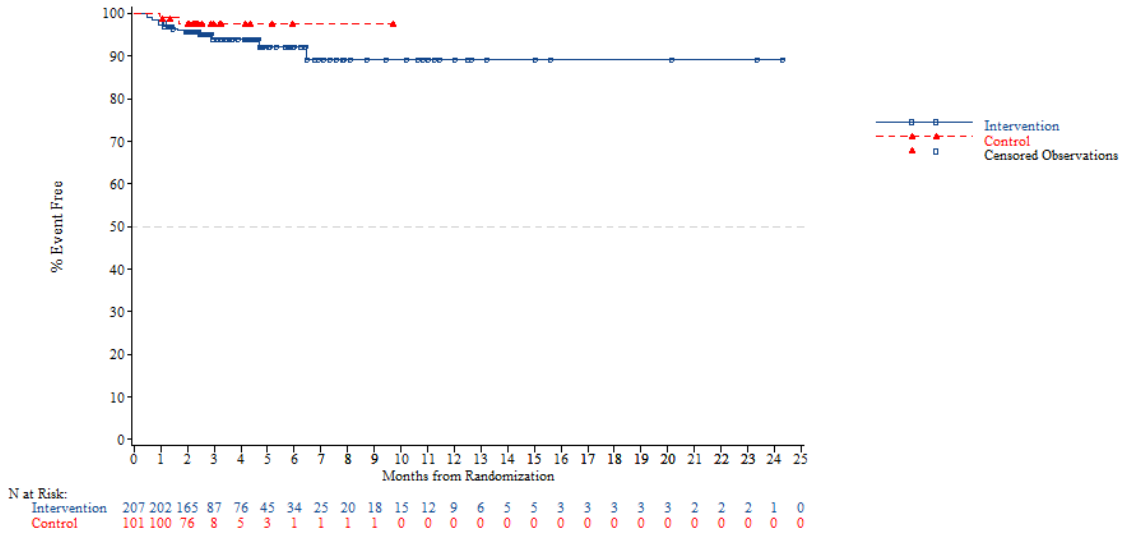
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

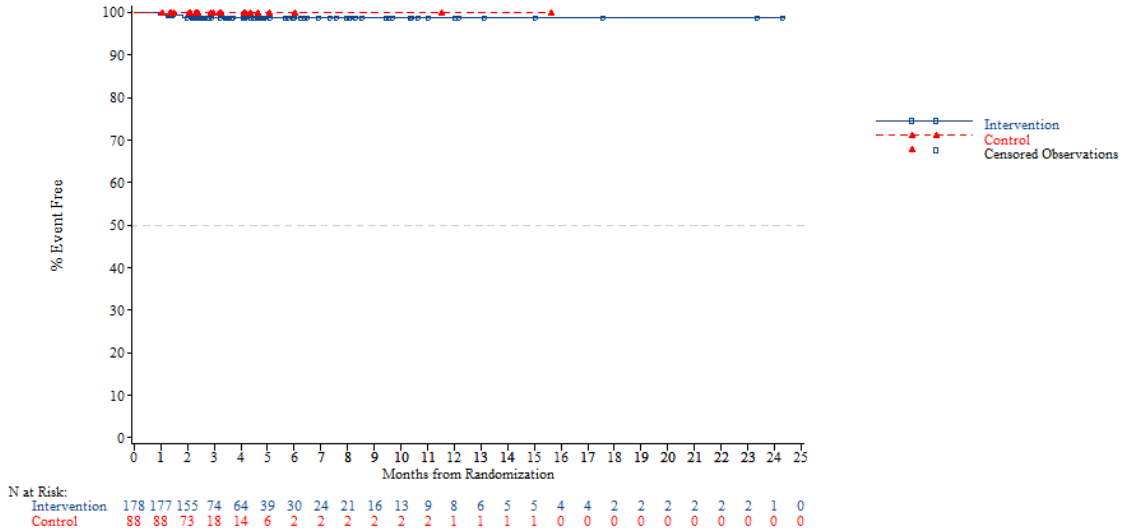


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

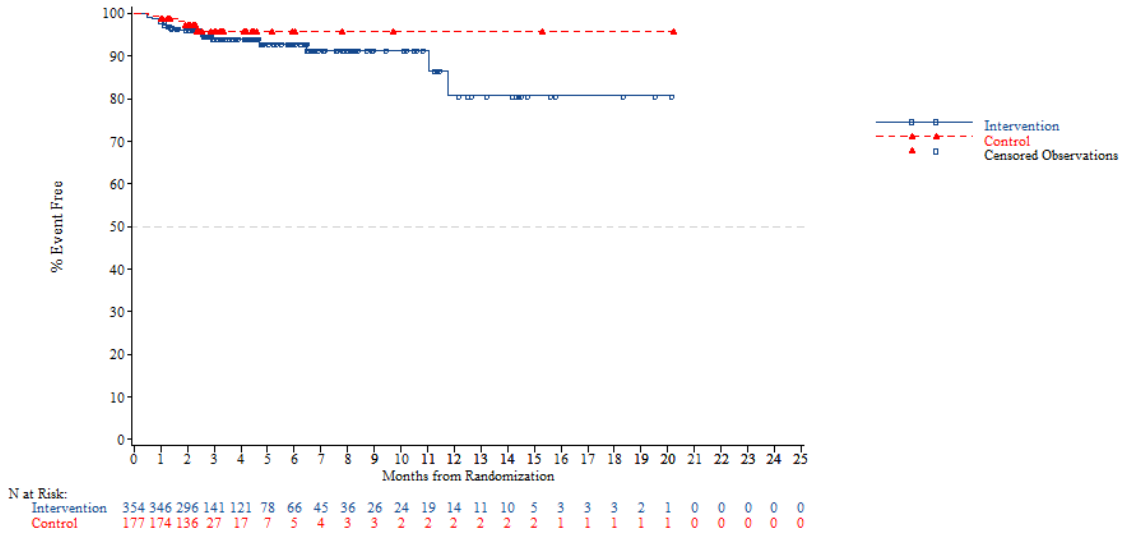
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

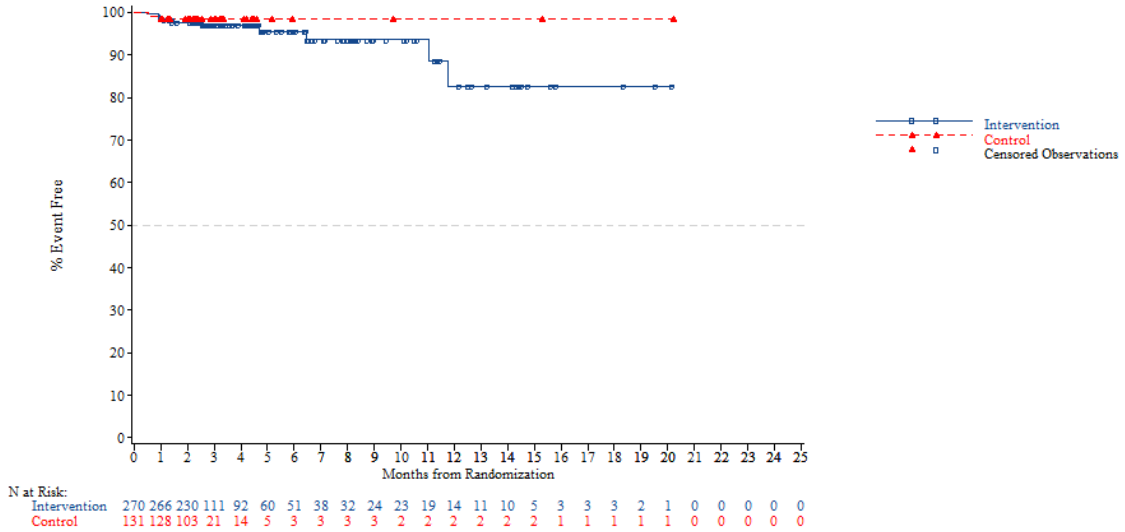


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

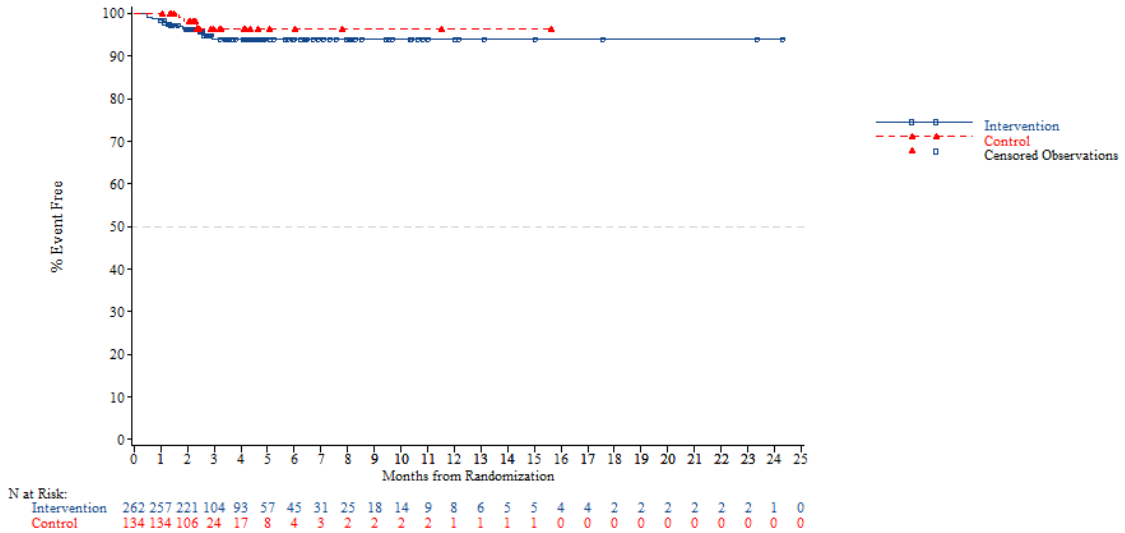
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

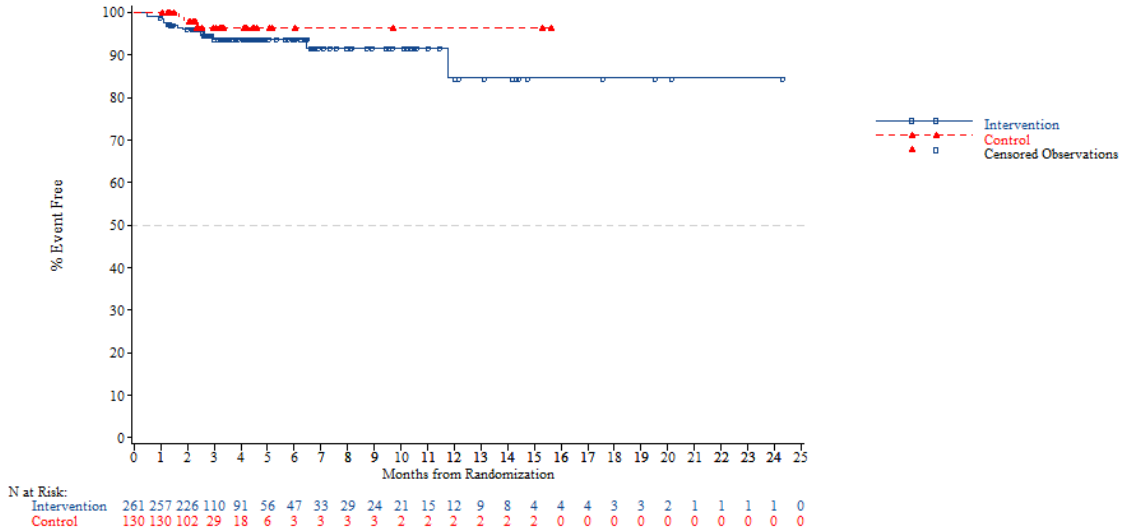


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

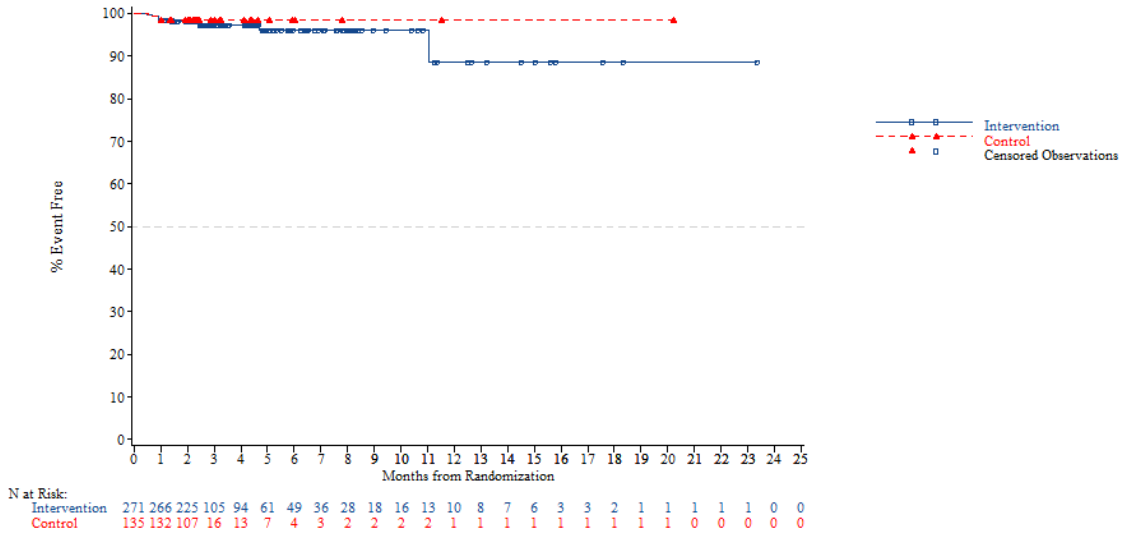
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

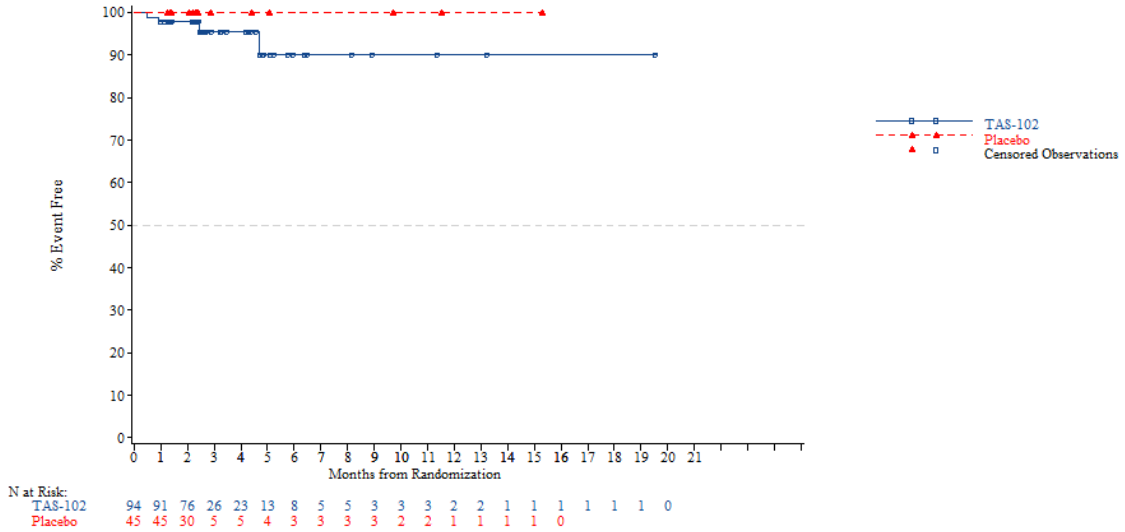


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

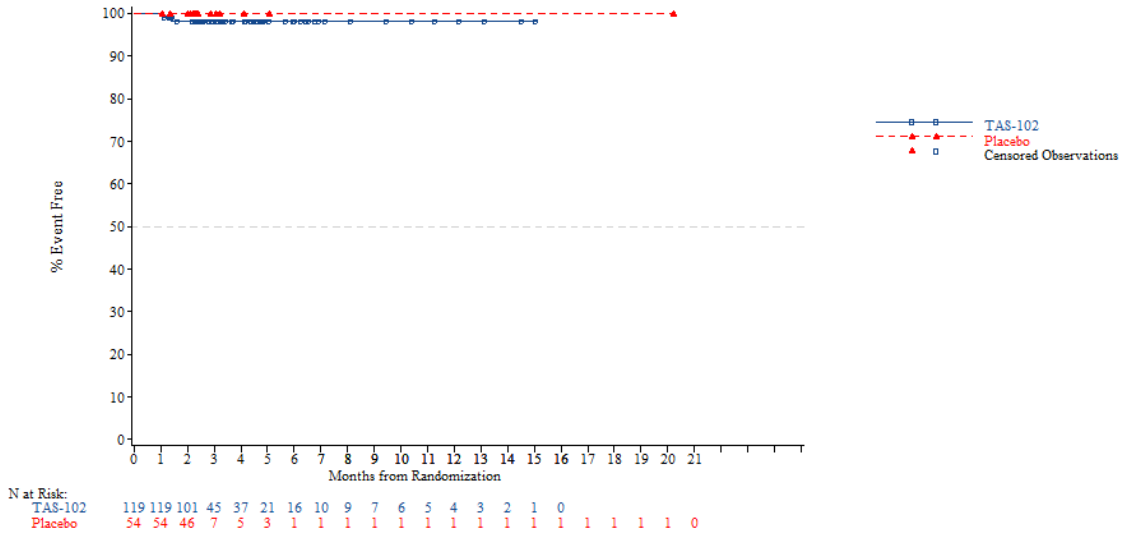
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

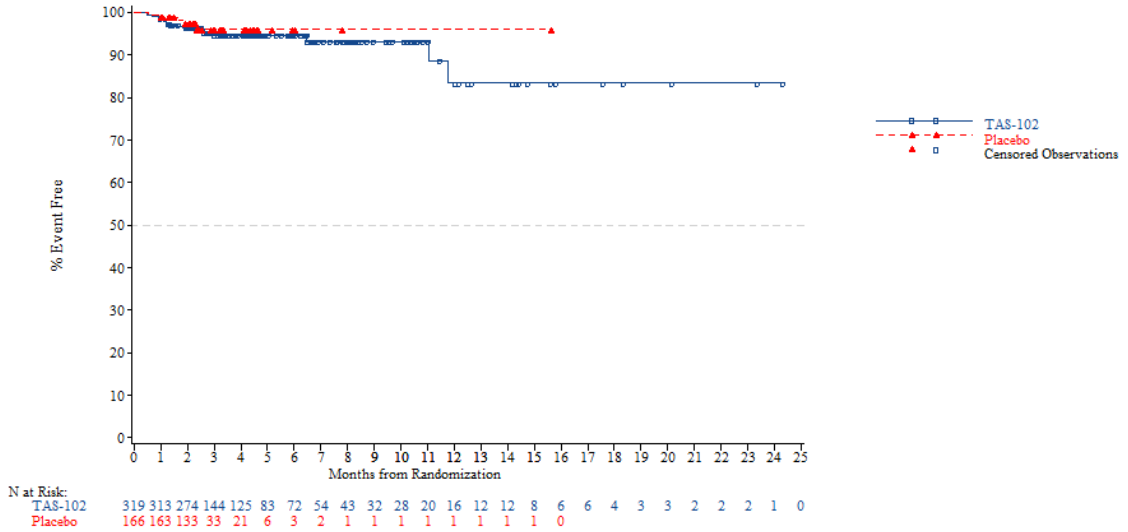


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

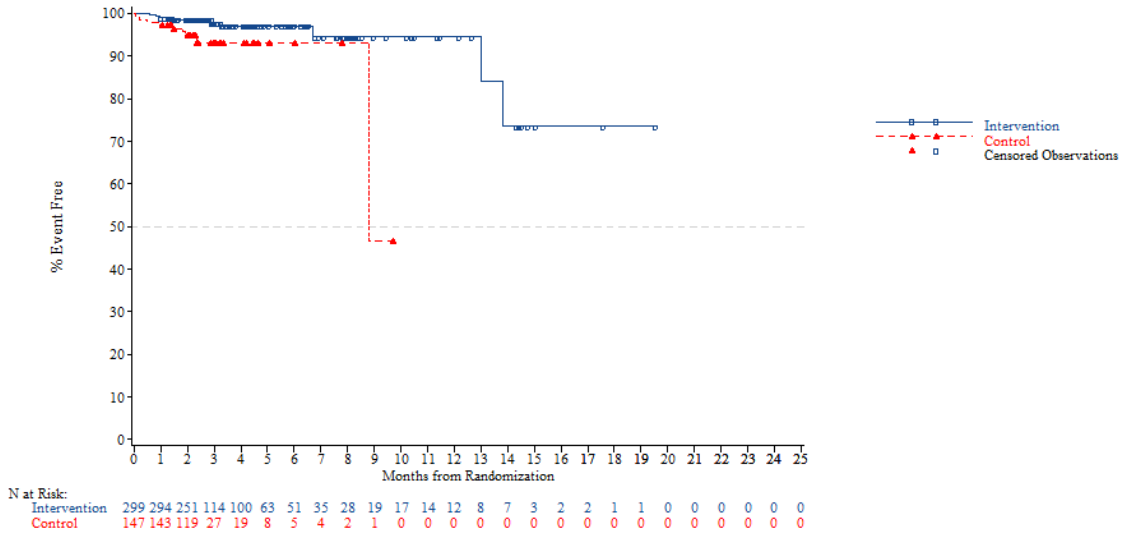
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

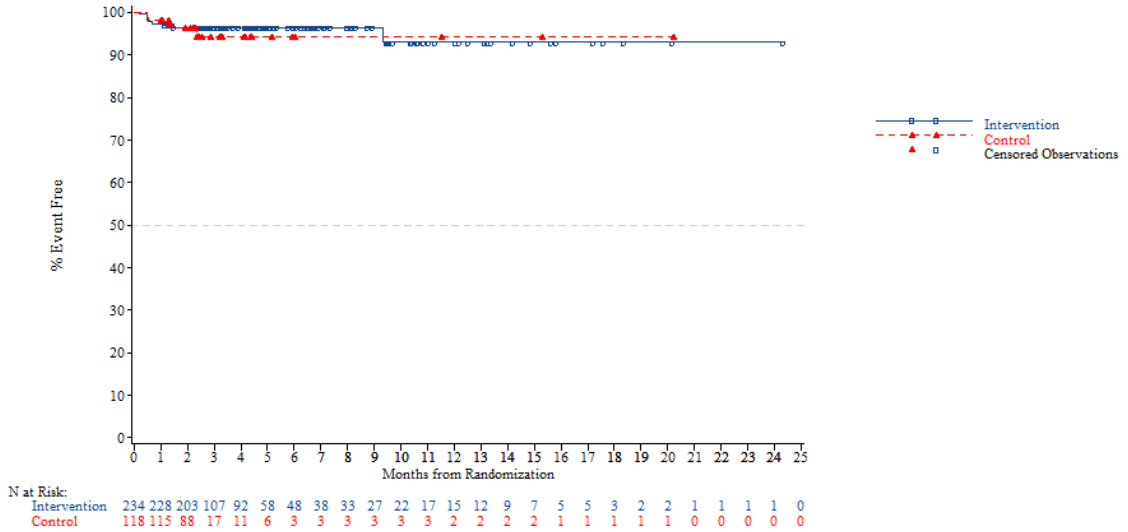


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

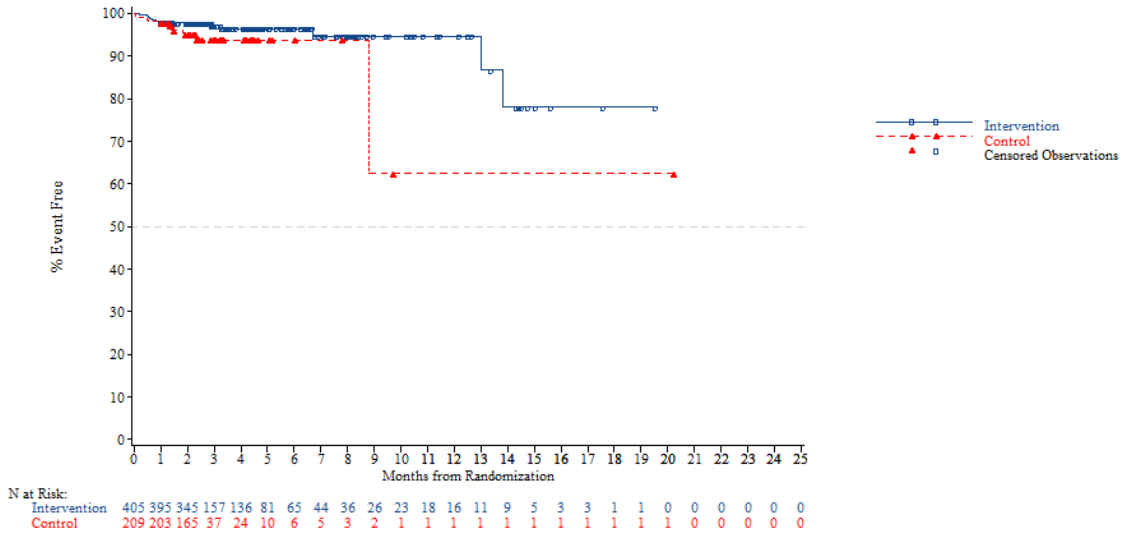
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

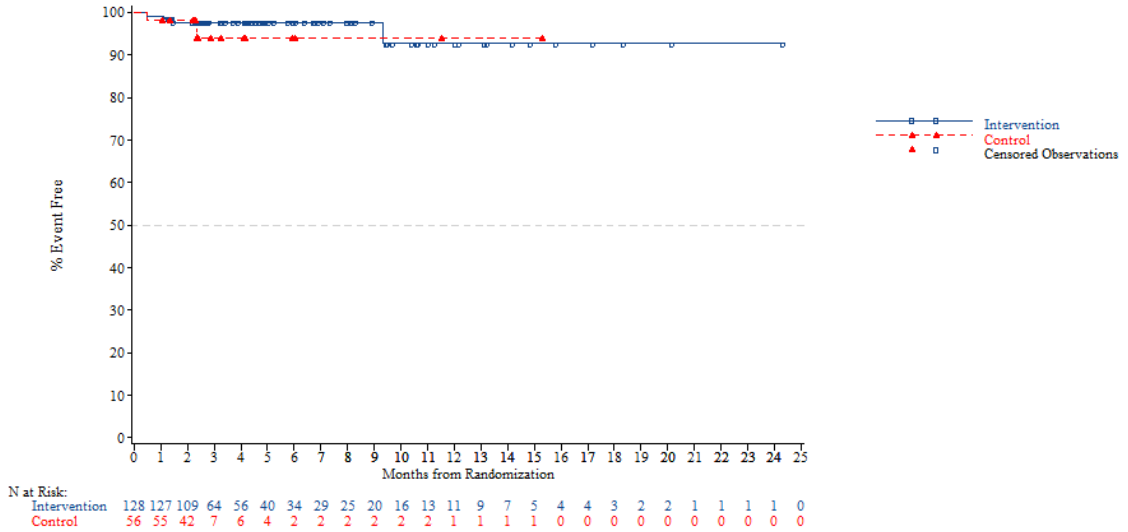


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

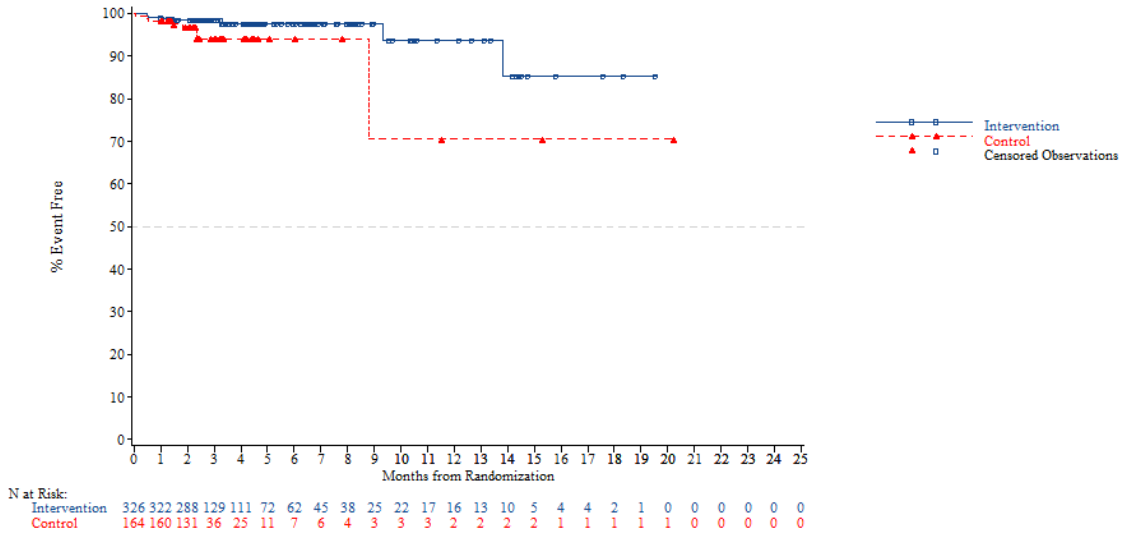
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

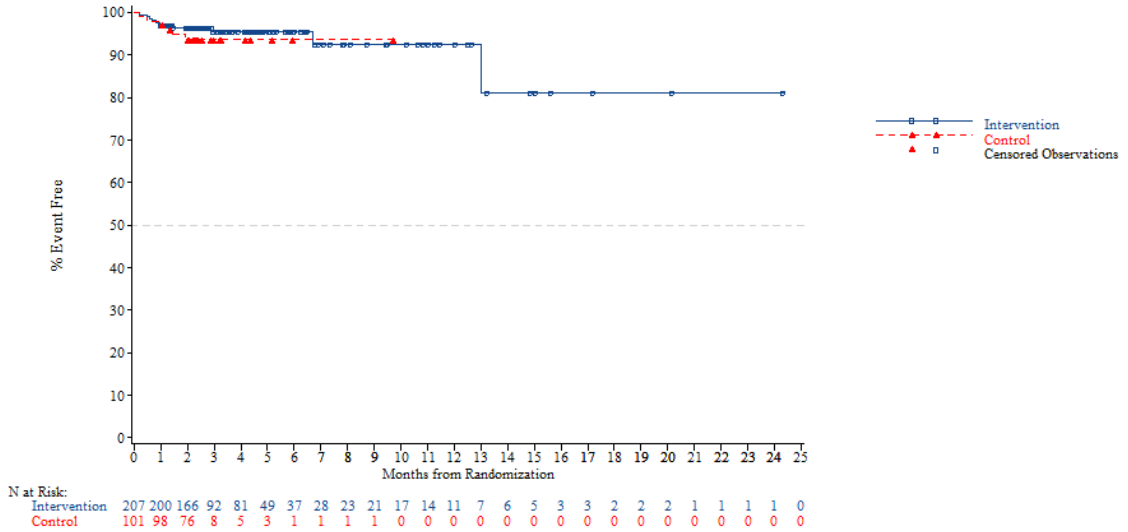


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

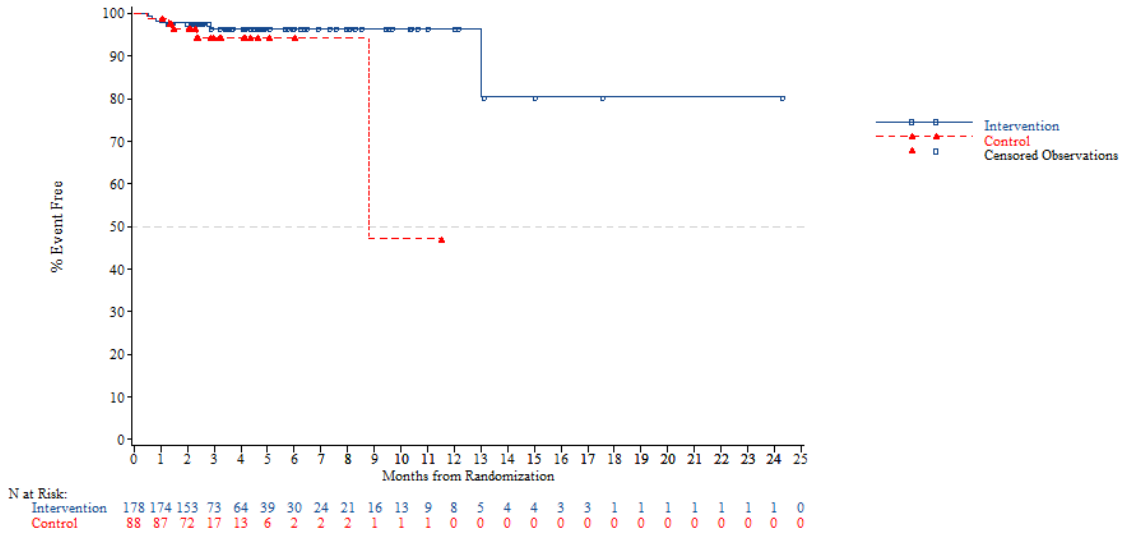
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

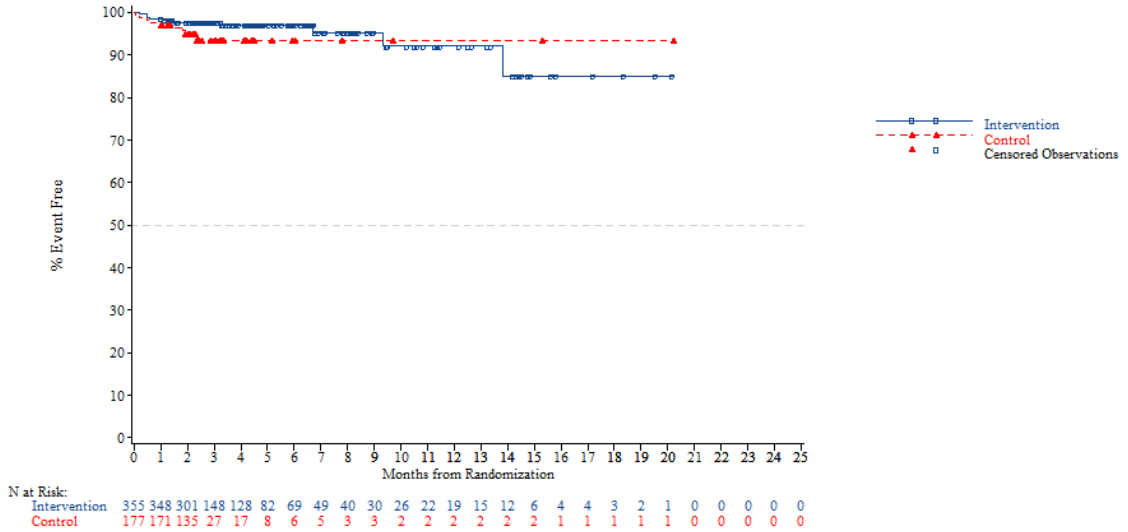


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

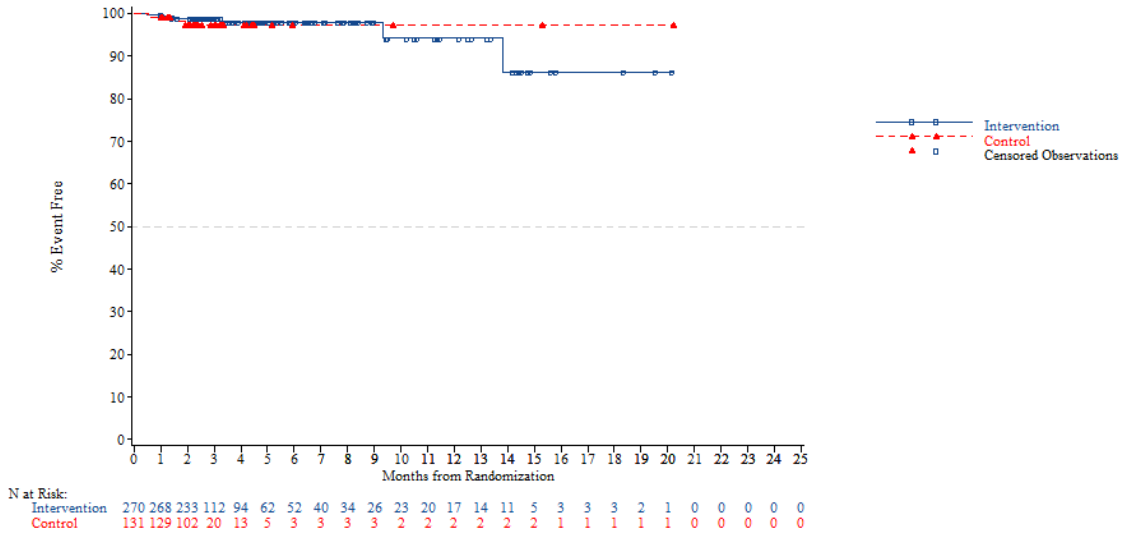
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

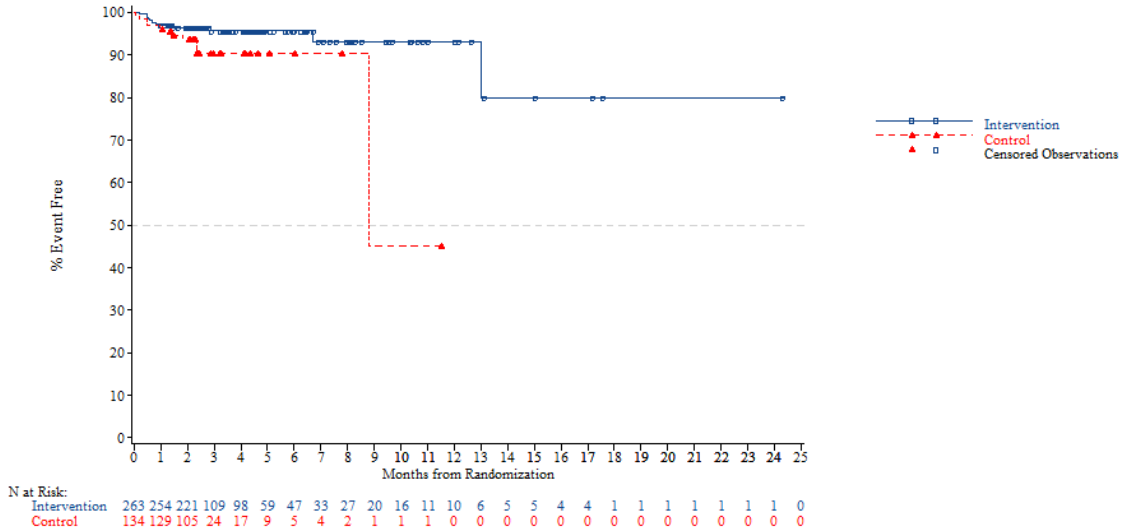


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

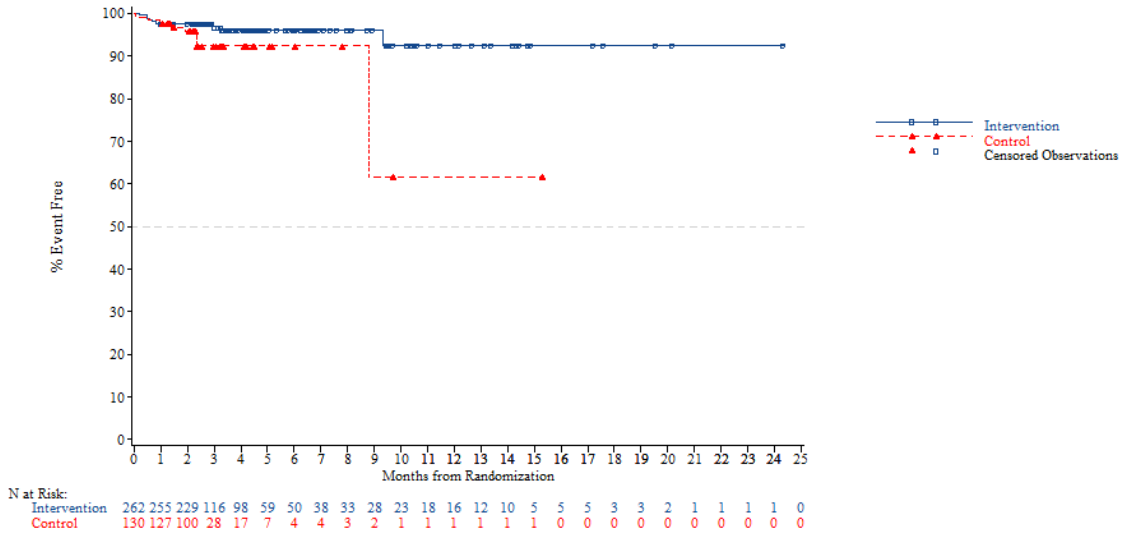
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

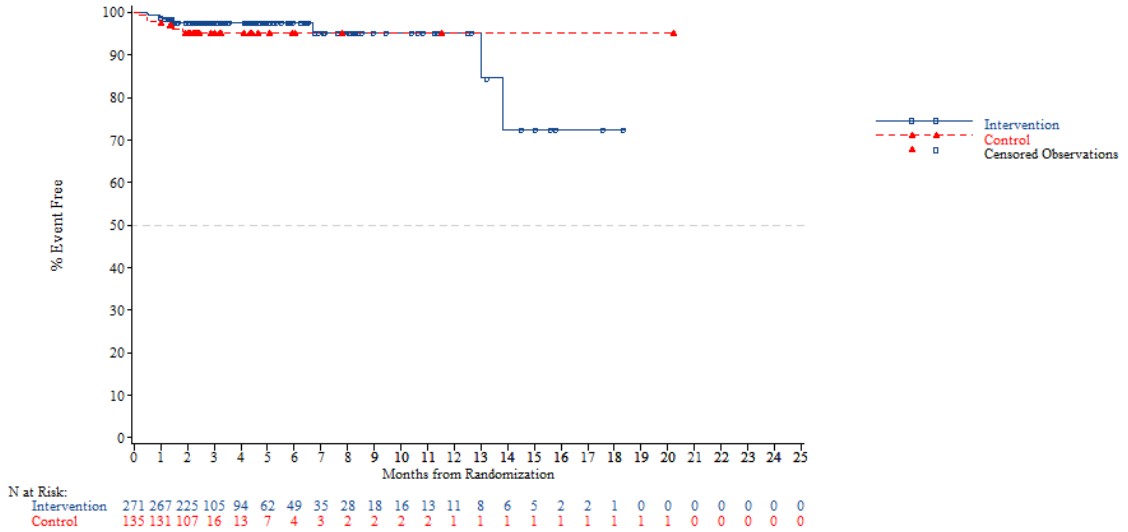


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

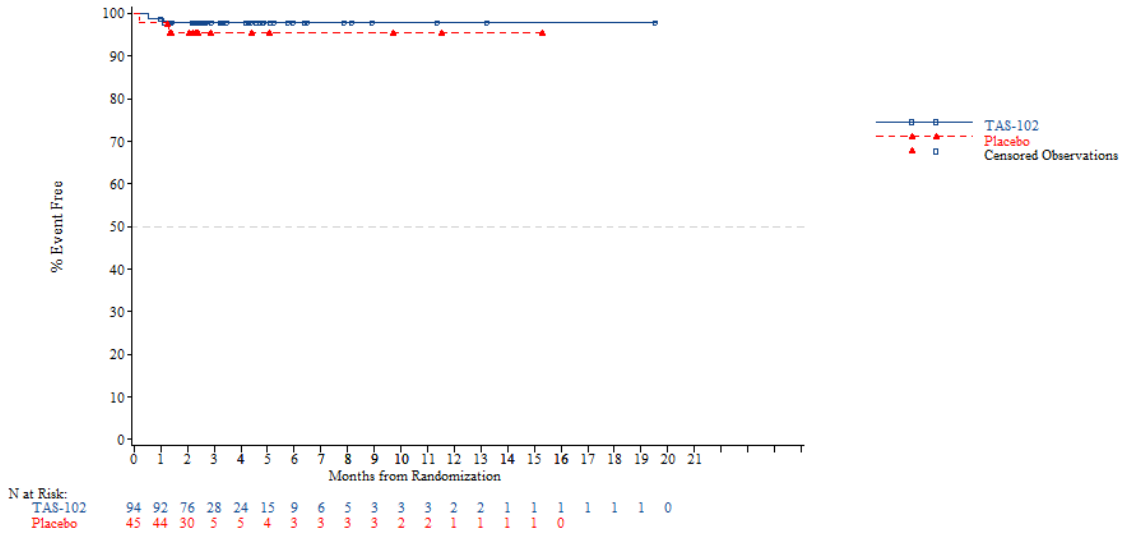
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

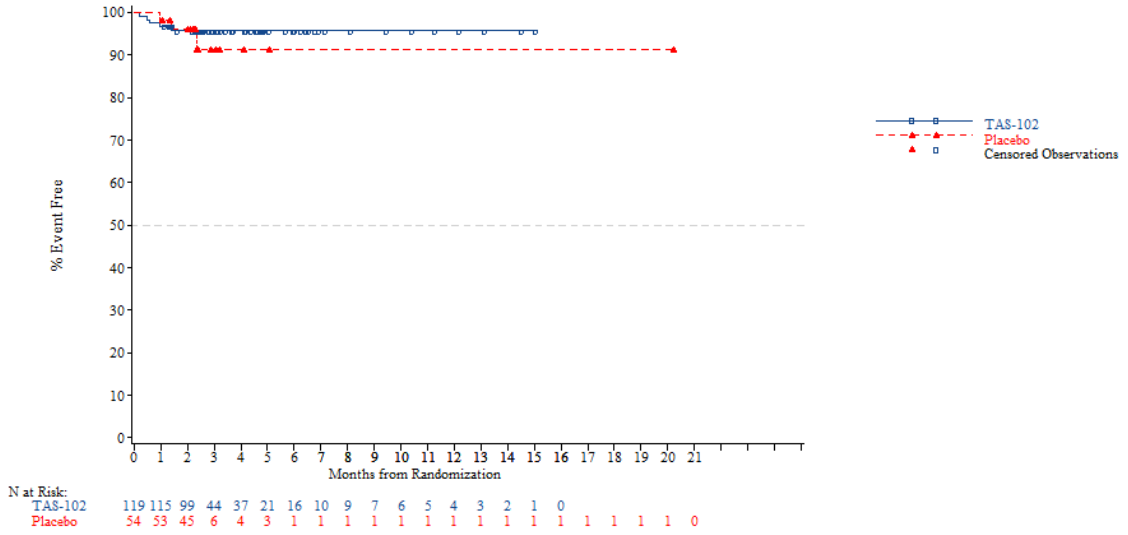


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

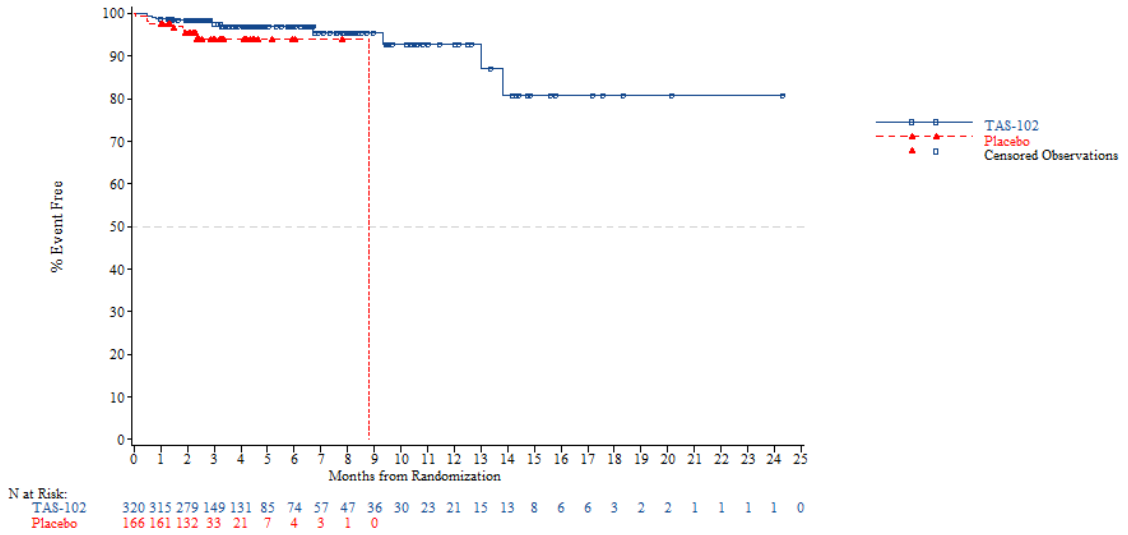
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

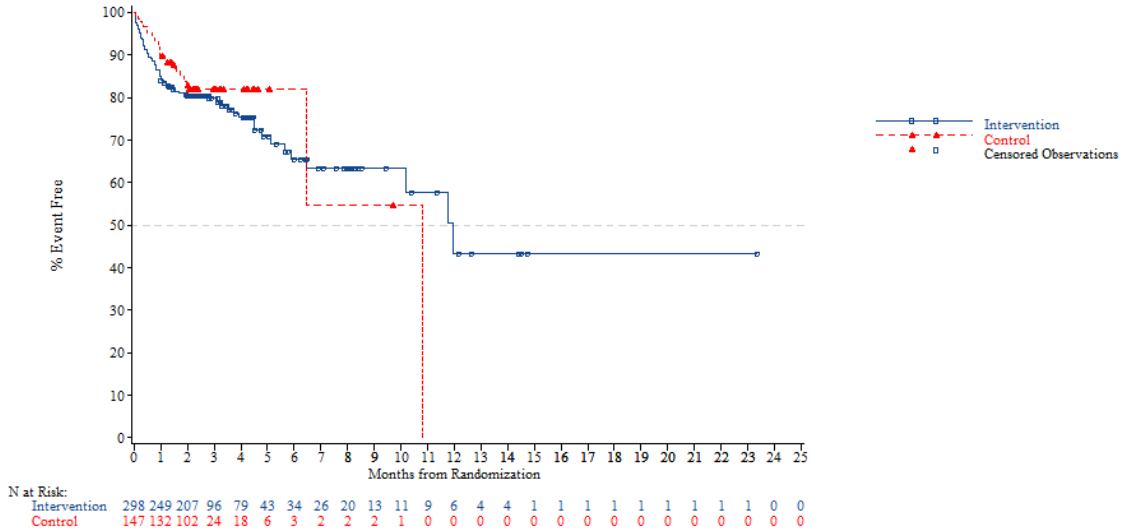


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

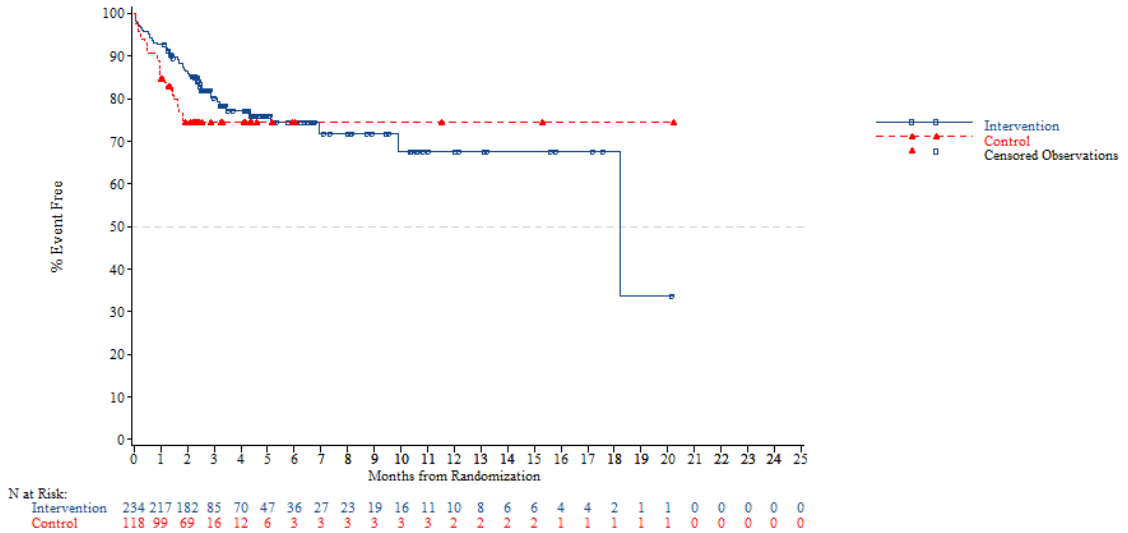
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

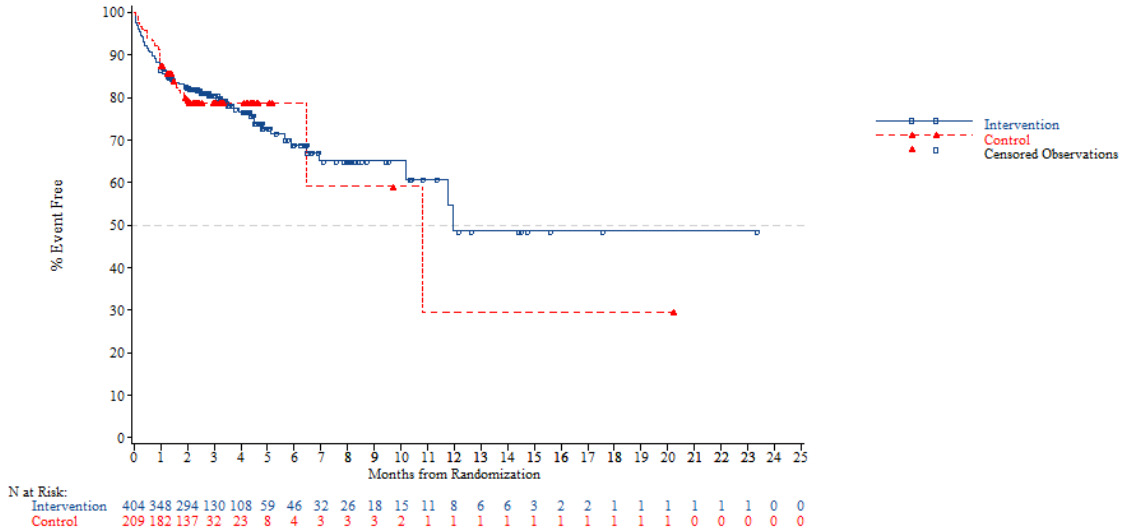


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

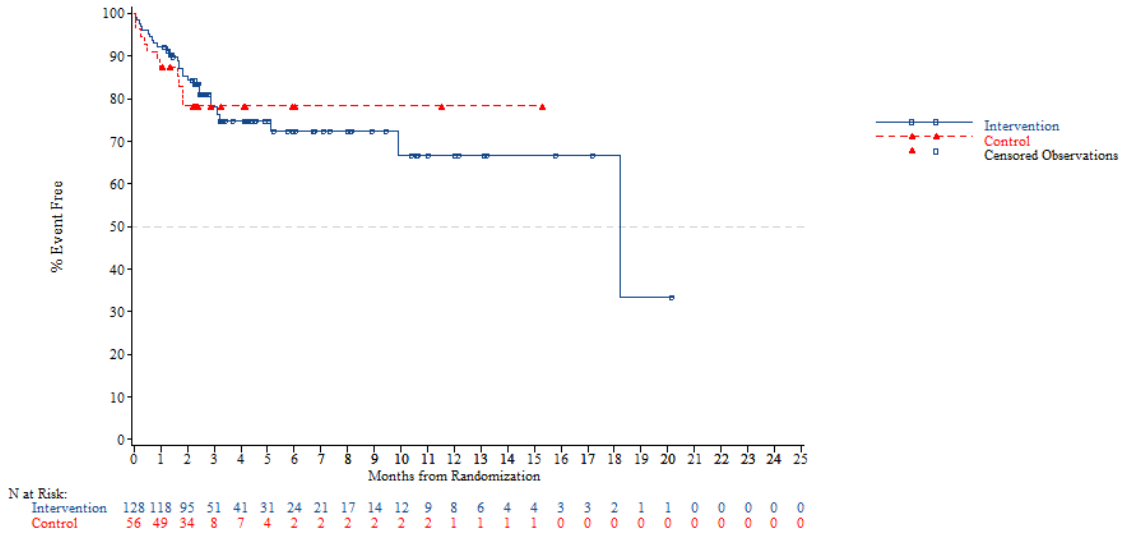
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

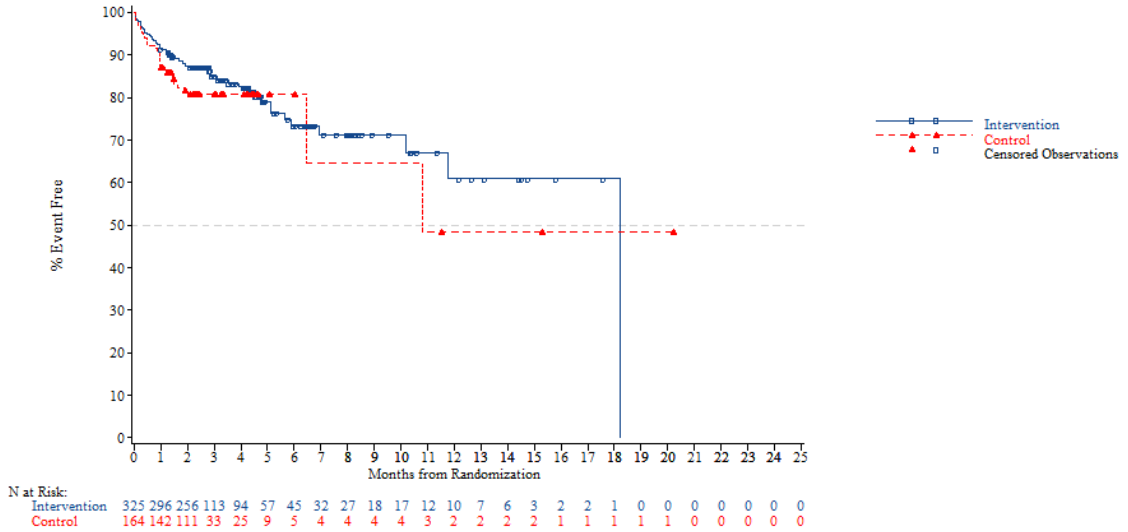


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

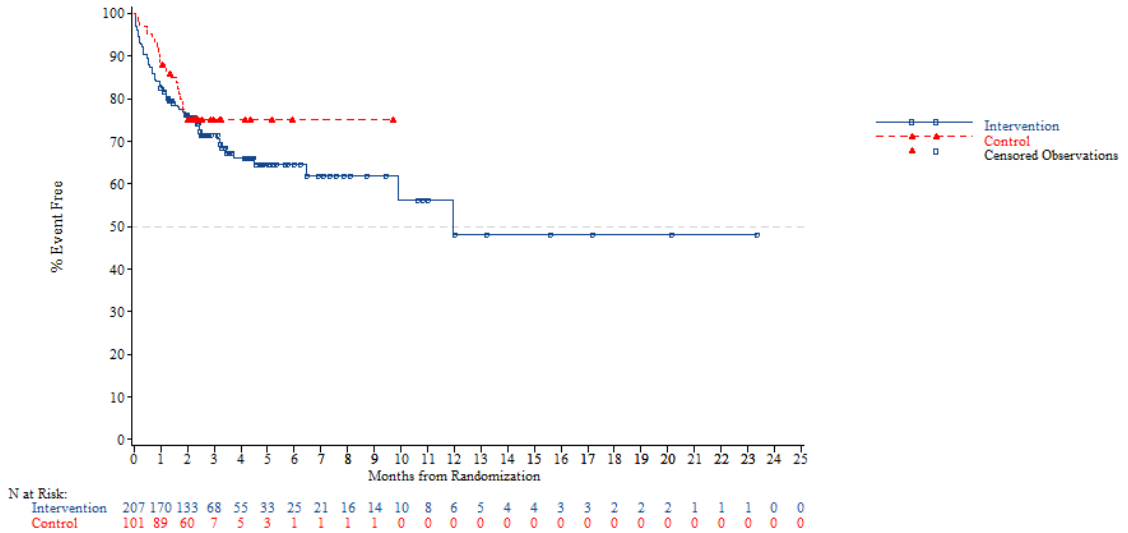
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

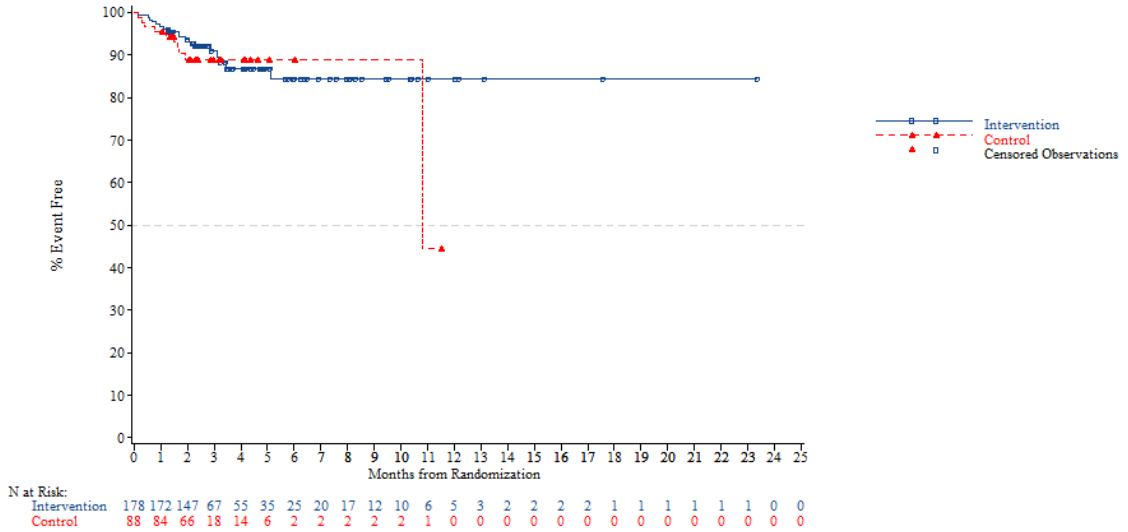


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

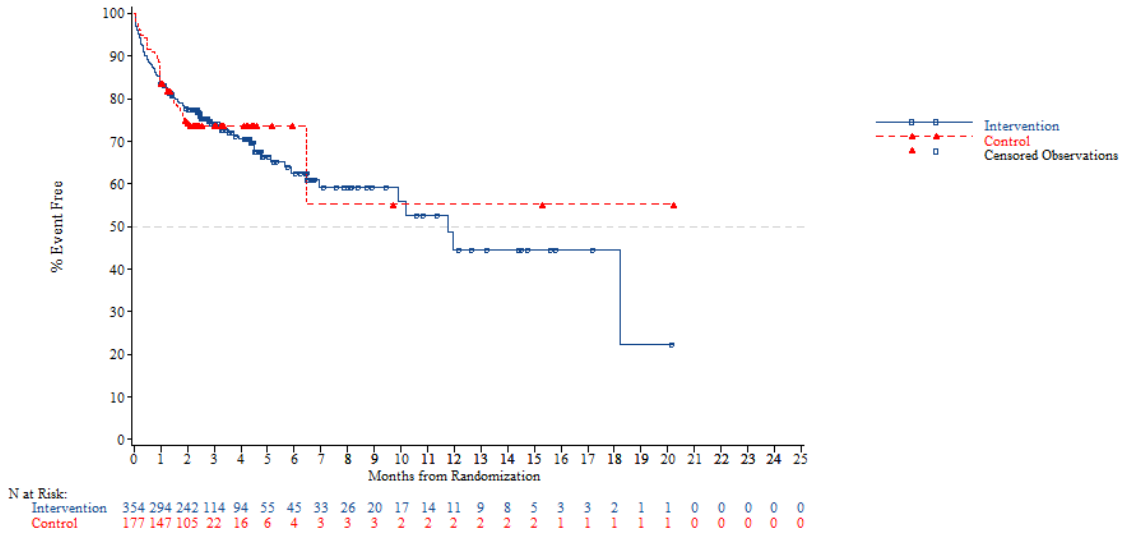
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

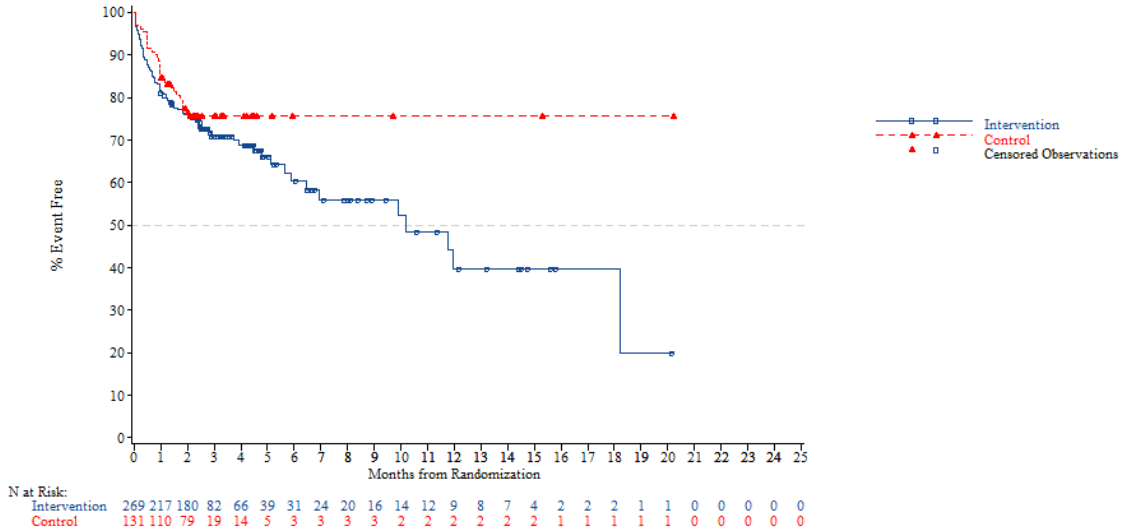


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

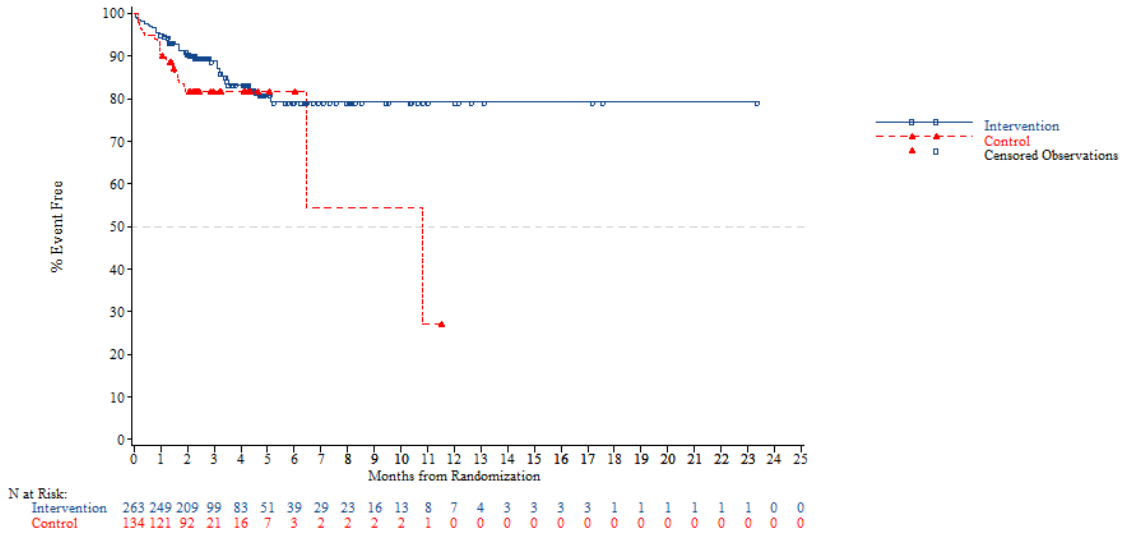
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

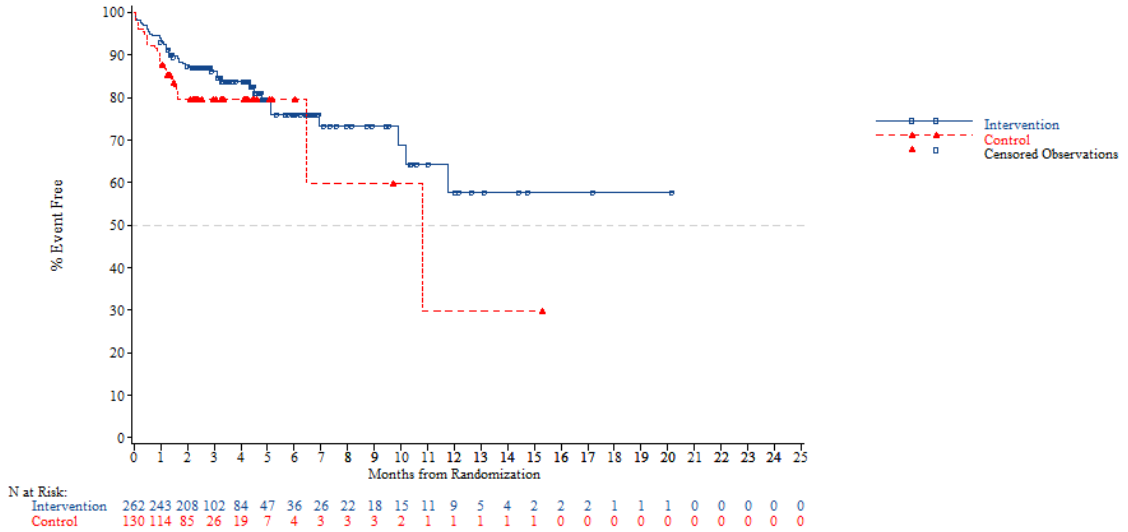


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

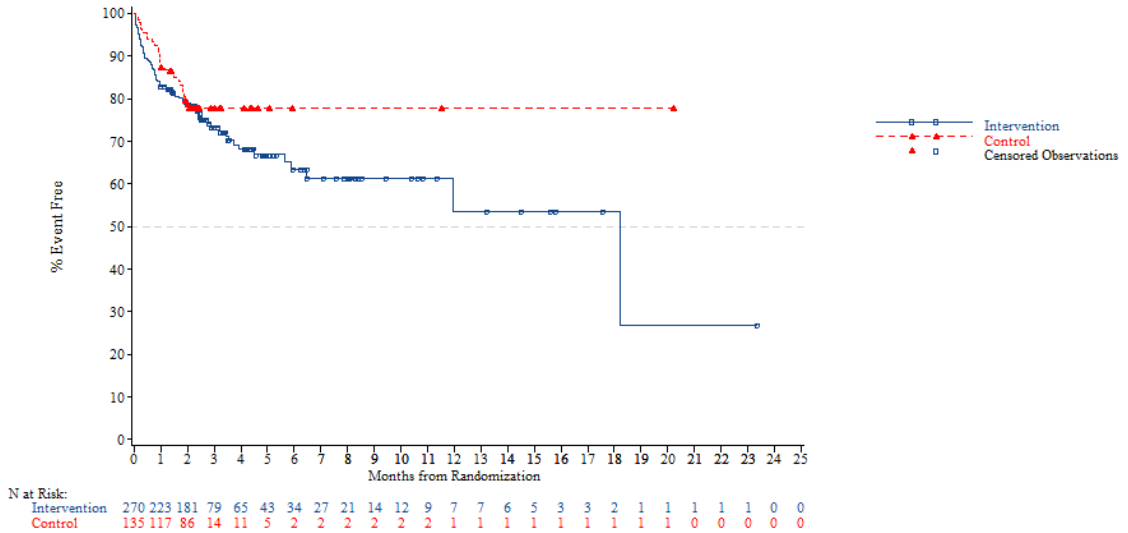
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

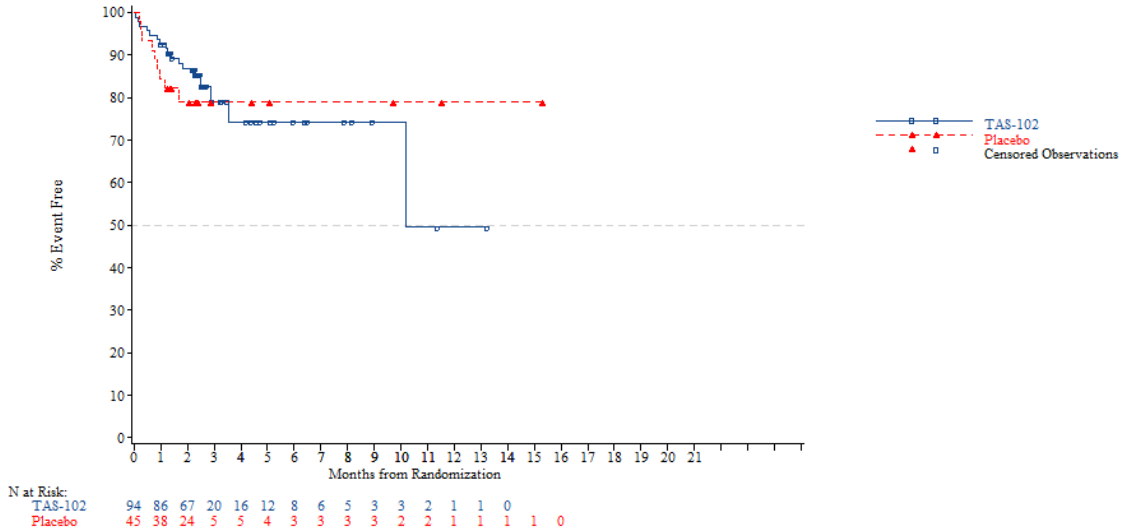


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

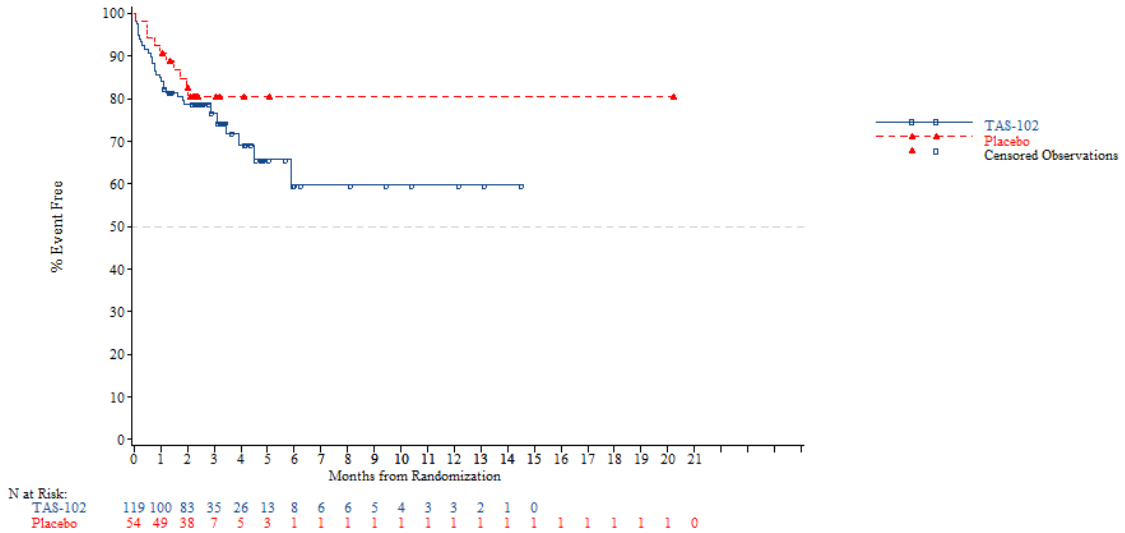
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

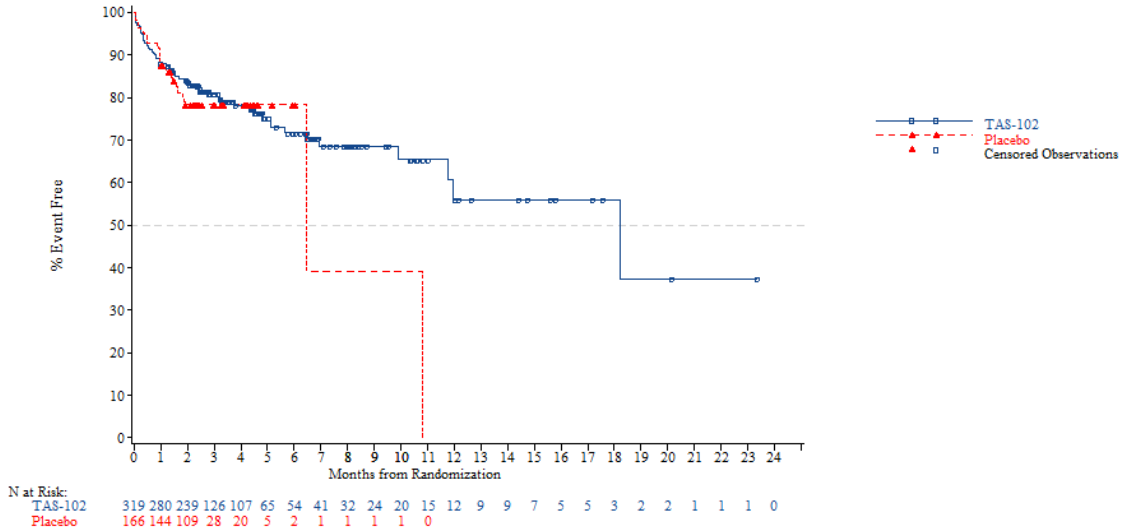


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

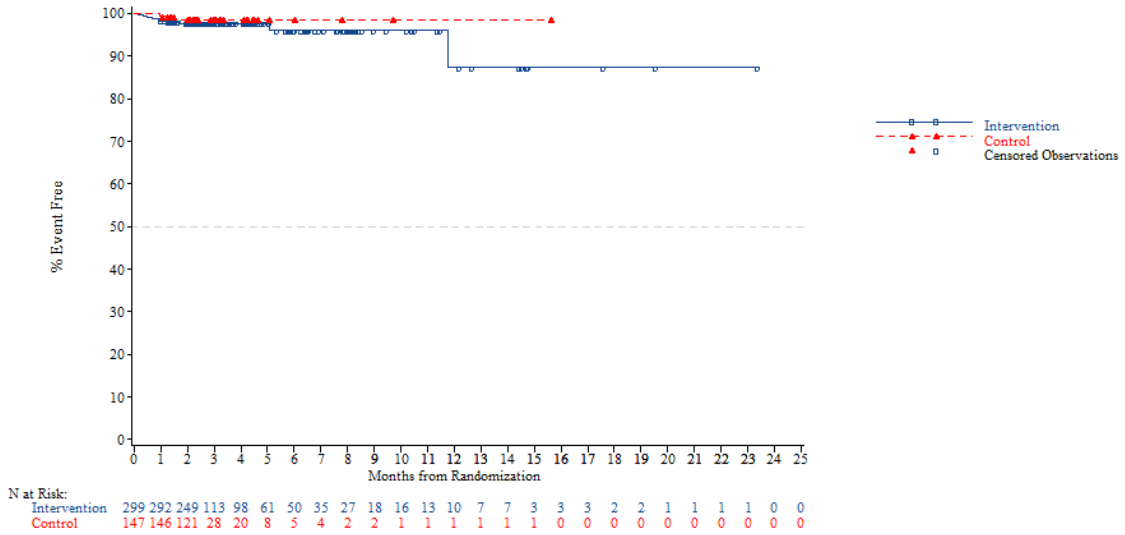
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

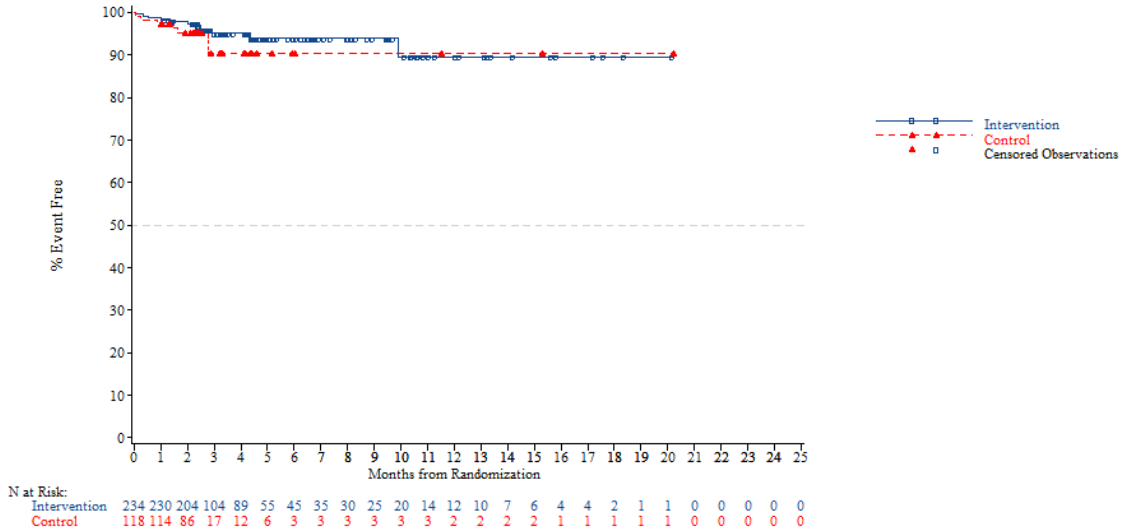


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Arthralgia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

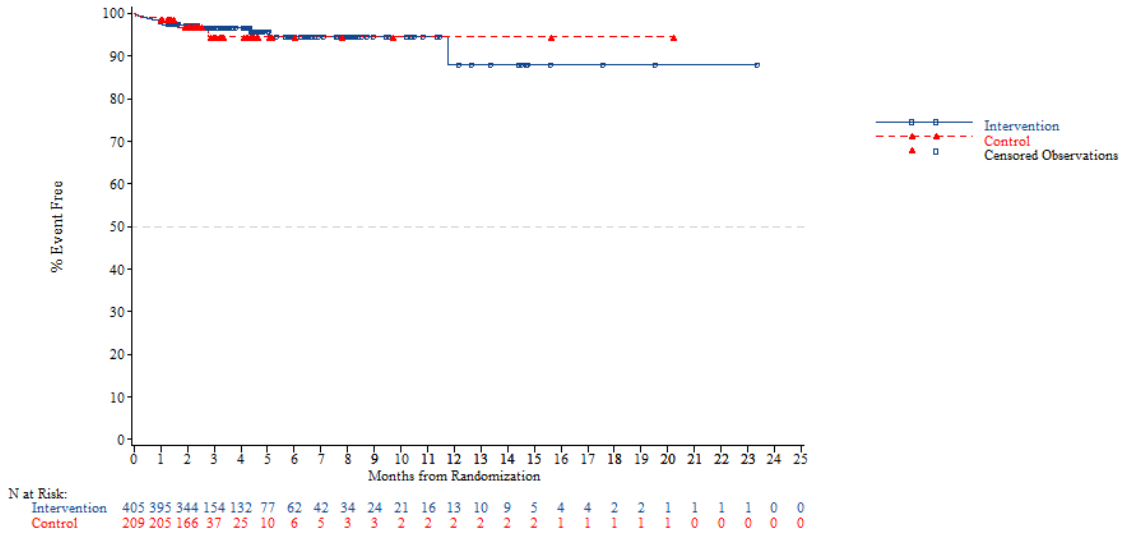
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Arthralgia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

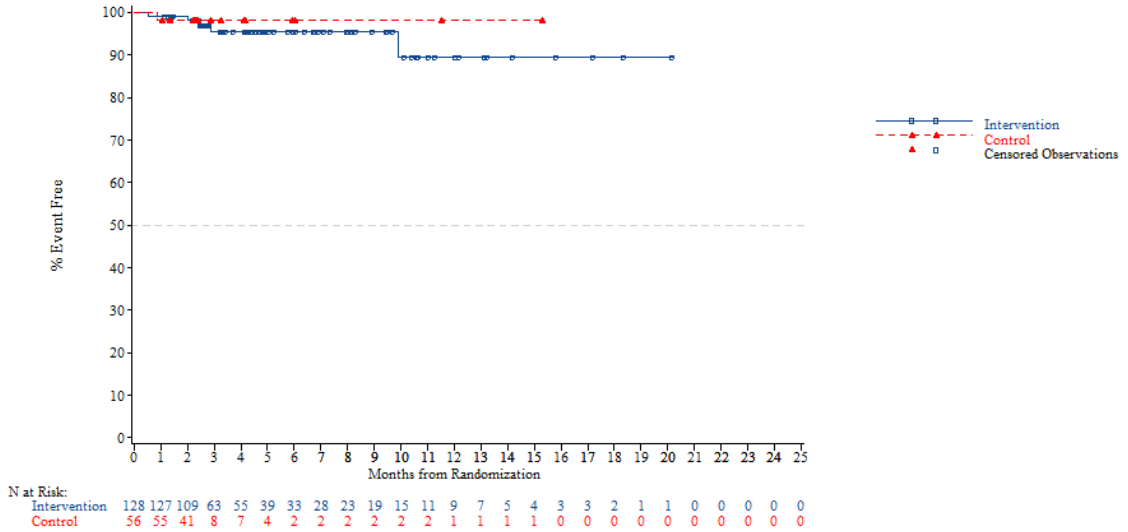


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Arthralgia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

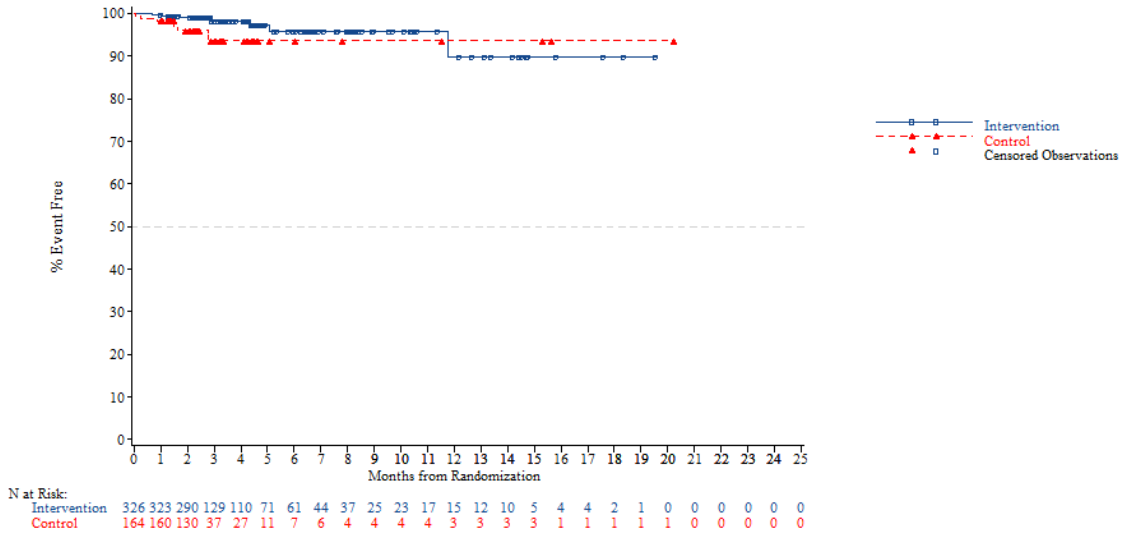
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Arthralgia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

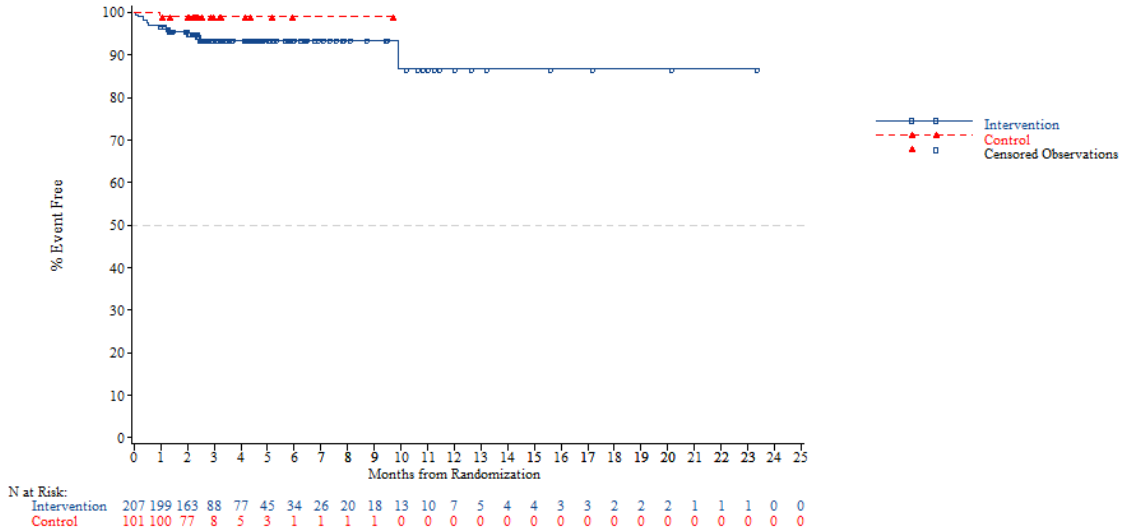


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Arthralgia
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

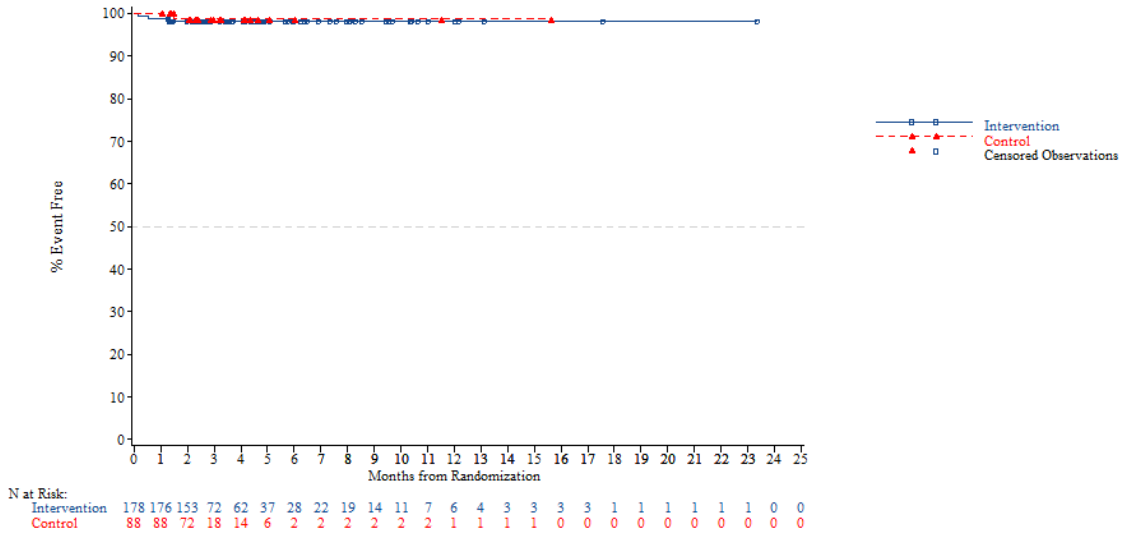
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Arthralgia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

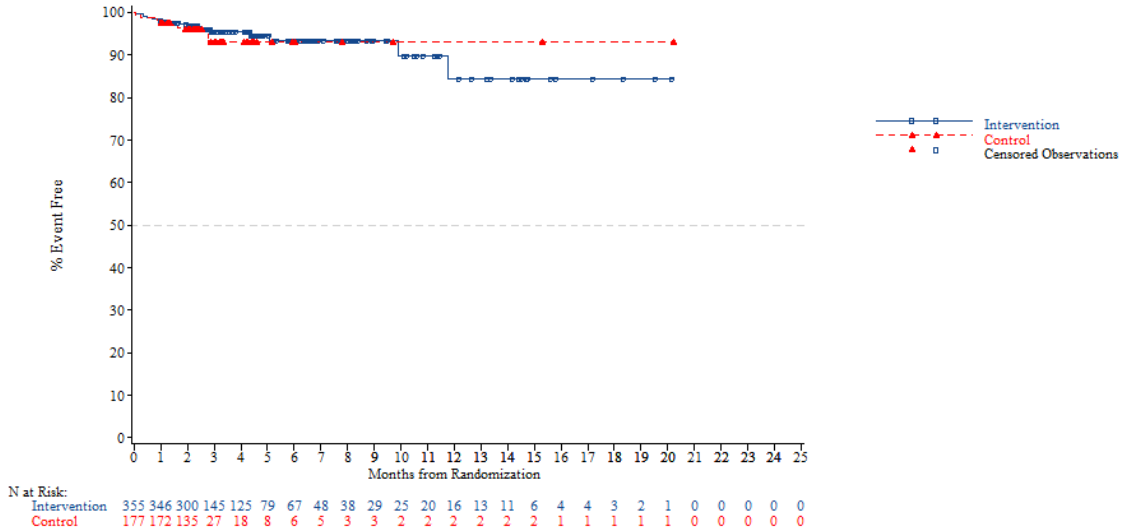


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Arthralgia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

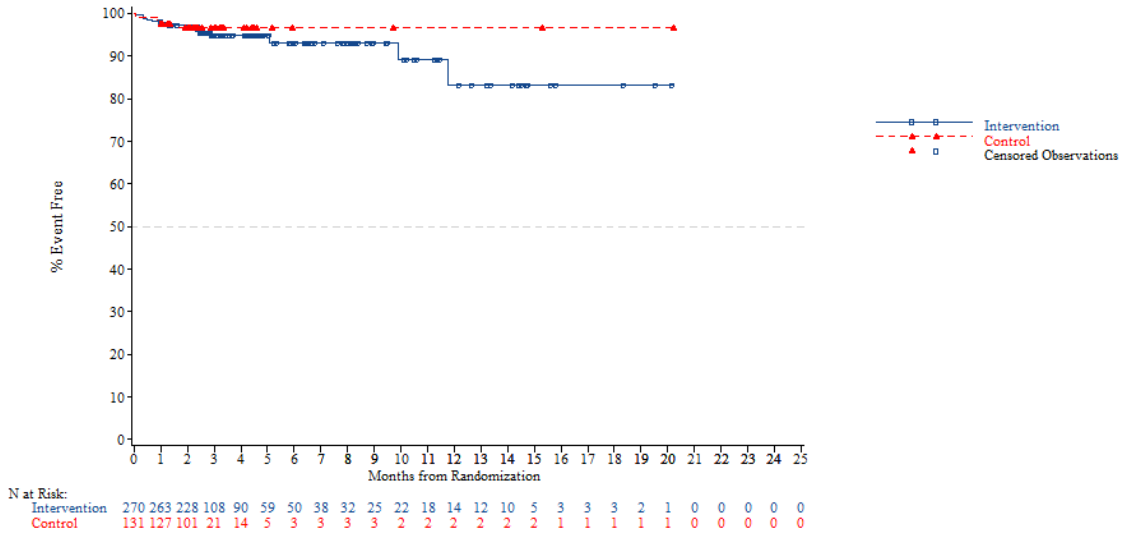
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Arthralgia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

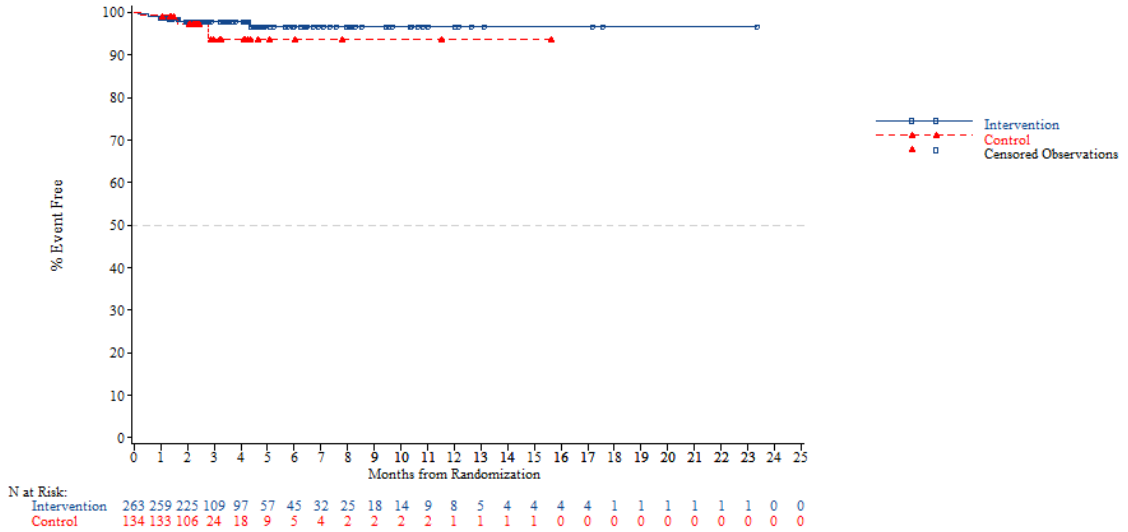


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Arthralgia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

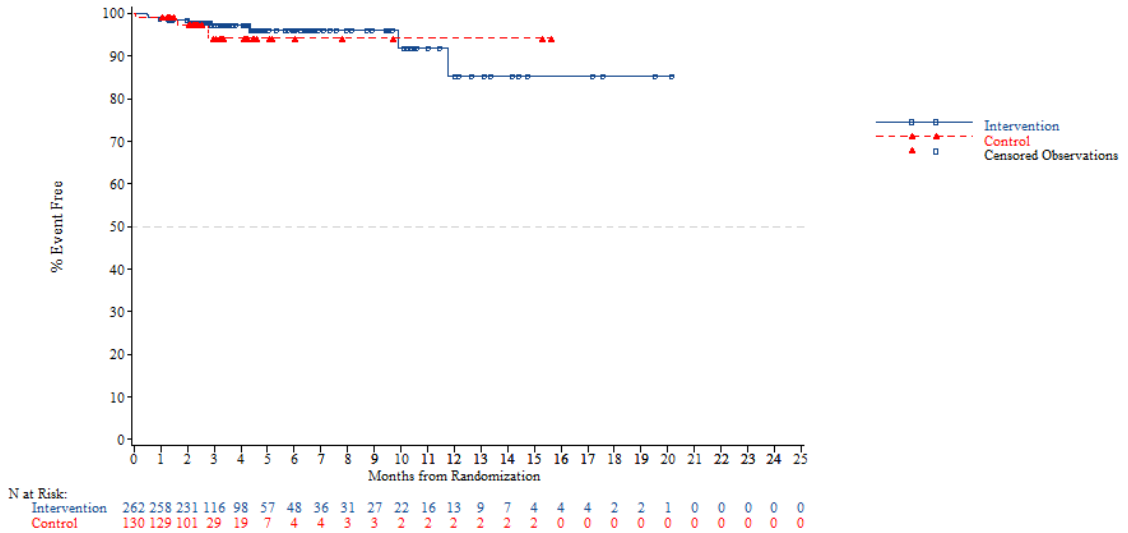
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Arthralgia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

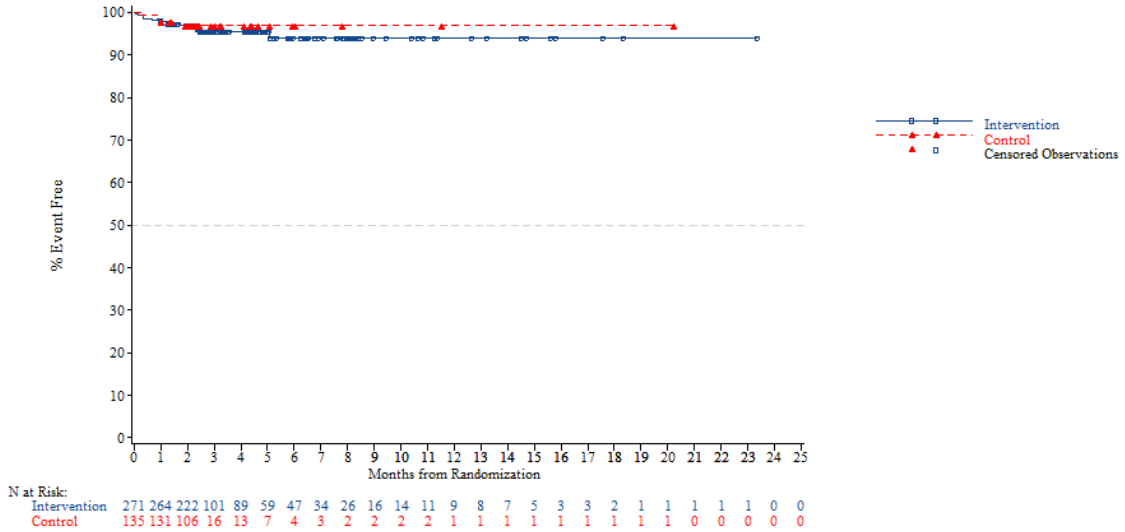


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Arthralgia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

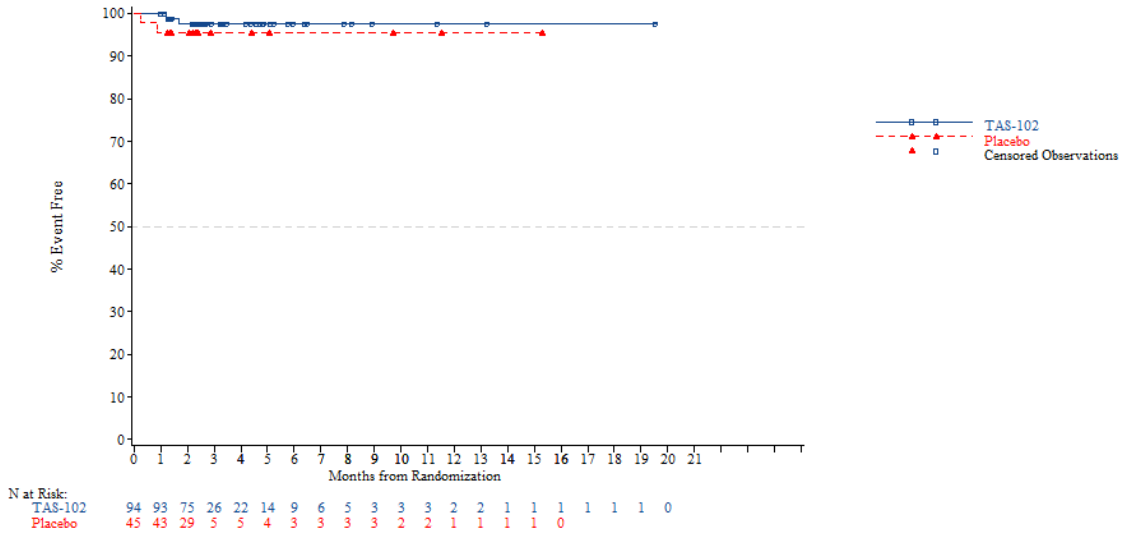
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Arthralgia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

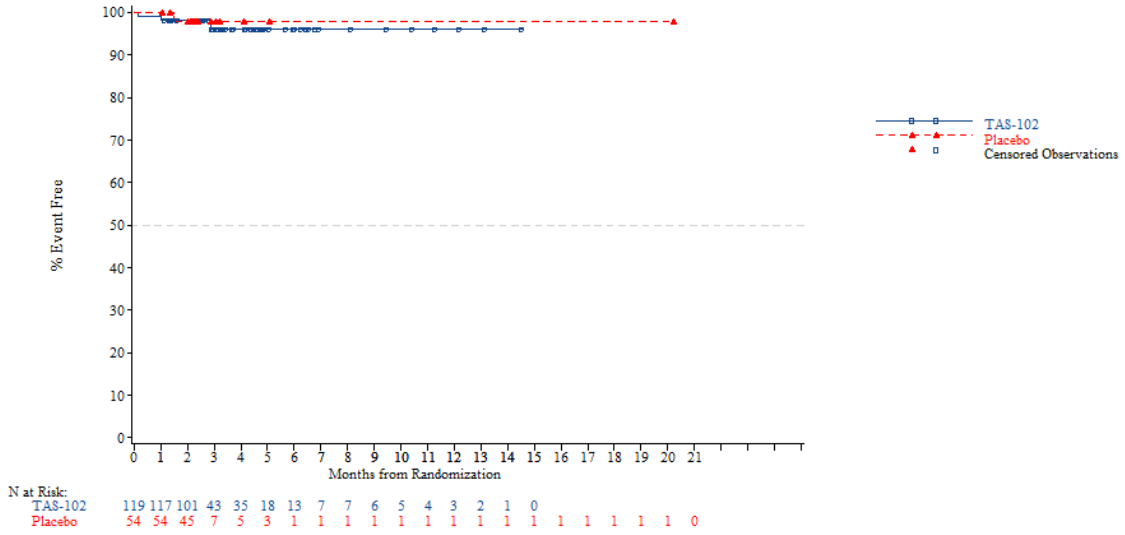


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Arthralgia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

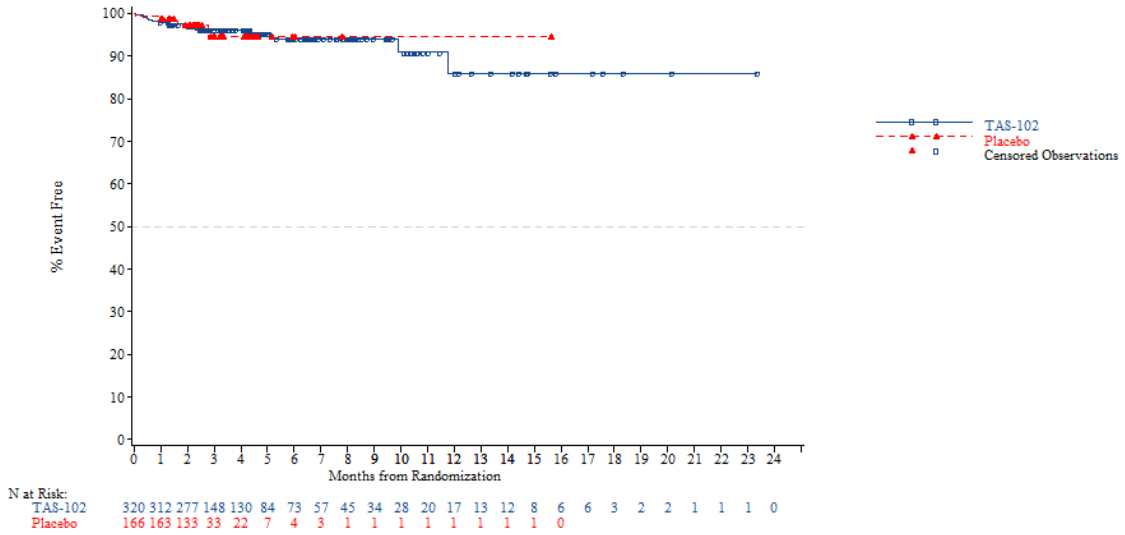
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Arthralgia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

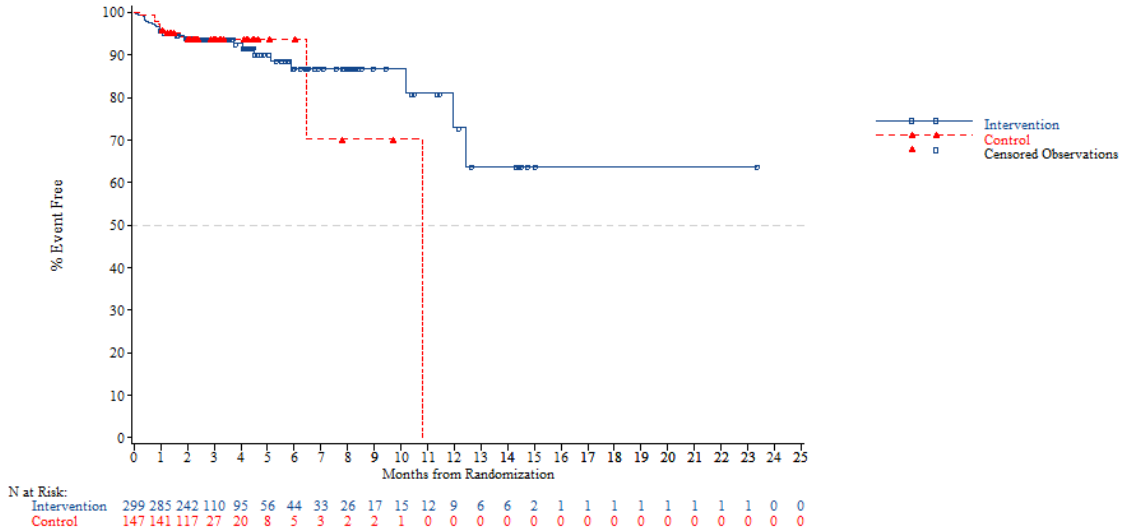


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Arthralgia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

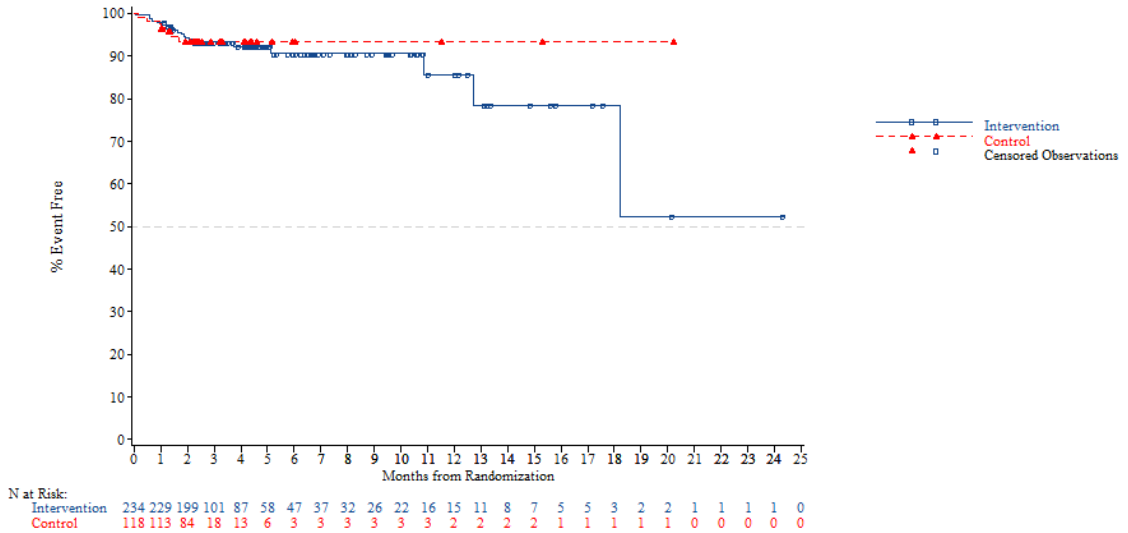
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

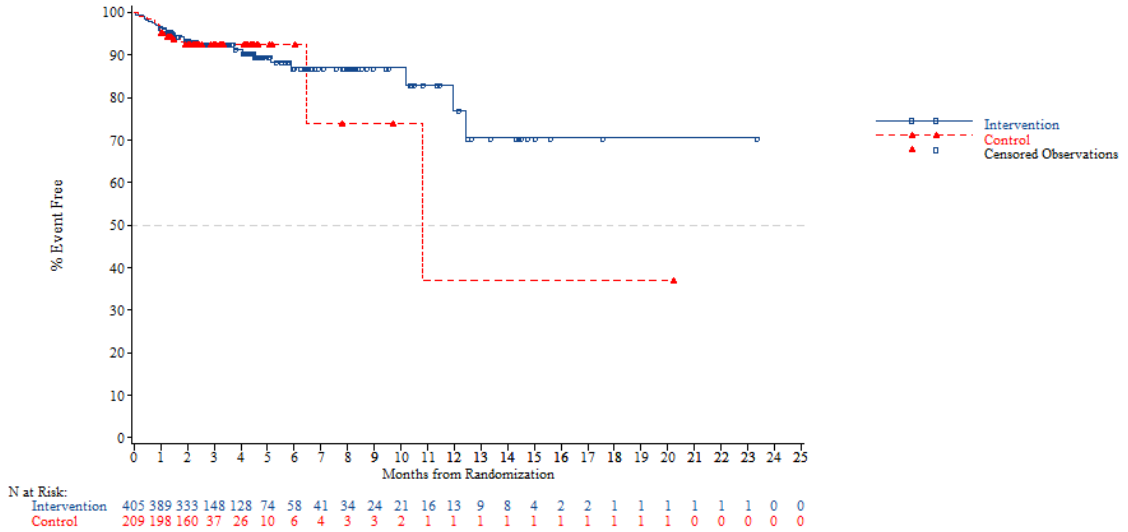


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

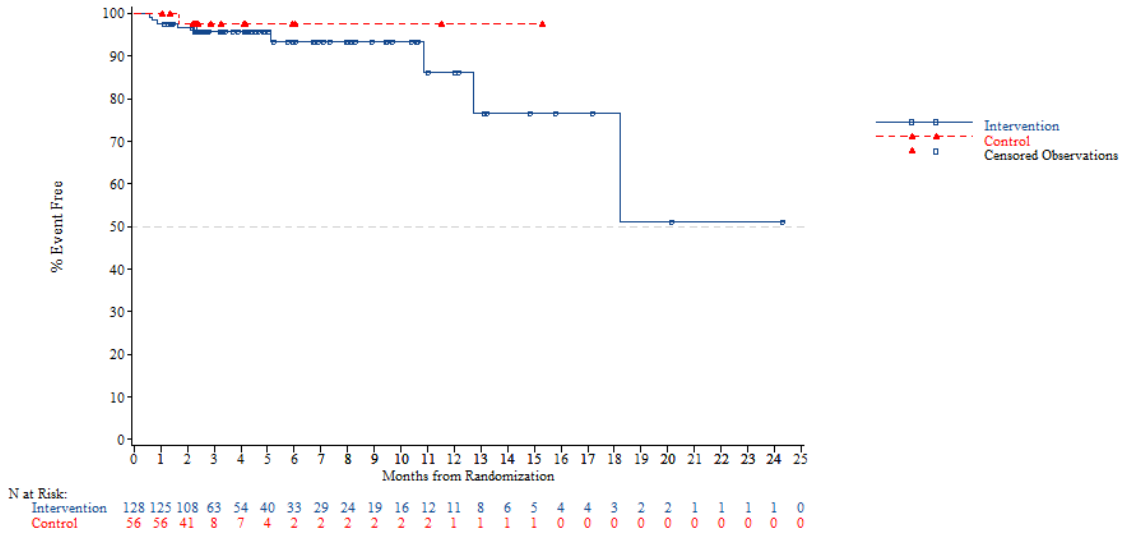
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

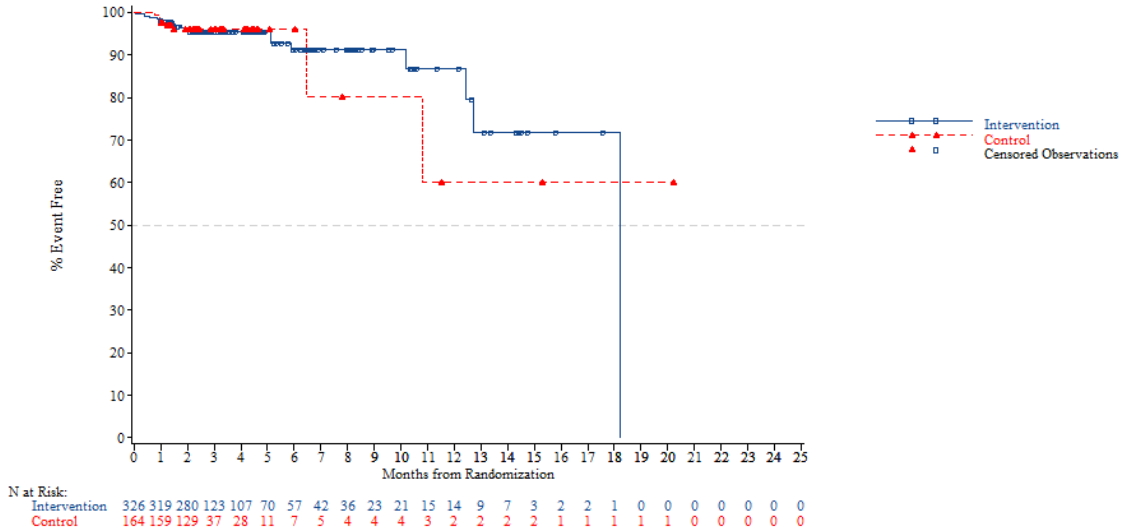


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

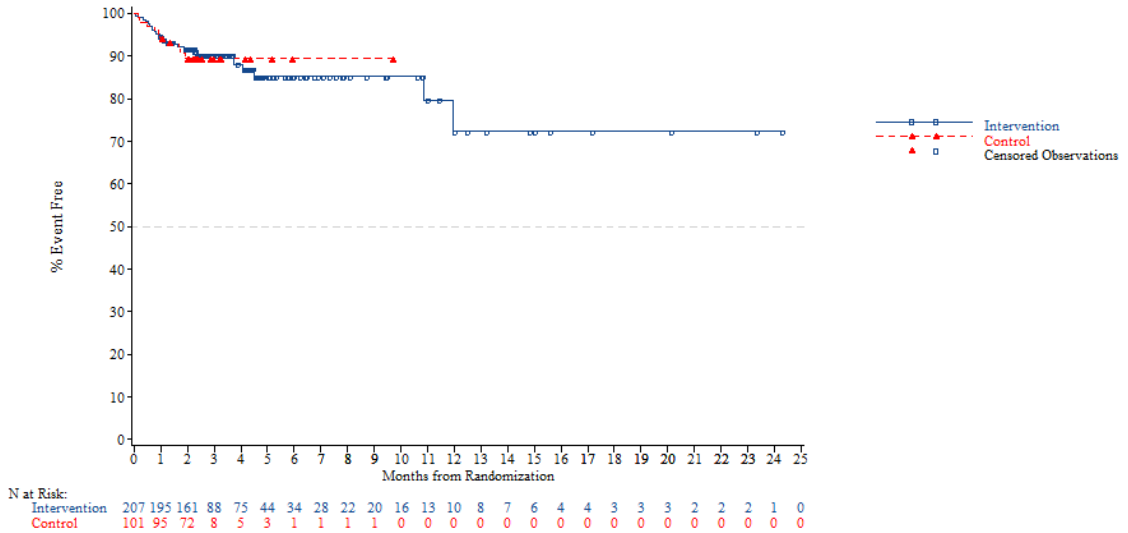
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

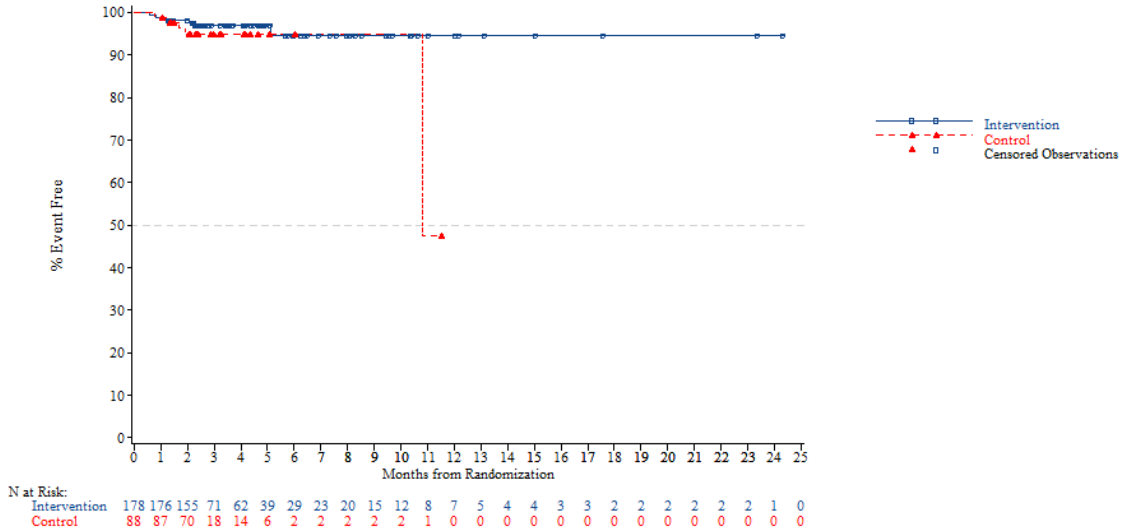


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

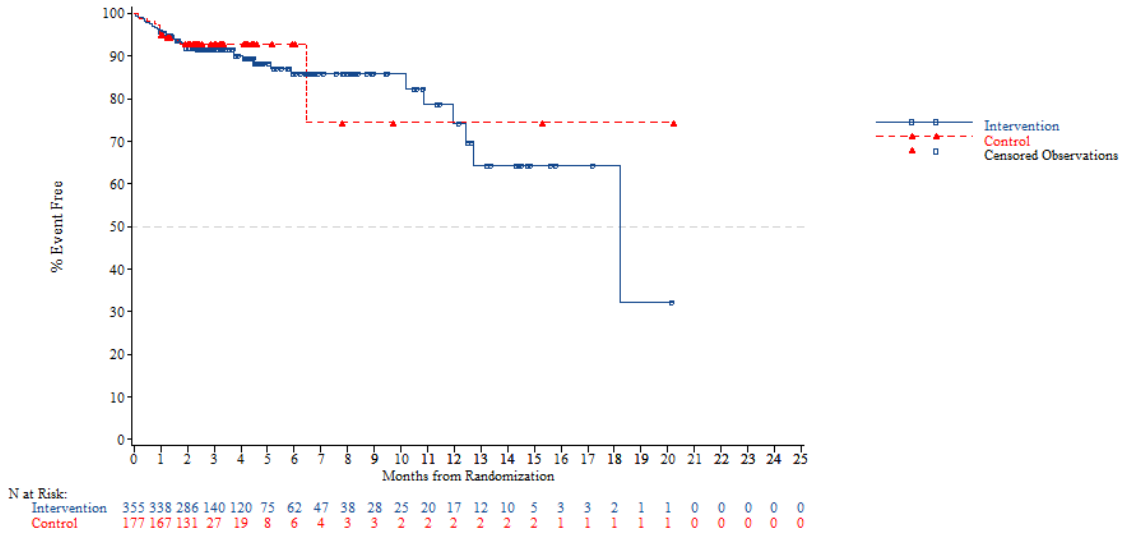
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

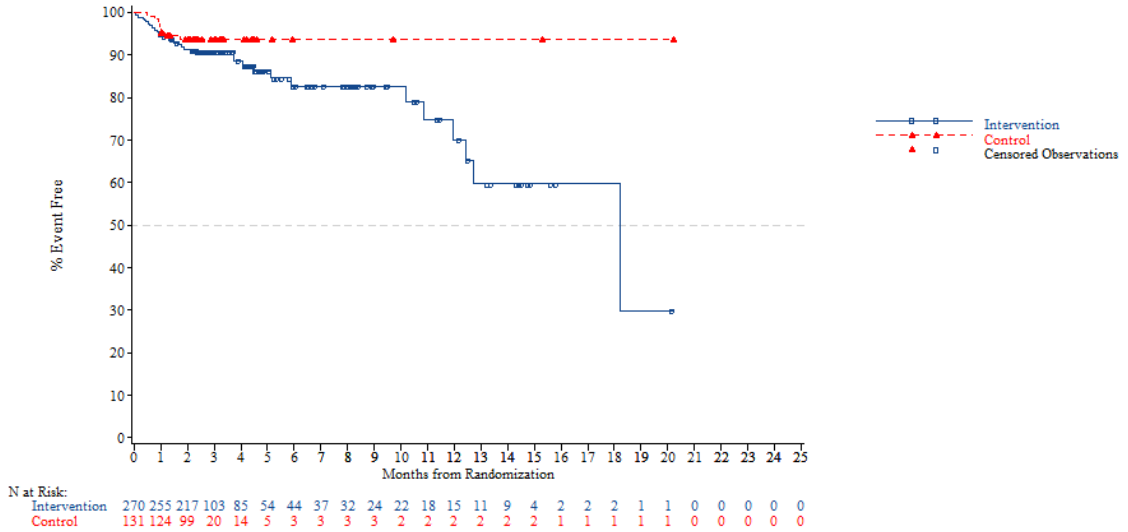


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

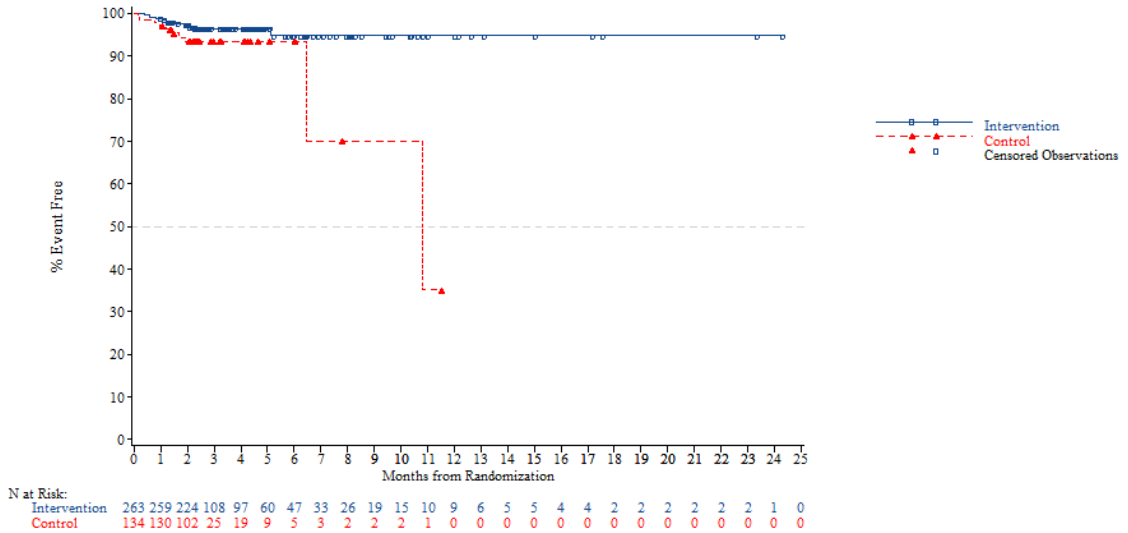
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

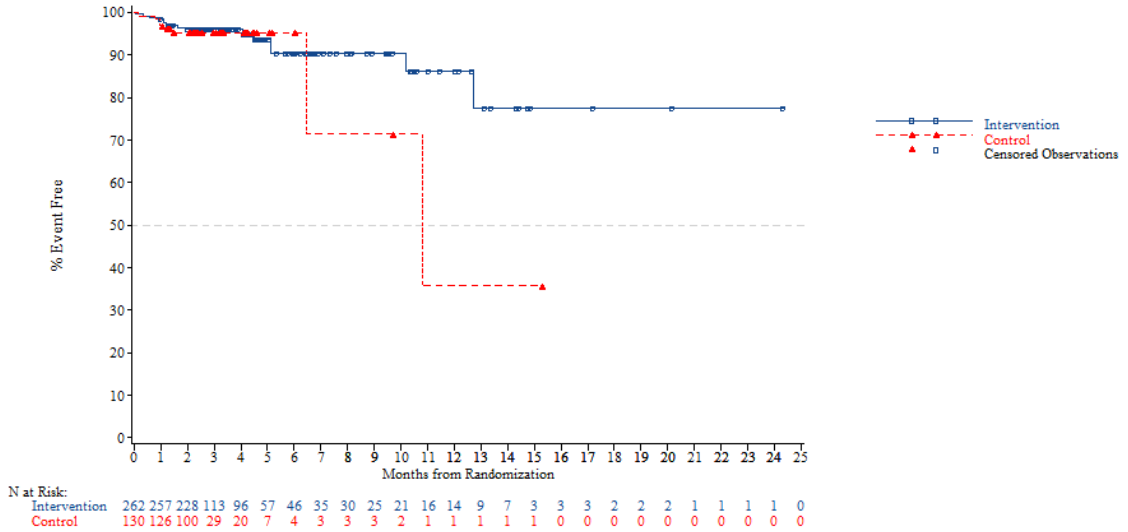


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

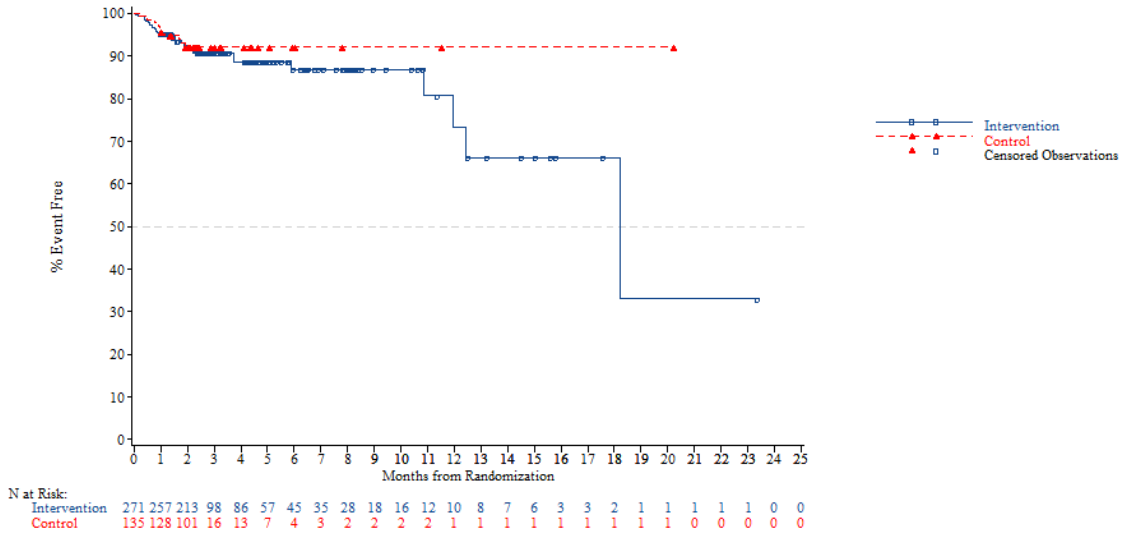
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

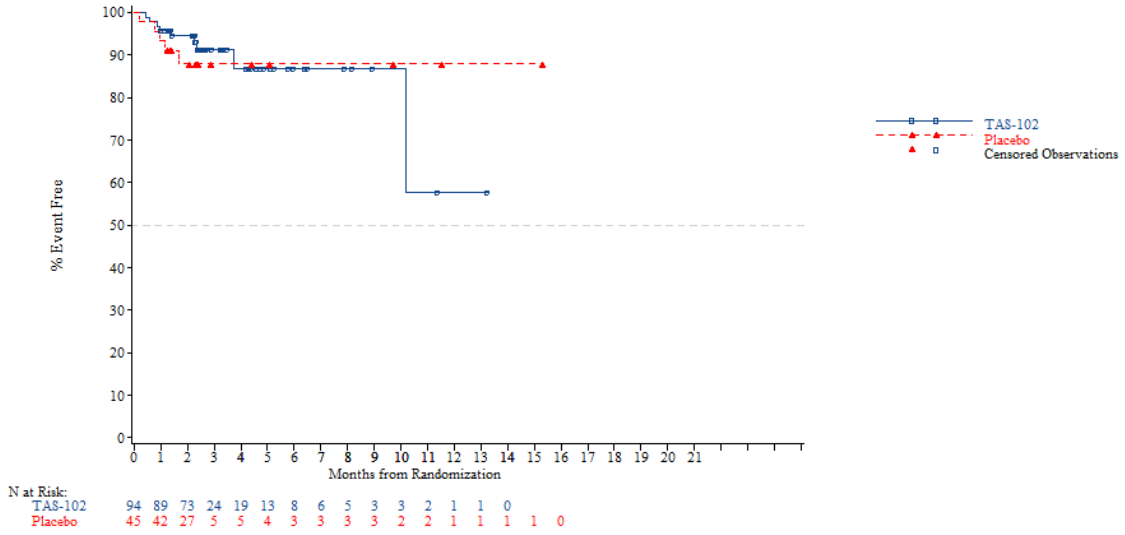


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

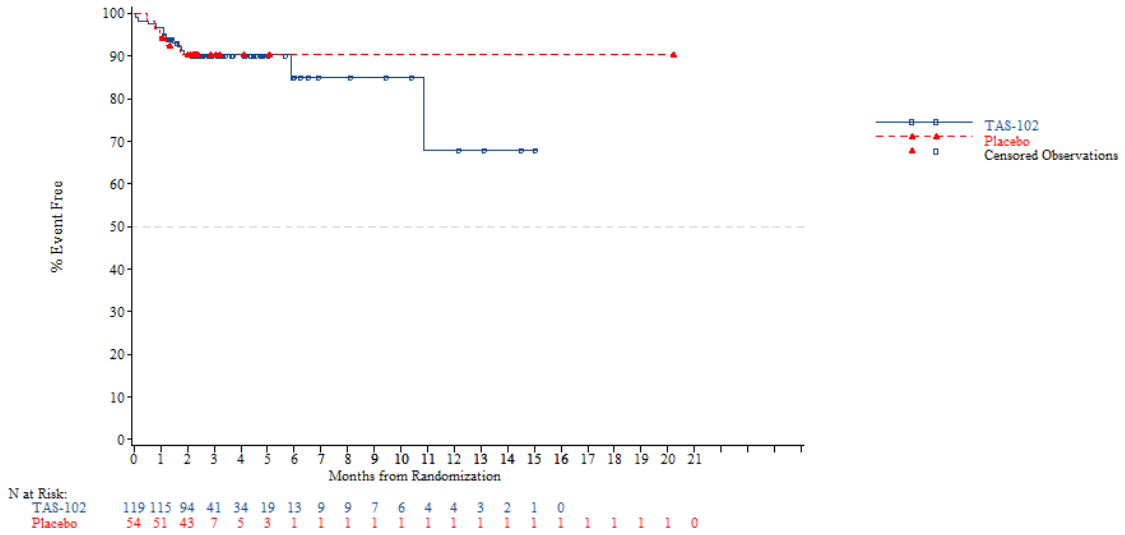
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

*Page 1801/5728*
*CL395005301 Metastatic Gastric Cancer - Date cut-off : OCT 2014*

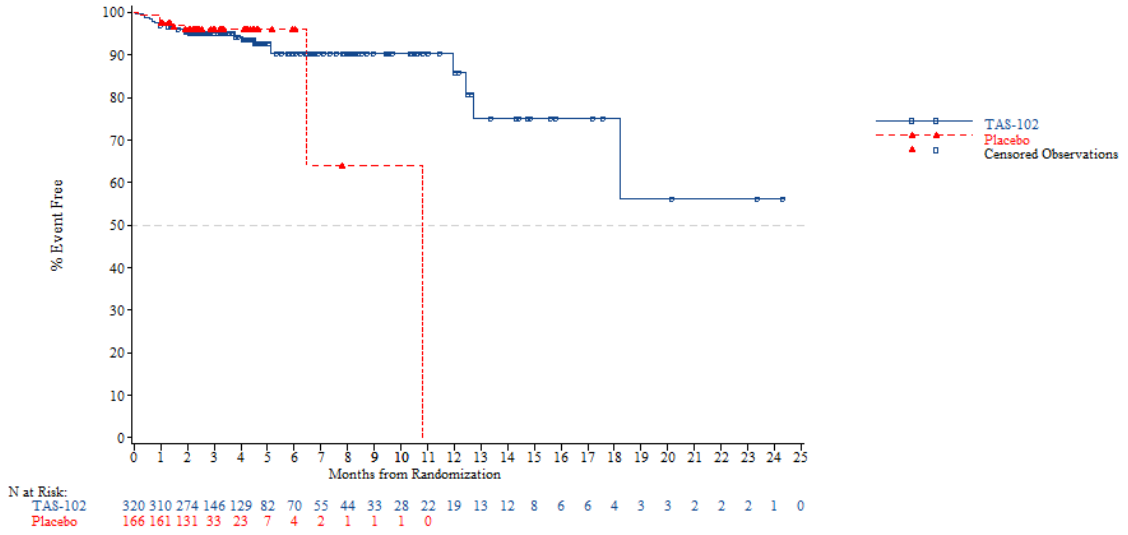
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

*Page 1802/5728*
*CL395005301 Metastatic Gastric Cancer - Date cut-off : OCT 2014*

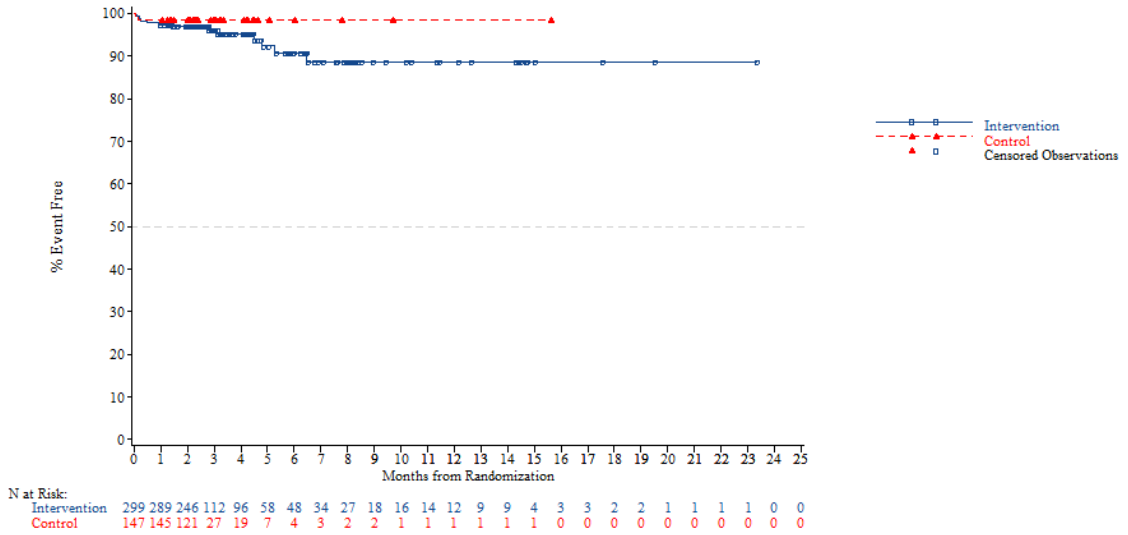
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

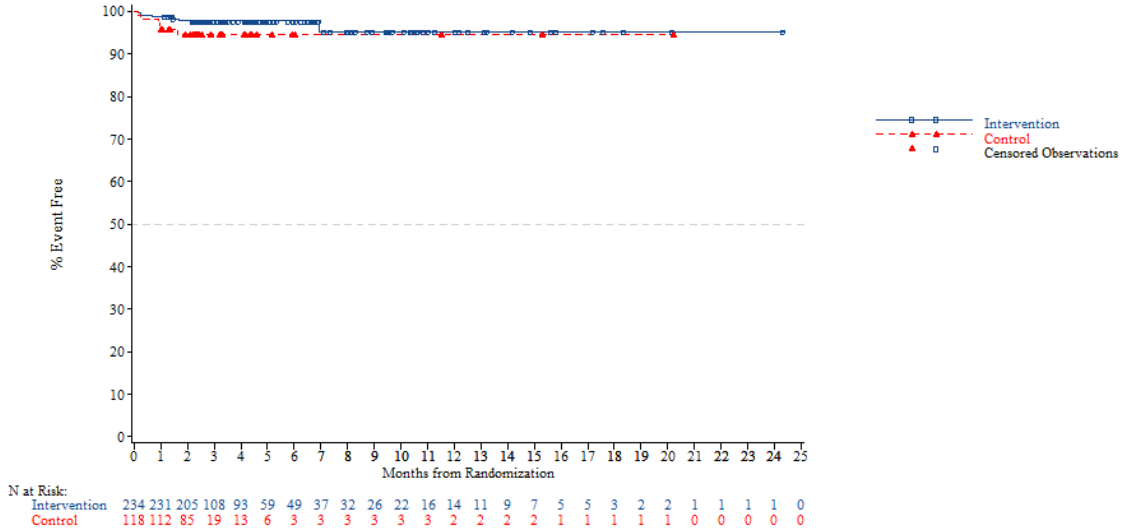


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

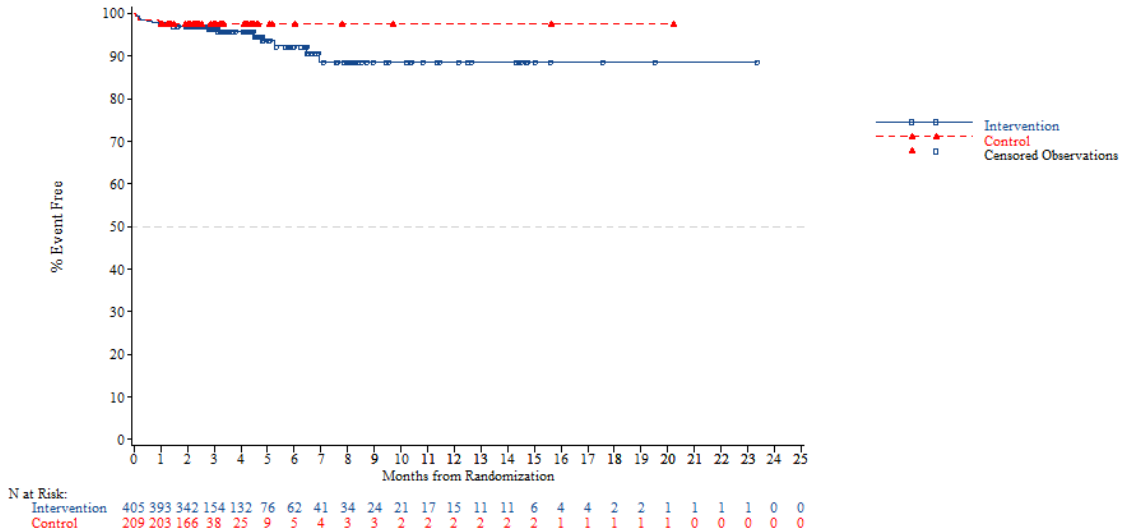
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

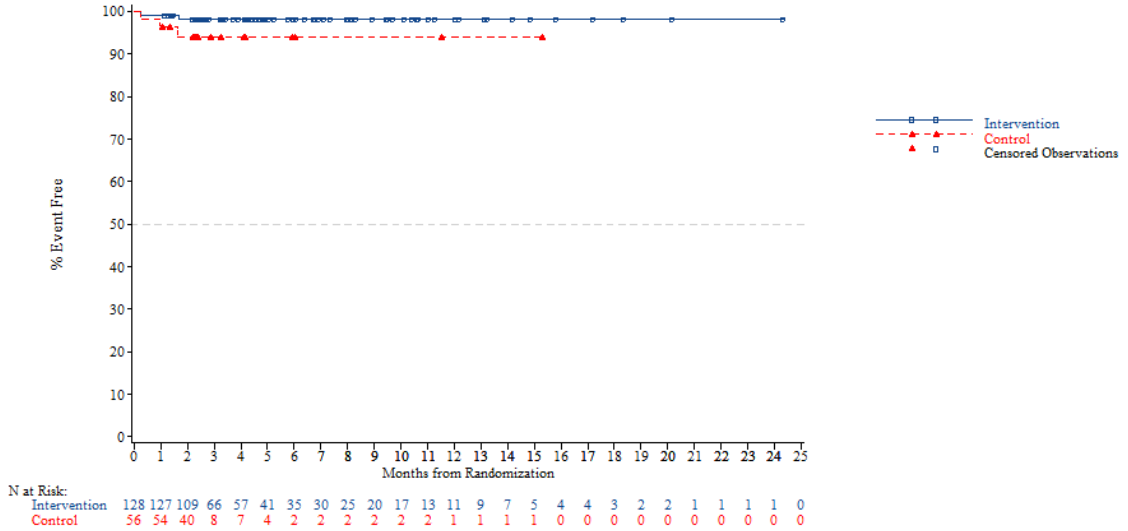


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

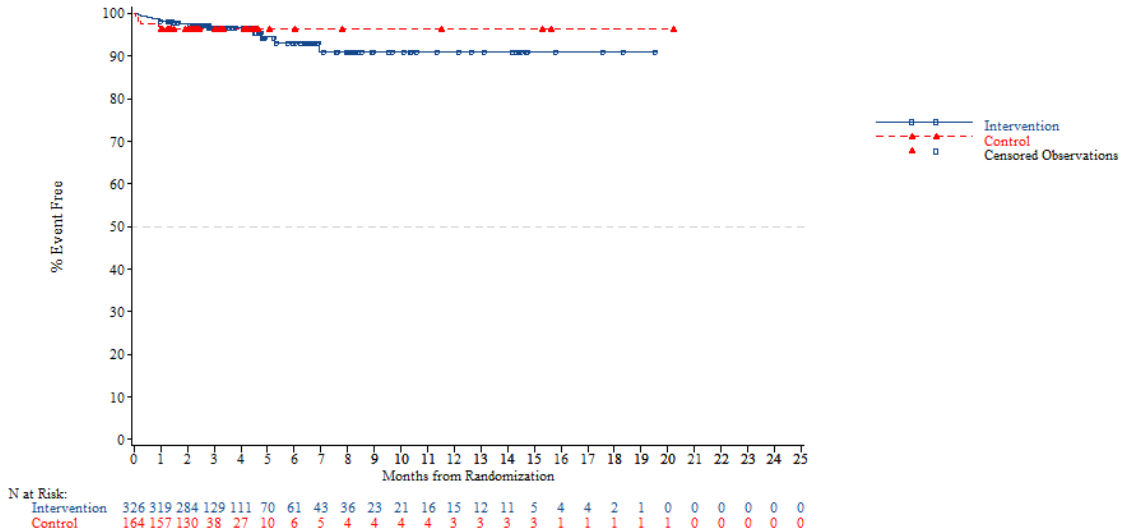
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

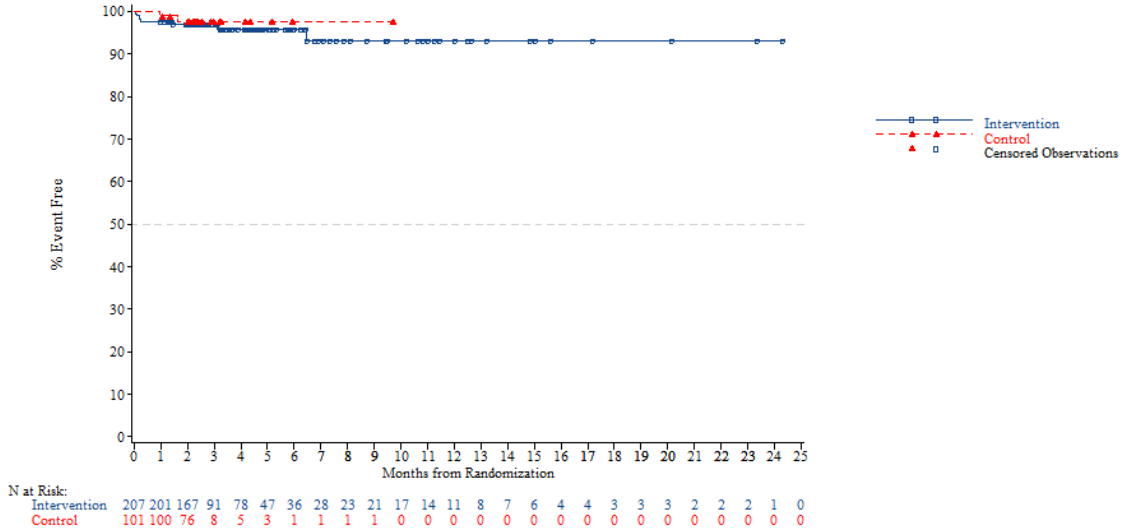


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

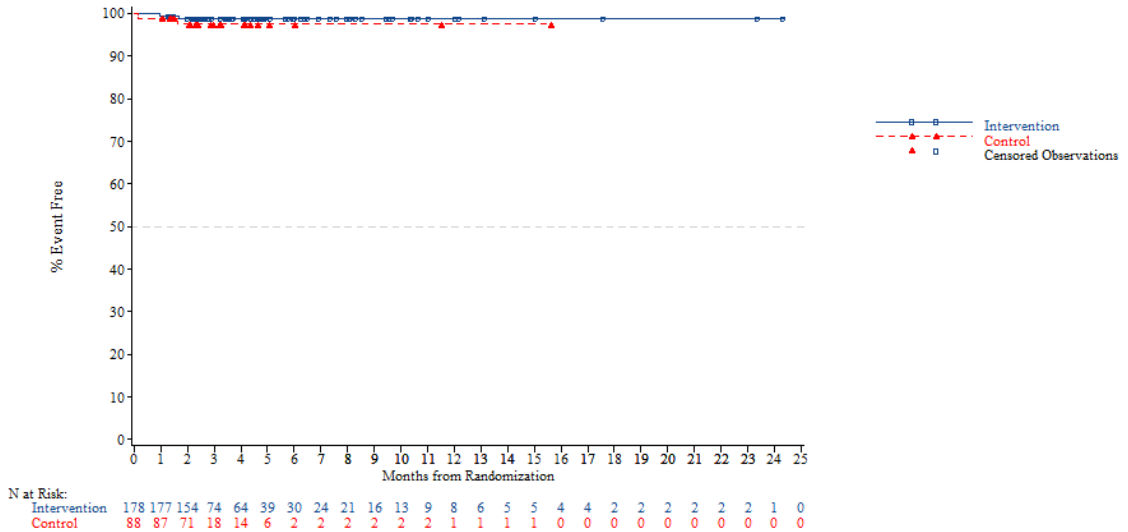
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

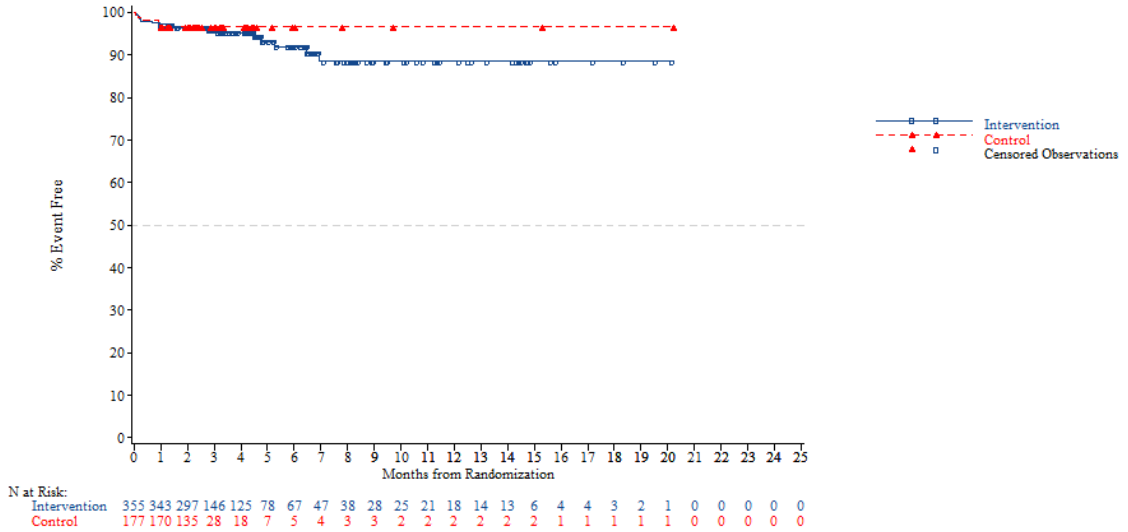


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

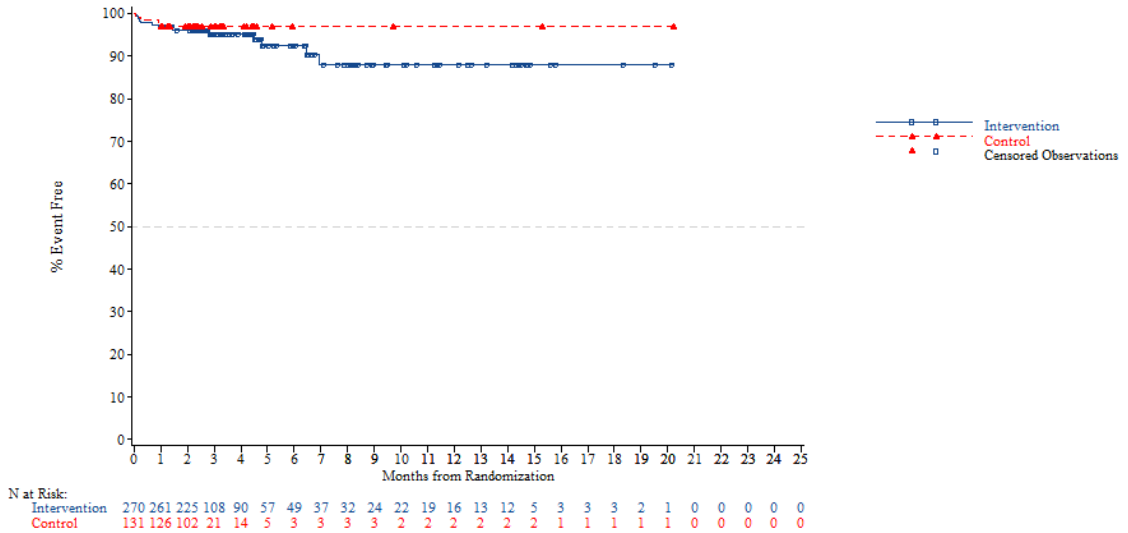
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

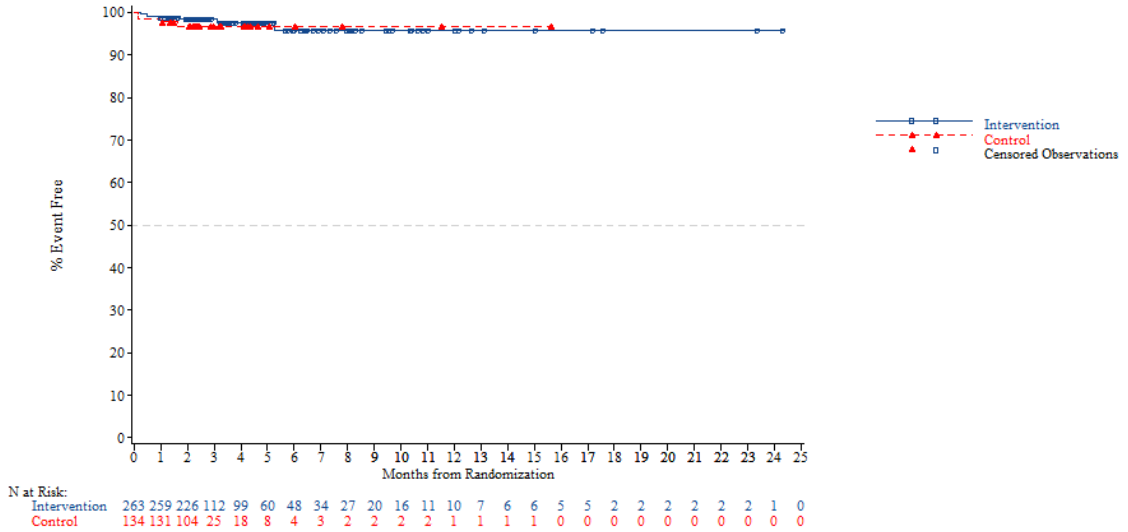


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

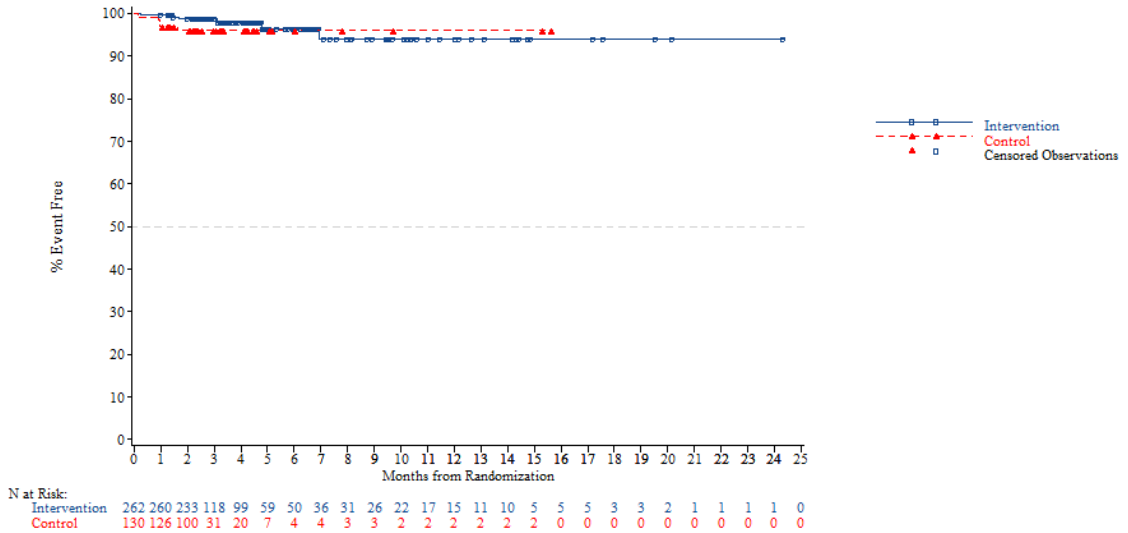
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

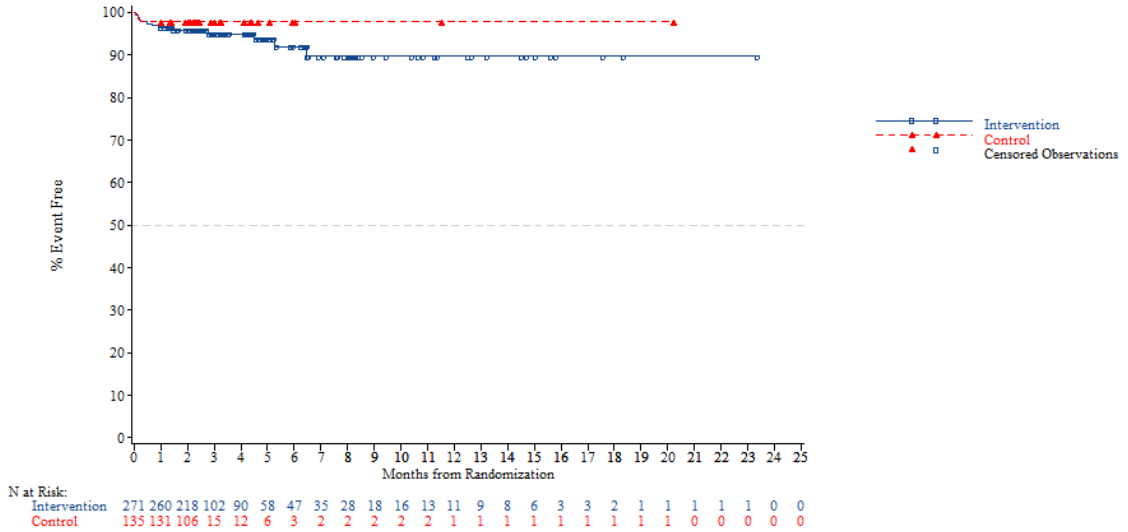


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

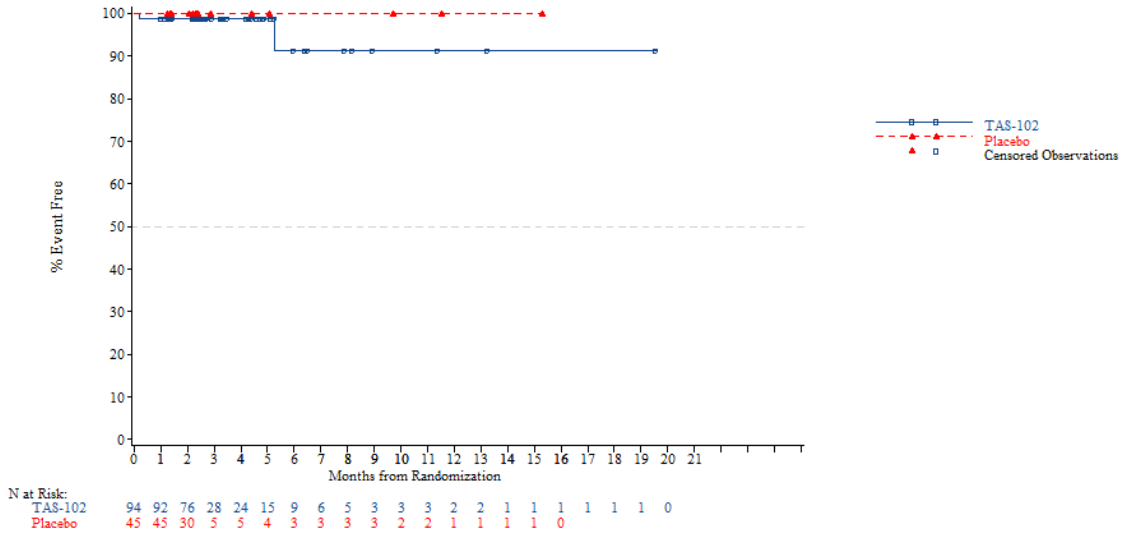
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

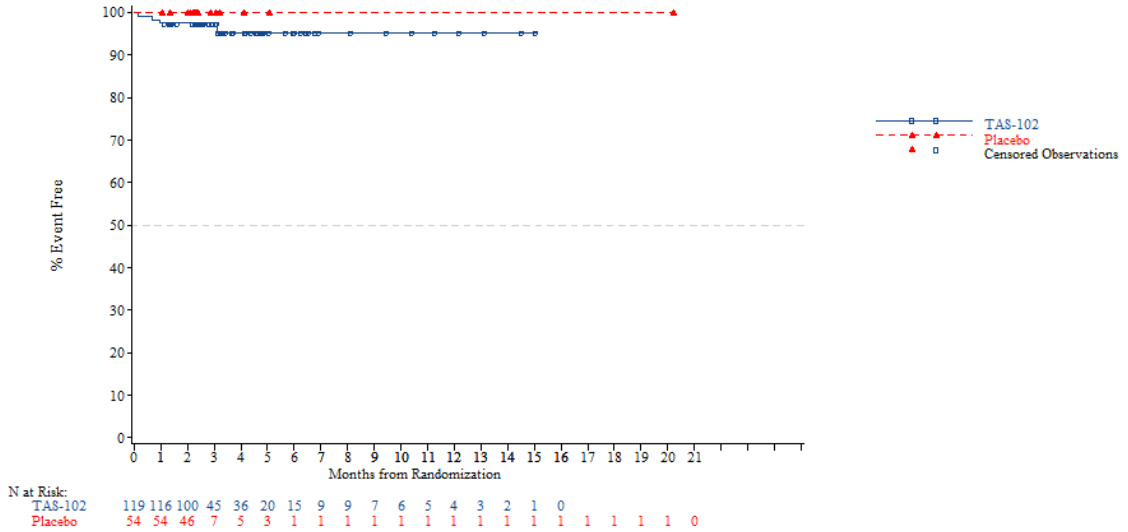


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

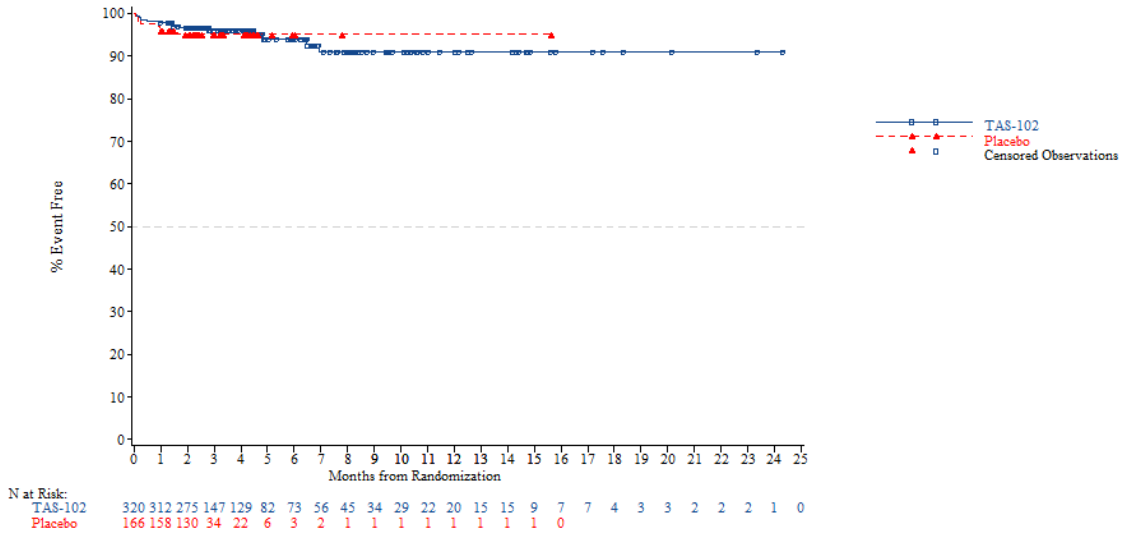
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

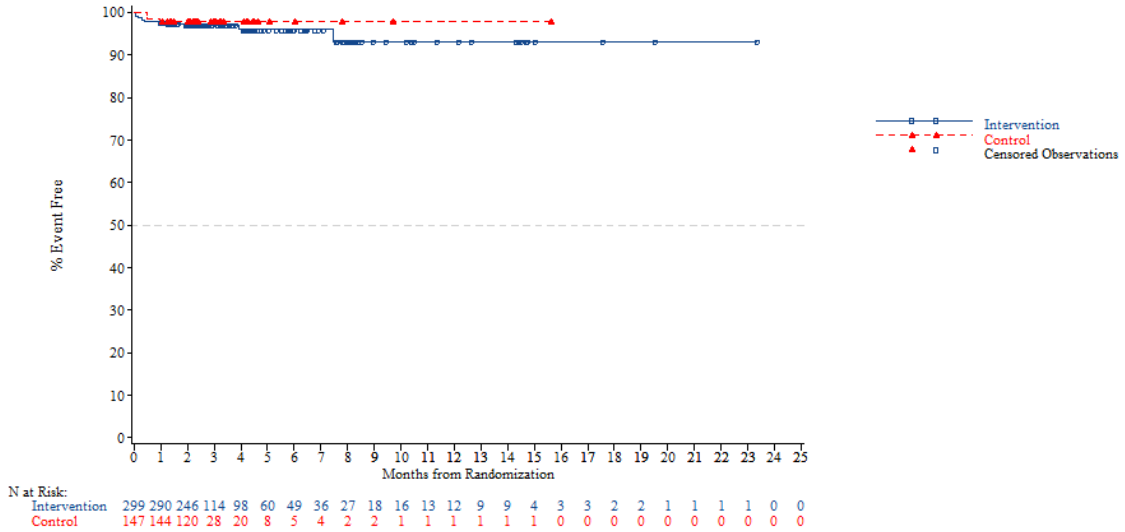


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

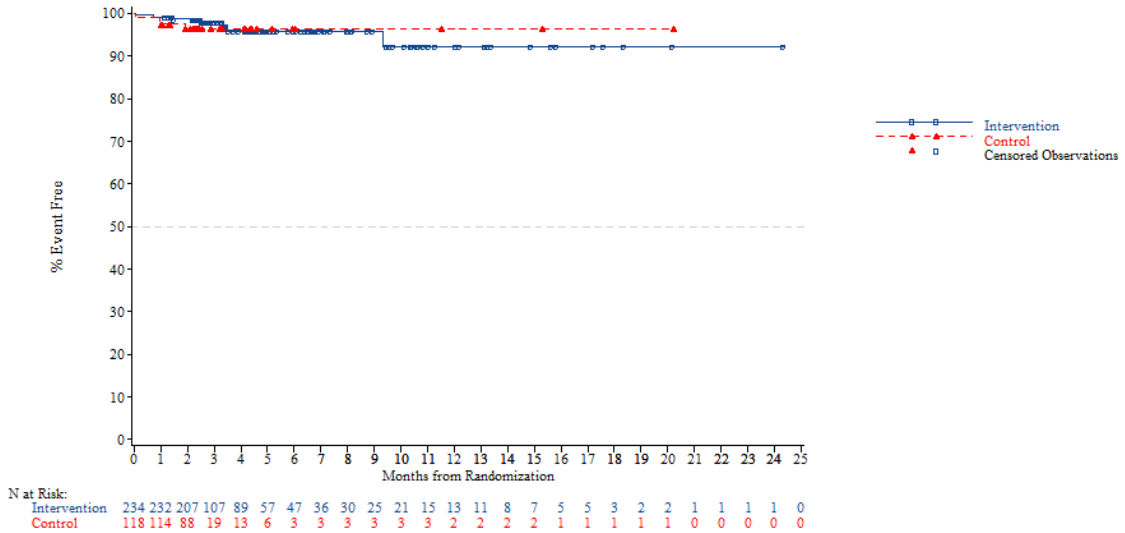
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Pain in extremity
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

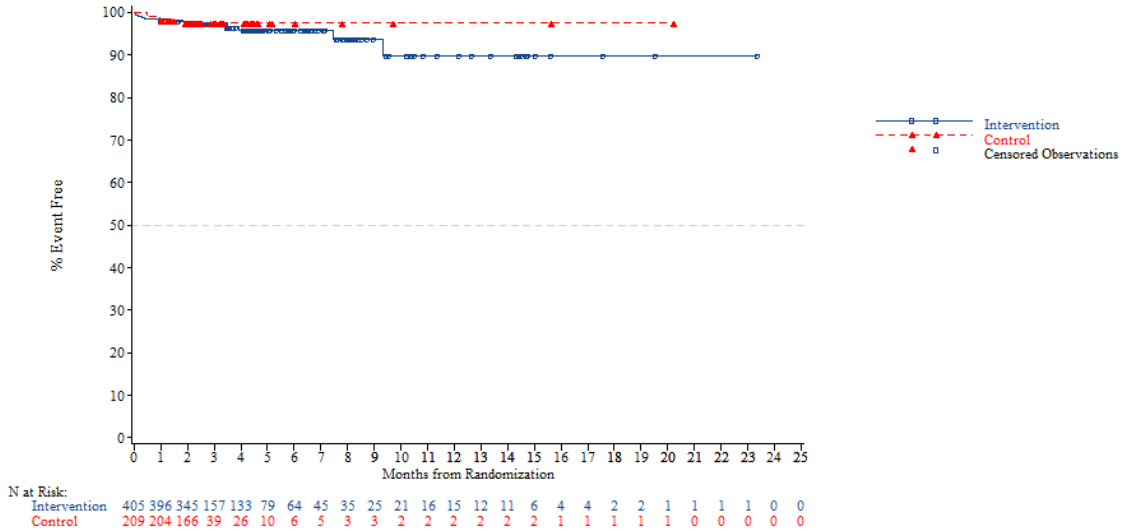


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Pain in extremity
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

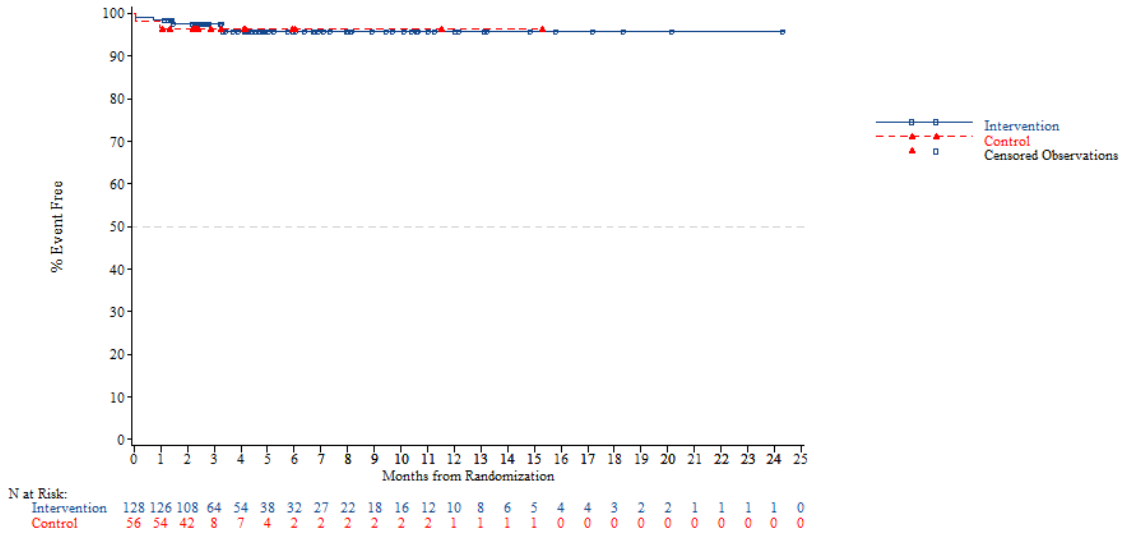
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Pain in extremity
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

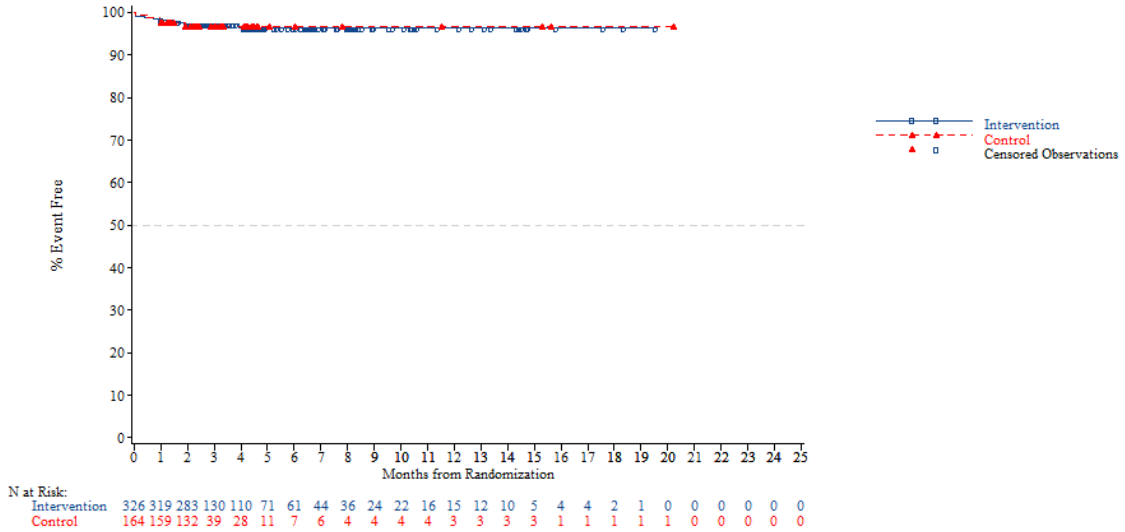


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Pain in extremity
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Pain in extremity
Gender: Male



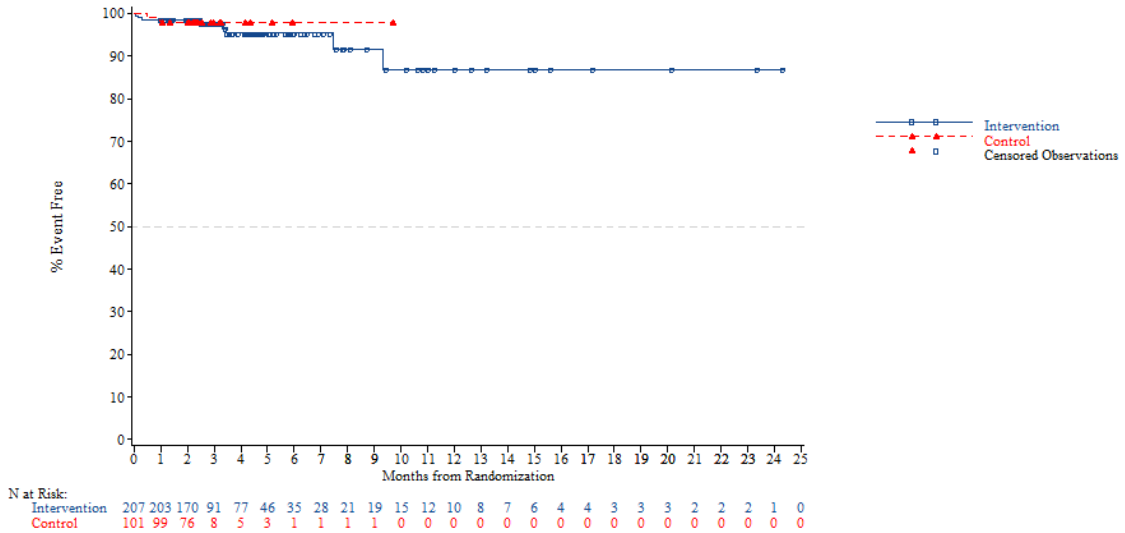

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 319 | 283 | 130 | 110 | 71 | 61 | 44 | 36 | 24 | 22 | 16 | 15 | 12 | 10 | 5 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 159 | 132 | 39 | 28 | 11 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Pain in extremity
Gender: Female

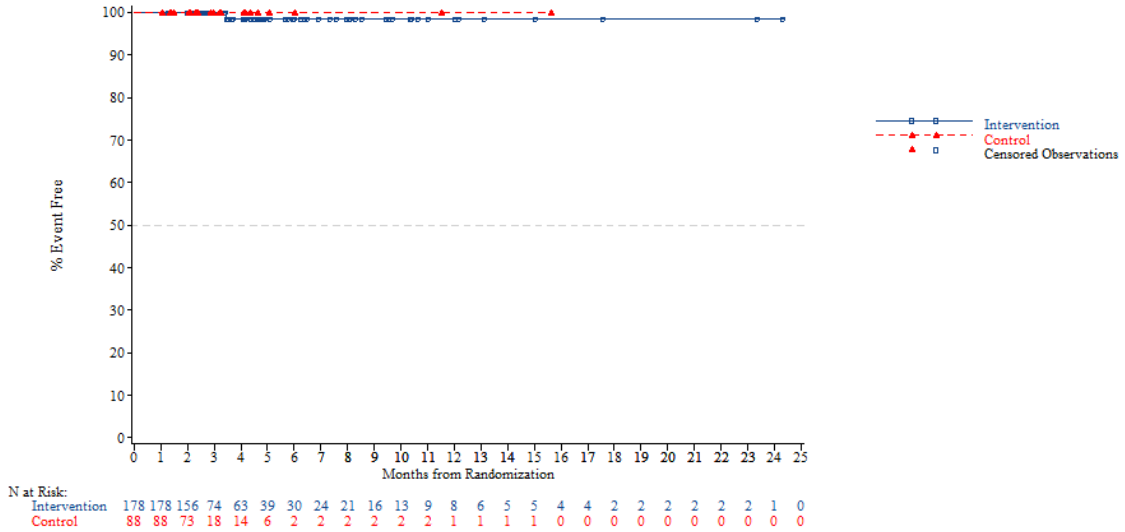



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 207 | 203 | 170 | 91 | 77 | 46 | 35 | 28 | 21 | 19 | 15 | 12 | 10 | 8 | 7 | 6 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Control | 101 | 99 | 76 | 8 | 5 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

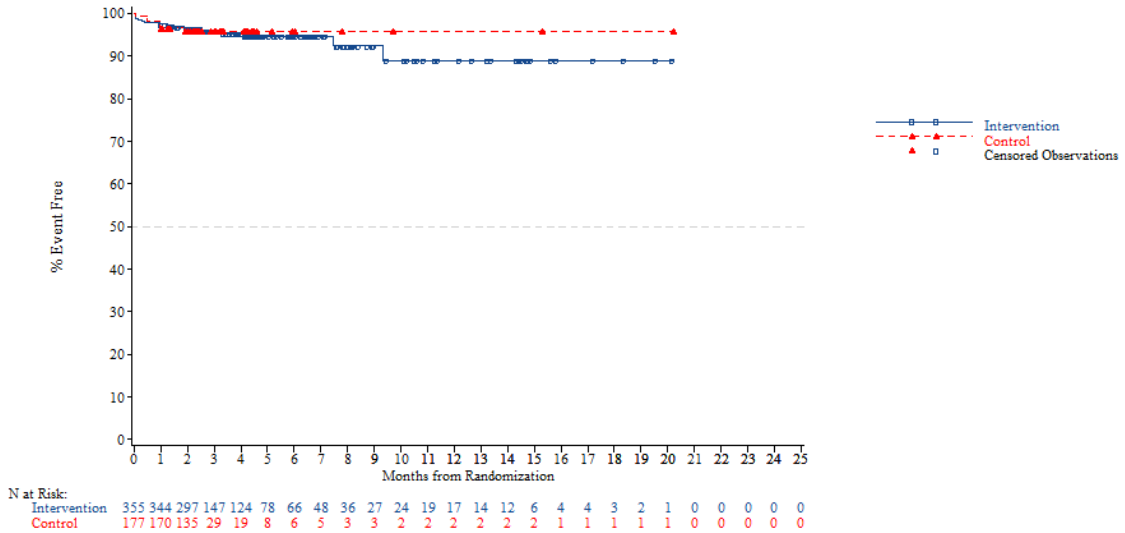
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Pain in extremity
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

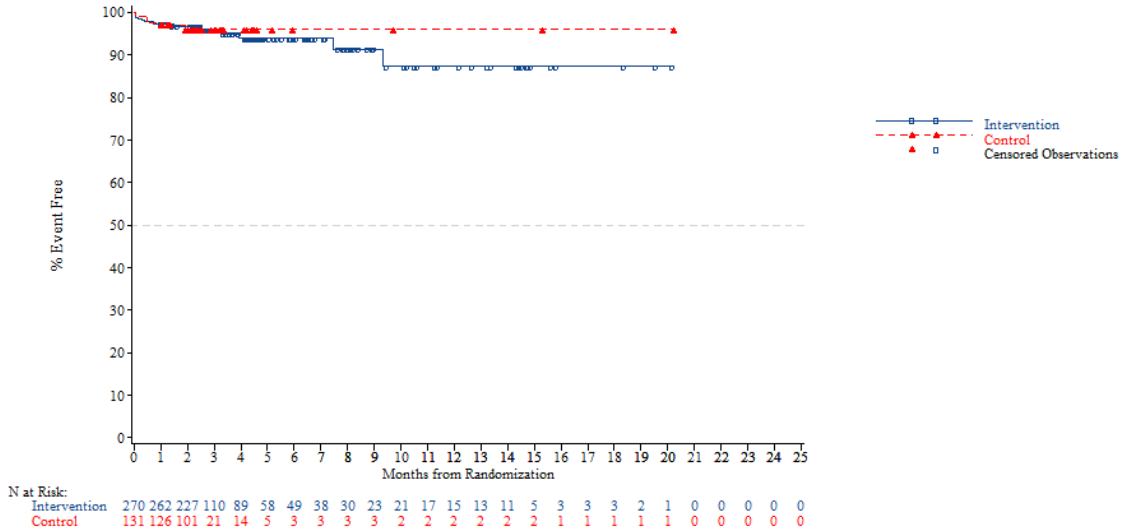


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Pain in extremity
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

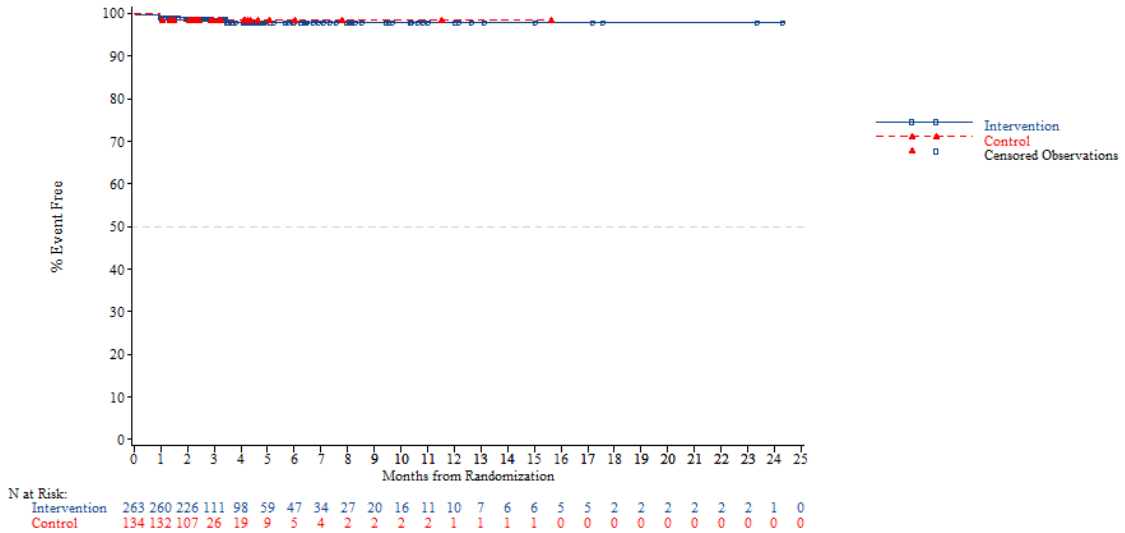
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Pain in extremity
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

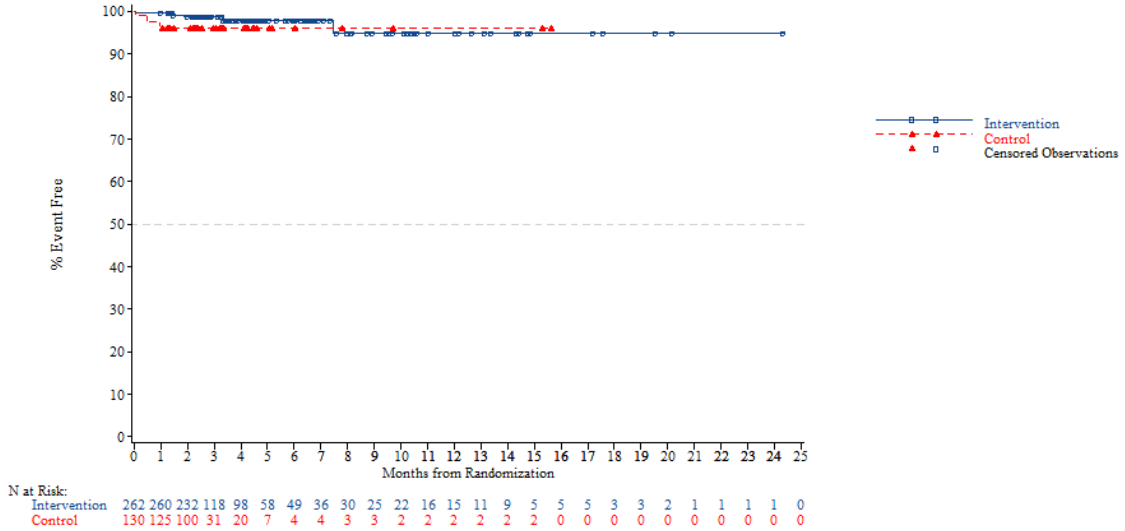


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Pain in extremity
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

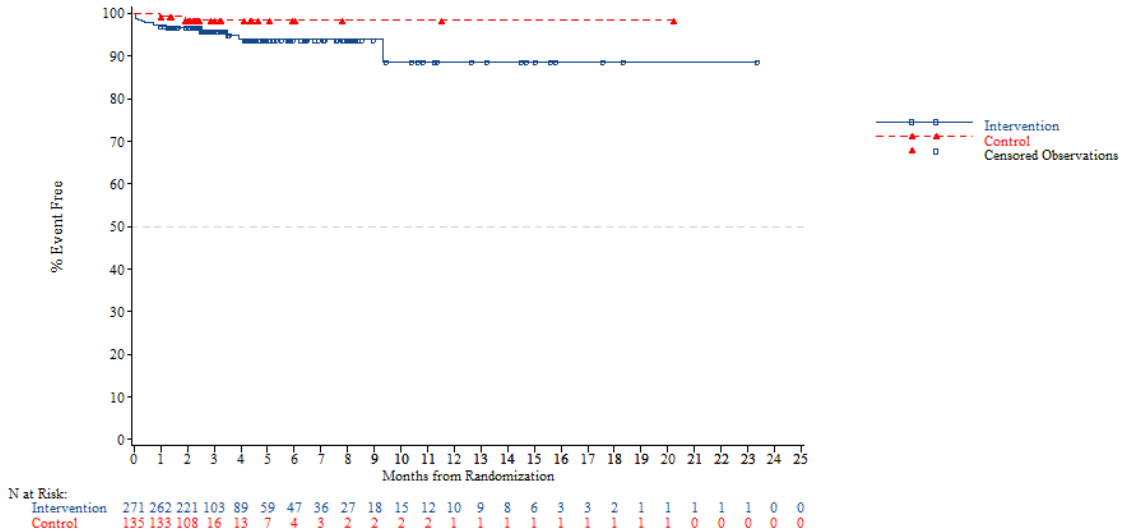
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Pain in extremity
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

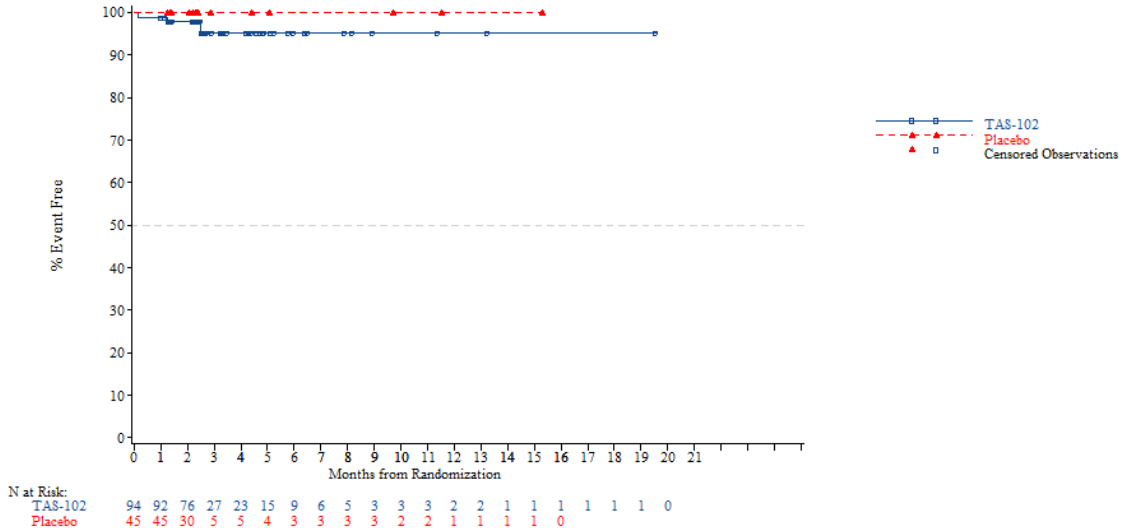


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Pain in extremity
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

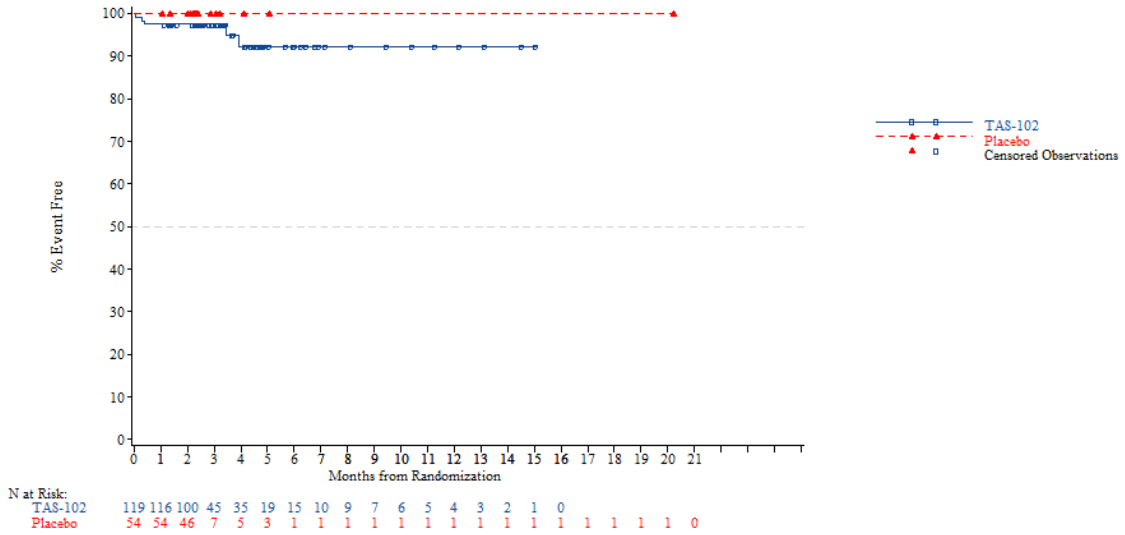
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Pain in extremity
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

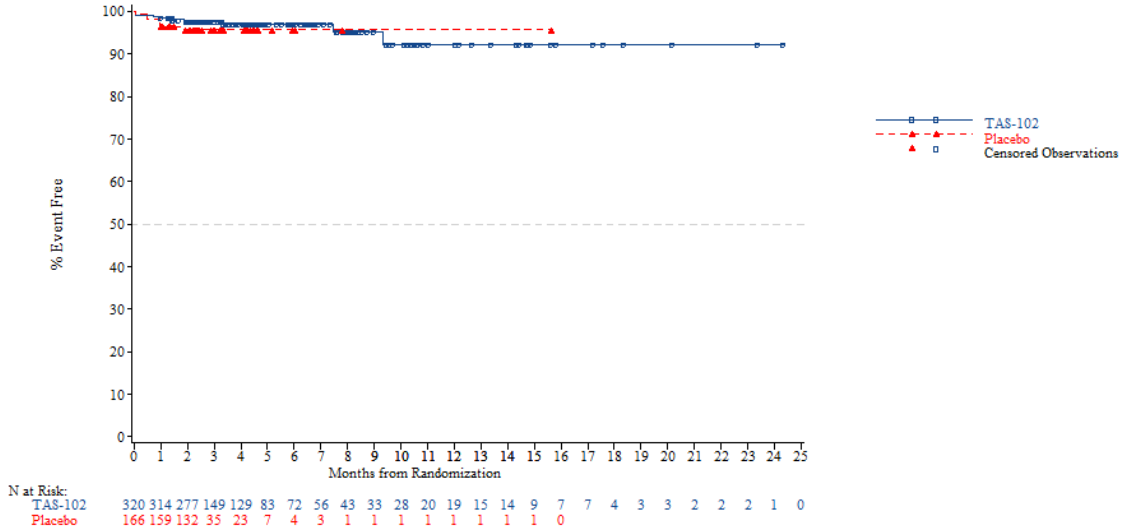


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Pain in extremity
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

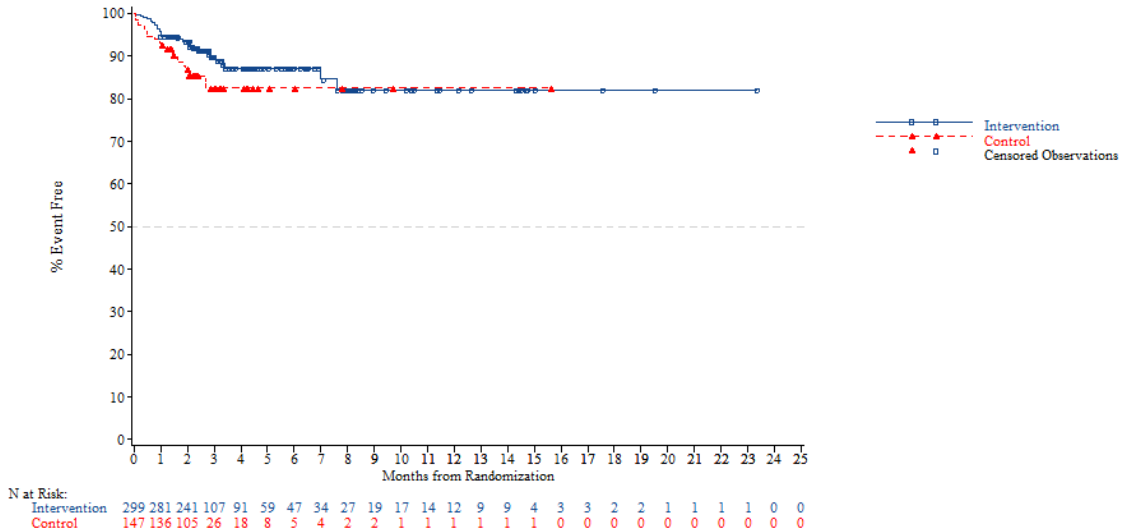
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Pain in extremity
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

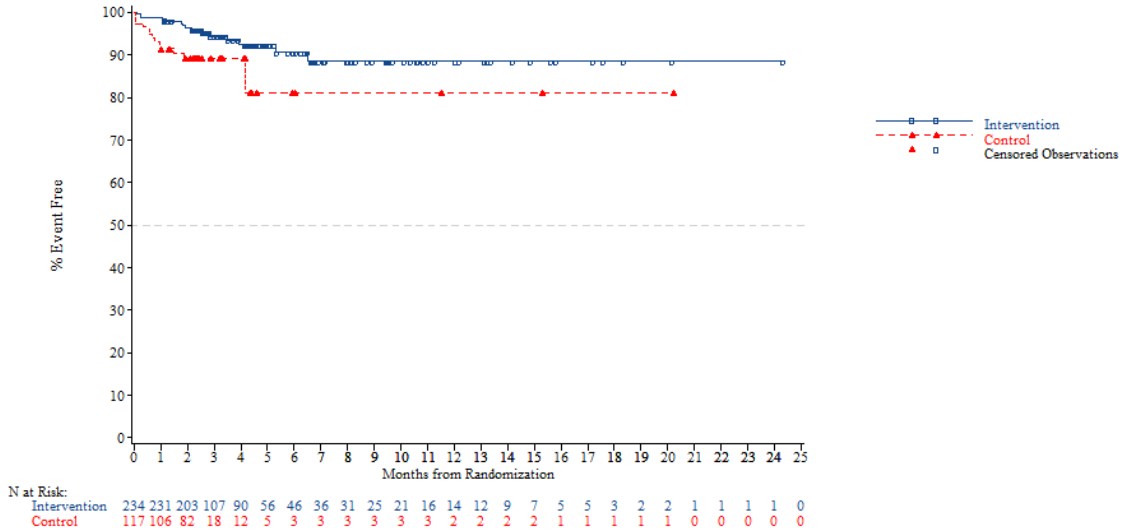


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

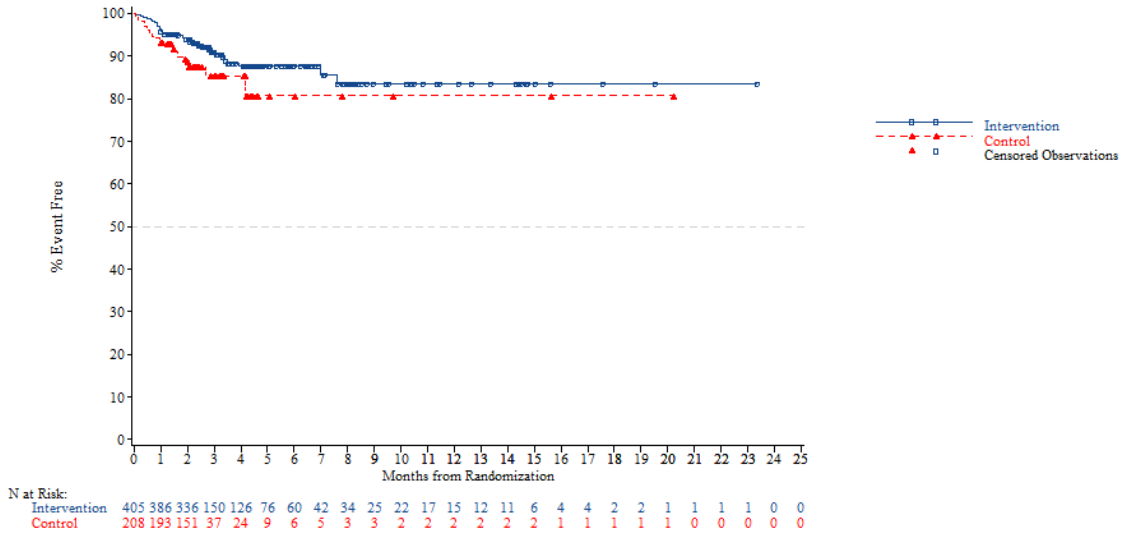
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

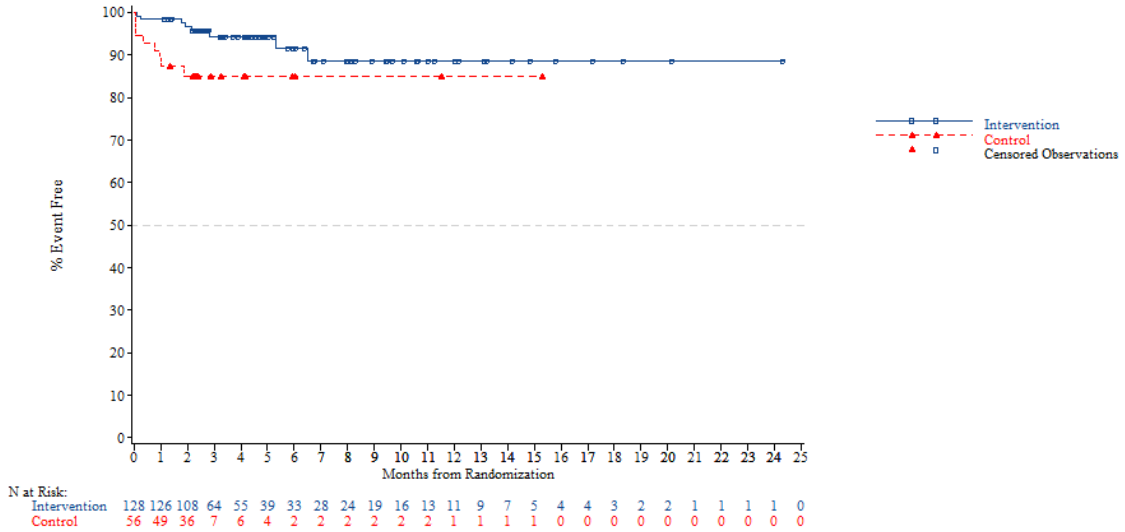


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

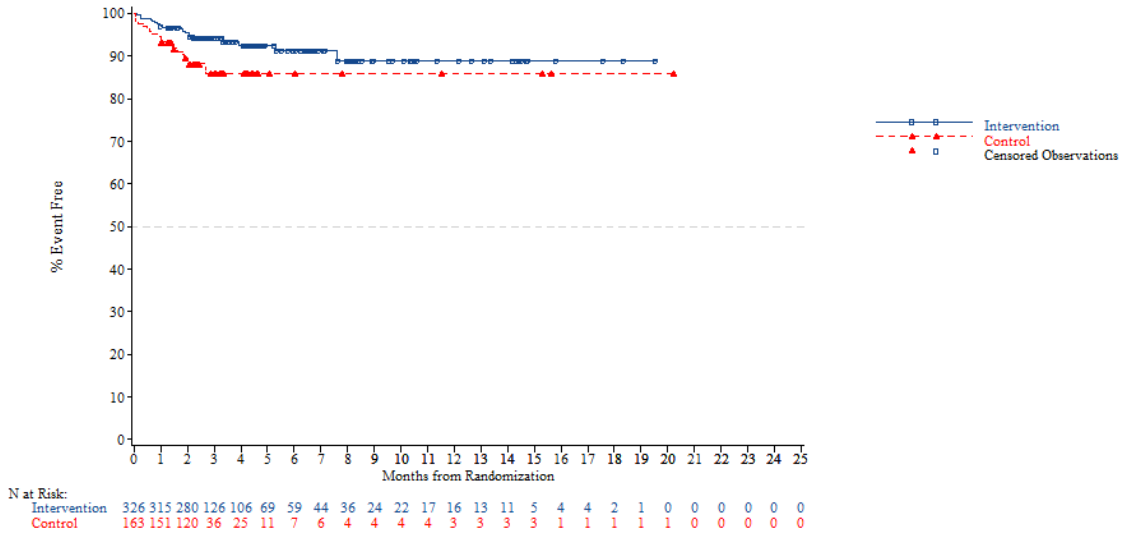
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

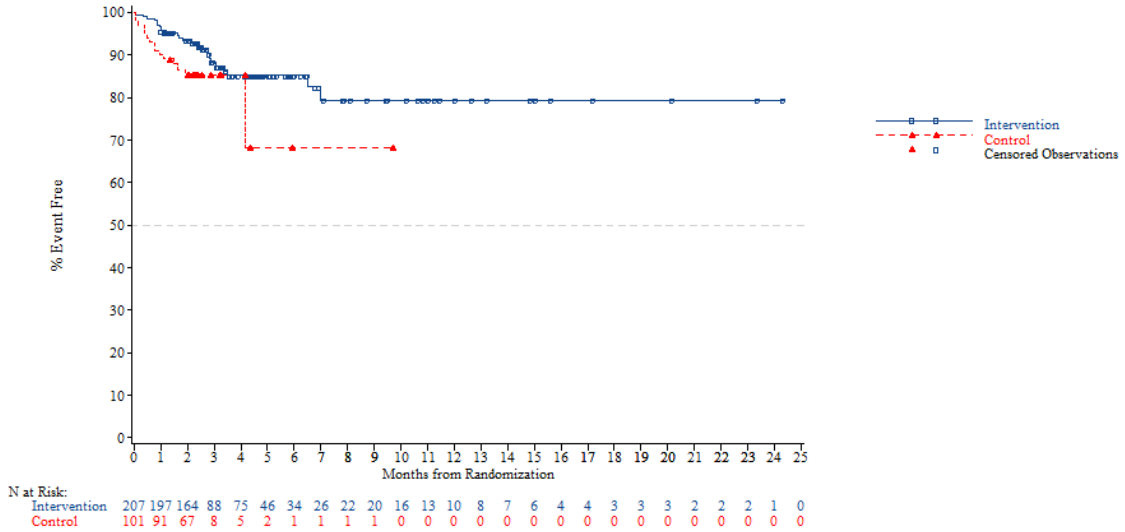


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

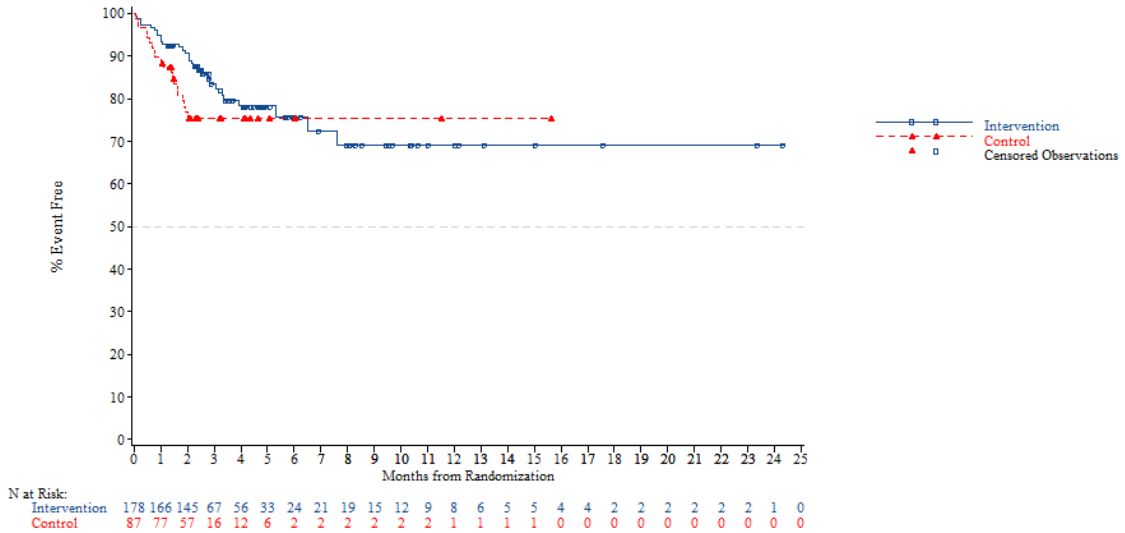
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

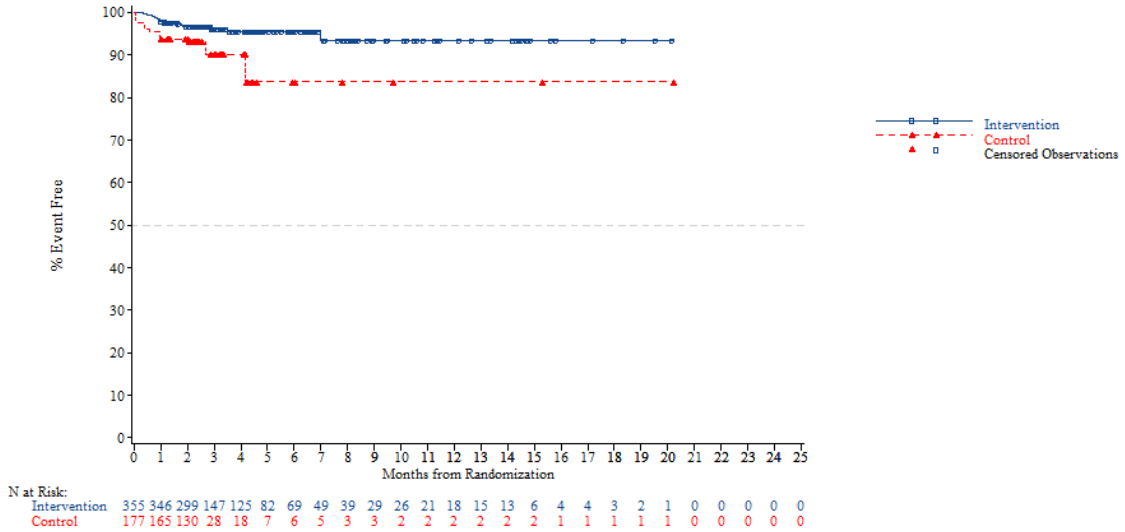


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

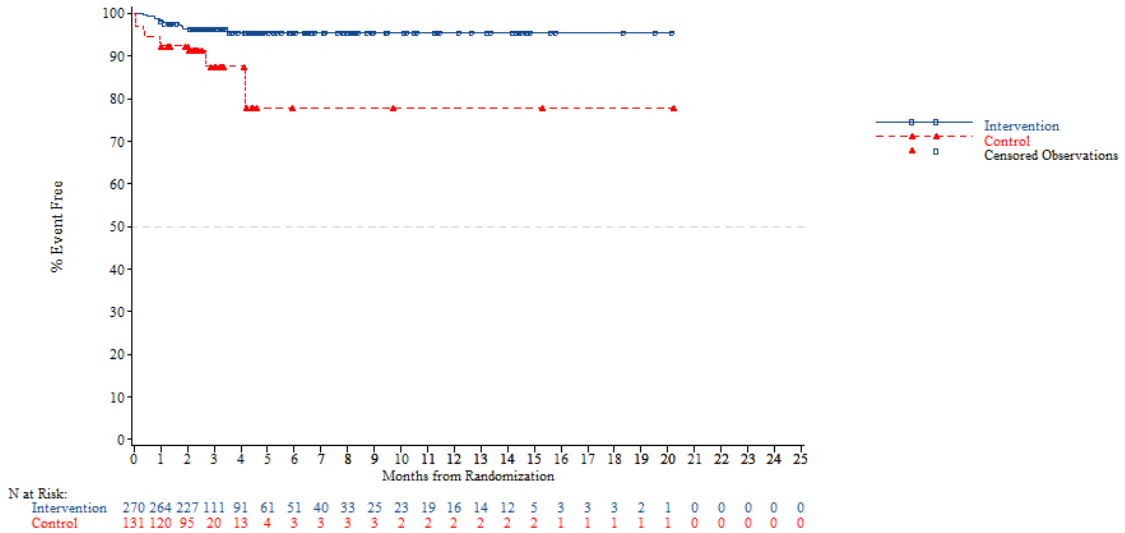
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

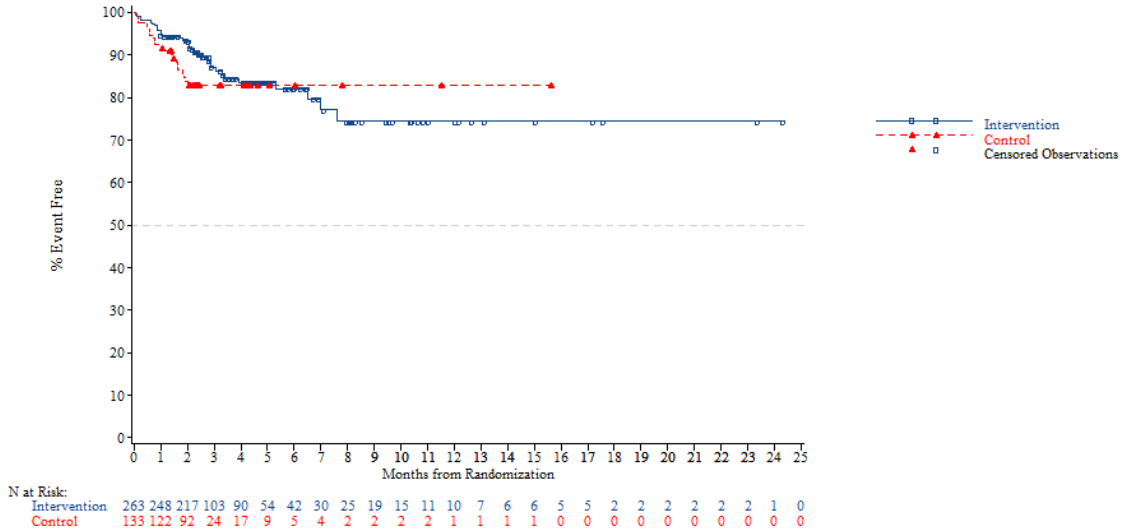


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

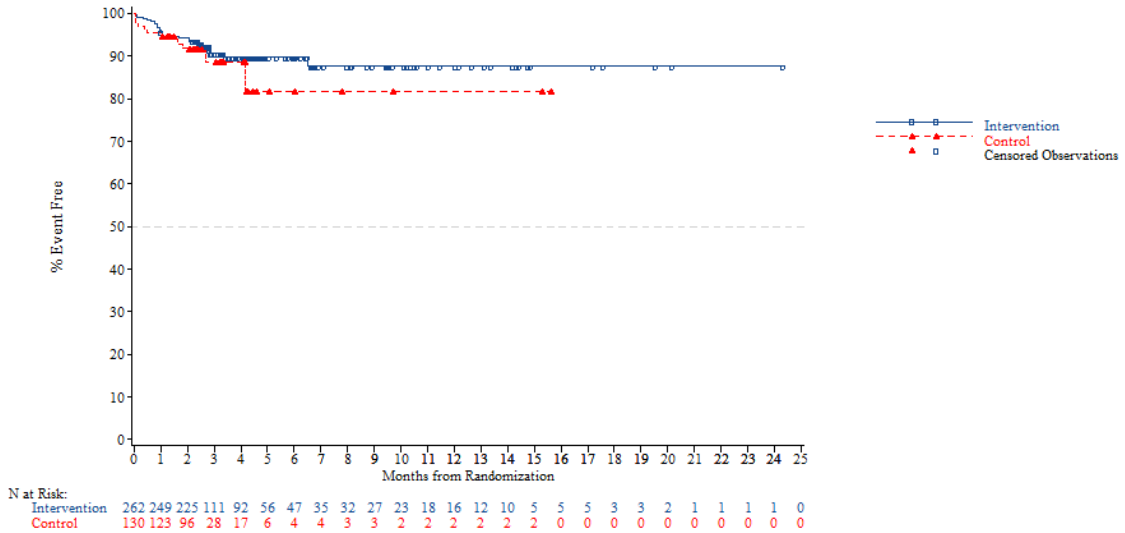
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

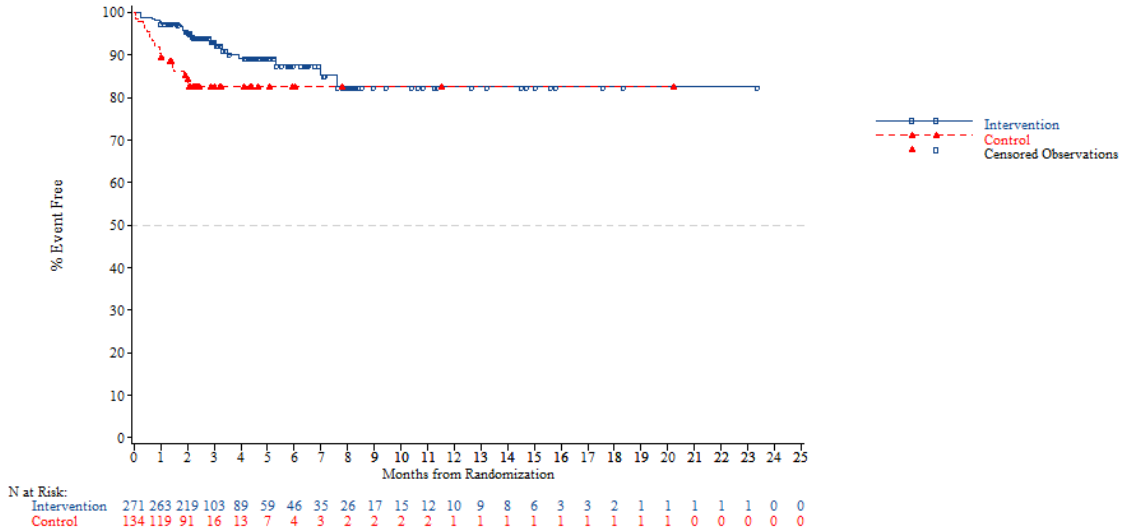


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

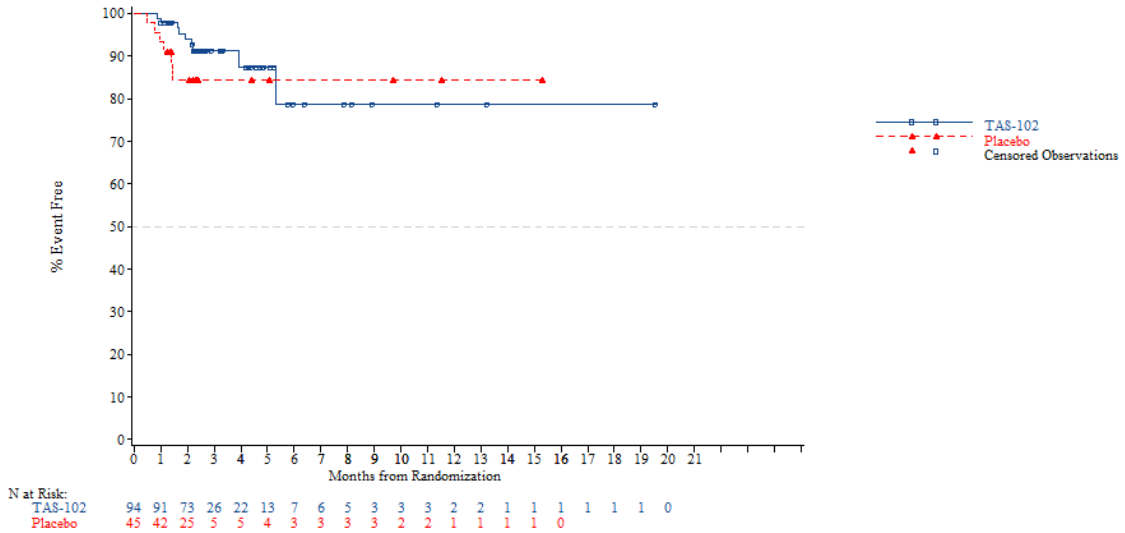
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

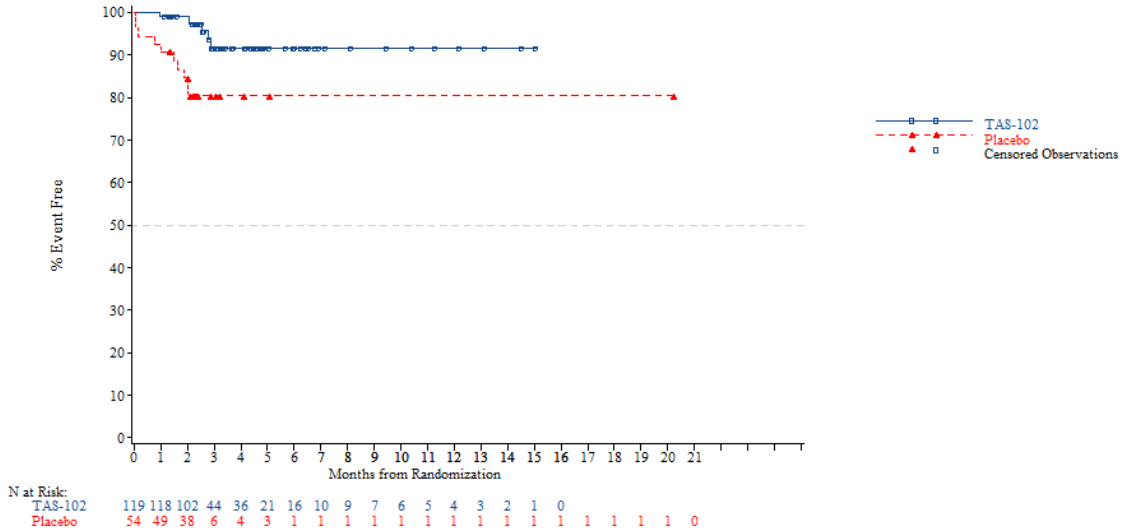


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

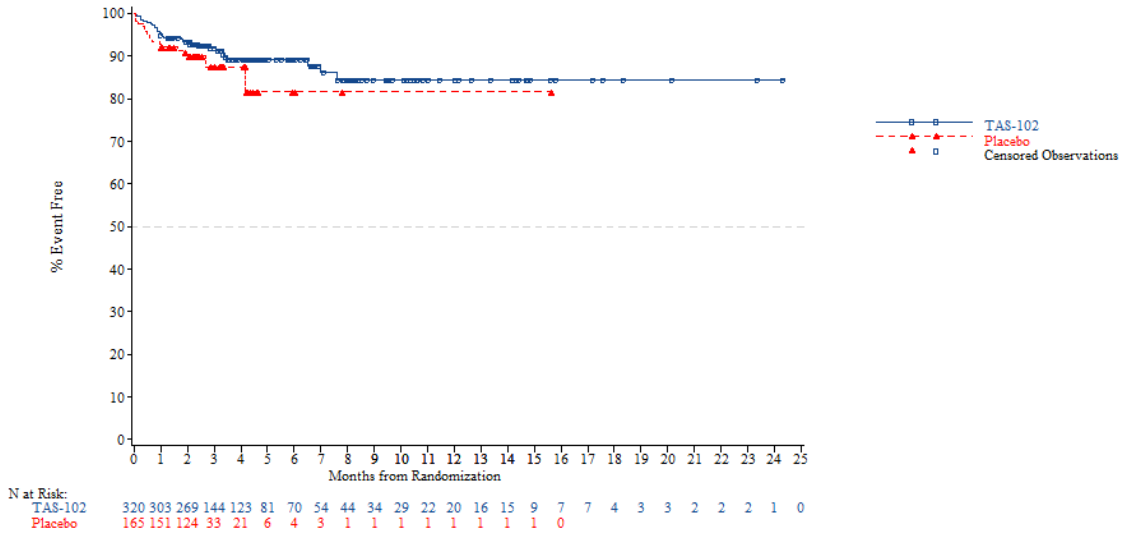
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

*Page 1847/5728*
*CL395005301 Metastatic Gastric Cancer - Date cut-off : OCT 2014*

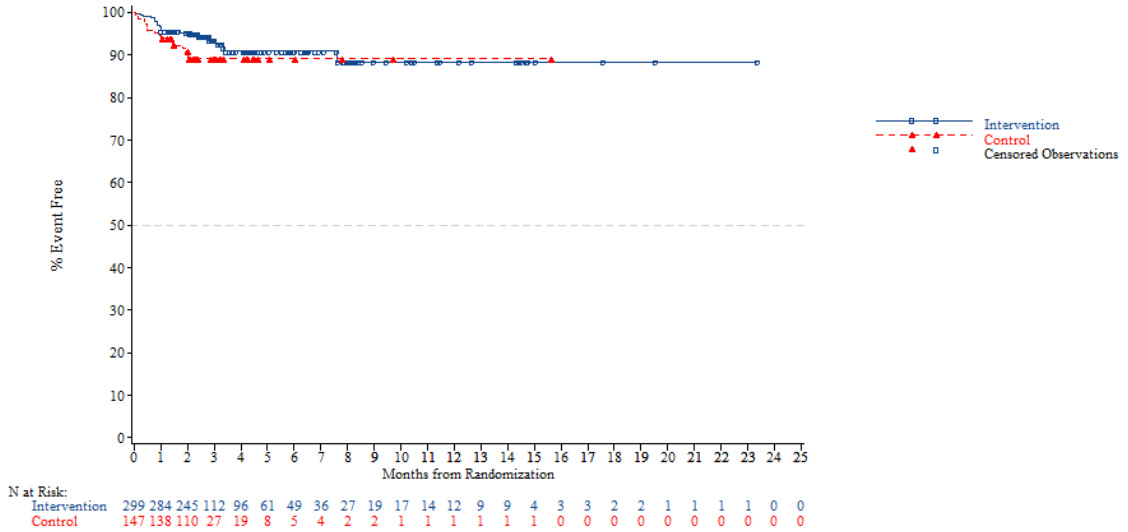
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

*Page 1848/5728*
*CL395005301 Metastatic Gastric Cancer - Date cut-off : OCT 2014*

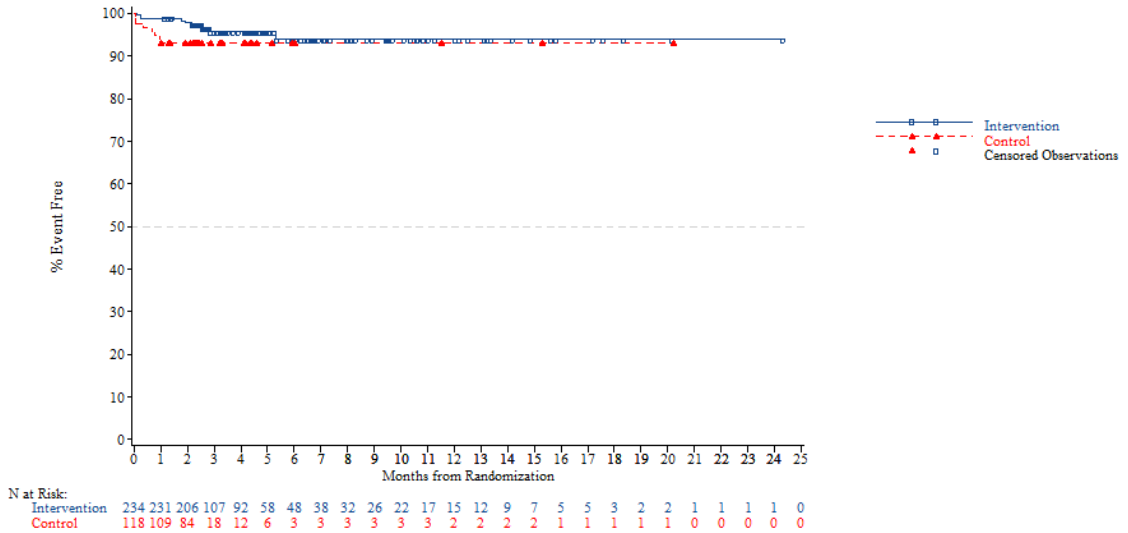
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

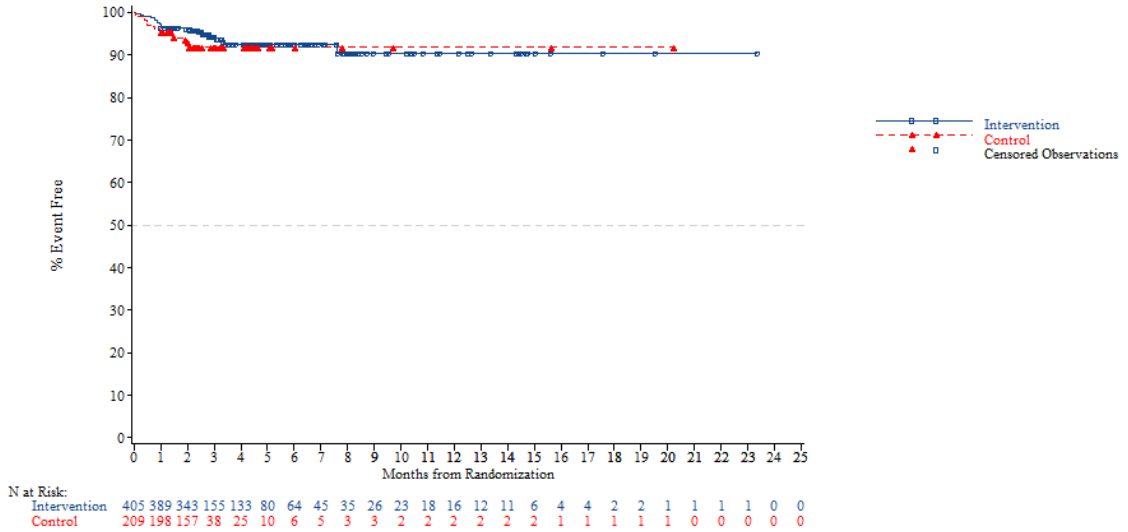


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

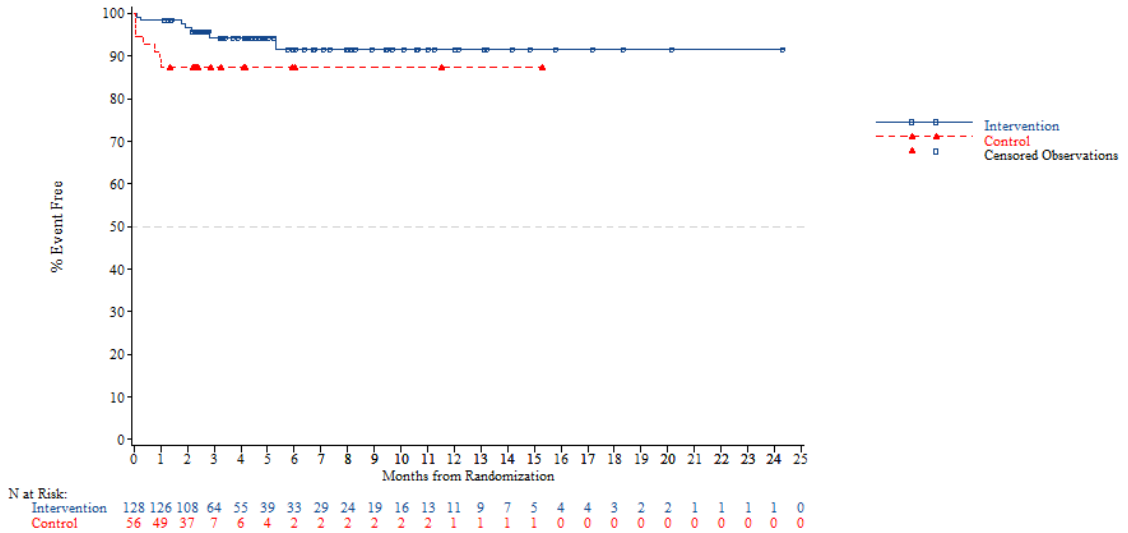
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

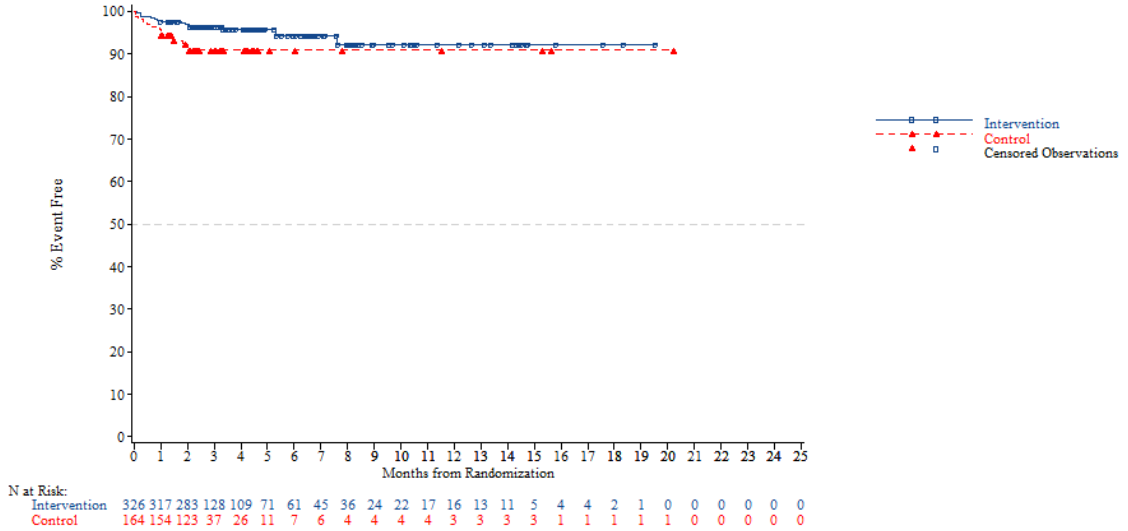


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

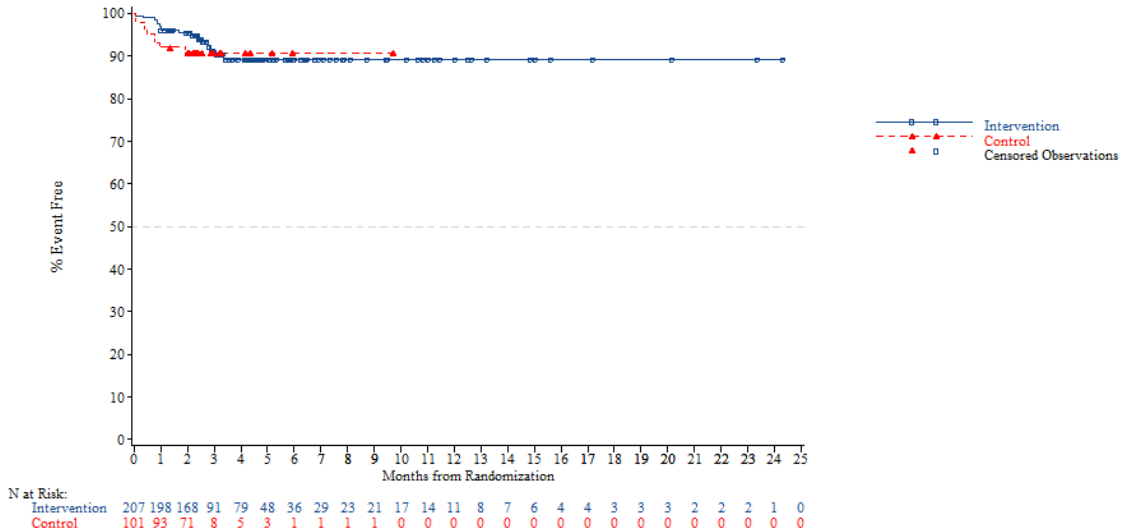
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

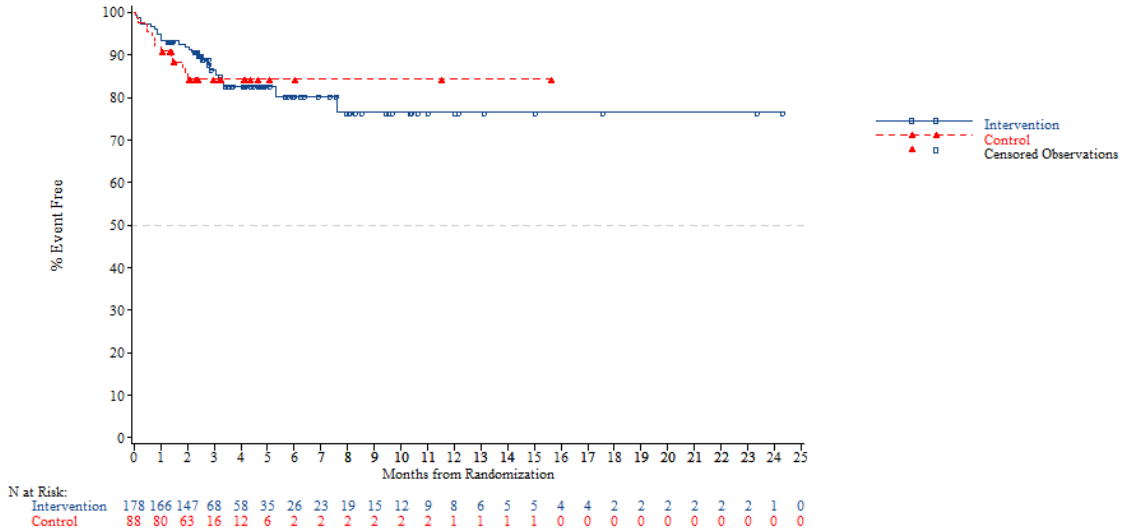


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

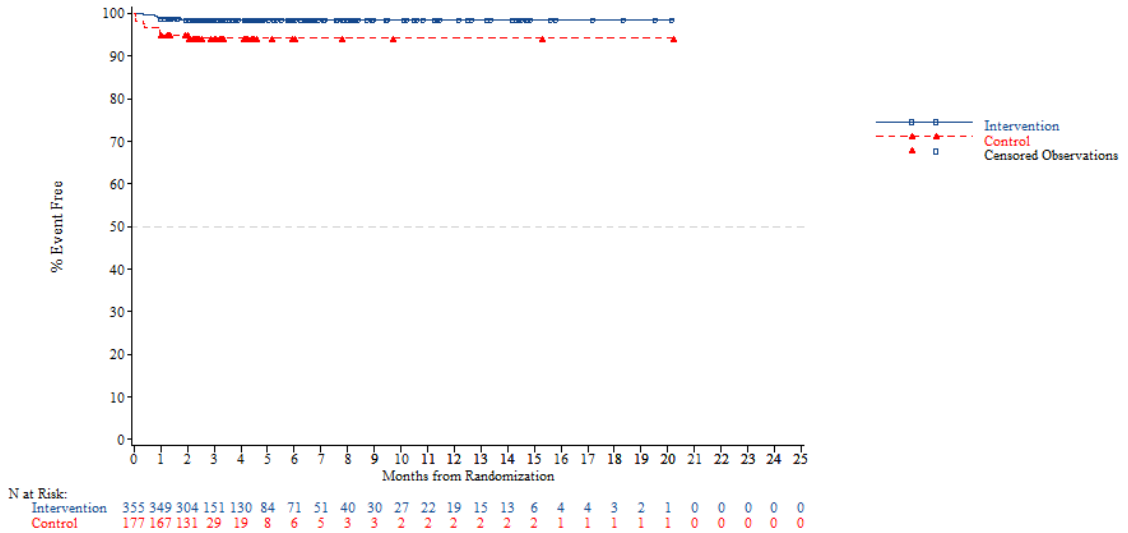
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

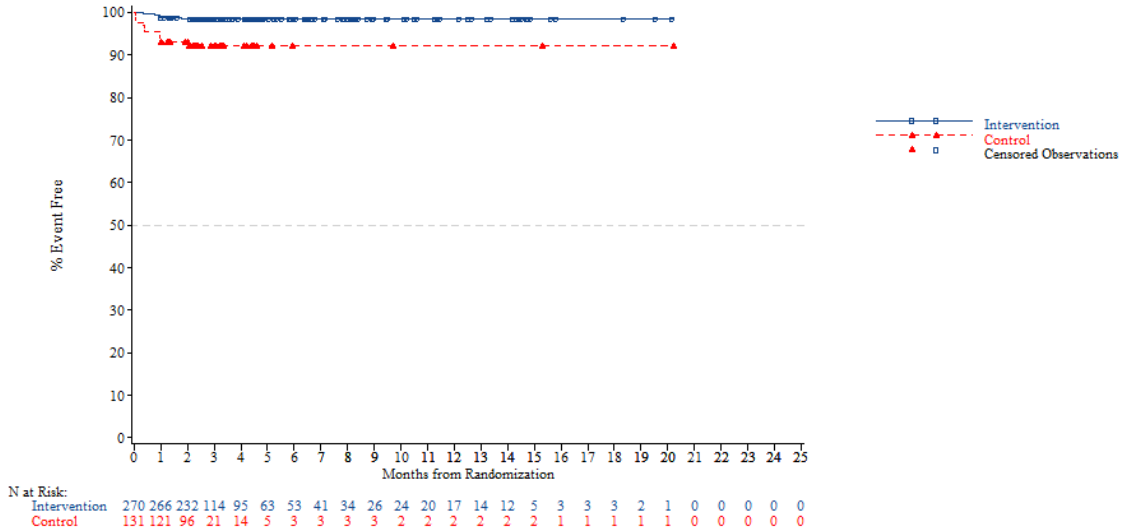


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

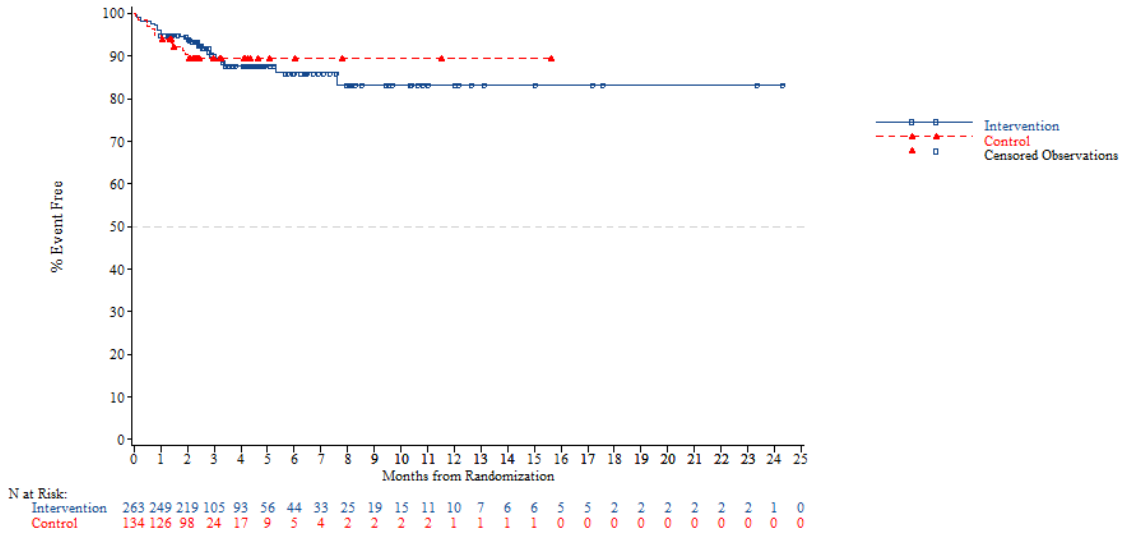
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

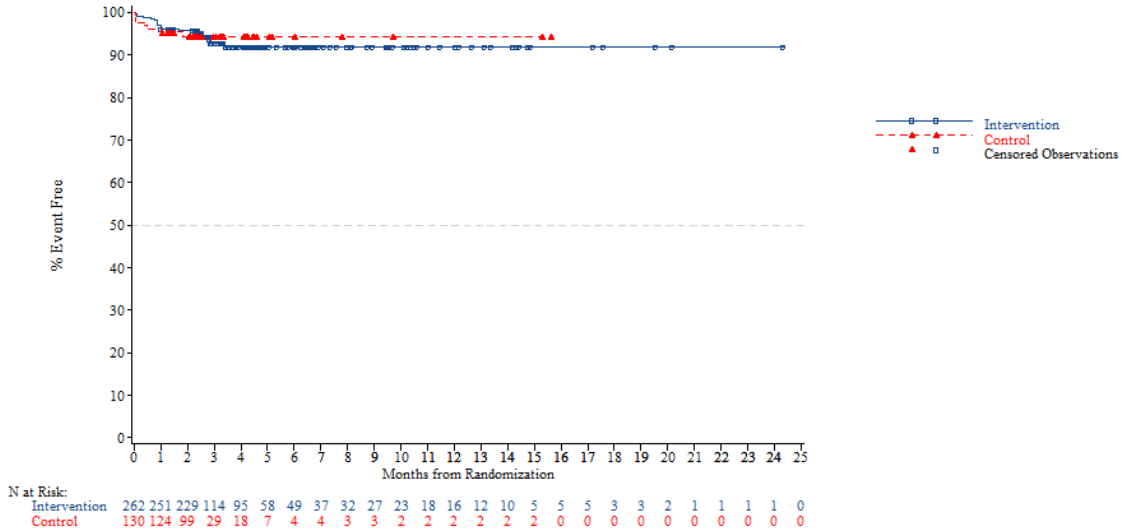


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

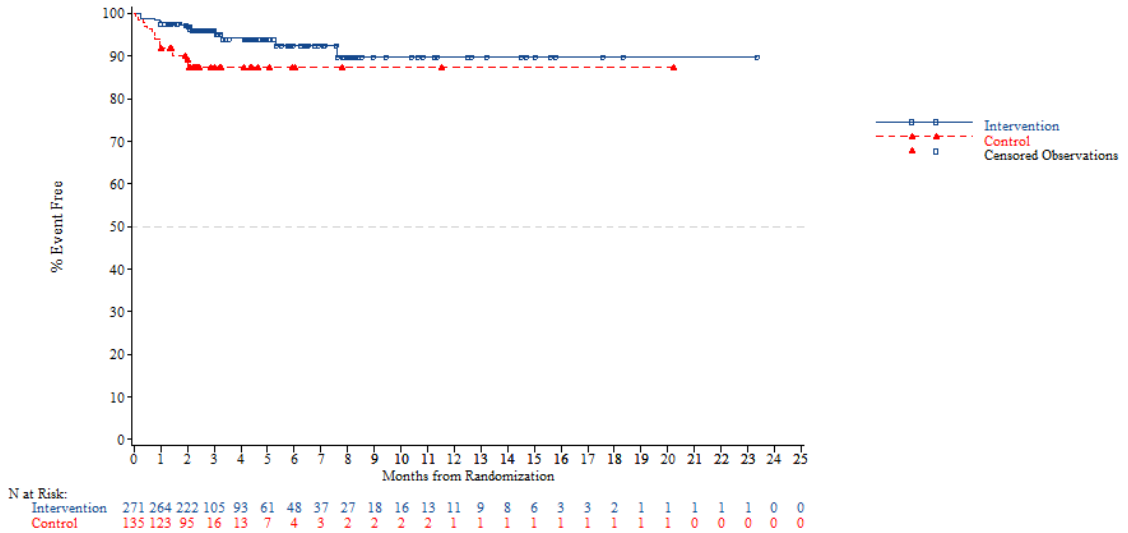
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

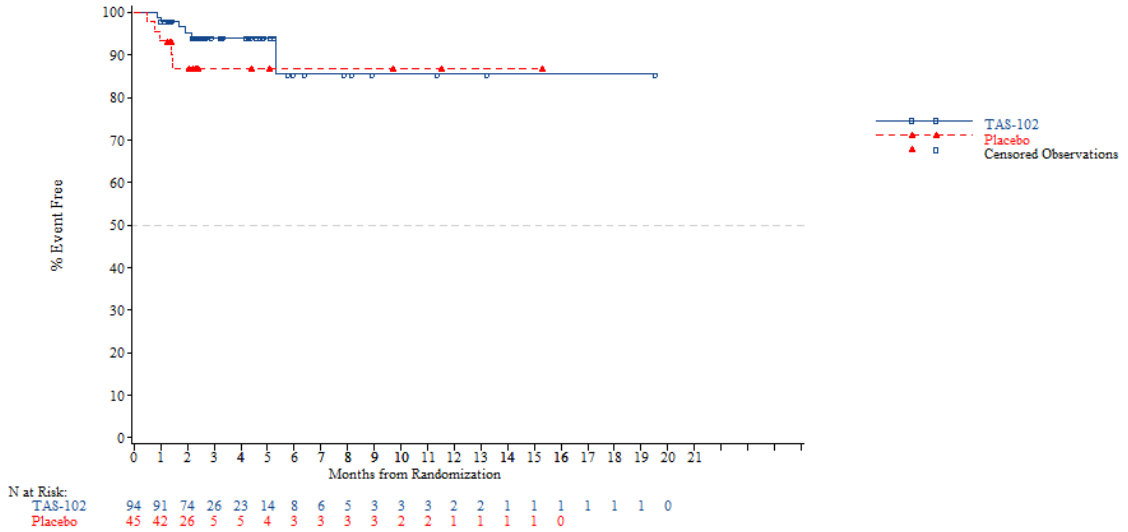


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

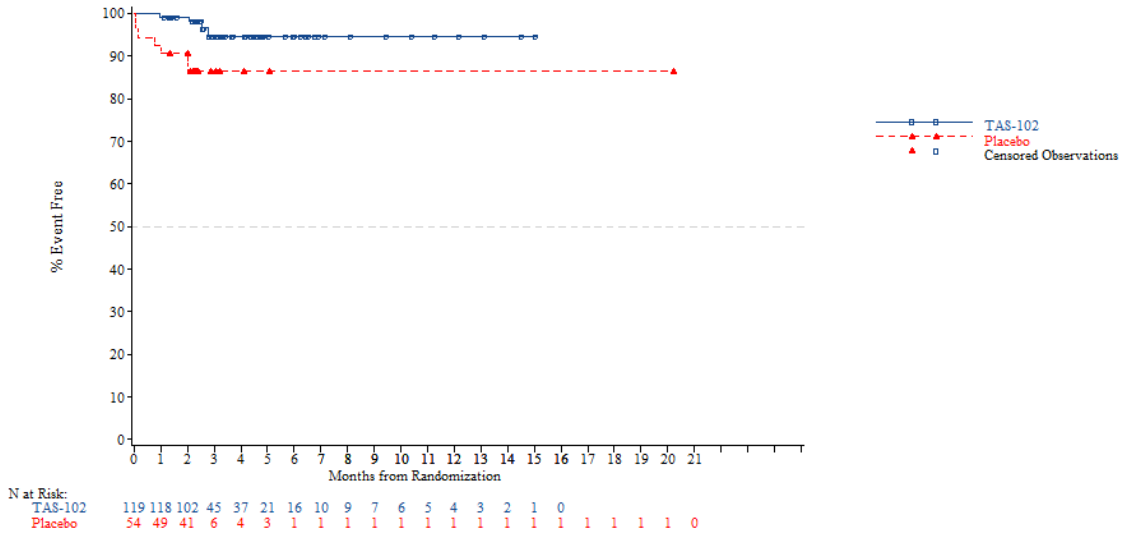
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

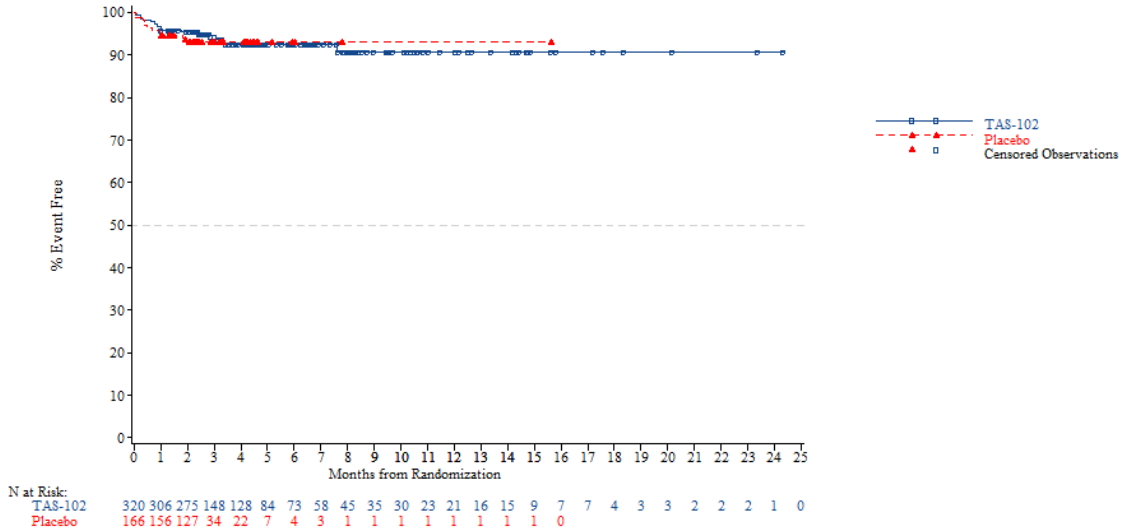


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

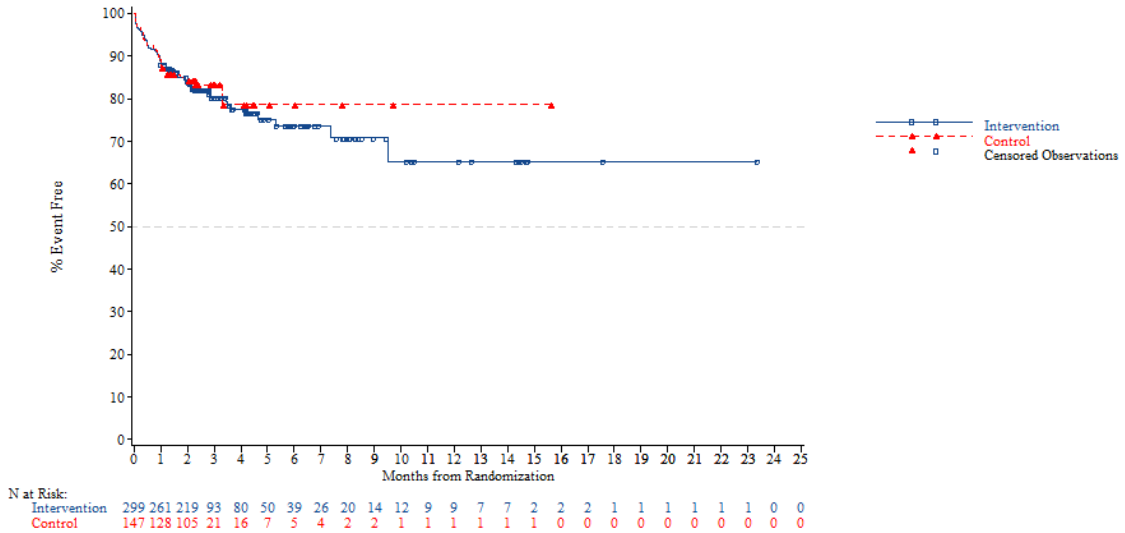
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

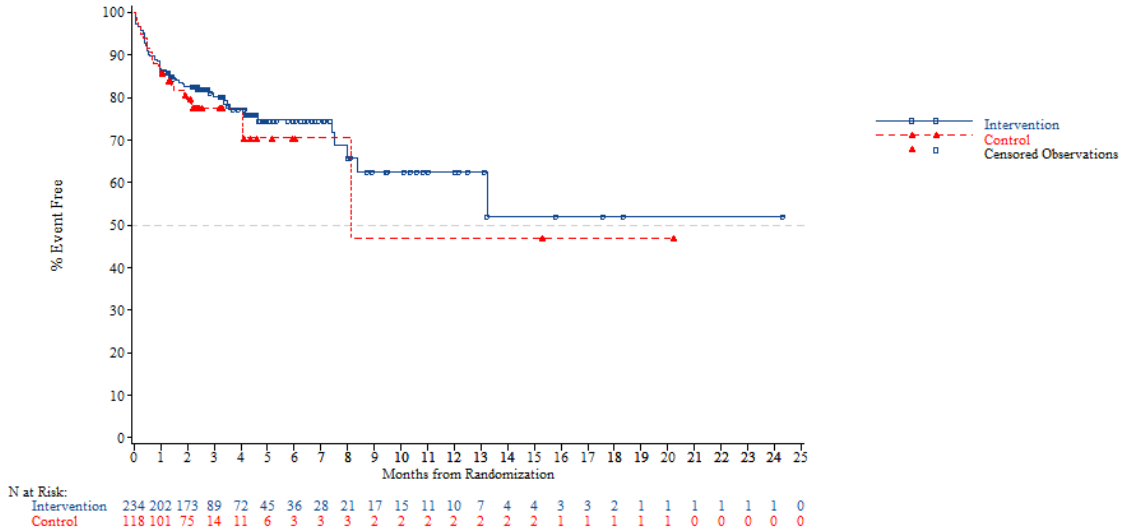


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

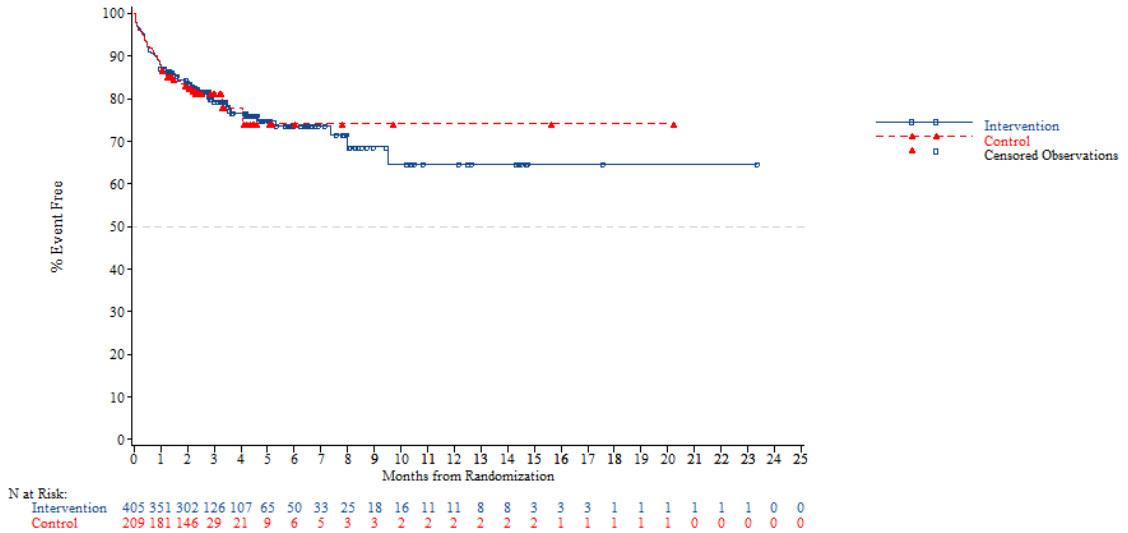
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

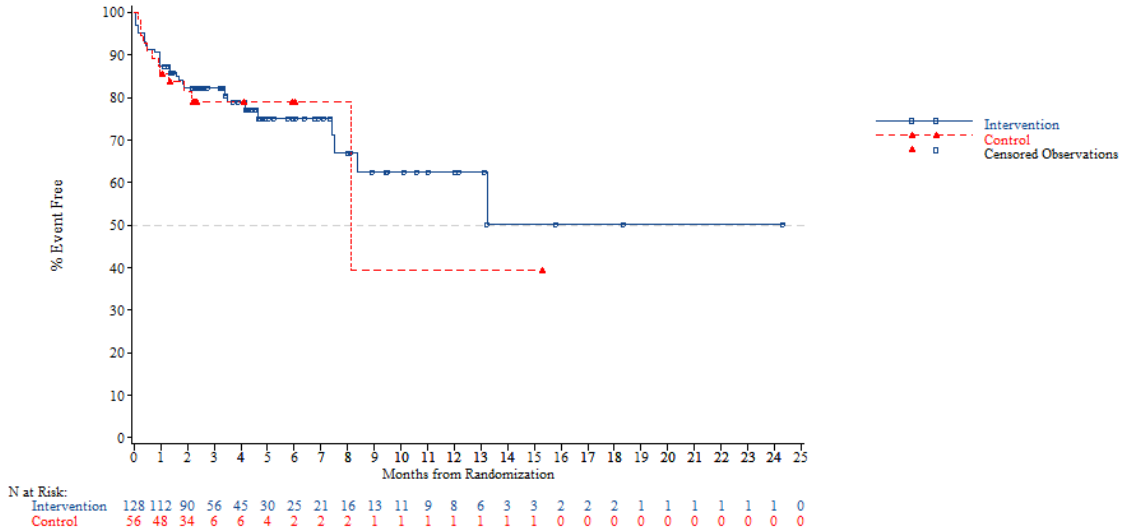


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

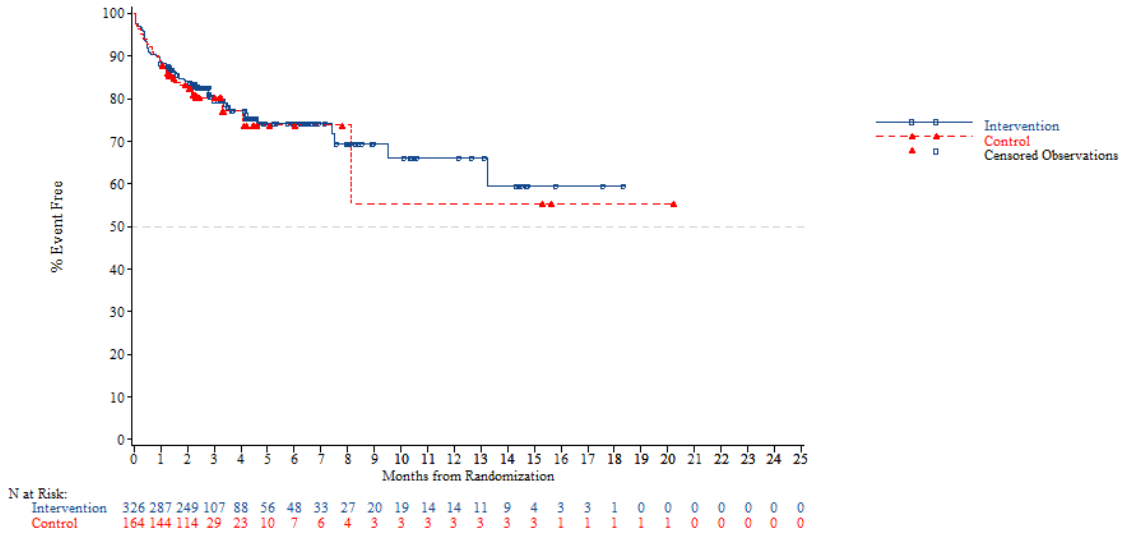
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

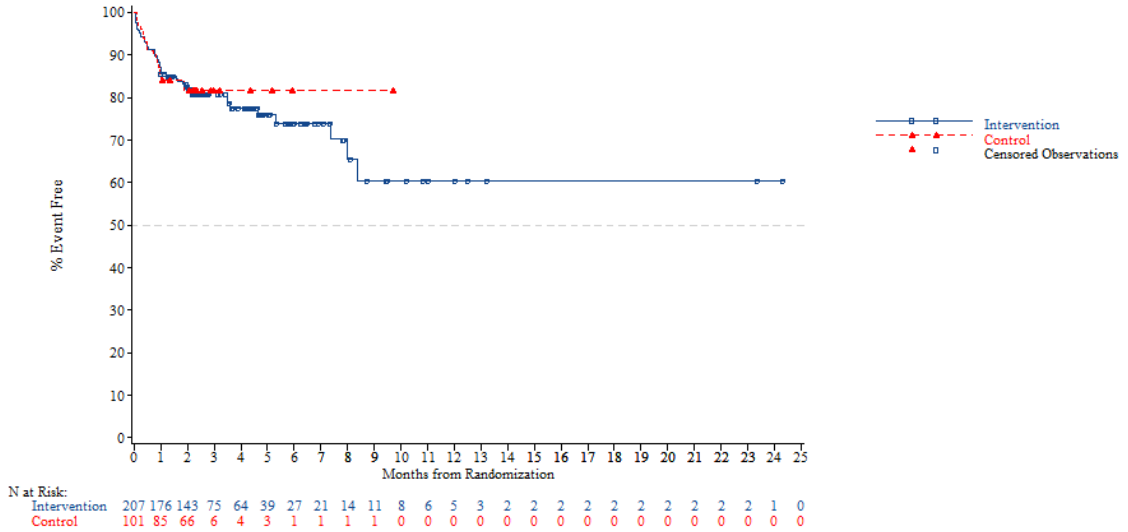


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

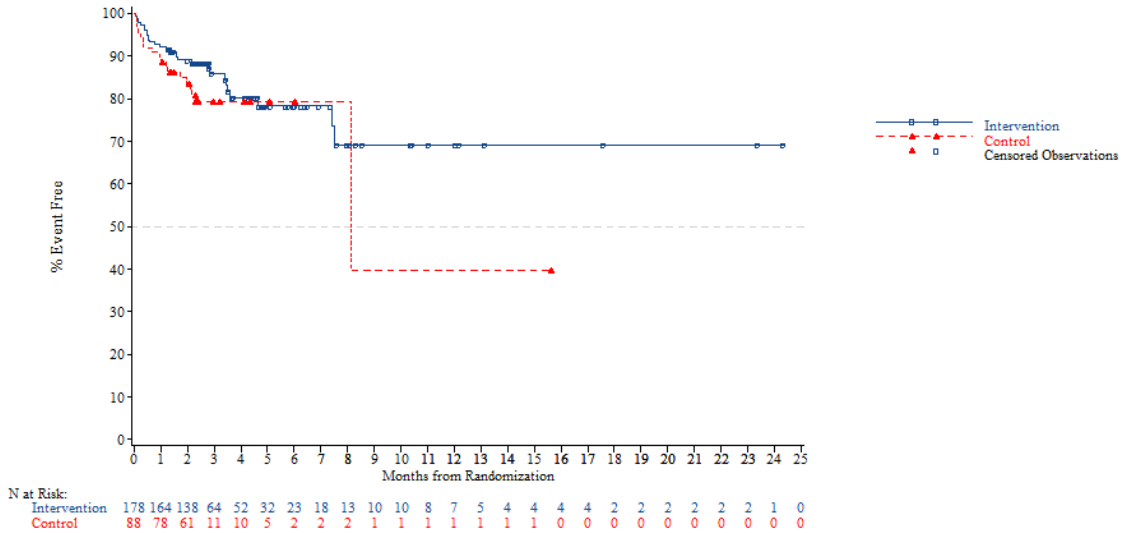
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

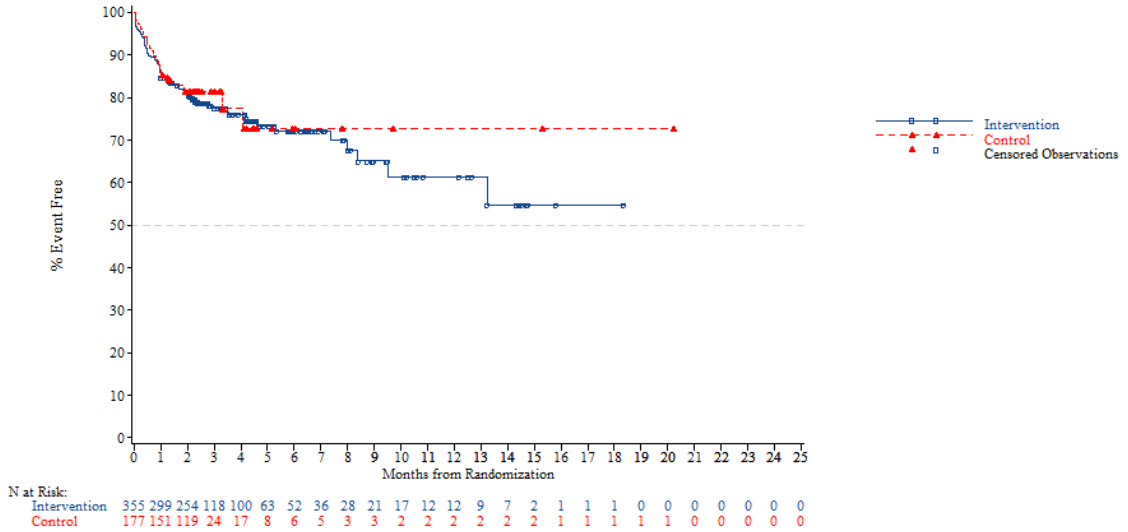


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

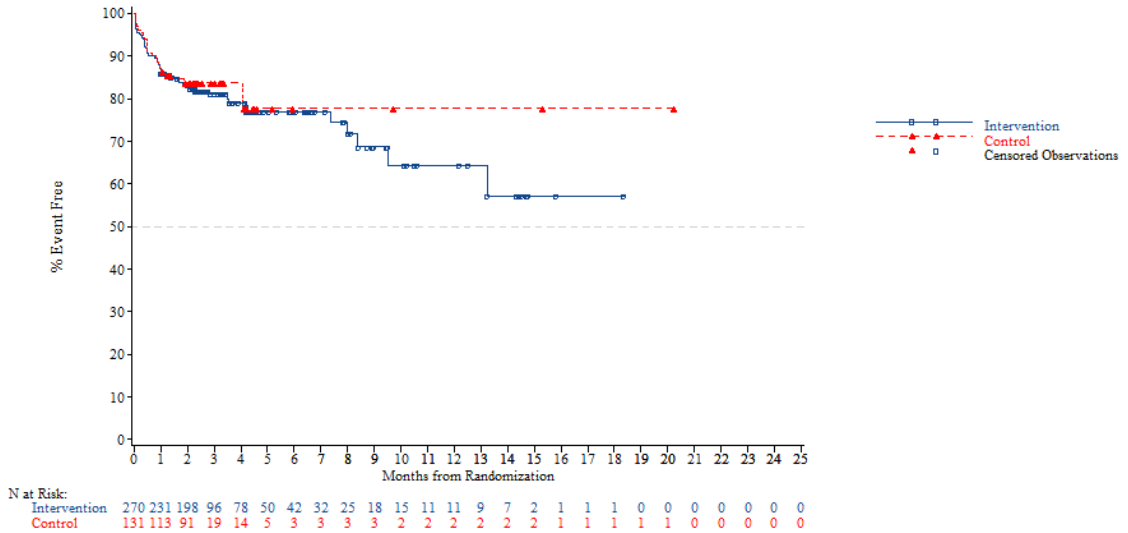
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

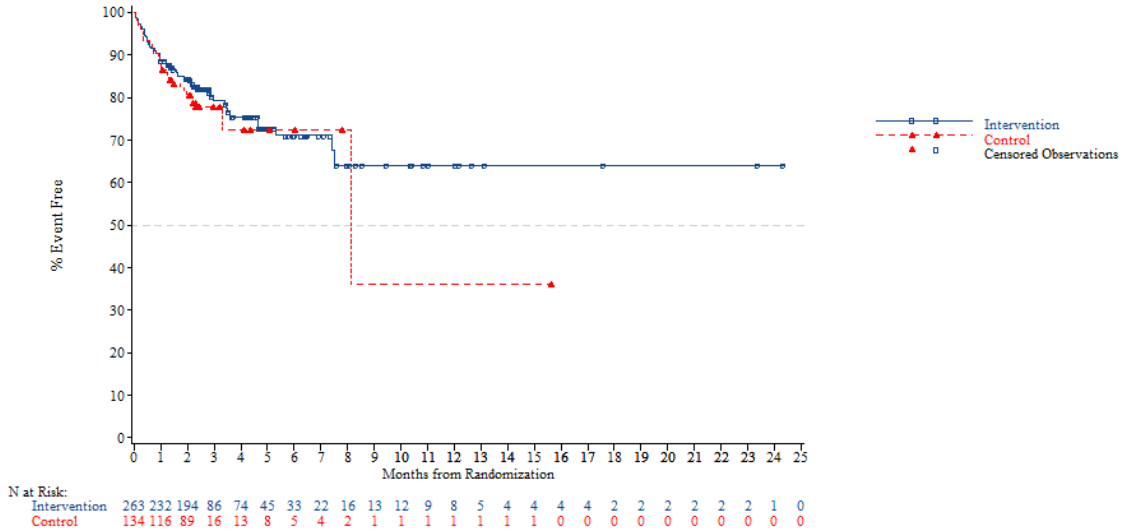


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

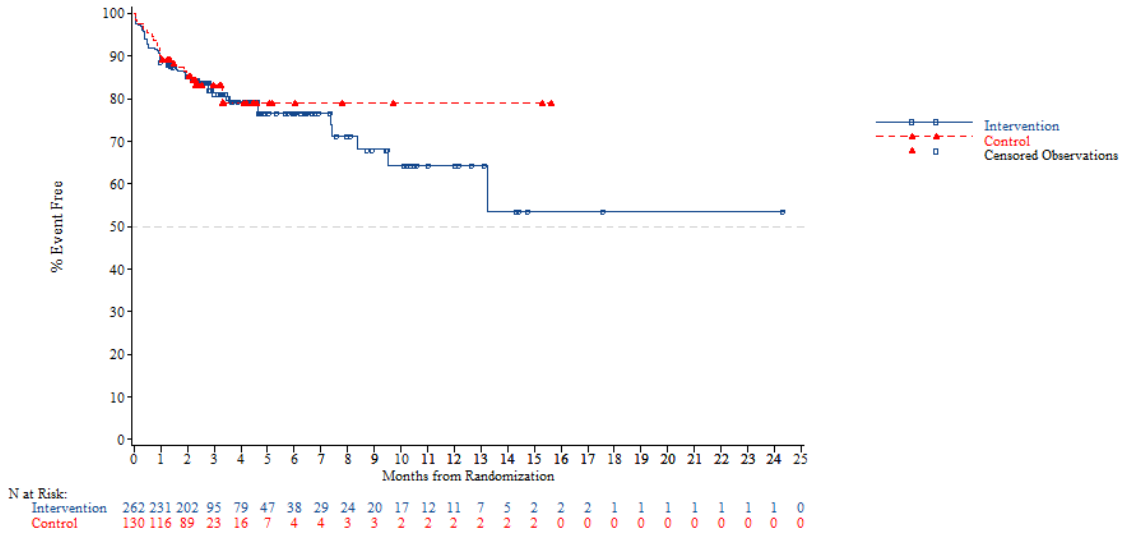
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

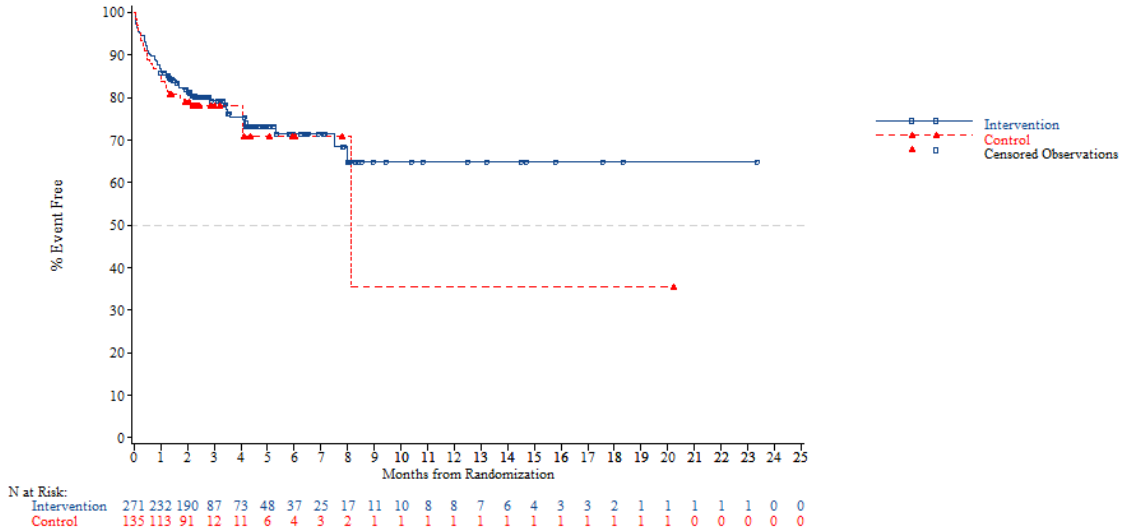


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

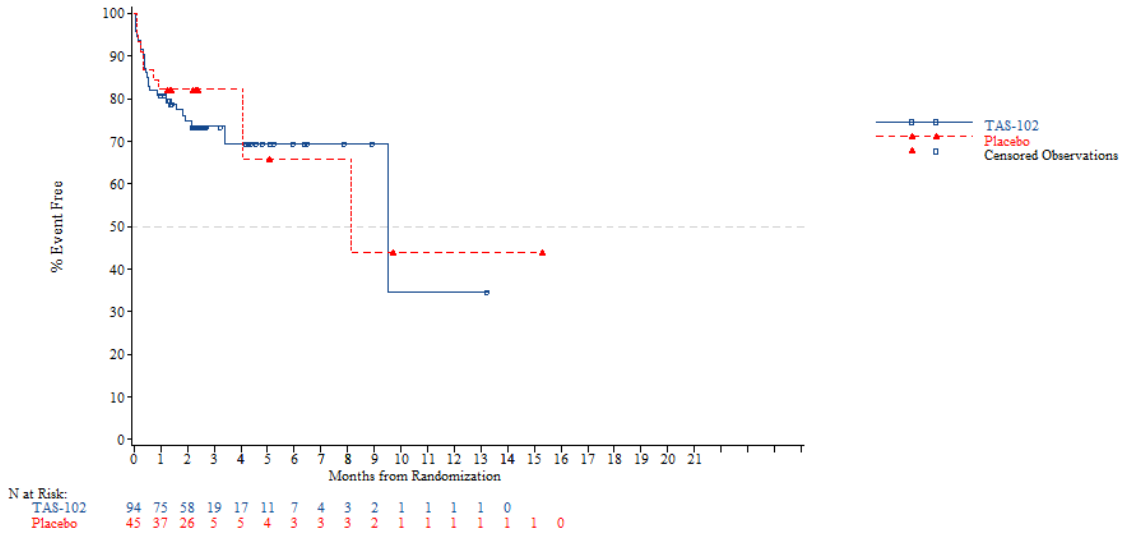
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

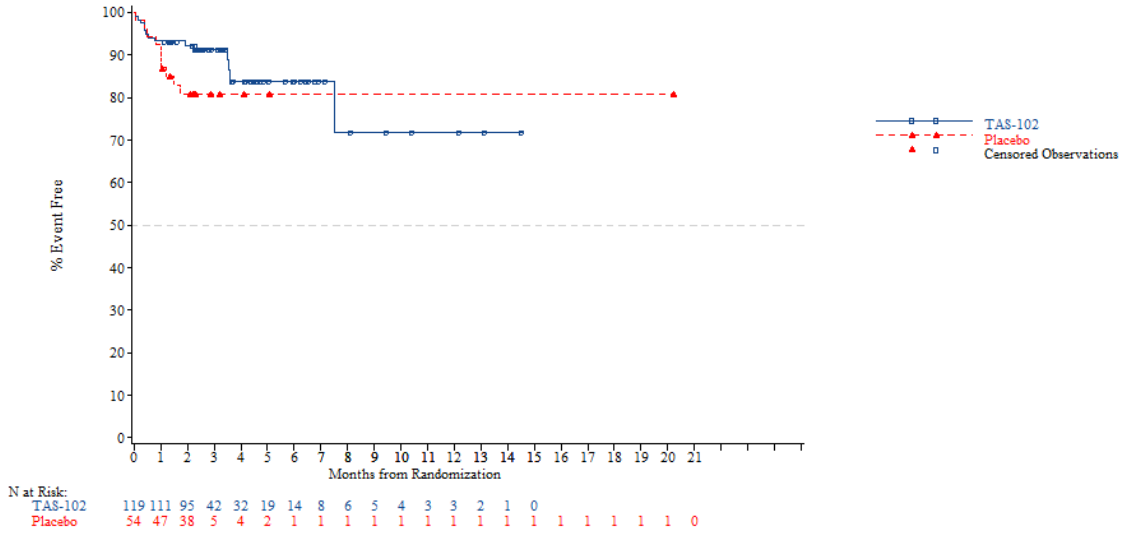


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

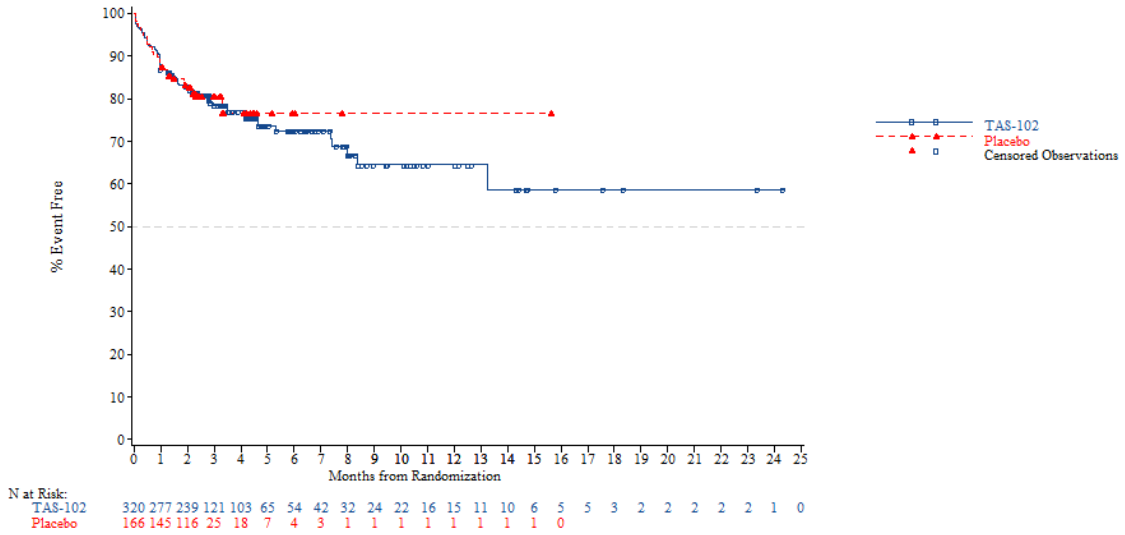
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

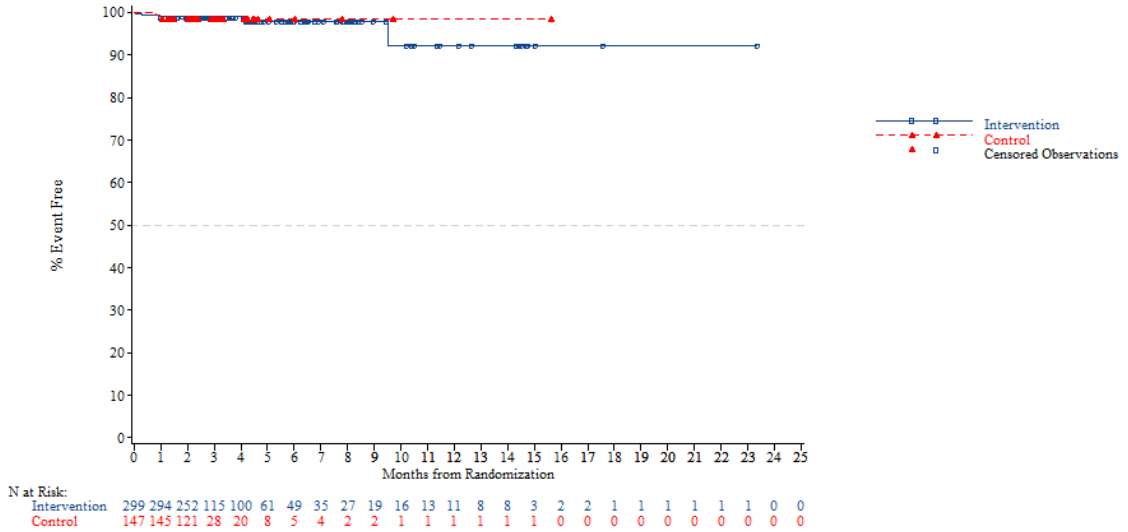


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

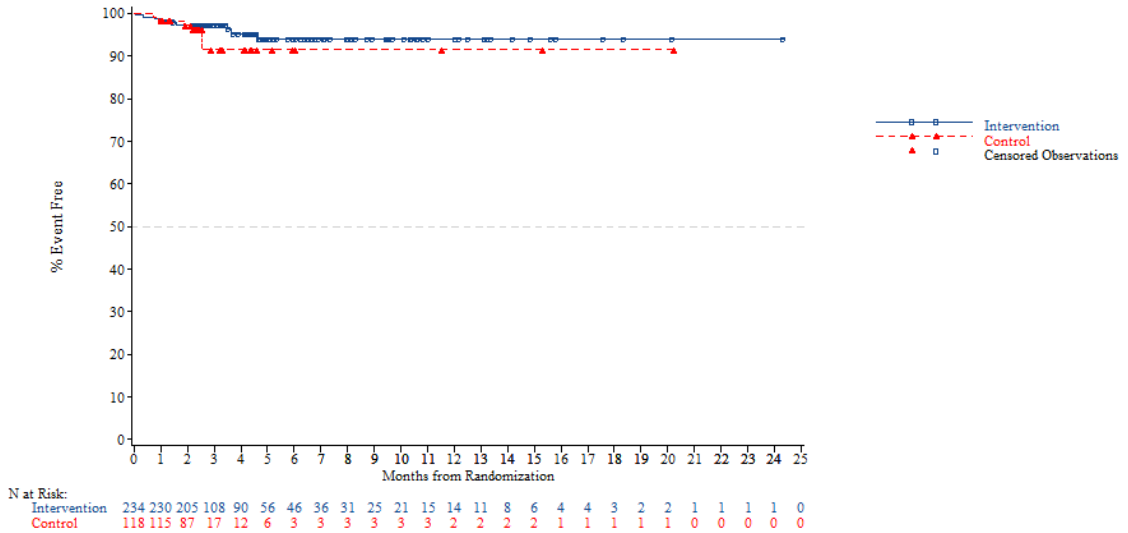
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dizziness
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

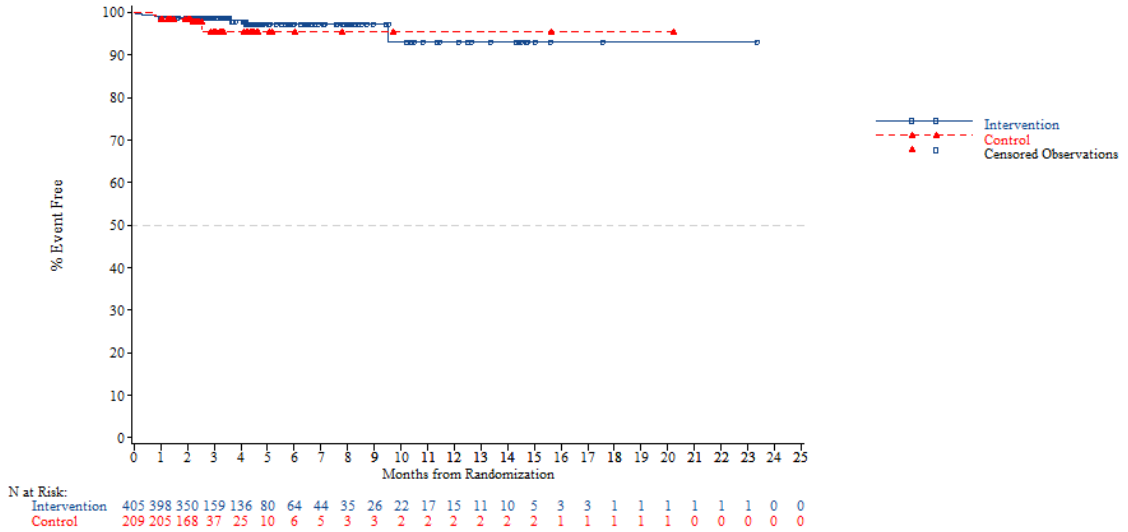


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dizziness
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

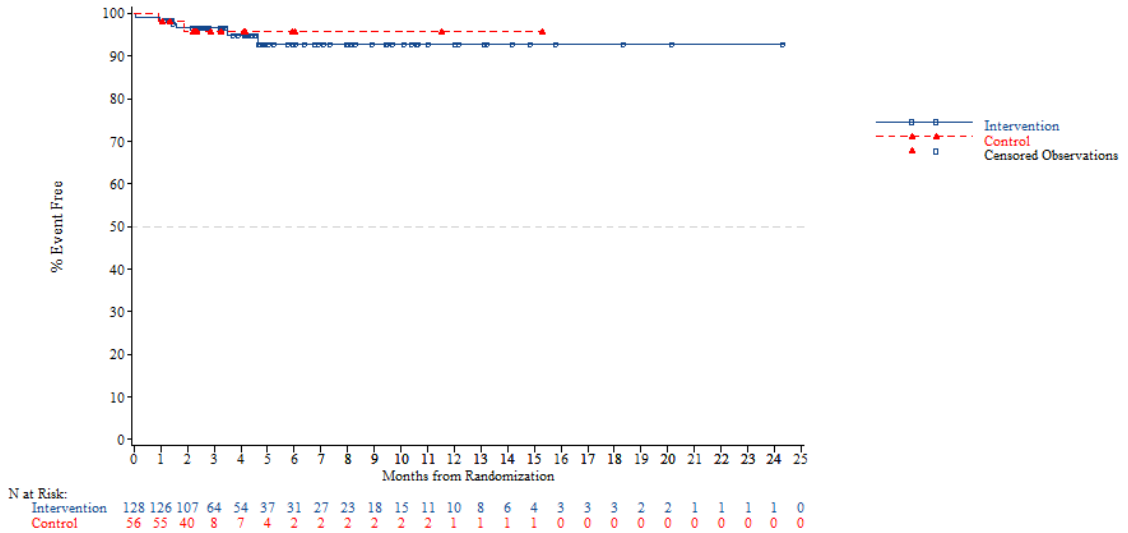
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dizziness
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

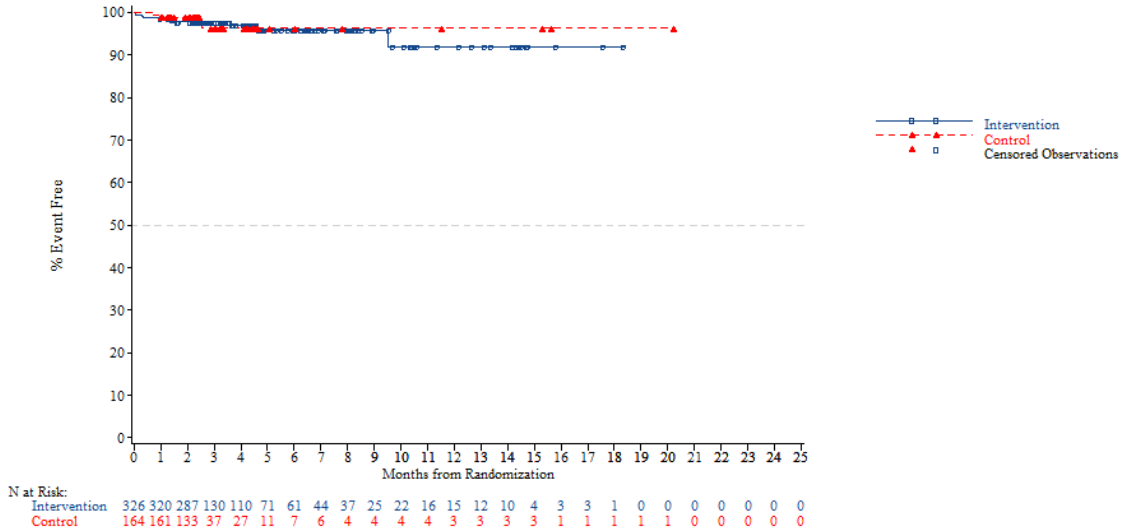


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dizziness
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

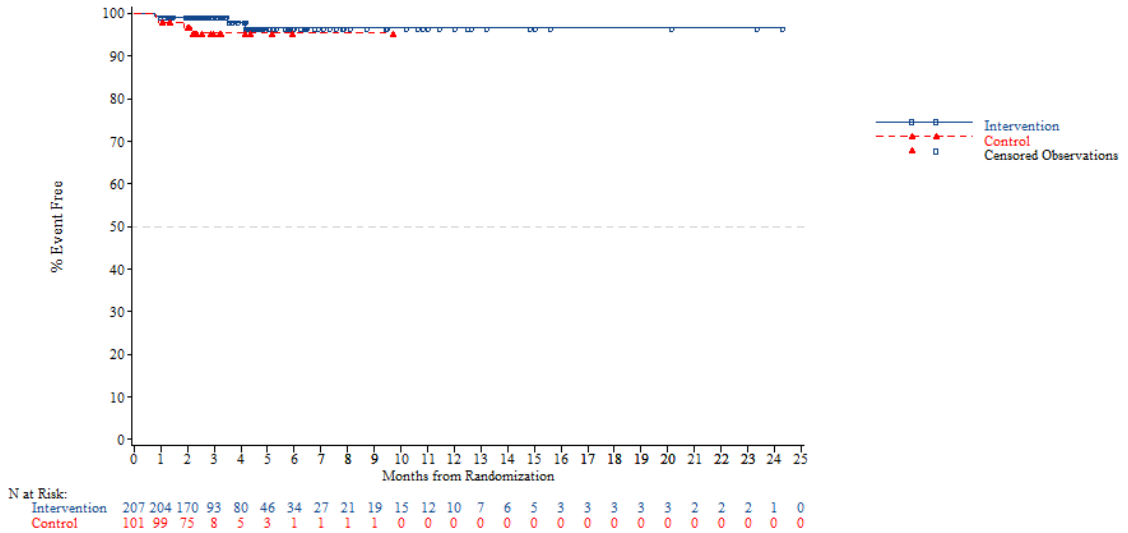
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dizziness
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

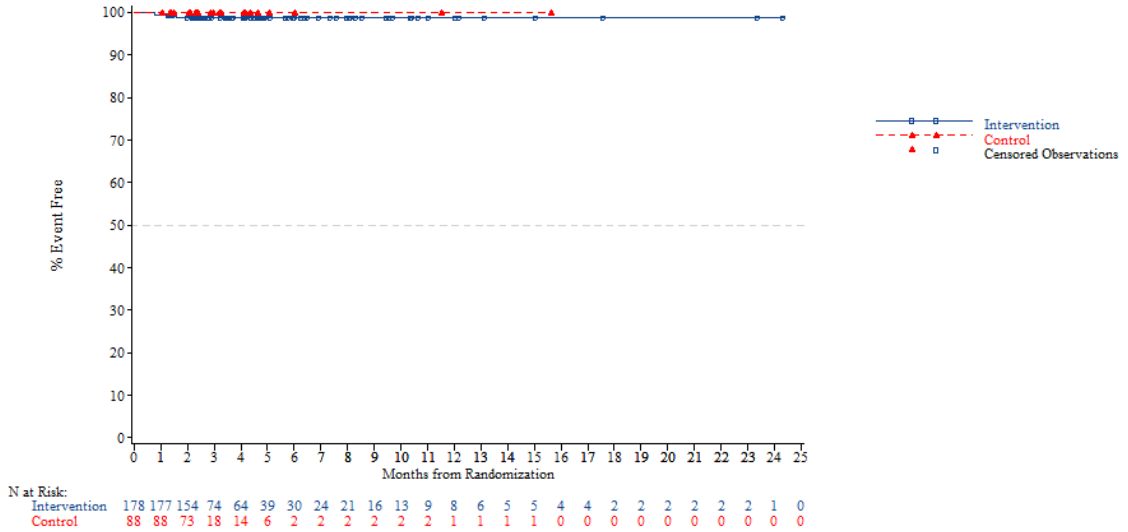


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dizziness
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

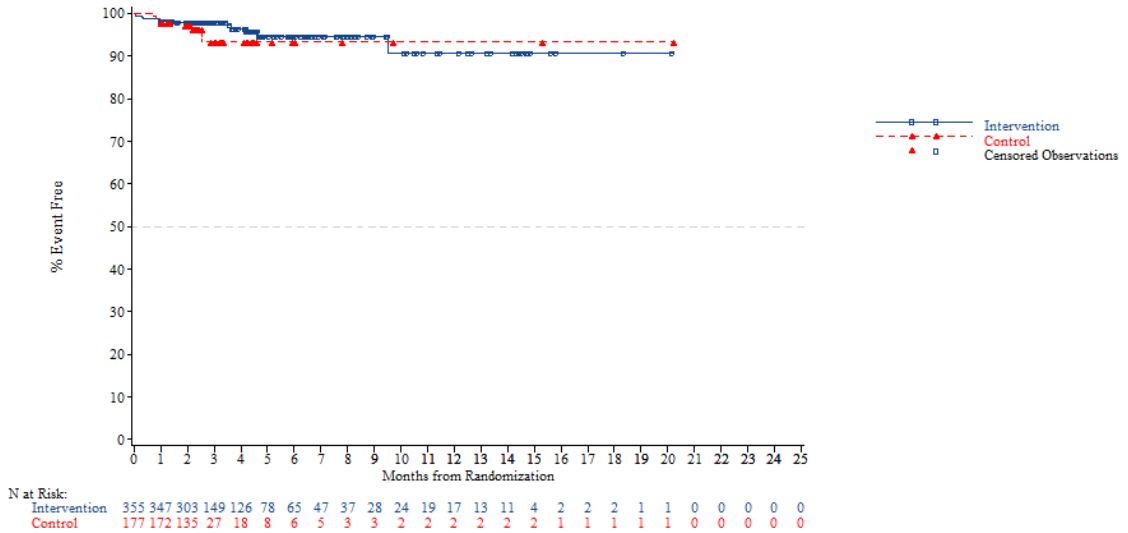
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dizziness
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

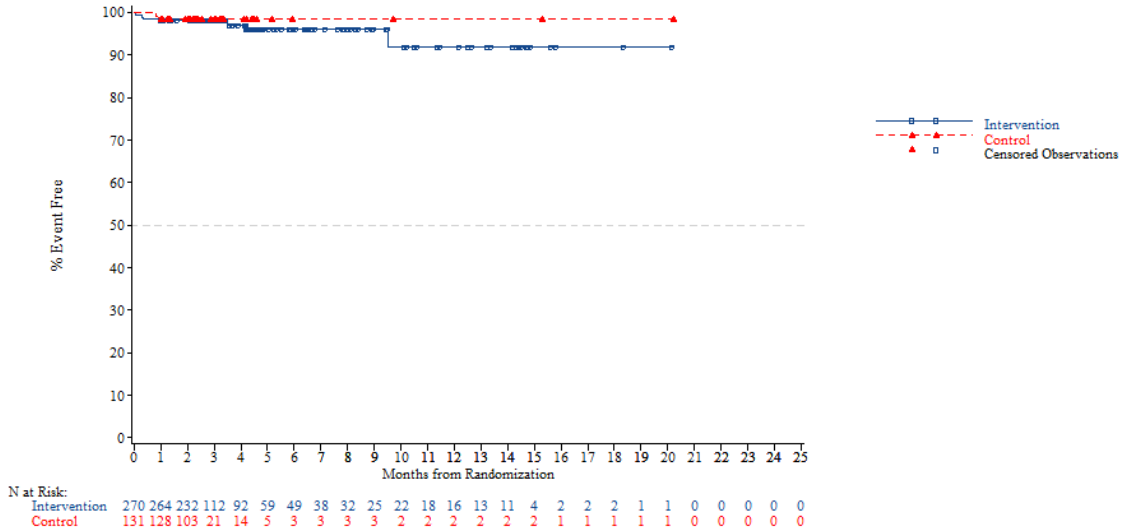


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dizziness
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

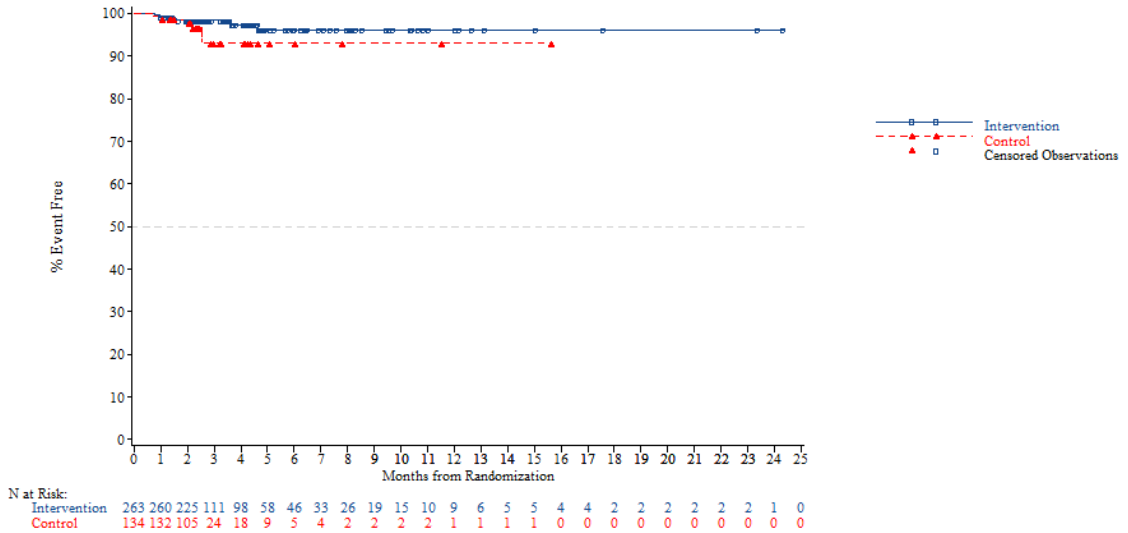
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dizziness
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

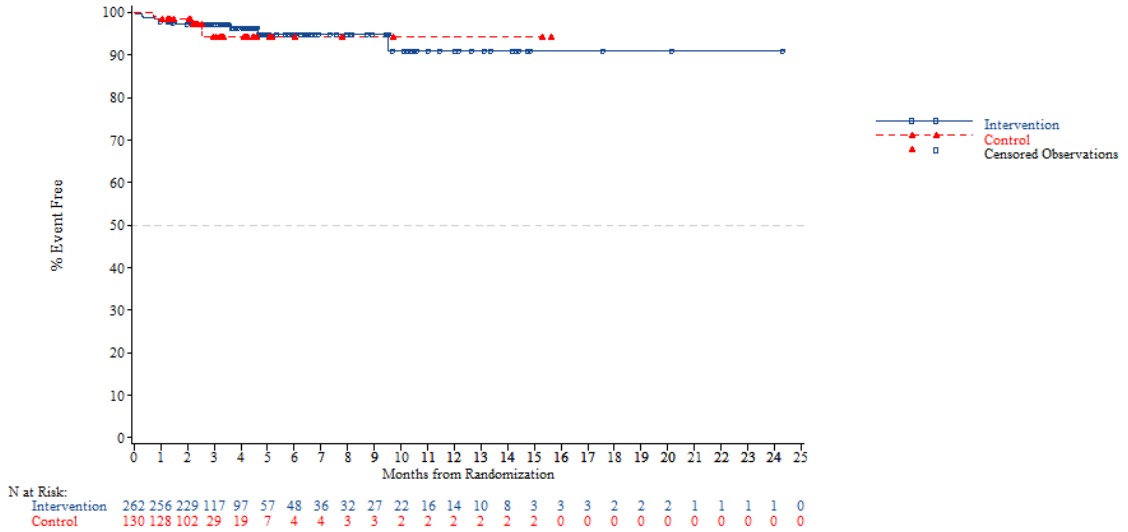


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dizziness
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

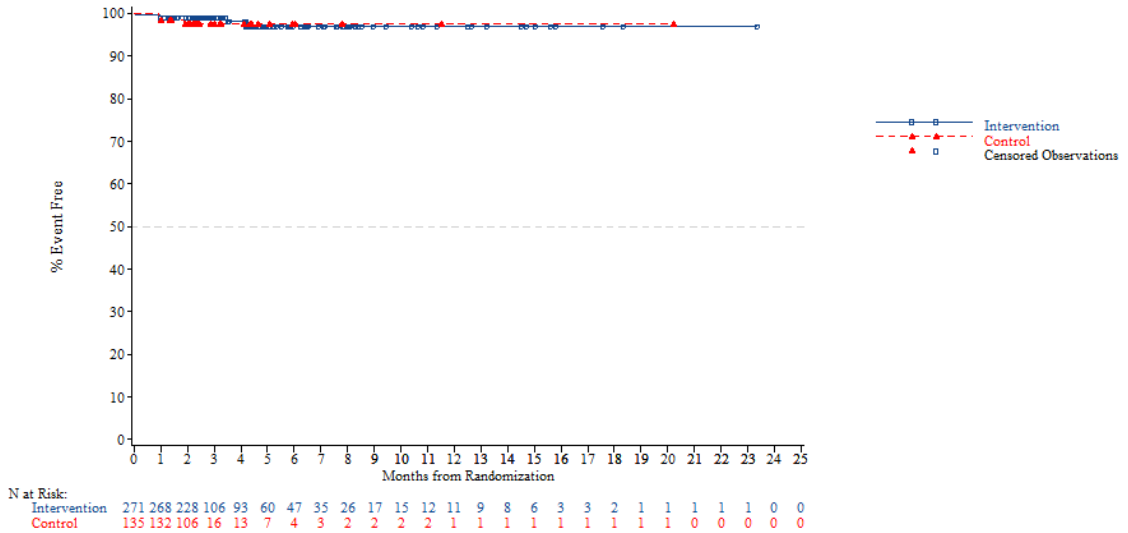
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dizziness
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

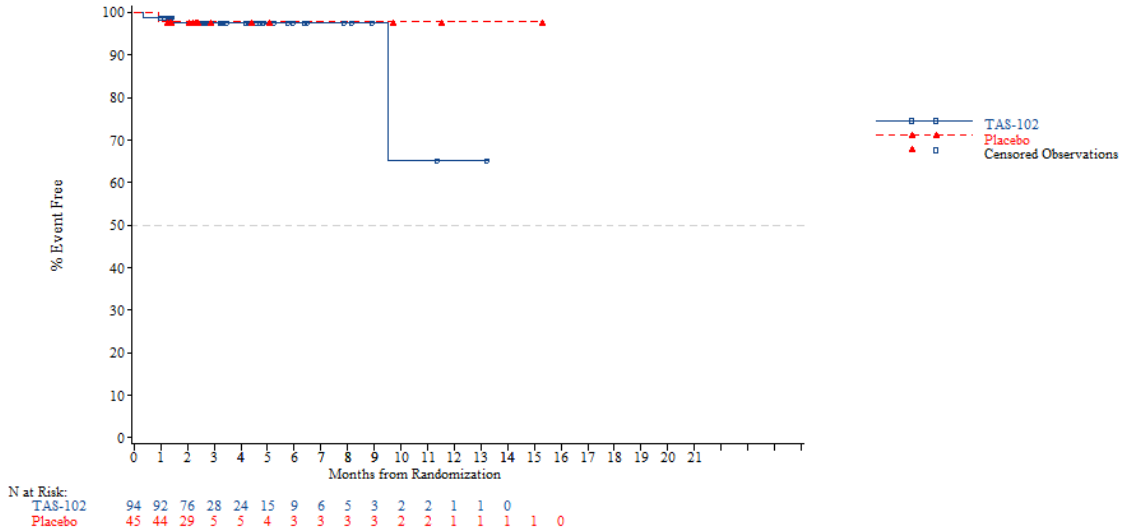


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dizziness
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

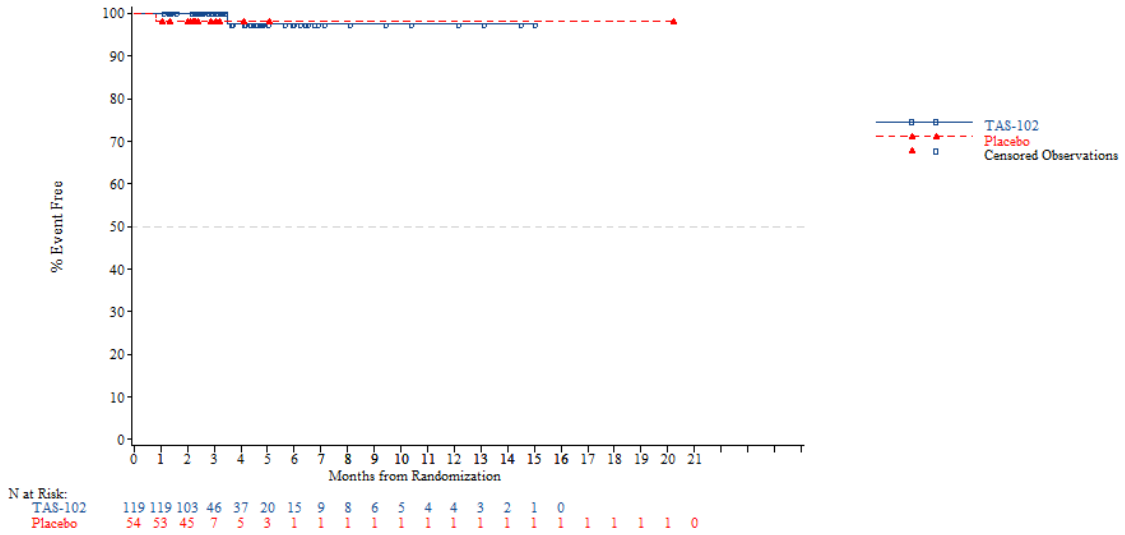
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dizziness
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

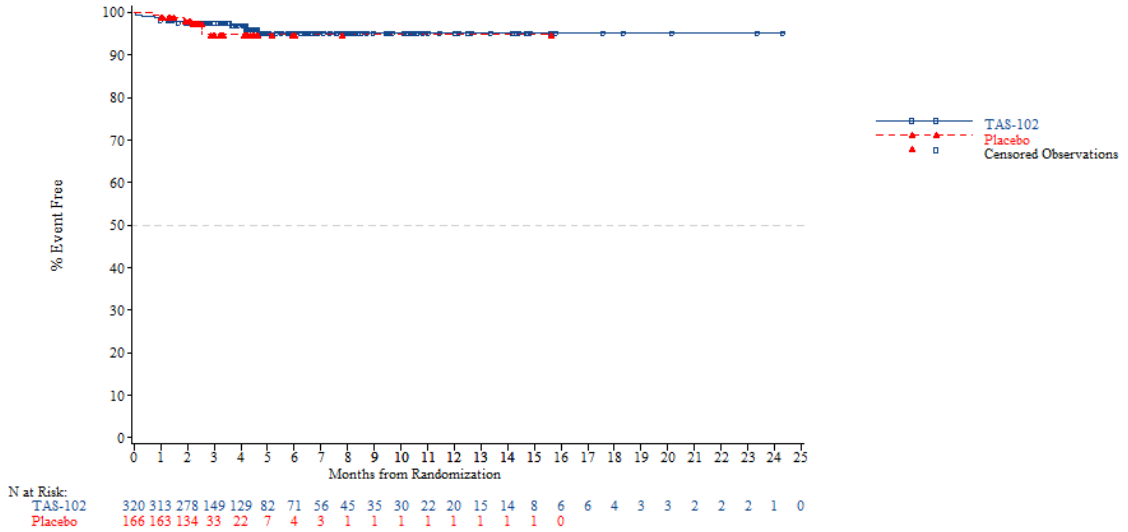


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dizziness
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

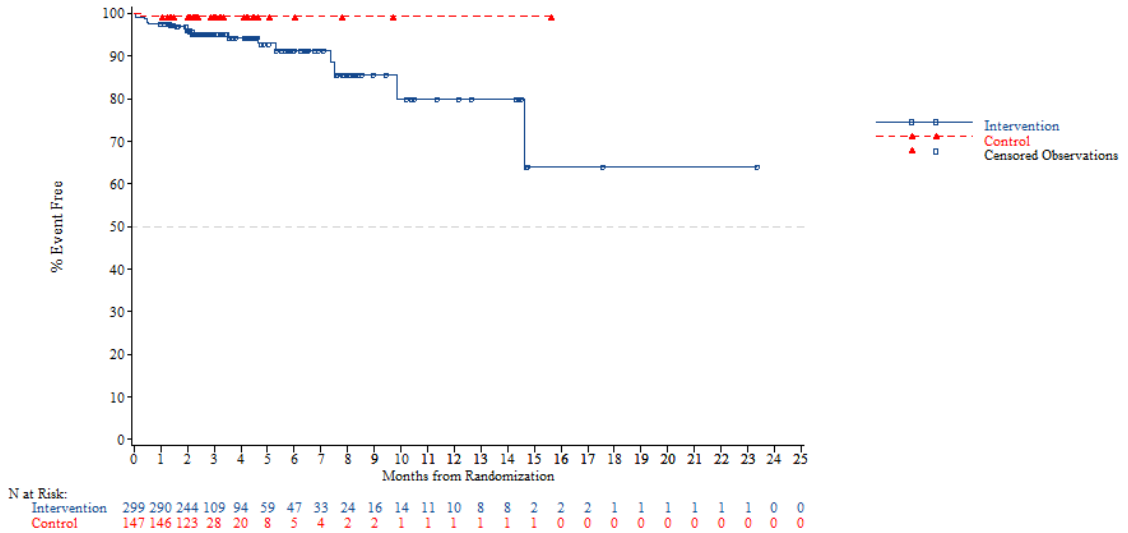
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dizziness
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

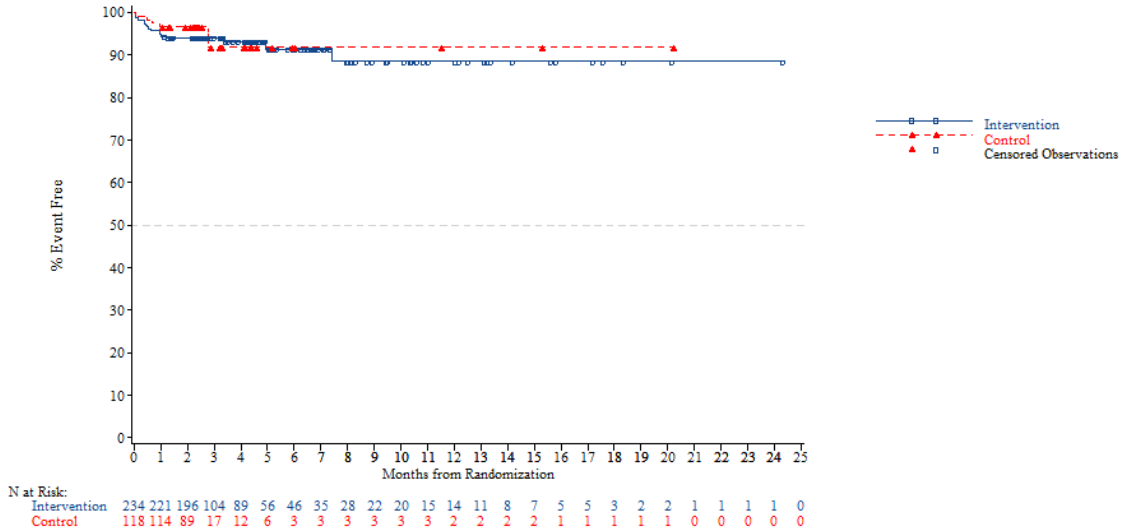


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dysgeusia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

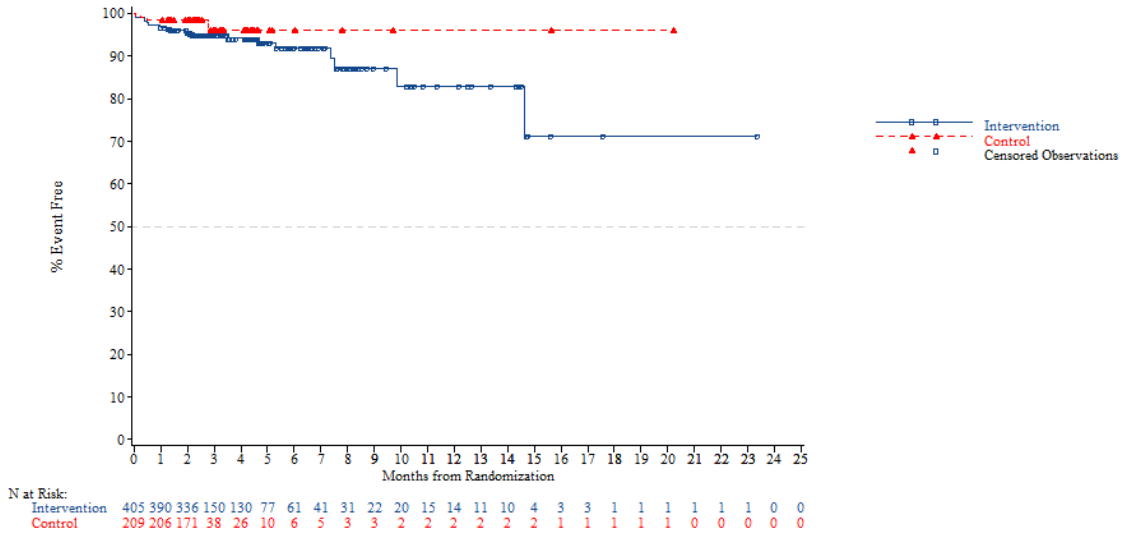
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dysgeusia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

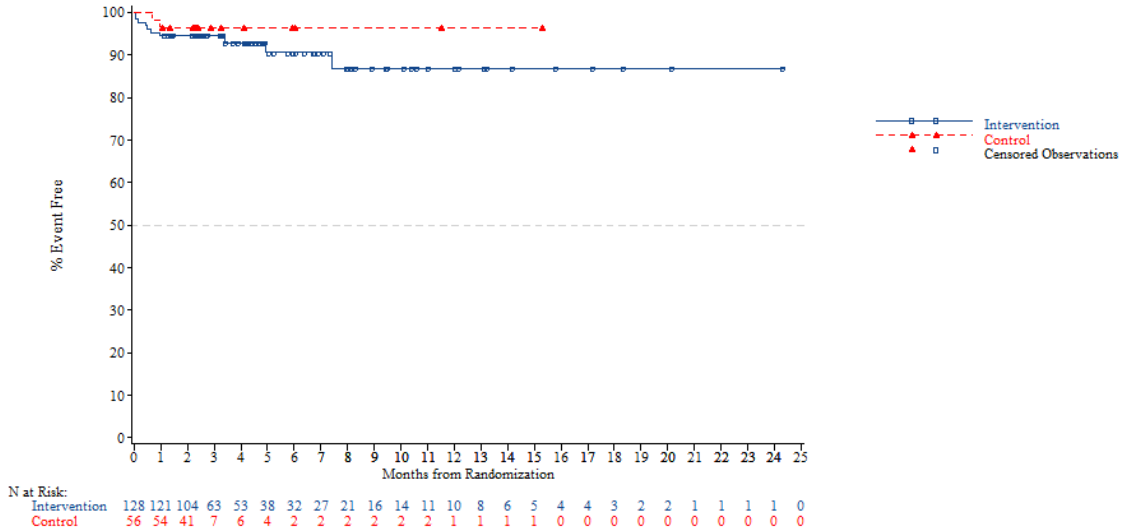


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dysgeusia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

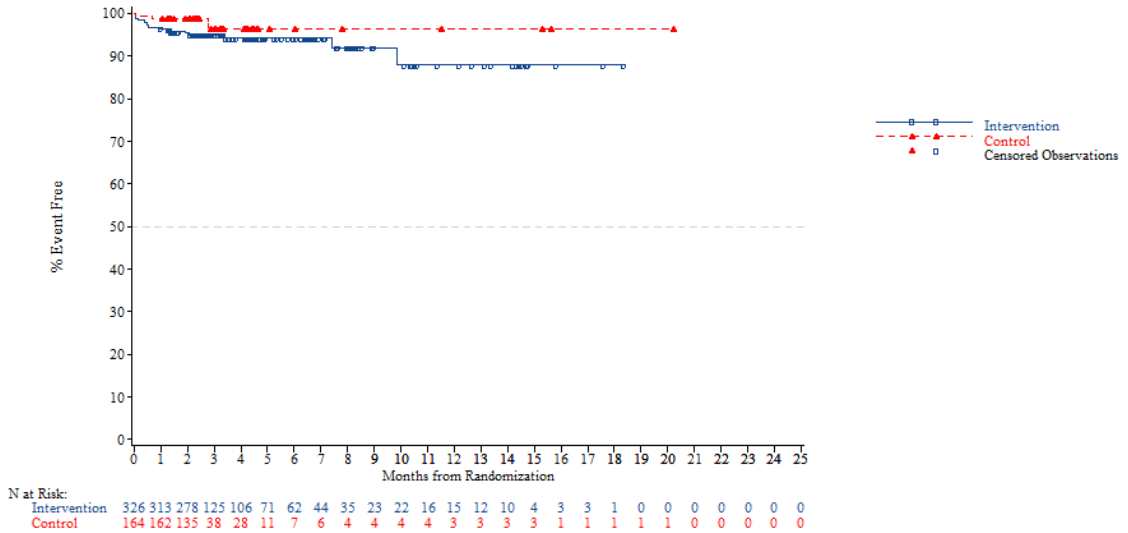
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dysgeusia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

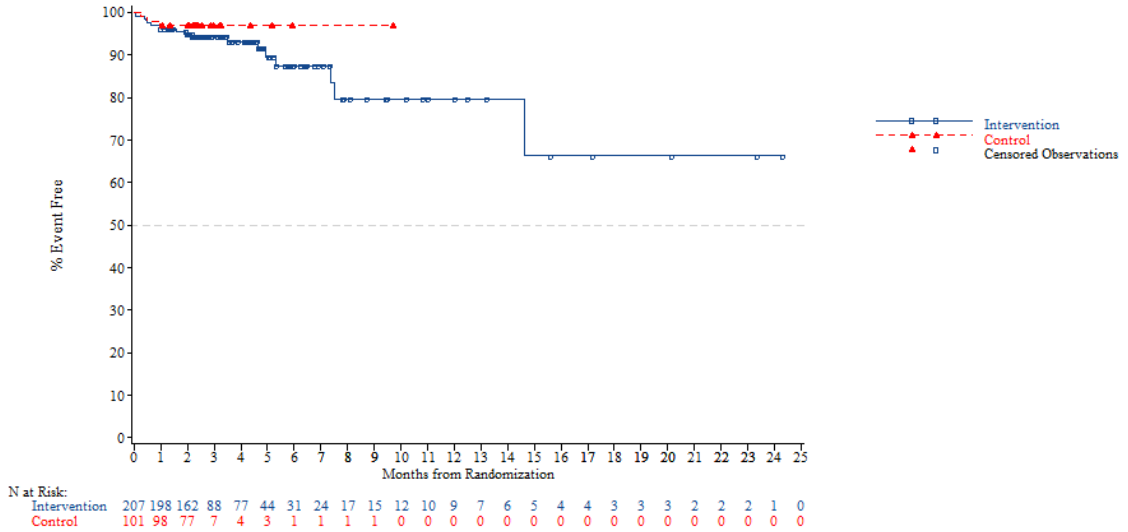


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dysgeusia
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

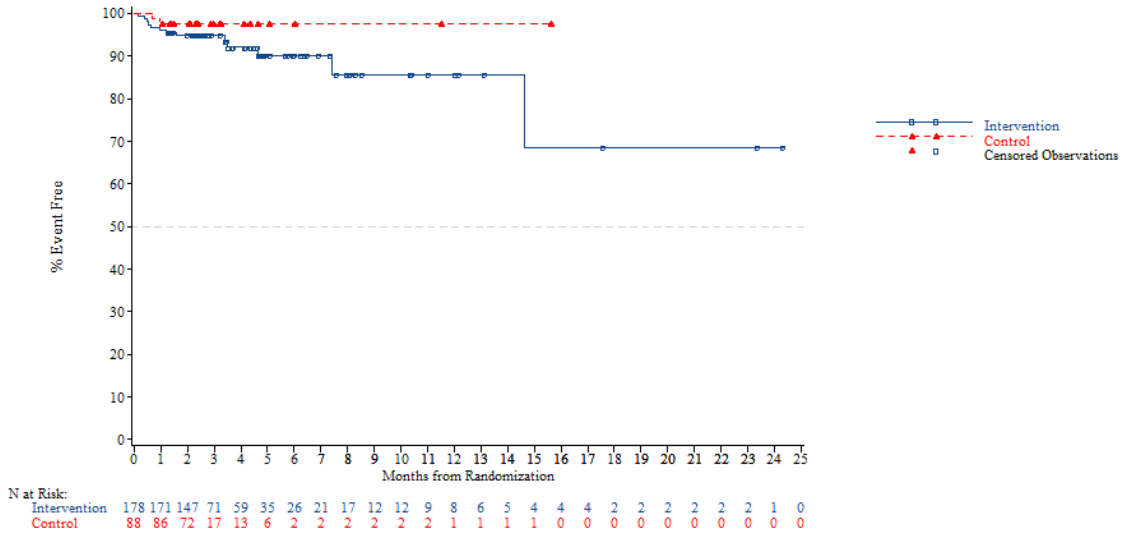
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dysgeusia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

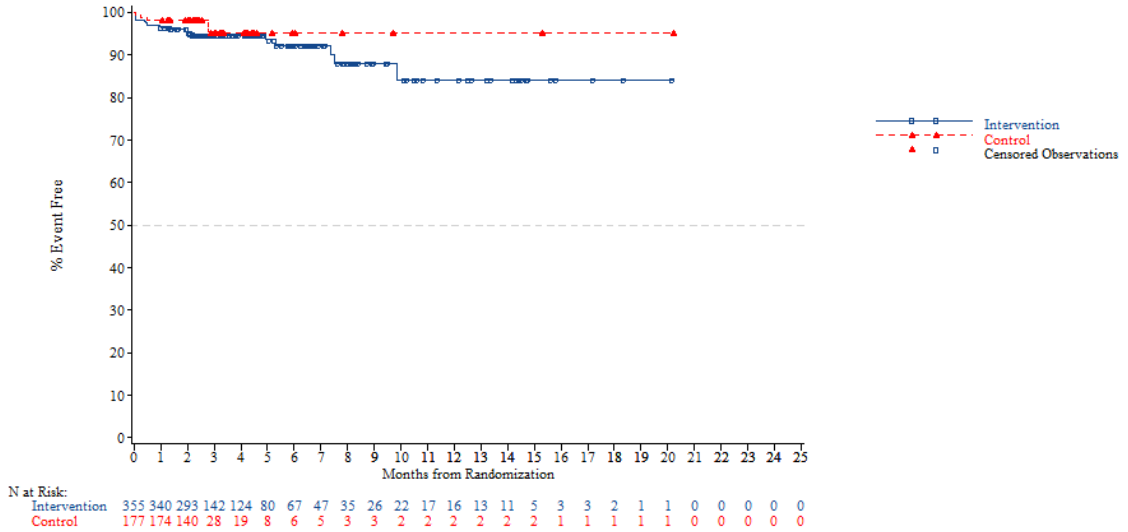


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dysgeusia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

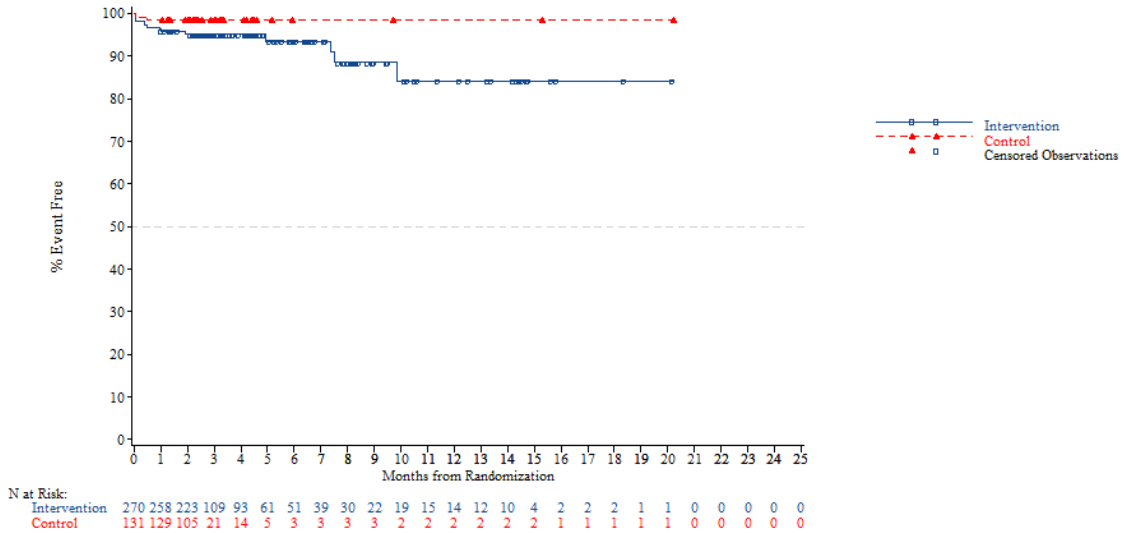
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dysgeusia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

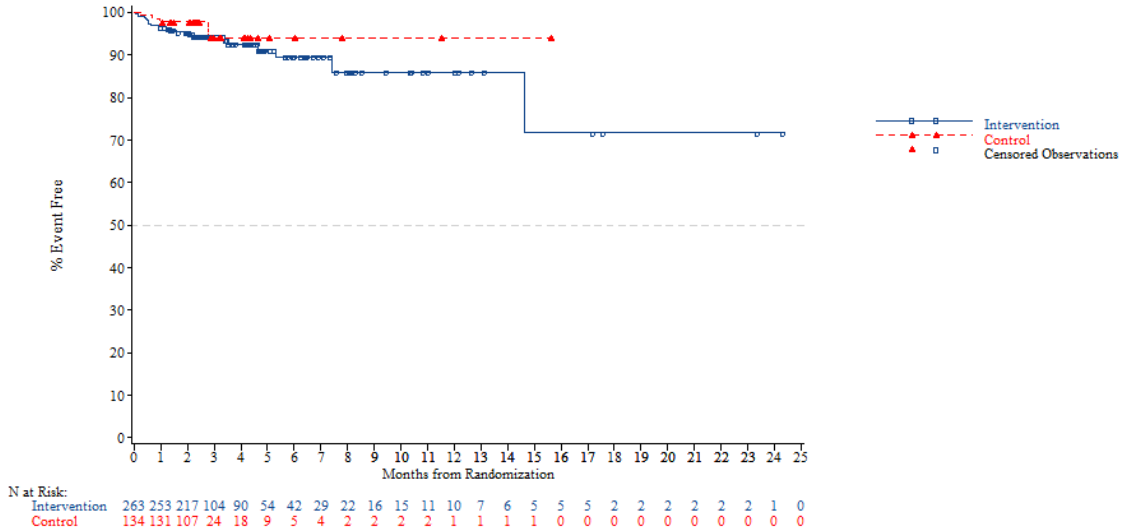


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dysgeusia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

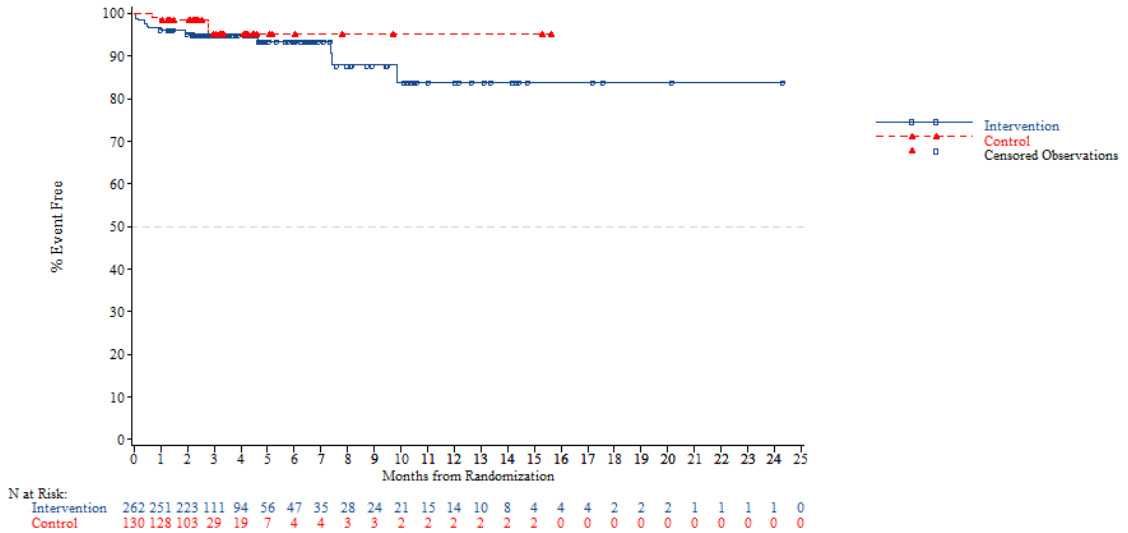
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dysgeusia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

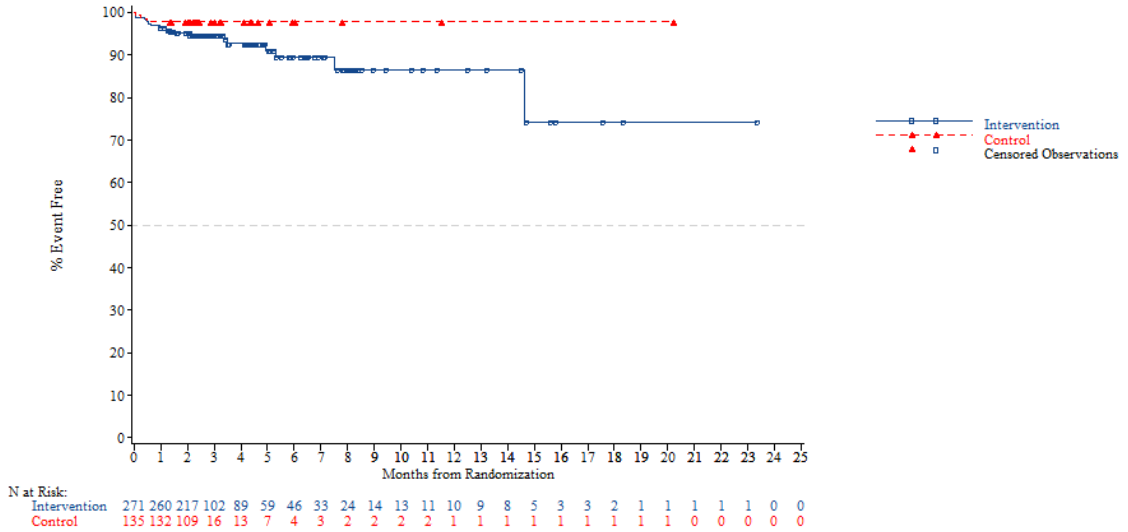


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dysgeusia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

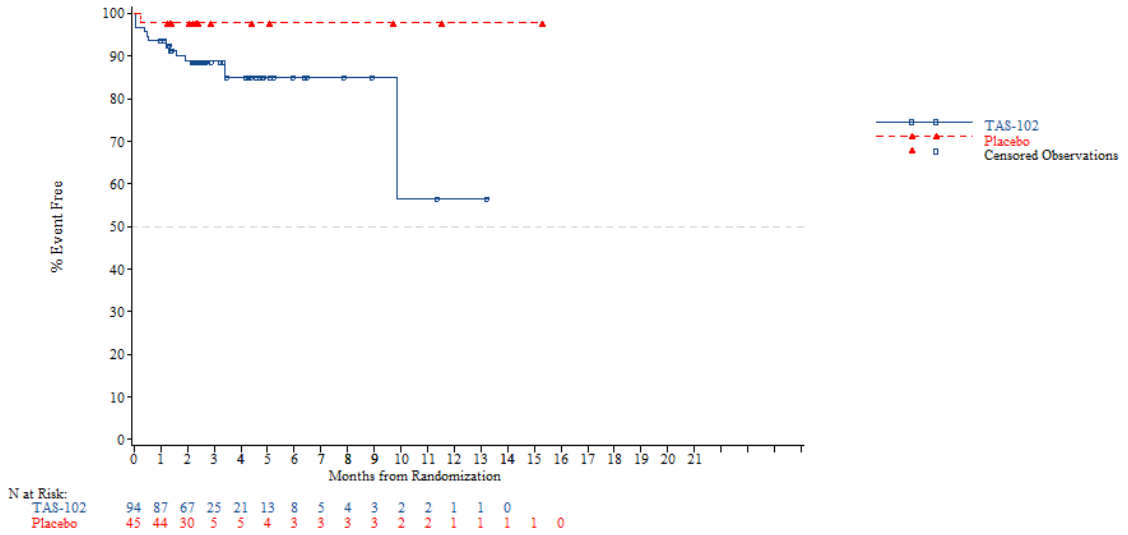
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dysgeusia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

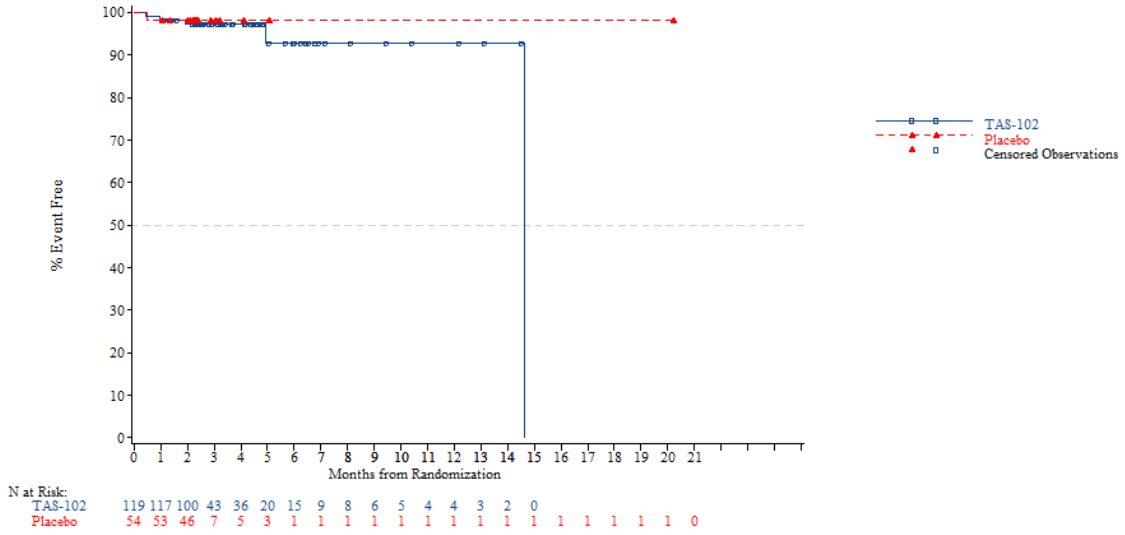


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dysgeusia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

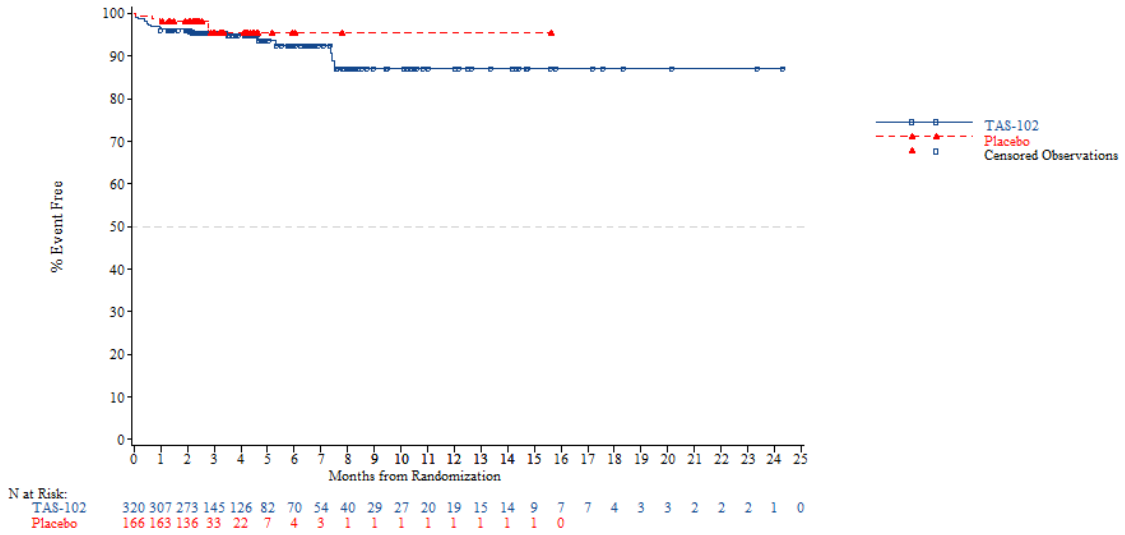
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dysgeusia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

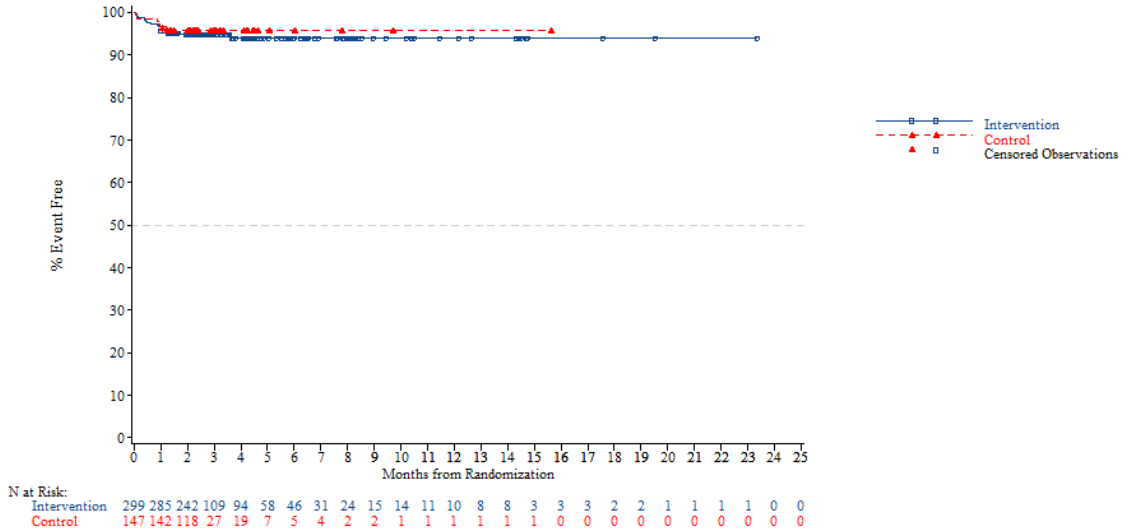


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dysgeusia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

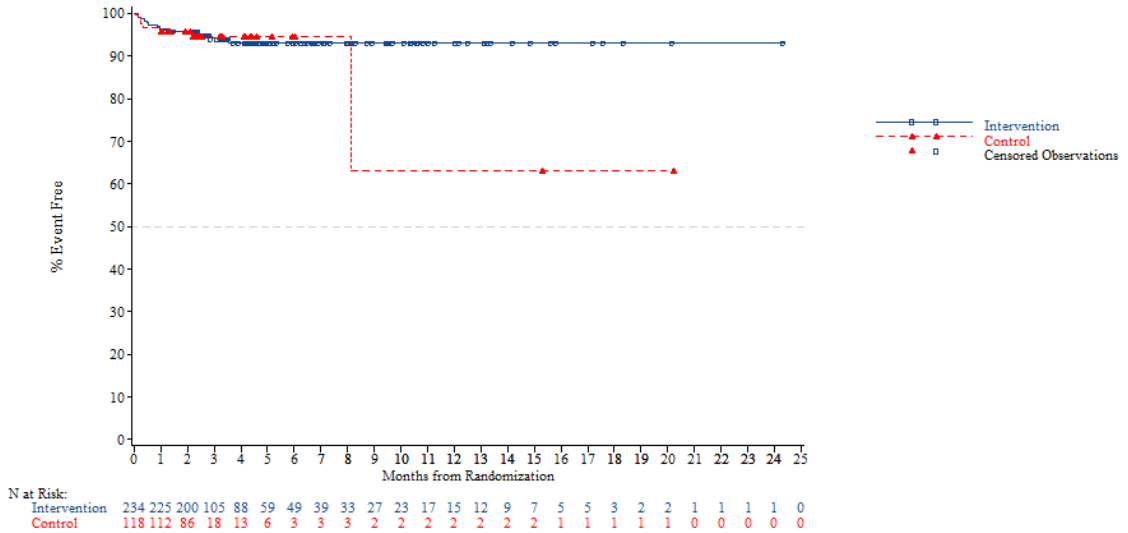
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Headache
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

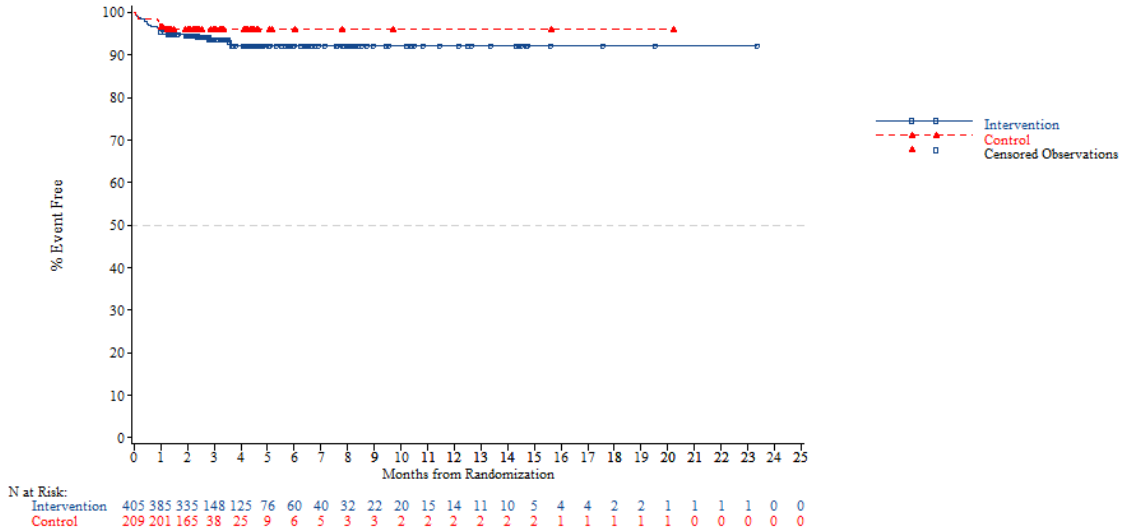


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Headache
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

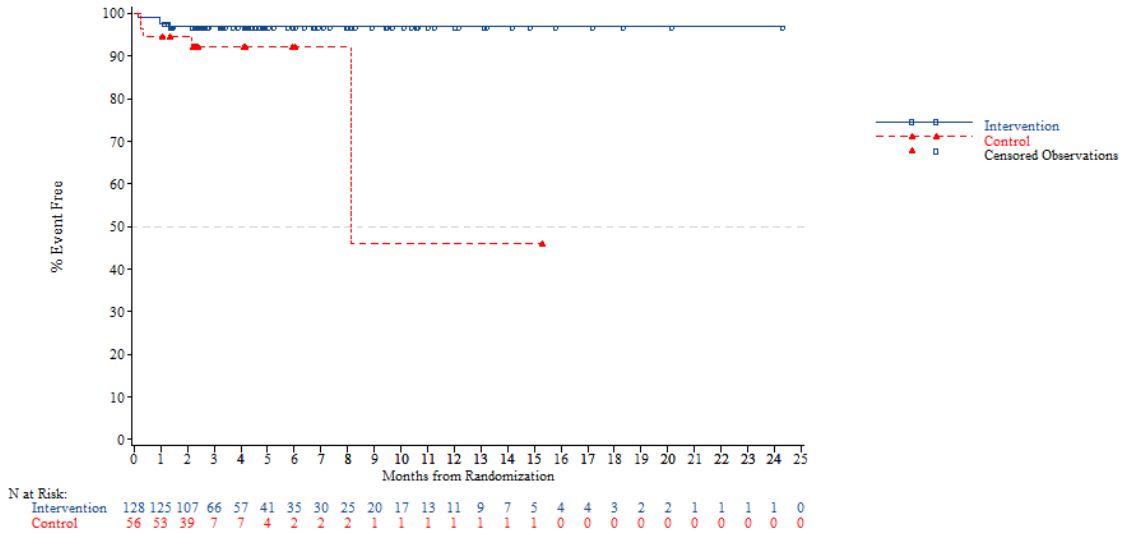
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Headache
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

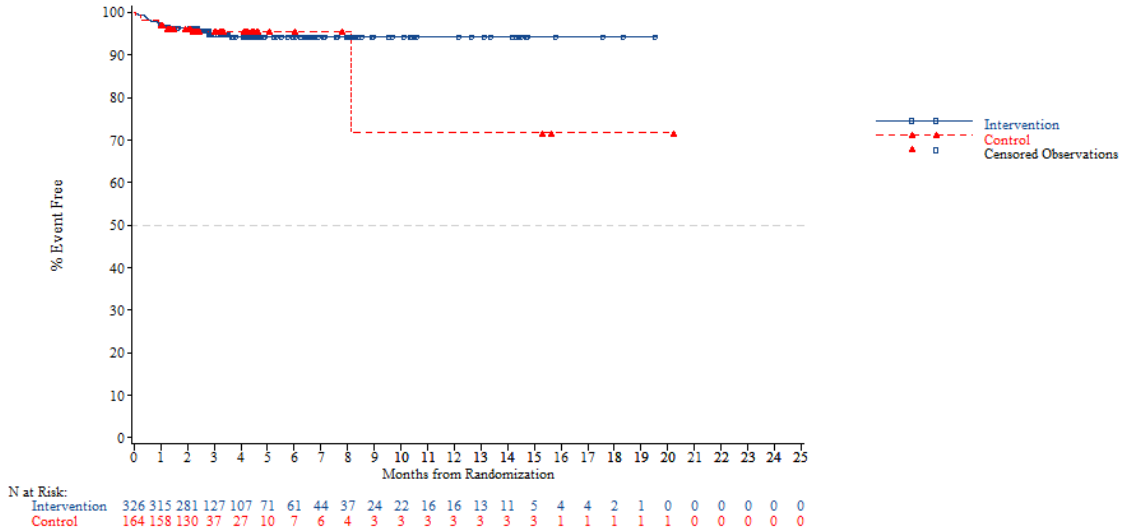


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Headache
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

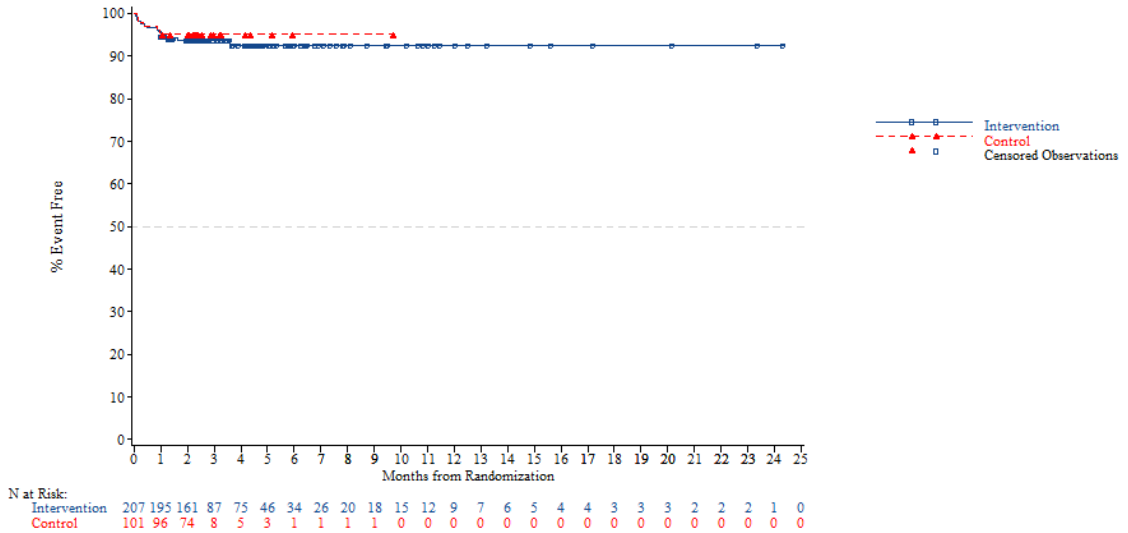
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Headache
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

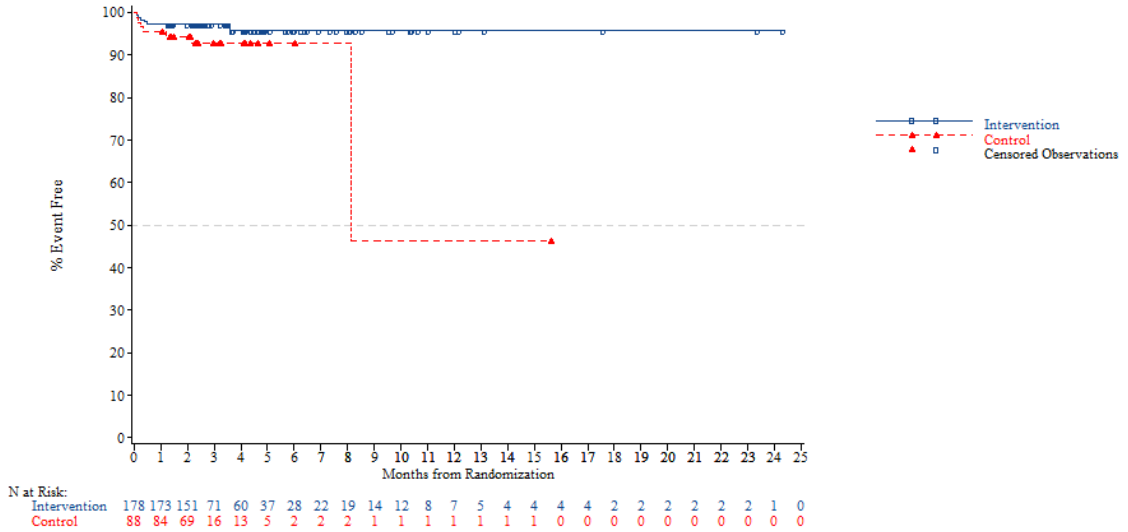


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Headache
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

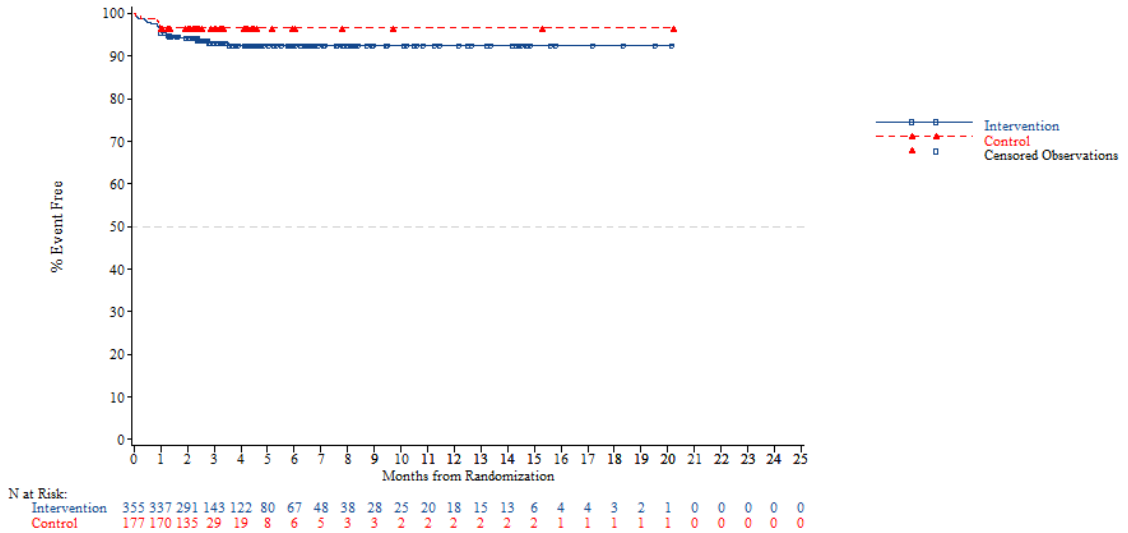
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Headache
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

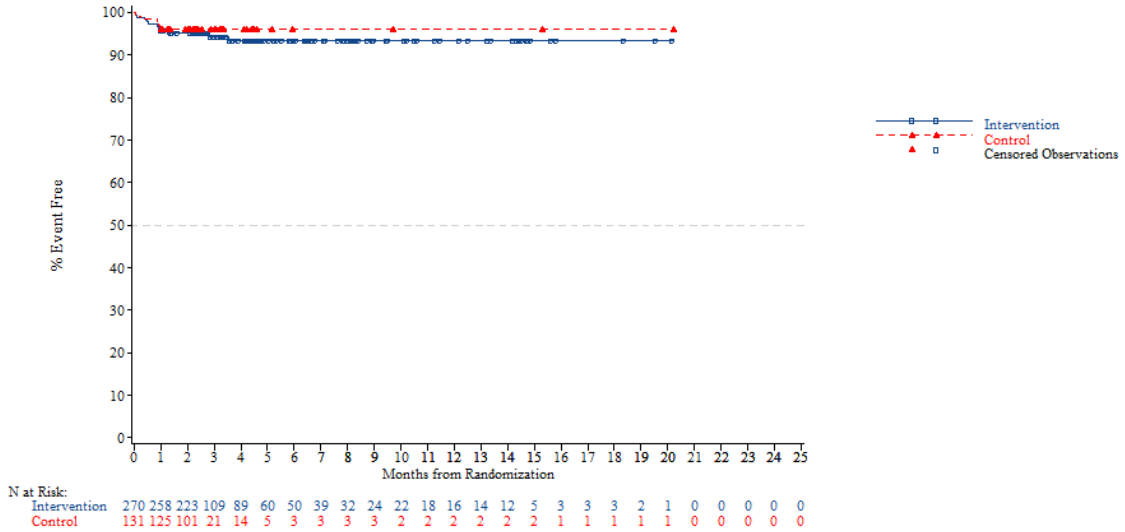


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Headache
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

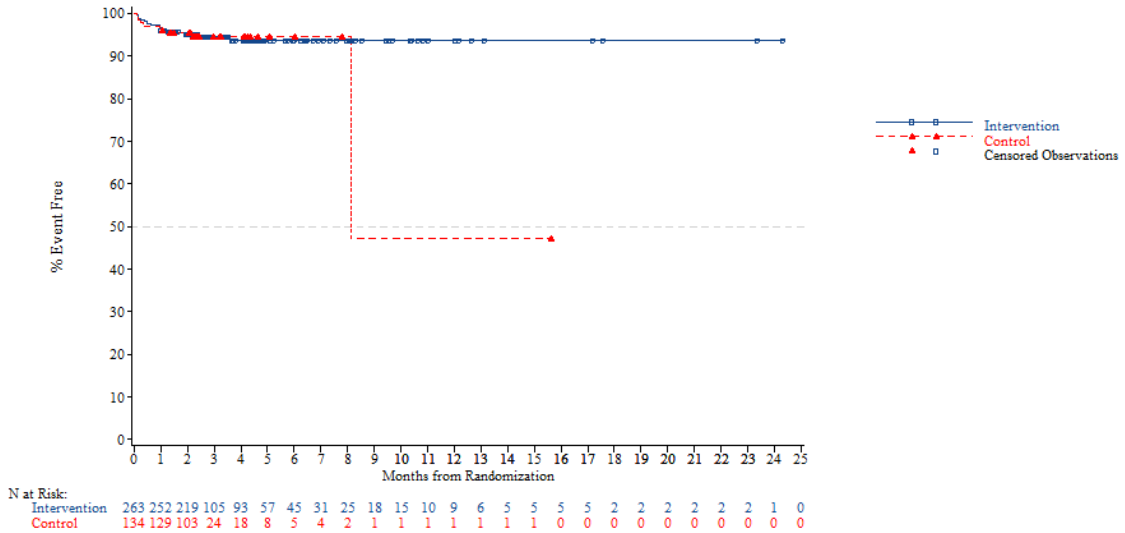
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Headache
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

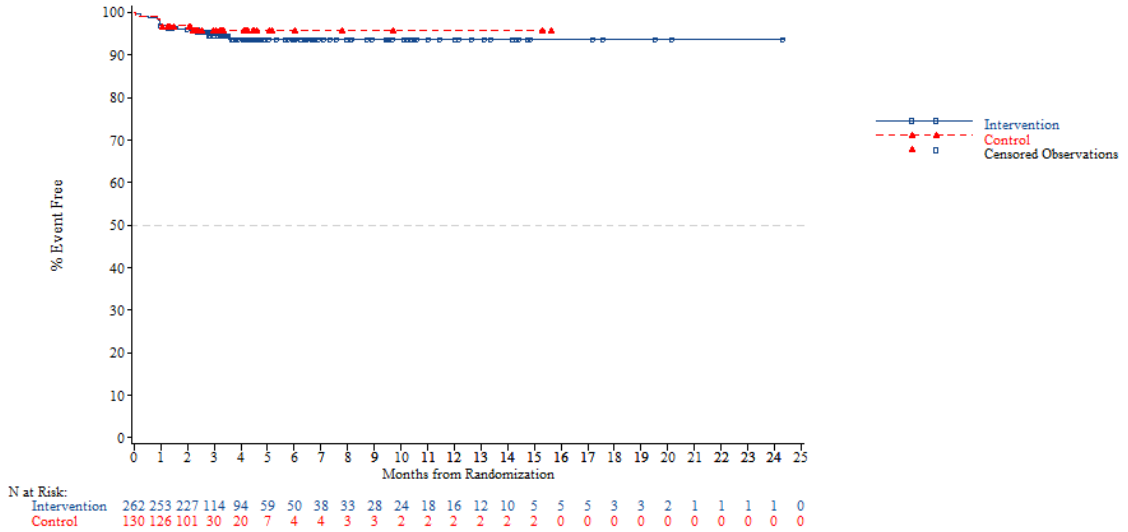


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Headache
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

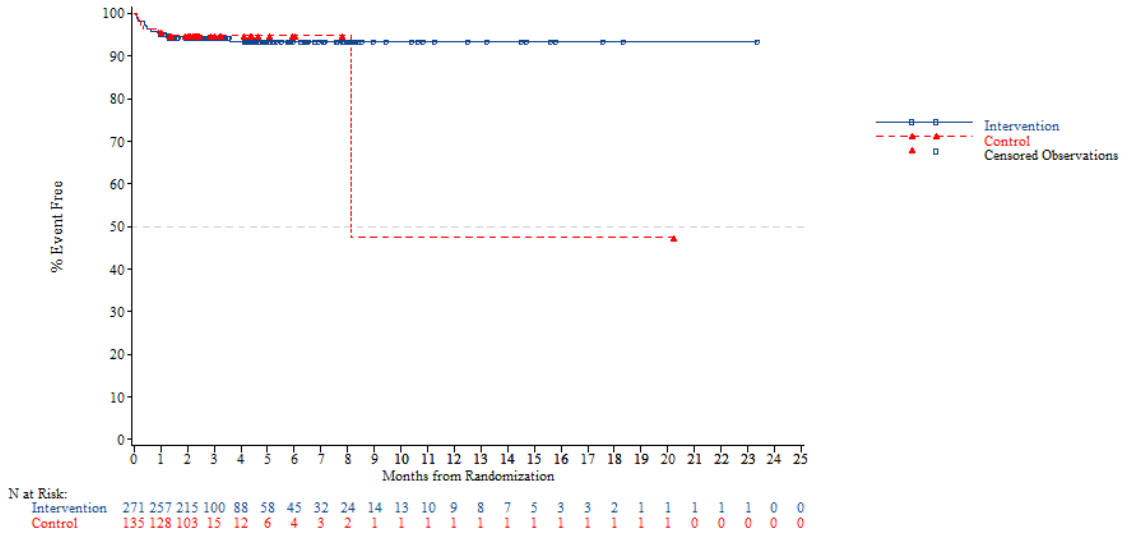
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Headache
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

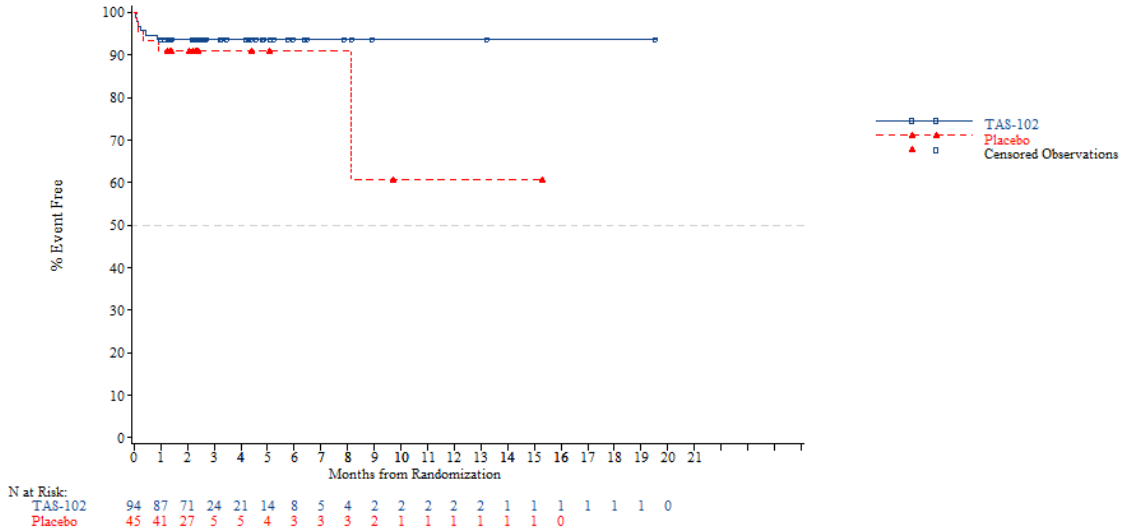


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Headache
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

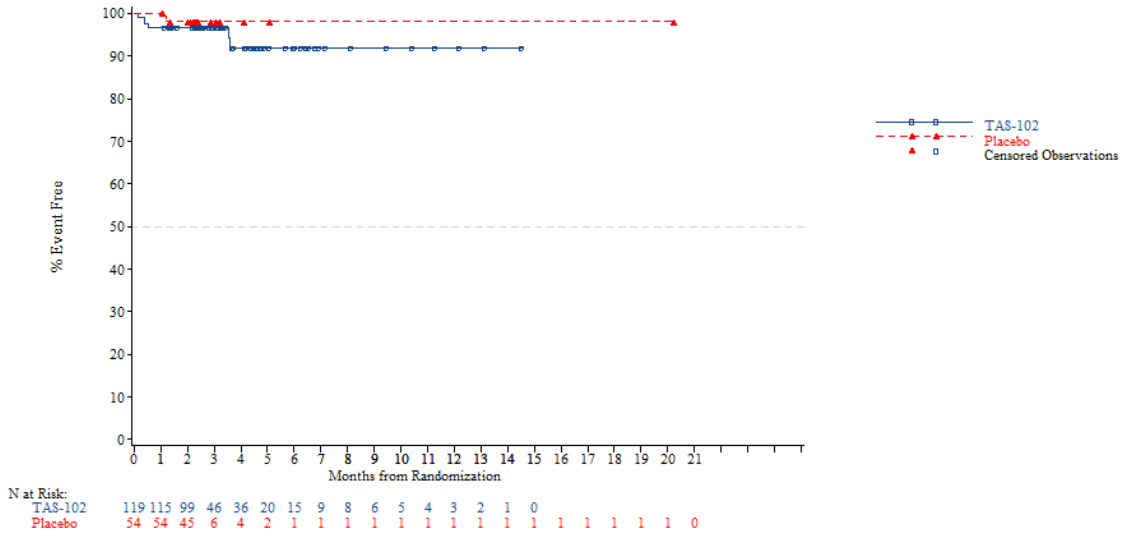
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Headache
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

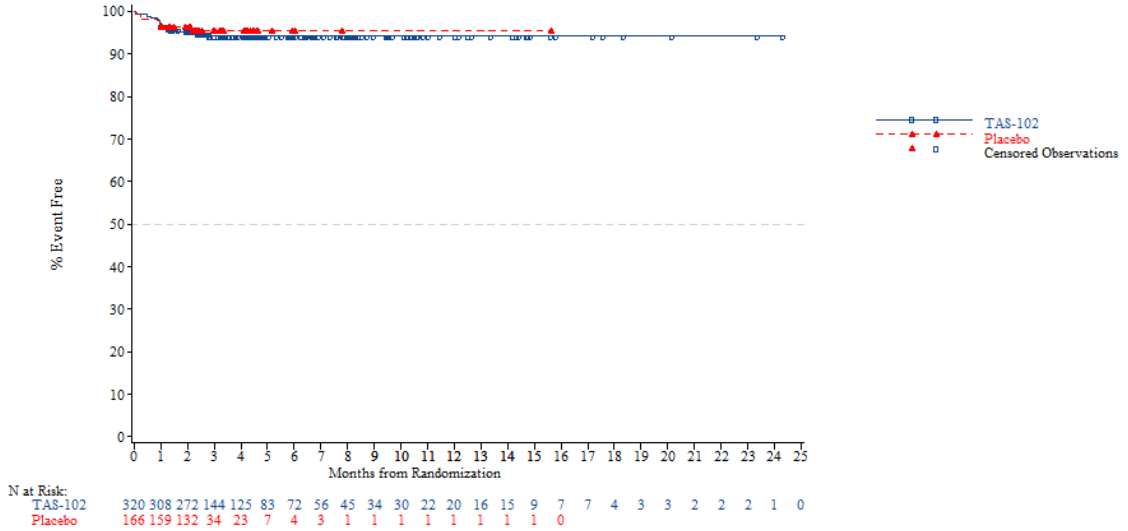


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Headache
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

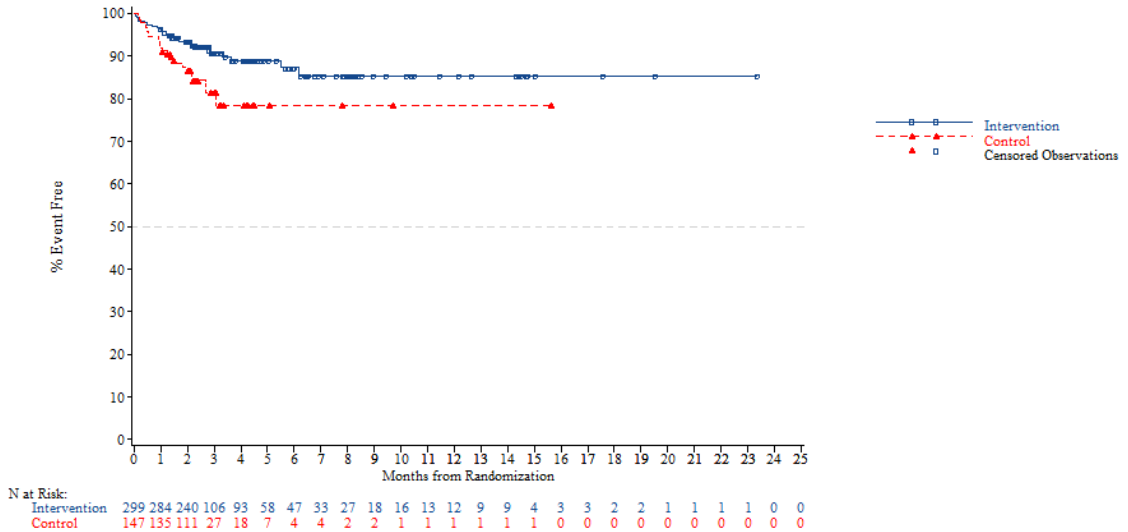
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Headache
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

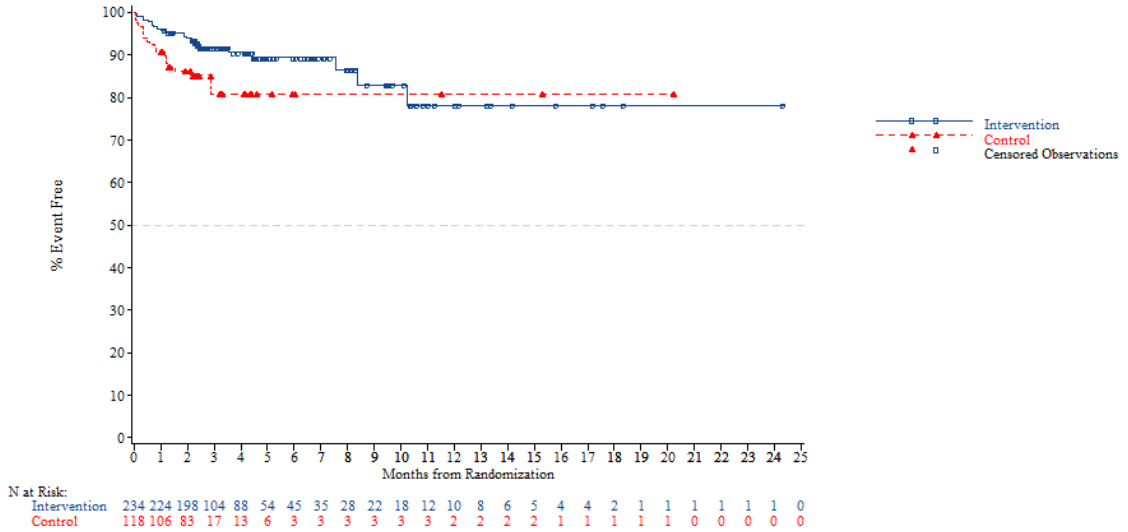


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

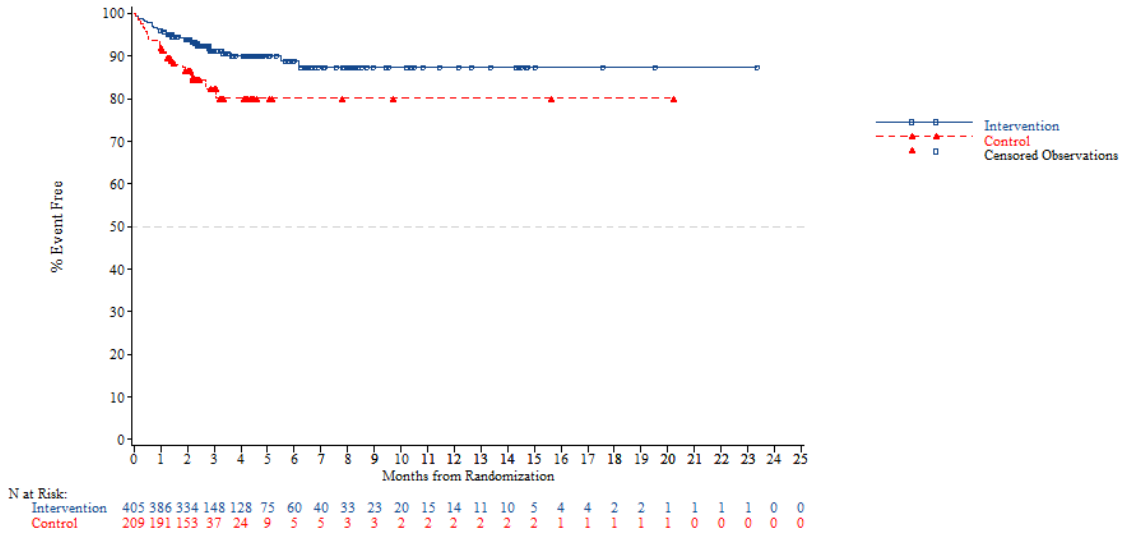
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

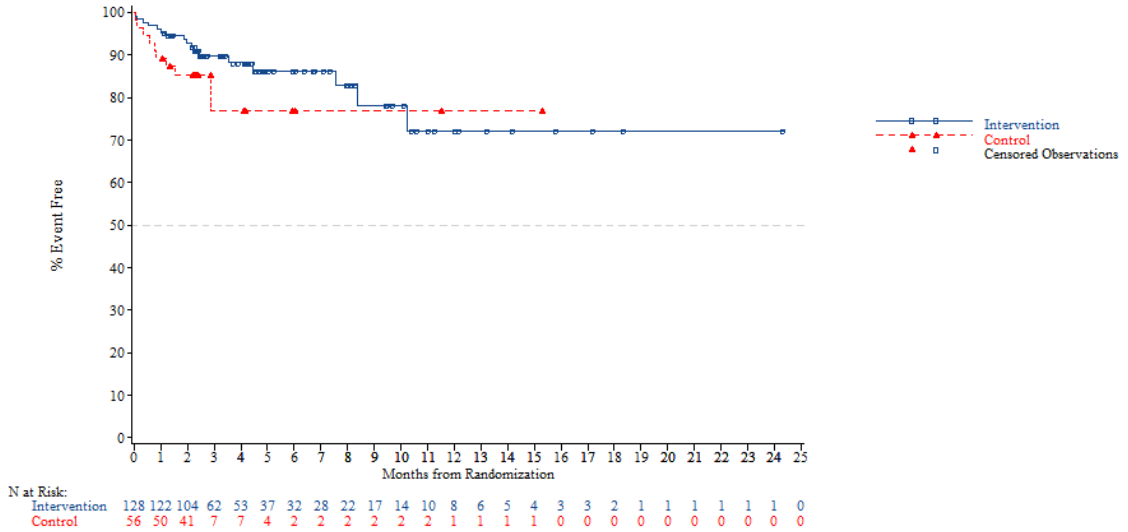


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

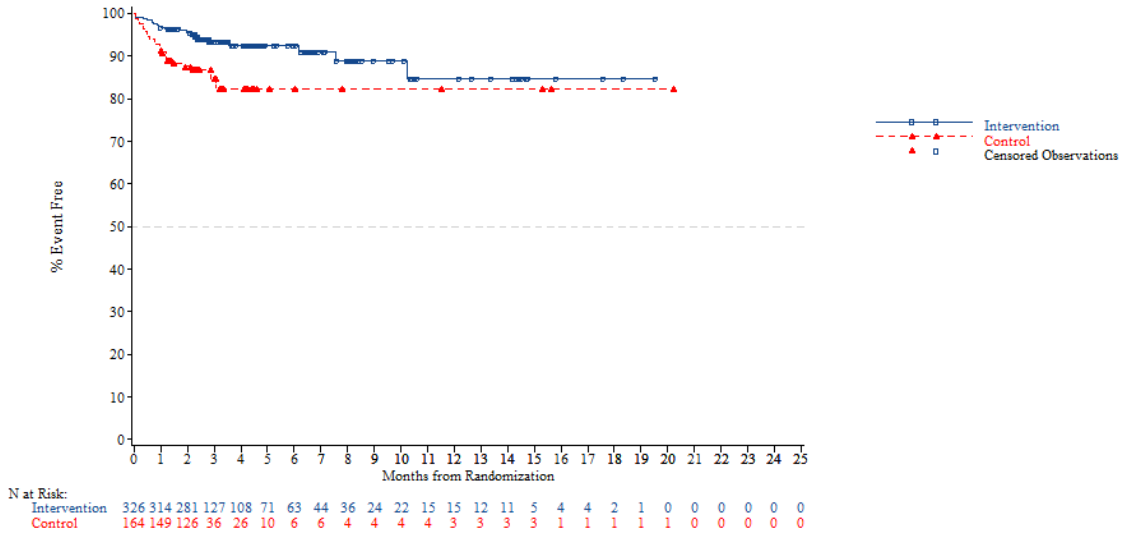
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

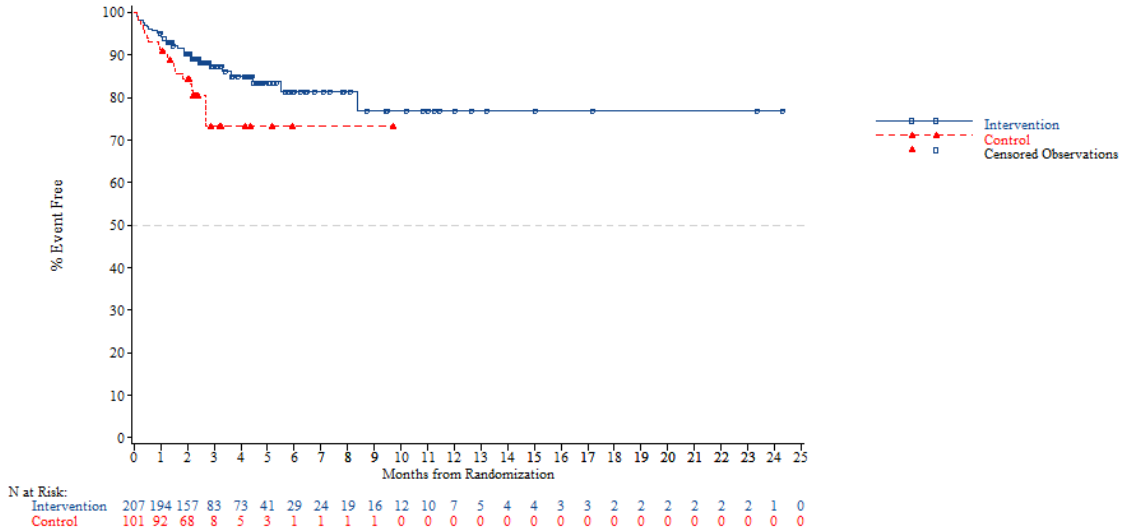


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

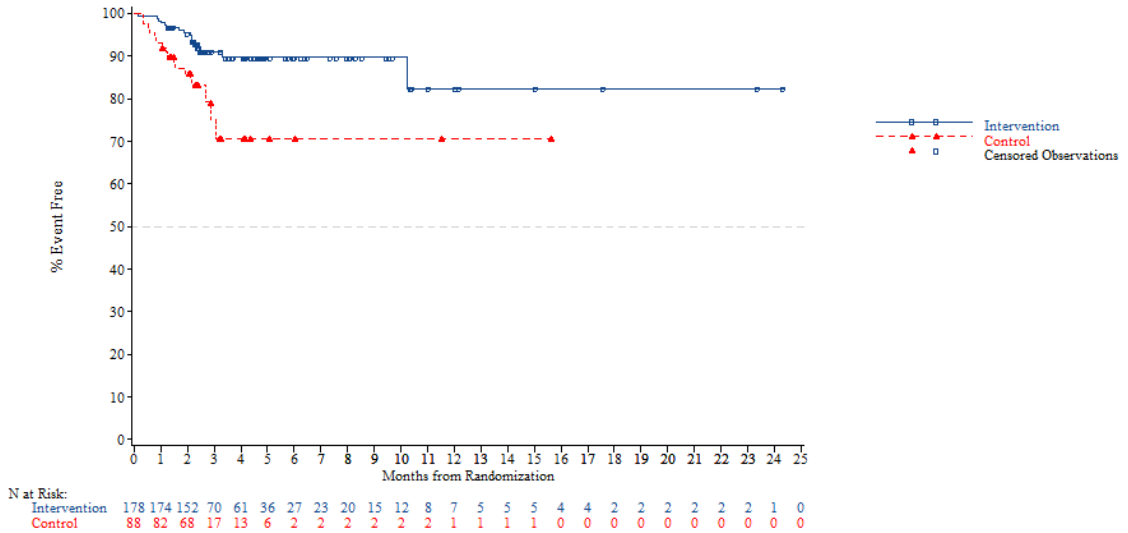
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

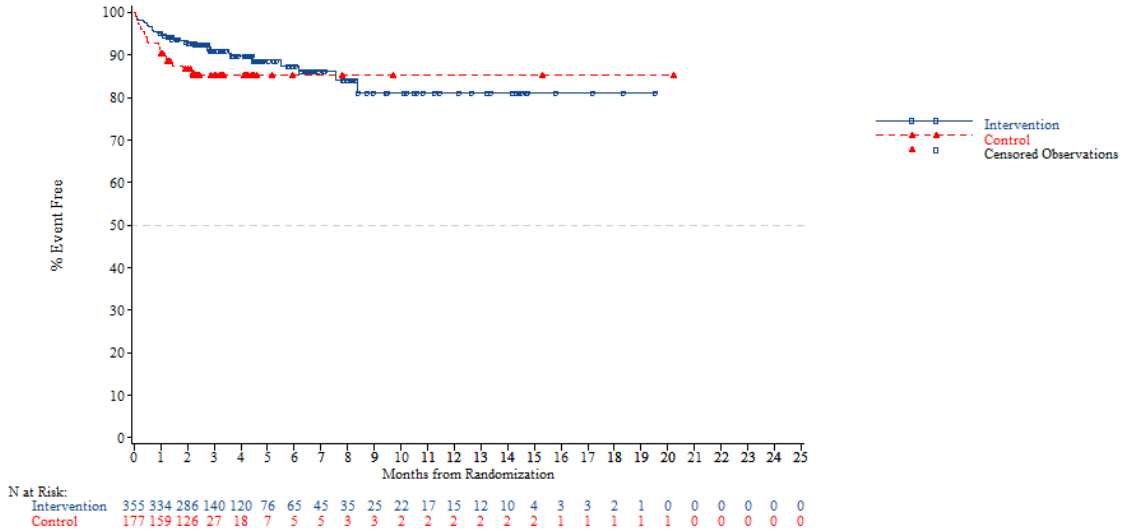


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

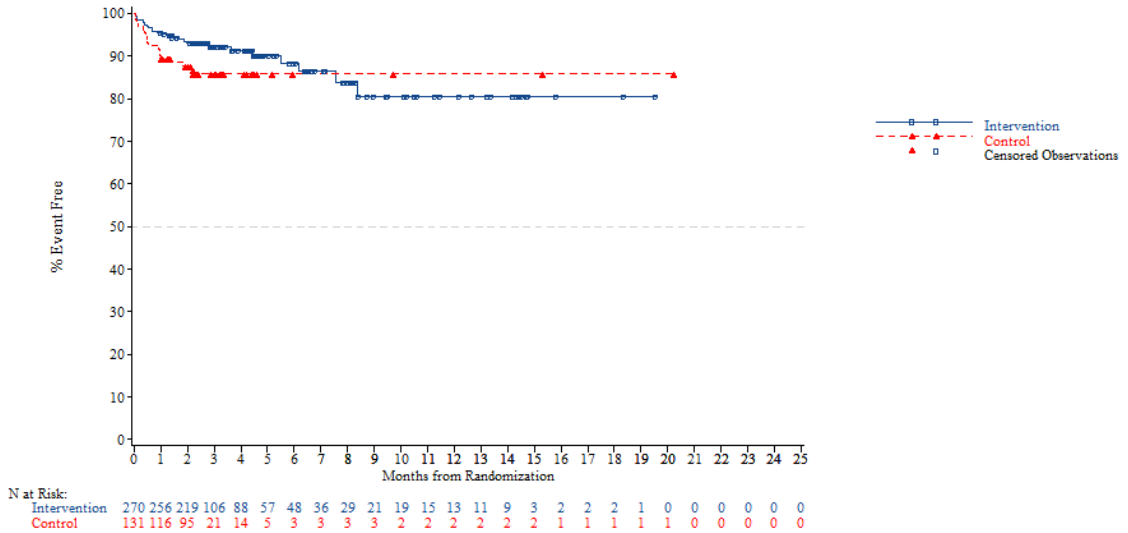
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

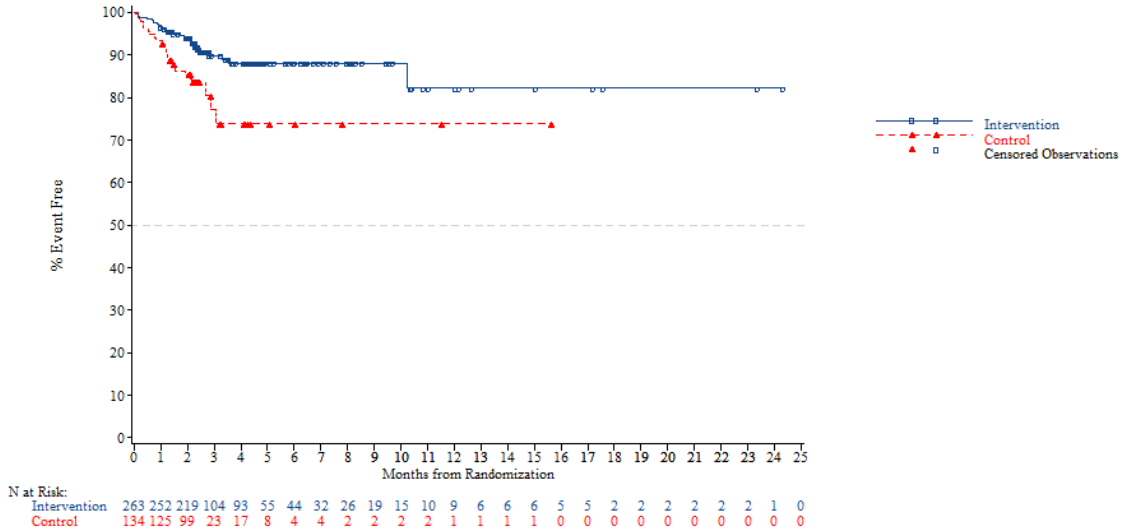


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

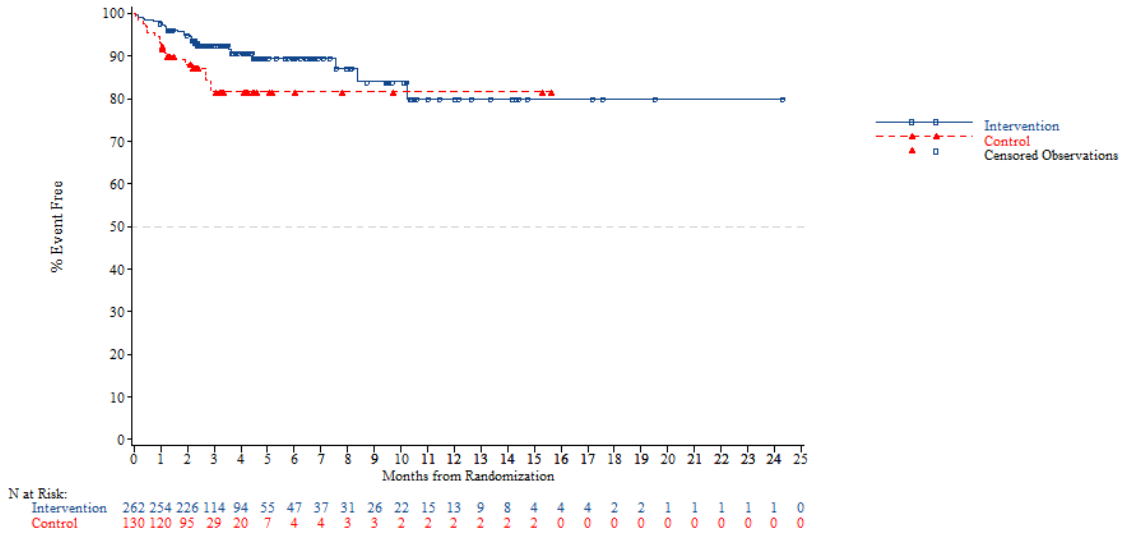
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

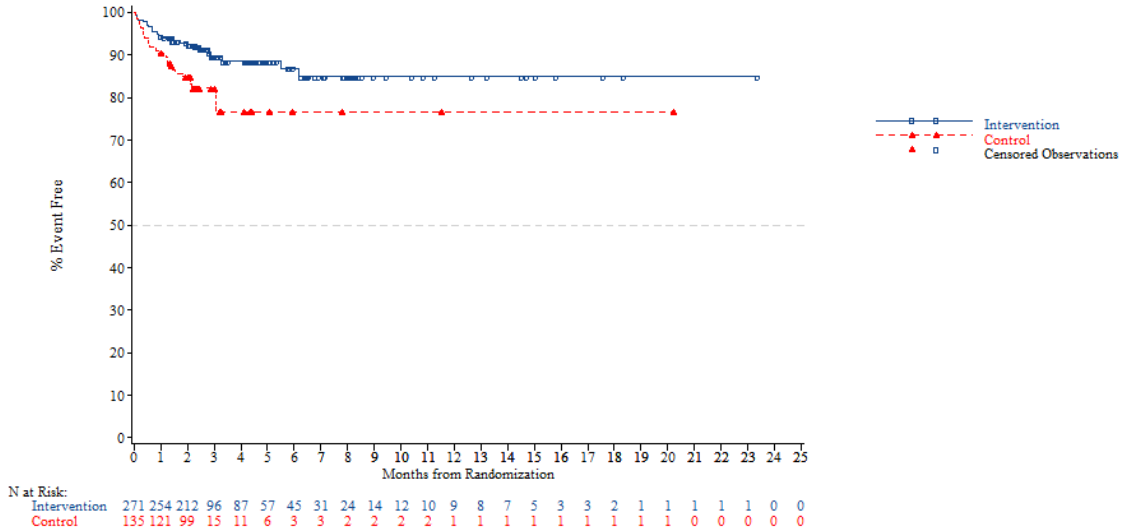


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

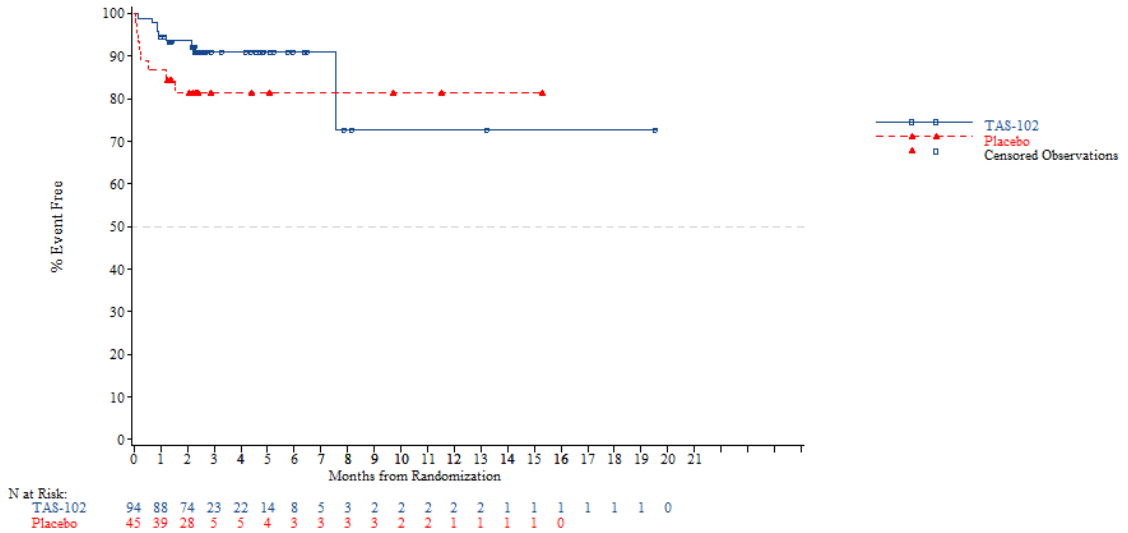
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

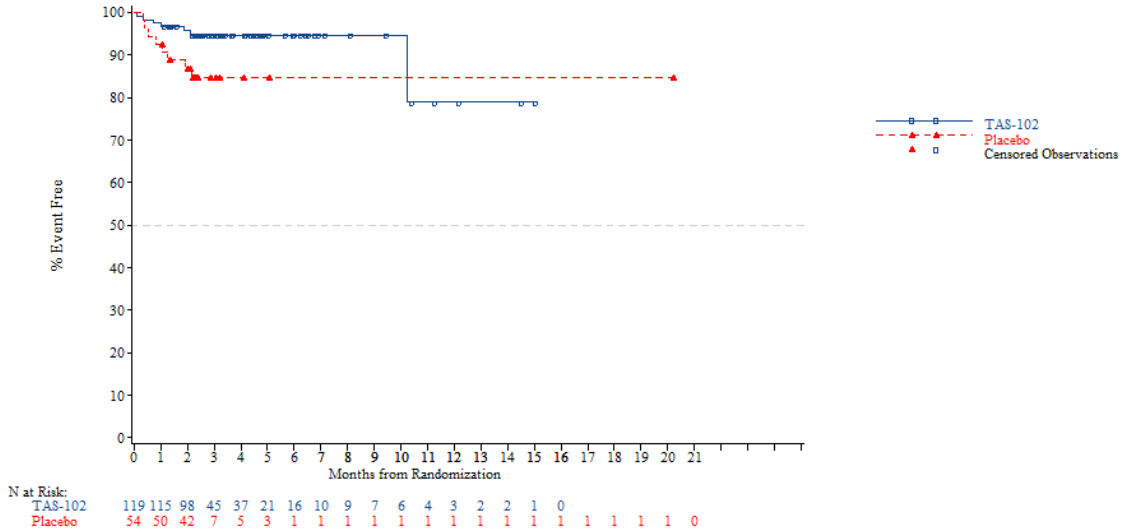


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

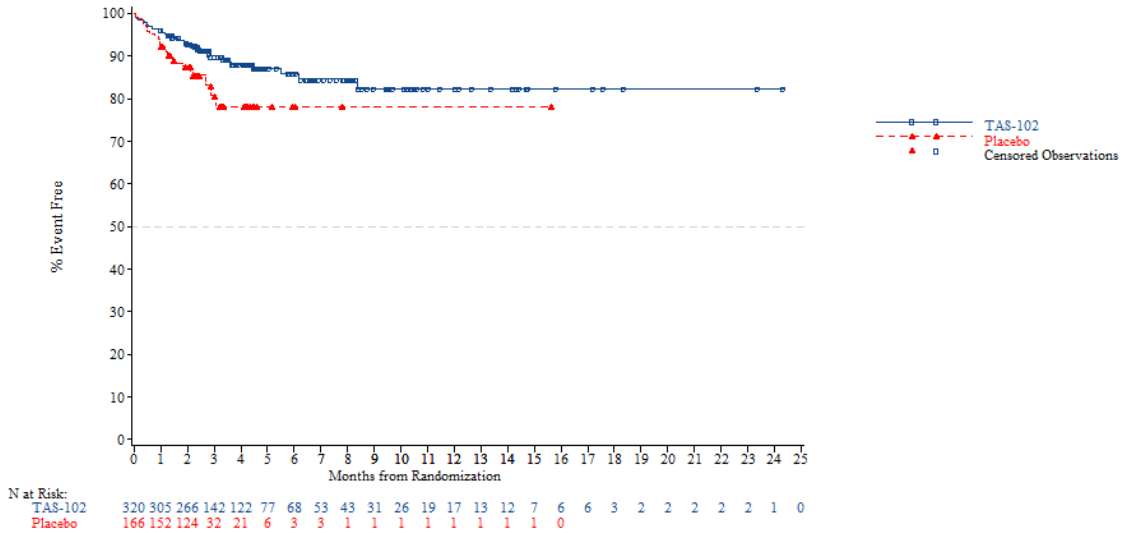
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

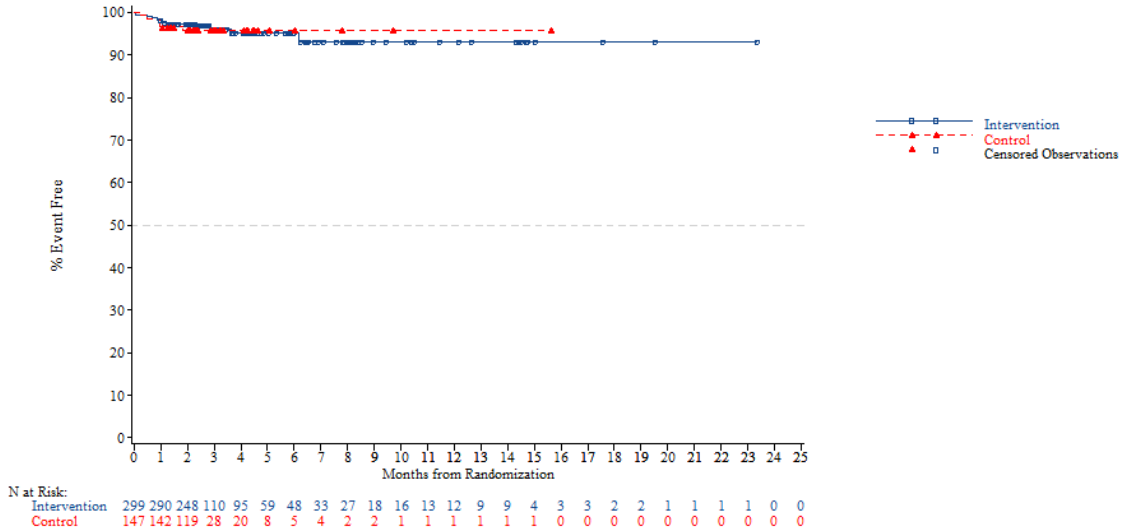


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

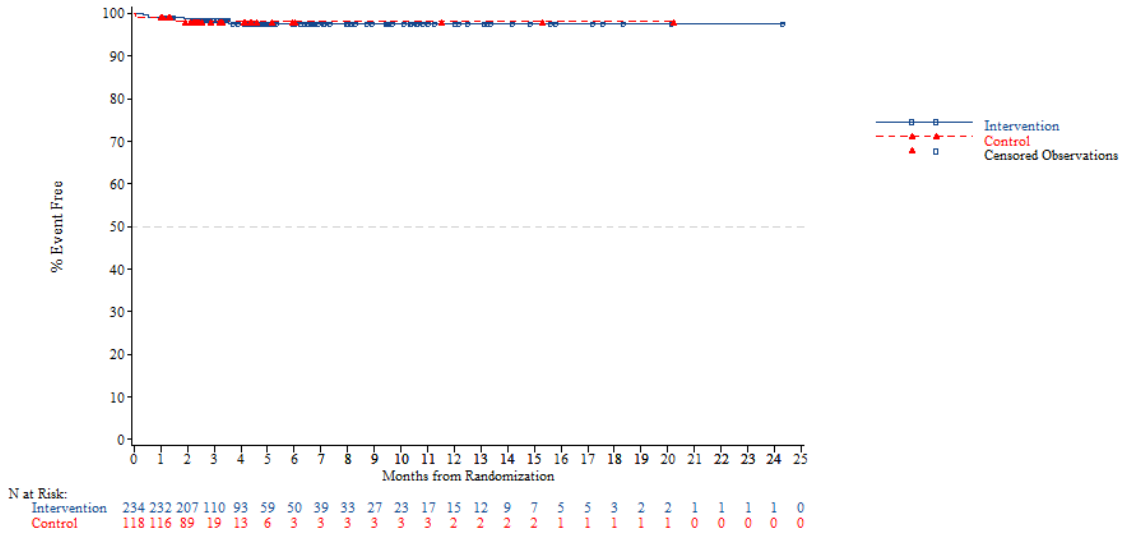
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Anxiety
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

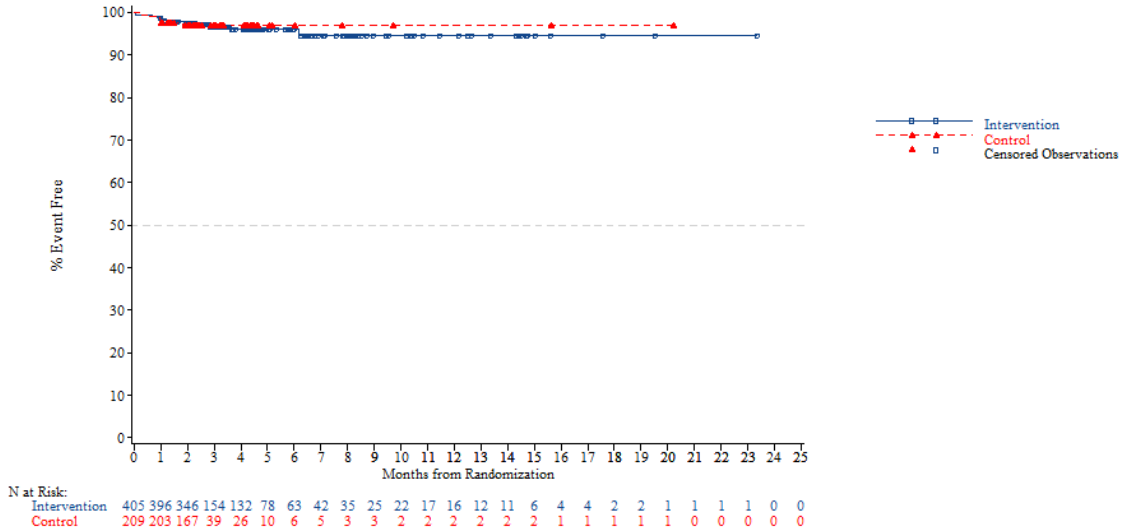


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Anxiety
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

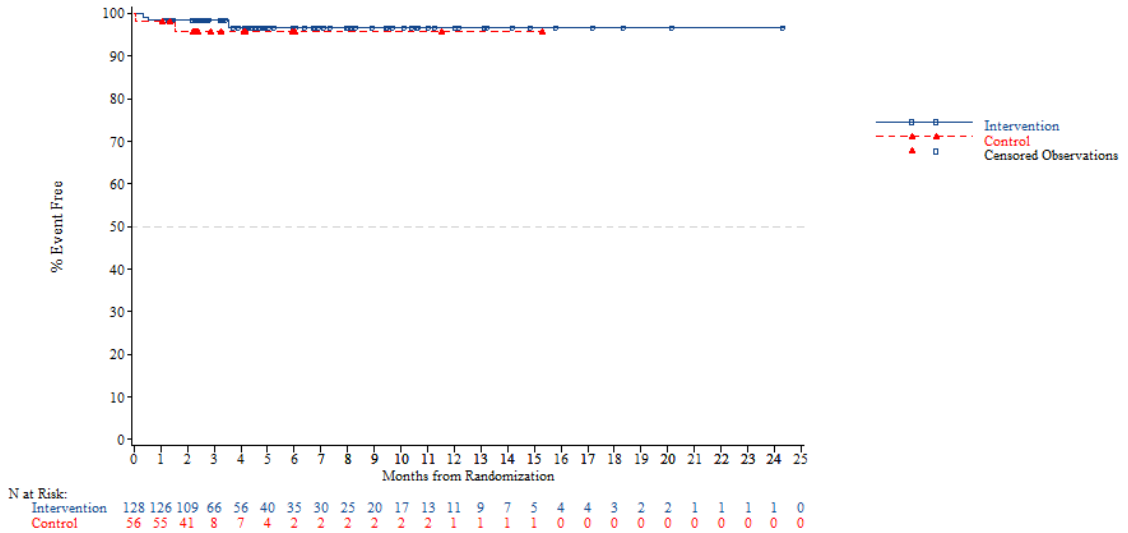
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Anxiety
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

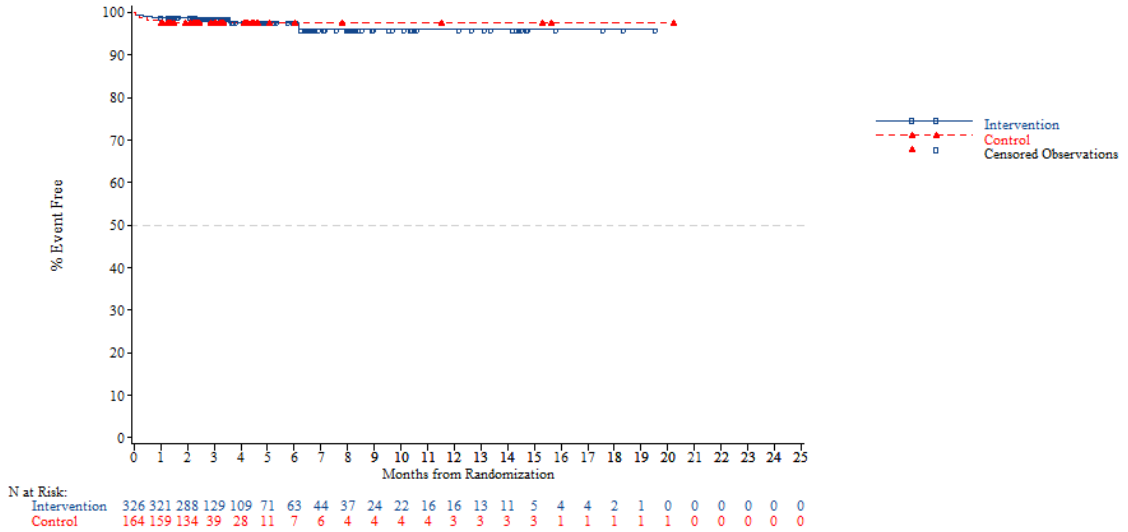


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Anxiety
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Anxiety
Gender: Male



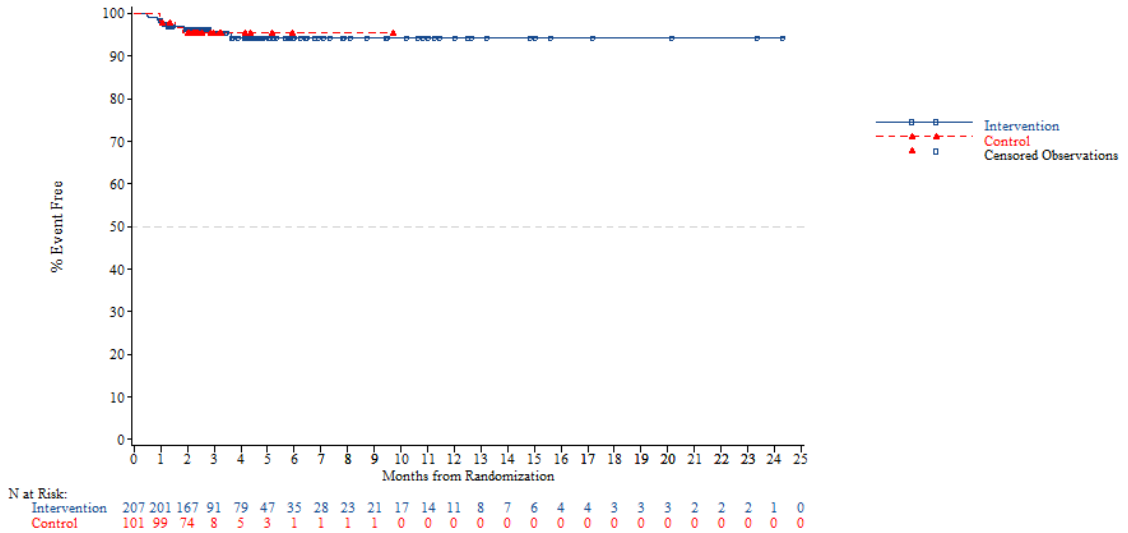

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 321 | 288 | 129 | 109 | 71 | 63 | 44 | 37 | 24 | 22 | 16 | 16 | 13 | 11 | 5 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 159 | 134 | 39 | 28 | 11 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Anxiety
Gender: Female

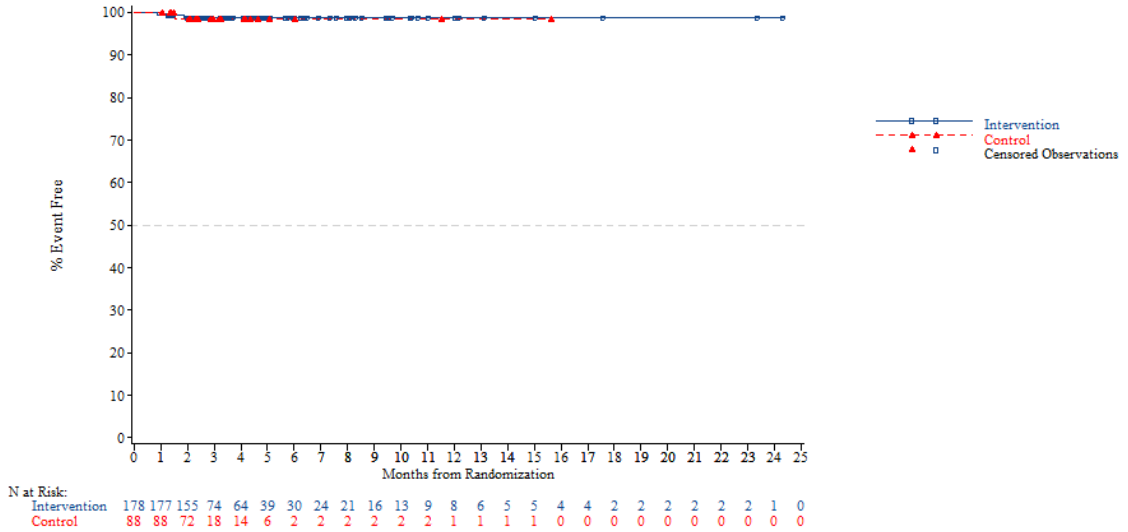



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 207 | 201 | 167 | 91 | 79 | 47 | 35 | 28 | 23 | 21 | 17 | 14 | 11 | 8 | 7 | 6 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Control | 101 | 99 | 74 | 8 | 5 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

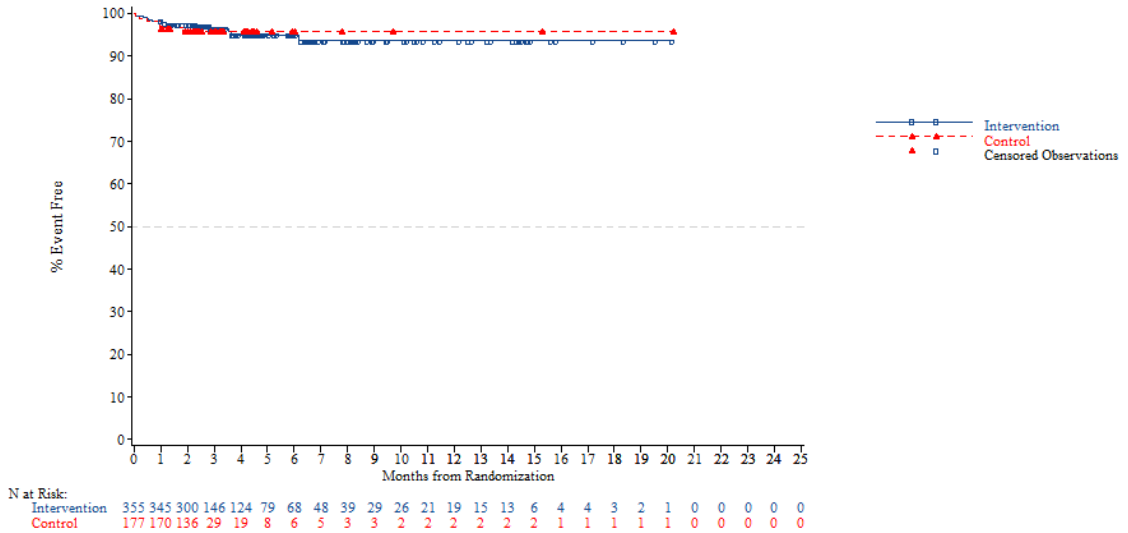
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Anxiety
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

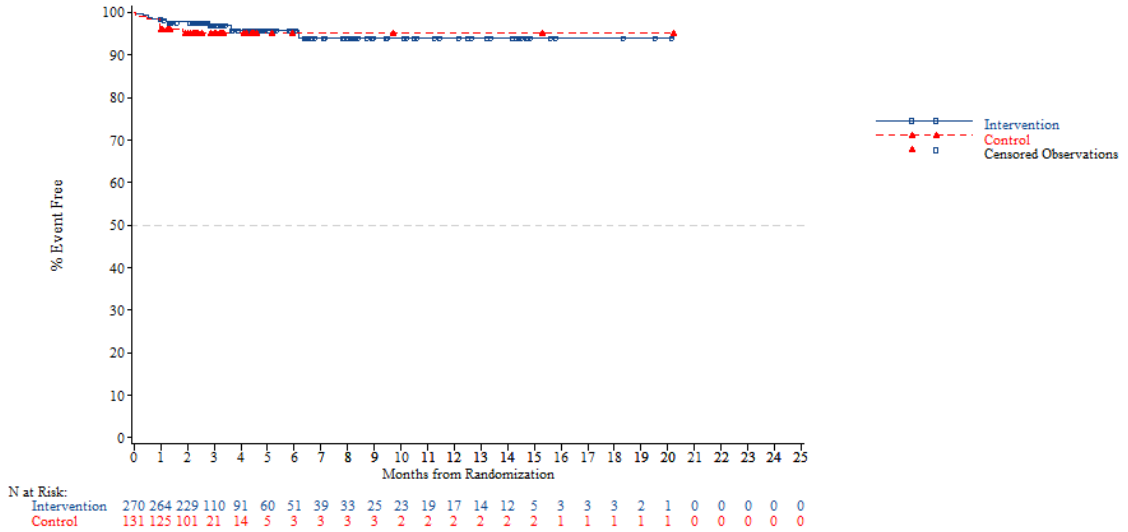


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Anxiety
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

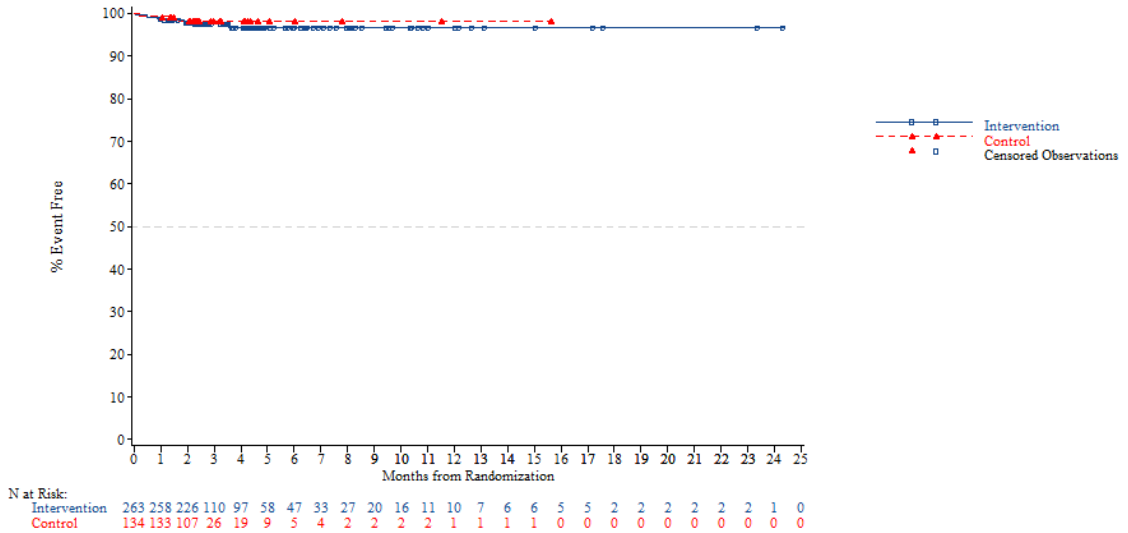
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Anxiety
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

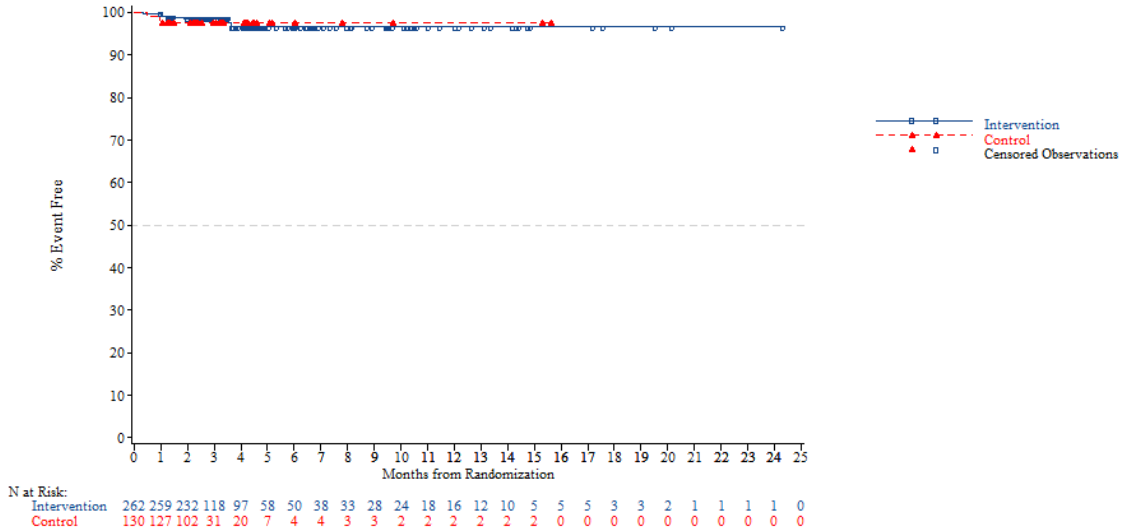


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Anxiety
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

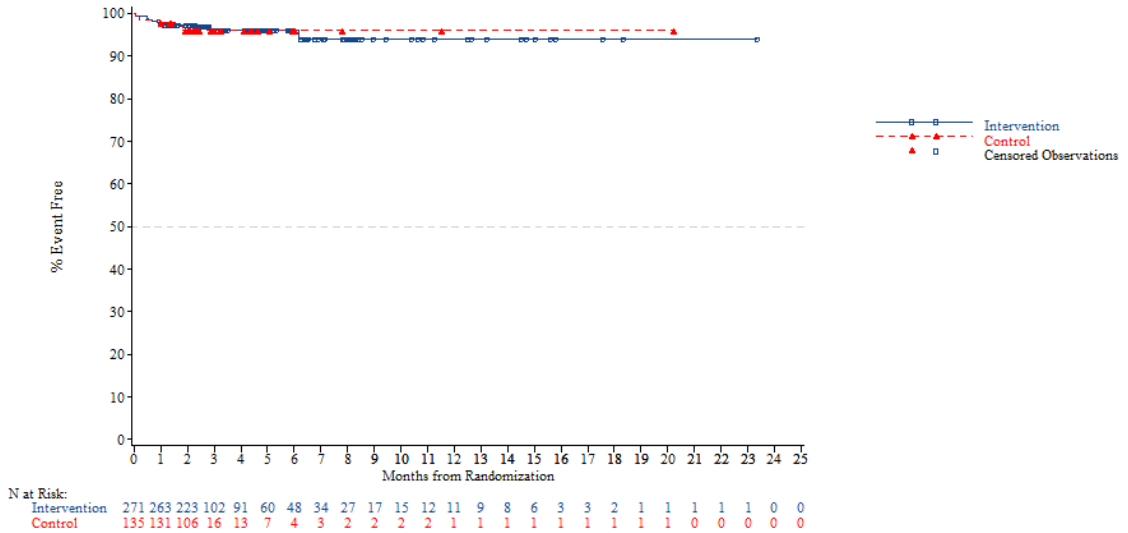
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Anxiety
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

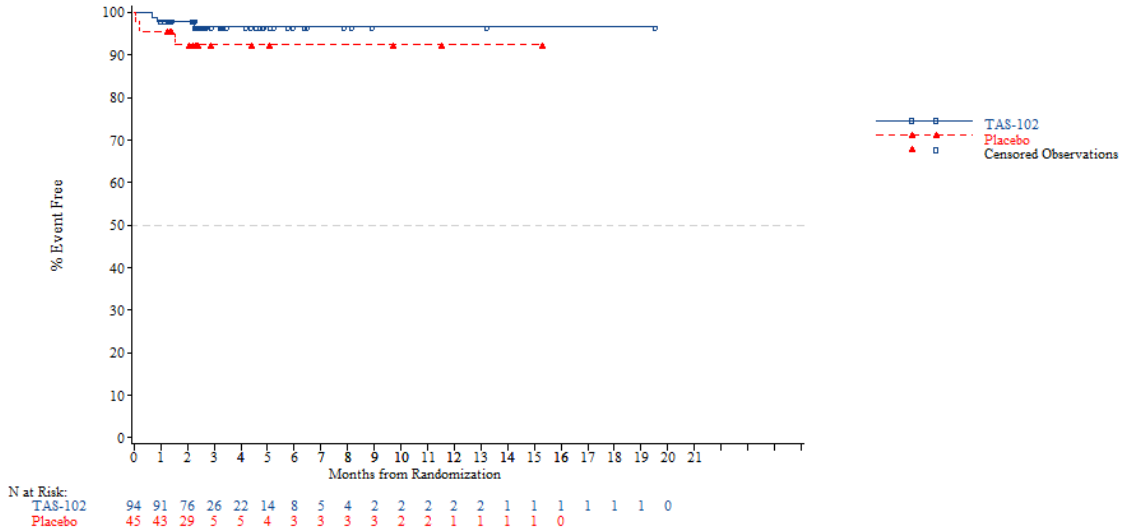


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Anxiety
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

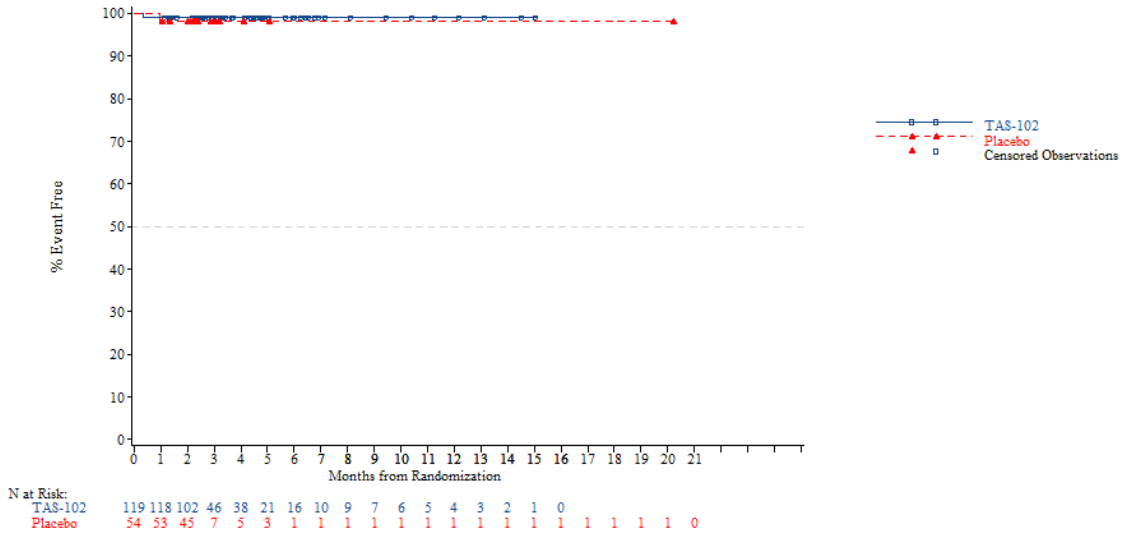
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Anxiety
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

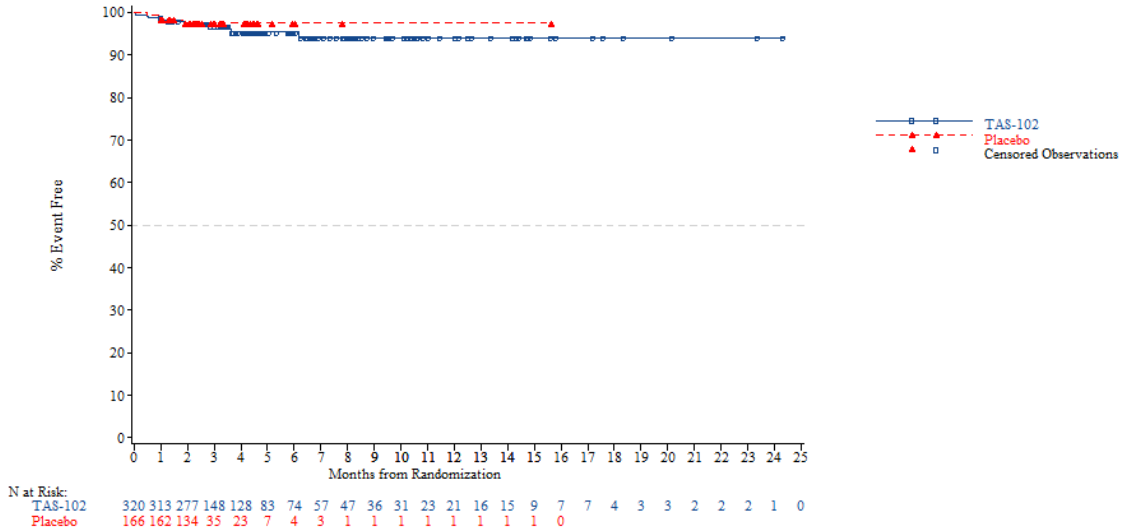


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Anxiety
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

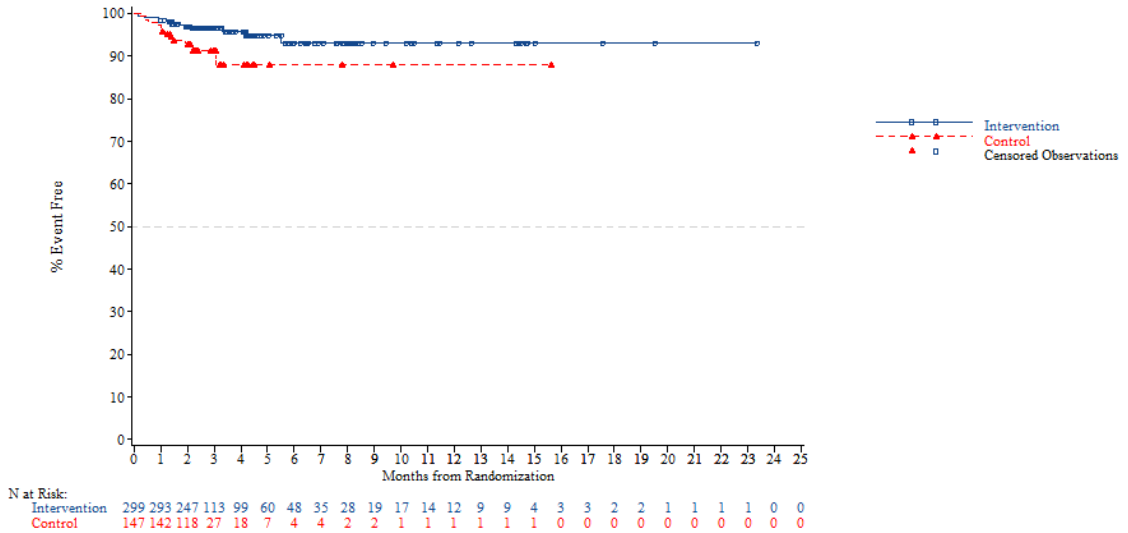
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Anxiety
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

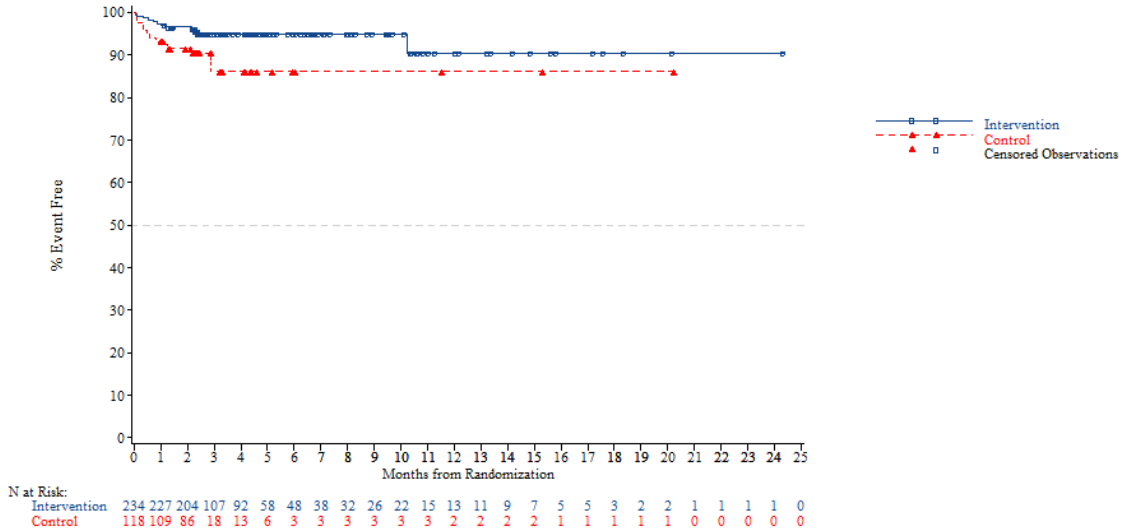


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Insomnia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

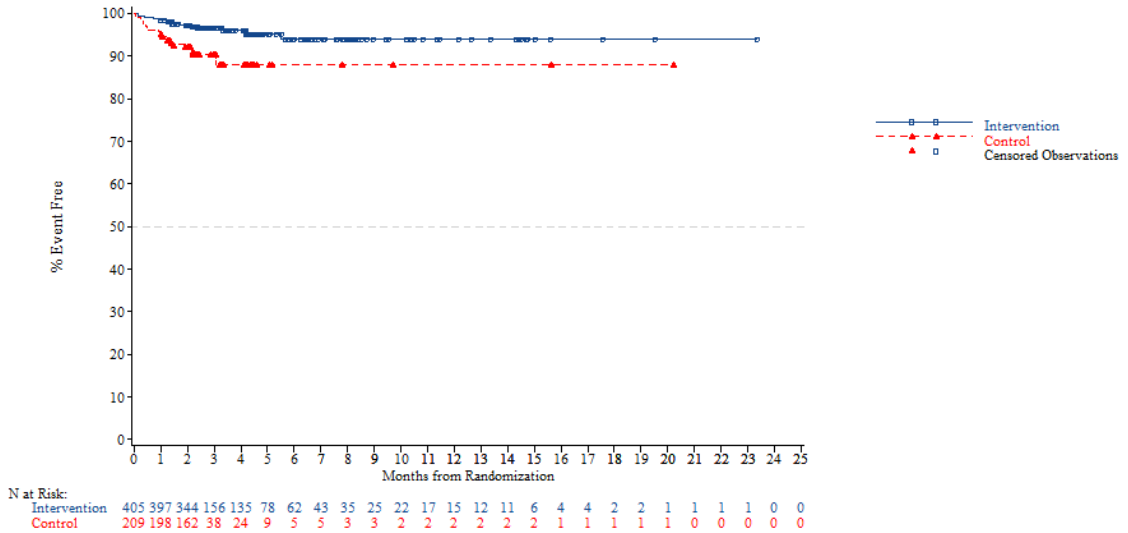
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Insomnia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

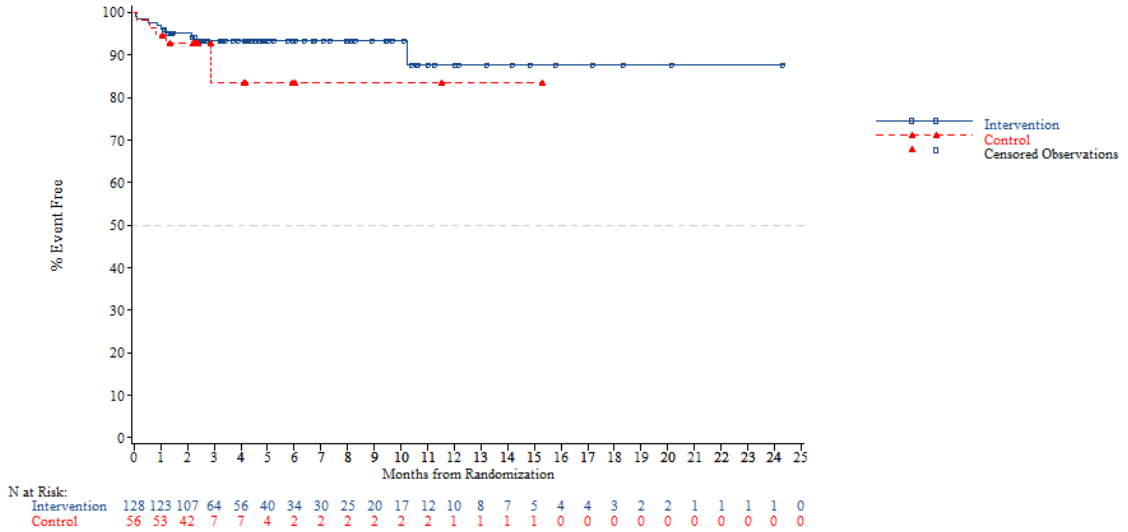


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Insomnia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

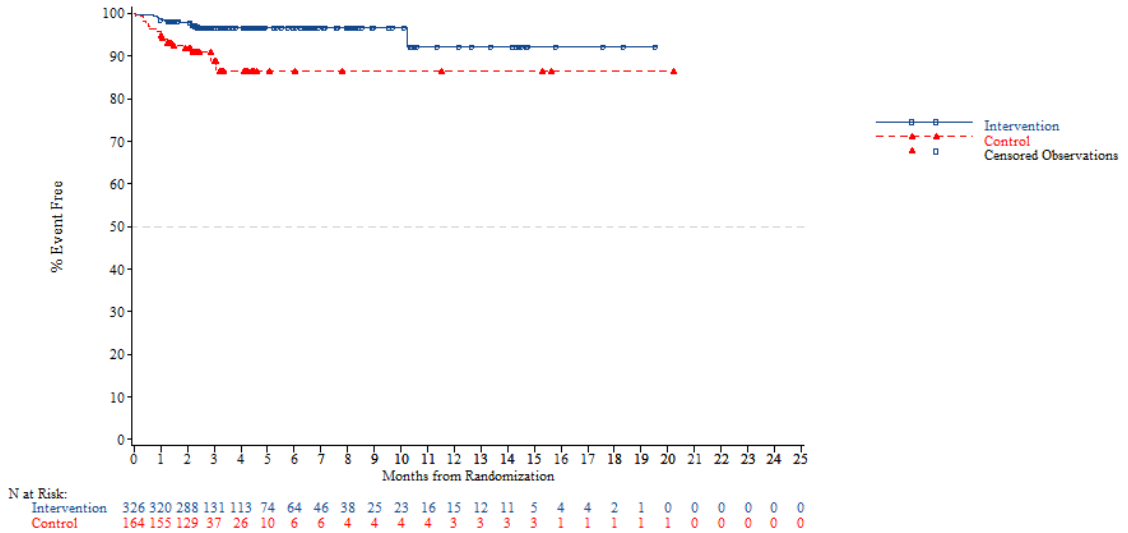
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Insomnia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

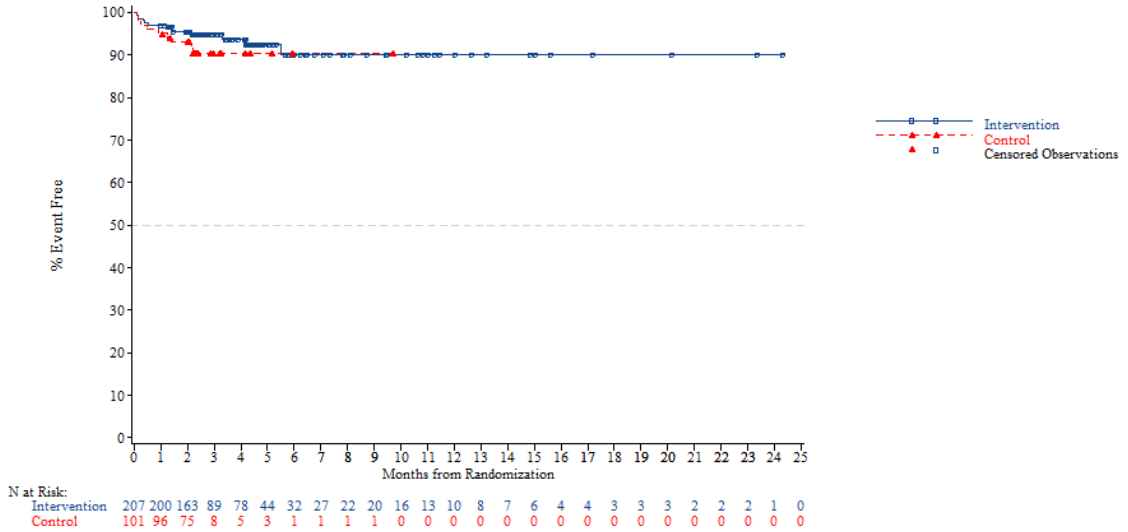


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Insomnia
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

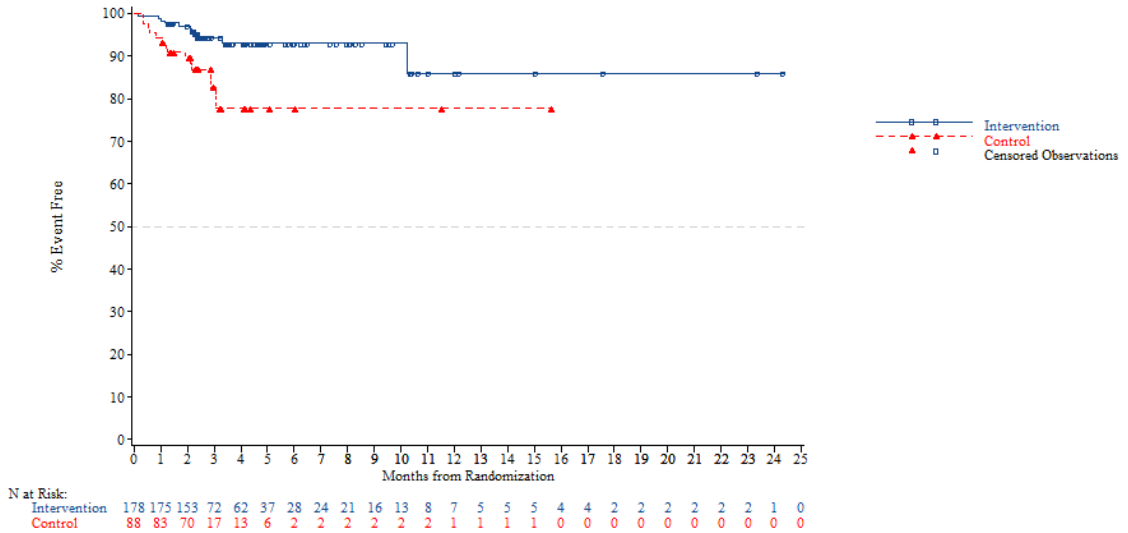
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Insomnia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

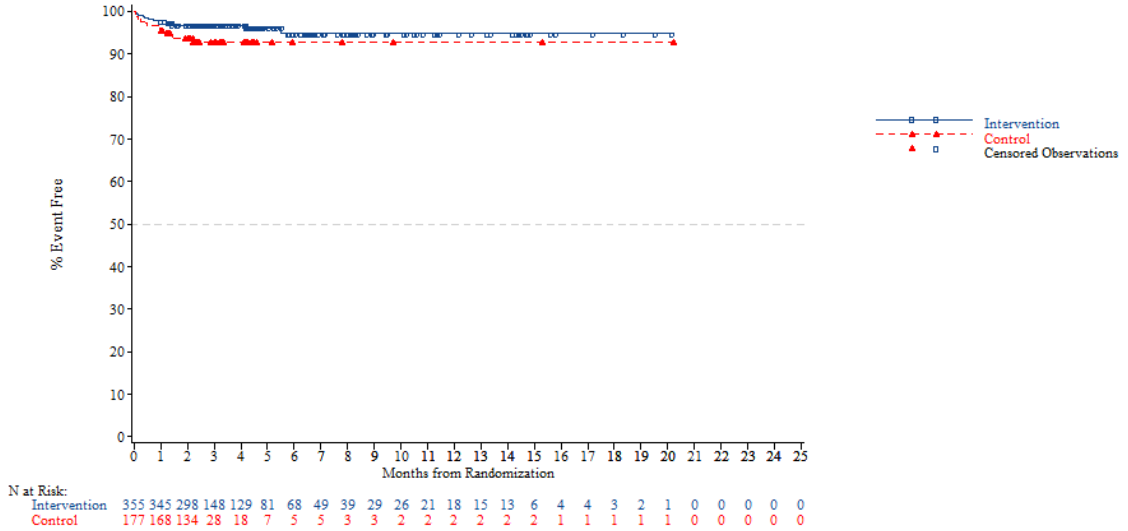


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Insomnia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

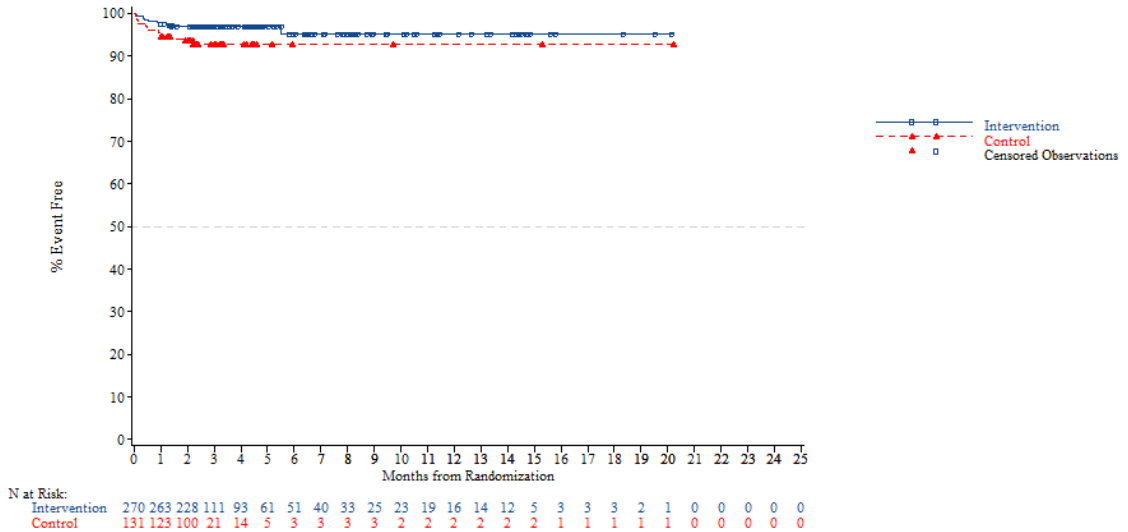
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Insomnia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

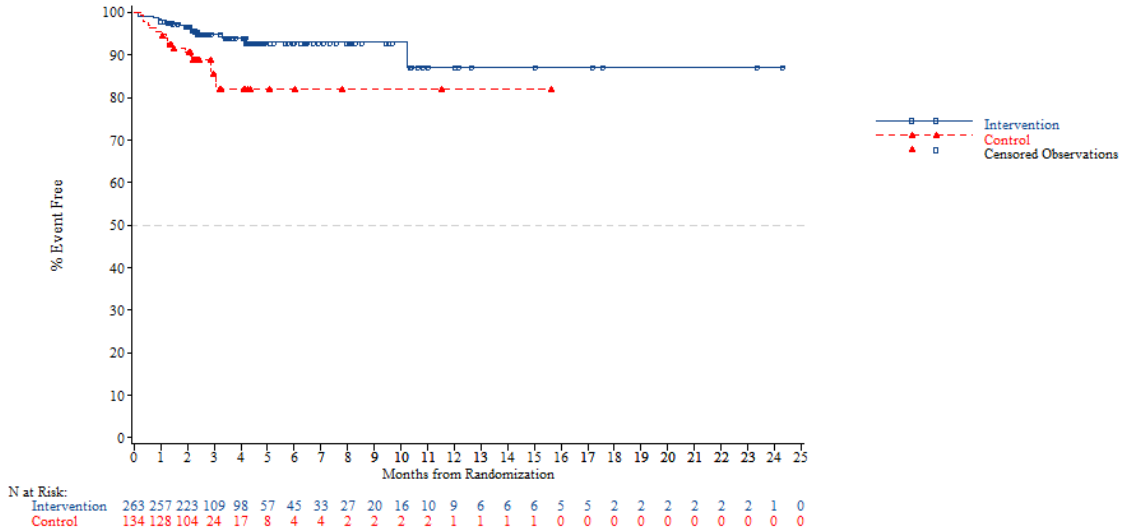


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Insomnia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

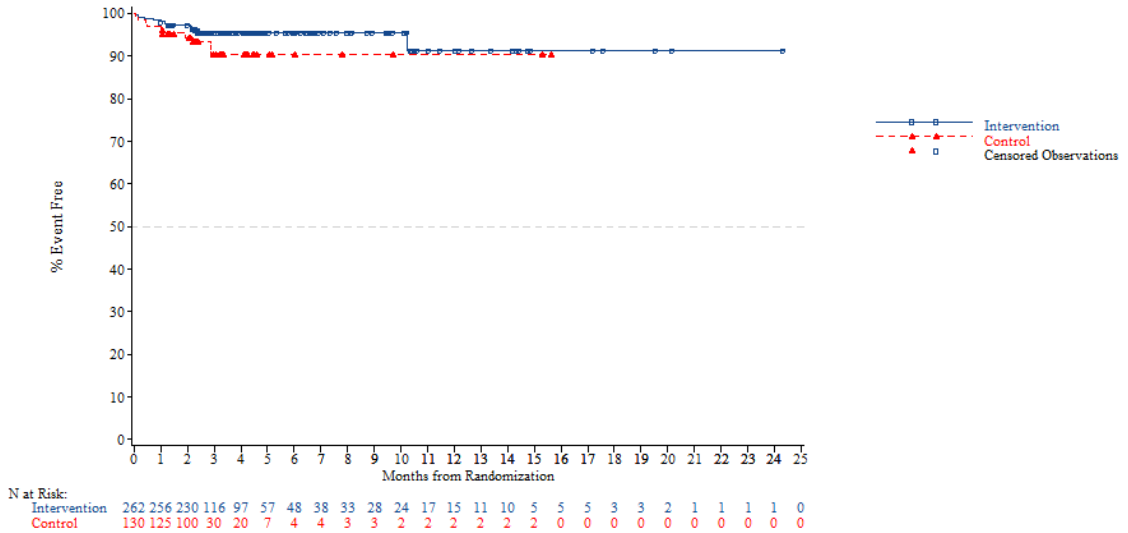
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Insomnia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

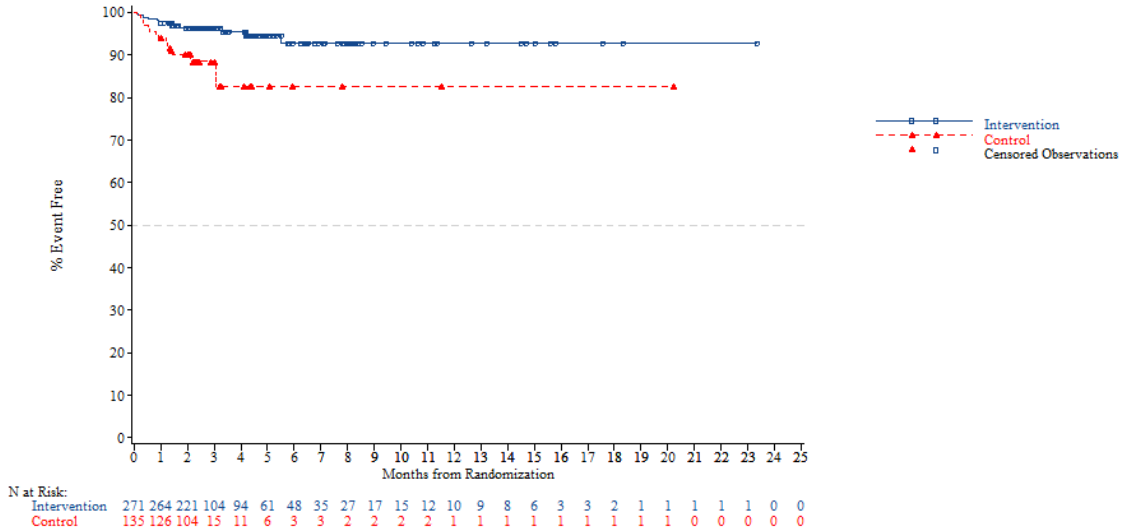


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Insomnia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

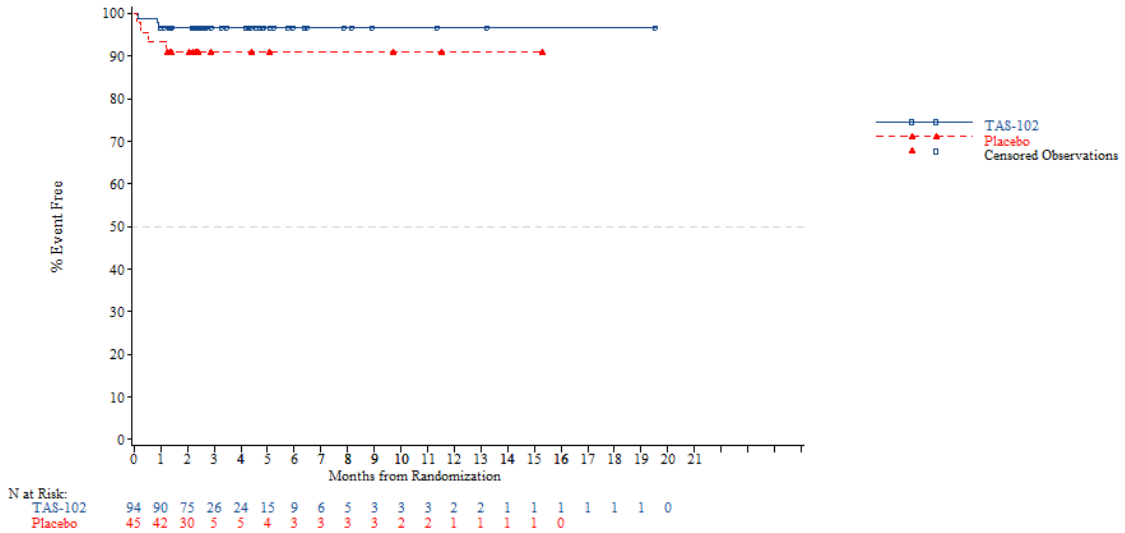
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Insomnia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

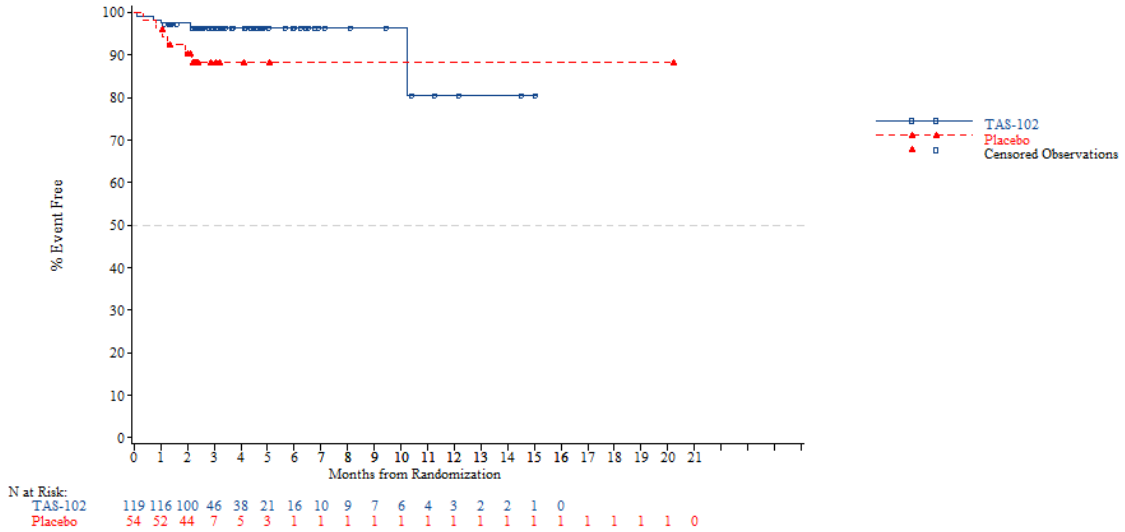


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Insomnia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

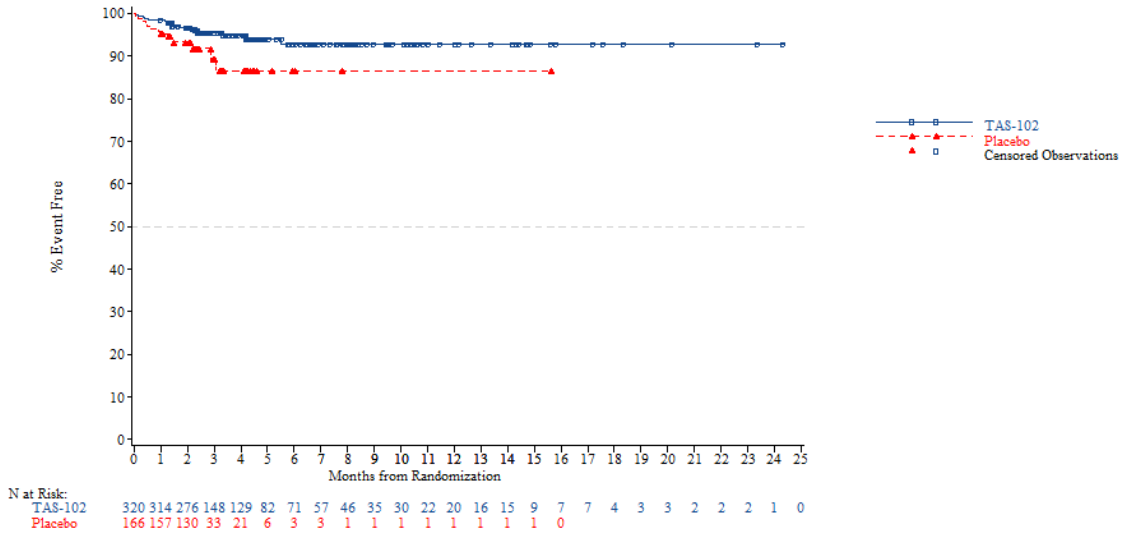
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Insomnia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

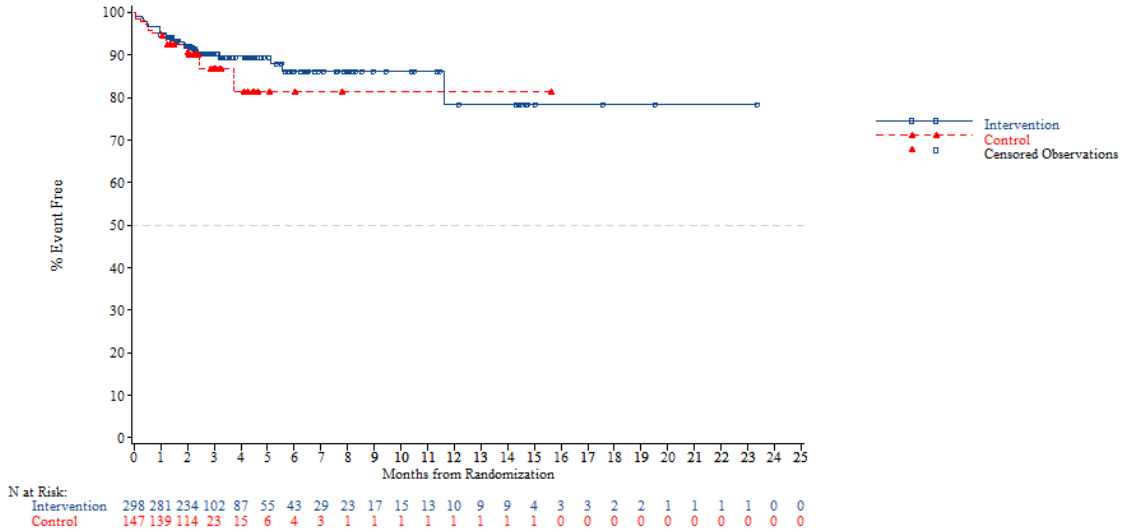


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Insomnia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

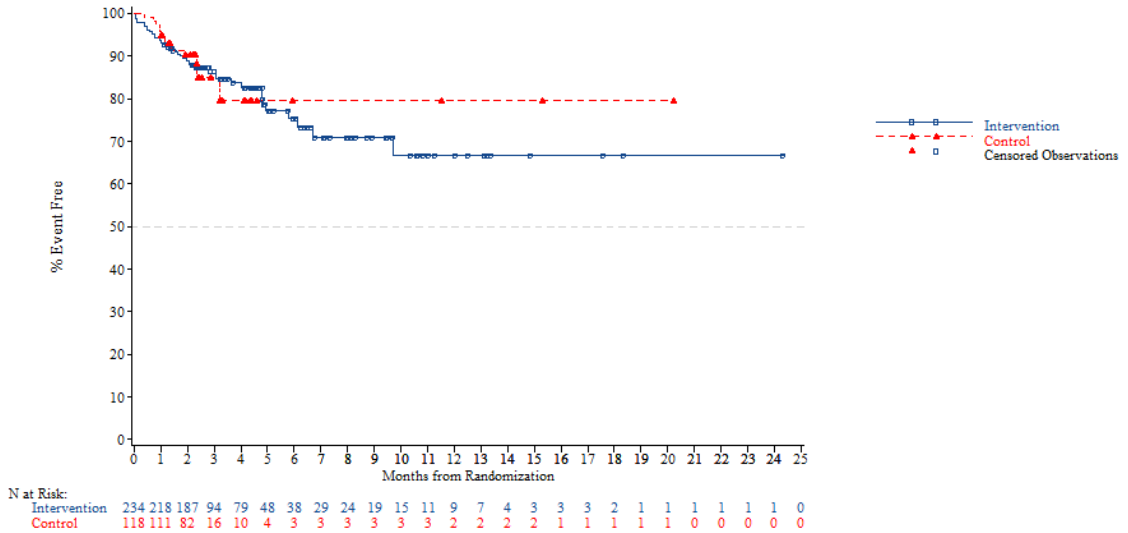
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

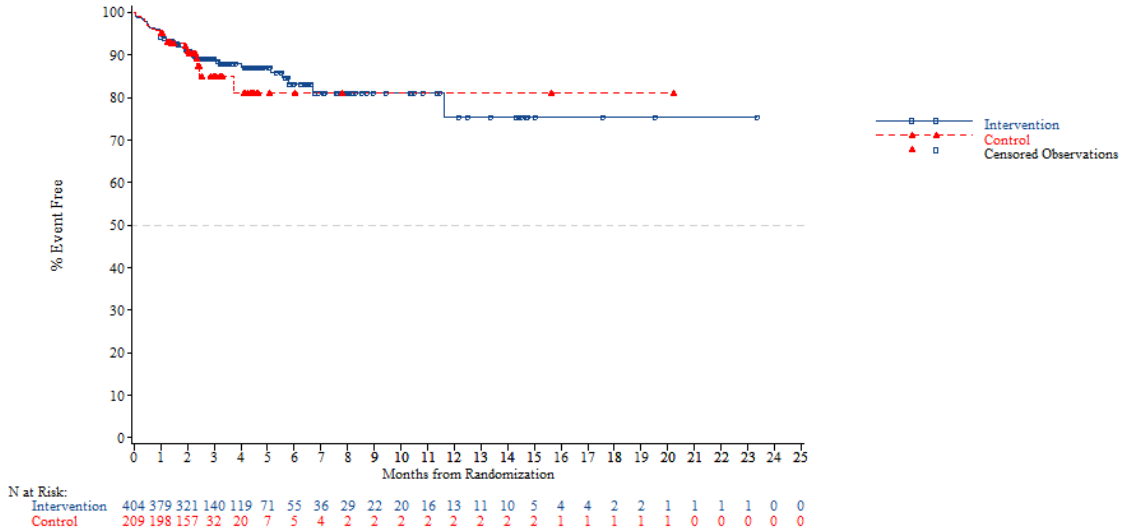


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

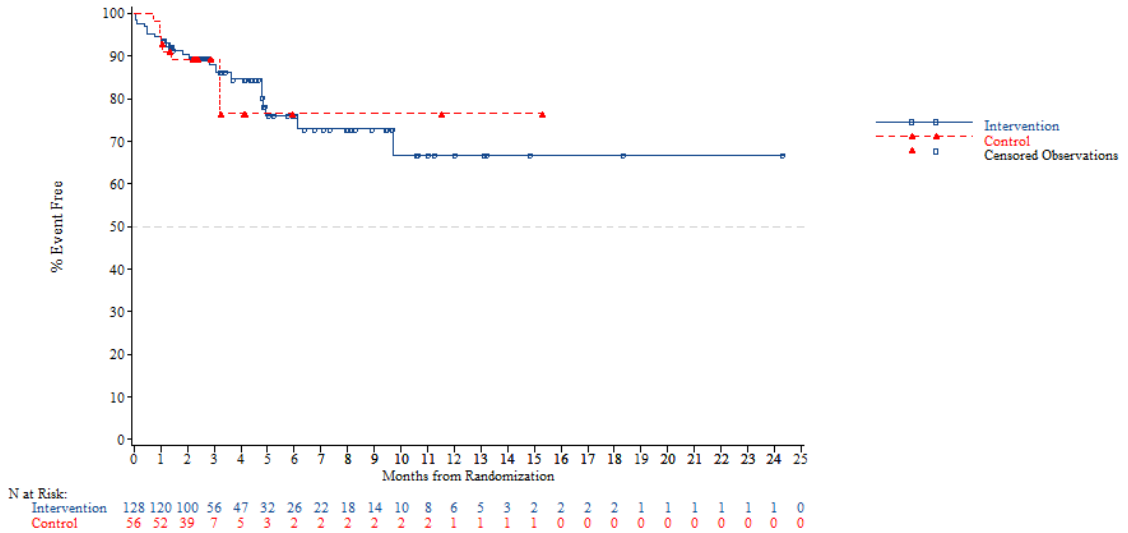
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

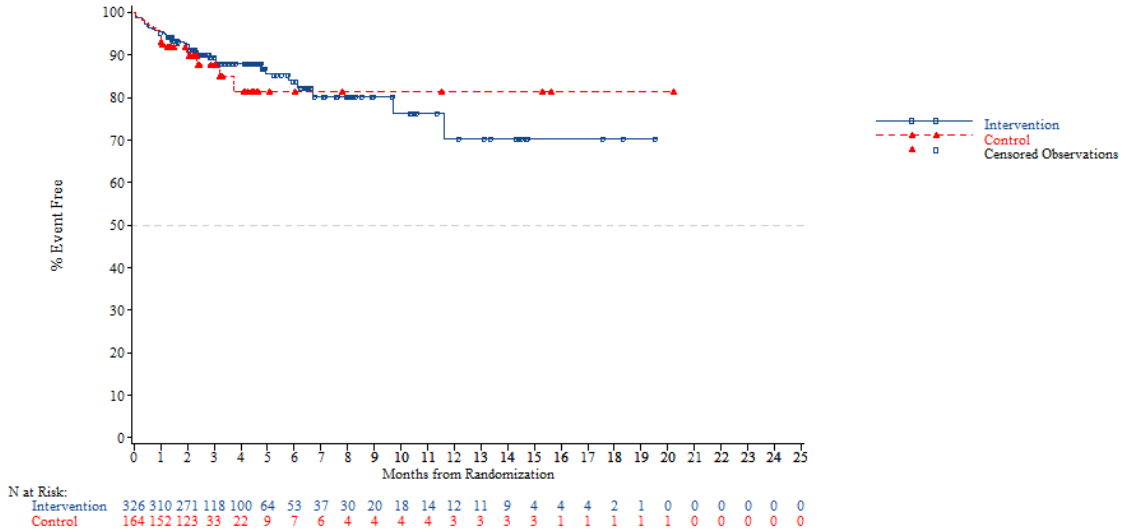


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

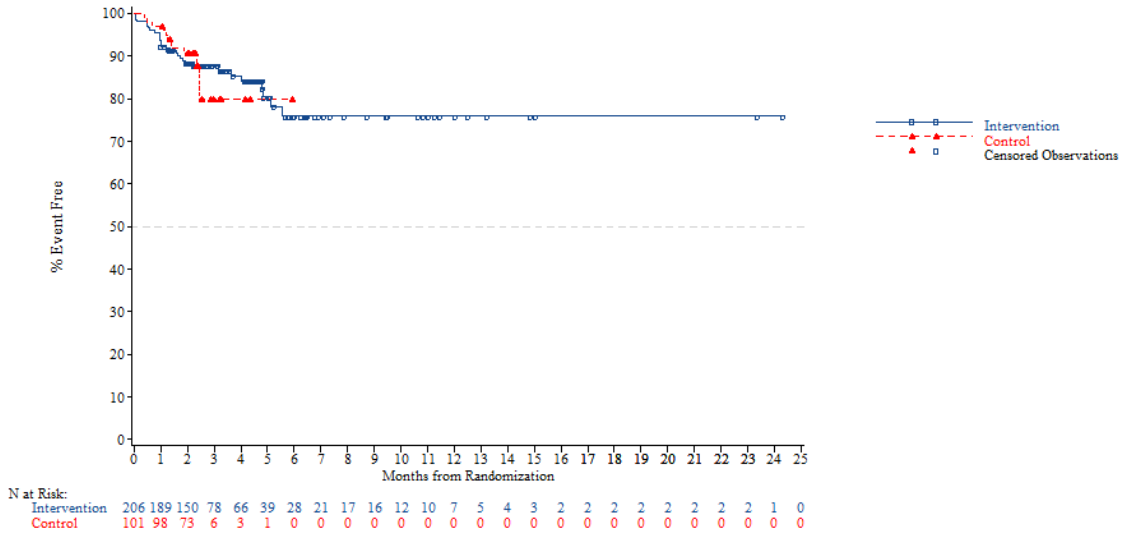
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

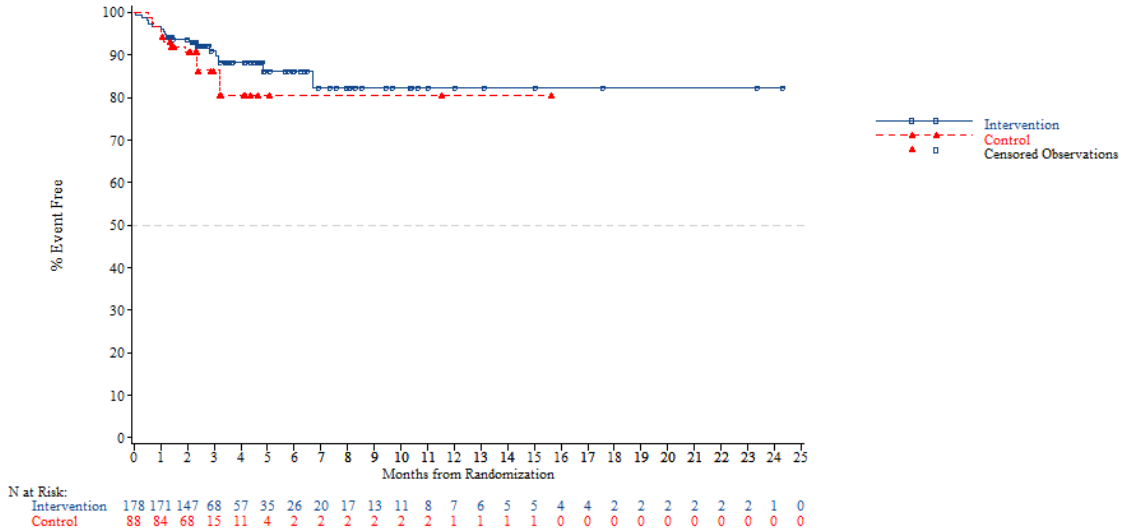


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

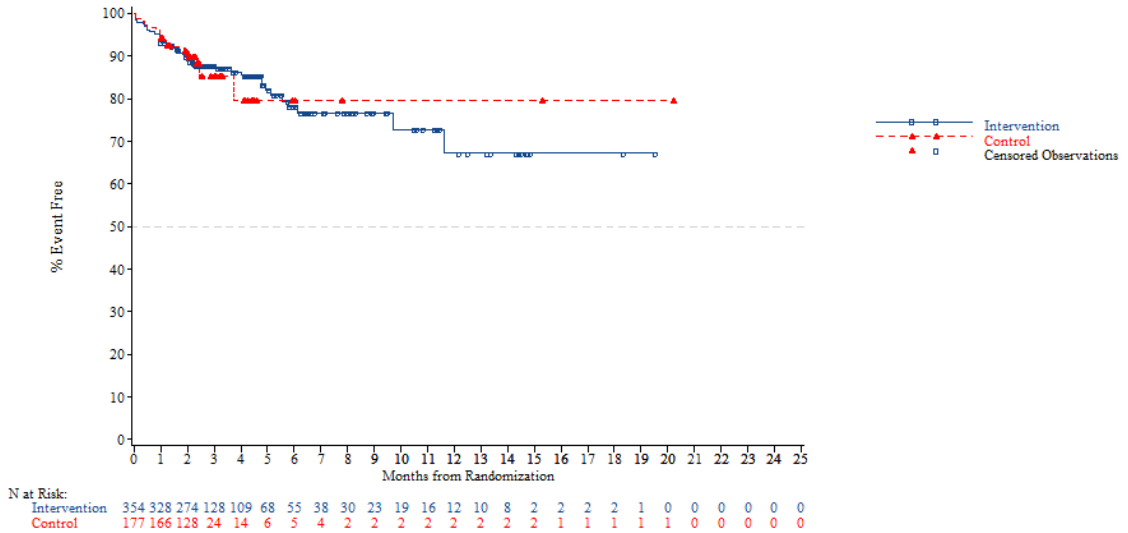
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

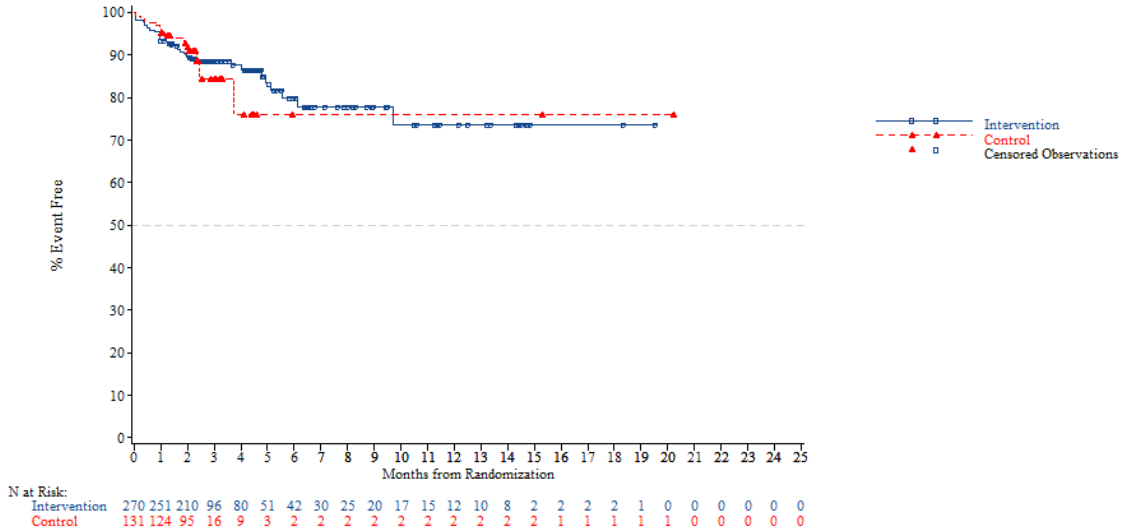


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

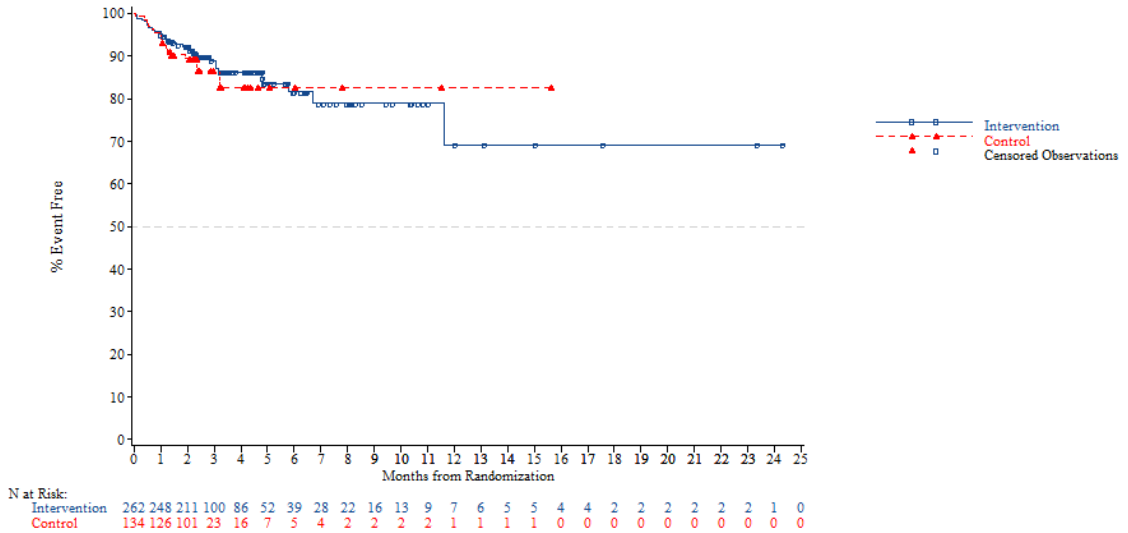
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

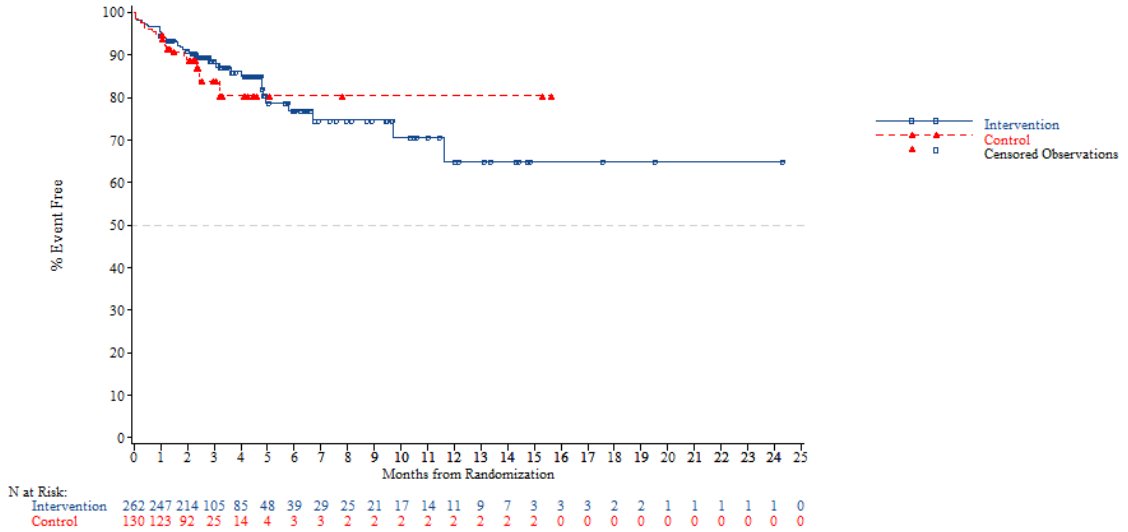


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

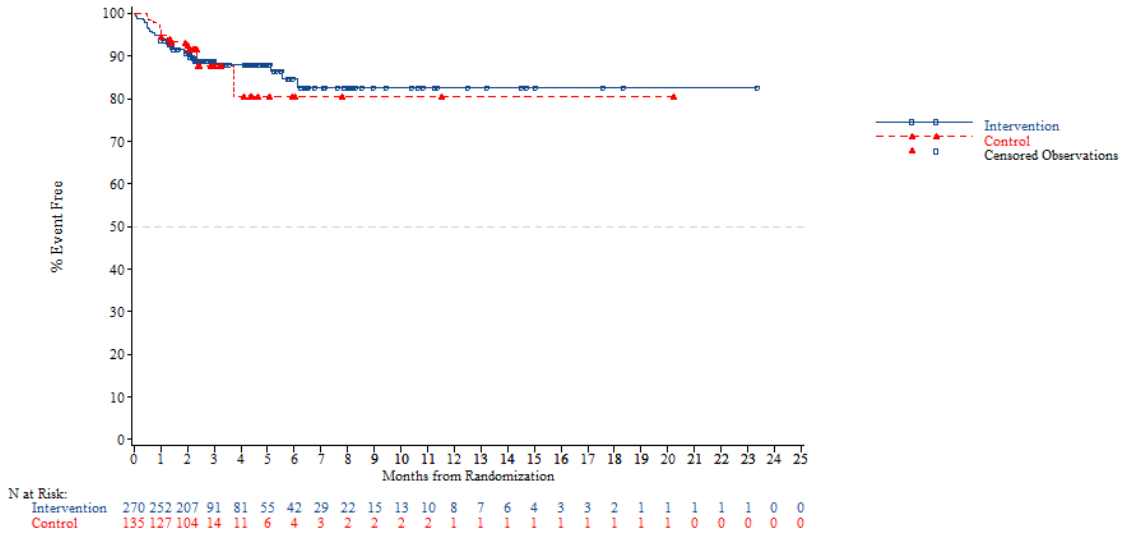
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

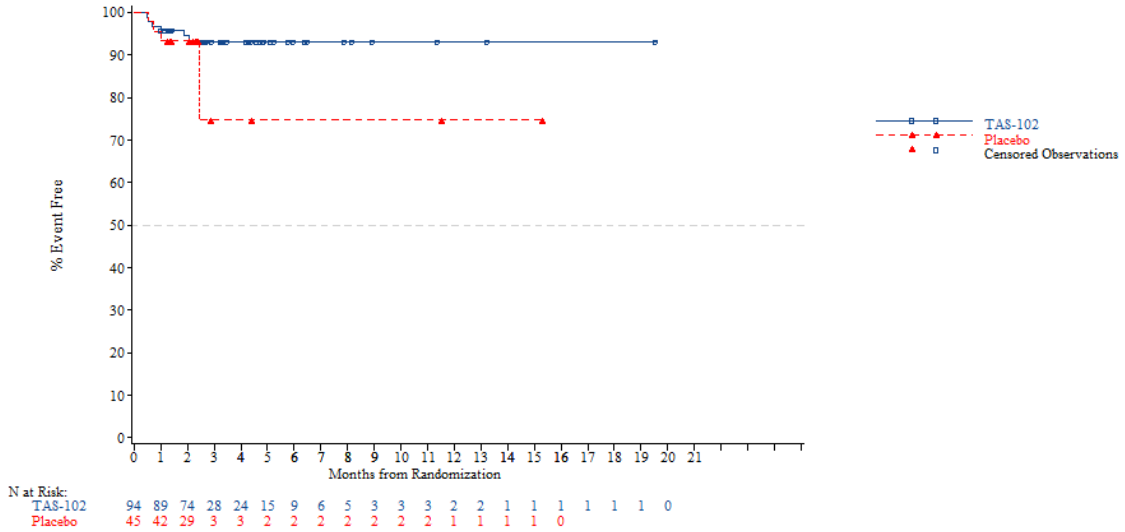


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

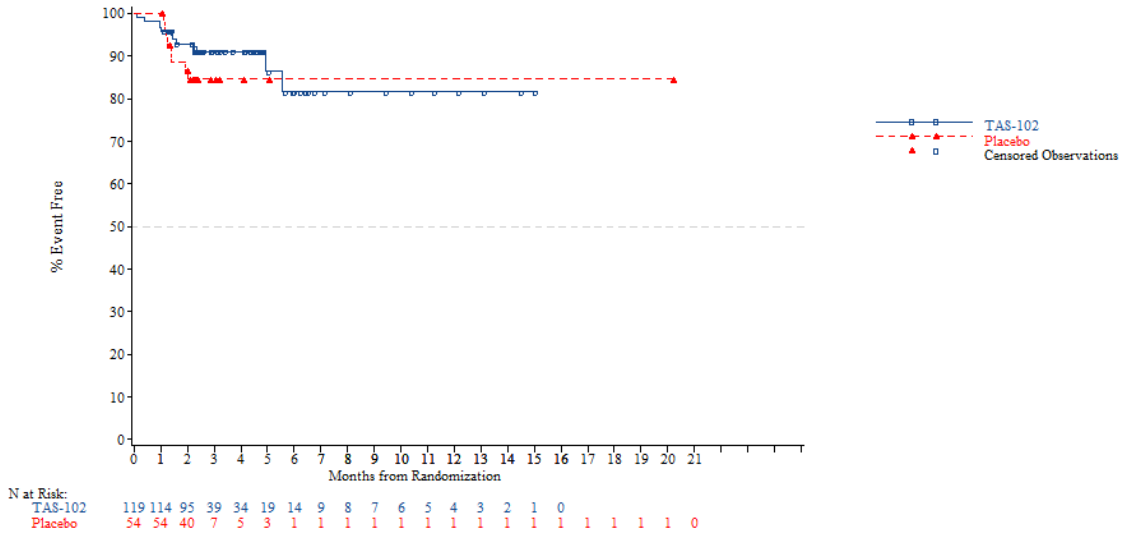
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

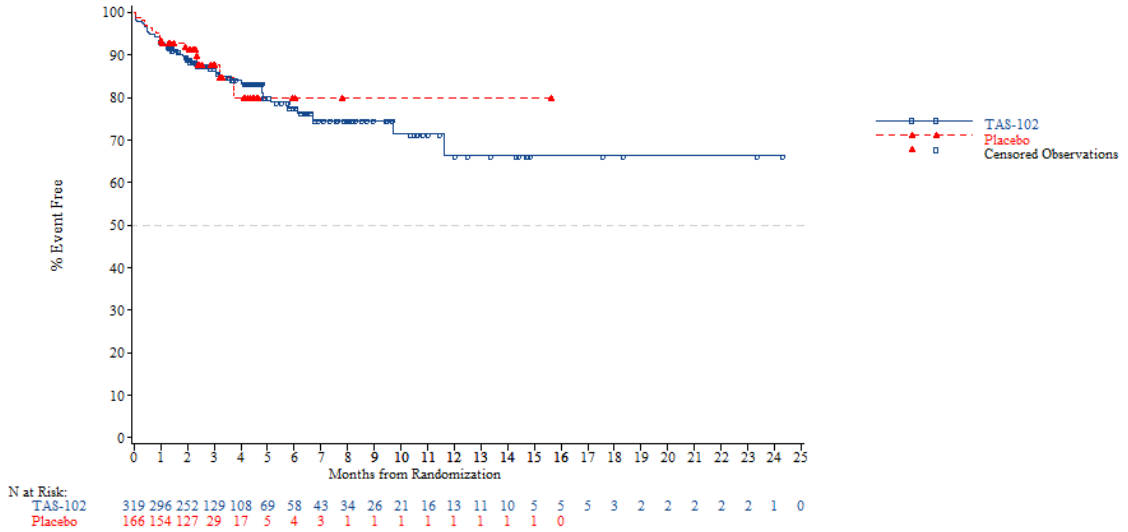


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

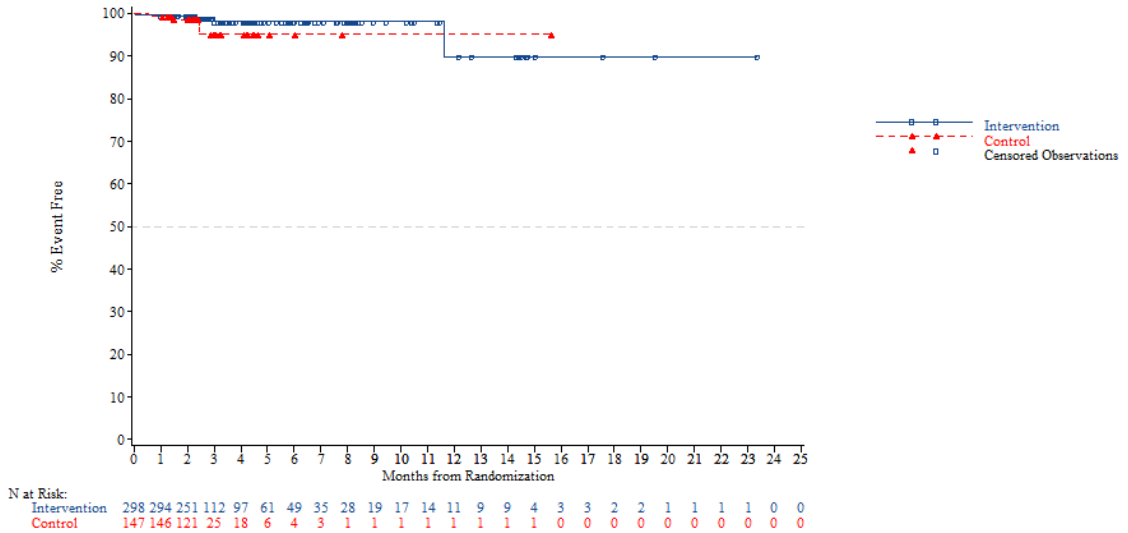
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

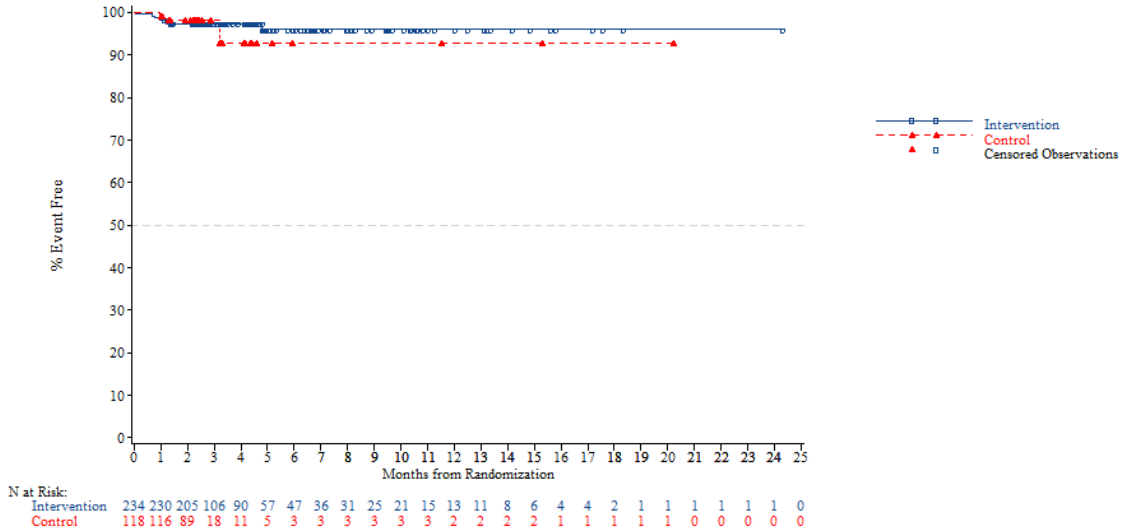


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Haematuria
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

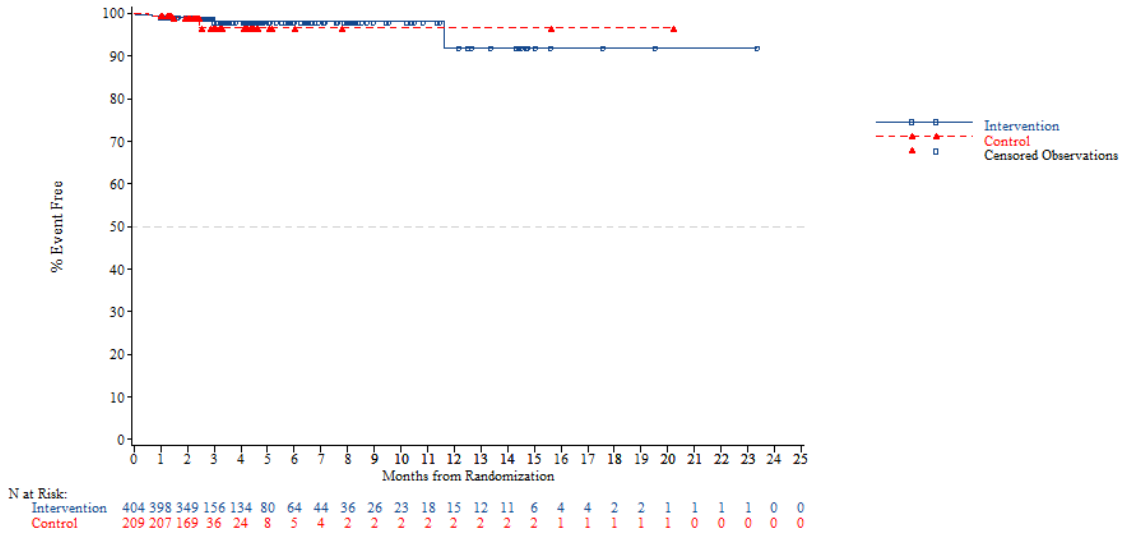
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Haematuria
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

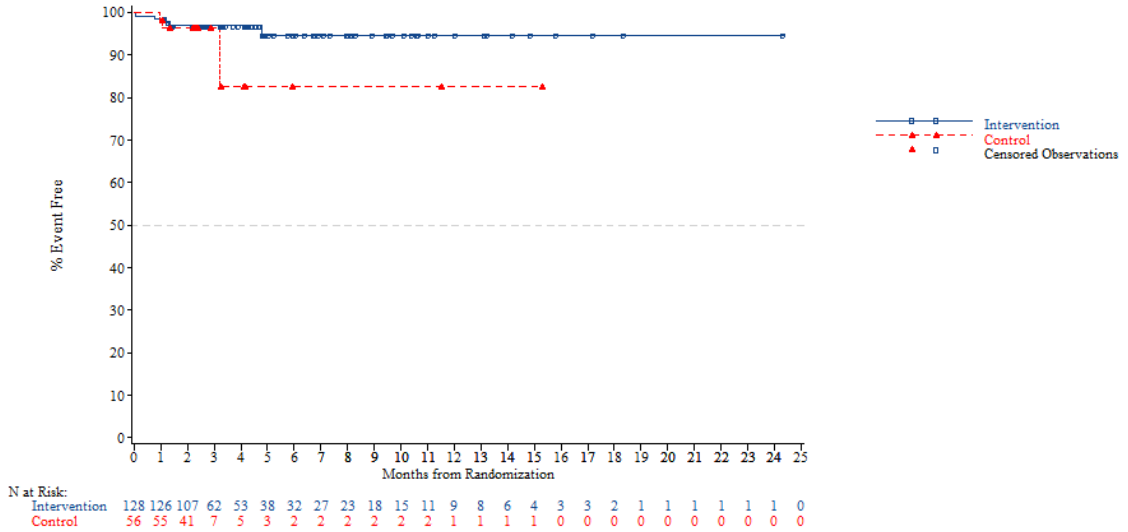


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Haematuria
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

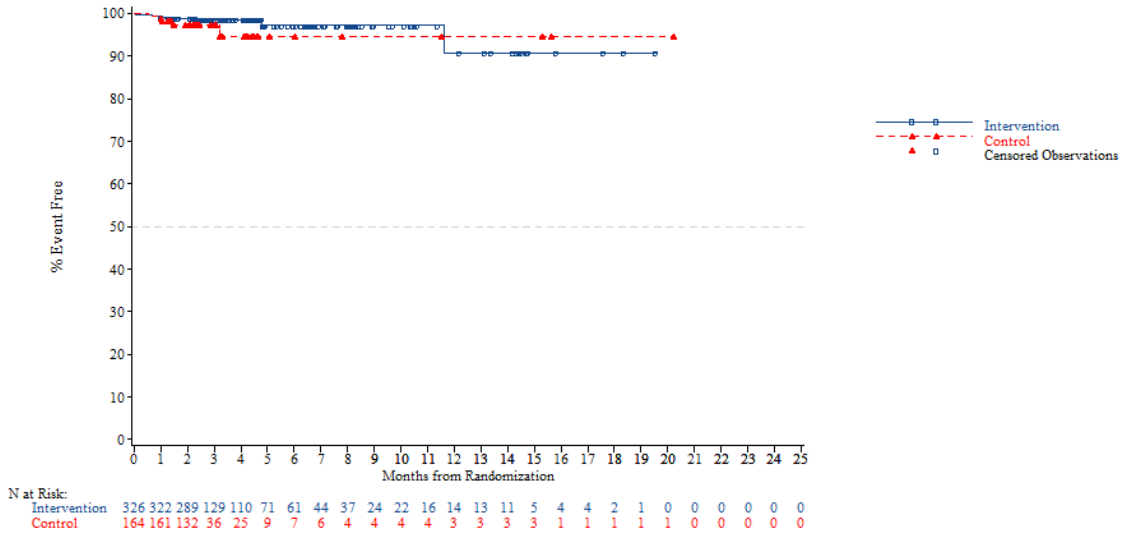
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Haematuria
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

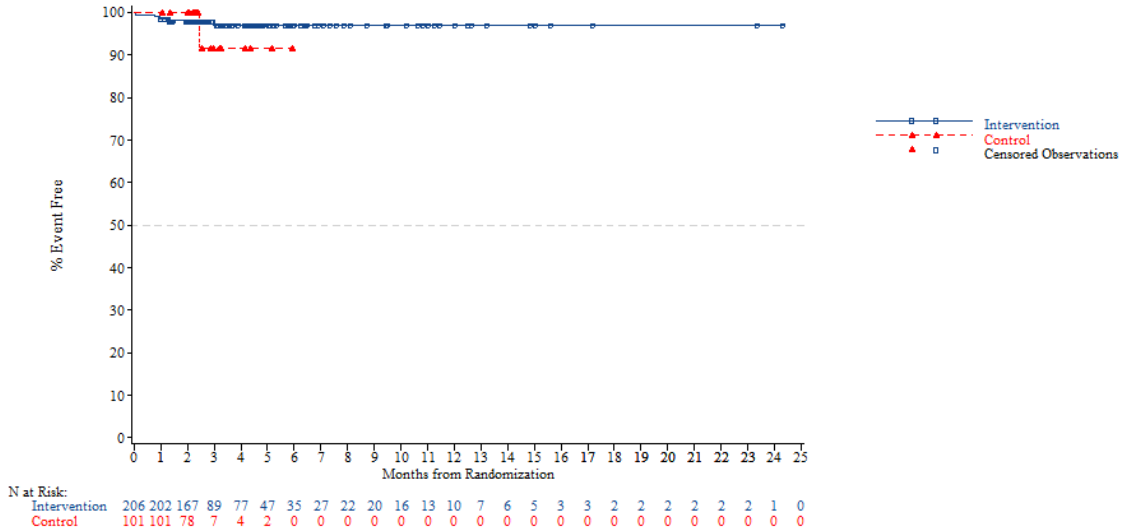


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Haematuria
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

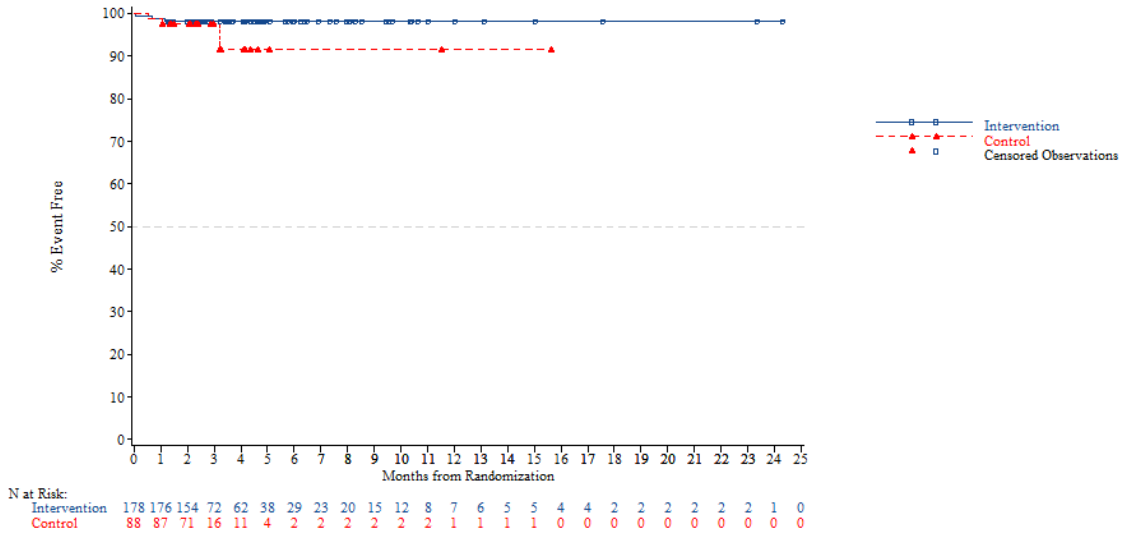
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Haematuria
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

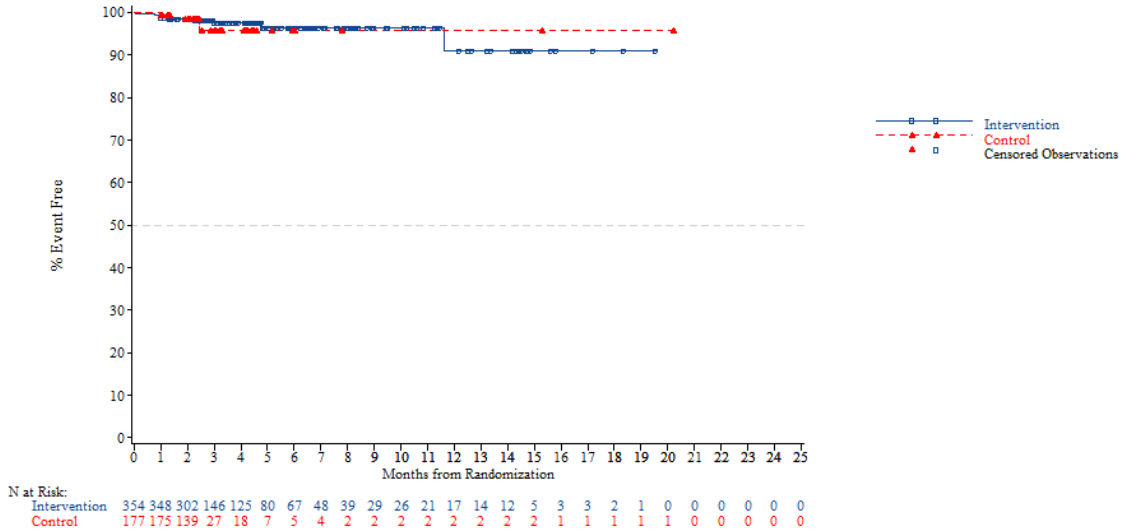


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Haematuria
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

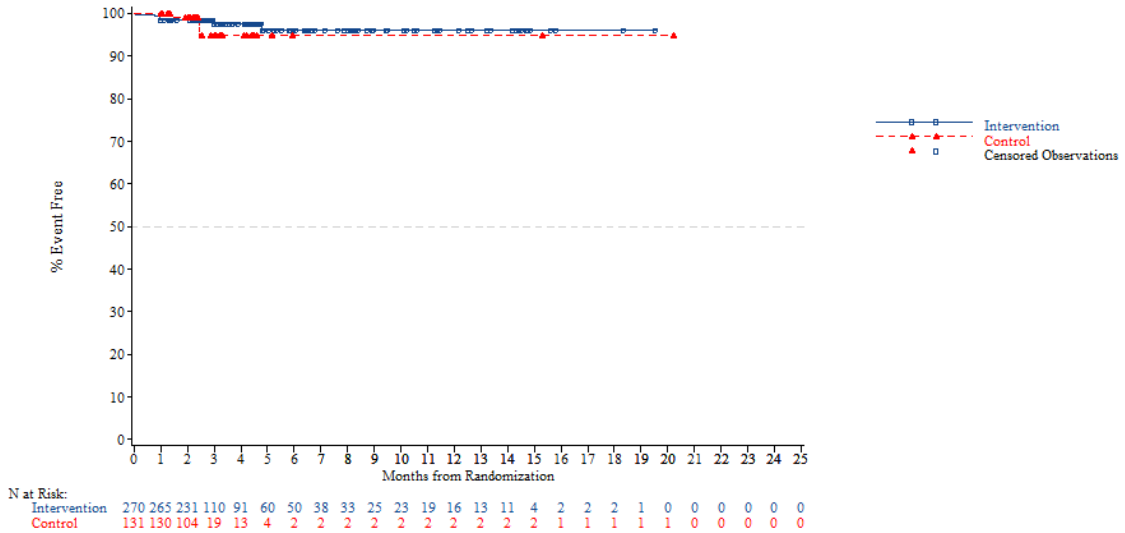
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Haematuria
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

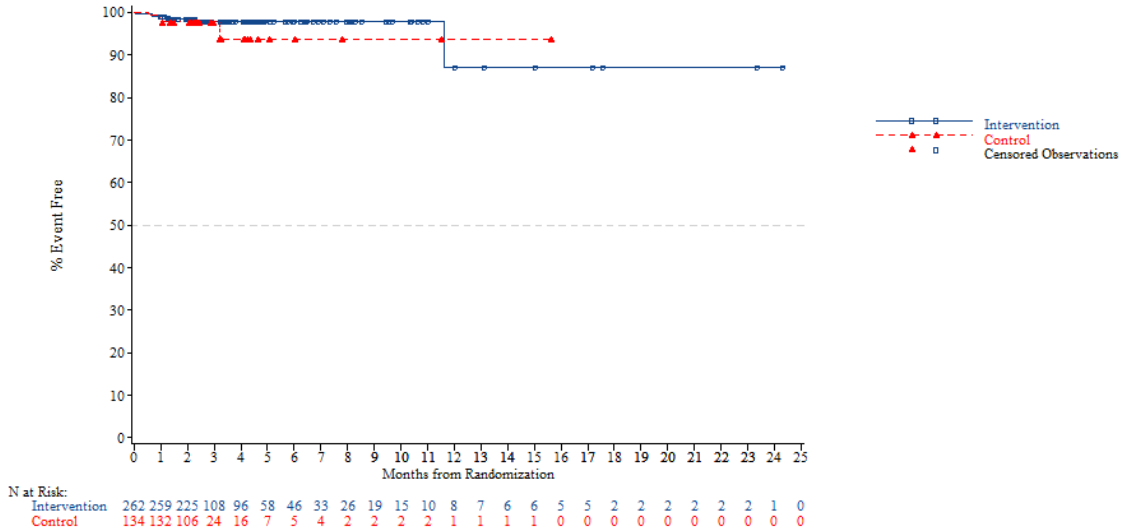


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Haematuria
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

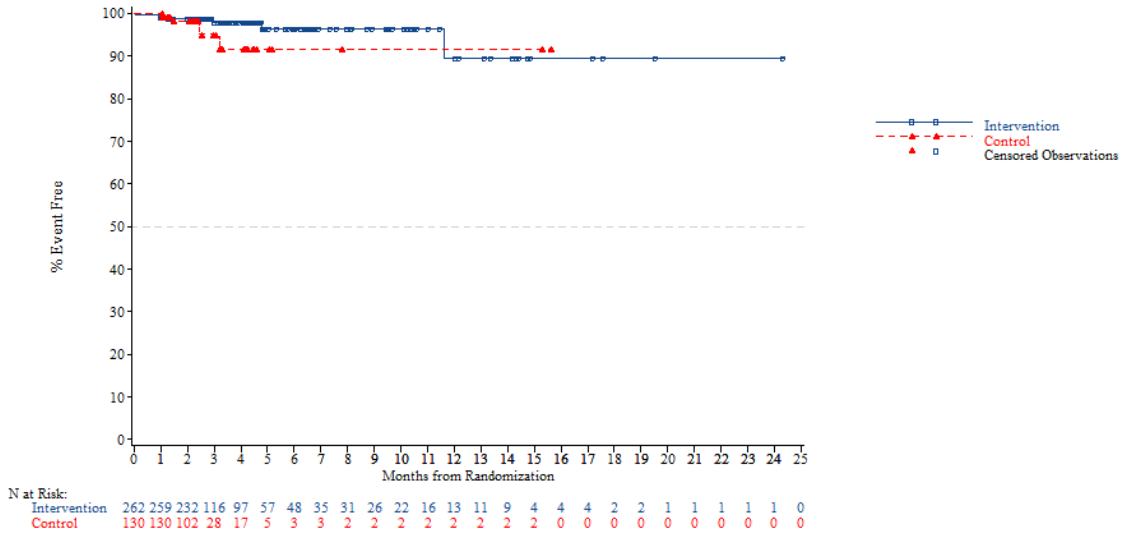
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Haematuria
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

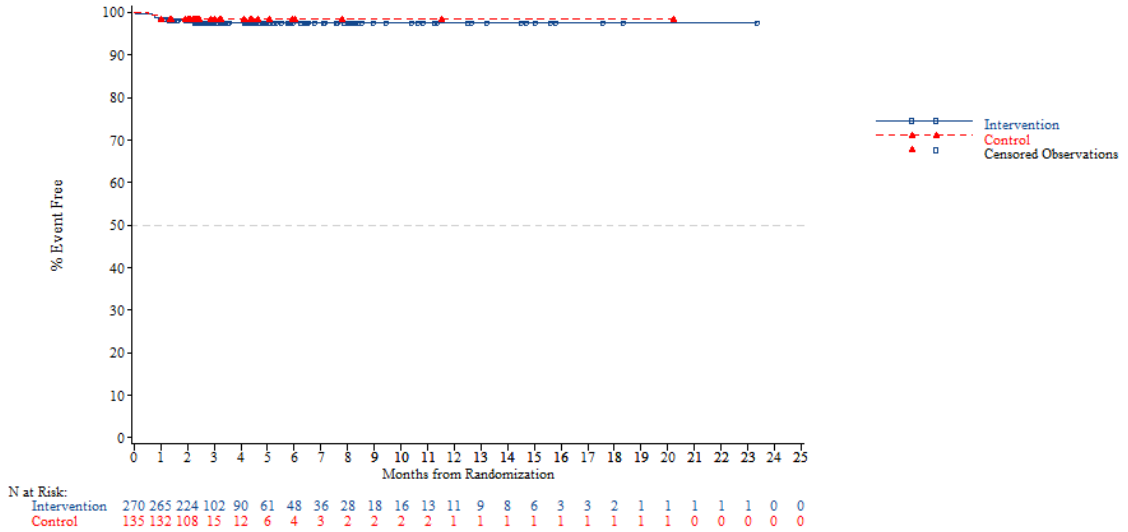


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Haematuria
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

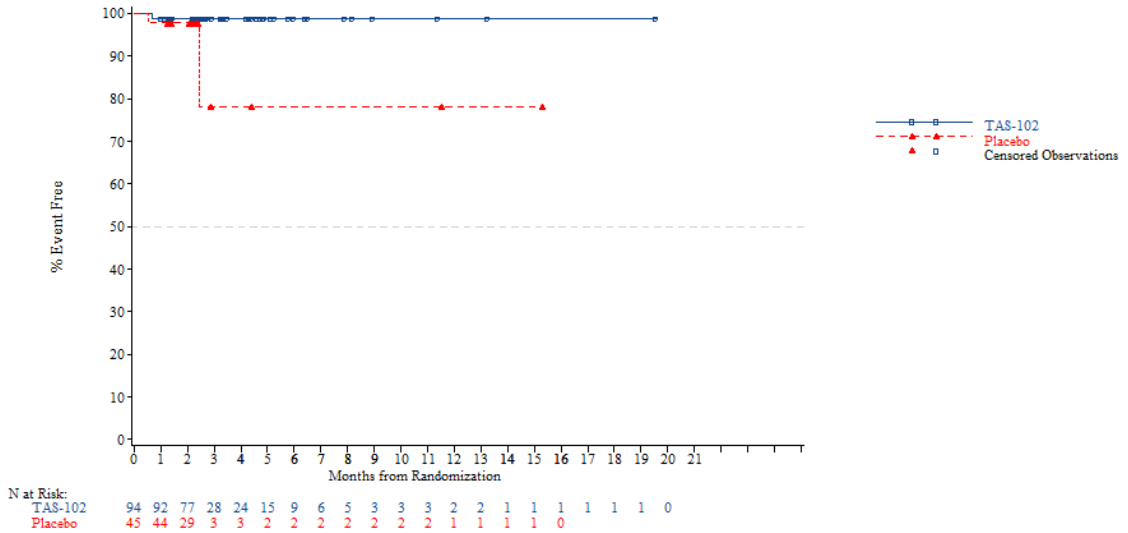
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Haematuria
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

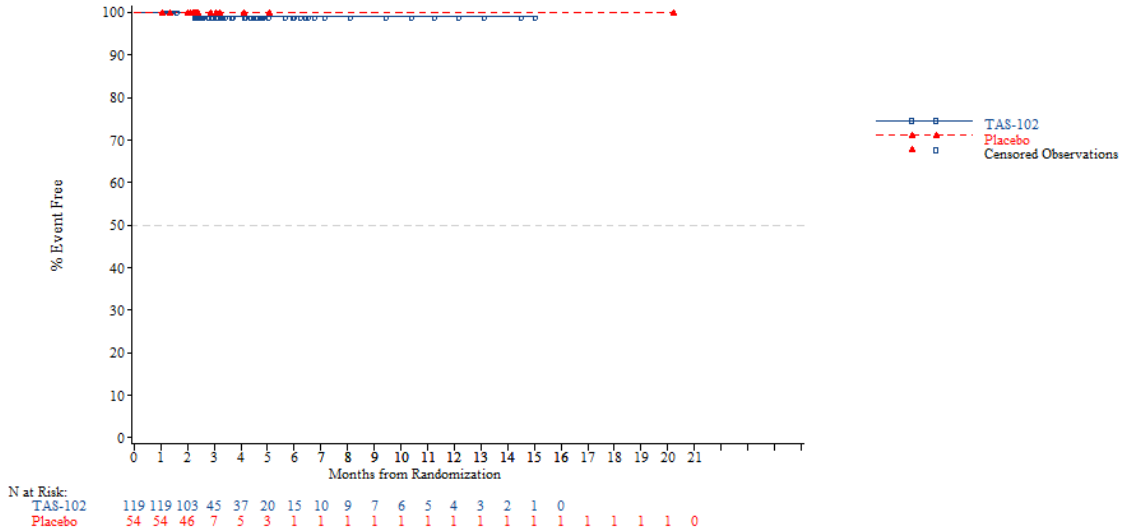


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Haematuria
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

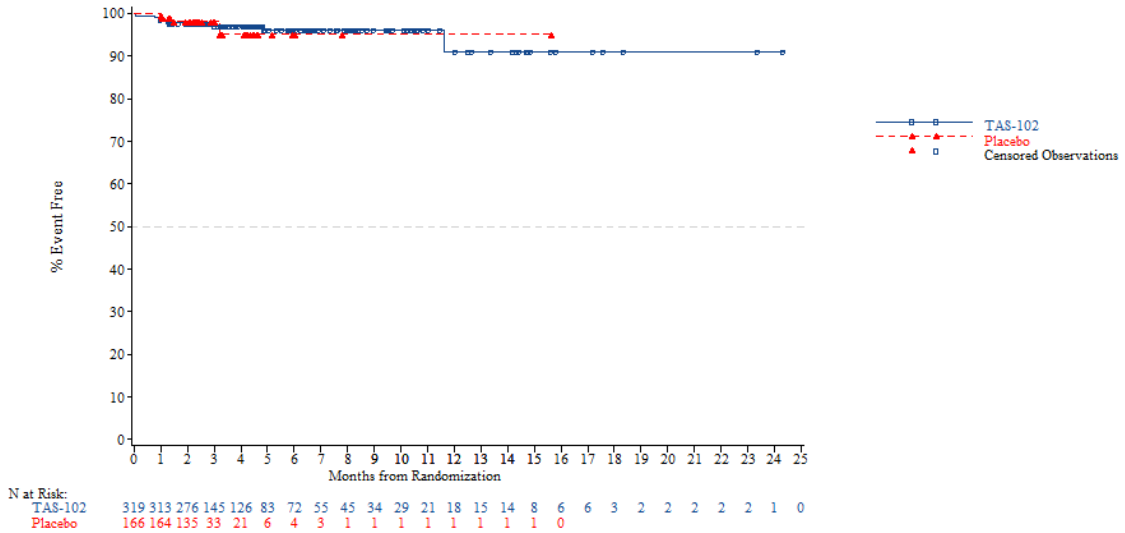
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Haematuria
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

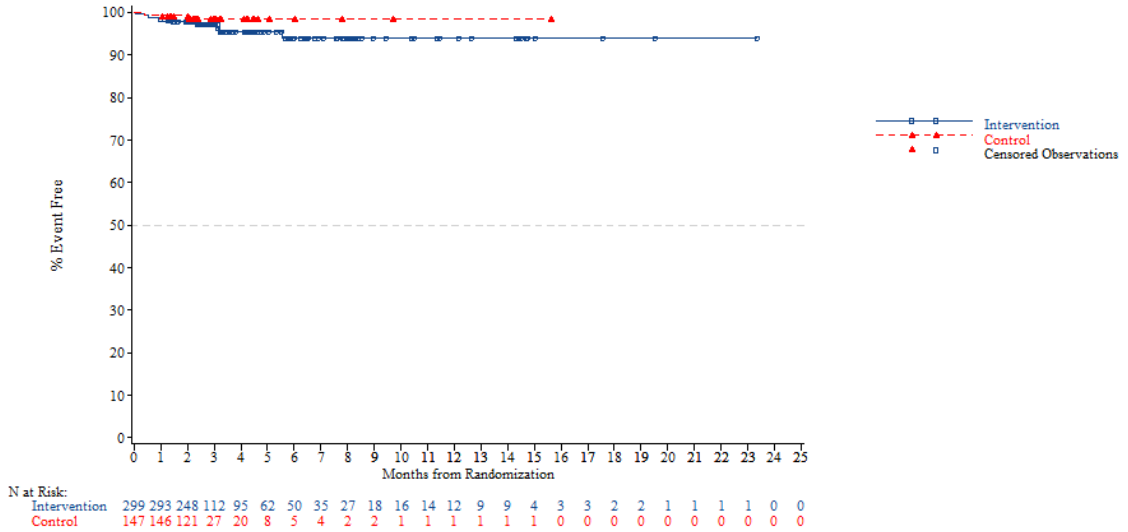


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Haematuria
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

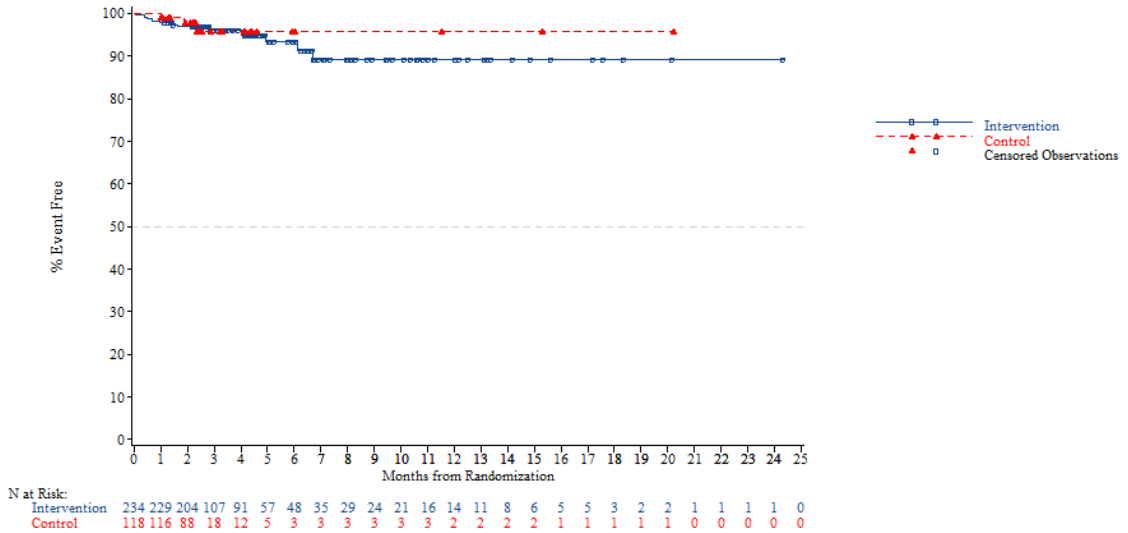
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Proteinuria
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

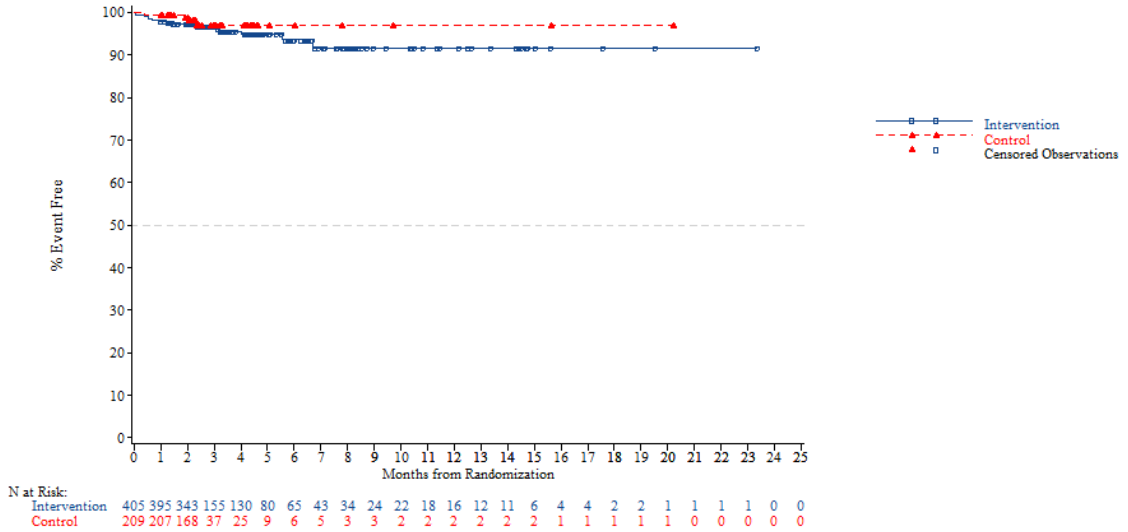


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Proteinuria
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

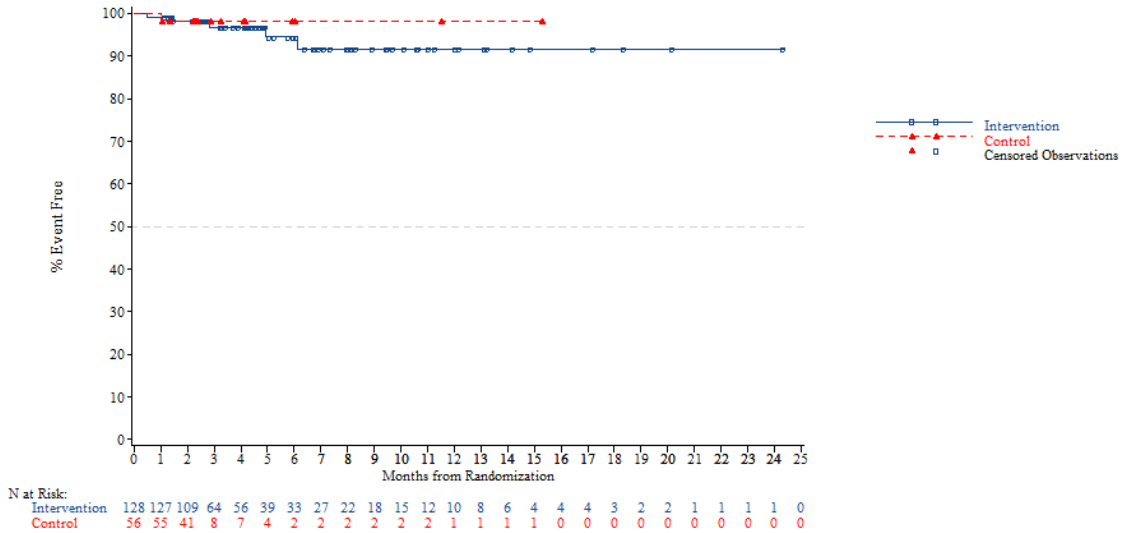
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Proteinuria
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

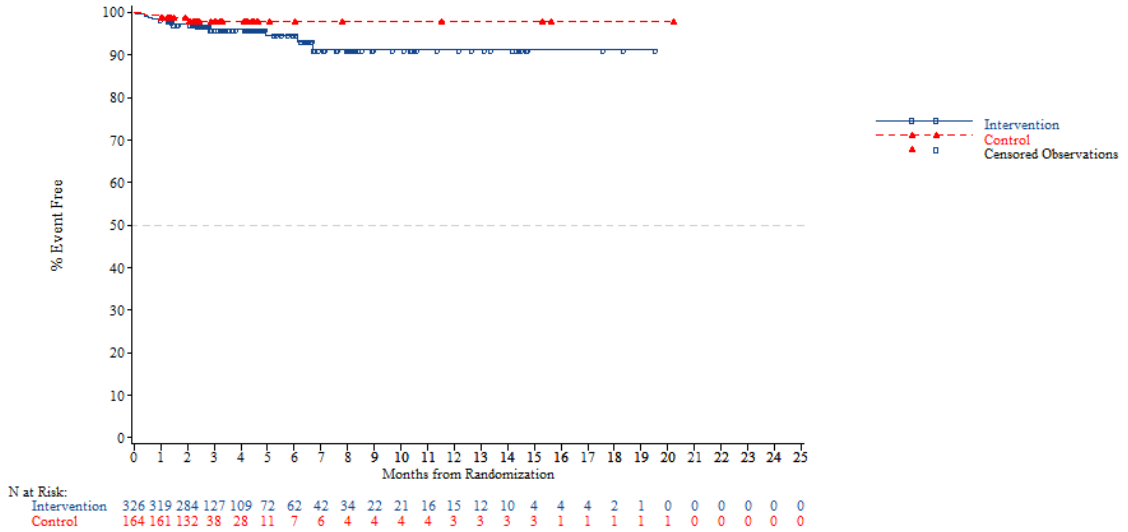


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Proteinuria
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

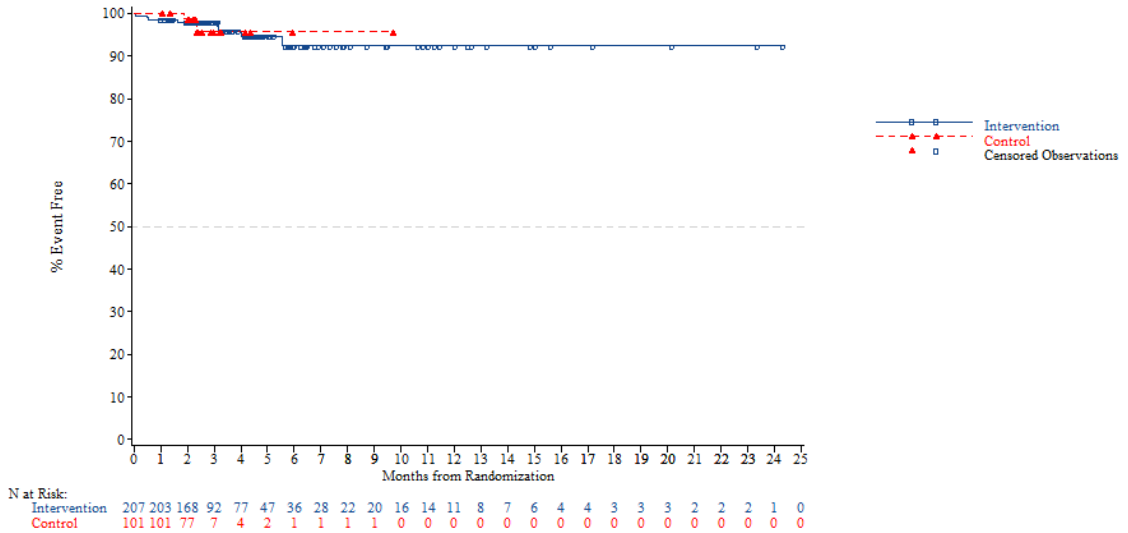
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Proteinuria
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

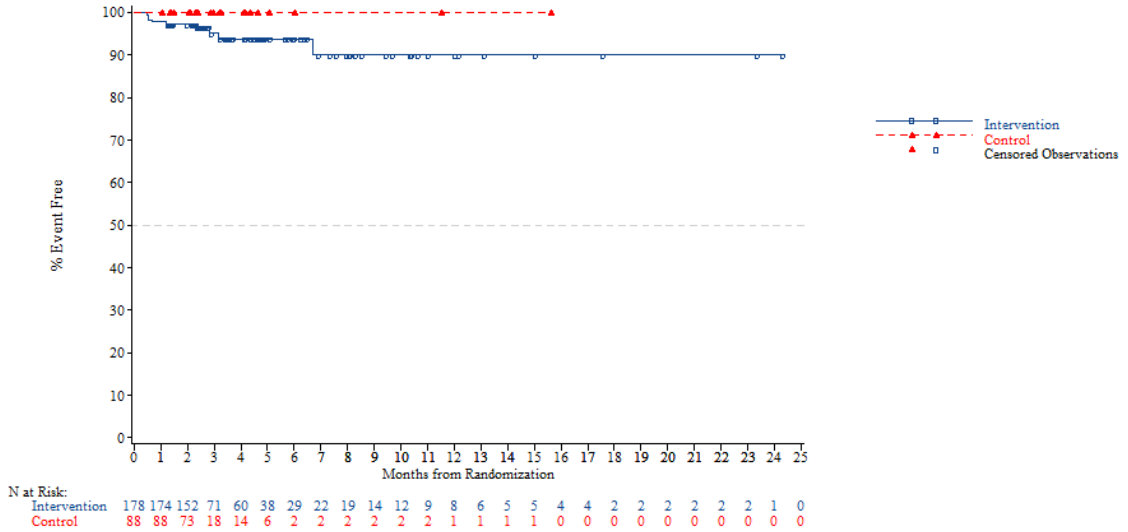


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Proteinuria
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

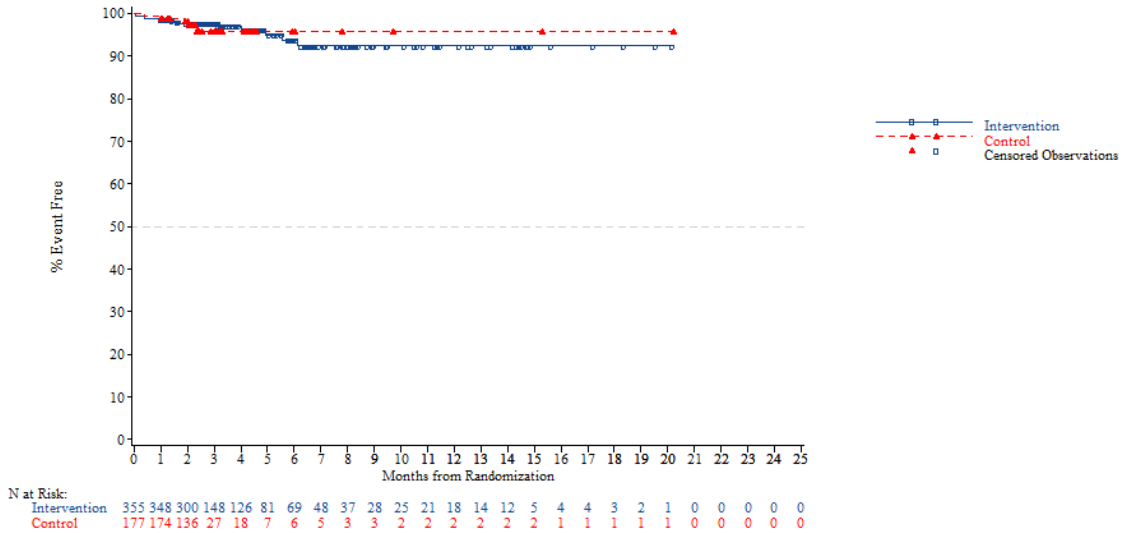
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Proteinuria
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

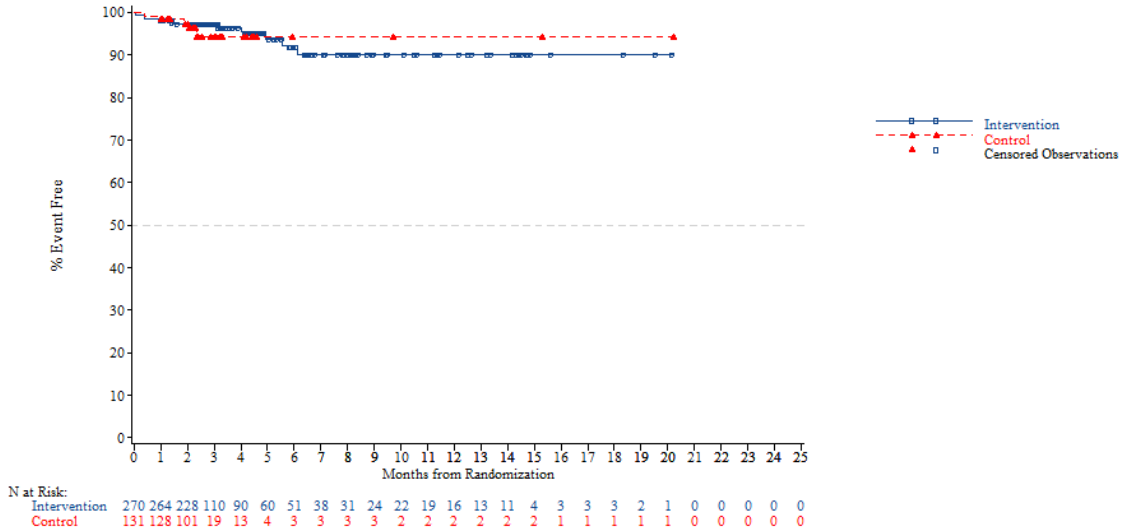


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Proteinuria
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

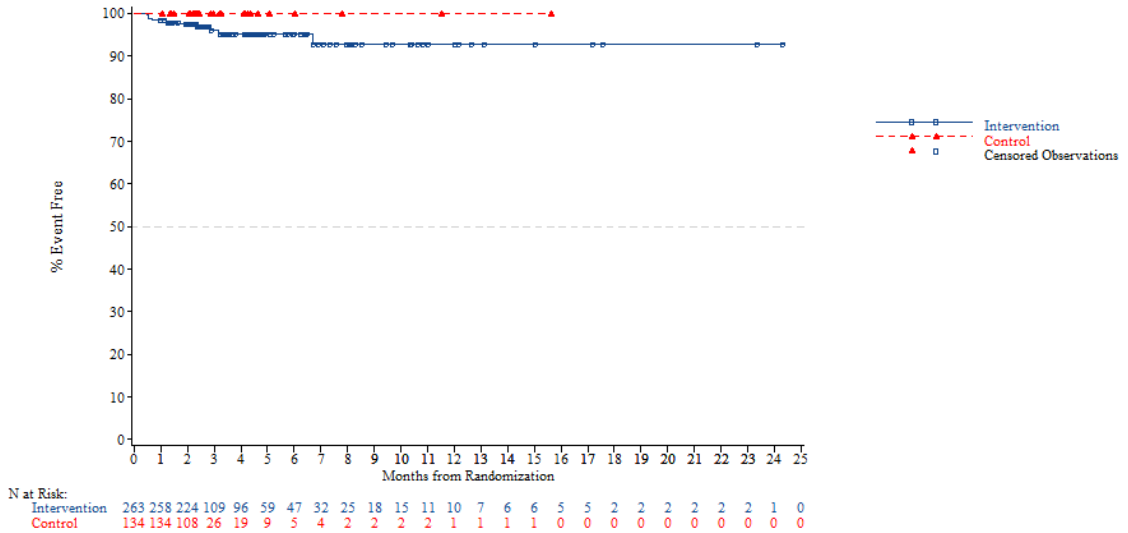
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Proteinuria
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

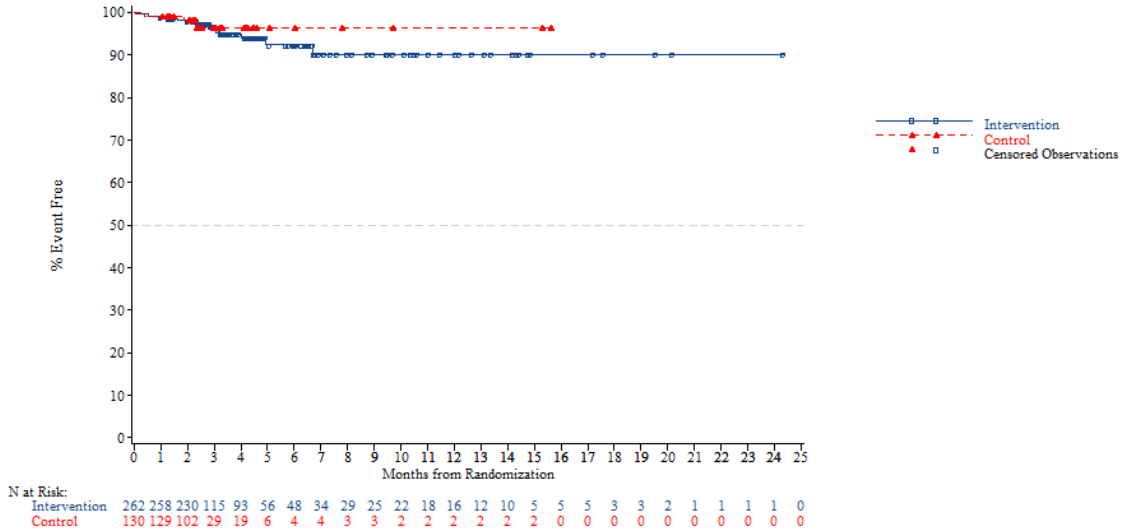


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Proteinuria
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

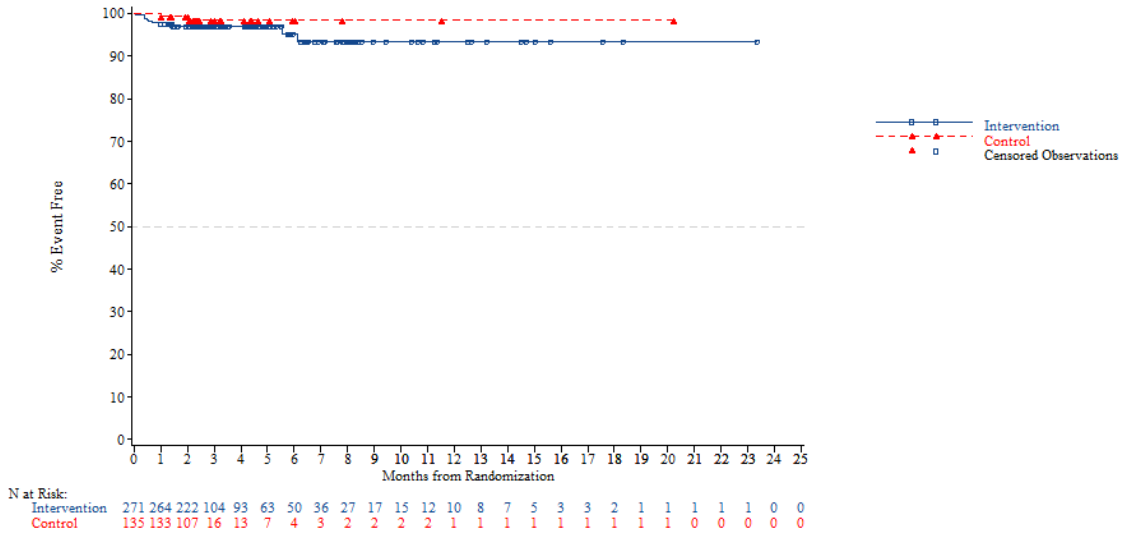
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Proteinuria
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

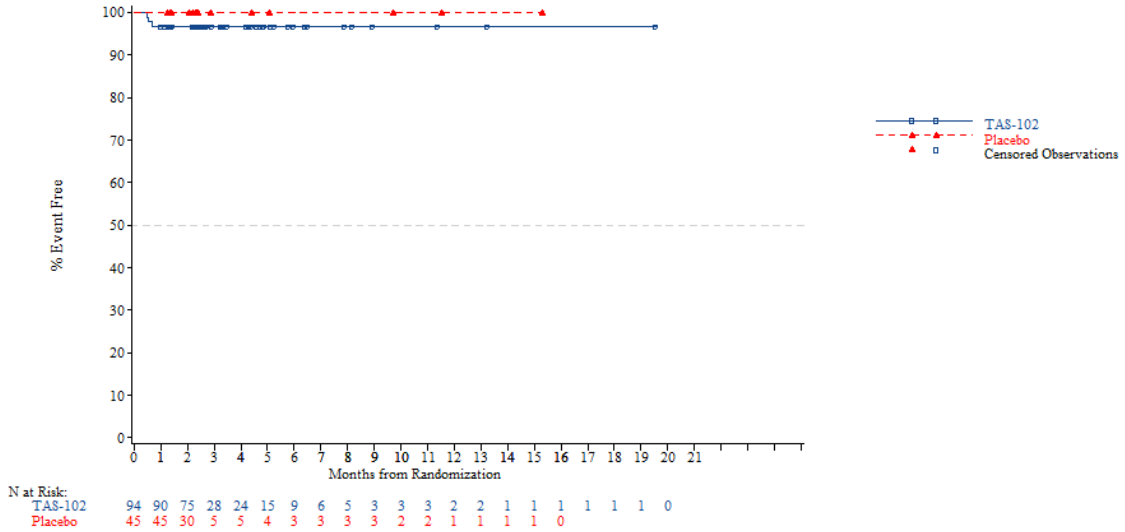


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Proteinuria
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

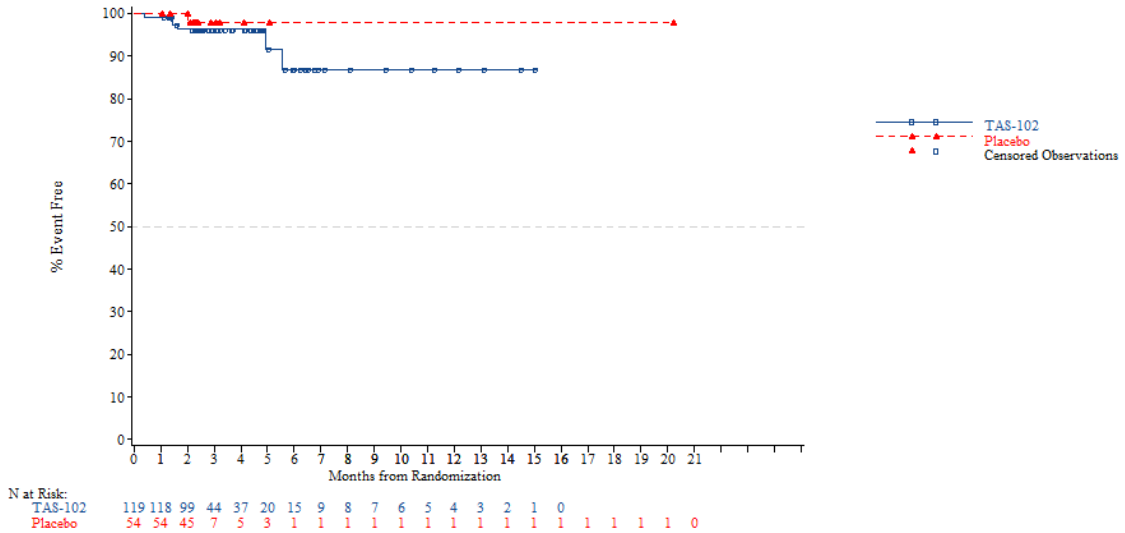
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Proteinuria
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

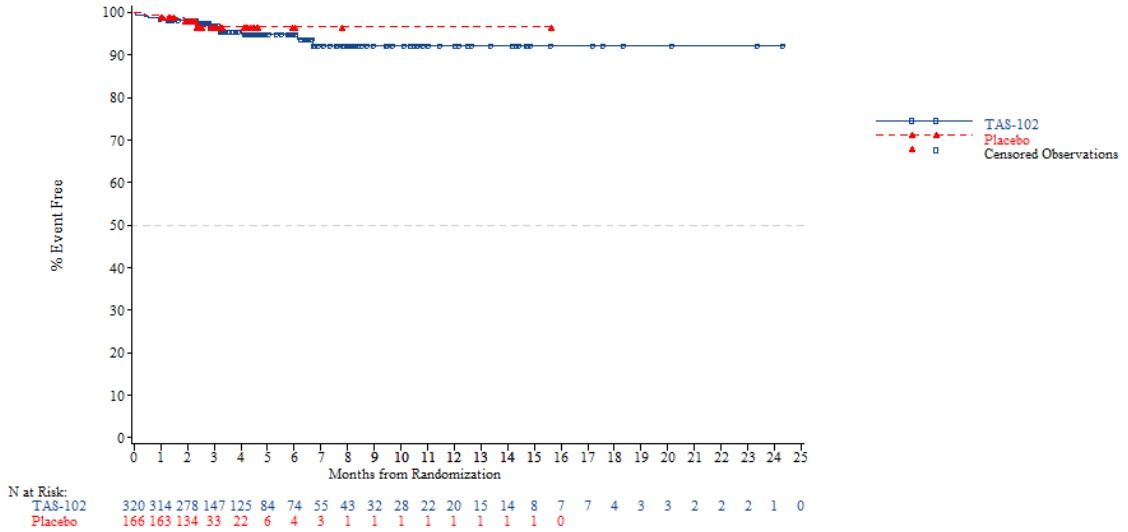


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Proteinuria
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

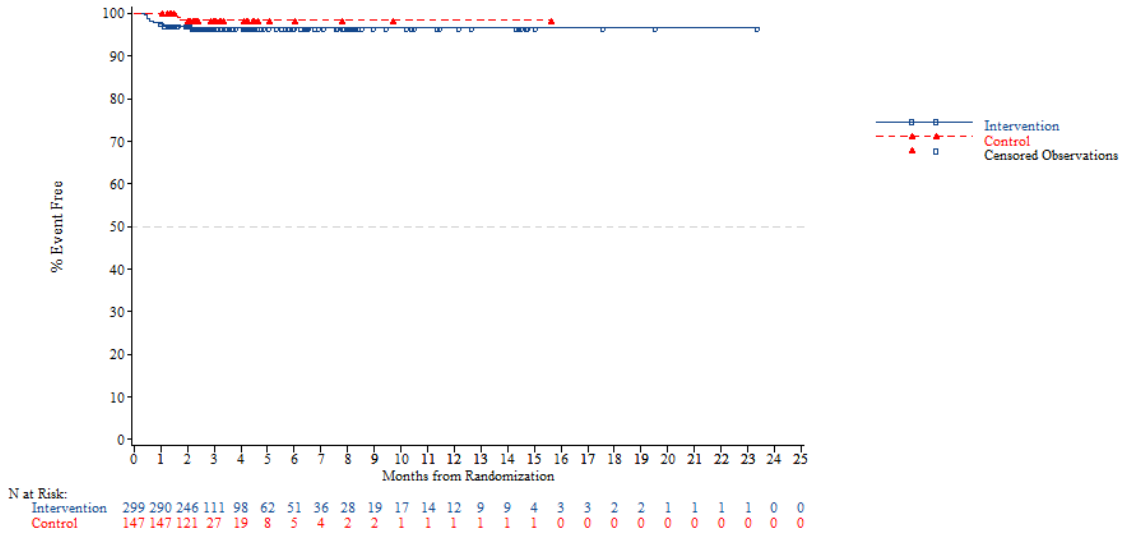
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Proteinuria
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

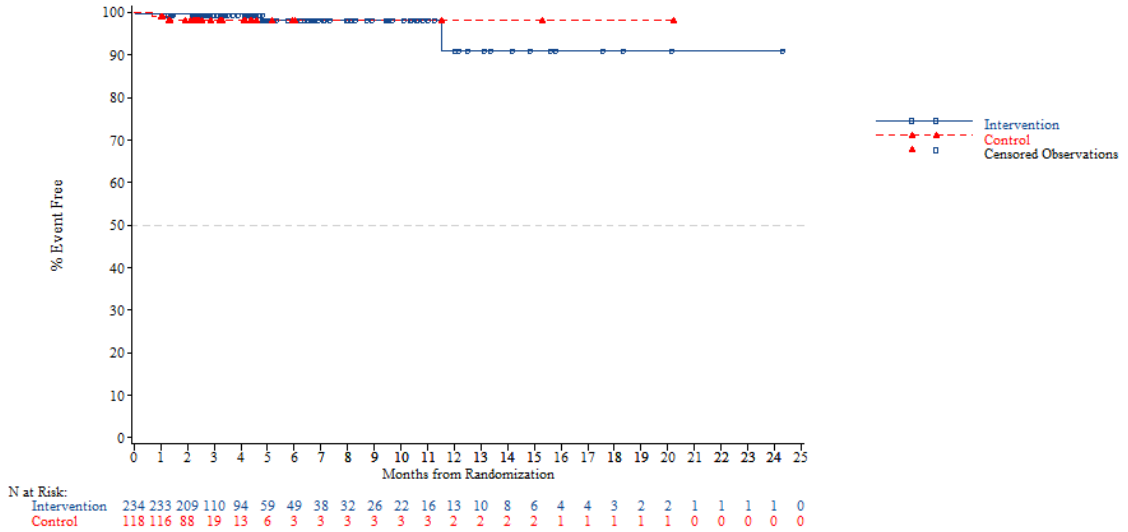


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Reproductive system and breast disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

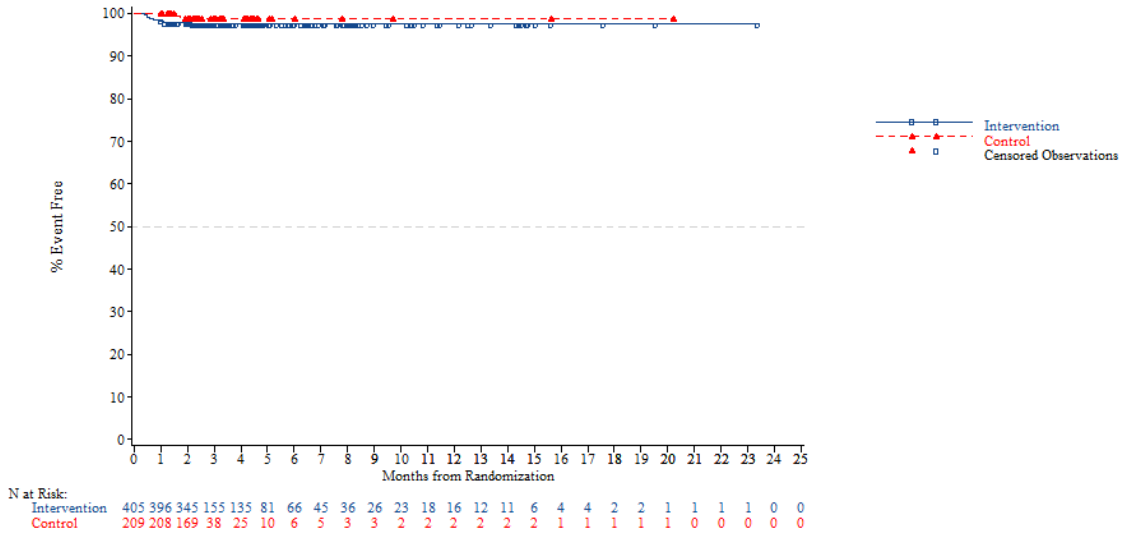
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Reproductive system and breast disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

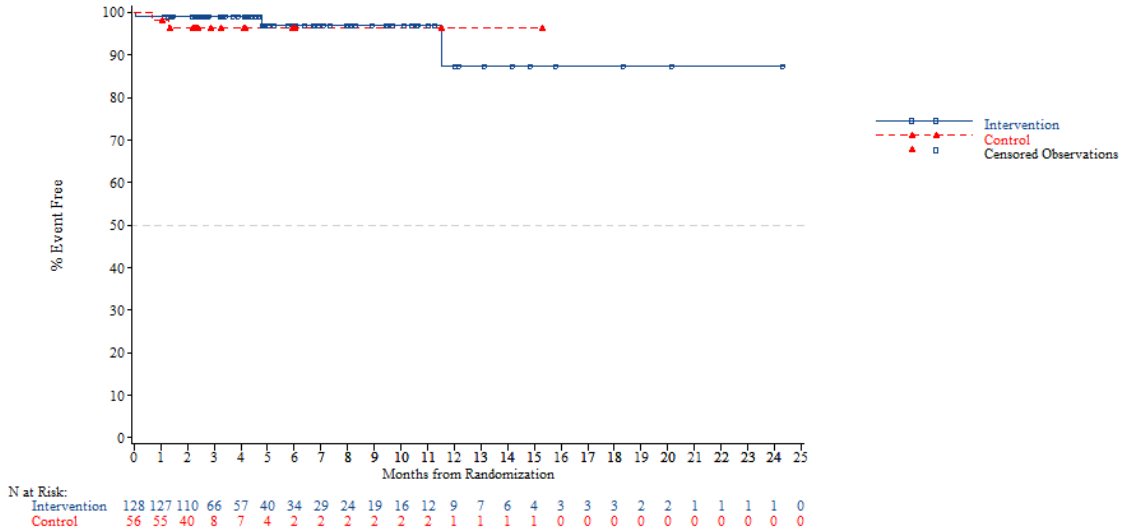


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Reproductive system and breast disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

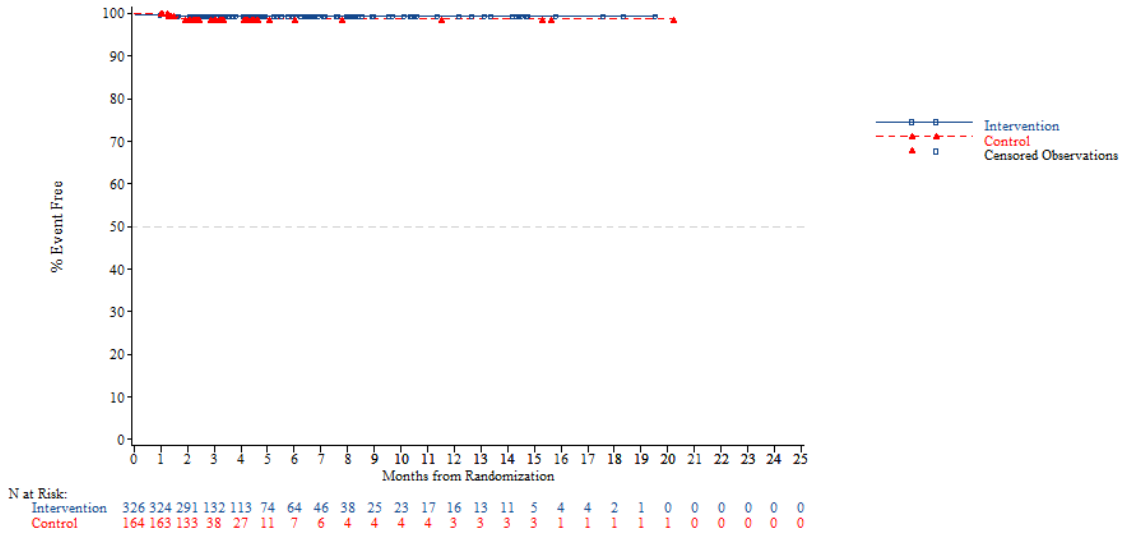
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Reproductive system and breast disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

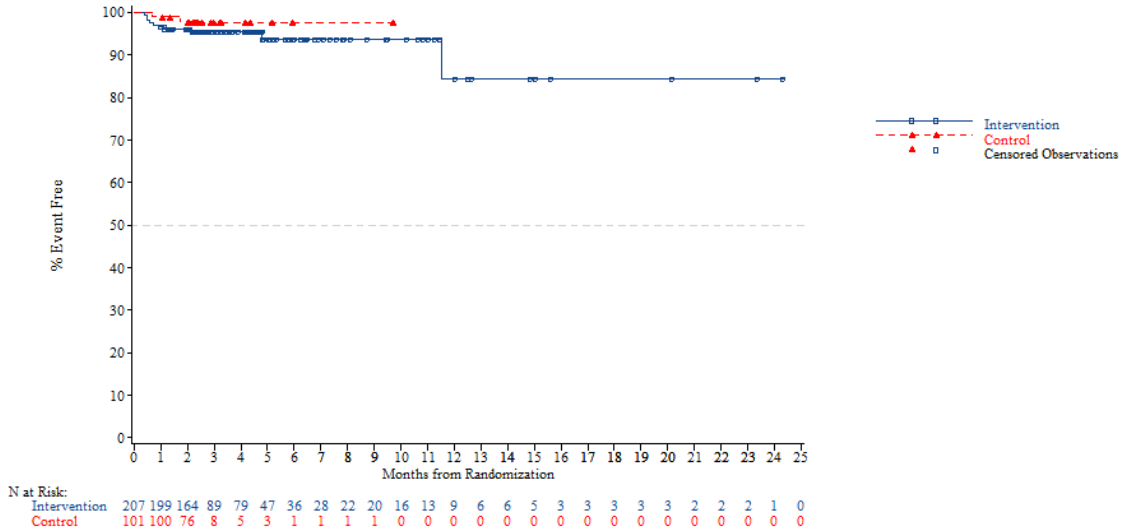


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Reproductive system and breast disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

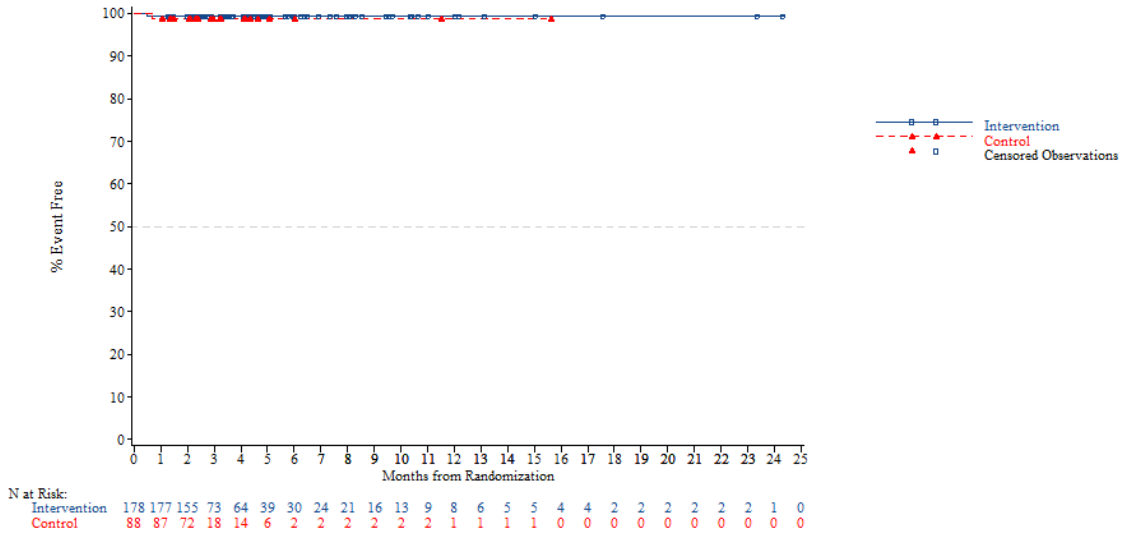
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Reproductive system and breast disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

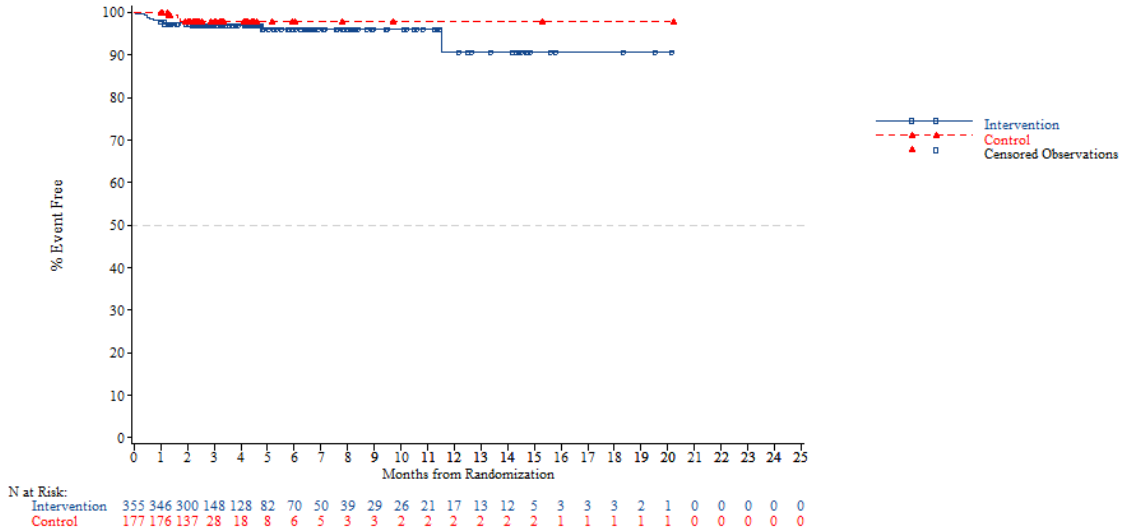


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Reproductive system and breast disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

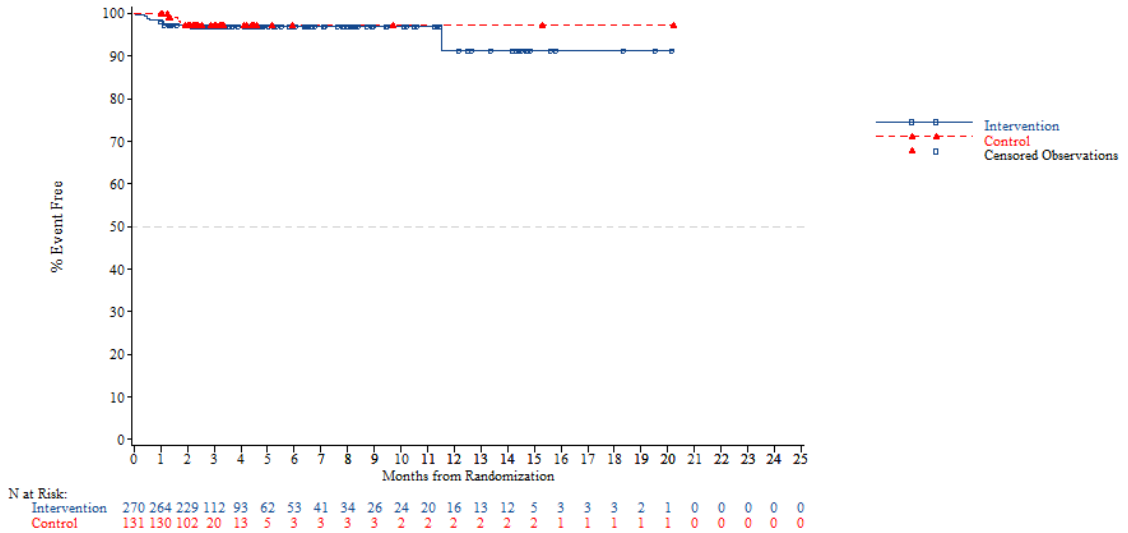
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Reproductive system and breast disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

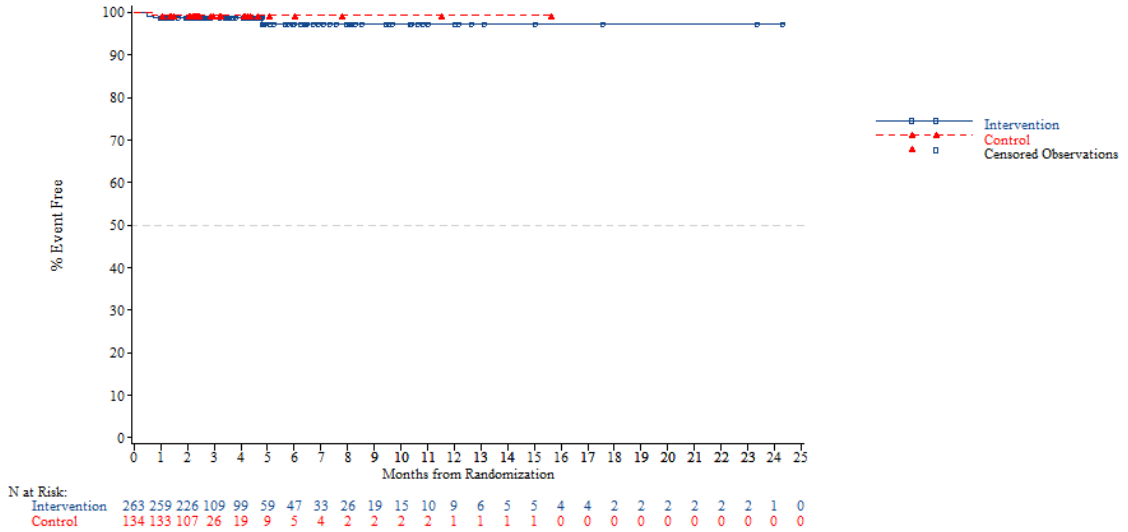


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Reproductive system and breast disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

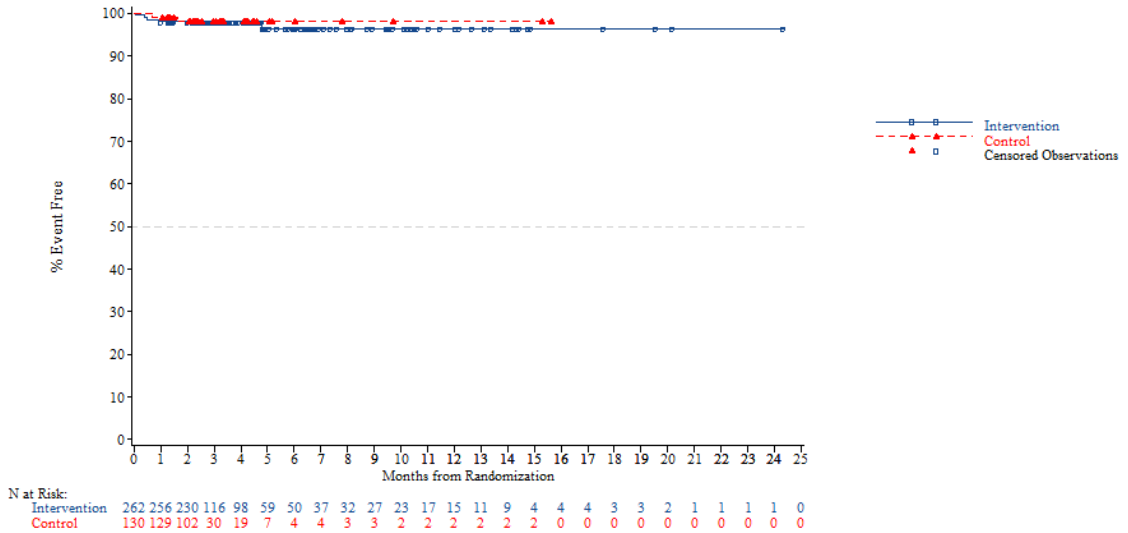
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Reproductive system and breast disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

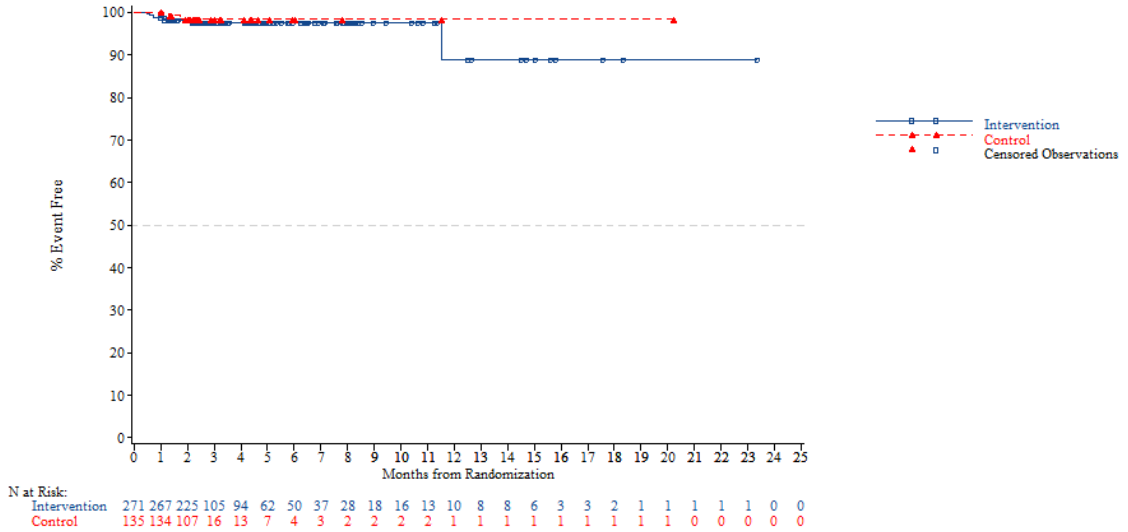


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Reproductive system and breast disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

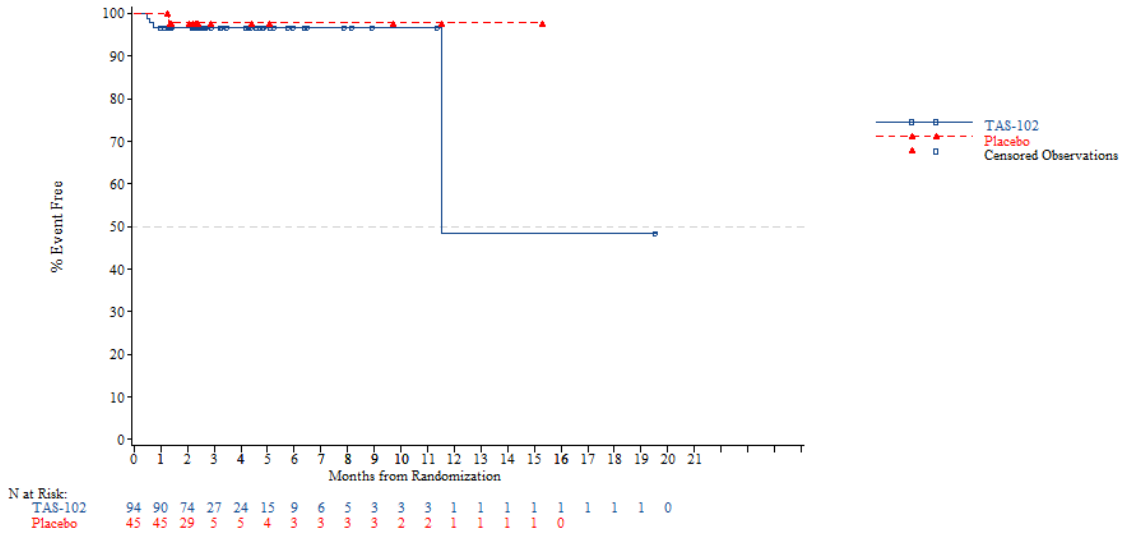
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Reproductive system and breast disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

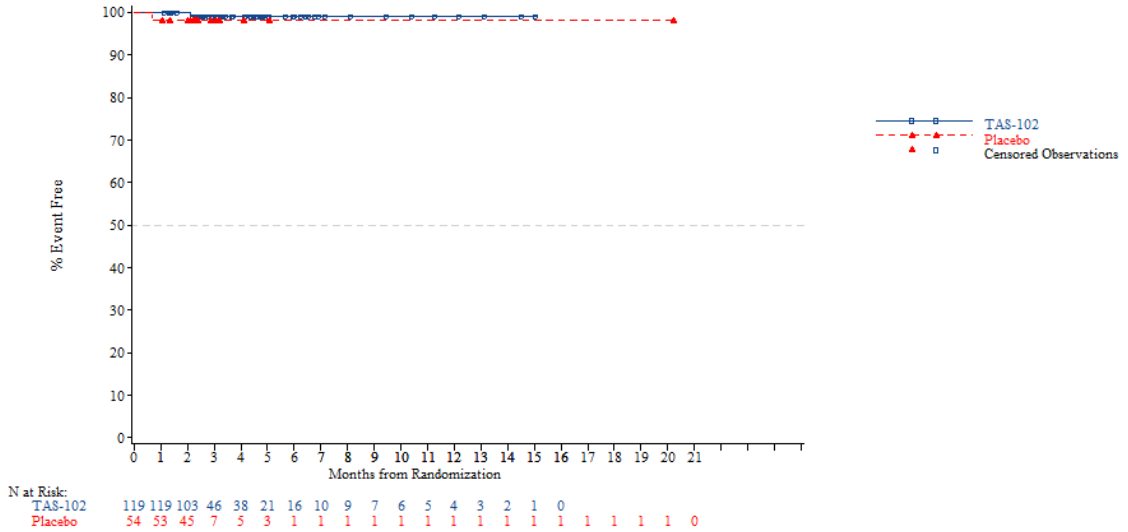


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Reproductive system and breast disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

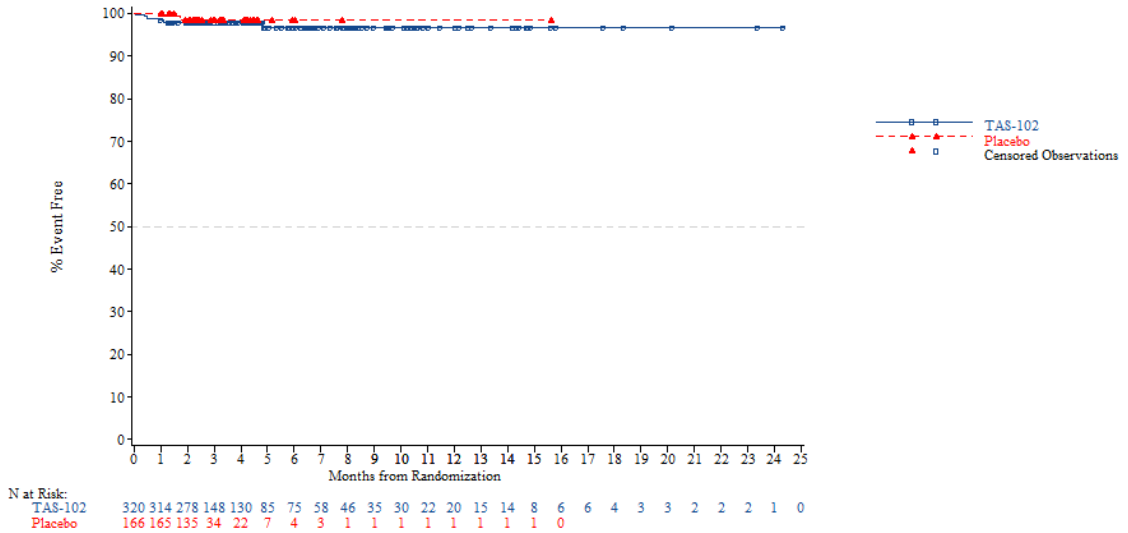
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Reproductive system and breast disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

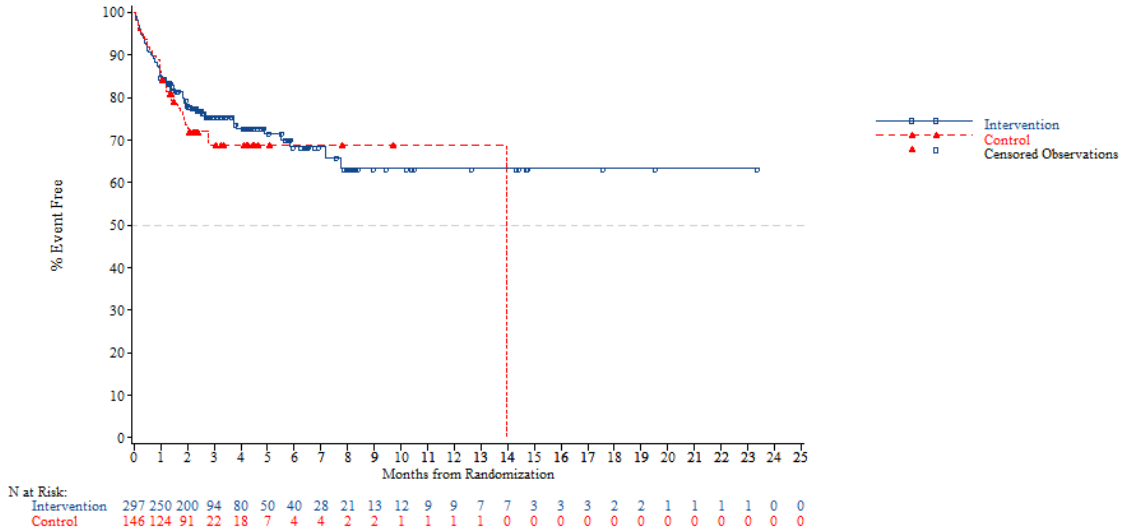


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Reproductive system and breast disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

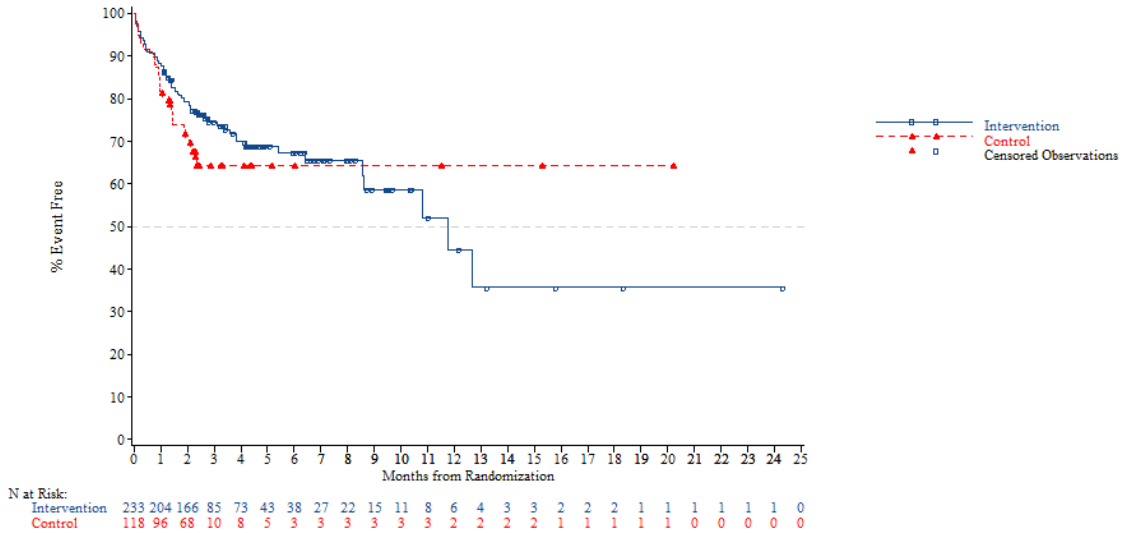
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

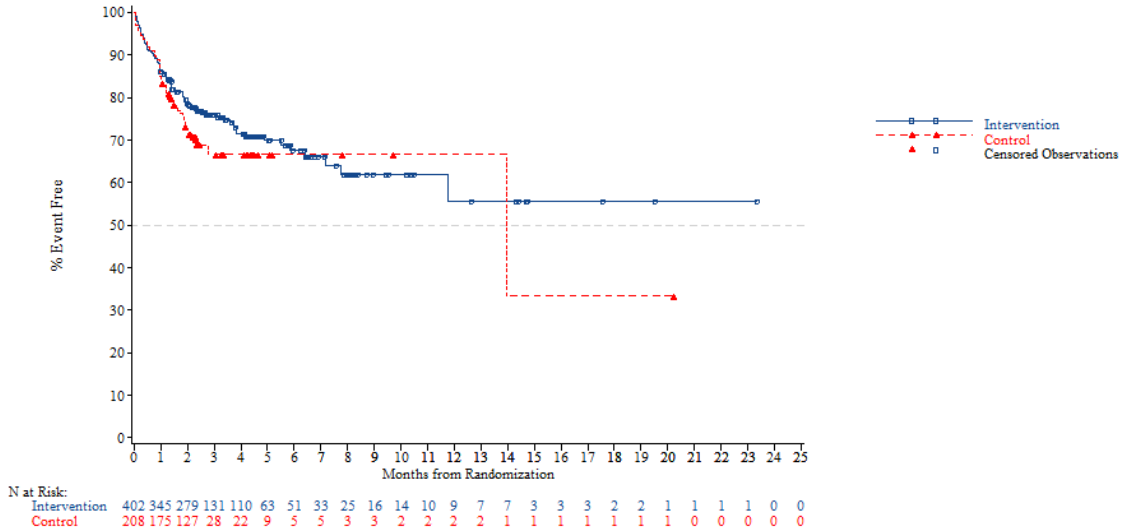


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

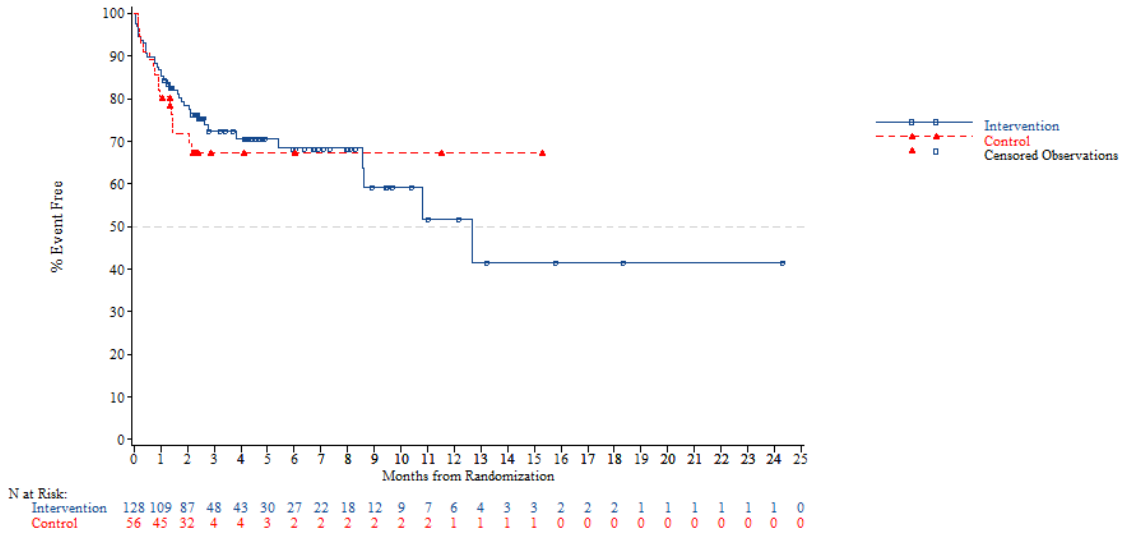
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

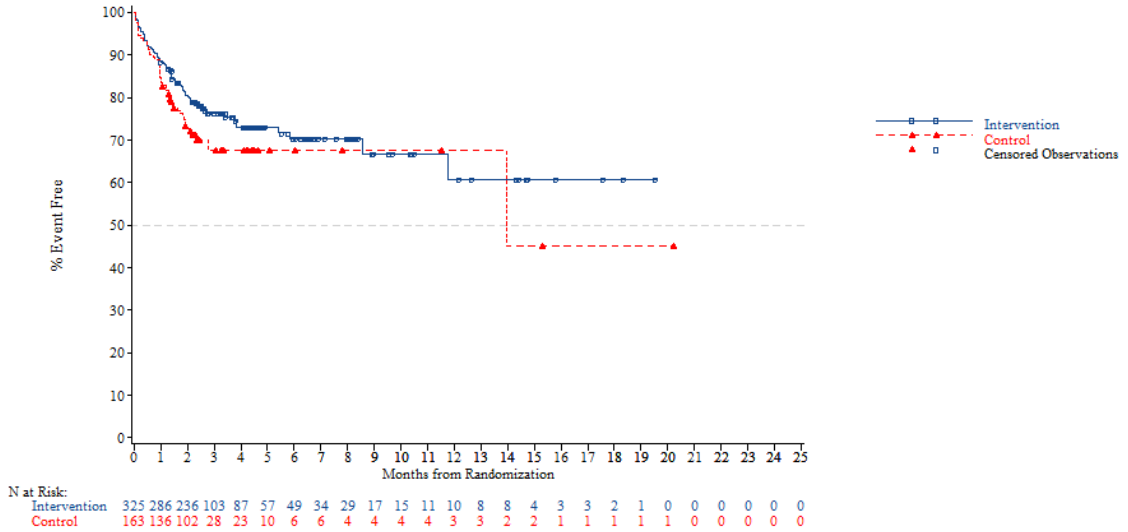


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

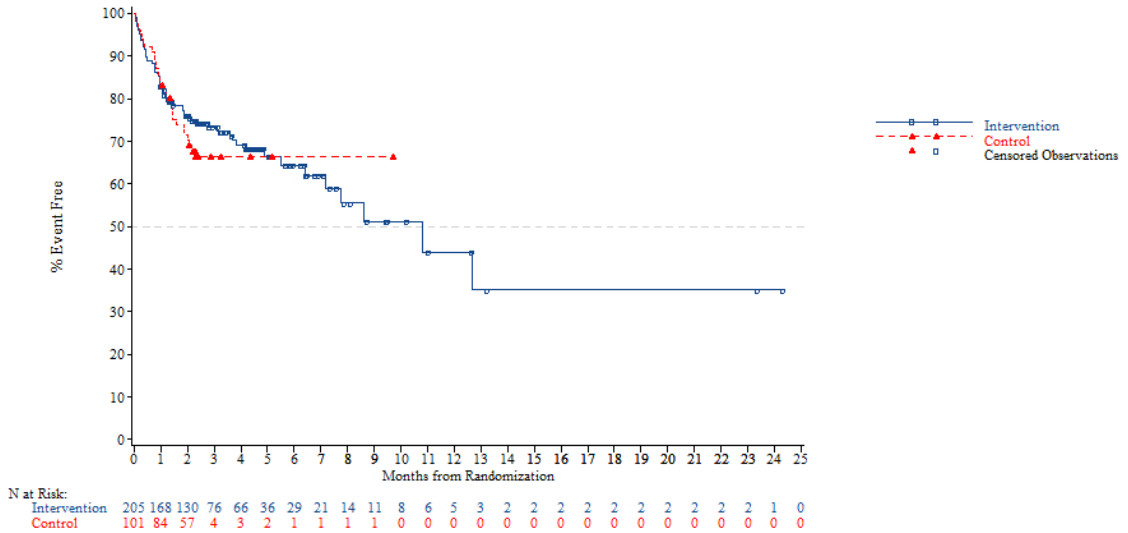
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

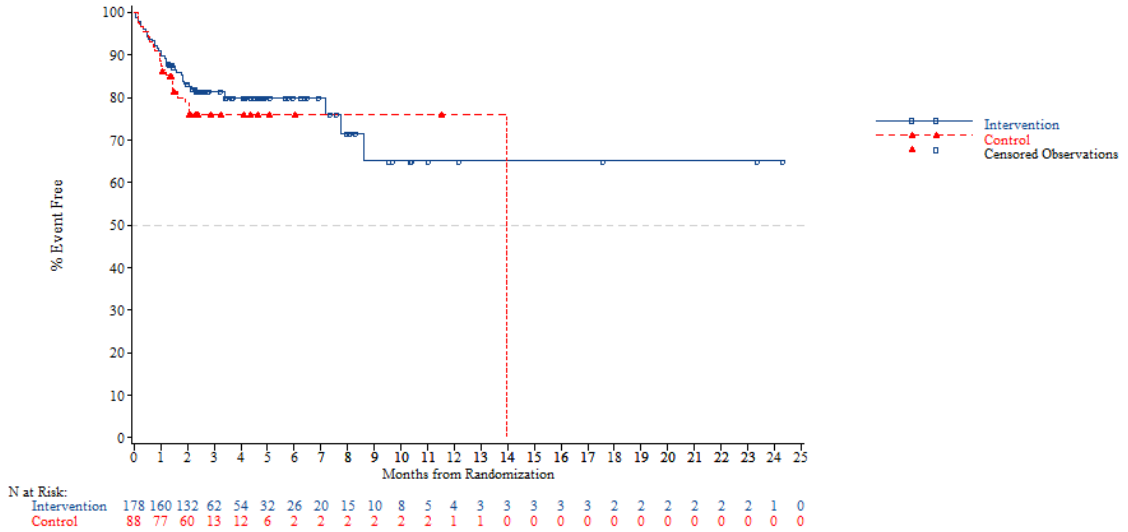


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

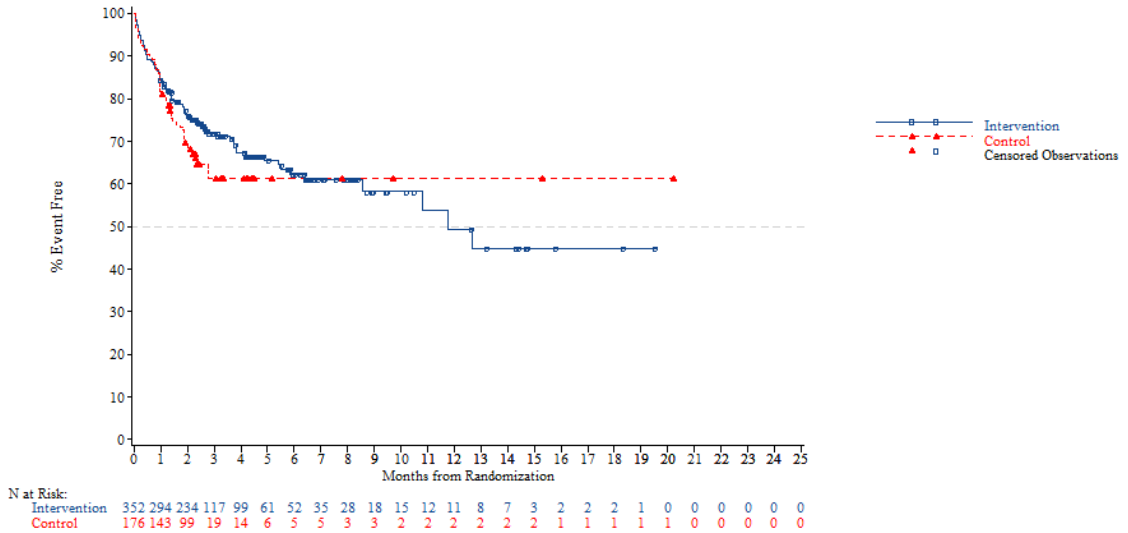
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

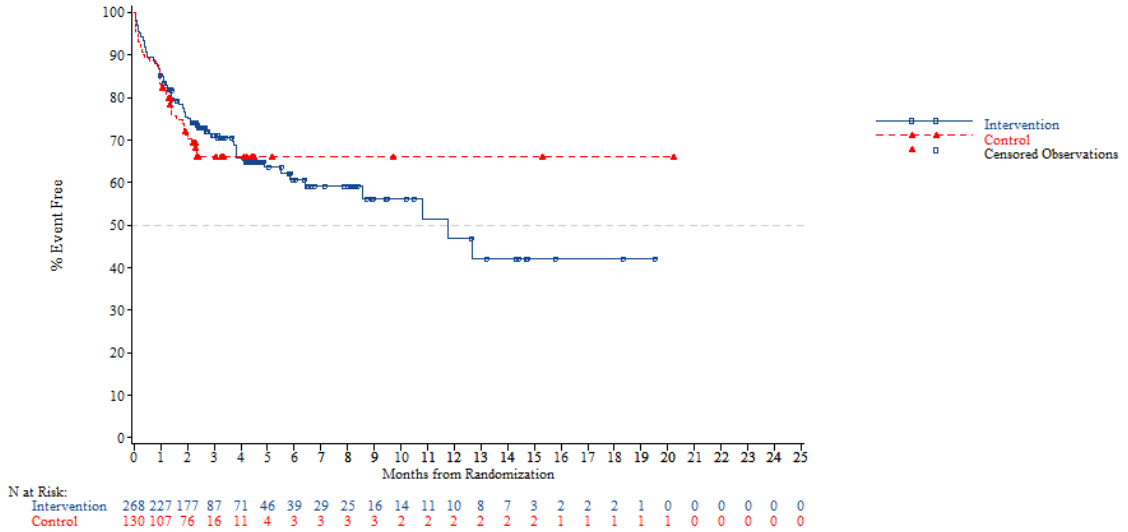


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

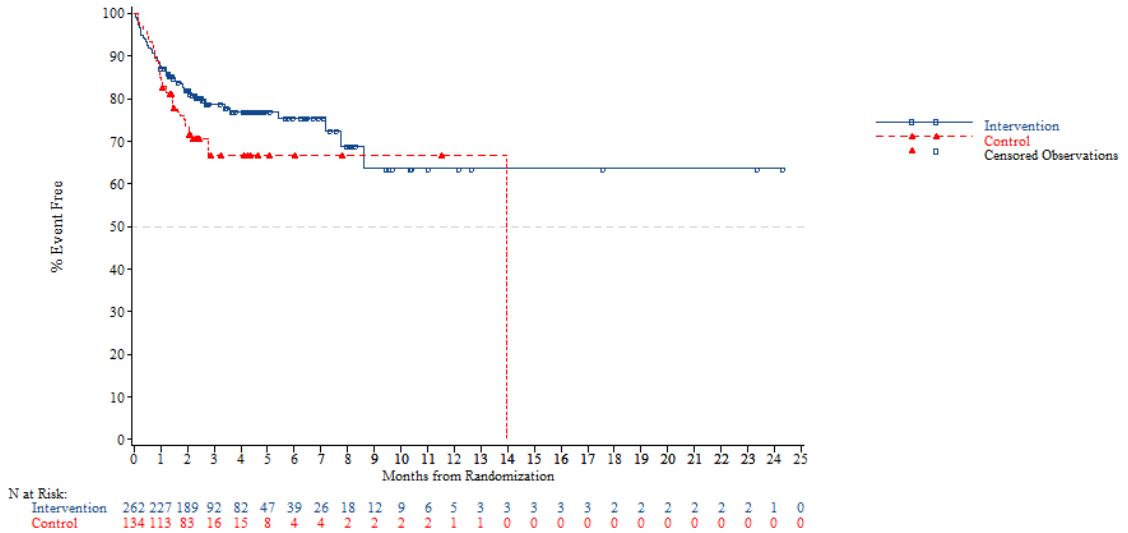
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

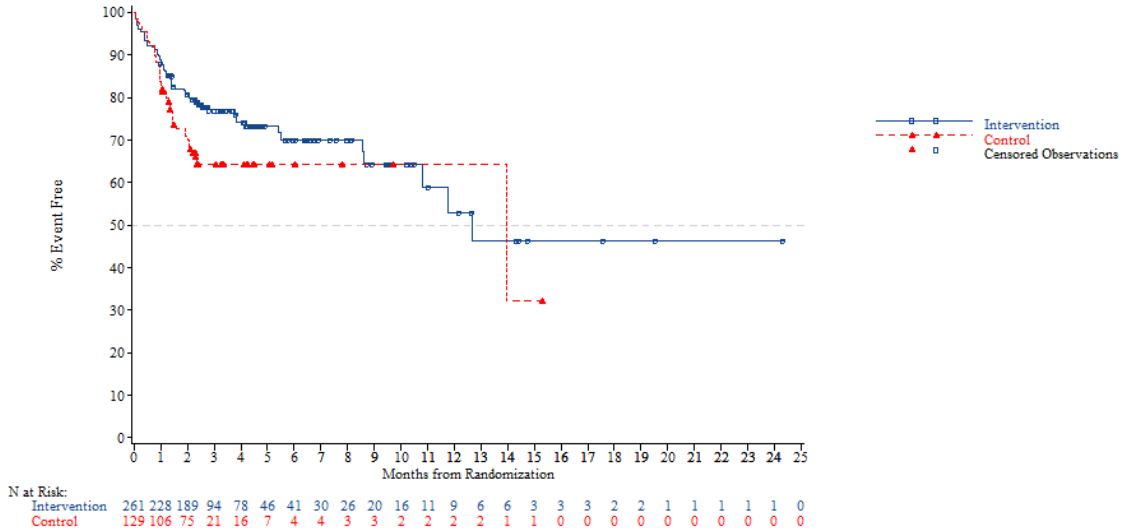


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

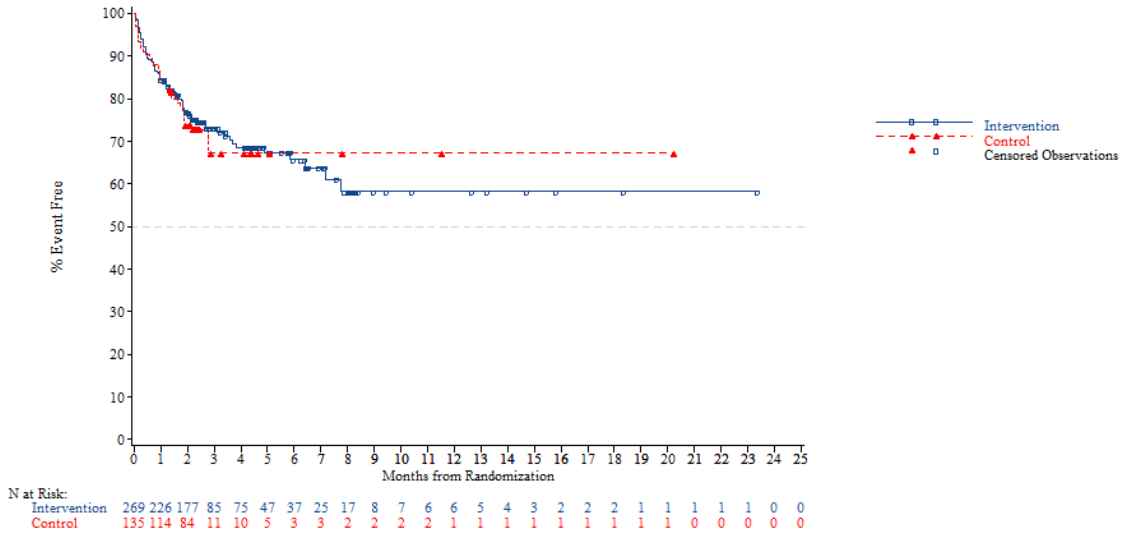
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

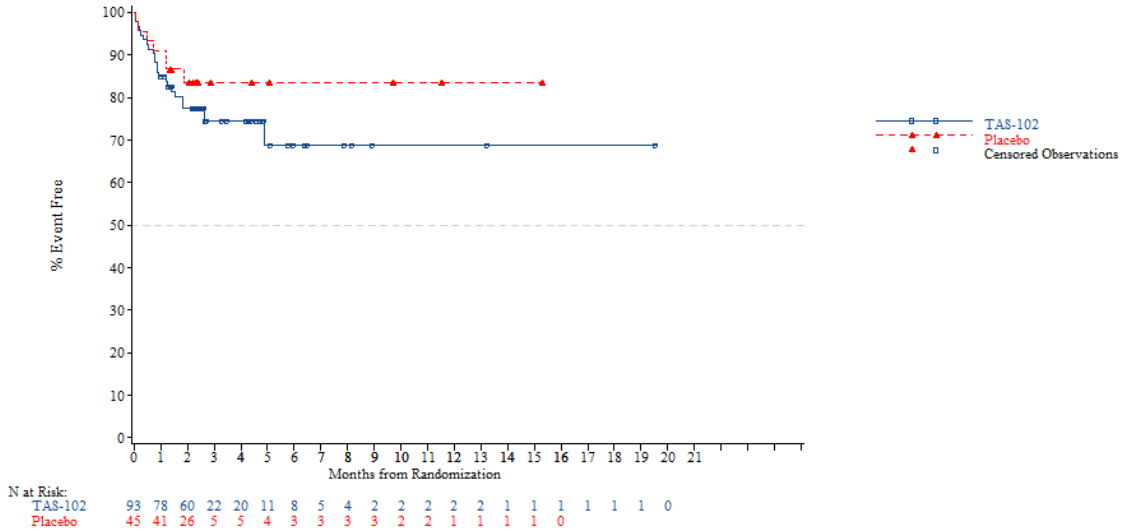


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

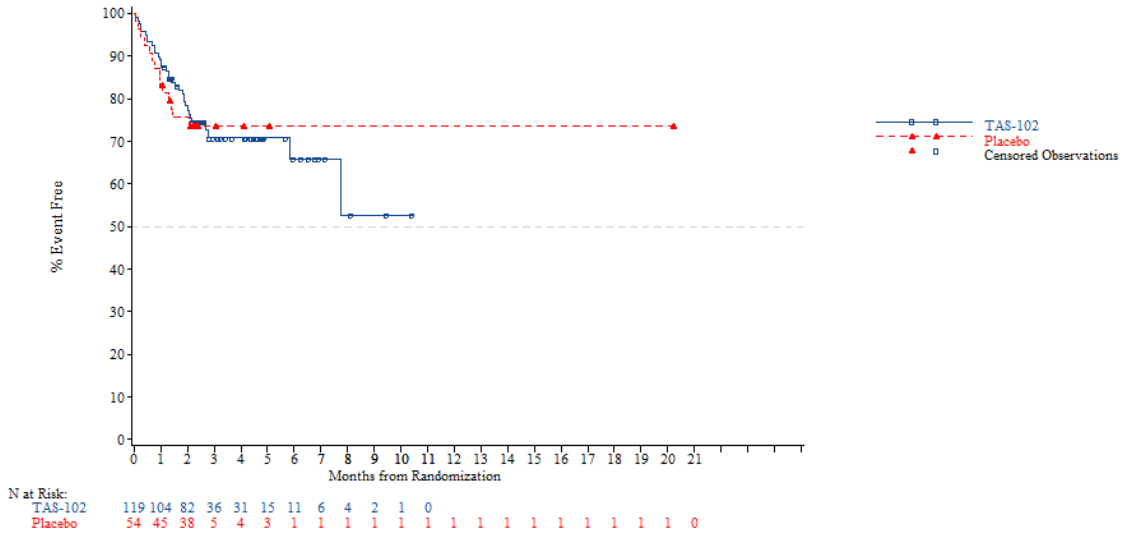
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

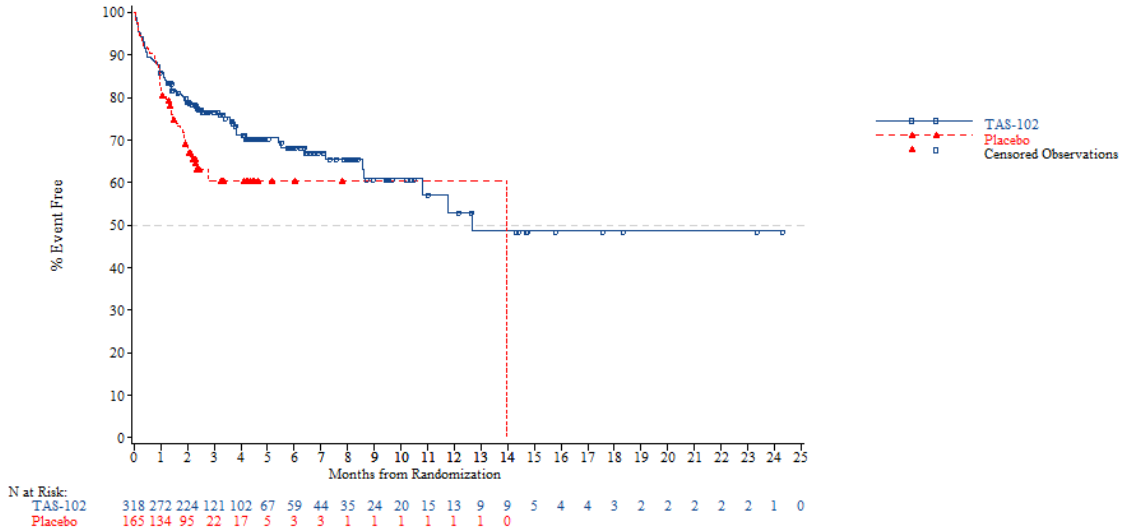


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

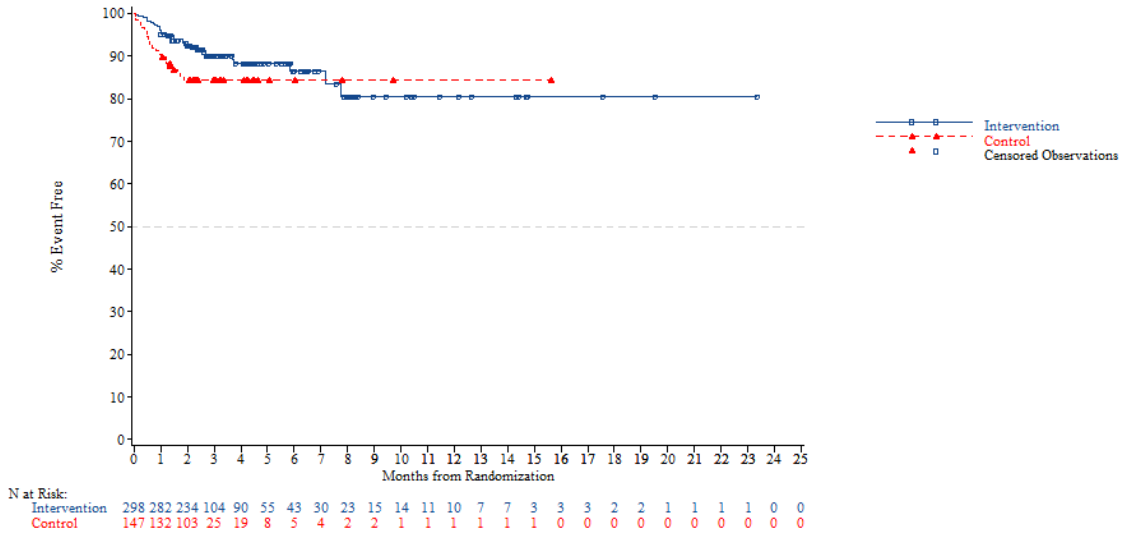
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

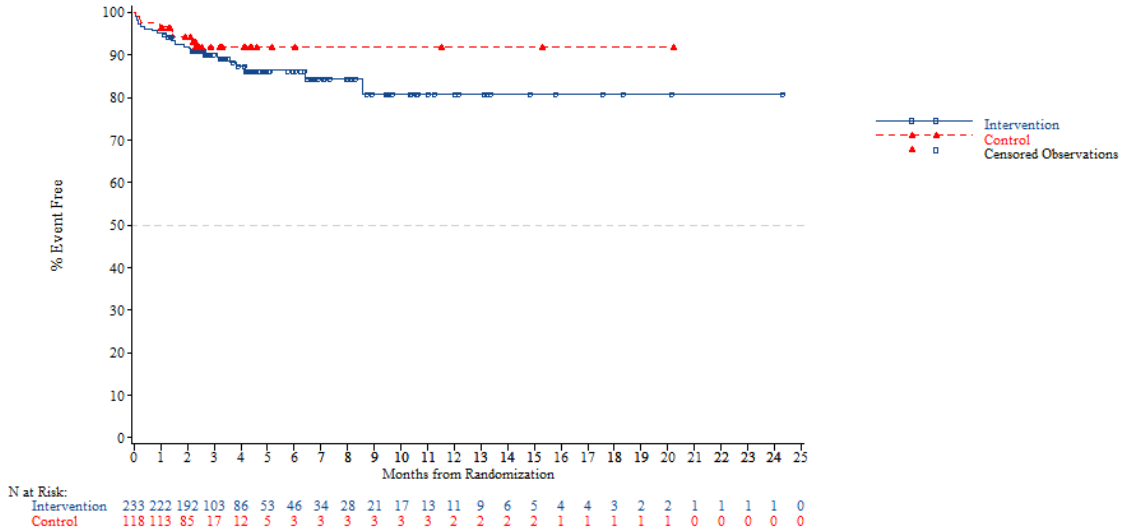


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

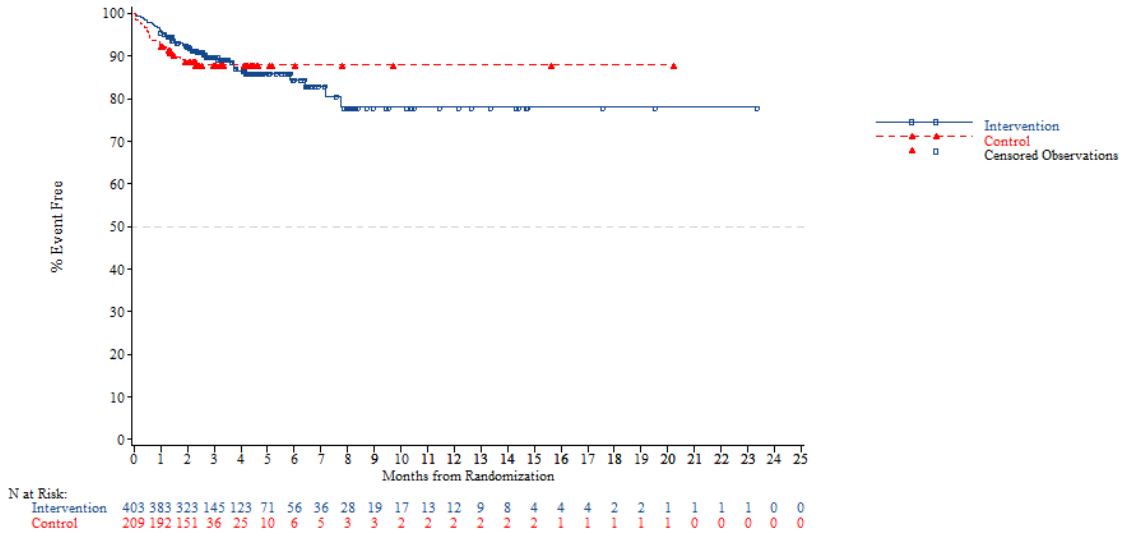
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

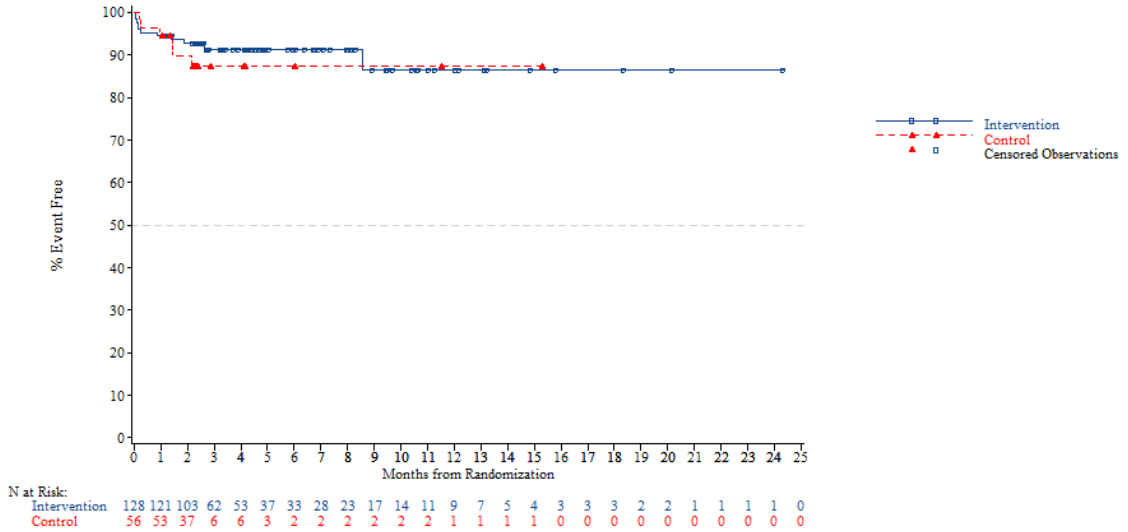


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

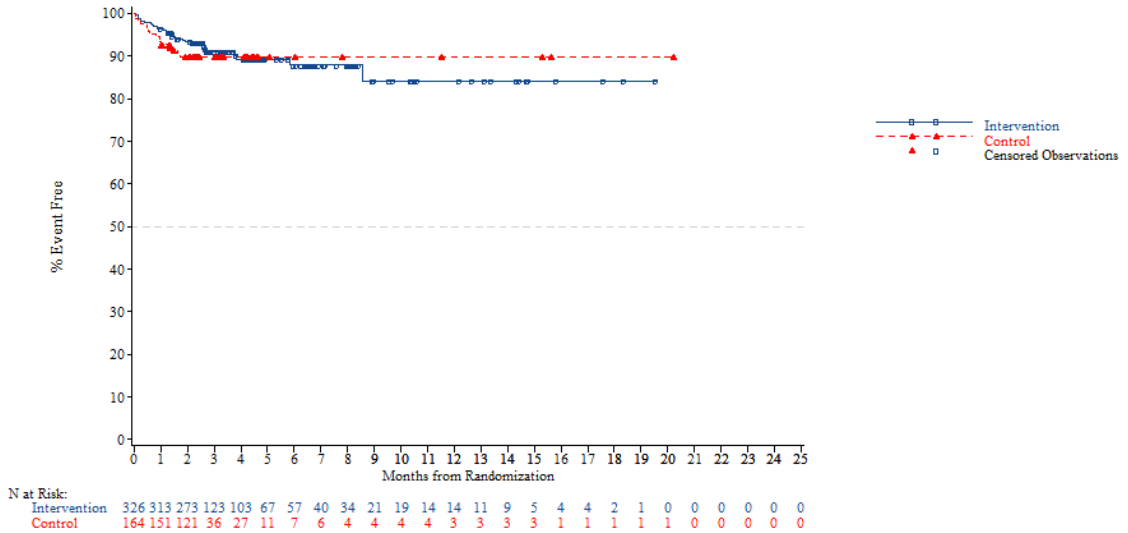
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

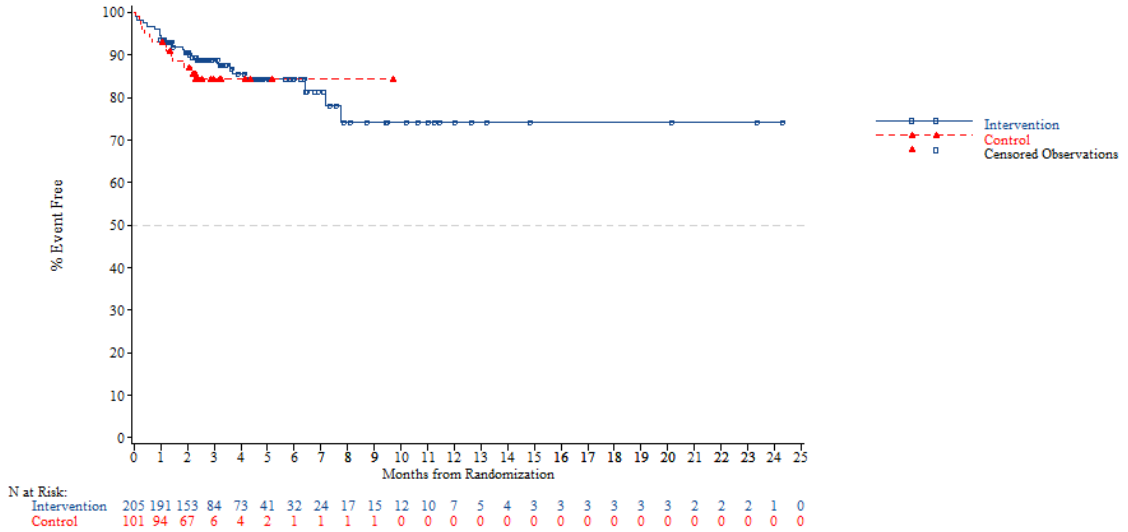


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

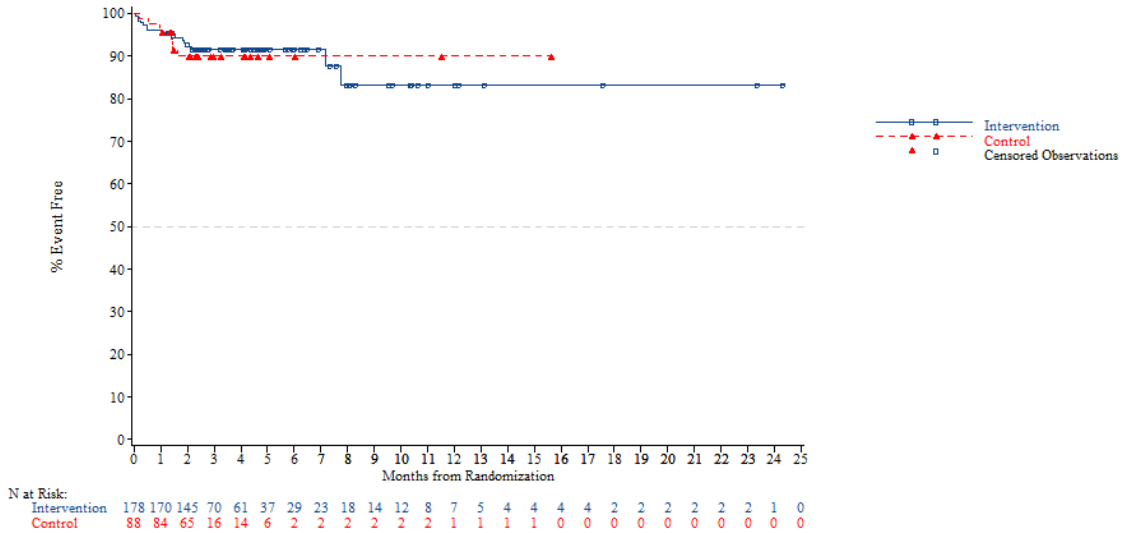
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

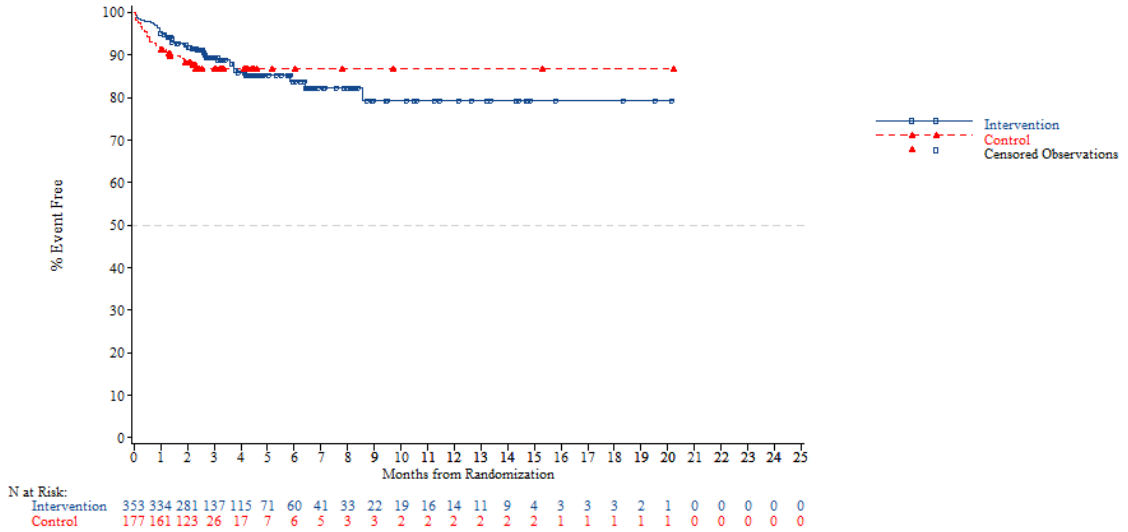


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

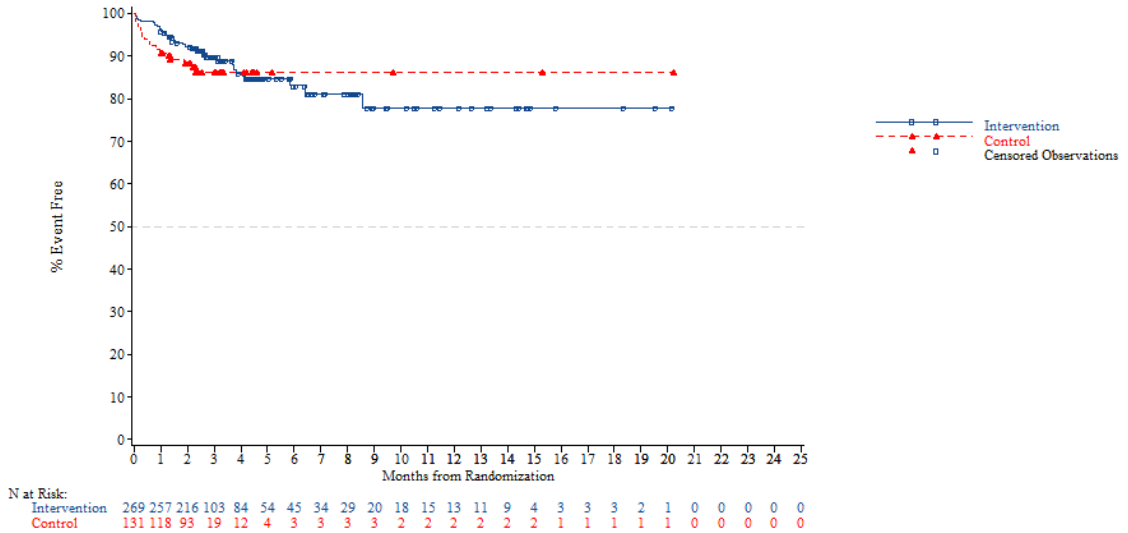
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

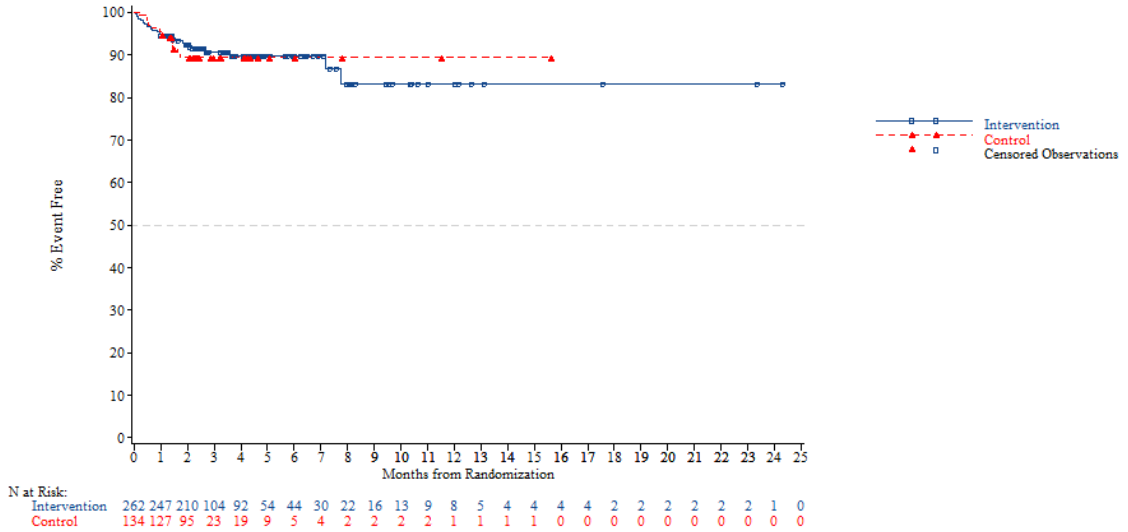


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

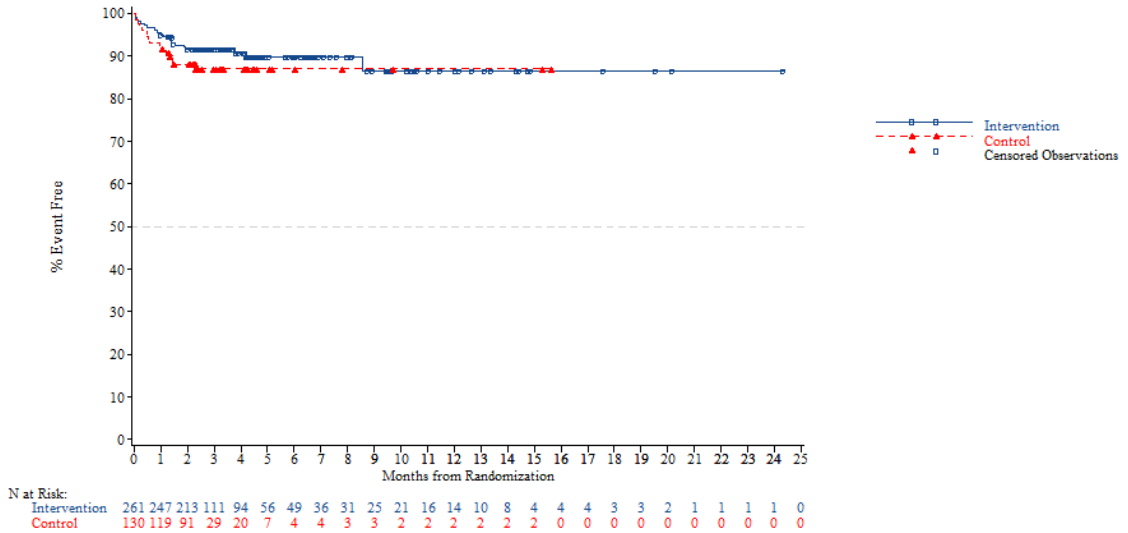
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

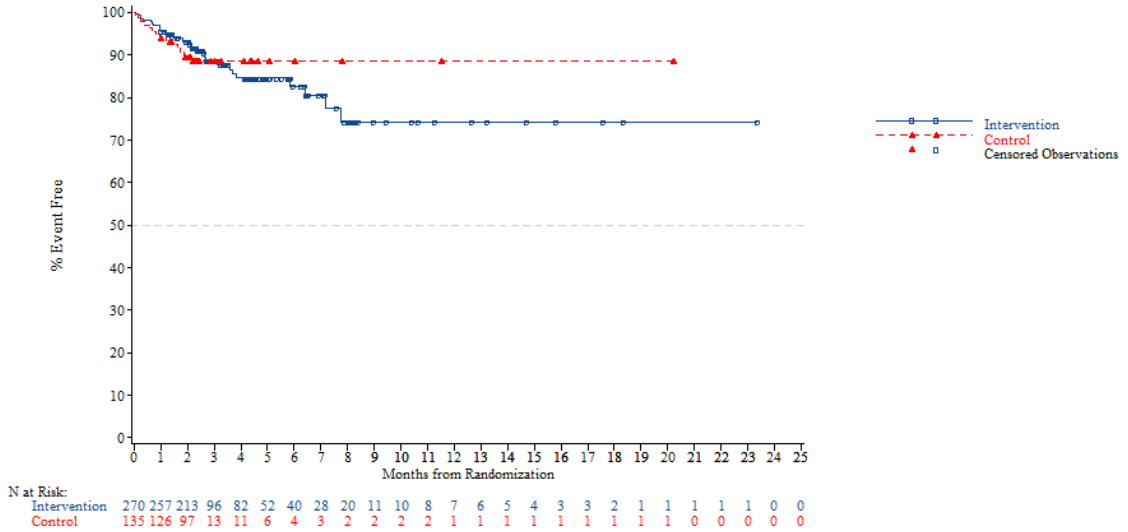


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

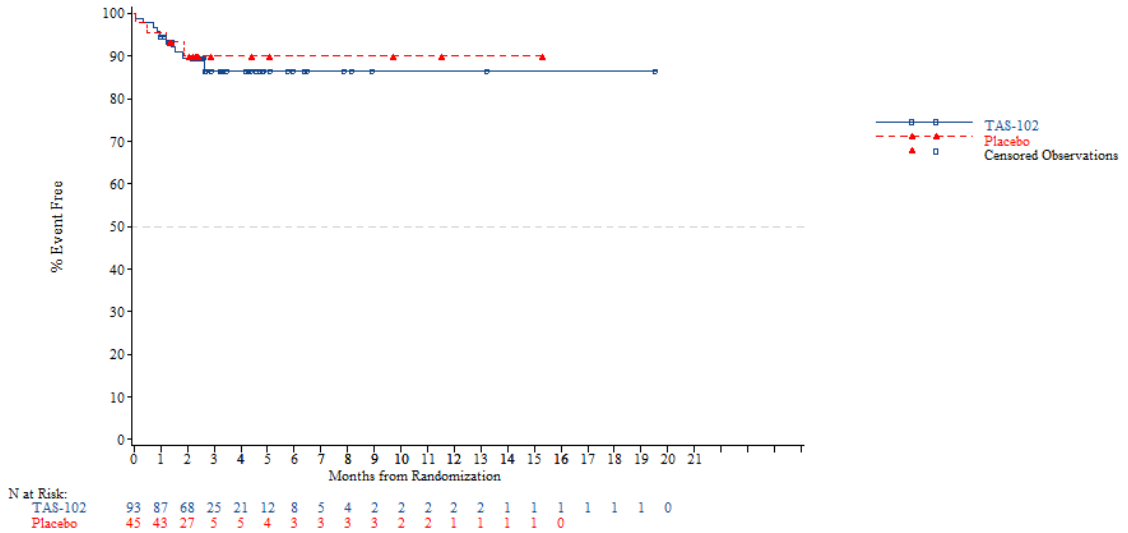
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

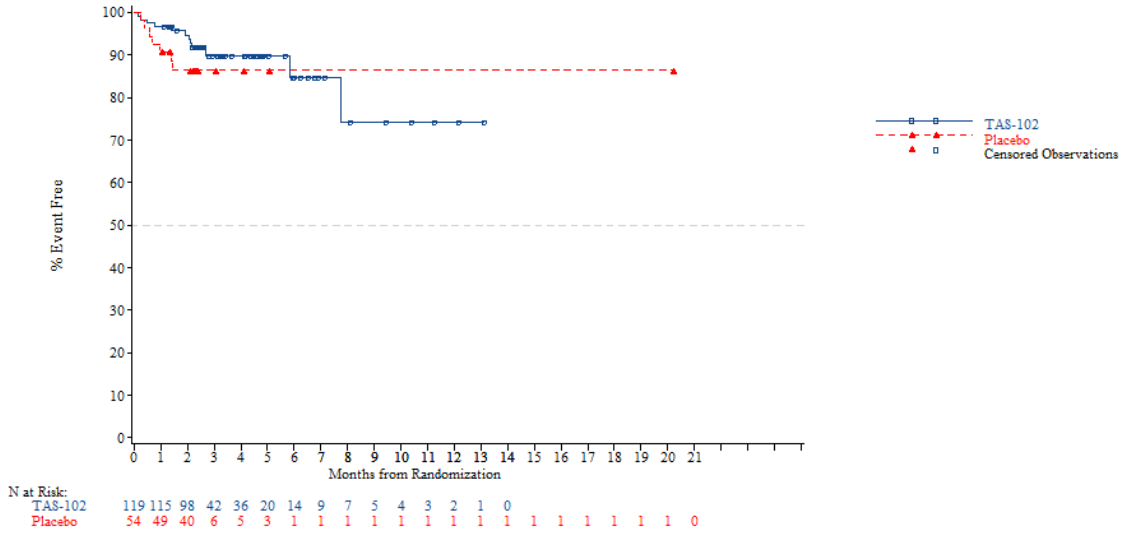


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

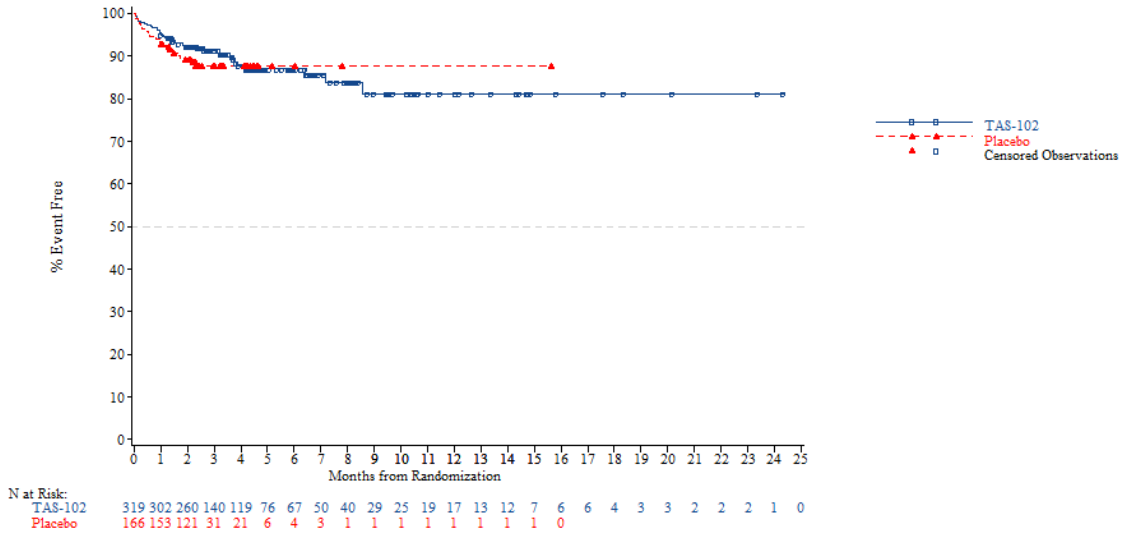
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

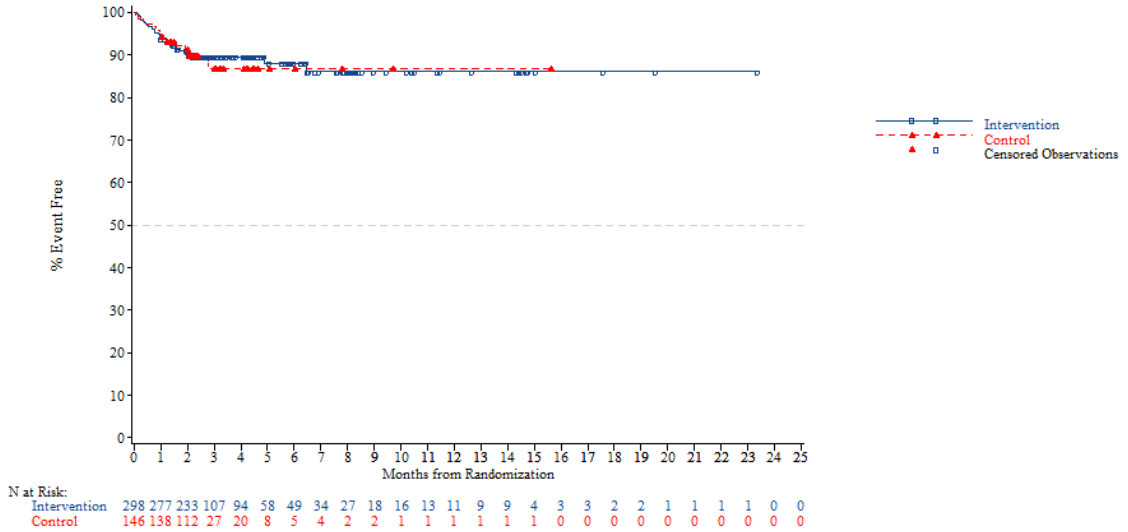


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

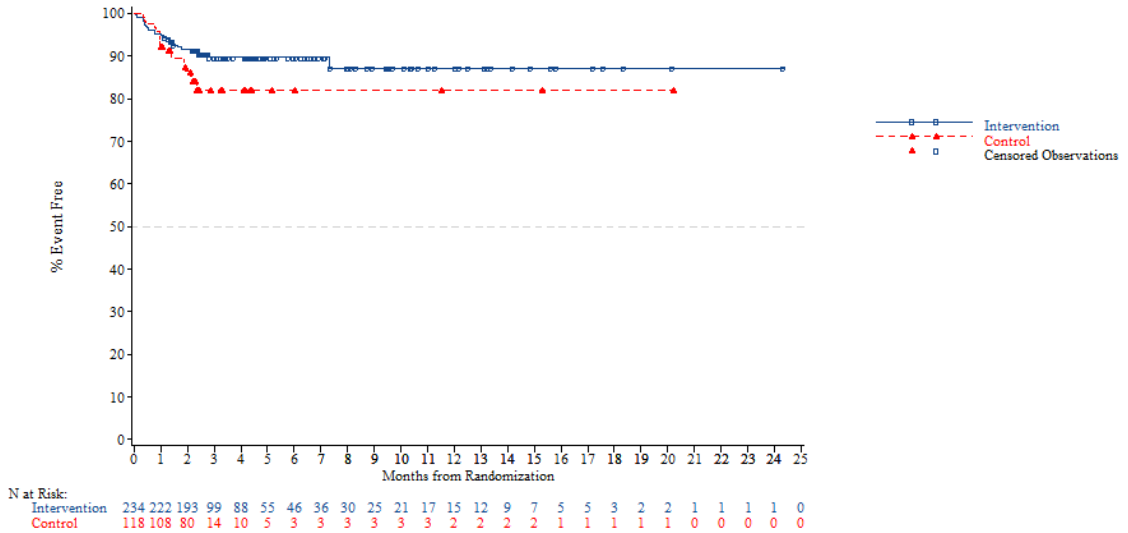
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

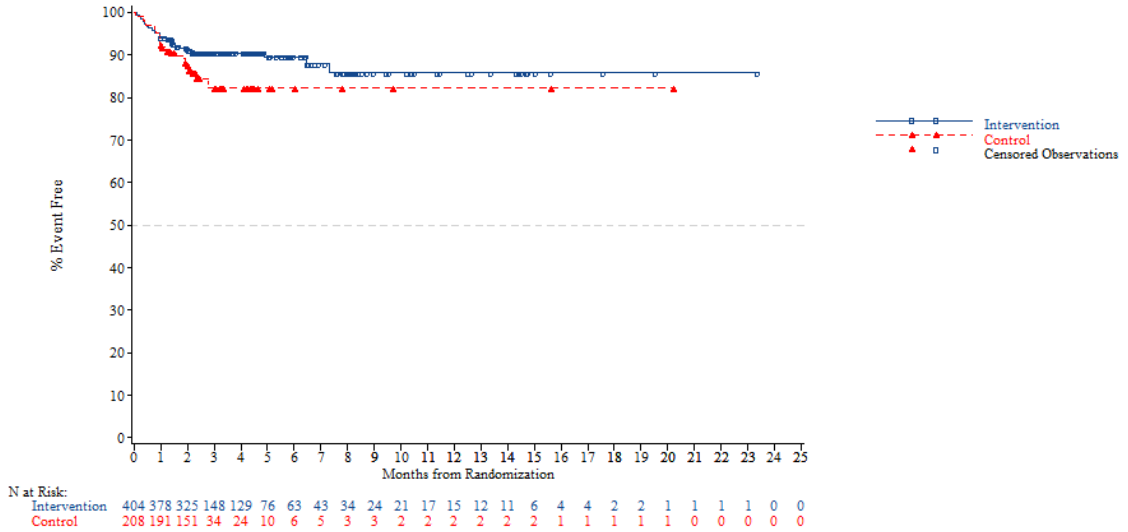


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

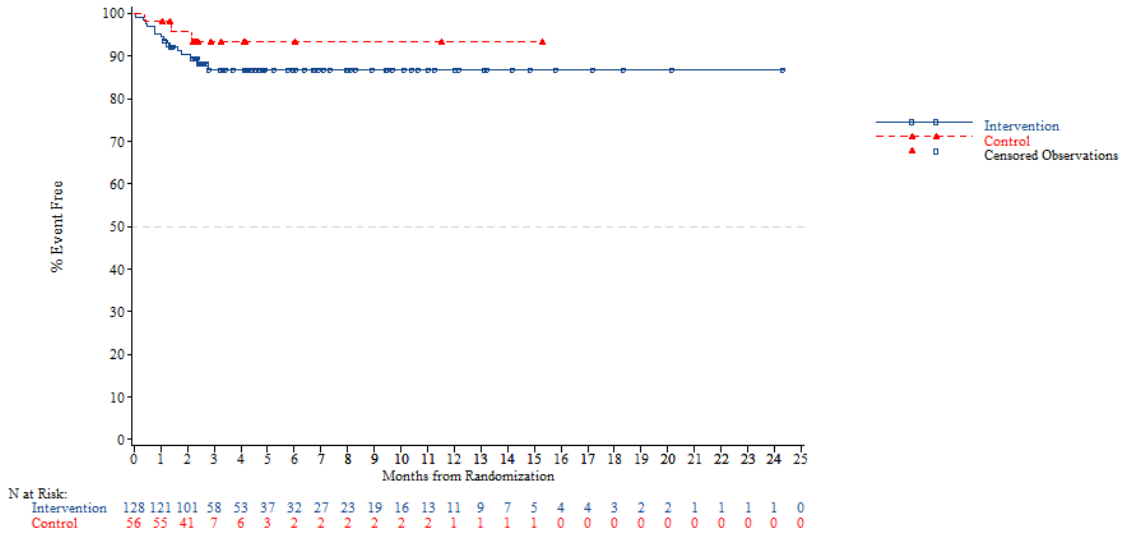
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

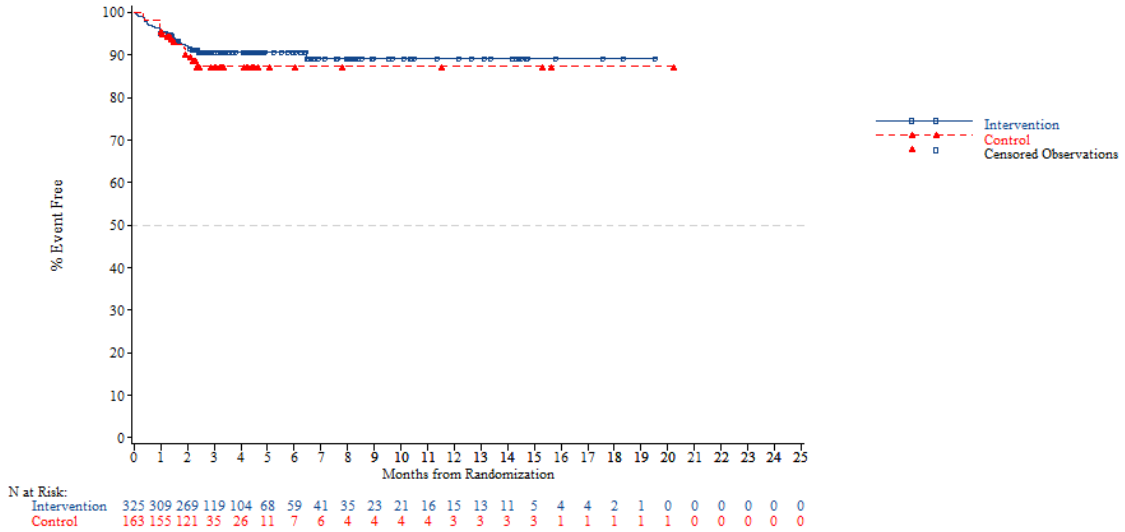


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

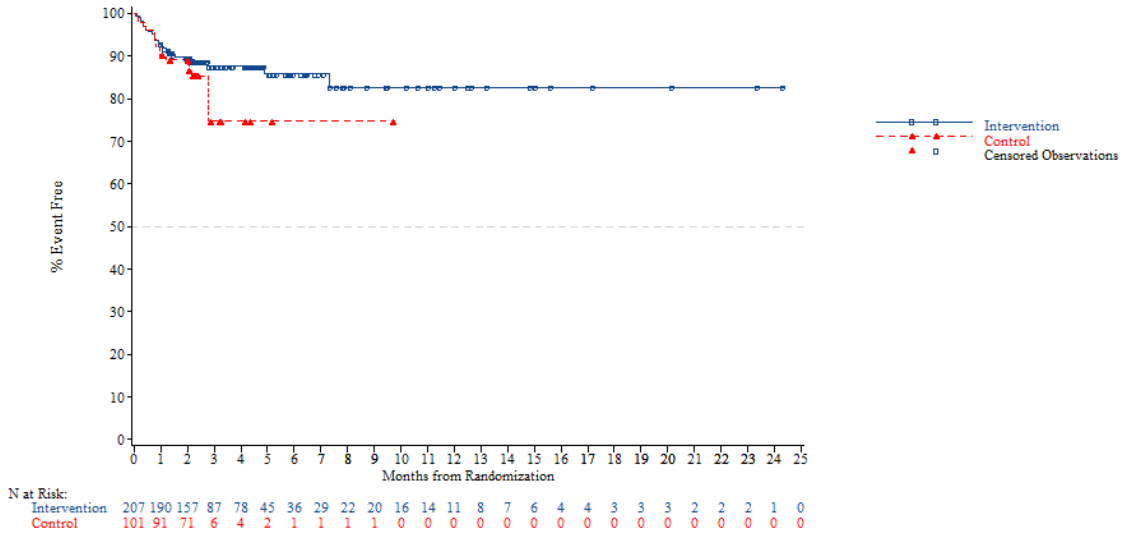
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

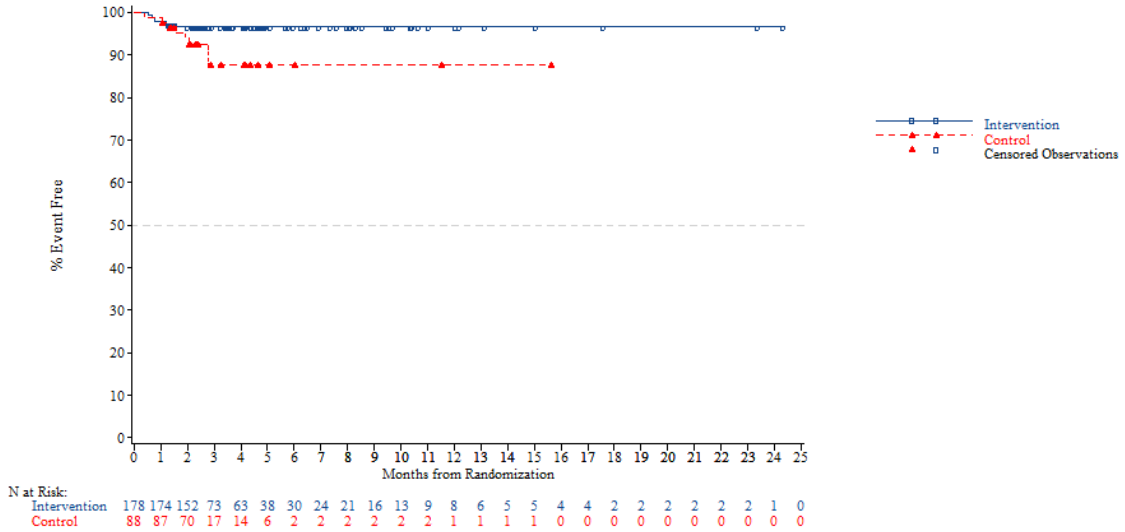


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

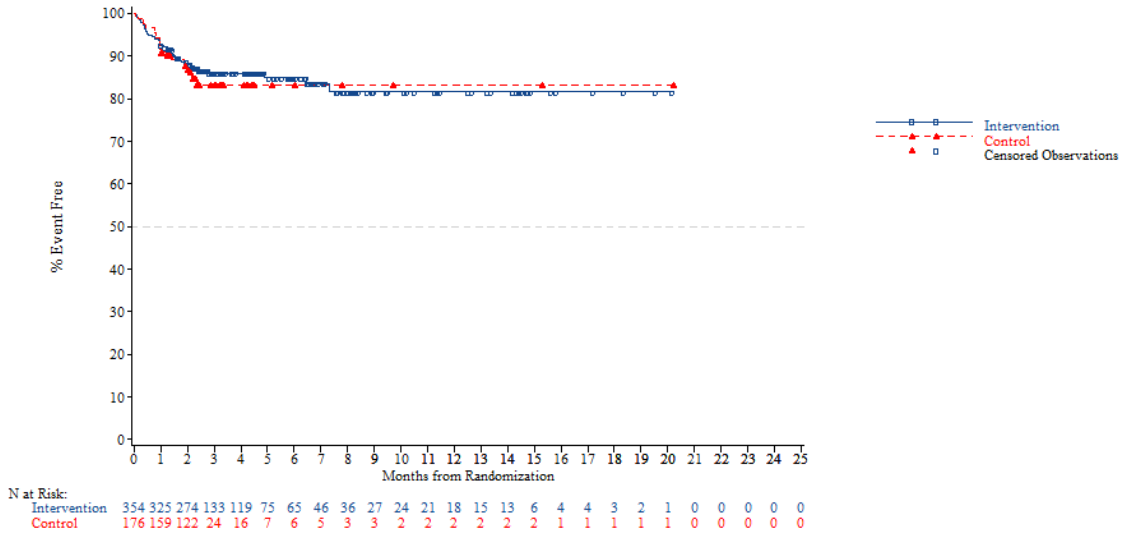
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

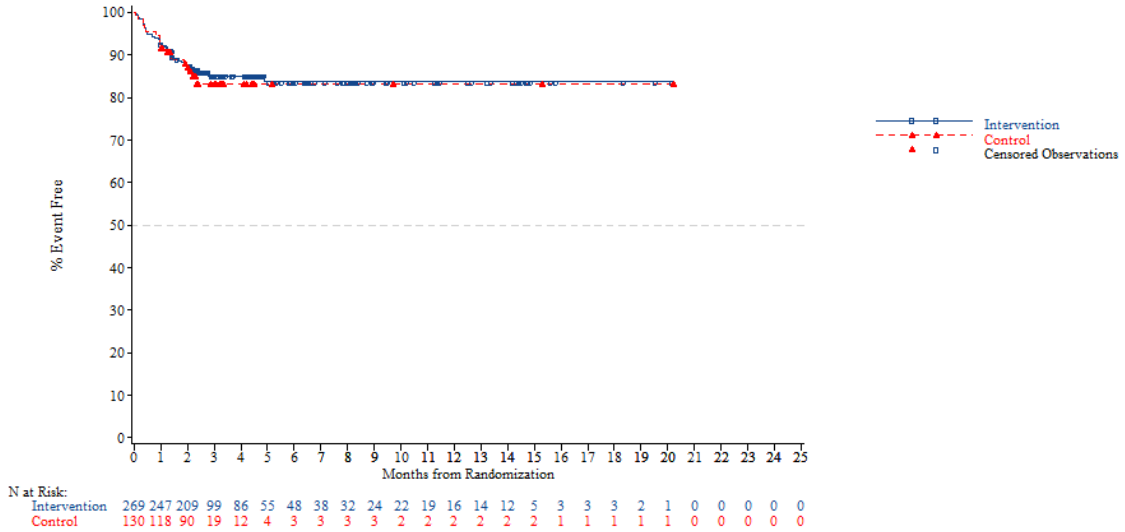


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

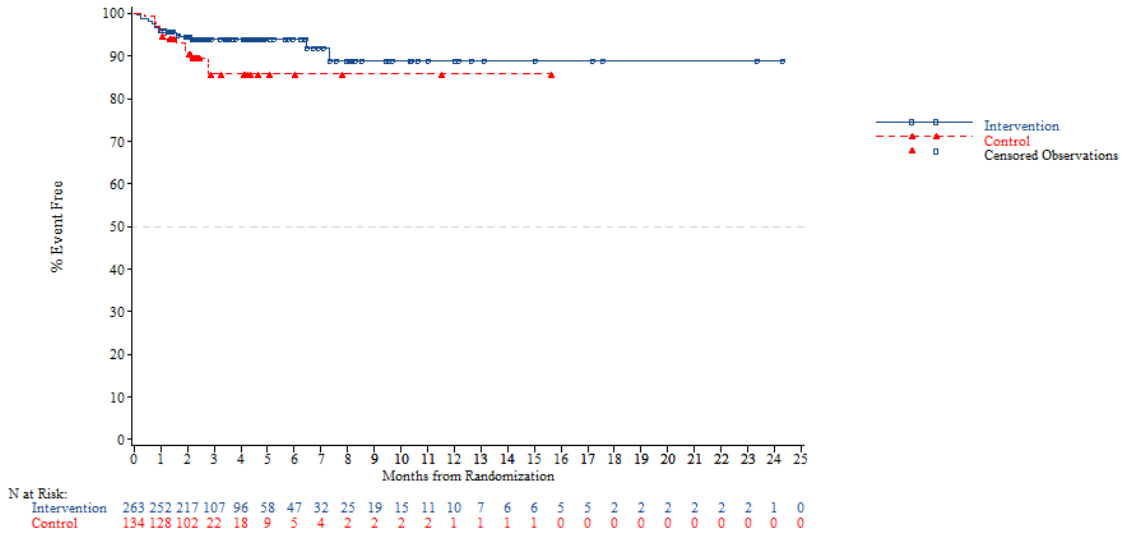
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

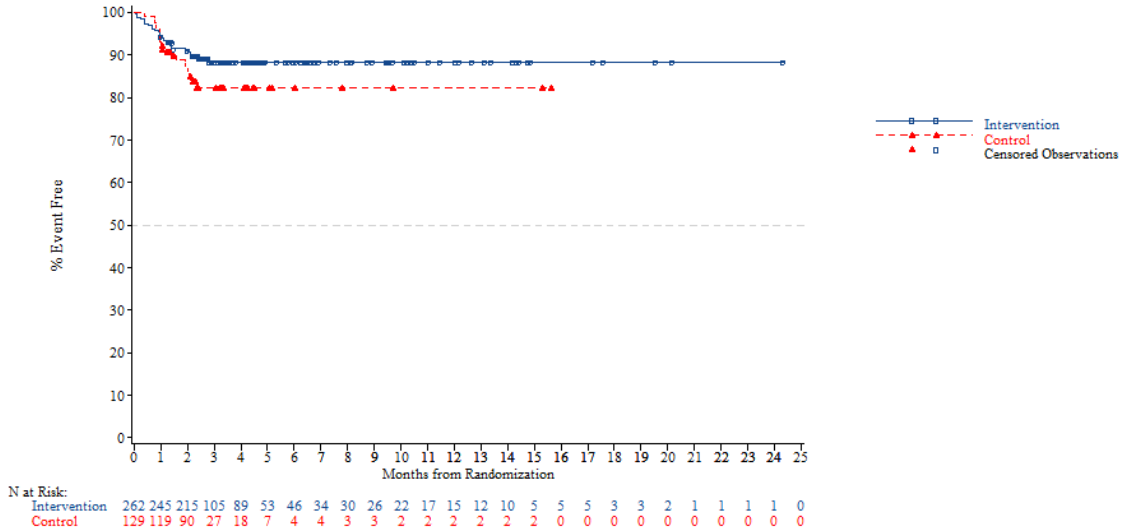


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

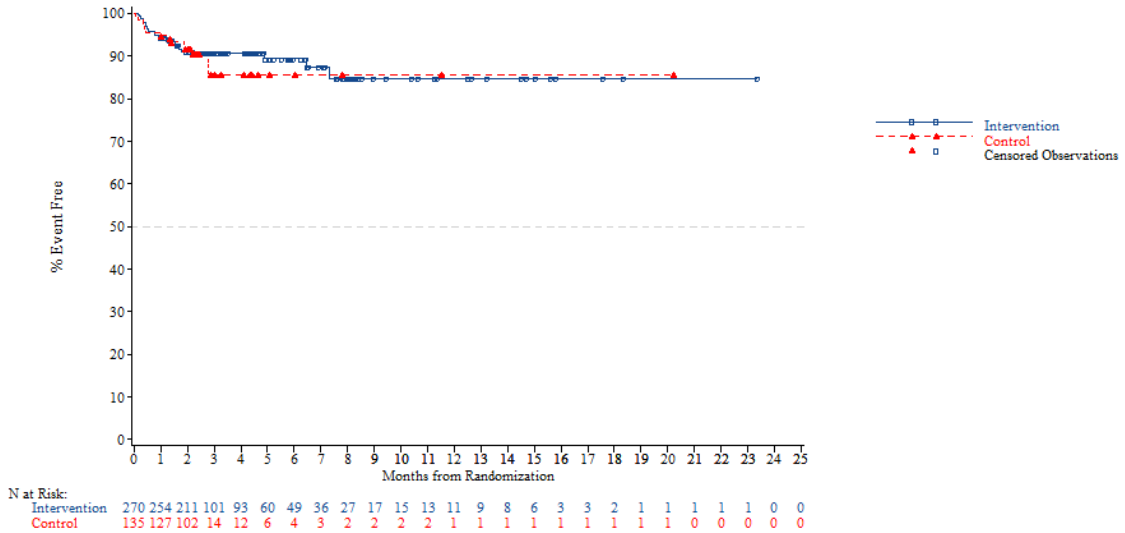
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

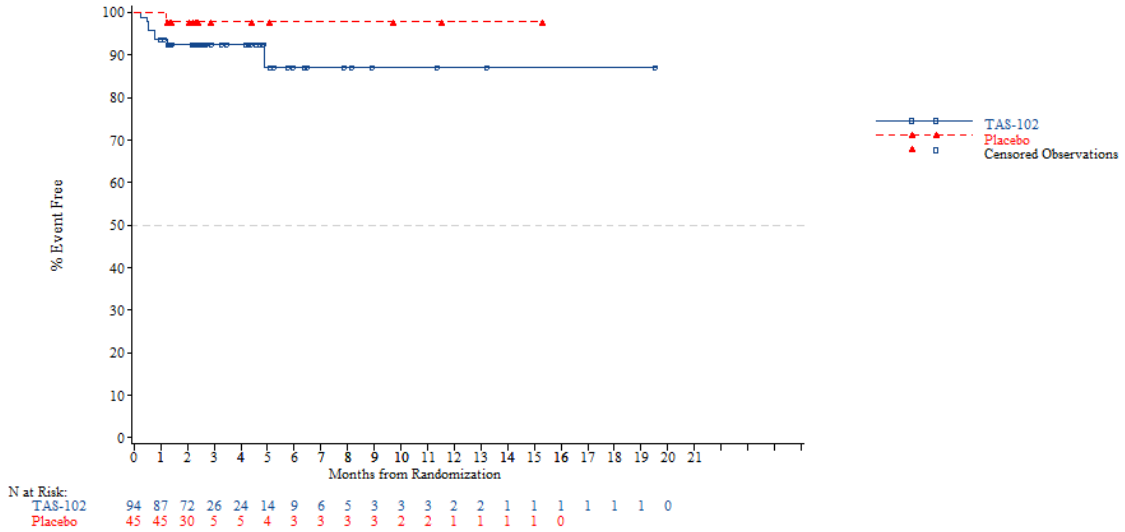


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

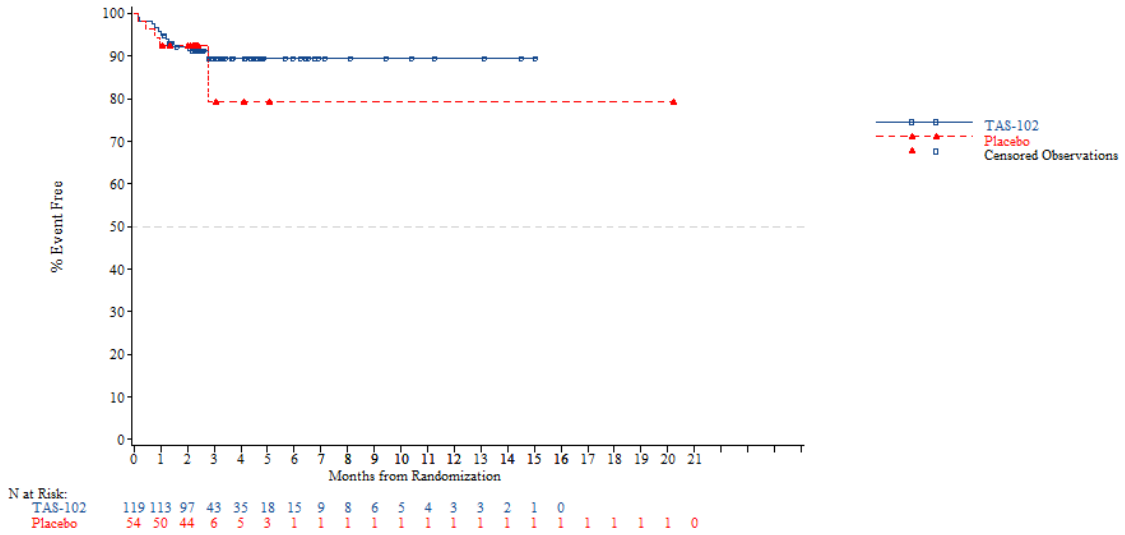
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

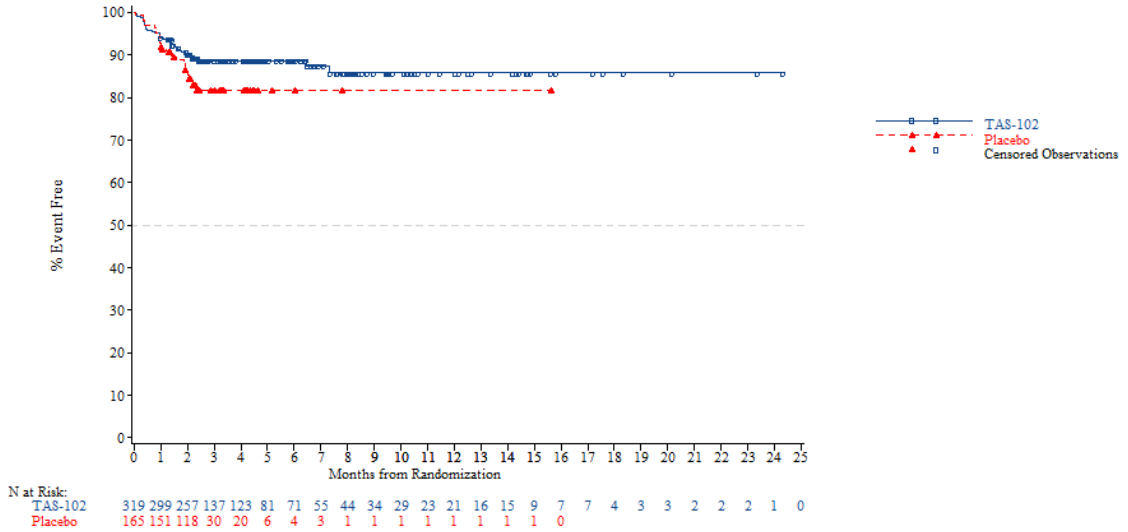


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

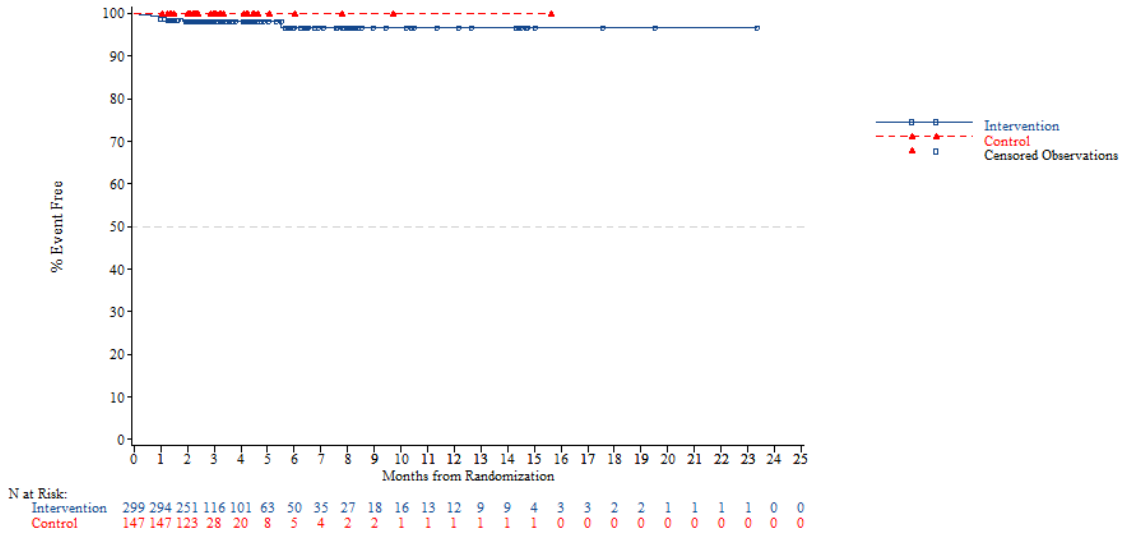
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

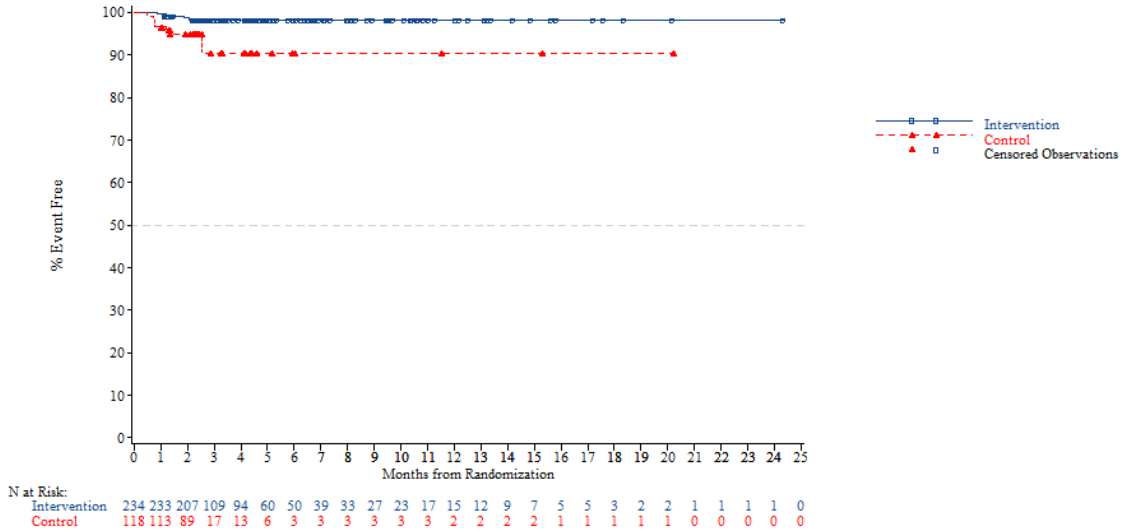


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pleural effusion
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

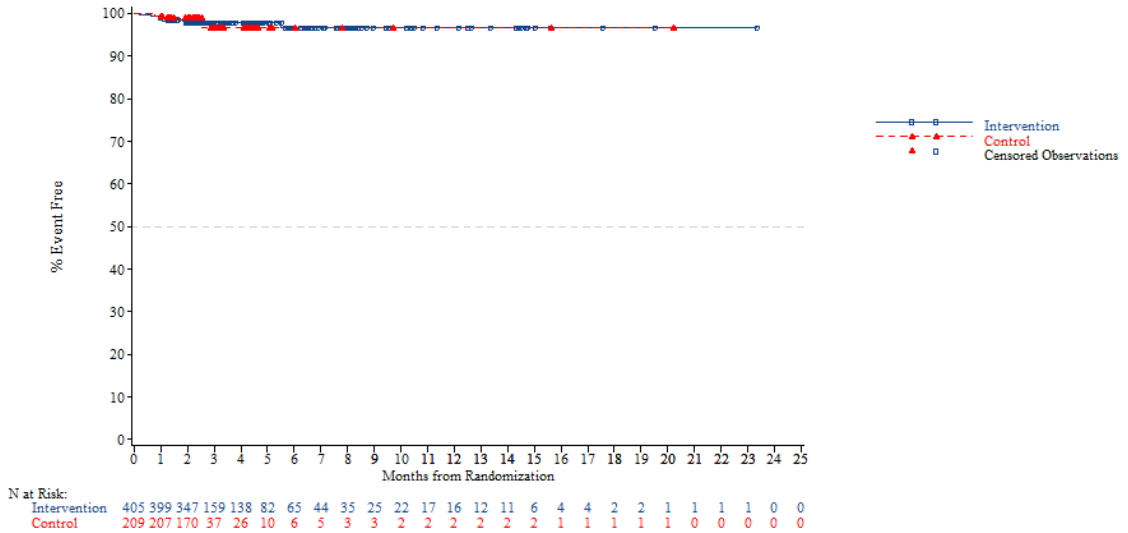
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pleural effusion
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

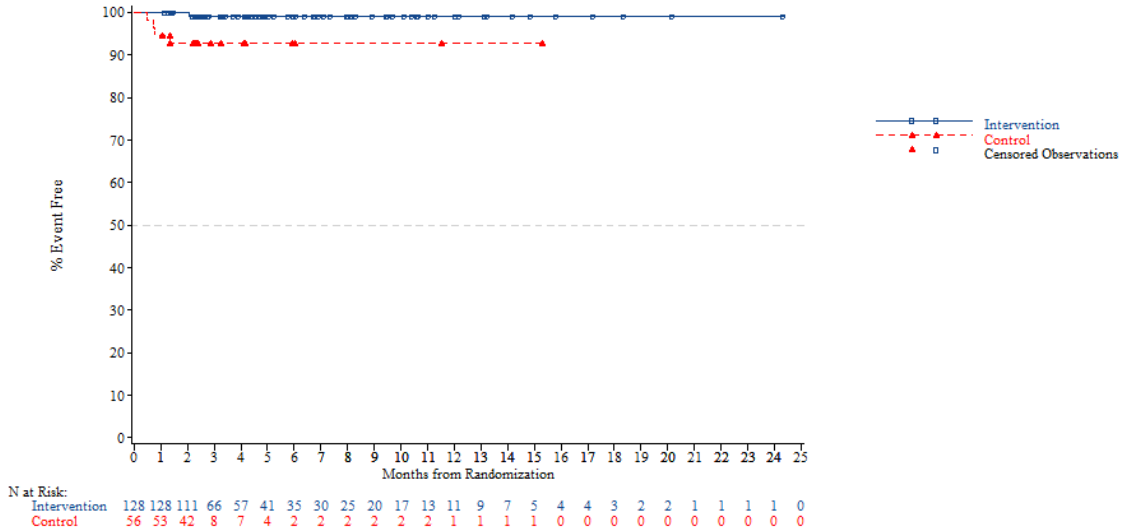


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pleural effusion
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

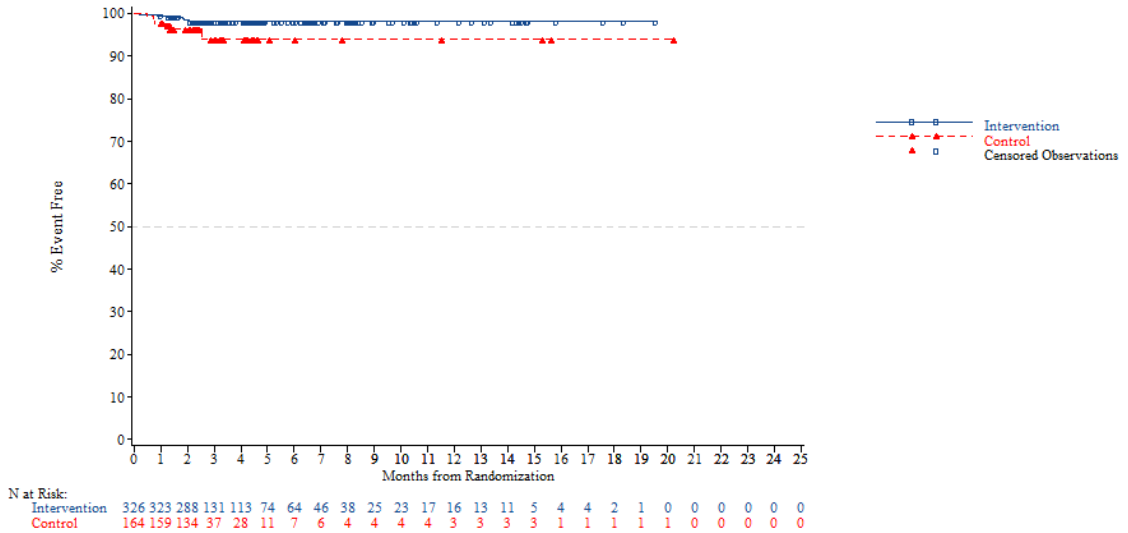
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pleural effusion
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

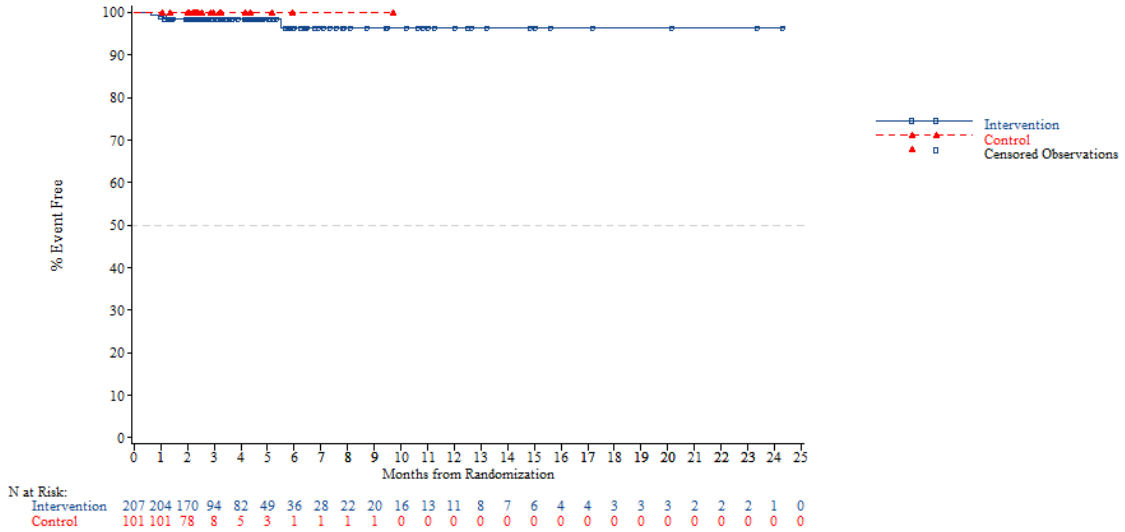


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pleural effusion
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

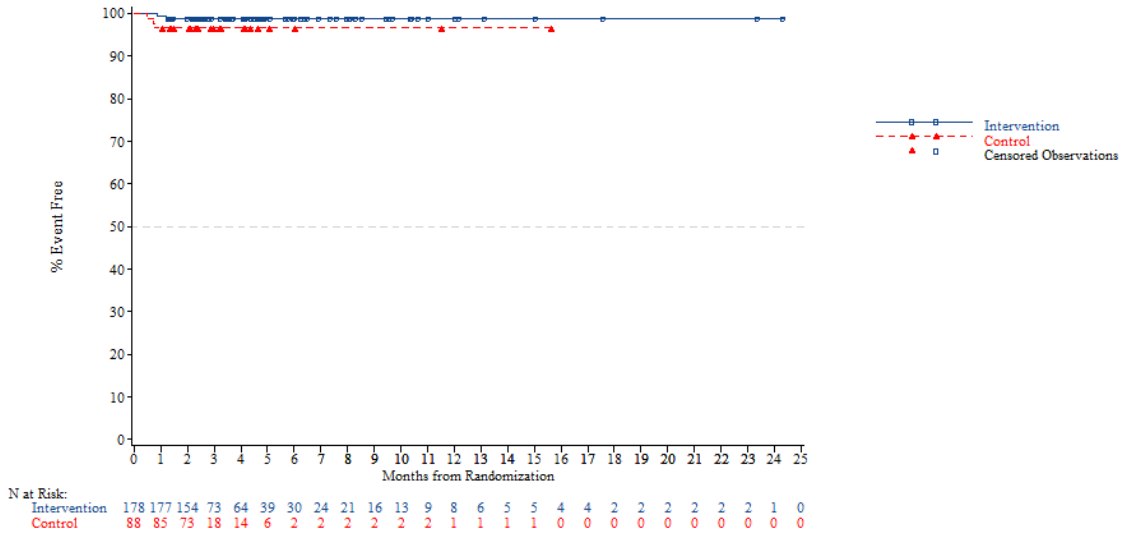
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pleural effusion
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

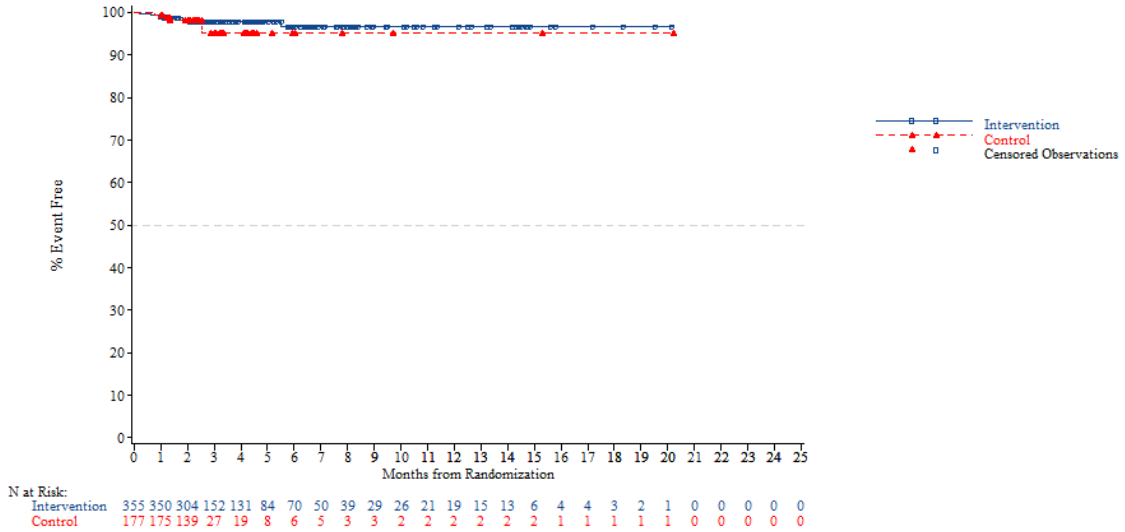


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pleural effusion
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

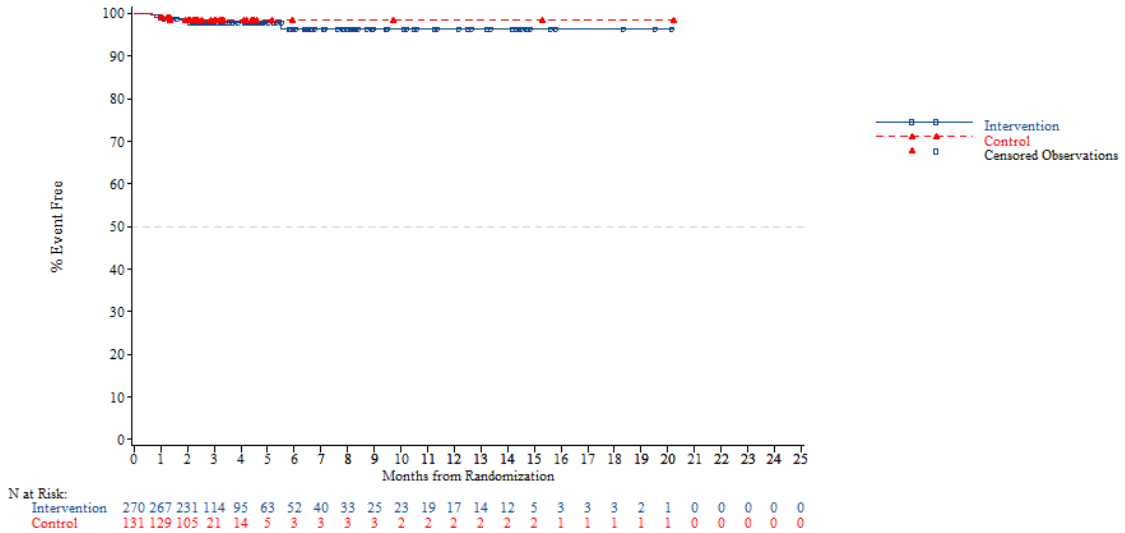
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pleural effusion
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

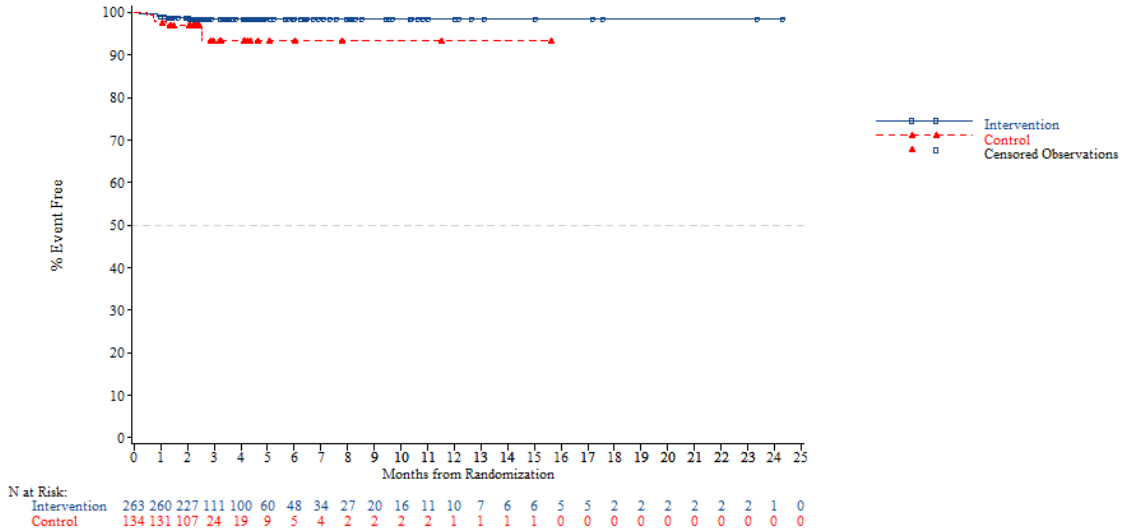


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pleural effusion
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

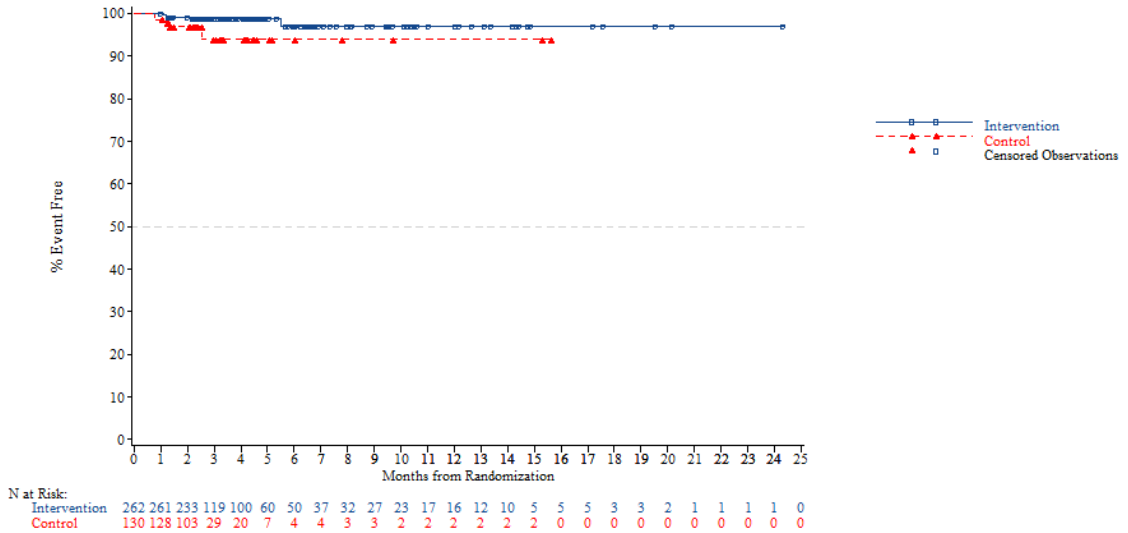
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pleural effusion
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

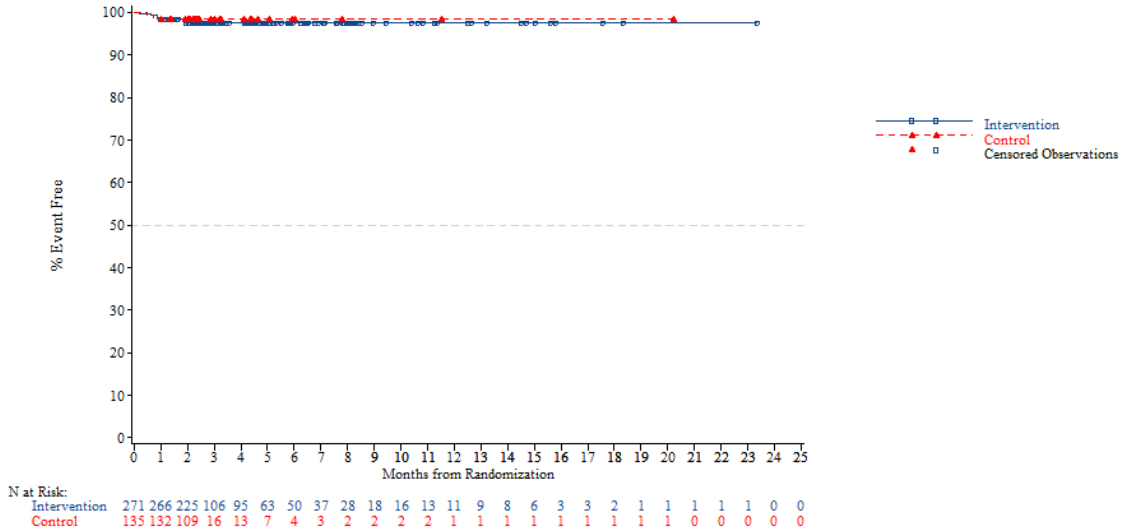


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pleural effusion
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

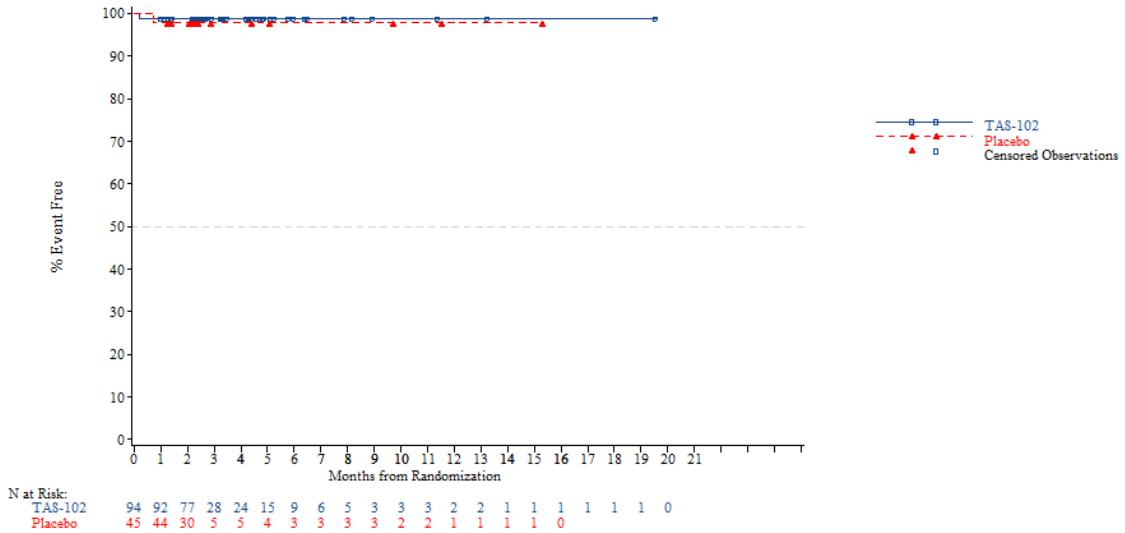
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pleural effusion
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

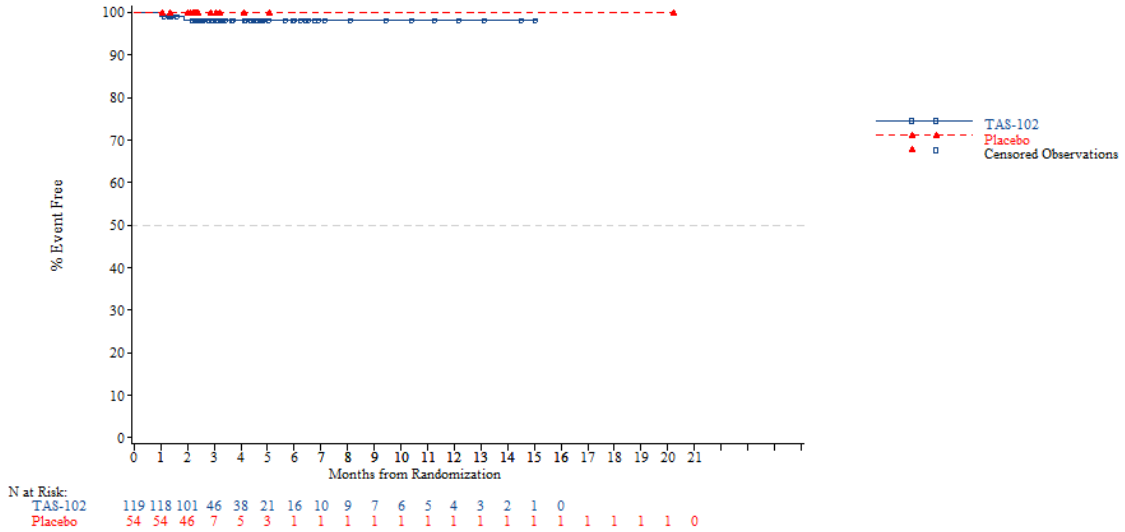


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pleural effusion
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

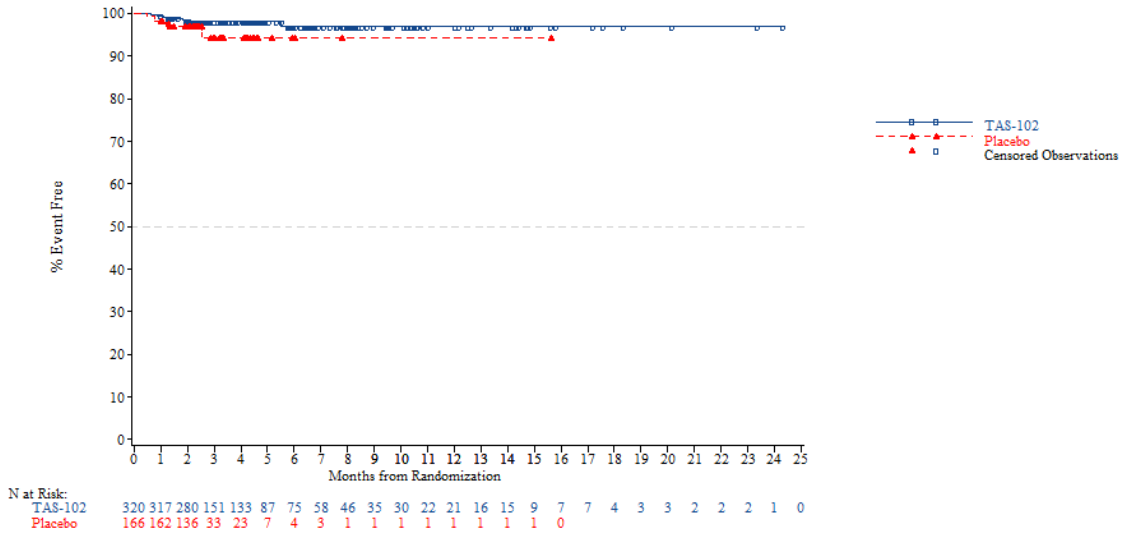
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pleural effusion
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

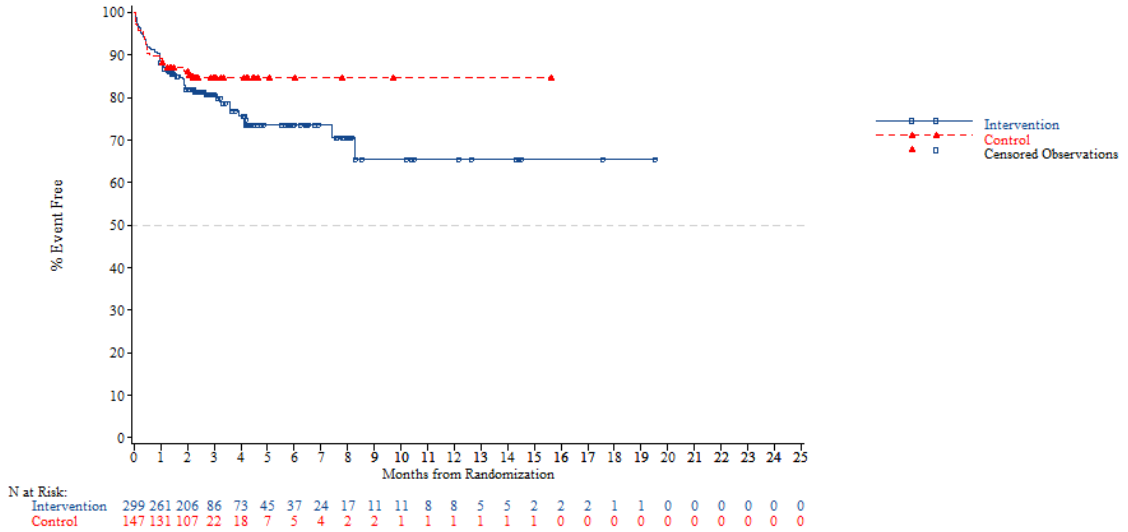


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pleural effusion
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

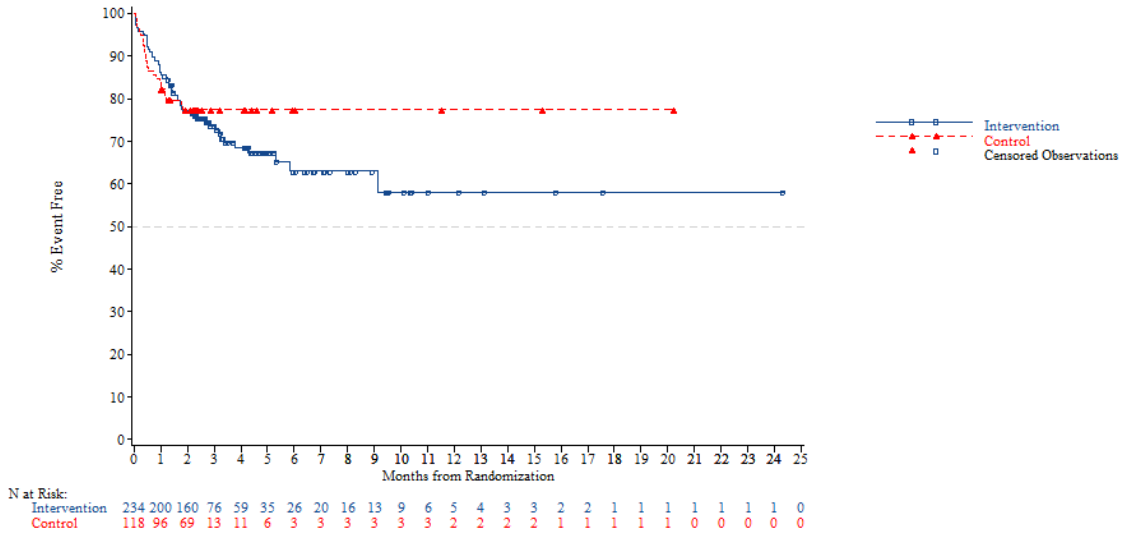
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

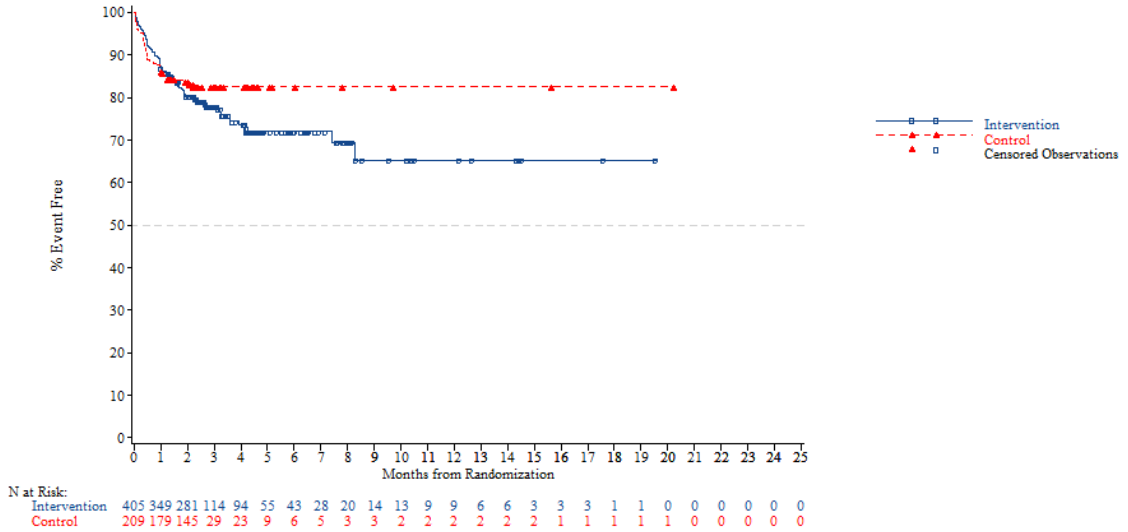


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

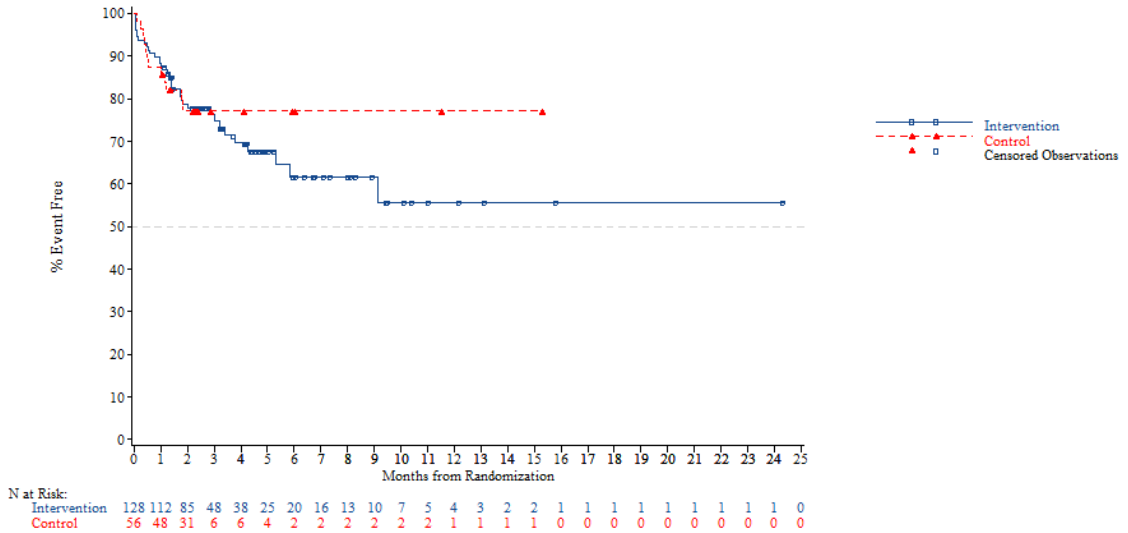
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

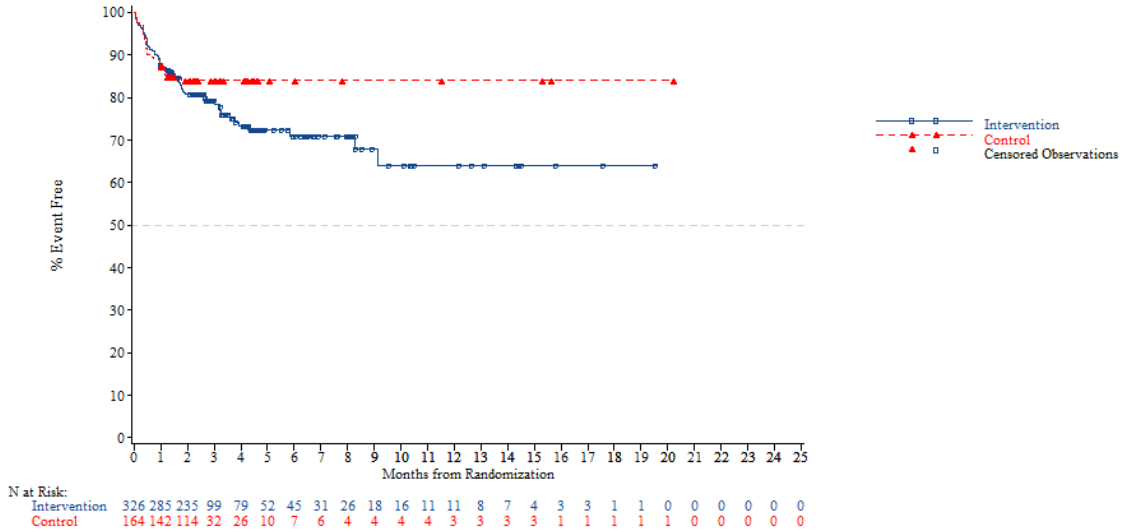


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

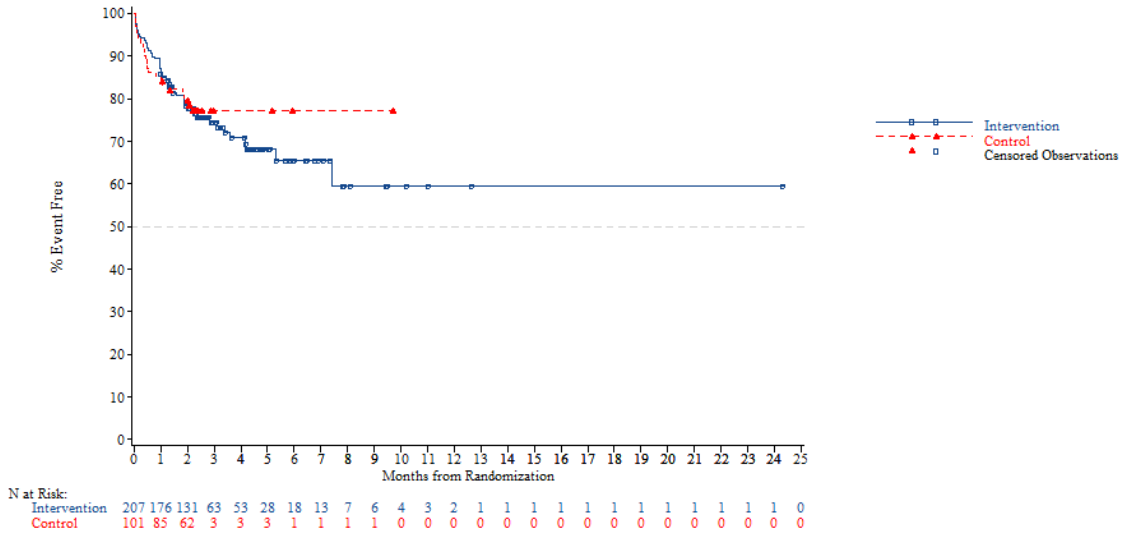
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

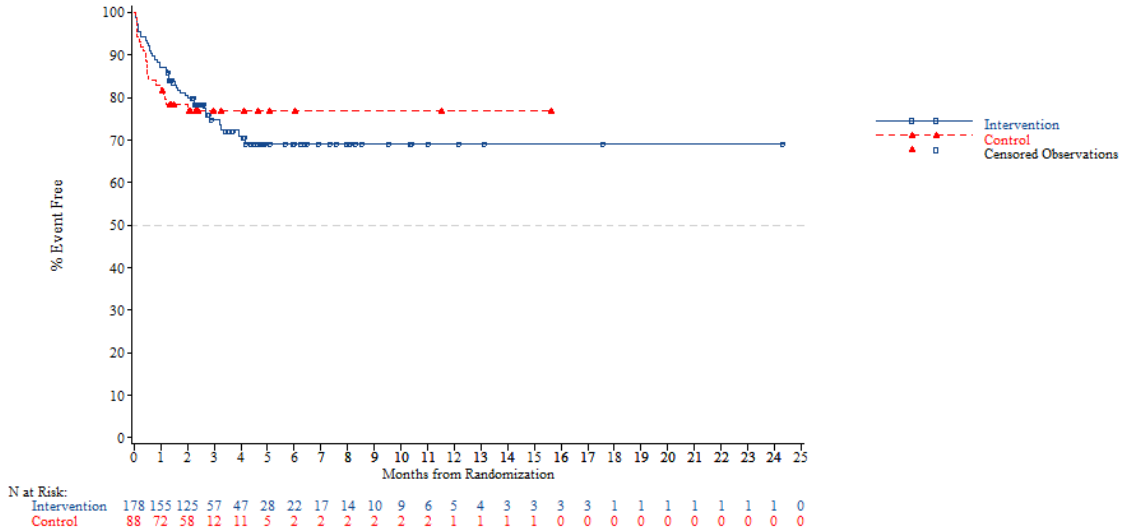


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

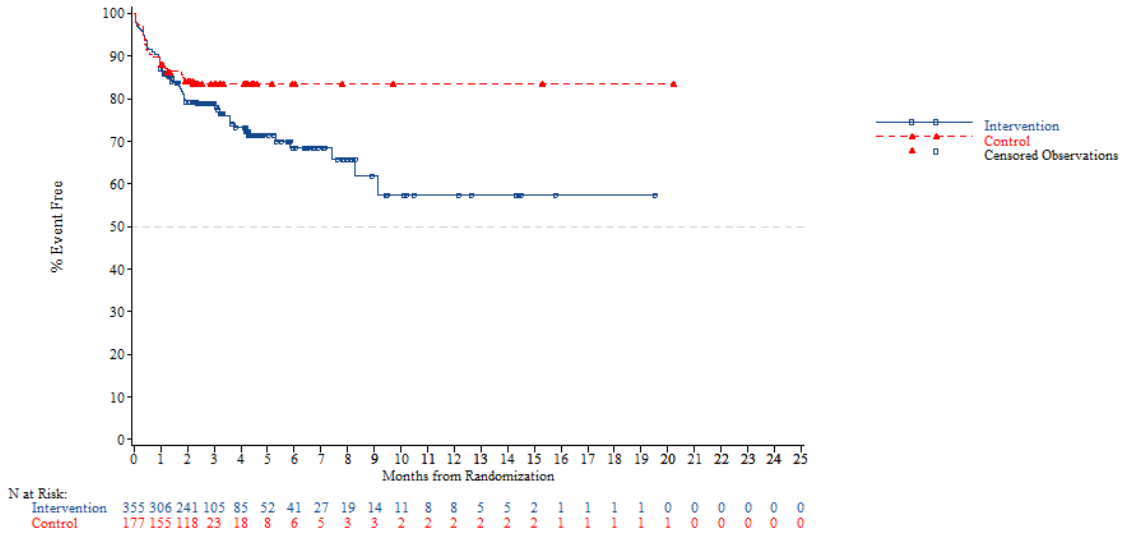
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

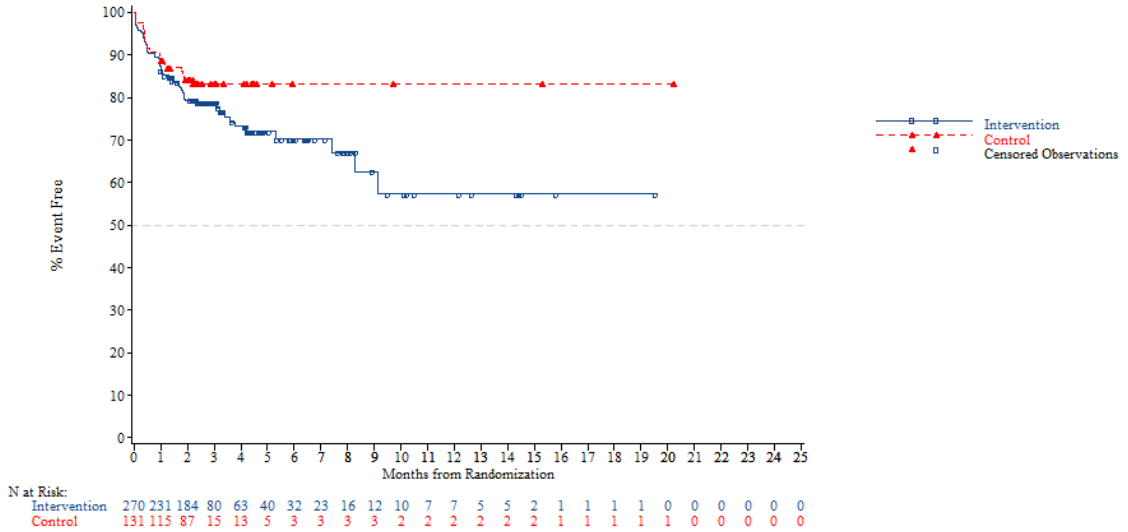


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

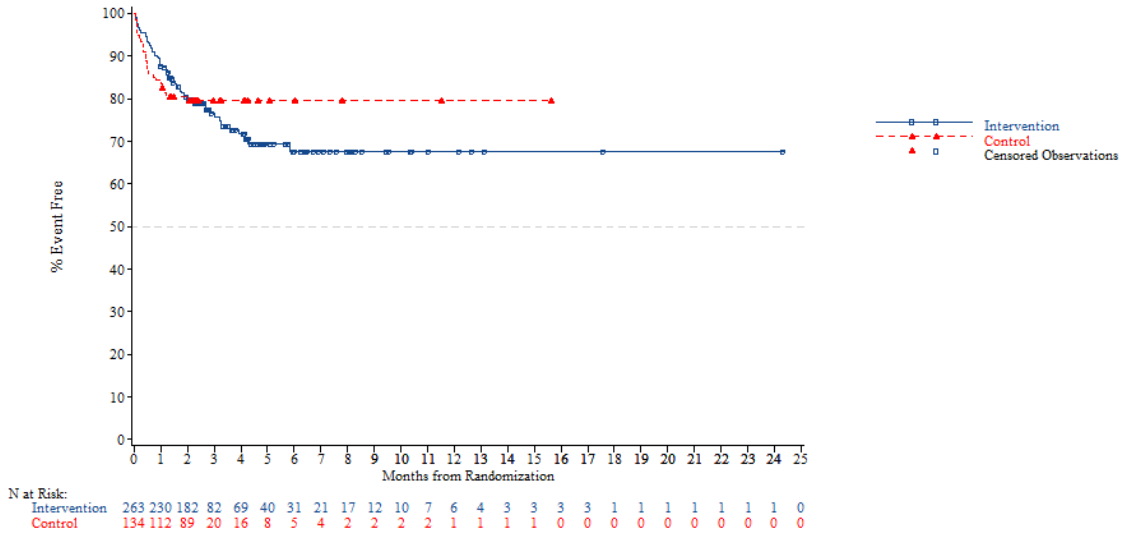
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

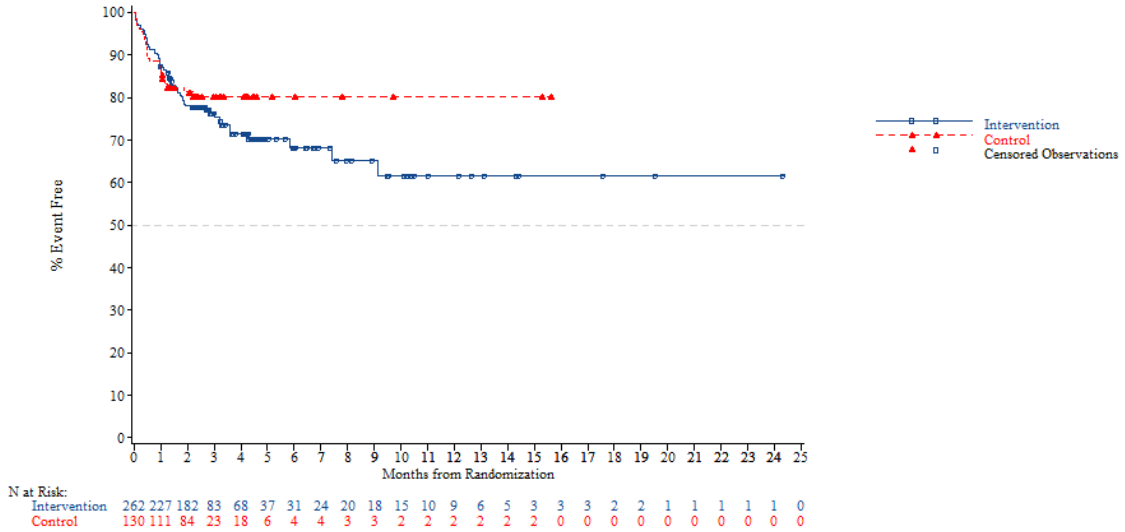


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

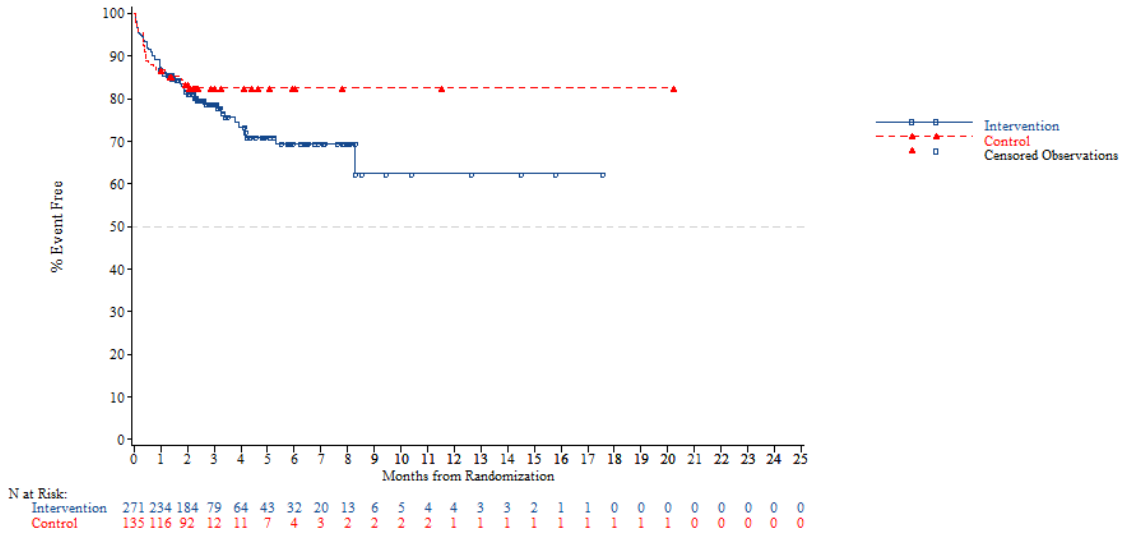
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

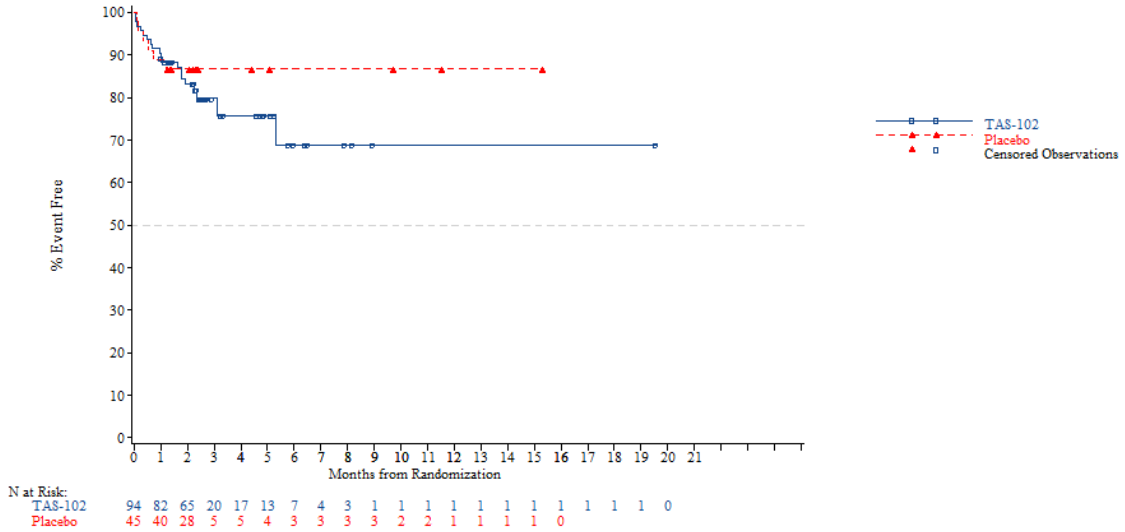


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

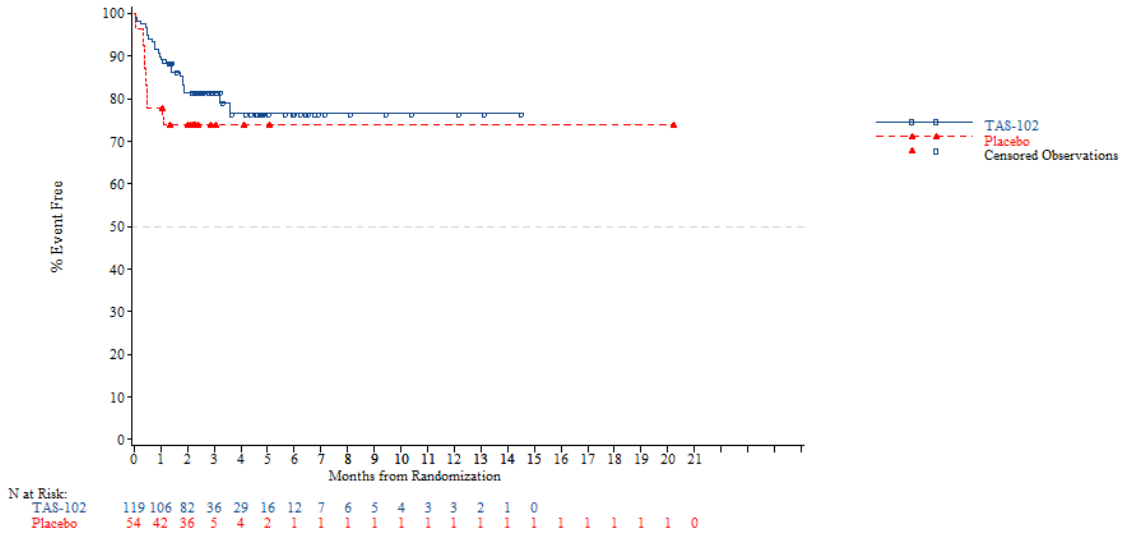
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

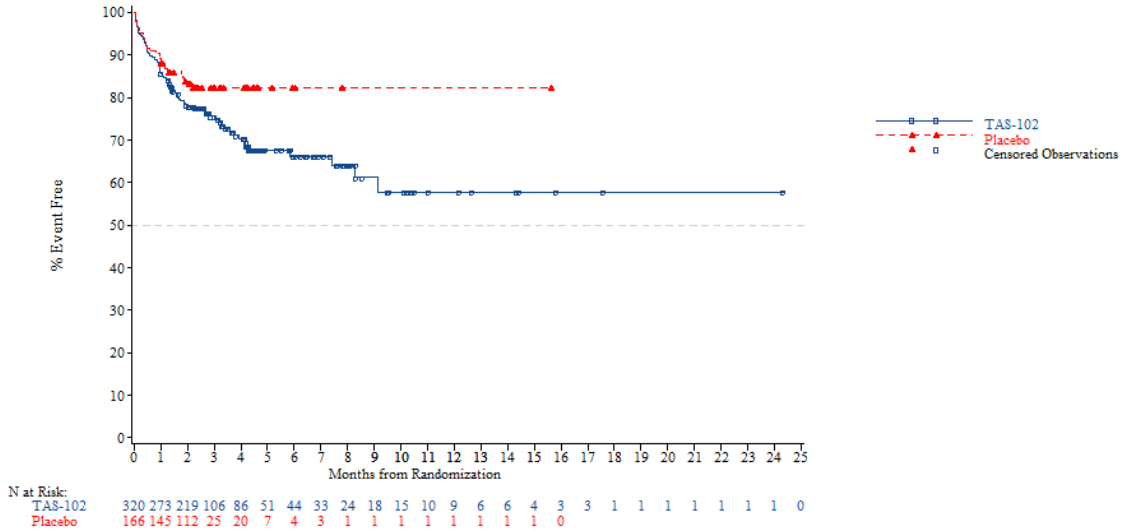


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

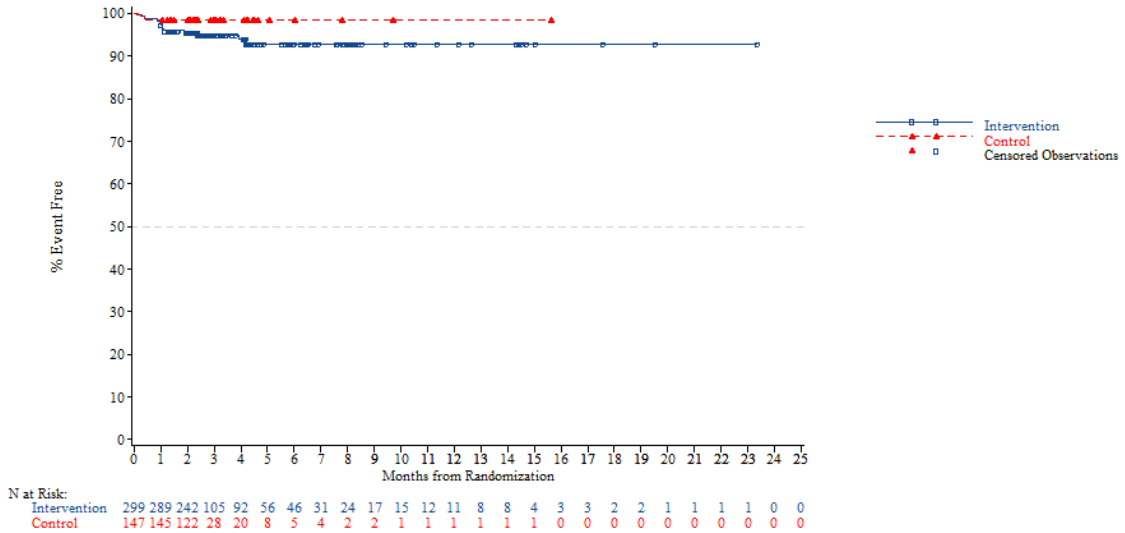
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

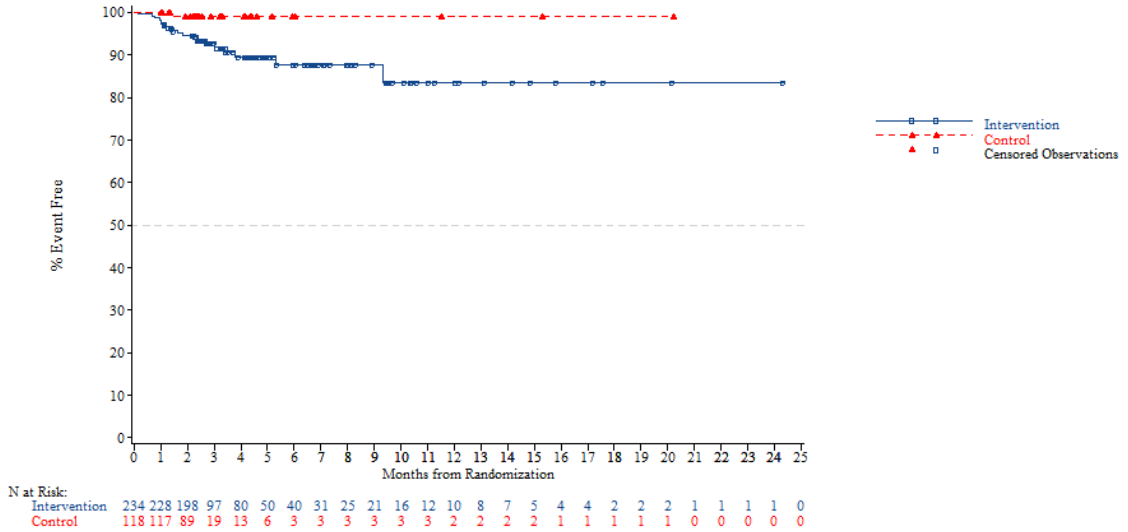


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Alopecia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

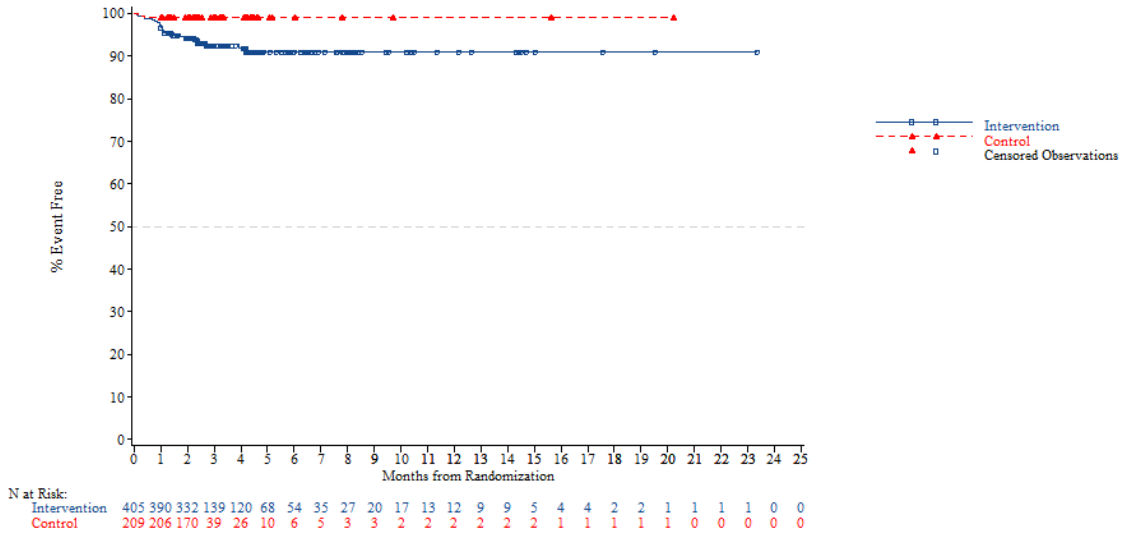
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Alopecia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

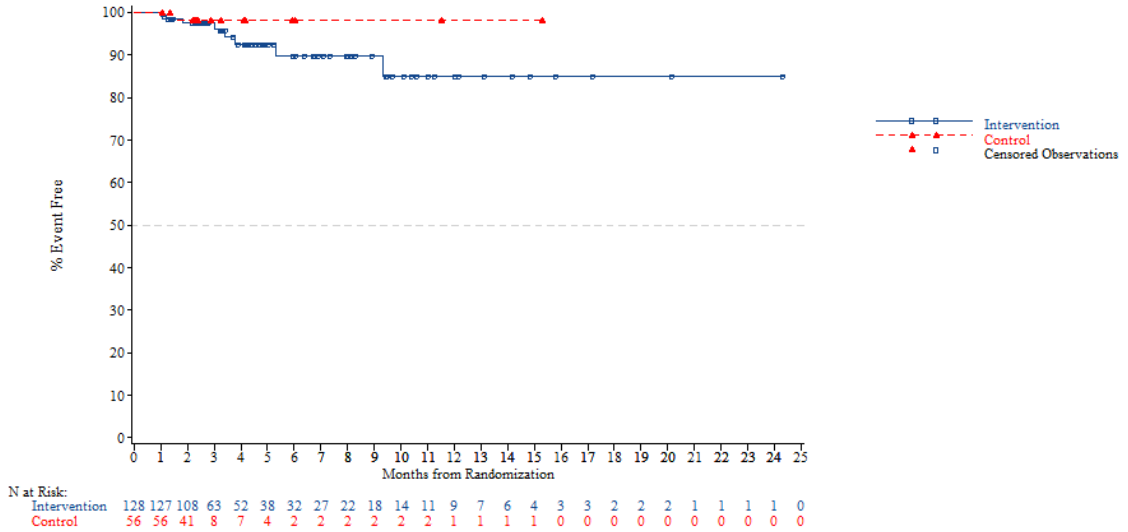


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Alopecia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

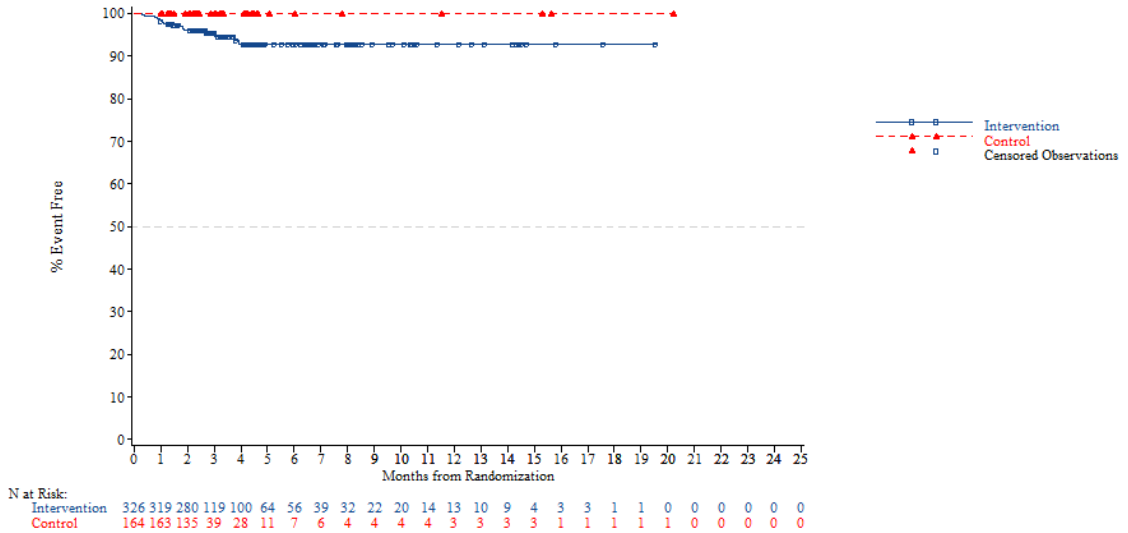
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Alopecia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

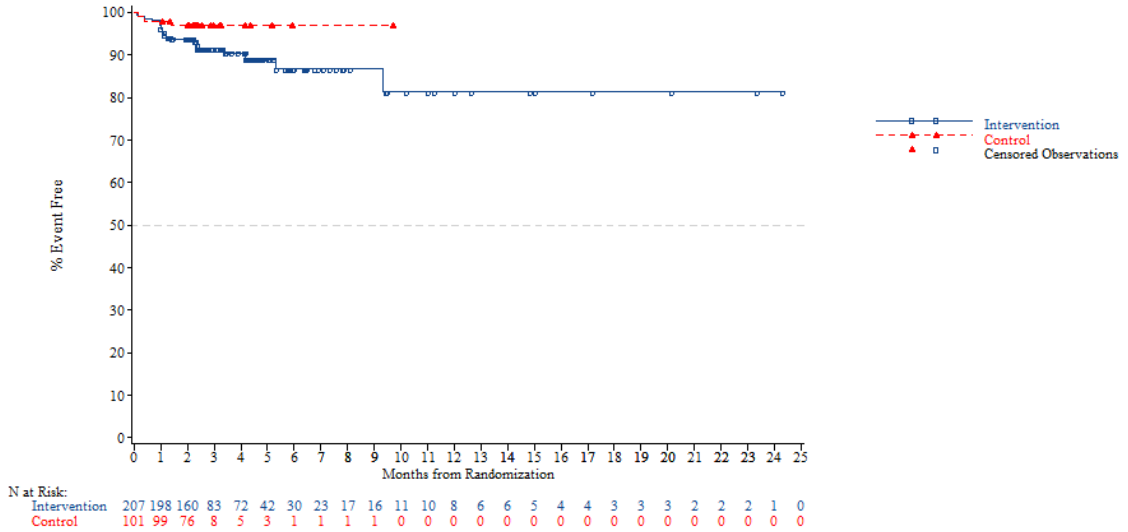


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Alopecia
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

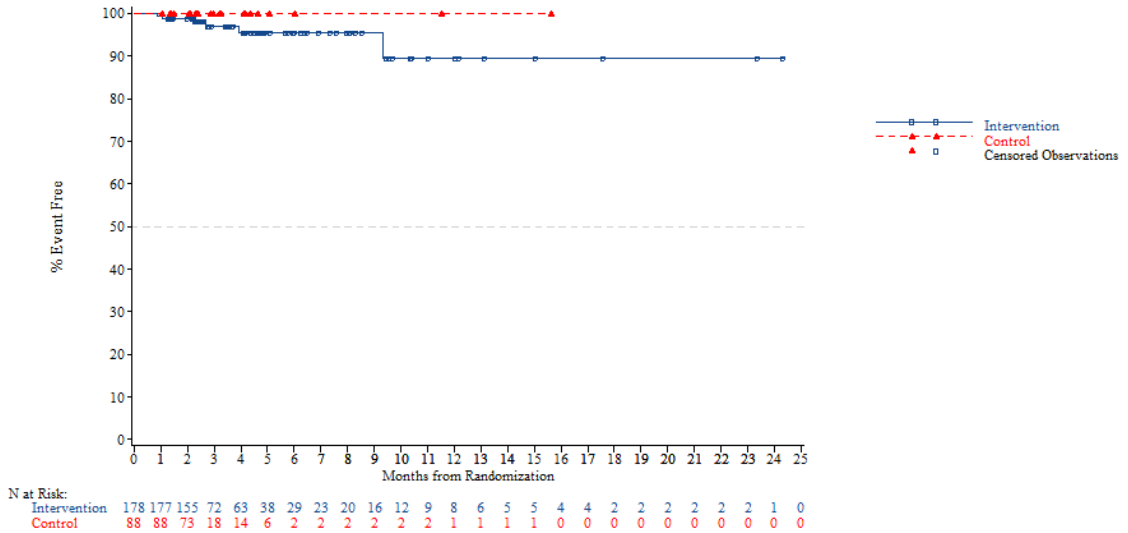
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Alopecia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

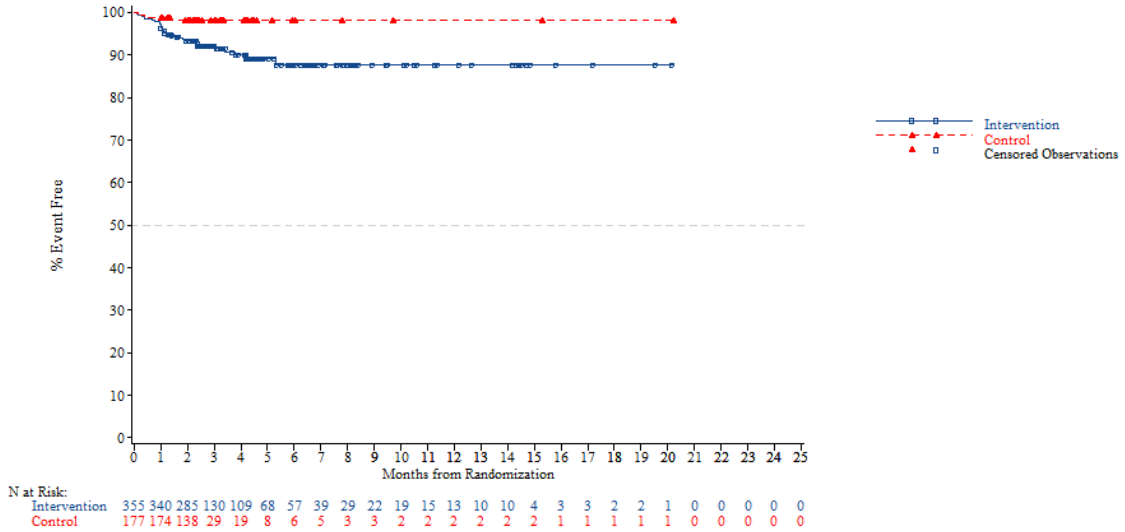


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Alopecia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

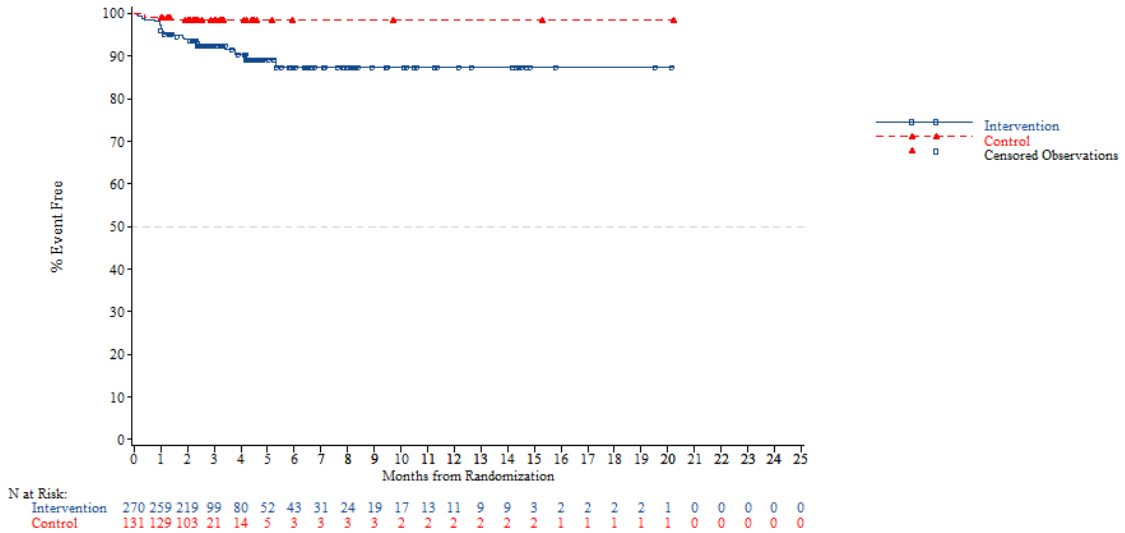
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Alopecia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

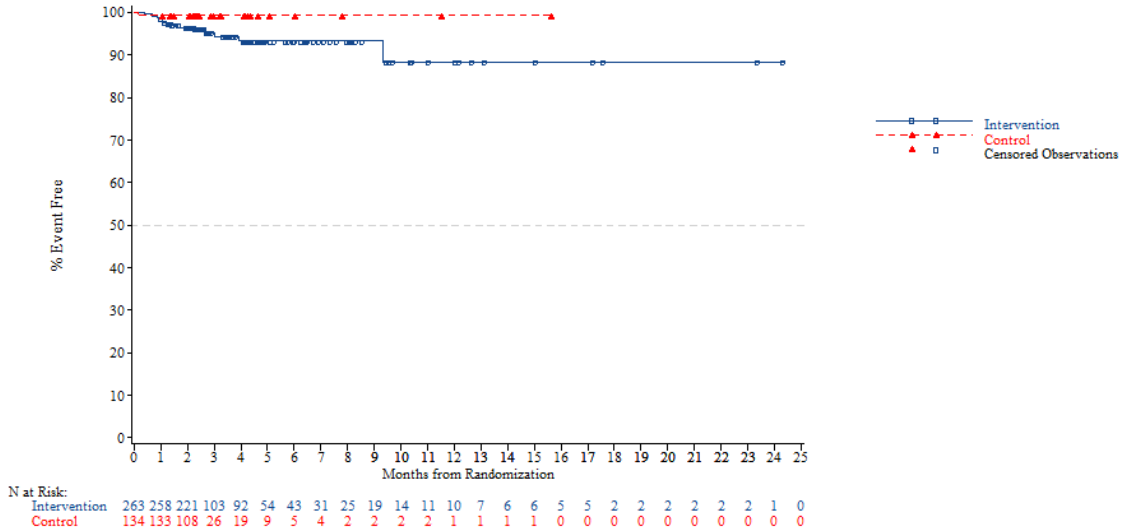


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Alopecia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

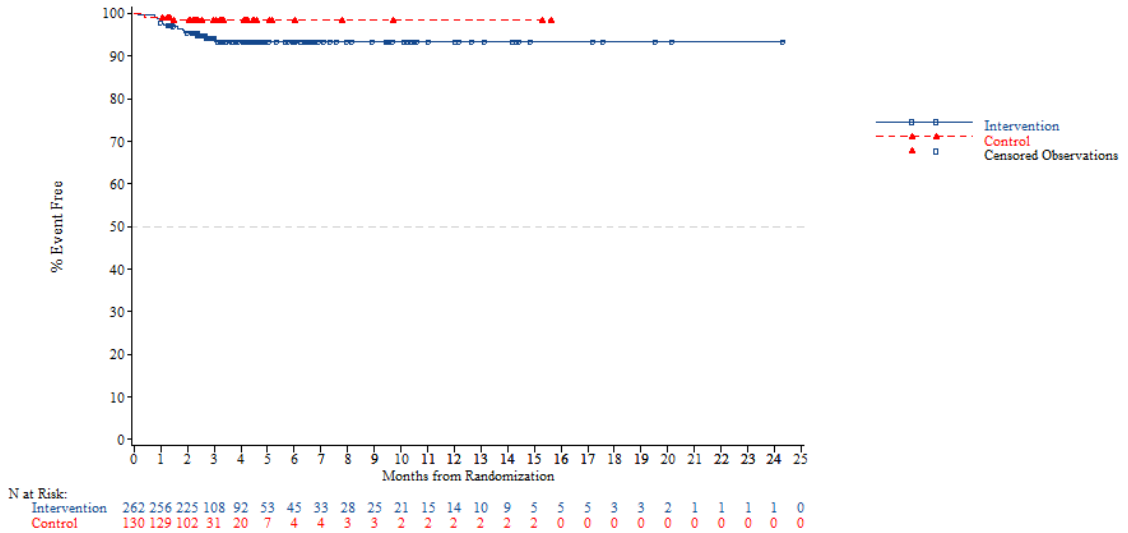
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Alopecia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

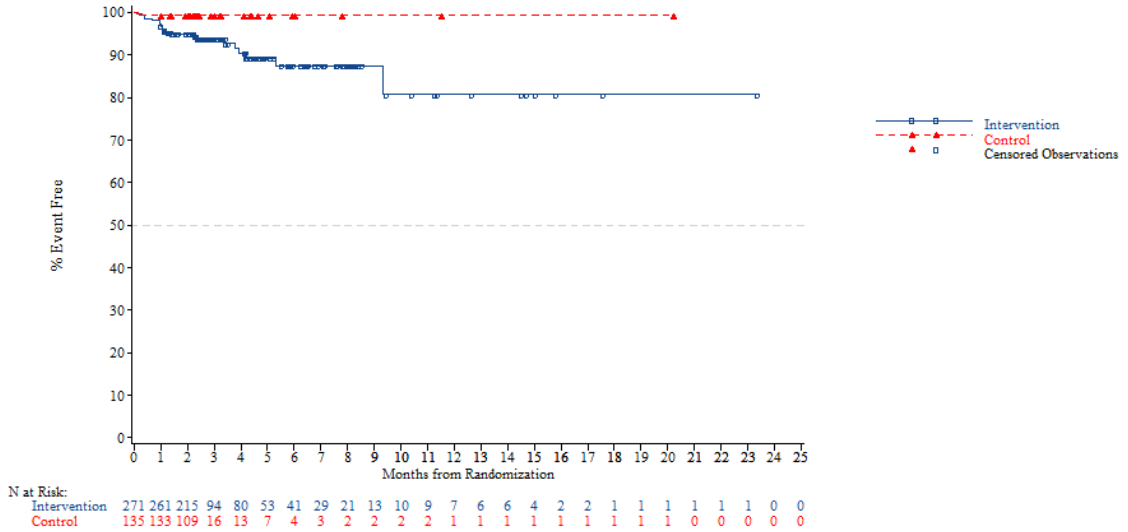


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Alopecia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

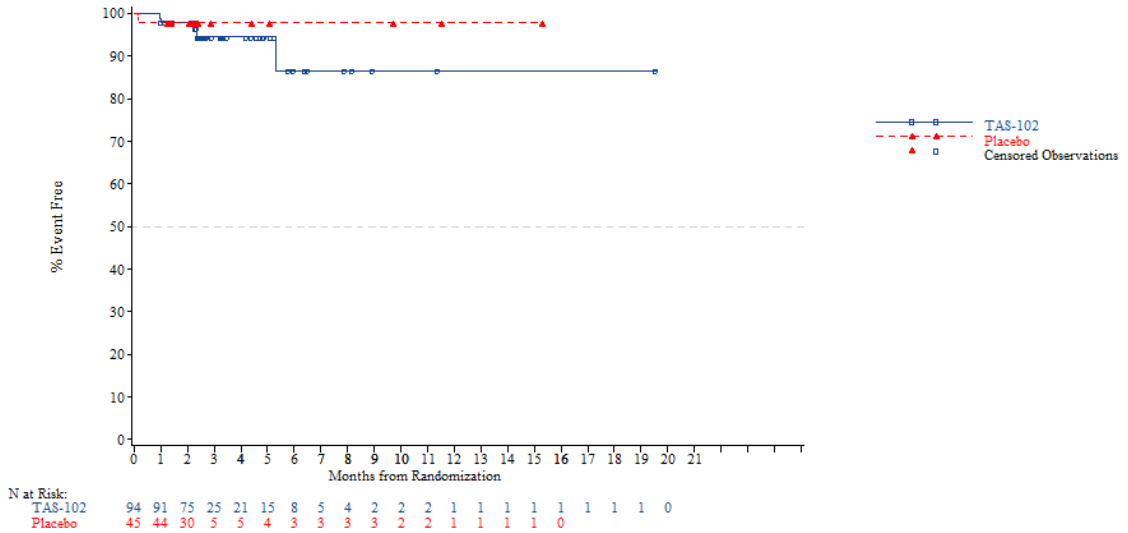
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Alopecia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

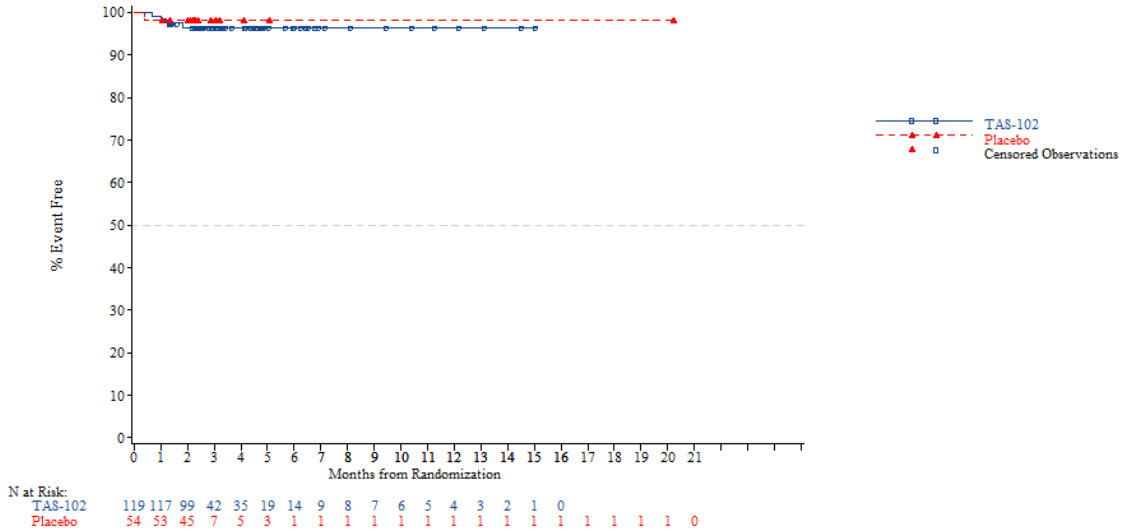


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Alopecia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

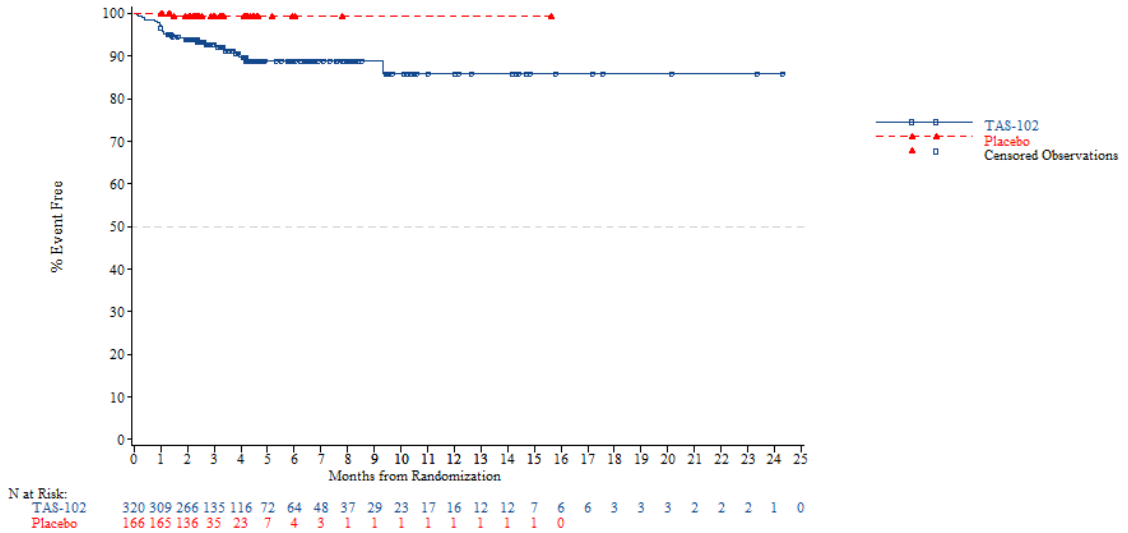
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Alopecia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

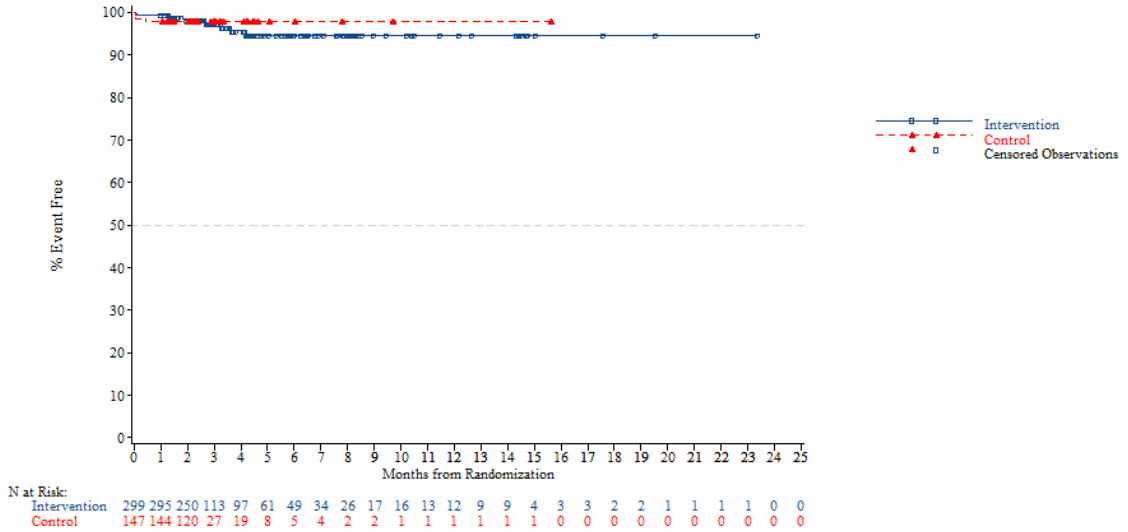


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Alopecia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

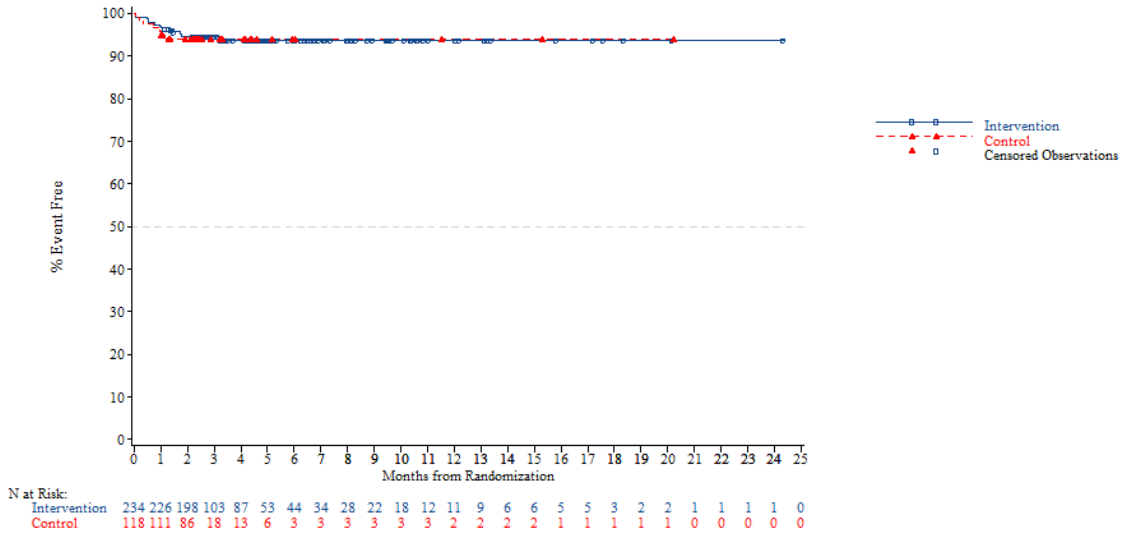
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Dry skin
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

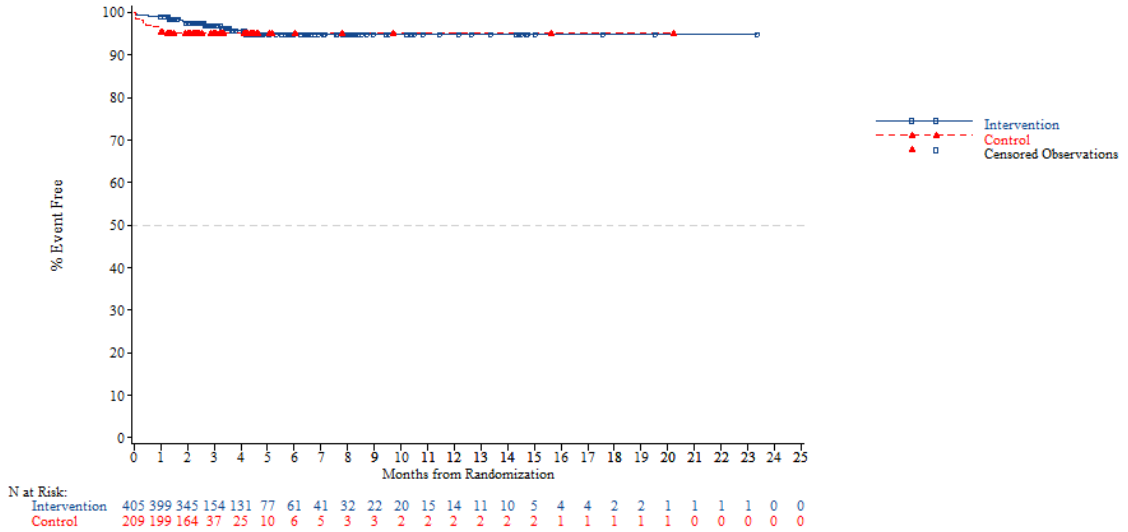


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Dry skin
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

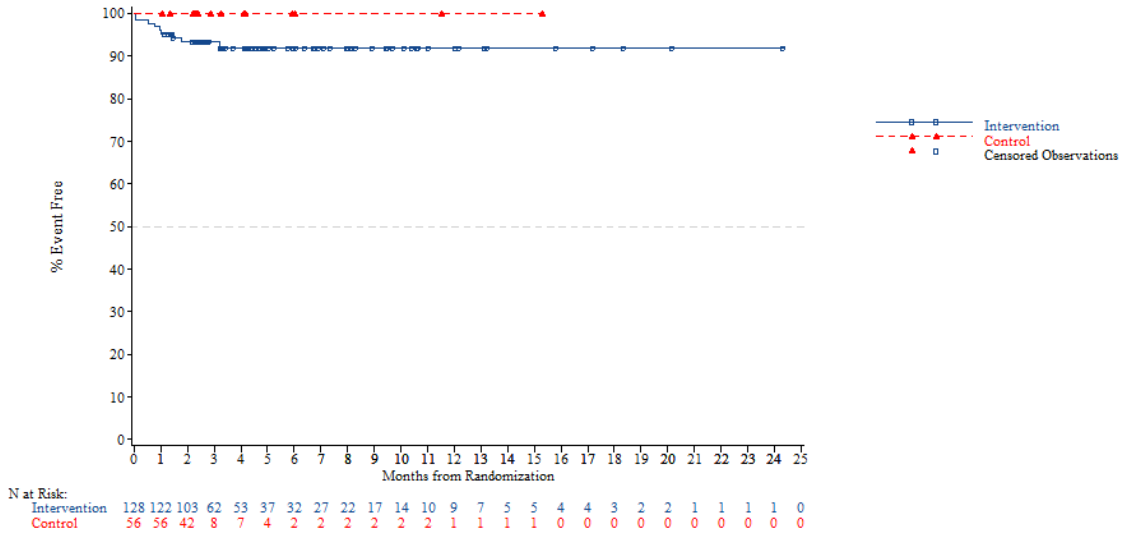
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Dry skin
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

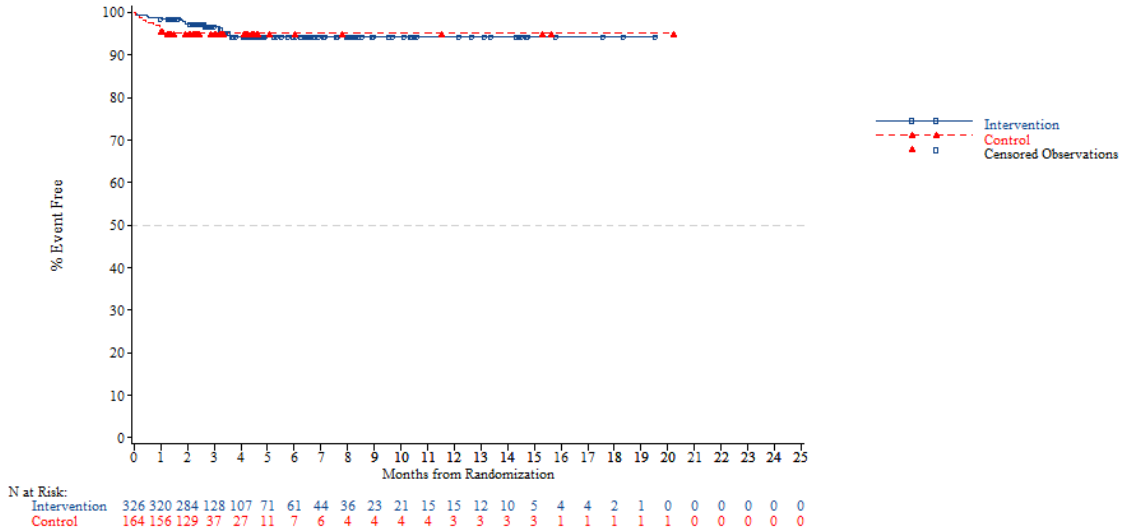


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Dry skin
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

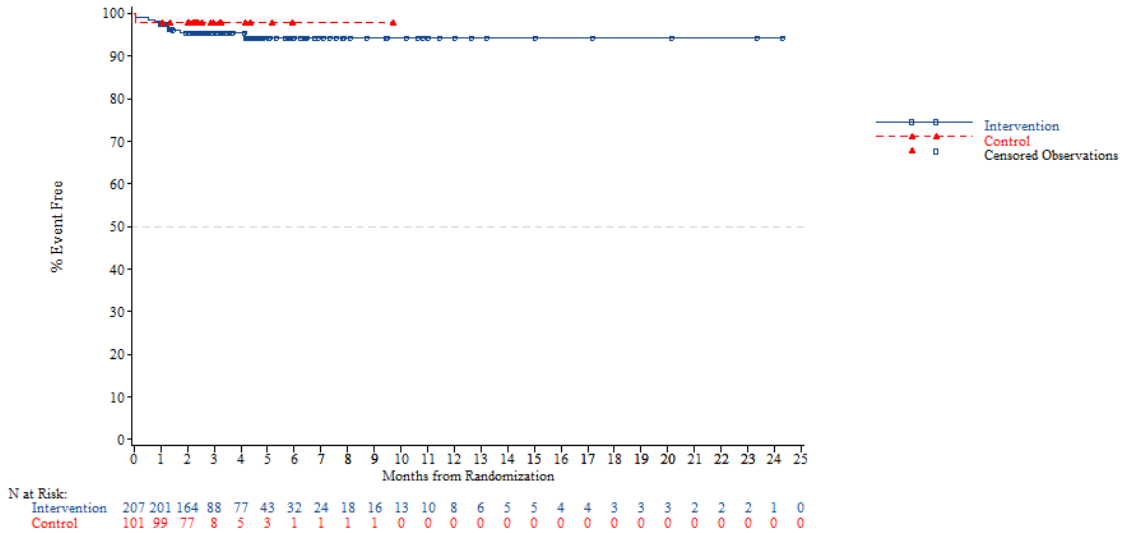
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Dry skin
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

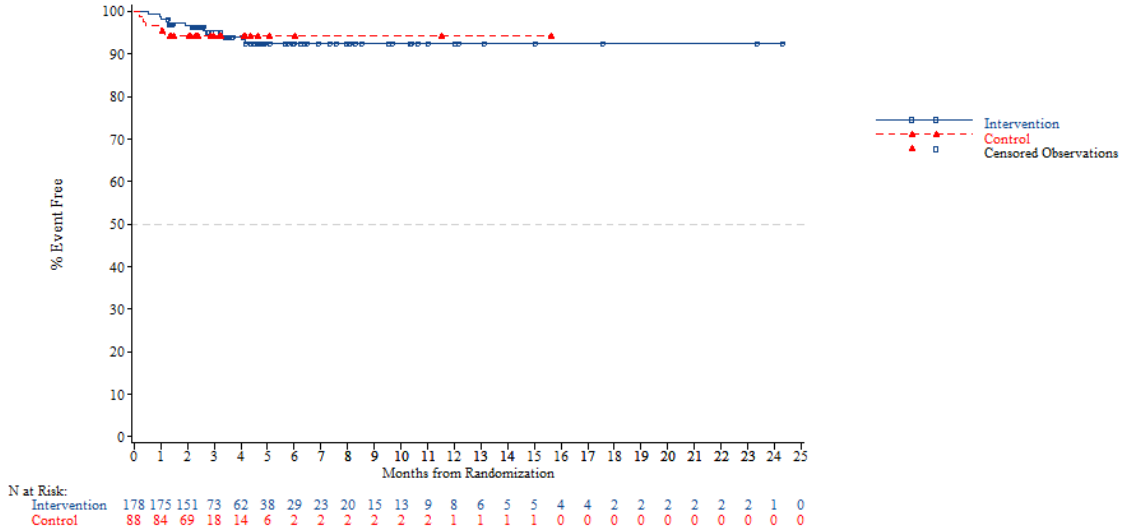


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Dry skin
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

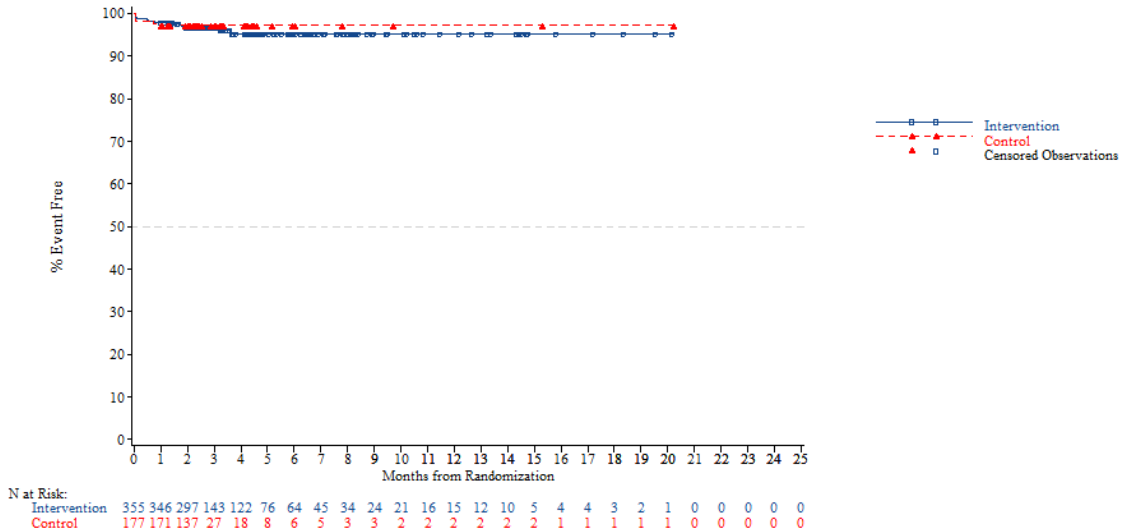
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Dry skin
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

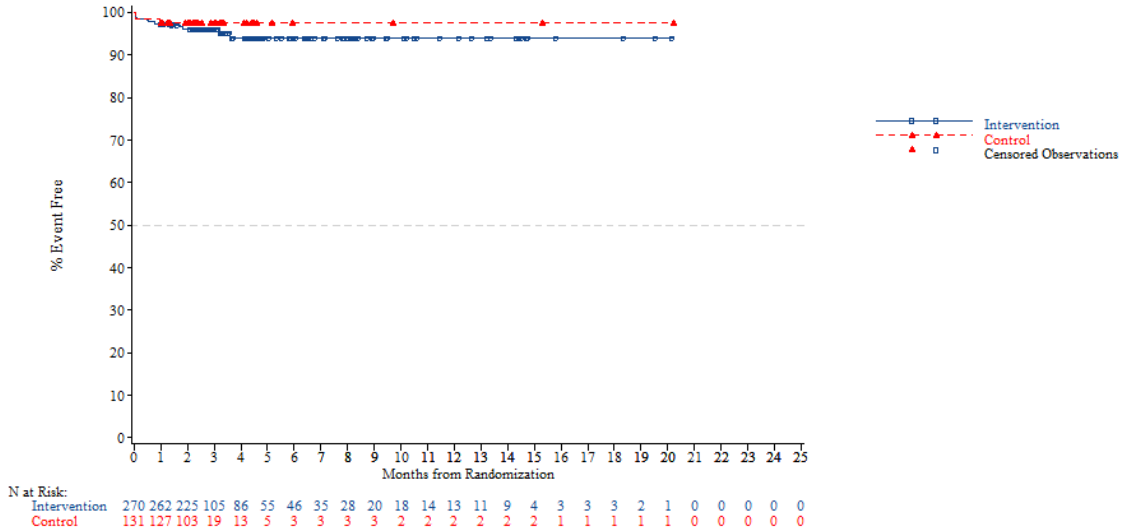


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Dry skin
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

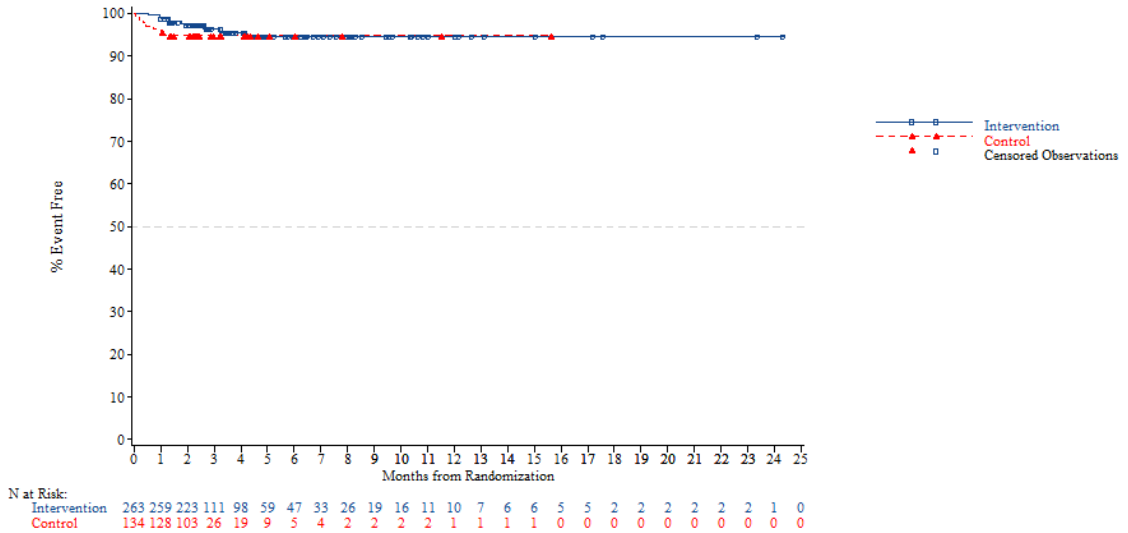
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Dry skin
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

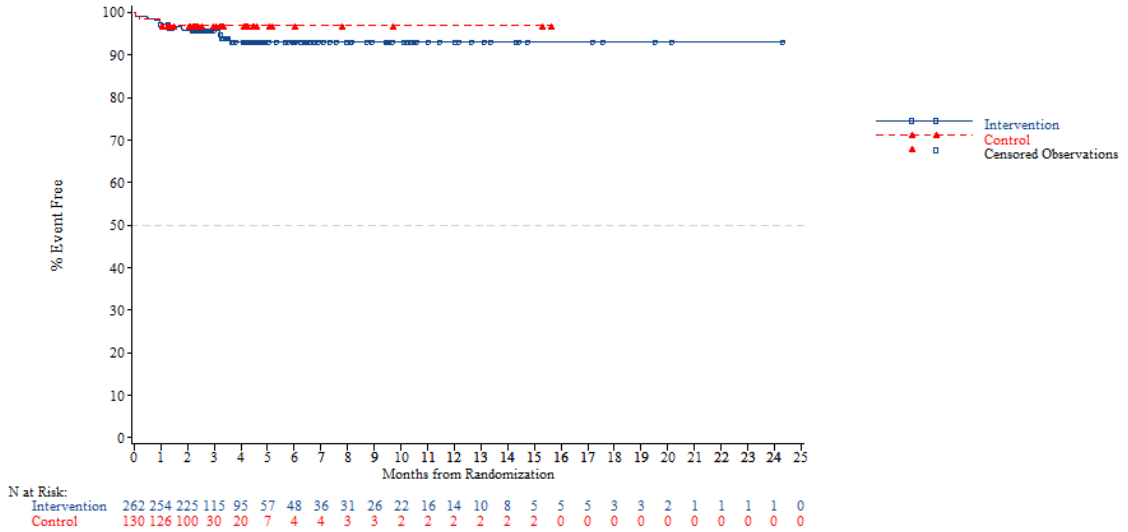


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Dry skin
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

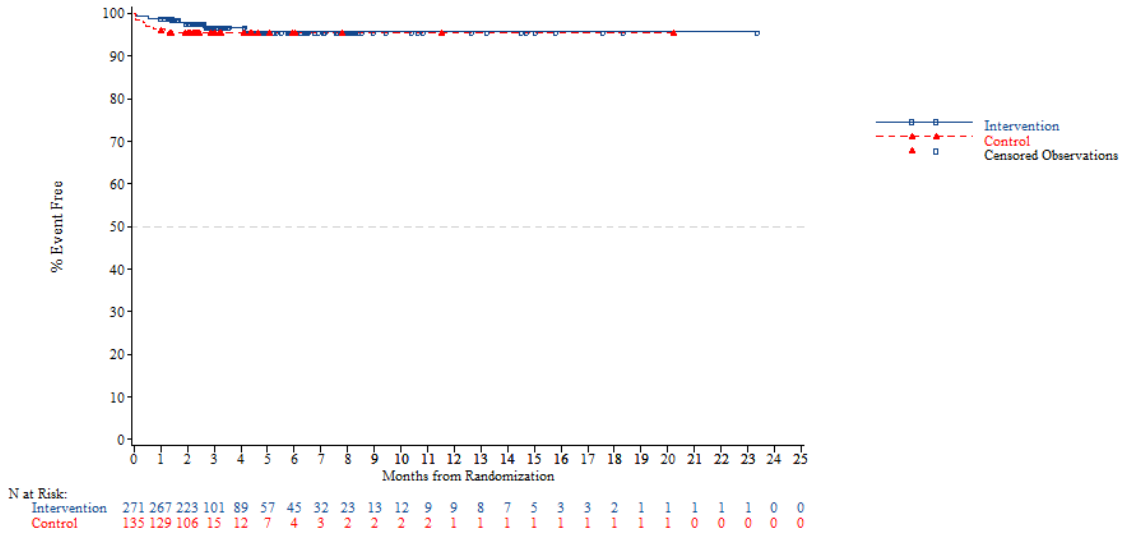
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Dry skin
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

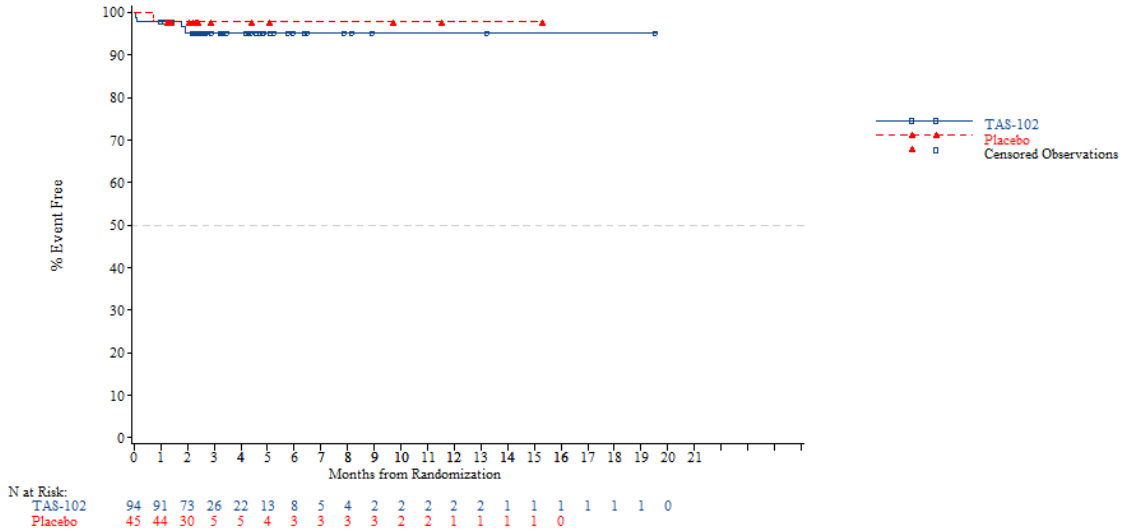


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Dry skin
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

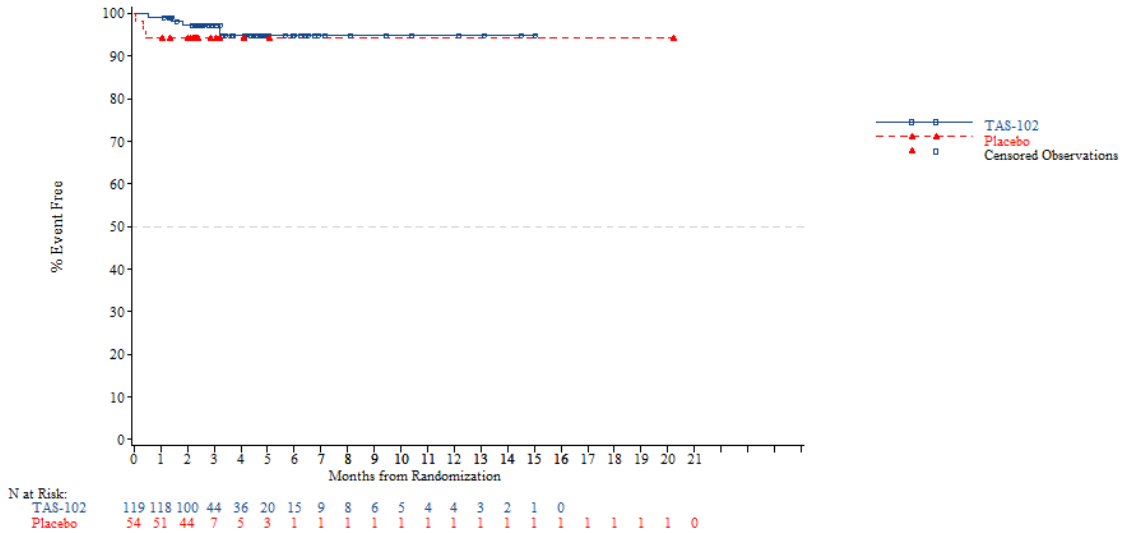
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Dry skin
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

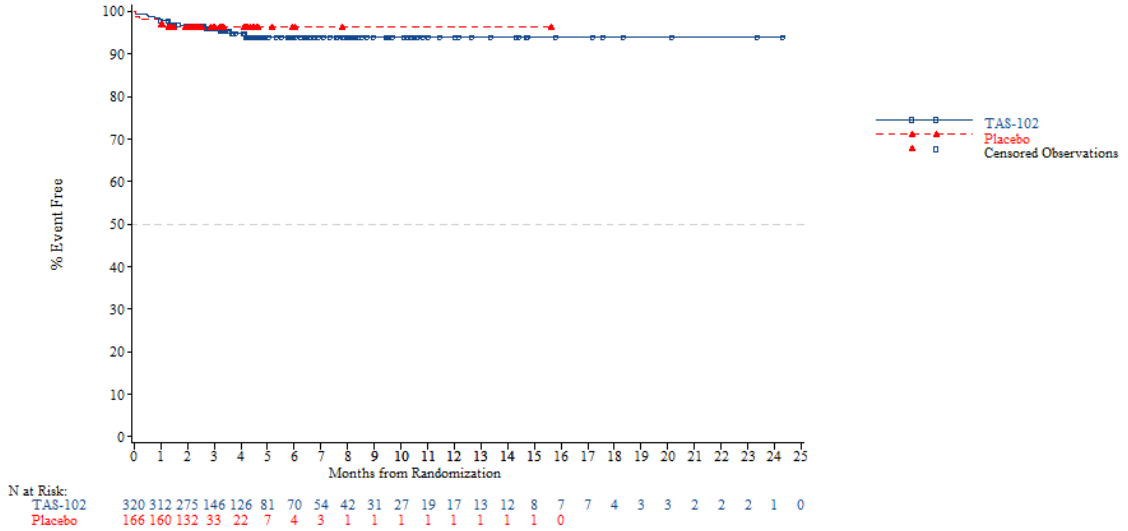


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Dry skin
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

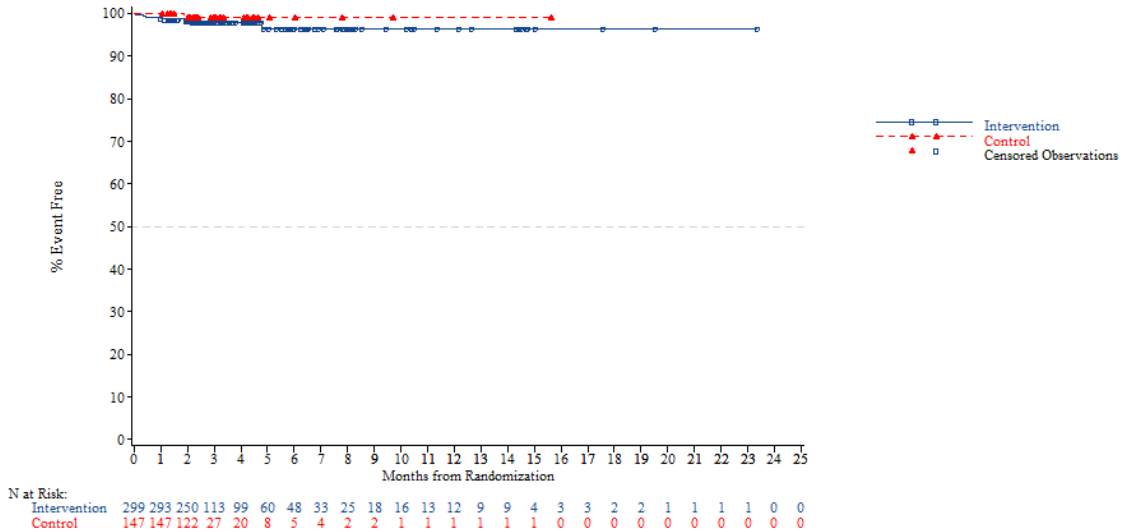
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Dry skin
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

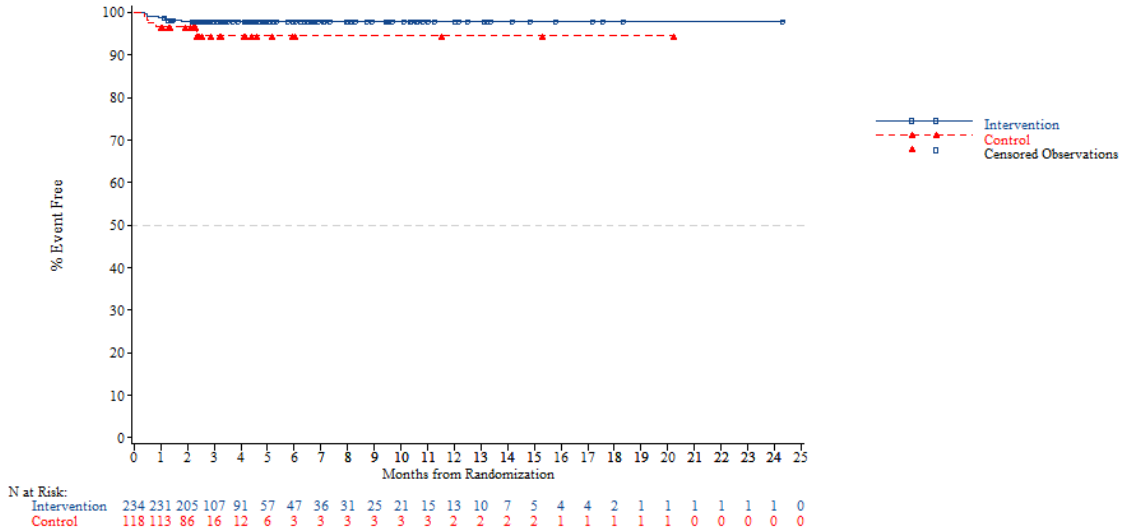


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

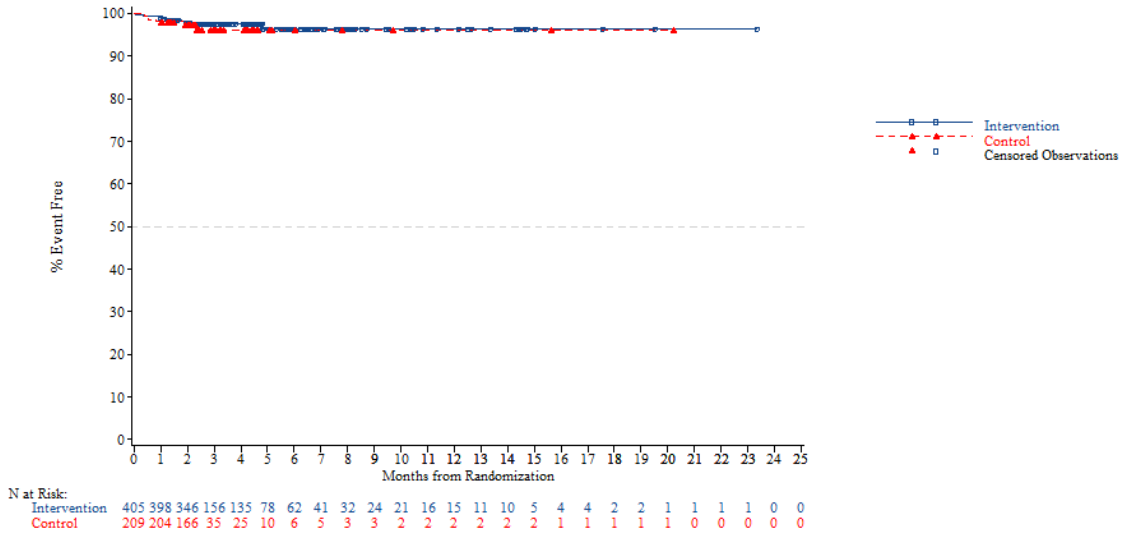
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

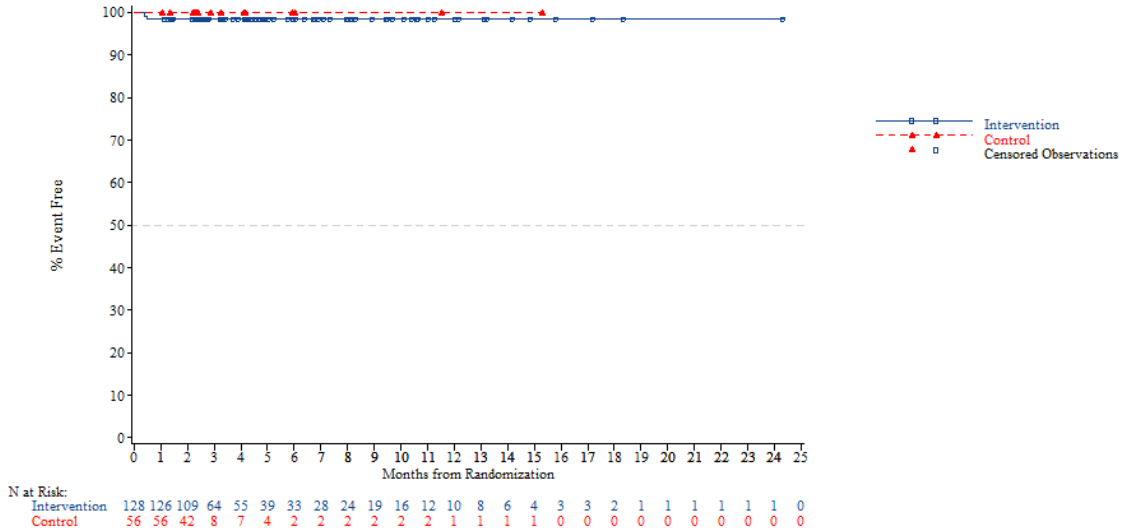


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
Age: >=70 years



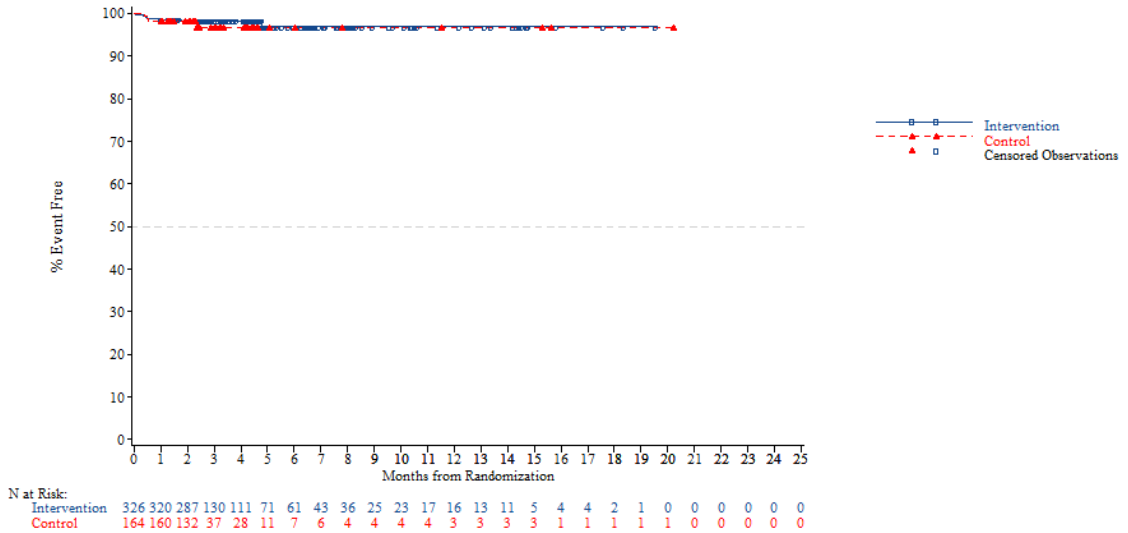

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 128 | 126 | 109 | 64 | 55 | 39 | 33 | 28 | 24 | 19 | 16 | 12 | 10 | 8 | 6 | 4 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 56 | 56 | 42 | 8 | 7 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
Gender: Male

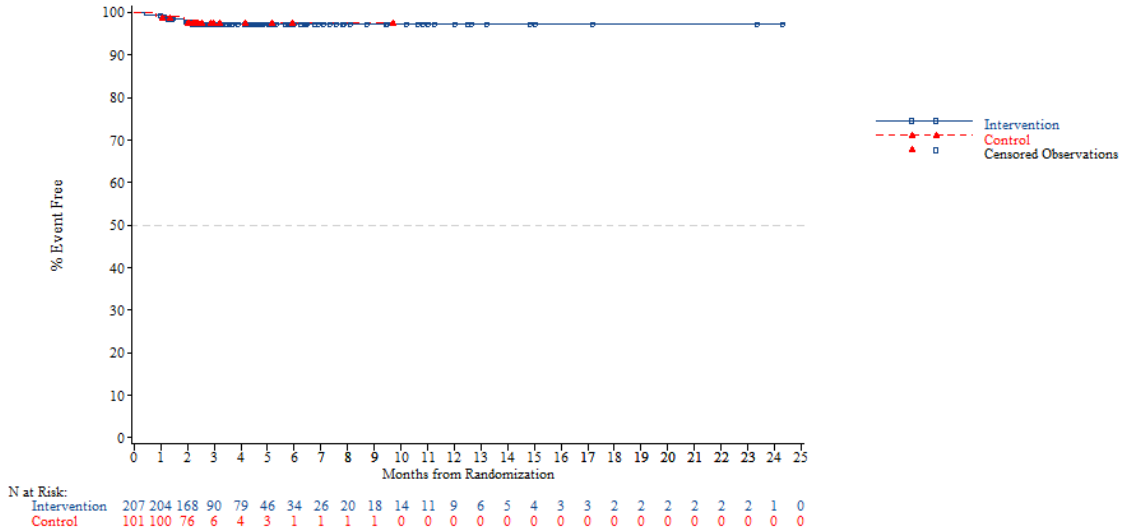



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 320 | 287 | 130 | 111 | 71 | 61 | 43 | 36 | 25 | 23 | 17 | 16 | 13 | 11 | 5 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 160 | 132 | 37 | 28 | 11 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

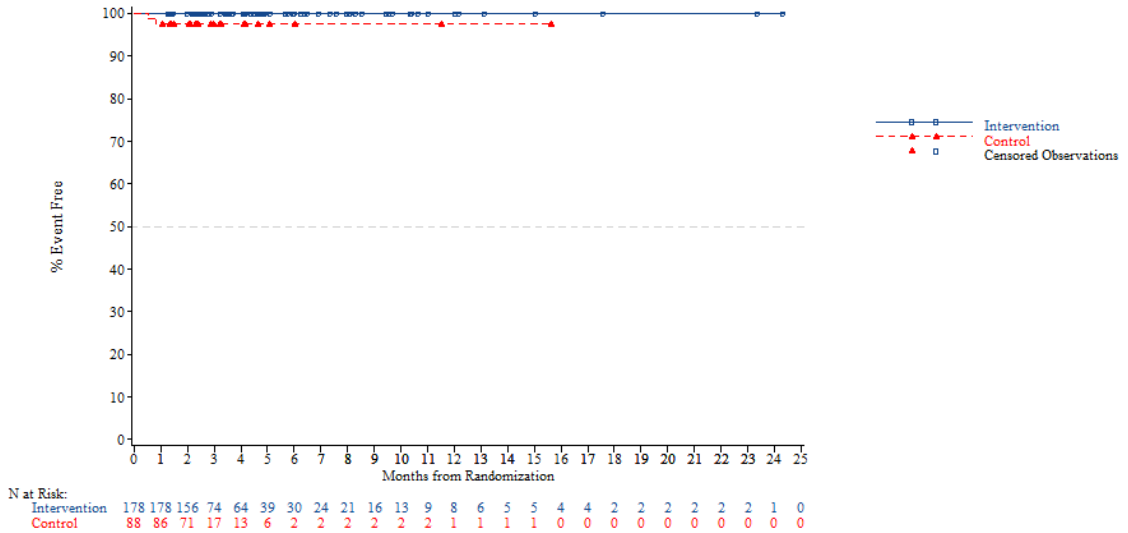
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

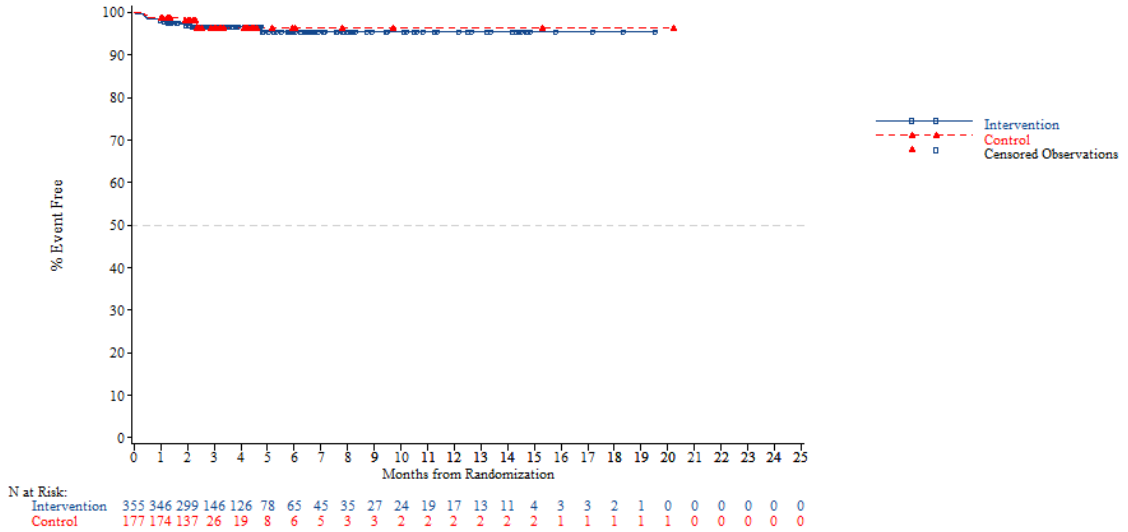


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

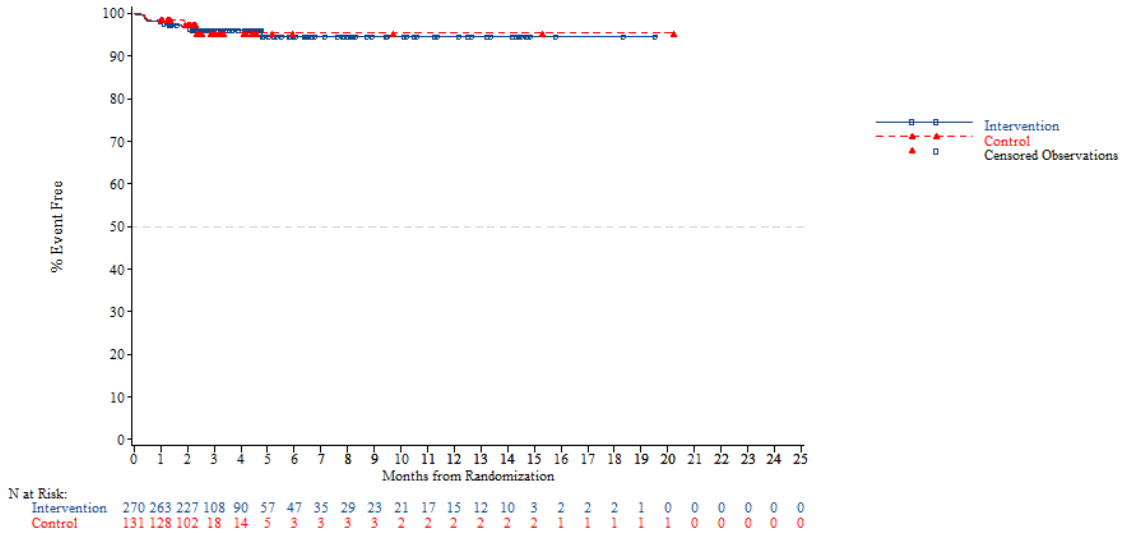
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

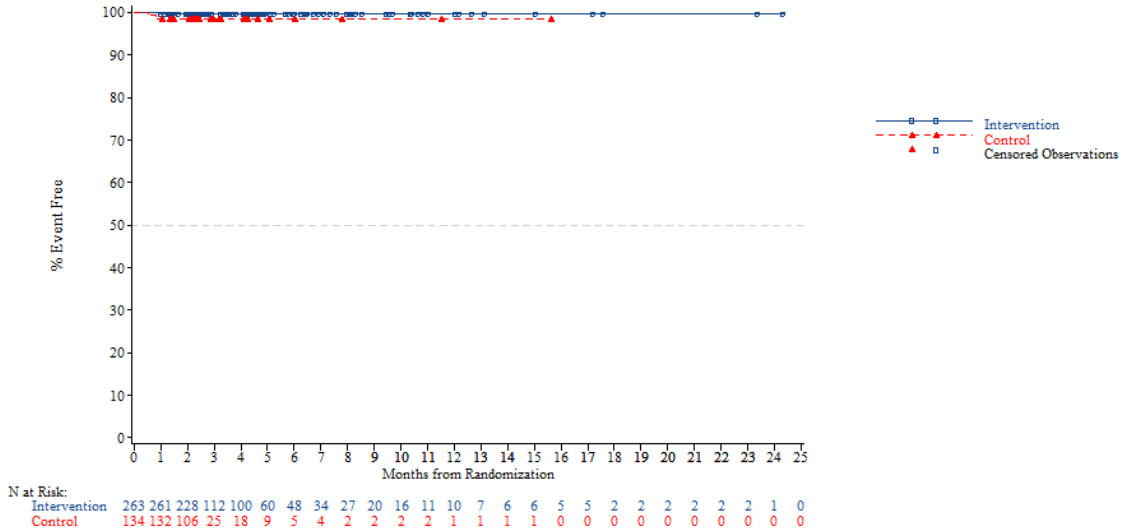


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

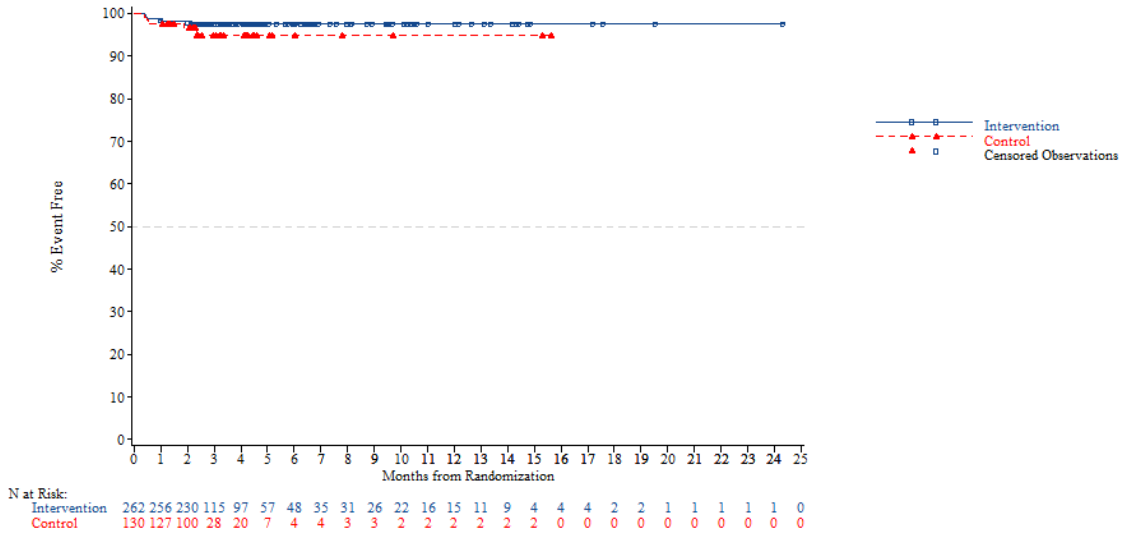
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

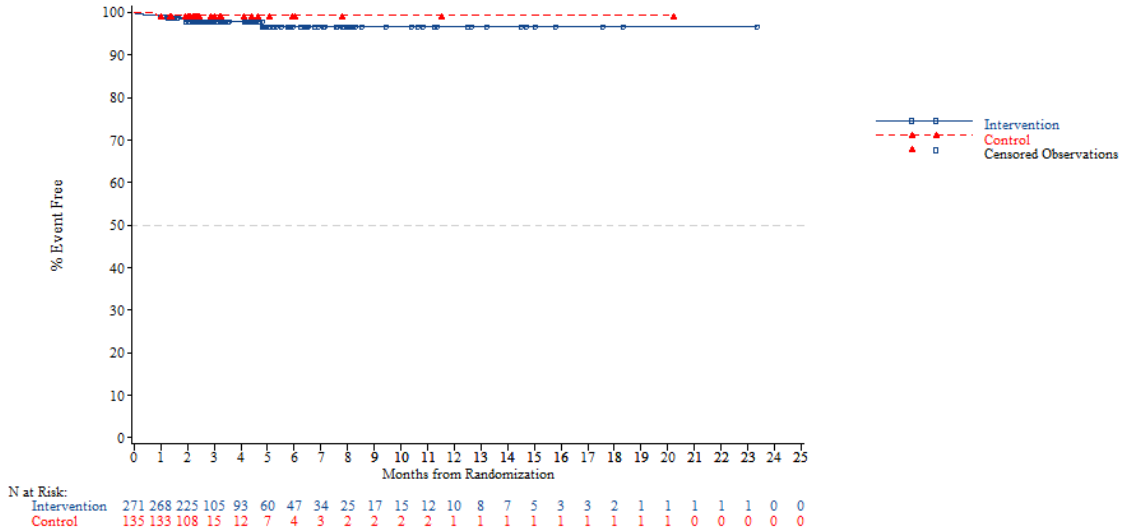


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

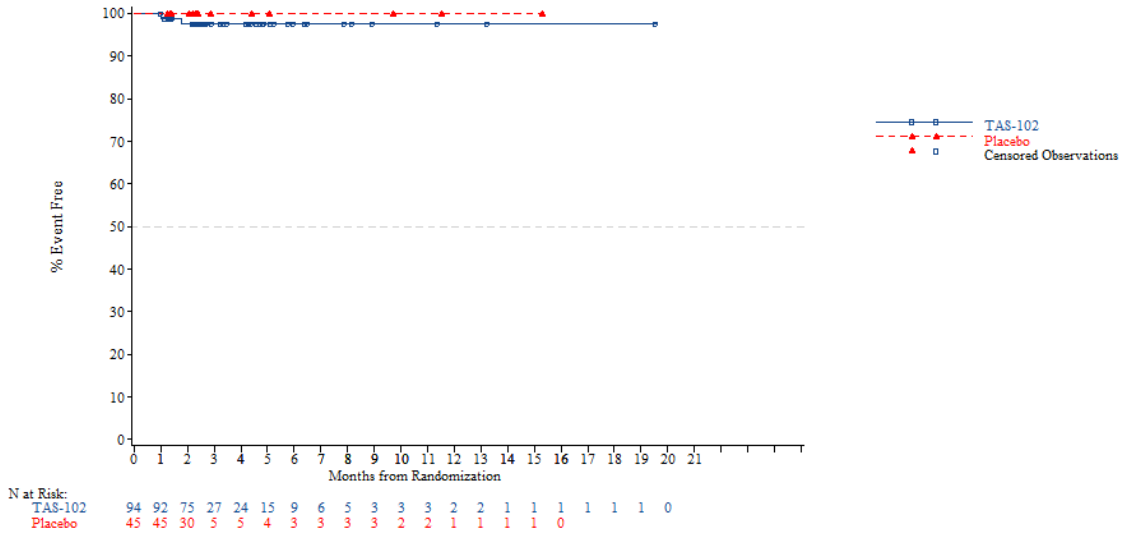
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

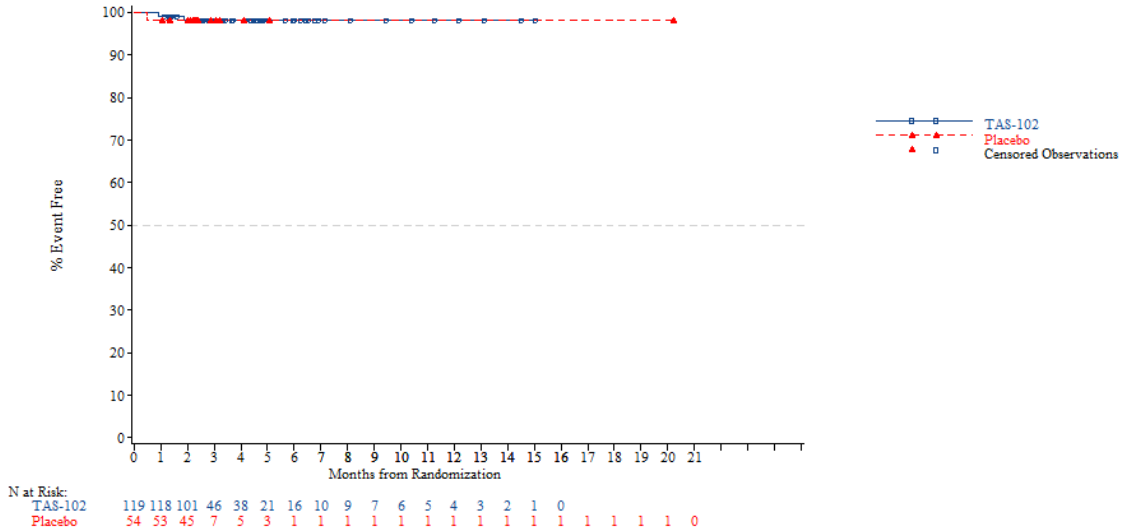


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

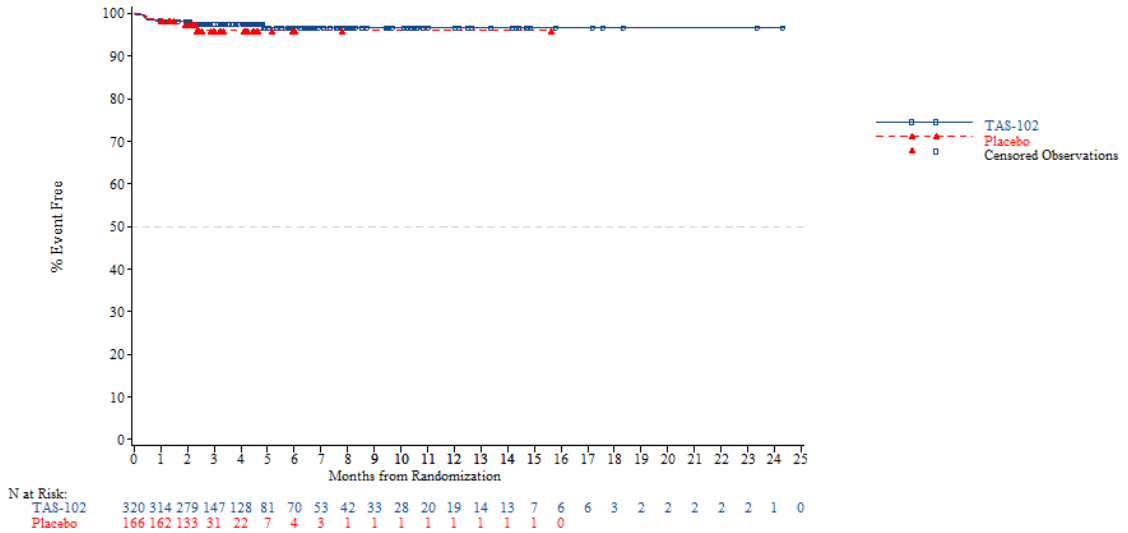
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

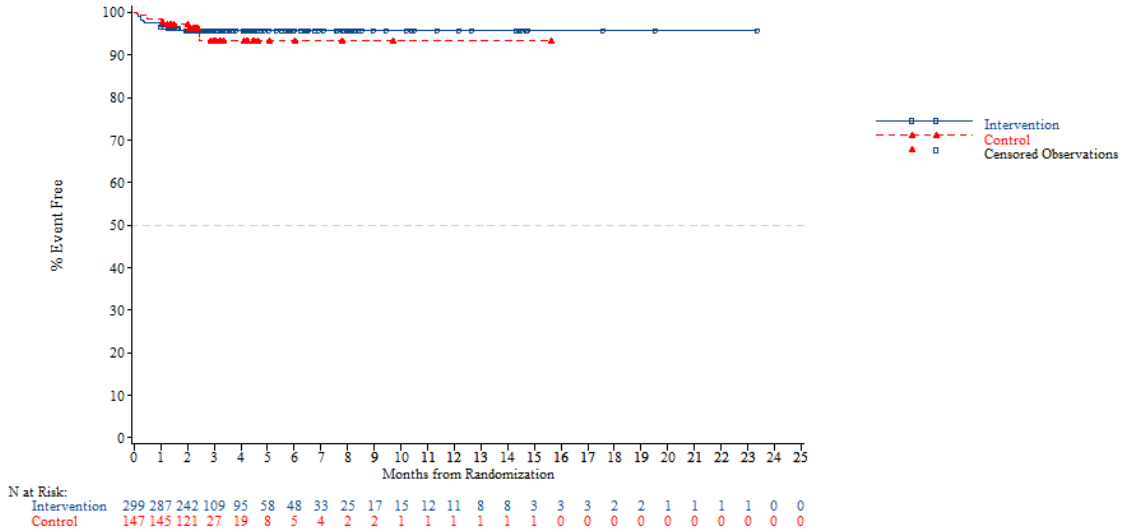


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

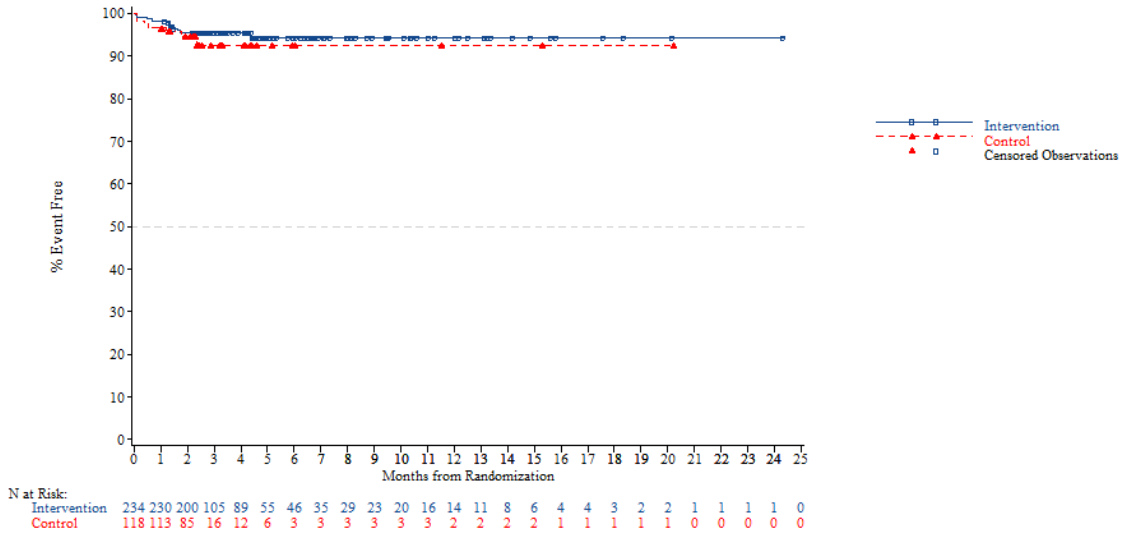
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Pruritus
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

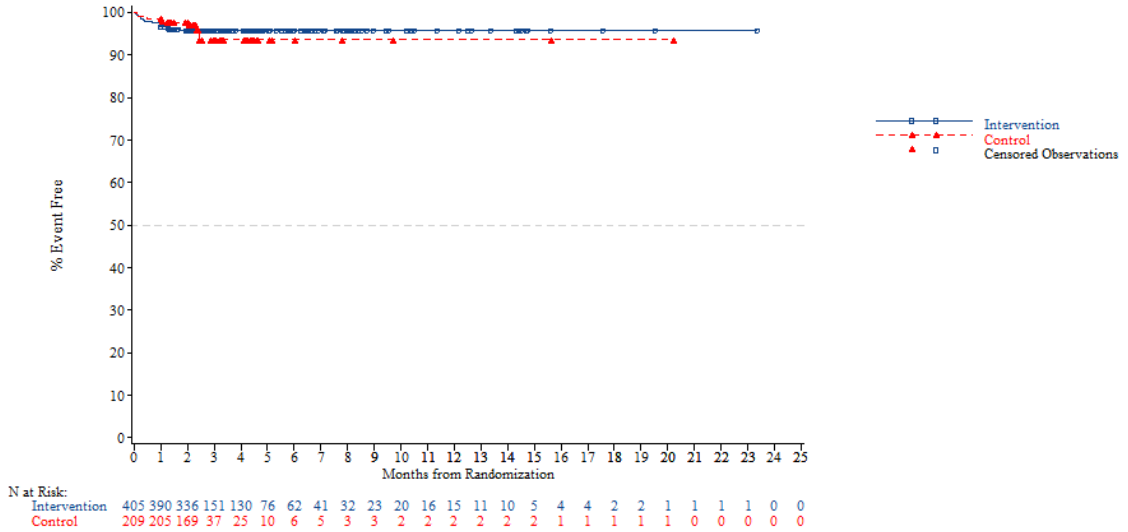


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Pruritus
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Pruritus
Age: <70 years



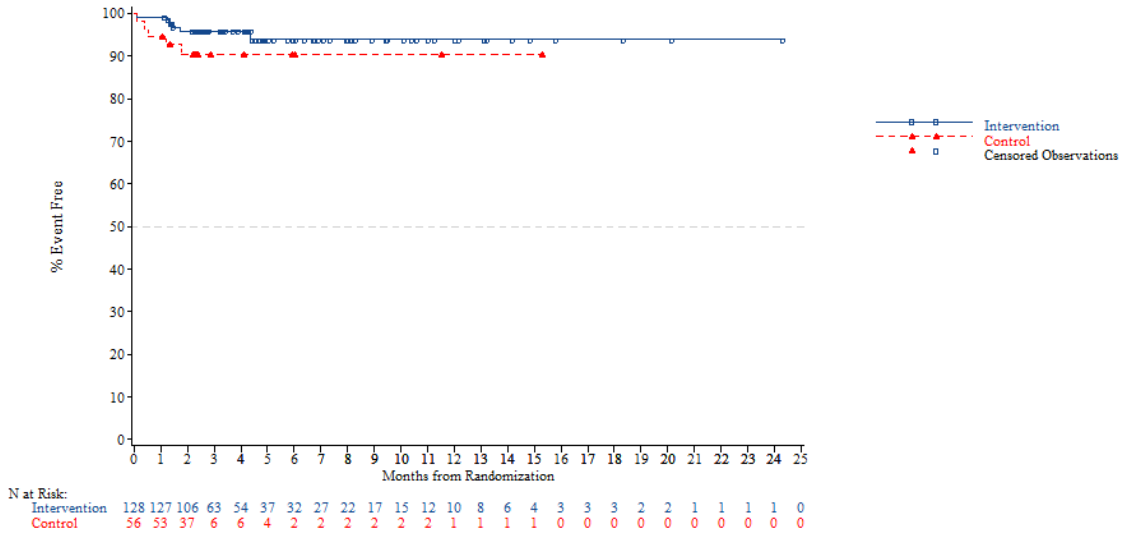

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 405 | 390 | 336 | 151 | 130 | 76 | 62 | 41 | 32 | 23 | 20 | 16 | 15 | 11 | 10 | 5 | 4 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Control | 209 | 205 | 169 | 37 | 25 | 10 | 6 | 5 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Pruritus
Age: >=70 years

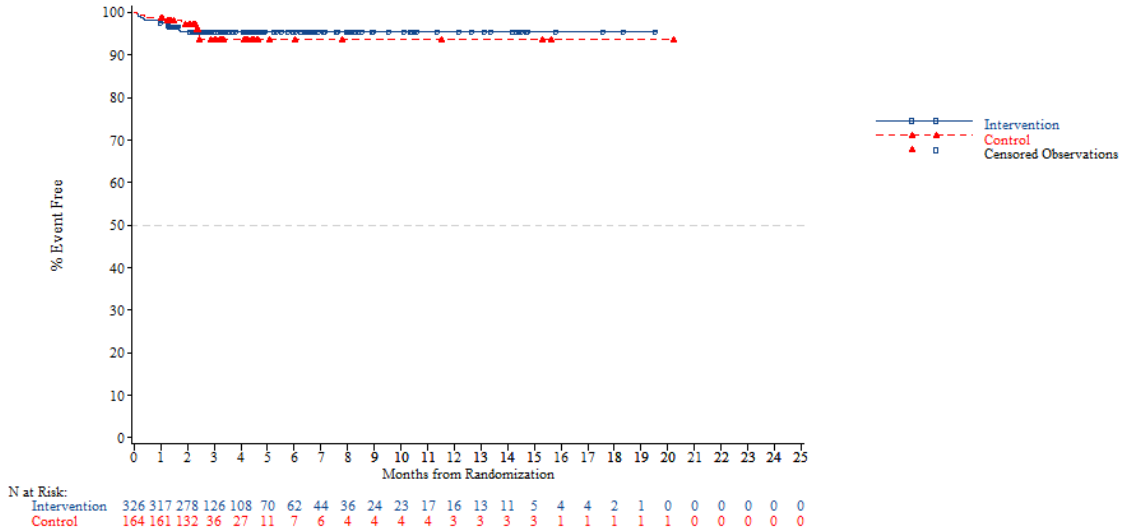



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 128 | 127 | 106 | 63 | 54 | 37 | 32 | 27 | 22 | 17 | 15 | 12 | 10 | 8 | 6 | 4 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 56 | 53 | 37 | 6 | 6 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Pruritus
Gender: Male



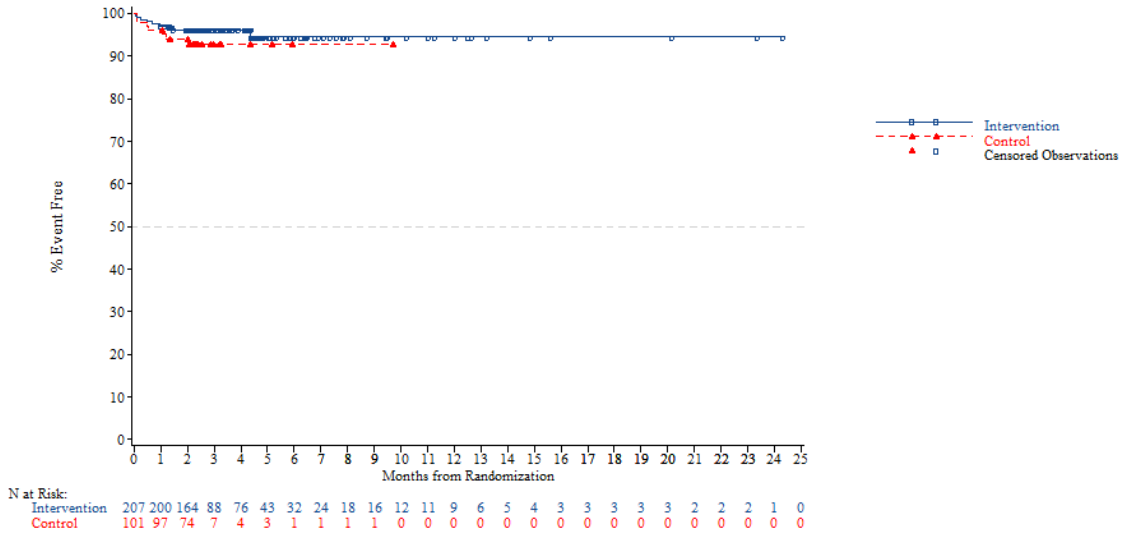

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 317 | 278 | 126 | 108 | 70 | 62 | 44 | 36 | 24 | 23 | 17 | 16 | 13 | 11 | 5 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 161 | 132 | 36 | 27 | 11 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Pruritus
Gender: Female

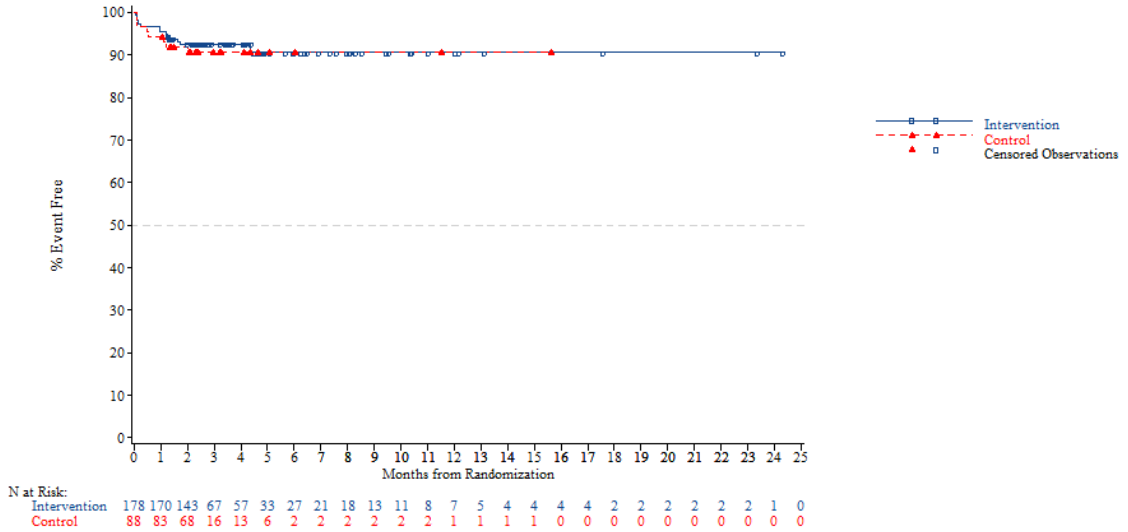



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 207 | 200 | 164 | 88 | 76 | 43 | 32 | 24 | 18 | 16 | 12 | 11 | 9 | 6 | 5 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Control | 101 | 97 | 74 | 7 | 4 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

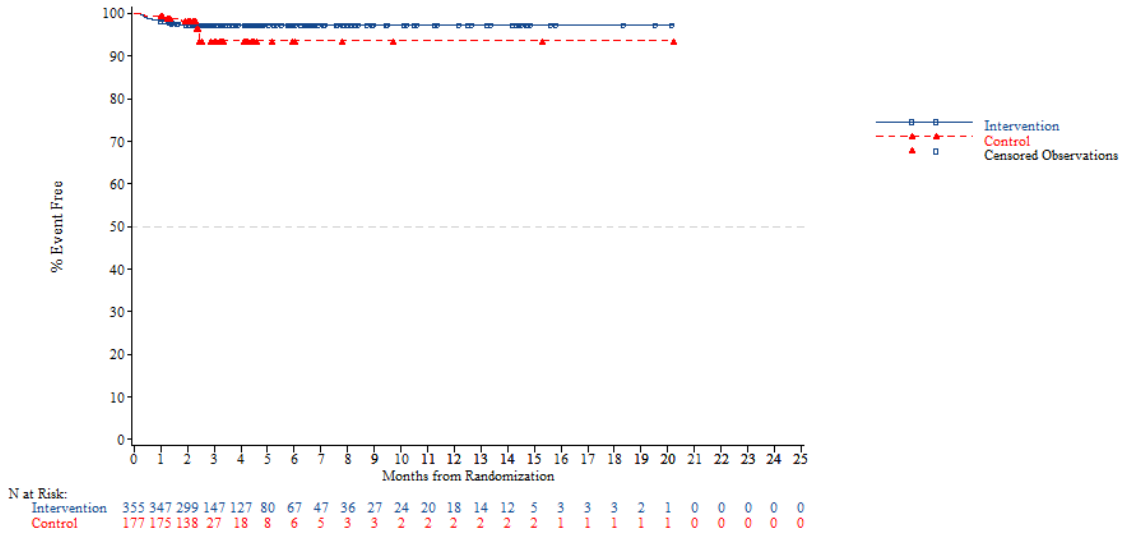
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Pruritus
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

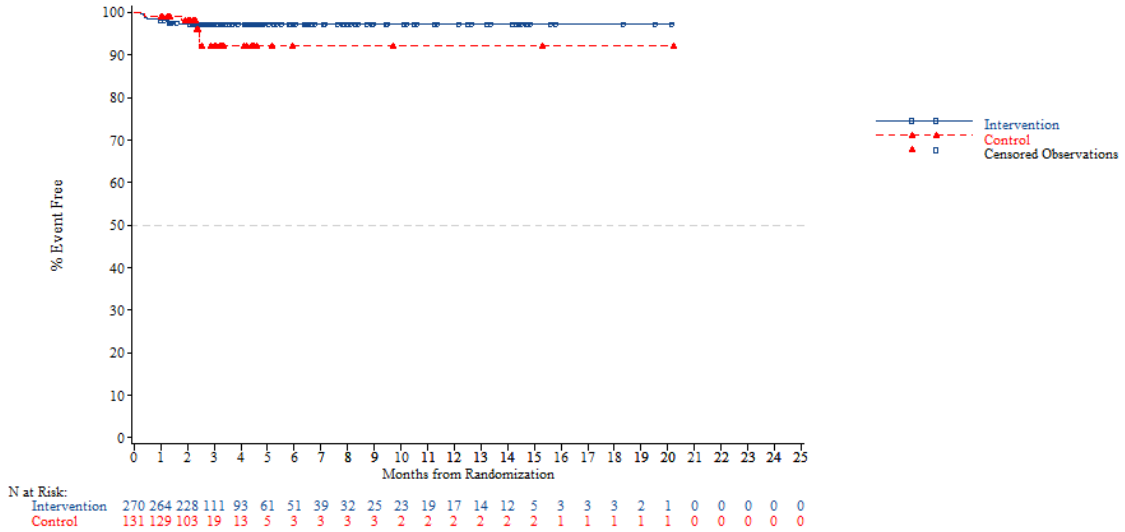


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Pruritus
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

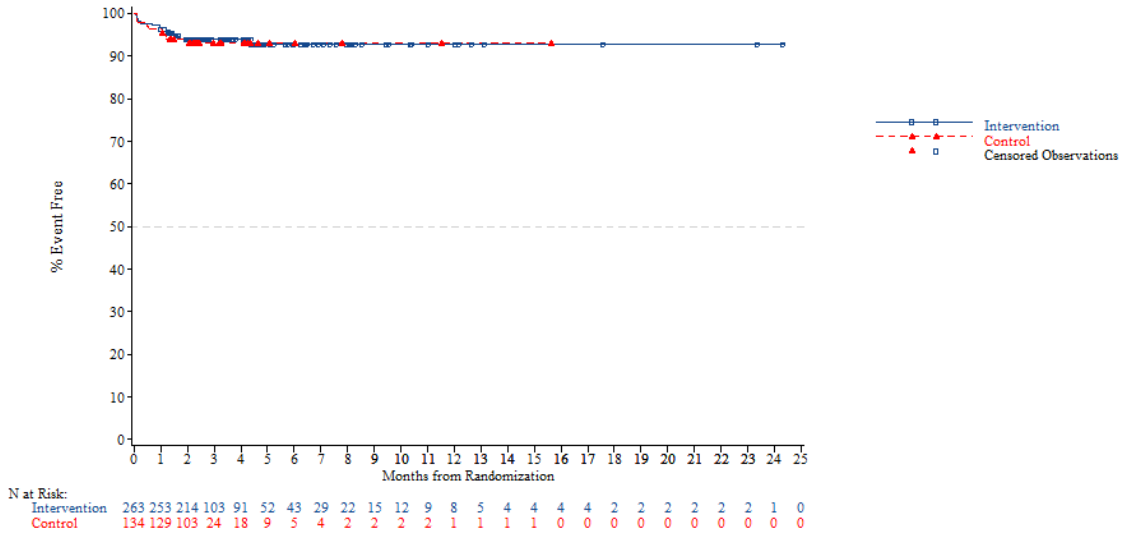
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Pruritus
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

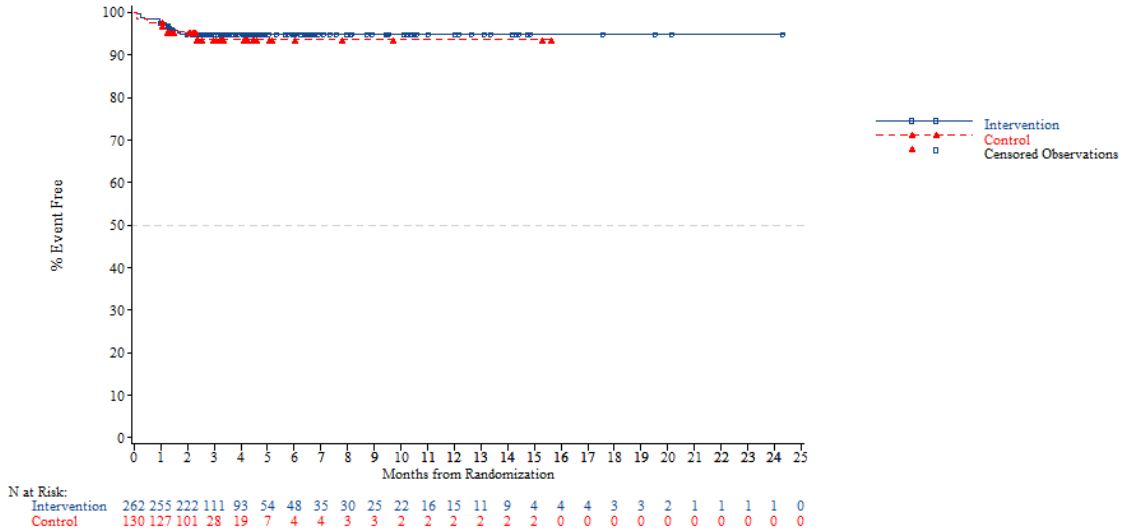


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Pruritus
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

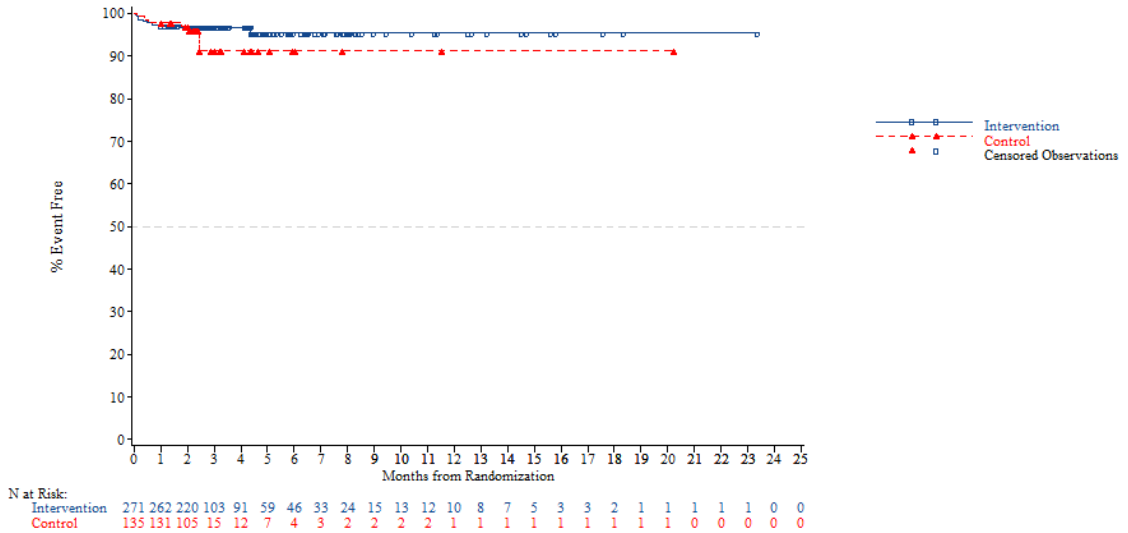
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Pruritus
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

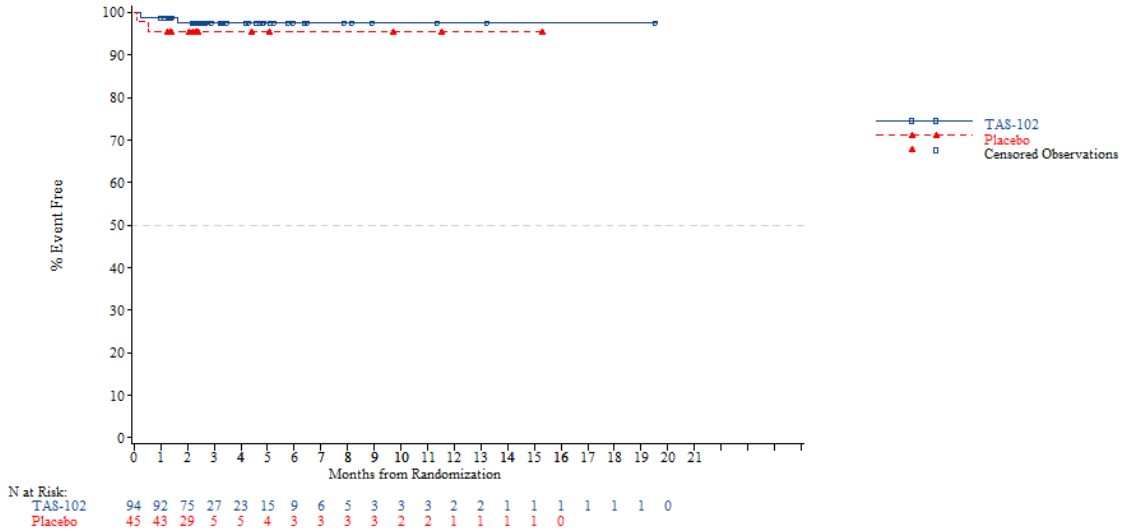


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Pruritus
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

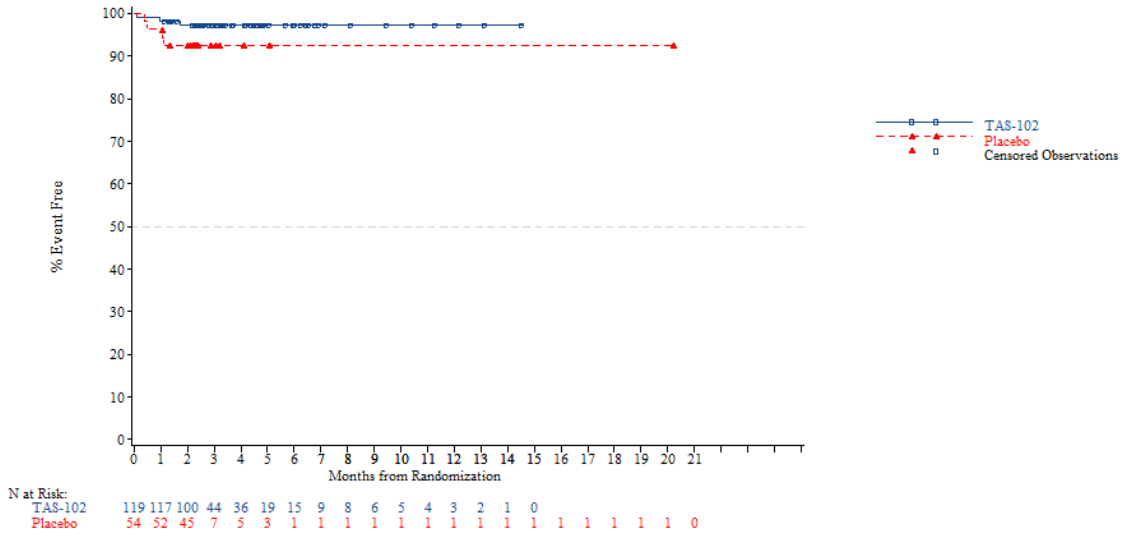
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Pruritus
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

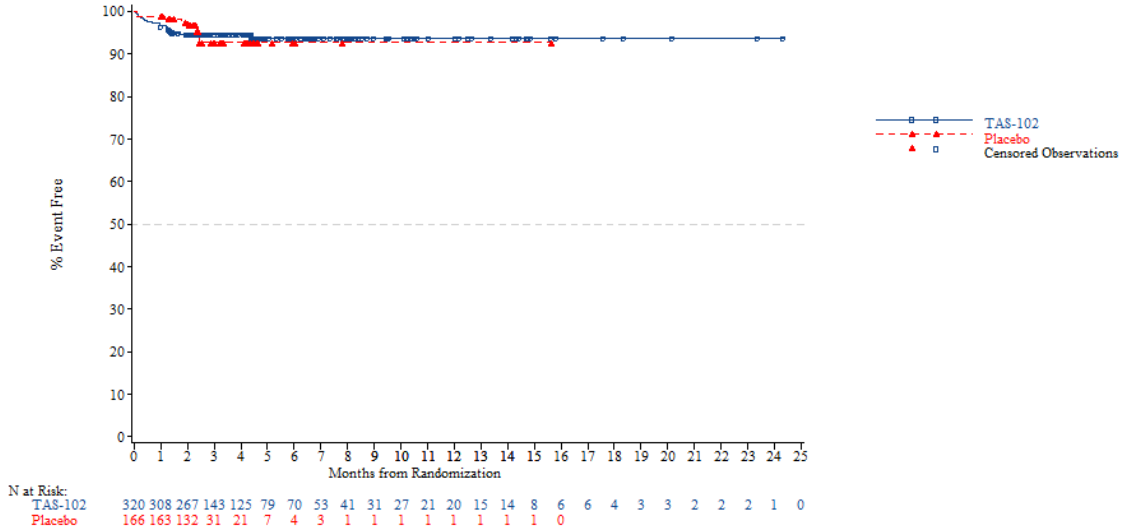


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Pruritus
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

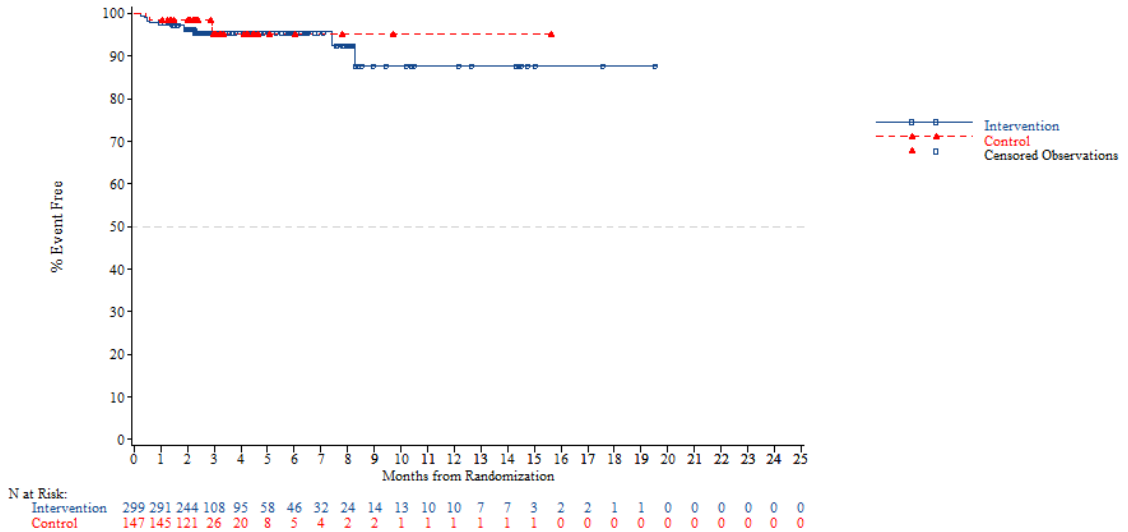
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Pruritus
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

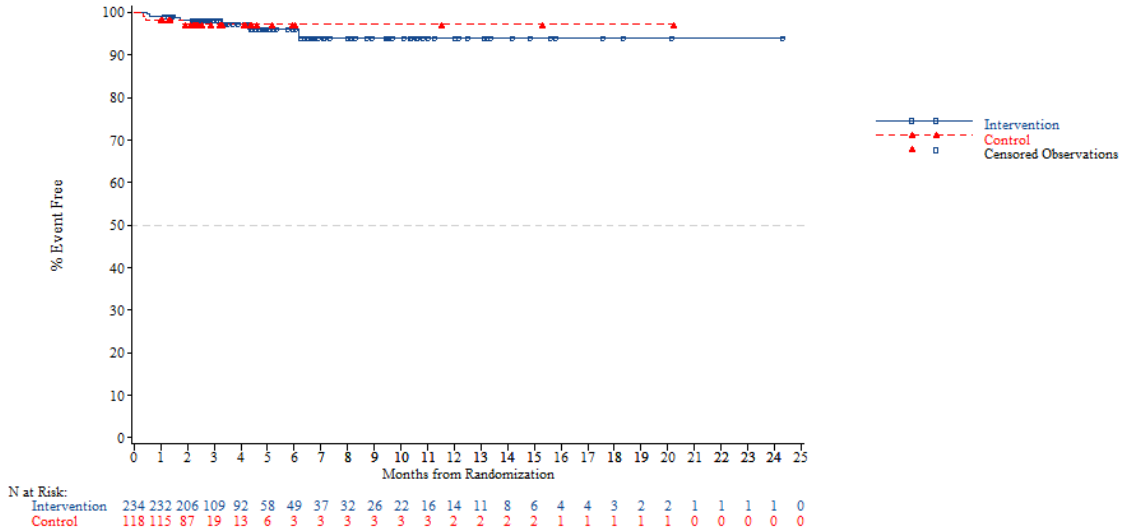


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Rash
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

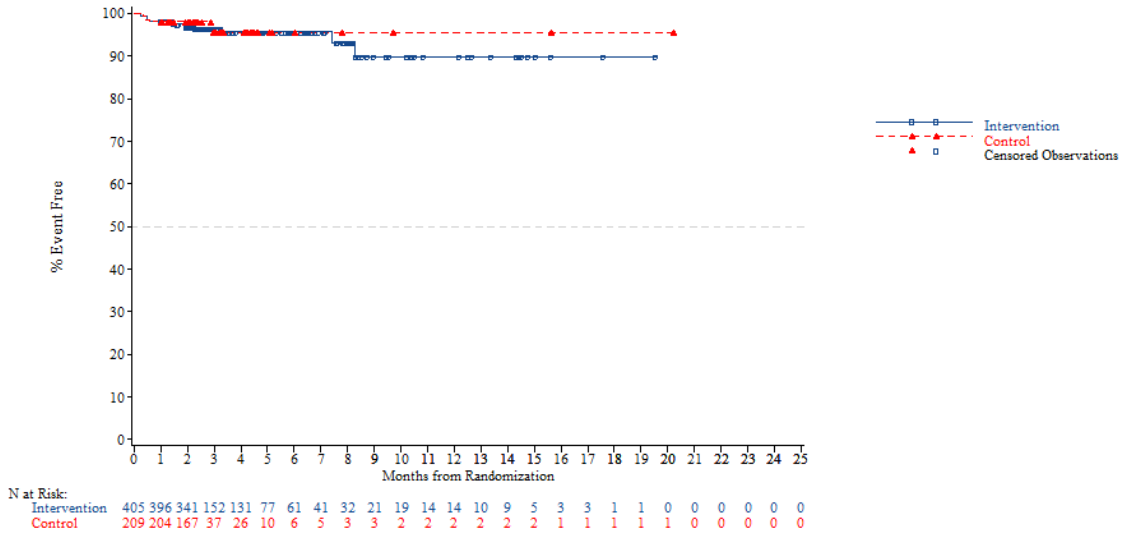
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Rash
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

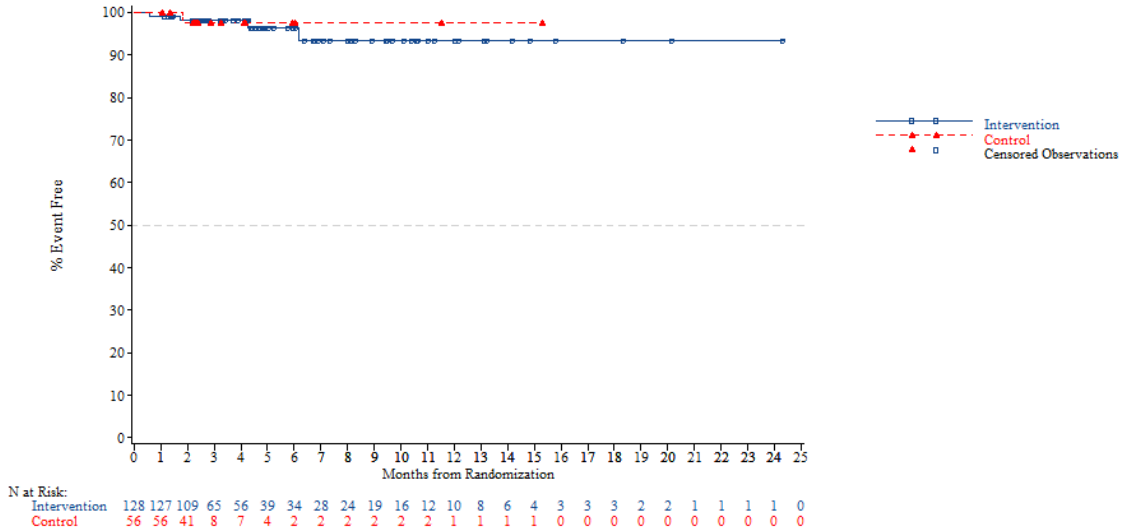


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Rash
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

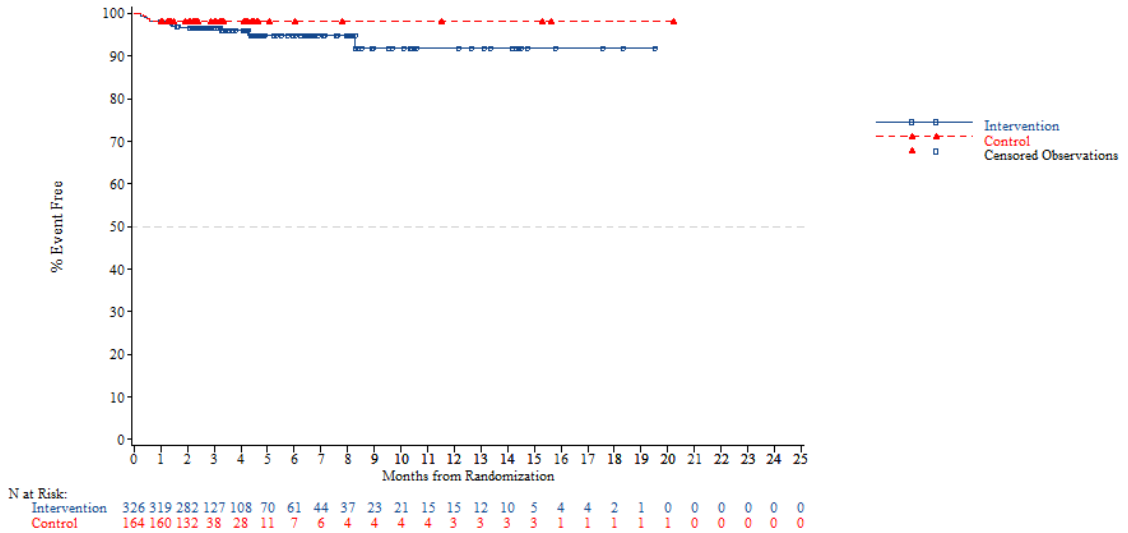
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Rash
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

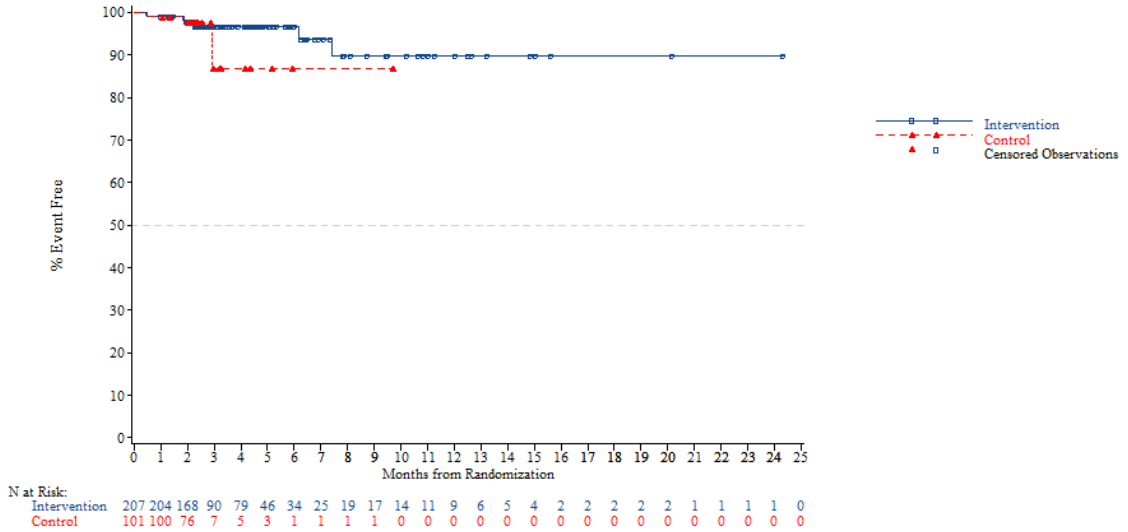


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Rash
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

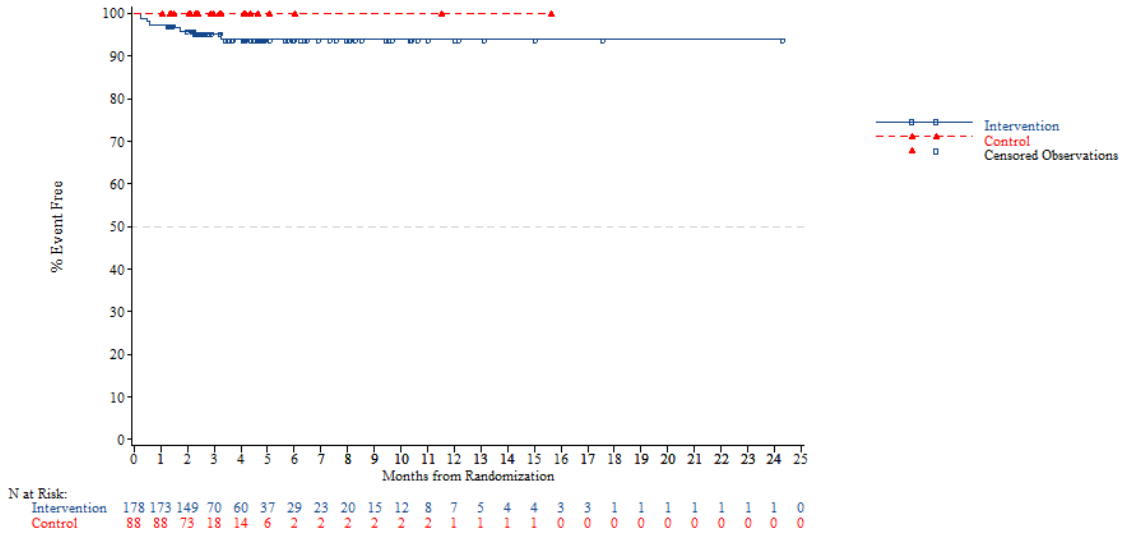
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Rash
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

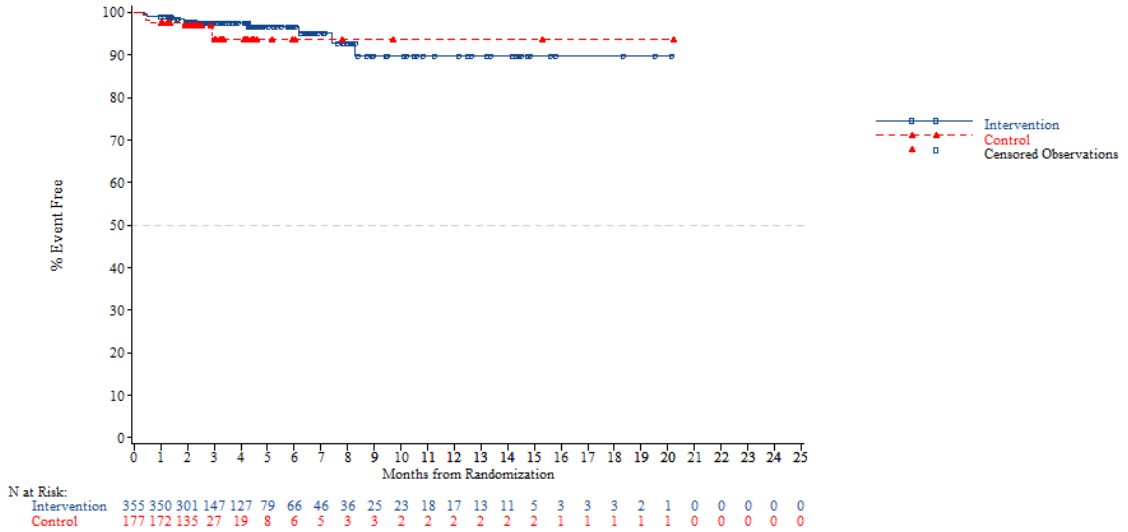


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Rash
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

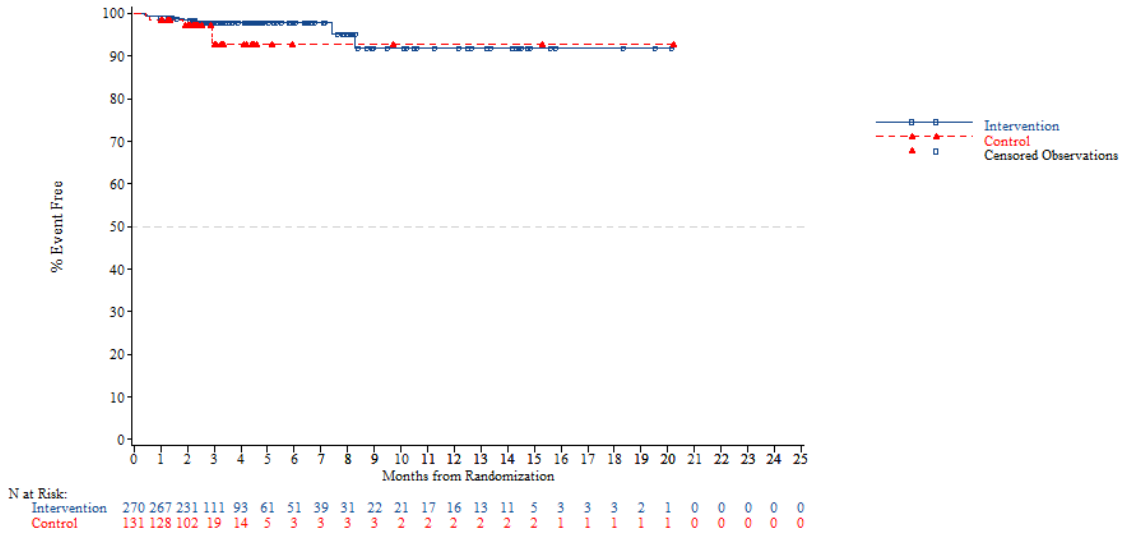
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Rash
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

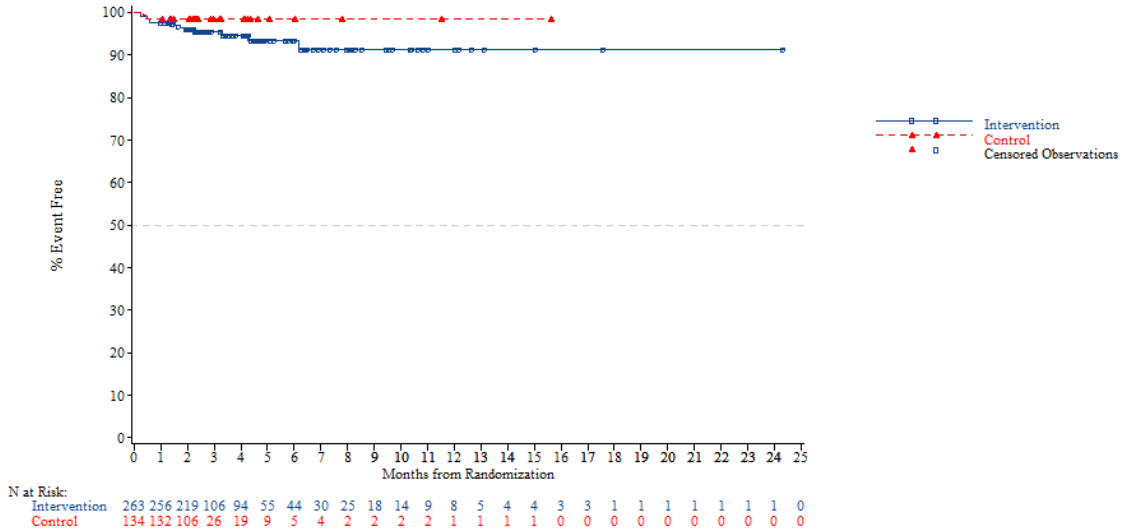


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Rash
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

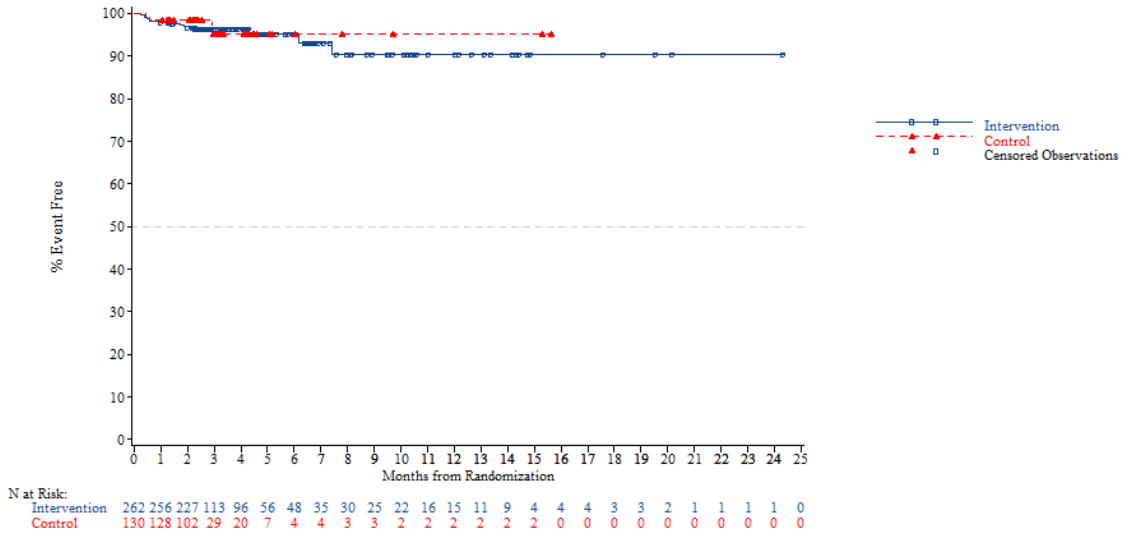
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Rash
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

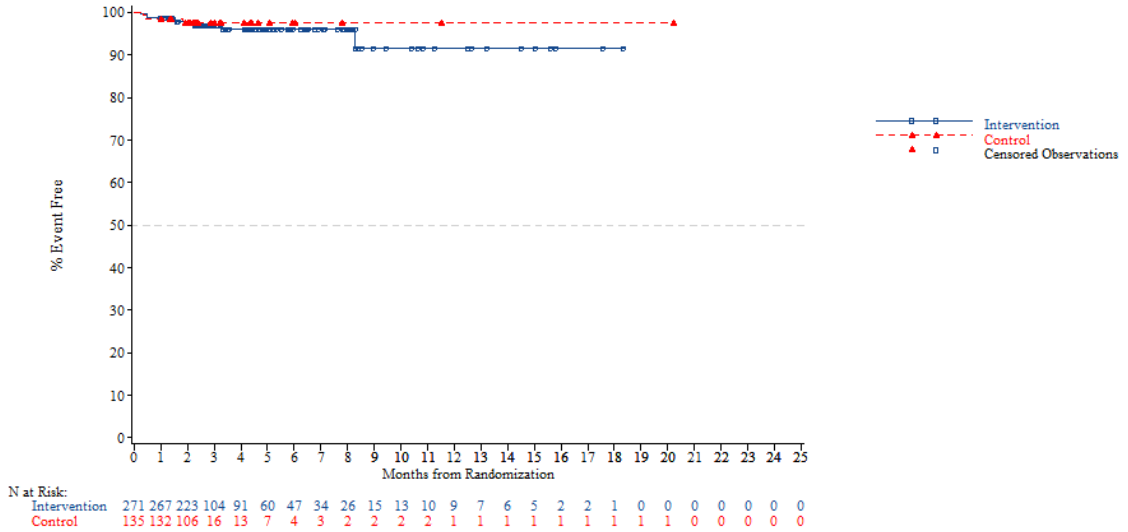


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Rash
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

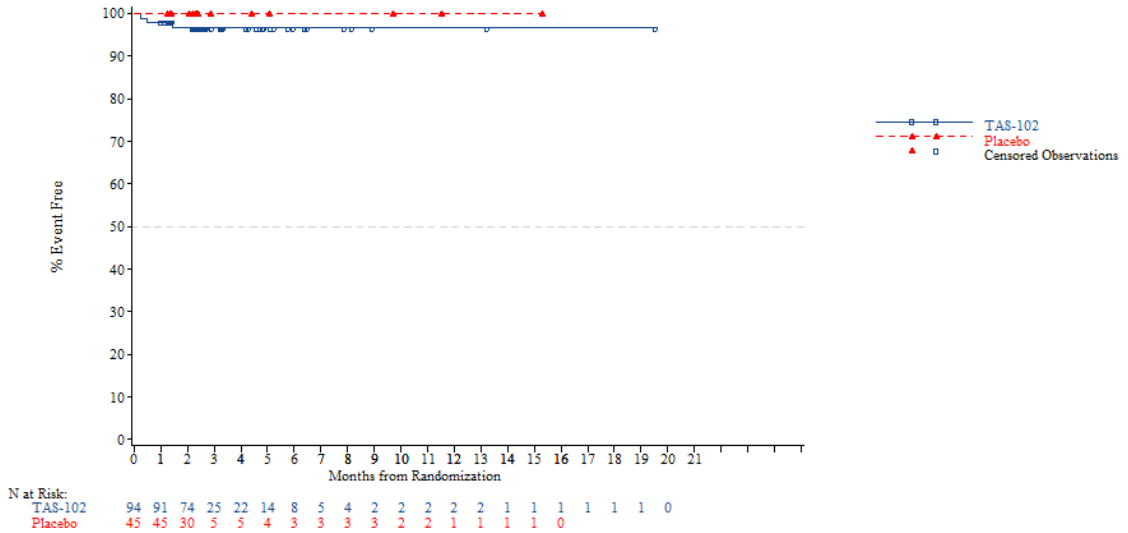
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Rash
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

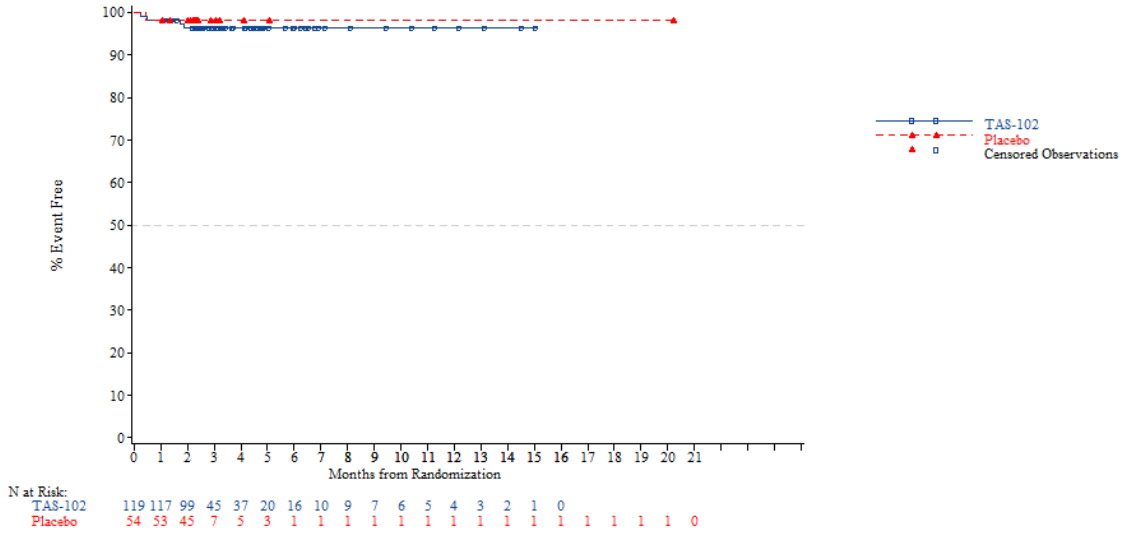


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Rash
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

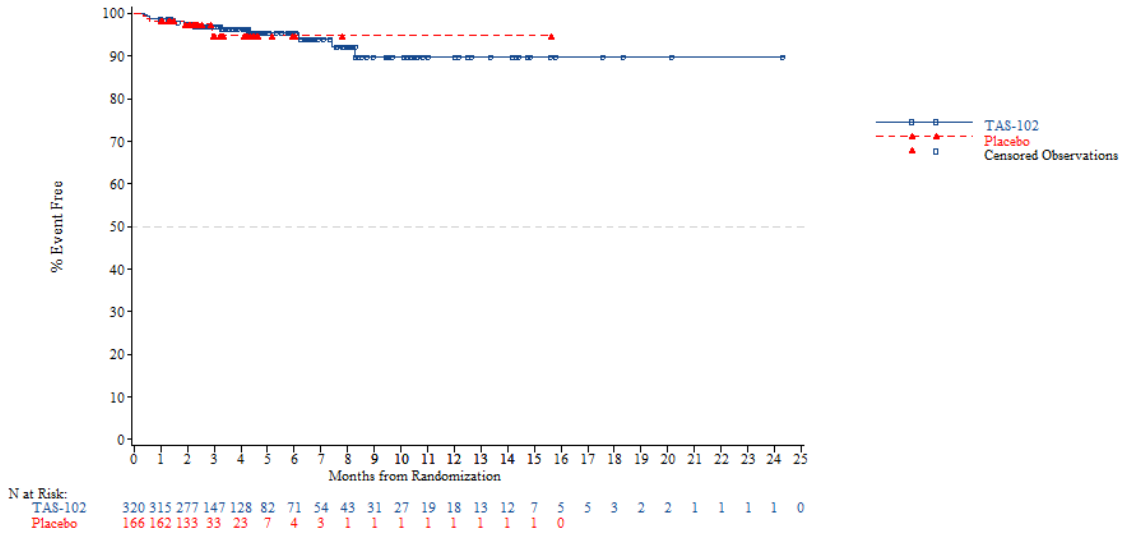
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Rash
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

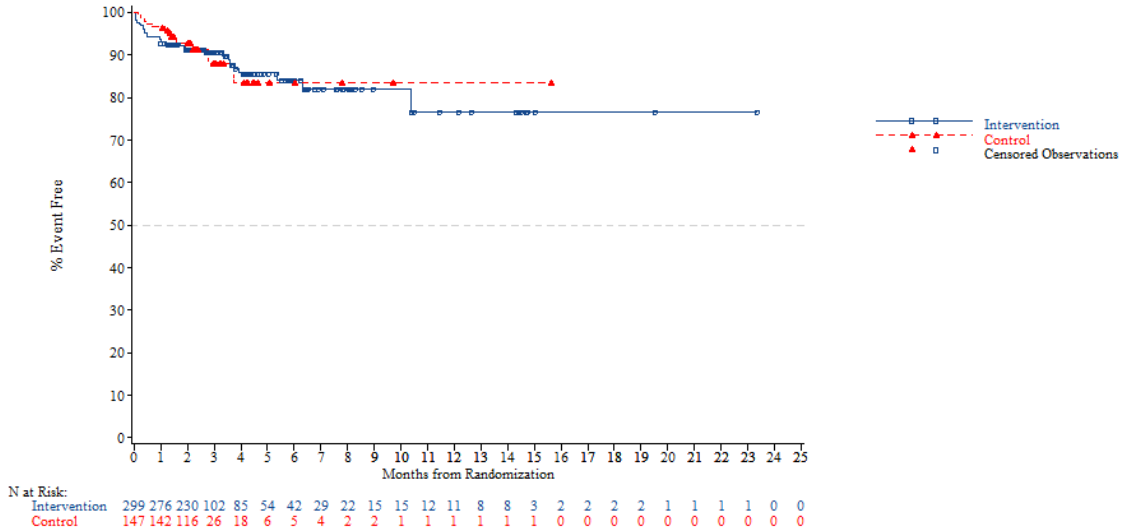


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Rash
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

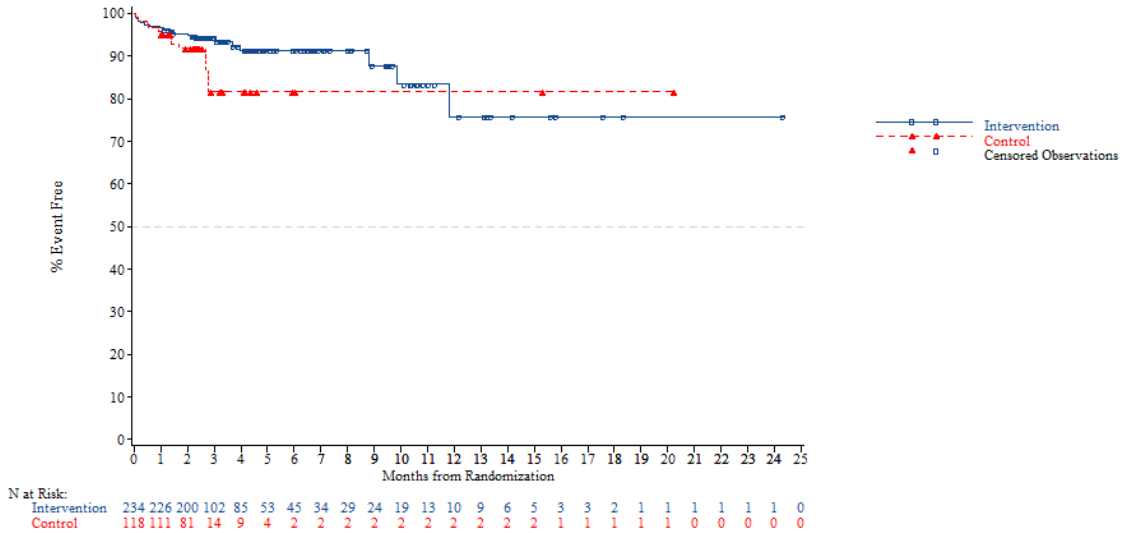
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

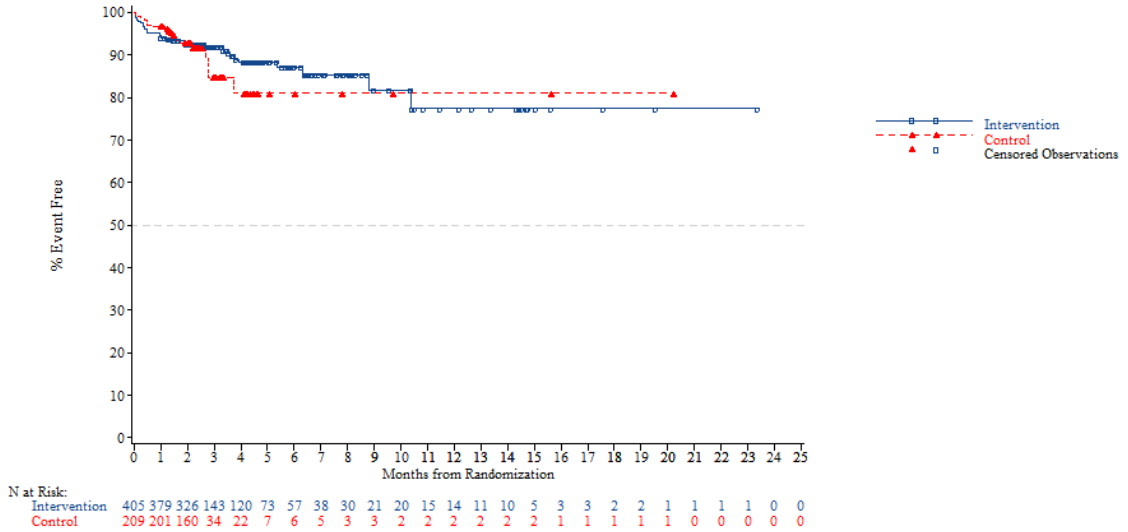


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

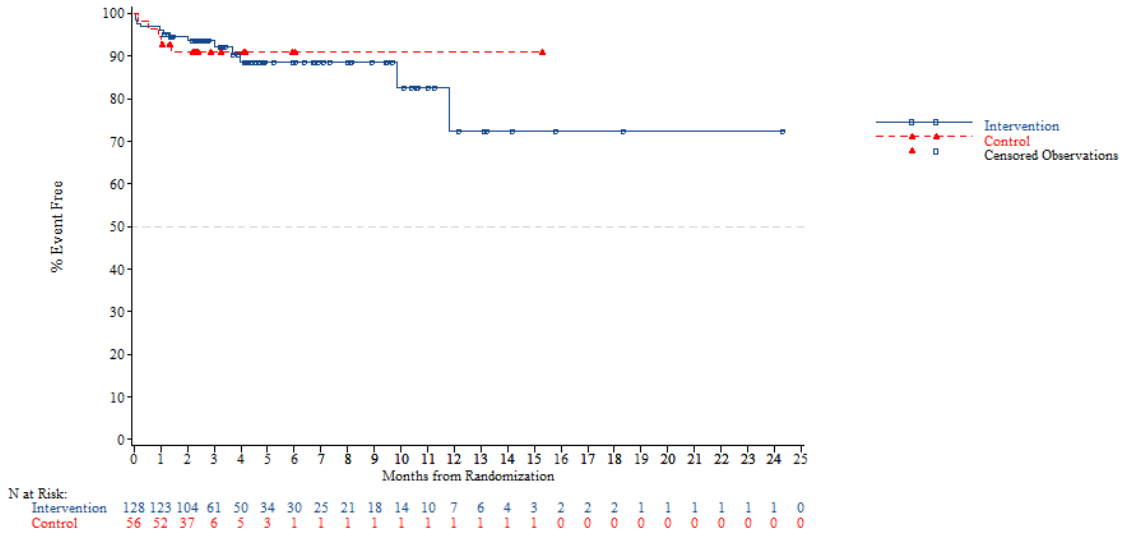
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

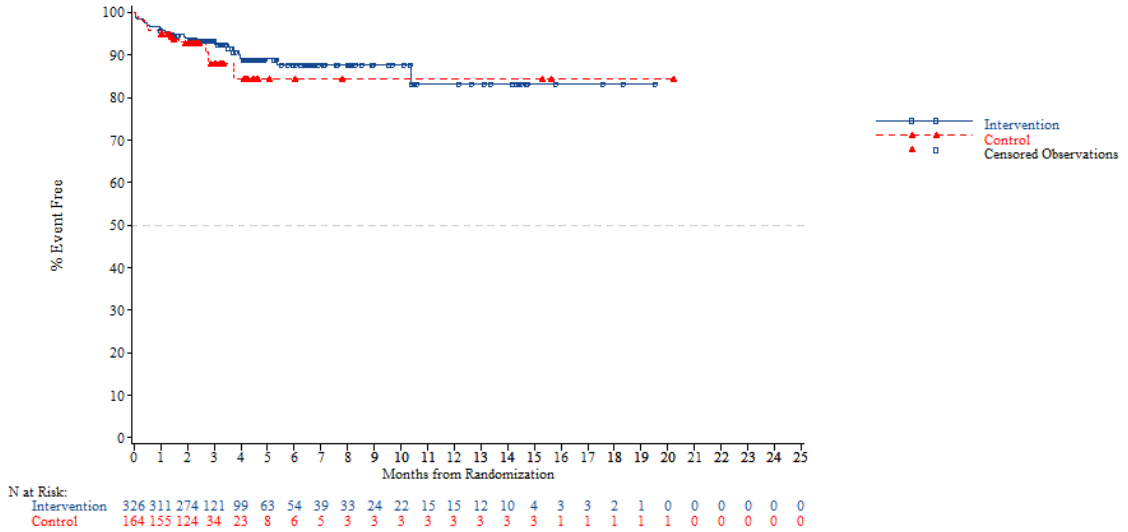


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

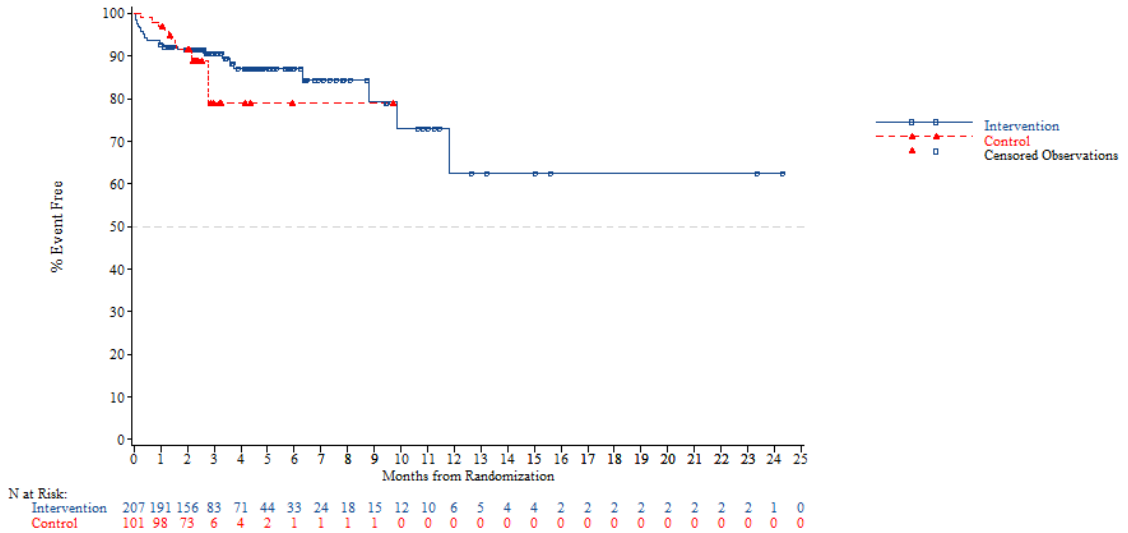
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

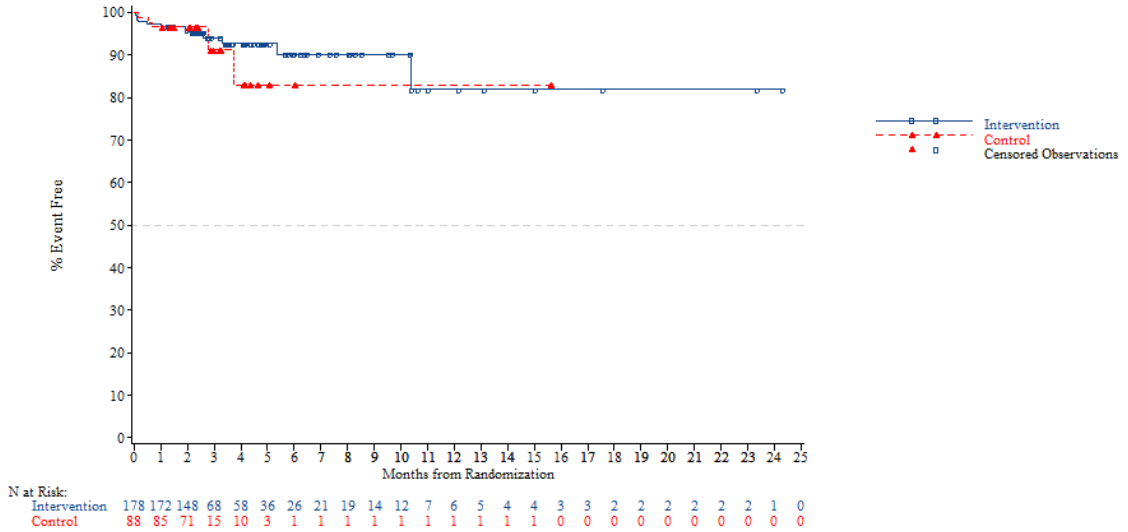


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

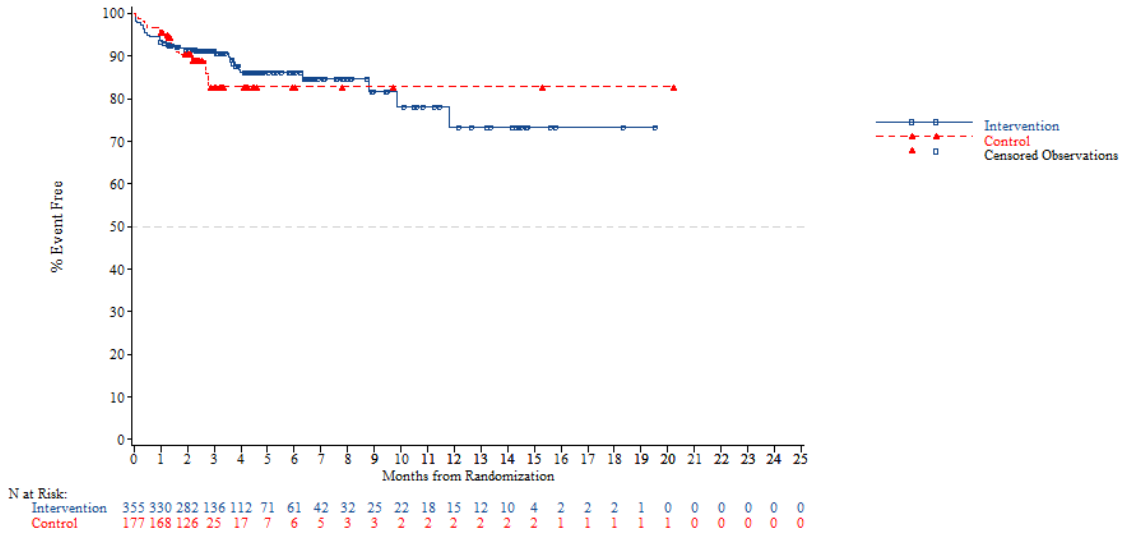
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

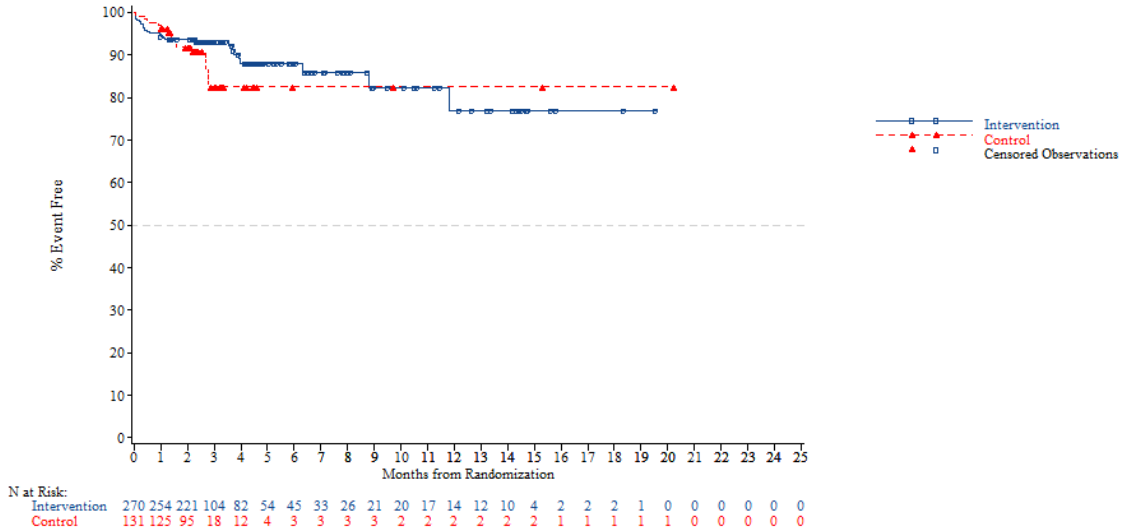


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

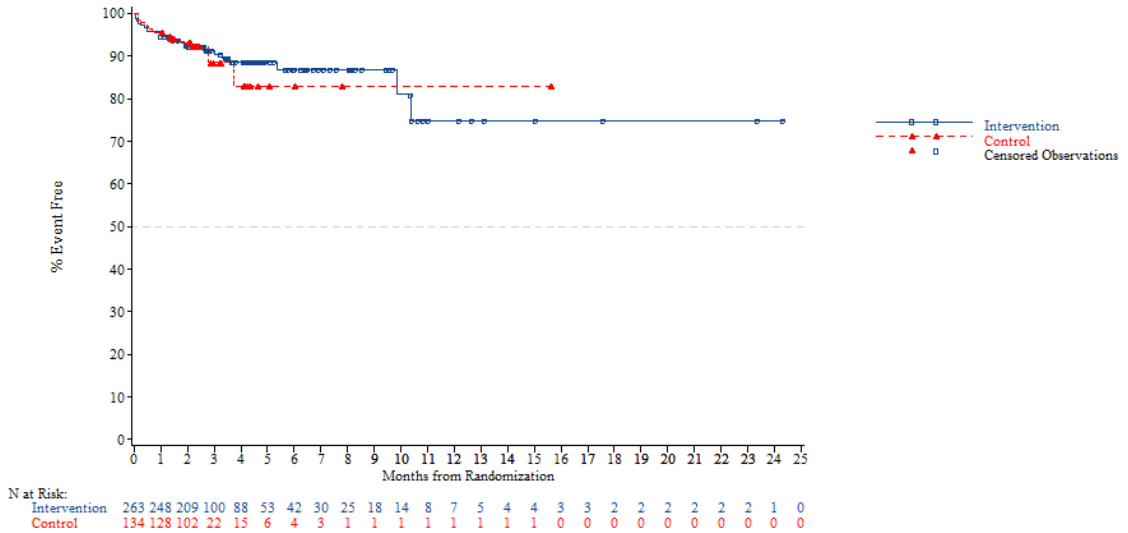
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

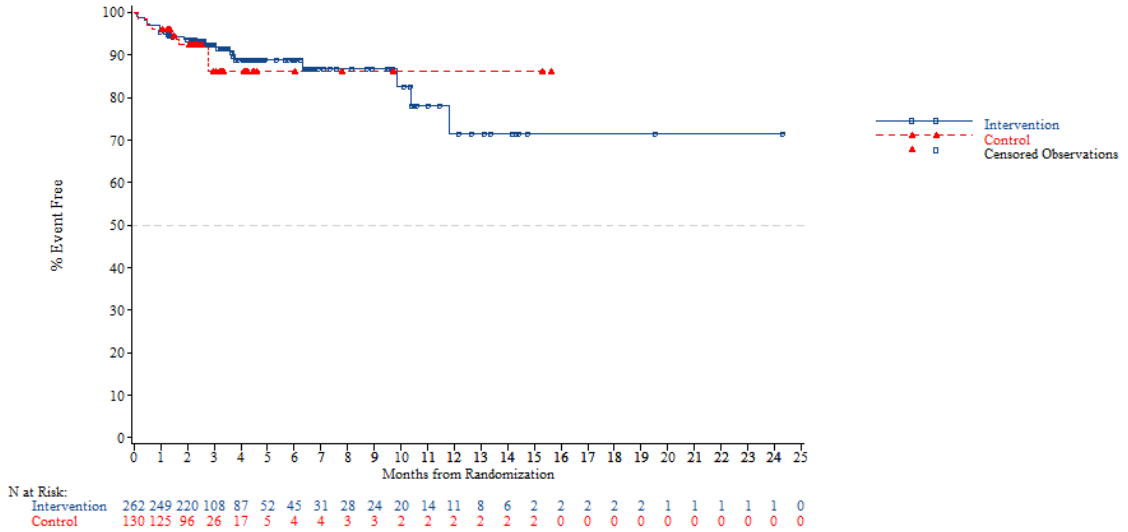


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

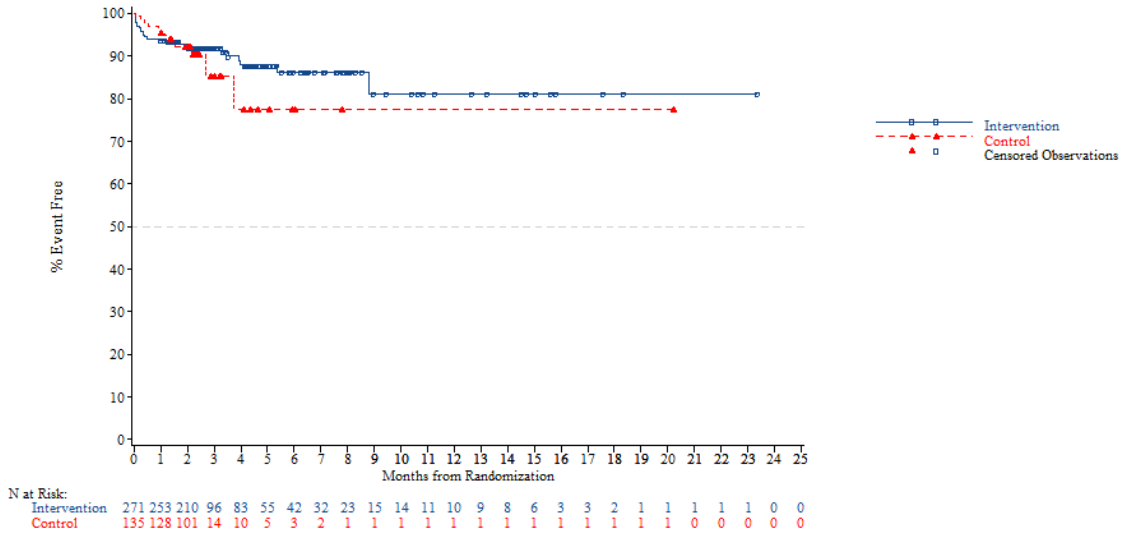
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

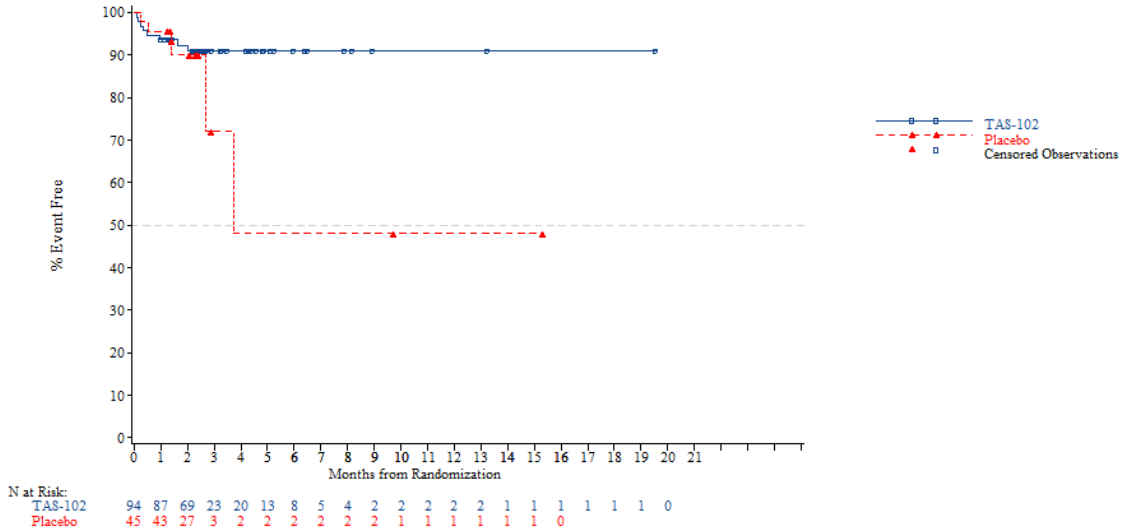


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

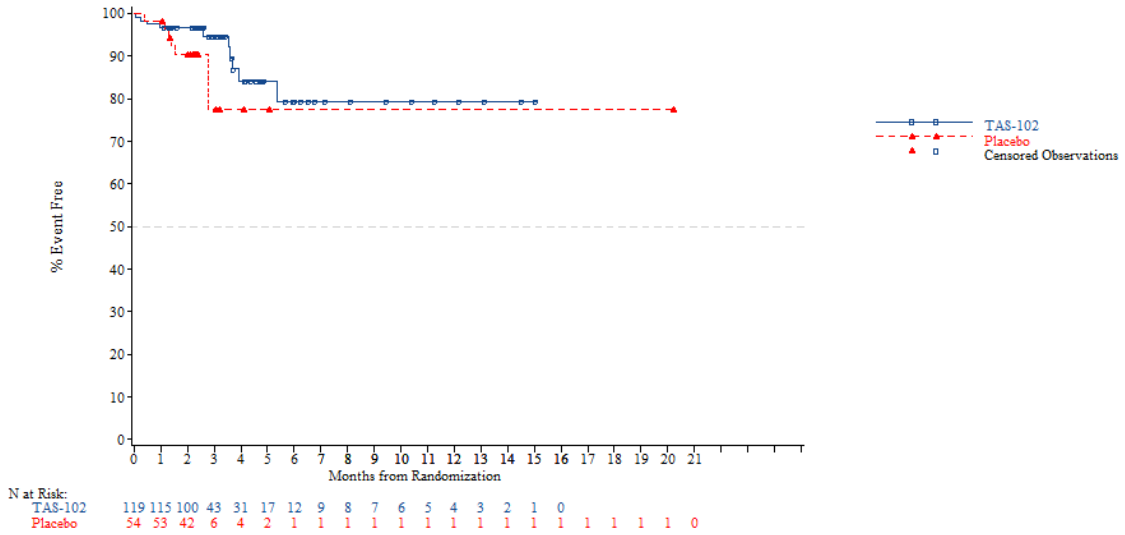
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

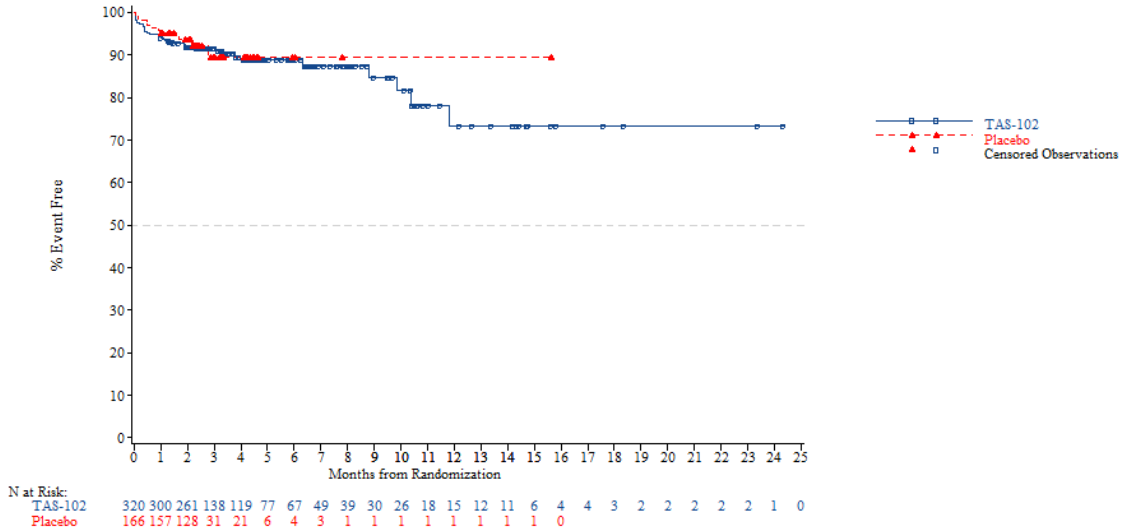


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

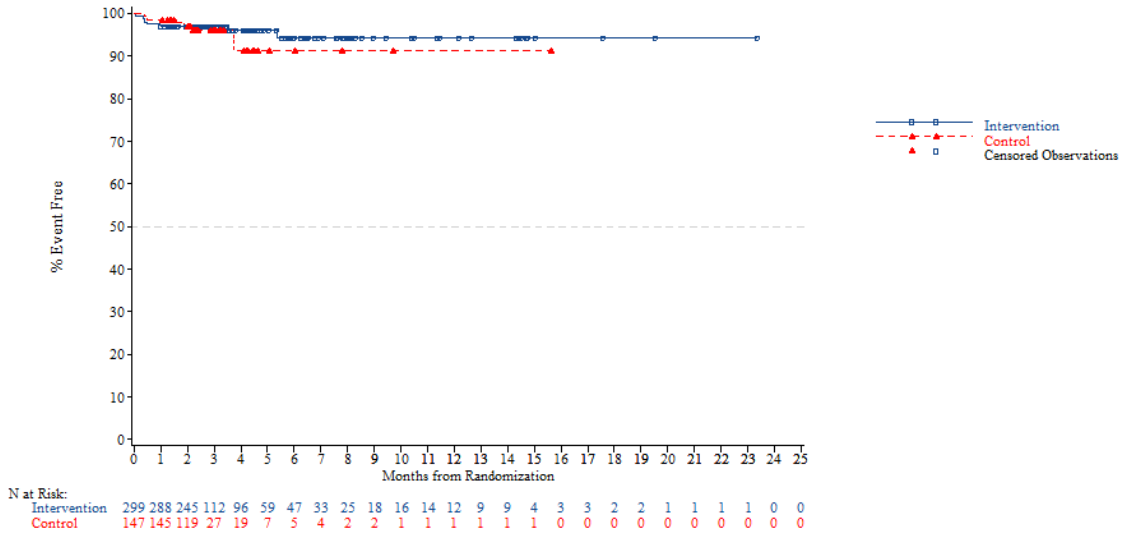
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

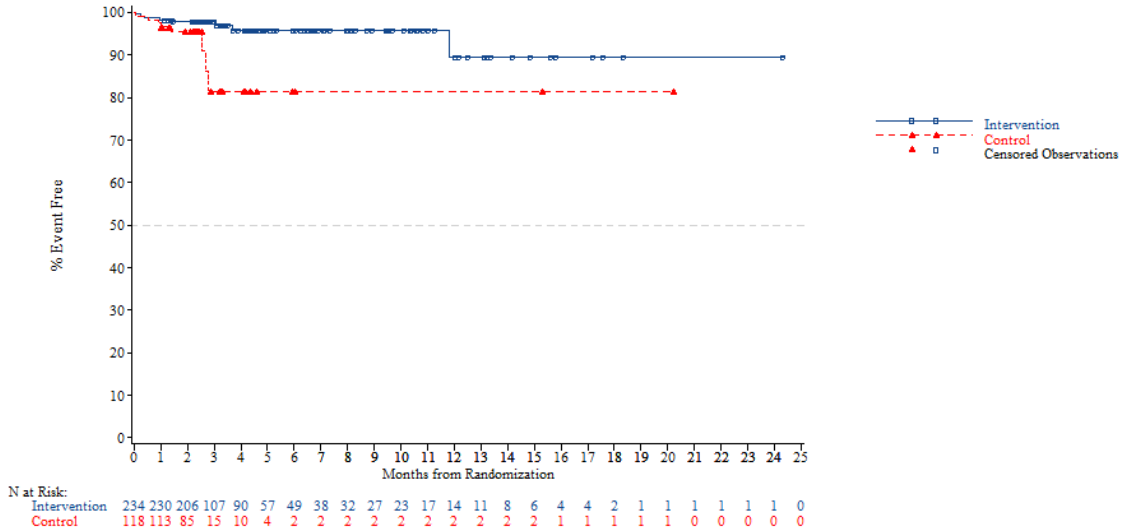


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

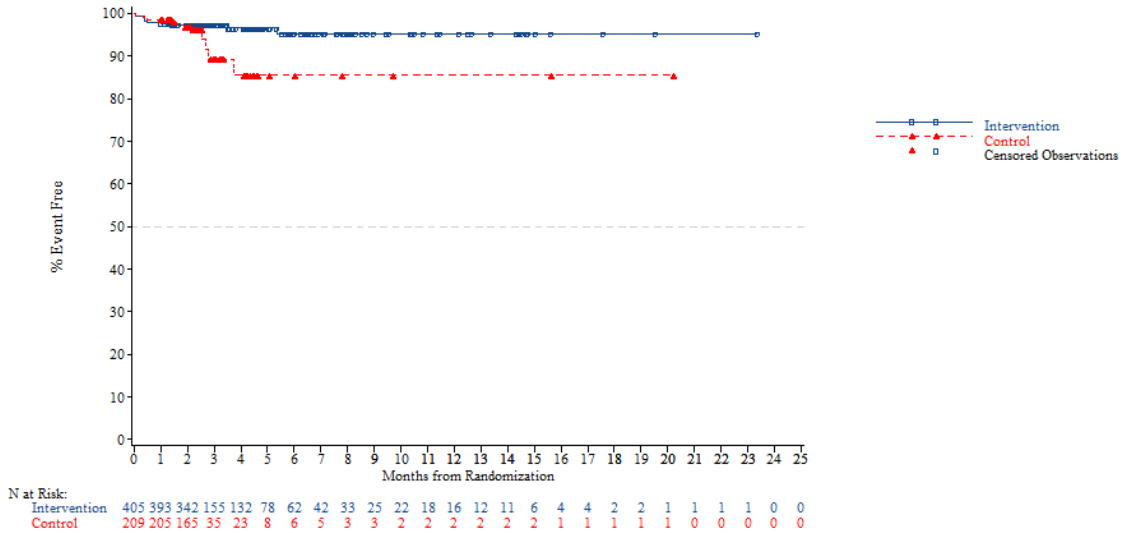
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

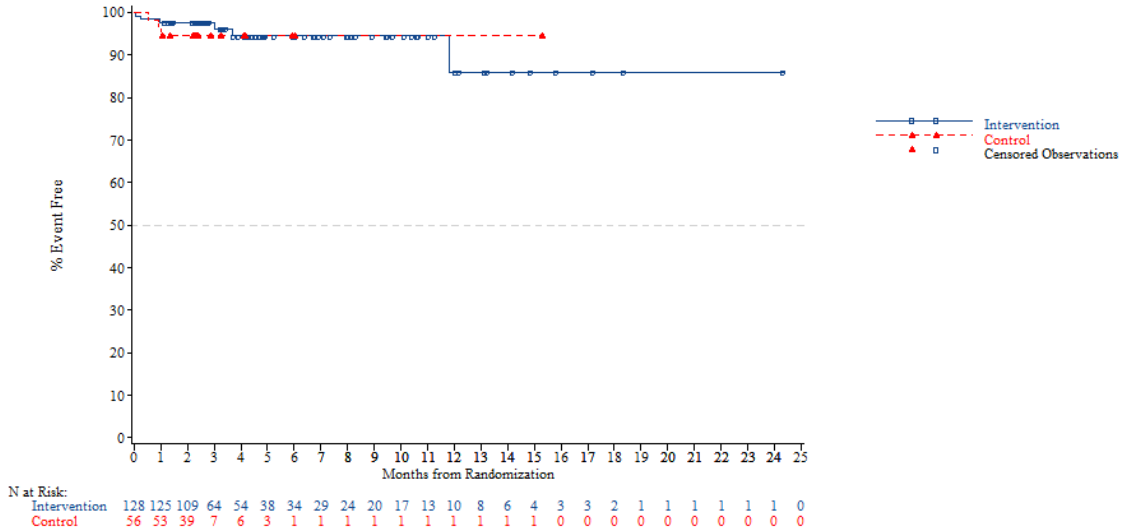


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

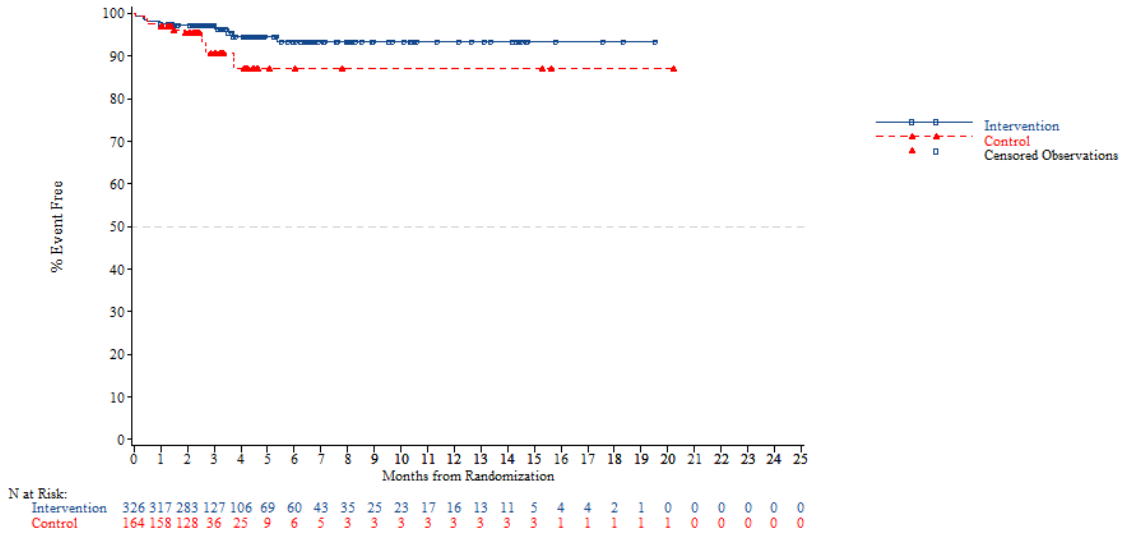
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

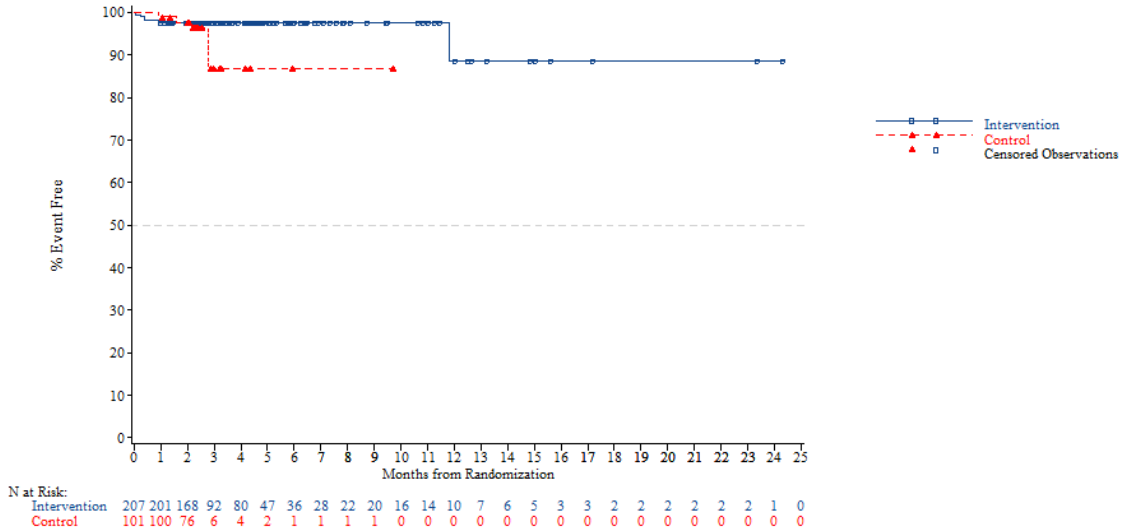


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

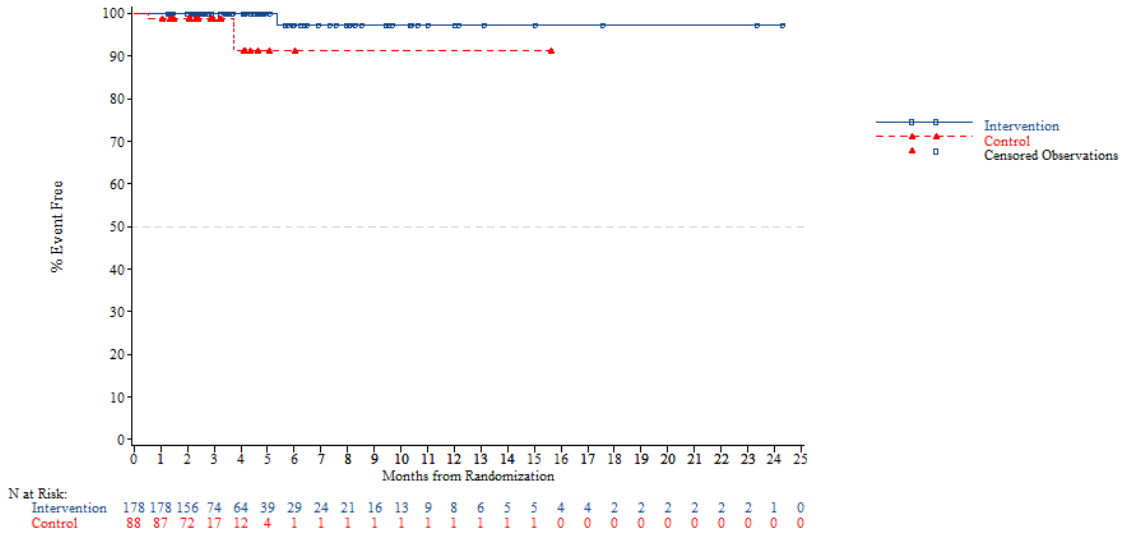
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

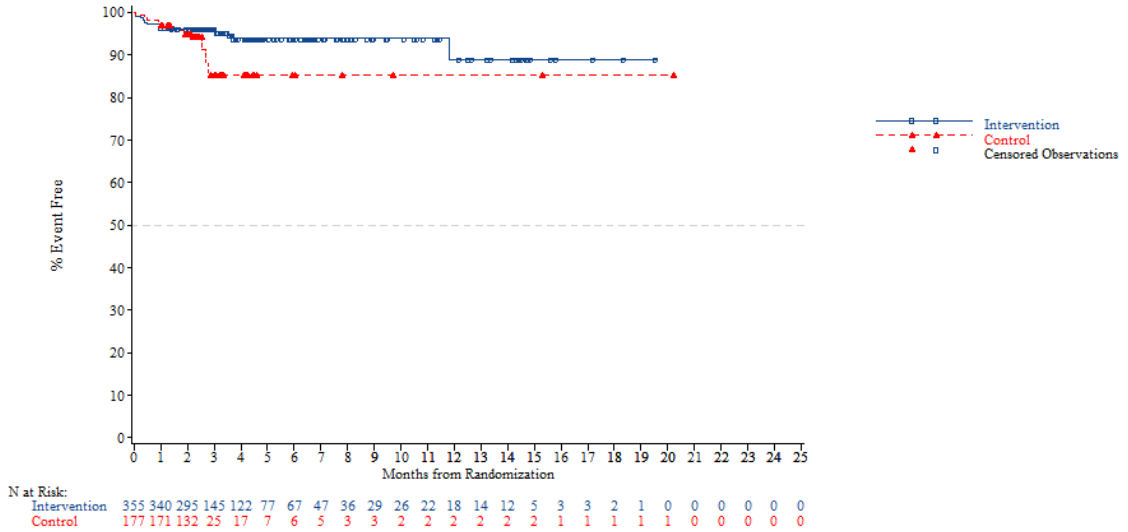


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

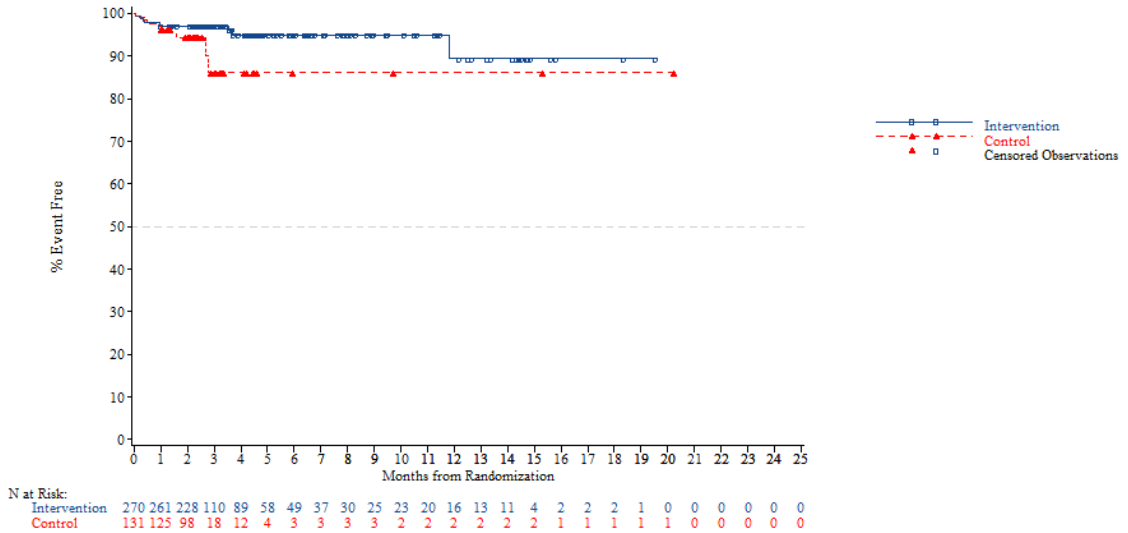
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

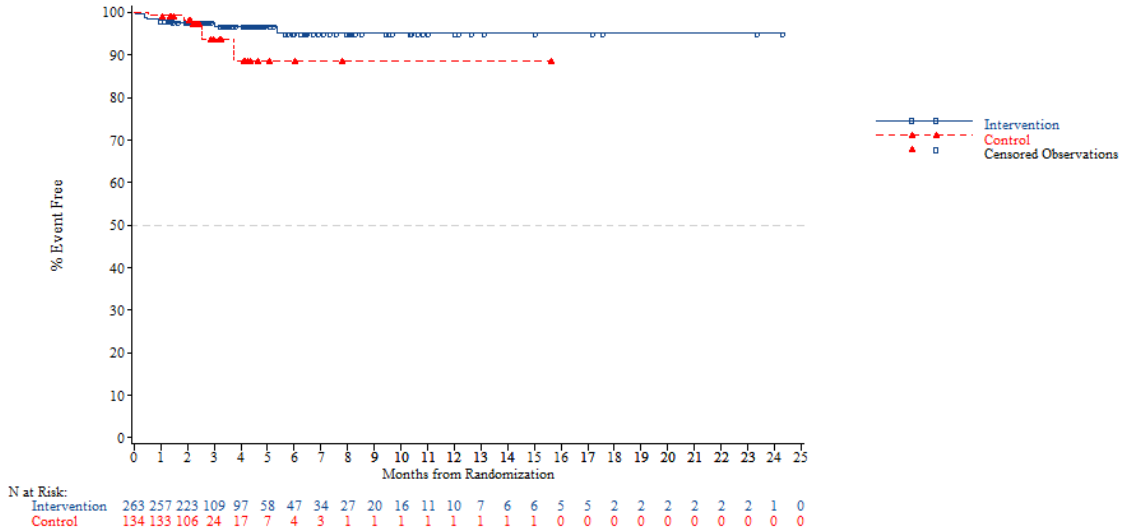


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

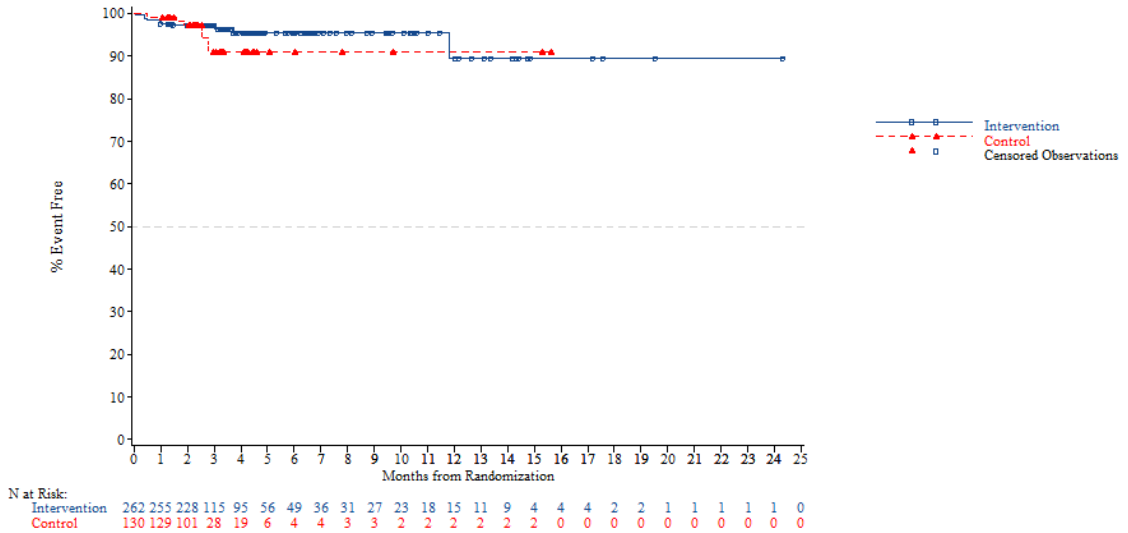
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

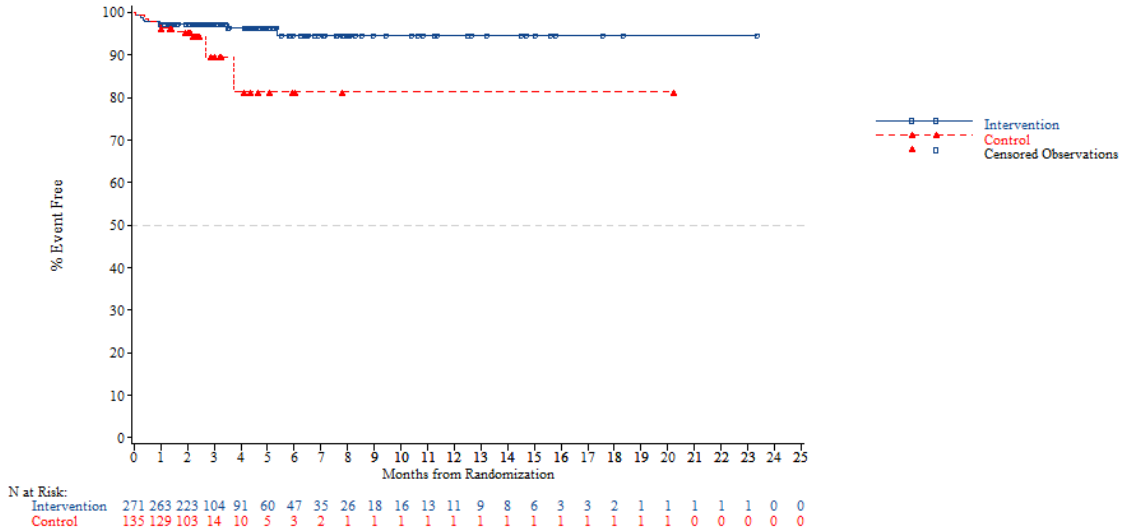


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

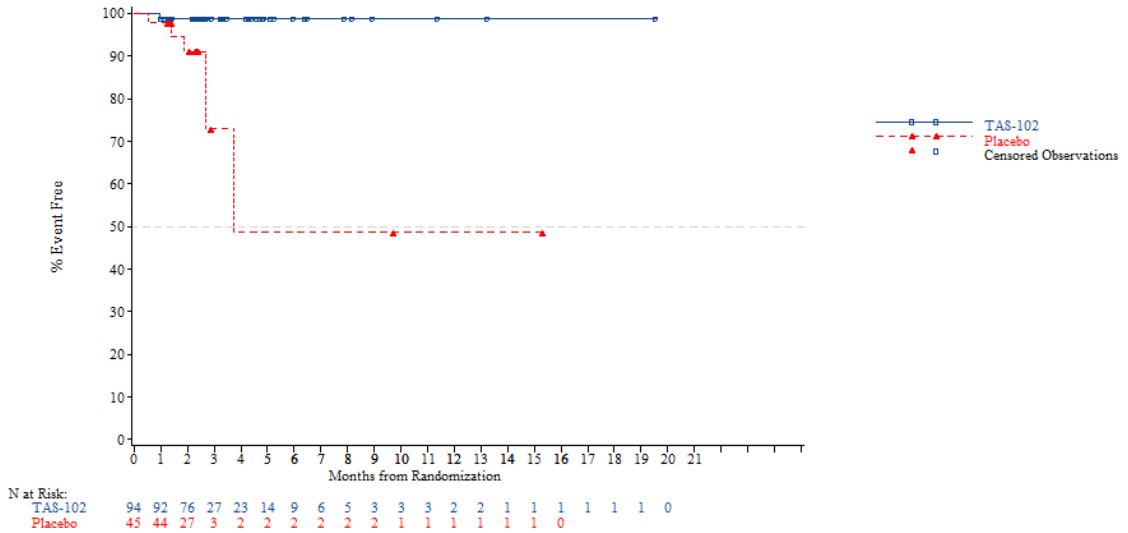
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

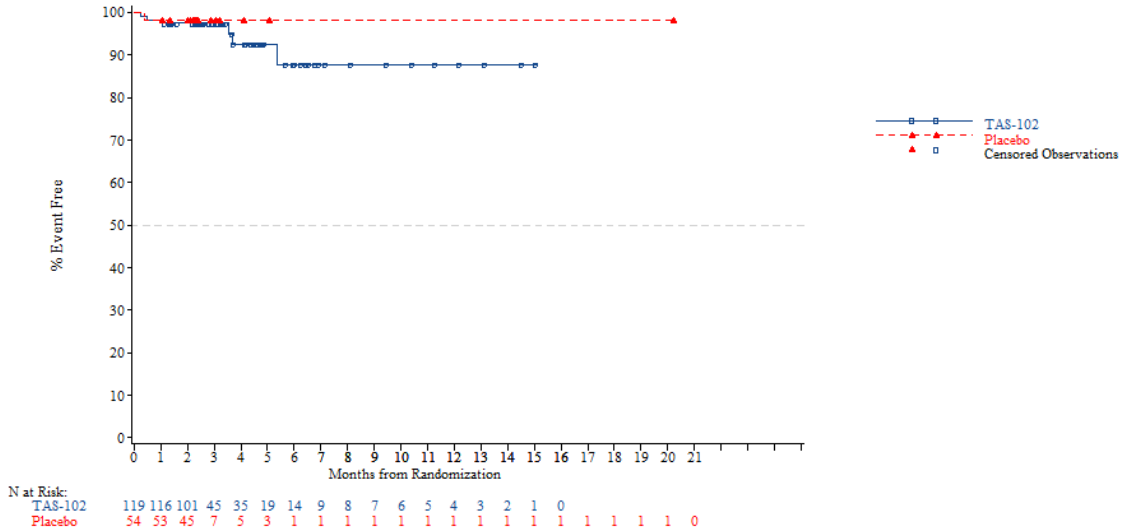


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

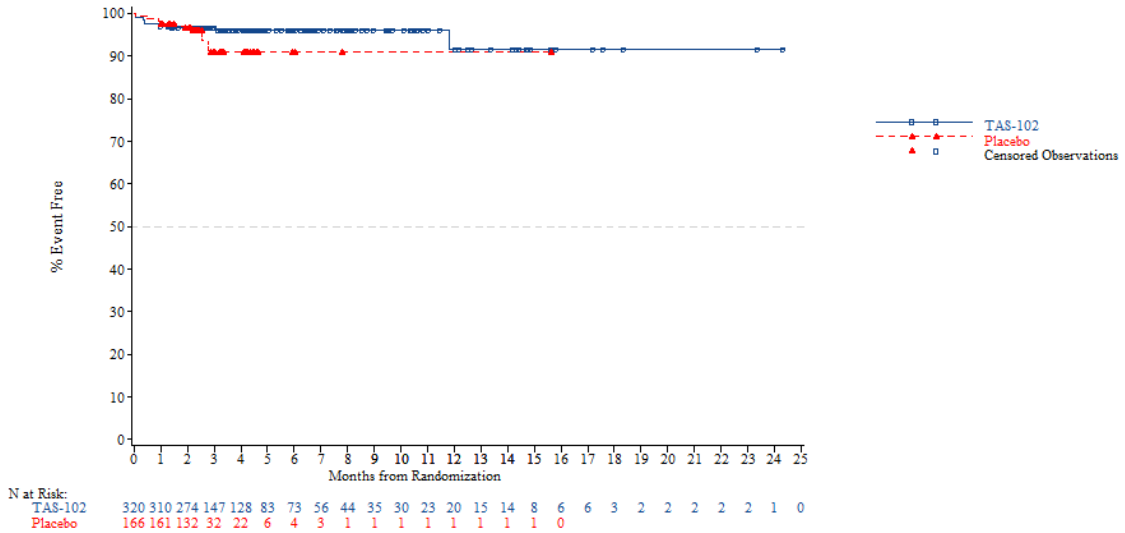
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

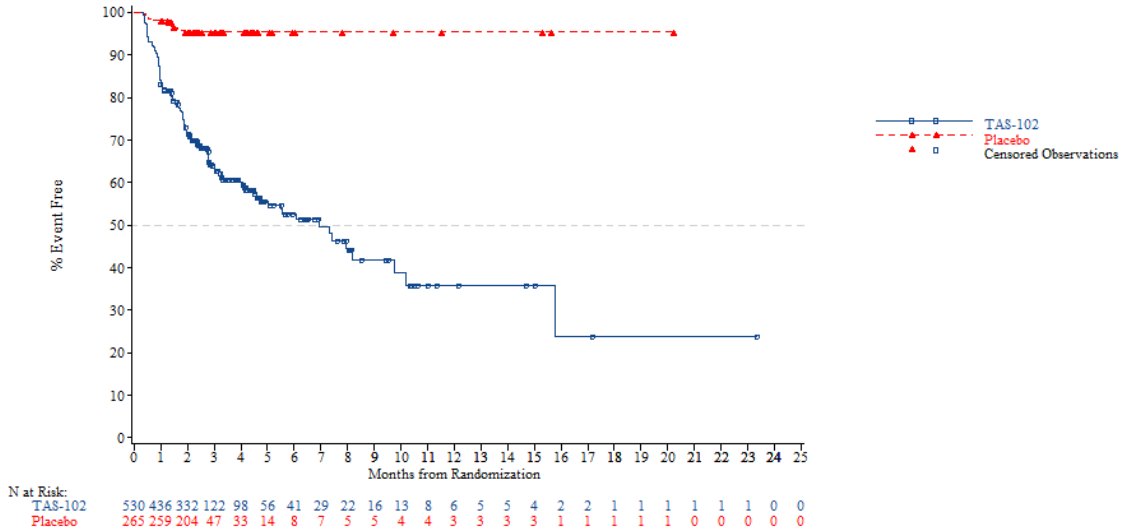


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

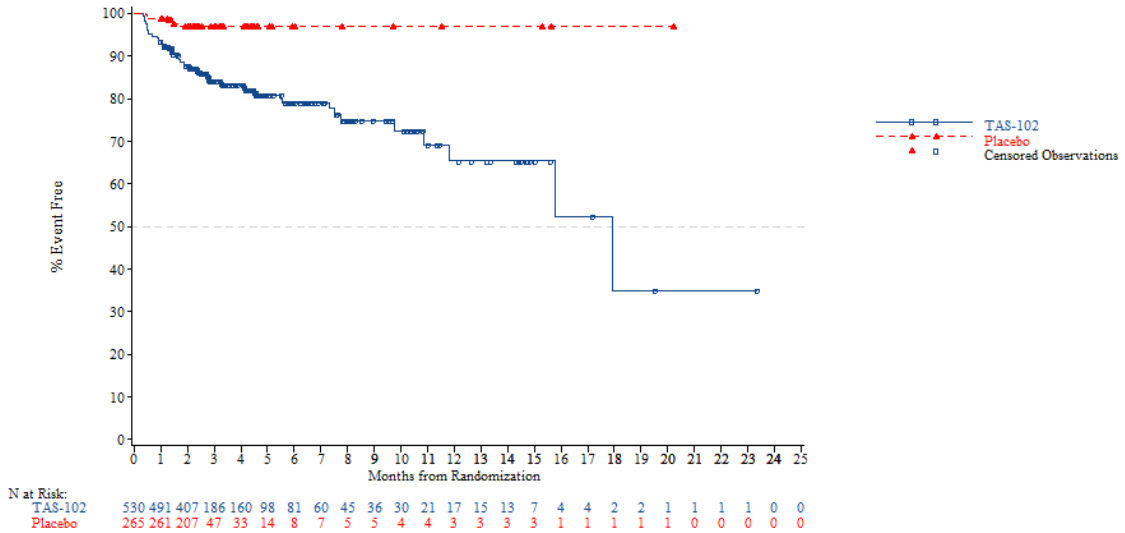
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

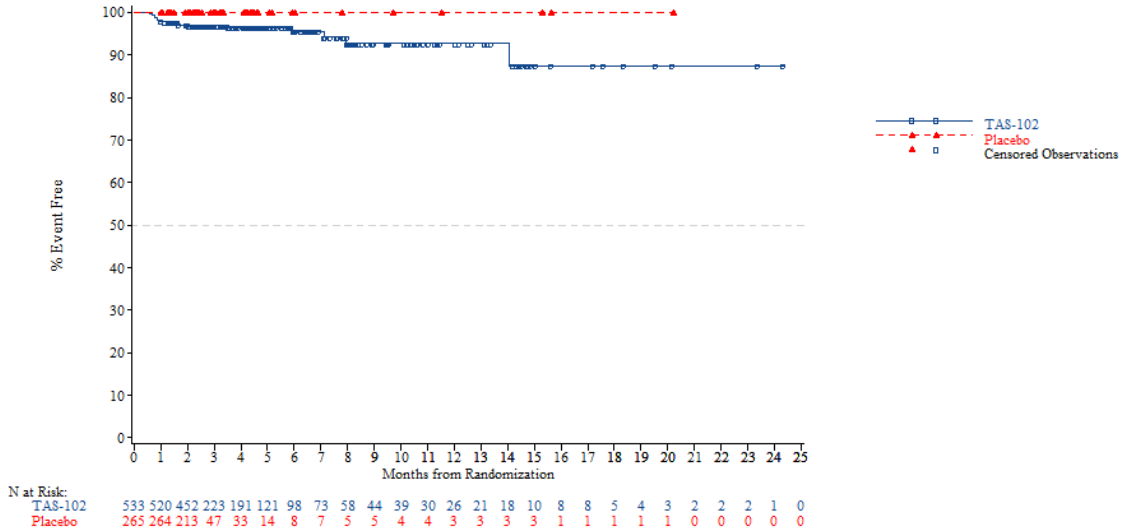


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

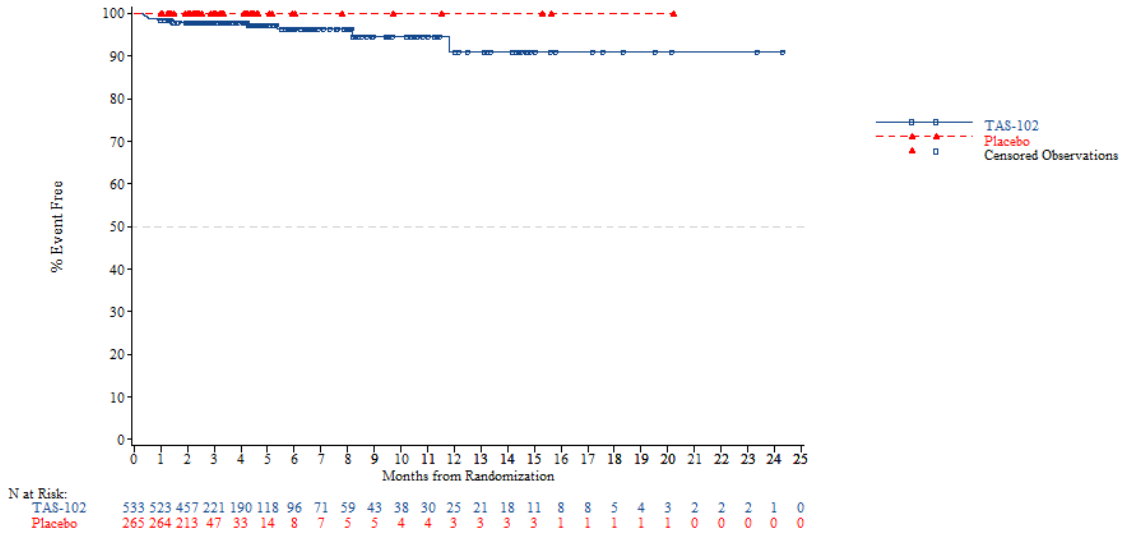
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

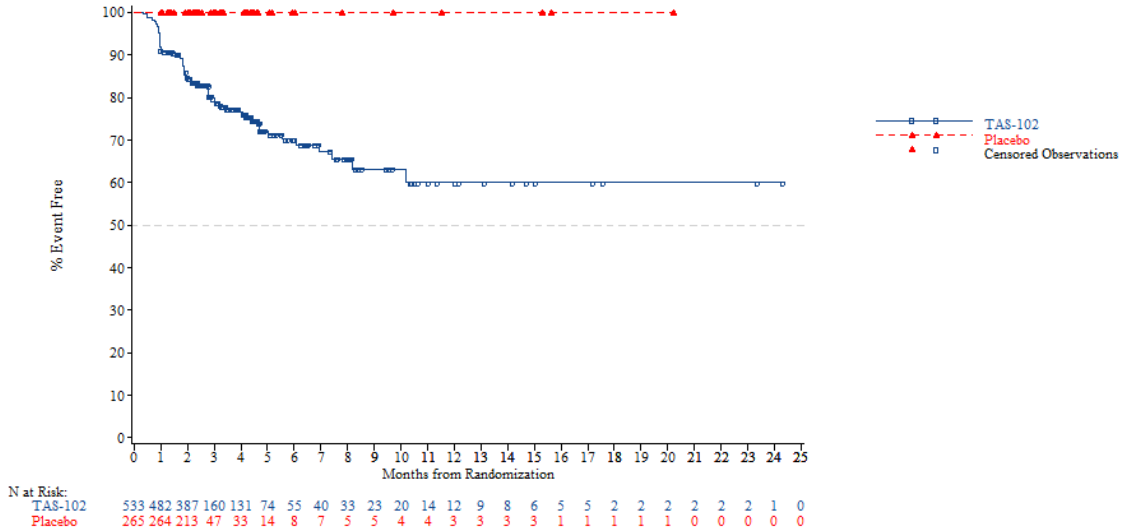


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

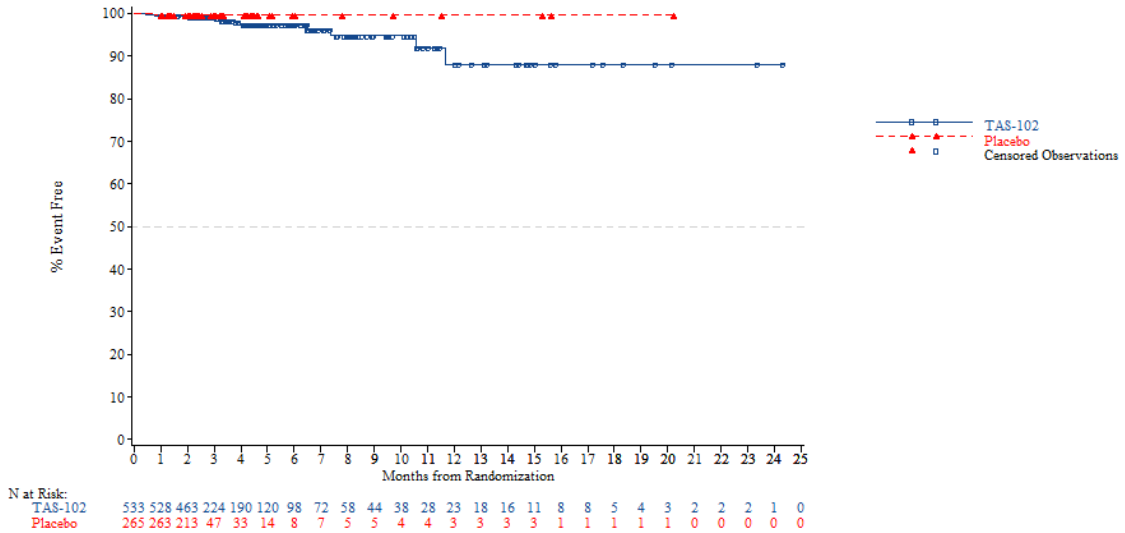
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

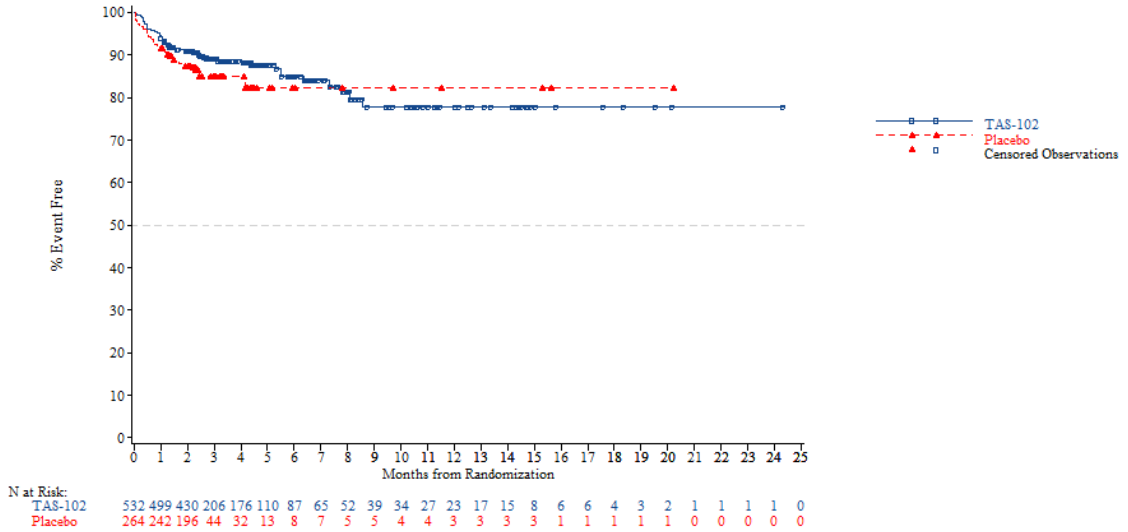


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

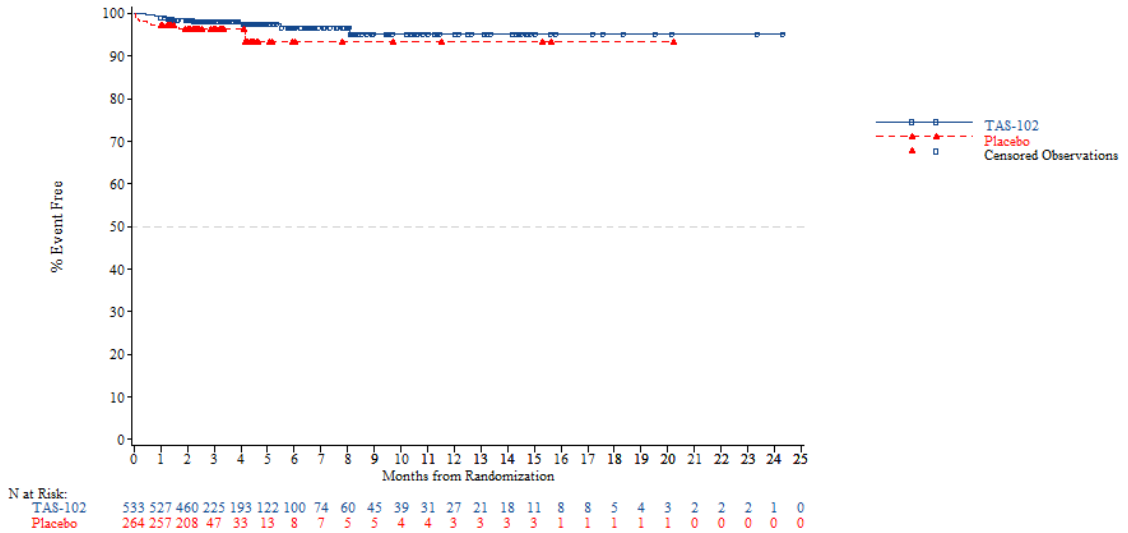
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

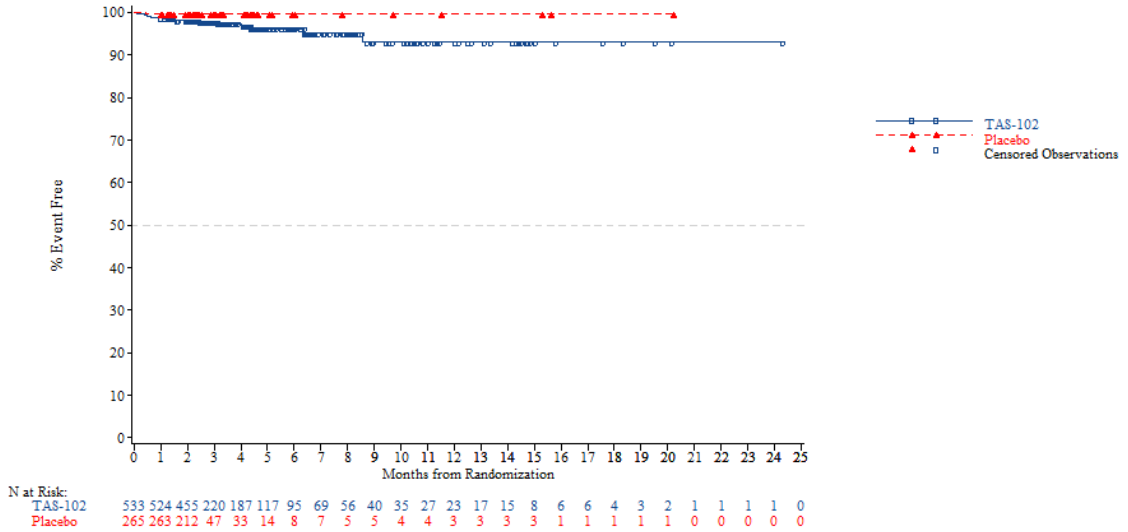


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

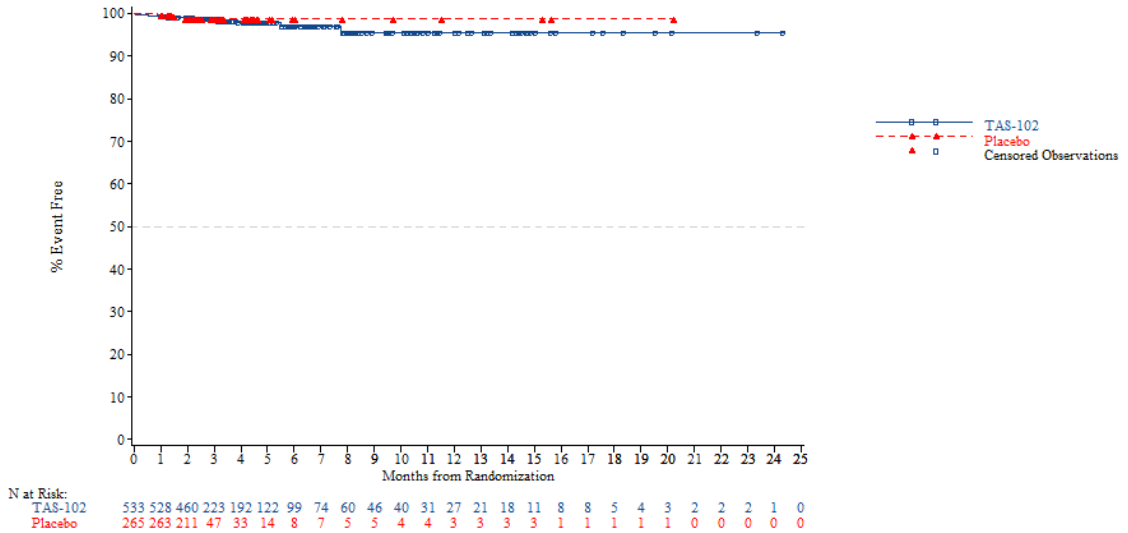
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

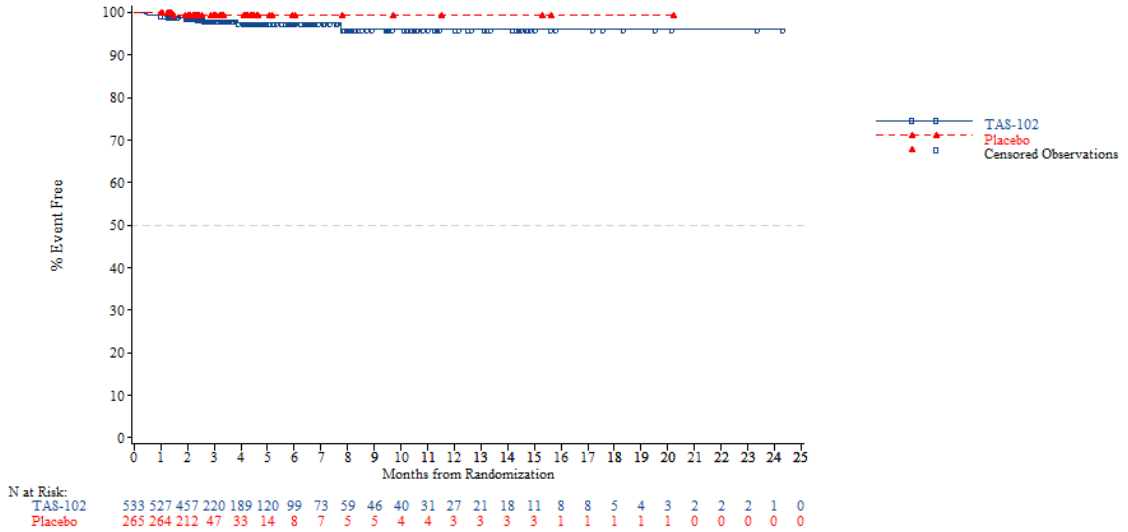


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

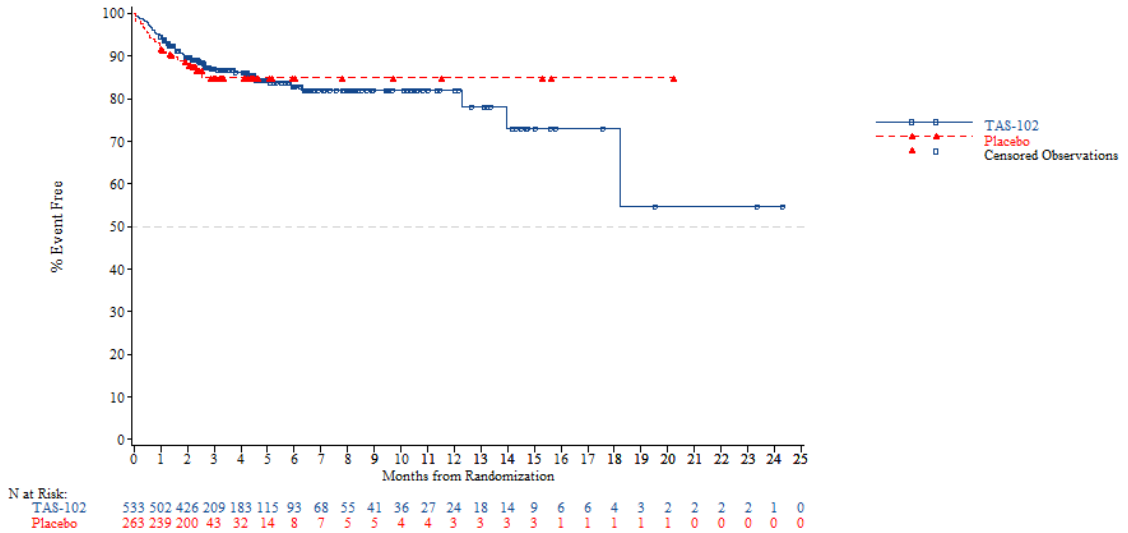
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

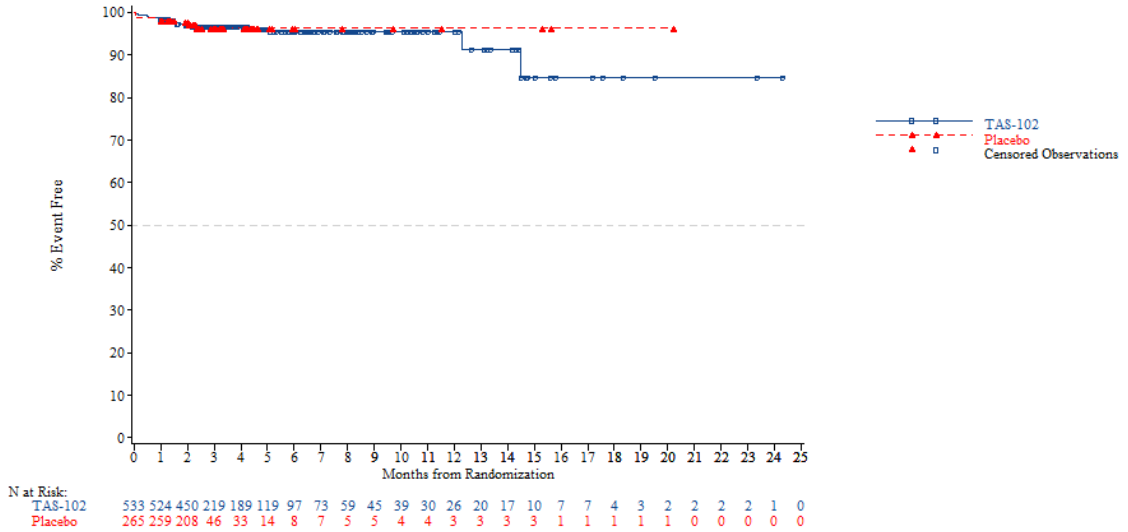


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

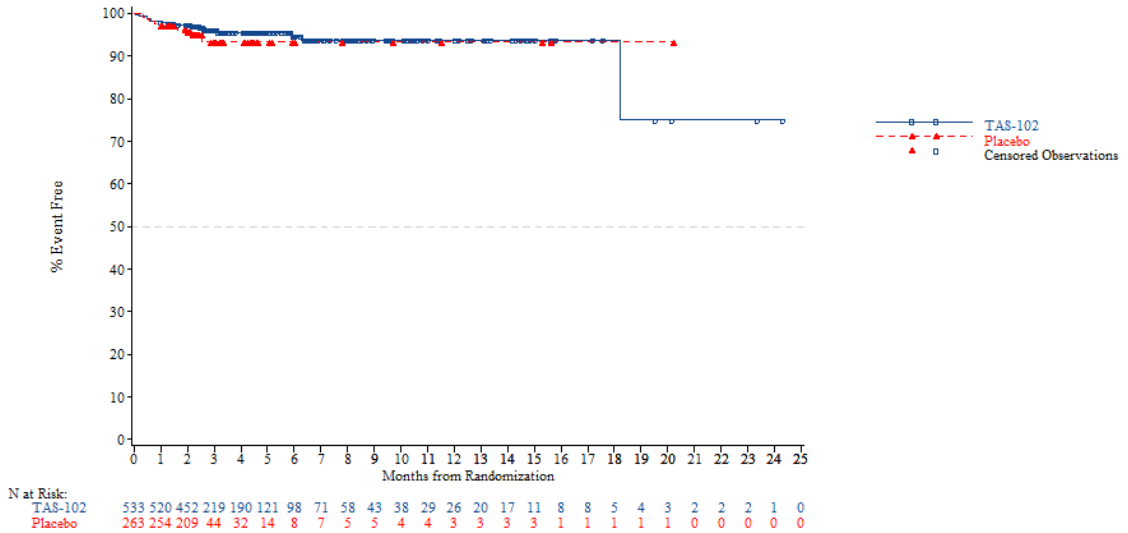
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

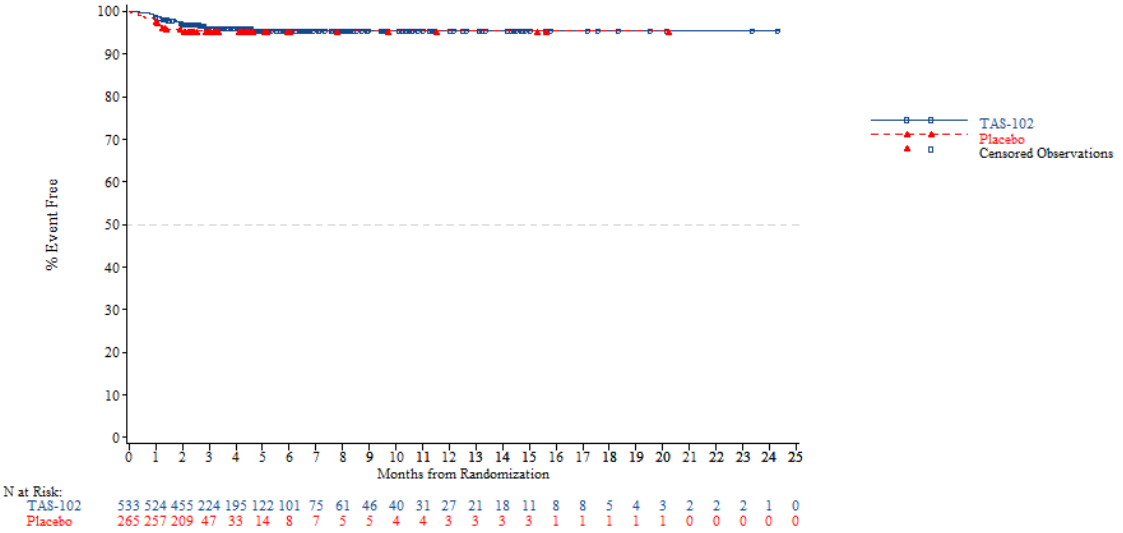


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

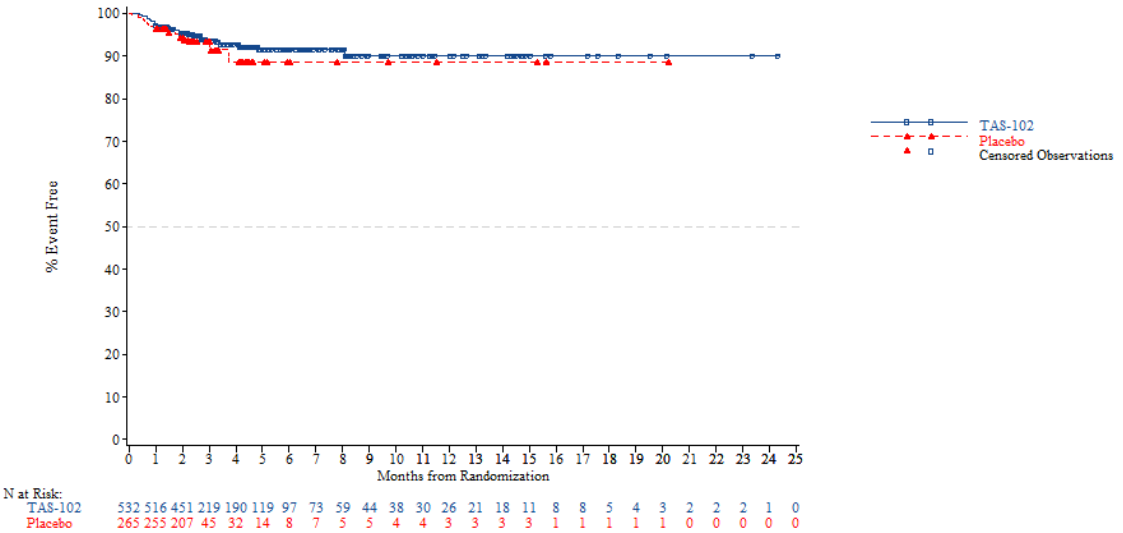
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

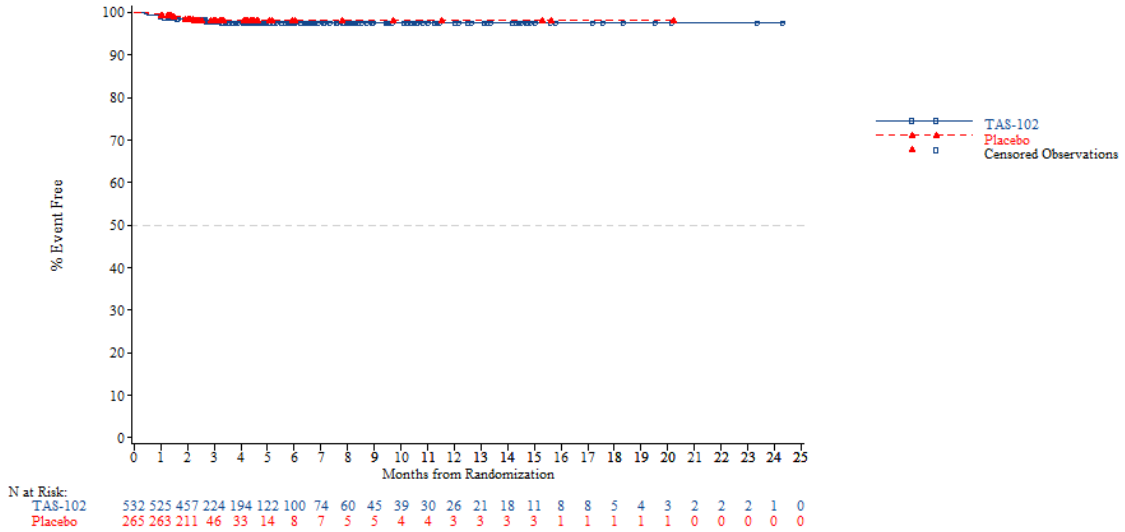


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

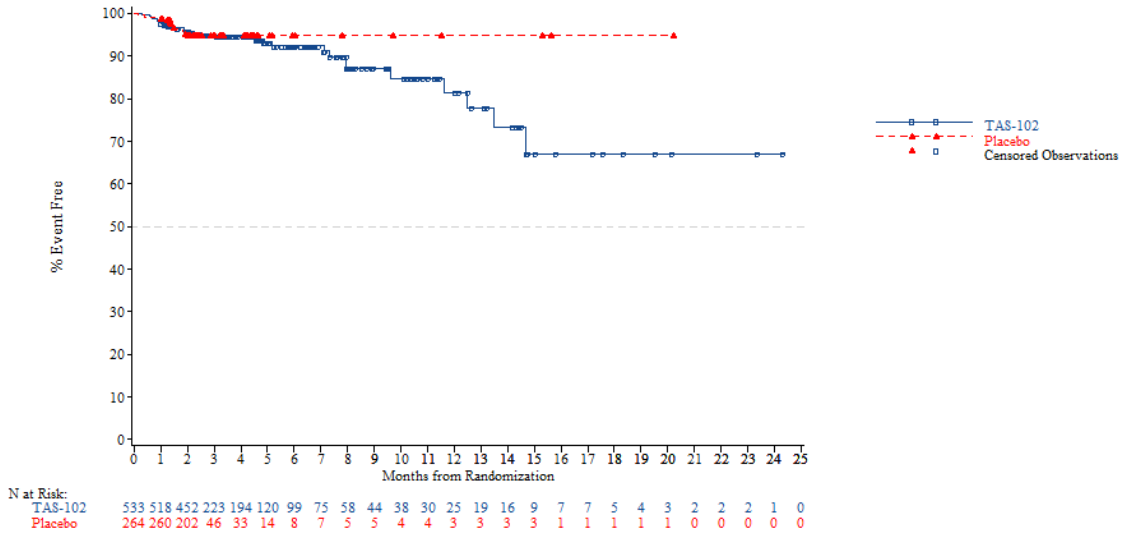
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

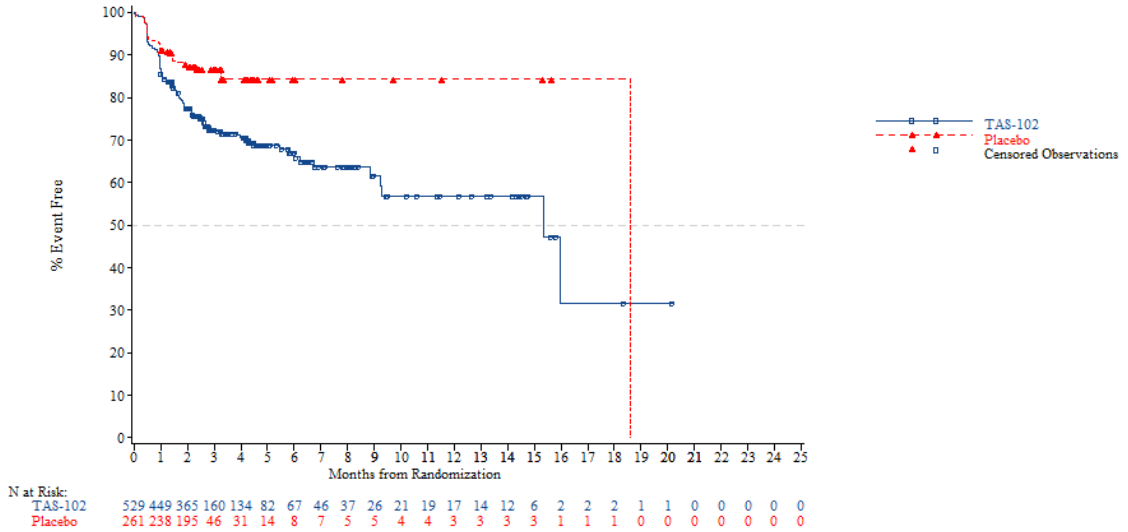


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

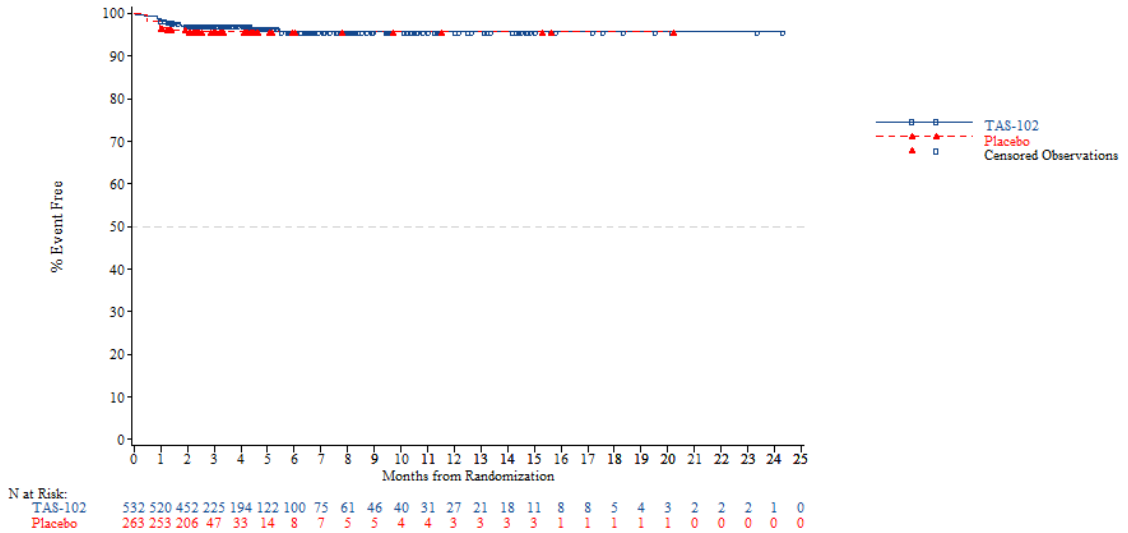
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

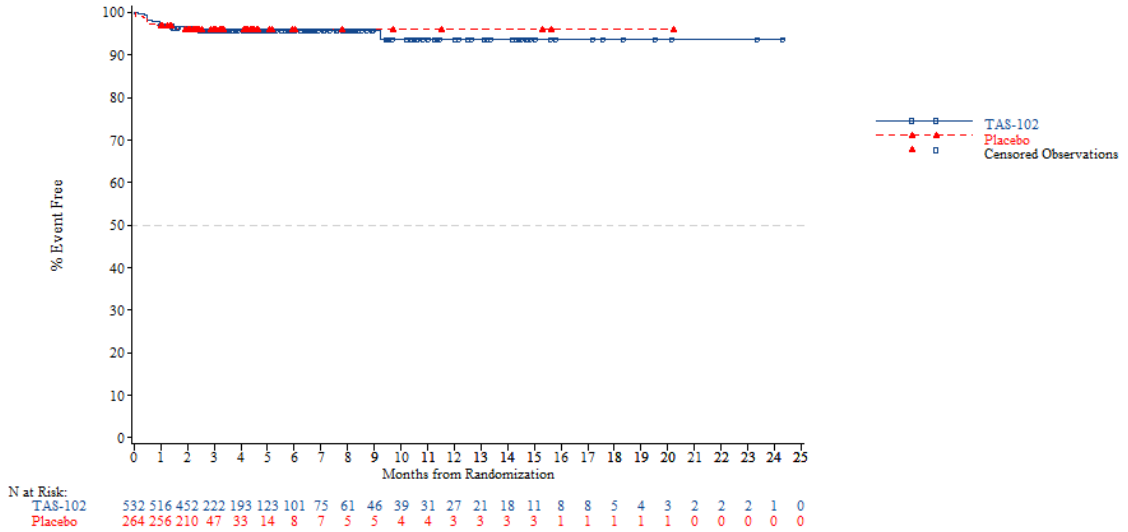


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

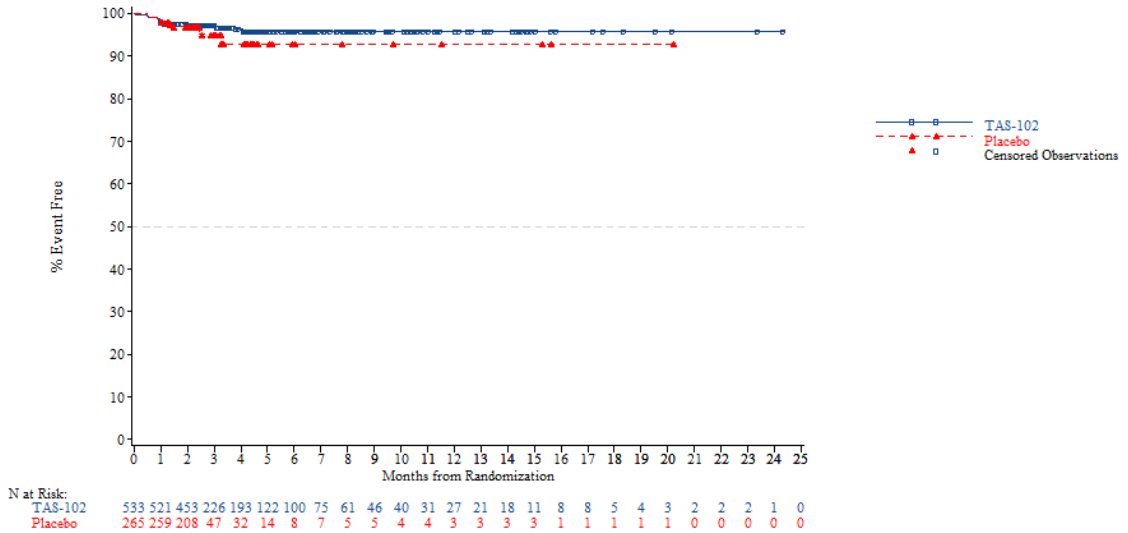
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

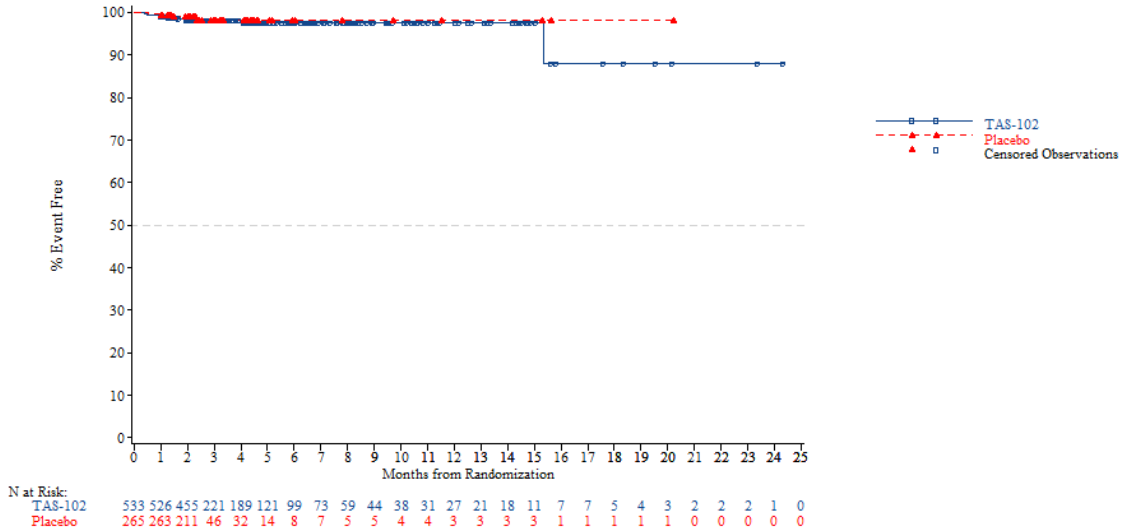


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

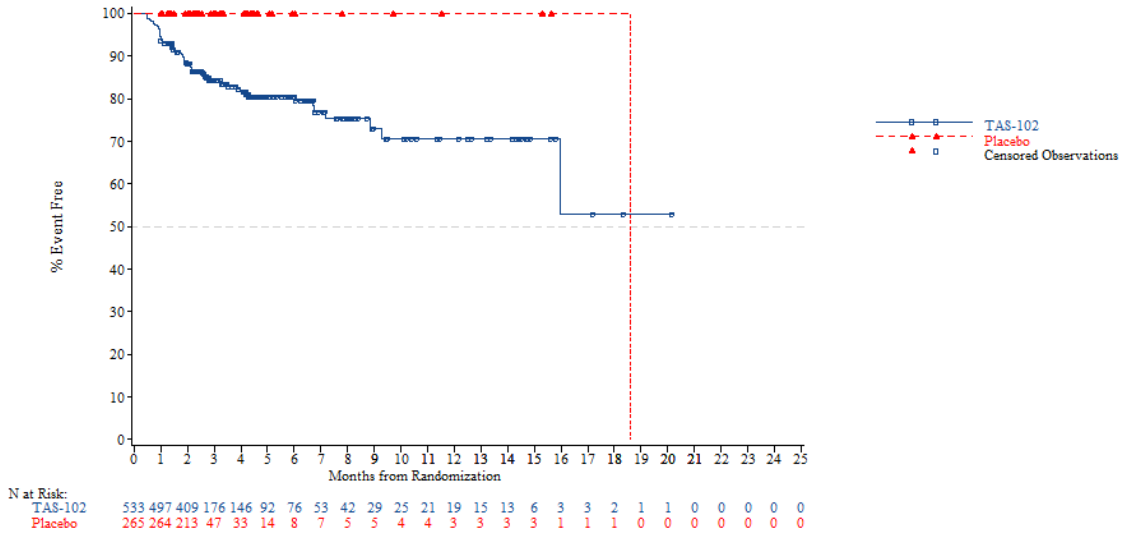
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

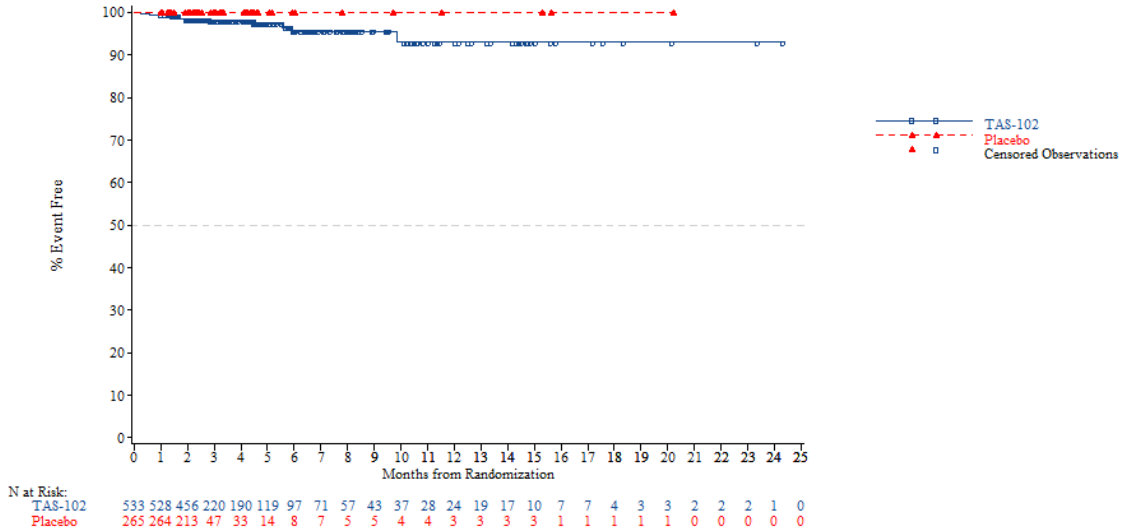


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

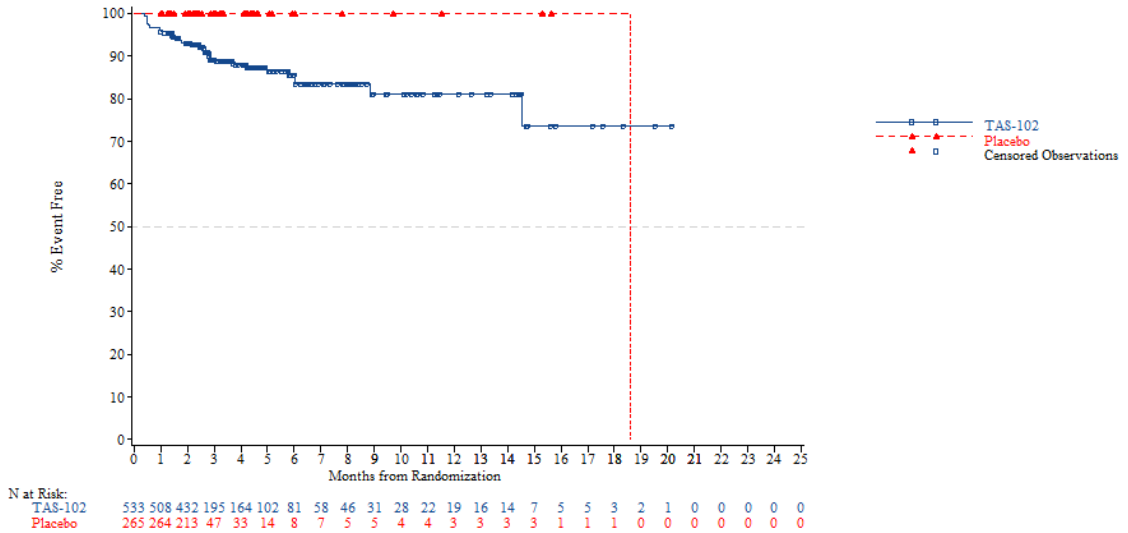
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

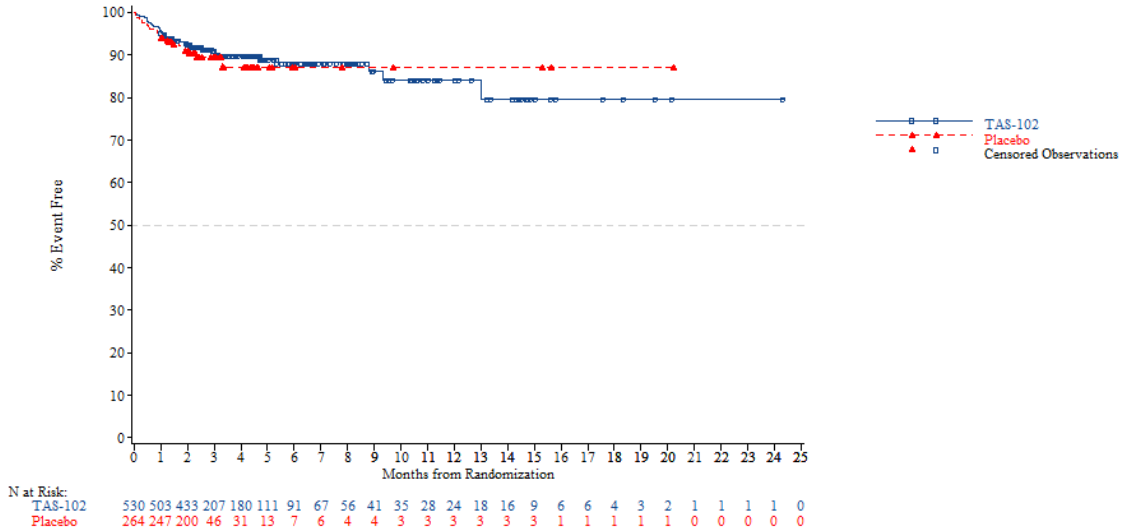


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

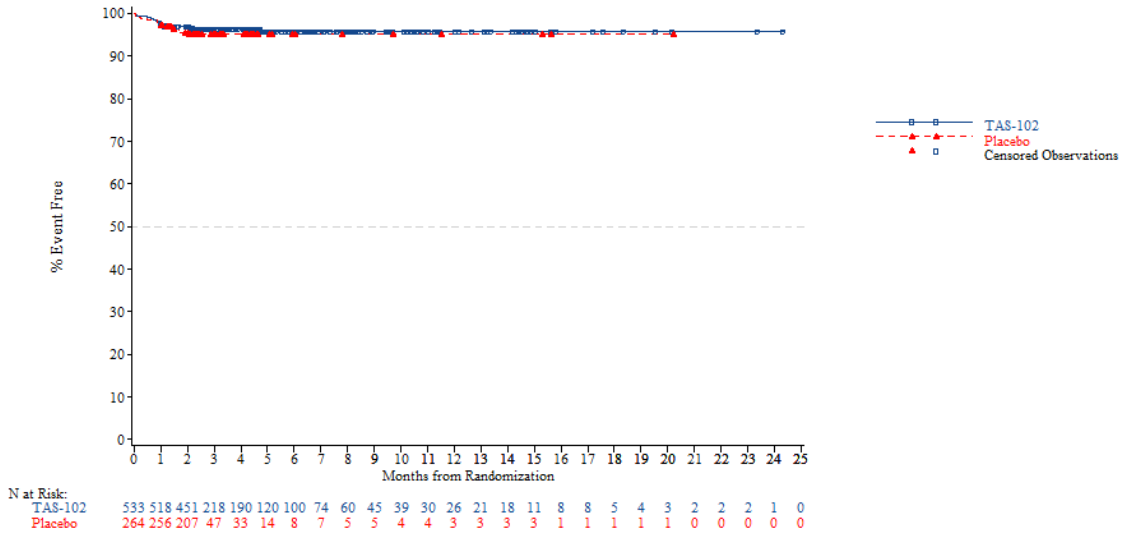
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

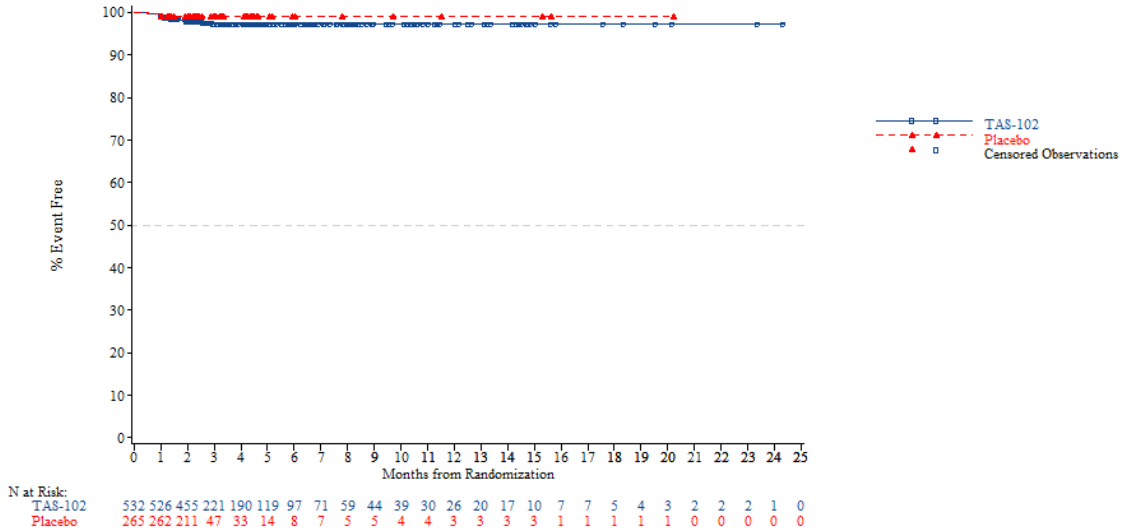


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
Overall



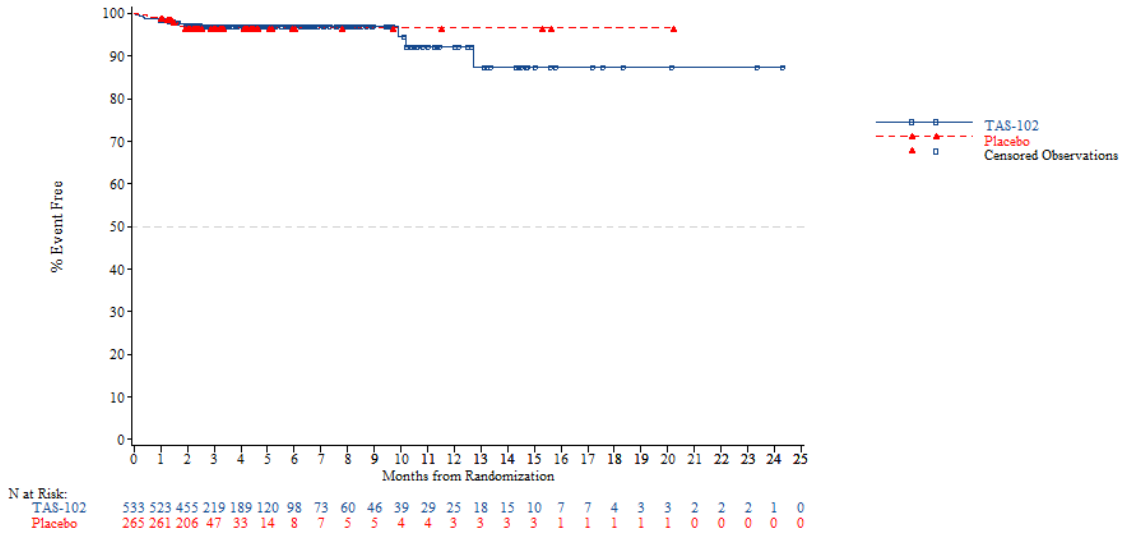

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TAS-102 | 532 | 526 | 455 | 221 | 190 | 119 | 97 | 71 | 59 | 44 | 39 | 30 | 26 | 20 | 17 | 10 | 7 | 7 | 5 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Placebo | 265 | 262 | 211 | 47 | 33 | 14 | 8 | 7 | 5 | 5 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Overall

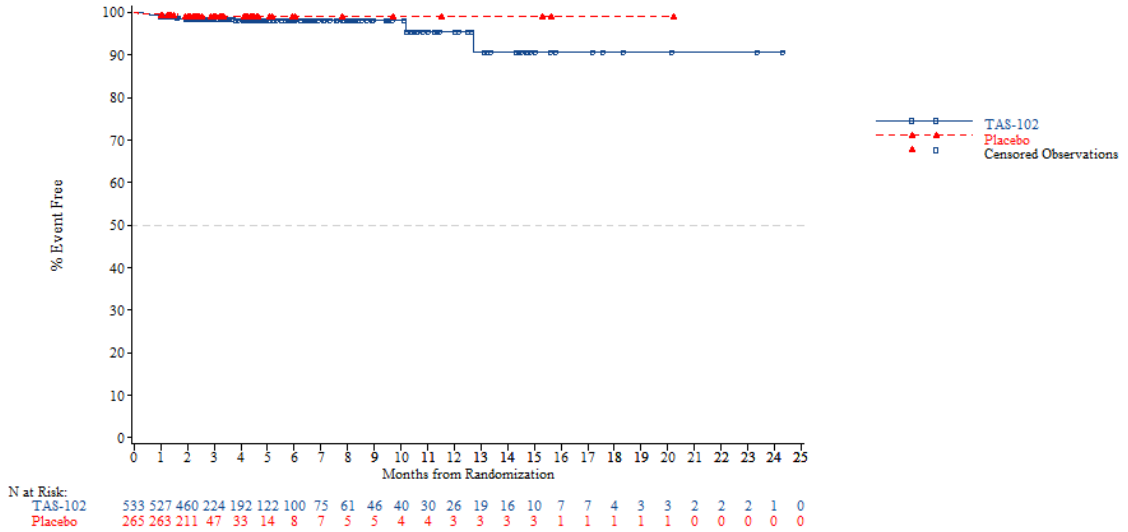



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TAS-102 | 533 | 523 | 455 | 219 | 189 | 120 | 98 | 73 | 60 | 46 | 39 | 29 | 25 | 18 | 15 | 10 | 7 | 7 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Placebo | 265 | 261 | 206 | 47 | 33 | 14 | 8 | 7 | 5 | 5 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

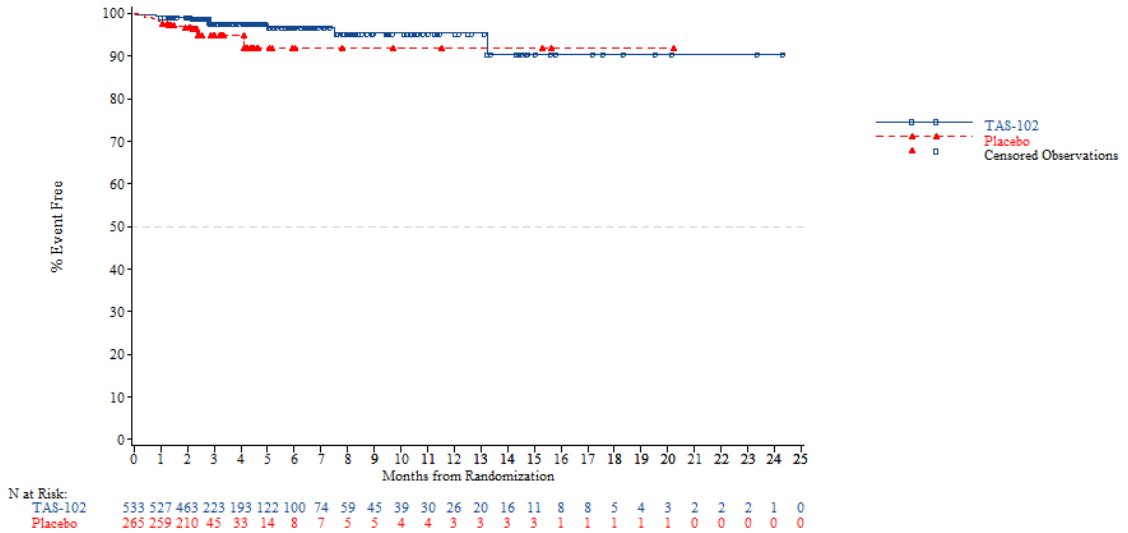
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

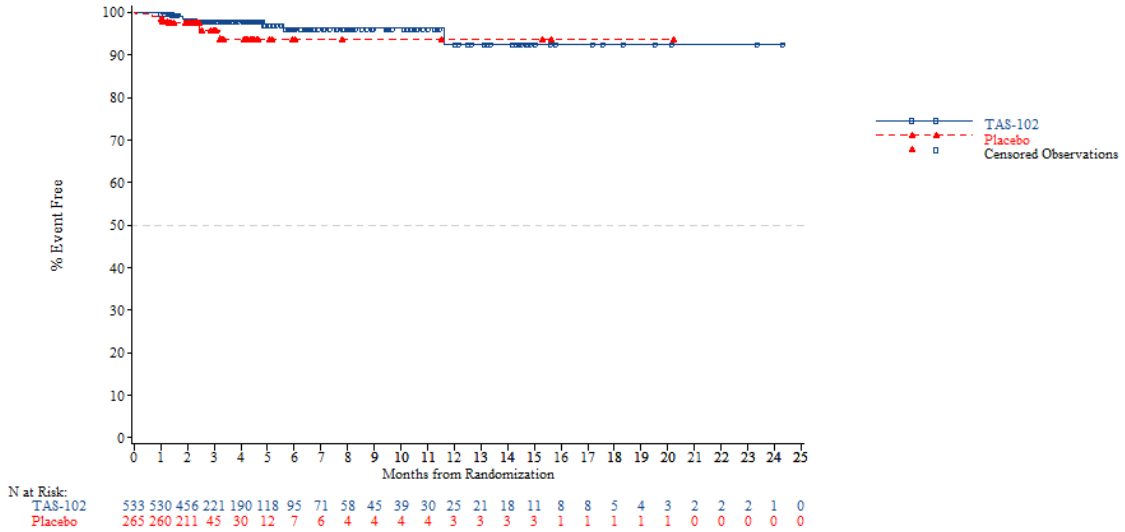


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

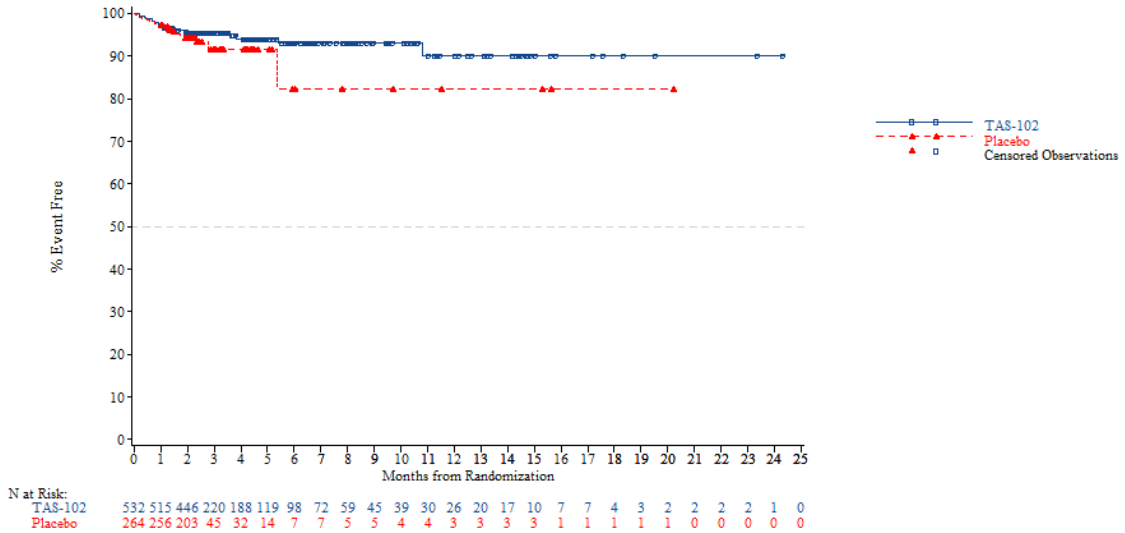
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

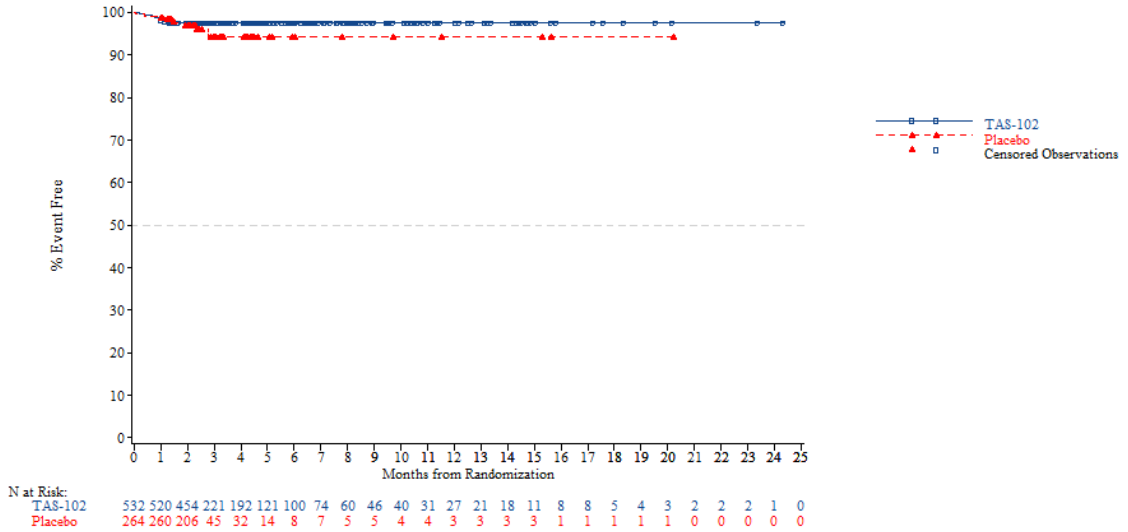


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

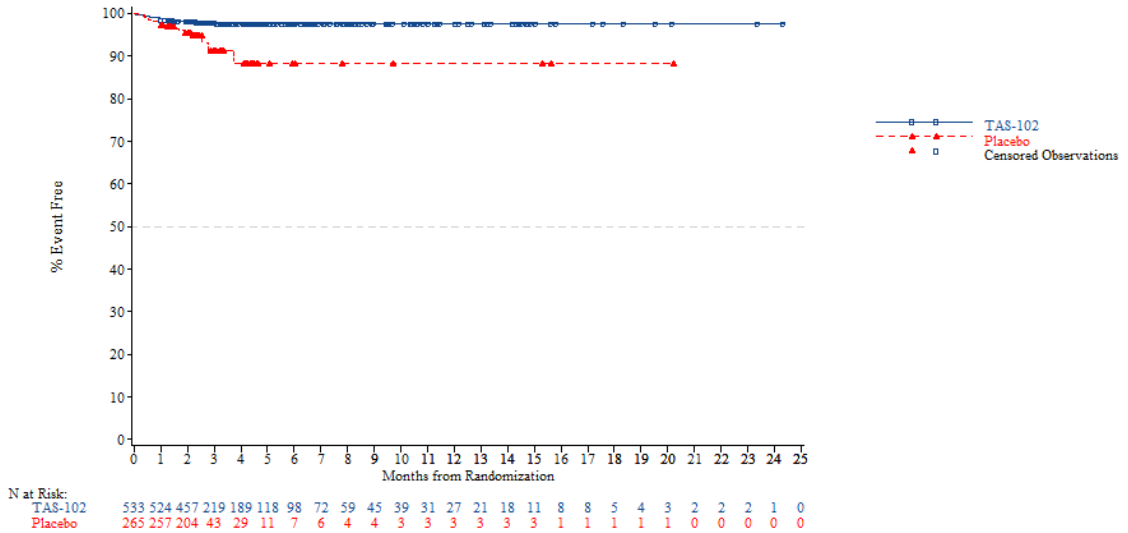
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

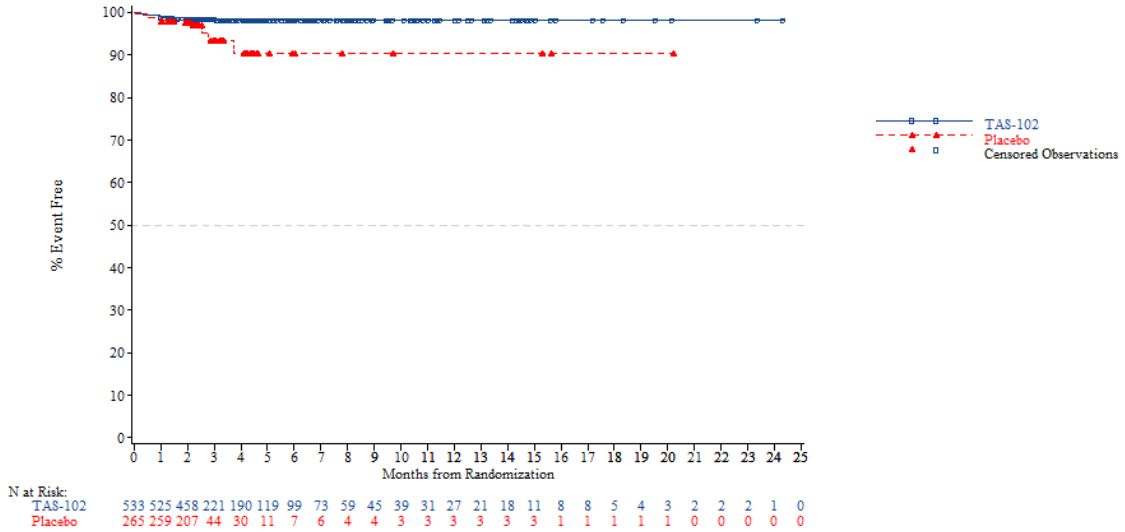


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

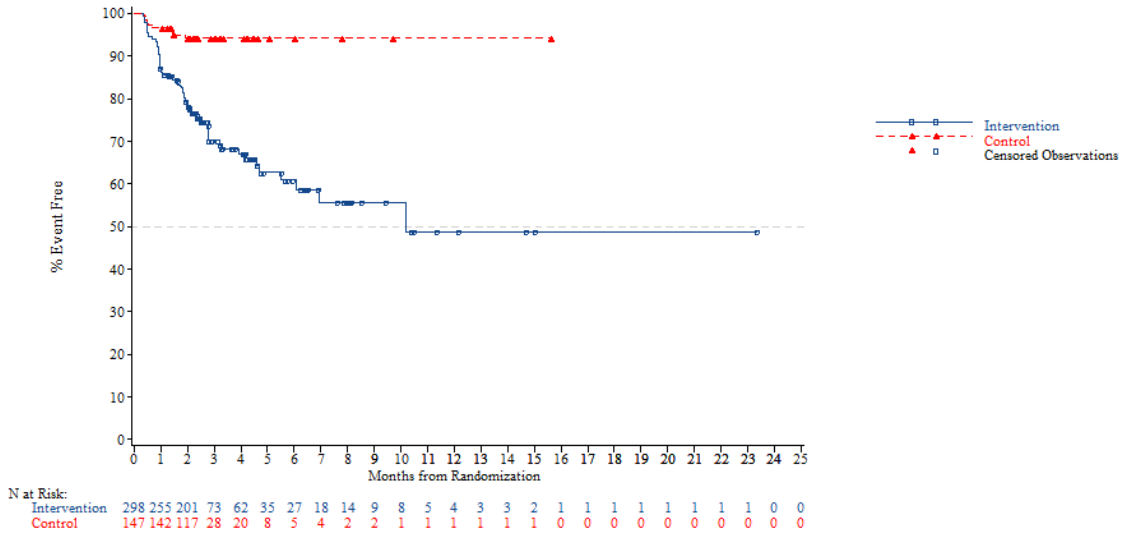
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

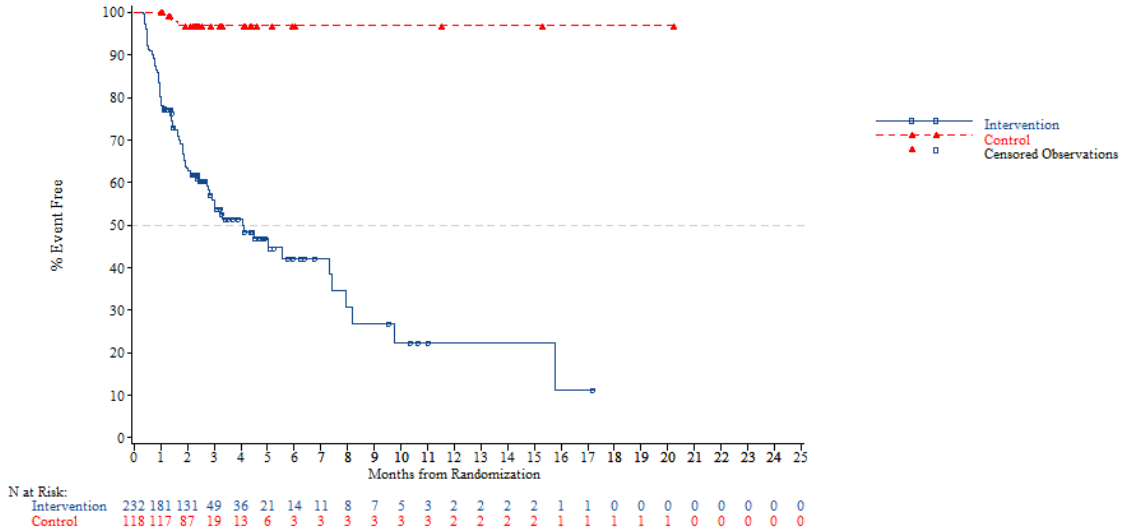


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

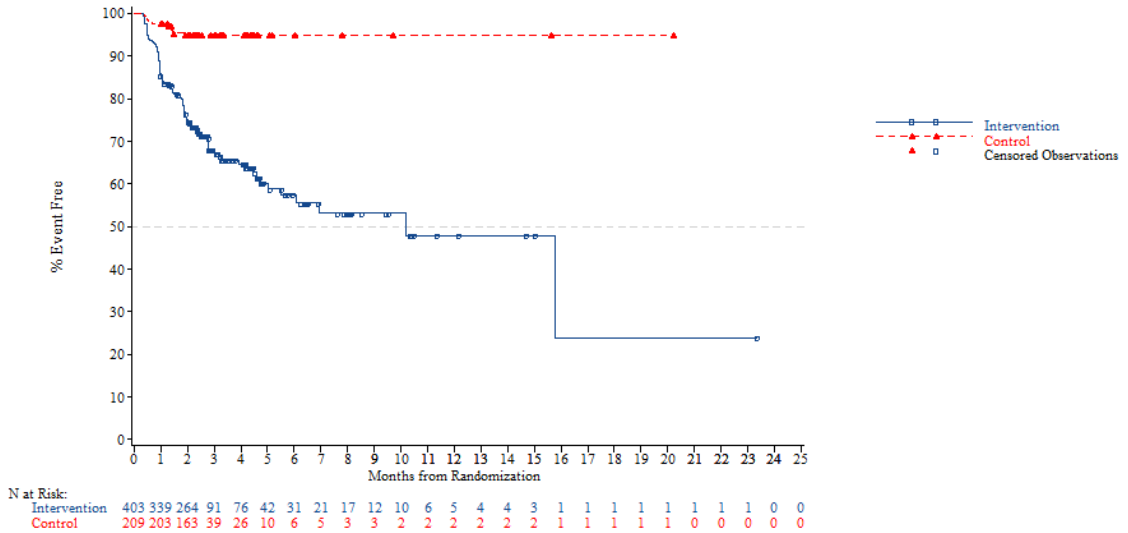
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

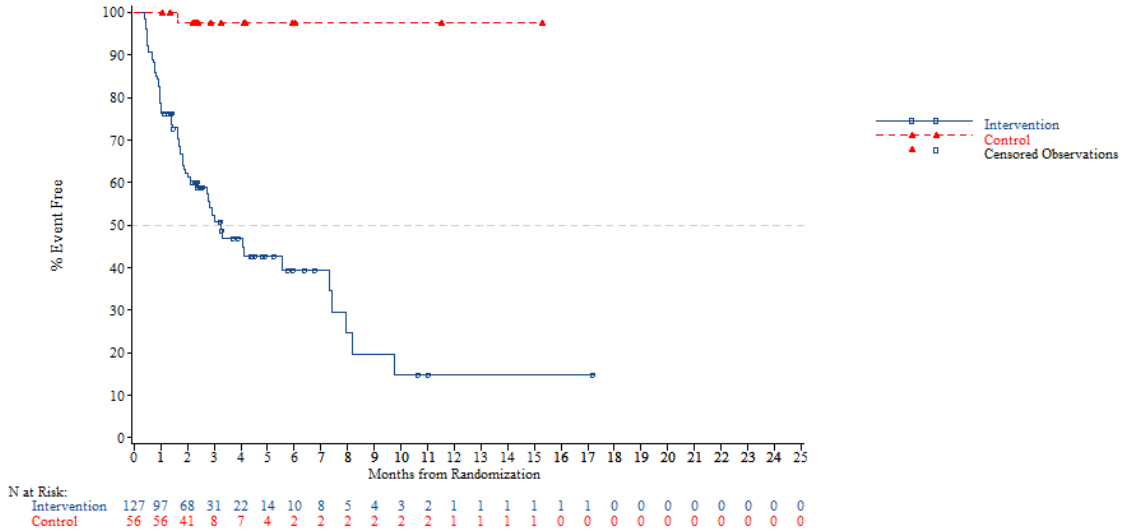


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

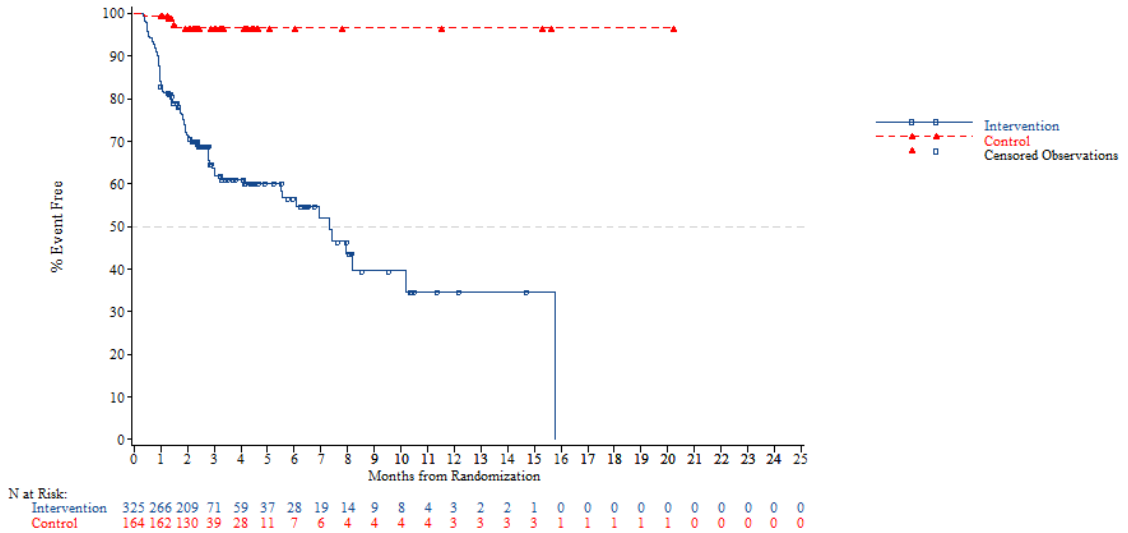
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

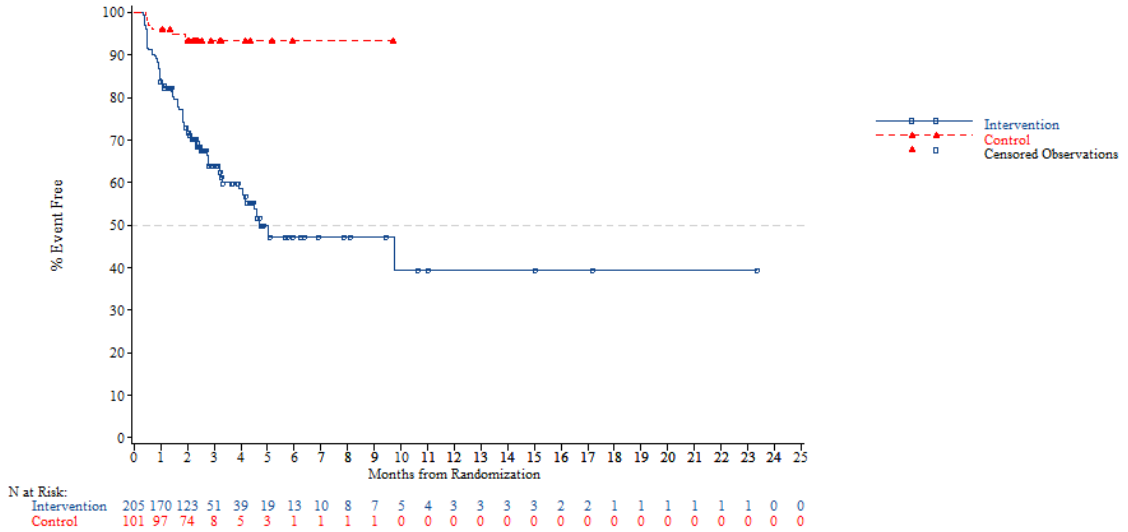


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

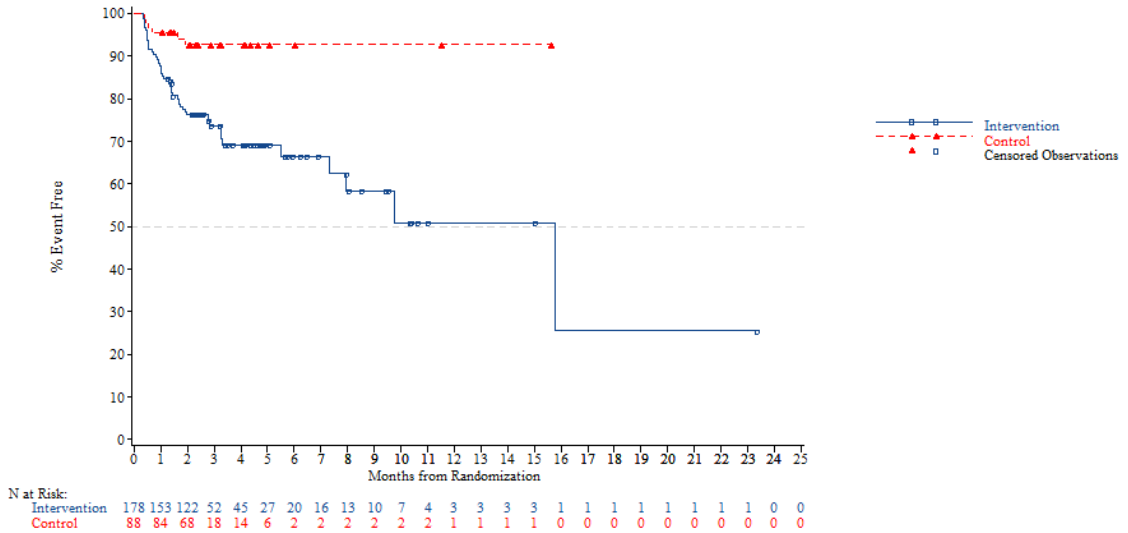
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

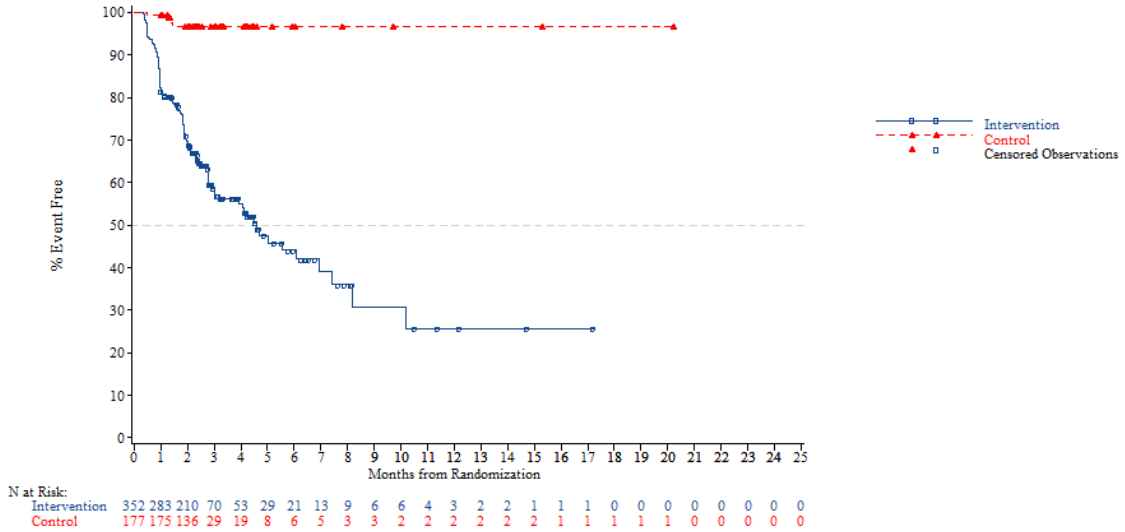


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

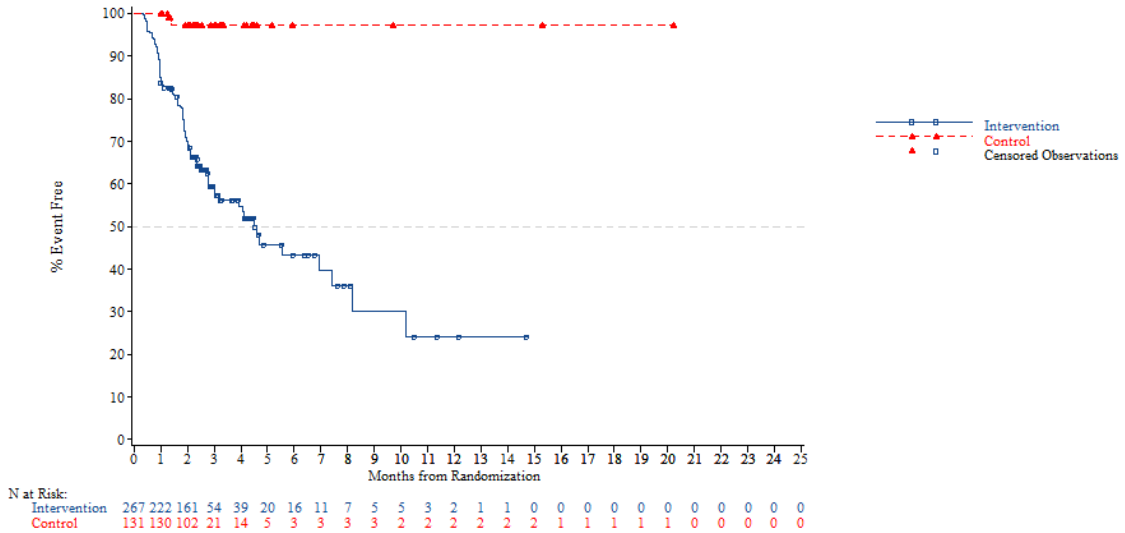
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

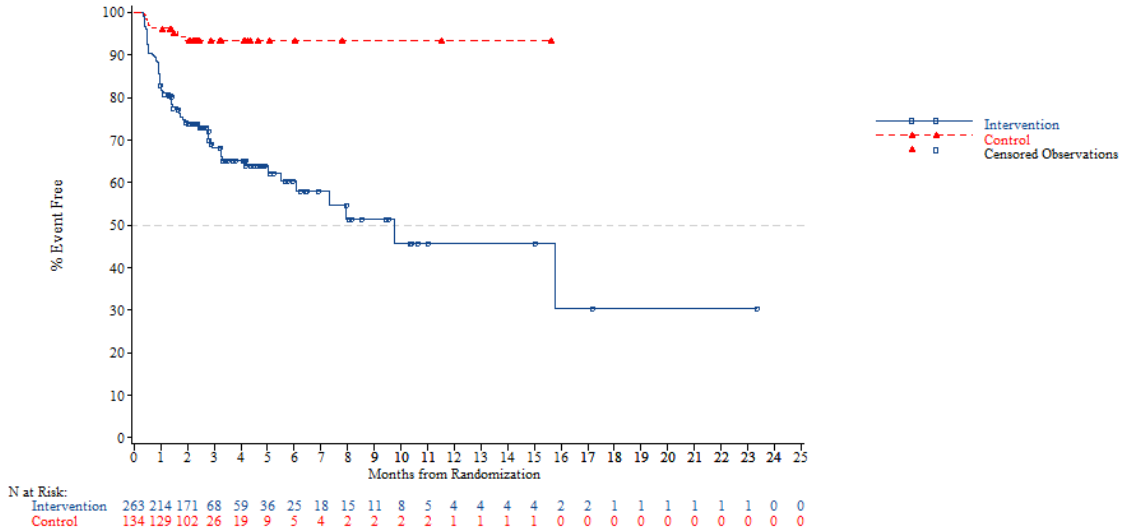


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

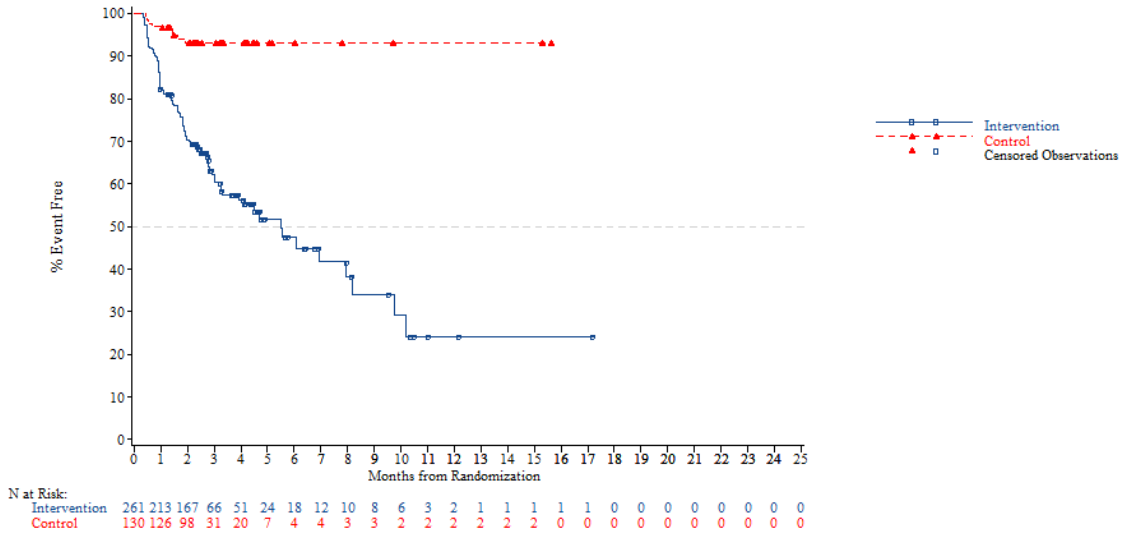
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

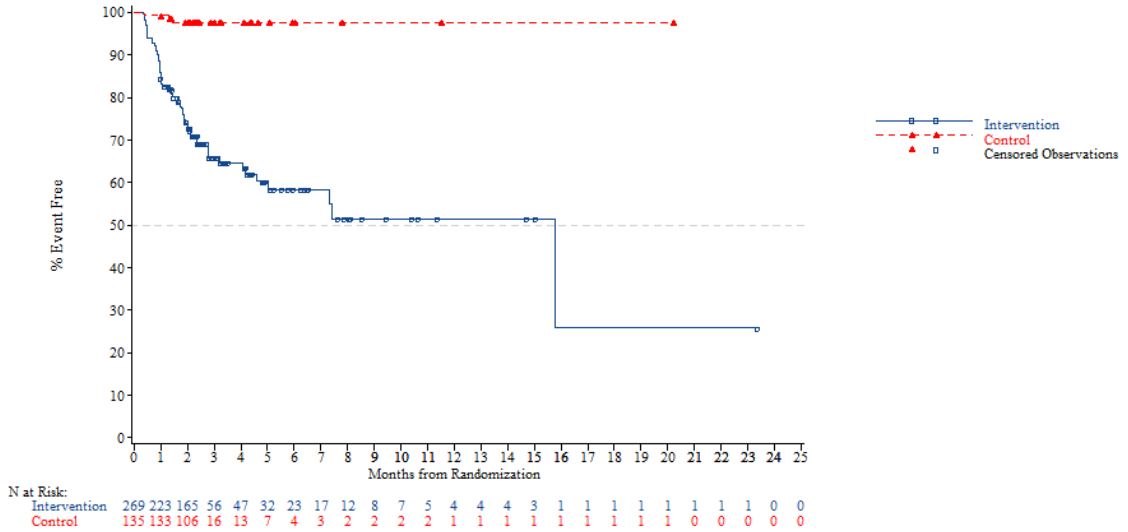


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

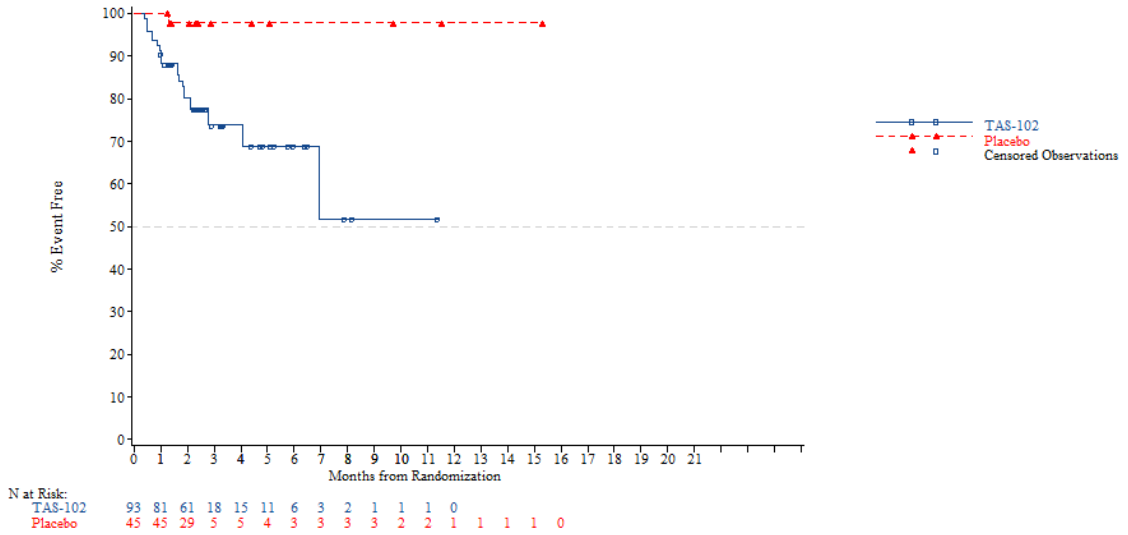
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

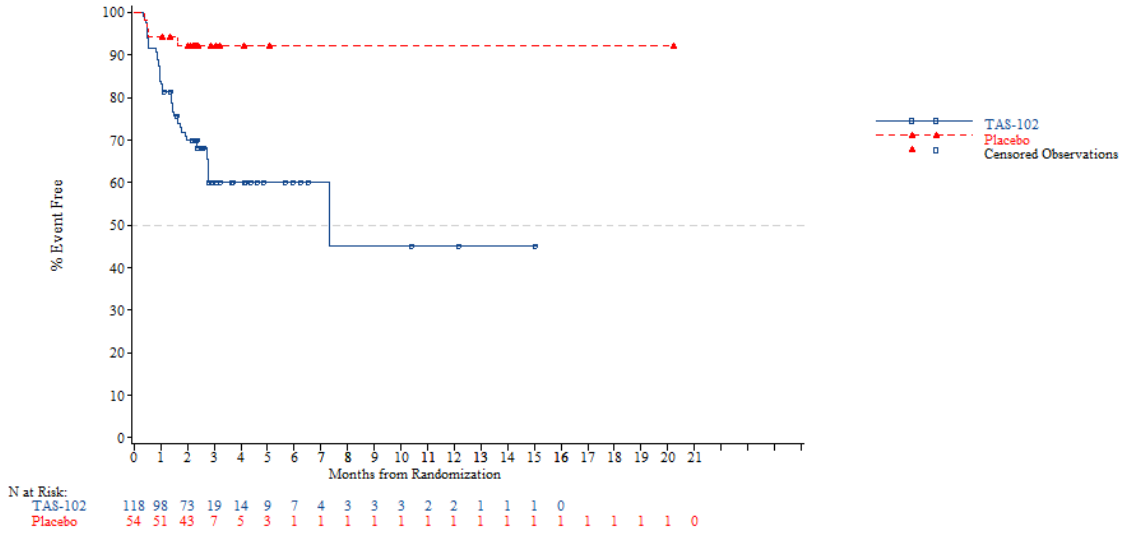


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

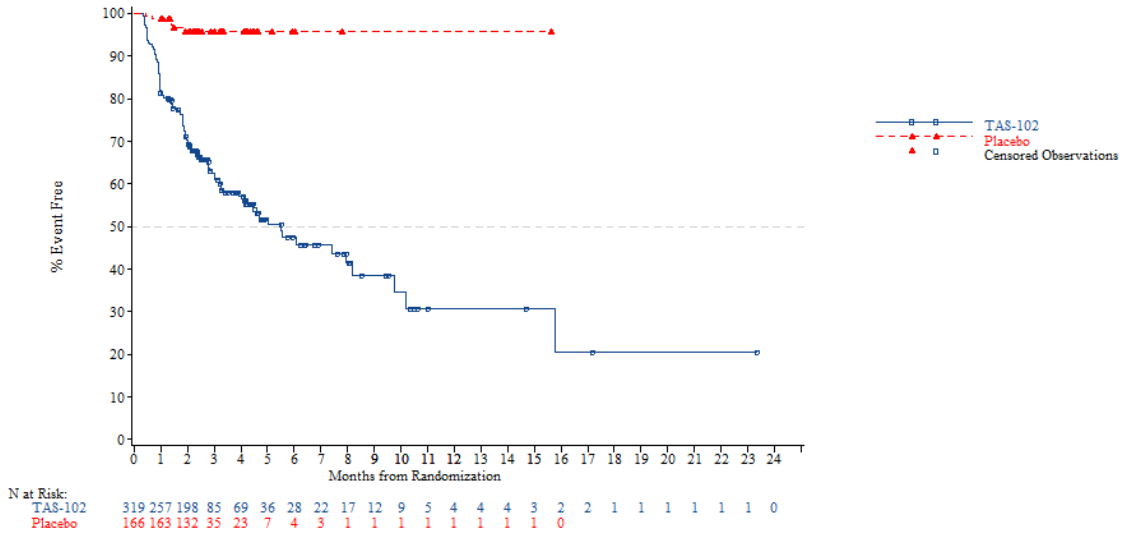
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

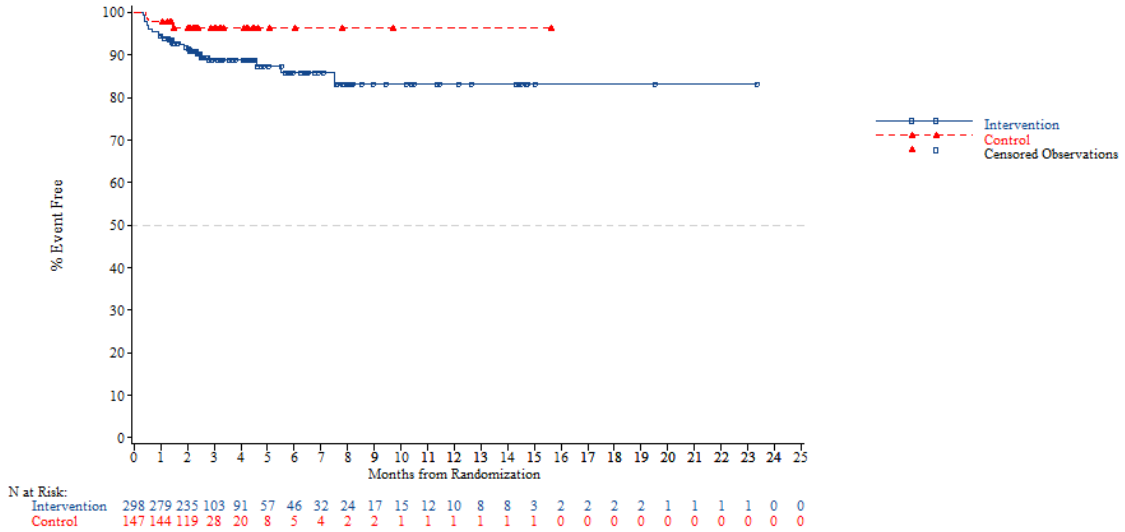


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

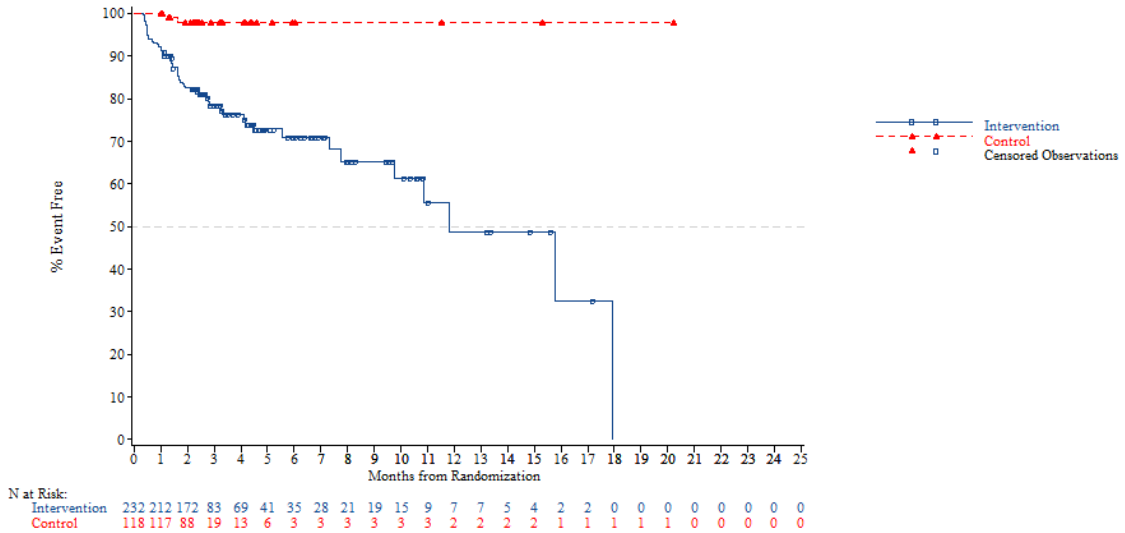
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

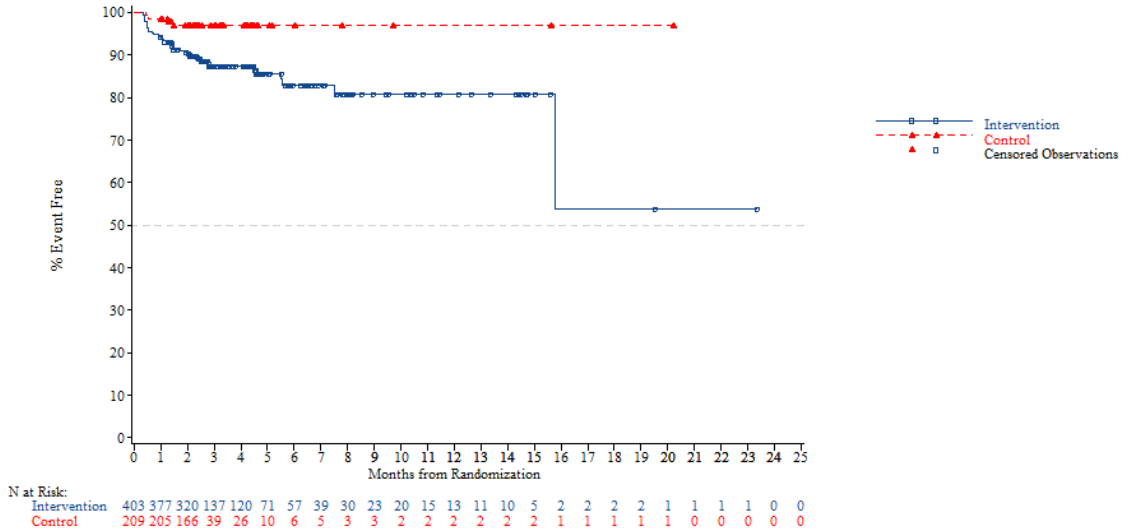


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

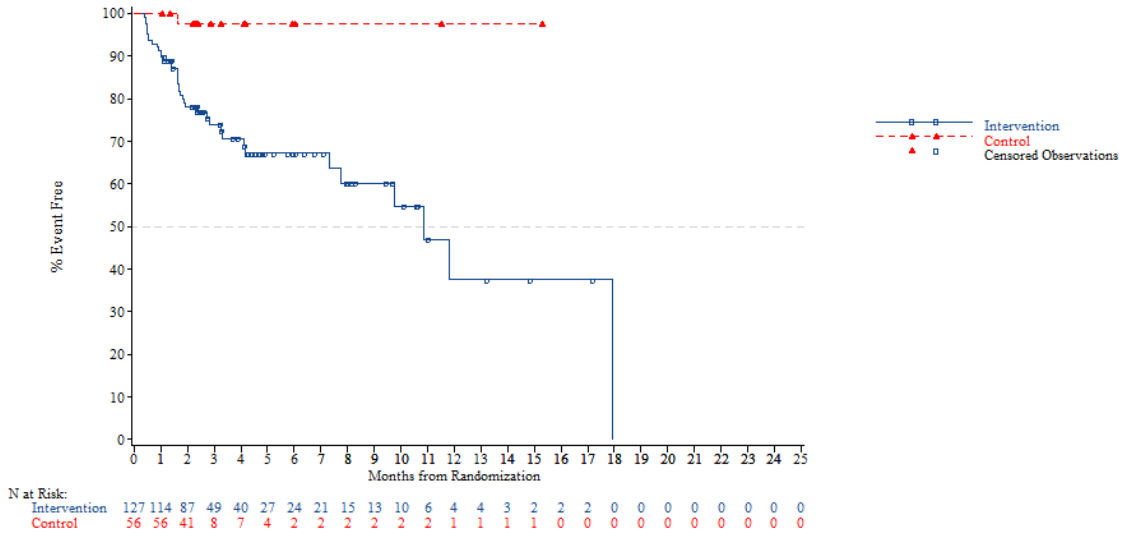
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

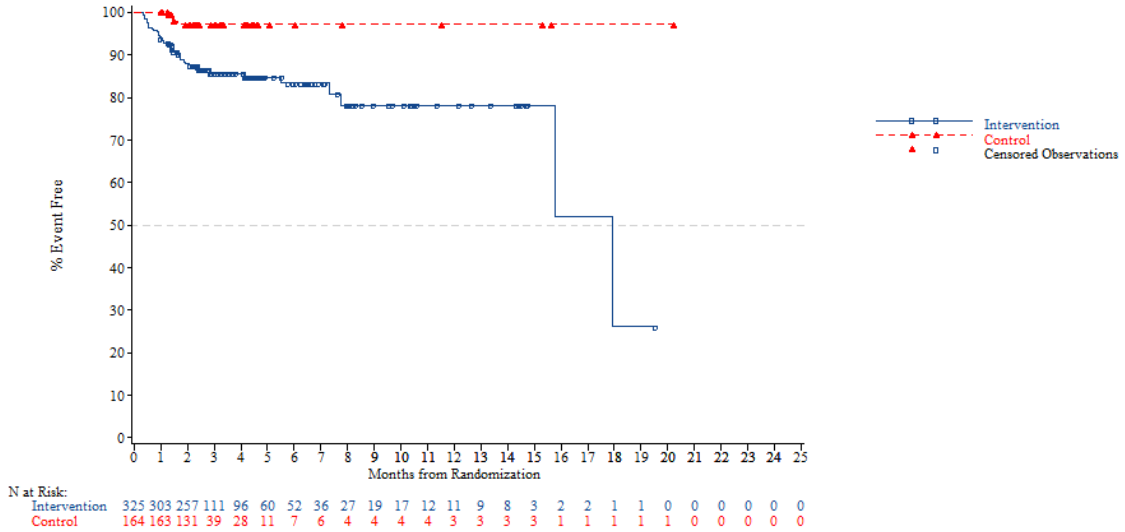


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

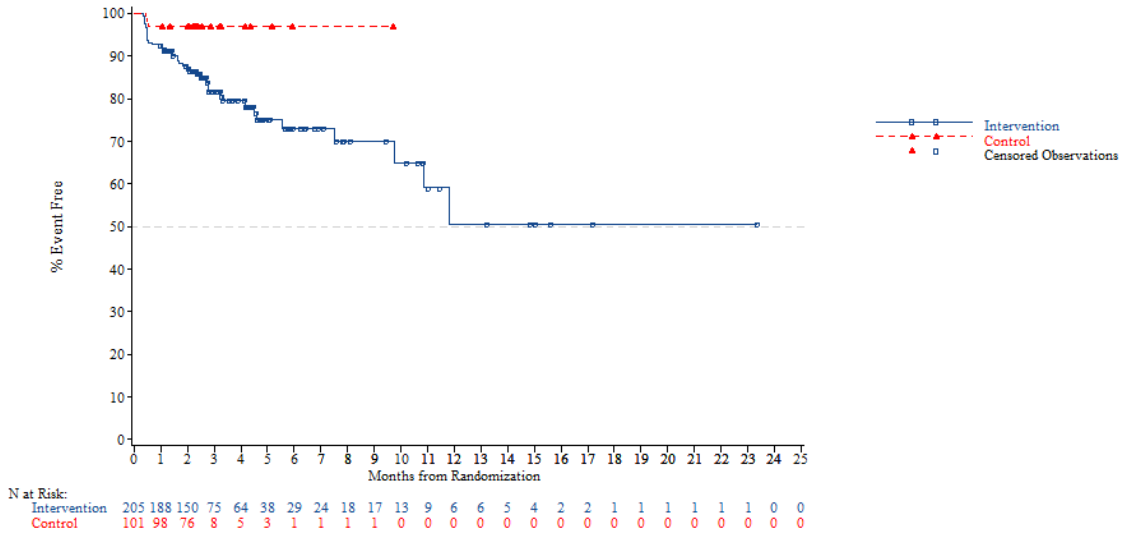
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

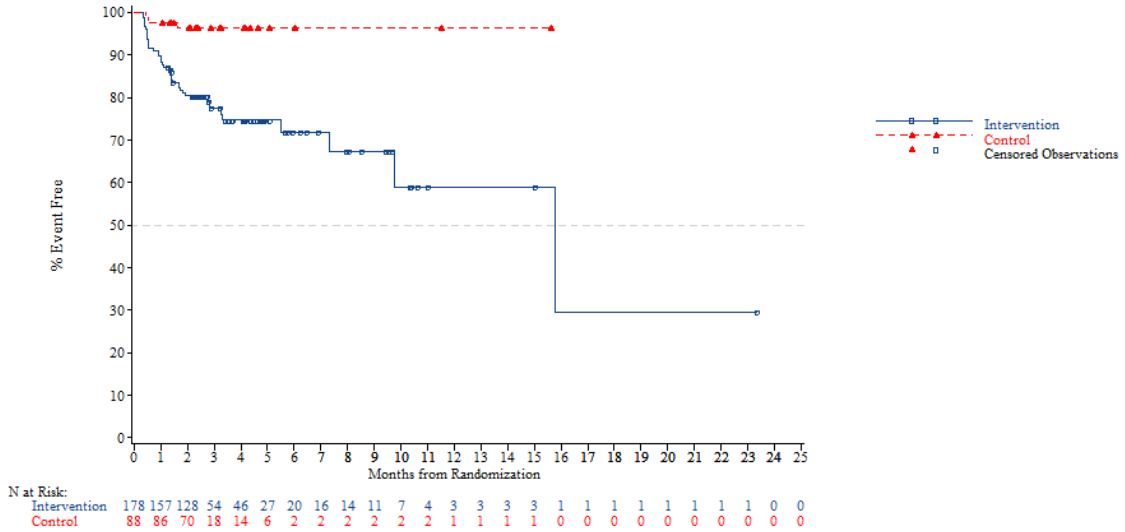


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

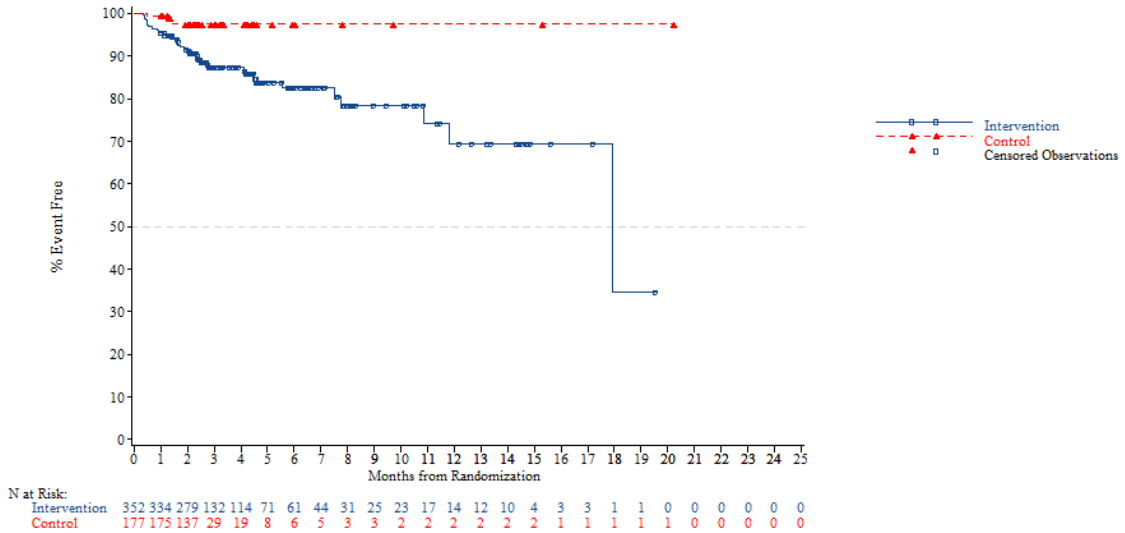
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

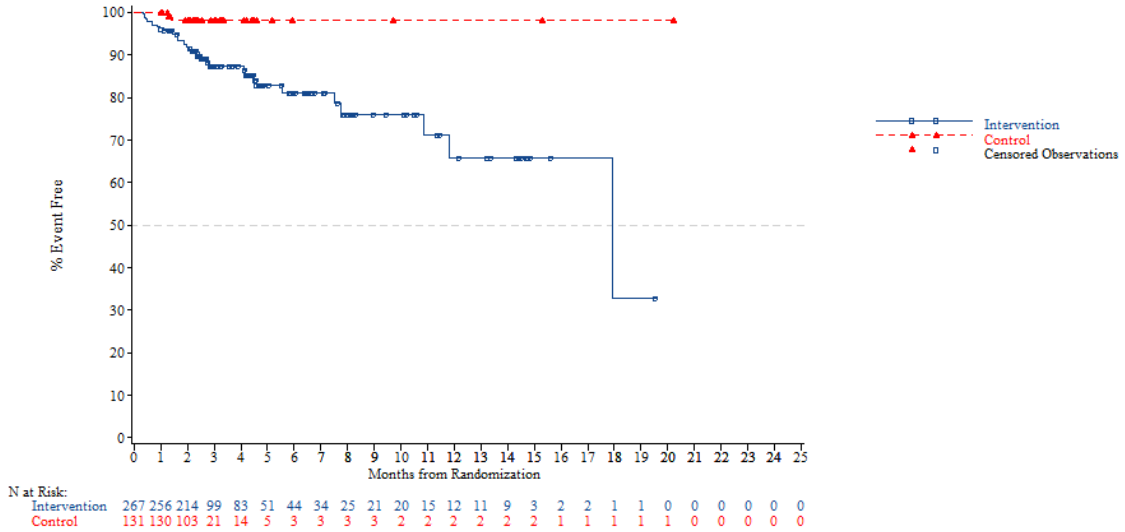


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

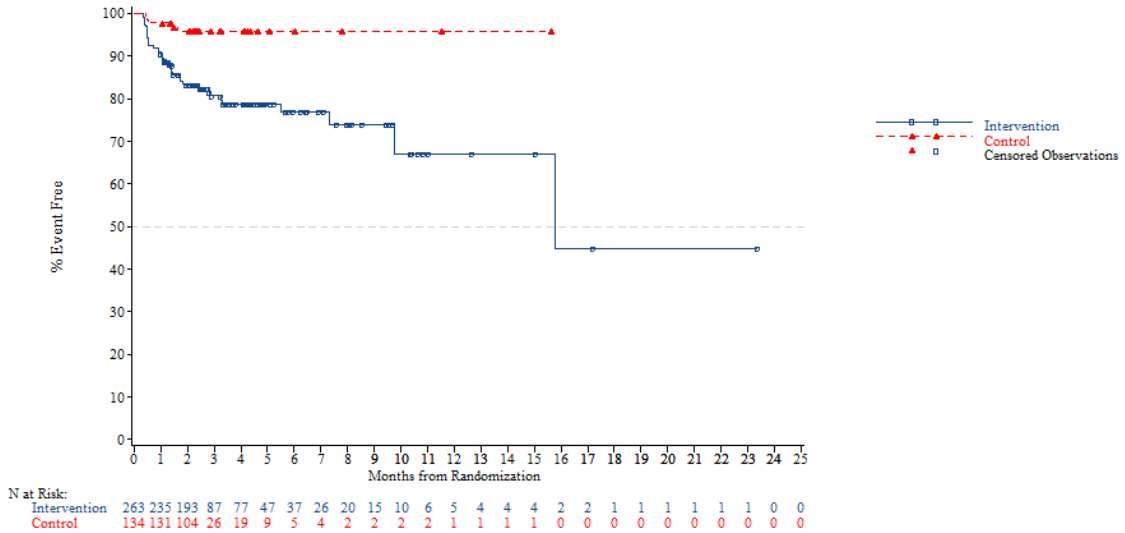
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

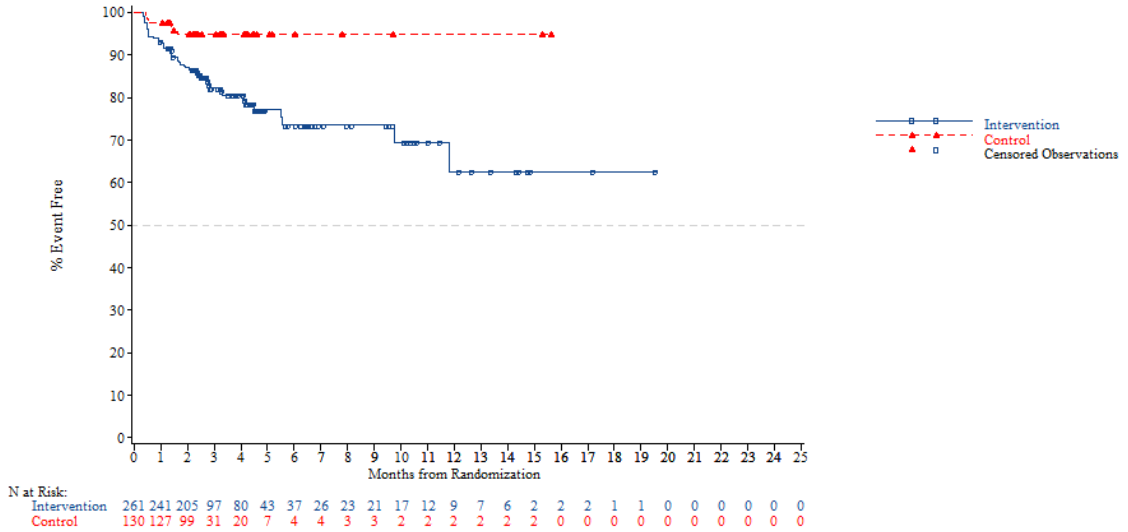


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

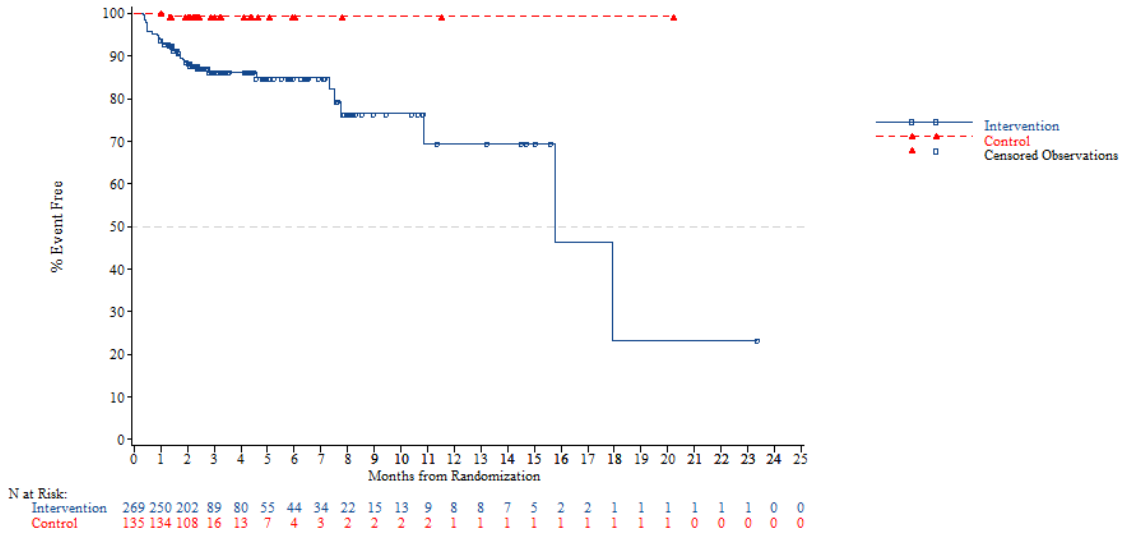
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

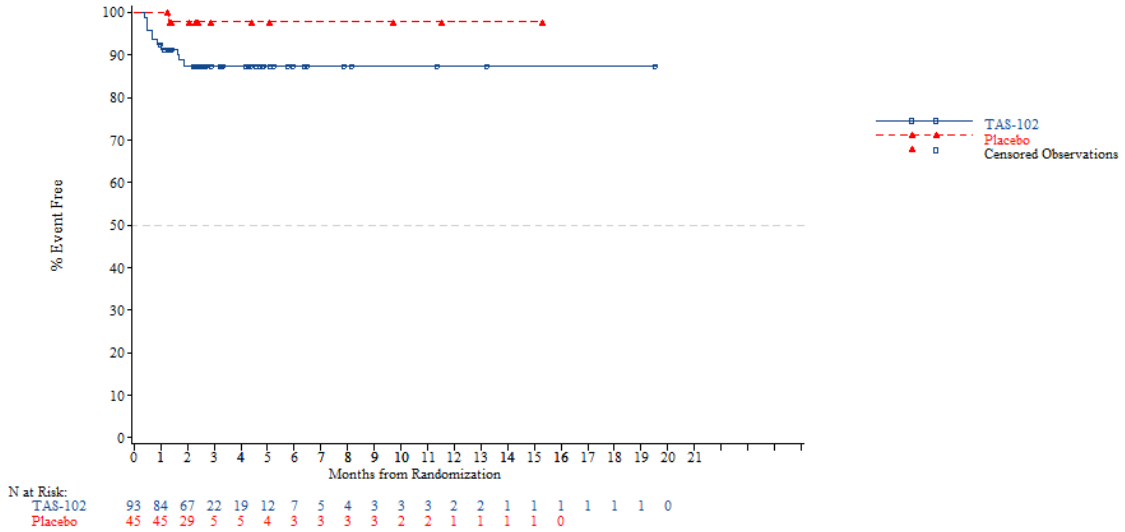


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

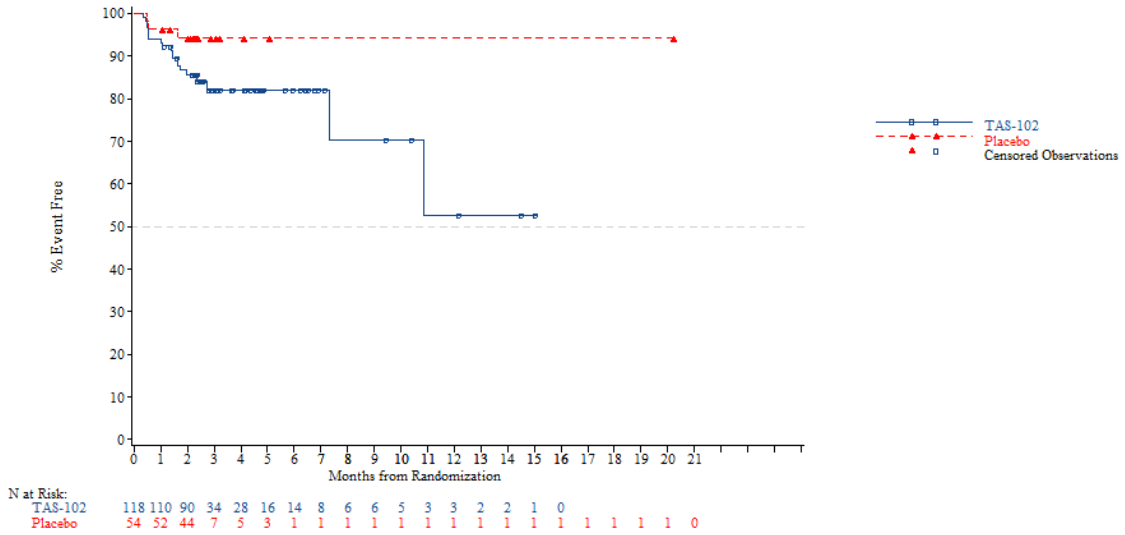
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

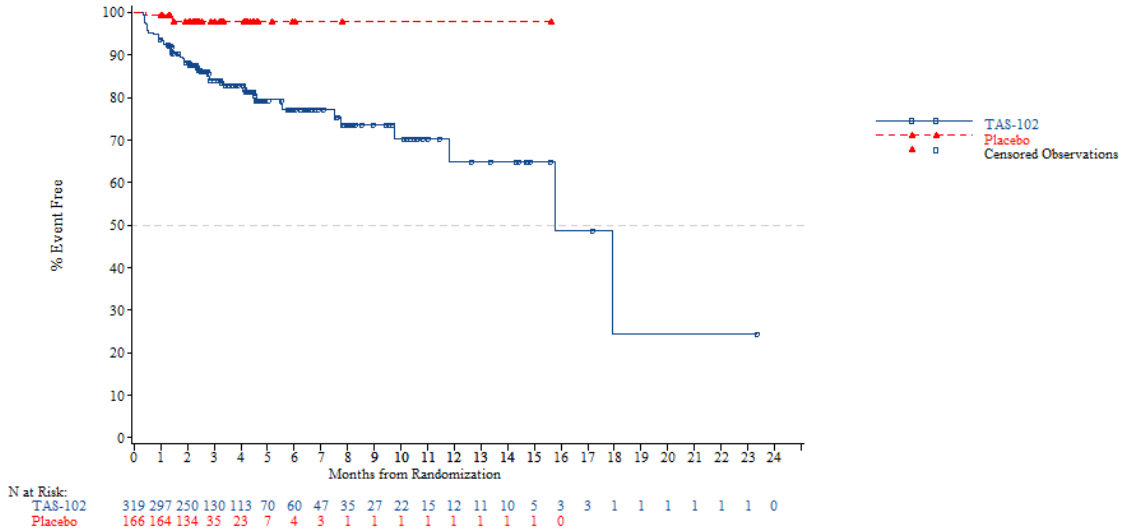


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

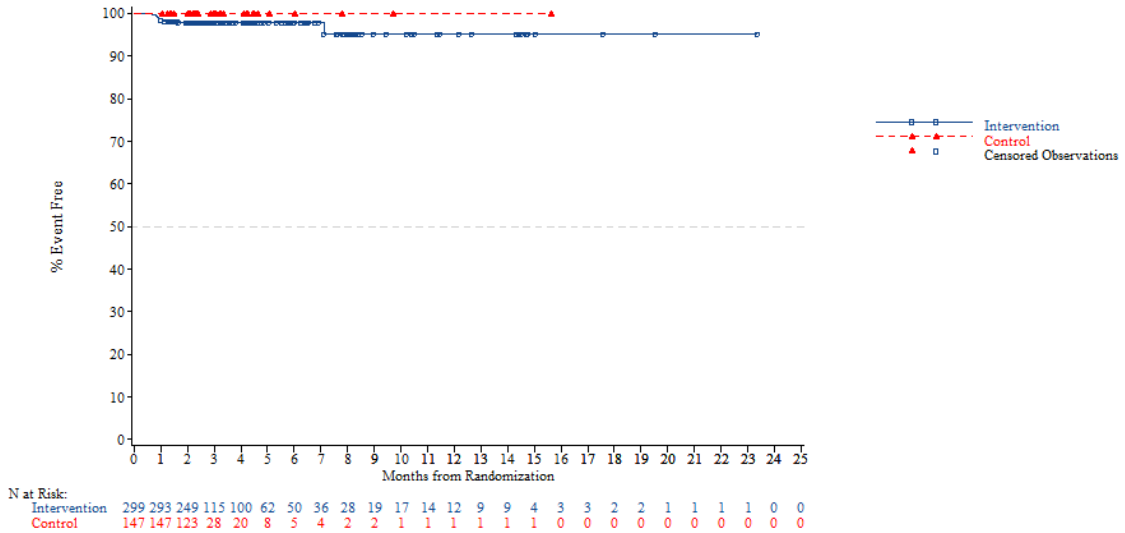
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

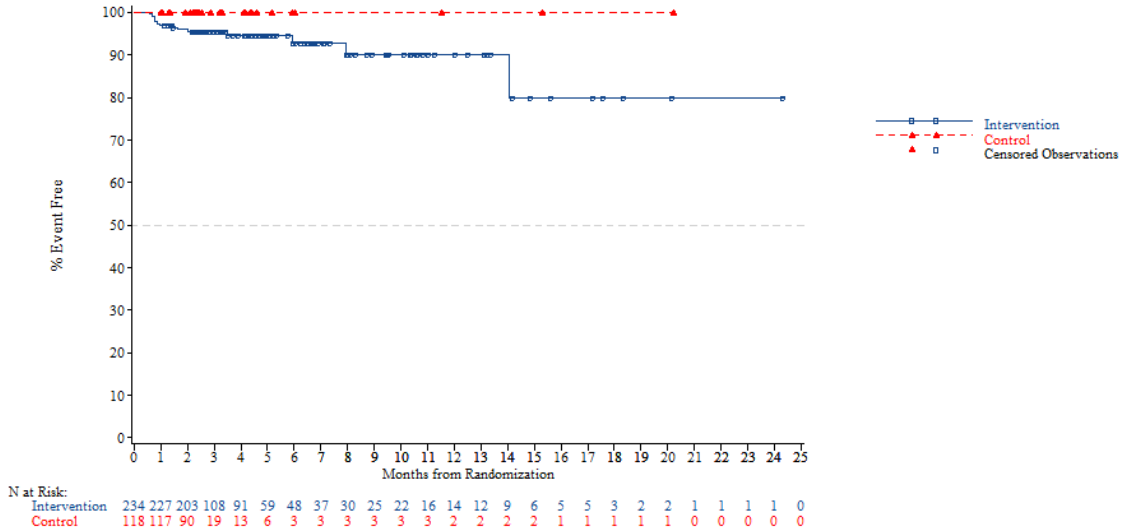


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

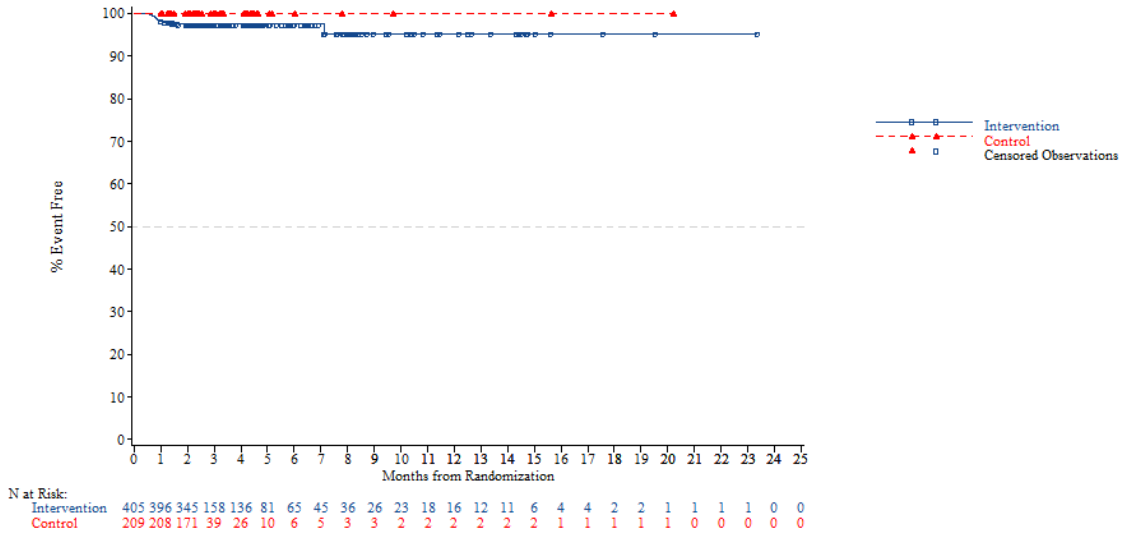
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

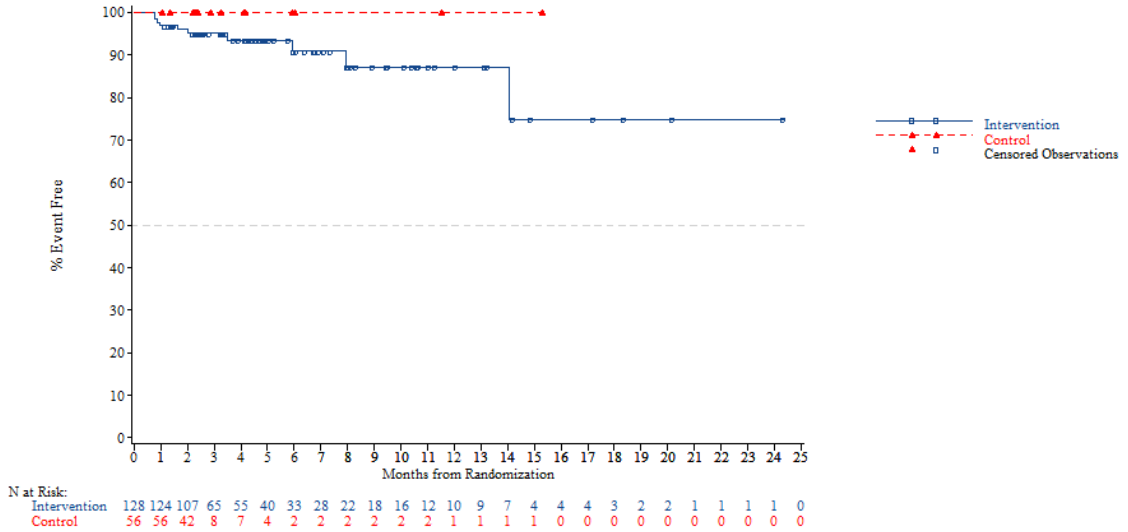


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

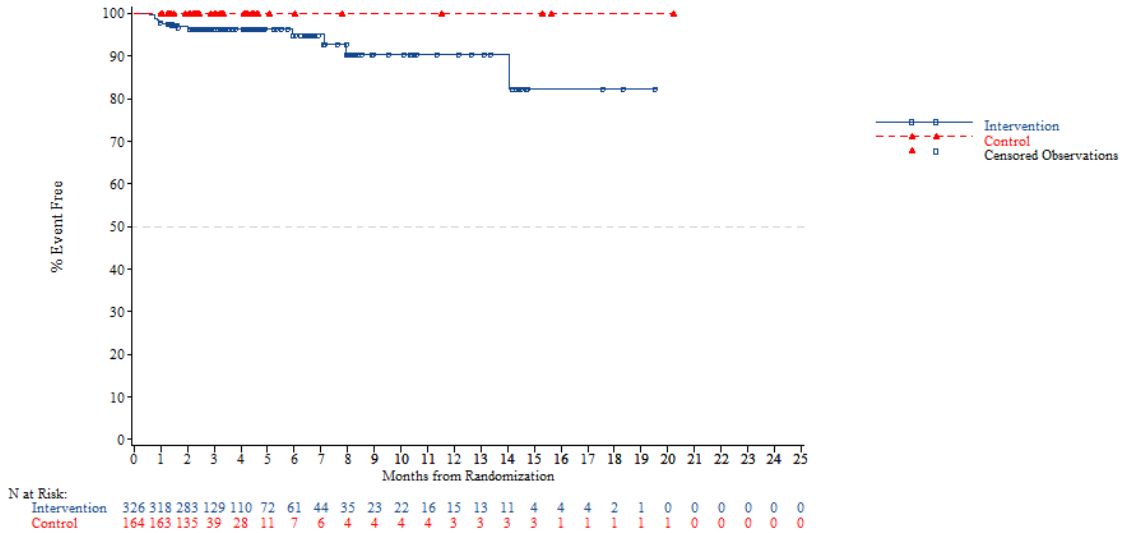
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

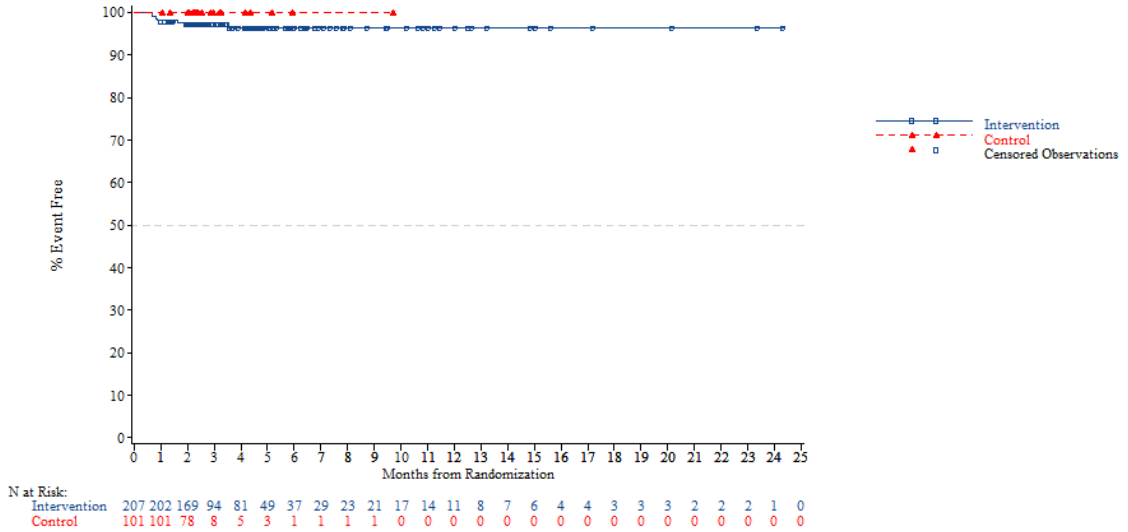


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

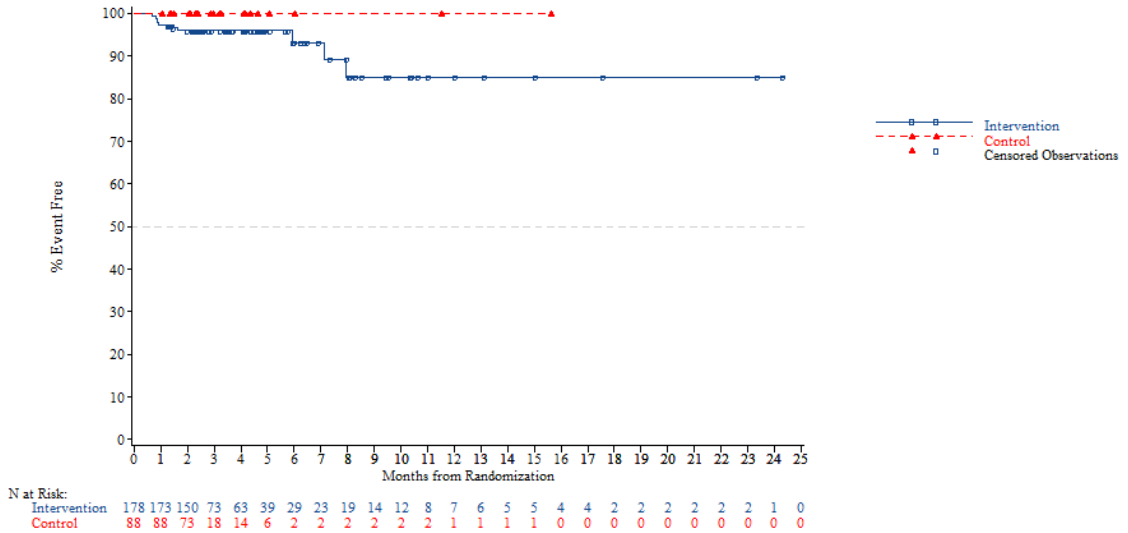
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

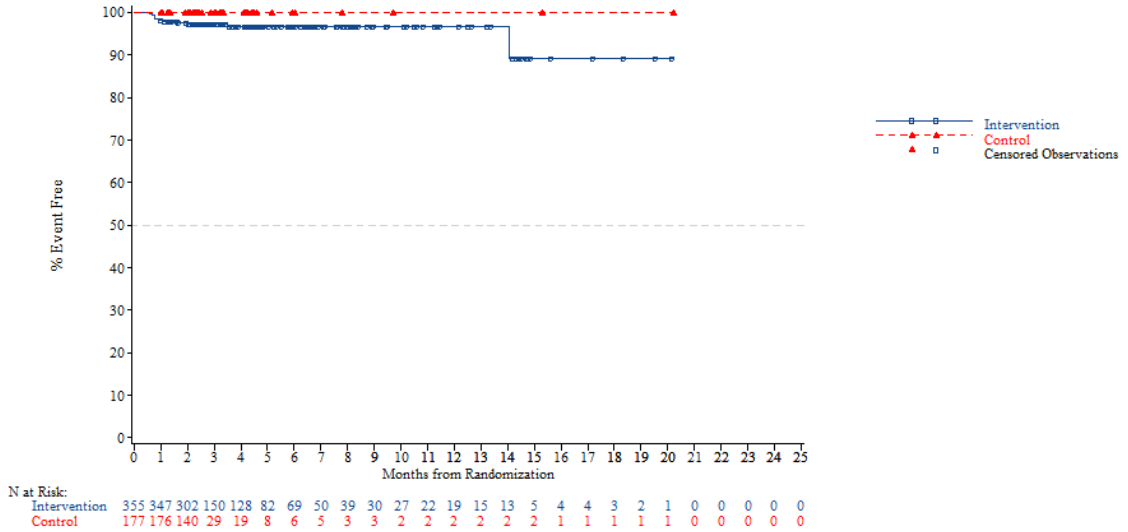


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

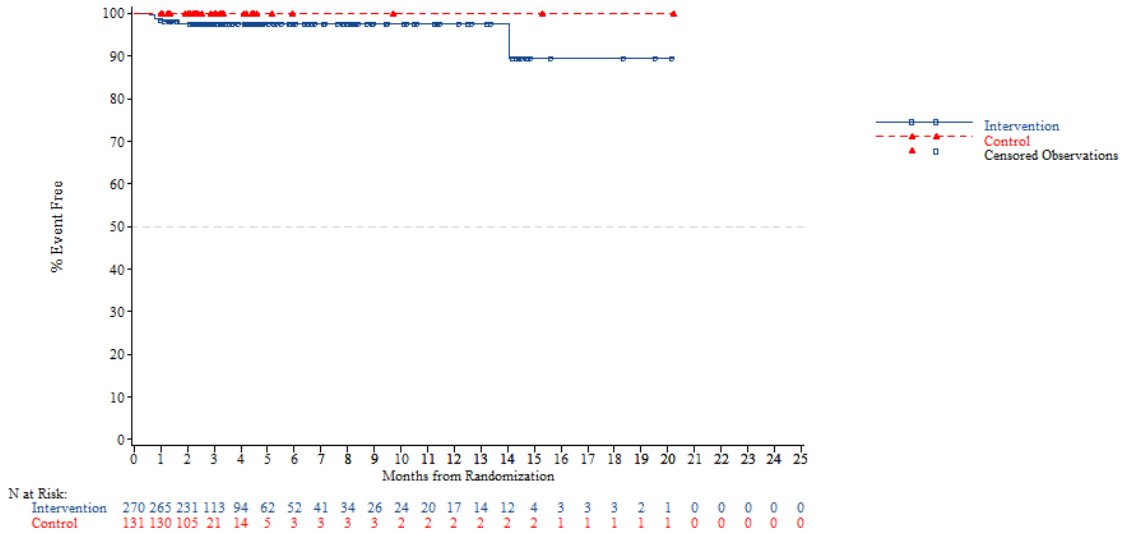
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

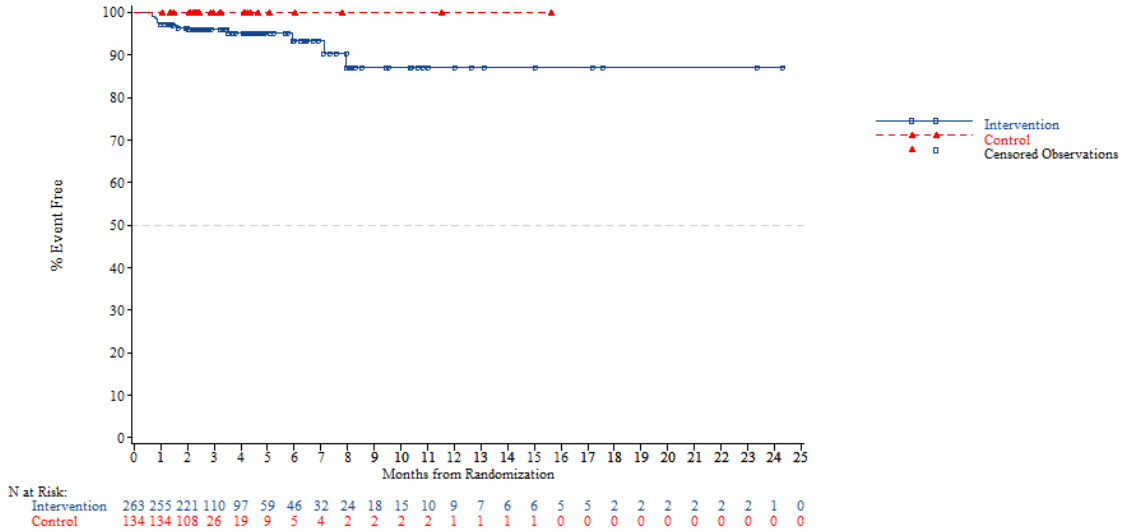


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

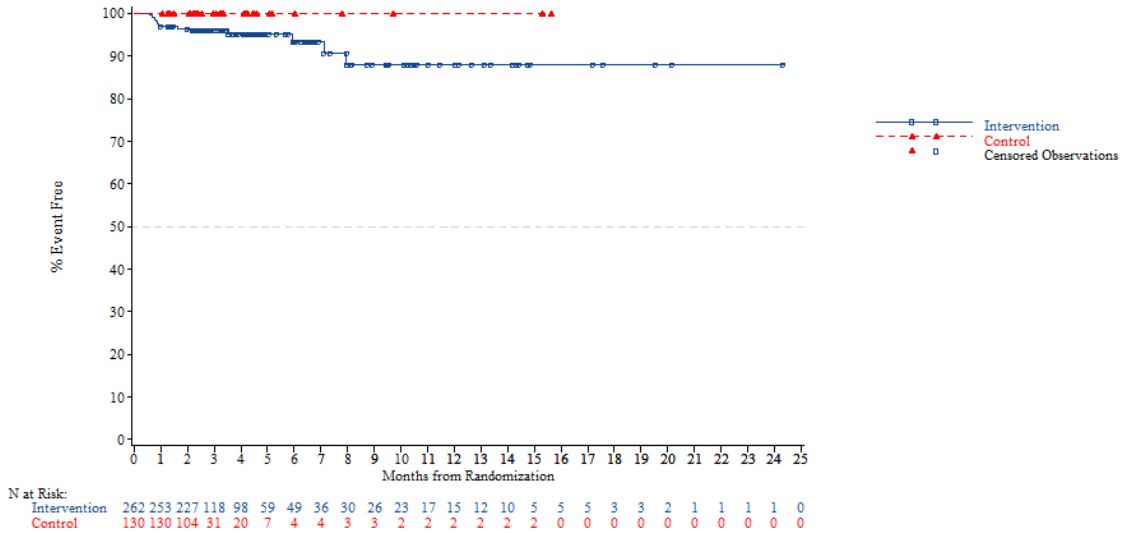
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

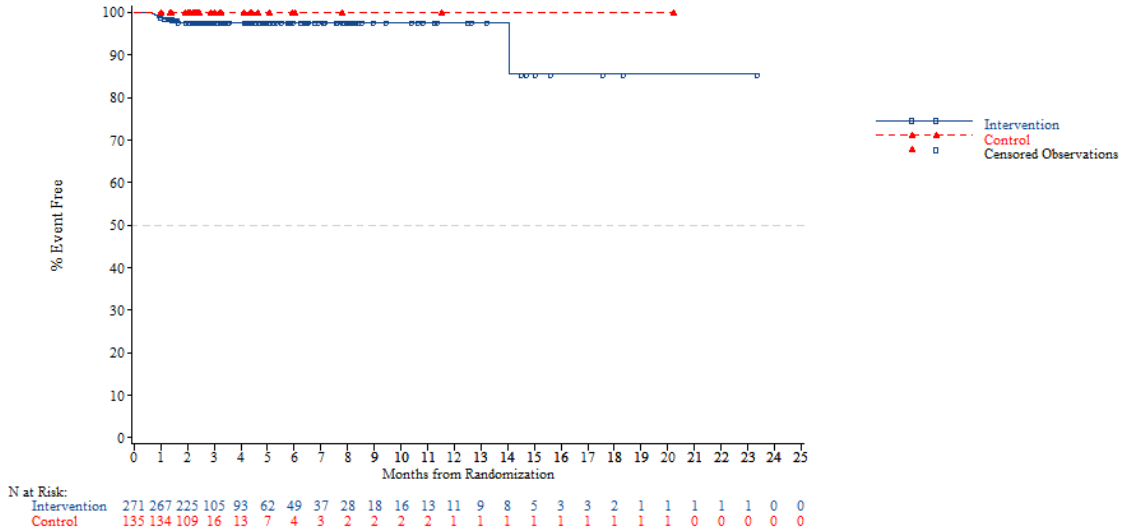


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

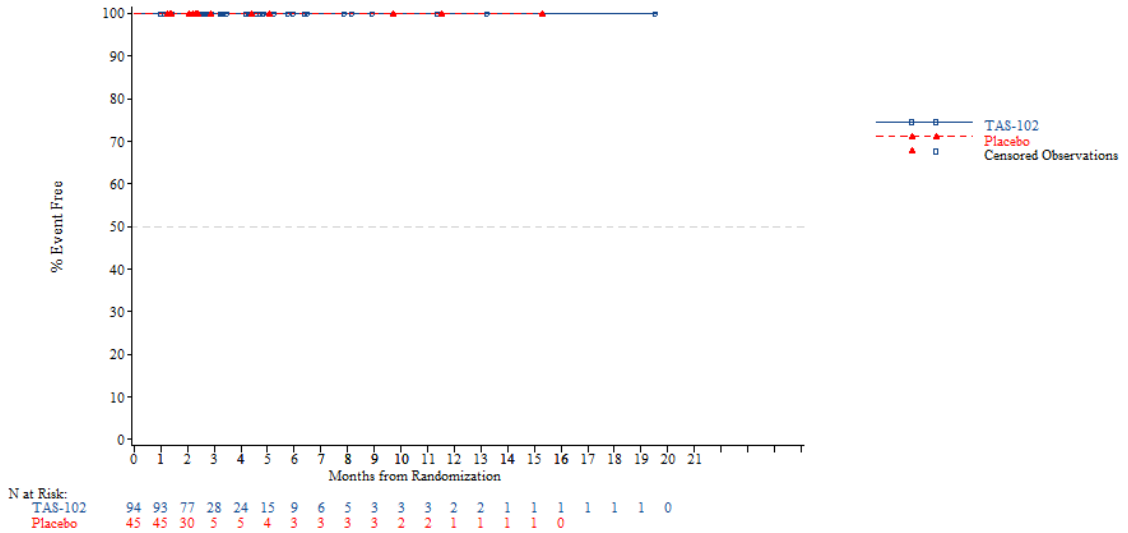
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

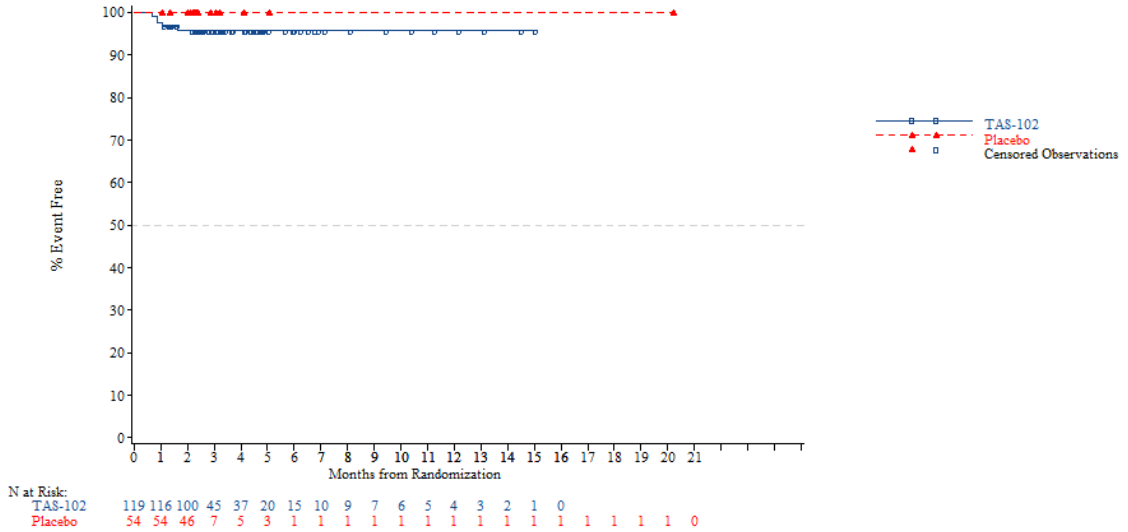


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

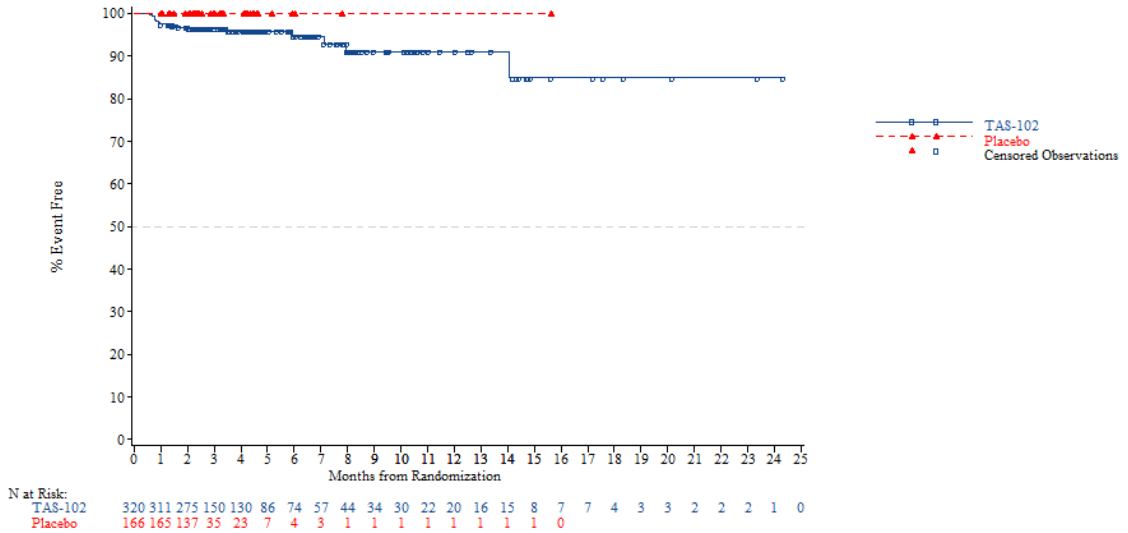
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

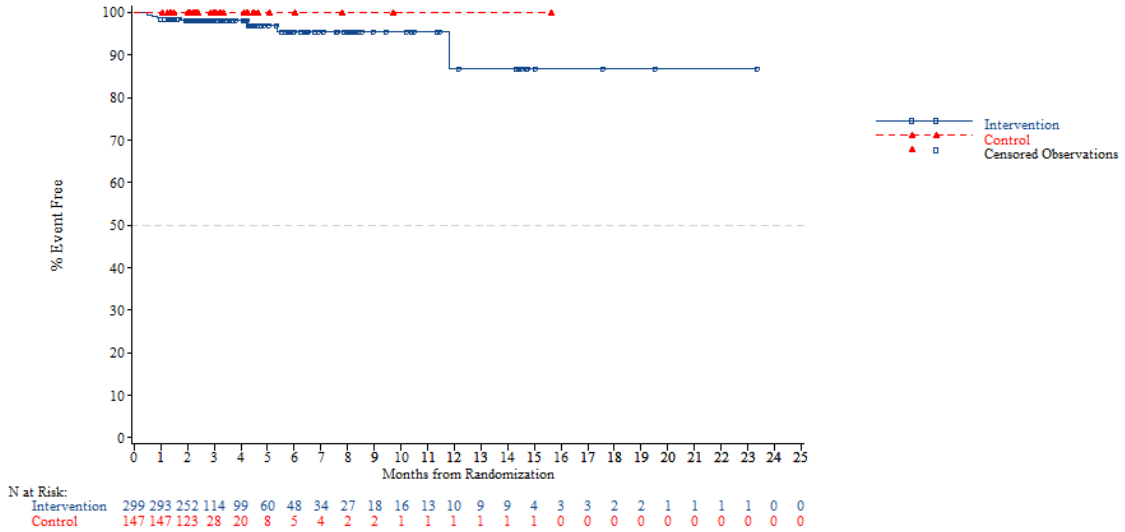


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

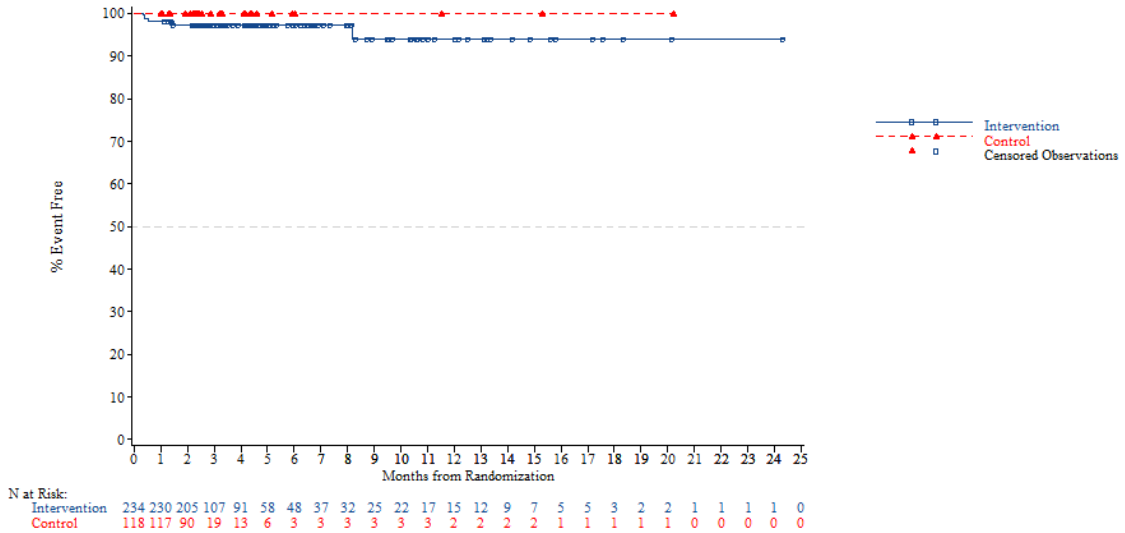
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

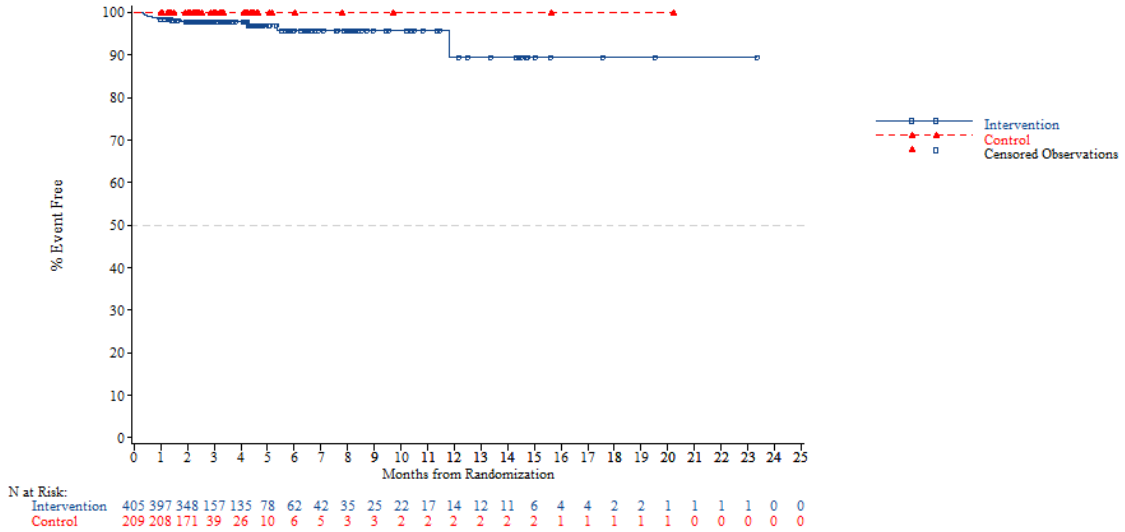


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

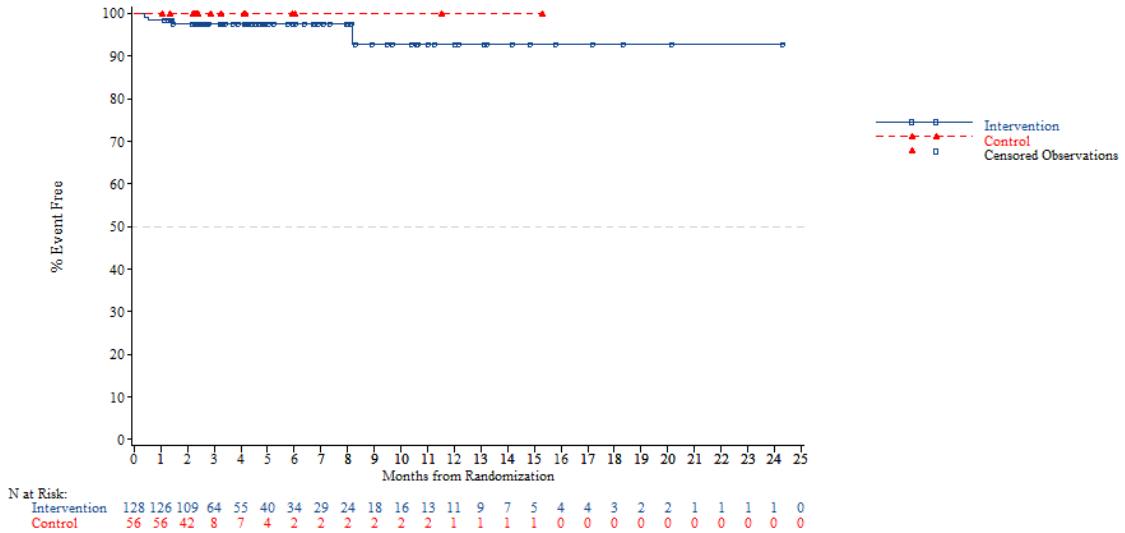
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

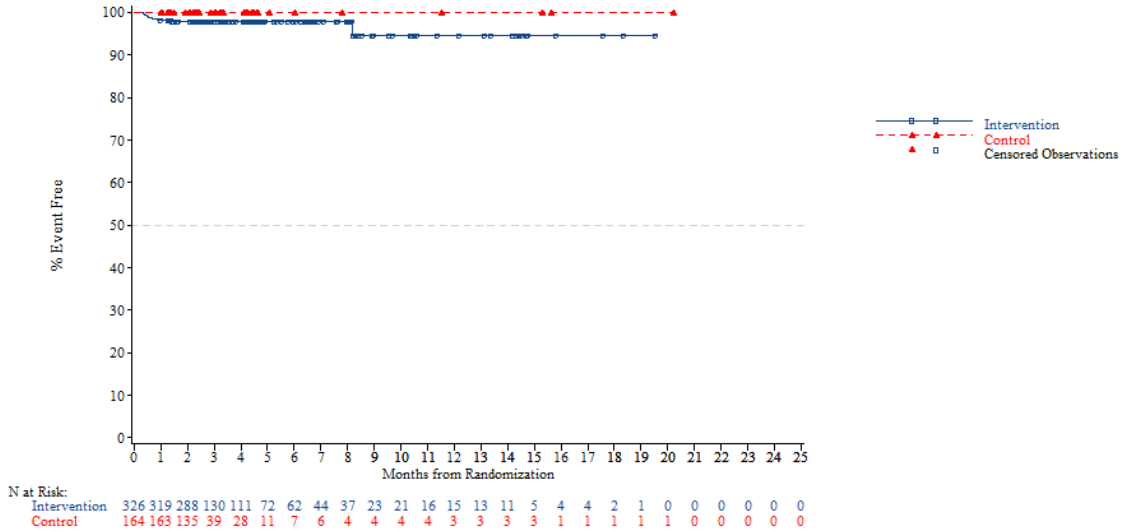


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

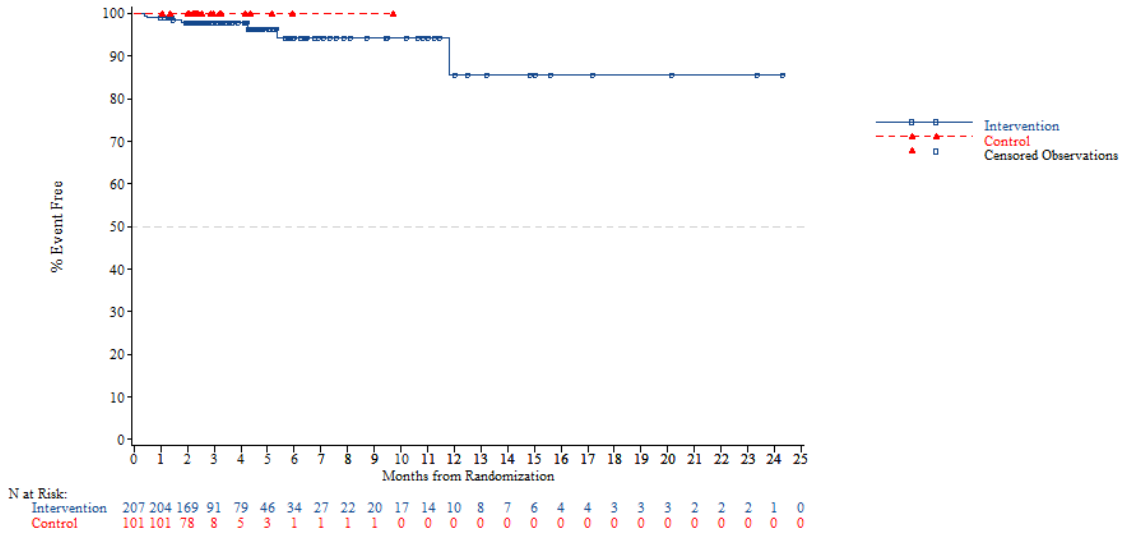
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

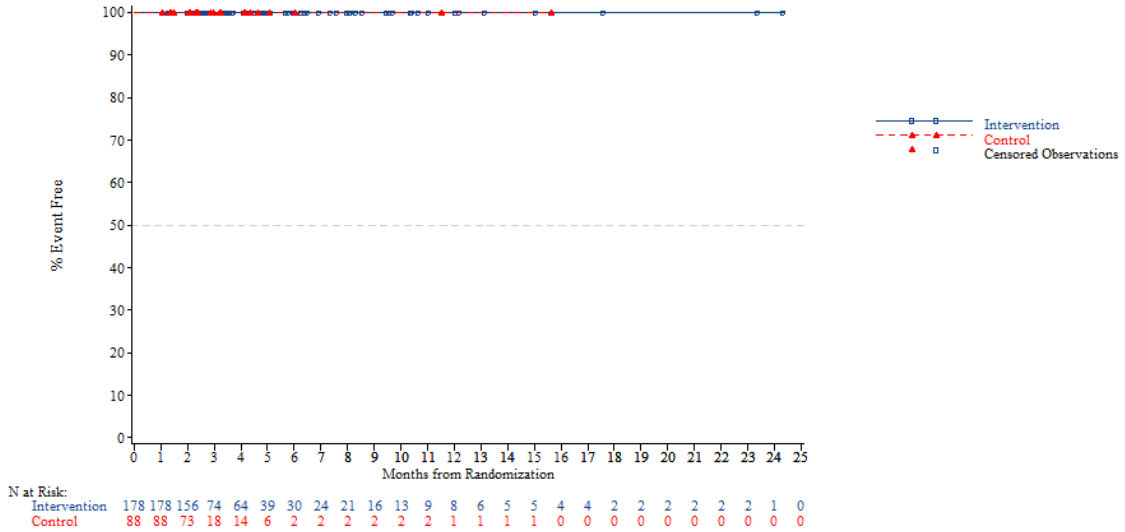


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

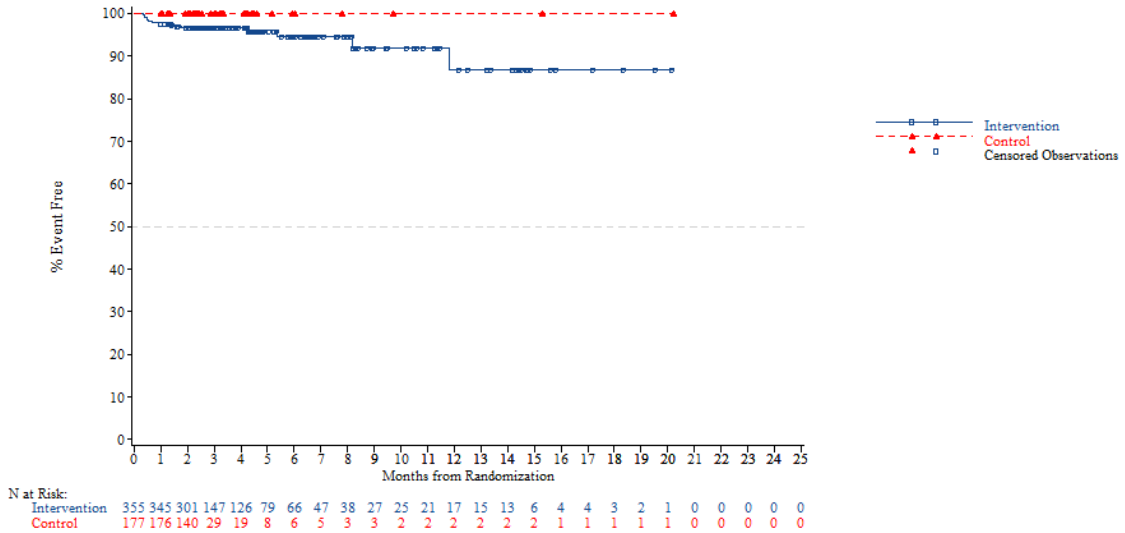
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

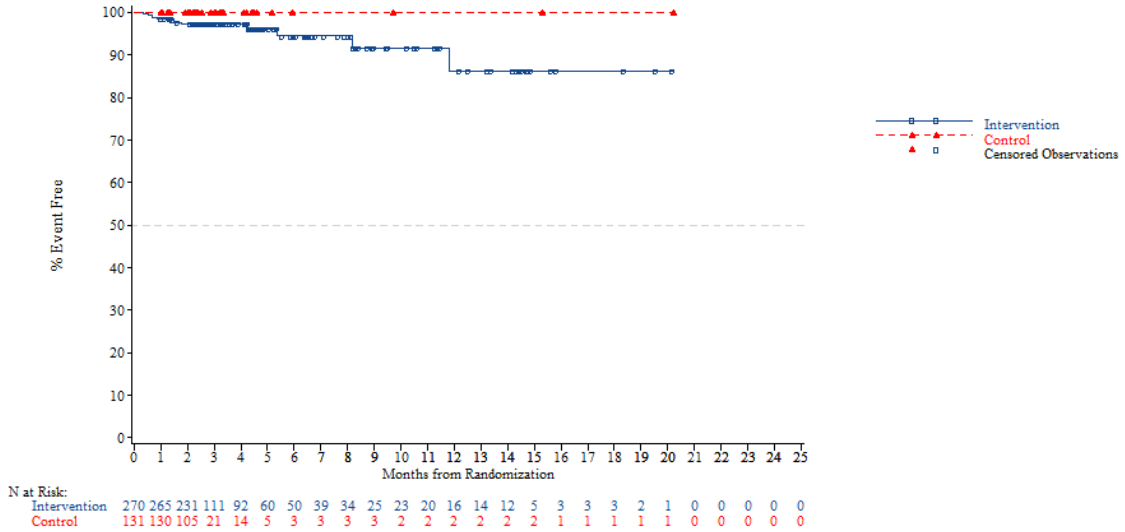


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

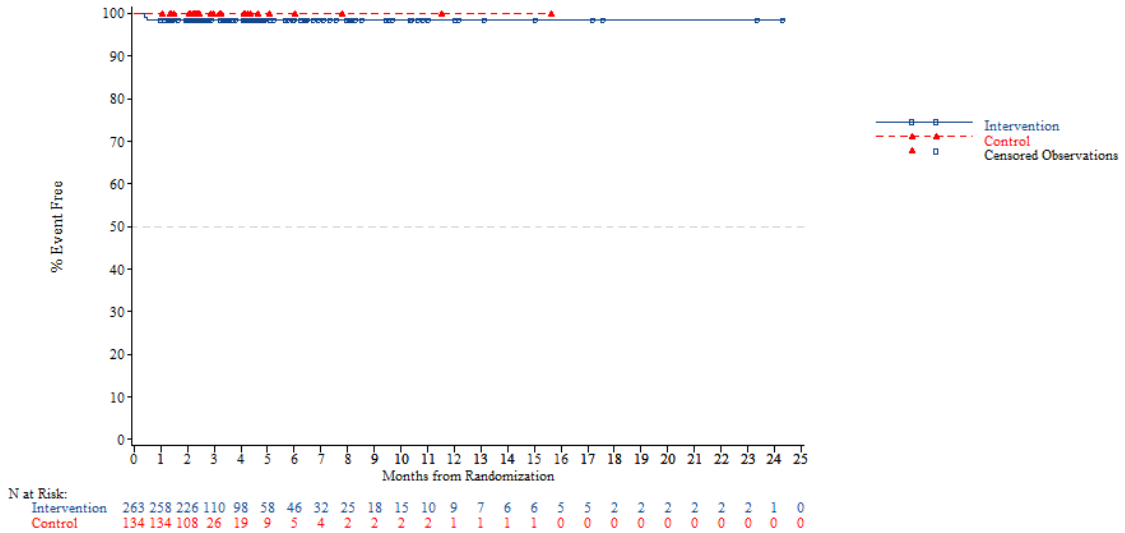
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

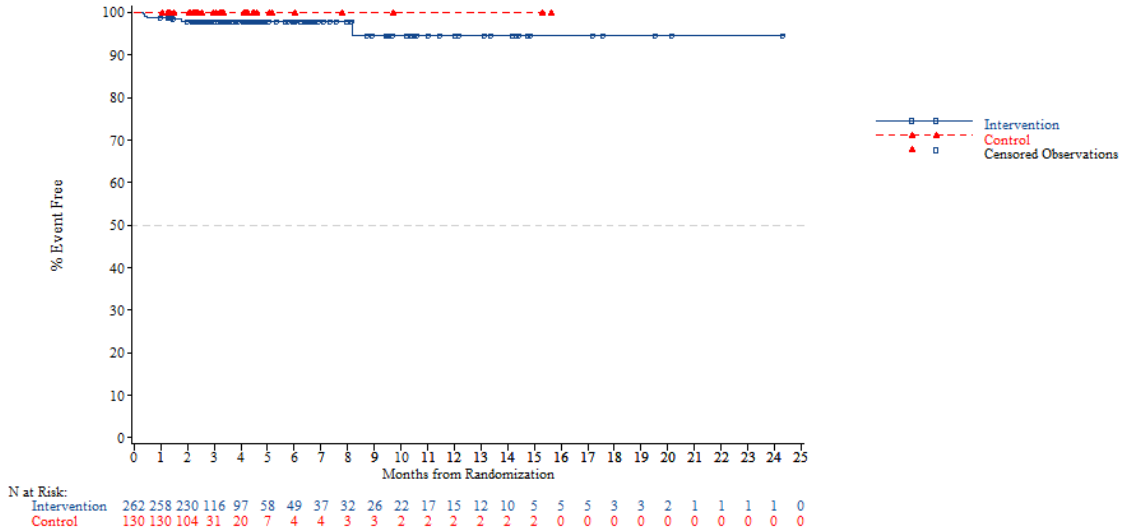


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

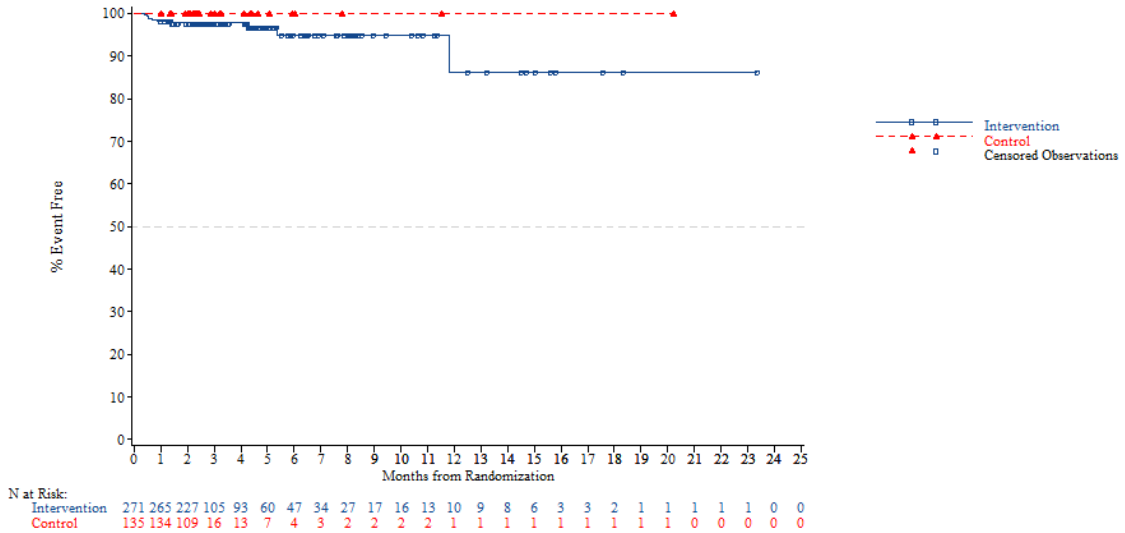
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

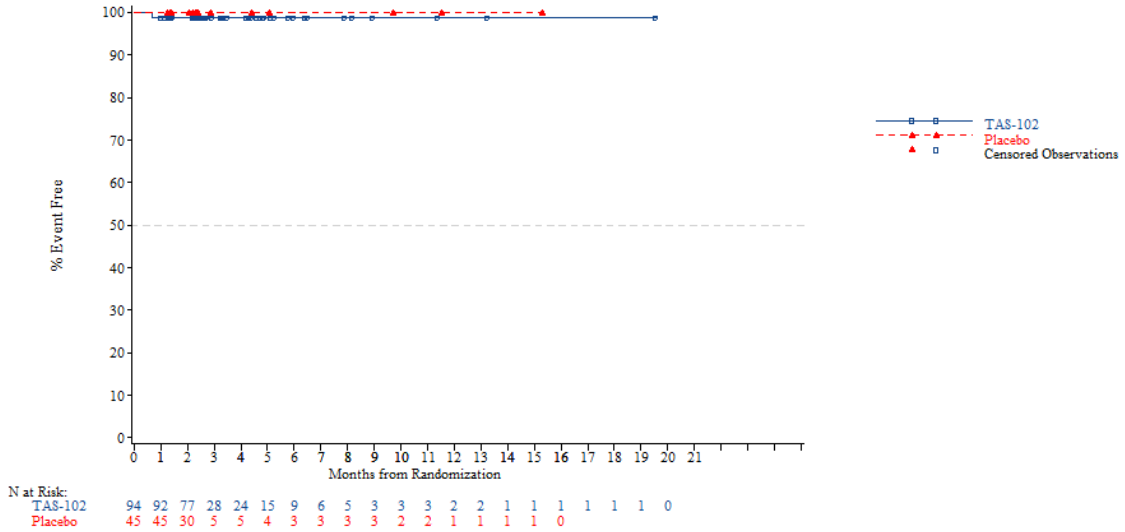


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
Nb of prior reg: 2



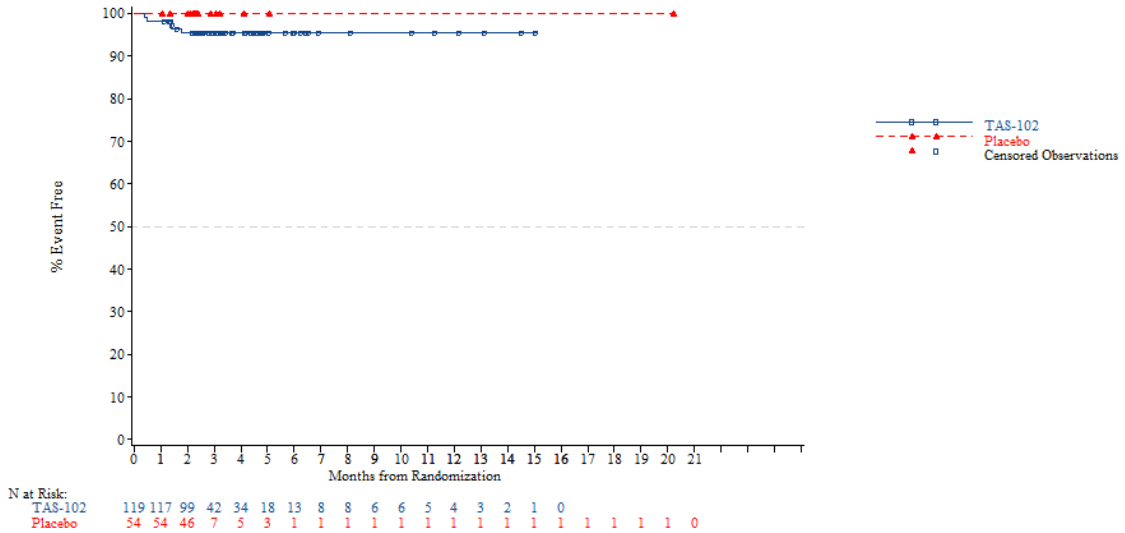

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TAS-102 | 94 | 92 | 77 | 28 | 24 | 15 | 9 | 6 | 5 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Placebo | 45 | 45 | 30 | 5 | 5 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | | | |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
Nb of prior reg: 3

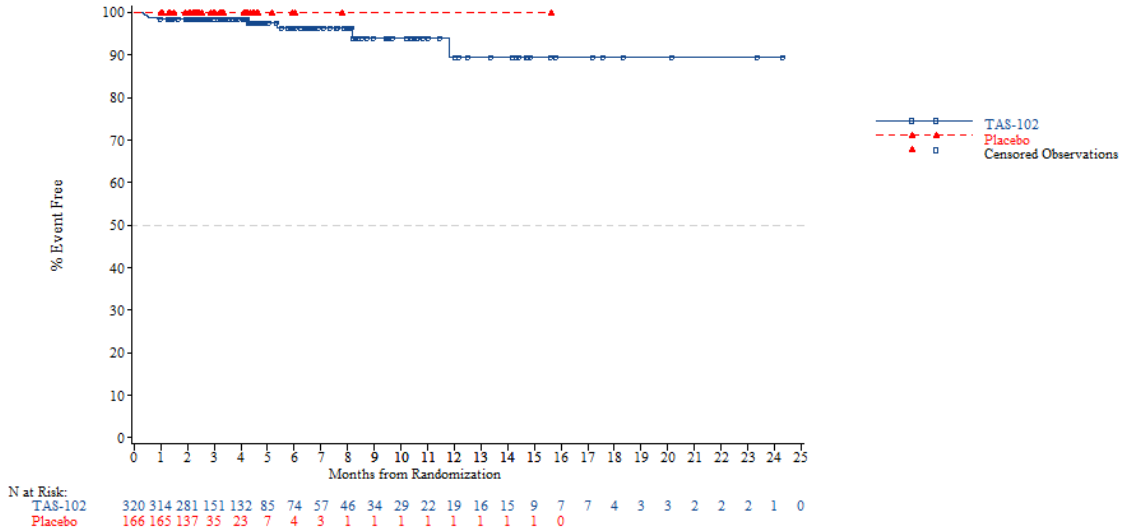



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TAS-102 | 119 | 117 | 99 | 42 | 34 | 18 | 13 | 8 | 8 | 6 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | | | |
| Placebo | 54 | 54 | 46 | 7 | 5 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

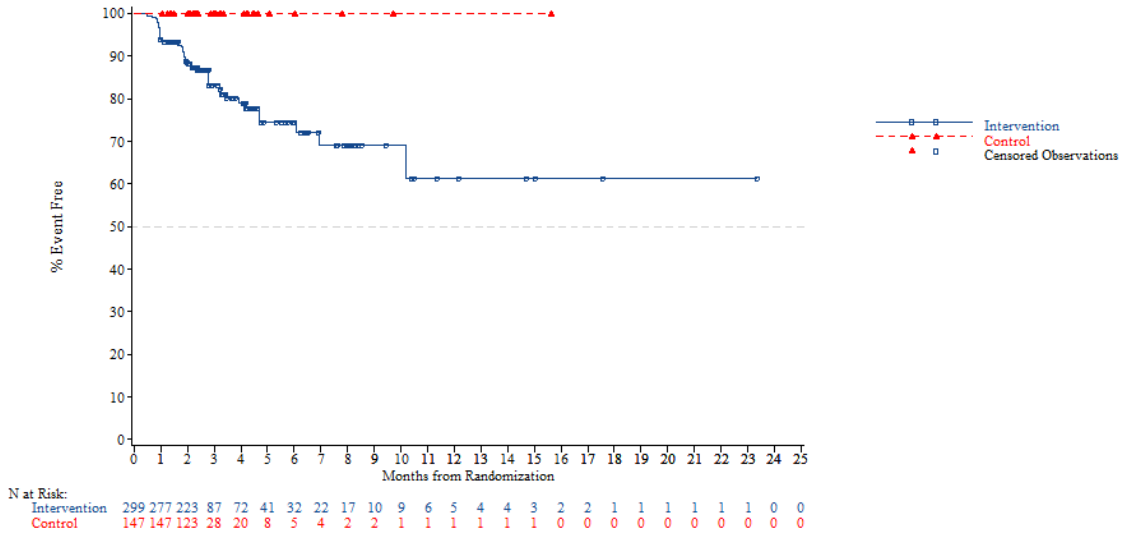
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

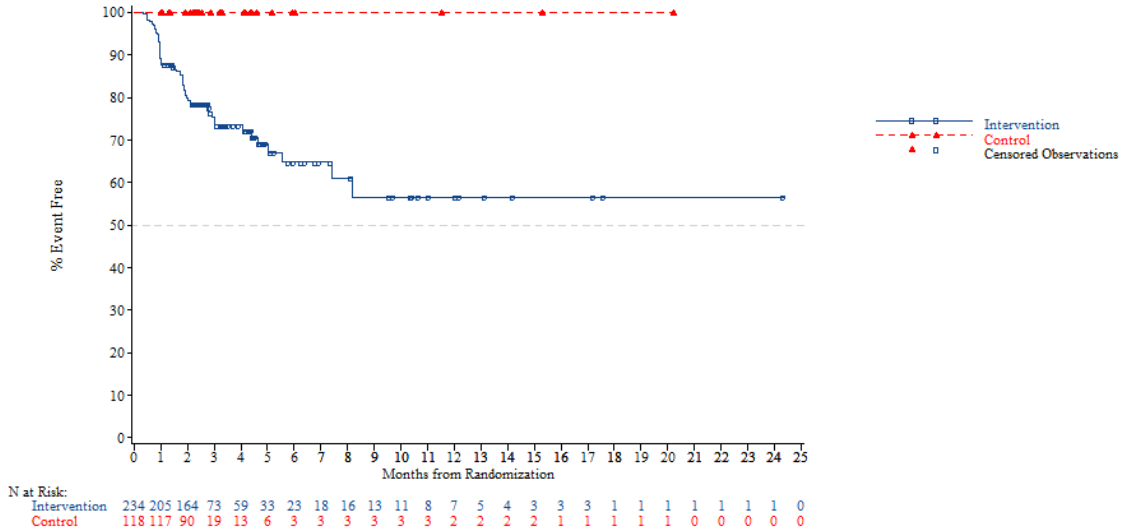


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

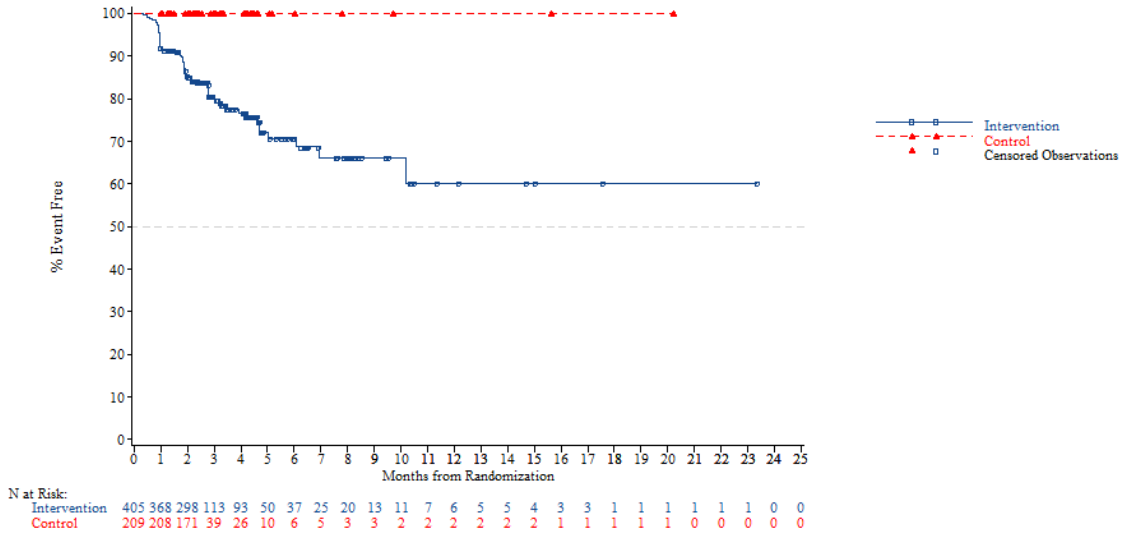
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

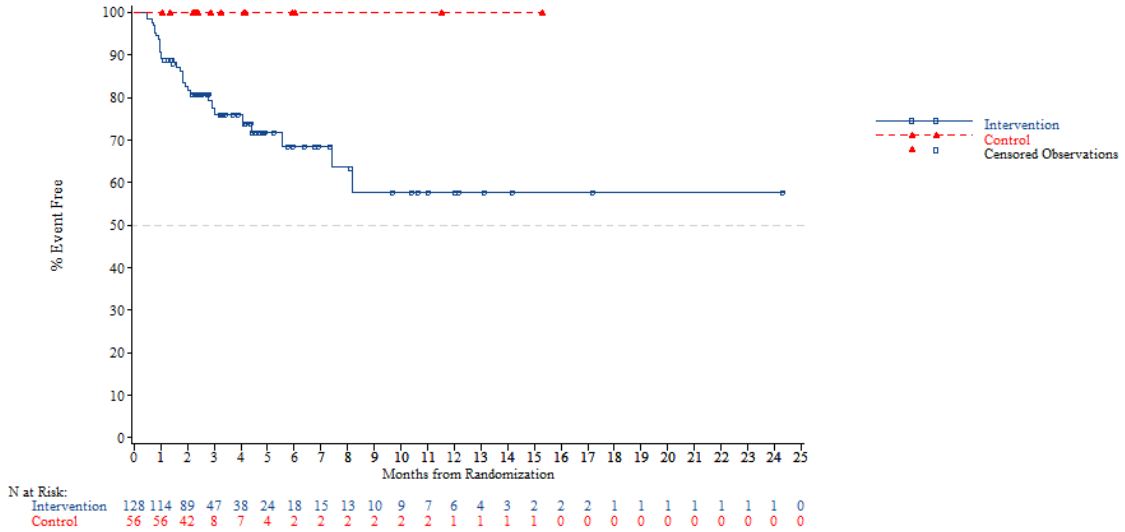


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

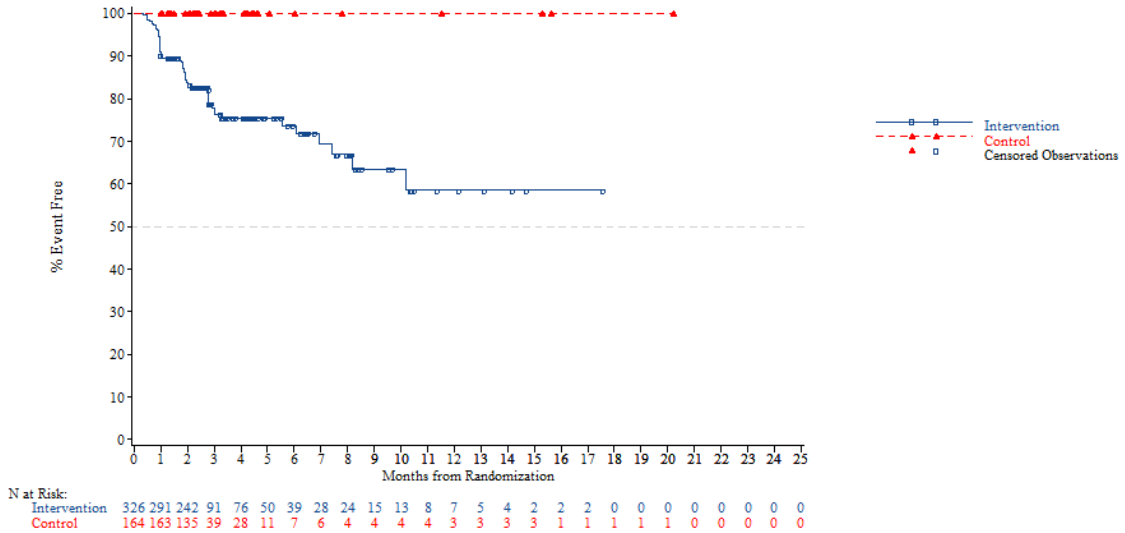
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

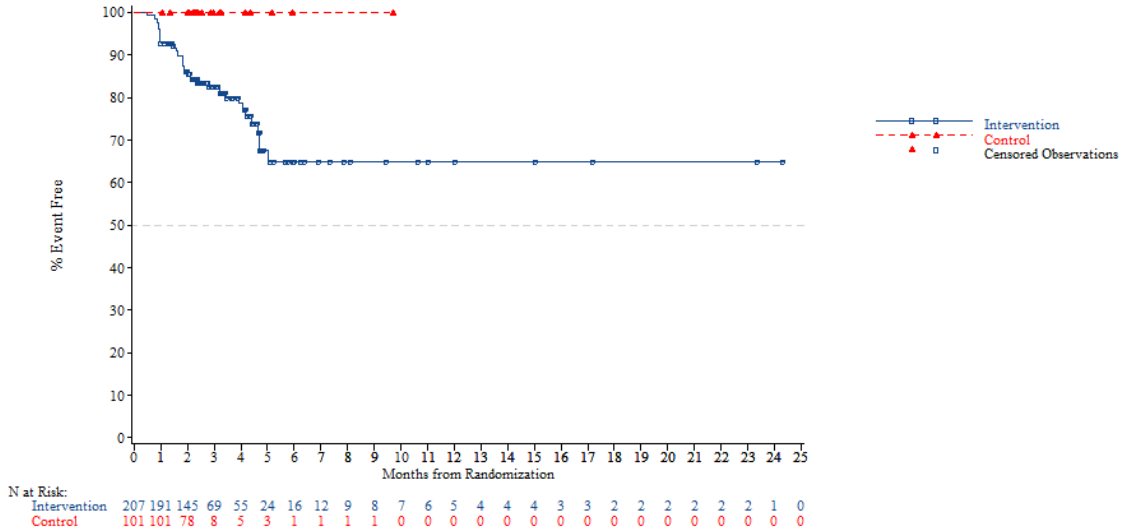


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

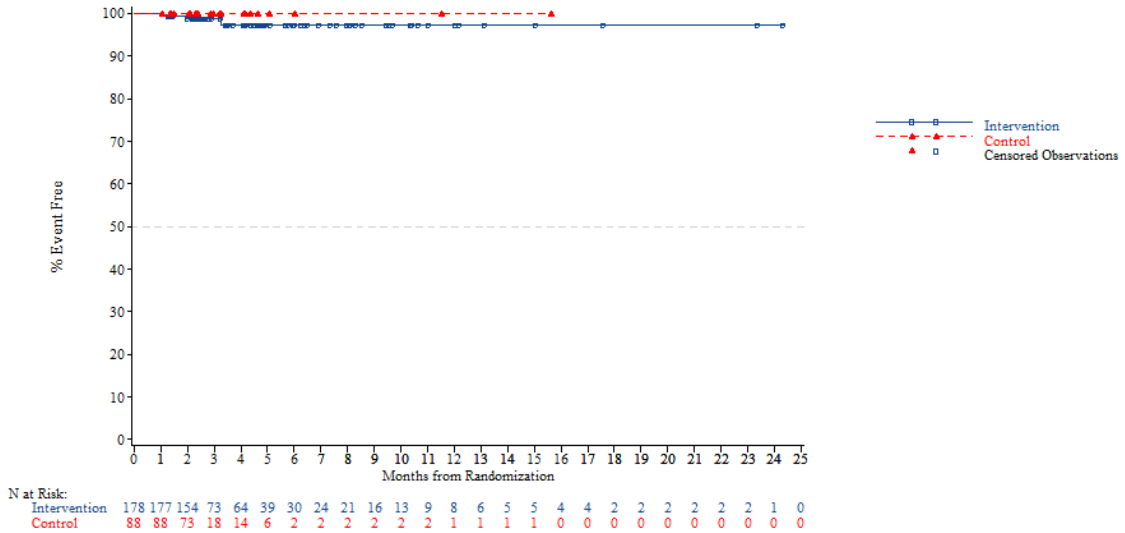
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

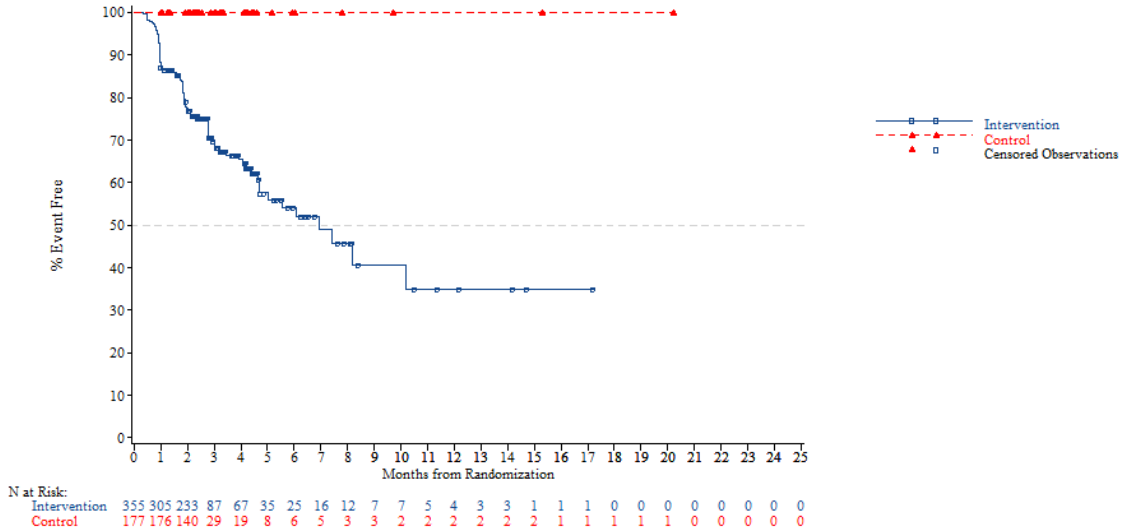


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

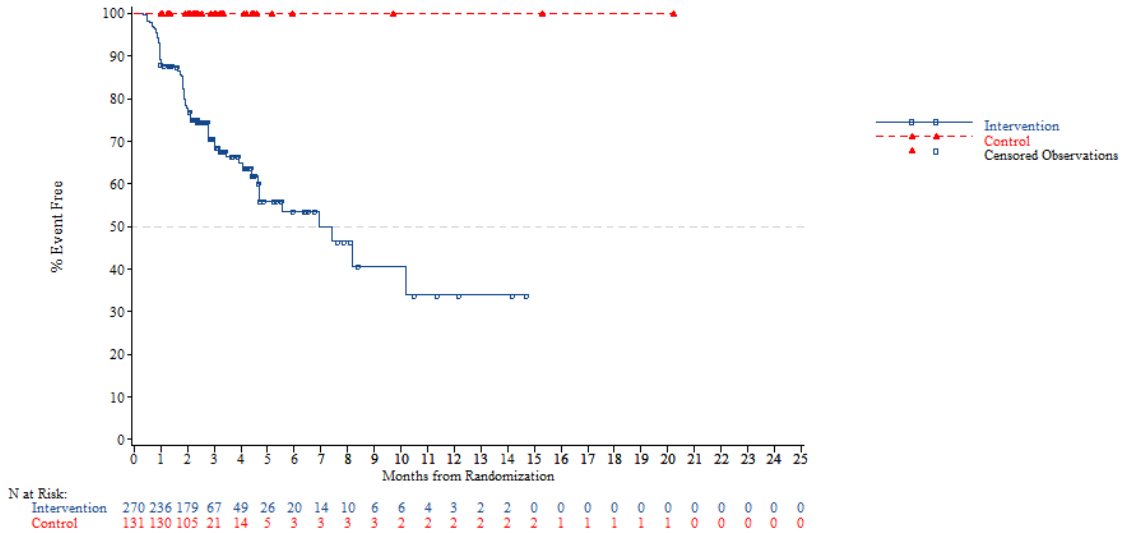
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

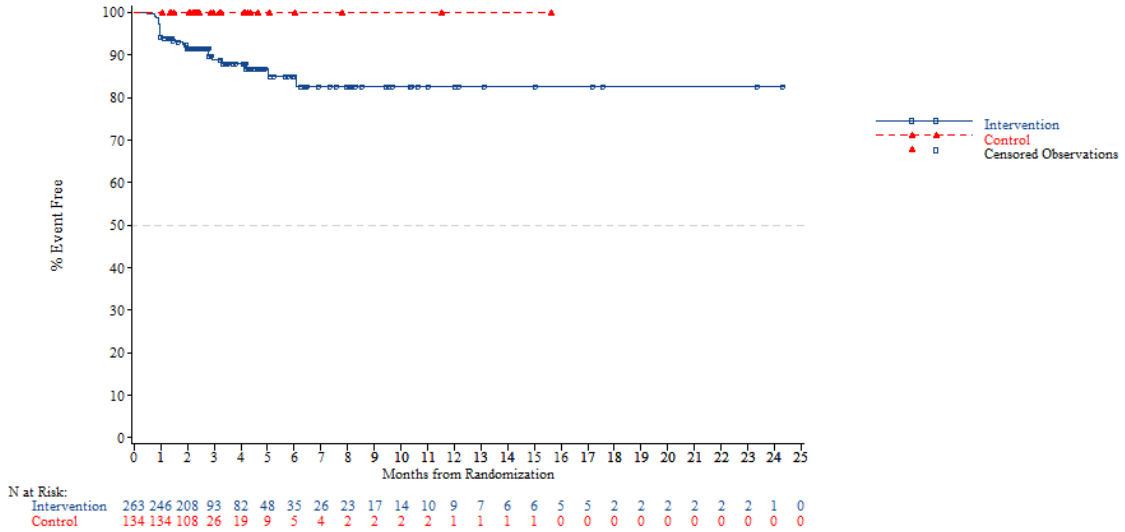


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

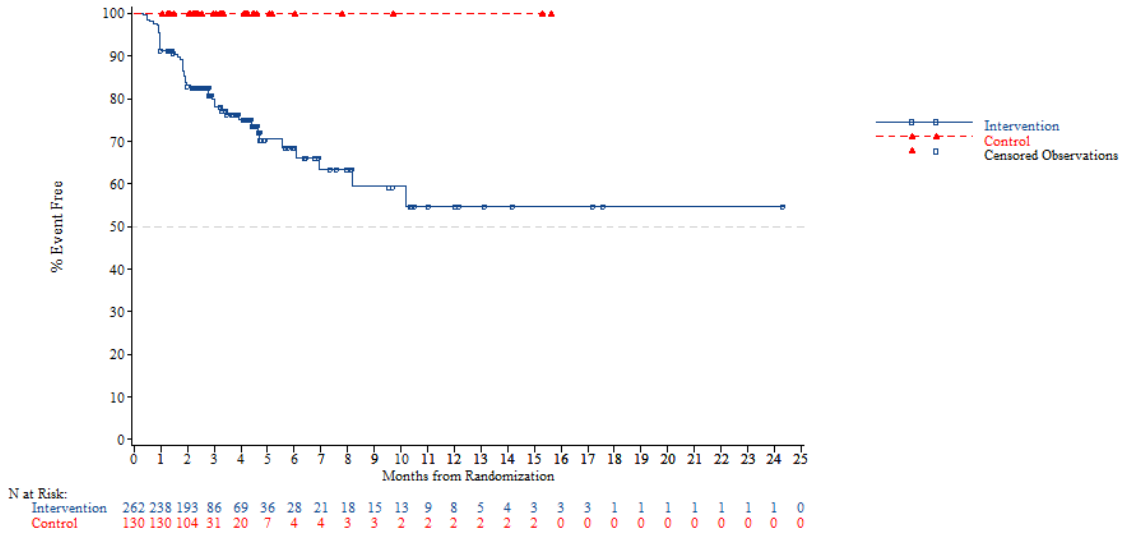
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

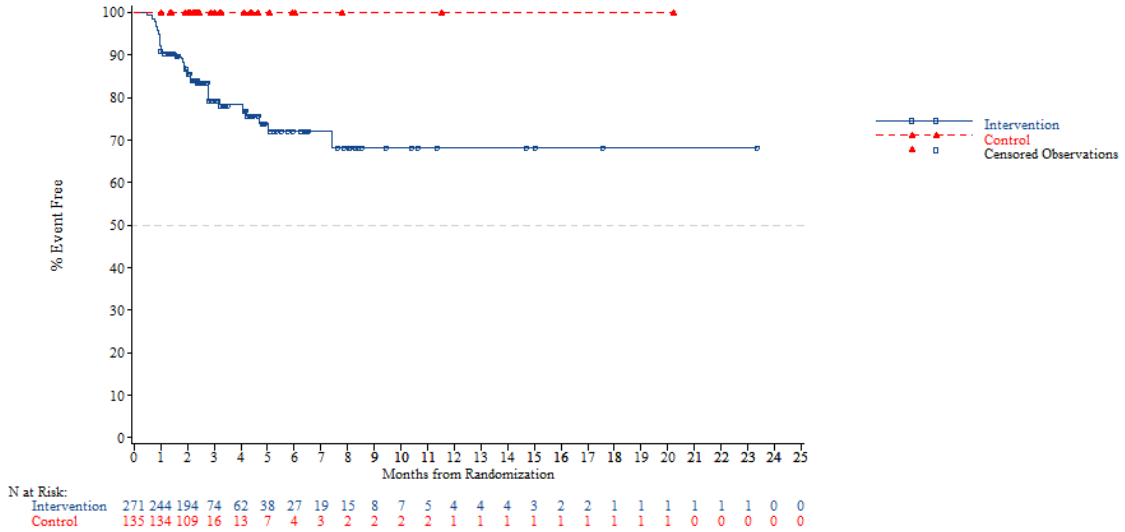


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

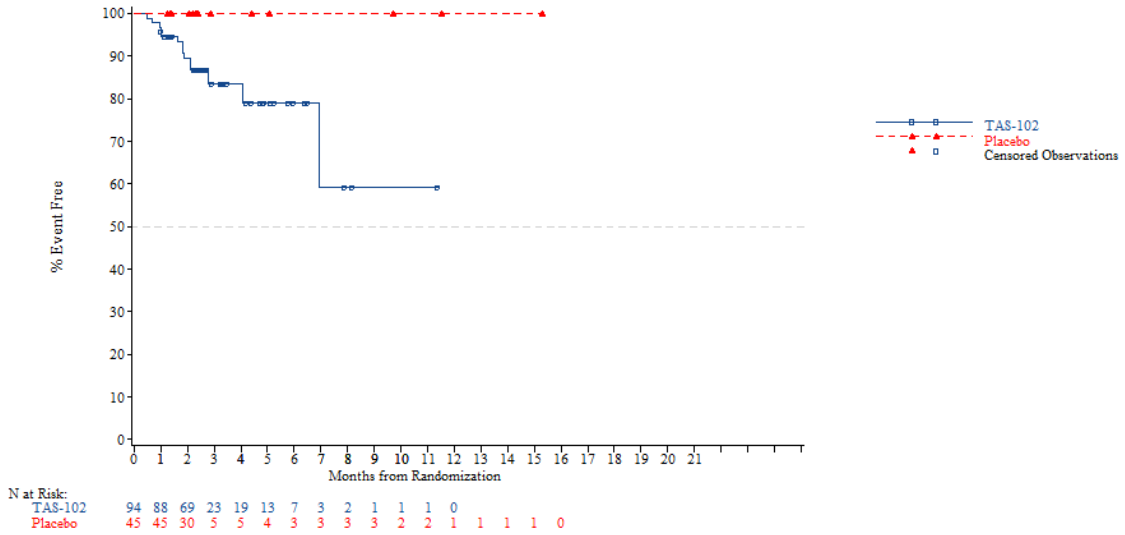
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

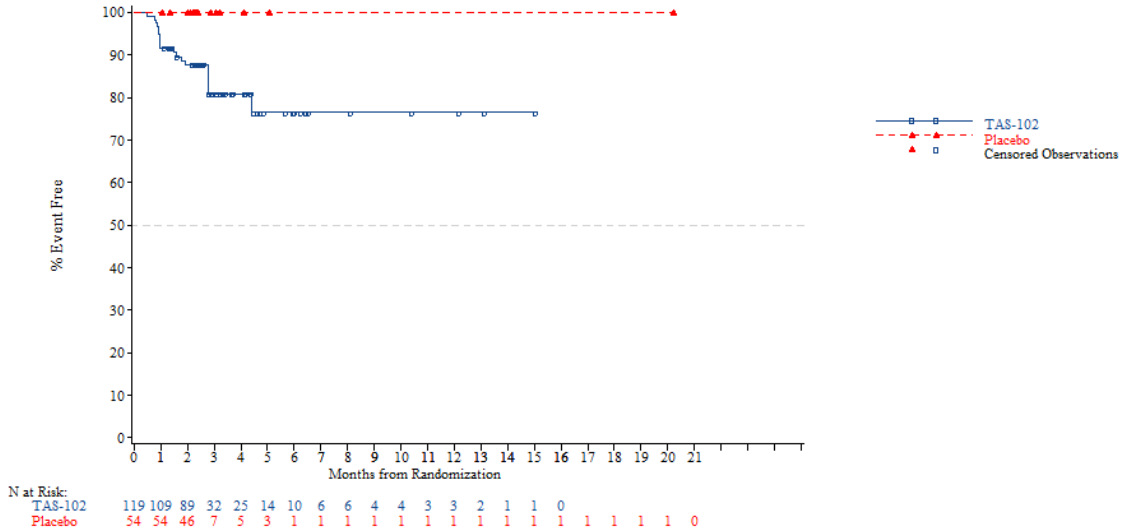


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

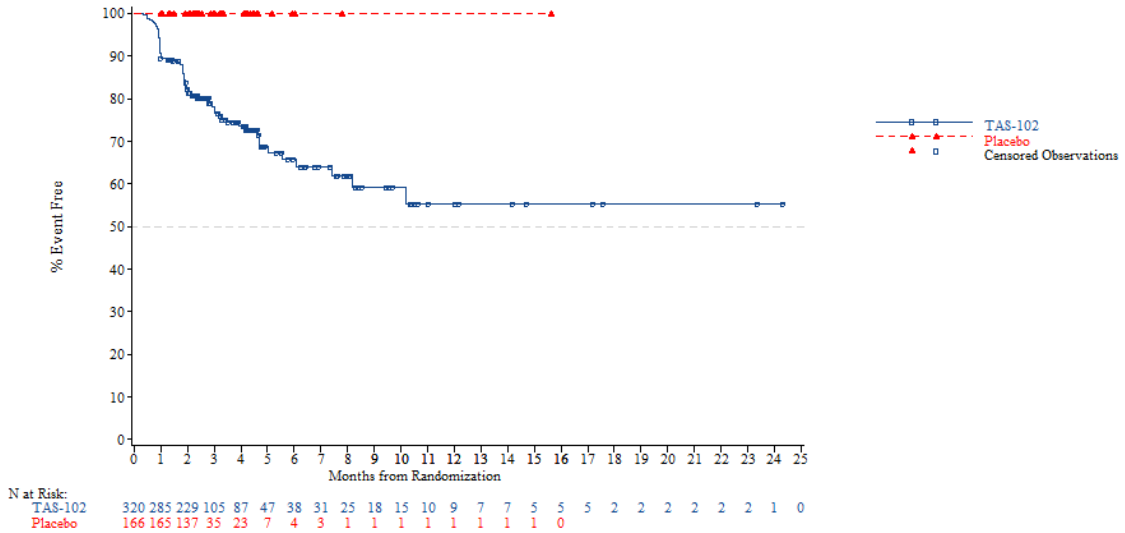
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

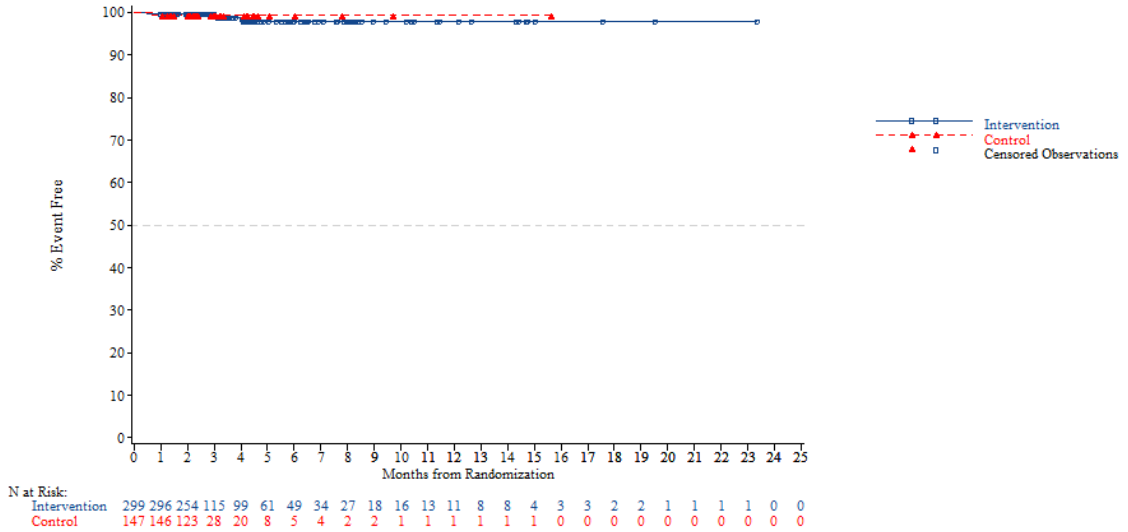


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

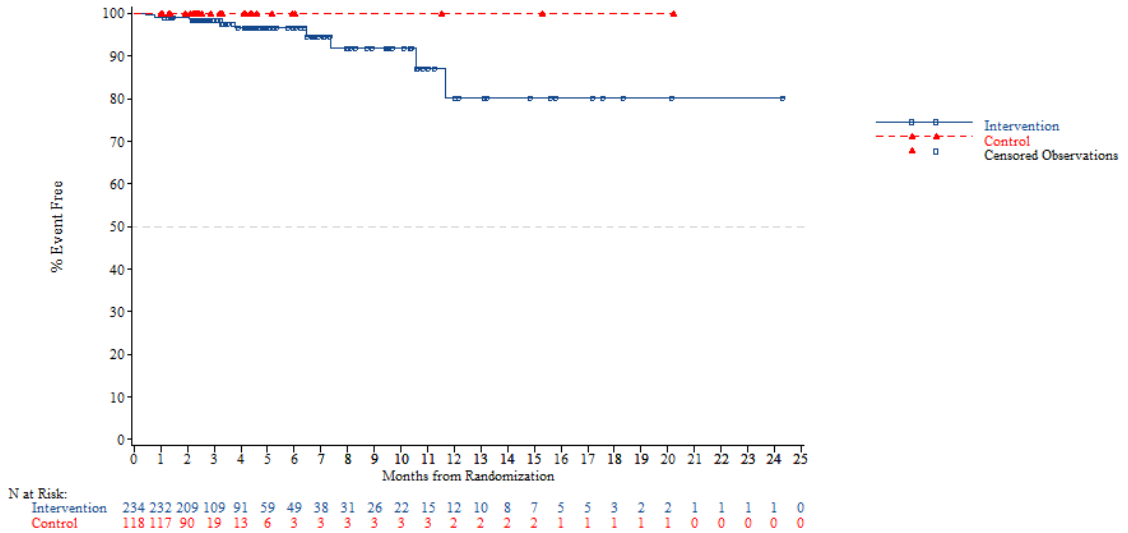
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

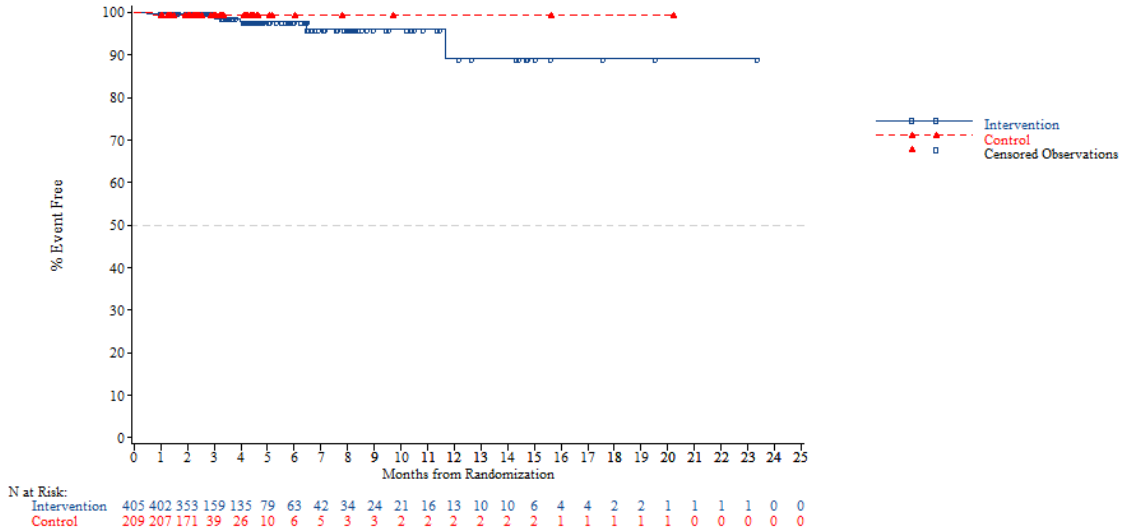


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

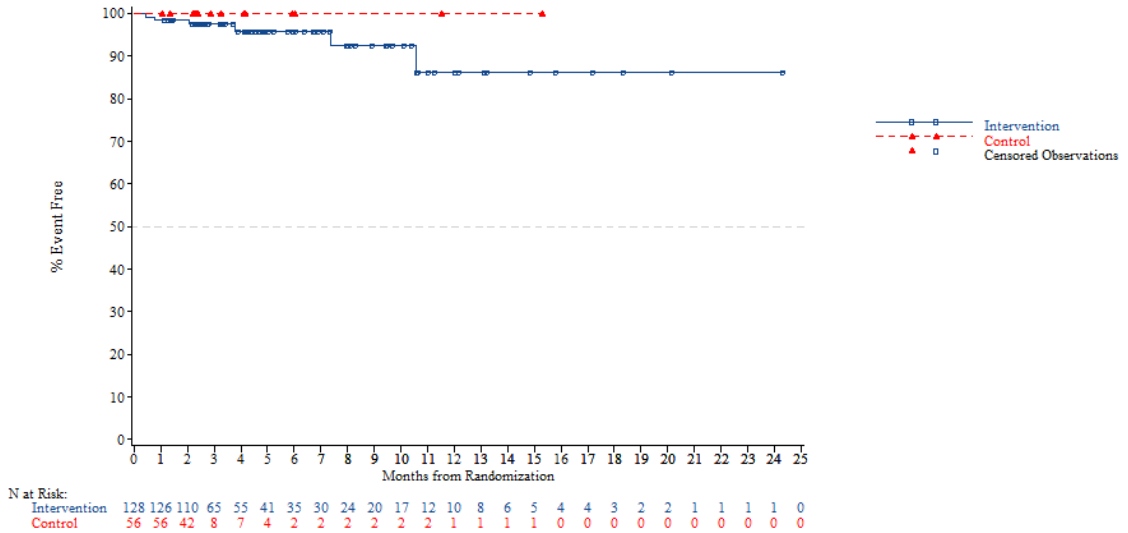
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

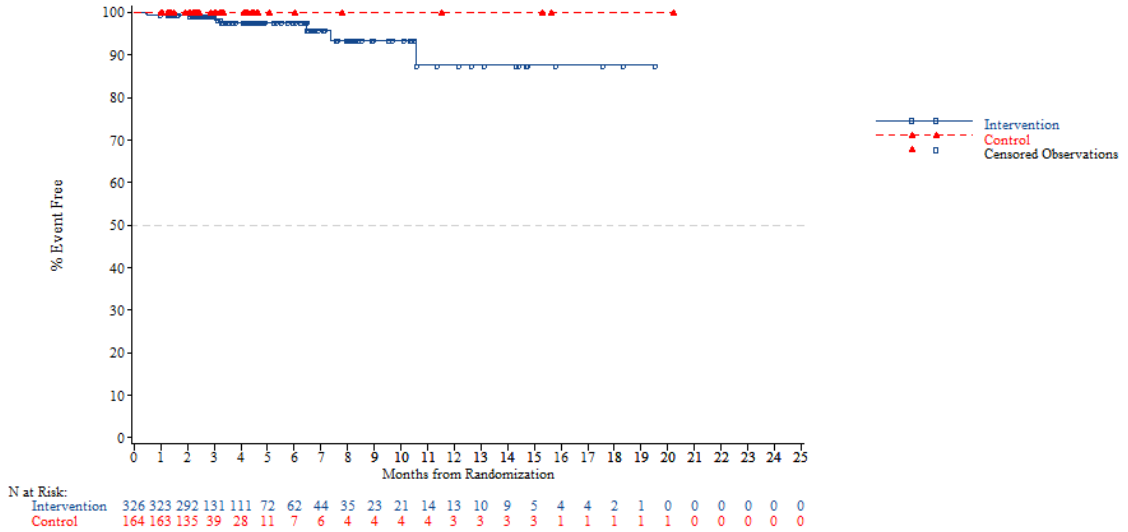


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

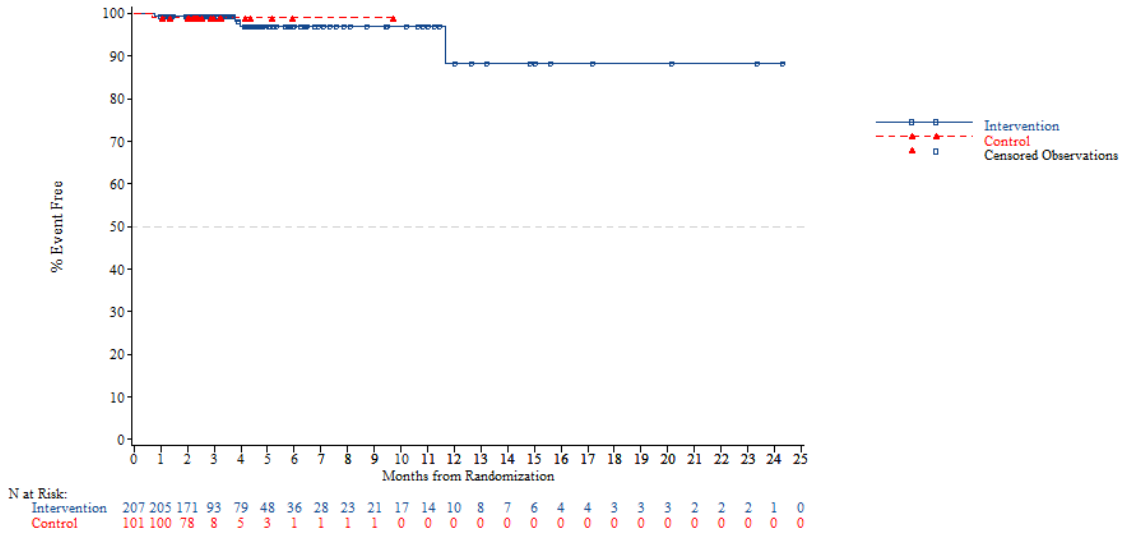
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

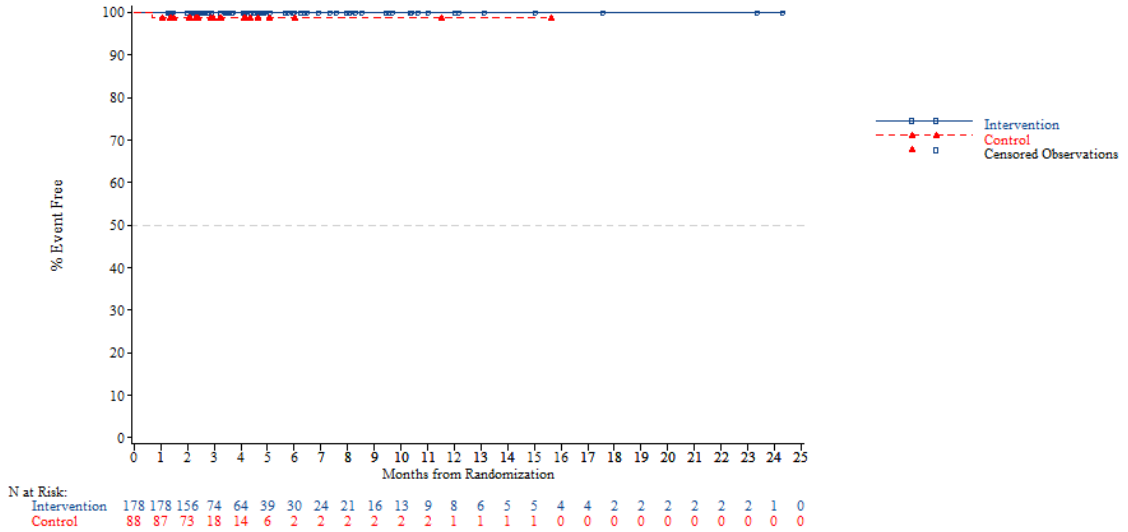


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

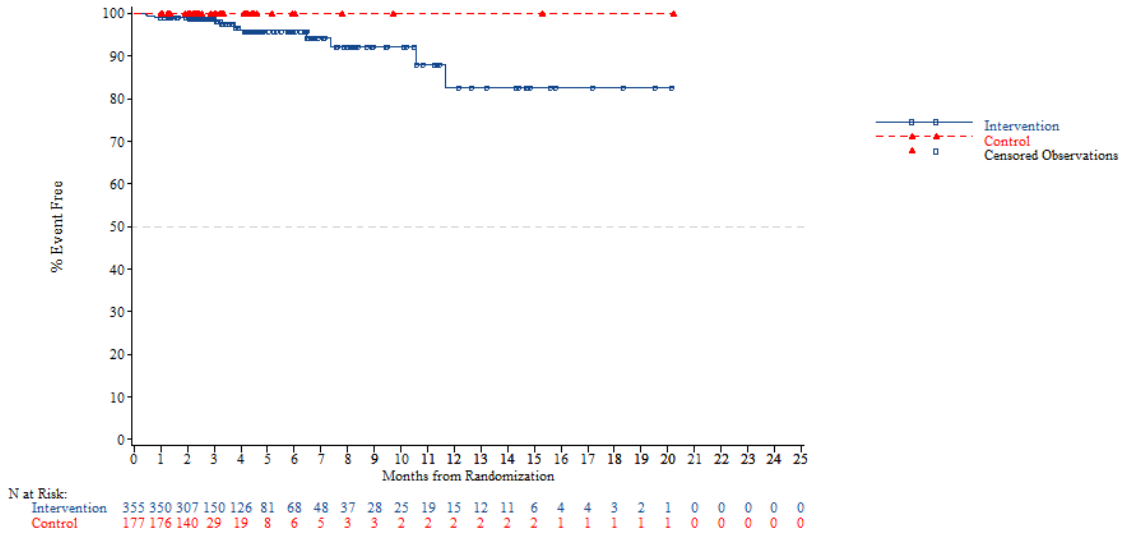
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

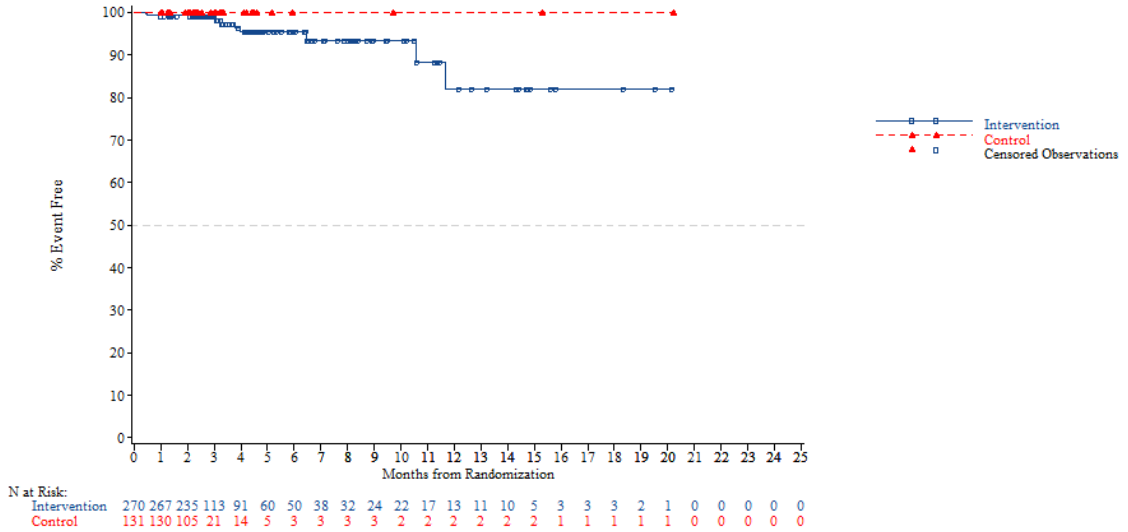


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

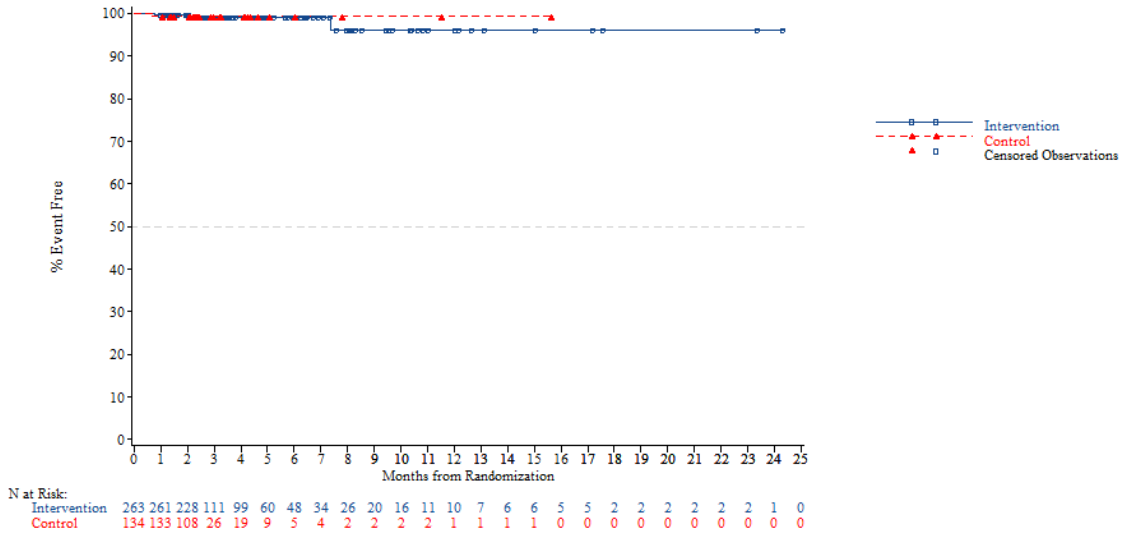
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

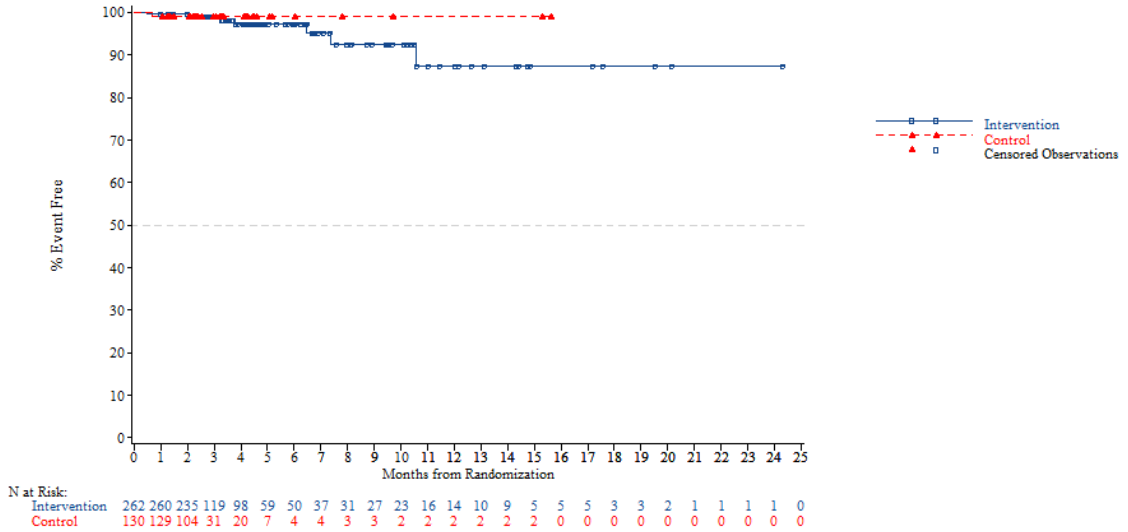


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

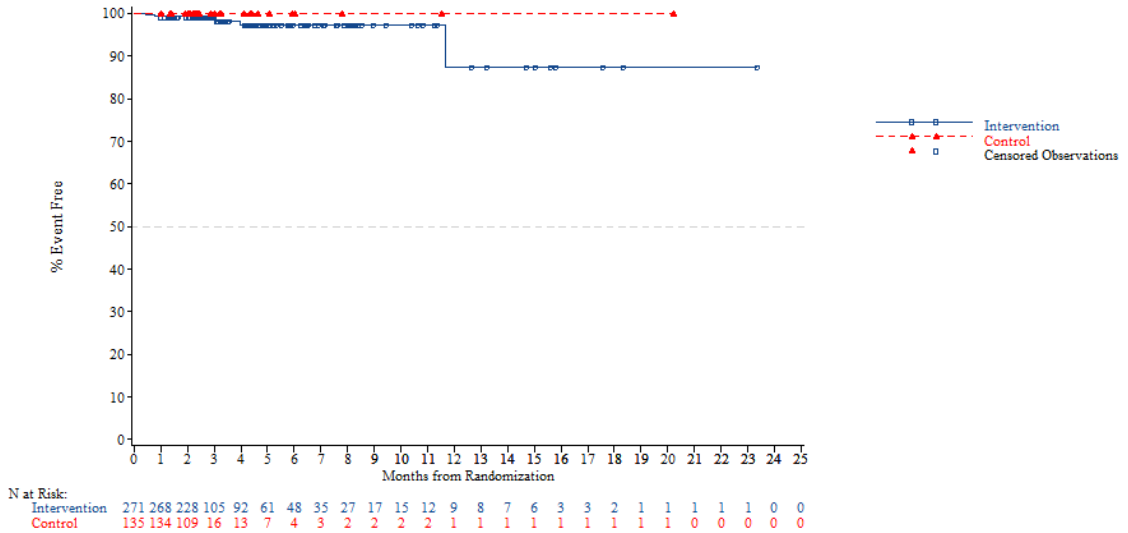
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

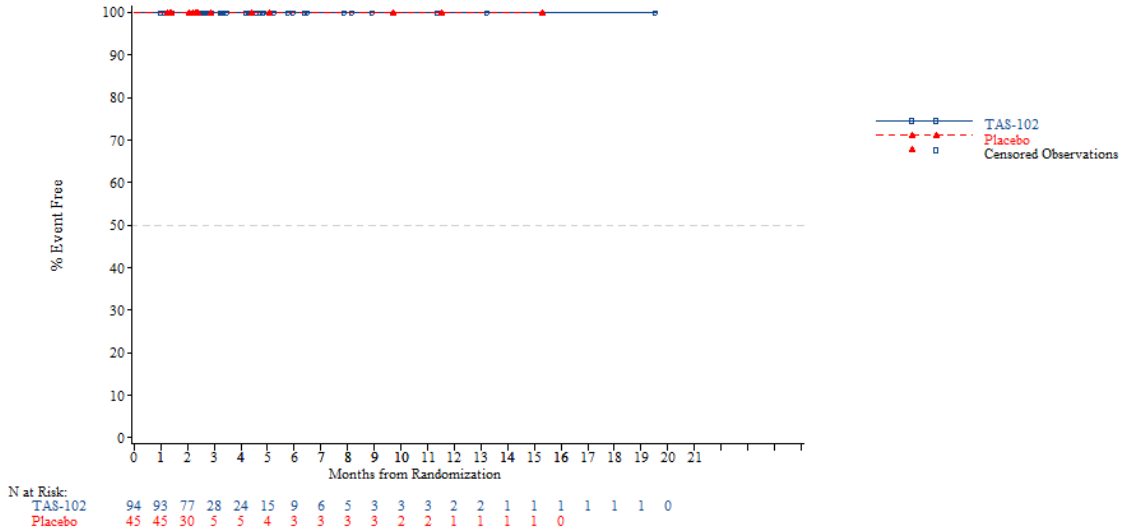


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

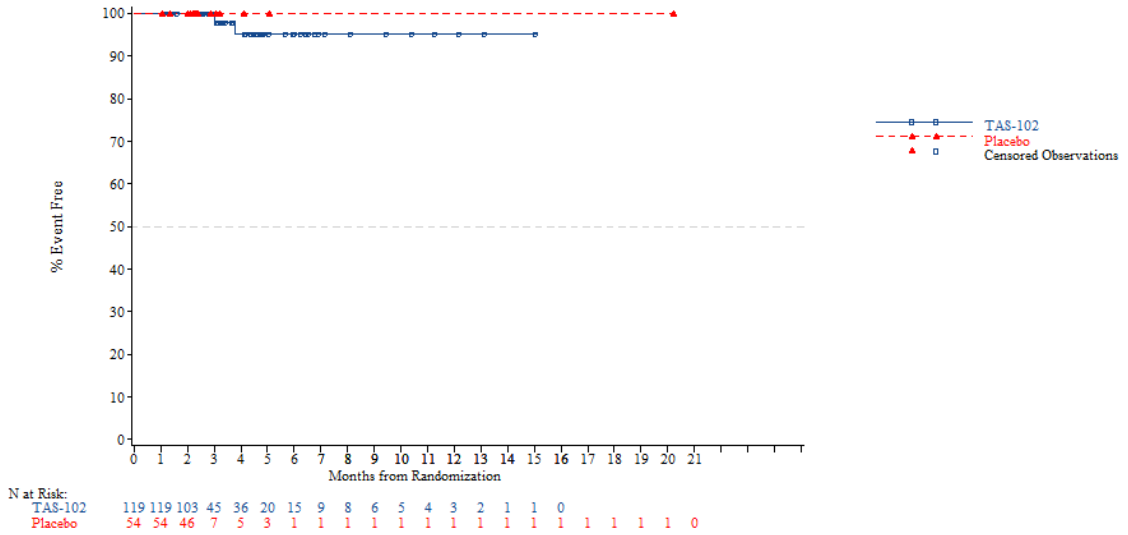
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

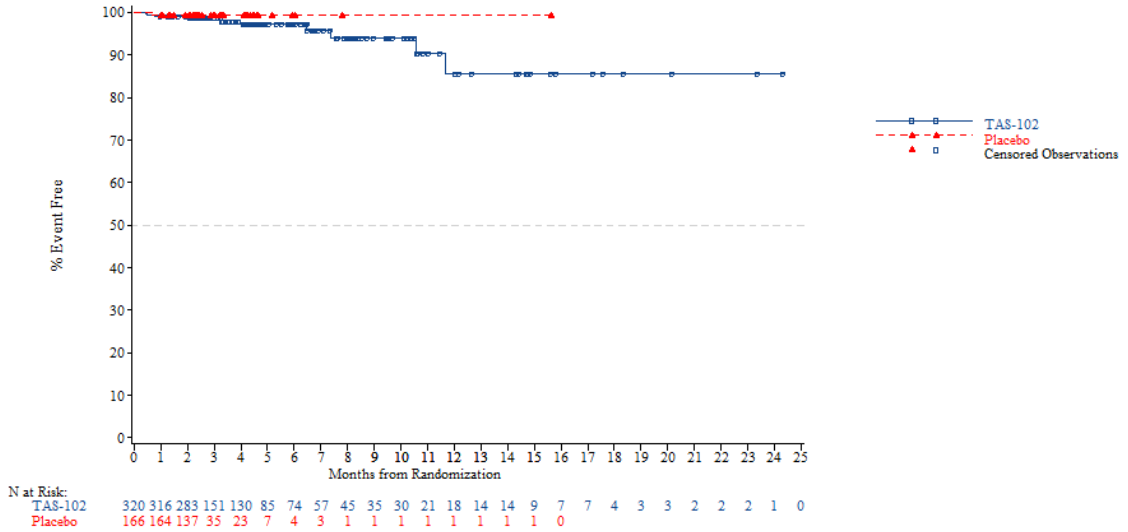


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

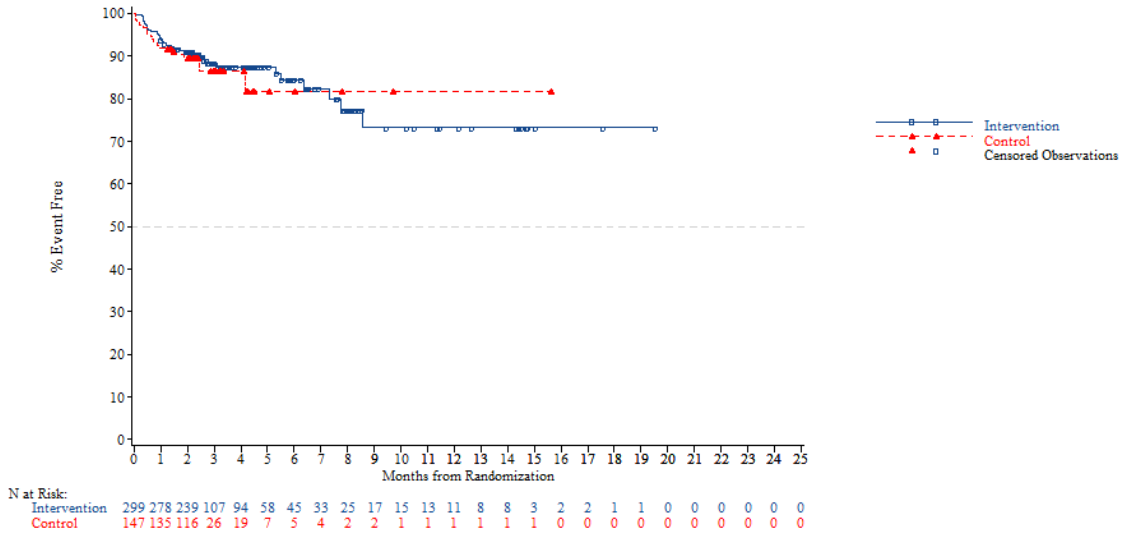
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

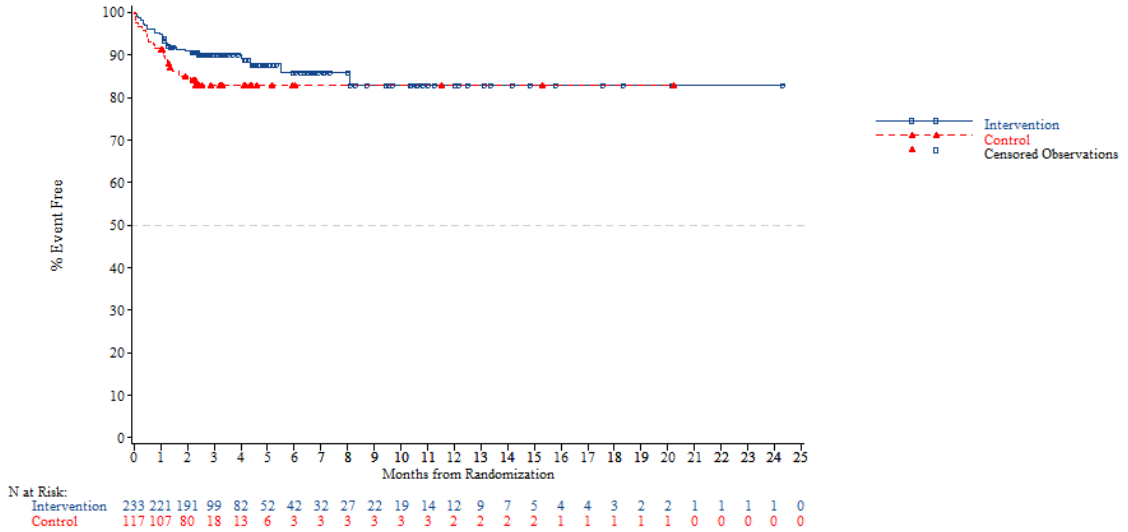


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

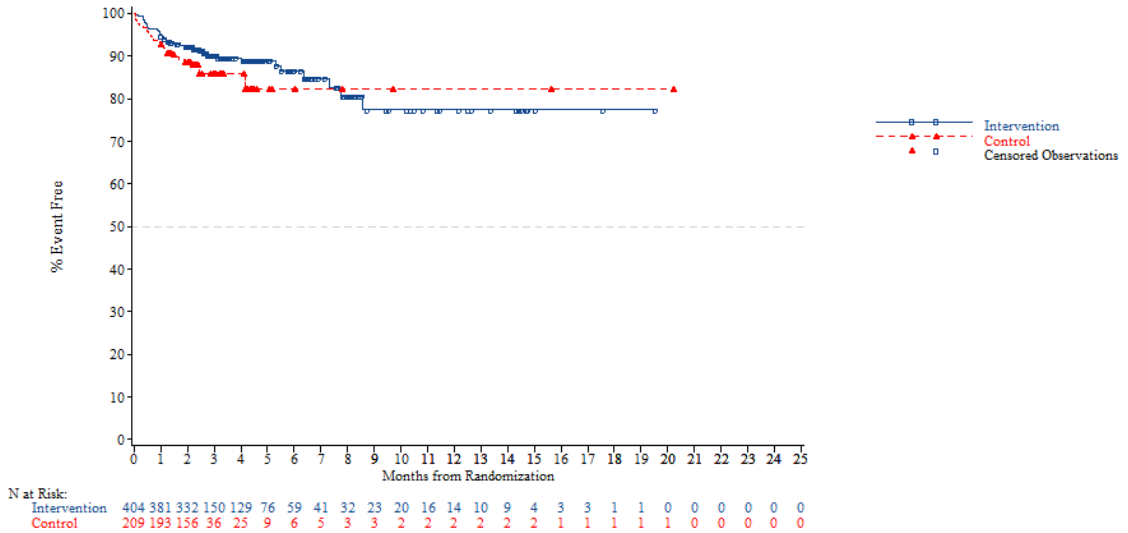
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

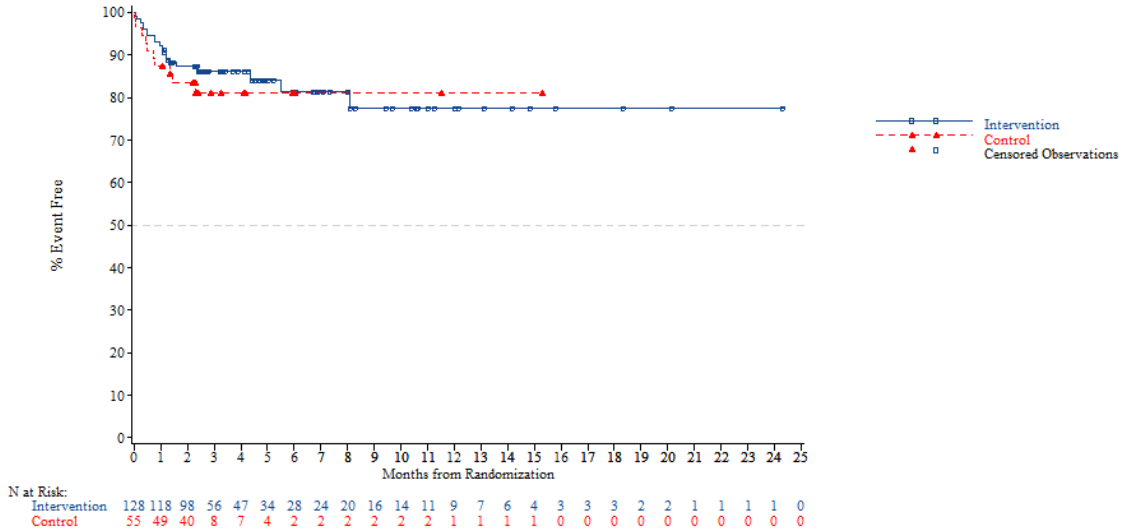


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: >=70 years



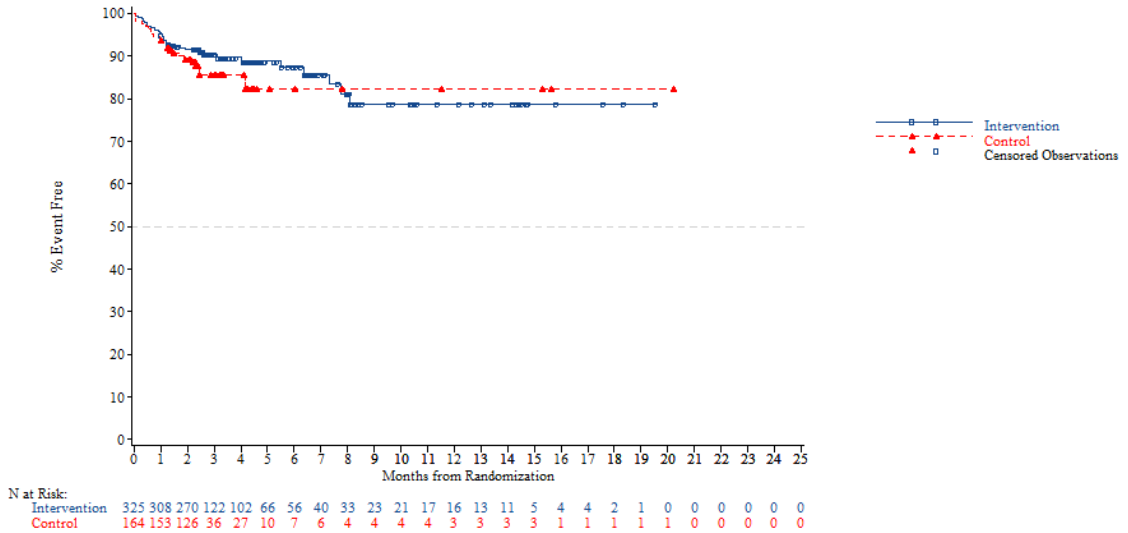

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 128 | 118 | 98 | 56 | 47 | 34 | 28 | 24 | 20 | 16 | 14 | 11 | 9 | 7 | 6 | 4 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 55 | 49 | 40 | 8 | 7 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Gender: Male

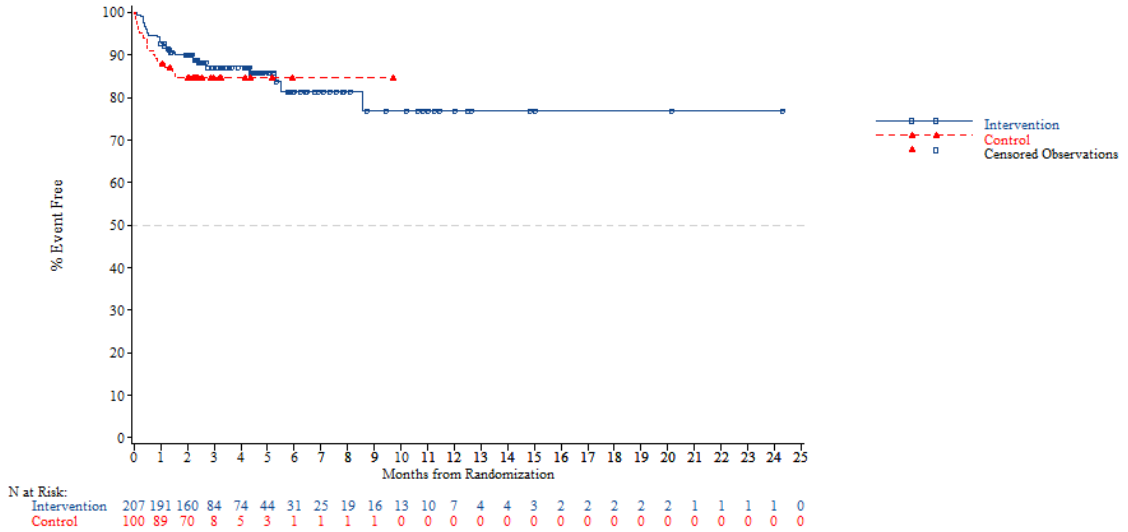



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 325 | 308 | 270 | 122 | 102 | 66 | 56 | 40 | 33 | 23 | 21 | 17 | 16 | 13 | 11 | 5 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 153 | 126 | 36 | 27 | 10 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

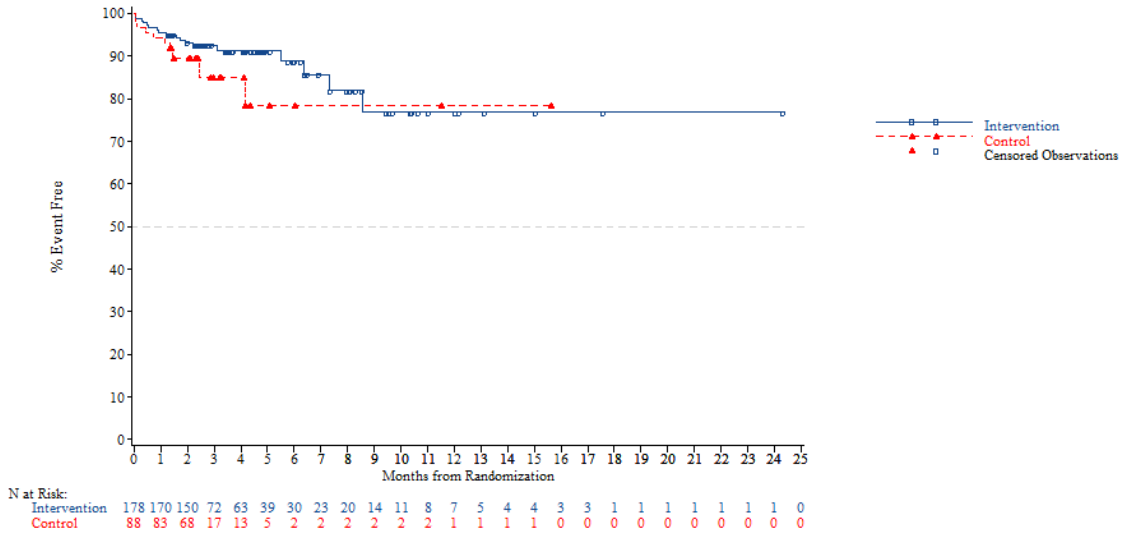
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

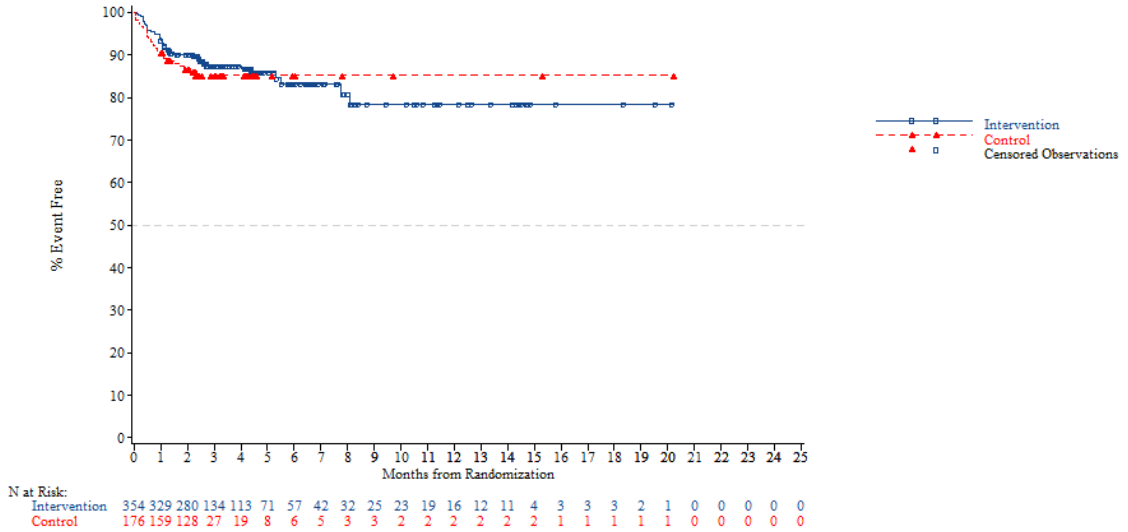


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

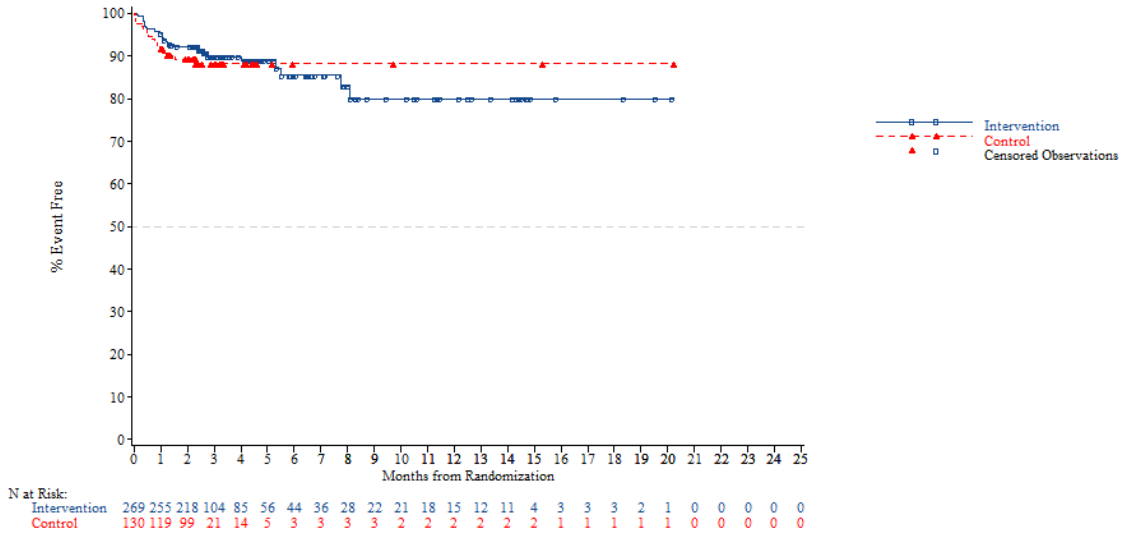
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

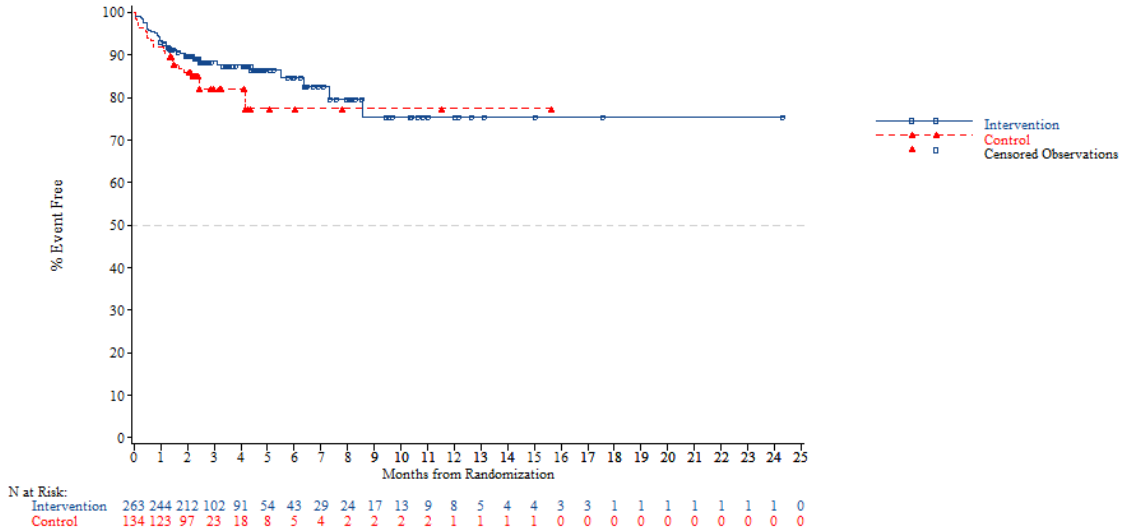


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

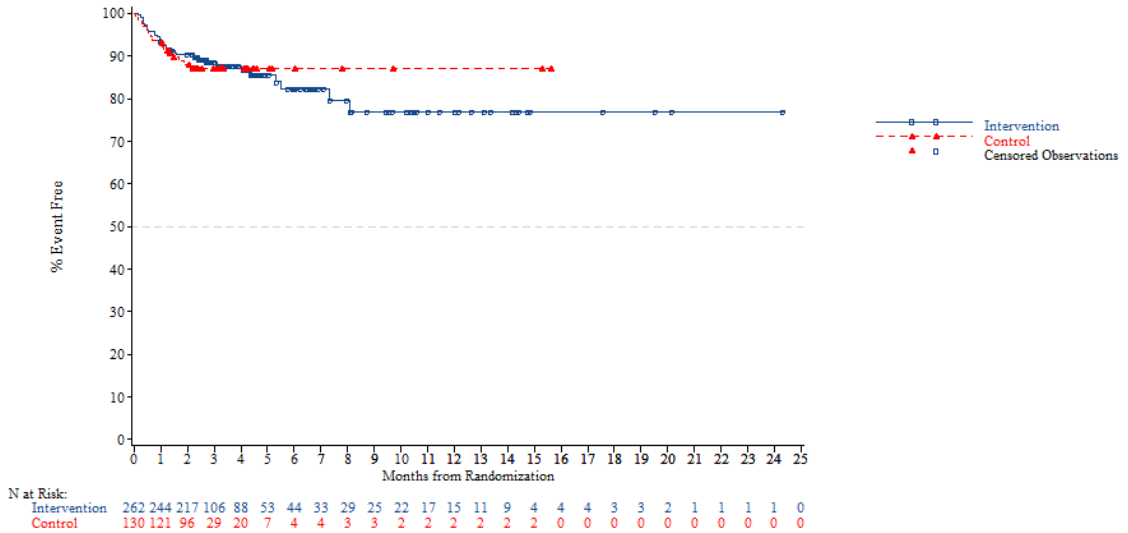
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

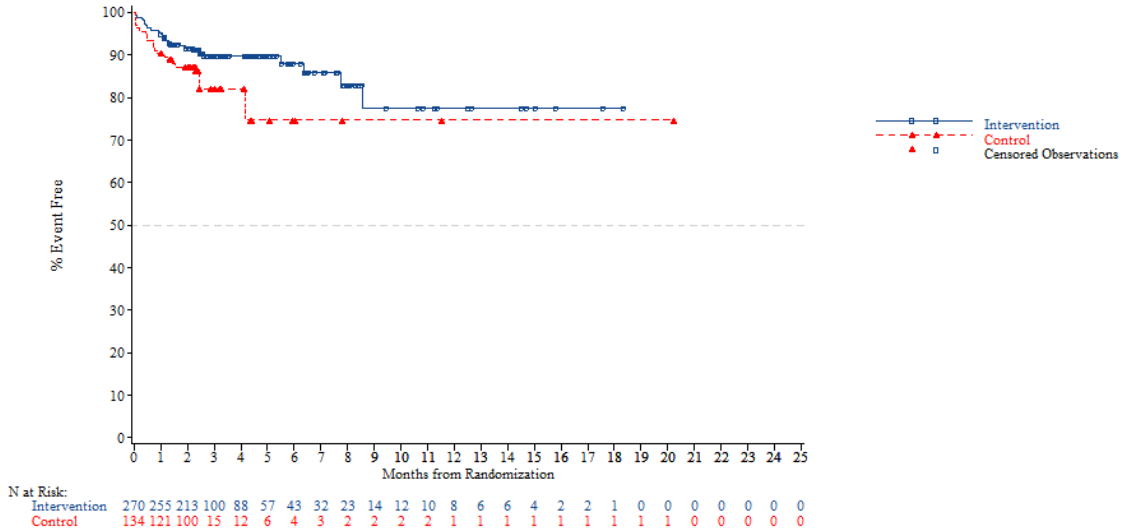


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

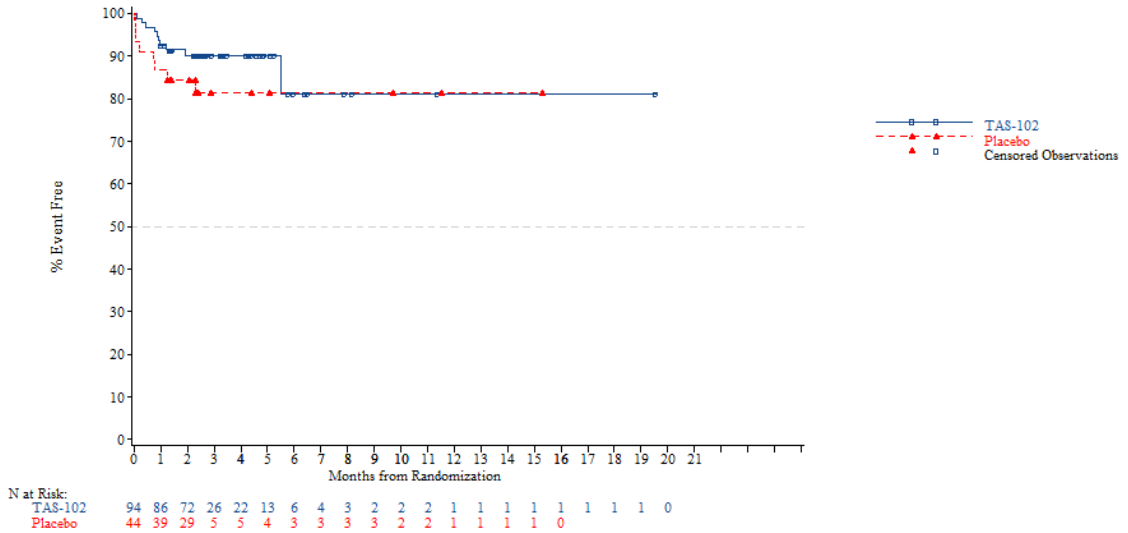
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

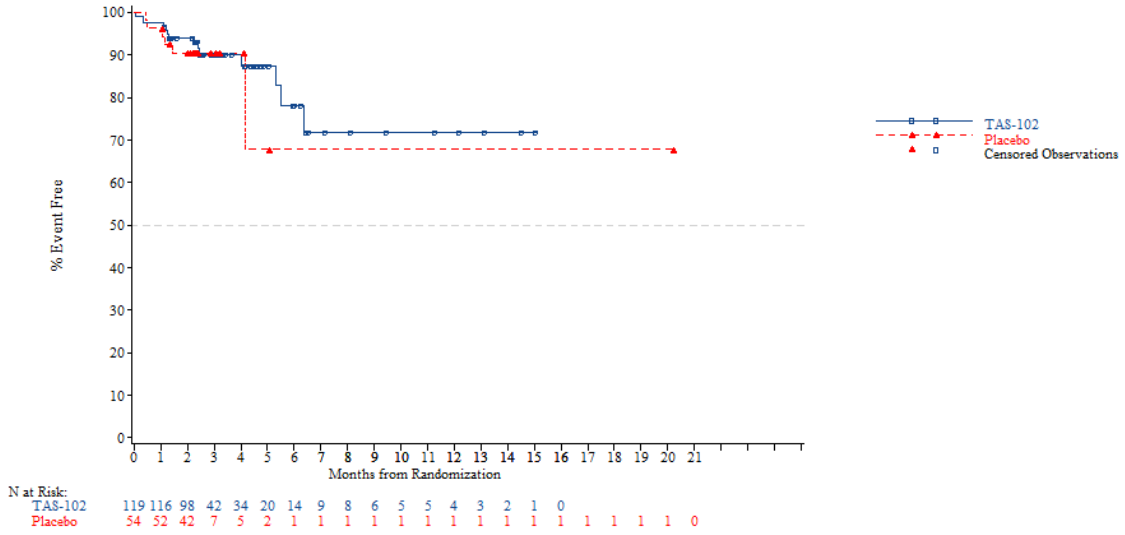


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

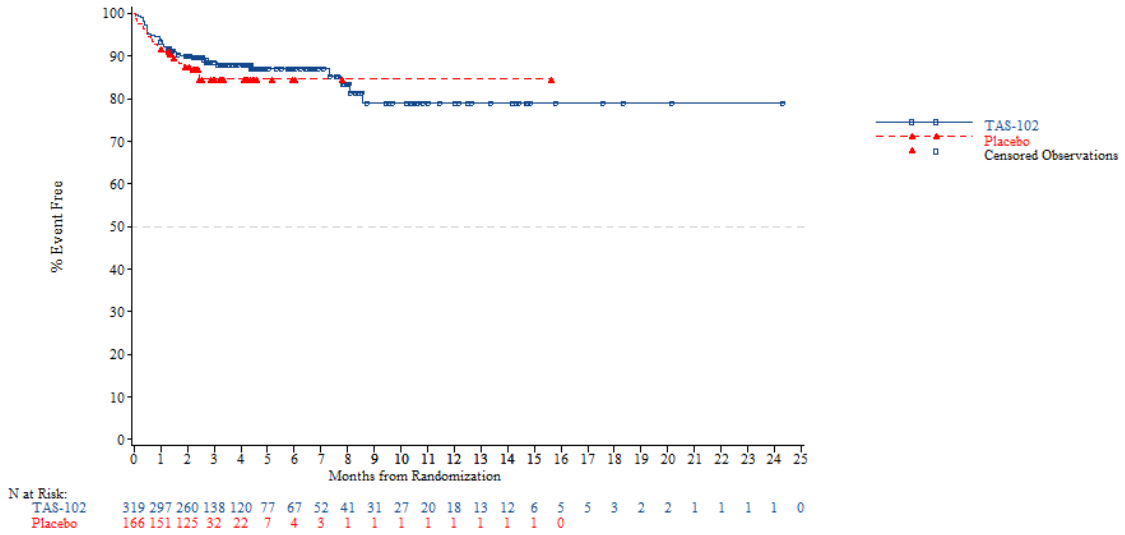
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

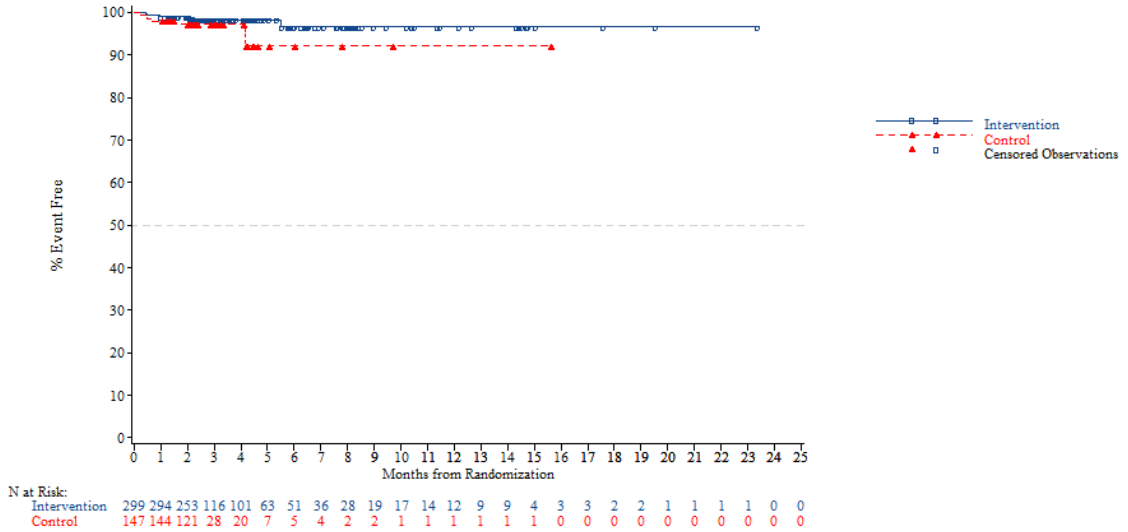


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

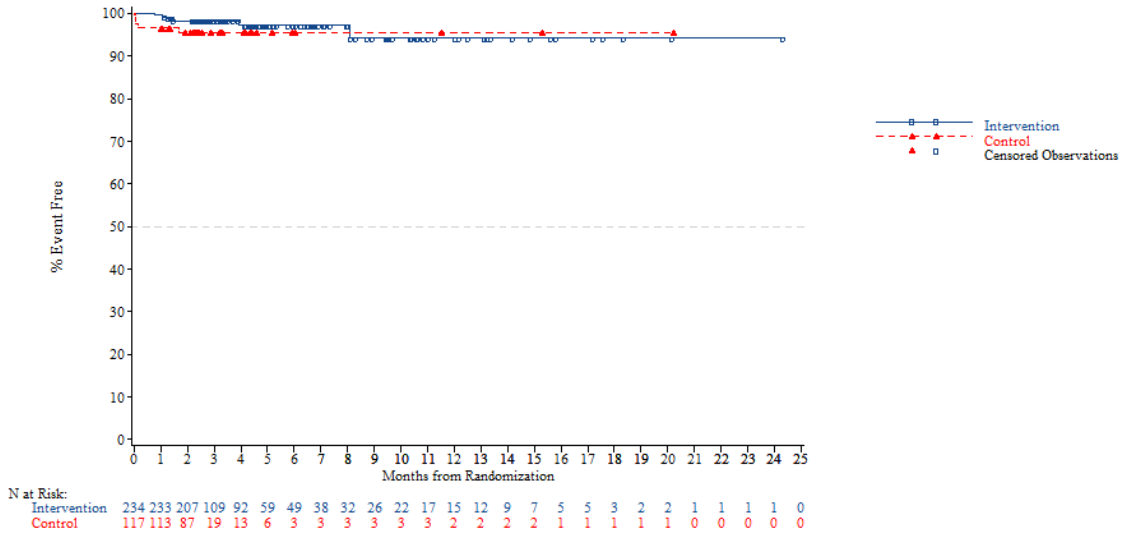
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

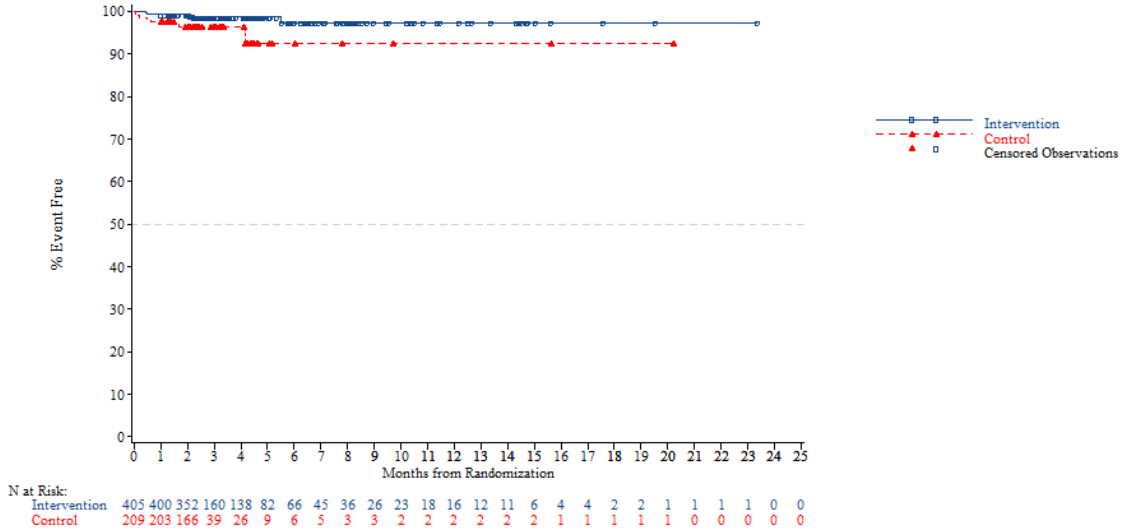


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

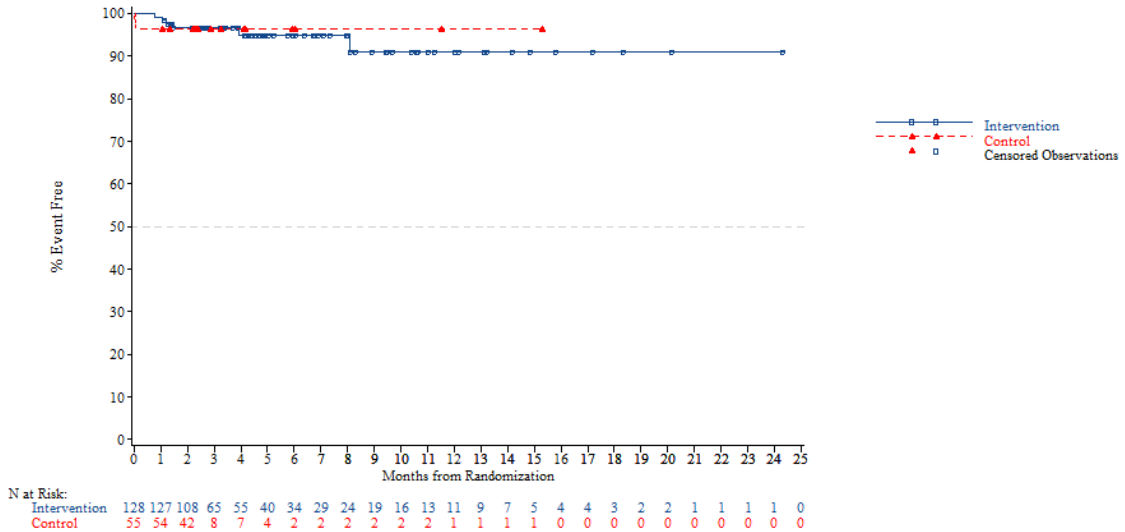
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

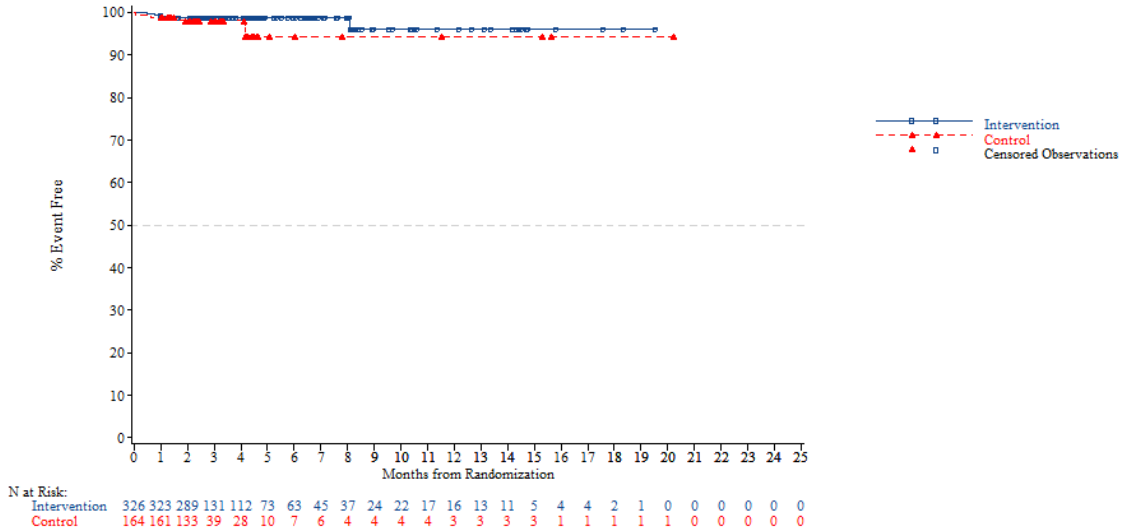


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Gender: Male



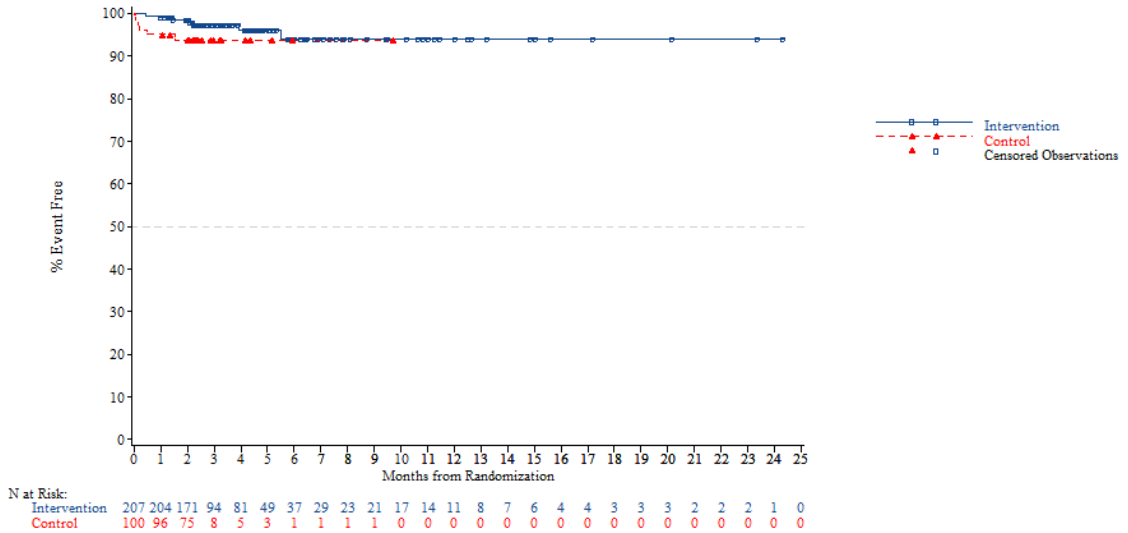

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 323 | 289 | 131 | 112 | 73 | 63 | 45 | 37 | 24 | 22 | 17 | 16 | 13 | 11 | 5 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 161 | 133 | 39 | 28 | 10 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Gender: Female

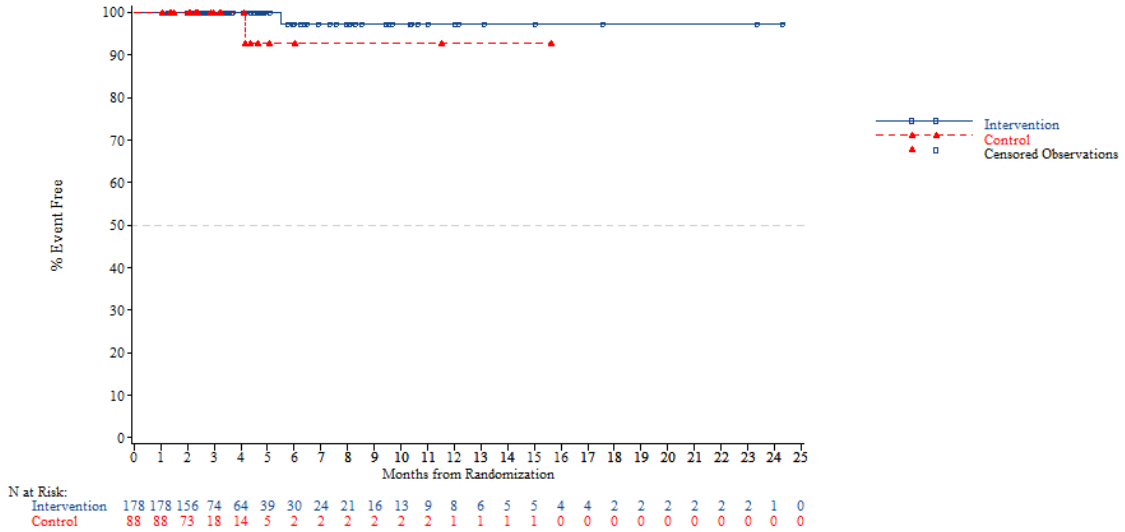



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 207 | 204 | 171 | 94 | 81 | 49 | 37 | 29 | 23 | 21 | 17 | 14 | 11 | 8 | 7 | 6 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Control | 100 | 96 | 75 | 8 | 5 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

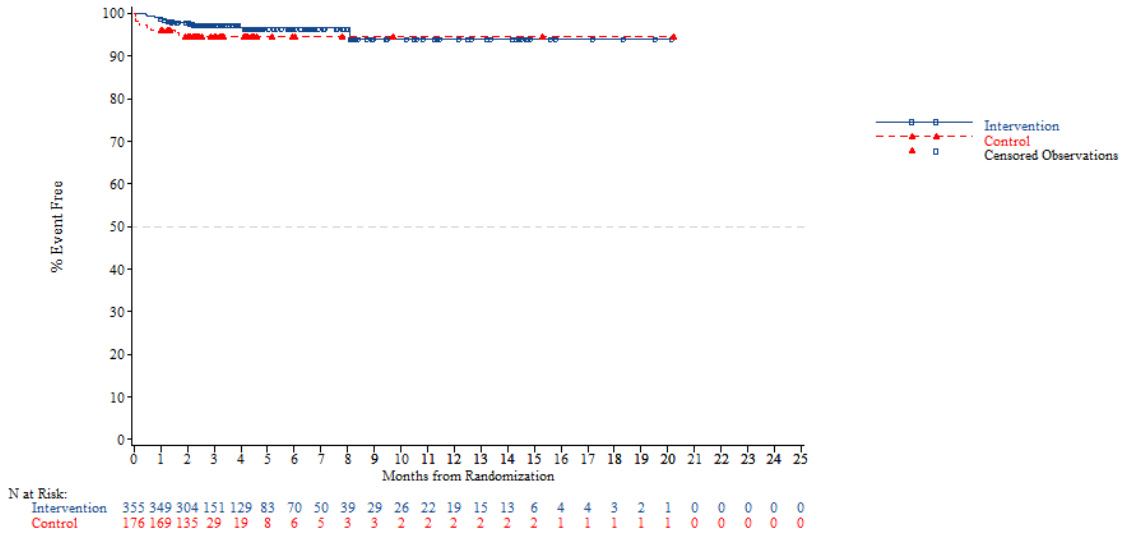
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

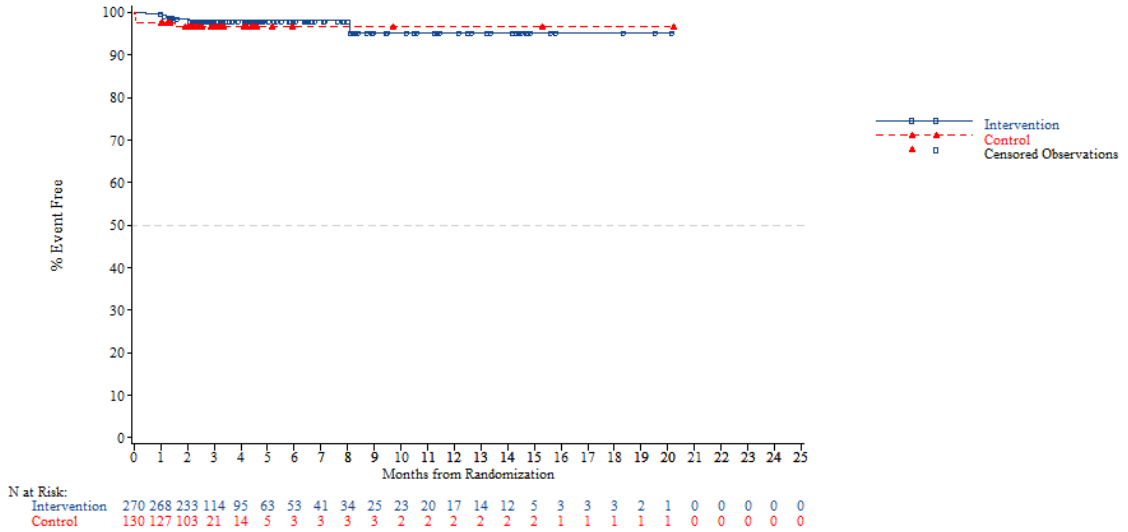


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

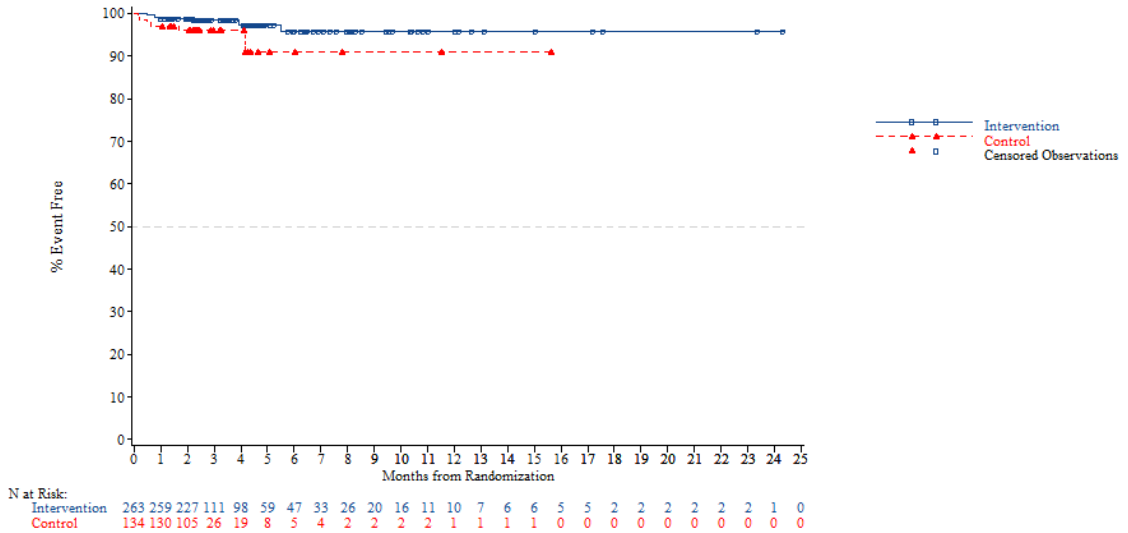
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

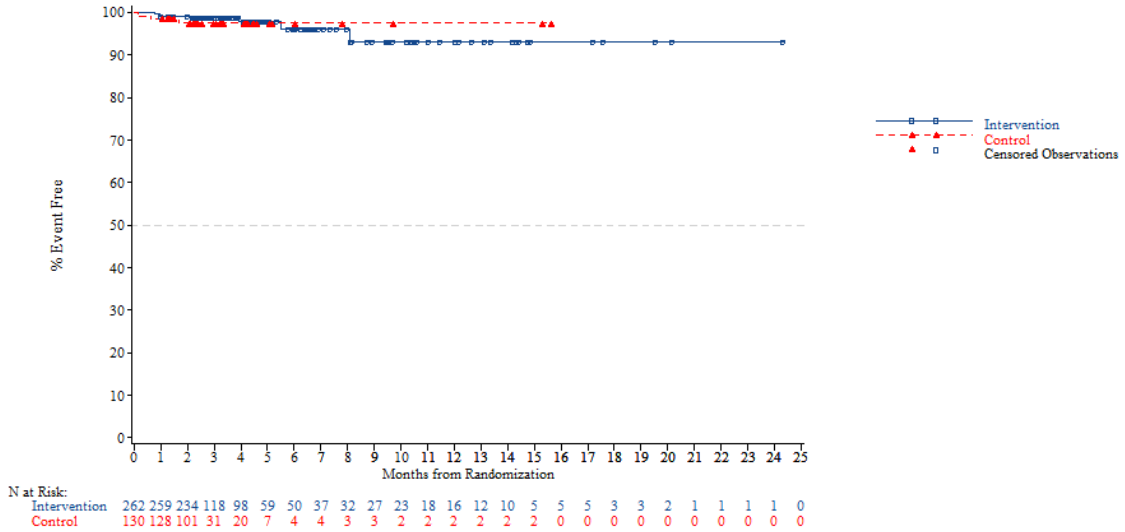


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

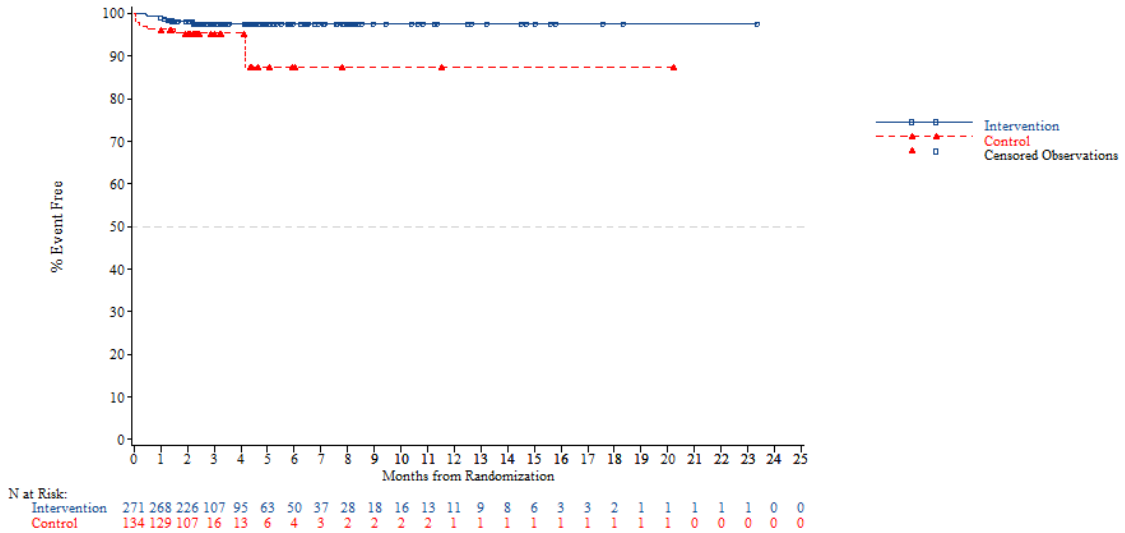
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

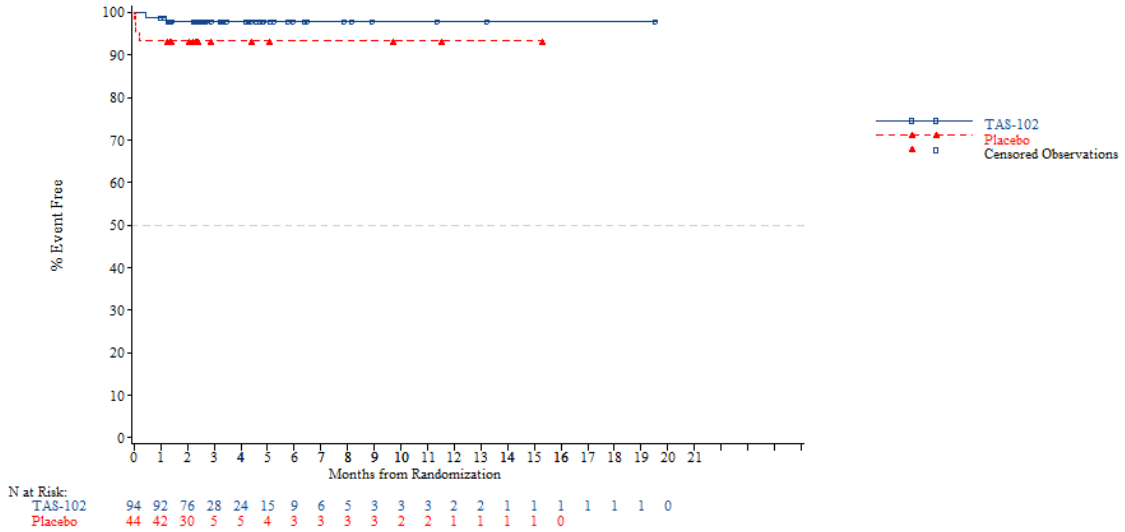


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

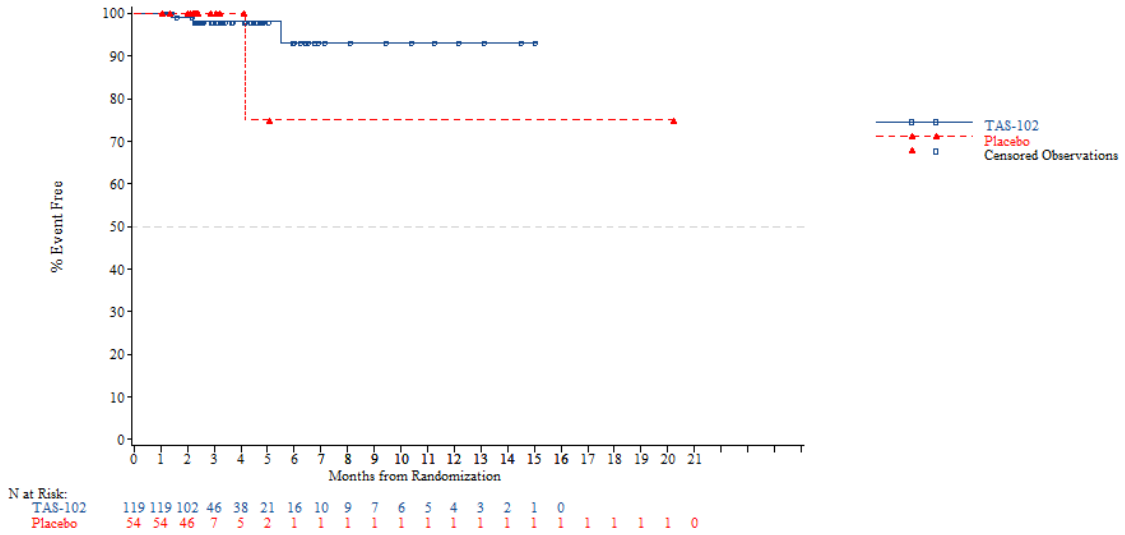
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

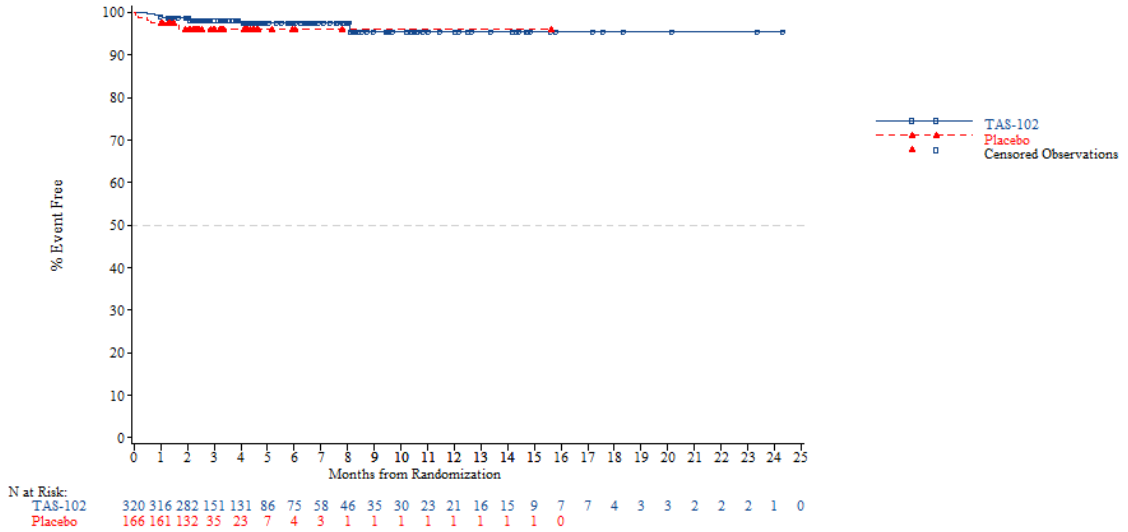


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

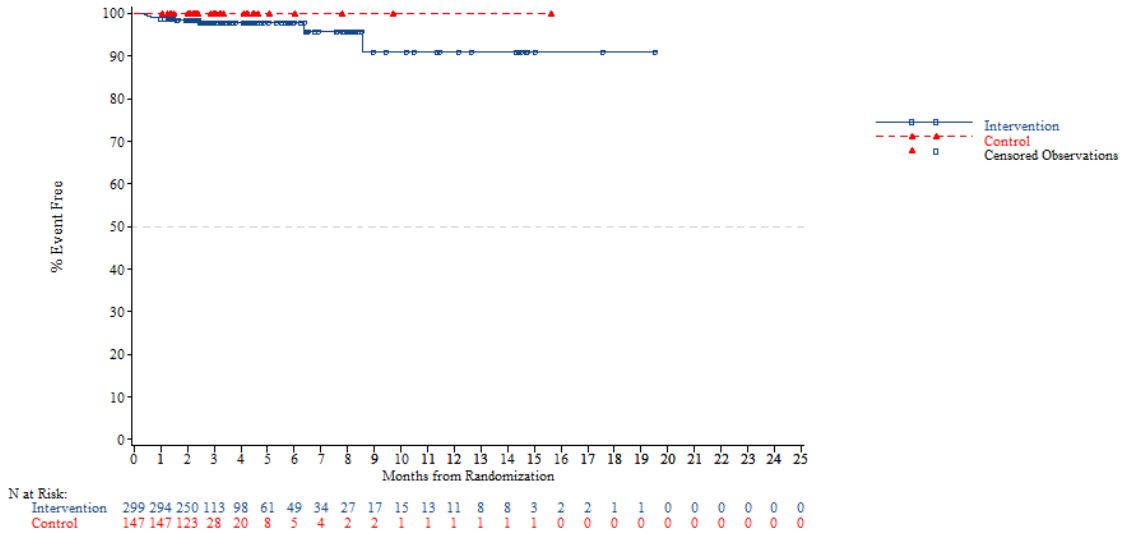
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

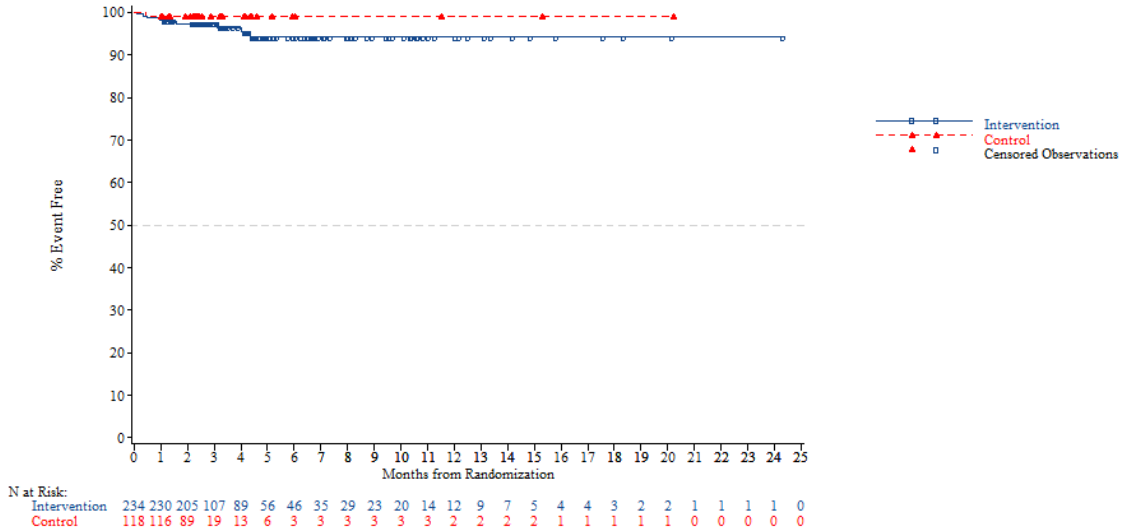


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

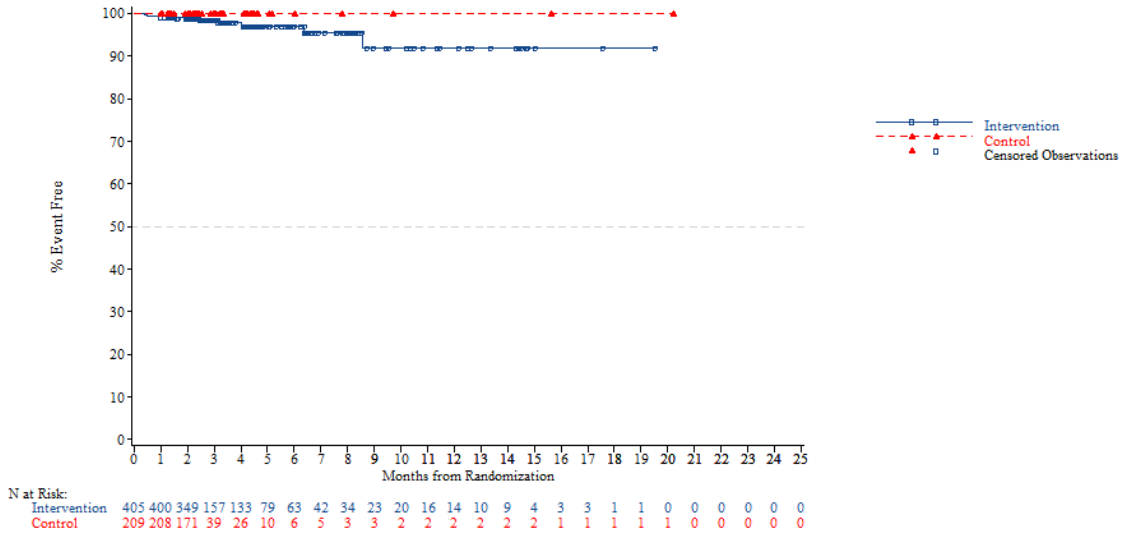
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

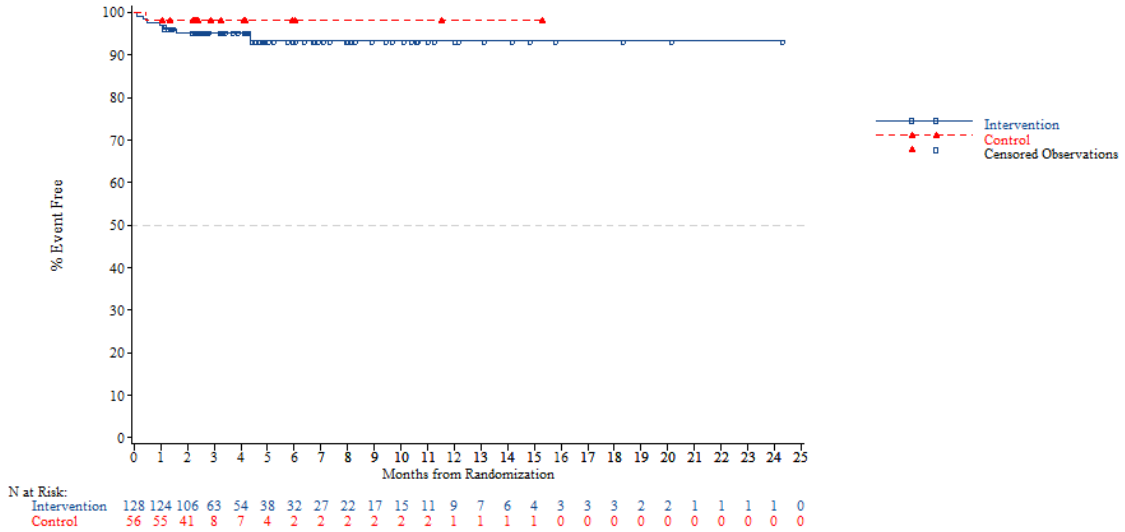


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

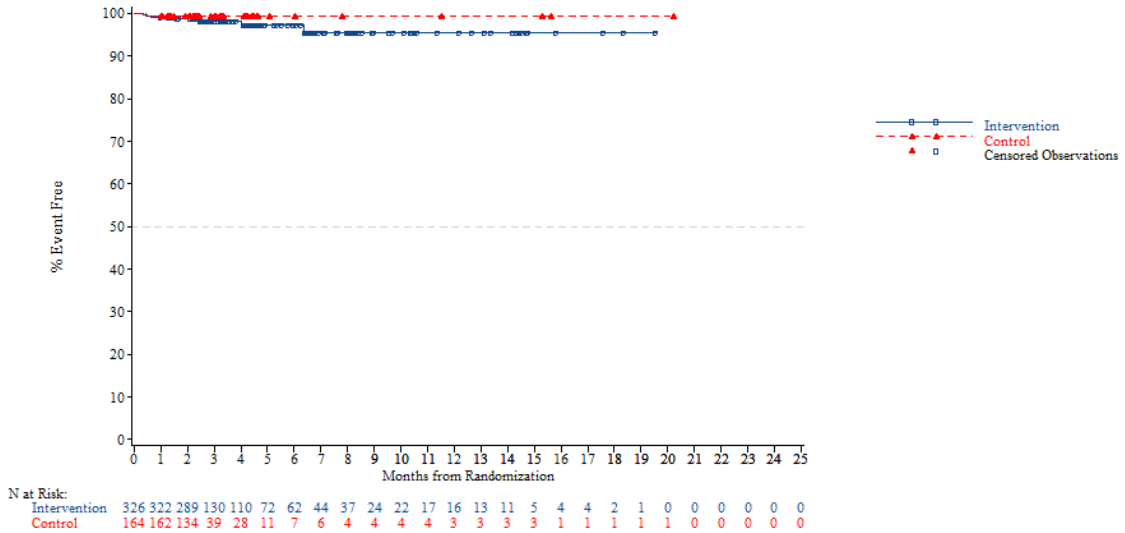
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

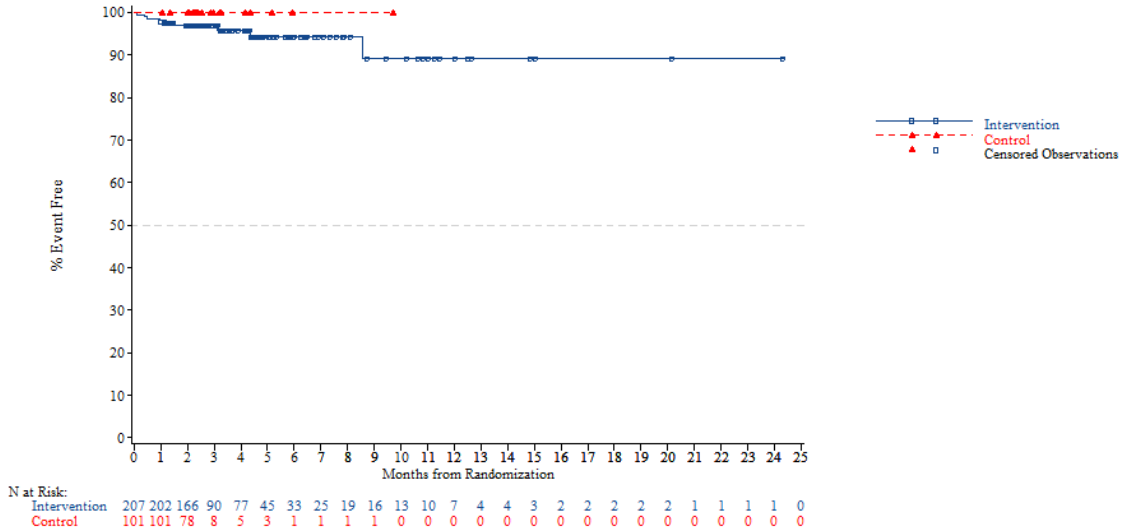


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

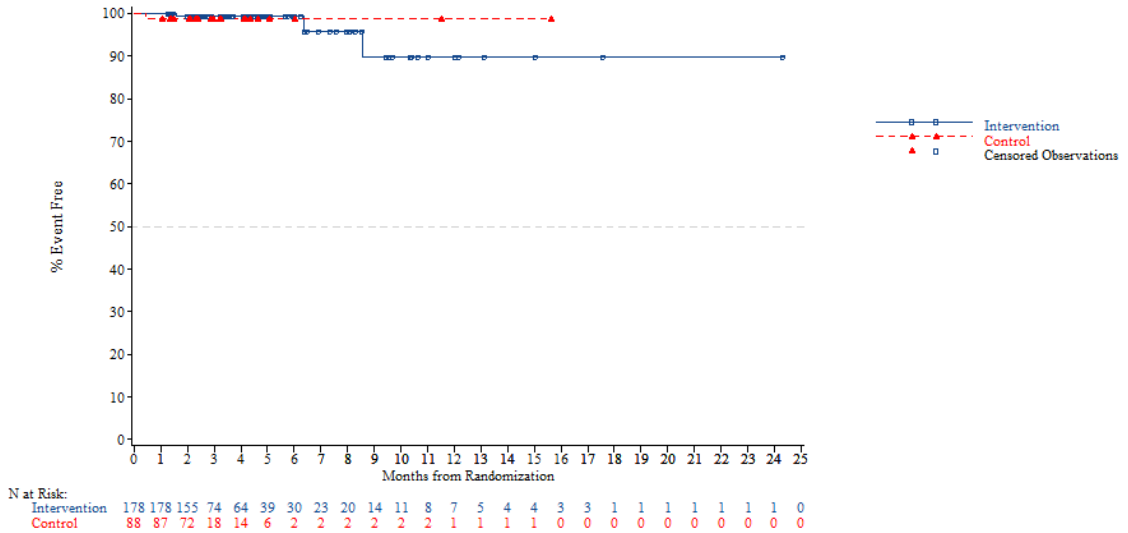
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

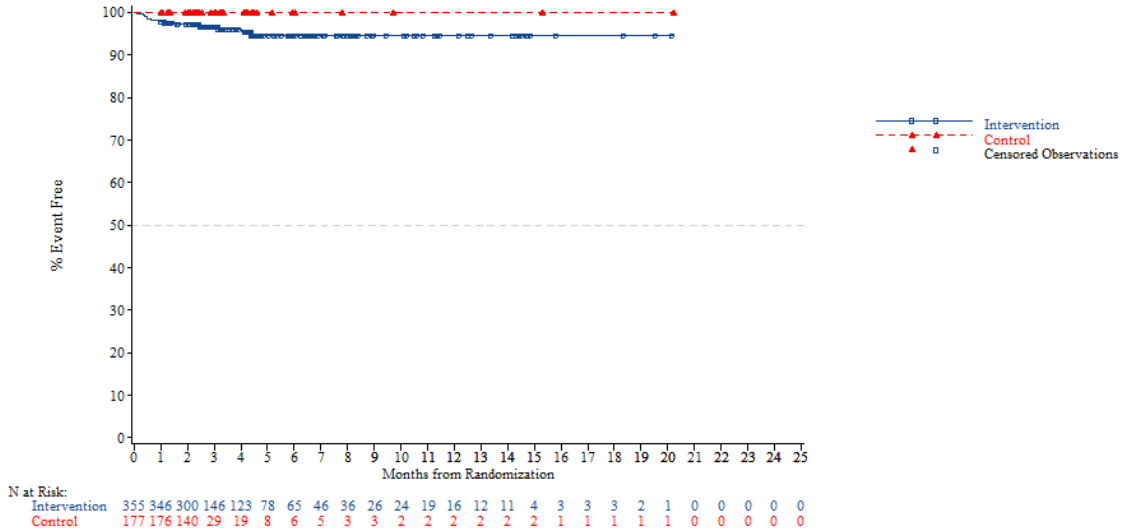


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

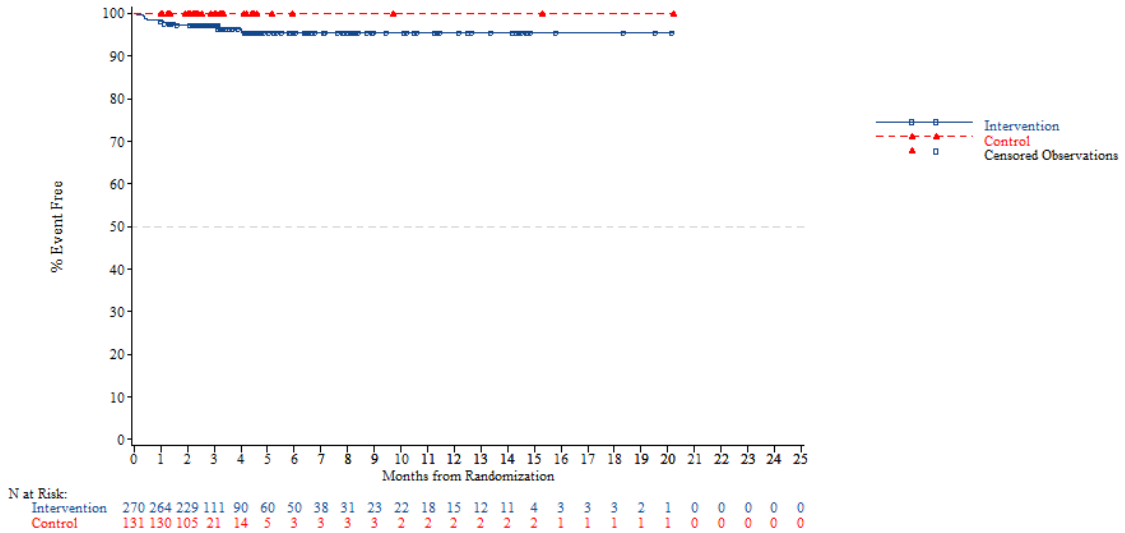
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

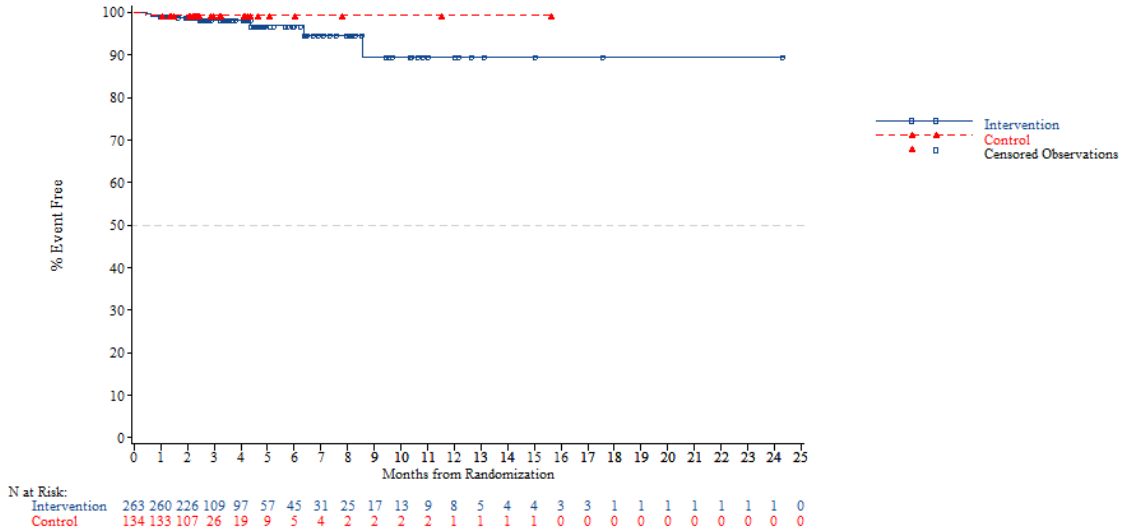


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

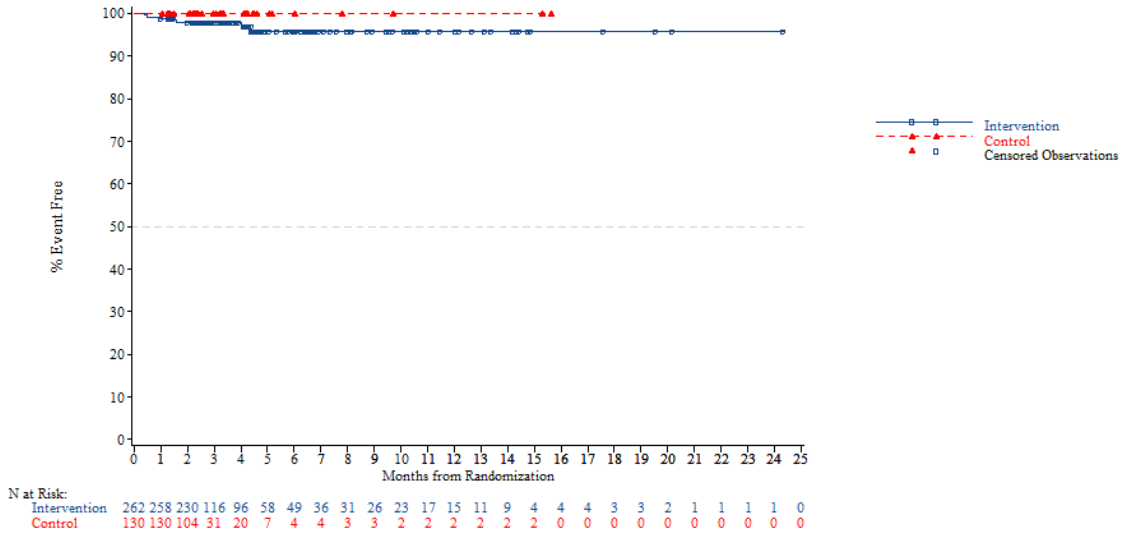
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

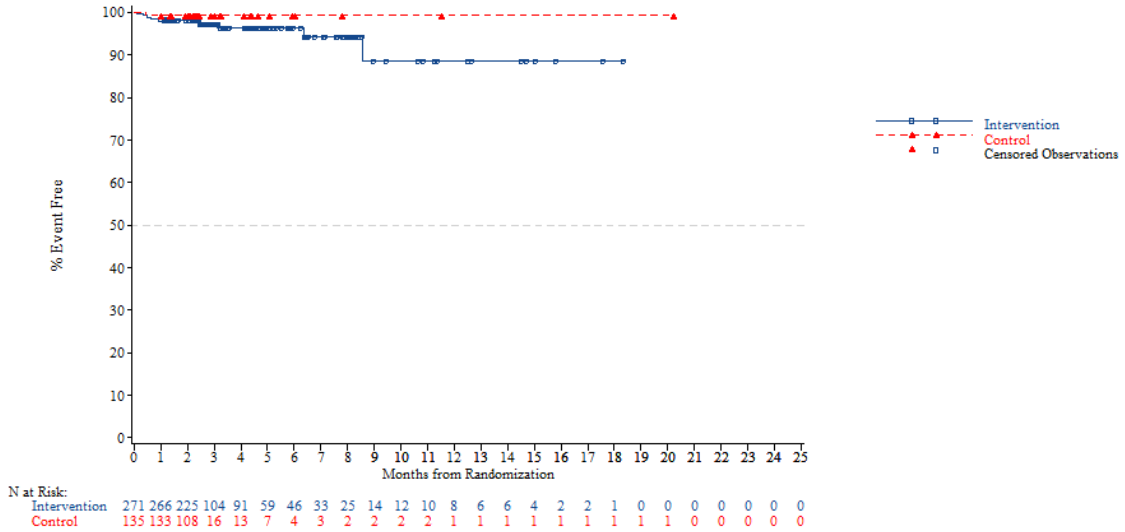


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

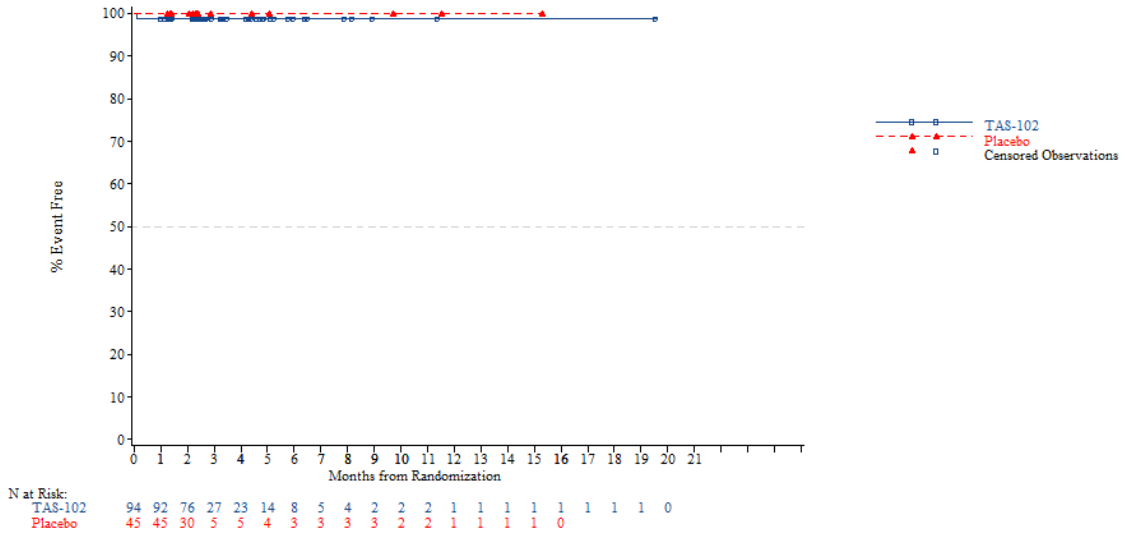
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

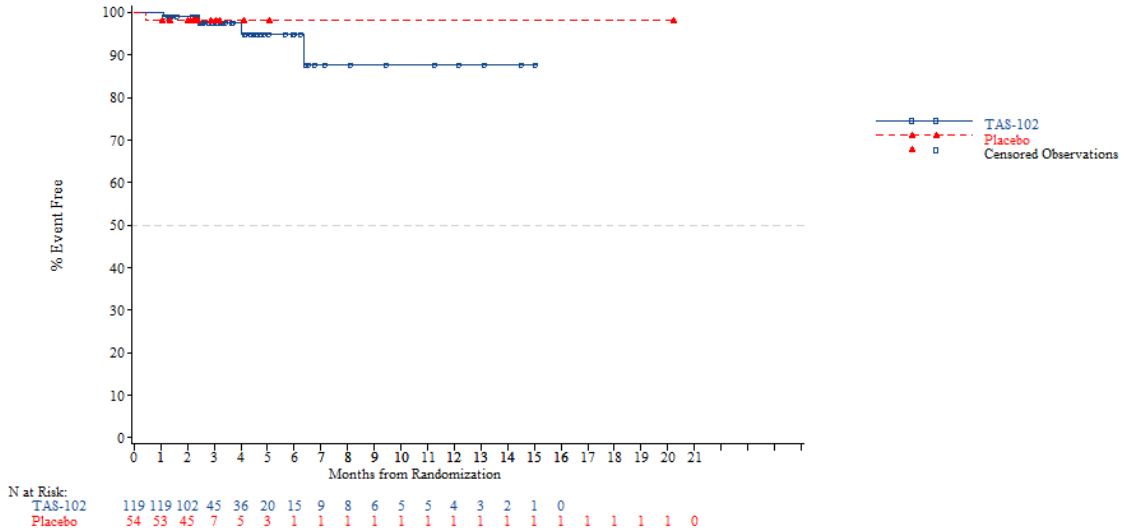


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

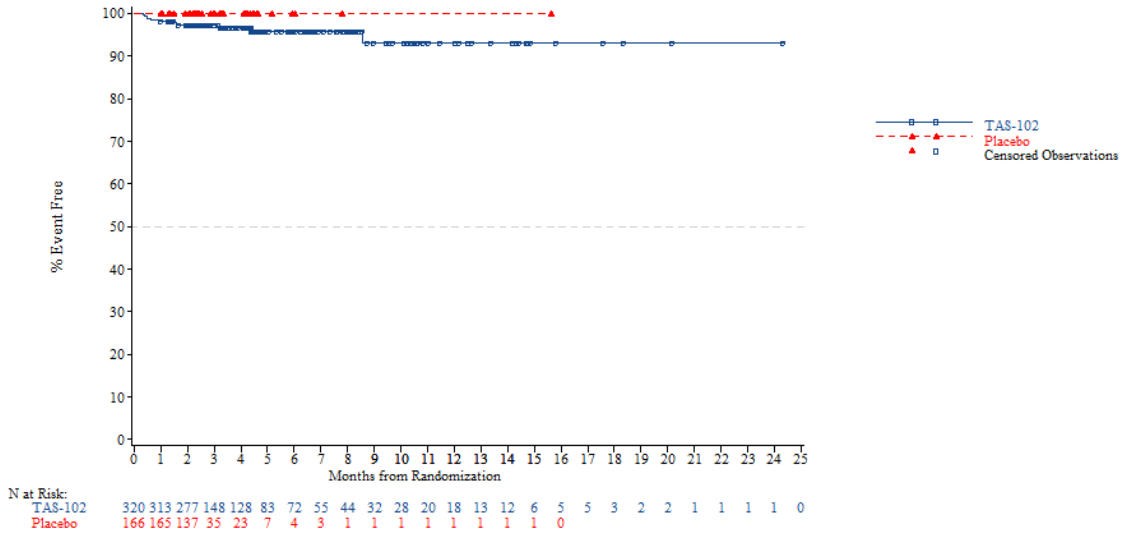
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

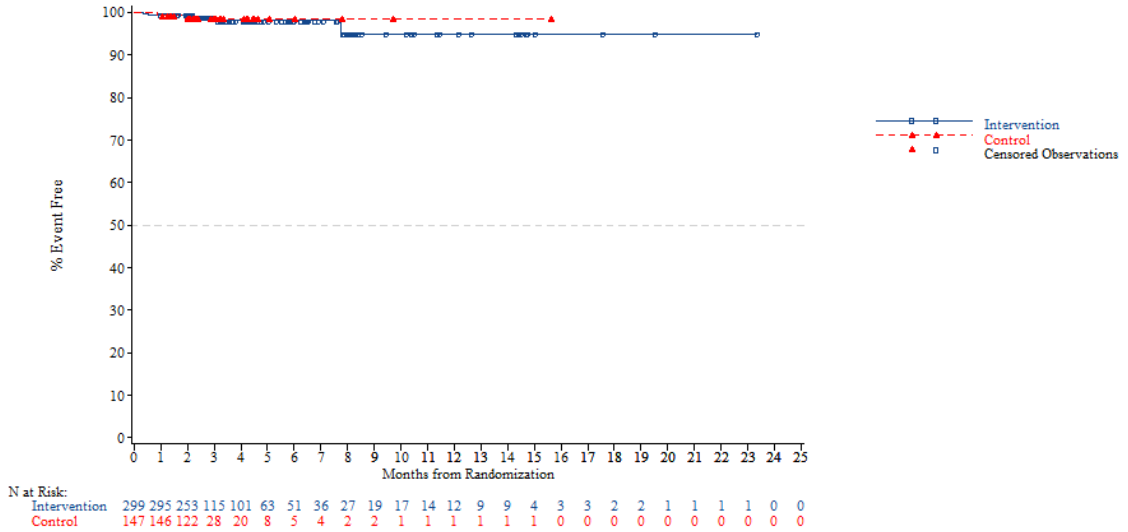


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

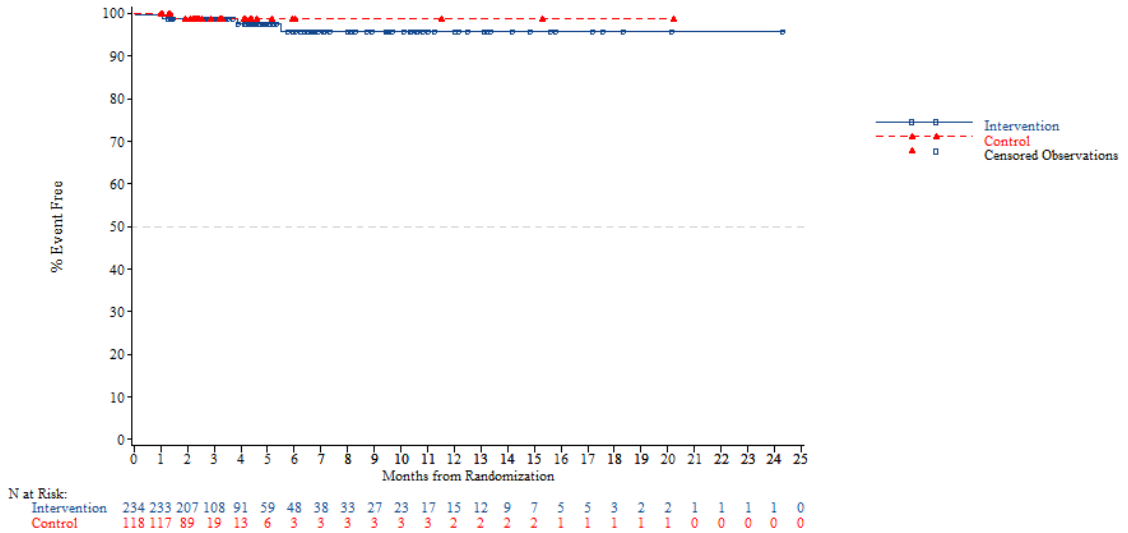
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

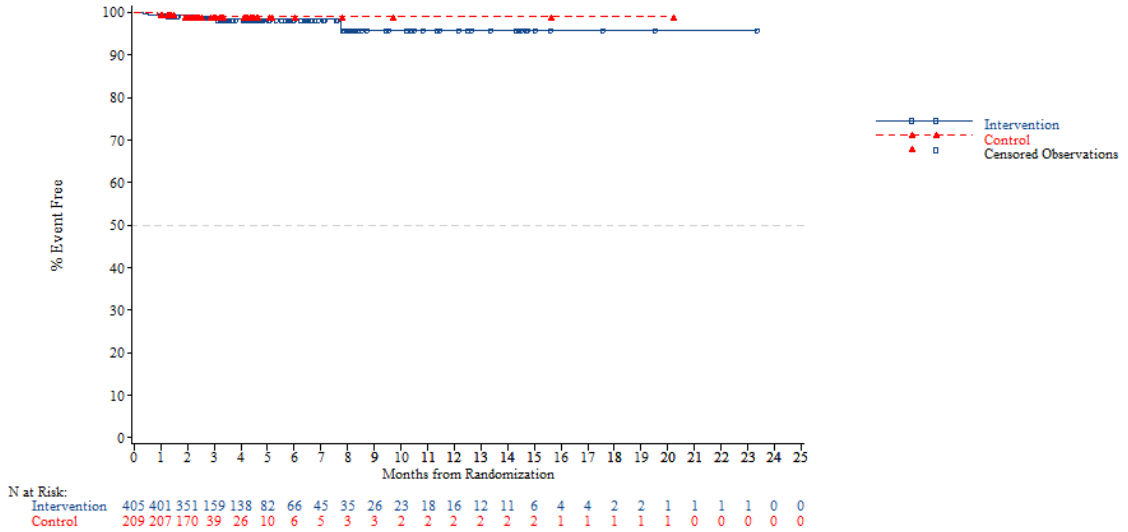


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

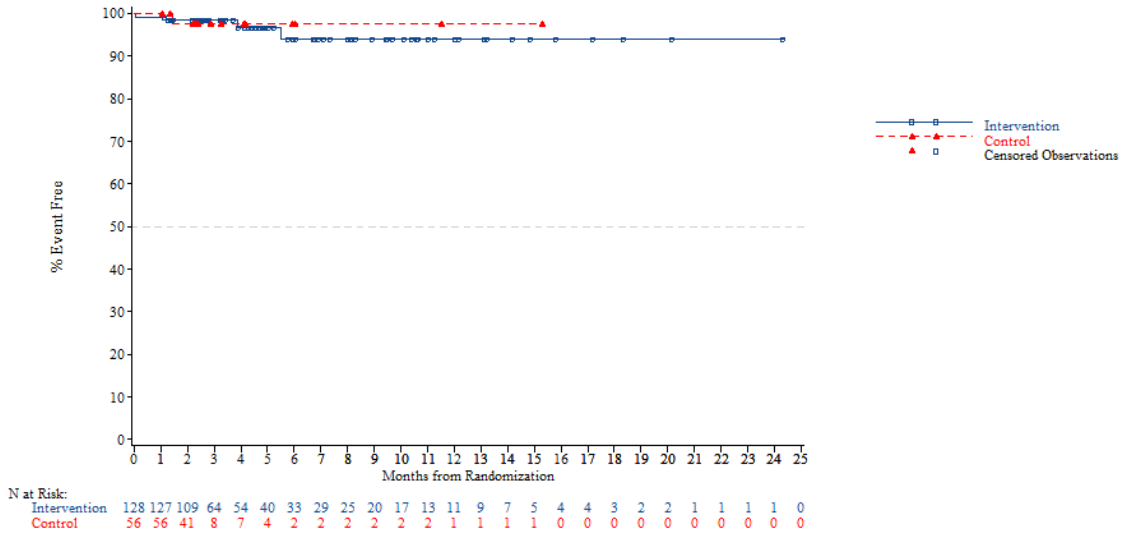
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

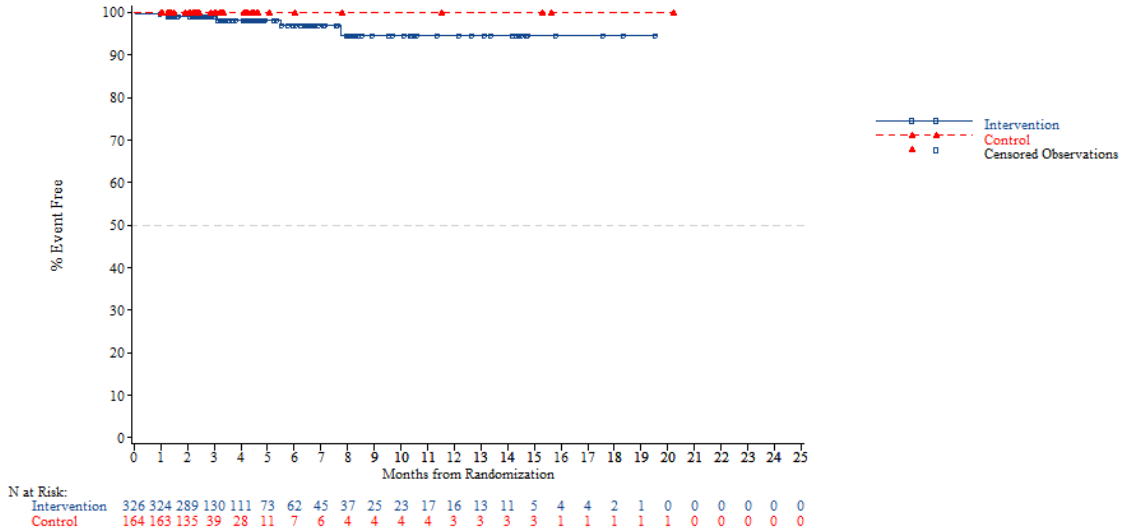


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Gender: Male



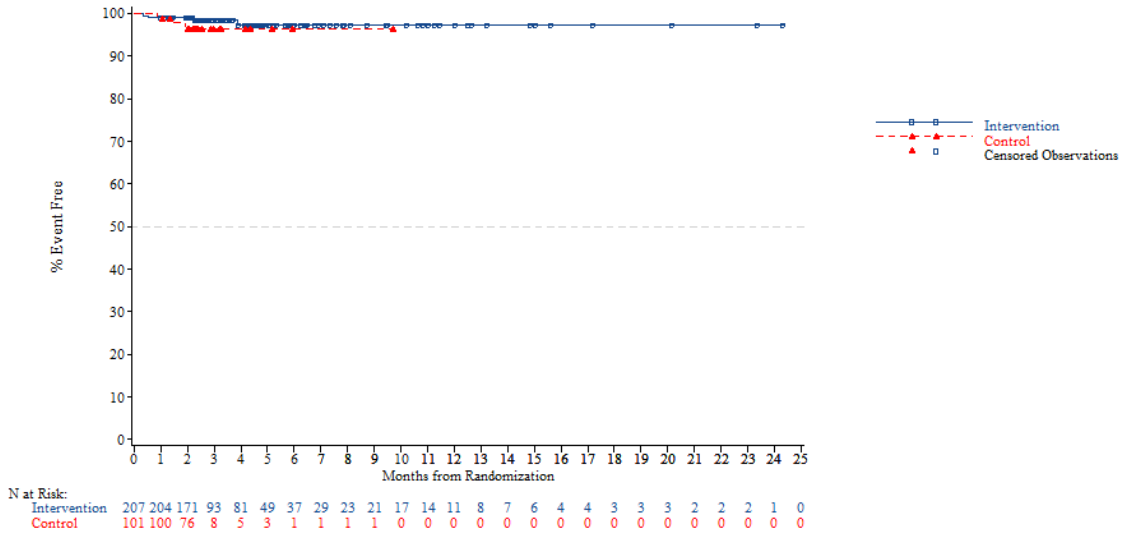

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 324 | 289 | 130 | 111 | 73 | 62 | 45 | 37 | 25 | 23 | 17 | 16 | 13 | 11 | 5 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 163 | 135 | 39 | 28 | 11 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Gender: Female

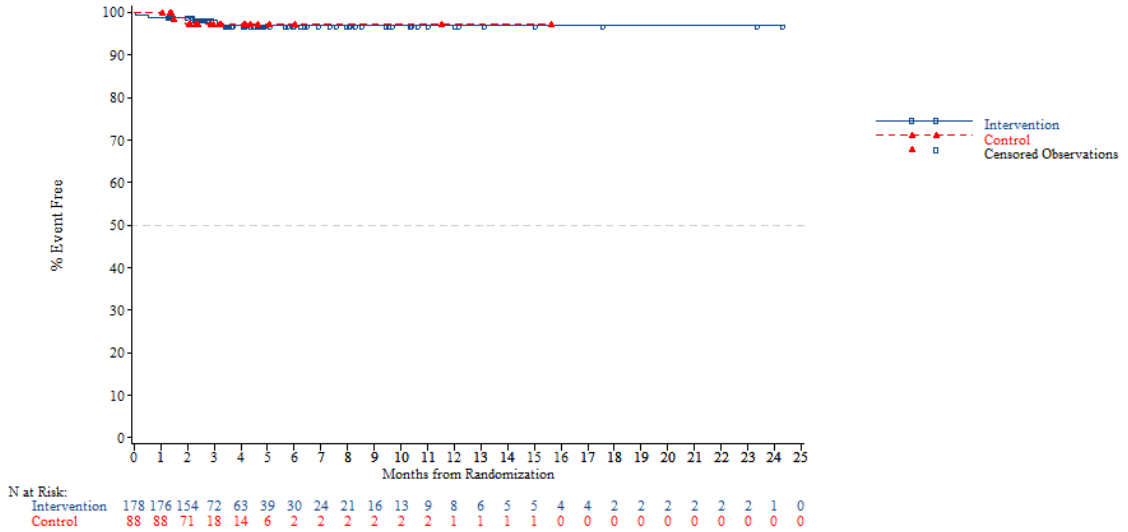



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 207 | 204 | 171 | 93 | 81 | 49 | 37 | 29 | 23 | 21 | 17 | 14 | 11 | 8 | 7 | 6 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Control | 101 | 100 | 76 | 8 | 5 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

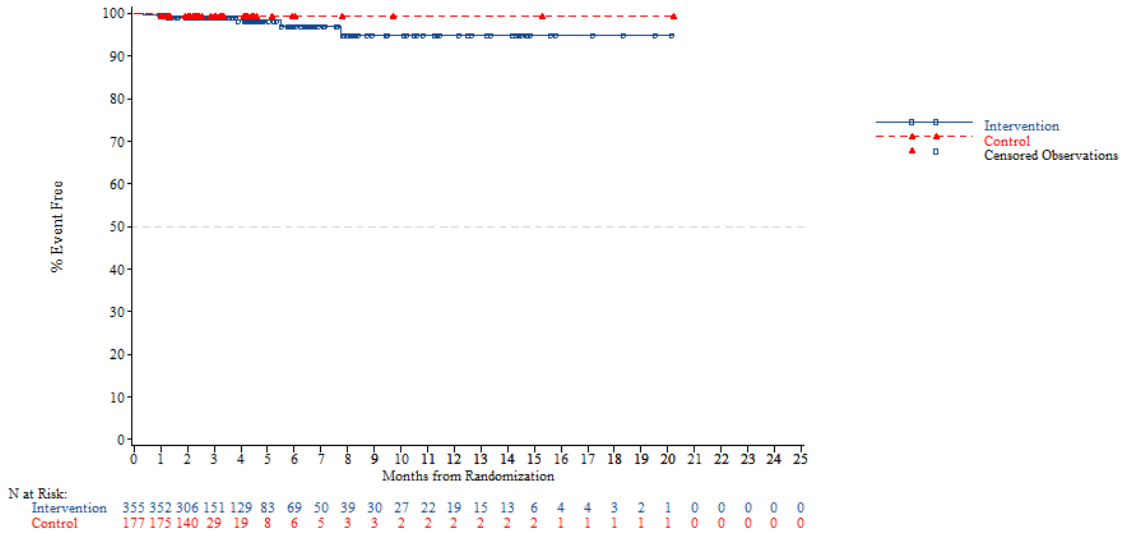
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

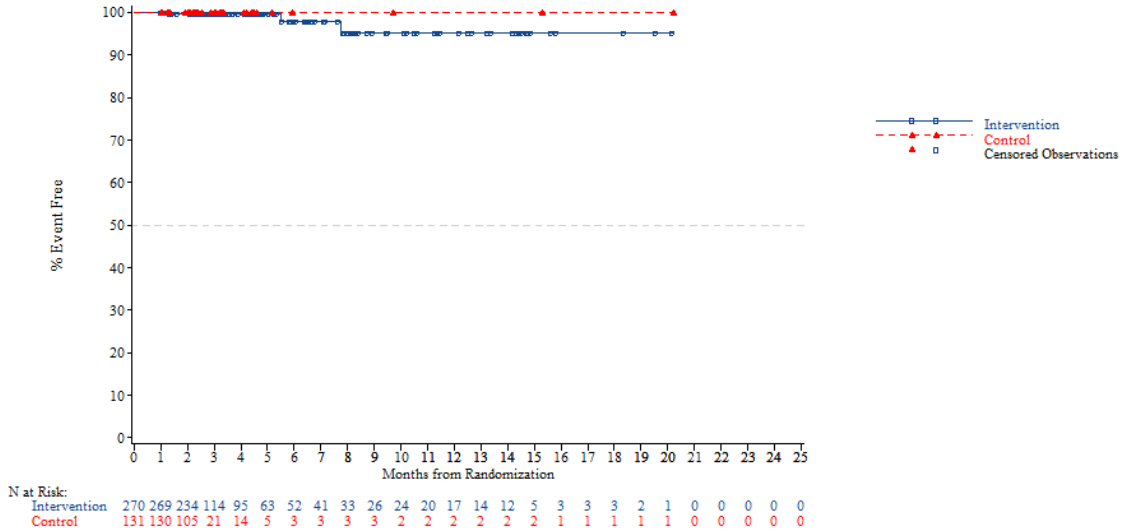


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

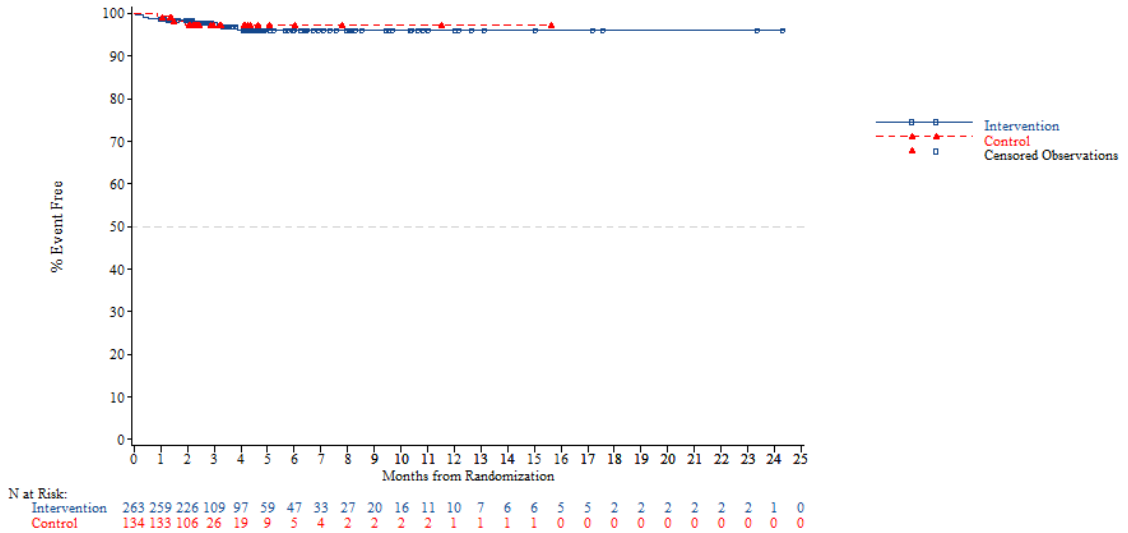
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

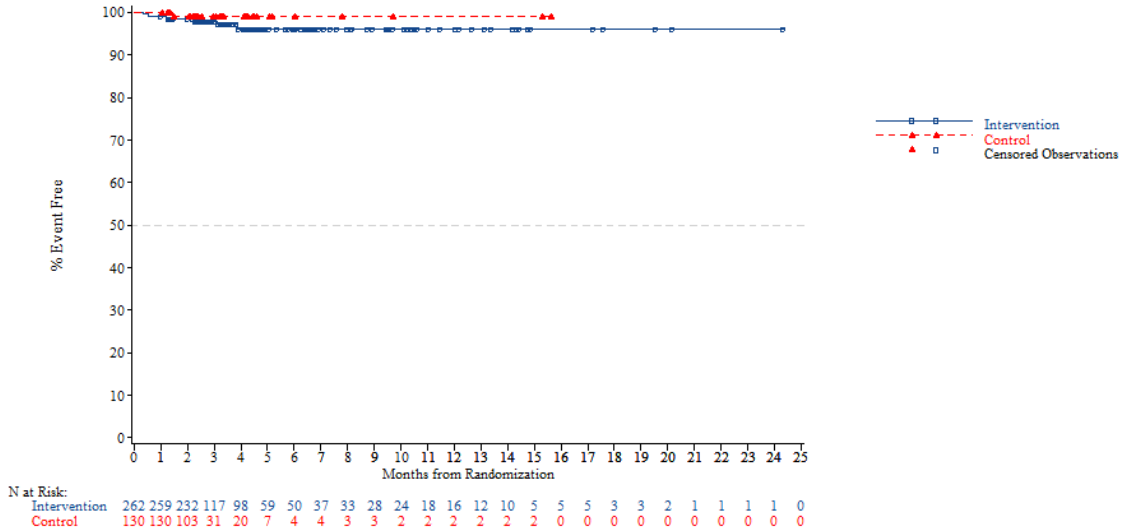


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

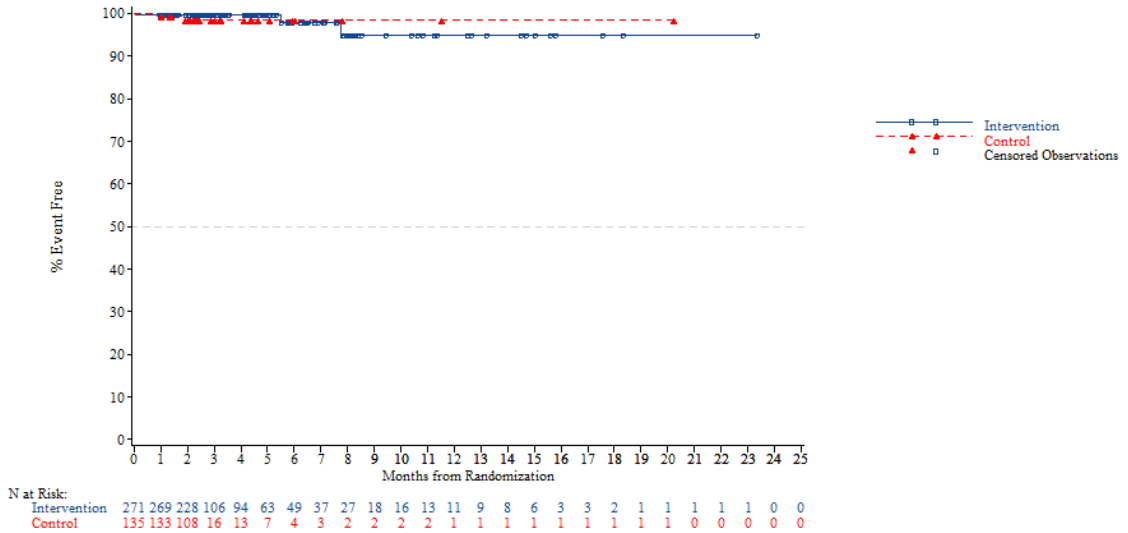
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

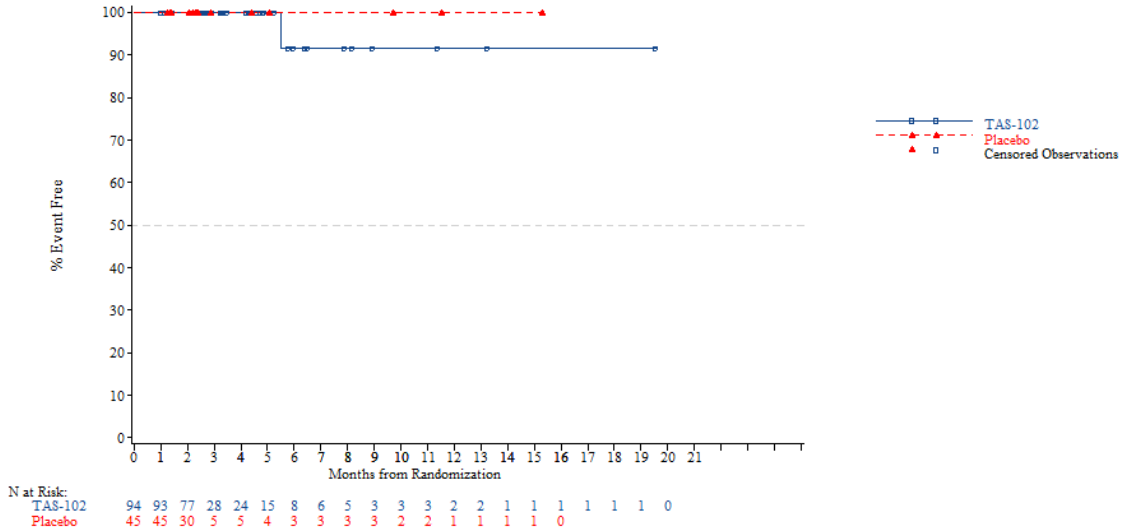


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

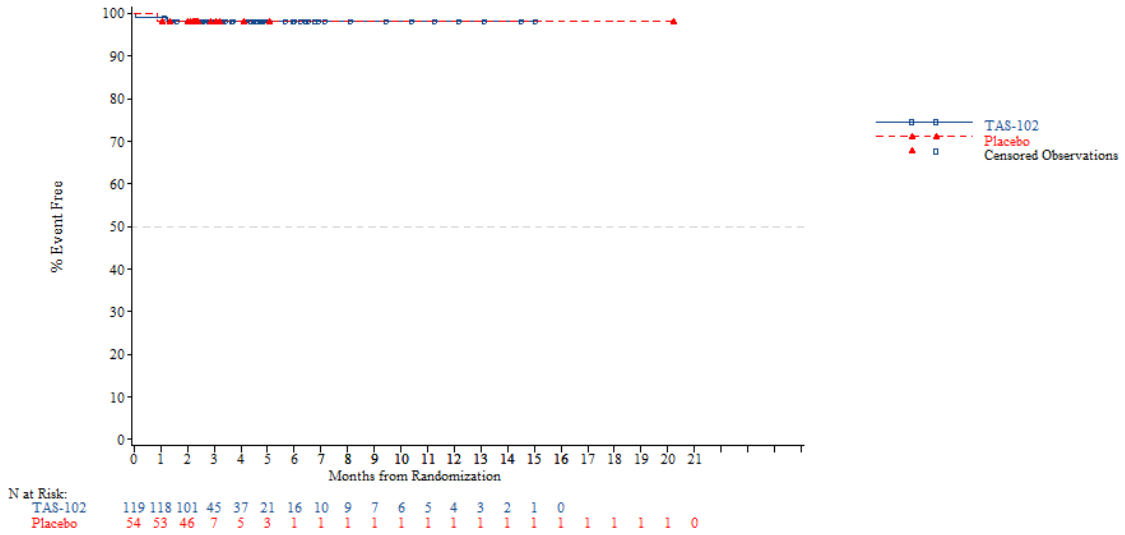
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

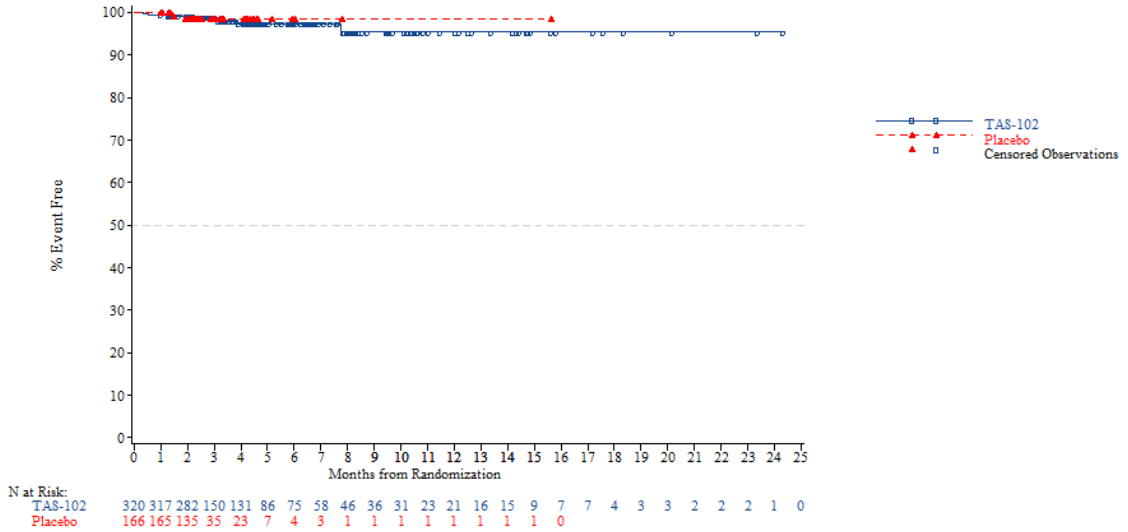


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

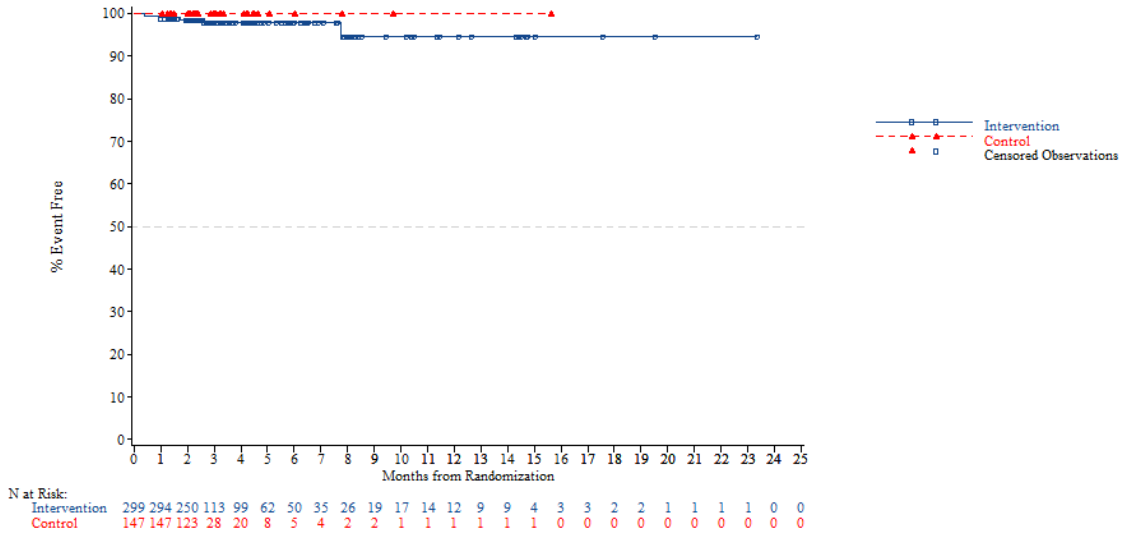
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

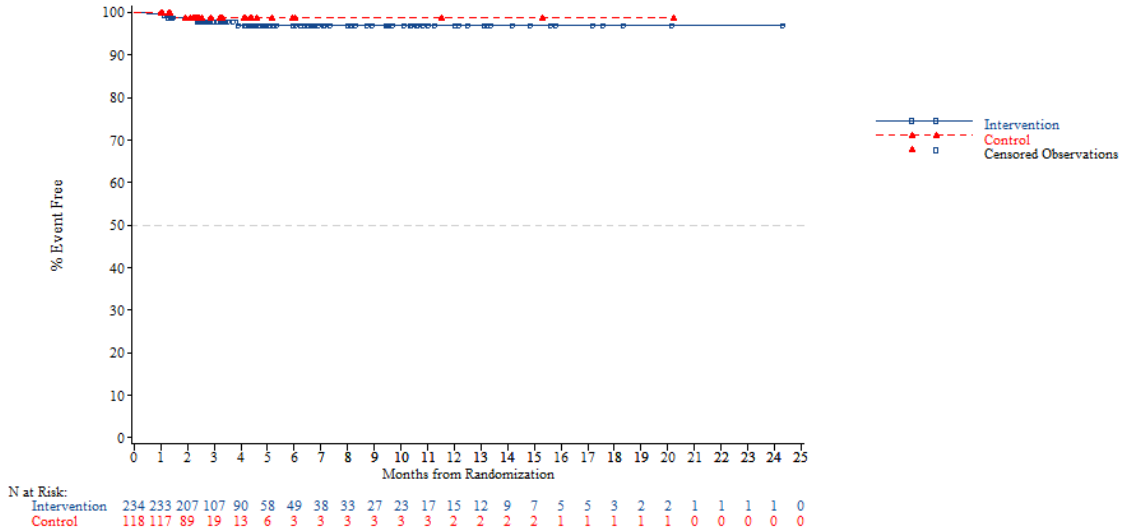


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Age: >=65 years



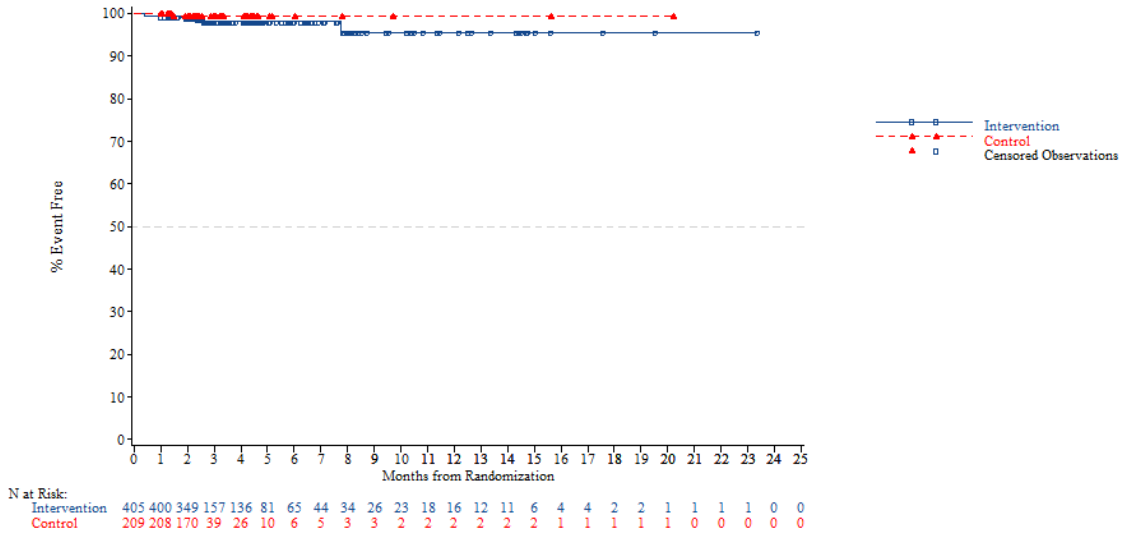

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 234 | 233 | 207 | 107 | 90 | 58 | 49 | 38 | 33 | 27 | 23 | 17 | 15 | 12 | 9 | 7 | 5 | 5 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 118 | 117 | 89 | 19 | 13 | 6 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Age: <70 years

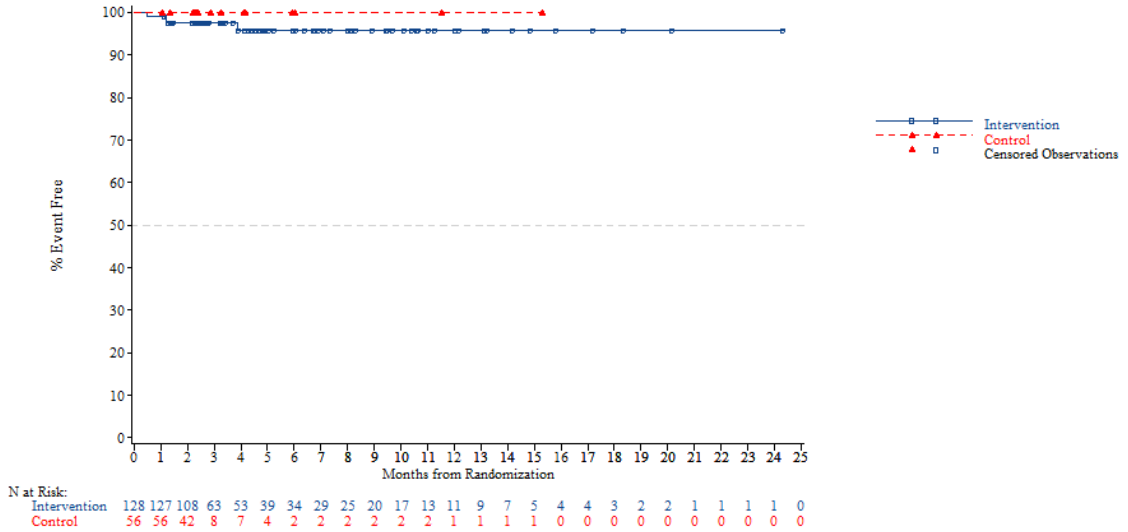



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 405 | 400 | 349 | 157 | 136 | 81 | 65 | 44 | 34 | 26 | 23 | 18 | 16 | 12 | 11 | 6 | 4 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Control | 209 | 208 | 170 | 39 | 26 | 10 | 6 | 5 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Age: >=70 years



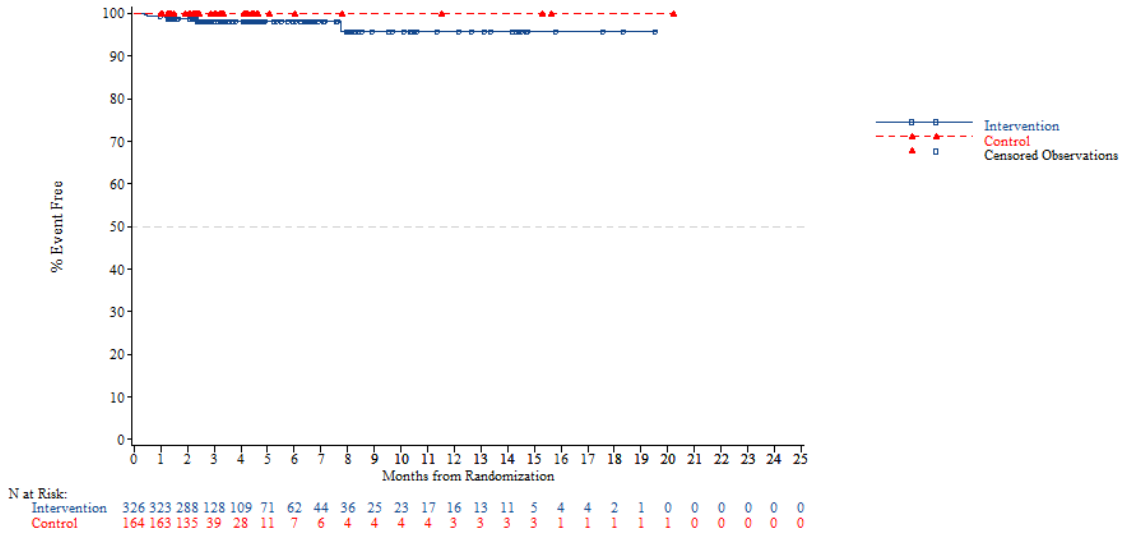

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 128 | 127 | 108 | 63 | 53 | 39 | 34 | 29 | 25 | 20 | 17 | 13 | 11 | 9 | 7 | 5 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 56 | 56 | 42 | 8 | 7 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Gender: Male

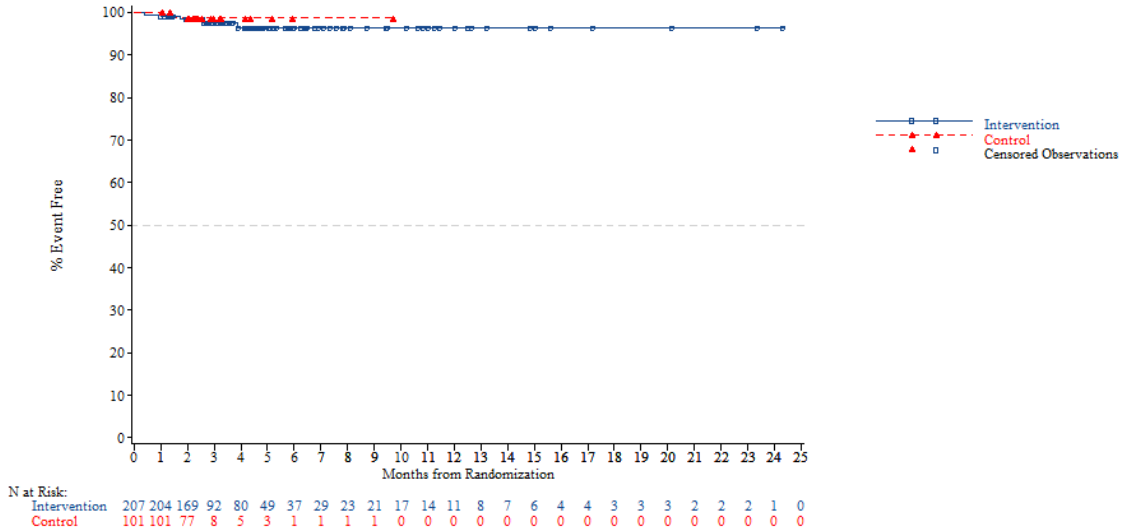



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 323 | 288 | 128 | 109 | 71 | 62 | 44 | 36 | 25 | 23 | 17 | 16 | 13 | 11 | 5 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 163 | 135 | 39 | 28 | 11 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

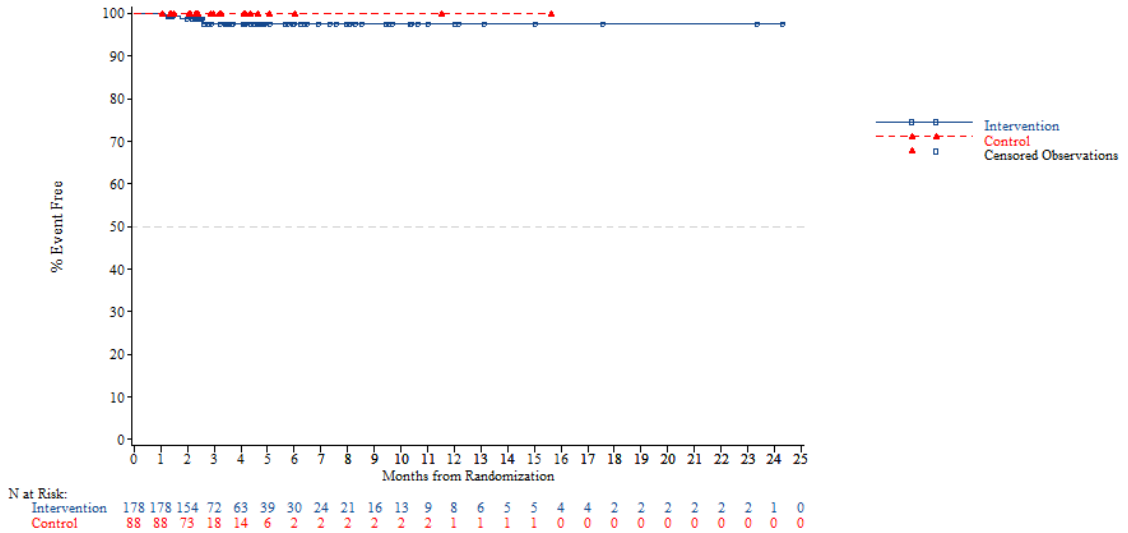
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

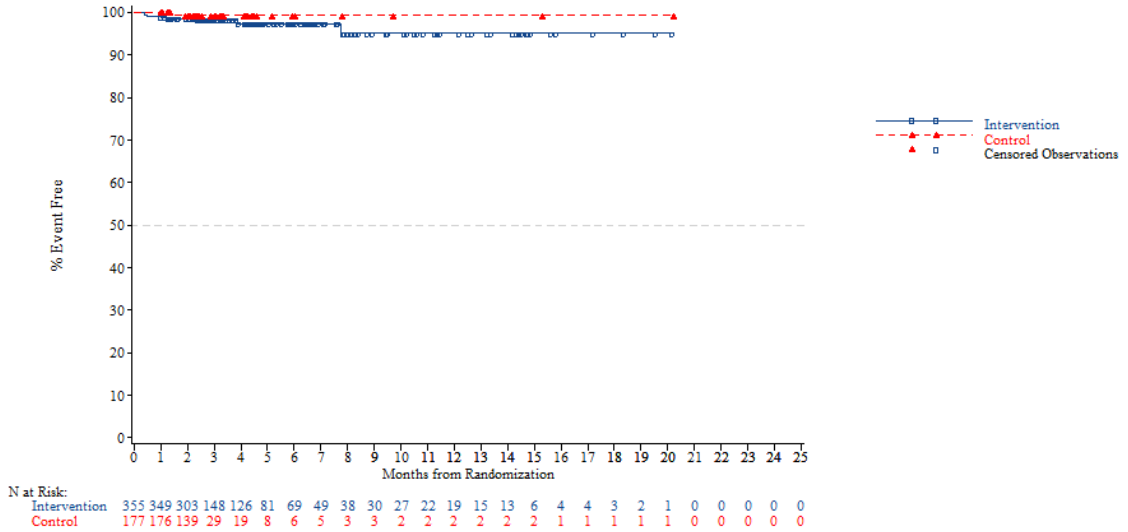


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

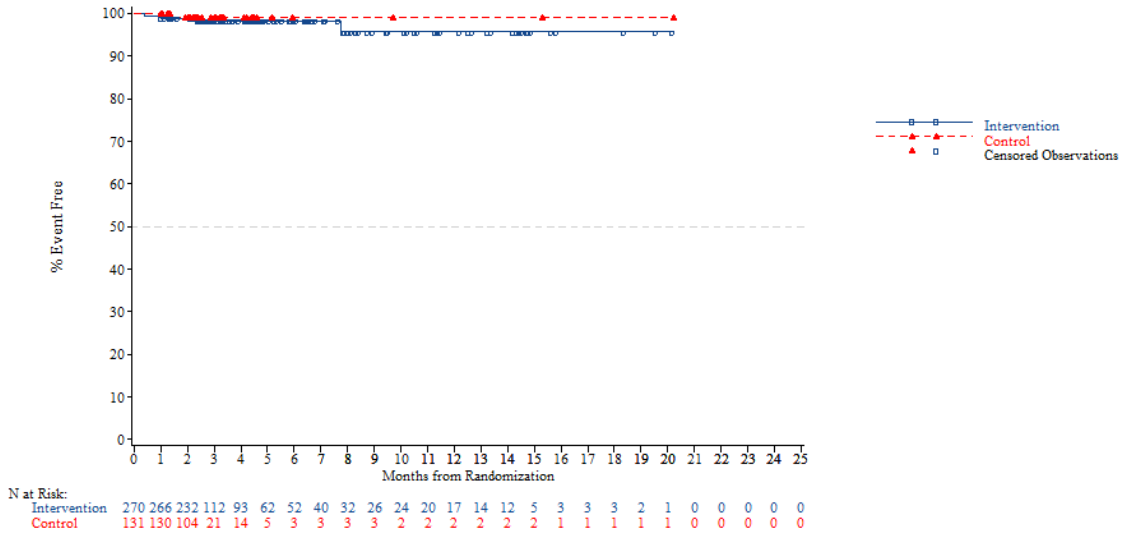
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

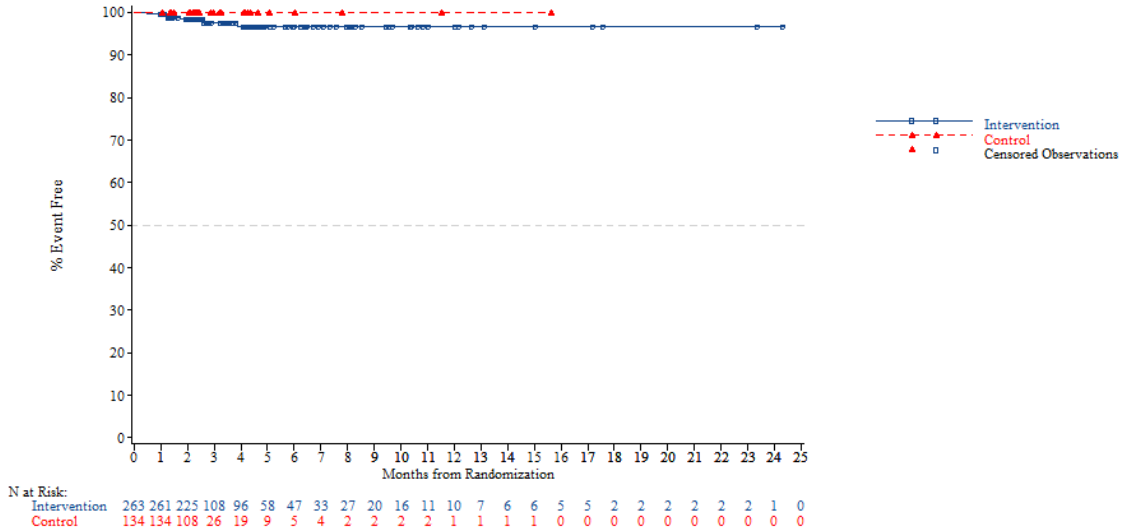


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

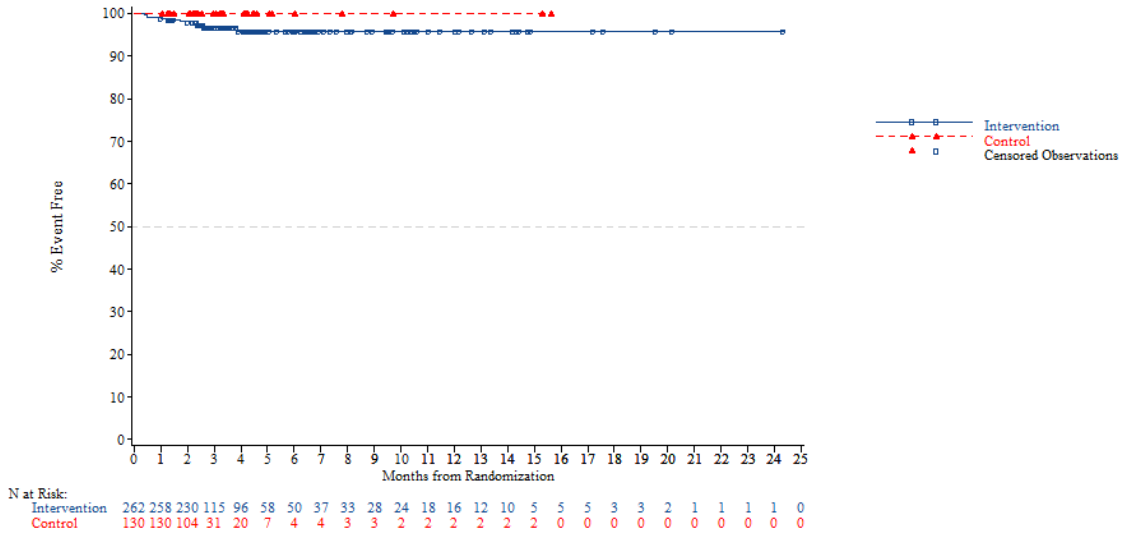
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

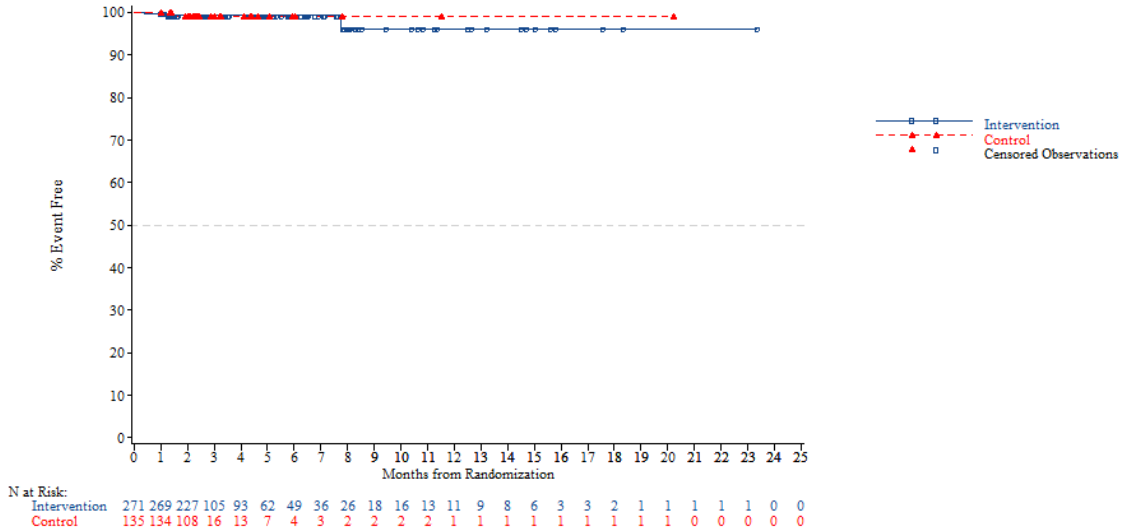


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

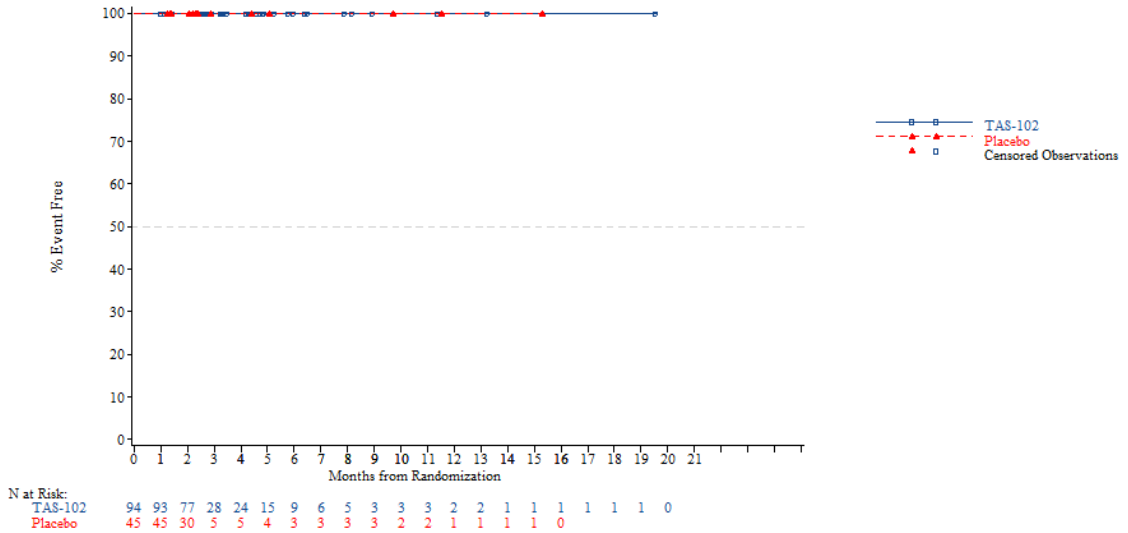
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

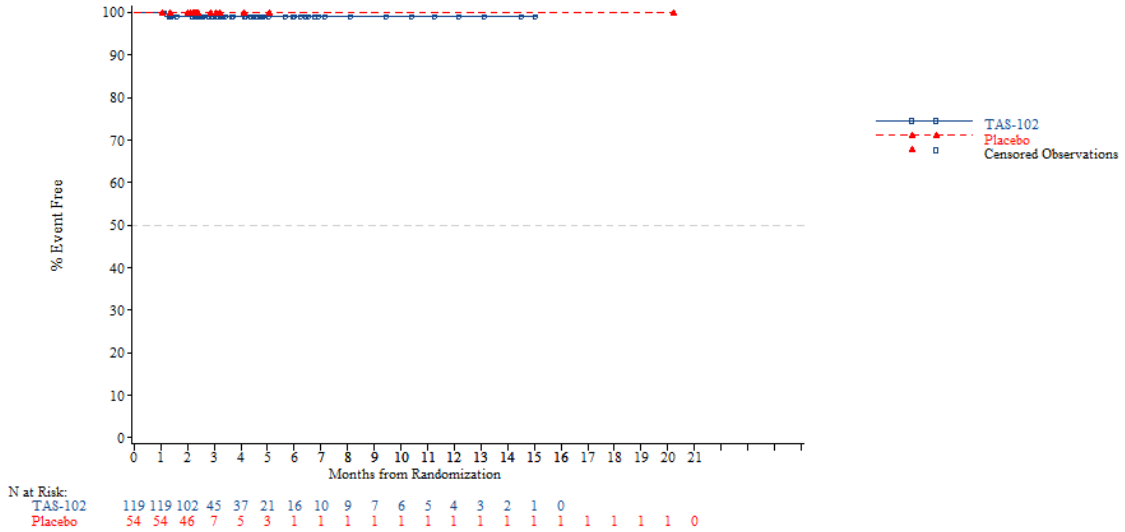


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

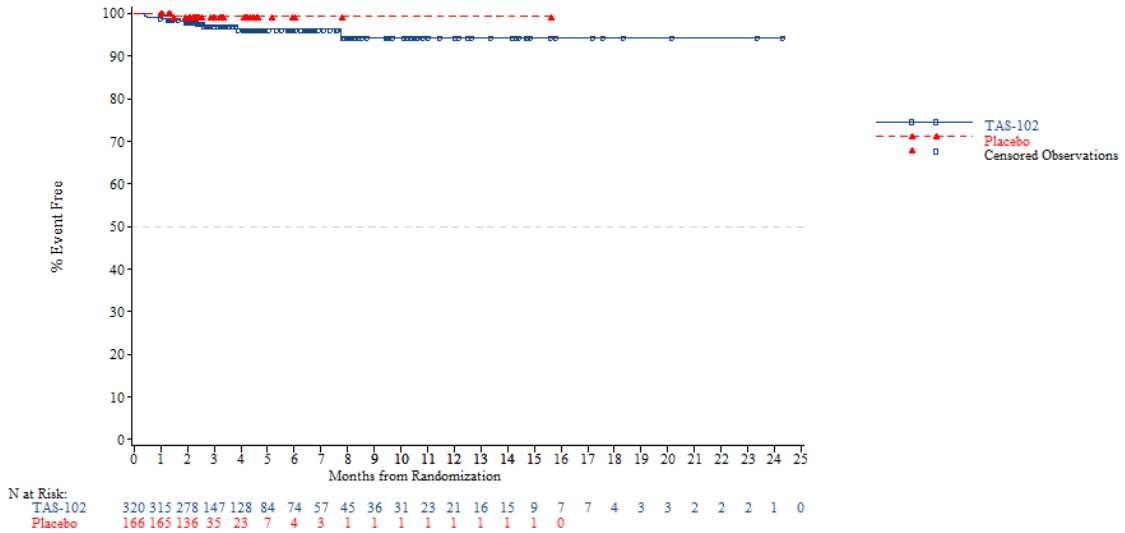
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

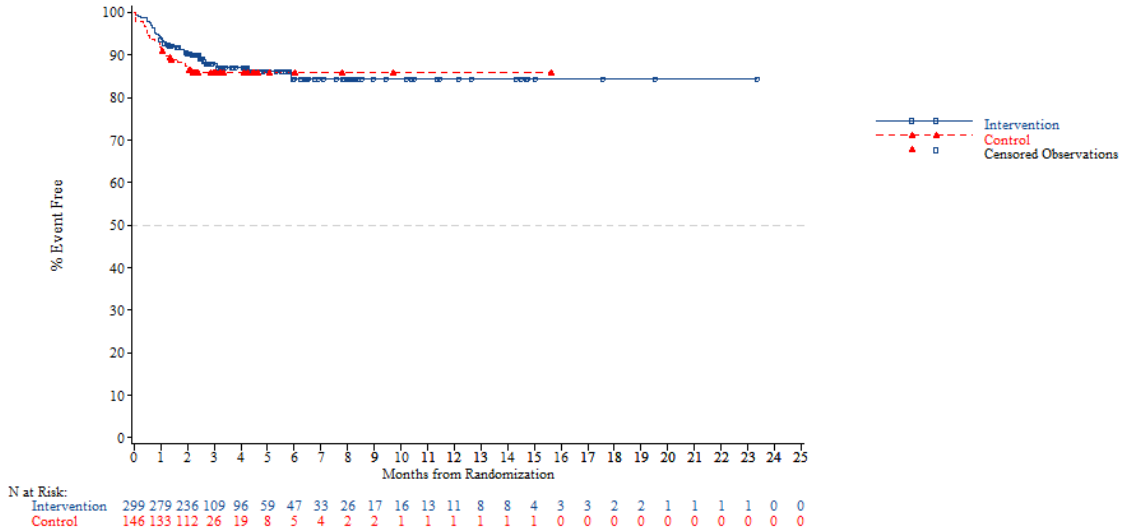


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

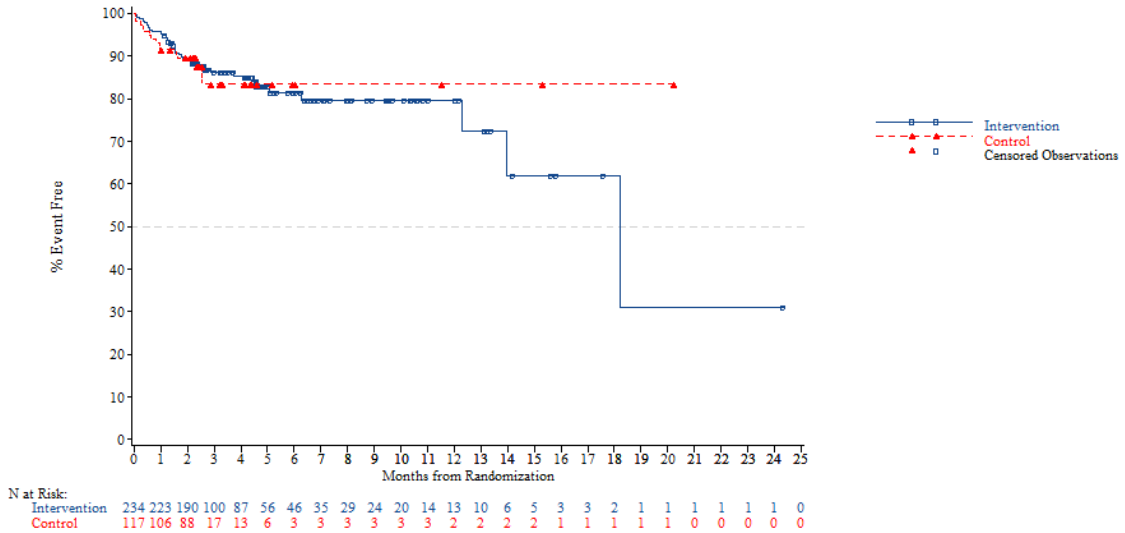
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

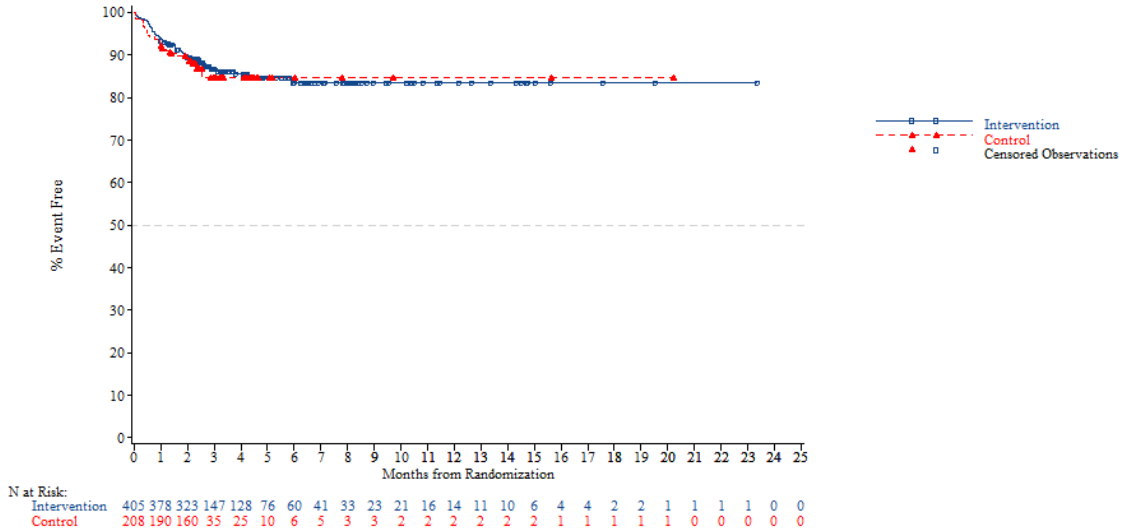


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

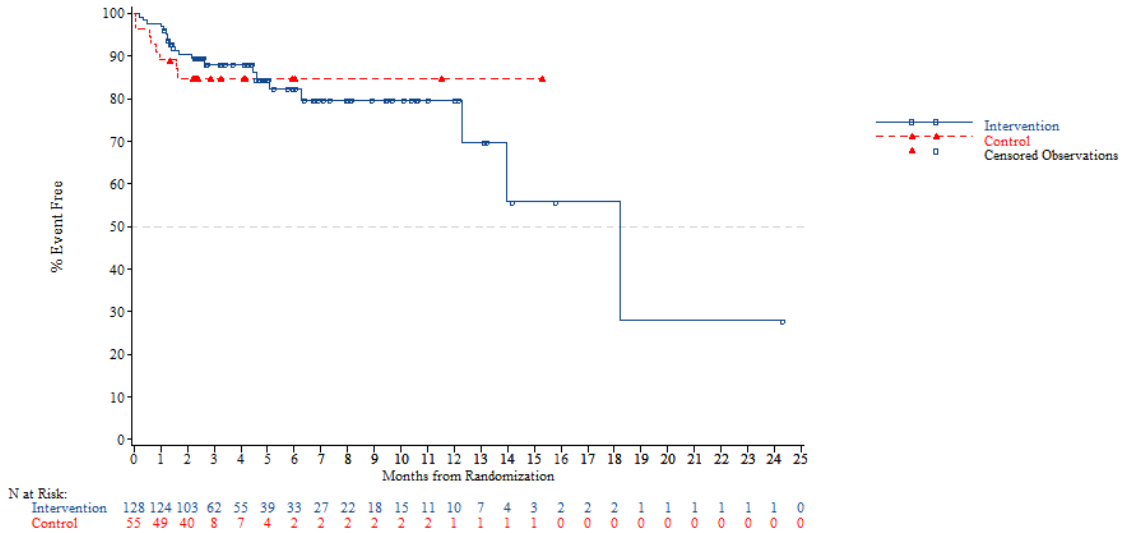
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

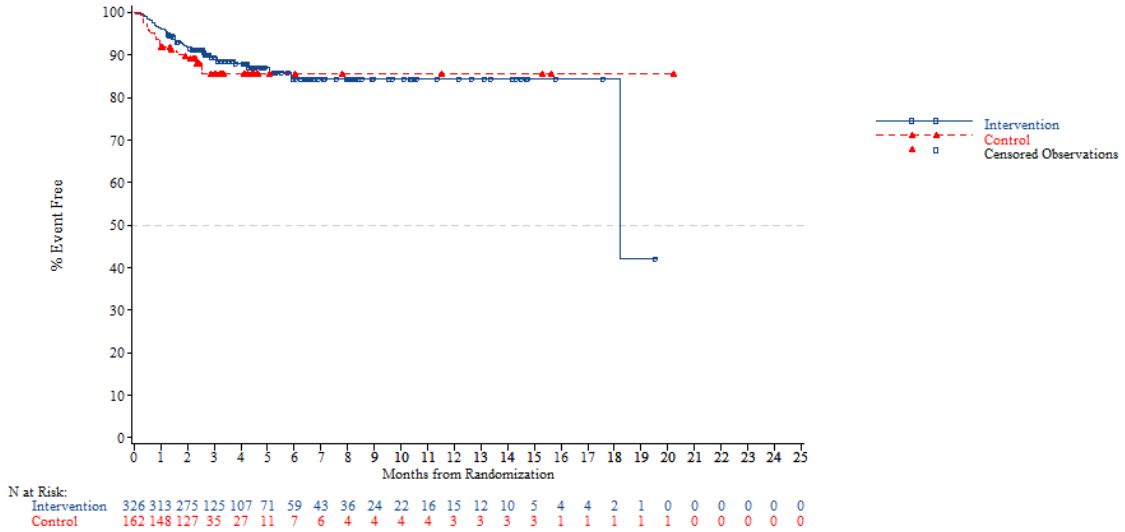


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

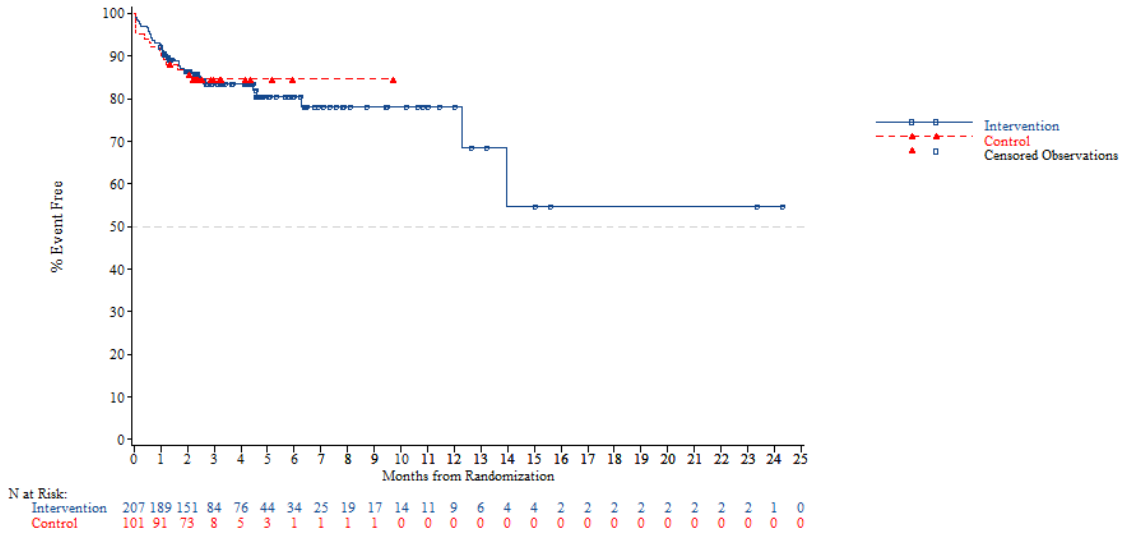
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

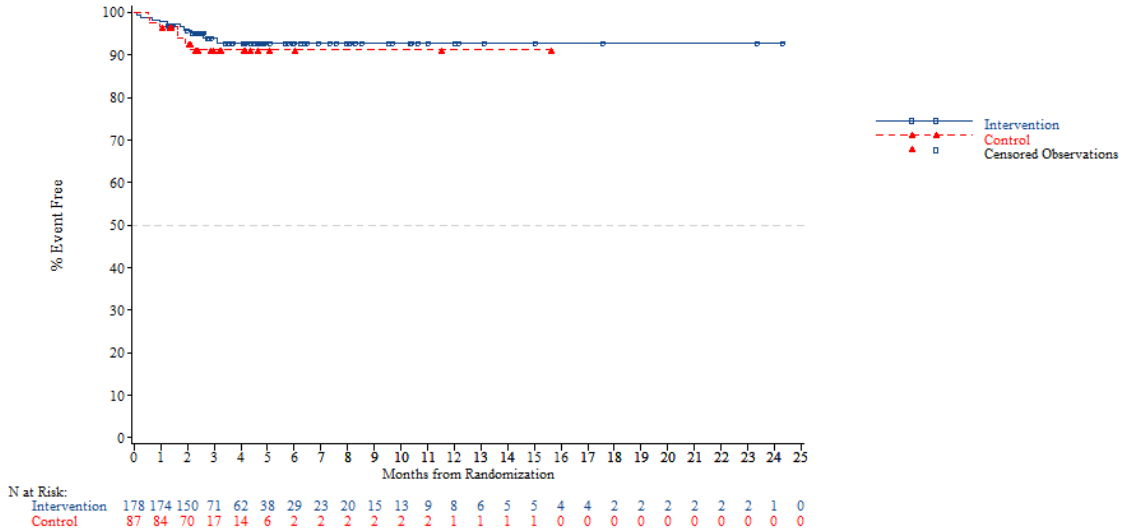


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

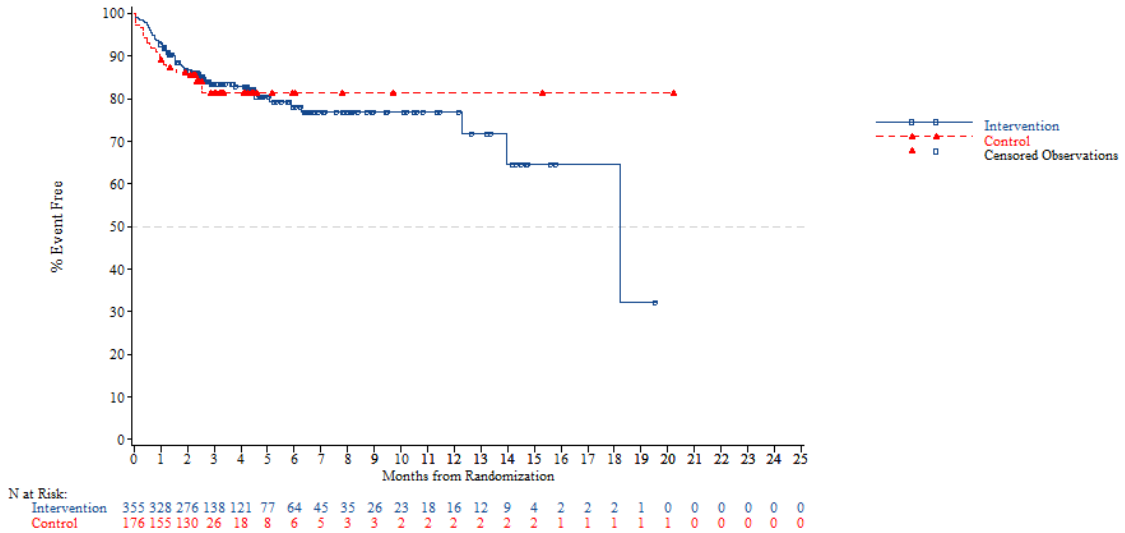
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

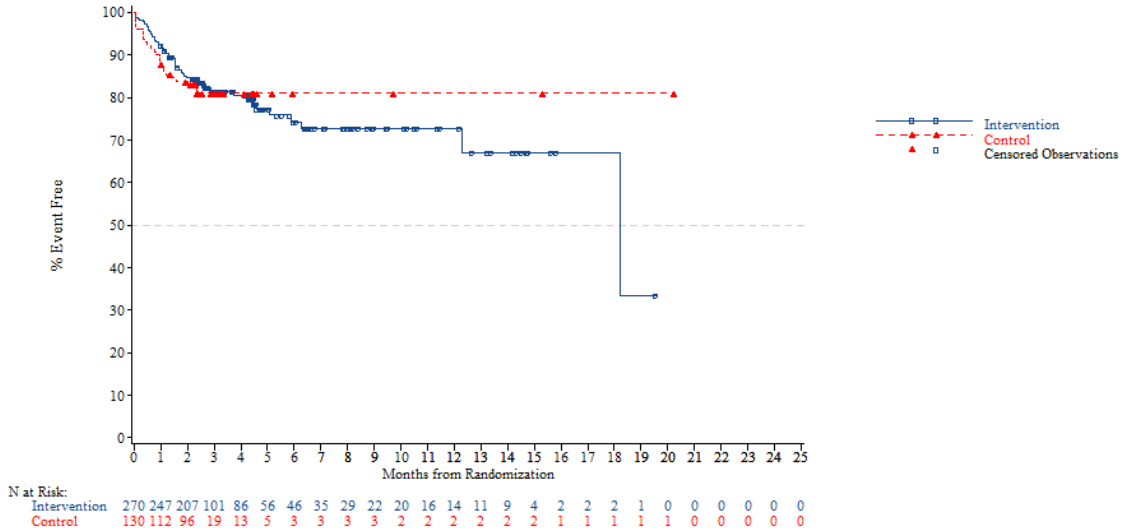


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

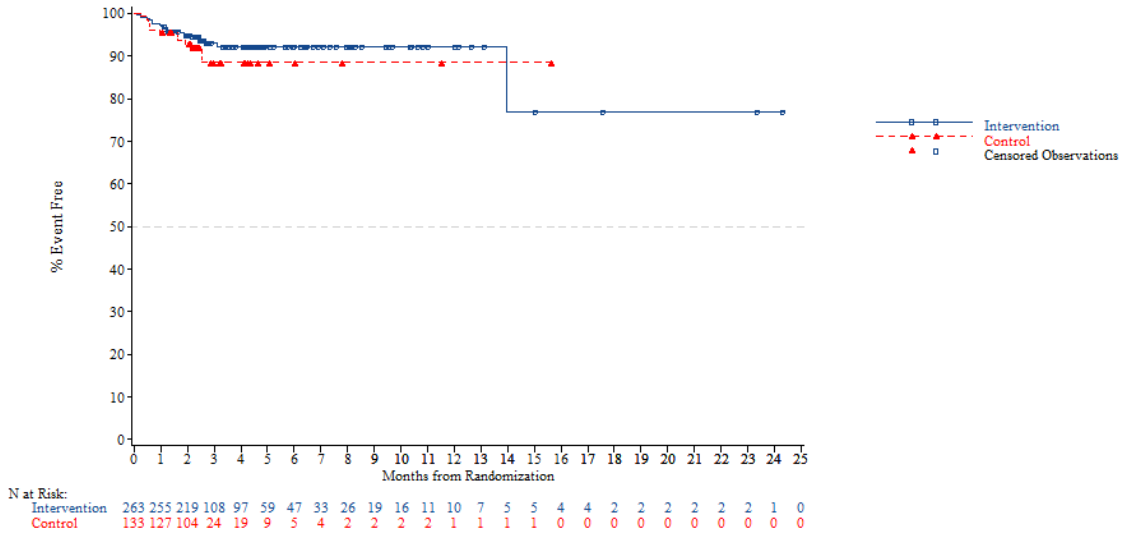
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

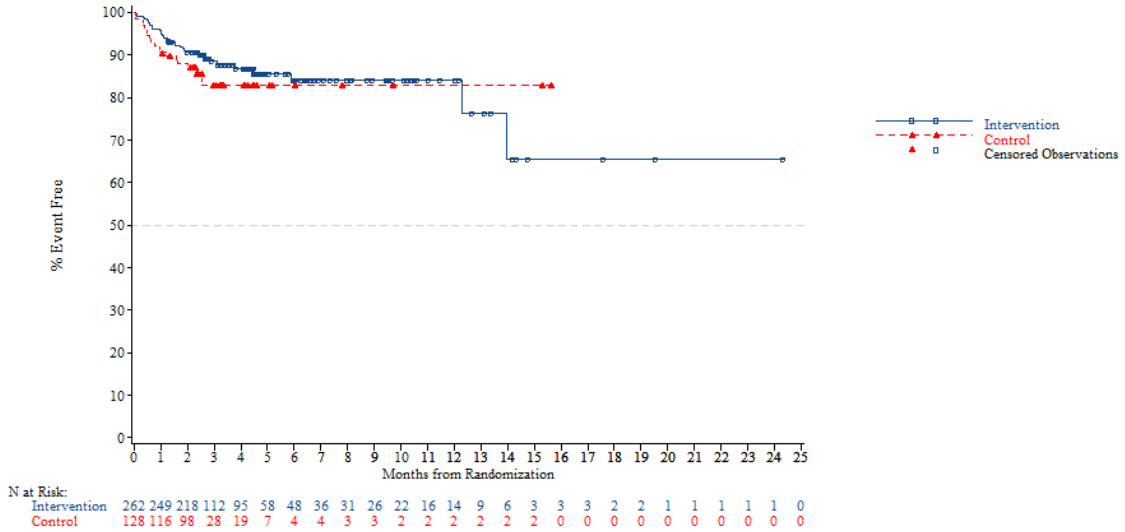


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

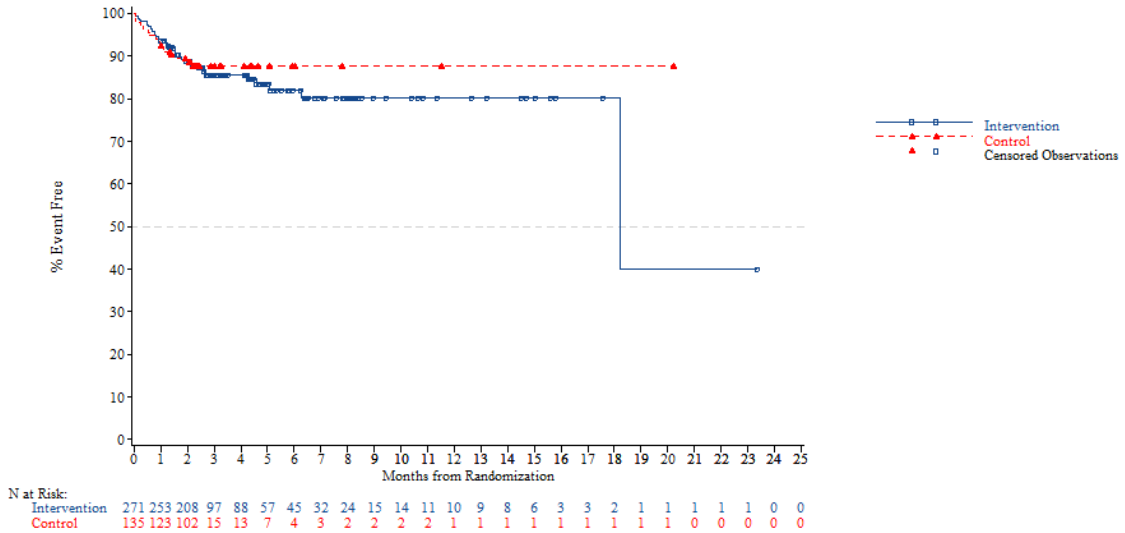
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

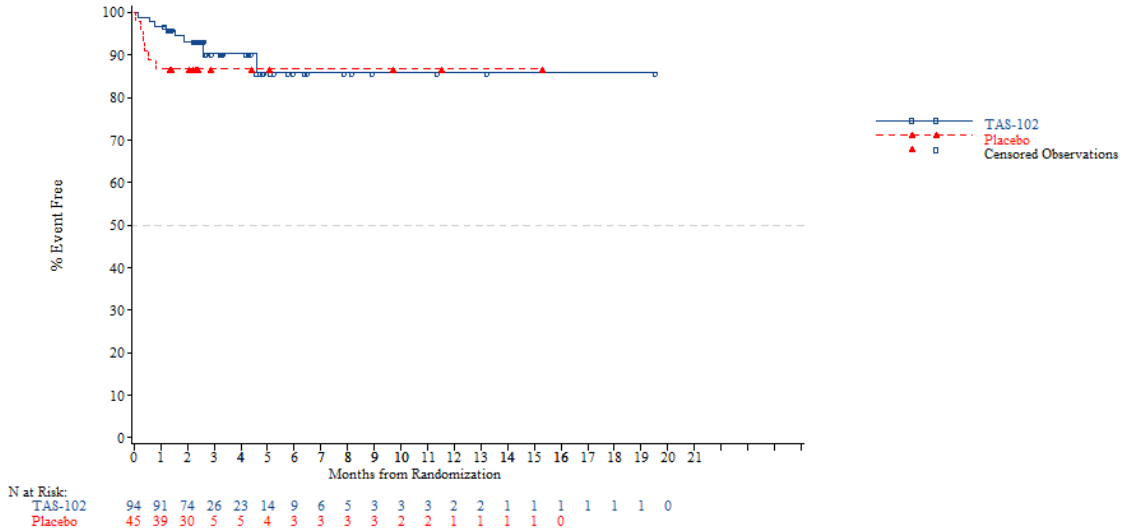


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

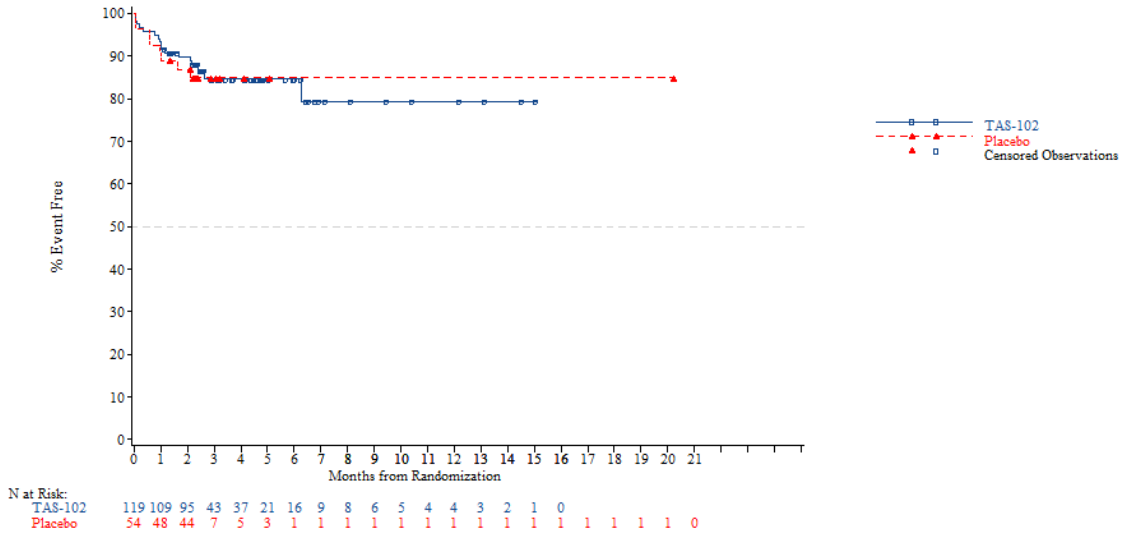
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

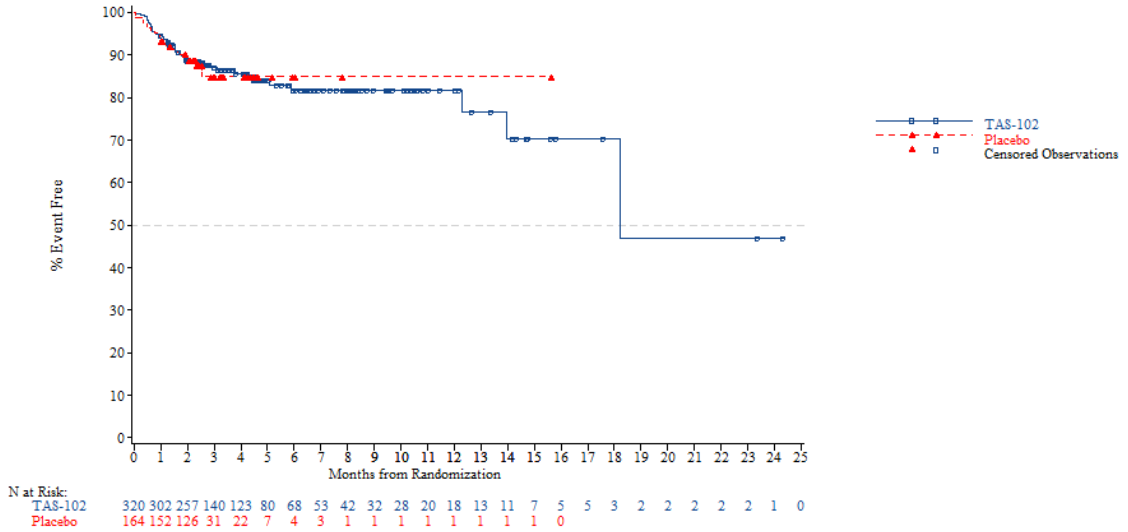


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

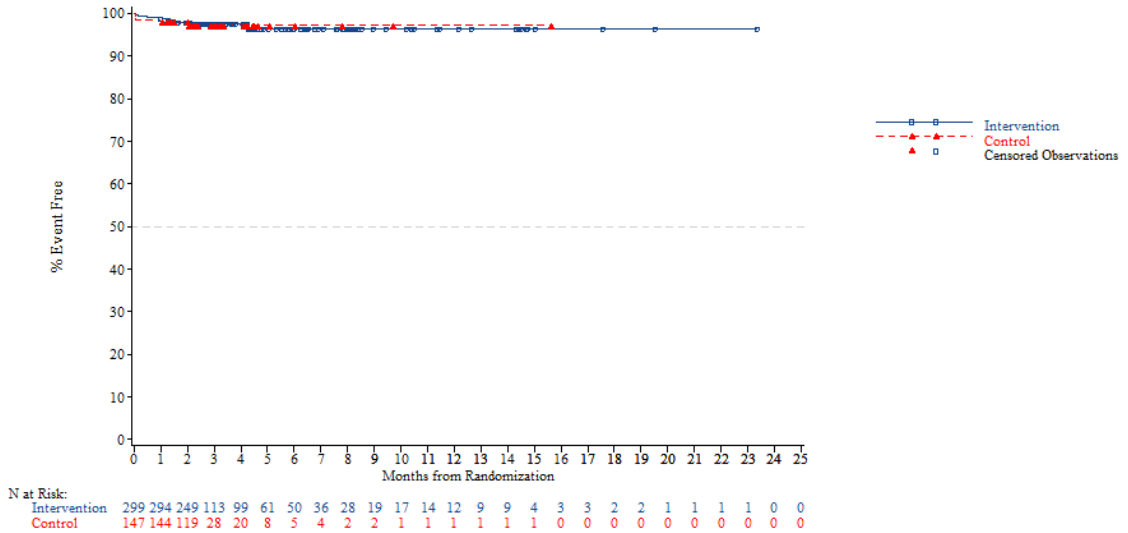
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

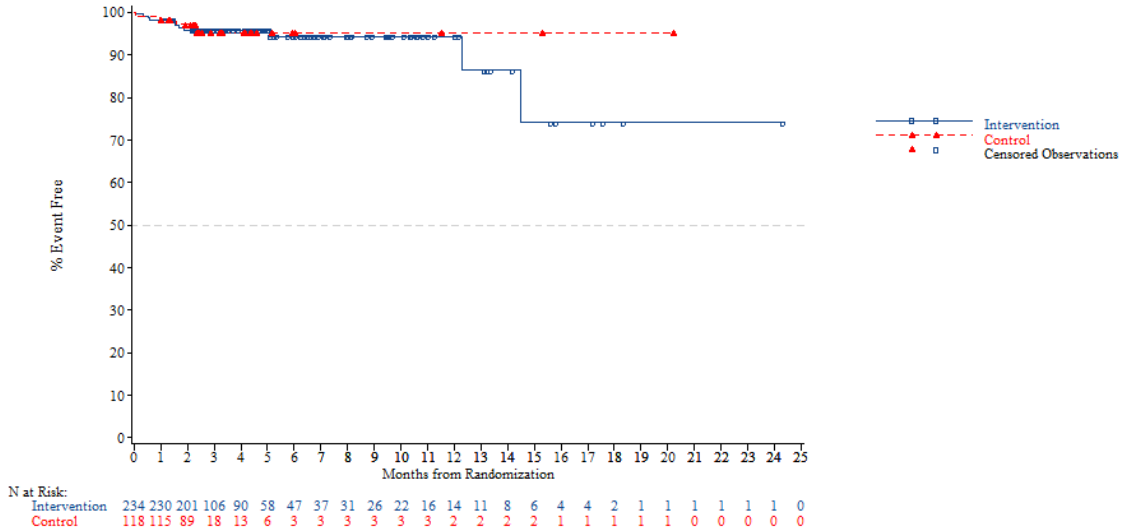


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

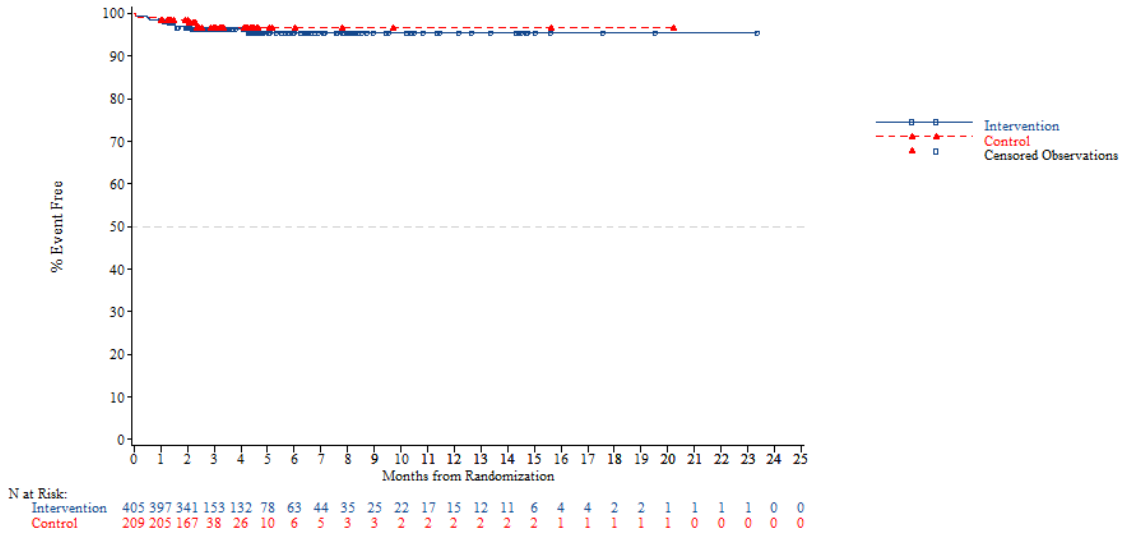
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

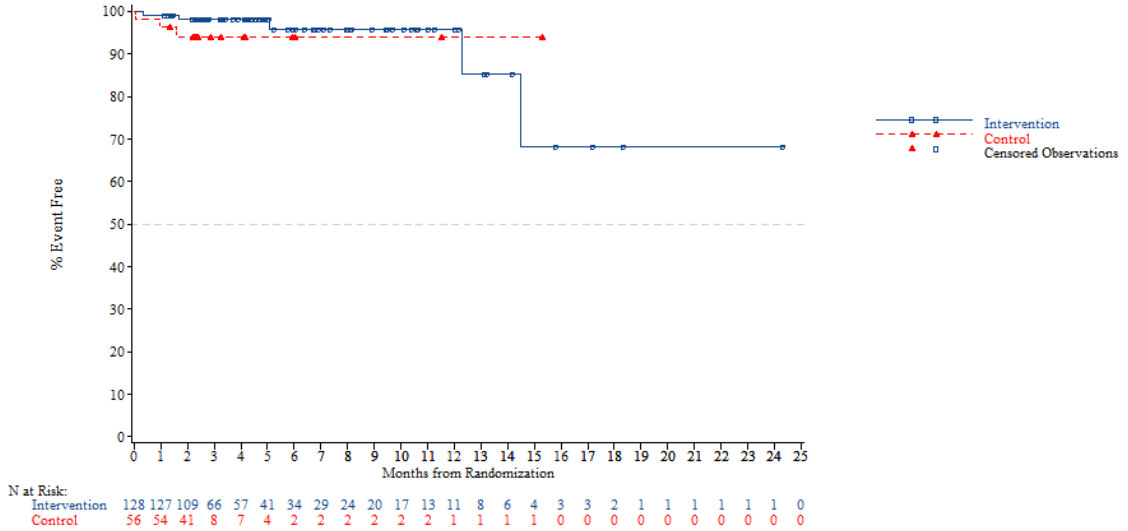


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Age: >=70 years



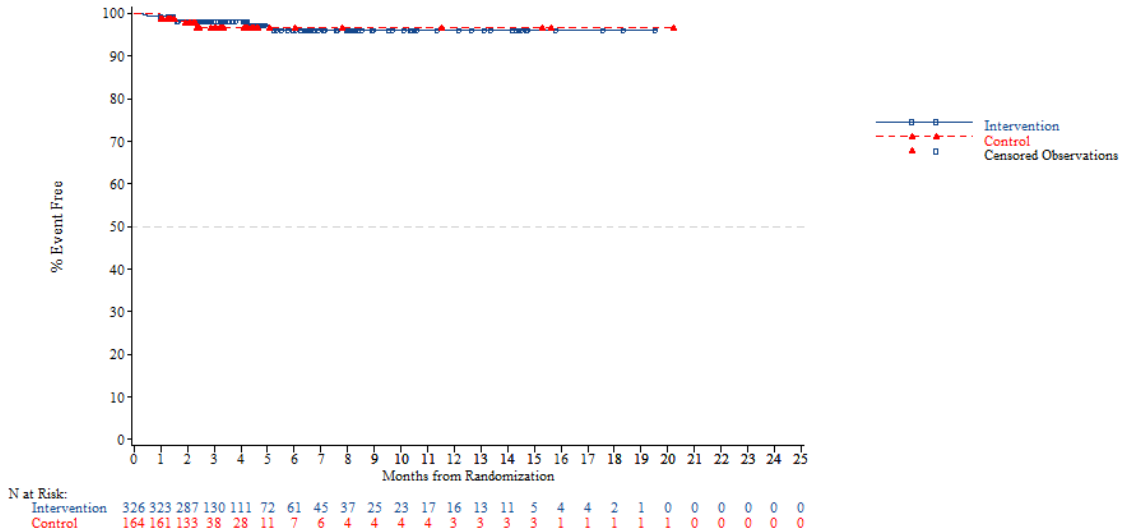

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 128 | 127 | 109 | 66 | 57 | 41 | 34 | 29 | 24 | 20 | 17 | 13 | 11 | 8 | 6 | 4 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 56 | 54 | 41 | 8 | 7 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Gender: Male

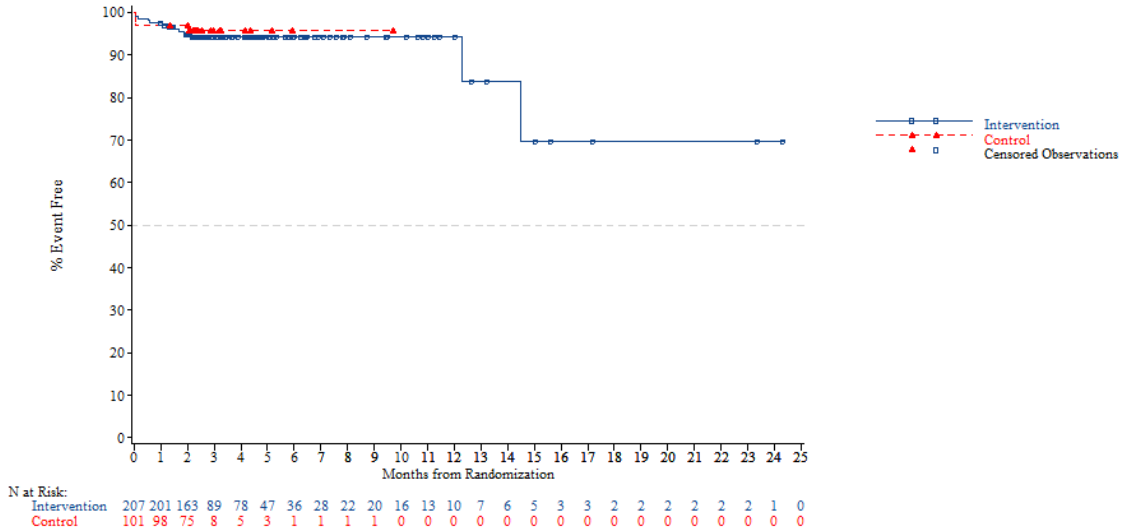



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 323 | 287 | 130 | 111 | 72 | 61 | 45 | 37 | 25 | 23 | 17 | 16 | 13 | 11 | 5 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 161 | 133 | 38 | 28 | 11 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

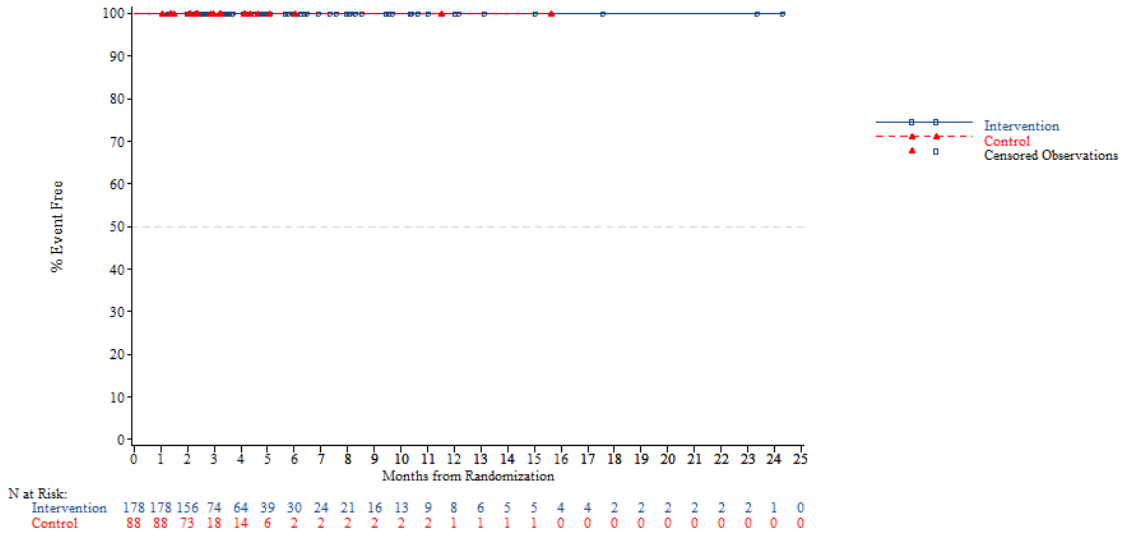
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

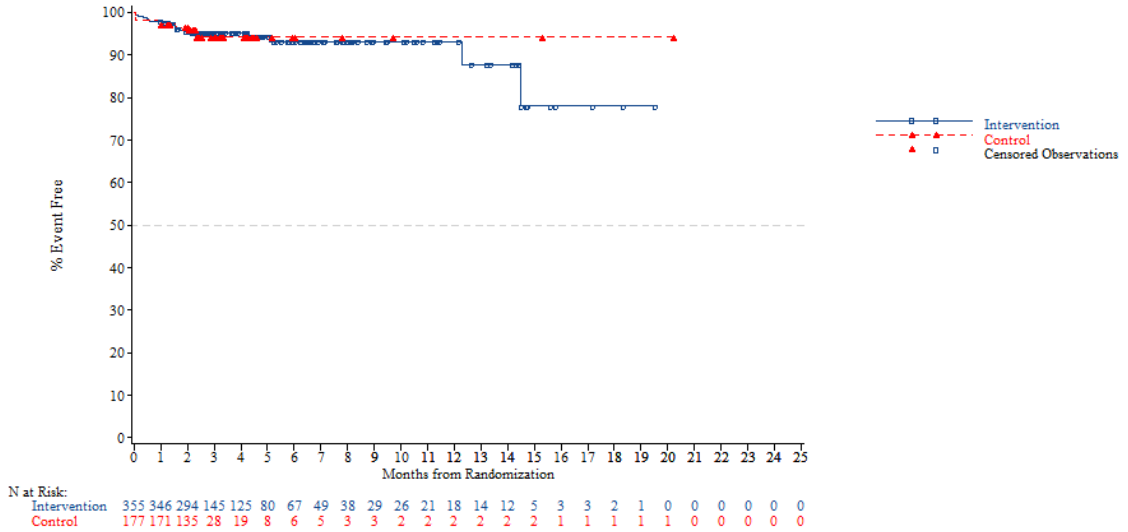


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

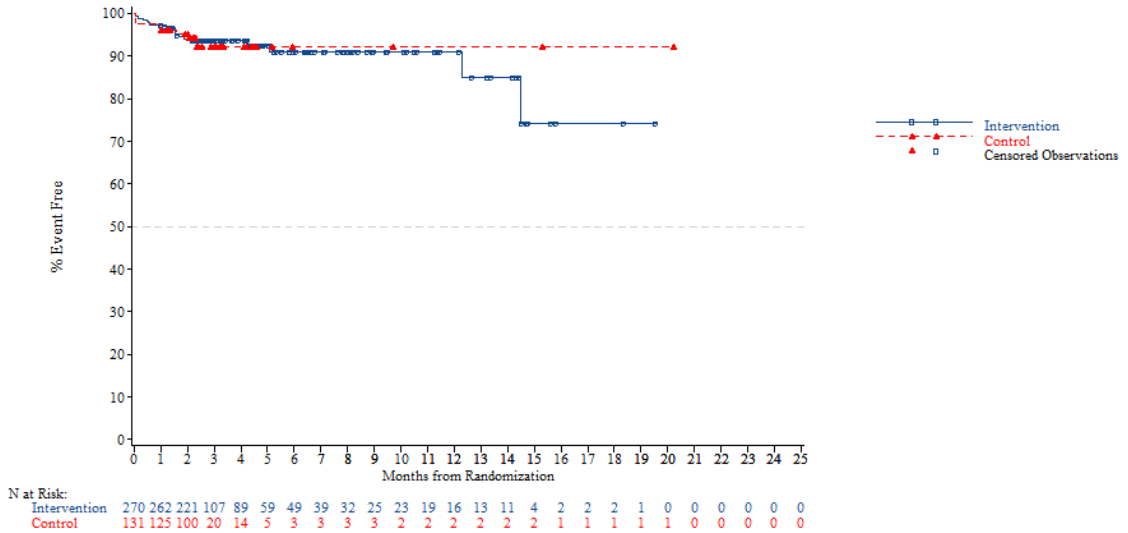
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

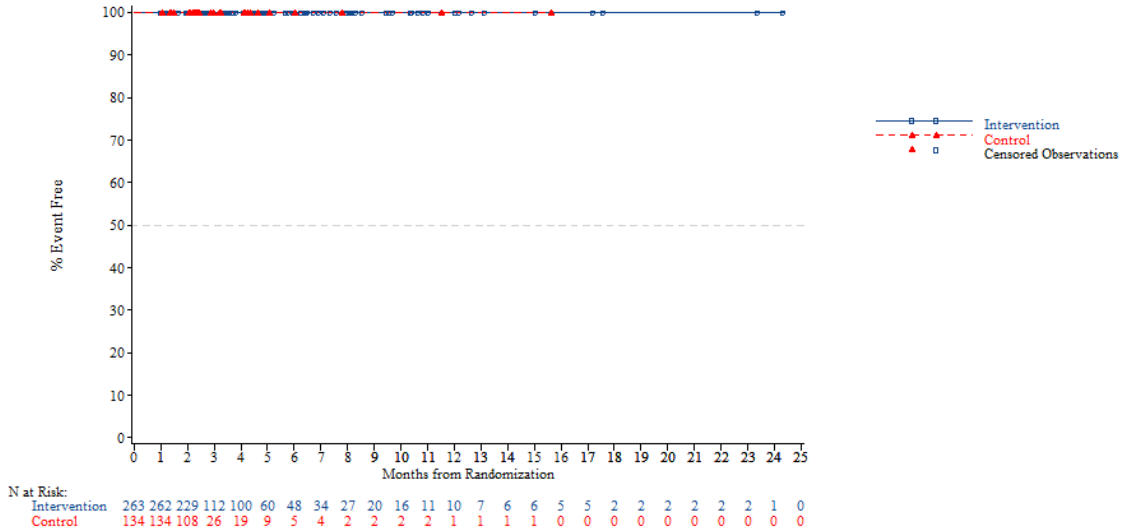


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

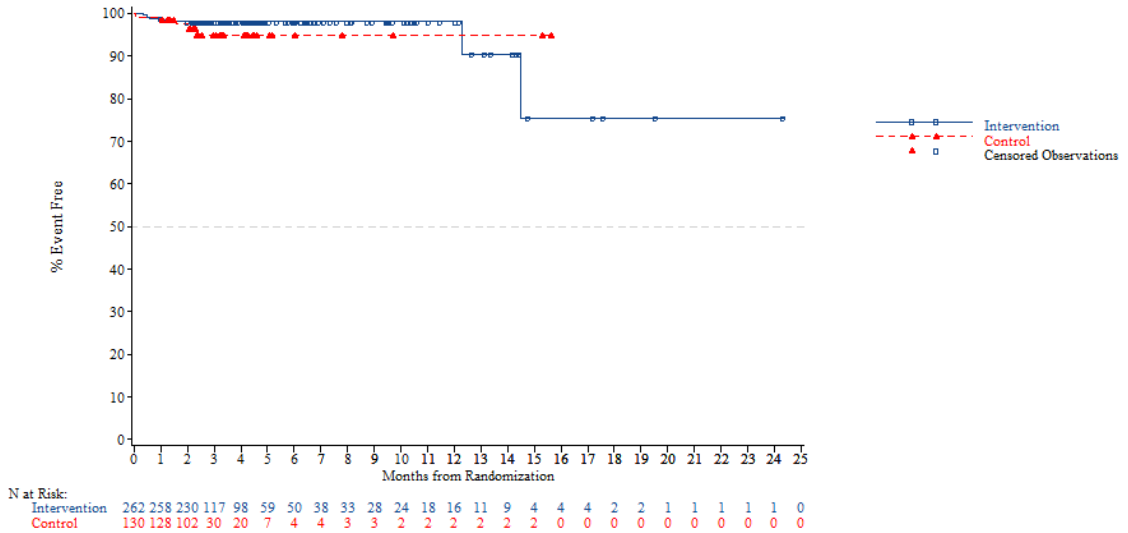
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

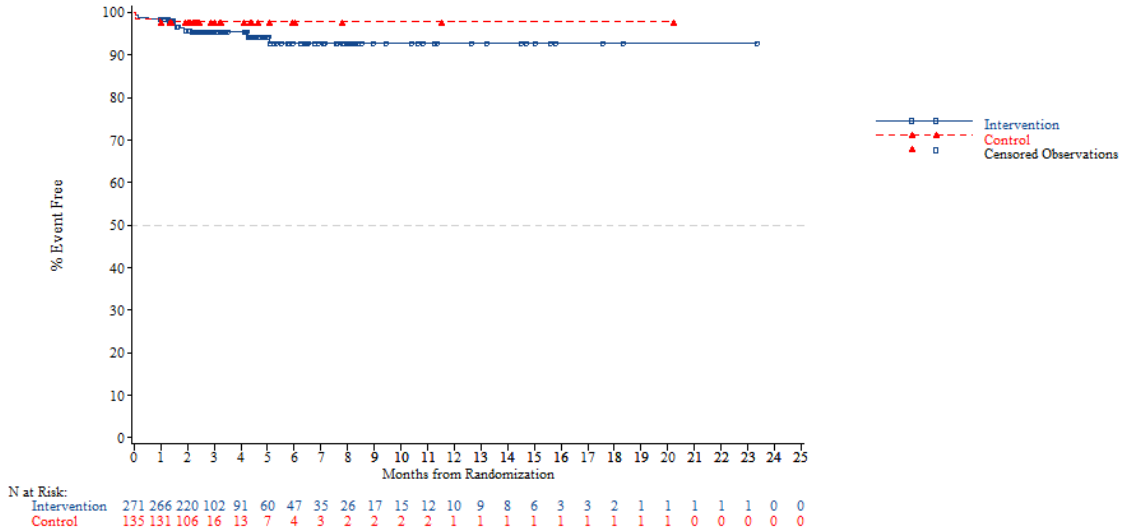


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

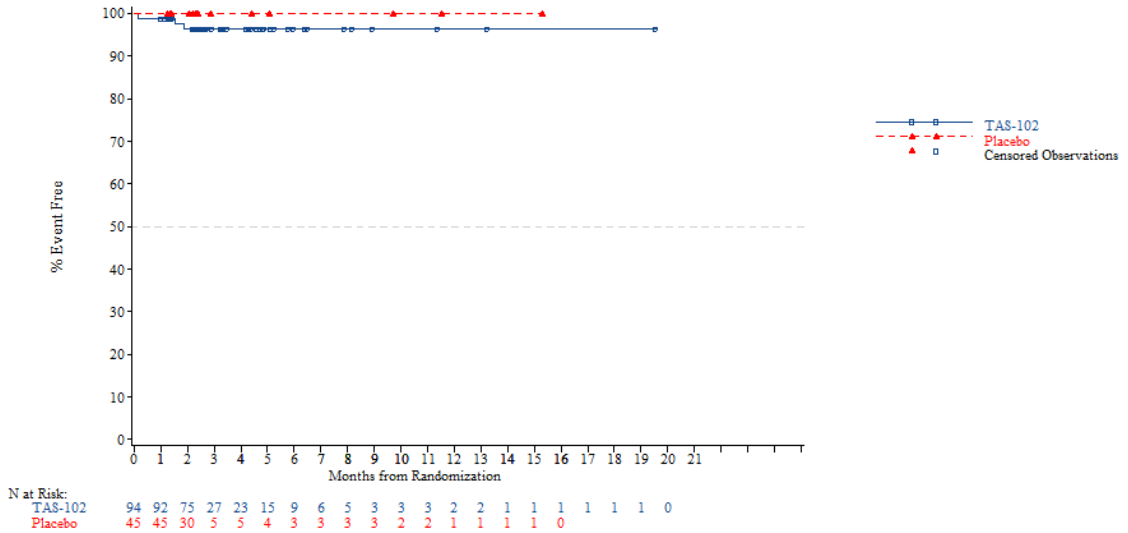
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

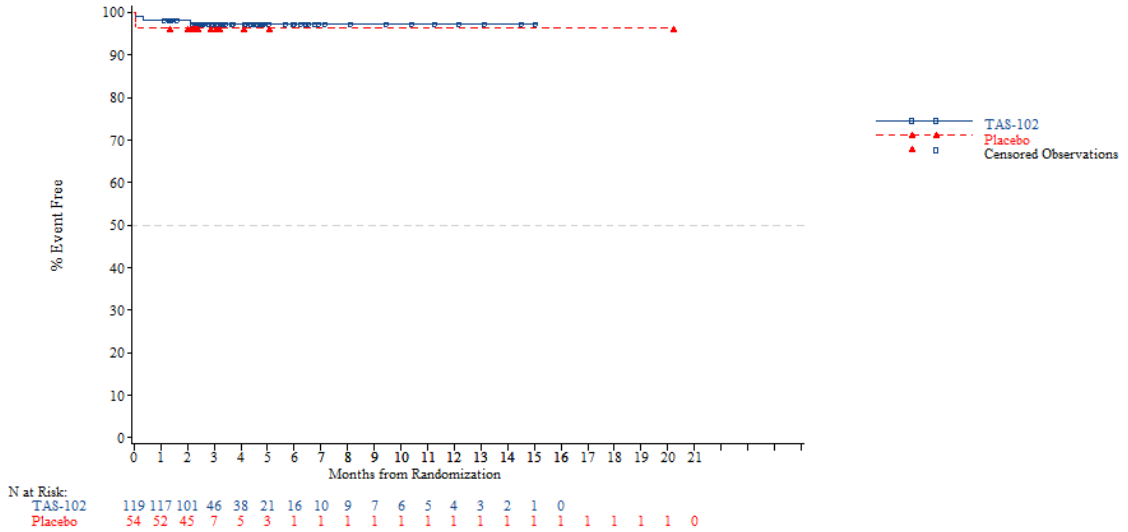


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

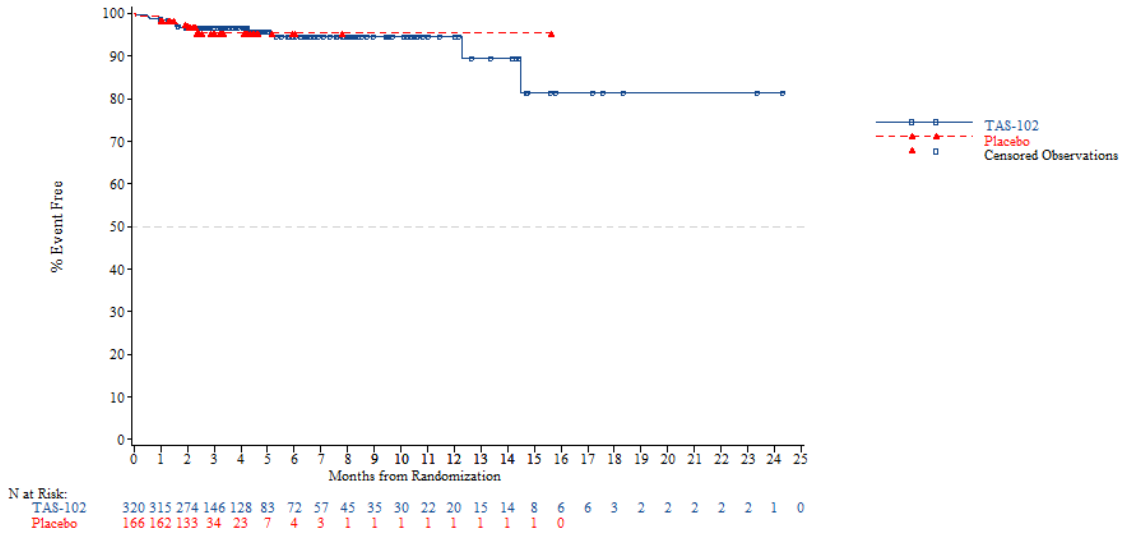
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

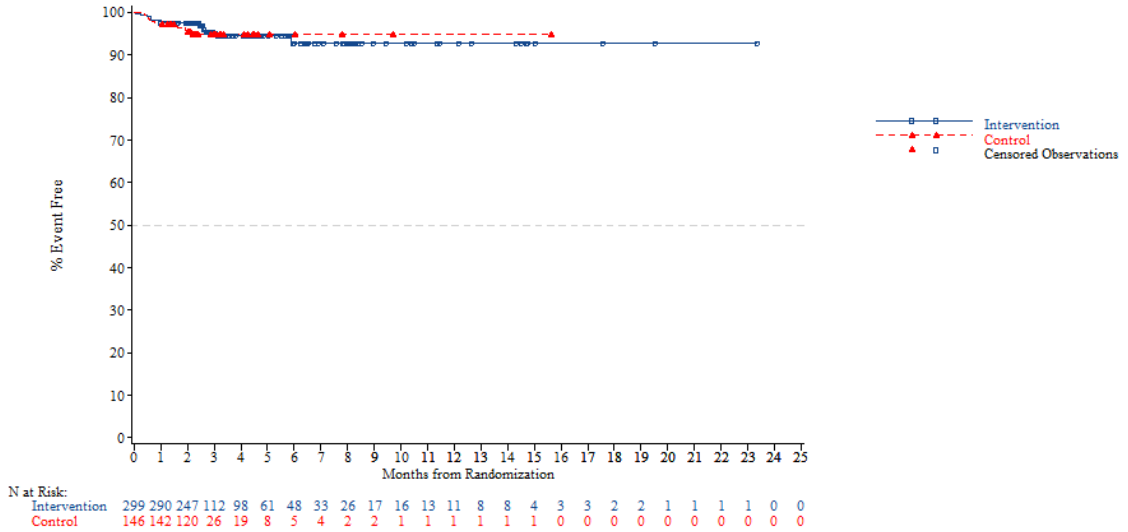


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

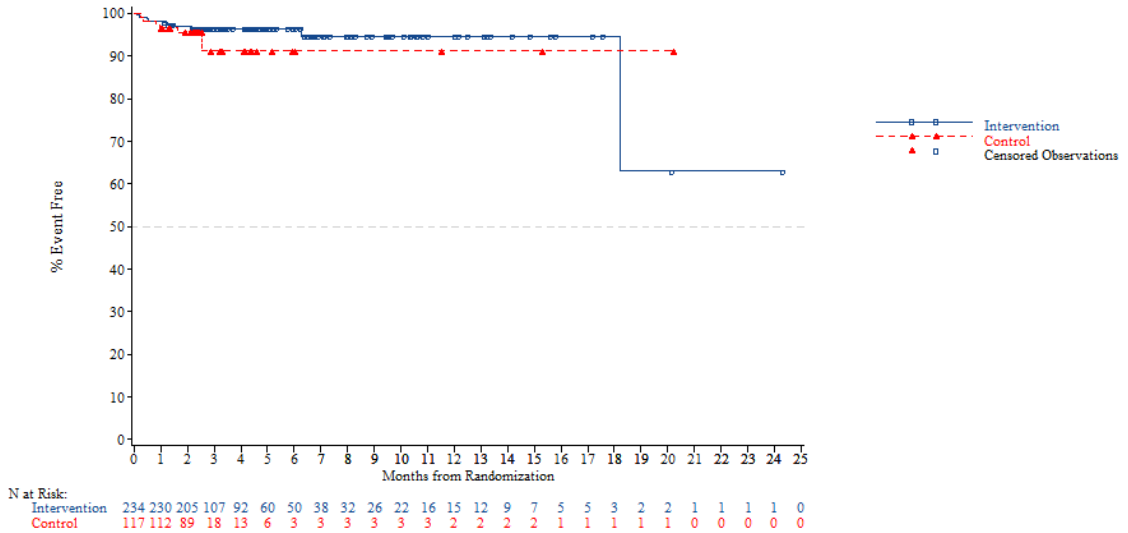
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

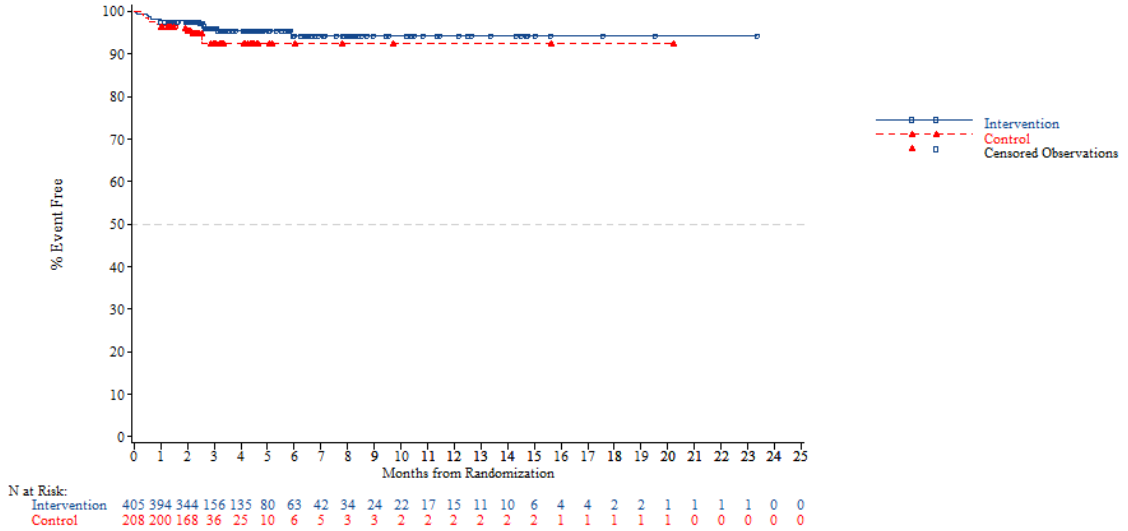


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

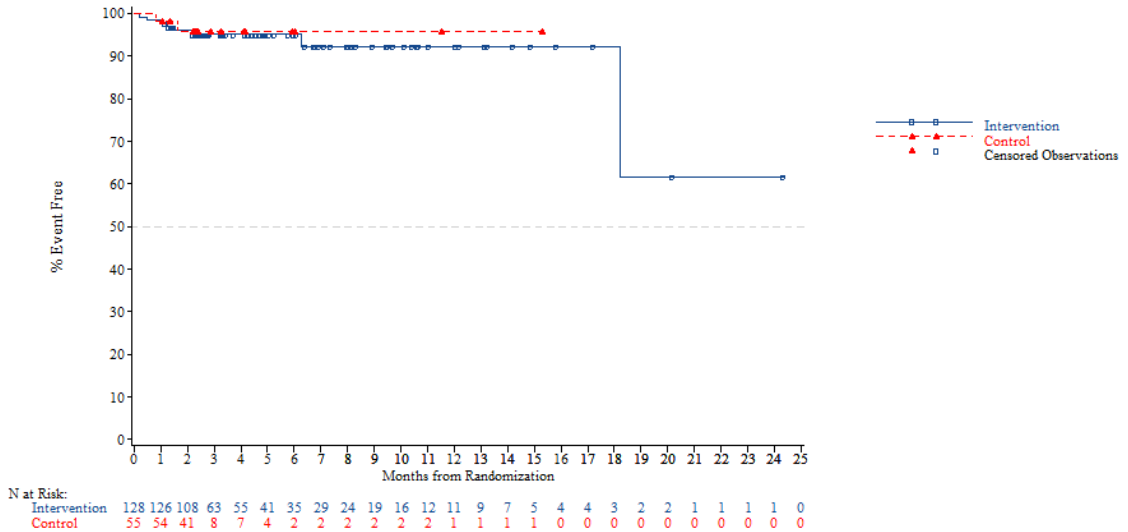
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

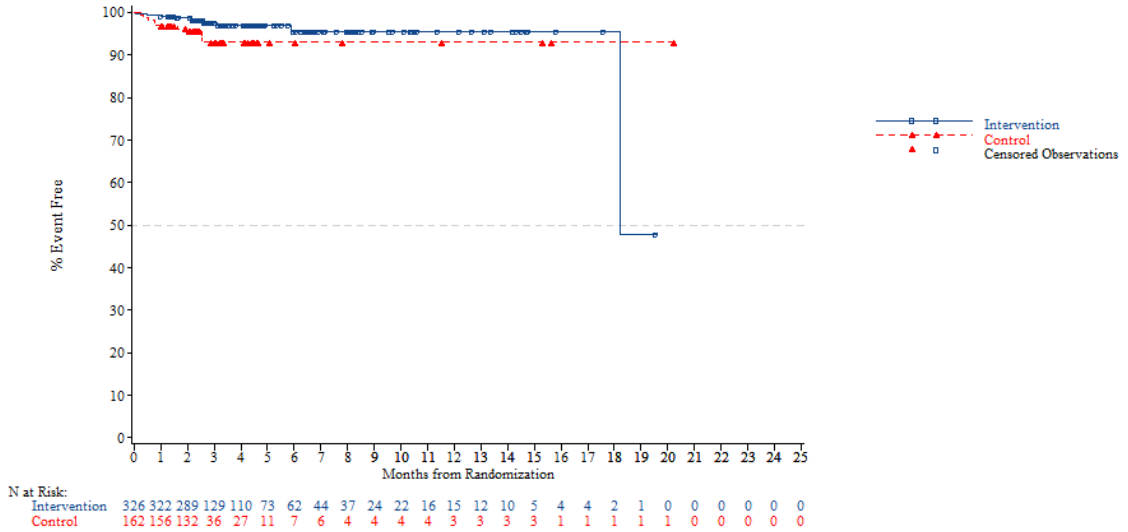


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

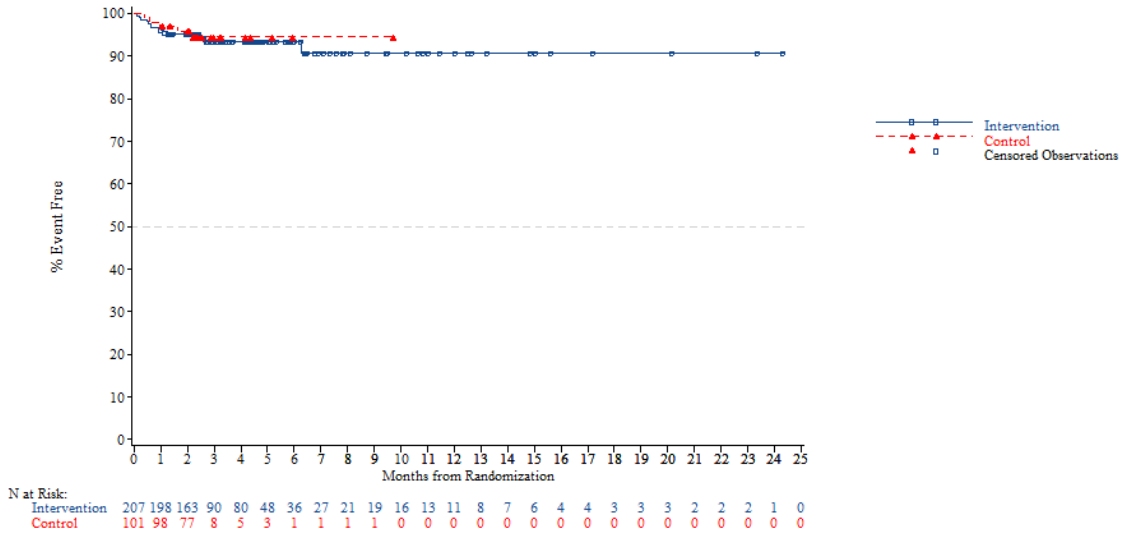
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

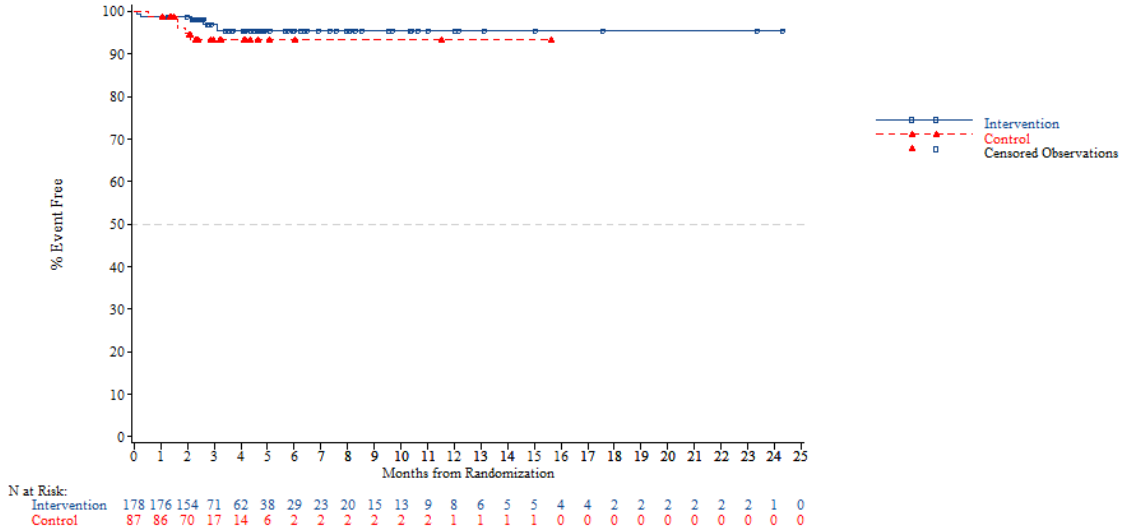


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

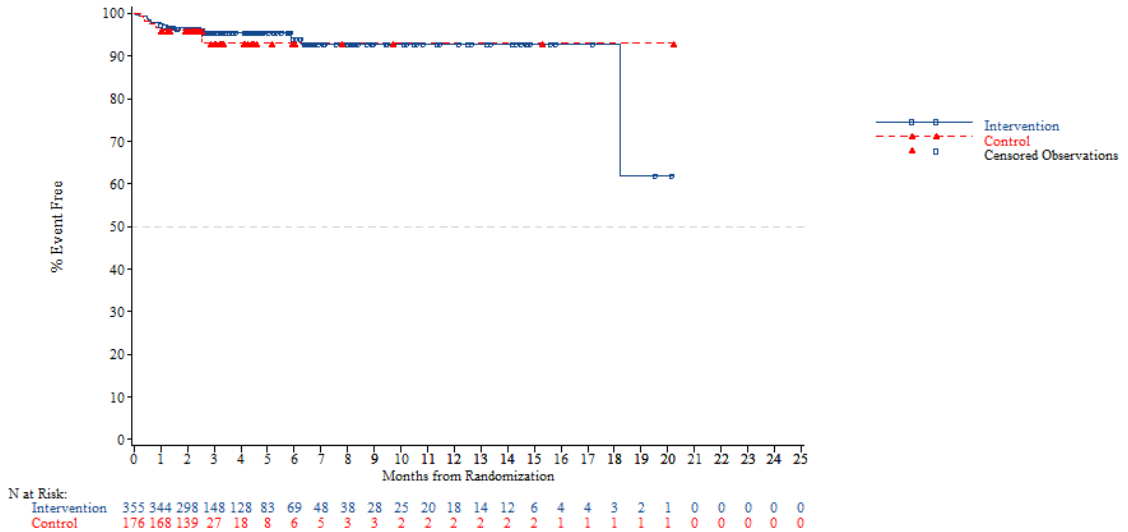
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

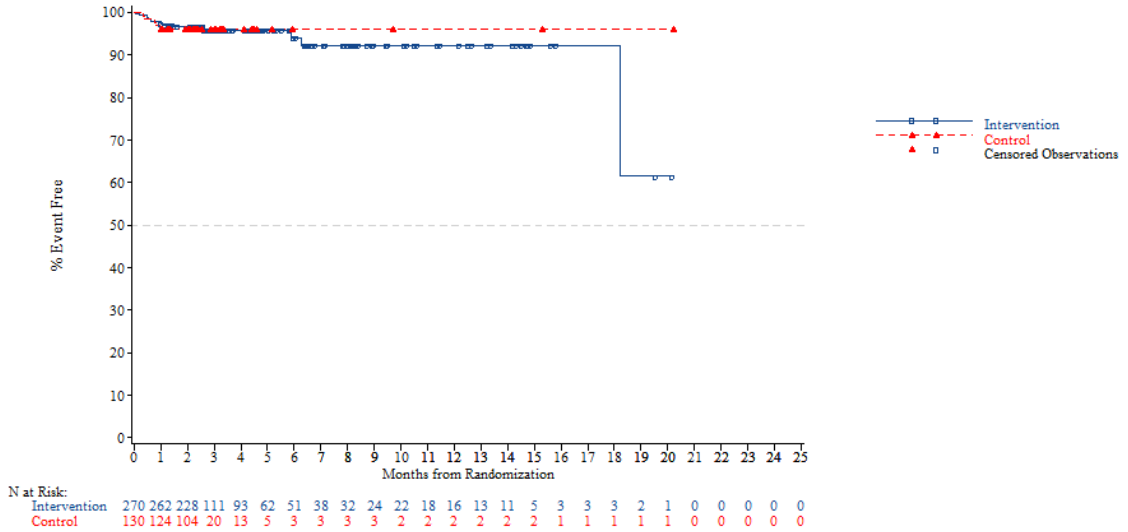


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

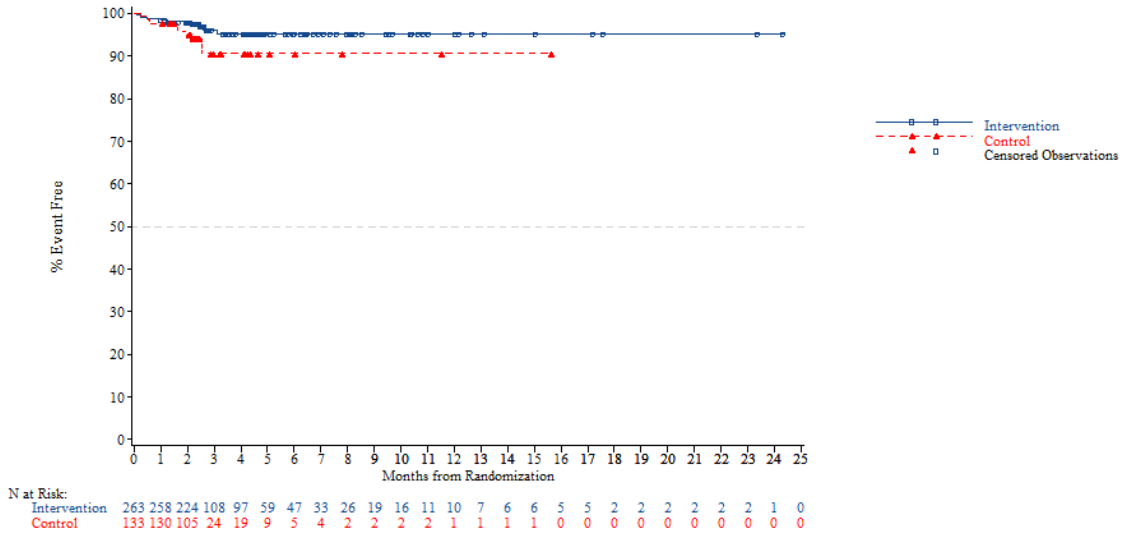
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

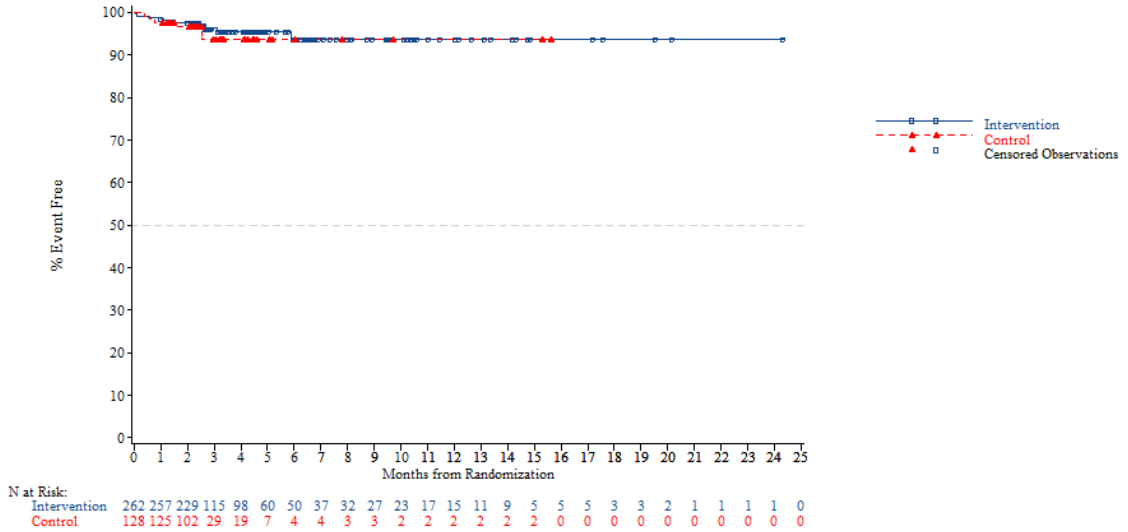


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

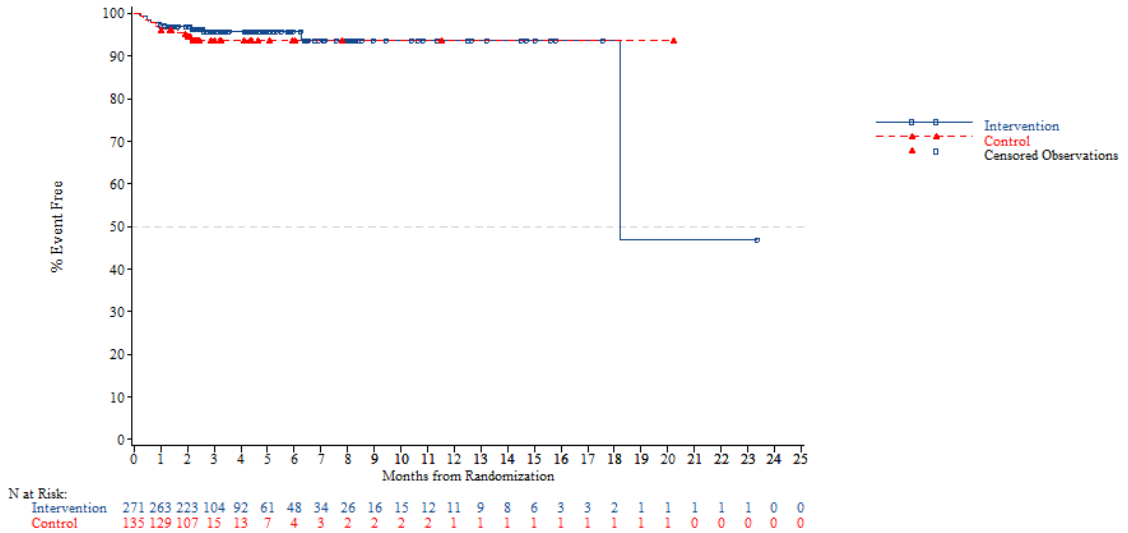
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

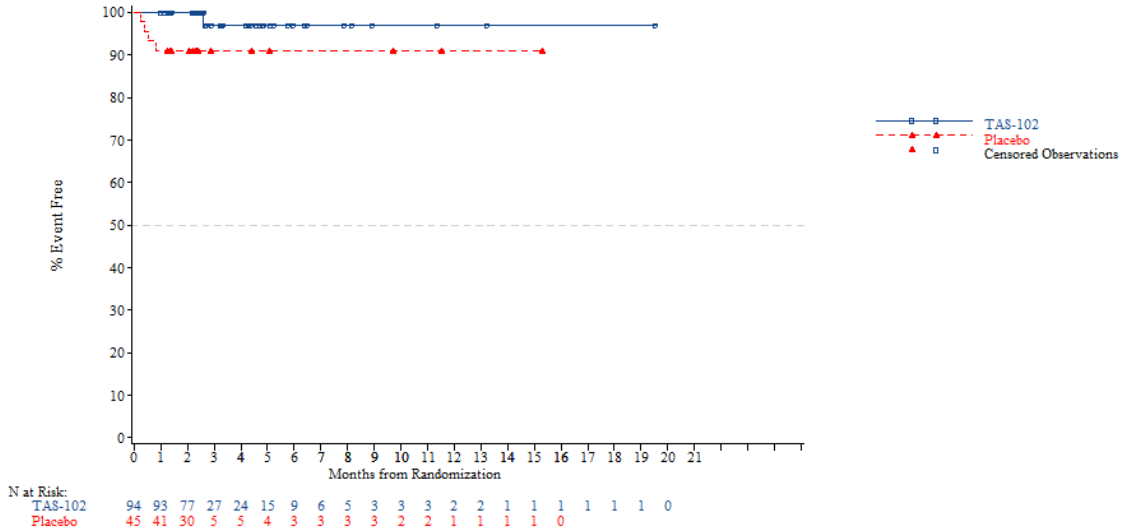


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

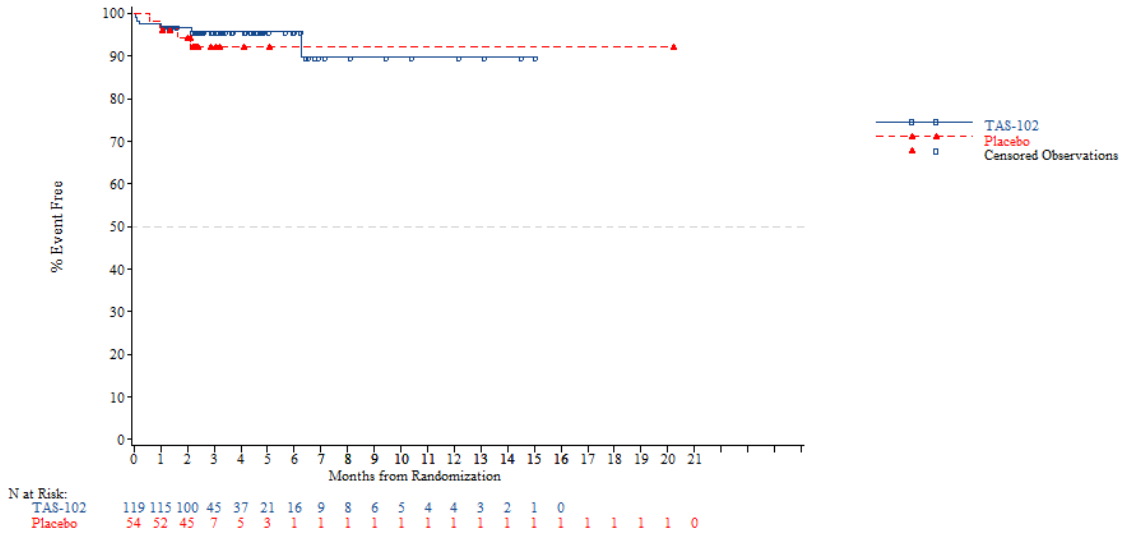
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

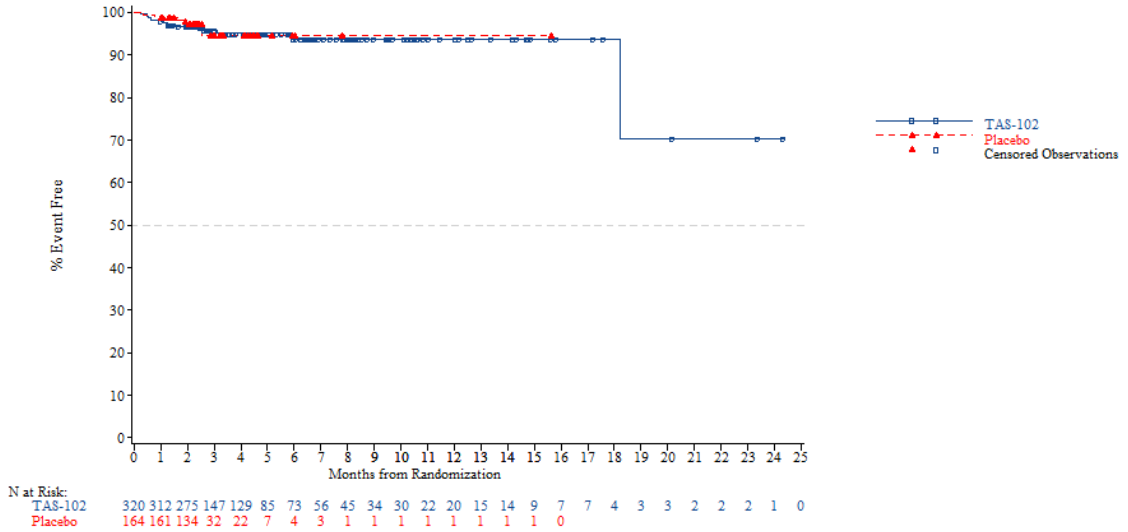


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

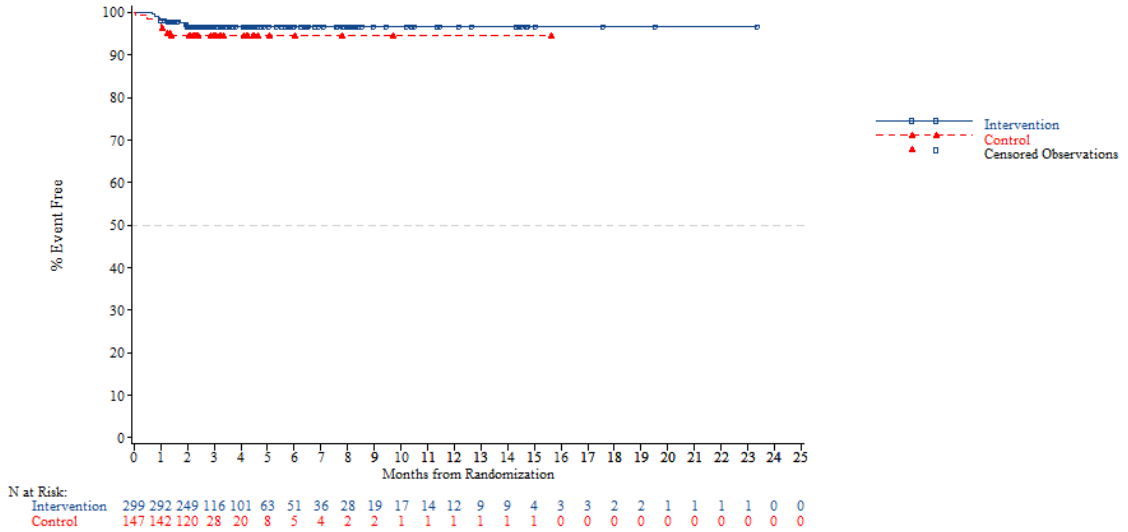
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

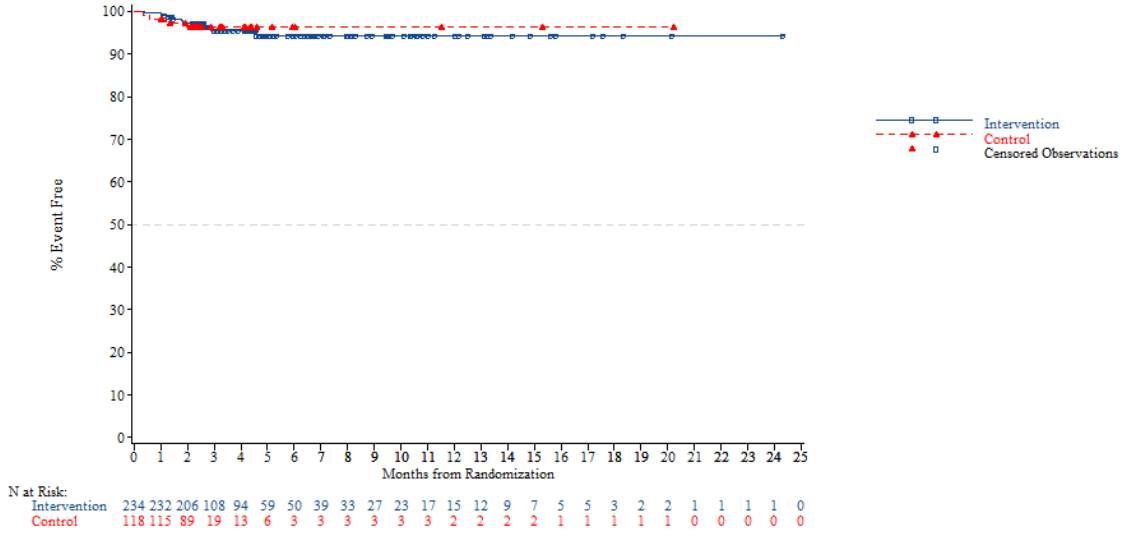


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

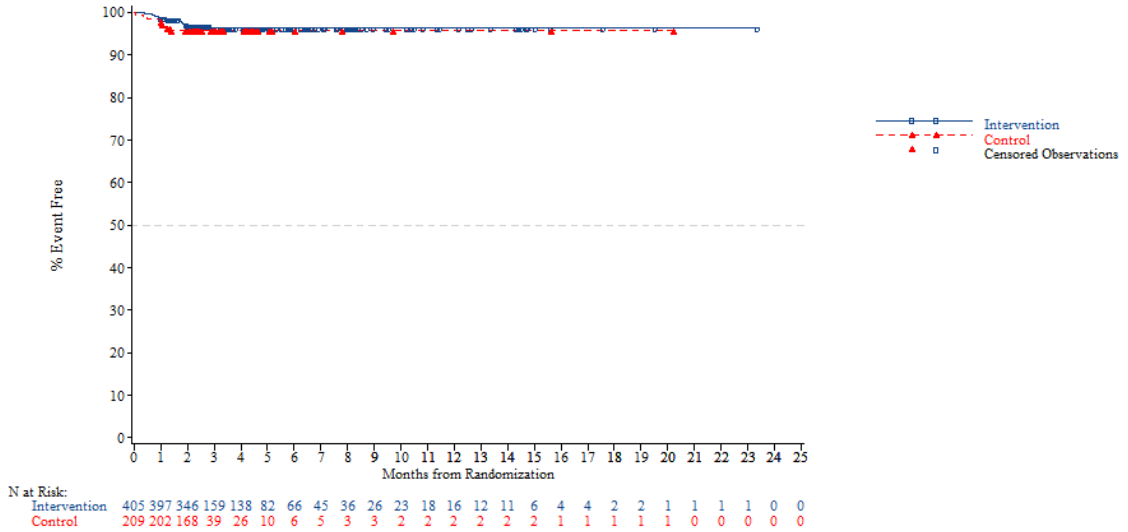
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

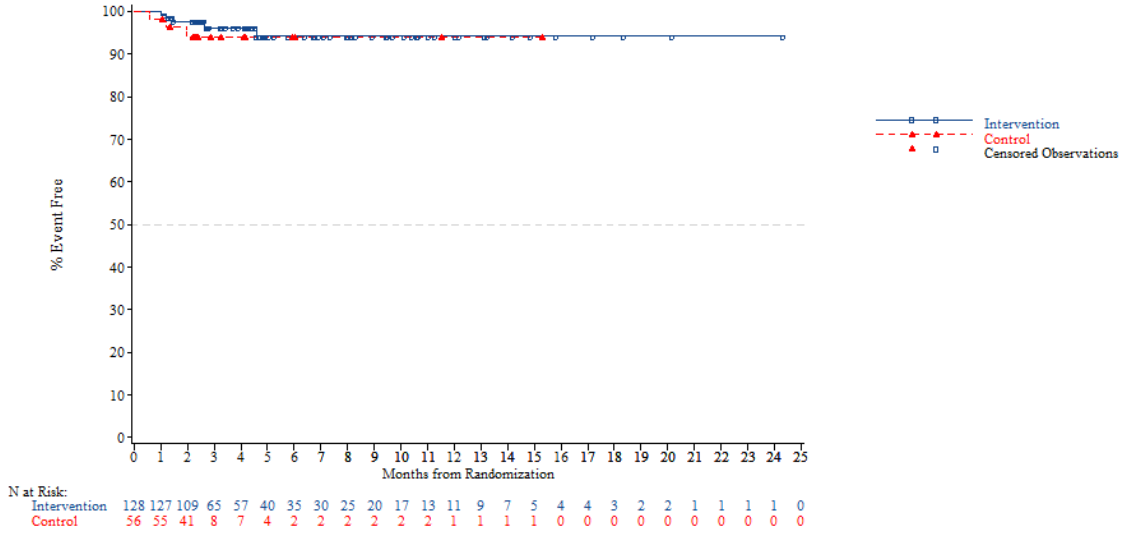


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

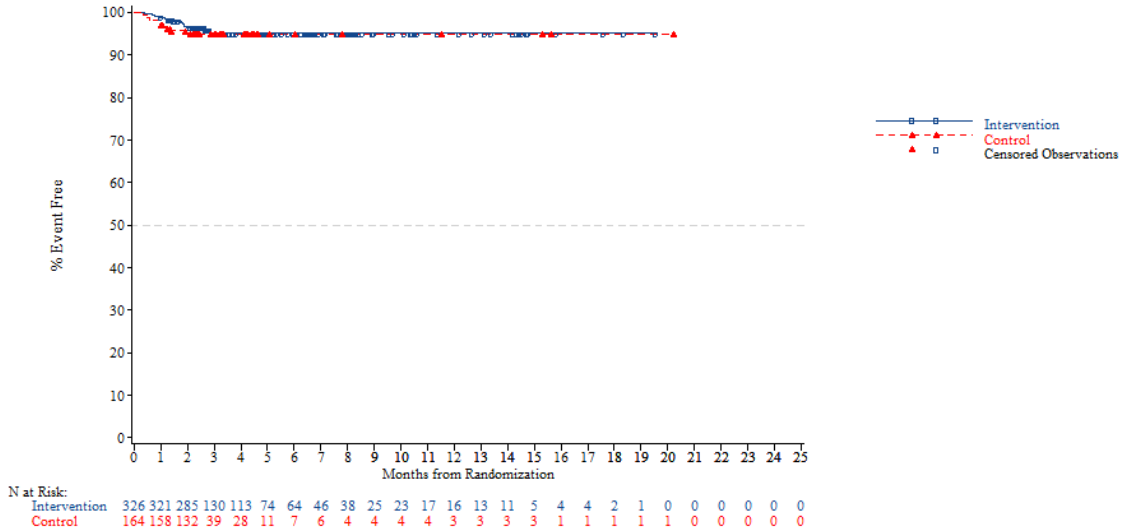
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

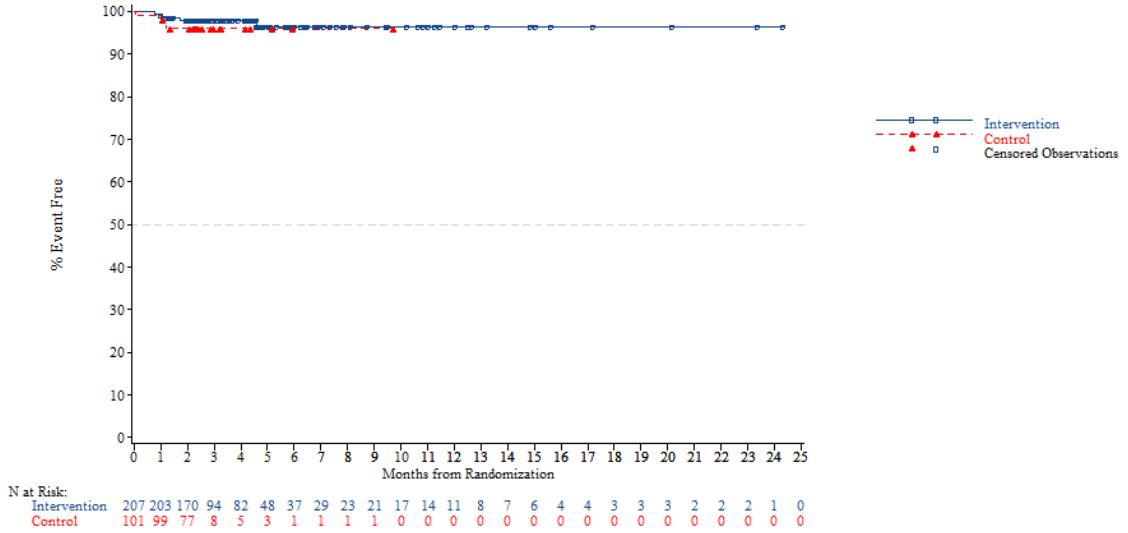


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

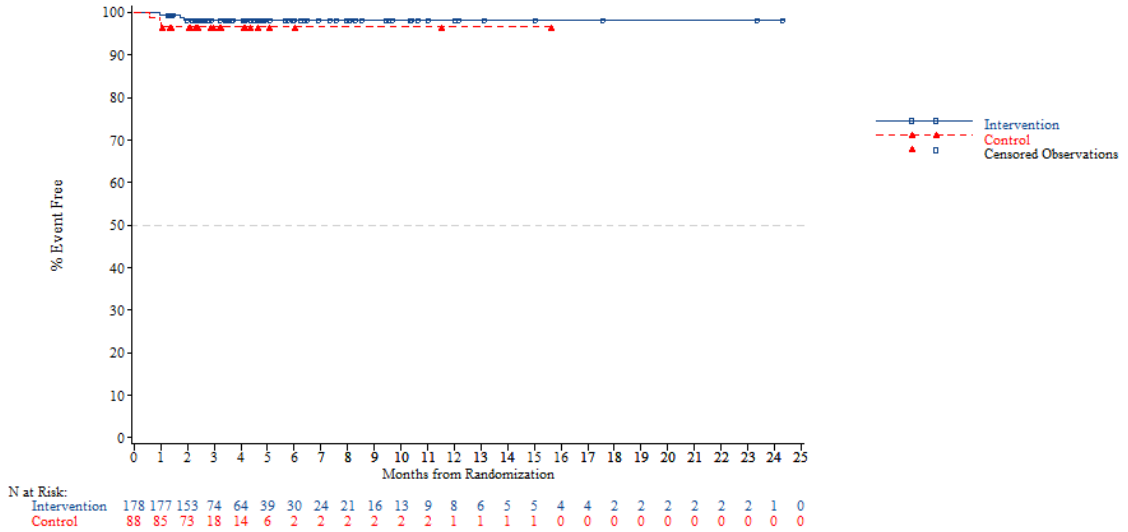
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

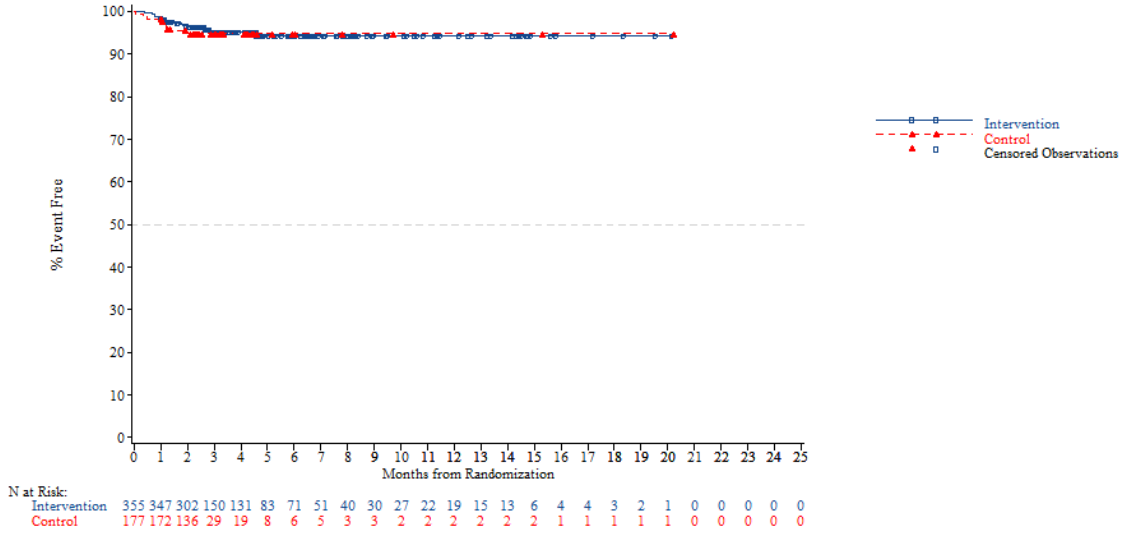


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Region: Western



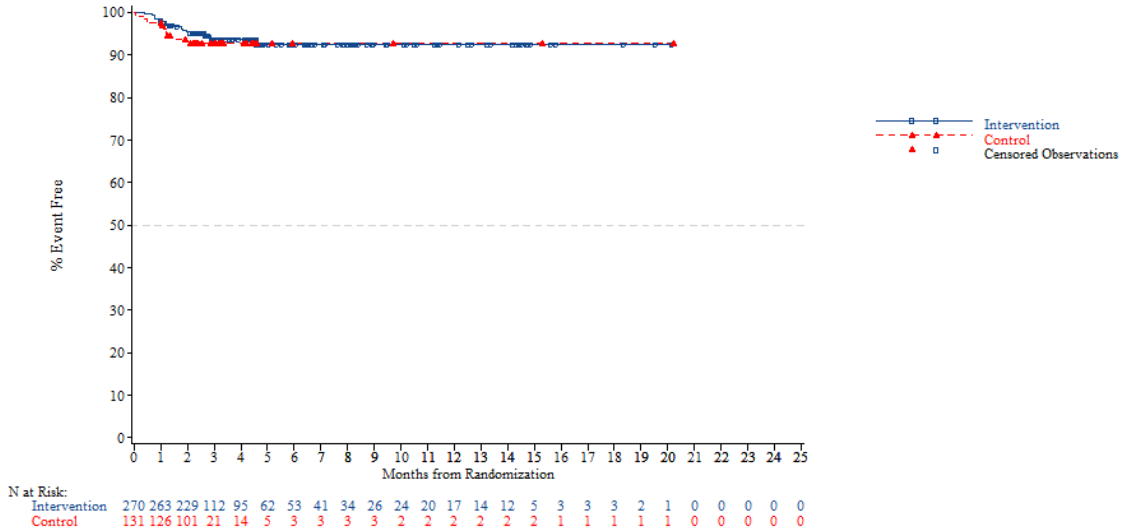

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 355 | 347 | 302 | 150 | 131 | 83 | 71 | 51 | 40 | 30 | 27 | 22 | 19 | 15 | 13 | 6 | 4 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 177 | 172 | 136 | 29 | 19 | 8 | 6 | 5 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Region 2: Europe

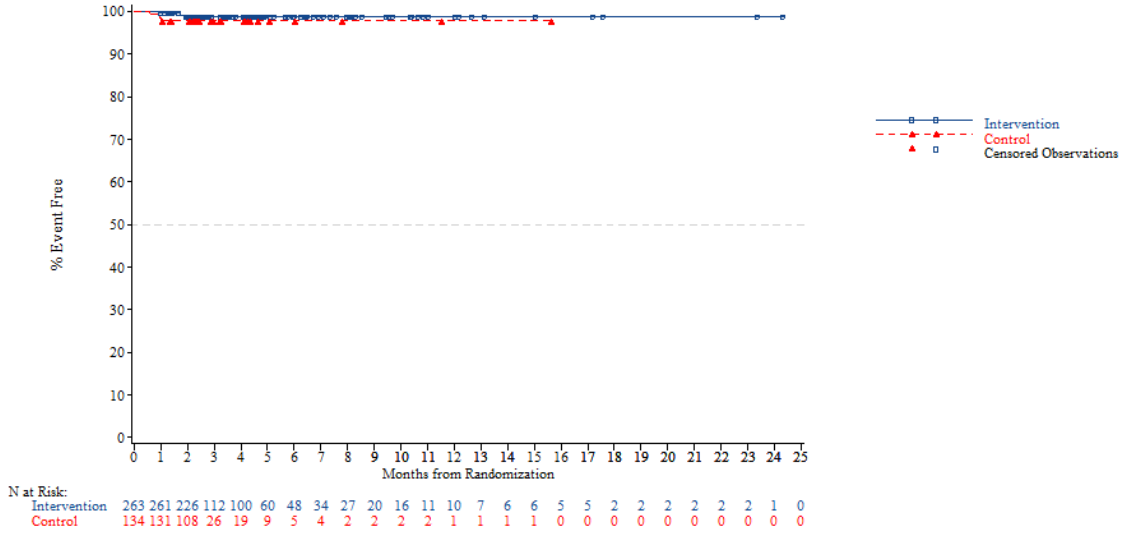



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 270 | 263 | 229 | 112 | 95 | 62 | 53 | 41 | 34 | 26 | 24 | 20 | 17 | 14 | 12 | 5 | 3 | 3 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 131 | 126 | 101 | 21 | 14 | 5 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Region 2: Rest of the world



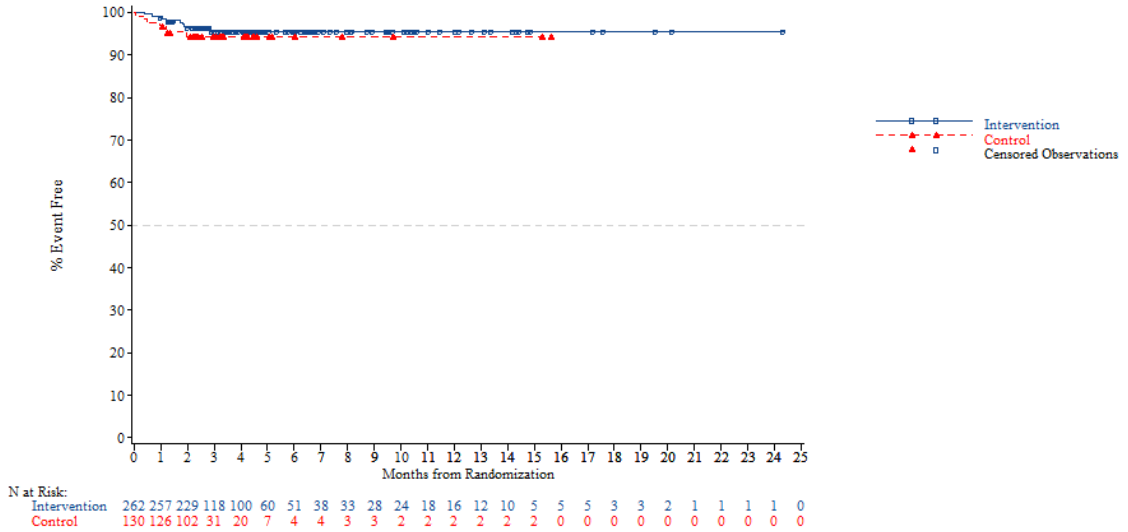

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 263 | 261 | 226 | 112 | 100 | 60 | 48 | 34 | 27 | 20 | 16 | 11 | 10 | 7 | 6 | 6 | 5 | 5 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Control | 134 | 131 | 108 | 26 | 19 | 9 | 5 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
KRAS: Wild

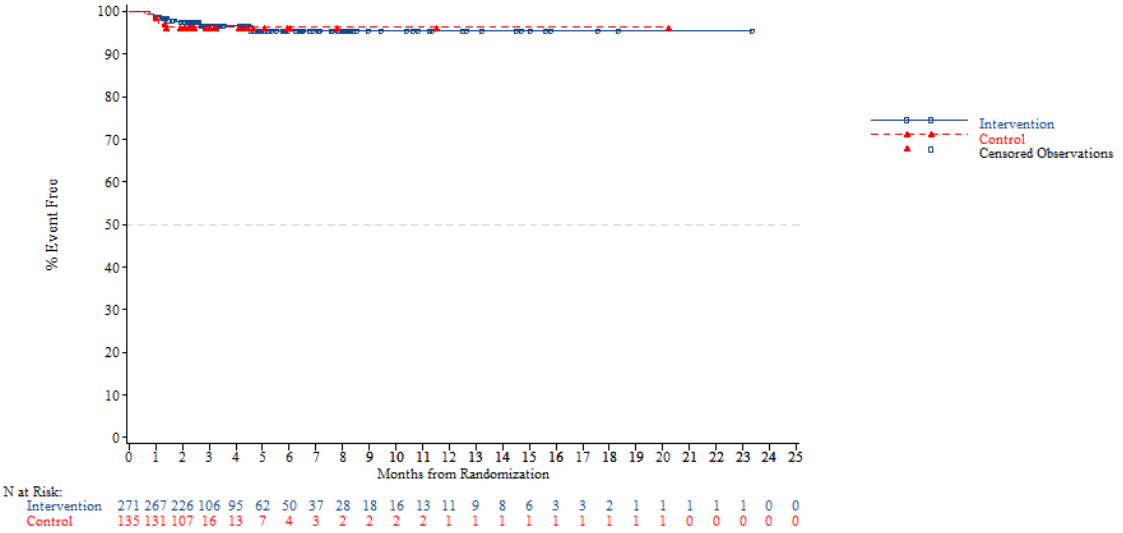



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 262 | 257 | 229 | 118 | 100 | 60 | 51 | 38 | 33 | 28 | 24 | 18 | 16 | 12 | 10 | 5 | 5 | 5 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 130 | 126 | 102 | 31 | 20 | 7 | 4 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

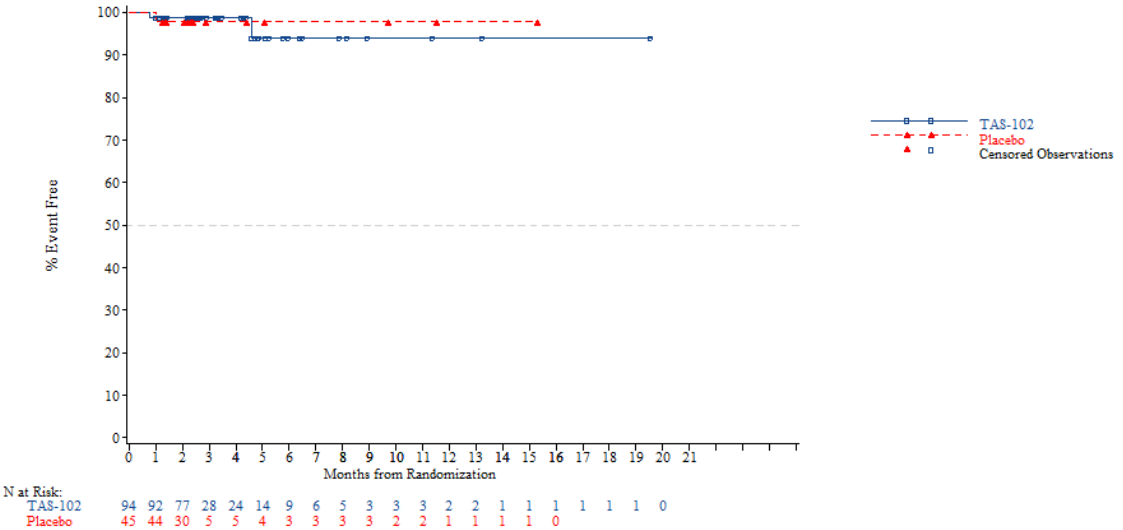
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

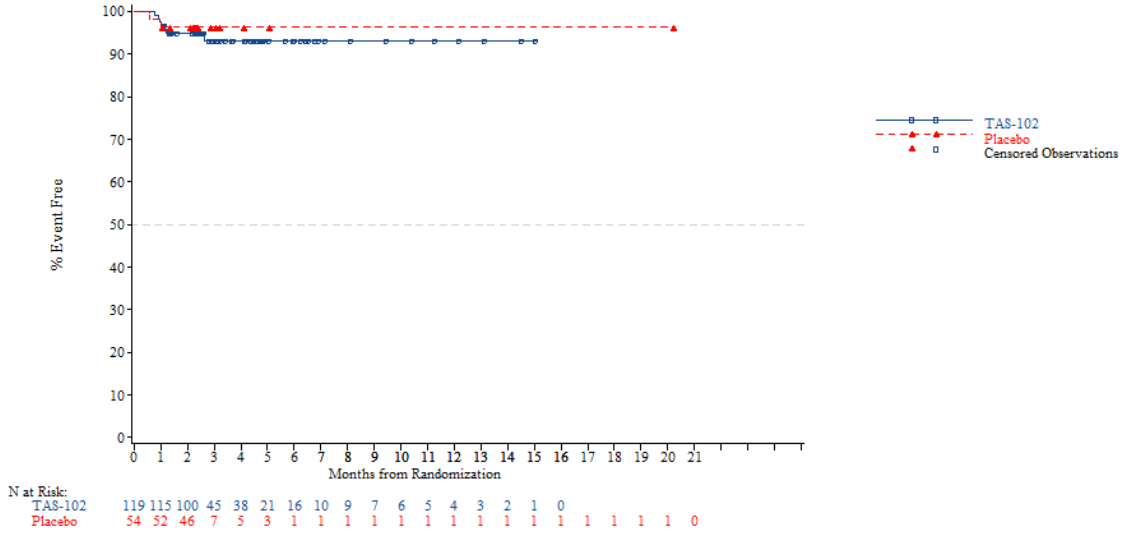


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Nb of prior reg: 3



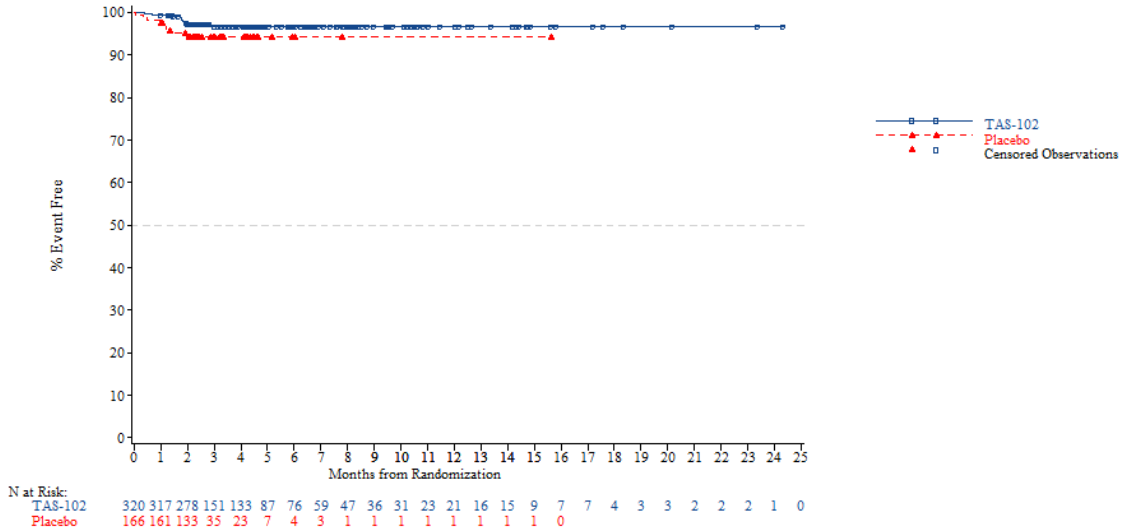

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TAS-102 | 119 | 115 | 100 | 45 | 38 | 21 | 16 | 10 | 9 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | | | | |
| Placebo | 54 | 52 | 46 | 7 | 5 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Nb of prior reg: >=4

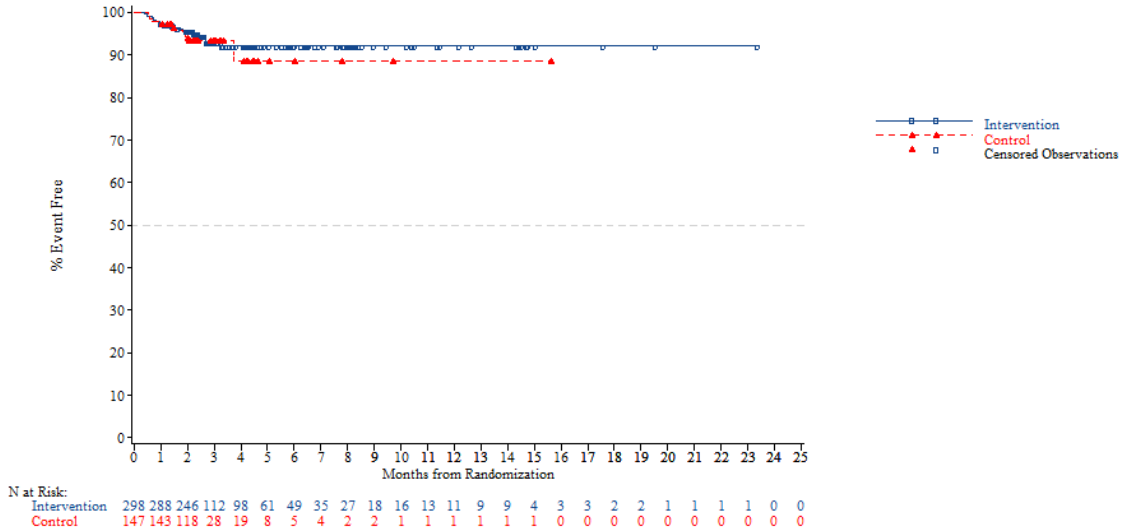



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TAS-102 | 320 | 317 | 278 | 151 | 133 | 87 | 76 | 59 | 47 | 36 | 31 | 23 | 21 | 16 | 15 | 9 | 7 | 7 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Placebo | 166 | 161 | 133 | 35 | 23 | 7 | 4 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | | | | | | | | | |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

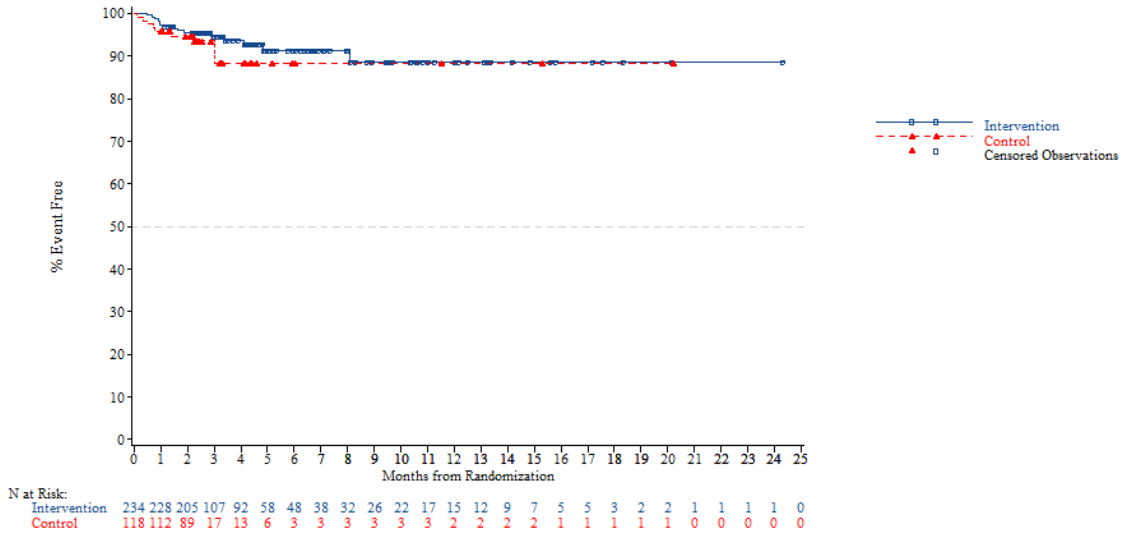
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

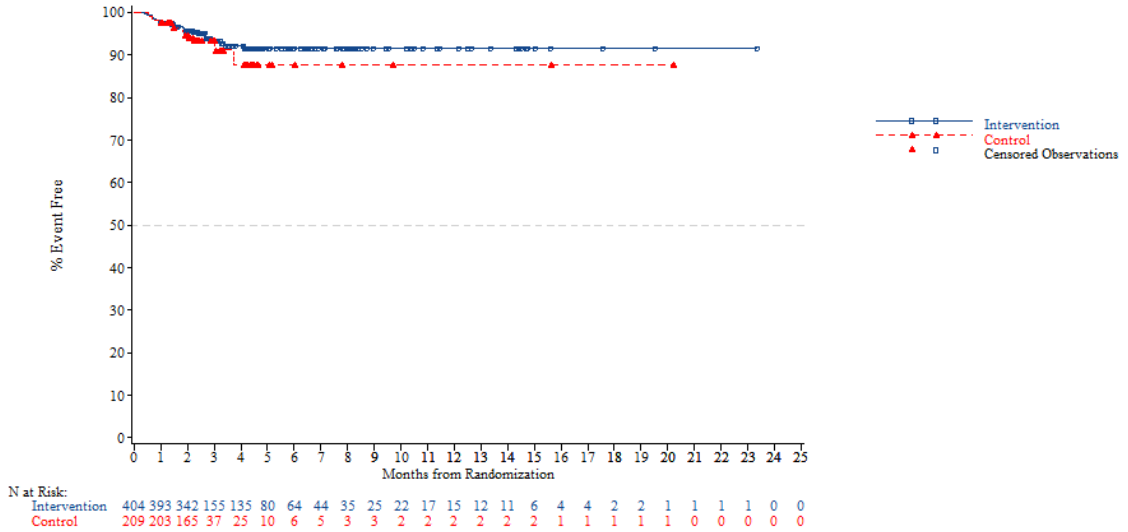


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

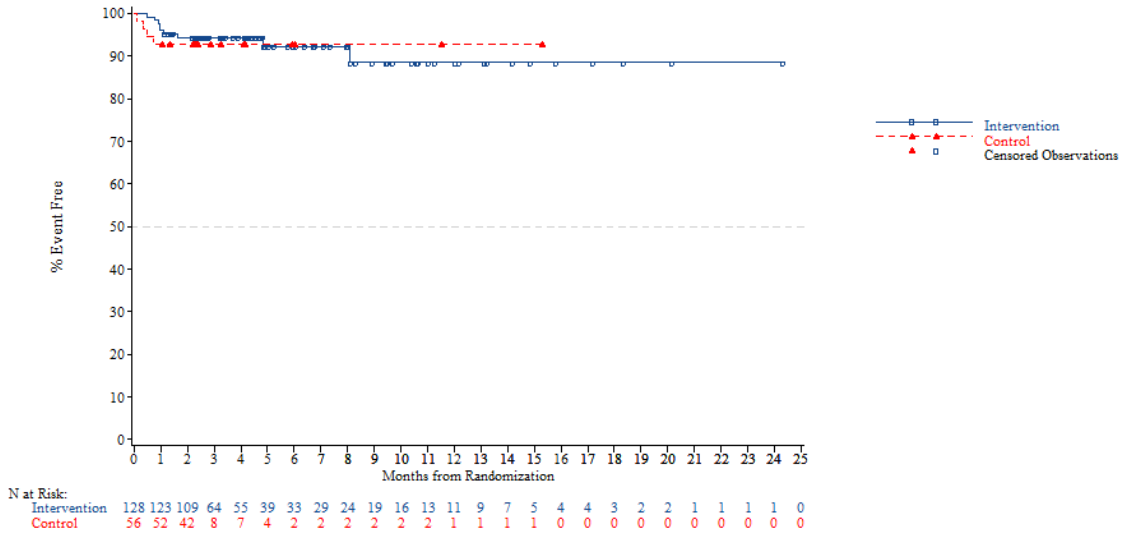
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

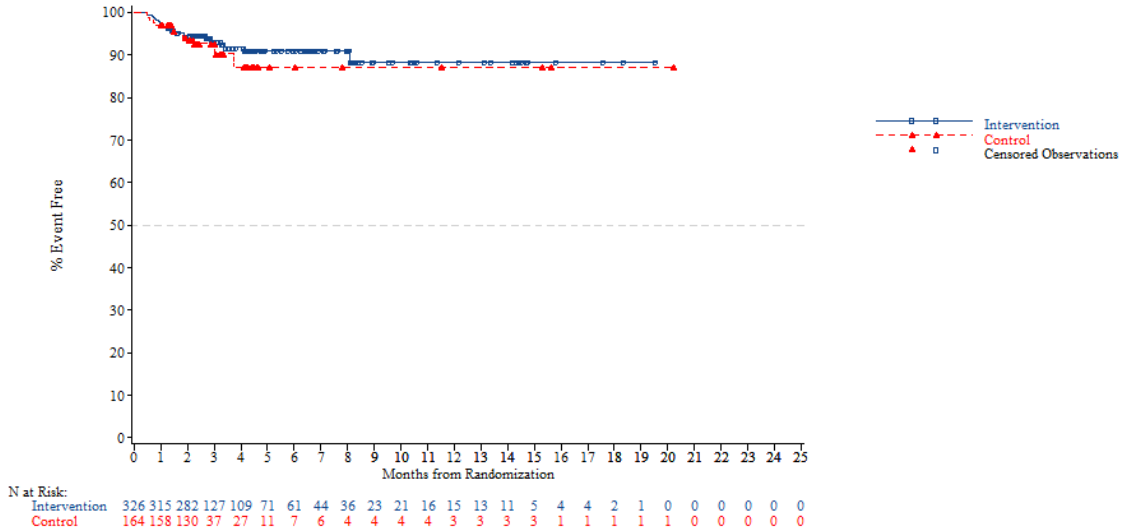


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

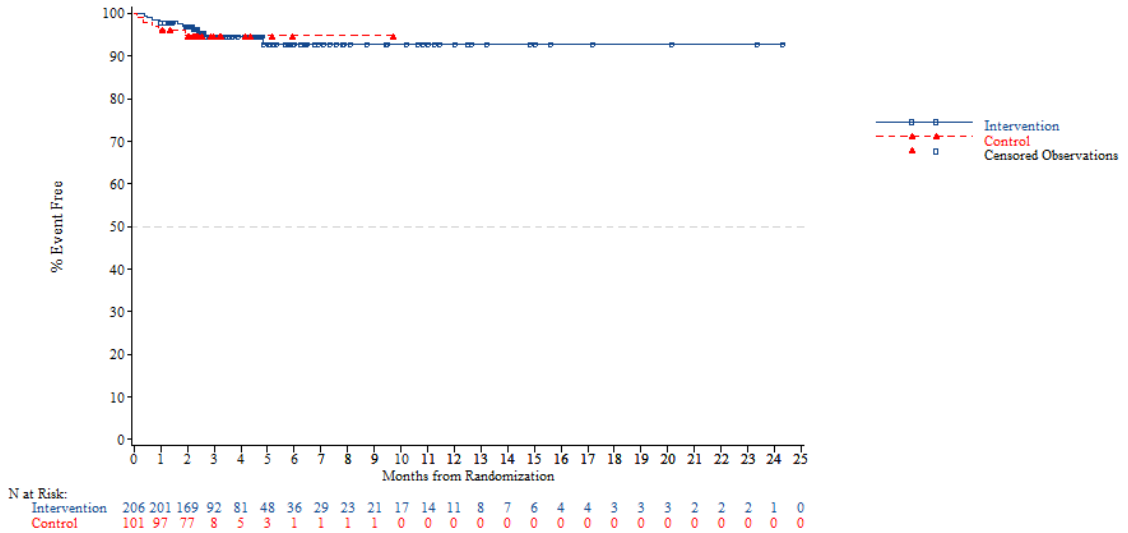
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

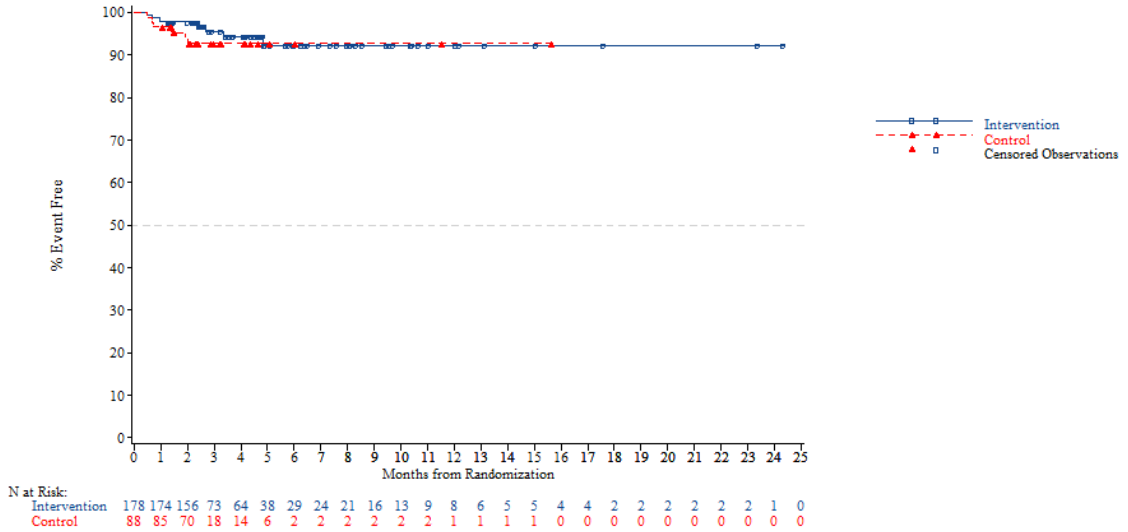


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

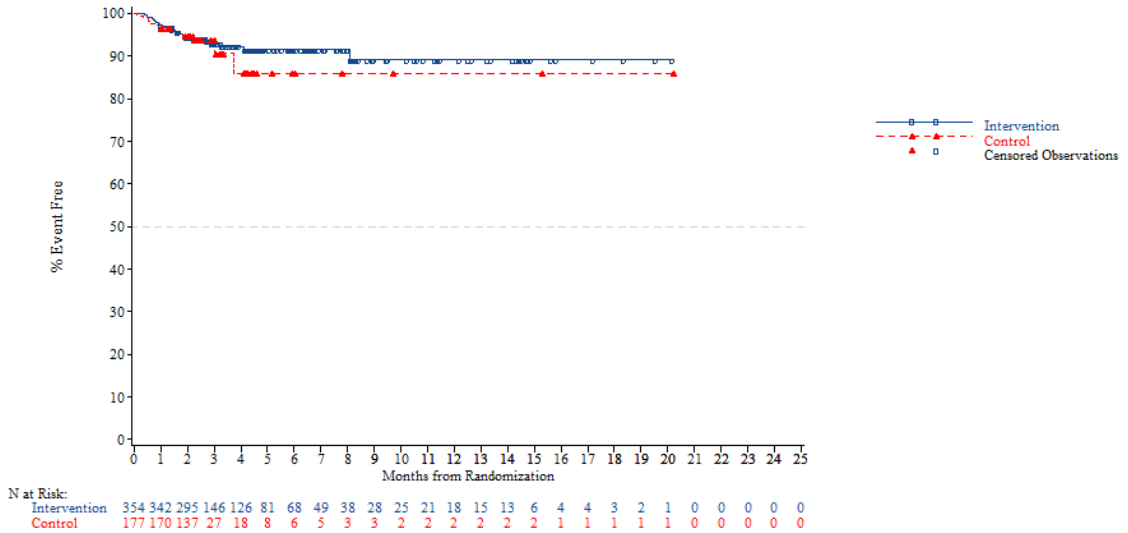
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

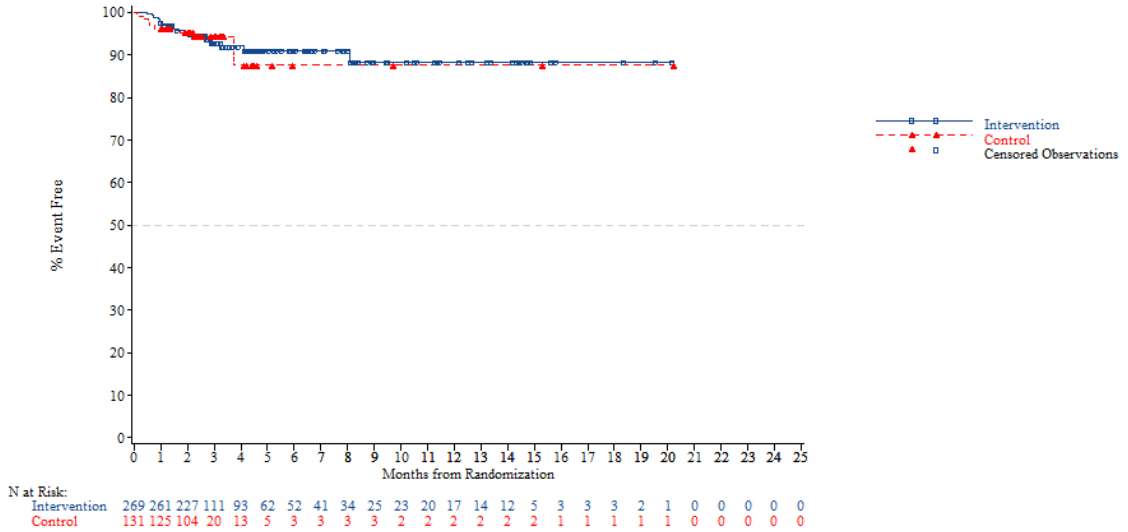


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

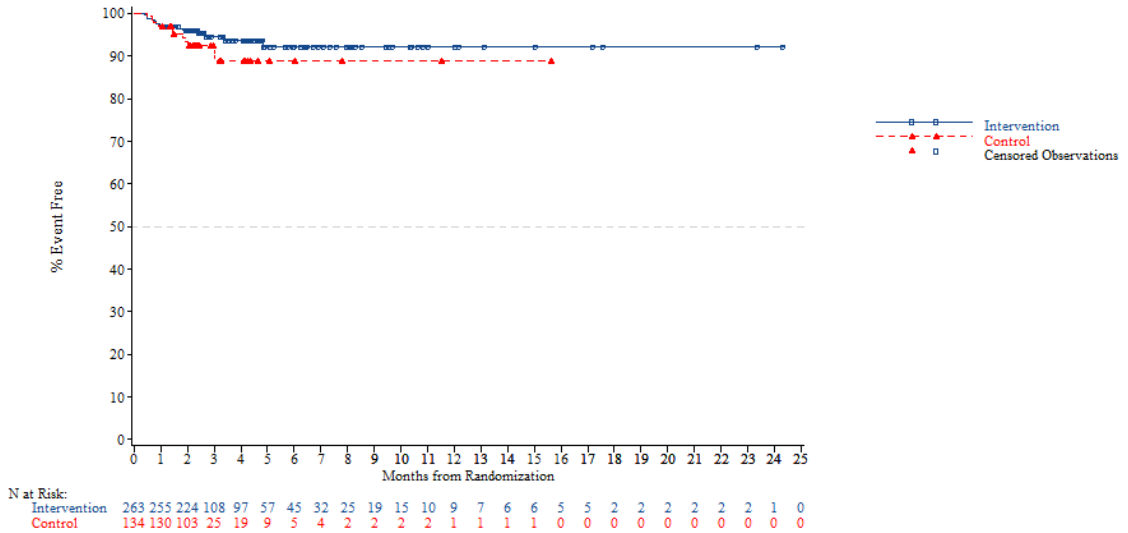
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

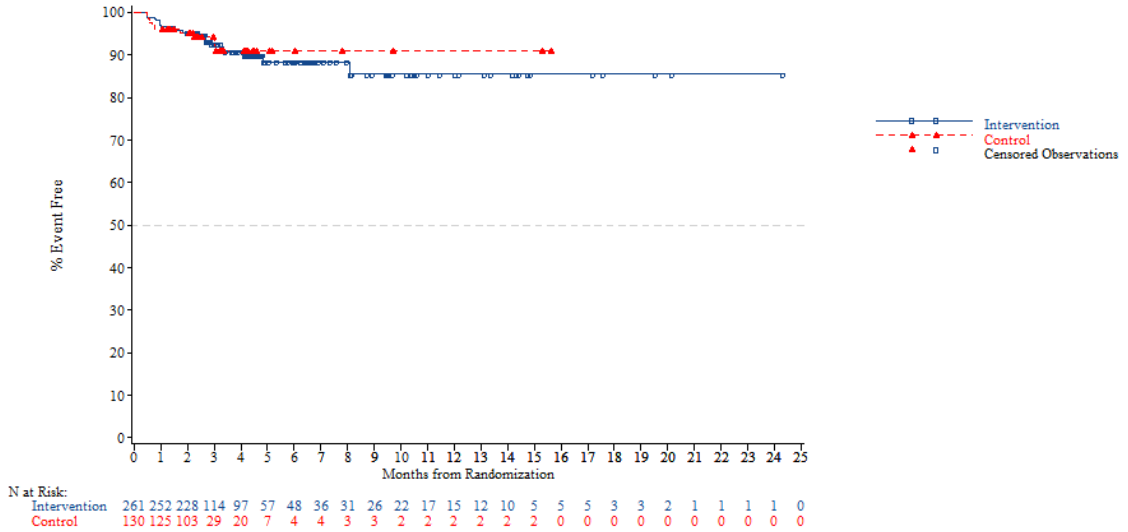


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

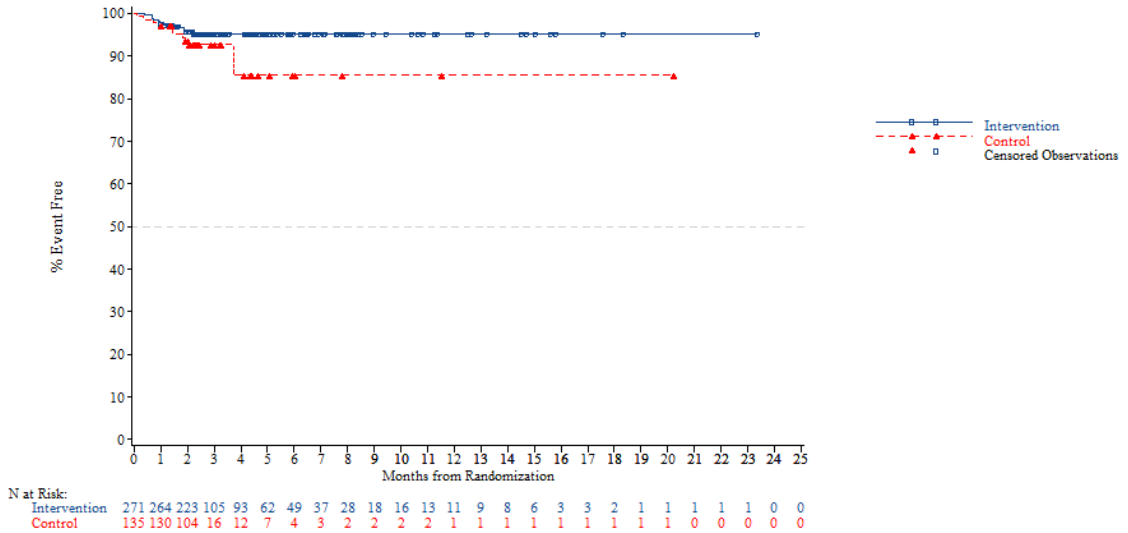
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

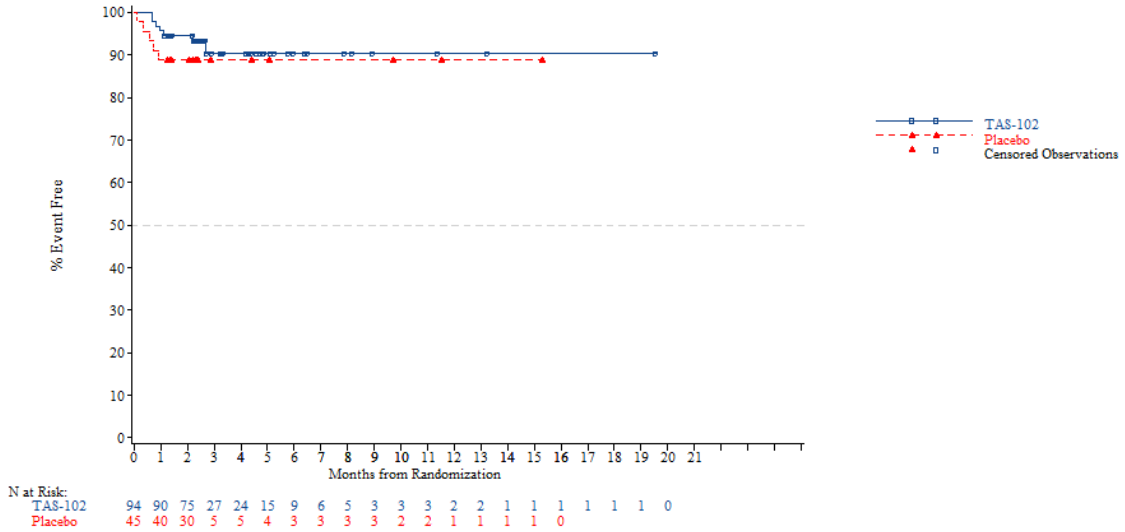


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

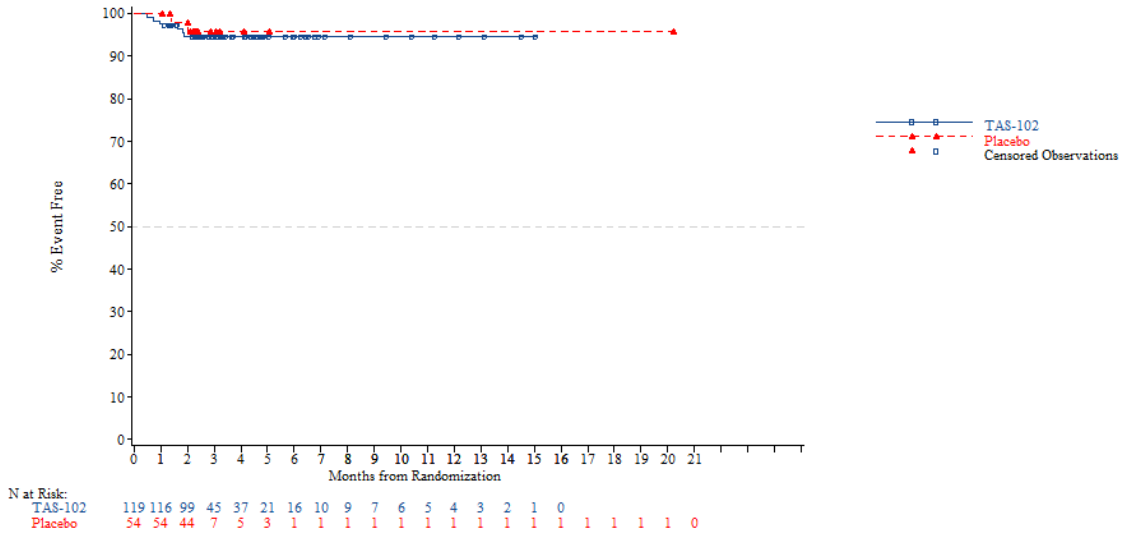
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

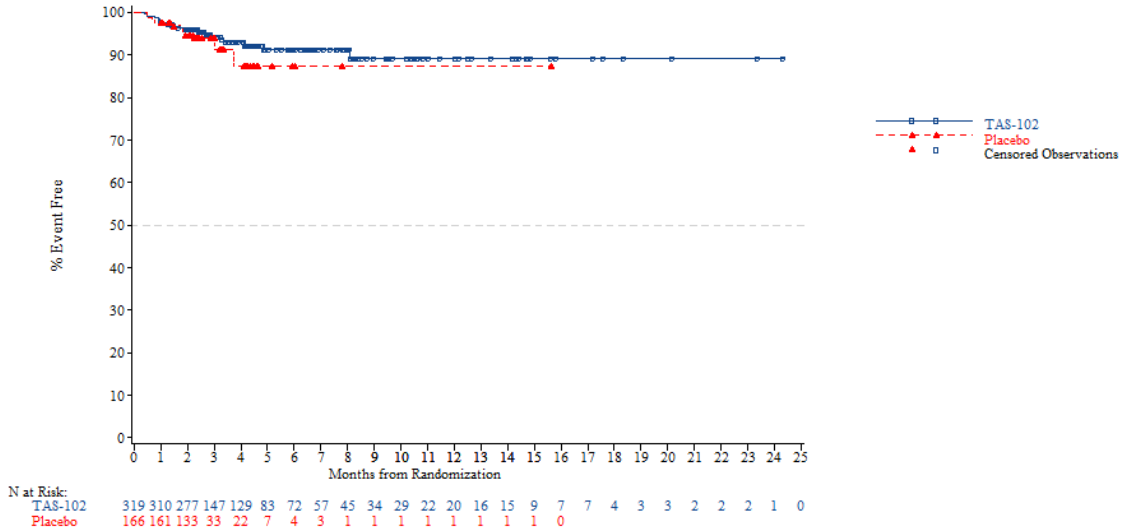


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

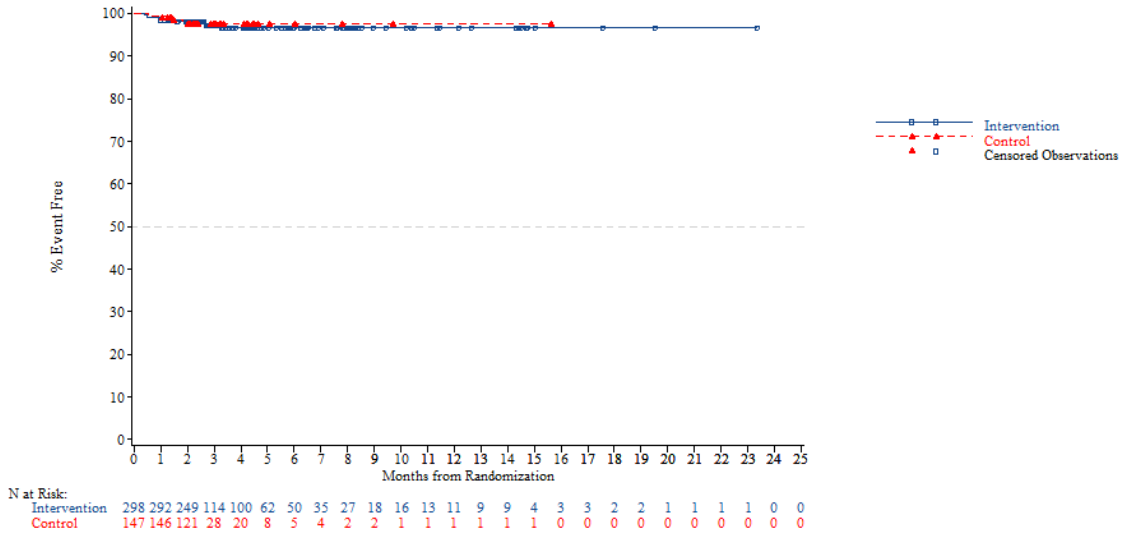
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

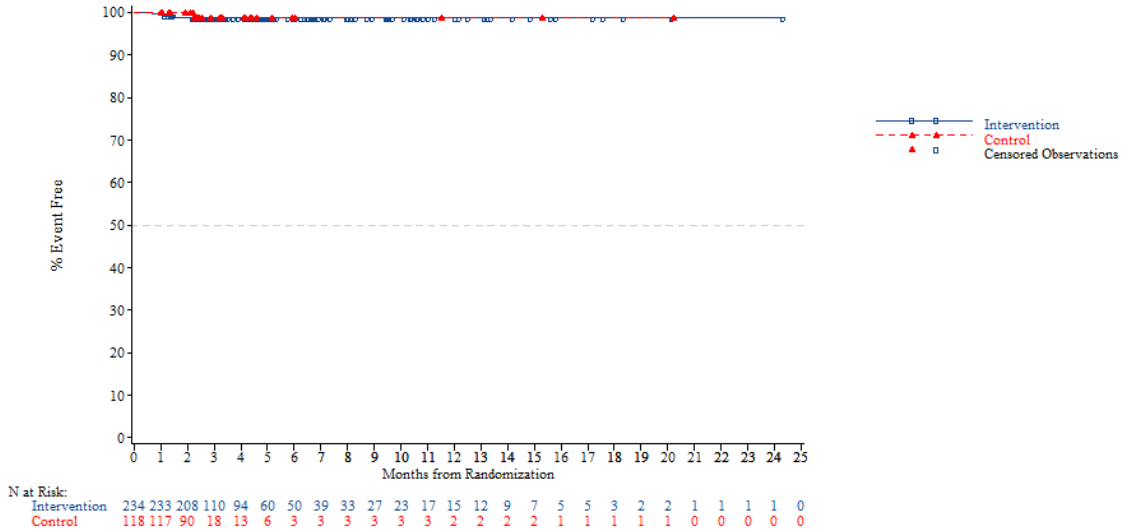


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

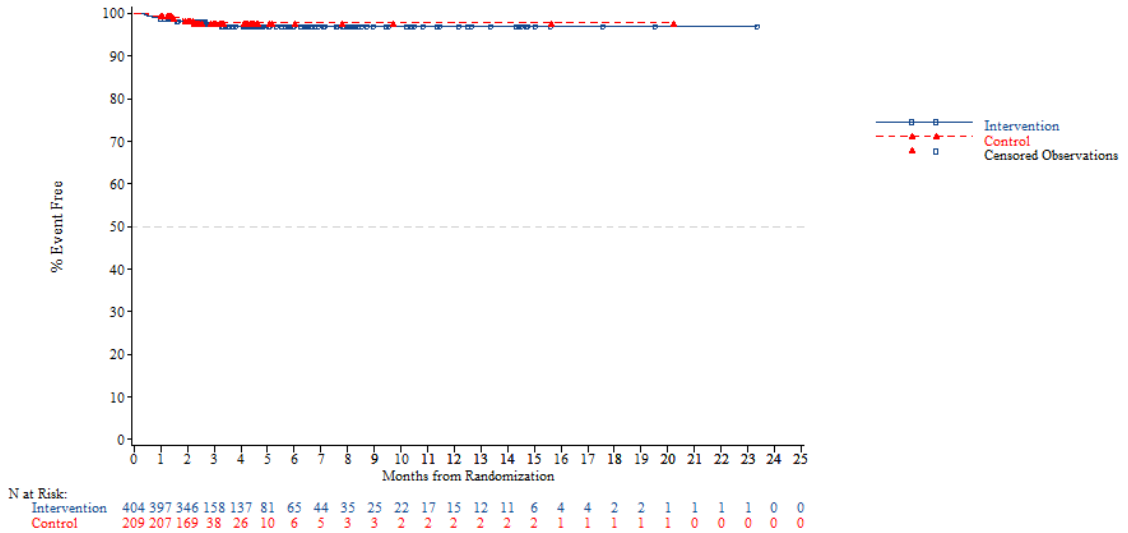
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

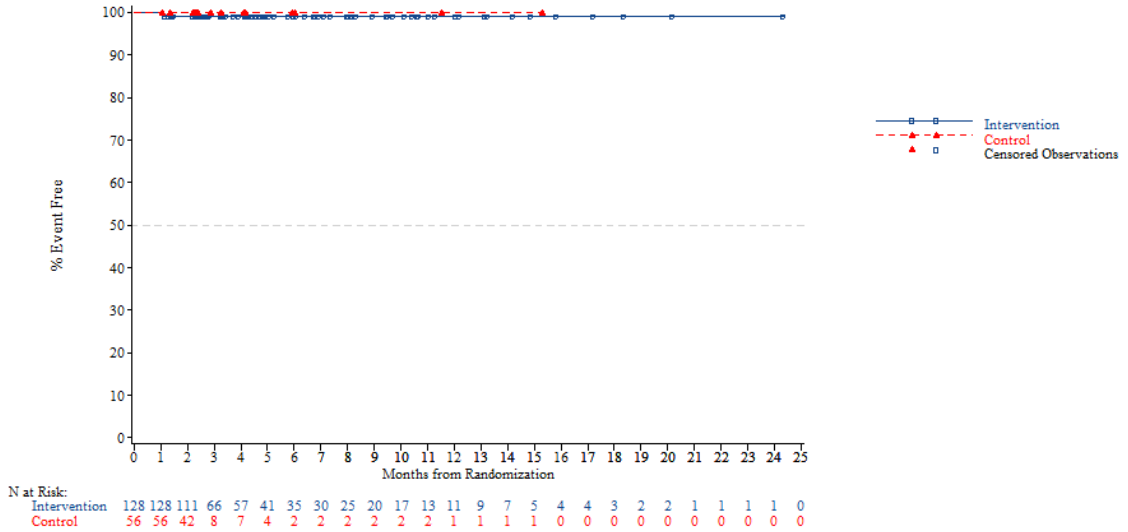


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
Age: >=70 years



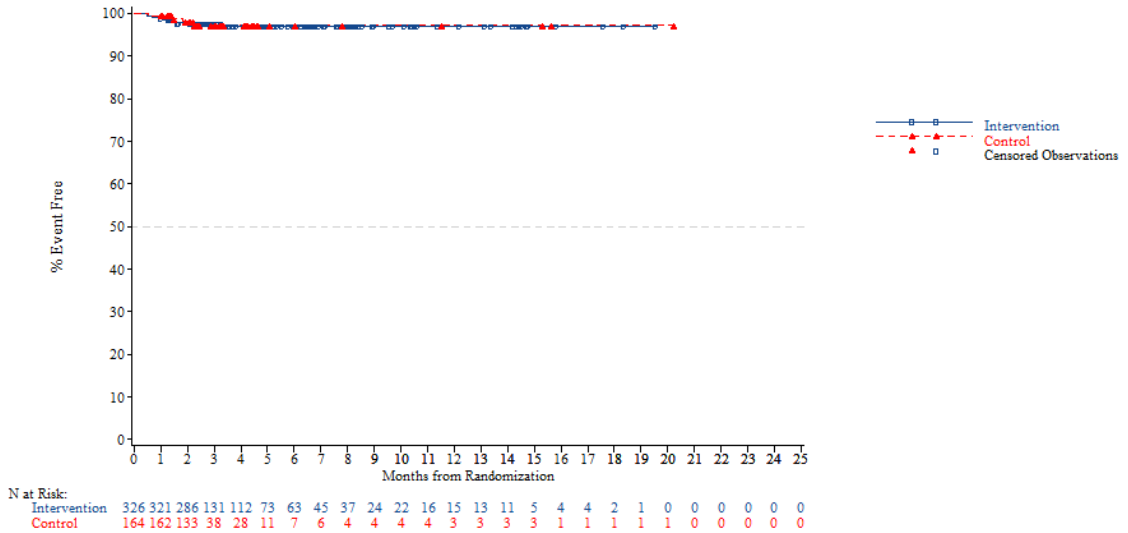

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 128 | 128 | 111 | 66 | 57 | 41 | 35 | 30 | 25 | 20 | 17 | 13 | 11 | 9 | 7 | 5 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 56 | 56 | 42 | 8 | 7 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
Gender: Male

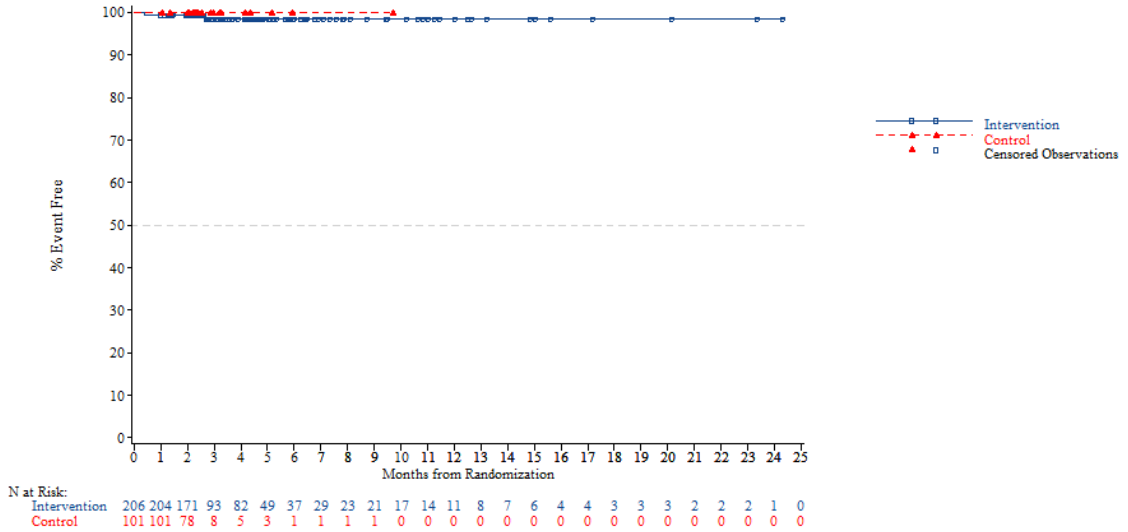



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 321 | 286 | 131 | 112 | 73 | 63 | 45 | 37 | 24 | 22 | 16 | 15 | 13 | 11 | 5 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 162 | 133 | 38 | 28 | 11 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
Gender: Female



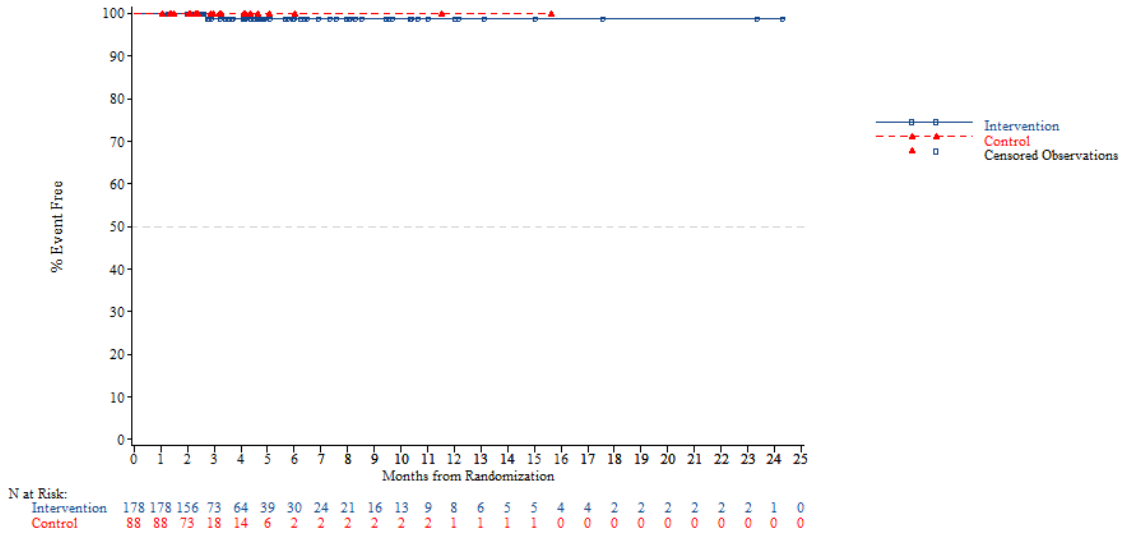

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 206 | 204 | 171 | 93 | 82 | 49 | 37 | 29 | 23 | 21 | 17 | 14 | 11 | 8 | 7 | 6 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Control | 101 | 101 | 78 | 8 | 5 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
Region: Asia

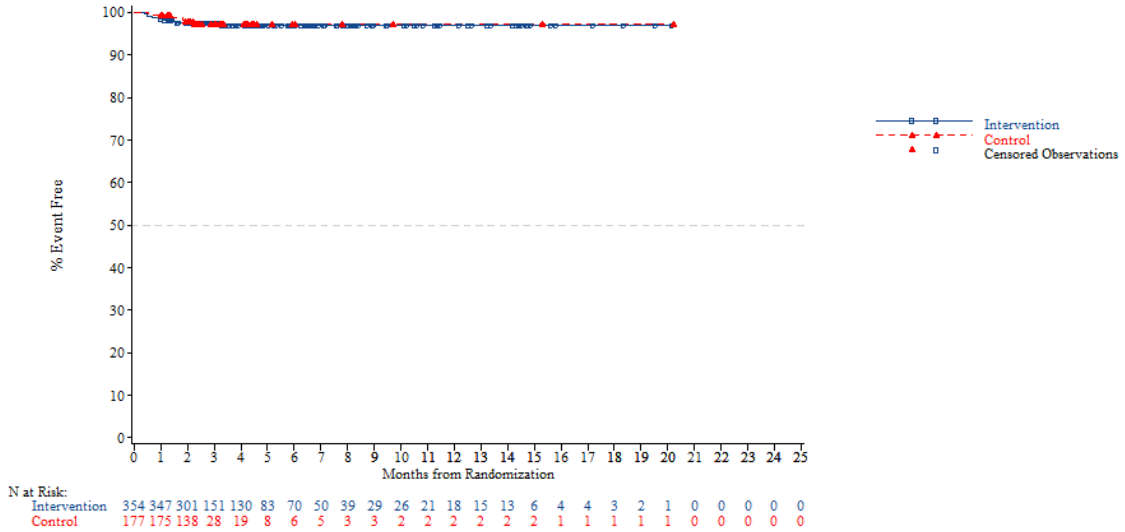



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 178 | 178 | 156 | 73 | 64 | 39 | 30 | 24 | 21 | 16 | 13 | 9 | 8 | 6 | 5 | 5 | 4 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Control | 88 | 88 | 73 | 18 | 14 | 6 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

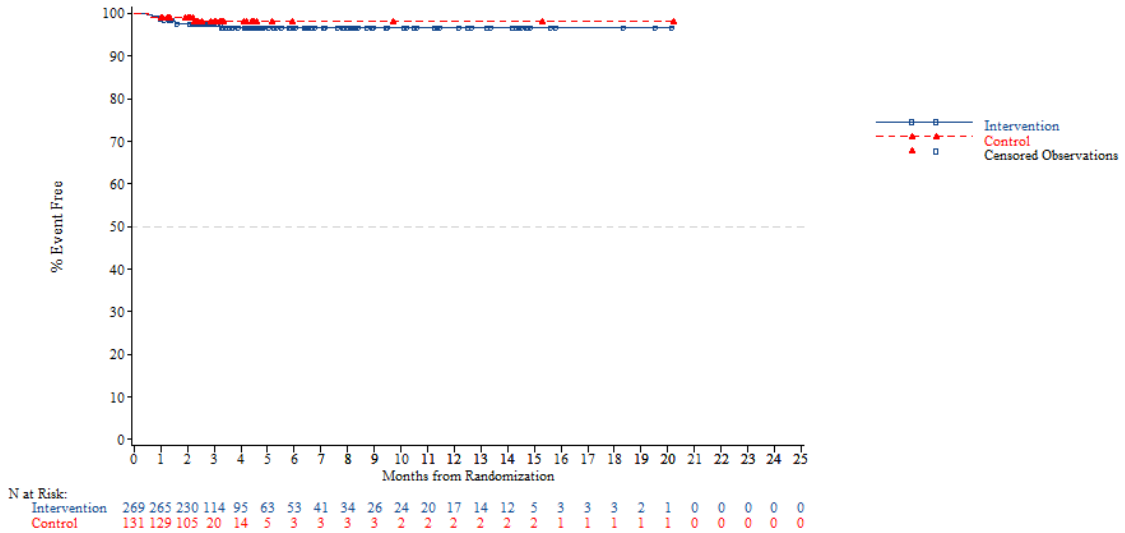
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

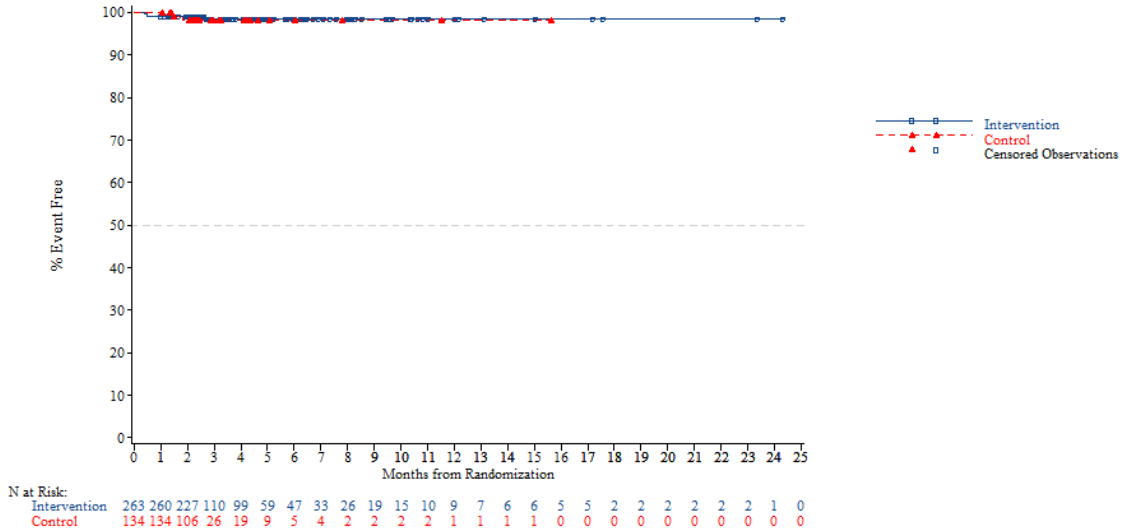


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
Region 2: Rest of the world



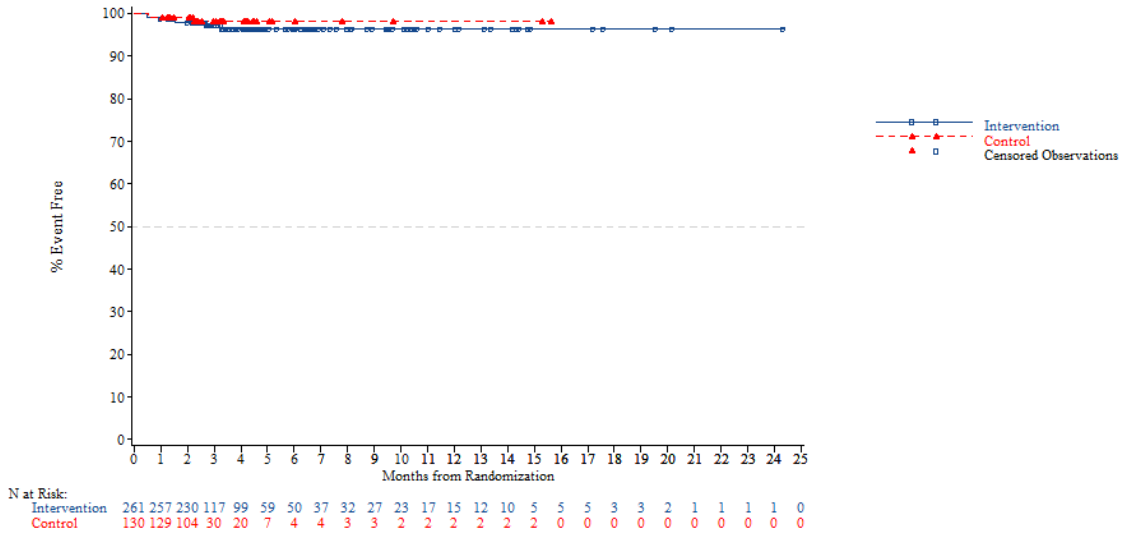

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 263 | 260 | 227 | 110 | 99 | 59 | 47 | 33 | 26 | 19 | 15 | 10 | 9 | 7 | 6 | 6 | 5 | 5 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Control | 134 | 134 | 106 | 26 | 19 | 9 | 5 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
KRAS: Wild

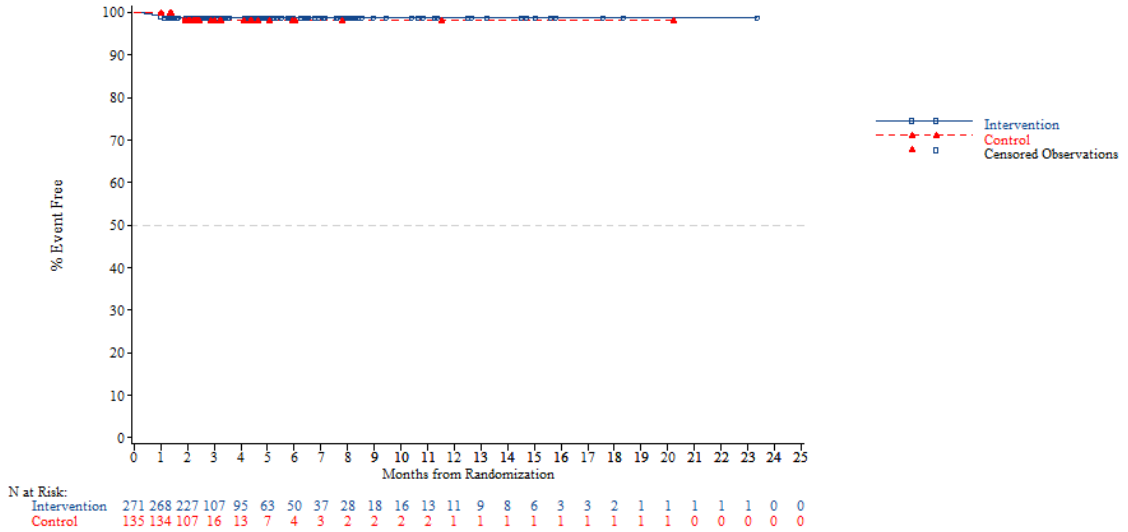



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 261 | 257 | 230 | 117 | 99 | 59 | 50 | 37 | 32 | 27 | 23 | 17 | 15 | 12 | 10 | 5 | 5 | 5 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 130 | 129 | 104 | 30 | 20 | 7 | 4 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

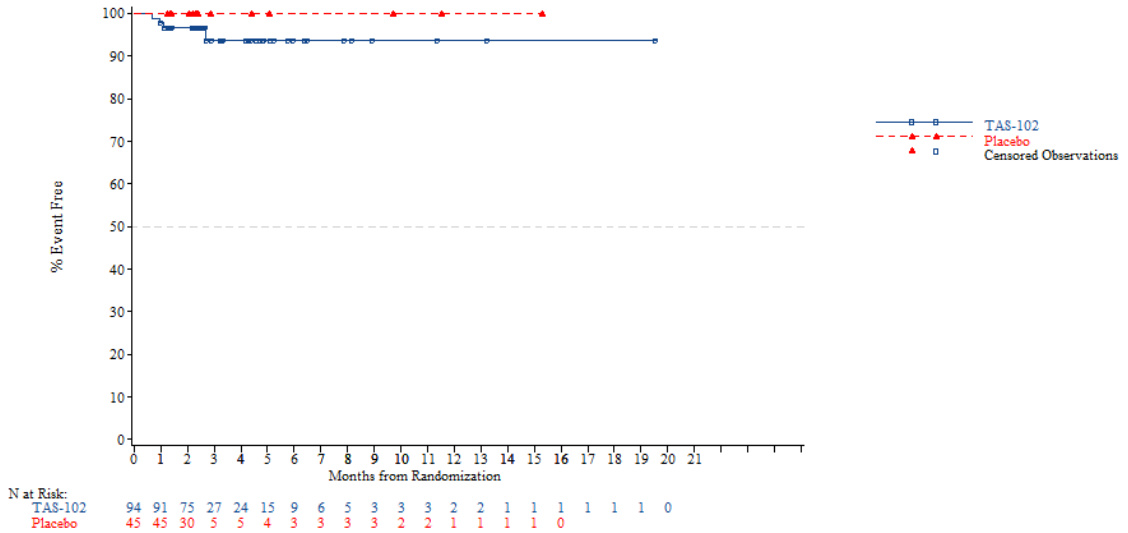
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

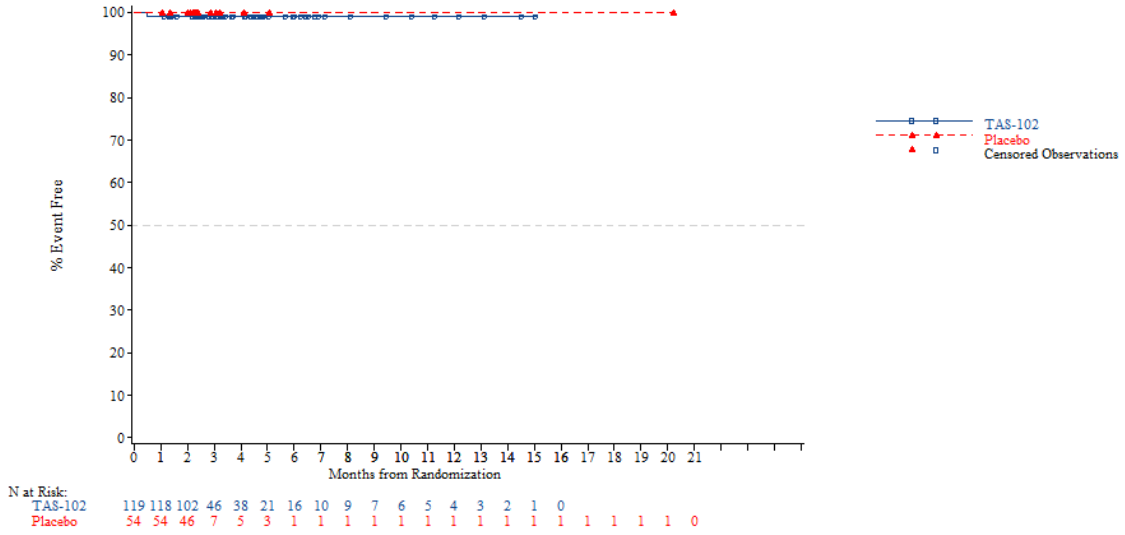


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

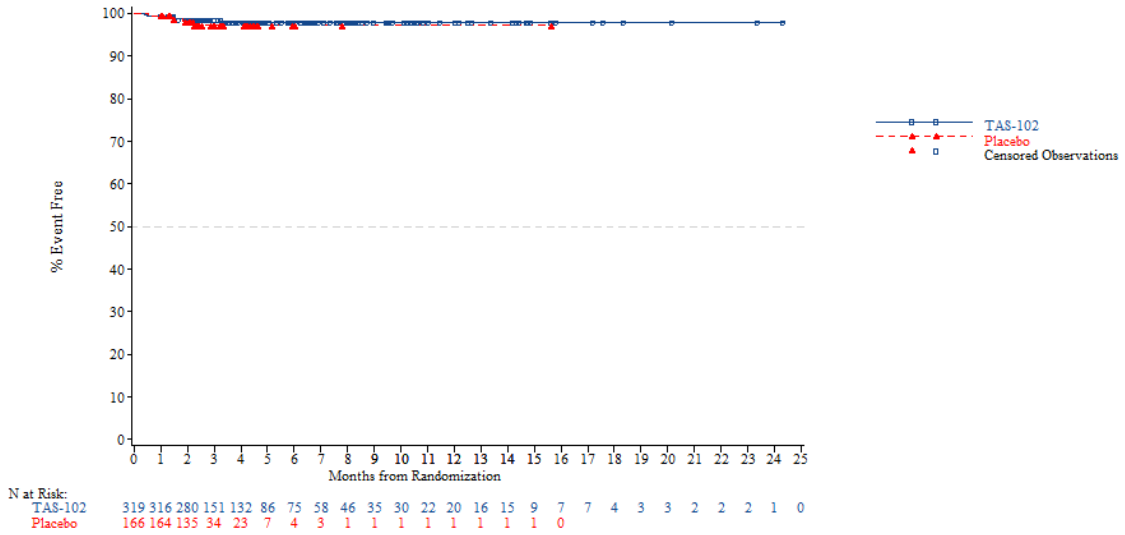
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

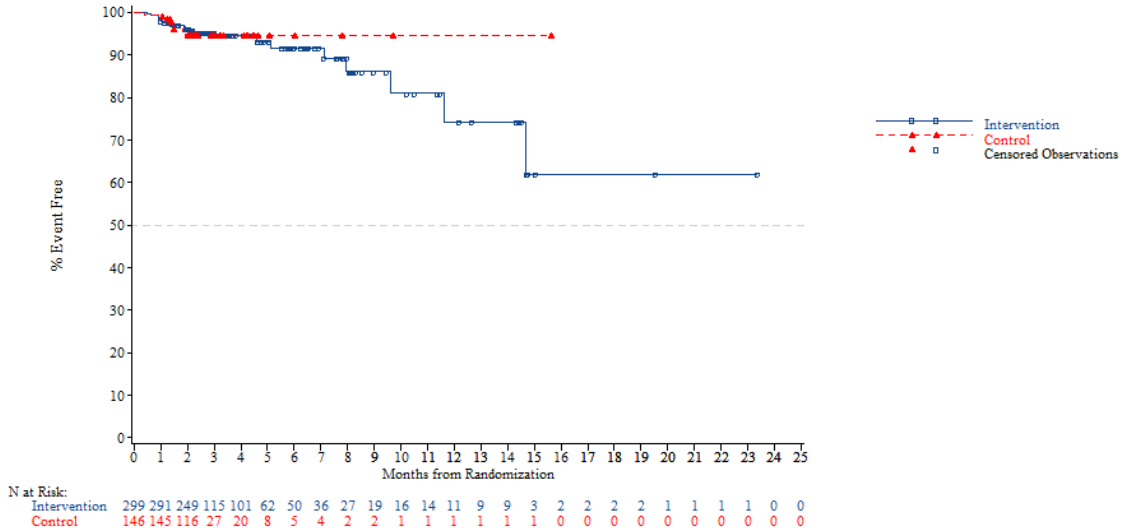


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

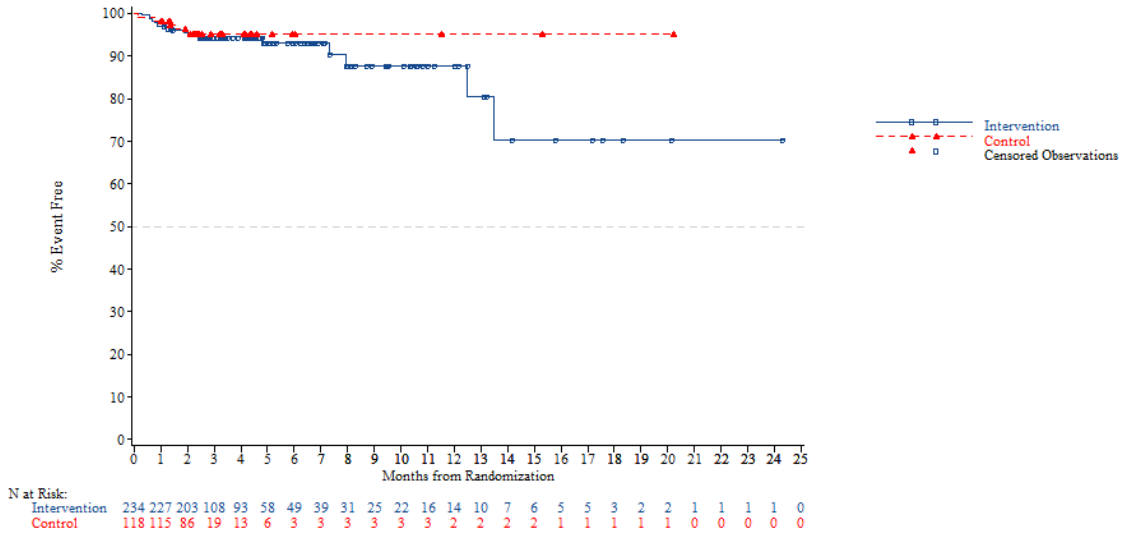
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

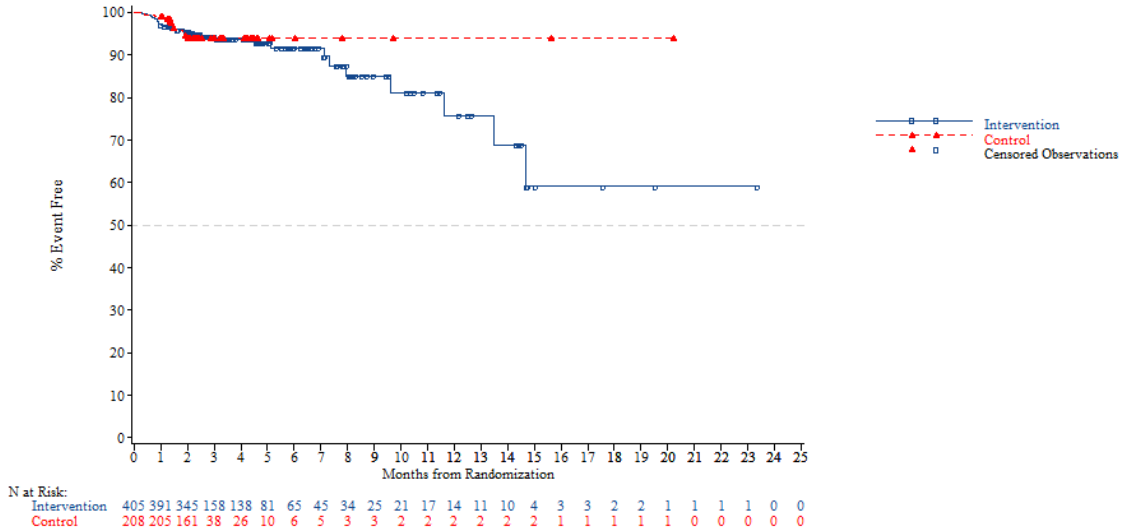


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

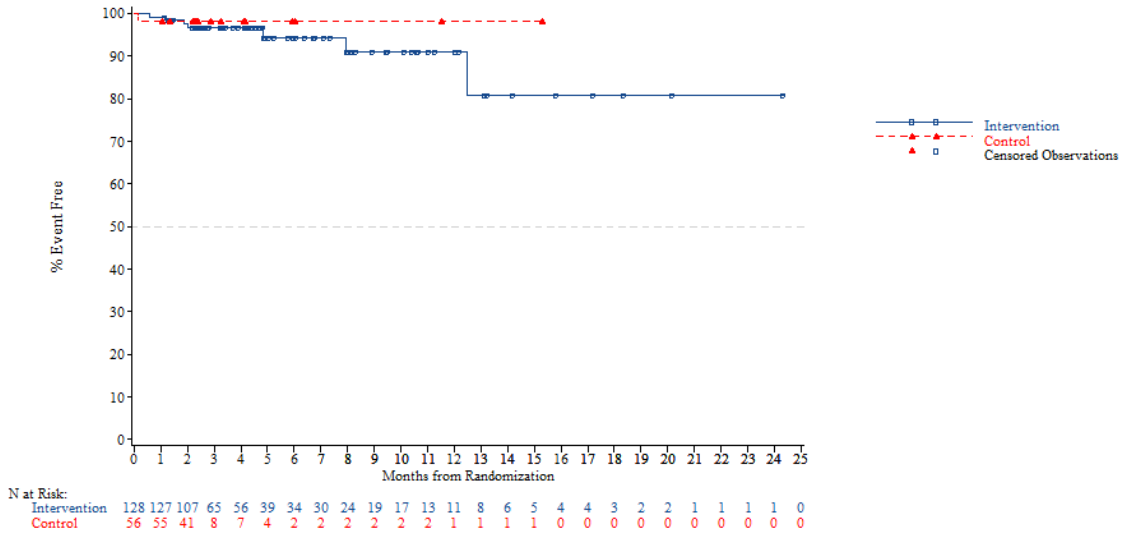
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

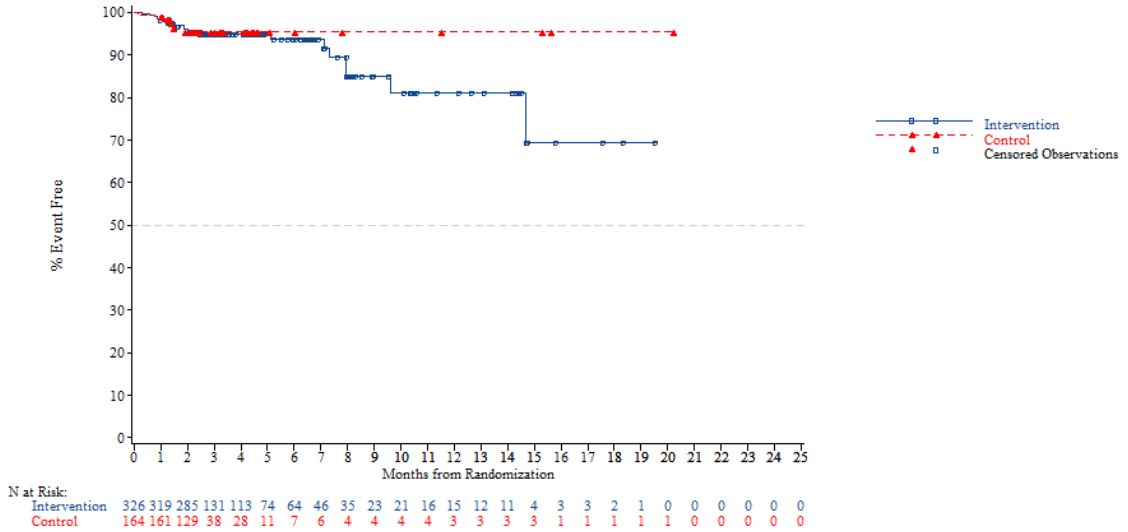


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

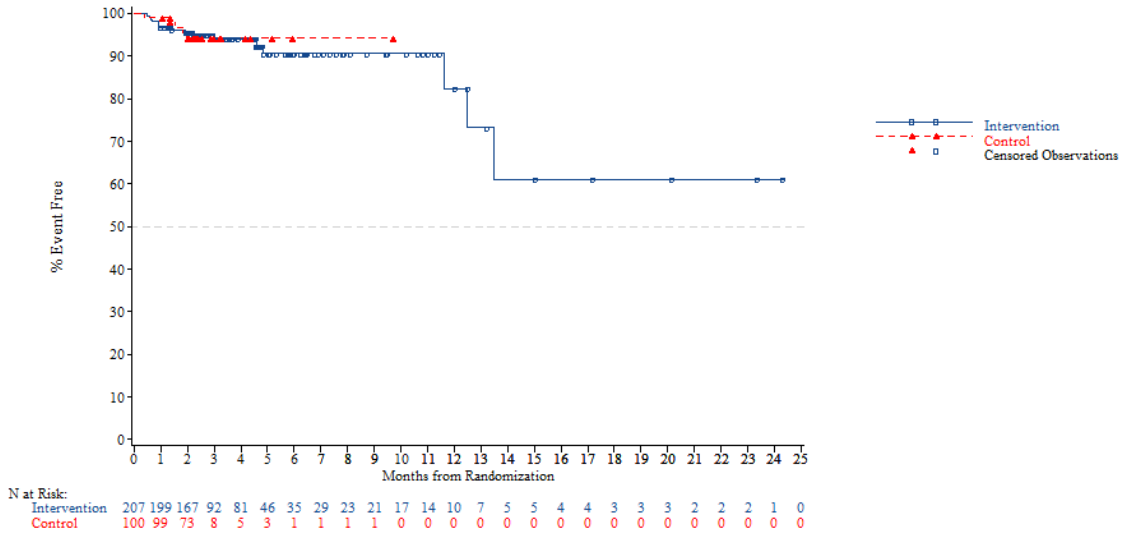
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

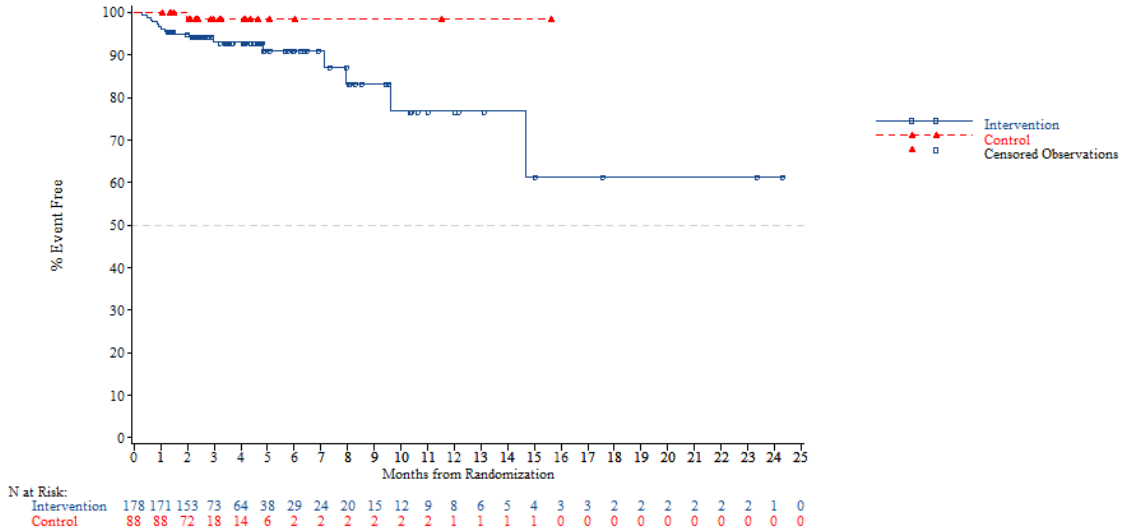


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

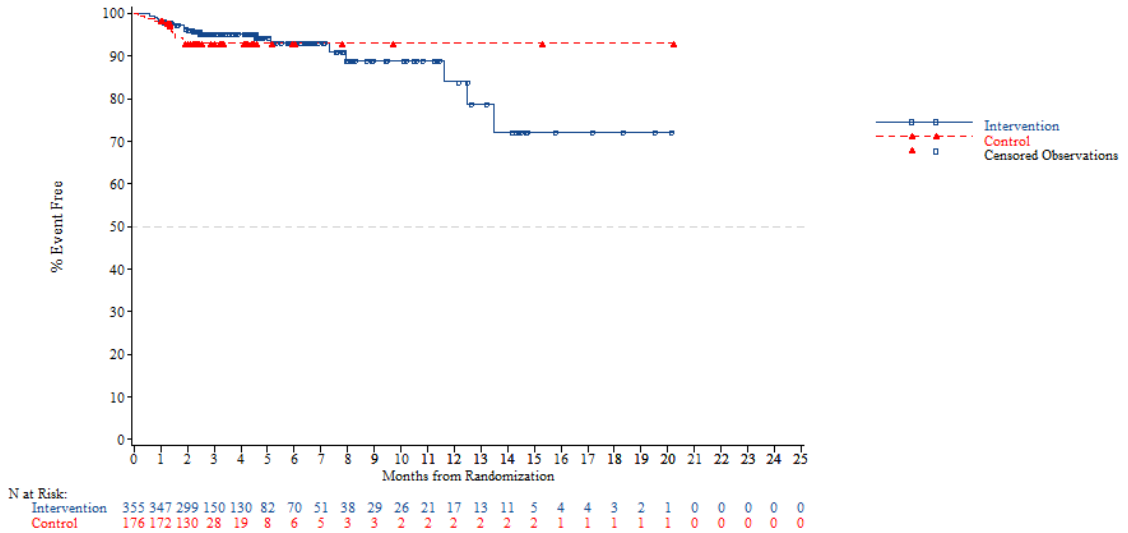
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

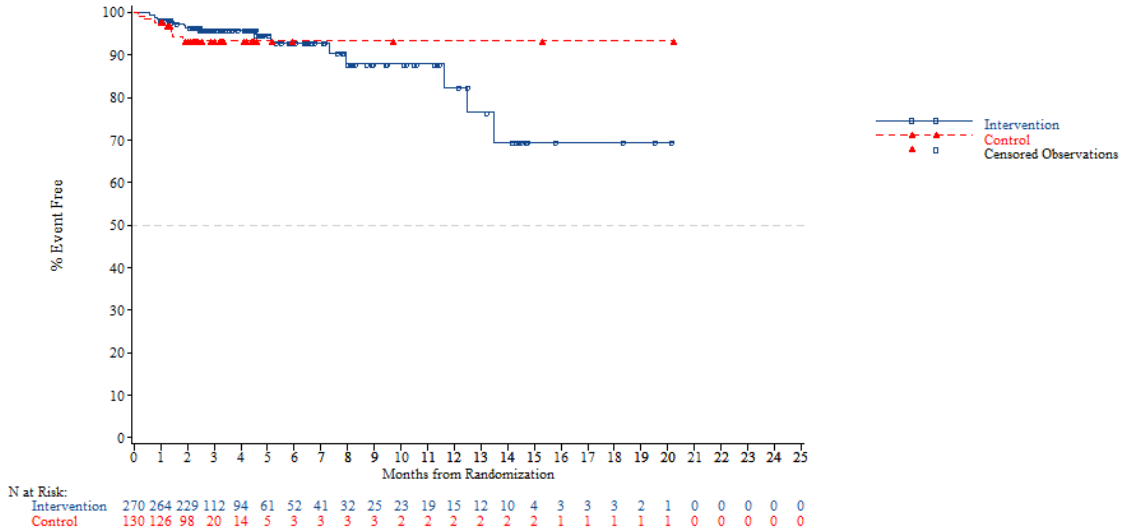


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

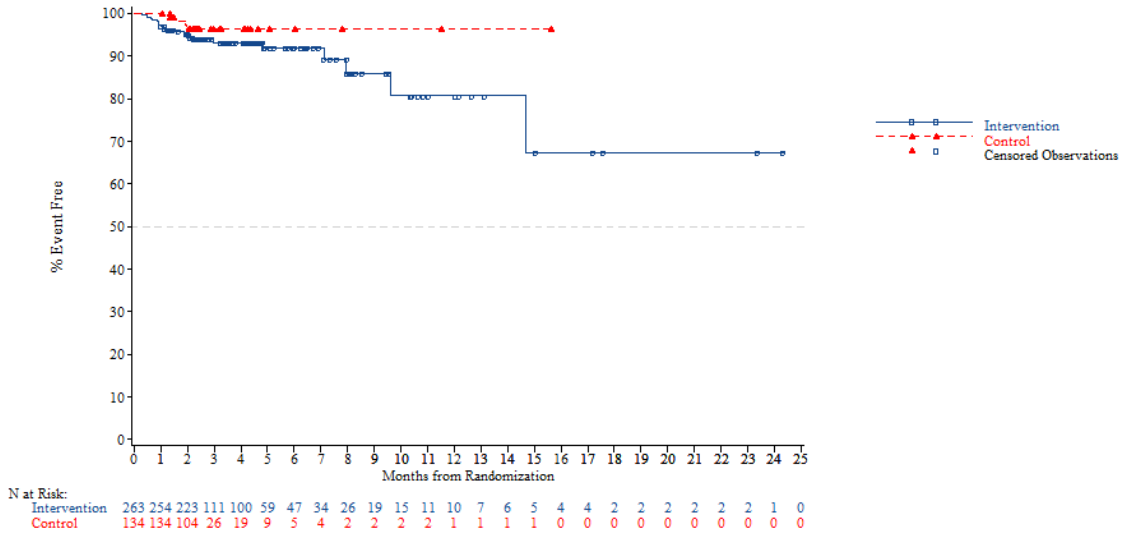
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

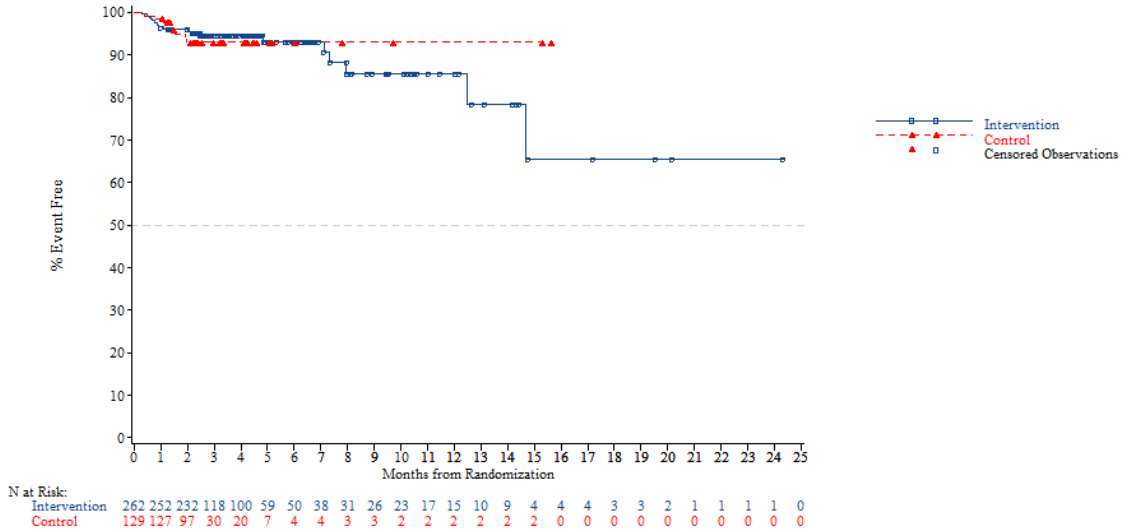


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

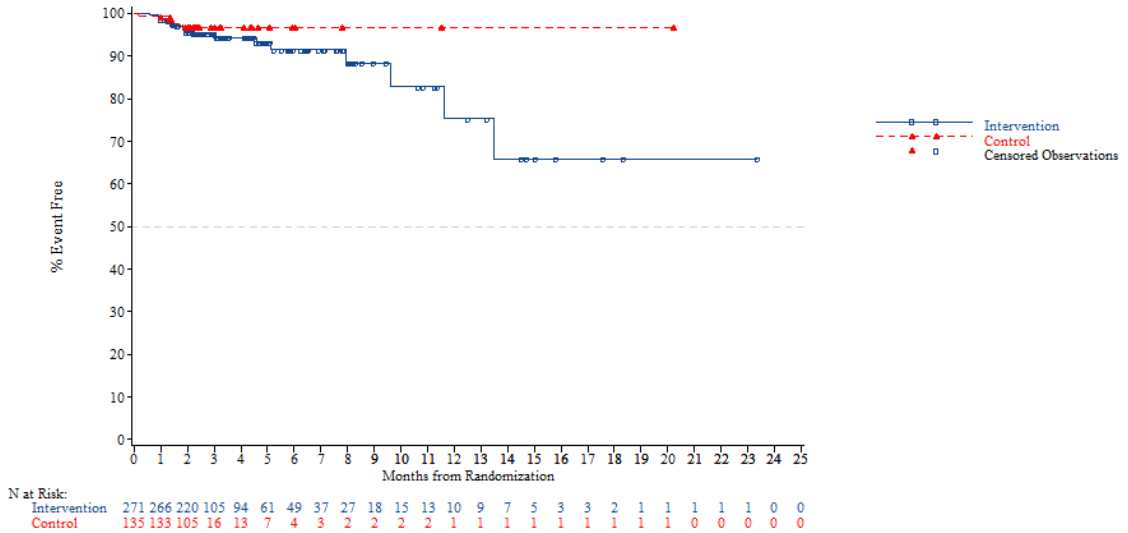
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

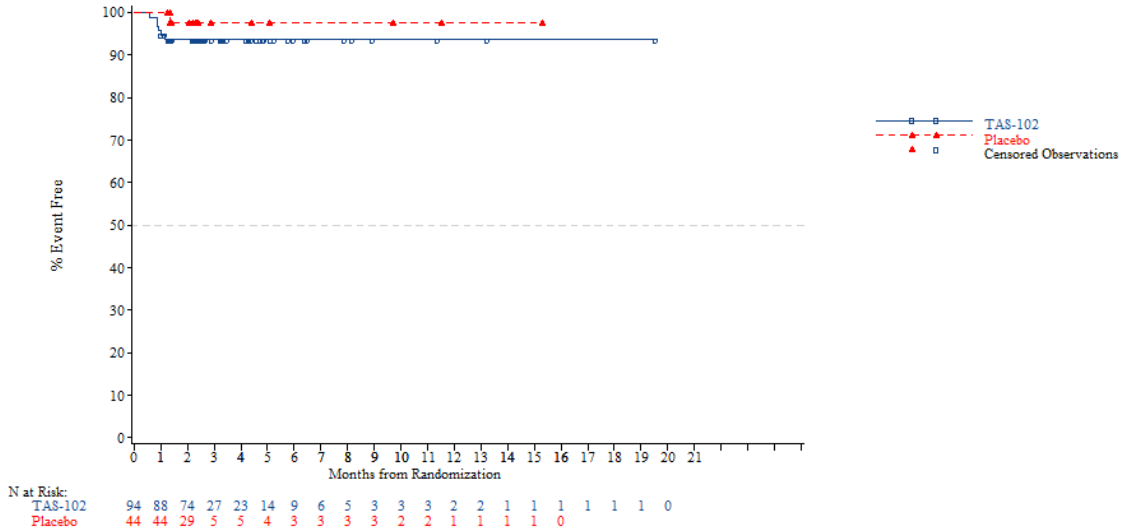


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

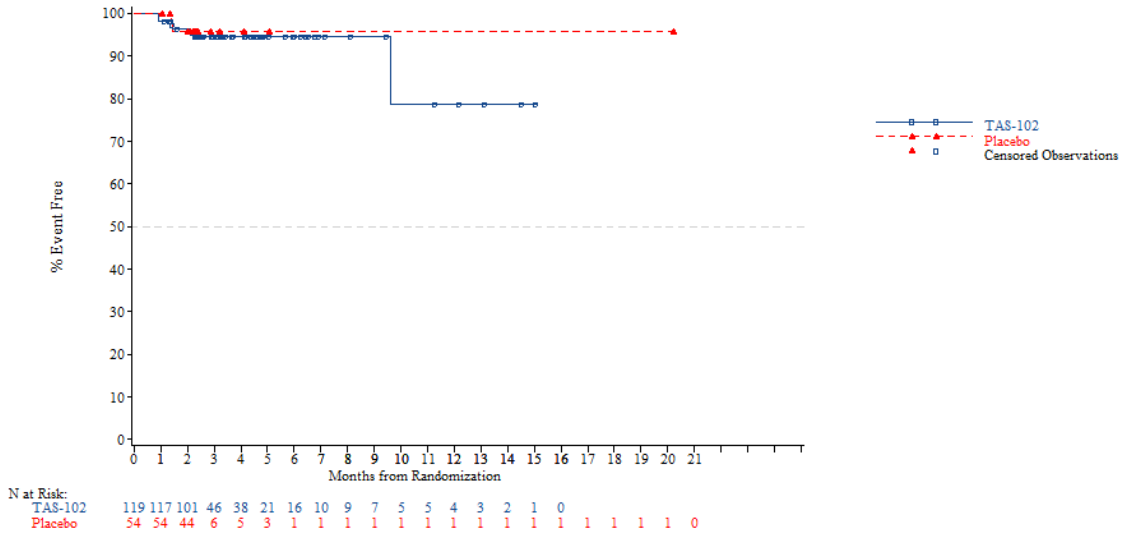
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

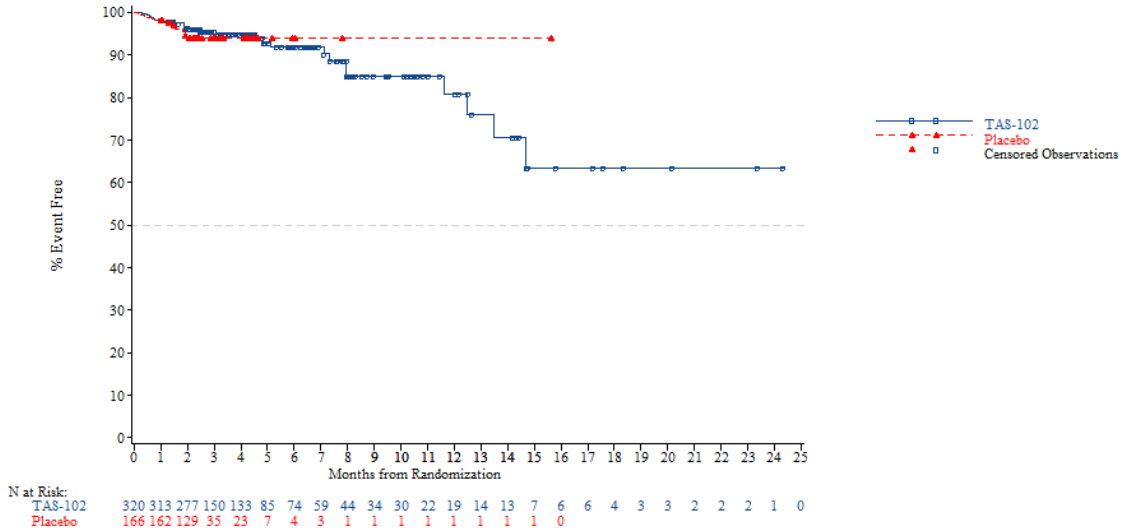


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

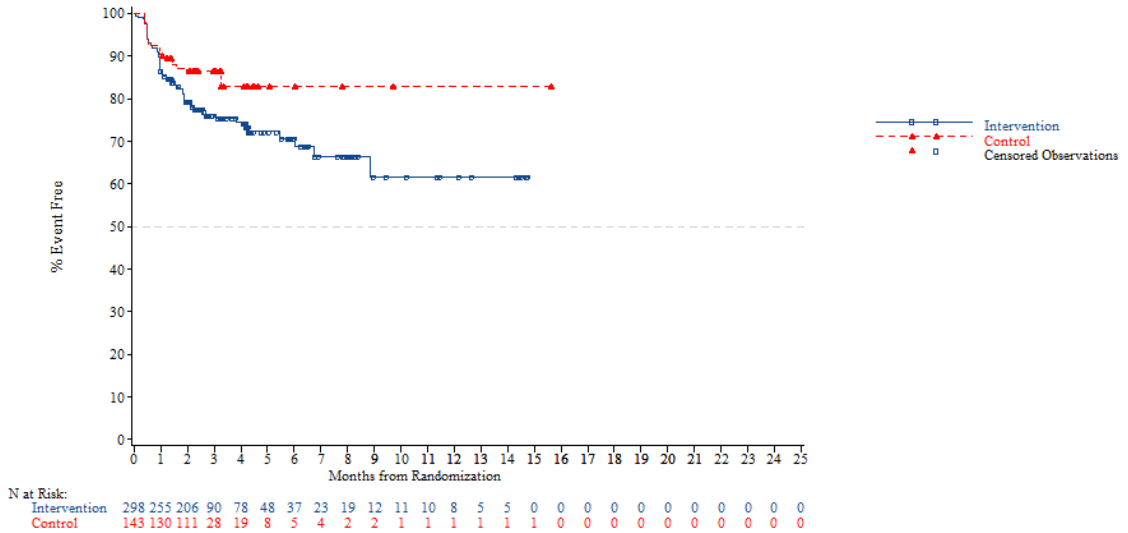
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

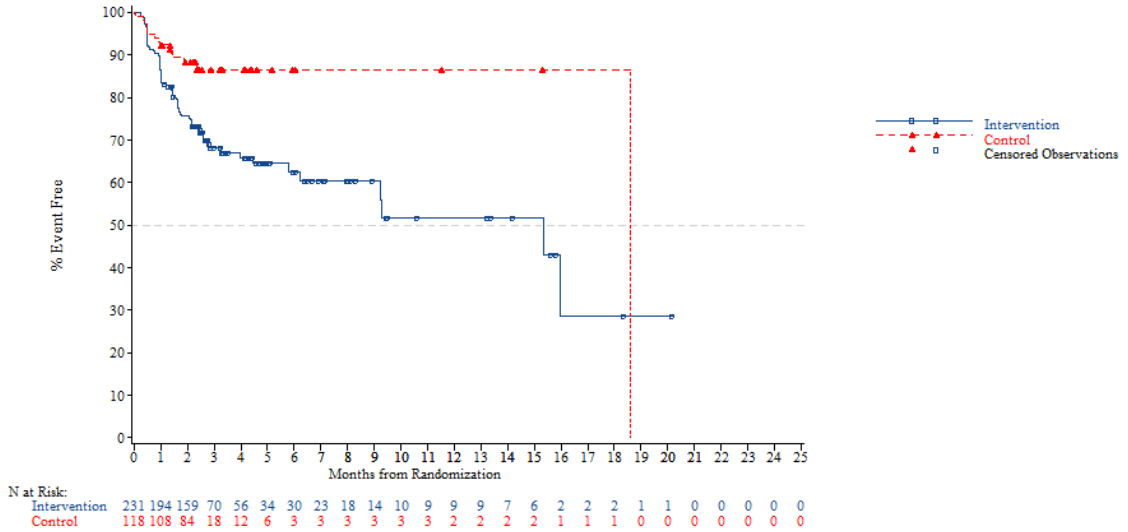


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

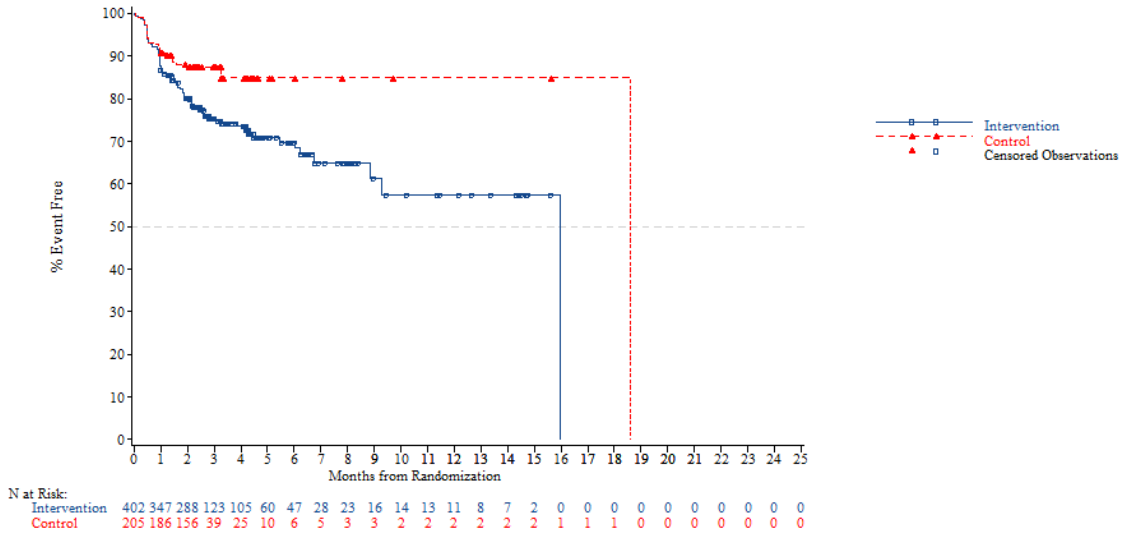
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

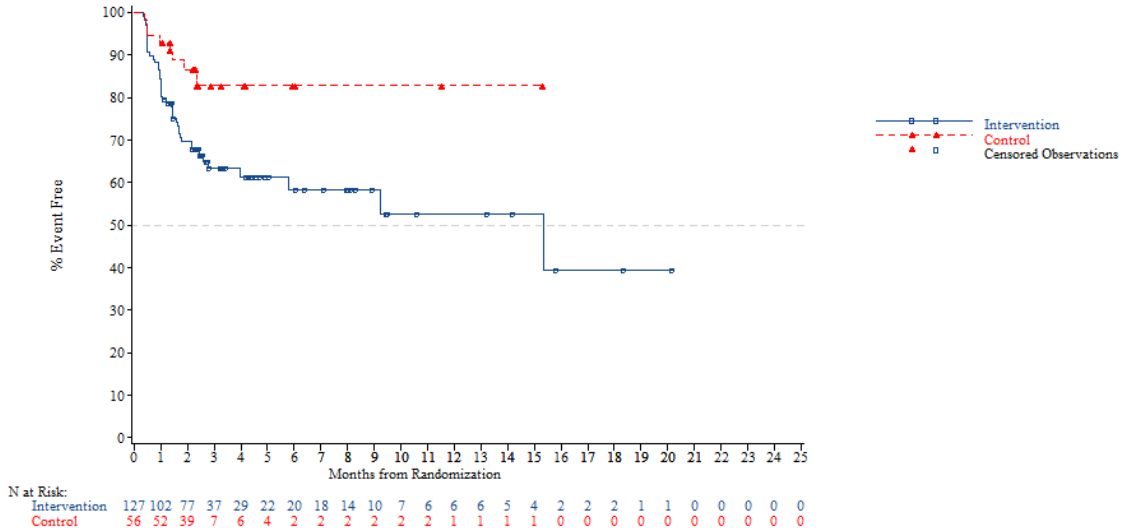


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

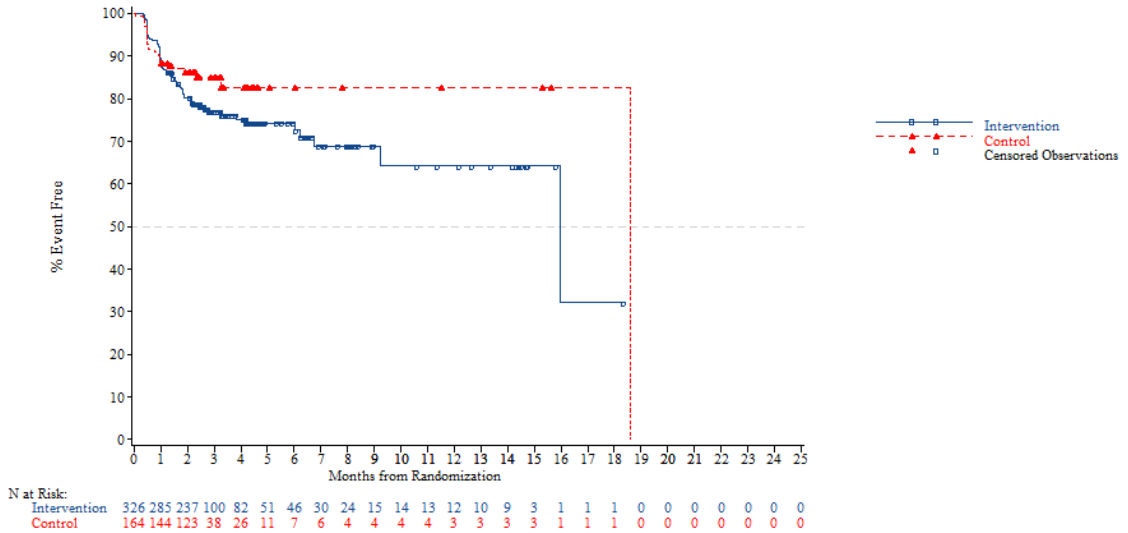
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

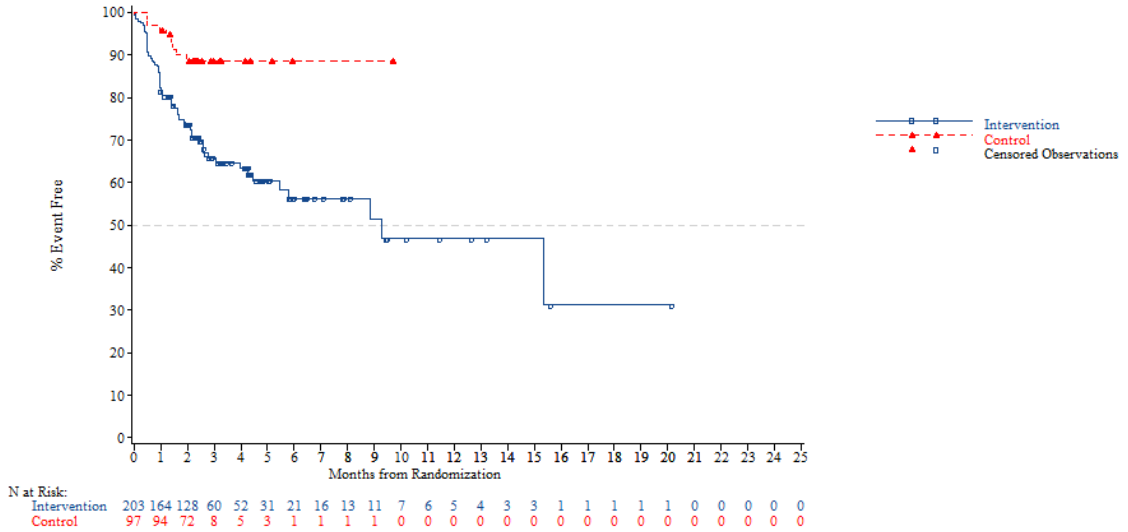


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

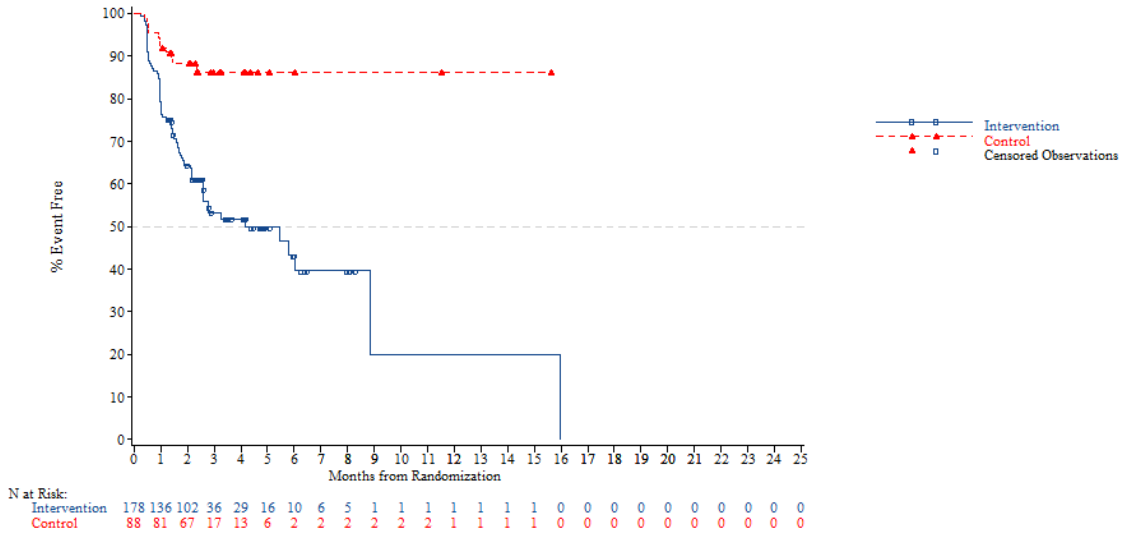
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

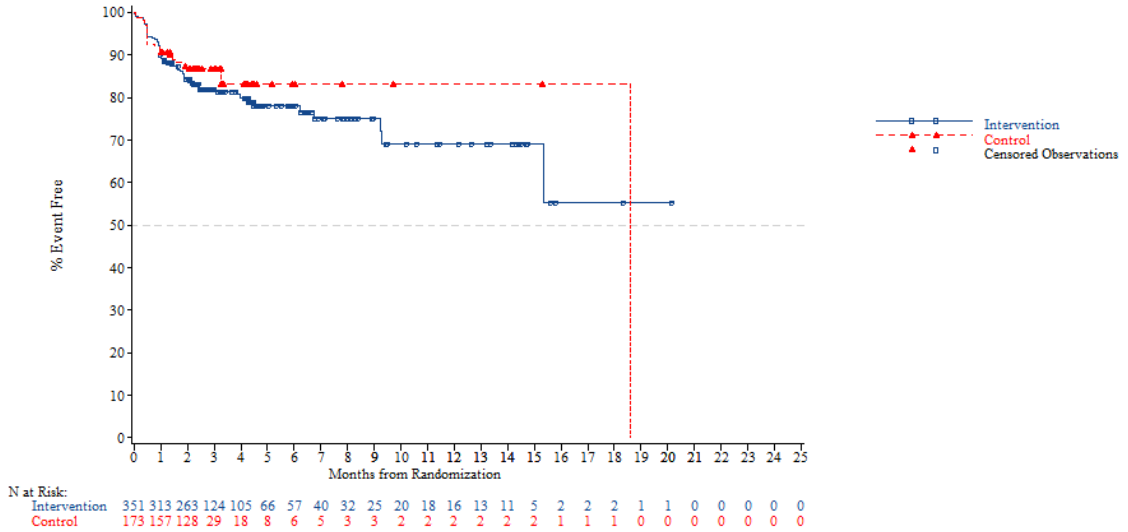


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

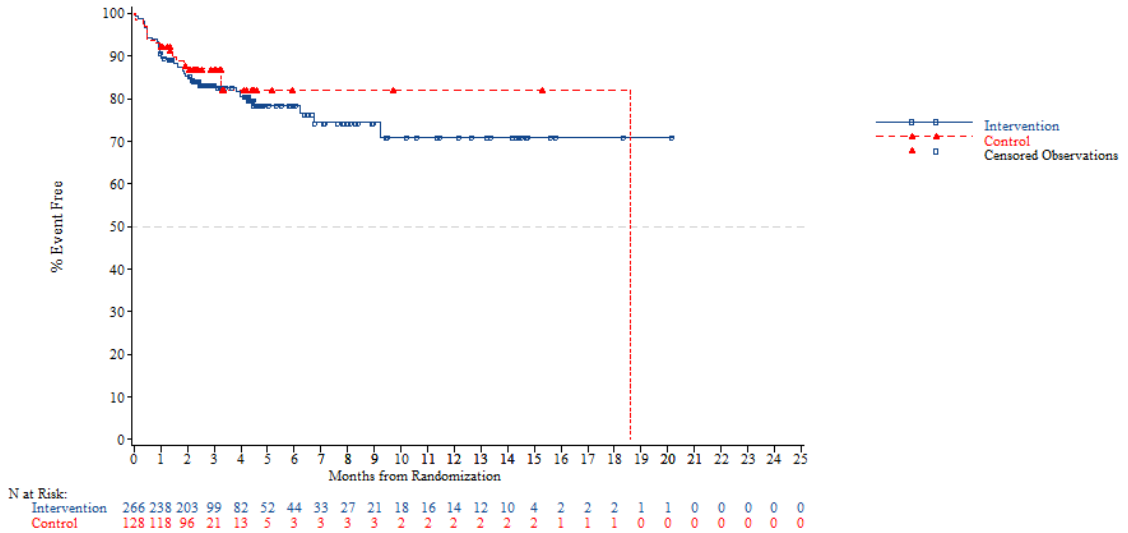
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

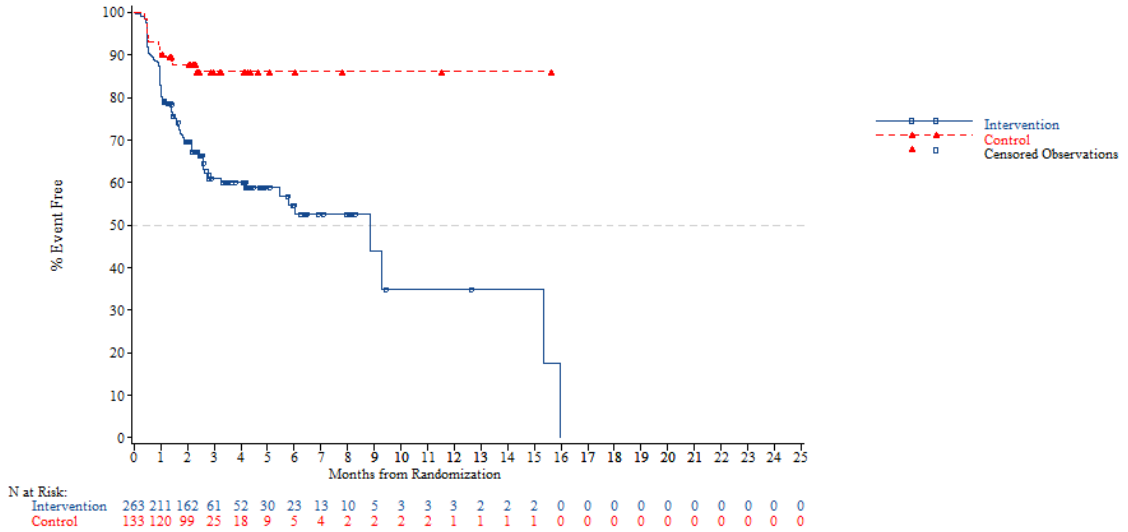


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

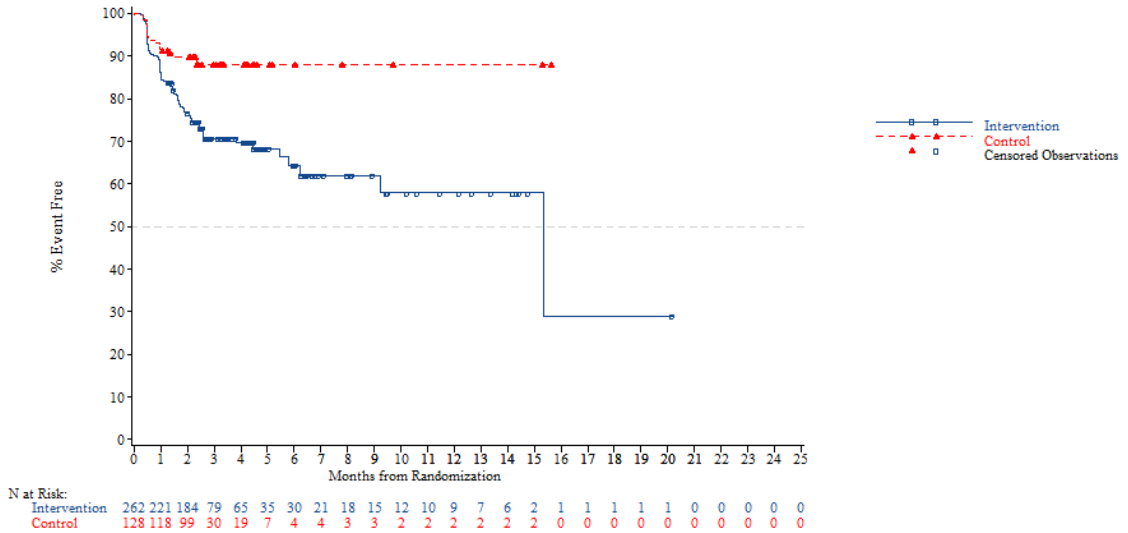
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

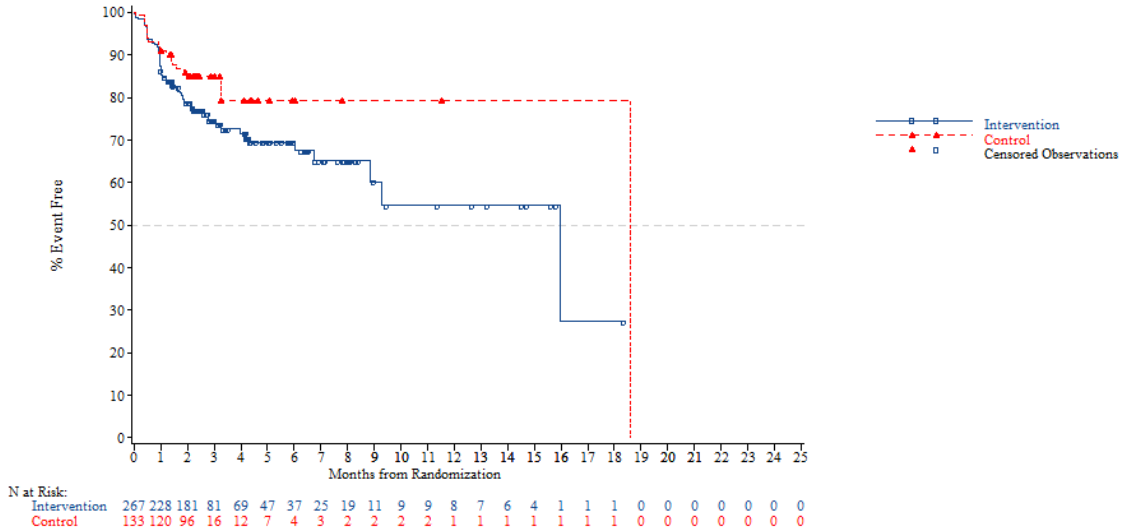


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

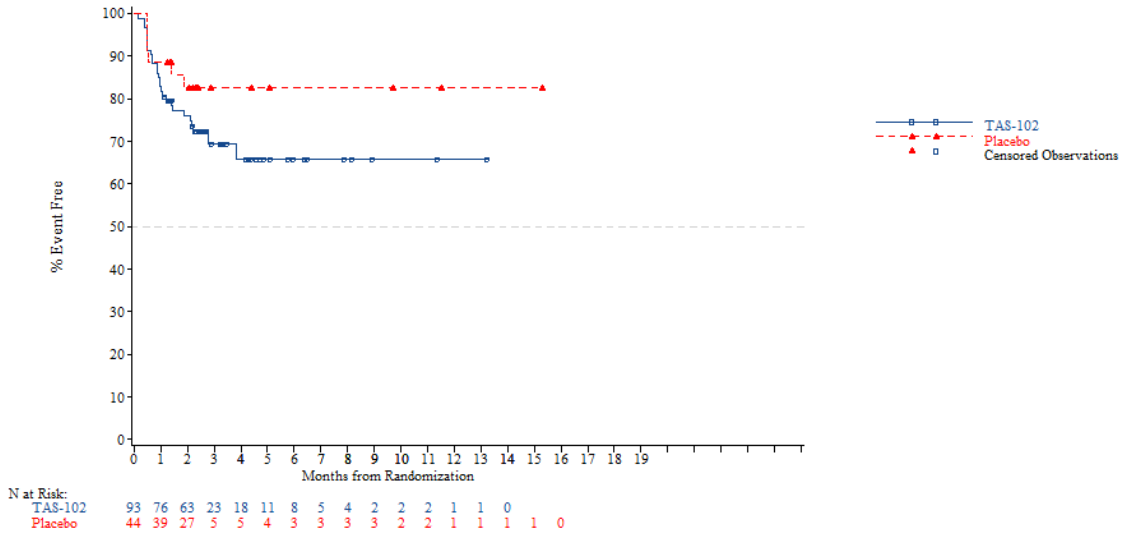
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

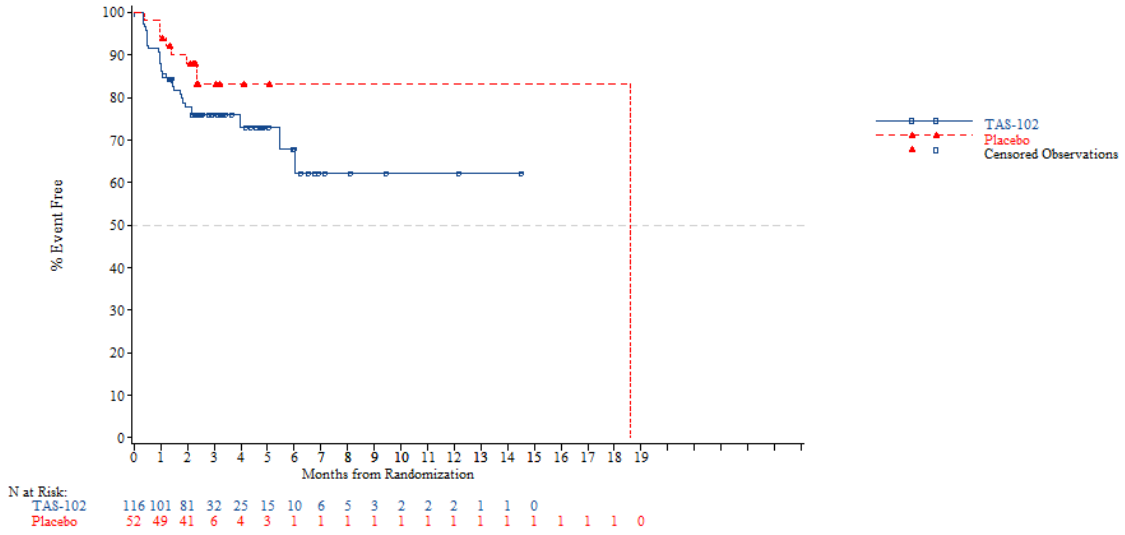


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

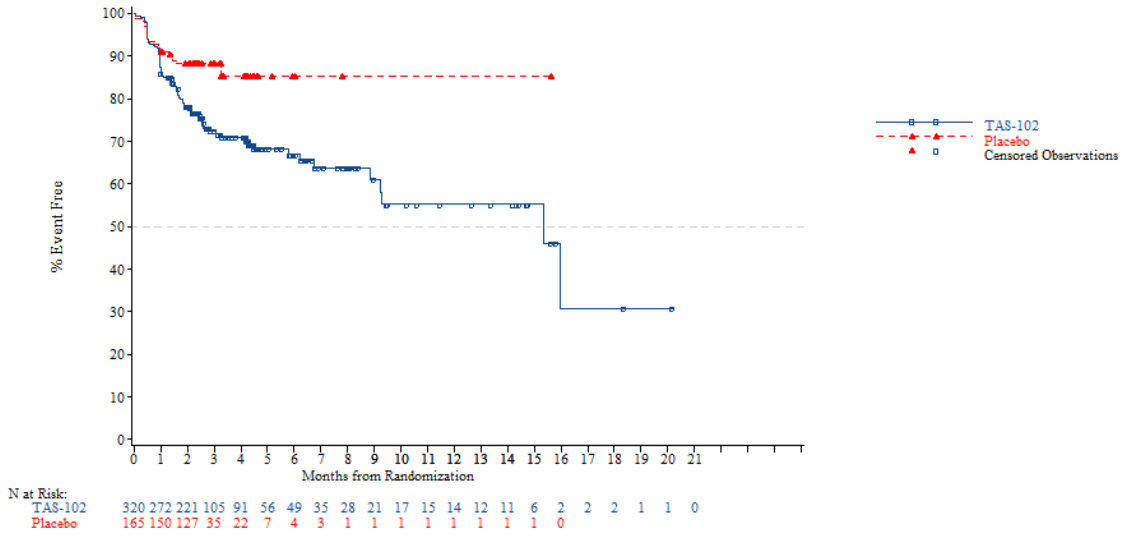
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

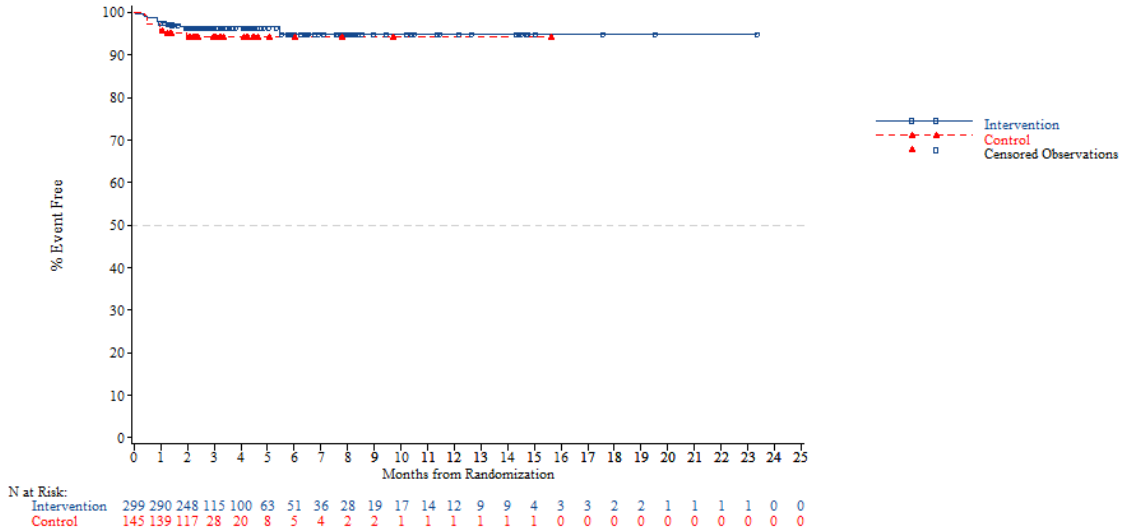


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

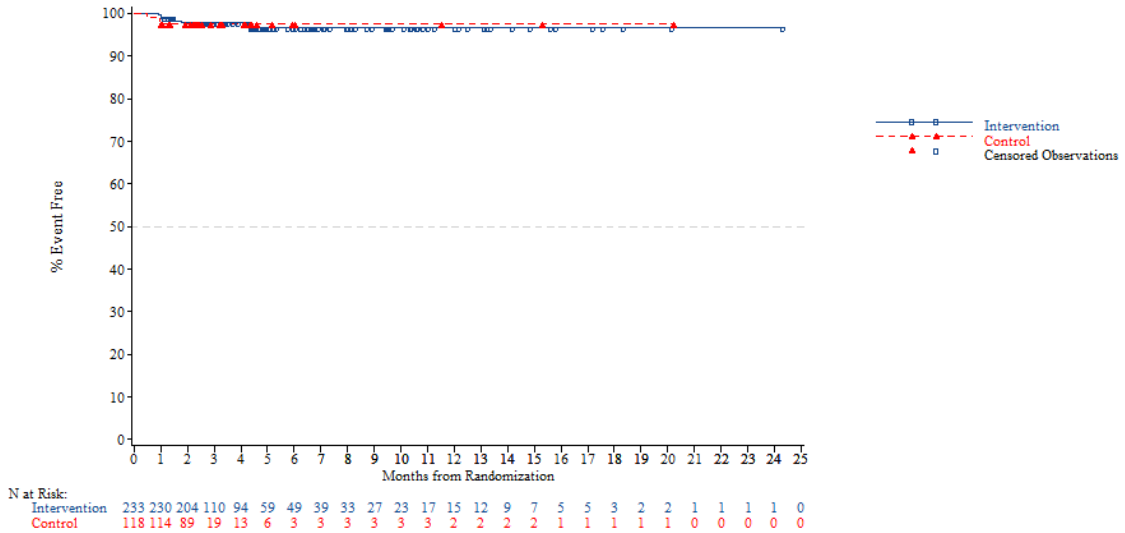
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

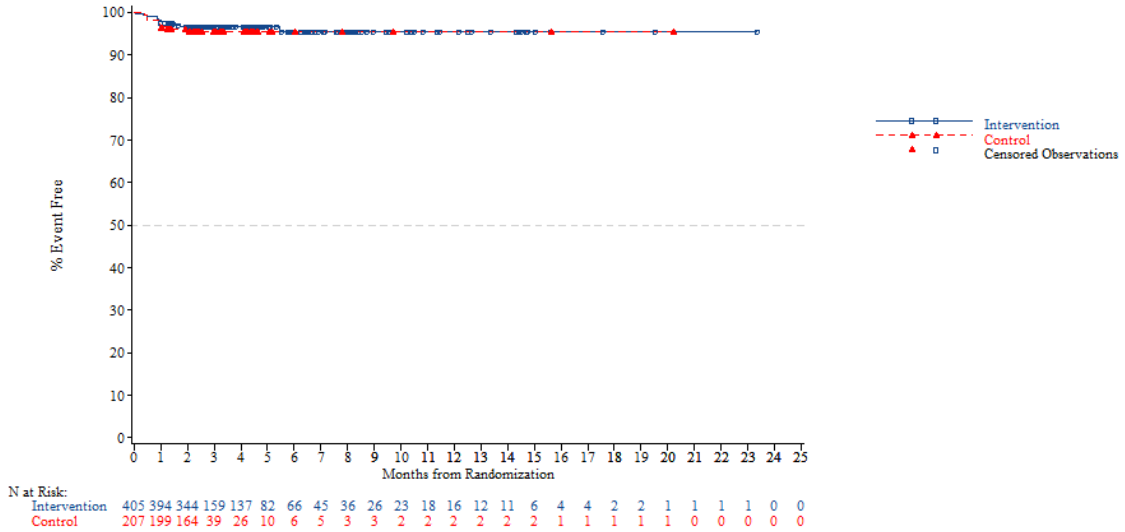


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

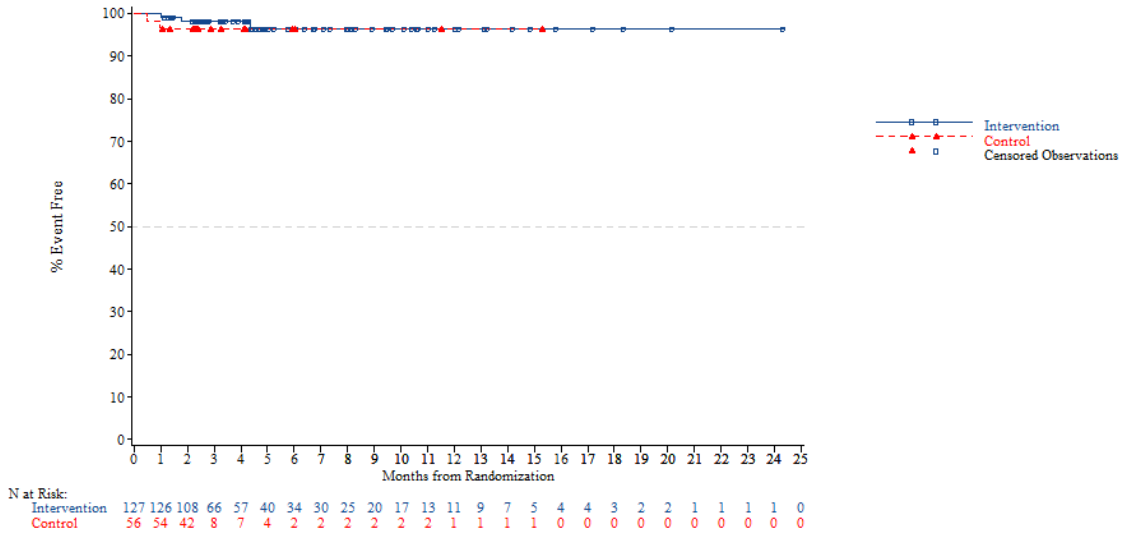
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

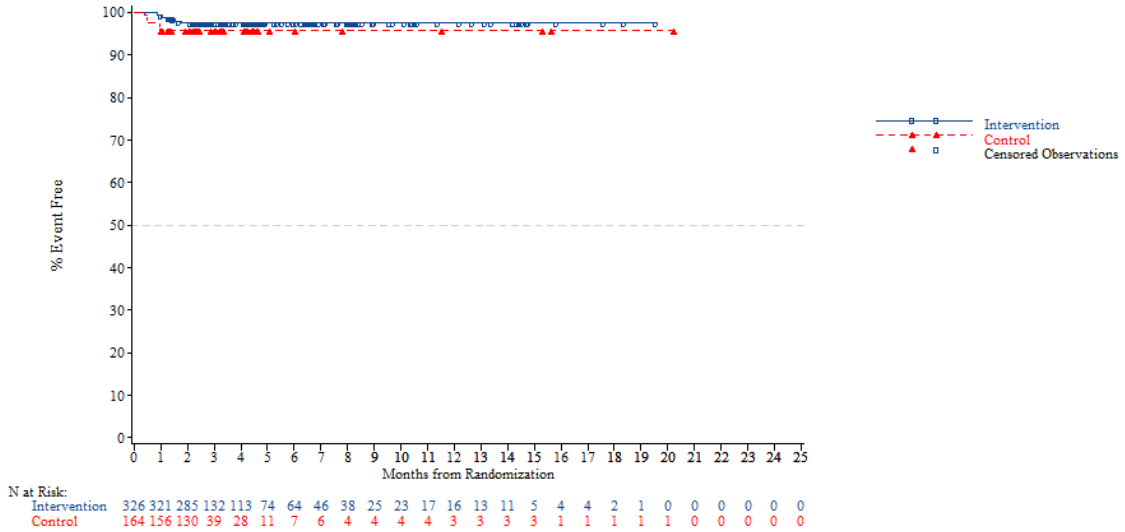


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

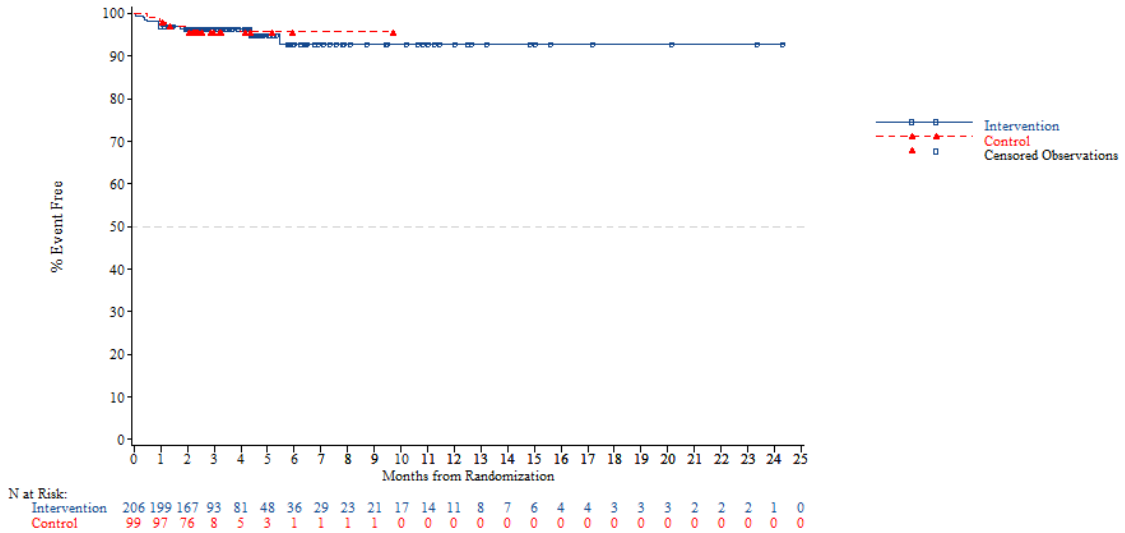
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

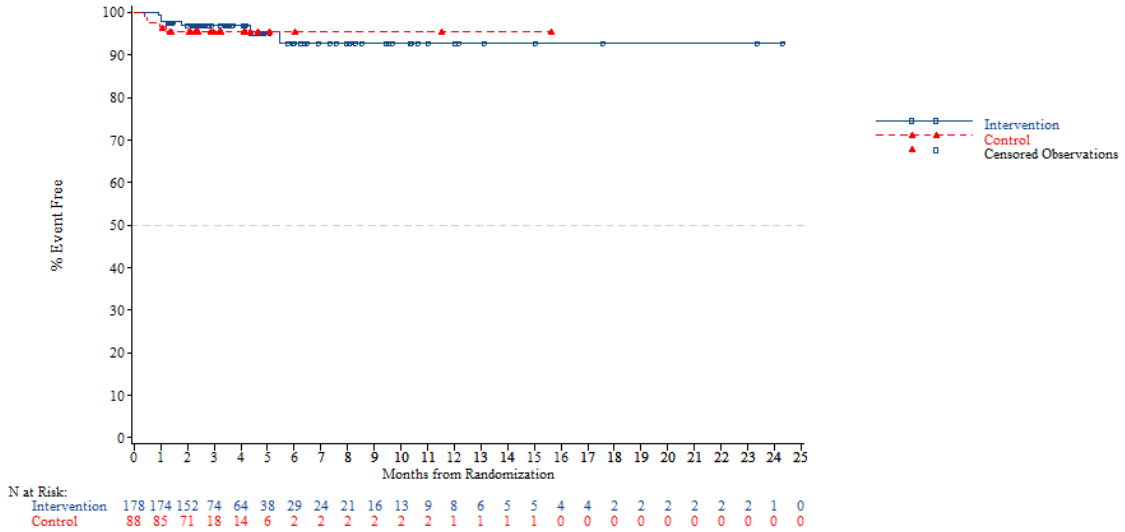


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

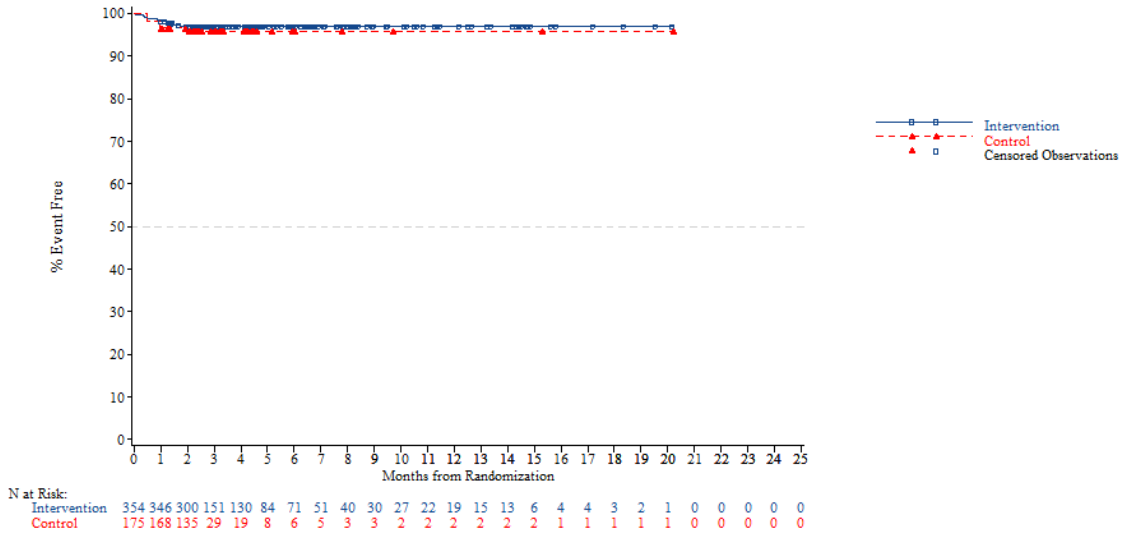
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

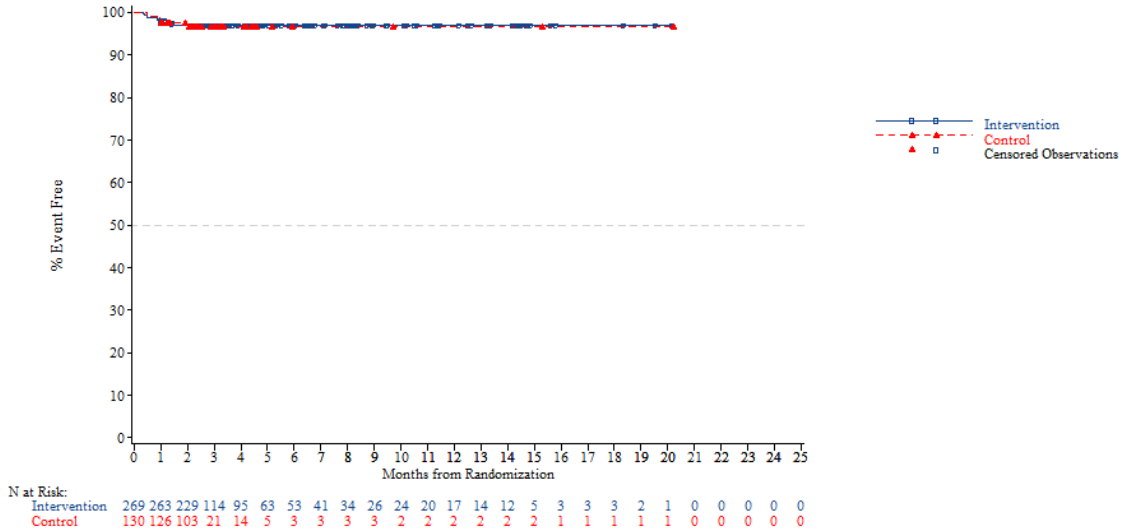


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

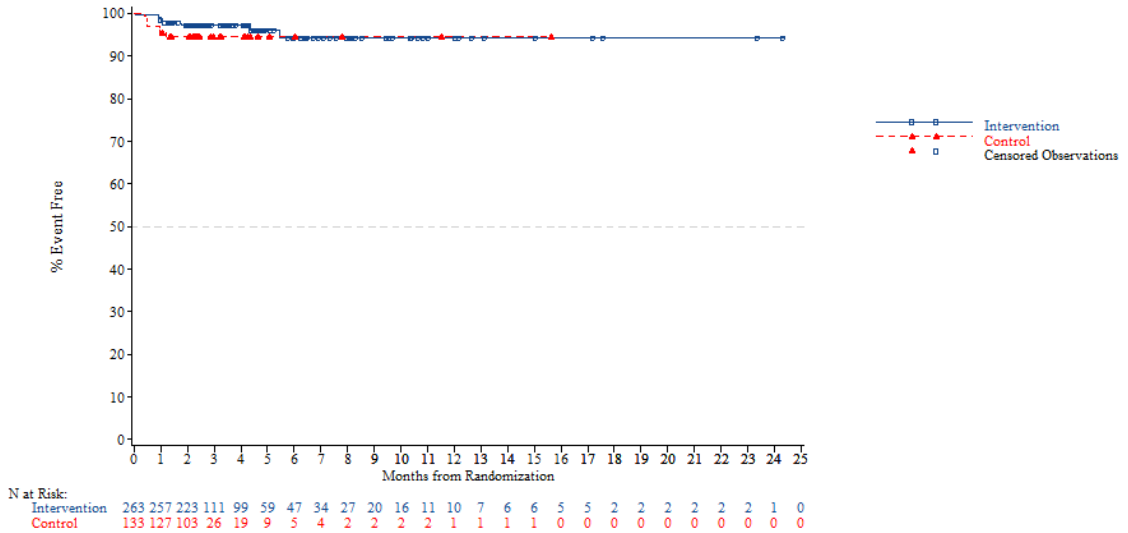
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

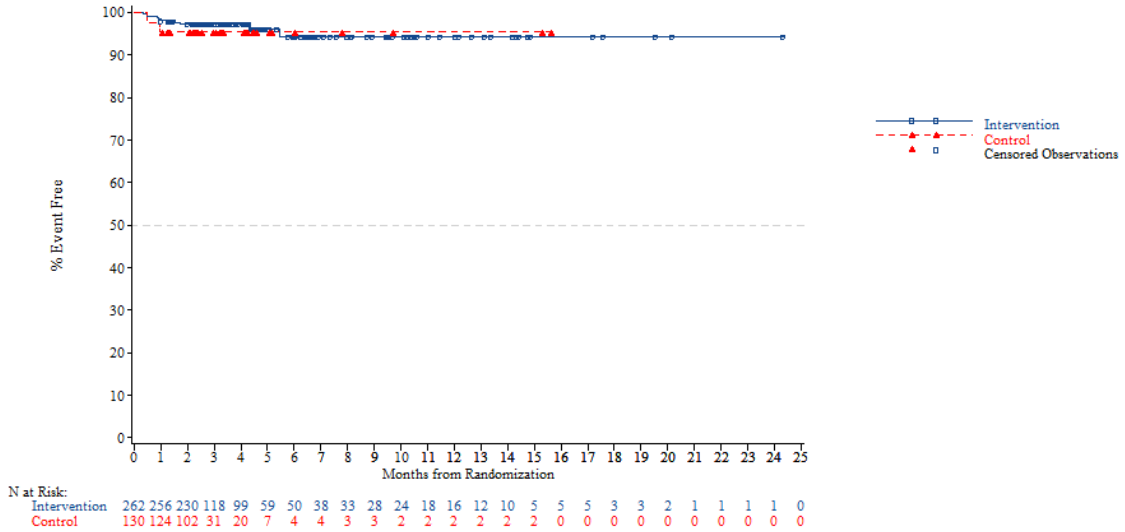


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

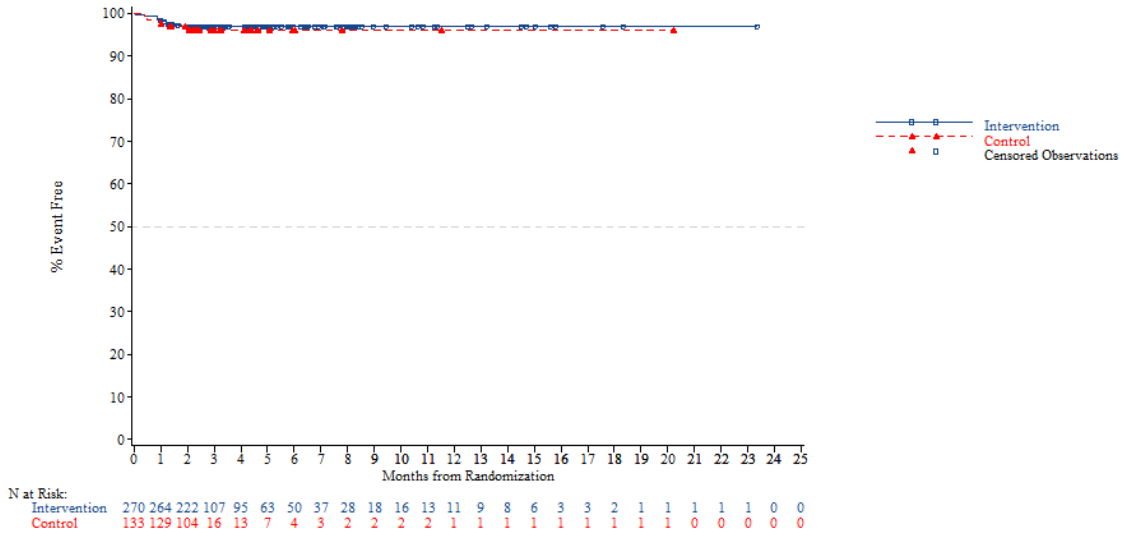
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

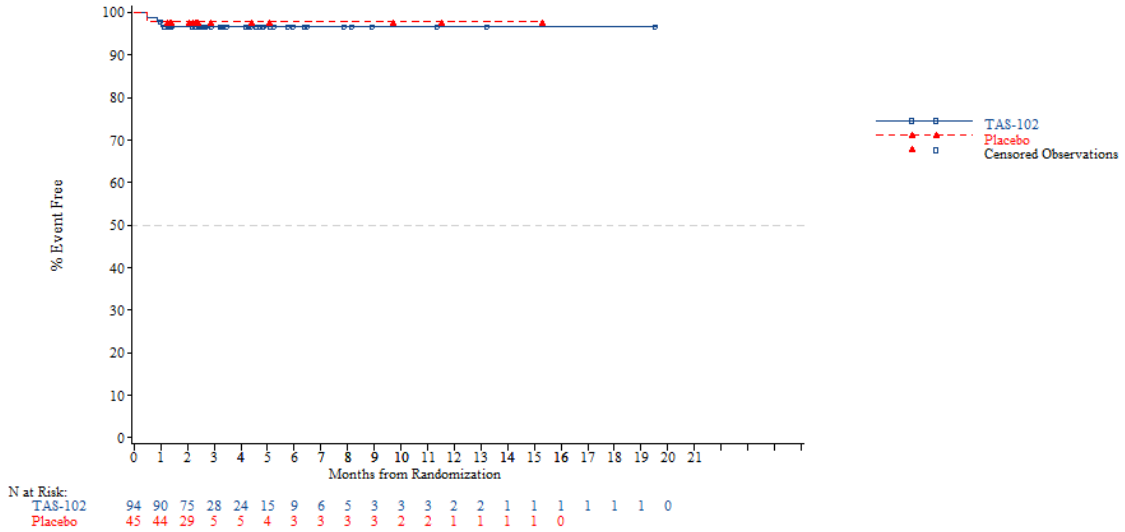


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

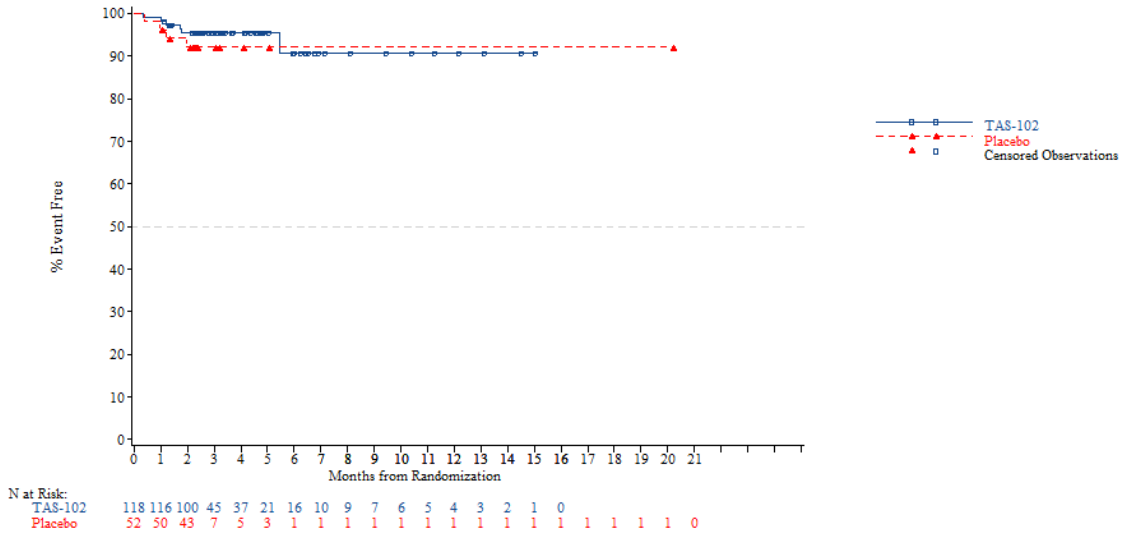
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

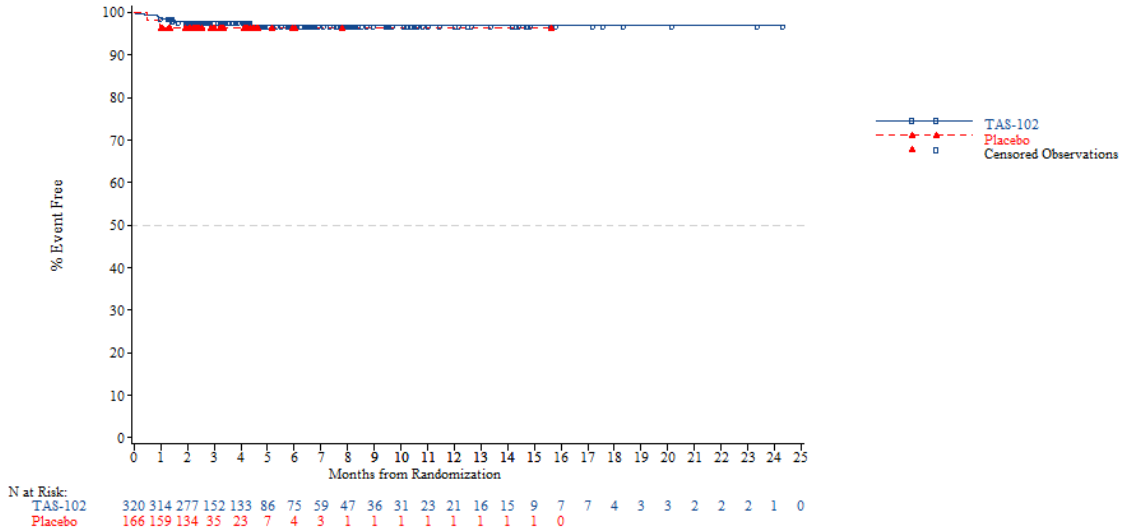


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

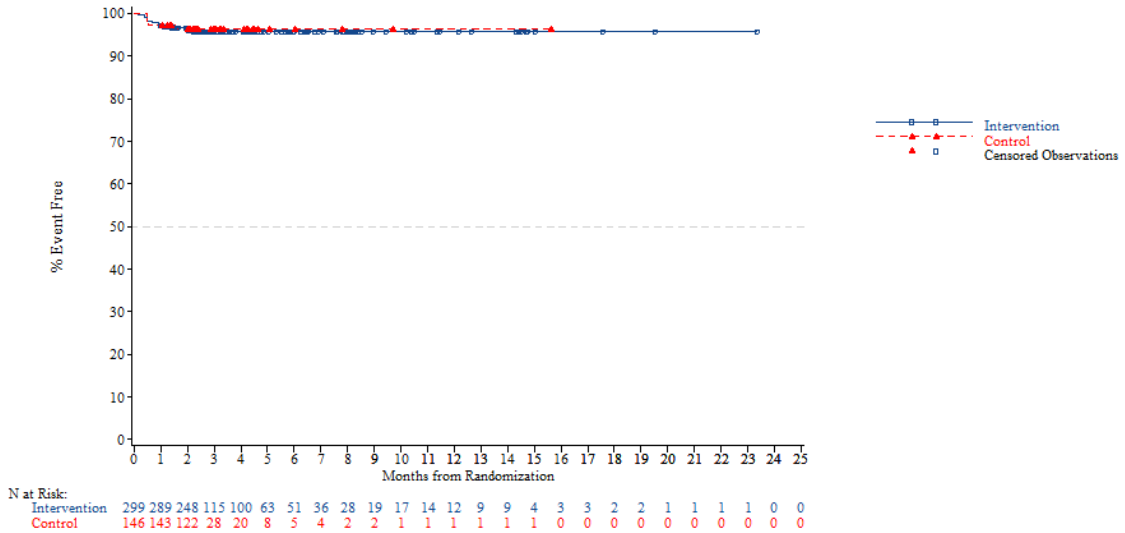
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

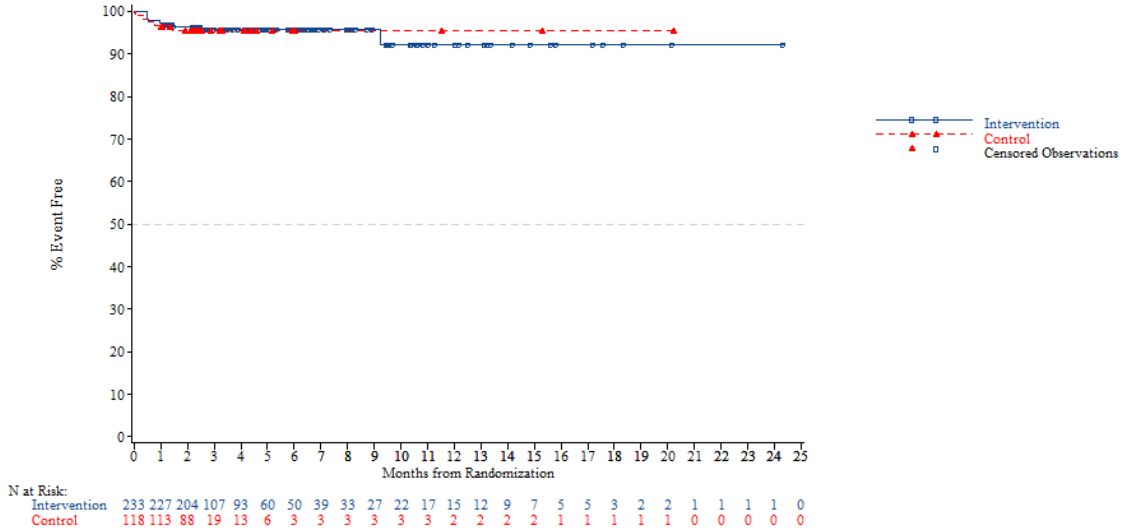


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

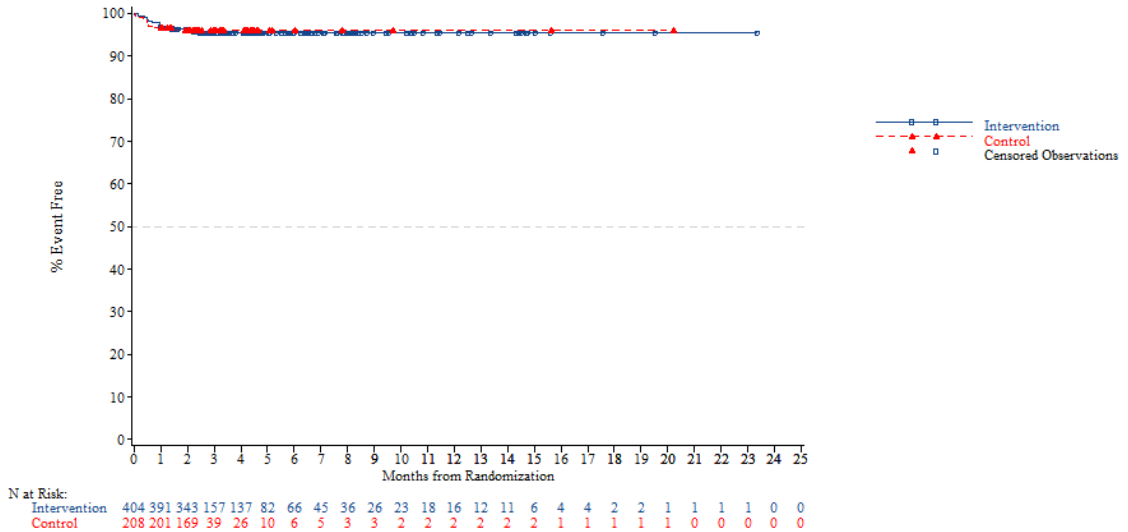
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

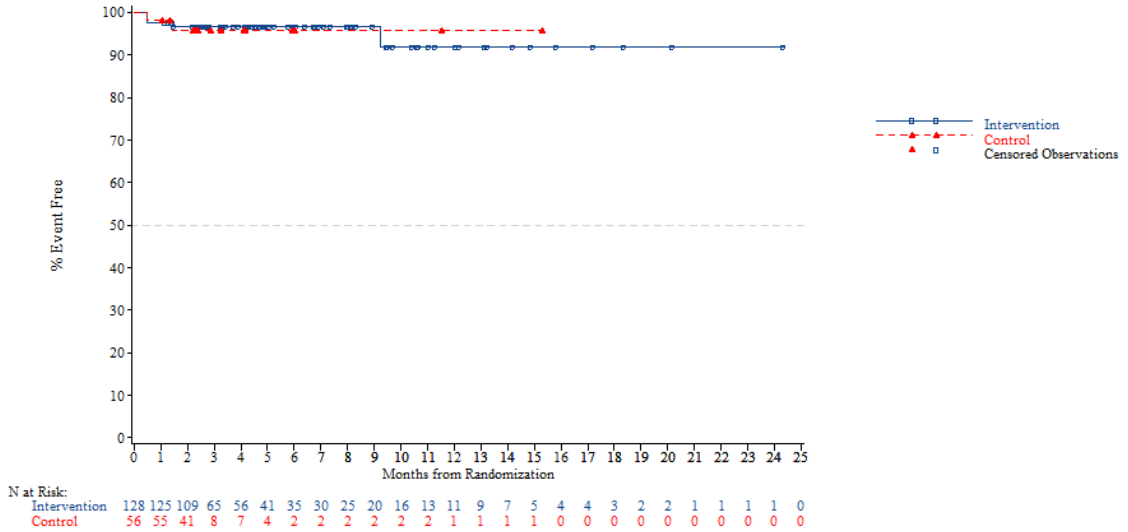


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

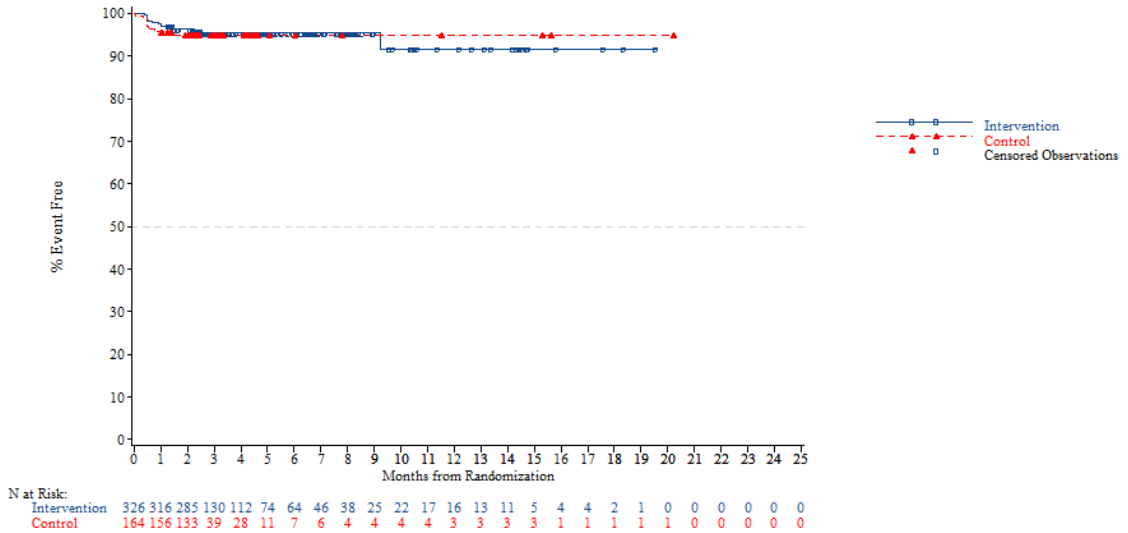
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

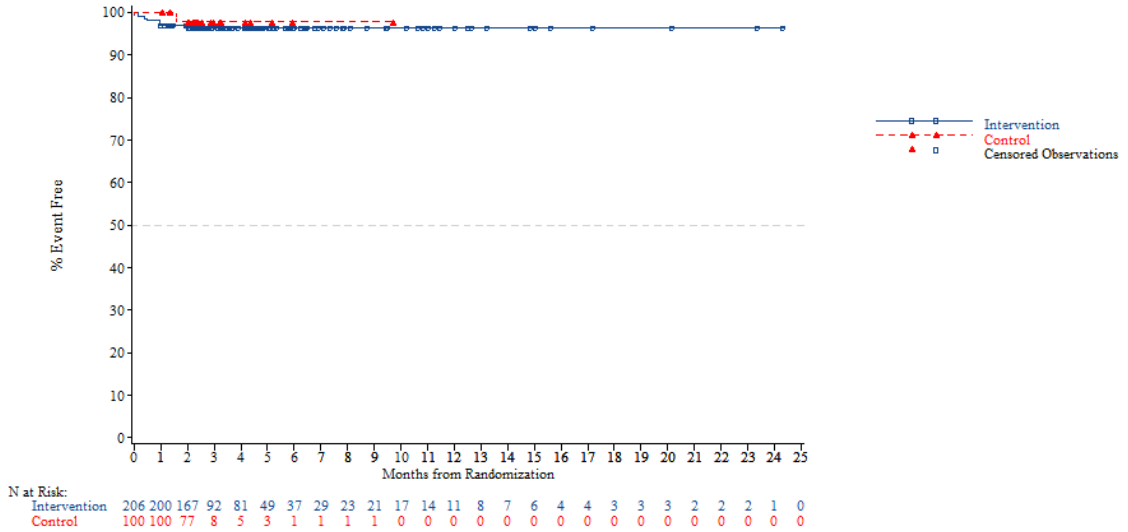


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

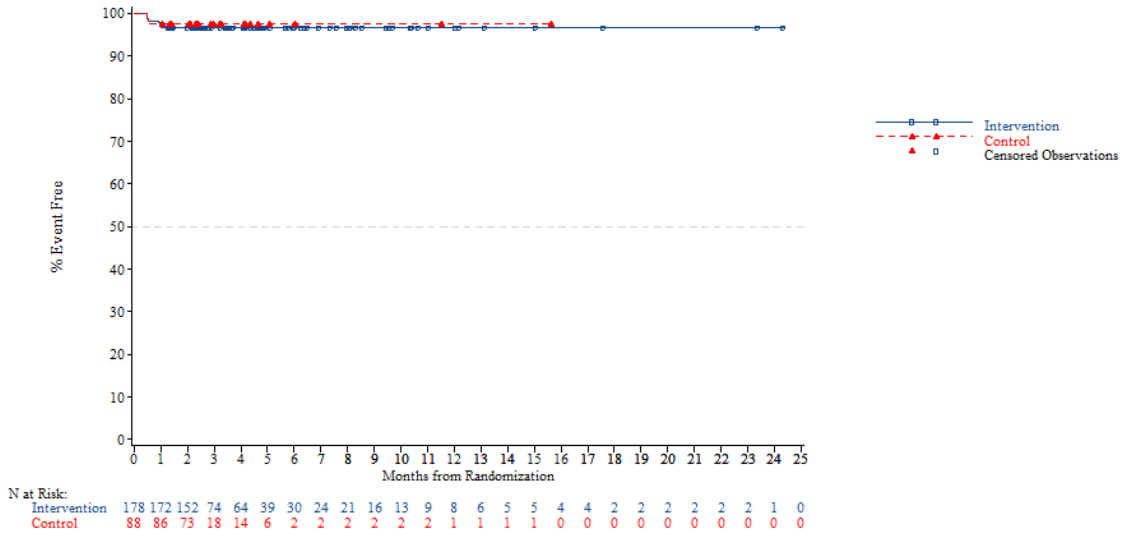
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

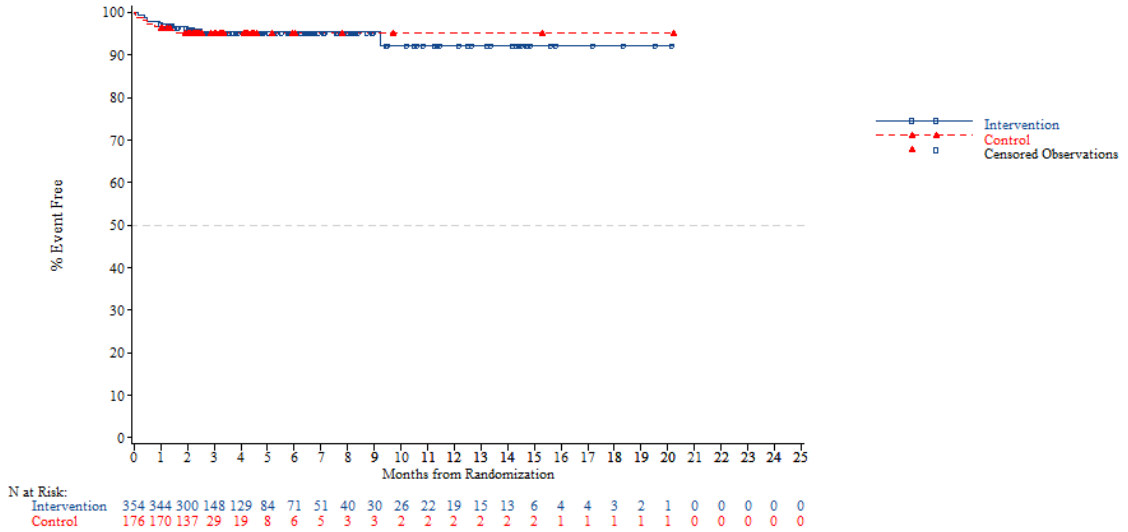


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

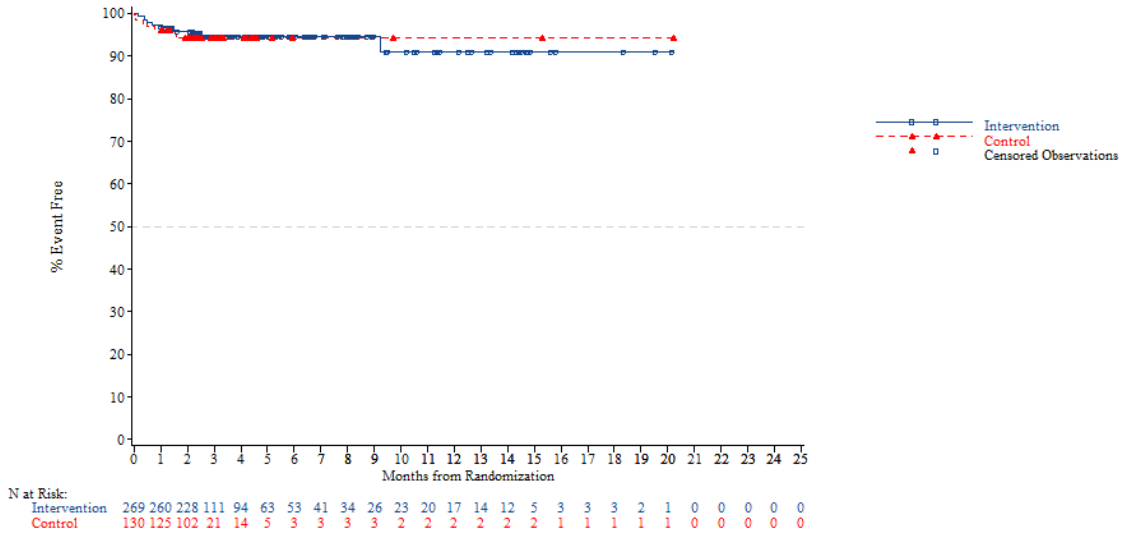
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

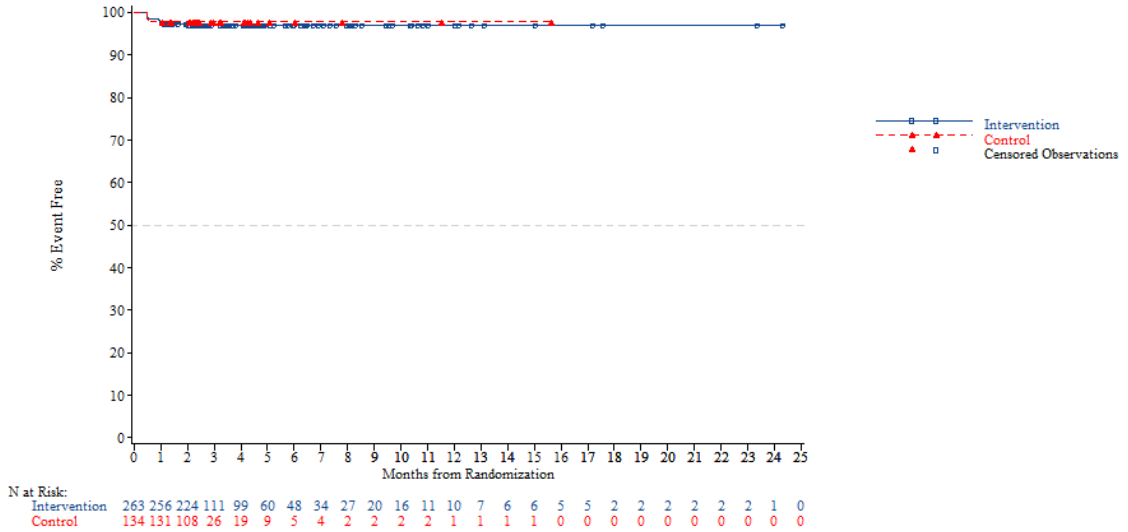


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

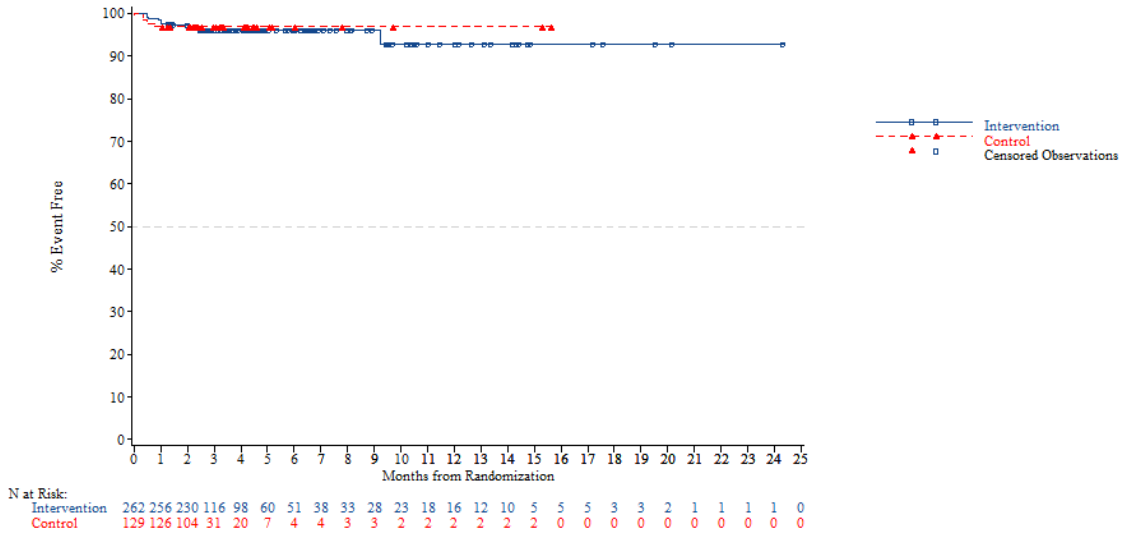
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

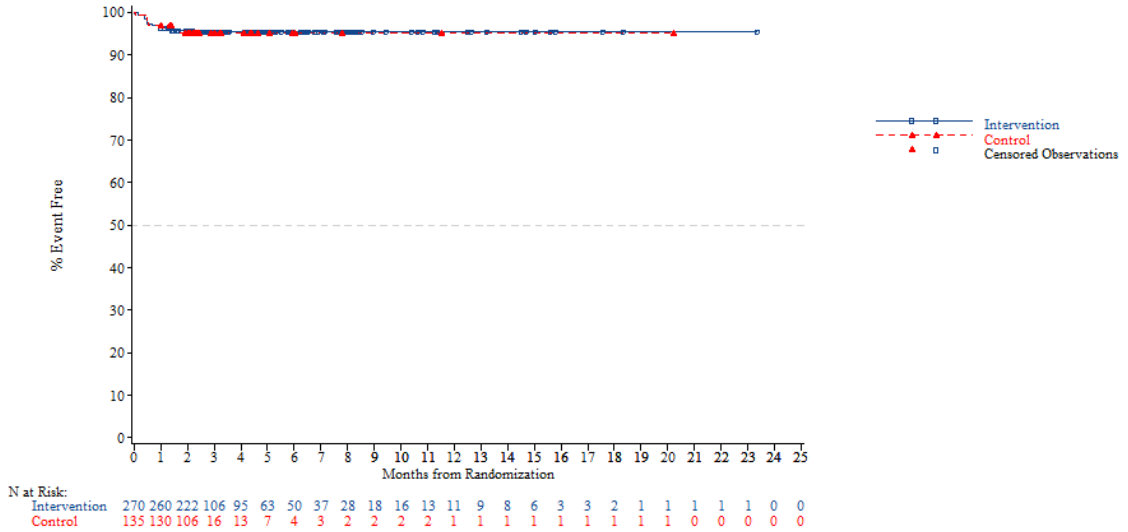


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

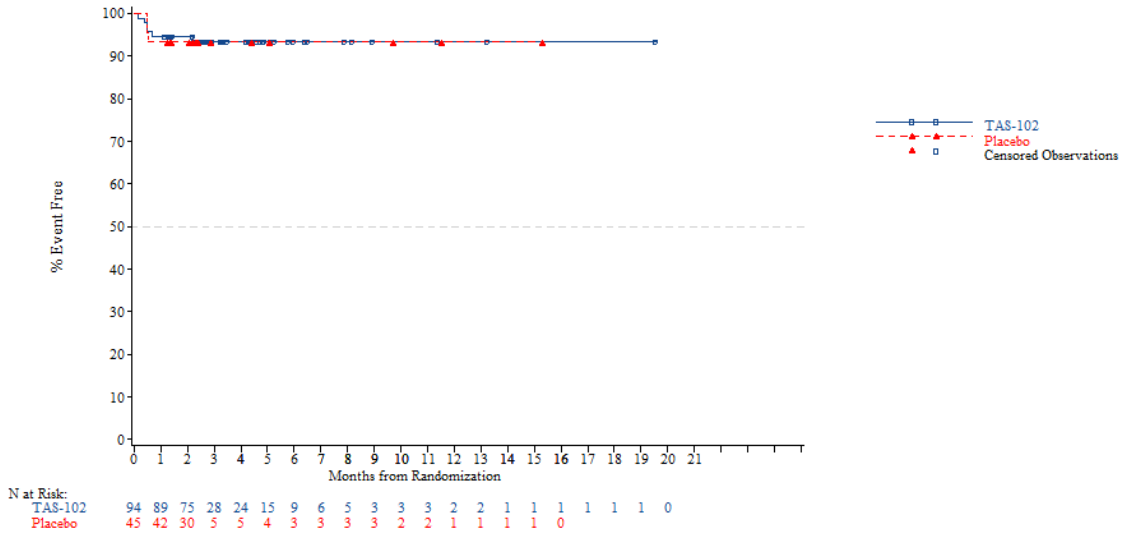
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

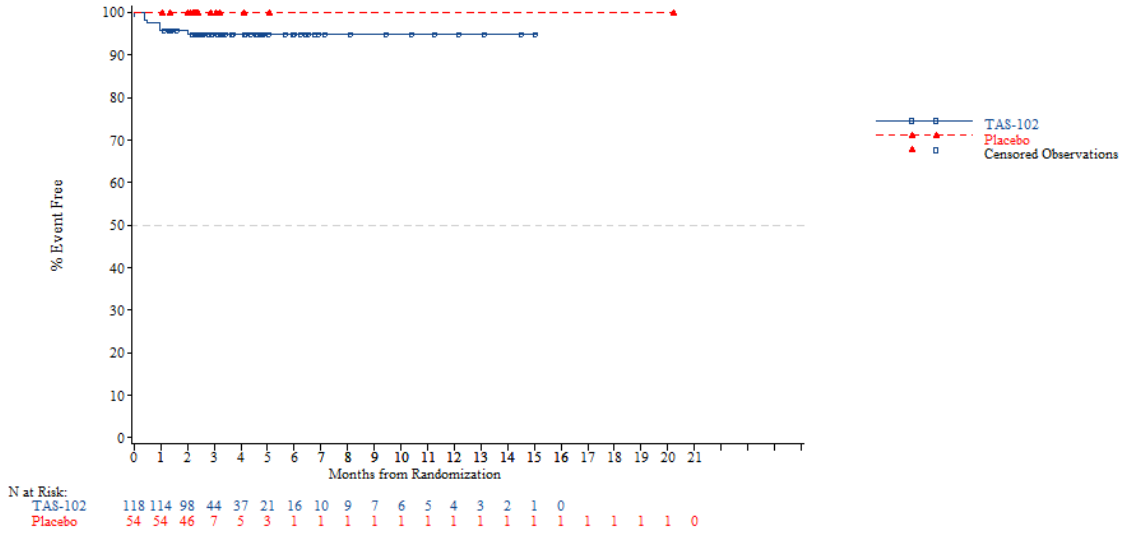


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

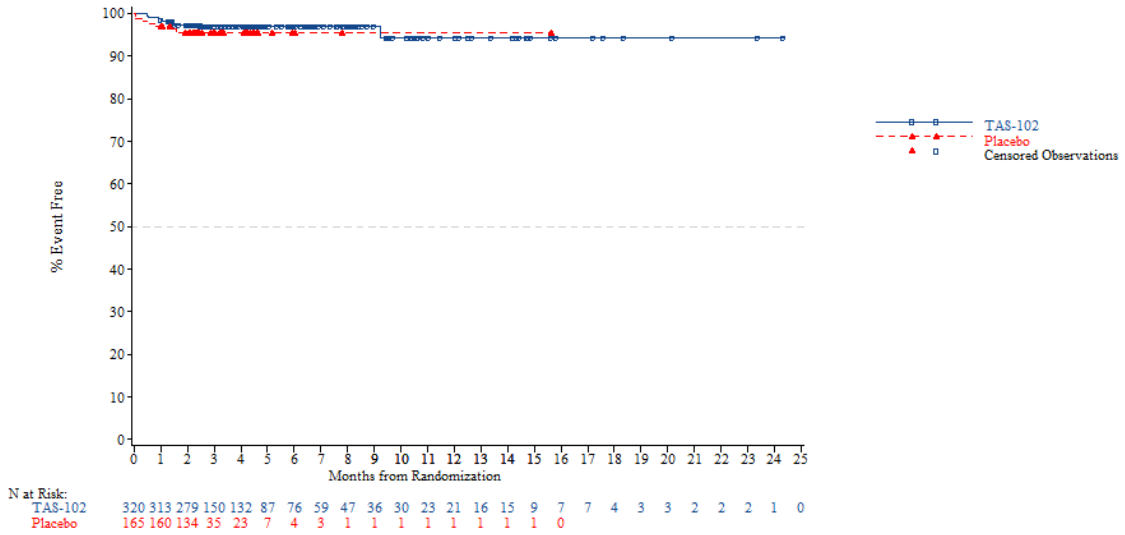
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

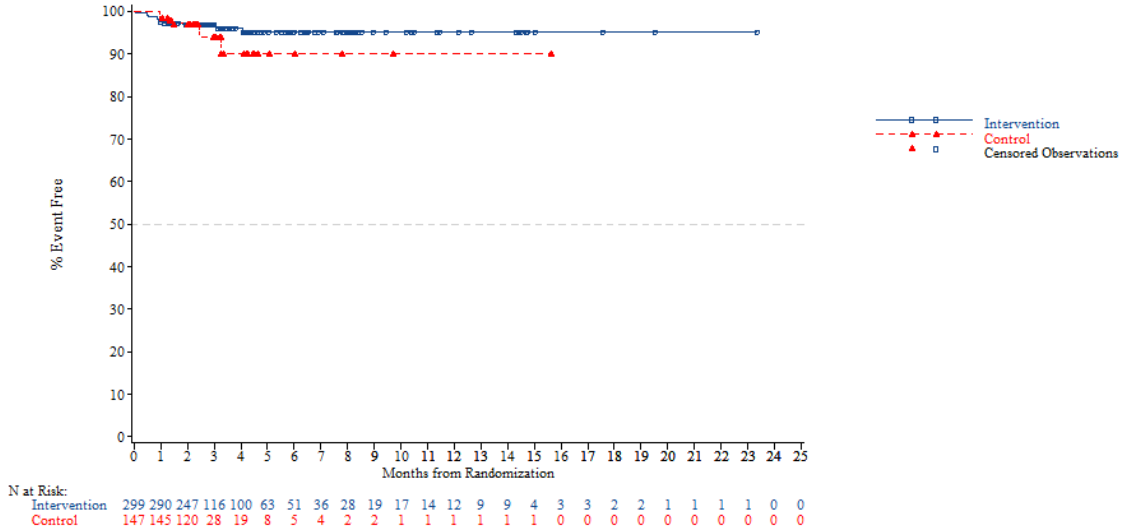


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

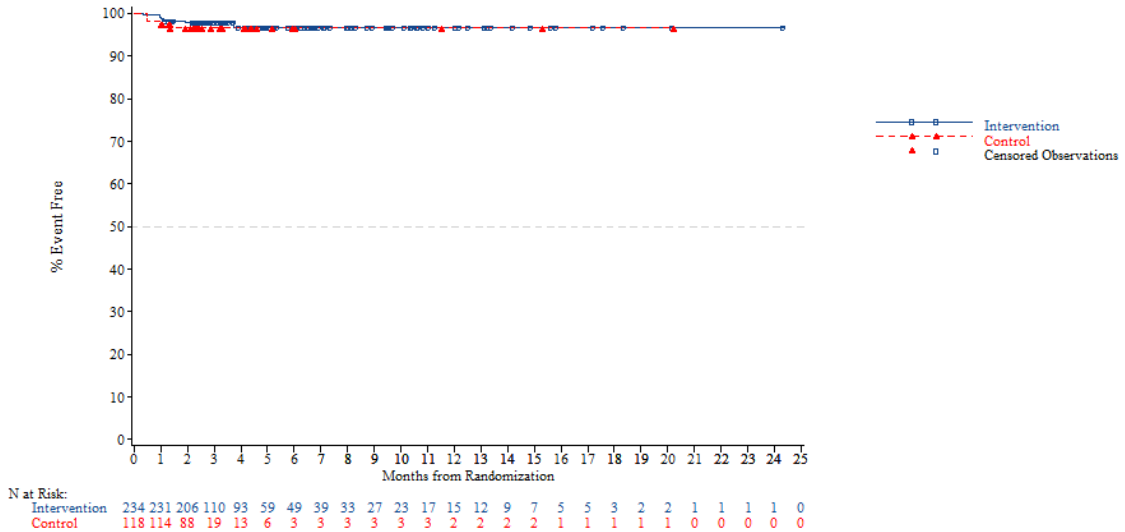
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

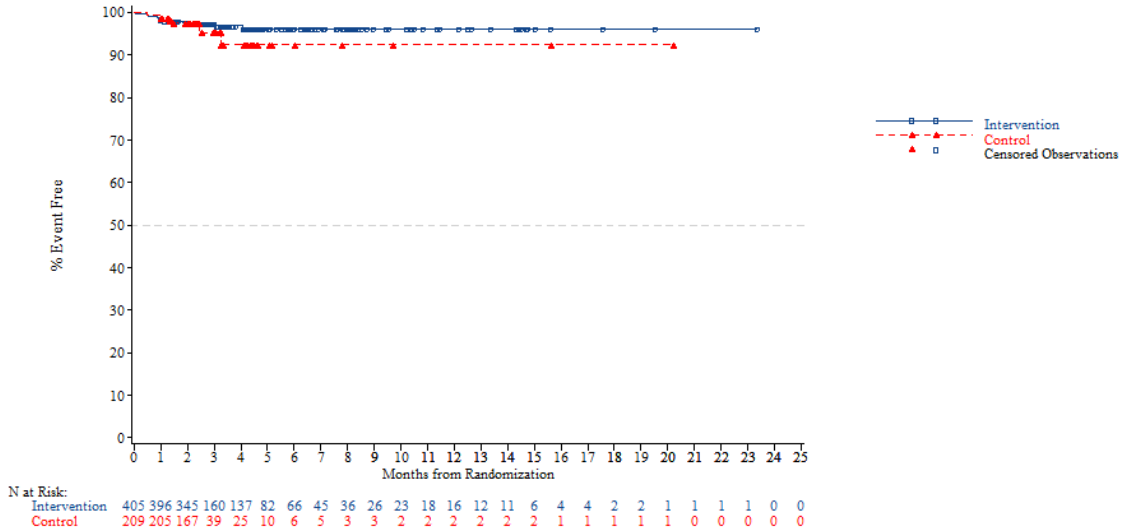


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

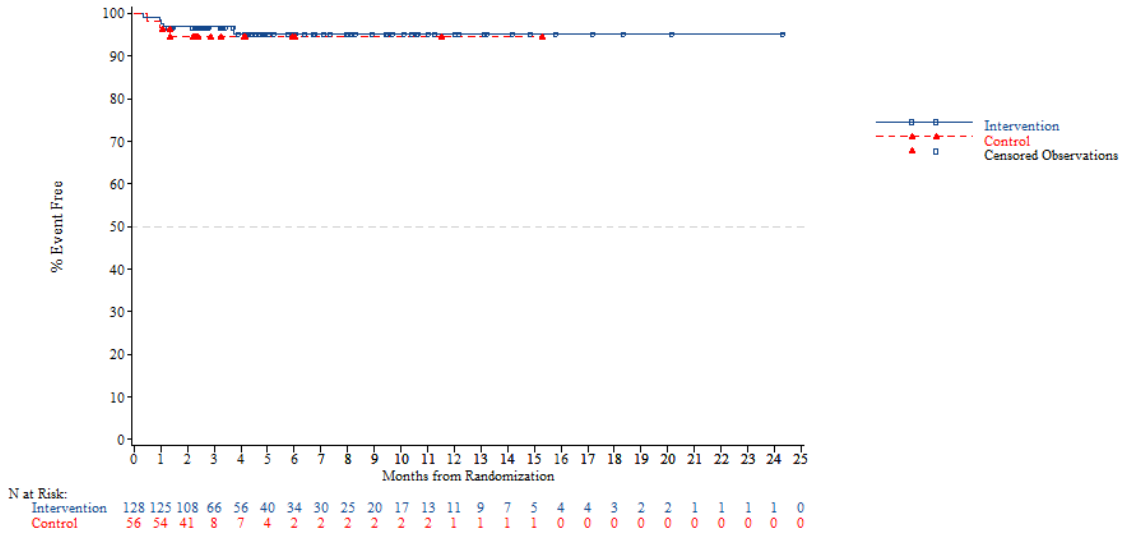
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

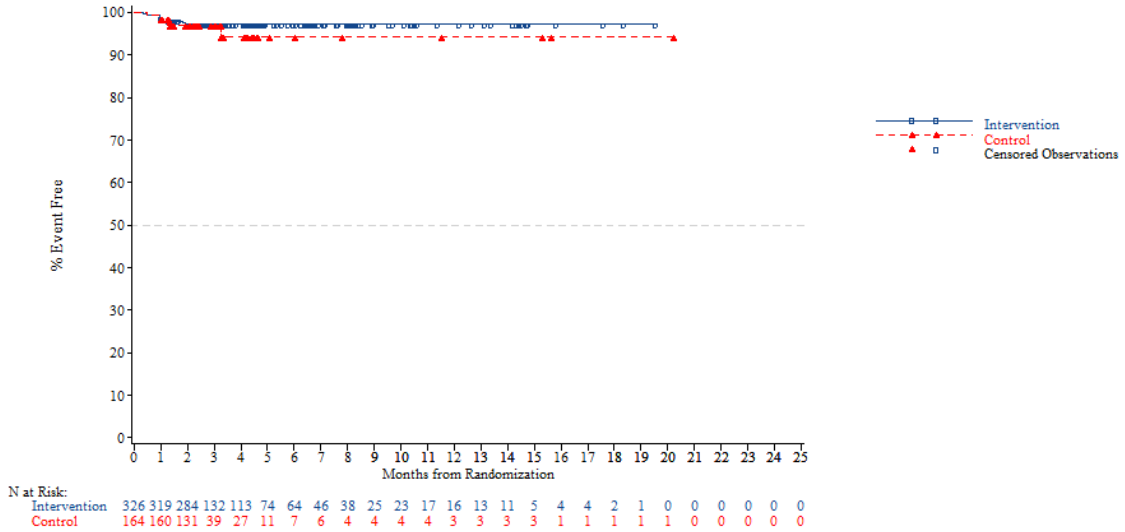


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
Gender: Male



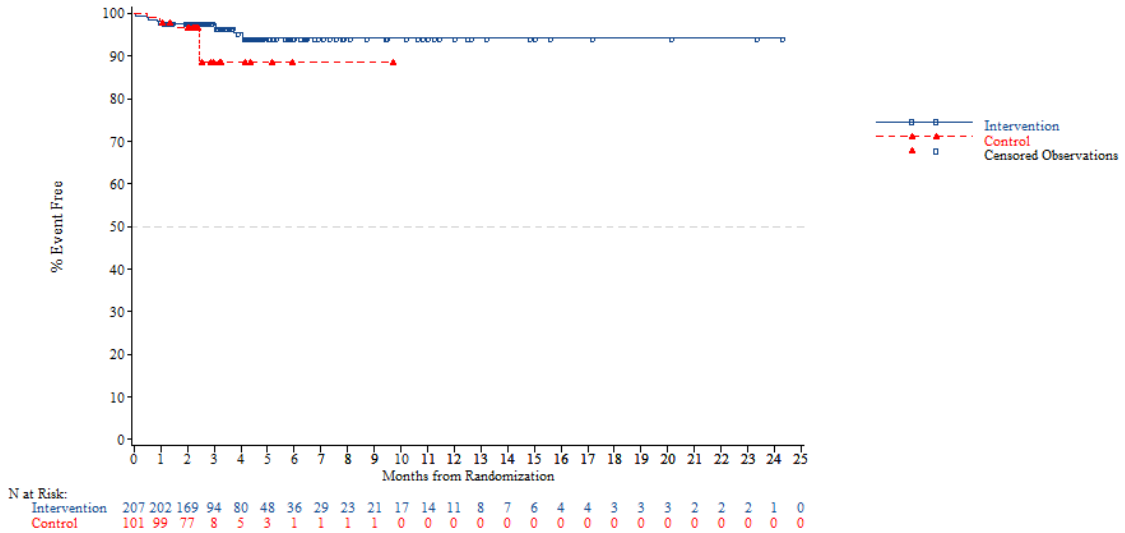

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 319 | 284 | 132 | 113 | 74 | 64 | 46 | 38 | 25 | 23 | 17 | 16 | 13 | 11 | 5 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 160 | 131 | 39 | 27 | 11 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
Gender: Female

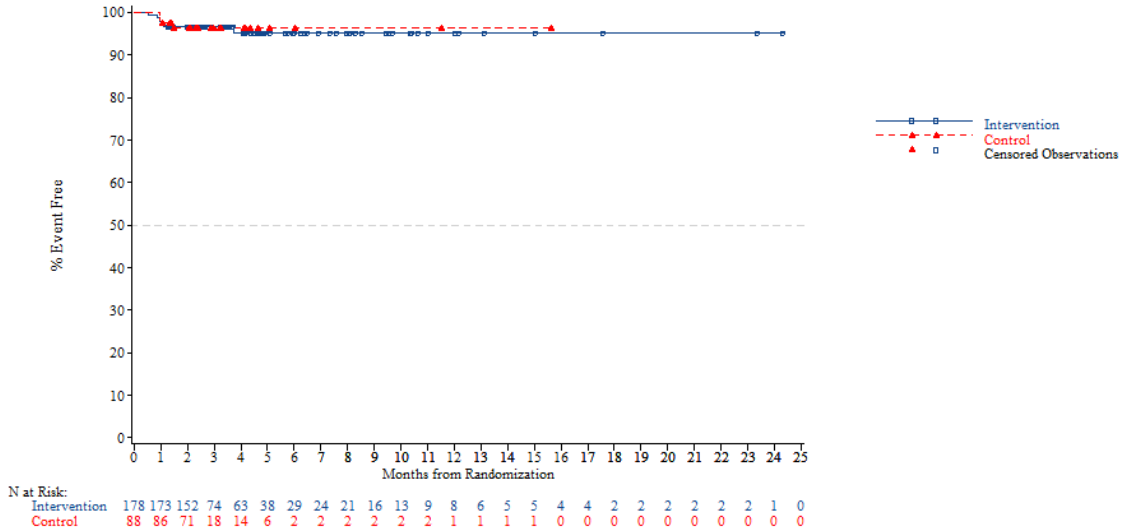



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 207 | 202 | 169 | 94 | 80 | 48 | 36 | 29 | 23 | 21 | 17 | 14 | 11 | 8 | 7 | 6 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Control | 101 | 99 | 77 | 8 | 5 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

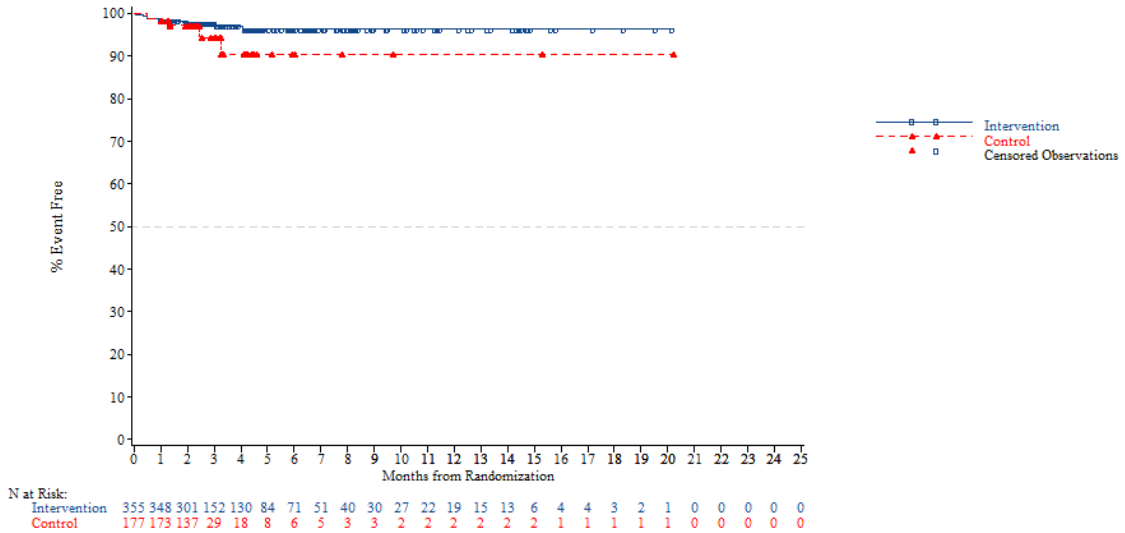
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

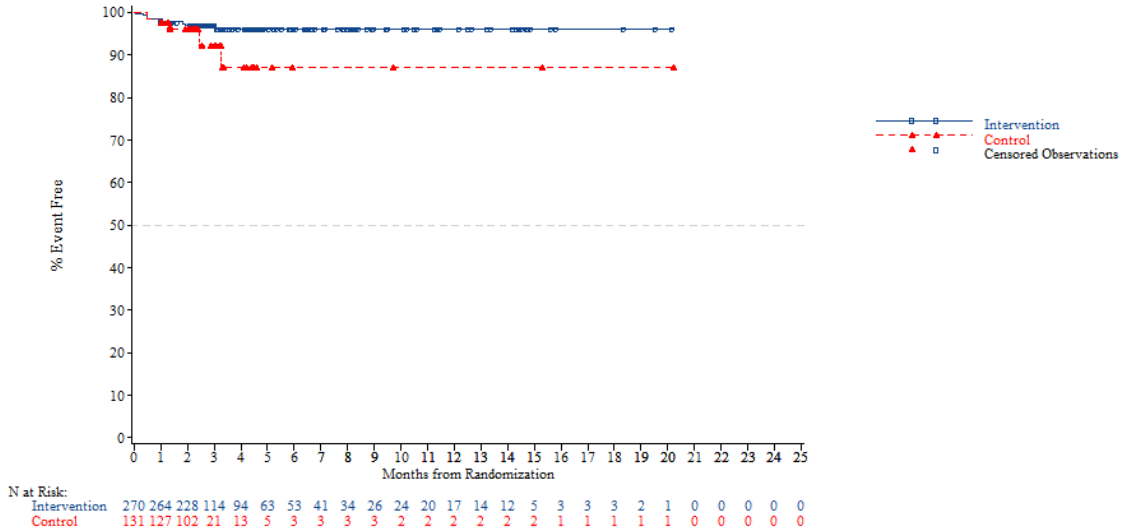


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

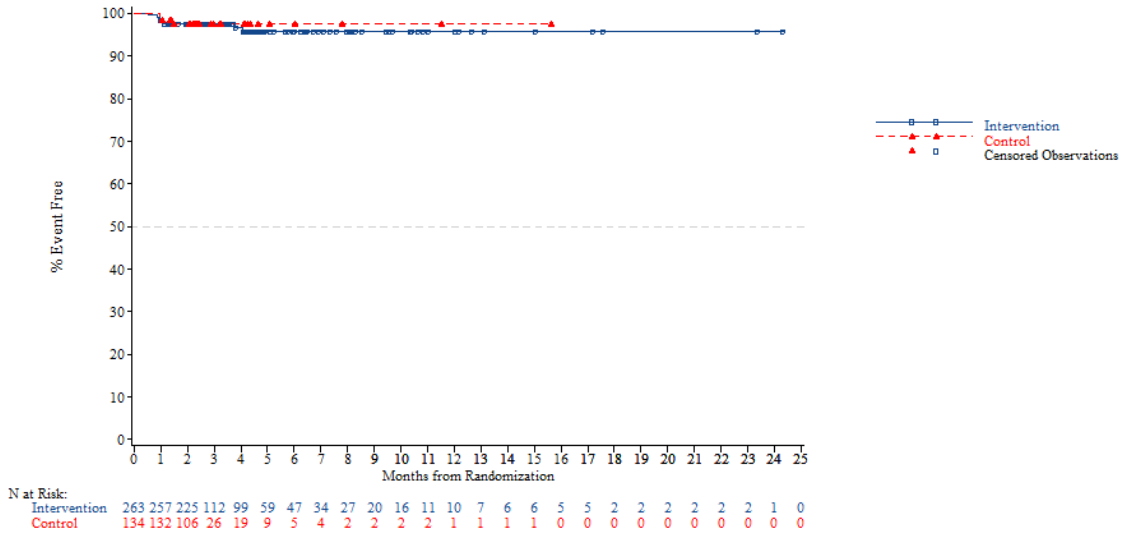
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

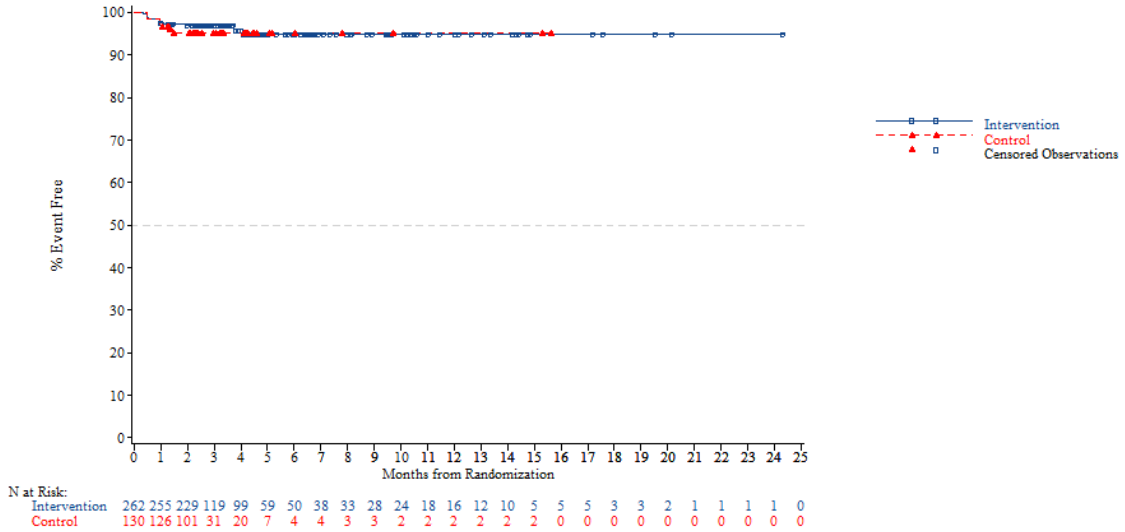


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

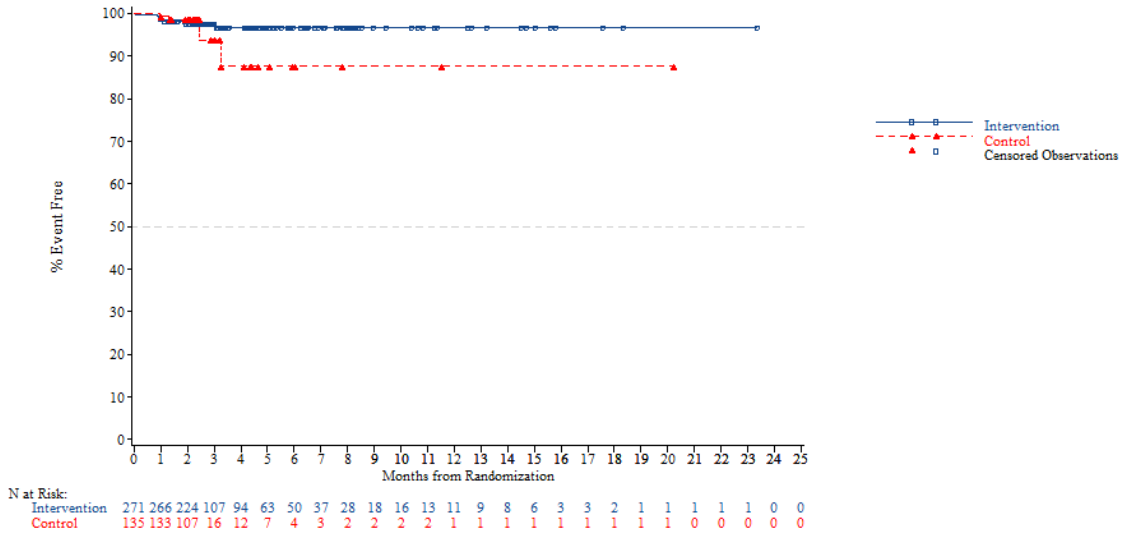
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

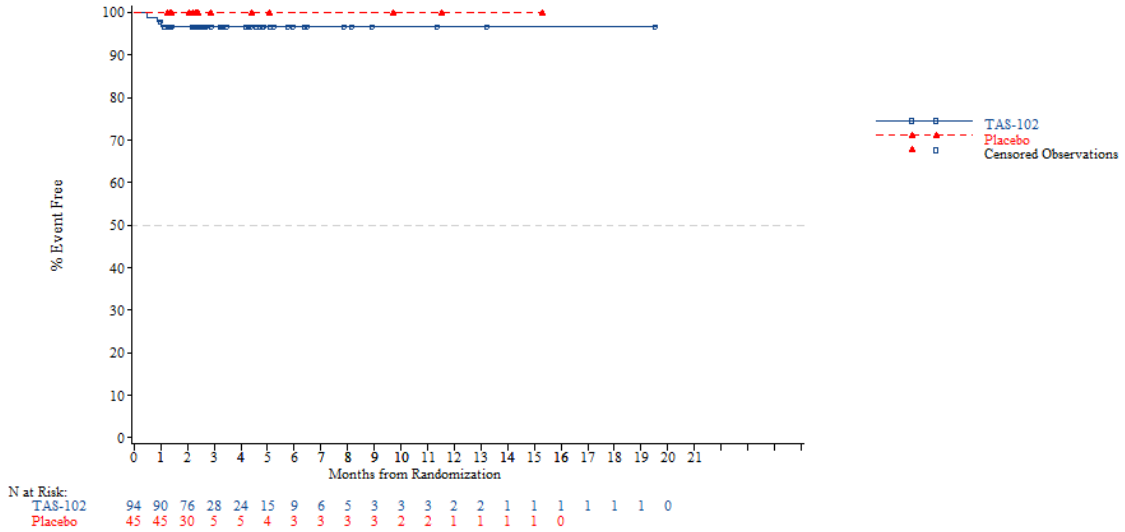


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

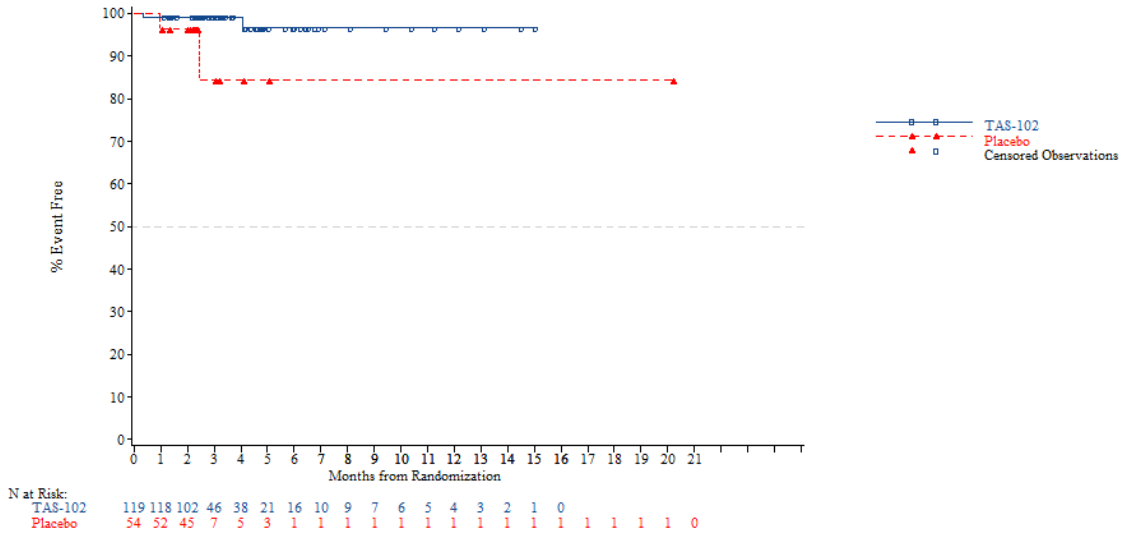
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

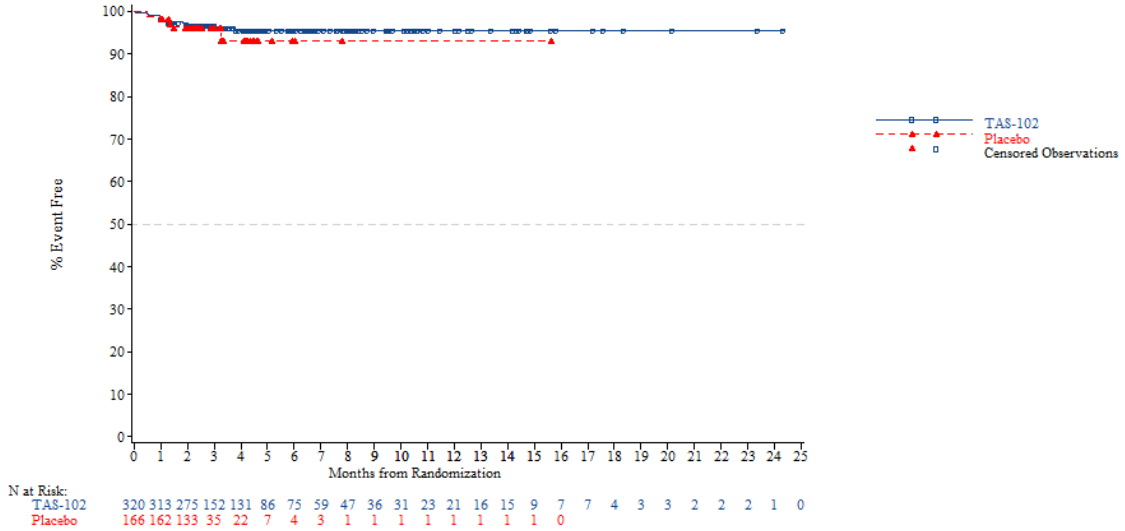


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

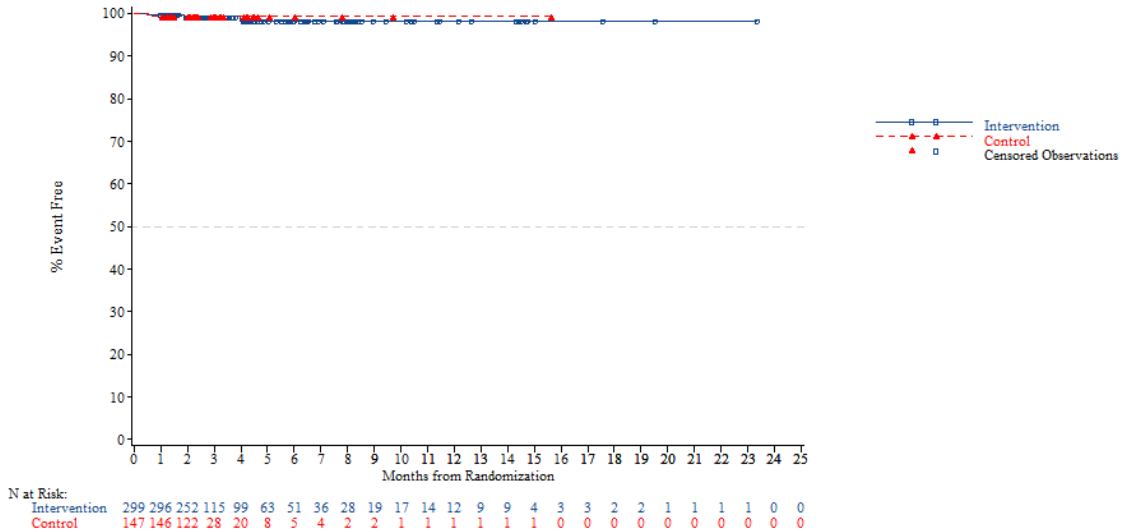
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

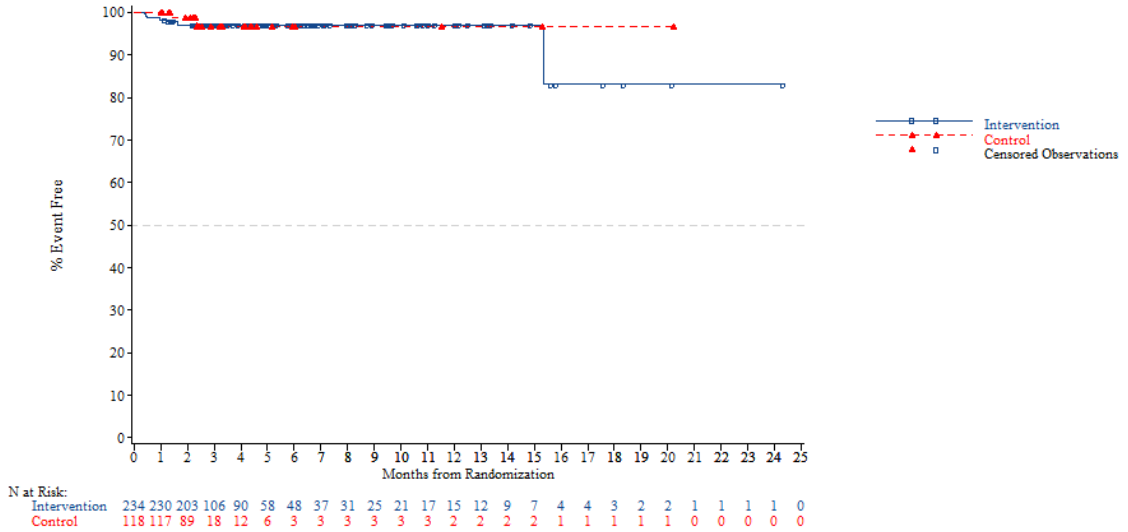


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
Age: >=65 years



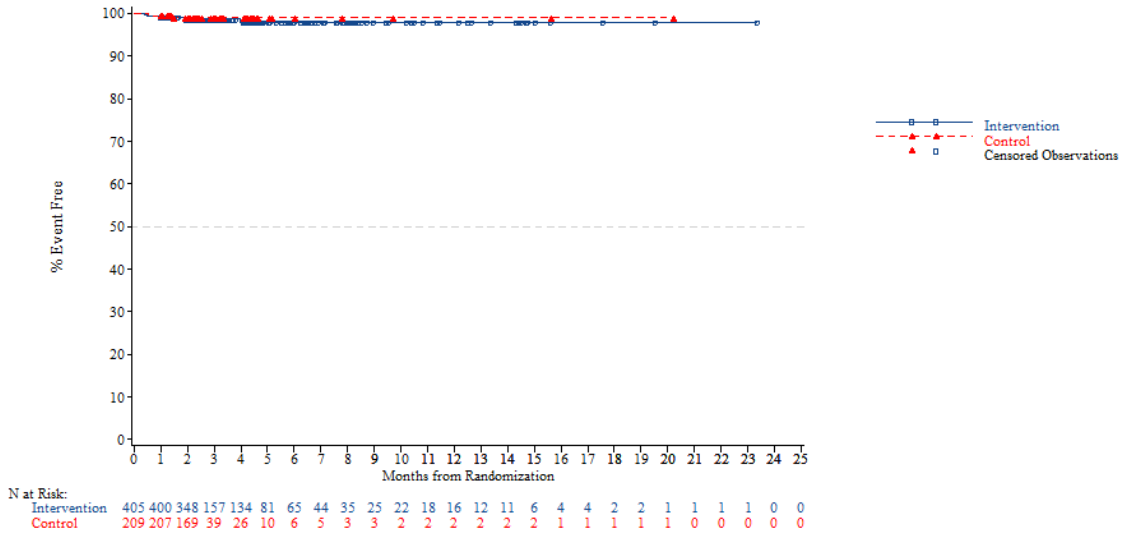

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 234 | 230 | 203 | 106 | 90 | 58 | 48 | 37 | 31 | 25 | 21 | 17 | 15 | 12 | 9 | 7 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 118 | 117 | 89 | 18 | 12 | 6 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
Age: <70 years

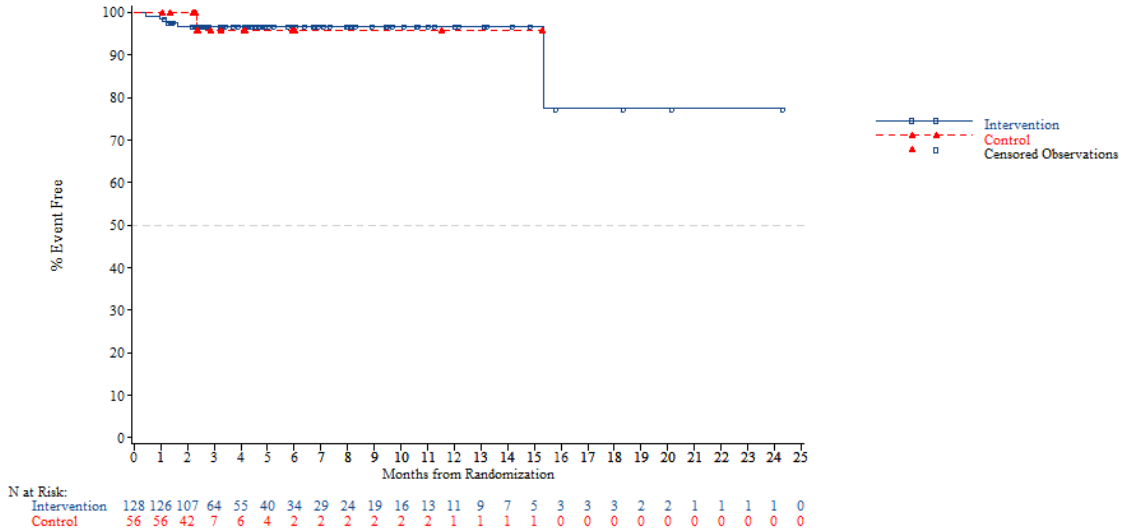



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 405 | 400 | 348 | 157 | 134 | 81 | 65 | 44 | 35 | 25 | 22 | 18 | 16 | 12 | 11 | 6 | 4 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Control | 209 | 207 | 169 | 39 | 26 | 10 | 6 | 5 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
Age: >=70 years



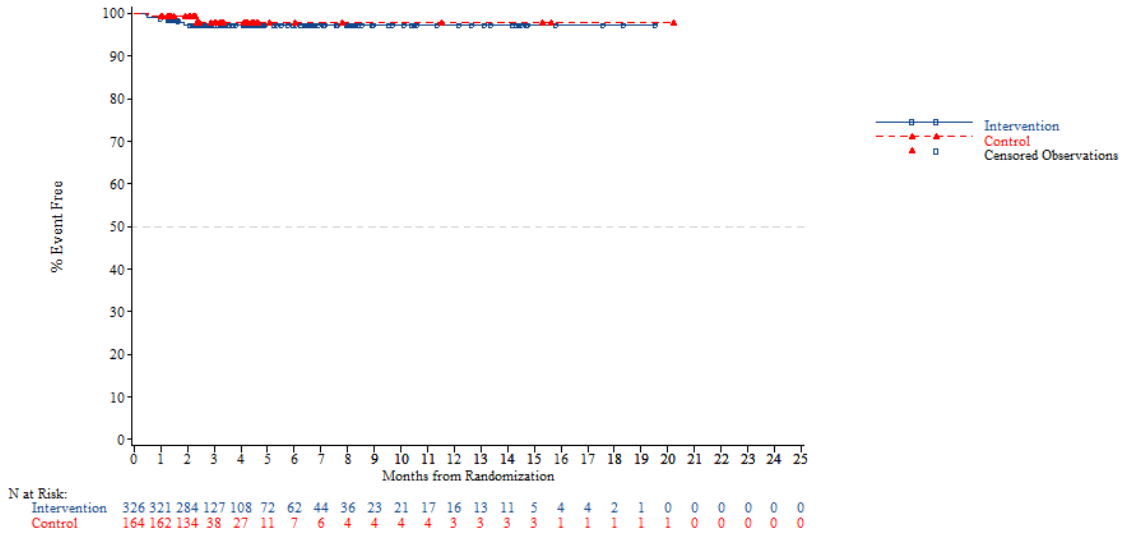

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 128 | 126 | 107 | 64 | 55 | 40 | 34 | 29 | 24 | 19 | 16 | 13 | 11 | 9 | 7 | 5 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 56 | 56 | 42 | 7 | 6 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
Gender: Male

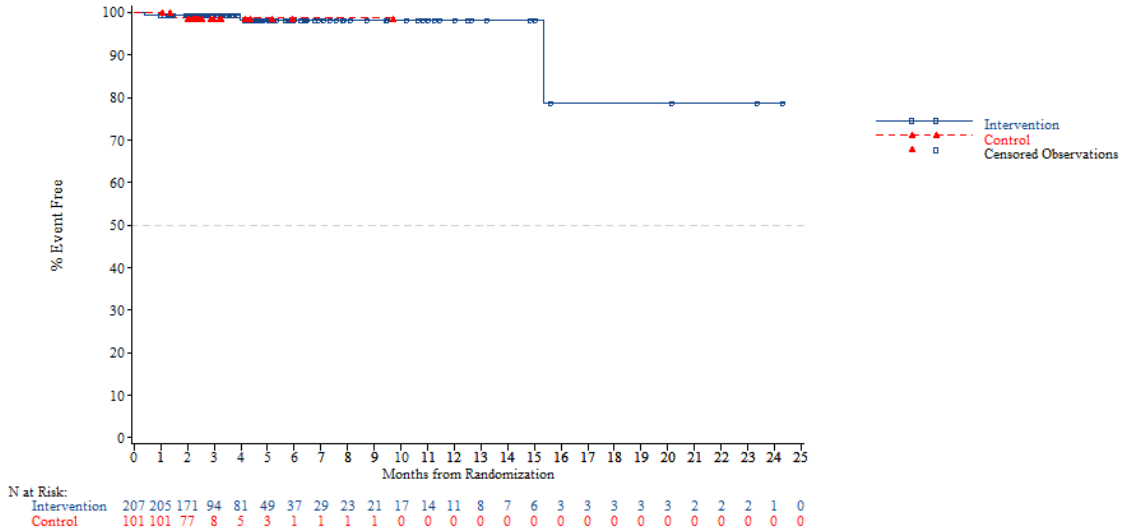



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 321 | 284 | 127 | 108 | 72 | 62 | 44 | 36 | 23 | 21 | 17 | 16 | 13 | 11 | 5 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 162 | 134 | 38 | 27 | 11 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

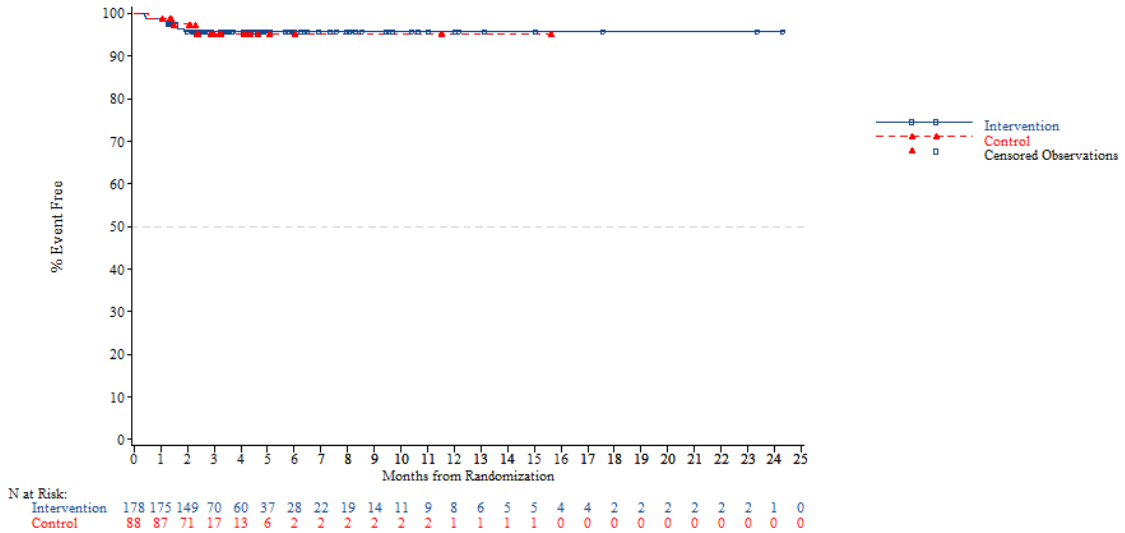
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

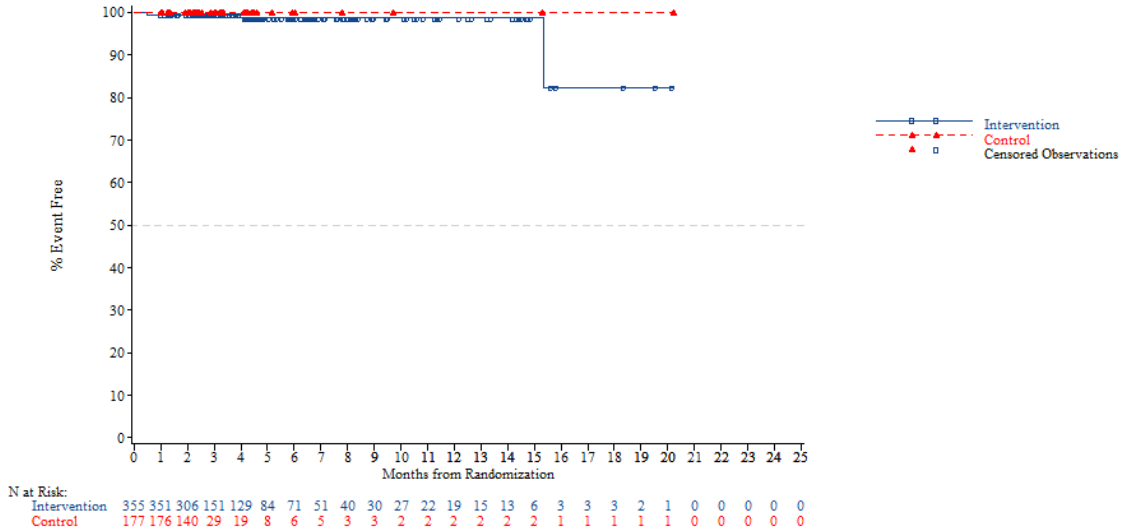


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

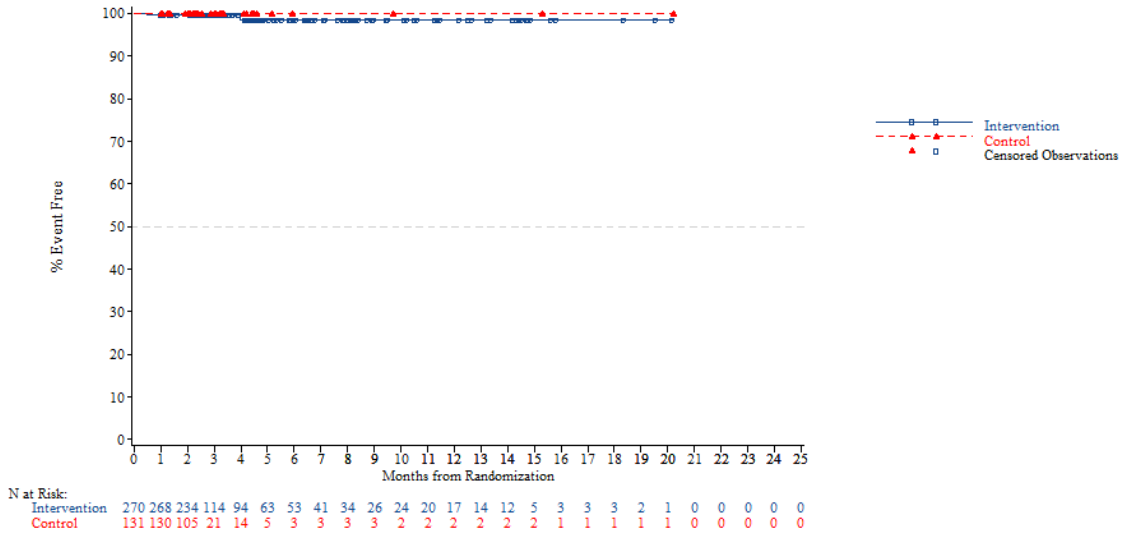
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

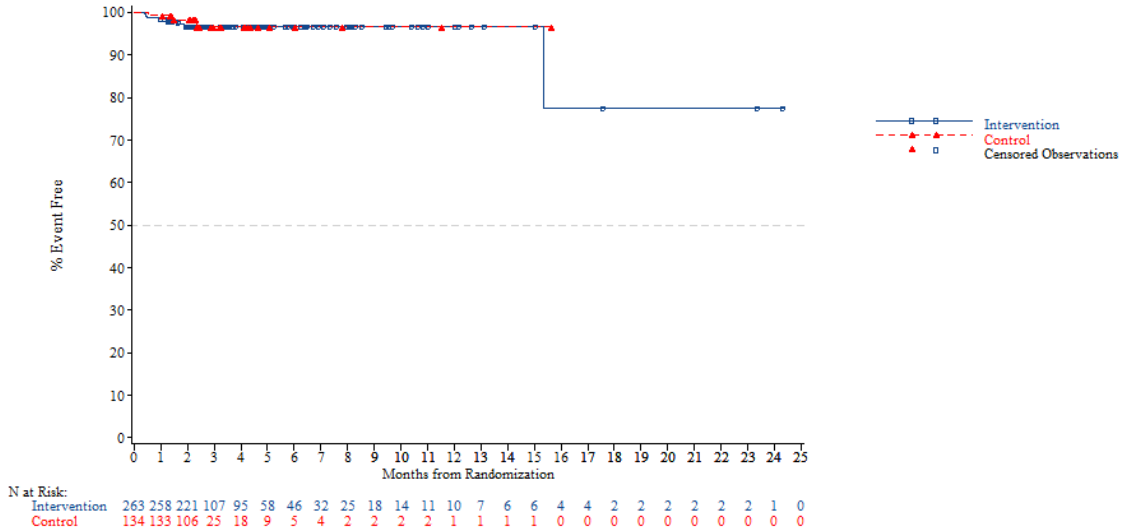


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

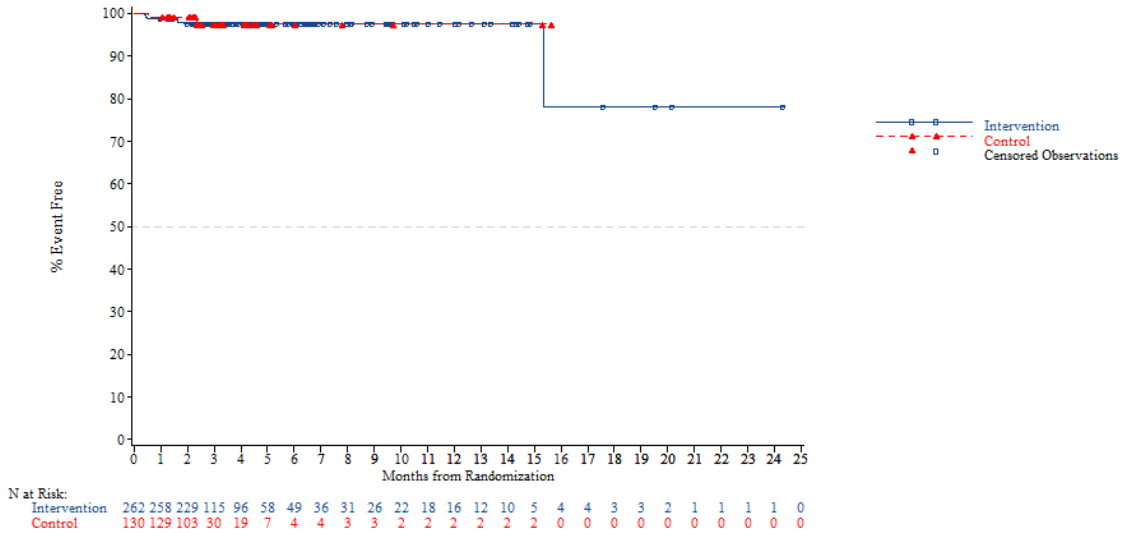
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

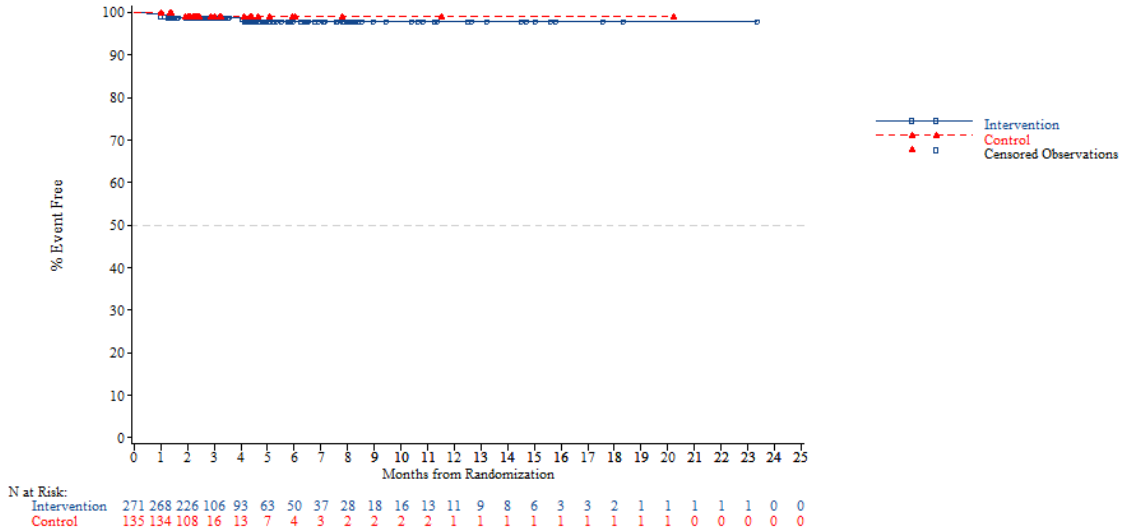


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

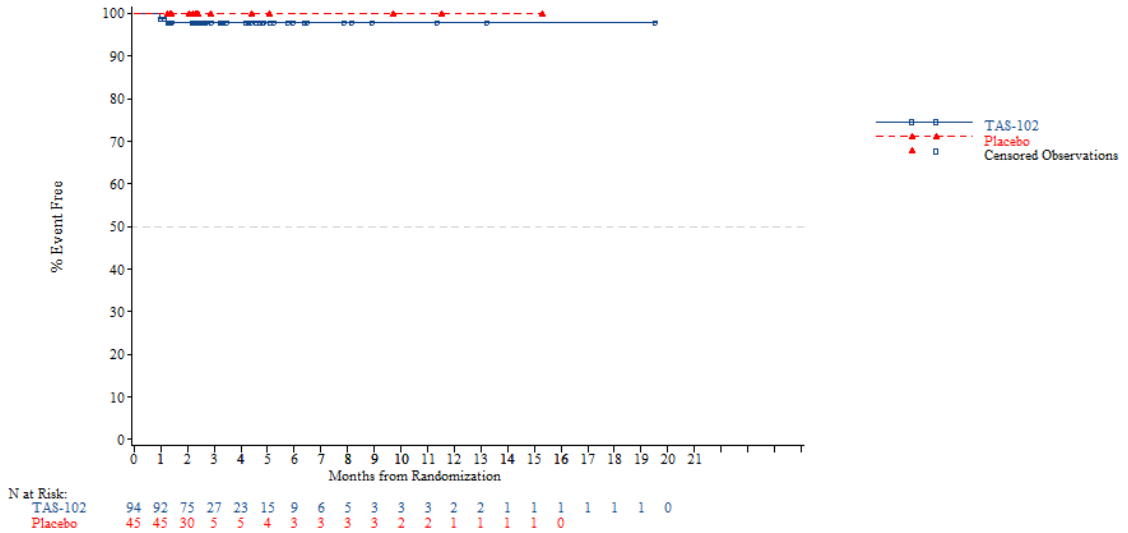
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

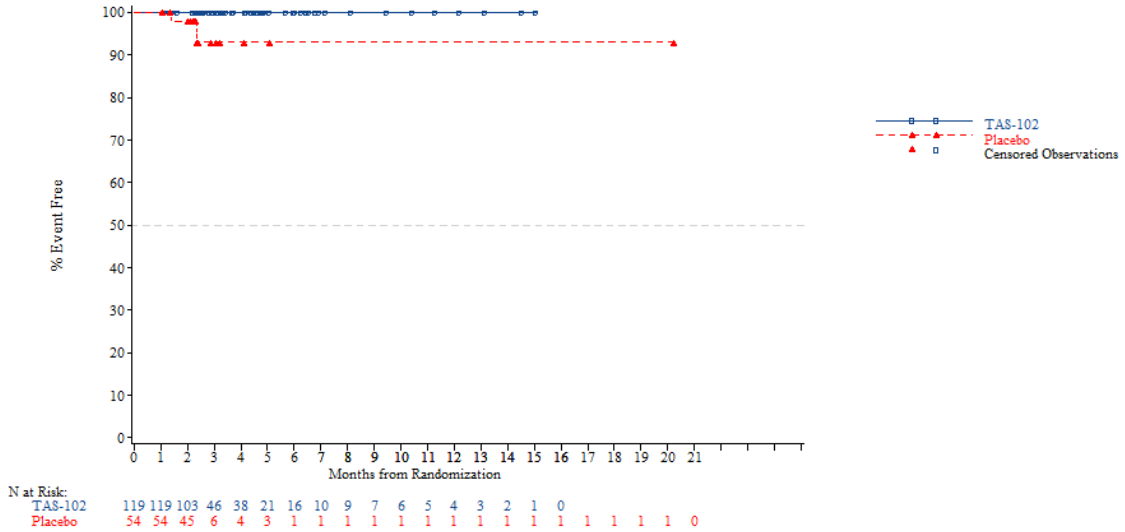


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

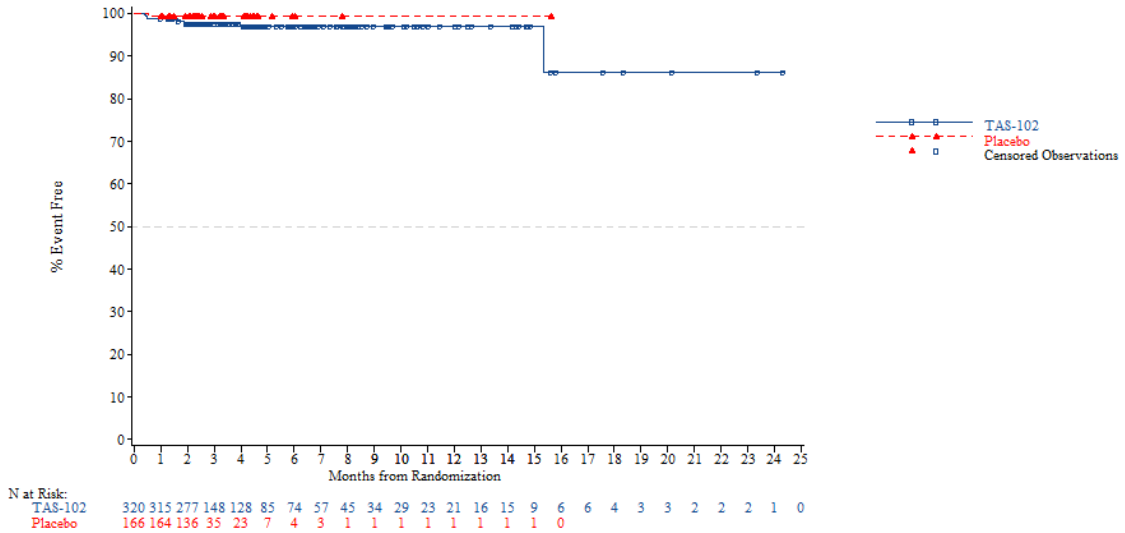
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

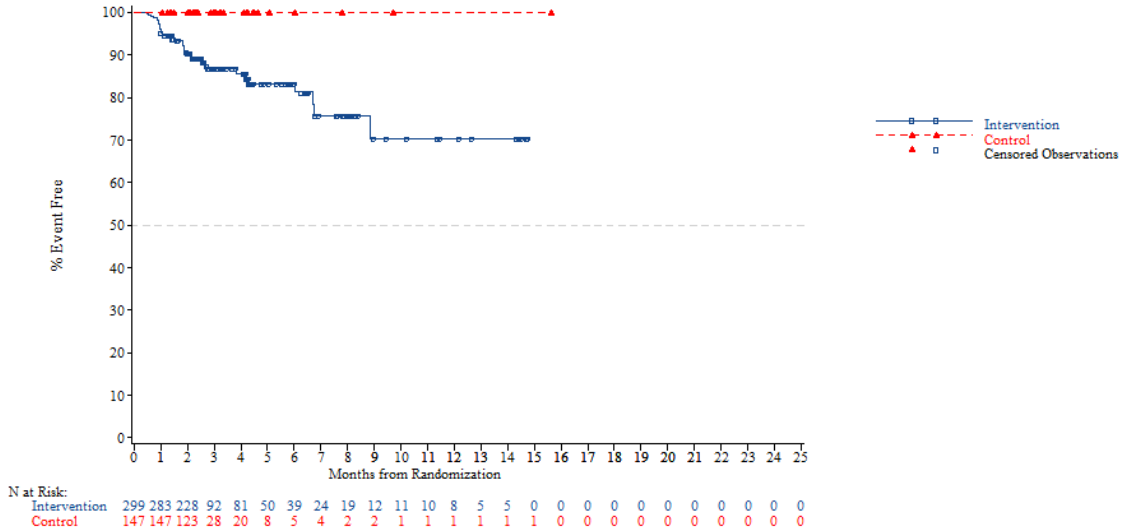


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

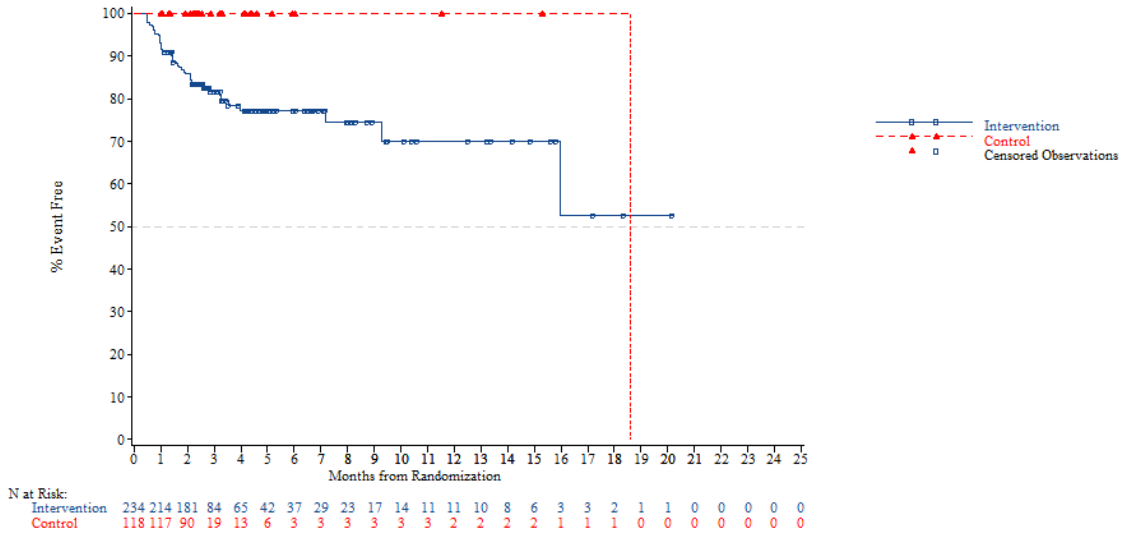
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

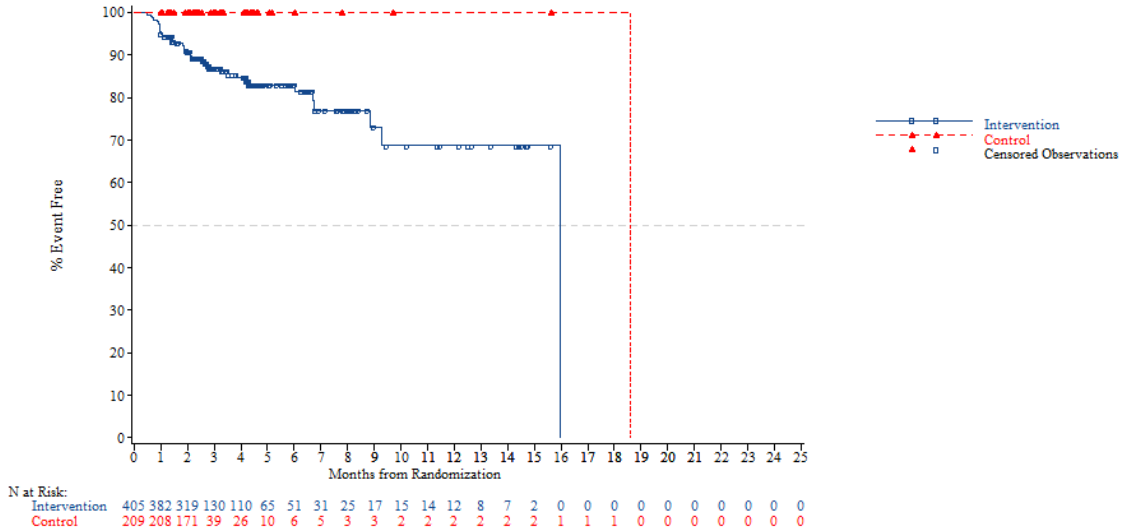


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

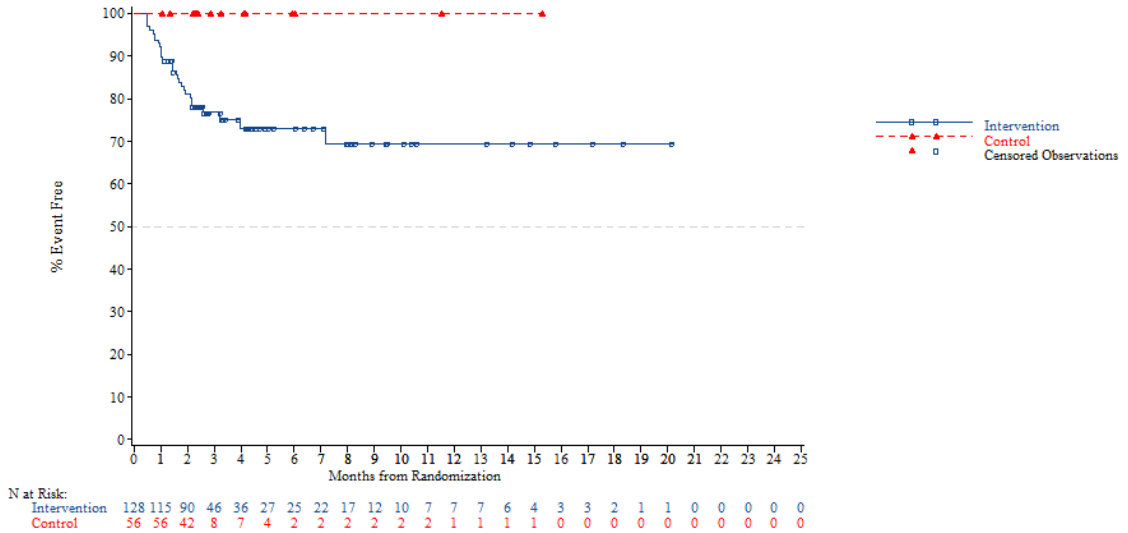
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

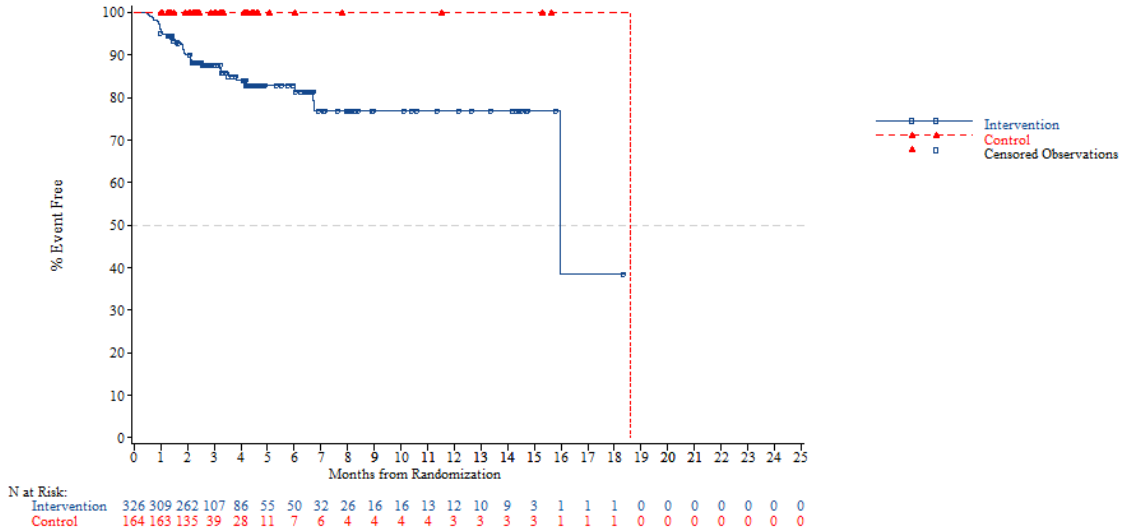


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

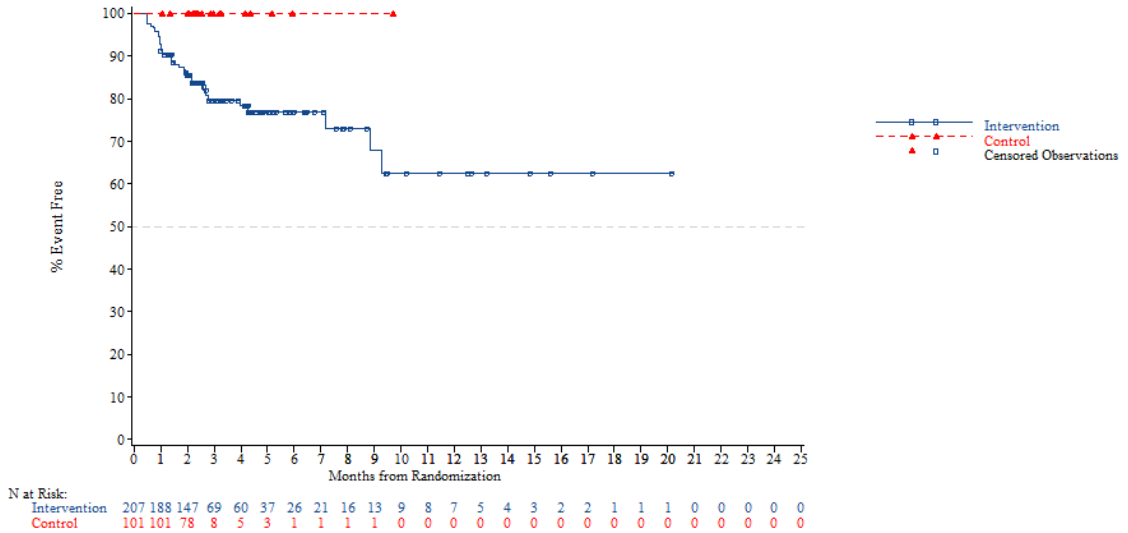
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

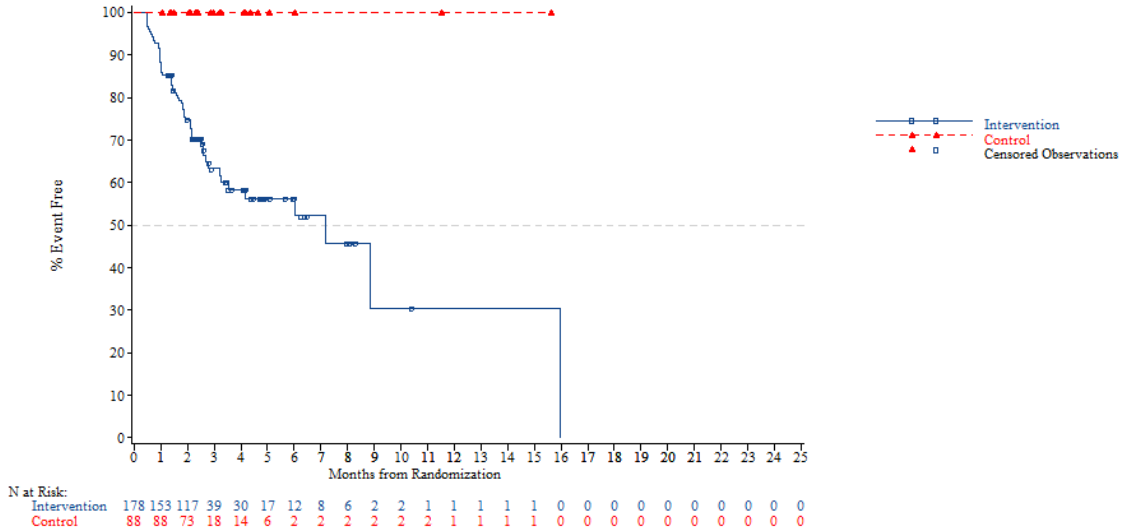


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

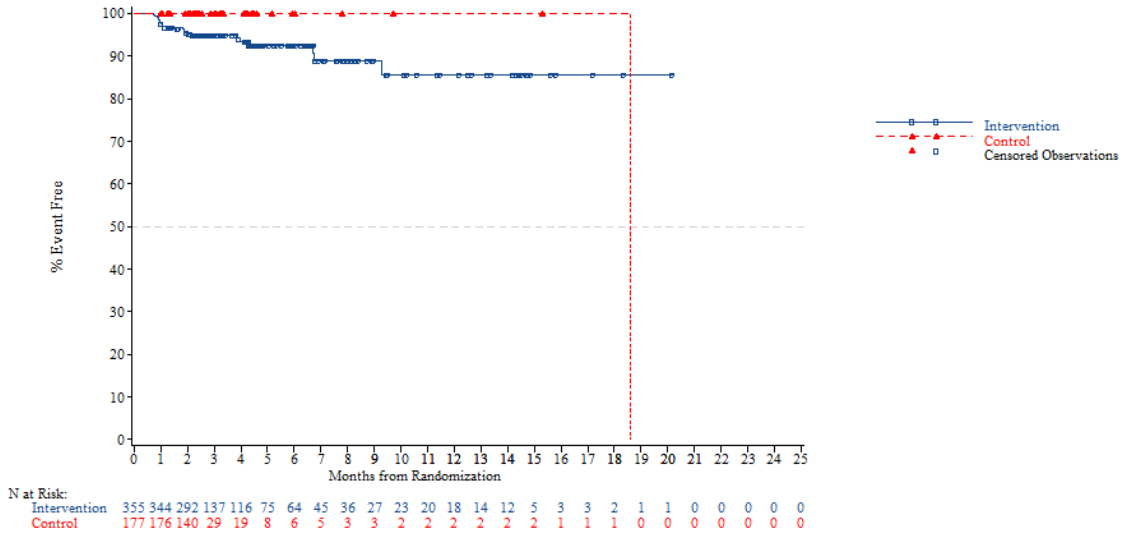
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

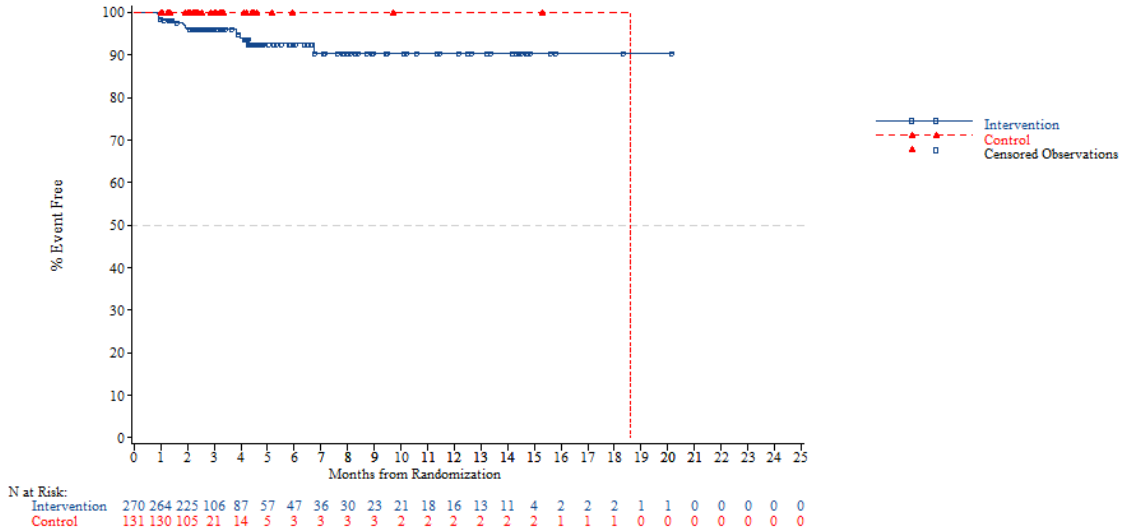


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

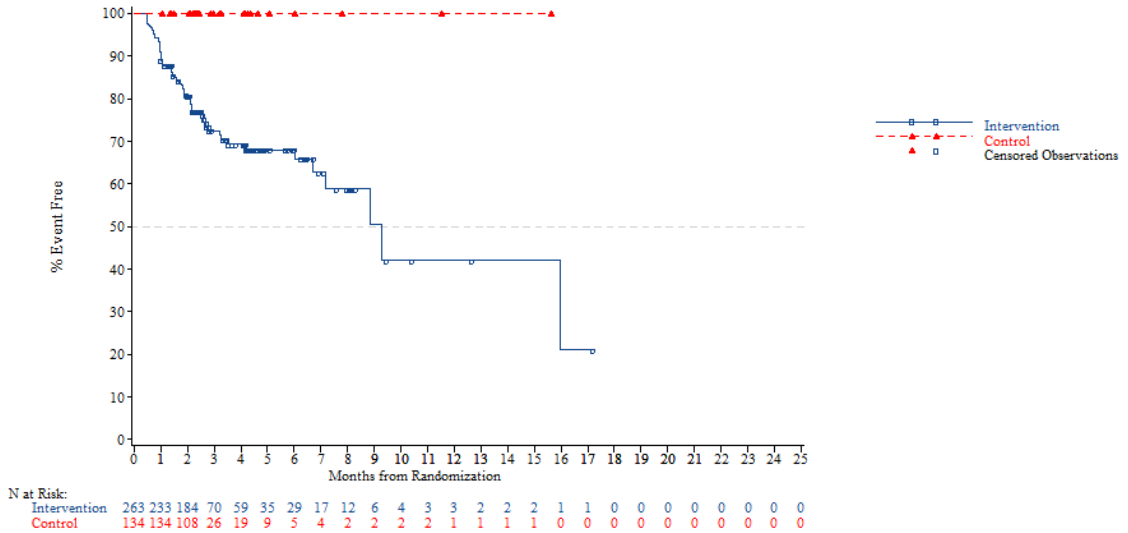
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

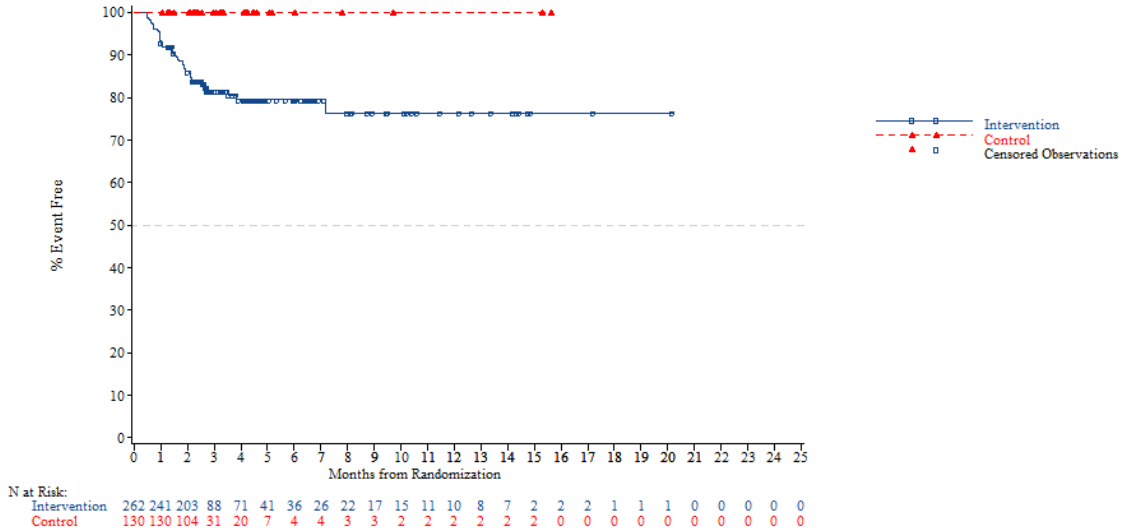


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

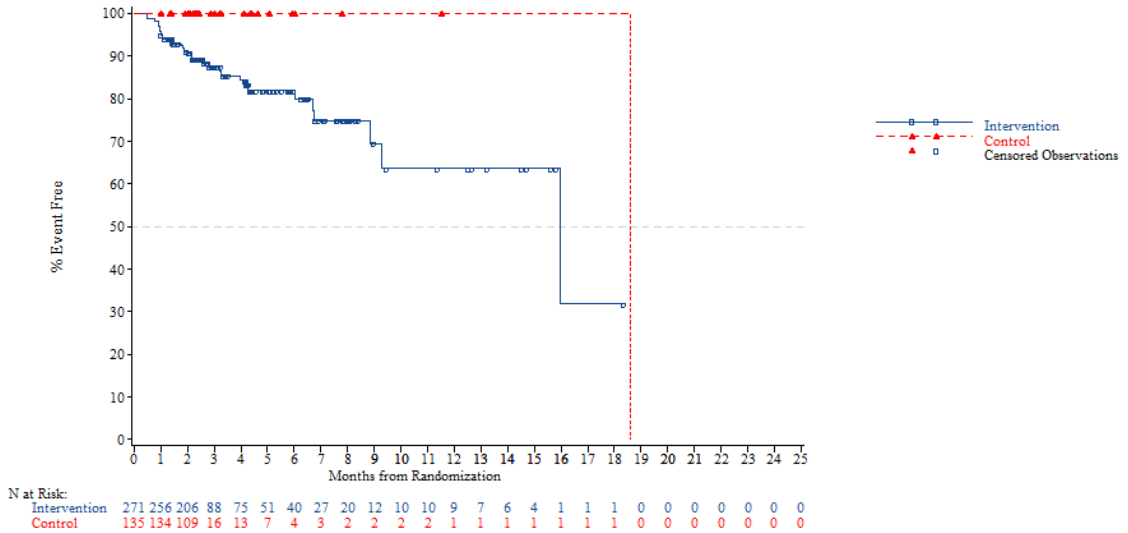
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

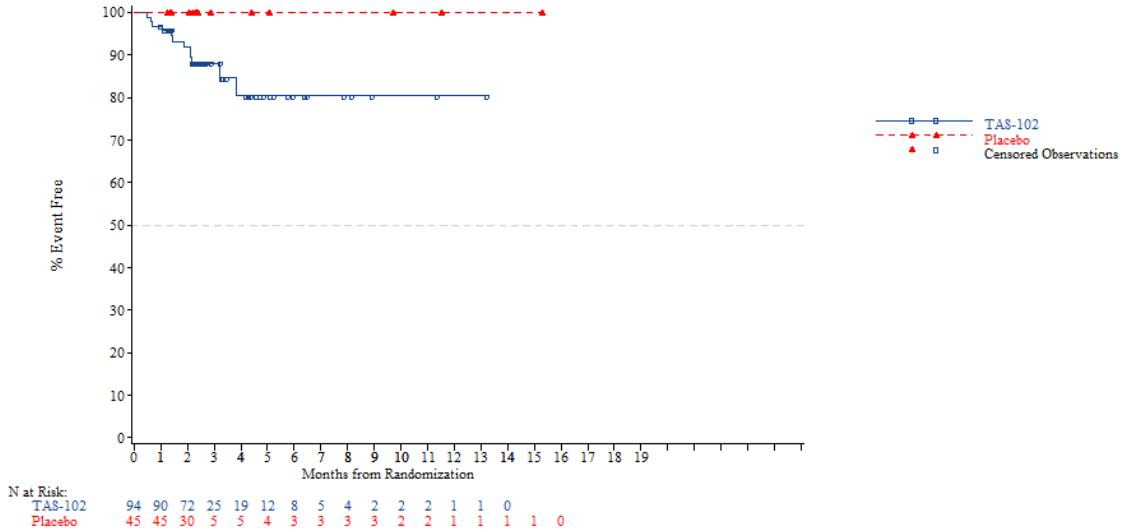


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

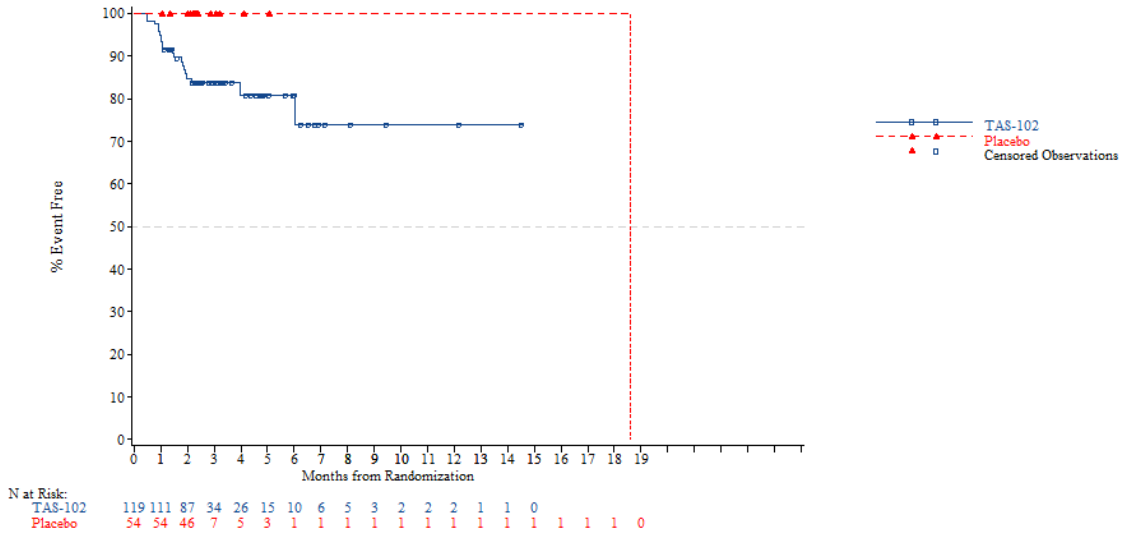
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

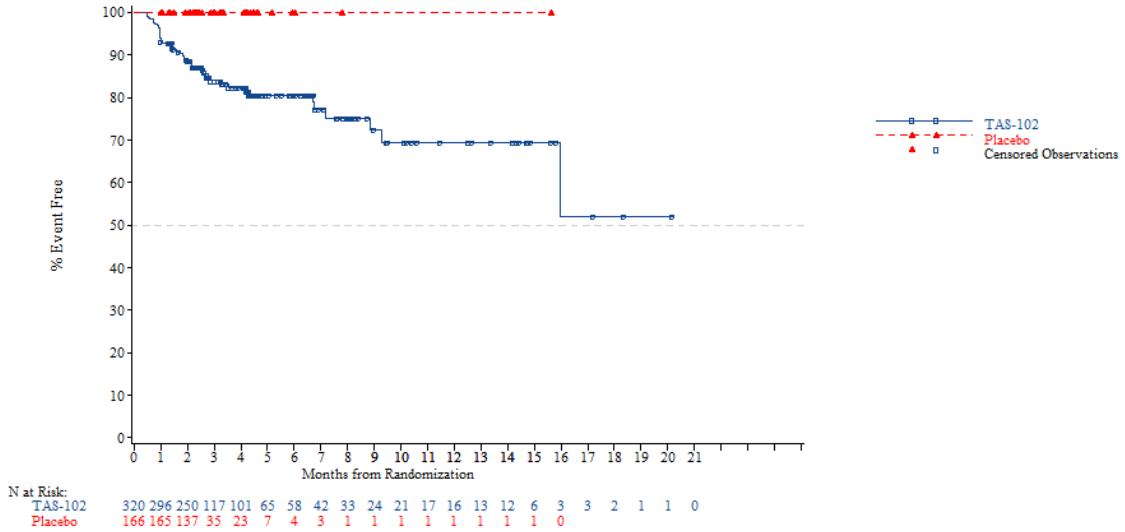


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

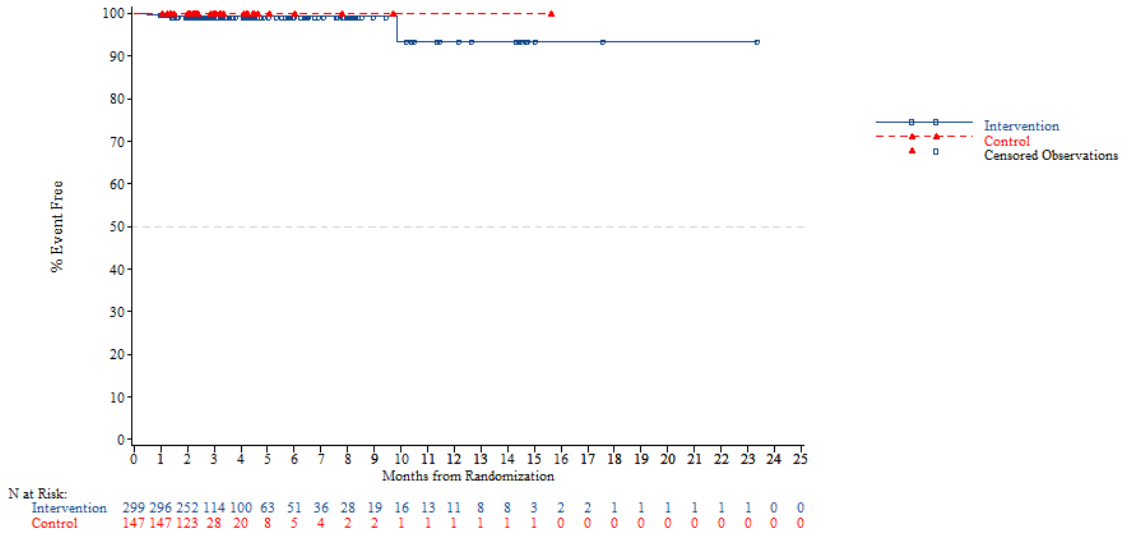
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

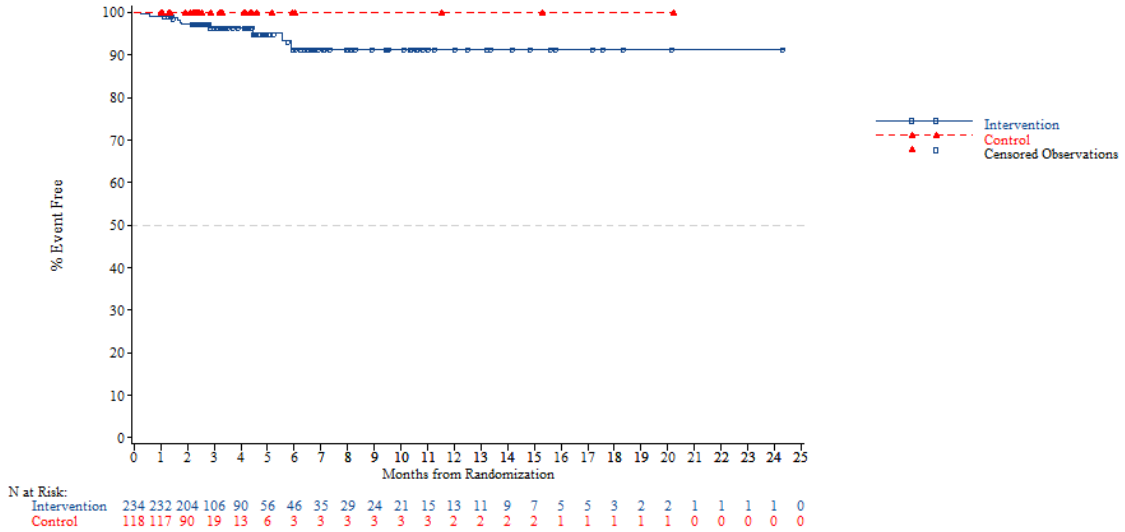


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

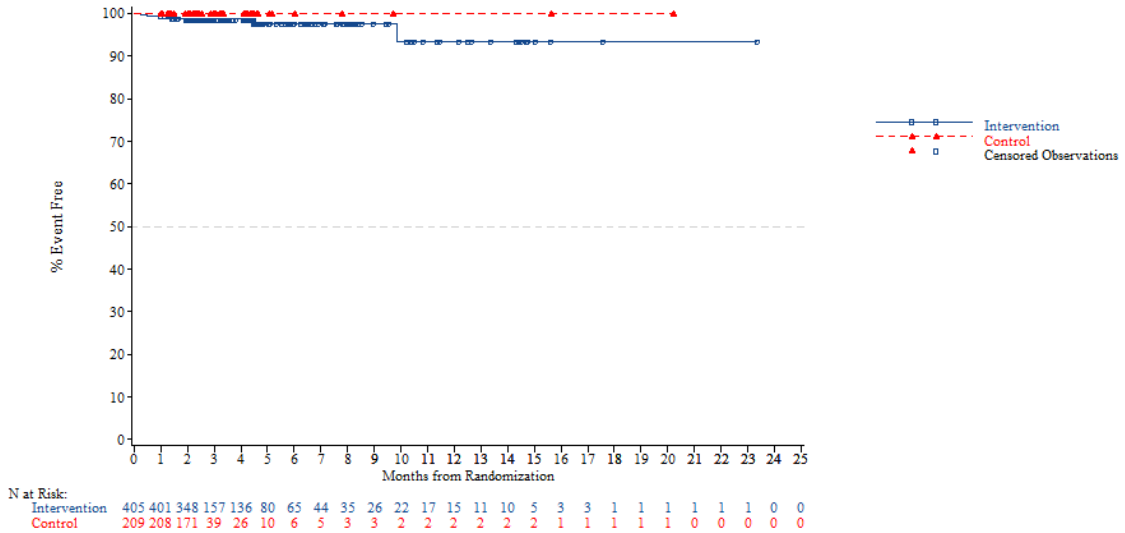
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

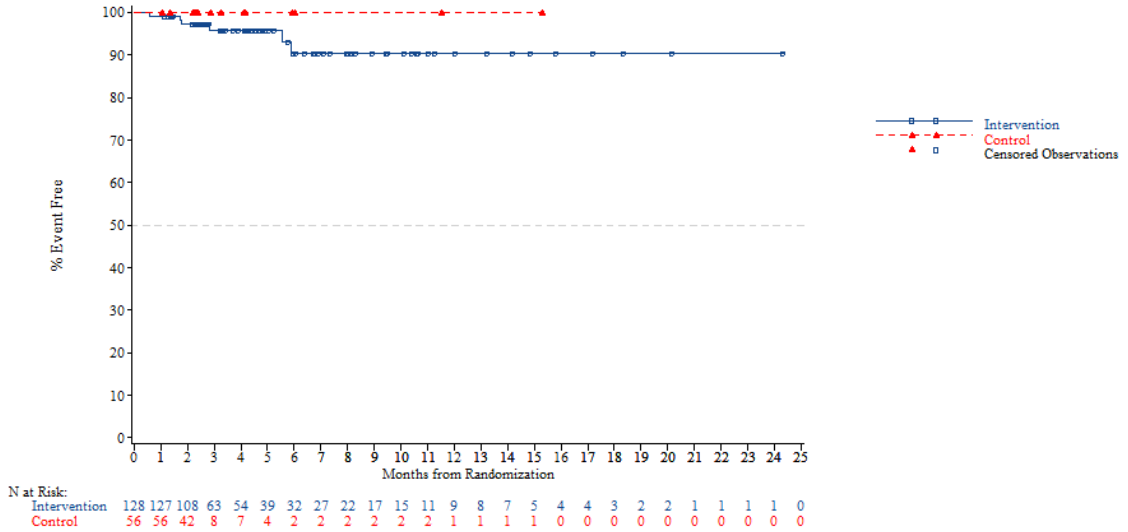


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

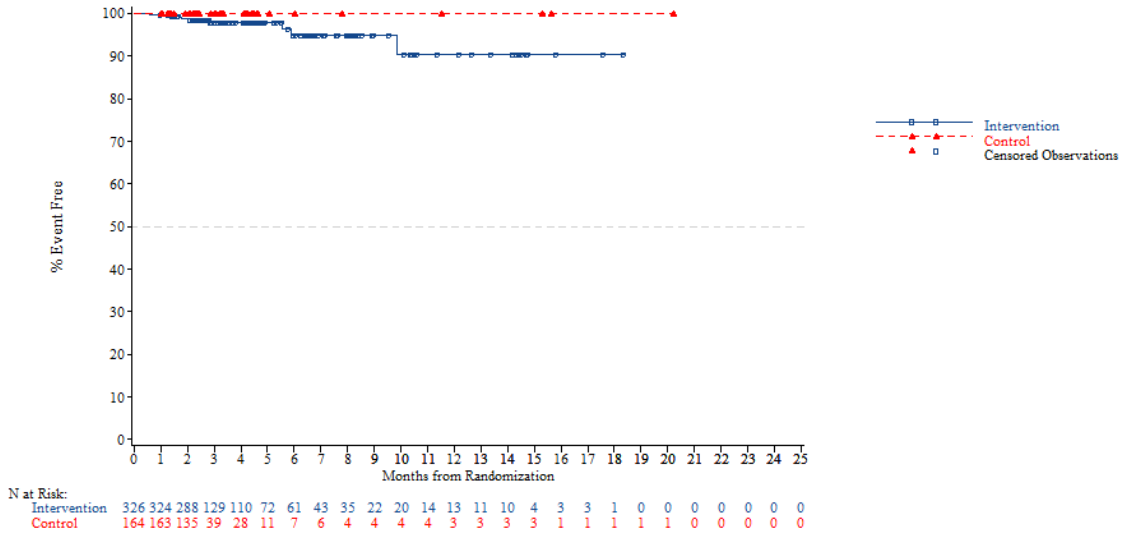
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

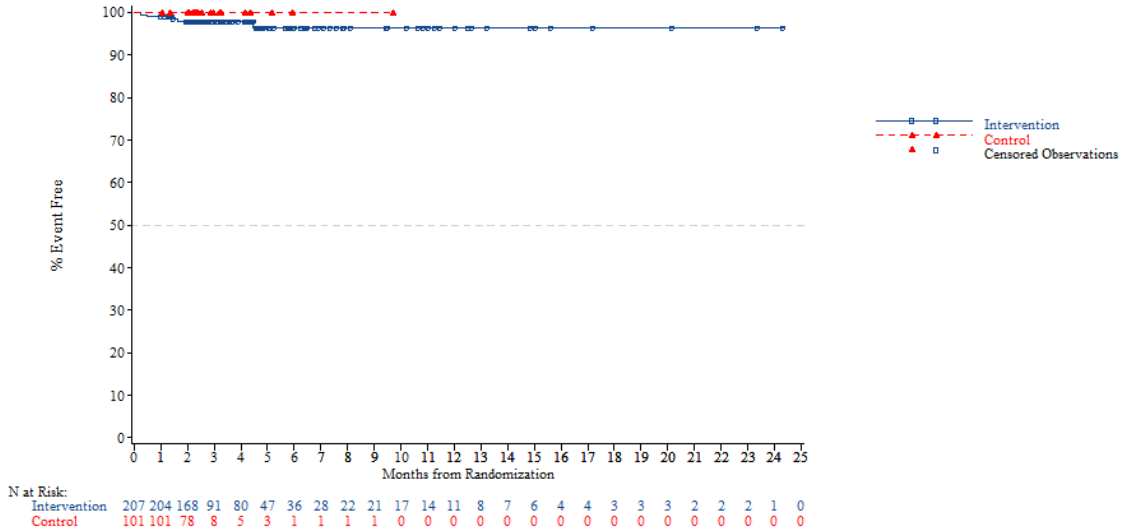


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

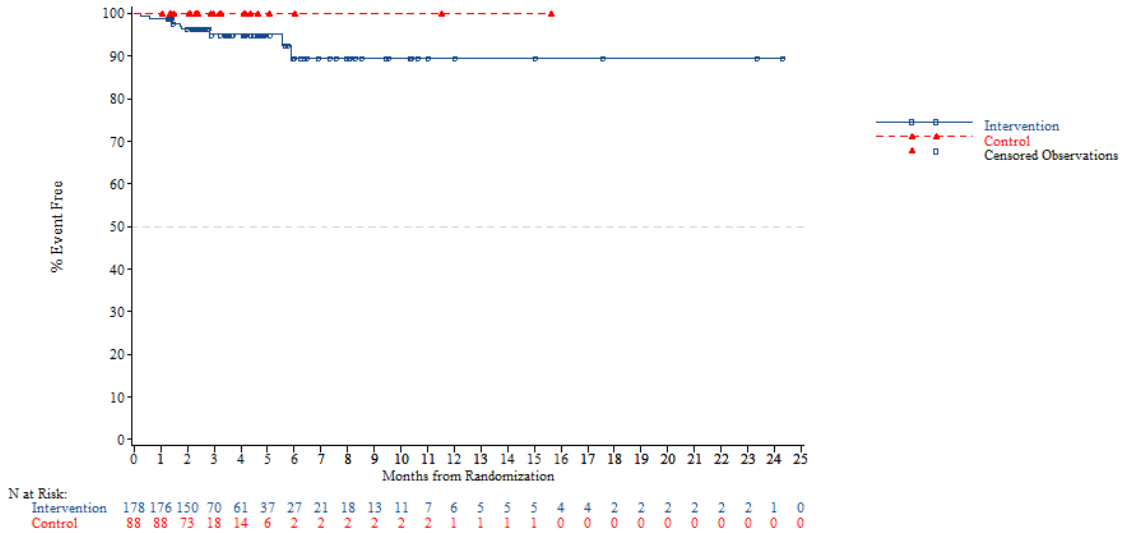
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

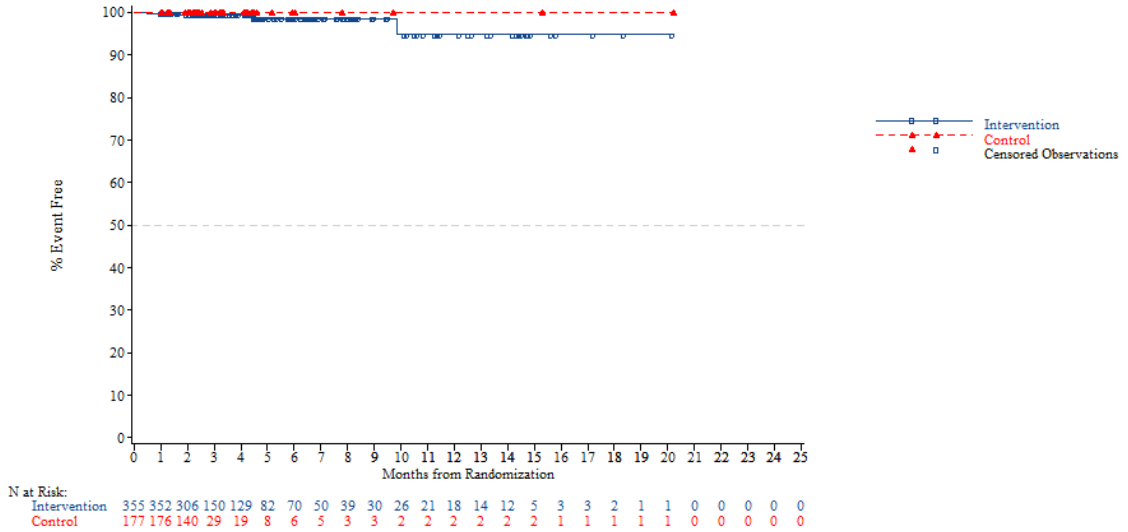


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

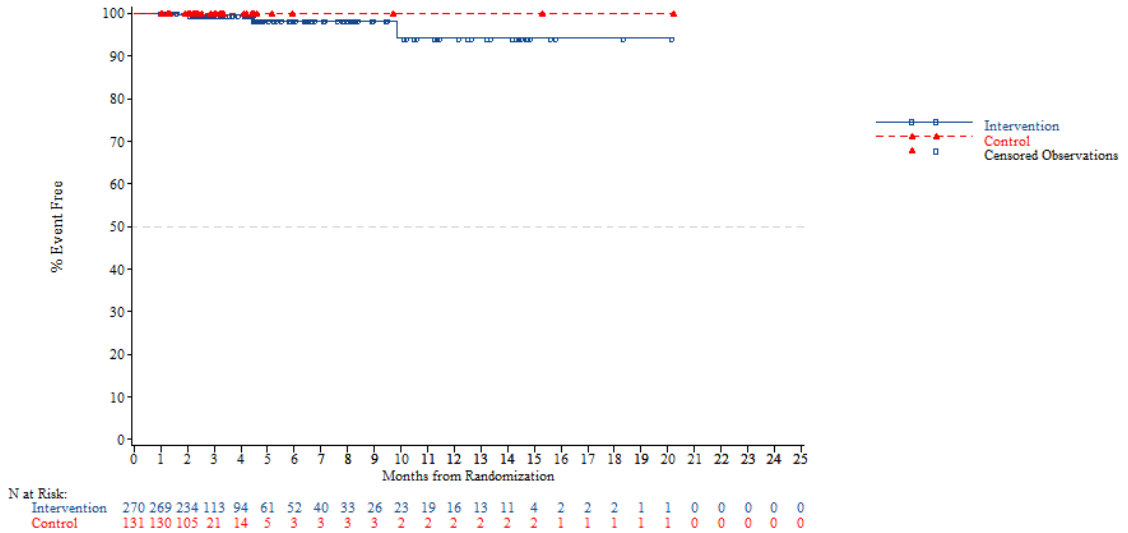
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

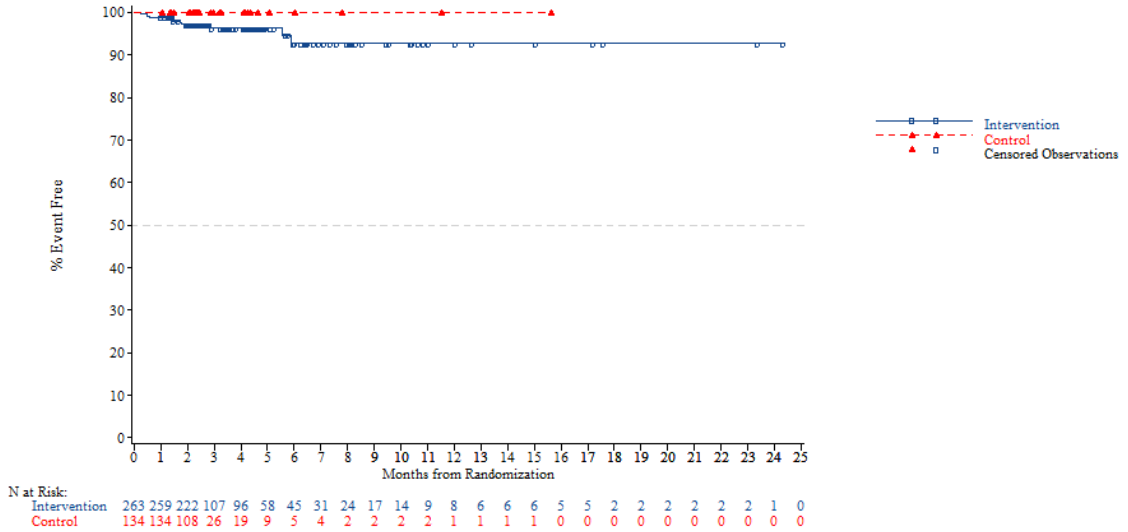


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

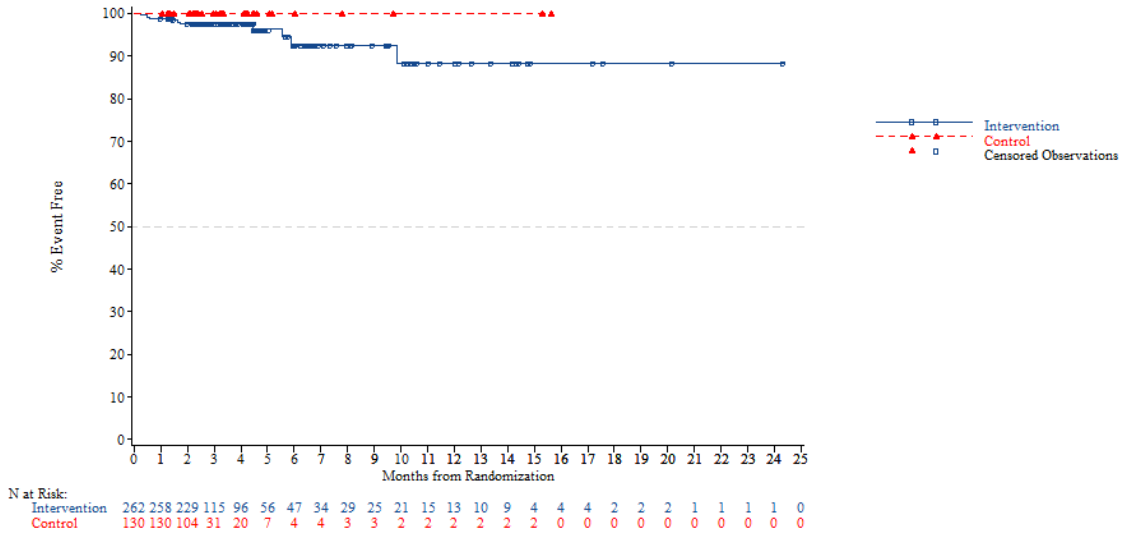
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

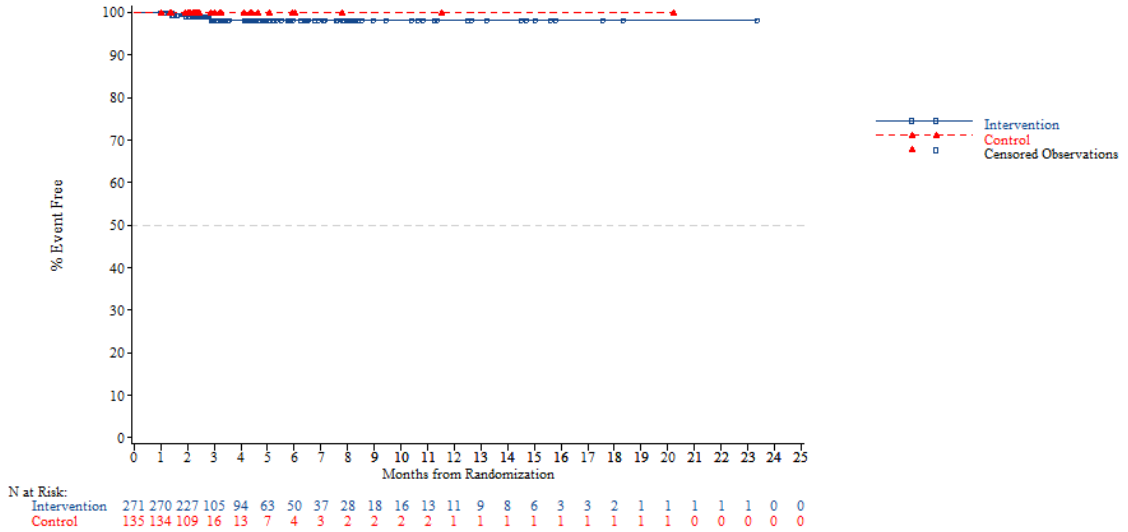


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

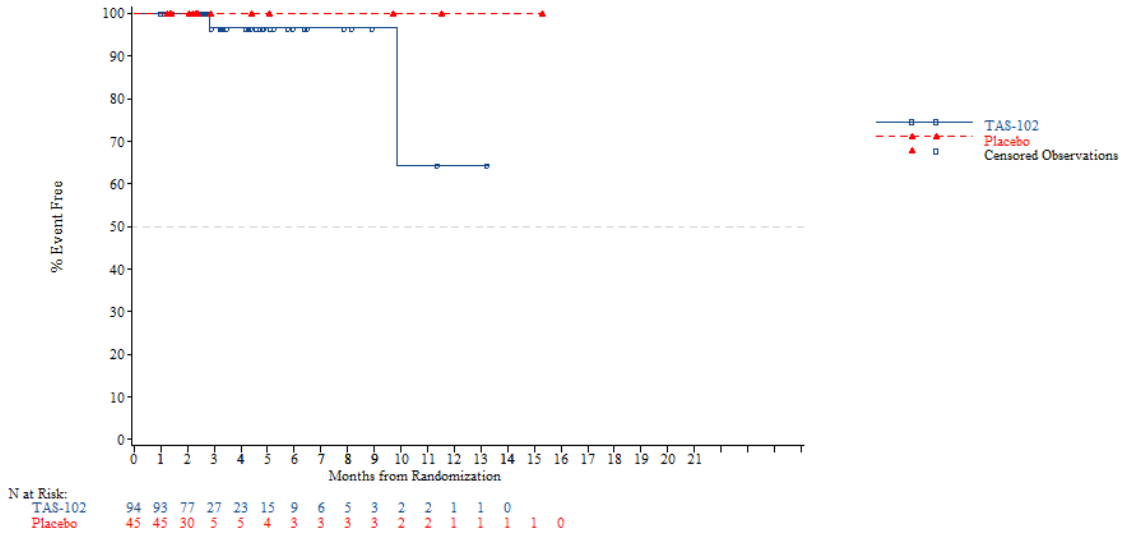
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

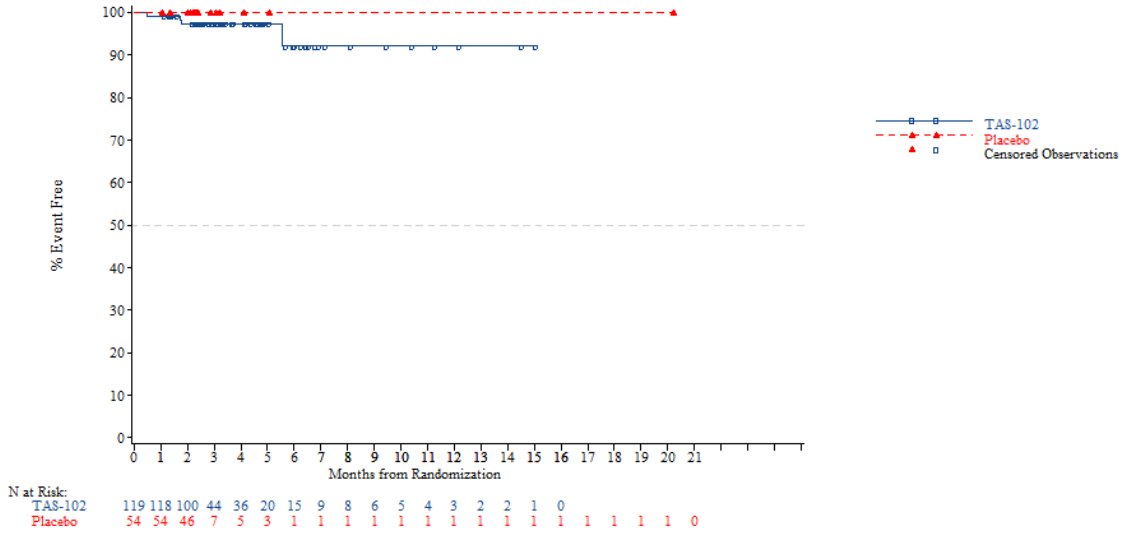


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

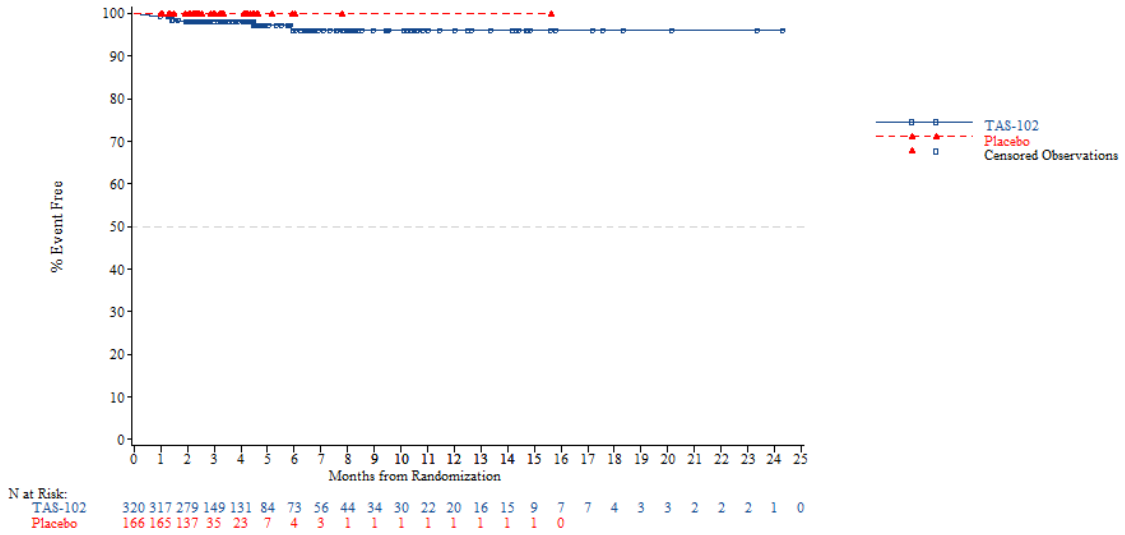
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

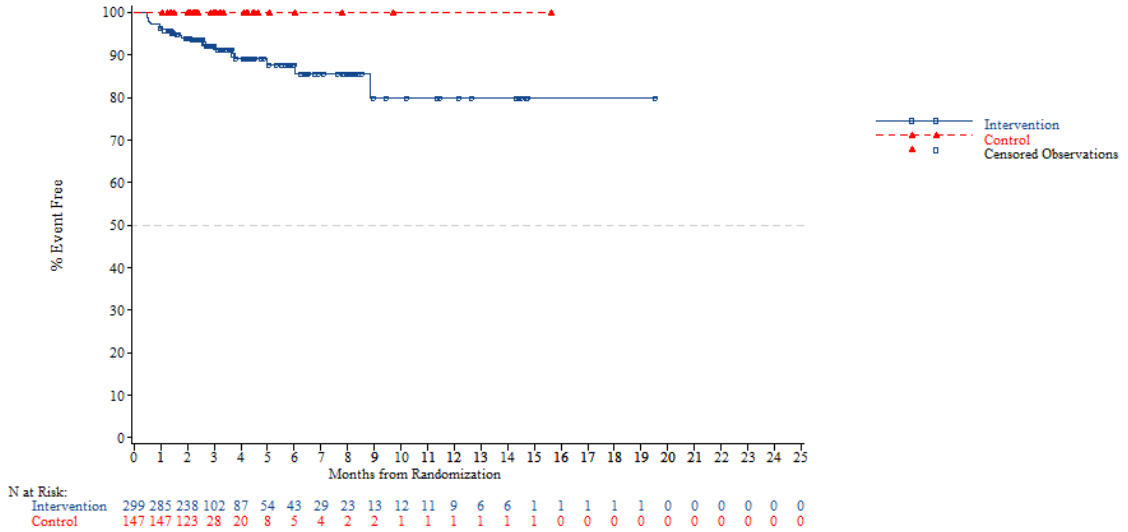


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

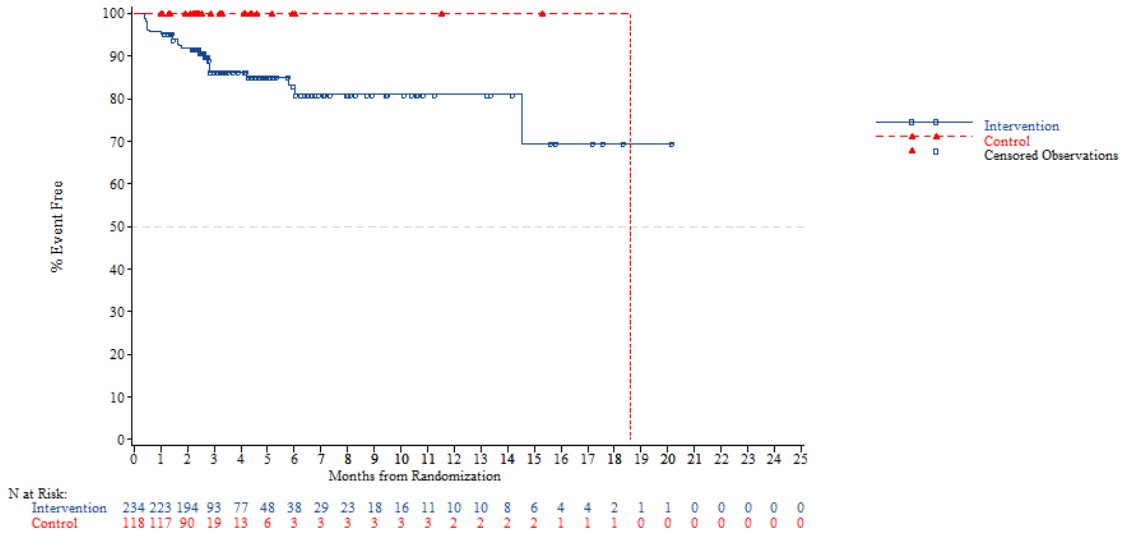
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

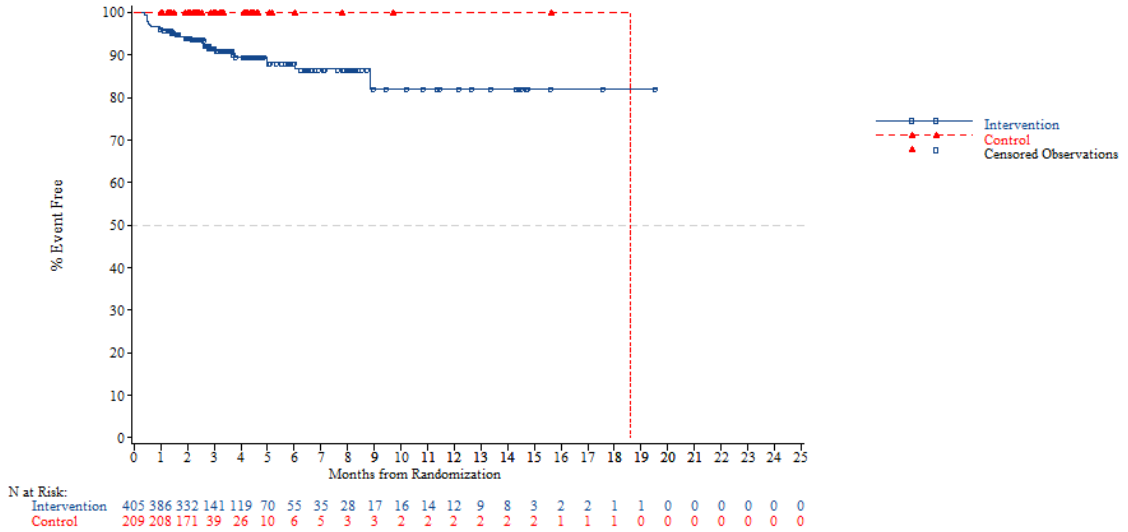


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

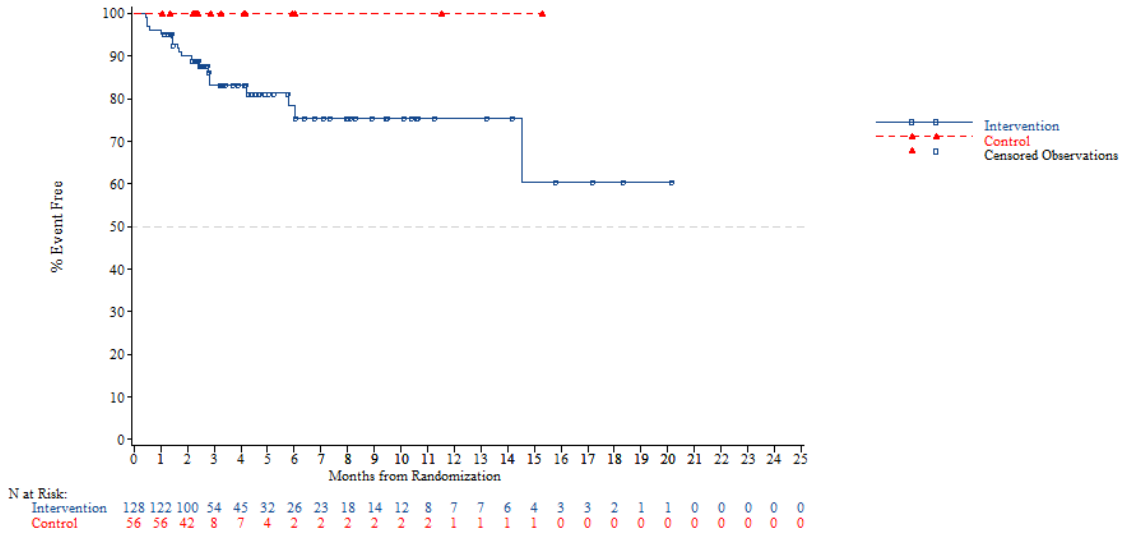
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

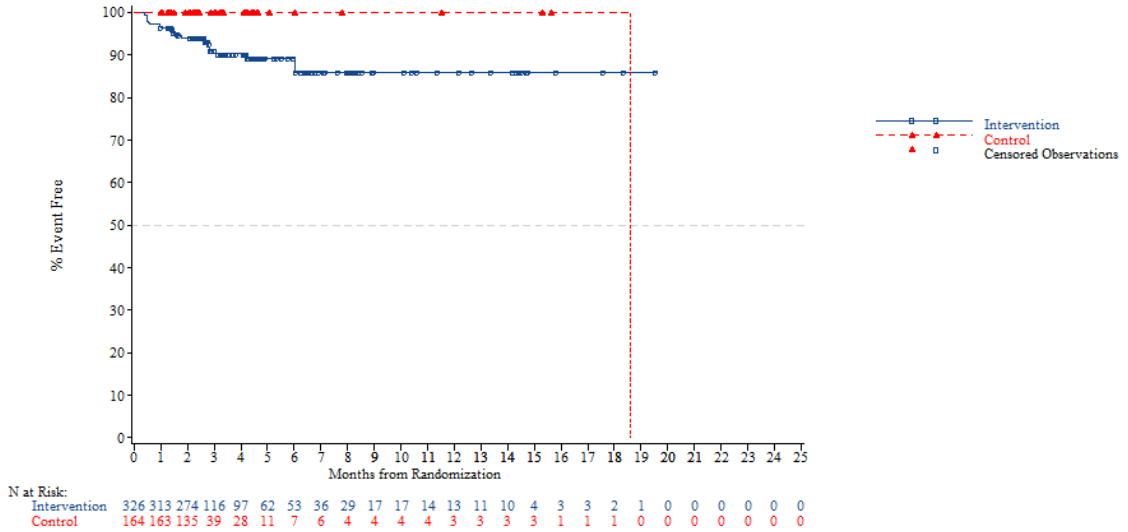


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

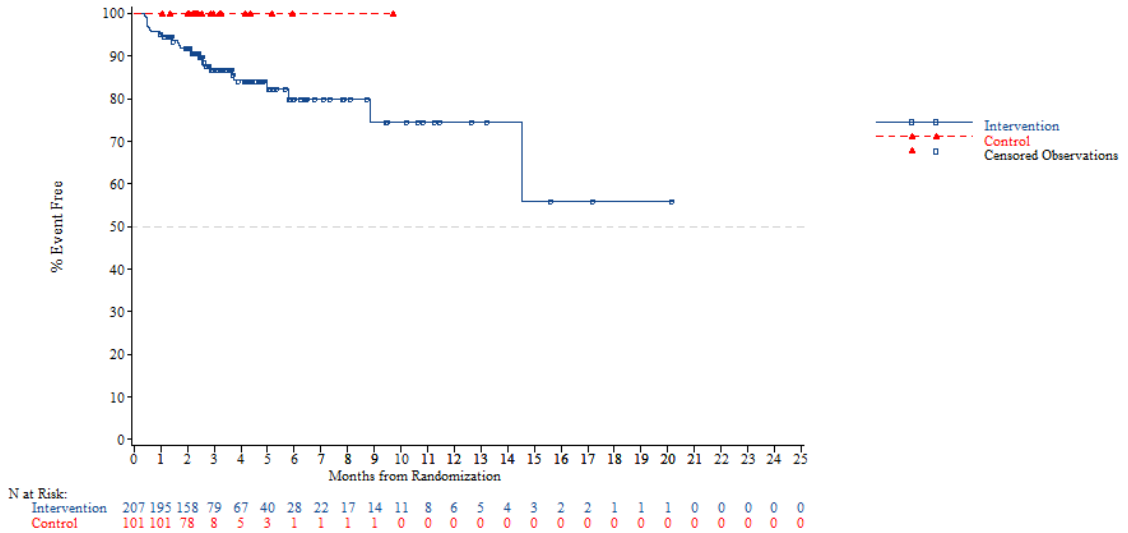
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

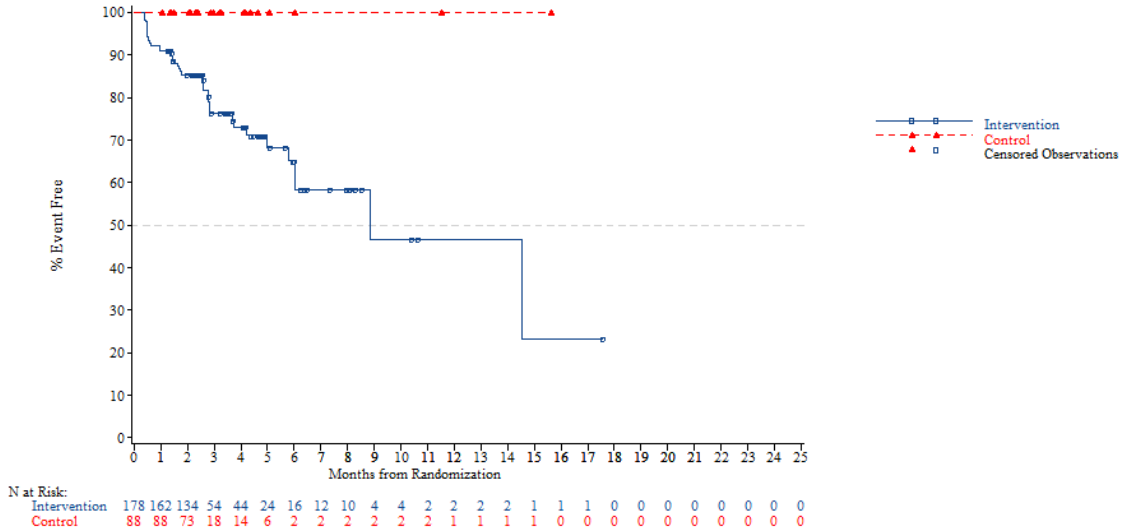


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

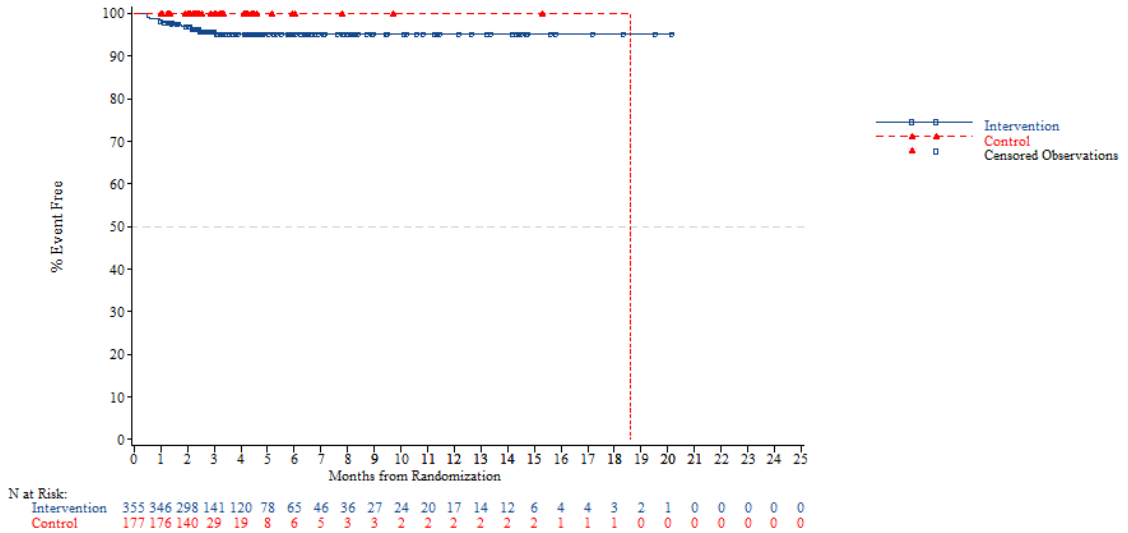
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

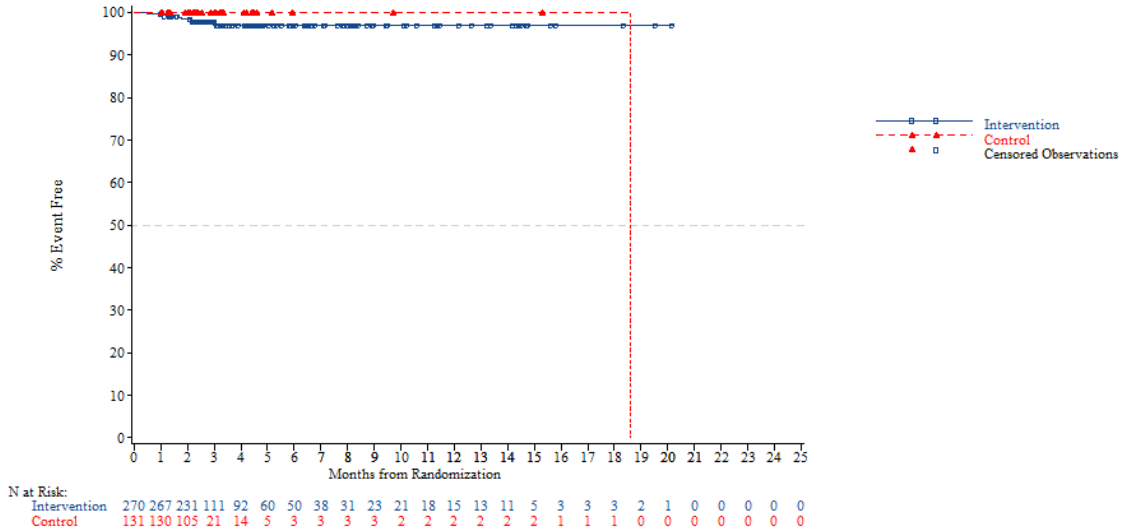


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

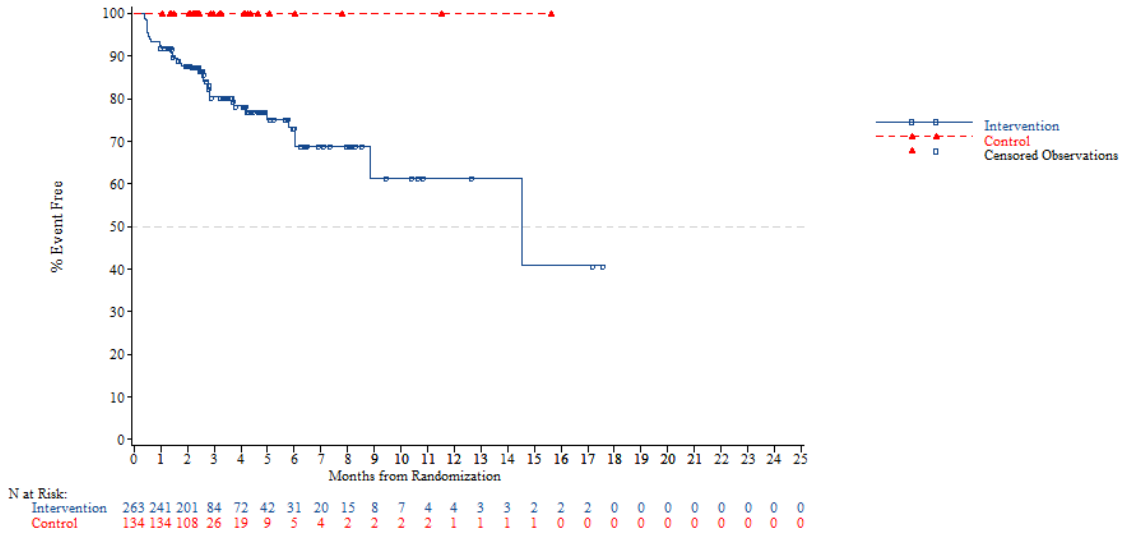
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

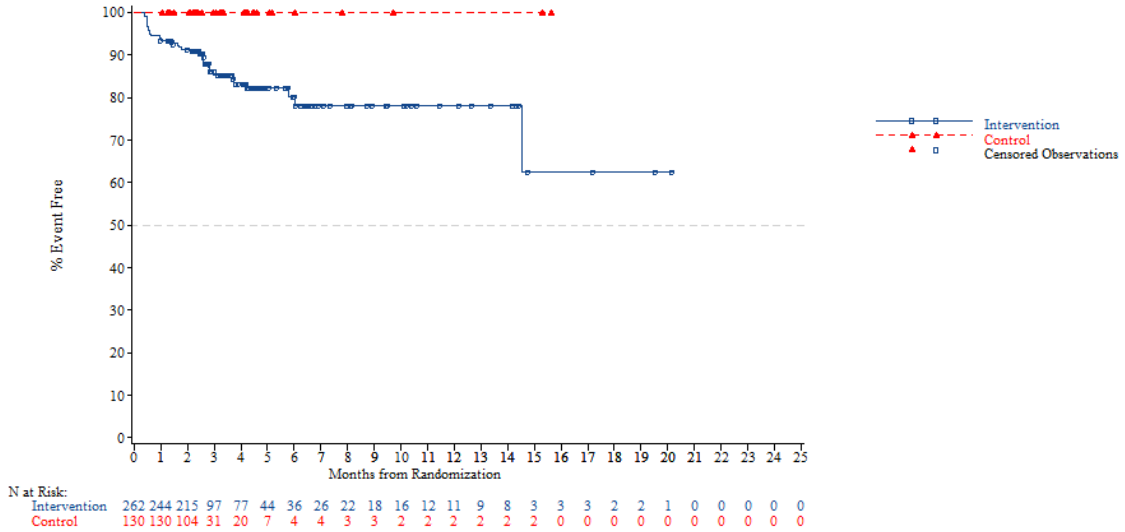


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

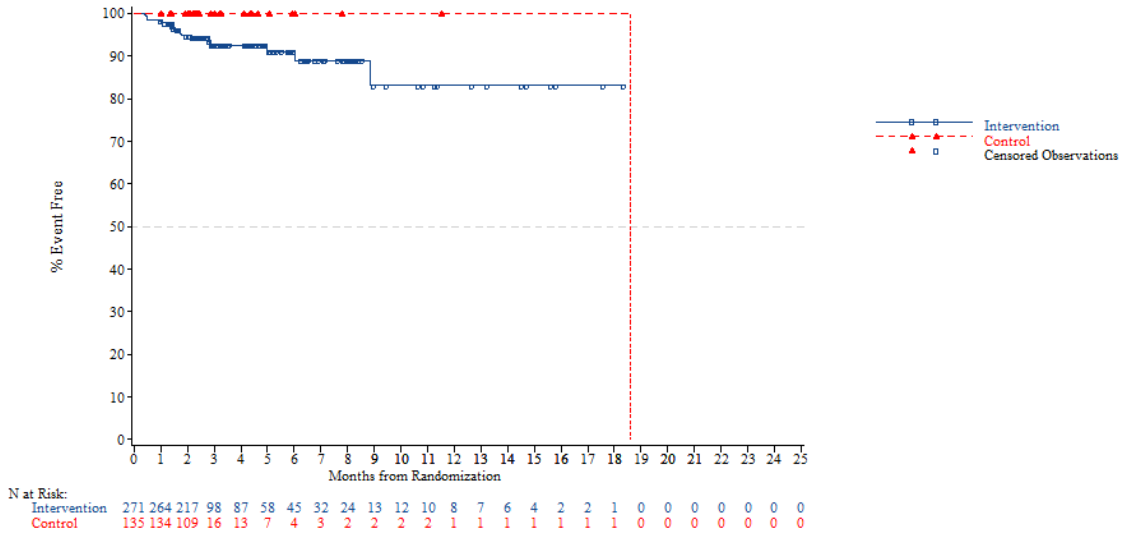
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

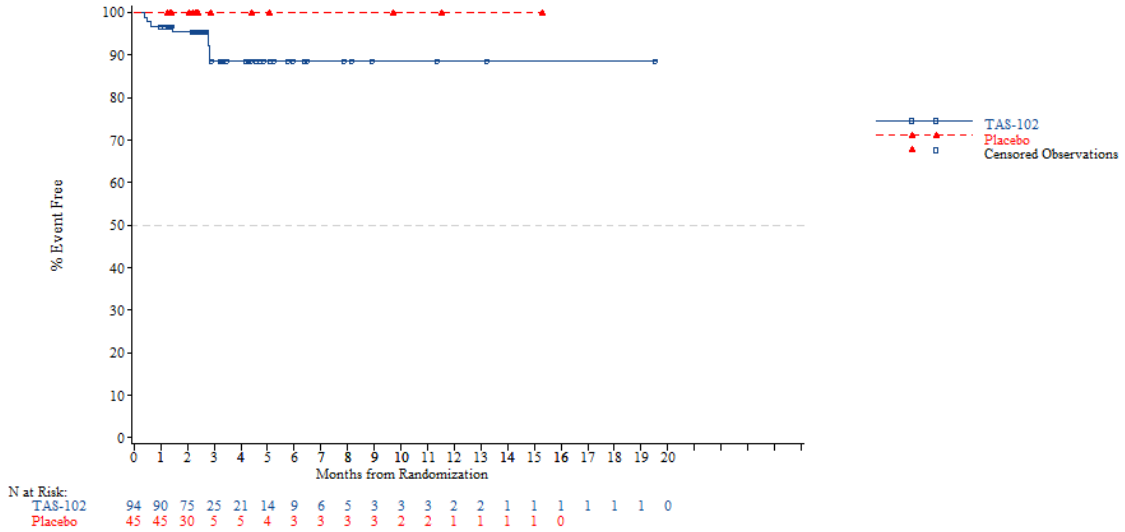


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

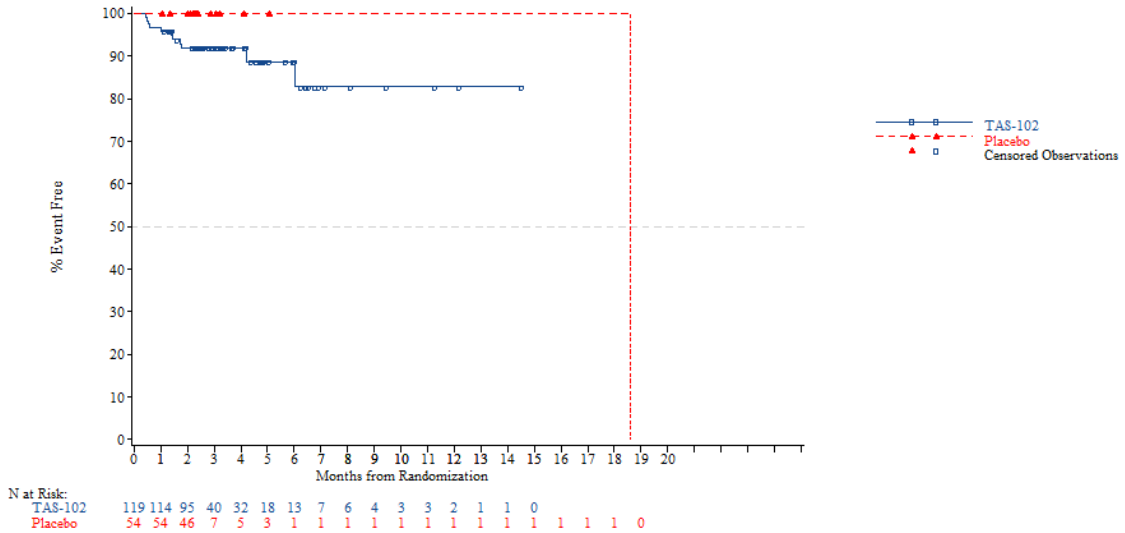
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

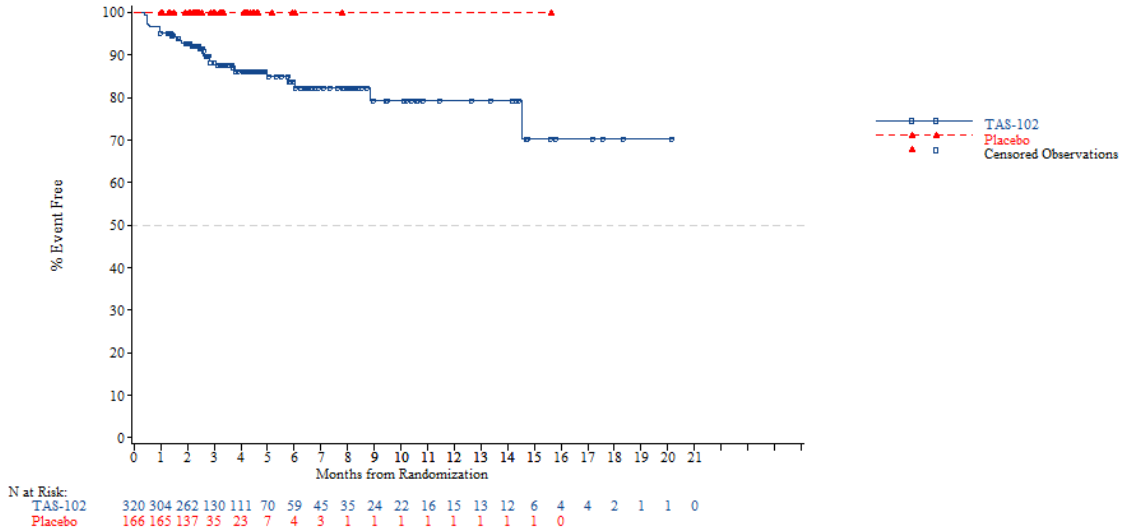


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

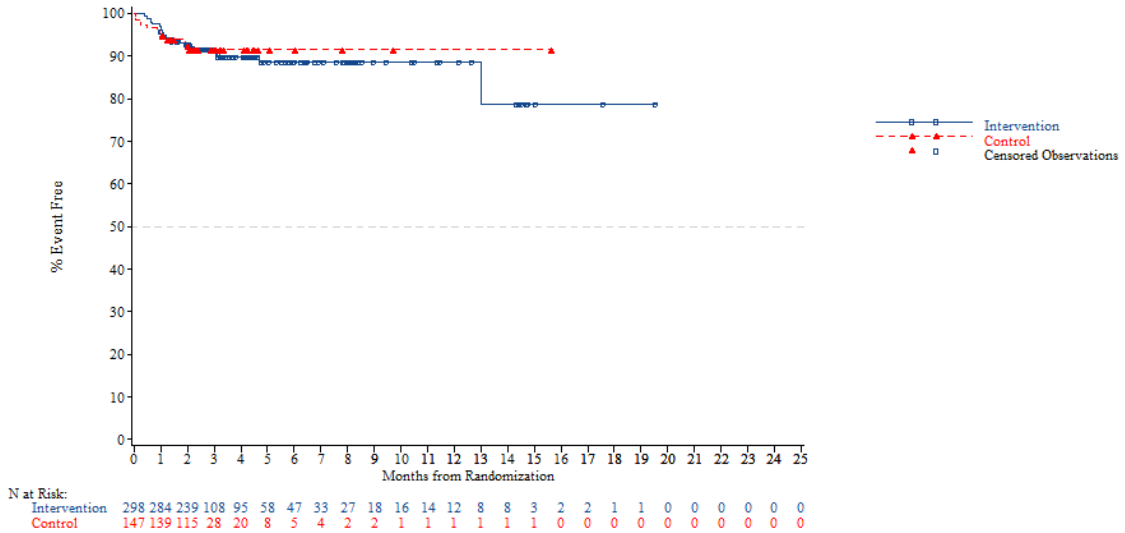
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

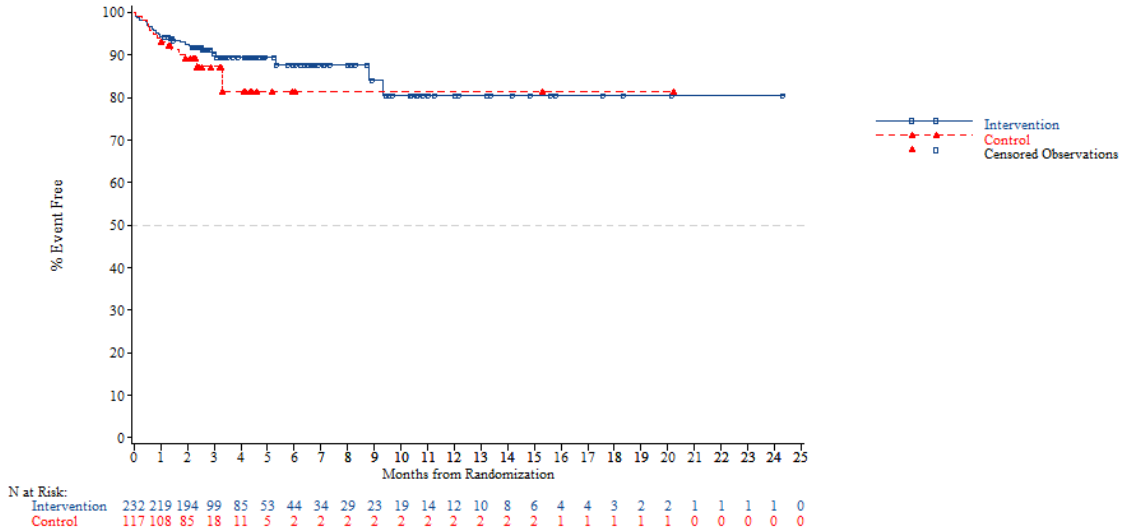


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

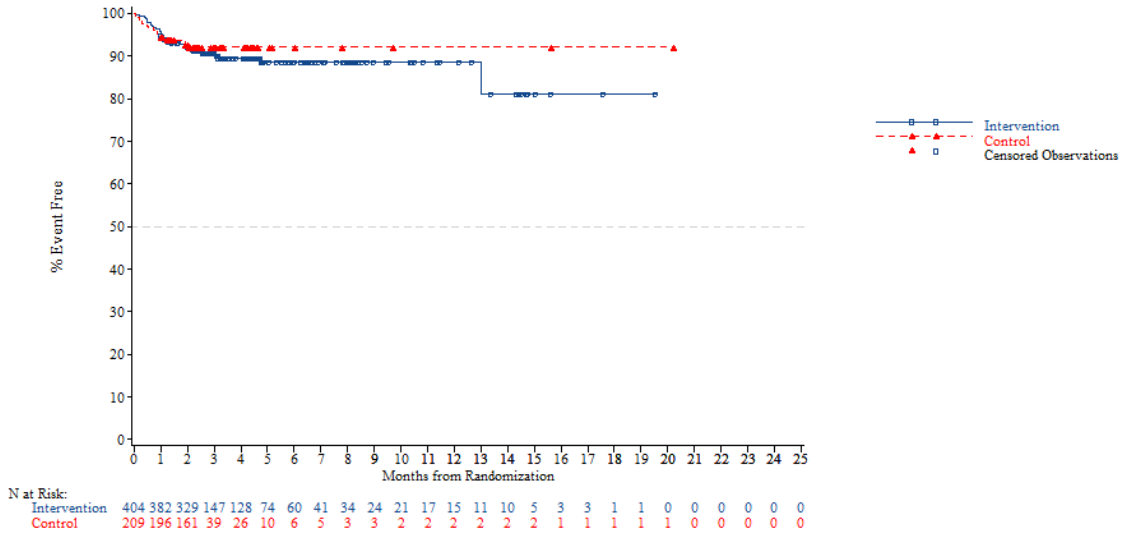
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

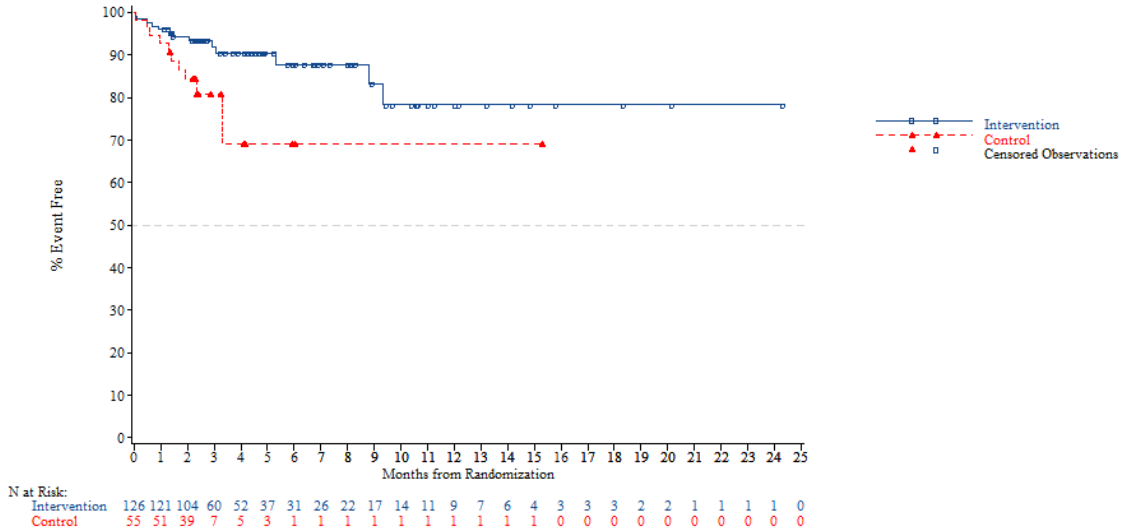


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

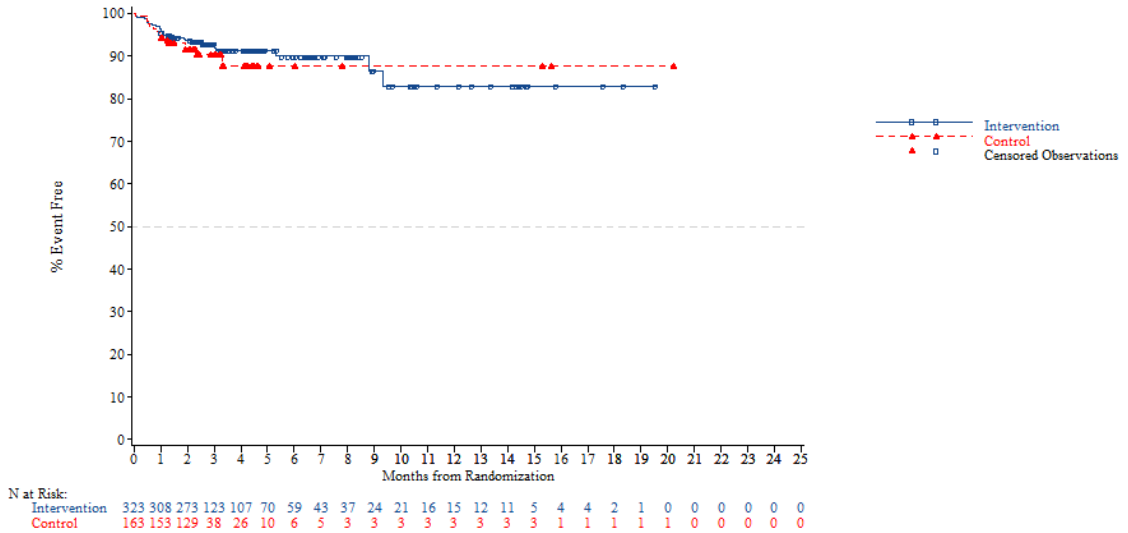
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

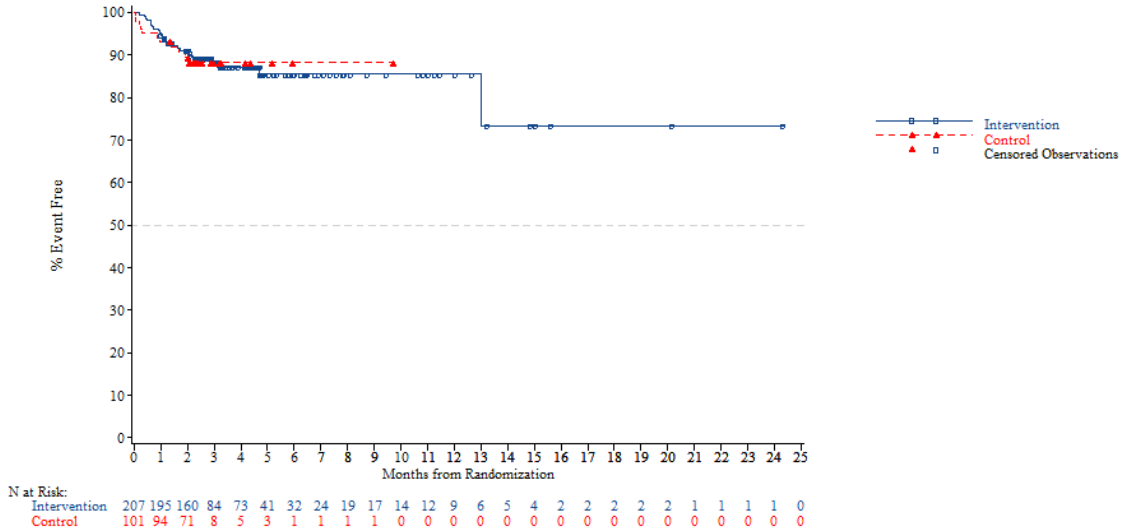


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

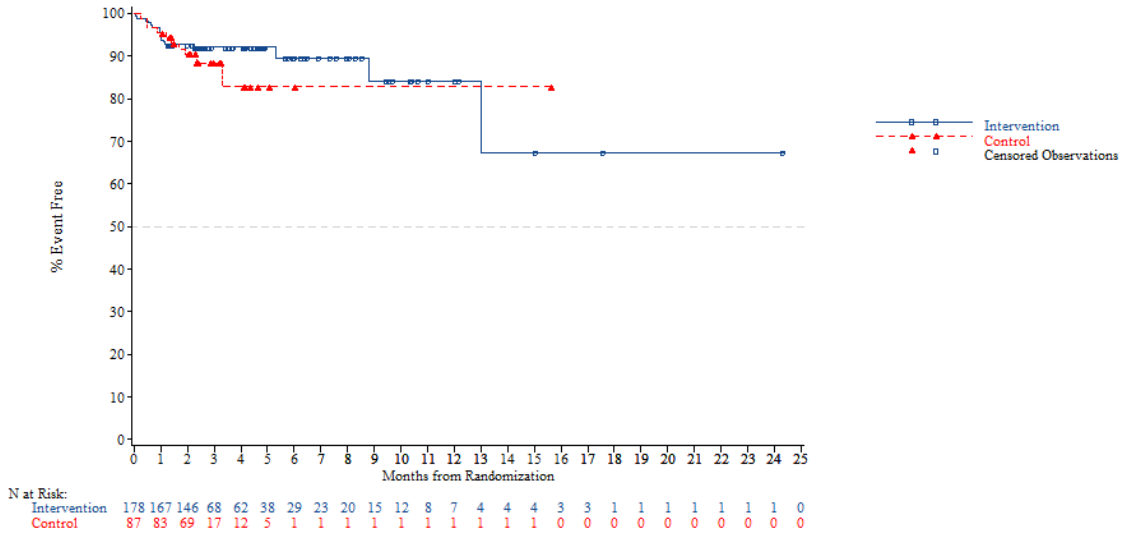
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

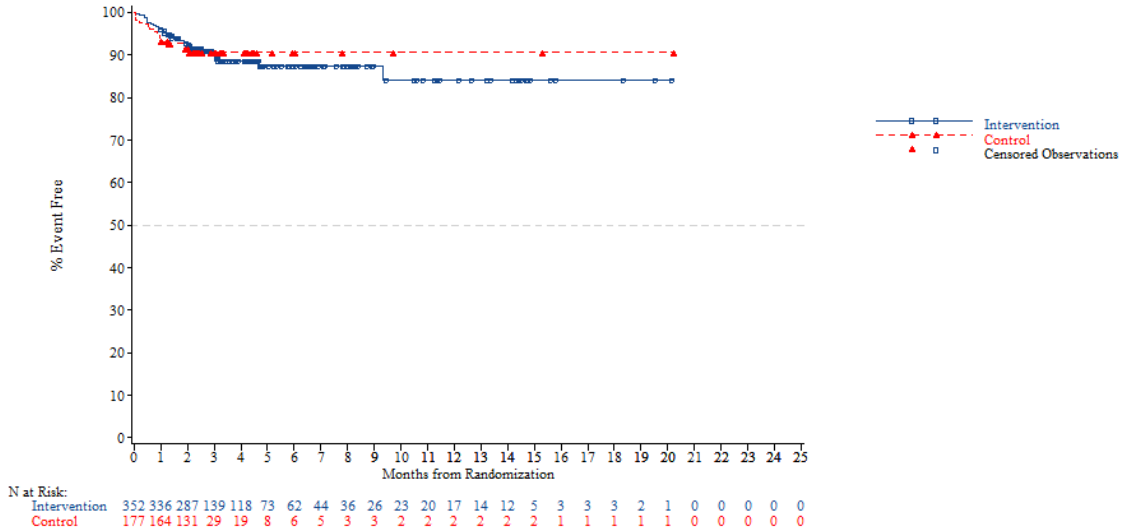


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

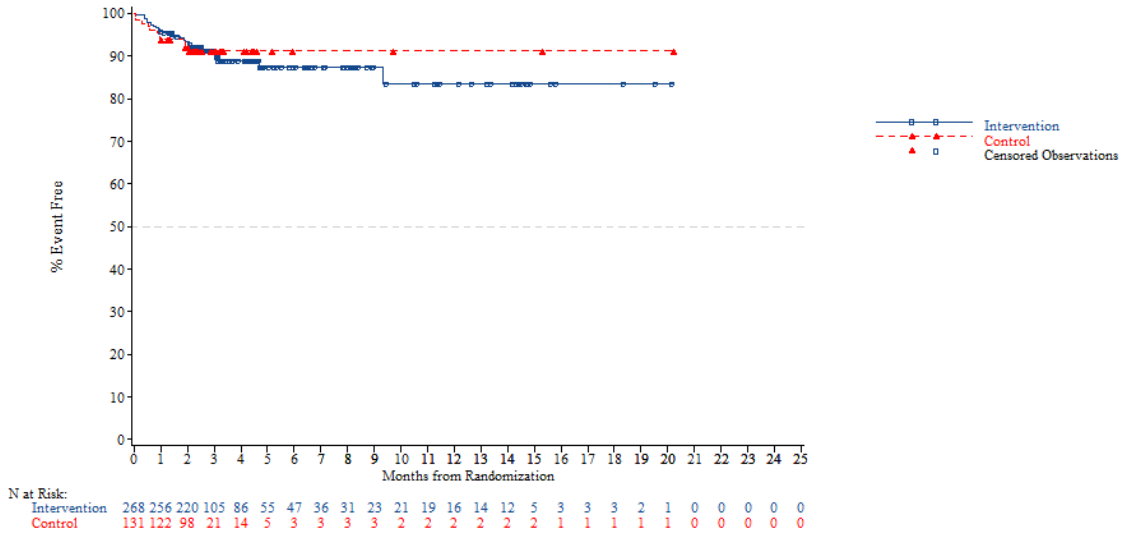
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

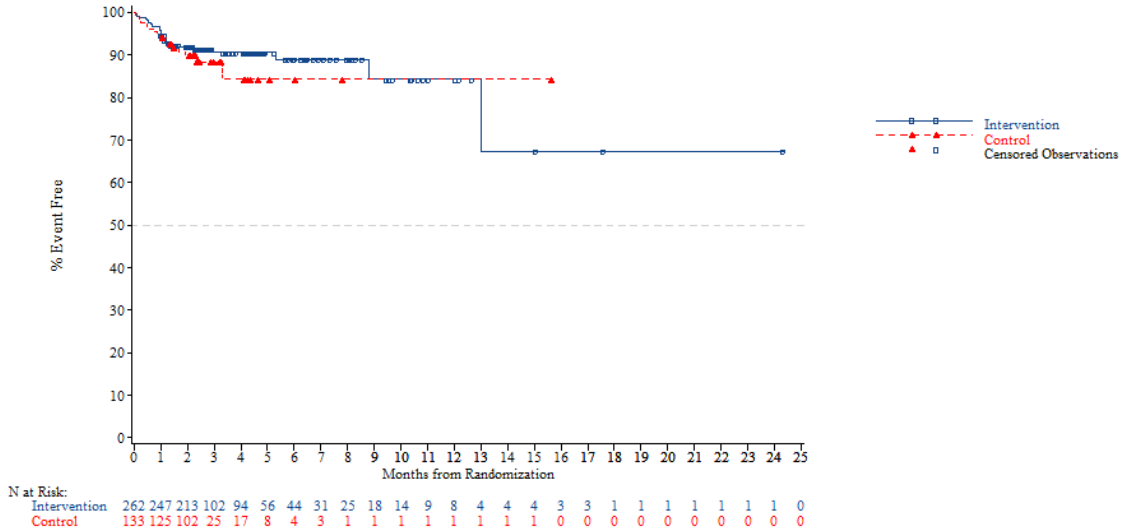


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

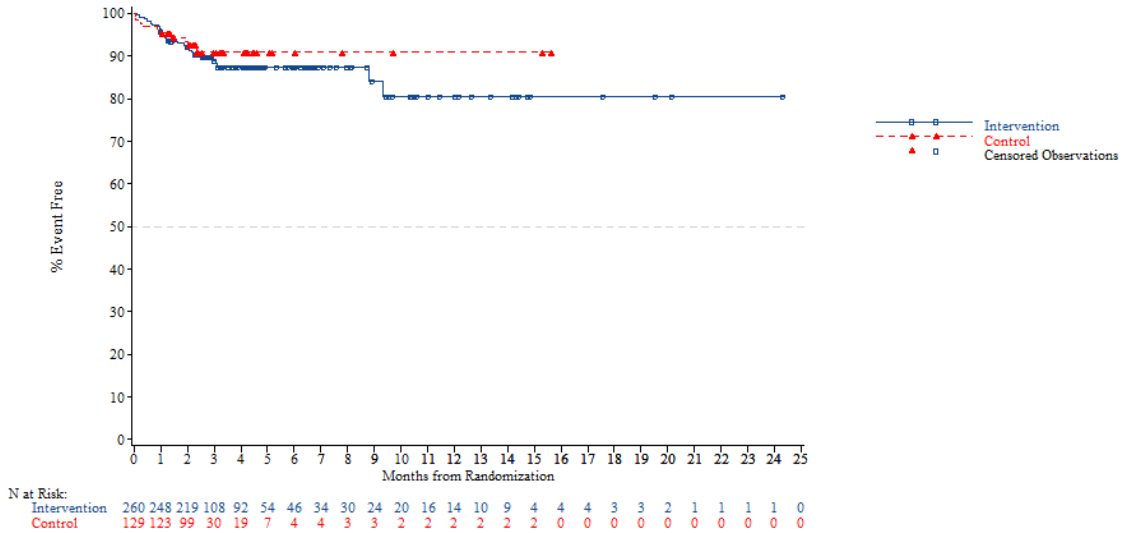
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

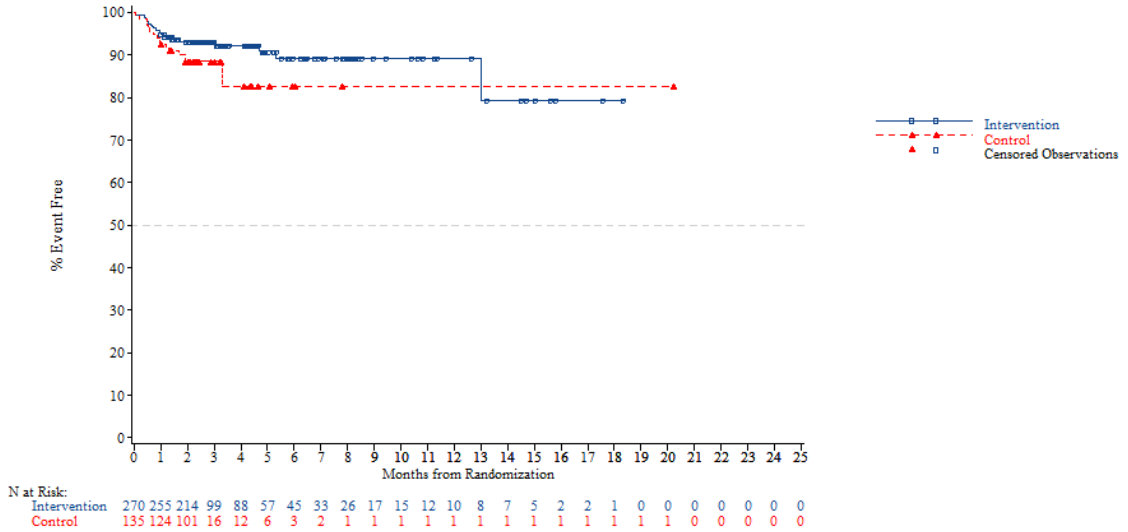


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

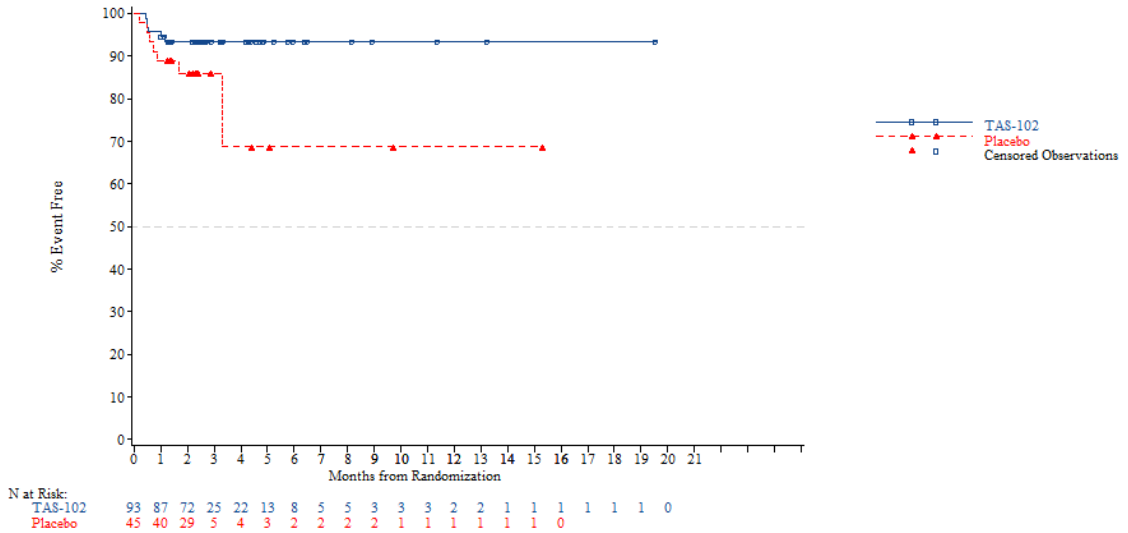
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

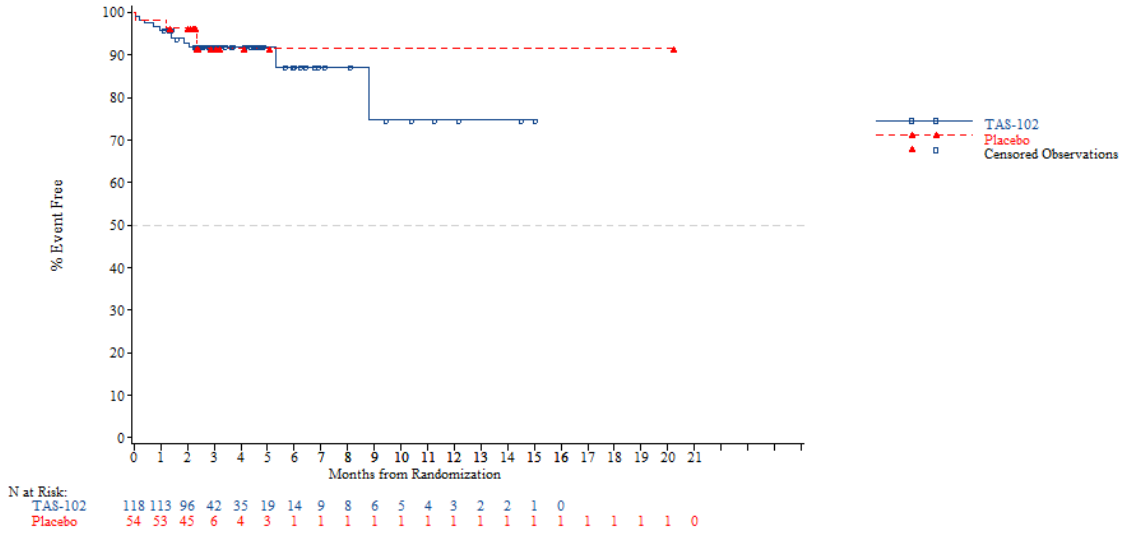


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

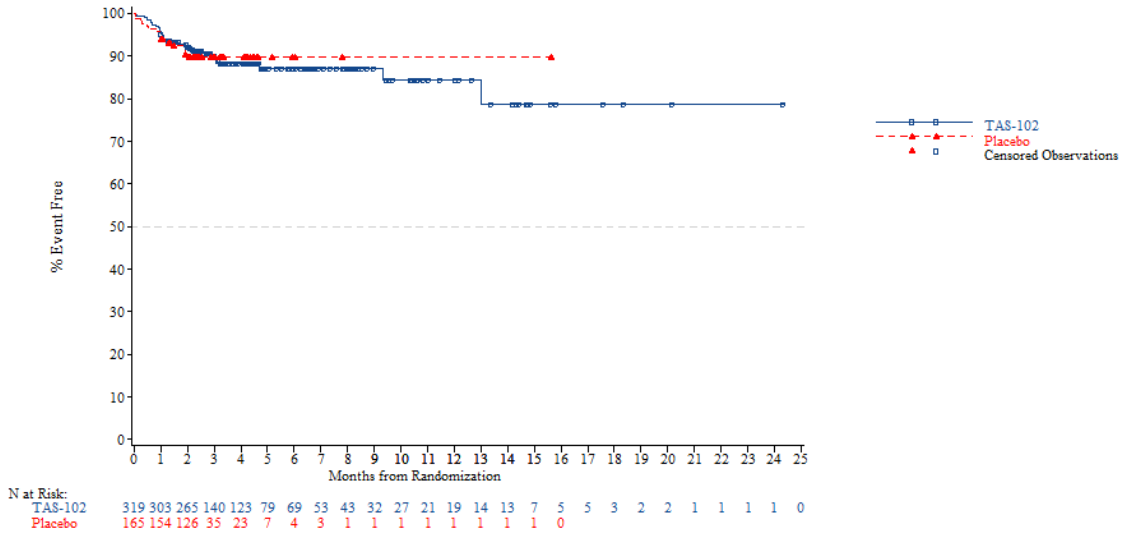
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

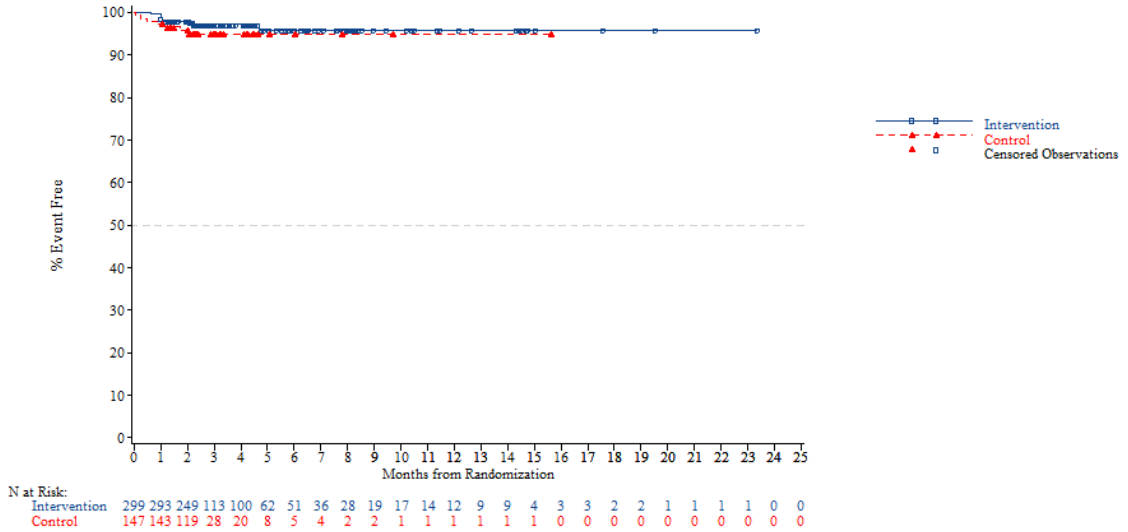


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

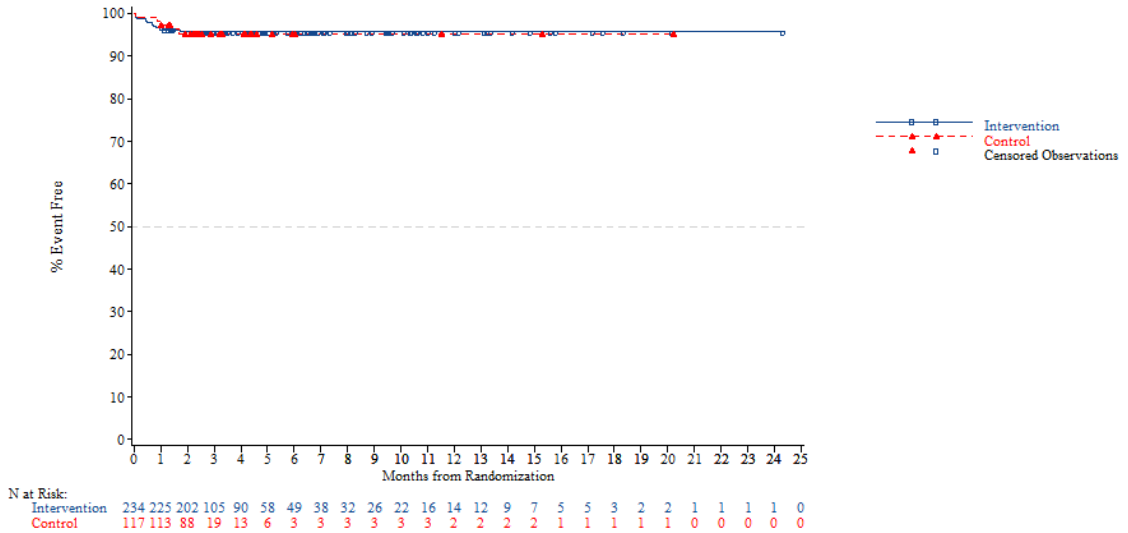
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

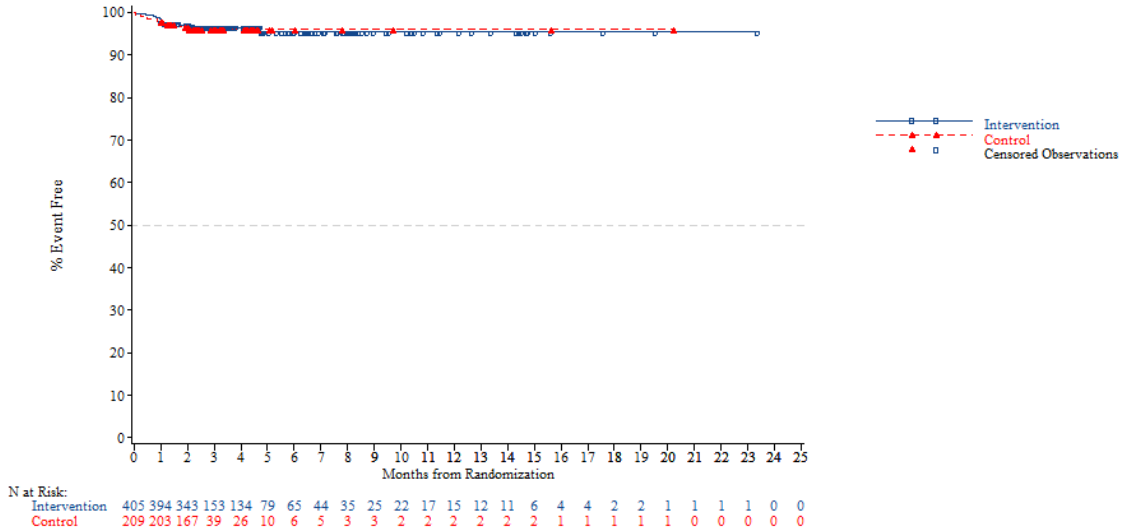


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

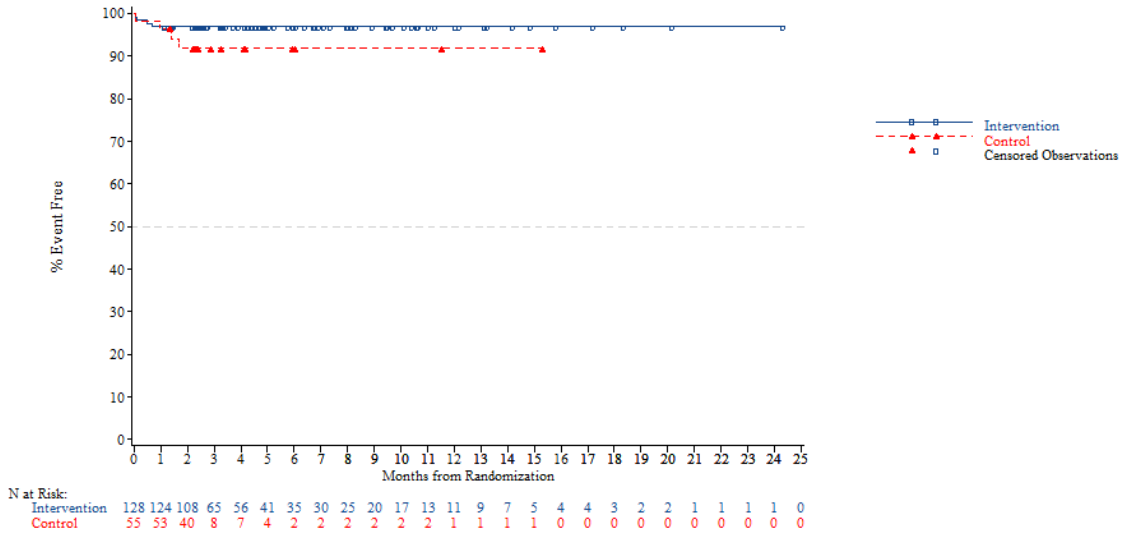
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

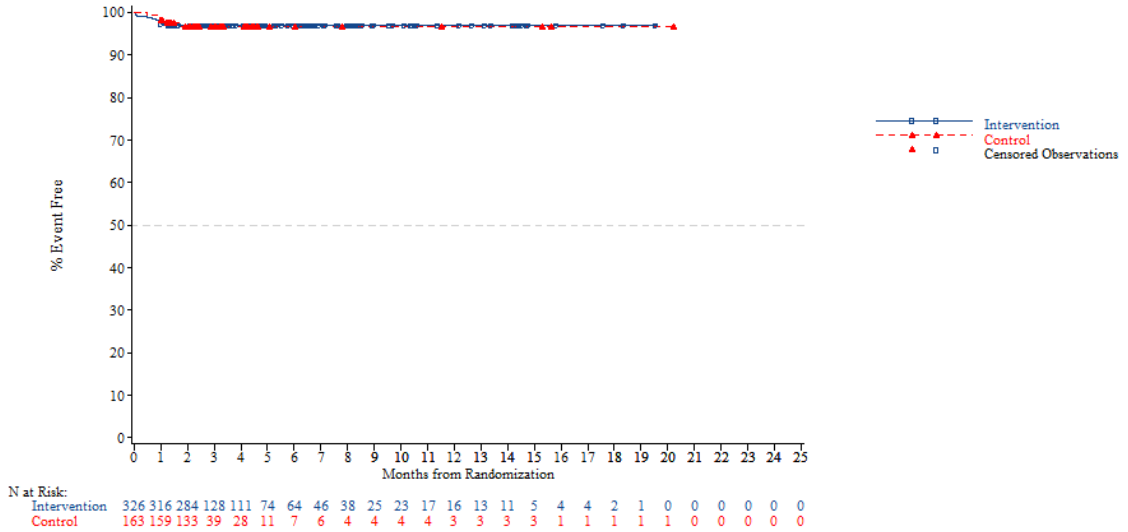


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Gender: Male



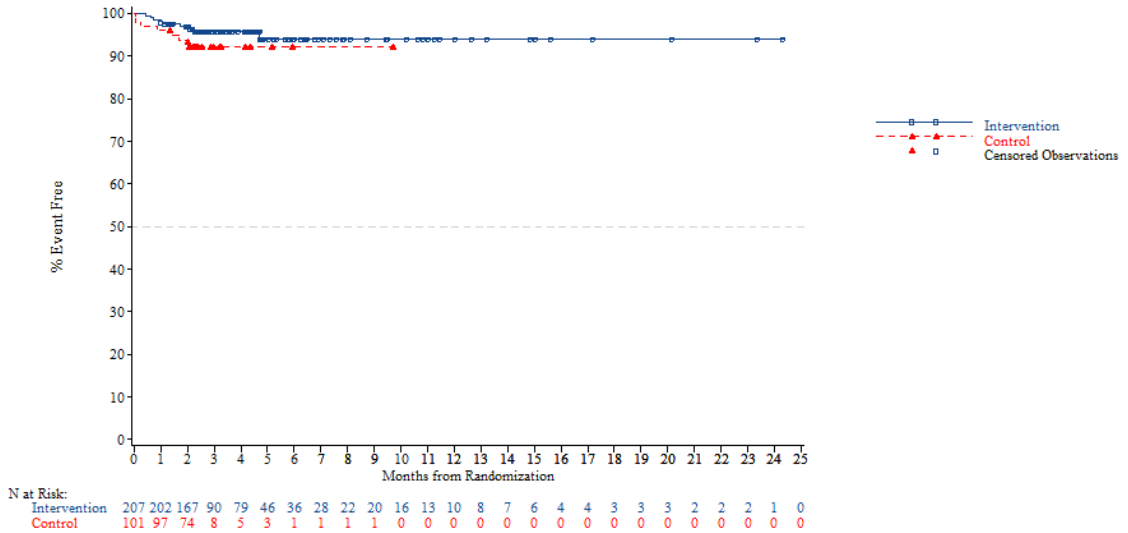

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 316 | 284 | 128 | 111 | 74 | 64 | 46 | 38 | 25 | 23 | 17 | 16 | 13 | 11 | 5 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 163 | 159 | 133 | 39 | 28 | 11 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Gender: Female

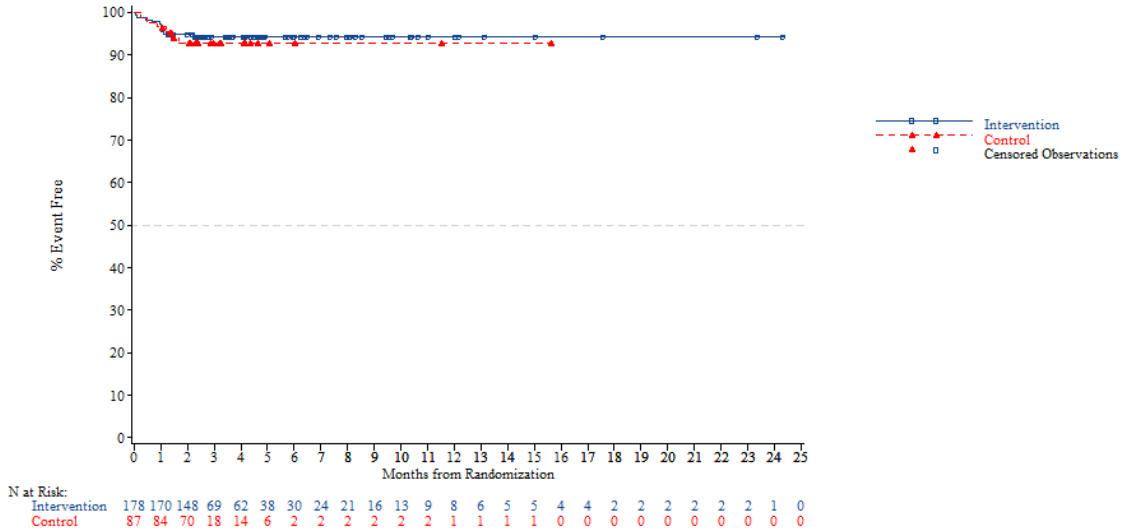



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 207 | 202 | 167 | 90 | 79 | 46 | 36 | 28 | 22 | 20 | 16 | 13 | 10 | 8 | 7 | 6 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Control | 101 | 97 | 74 | 8 | 5 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

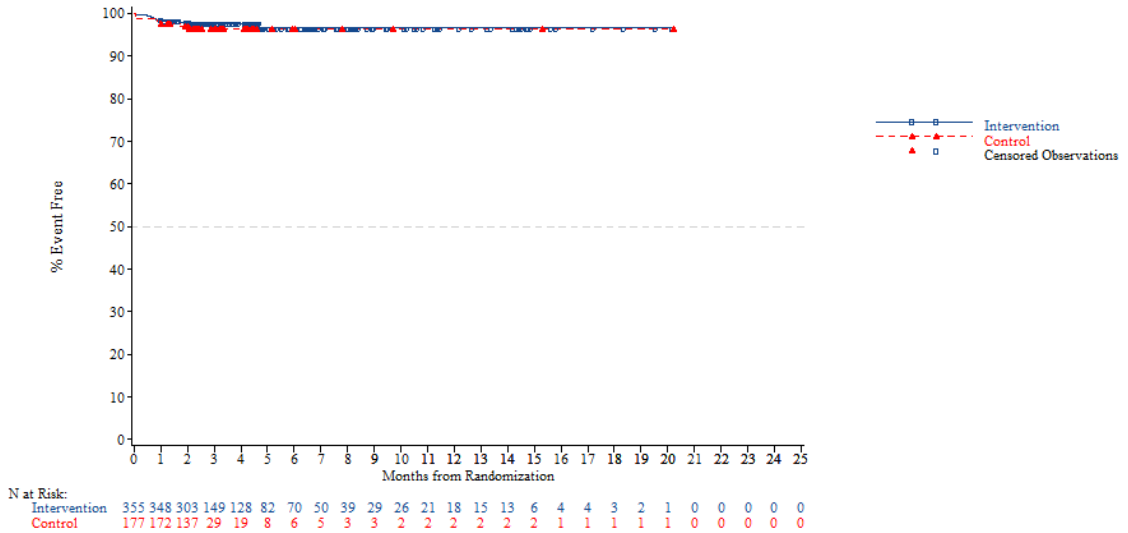
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

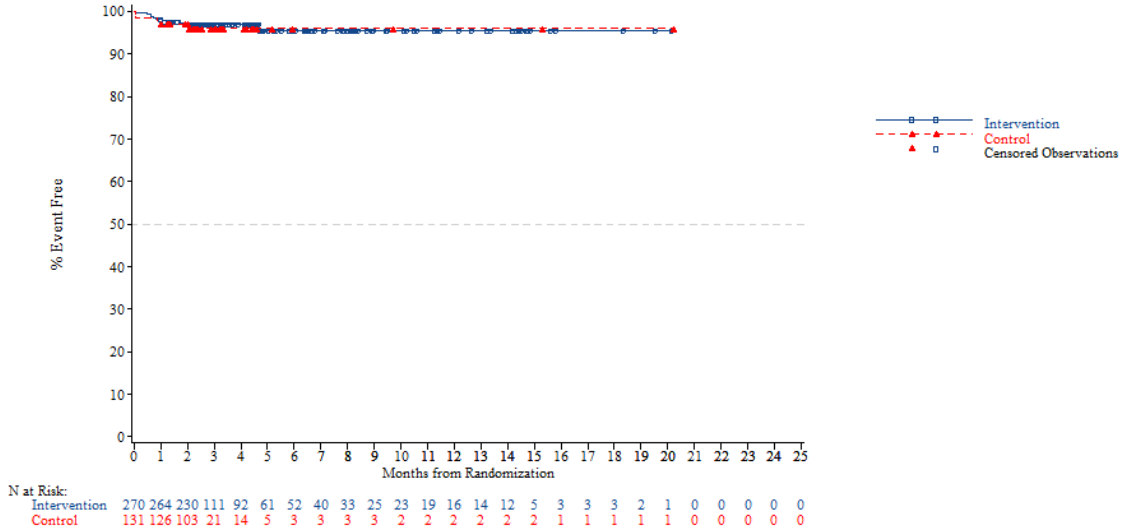


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

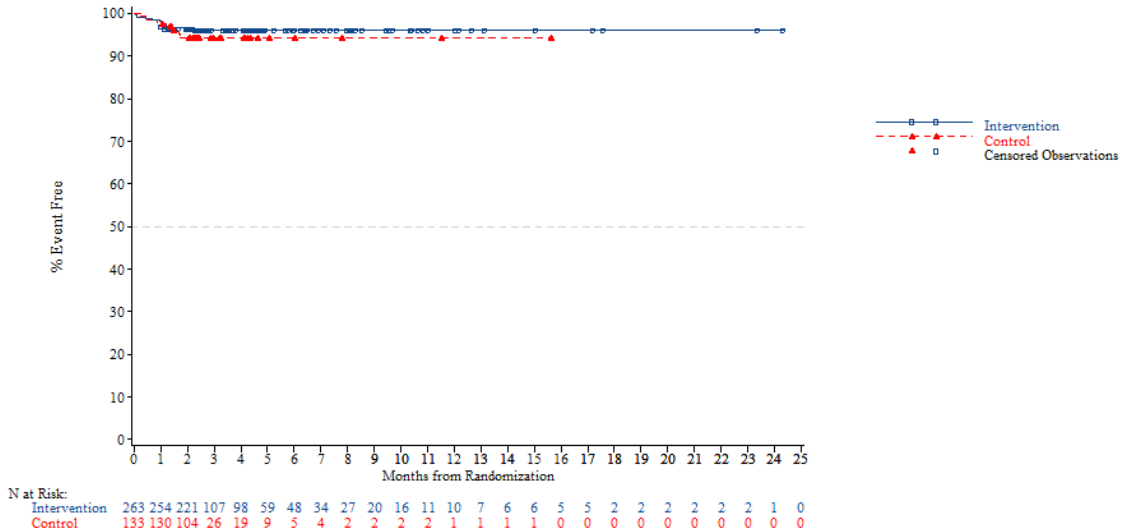
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

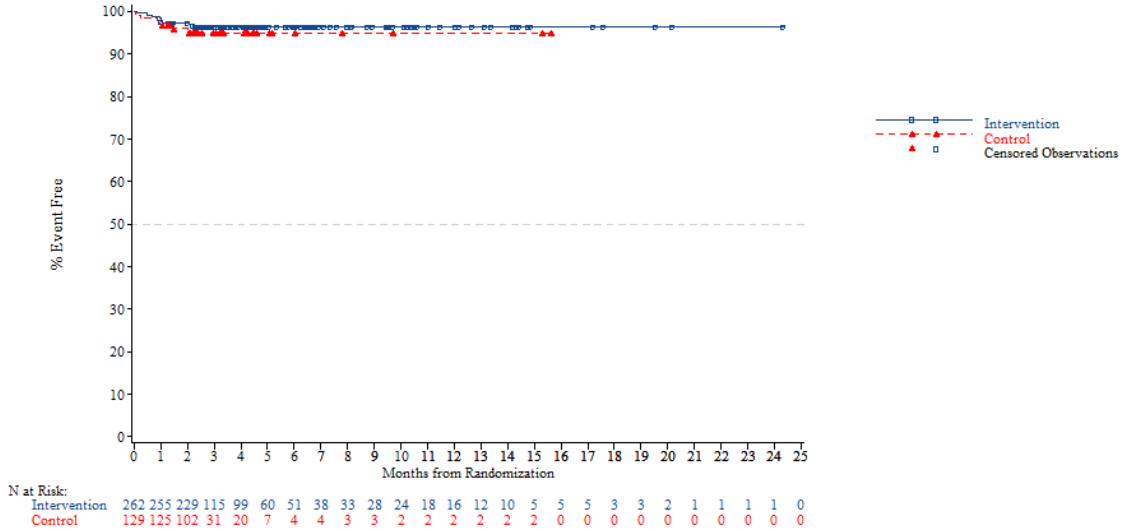


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

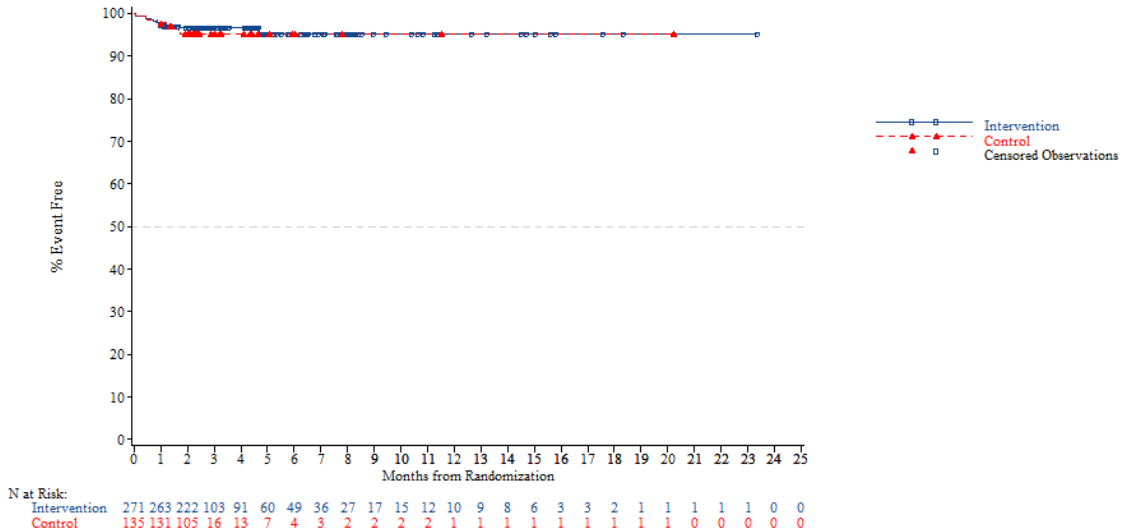
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

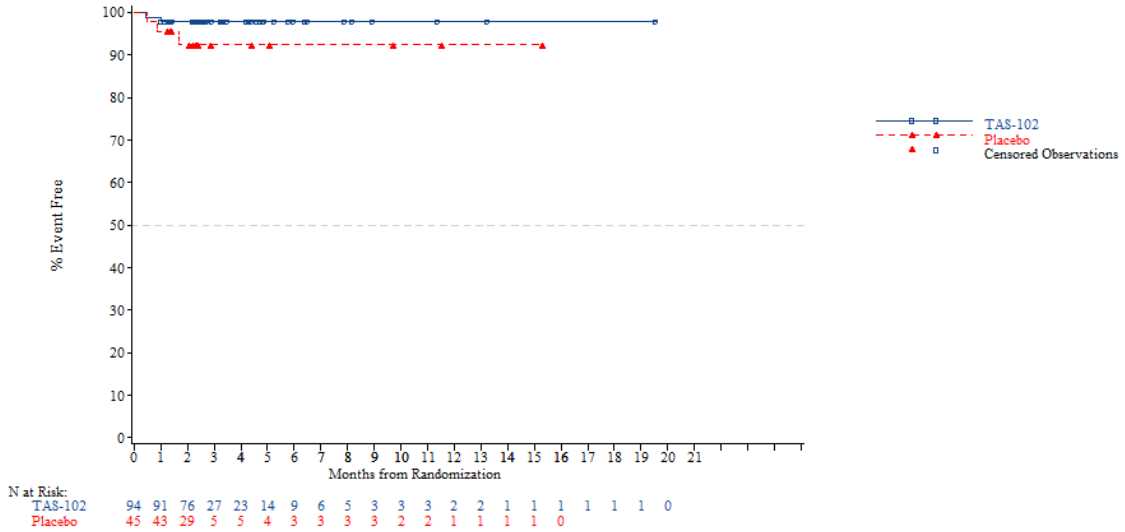


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

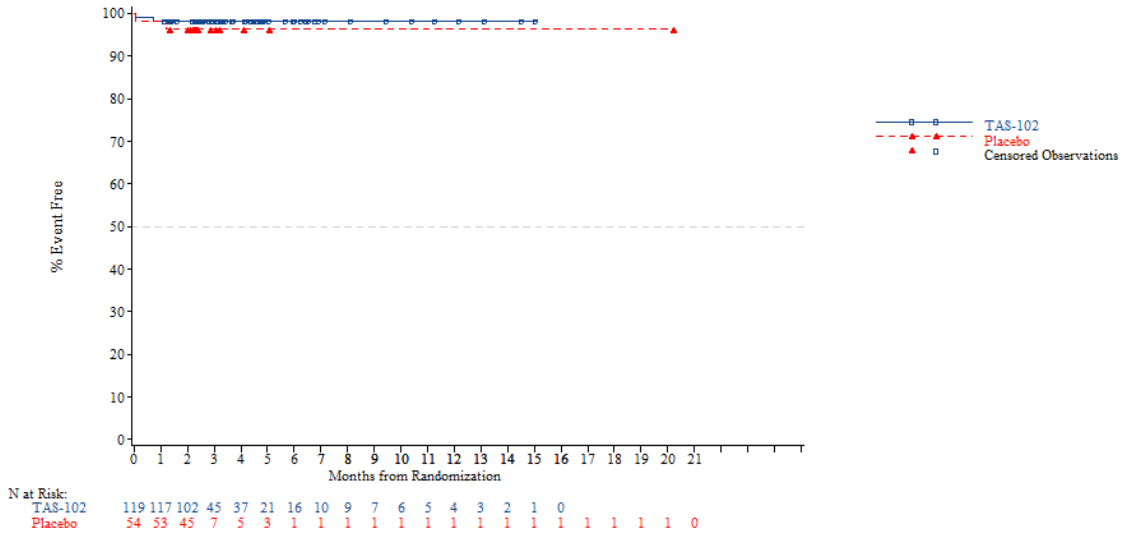
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

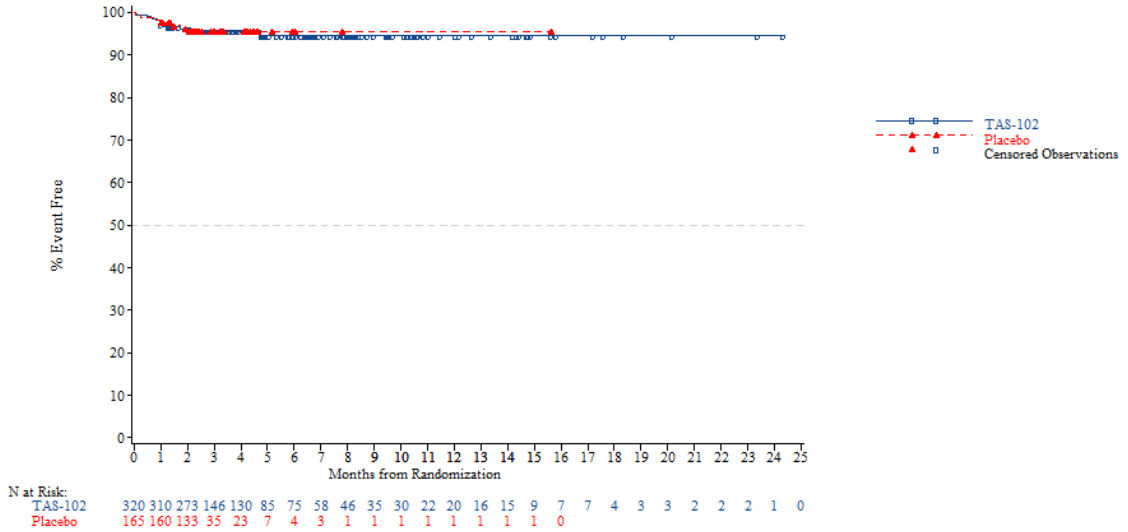


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

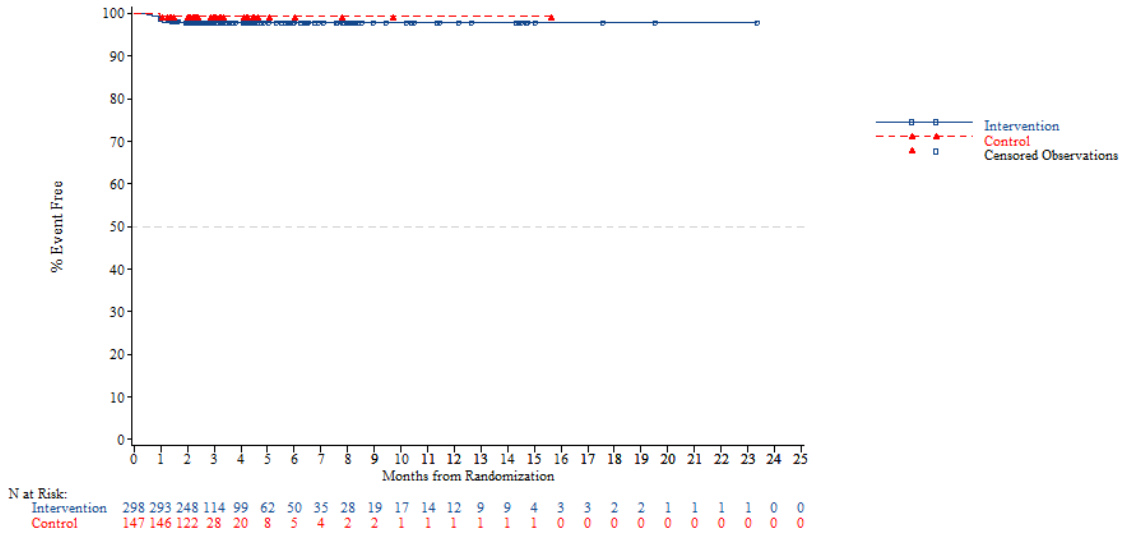
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

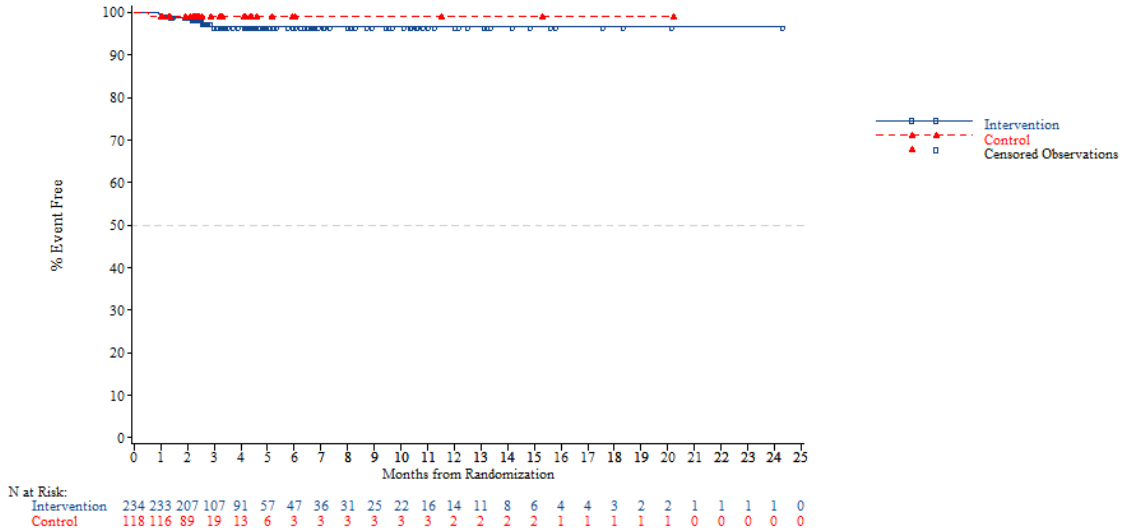


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

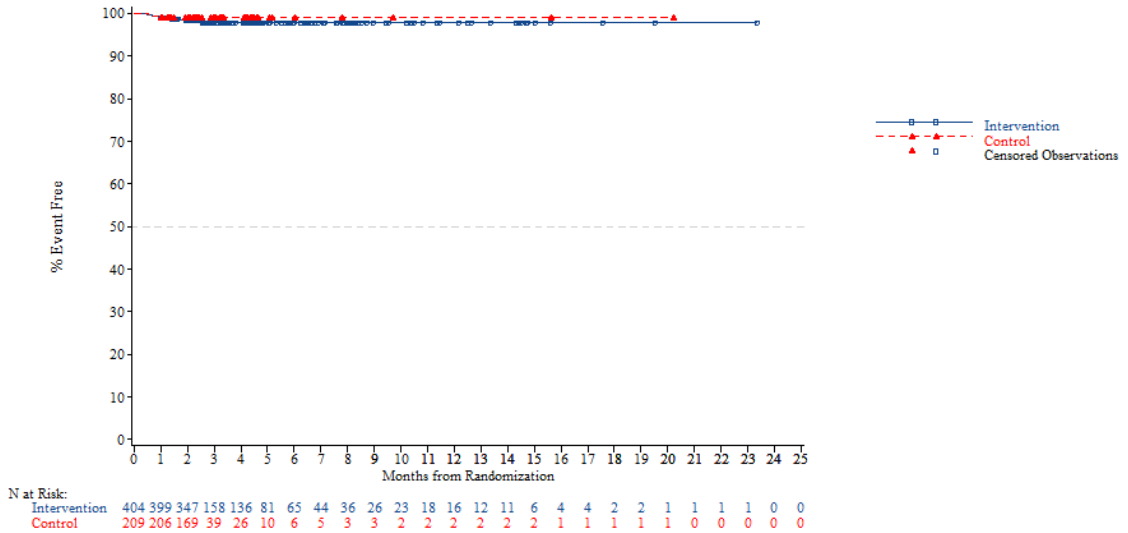
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

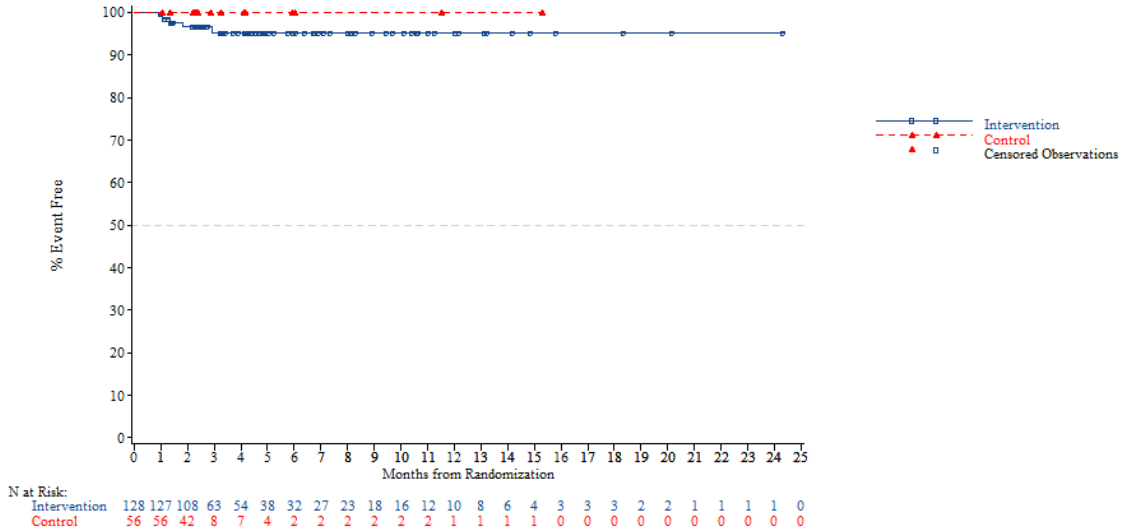


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
Age: >=70 years



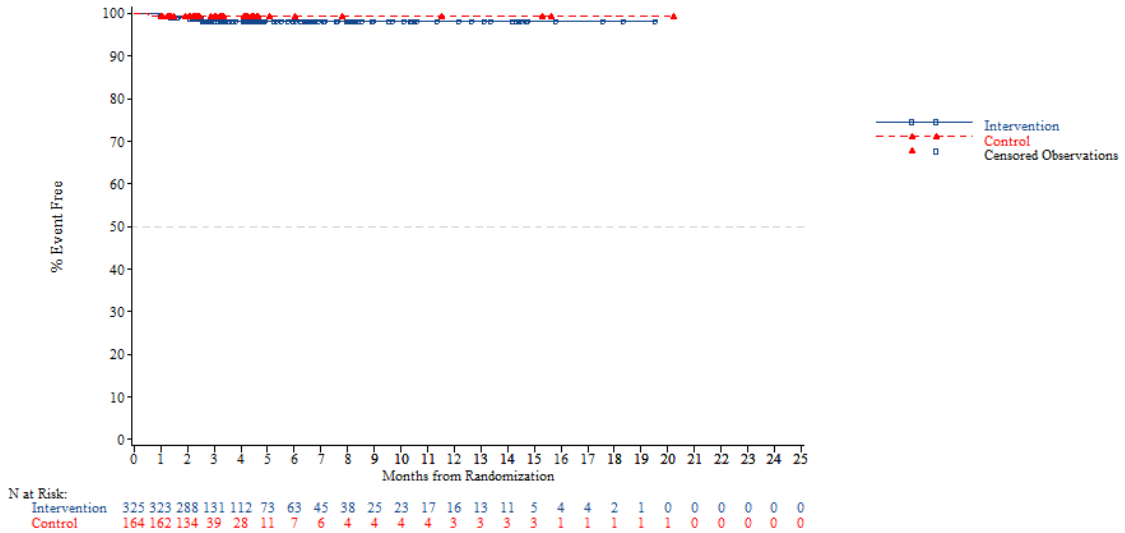

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 128 | 127 | 108 | 63 | 54 | 38 | 32 | 27 | 23 | 18 | 16 | 12 | 10 | 8 | 6 | 4 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 56 | 56 | 42 | 8 | 7 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
Gender: Male

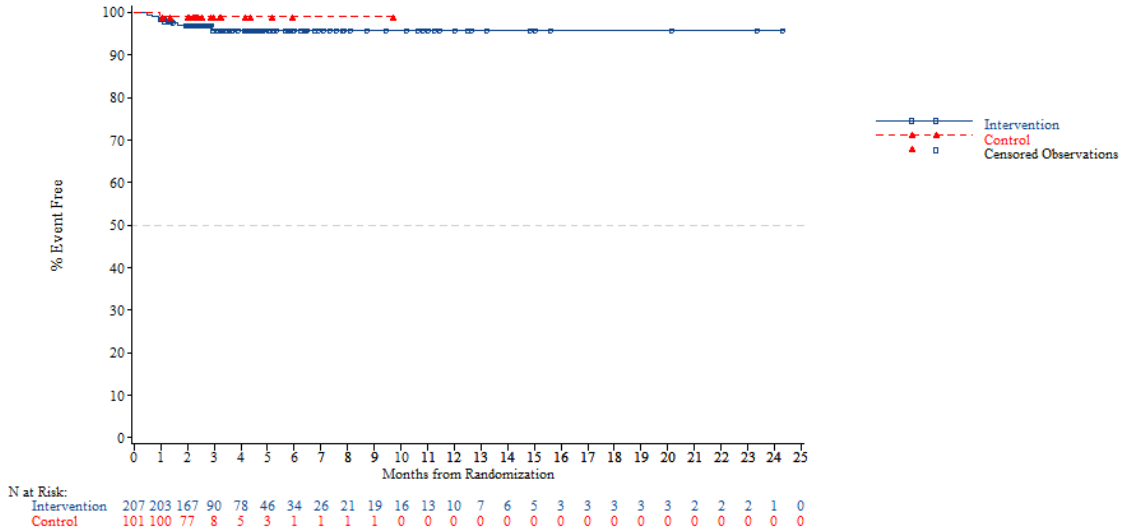



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 325 | 323 | 288 | 131 | 112 | 73 | 63 | 45 | 38 | 25 | 23 | 17 | 16 | 13 | 11 | 5 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 162 | 134 | 39 | 28 | 11 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

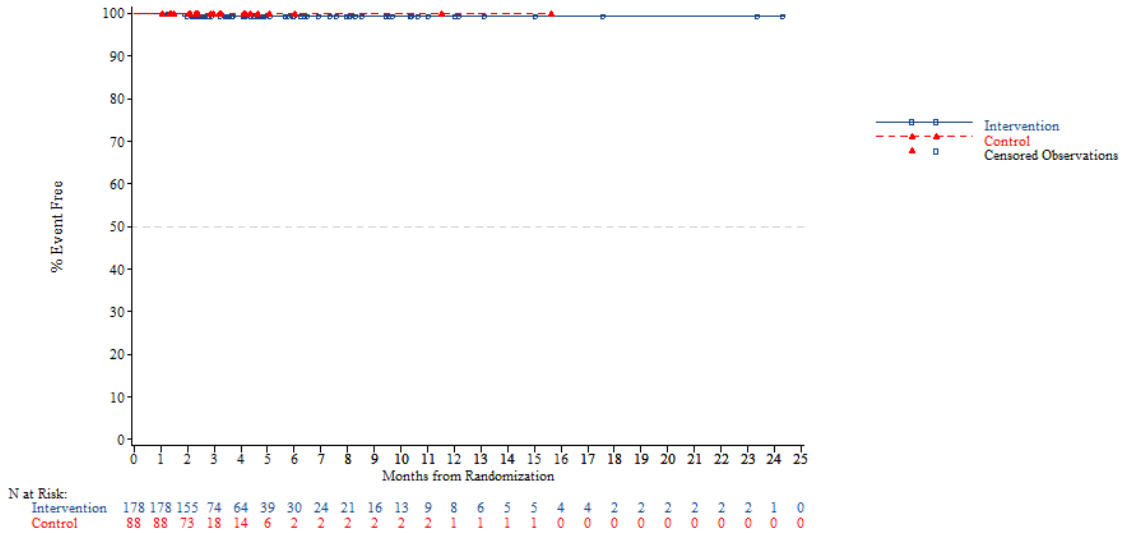
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

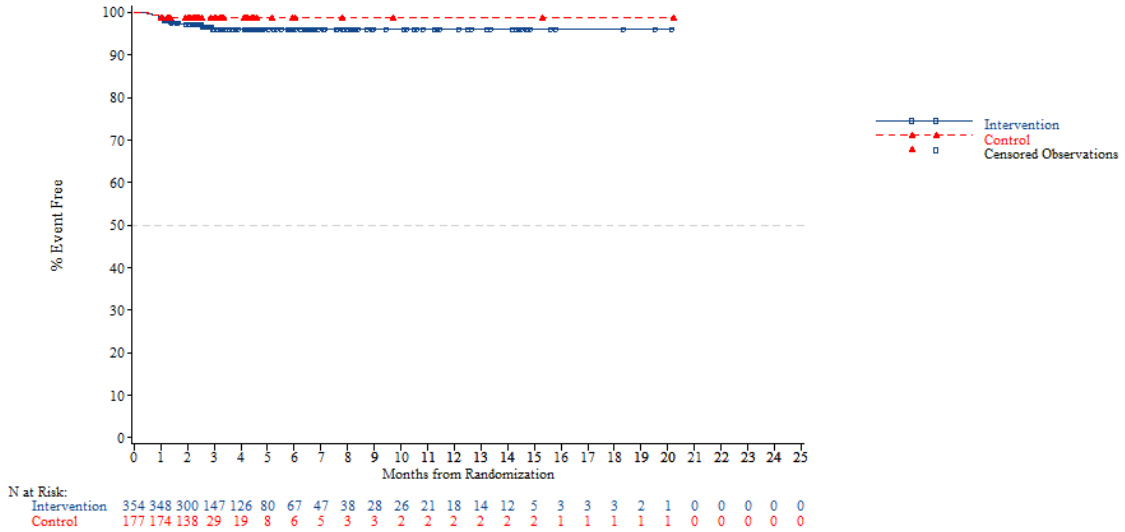


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

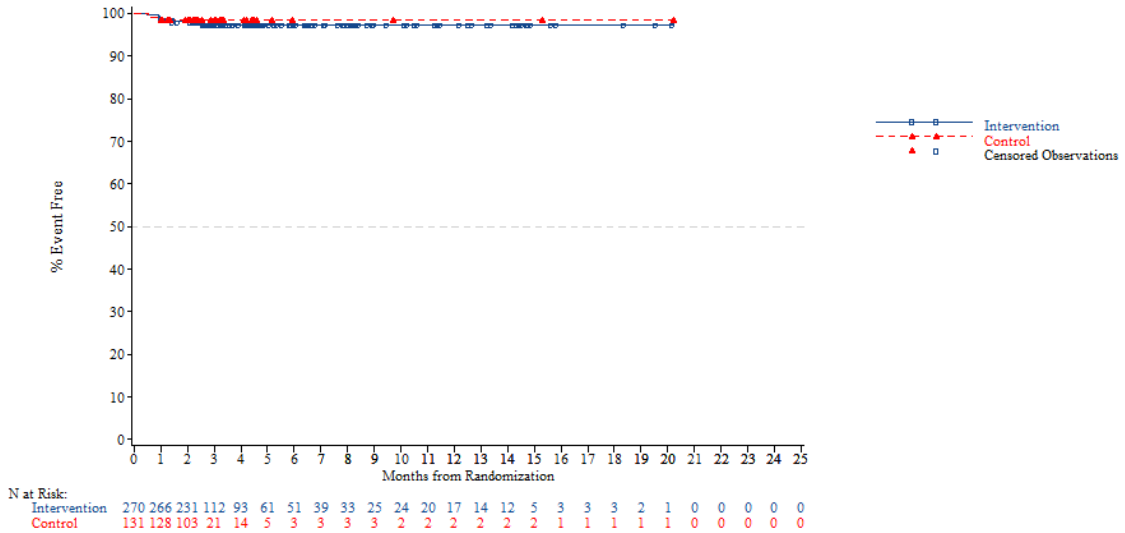
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

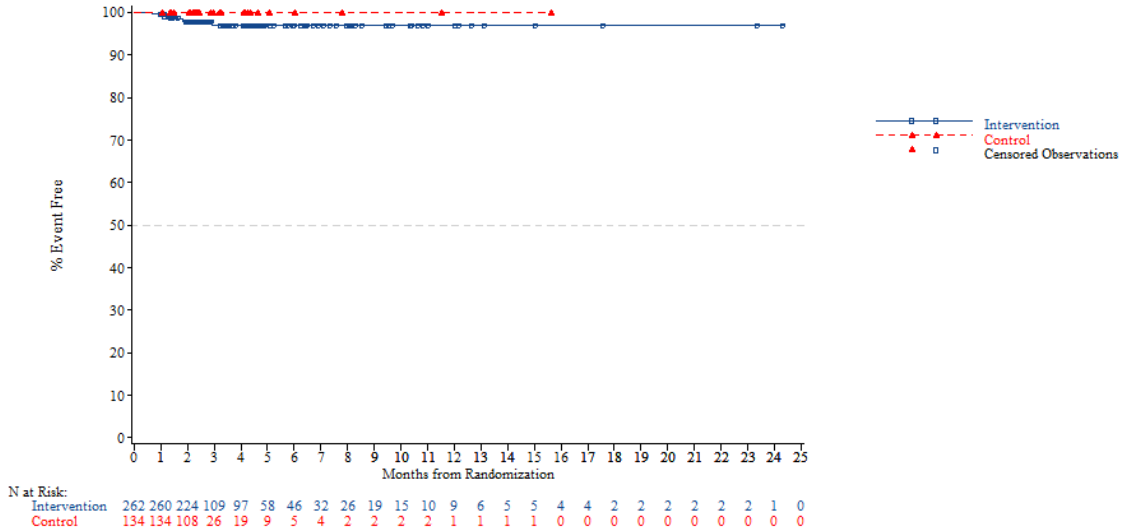


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

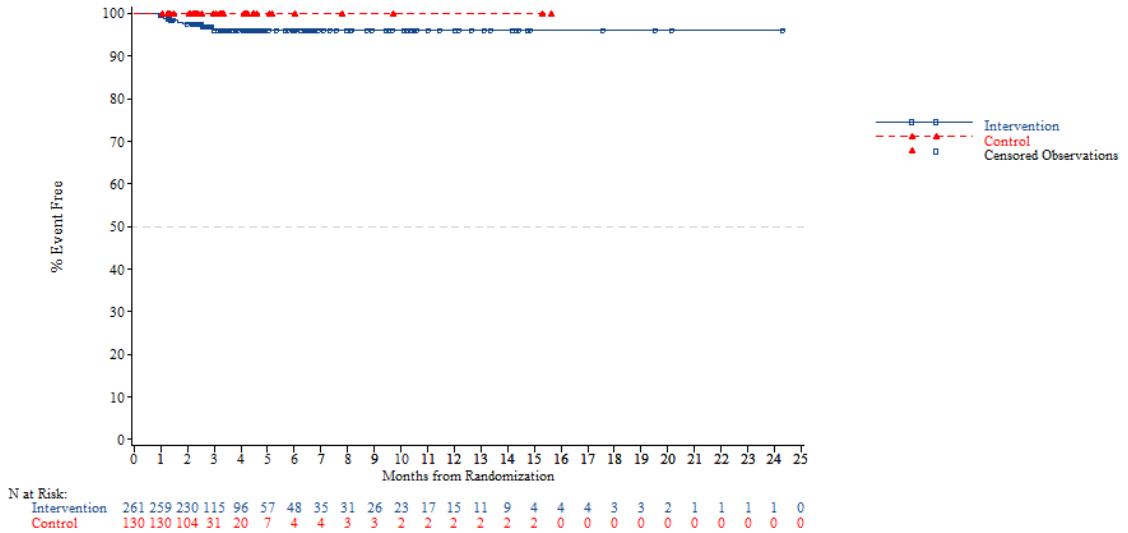
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

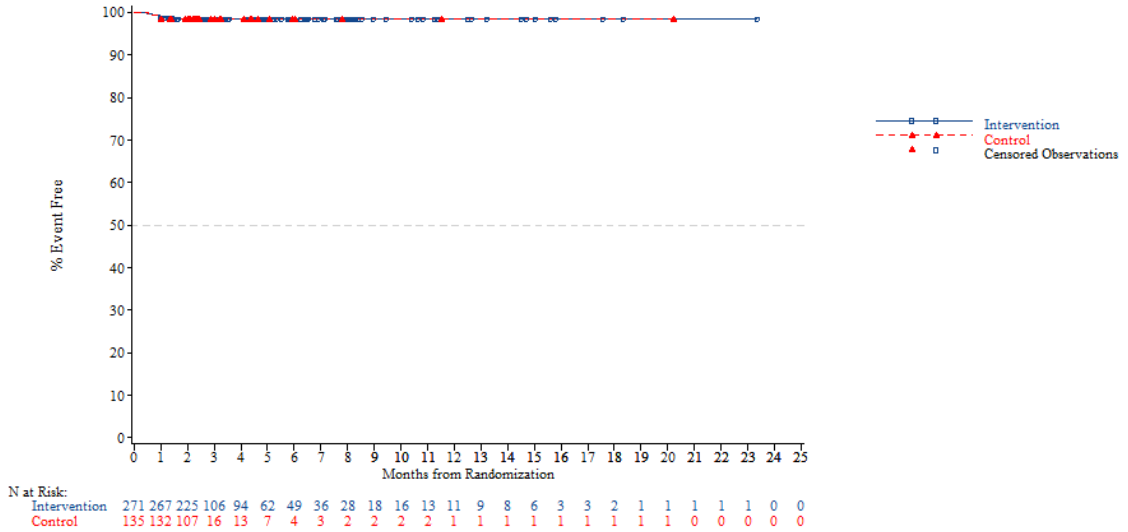


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

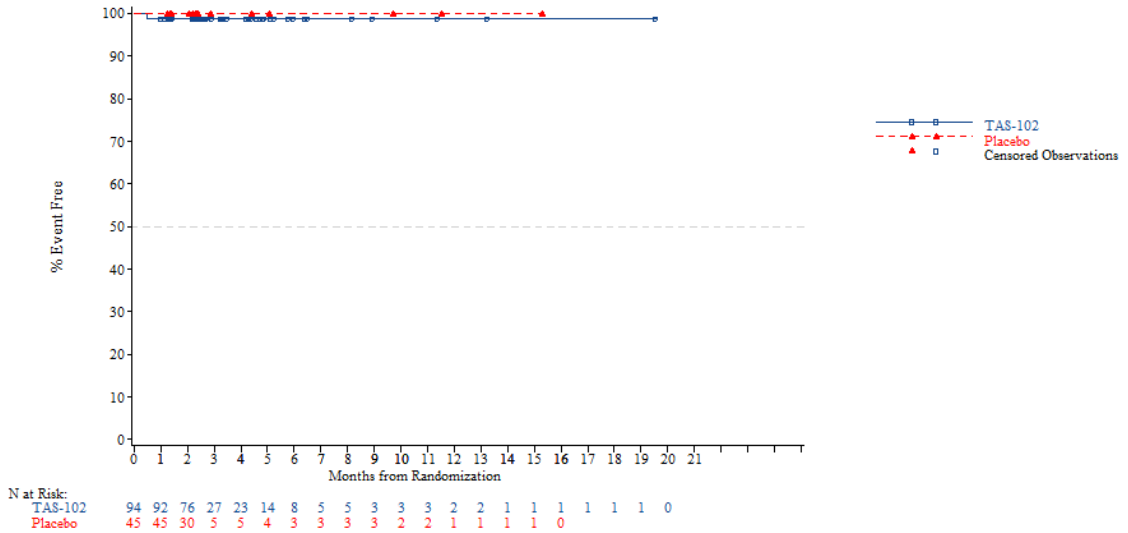
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

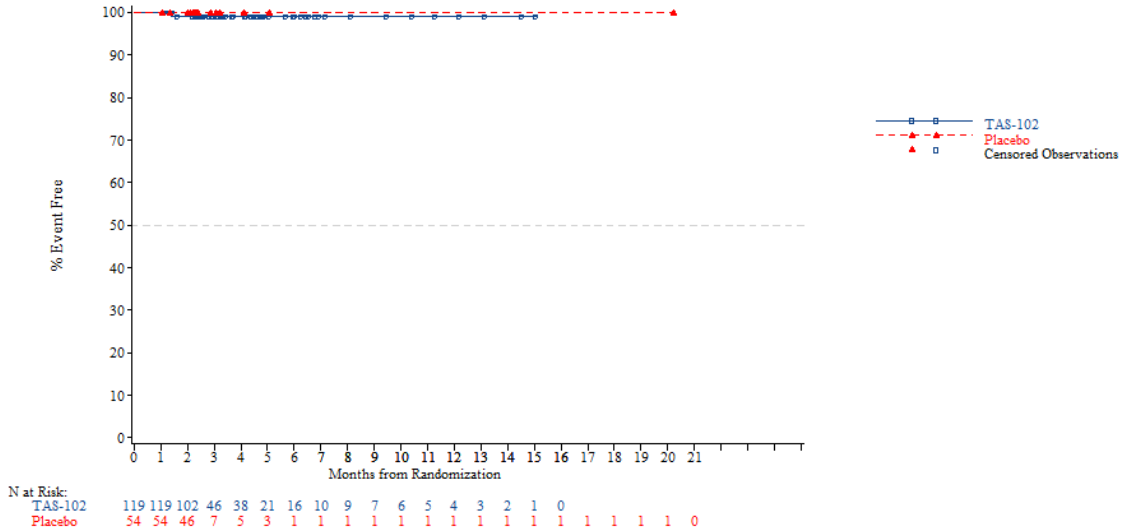


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

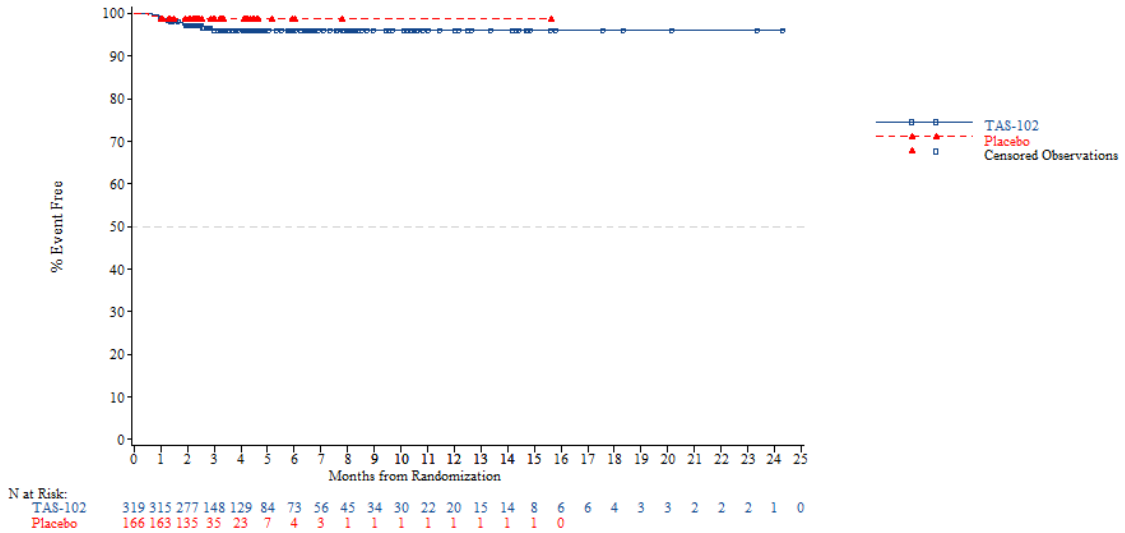
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

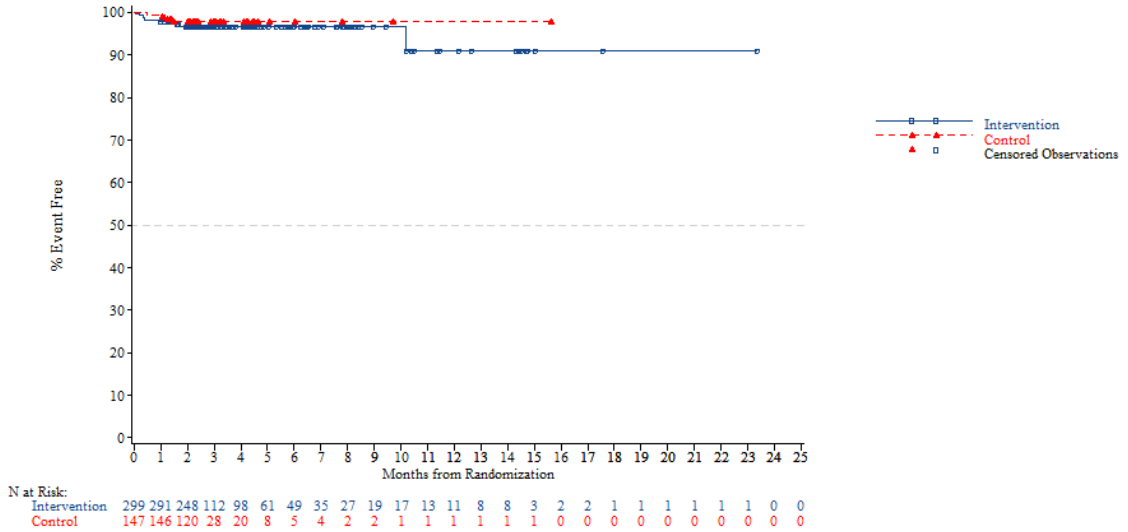


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

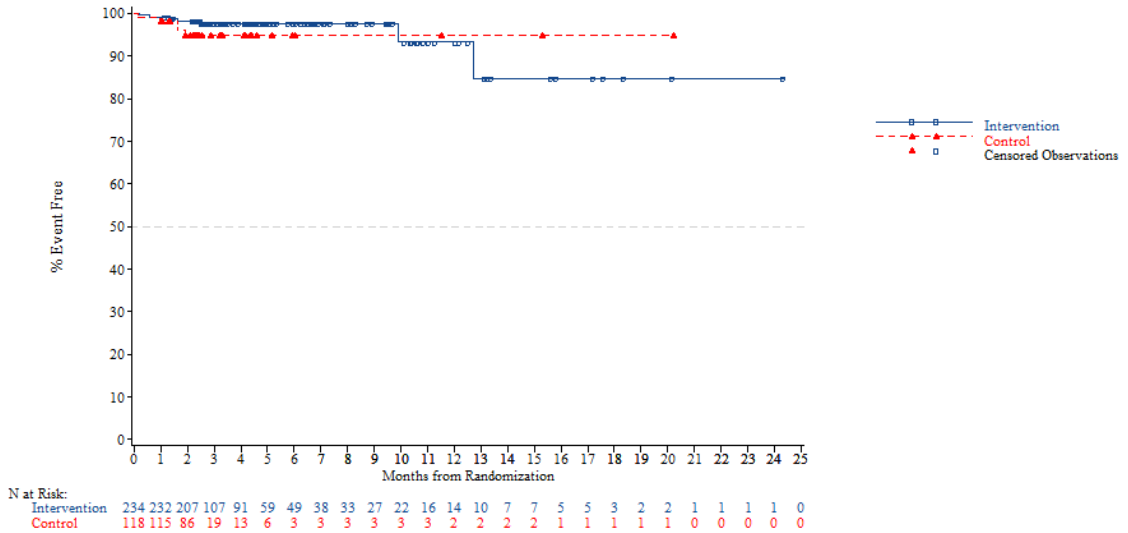
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

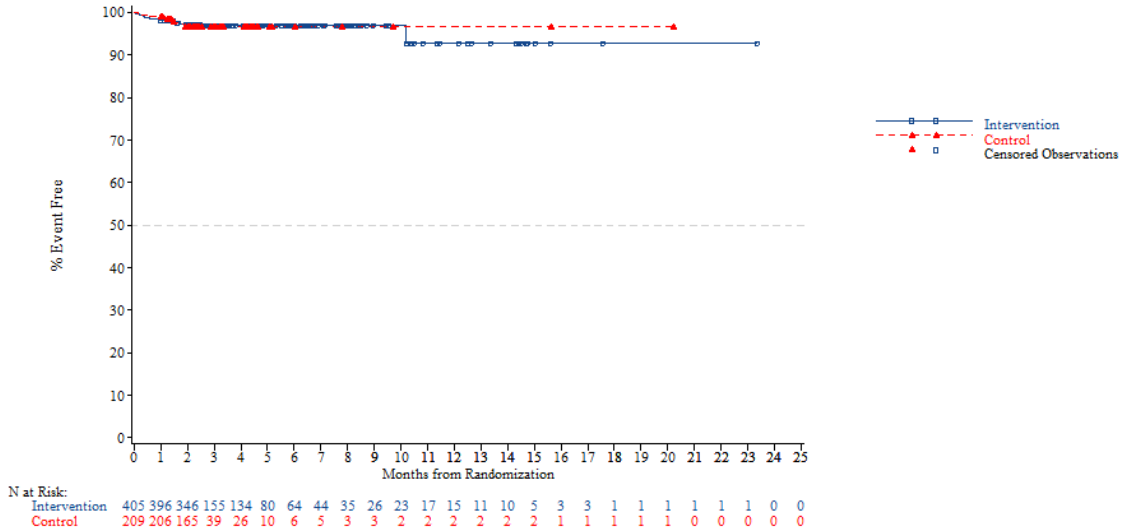


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

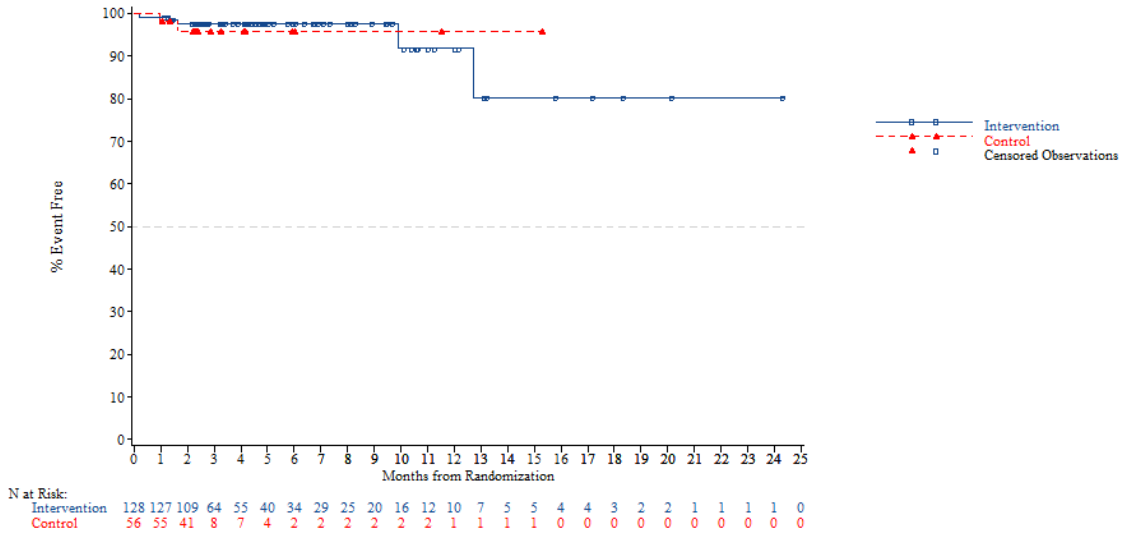
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

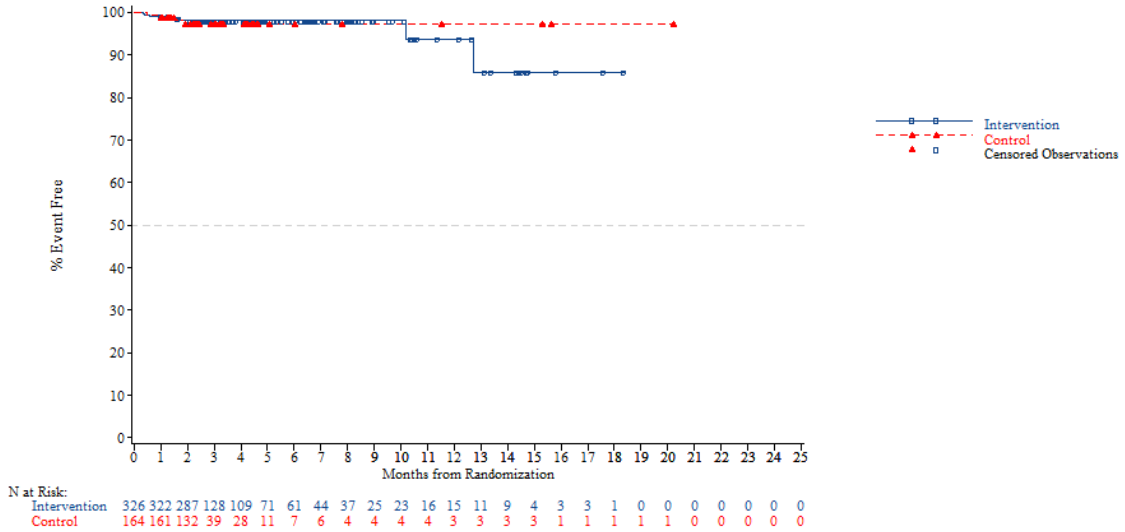


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

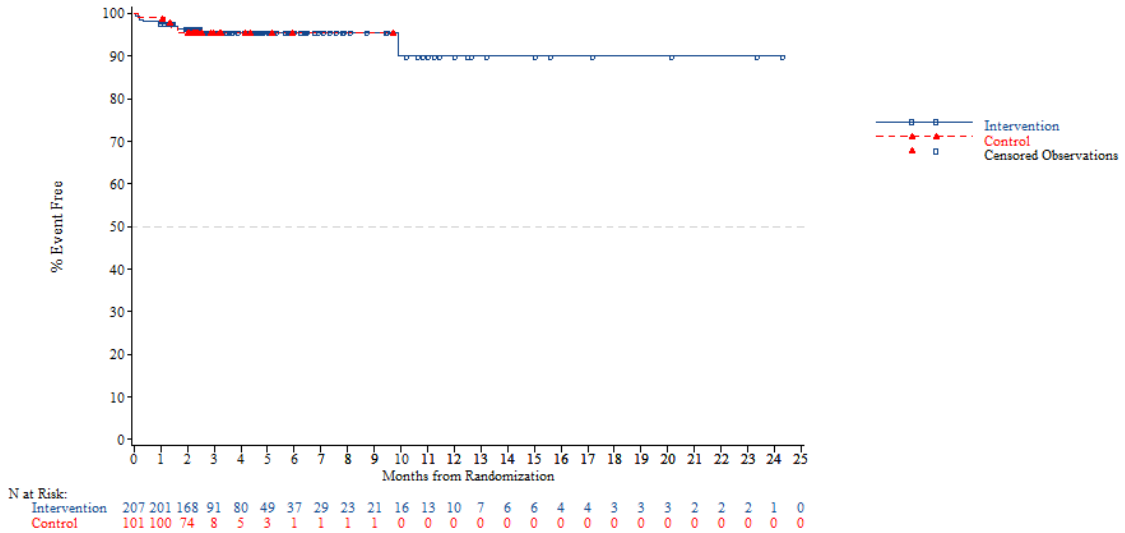
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

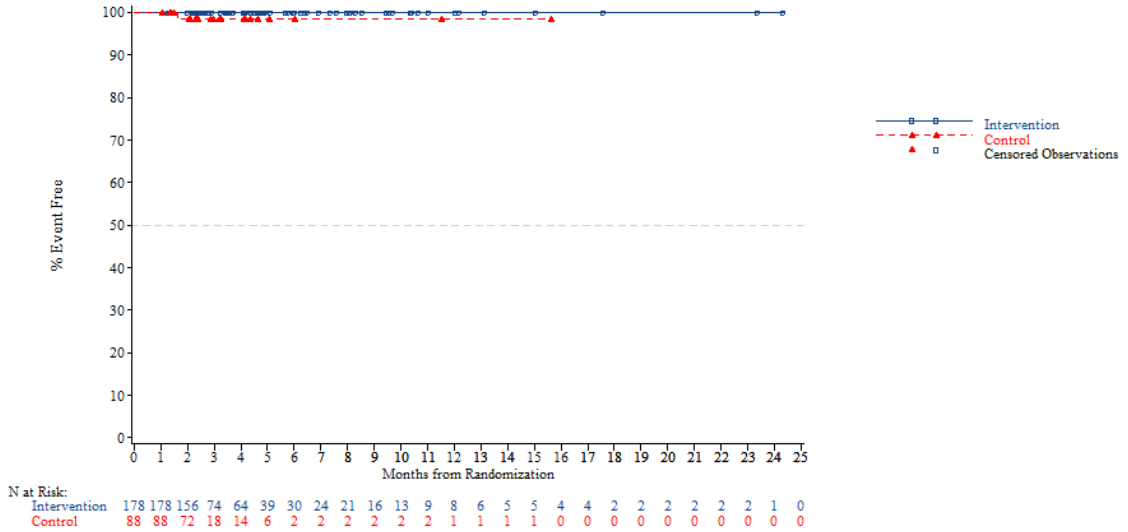


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

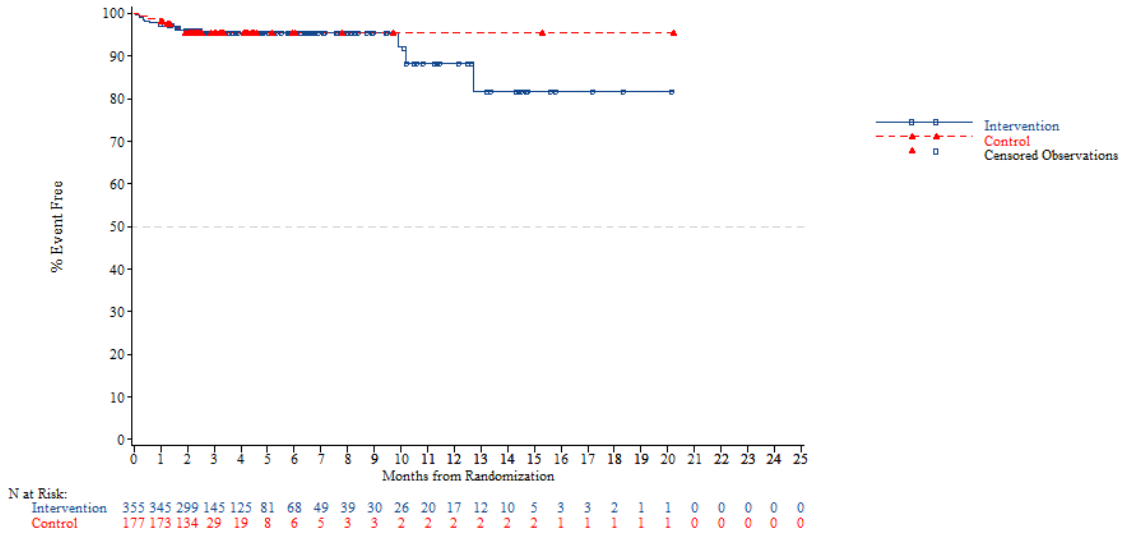
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

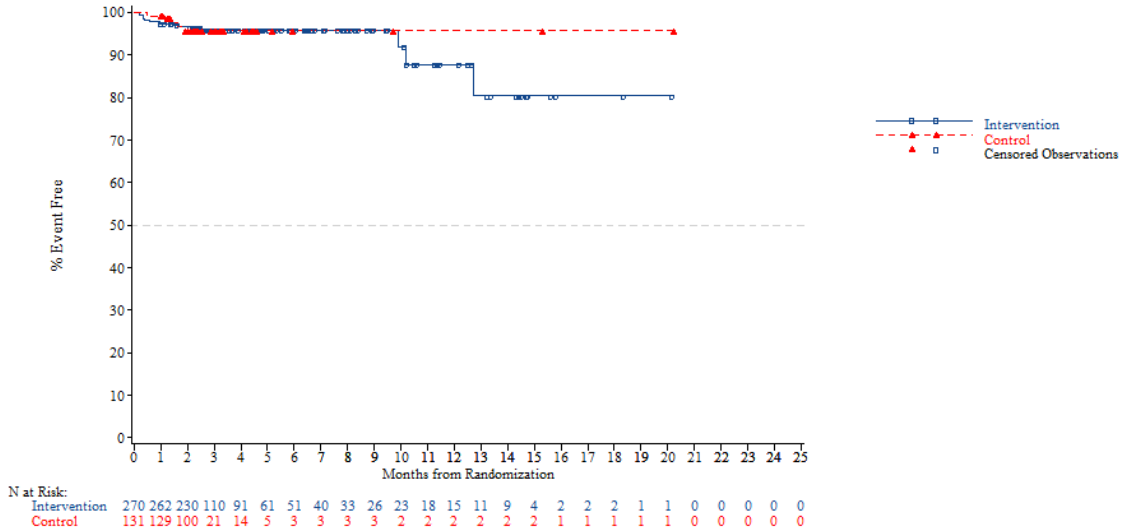


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

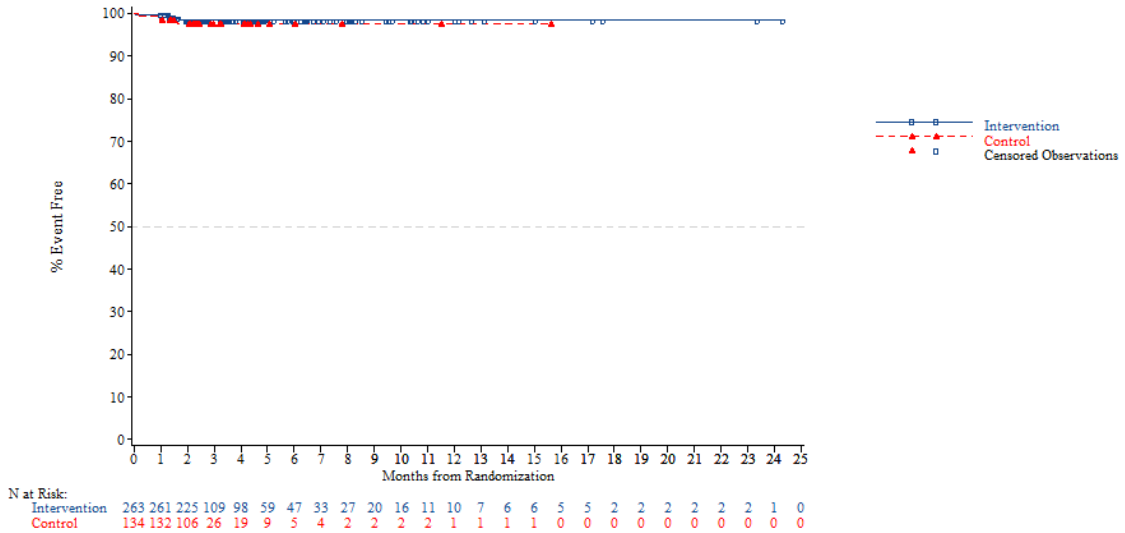
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

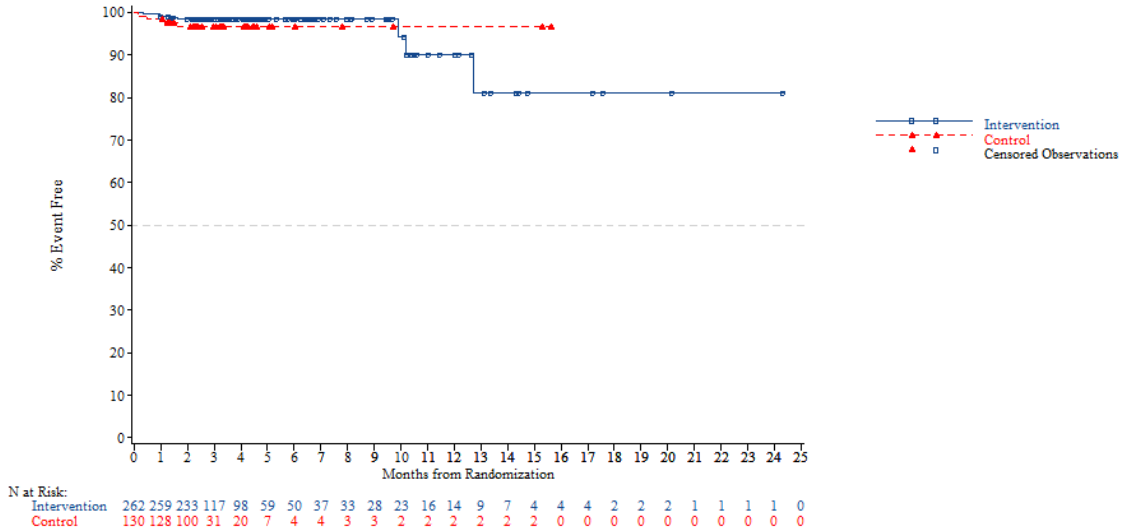


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

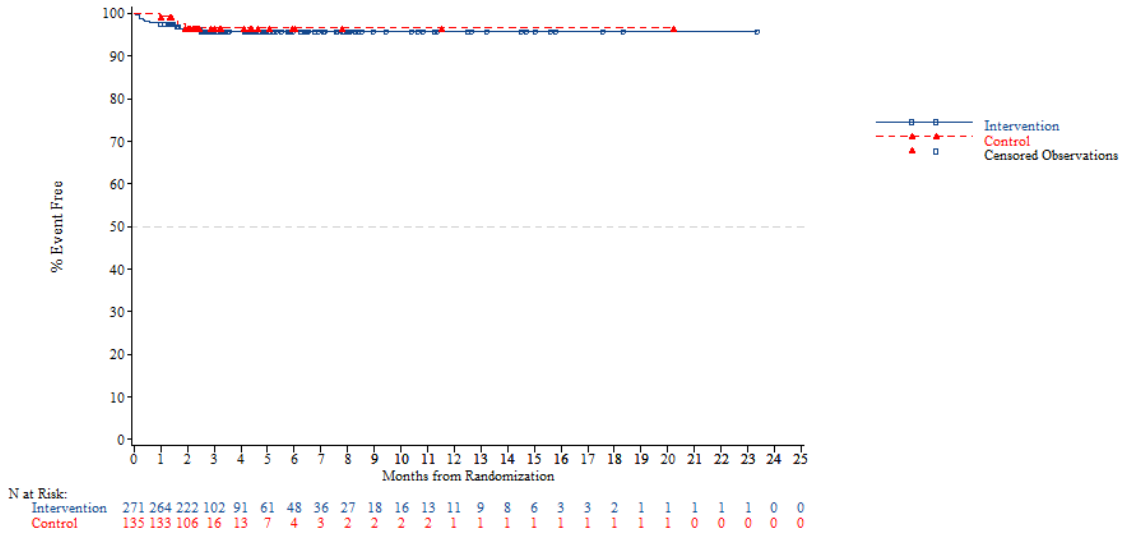
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

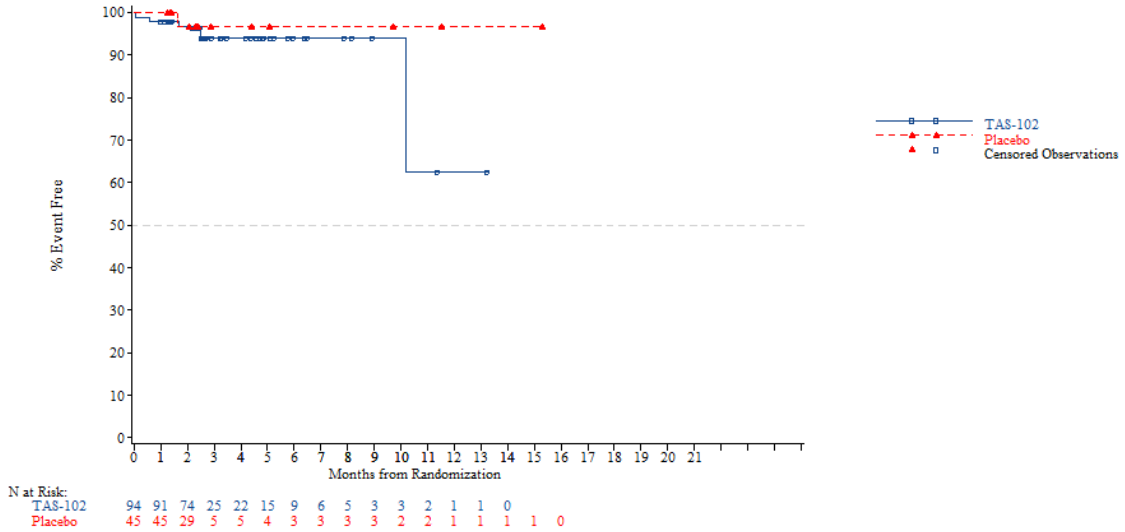


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

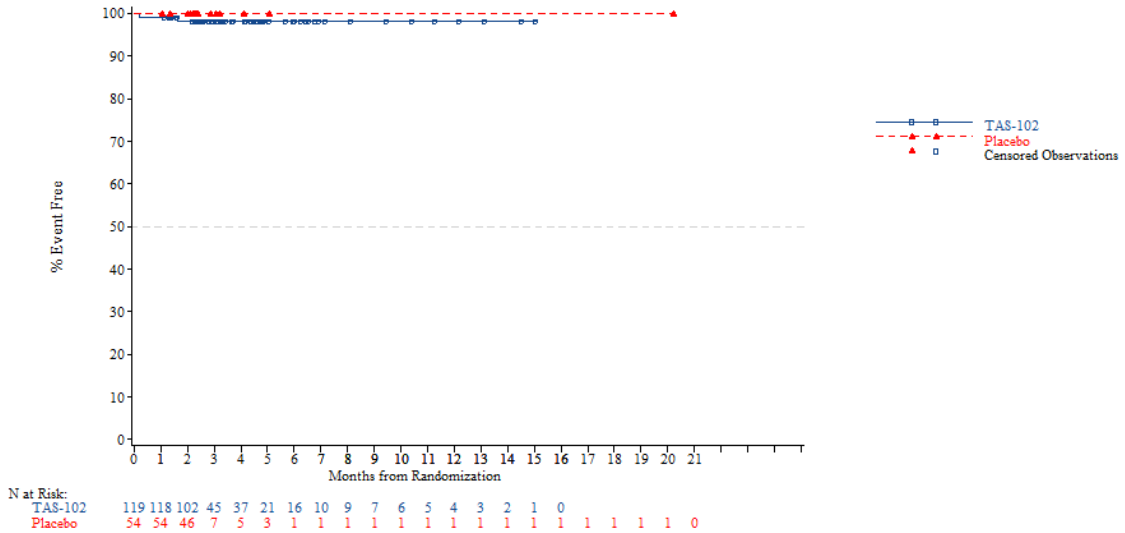
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

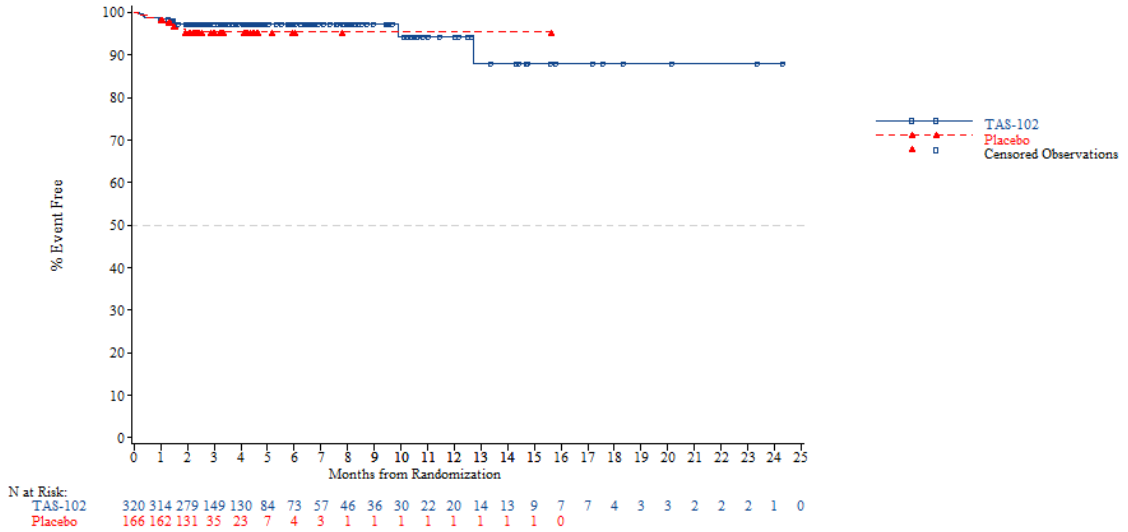


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

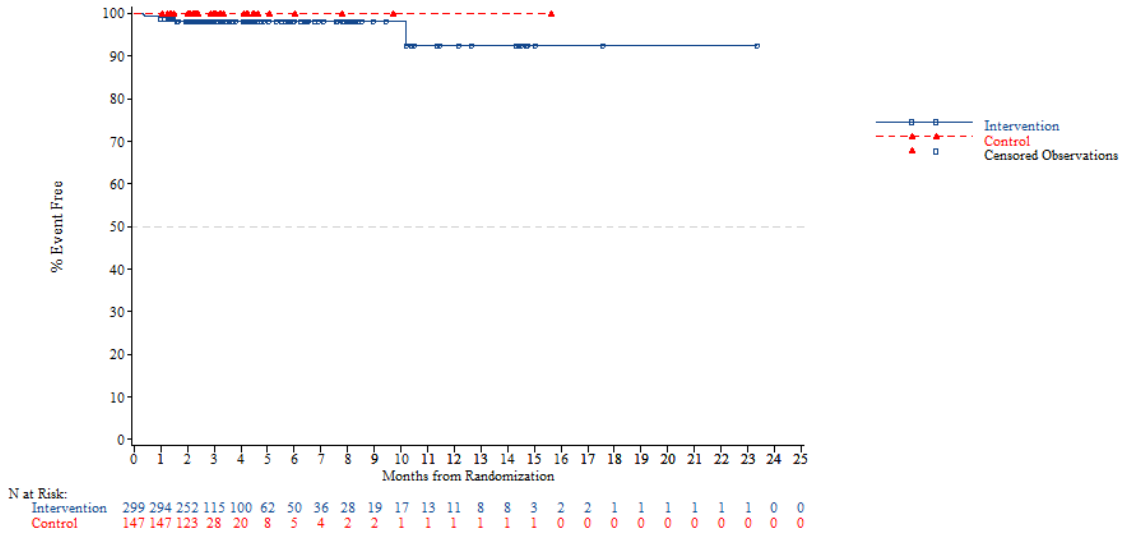
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

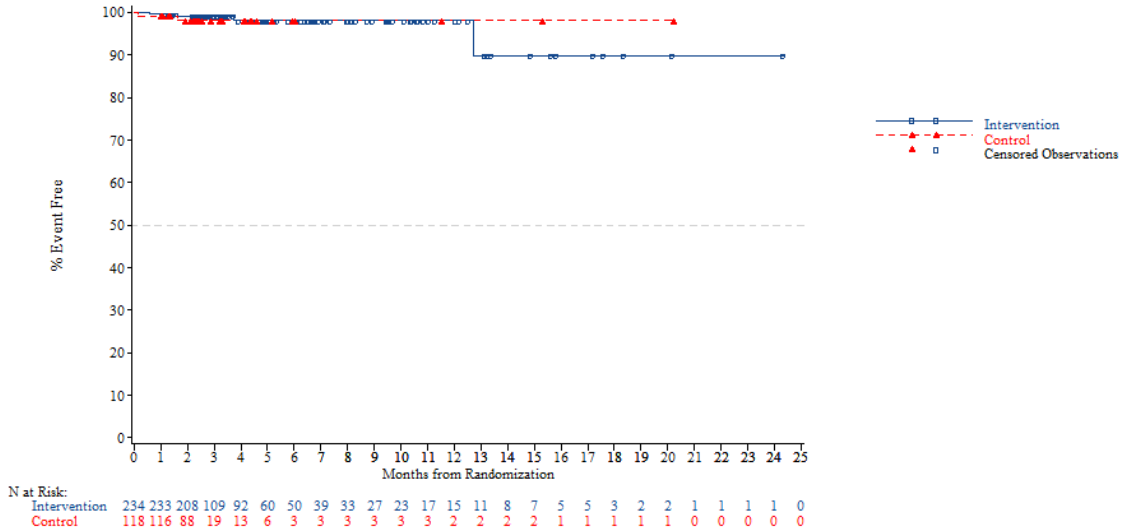


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

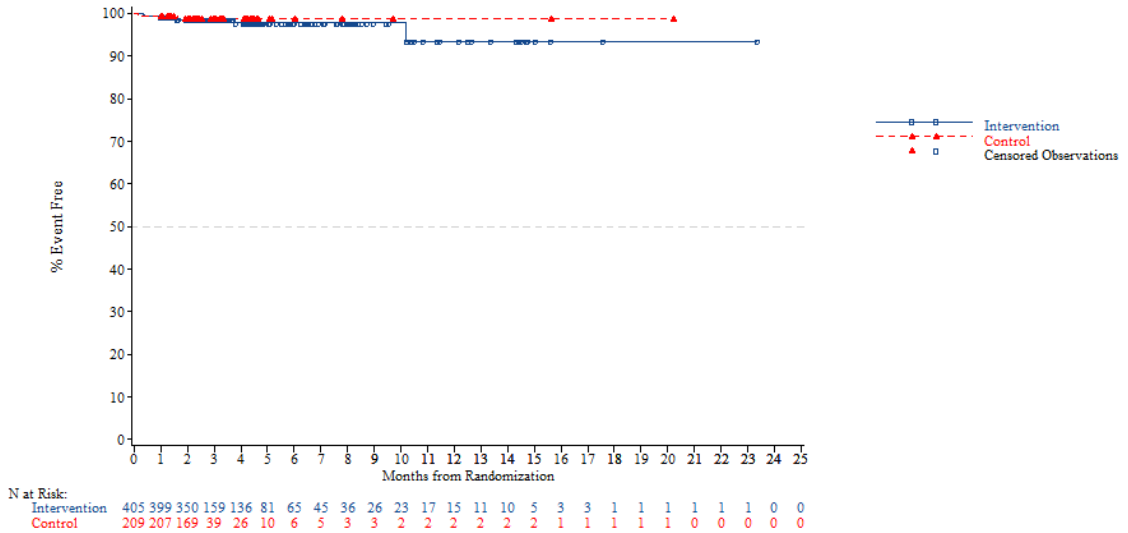
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

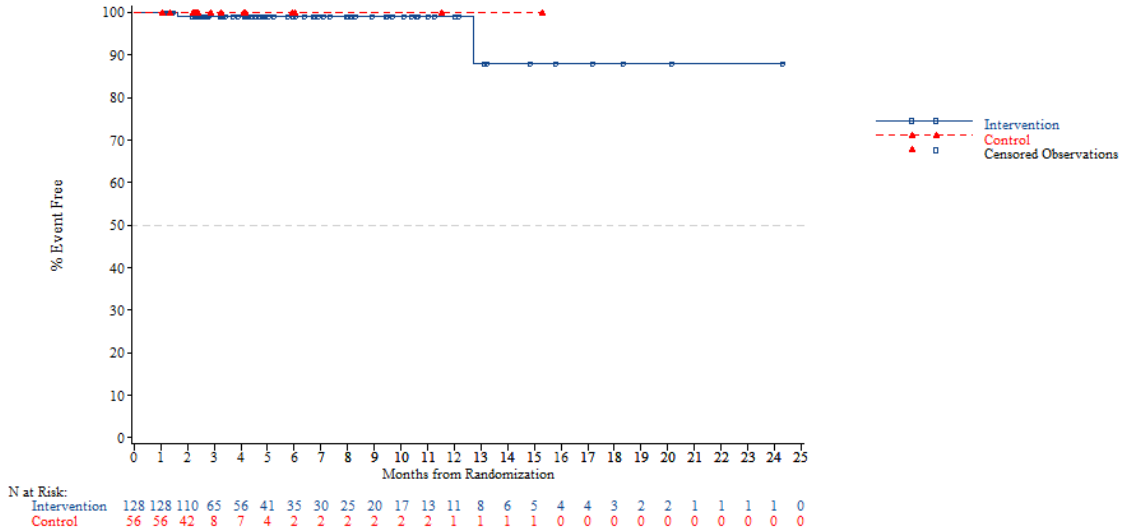


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Age: >=70 years



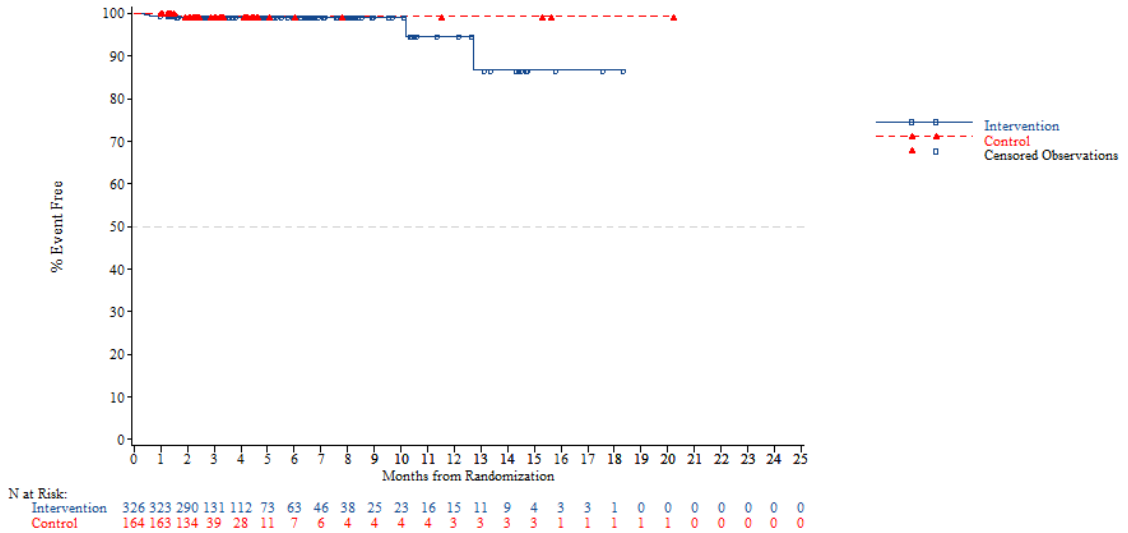

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 128 | 128 | 110 | 65 | 56 | 41 | 35 | 30 | 25 | 20 | 17 | 13 | 11 | 8 | 6 | 5 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 56 | 56 | 42 | 8 | 7 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Gender: Male

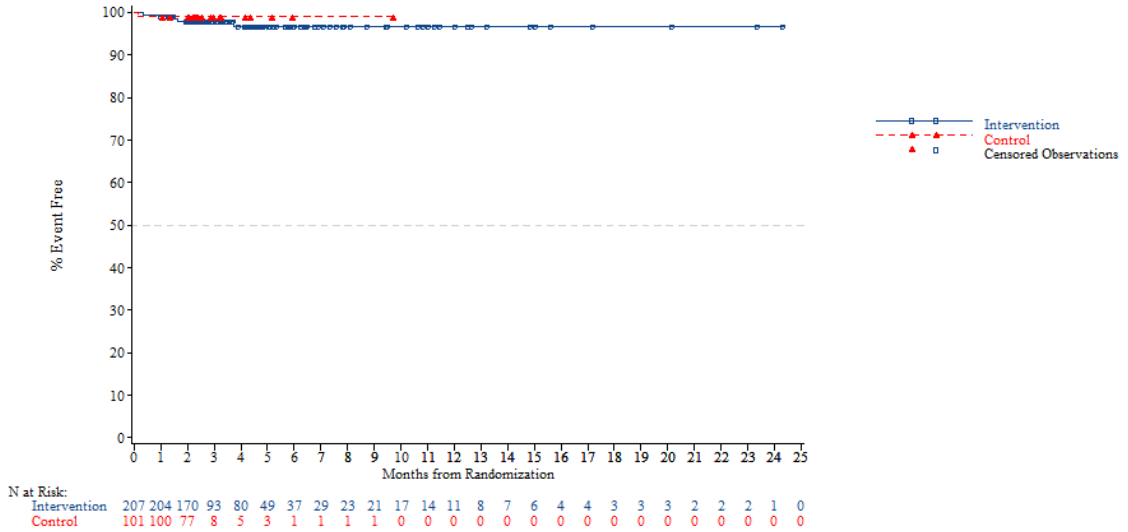



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 323 | 290 | 131 | 112 | 73 | 63 | 46 | 38 | 25 | 23 | 16 | 15 | 11 | 9 | 4 | 3 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 163 | 134 | 39 | 28 | 11 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

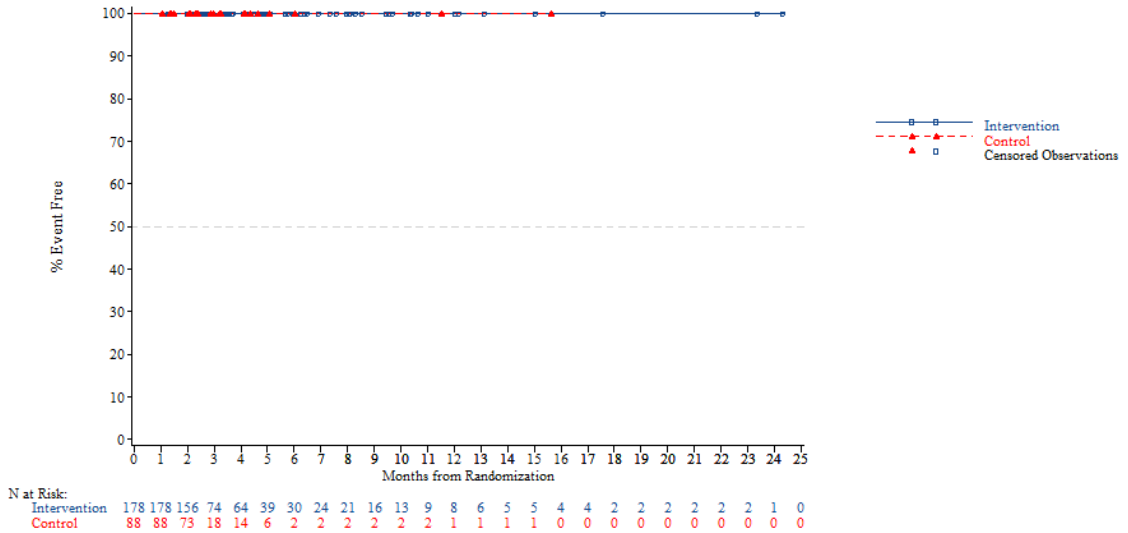
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

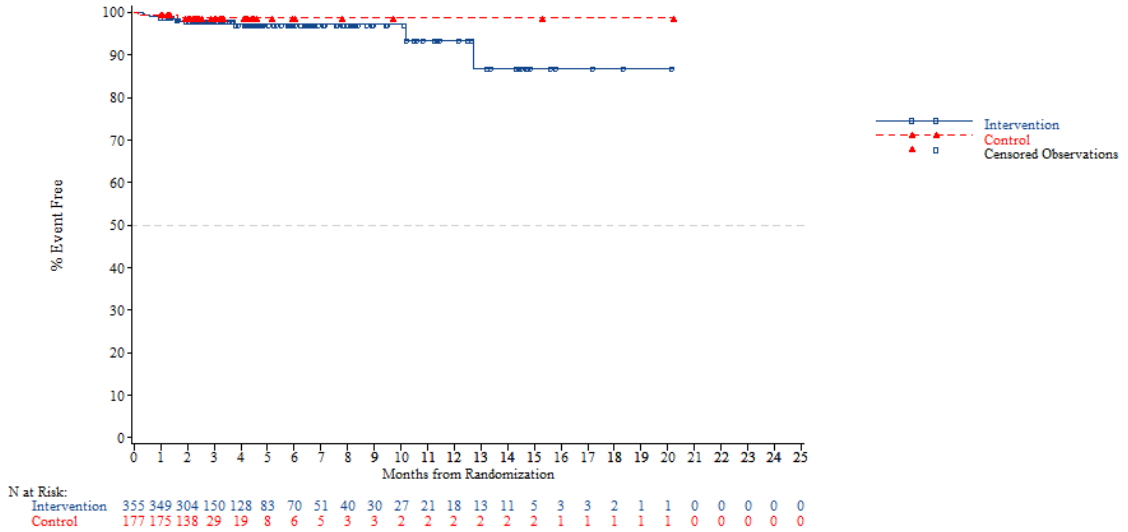


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

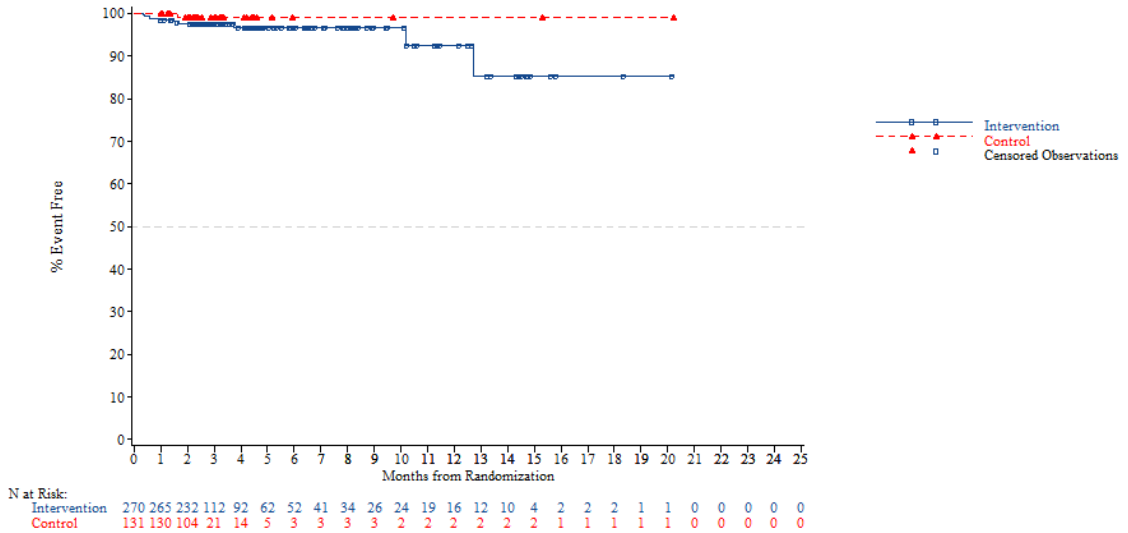
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

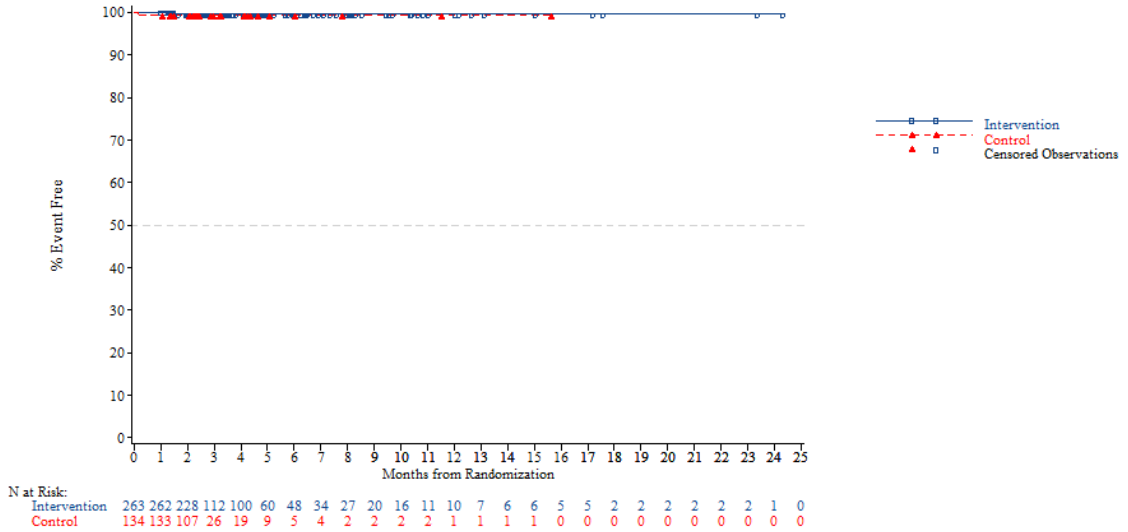


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

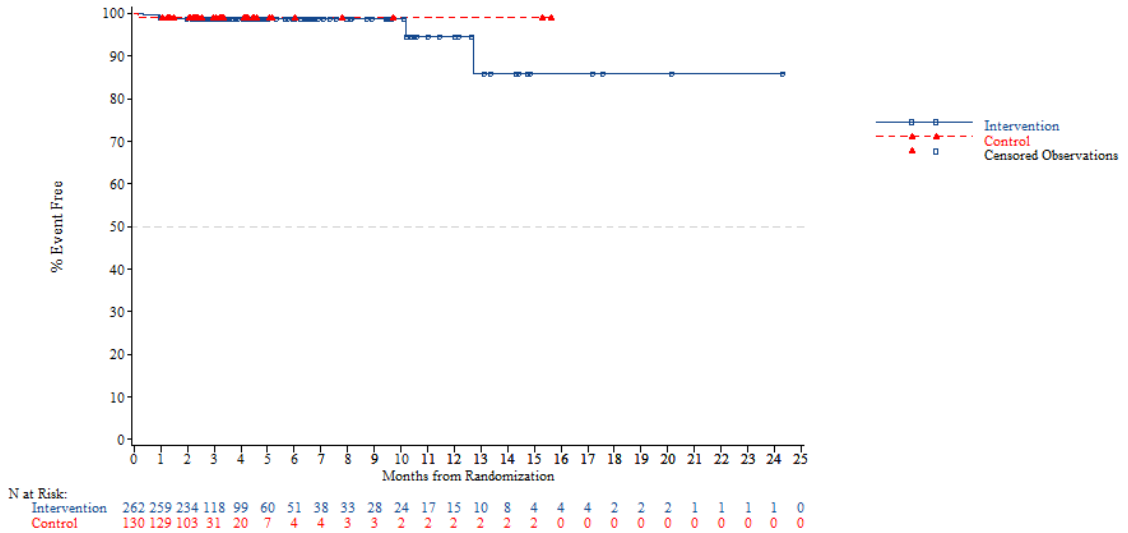
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

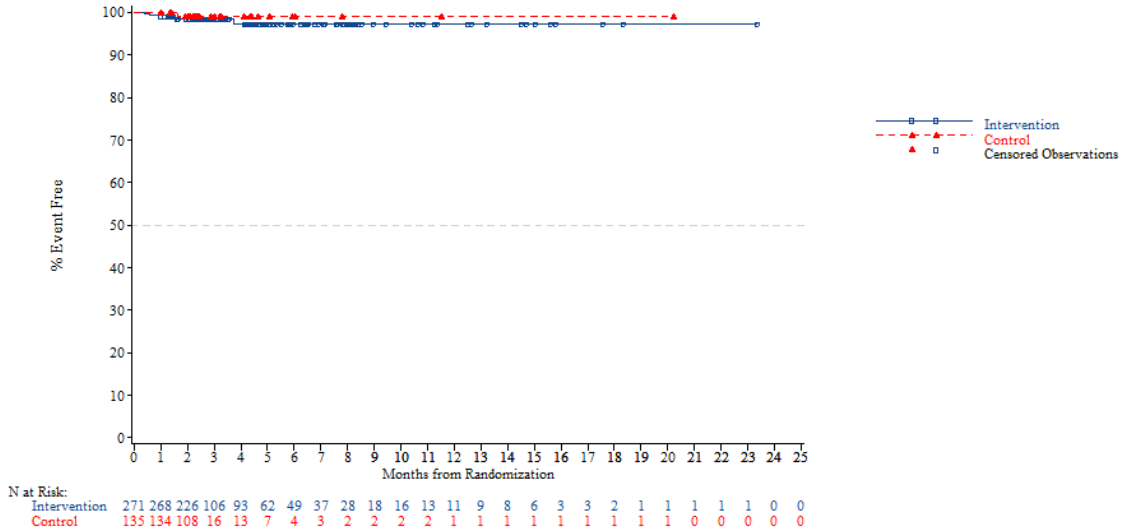


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

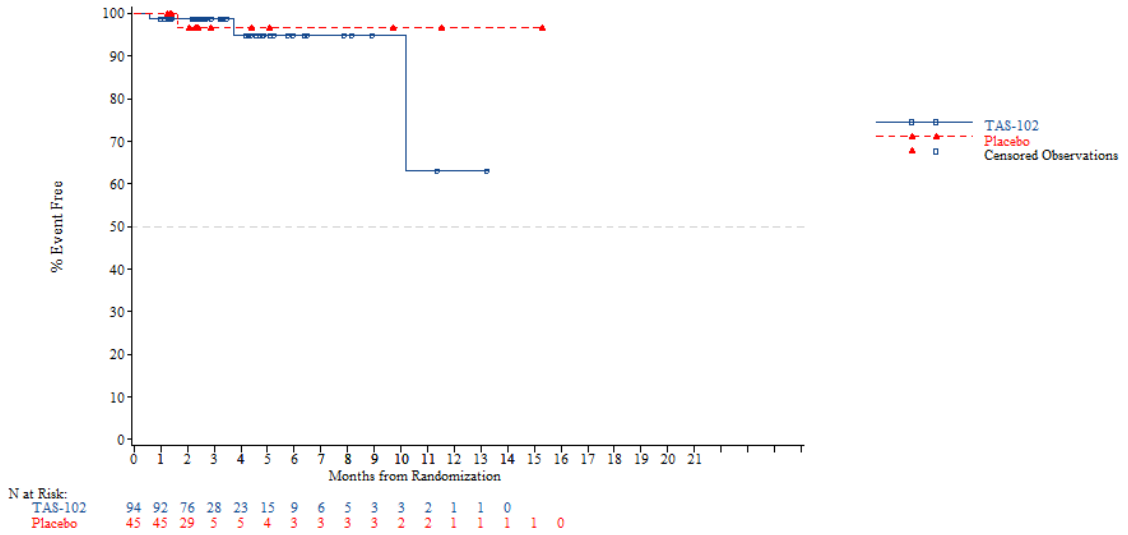
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

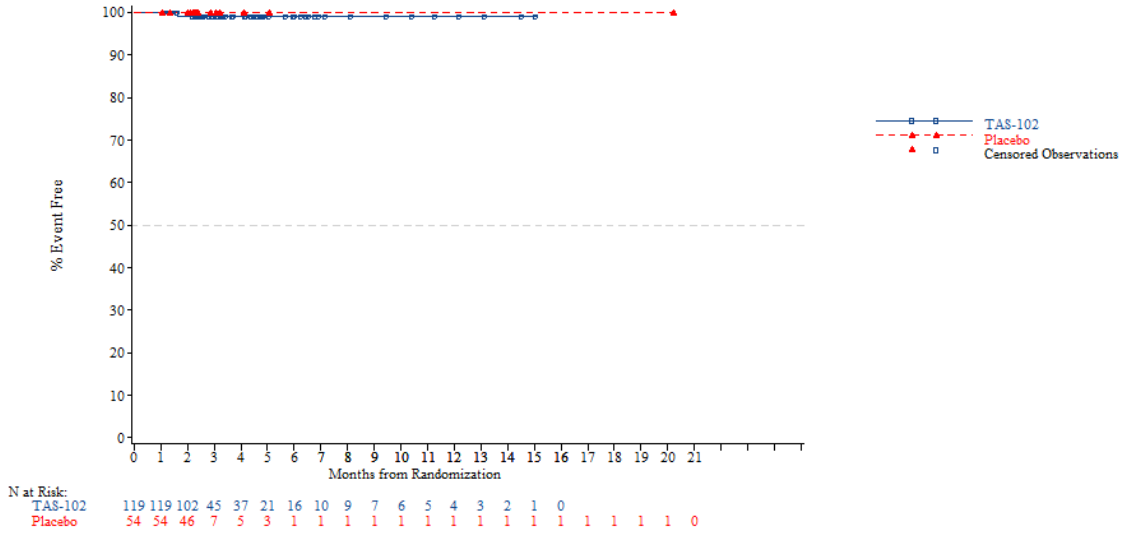


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

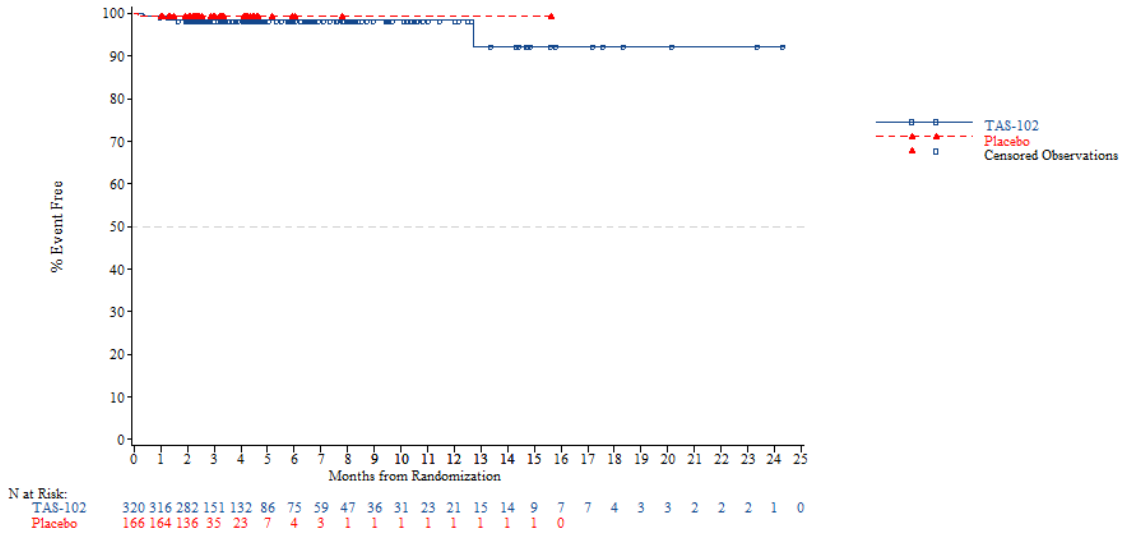
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

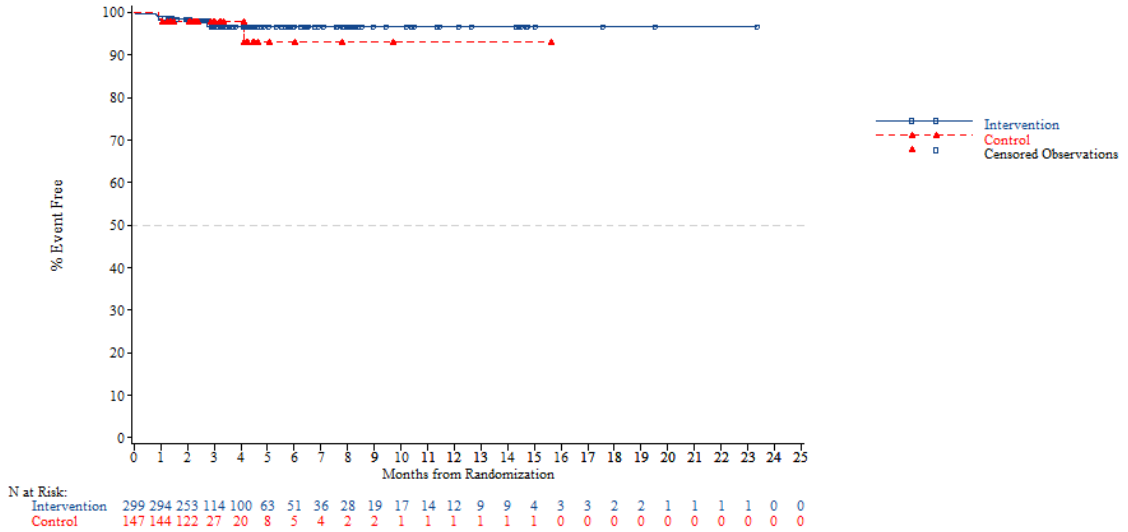


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

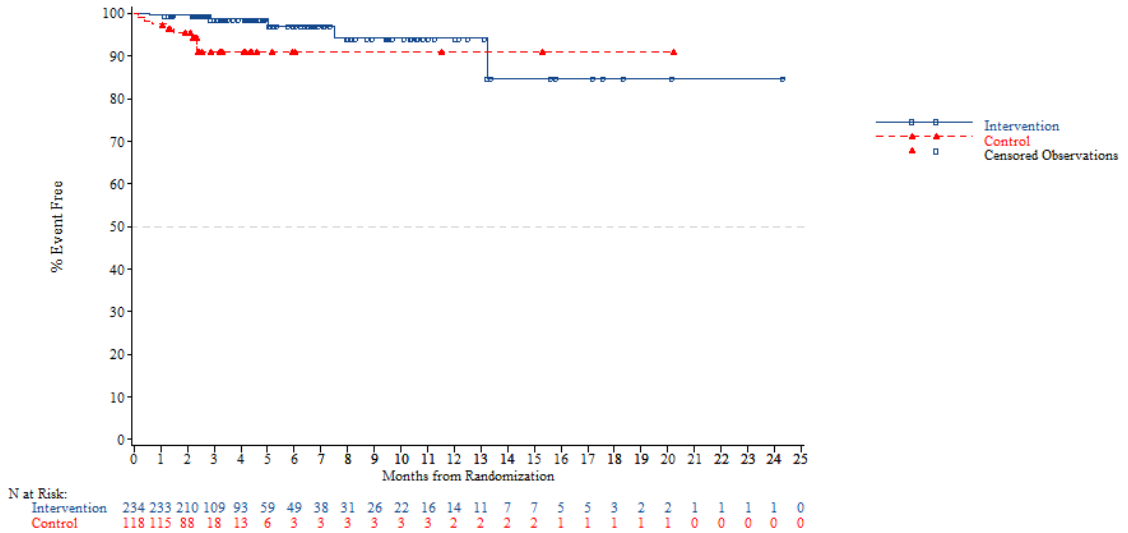
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

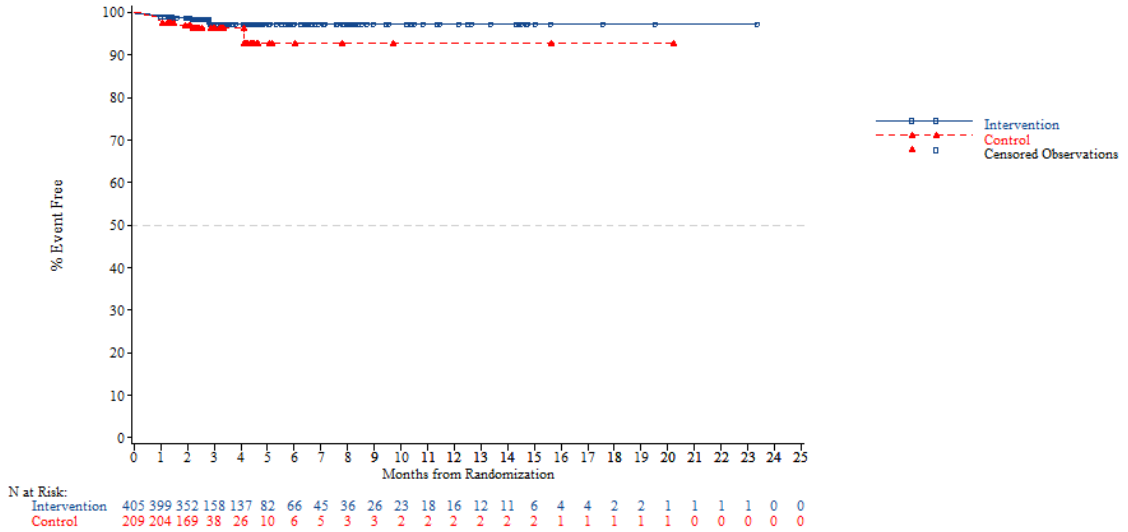


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

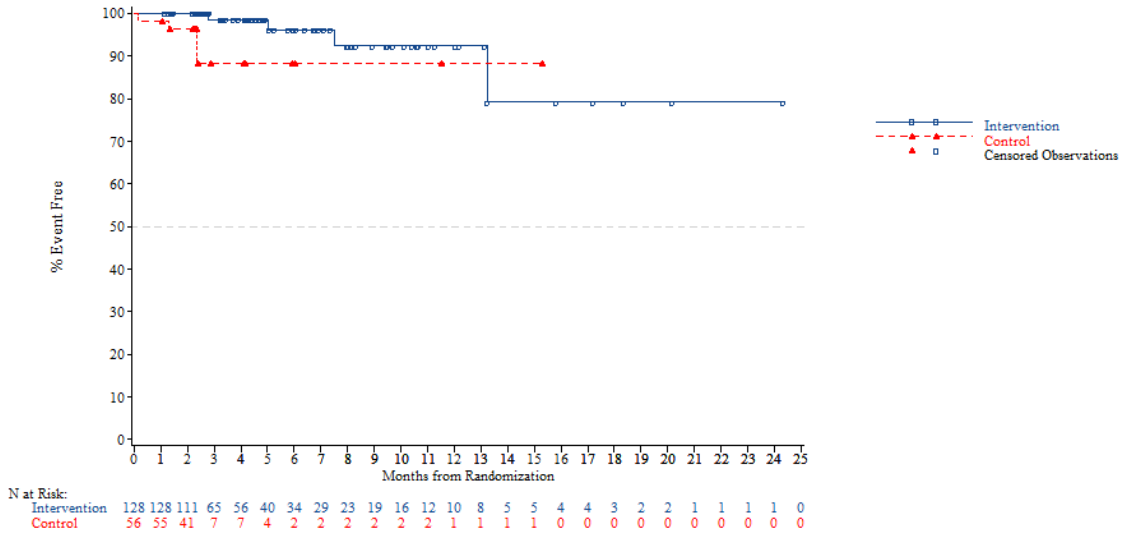
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

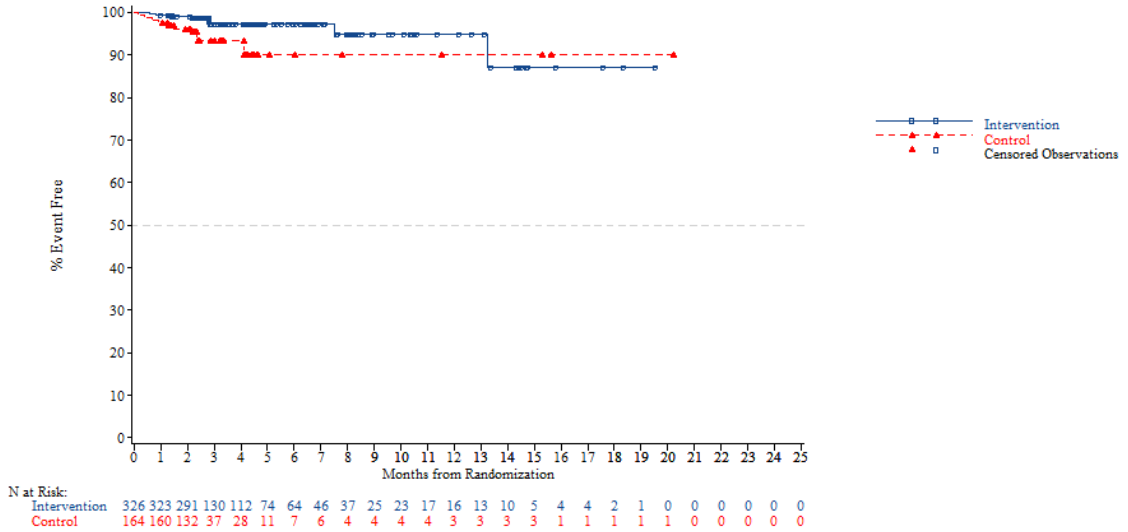


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

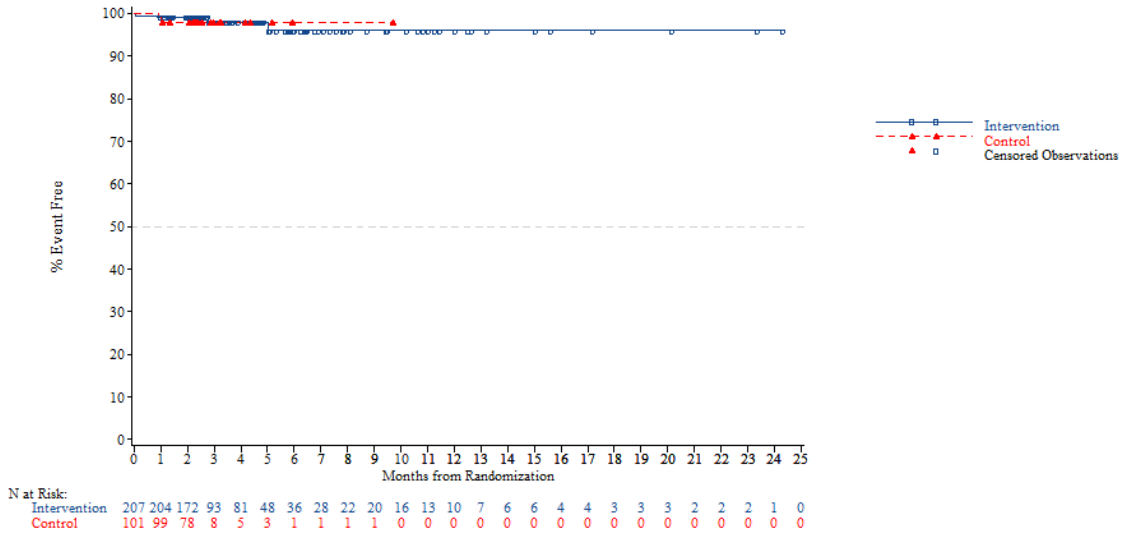
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

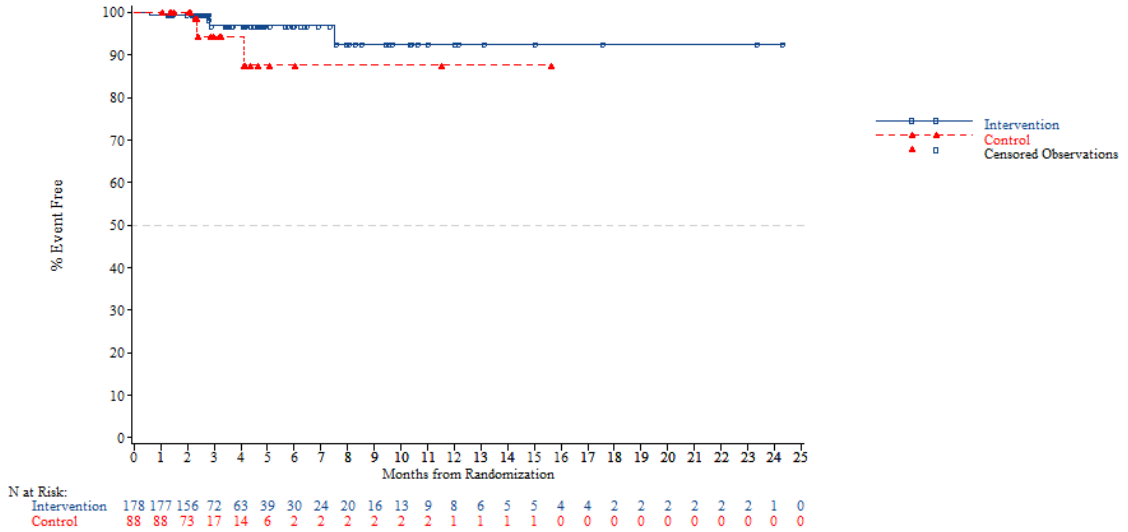


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

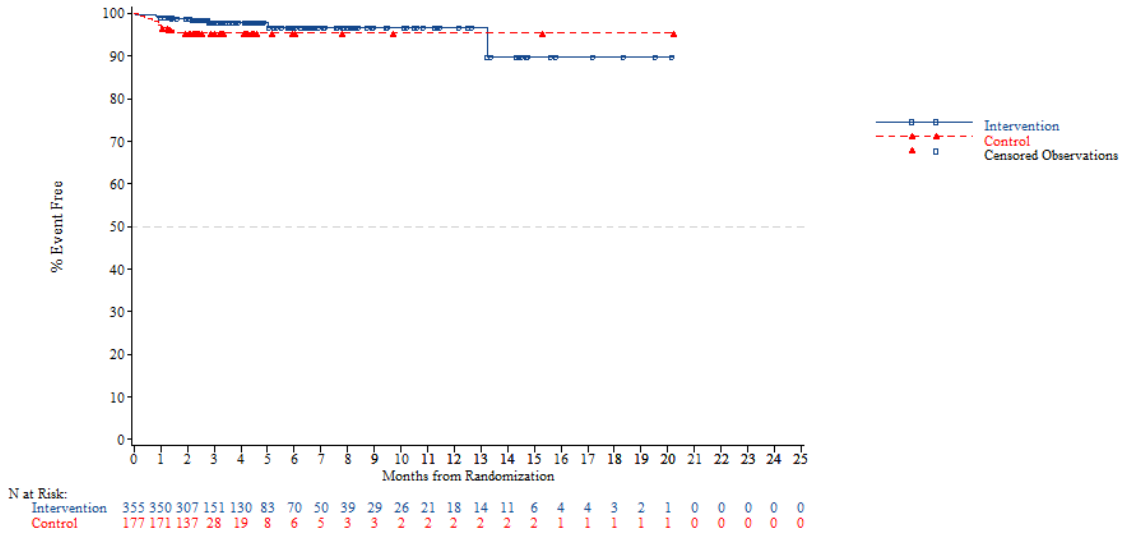
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

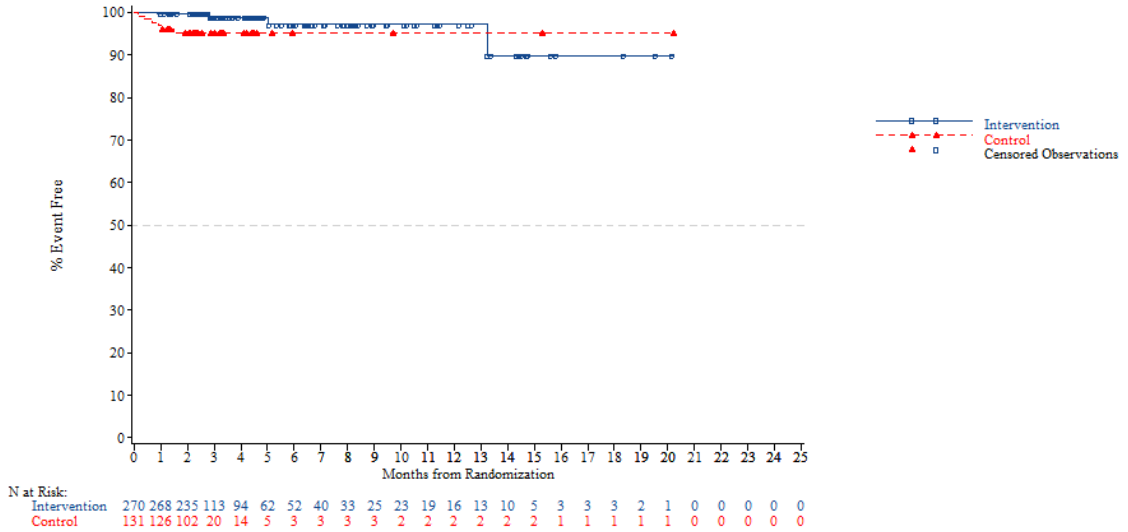


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

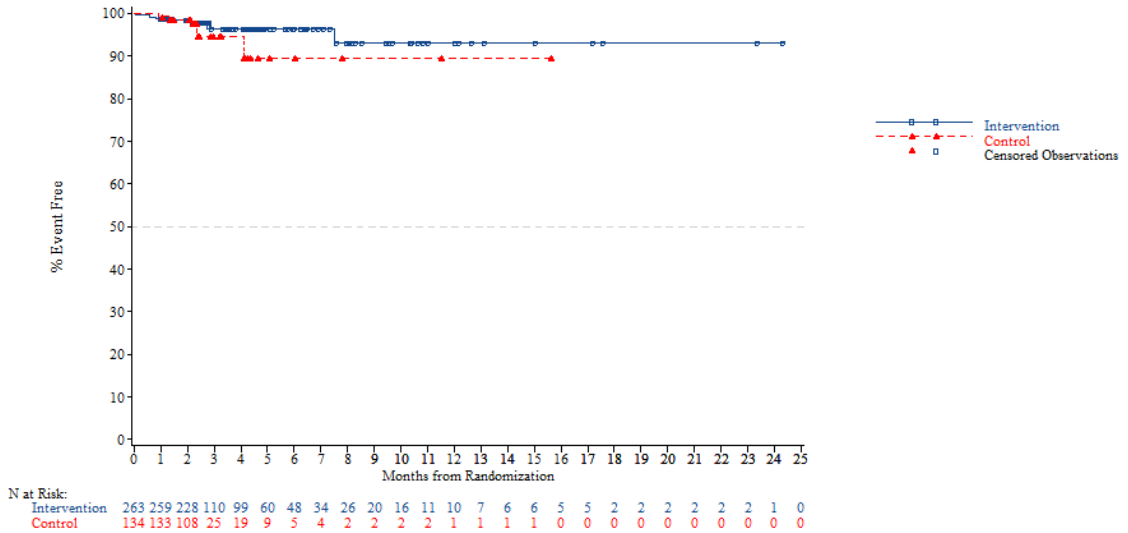
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

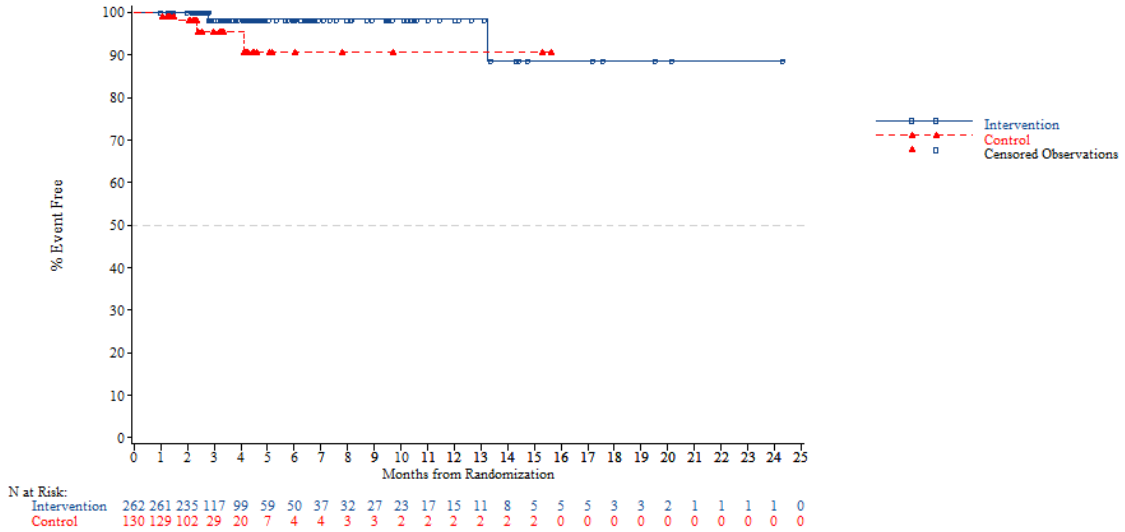


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

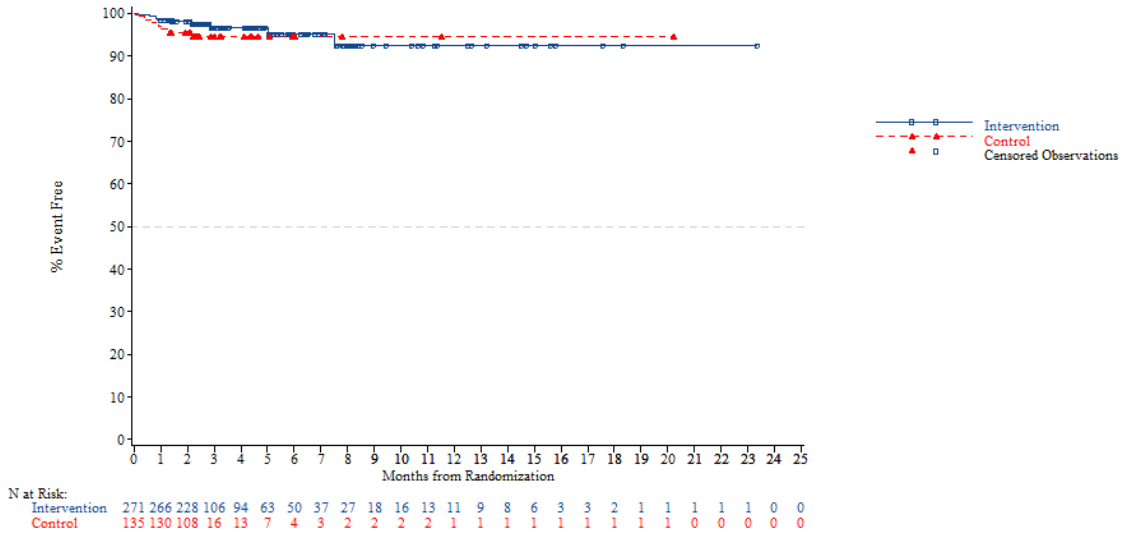
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

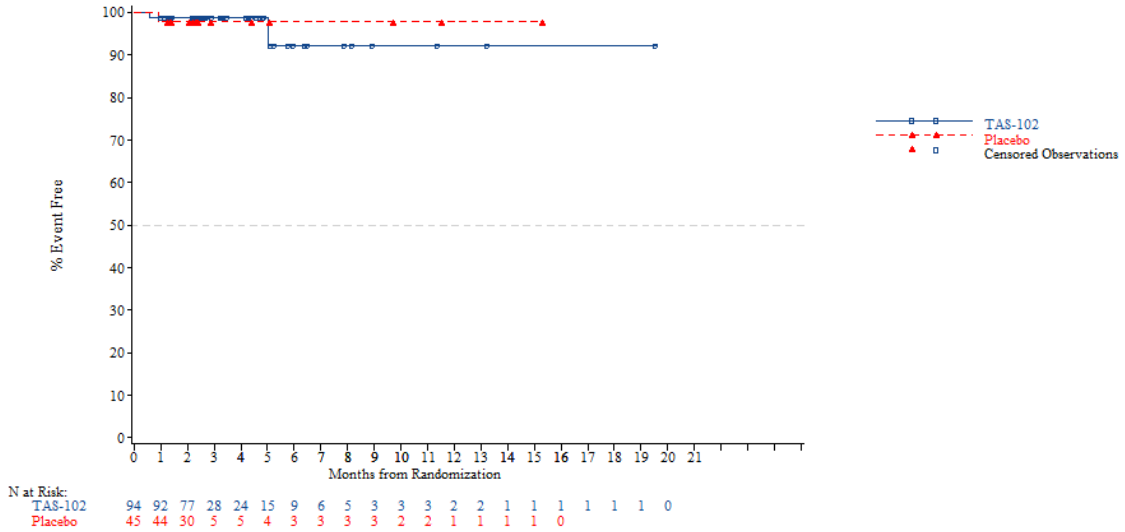


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

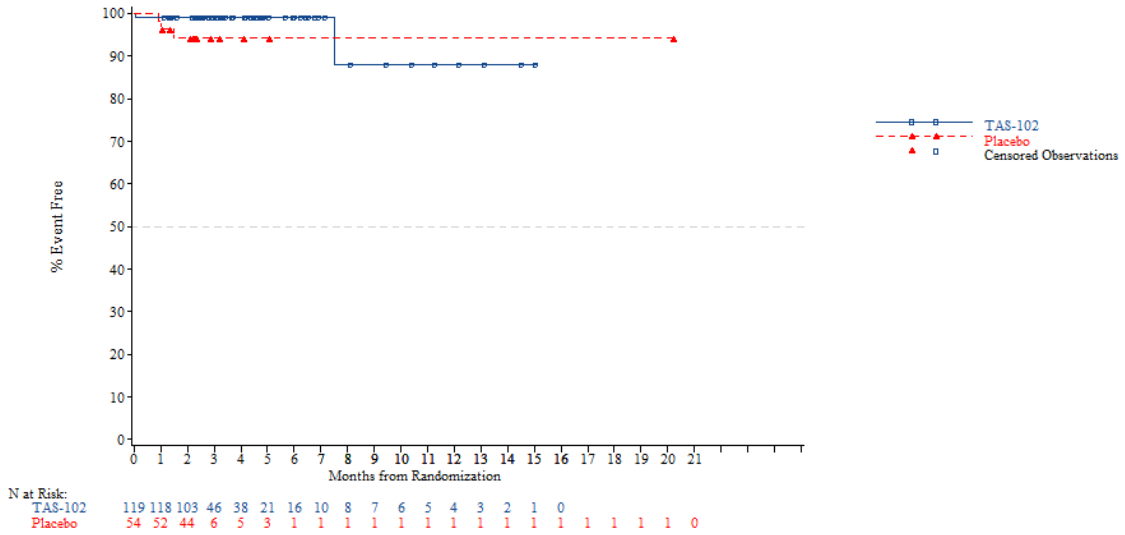
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

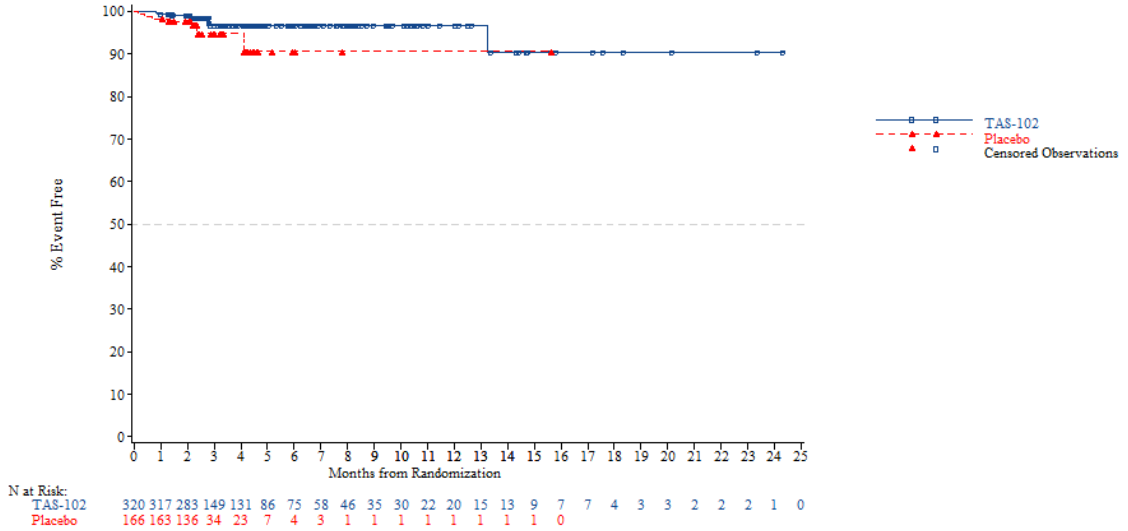


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

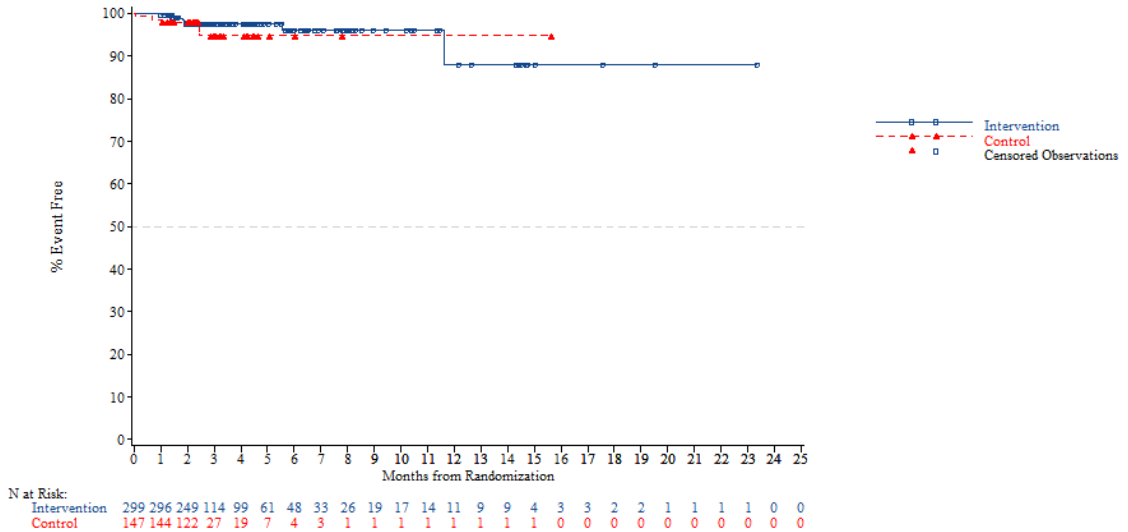
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

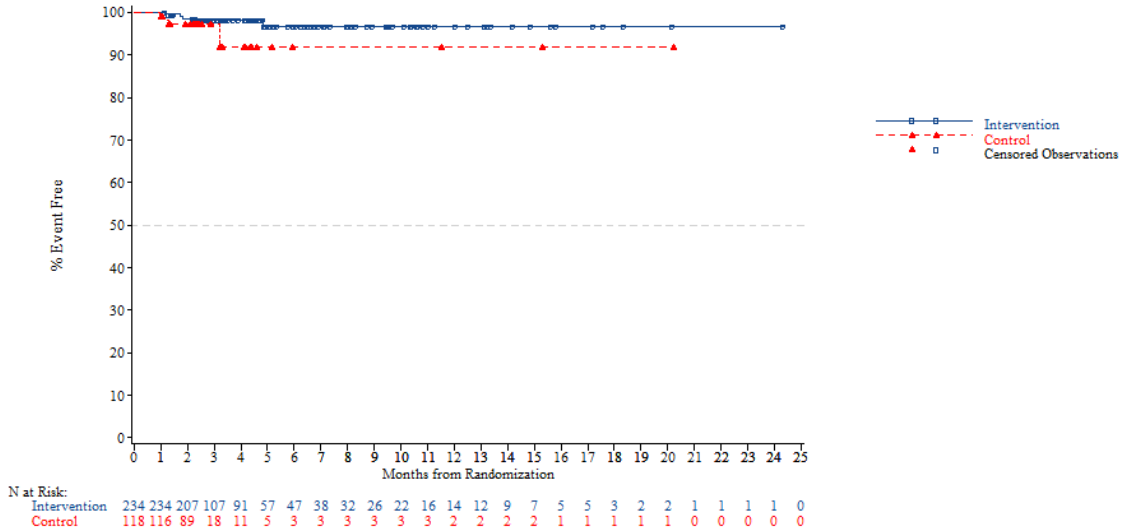


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

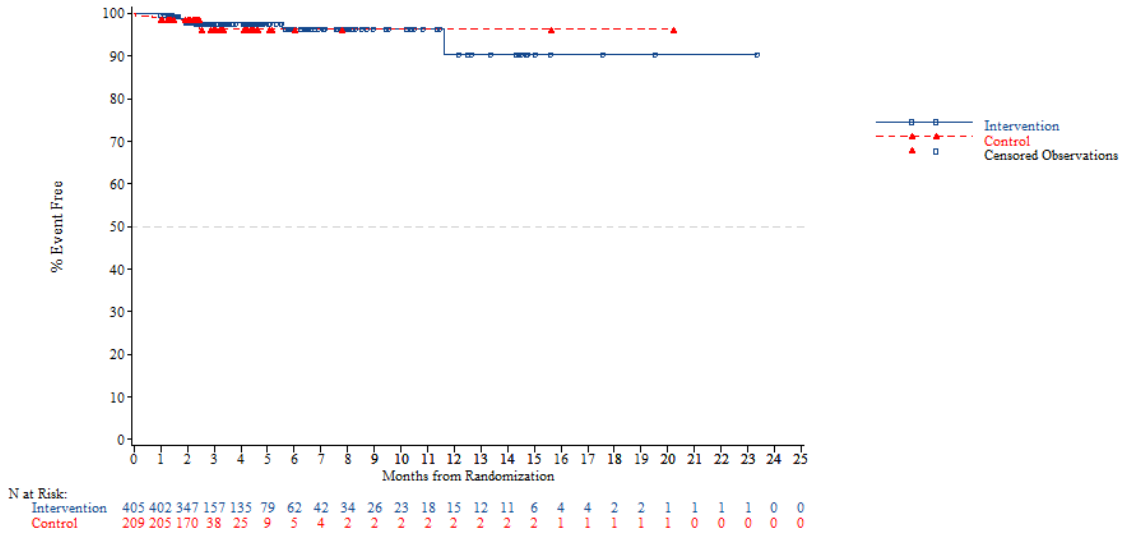
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

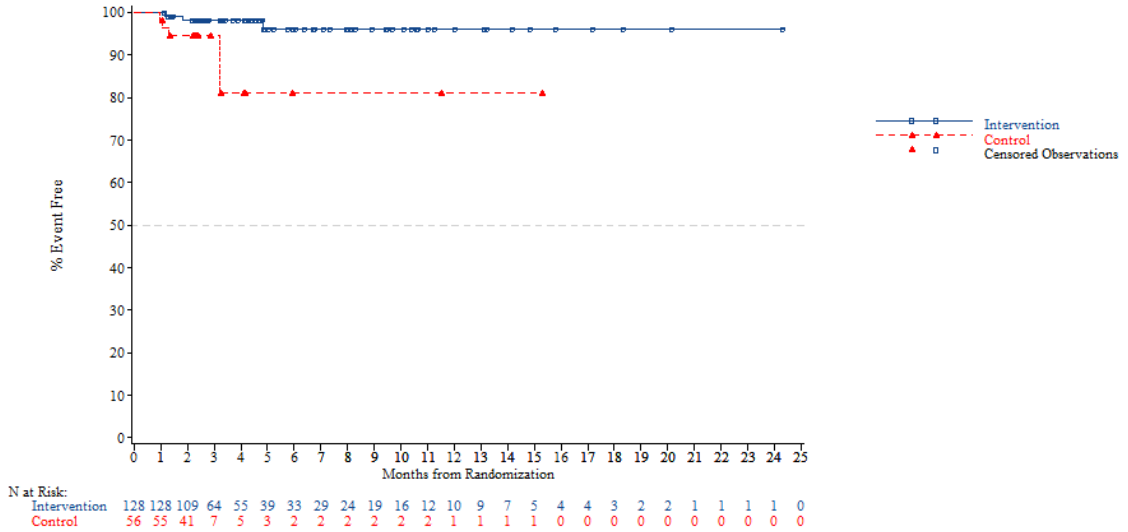


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

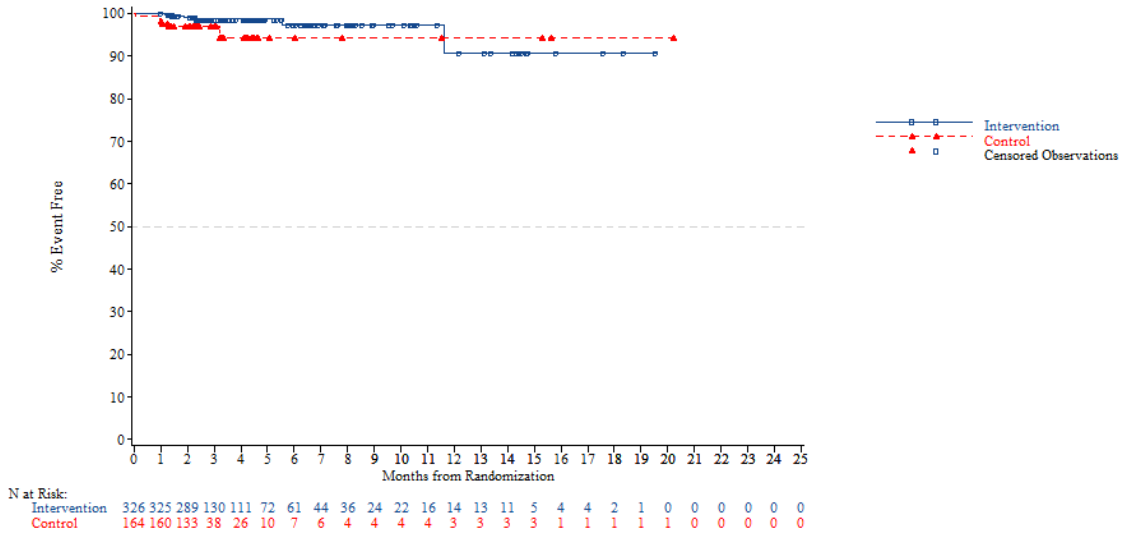
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

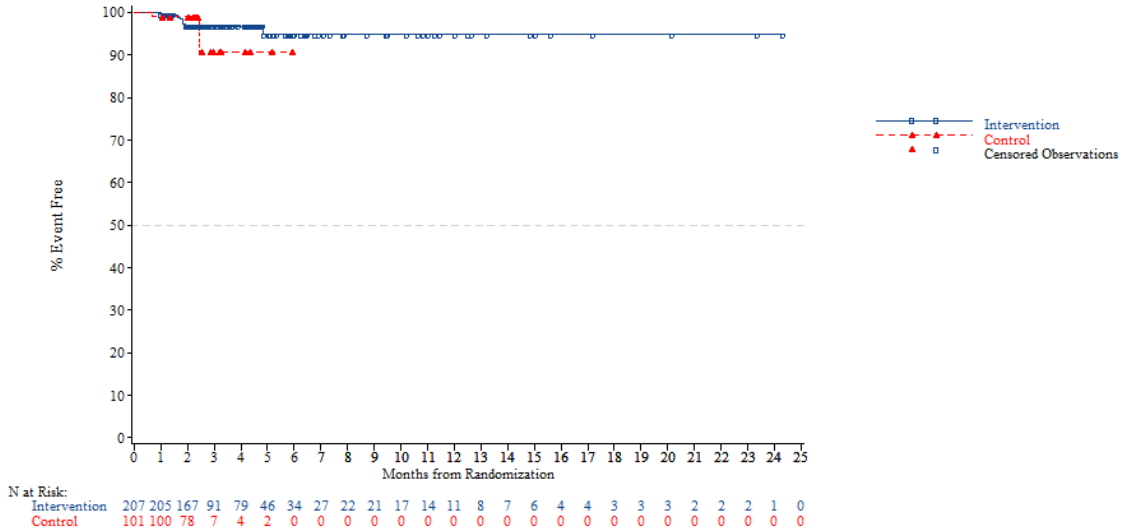


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

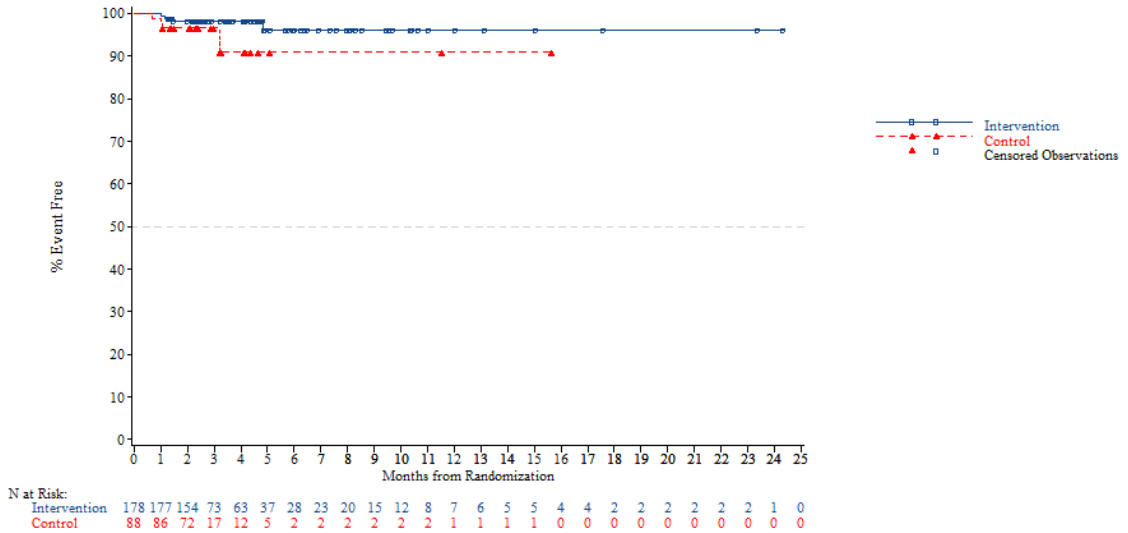
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

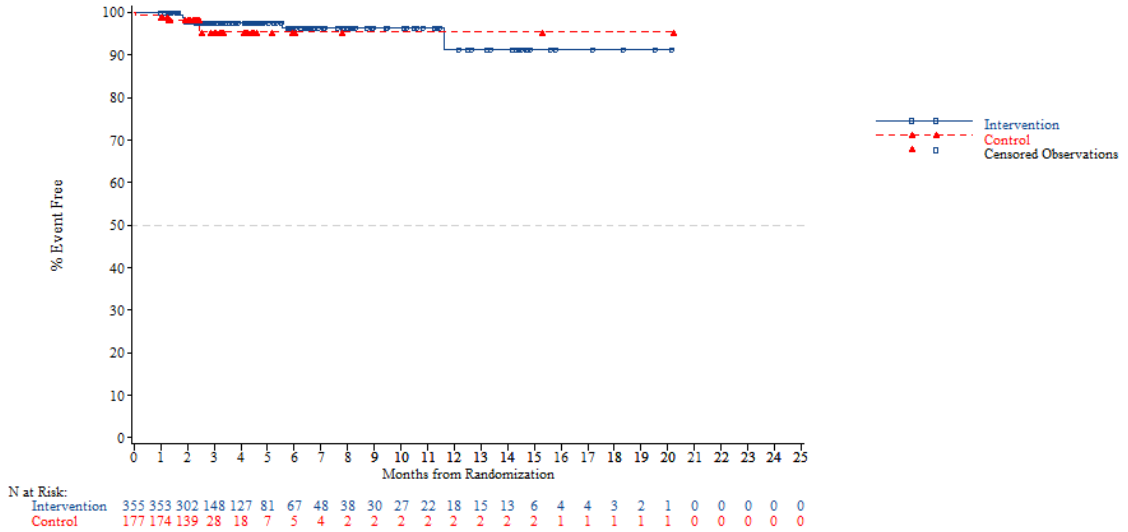


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

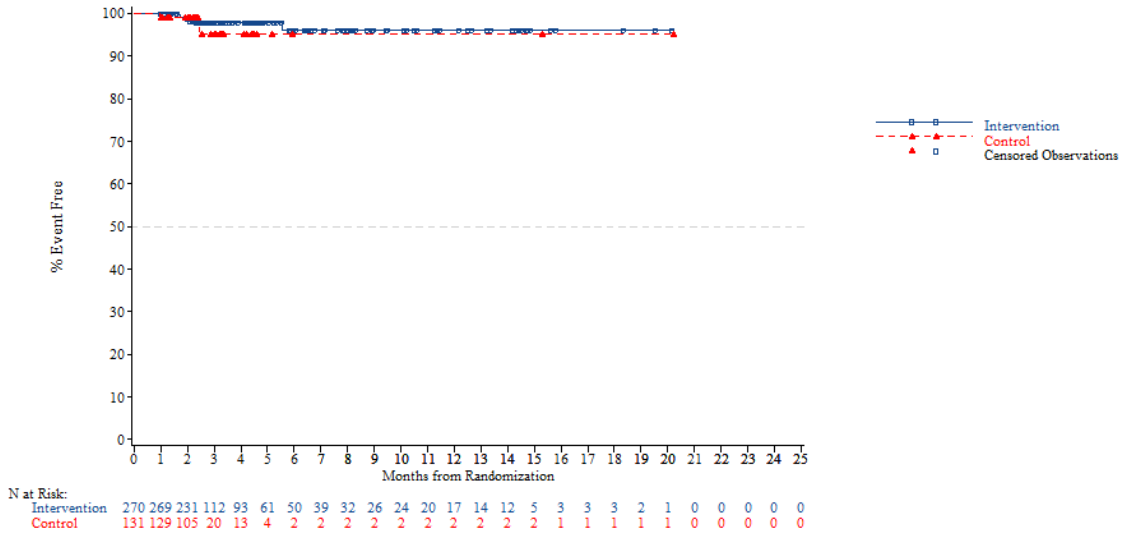
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

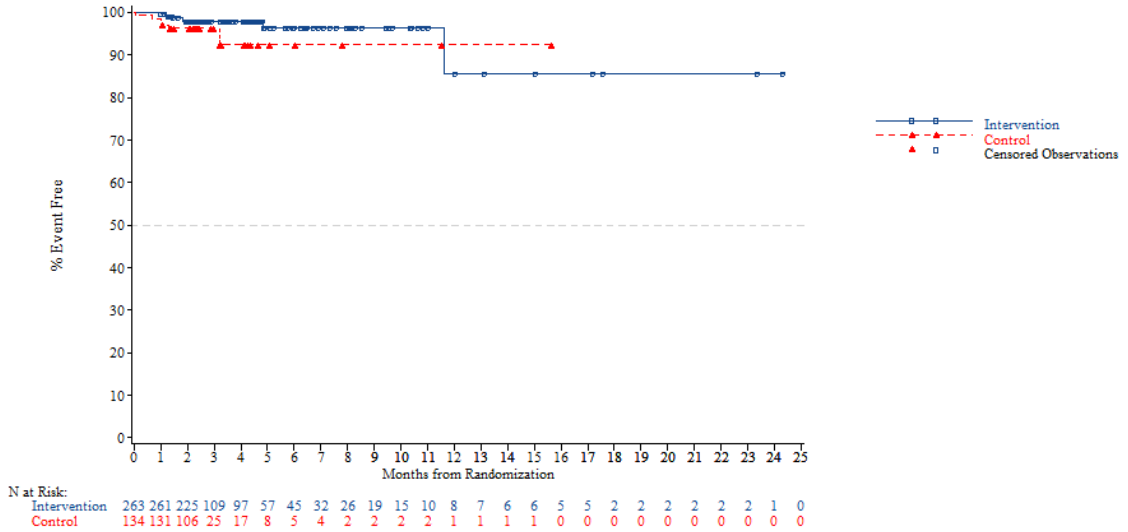


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

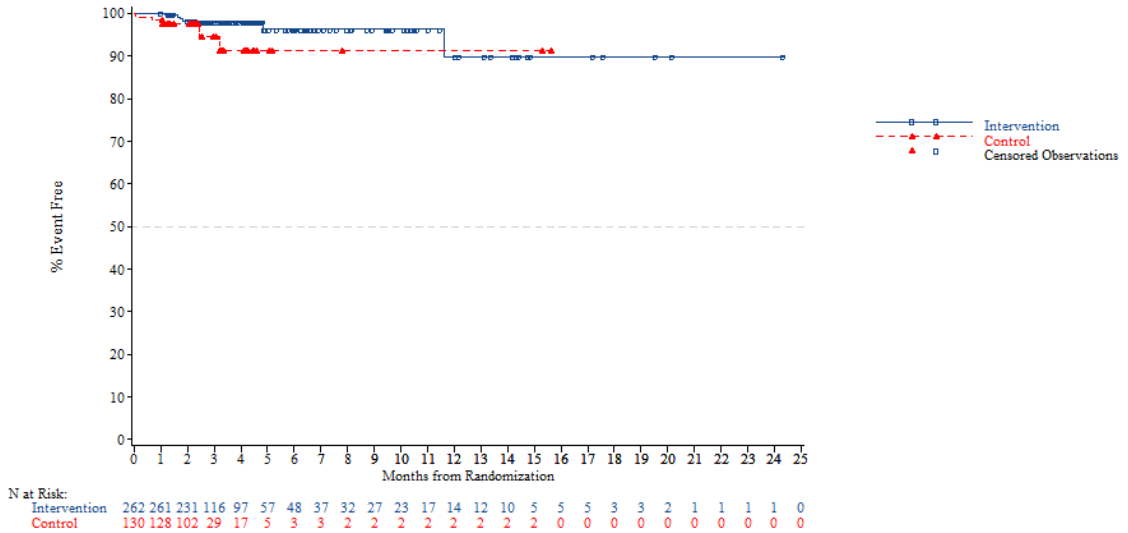
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

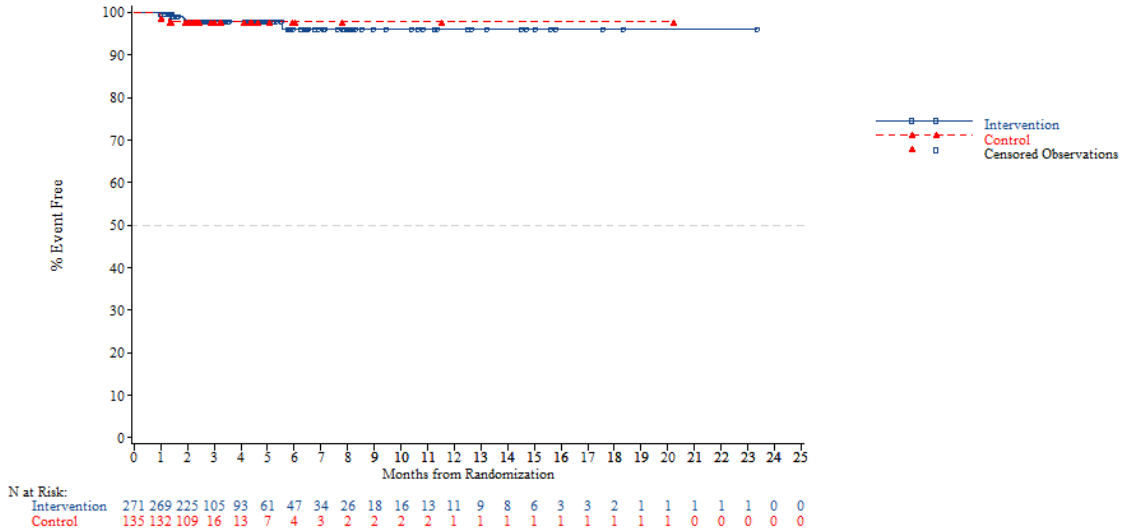


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

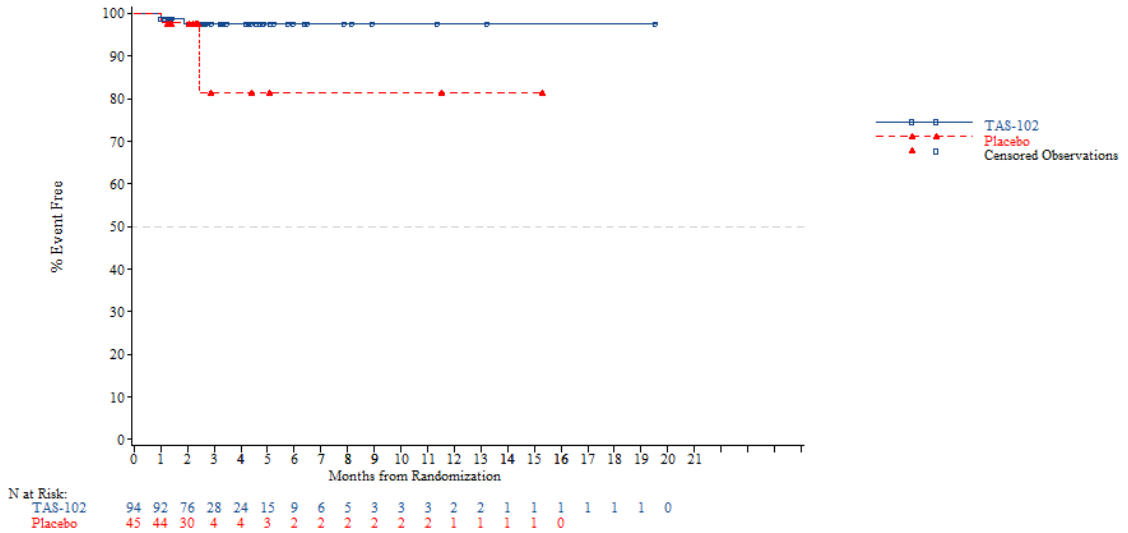
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

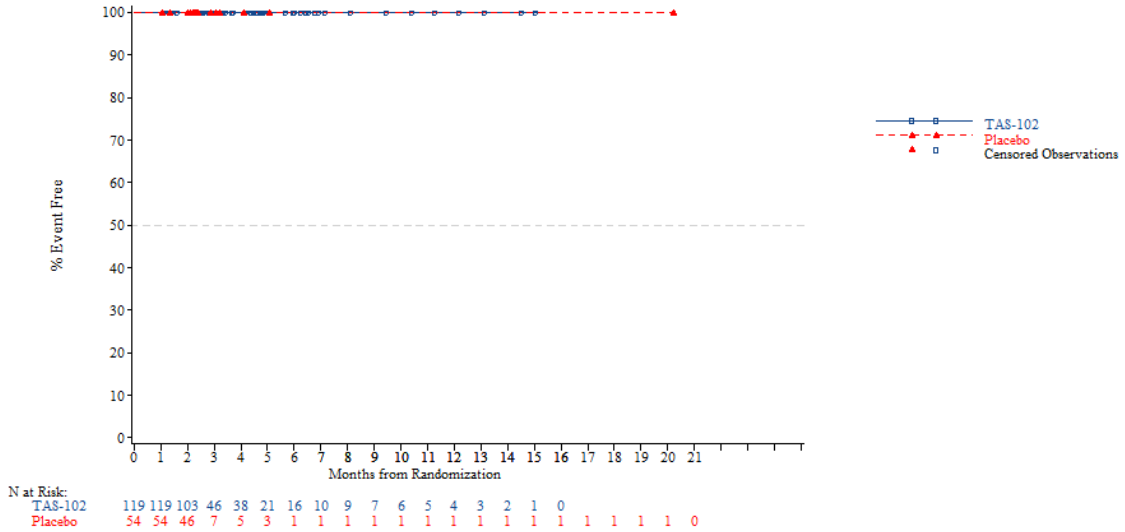


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

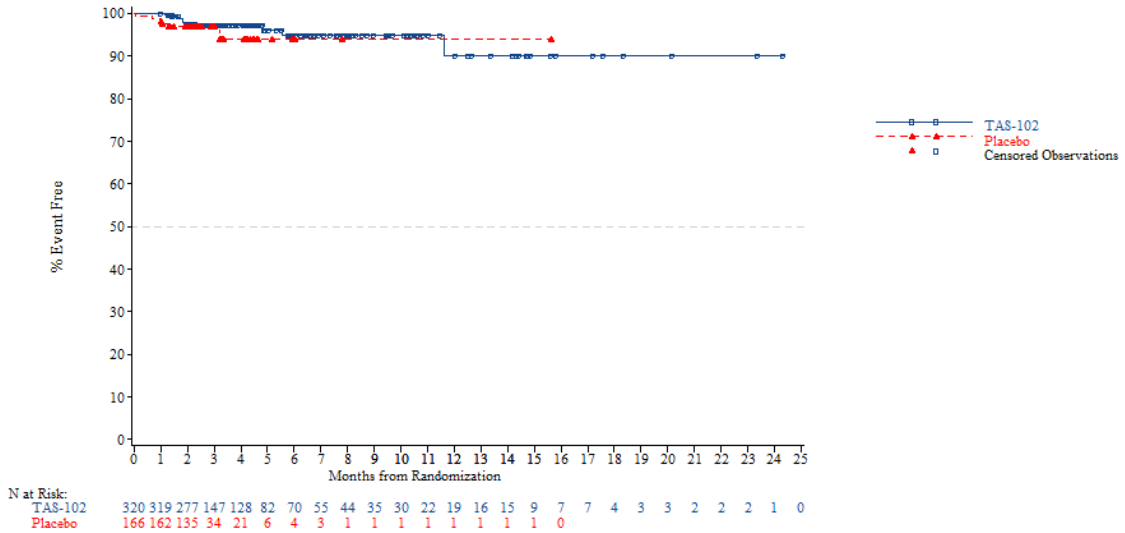
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

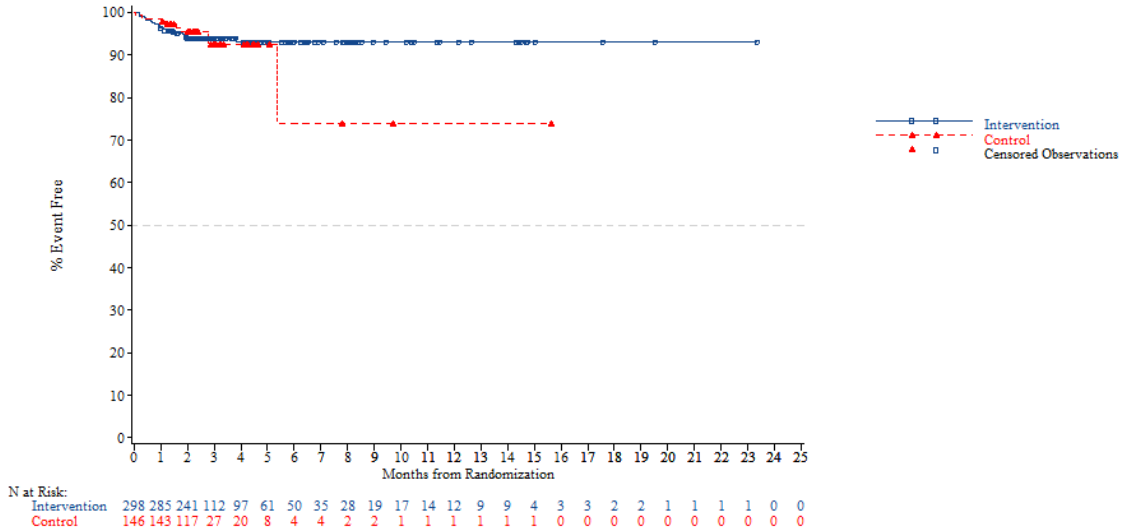


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

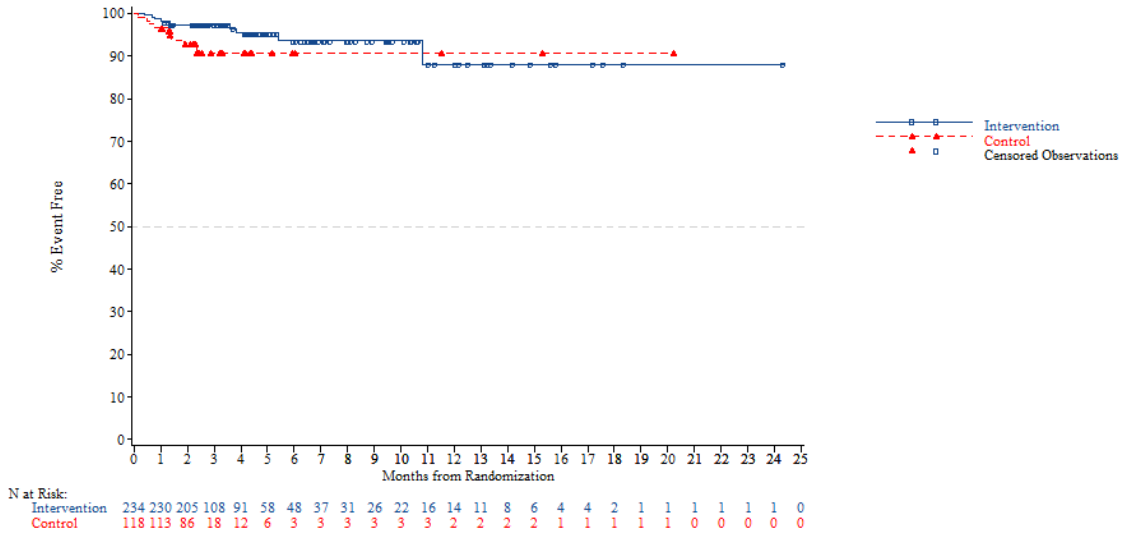
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

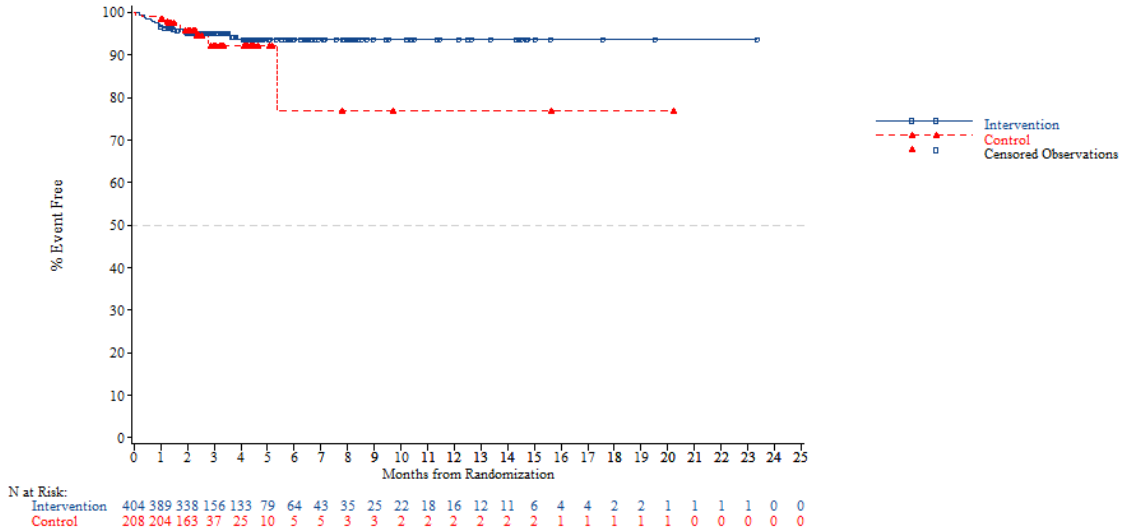


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

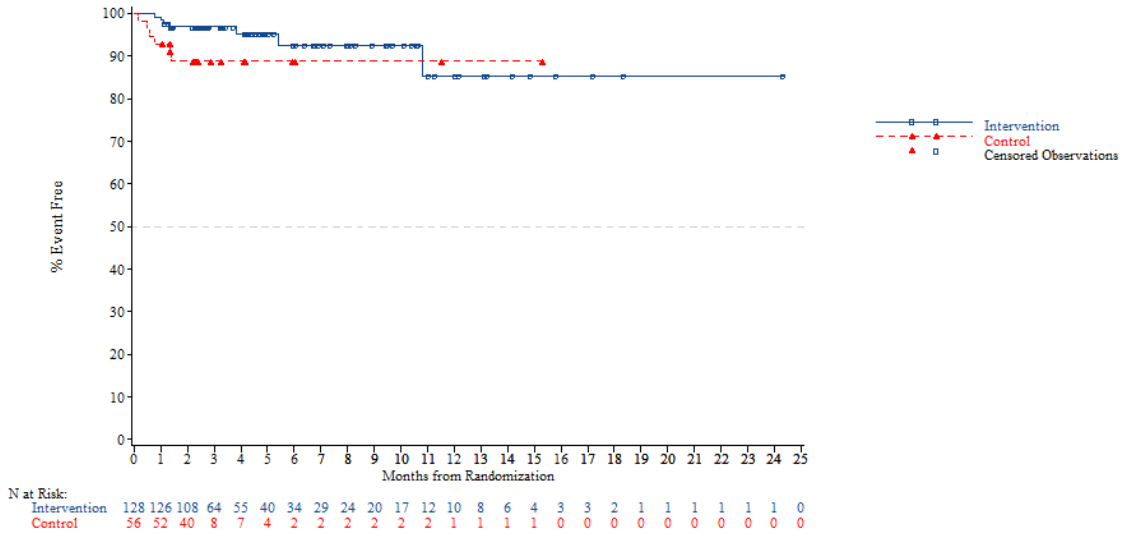
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

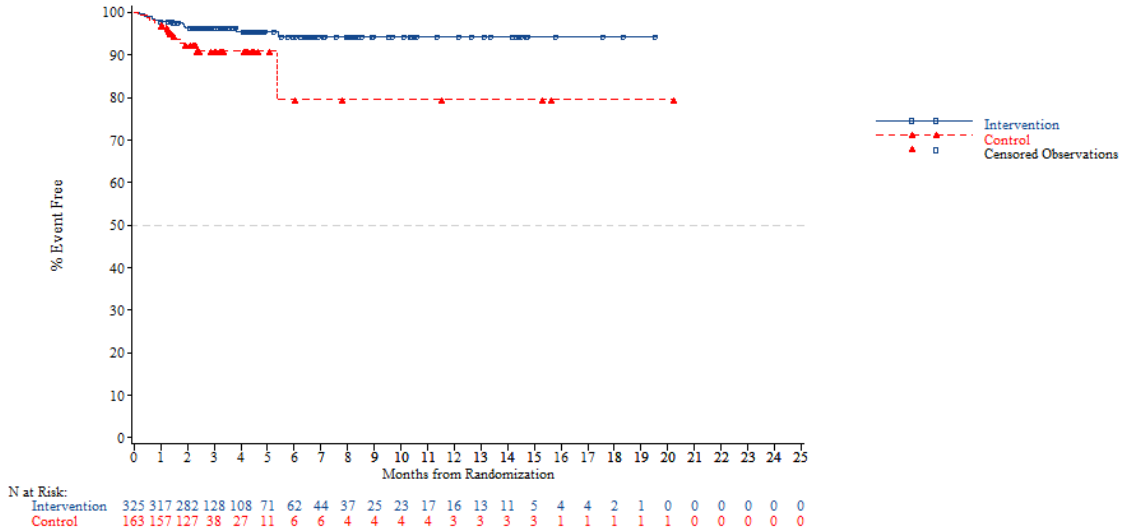


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

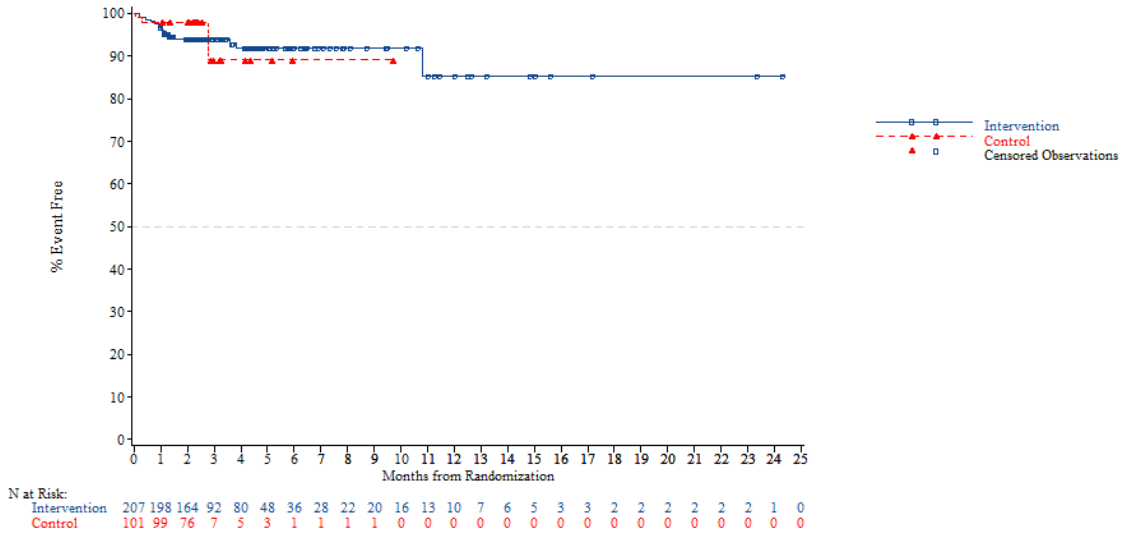
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

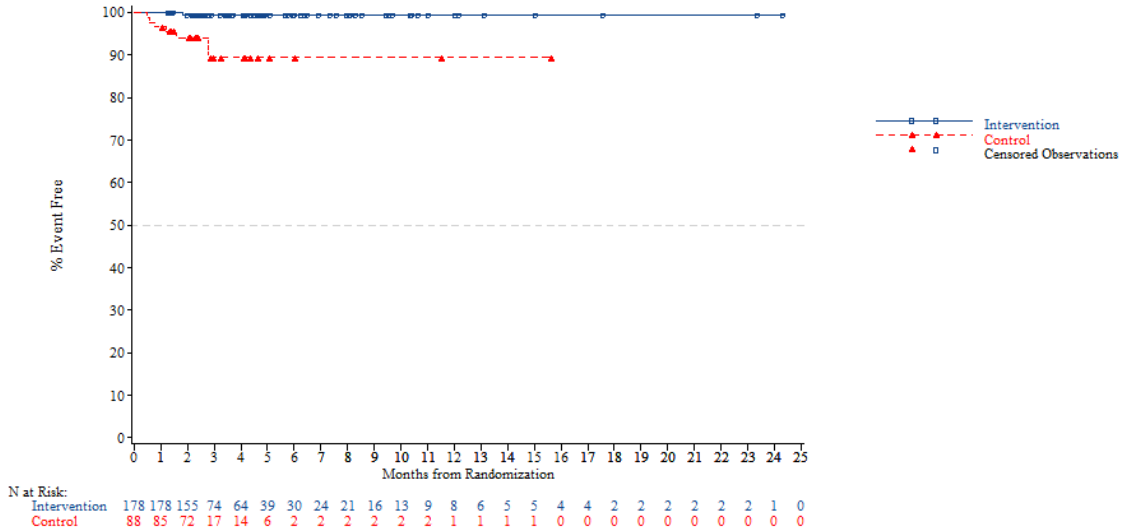


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

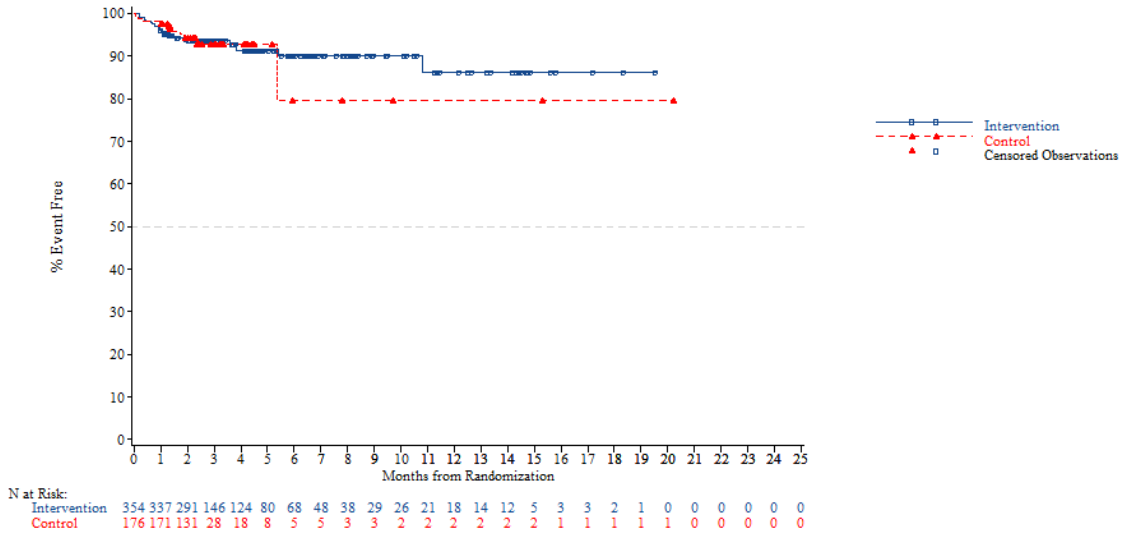
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

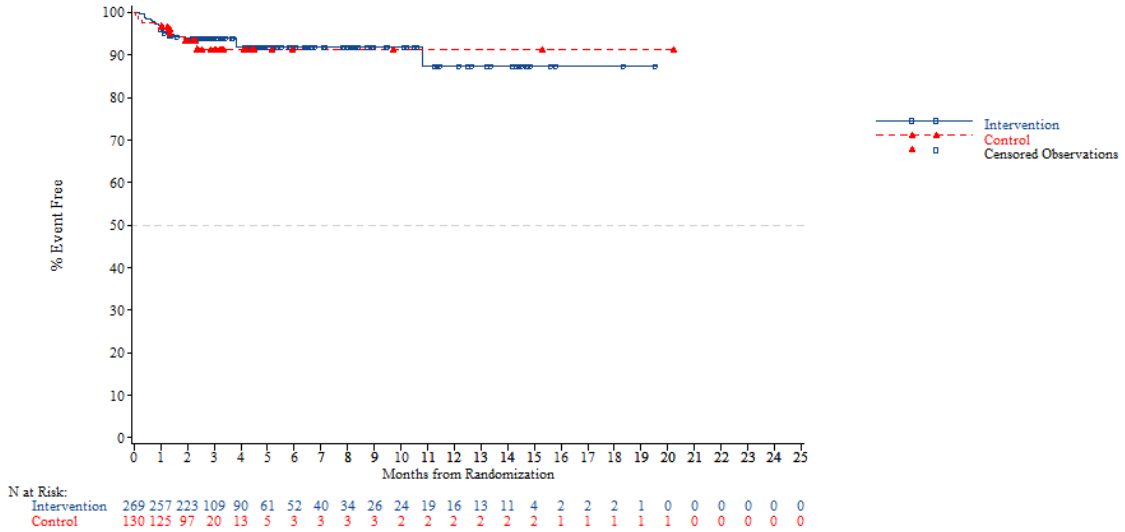


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

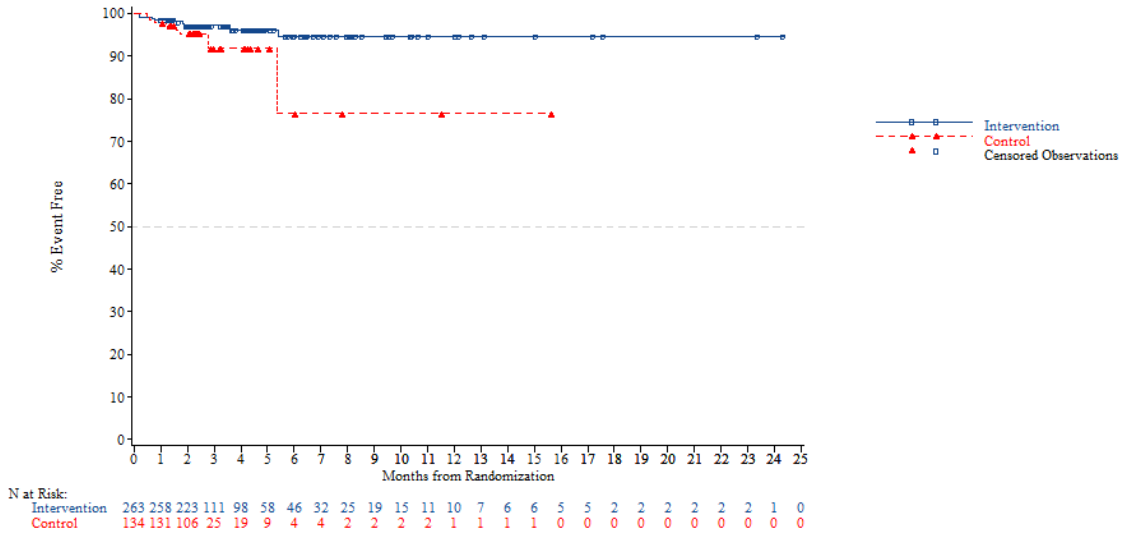
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

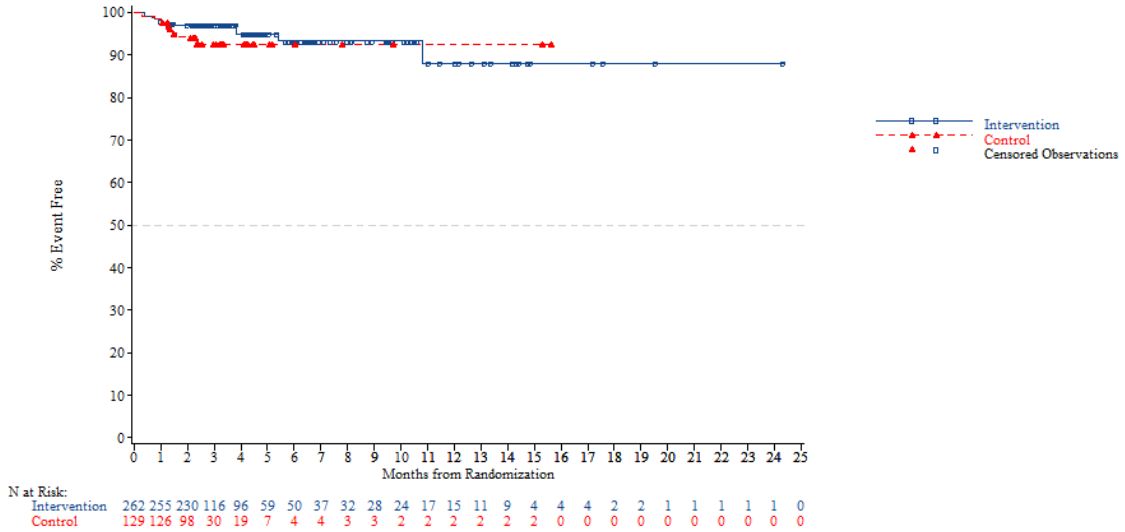


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

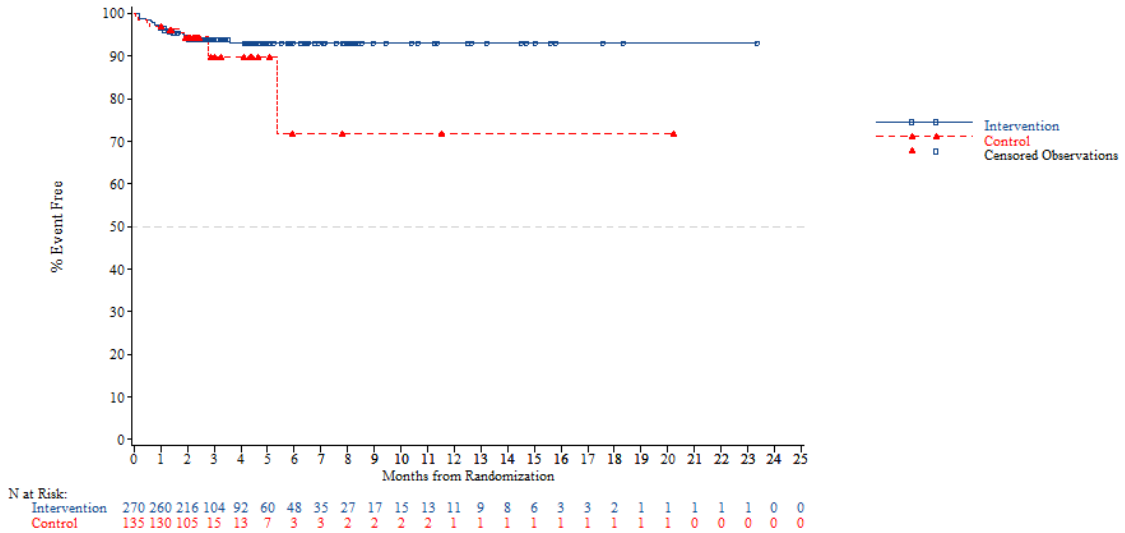
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

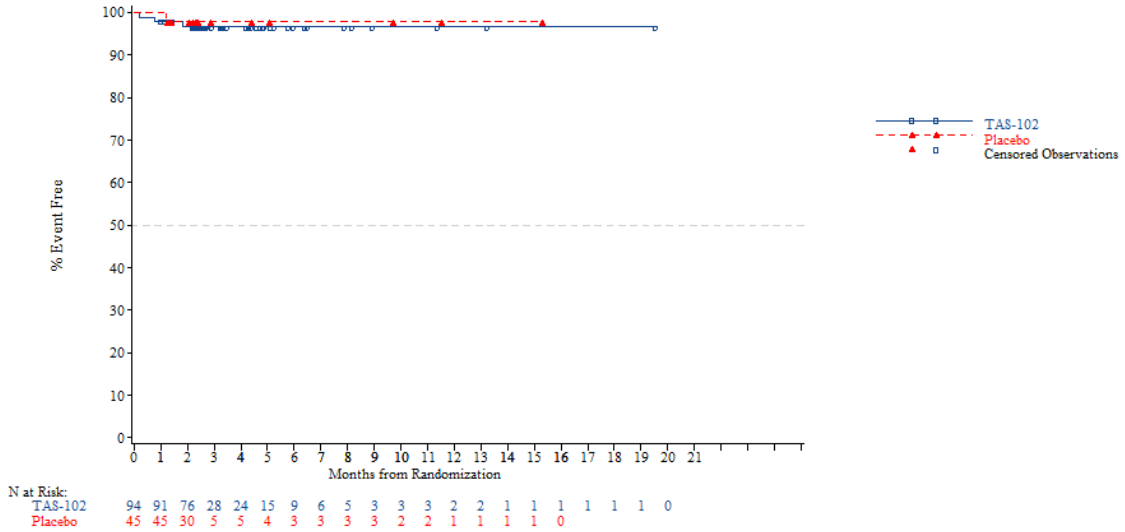


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

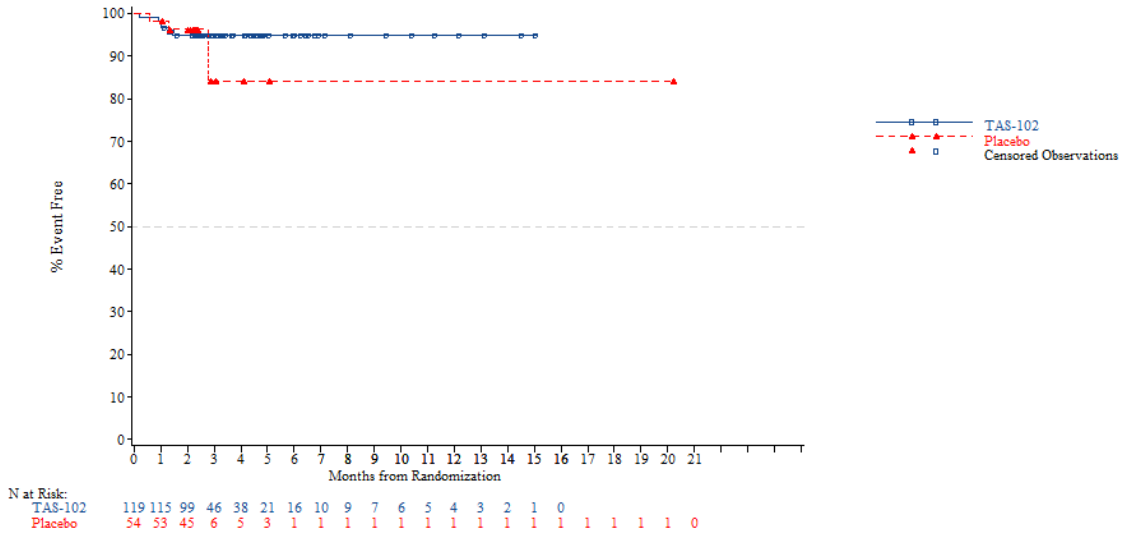
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

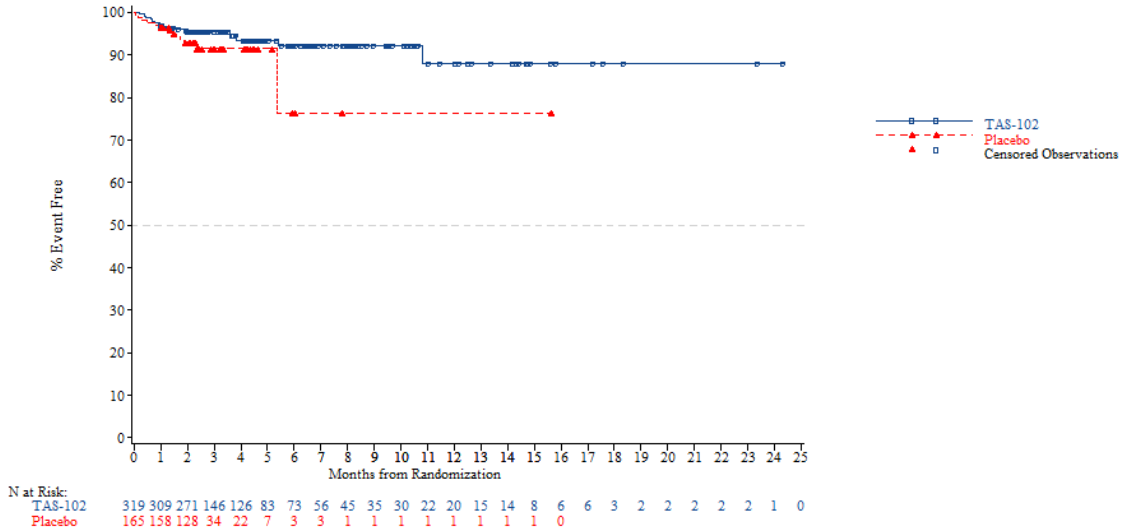


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

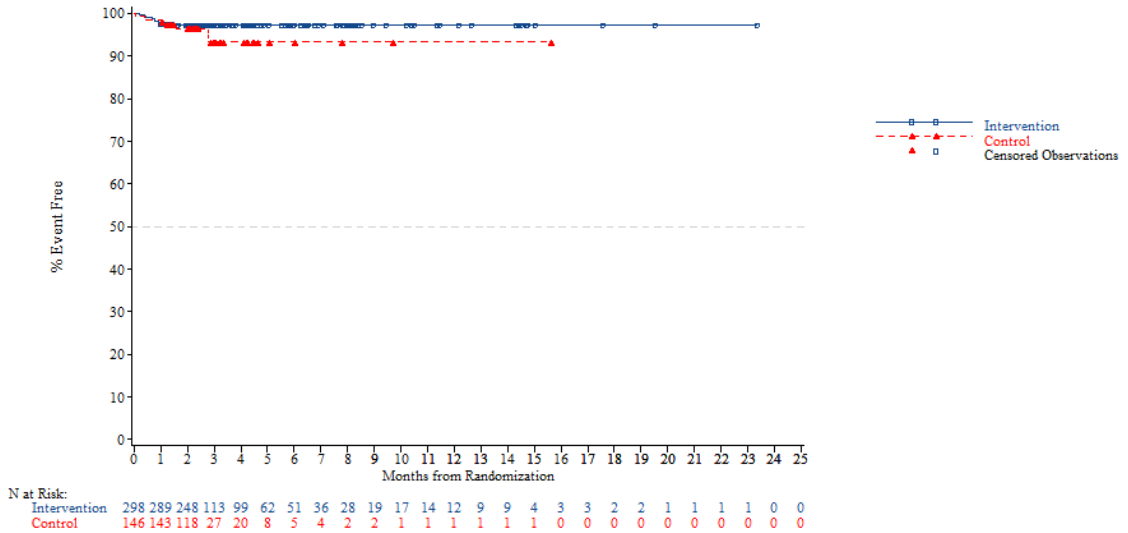
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

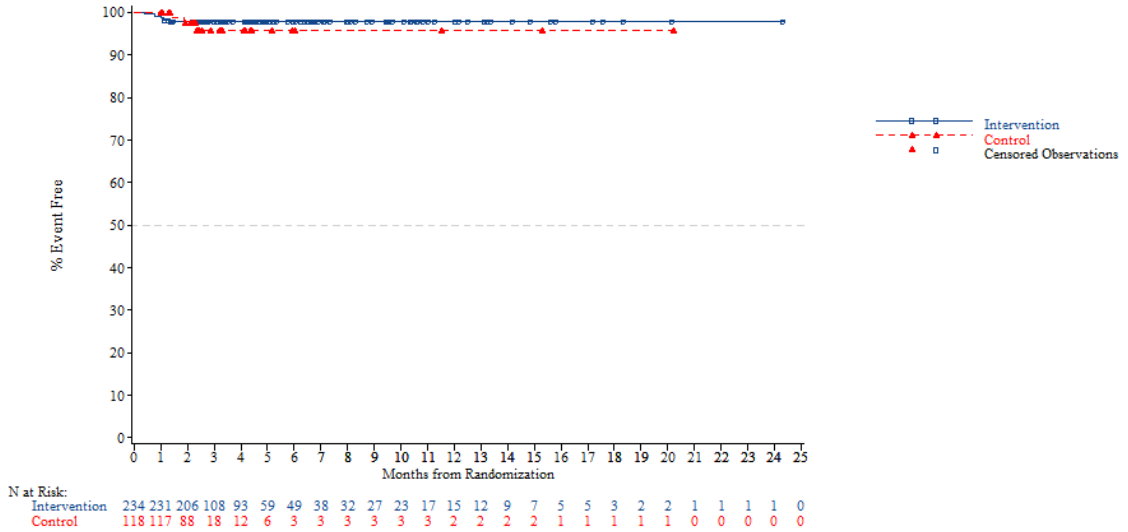


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

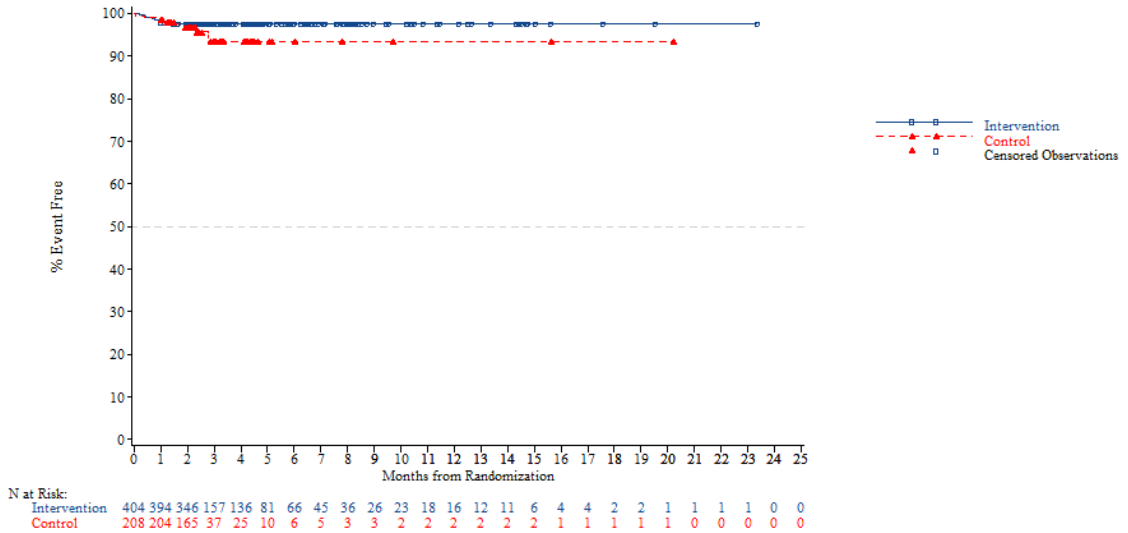
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

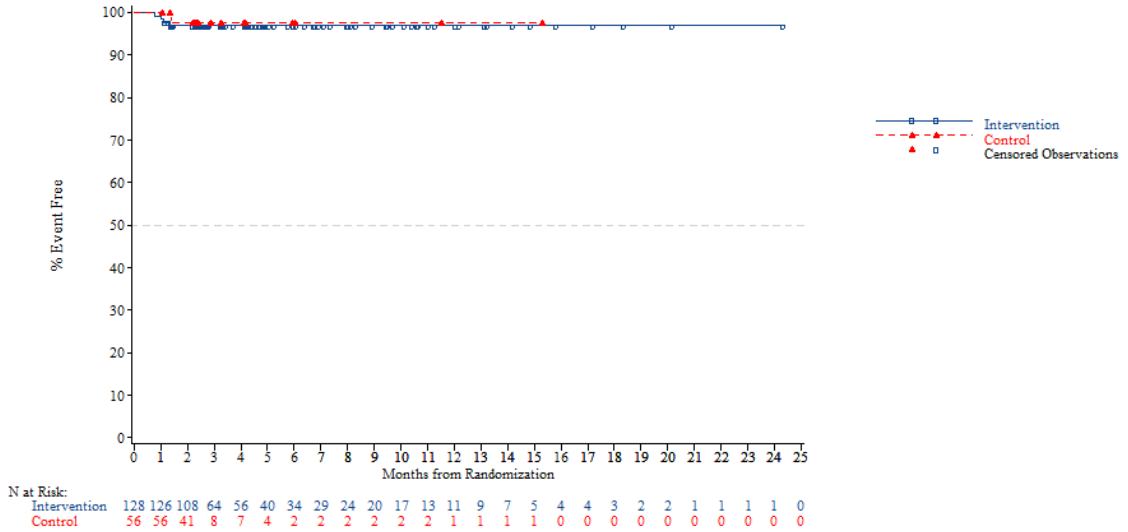


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

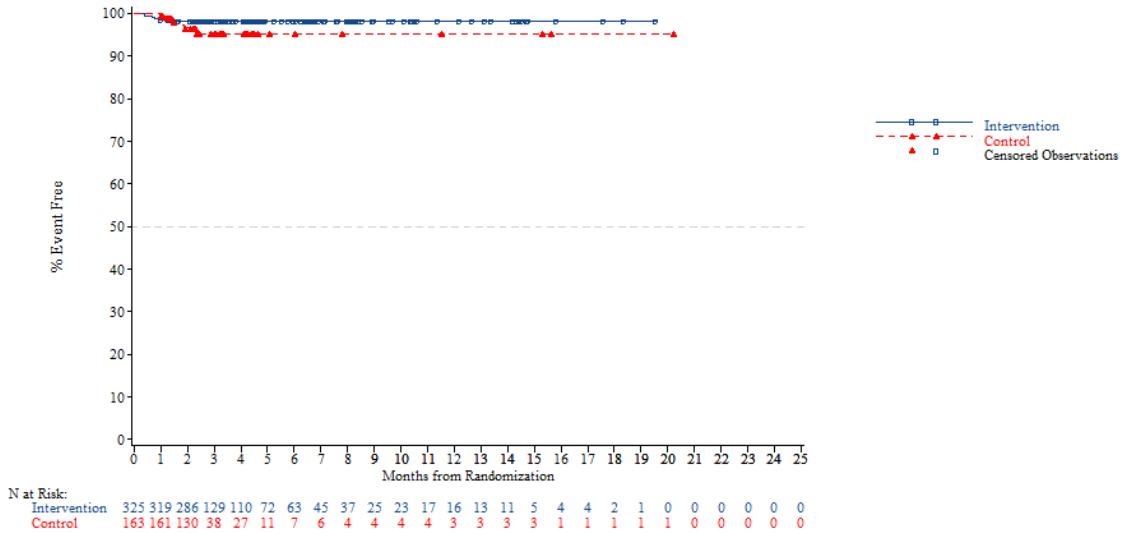
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

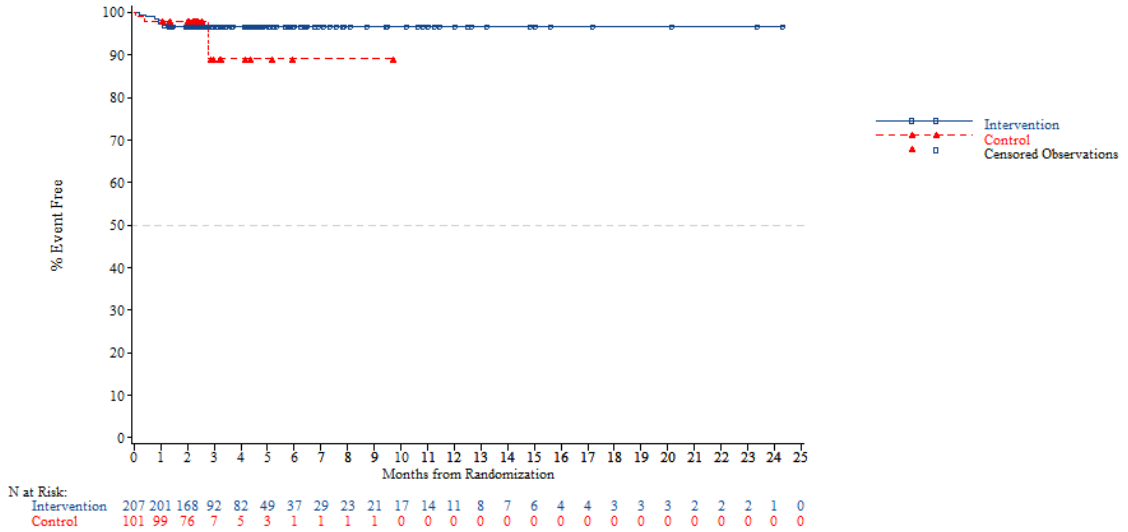


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

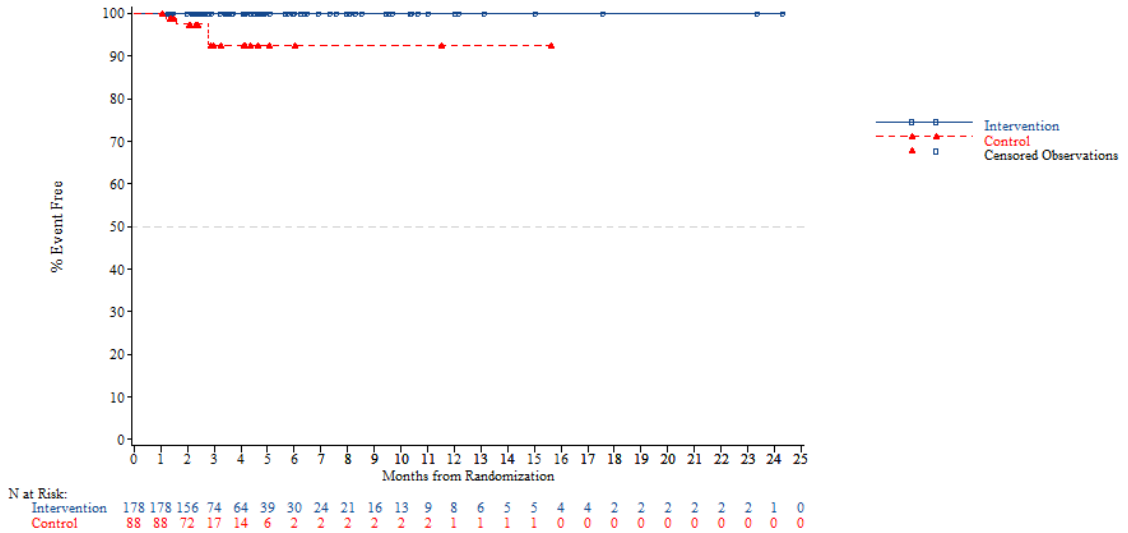
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

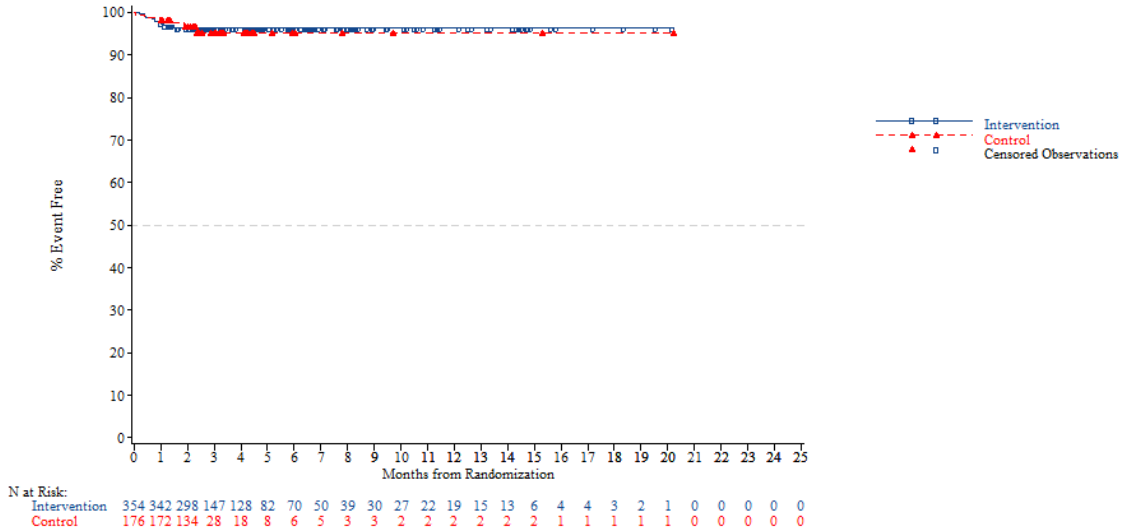


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

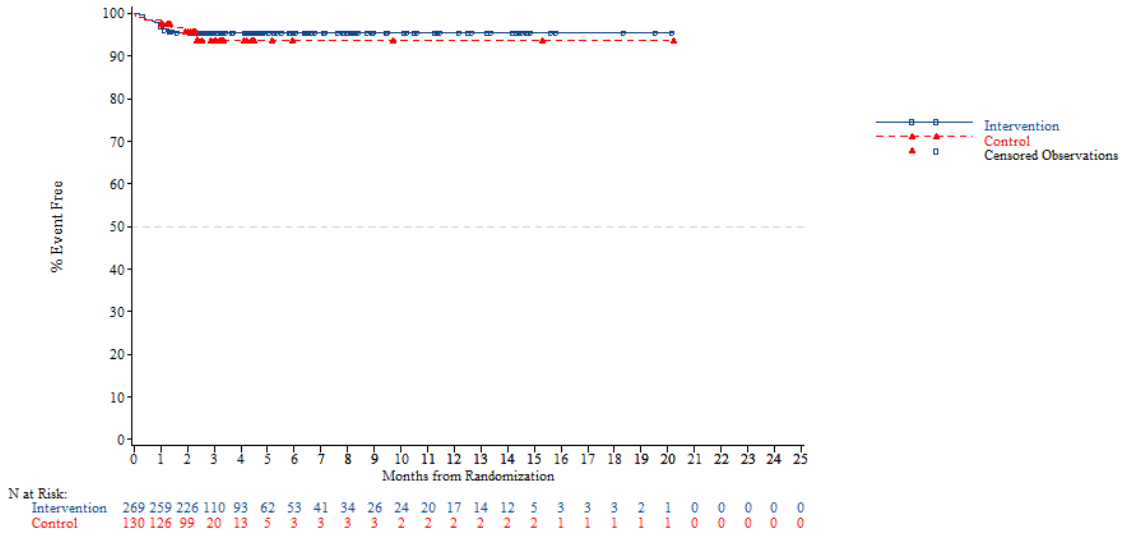
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

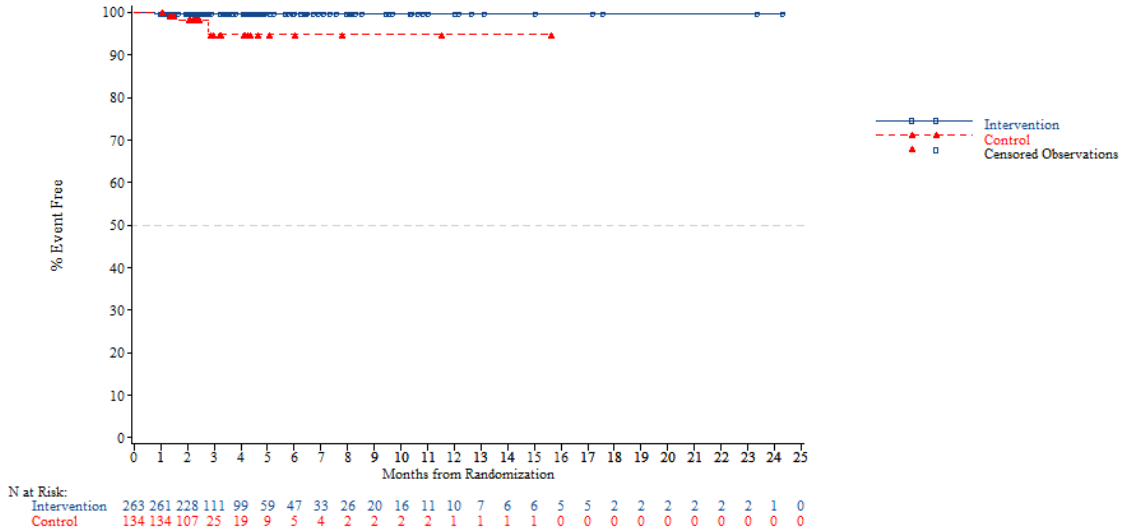


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

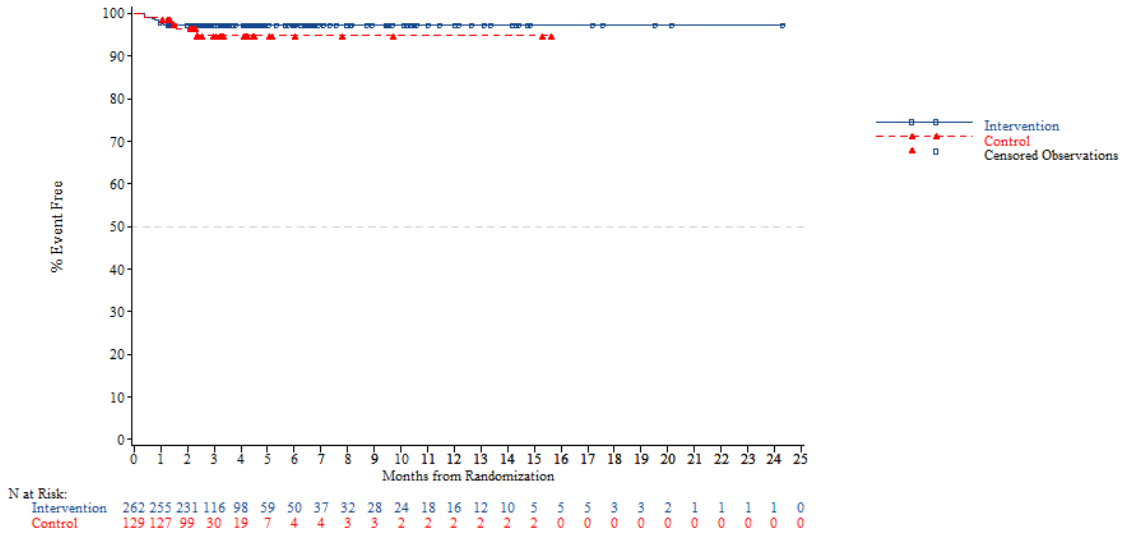
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

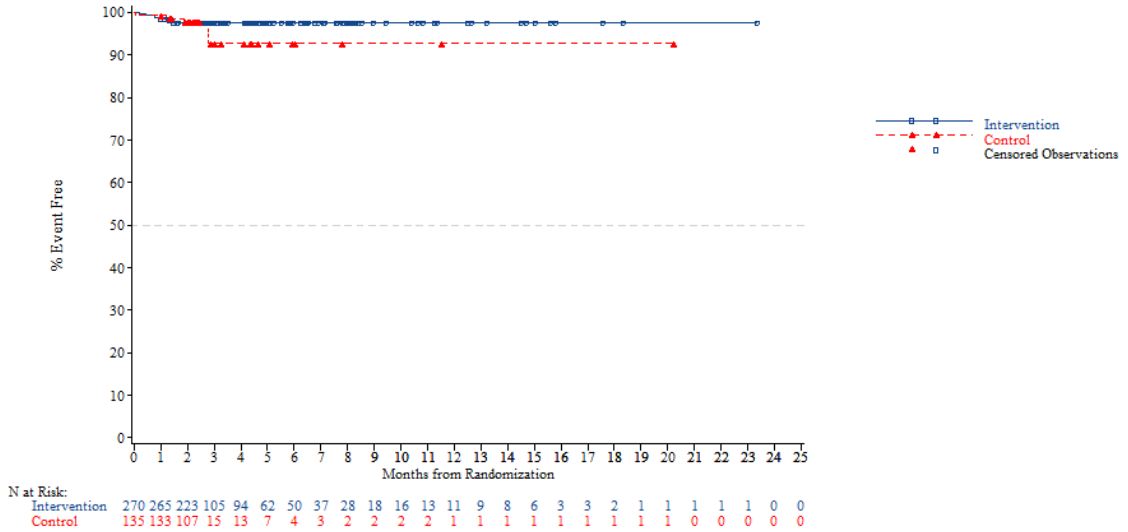


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

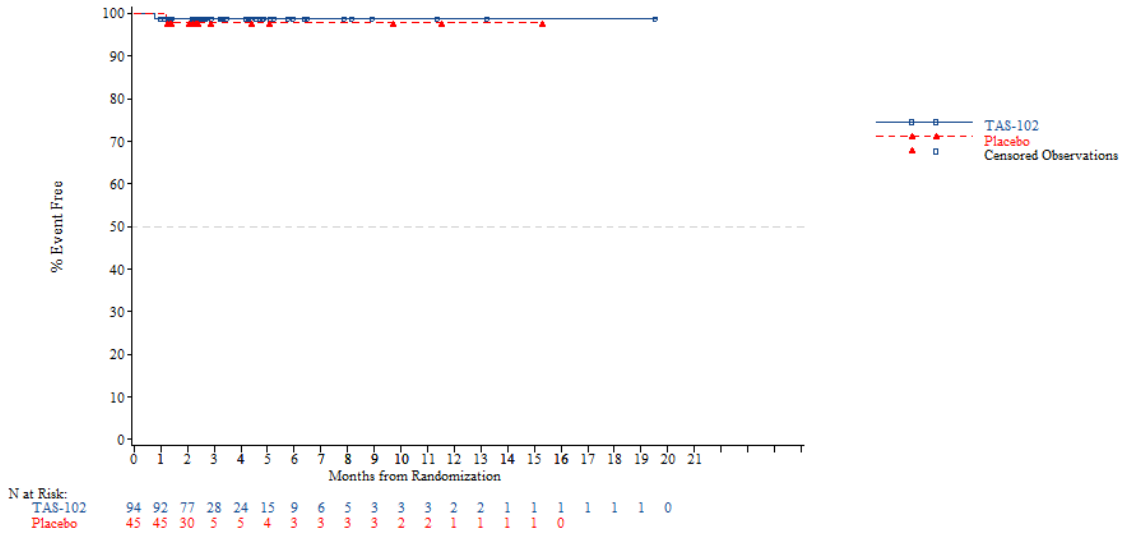
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

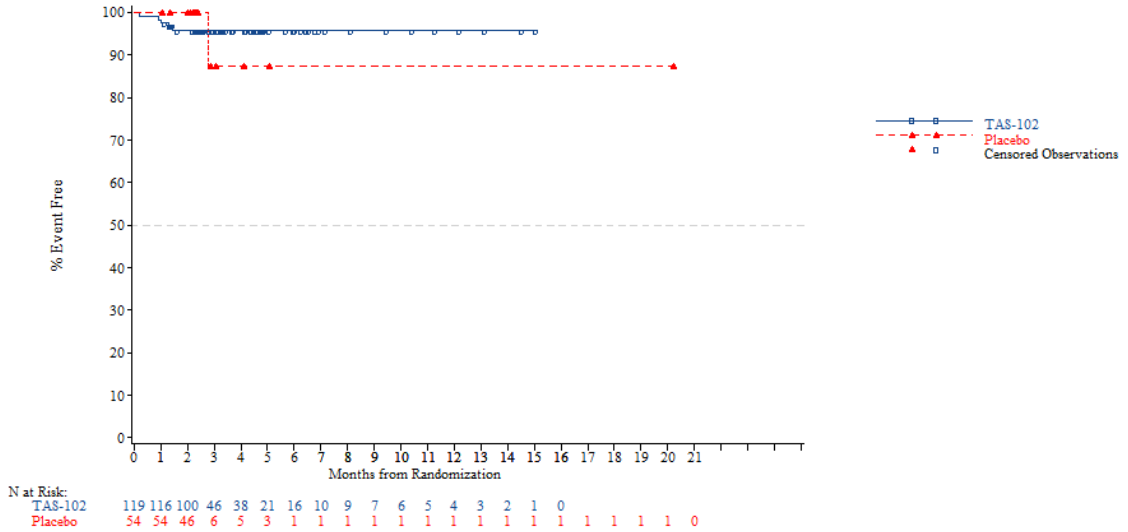


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

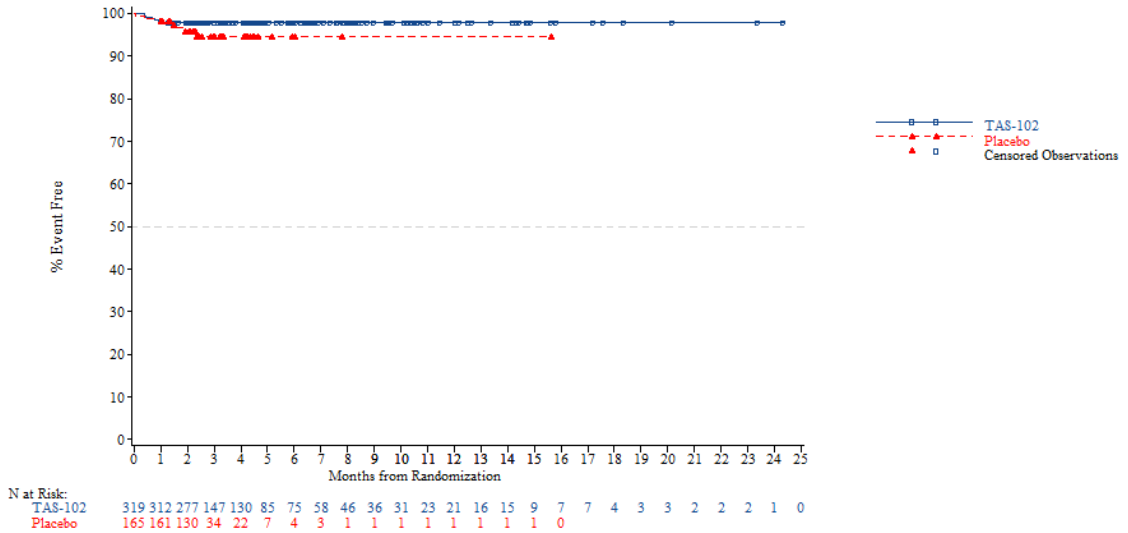
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

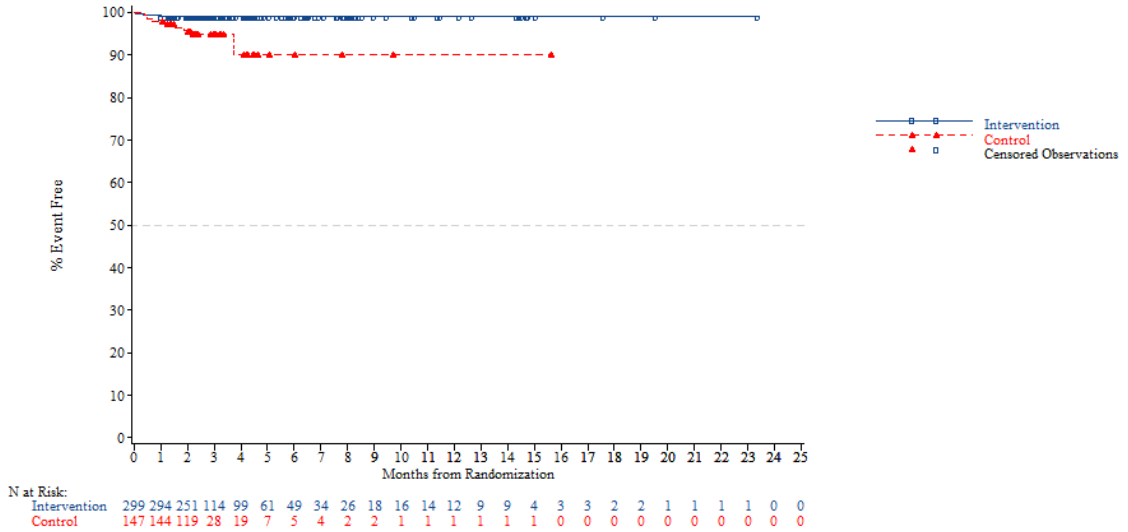


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

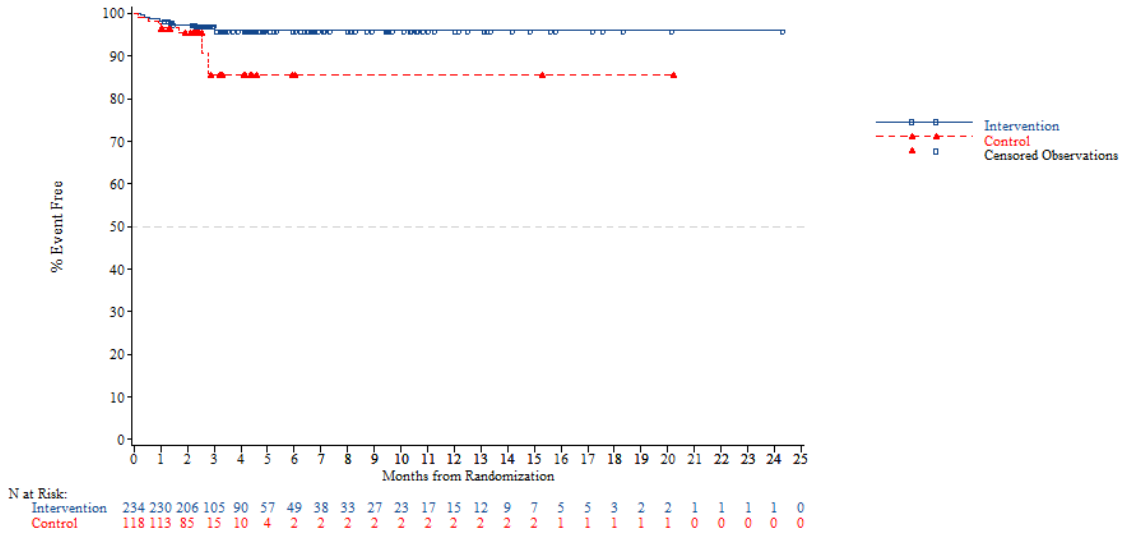
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

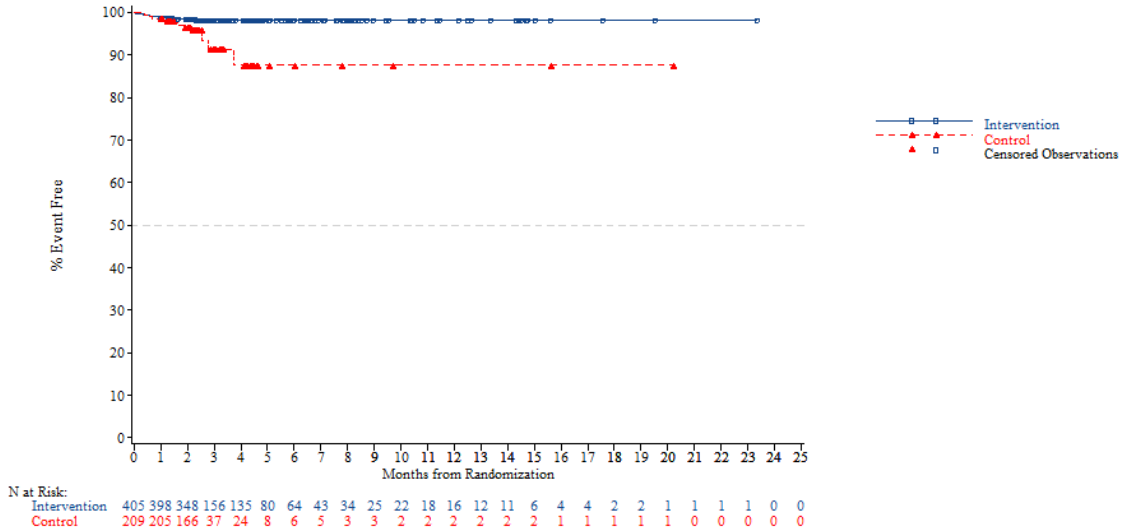


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

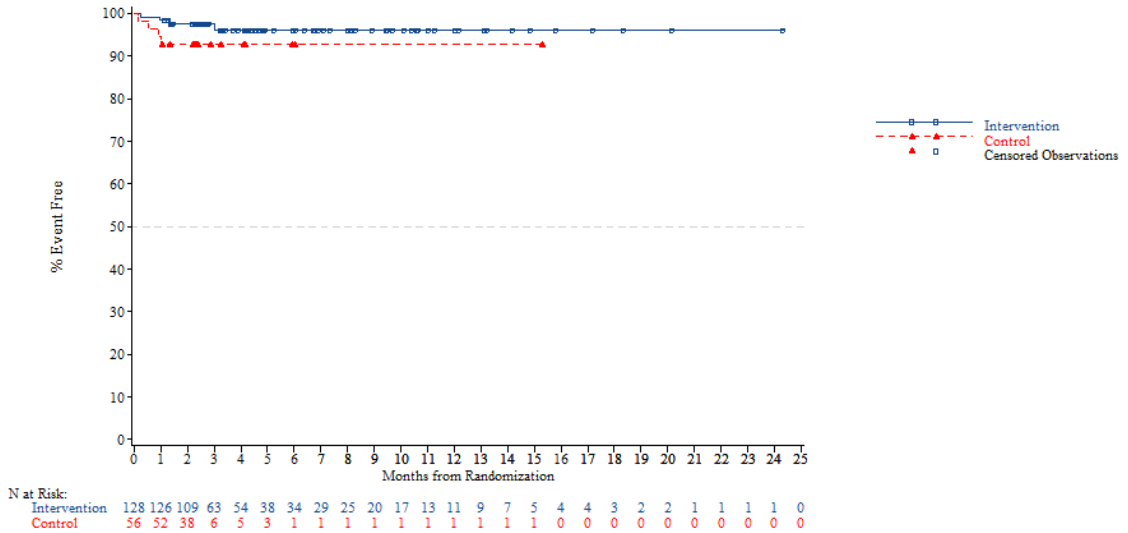
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

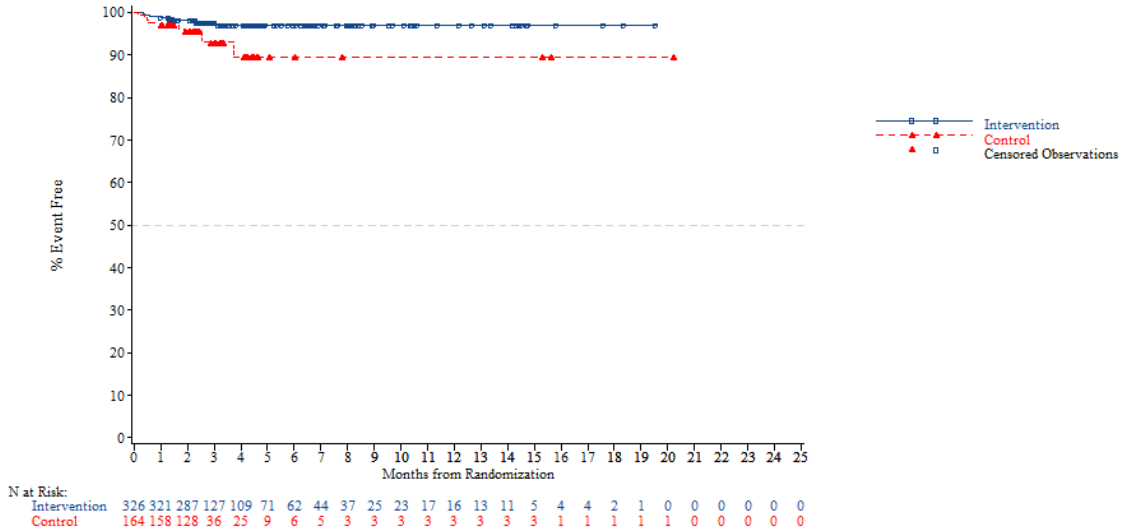


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

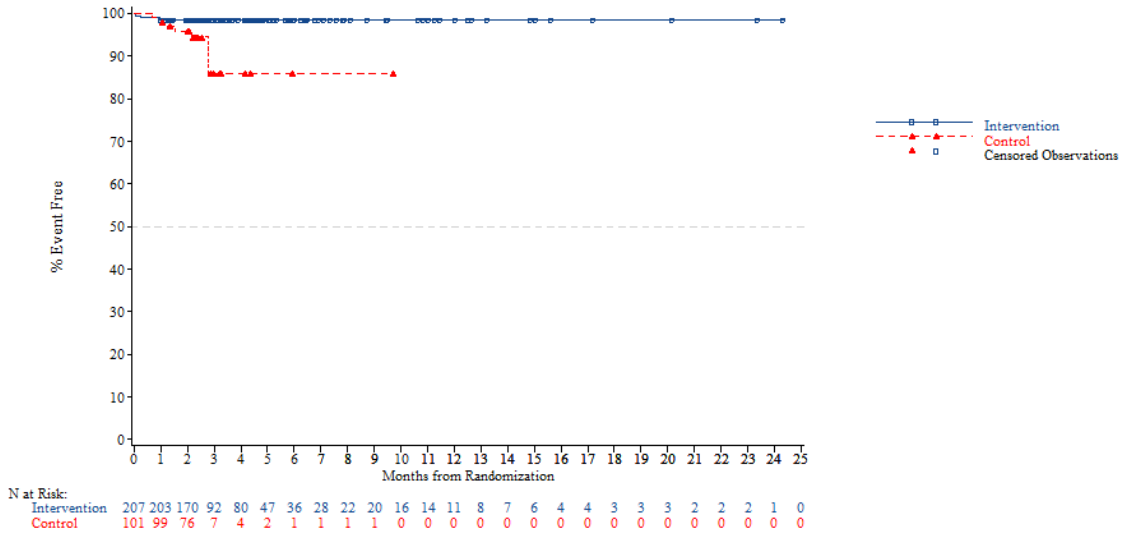
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

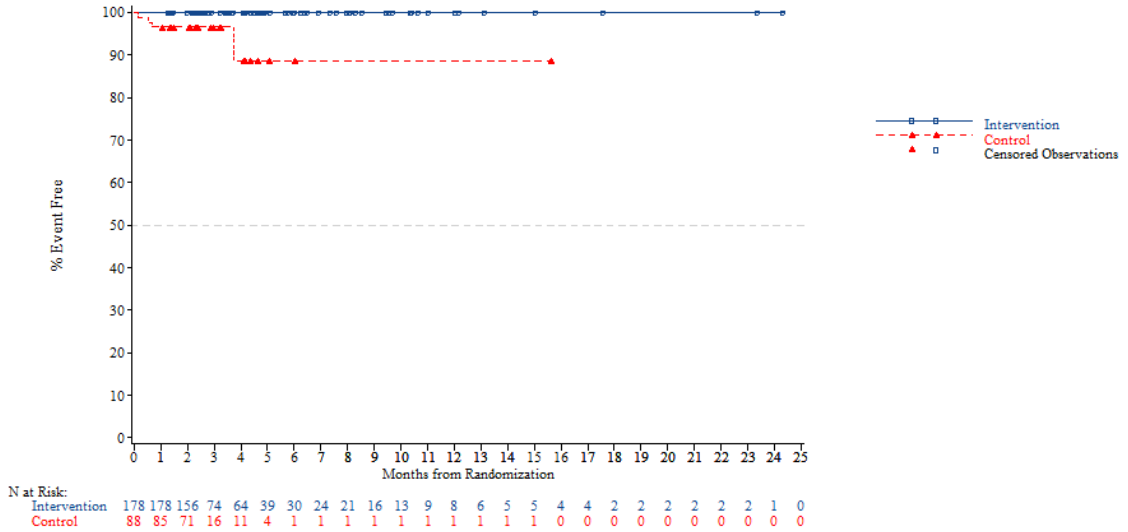


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

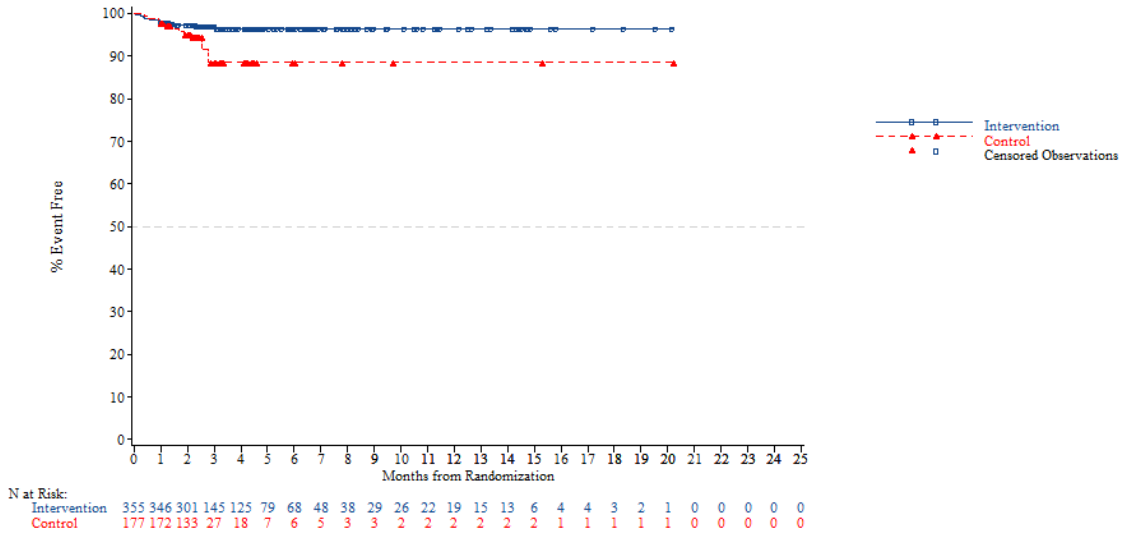
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

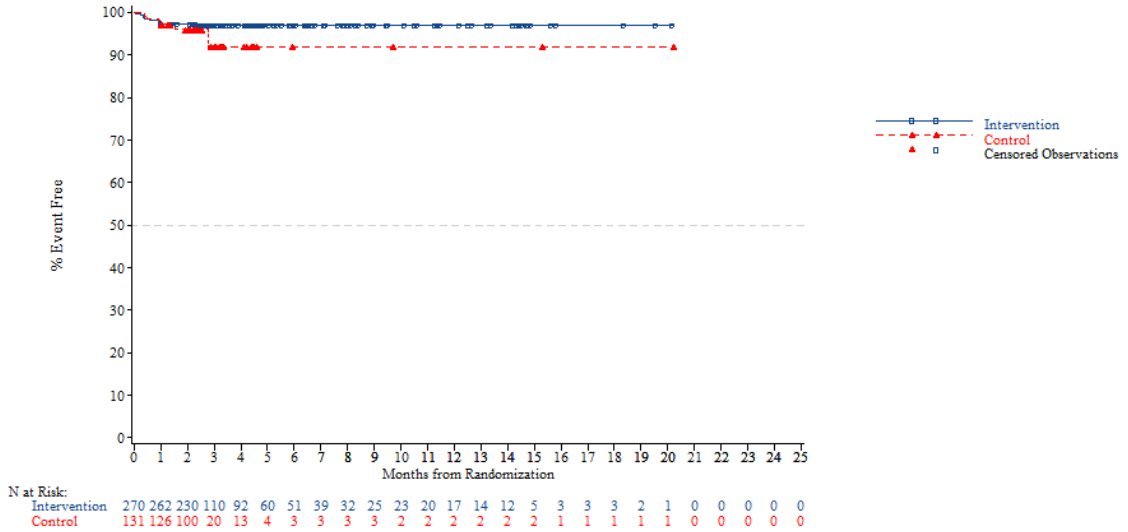


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

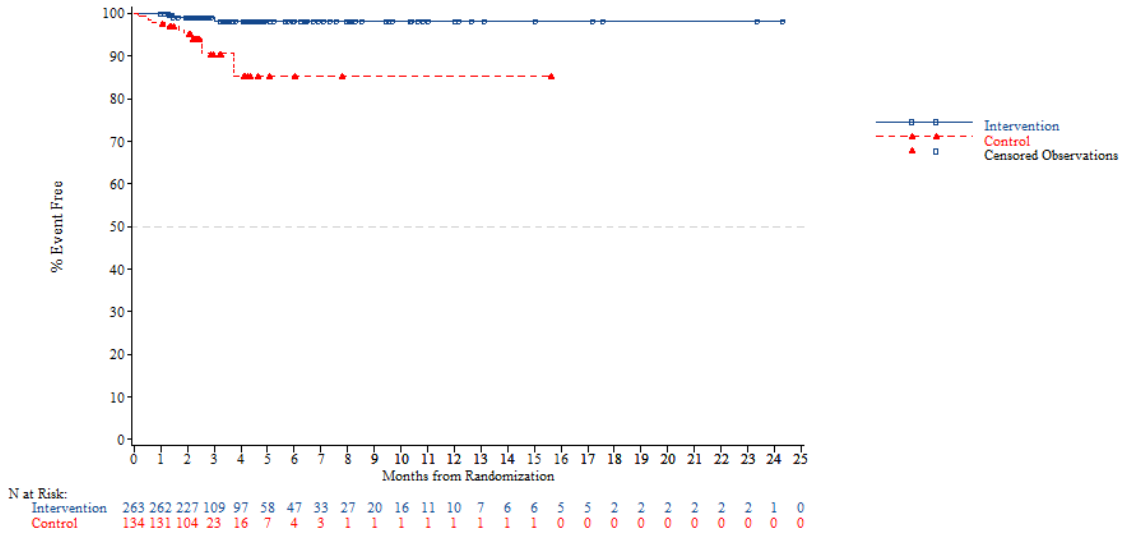
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

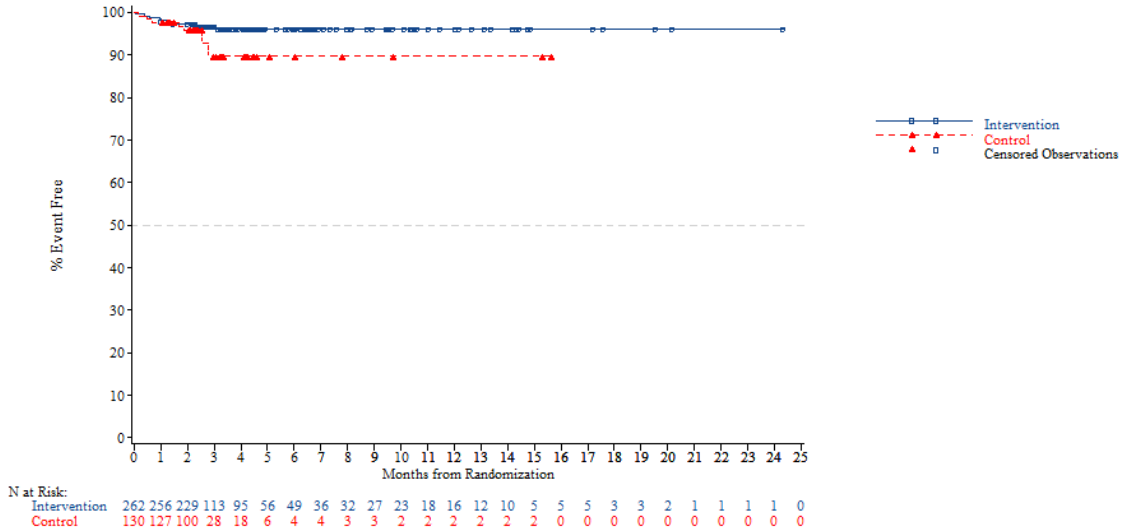


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

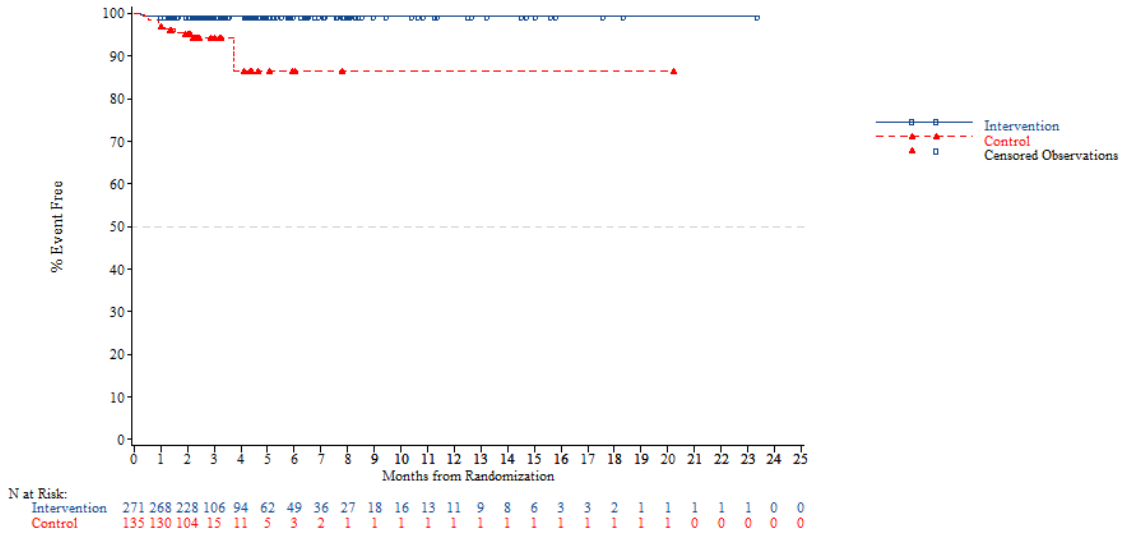
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

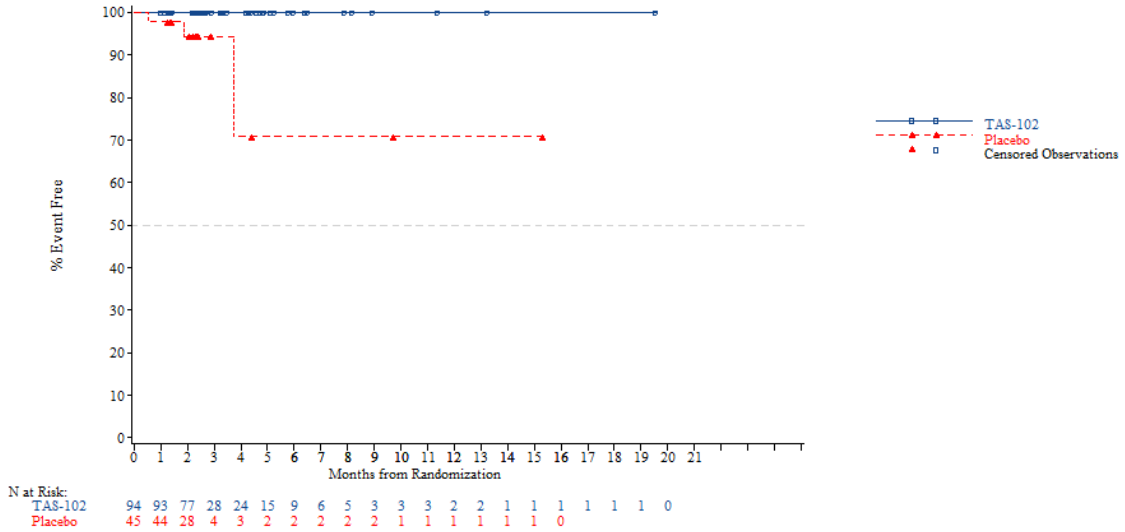


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

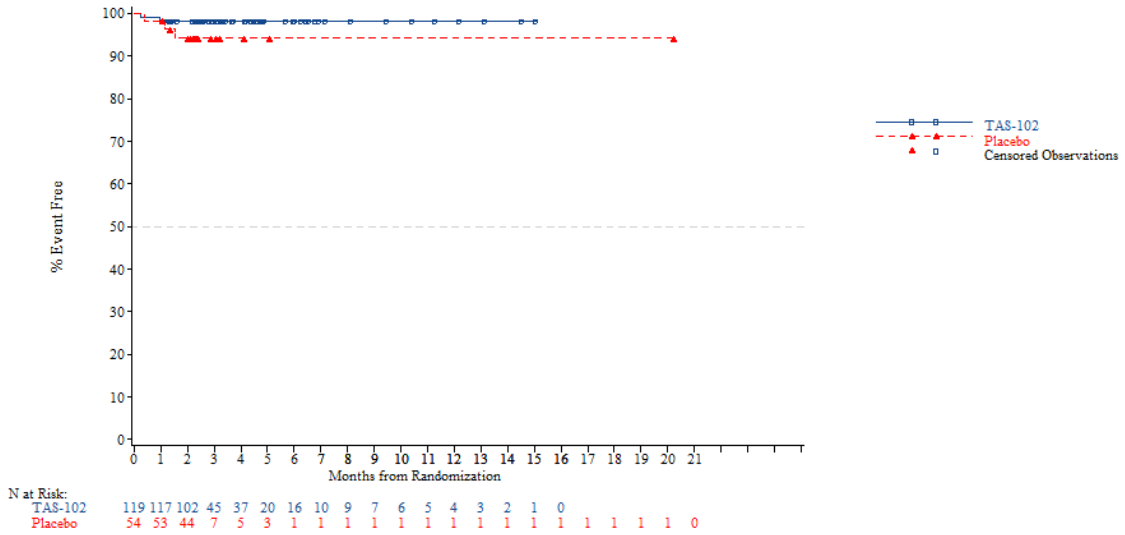
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

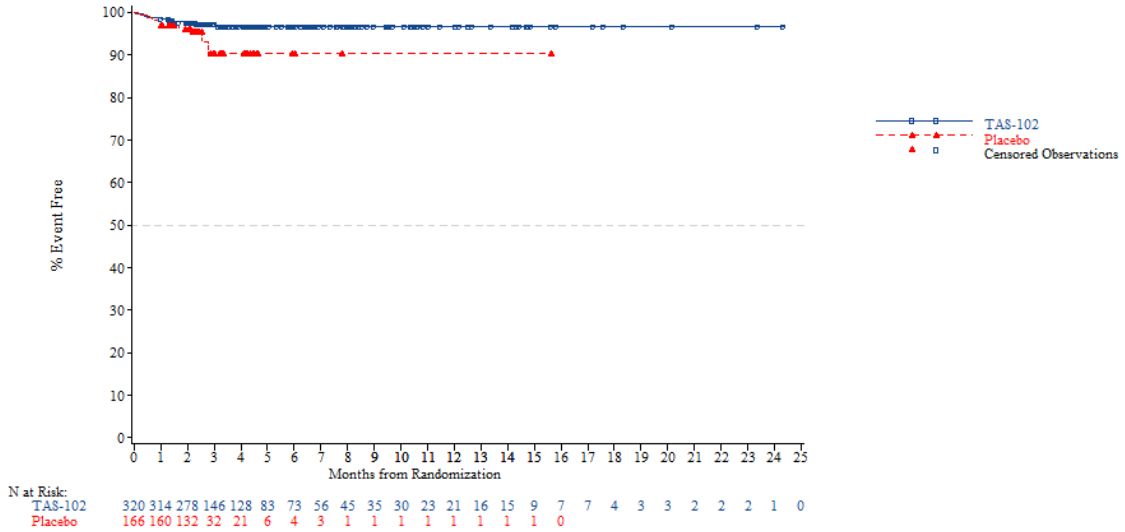


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

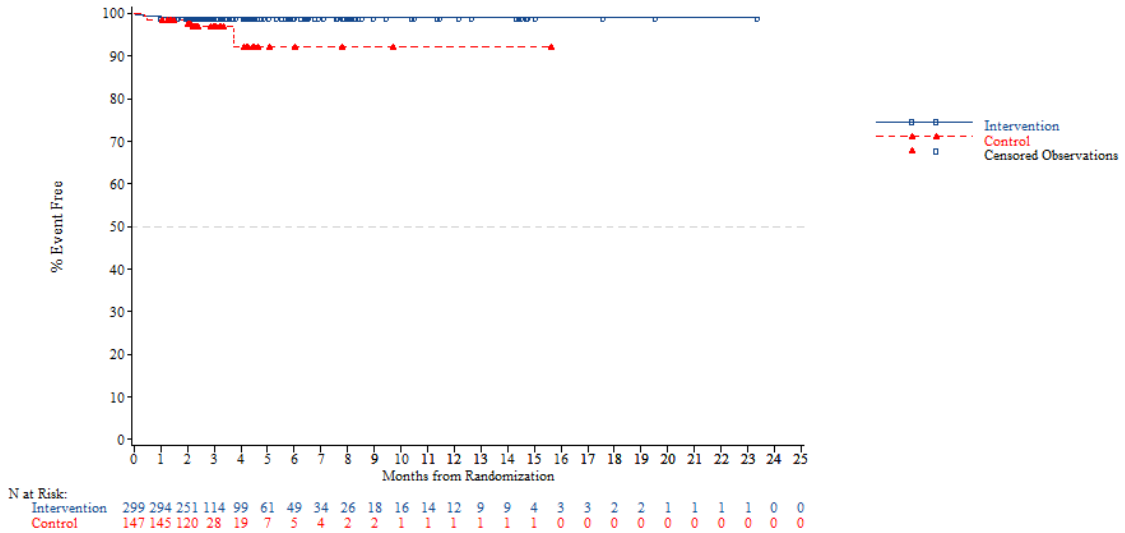
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

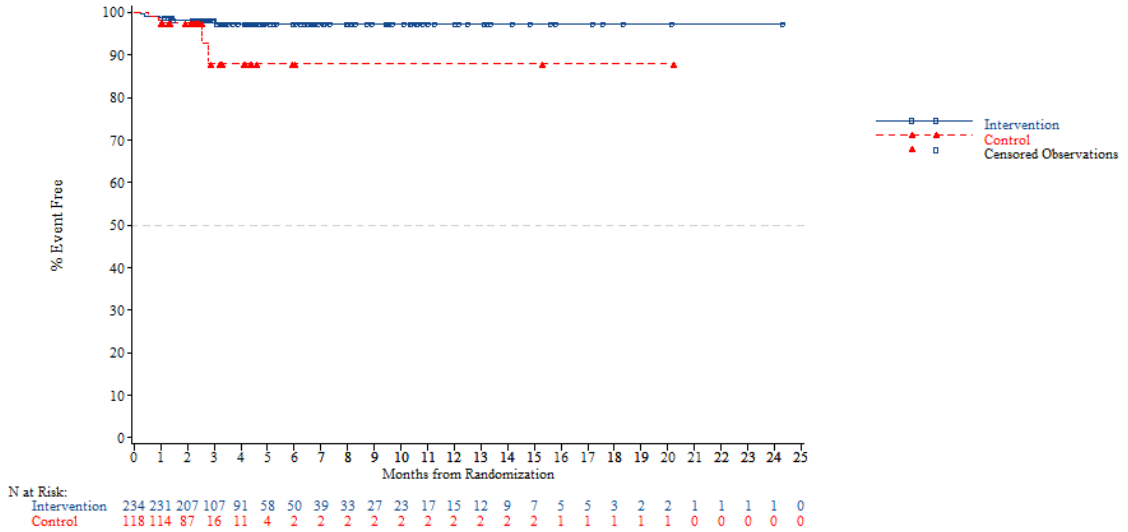


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

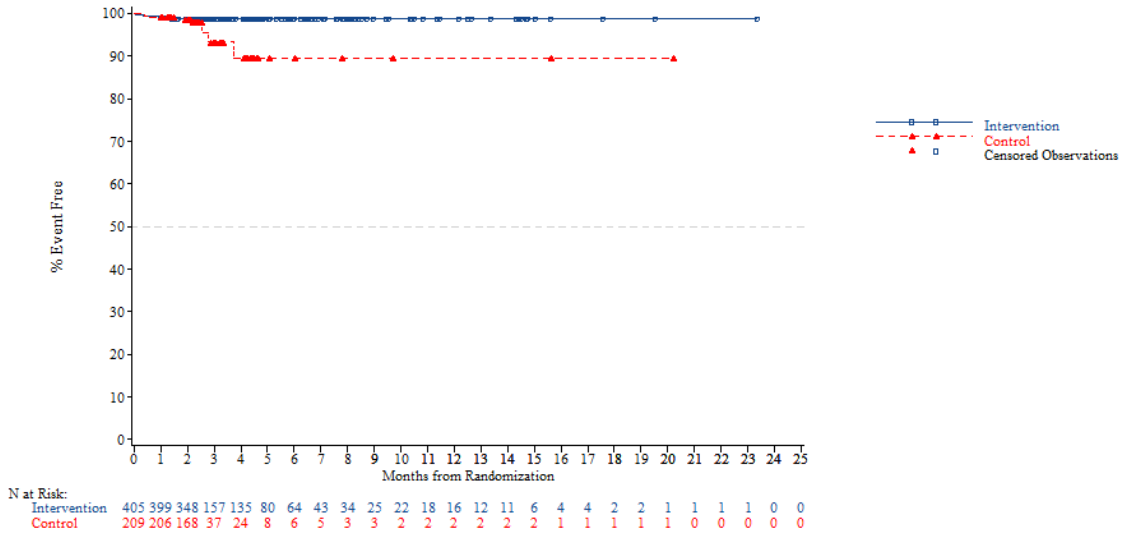
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

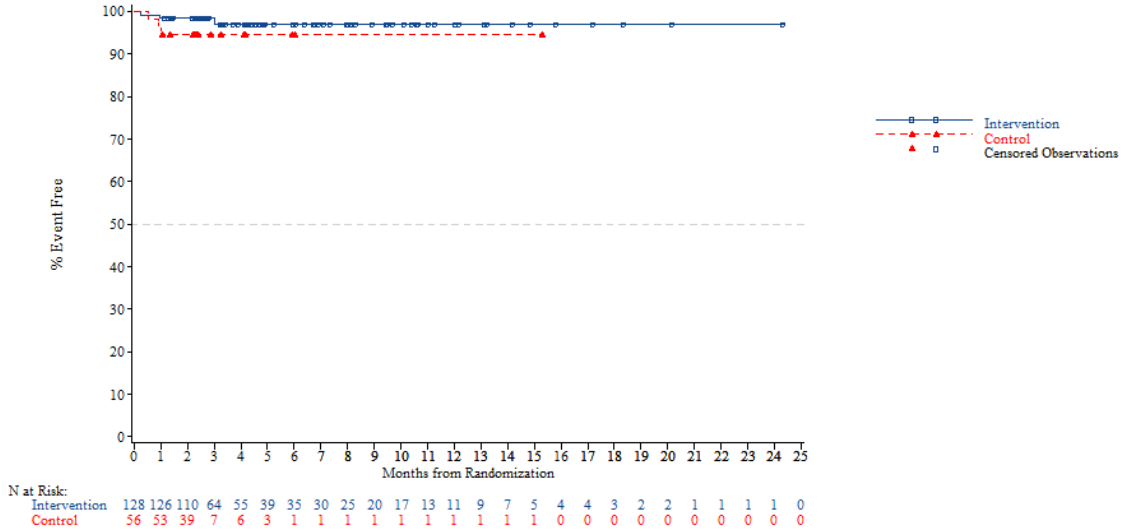


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

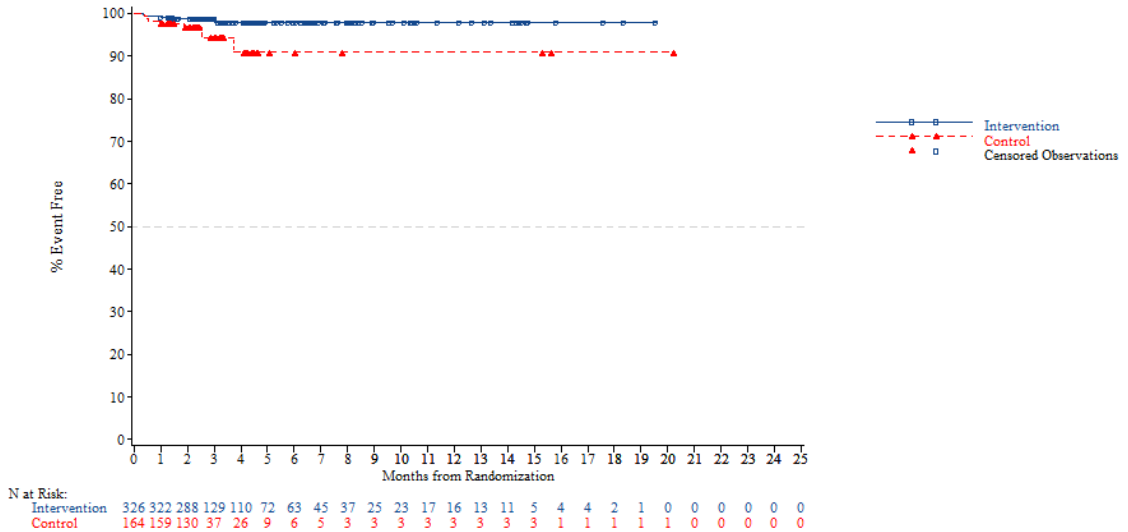
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

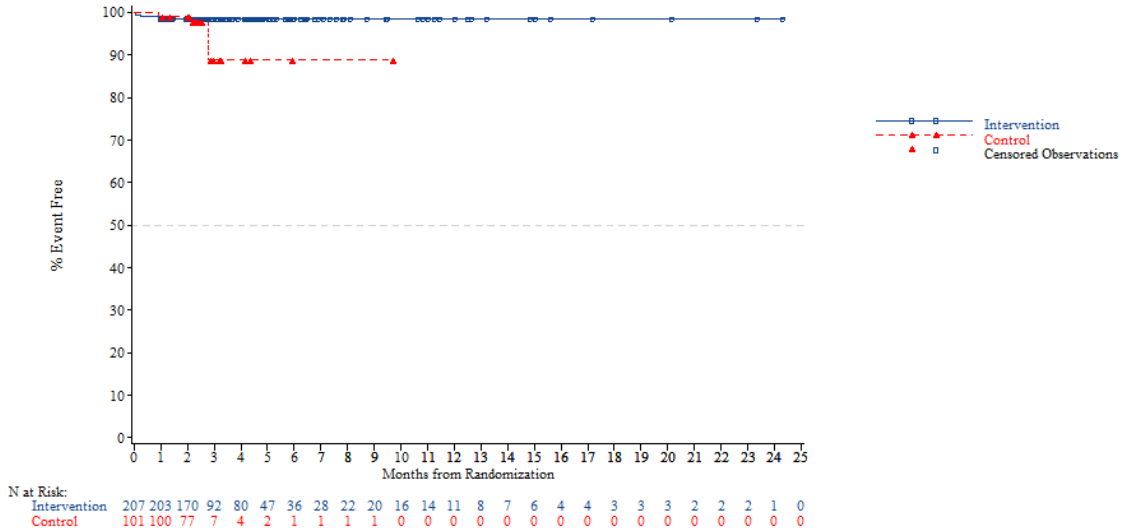


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

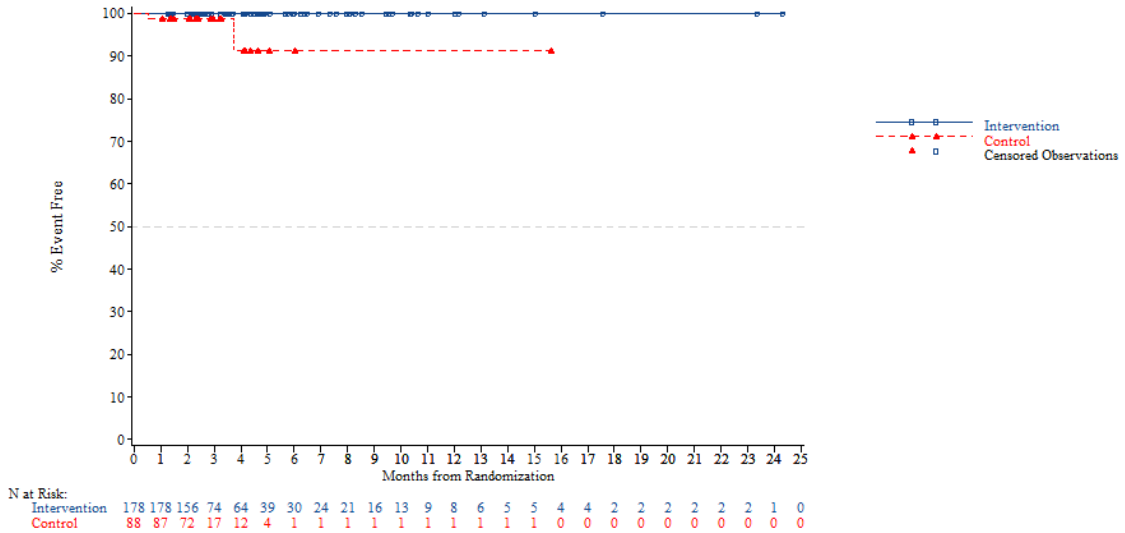
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

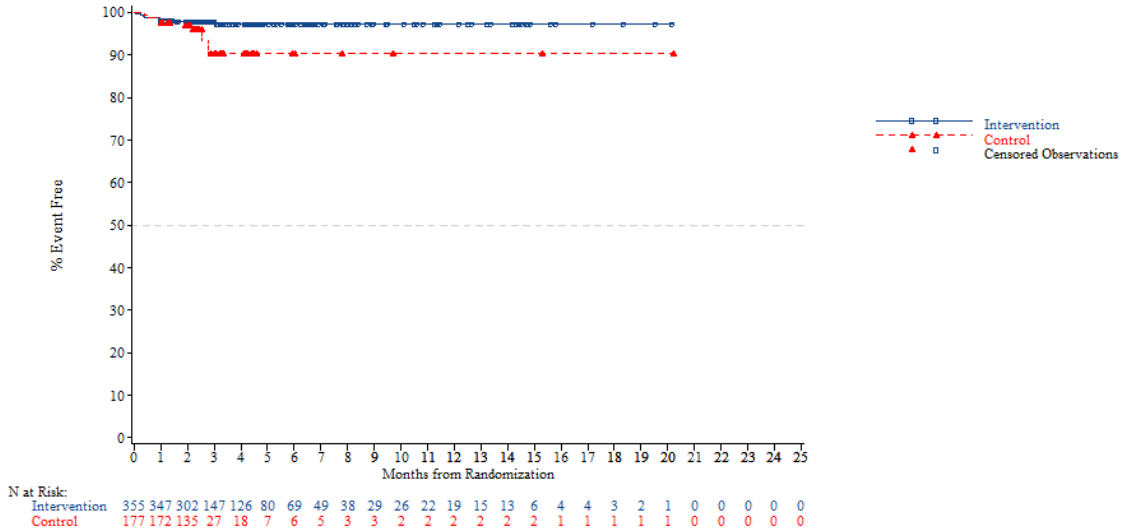


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

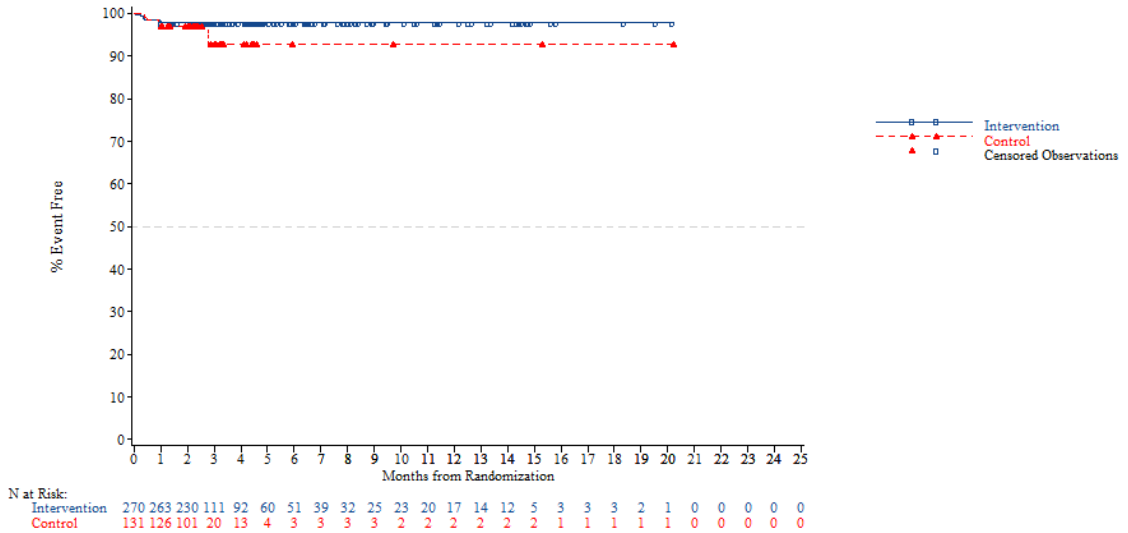
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

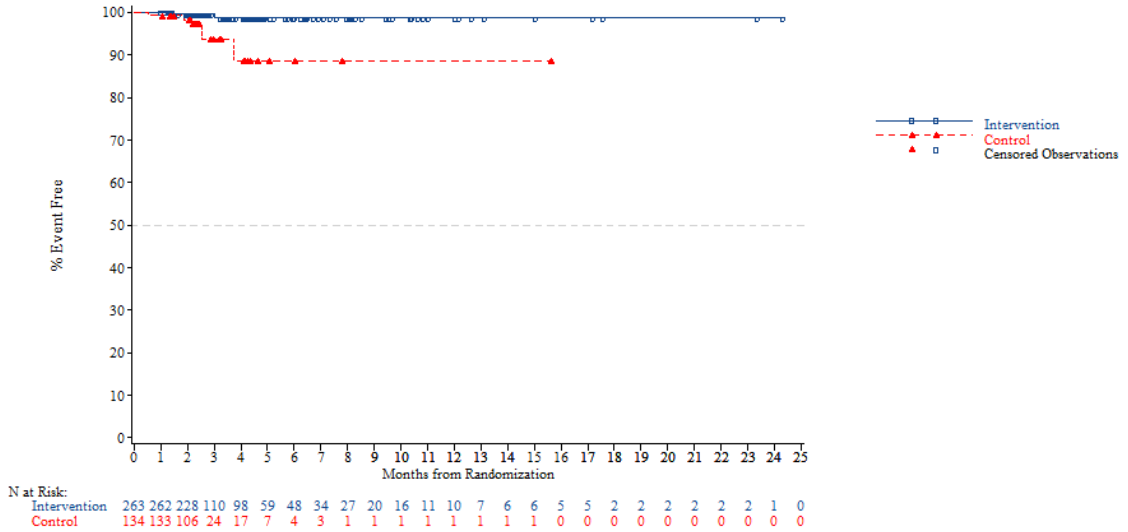


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

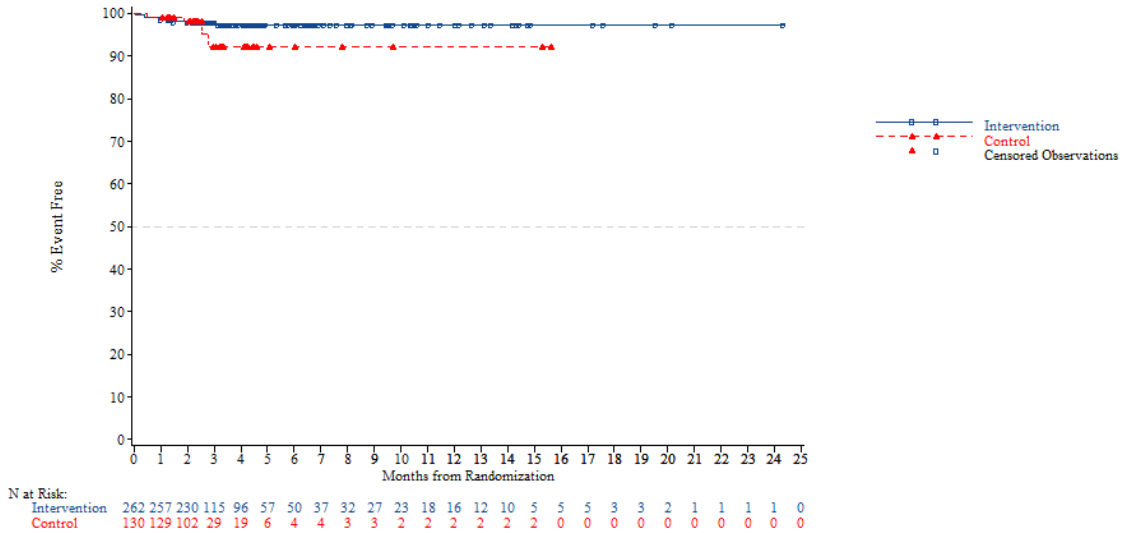
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

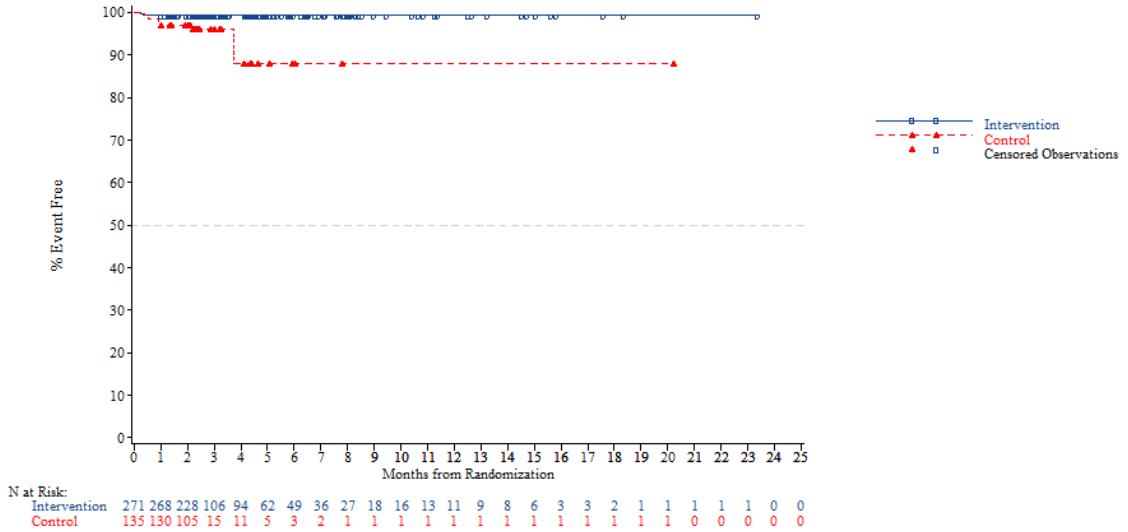


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

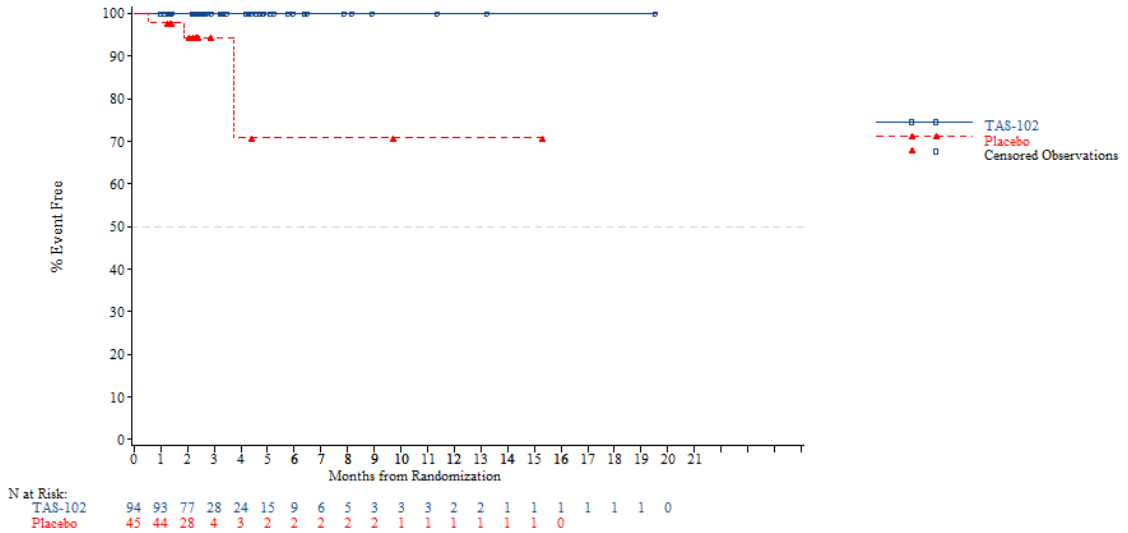
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

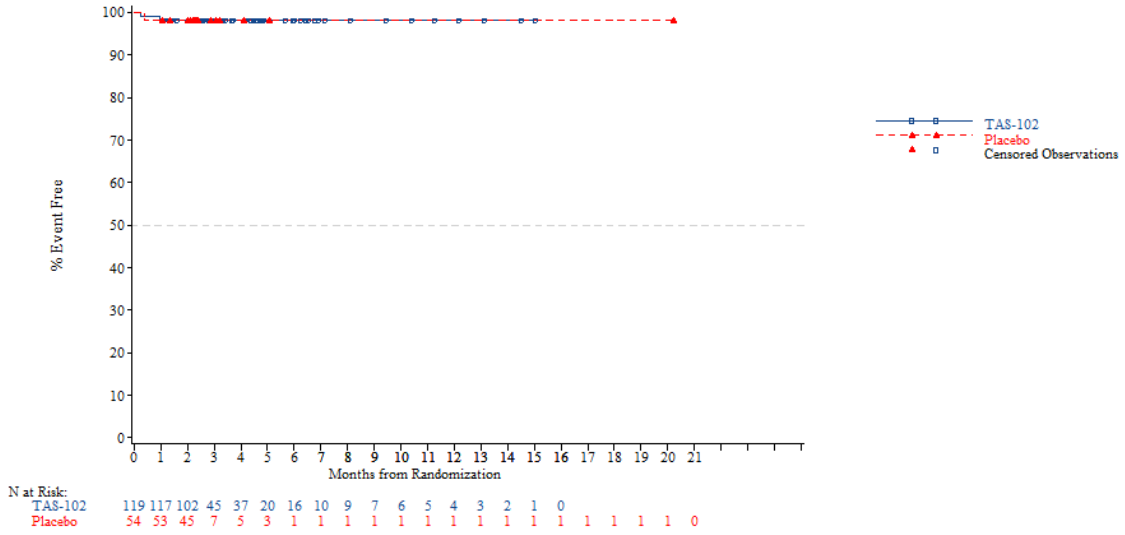


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

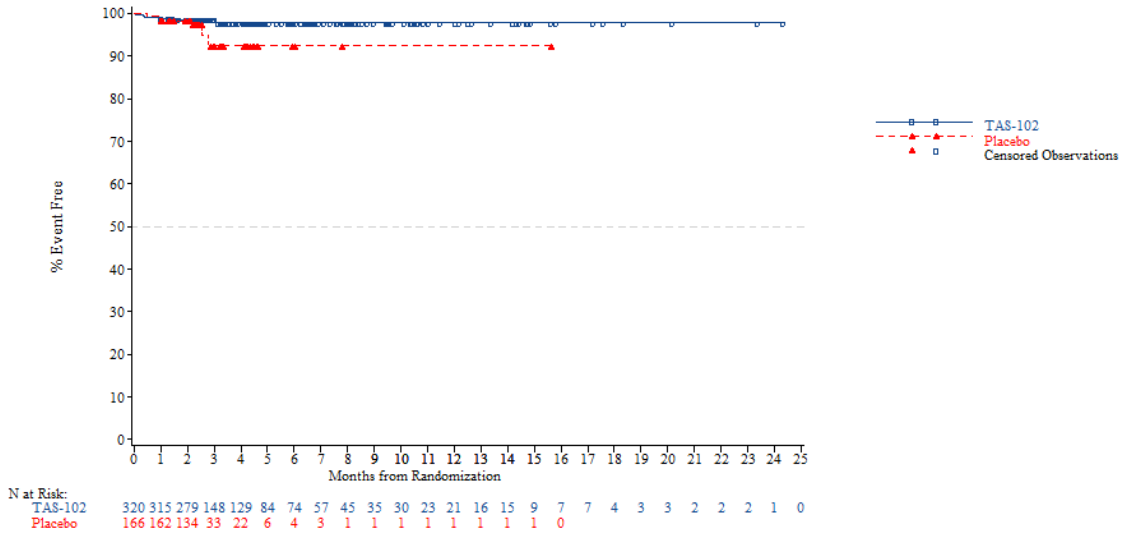
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

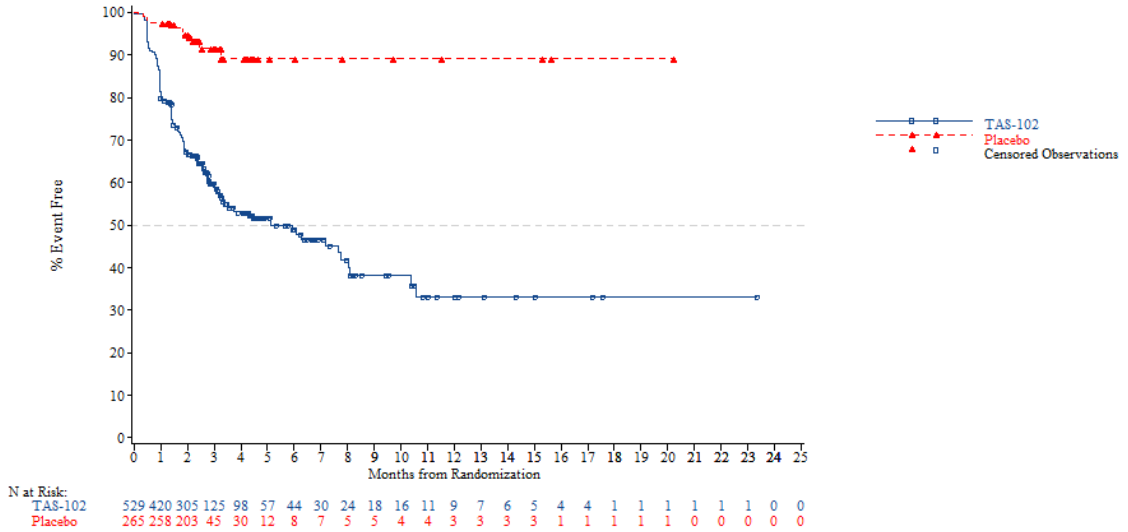


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

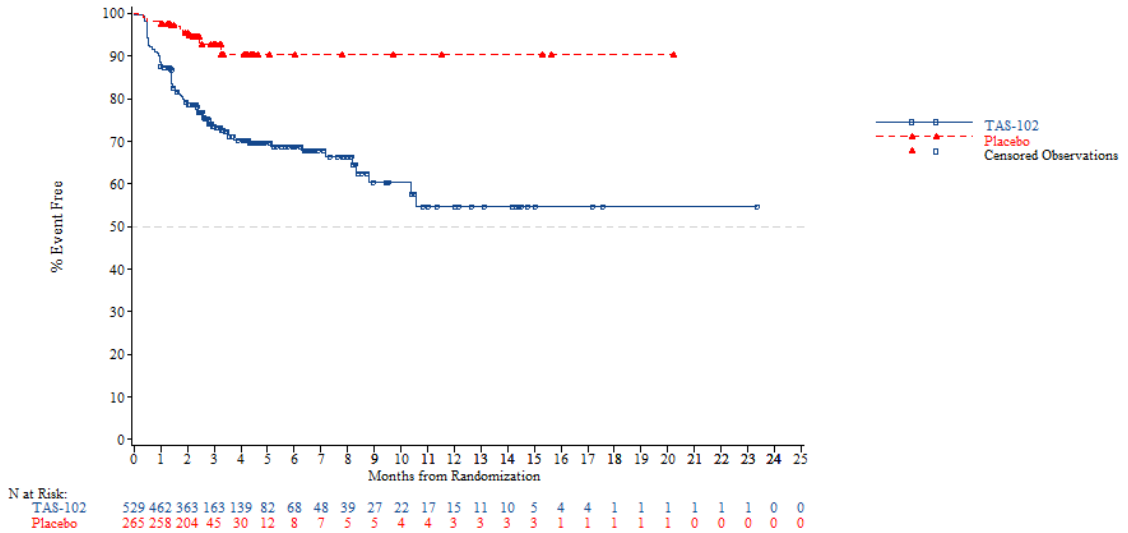
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

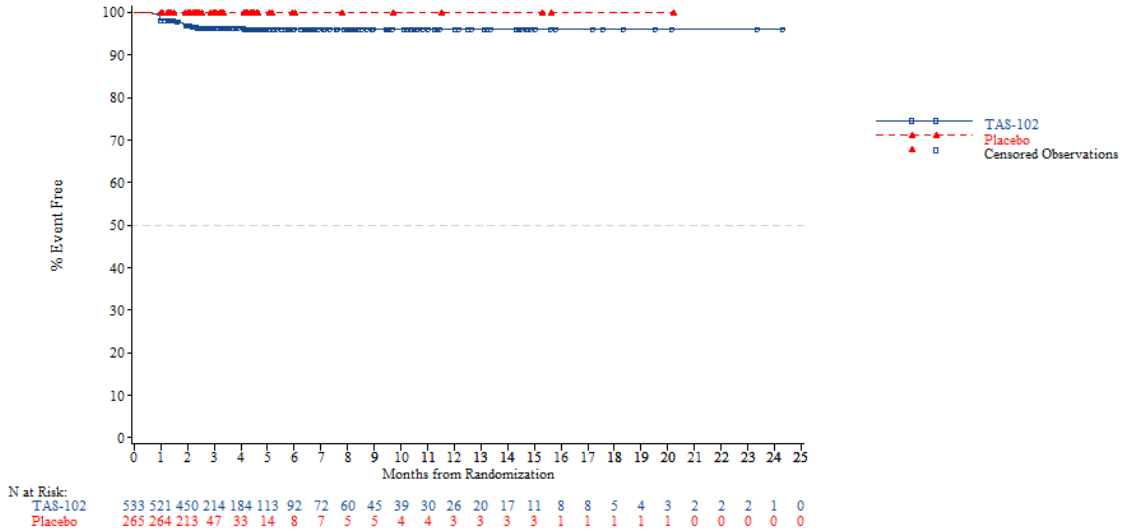


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

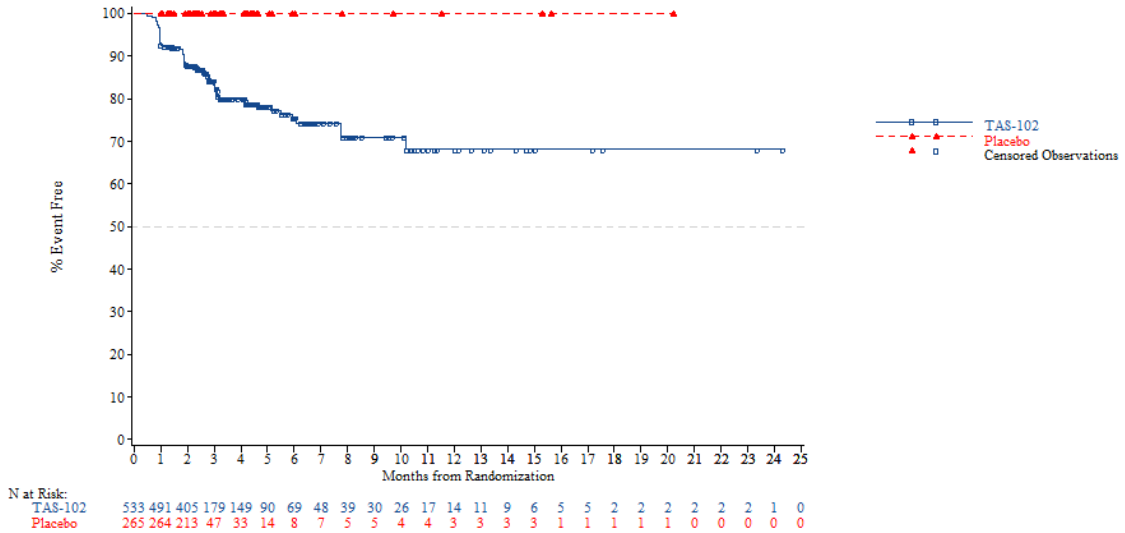
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

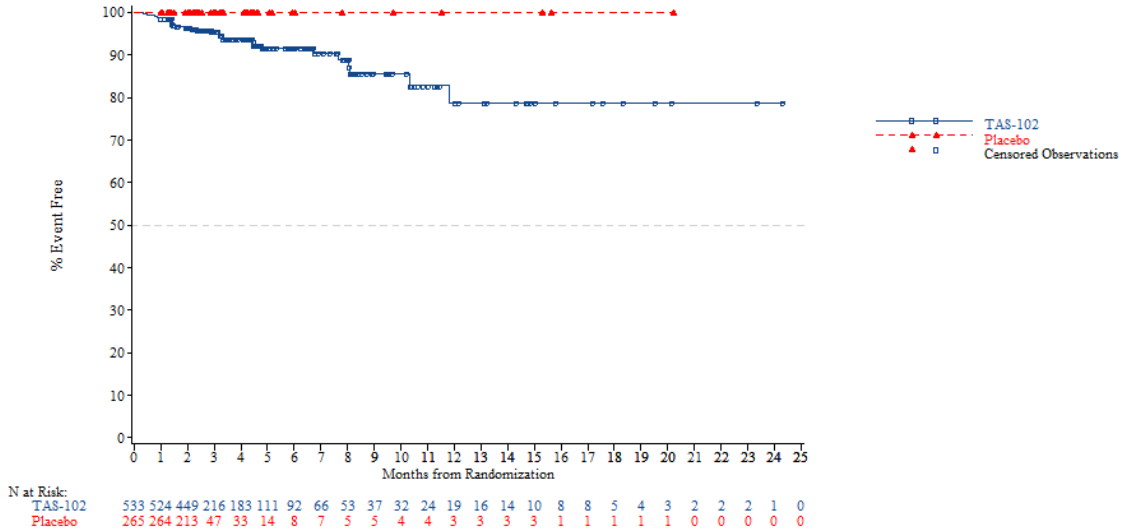


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

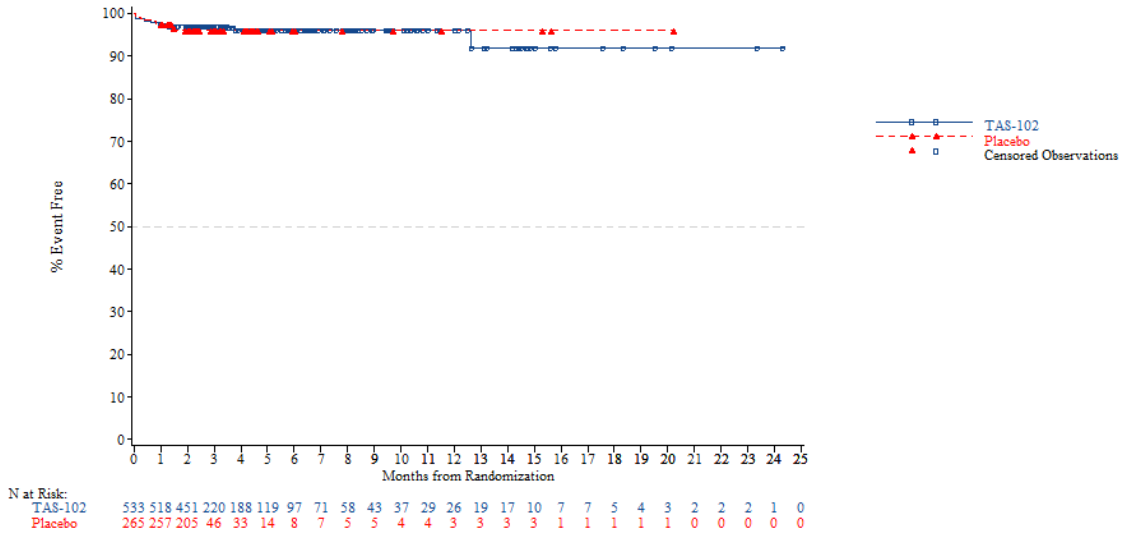
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

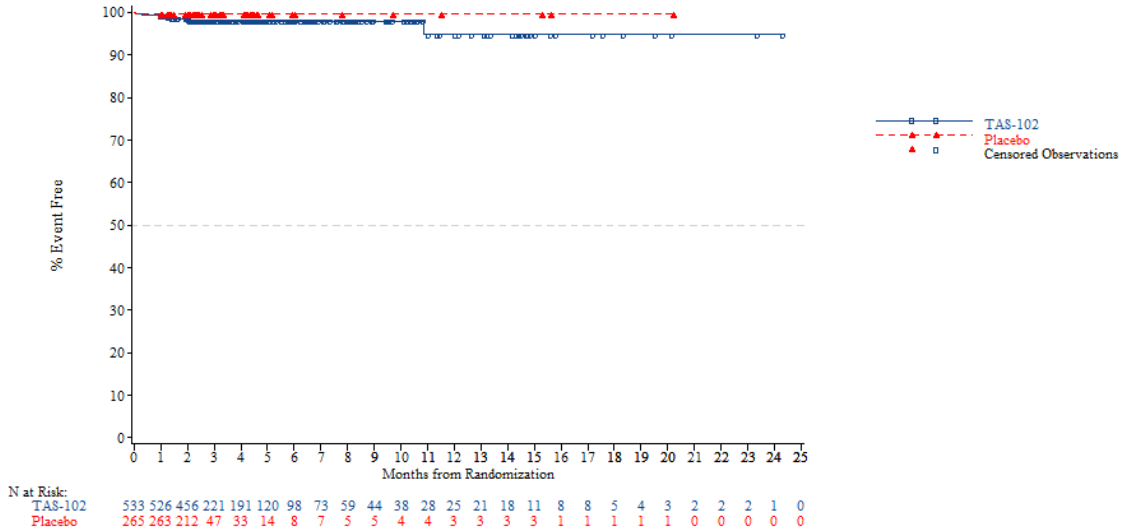


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Cardiac disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

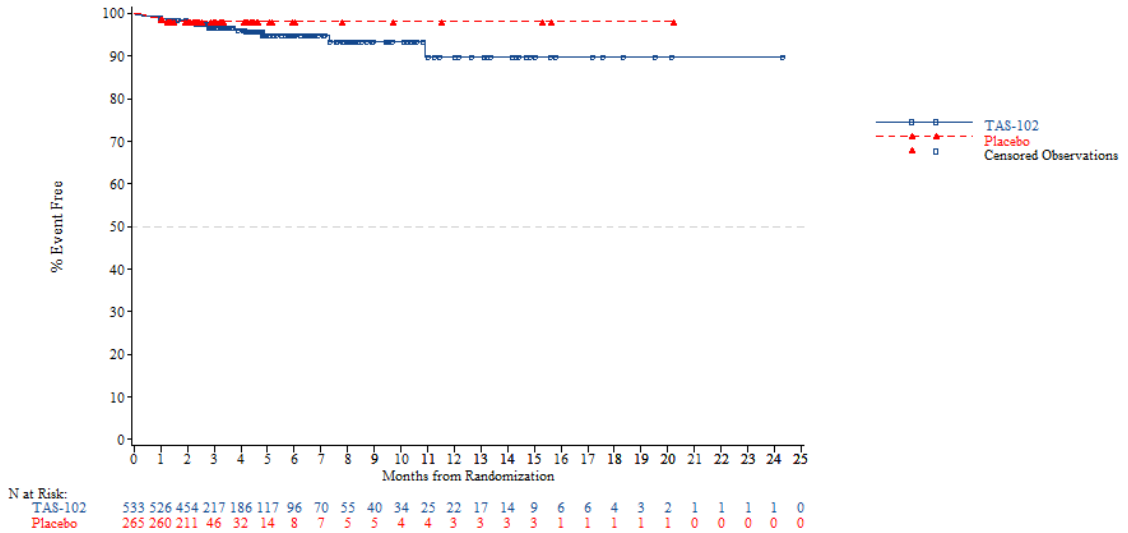
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Ear and labyrinth disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

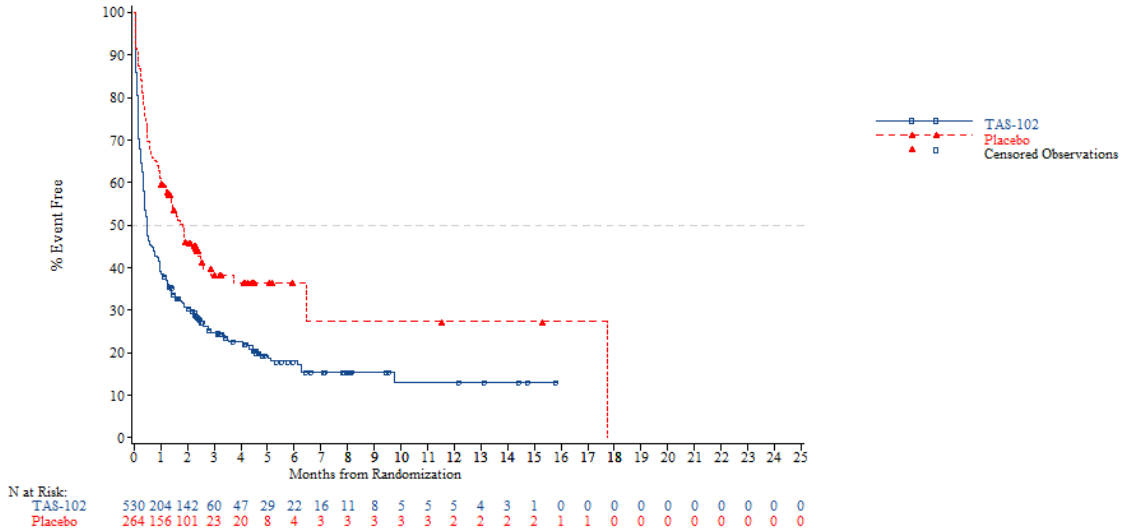


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Eye disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

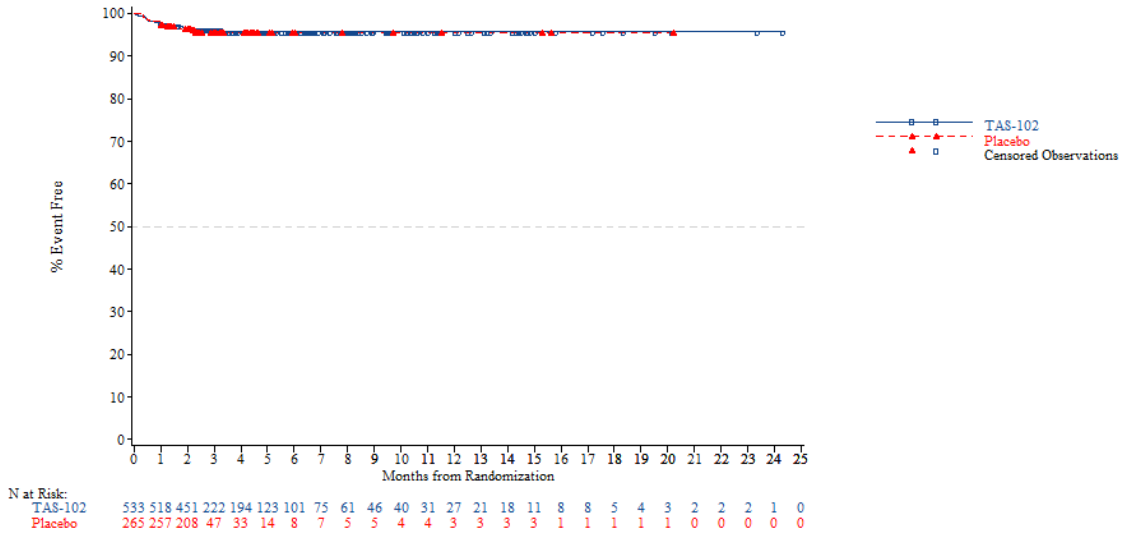
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

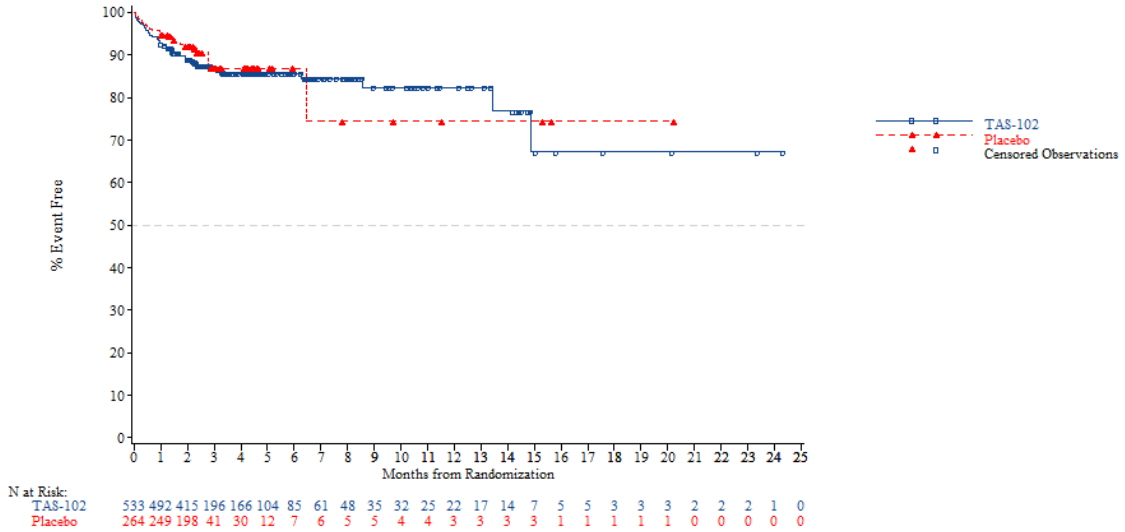


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

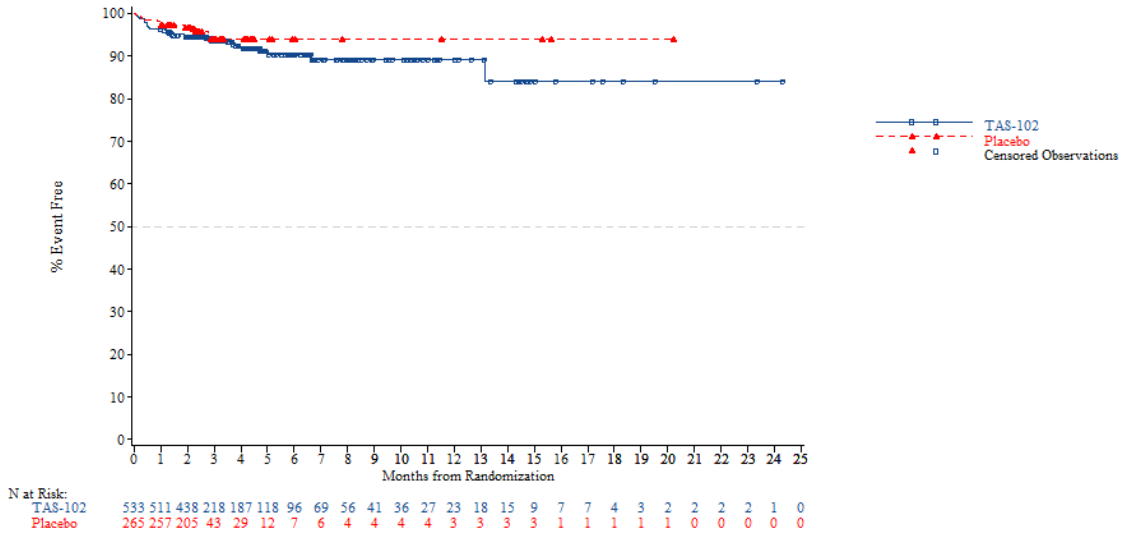
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

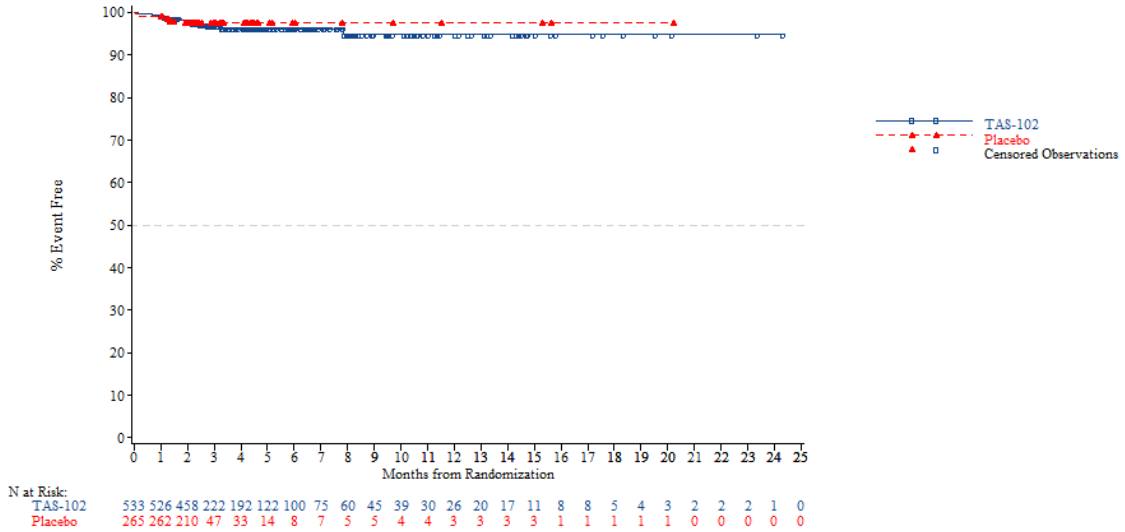


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain upper
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

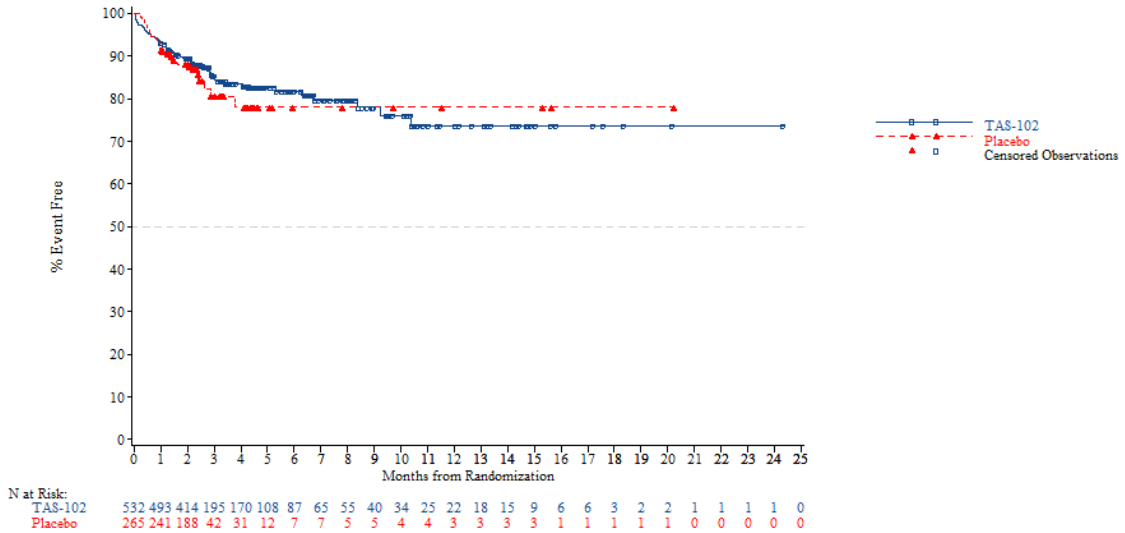
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ascites
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

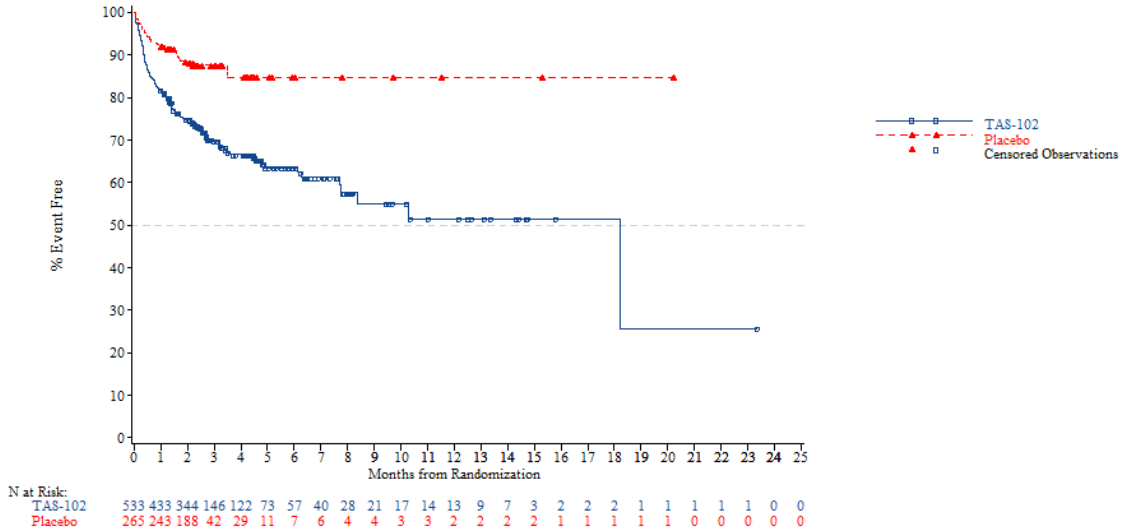


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

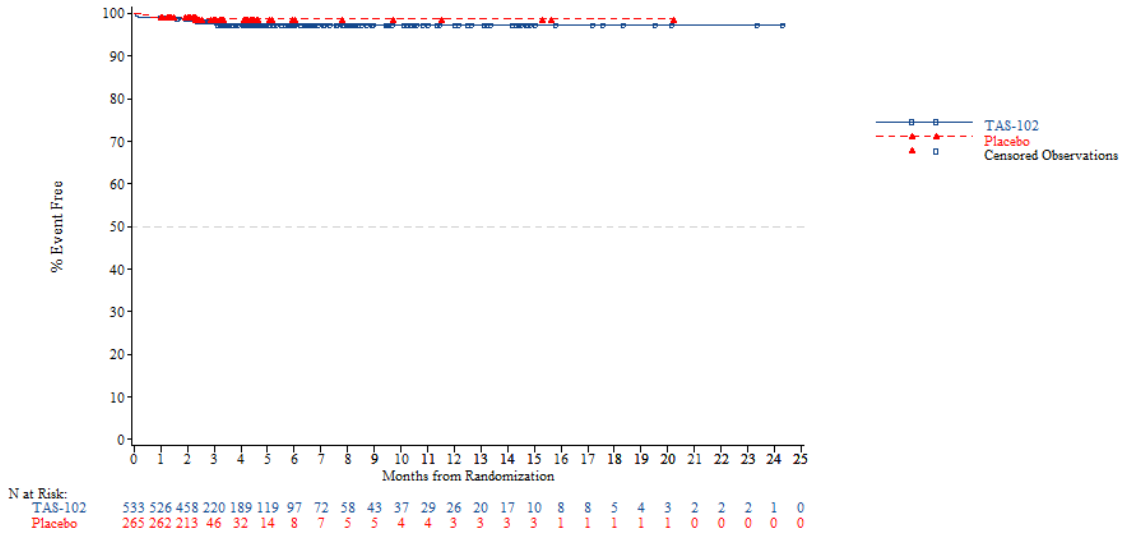
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

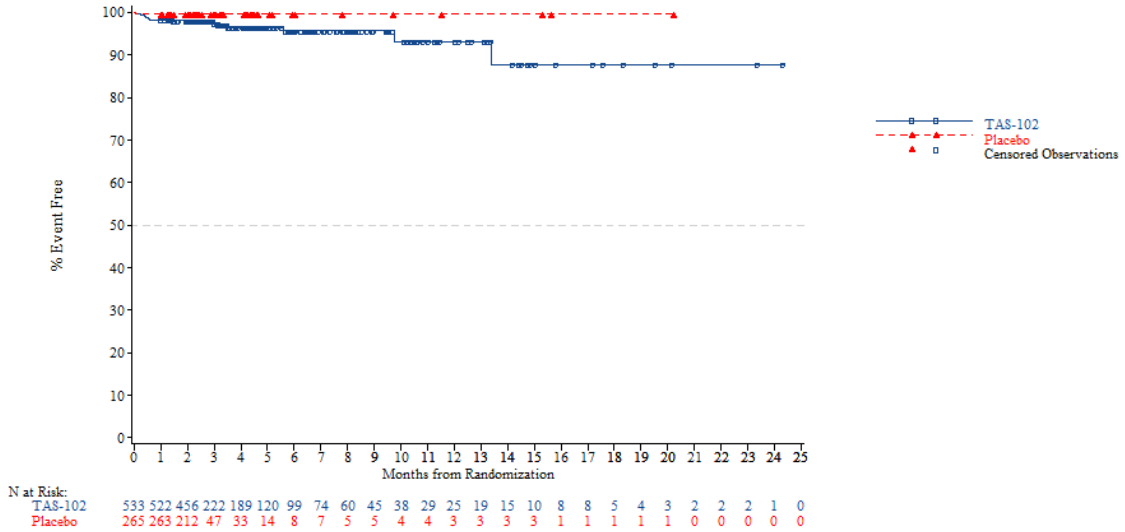


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dry mouth
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

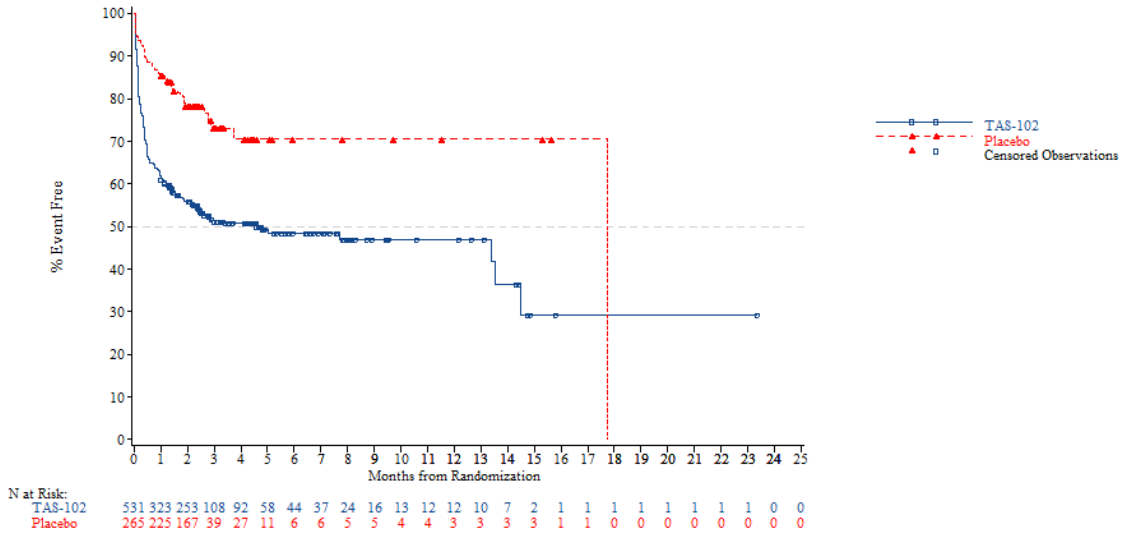
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dyspepsia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

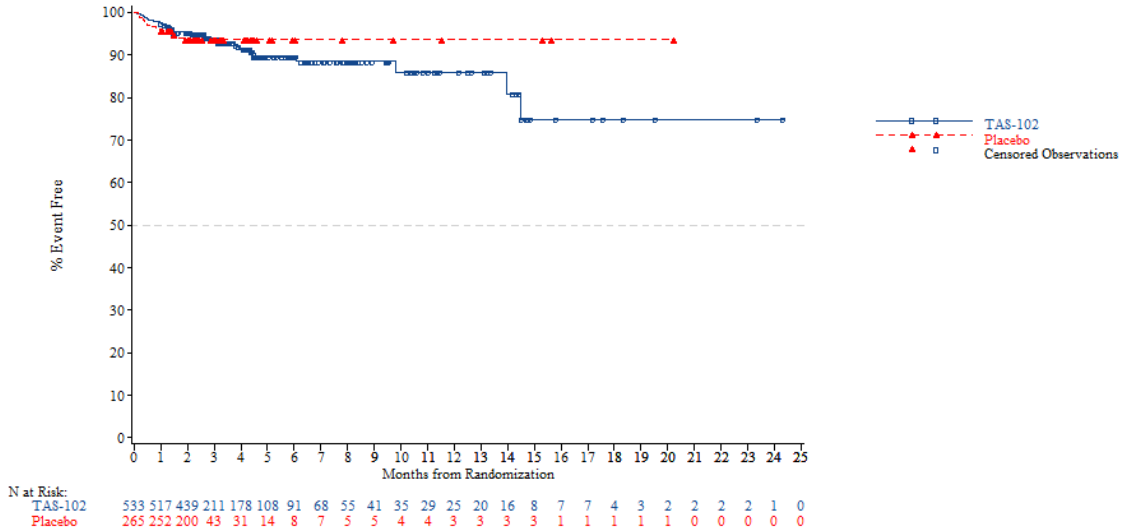


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

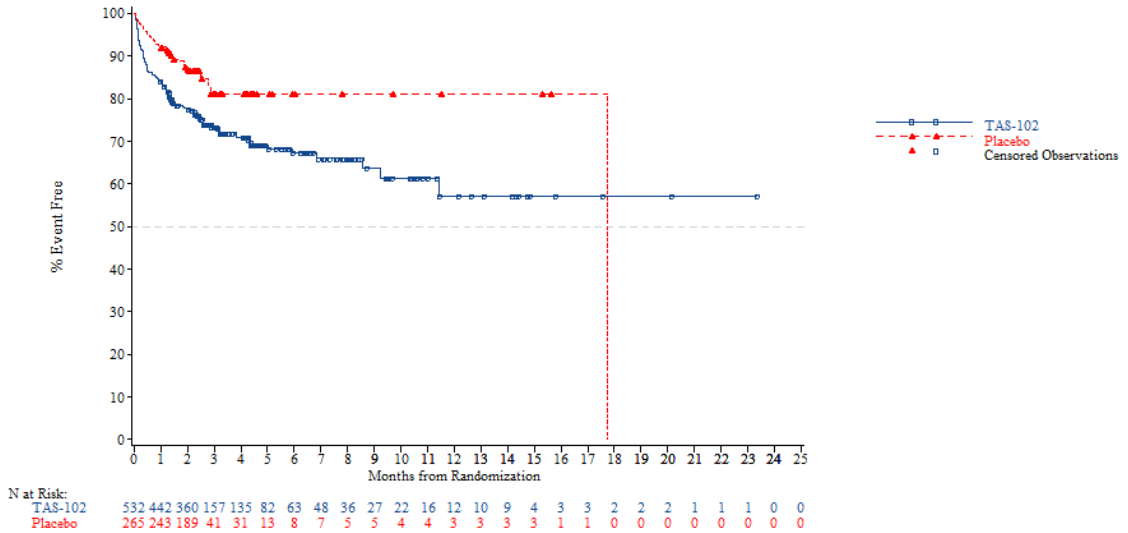
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Stomatitis
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

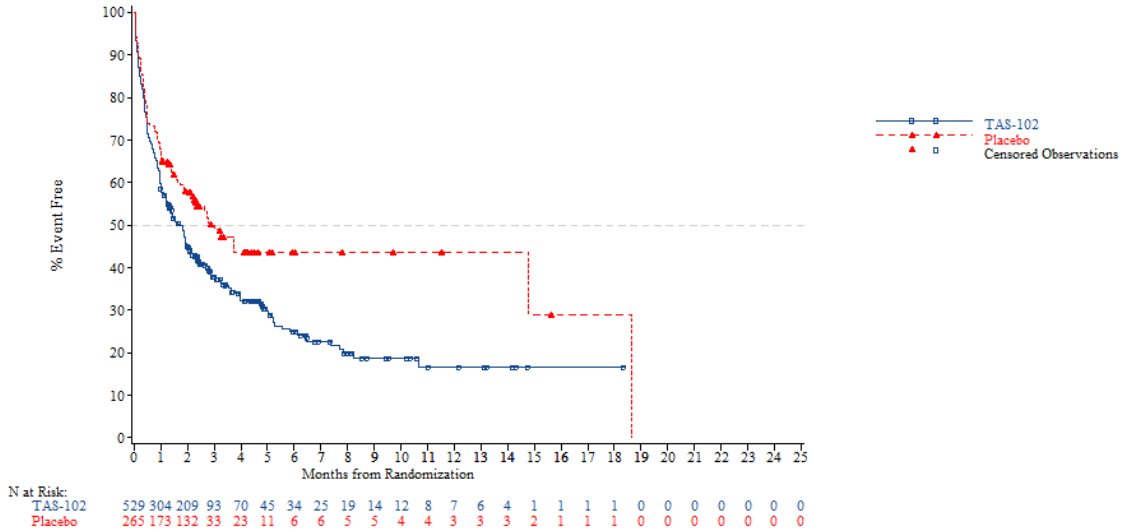


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

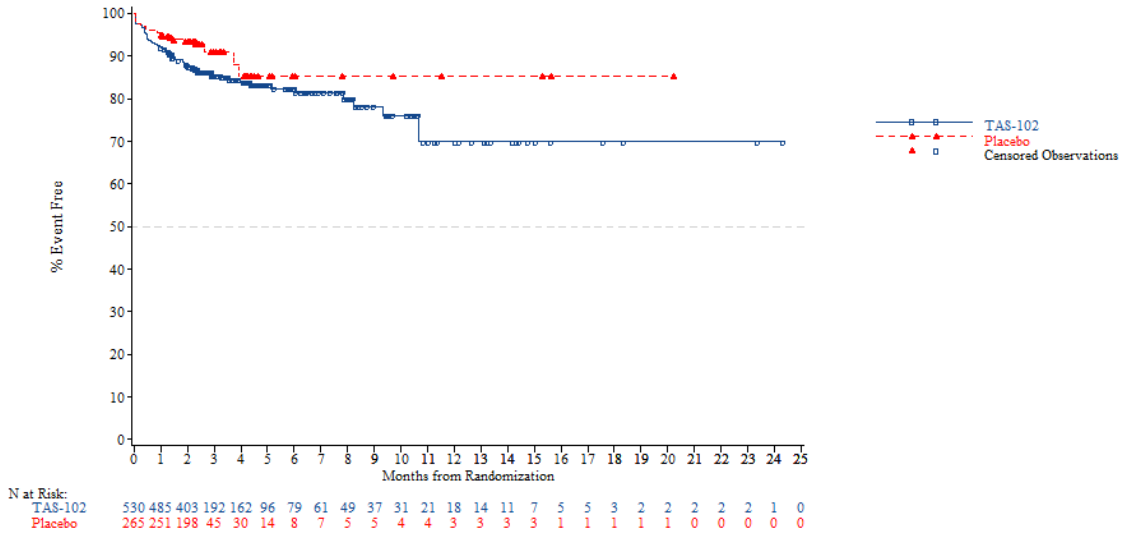
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

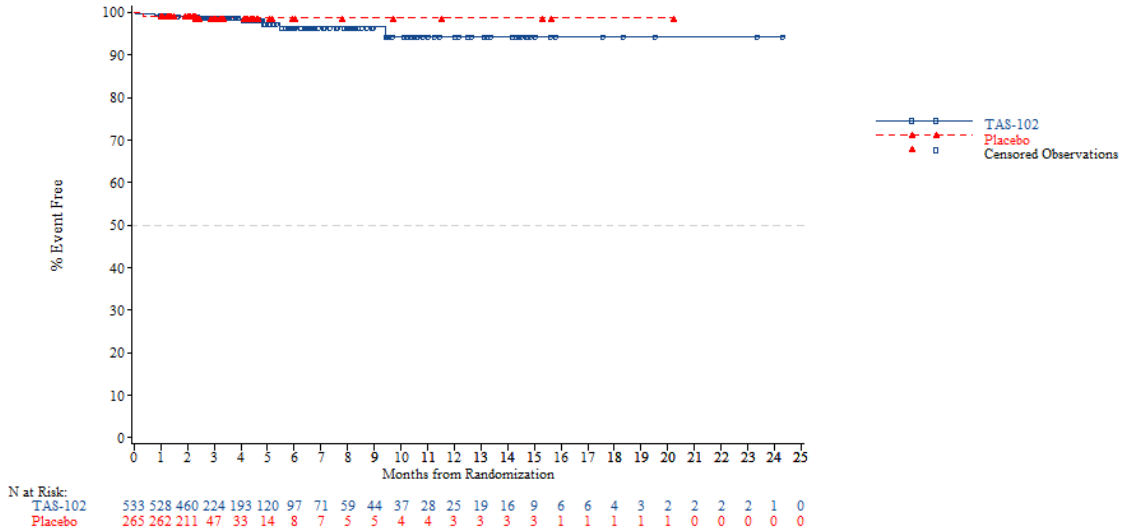


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

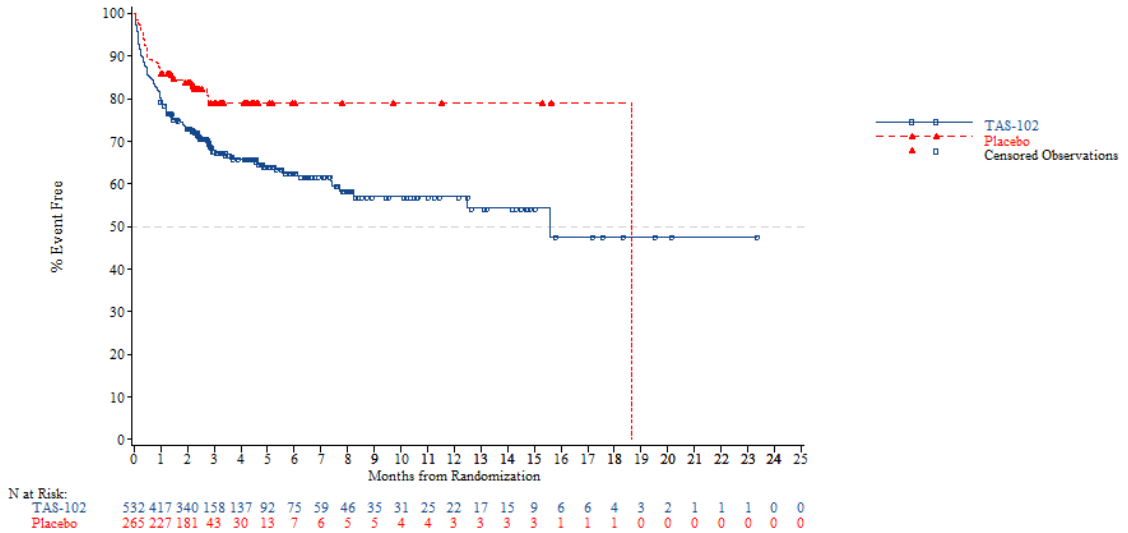
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Chest pain
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

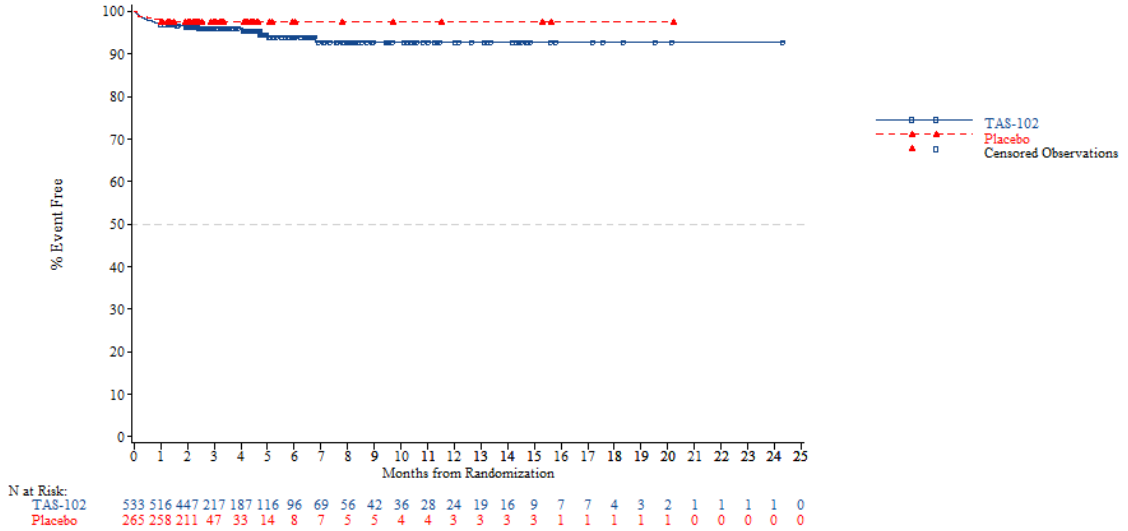


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

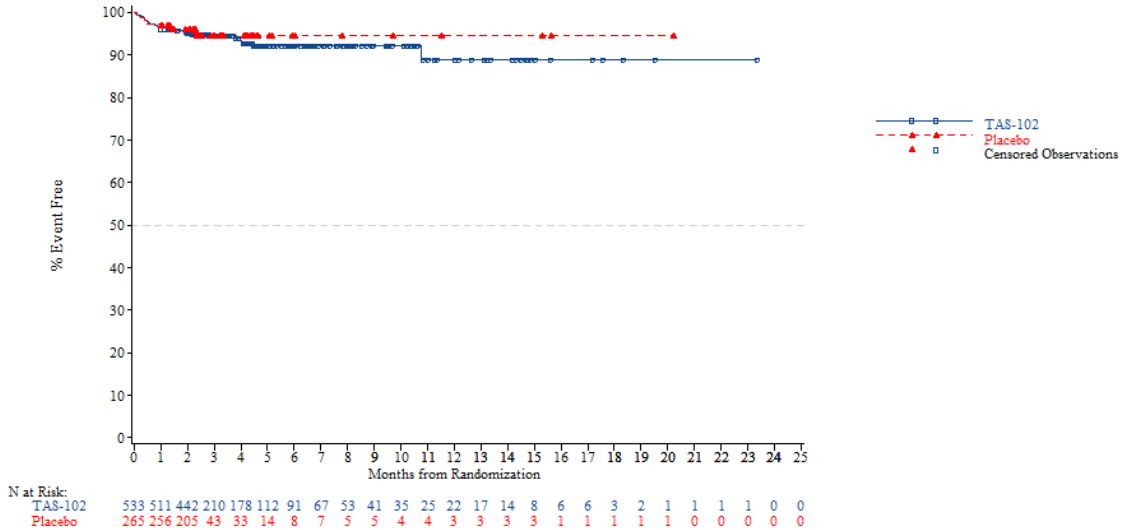
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Malaise
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

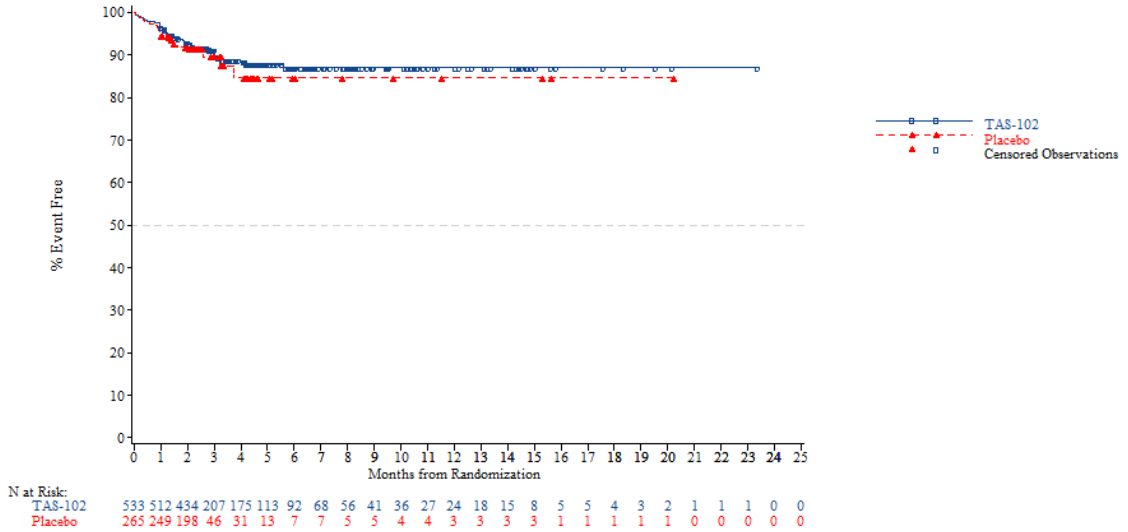


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Mucosal inflammation
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

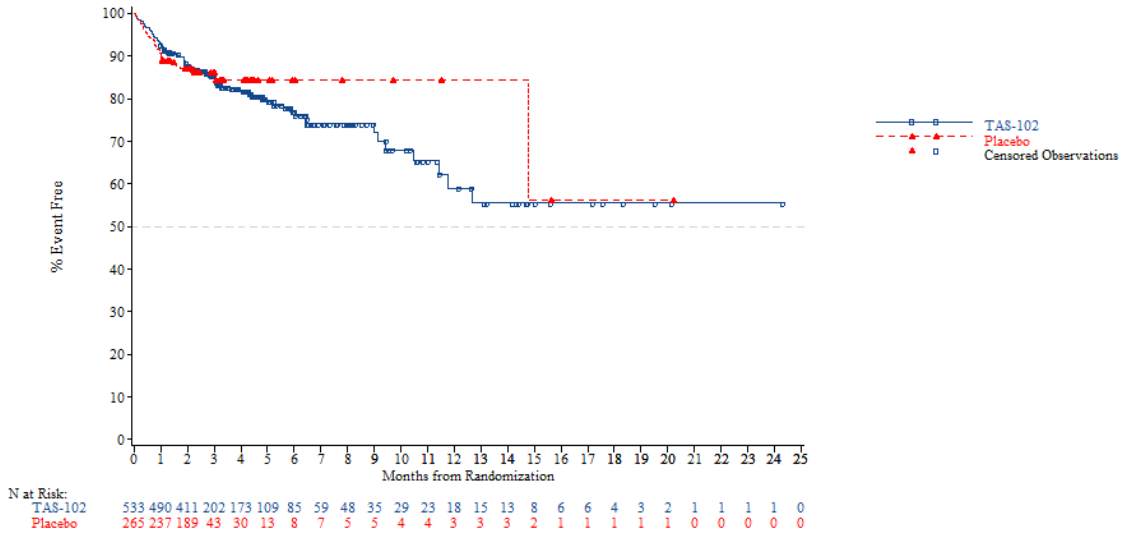
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

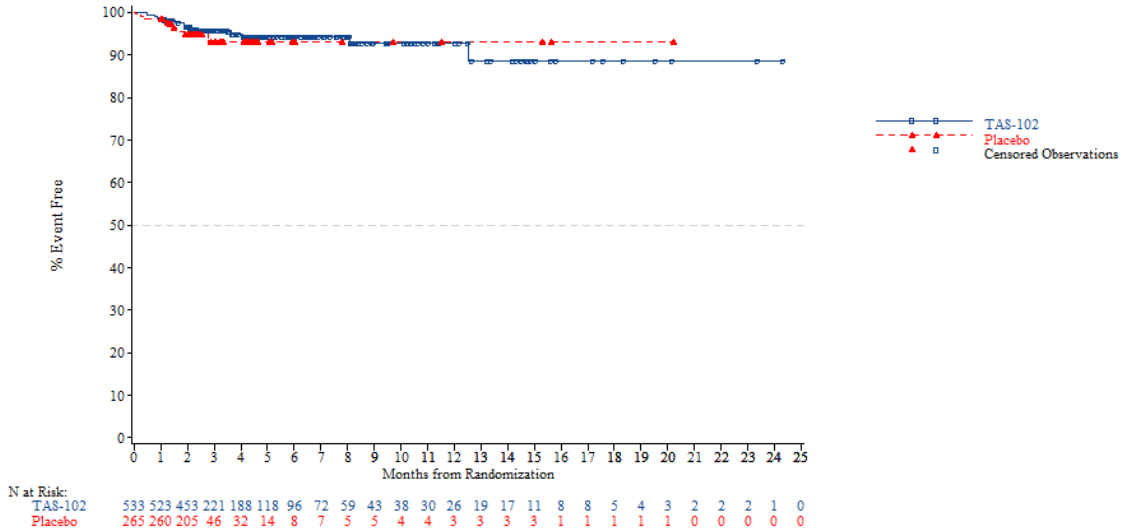


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

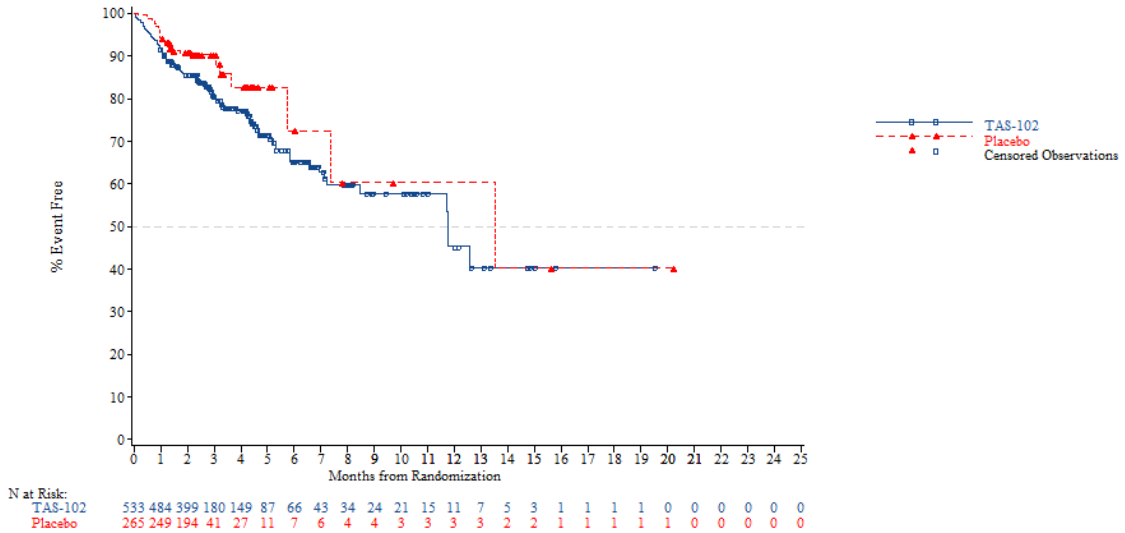
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

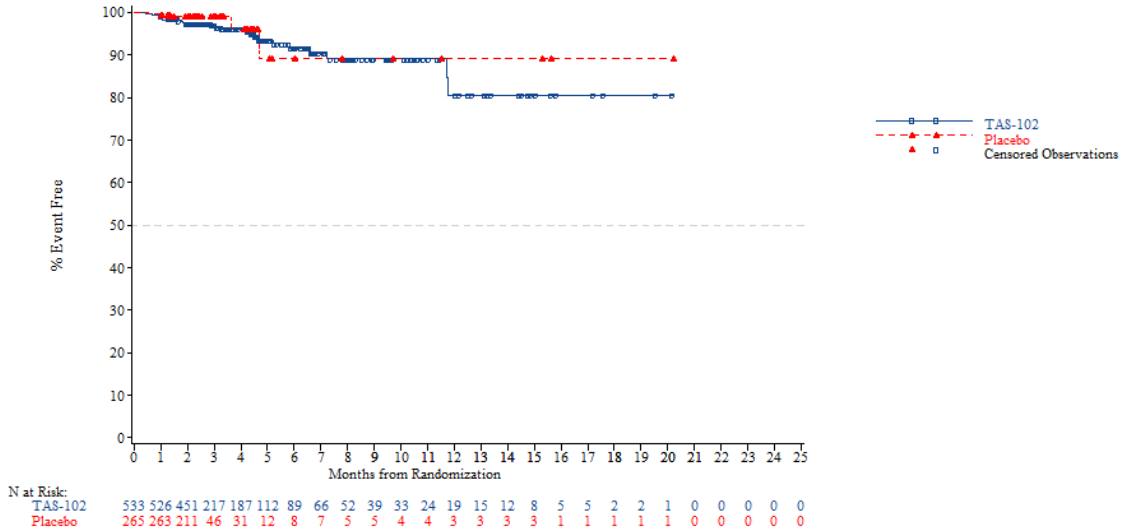


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

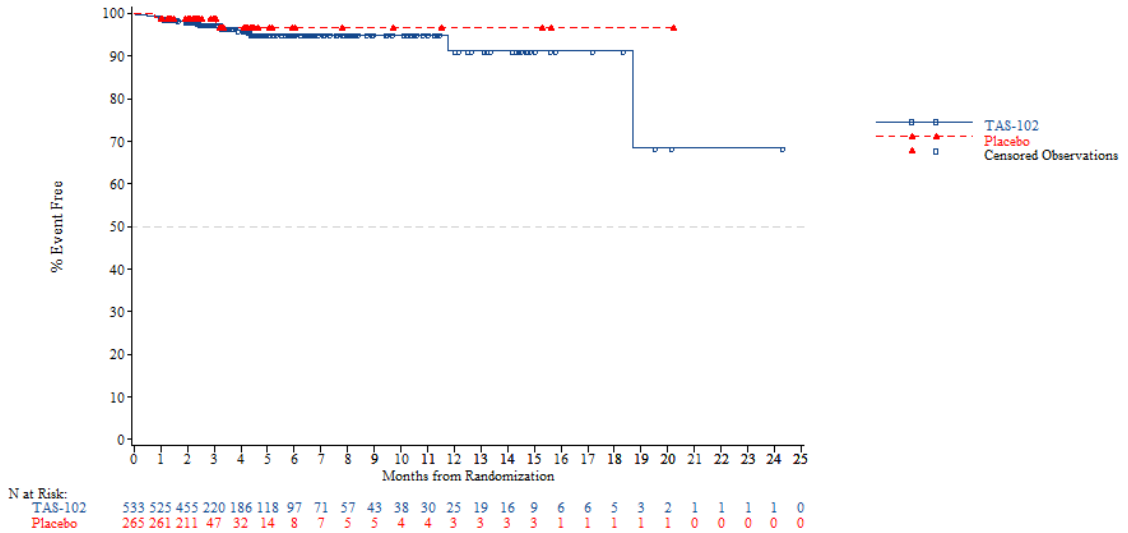
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Nasopharyngitis
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

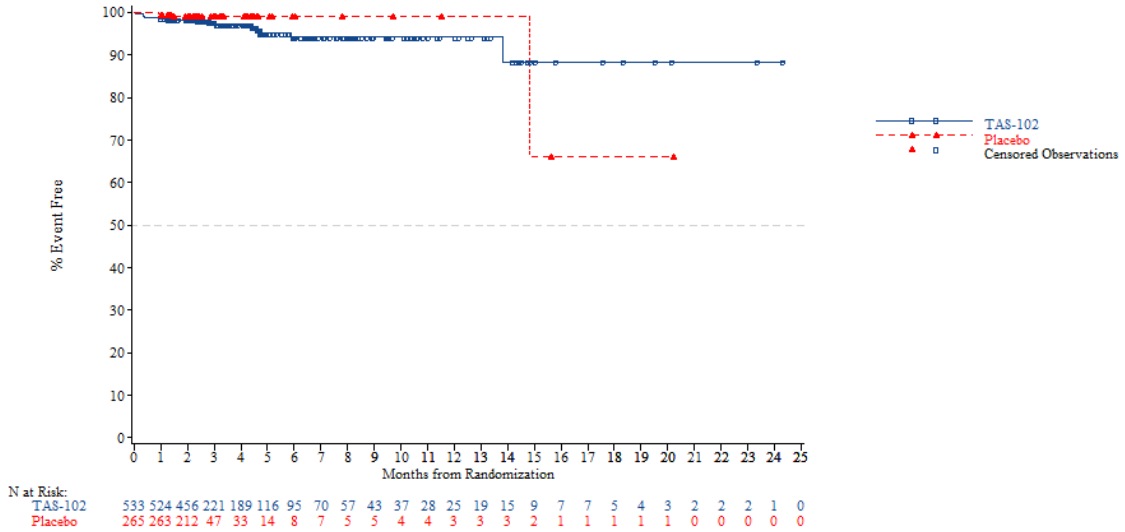


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Upper respiratory tract infection
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

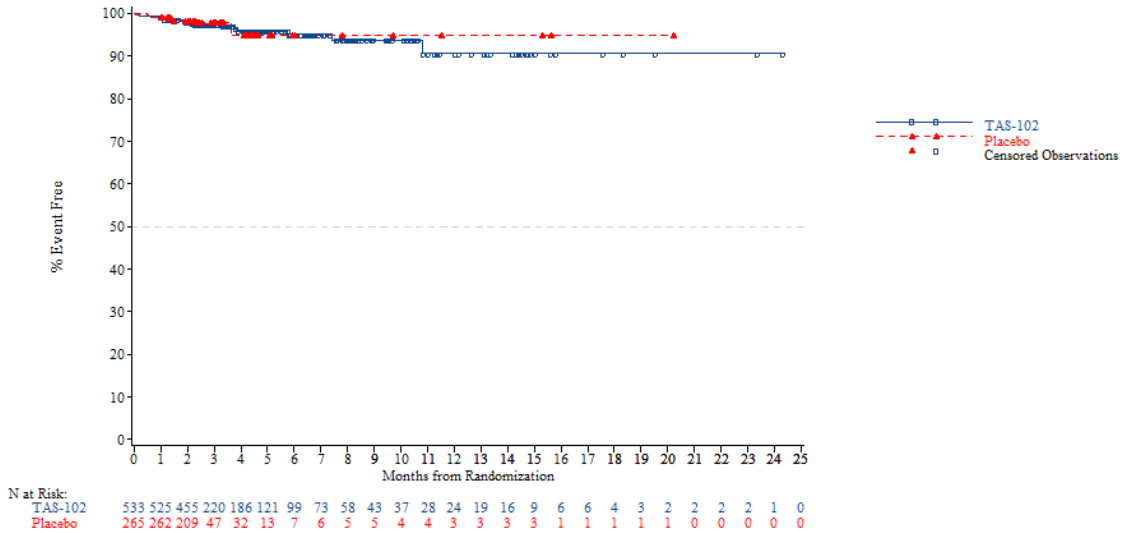
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Urinary tract infection
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

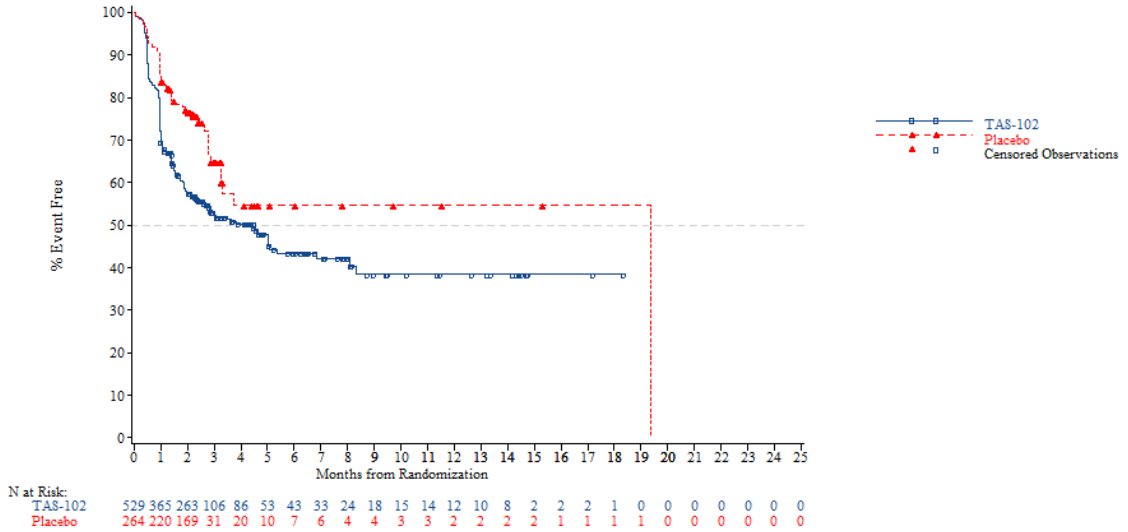


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

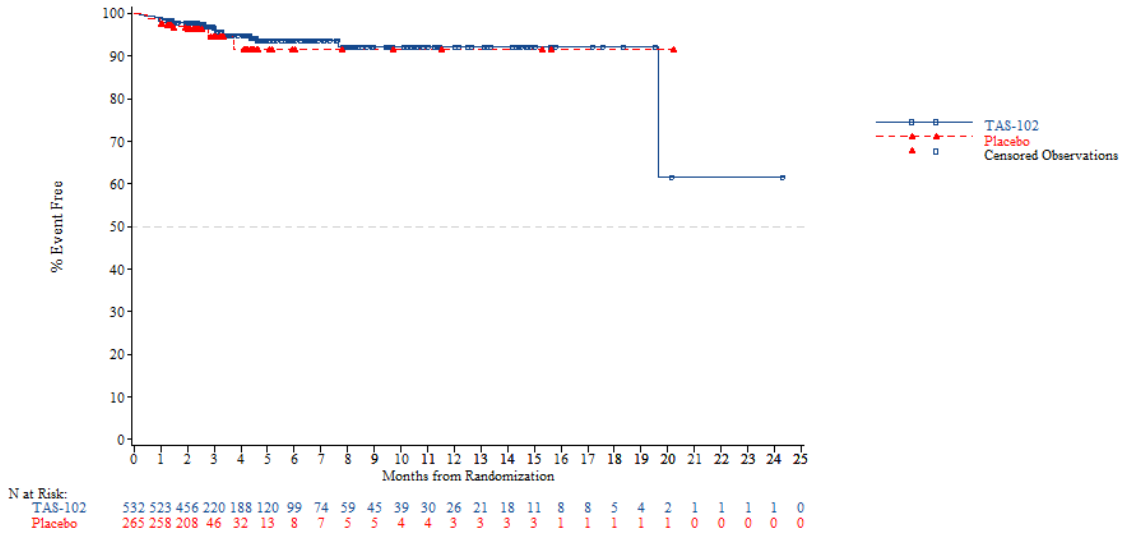
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

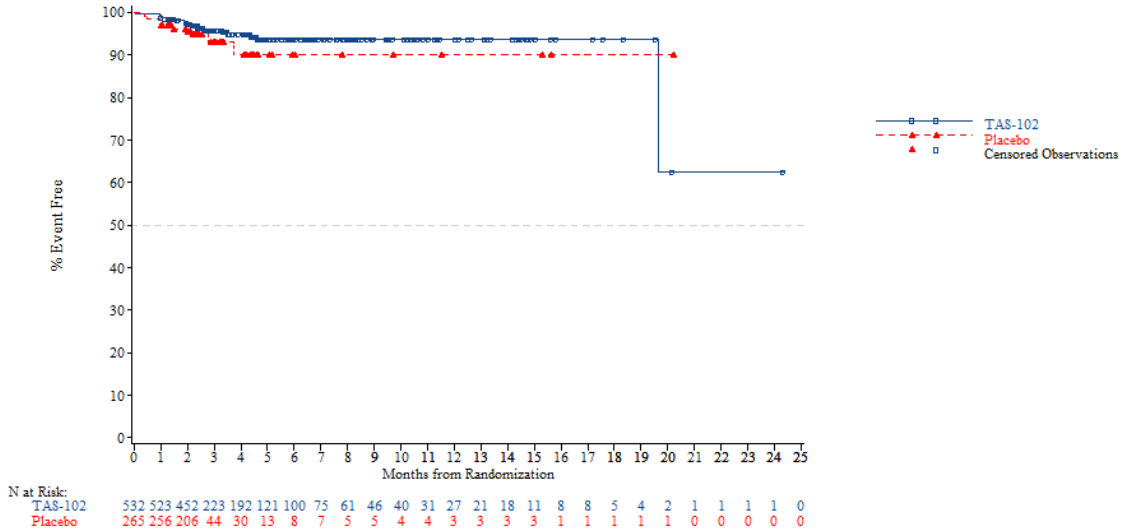


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Alanine aminotransferase increased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

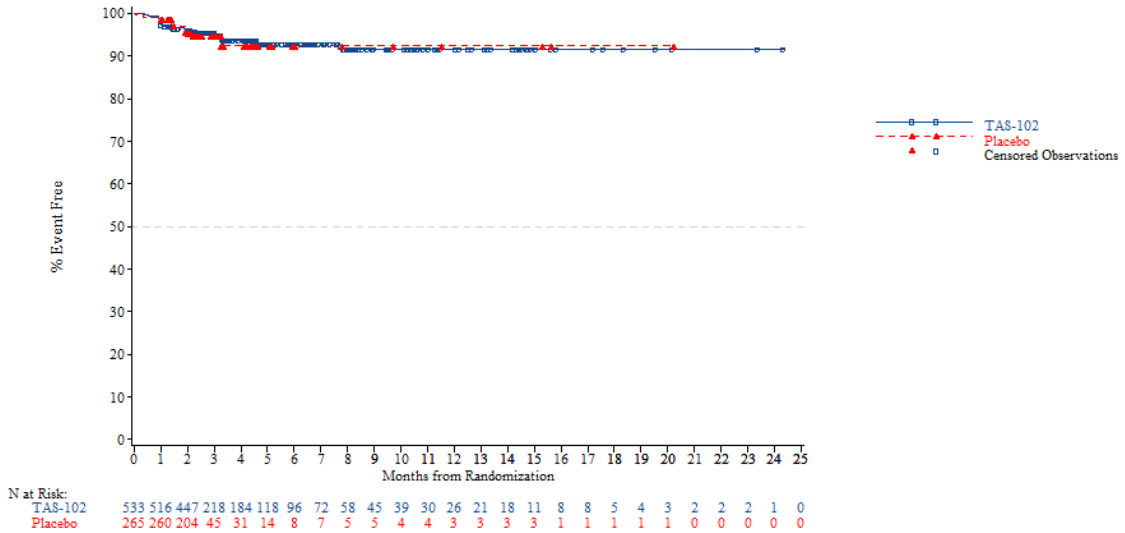
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

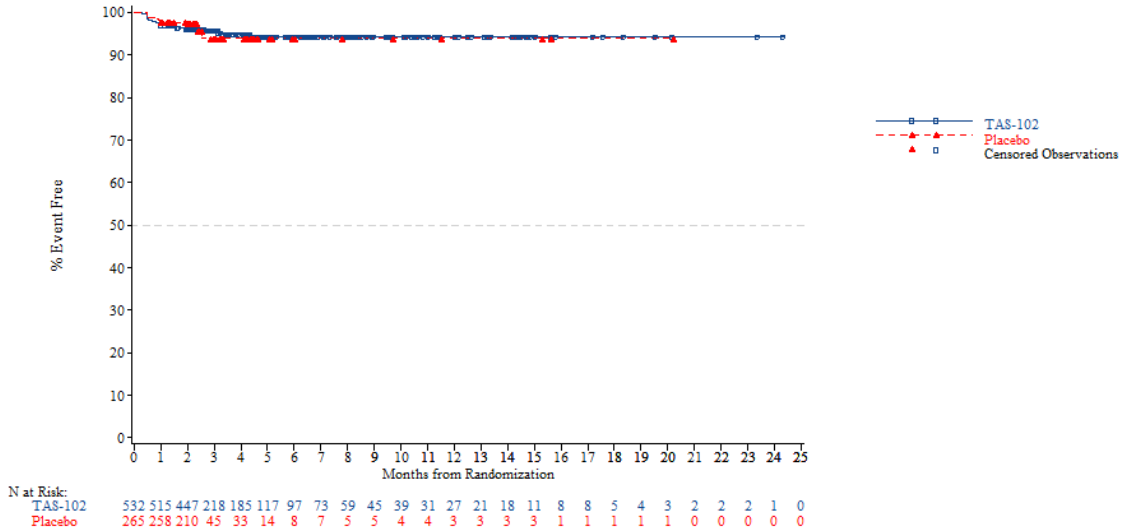


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

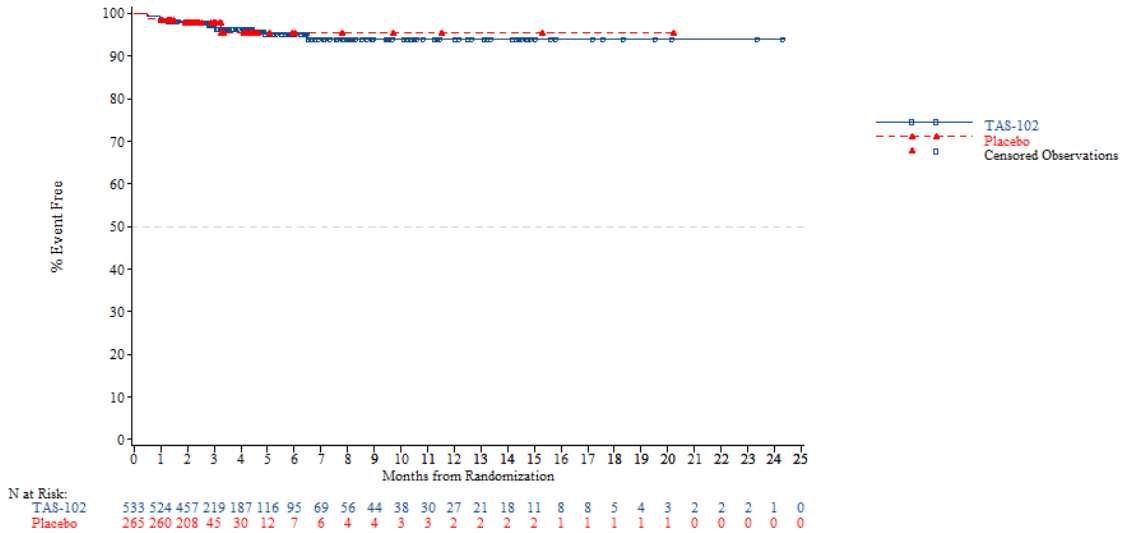
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

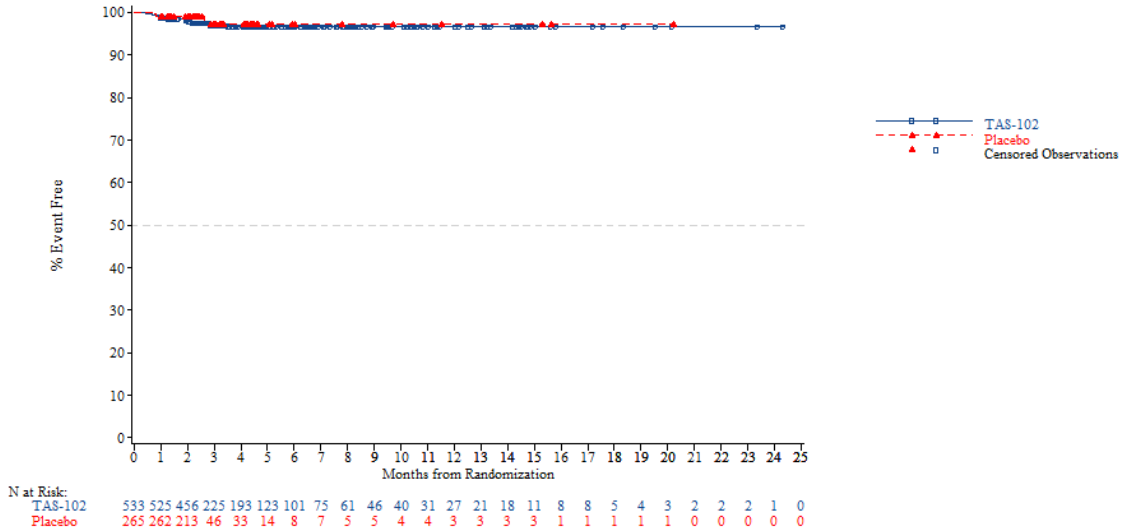


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood creatinine increased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

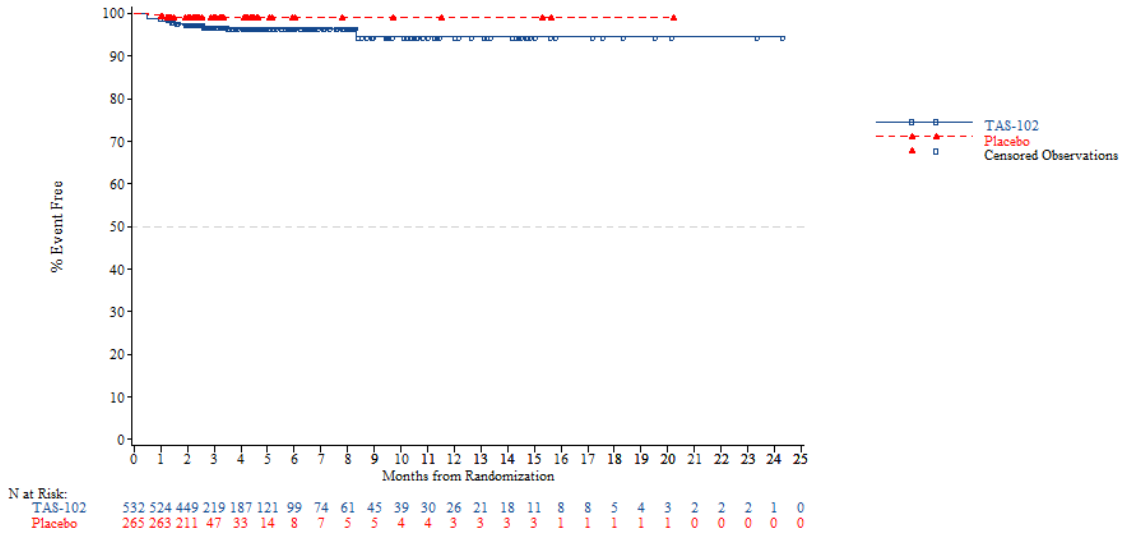
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - C-reactive protein increased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

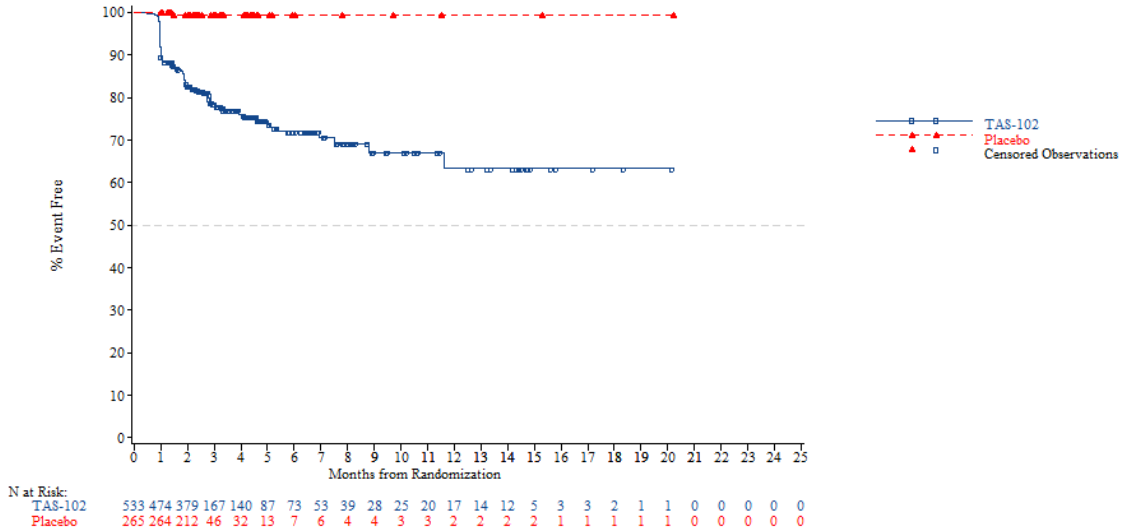


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

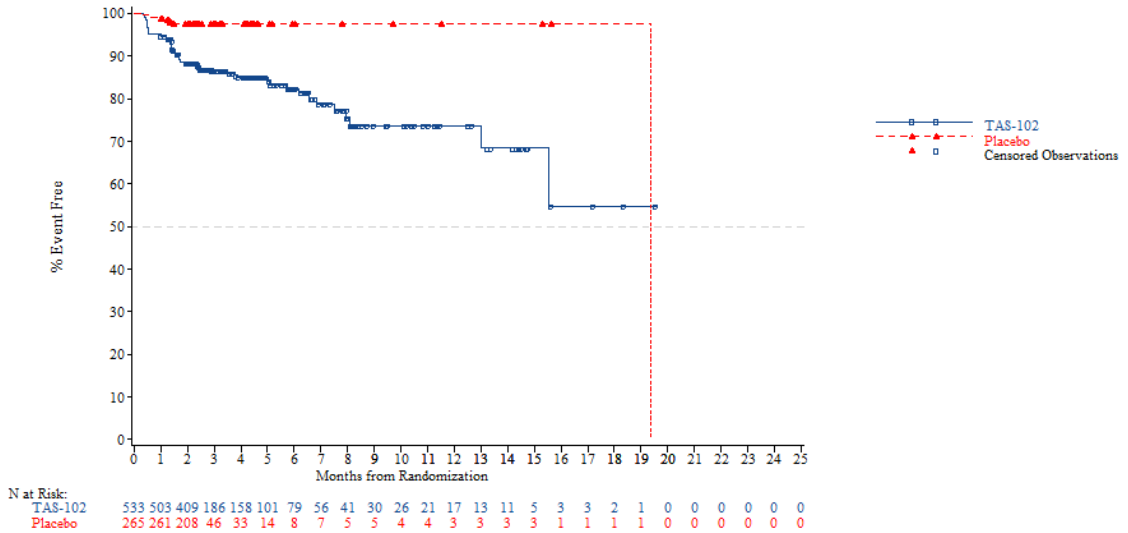
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

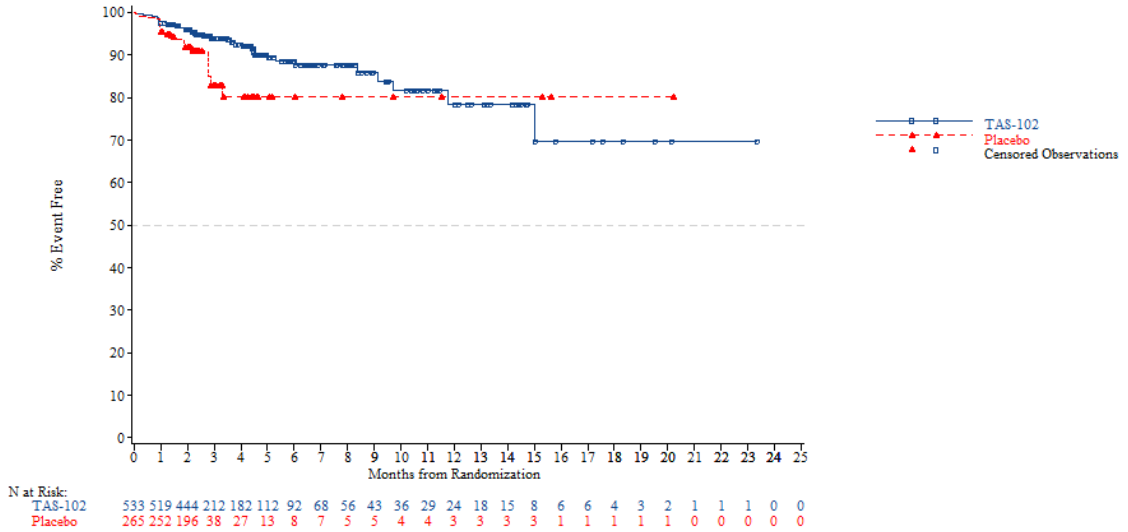


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

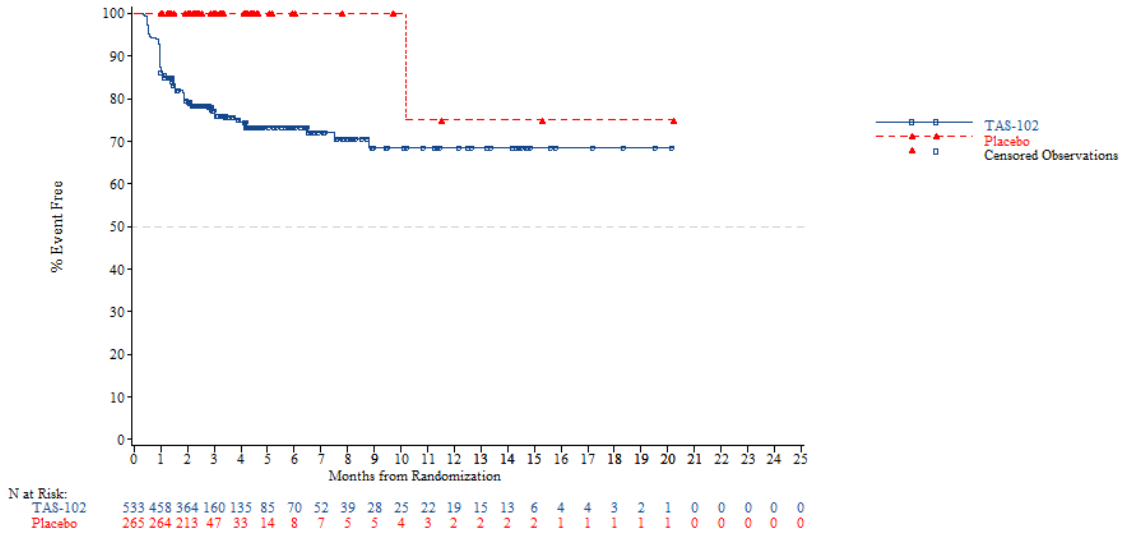
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

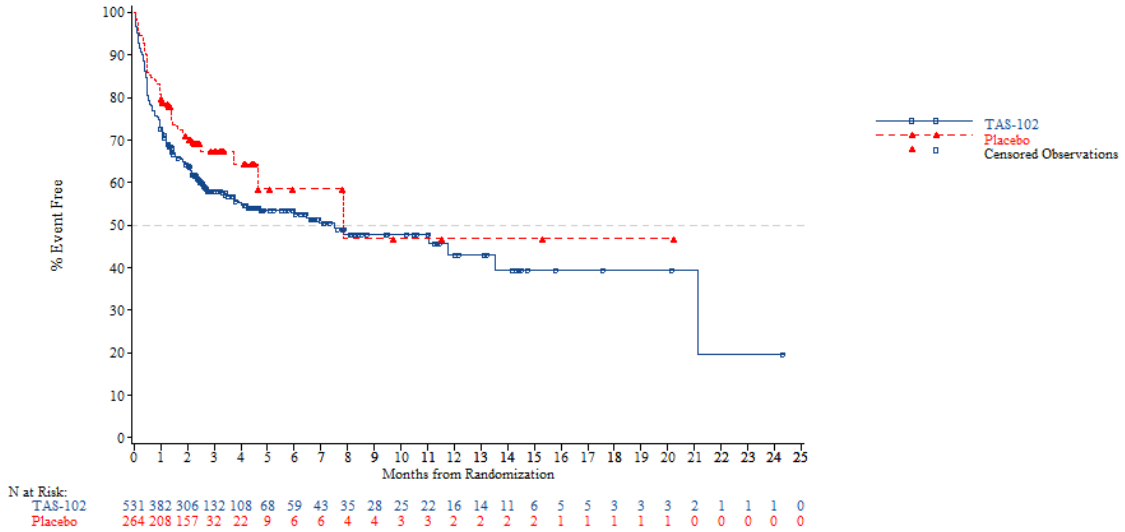


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

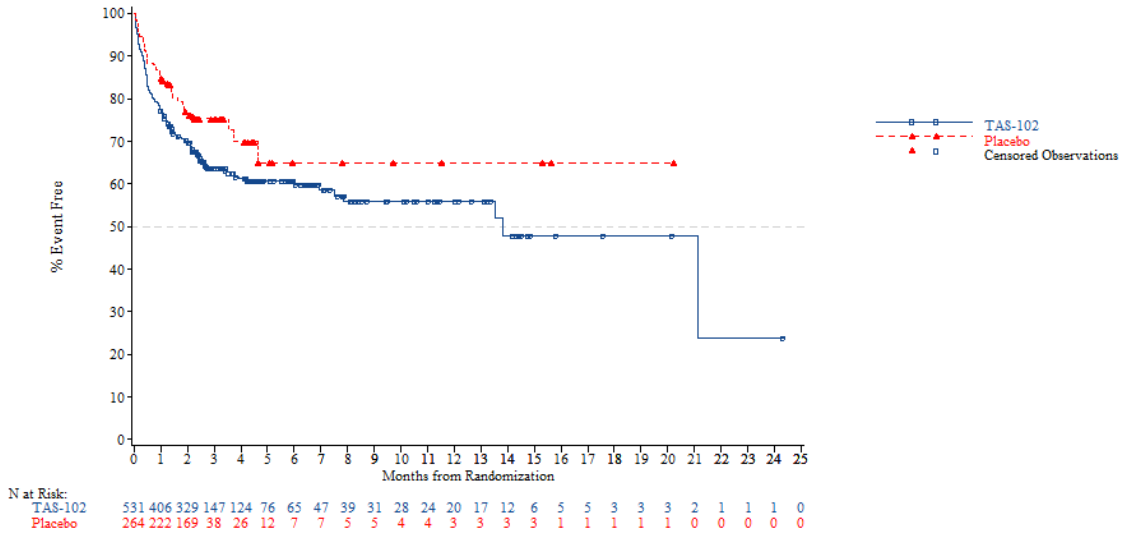
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

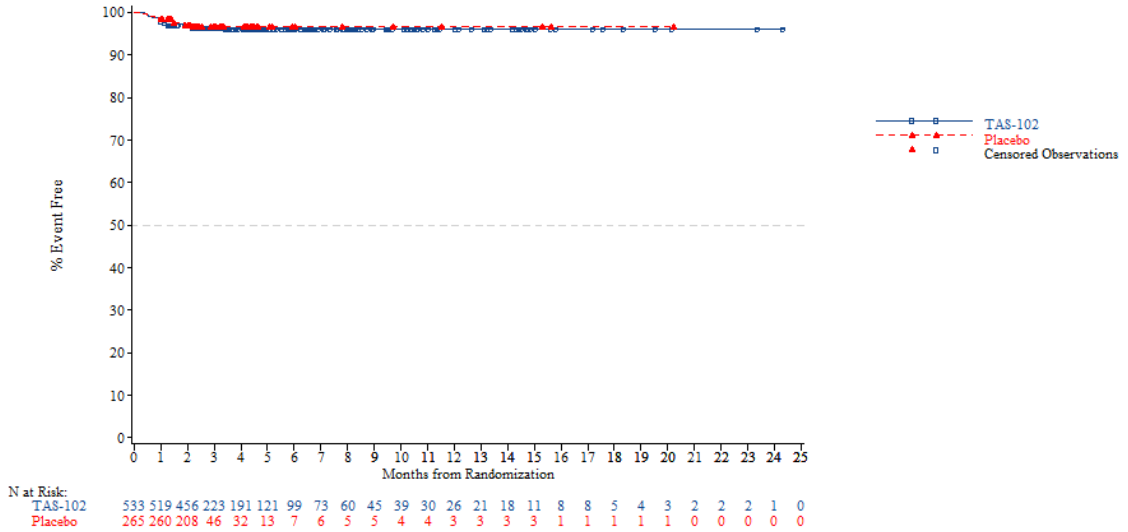


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

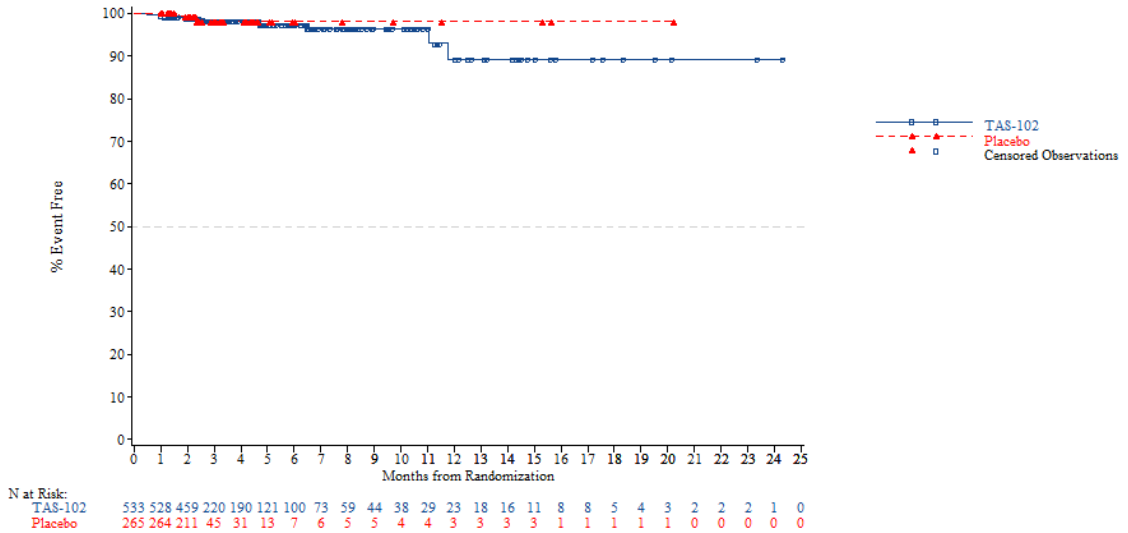
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

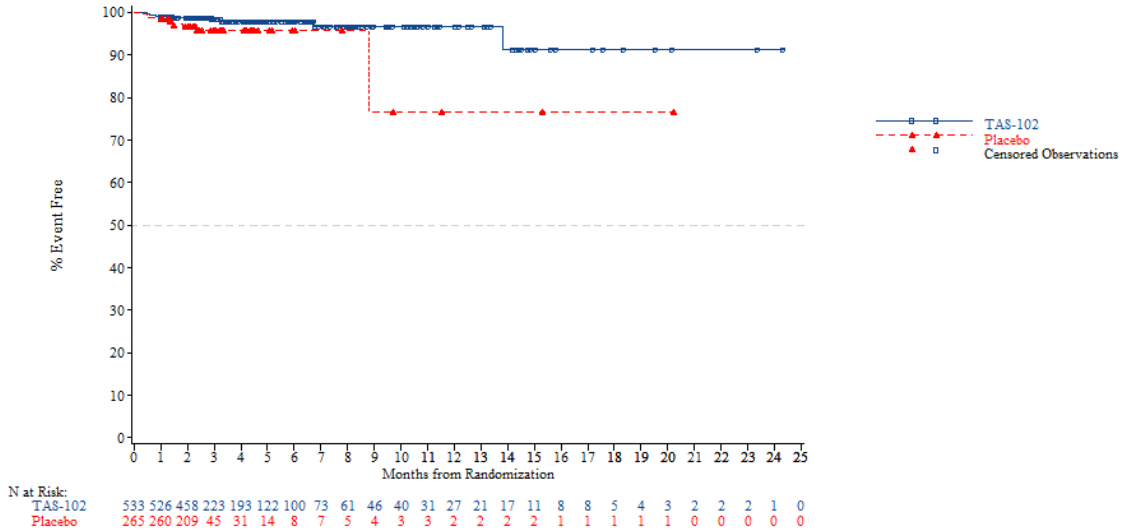


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

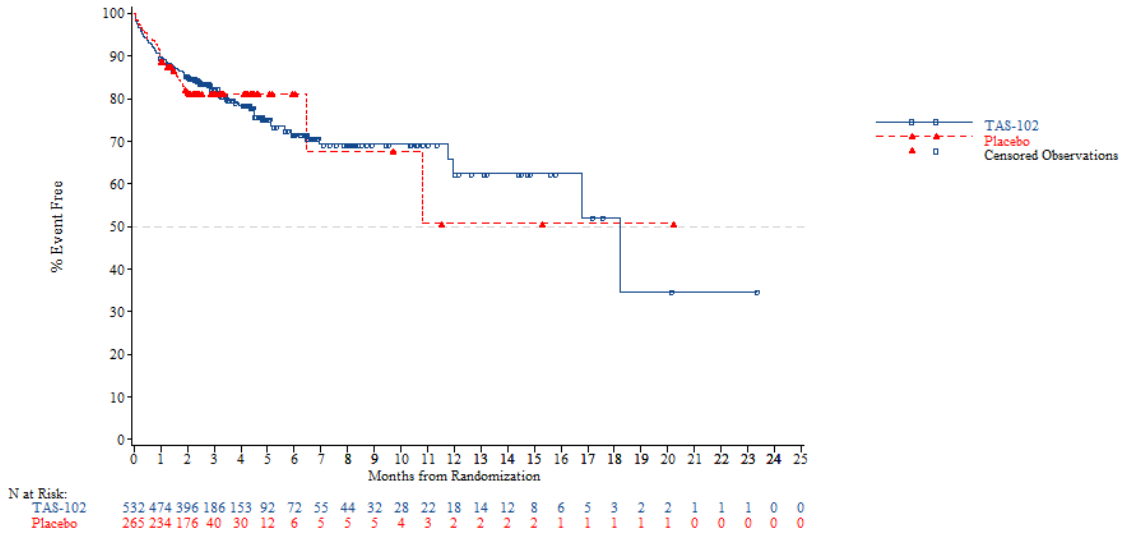
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

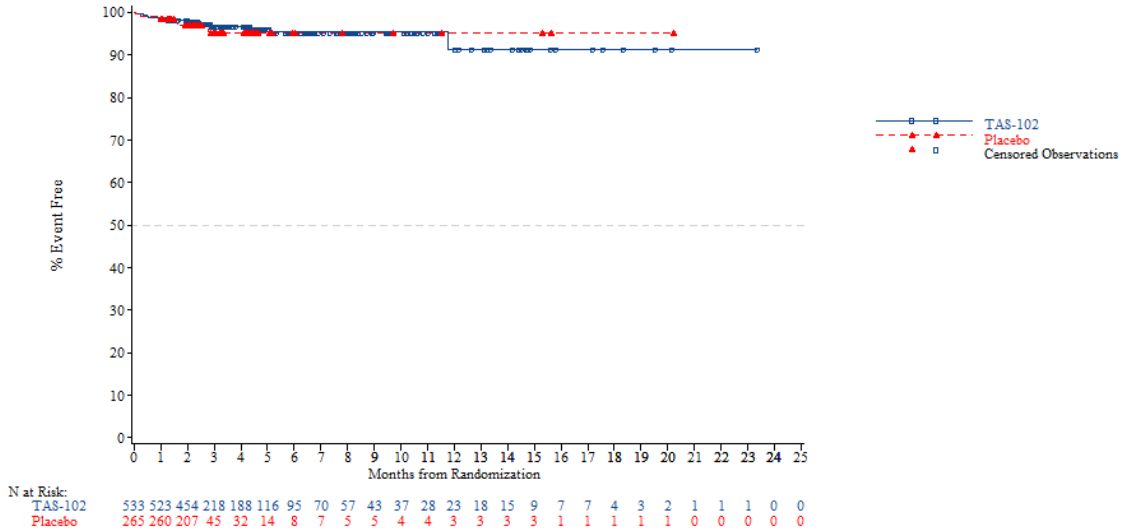


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

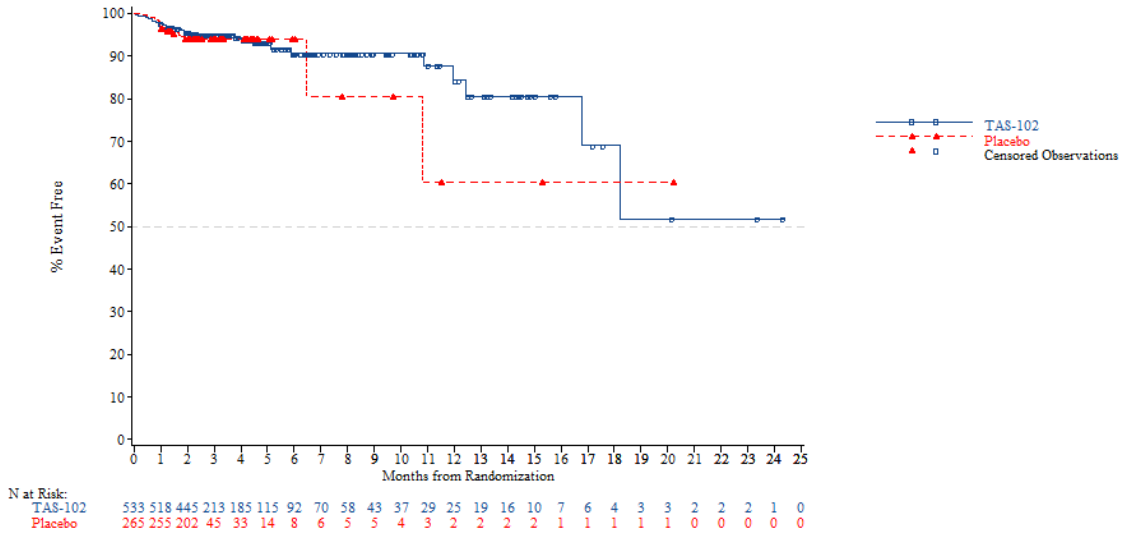
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Arthralgia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

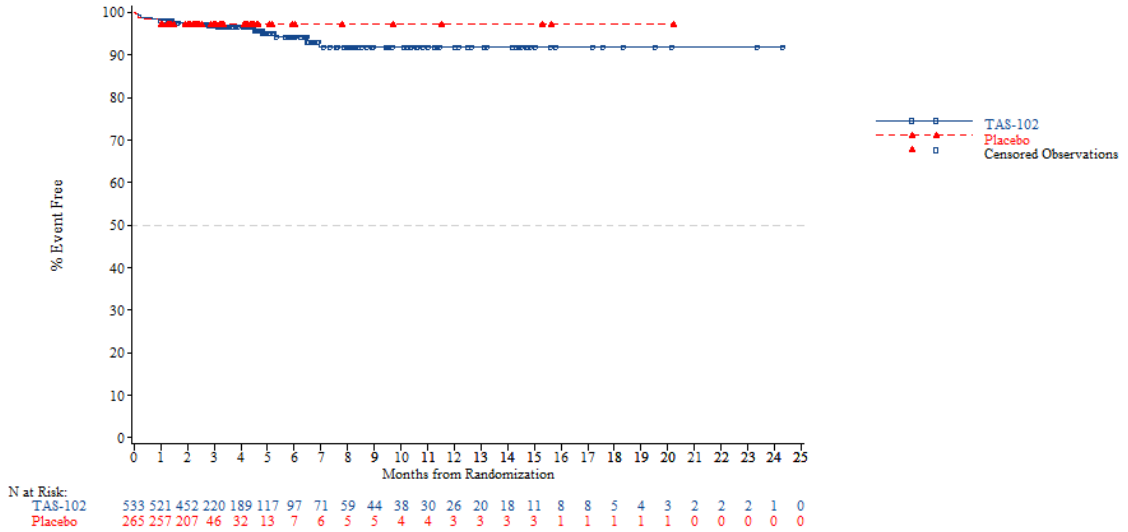


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

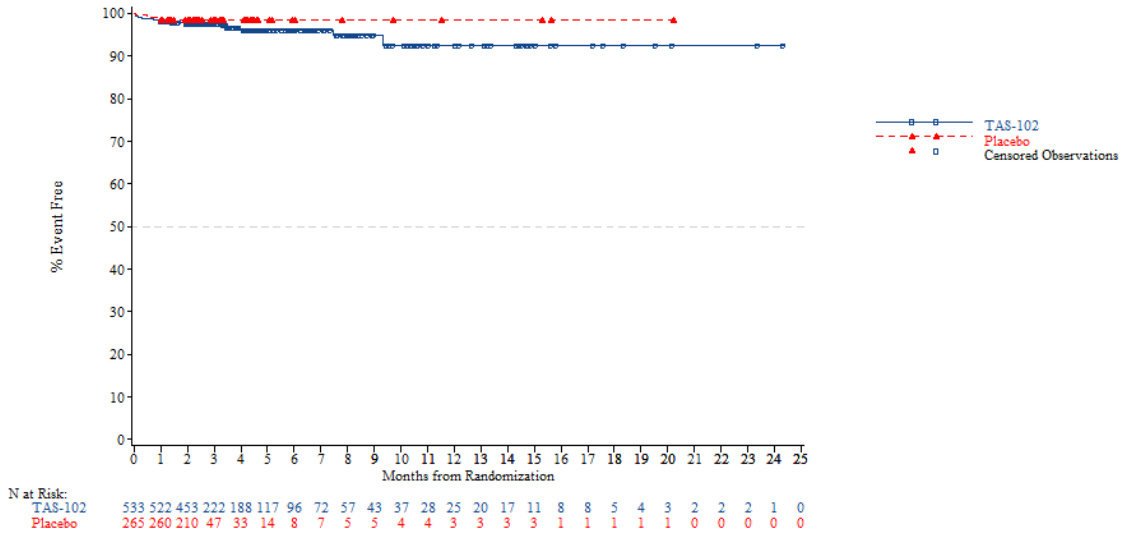
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

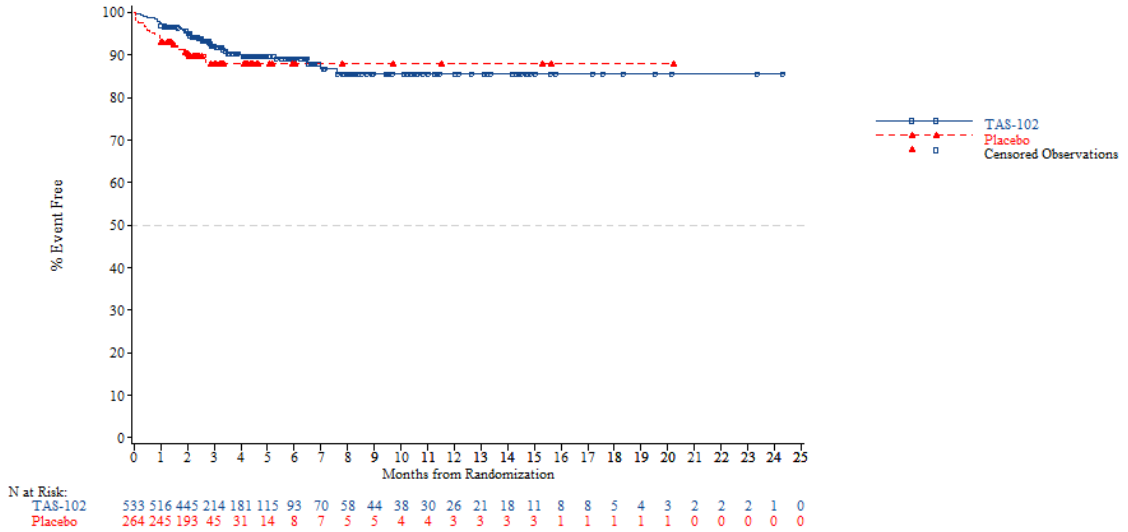


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Pain in extremity
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

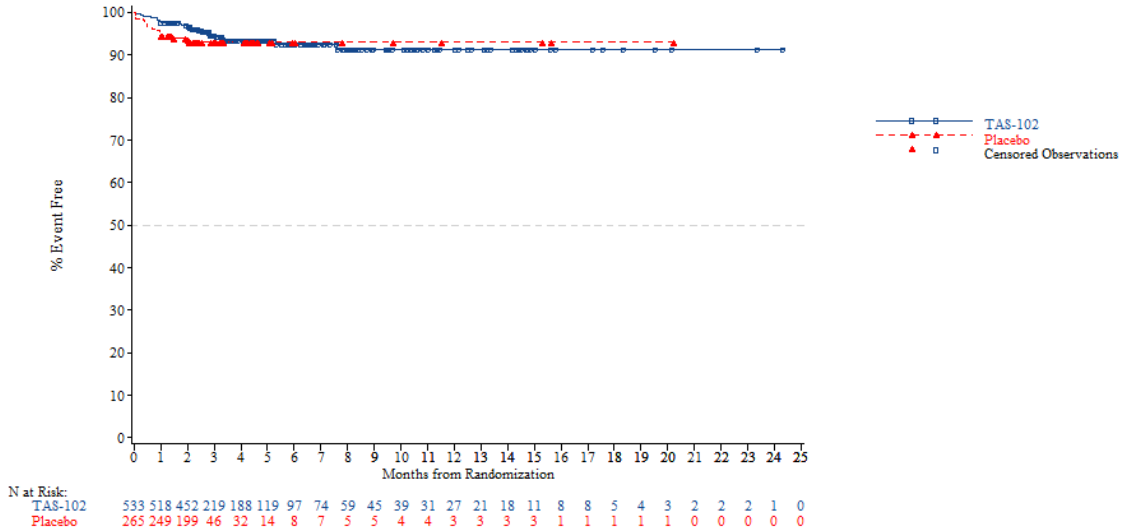
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

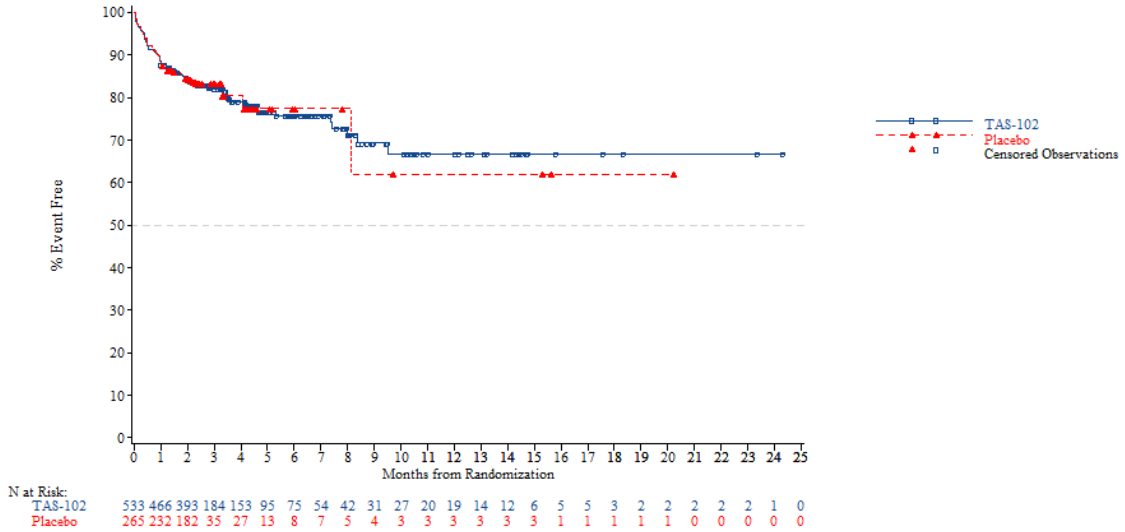


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

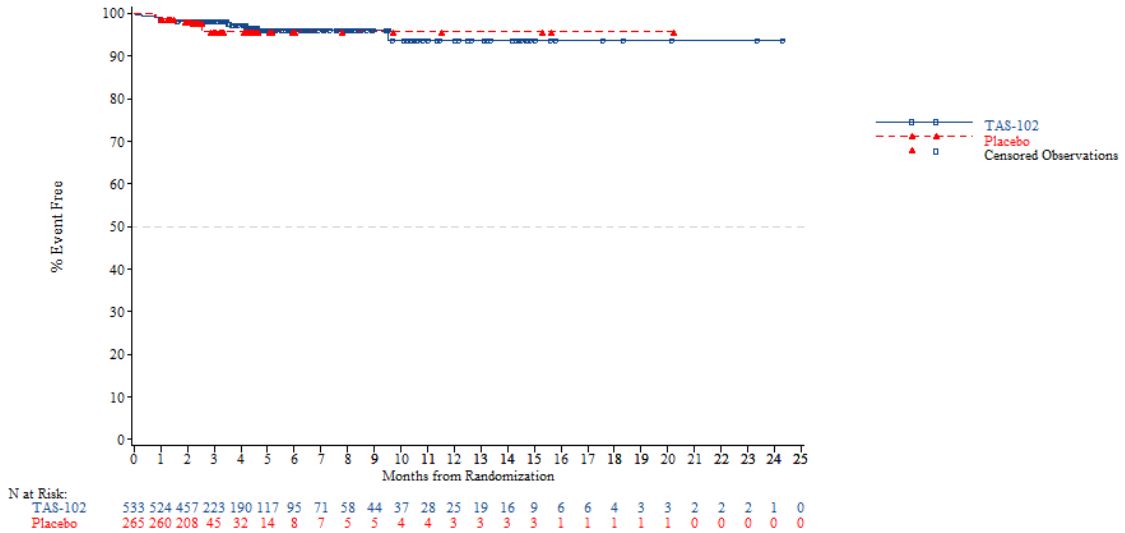
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

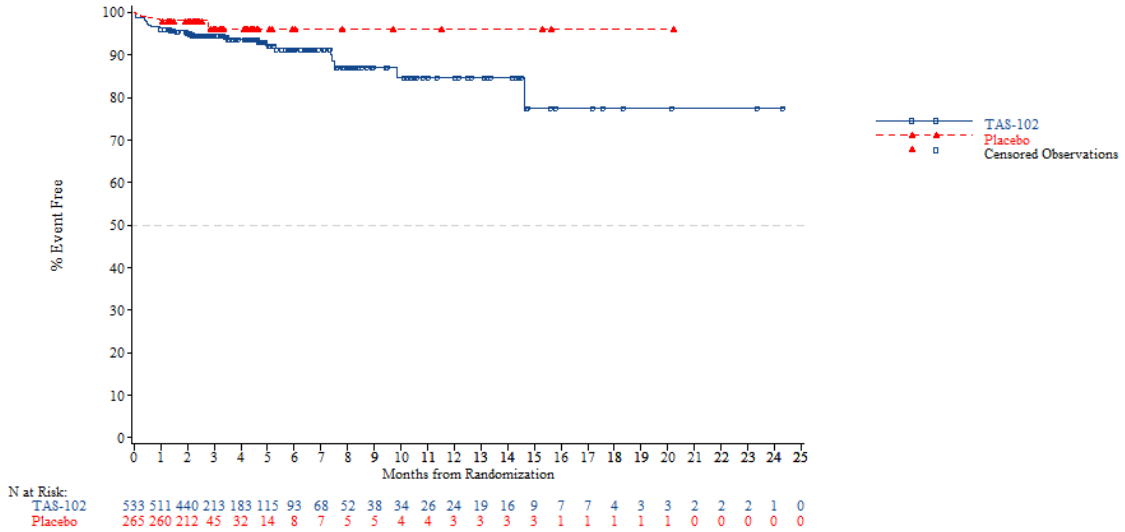


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dizziness
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

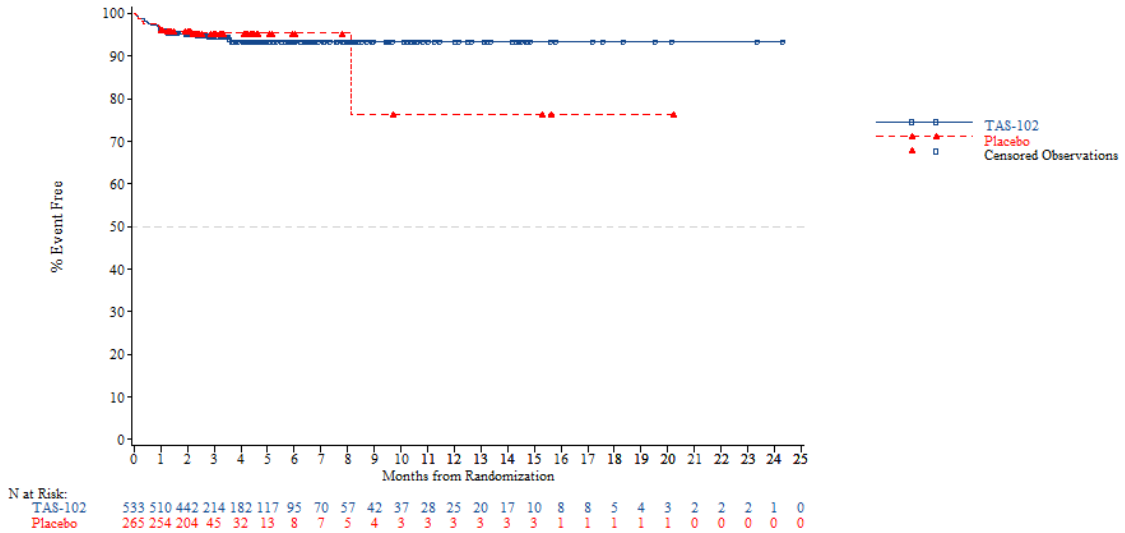
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dysgeusia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

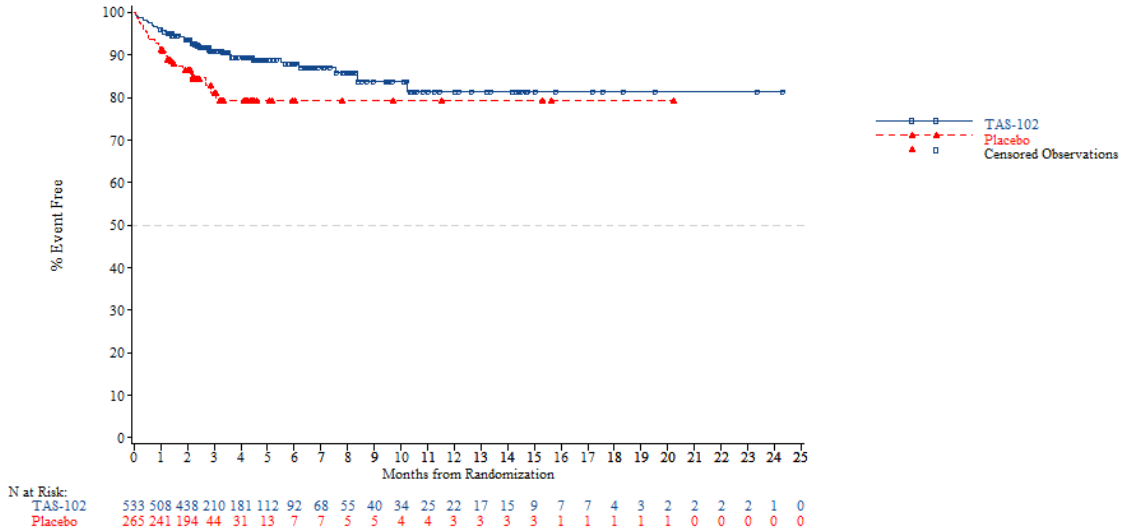


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Headache
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

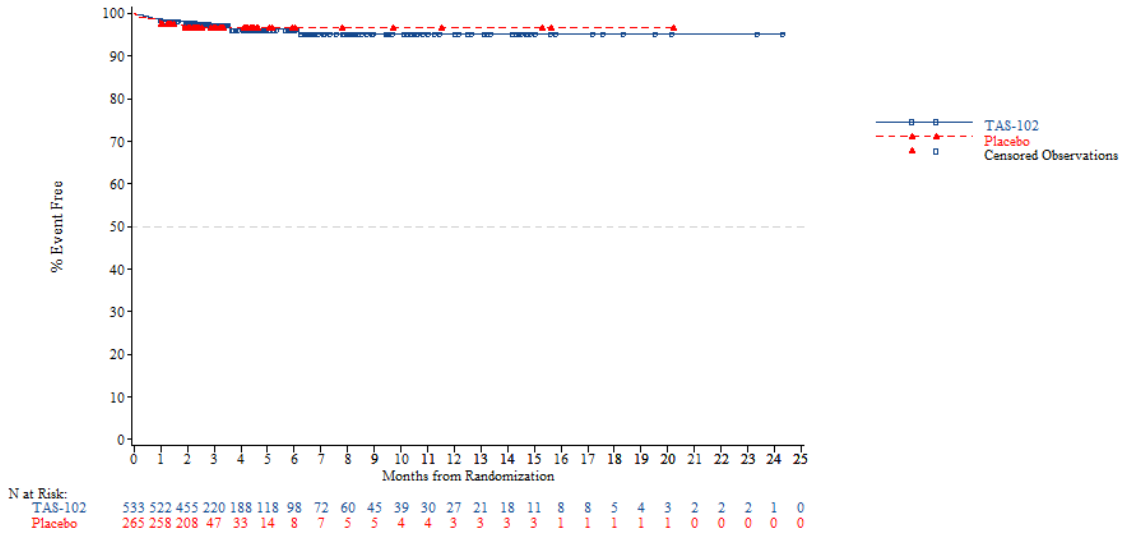
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

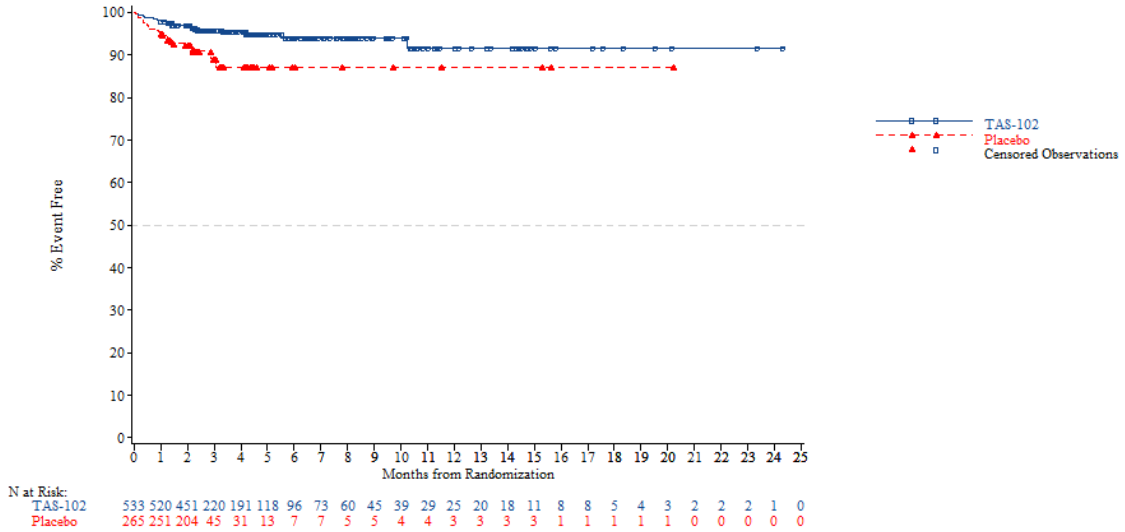


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Anxiety
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

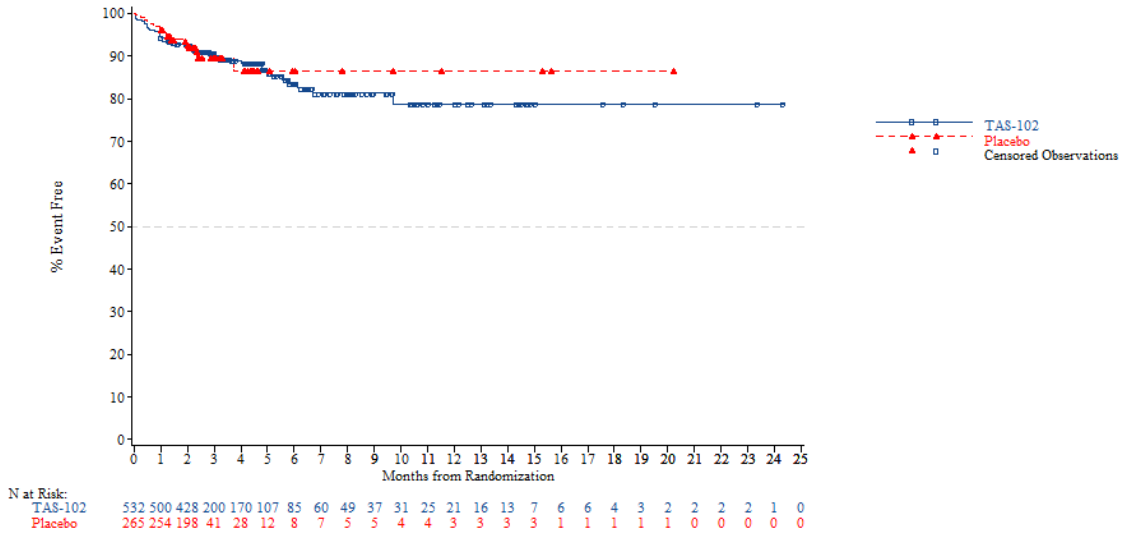
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Insomnia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

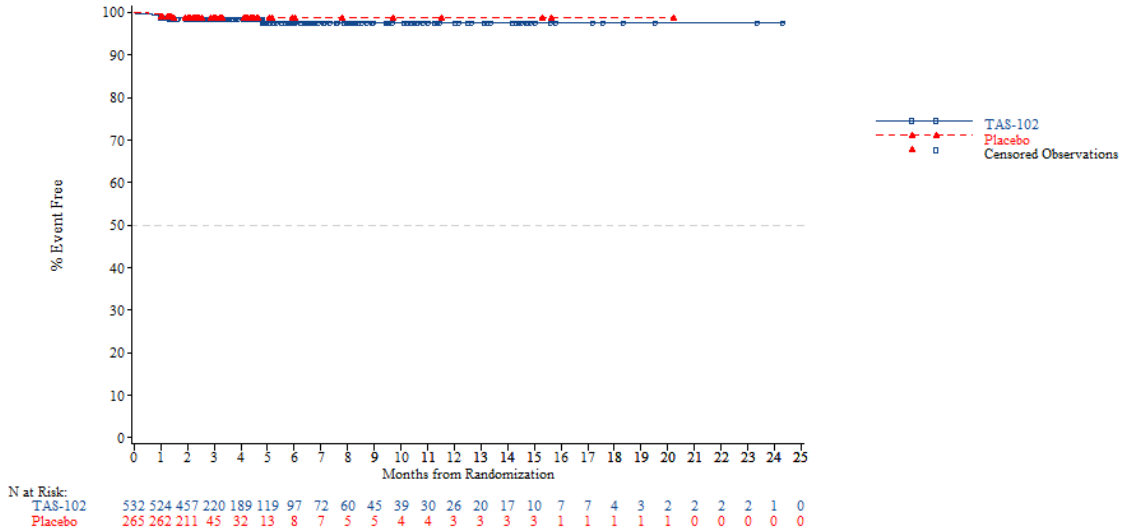


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

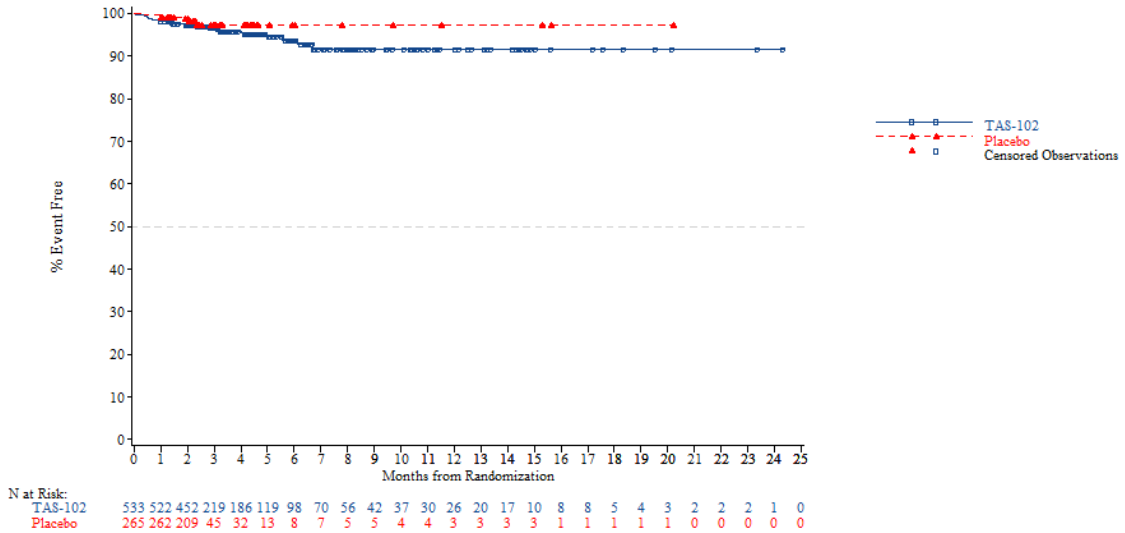
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Haematuria
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

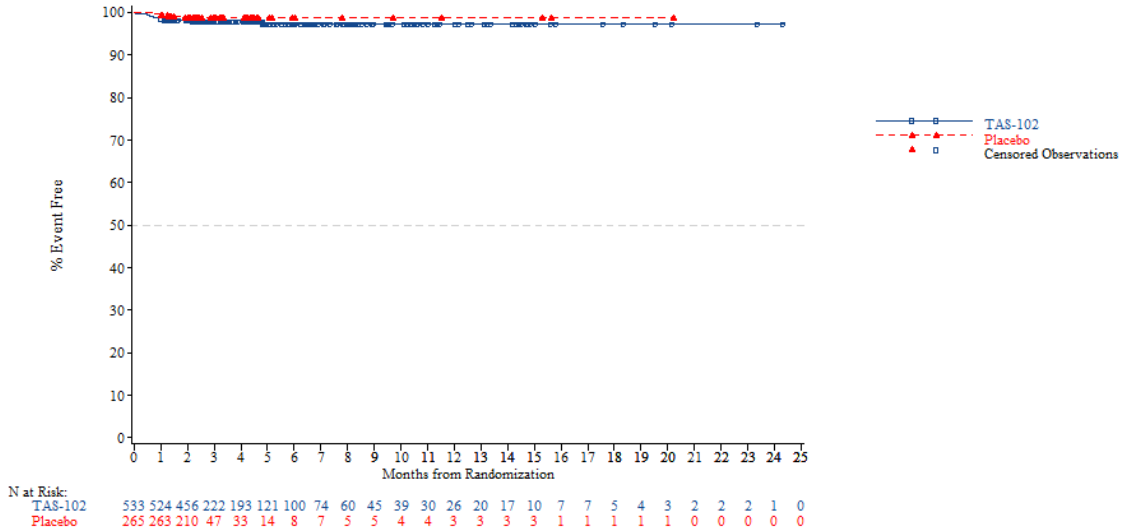


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Proteinuria
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

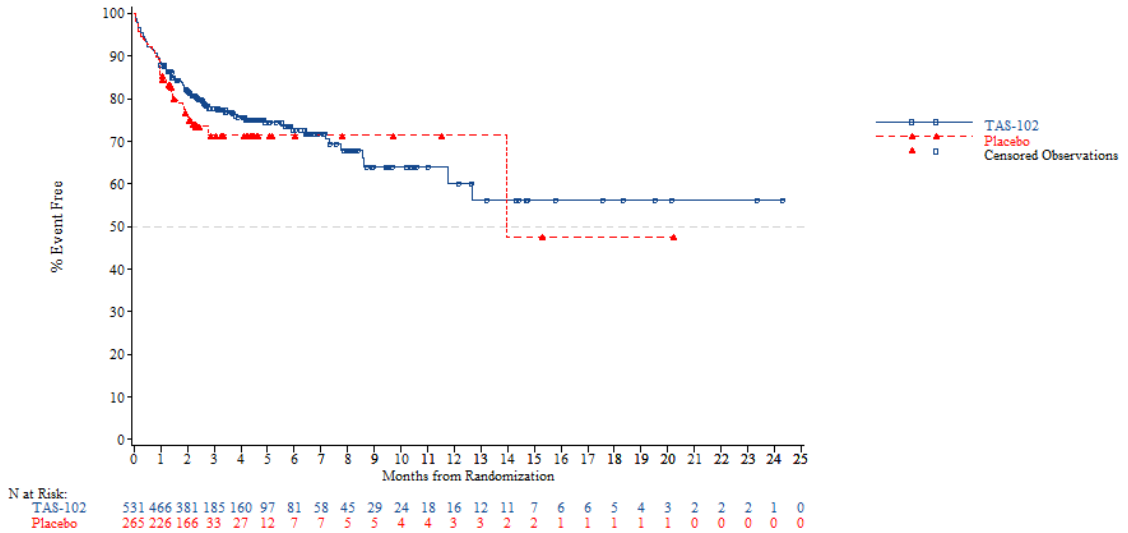
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Reproductive system and breast disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

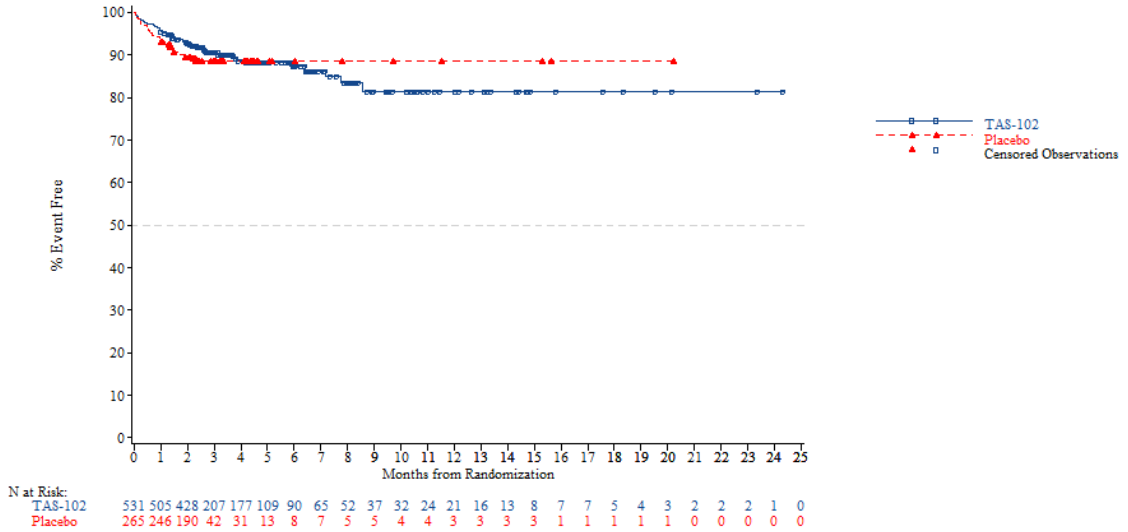


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

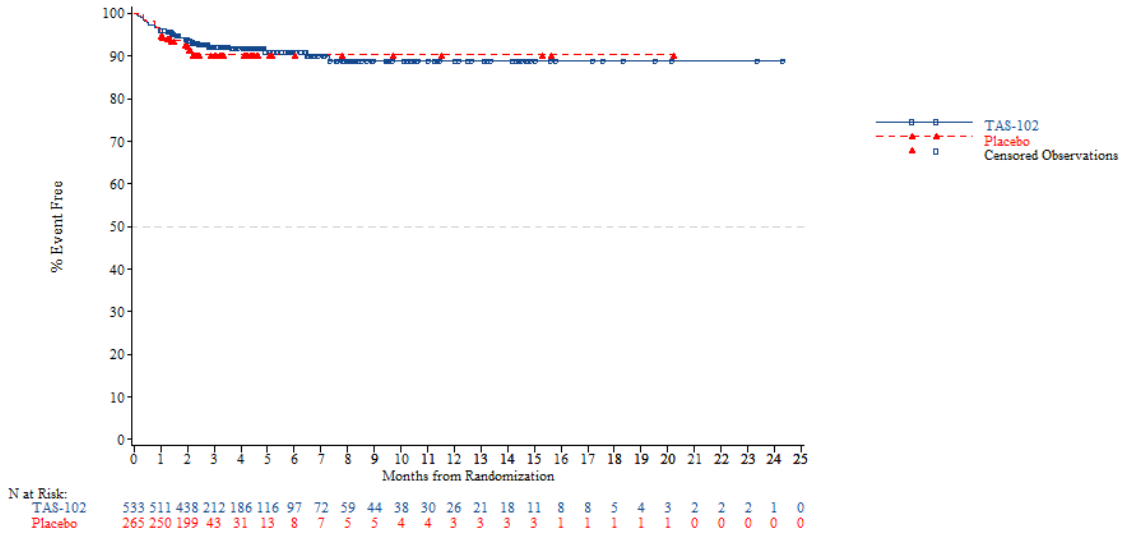
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

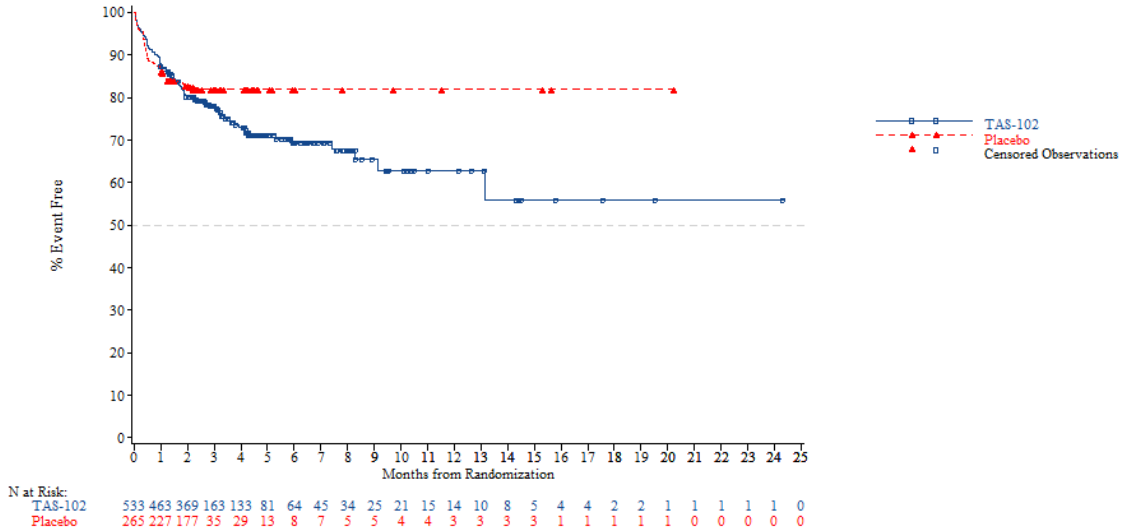


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

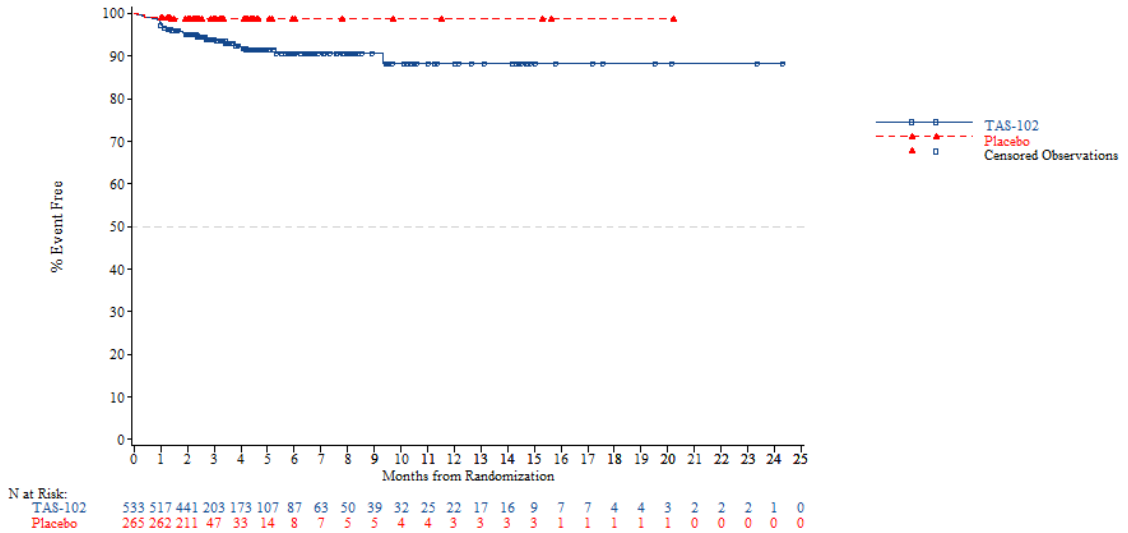
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

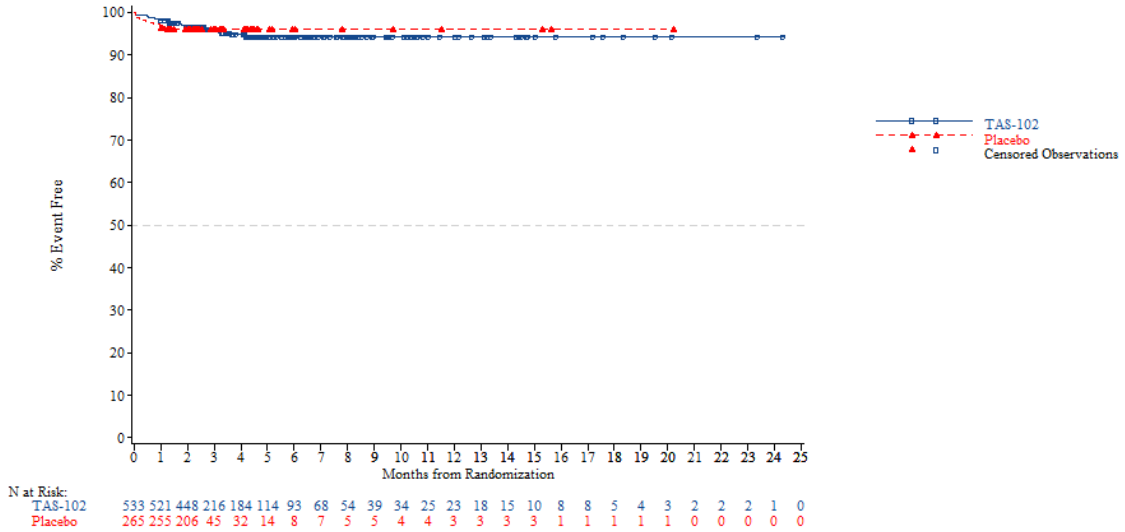


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Alopecia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

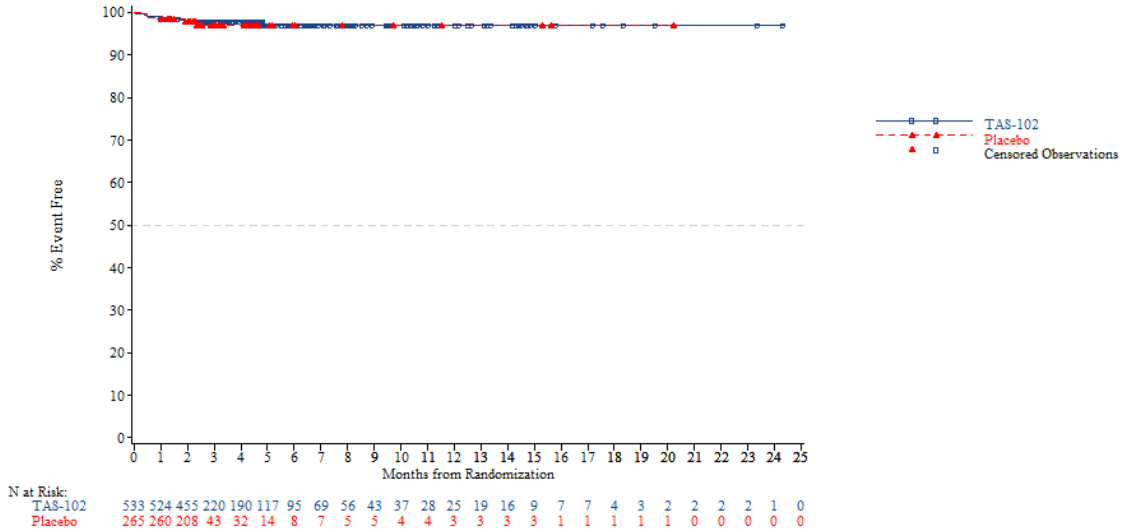
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Dry skin
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

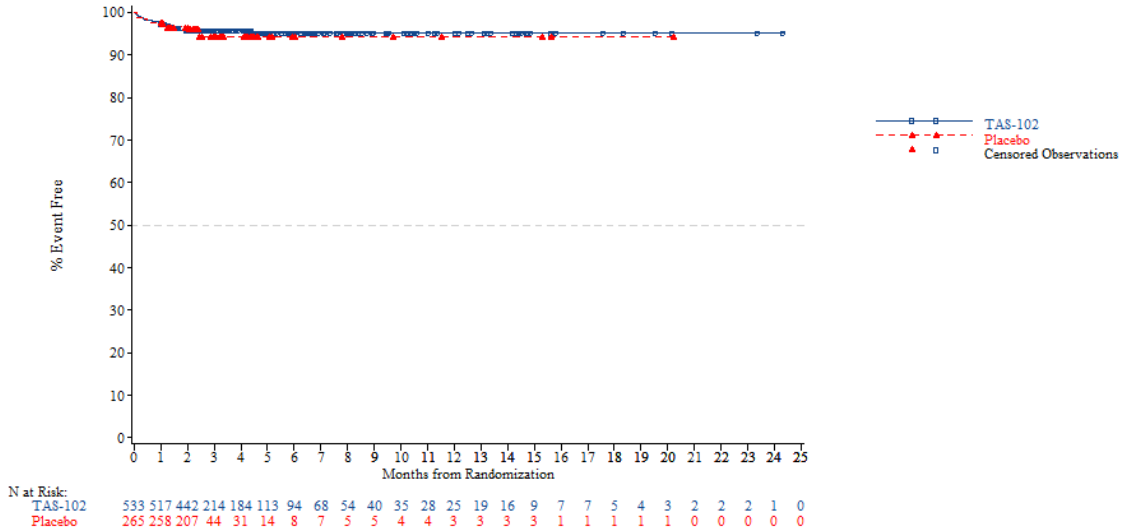


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

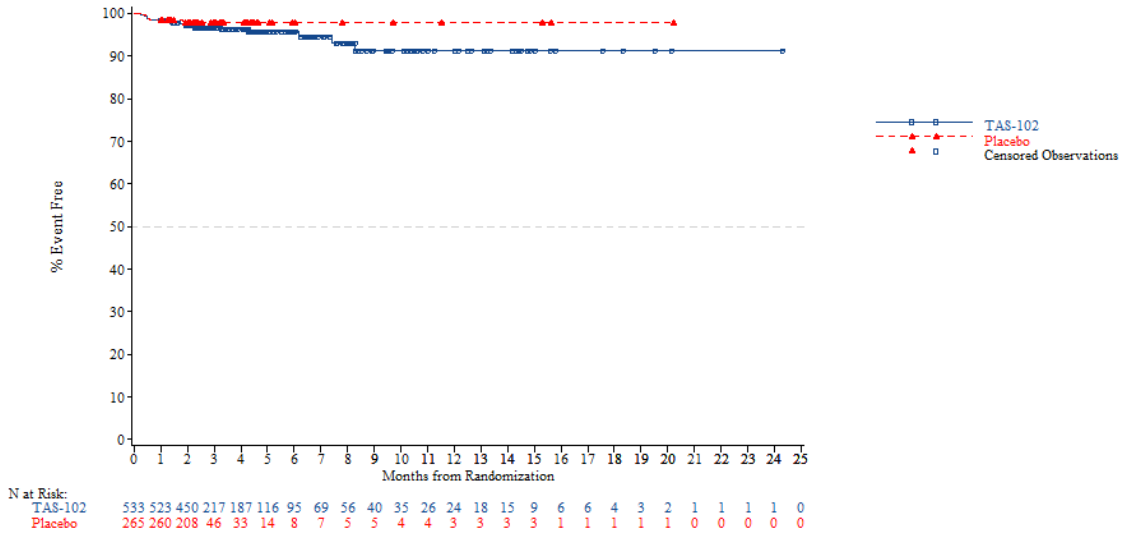
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Pruritus
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

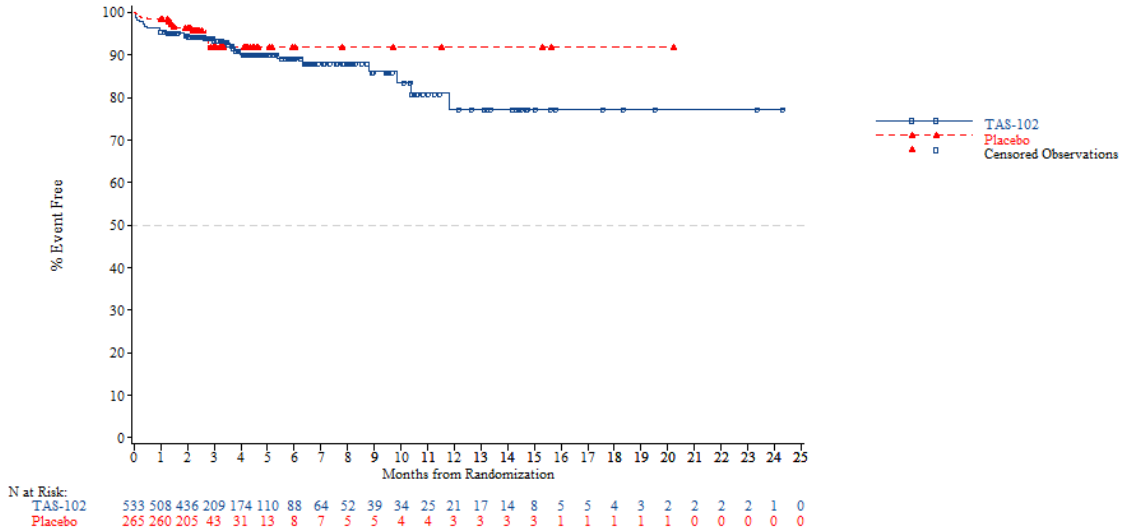


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Rash
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

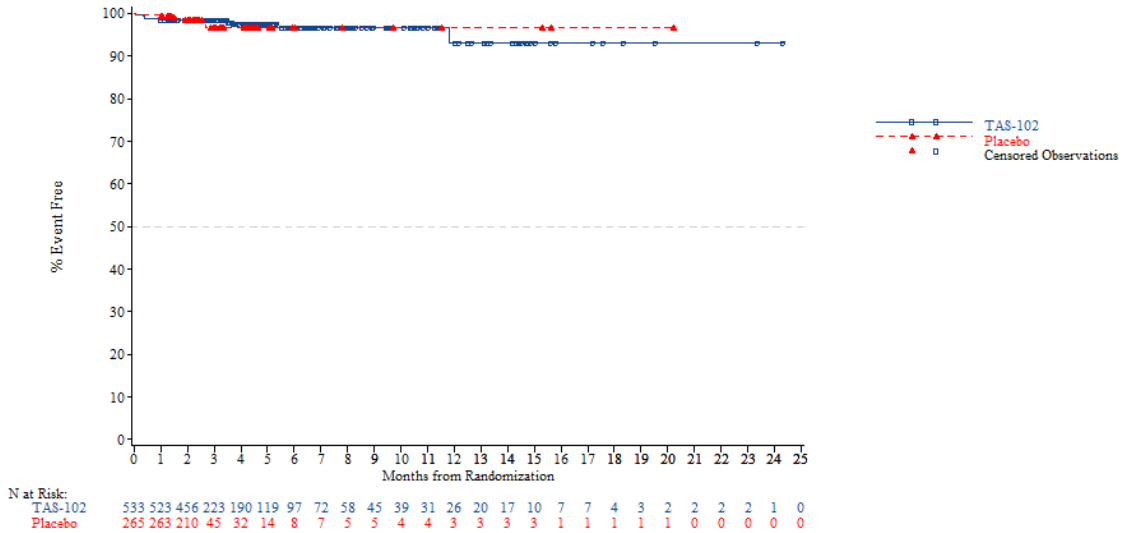
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

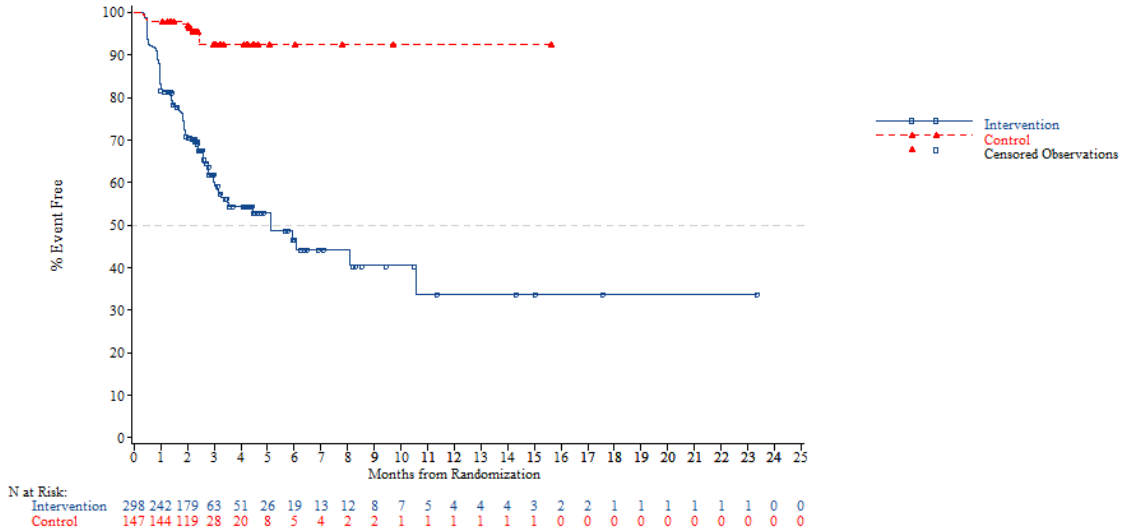


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

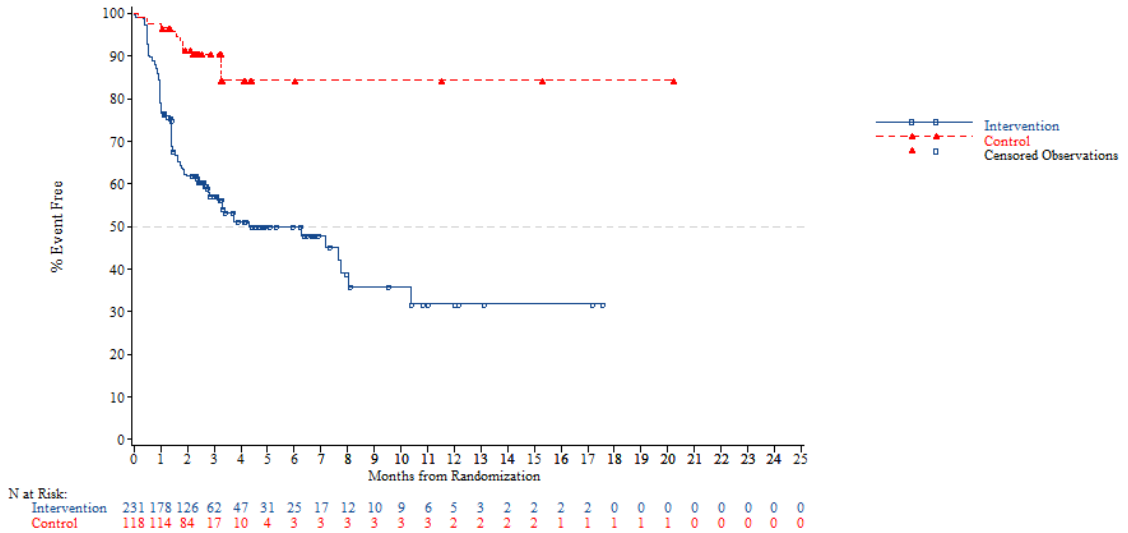
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

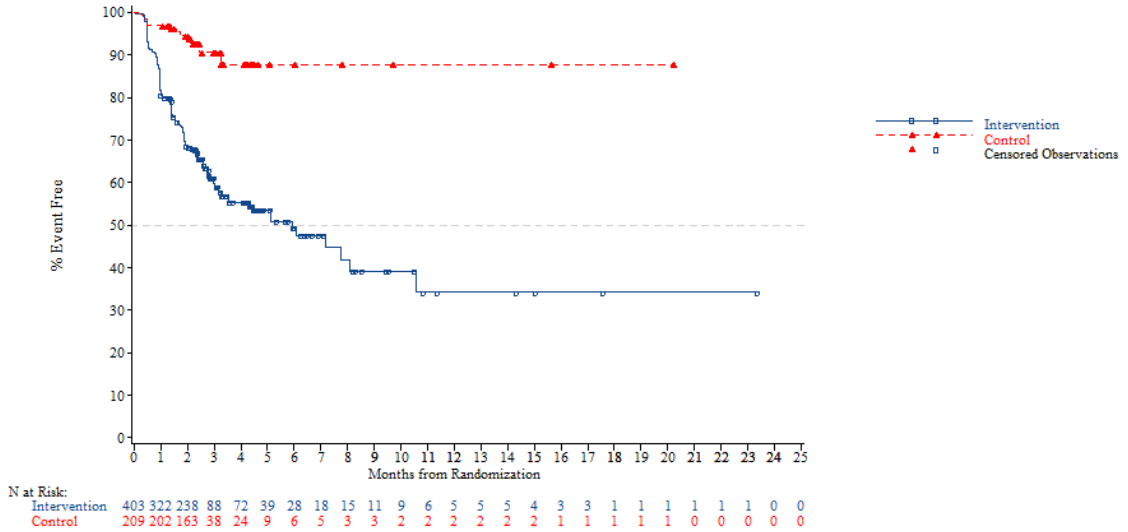


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

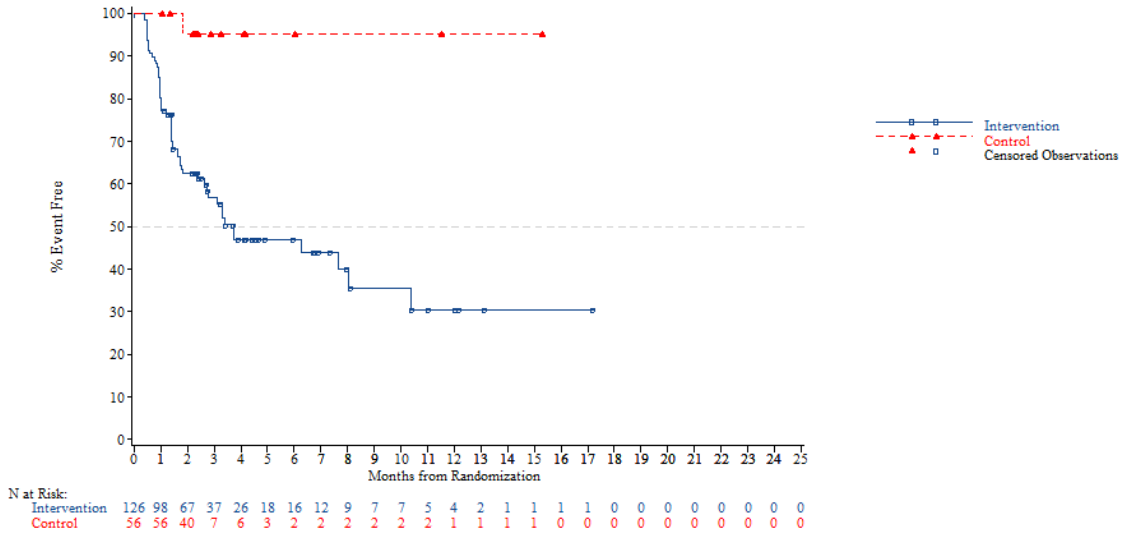
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

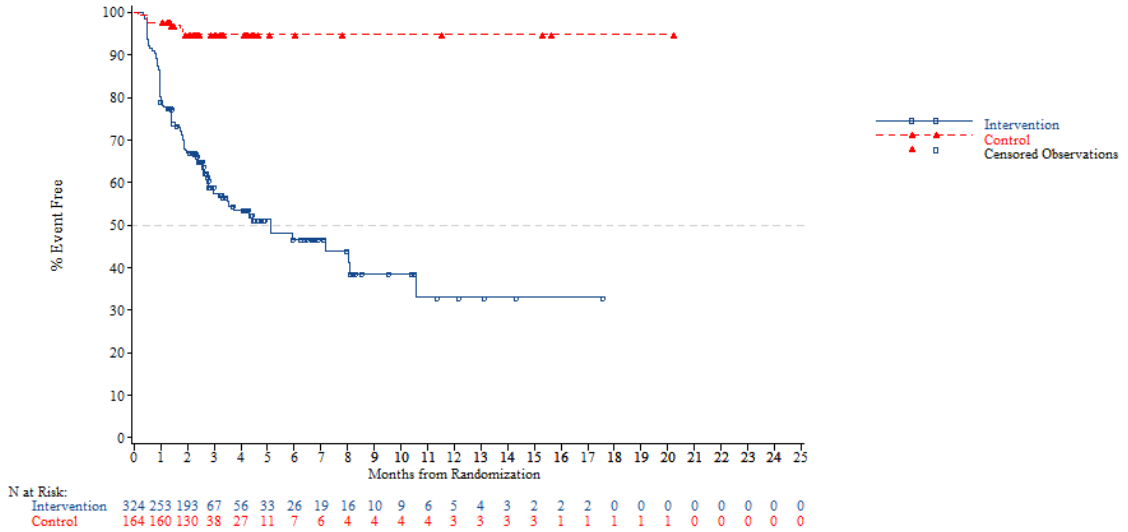


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Gender: Male



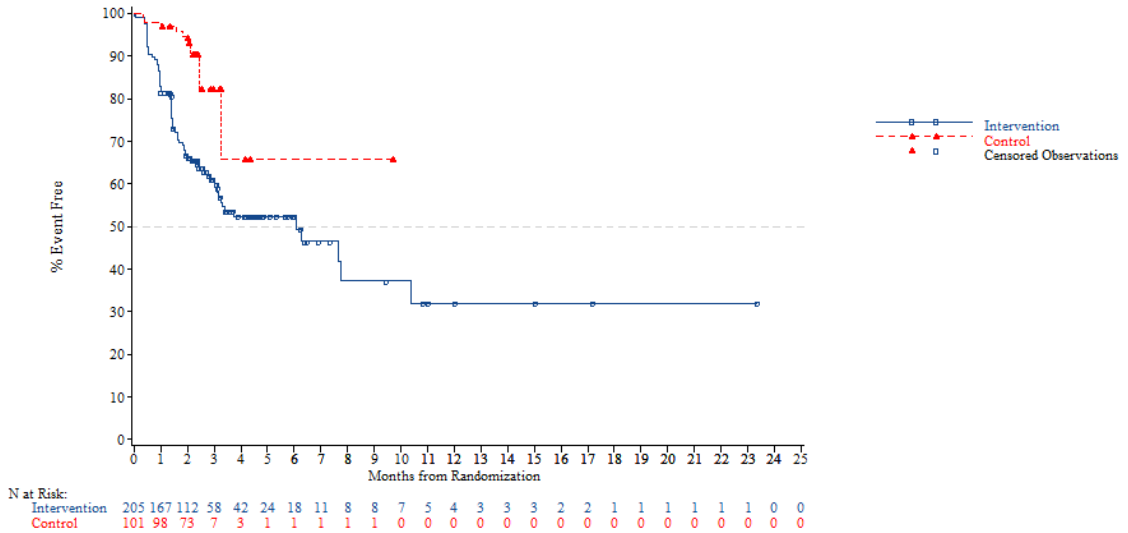

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 324 | 253 | 193 | 67 | 56 | 33 | 26 | 19 | 16 | 10 | 9 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 160 | 130 | 38 | 27 | 11 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Gender: Female

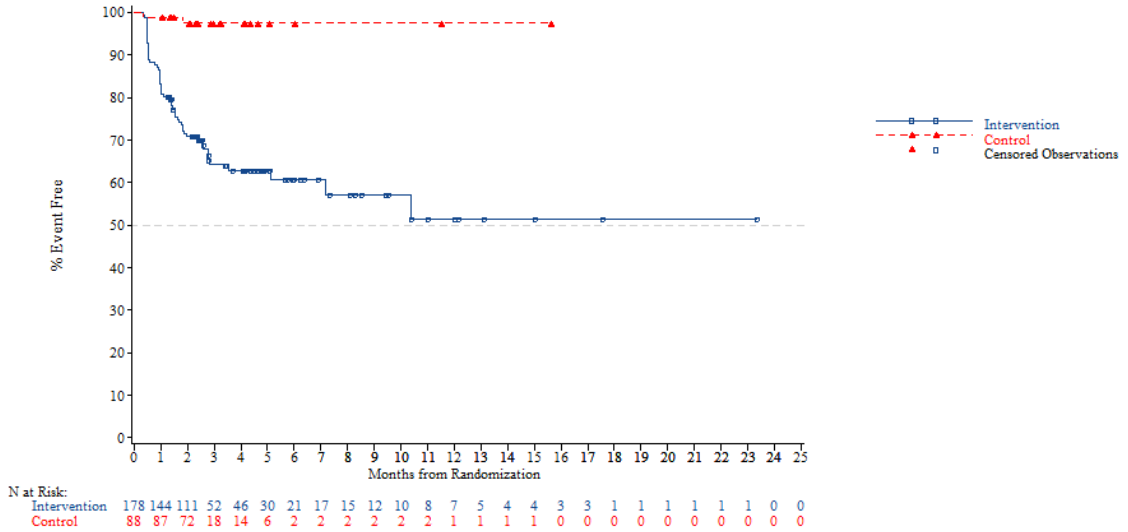



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 205 | 167 | 112 | 58 | 42 | 24 | 18 | 11 | 8 | 8 | 7 | 5 | 4 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Control | 101 | 98 | 73 | 7 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

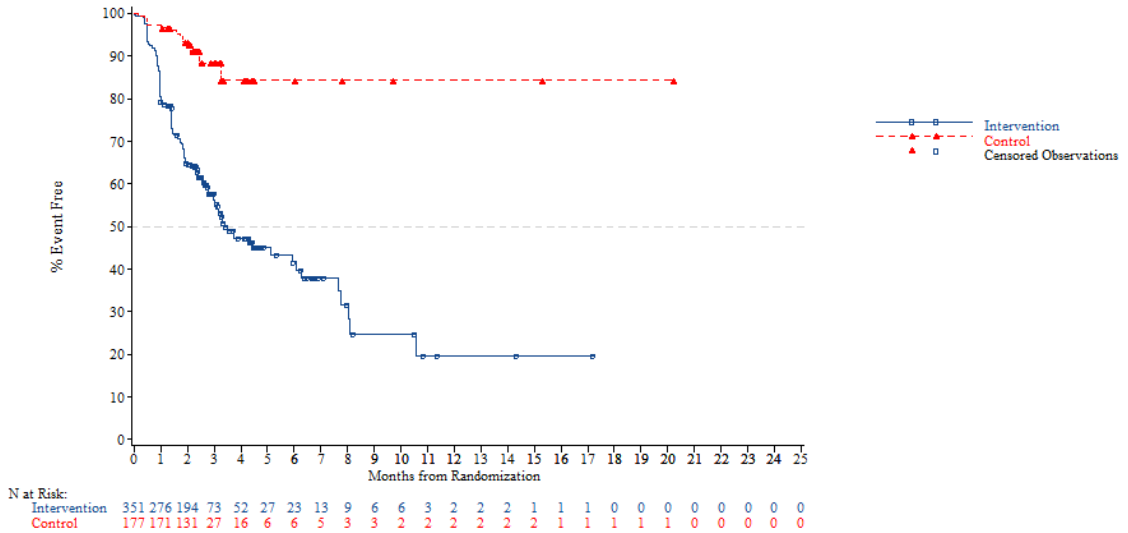
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

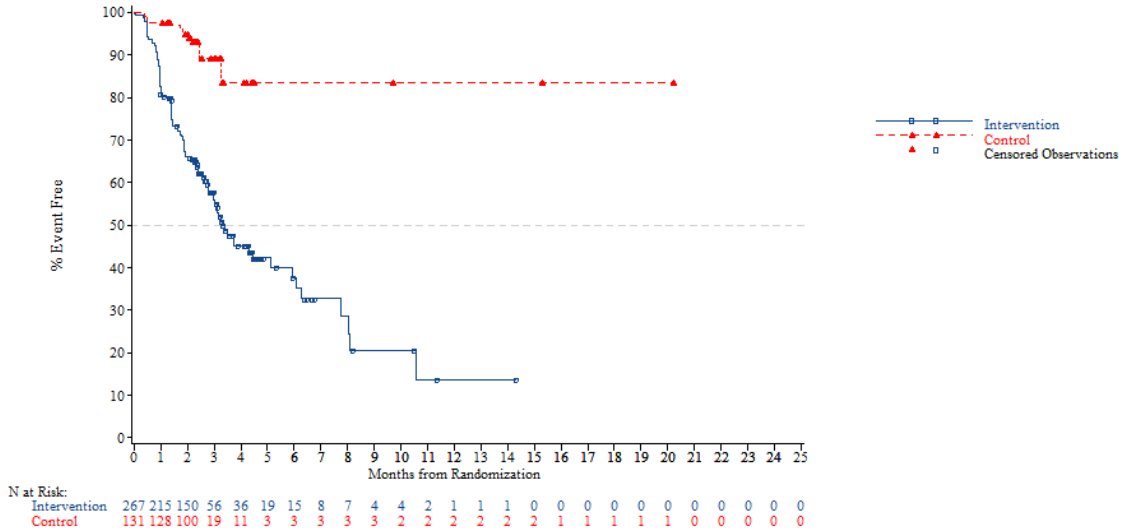


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

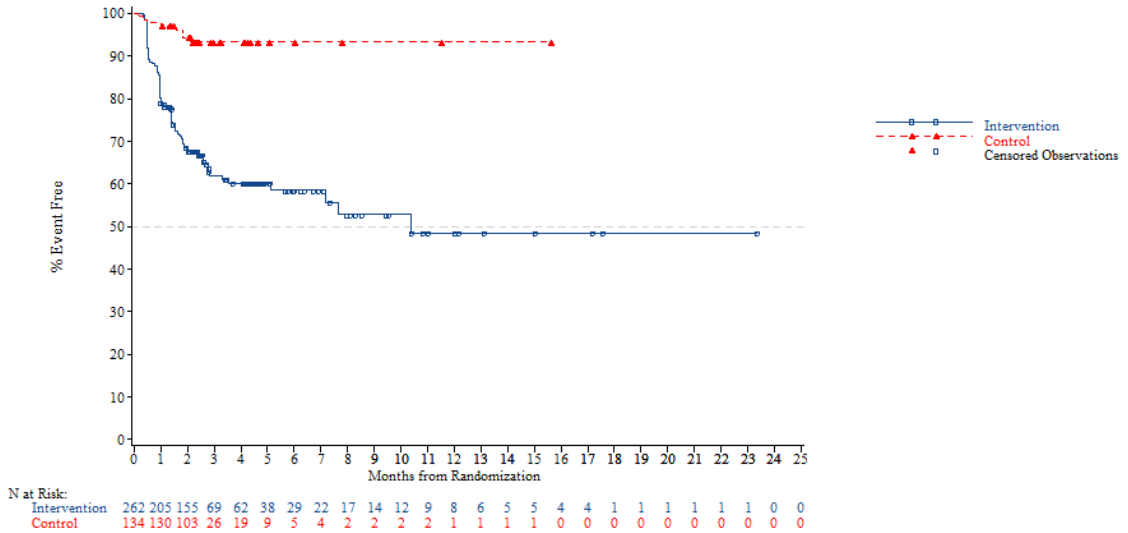
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

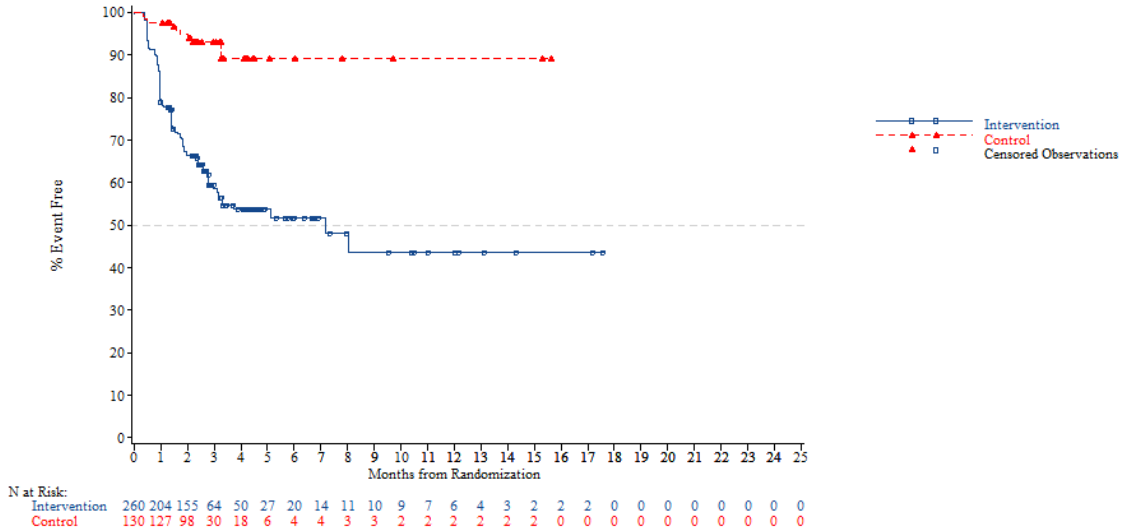


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

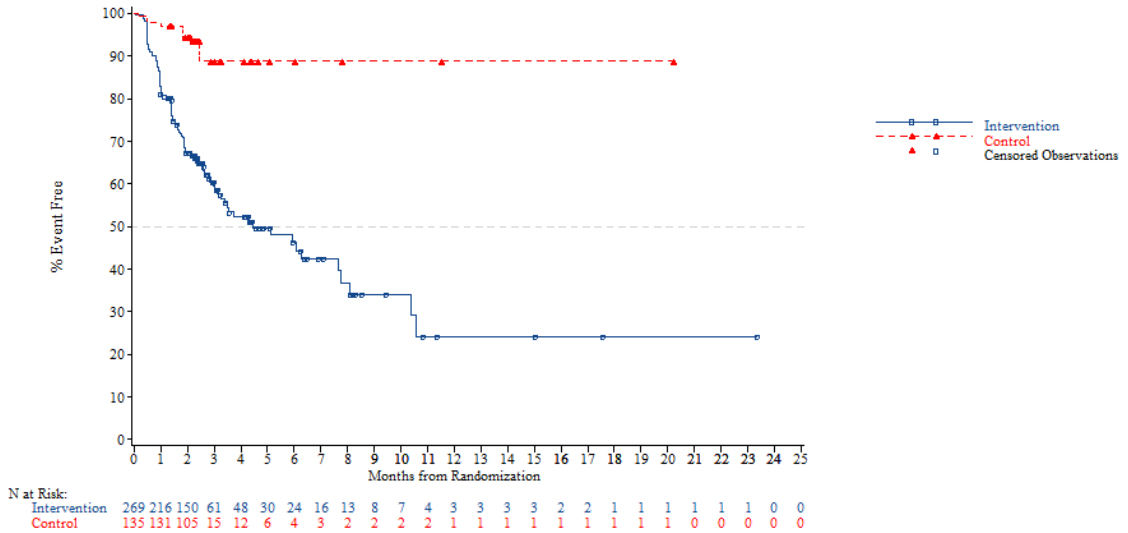
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

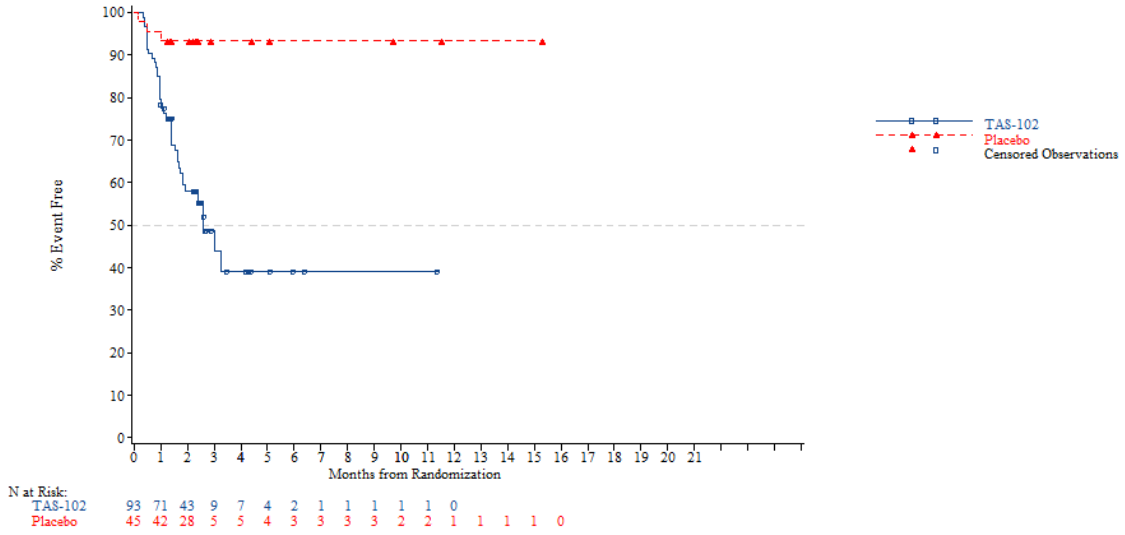


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Nb of prior reg: 2



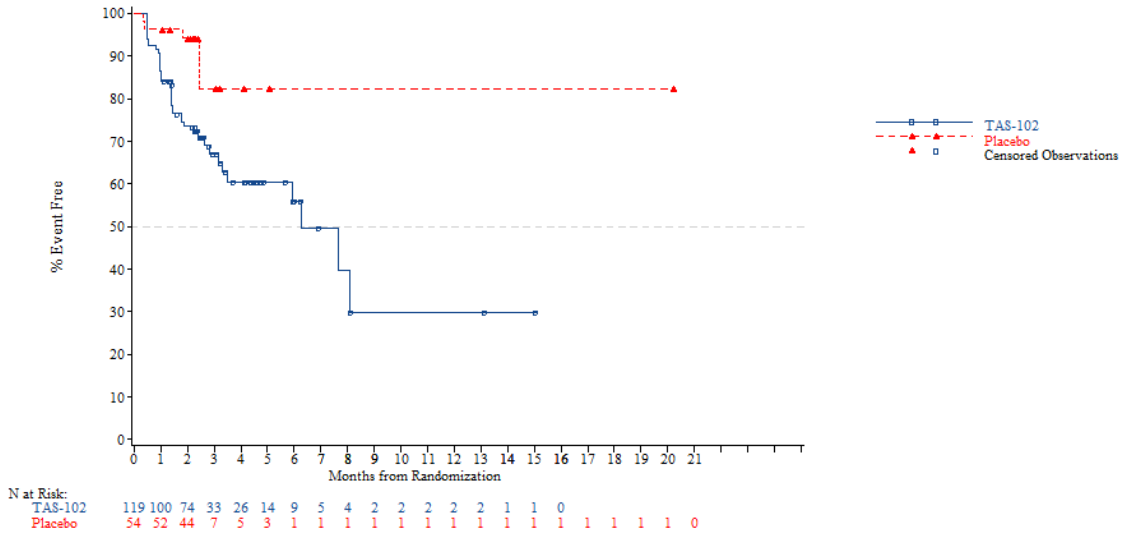

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TAS-102 | 93 | 71 | 43 | 9 | 7 | 4 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | | | | | | | | |
| Placebo | 45 | 42 | 28 | 5 | 5 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | | | | |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Nb of prior reg: 3

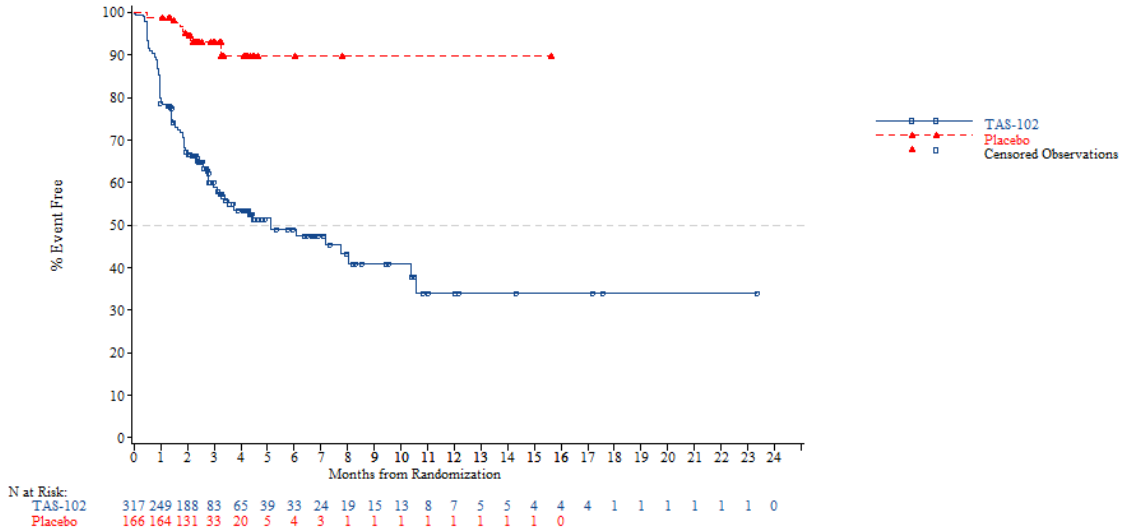



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TAS-102 | 119 | 100 | 74 | 33 | 26 | 14 | 9 | 5 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | | | | |
| Placebo | 54 | 52 | 44 | 7 | 5 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

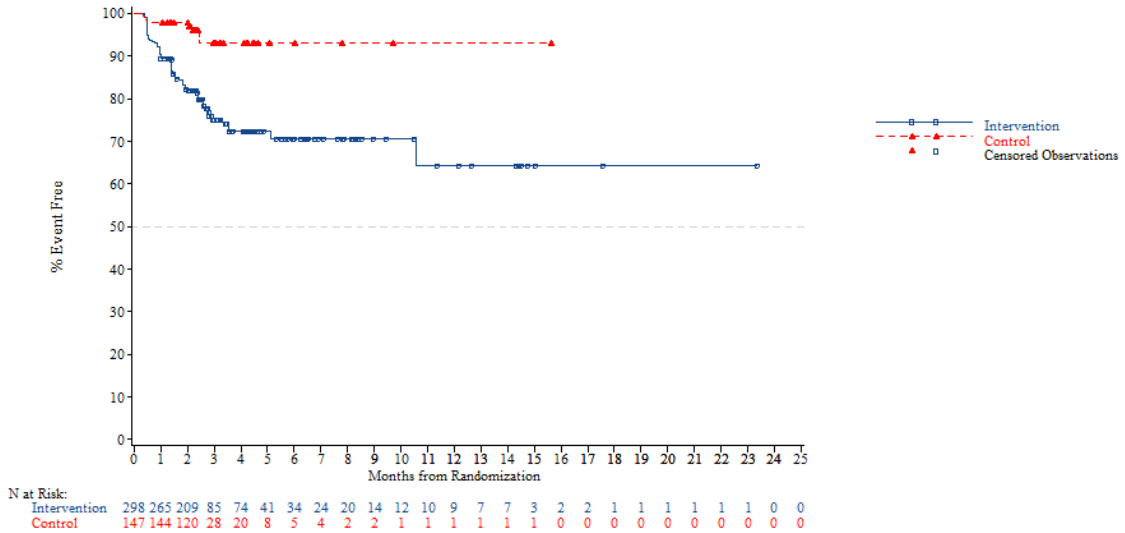
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

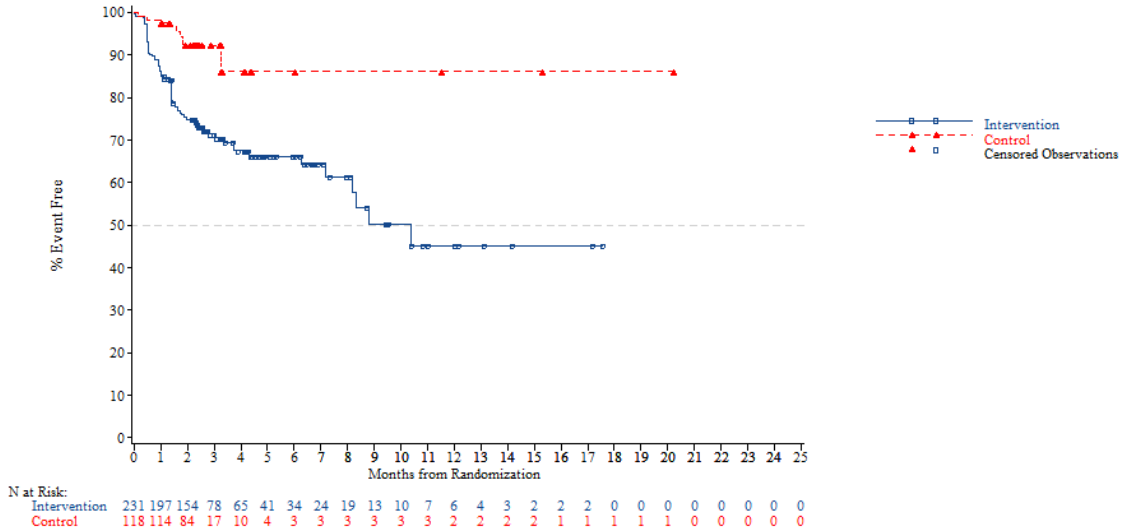


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

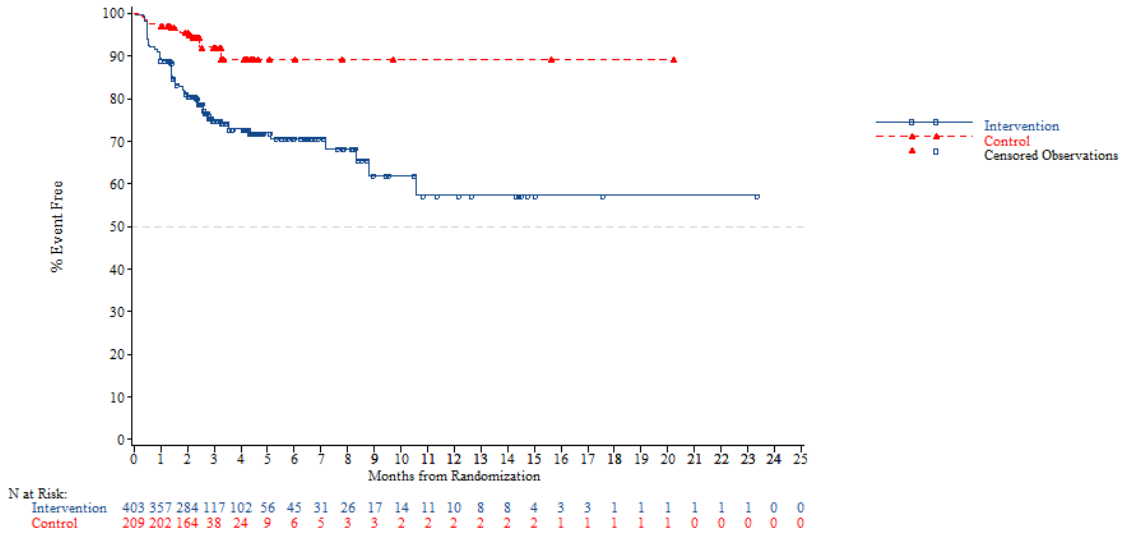
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

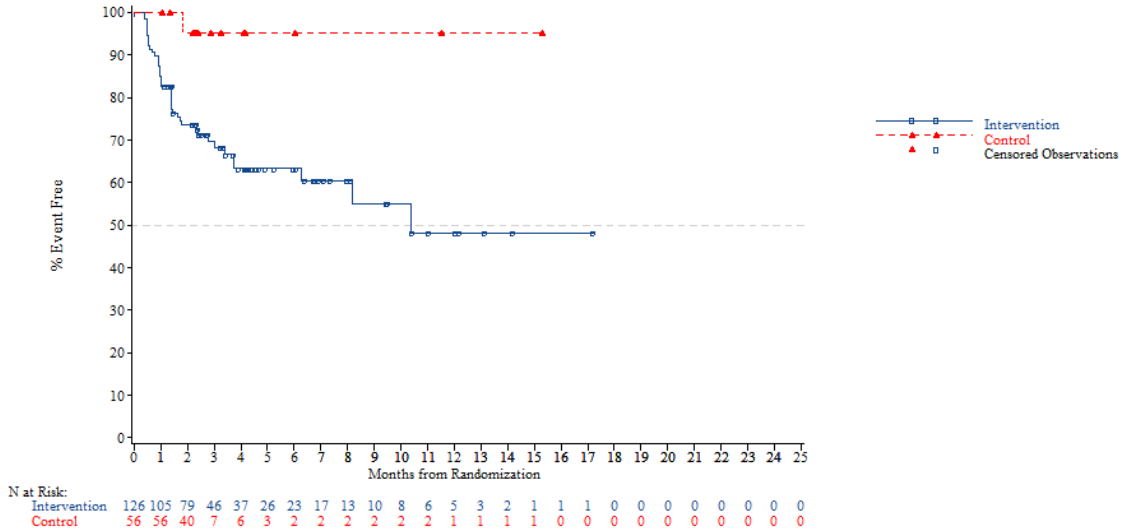


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

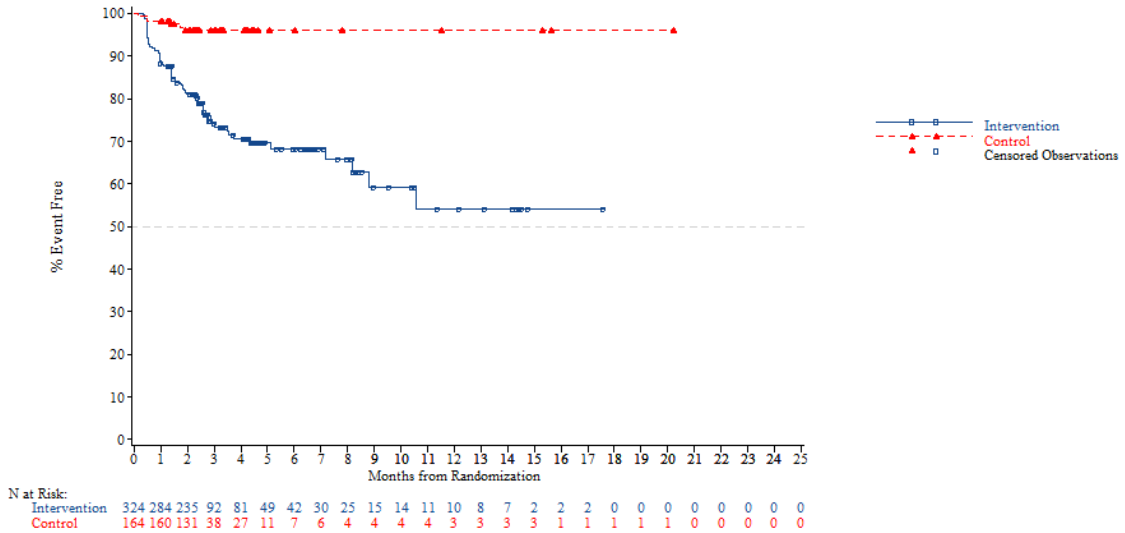
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

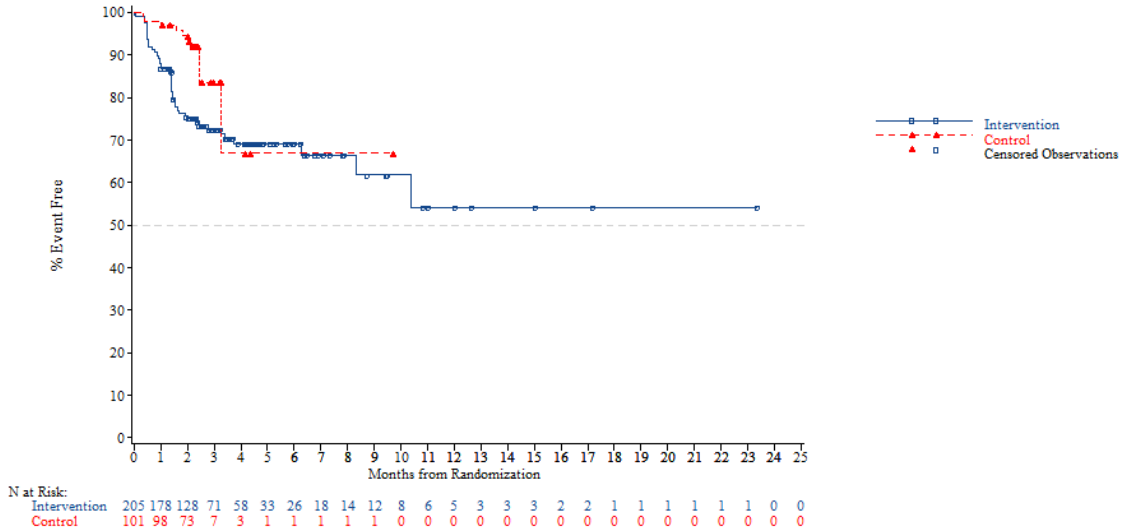


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

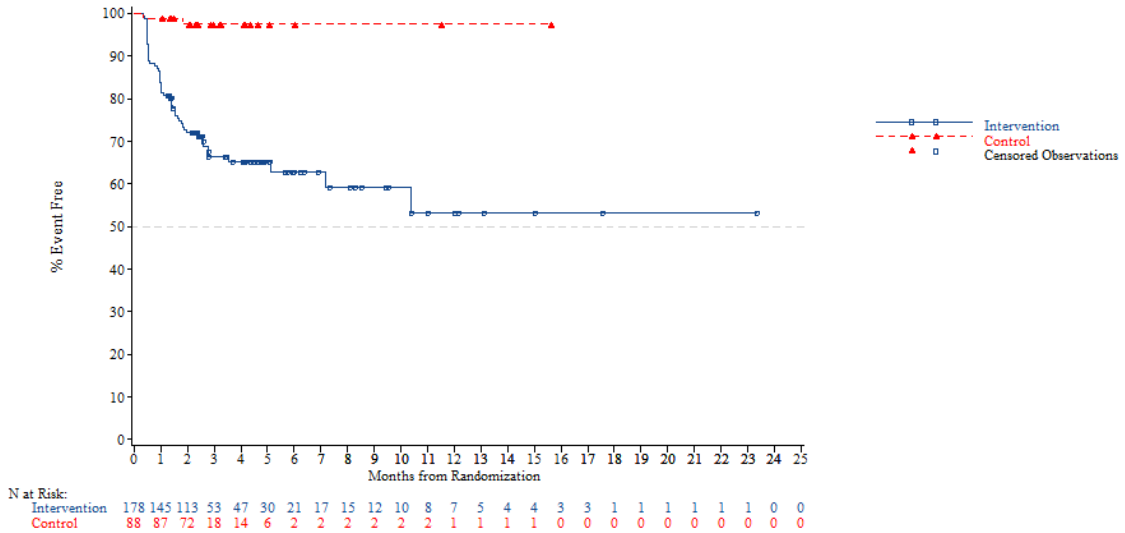
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

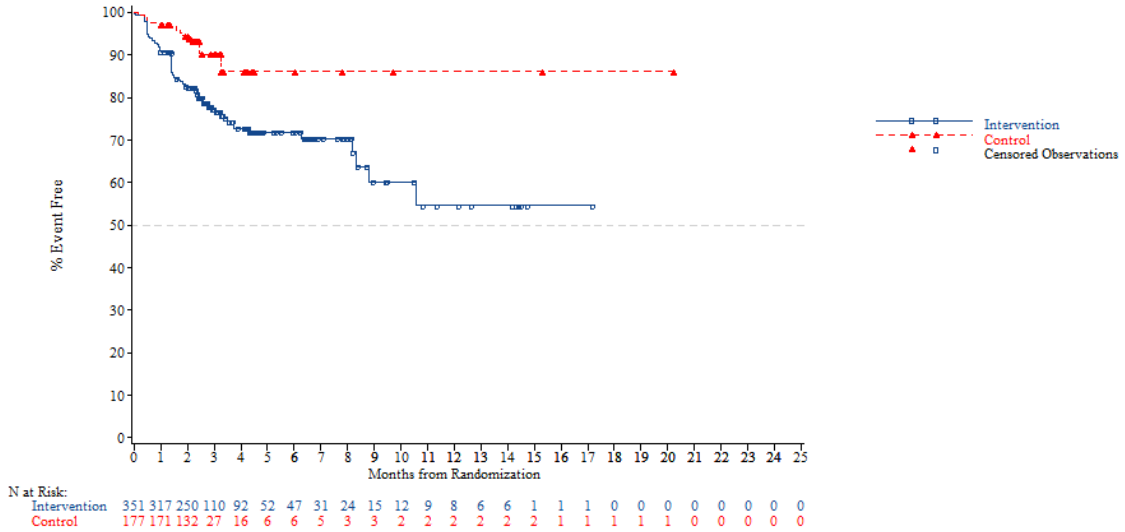


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

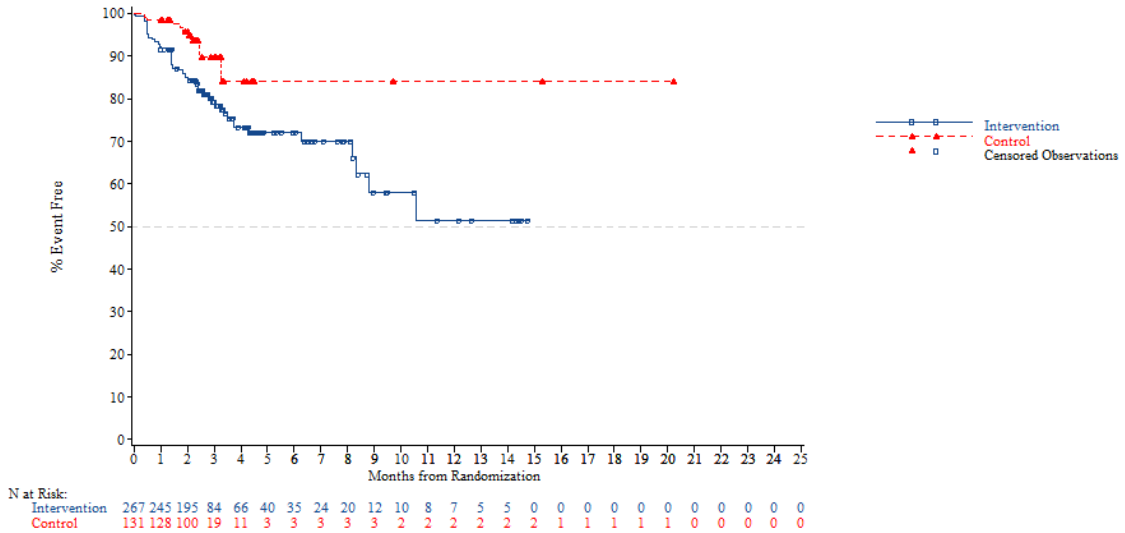
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

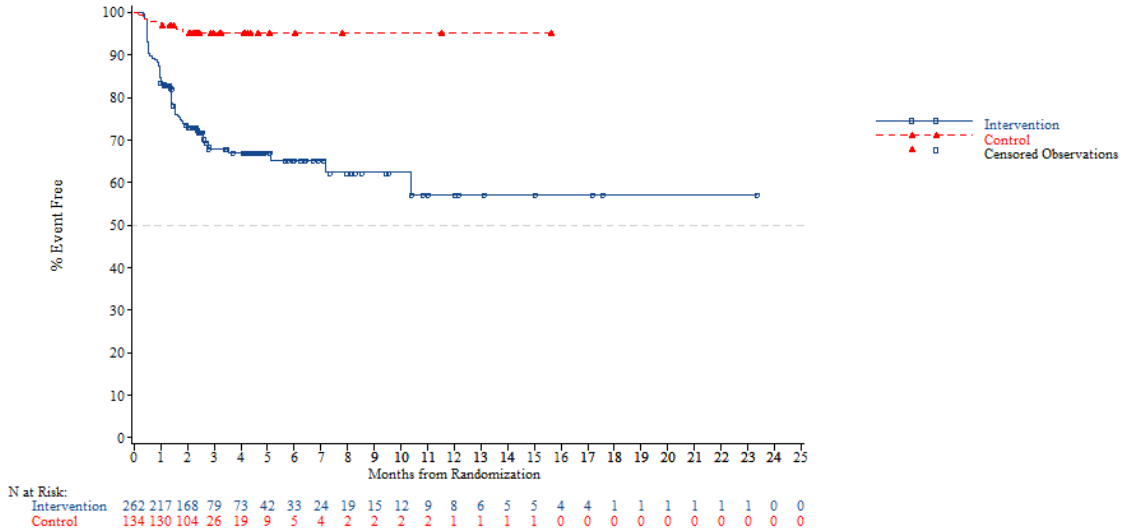


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

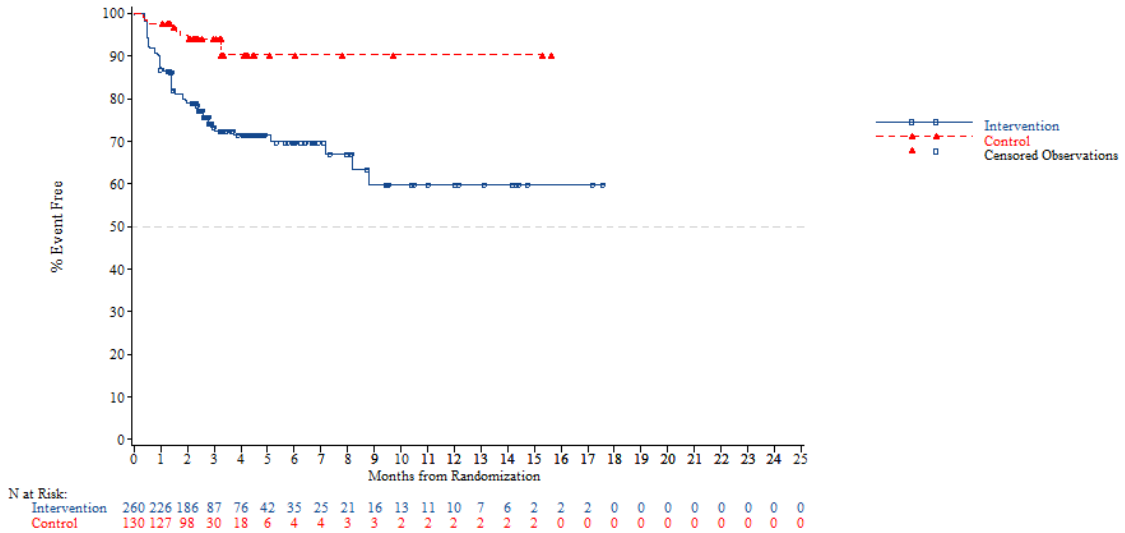
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

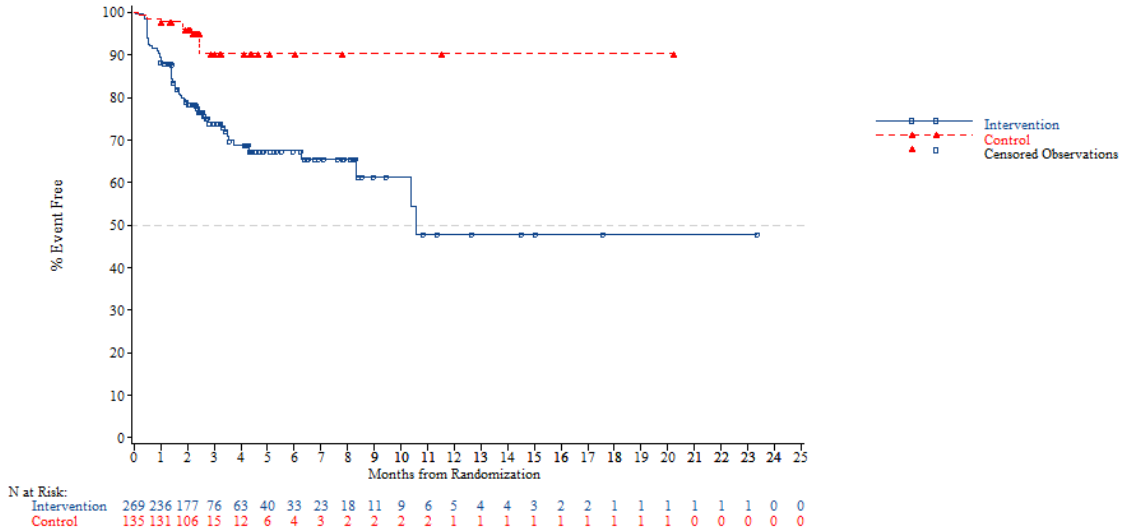


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

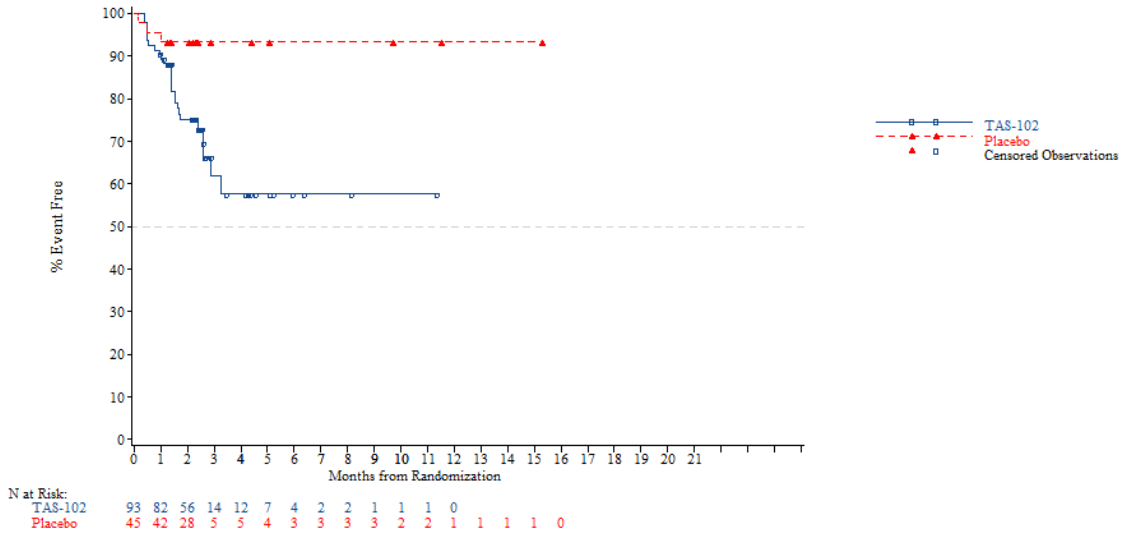
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

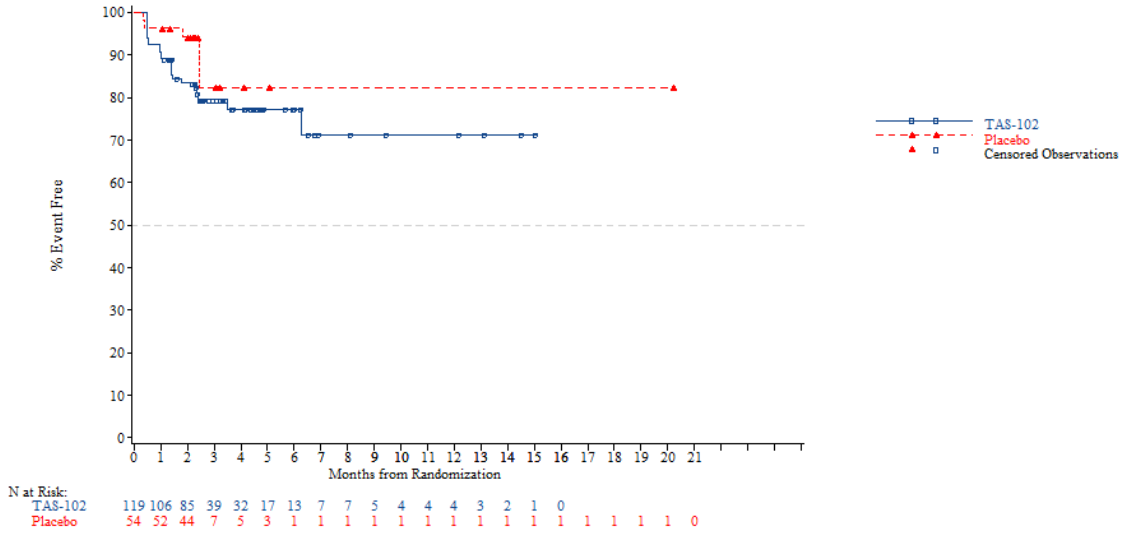


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

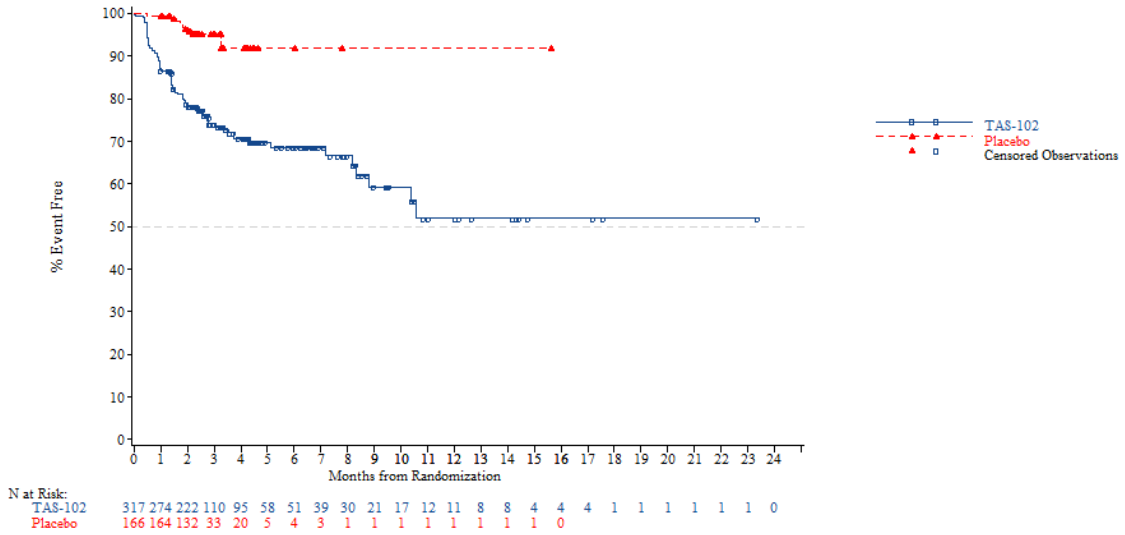
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

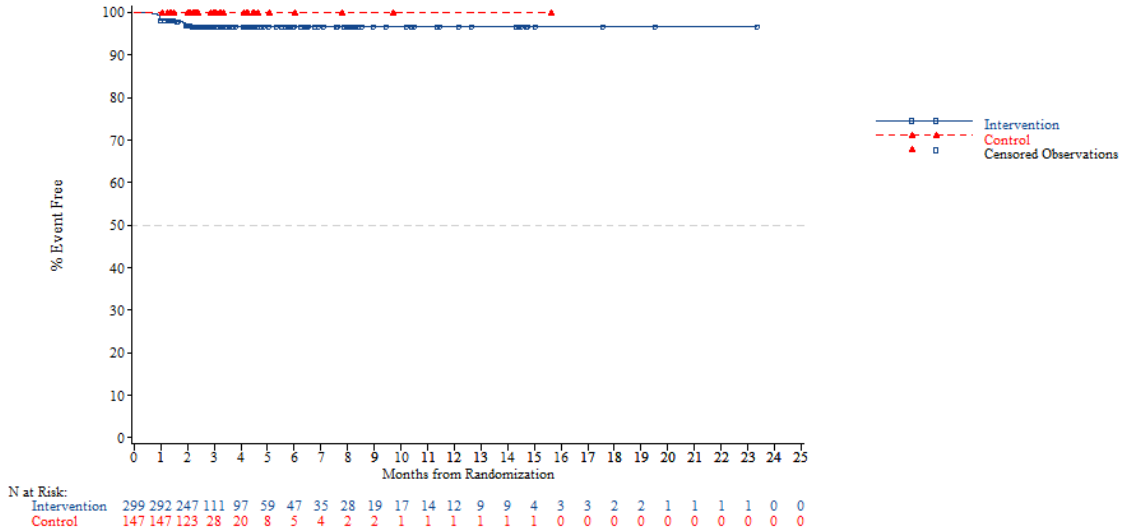


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
Age: <65 years



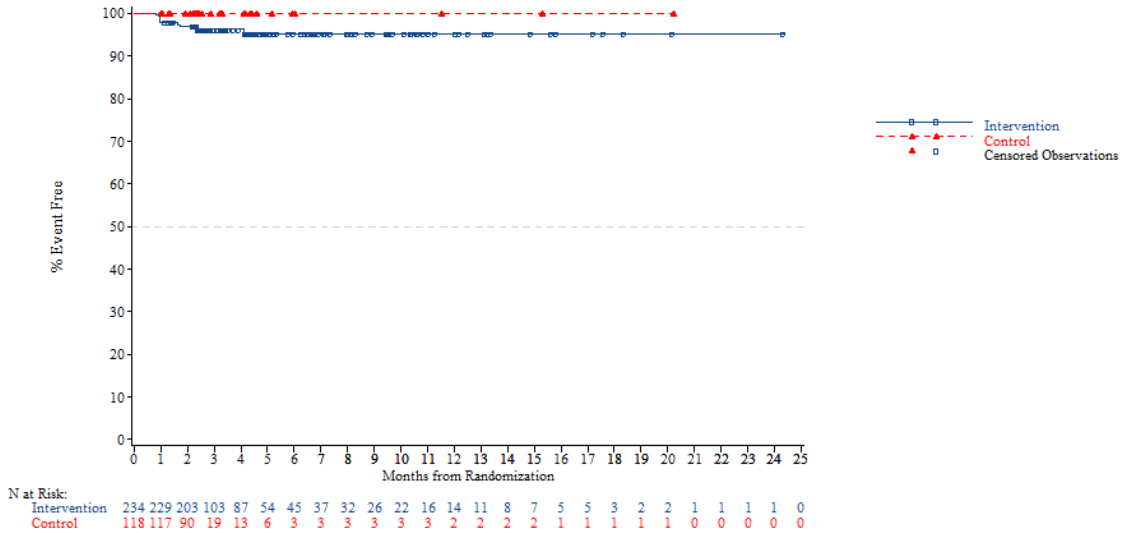

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 299 | 292 | 247 | 111 | 97 | 59 | 47 | 35 | 28 | 19 | 17 | 14 | 12 | 9 | 9 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Control | 147 | 147 | 123 | 28 | 20 | 8 | 5 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
Age: >=65 years

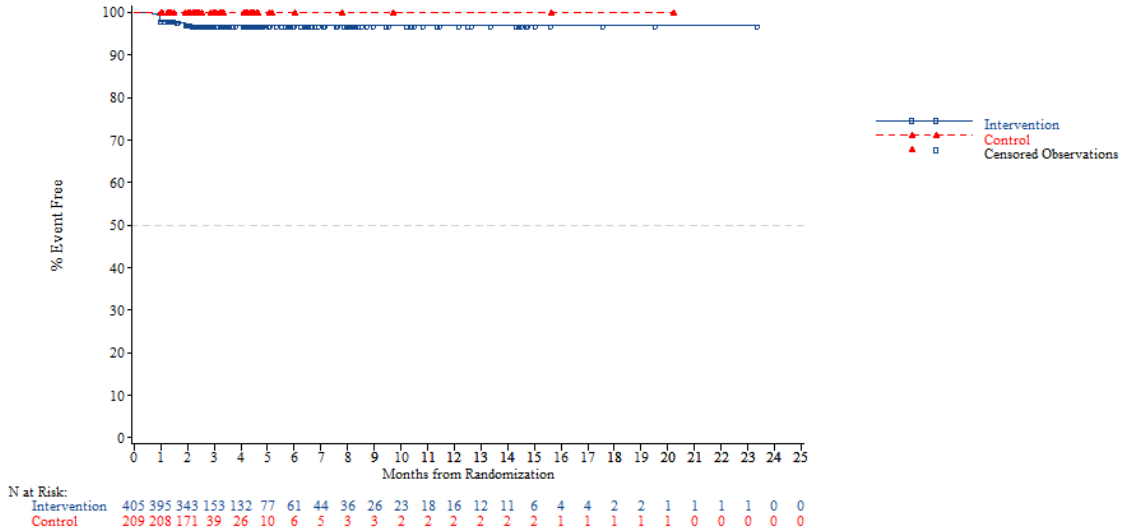



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 234 | 229 | 203 | 103 | 87 | 54 | 45 | 37 | 32 | 26 | 22 | 16 | 14 | 11 | 8 | 7 | 5 | 5 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 118 | 117 | 90 | 19 | 13 | 6 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
Age: <70 years



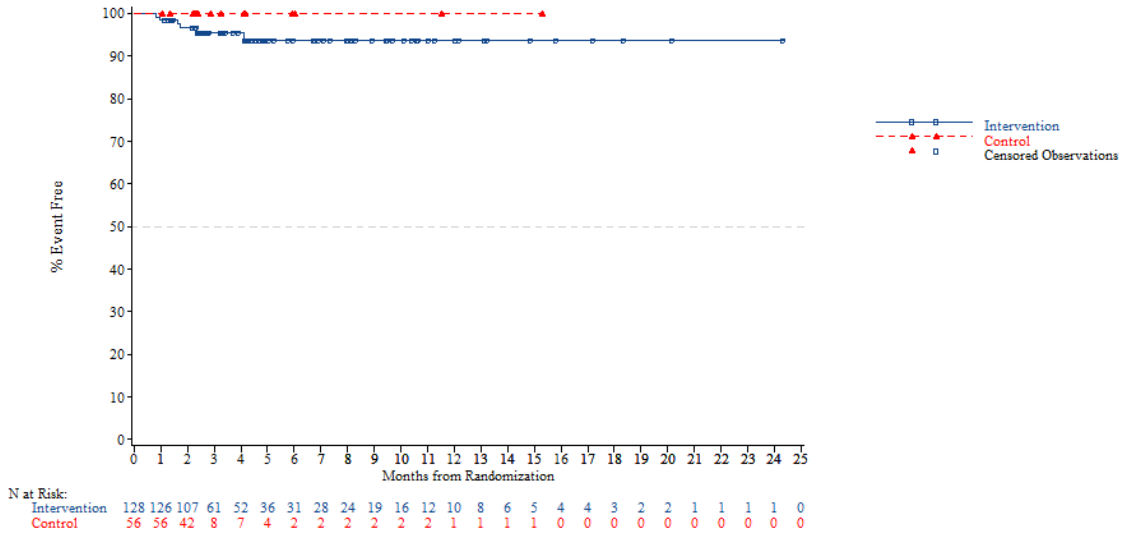

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 405 | 395 | 343 | 153 | 132 | 77 | 61 | 44 | 36 | 26 | 23 | 18 | 16 | 12 | 11 | 6 | 4 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Control | 209 | 208 | 171 | 39 | 26 | 10 | 6 | 5 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
Age: >=70 years

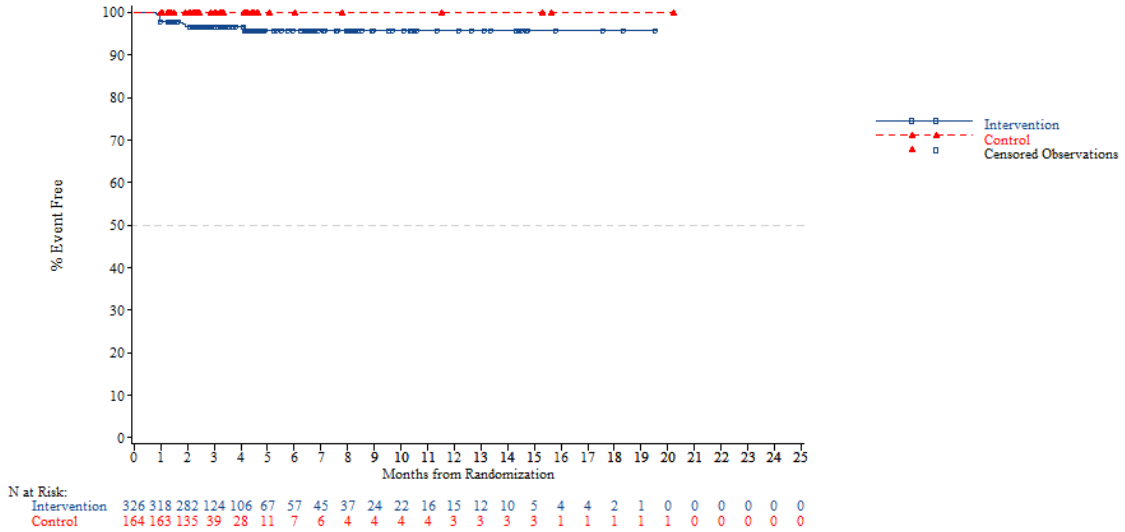



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 128 | 126 | 107 | 61 | 52 | 36 | 31 | 28 | 24 | 19 | 16 | 12 | 10 | 8 | 6 | 5 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 56 | 56 | 42 | 8 | 7 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
Gender: Male



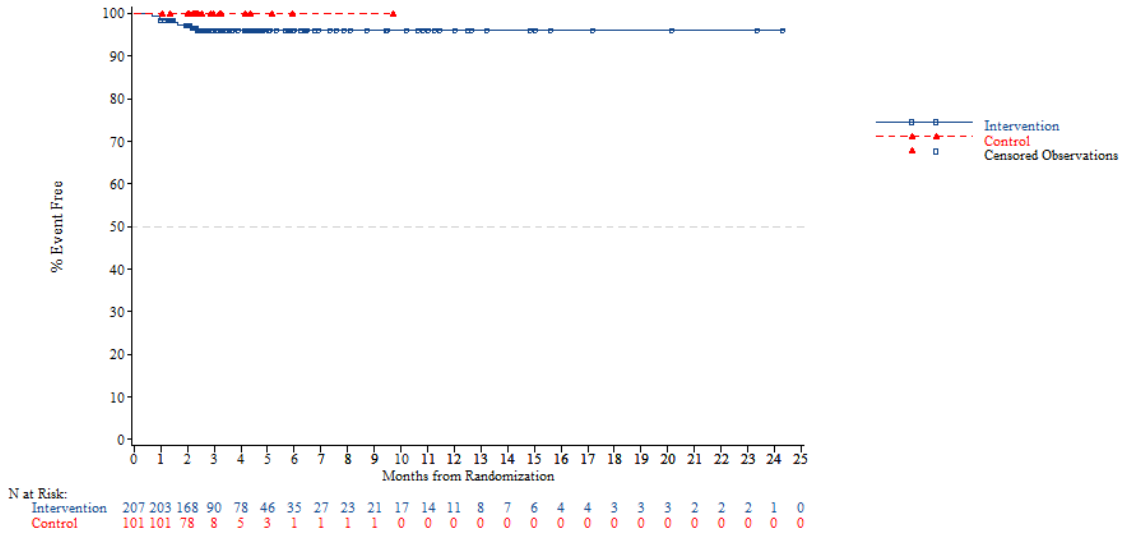

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 318 | 282 | 124 | 106 | 67 | 57 | 45 | 37 | 24 | 22 | 16 | 15 | 12 | 10 | 5 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 163 | 135 | 39 | 28 | 11 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
Gender: Female

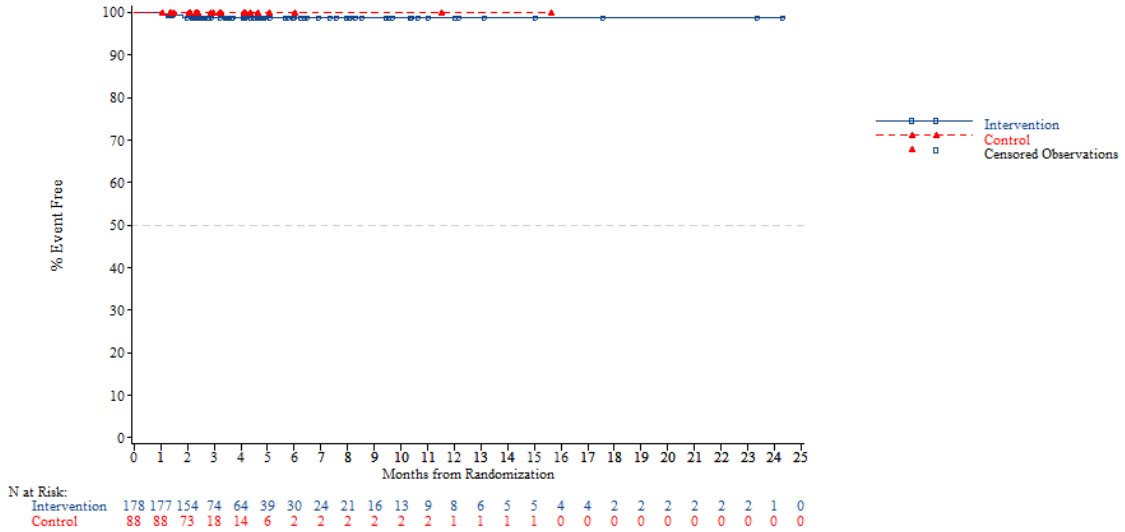



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 207 | 203 | 168 | 90 | 78 | 46 | 35 | 27 | 23 | 21 | 17 | 14 | 11 | 8 | 7 | 6 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Control | 101 | 101 | 78 | 8 | 5 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

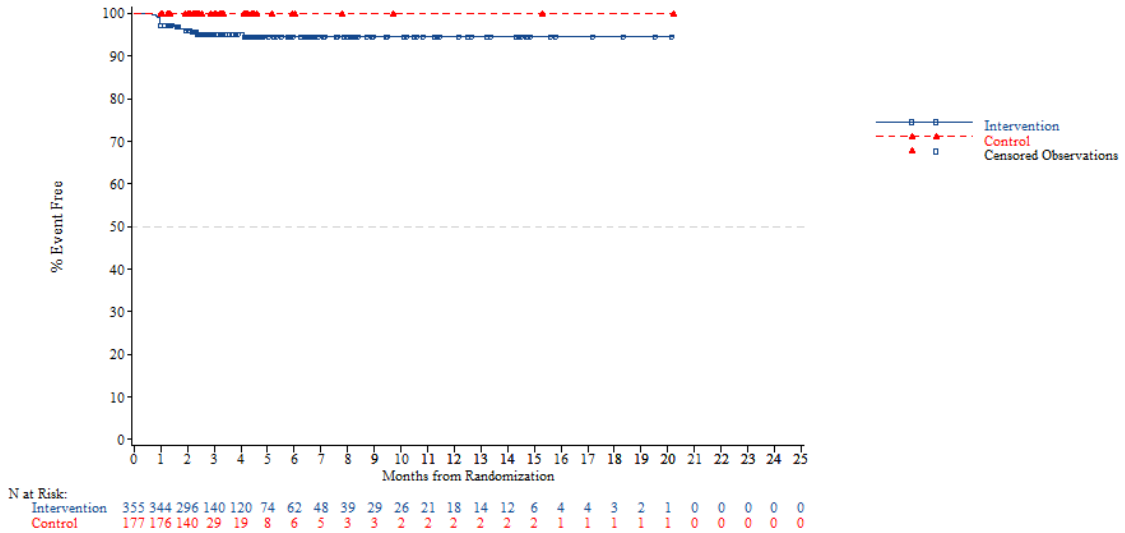
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

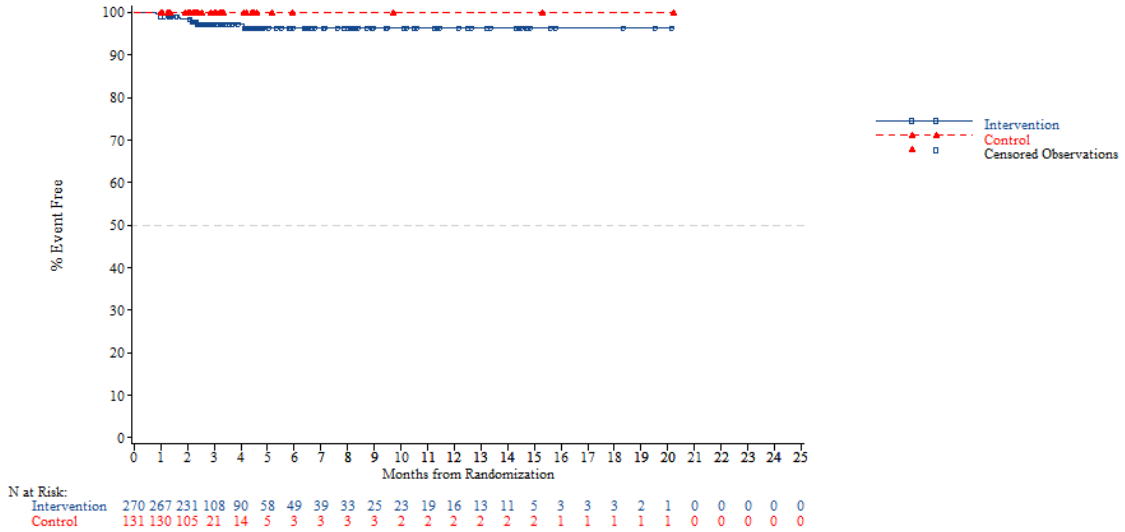


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

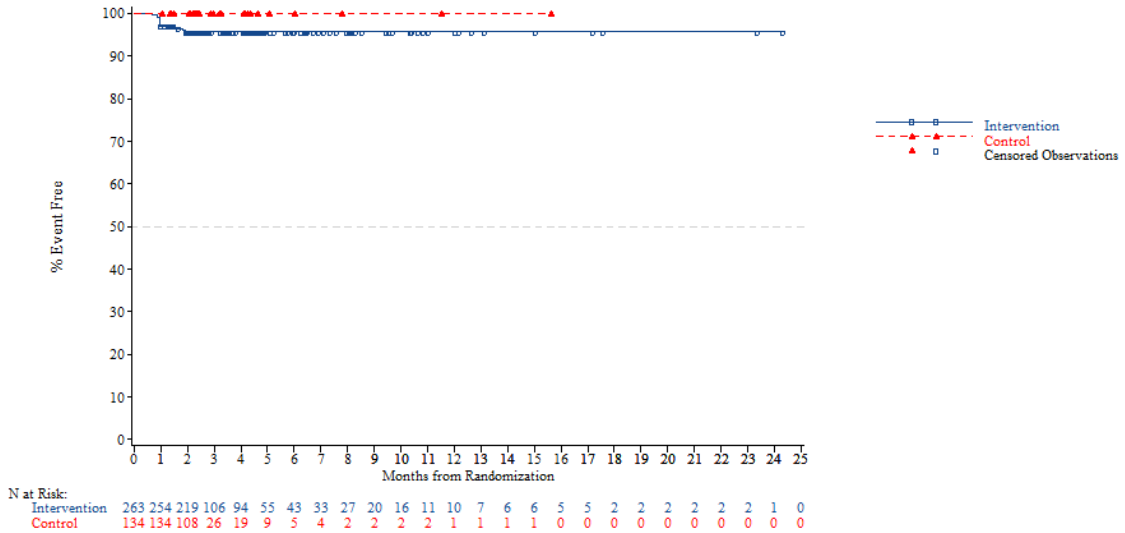
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

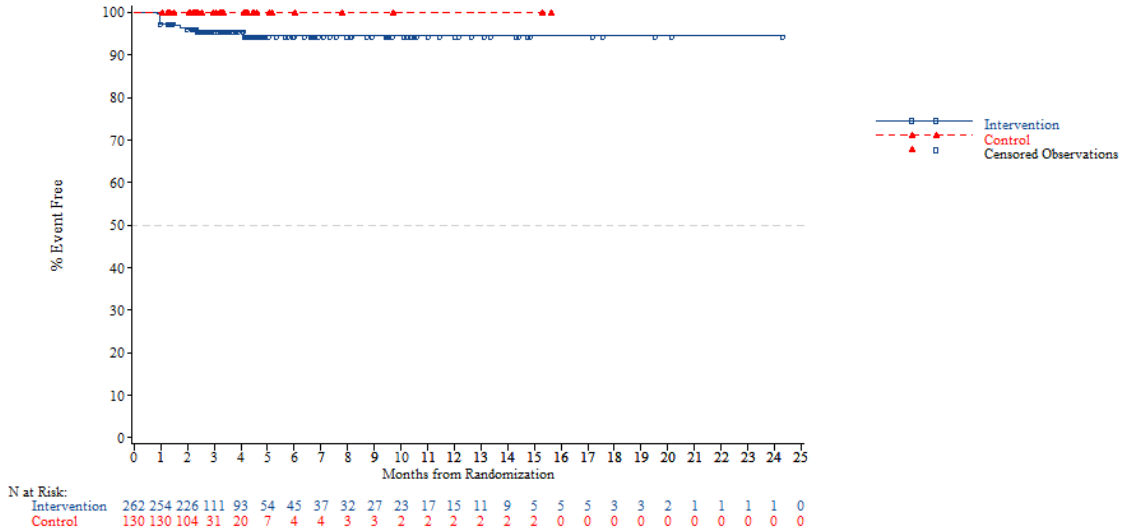


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
KRAS: Wild



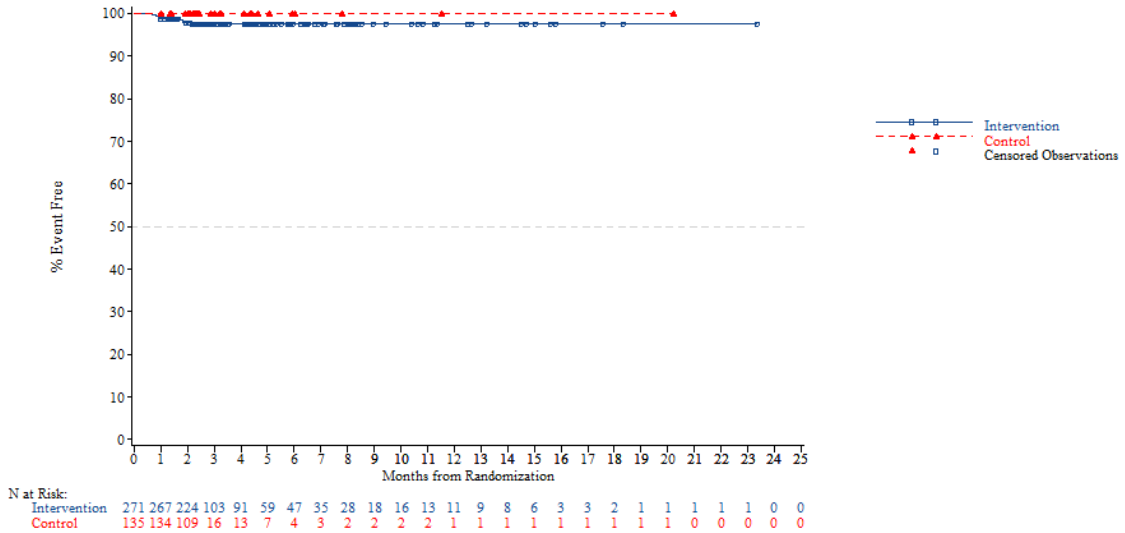

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 262 | 254 | 226 | 111 | 93 | 54 | 45 | 37 | 32 | 27 | 23 | 17 | 15 | 11 | 9 | 5 | 5 | 5 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 130 | 130 | 104 | 31 | 20 | 7 | 4 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
KRAS: Mutant

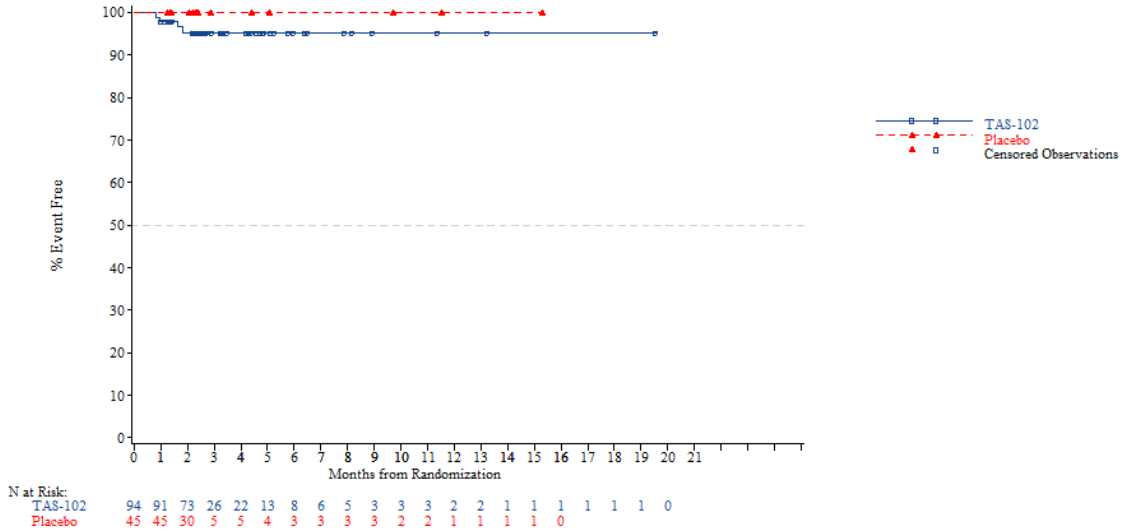



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 271 | 267 | 224 | 103 | 91 | 59 | 47 | 35 | 28 | 18 | 16 | 13 | 11 | 9 | 8 | 6 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Control | 135 | 134 | 109 | 16 | 13 | 7 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

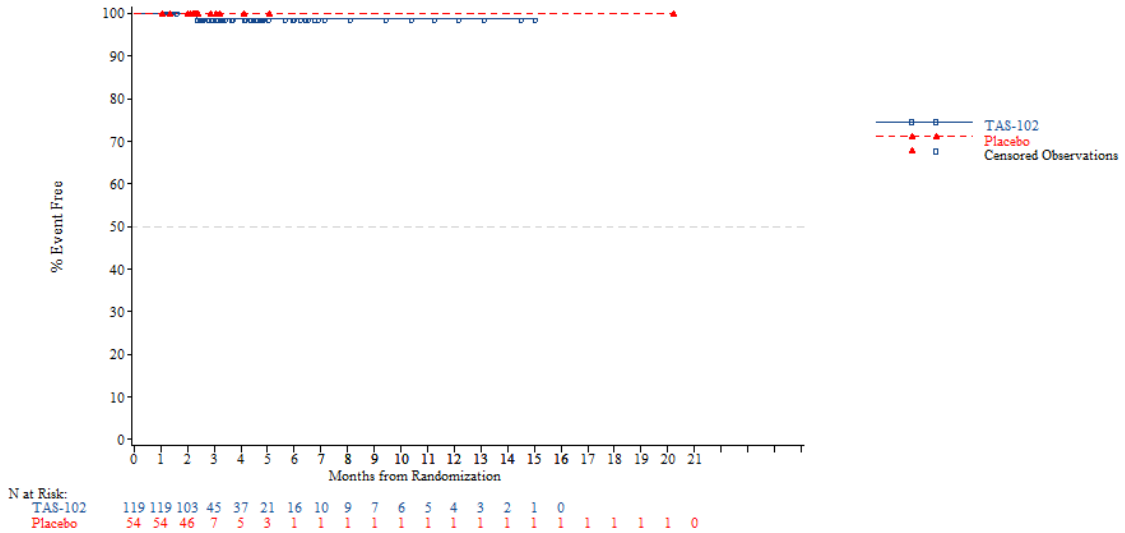
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

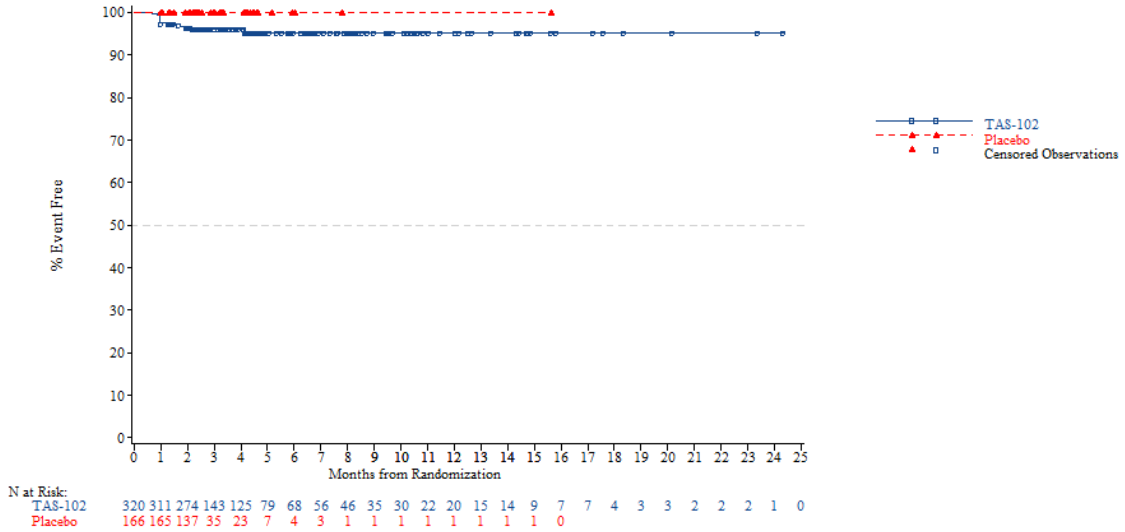


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia
Nb of prior reg: >=4



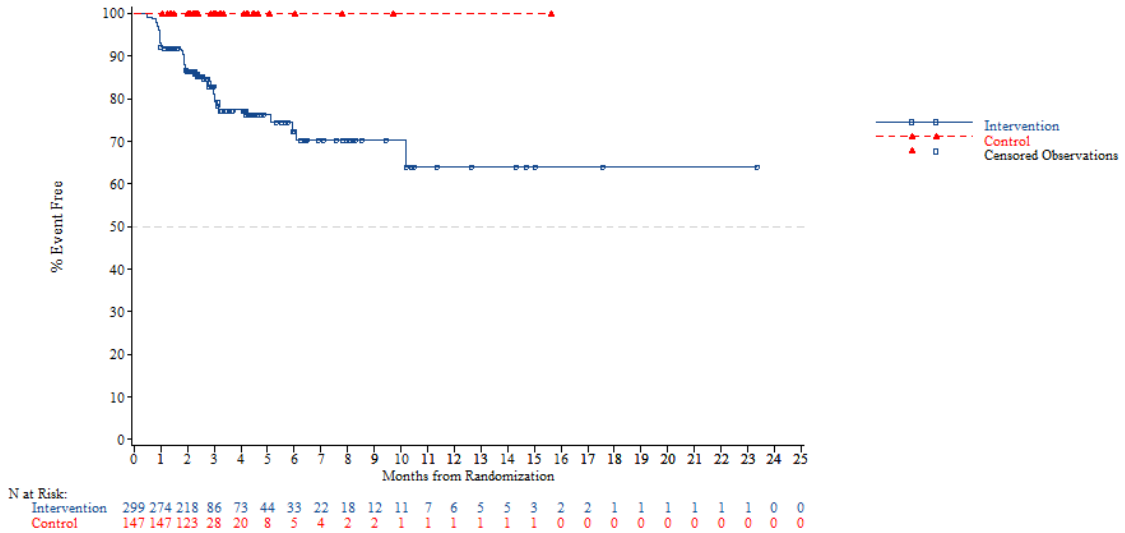

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TAS-102 | 320 | 311 | 274 | 143 | 125 | 79 | 68 | 56 | 46 | 35 | 30 | 22 | 20 | 15 | 14 | 9 | 7 | 7 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Placebo | 166 | 165 | 137 | 35 | 23 | 7 | 4 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | | | | | | | | | |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Age: <65 years

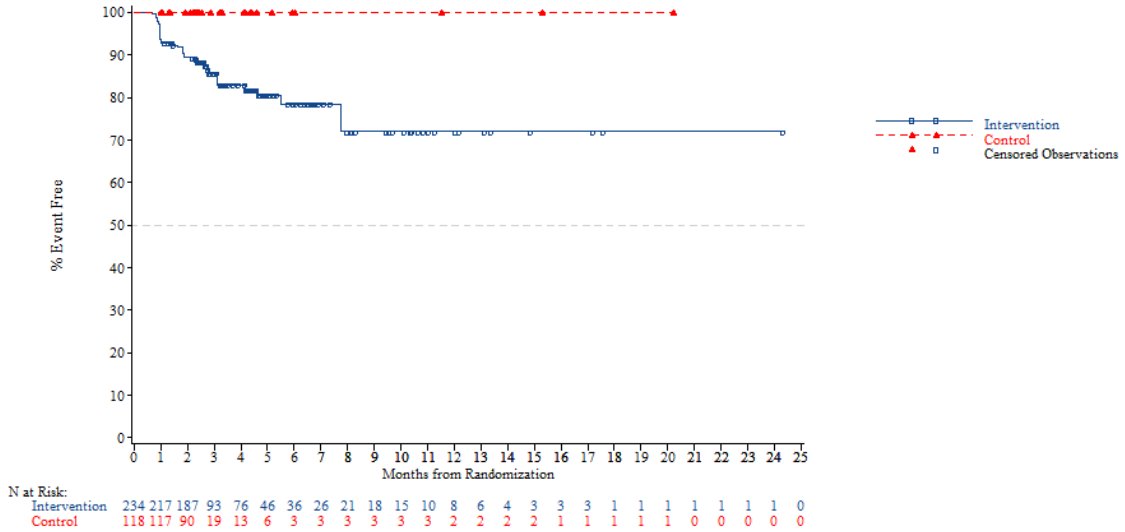



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 299 | 274 | 218 | 86 | 73 | 44 | 33 | 22 | 18 | 12 | 11 | 7 | 6 | 5 | 5 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Control | 147 | 147 | 123 | 28 | 20 | 8 | 5 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

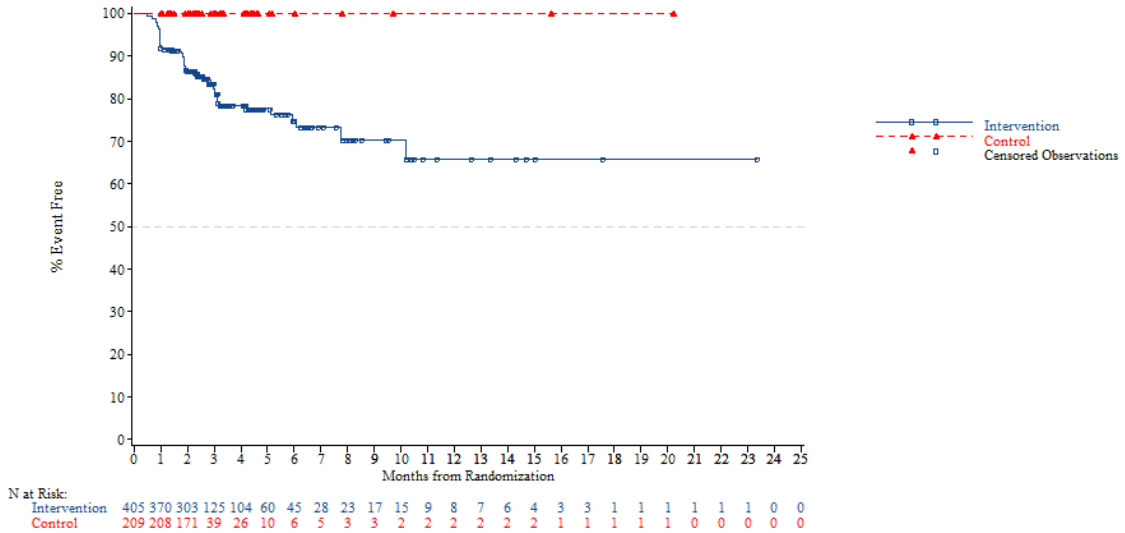
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

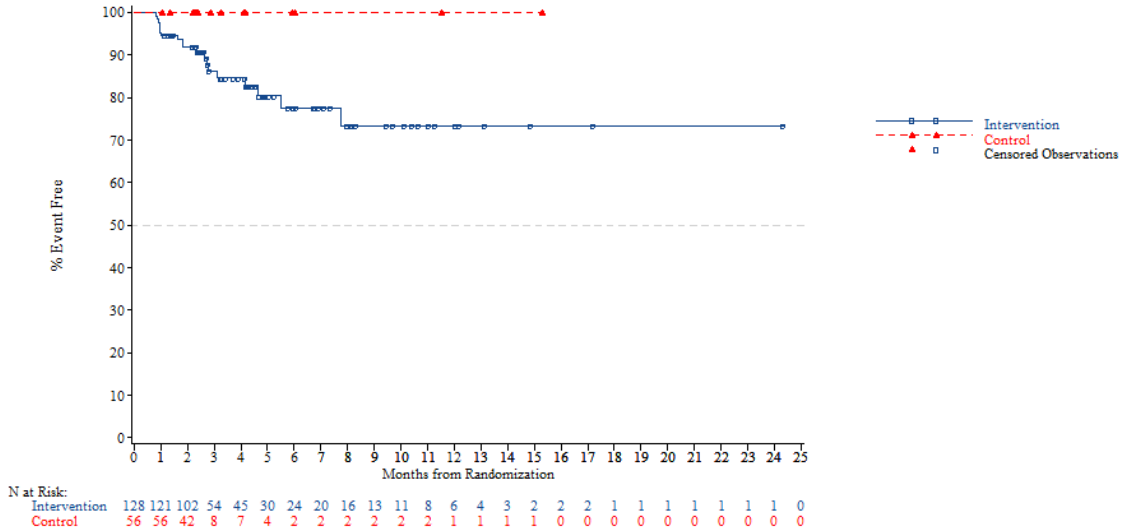


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

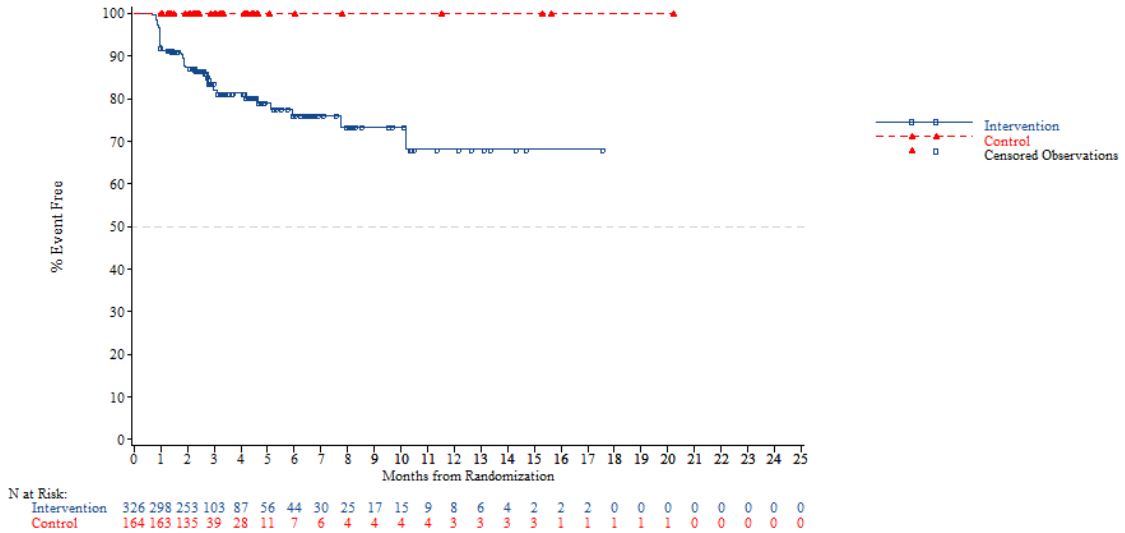
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

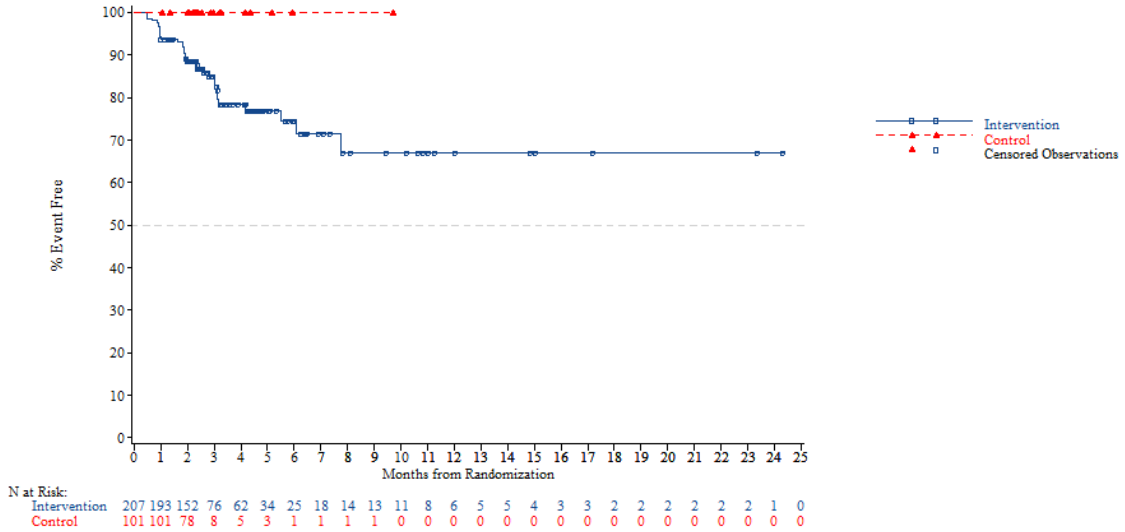


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

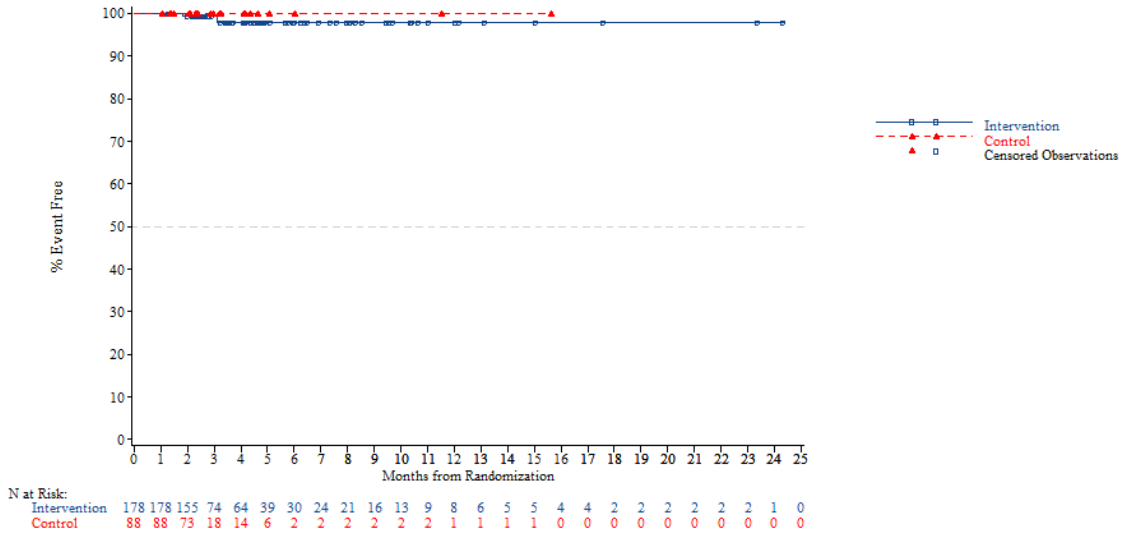
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

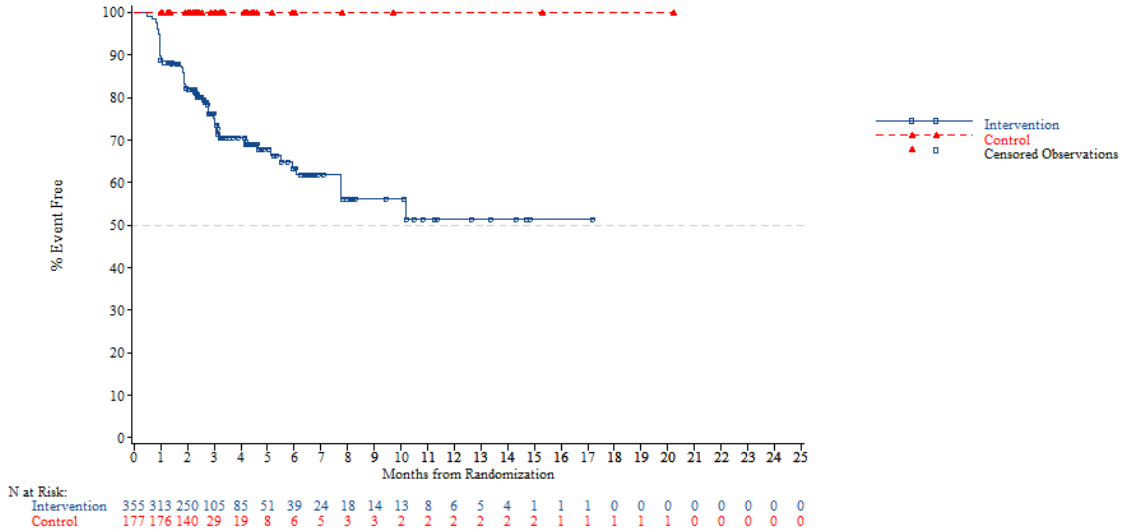


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

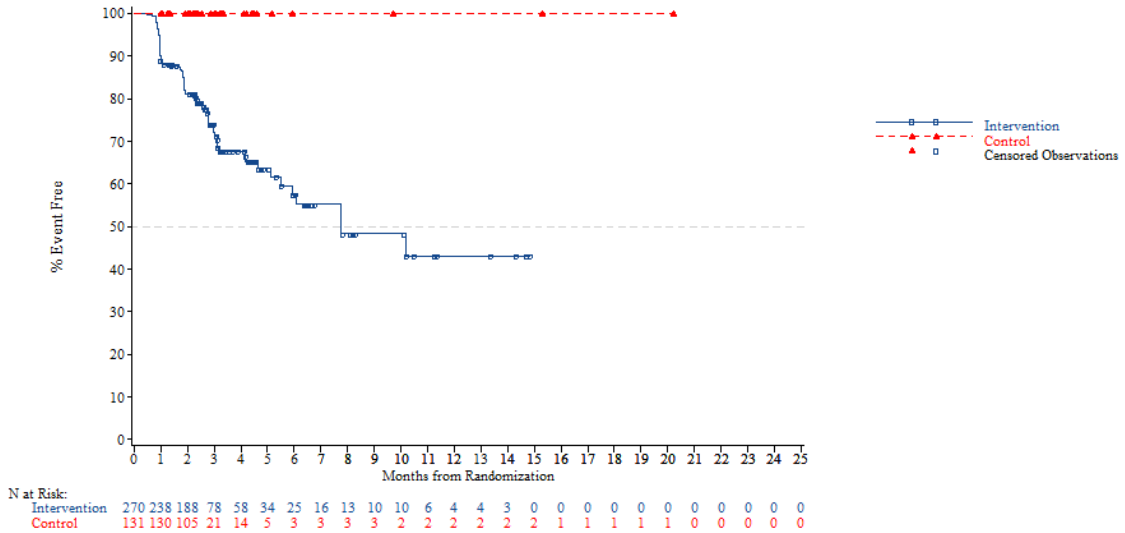
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

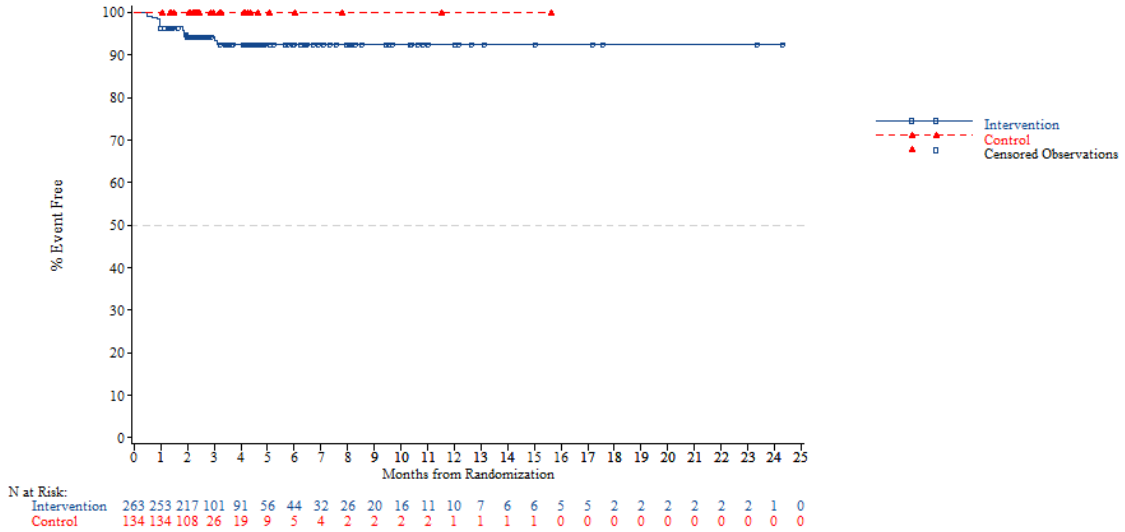


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

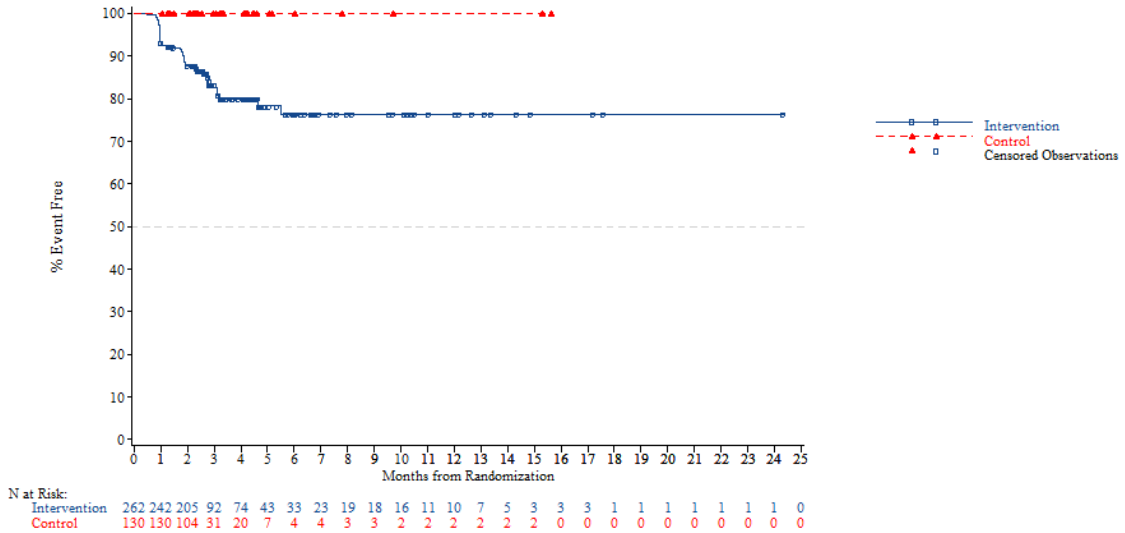
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

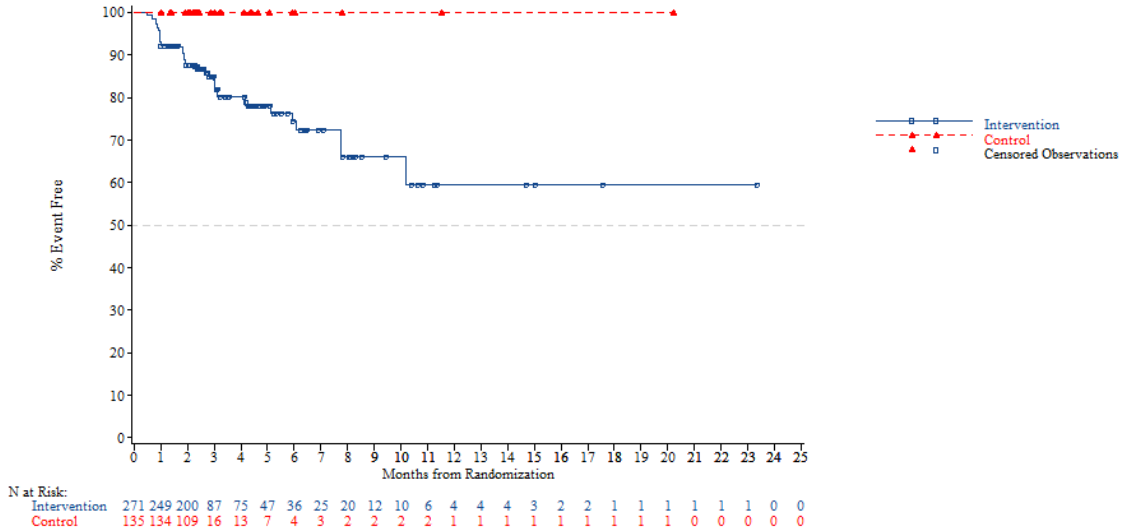


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

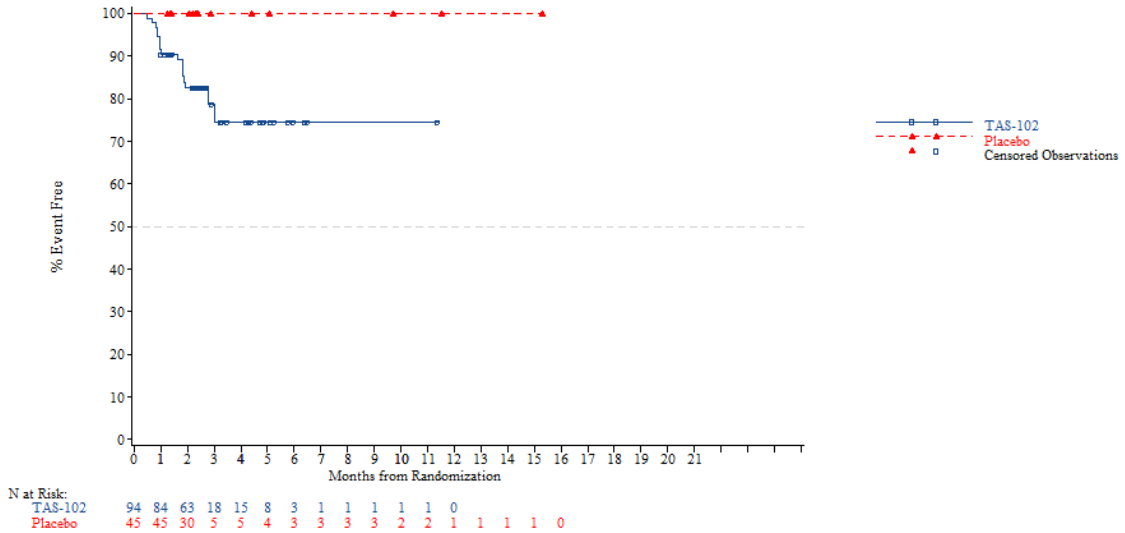
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

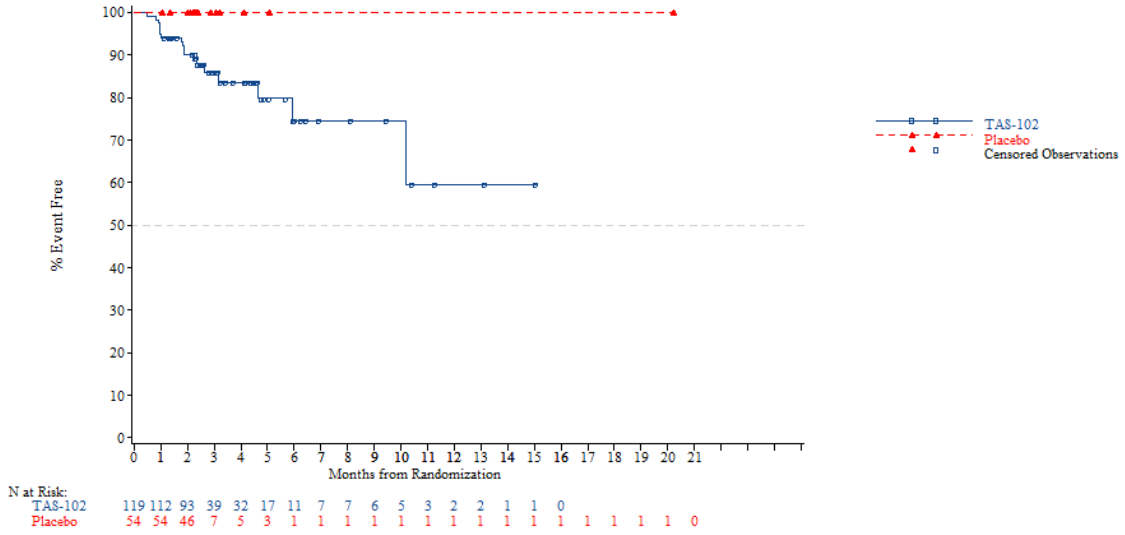


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

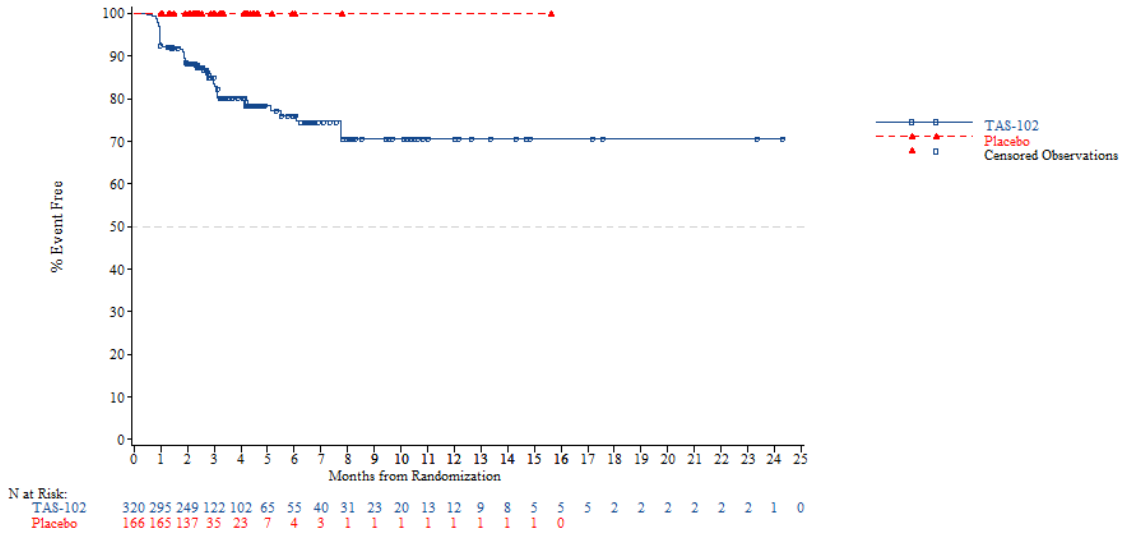
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

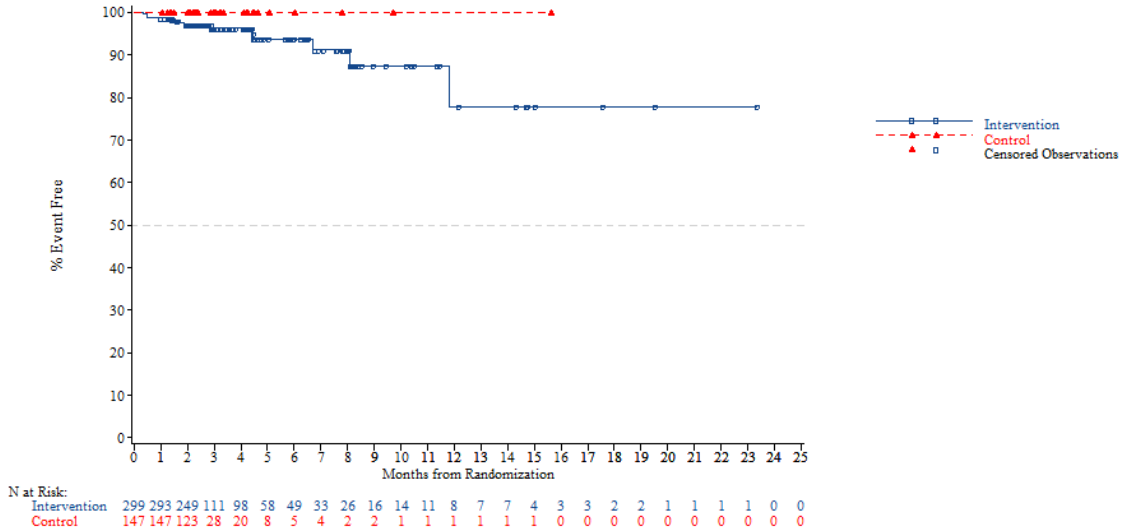


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

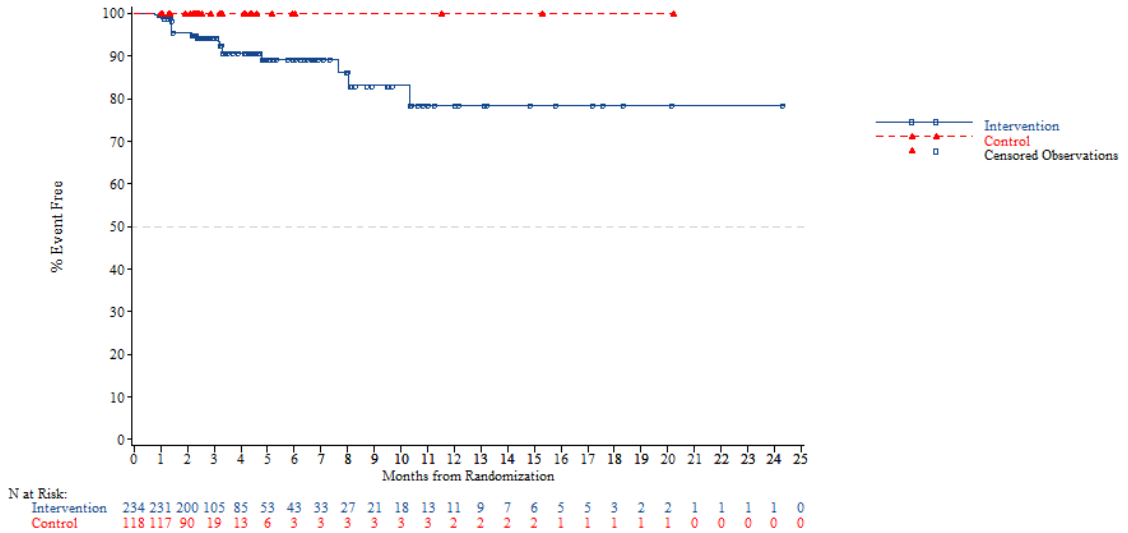
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

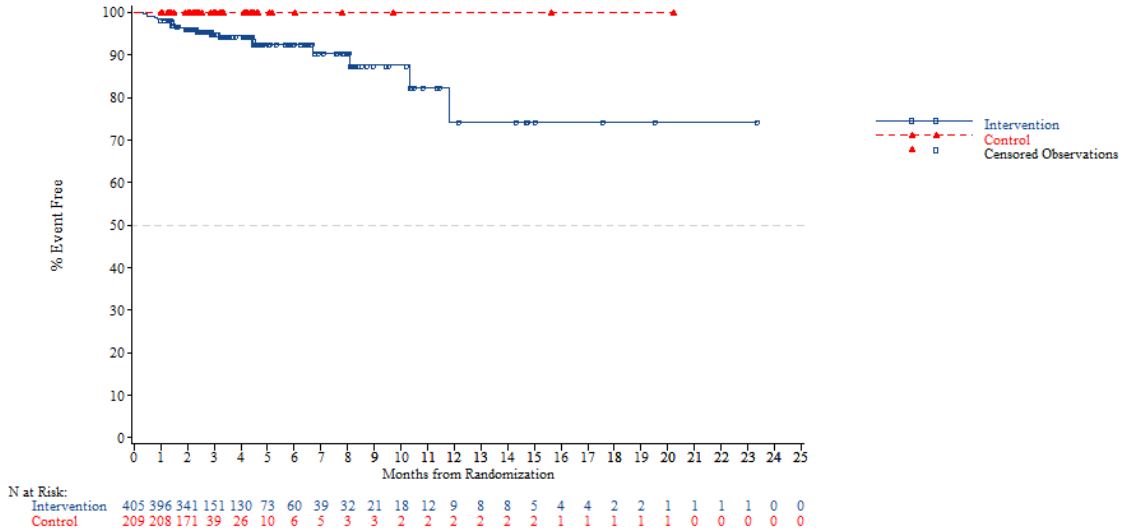


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

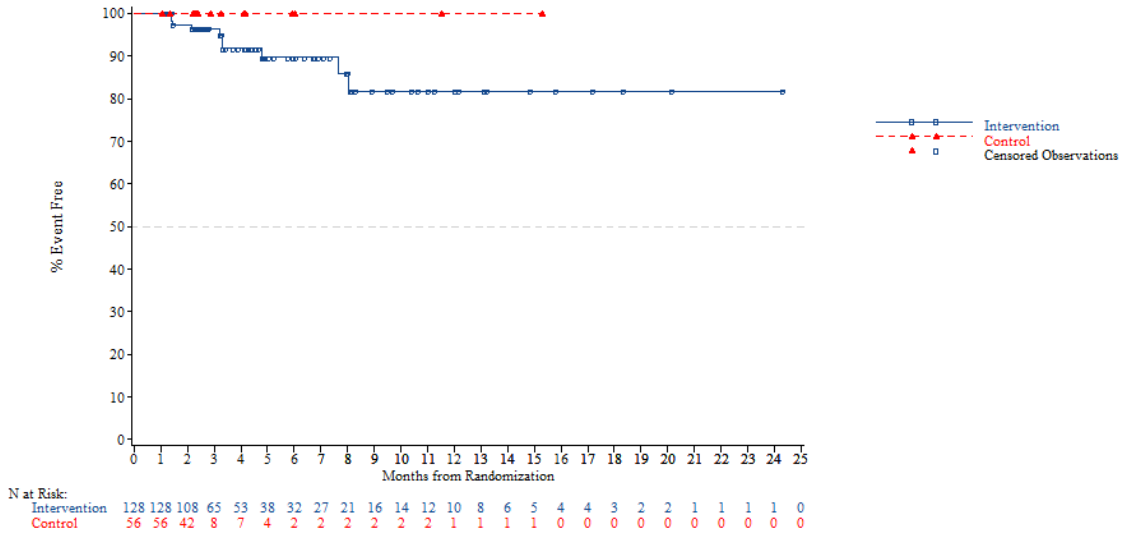
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

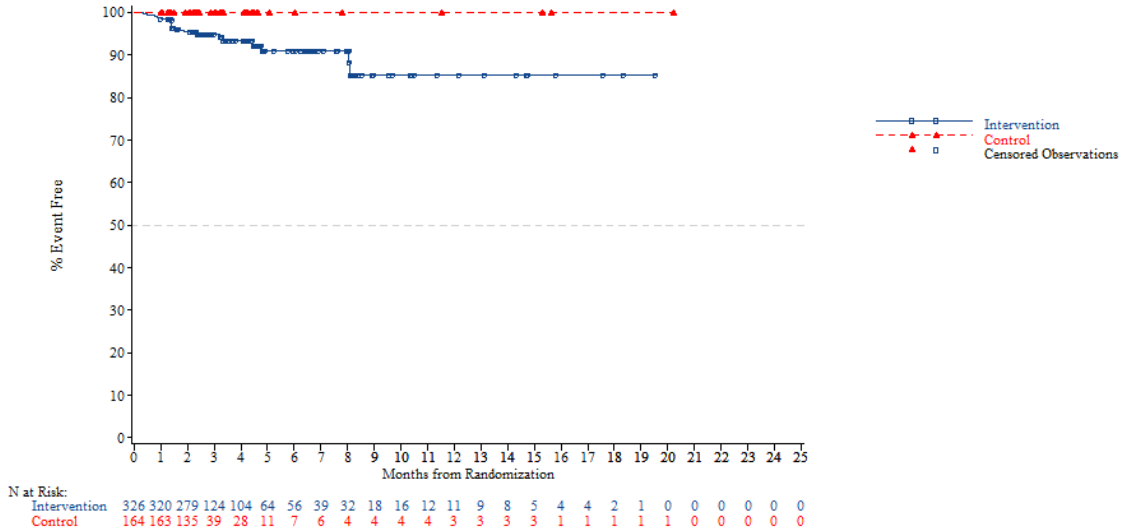


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Gender: Male



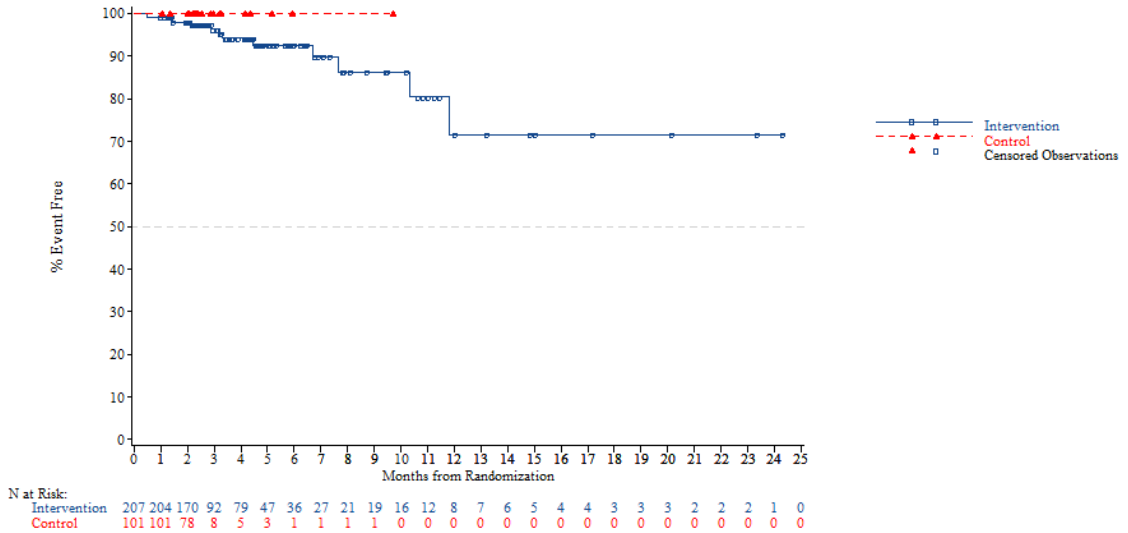

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 320 | 279 | 124 | 104 | 64 | 56 | 39 | 32 | 18 | 16 | 12 | 11 | 9 | 8 | 5 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 163 | 135 | 39 | 28 | 11 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Gender: Female

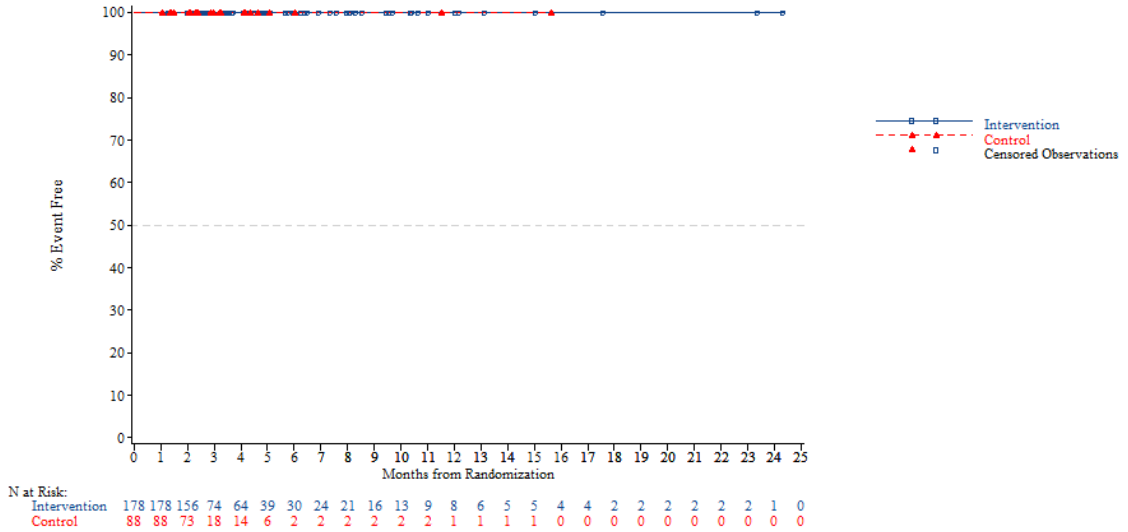



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 207 | 204 | 170 | 92 | 79 | 47 | 36 | 27 | 21 | 19 | 16 | 12 | 8 | 7 | 6 | 5 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Control | 101 | 101 | 78 | 8 | 5 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

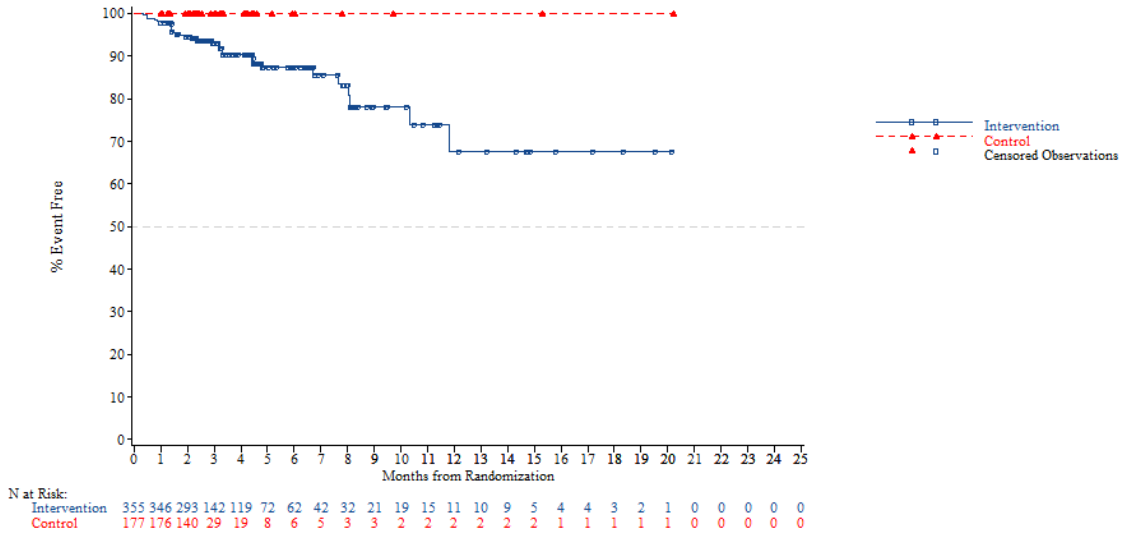
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

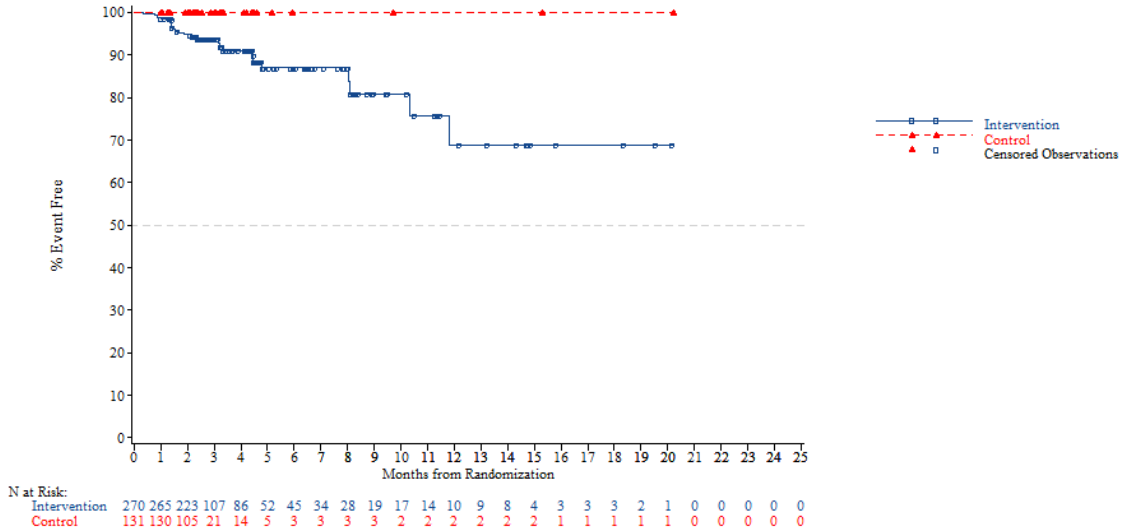


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

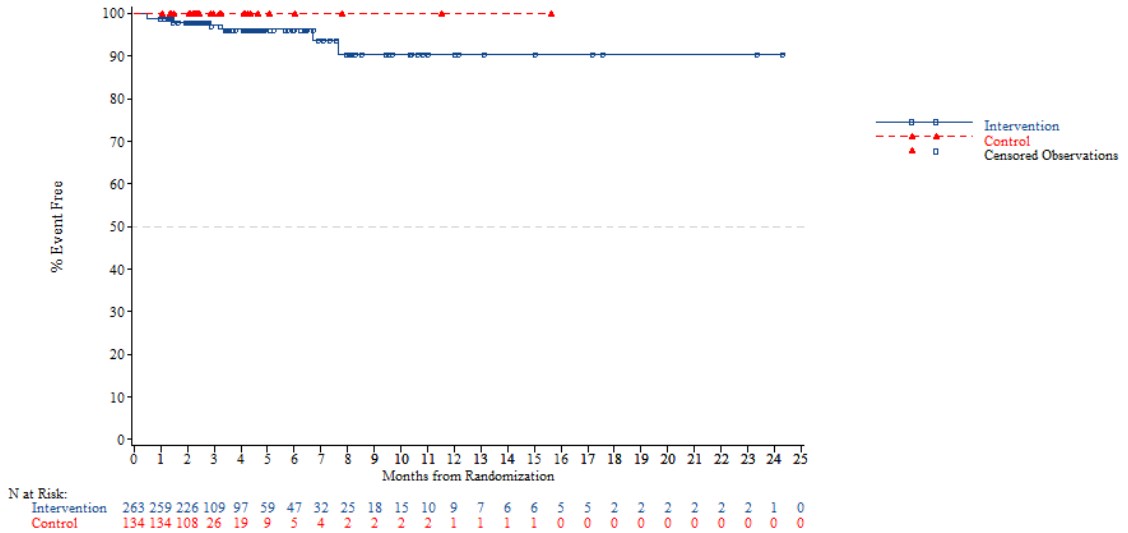
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

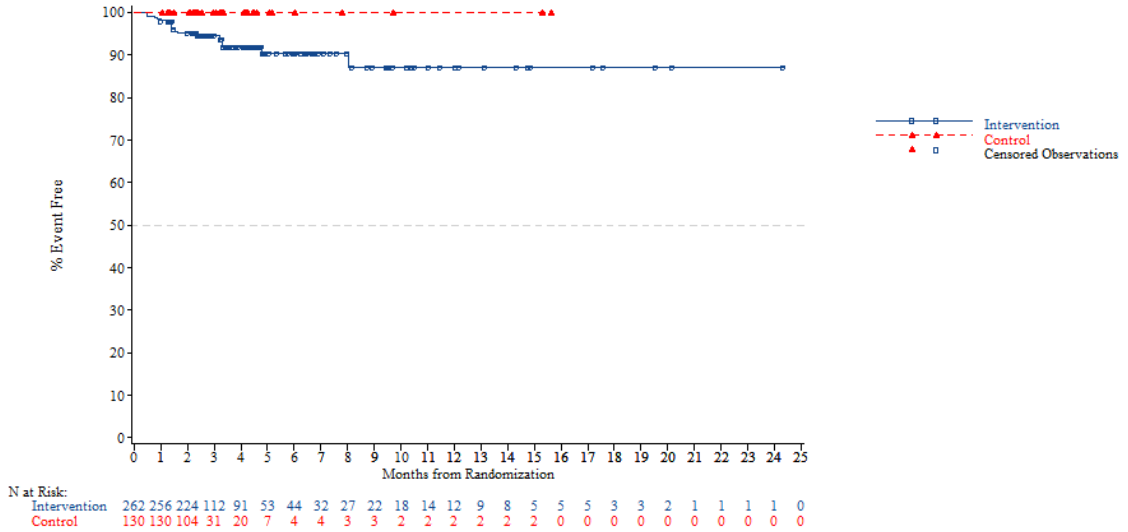


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

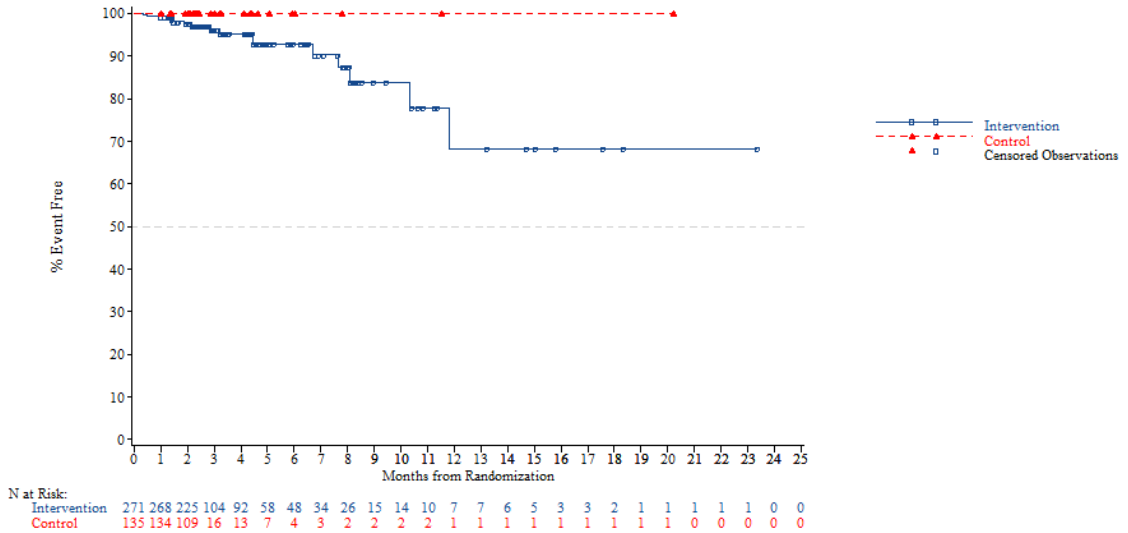
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

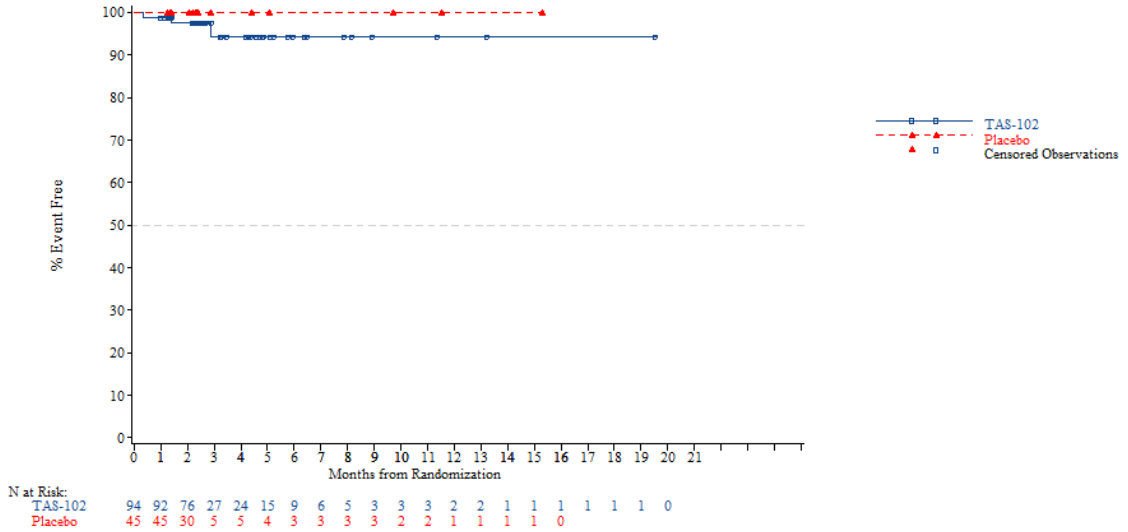


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Nb of prior reg: 2



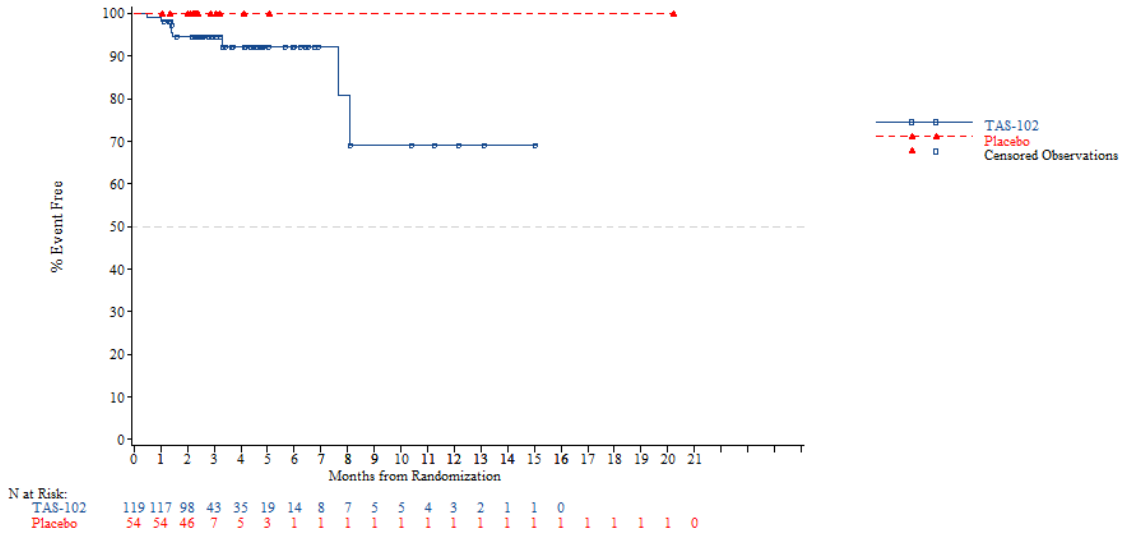

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TAS-102 | 94 | 92 | 76 | 27 | 24 | 15 | 9 | 6 | 5 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Placebo | 45 | 45 | 30 | 5 | 5 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | | | |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Nb of prior reg: 3

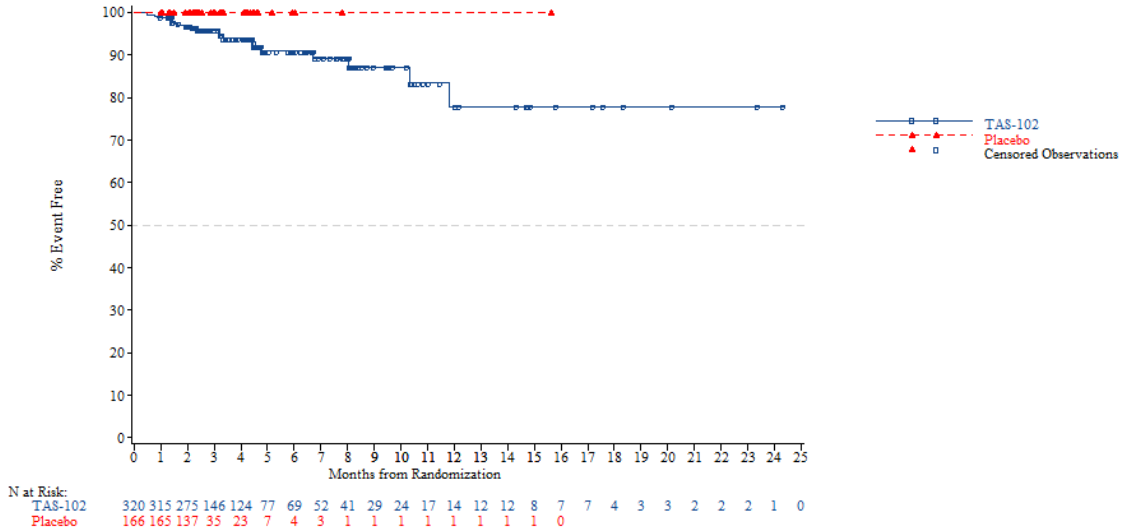



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TAS-102 | 119 | 117 | 98 | 43 | 35 | 19 | 14 | 8 | 7 | 5 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | 0 | | | |
| Placebo | 54 | 54 | 46 | 7 | 5 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

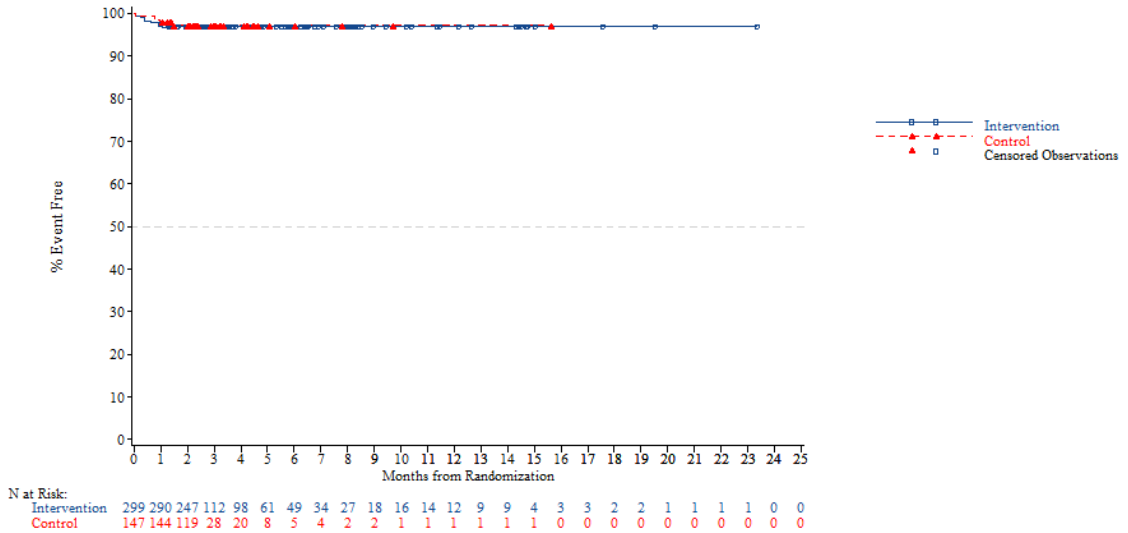
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

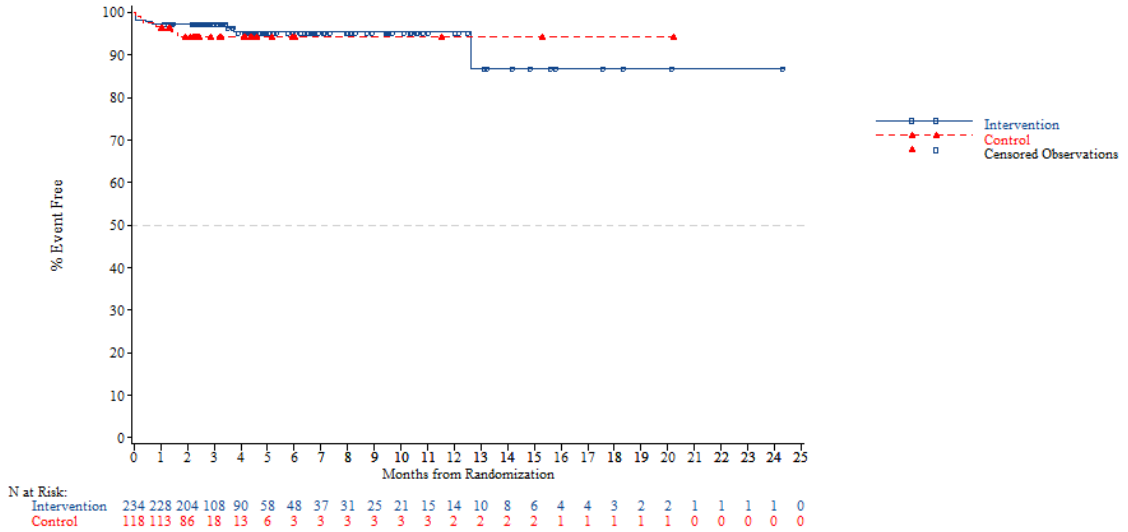


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Cardiac disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

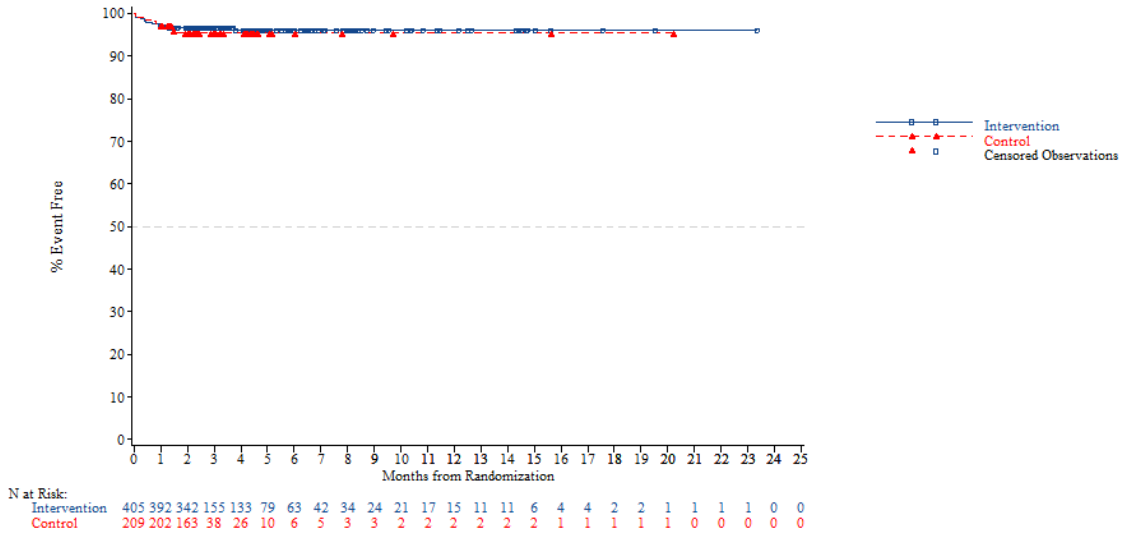
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Cardiac disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

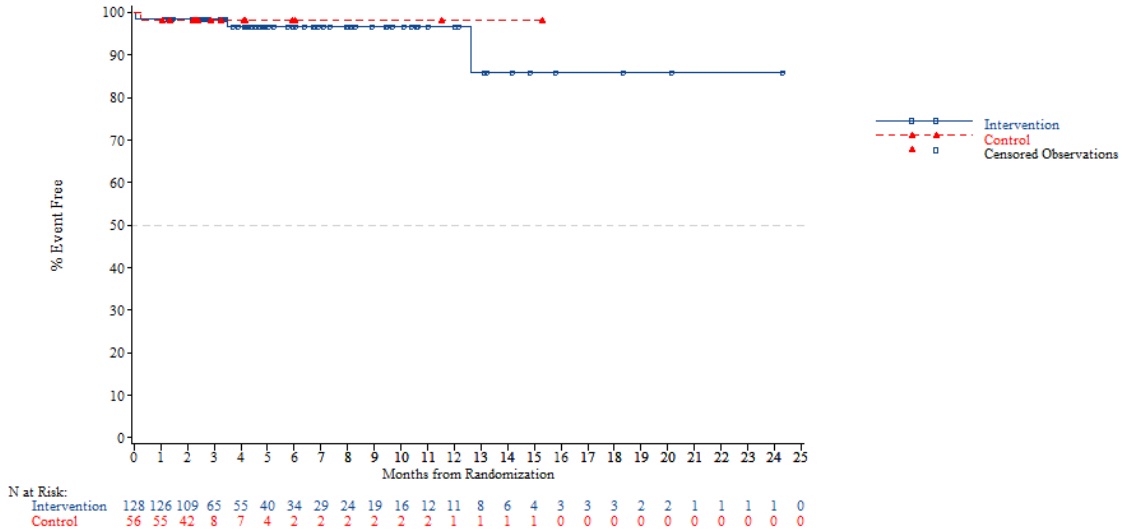


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Cardiac disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Cardiac disorders
Age: >=70 years



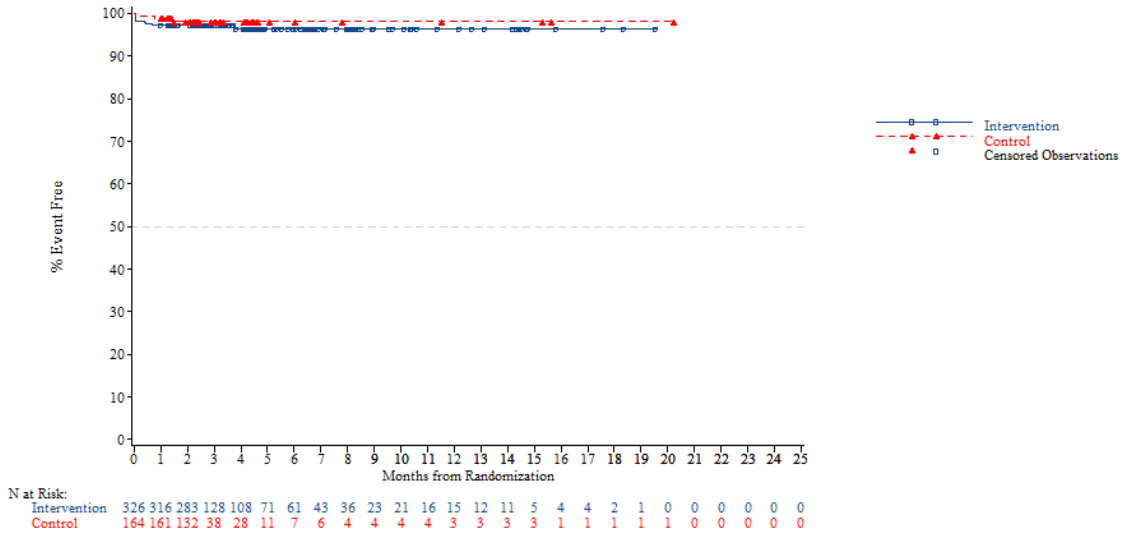

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 128 | 126 | 109 | 65 | 55 | 40 | 34 | 29 | 24 | 19 | 16 | 12 | 11 | 8 | 6 | 4 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 56 | 55 | 42 | 8 | 7 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Cardiac disorders
Gender: Male

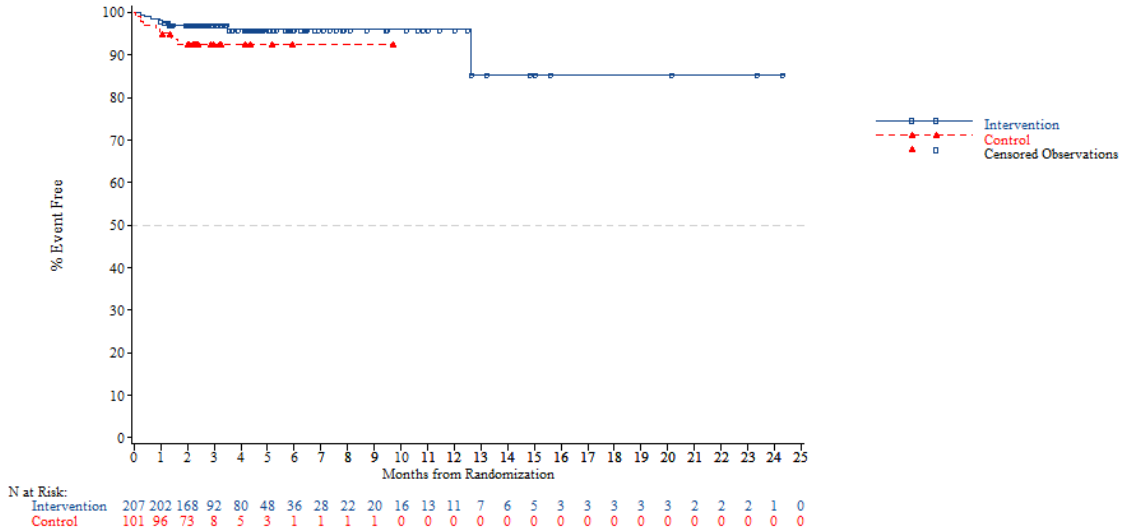



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 316 | 283 | 128 | 108 | 71 | 61 | 43 | 36 | 23 | 21 | 16 | 15 | 12 | 11 | 5 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 161 | 132 | 38 | 28 | 11 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

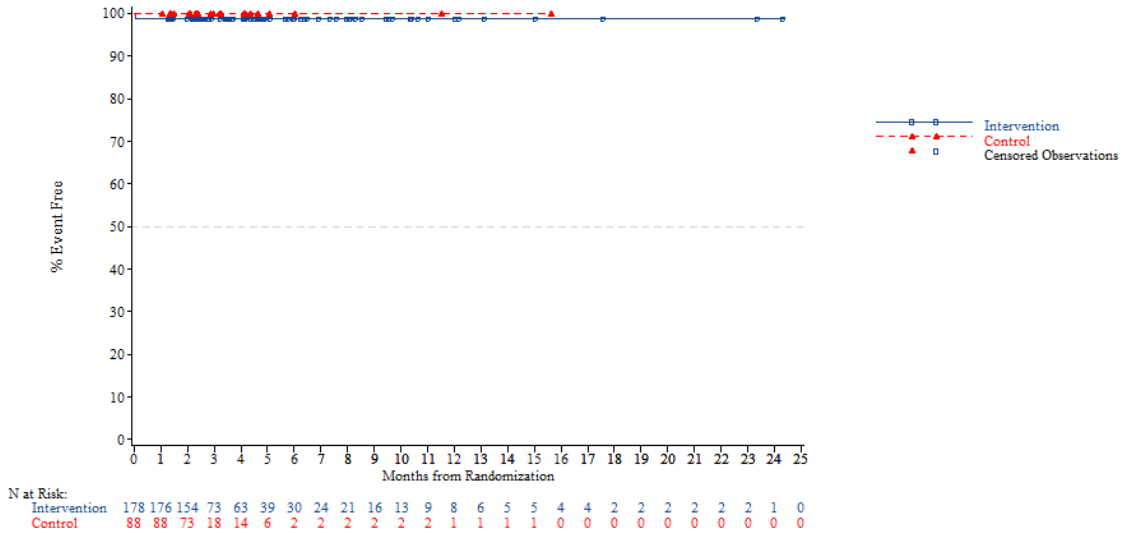
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Cardiac disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

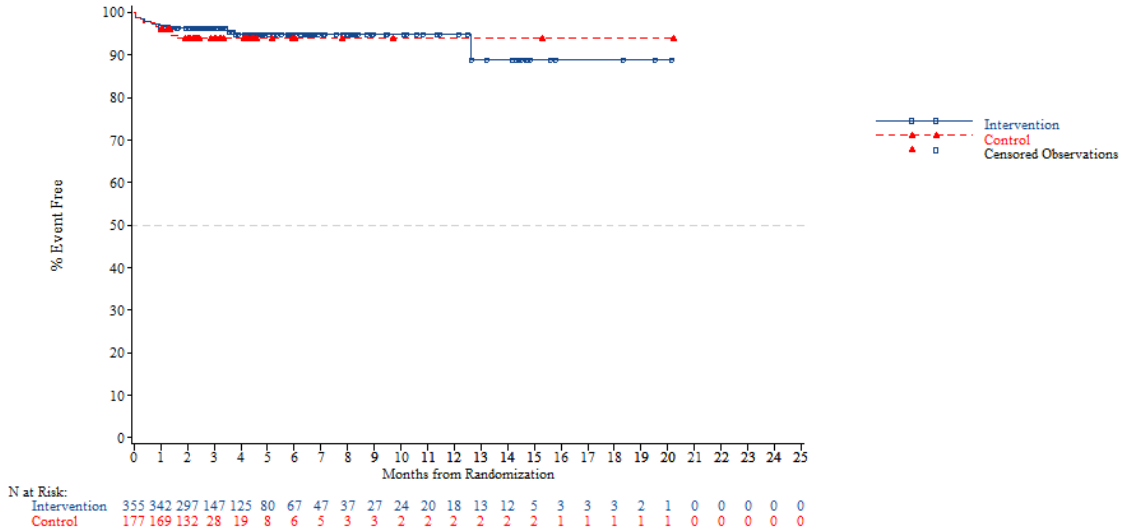


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Cardiac disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

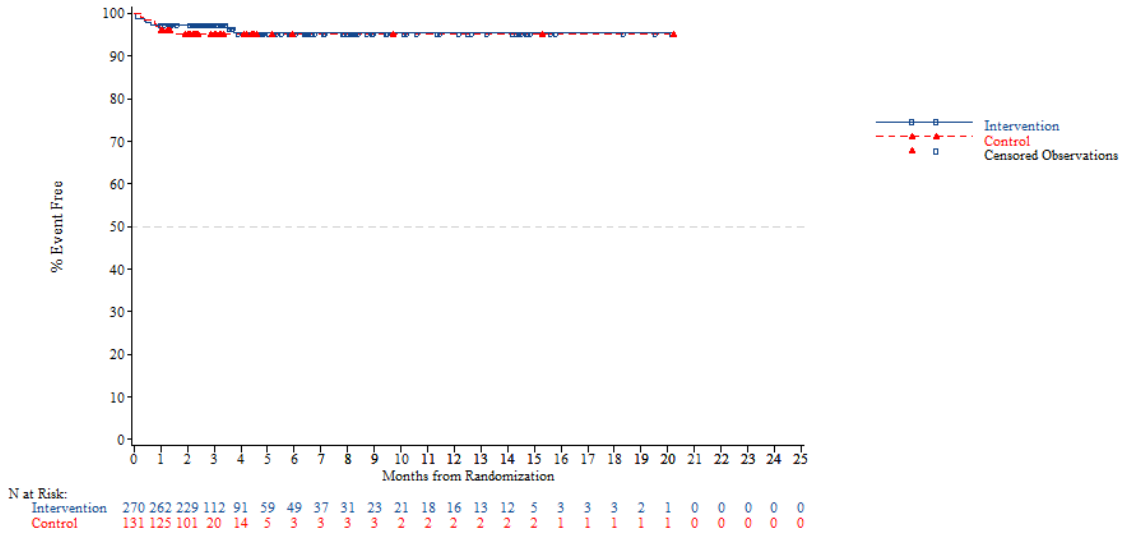
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Cardiac disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

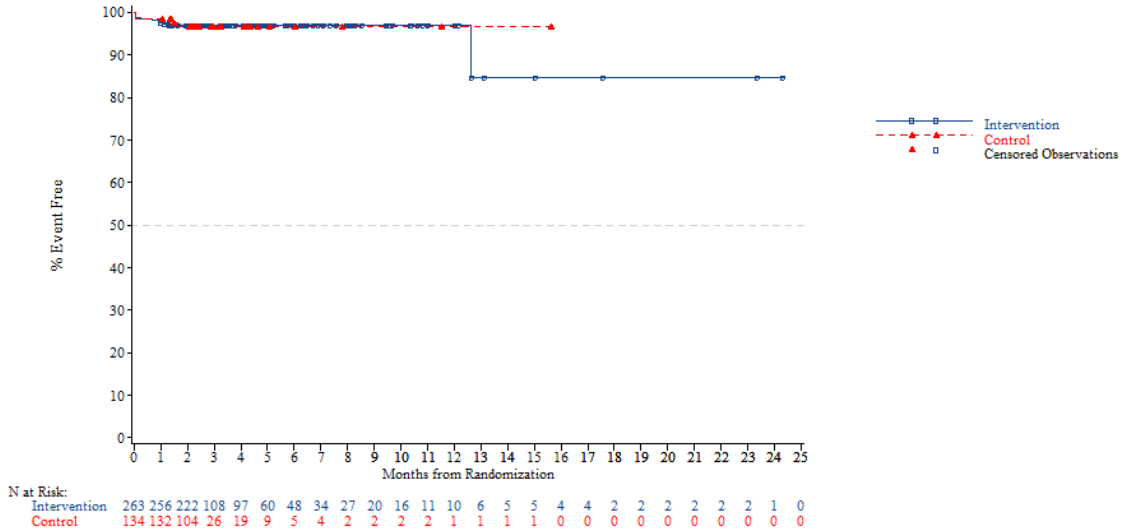


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Cardiac disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

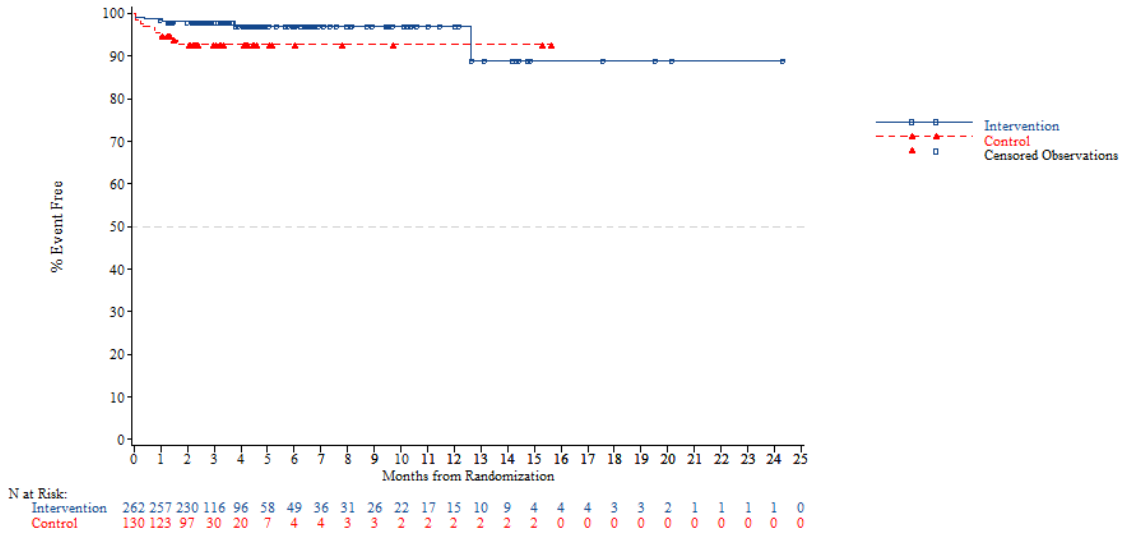
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Cardiac disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

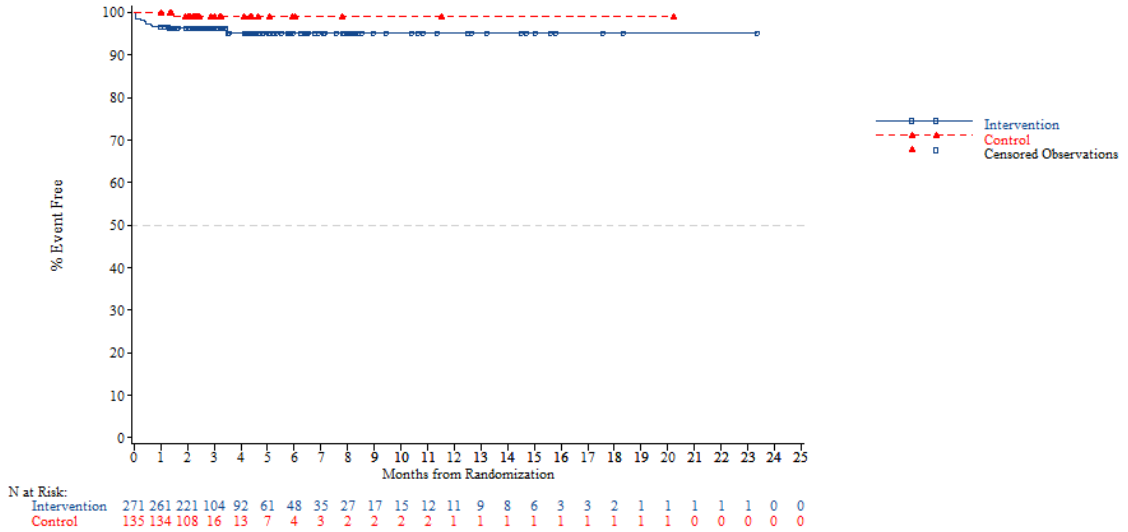


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Cardiac disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

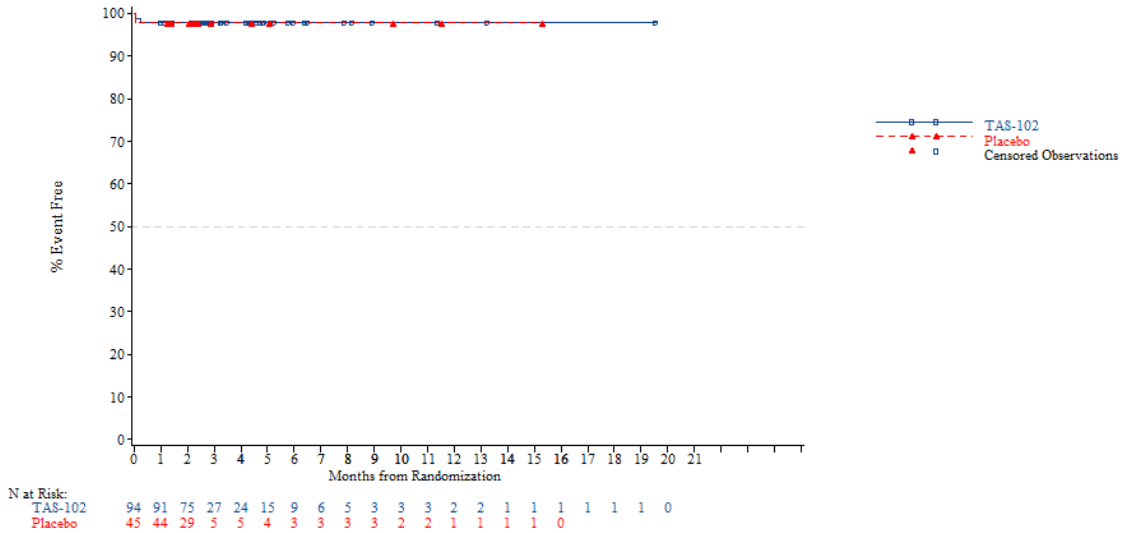
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Cardiac disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

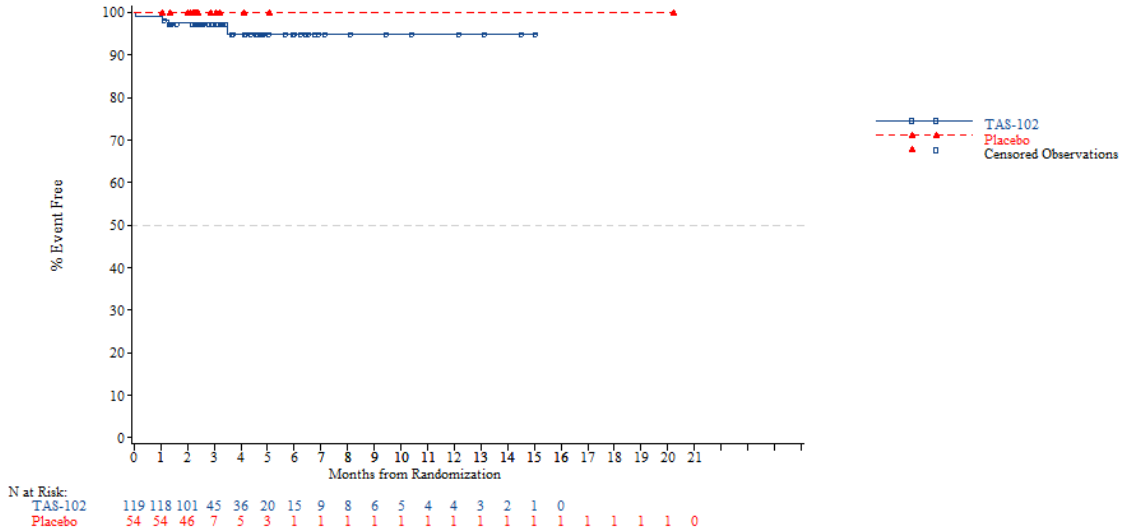


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Cardiac disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

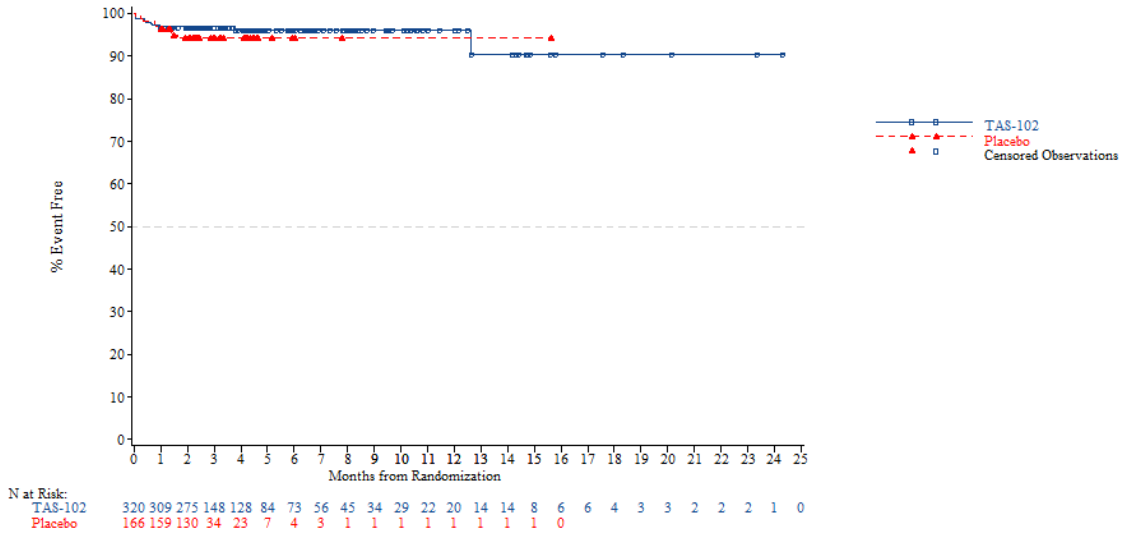
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Cardiac disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

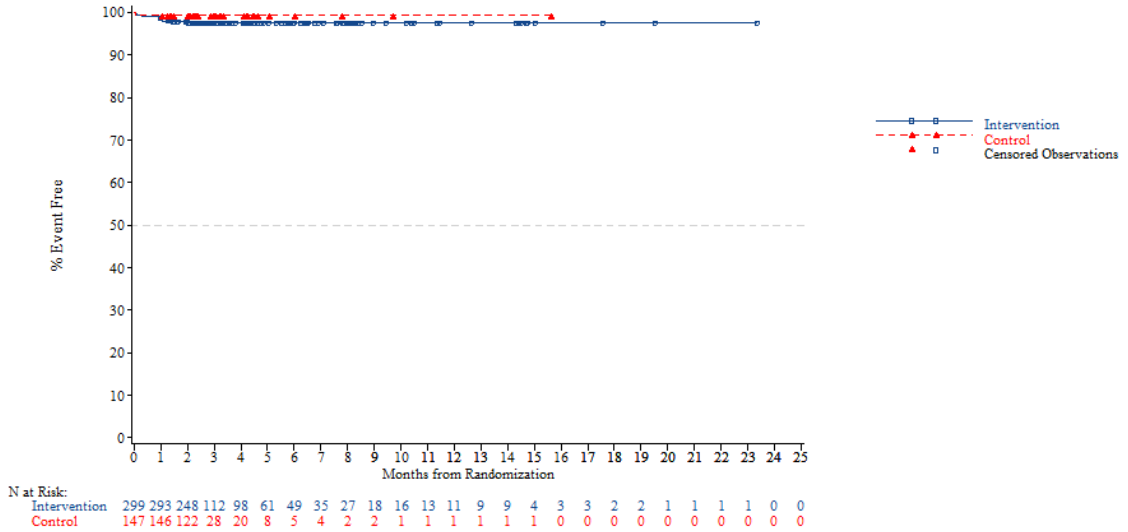


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Cardiac disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

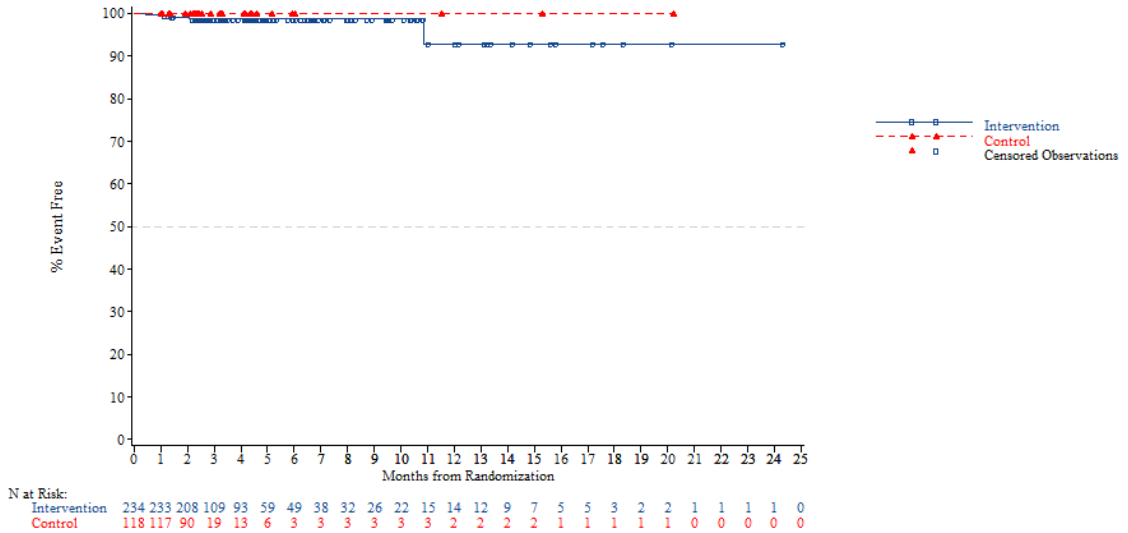
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Ear and labyrinth disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

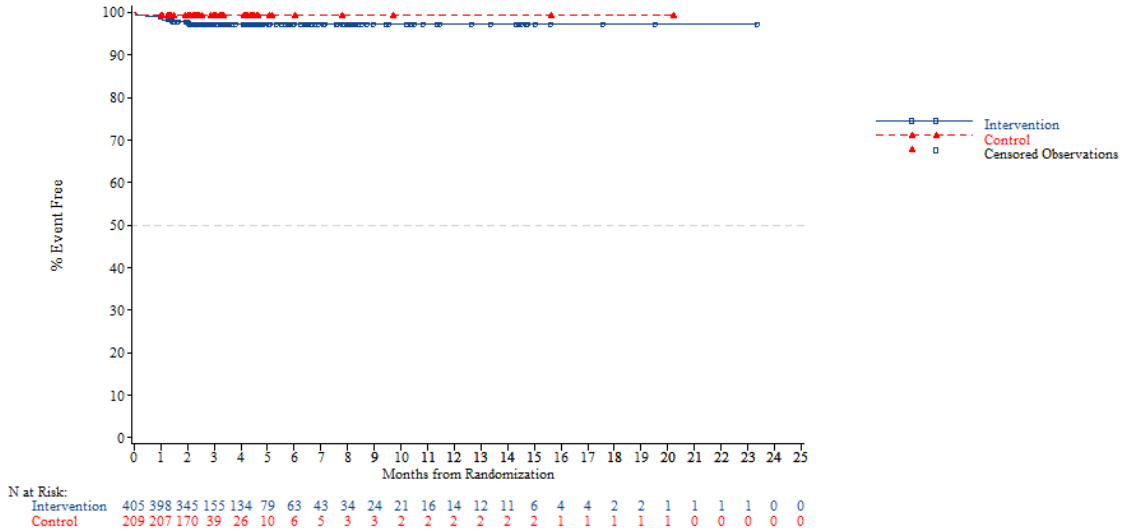


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Ear and labyrinth disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

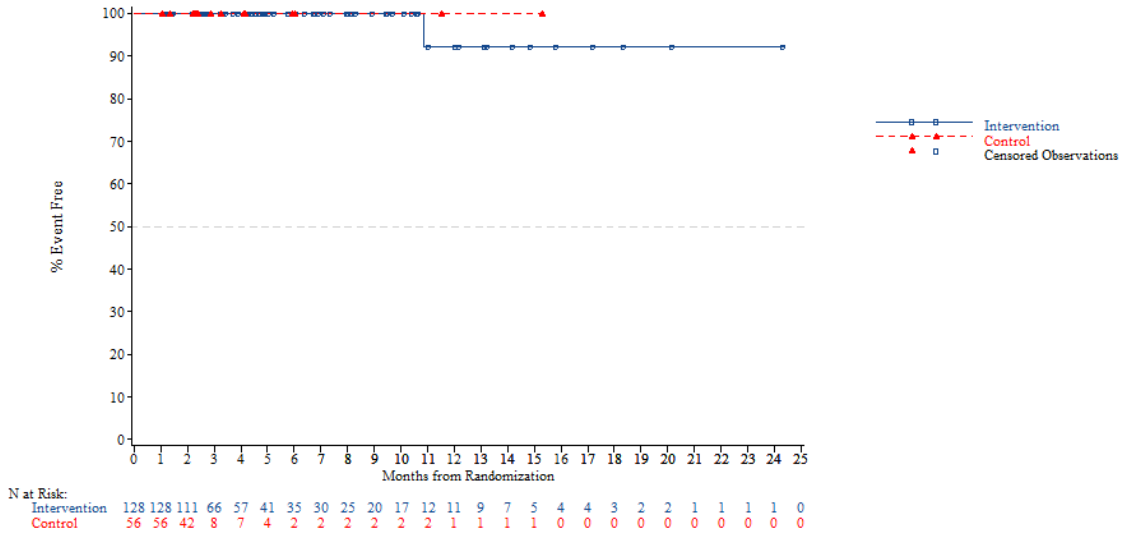
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Ear and labyrinth disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

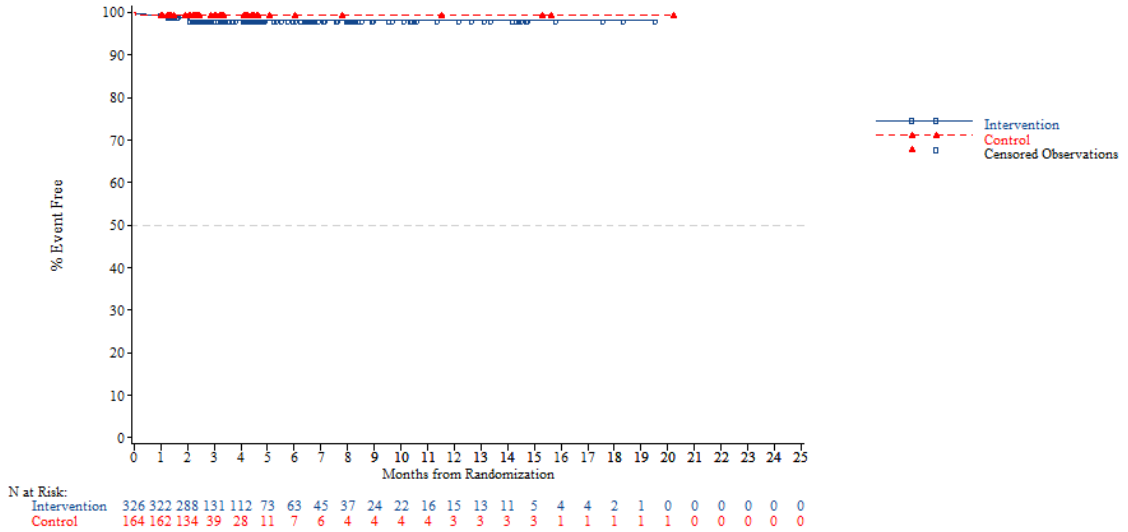


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Ear and labyrinth disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Ear and labyrinth disorders
Gender: Male



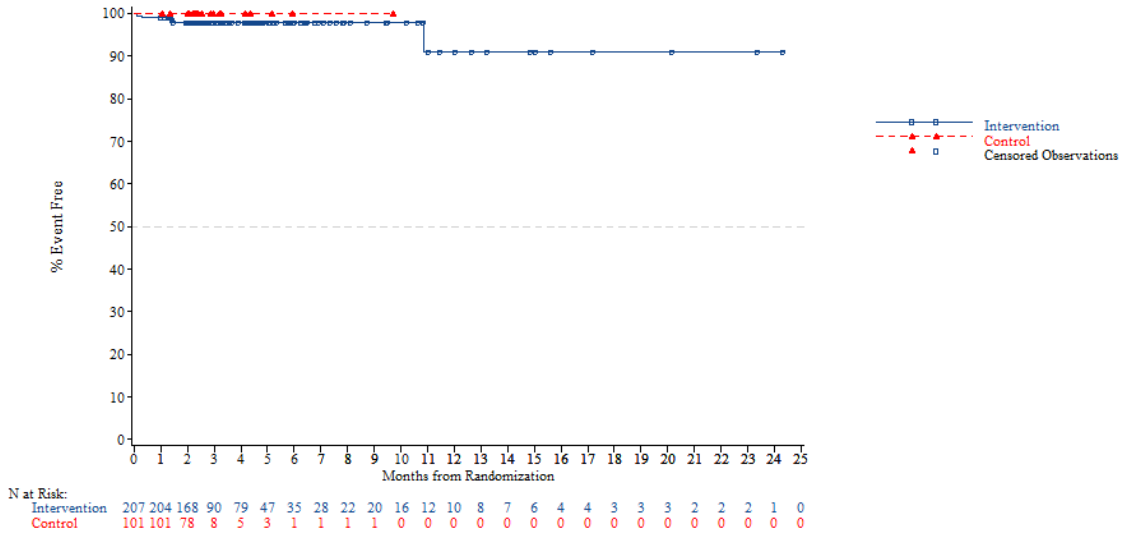

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 322 | 288 | 131 | 112 | 73 | 63 | 45 | 37 | 24 | 22 | 16 | 15 | 13 | 11 | 5 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 162 | 134 | 39 | 28 | 11 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Ear and labyrinth disorders
Gender: Female

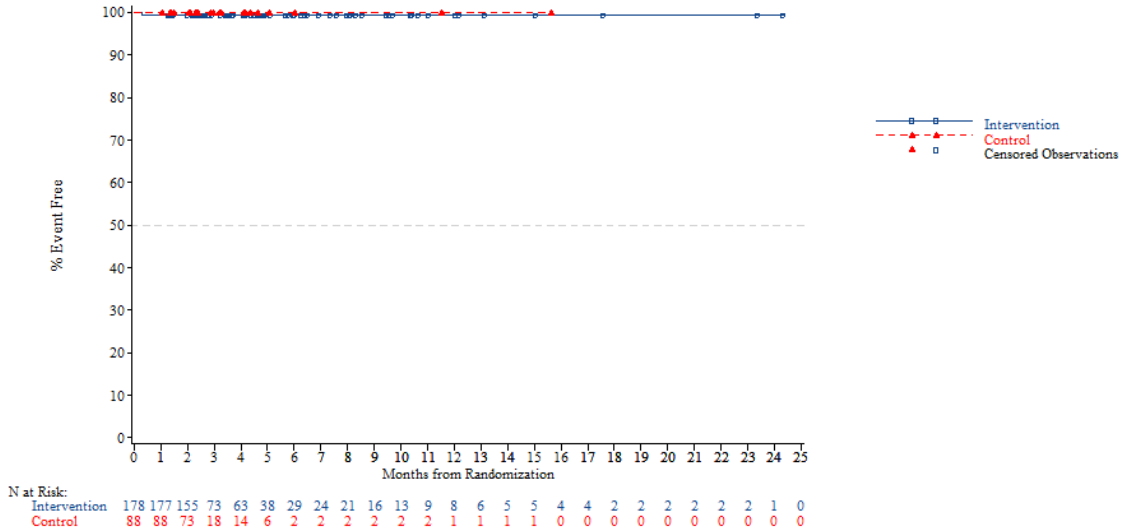



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 207 | 204 | 168 | 90 | 79 | 47 | 35 | 28 | 22 | 20 | 16 | 12 | 10 | 8 | 7 | 6 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Control | 101 | 101 | 78 | 8 | 5 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

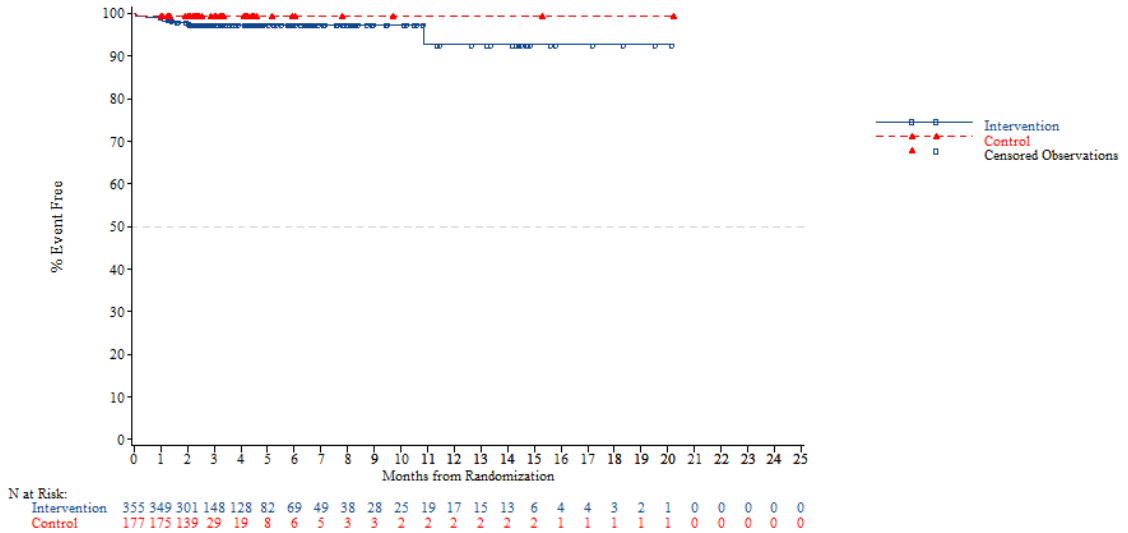
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Ear and labyrinth disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

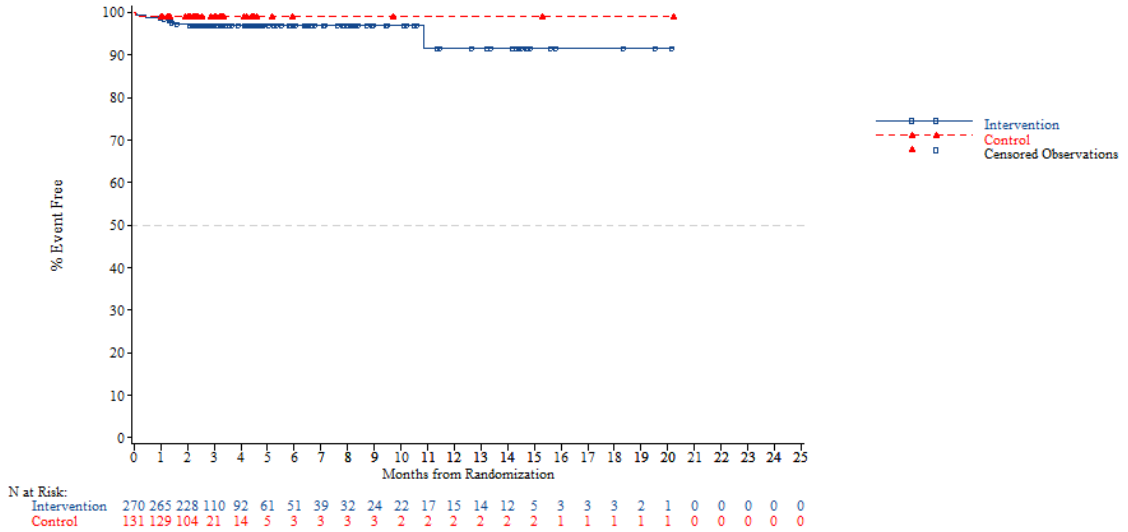


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Ear and labyrinth disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

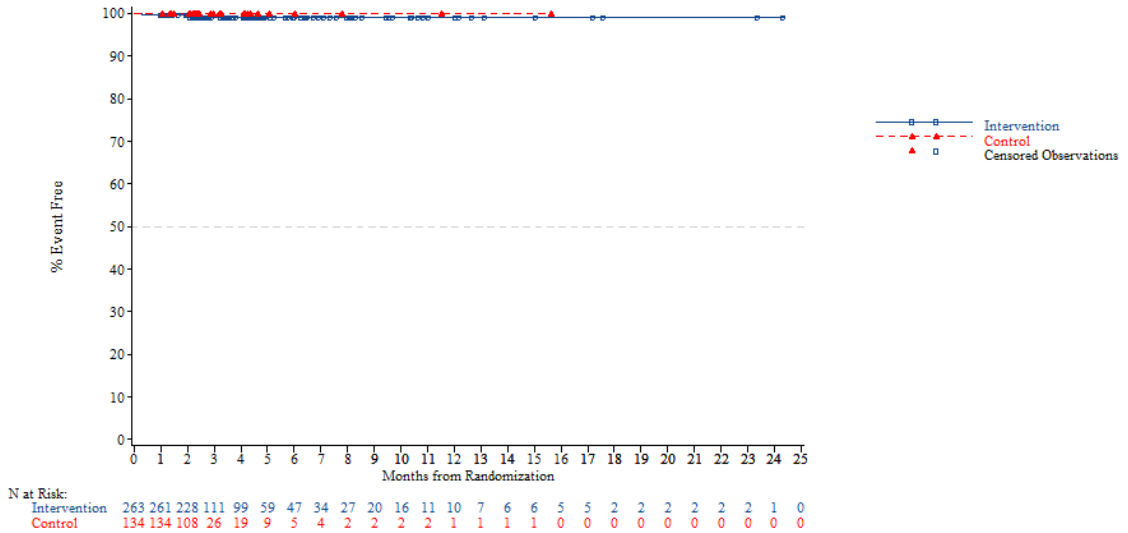
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Ear and labyrinth disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

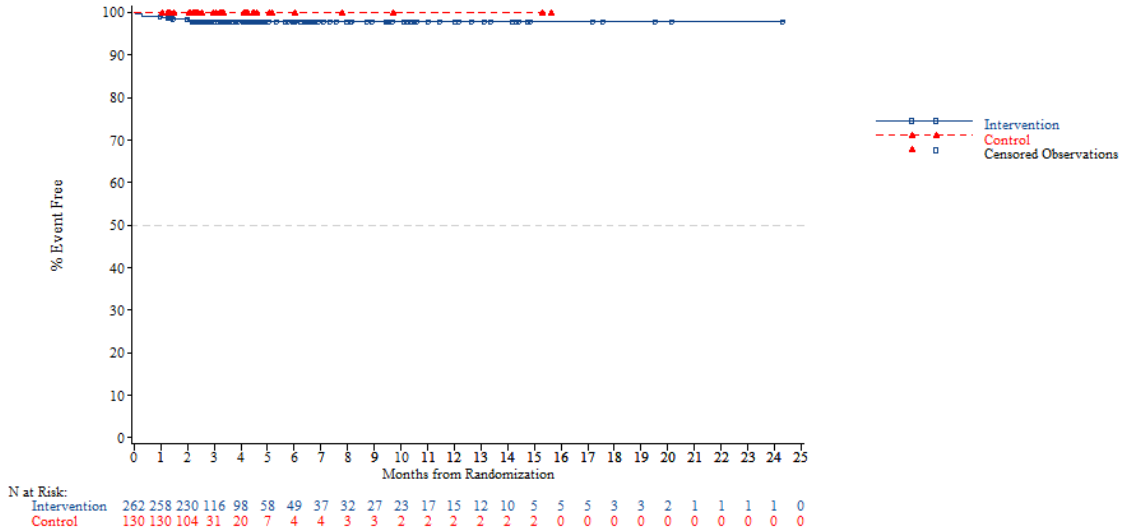


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Ear and labyrinth disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

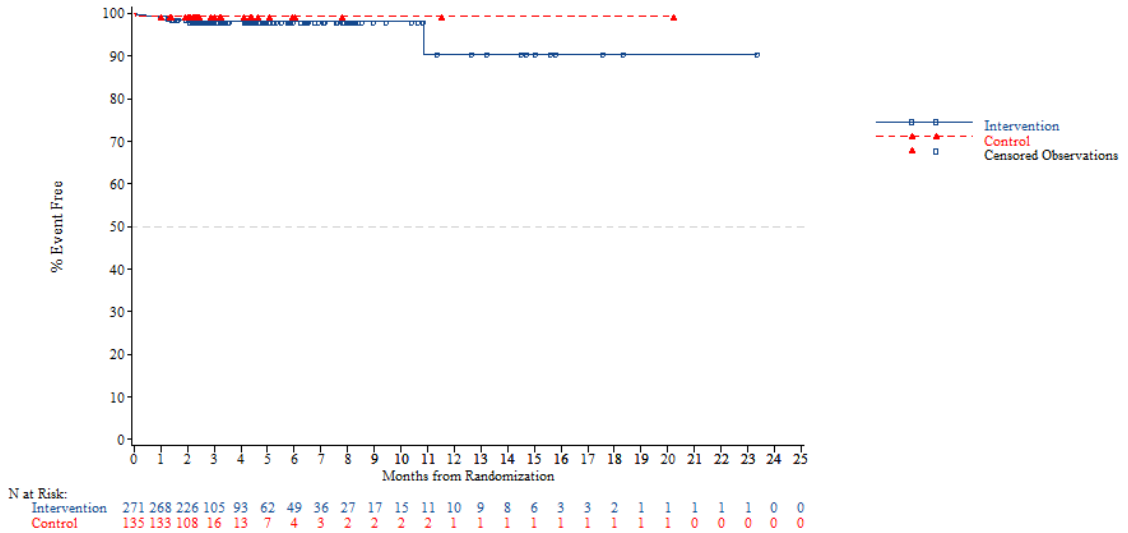
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Ear and labyrinth disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

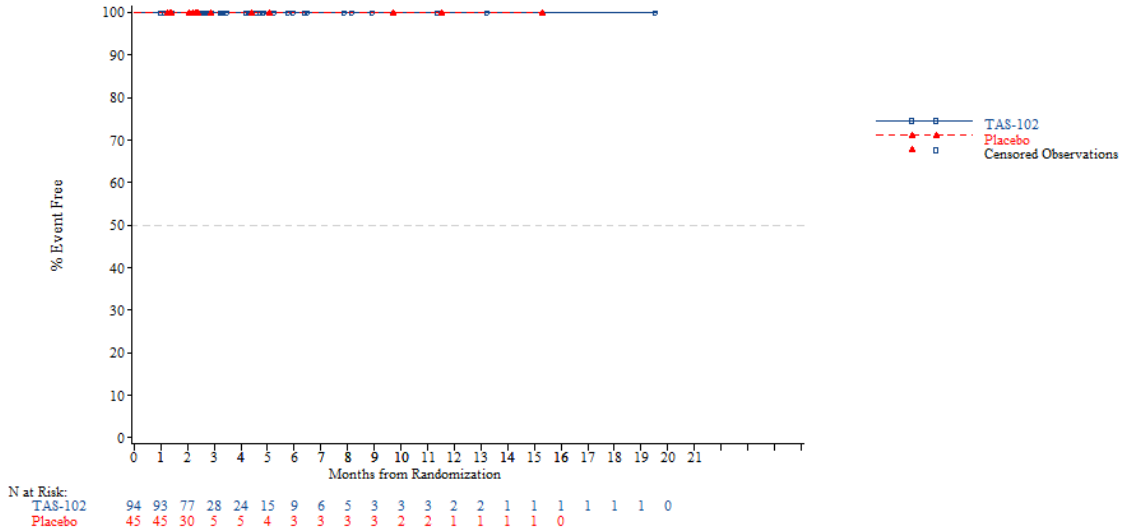


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Ear and labyrinth disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

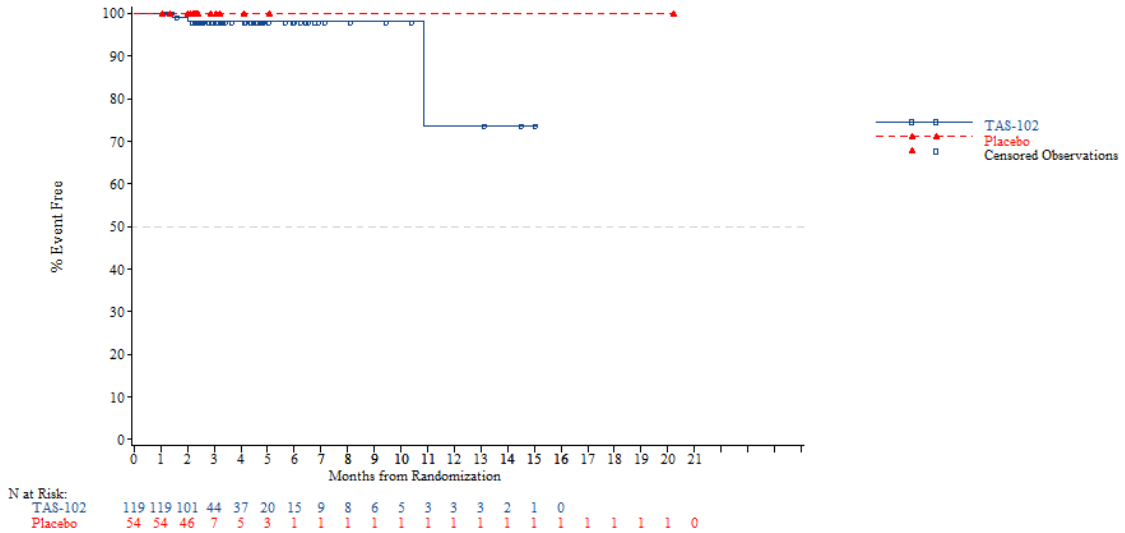
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Ear and labyrinth disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

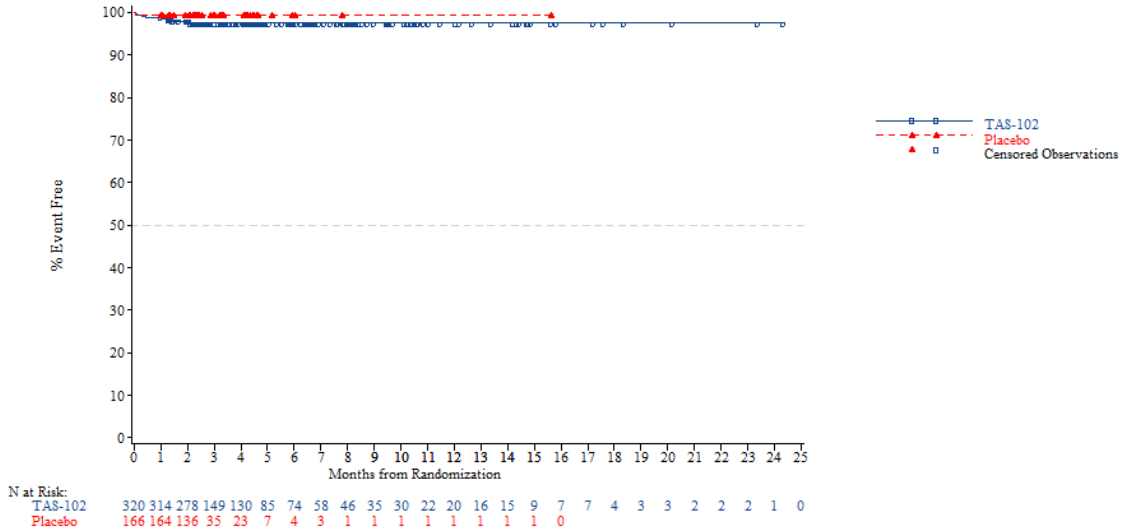


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Ear and labyrinth disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

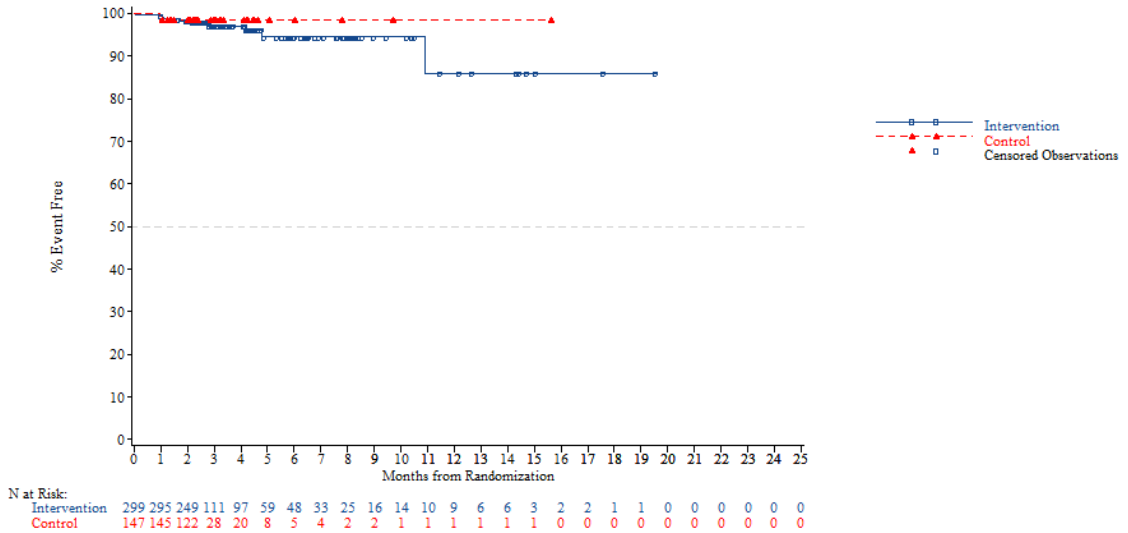
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Ear and labyrinth disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

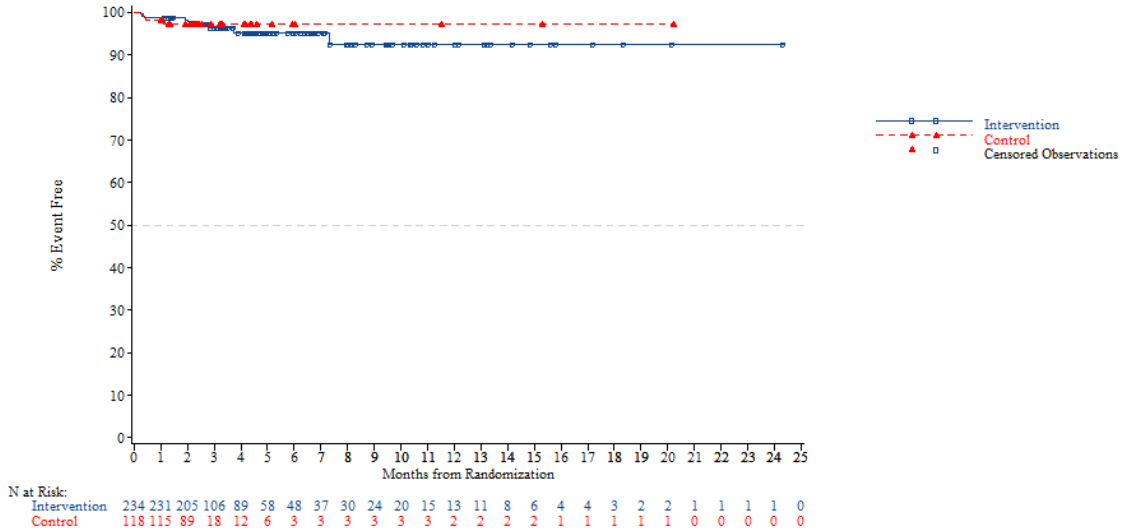


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Eye disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

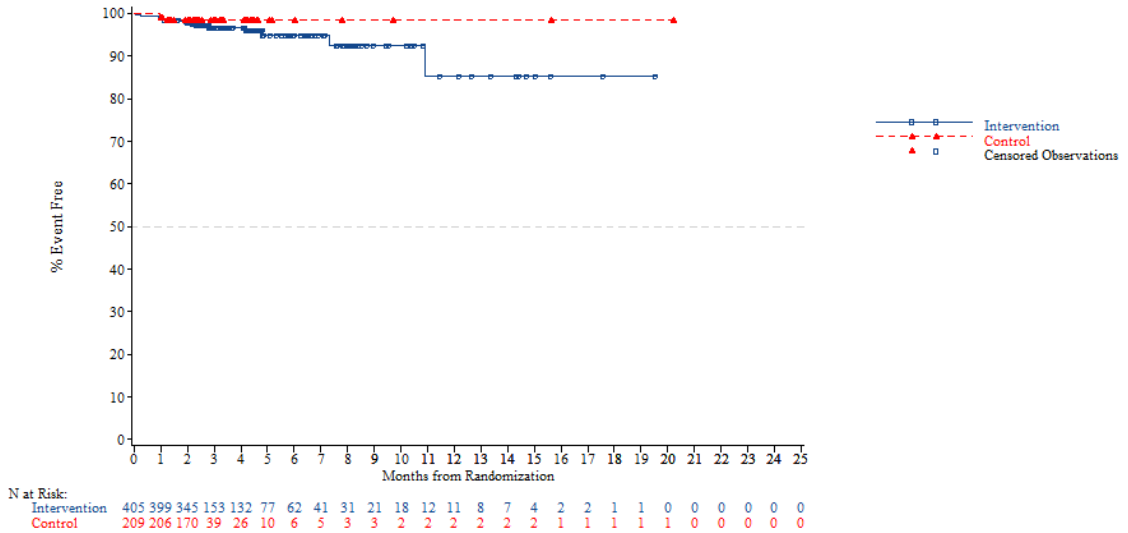
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Eye disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

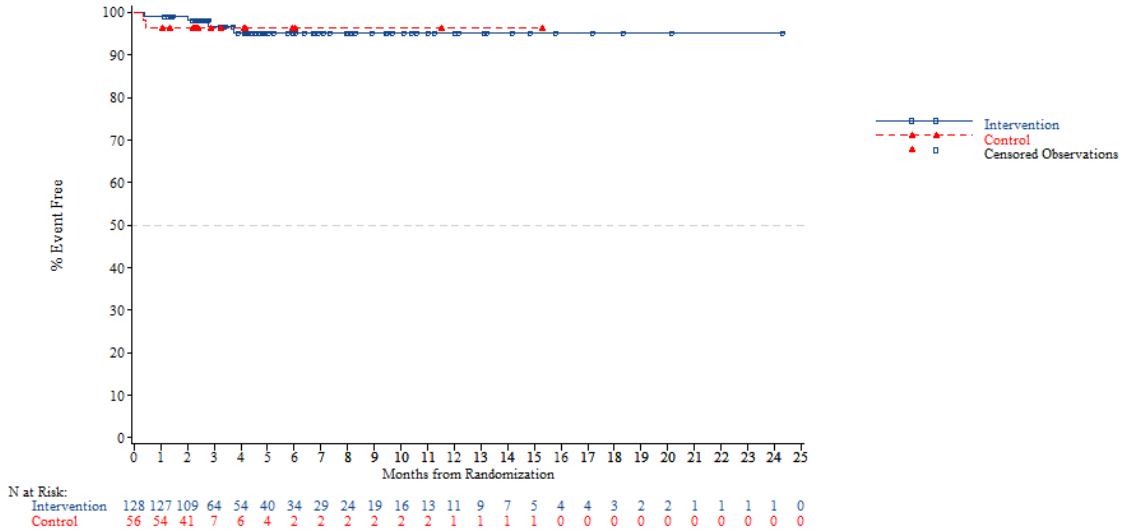


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Eye disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Eye disorders
Age: >=70 years



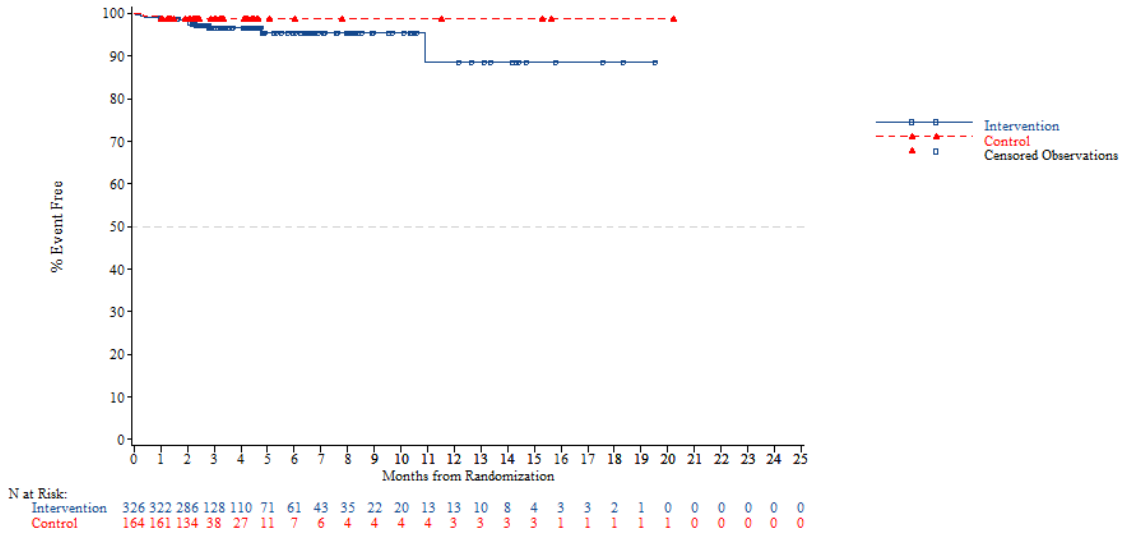

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 128 | 127 | 109 | 64 | 54 | 40 | 34 | 29 | 24 | 19 | 16 | 13 | 11 | 9 | 7 | 5 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 56 | 54 | 41 | 7 | 6 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Eye disorders
Gender: Male

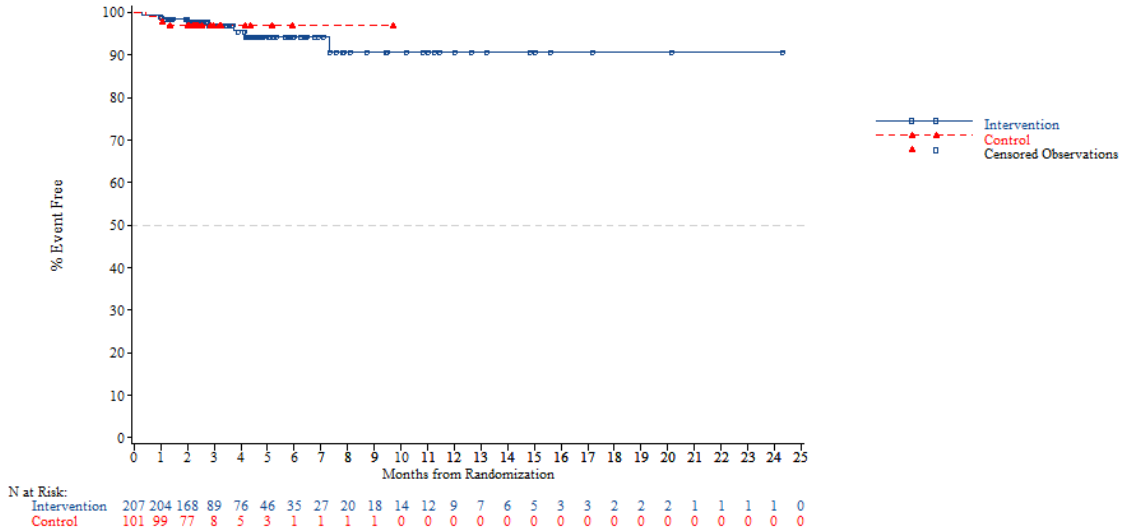



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 322 | 286 | 128 | 110 | 71 | 61 | 43 | 35 | 22 | 20 | 13 | 13 | 10 | 8 | 4 | 3 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 161 | 134 | 38 | 27 | 11 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

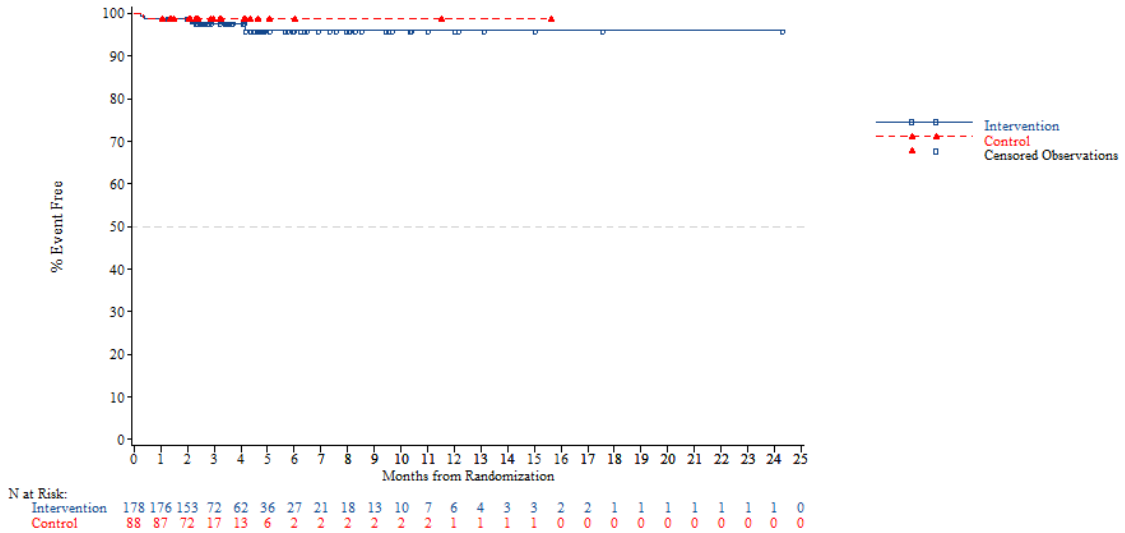
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Eye disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

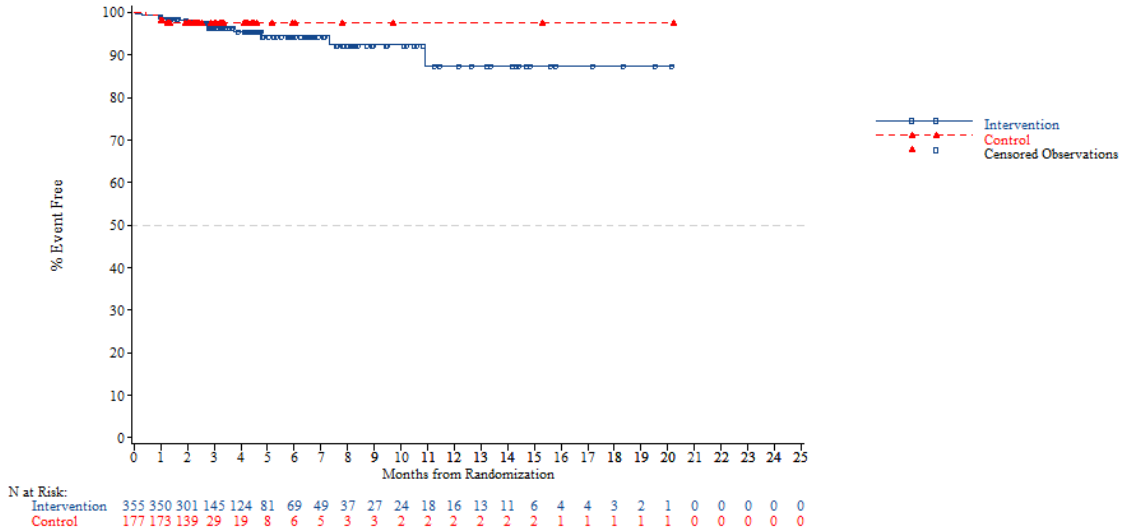


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Eye disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

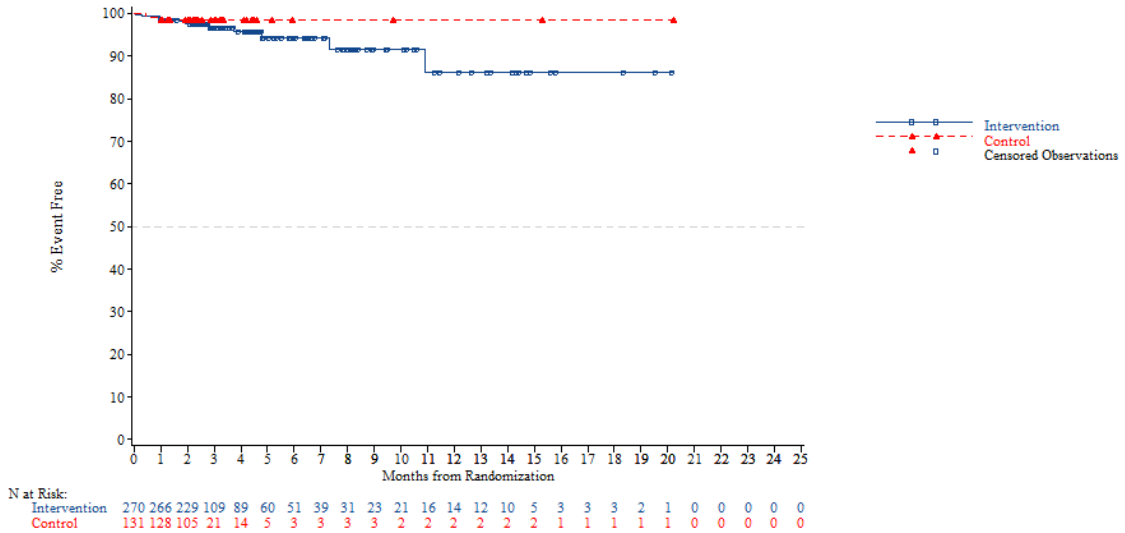
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Eye disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

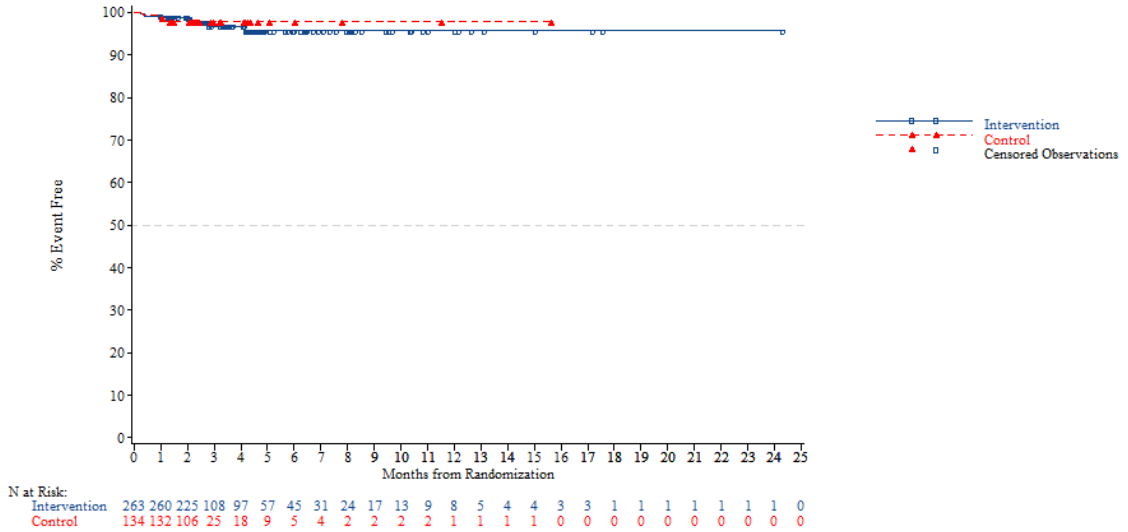


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Eye disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

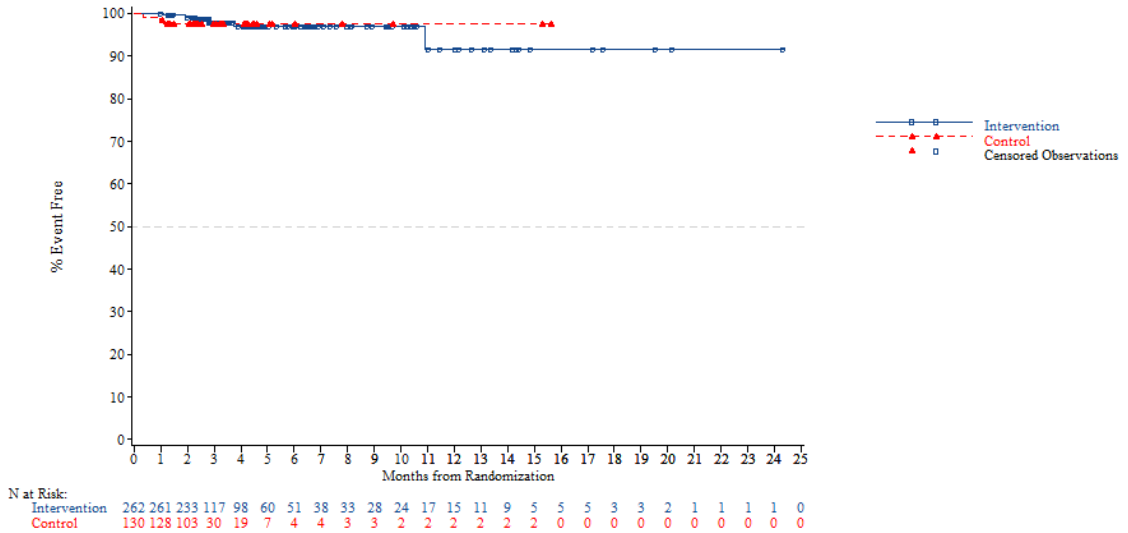
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Eye disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

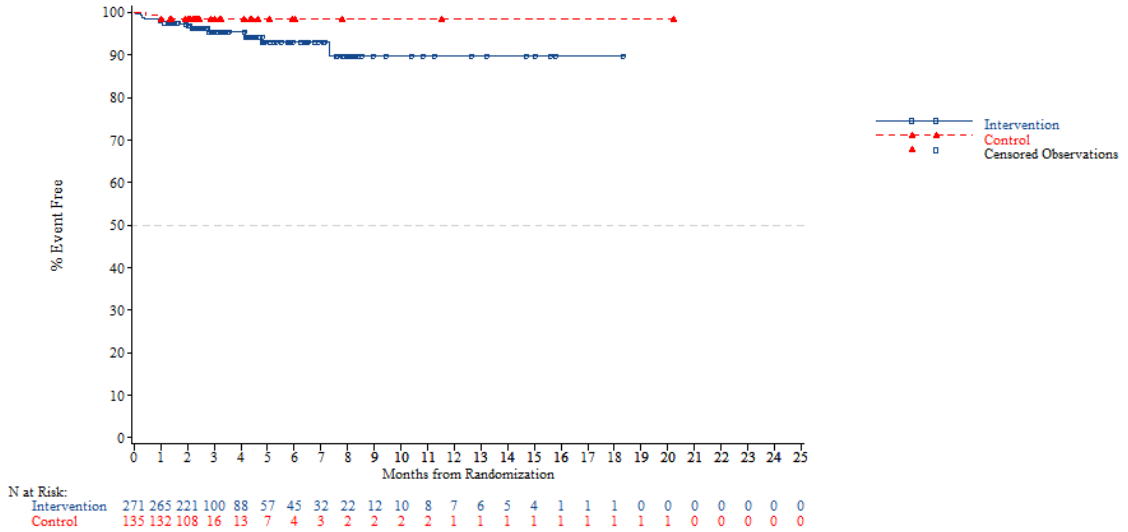


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Eye disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

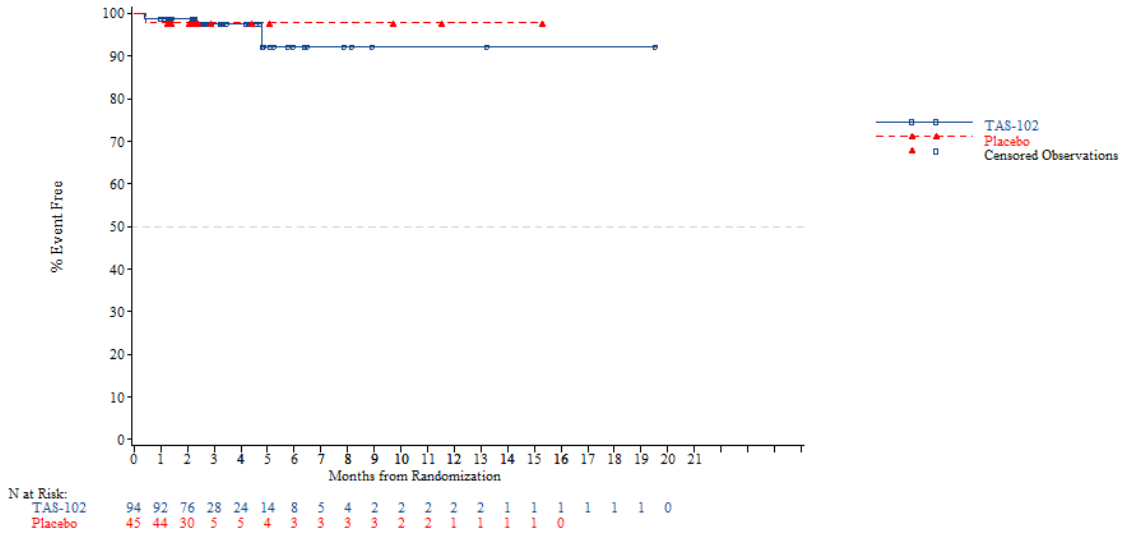
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Eye disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

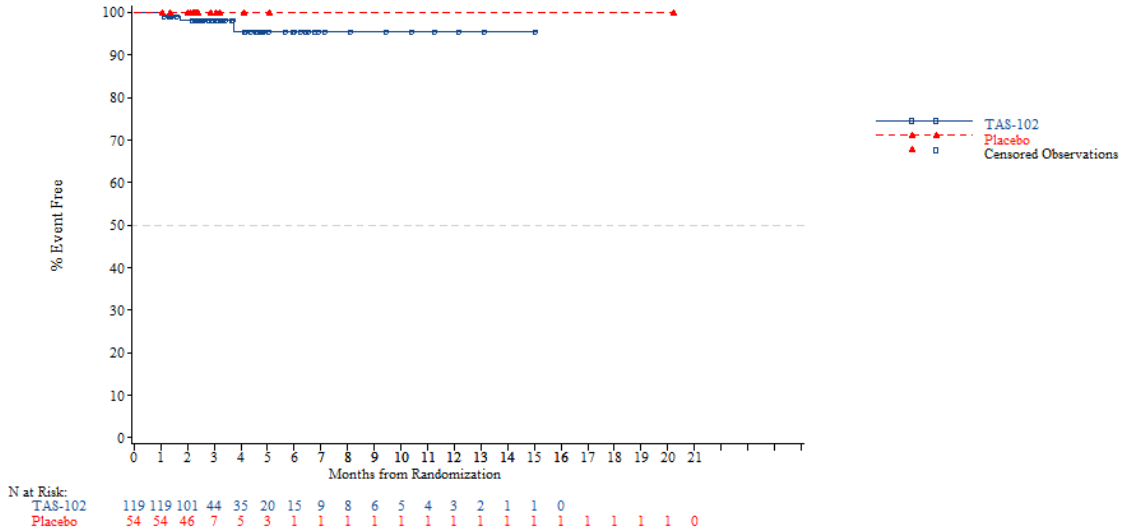


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Eye disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

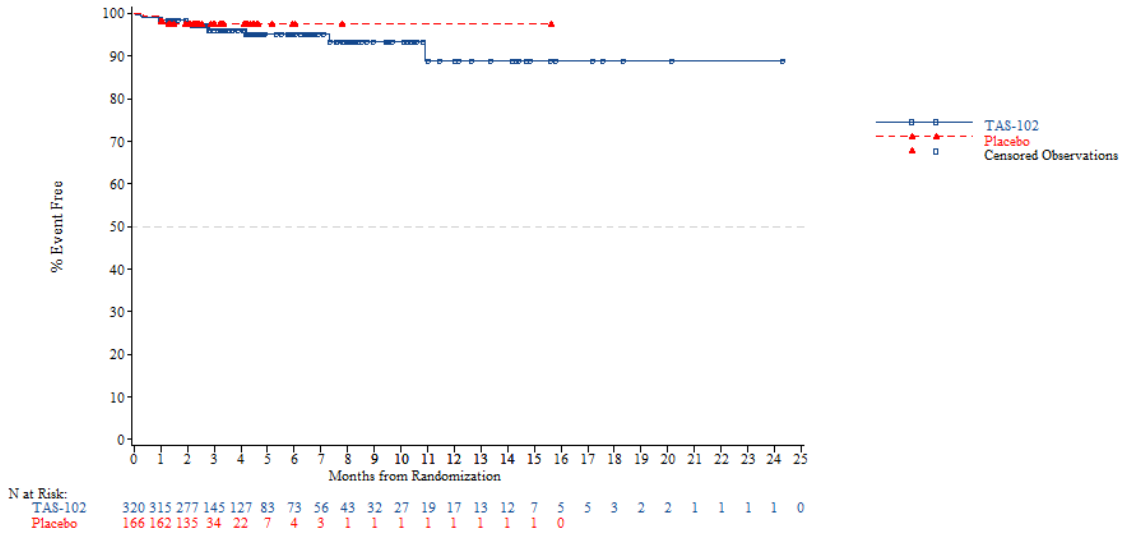
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Eye disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

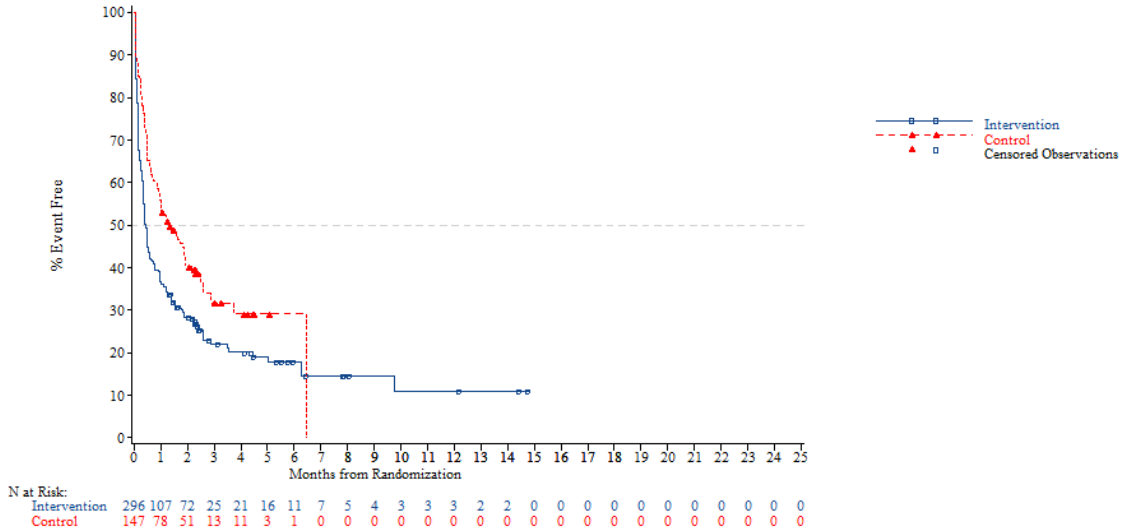


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Eye disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

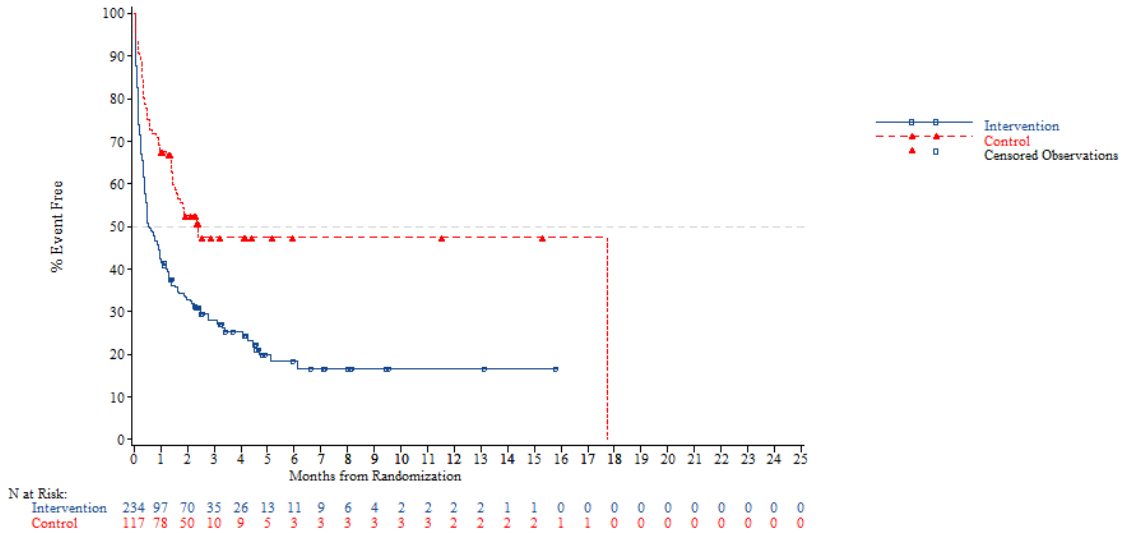
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

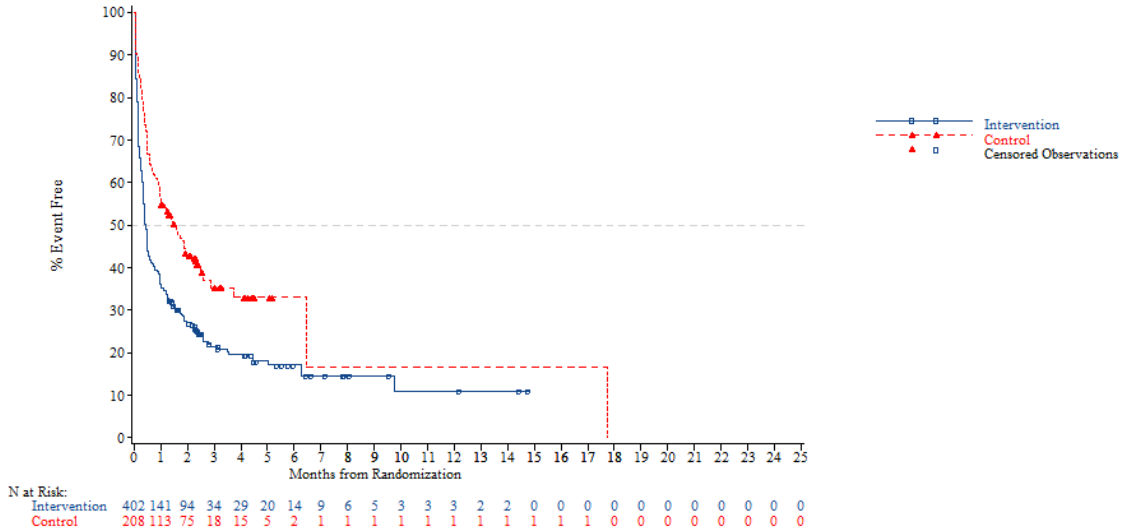


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

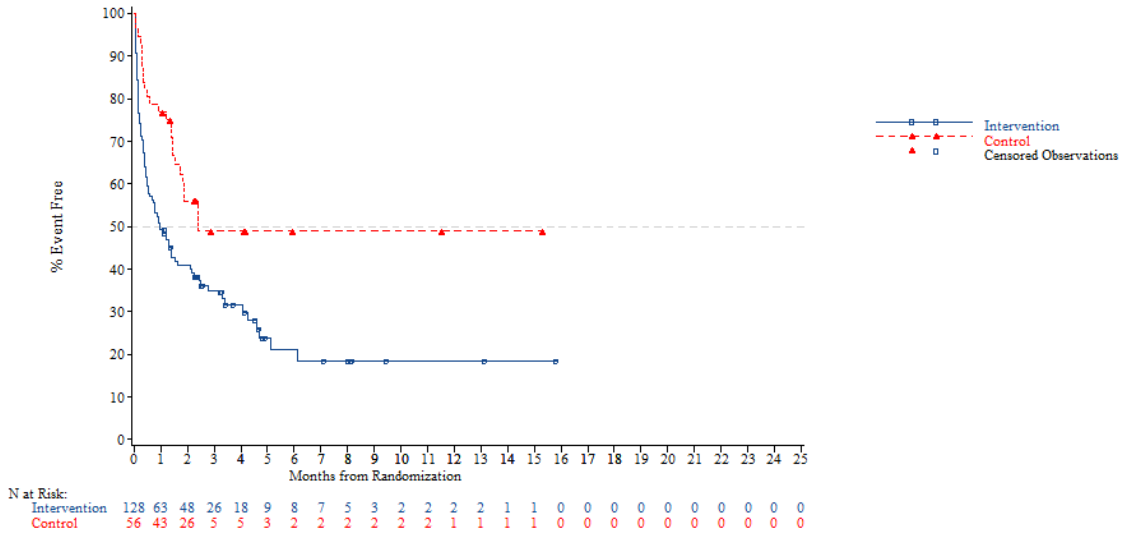
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

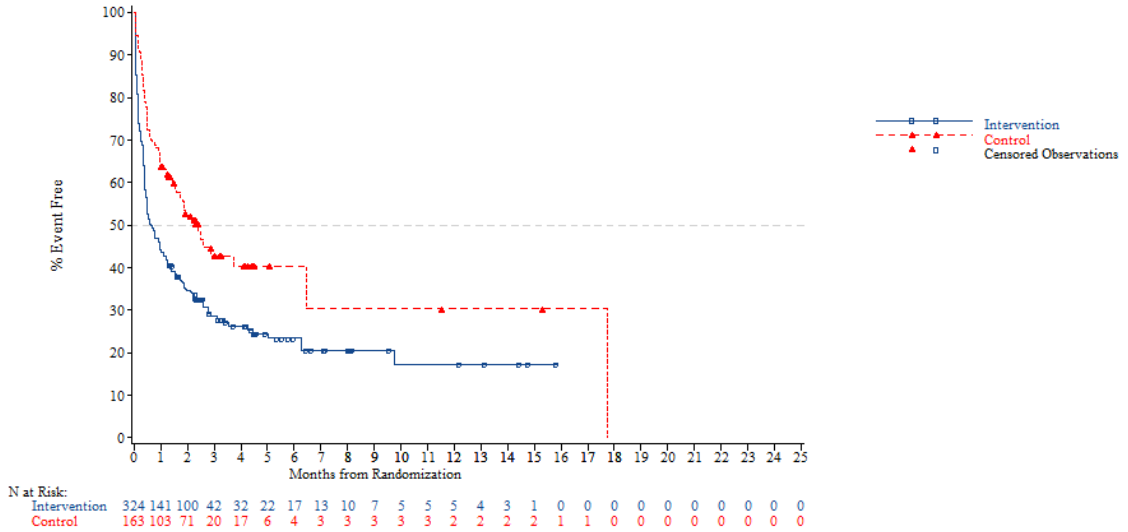


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

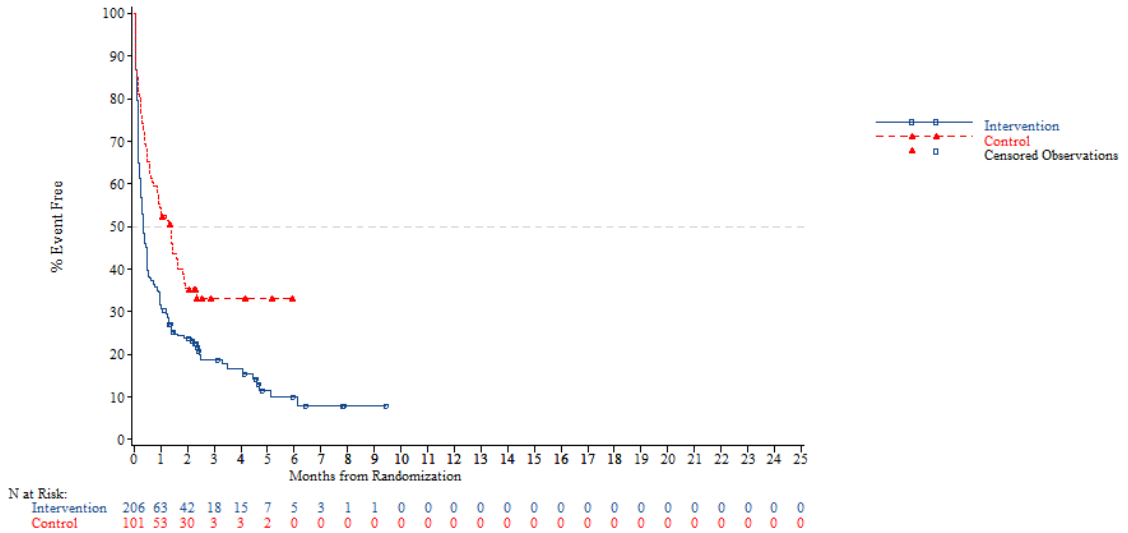
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

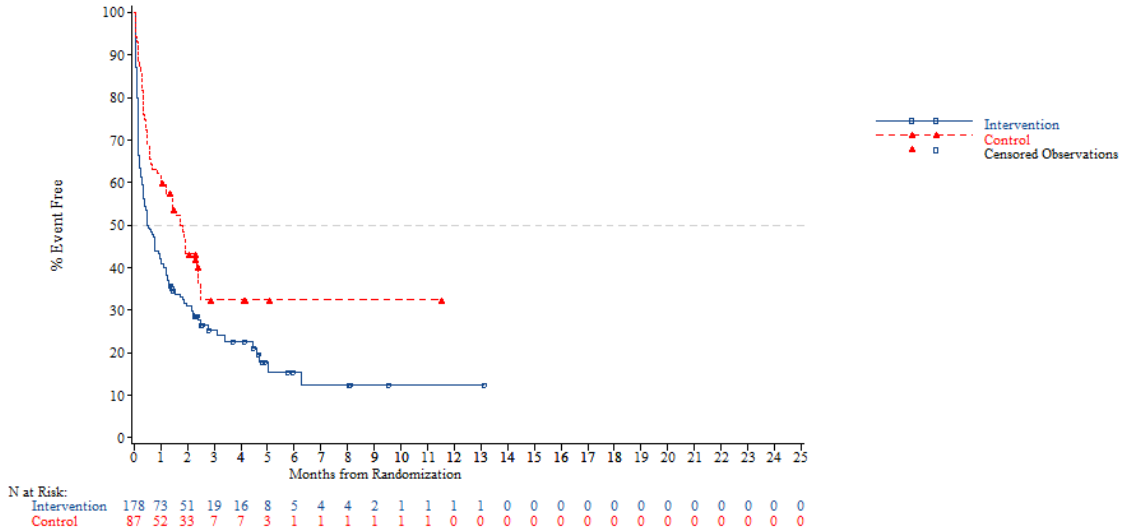


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

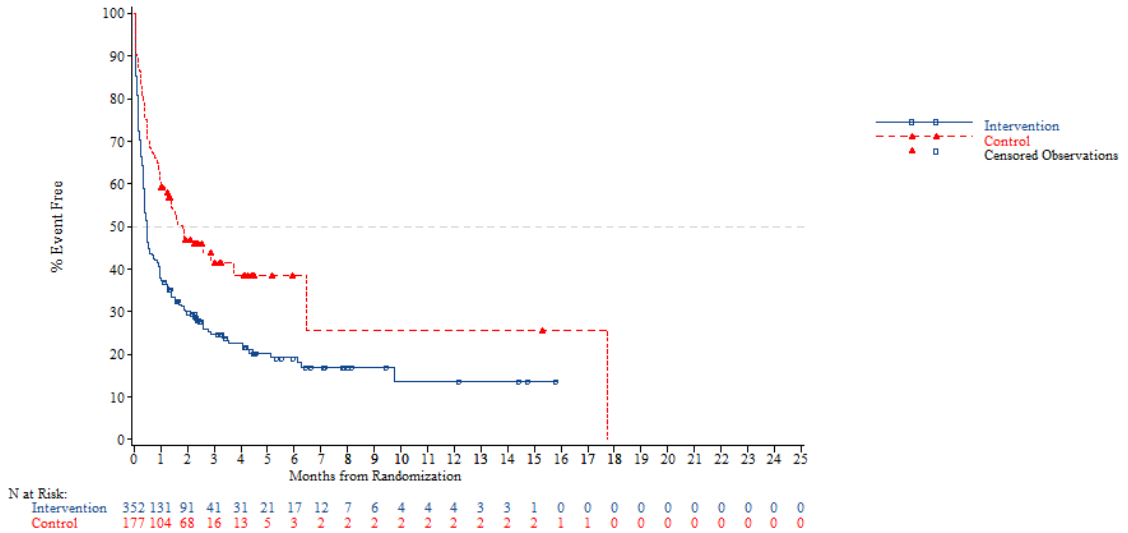
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

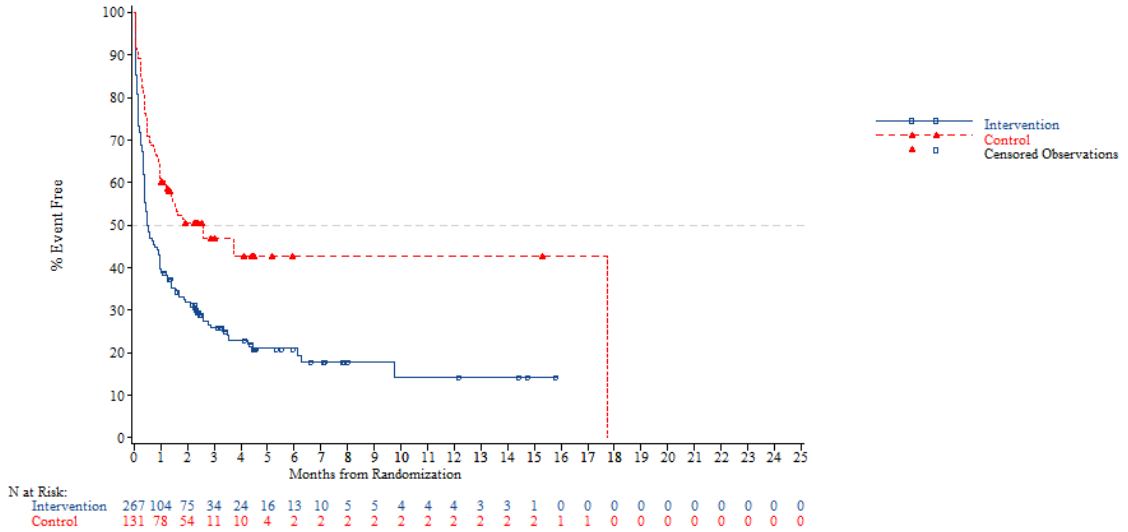


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

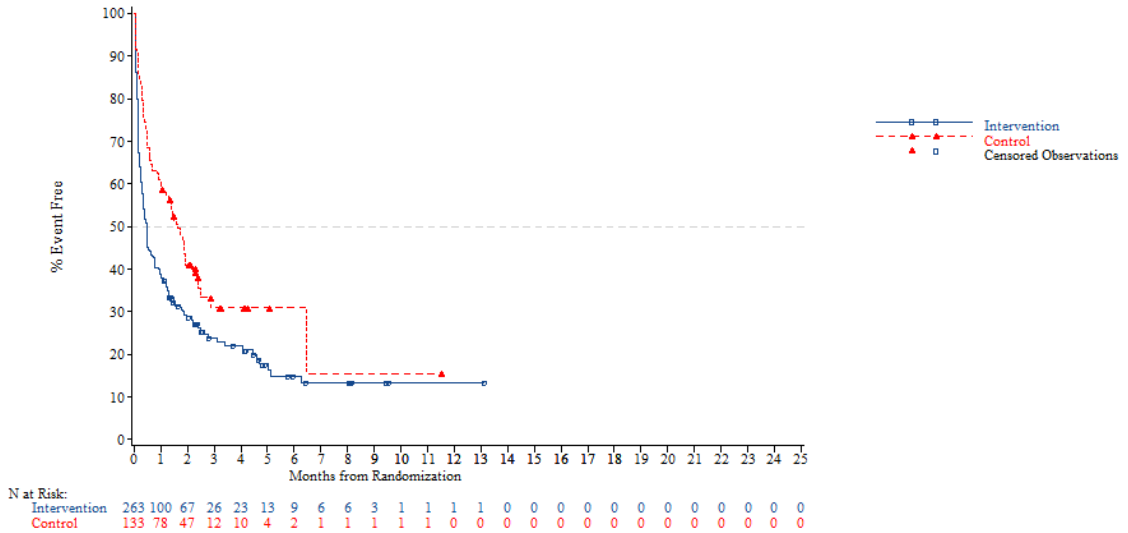
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

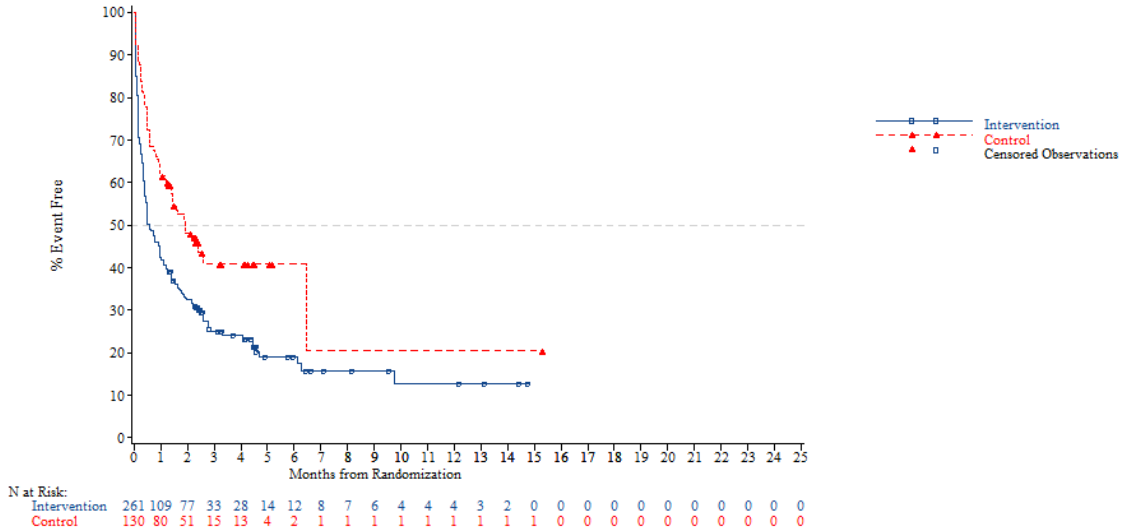


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

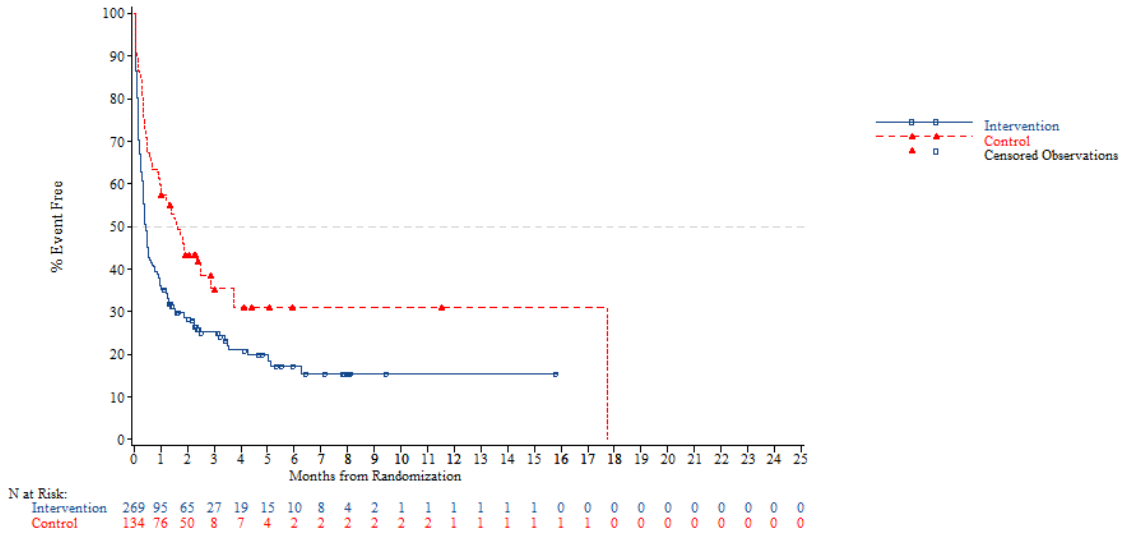
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

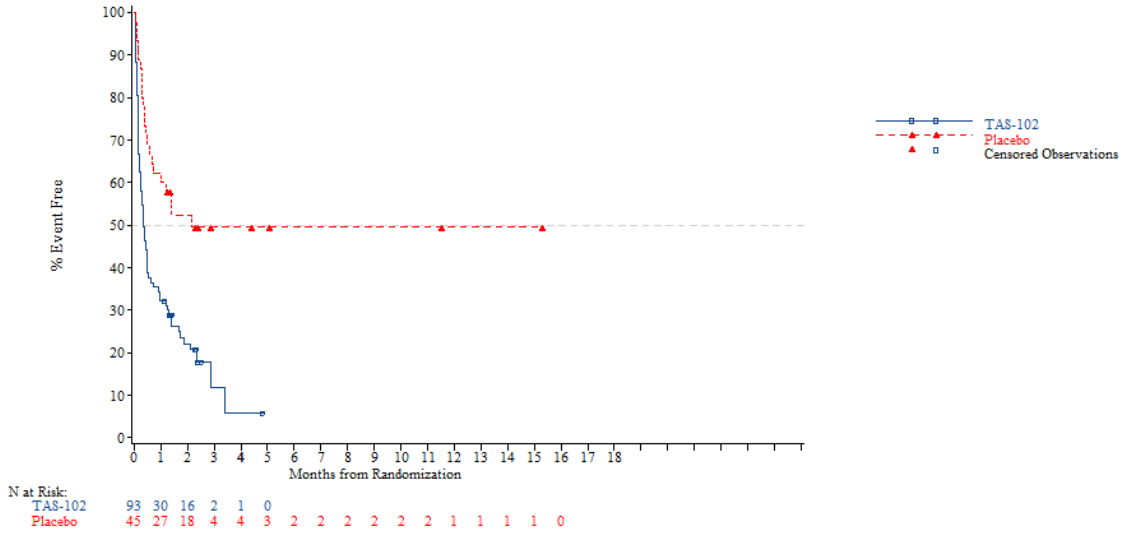


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

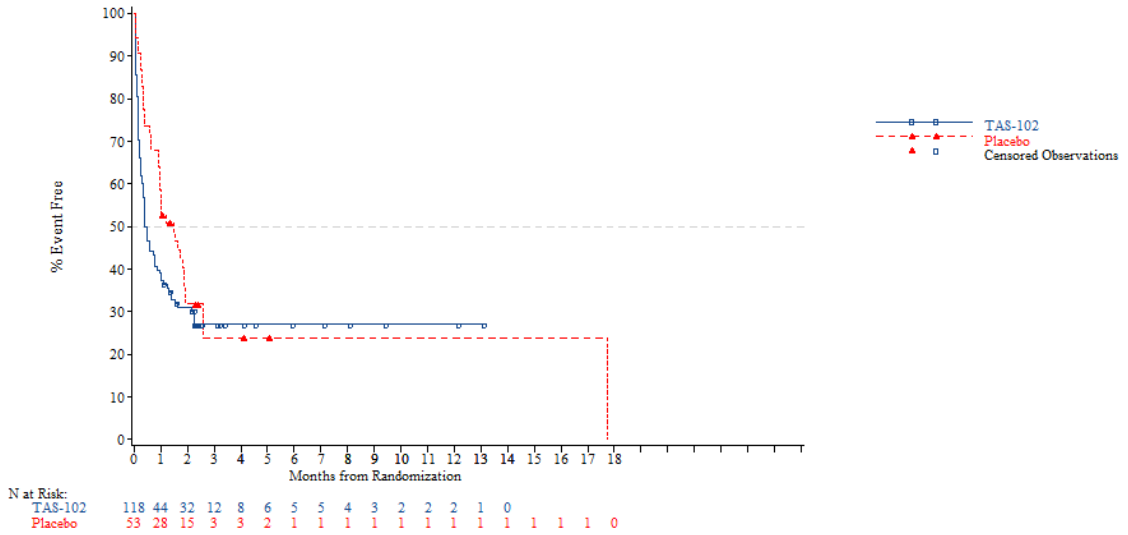
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

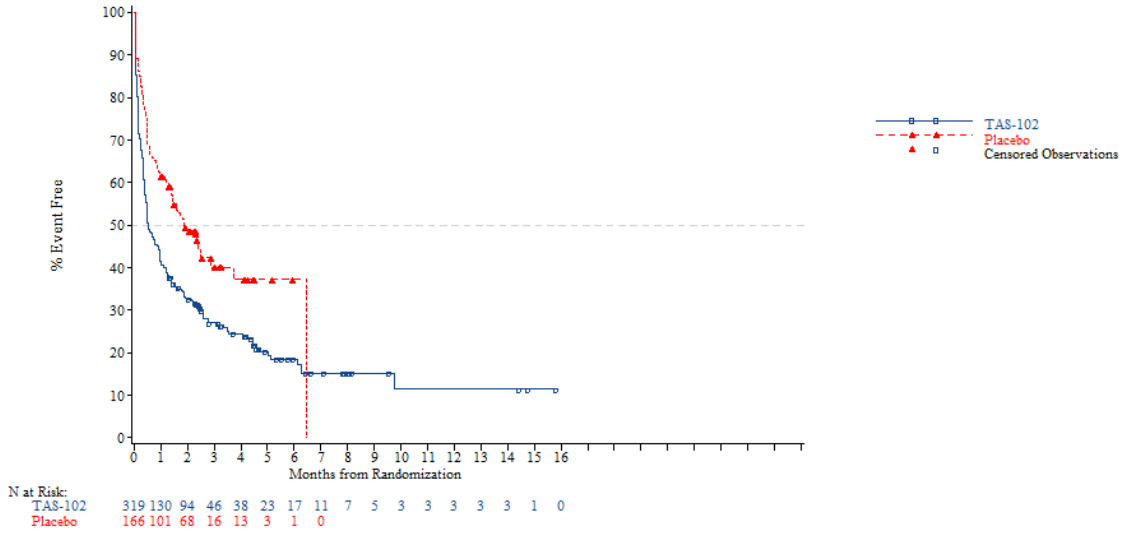


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

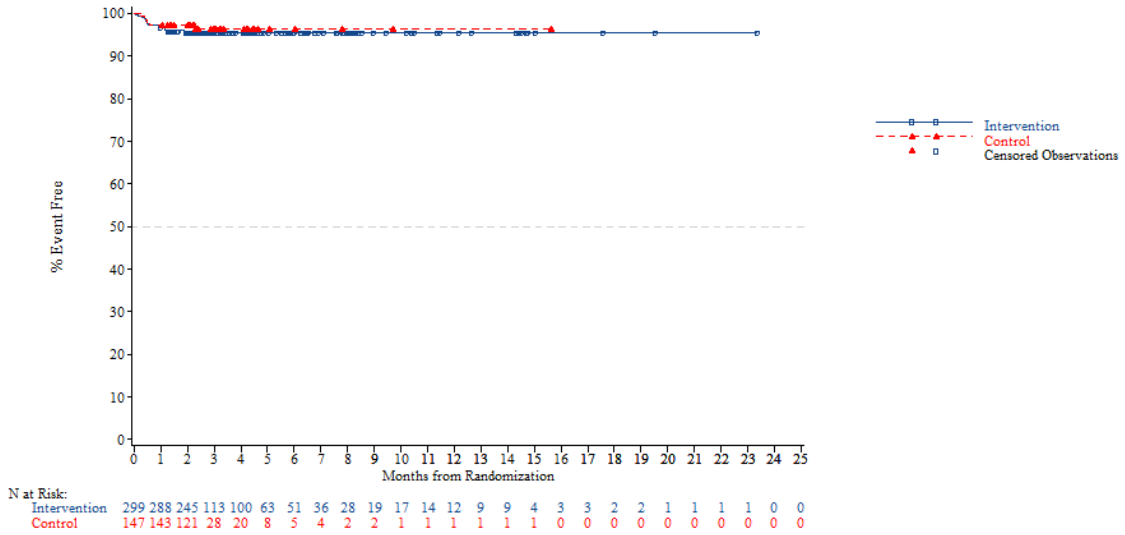
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

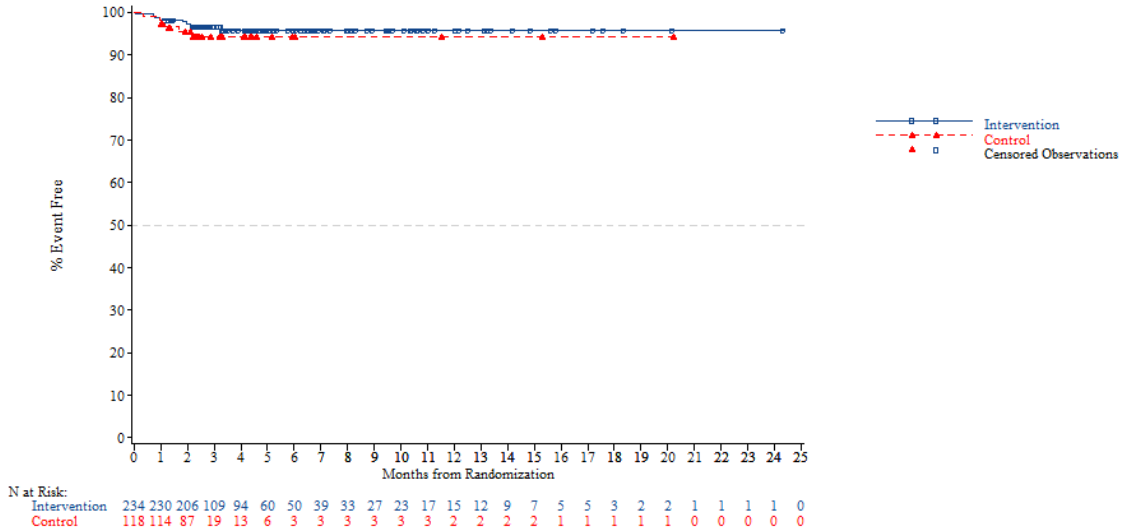


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

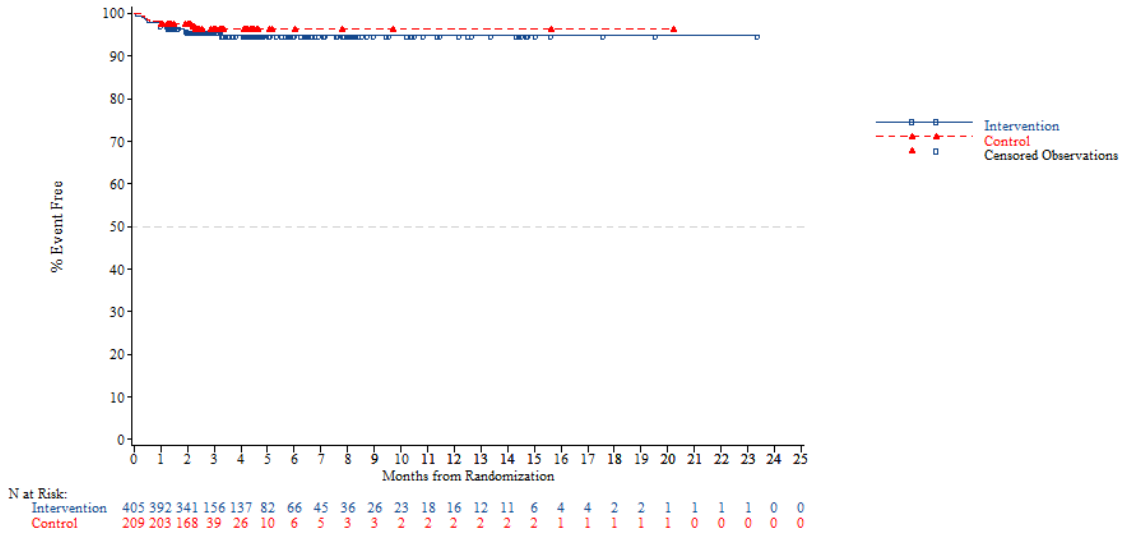
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

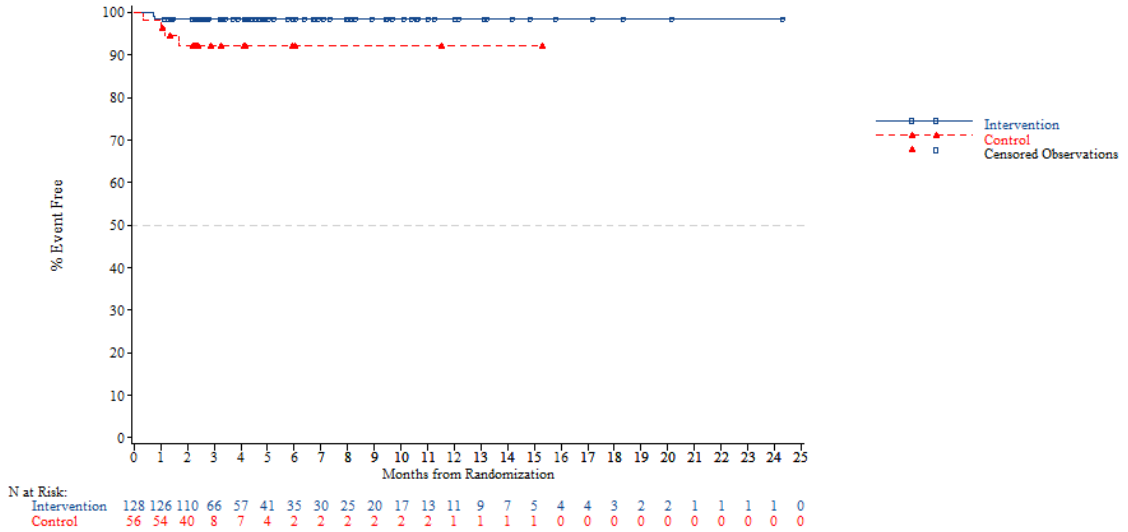


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Age: >=70 years



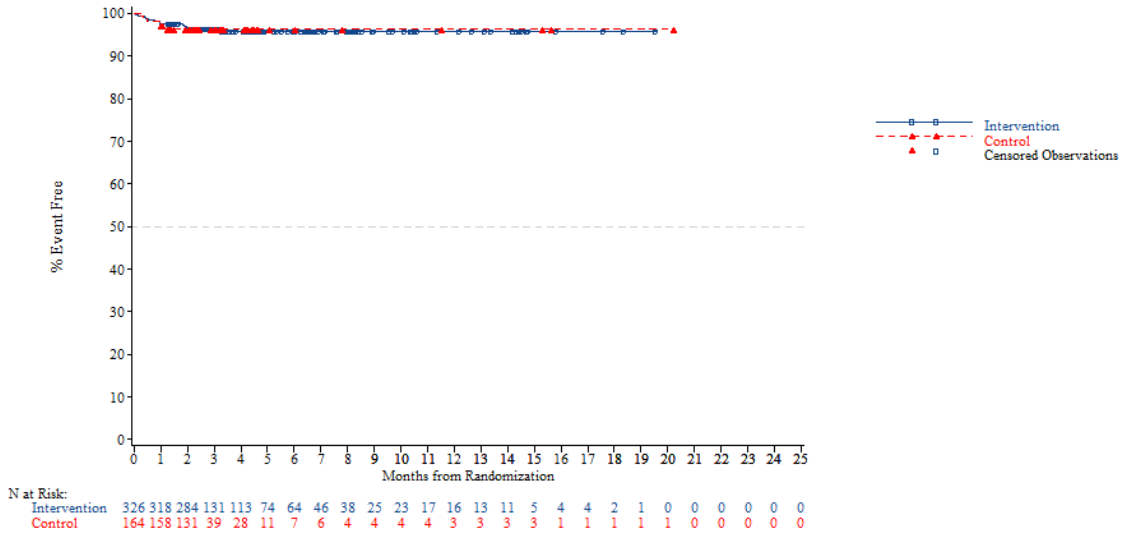

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 128 | 126 | 110 | 66 | 57 | 41 | 35 | 30 | 25 | 20 | 17 | 13 | 11 | 9 | 7 | 5 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 56 | 54 | 40 | 8 | 7 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Gender: Male

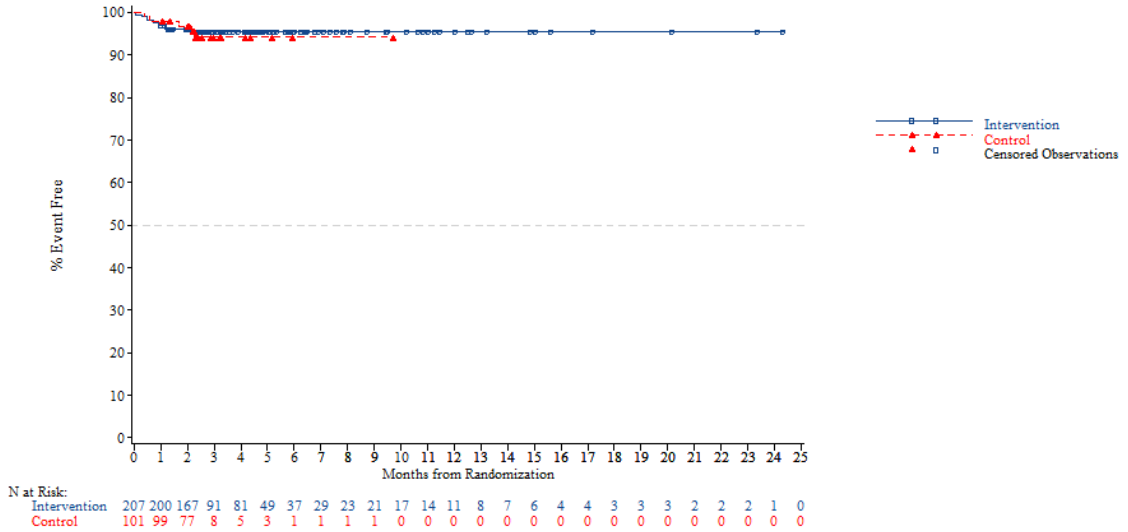



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 318 | 284 | 131 | 113 | 74 | 64 | 46 | 38 | 25 | 23 | 17 | 16 | 13 | 11 | 5 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 158 | 131 | 39 | 28 | 11 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

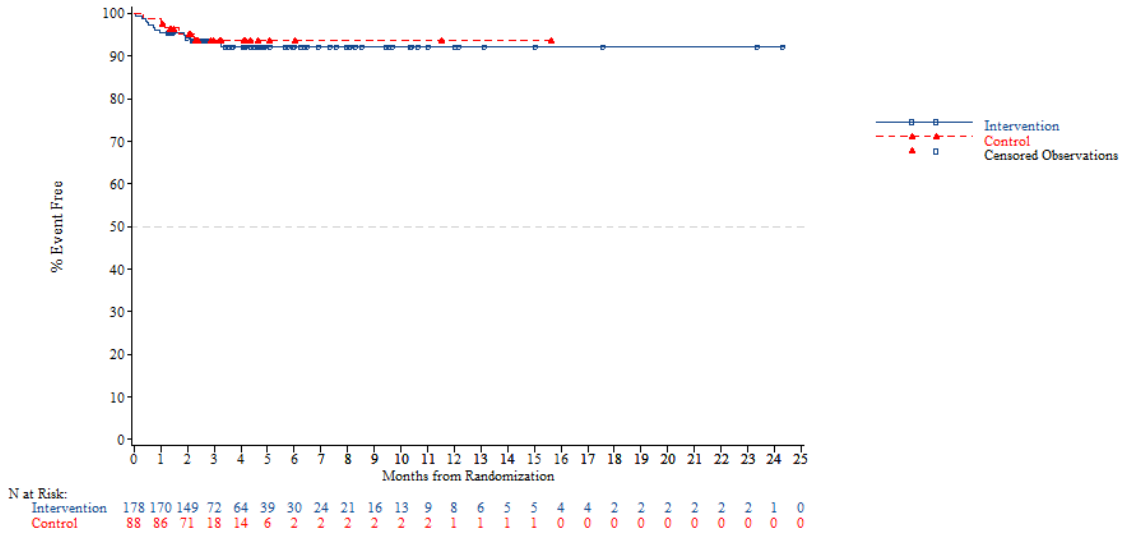
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

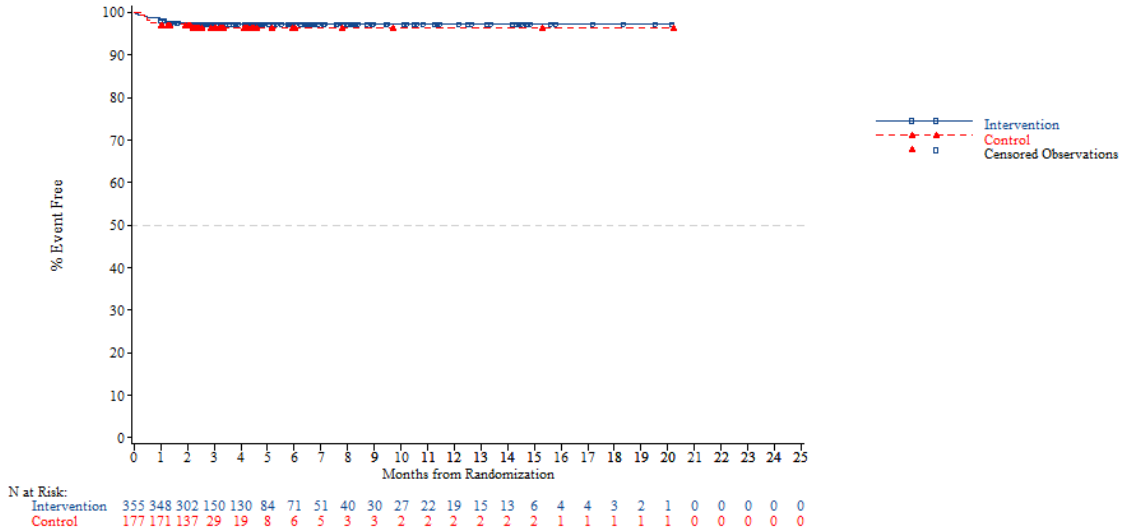


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

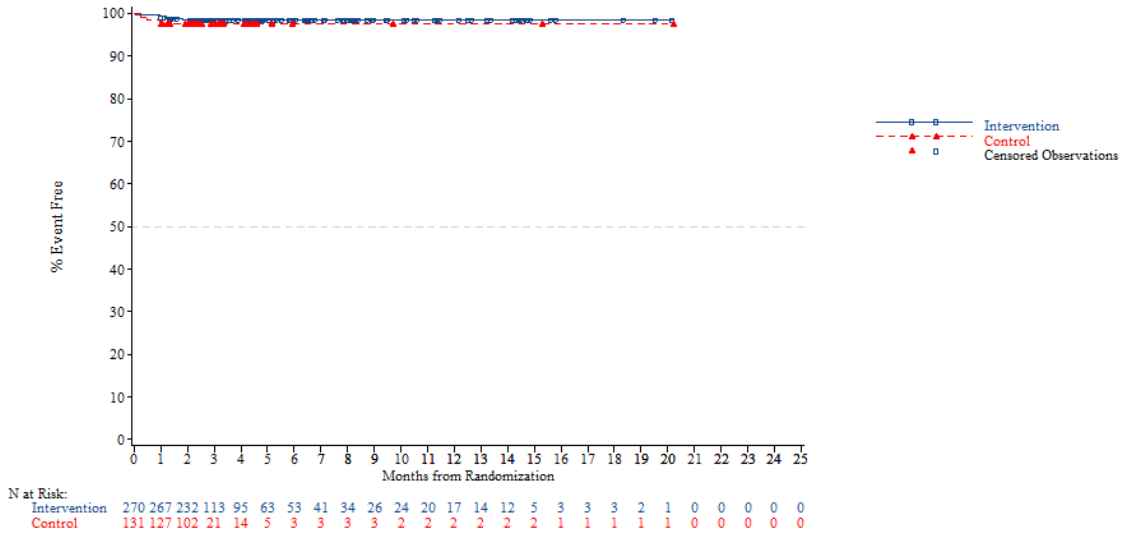
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

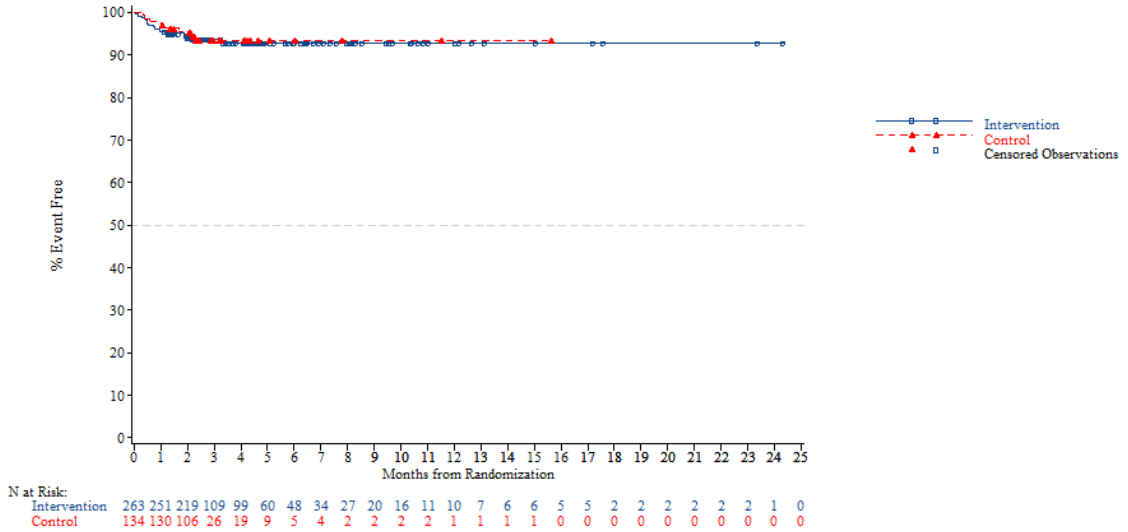


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

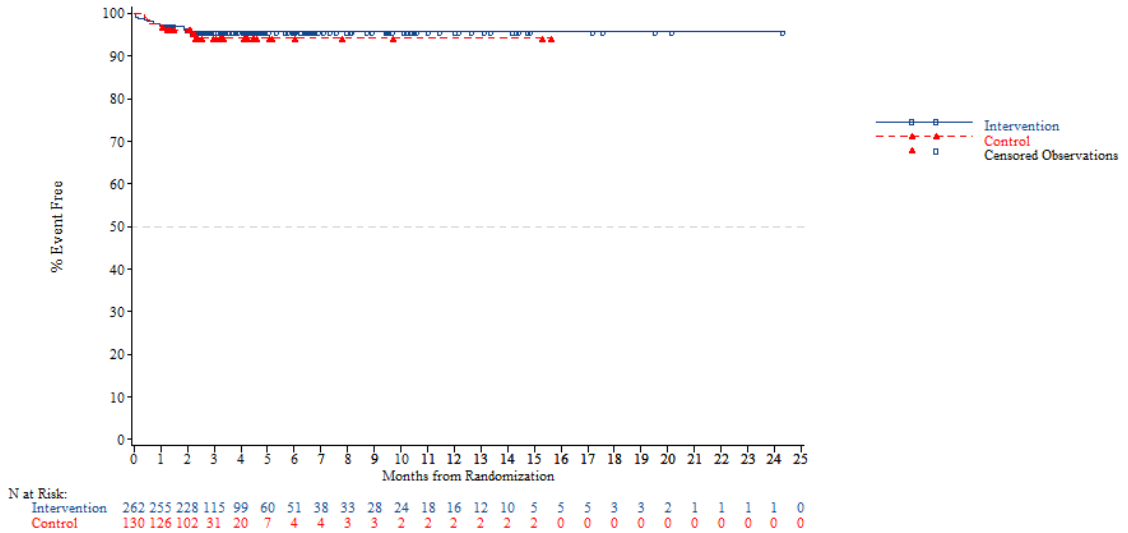
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

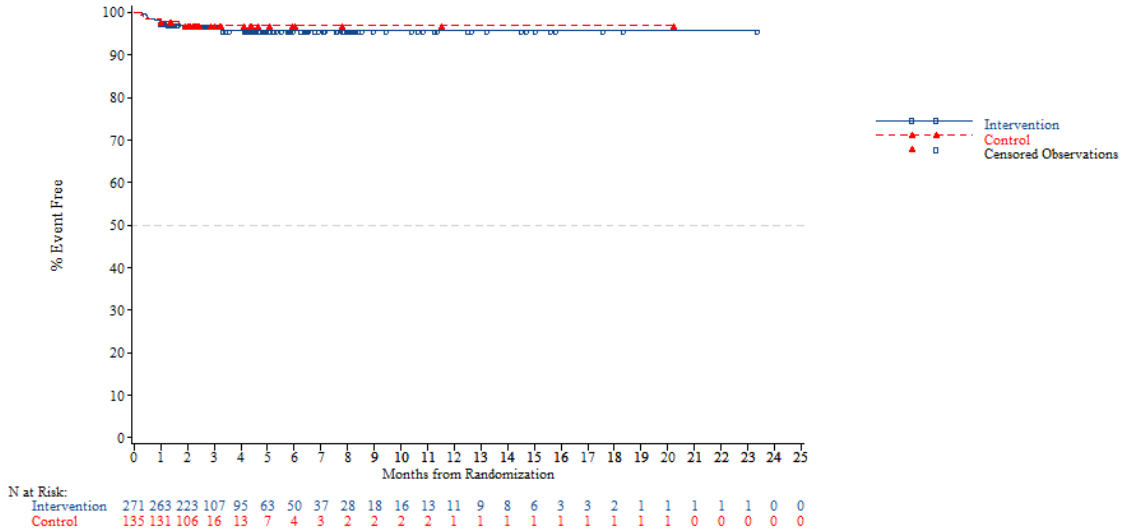


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

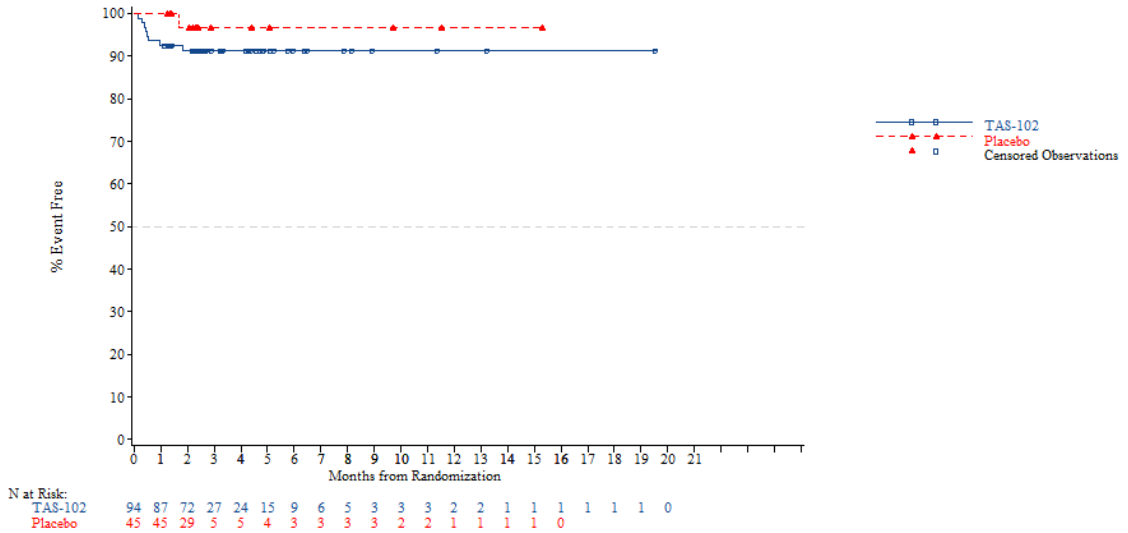
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

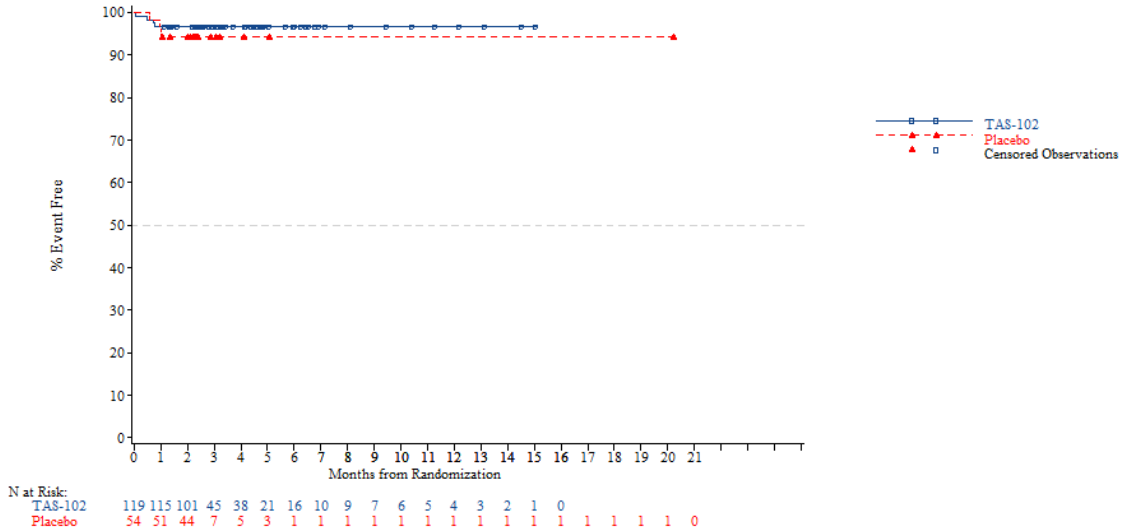


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

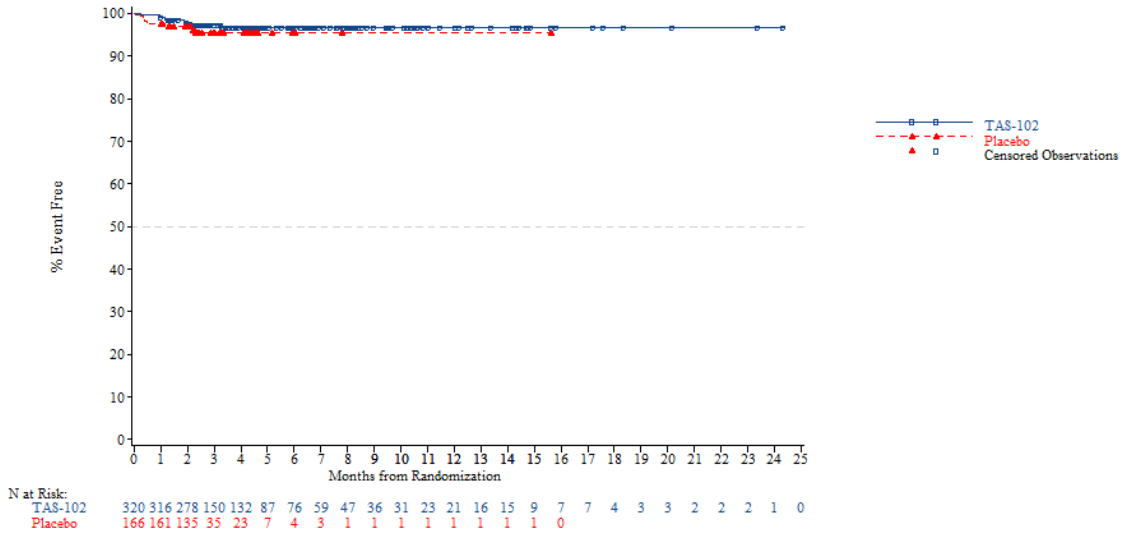
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

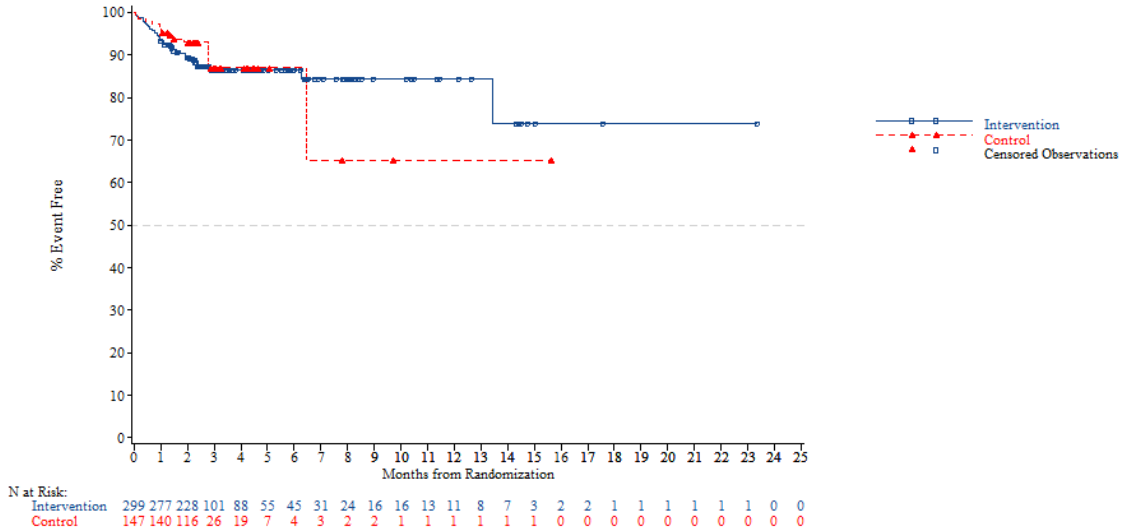


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

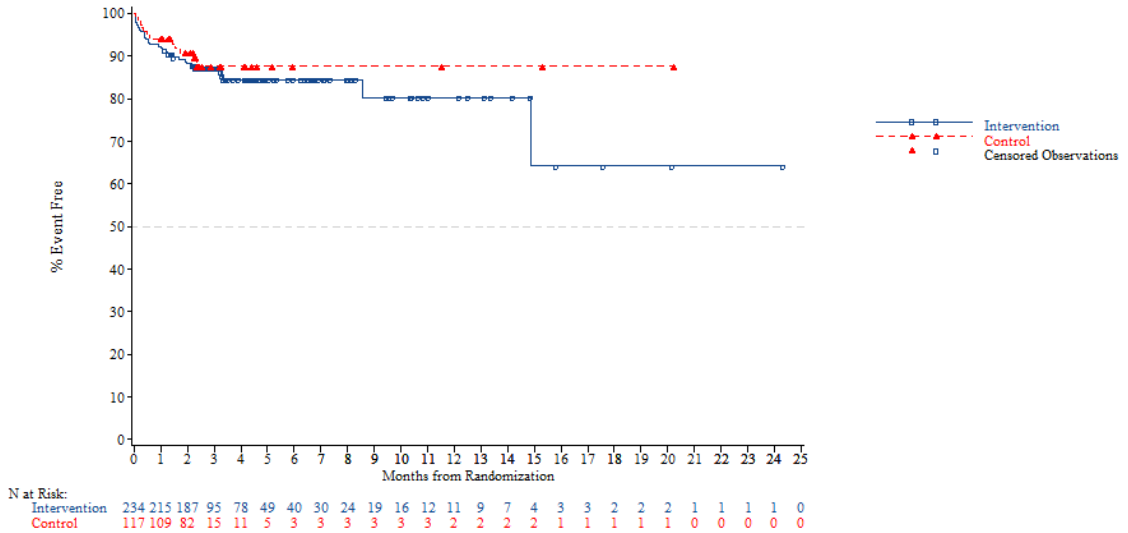
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

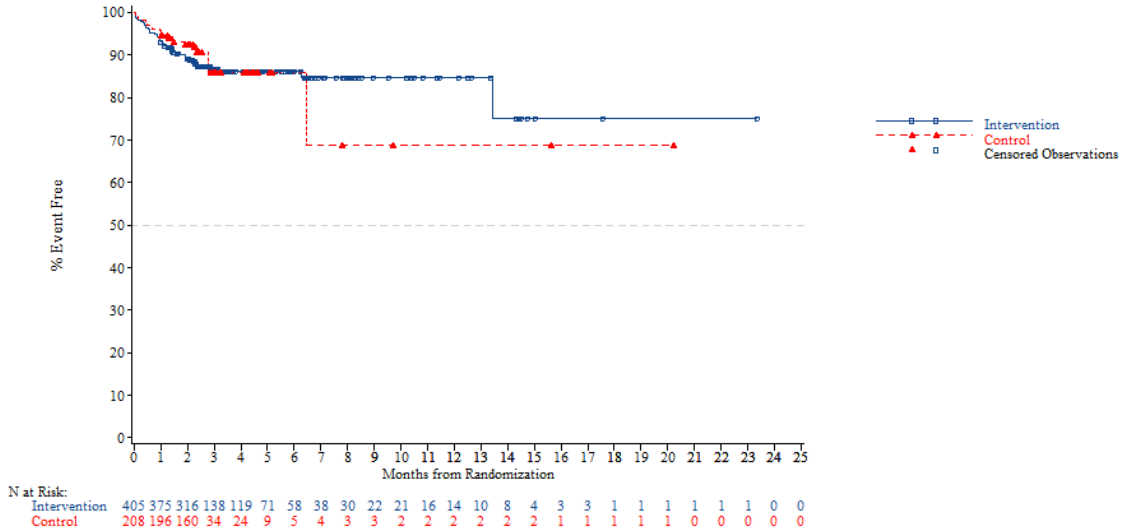


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Age: <70 years



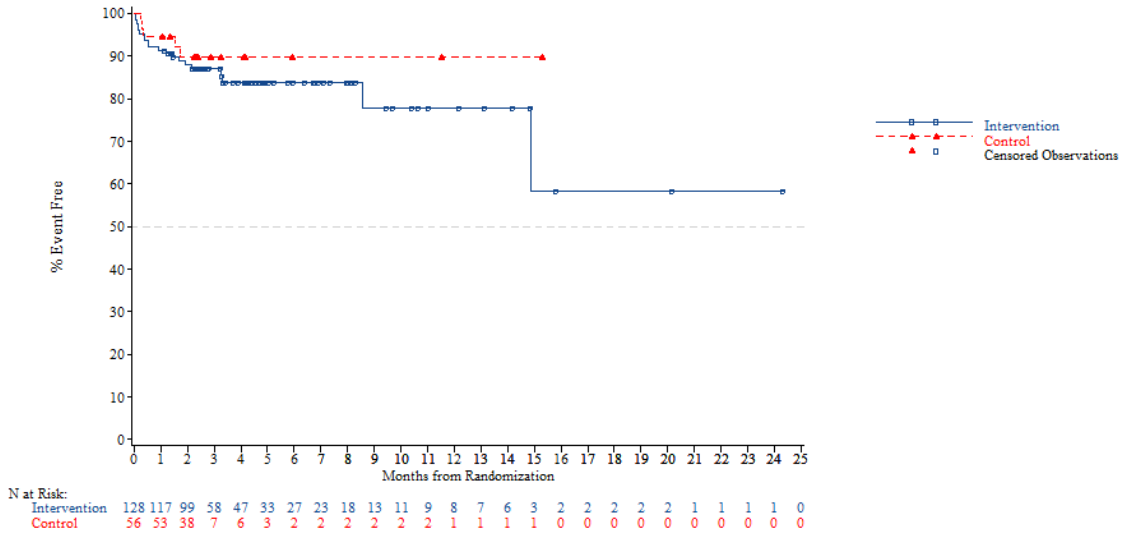

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 405 | 375 | 316 | 138 | 119 | 71 | 58 | 38 | 30 | 22 | 21 | 16 | 14 | 10 | 8 | 4 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Control | 208 | 196 | 160 | 34 | 24 | 9 | 5 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Age: >=70 years

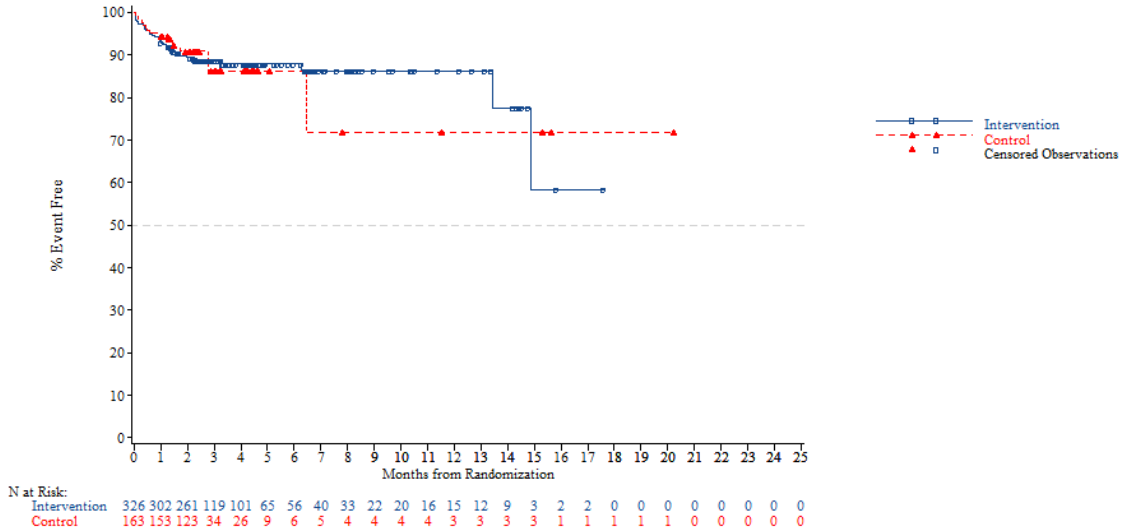



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 128 | 117 | 99 | 58 | 47 | 33 | 27 | 23 | 18 | 13 | 11 | 9 | 8 | 7 | 6 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 56 | 53 | 38 | 7 | 6 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

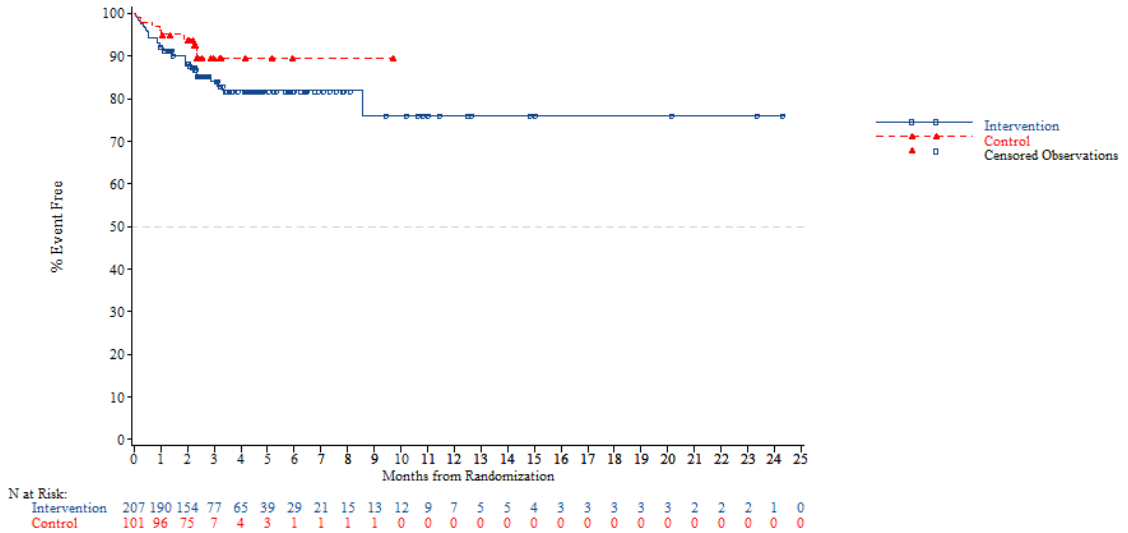
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

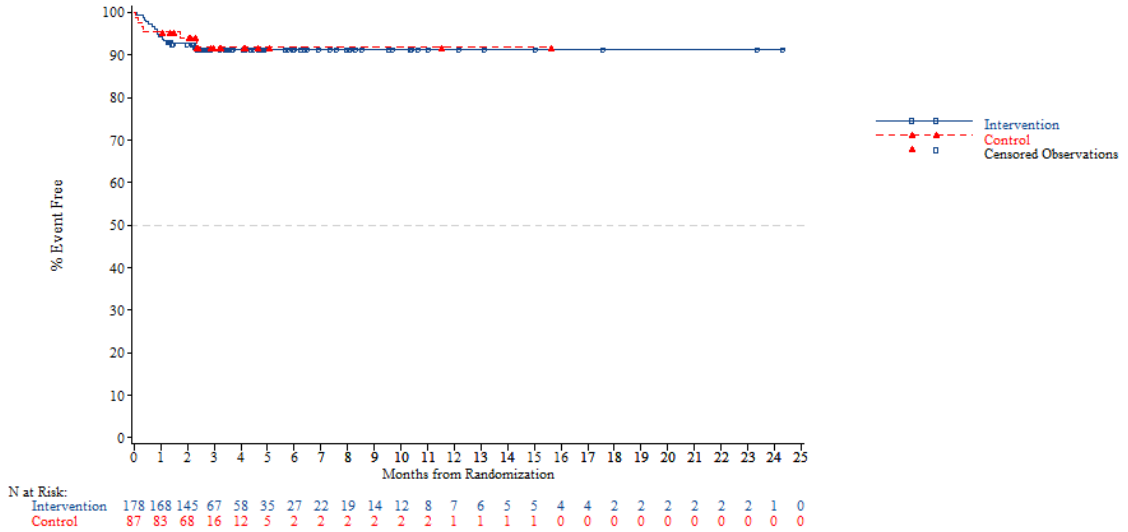


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

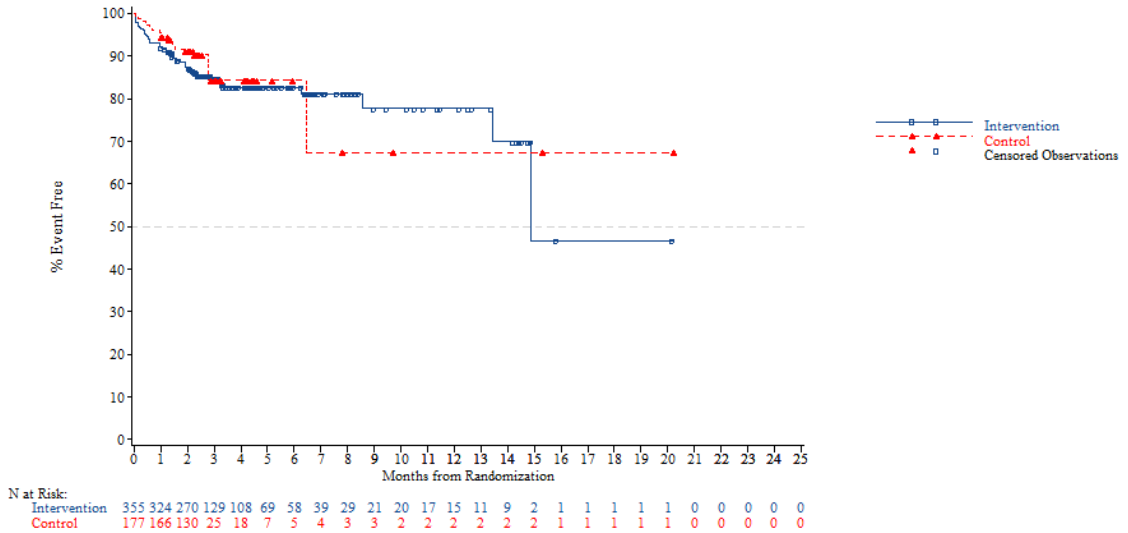
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

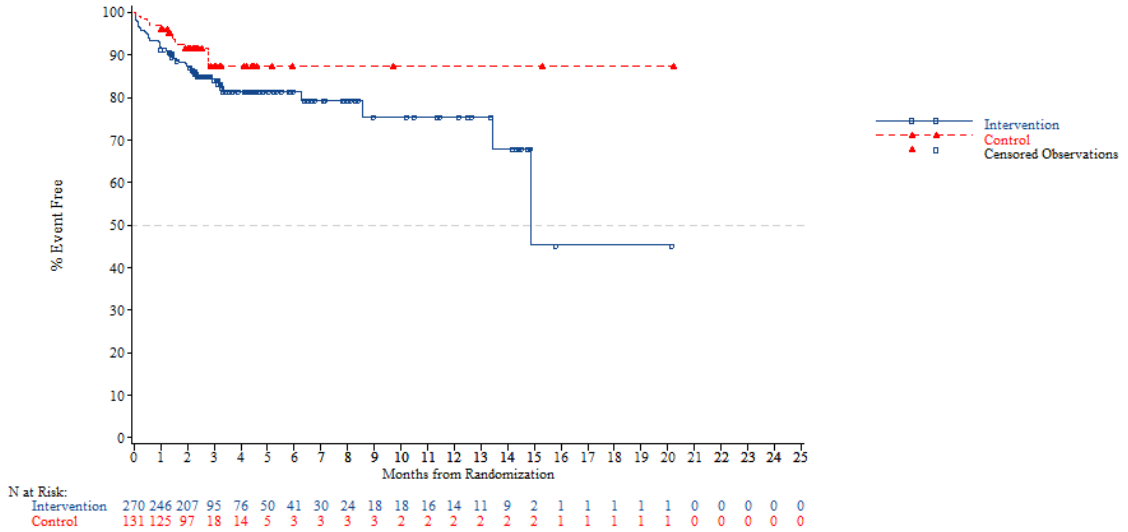


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

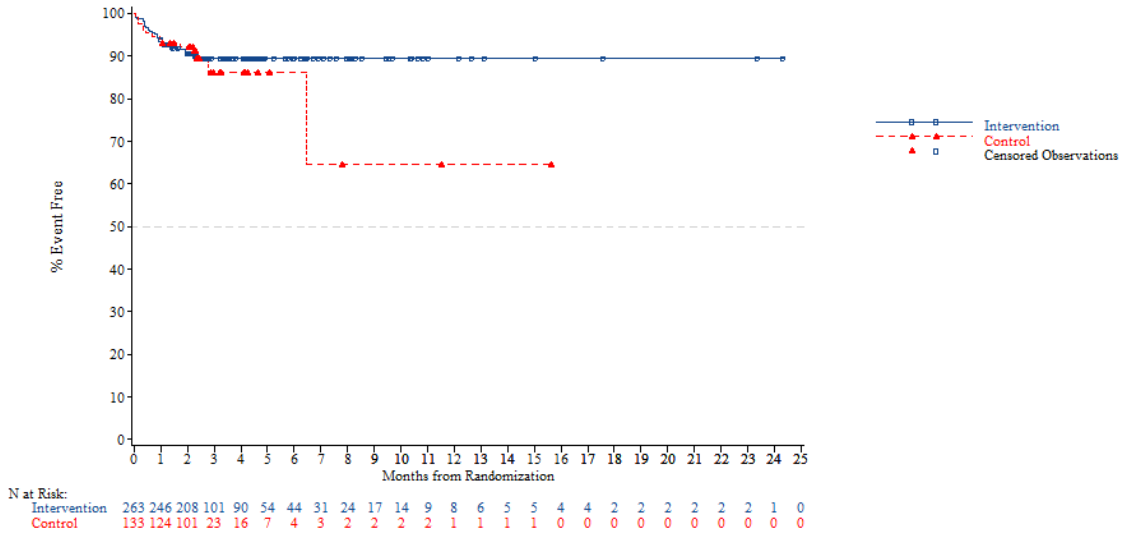
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

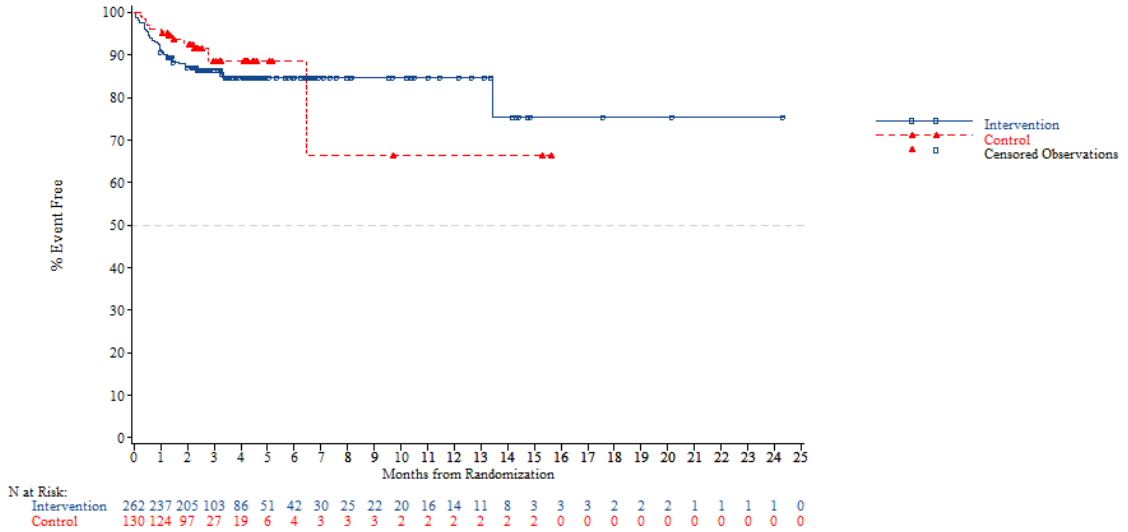


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

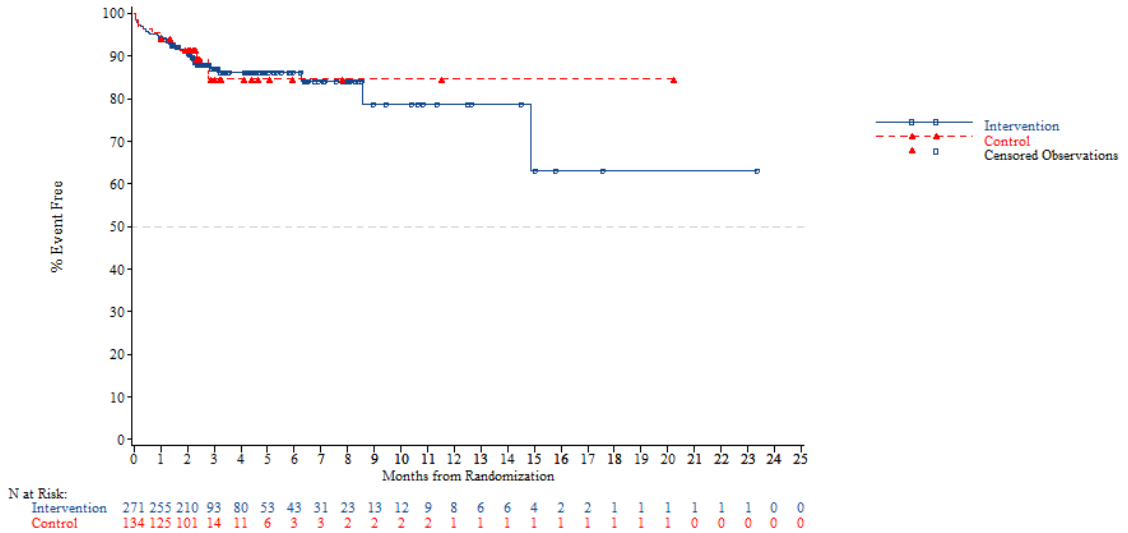
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

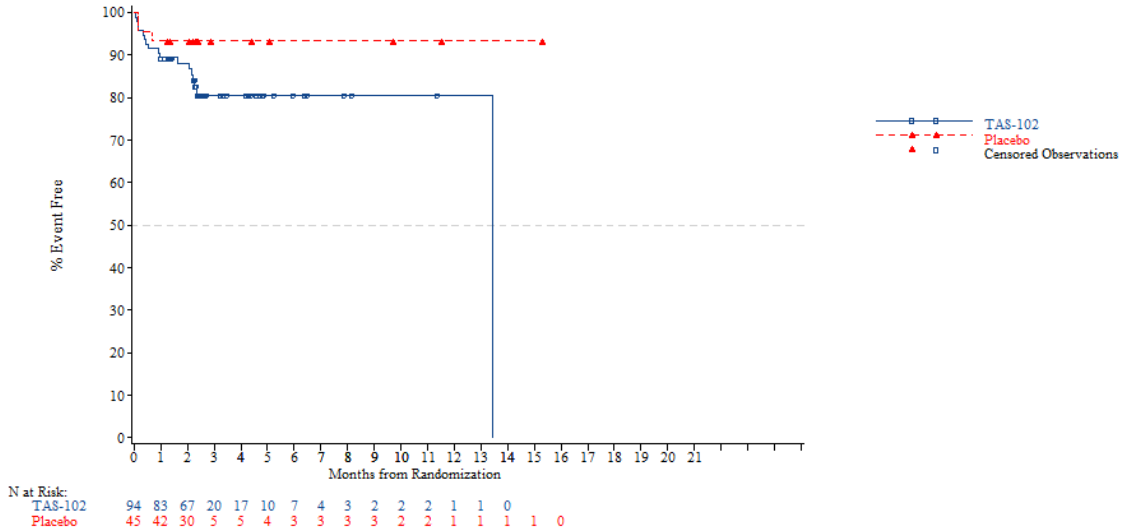


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

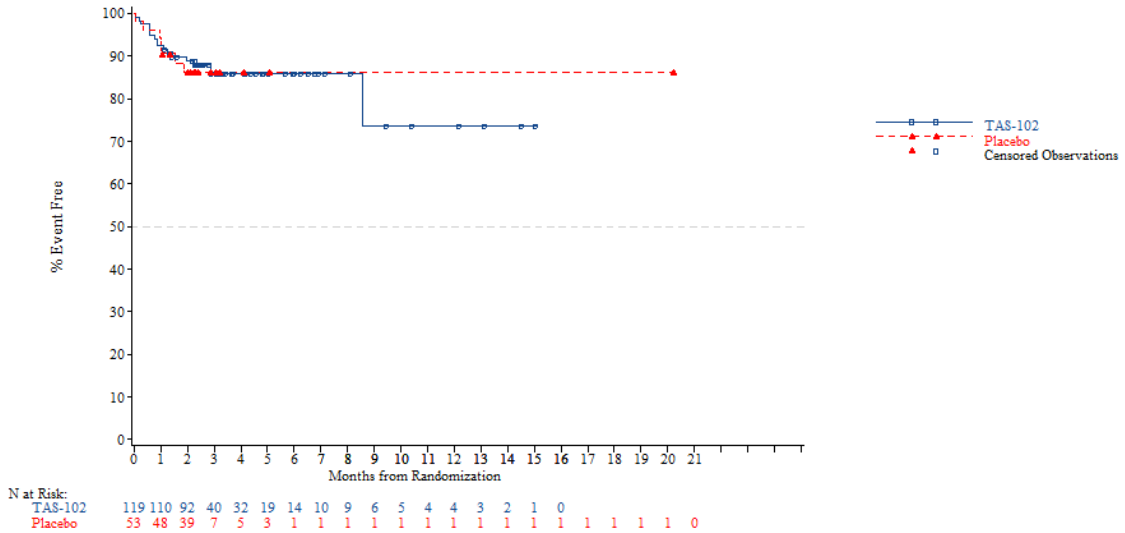
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

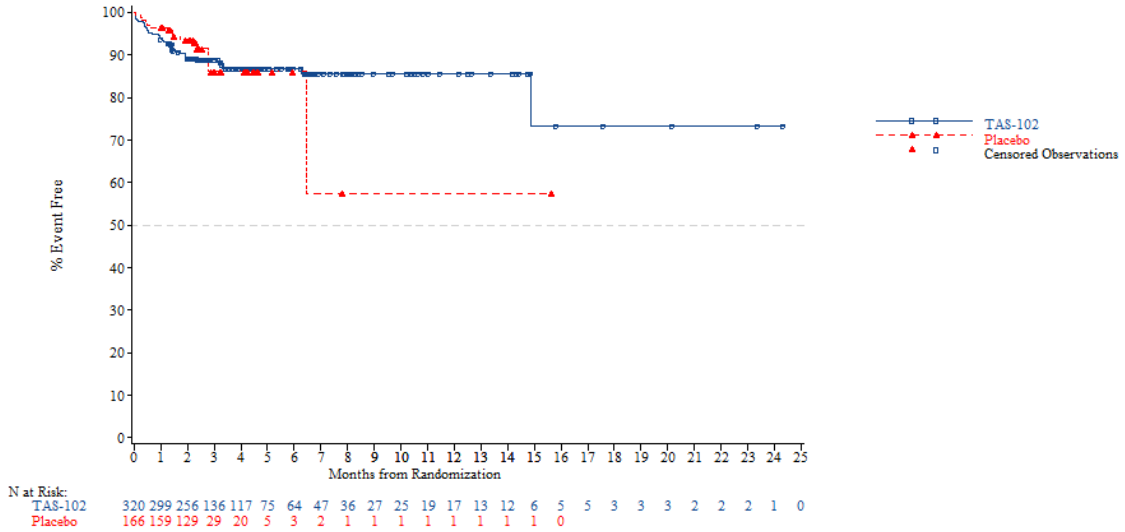


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

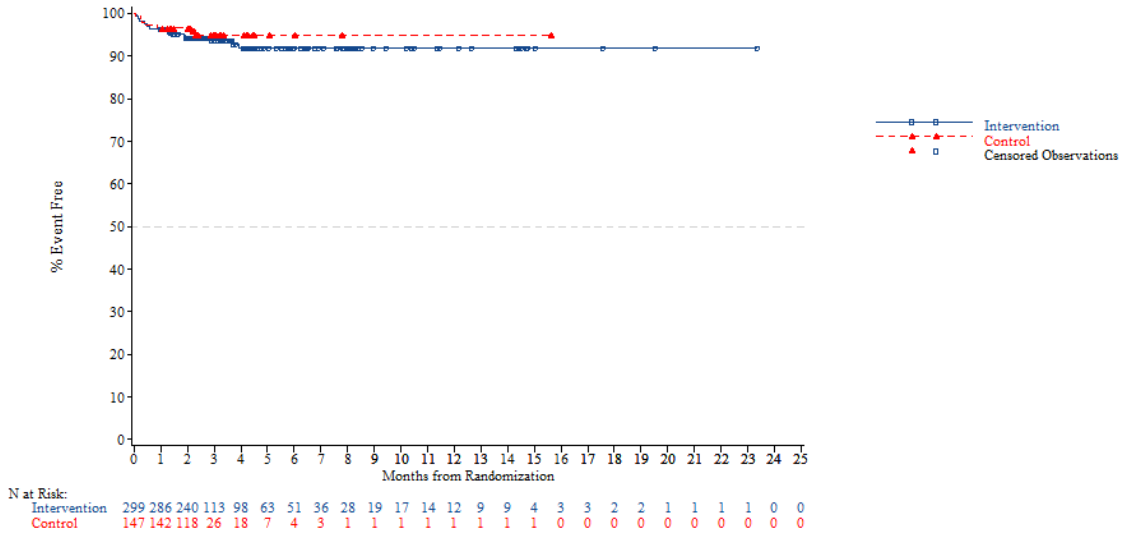
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

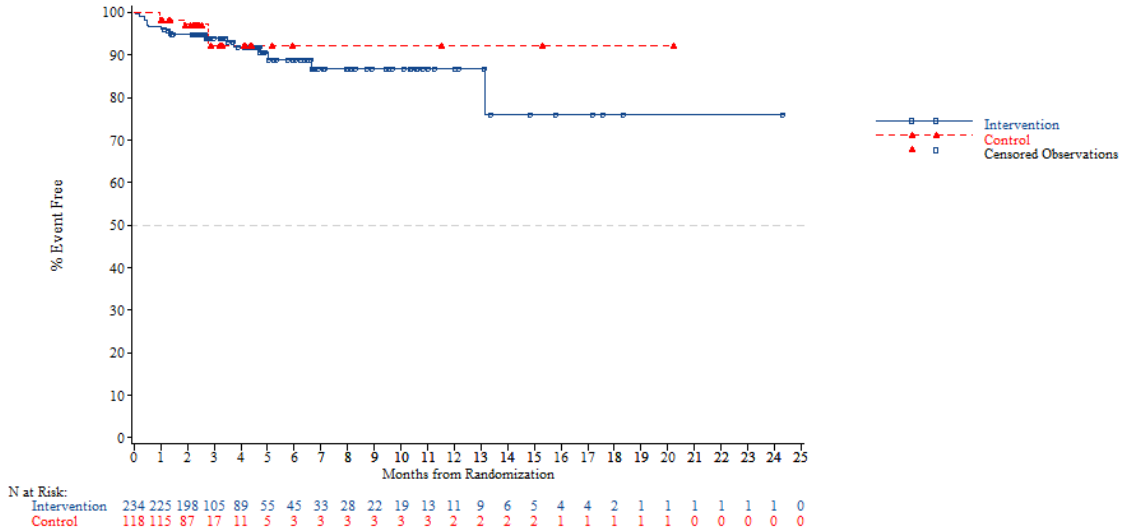


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain upper
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

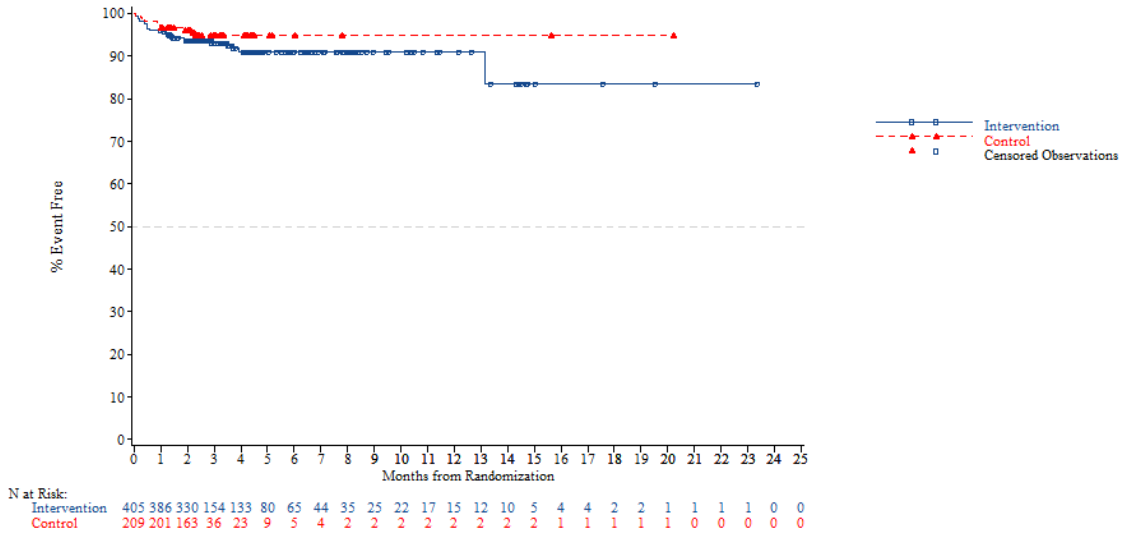
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain upper
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

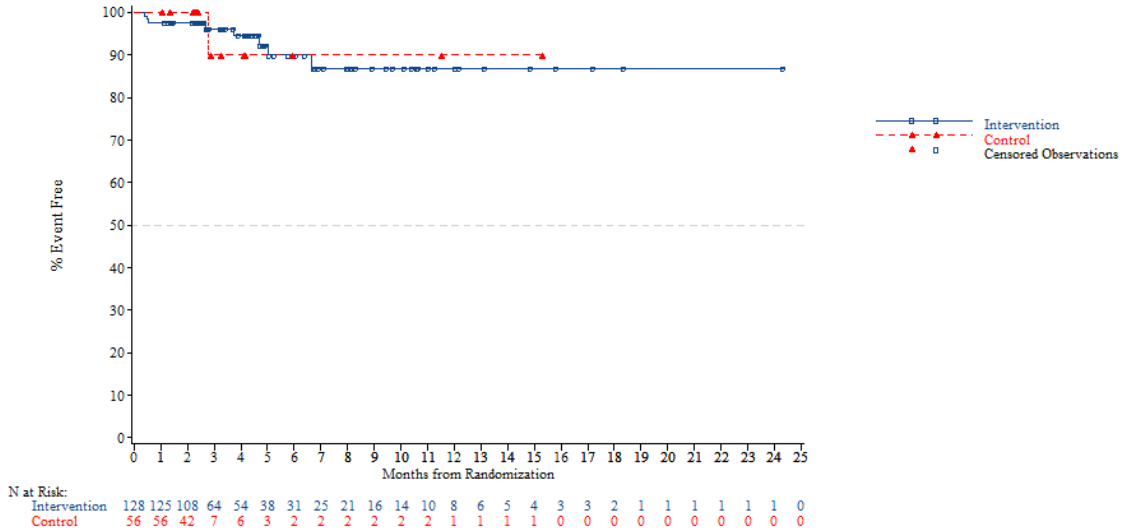


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain upper
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

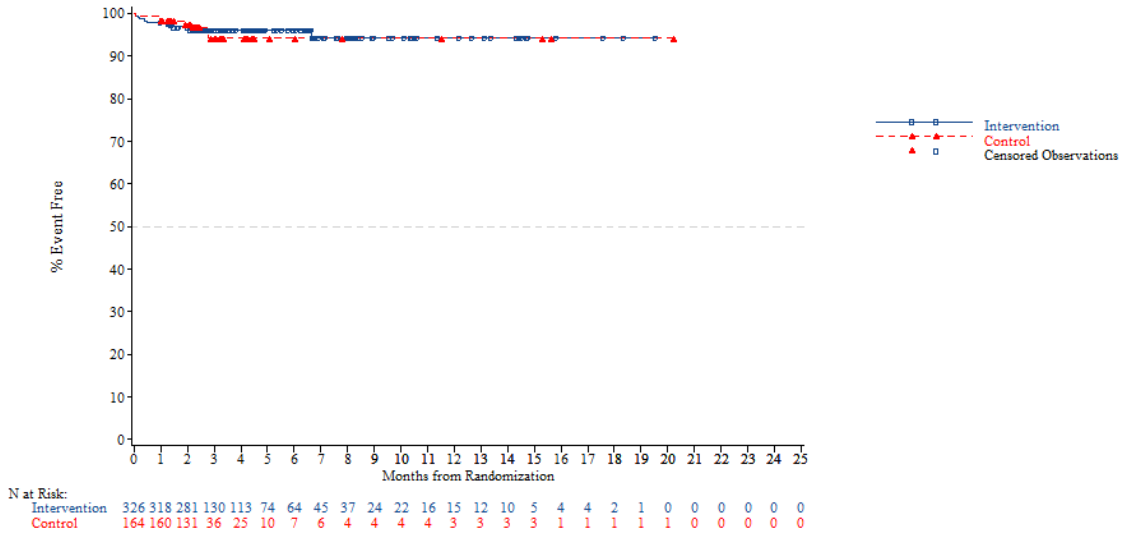
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain upper
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

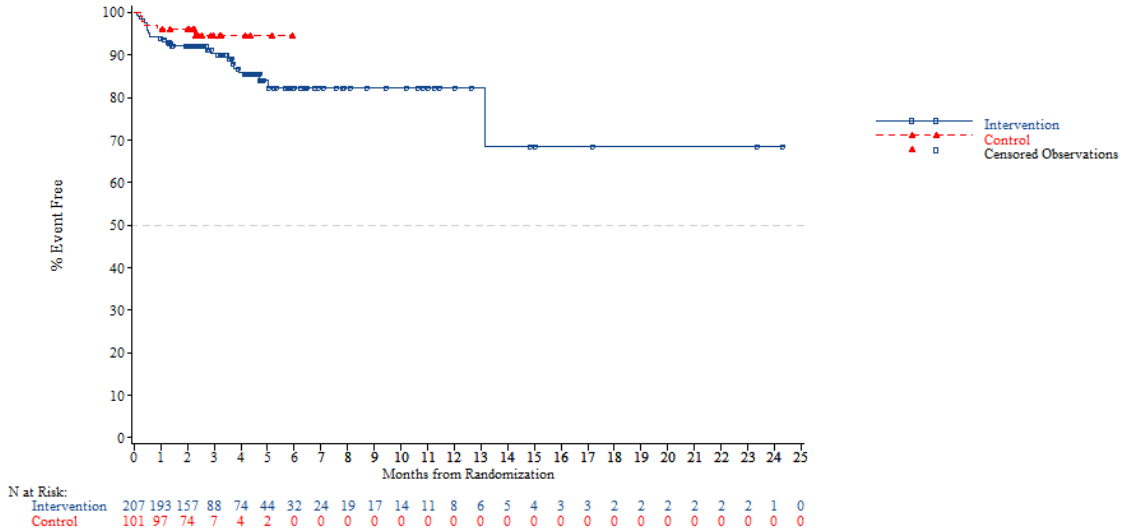


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain upper
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

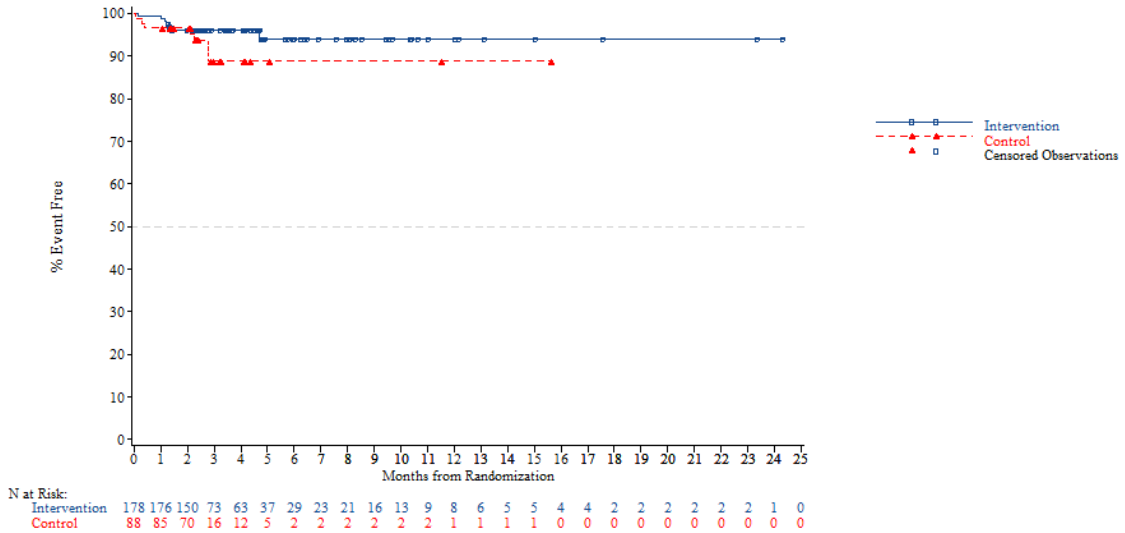
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain upper
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

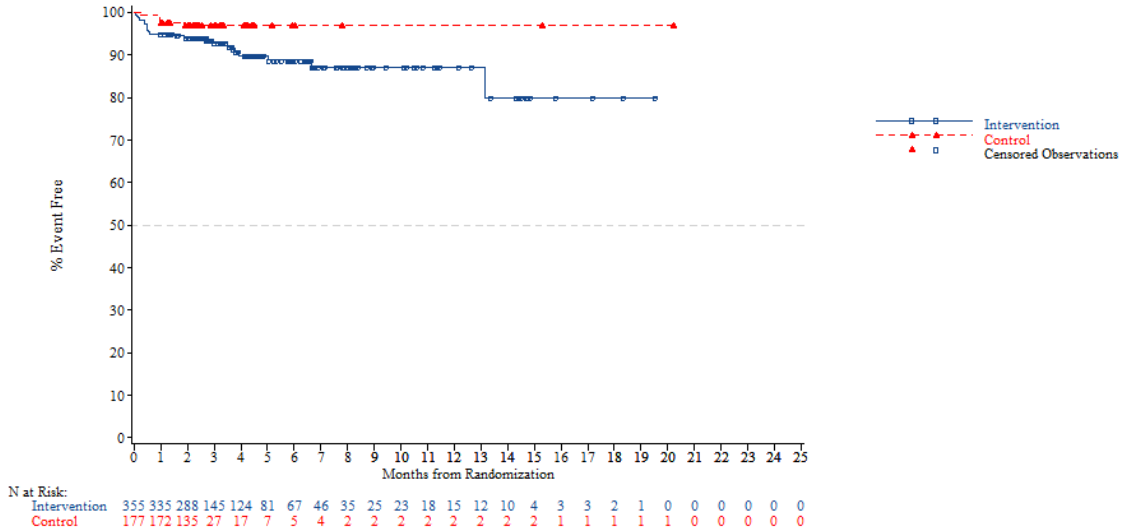


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain upper
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

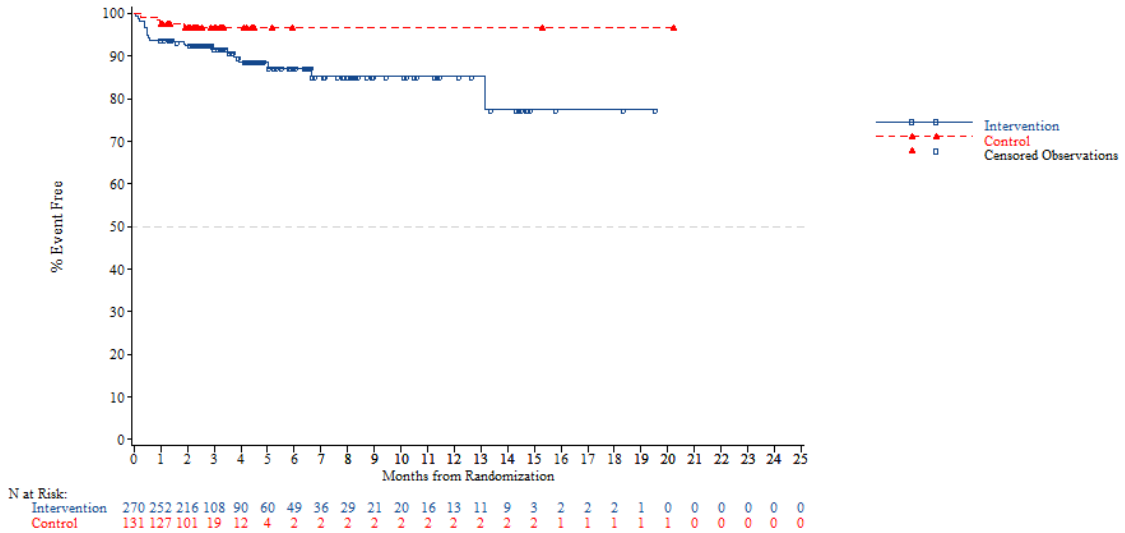
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain upper
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

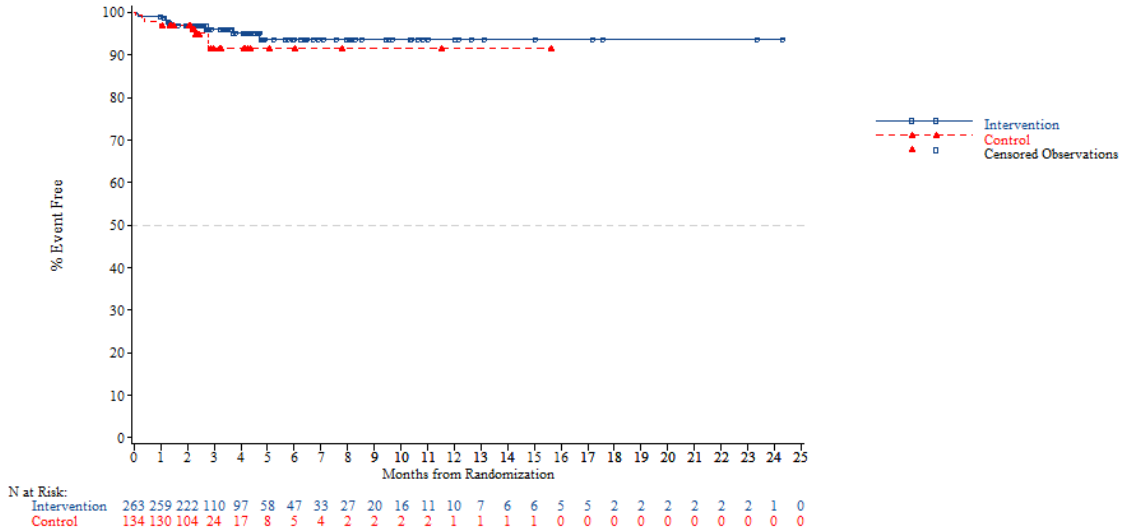


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain upper
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

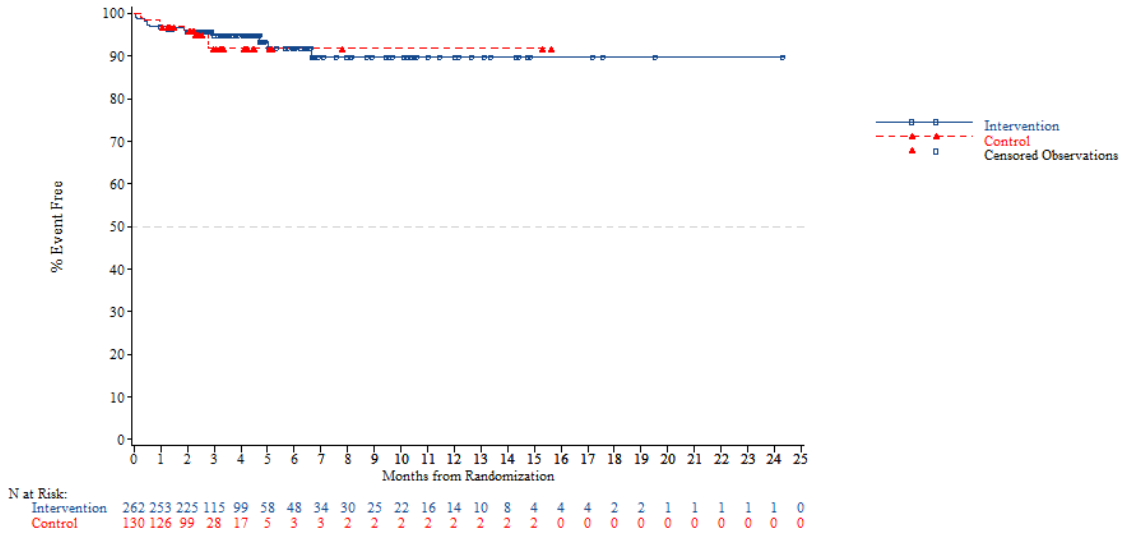
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain upper
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

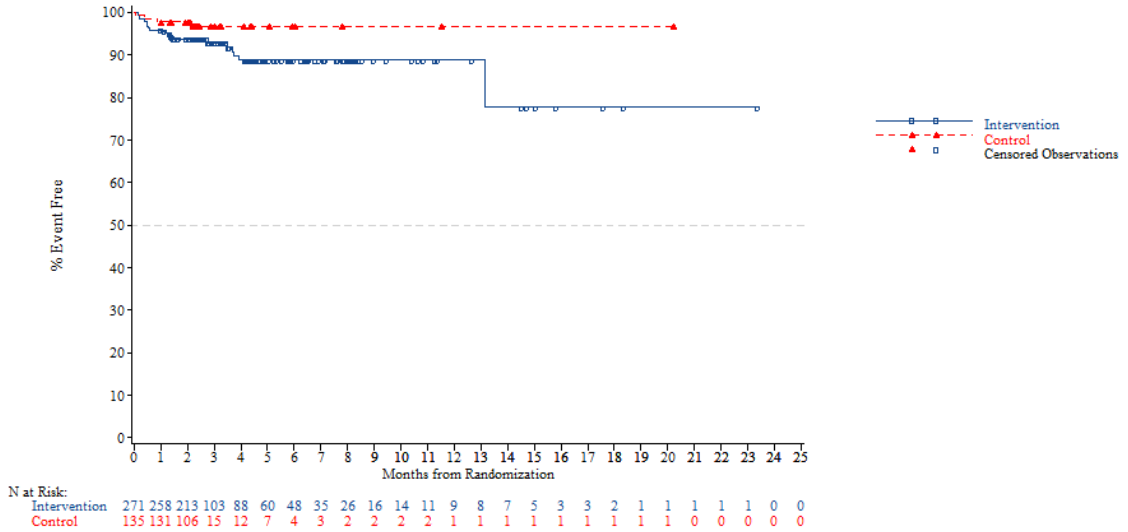


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain upper
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

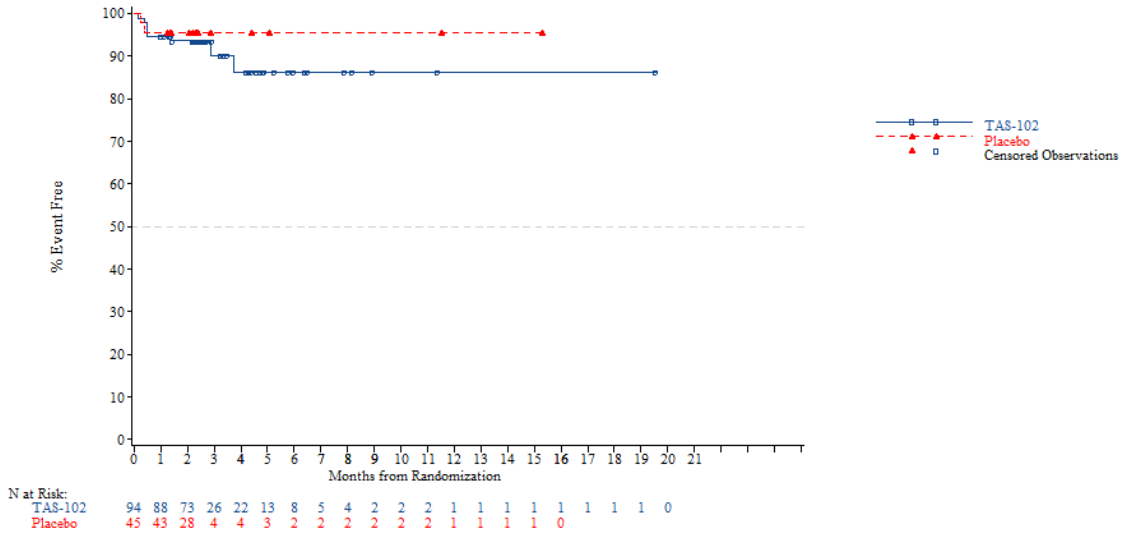
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain upper
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

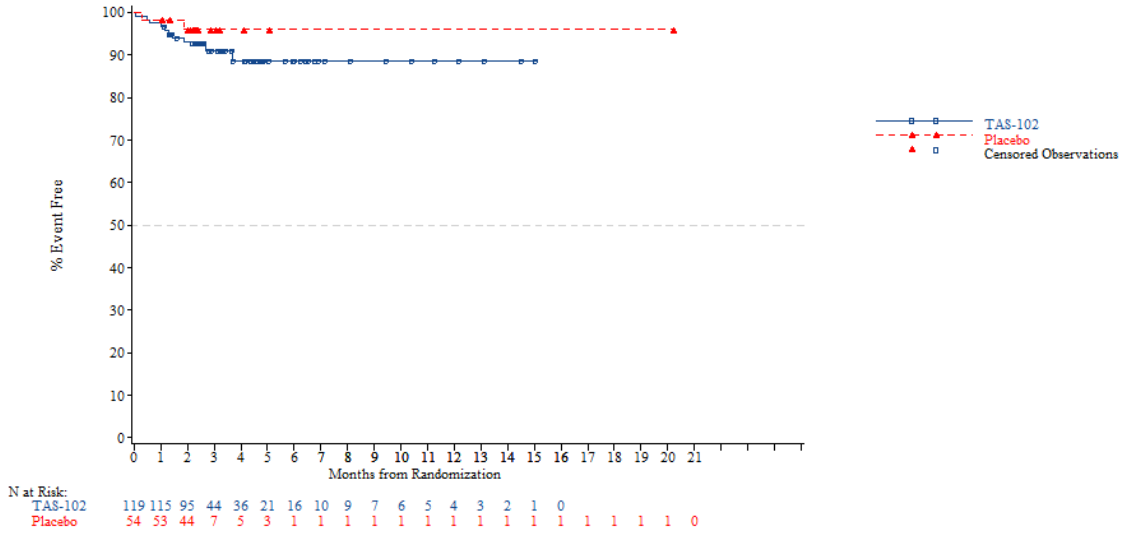


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain upper
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

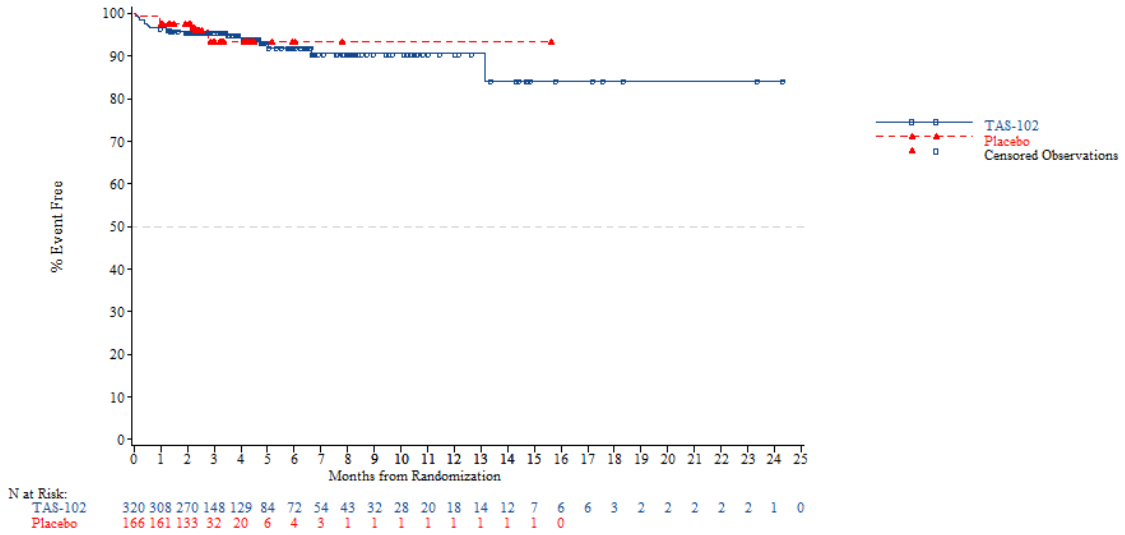
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain upper
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

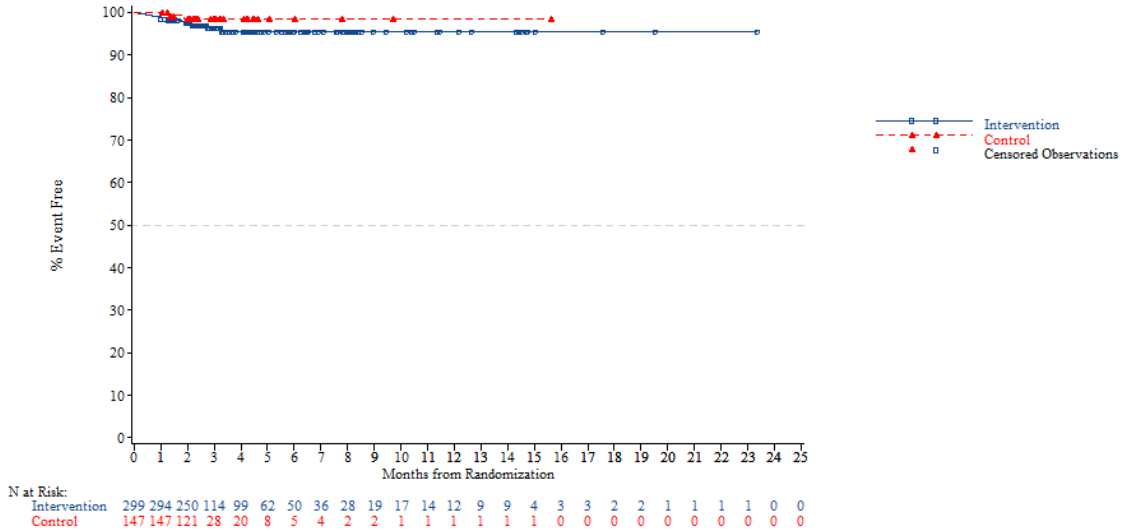


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain upper
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

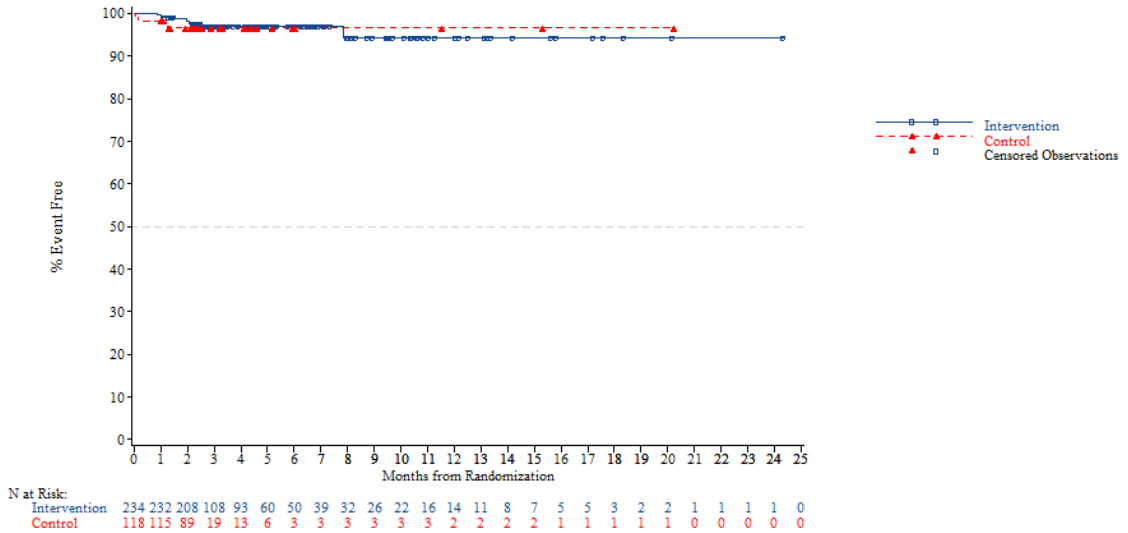
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ascites
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

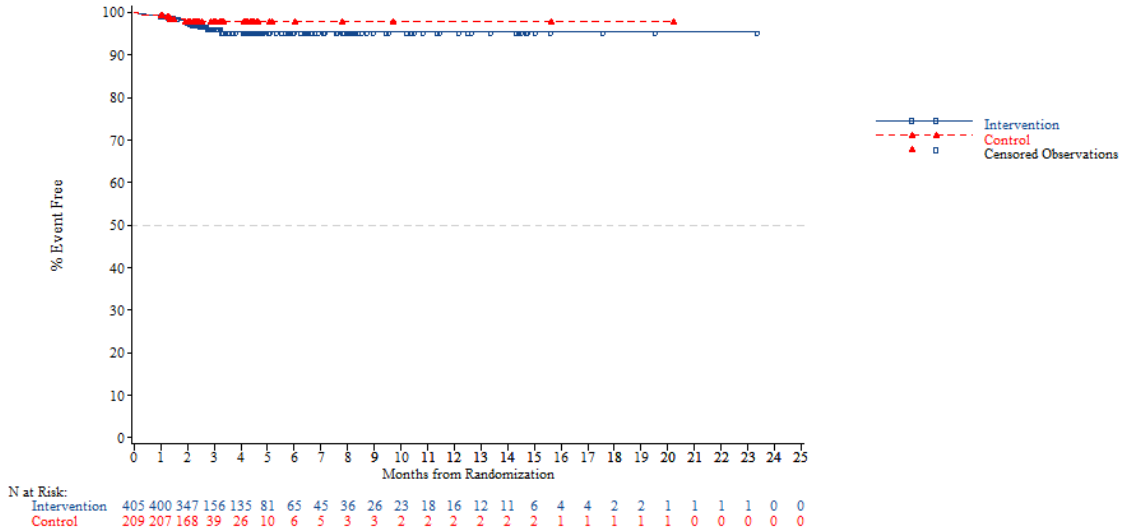


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ascites
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

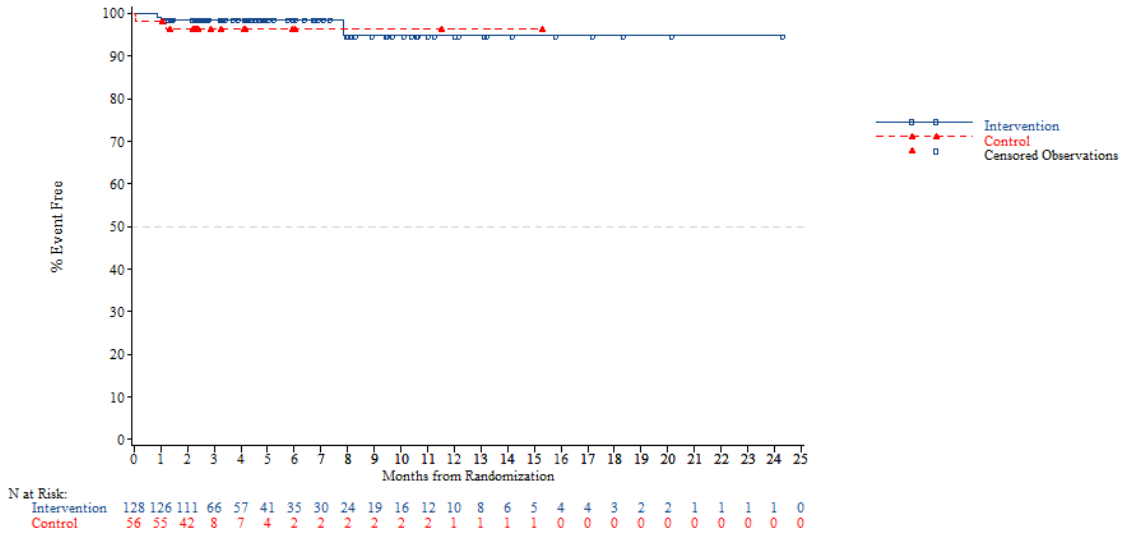
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ascites
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

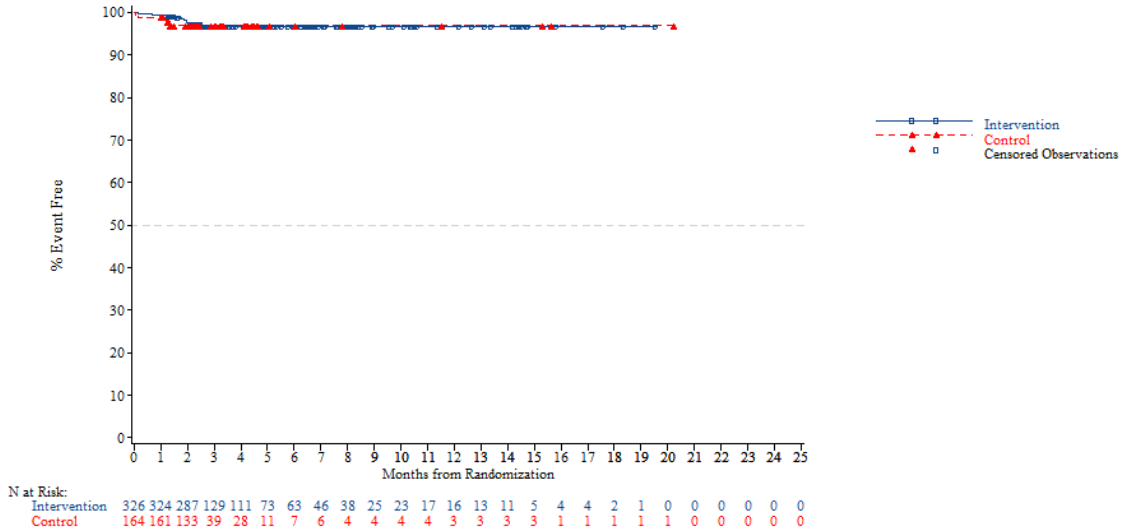


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ascites
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

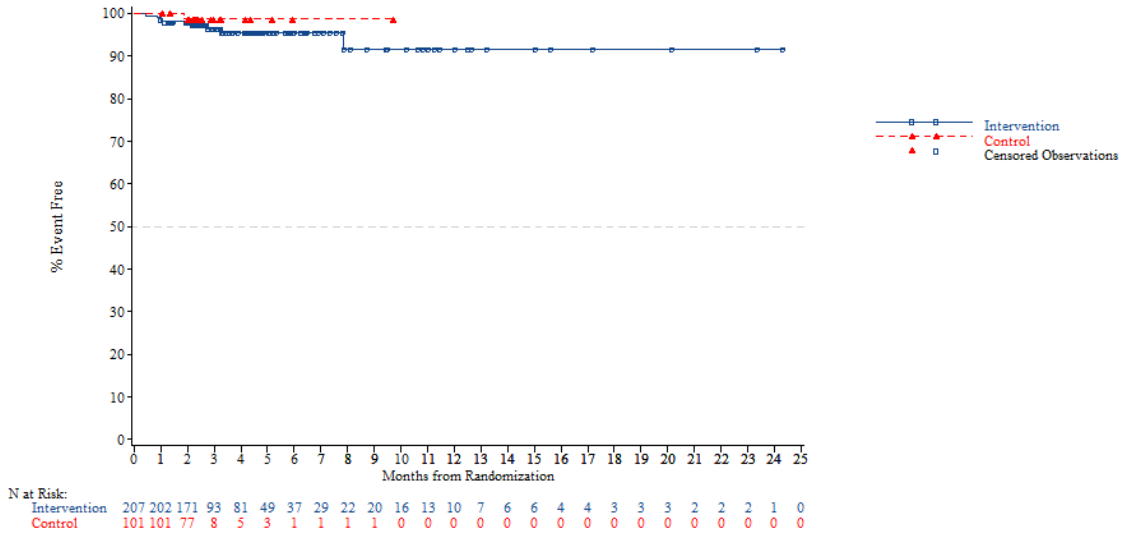
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ascites
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

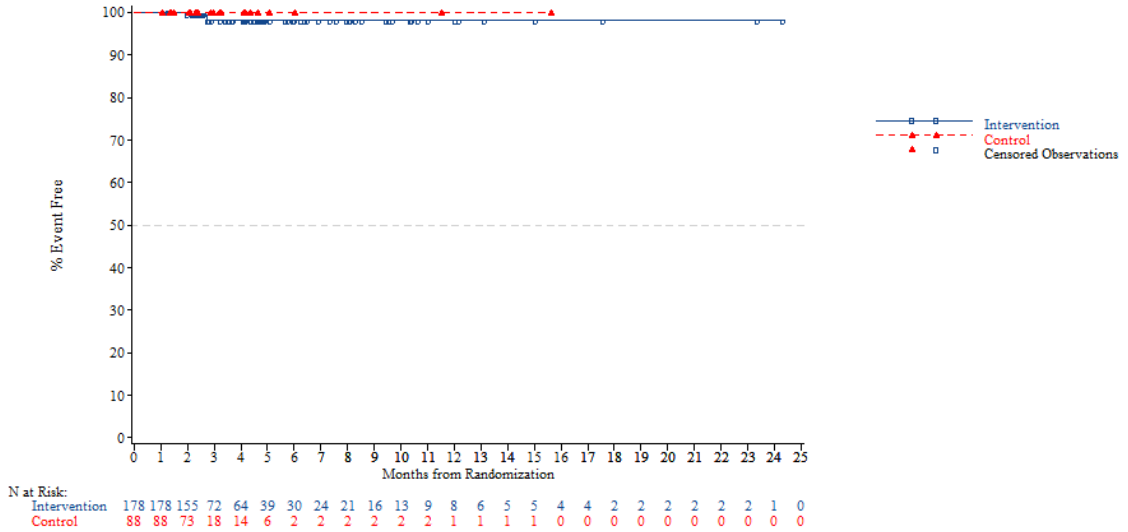


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ascites
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

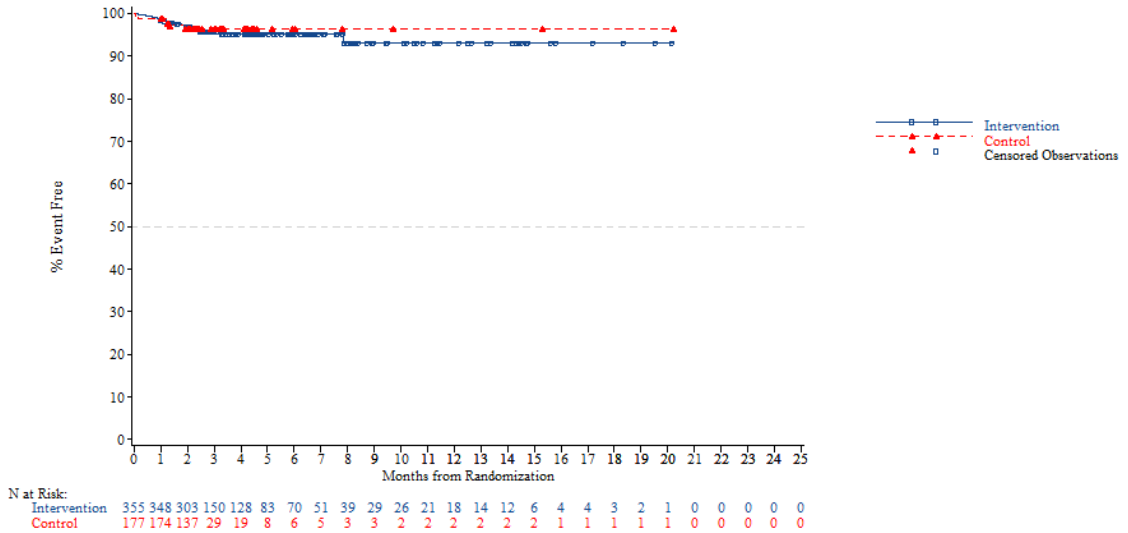
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ascites
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

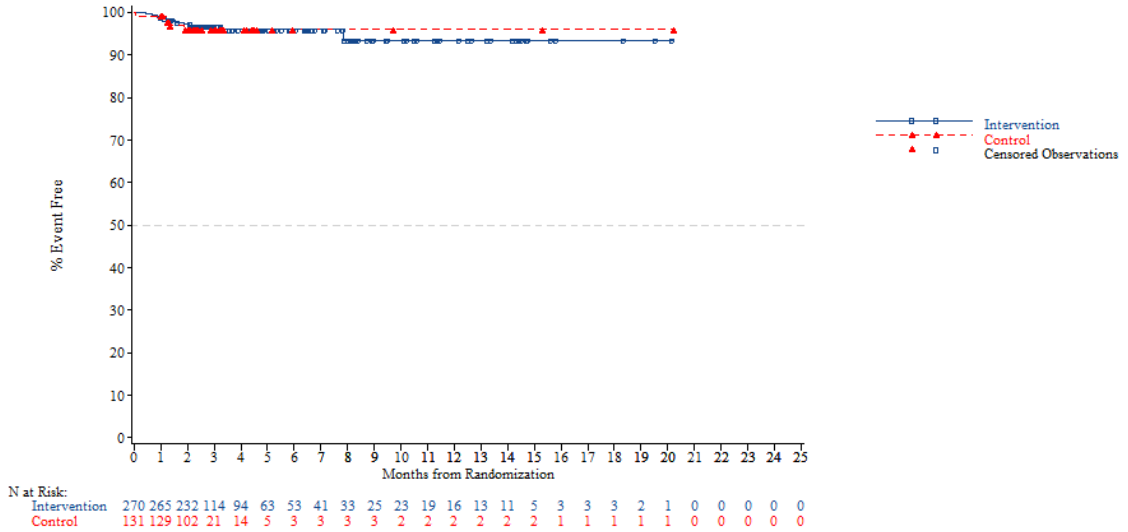


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ascites
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

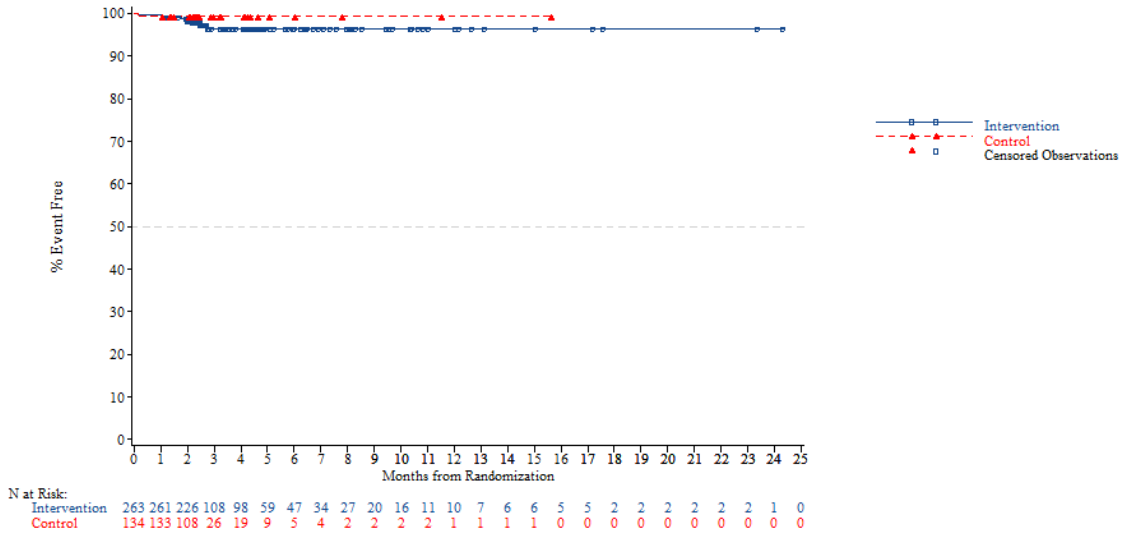
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ascites
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

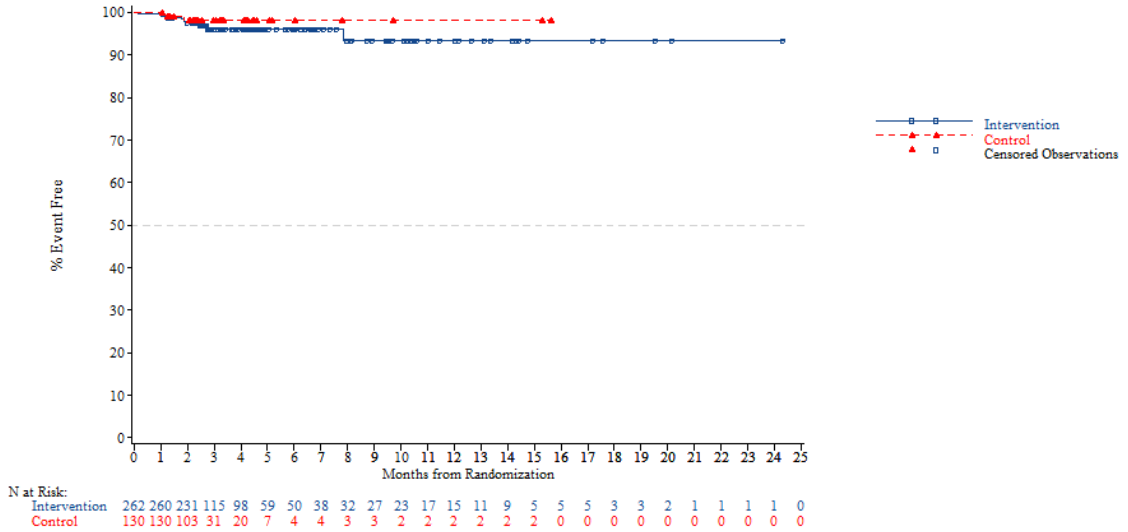


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ascites
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ascites
KRAS: Wild



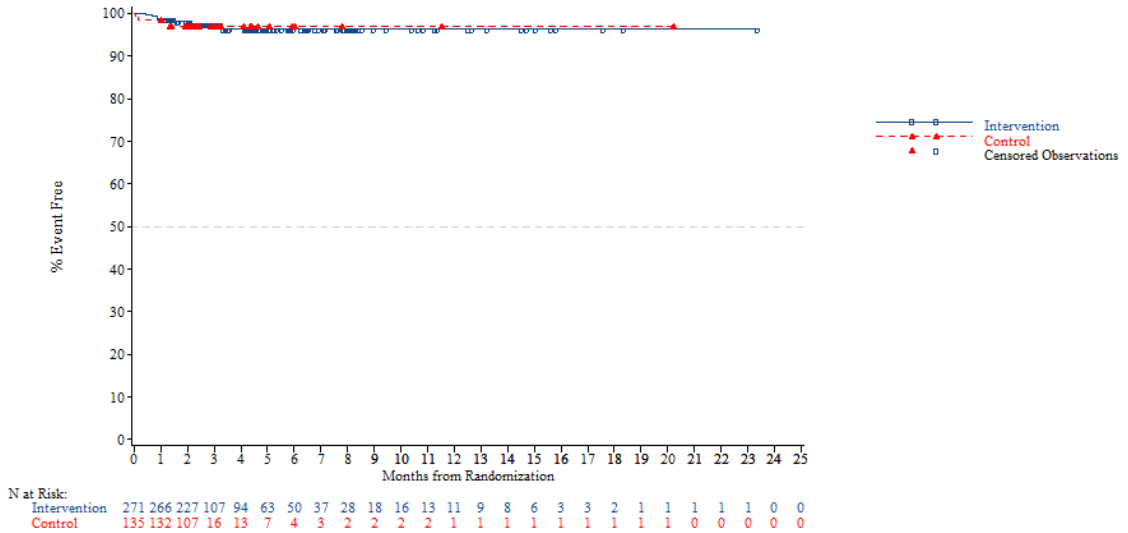

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 262 | 260 | 231 | 115 | 98 | 59 | 50 | 38 | 32 | 27 | 23 | 17 | 15 | 11 | 9 | 5 | 5 | 5 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 130 | 130 | 103 | 31 | 20 | 7 | 4 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ascites
KRAS: Mutant

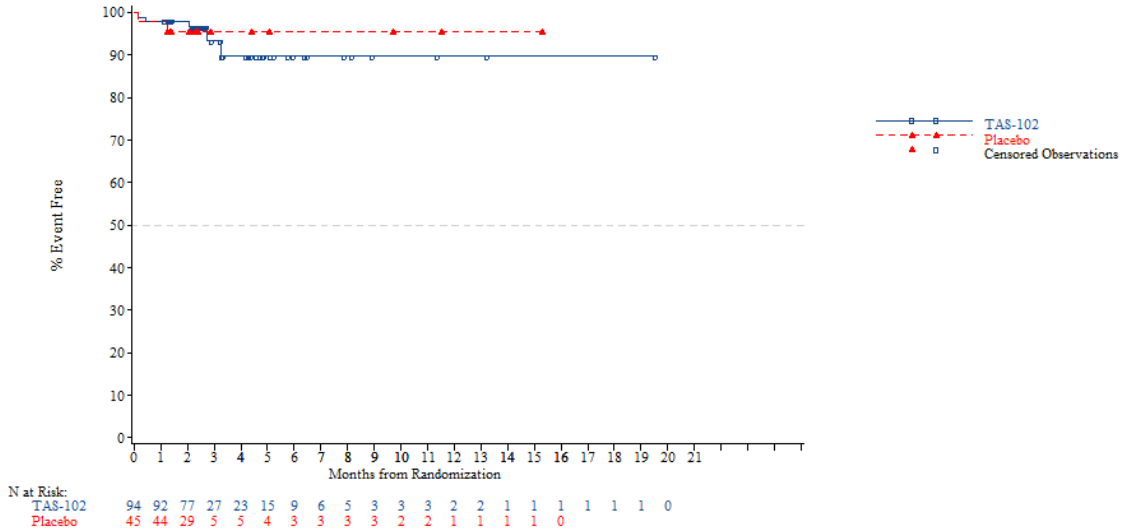



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 271 | 266 | 227 | 107 | 94 | 63 | 50 | 37 | 28 | 18 | 16 | 13 | 11 | 9 | 8 | 6 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Control | 135 | 132 | 107 | 16 | 13 | 7 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ascites
Nb of prior reg: 2



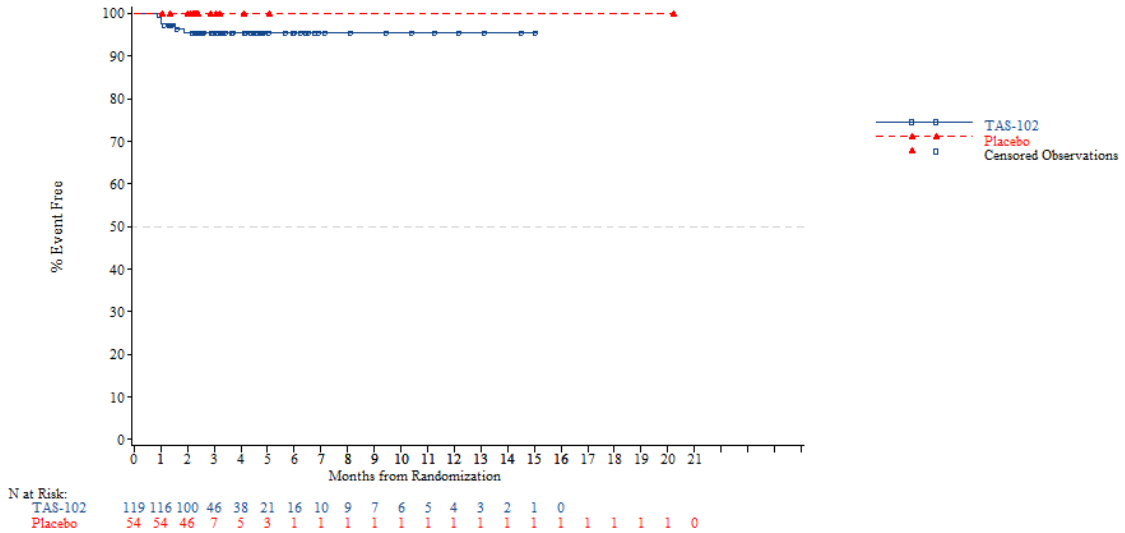

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TAS-102 | 94 | 92 | 77 | 27 | 23 | 15 | 9 | 6 | 5 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Placebo | 45 | 44 | 29 | 5 | 5 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | | | |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ascites
Nb of prior reg: 3

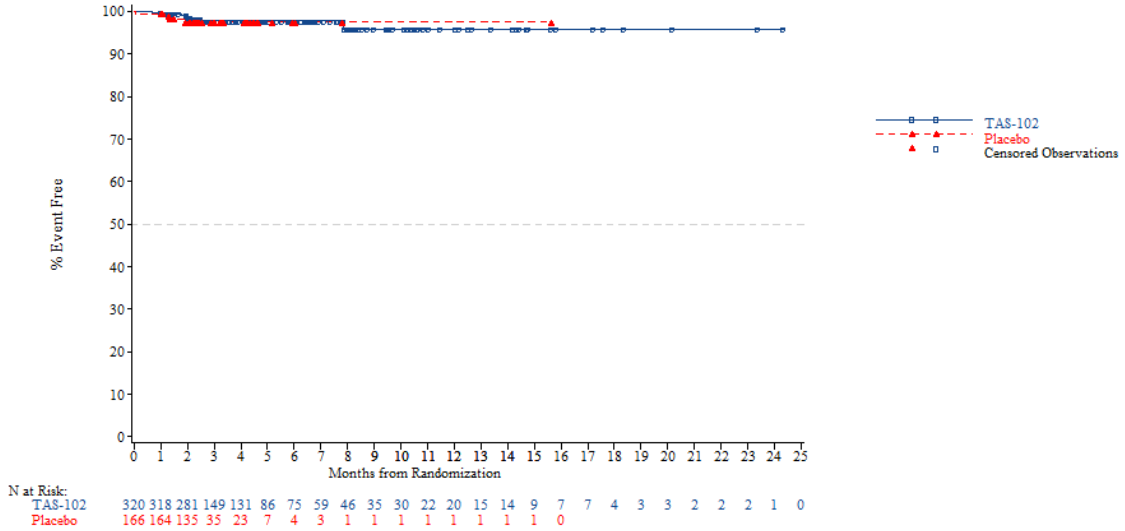



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TAS-102 | 119 | 116 | 100 | 46 | 38 | 21 | 16 | 10 | 9 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | | | |
| Placebo | 54 | 54 | 46 | 7 | 5 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

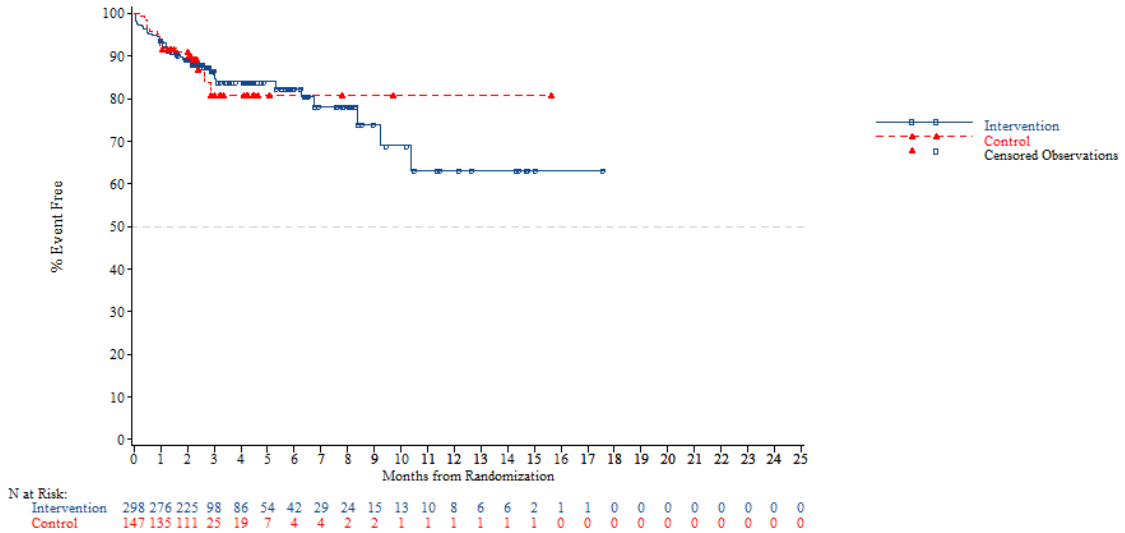
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ascites
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

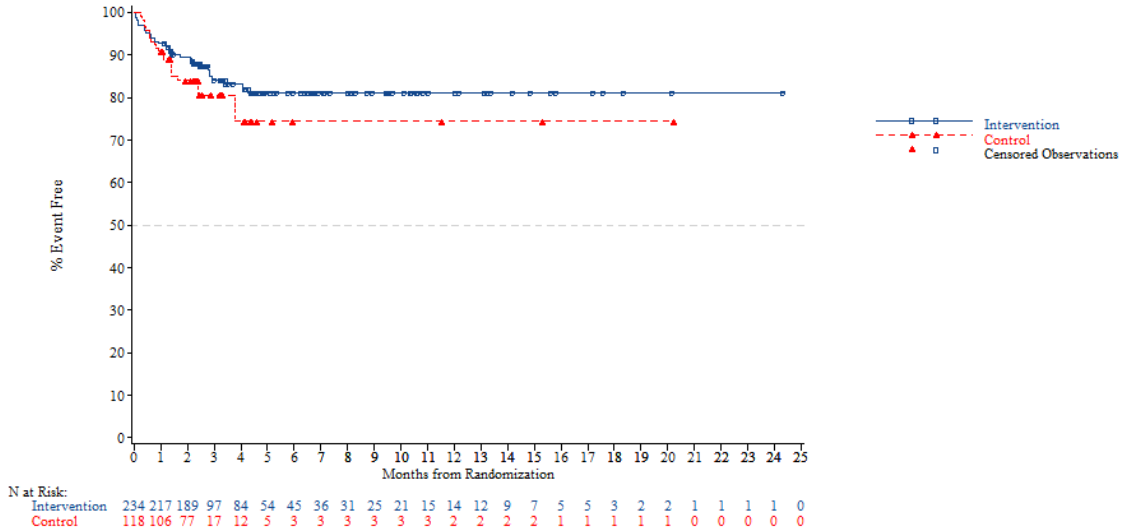


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Age: >=65 years



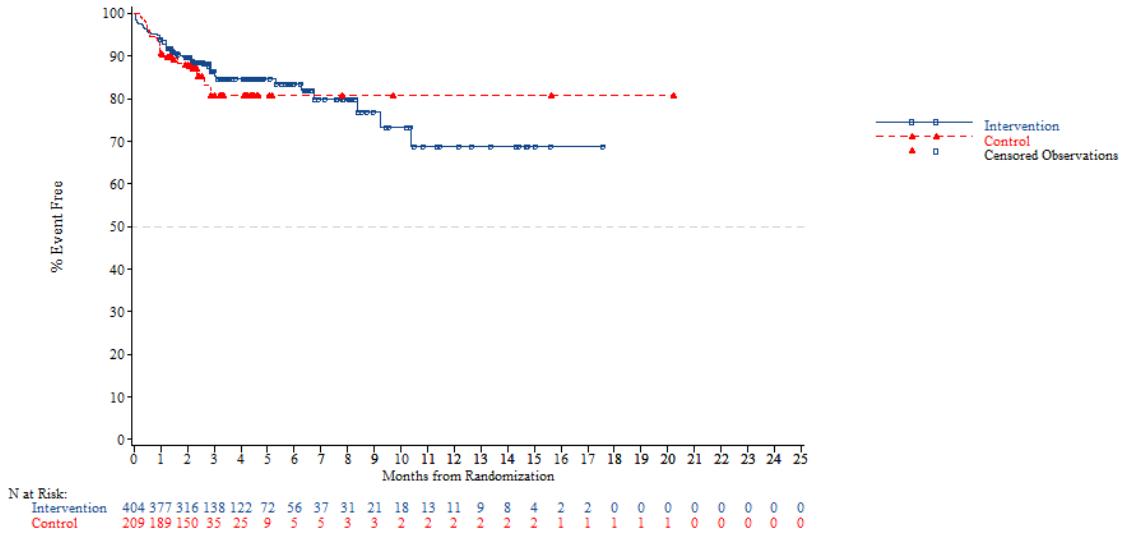

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 234 | 217 | 189 | 97 | 84 | 54 | 45 | 36 | 31 | 25 | 21 | 15 | 14 | 12 | 9 | 7 | 5 | 5 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 118 | 106 | 77 | 17 | 12 | 5 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Age: <70 years

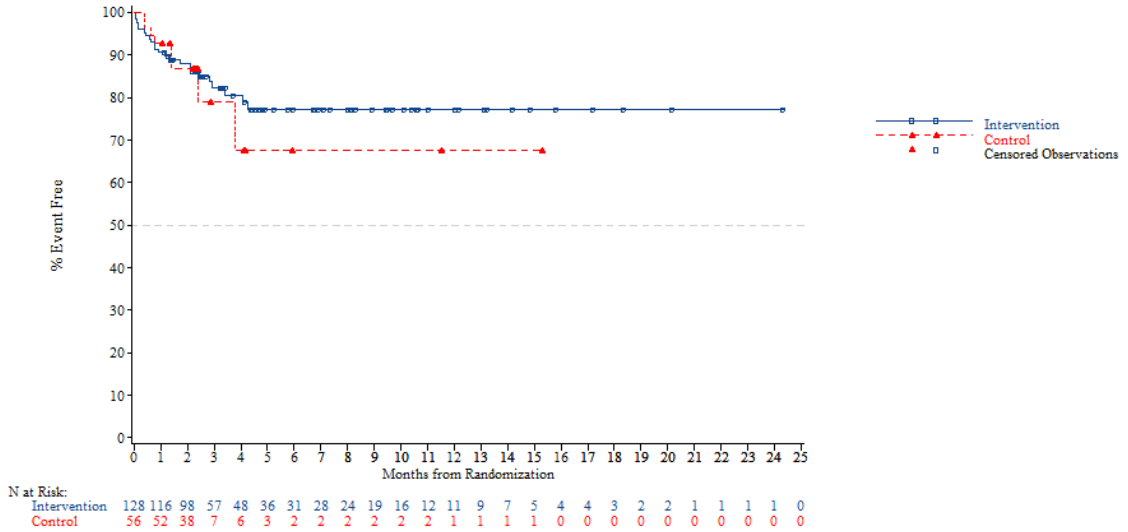



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 404 | 377 | 316 | 138 | 122 | 72 | 56 | 37 | 31 | 21 | 18 | 13 | 11 | 9 | 8 | 4 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 209 | 189 | 150 | 35 | 25 | 9 | 5 | 5 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

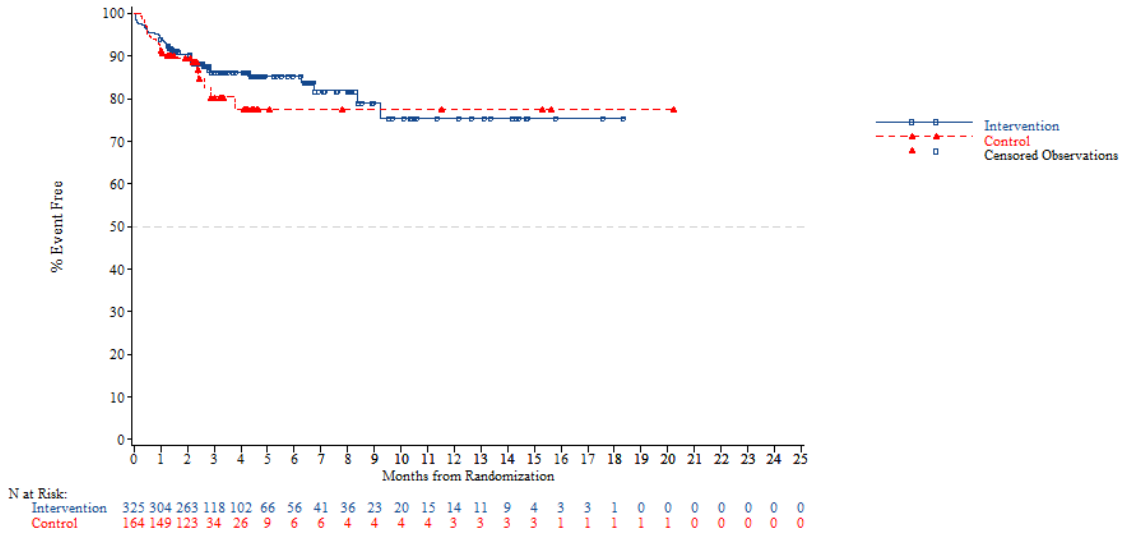
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

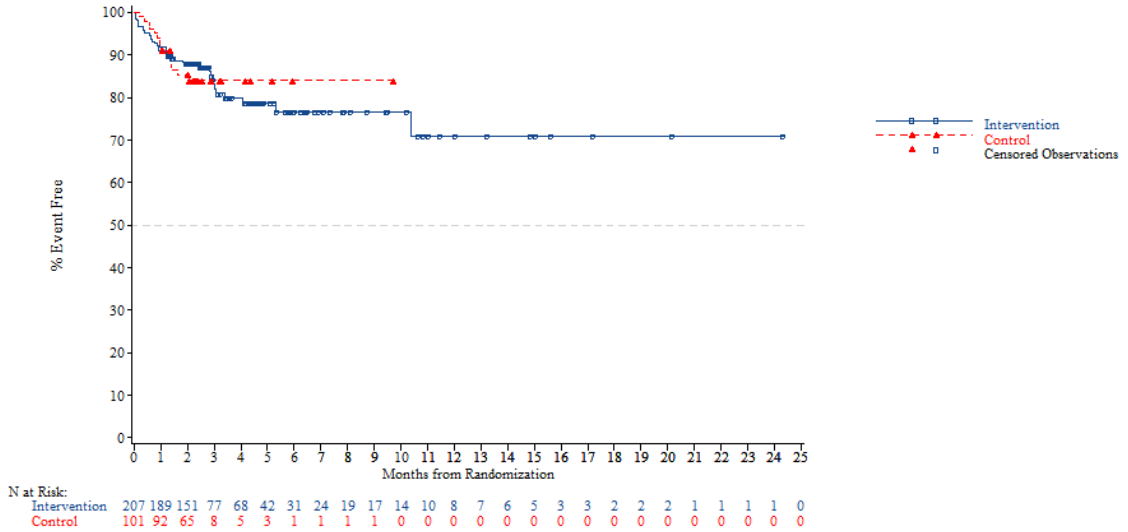


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

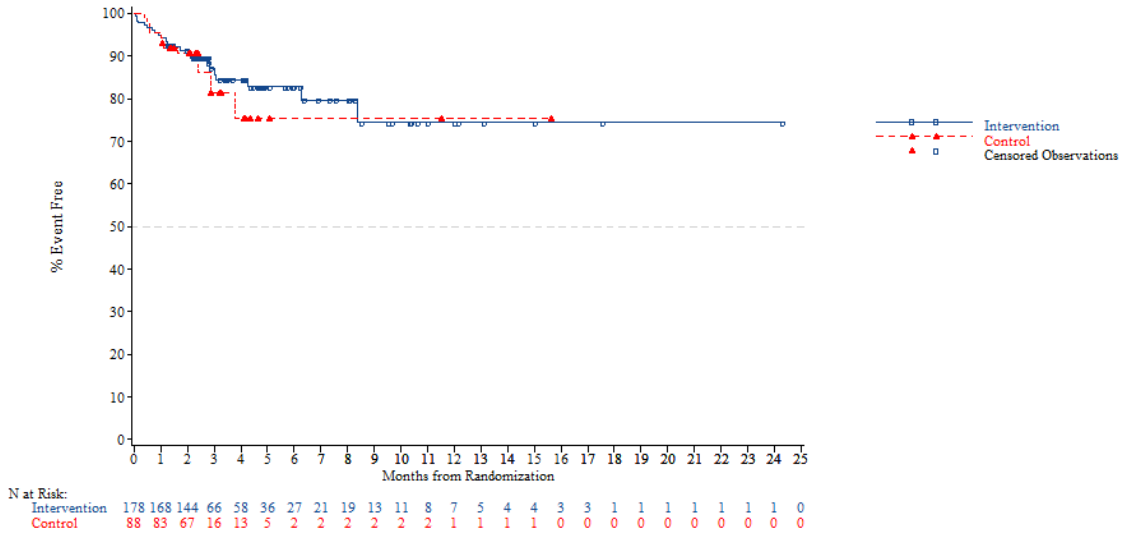
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

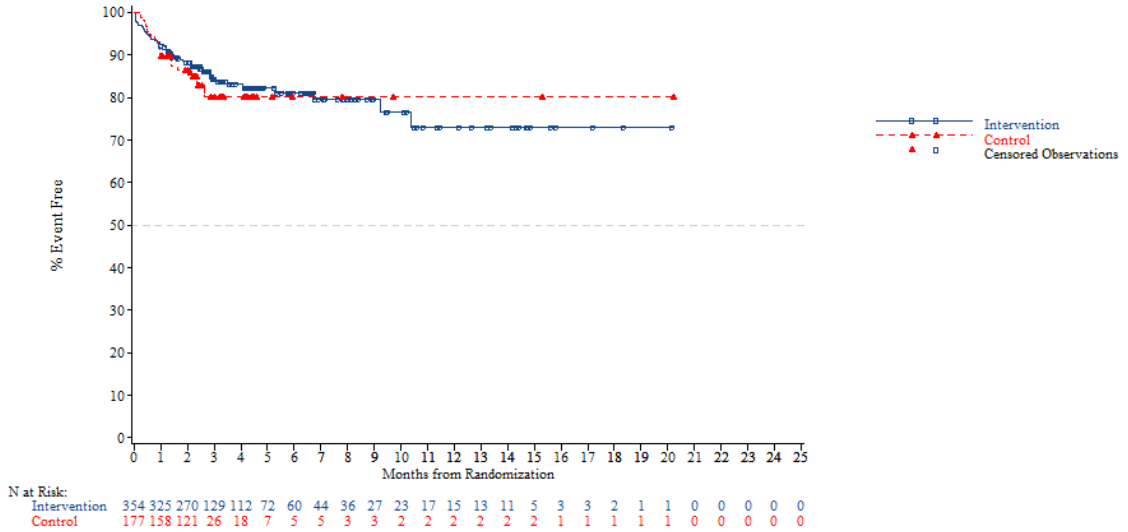


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

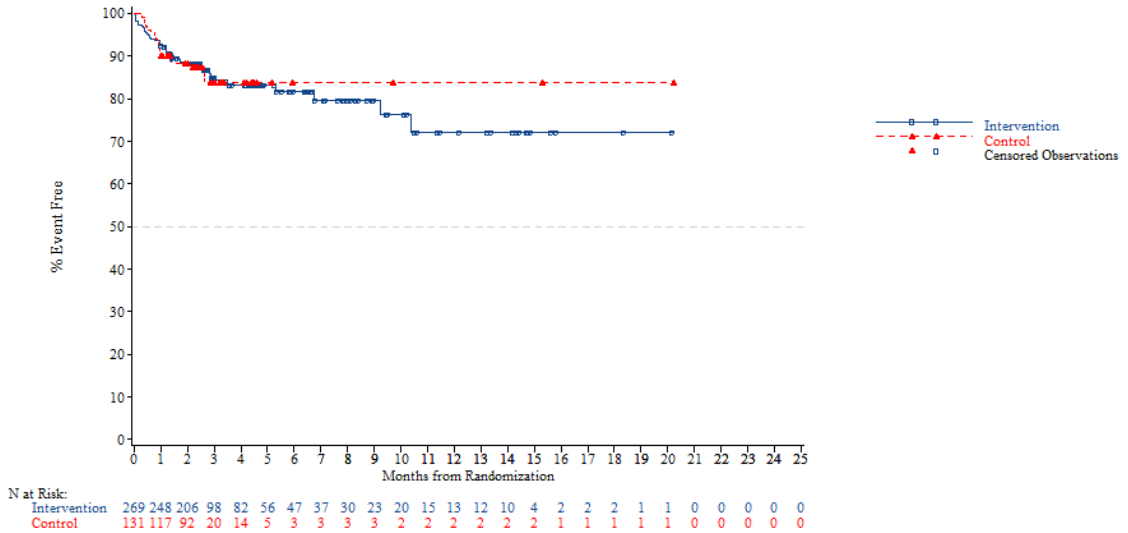
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

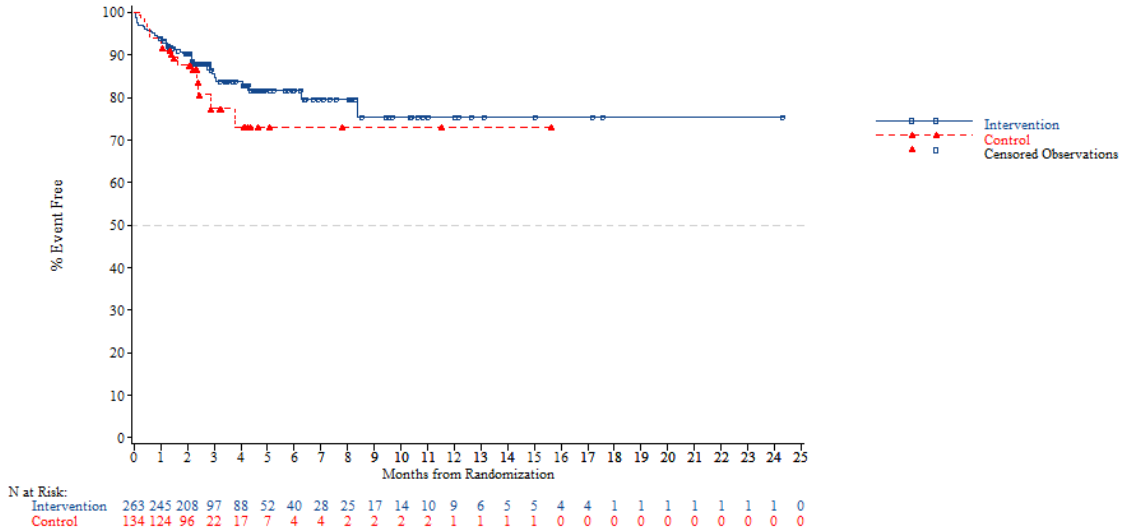


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

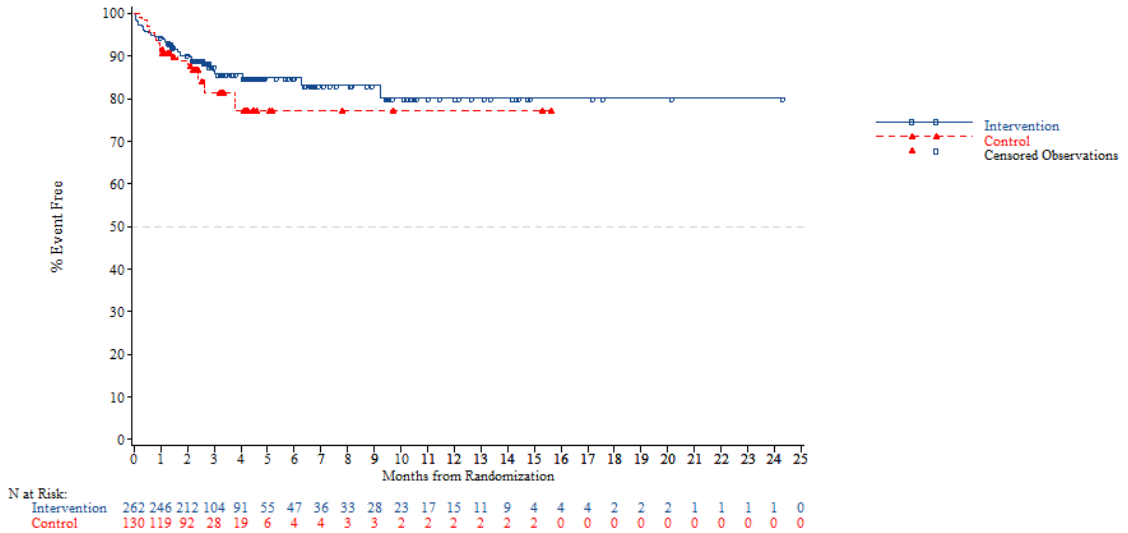
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

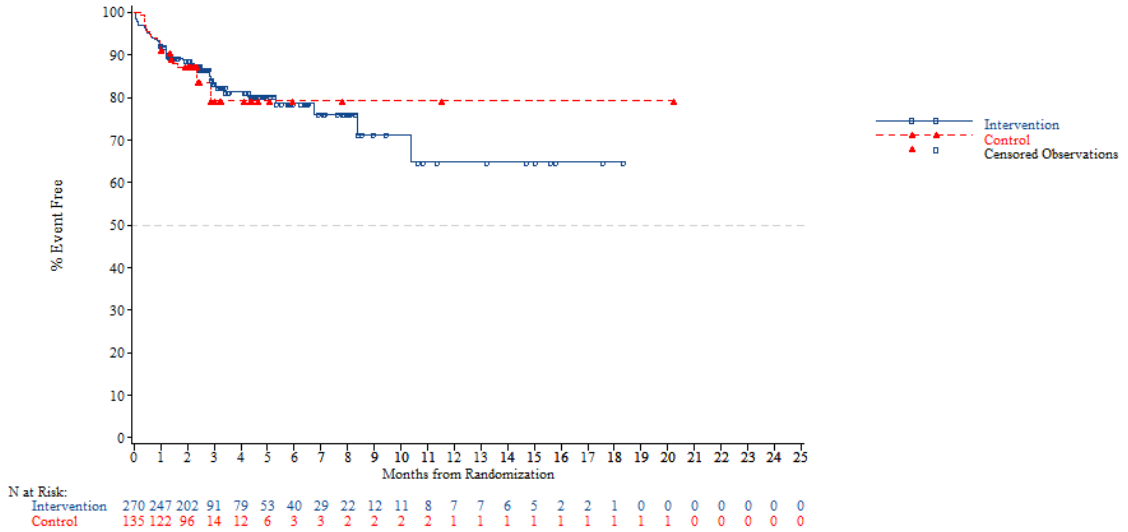


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

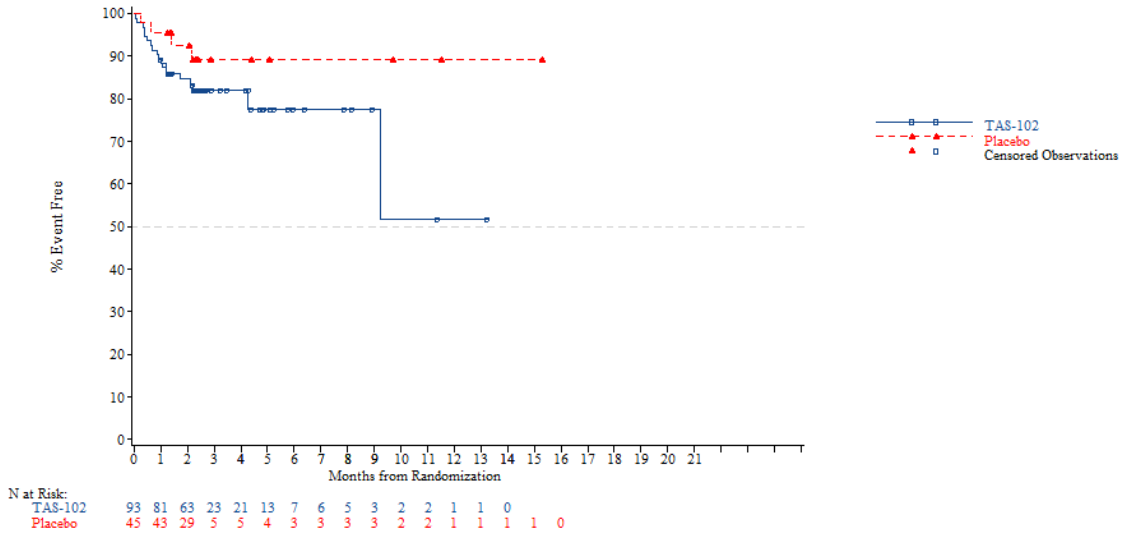
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

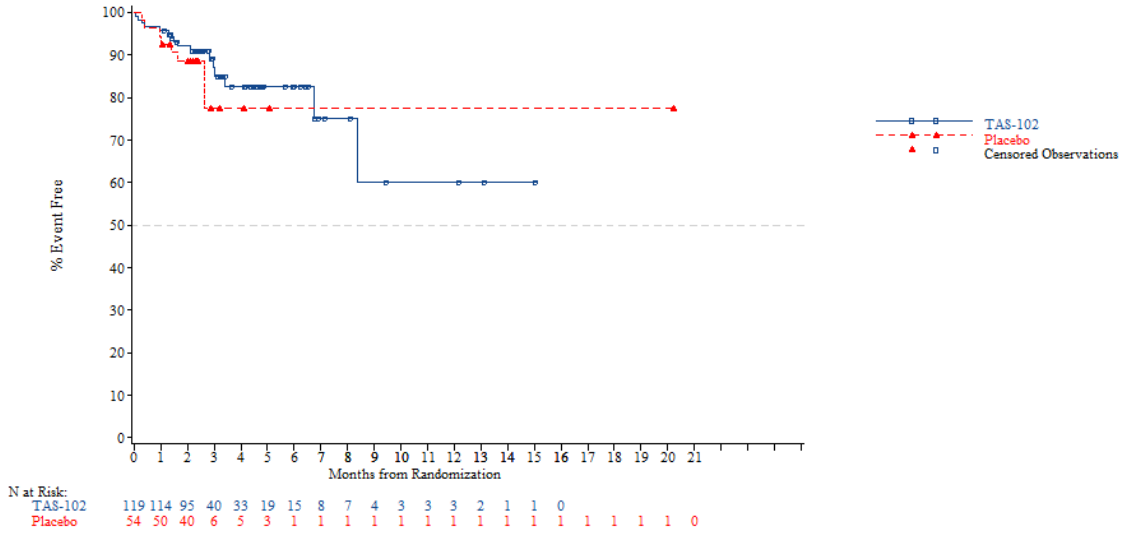


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

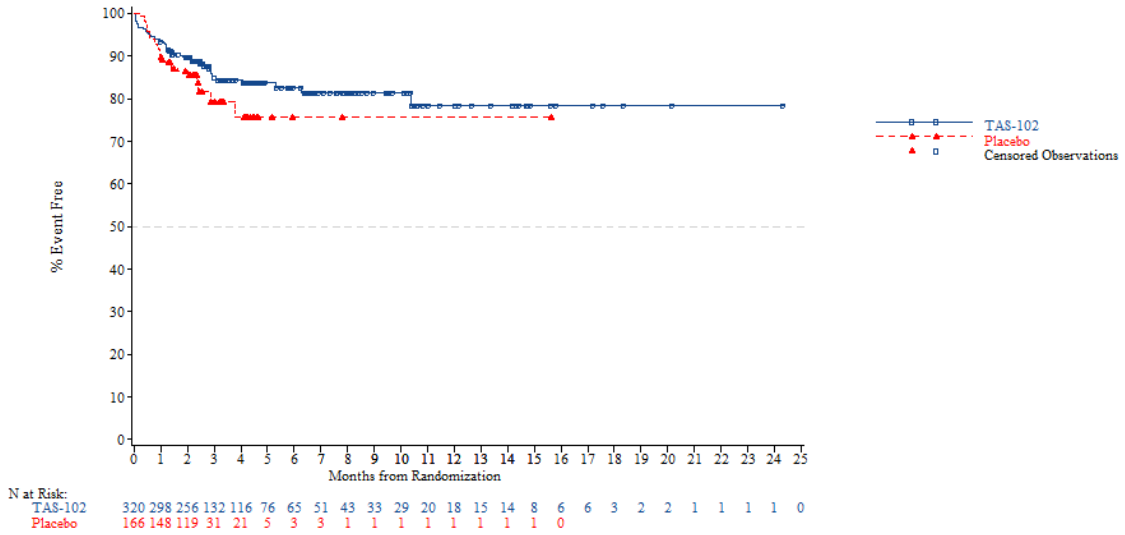
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

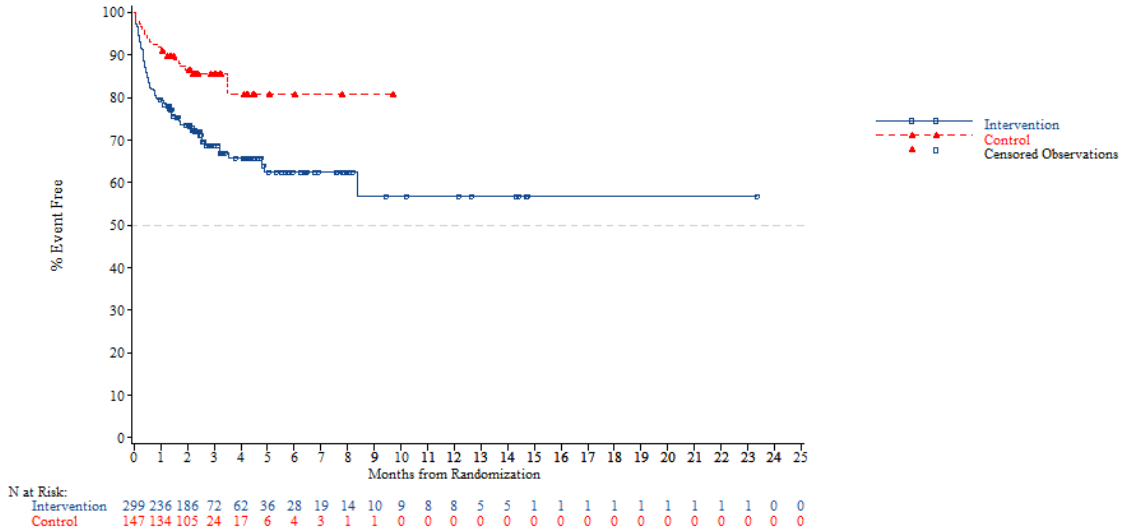


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

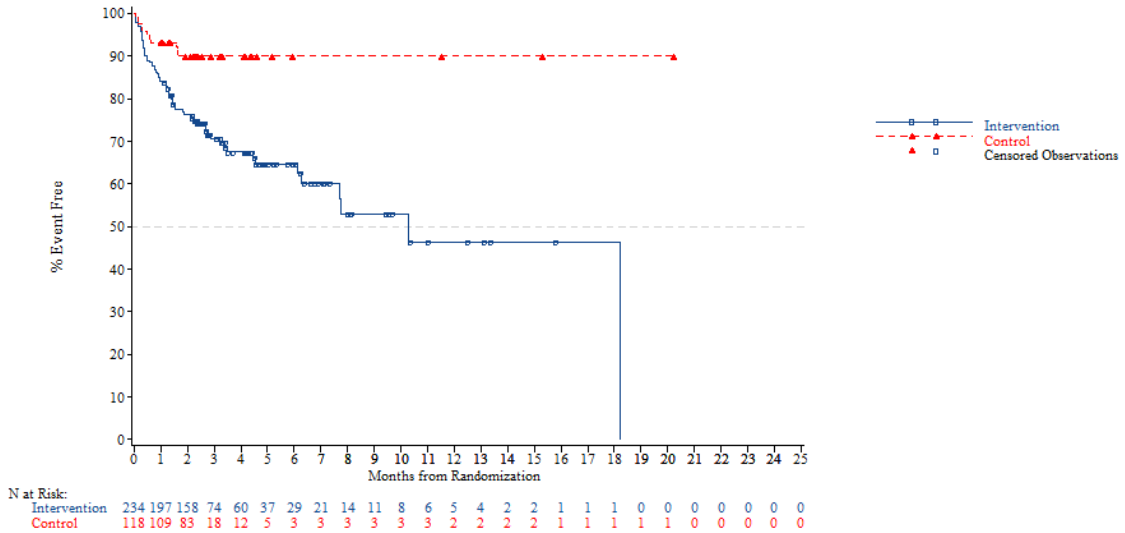
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

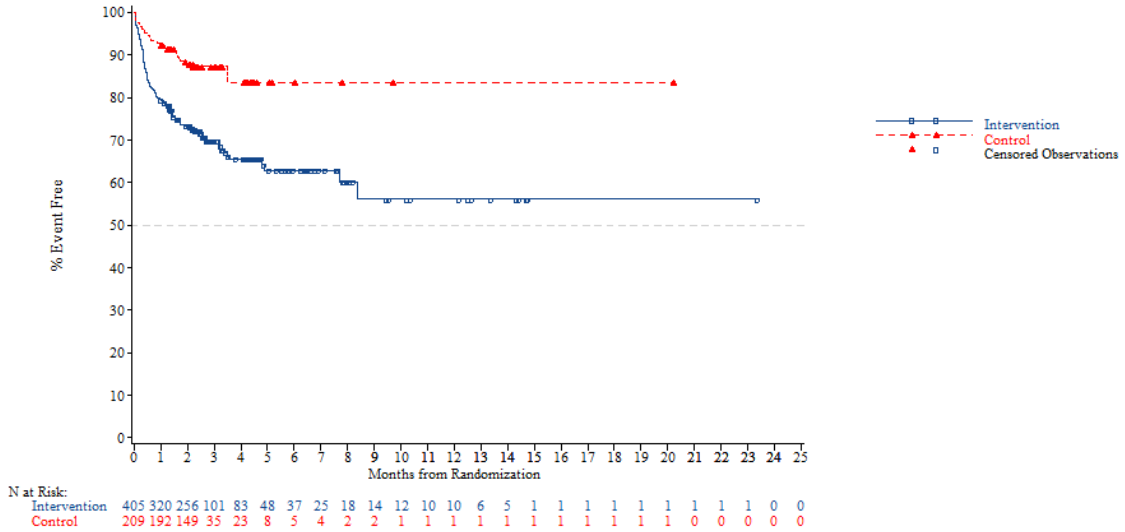


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

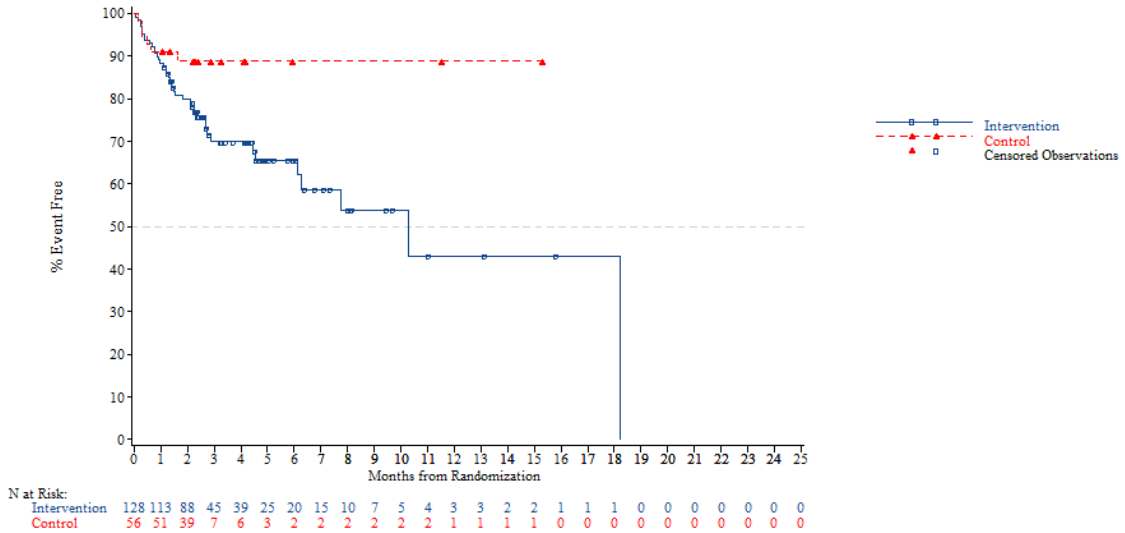
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

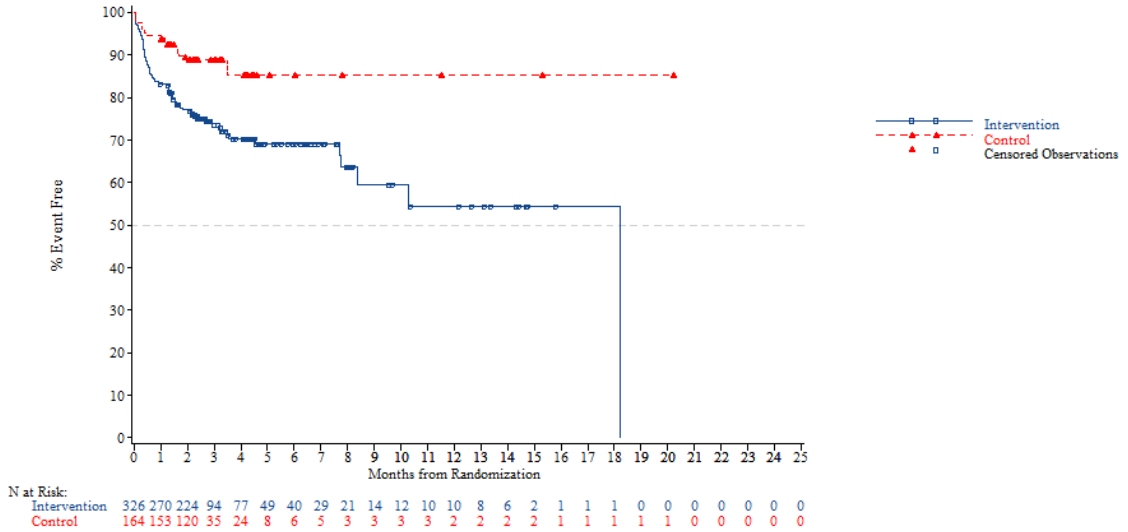


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

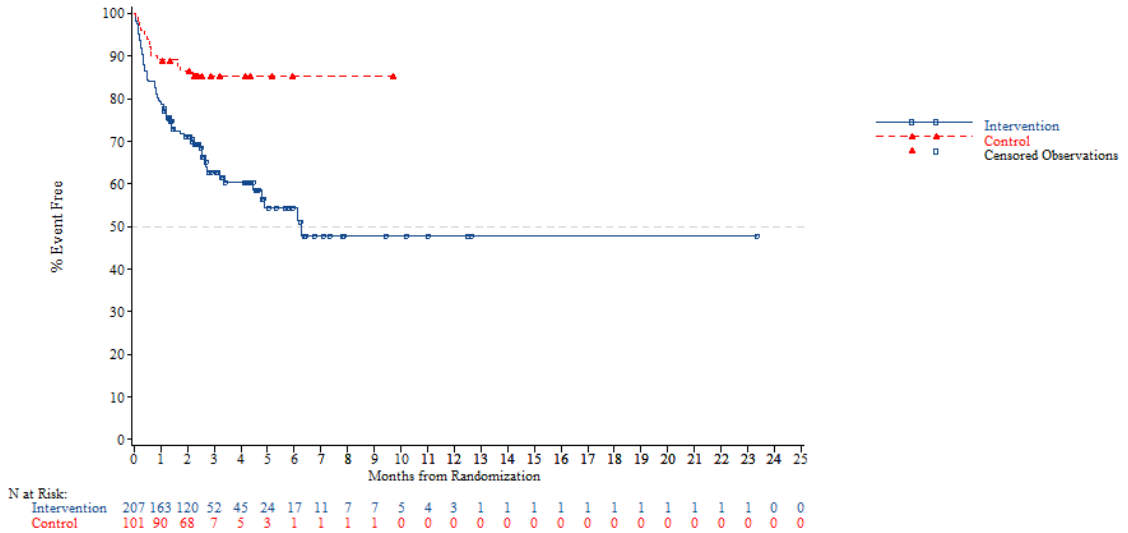
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

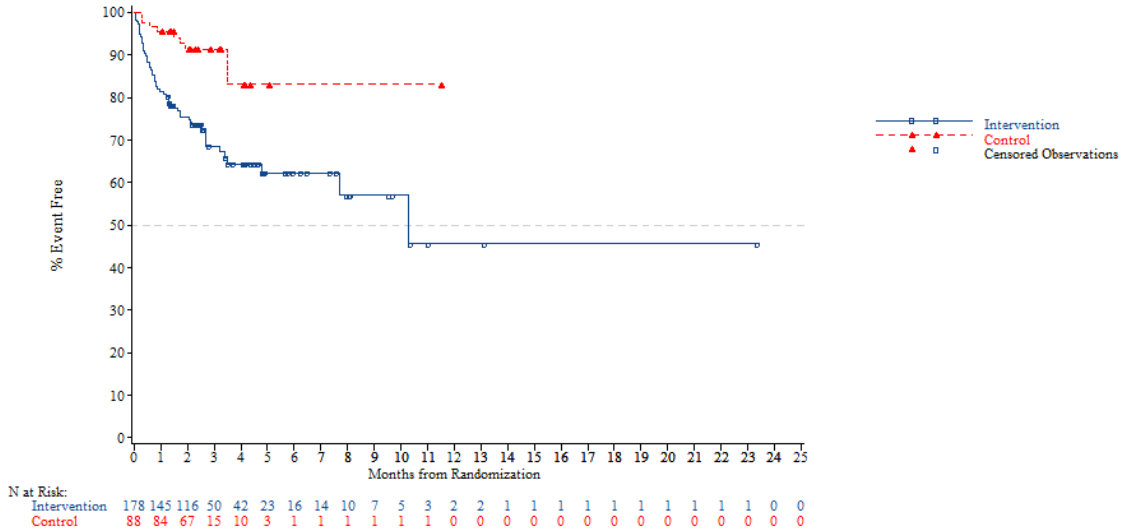


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

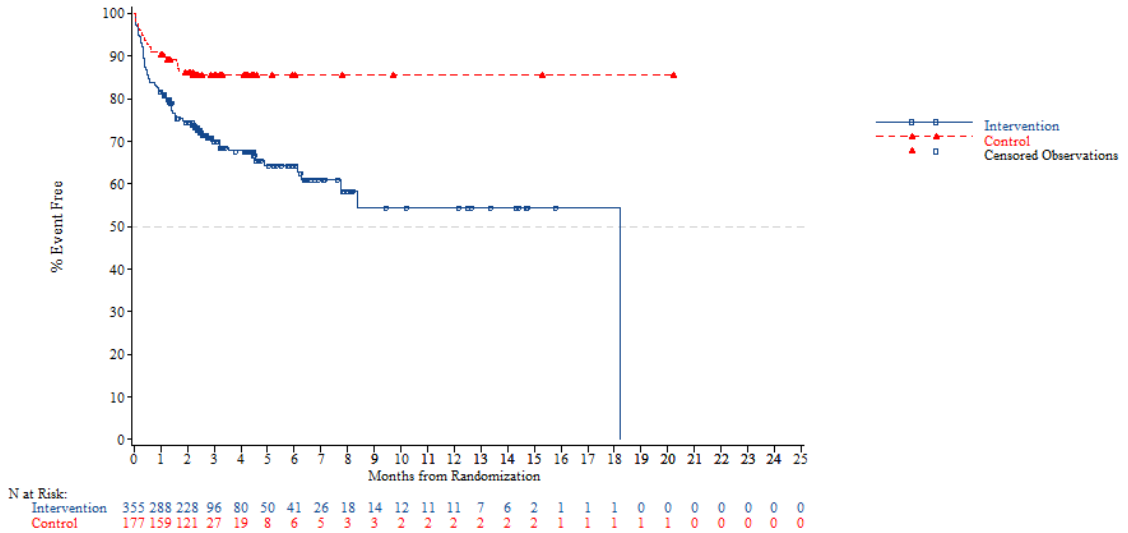
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

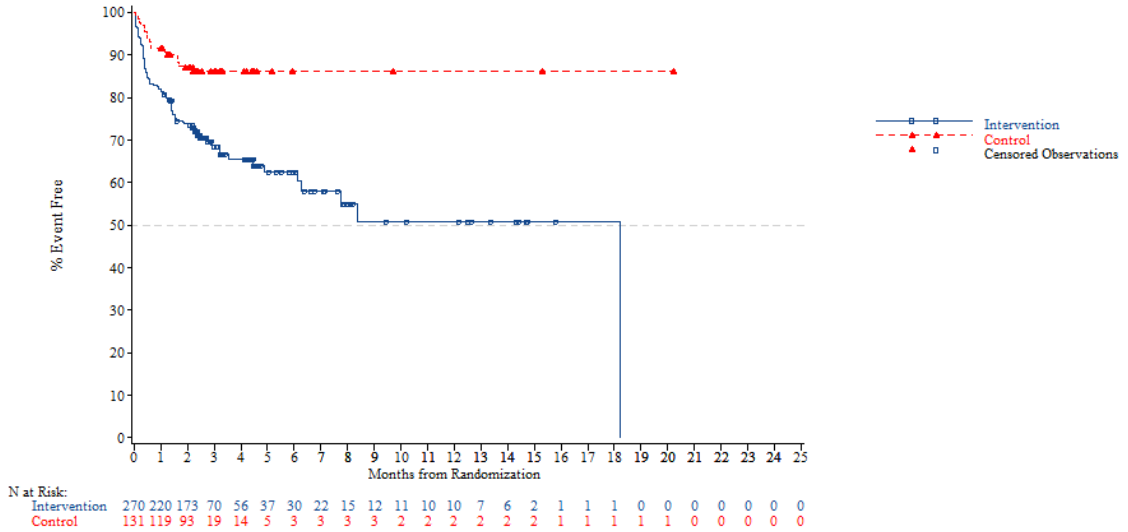


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

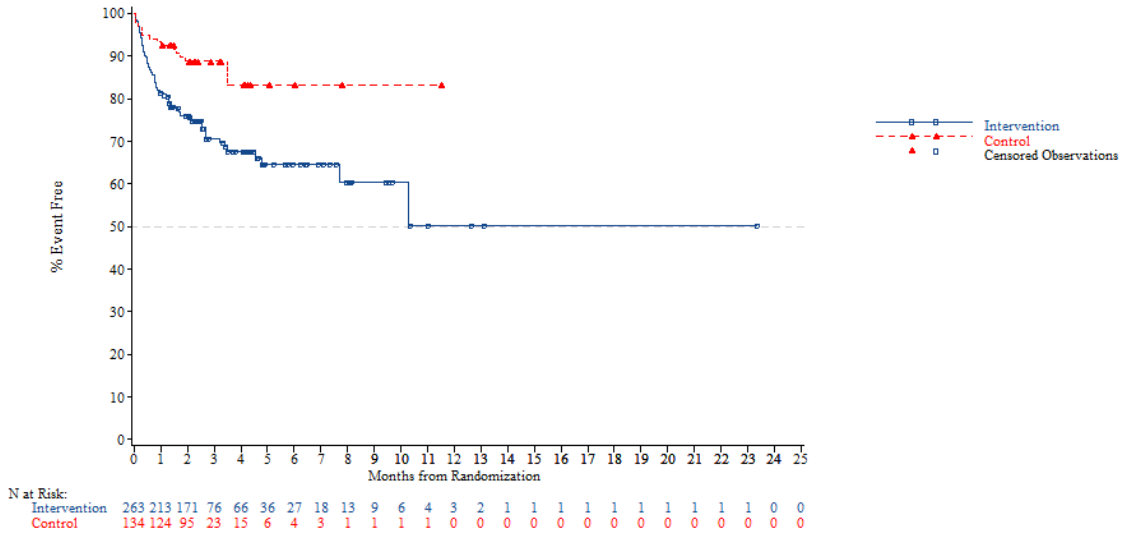
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

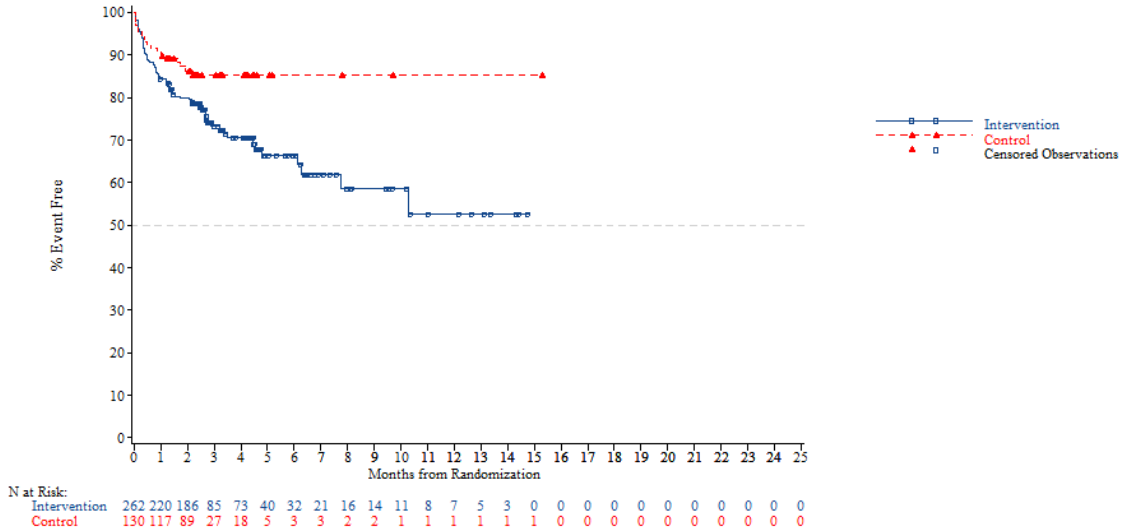


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

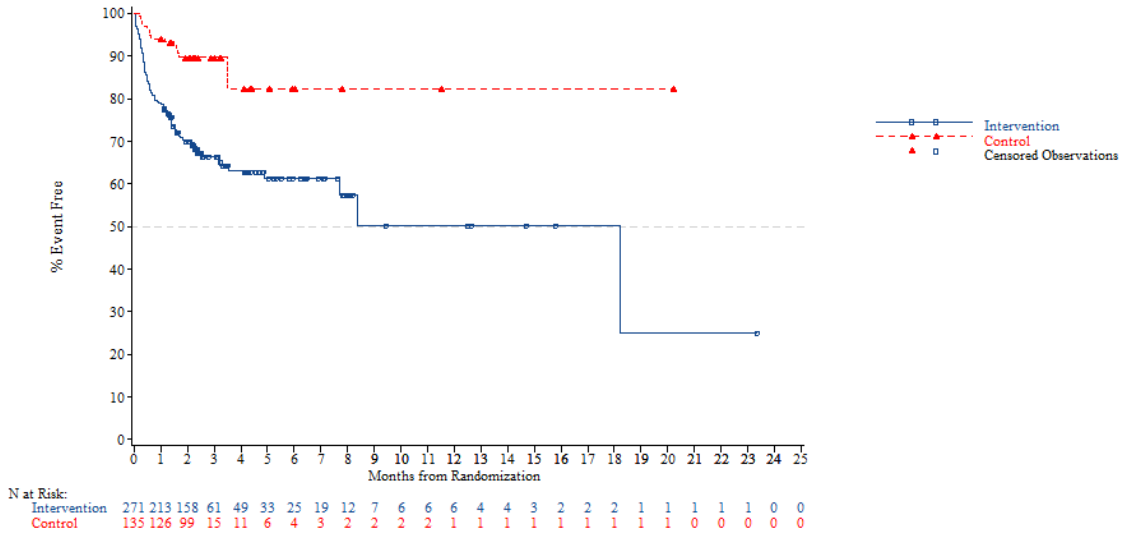
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

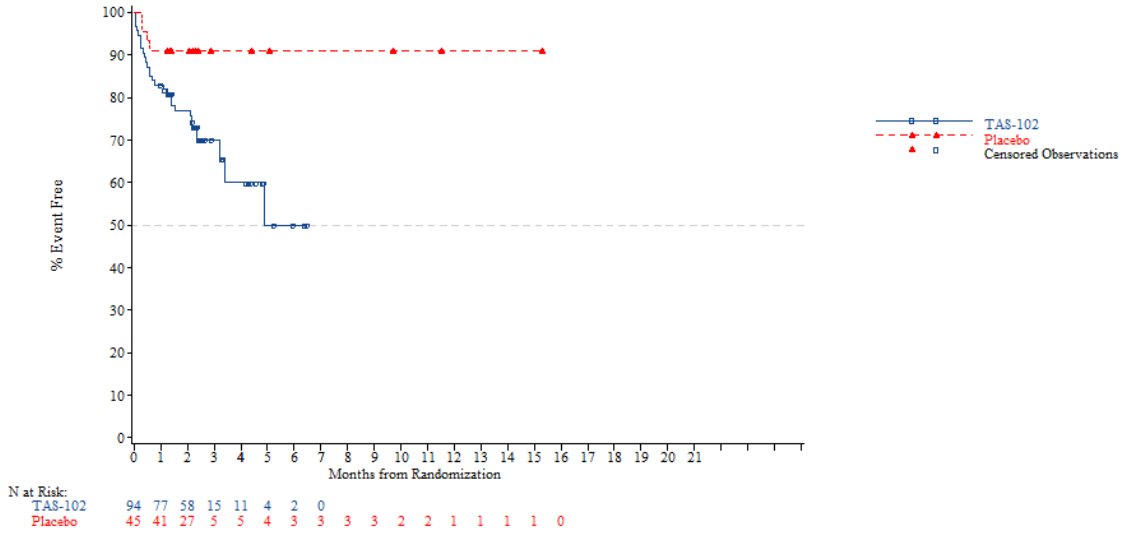


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Nb of prior reg: 2



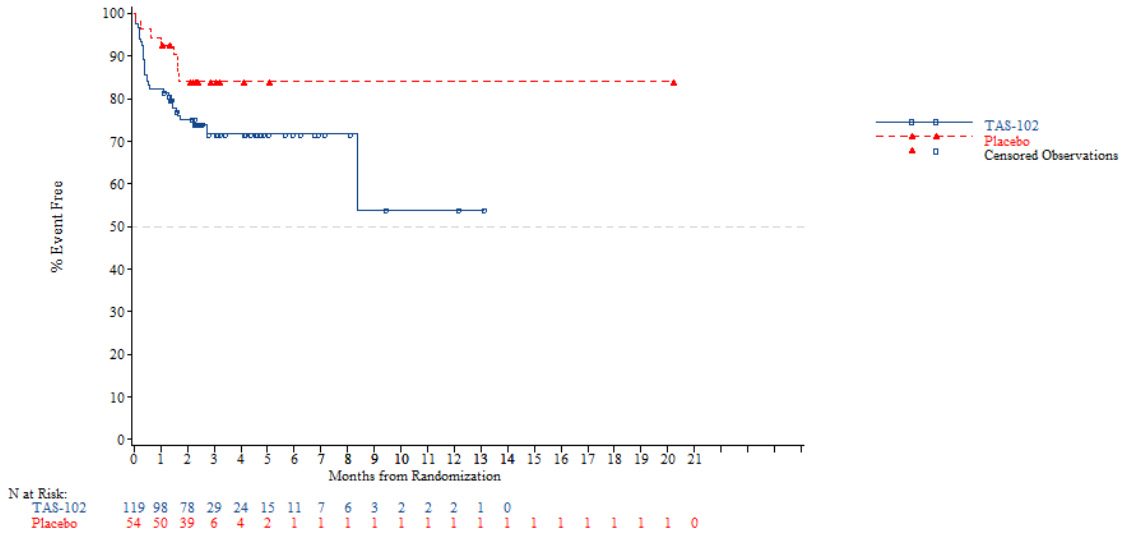

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TAS-102 | 94 | 77 | 58 | 15 | 11 | 4 | 2 | 0 | | | | | | | | |
| Placebo | 45 | 41 | 27 | 5 | 5 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Nb of prior reg: 3

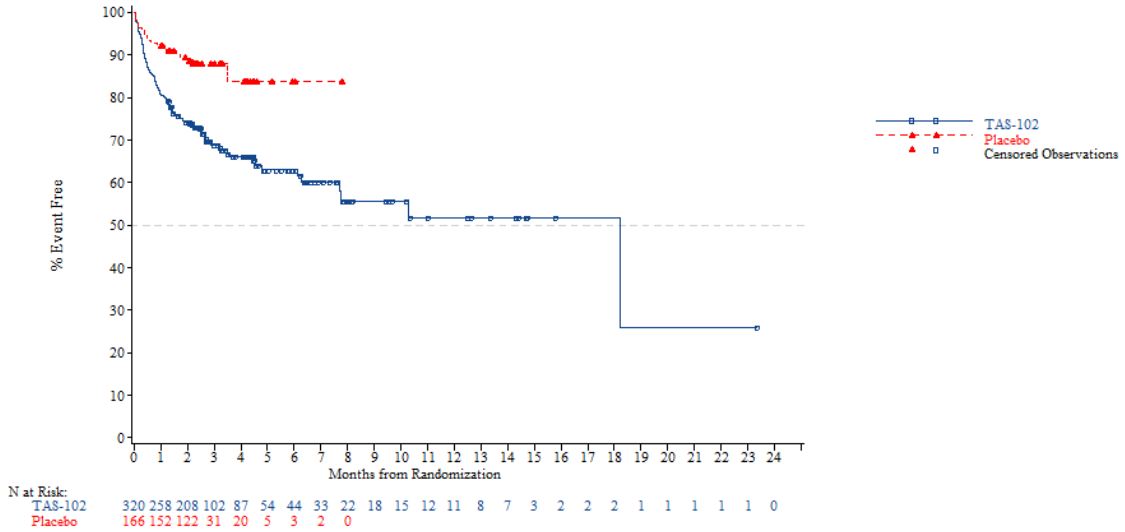



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TAS-102 | 119 | 98 | 78 | 29 | 24 | 15 | 11 | 7 | 6 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 | | | | | | |
| Placebo | 54 | 50 | 39 | 6 | 4 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

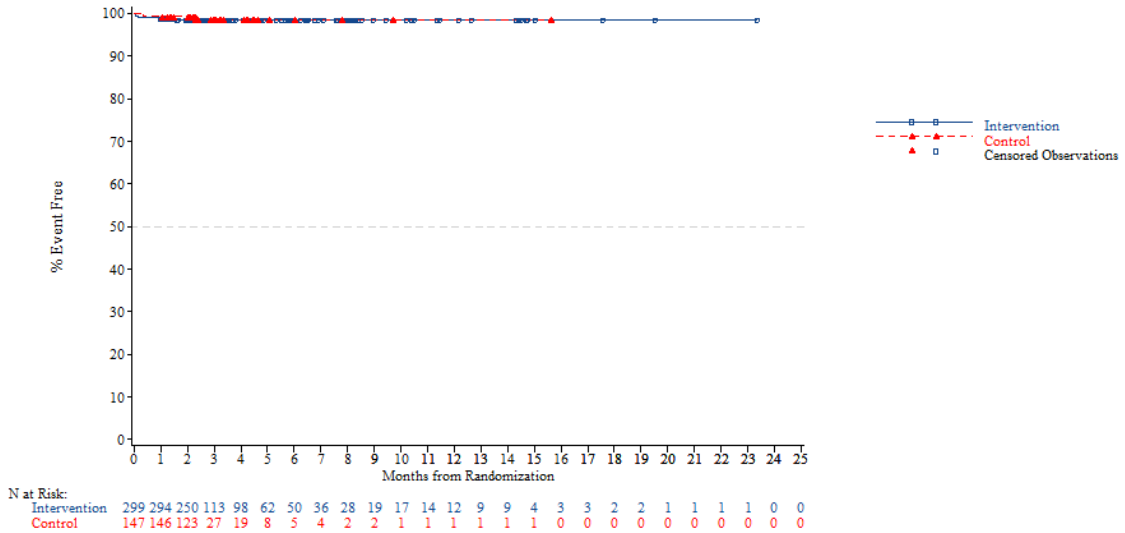
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

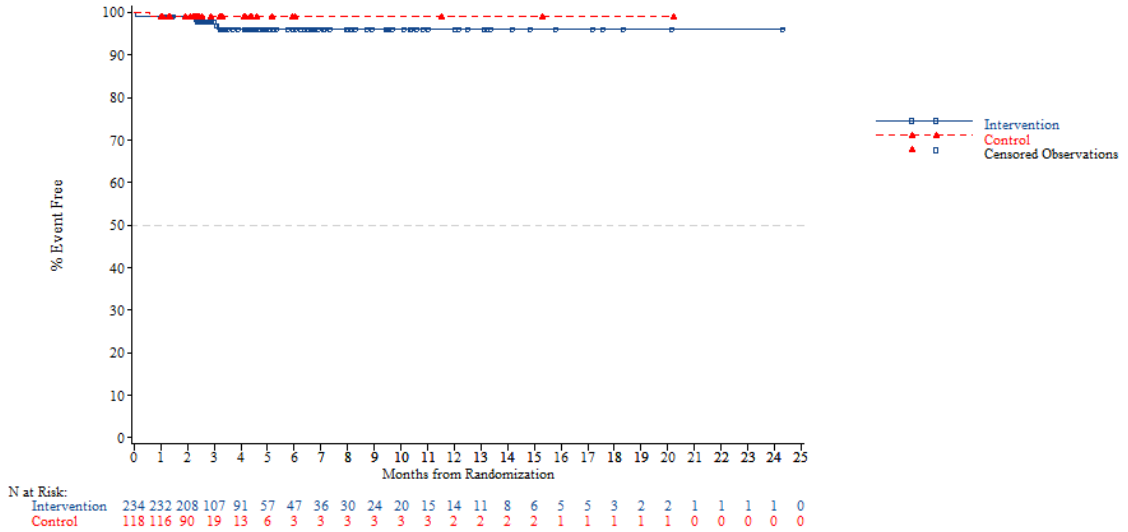


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dry mouth
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

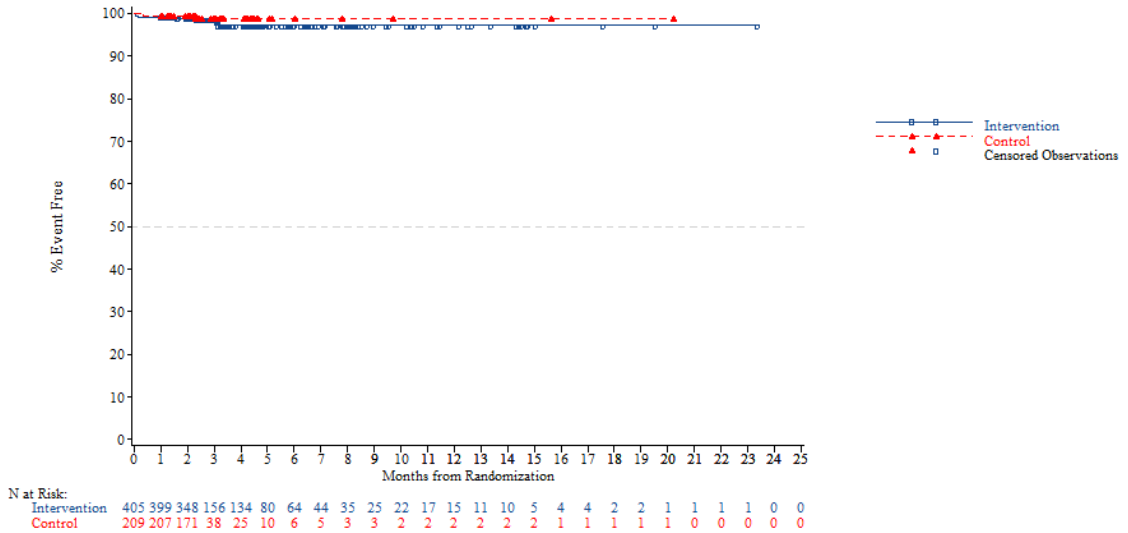
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dry mouth
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

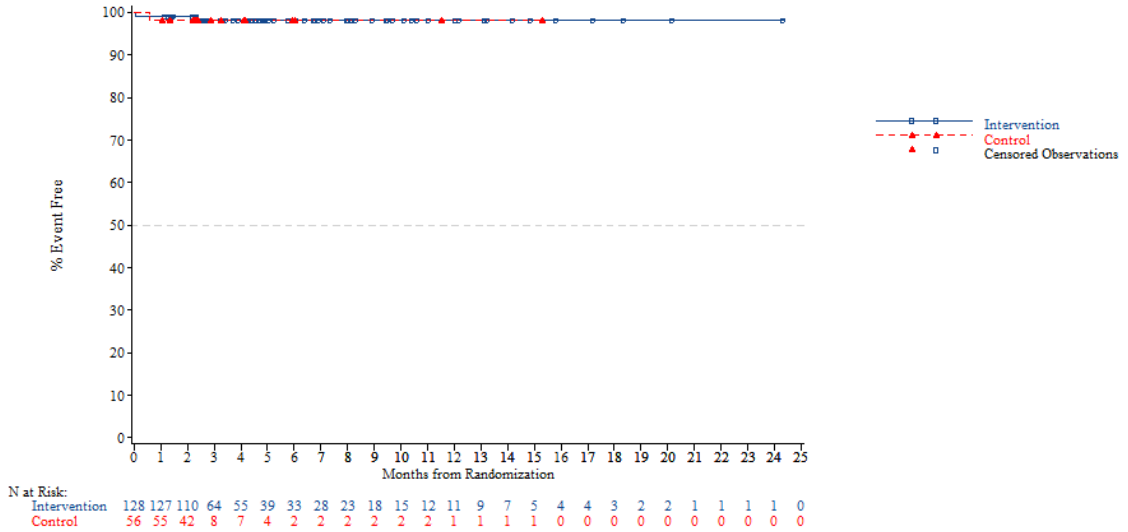


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dry mouth
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

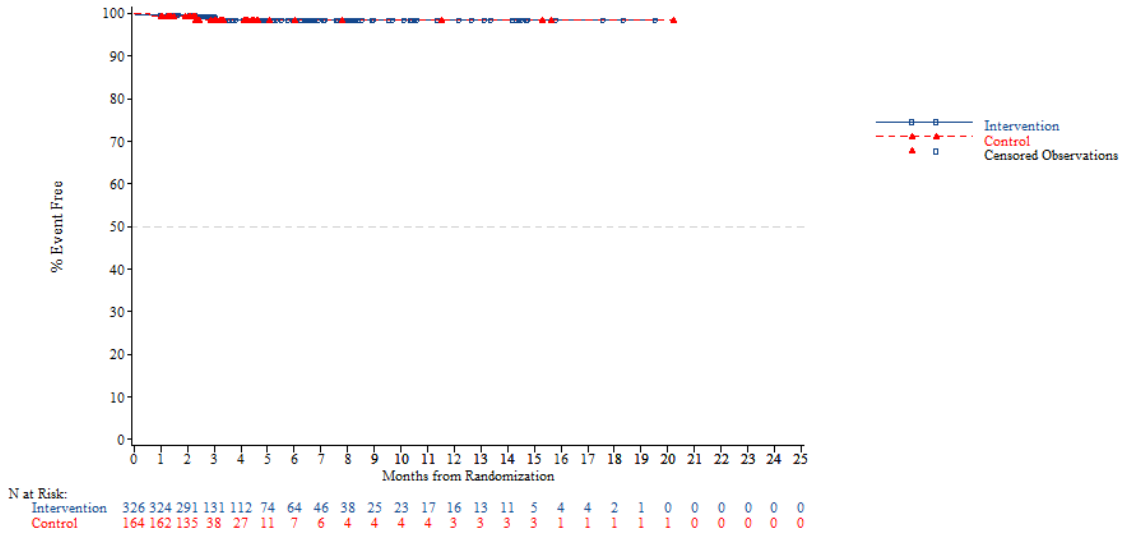
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dry mouth
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

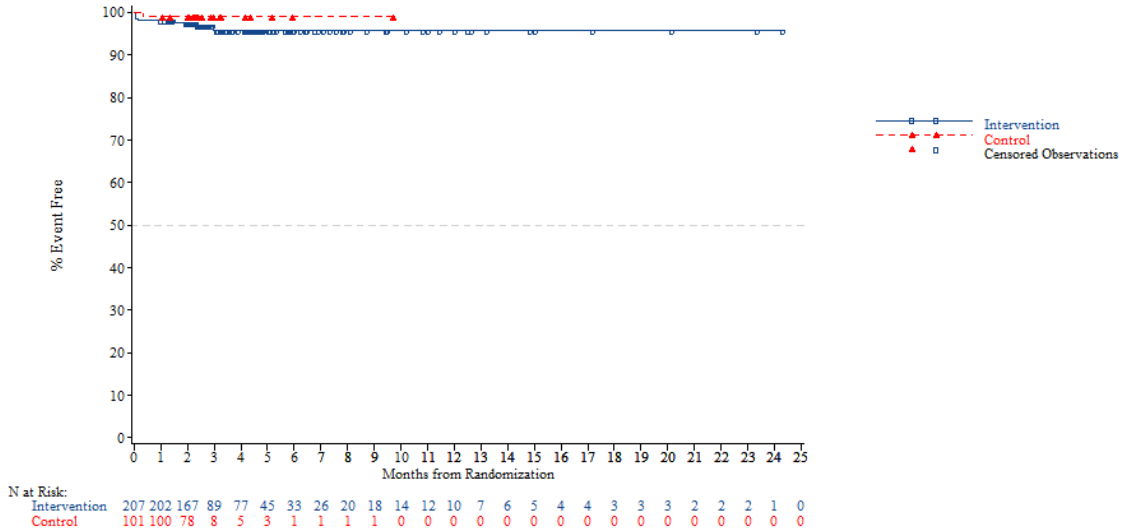


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dry mouth
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

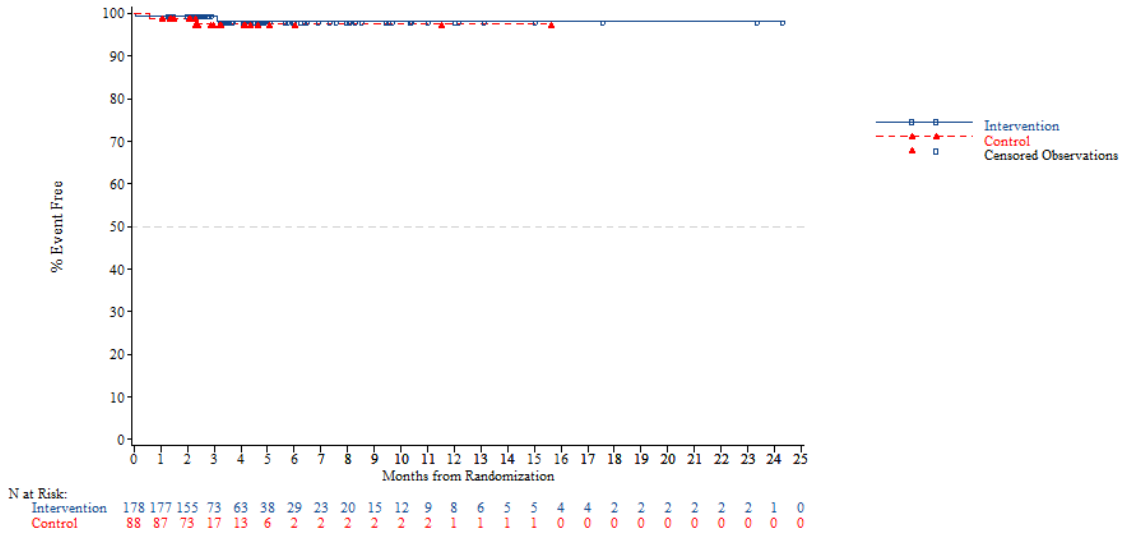
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dry mouth
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

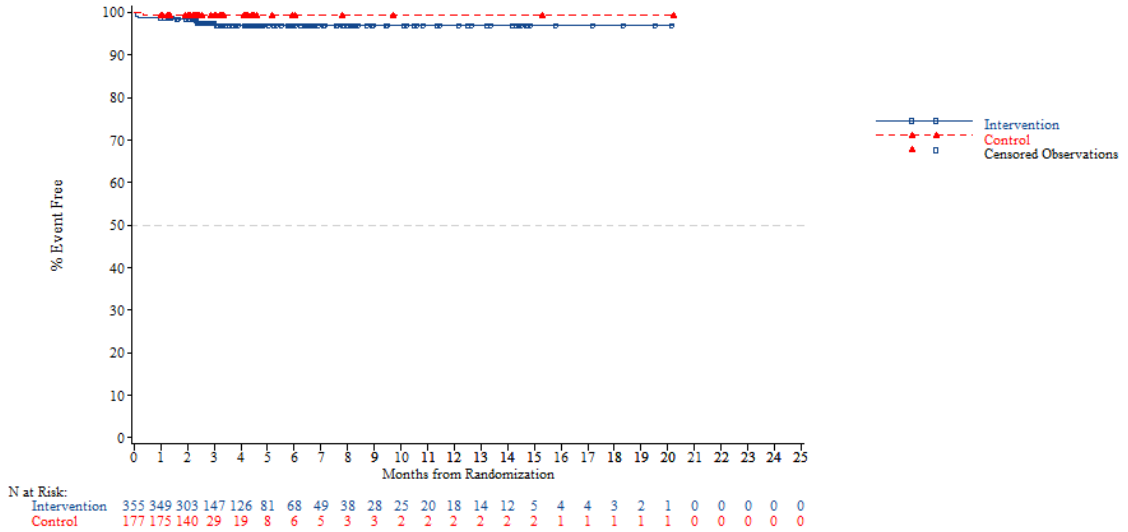


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dry mouth
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

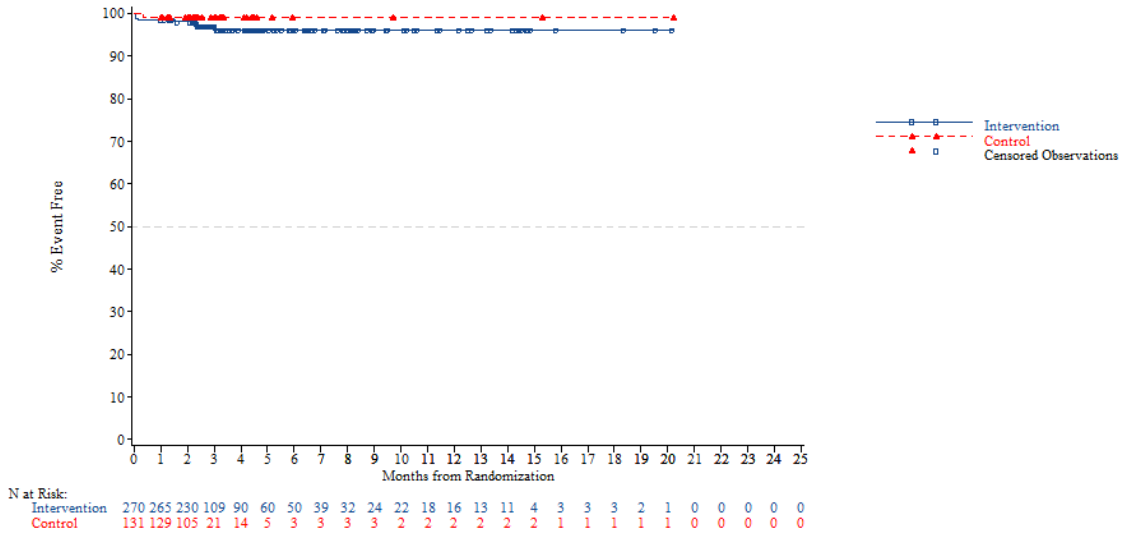
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dry mouth
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

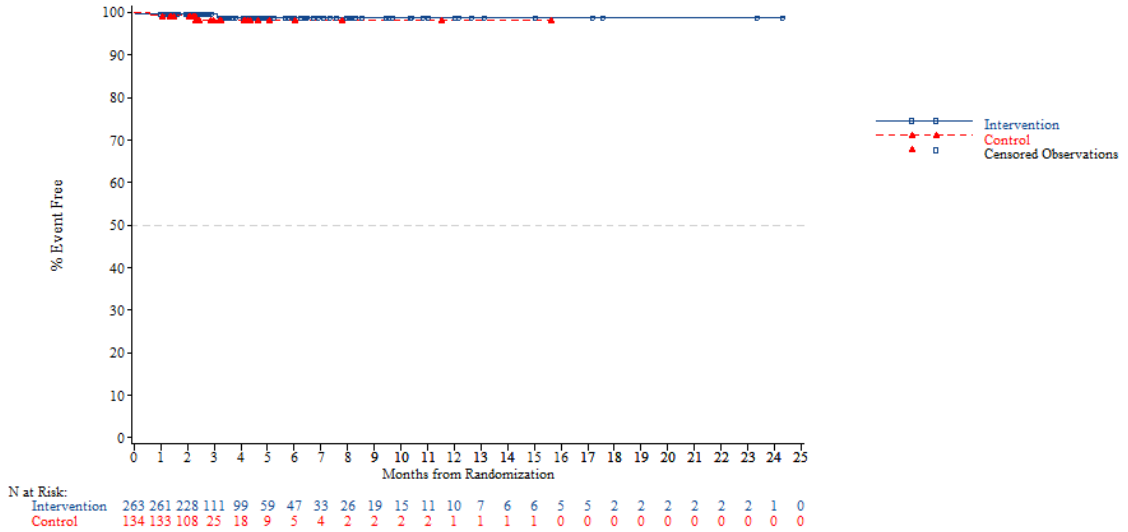


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dry mouth
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dry mouth
Region 2: Rest of the world



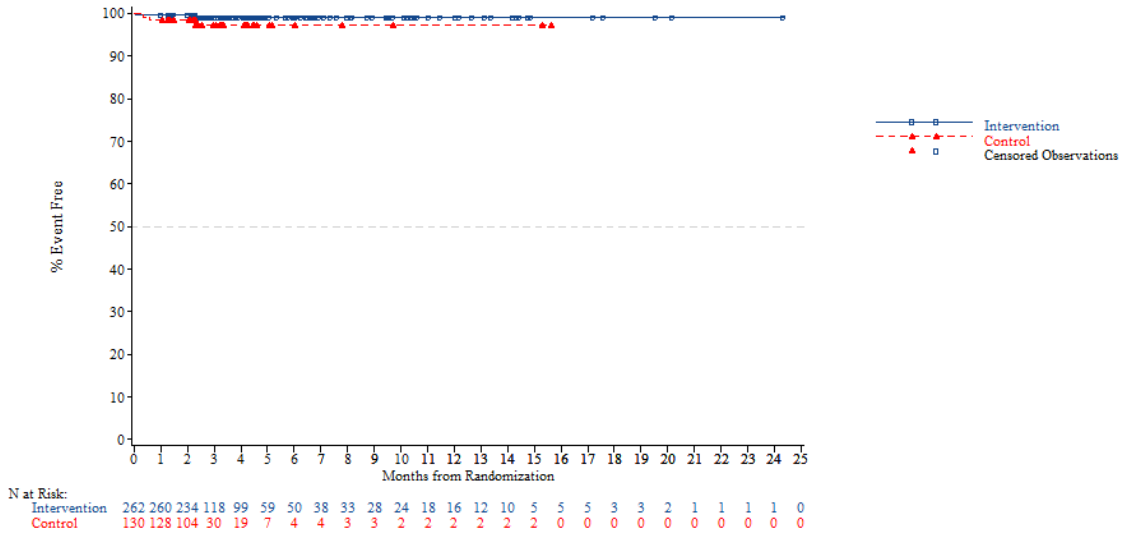

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 263 | 261 | 228 | 111 | 99 | 59 | 47 | 33 | 26 | 19 | 15 | 11 | 10 | 7 | 6 | 6 | 5 | 5 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Control | 134 | 133 | 108 | 25 | 18 | 9 | 5 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dry mouth
KRAS: Wild

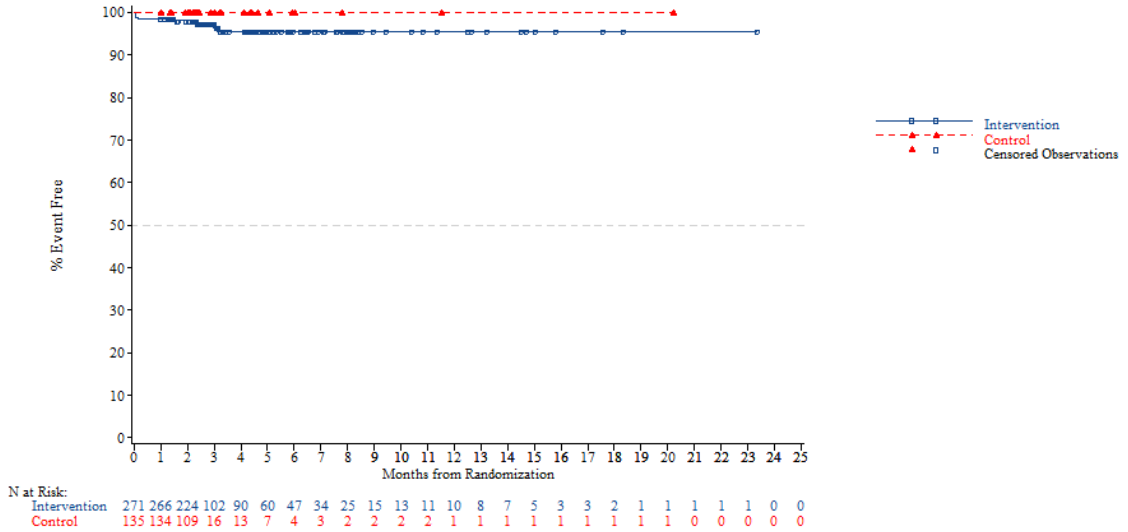



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 262 | 260 | 234 | 118 | 99 | 59 | 50 | 38 | 33 | 28 | 24 | 18 | 16 | 12 | 10 | 5 | 5 | 5 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 130 | 128 | 104 | 30 | 19 | 7 | 4 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

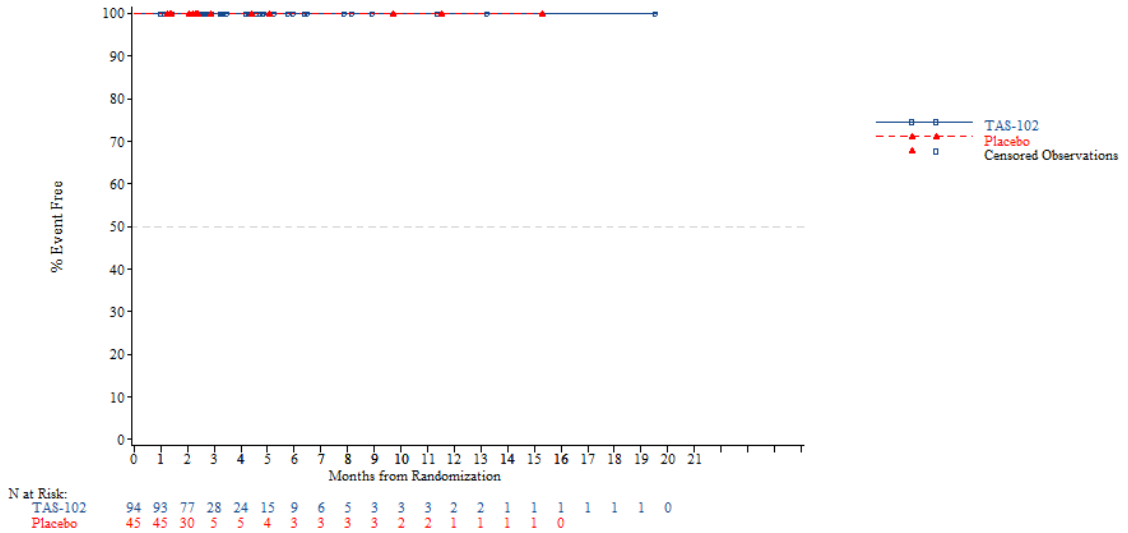
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dry mouth
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

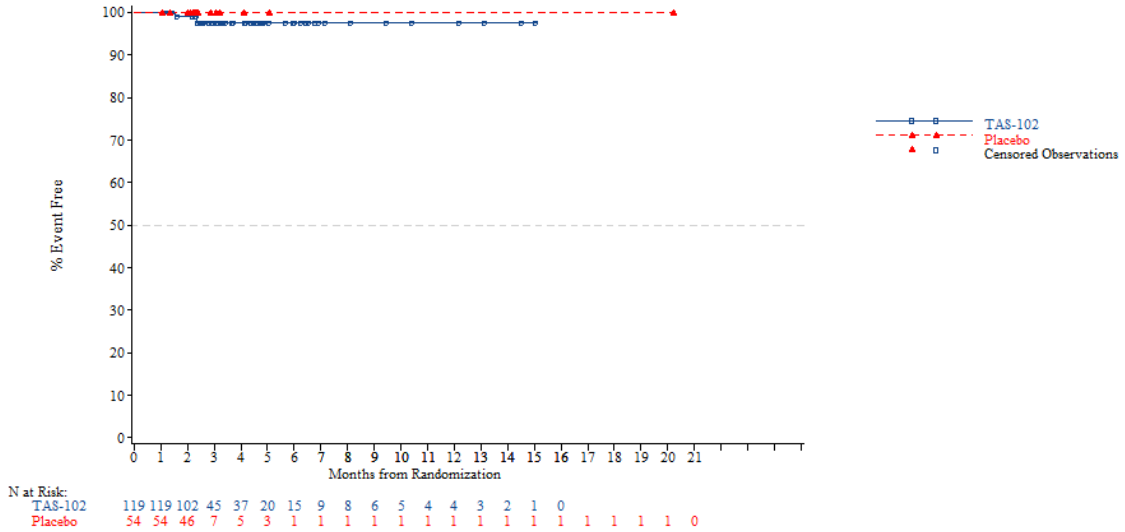


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dry mouth
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

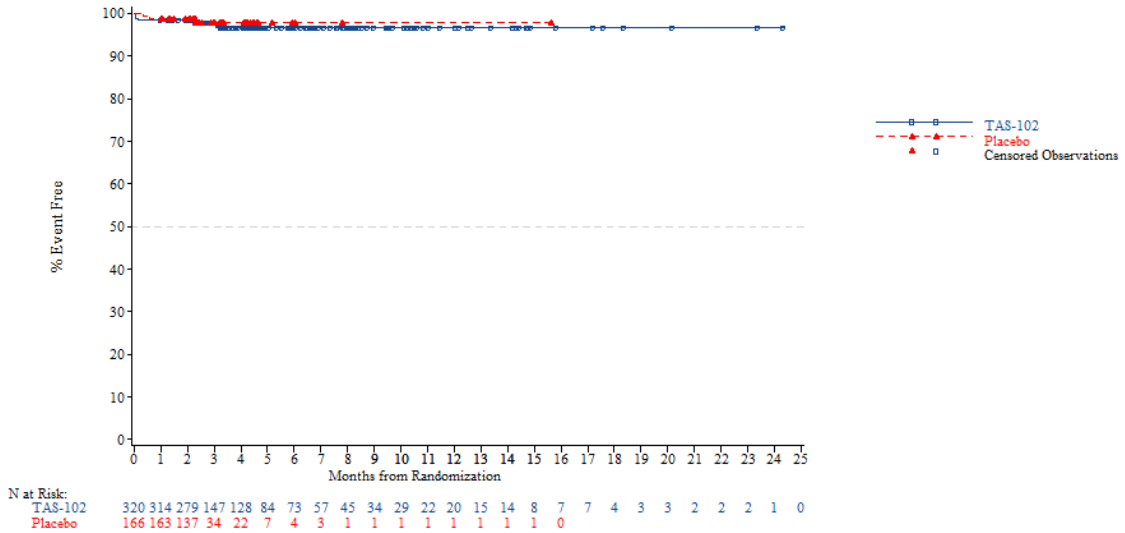
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dry mouth
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

*Page 3119/5728*
*CL395005301 Metastatic Gastric Cancer - Date cut-off : OCT 2014*

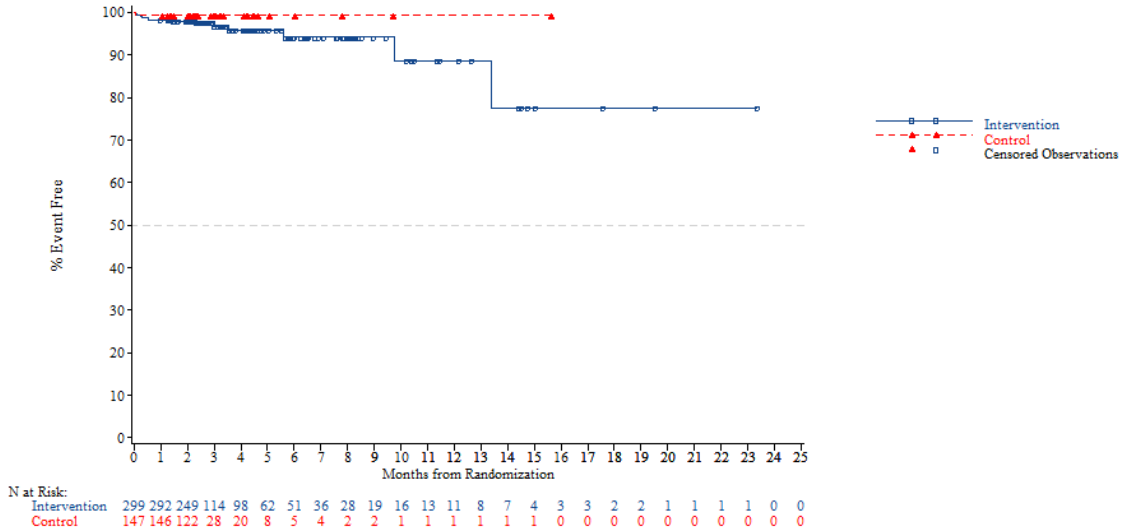
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dry mouth
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

*Page 3120/5728*
*CL395005301 Metastatic Gastric Cancer - Date cut-off : OCT 2014*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dyspepsia
Age: <65 years



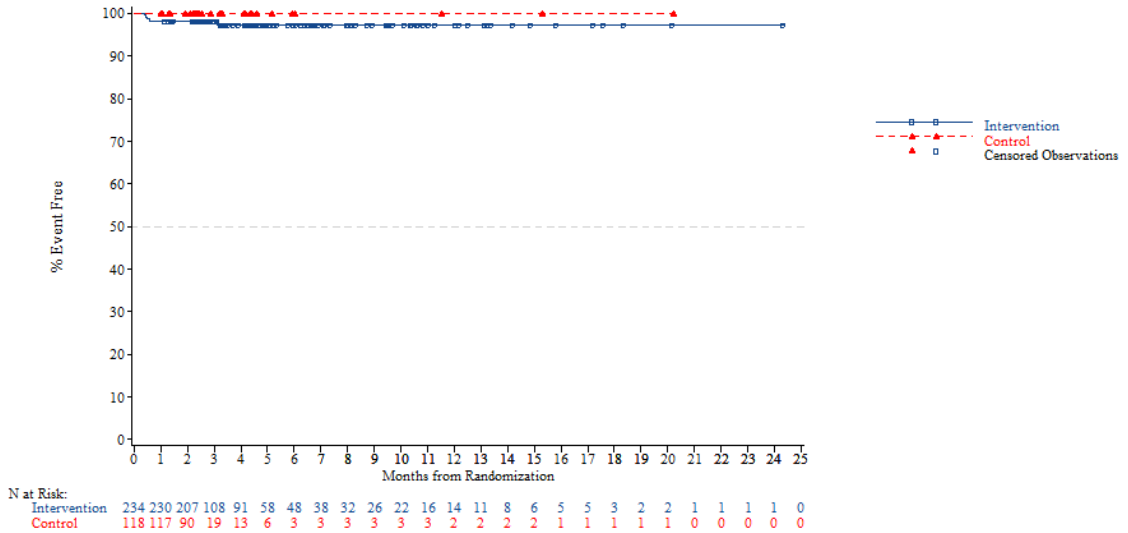

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 299 | 292 | 249 | 114 | 98 | 62 | 51 | 36 | 28 | 19 | 16 | 13 | 11 | 8 | 7 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Control | 147 | 146 | 122 | 28 | 20 | 8 | 5 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dyspepsia
Age: >=65 years

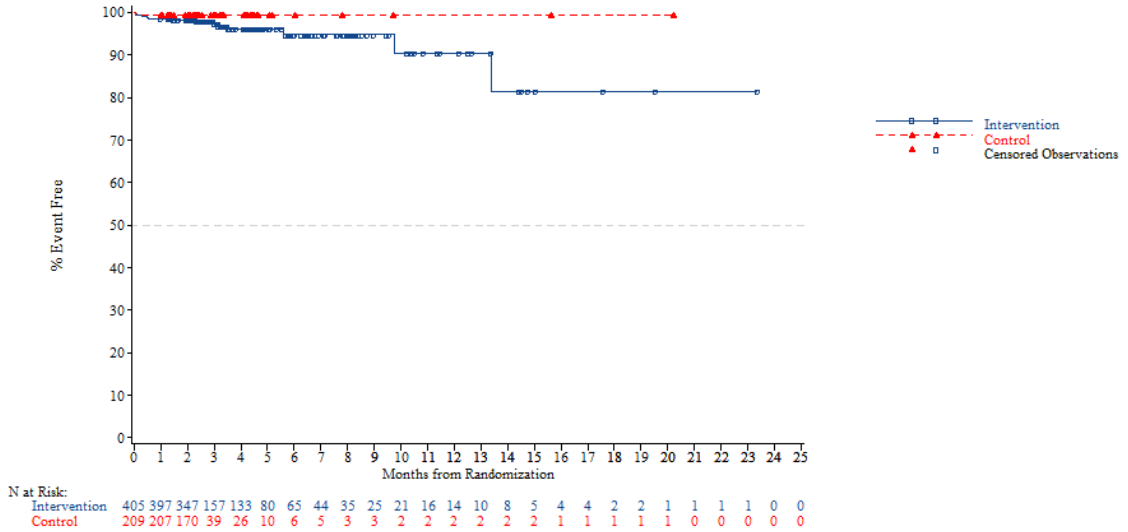



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 234 | 230 | 207 | 108 | 91 | 58 | 48 | 38 | 32 | 26 | 22 | 16 | 14 | 11 | 8 | 6 | 5 | 5 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 118 | 117 | 90 | 19 | 13 | 6 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

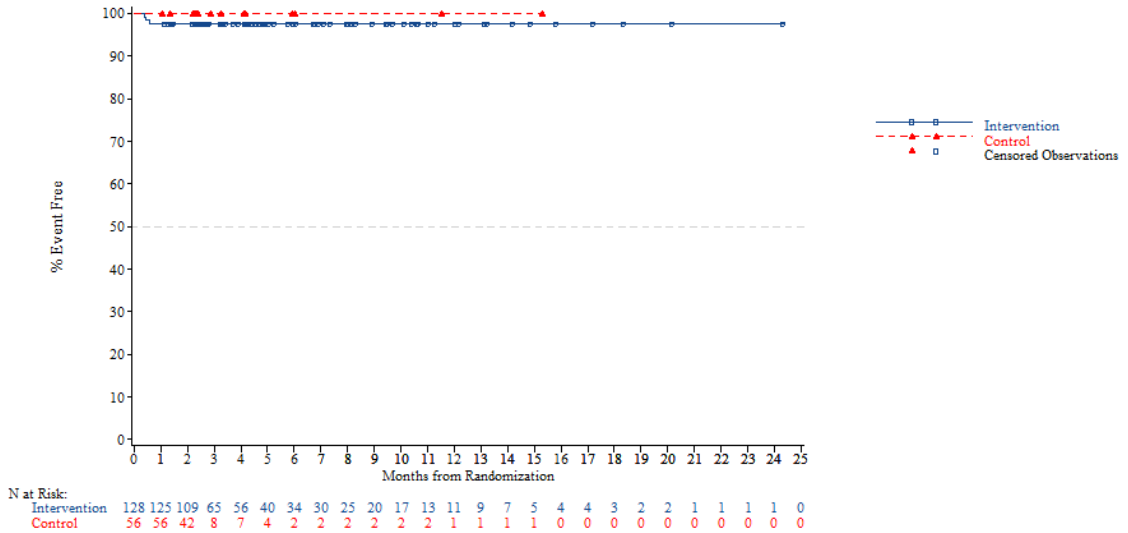
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dyspepsia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

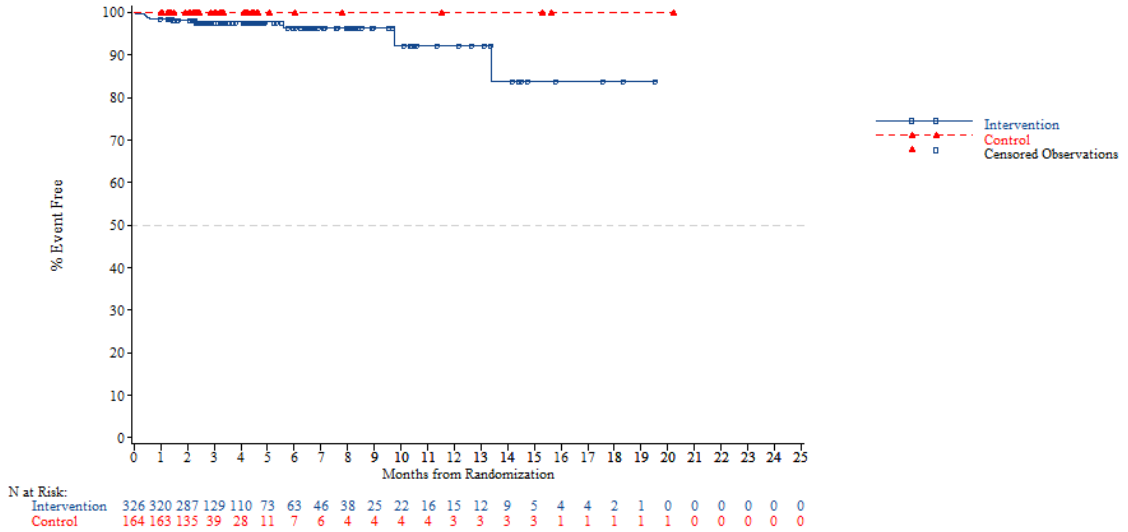


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dyspepsia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dyspepsia
Gender: Male



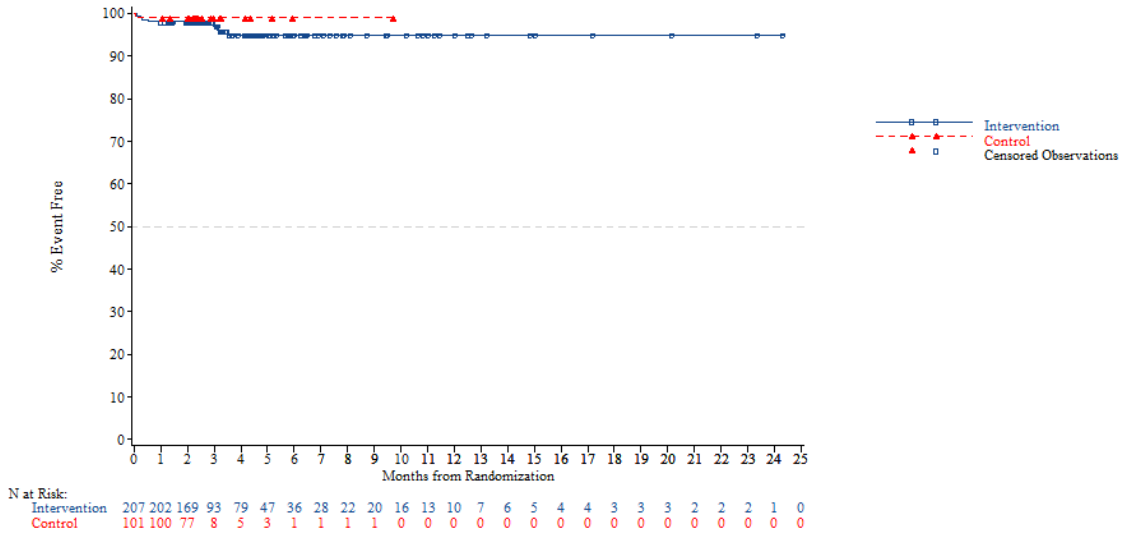

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 320 | 287 | 129 | 110 | 73 | 63 | 46 | 38 | 25 | 22 | 16 | 15 | 12 | 9 | 5 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 163 | 135 | 39 | 28 | 11 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dyspepsia
Gender: Female

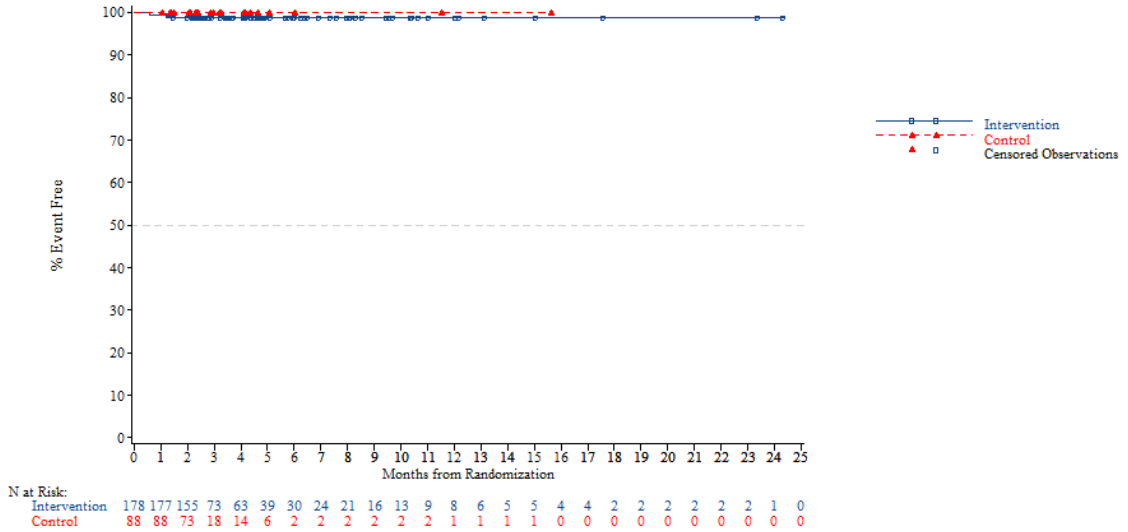



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 207 | 202 | 169 | 93 | 79 | 47 | 36 | 28 | 22 | 20 | 16 | 13 | 10 | 7 | 6 | 5 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Control | 101 | 100 | 77 | 8 | 5 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

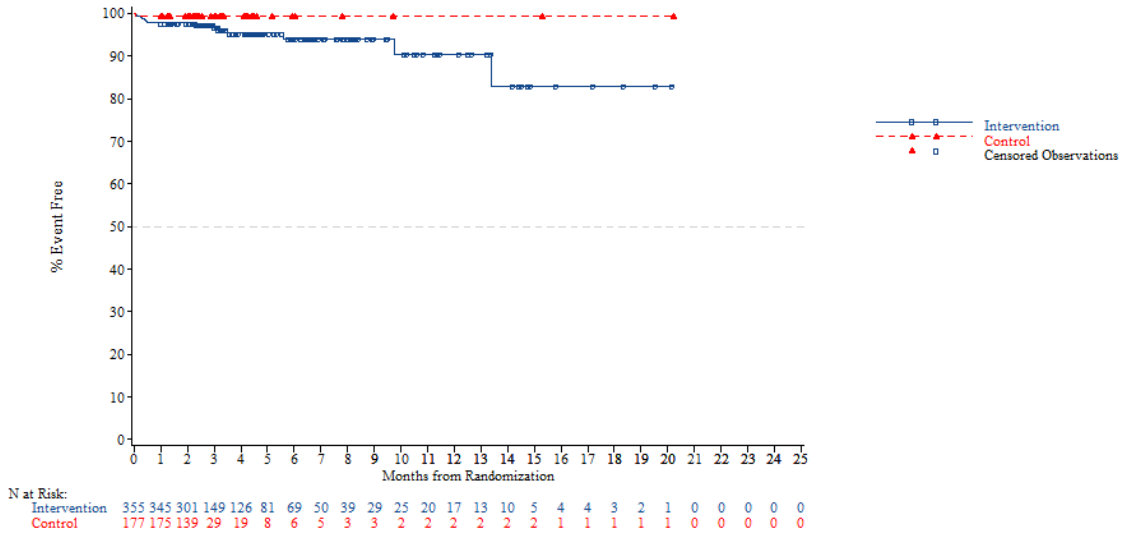
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dyspepsia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

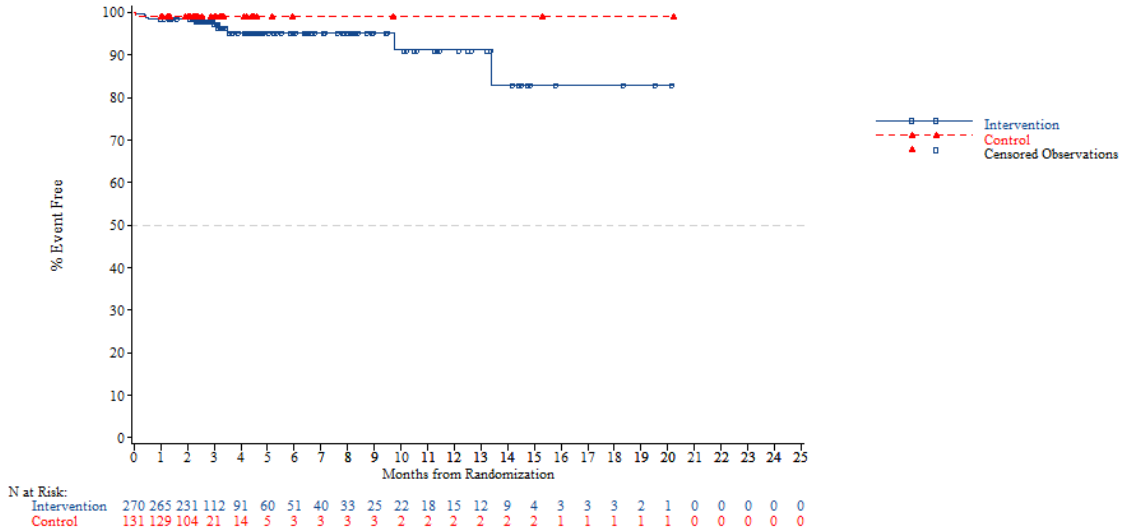


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dyspepsia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

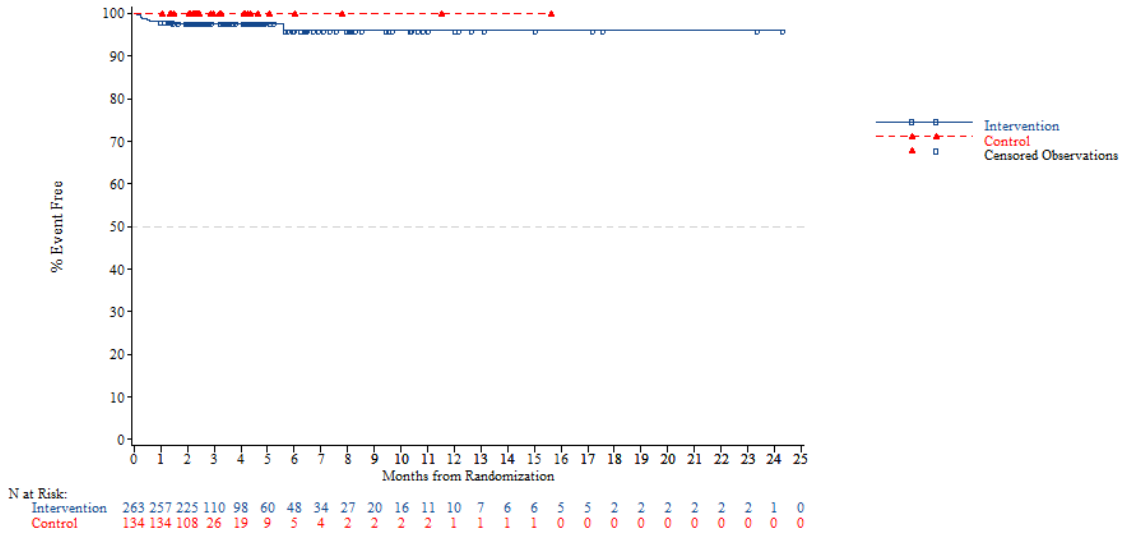
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dyspepsia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

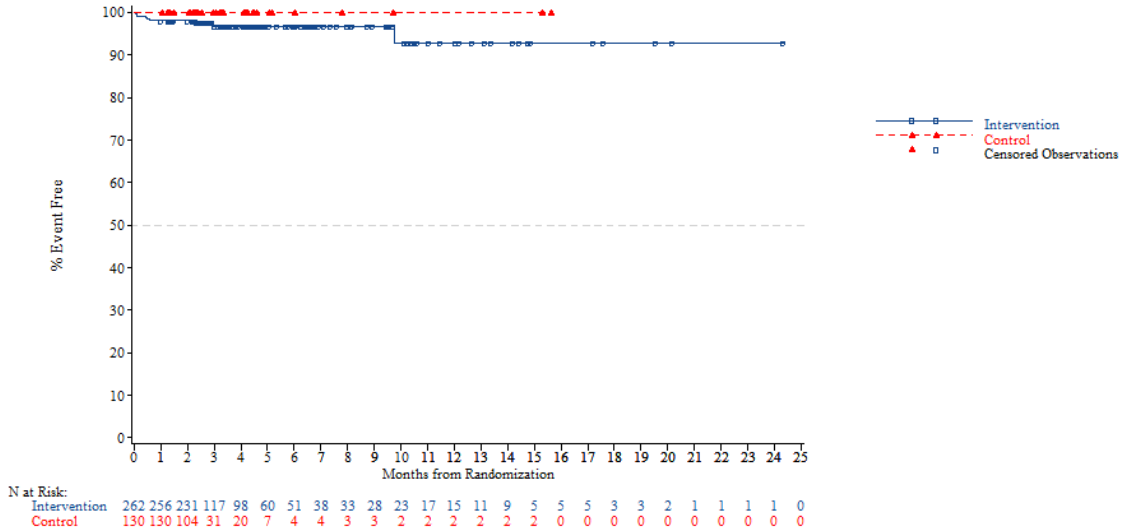


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dyspepsia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

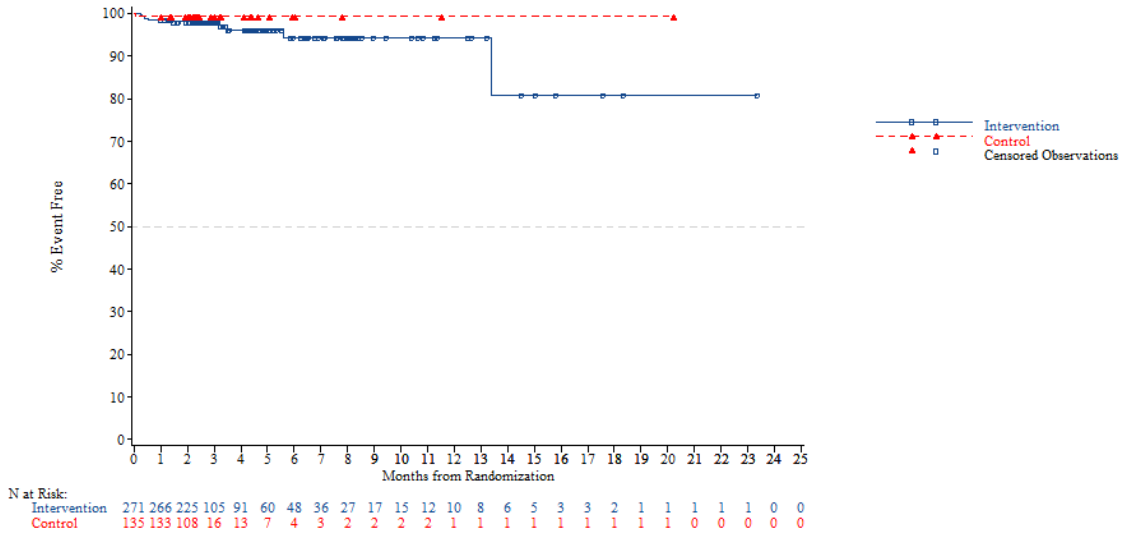
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dyspepsia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

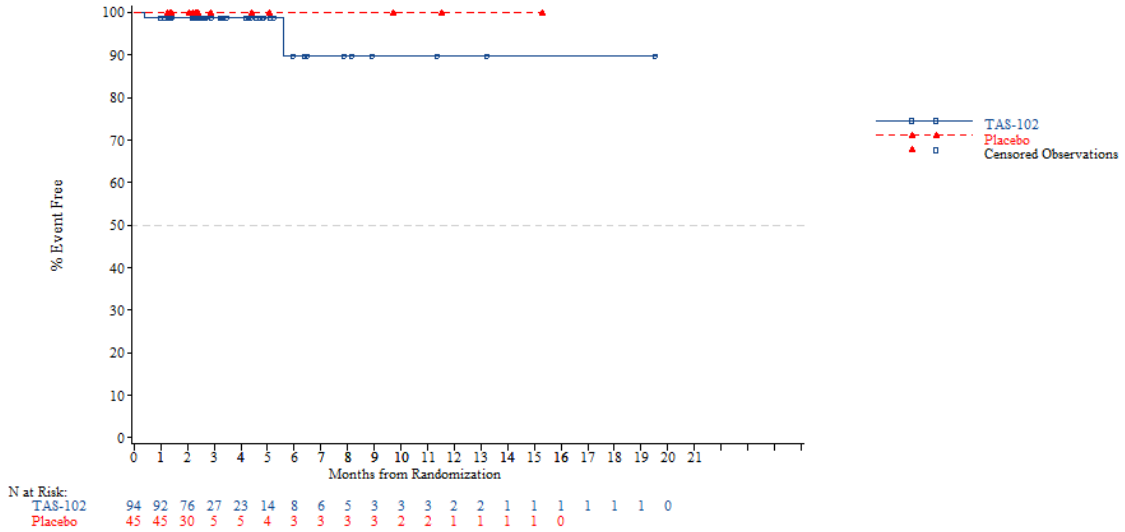


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dyspepsia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dyspepsia
Nb of prior reg: 2



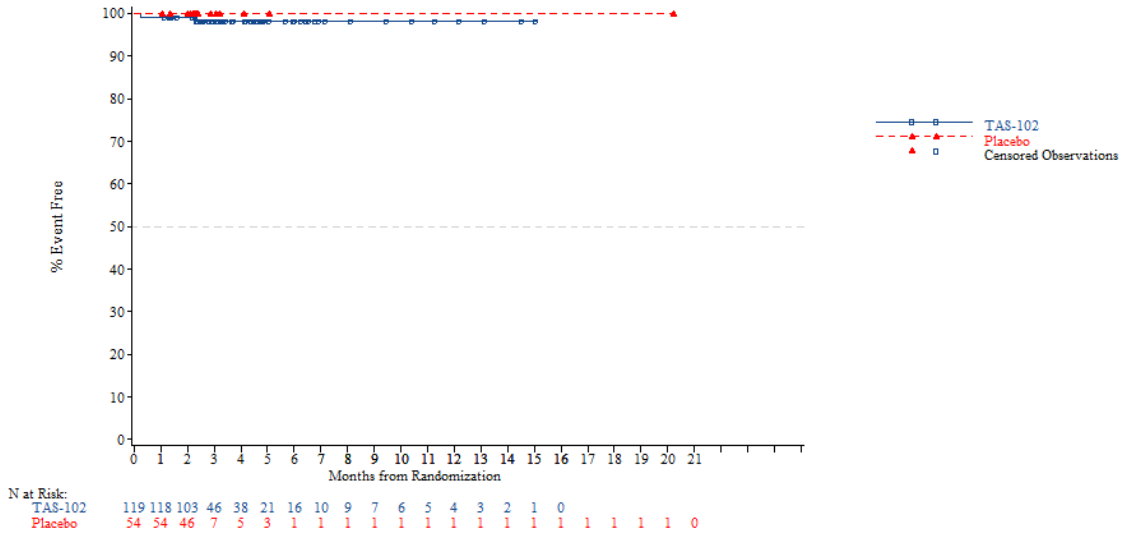

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TAS-102 | 94 | 92 | 76 | 27 | 23 | 14 | 8 | 6 | 5 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Placebo | 45 | 45 | 30 | 5 | 5 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | | | |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dyspepsia
Nb of prior reg: 3

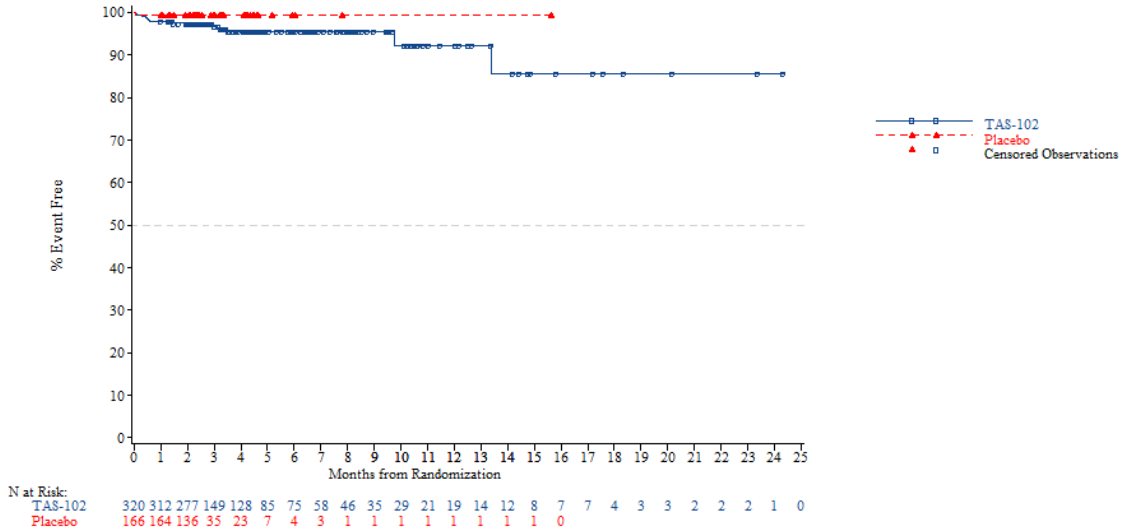



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TAS-102 | 119 | 118 | 103 | 46 | 38 | 21 | 16 | 10 | 9 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | | | |
| Placebo | 54 | 54 | 46 | 7 | 5 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

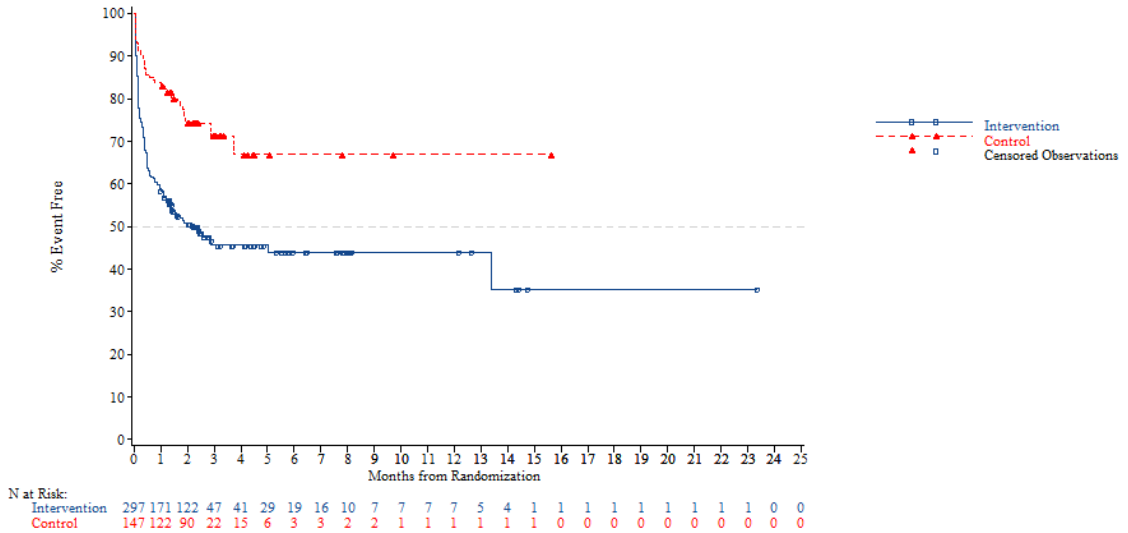
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Dyspepsia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

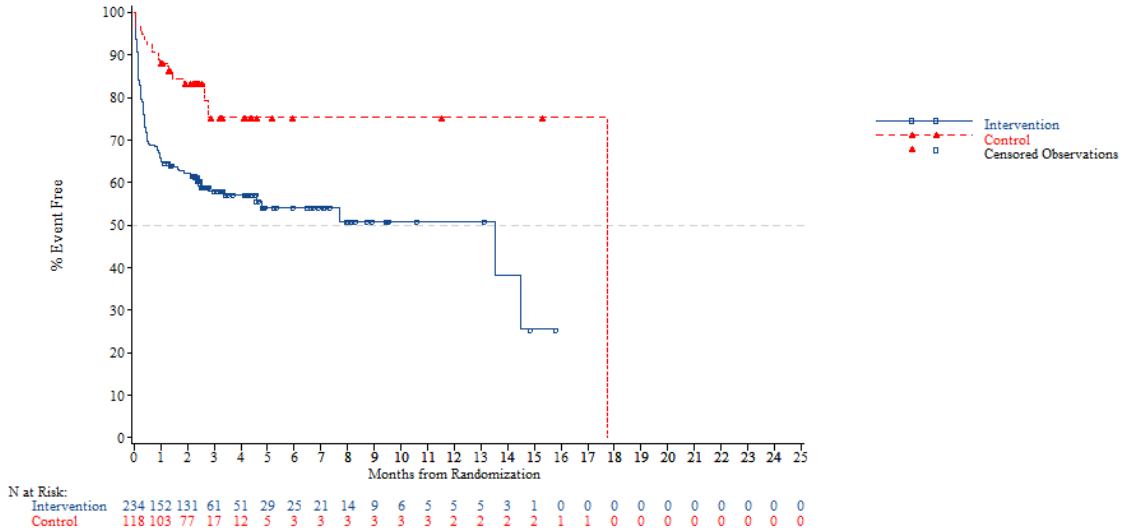


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

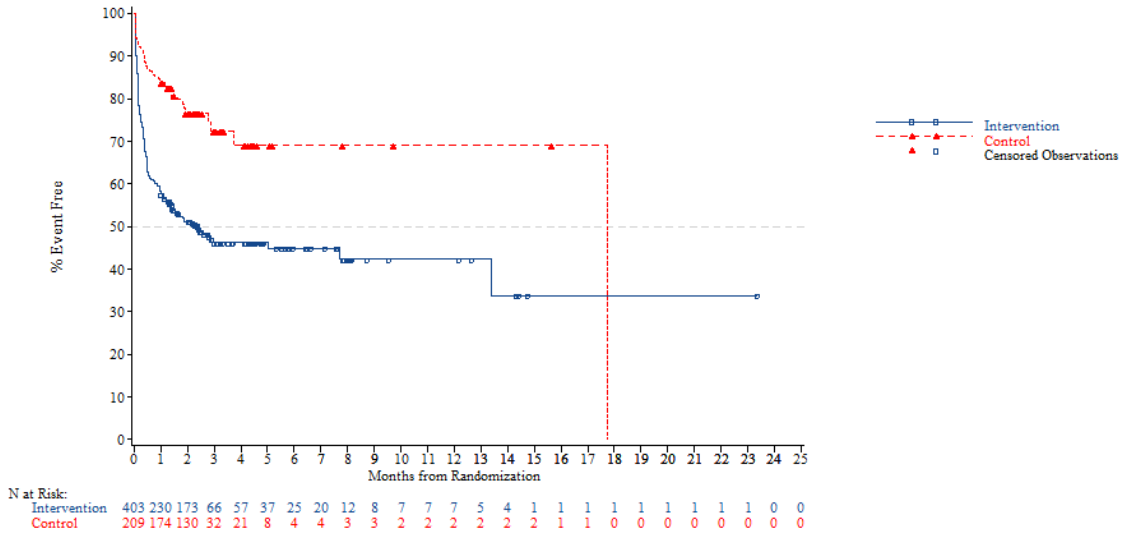
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

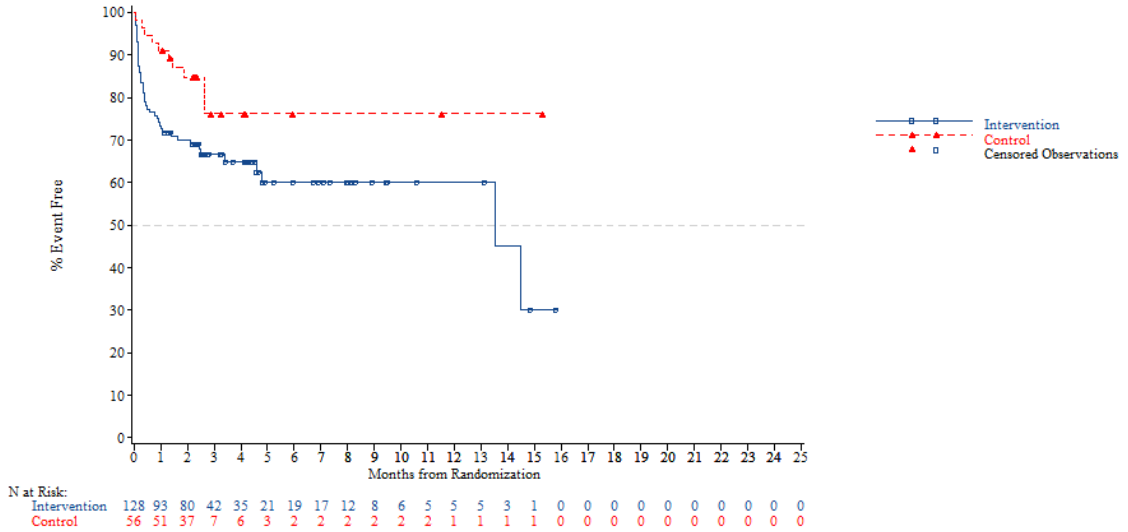


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

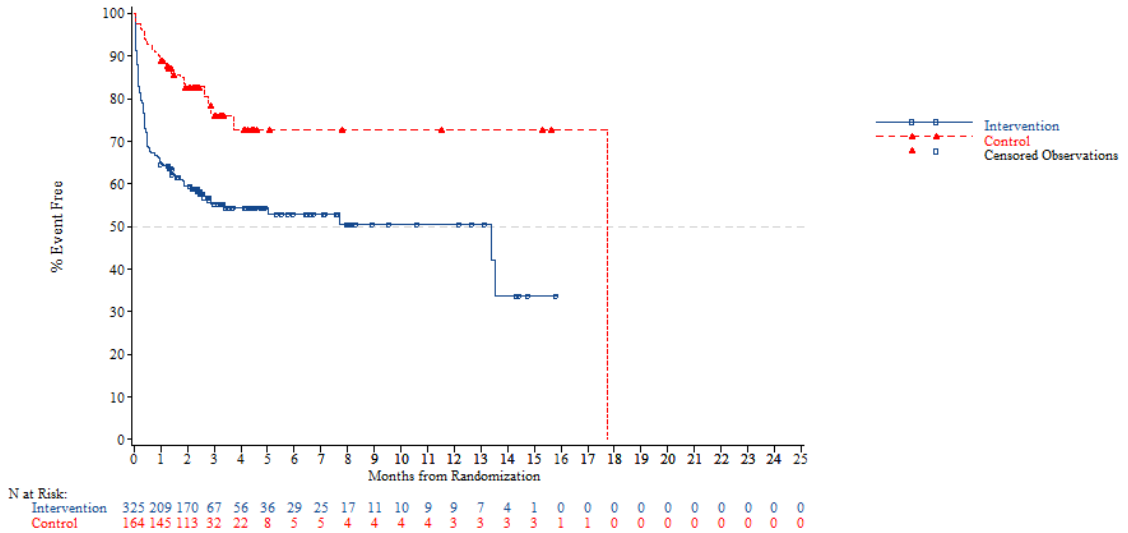
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

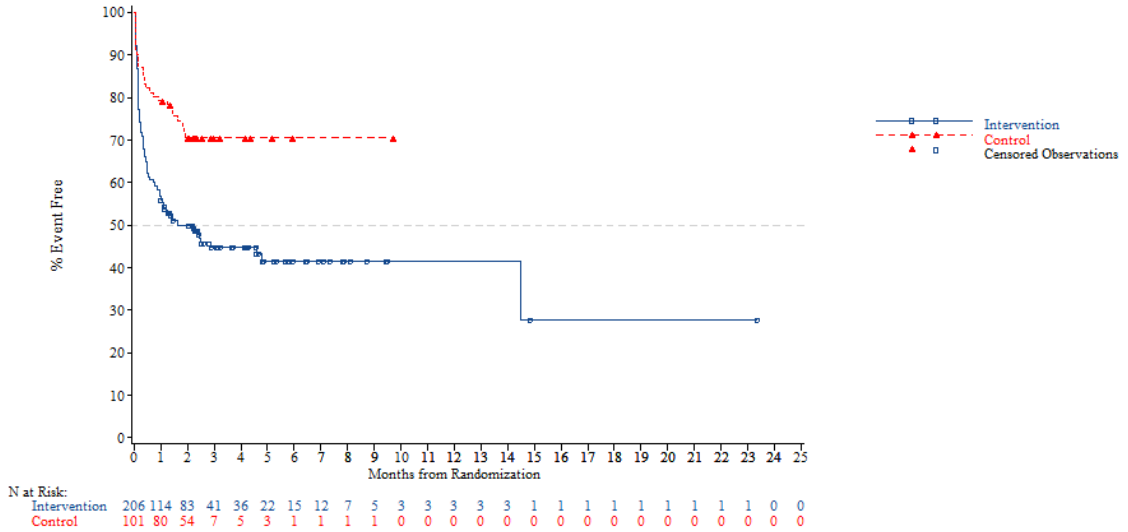


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

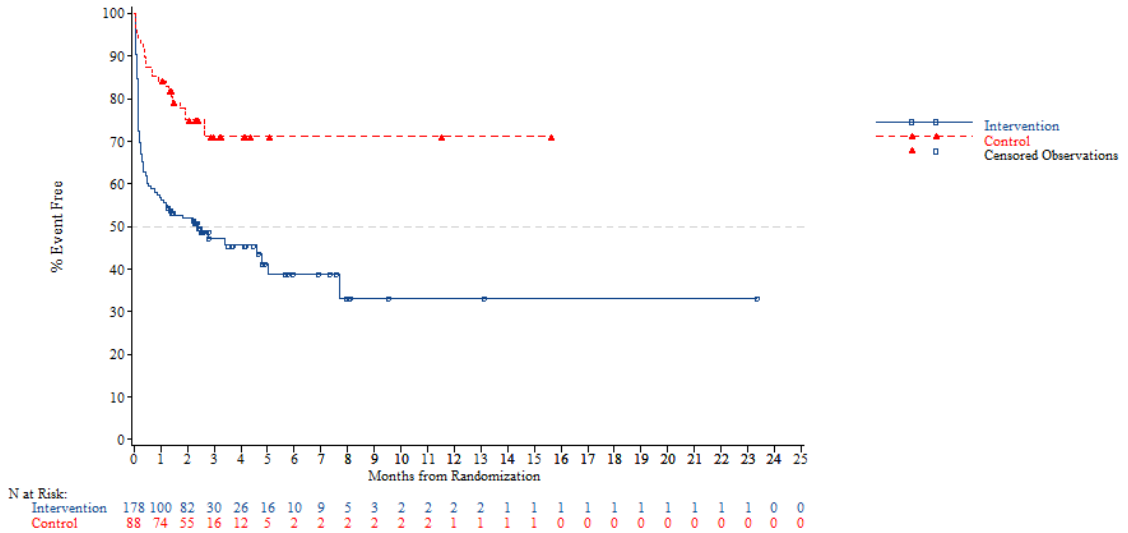
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

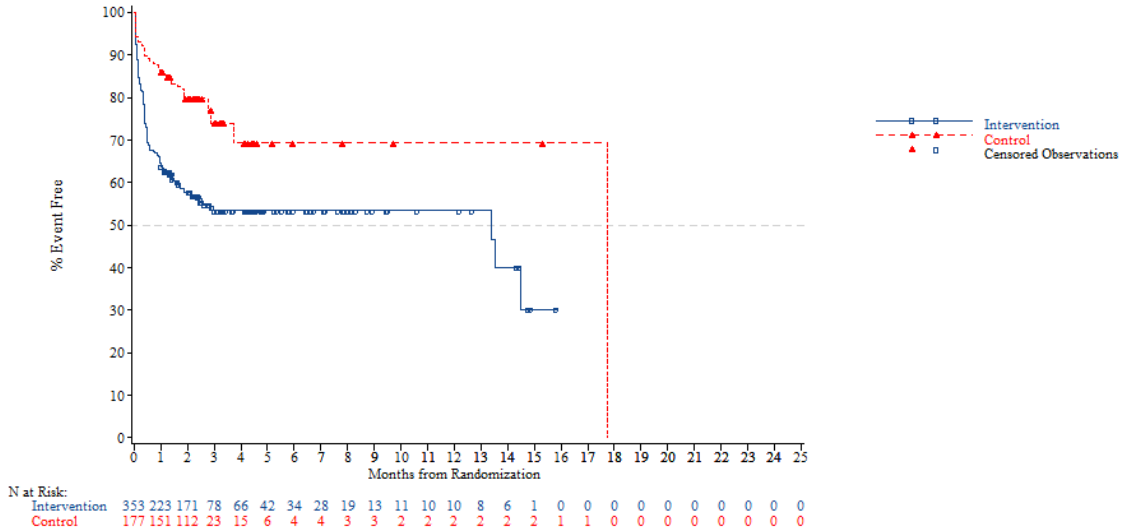


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

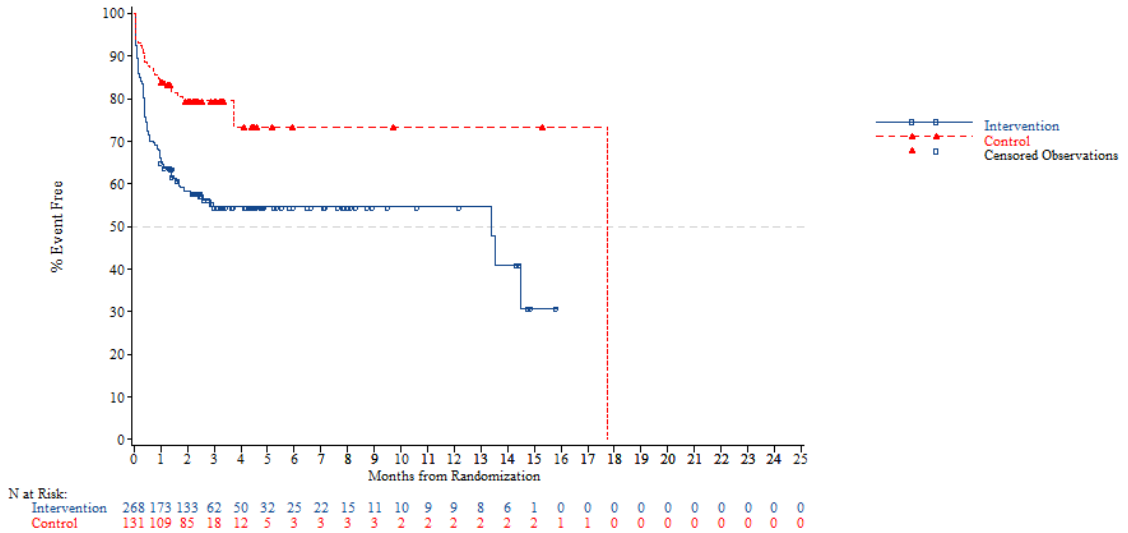
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

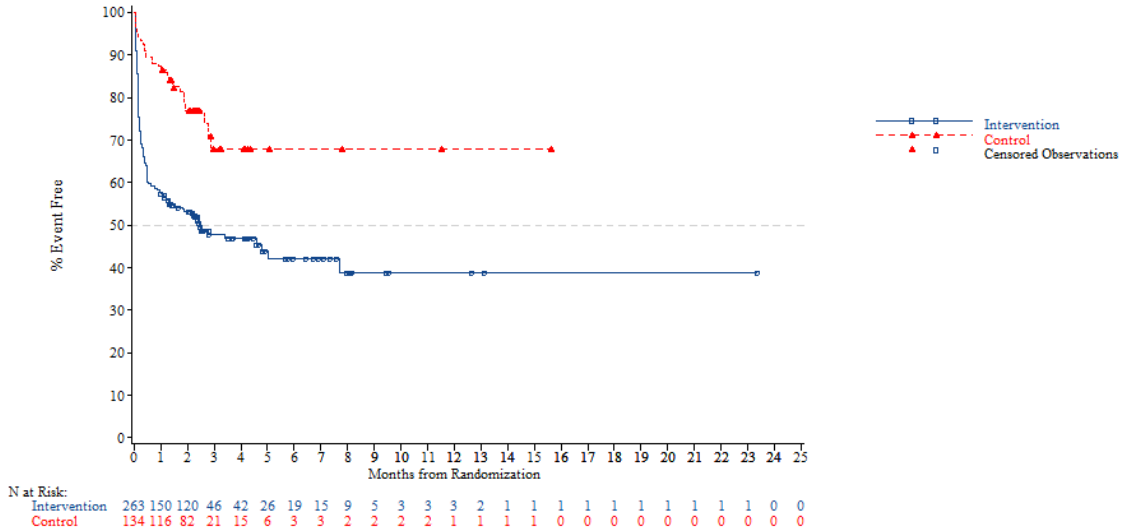


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

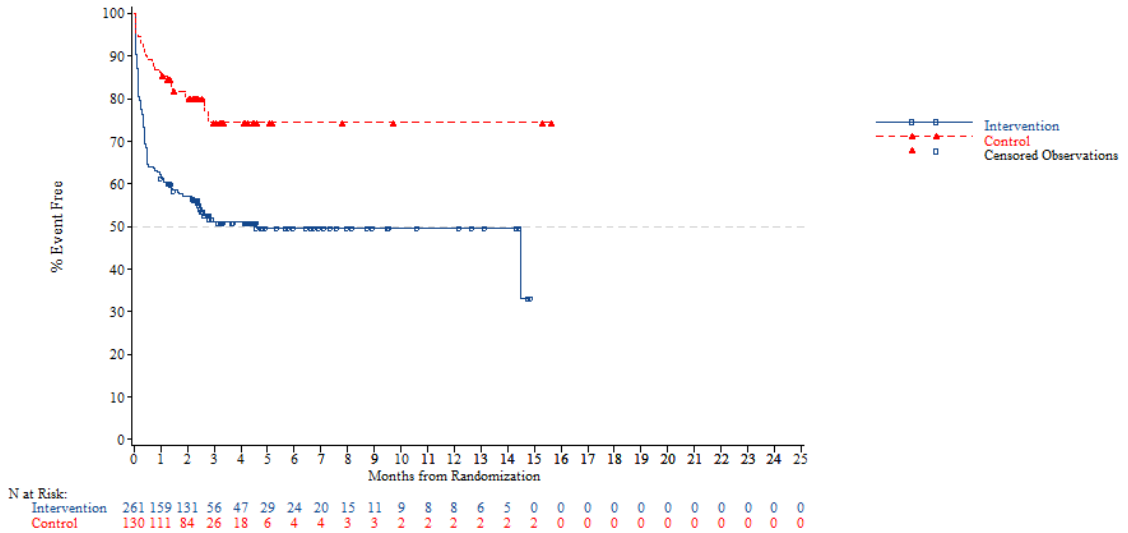
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

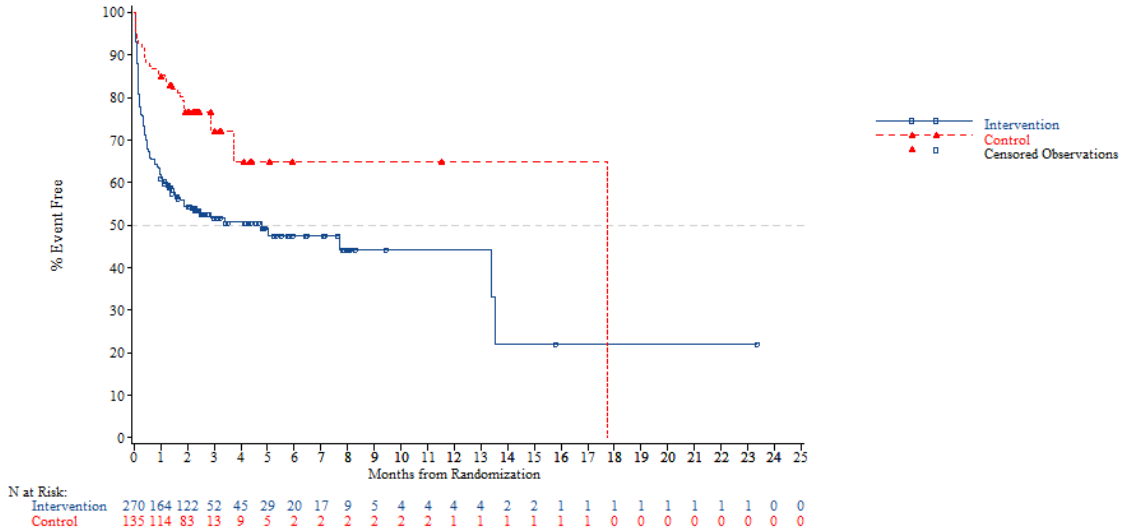


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

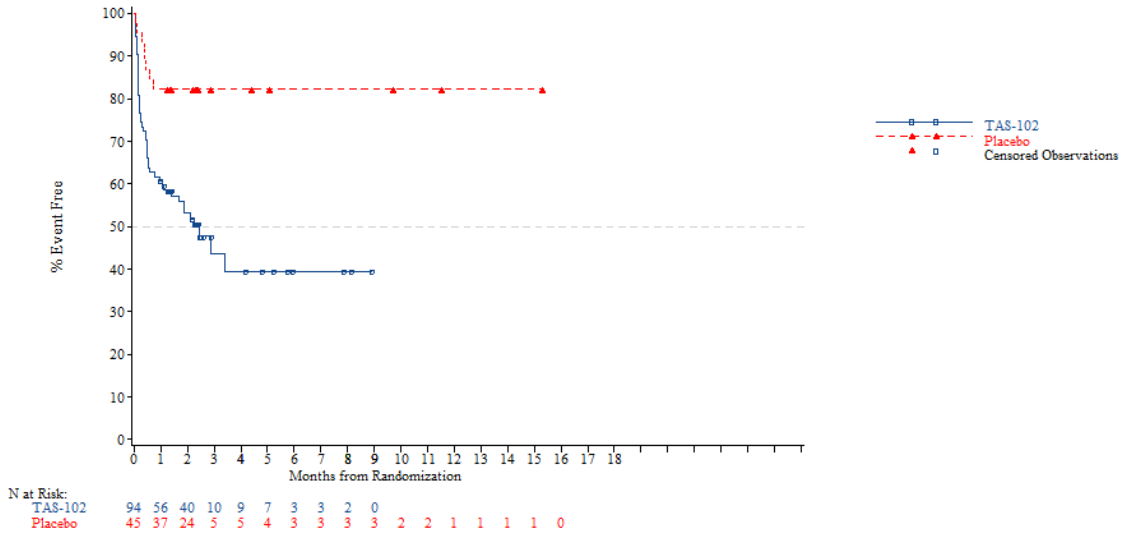
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

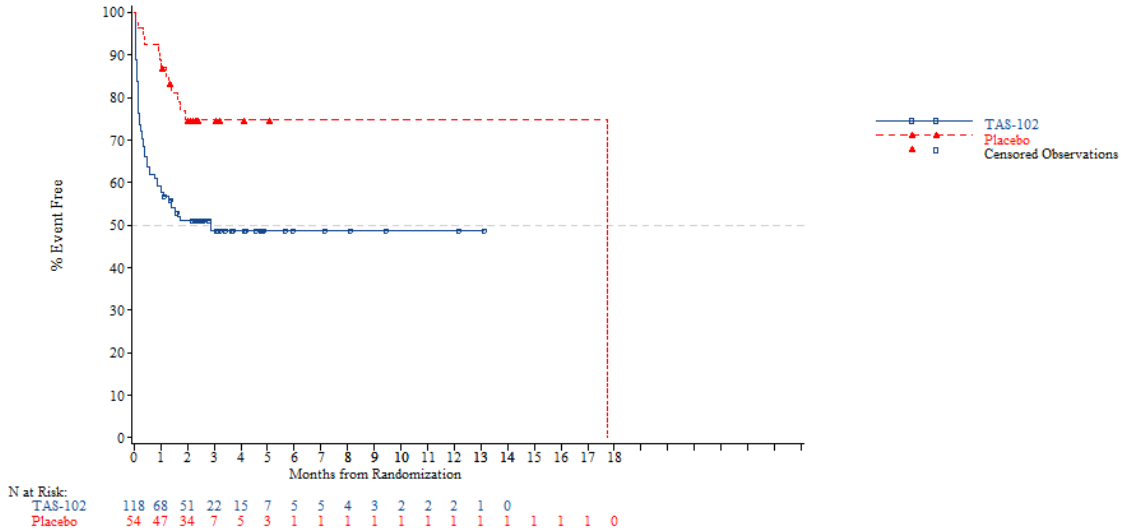


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

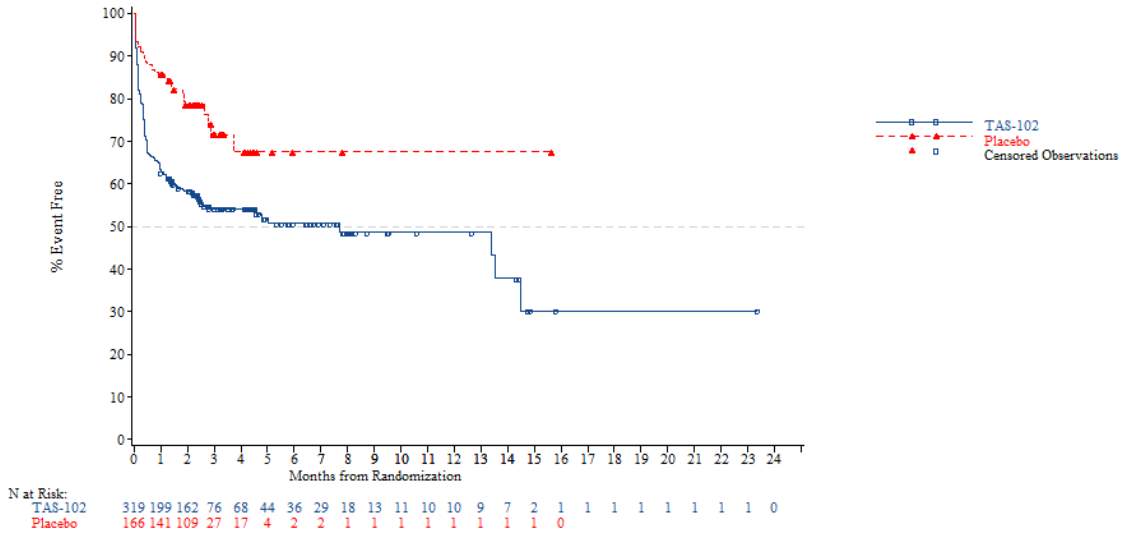
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

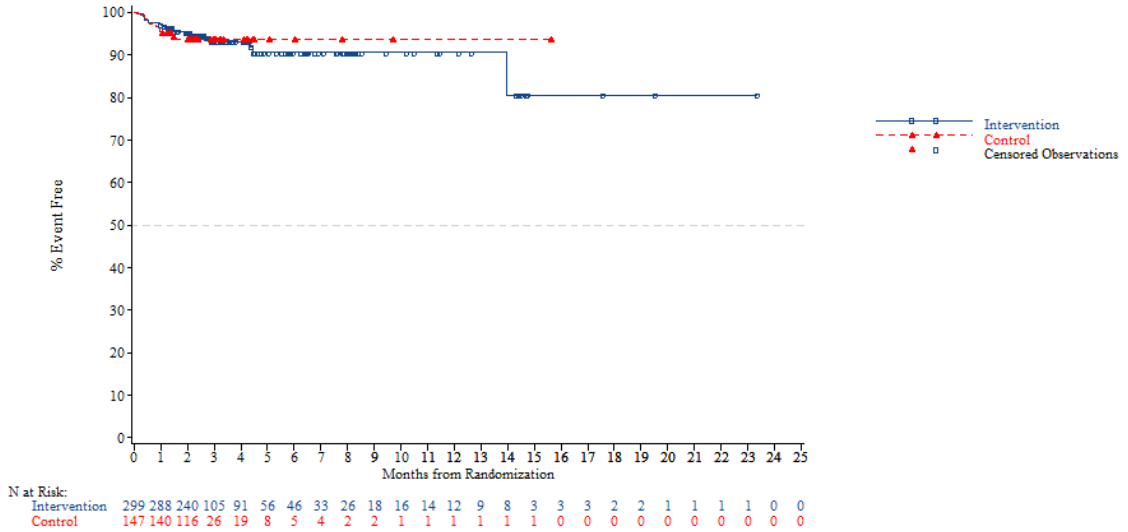


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

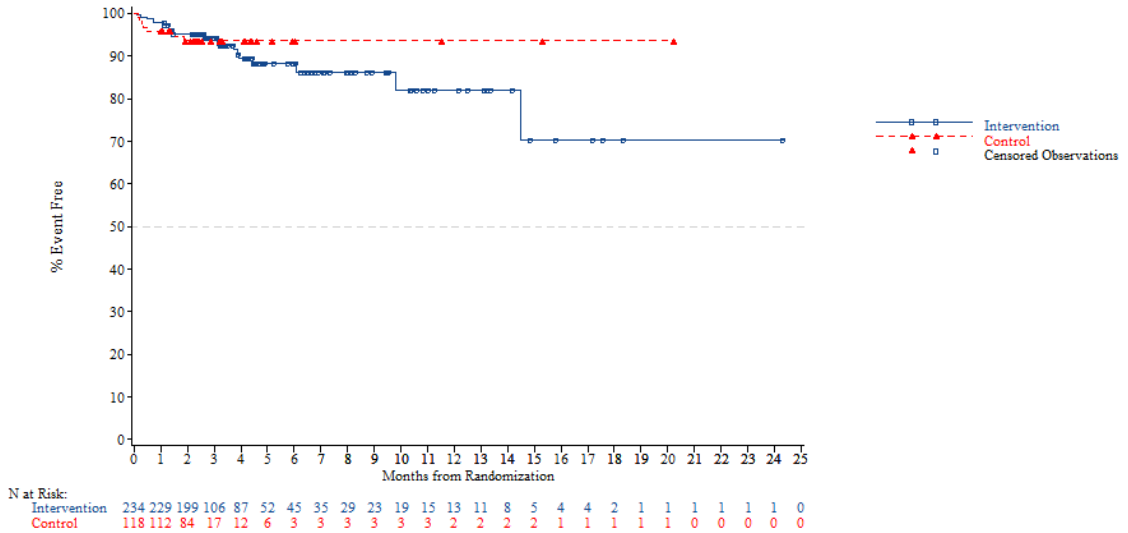
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Stomatitis
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

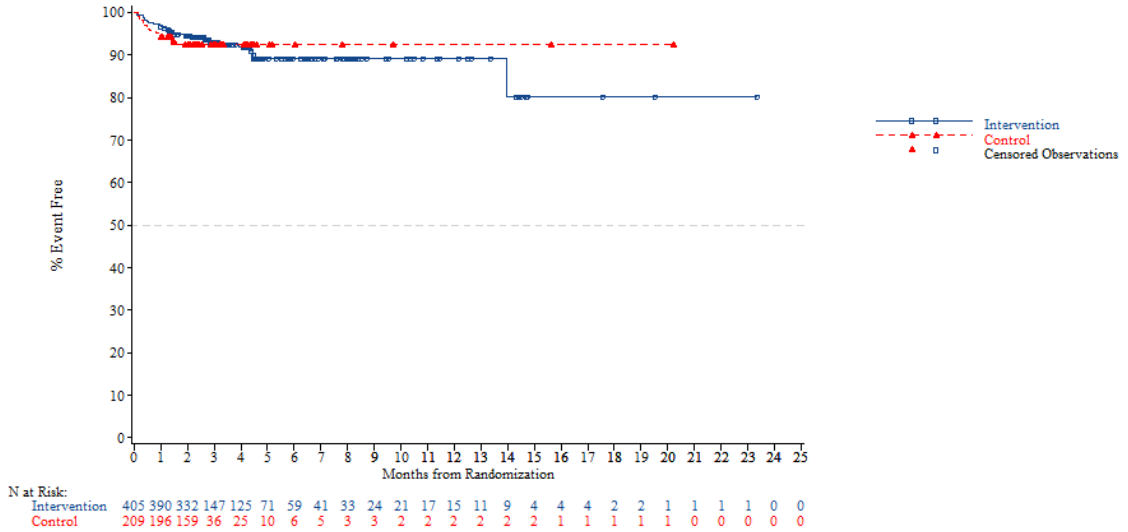


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Stomatitis
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

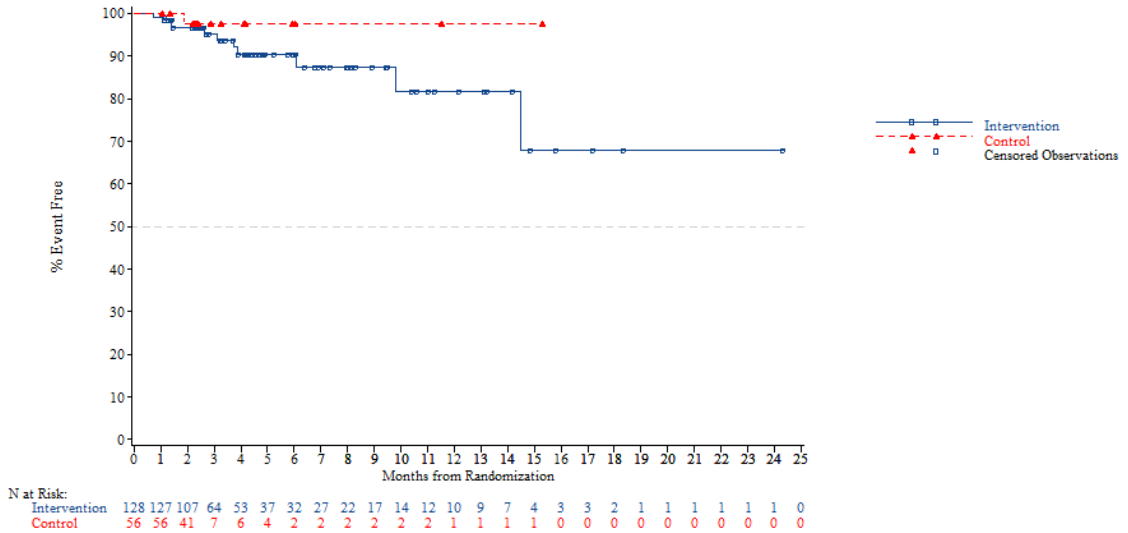
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Stomatitis
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

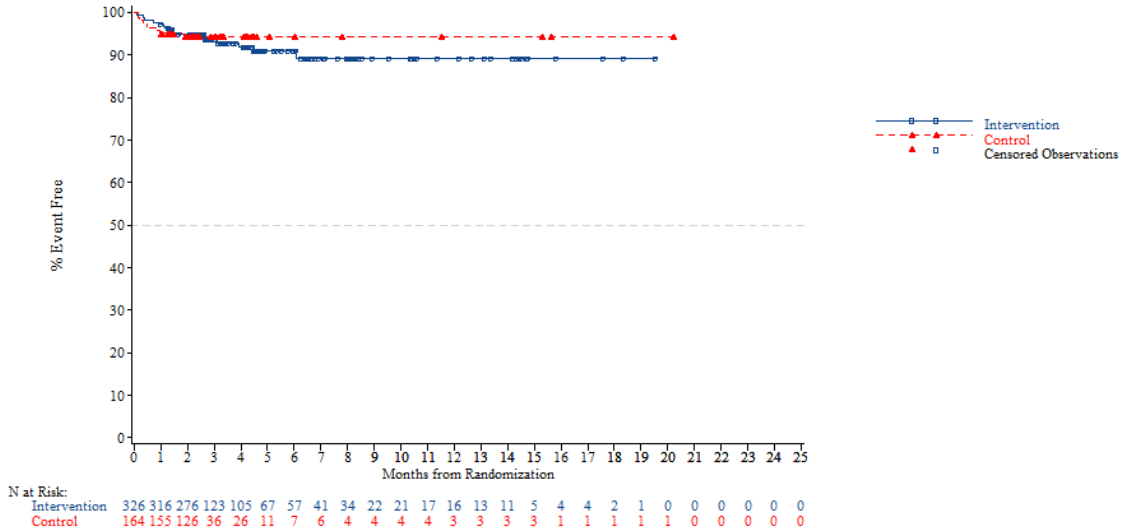


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Stomatitis
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

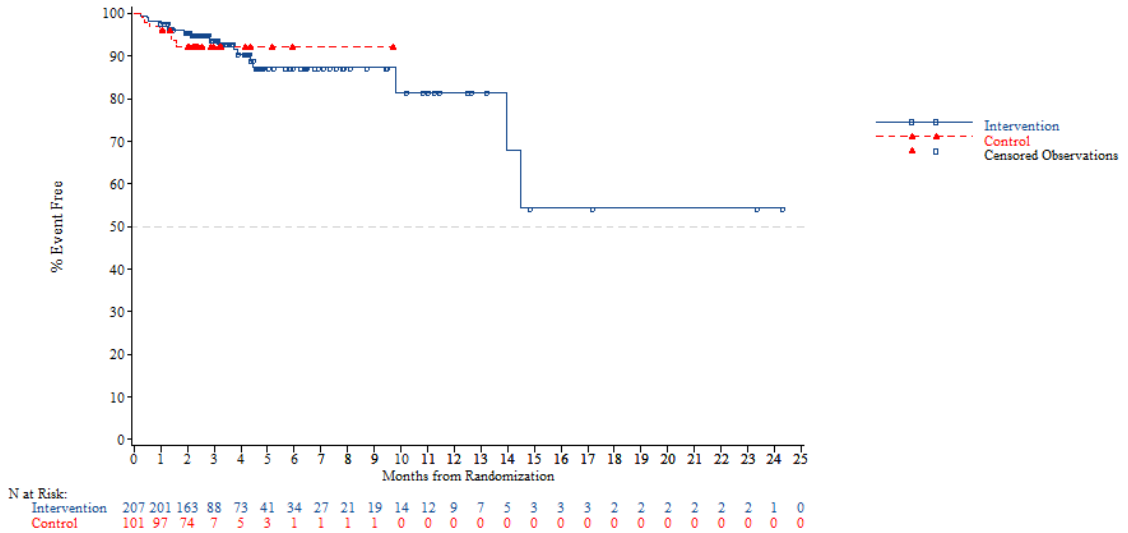
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Stomatitis
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

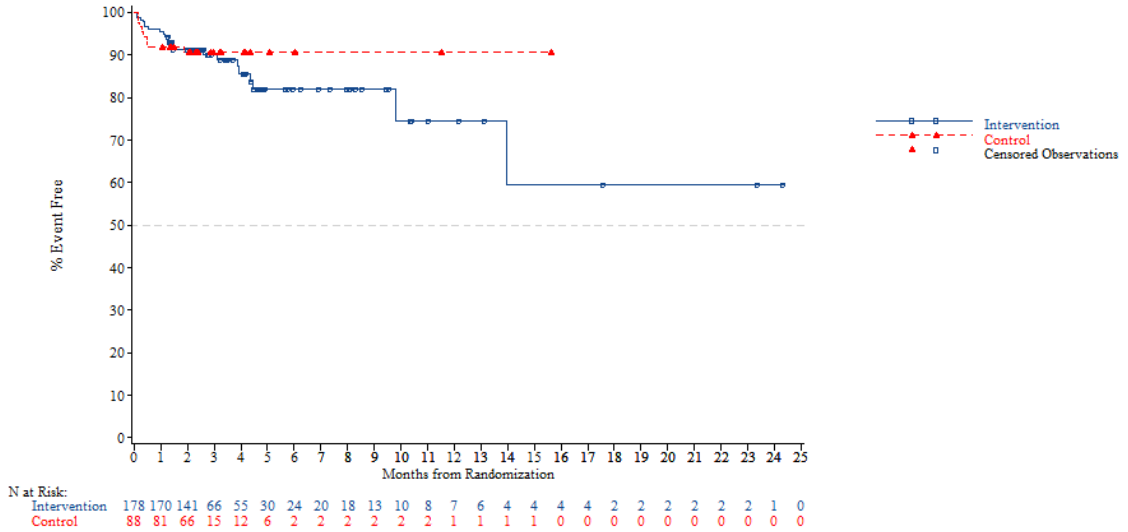


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Stomatitis
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

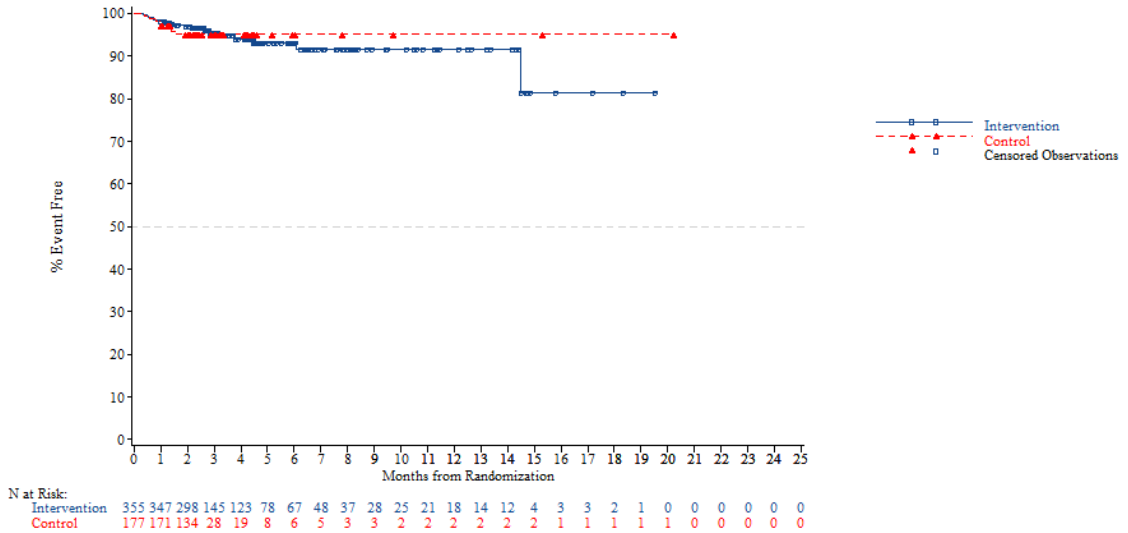
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Stomatitis
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

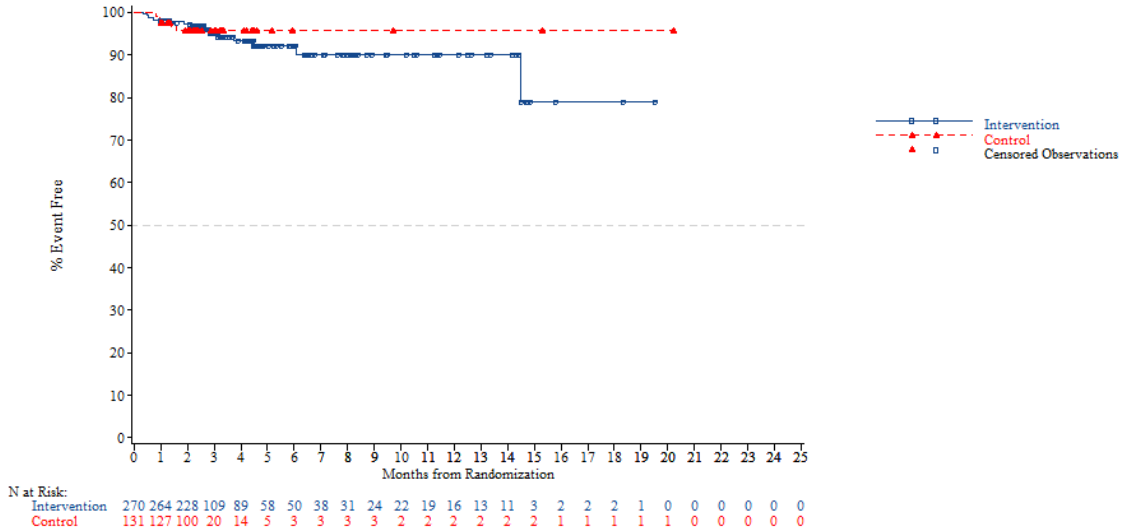


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Stomatitis
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

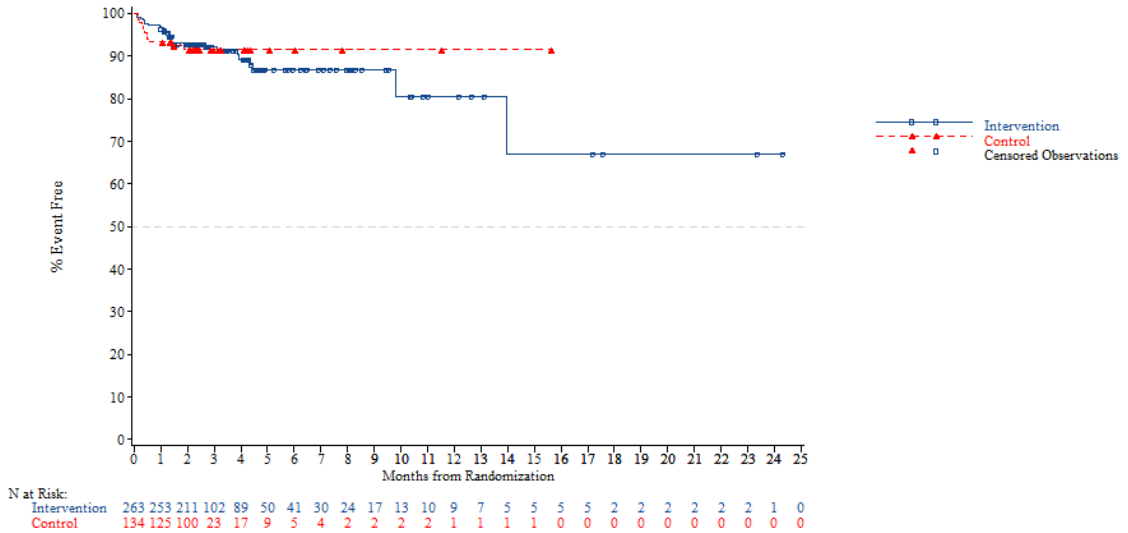
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Stomatitis
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

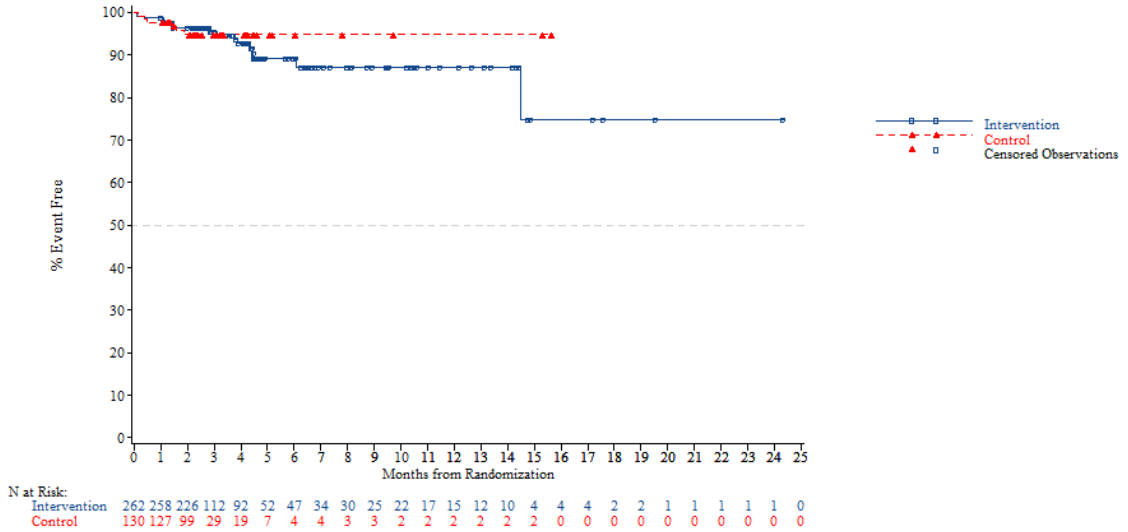


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Stomatitis
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

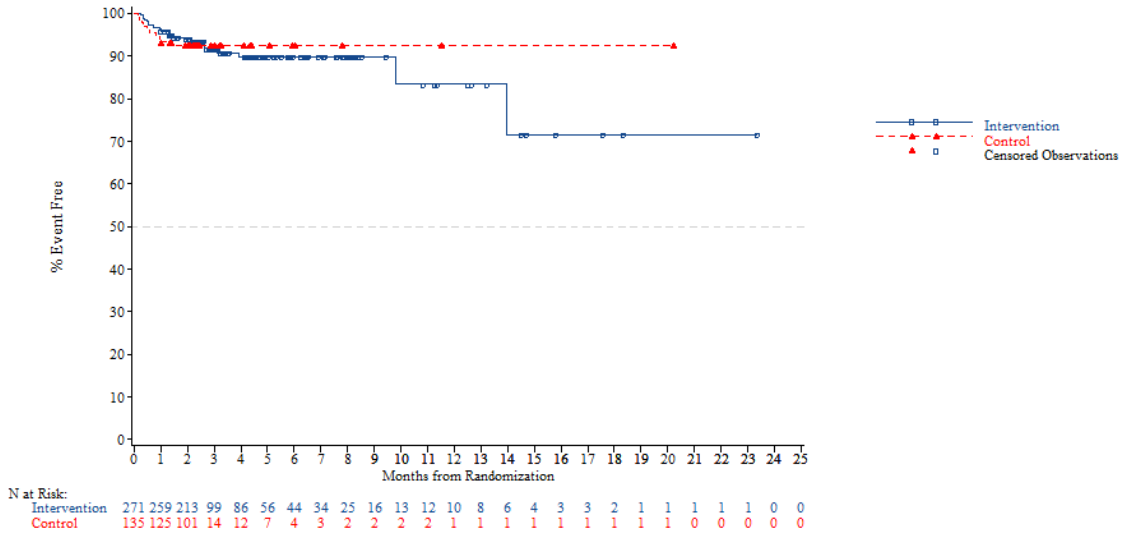
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Stomatitis
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

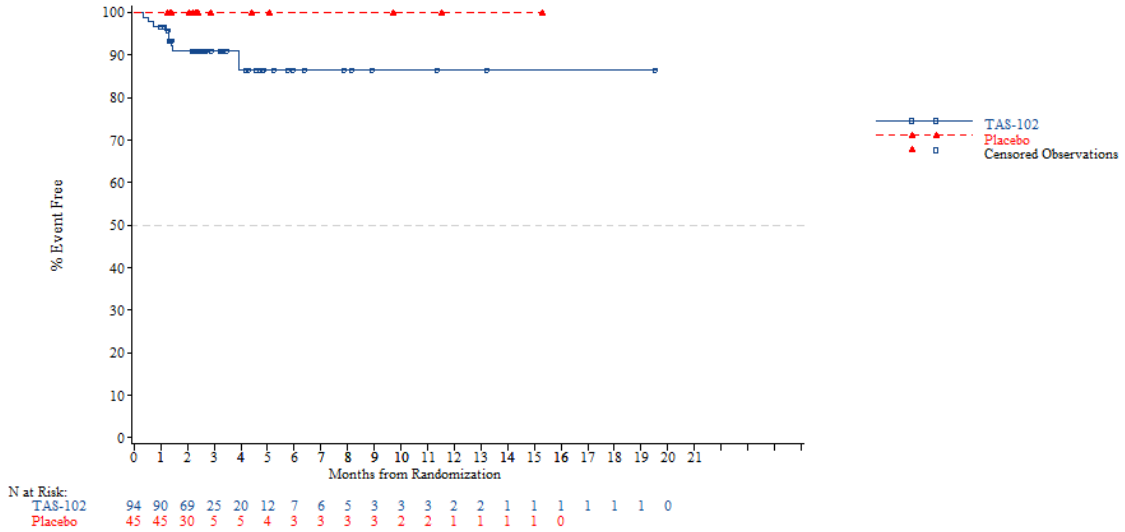


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Stomatitis
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

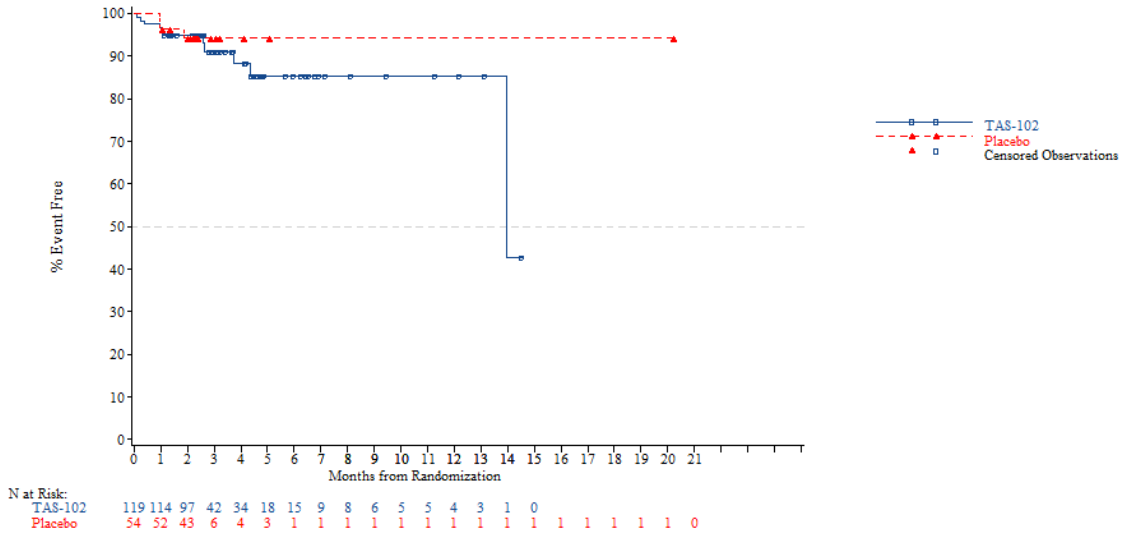
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Stomatitis
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

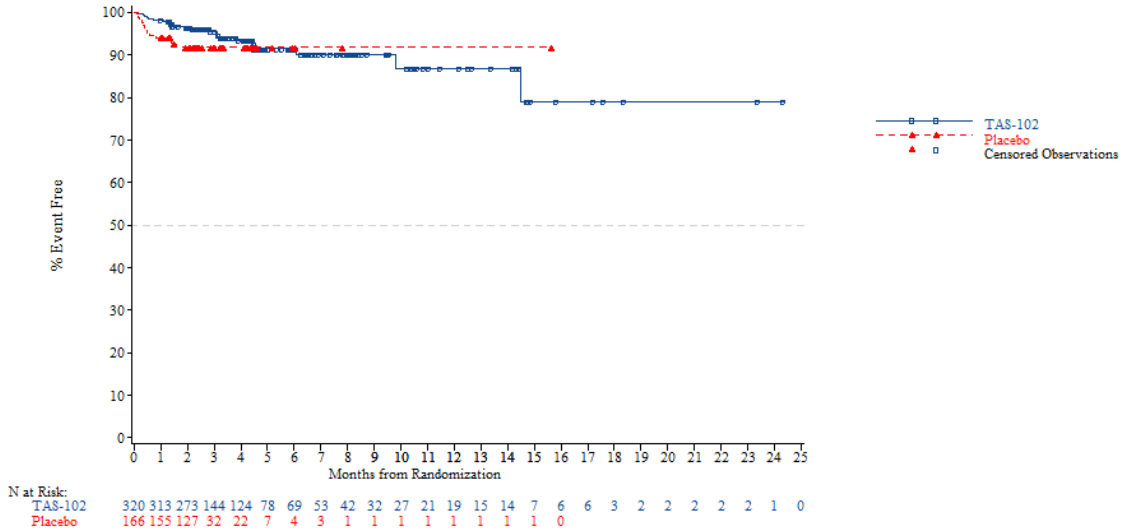


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Stomatitis
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

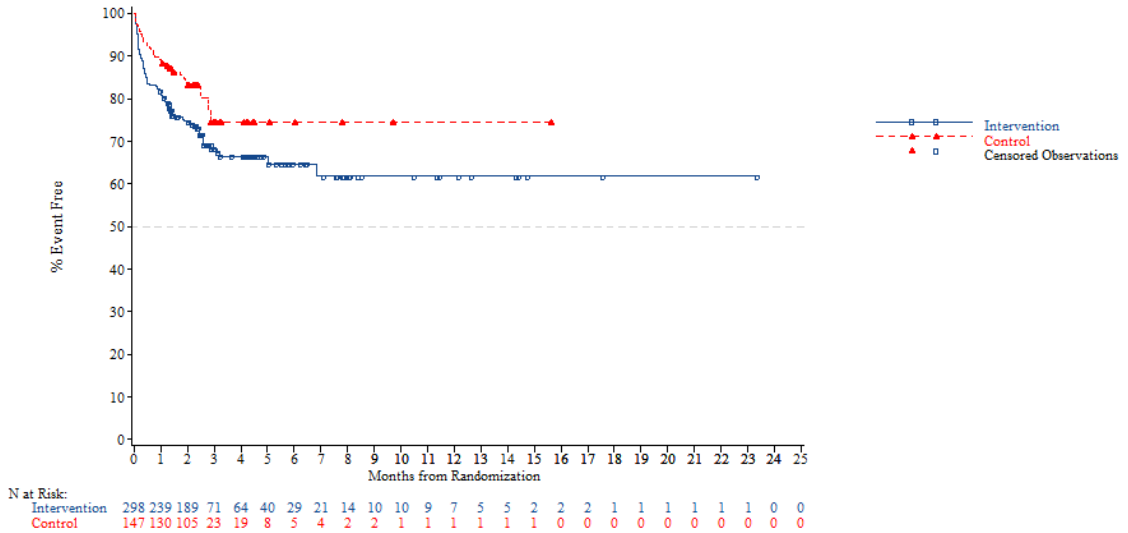
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Stomatitis
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

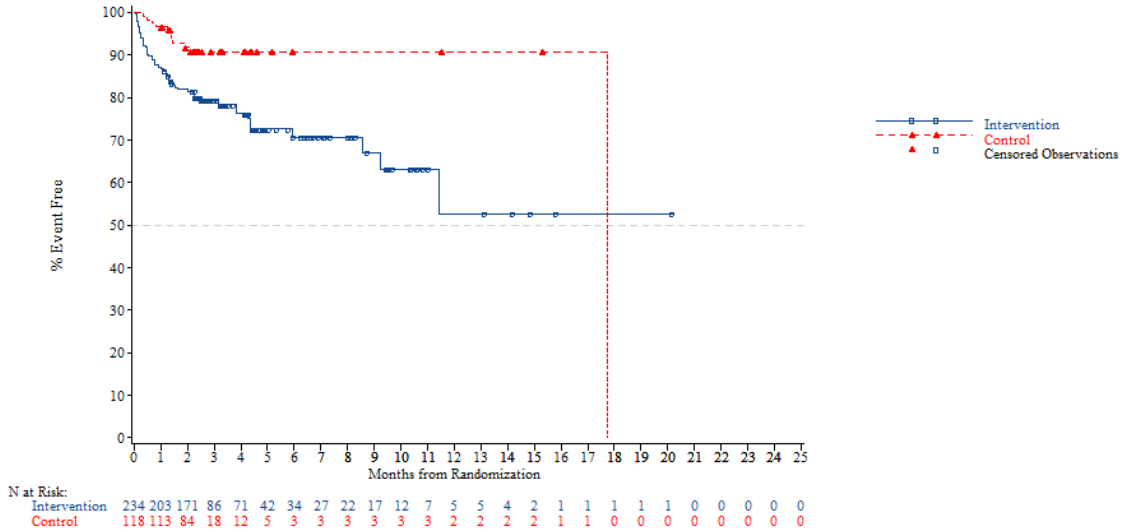


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

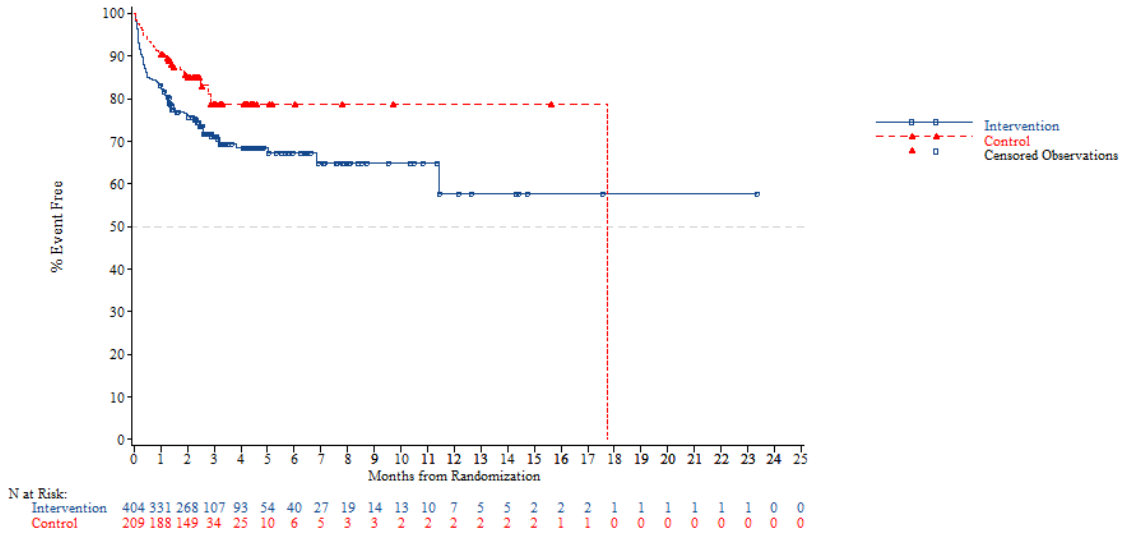
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

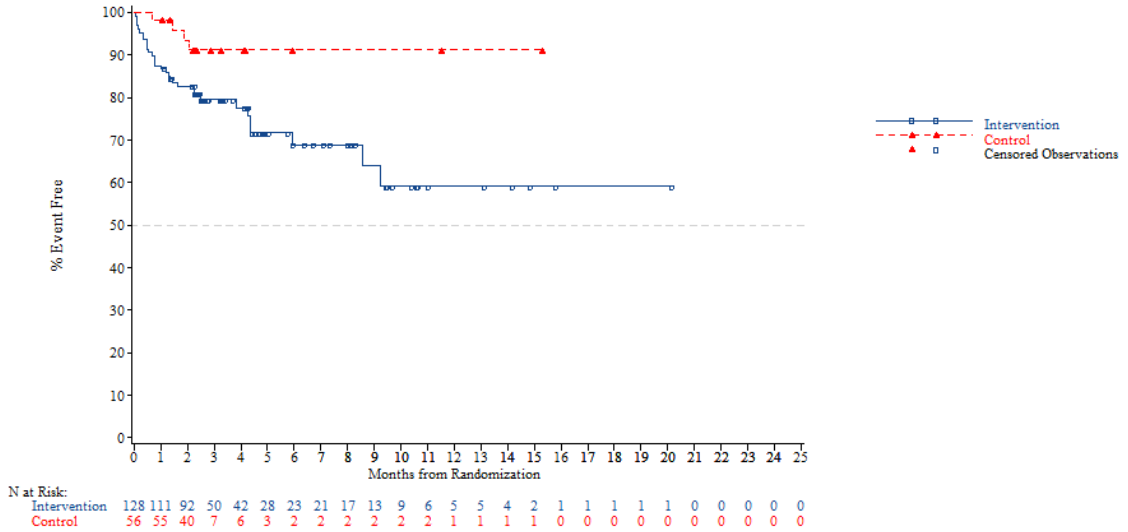


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

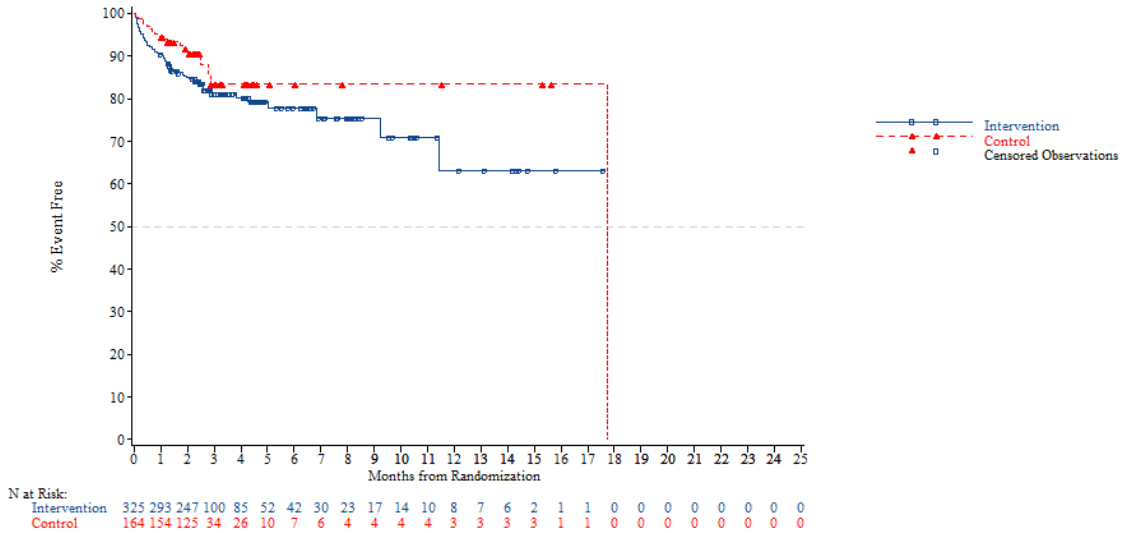
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

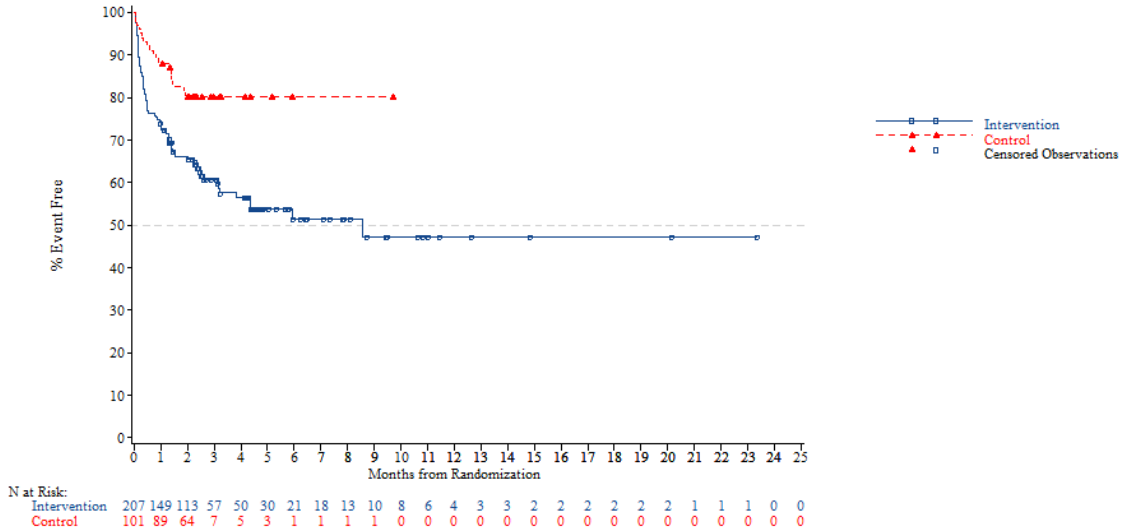


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

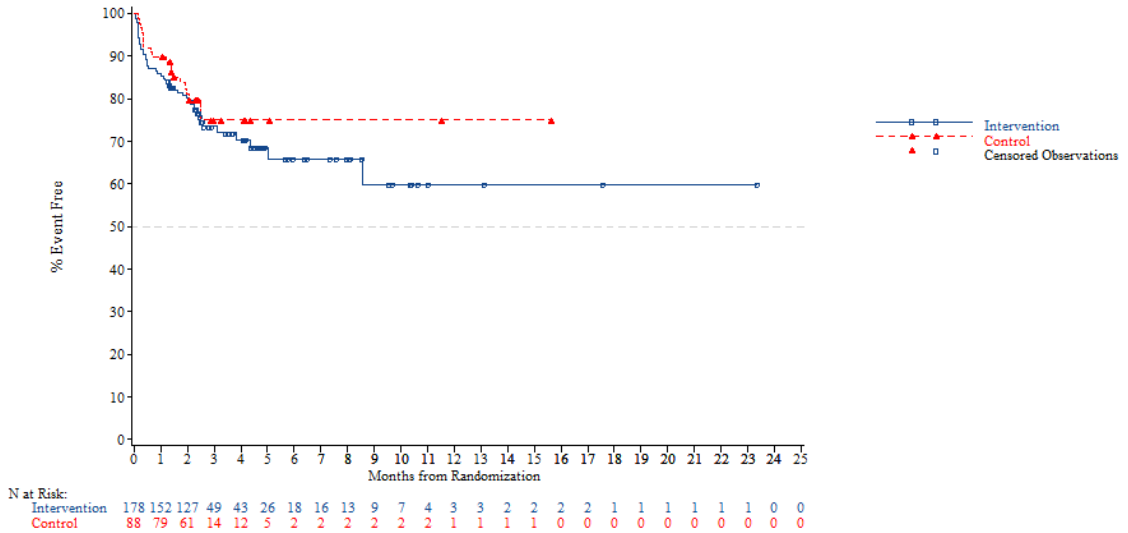
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

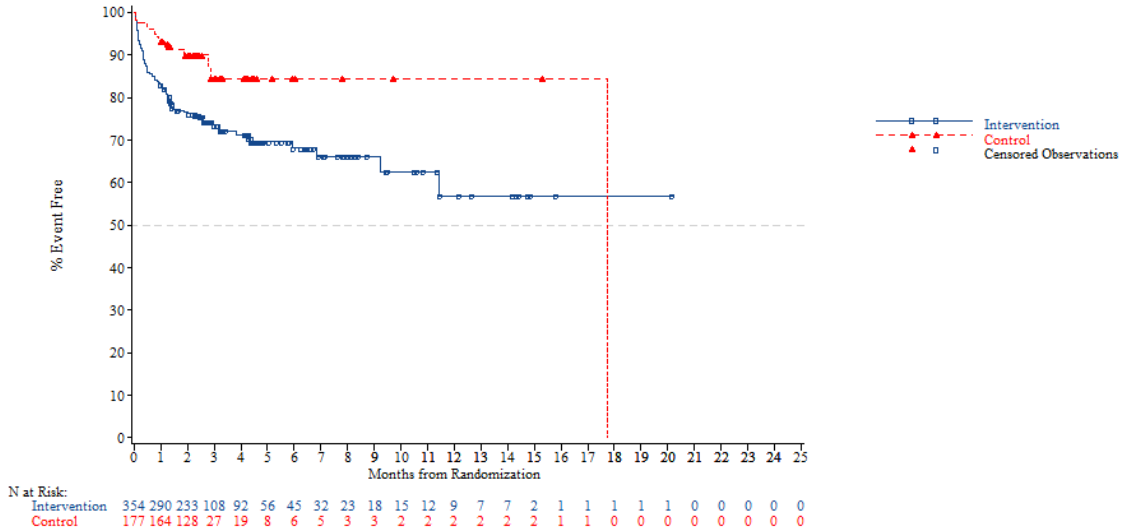


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

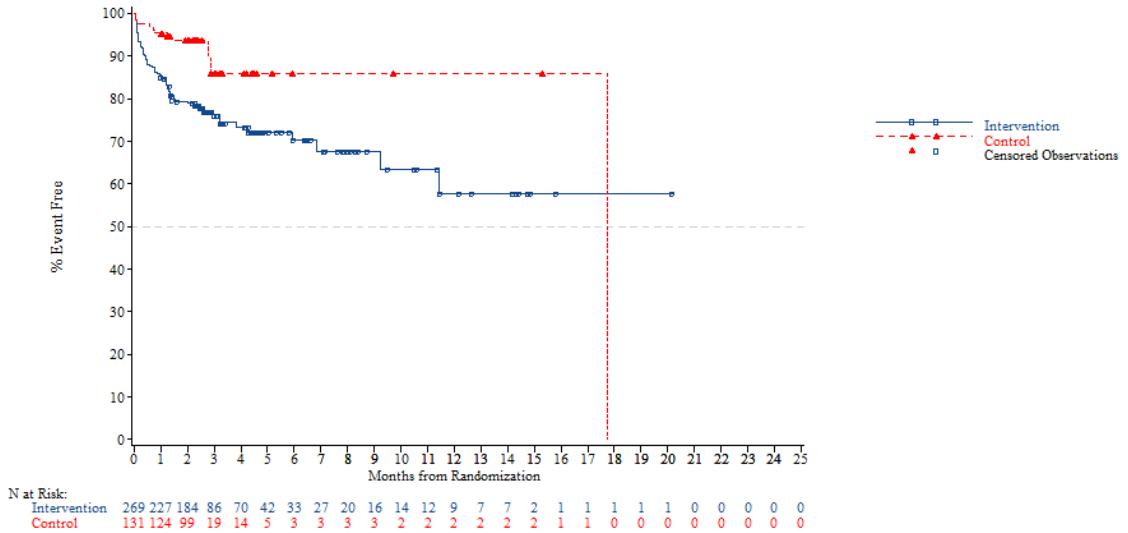
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

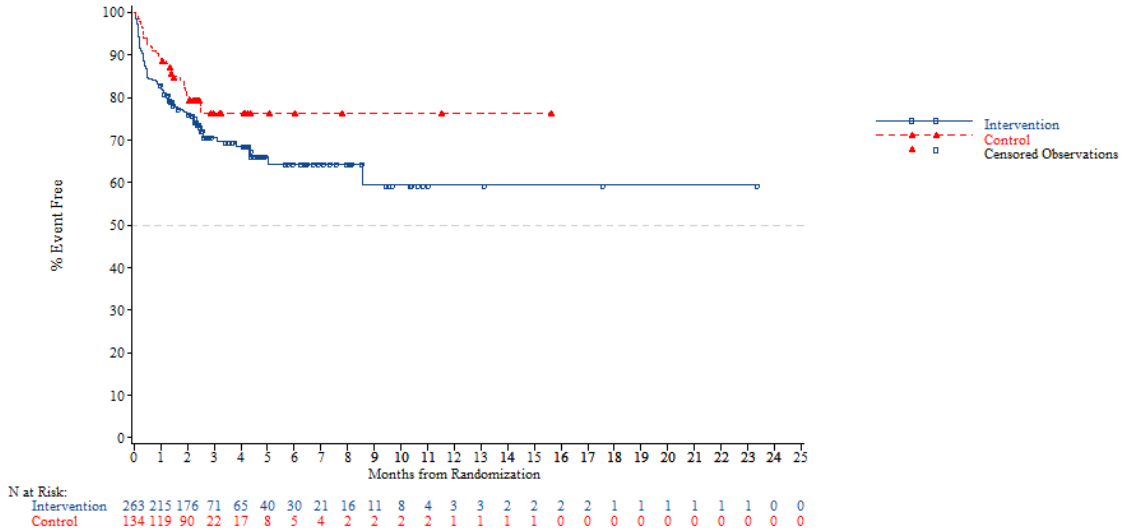


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

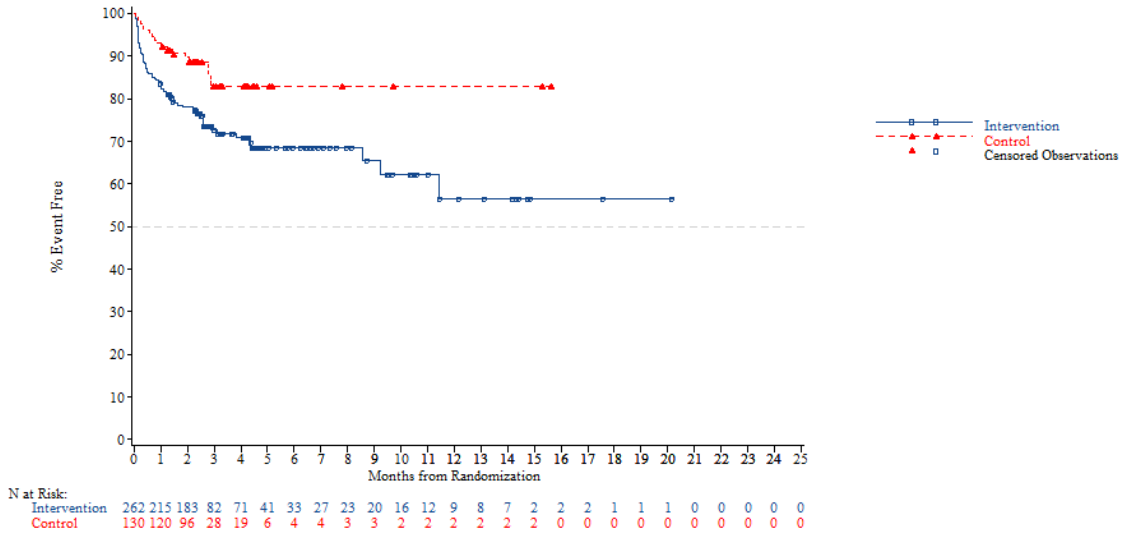
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

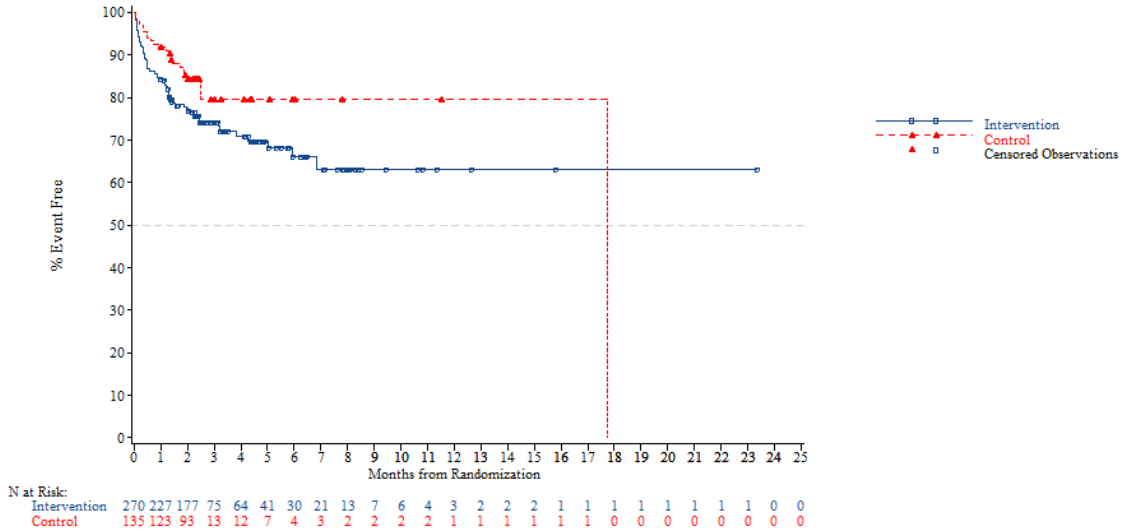


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

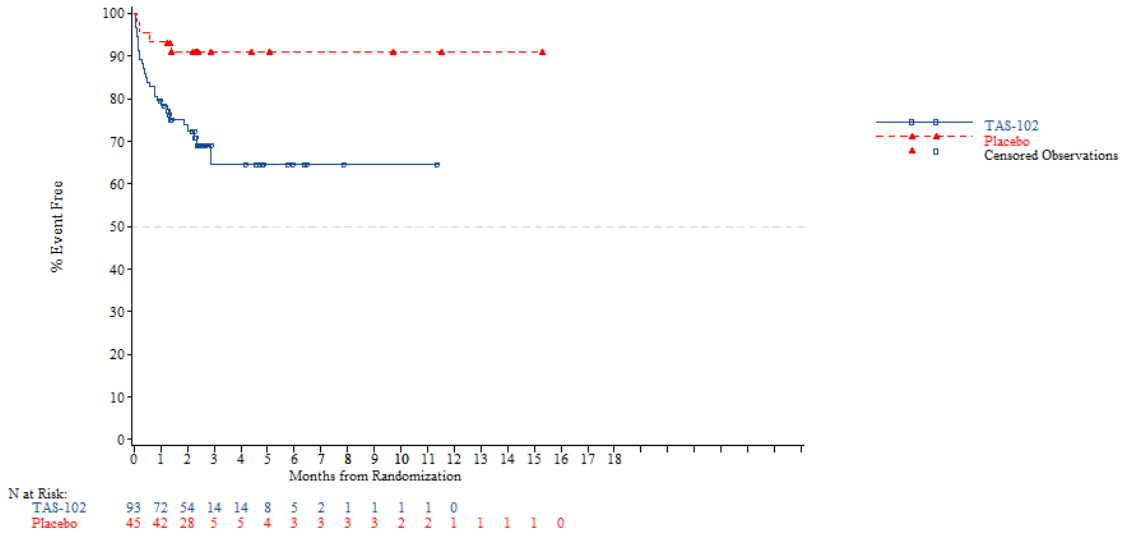
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

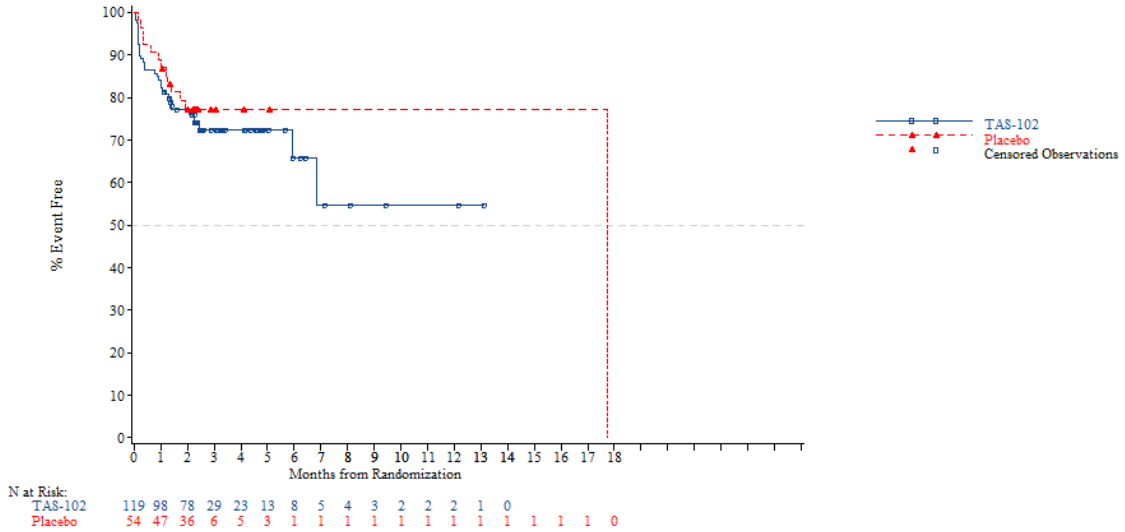


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

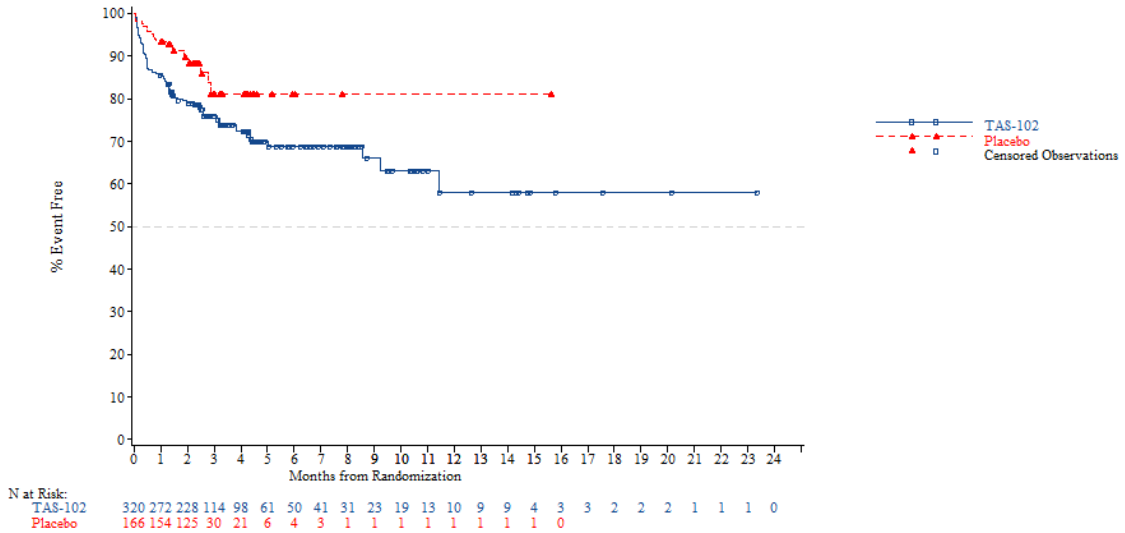
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

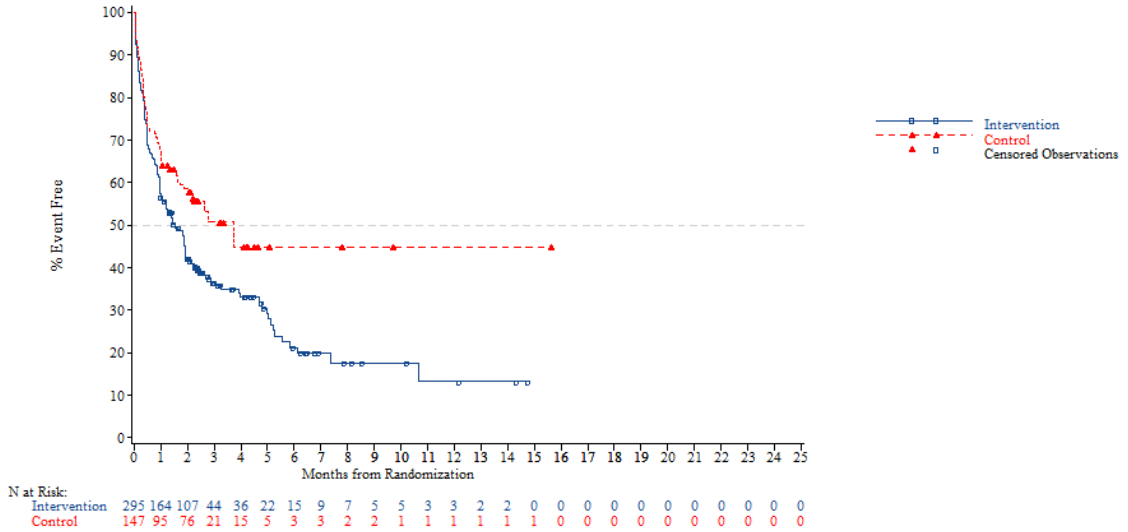


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

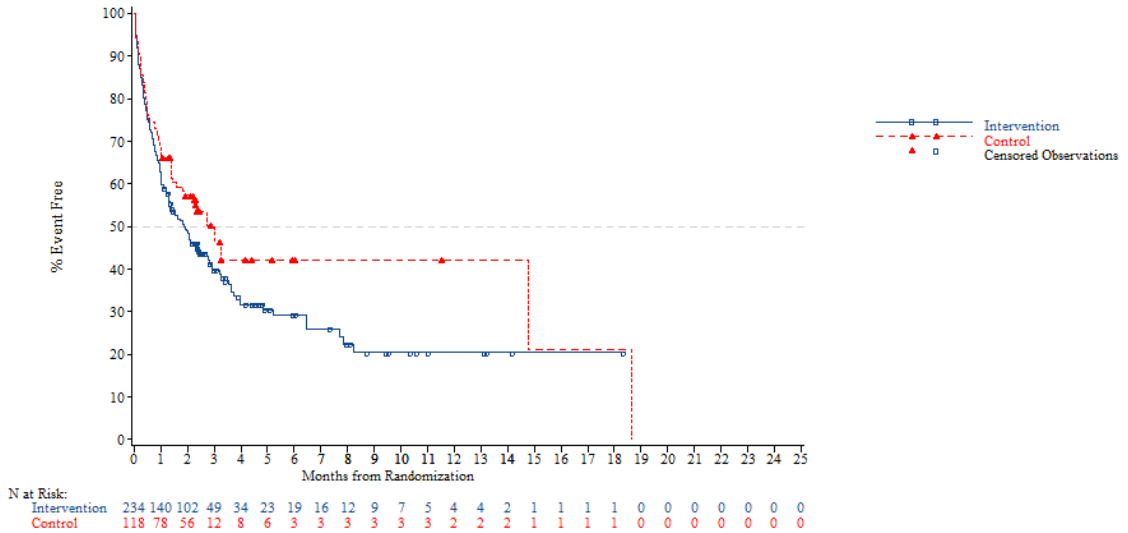
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

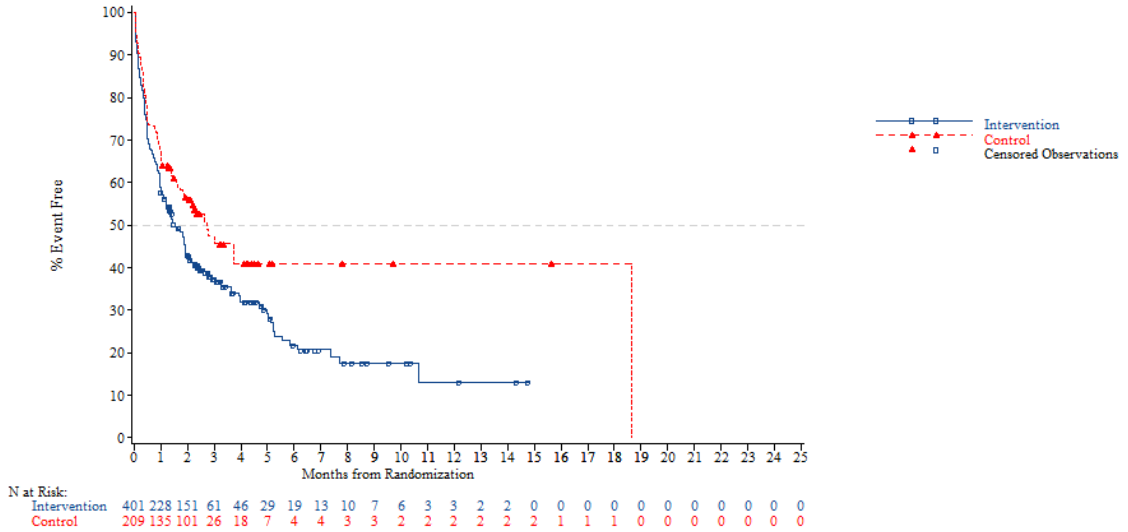


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

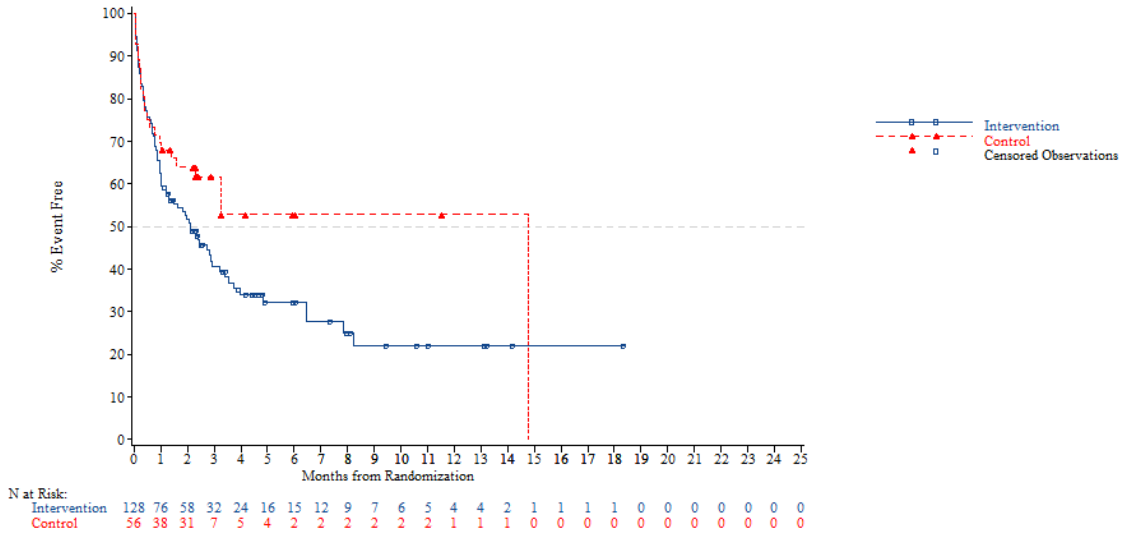
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

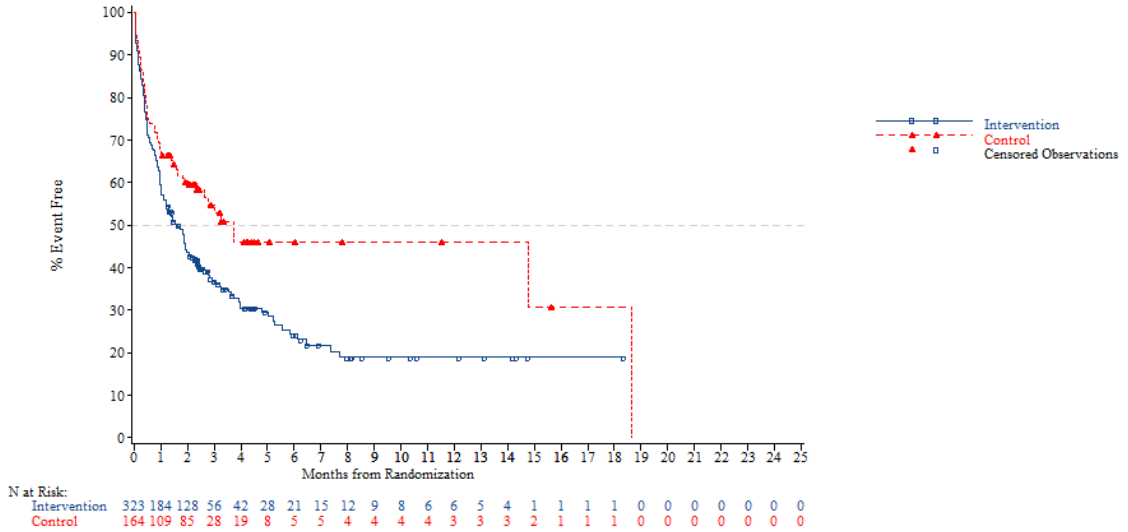


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

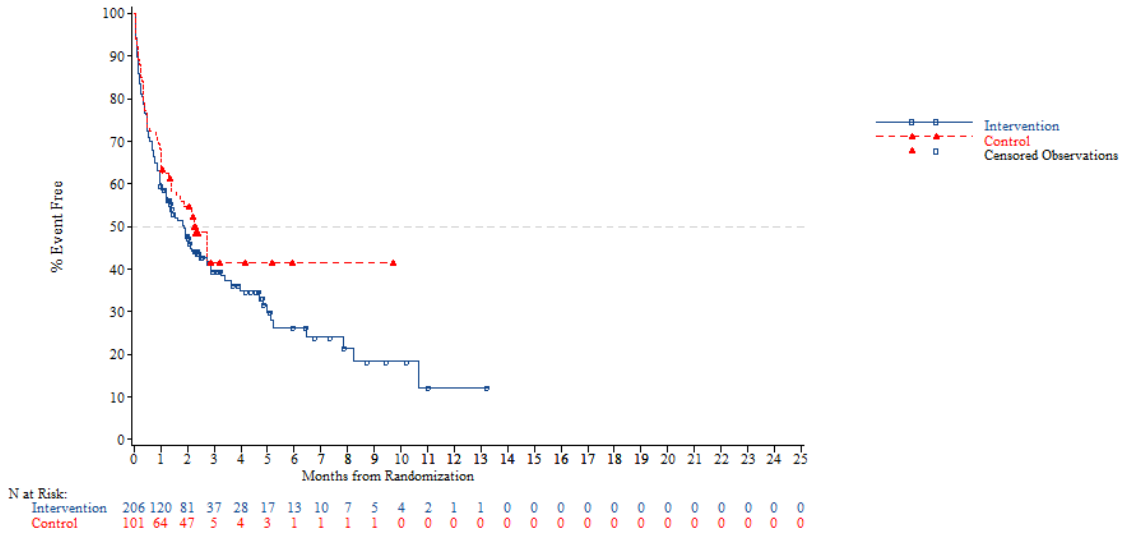
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

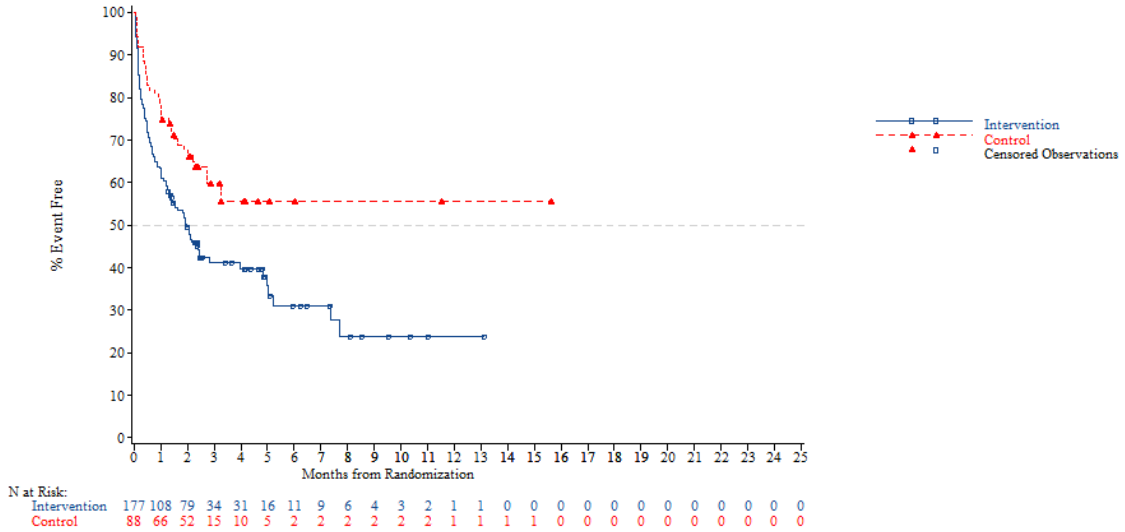


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

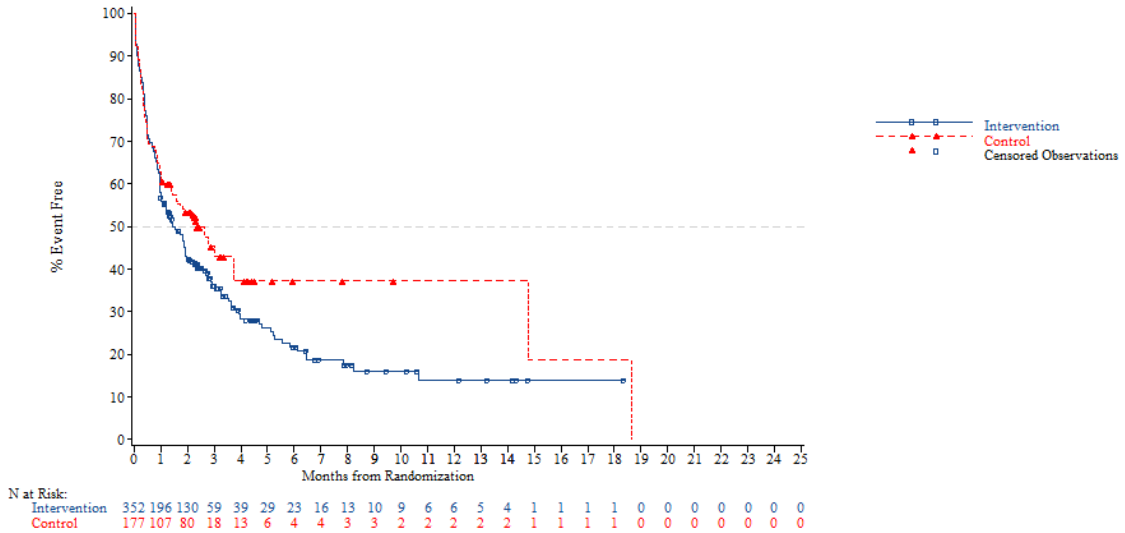
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

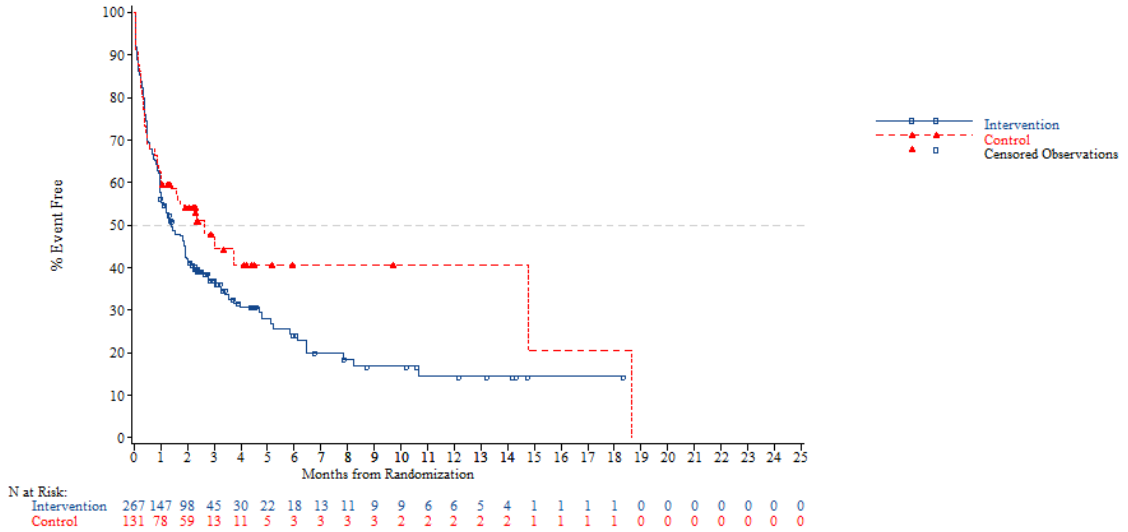


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

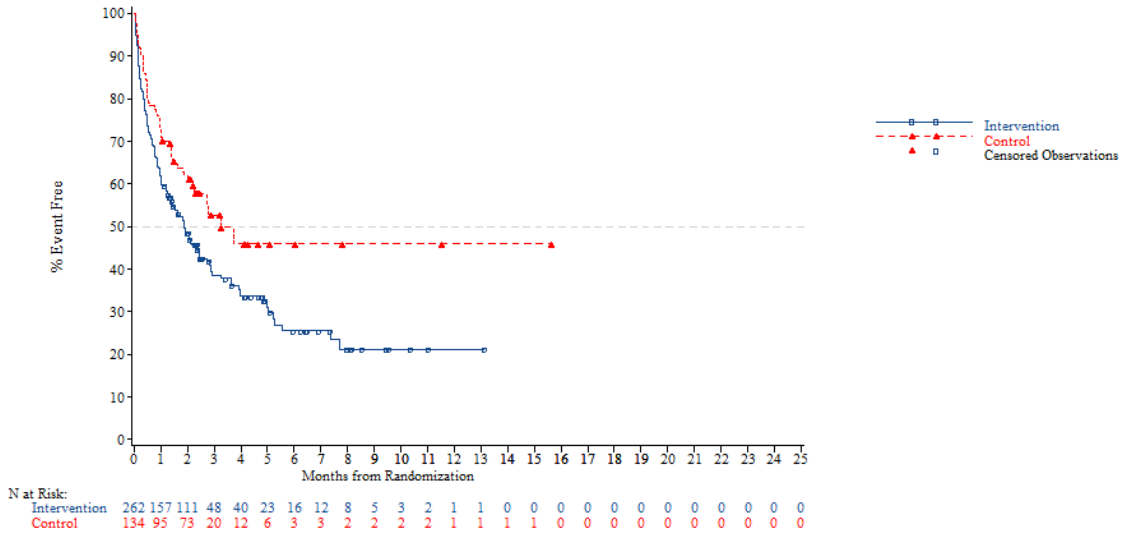
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

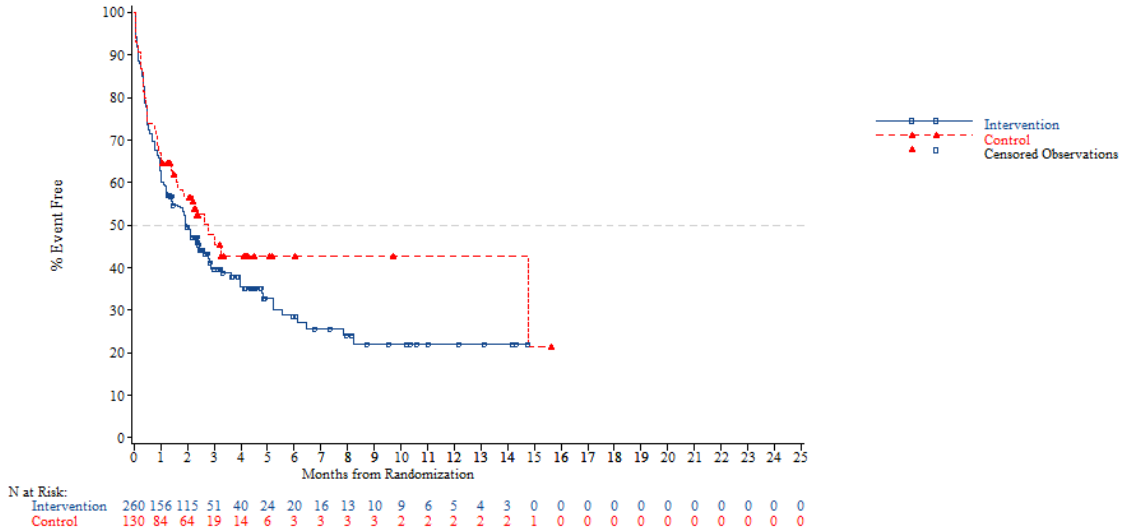


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

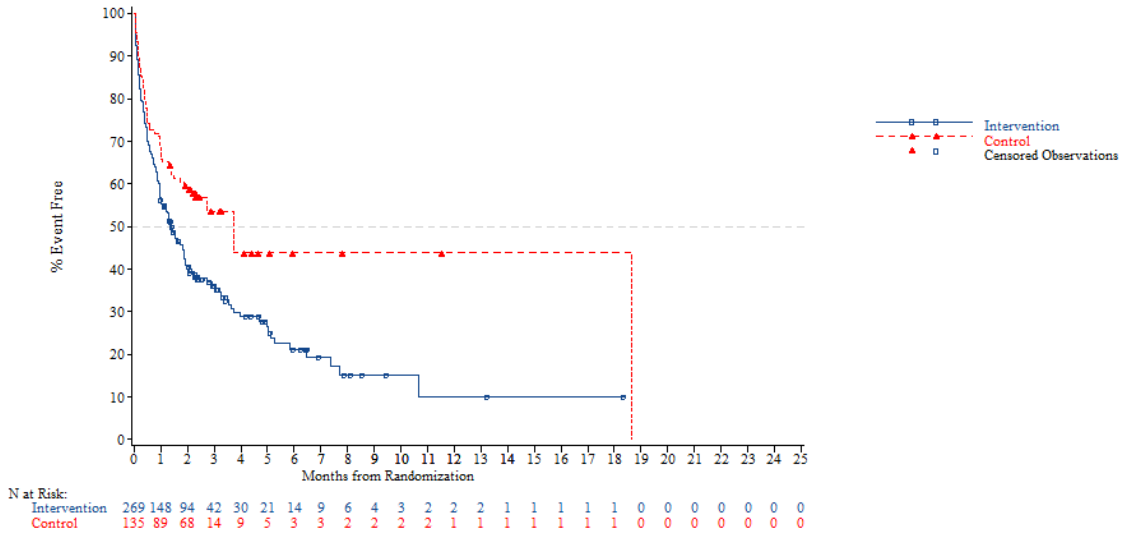
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

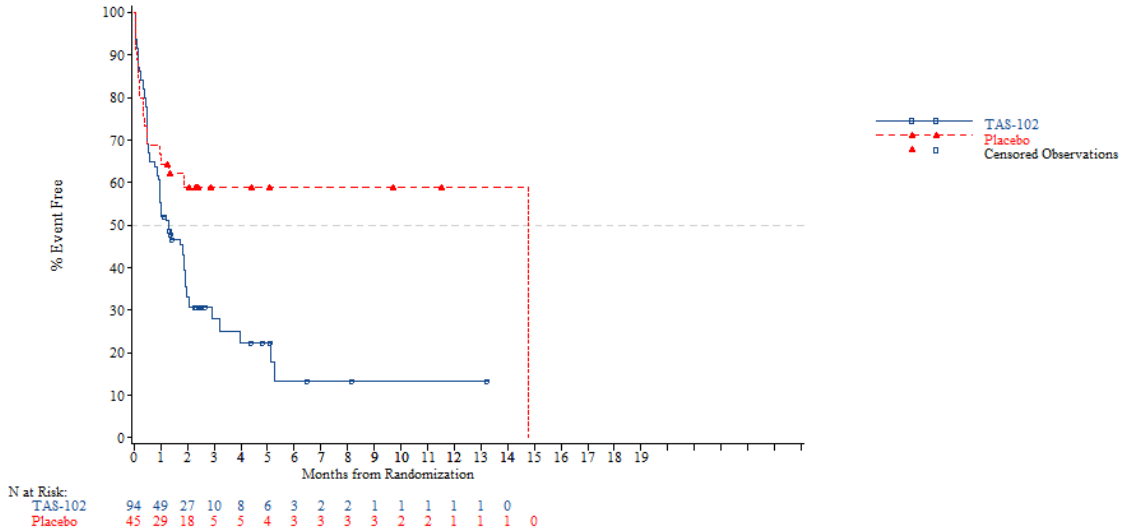


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

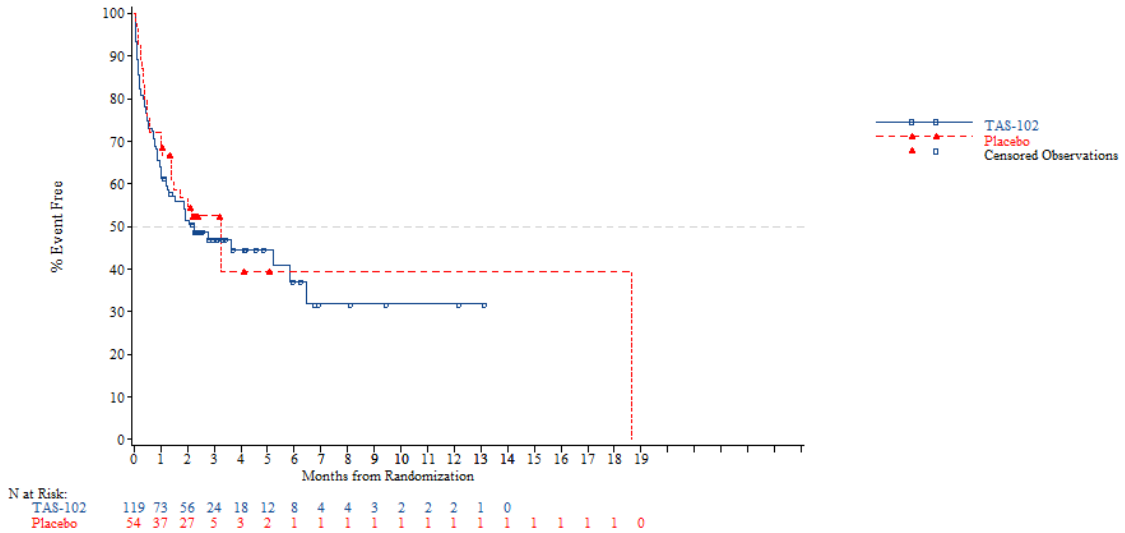
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

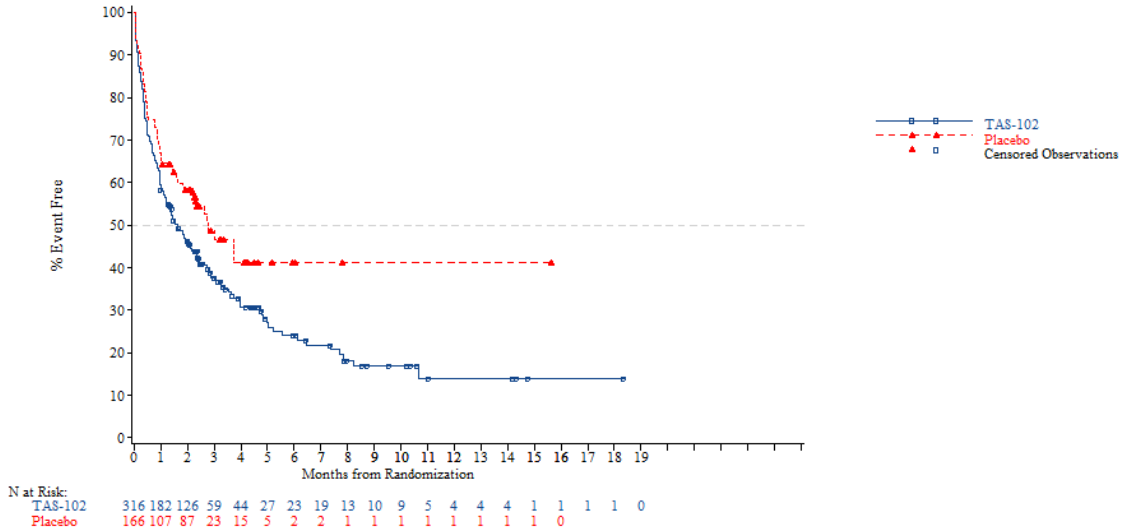


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

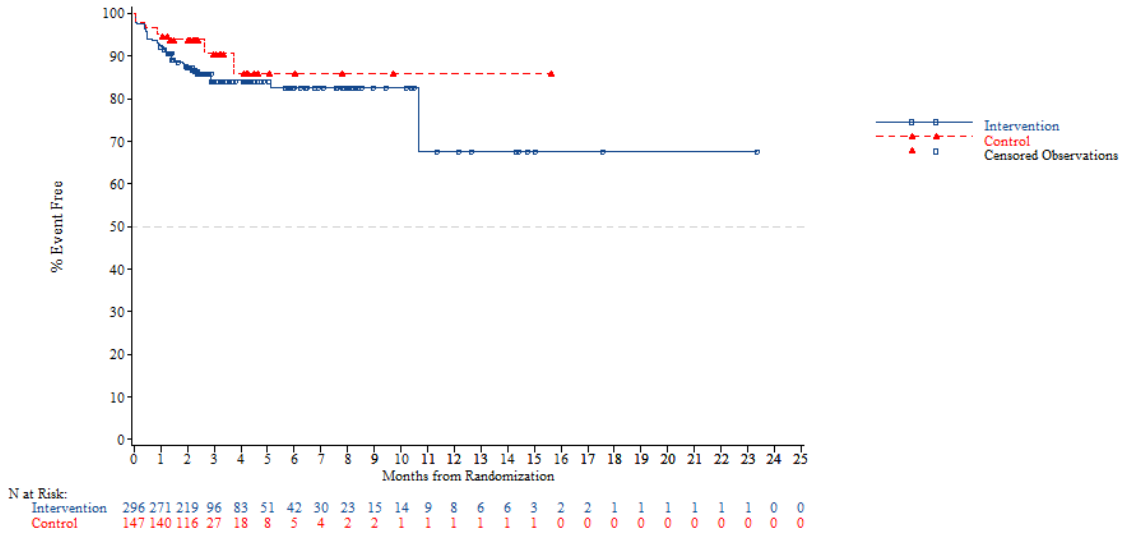
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

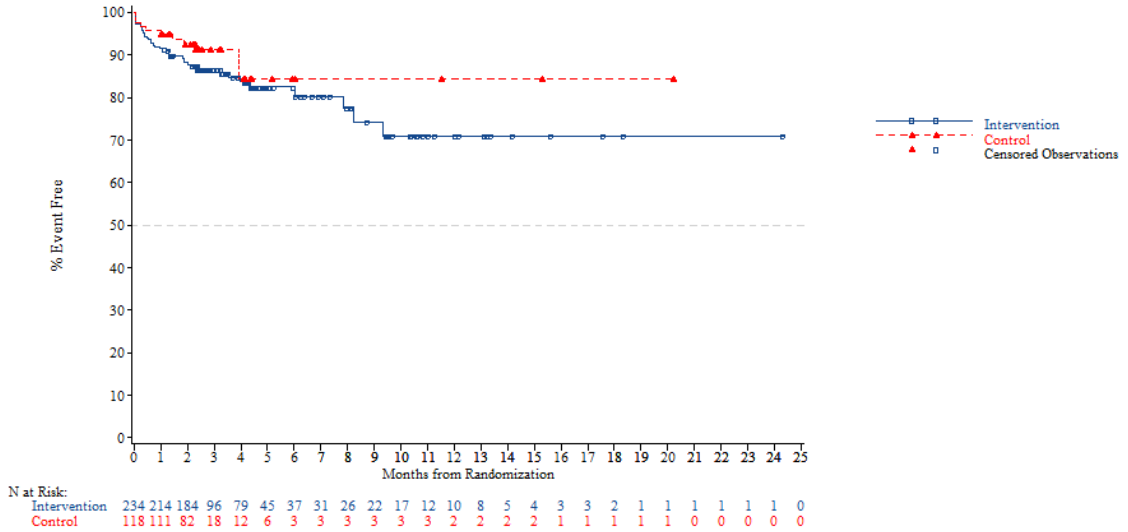


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

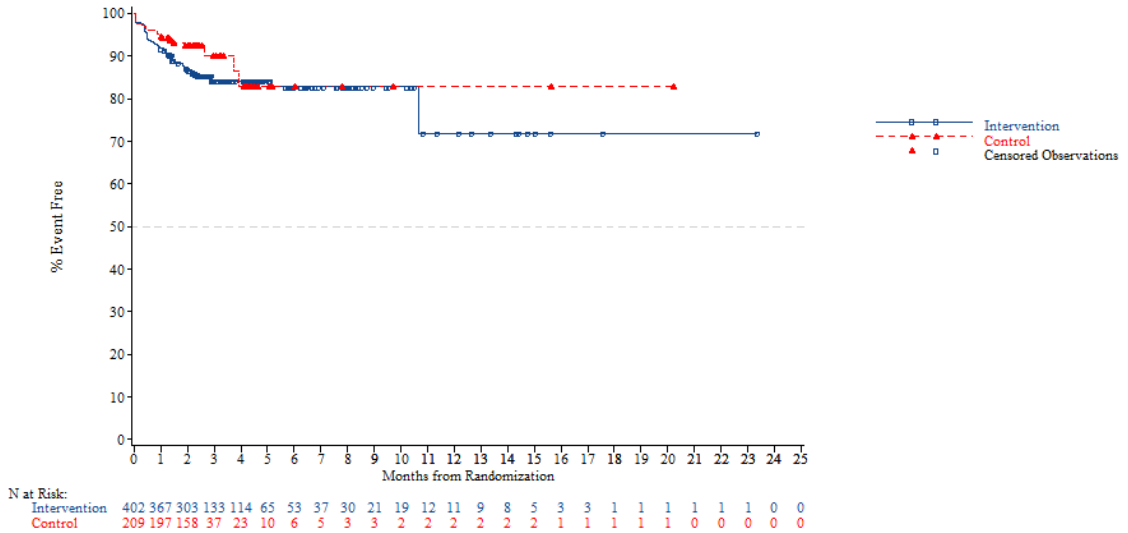
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

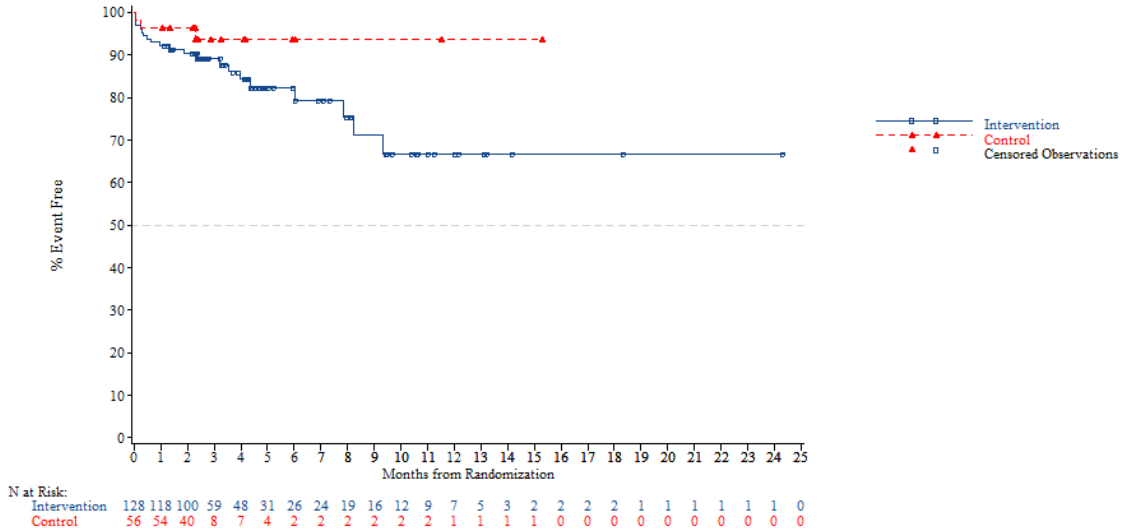


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

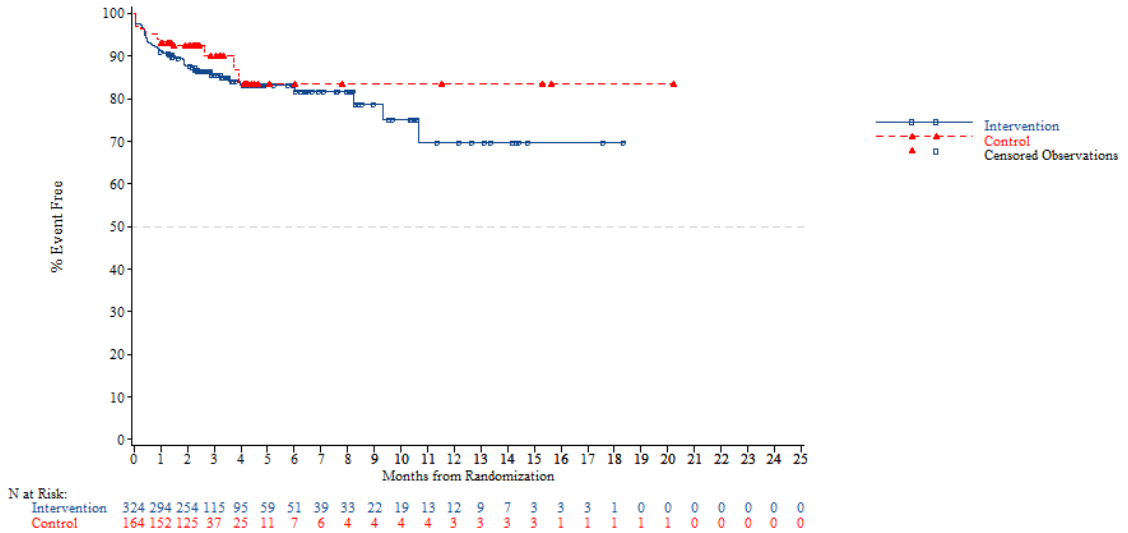
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

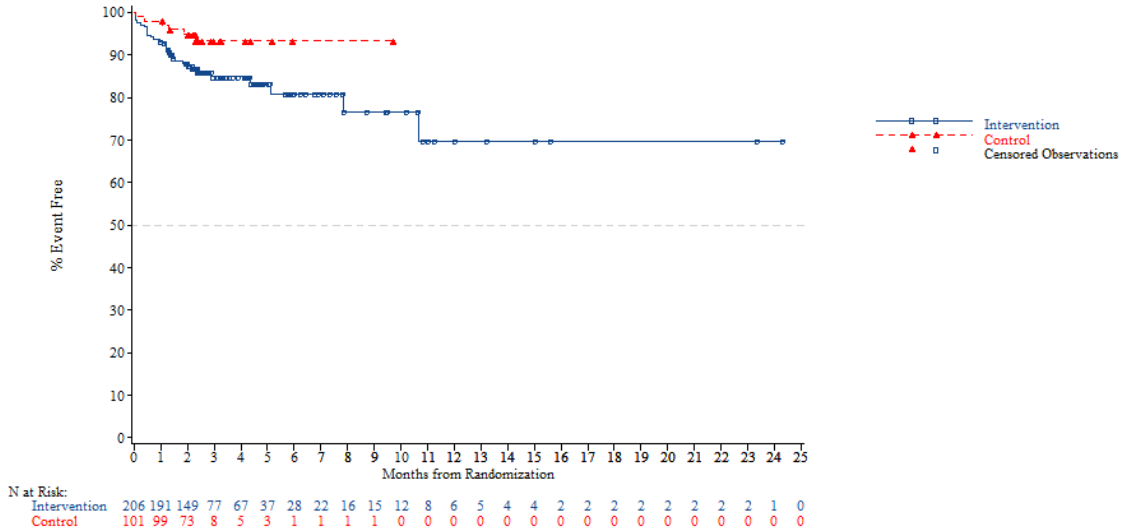


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

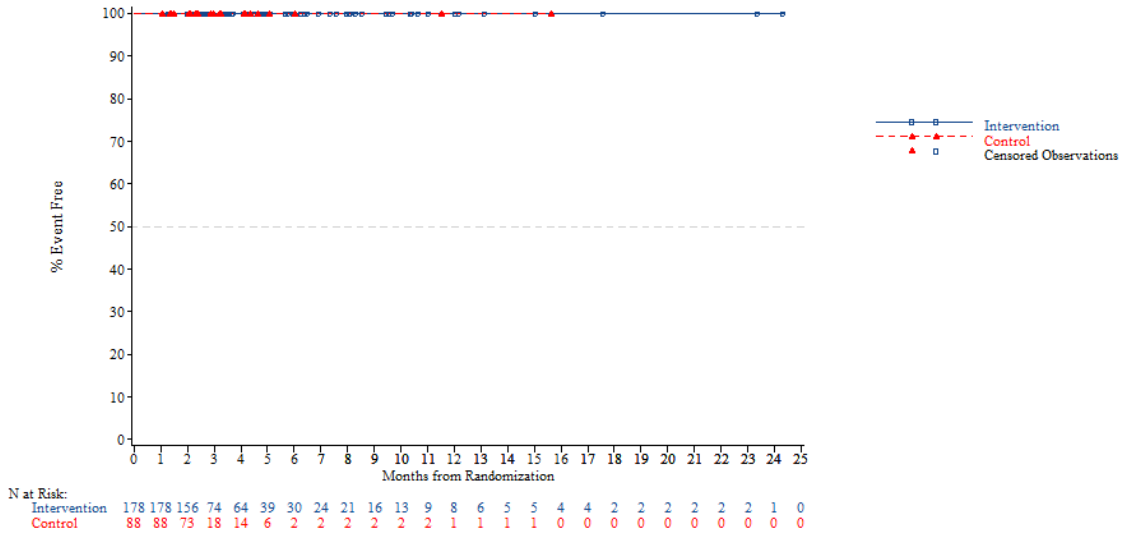
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

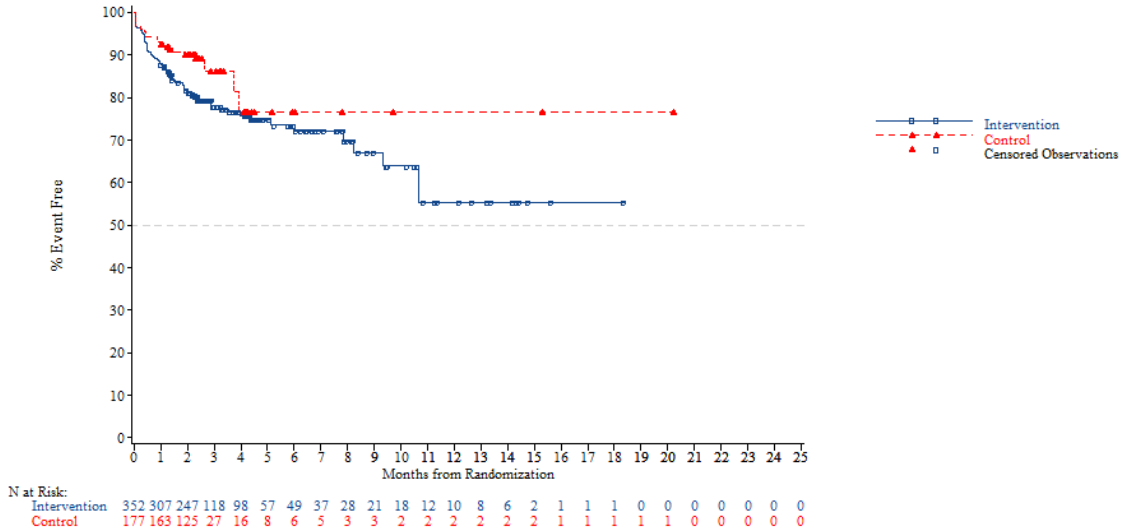


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

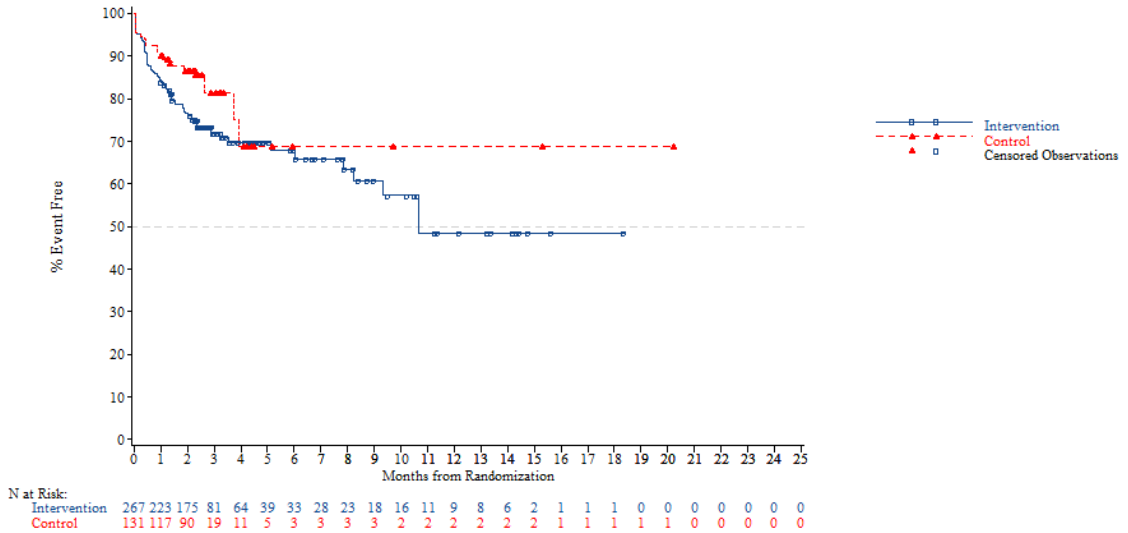
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

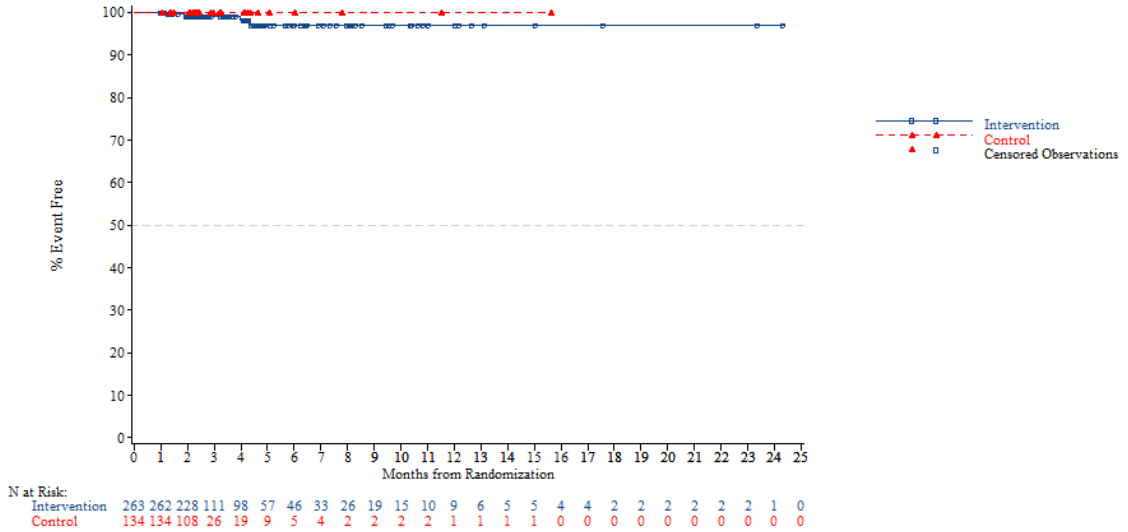


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

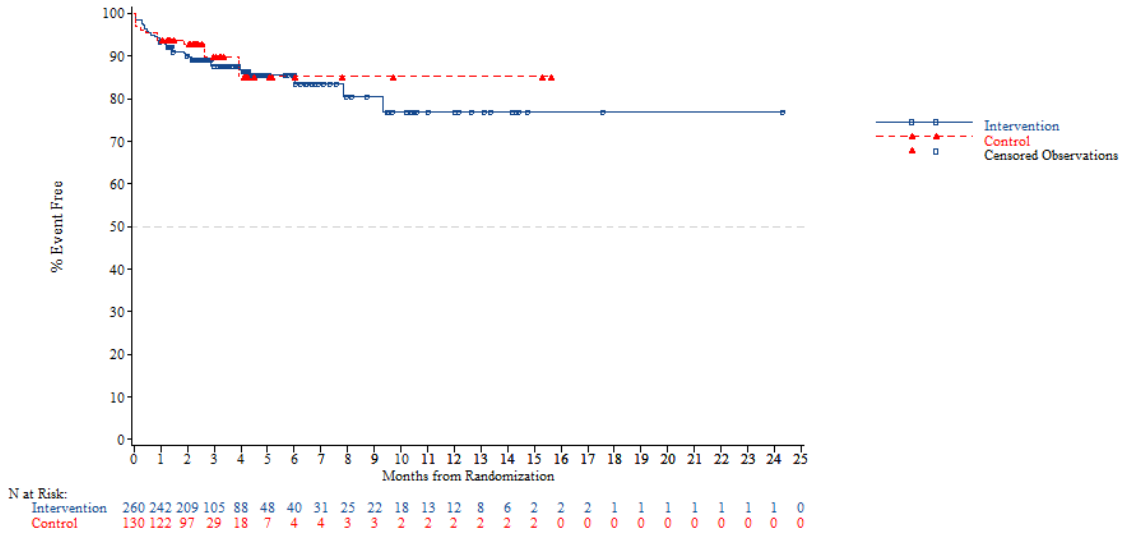
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

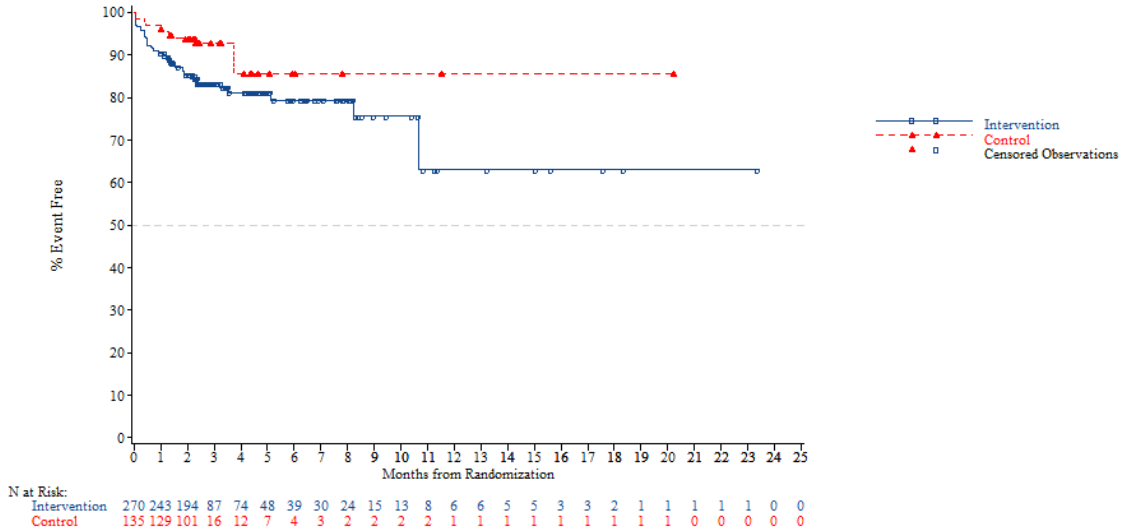


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

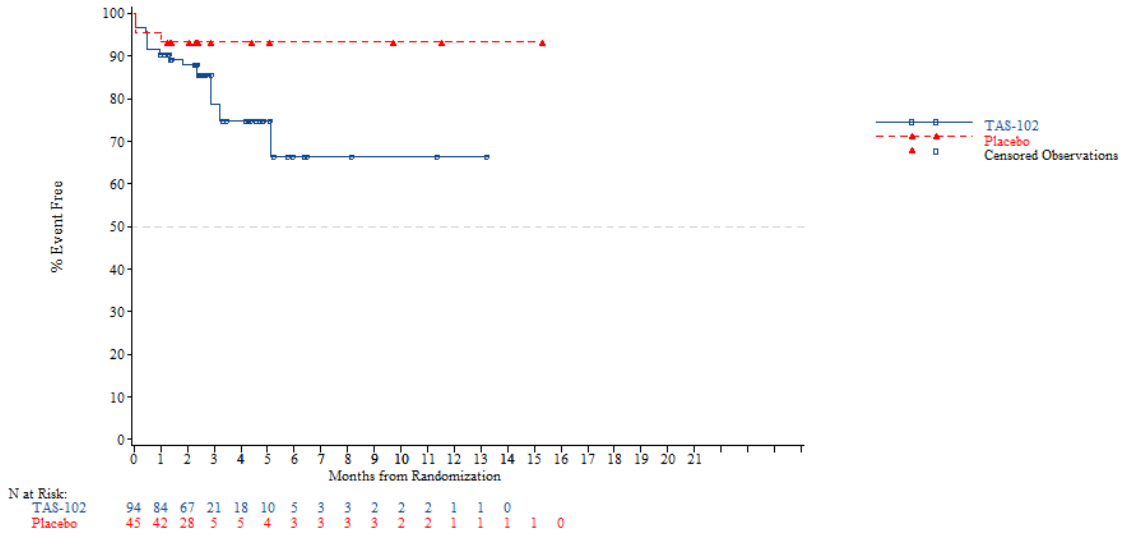
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

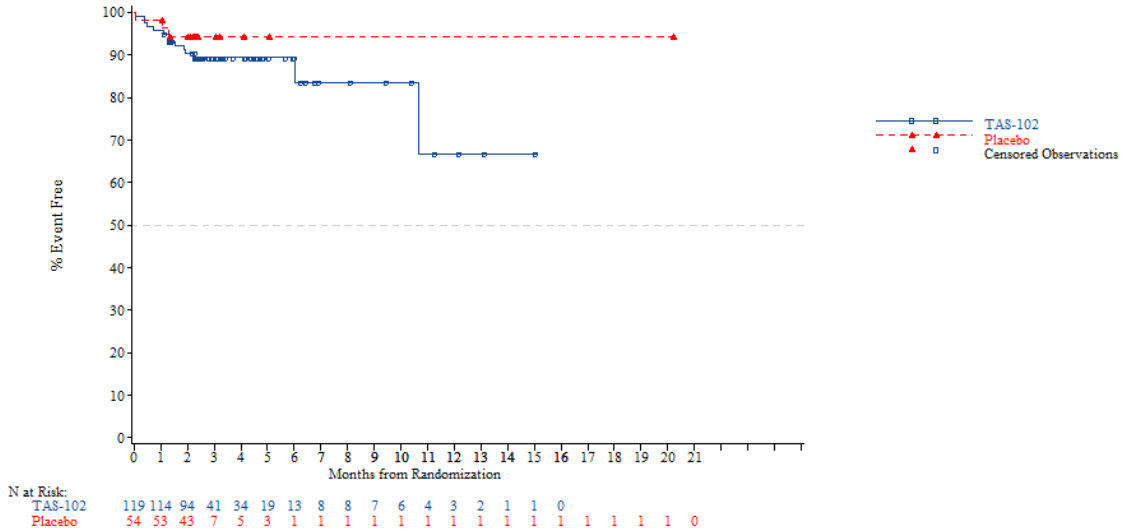


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

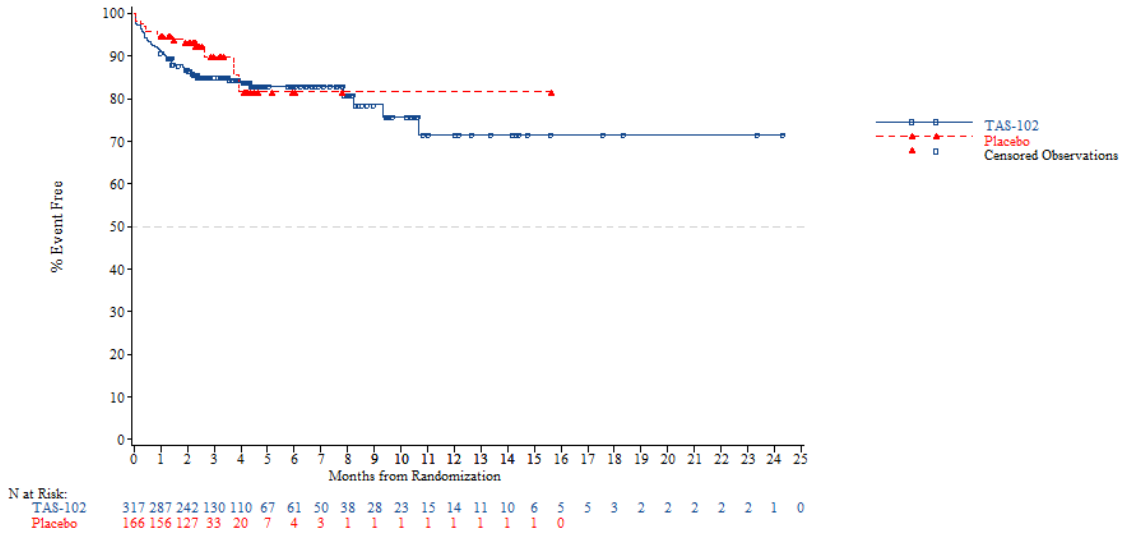
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

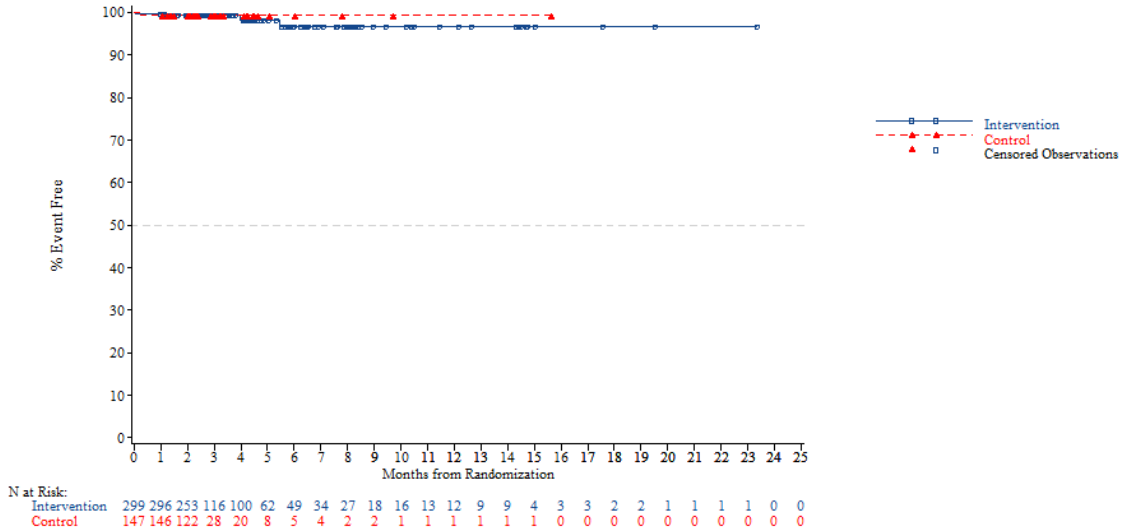


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

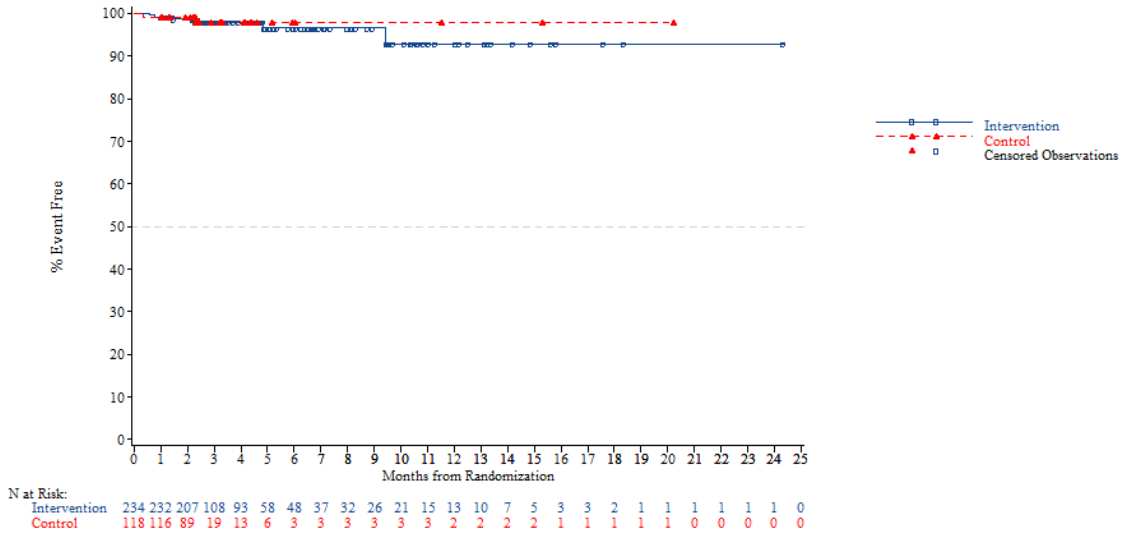
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Chest pain
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

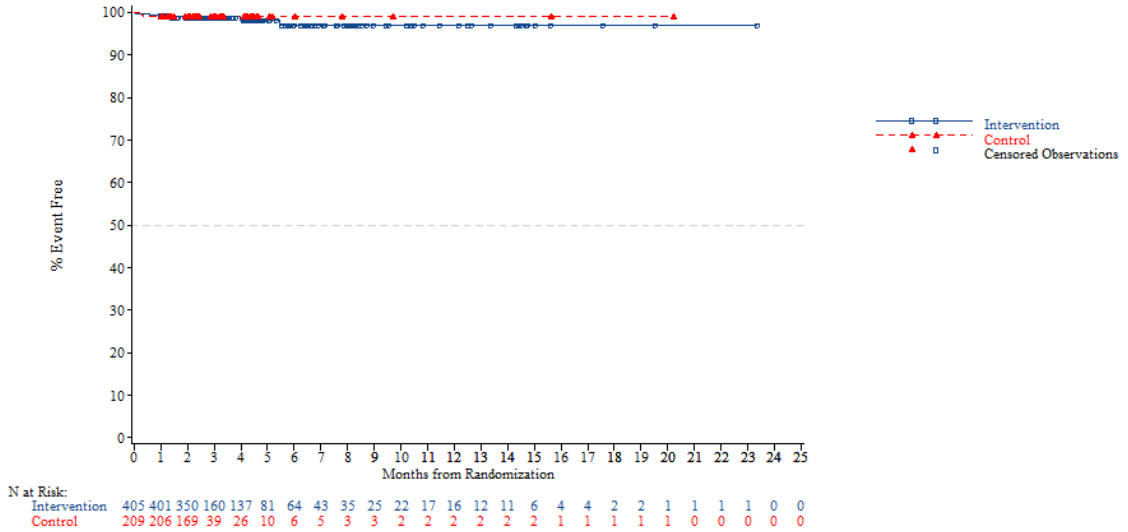


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Chest pain
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

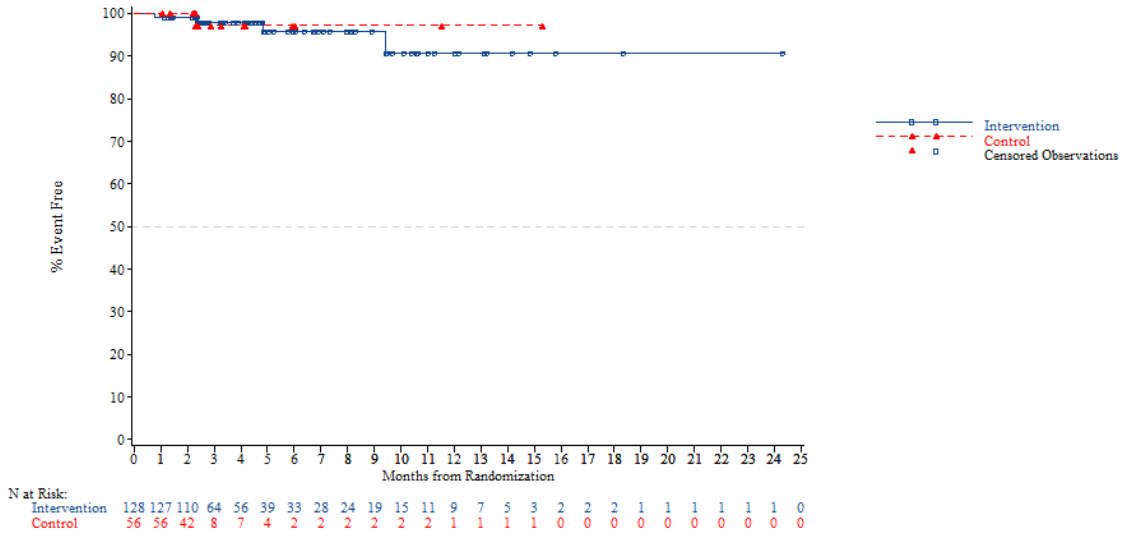
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Chest pain
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

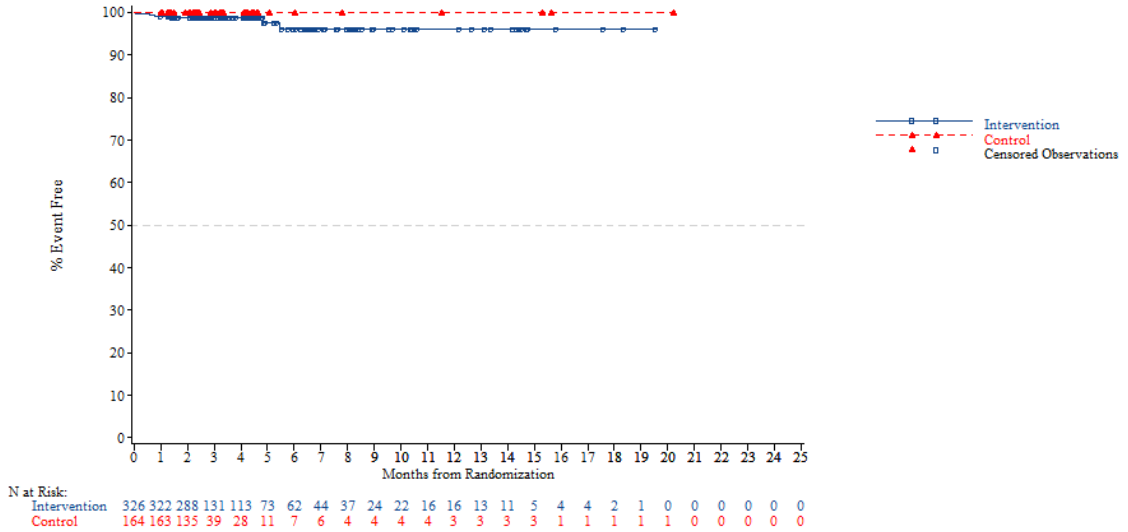


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Chest pain
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

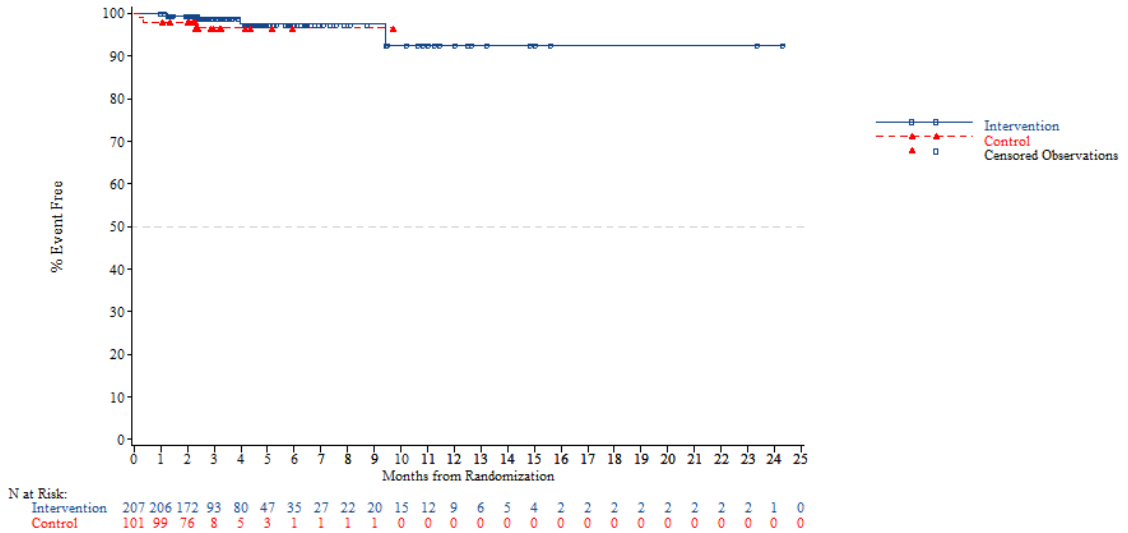
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Chest pain
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

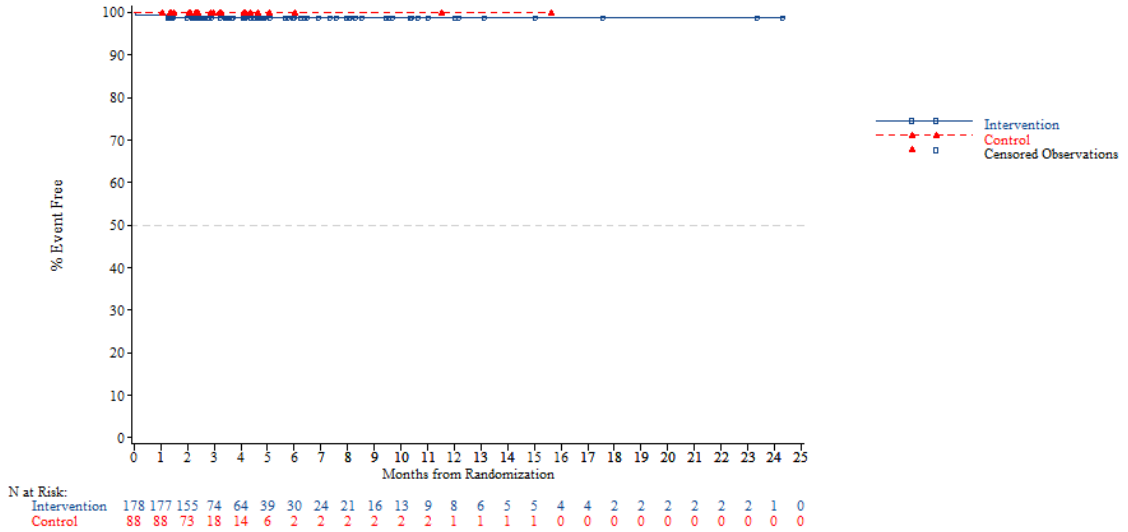


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Chest pain
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

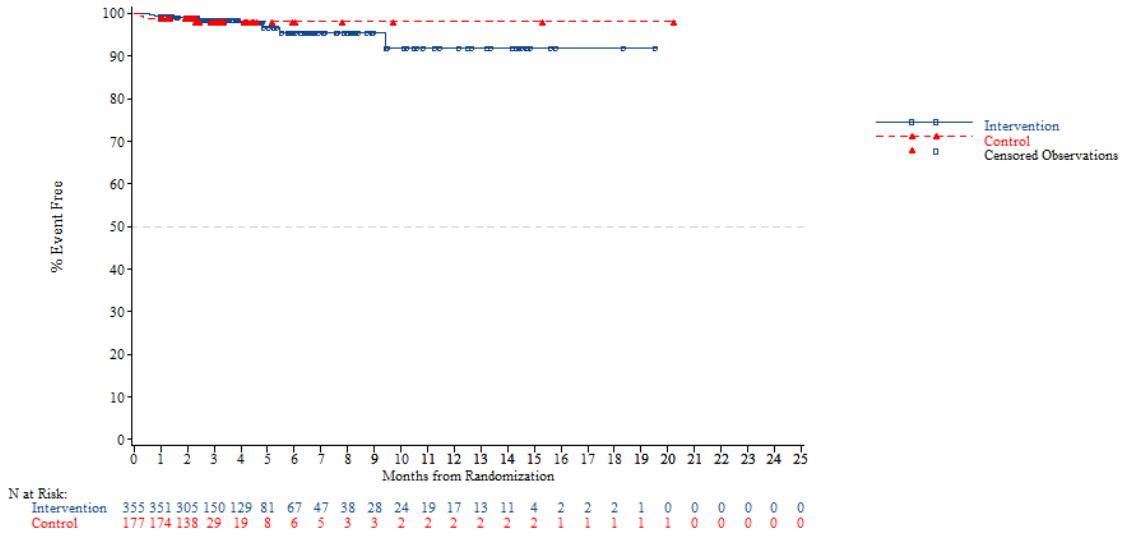
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Chest pain
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

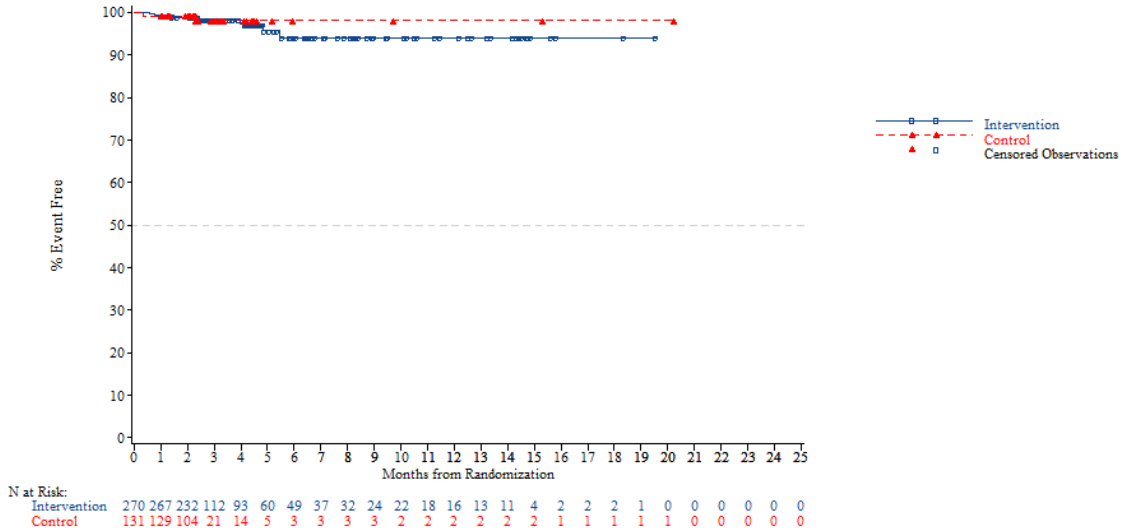


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Chest pain
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

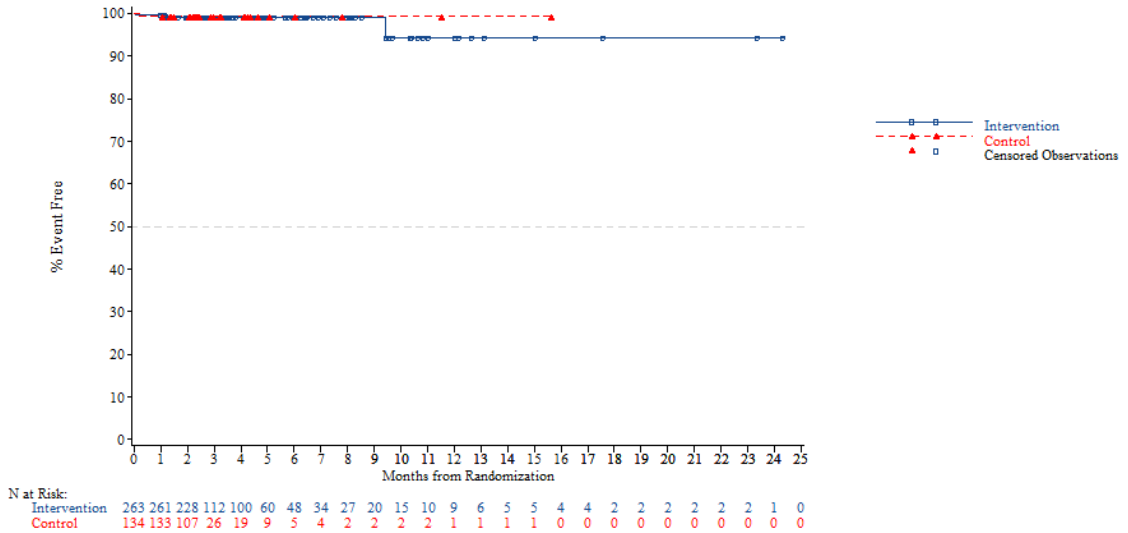
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Chest pain
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

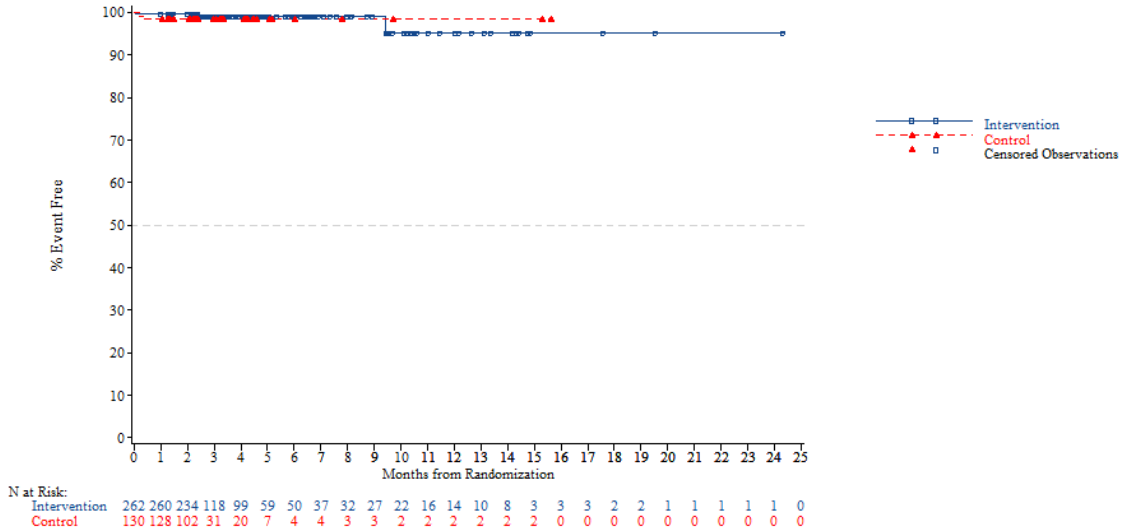


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Chest pain
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

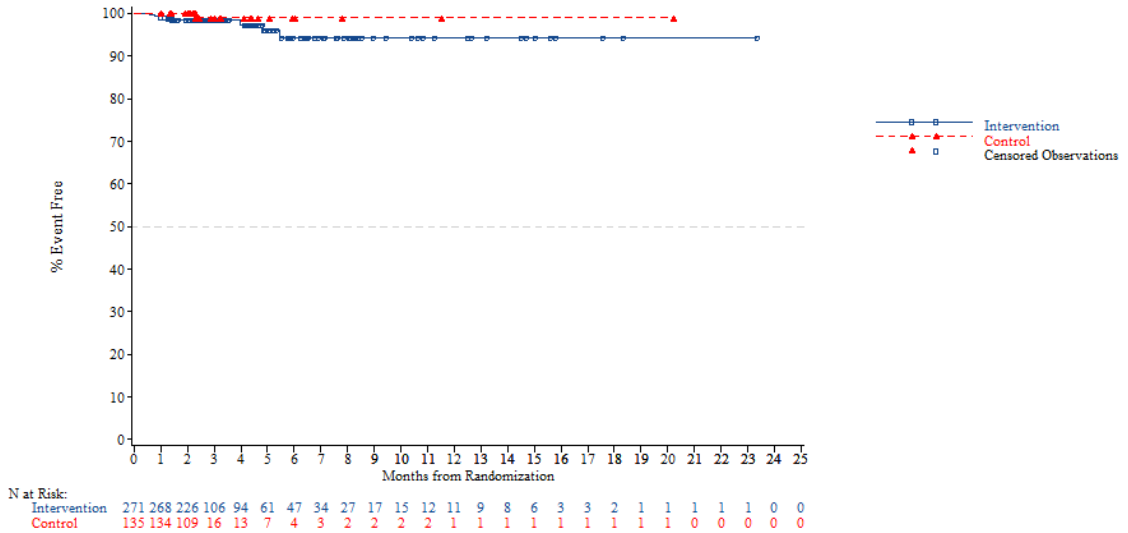
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Chest pain
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

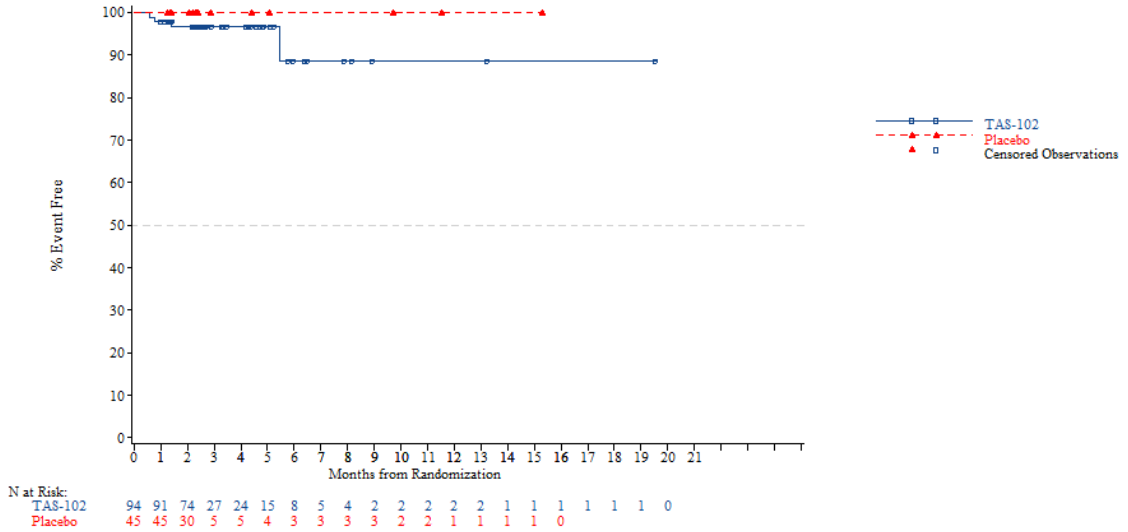


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Chest pain
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

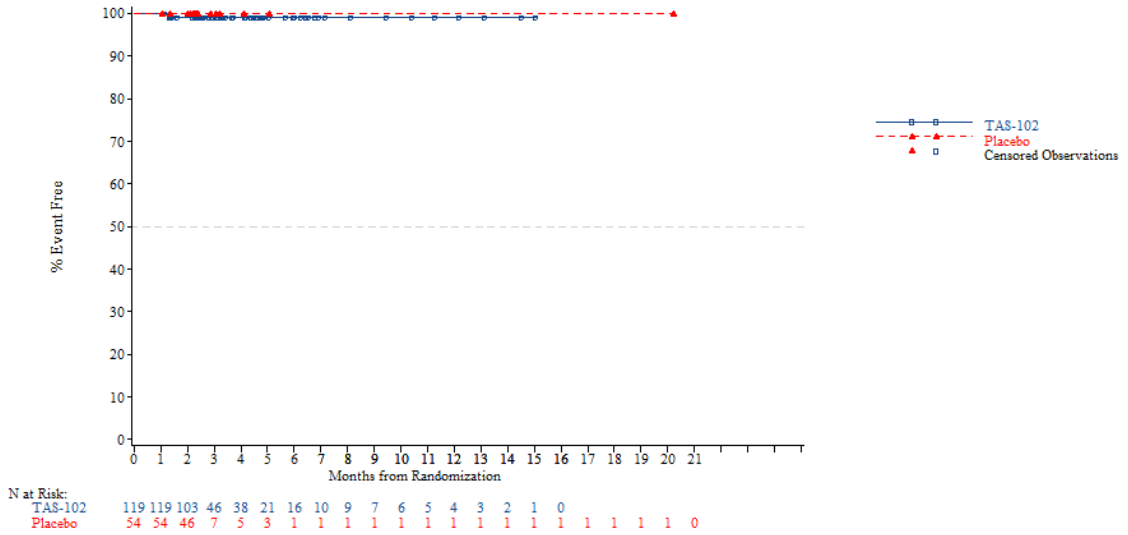
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Chest pain
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

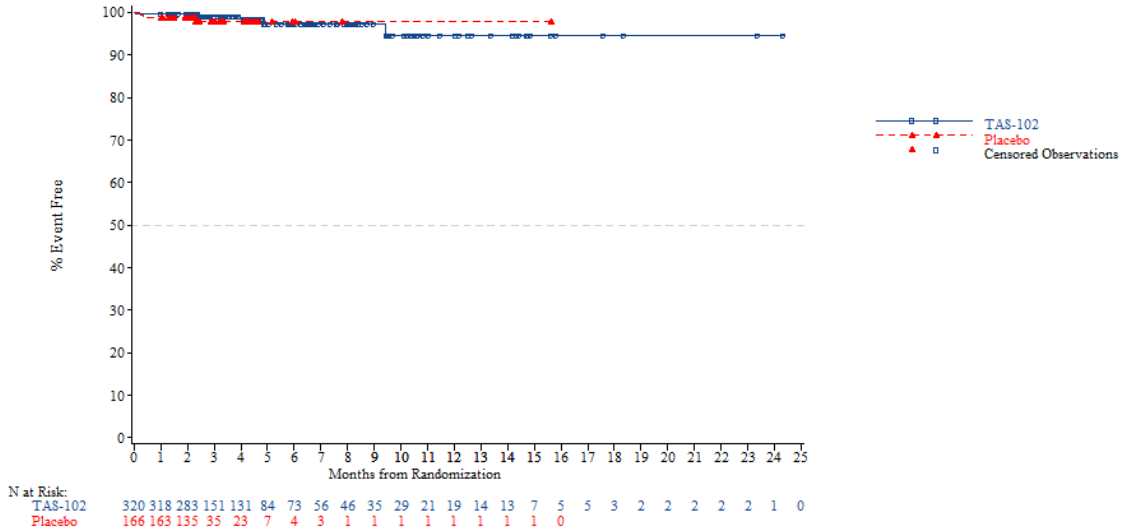


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Chest pain
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

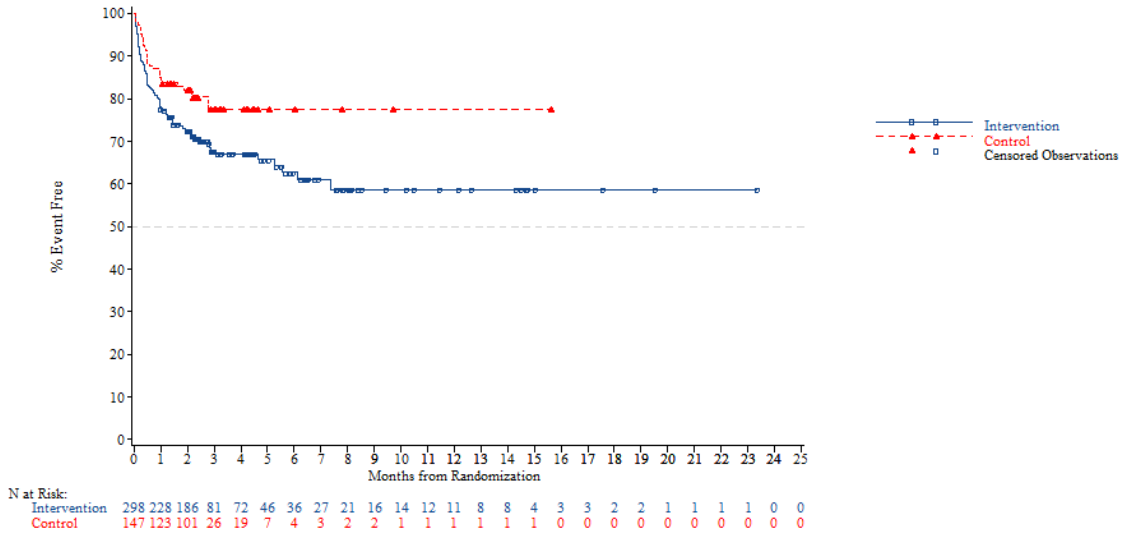
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Chest pain
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

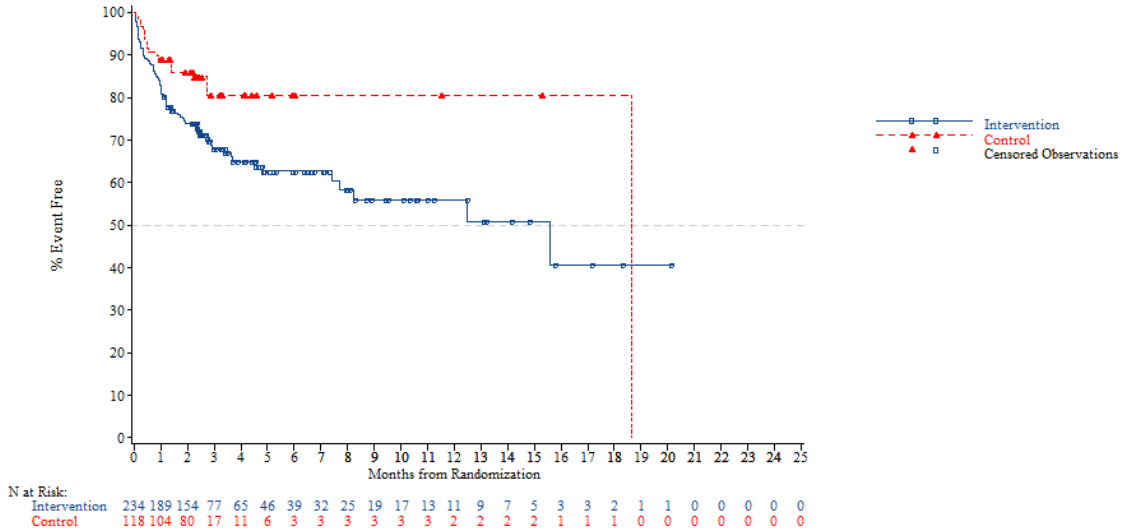


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

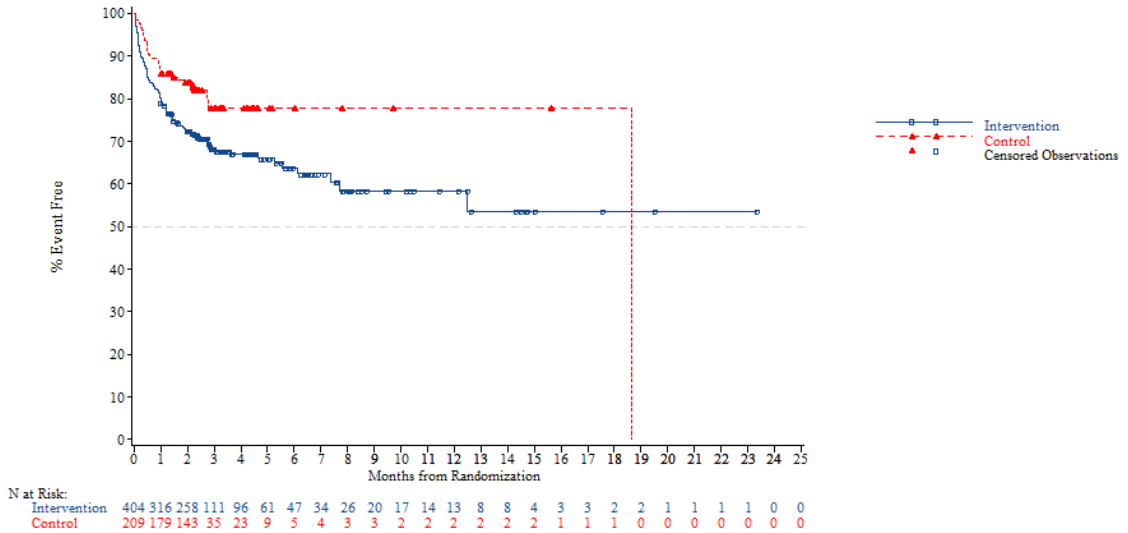
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

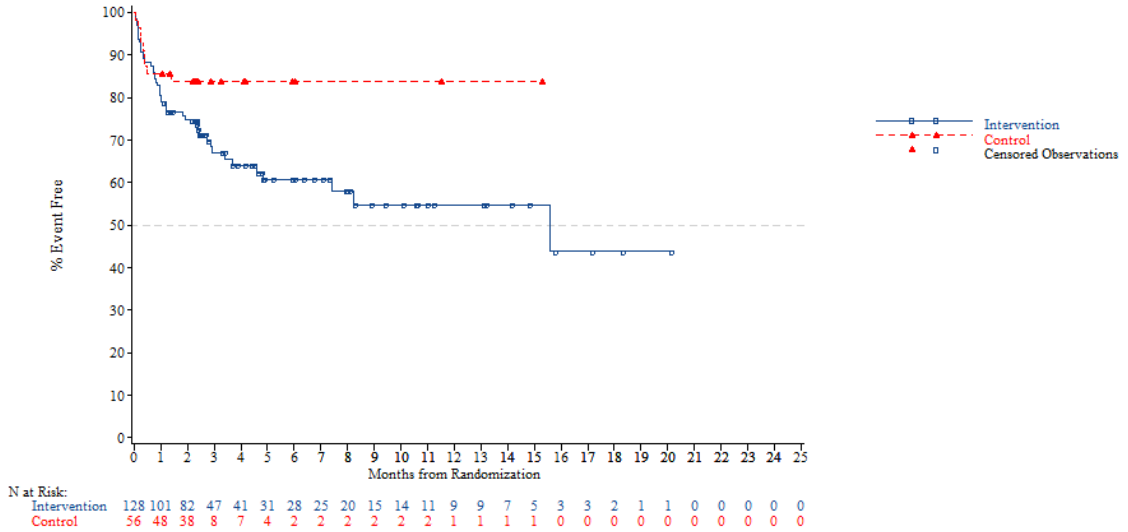


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

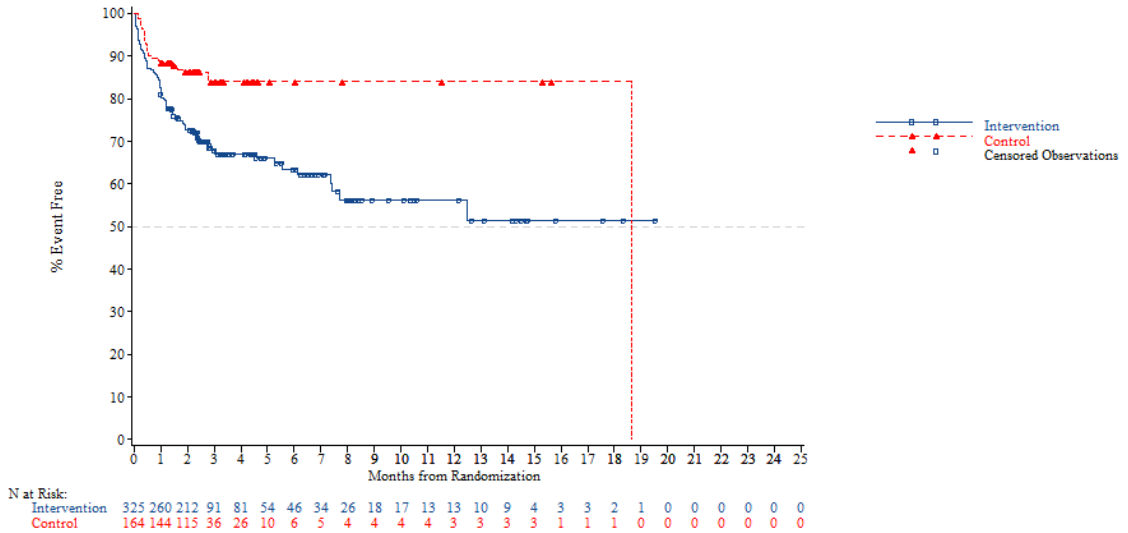
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

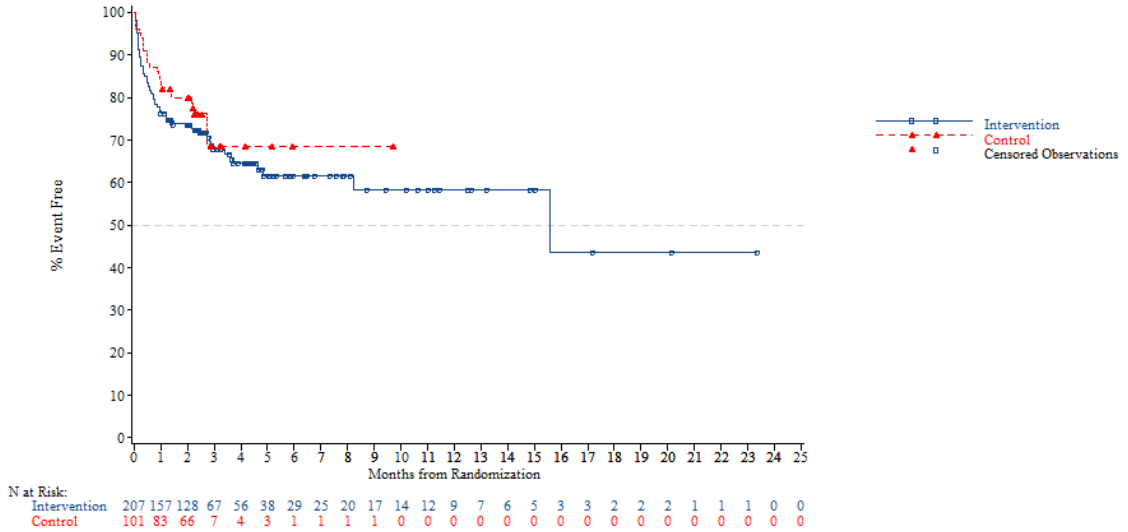


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

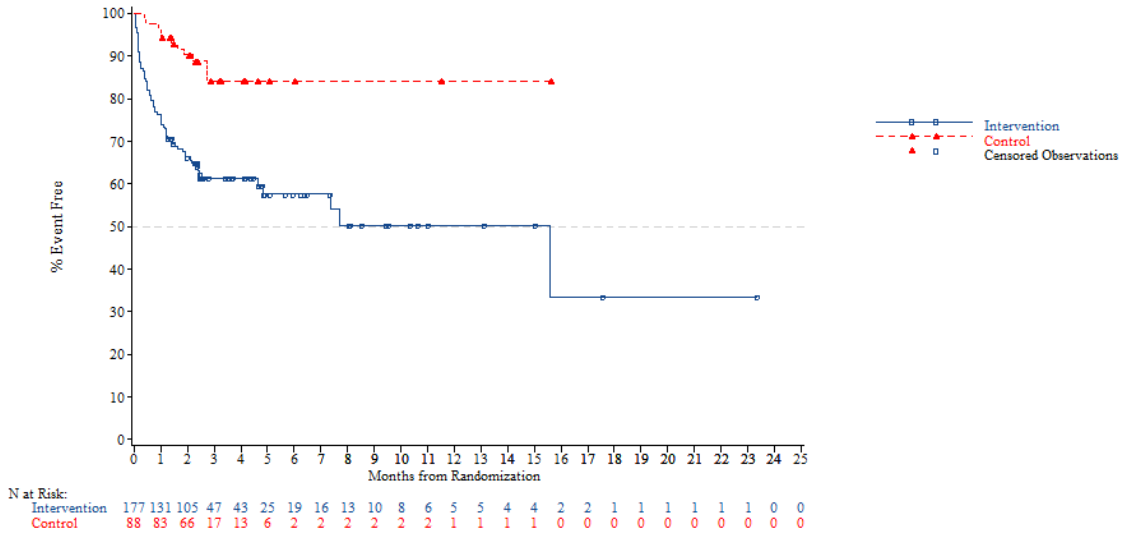
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

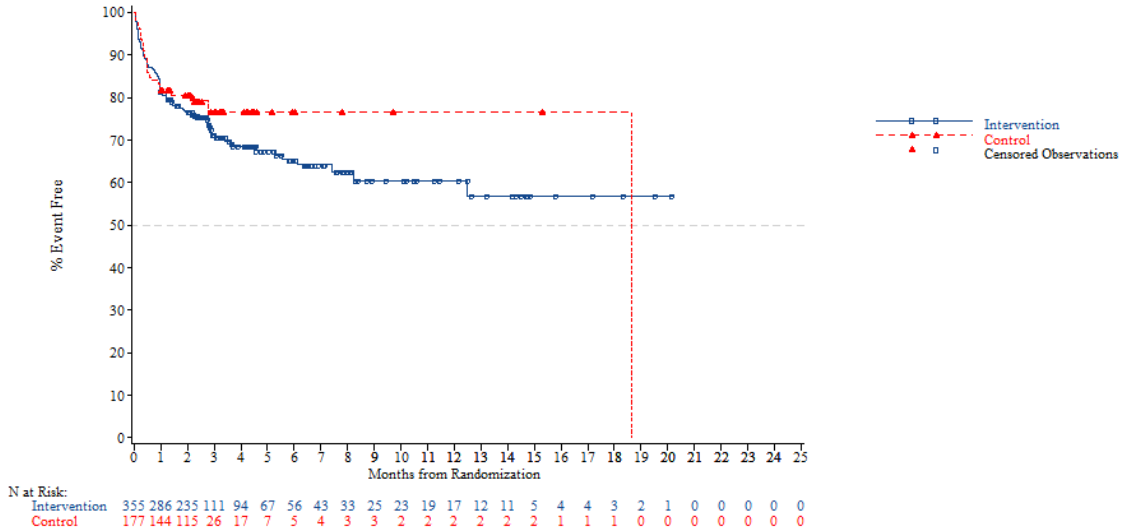


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

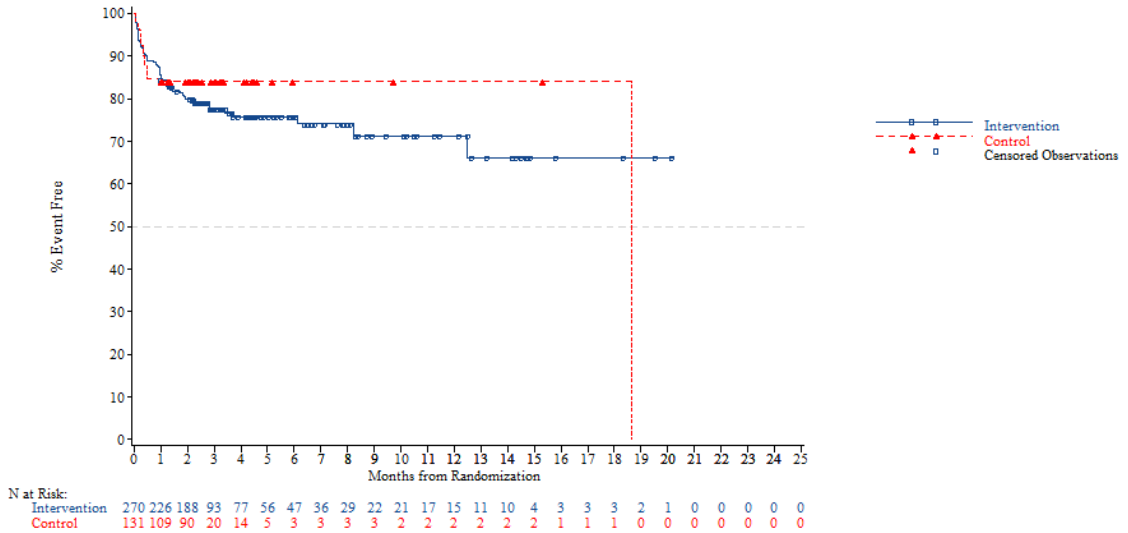
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

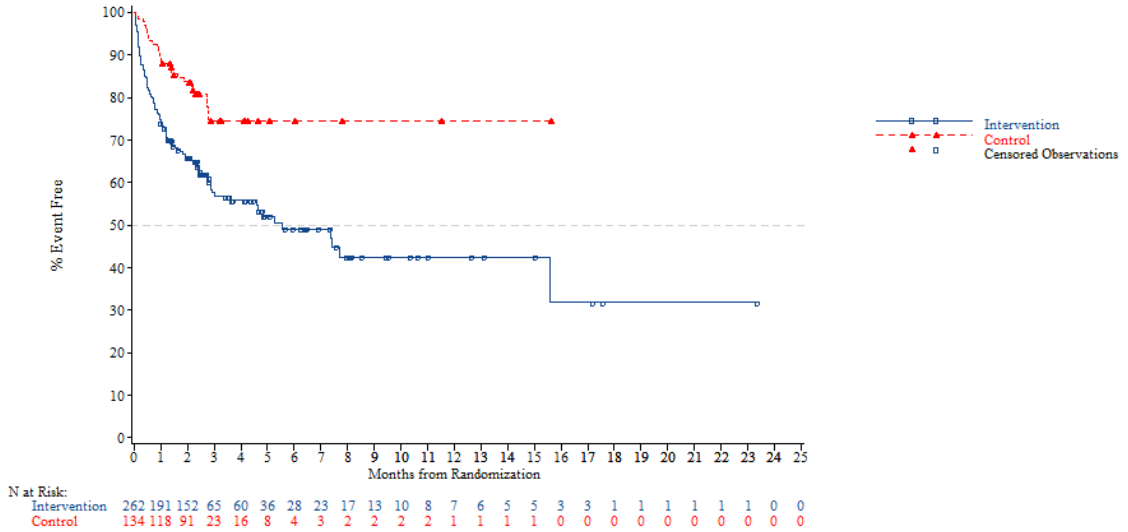


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

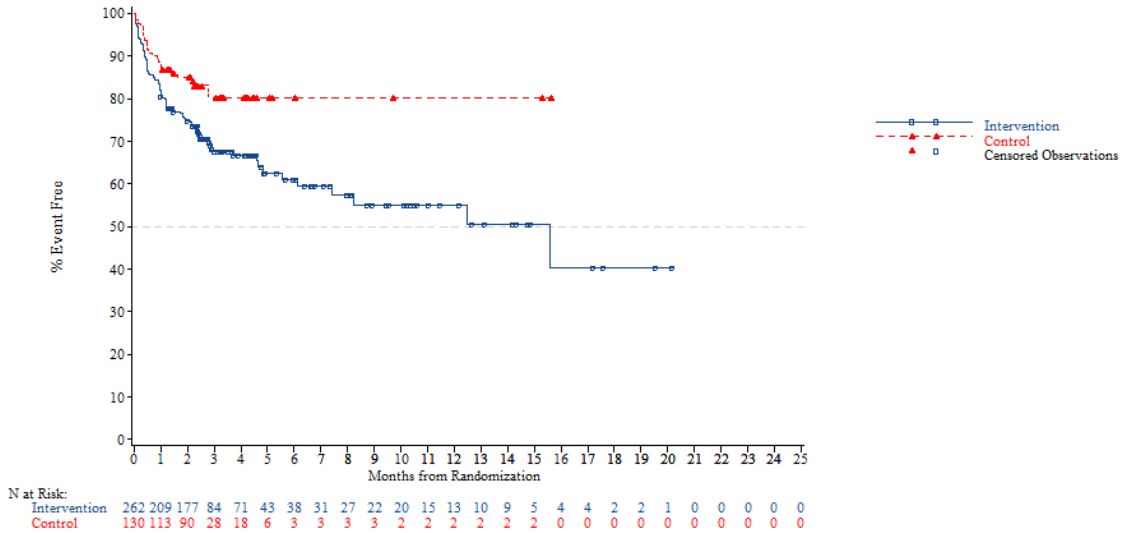
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

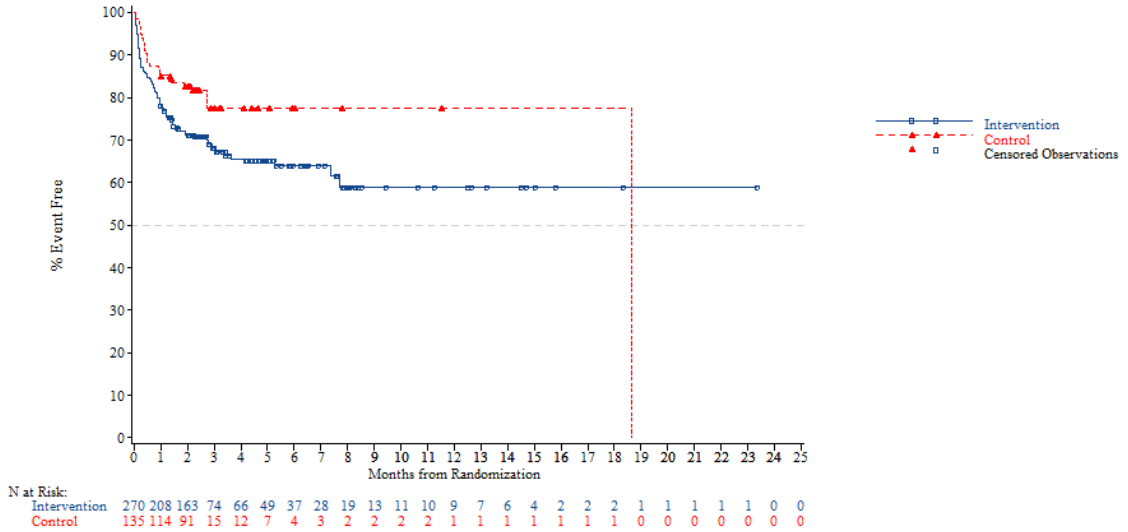


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

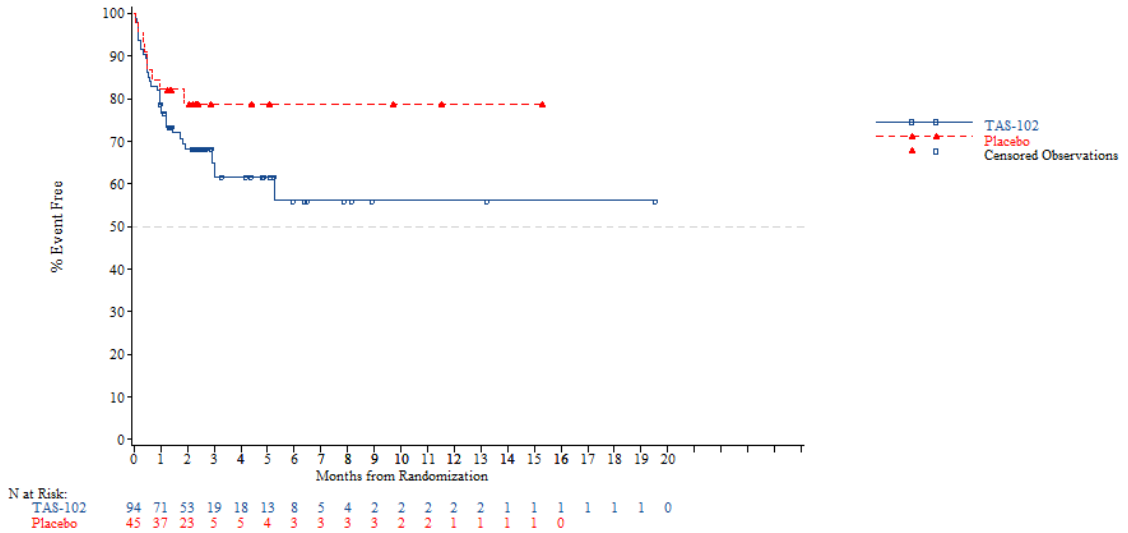
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

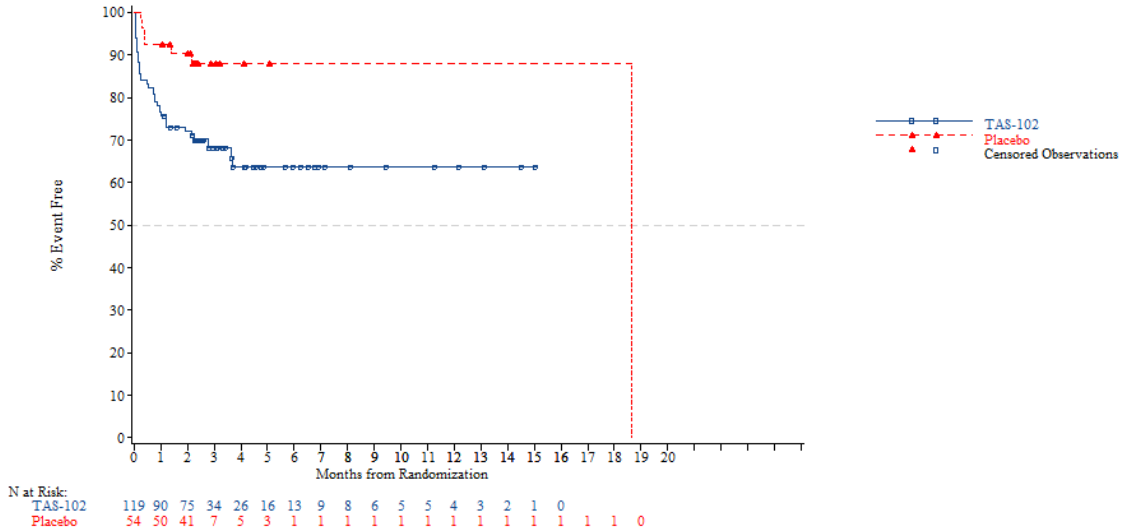


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

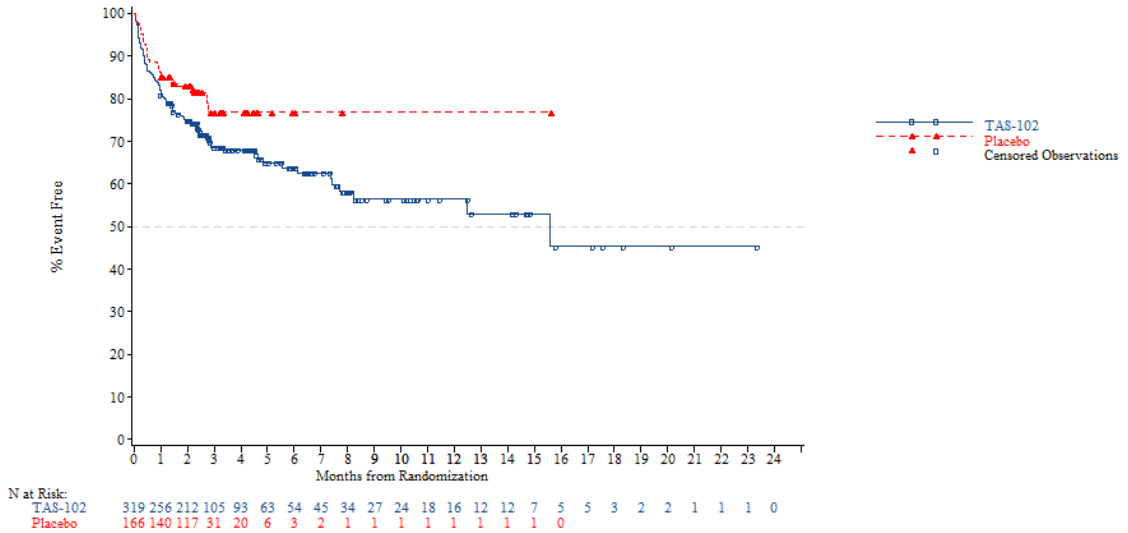
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

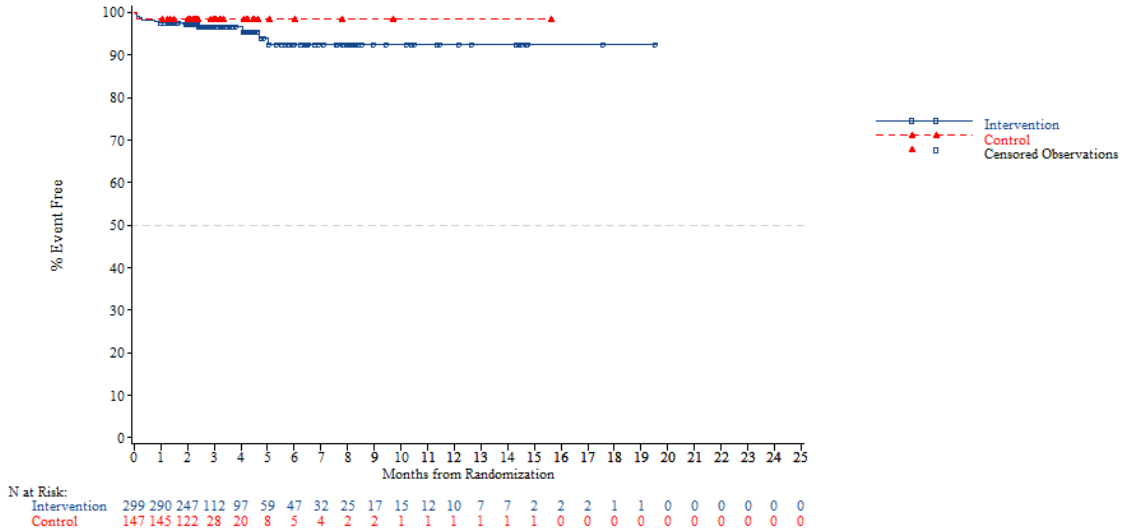


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

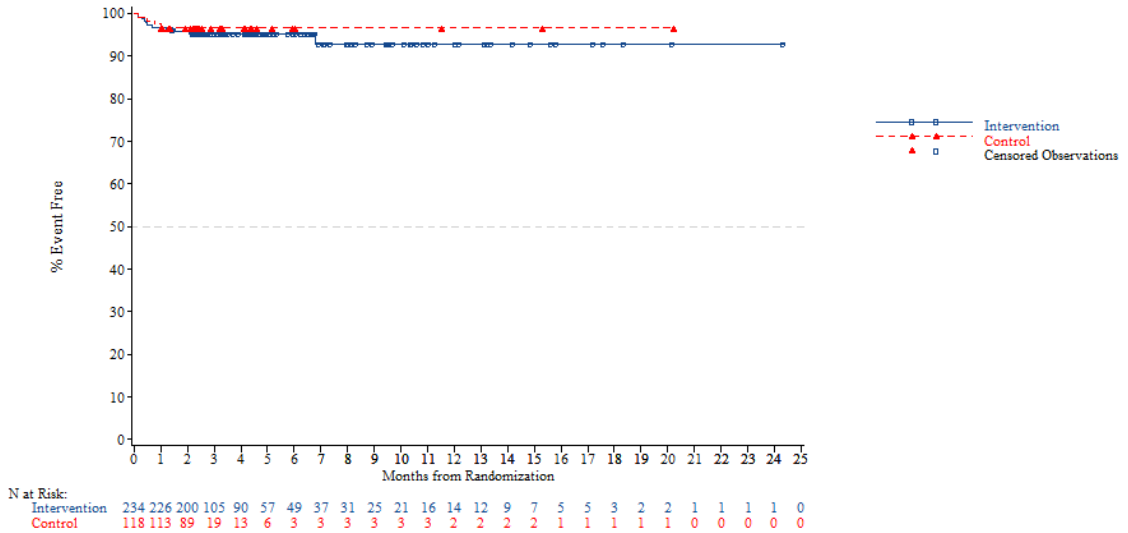
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Malaise
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

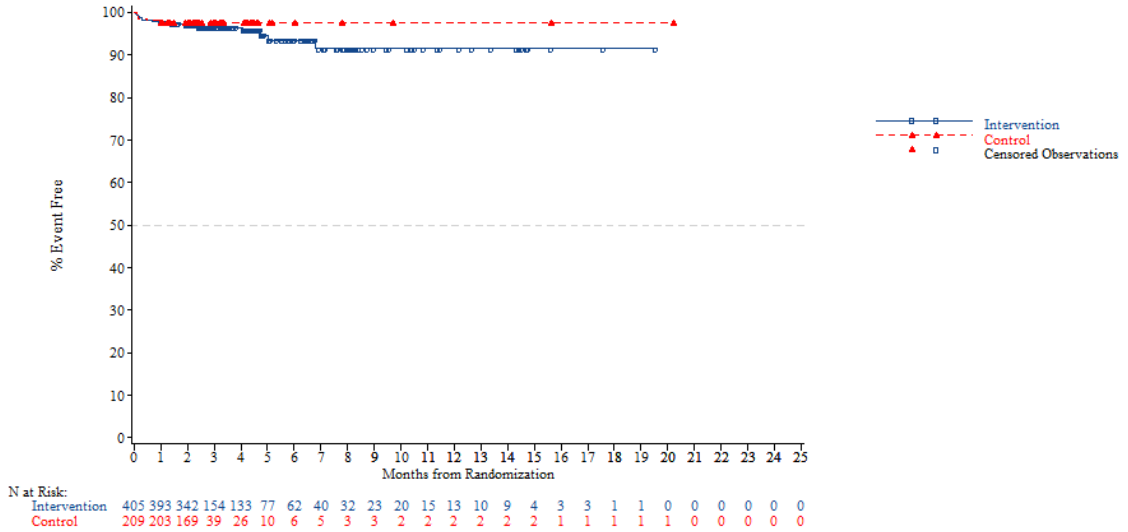


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Malaise
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

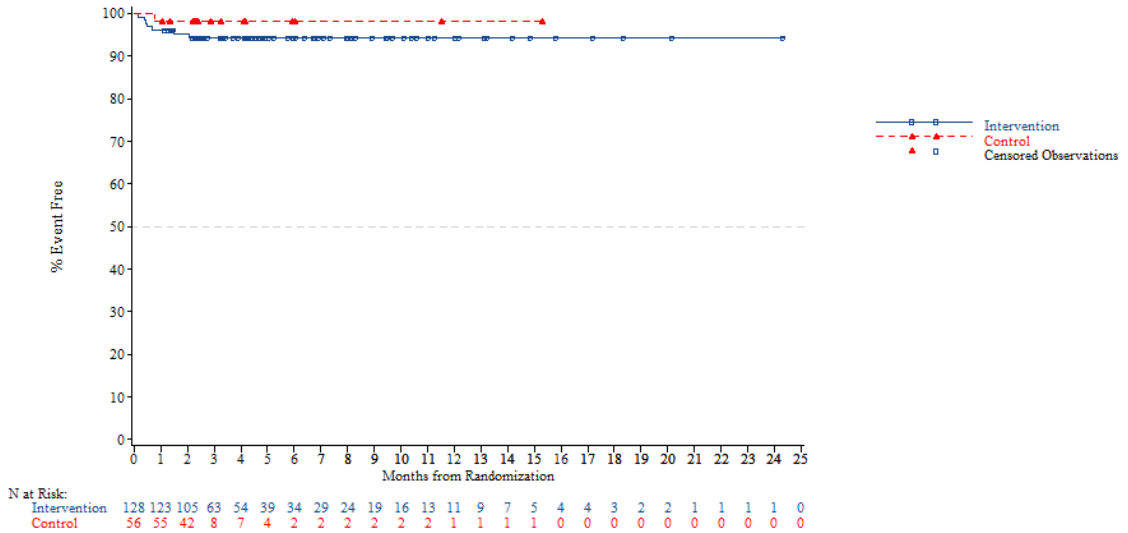
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Malaise
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

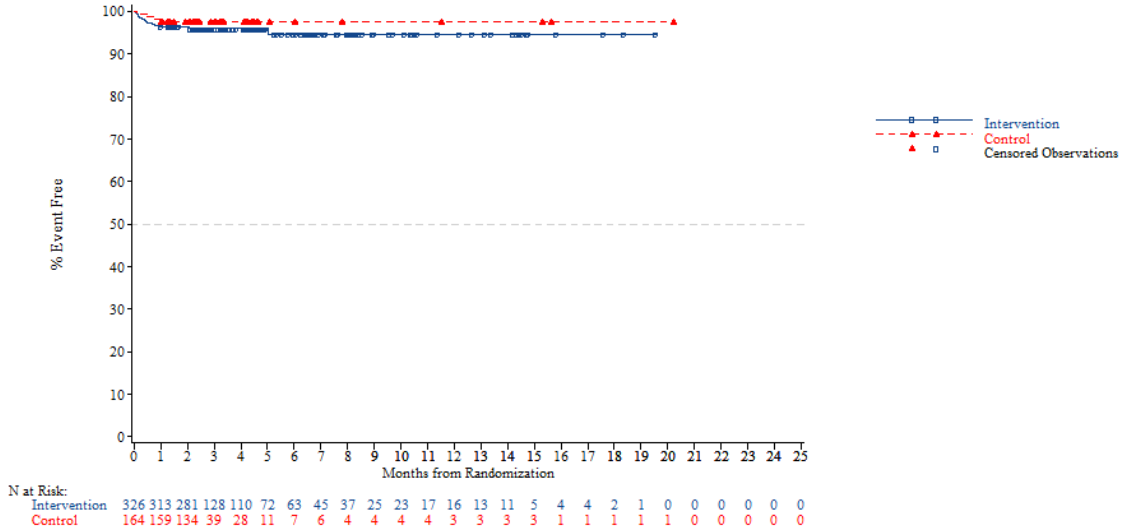


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Malaise
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

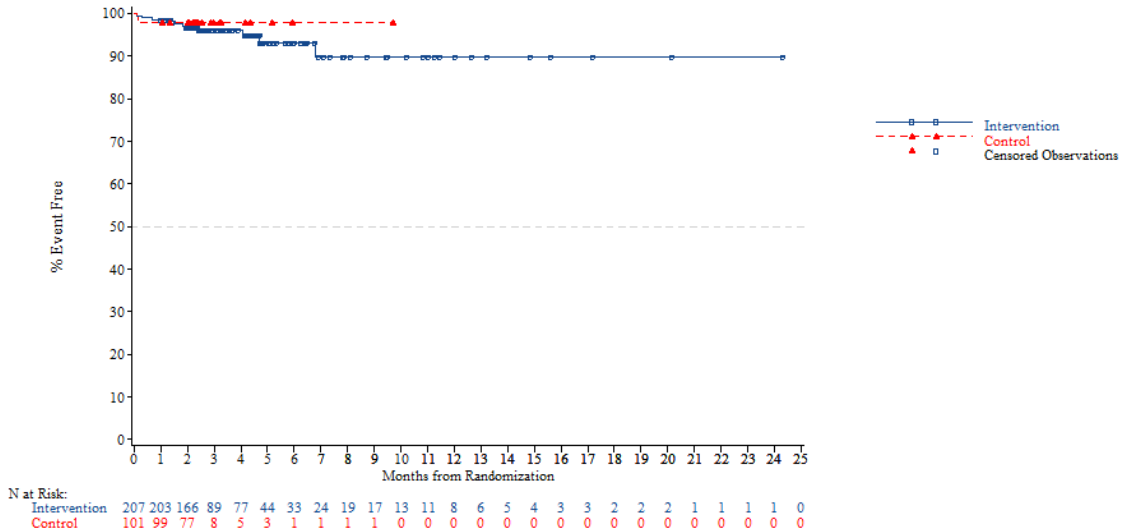
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Malaise
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

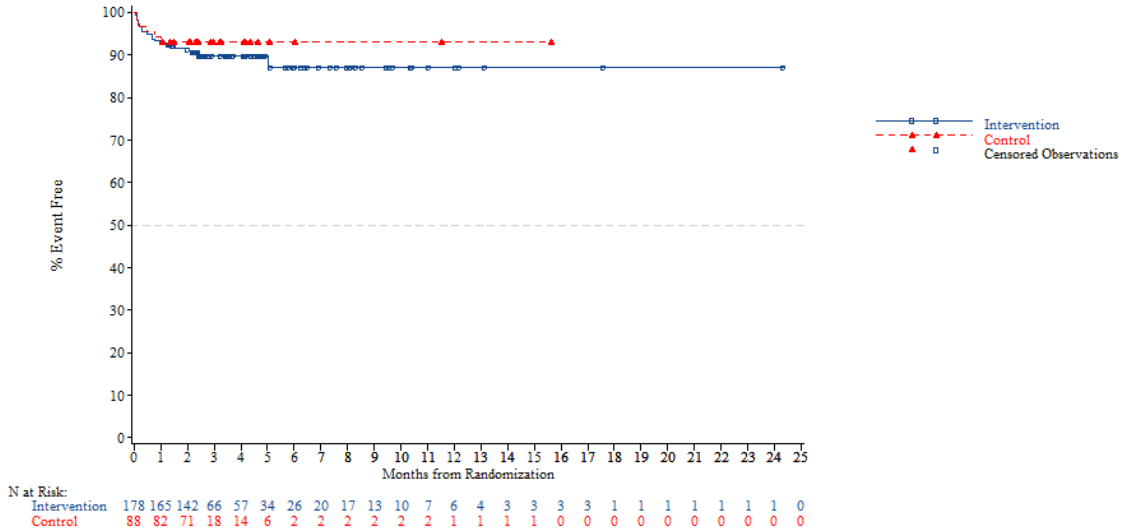


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Malaise
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

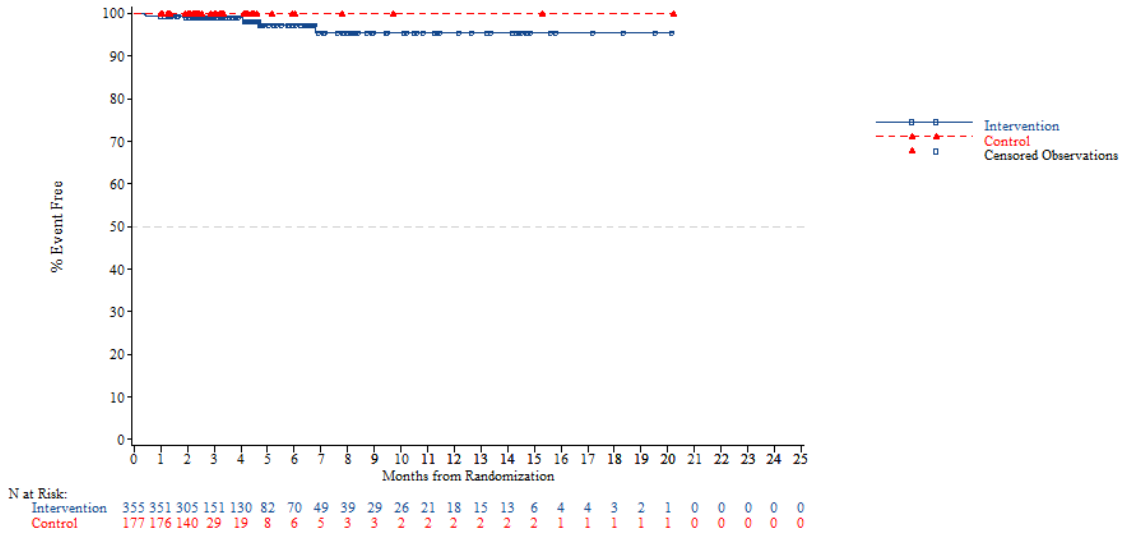
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Malaise
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

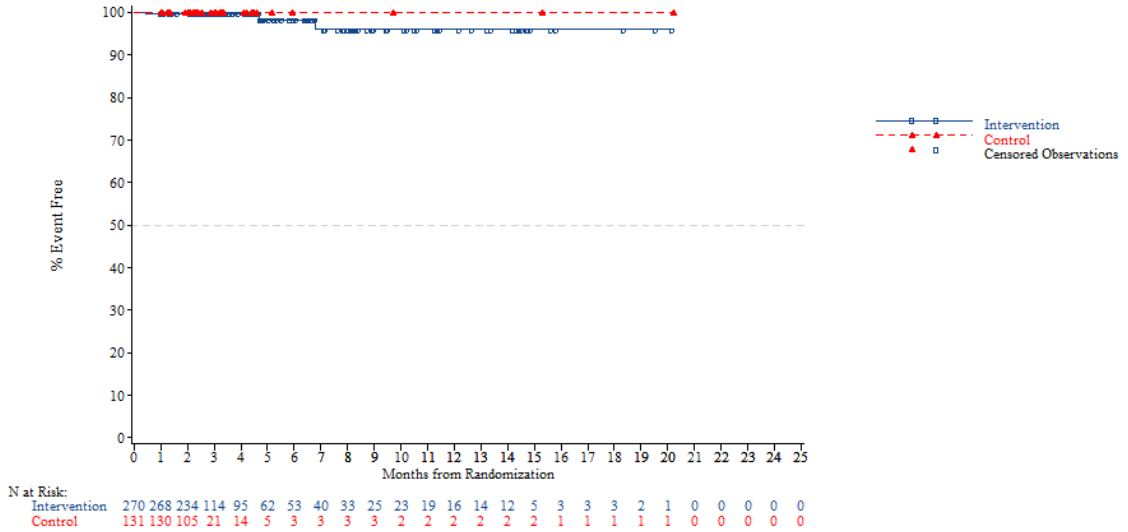


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Malaise
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

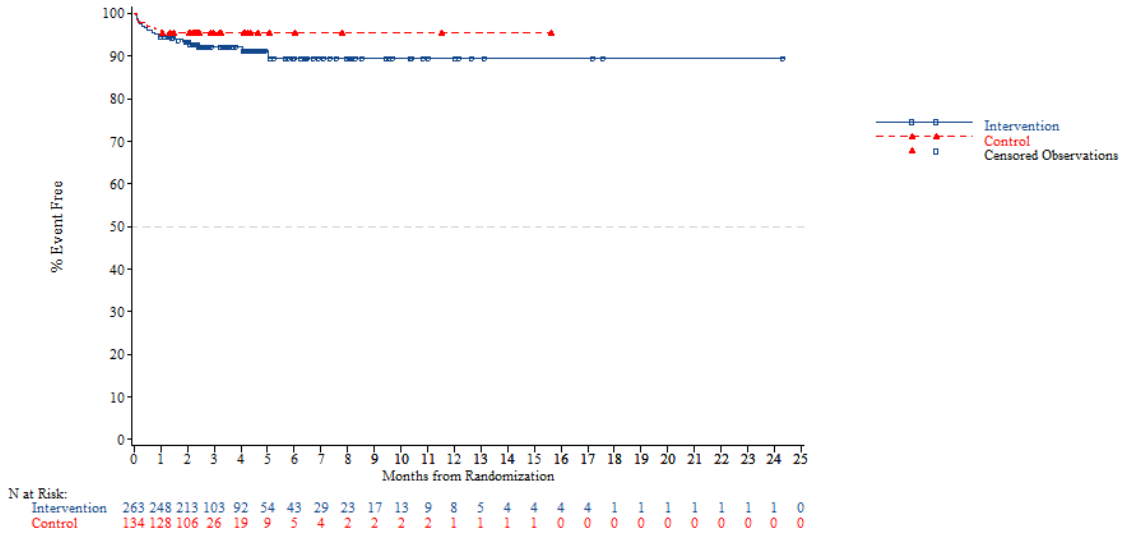
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Malaise
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

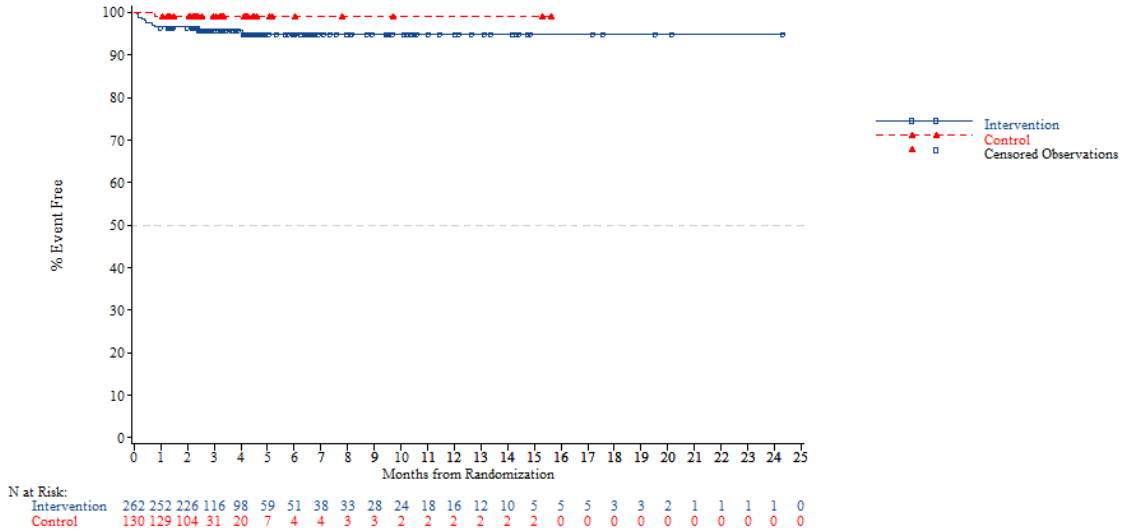


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Malaise
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

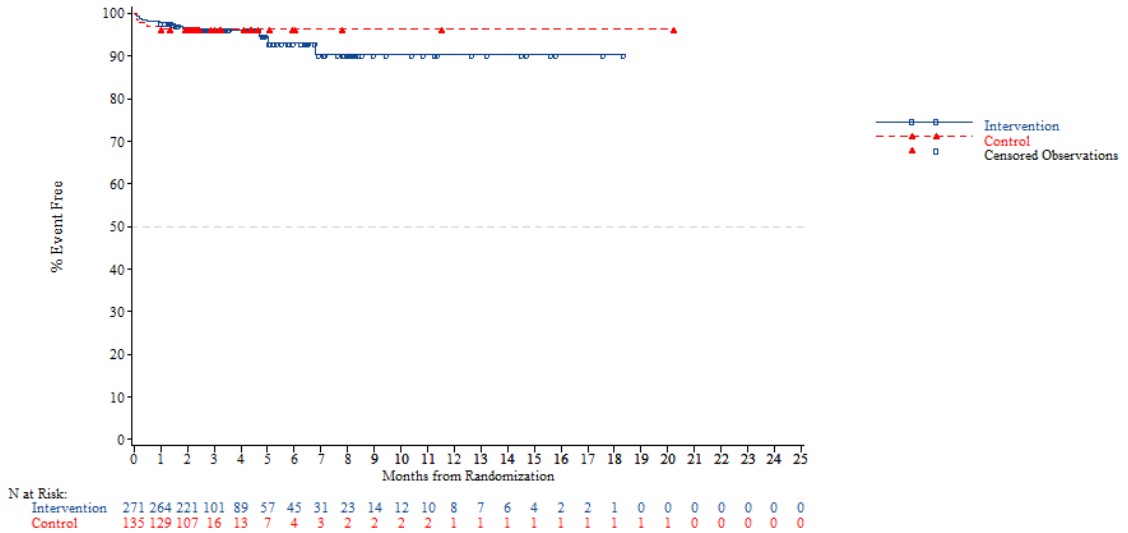
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Malaise
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

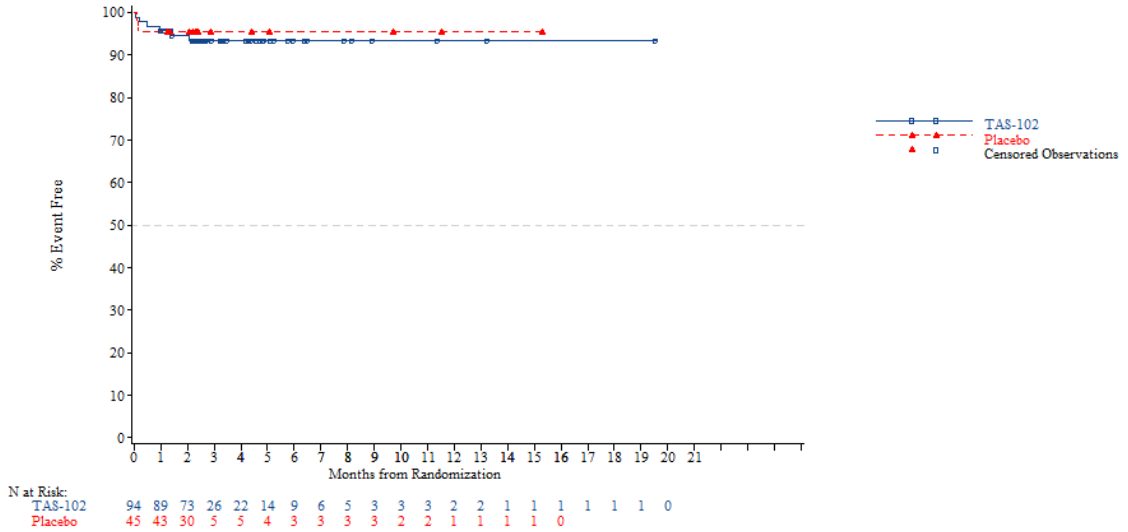


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Malaise
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

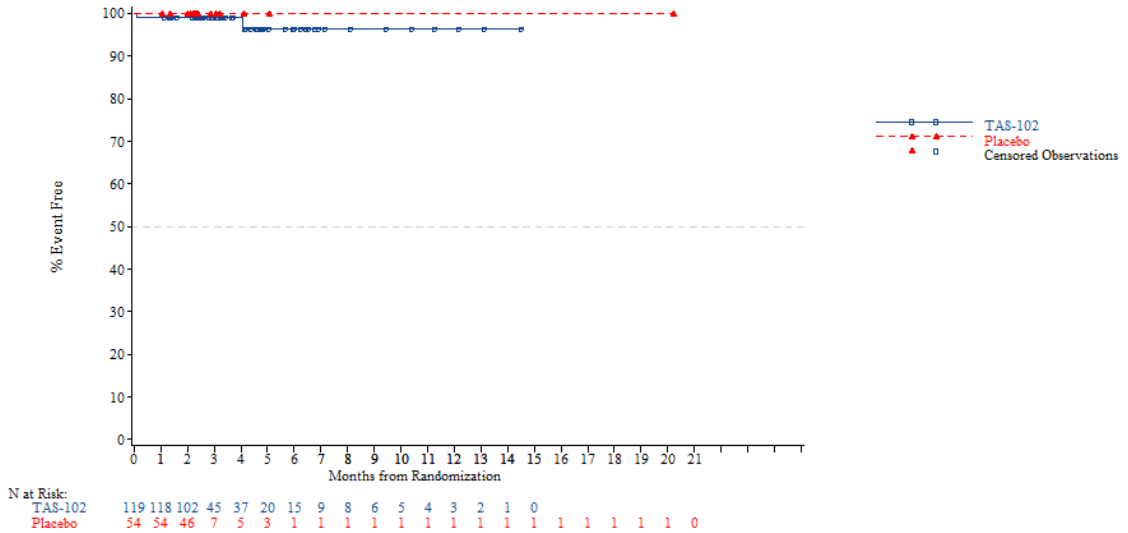
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Malaise
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

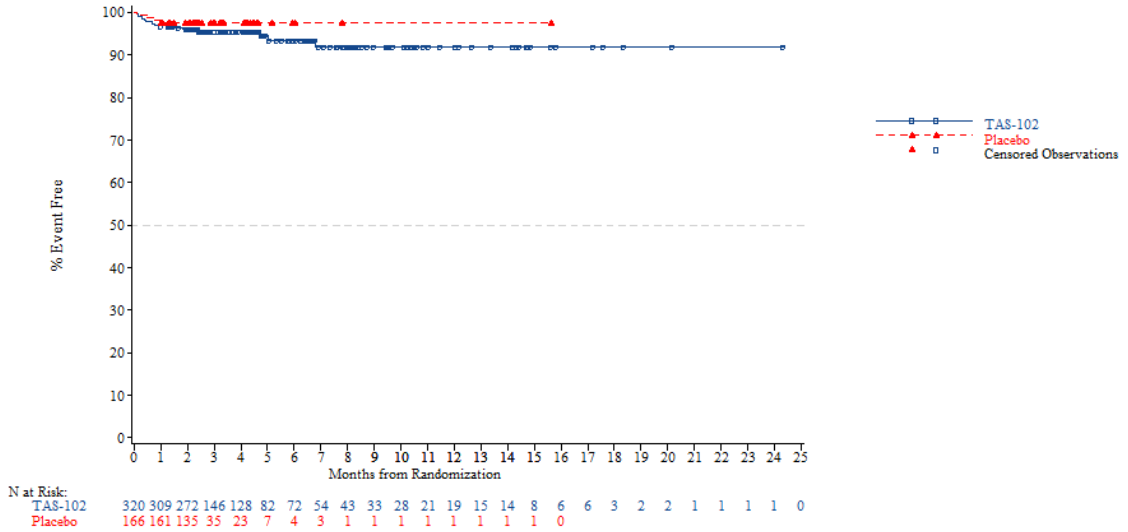


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Malaise
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

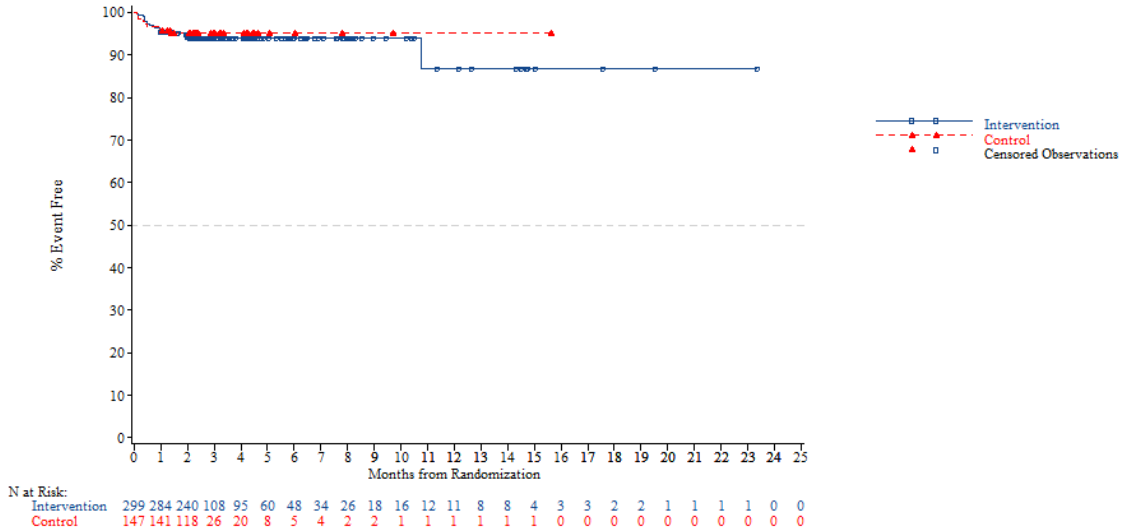
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Malaise
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

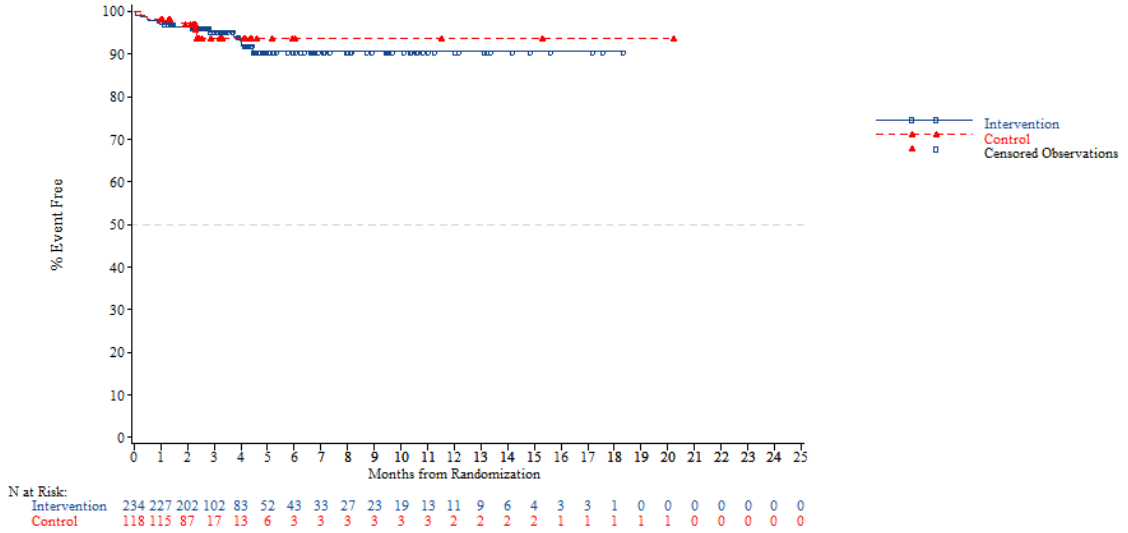


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Mucosal inflammation
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Mucosal inflammation
Age: >=65 years



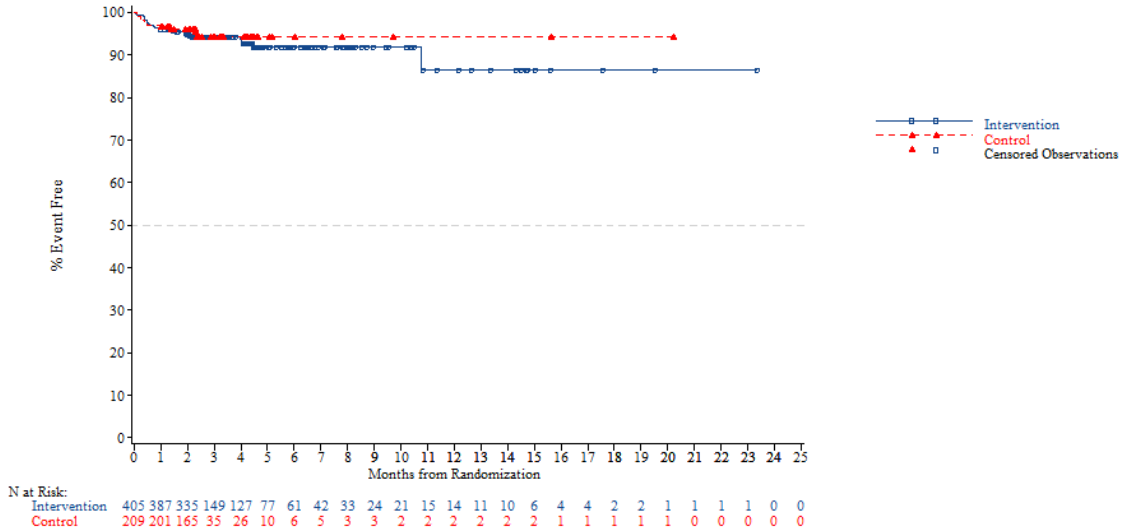

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 234 | 227 | 202 | 102 | 83 | 52 | 43 | 33 | 27 | 23 | 19 | 13 | 11 | 9 | 6 | 4 | 3 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 118 | 115 | 87 | 17 | 13 | 6 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Mucosal inflammation
Age: <70 years

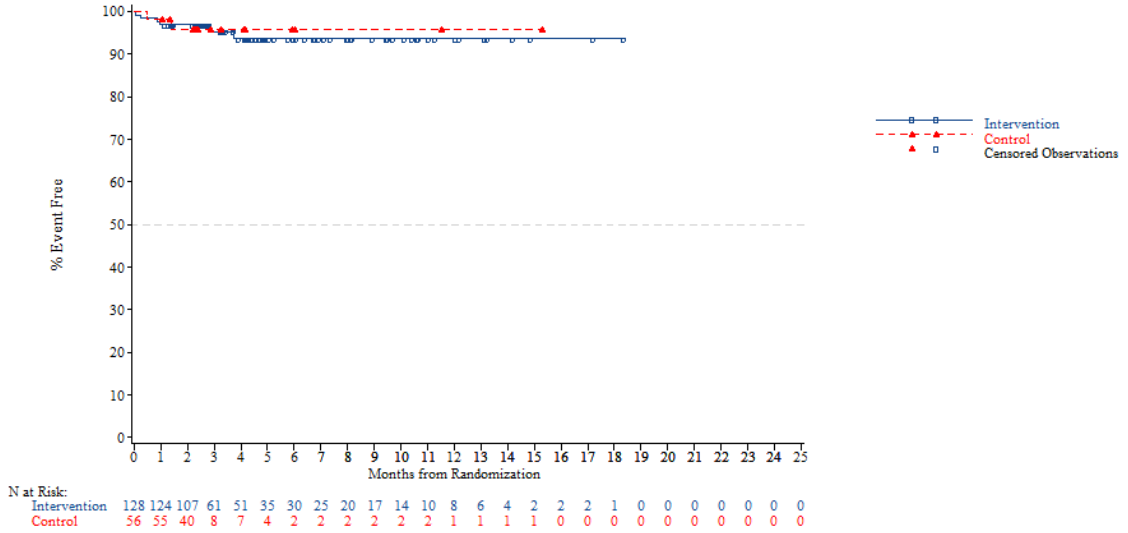



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 405 | 387 | 335 | 149 | 127 | 77 | 61 | 42 | 33 | 24 | 21 | 15 | 14 | 11 | 10 | 6 | 4 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Control | 209 | 201 | 165 | 35 | 26 | 10 | 6 | 5 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

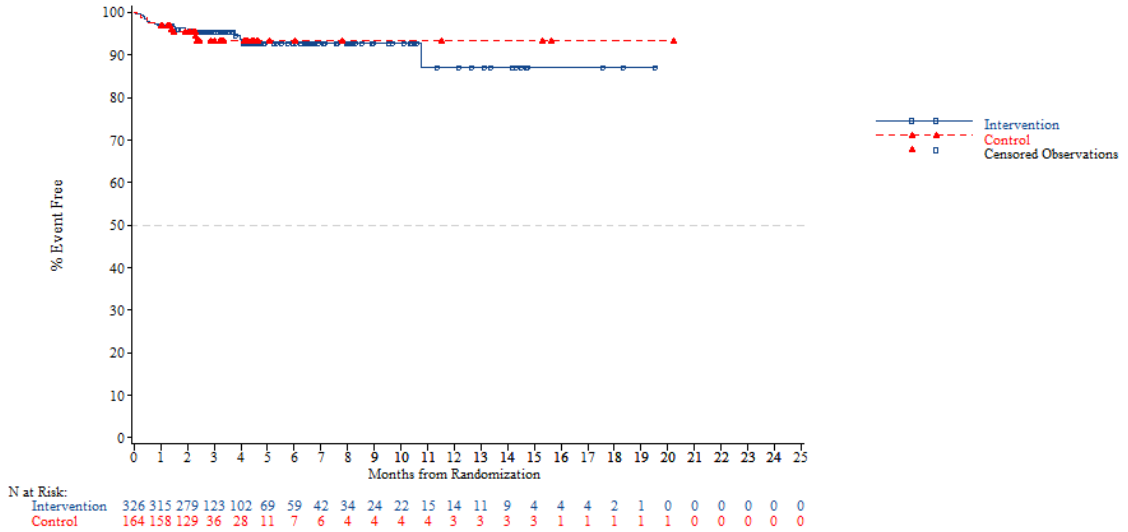
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Mucosal inflammation
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

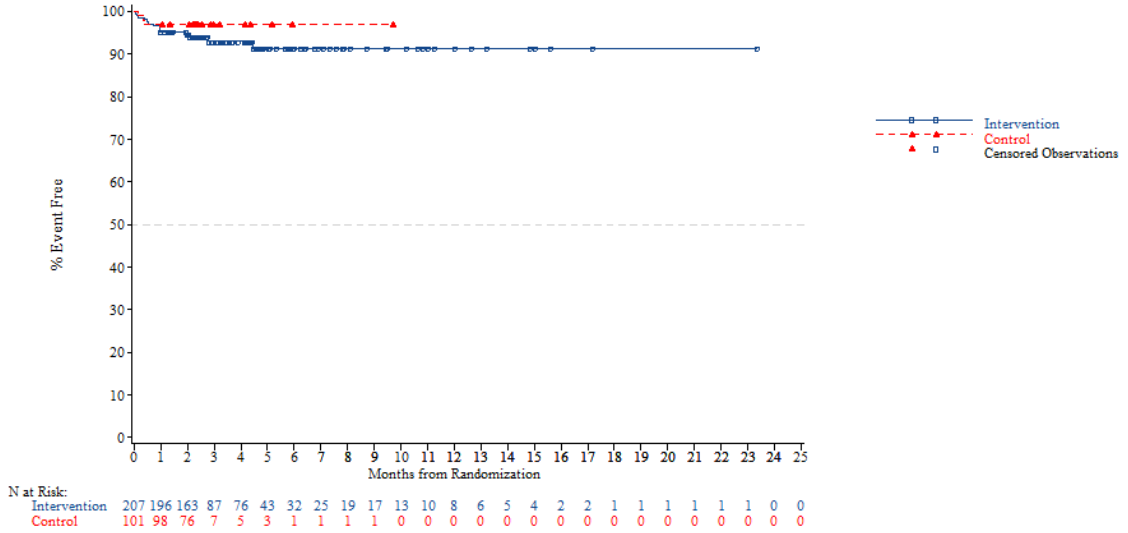


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Mucosal inflammation
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

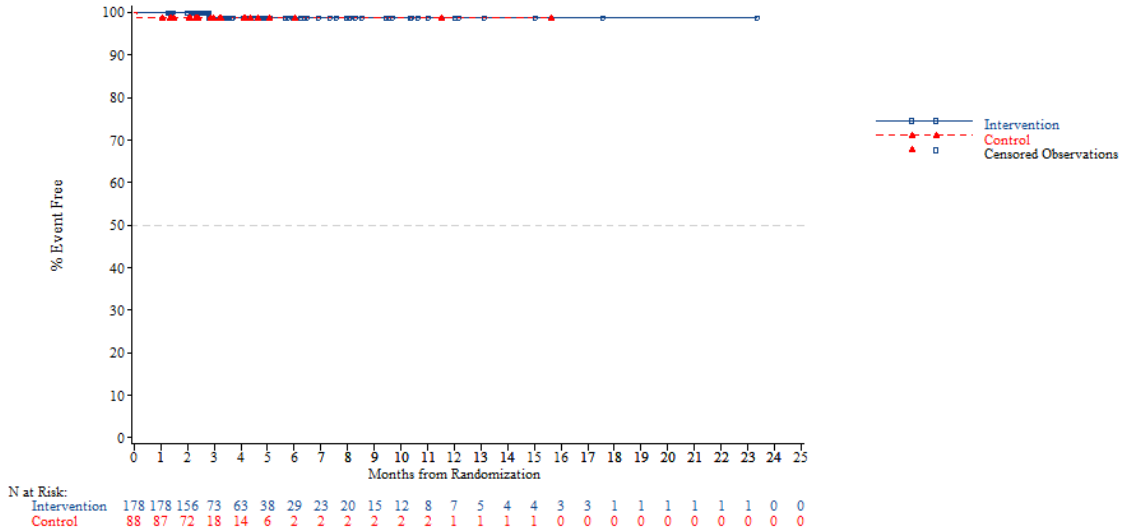
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Mucosal inflammation
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

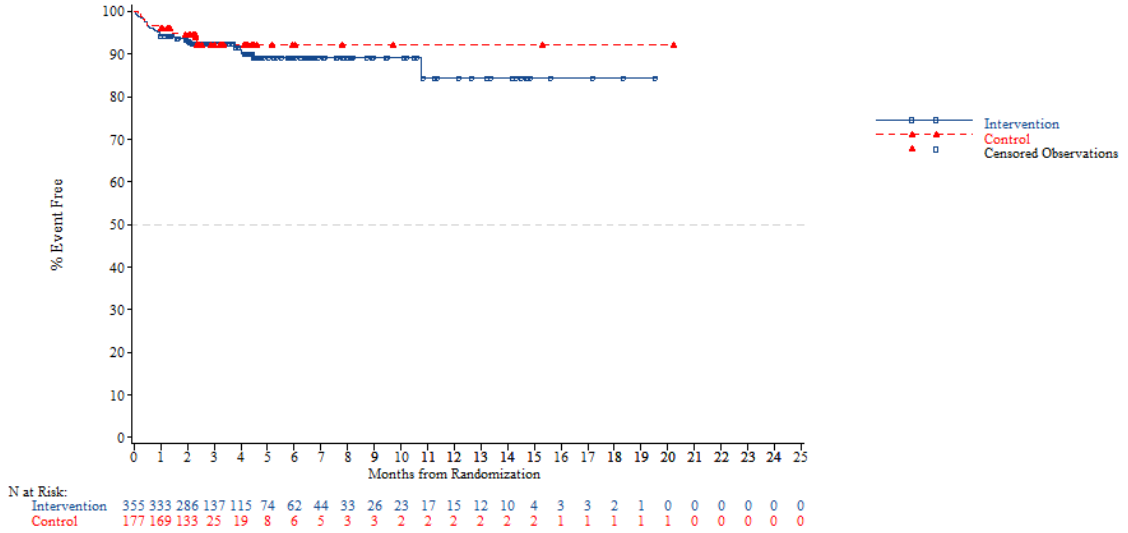


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Mucosal inflammation
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

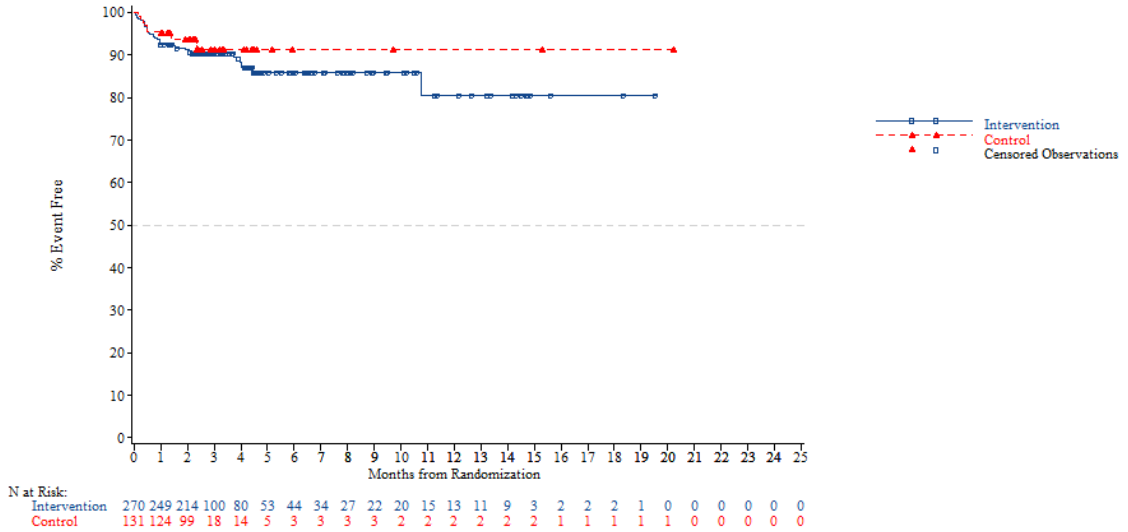
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Mucosal inflammation
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

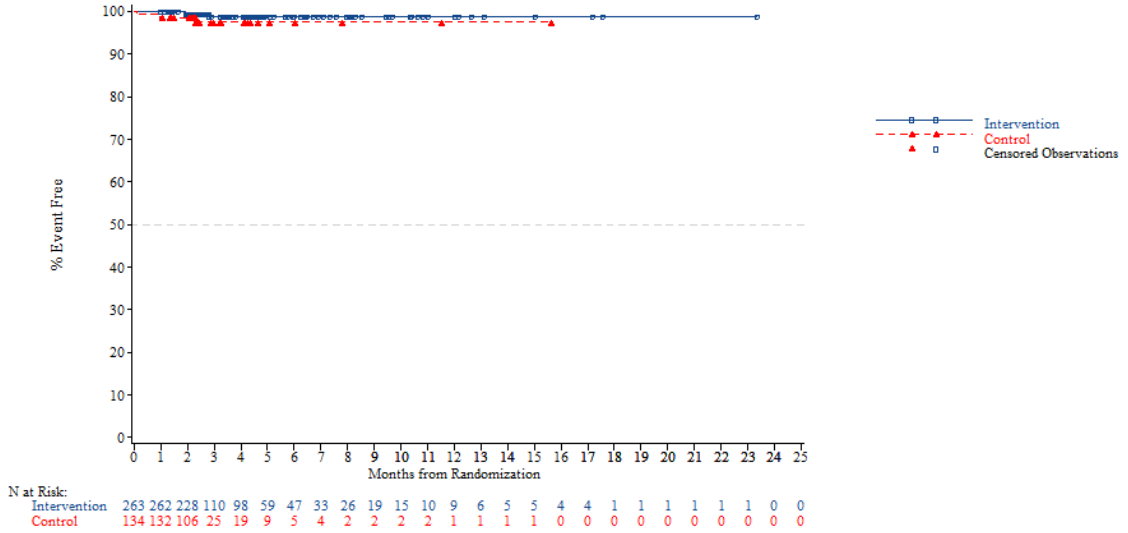


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Mucosal inflammation
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Mucosal inflammation
Region 2: Rest of the world



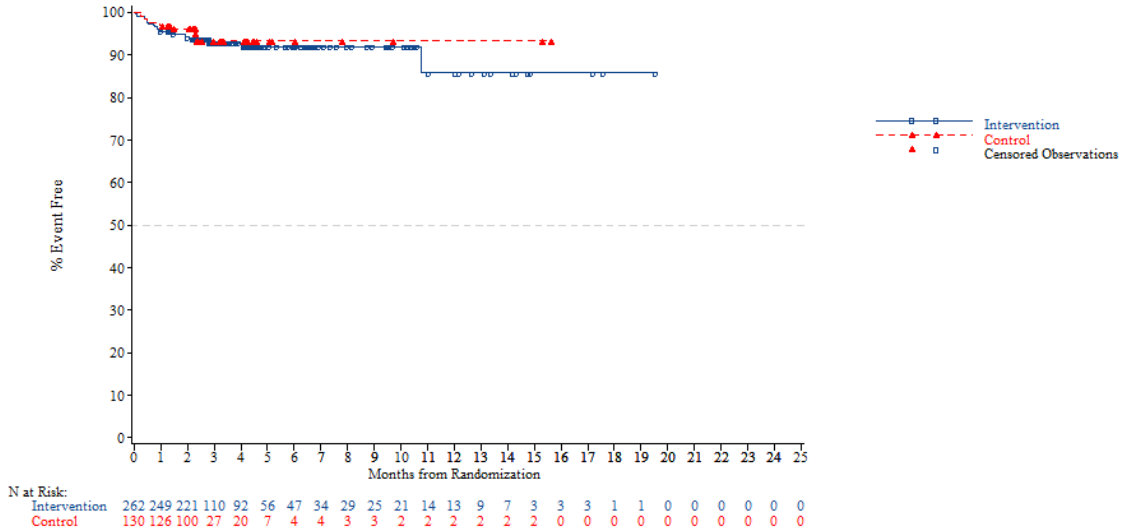

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 263 | 262 | 228 | 110 | 98 | 59 | 47 | 33 | 26 | 19 | 15 | 10 | 9 | 6 | 5 | 5 | 4 | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Control | 134 | 132 | 106 | 25 | 19 | 9 | 5 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Mucosal inflammation
KRAS: Wild

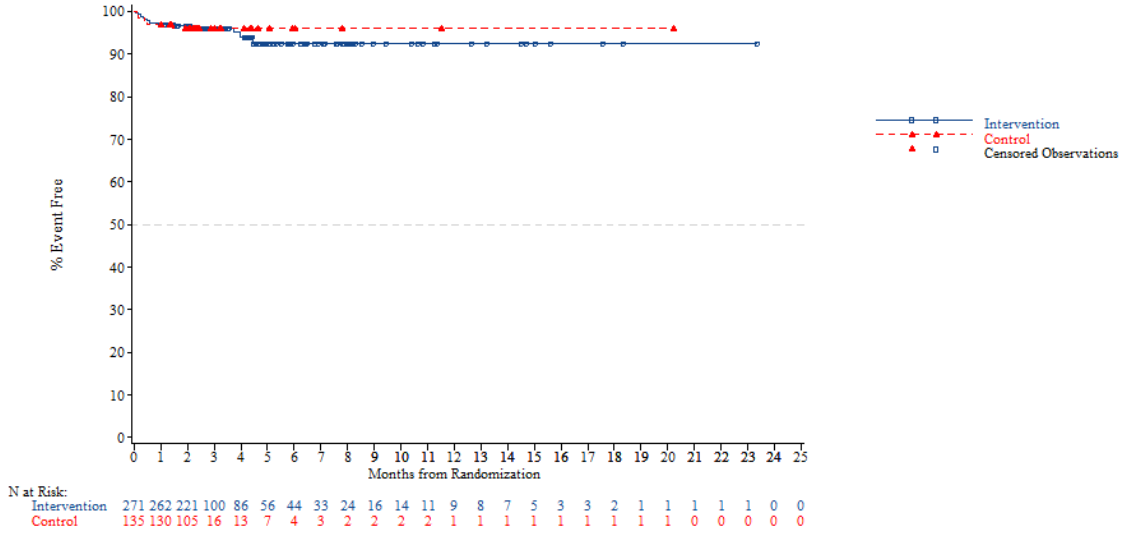



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 262 | 249 | 221 | 110 | 92 | 56 | 47 | 34 | 29 | 25 | 21 | 14 | 13 | 9 | 7 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 130 | 126 | 100 | 27 | 20 | 7 | 4 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

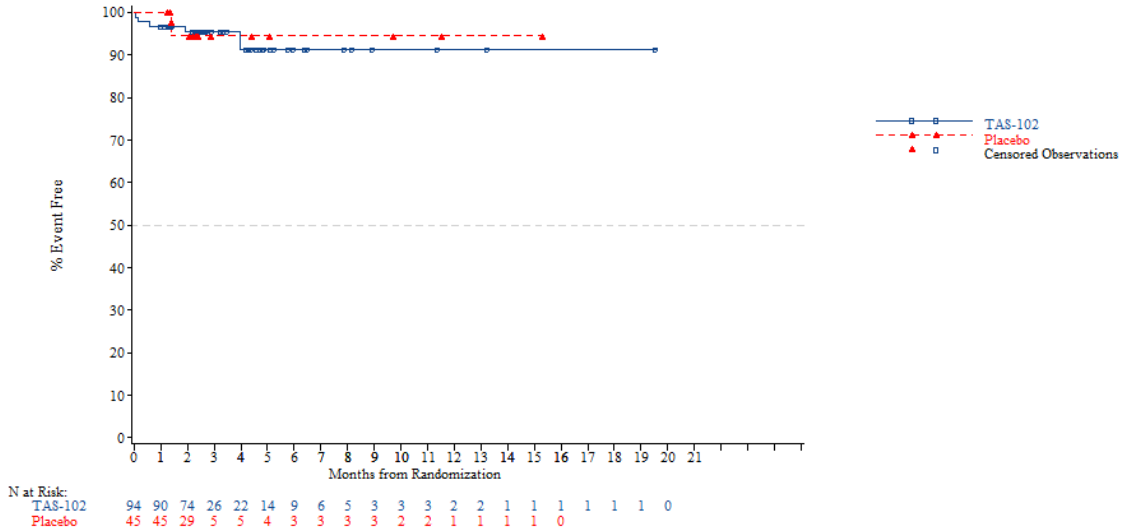
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Mucosal inflammation
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

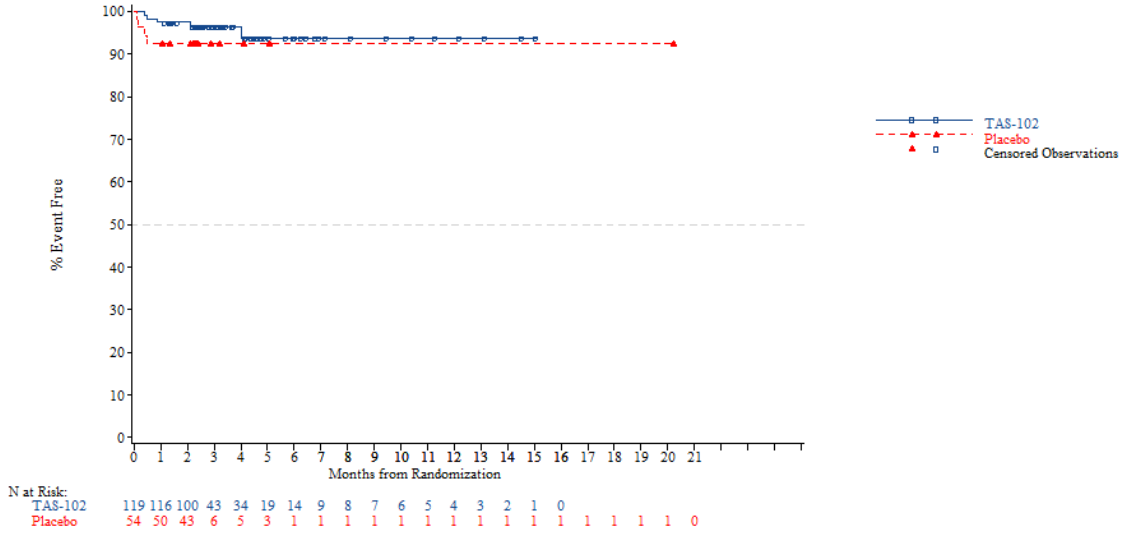


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Mucosal inflammation
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

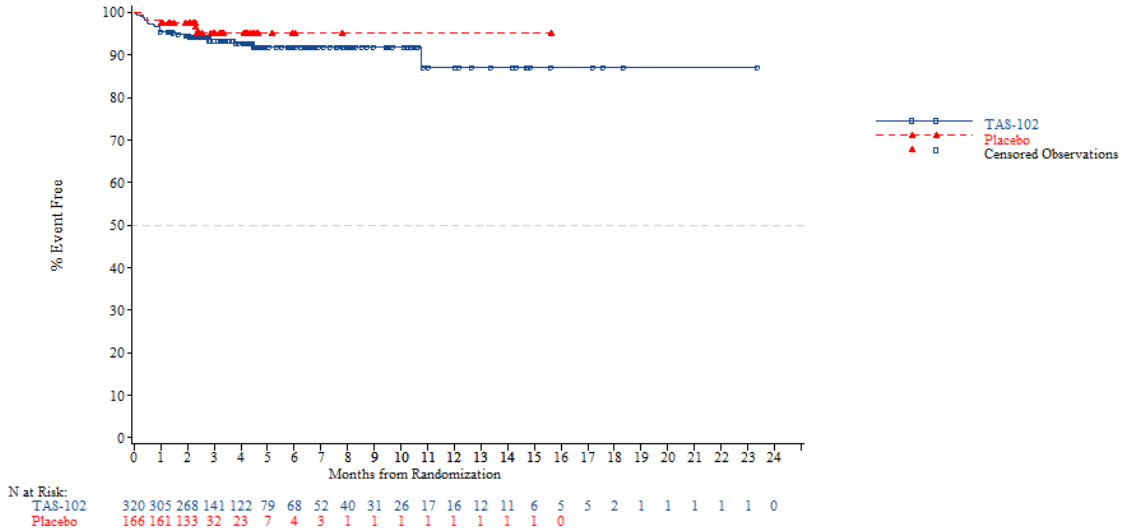
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Mucosal inflammation
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

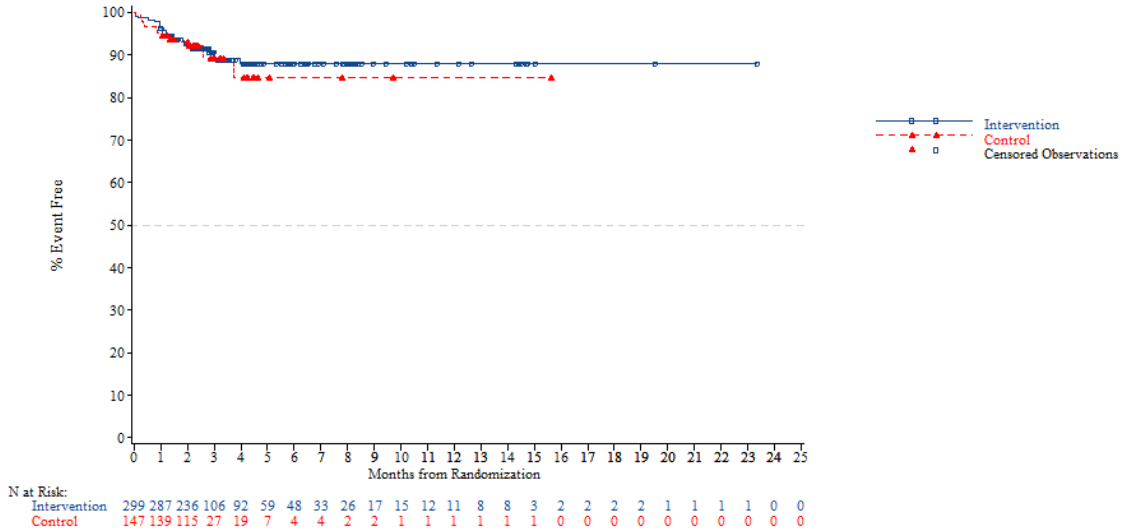


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Mucosal inflammation
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

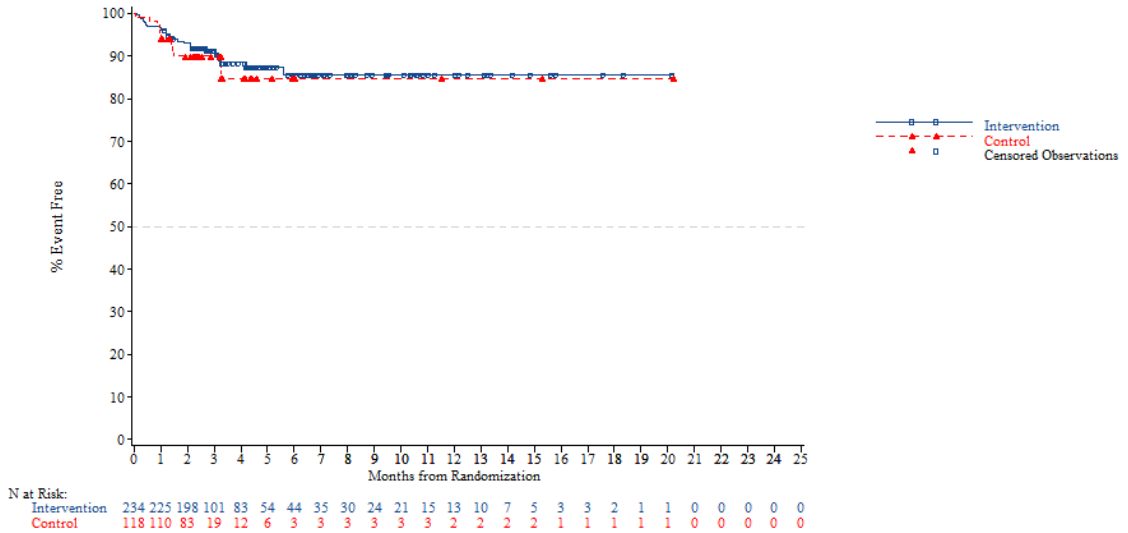
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

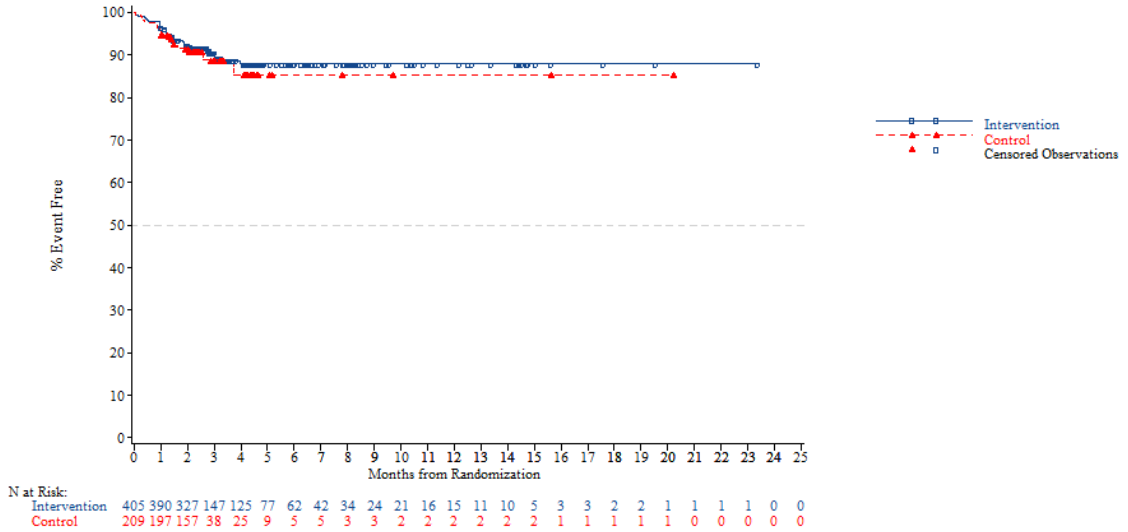


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

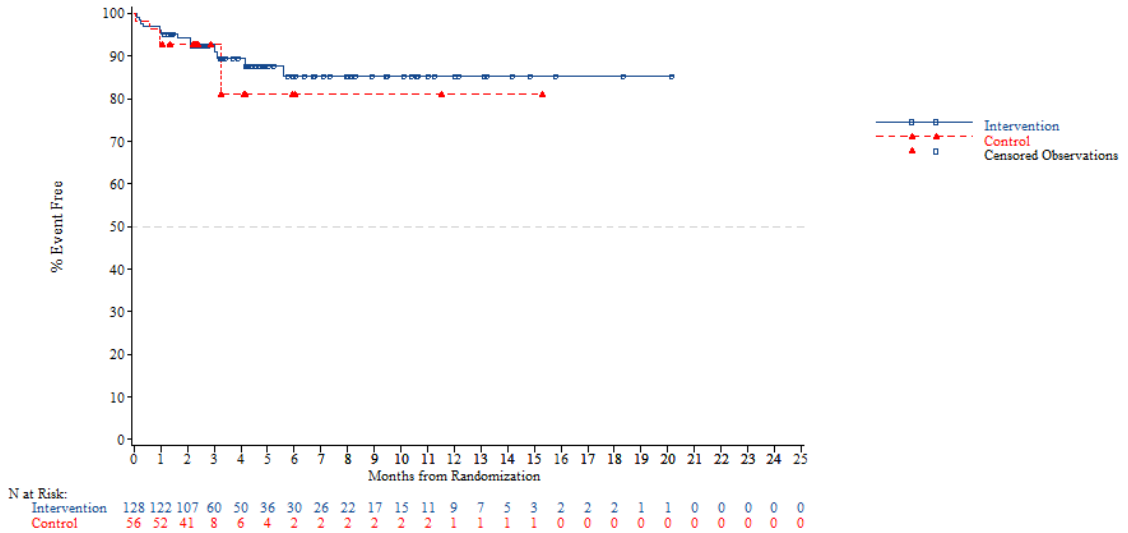
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

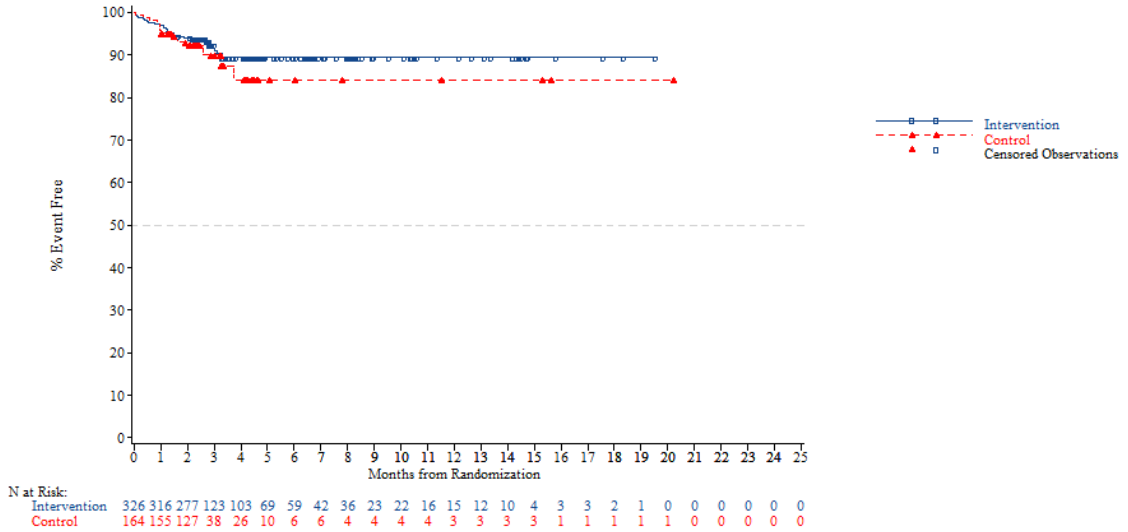


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Gender: Male



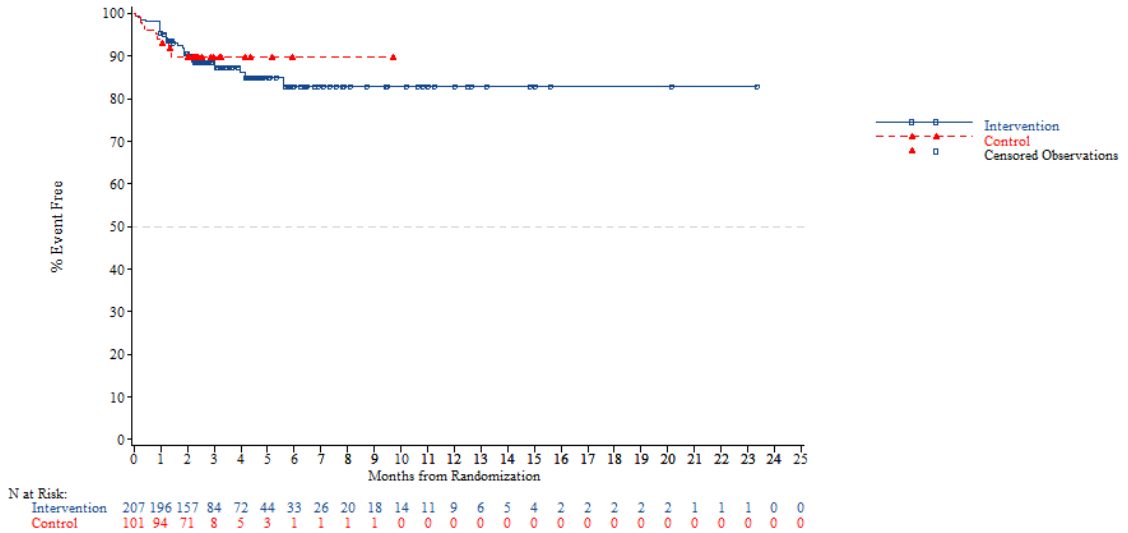

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 316 | 277 | 123 | 103 | 69 | 59 | 42 | 36 | 23 | 22 | 16 | 15 | 12 | 10 | 4 | 3 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 155 | 127 | 38 | 26 | 10 | 6 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Gender: Female

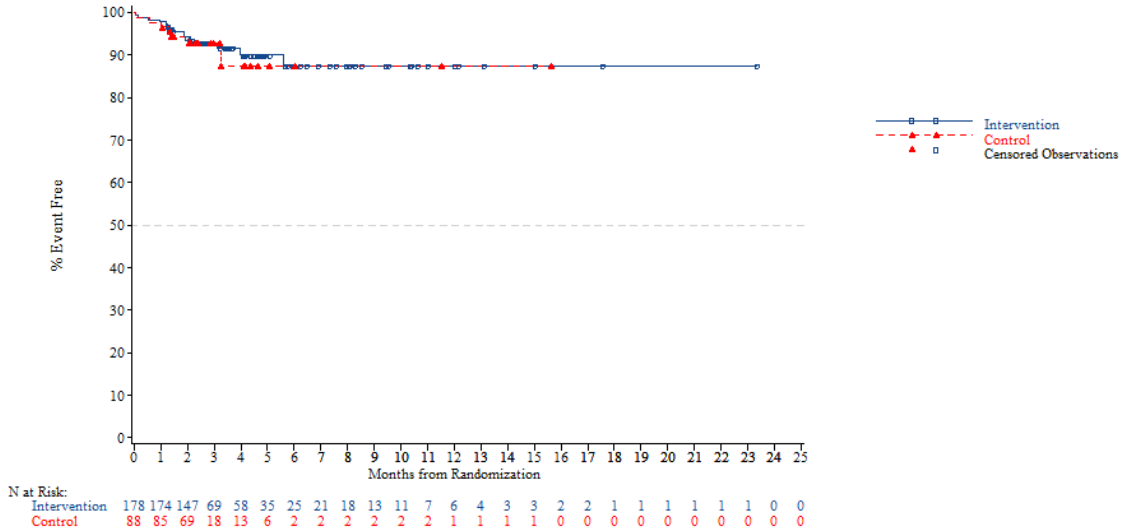



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 207 | 196 | 157 | 84 | 72 | 44 | 33 | 26 | 20 | 18 | 14 | 11 | 9 | 6 | 5 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Control | 101 | 94 | 71 | 8 | 5 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

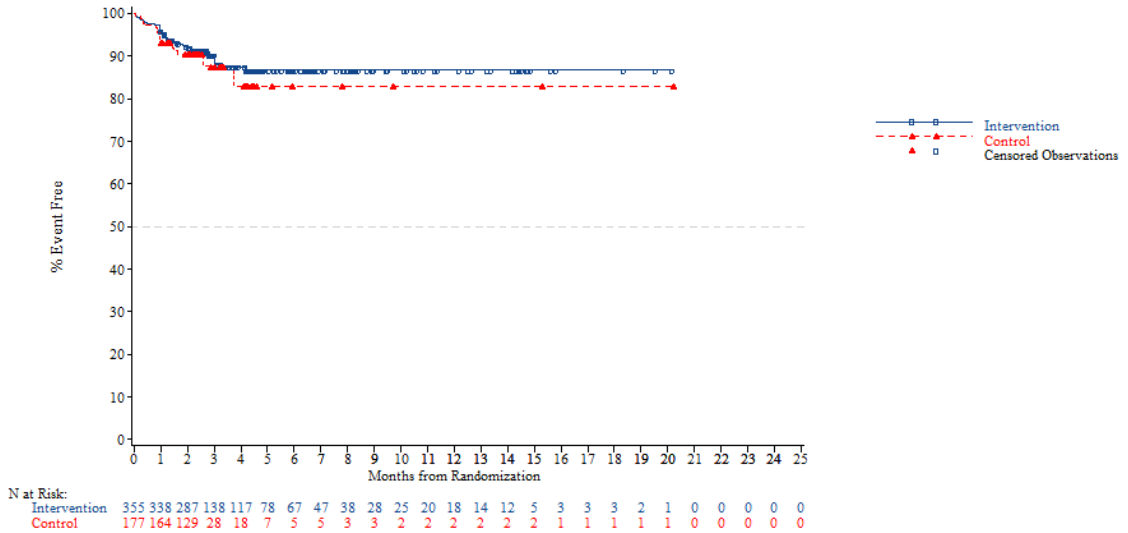
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

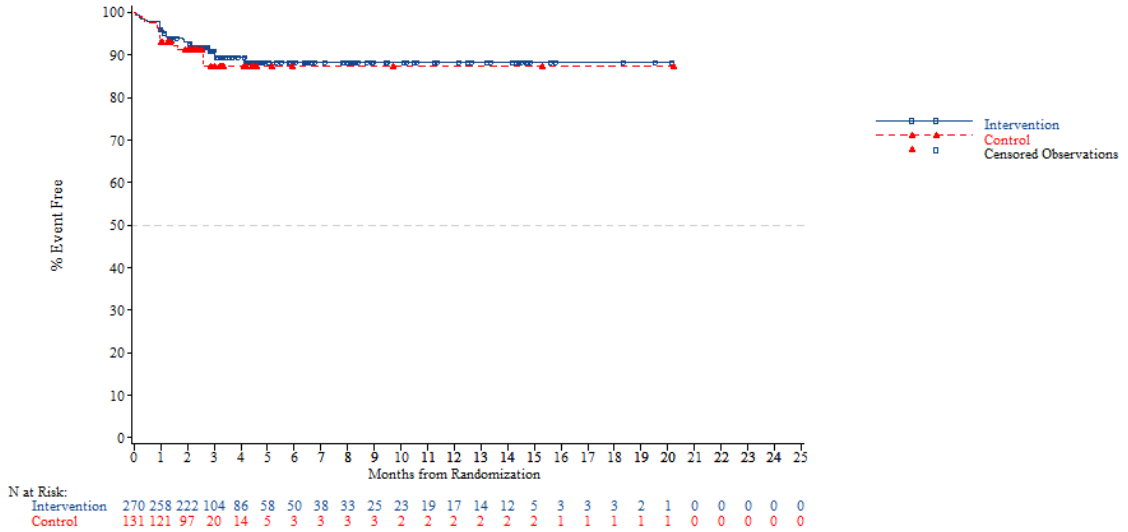


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

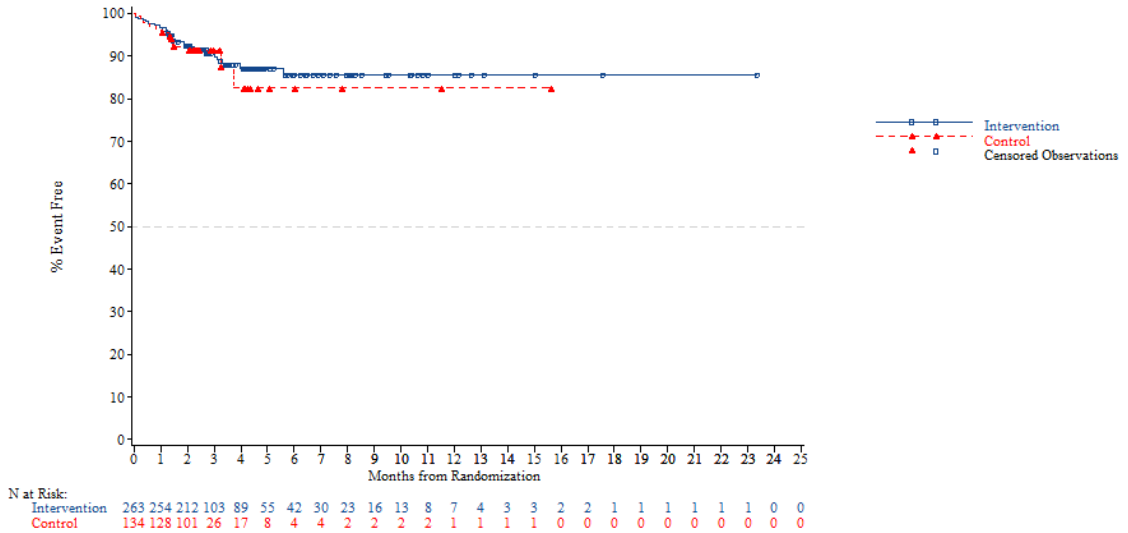
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

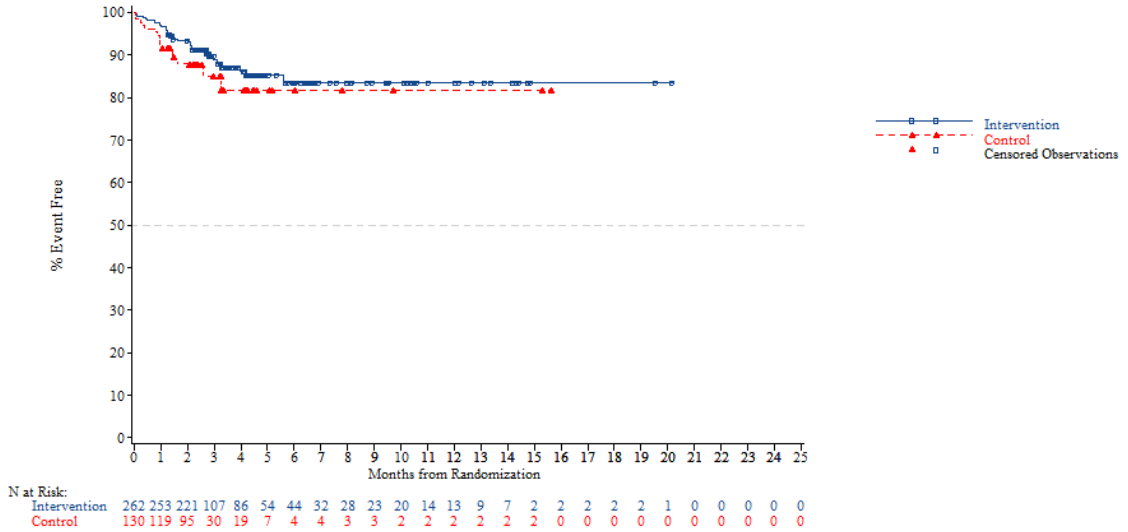


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

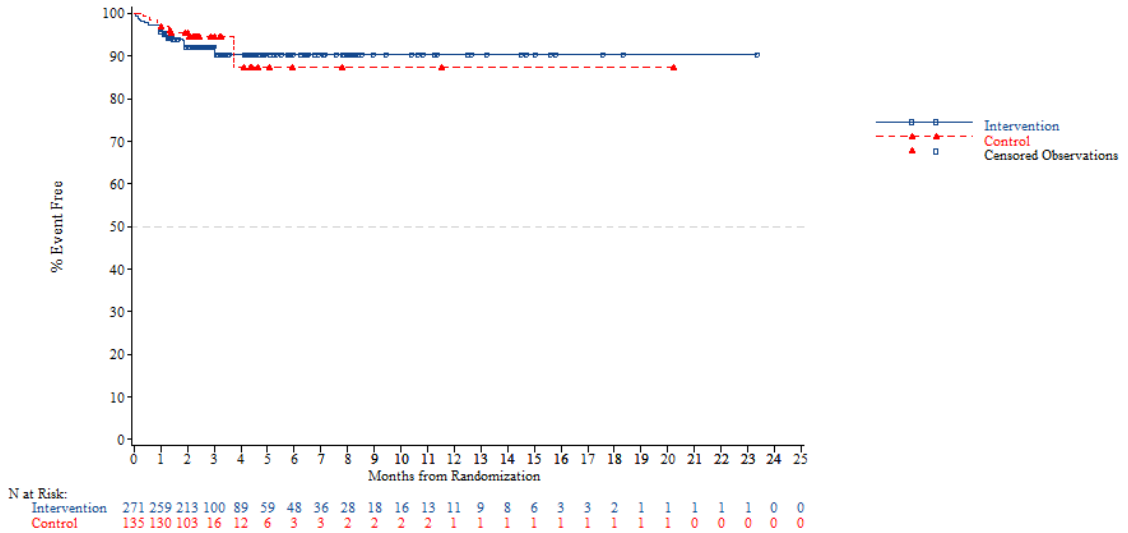
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

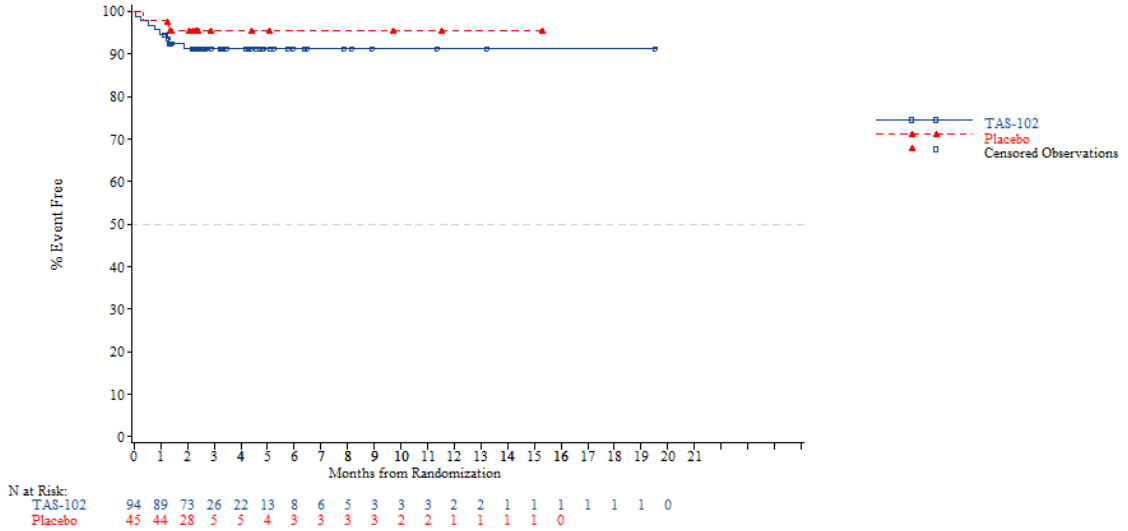


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

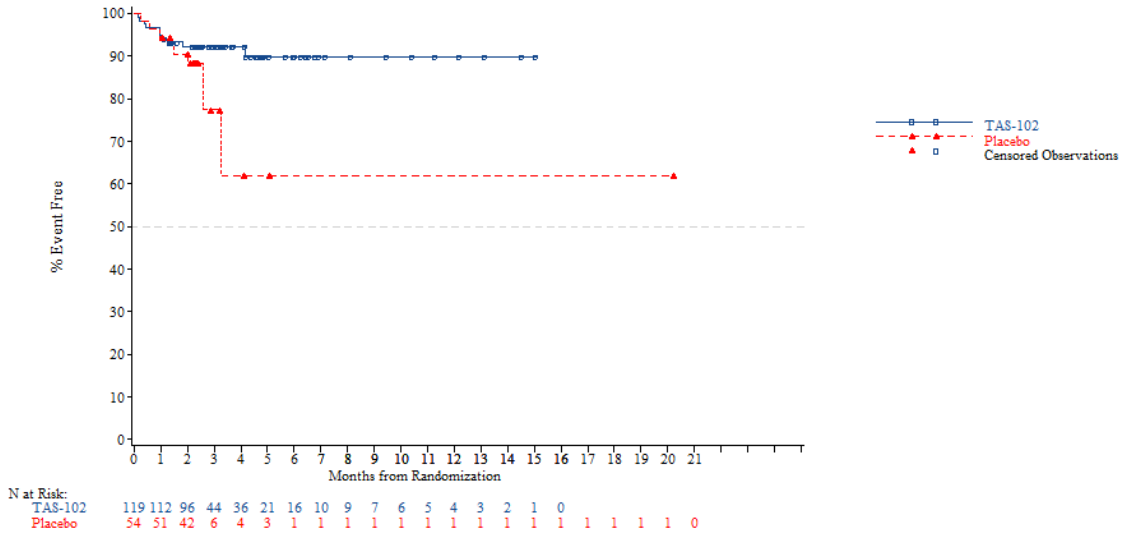
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

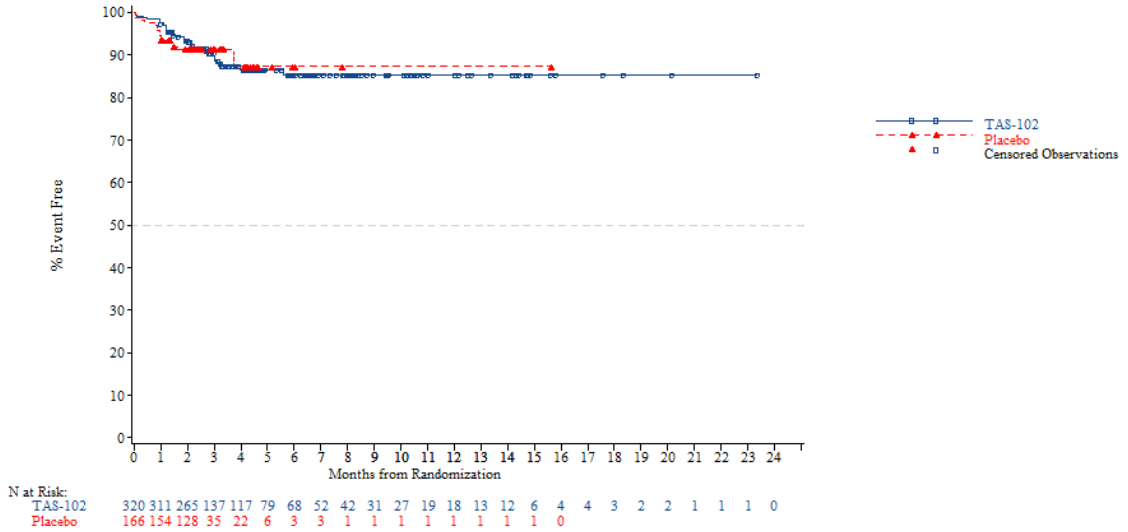


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

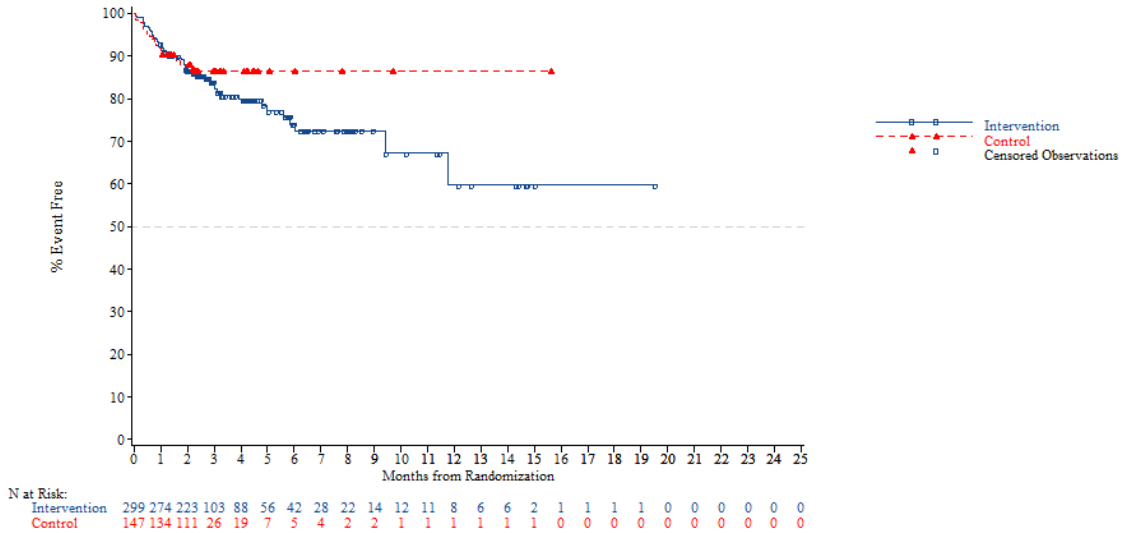
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

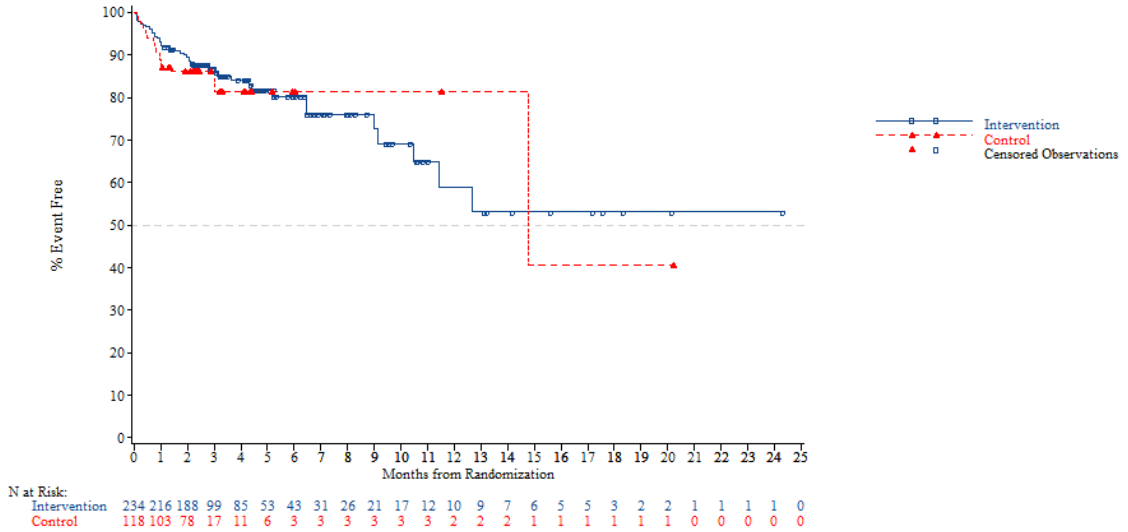


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

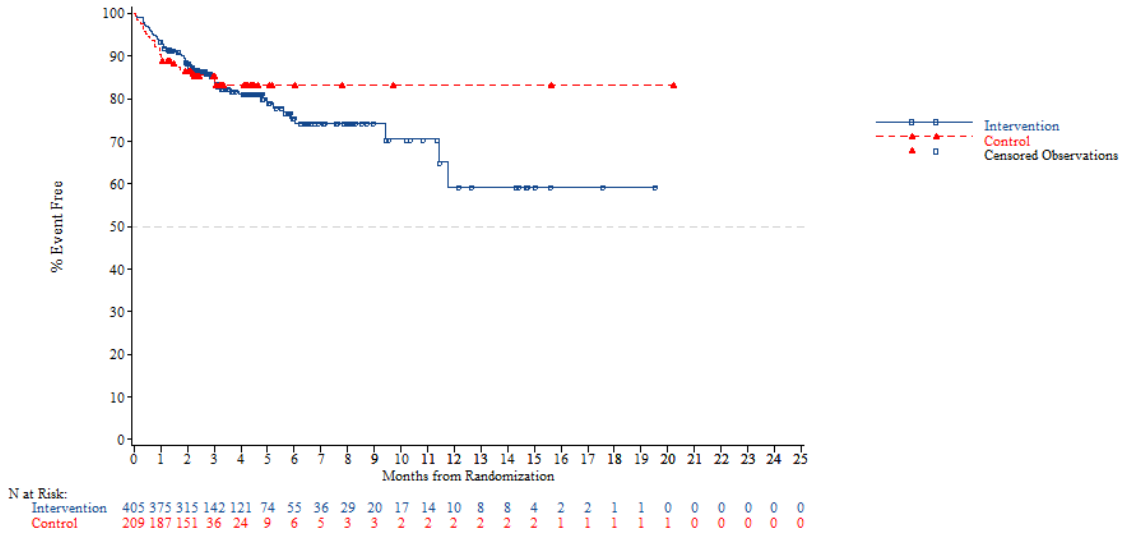
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

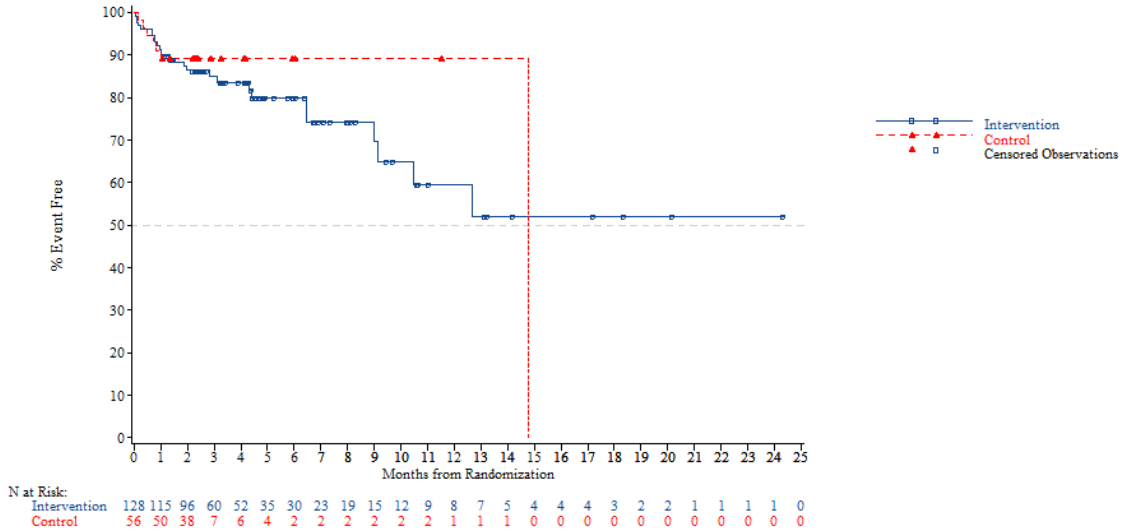


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

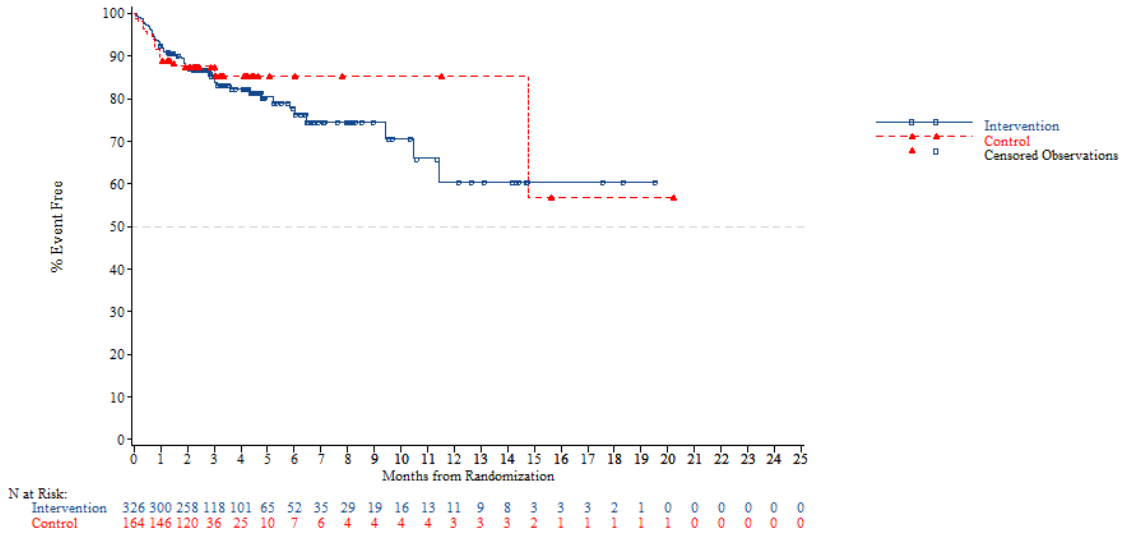
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

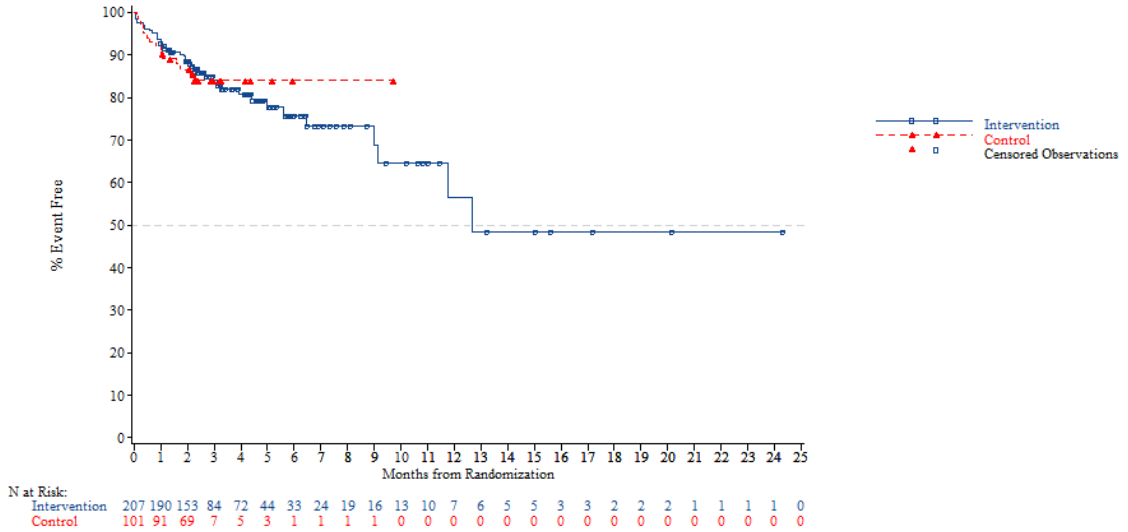


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

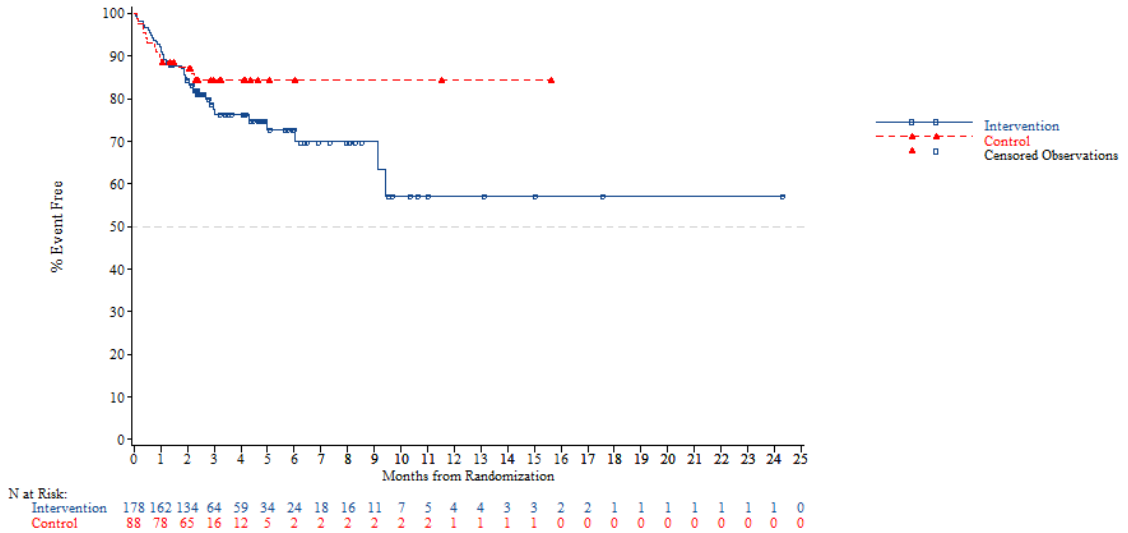
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

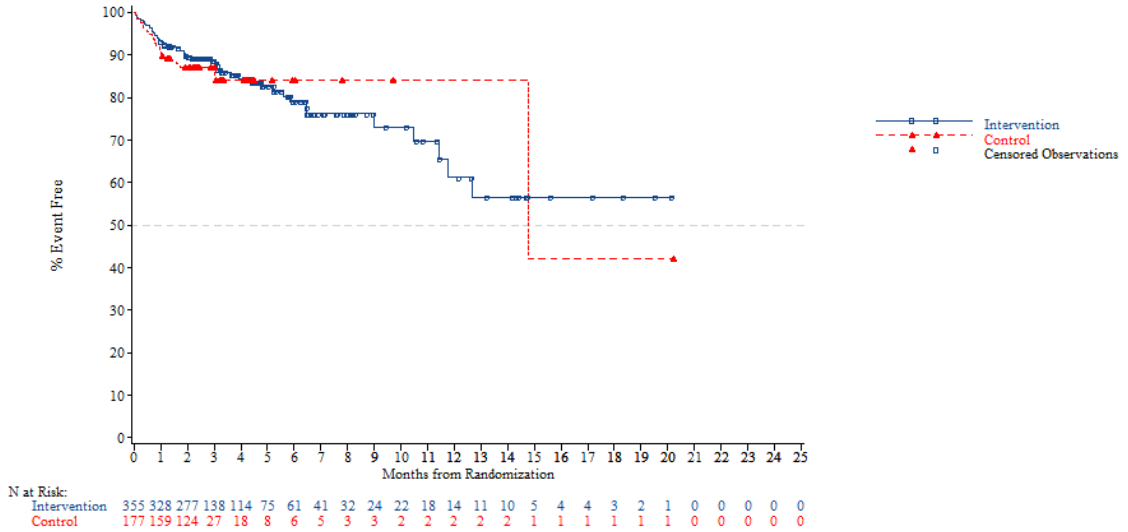


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

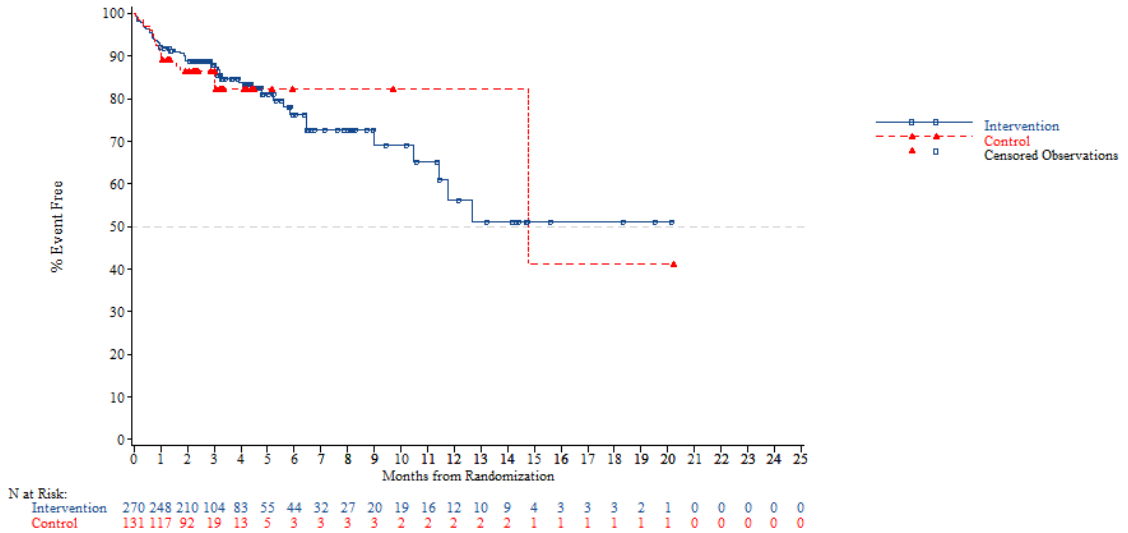
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

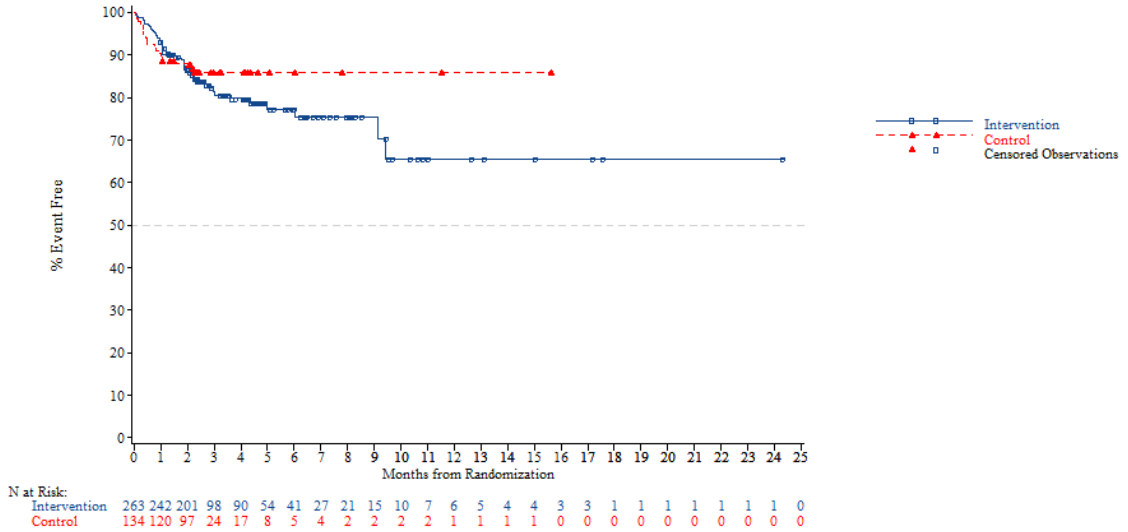


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

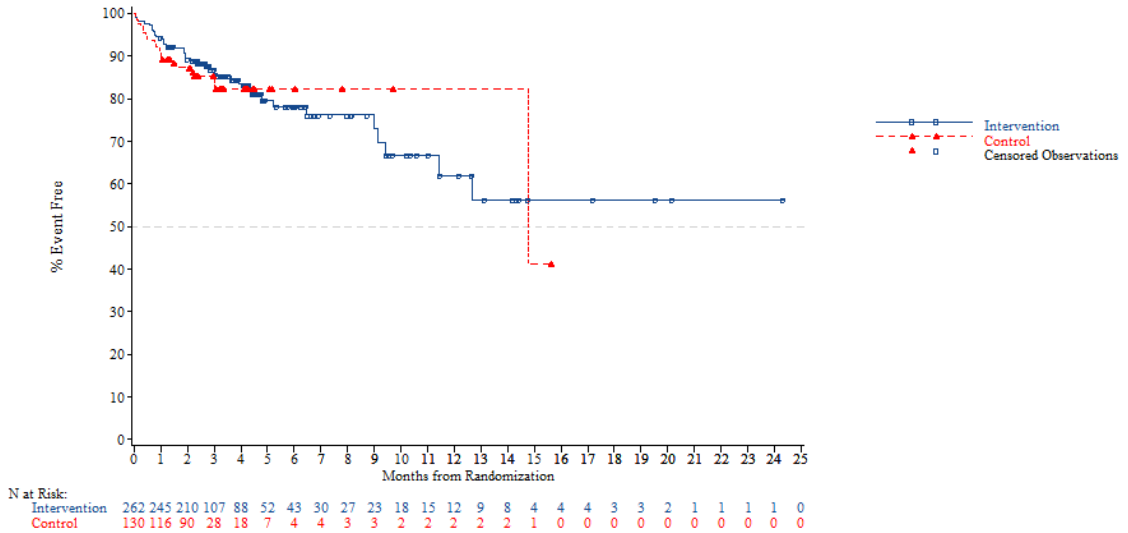
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

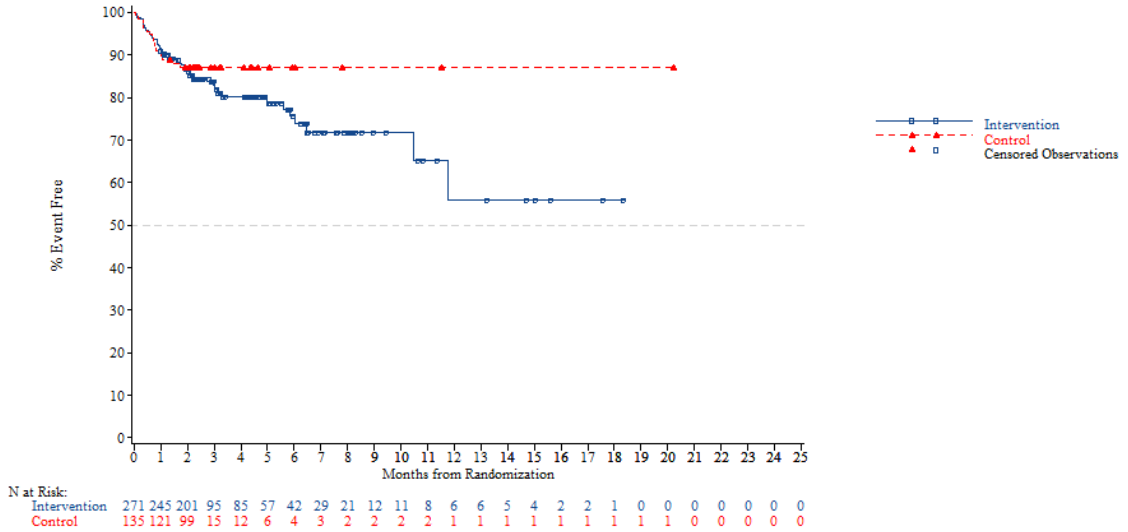


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

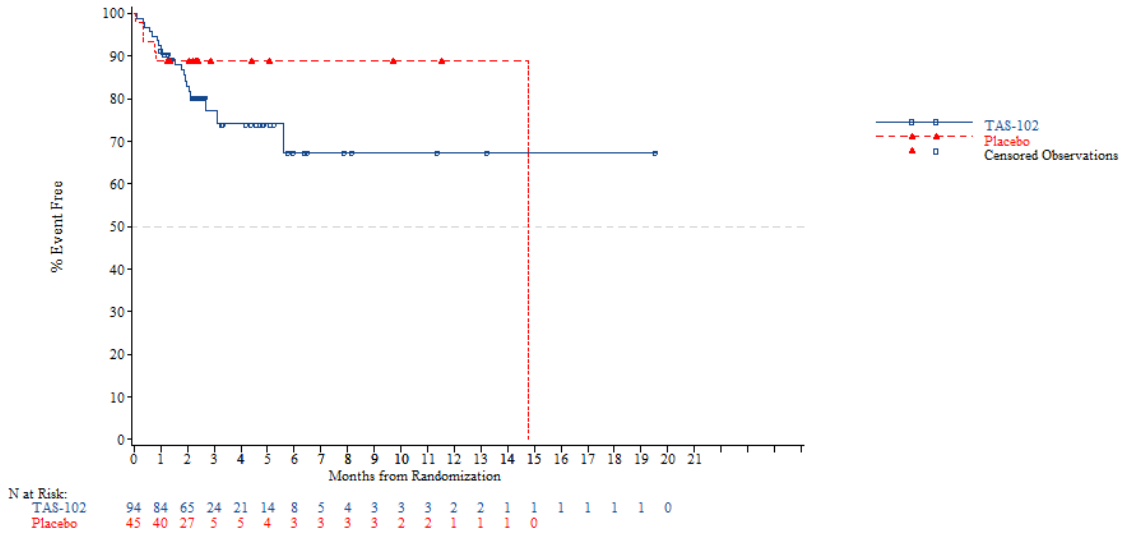
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

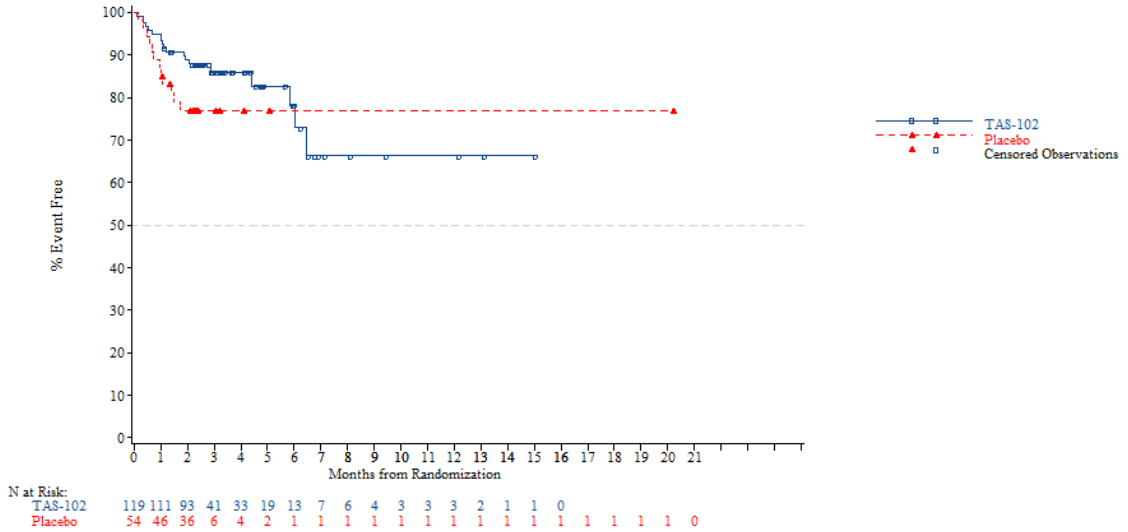


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

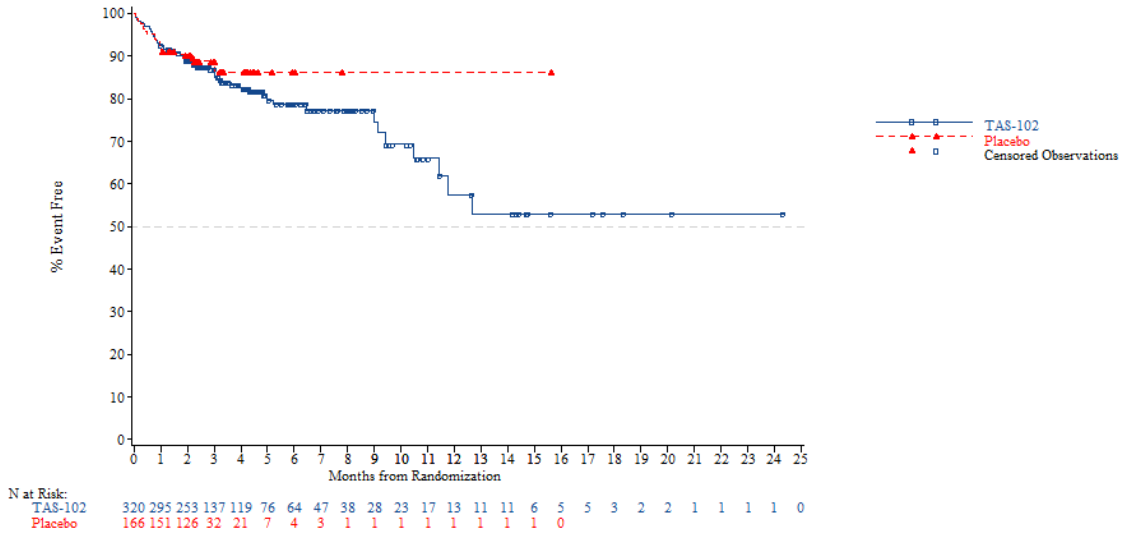
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

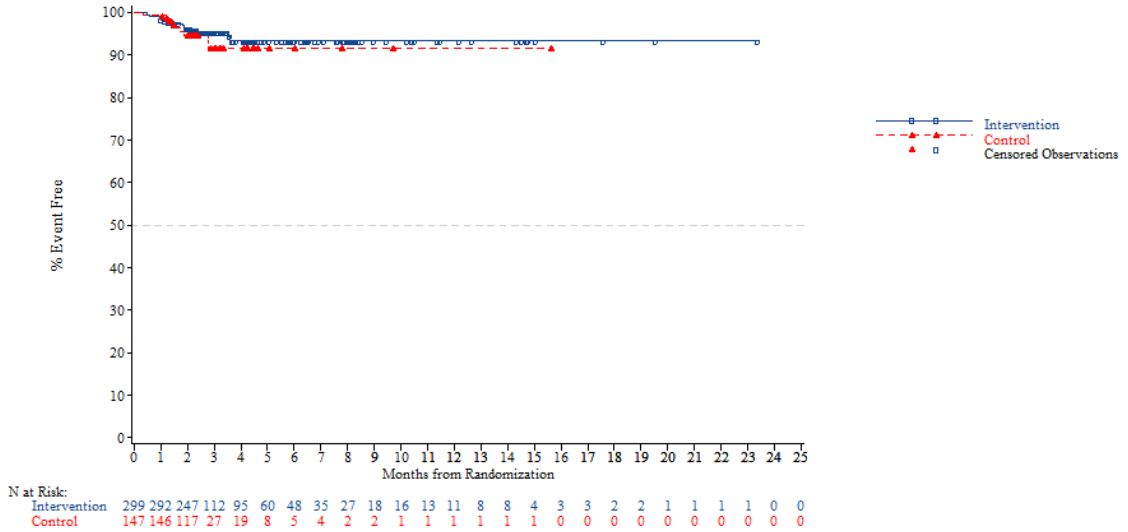


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

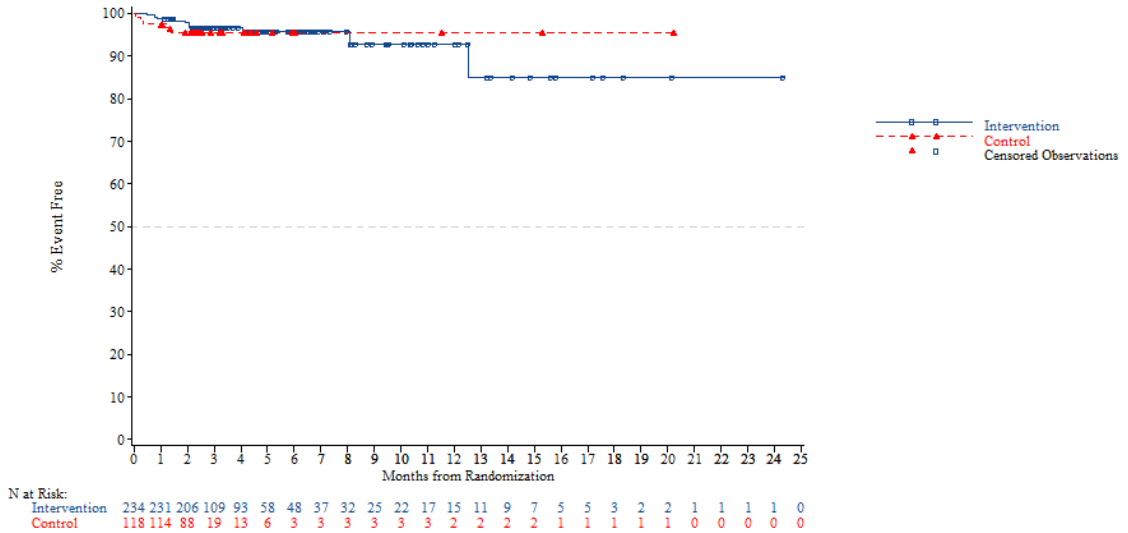
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

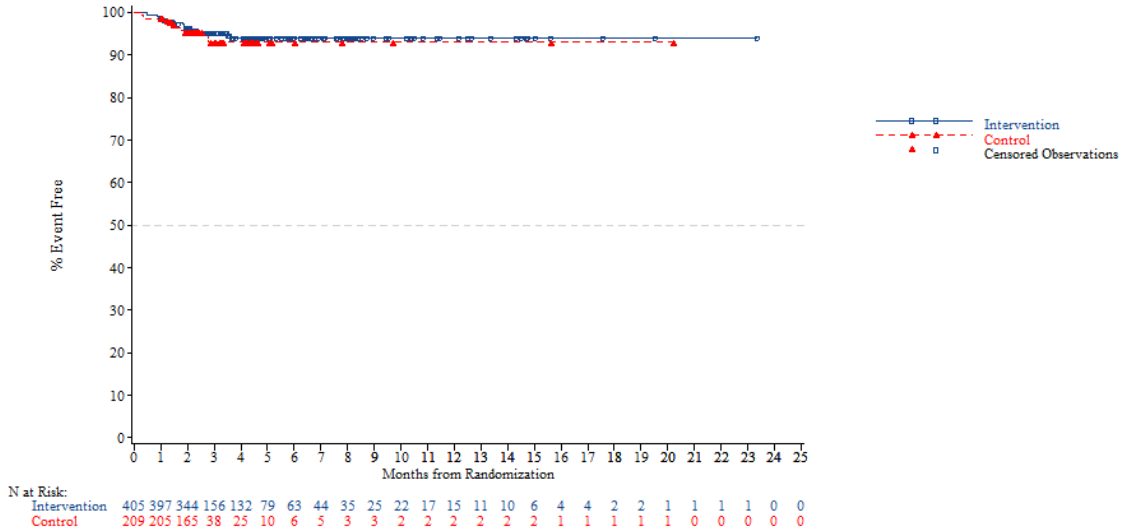


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

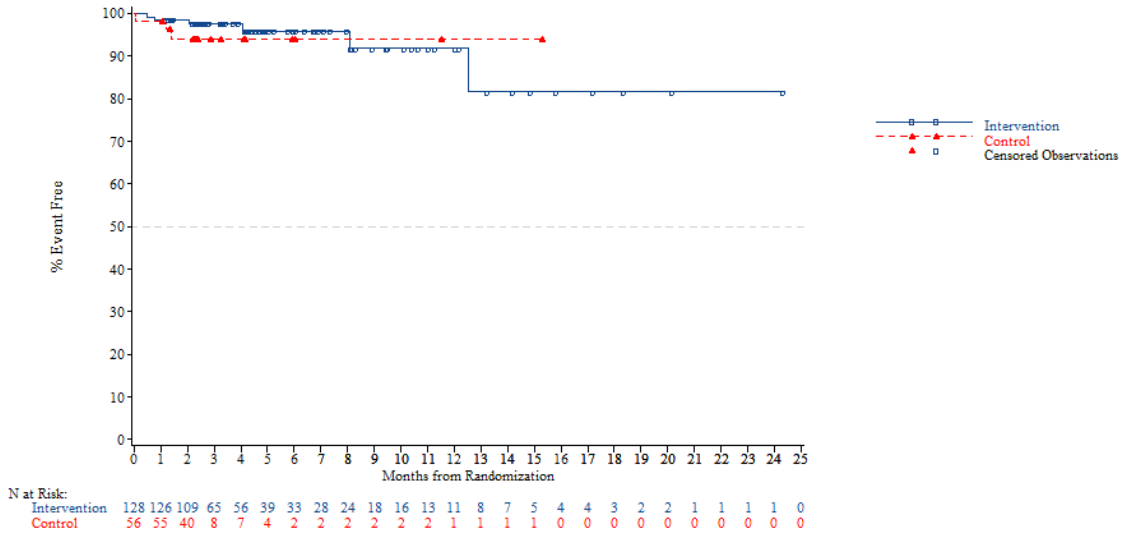
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

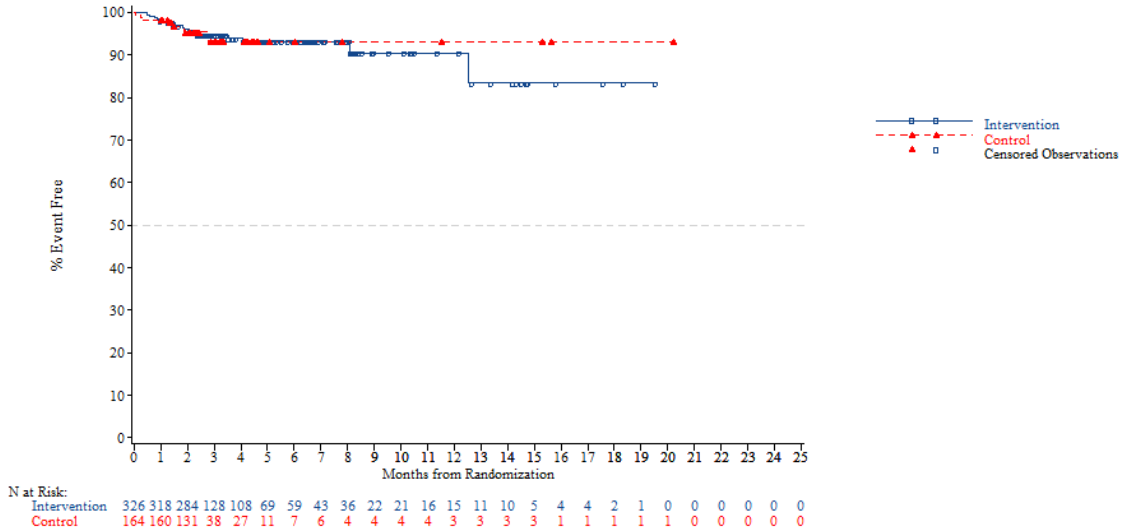


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

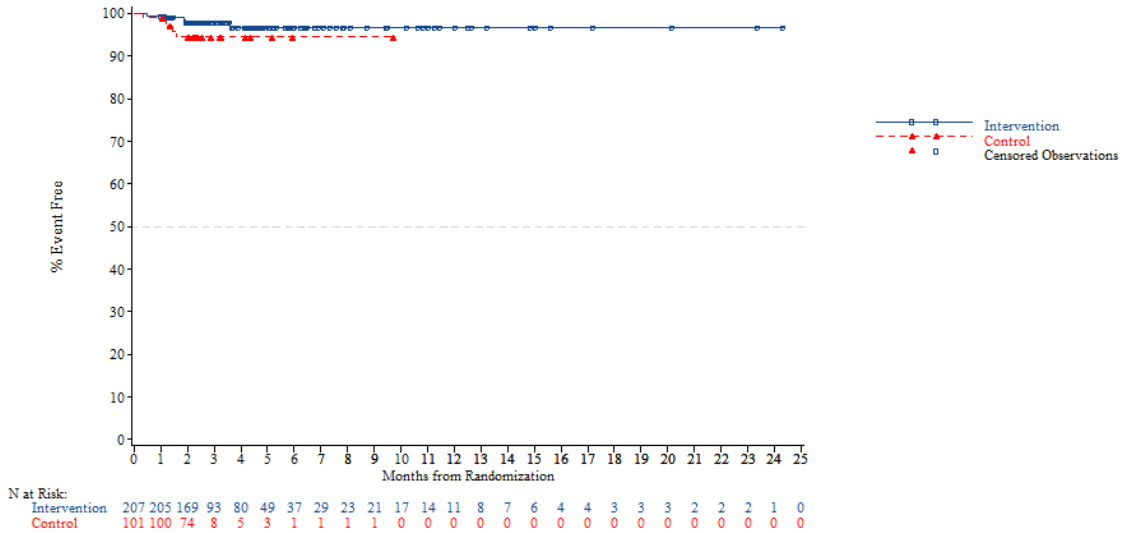
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

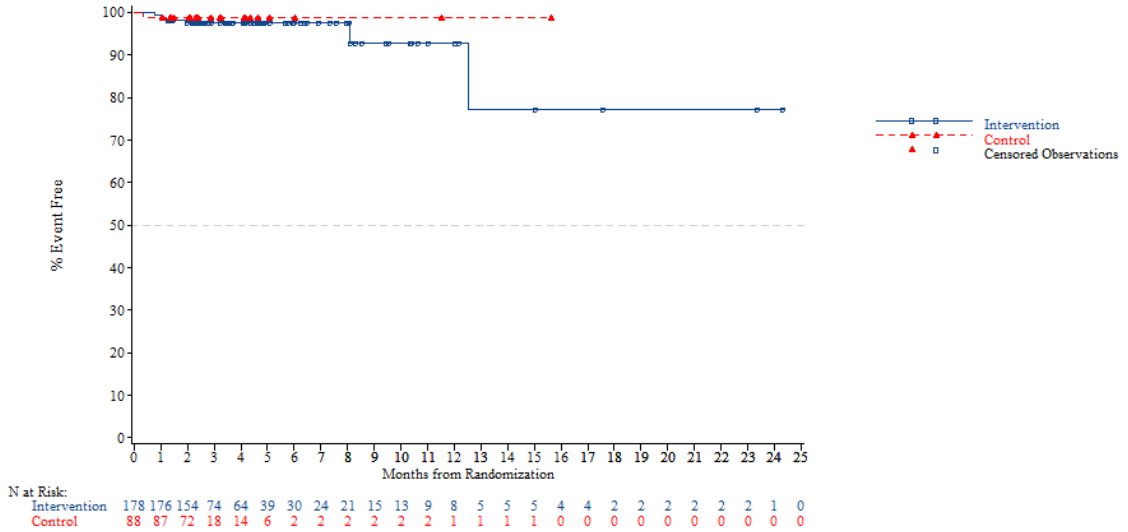


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

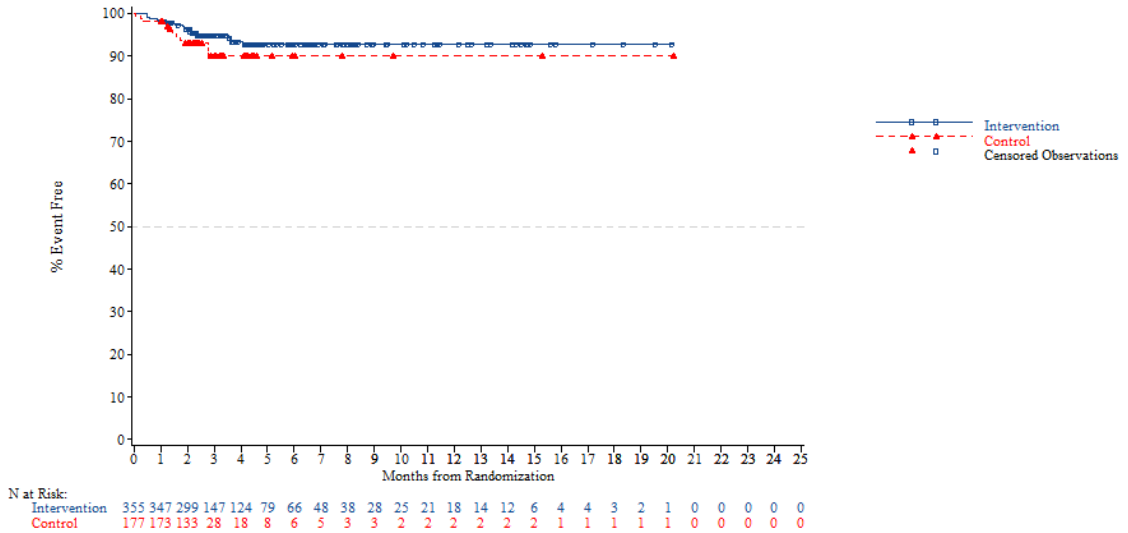
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

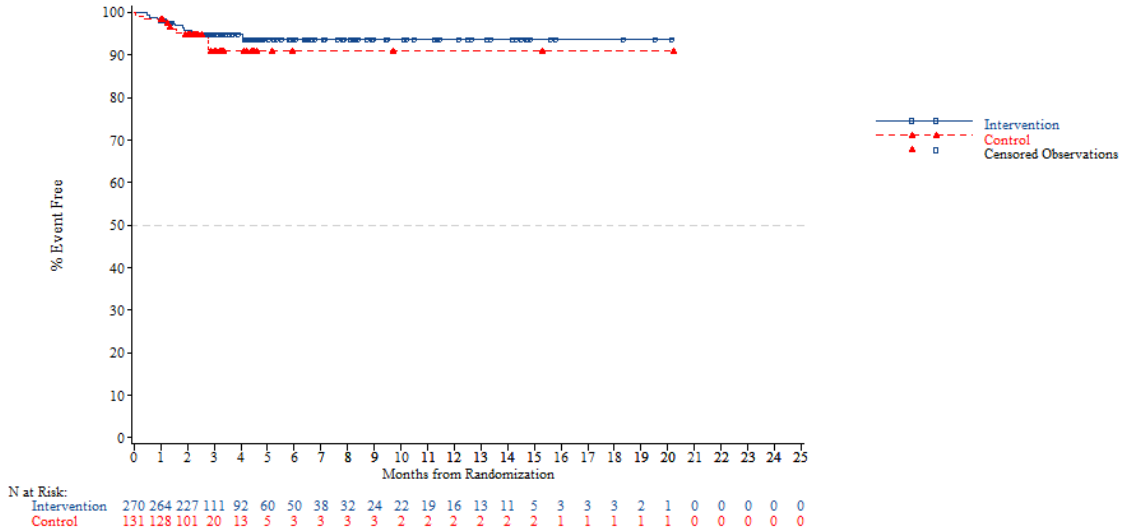


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

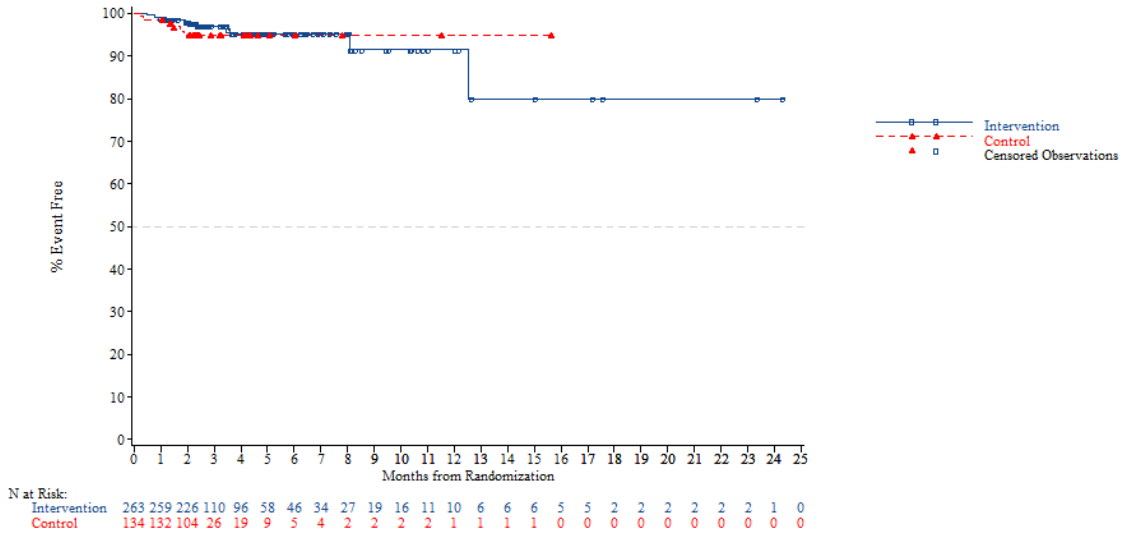
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

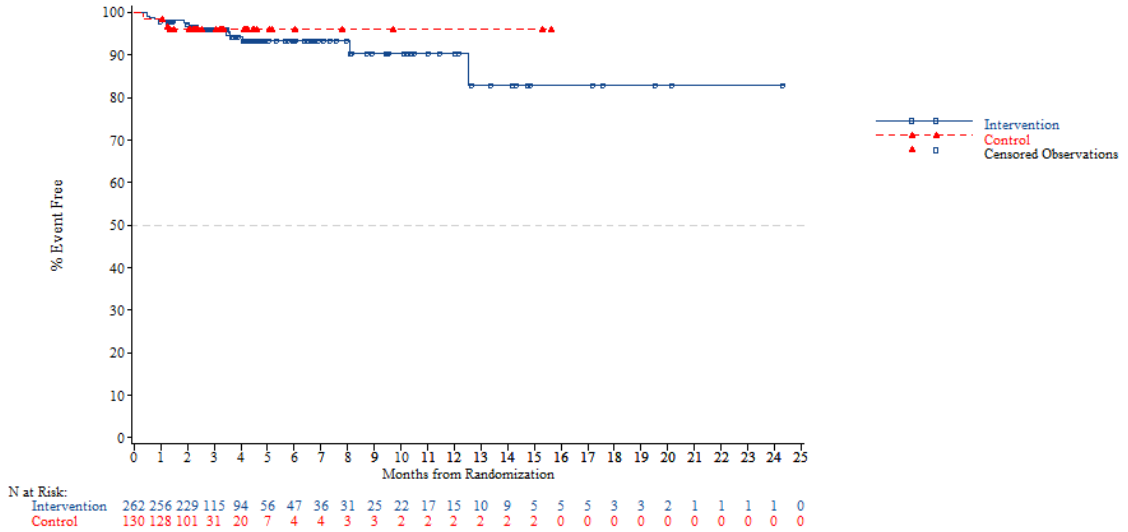


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

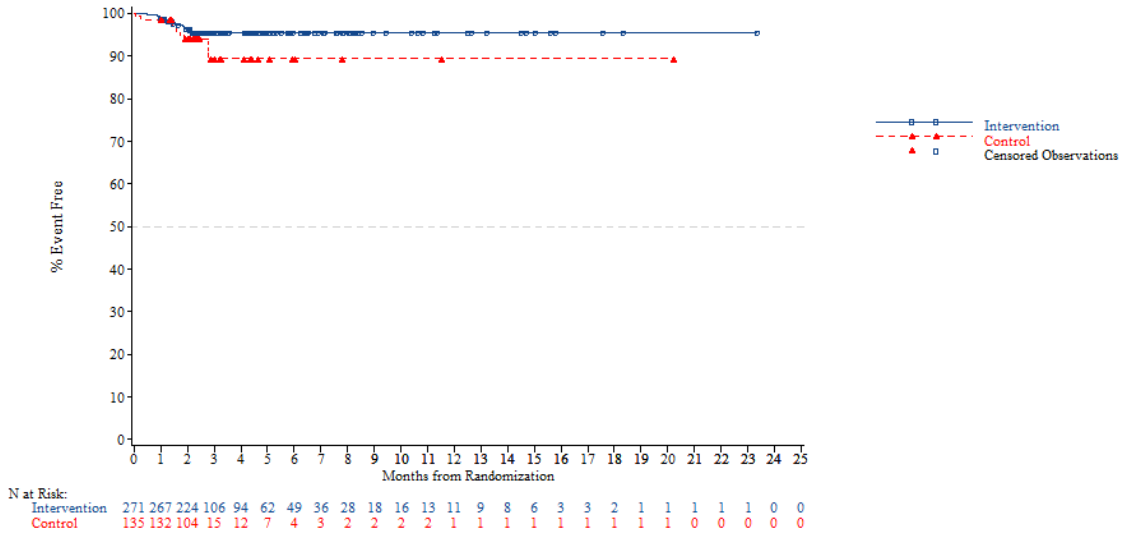
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

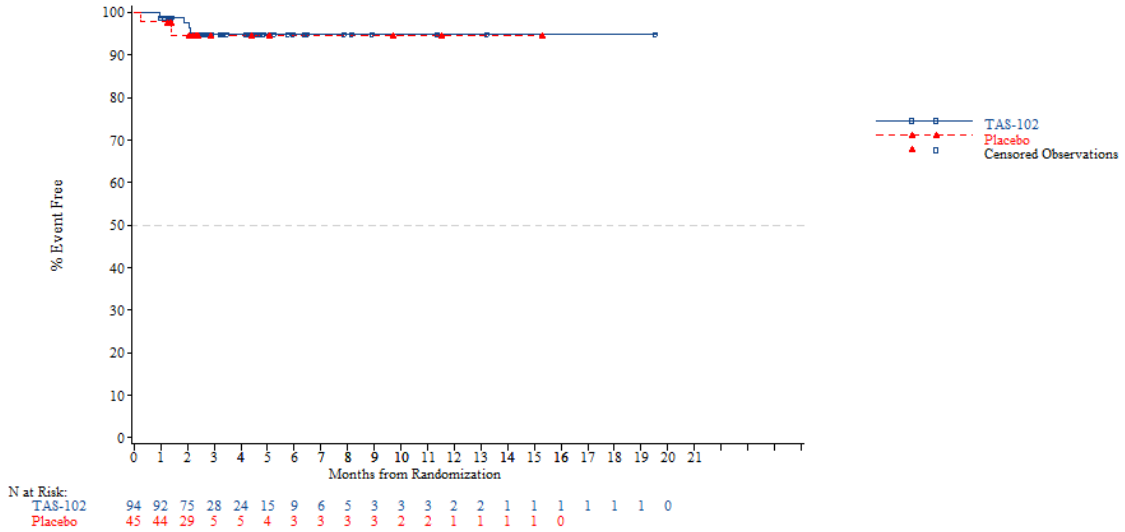


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

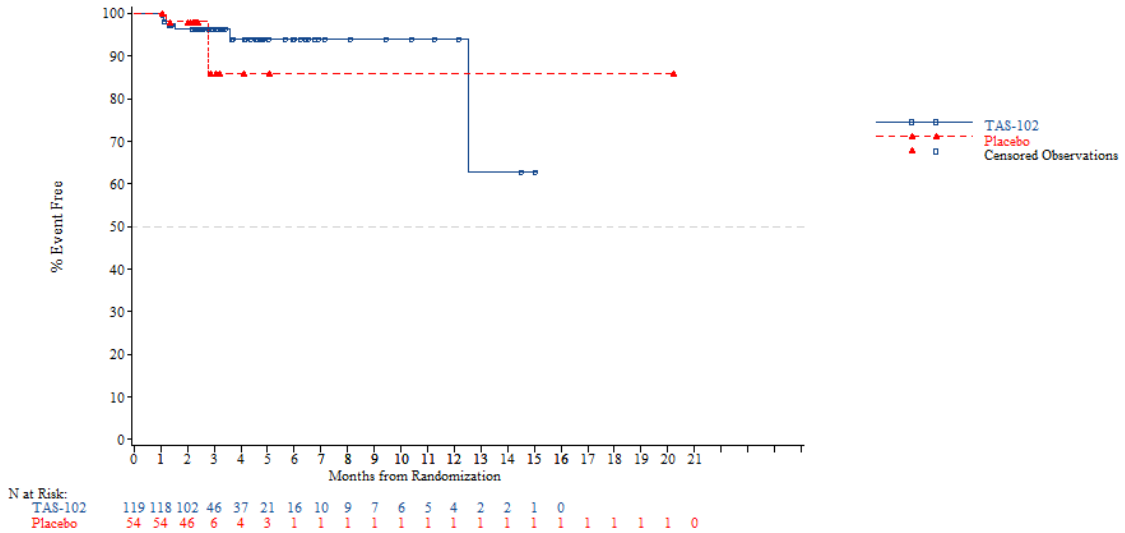
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

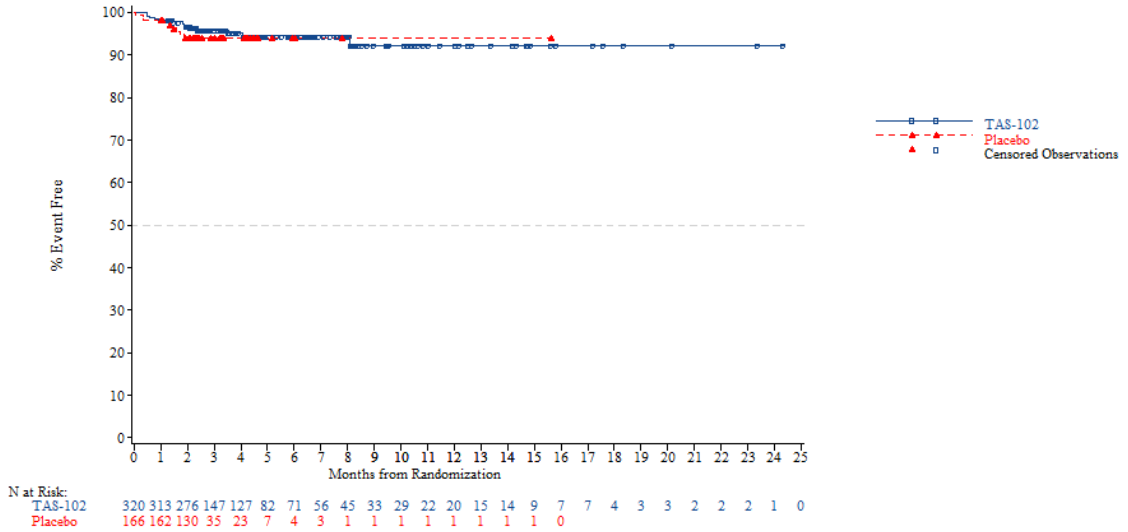


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

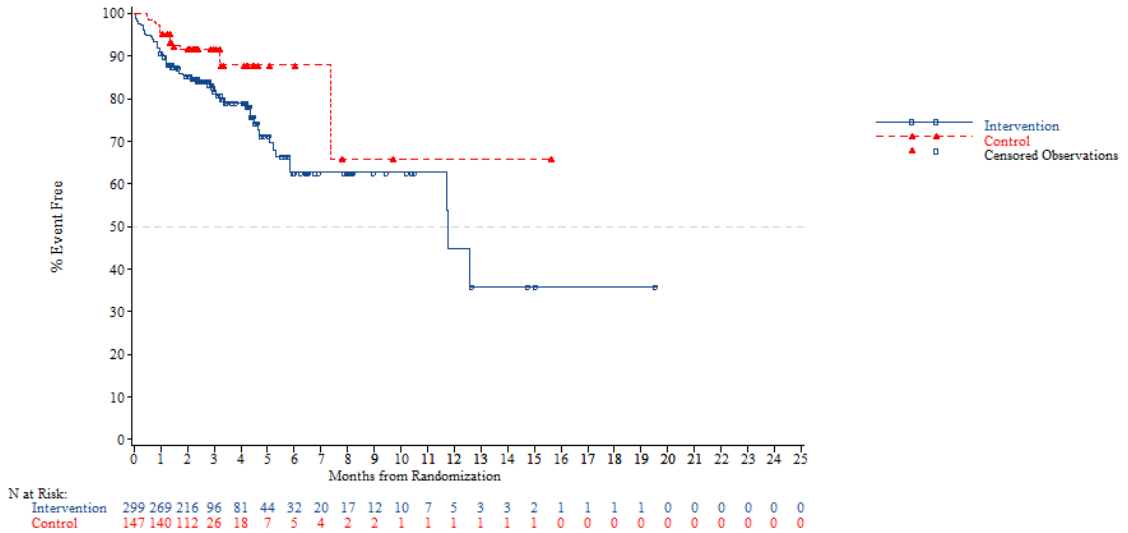
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

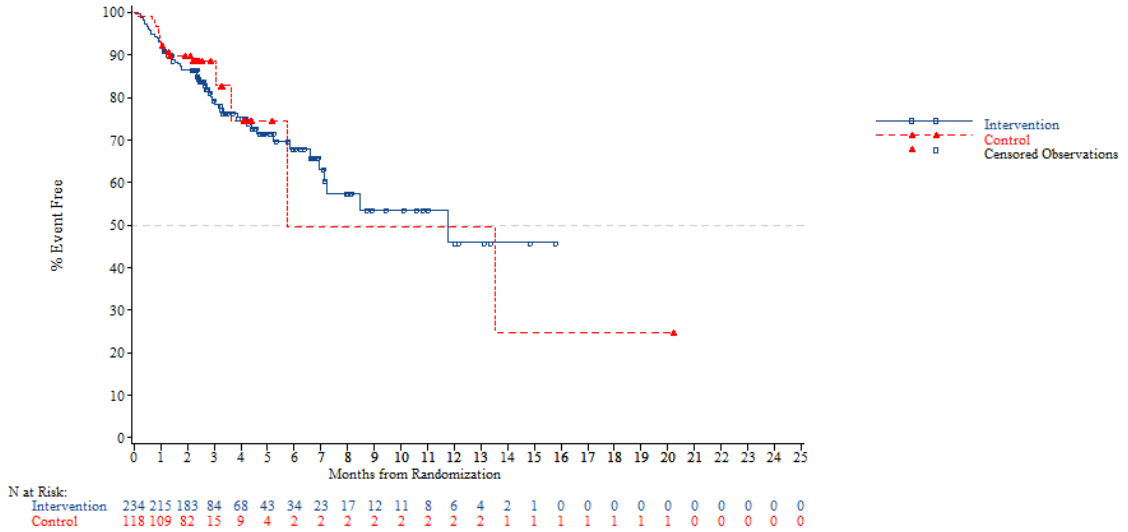


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

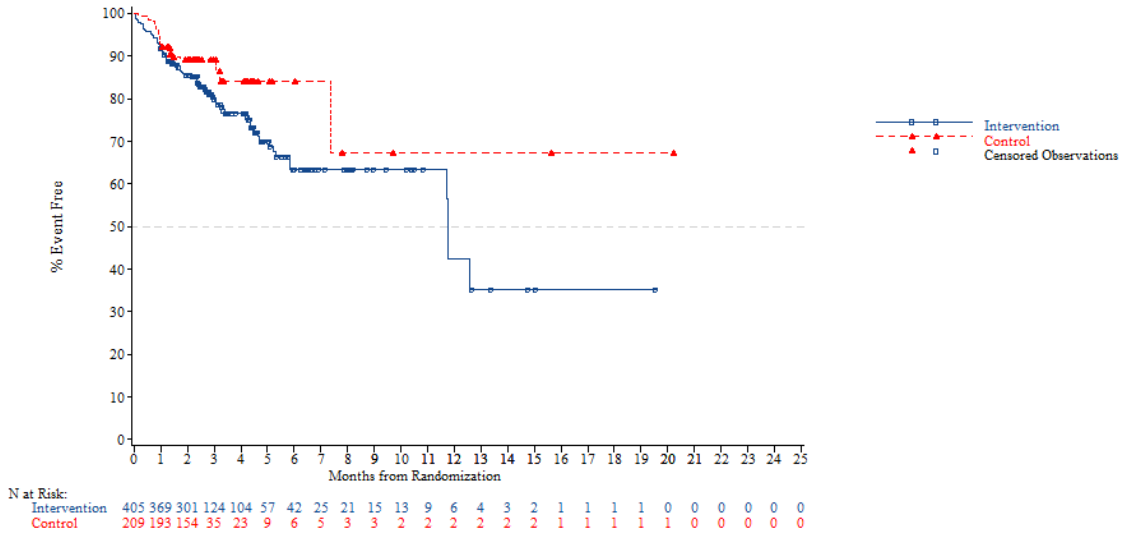
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

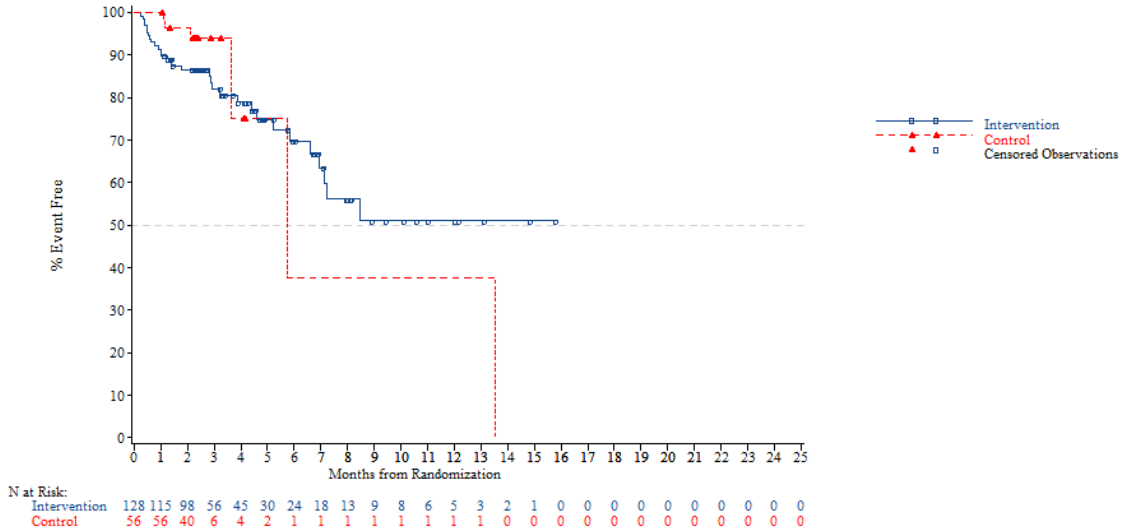


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

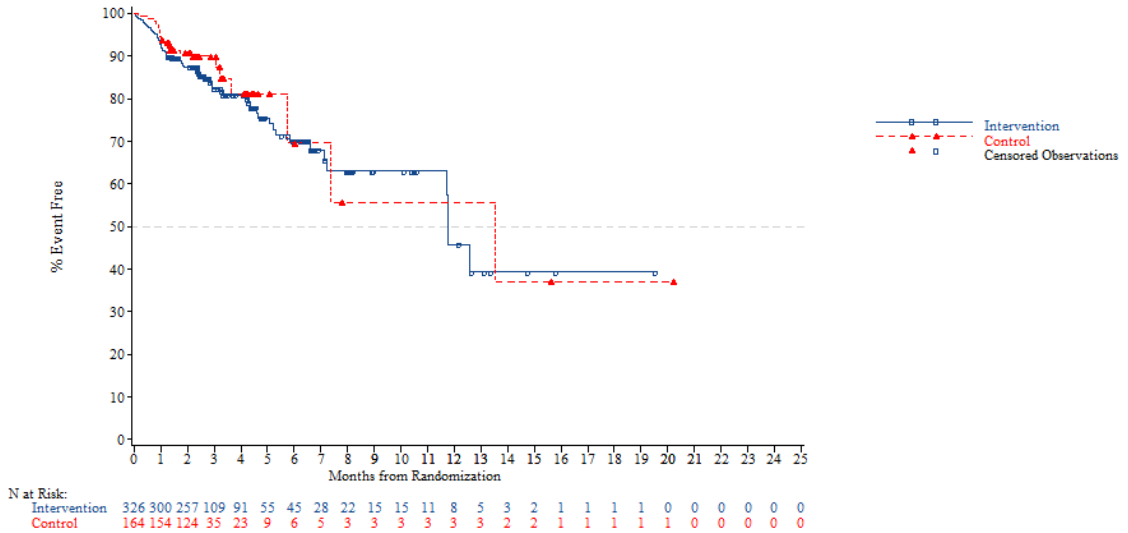
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

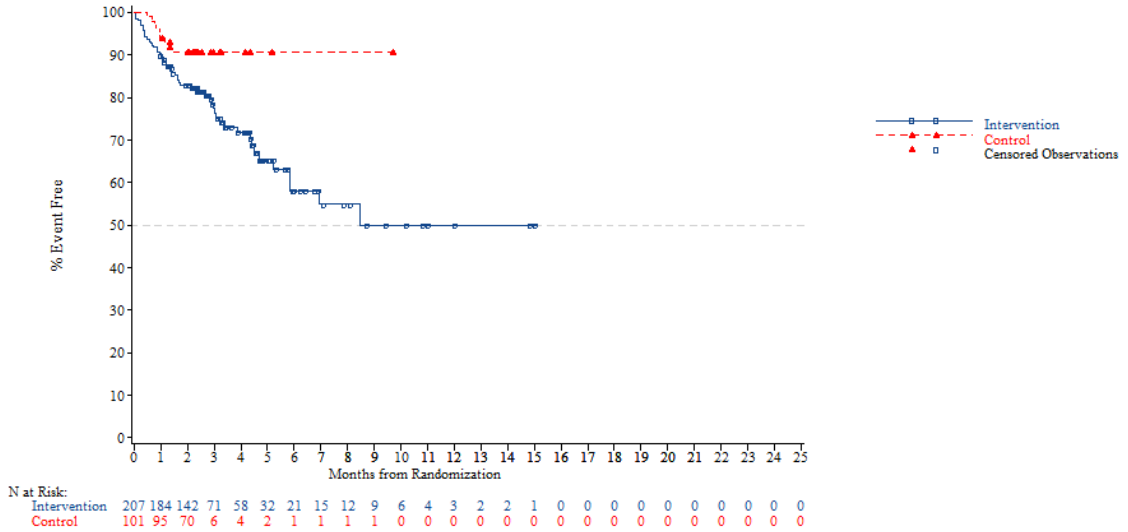


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

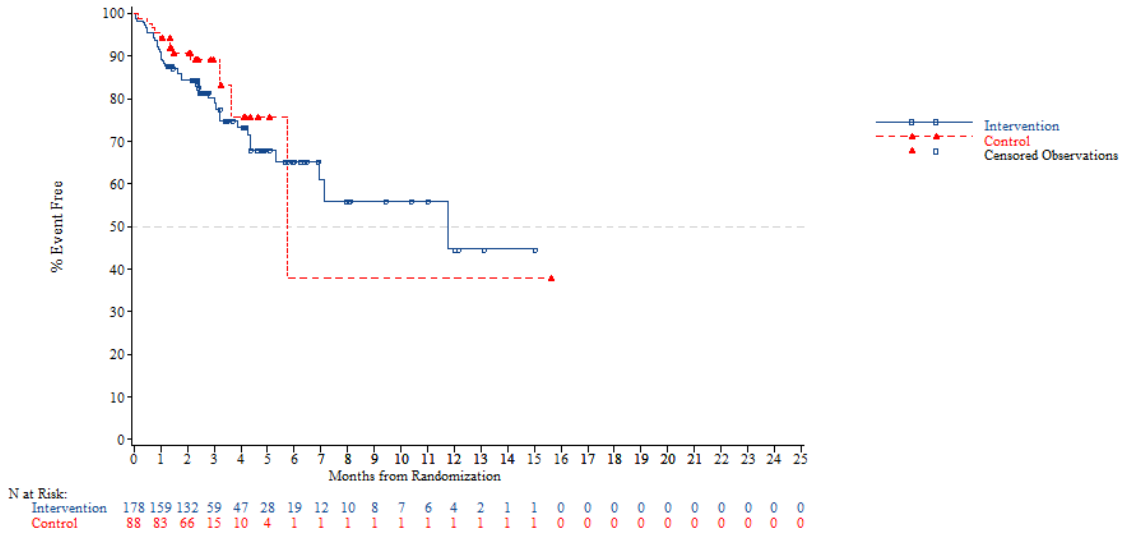
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

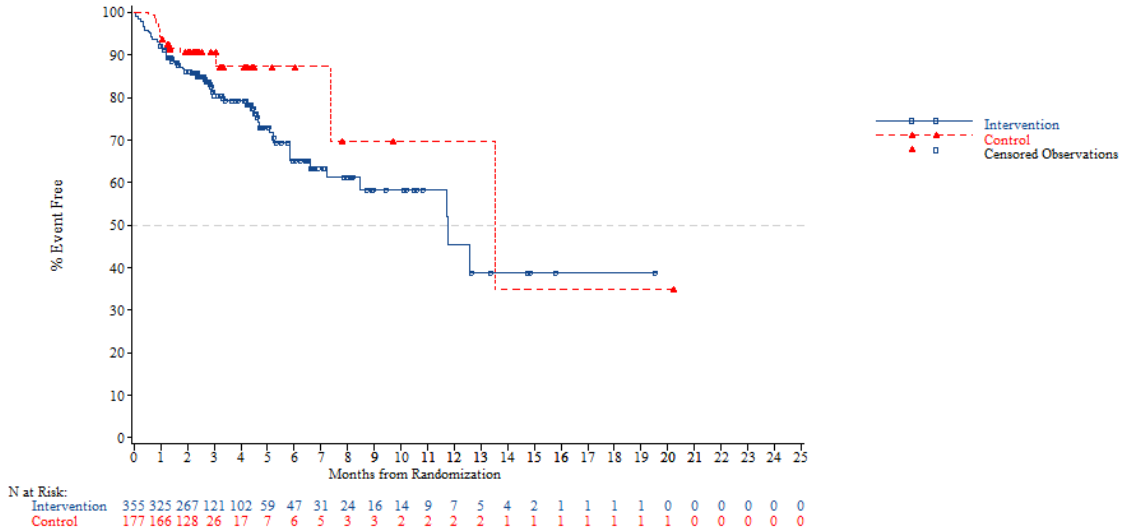


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

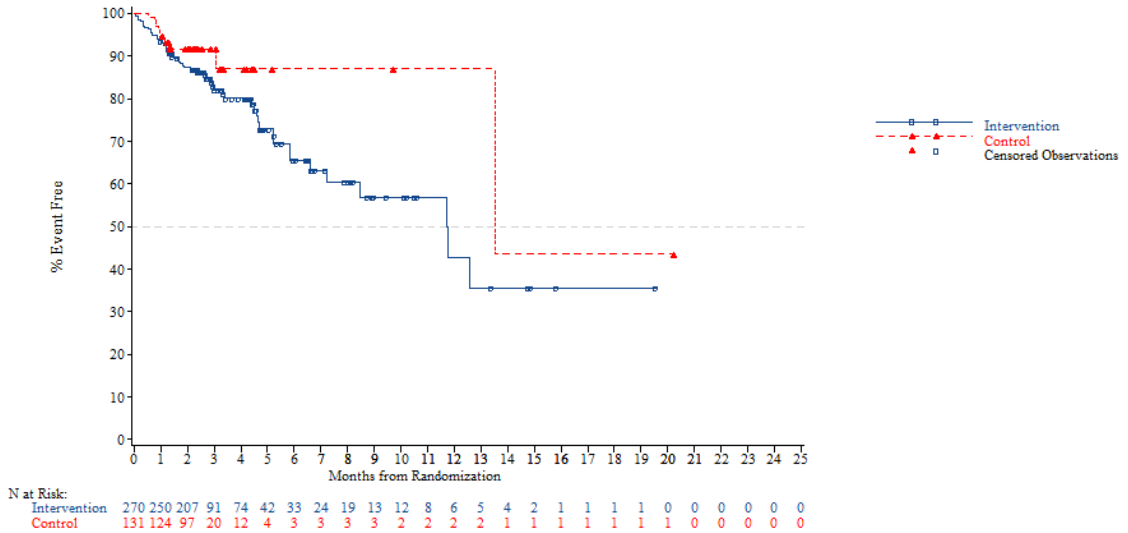
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

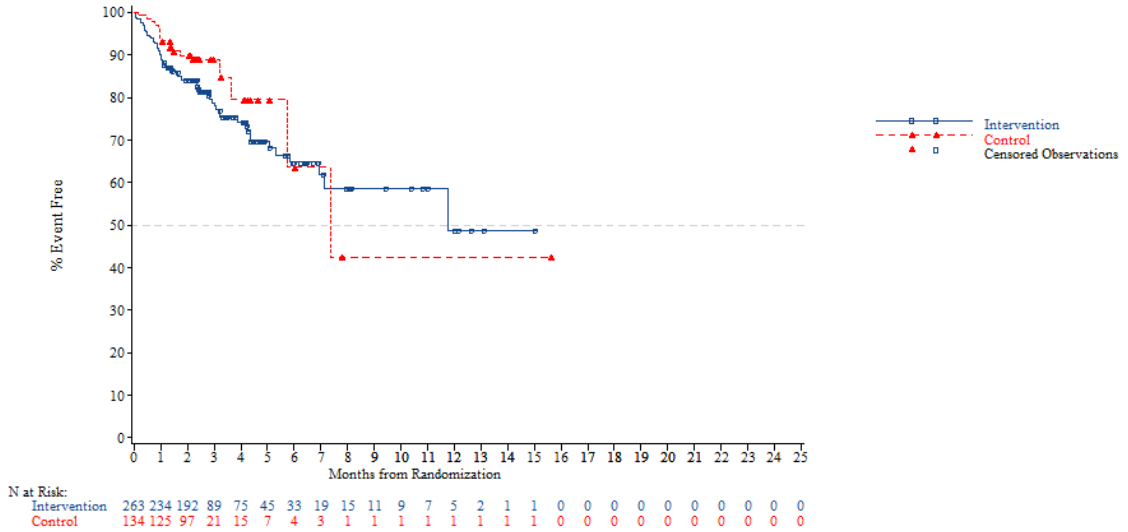


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

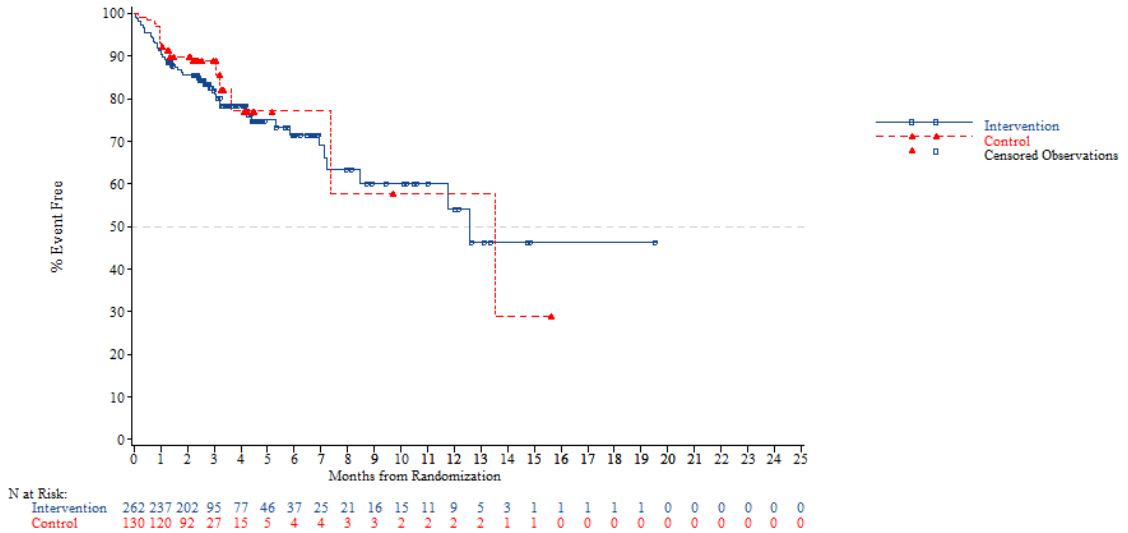
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

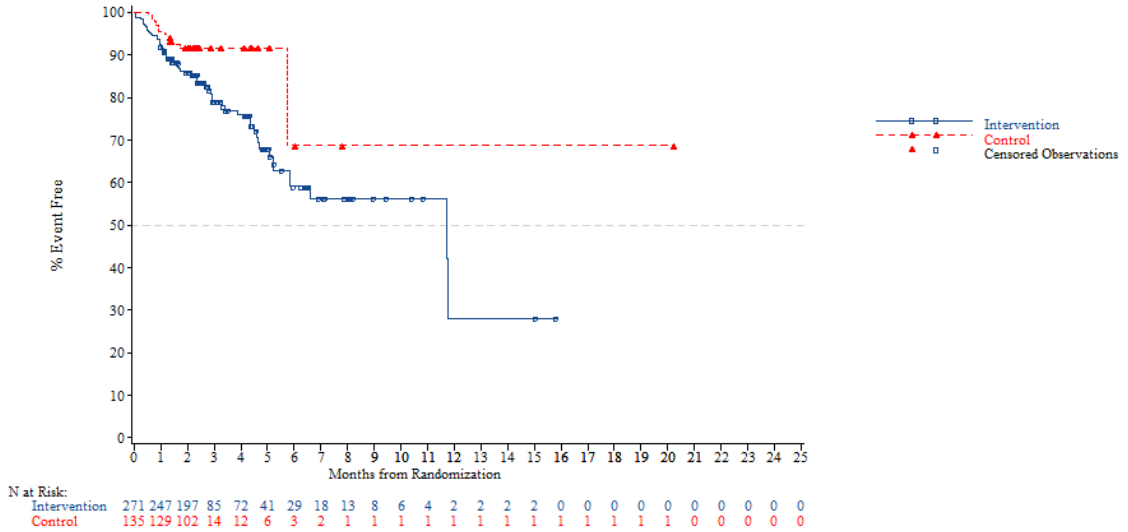


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

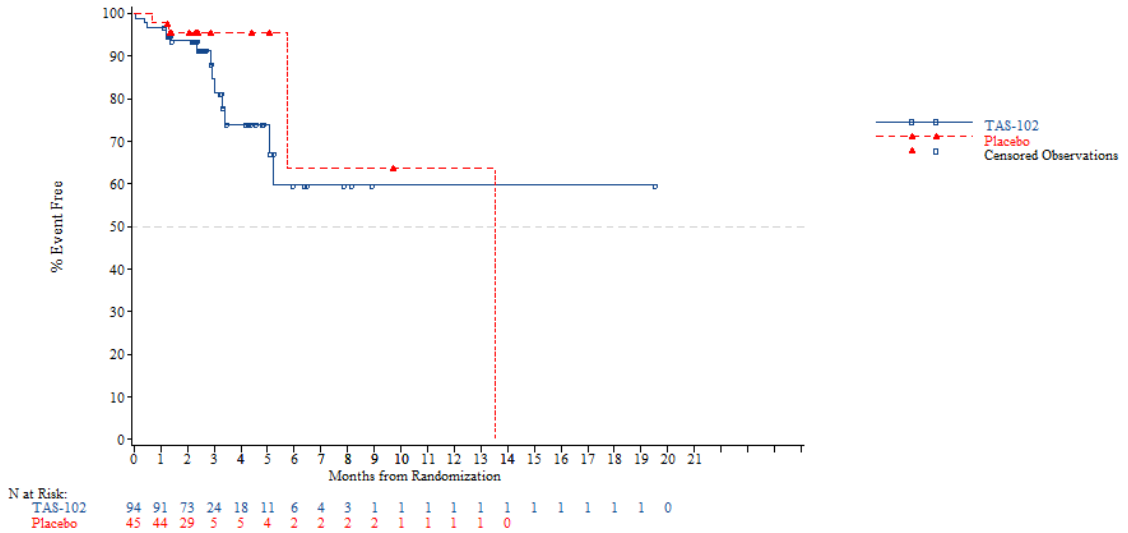
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

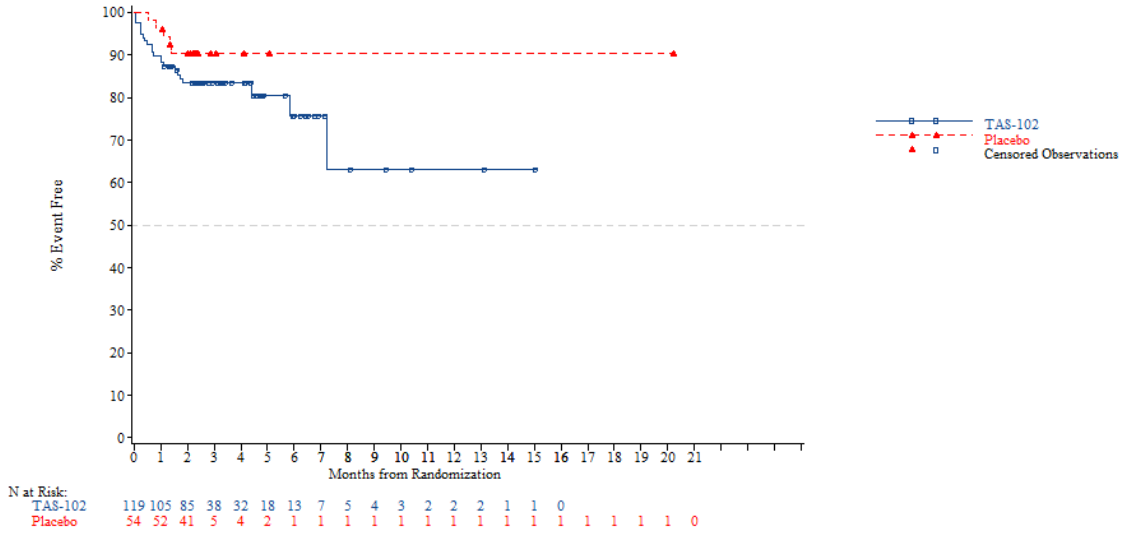


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

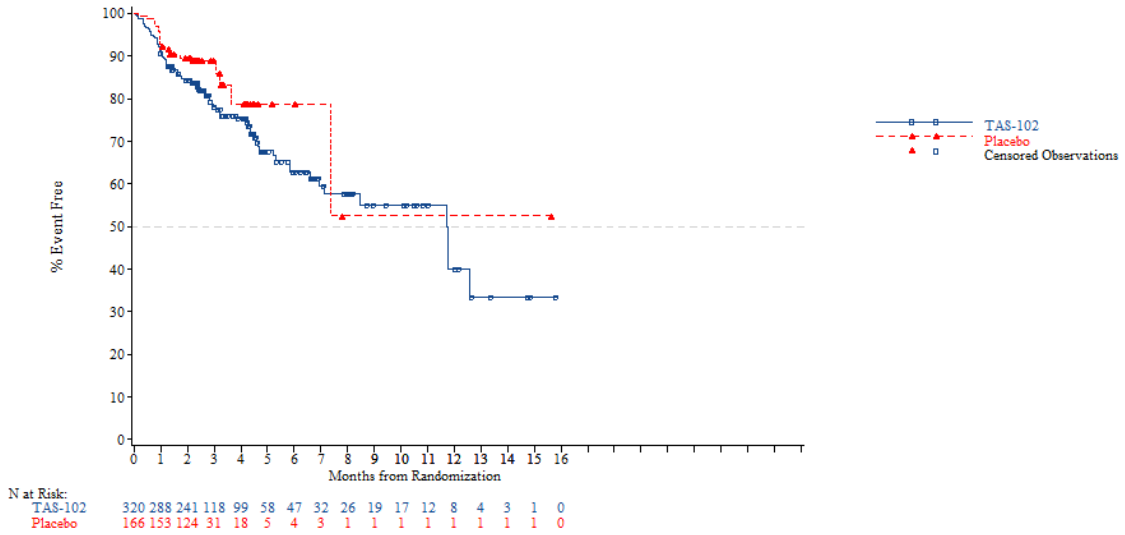
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

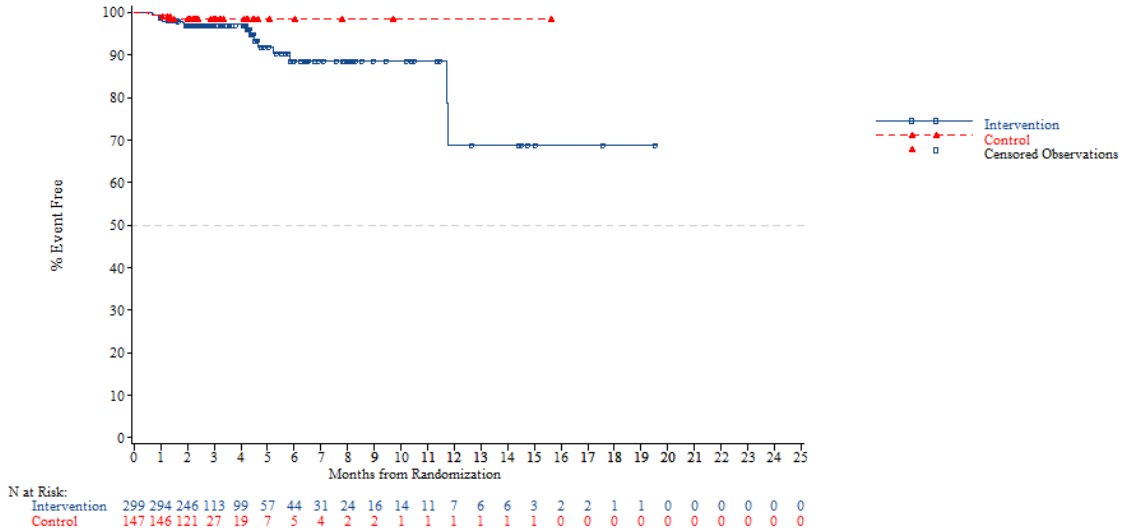


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

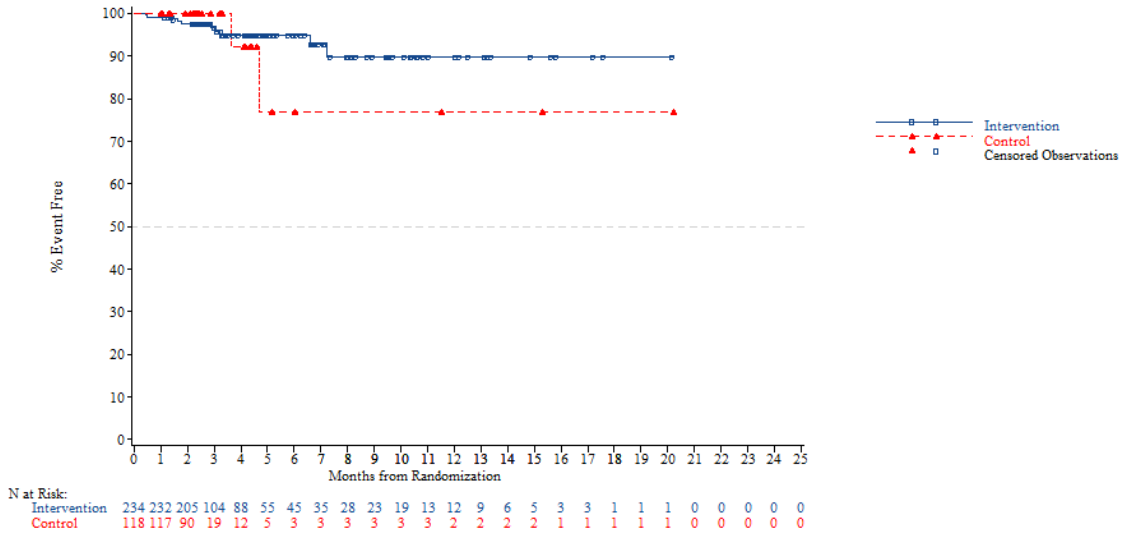
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Nasopharyngitis
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

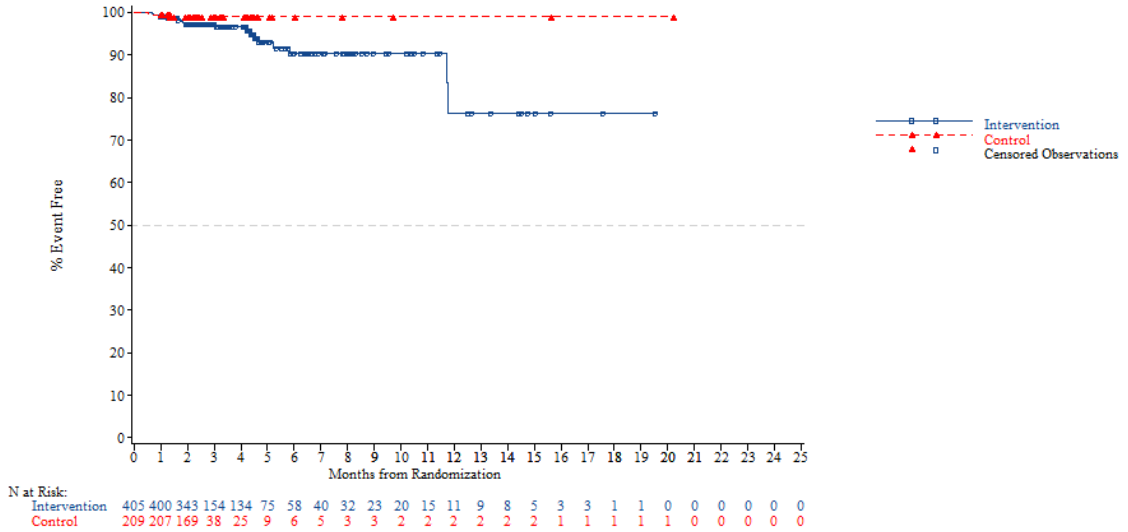


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Nasopharyngitis
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

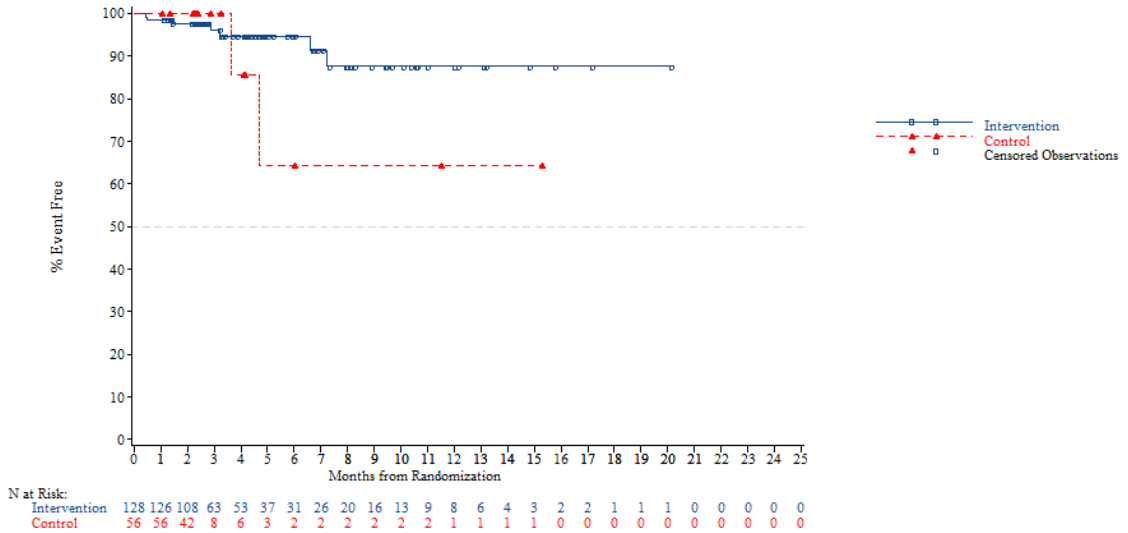
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Nasopharyngitis
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

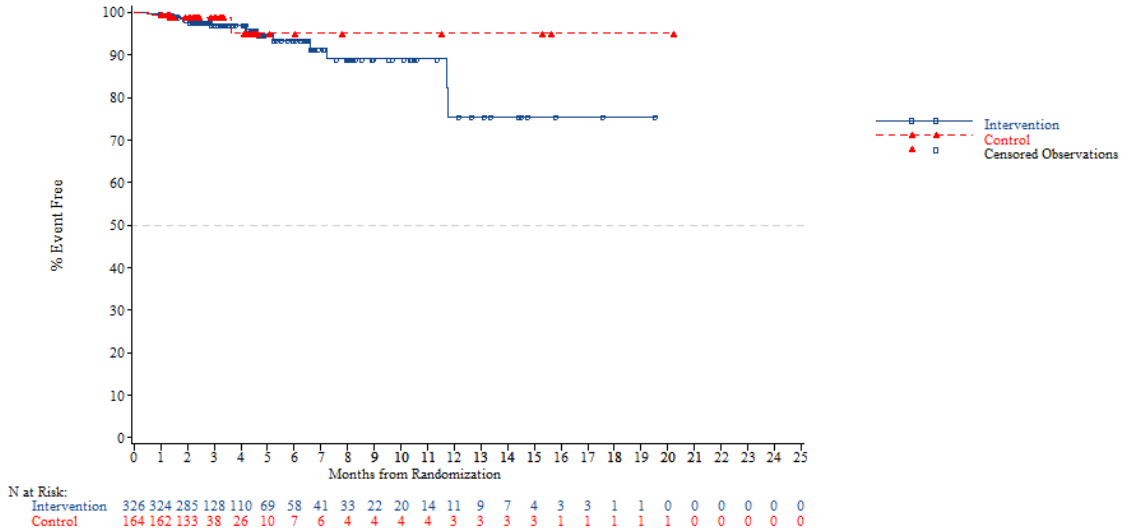


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Nasopharyngitis
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

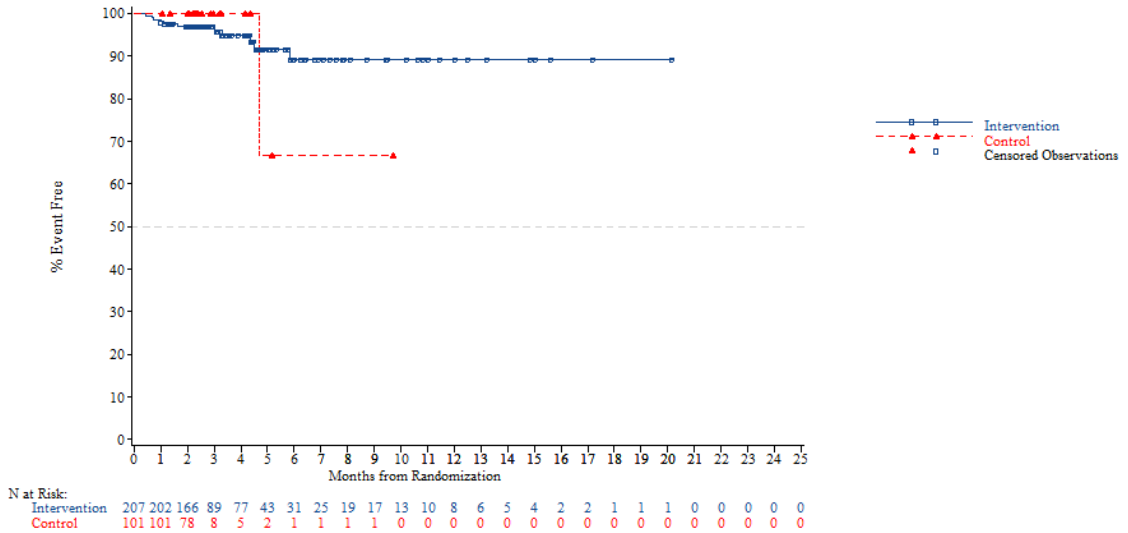
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Nasopharyngitis
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

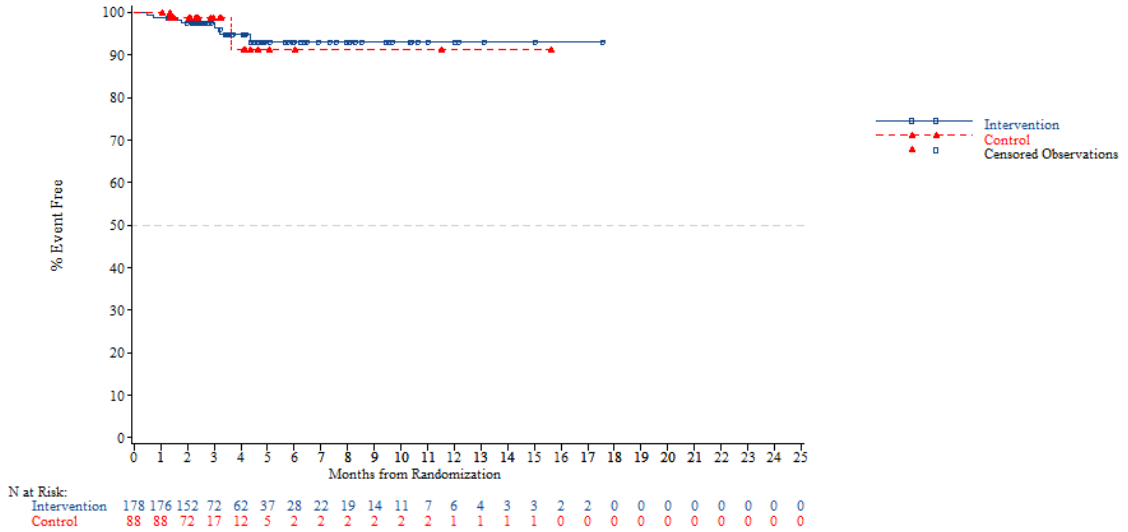


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Nasopharyngitis
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

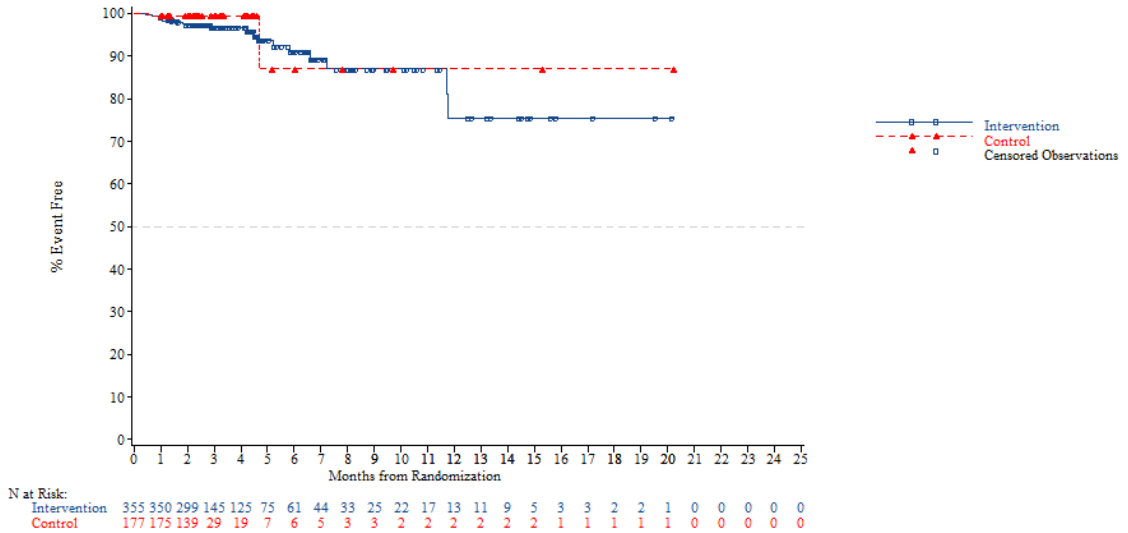
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Nasopharyngitis
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

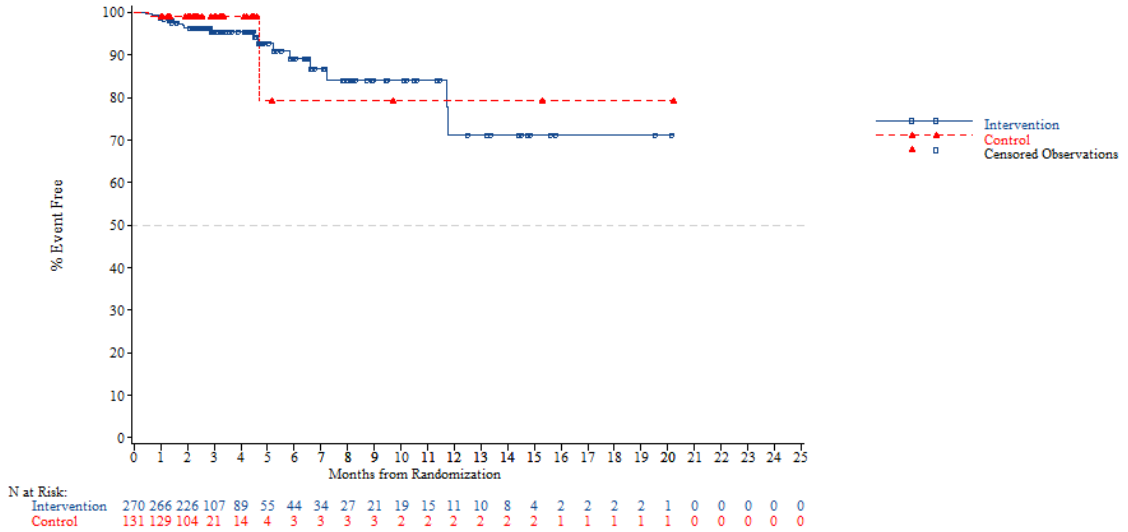


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Nasopharyngitis
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

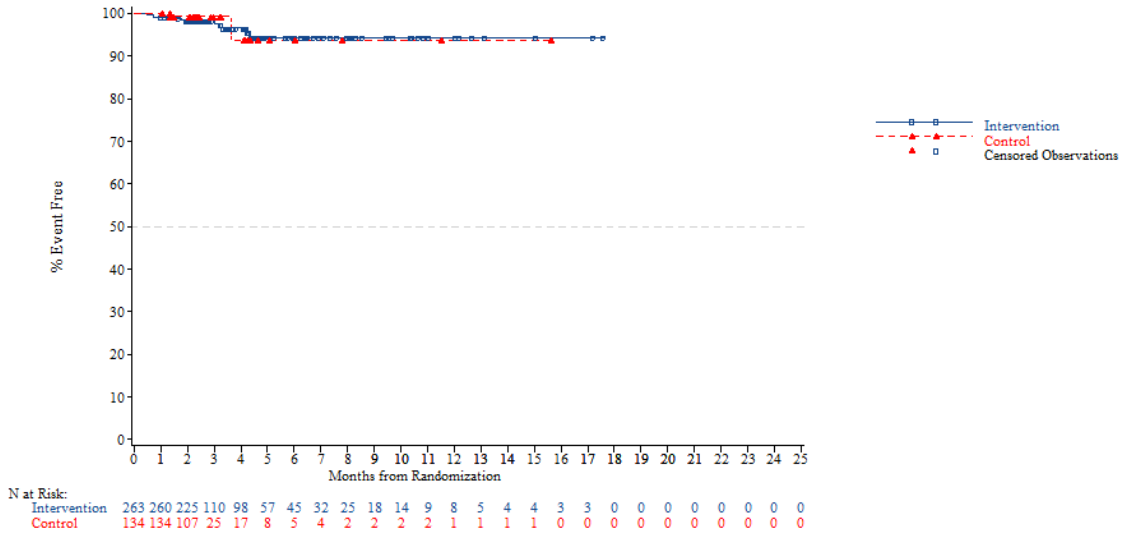
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Nasopharyngitis
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

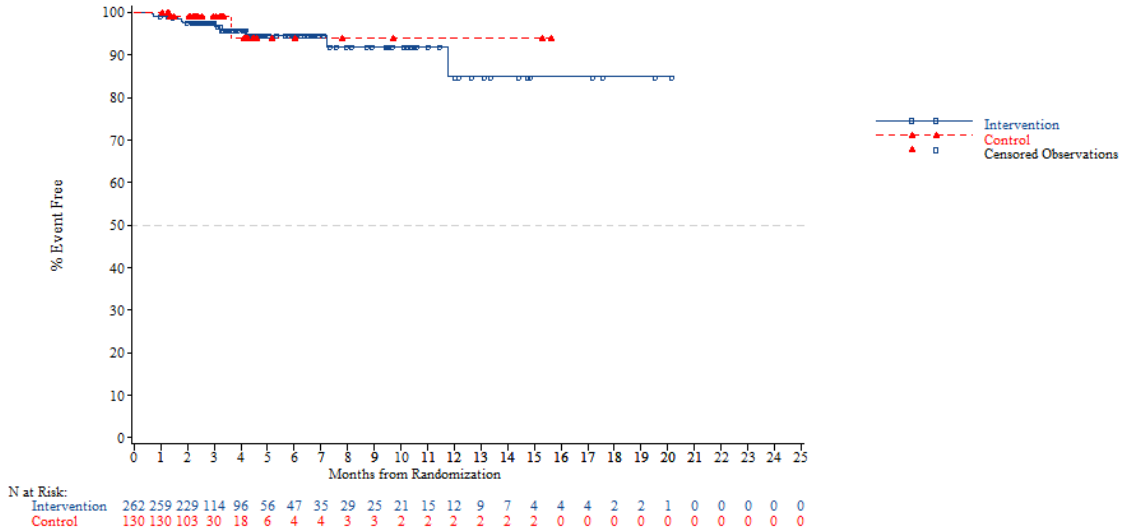


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Nasopharyngitis
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

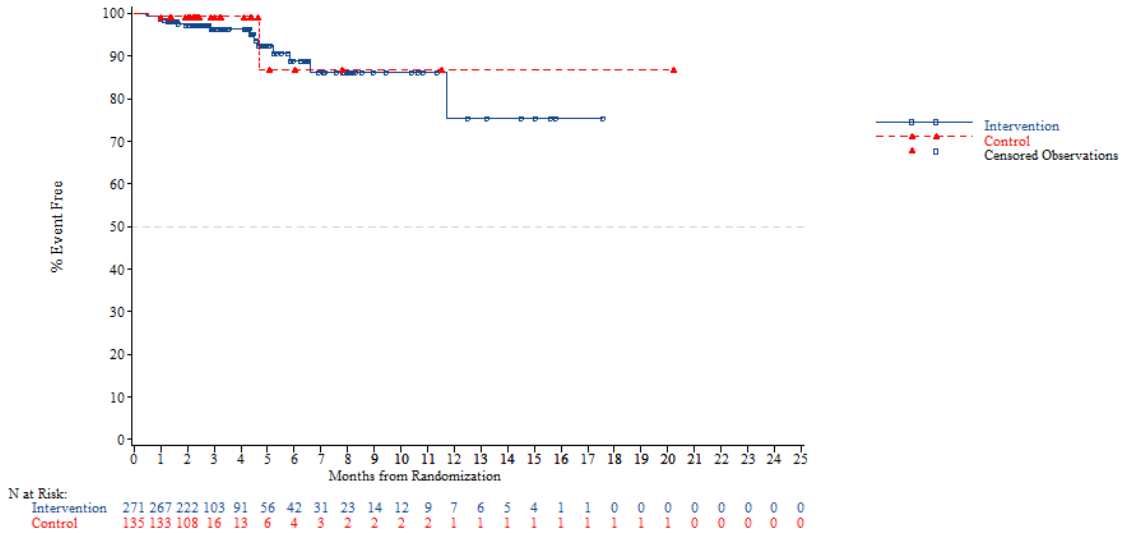
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Nasopharyngitis
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

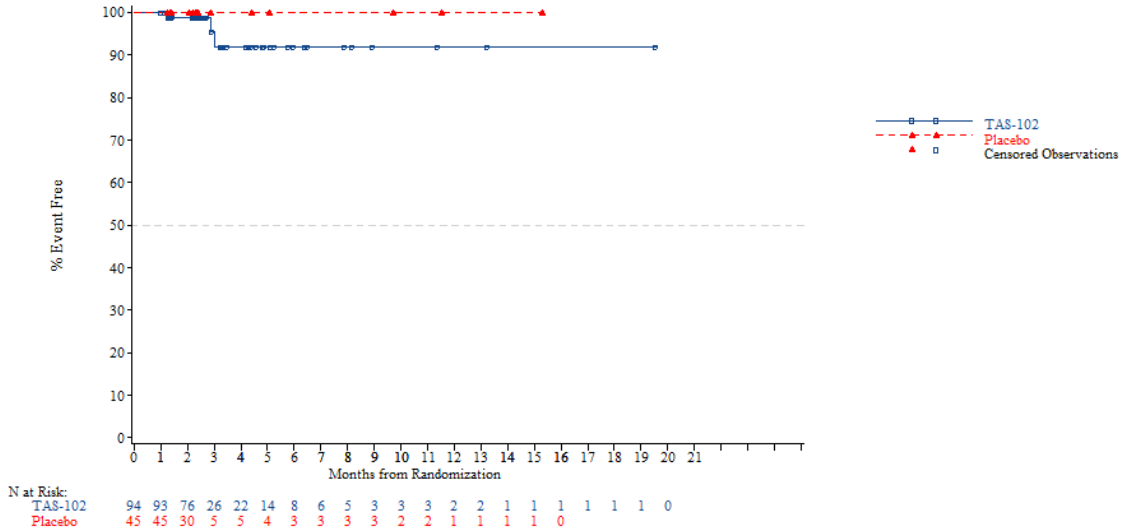


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Nasopharyngitis
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

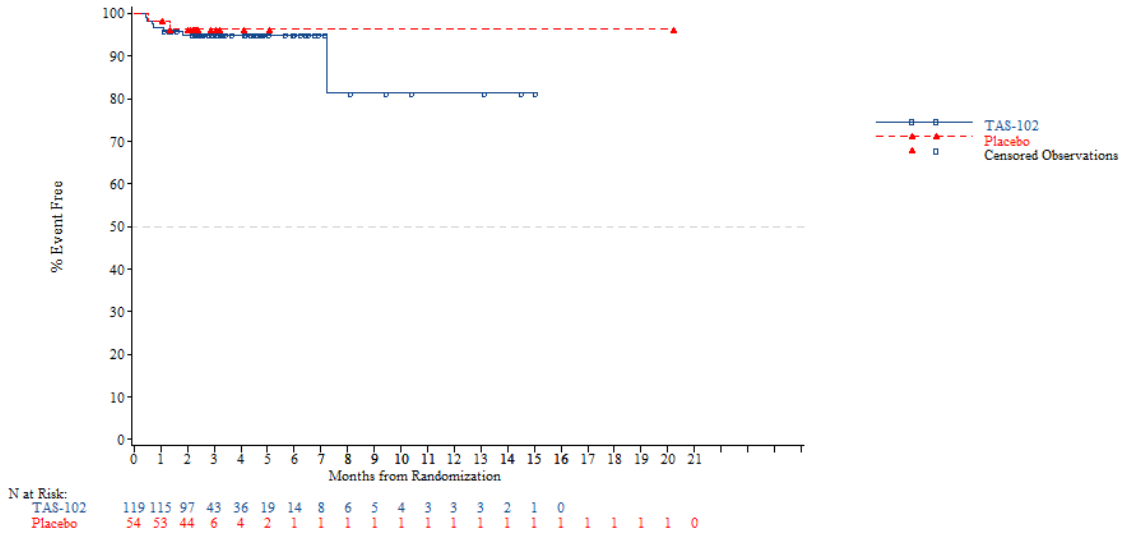
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Nasopharyngitis
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

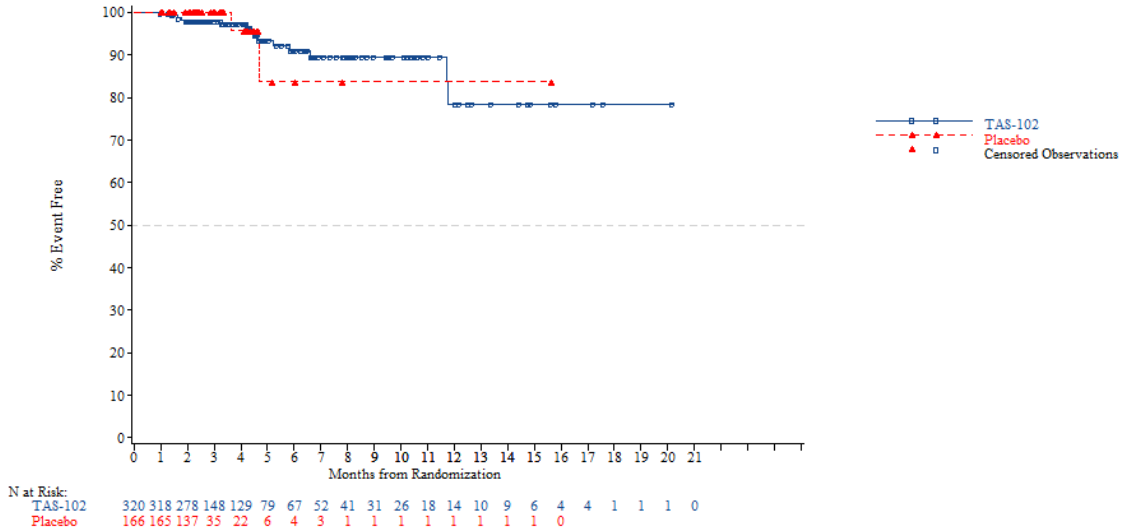


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Nasopharyngitis
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

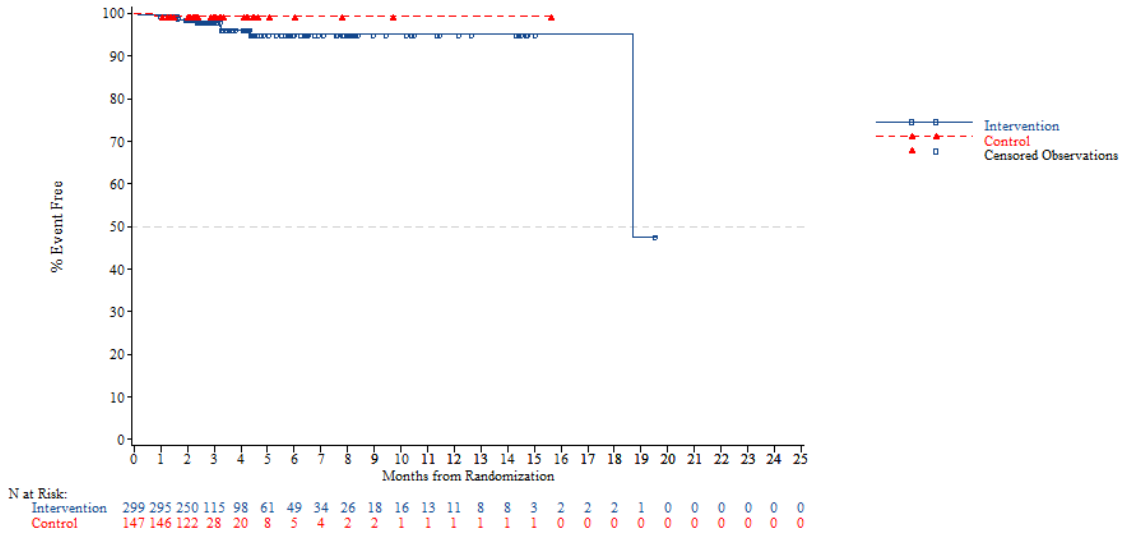
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Nasopharyngitis
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

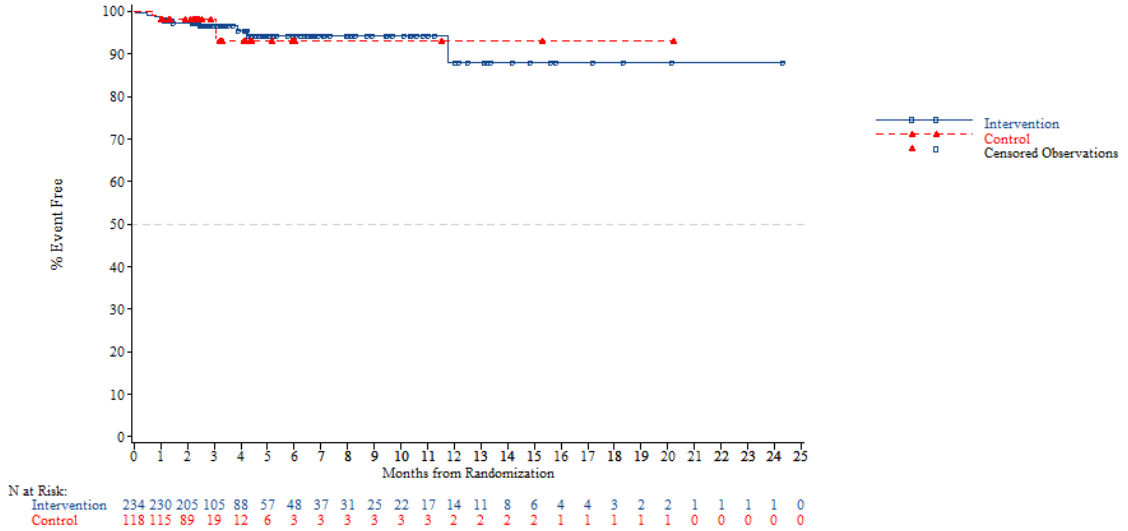


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Upper respiratory tract infection
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

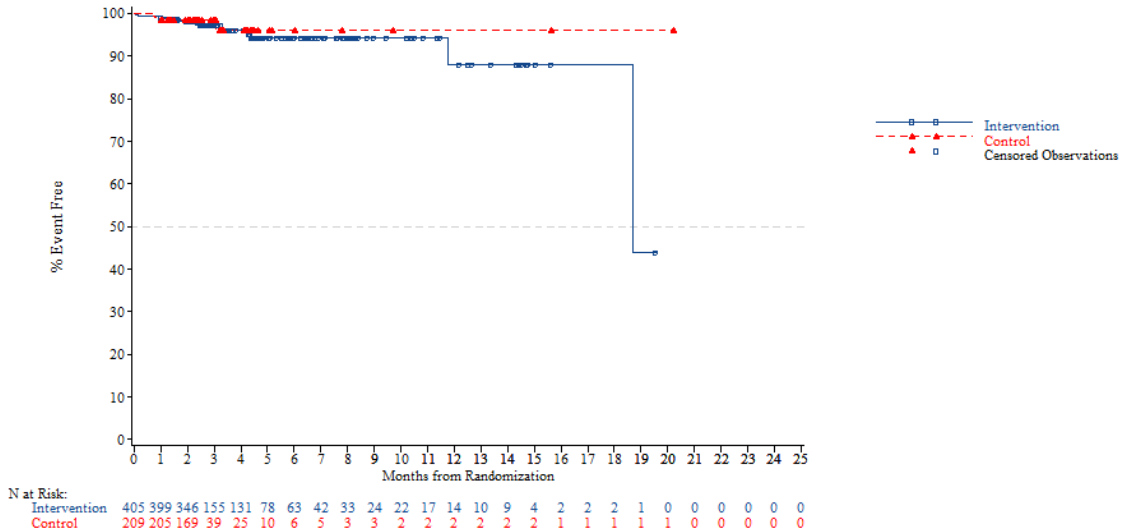
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Upper respiratory tract infection
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

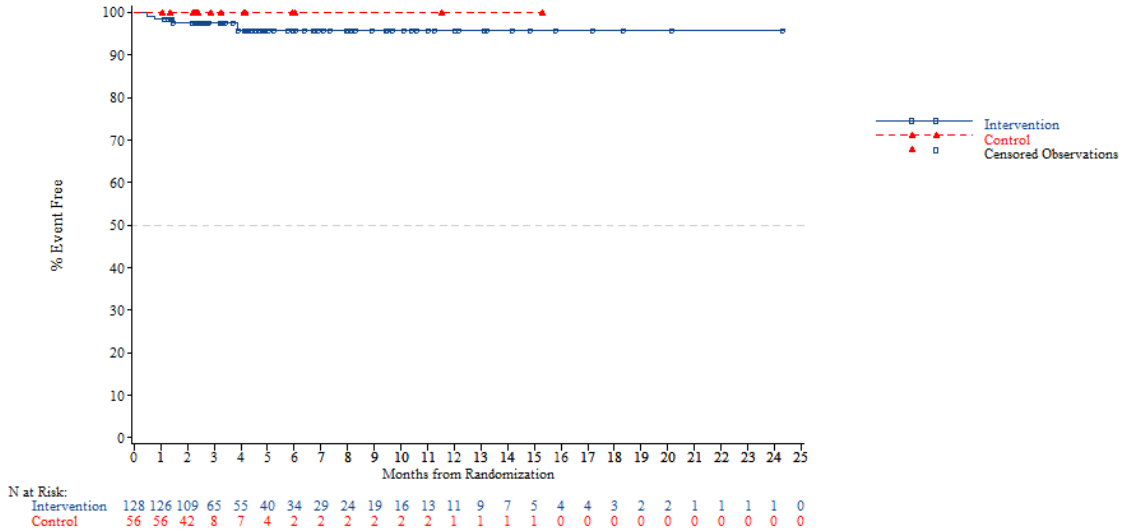


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Upper respiratory tract infection
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

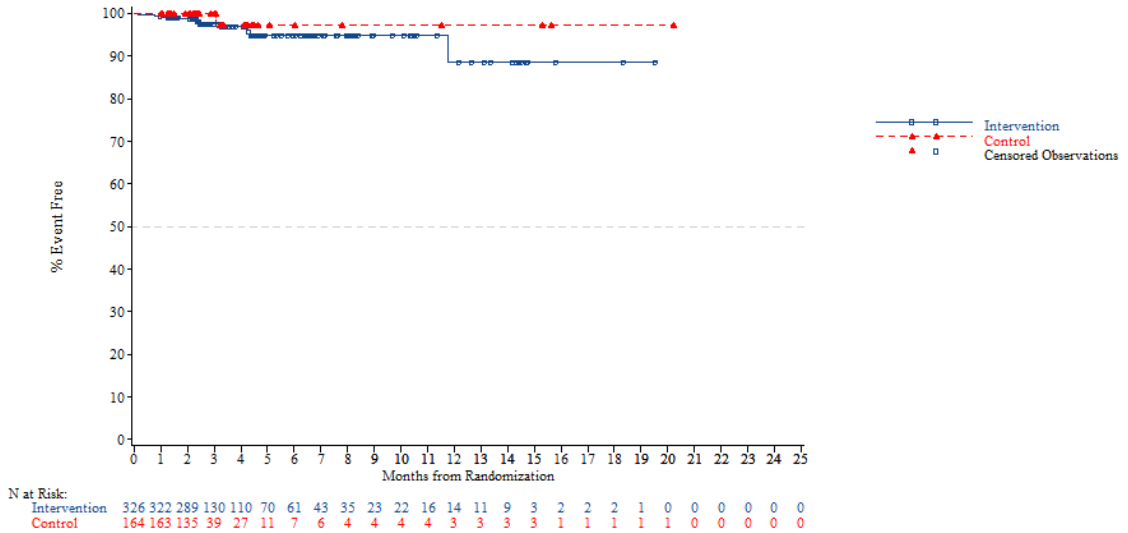
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Upper respiratory tract infection
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

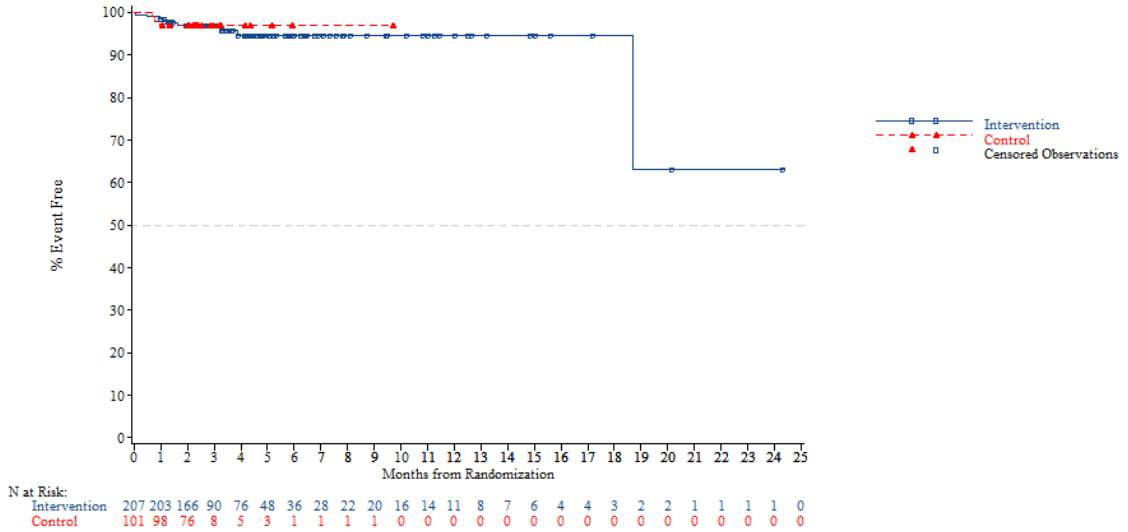


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Upper respiratory tract infection
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

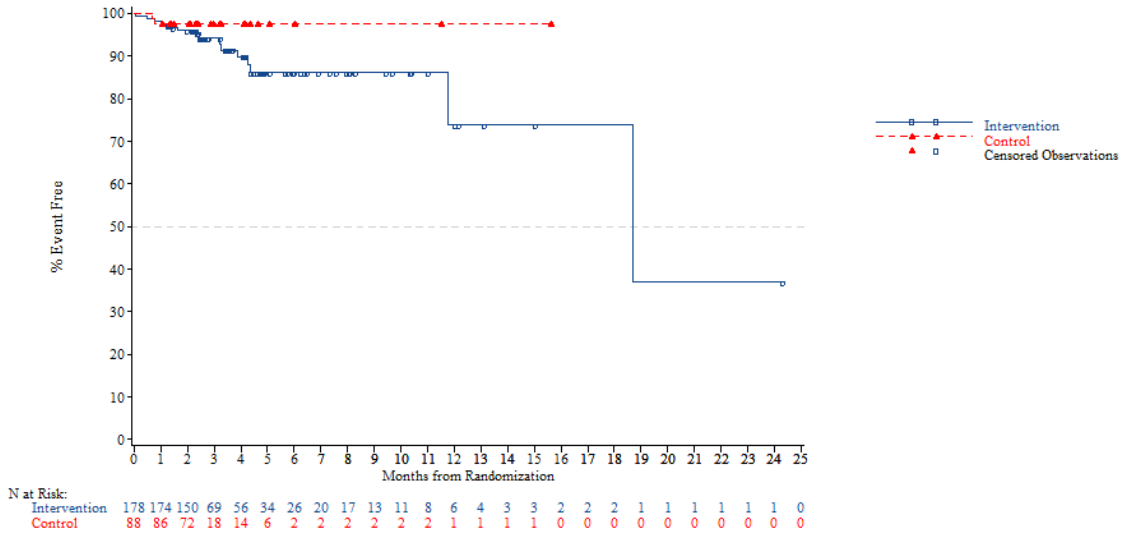
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Upper respiratory tract infection
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

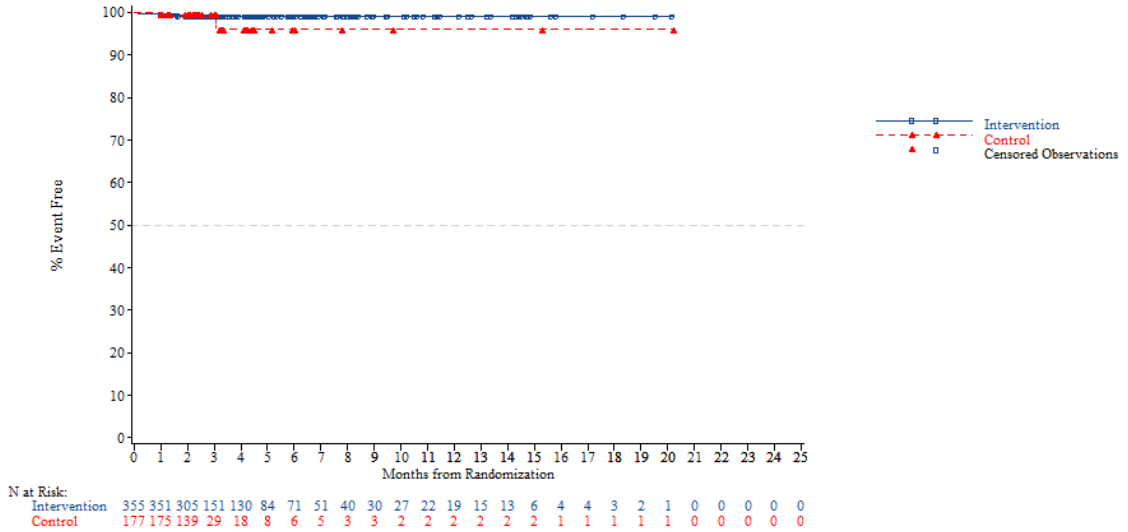


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Upper respiratory tract infection
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

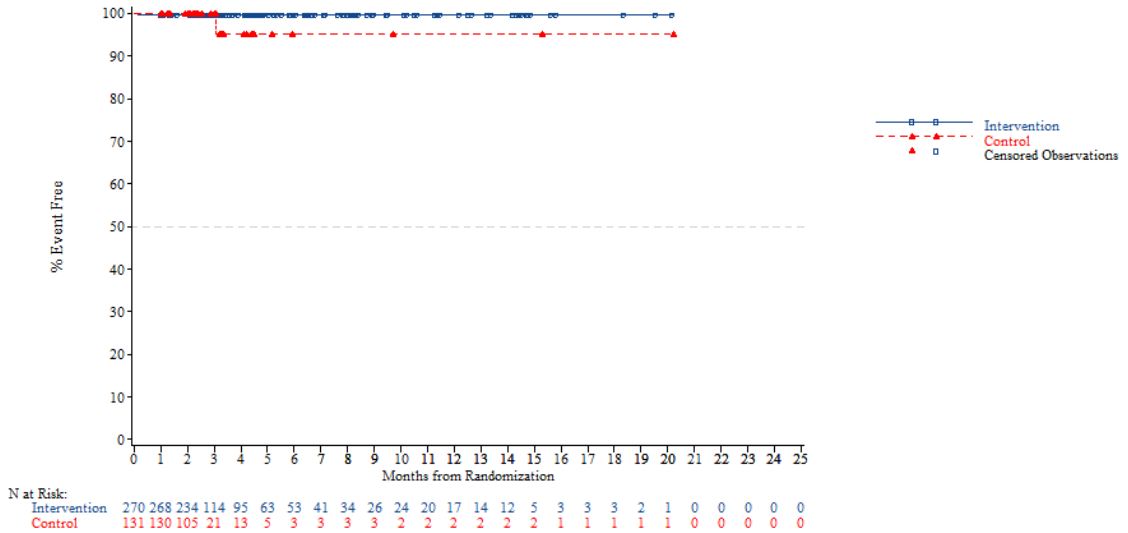
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Upper respiratory tract infection
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

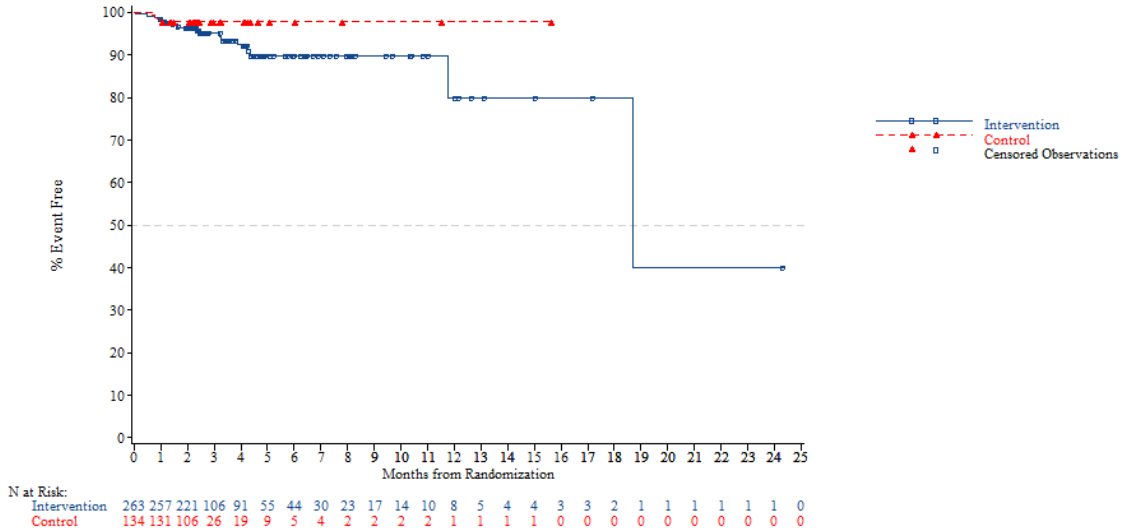


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Upper respiratory tract infection
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Upper respiratory tract infection
Region 2: Rest of the world



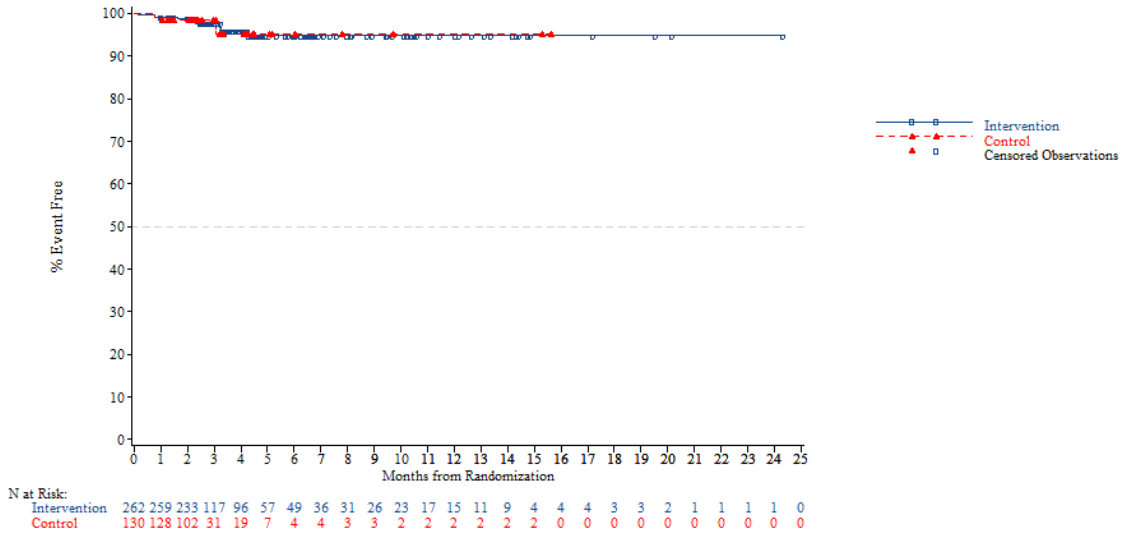

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 263 | 257 | 221 | 106 | 91 | 55 | 44 | 30 | 23 | 17 | 14 | 10 | 8 | 5 | 4 | 4 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 134 | 131 | 106 | 26 | 19 | 9 | 5 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Upper respiratory tract infection
KRAS: Wild

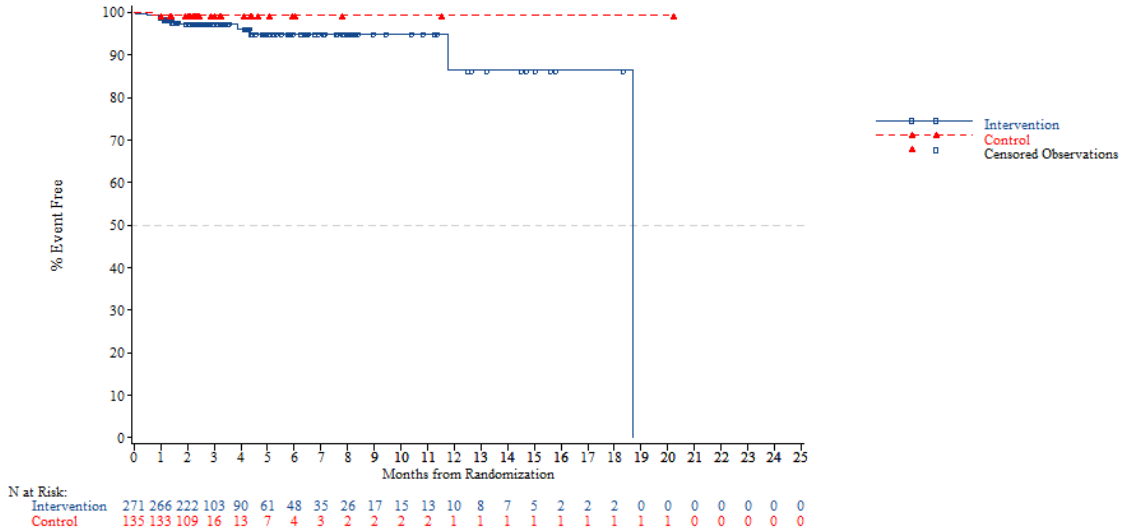



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 262 | 259 | 233 | 117 | 96 | 57 | 49 | 36 | 31 | 26 | 23 | 17 | 15 | 11 | 9 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 130 | 128 | 102 | 31 | 19 | 7 | 4 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

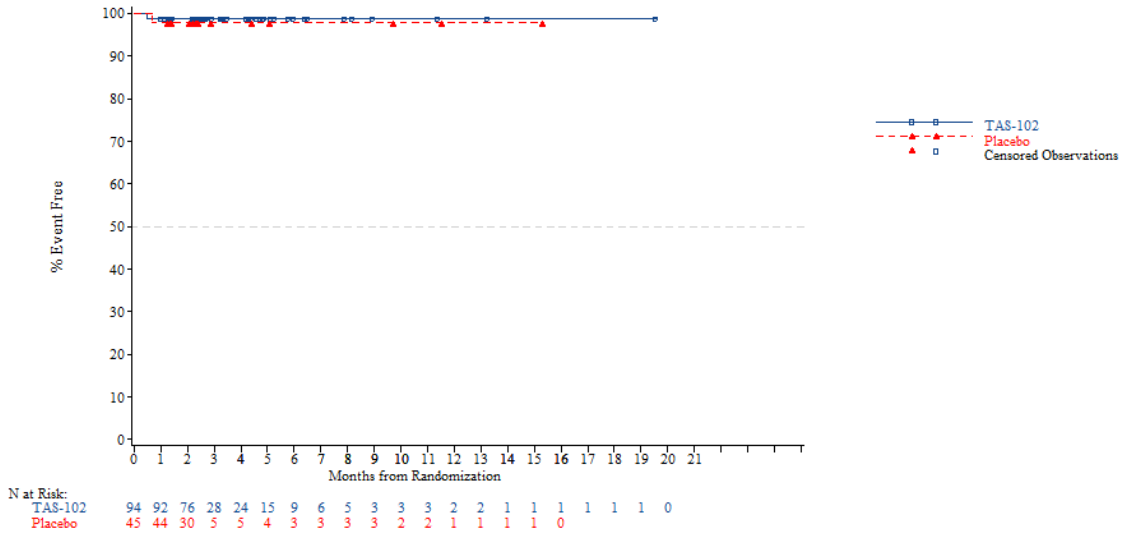
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Upper respiratory tract infection
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

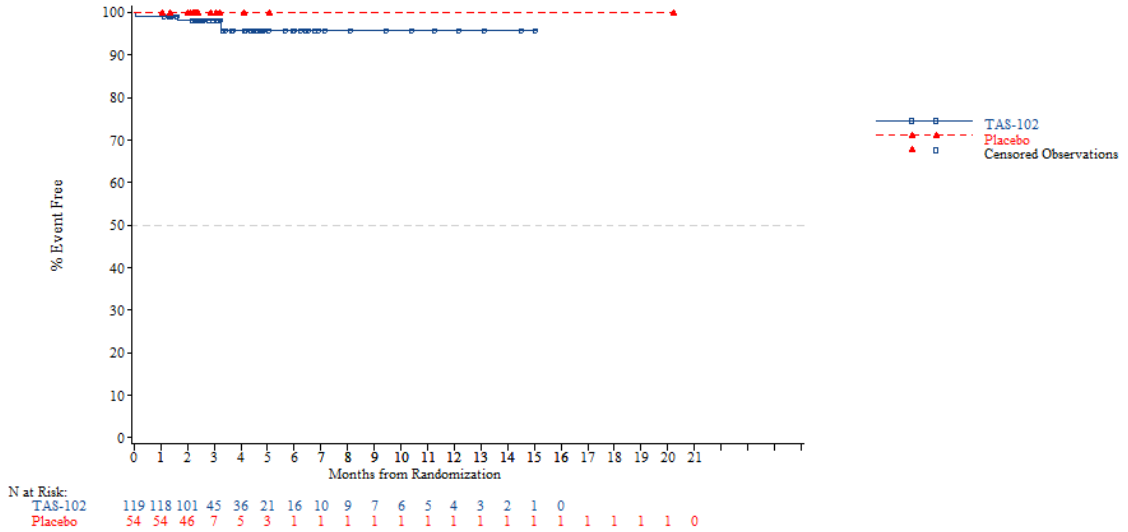


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Upper respiratory tract infection
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

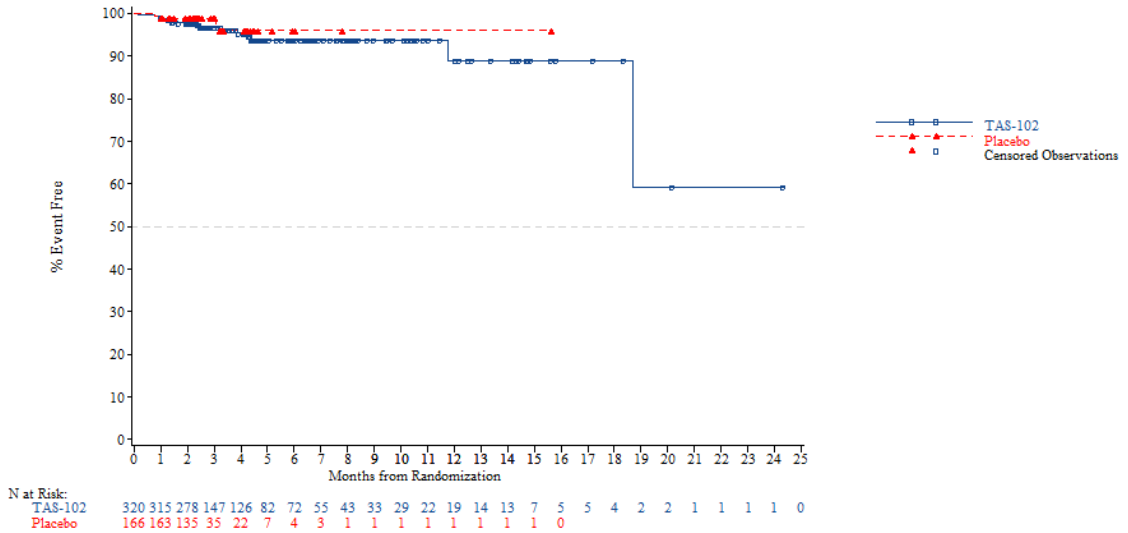
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Upper respiratory tract infection
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

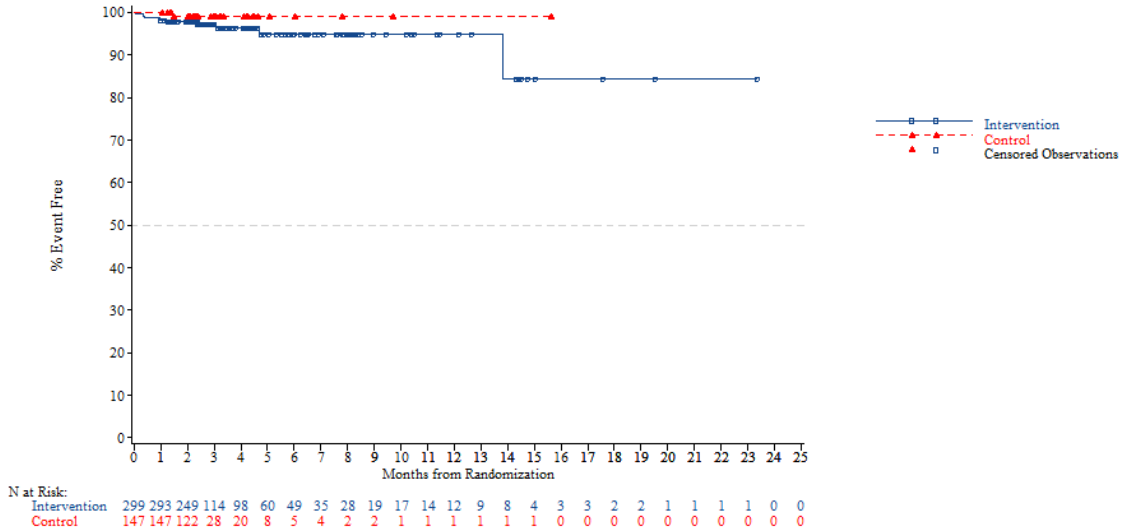


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Upper respiratory tract infection
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

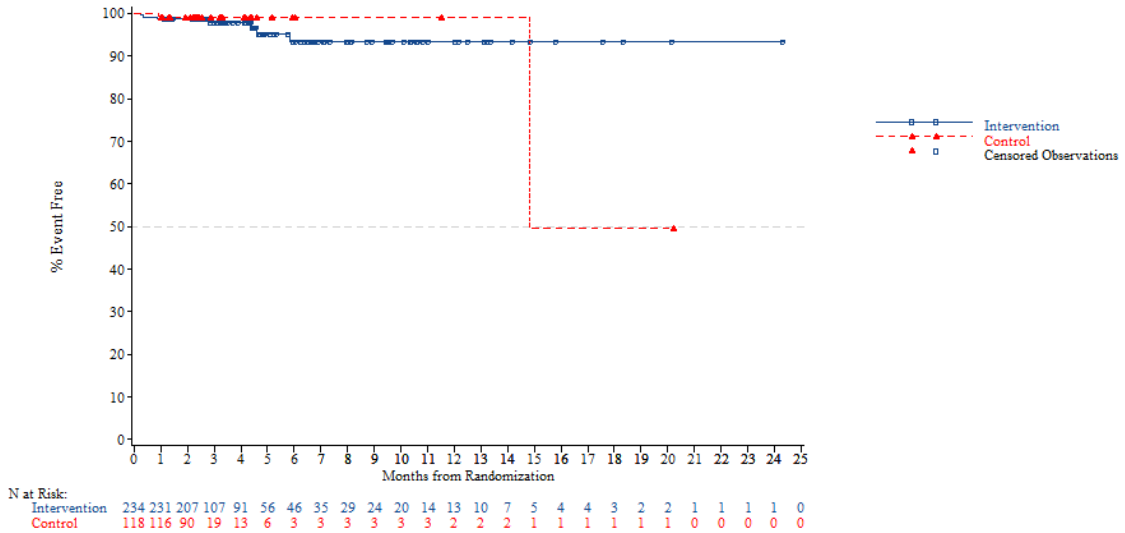
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Urinary tract infection
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

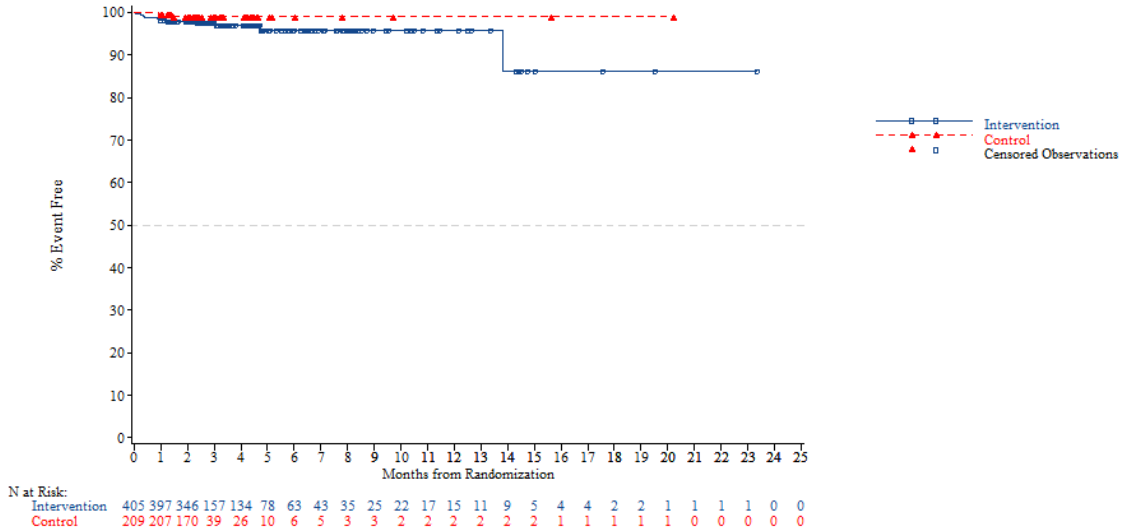


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Urinary tract infection
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

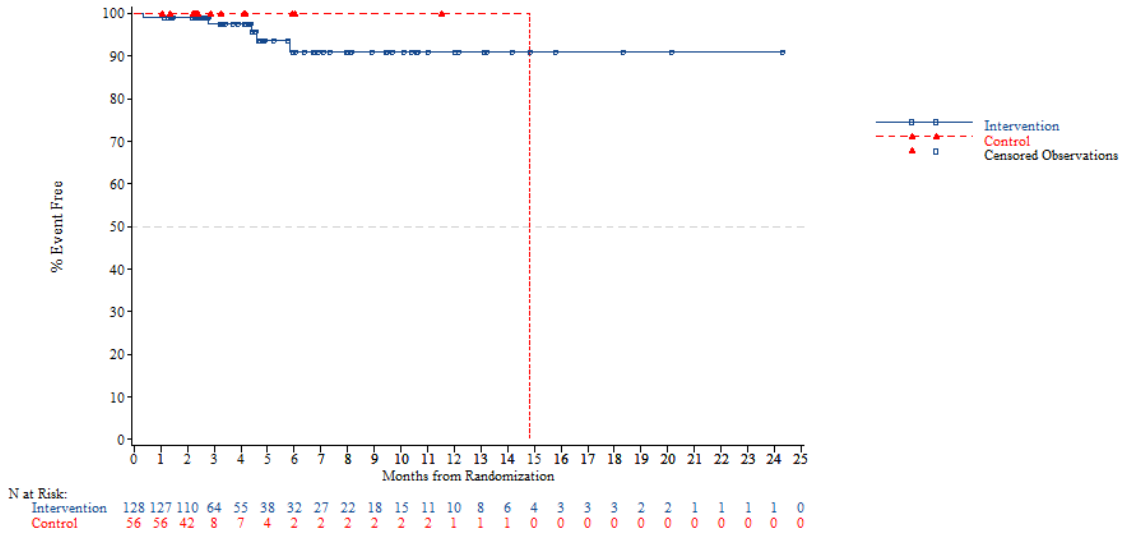
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Urinary tract infection
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

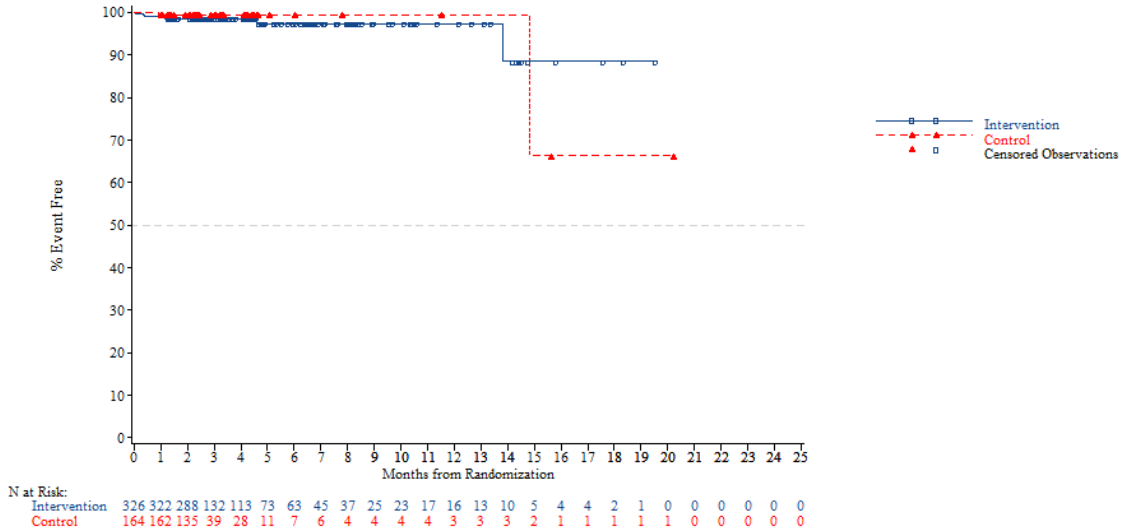


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Urinary tract infection
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Urinary tract infection
Gender: Male



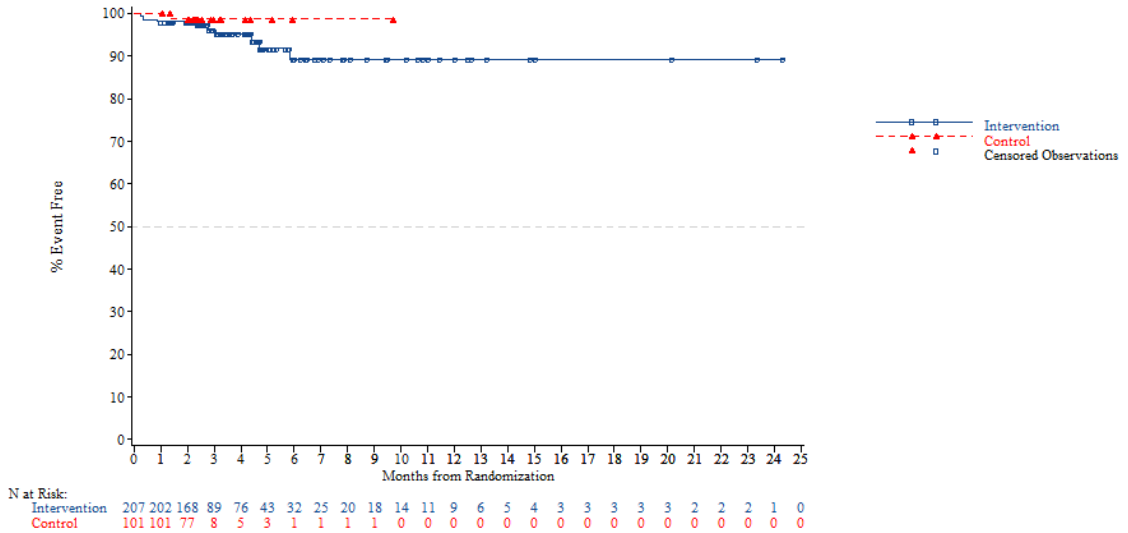

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 322 | 288 | 132 | 113 | 73 | 63 | 45 | 37 | 25 | 23 | 17 | 16 | 13 | 10 | 5 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 162 | 135 | 39 | 28 | 11 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Urinary tract infection
Gender: Female

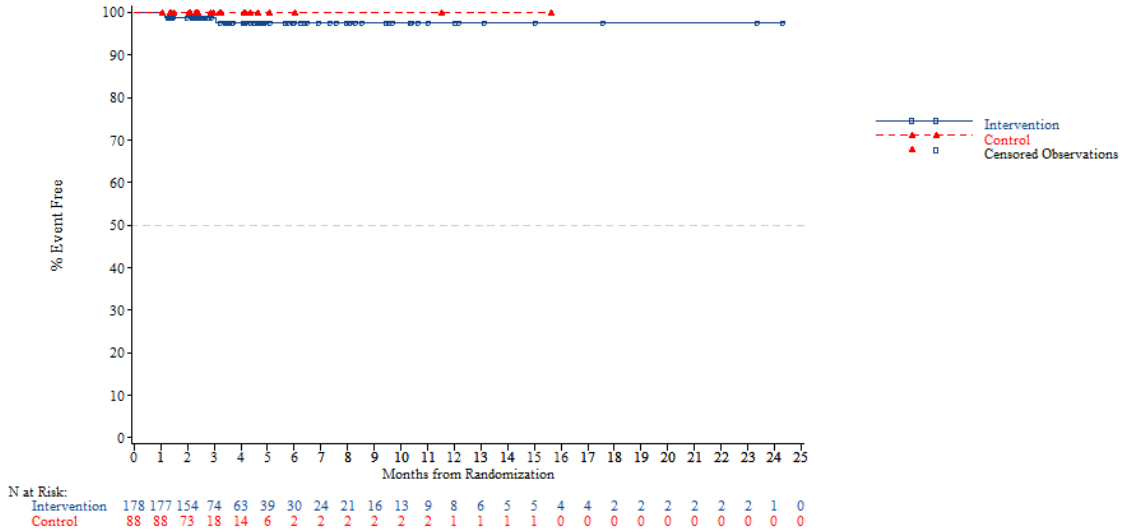



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 207 | 202 | 168 | 89 | 76 | 43 | 32 | 25 | 20 | 18 | 14 | 11 | 9 | 6 | 5 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Control | 101 | 101 | 77 | 8 | 5 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

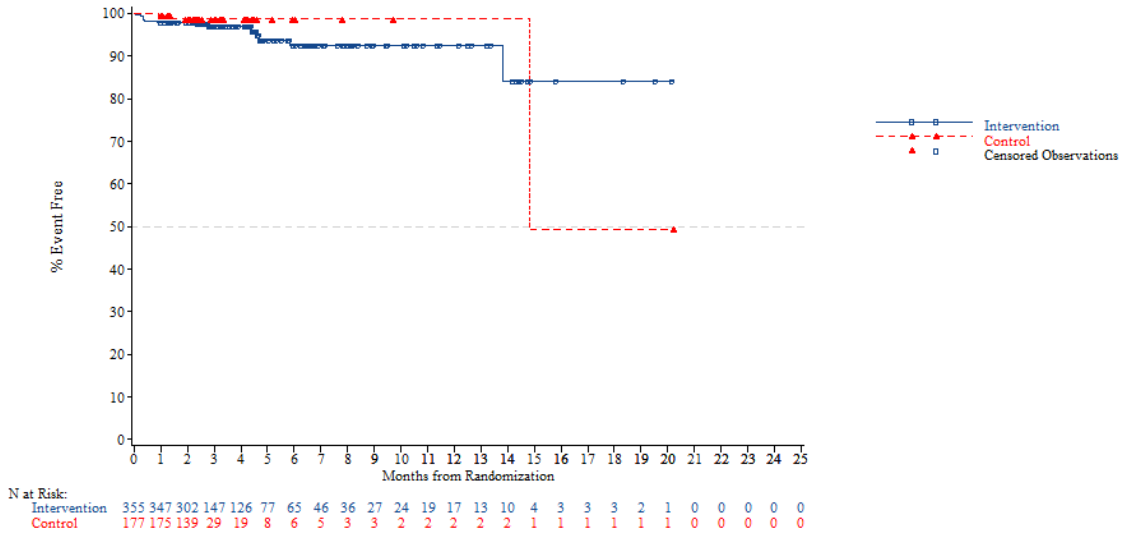
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Urinary tract infection
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

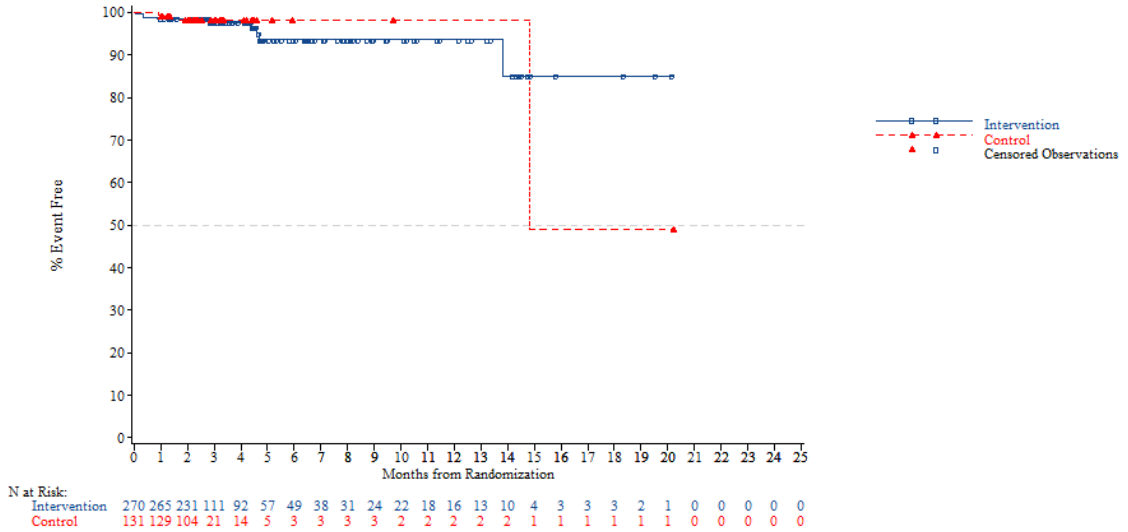


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Urinary tract infection
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

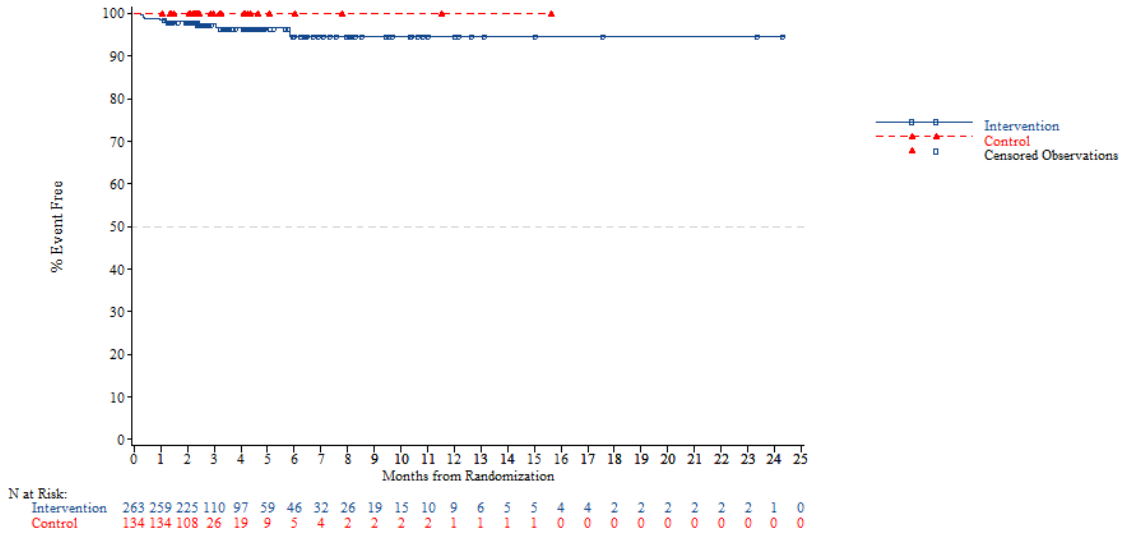
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Urinary tract infection
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

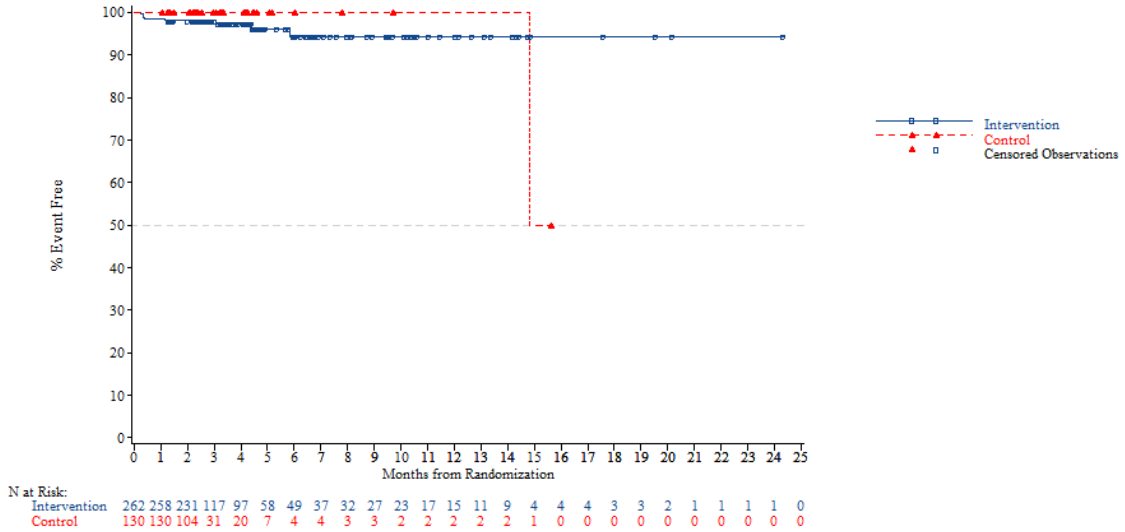


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Urinary tract infection
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

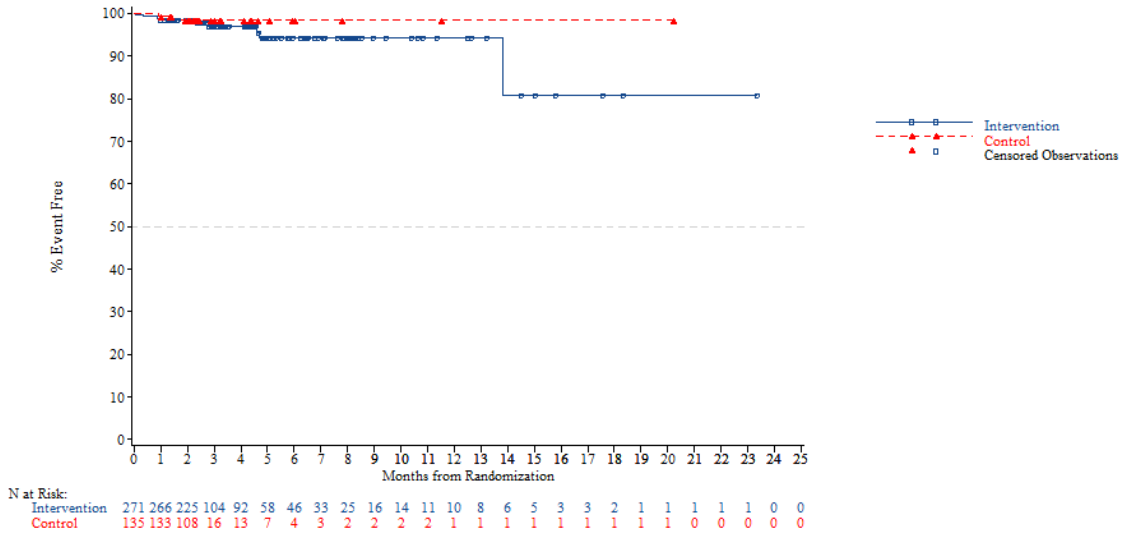
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Urinary tract infection
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

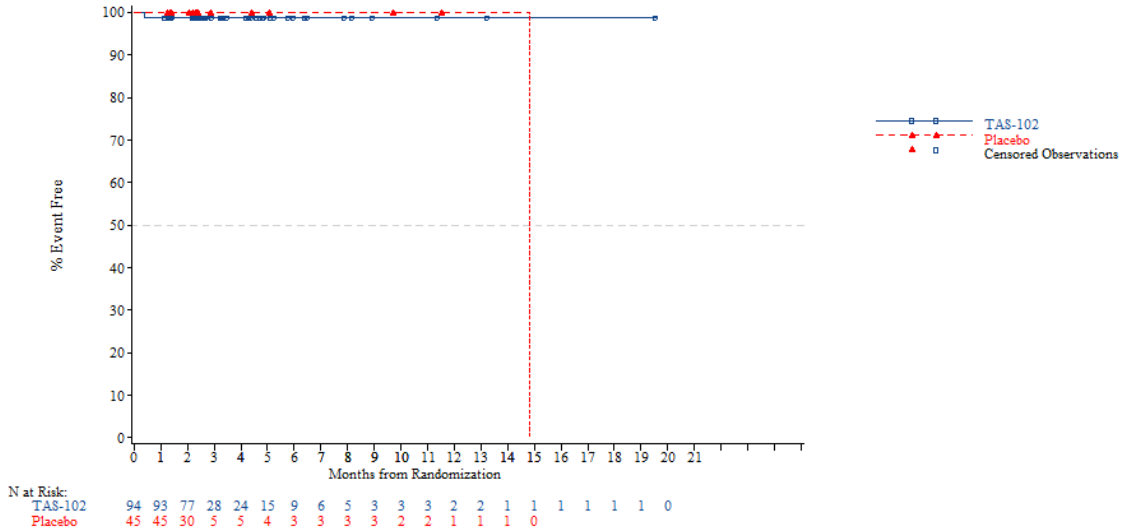


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Urinary tract infection
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

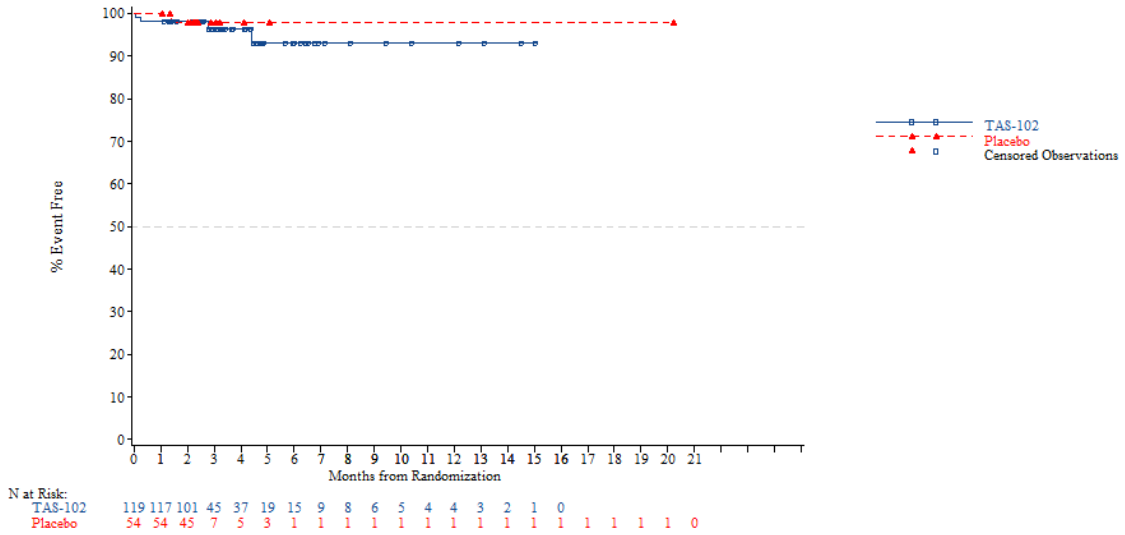
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Urinary tract infection
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

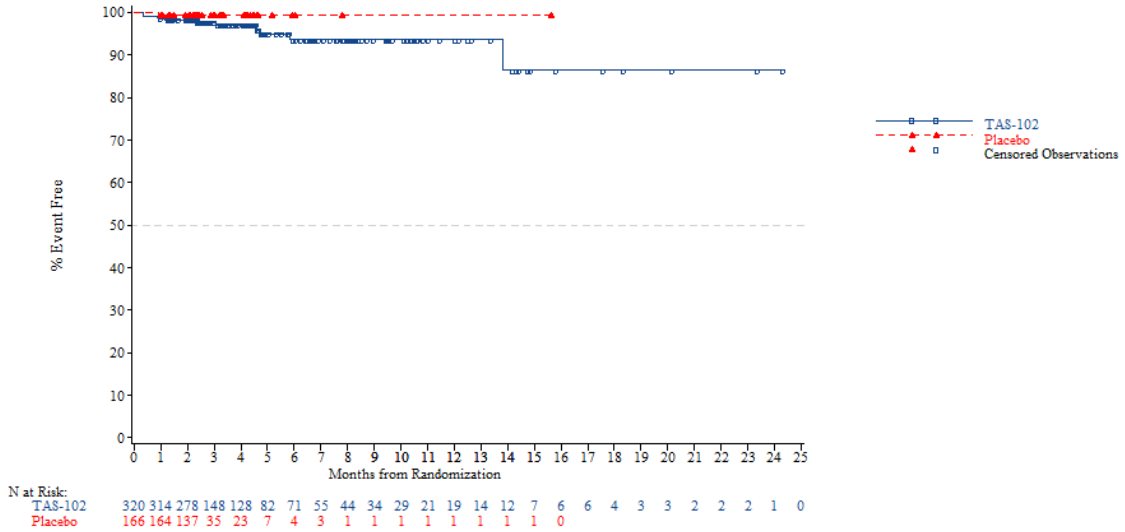


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Urinary tract infection
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

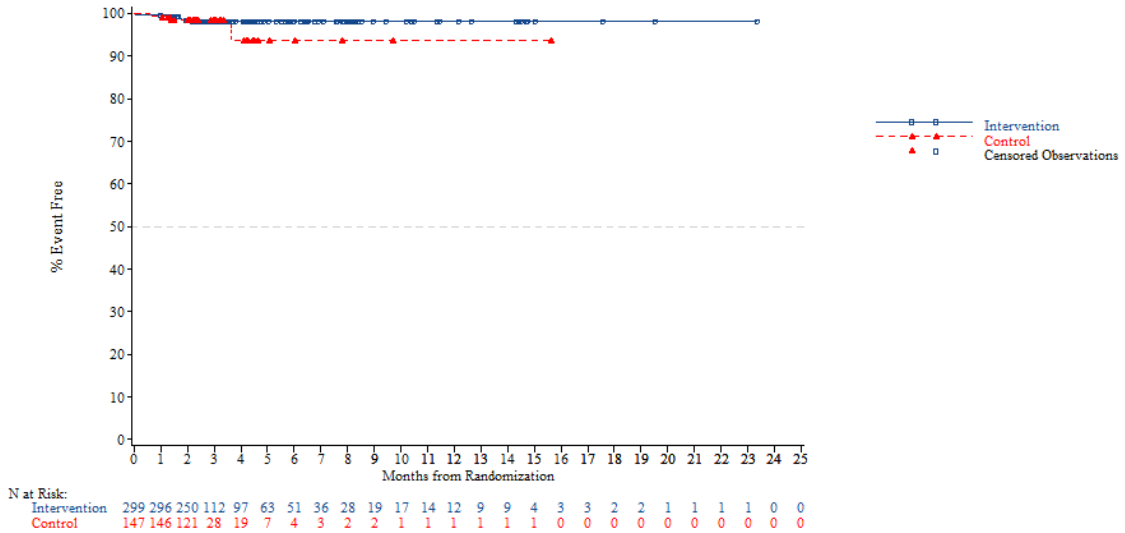
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations - Urinary tract infection
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

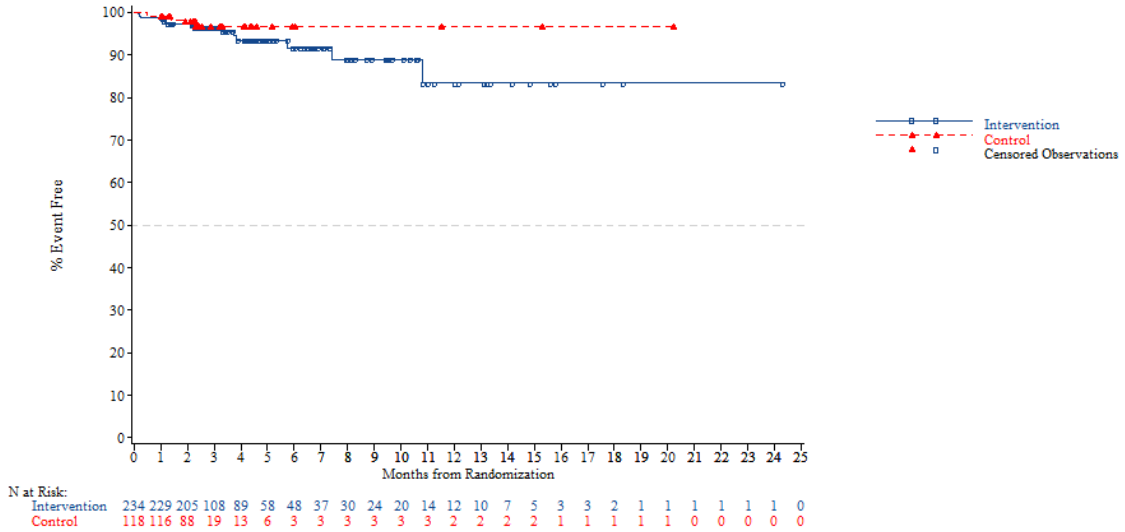


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

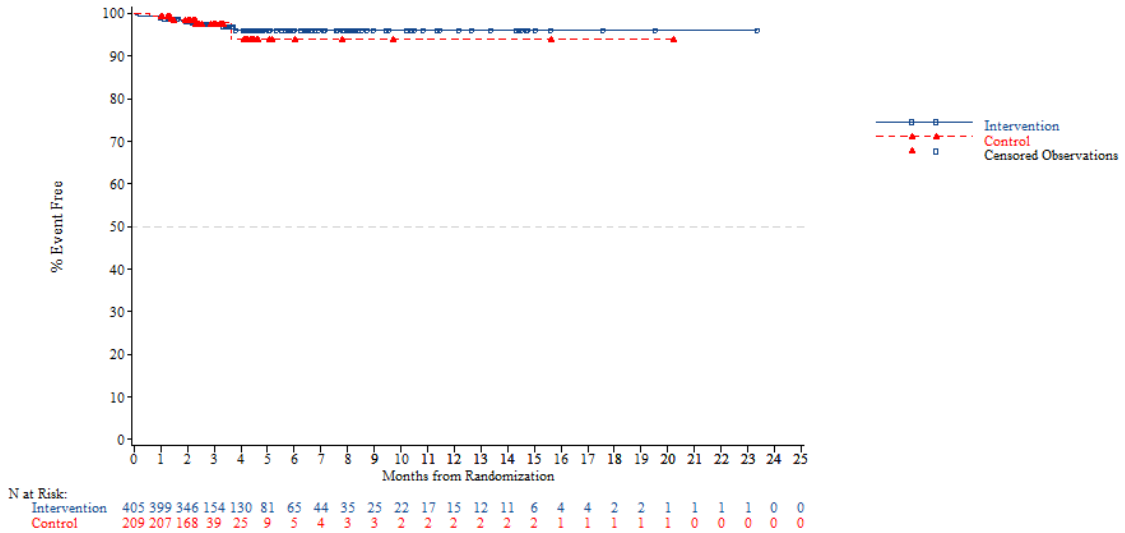
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

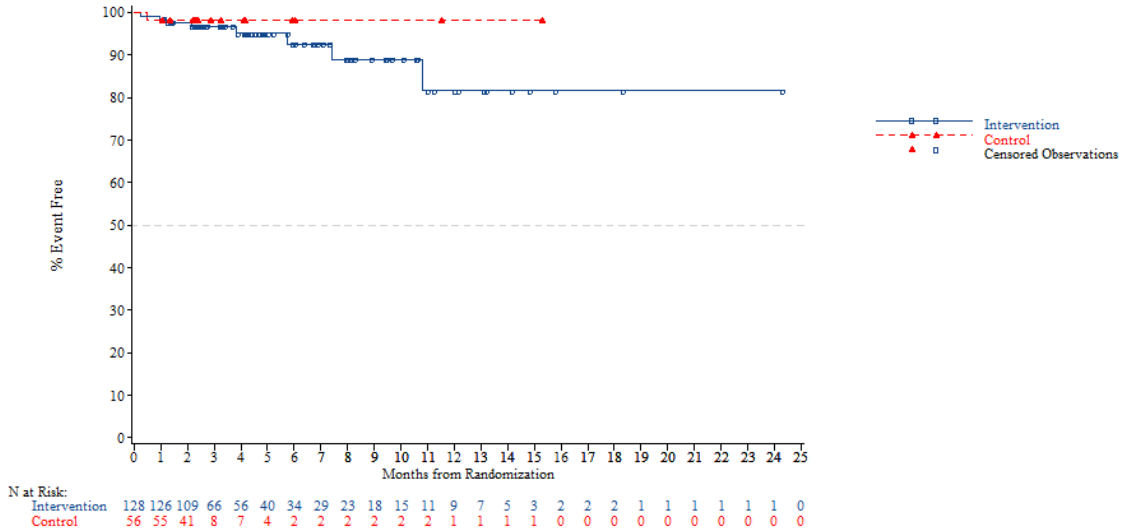


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
Age: >=70 years



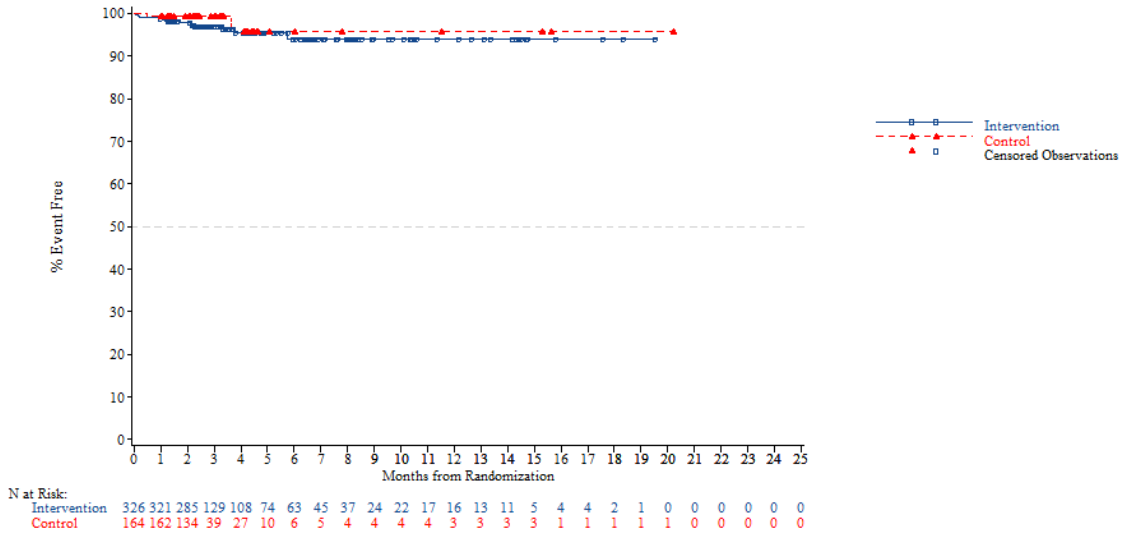

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 128 | 126 | 109 | 66 | 56 | 40 | 34 | 29 | 23 | 18 | 15 | 11 | 9 | 7 | 5 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 56 | 55 | 41 | 8 | 7 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
Gender: Male

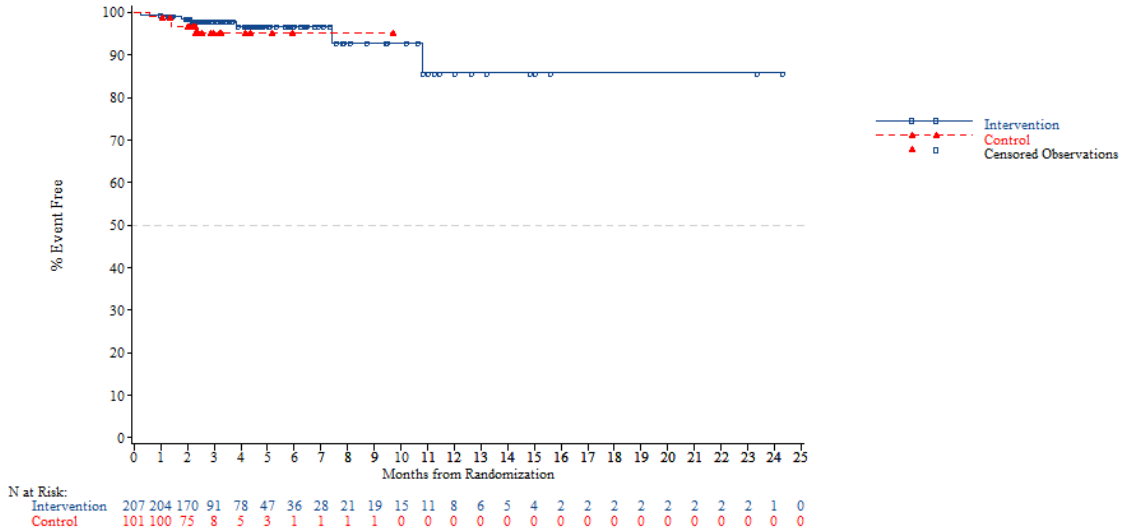



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 321 | 285 | 129 | 108 | 74 | 63 | 45 | 37 | 24 | 22 | 17 | 16 | 13 | 11 | 5 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 162 | 134 | 39 | 27 | 10 | 6 | 5 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

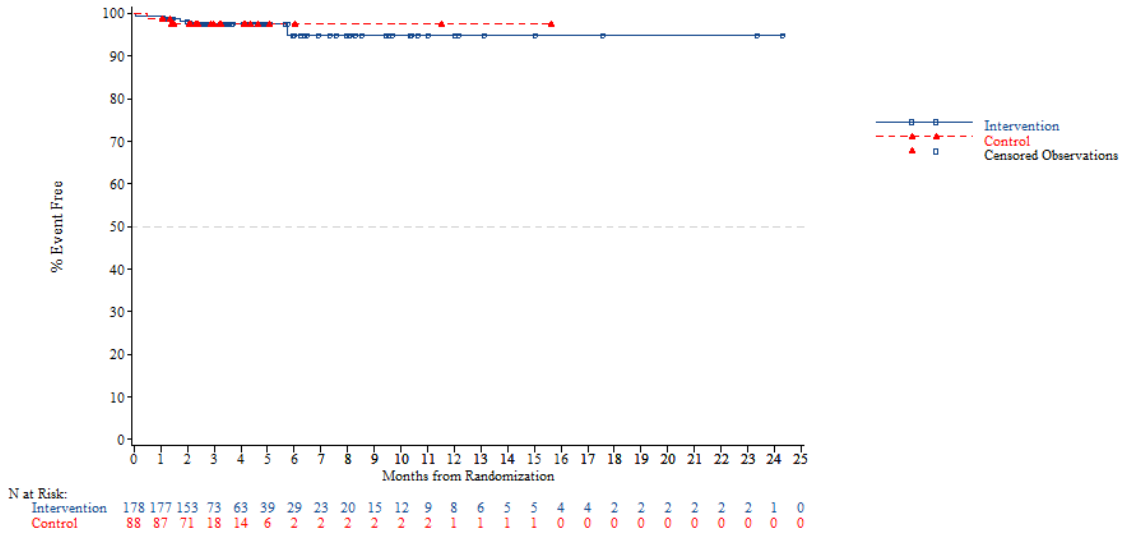
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

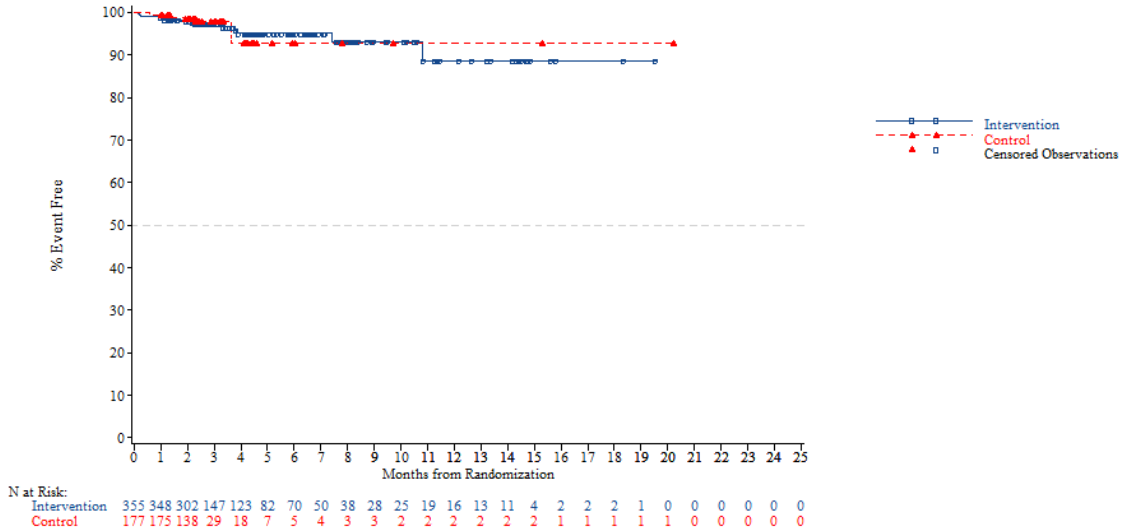


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

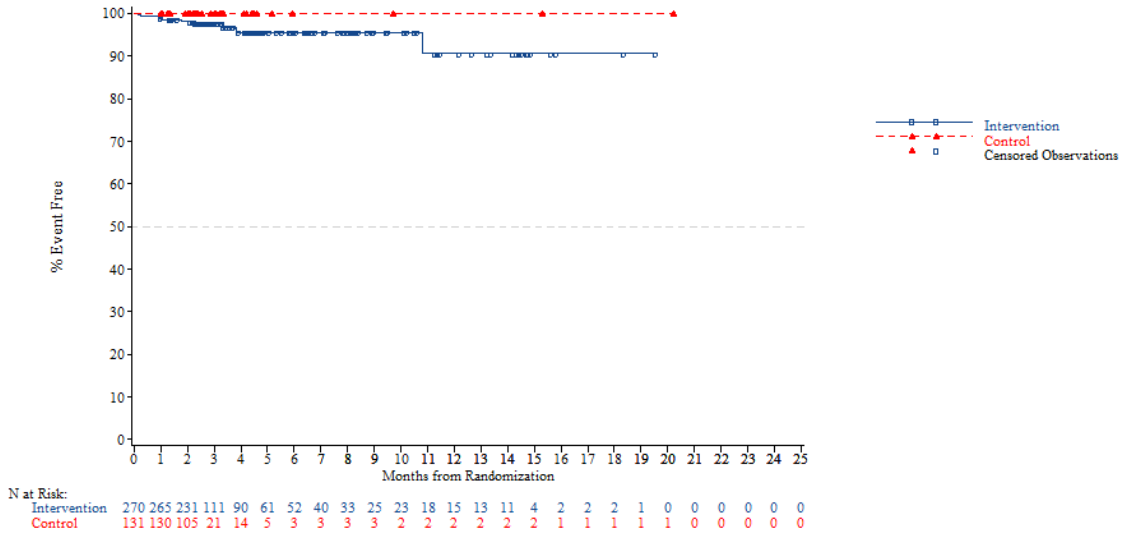
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

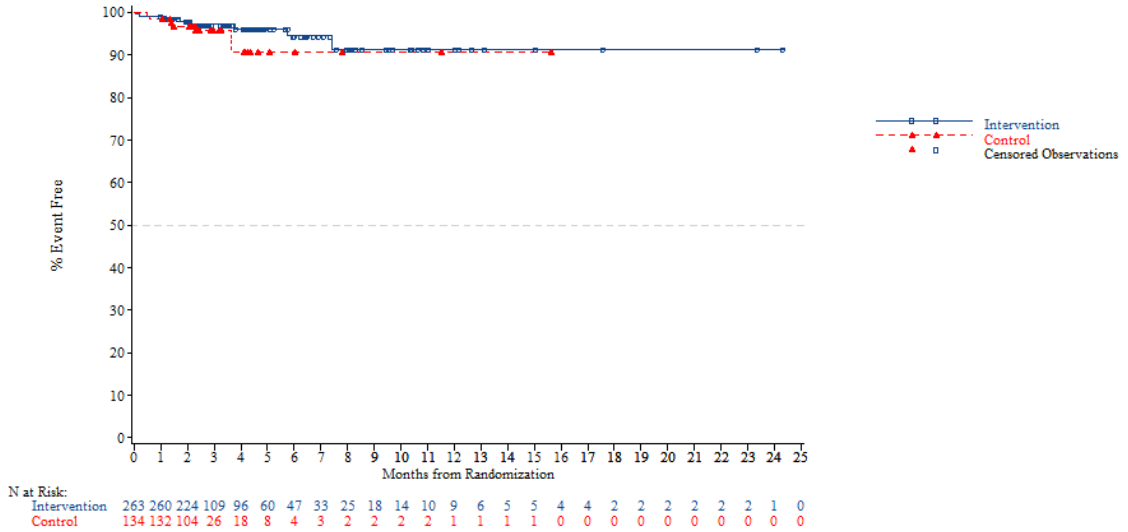


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

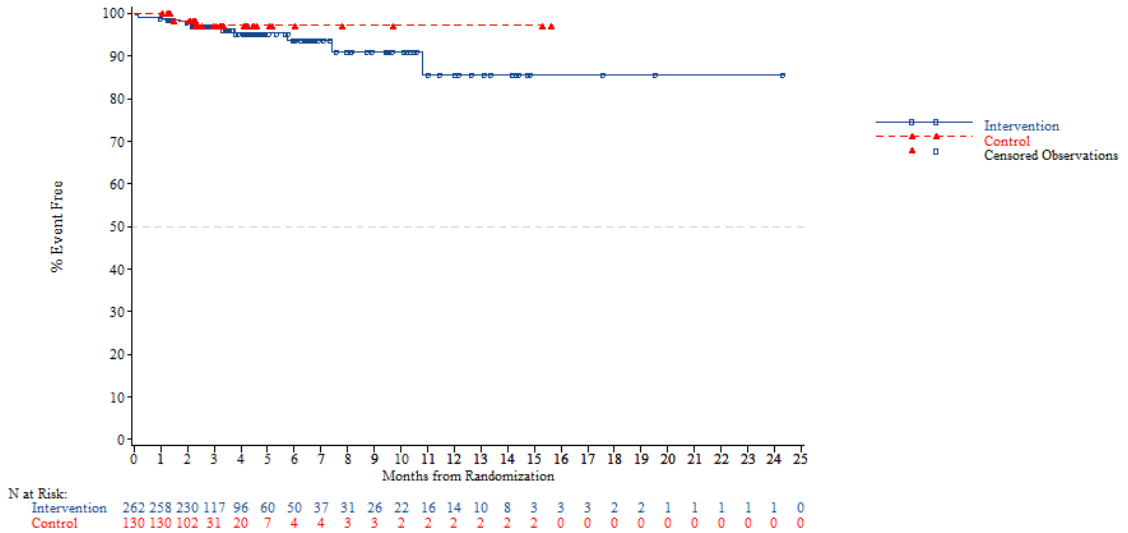
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

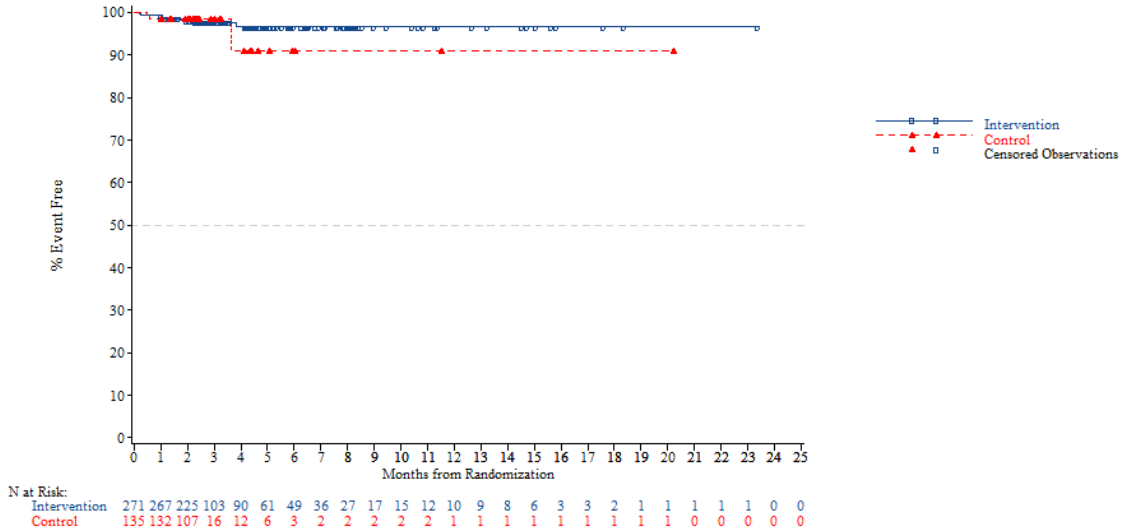


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

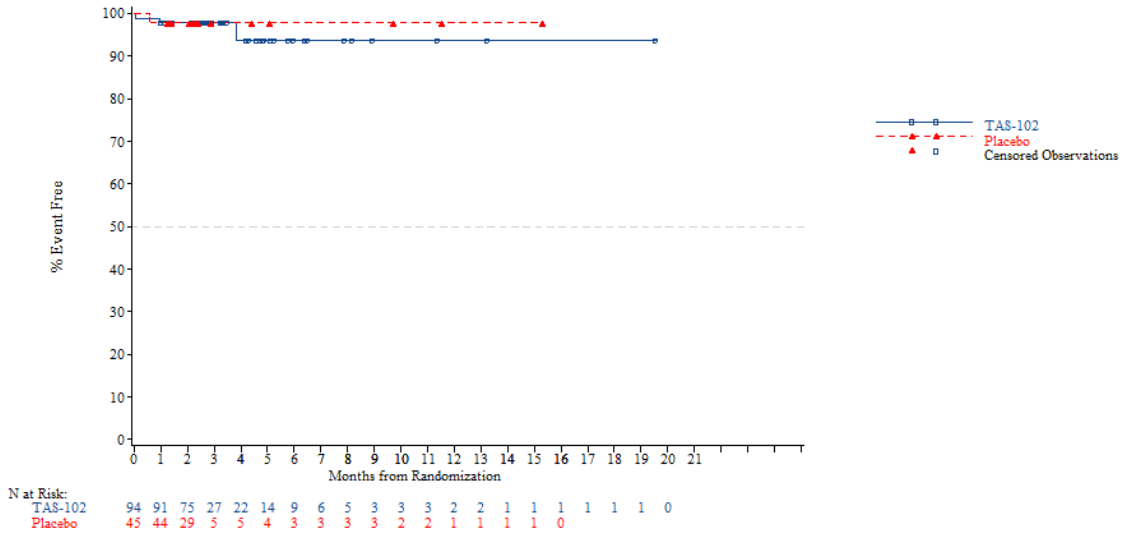
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

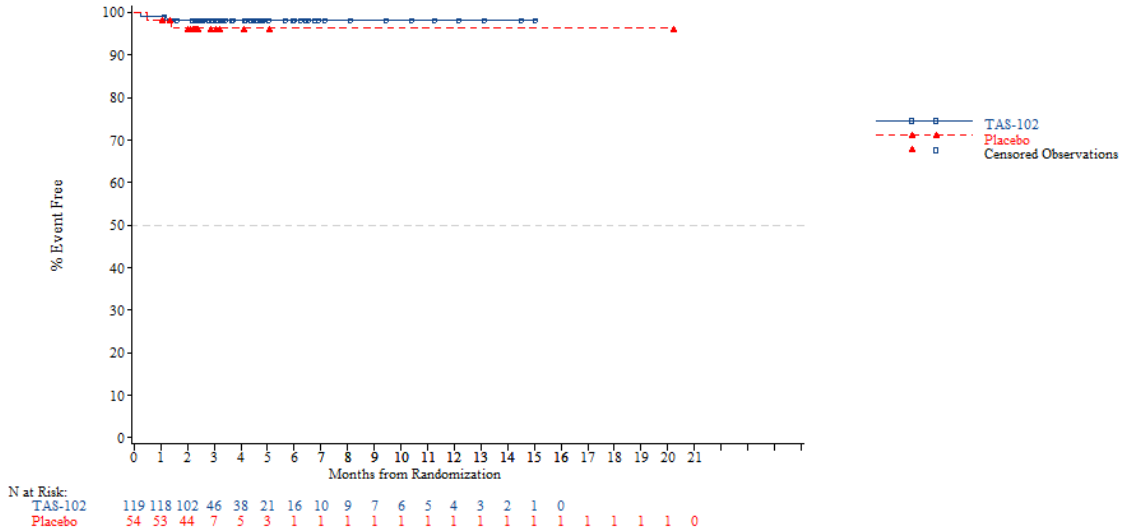


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

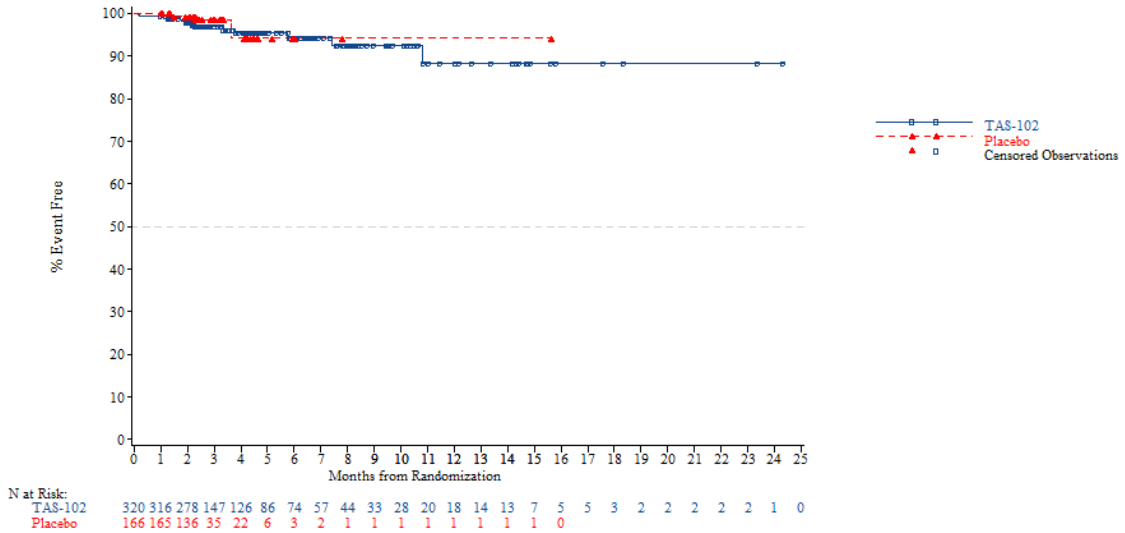
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

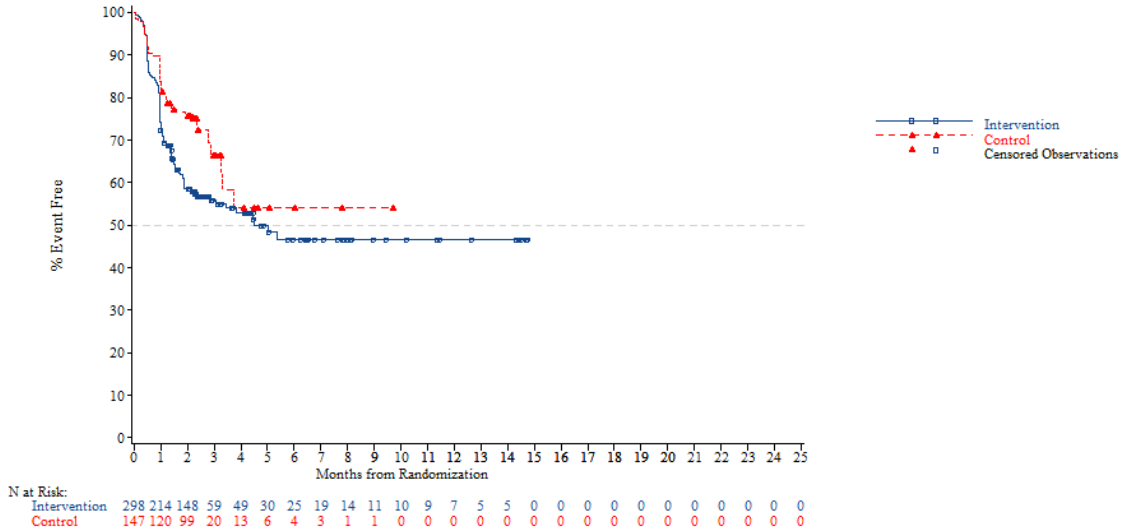


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

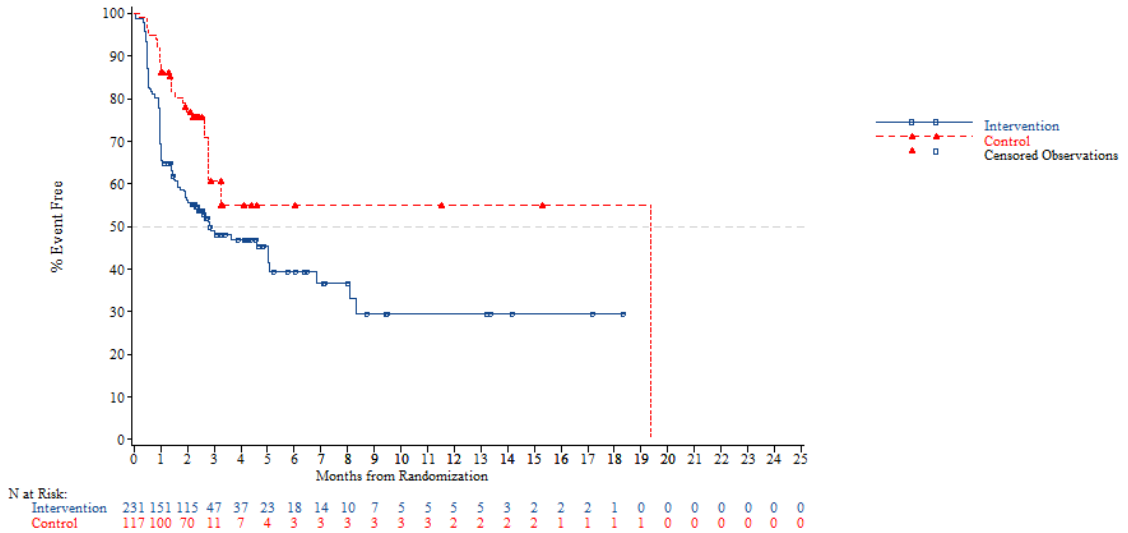
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

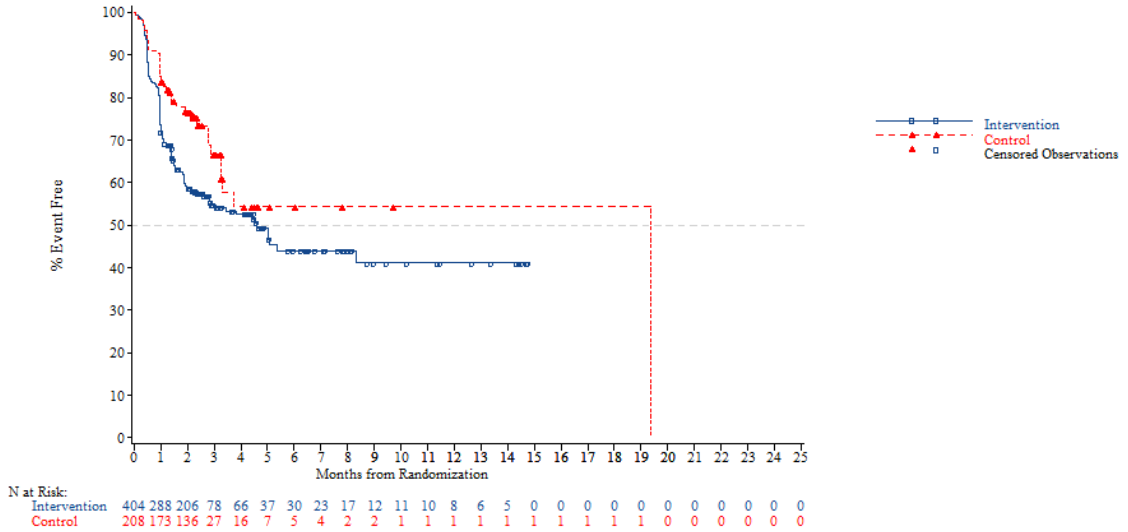


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Age: <70 years



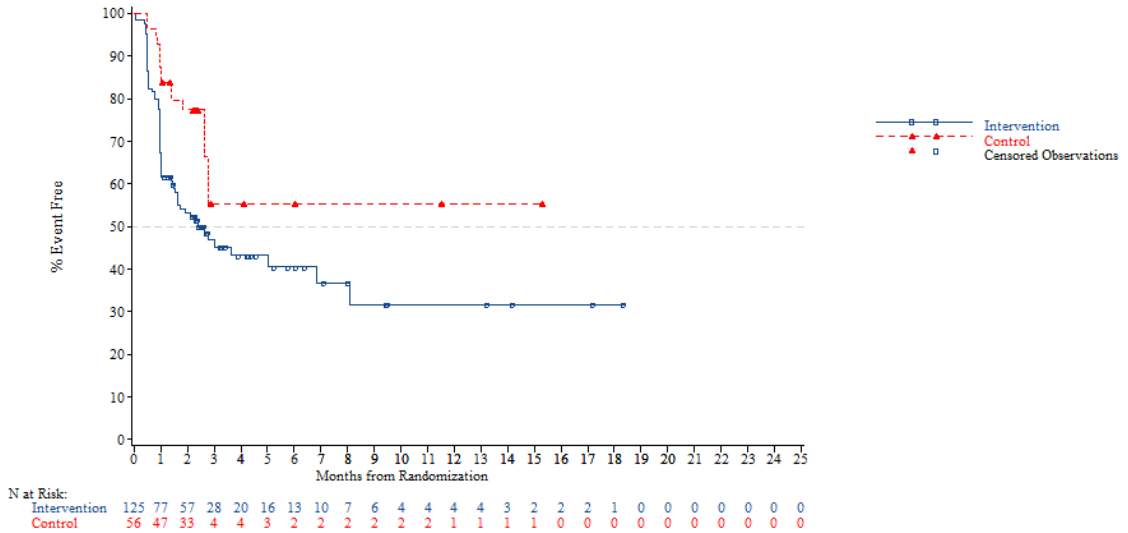

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 404 | 288 | 206 | 78 | 66 | 37 | 30 | 23 | 17 | 12 | 11 | 10 | 8 | 6 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 208 | 173 | 136 | 27 | 16 | 7 | 5 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Age: >=70 years

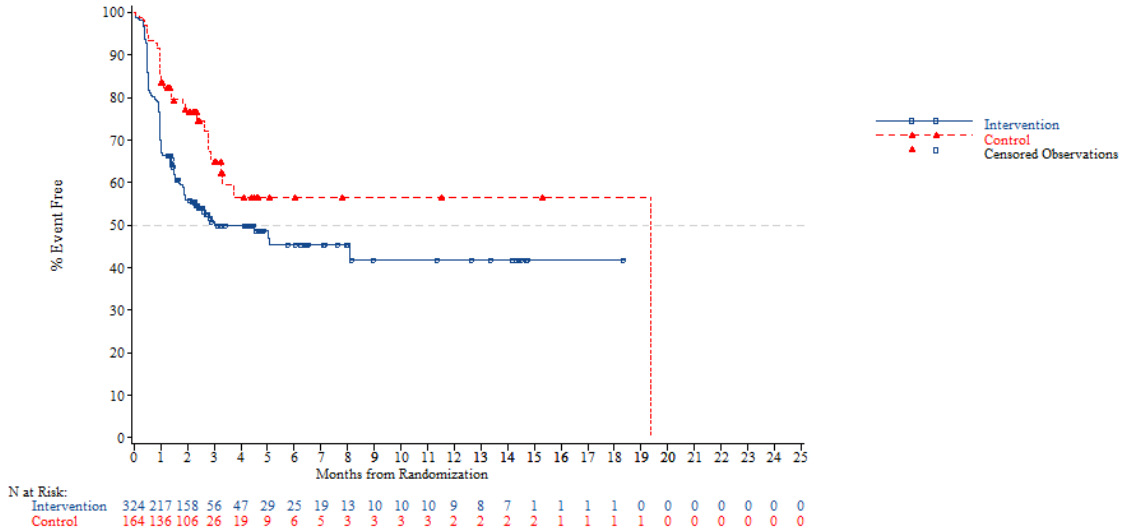



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 125 | 77 | 57 | 28 | 20 | 16 | 13 | 10 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 56 | 47 | 33 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

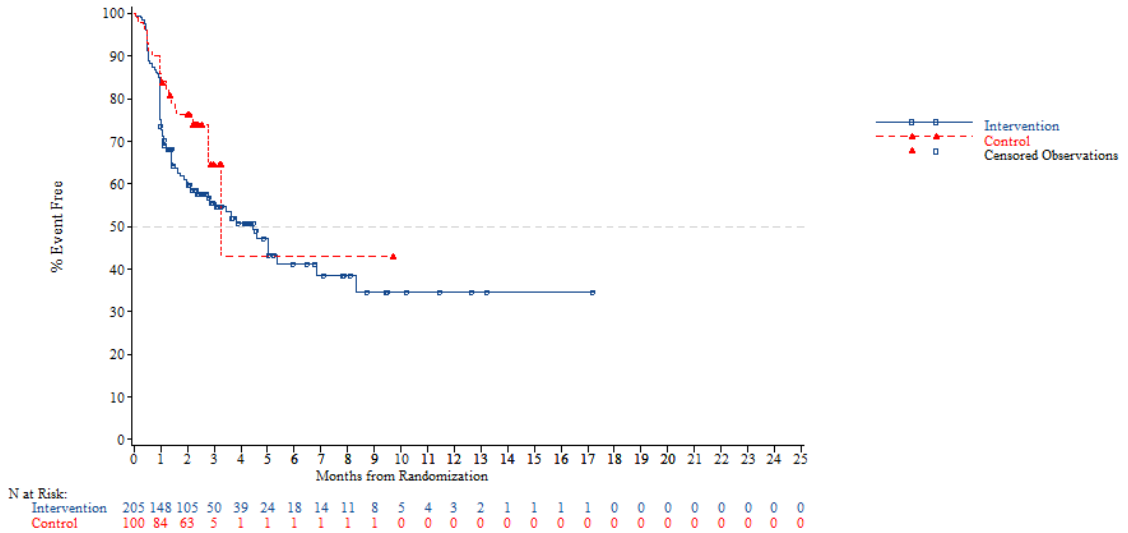
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

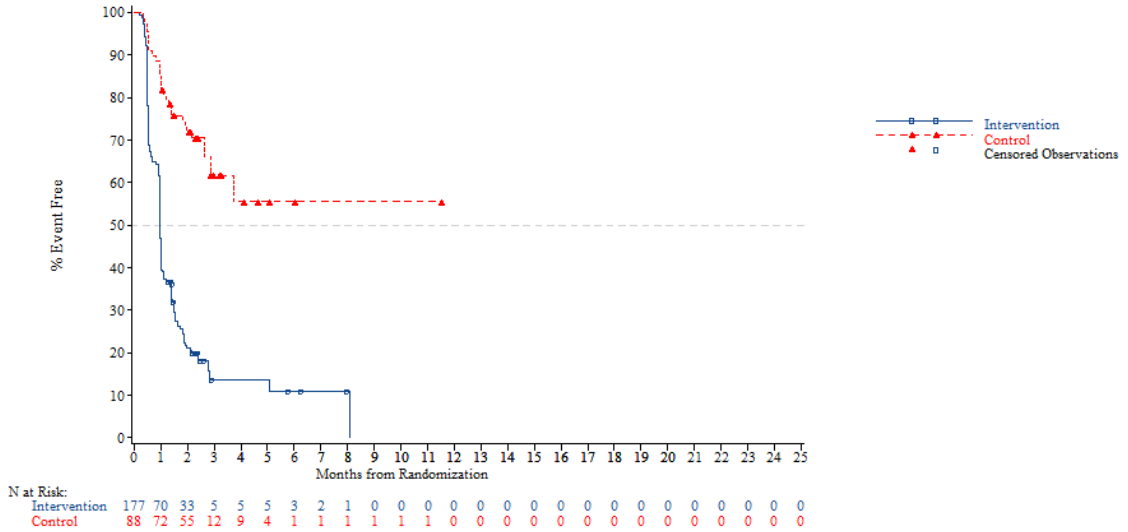


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

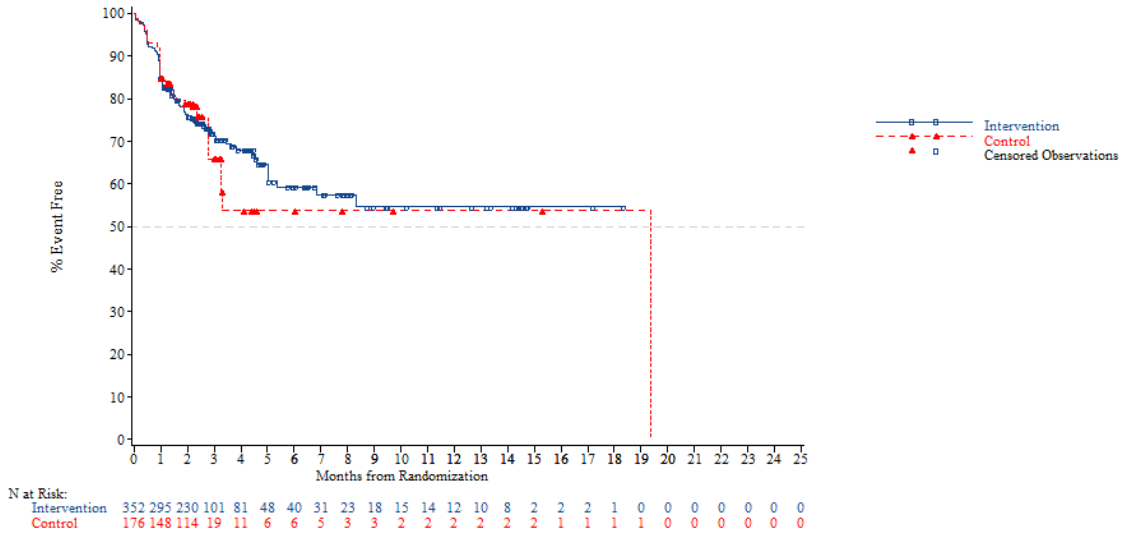
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

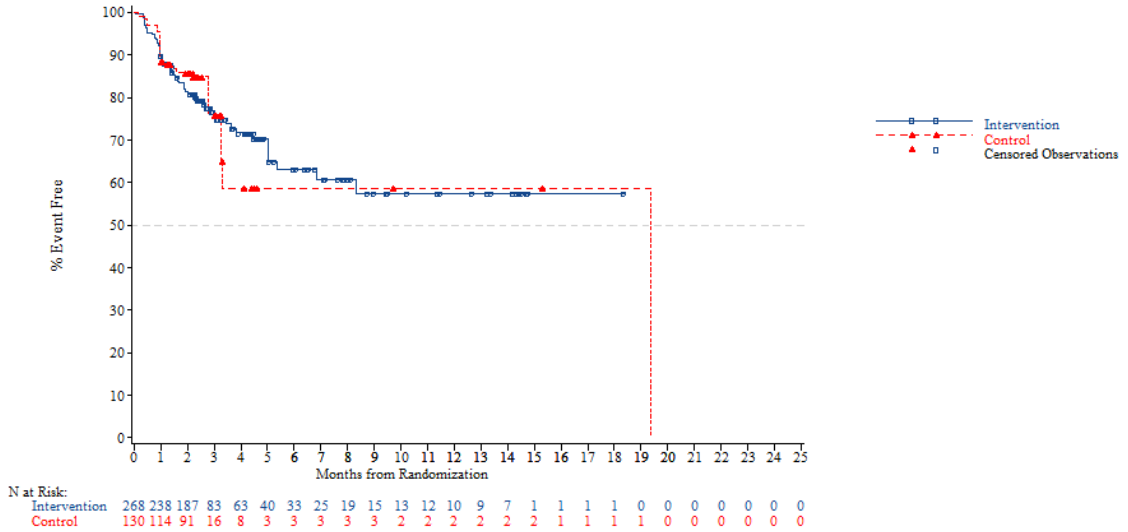


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

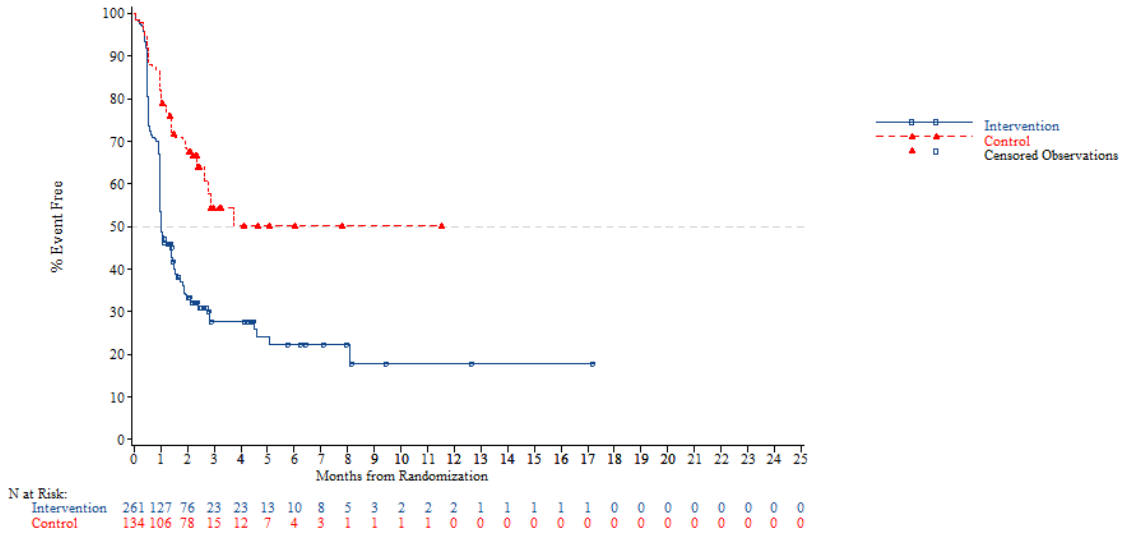
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

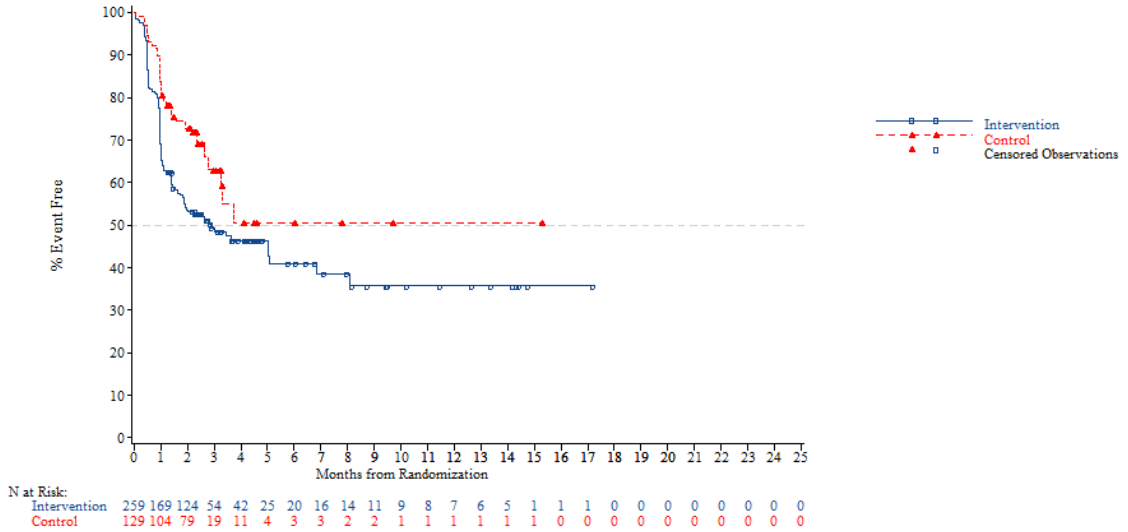


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
KRAS: Wild



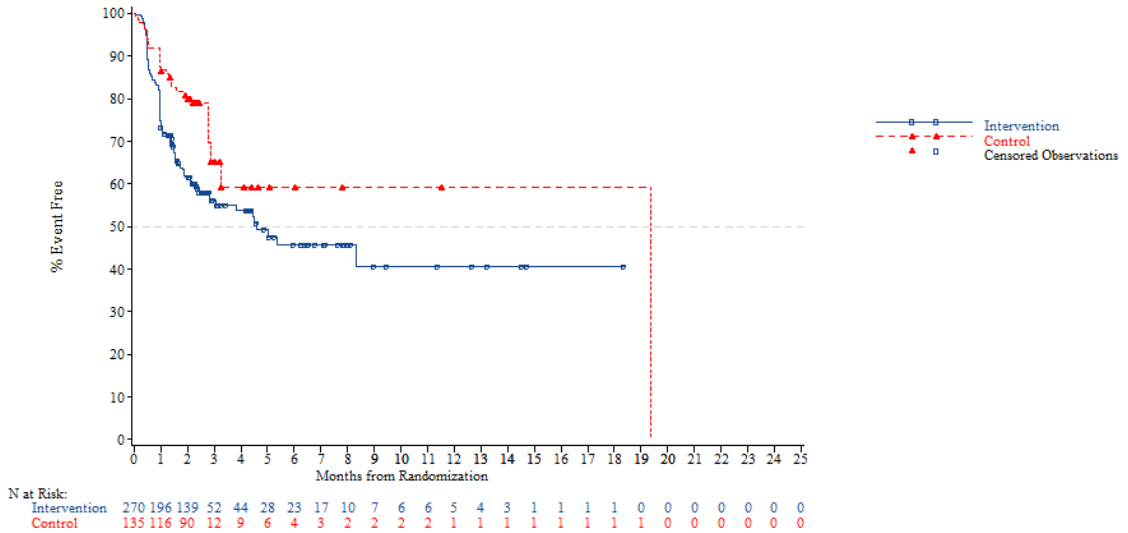

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 259 | 169 | 124 | 54 | 42 | 25 | 20 | 16 | 14 | 11 | 9 | 8 | 7 | 6 | 5 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 129 | 104 | 79 | 19 | 11 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
KRAS: Mutant

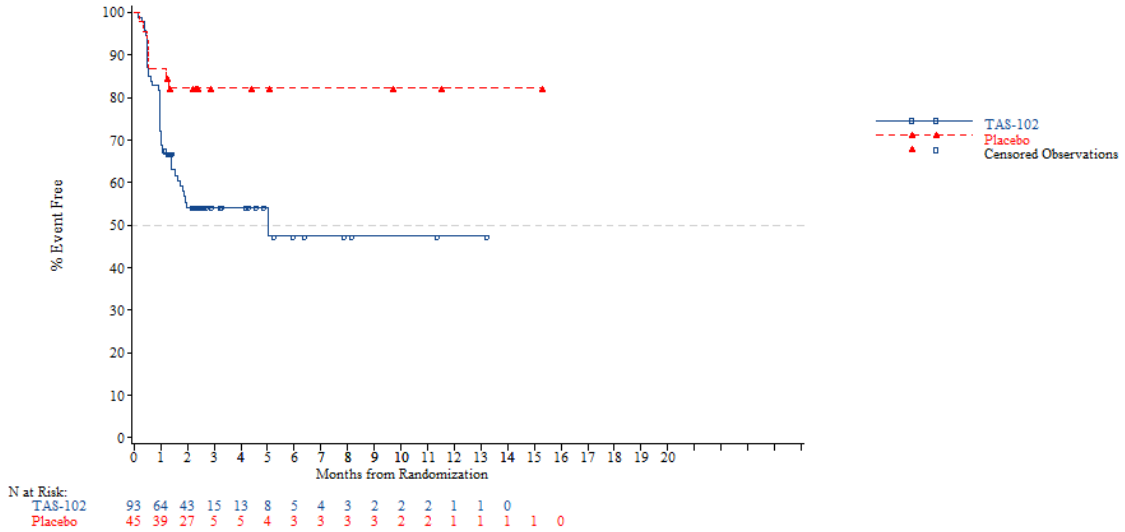



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 270 | 196 | 139 | 52 | 44 | 28 | 23 | 17 | 10 | 7 | 6 | 6 | 5 | 4 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 135 | 116 | 90 | 12 | 9 | 6 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

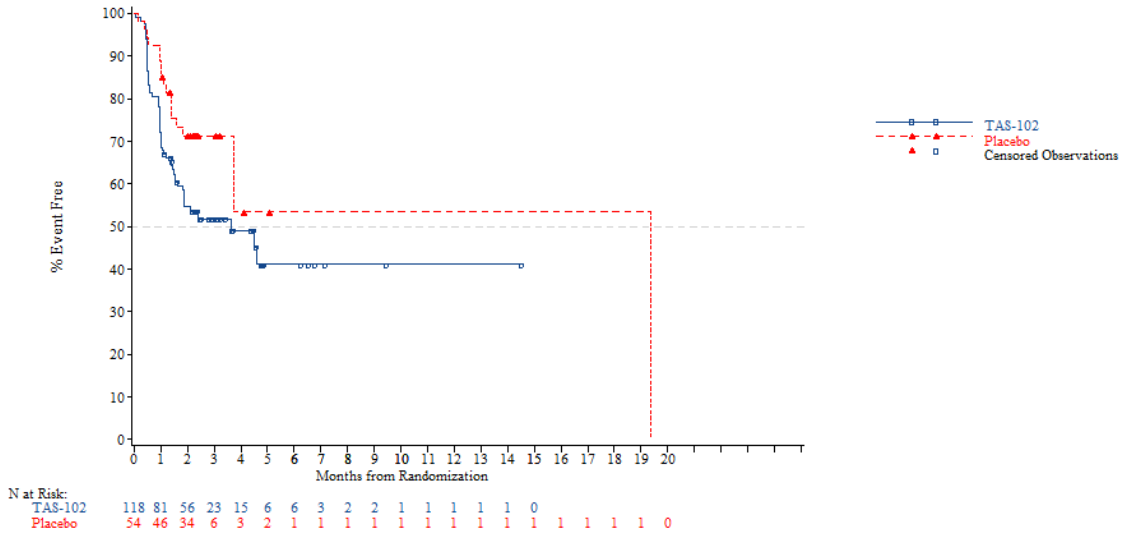
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

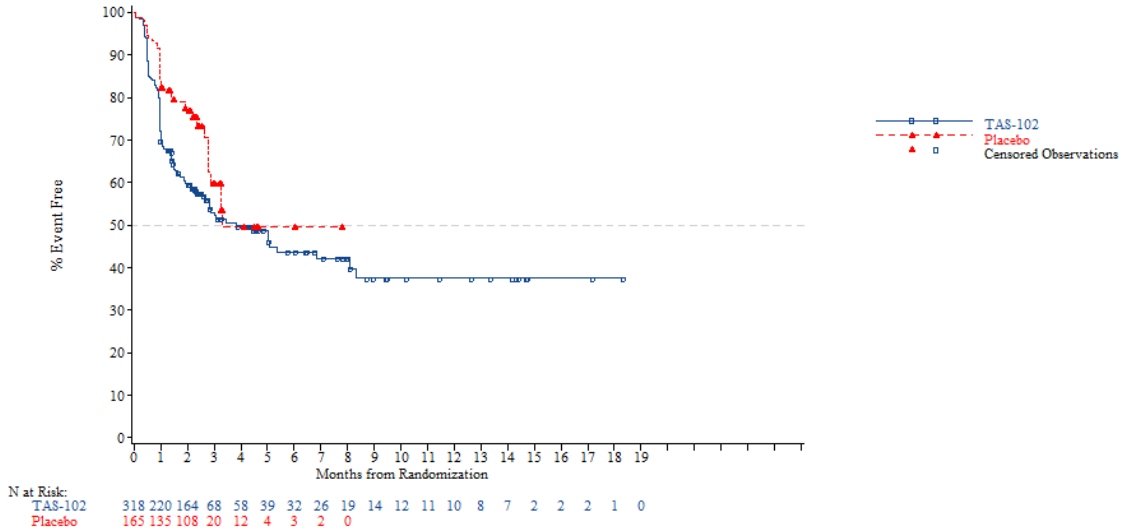


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

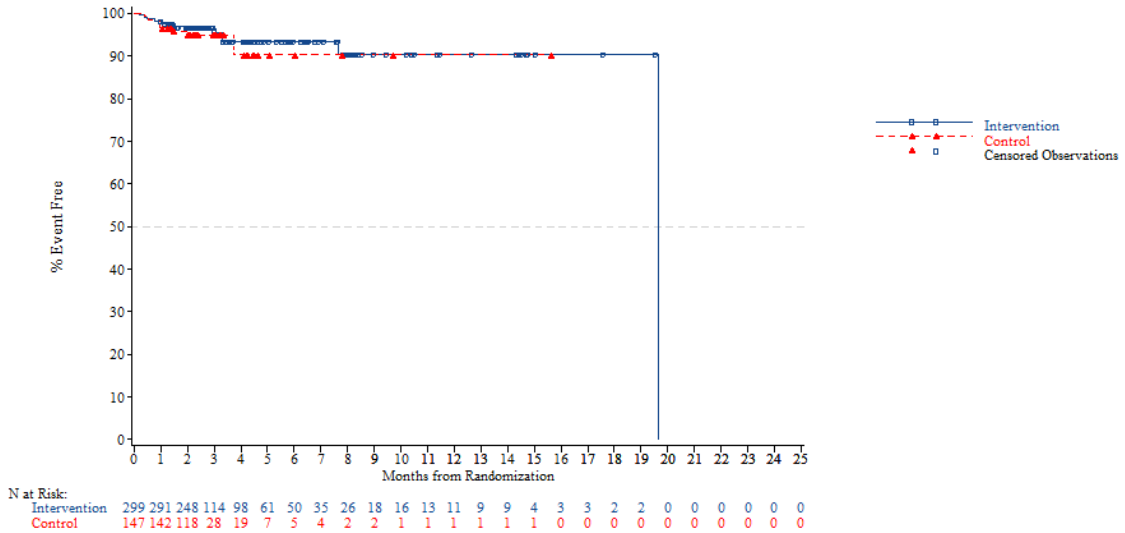
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

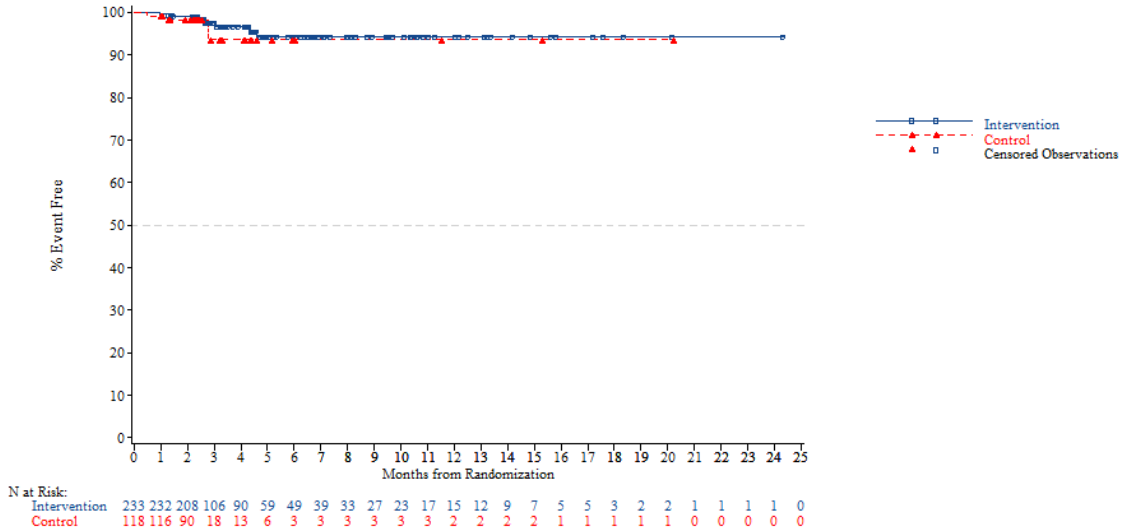


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Alanine aminotransferase increased
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

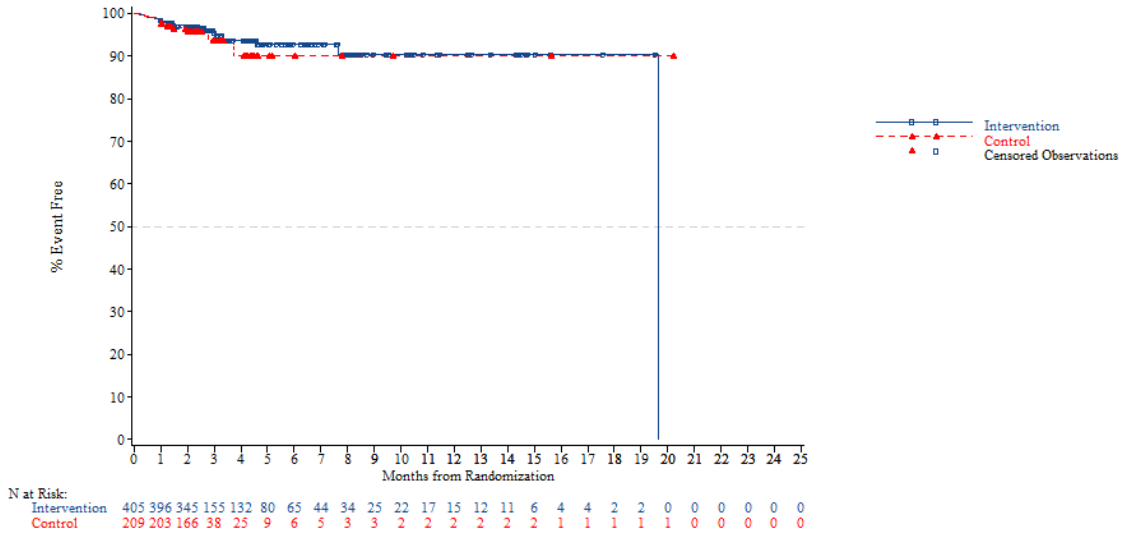
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Alanine aminotransferase increased
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

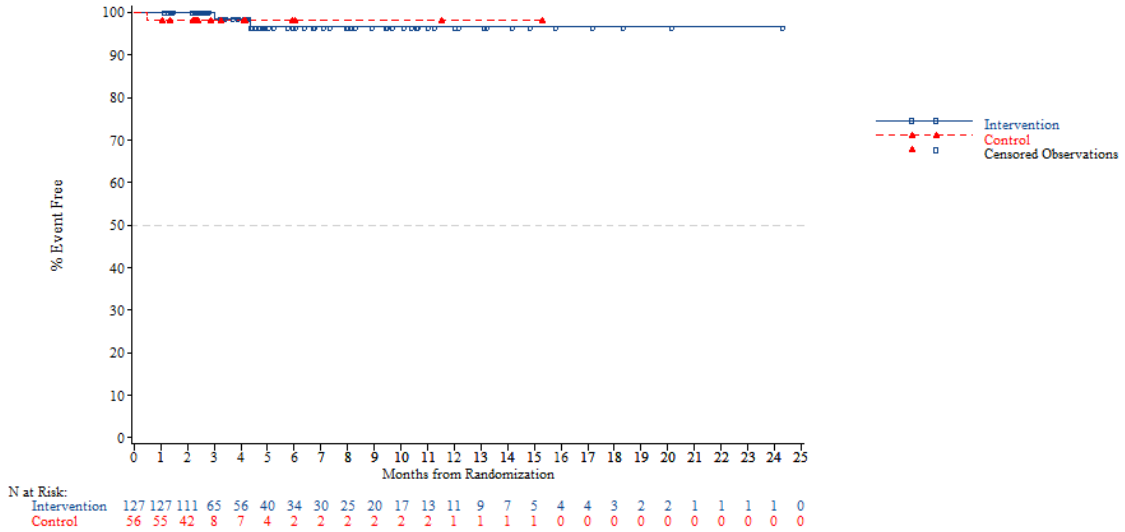


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Alanine aminotransferase increased
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

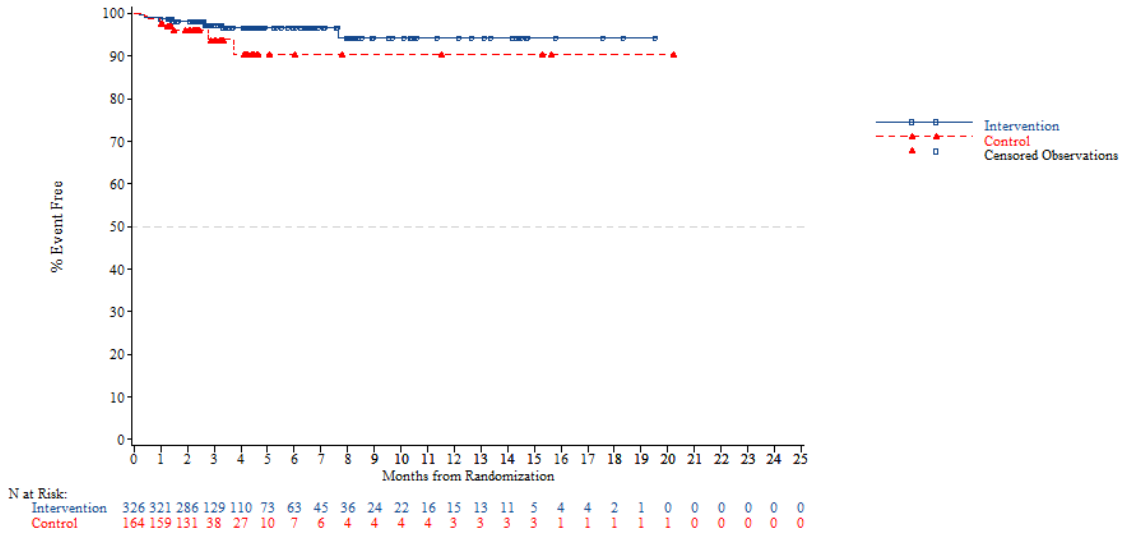
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Alanine aminotransferase increased
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

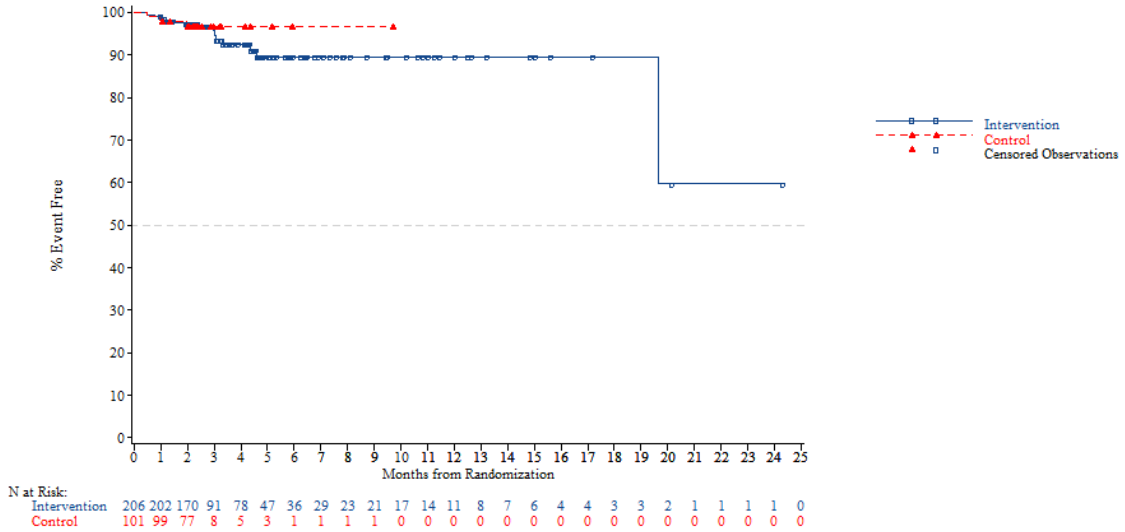


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Alanine aminotransferase increased
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

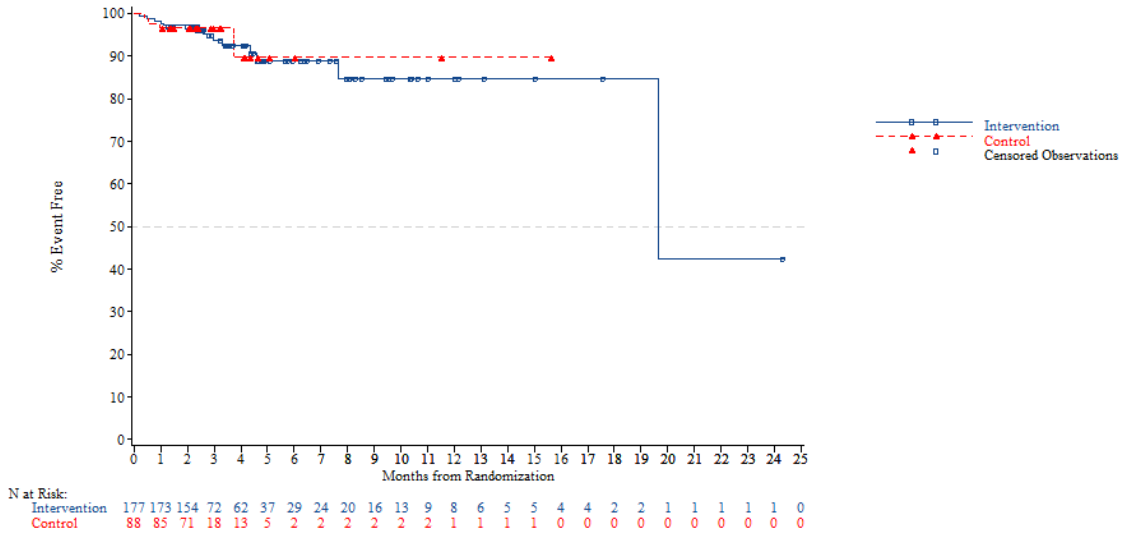
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Alanine aminotransferase increased
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

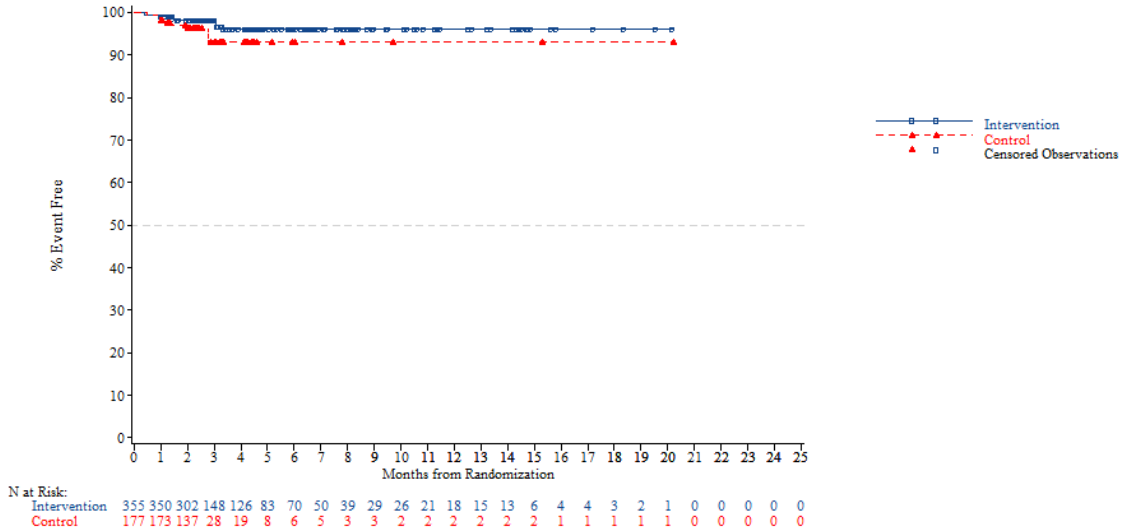


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Alanine aminotransferase increased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

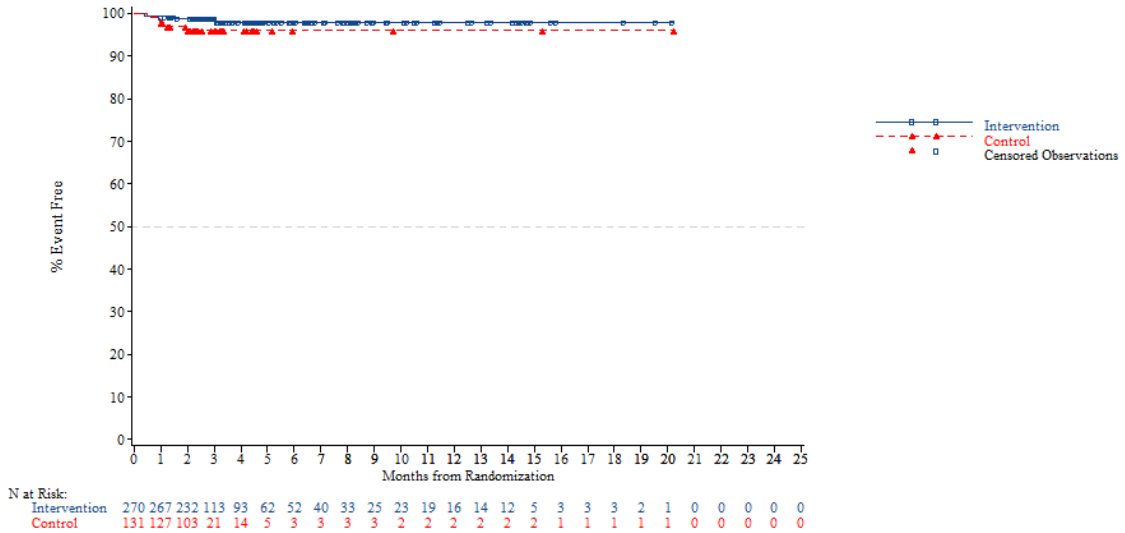
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Alanine aminotransferase increased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

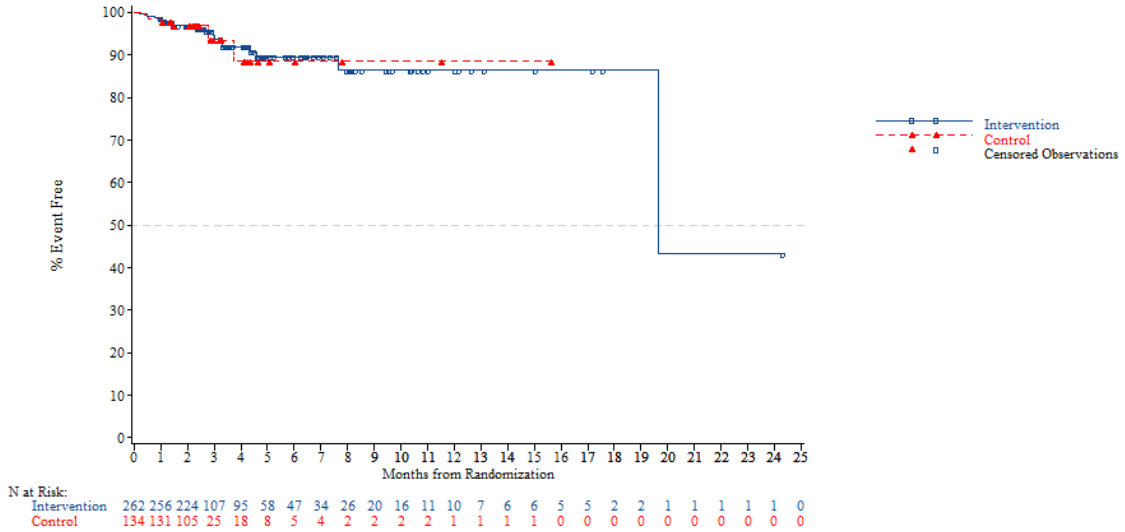


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Alanine aminotransferase increased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

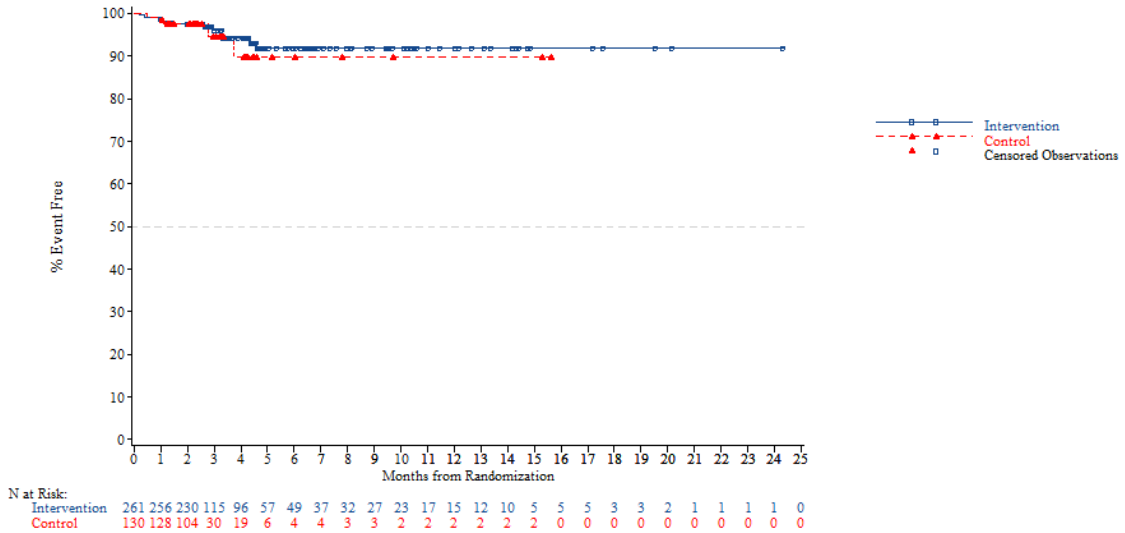
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Alanine aminotransferase increased
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

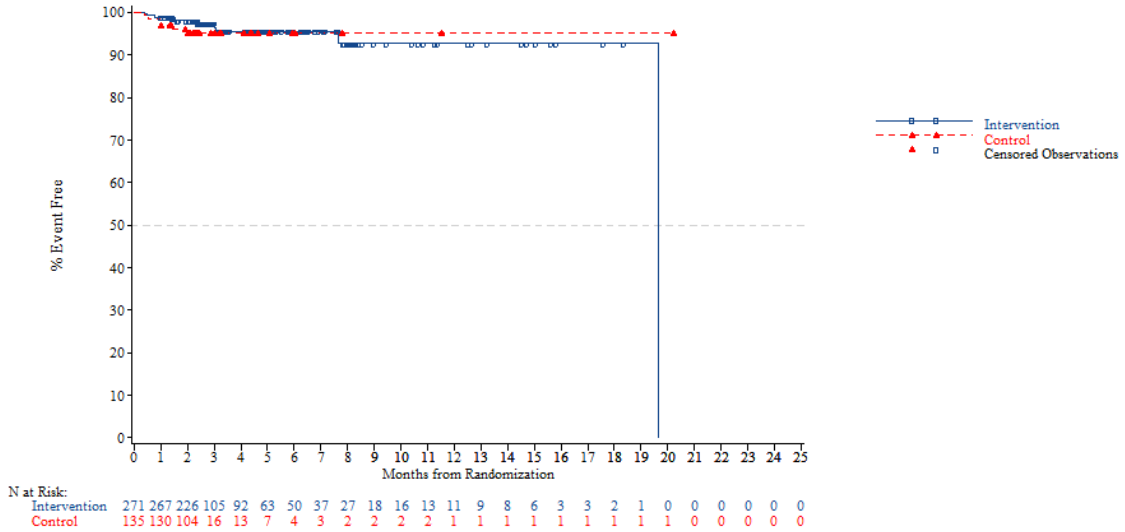


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Alanine aminotransferase increased
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

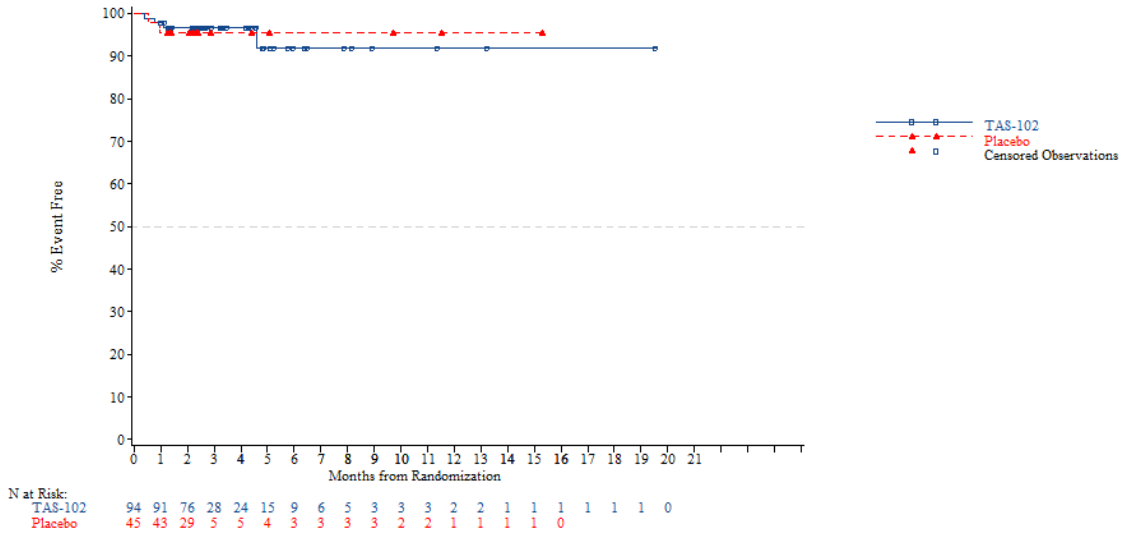
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Alanine aminotransferase increased
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

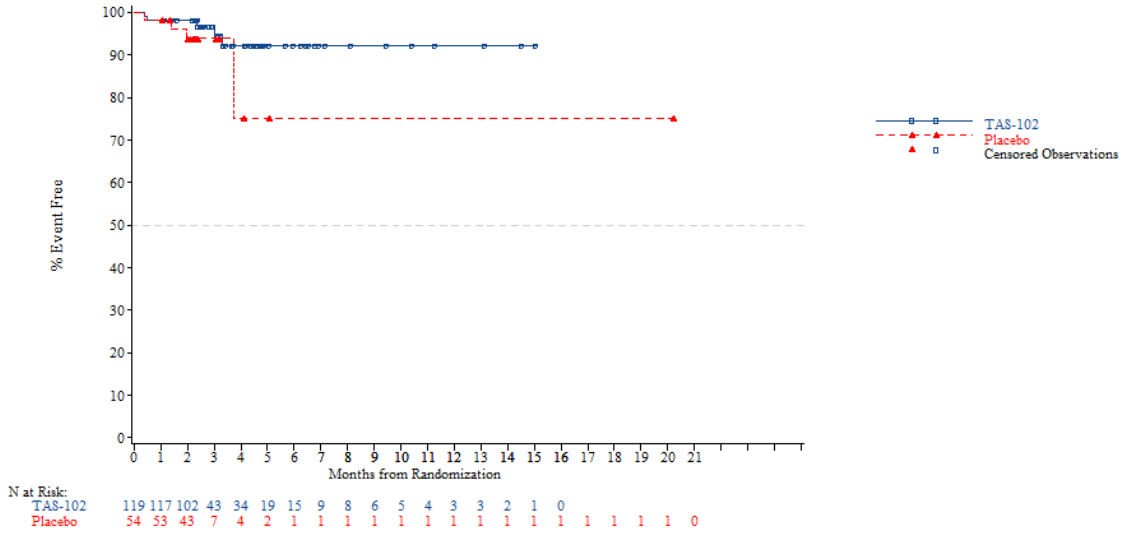


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Alanine aminotransferase increased
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

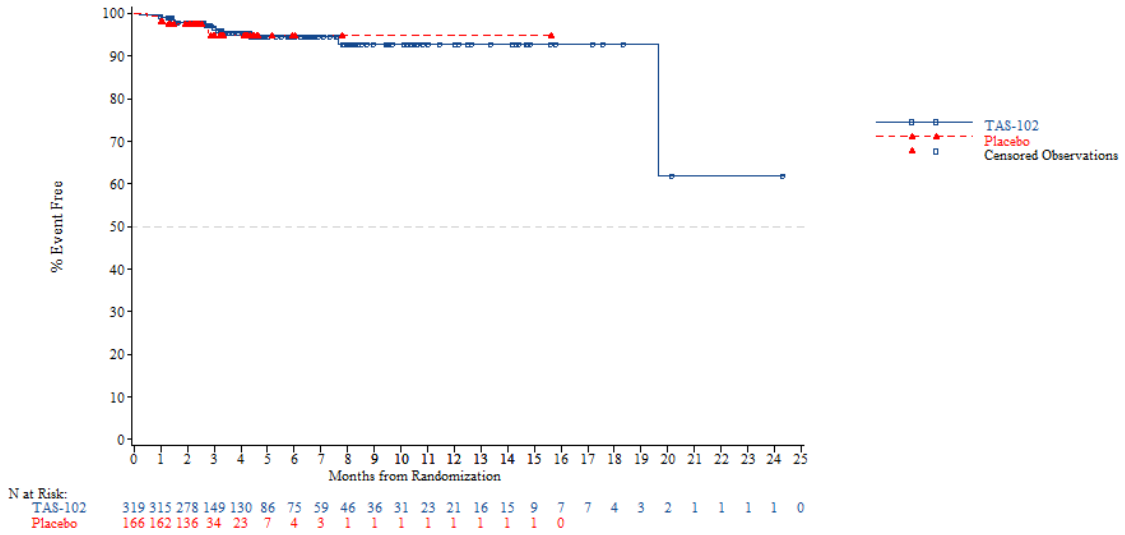
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Alanine aminotransferase increased
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

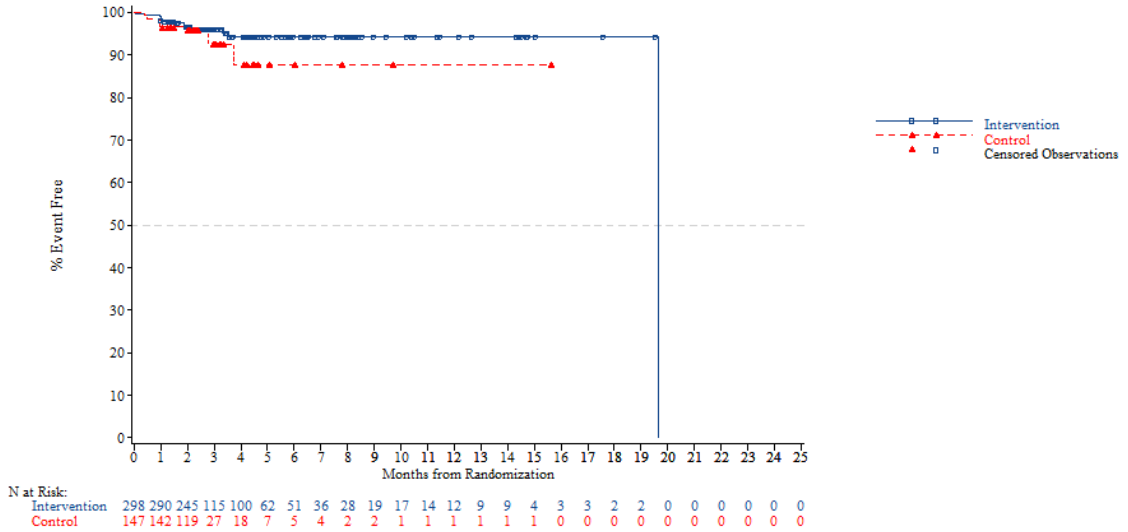


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Alanine aminotransferase increased
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

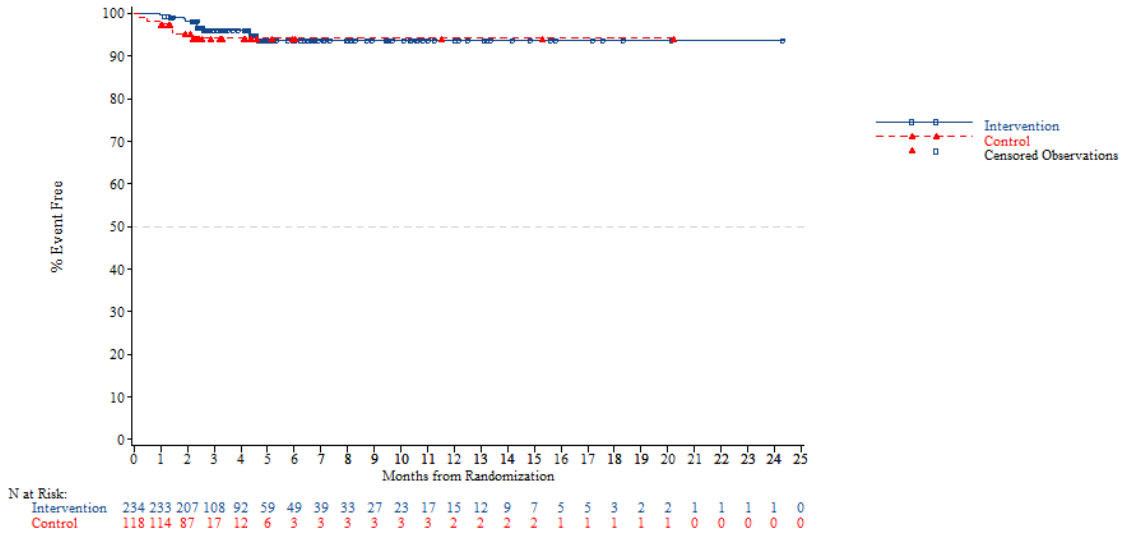
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

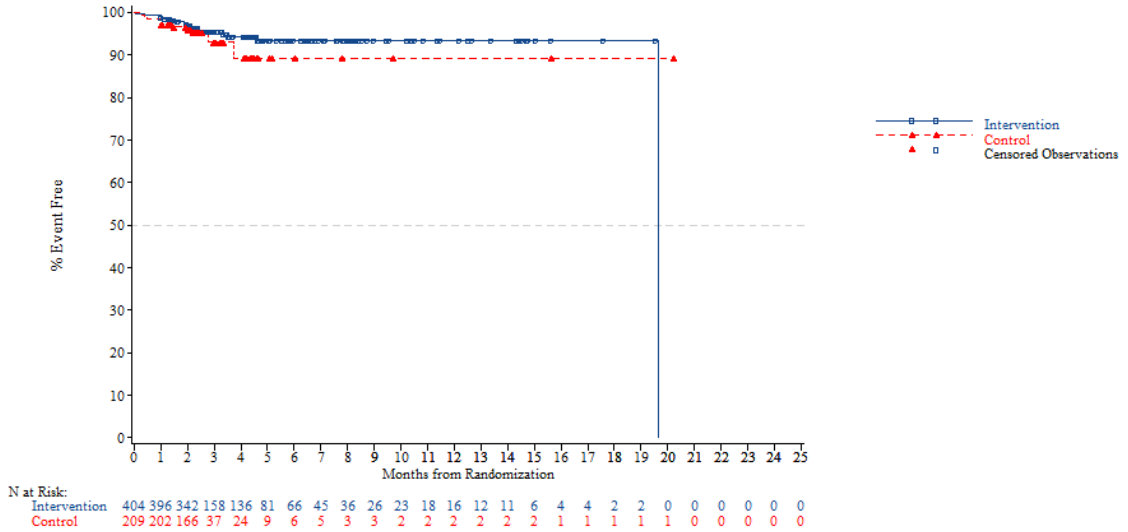


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

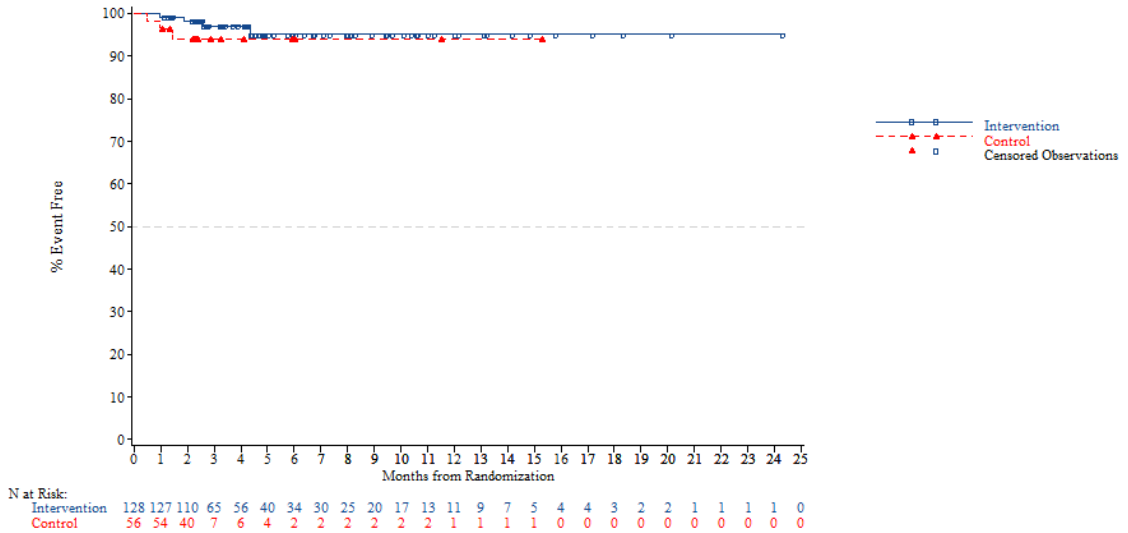
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

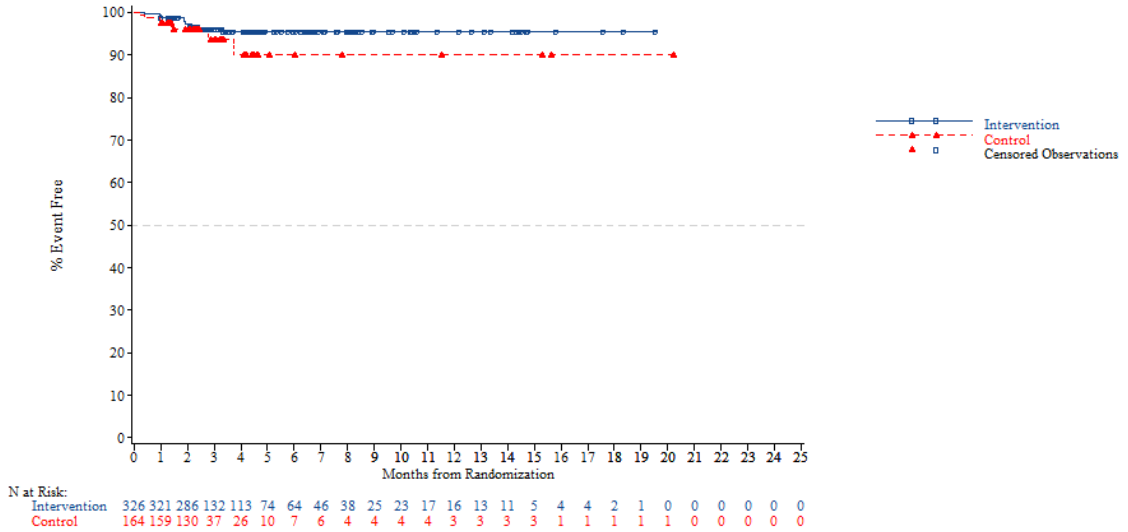


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Gender: Male



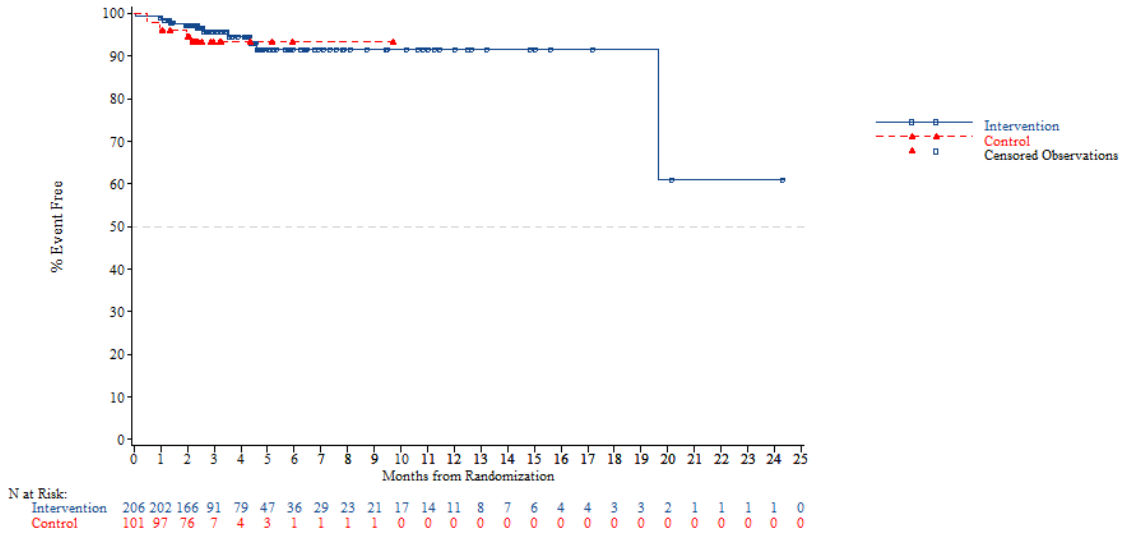

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 321 | 286 | 132 | 113 | 74 | 64 | 46 | 38 | 25 | 23 | 17 | 16 | 13 | 11 | 5 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 159 | 130 | 37 | 26 | 10 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Gender: Female

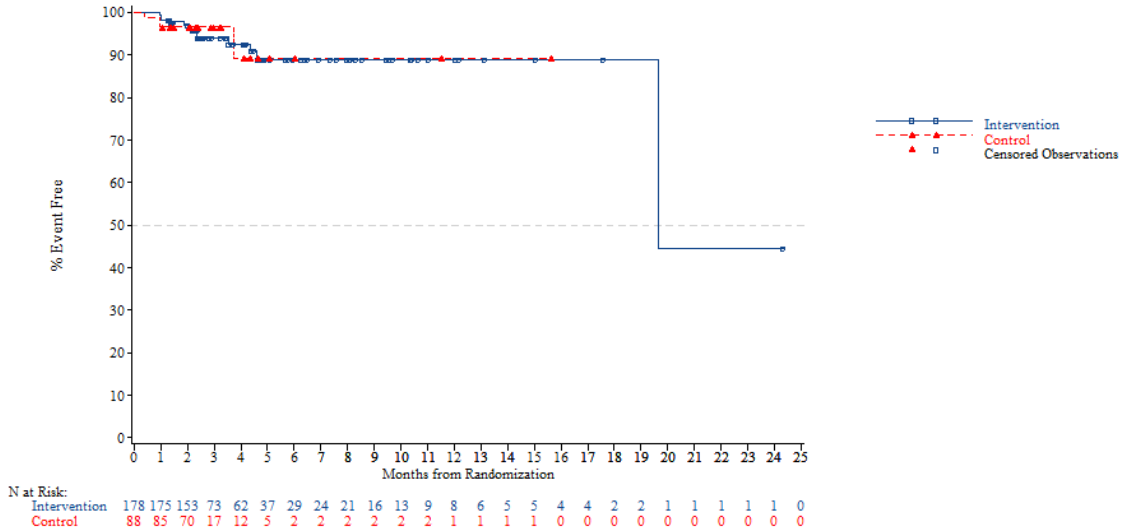



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 206 | 202 | 166 | 91 | 79 | 47 | 36 | 29 | 23 | 21 | 17 | 14 | 11 | 8 | 7 | 6 | 4 | 4 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 101 | 97 | 76 | 7 | 4 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

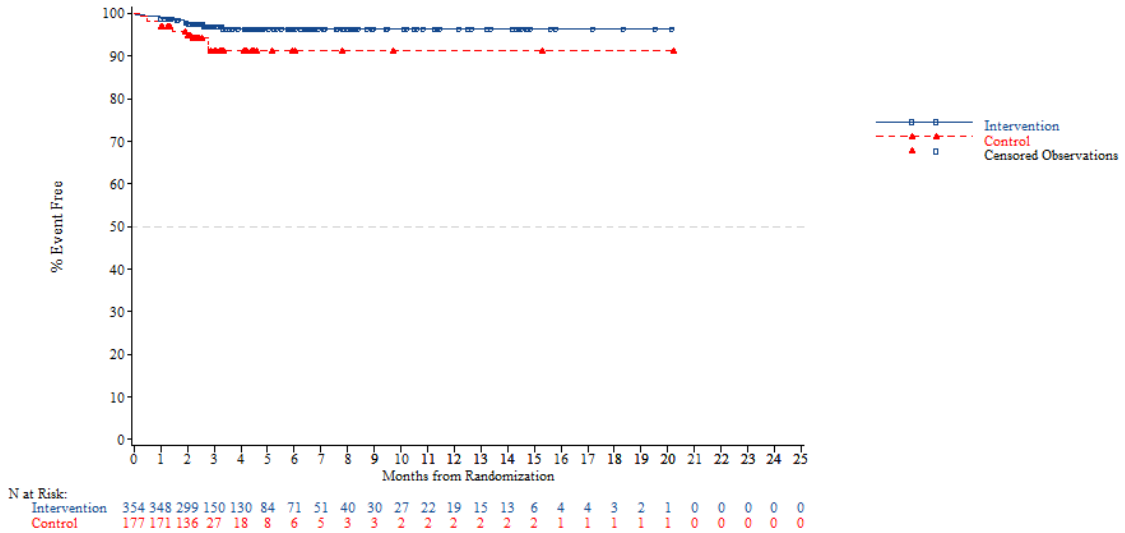
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

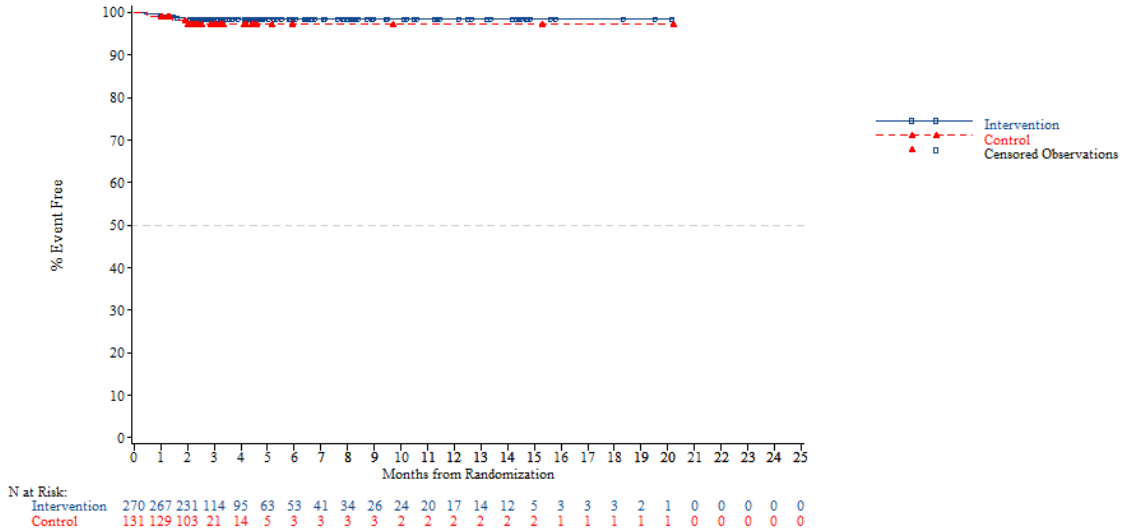


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

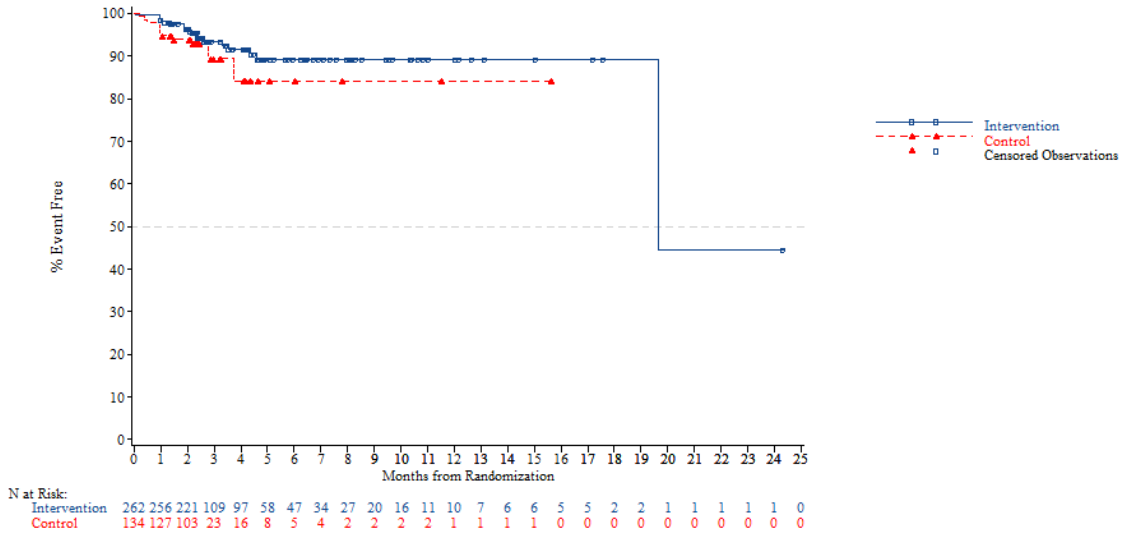
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

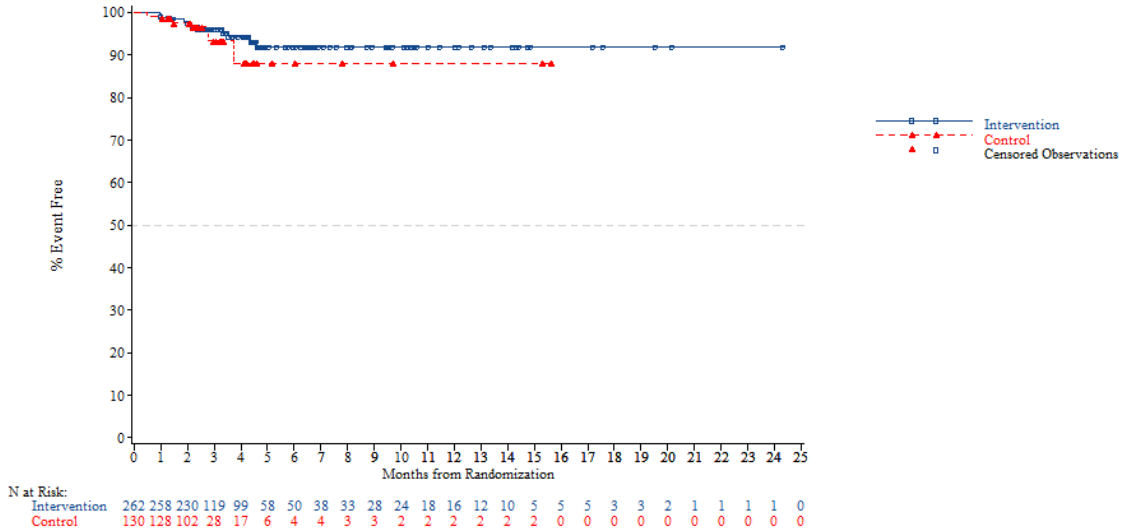


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

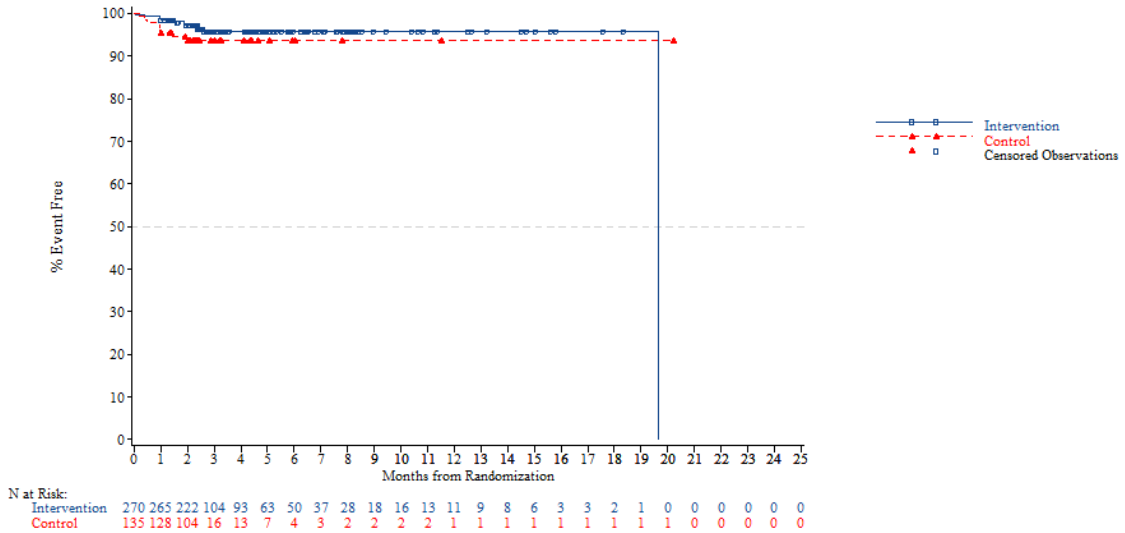
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

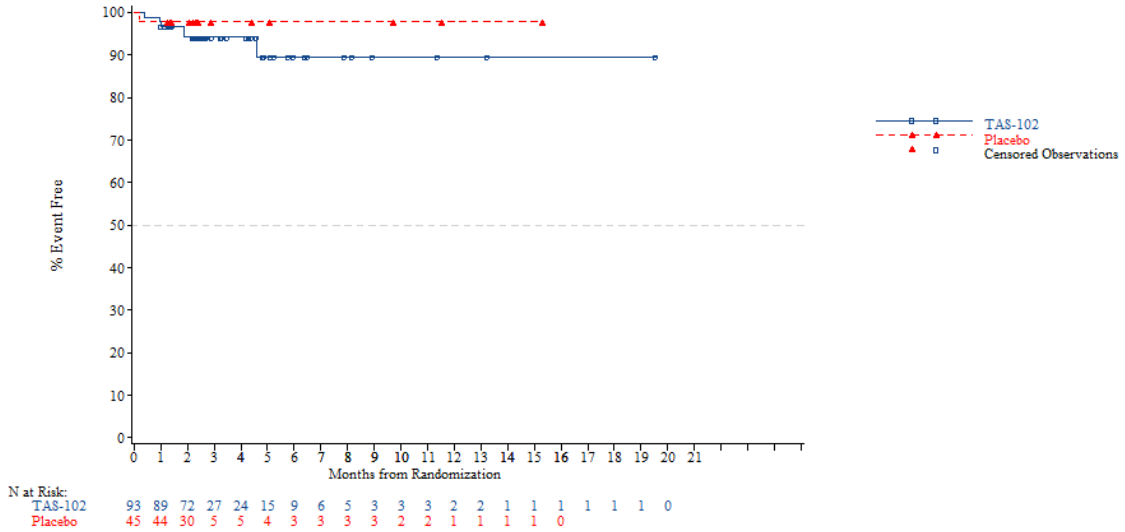


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Nb of prior reg: 2



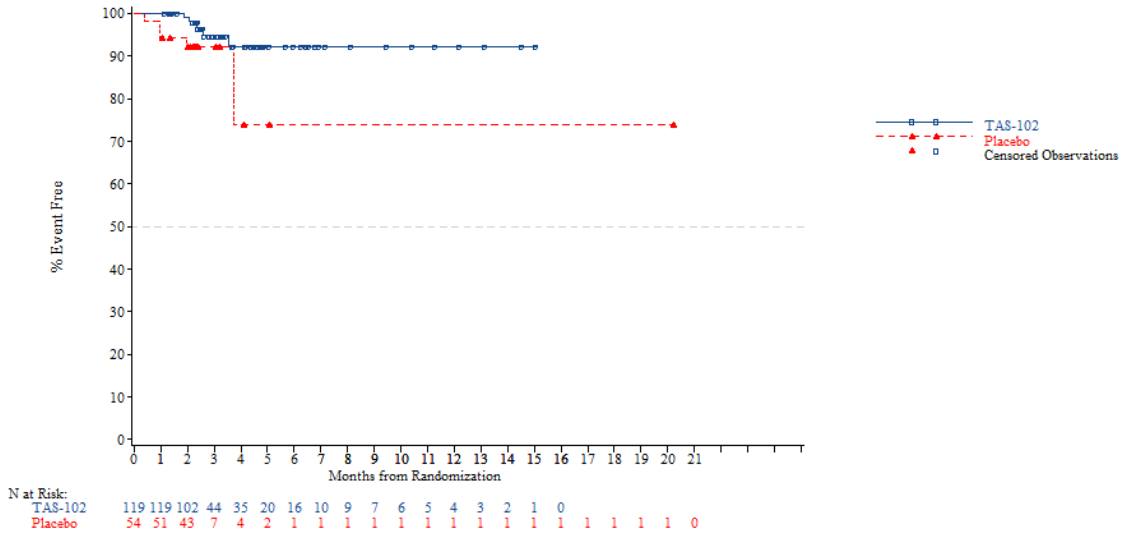

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TAS-102 | 93 | 89 | 72 | 27 | 24 | 15 | 9 | 6 | 5 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Placebo | 45 | 44 | 30 | 5 | 5 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | | | |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Nb of prior reg: 3

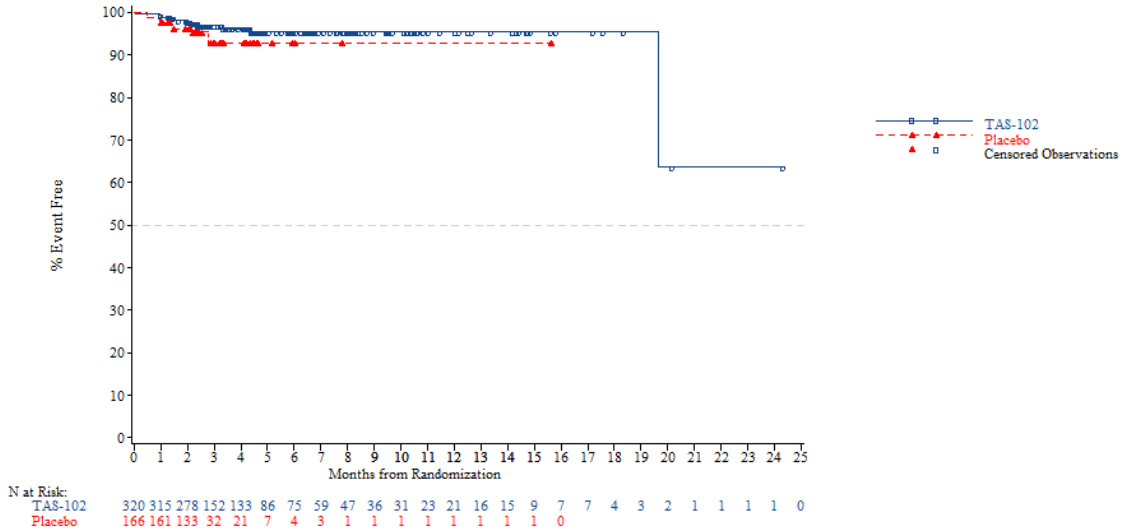



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TAS-102 | 119 | 119 | 102 | 44 | 35 | 20 | 16 | 10 | 9 | 7 | 6 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | | | |
| Placebo | 54 | 51 | 43 | 7 | 4 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

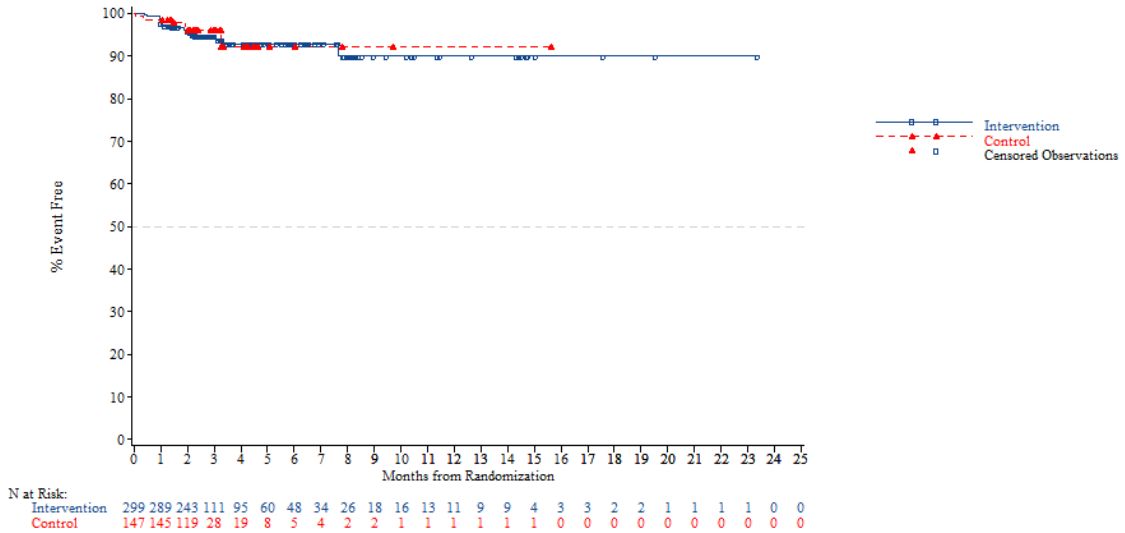
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

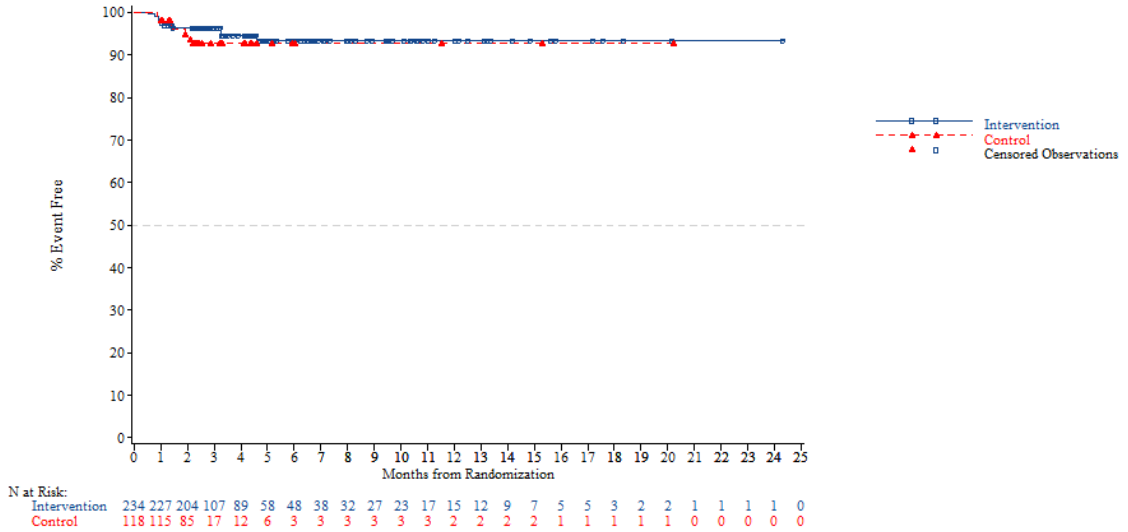


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

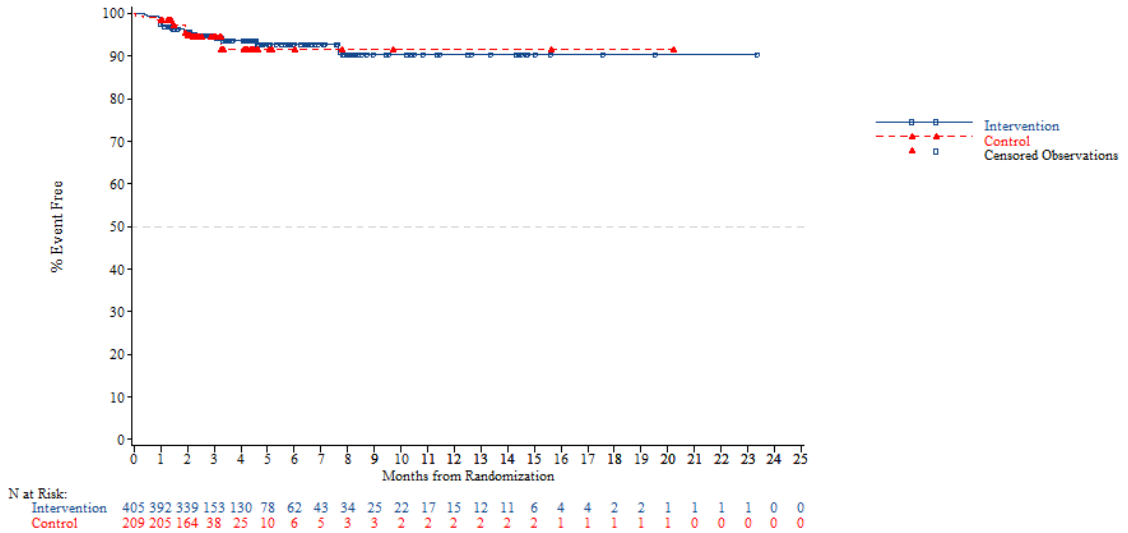
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

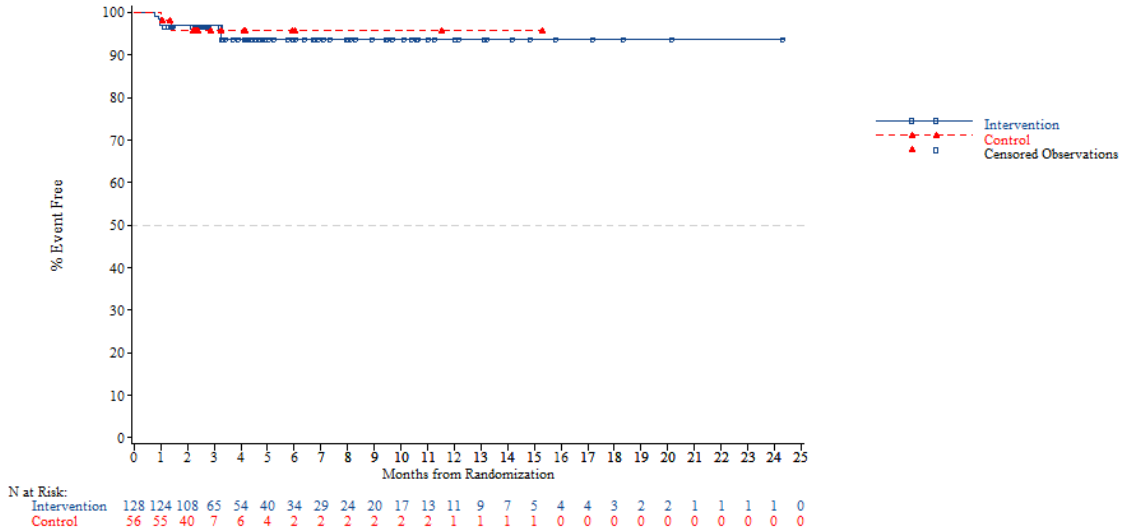


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

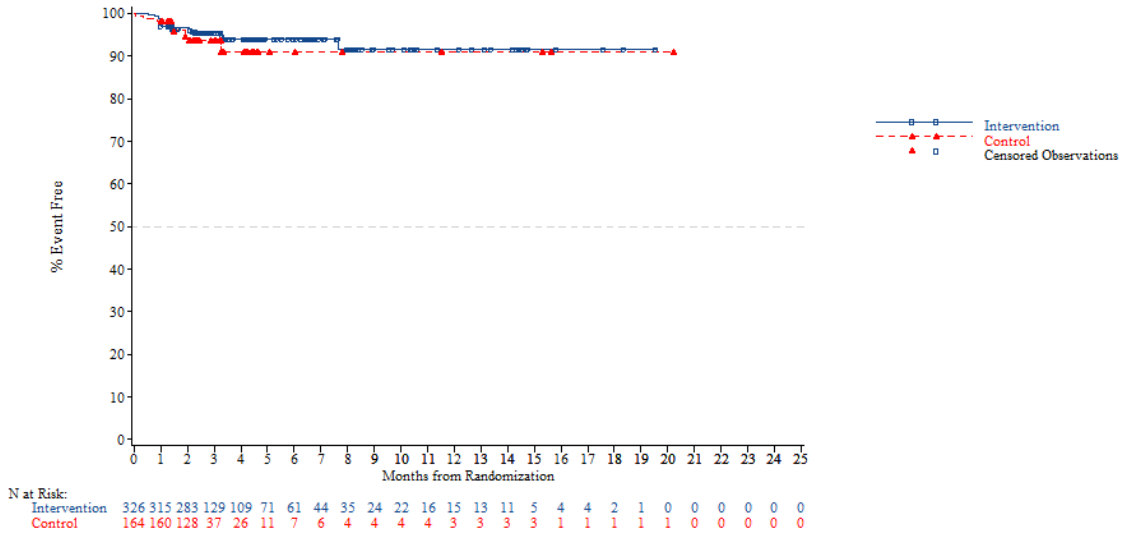
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

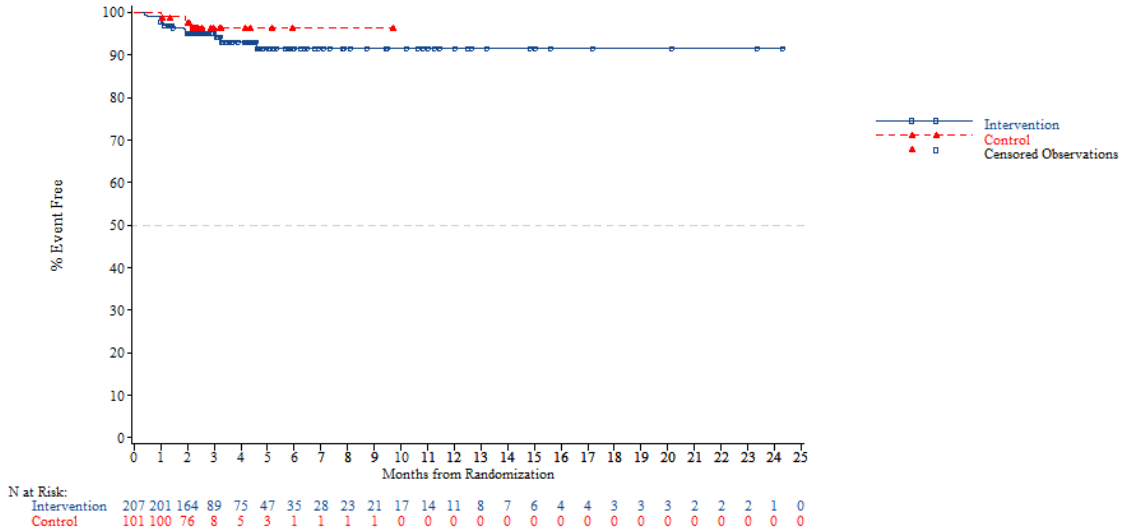


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

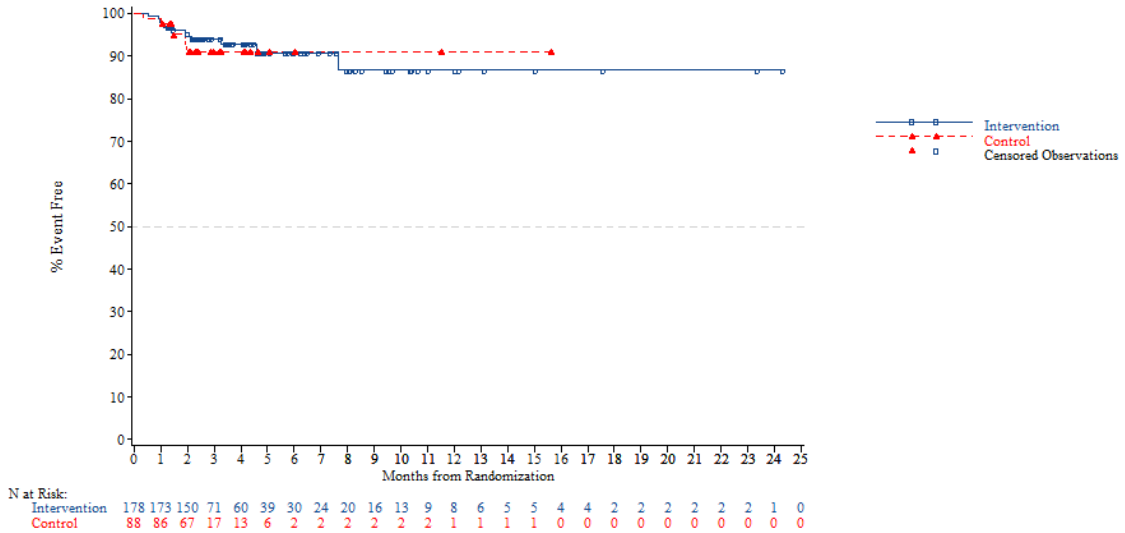
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

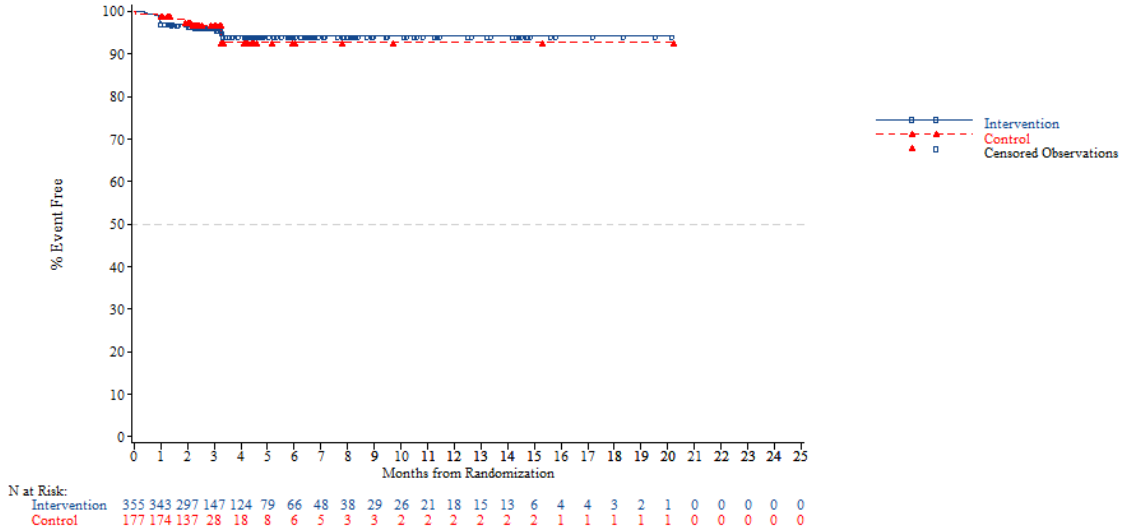


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

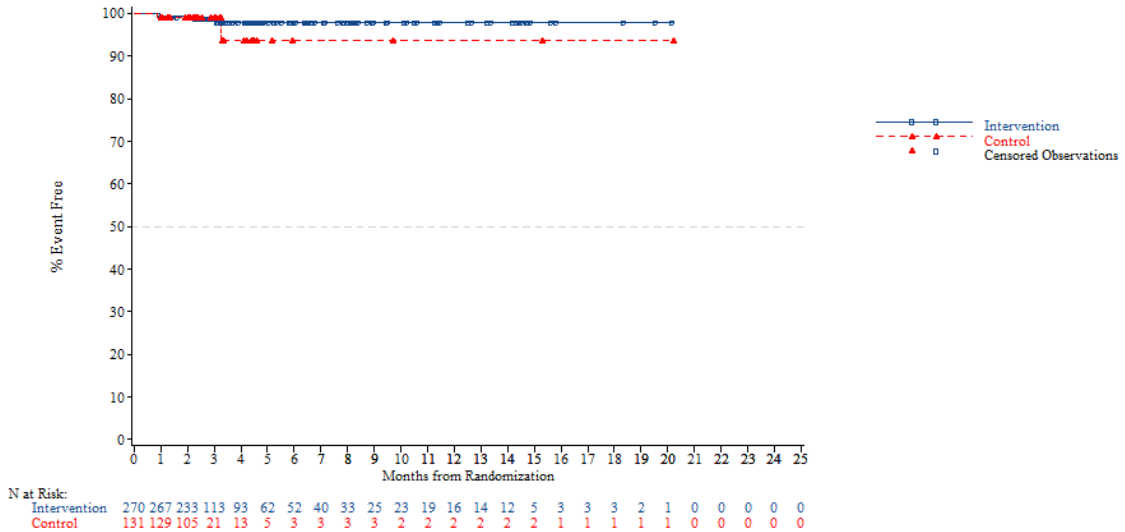
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

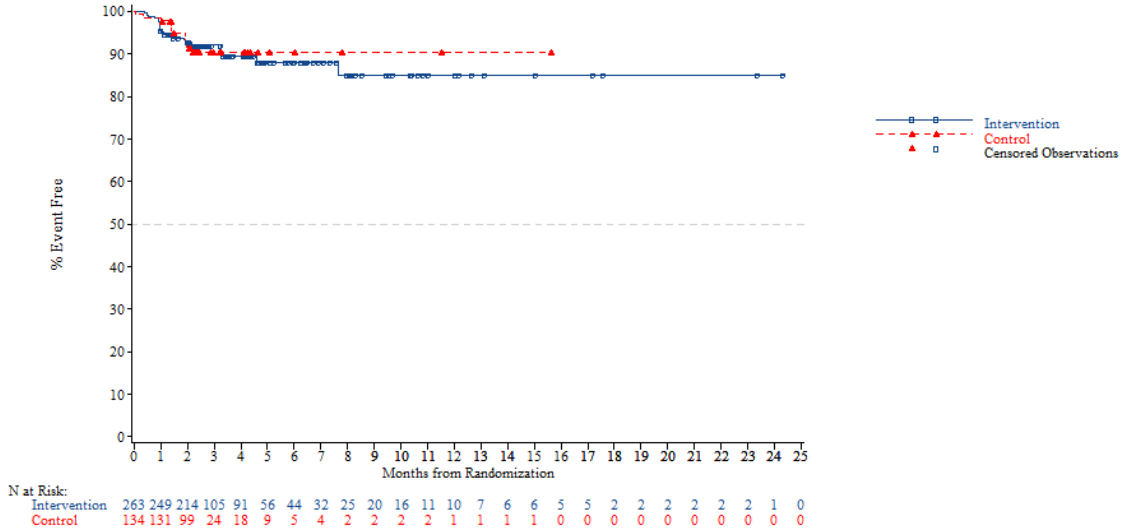


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Region 2: Rest of the world



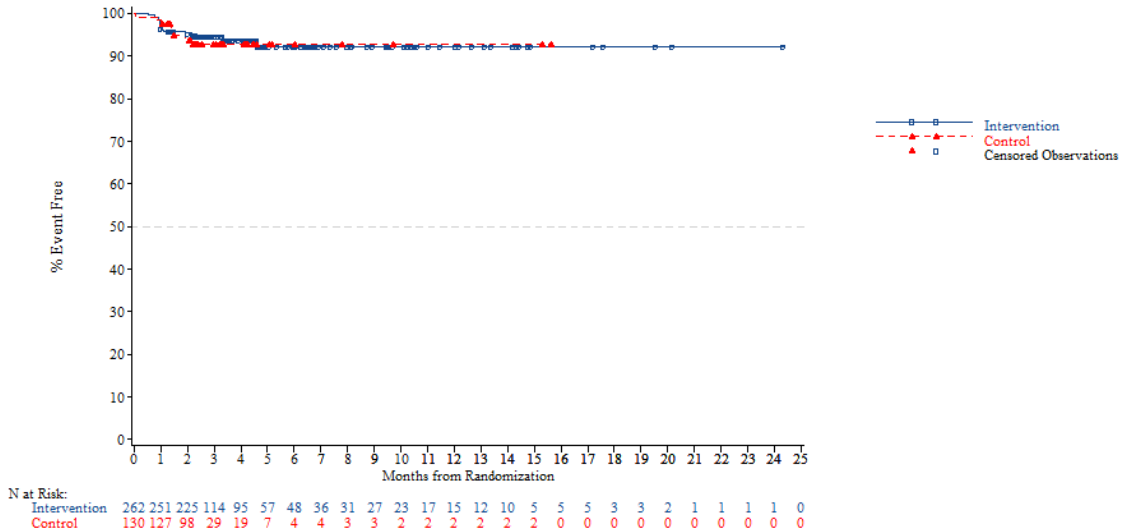

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 263 | 249 | 214 | 105 | 91 | 56 | 44 | 32 | 25 | 20 | 16 | 11 | 10 | 7 | 6 | 6 | 5 | 5 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Control | 134 | 131 | 99 | 24 | 18 | 9 | 5 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
KRAS: Wild

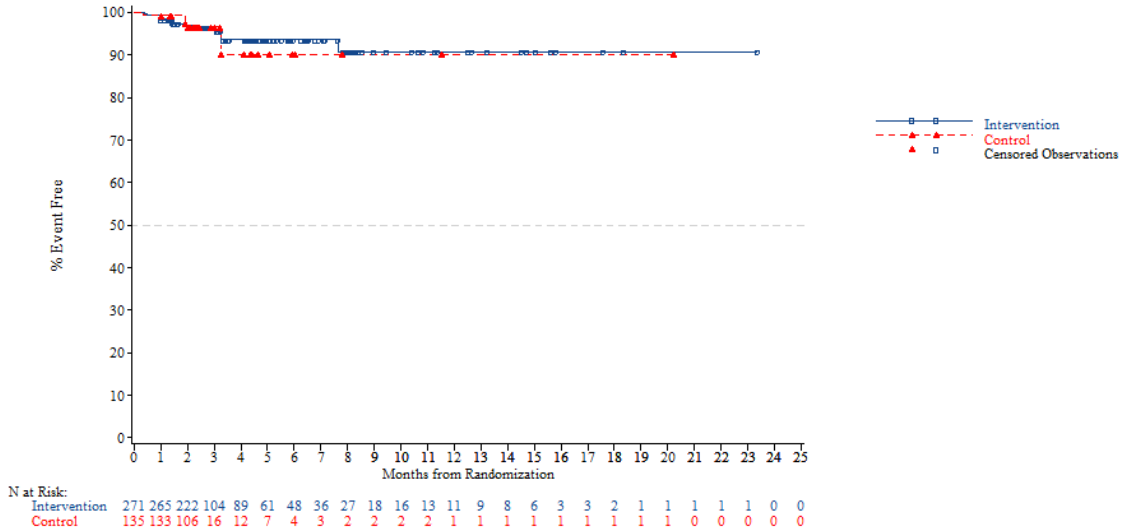



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 262 | 251 | 225 | 114 | 95 | 57 | 48 | 36 | 31 | 27 | 23 | 17 | 15 | 12 | 10 | 5 | 5 | 5 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 130 | 127 | 98 | 29 | 19 | 7 | 4 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

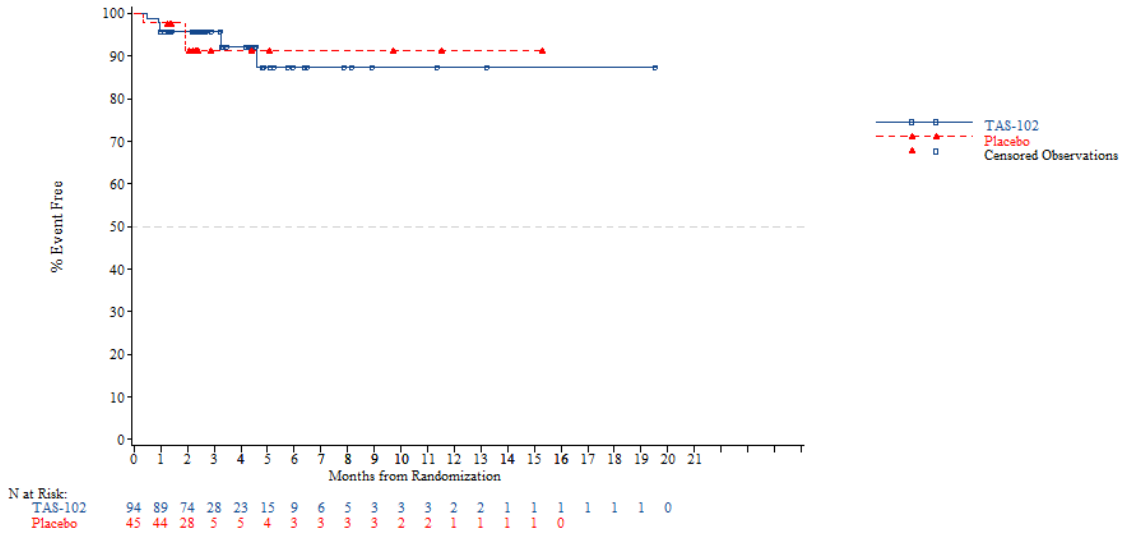
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

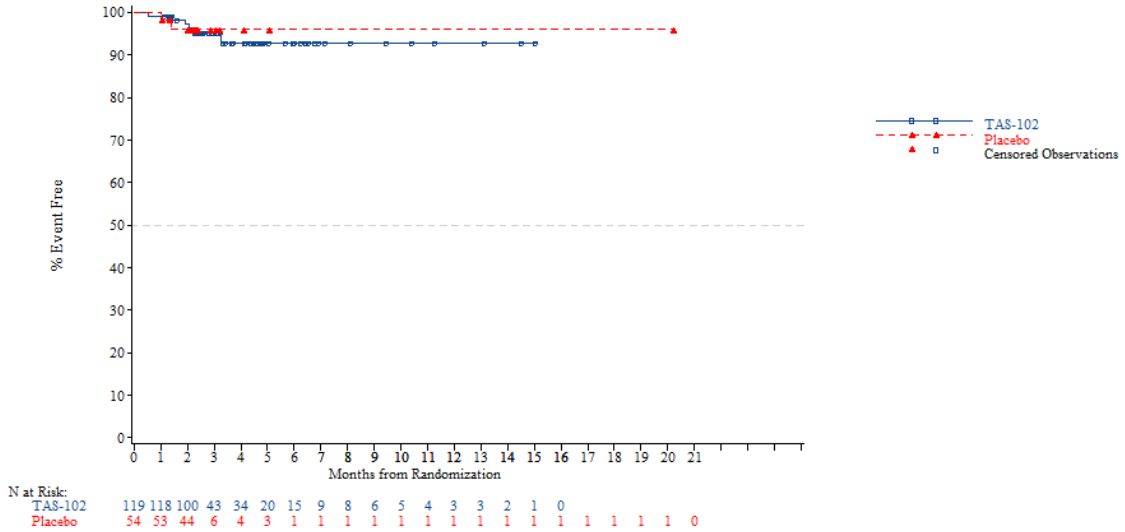


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

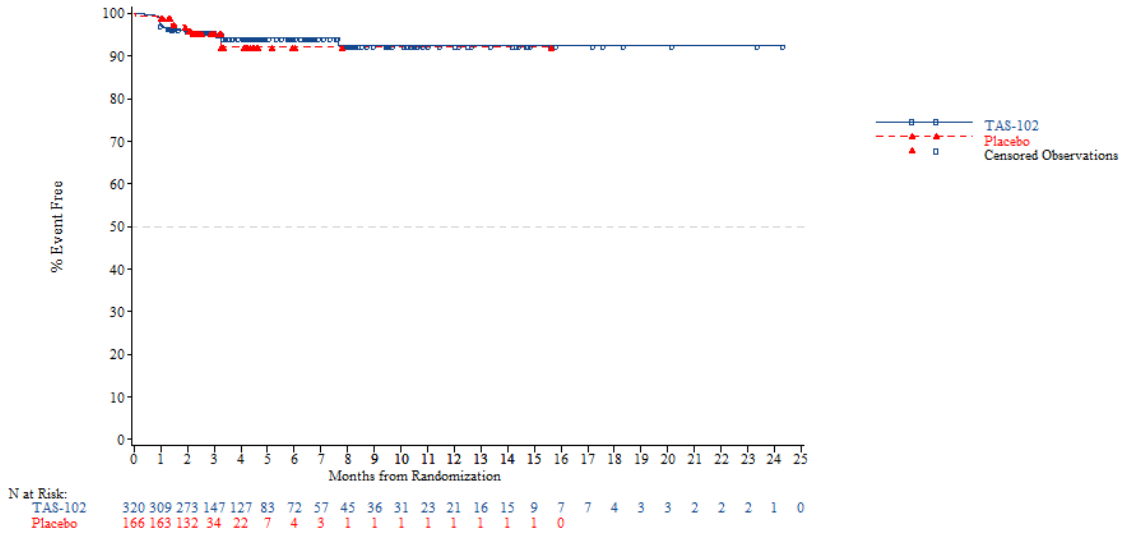
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

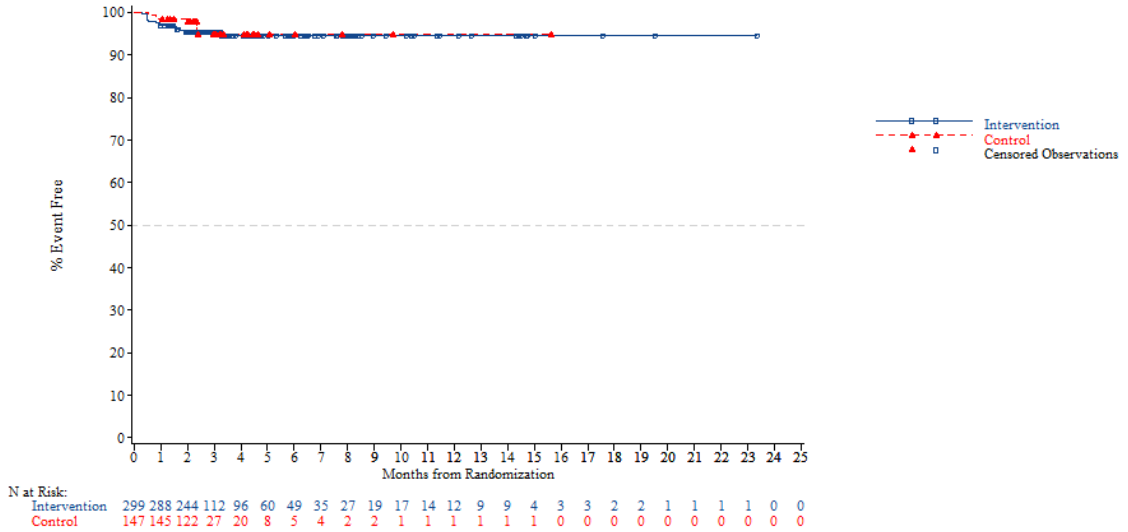


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

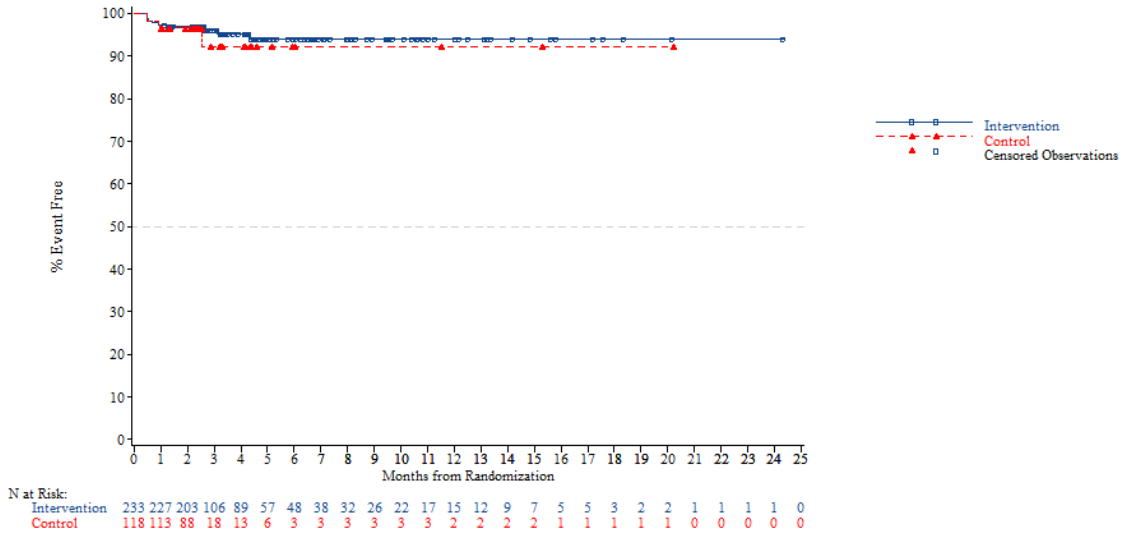
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

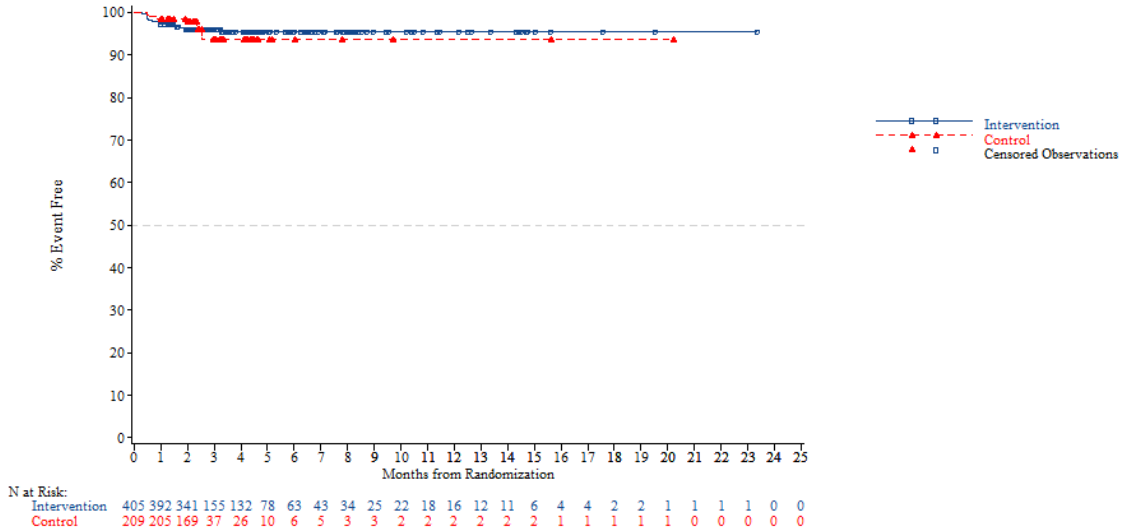


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

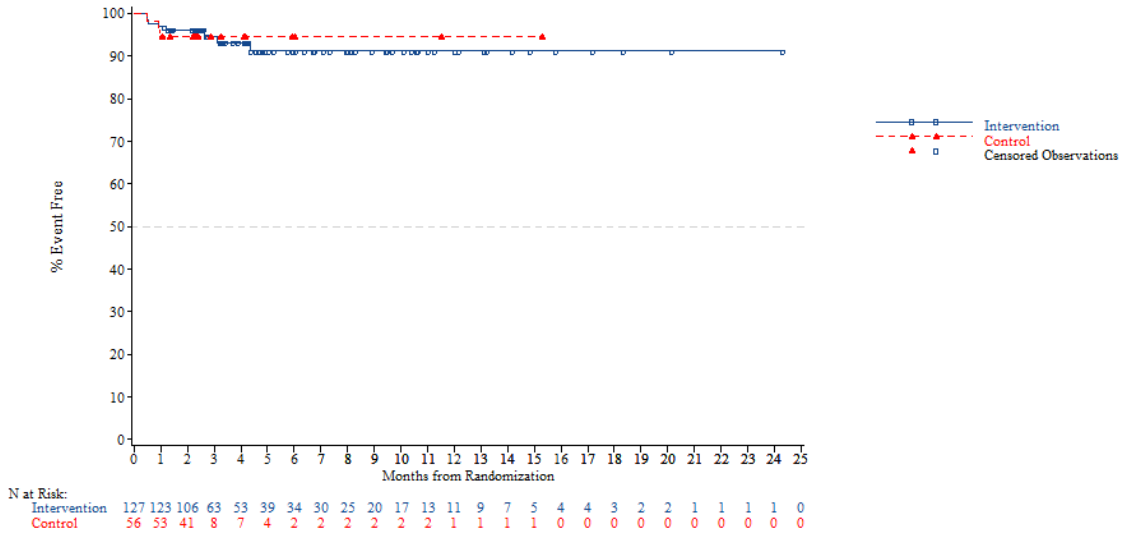
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

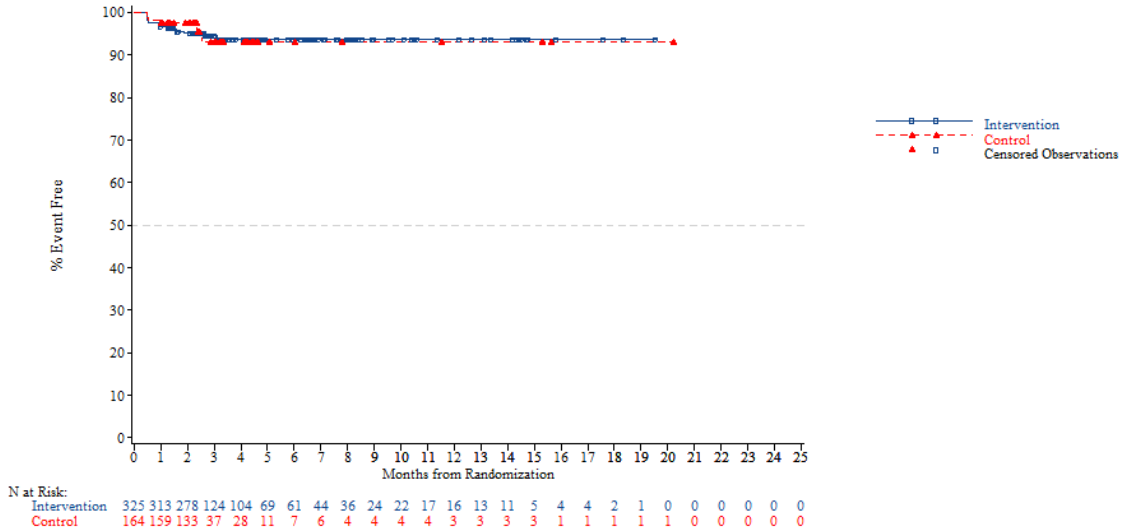


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

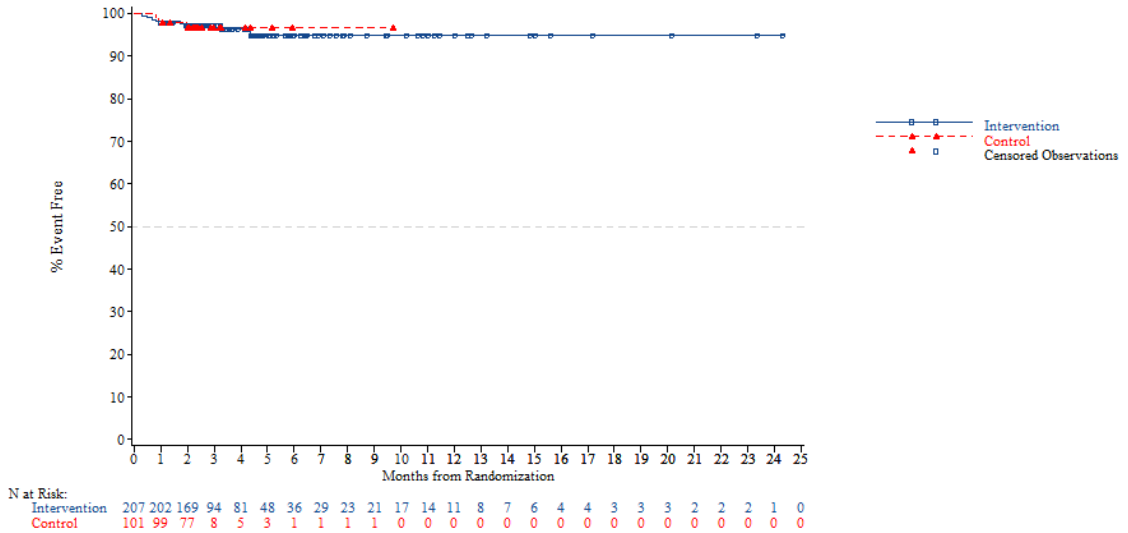
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

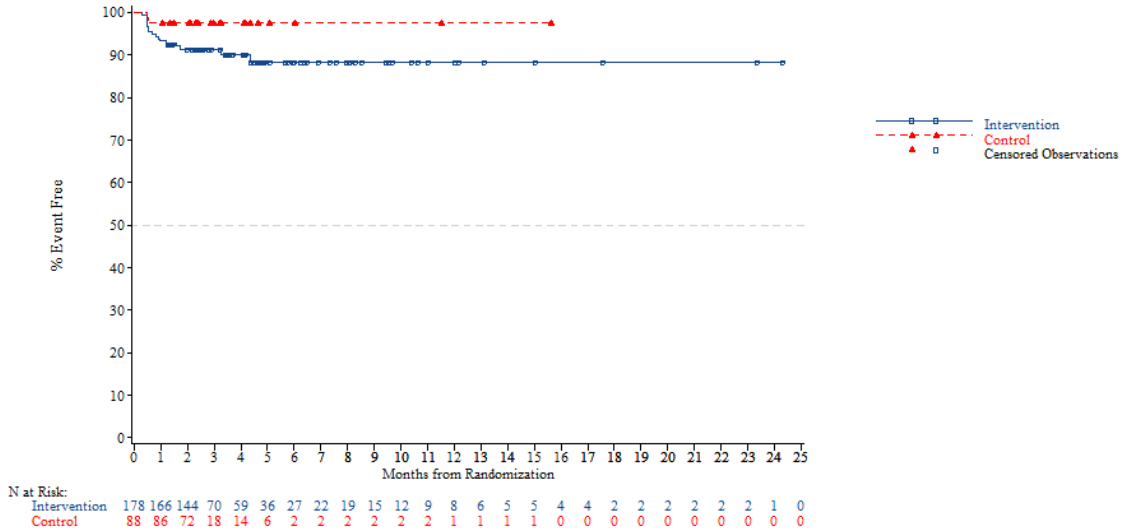


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

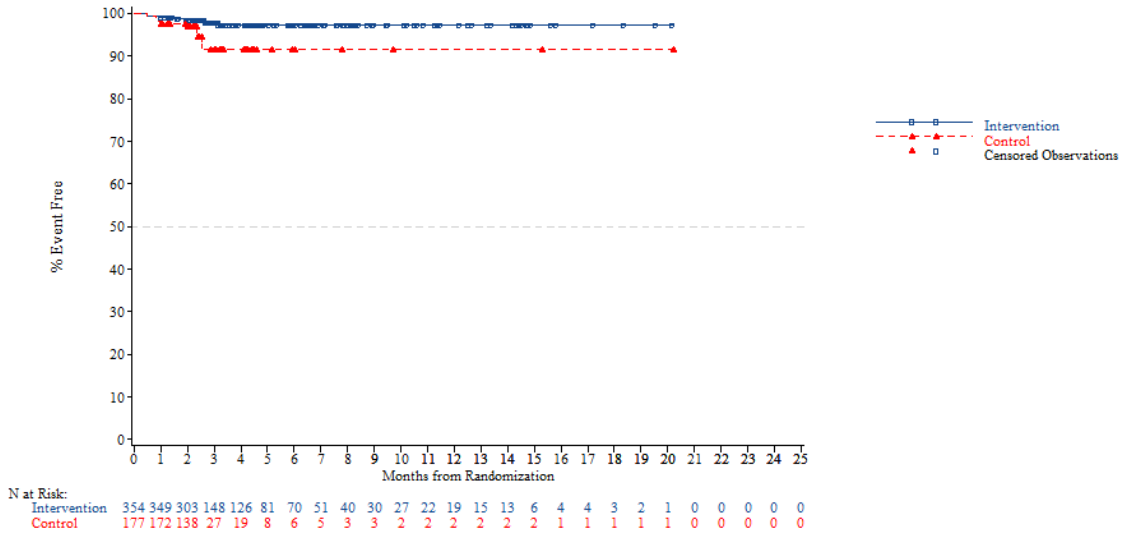
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

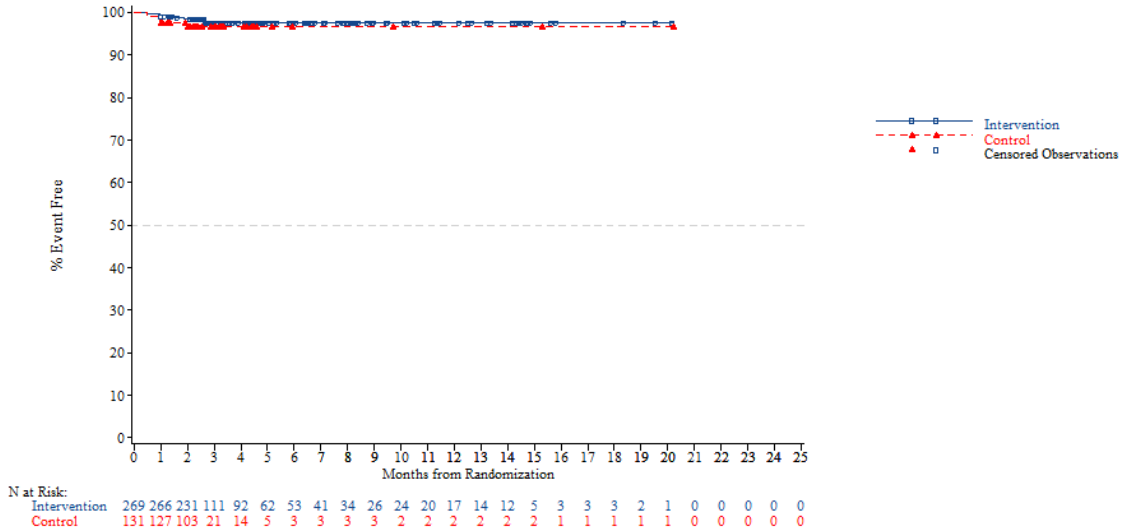


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

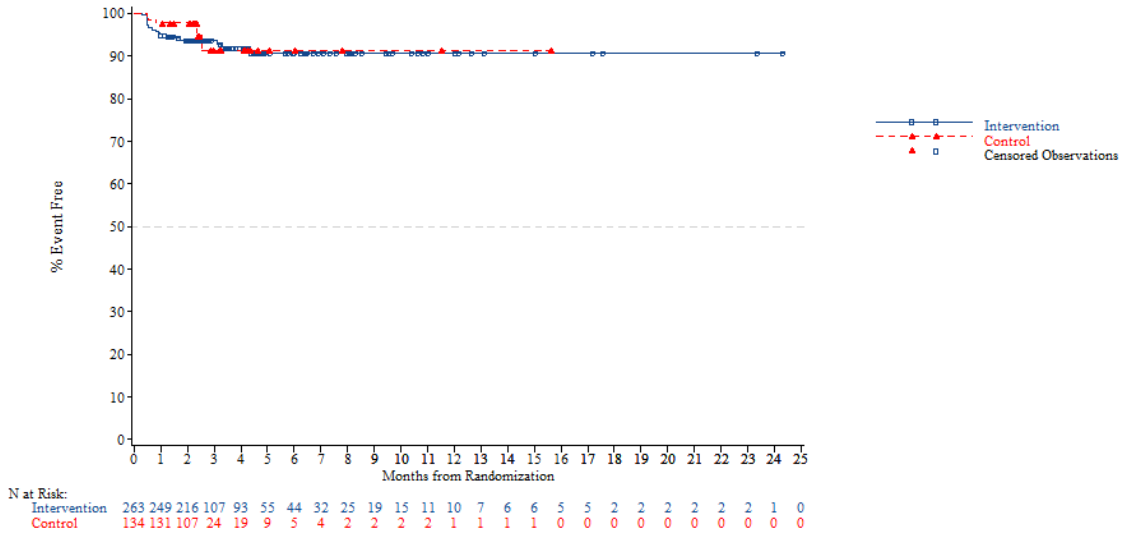
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

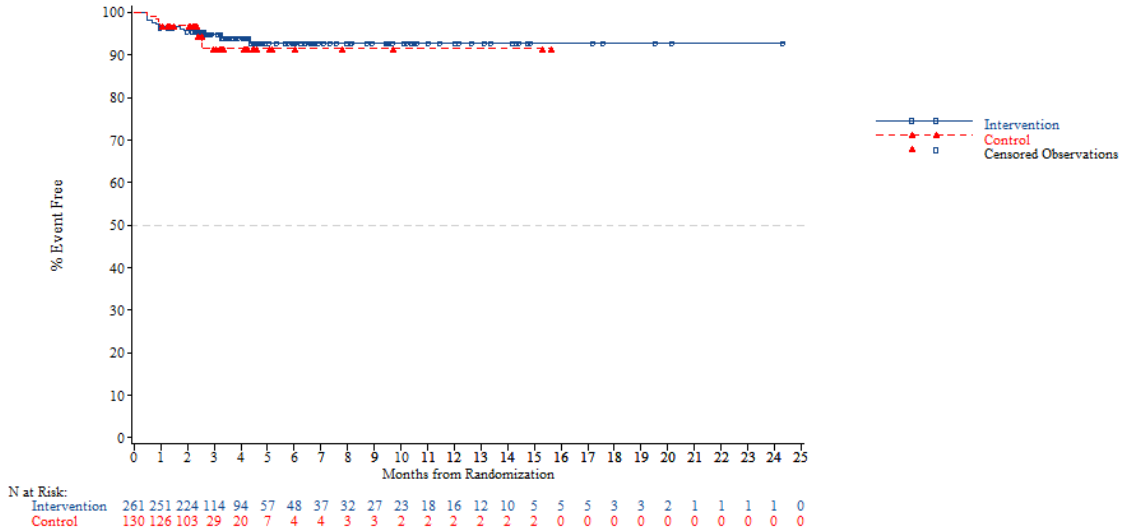


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

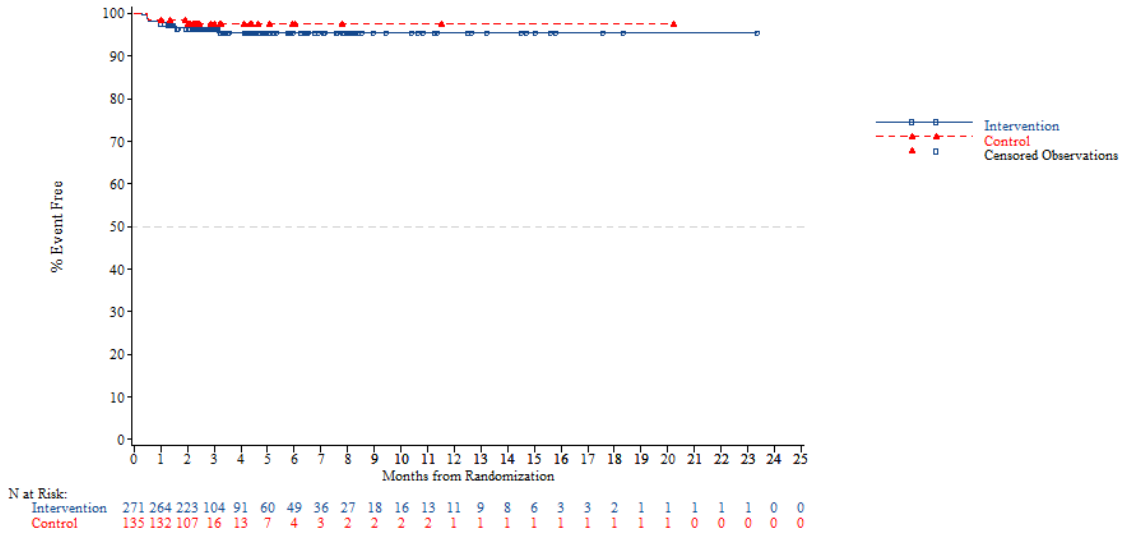
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

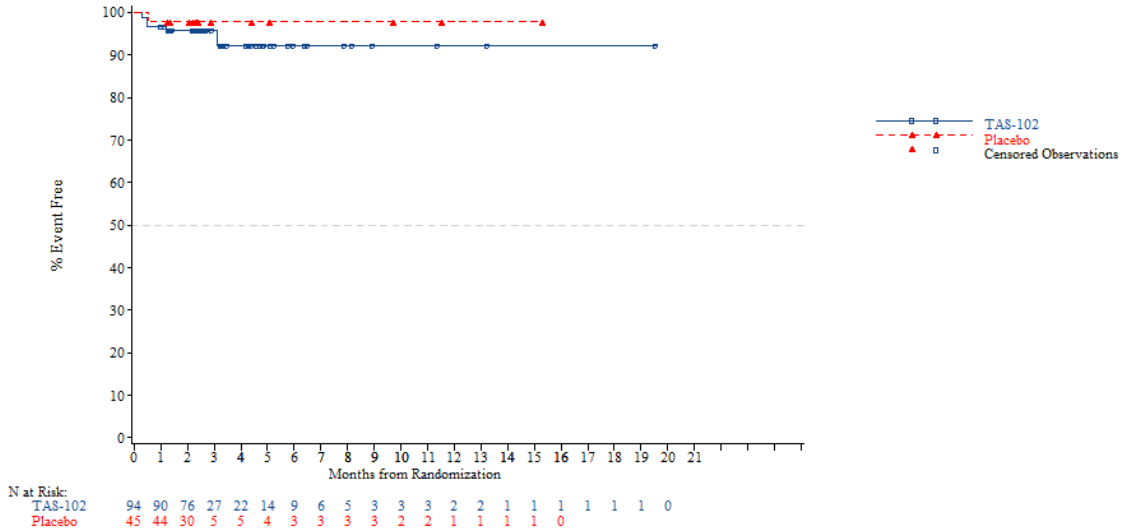


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

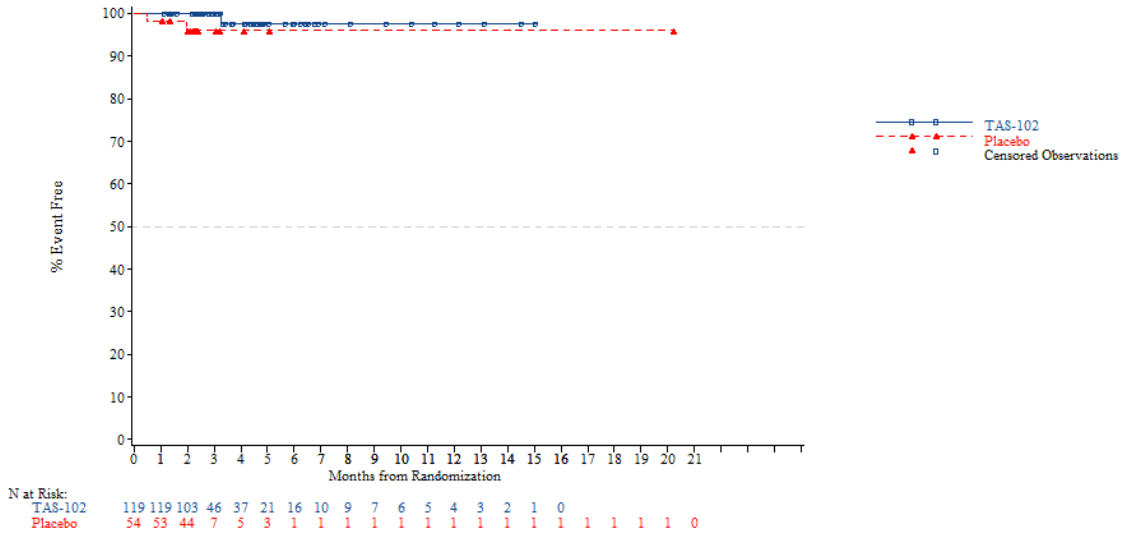
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

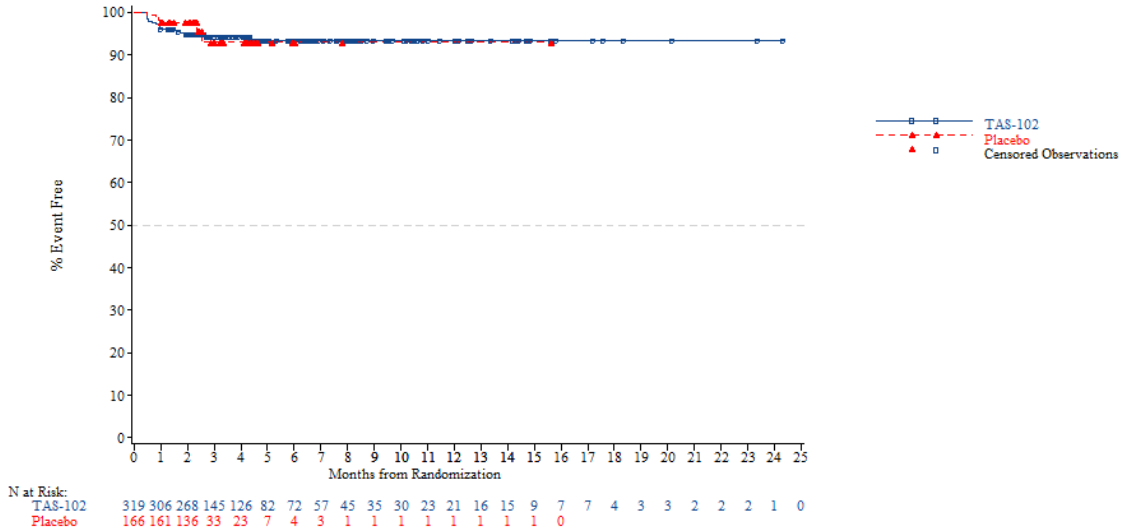


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

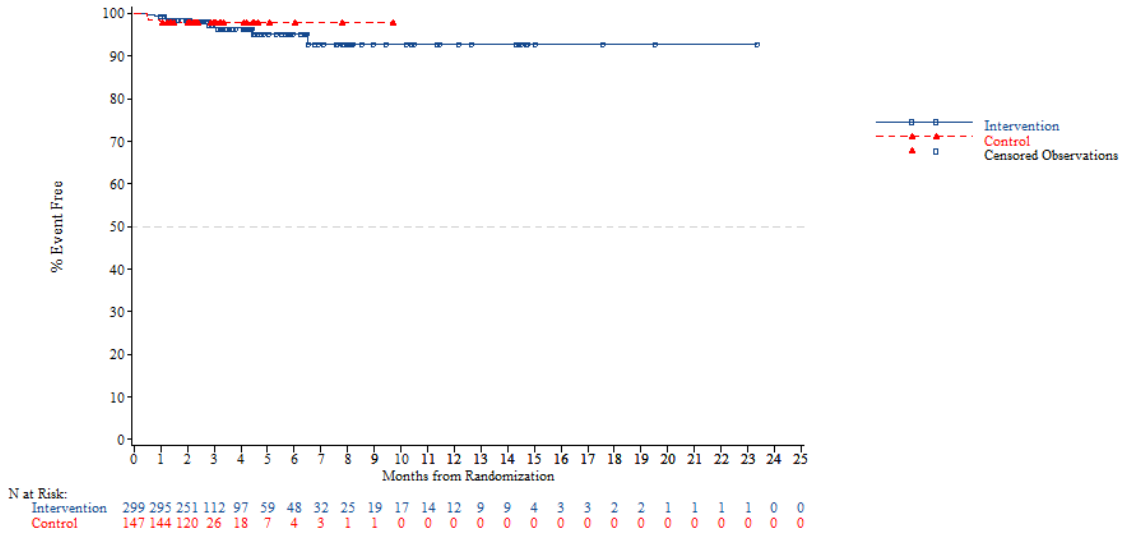
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

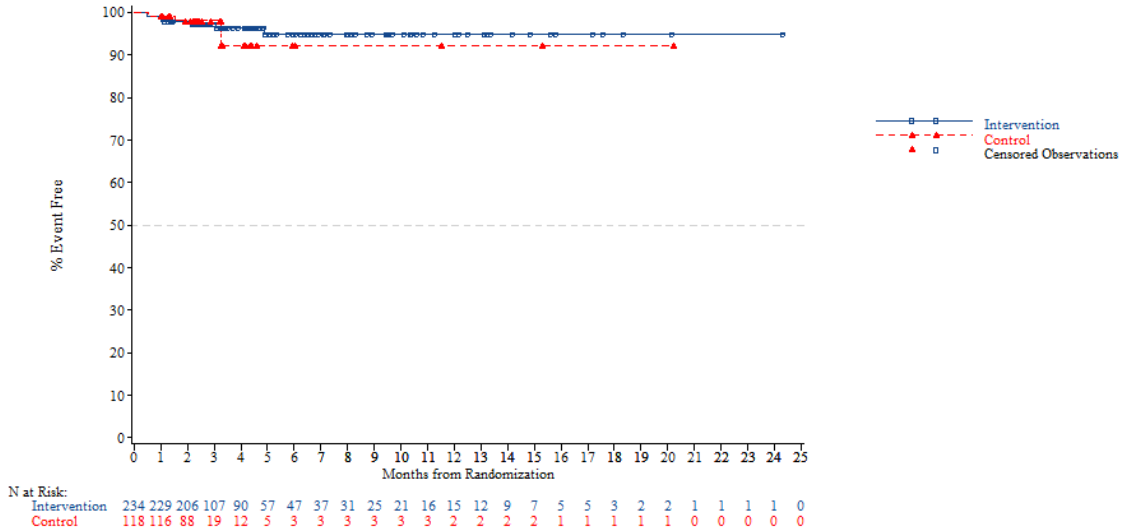


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood creatinine increased
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

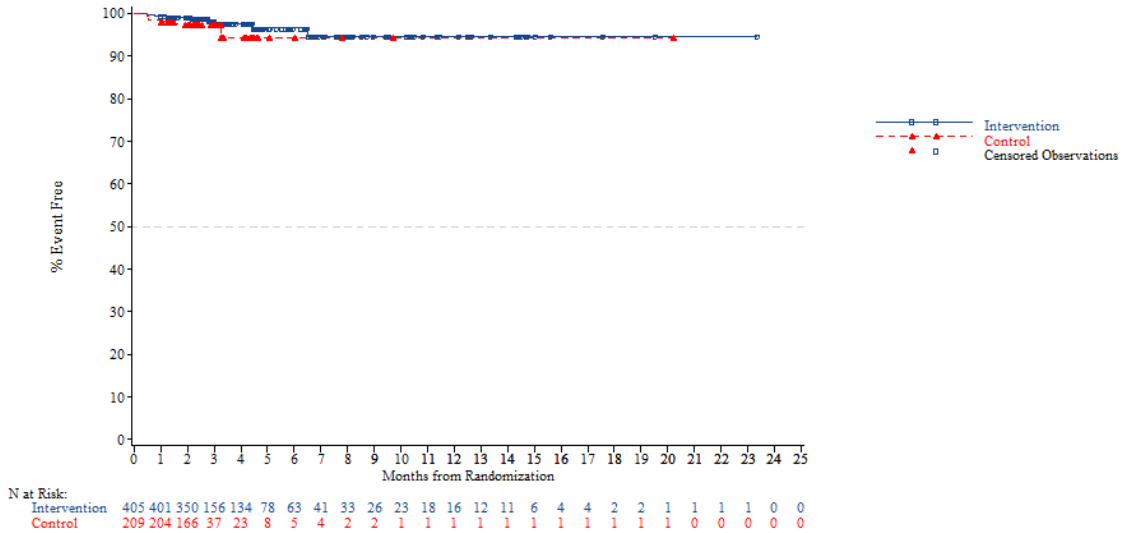
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood creatinine increased
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

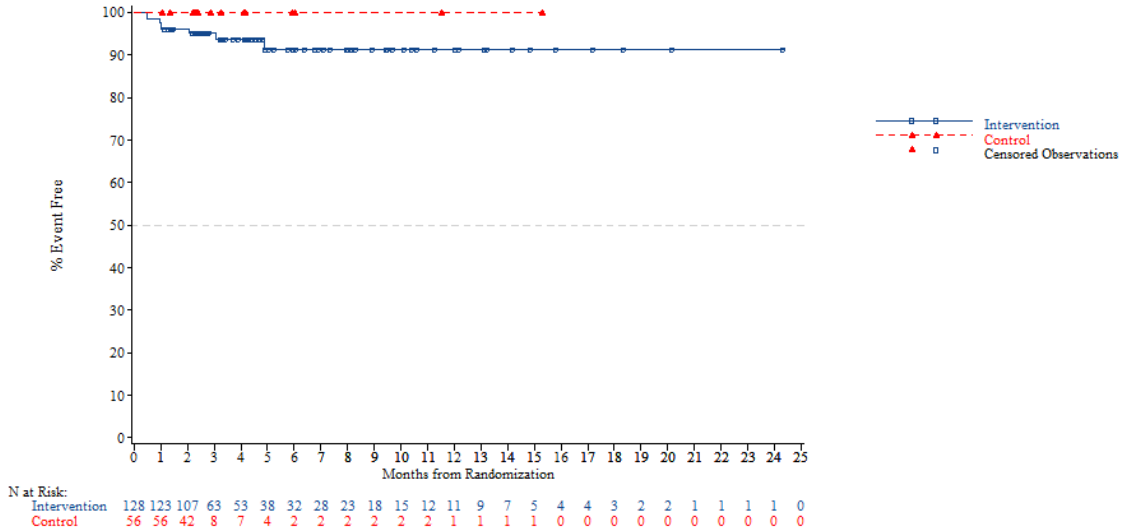


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood creatinine increased
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

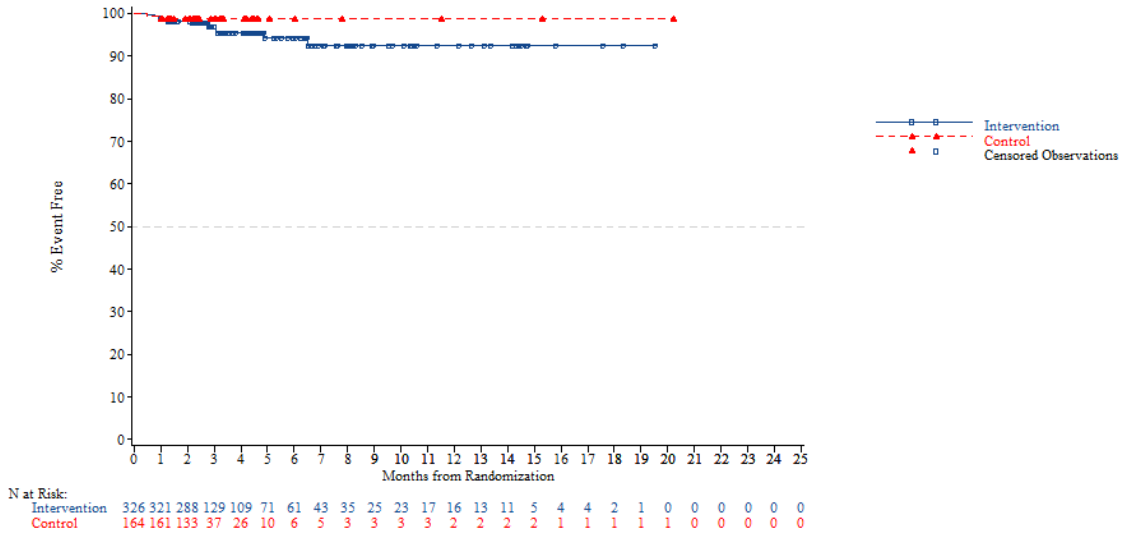
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood creatinine increased
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

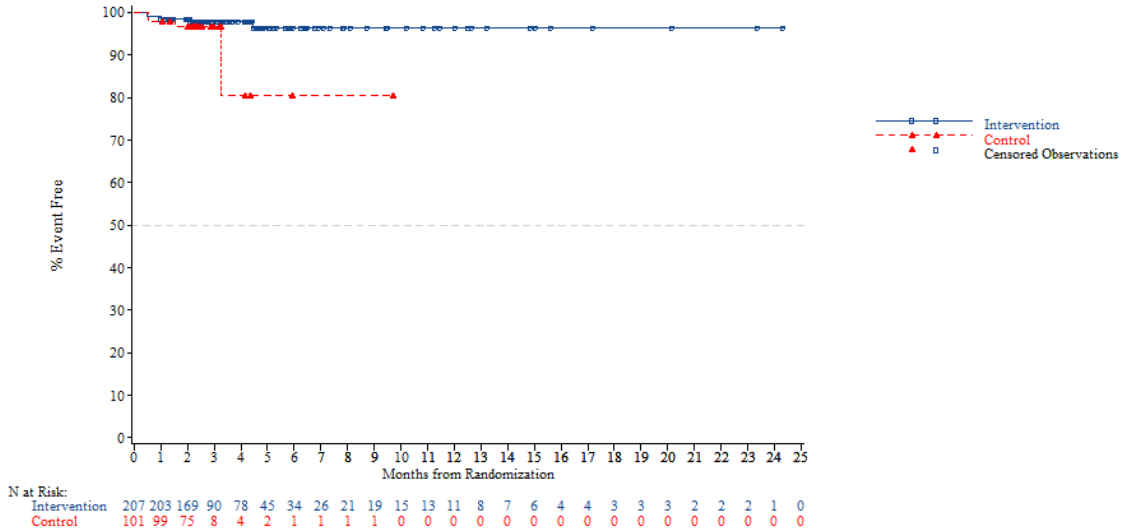


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood creatinine increased
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

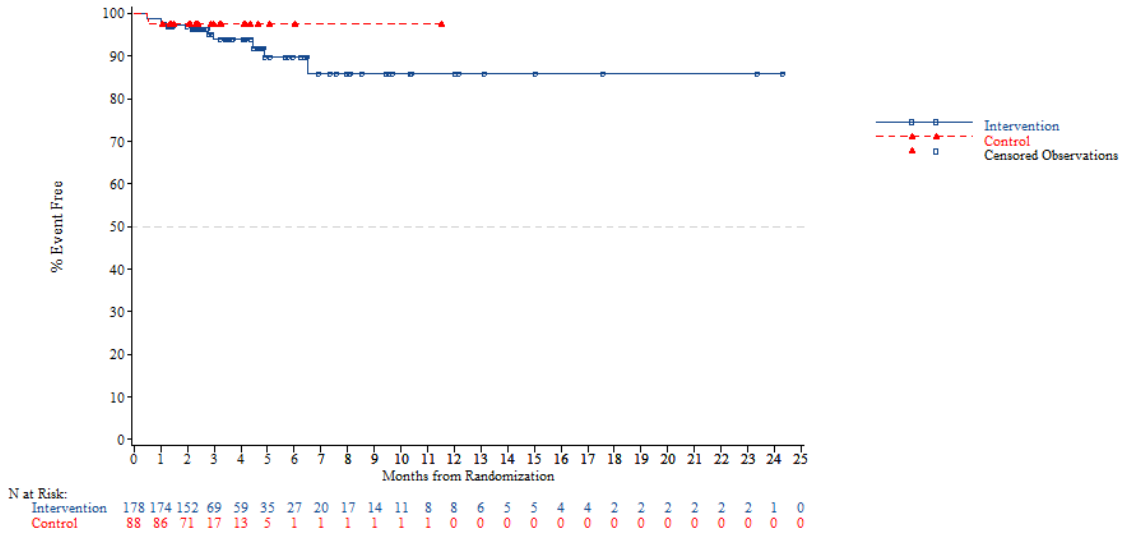
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood creatinine increased
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

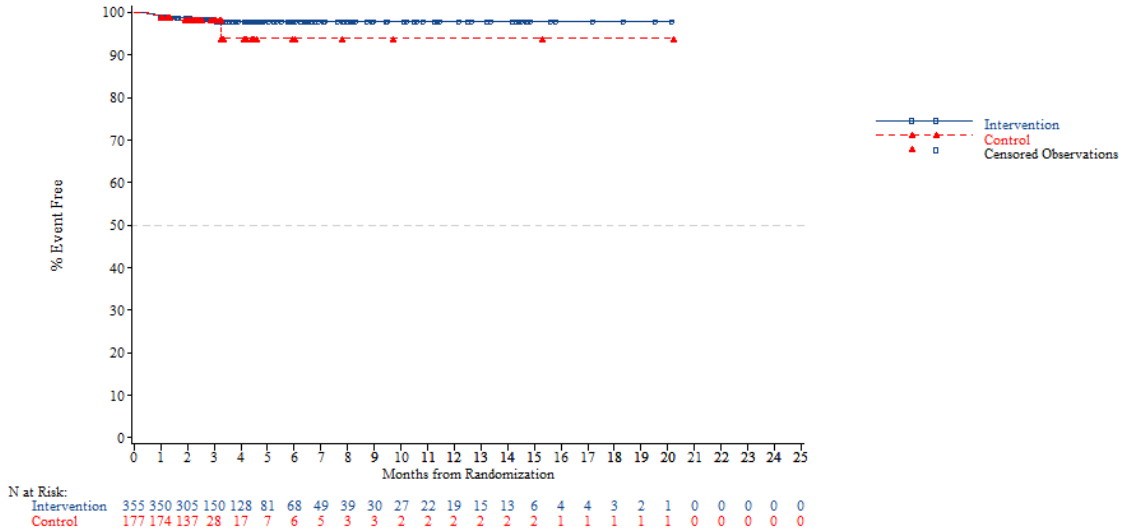


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood creatinine increased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

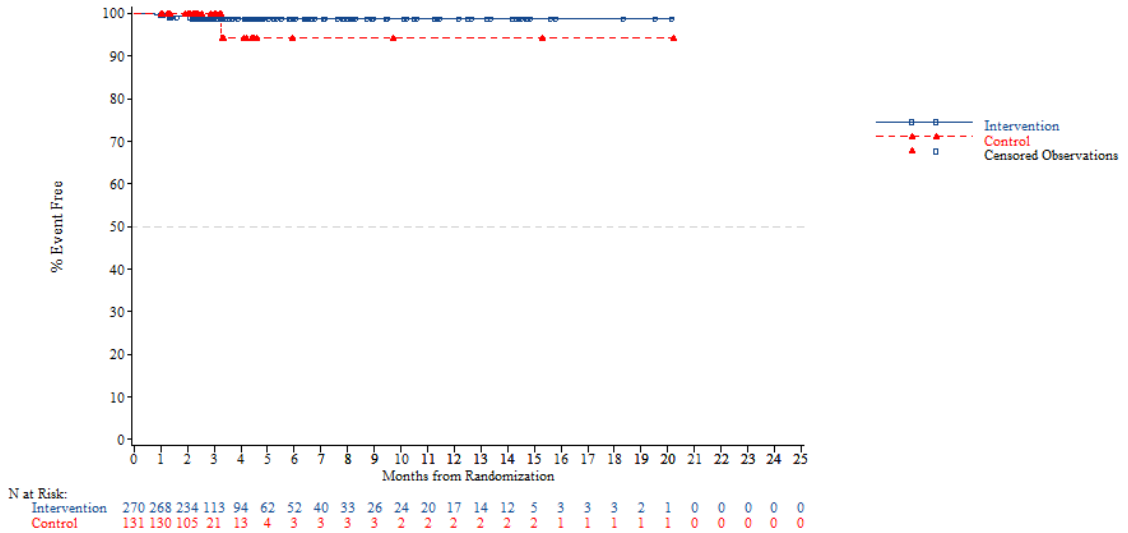
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood creatinine increased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

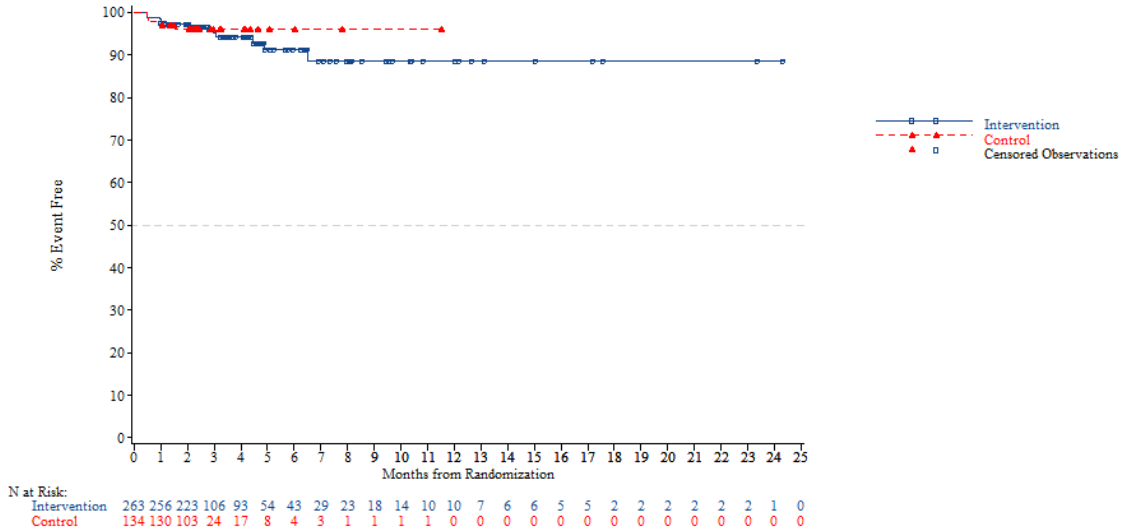


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood creatinine increased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

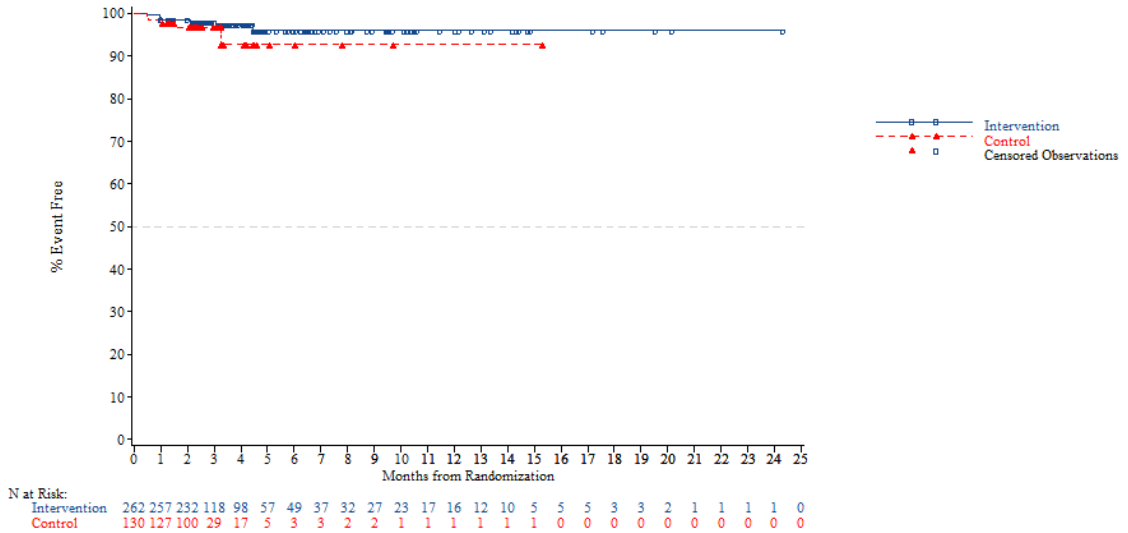
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood creatinine increased
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

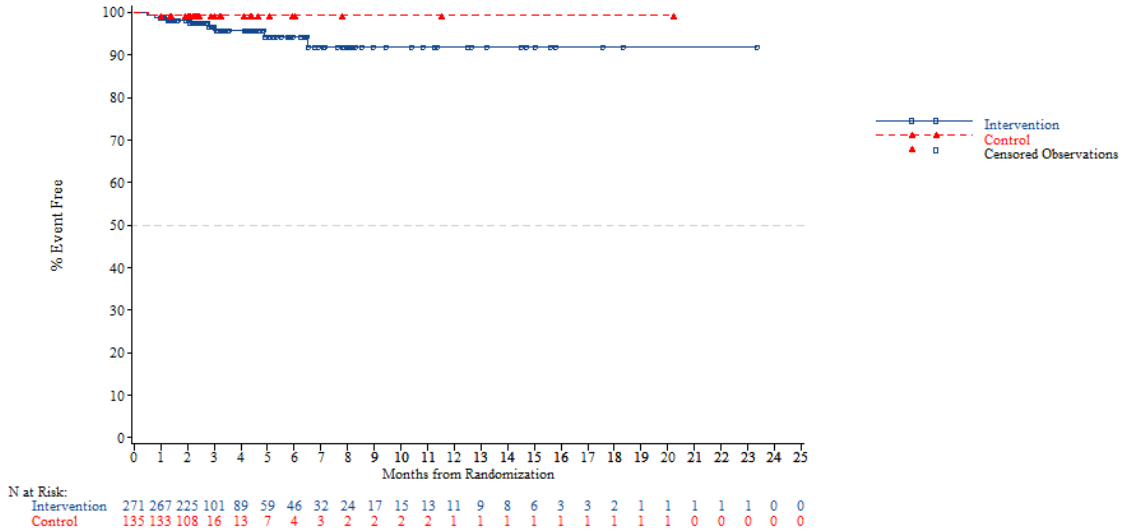


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood creatinine increased
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

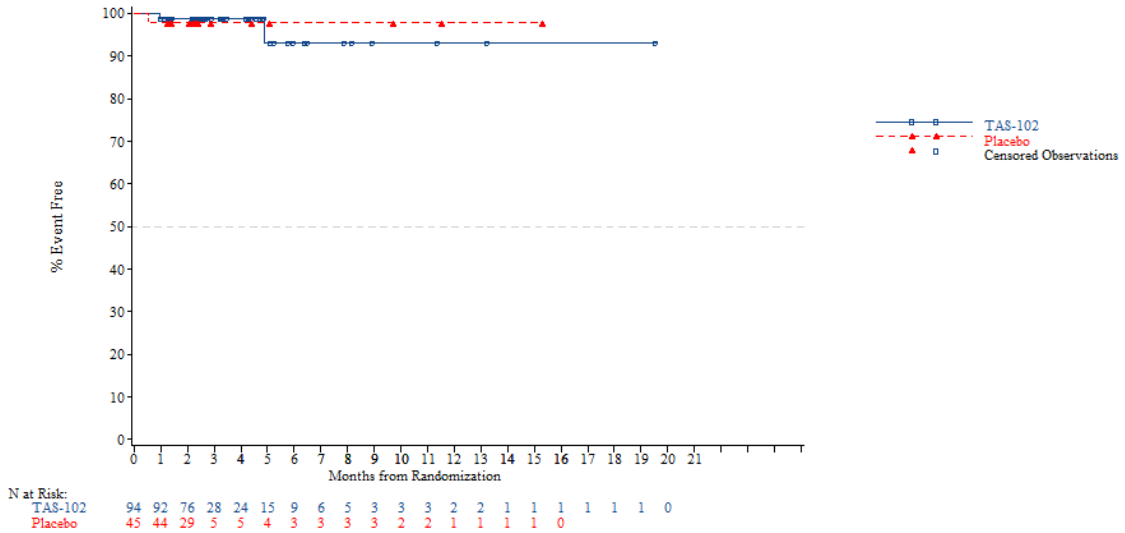
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood creatinine increased
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

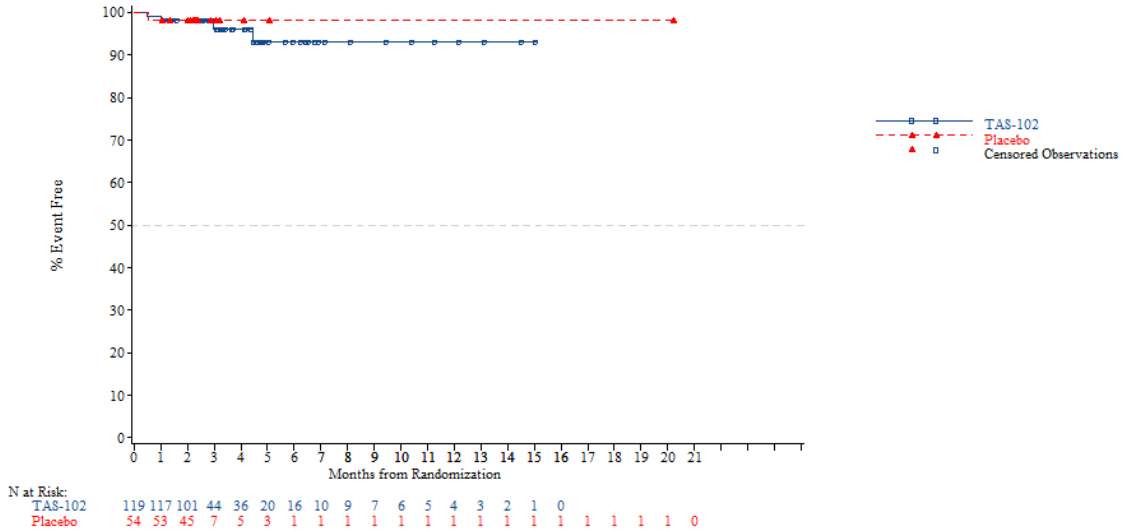


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood creatinine increased
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

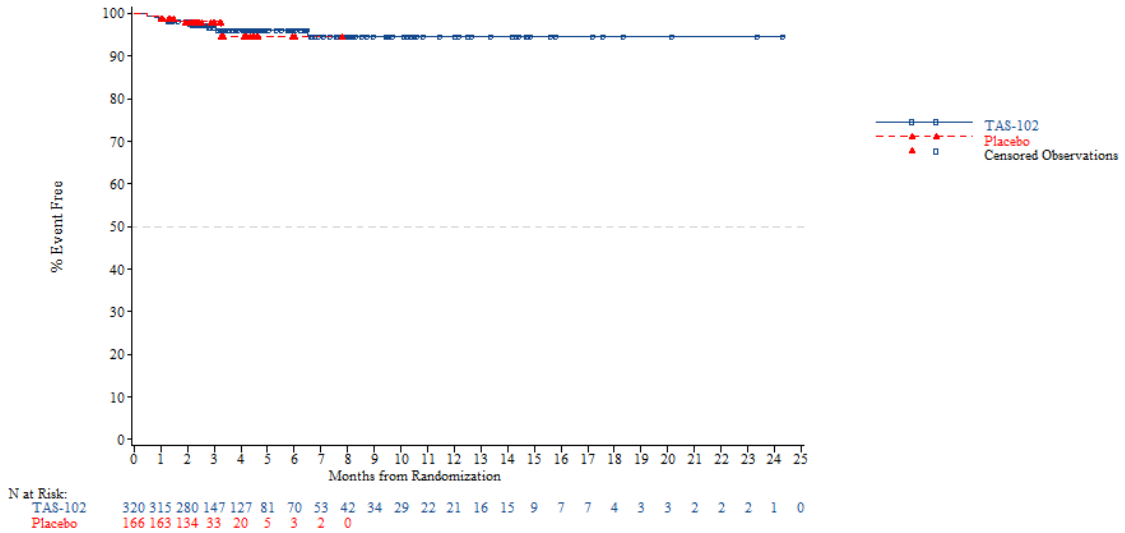
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood creatinine increased
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

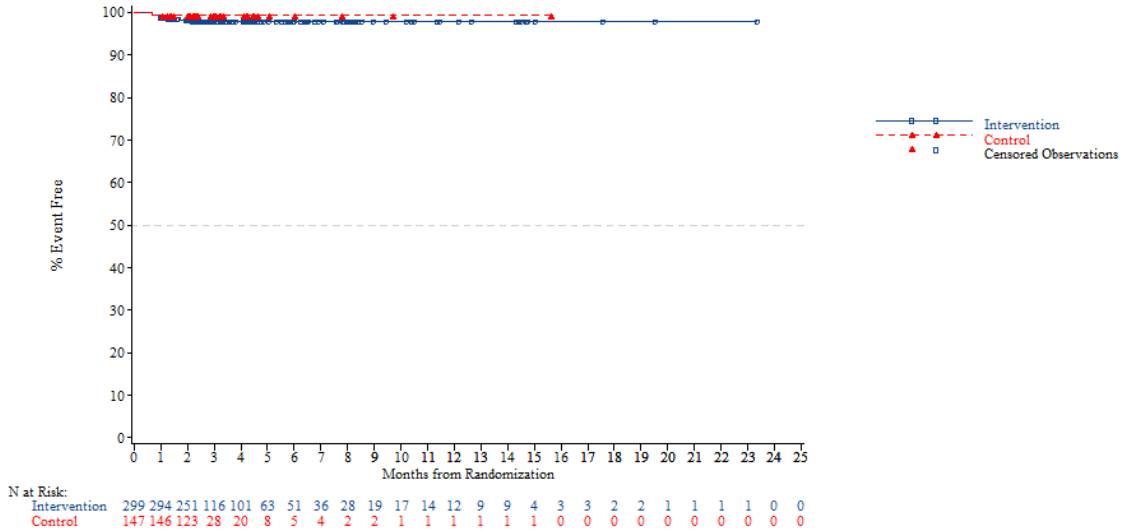


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood creatinine increased
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

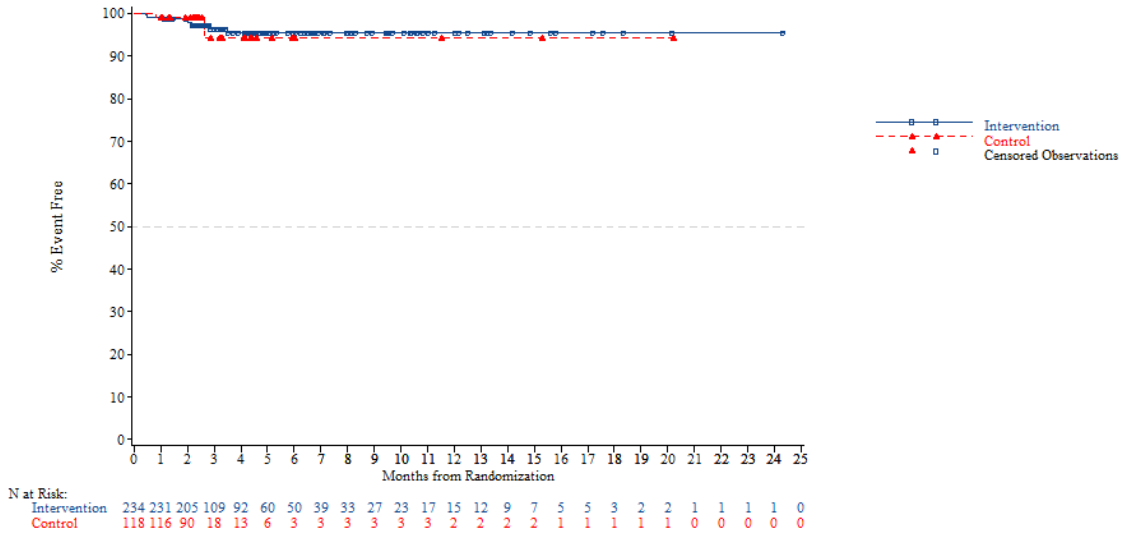
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - C-reactive protein increased
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

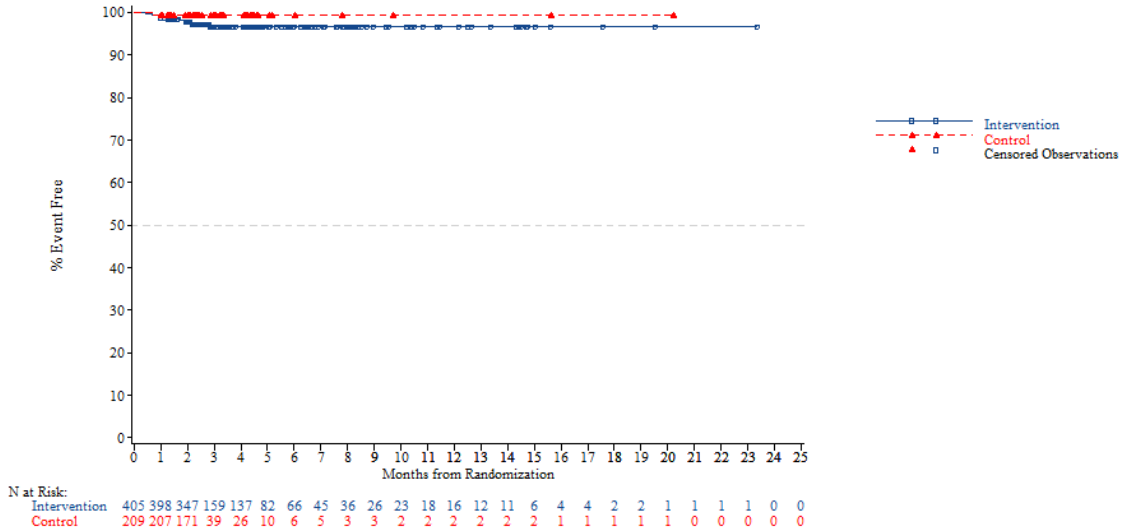


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - C-reactive protein increased
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

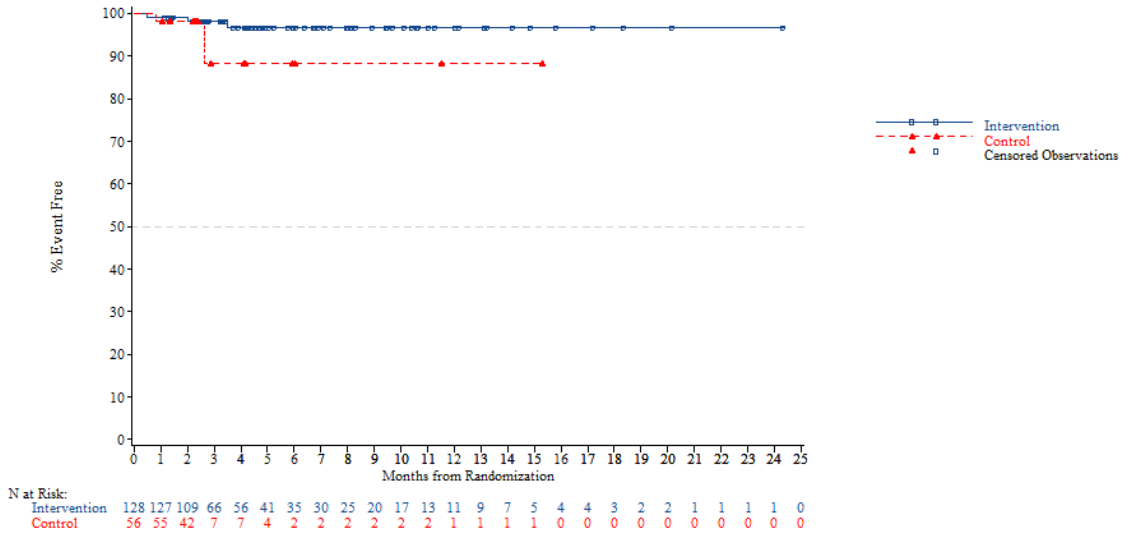
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - C-reactive protein increased
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

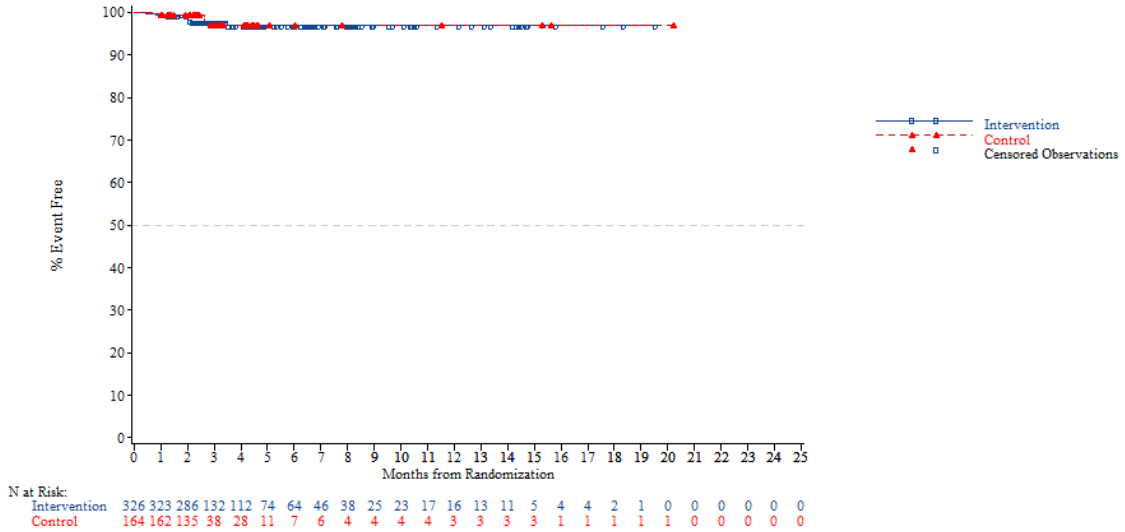


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - C-reactive protein increased
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

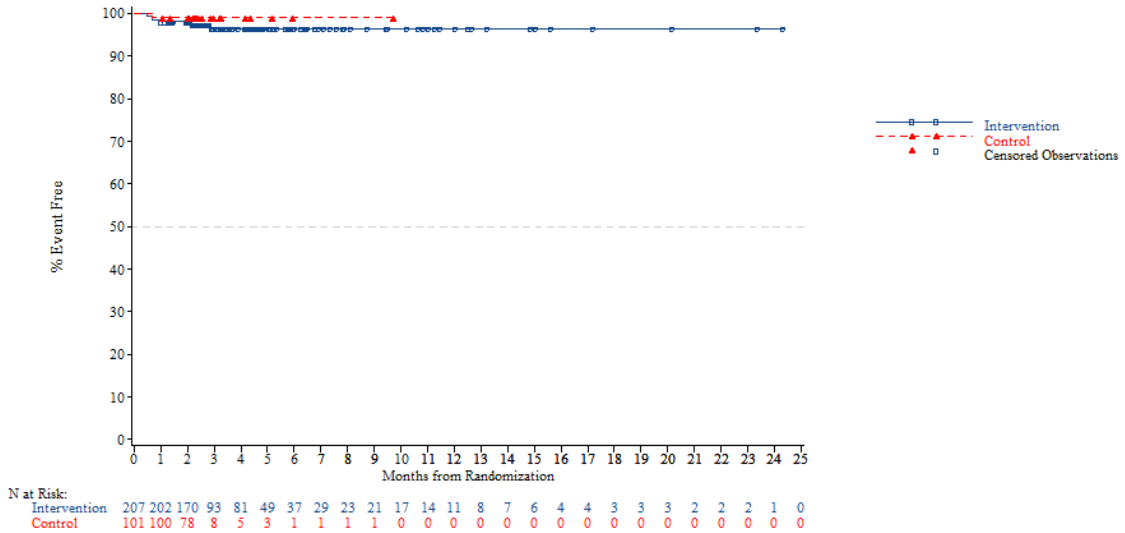
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - C-reactive protein increased
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

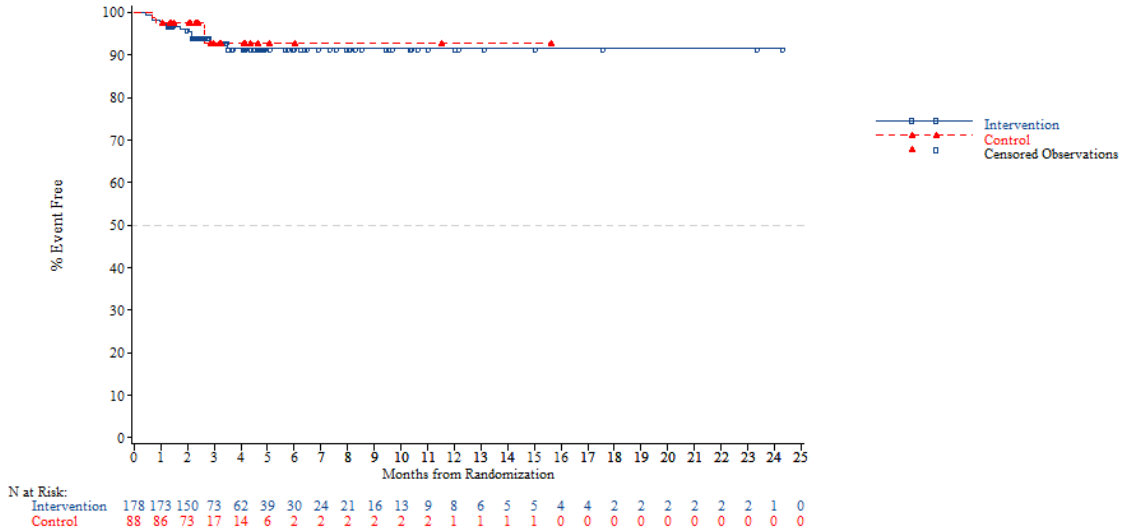


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - C-reactive protein increased
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

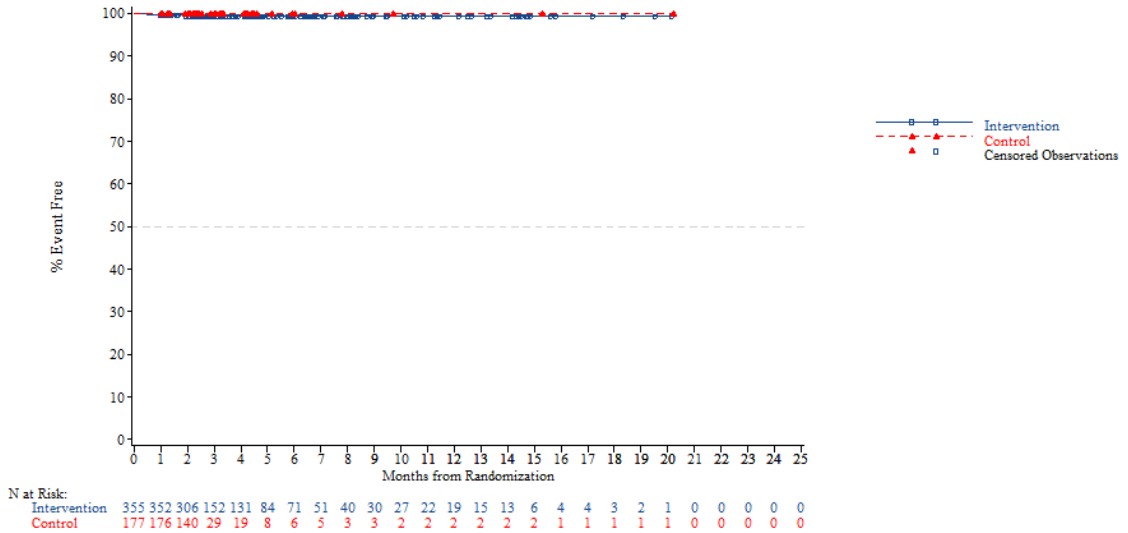
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - C-reactive protein increased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

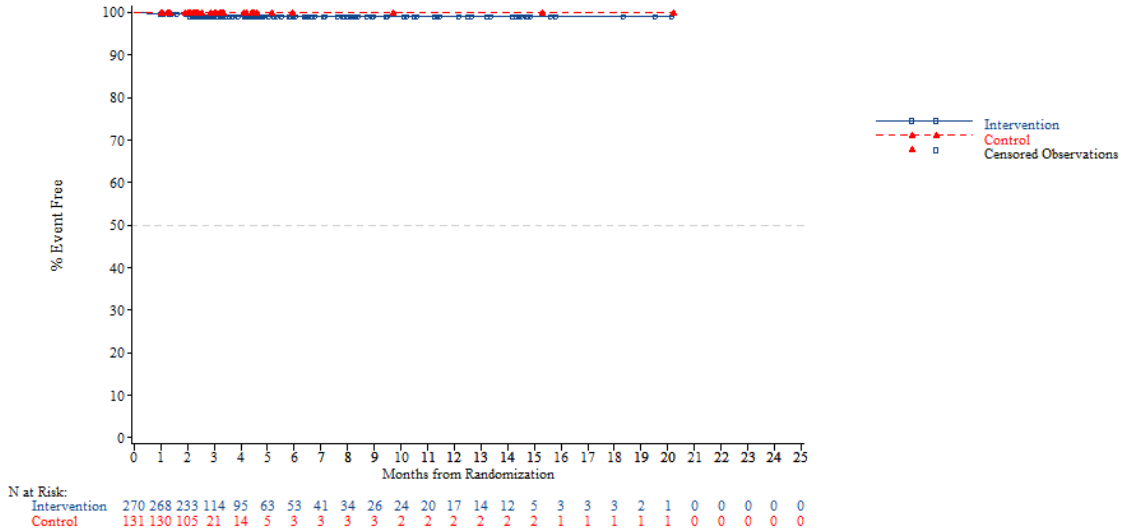


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - C-reactive protein increased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

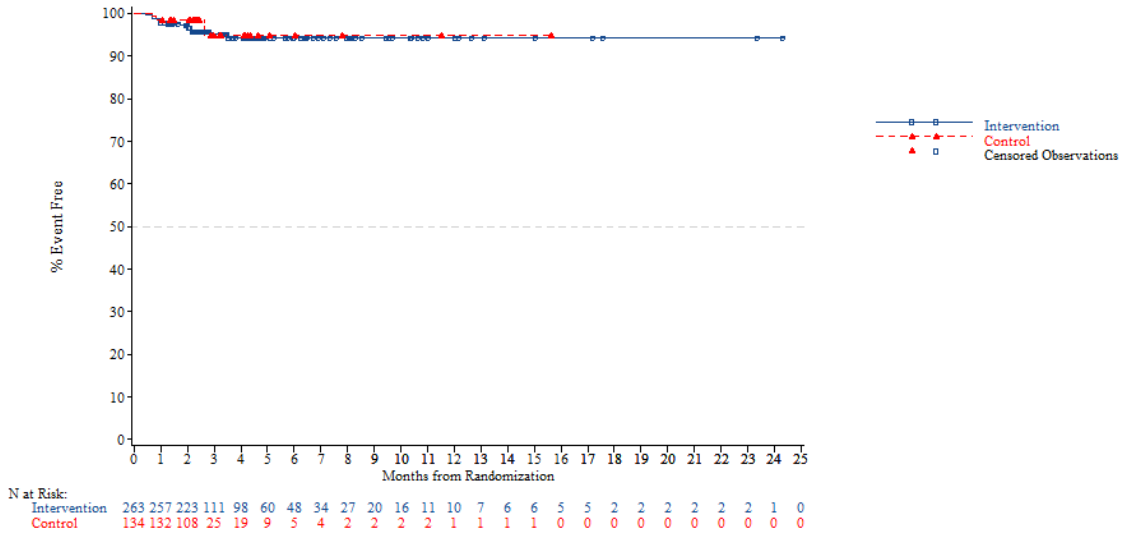
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - C-reactive protein increased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

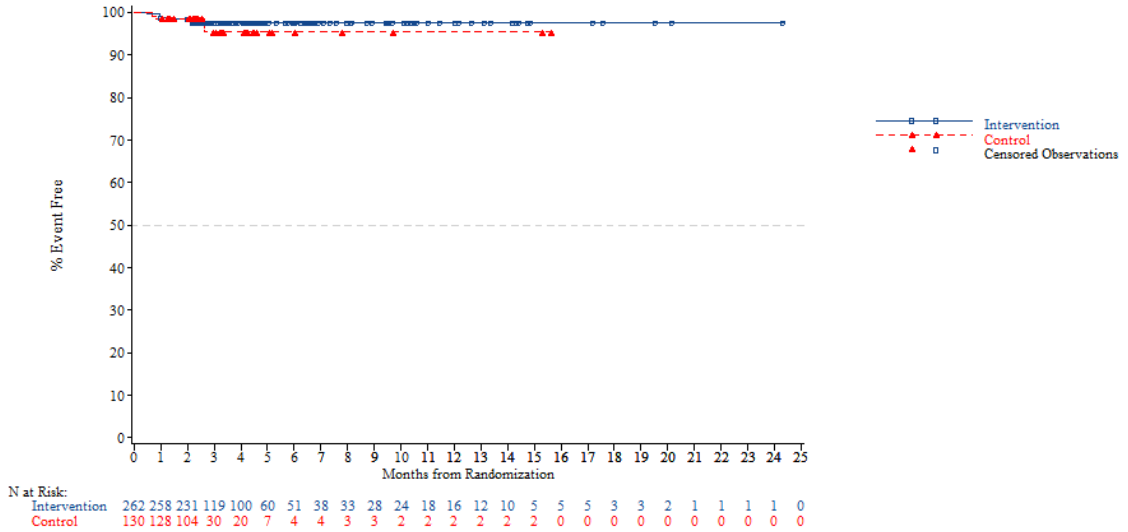


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - C-reactive protein increased
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - C-reactive protein increased
KRAS: Wild



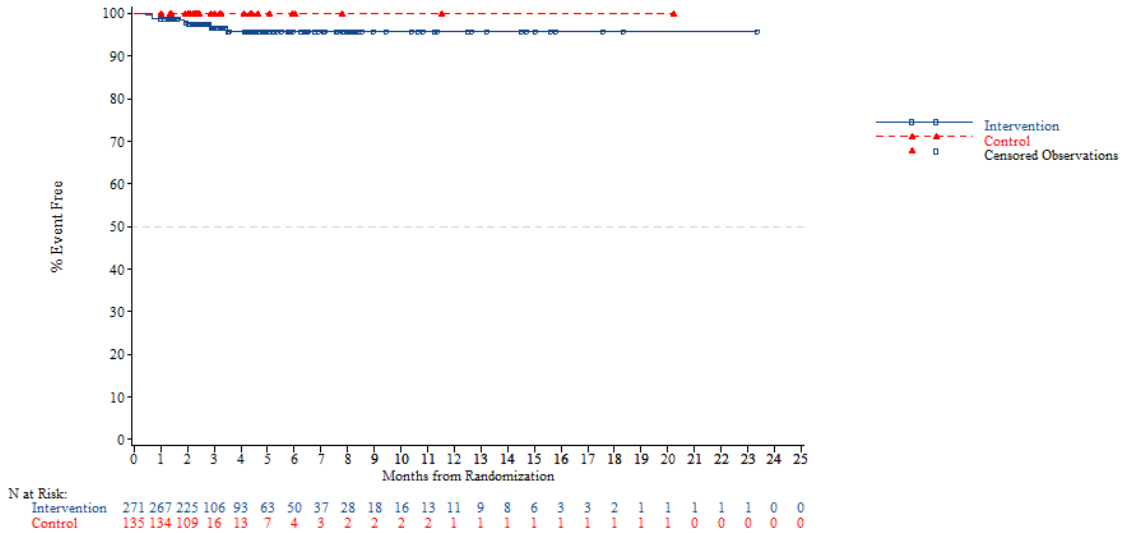

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 262 | 258 | 231 | 119 | 100 | 60 | 51 | 38 | 33 | 28 | 24 | 18 | 16 | 12 | 10 | 5 | 5 | 5 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 130 | 128 | 104 | 30 | 20 | 7 | 4 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - C-reactive protein increased
KRAS: Mutant

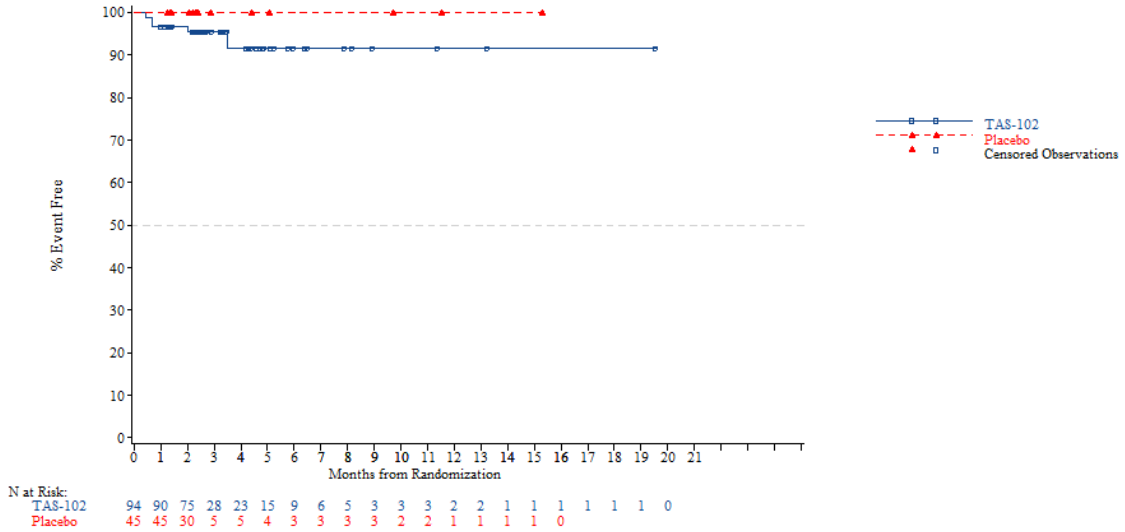



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 271 | 267 | 225 | 106 | 93 | 63 | 50 | 37 | 28 | 18 | 16 | 13 | 11 | 9 | 8 | 6 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Control | 135 | 134 | 109 | 16 | 13 | 7 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

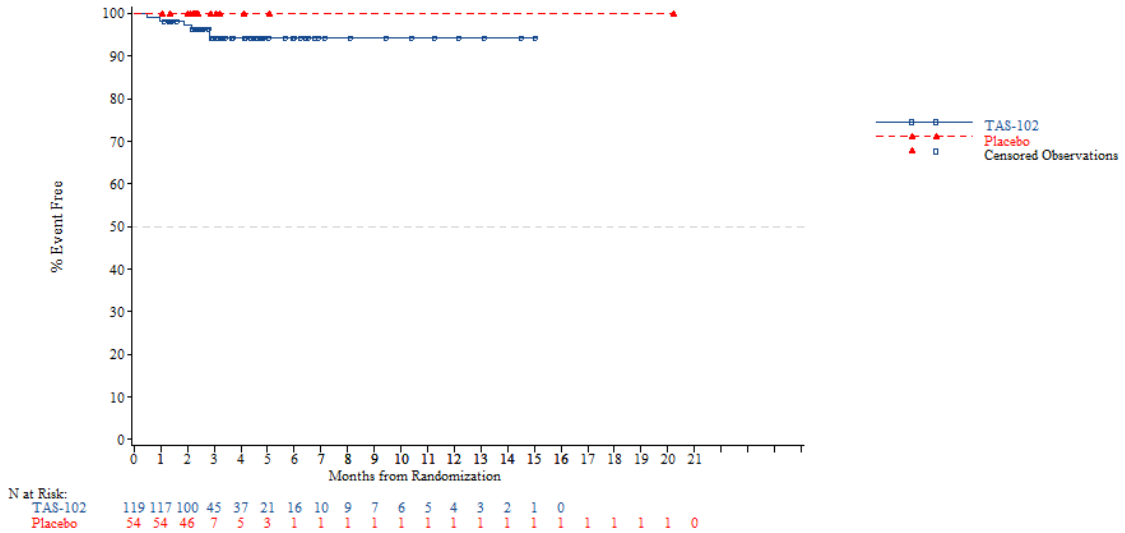
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - C-reactive protein increased
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

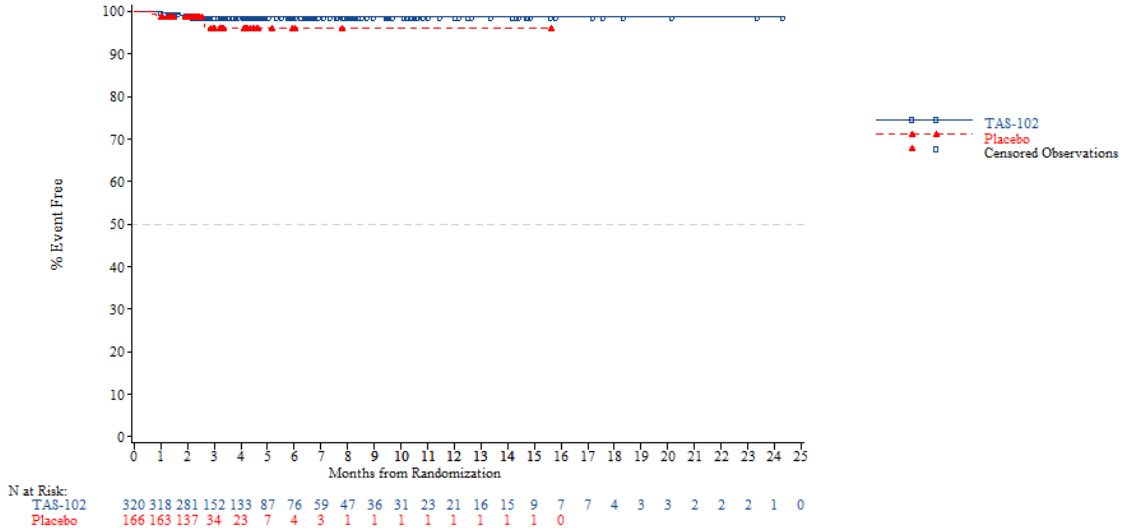


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - C-reactive protein increased
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

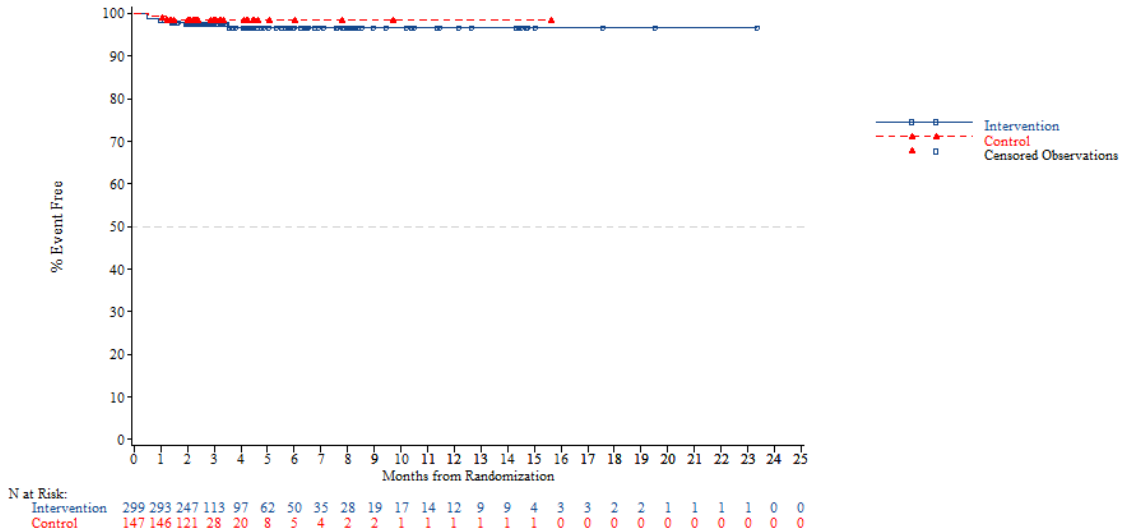
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - C-reactive protein increased
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

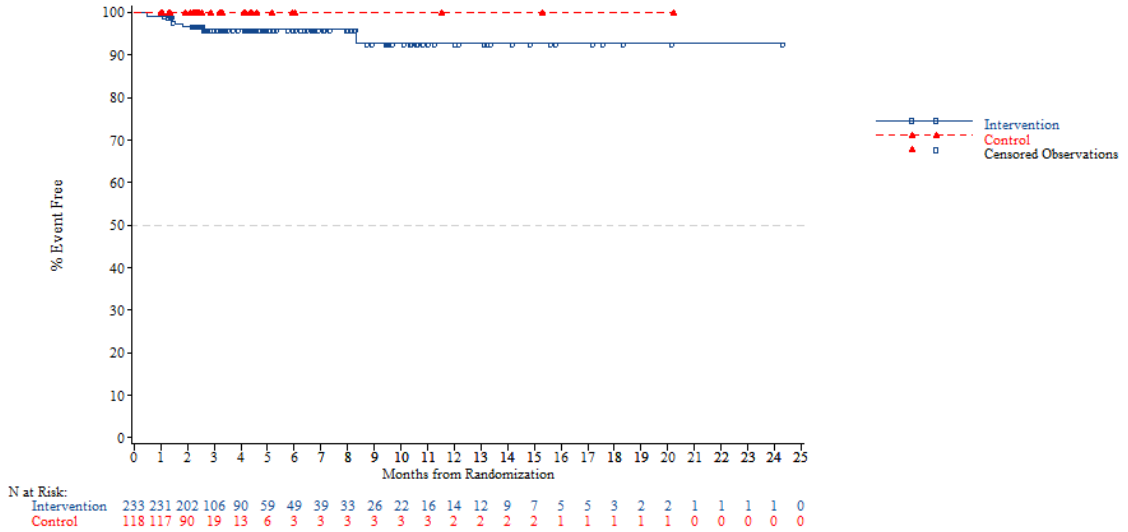


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

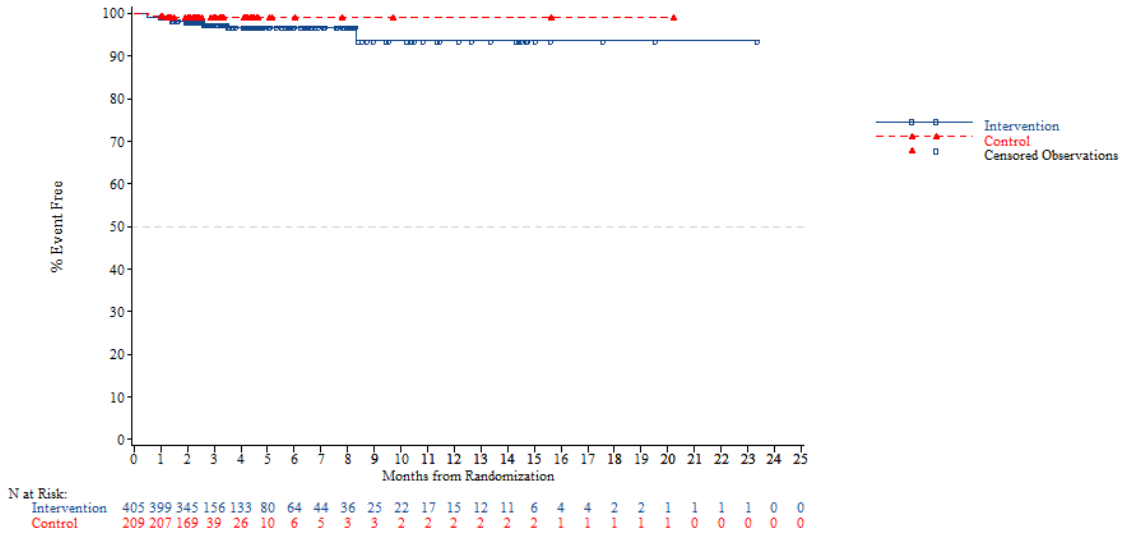
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

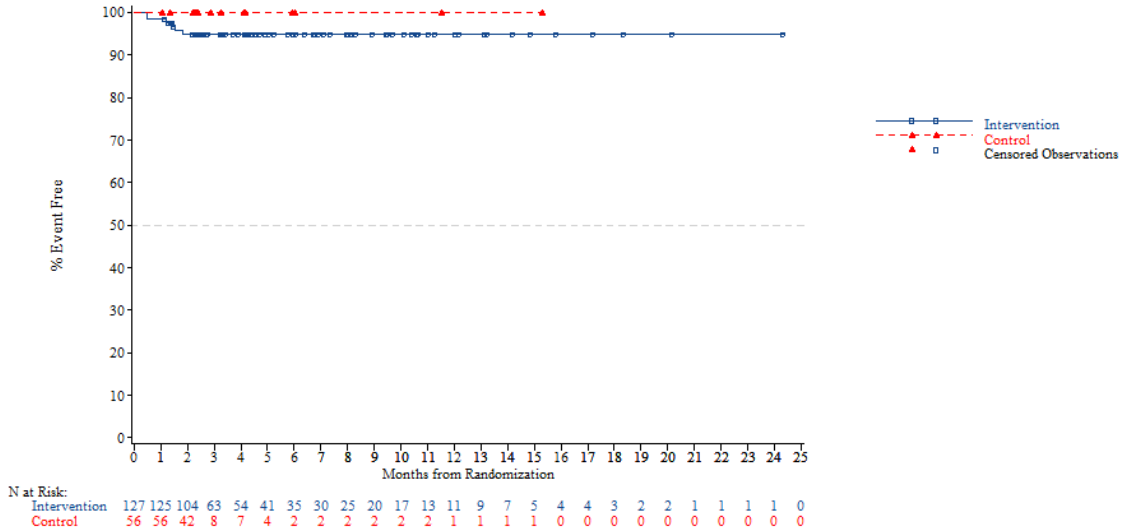


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
Age: >=70 years



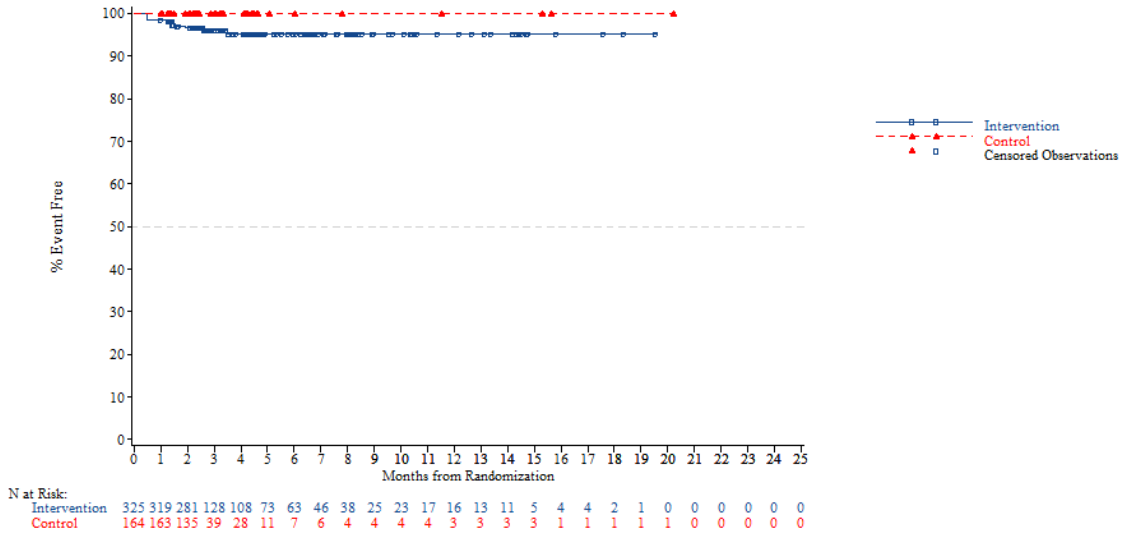

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 127 | 125 | 104 | 63 | 54 | 41 | 35 | 30 | 25 | 20 | 17 | 13 | 11 | 9 | 7 | 5 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 56 | 56 | 42 | 8 | 7 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
Gender: Male

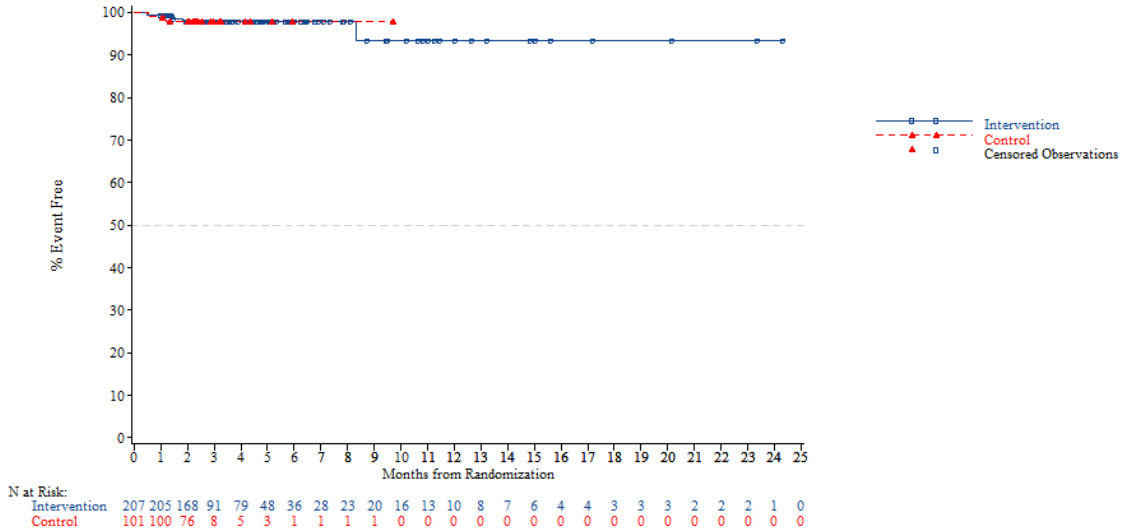



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 325 | 319 | 281 | 128 | 108 | 73 | 63 | 46 | 38 | 25 | 23 | 17 | 16 | 13 | 11 | 5 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 163 | 135 | 39 | 28 | 11 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

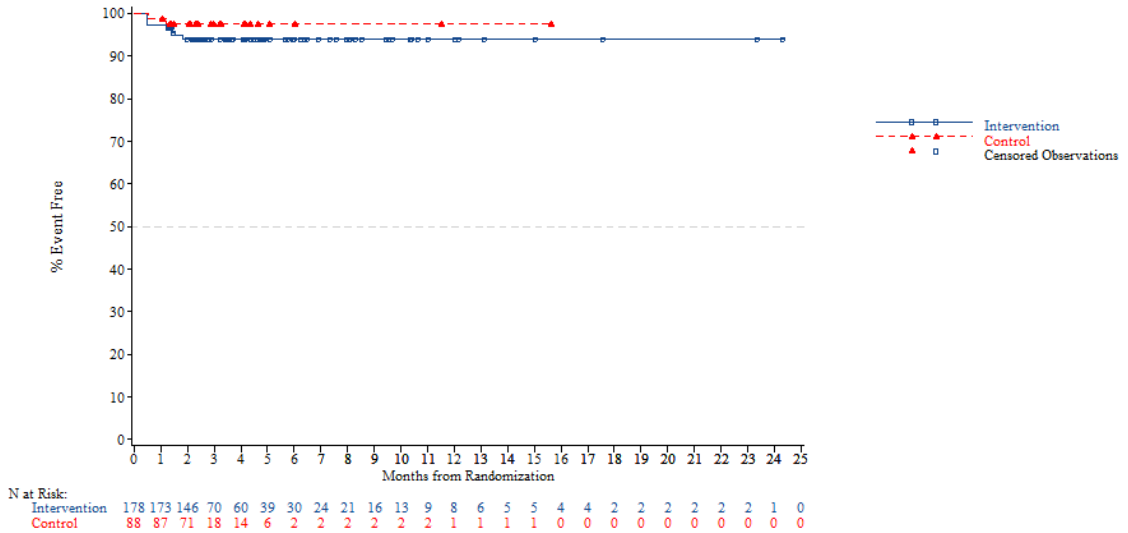
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

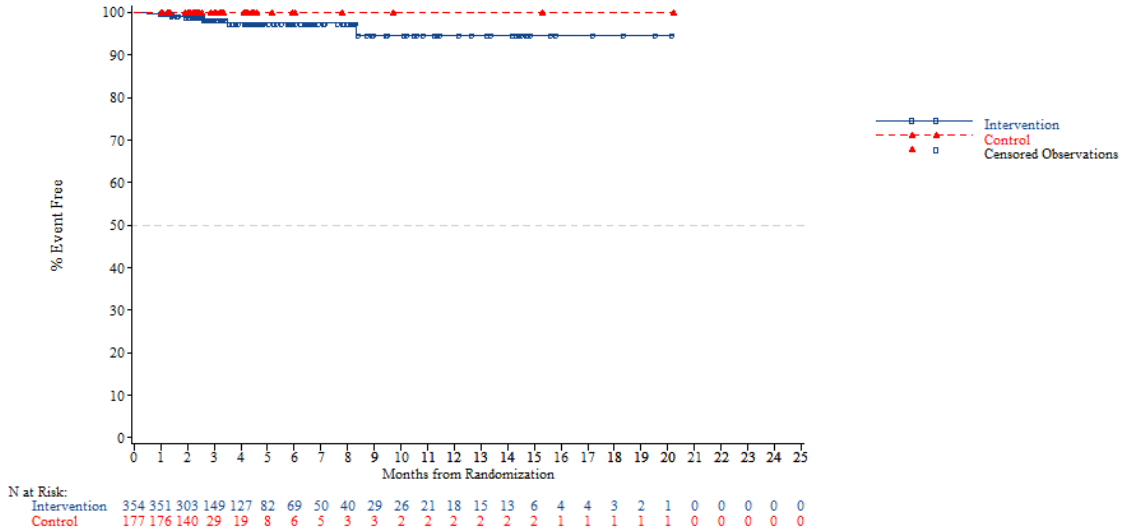


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

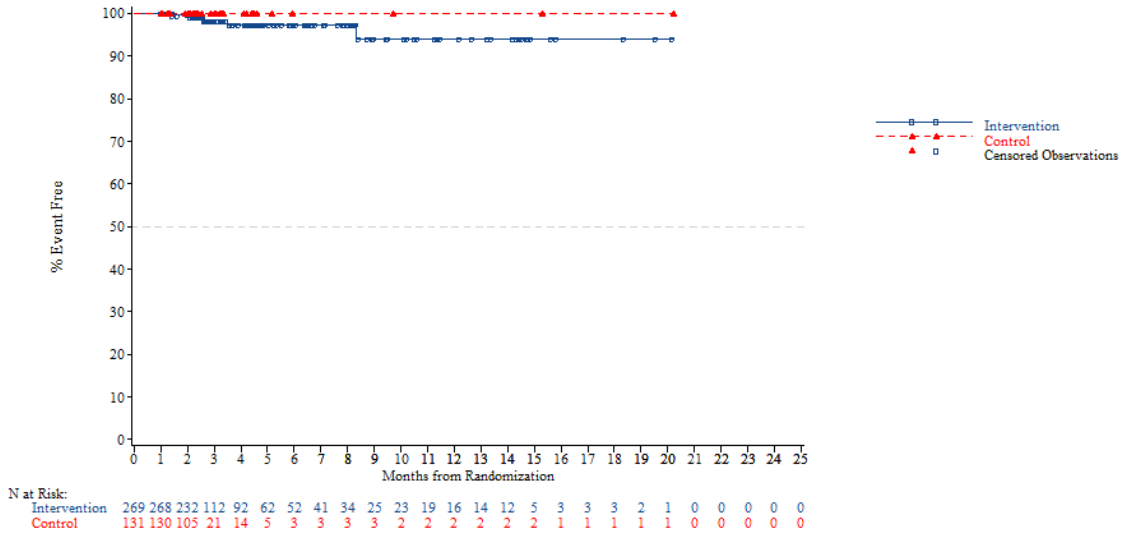
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

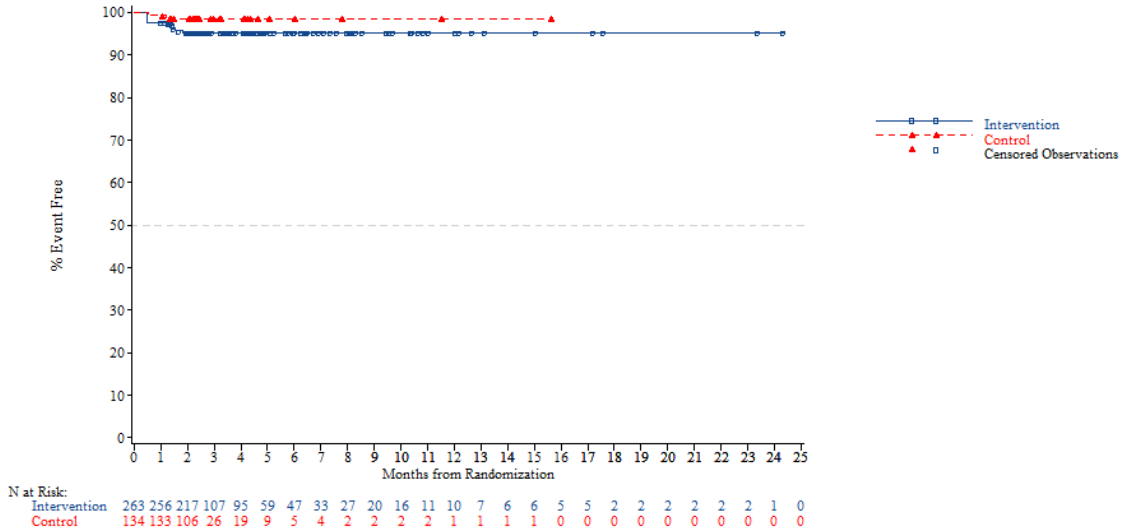


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

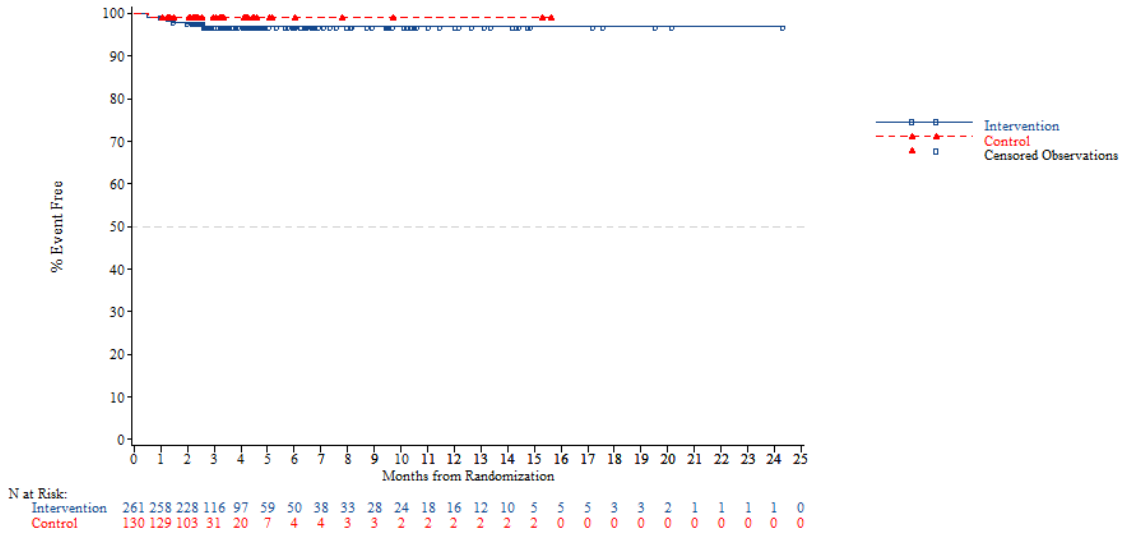
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

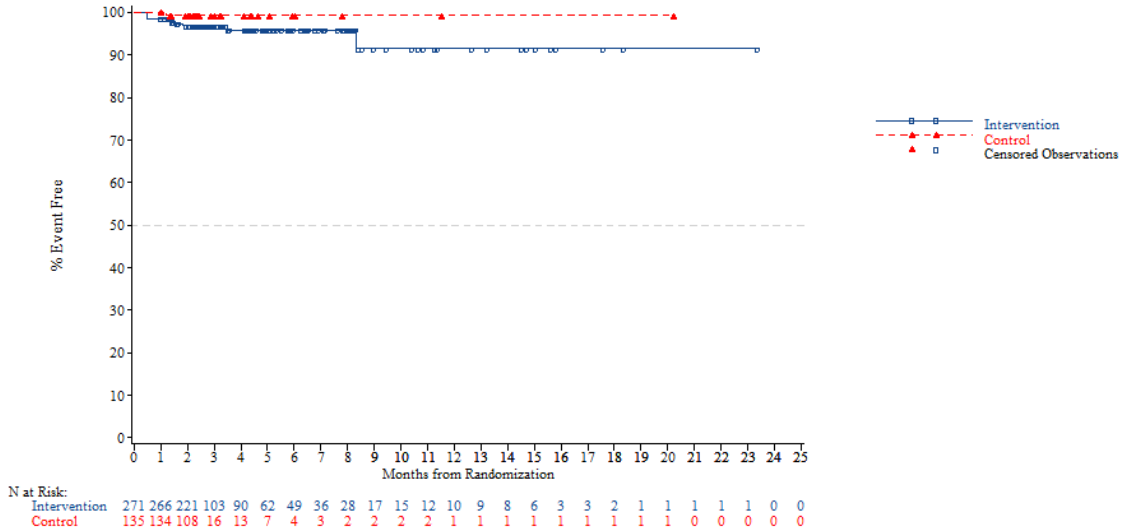


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

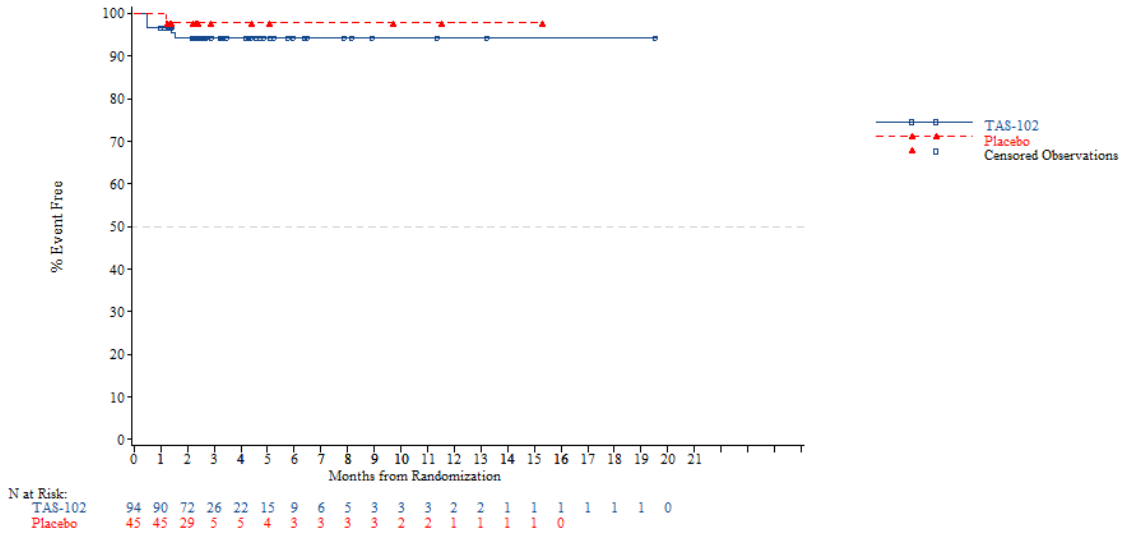
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

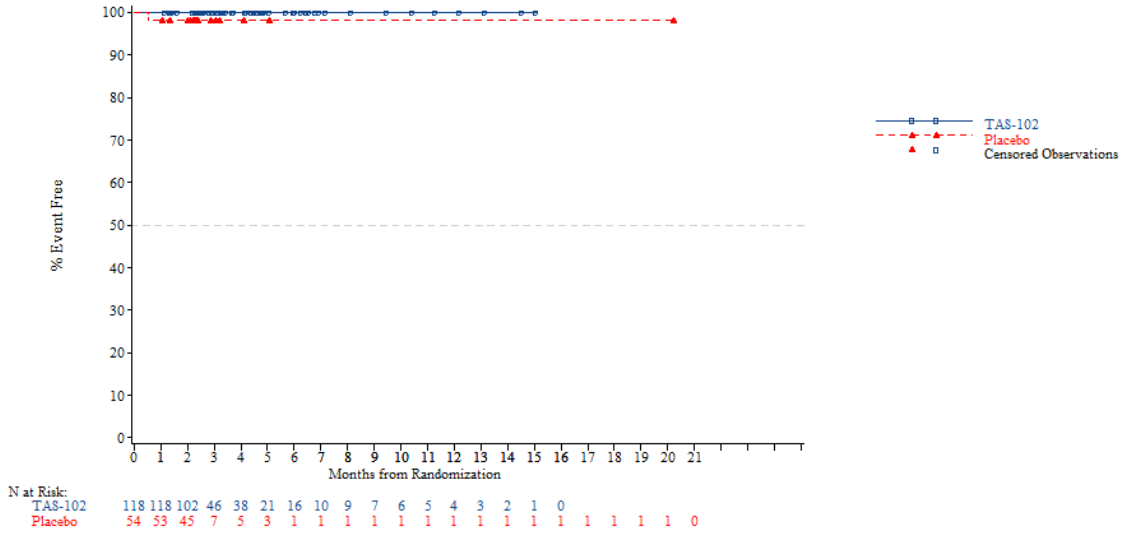


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

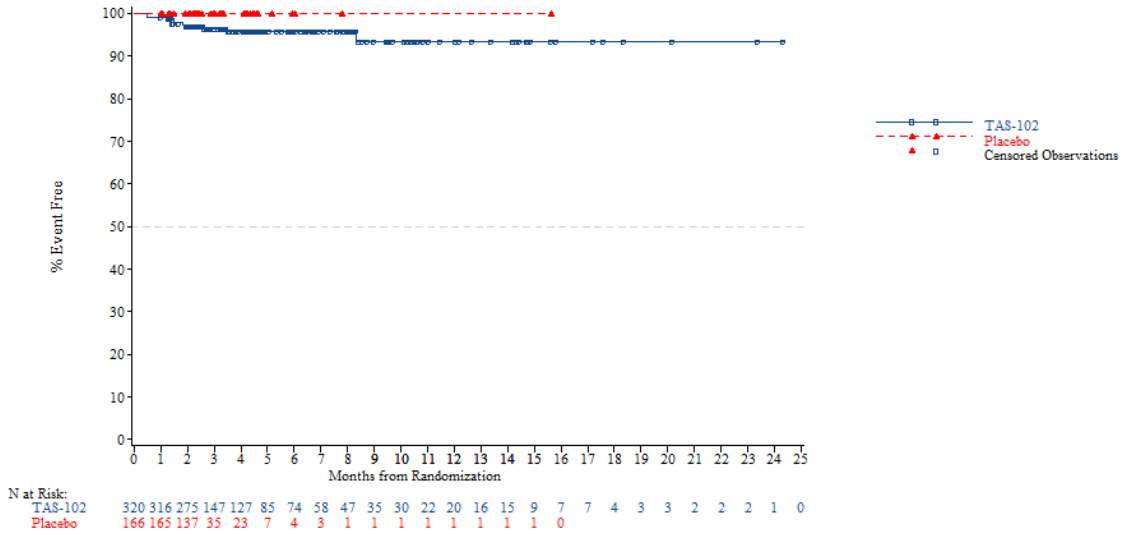
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

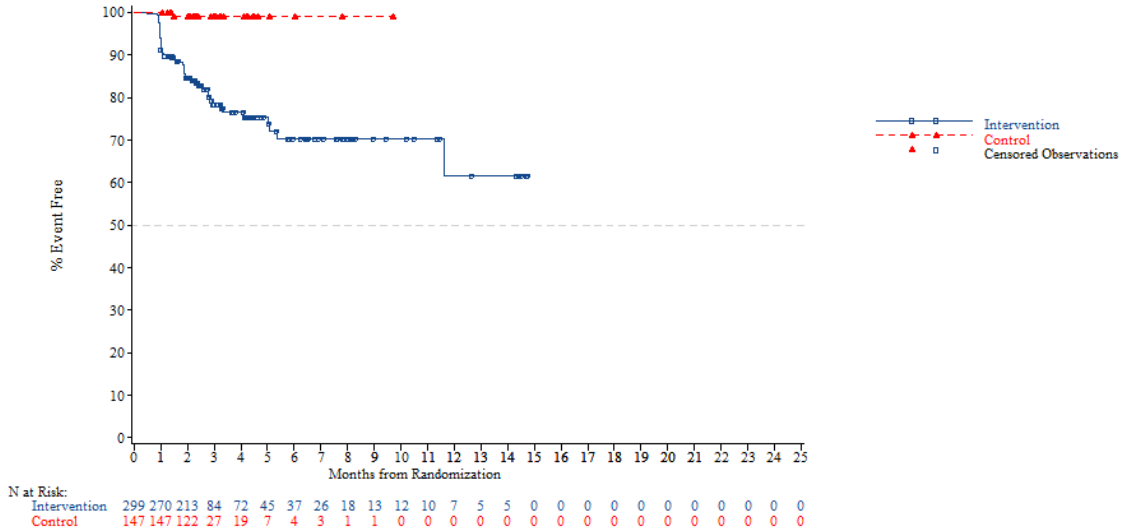


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Lymphocyte count decreased
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Age: <65 years



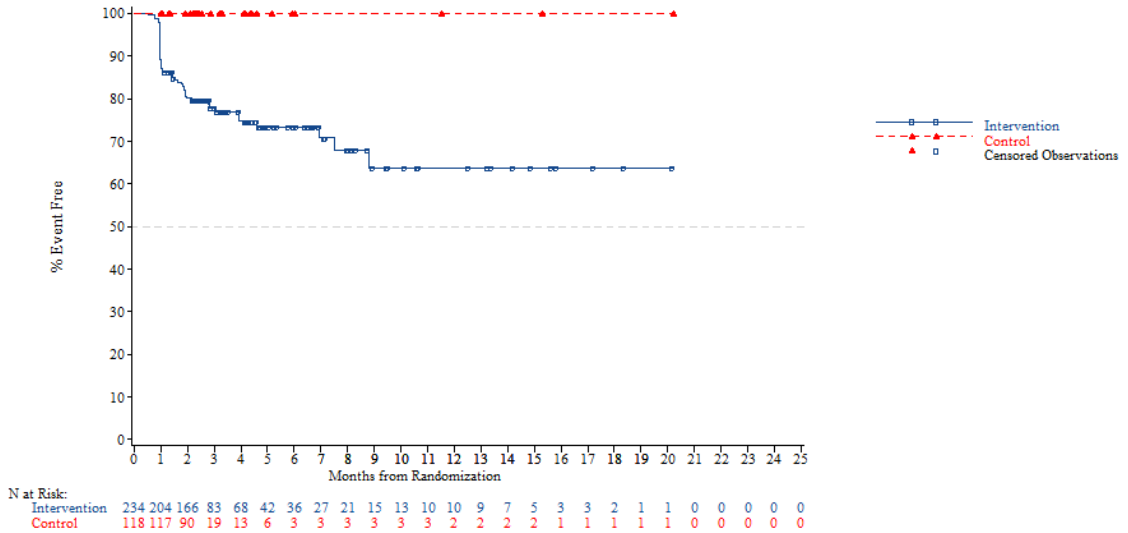

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 299 | 270 | 213 | 84 | 72 | 45 | 37 | 26 | 18 | 13 | 12 | 10 | 7 | 5 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 147 | 147 | 122 | 27 | 19 | 7 | 4 | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Age: >=65 years

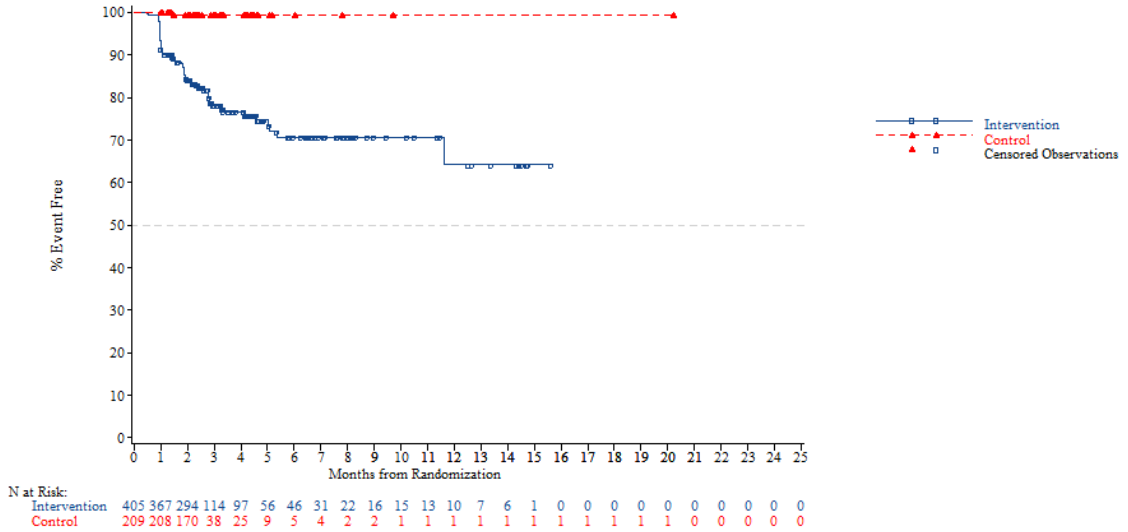



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 234 | 204 | 166 | 83 | 68 | 42 | 36 | 27 | 21 | 15 | 13 | 10 | 10 | 9 | 7 | 5 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 118 | 117 | 90 | 19 | 13 | 6 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Age: <70 years



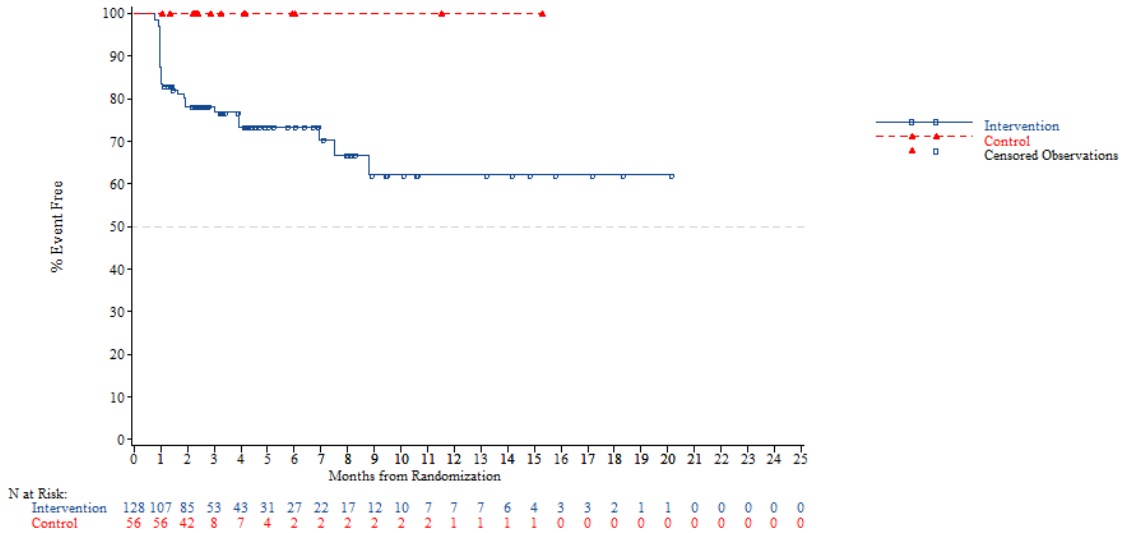

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 405 | 367 | 294 | 114 | 97 | 56 | 46 | 31 | 22 | 16 | 15 | 13 | 10 | 7 | 6 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 209 | 208 | 170 | 38 | 25 | 9 | 5 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Age: >=70 years

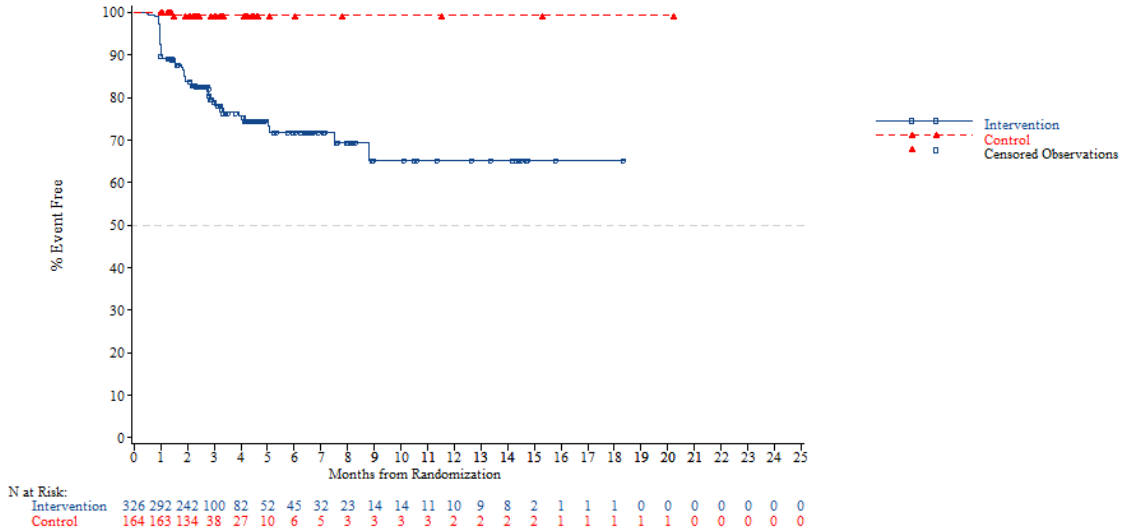



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 128 | 107 | 85 | 53 | 43 | 31 | 27 | 22 | 17 | 12 | 10 | 7 | 7 | 7 | 6 | 4 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 56 | 56 | 42 | 8 | 7 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

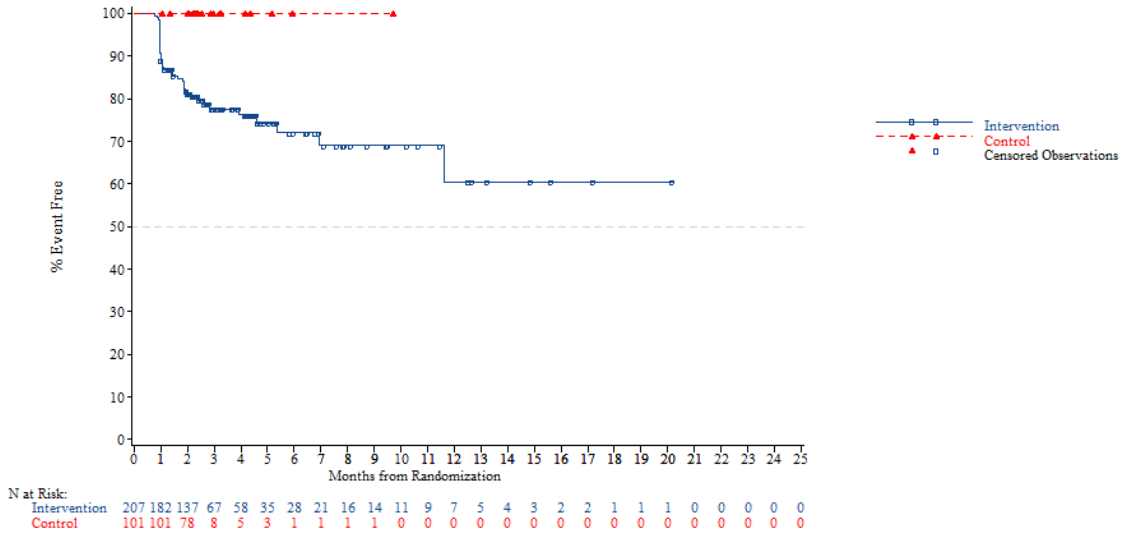
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

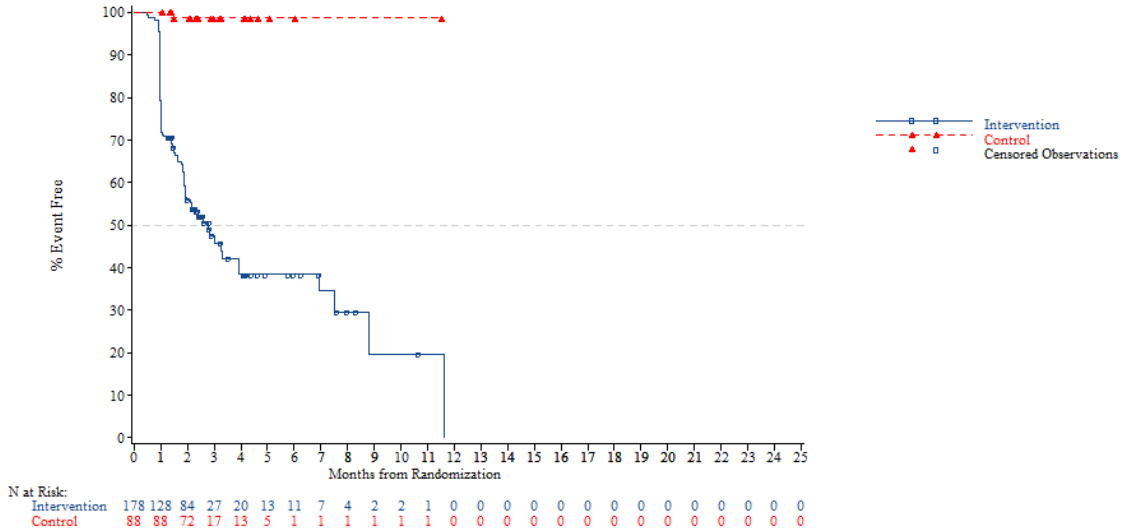


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

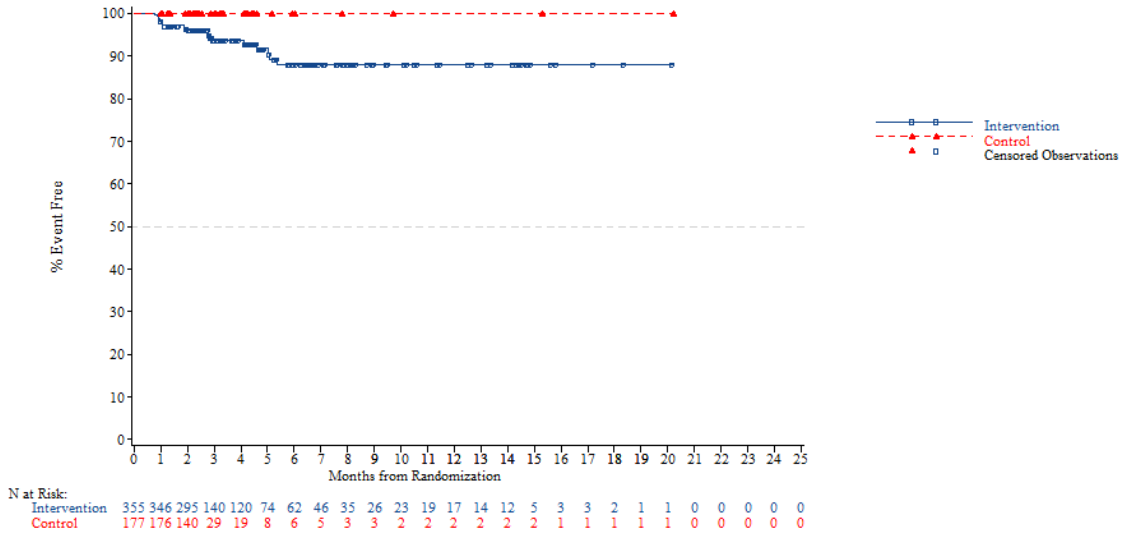
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

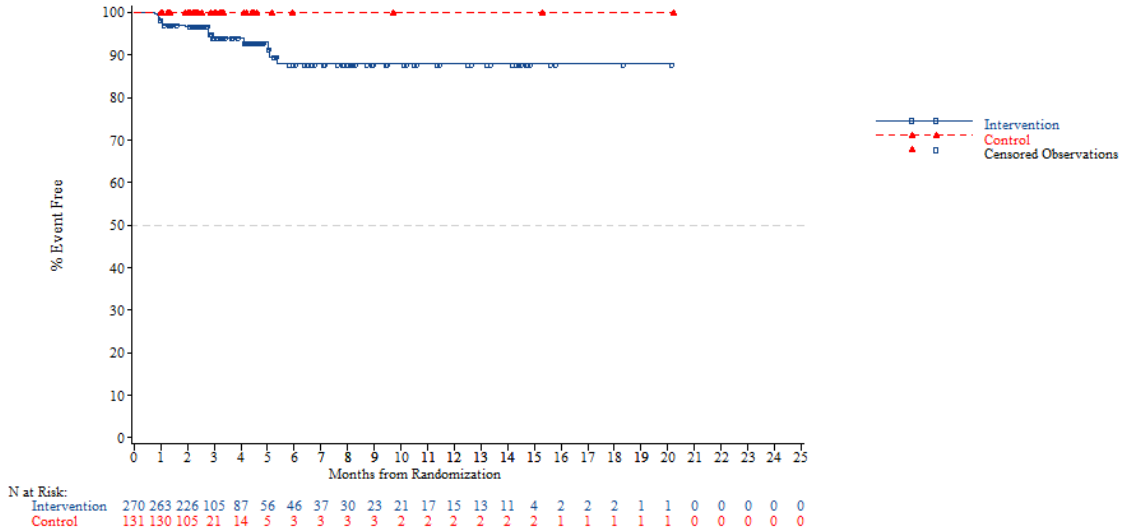


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

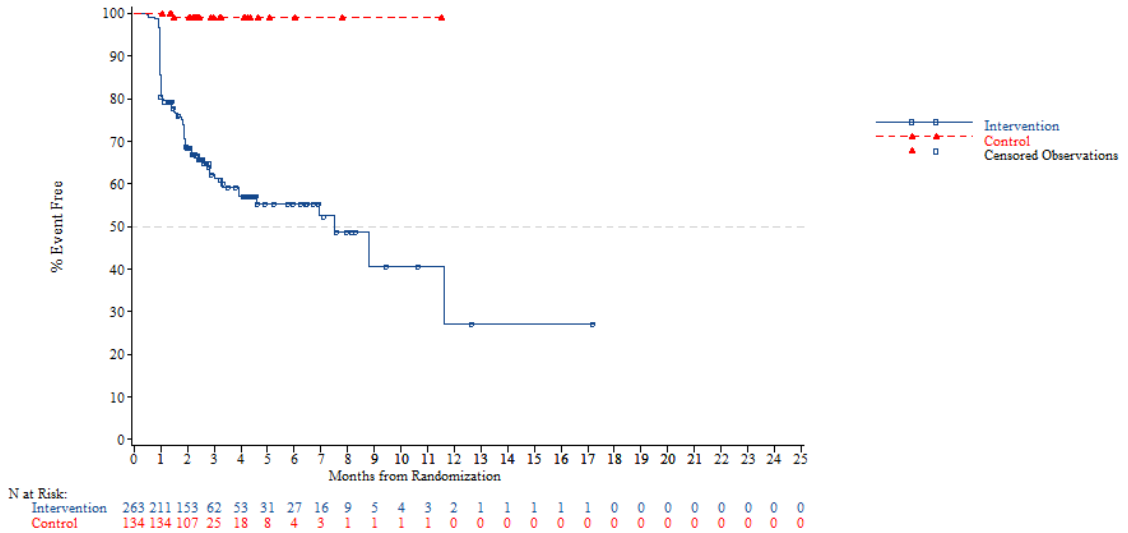
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

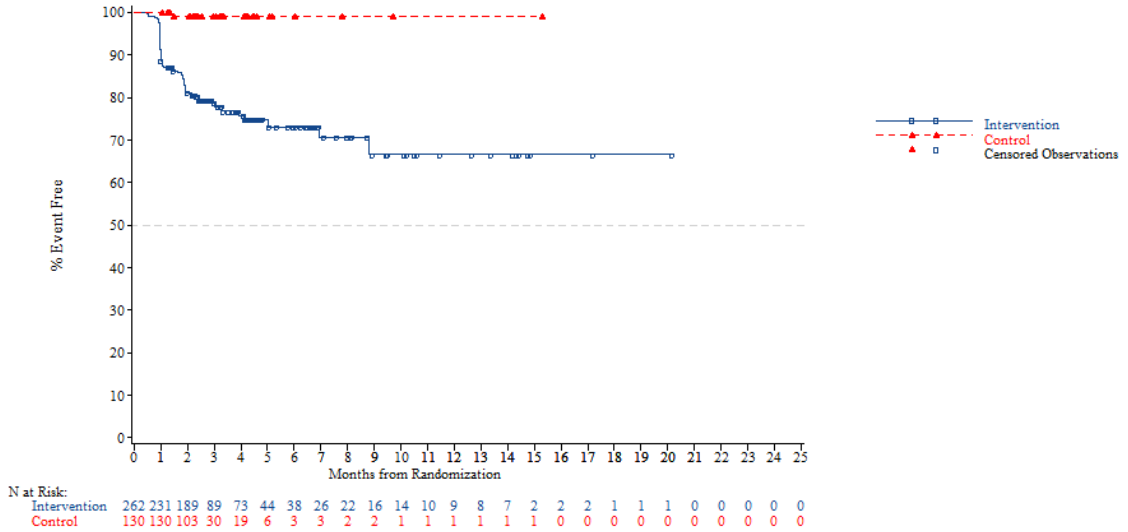


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

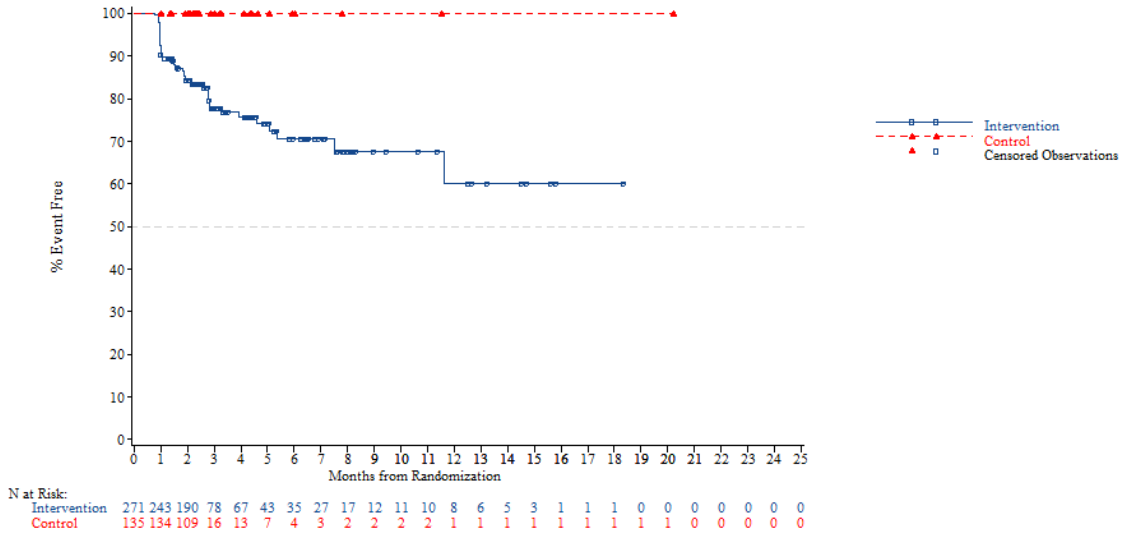
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

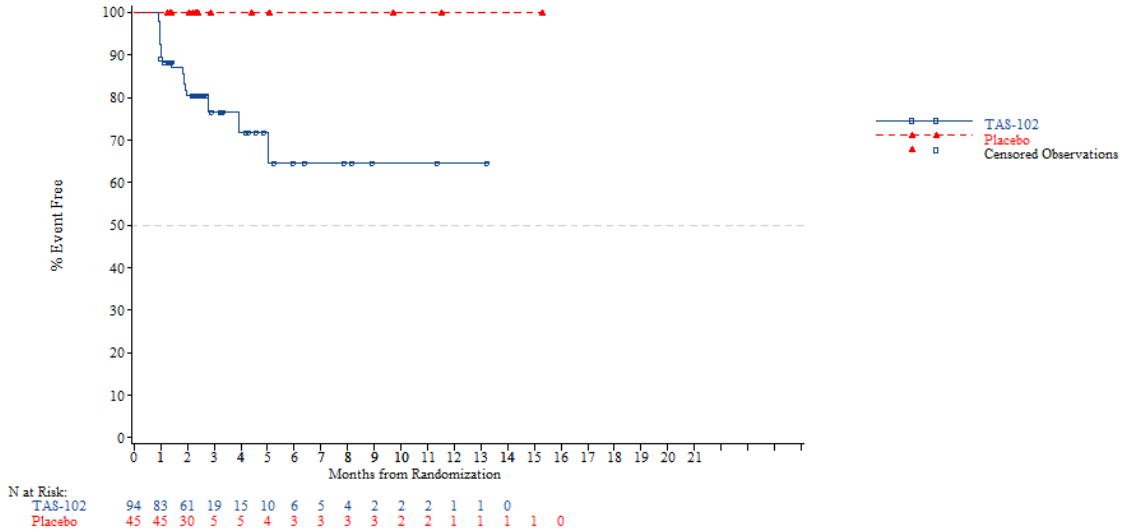


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

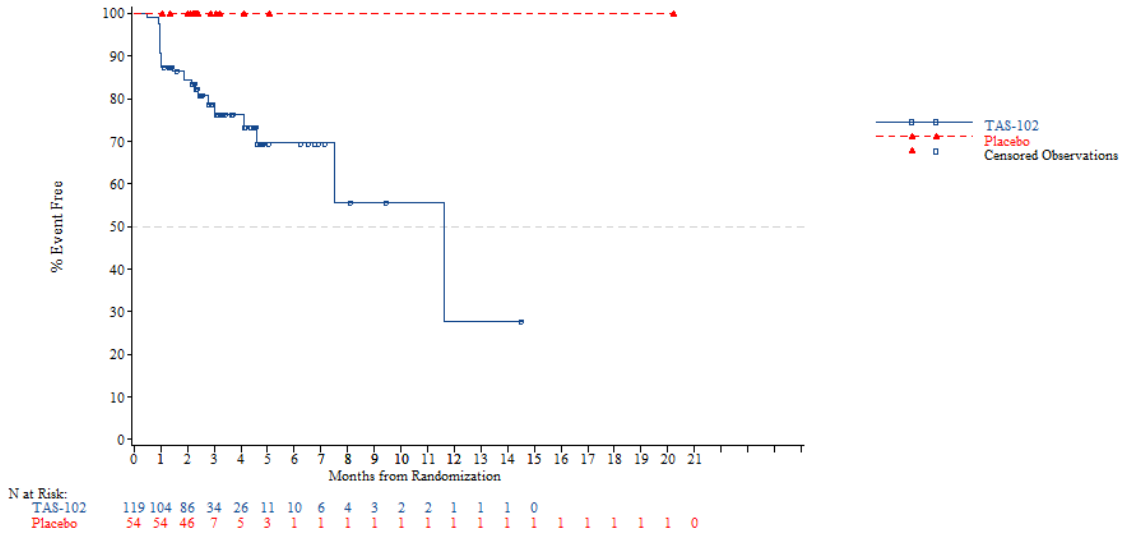
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

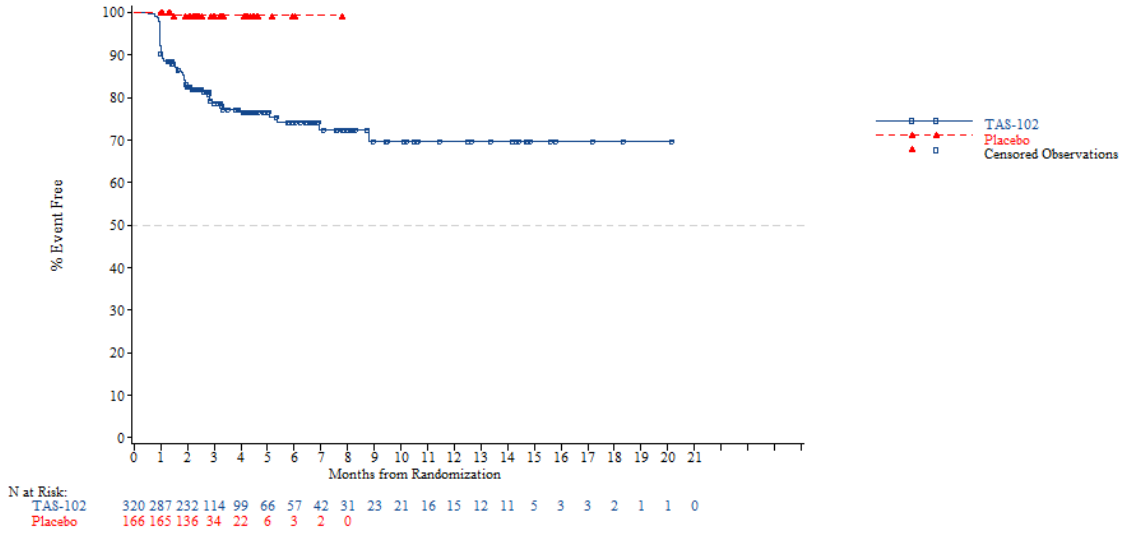


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

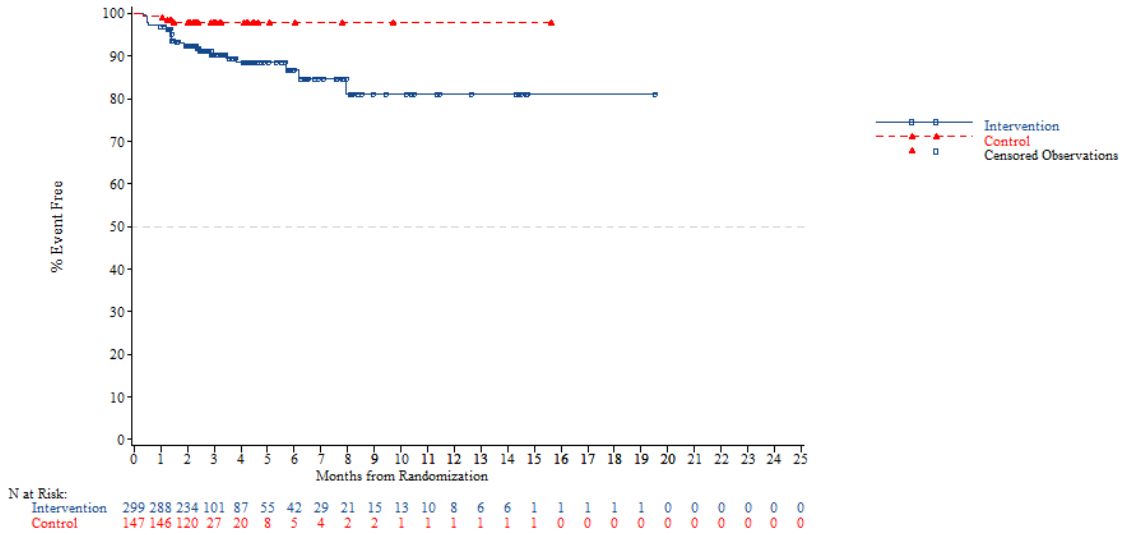
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

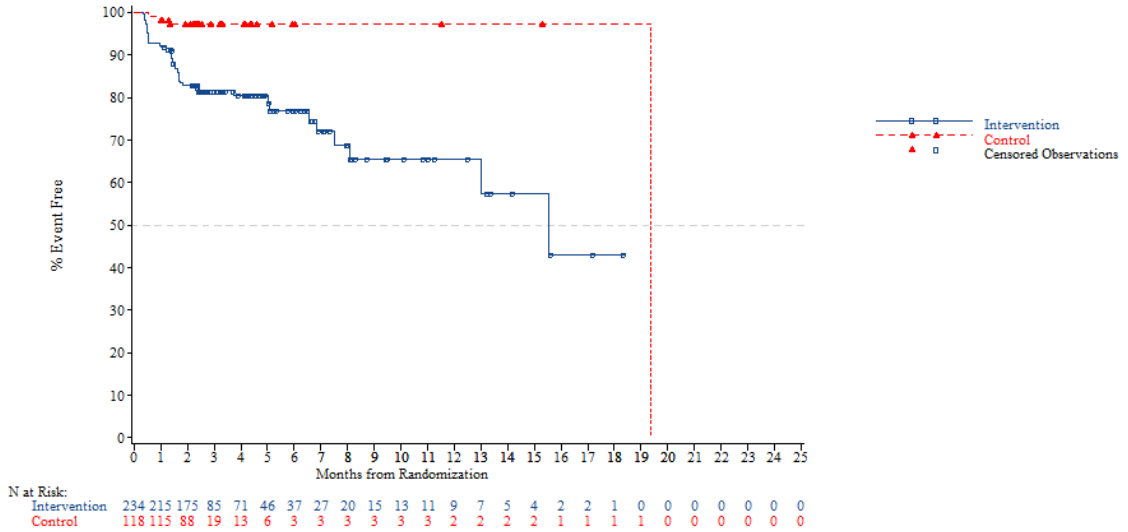


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

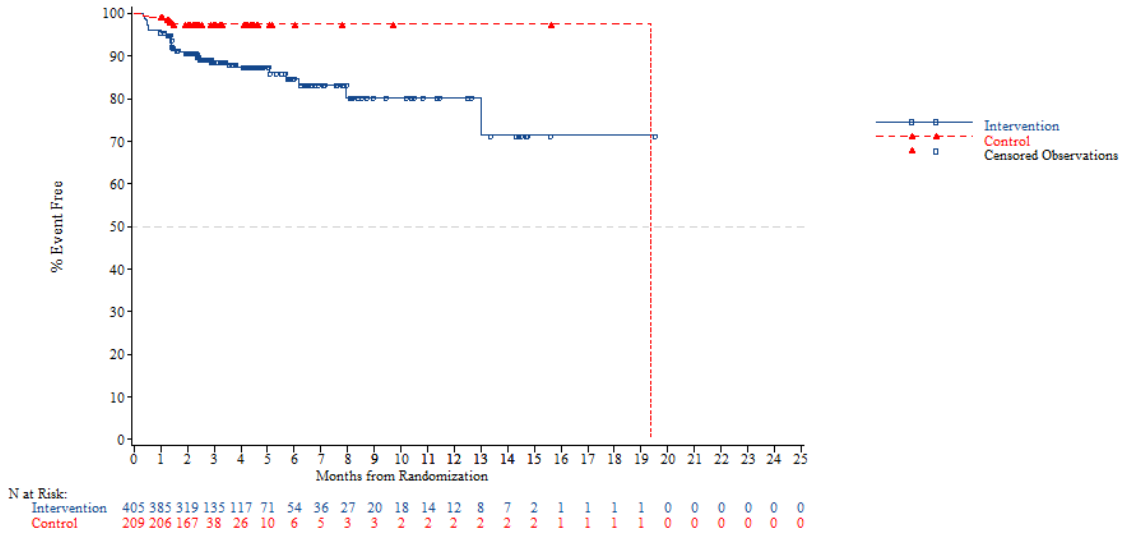
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

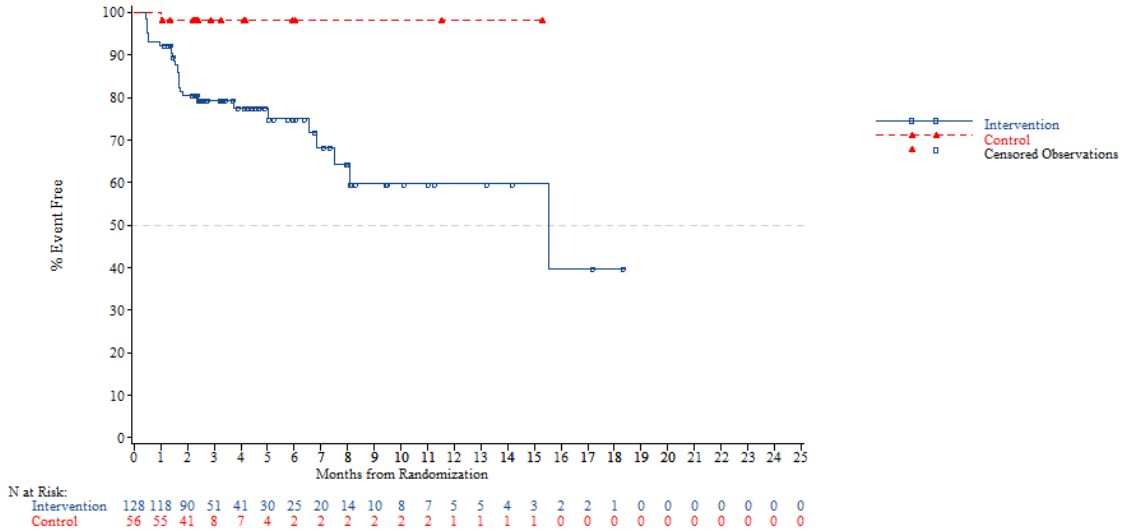


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

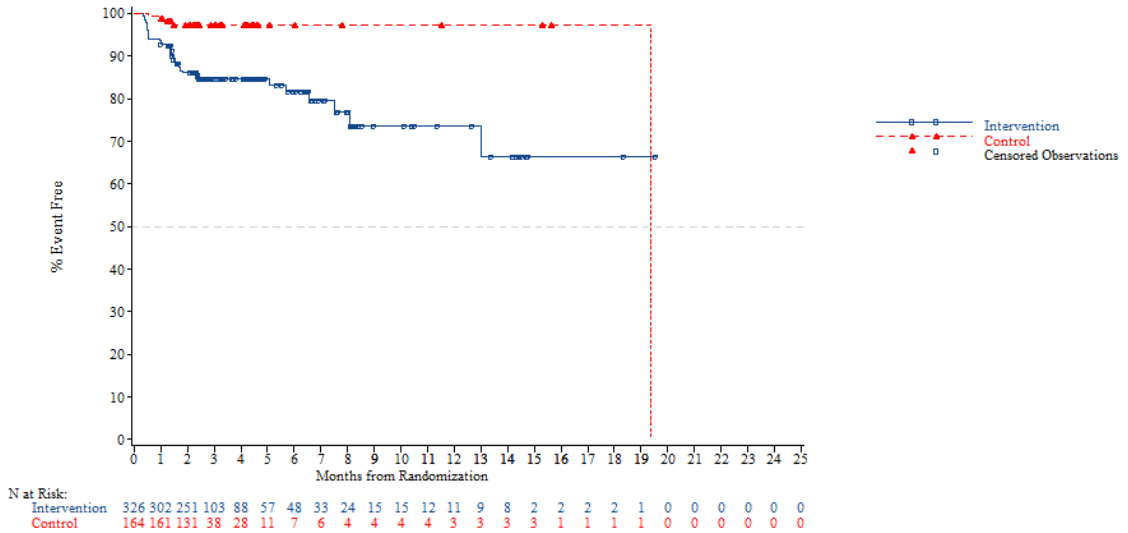
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

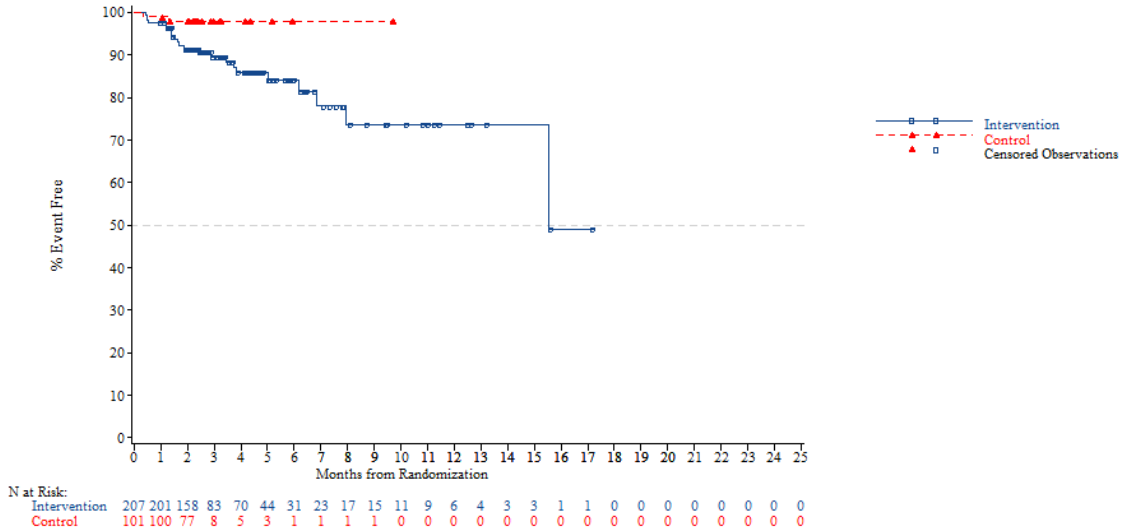


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

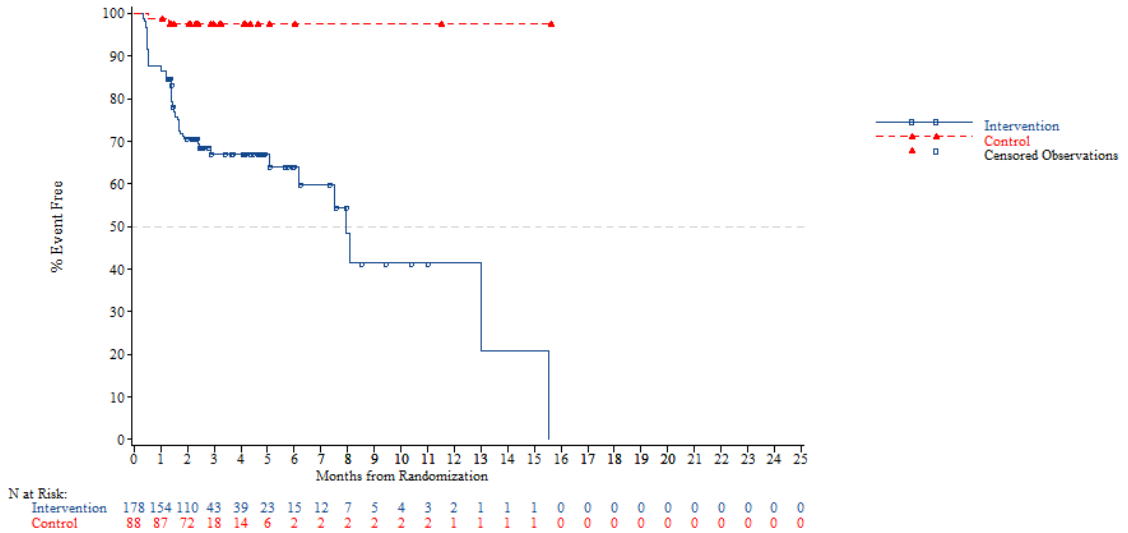
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

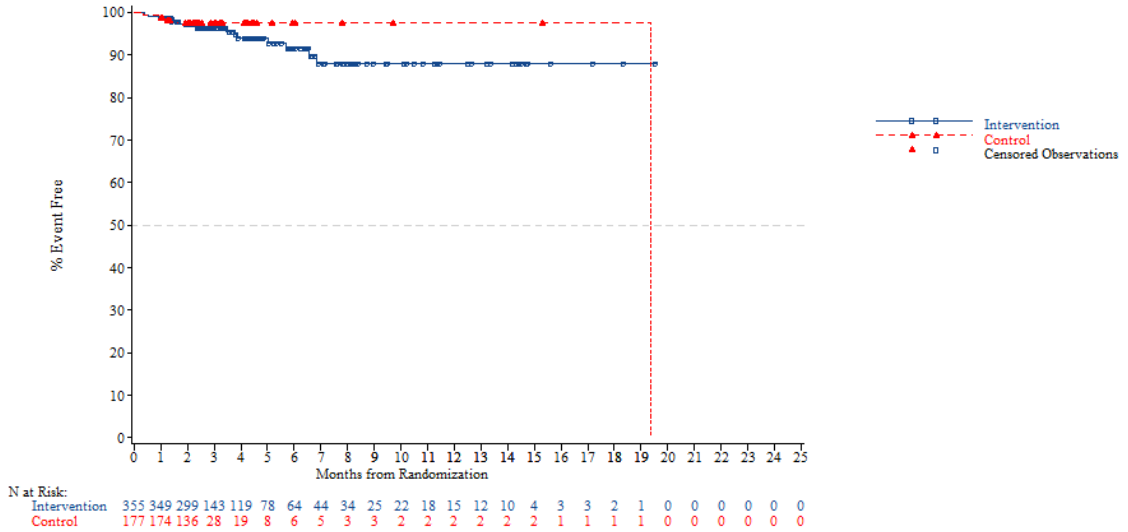


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

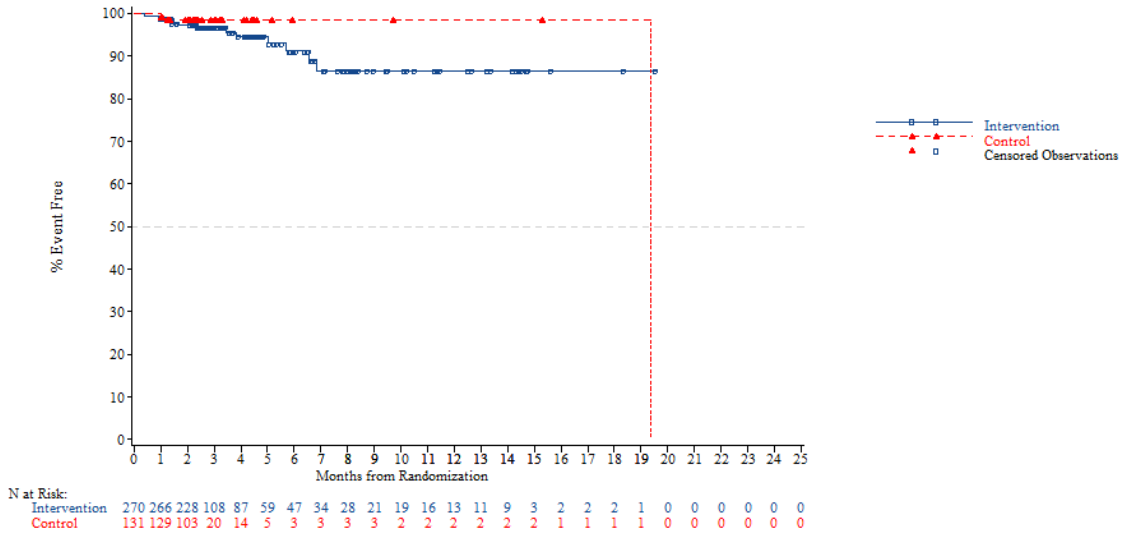
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

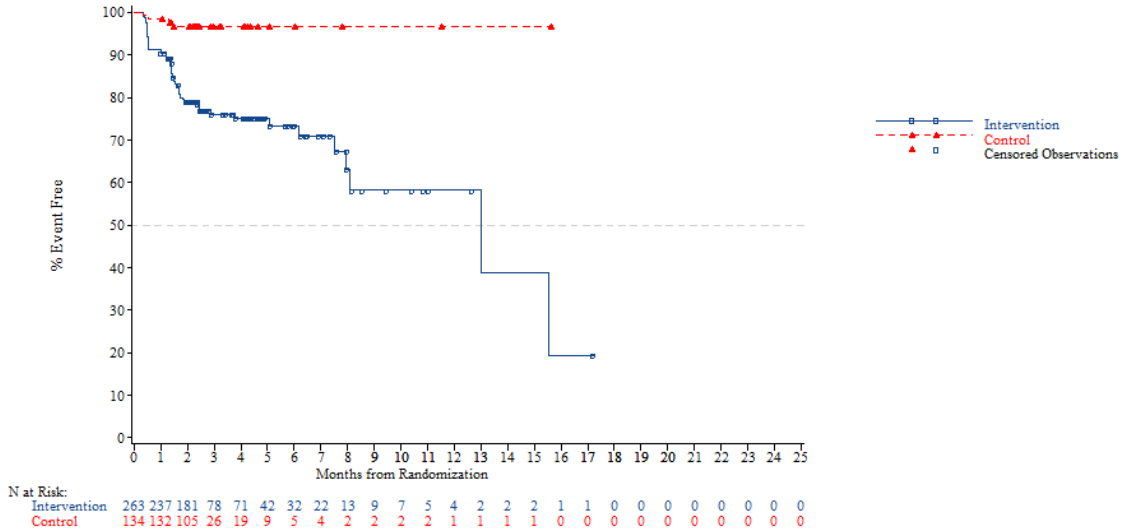


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

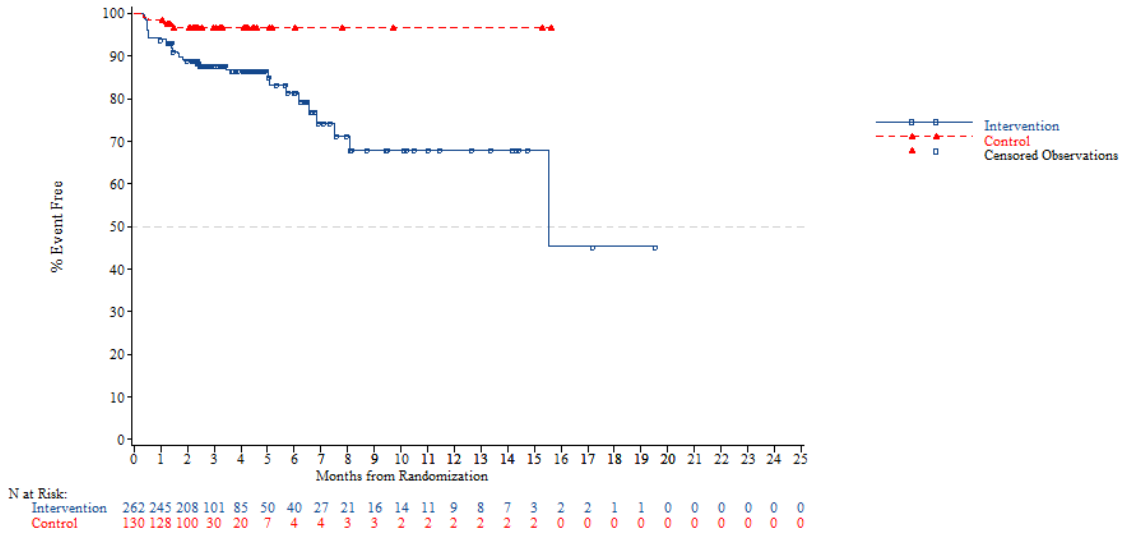
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

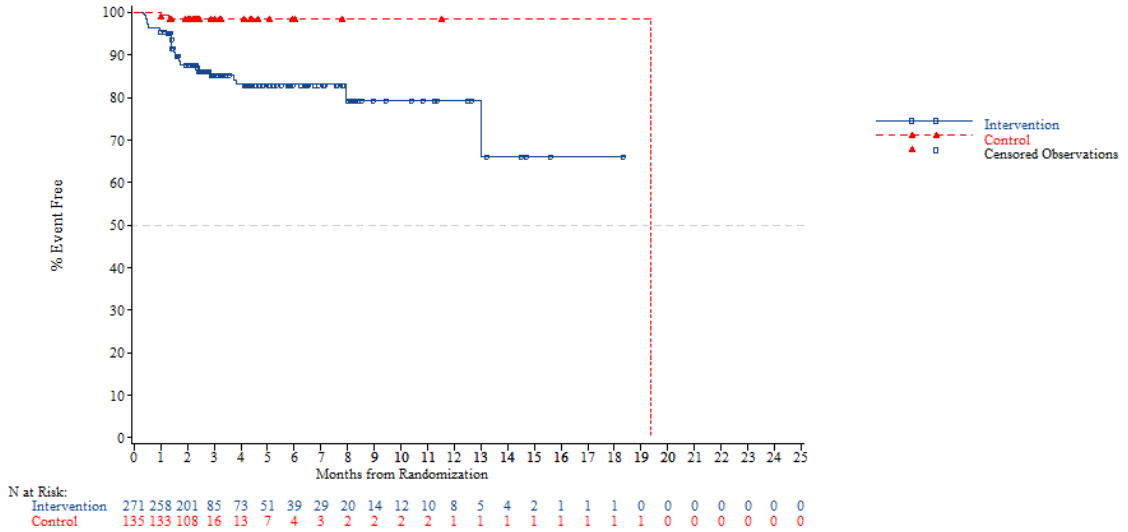


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

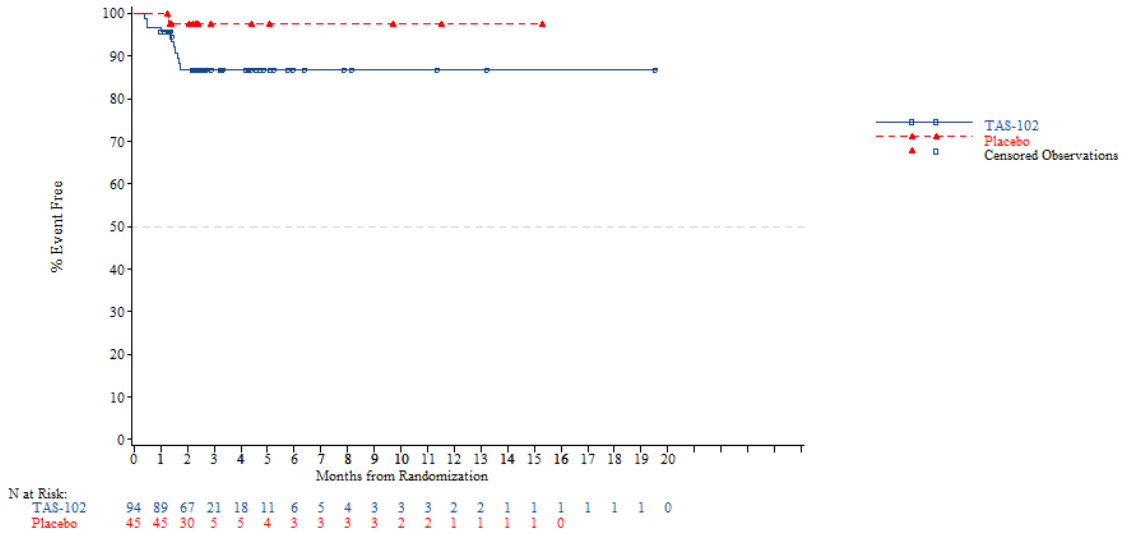
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

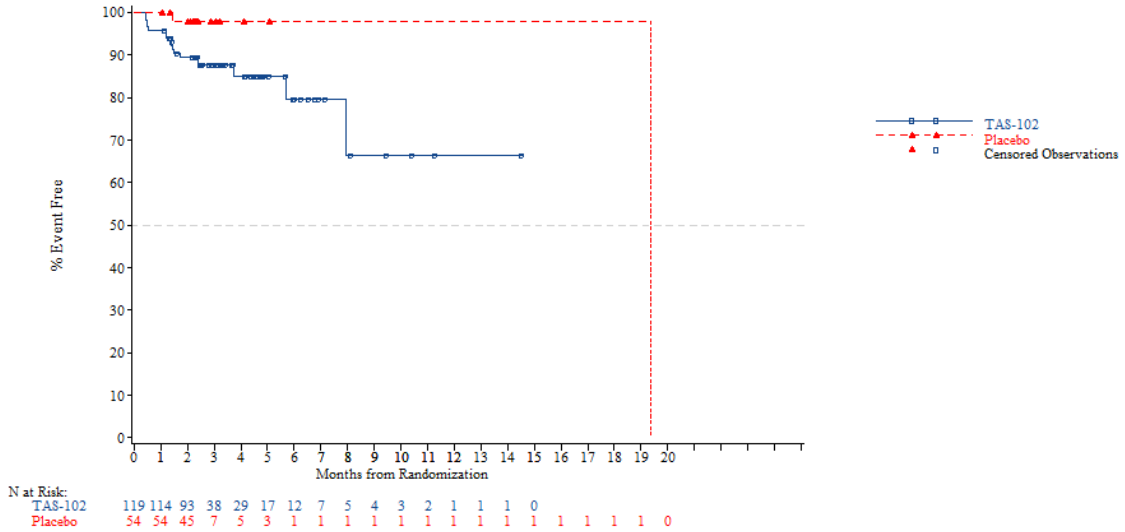


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

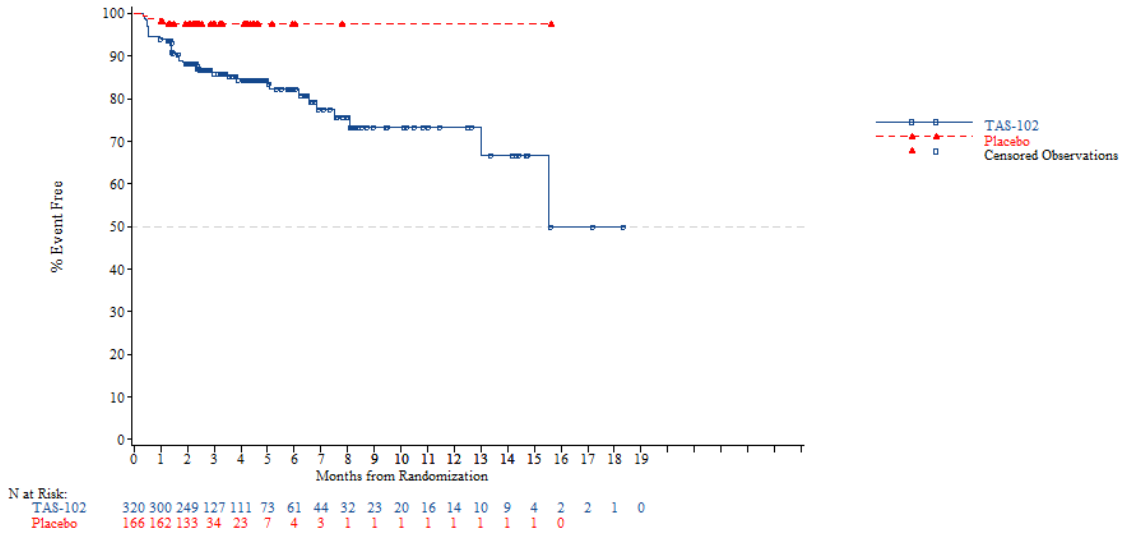
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

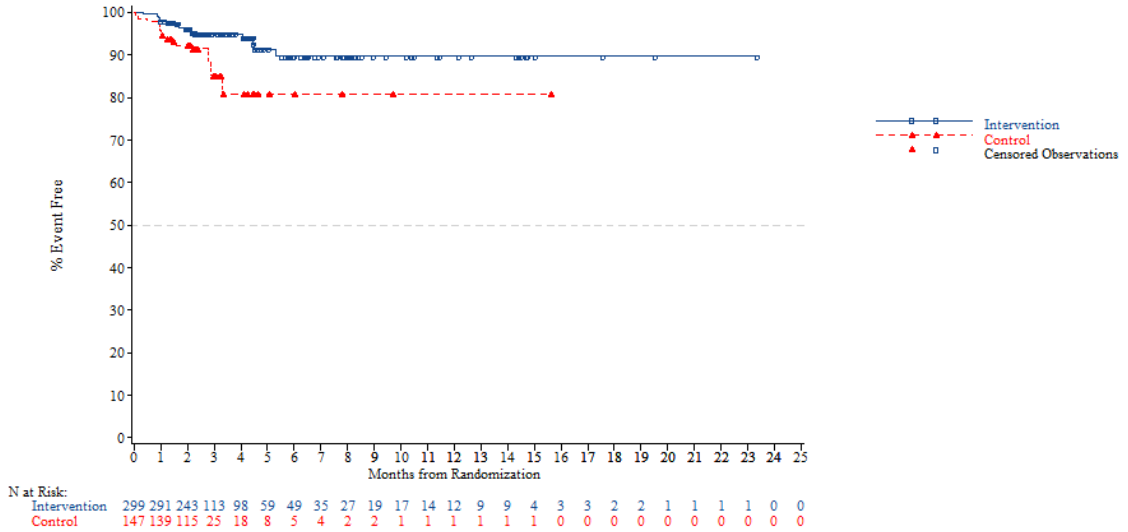


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

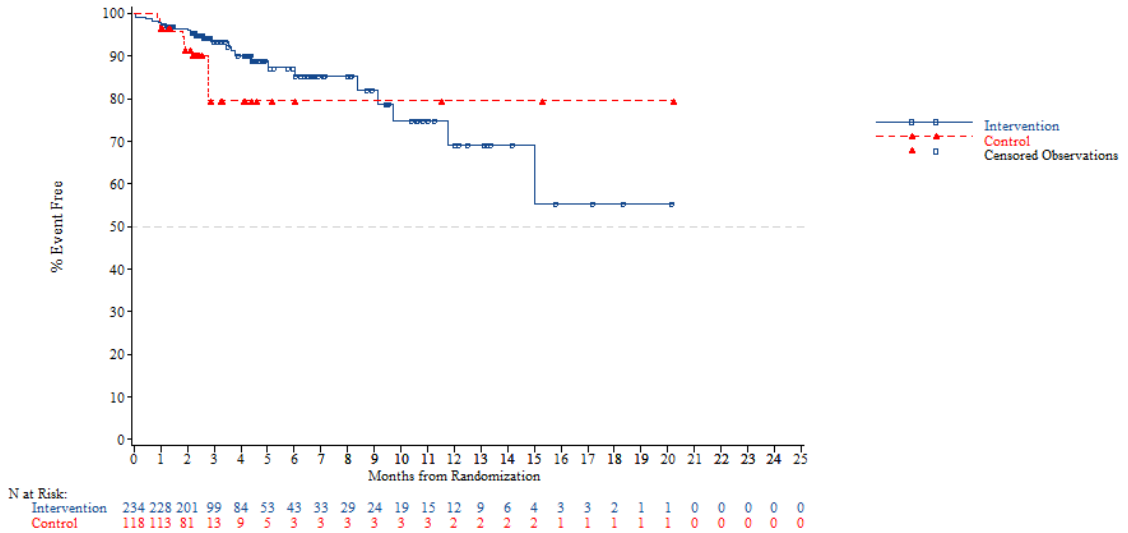
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

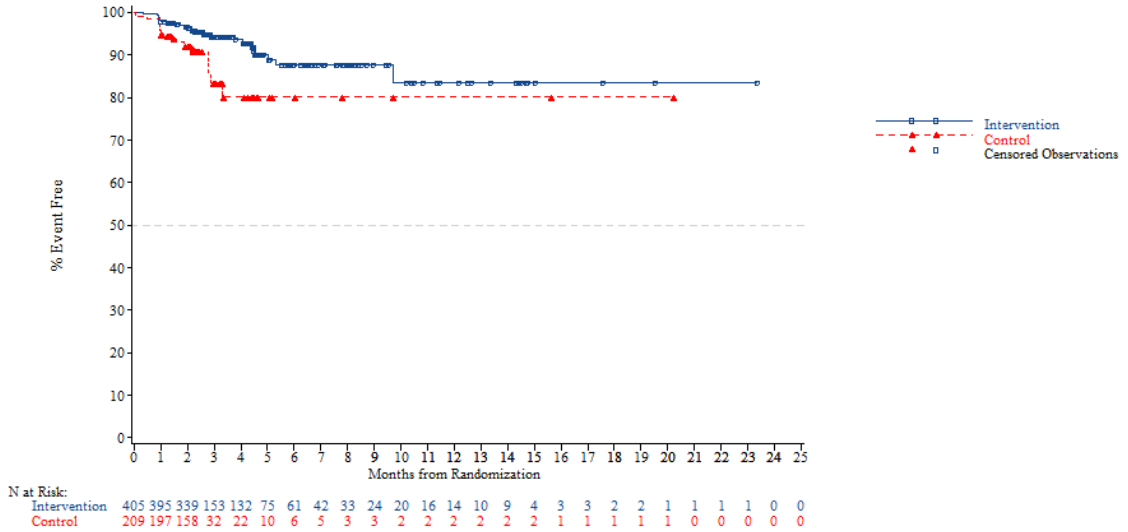


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

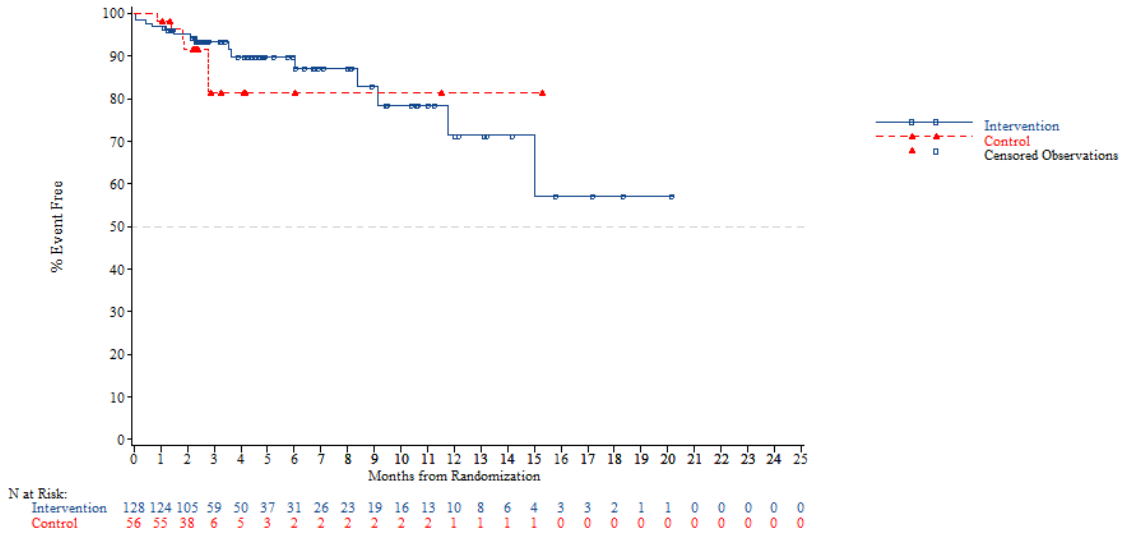
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

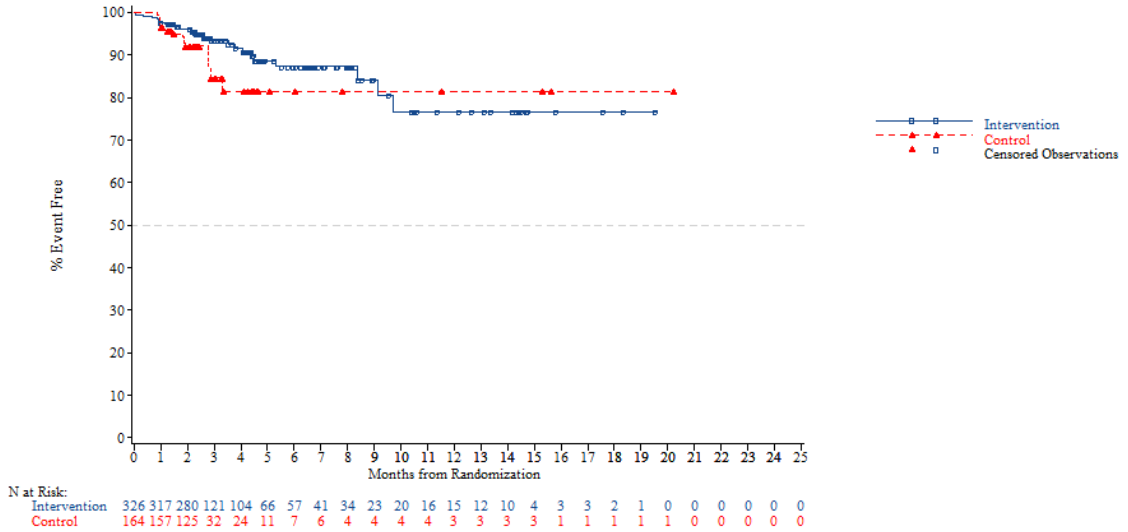


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

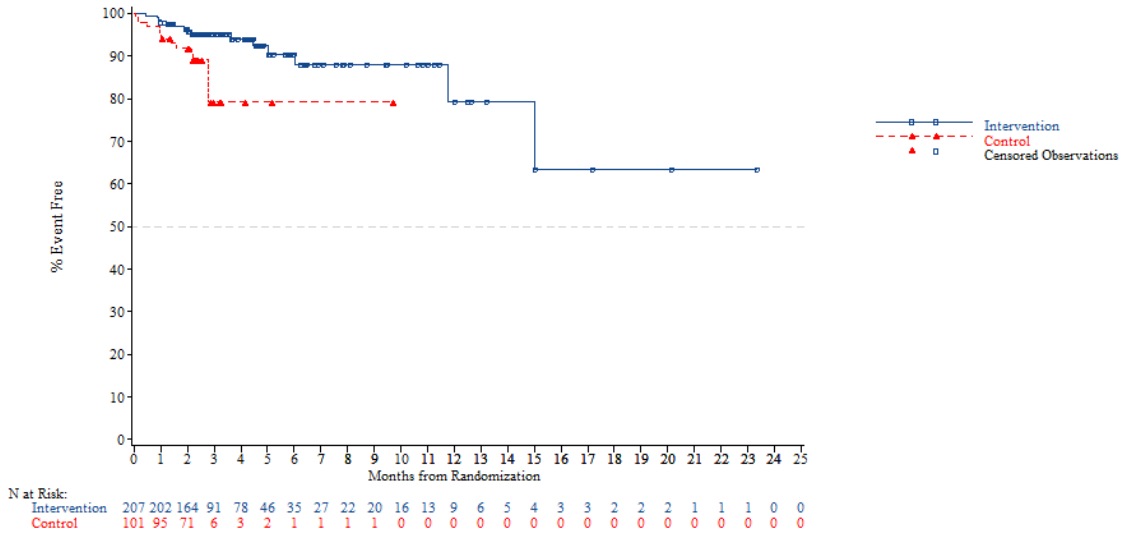
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

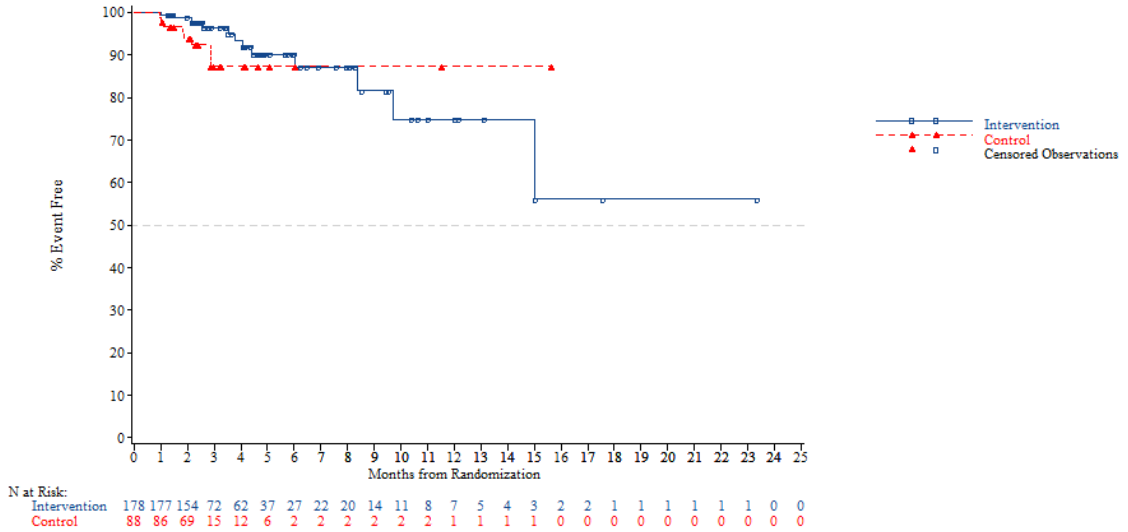


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

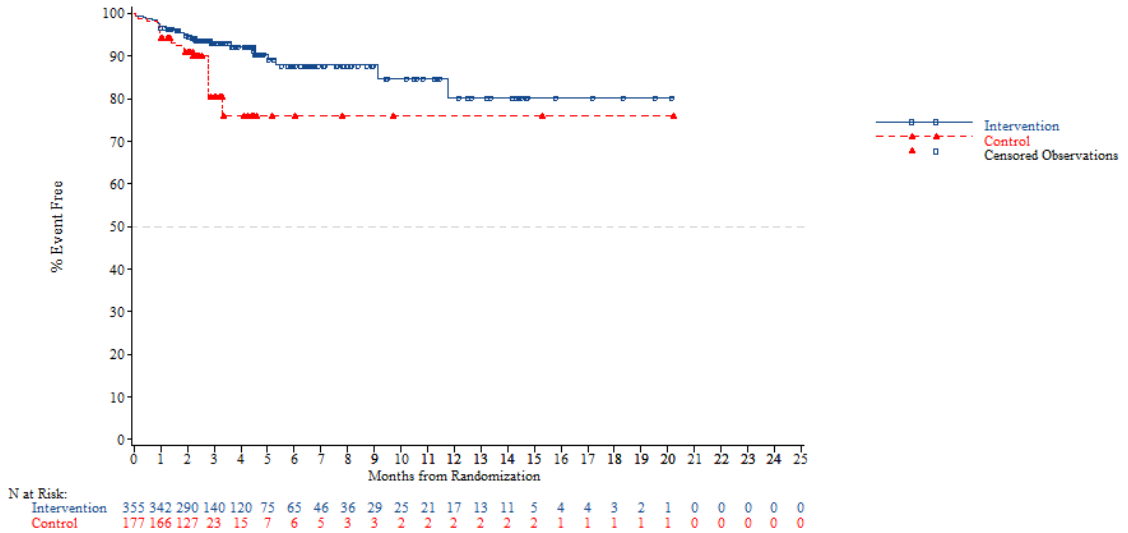
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

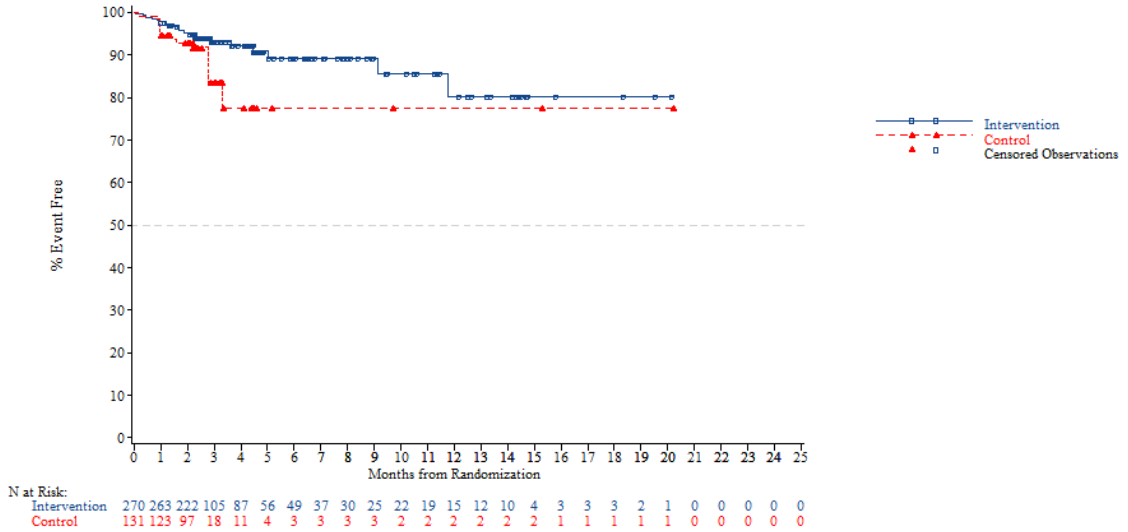


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

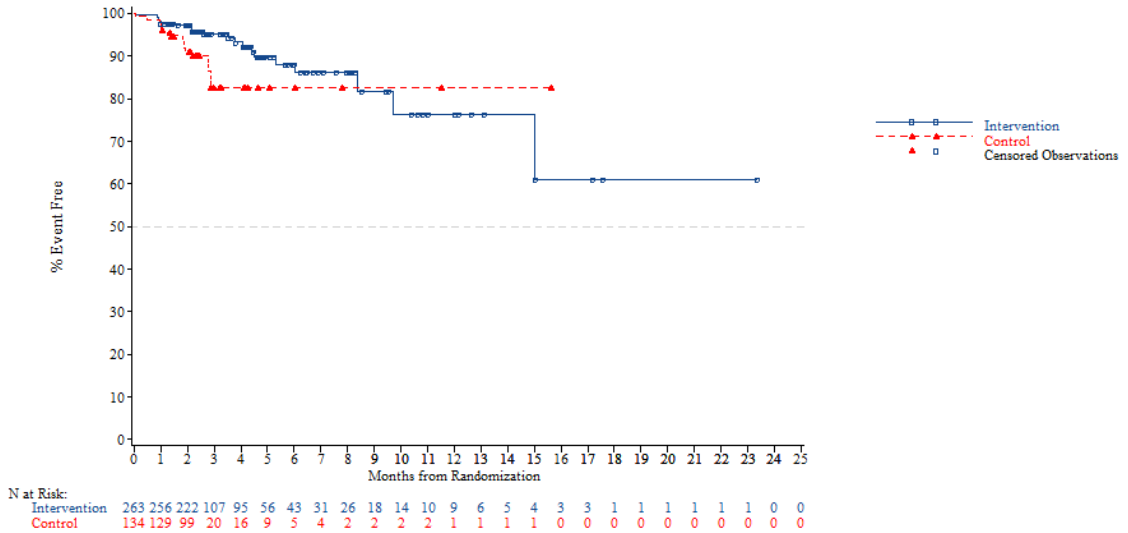
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

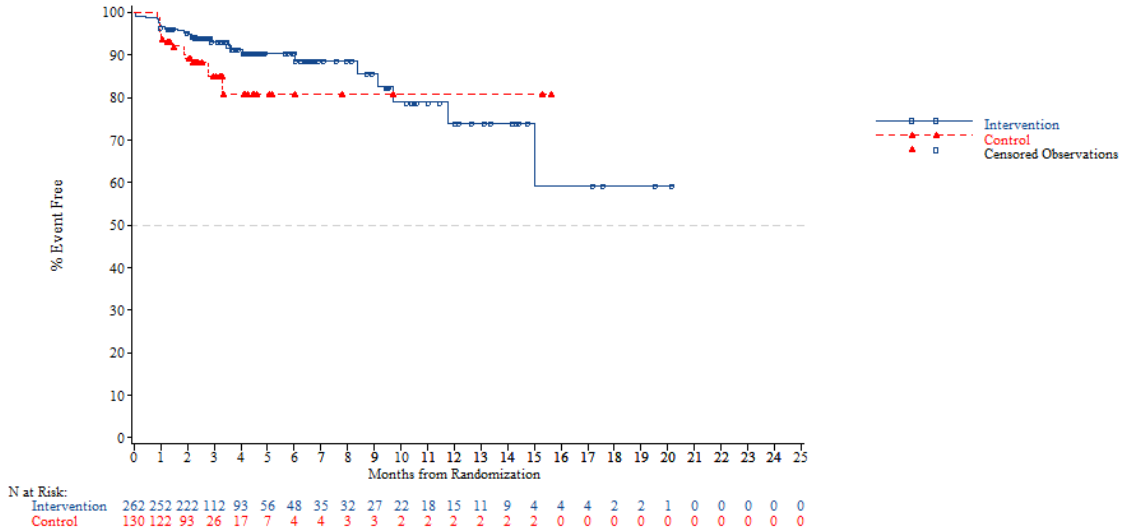


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

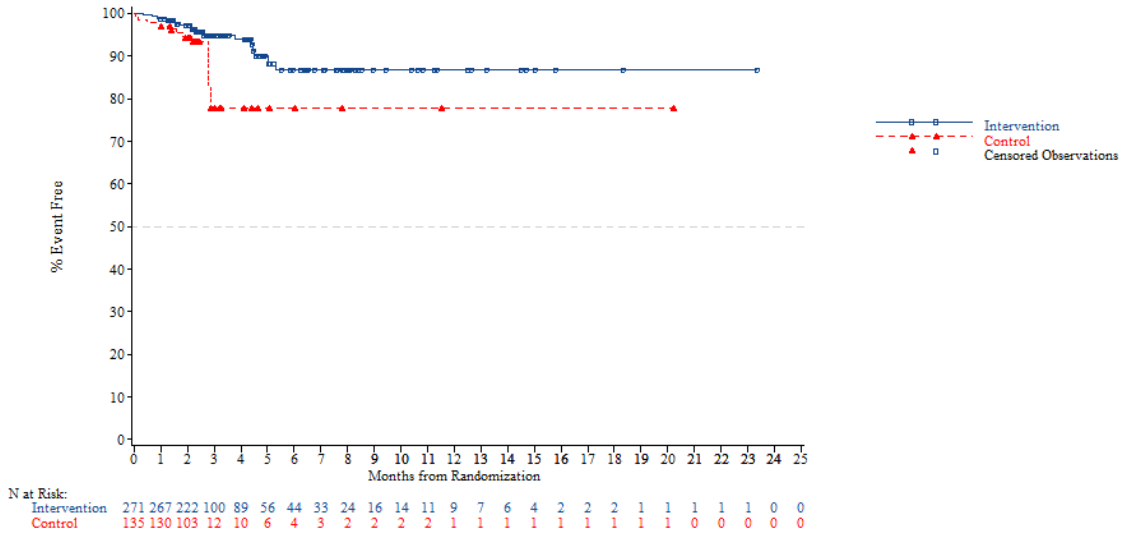
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

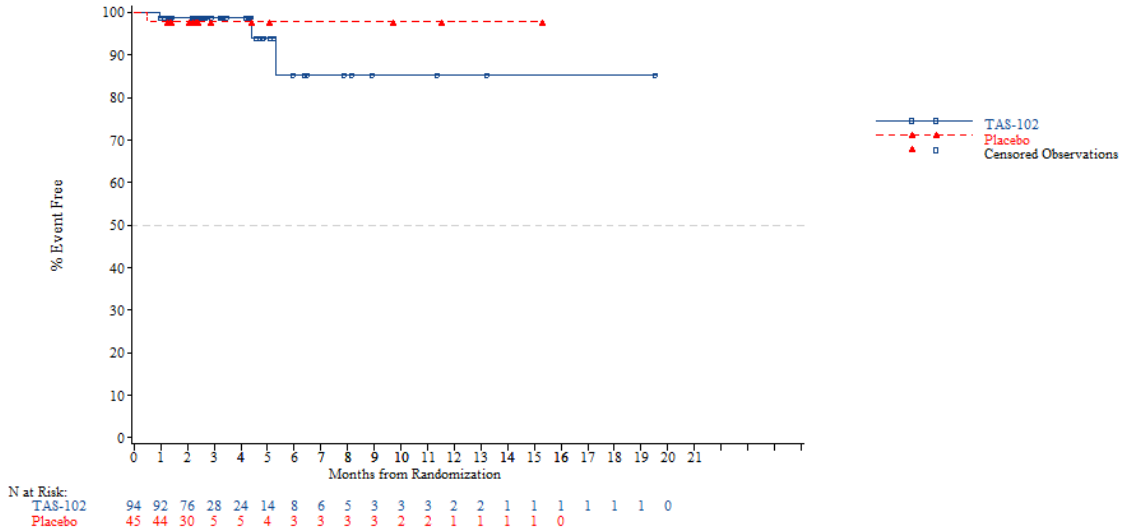


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

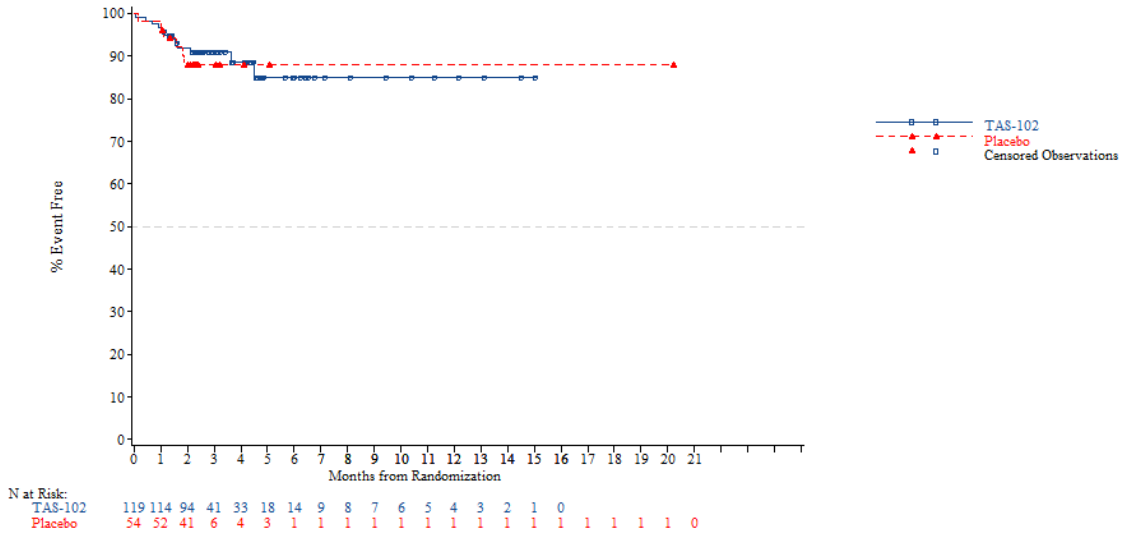
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

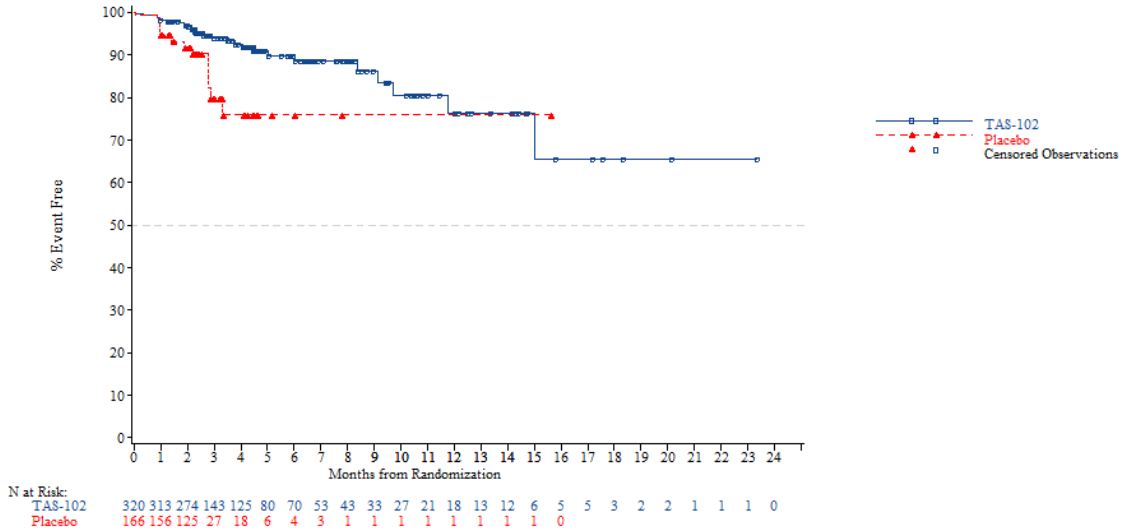


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

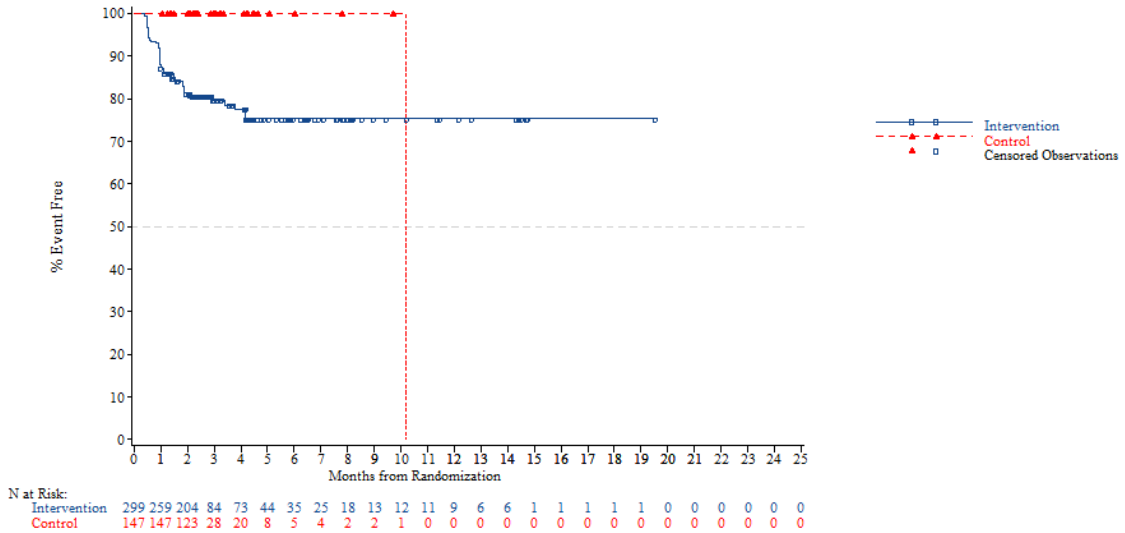
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Weight decreased
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

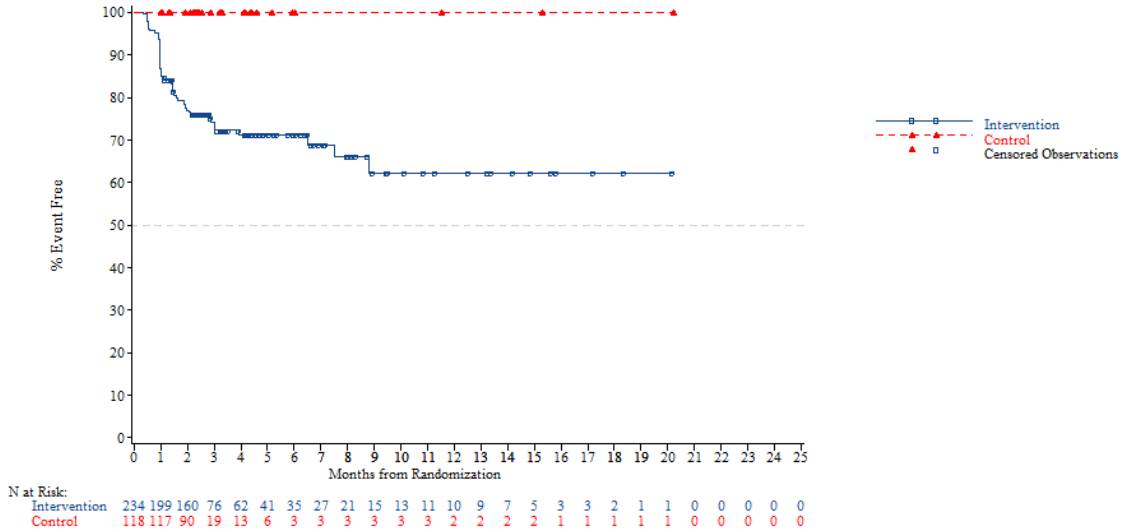


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

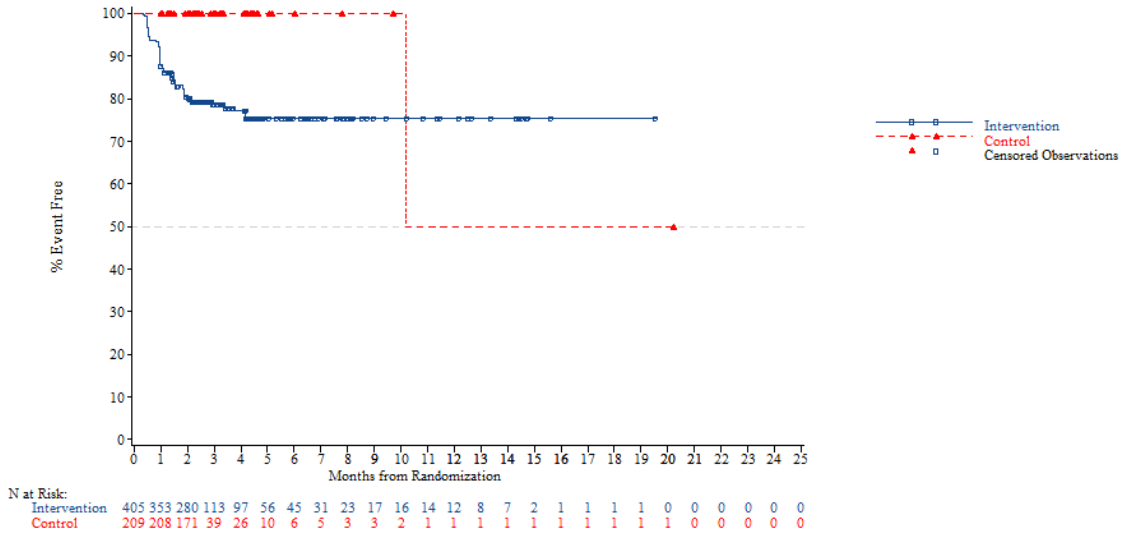
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

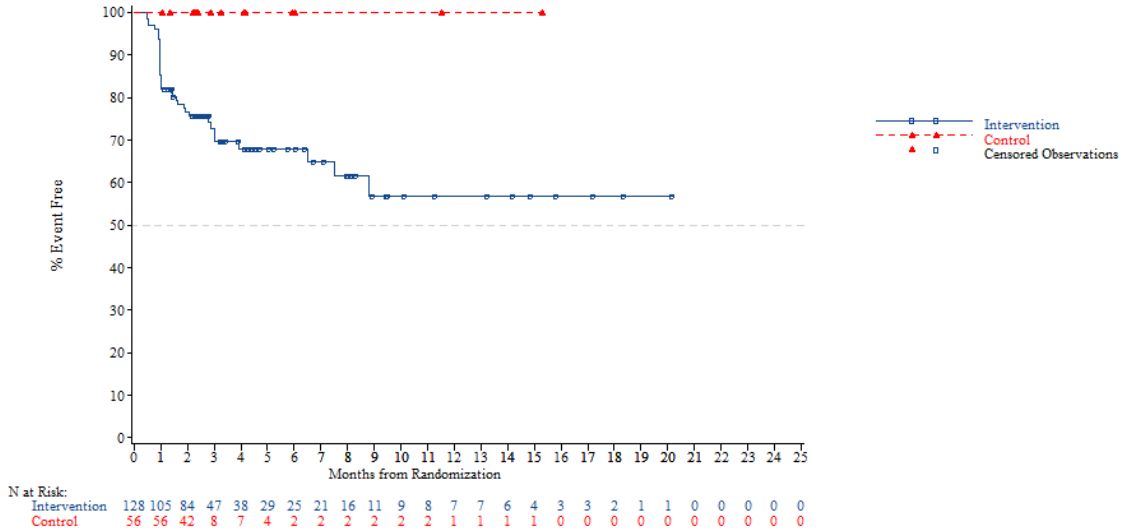


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

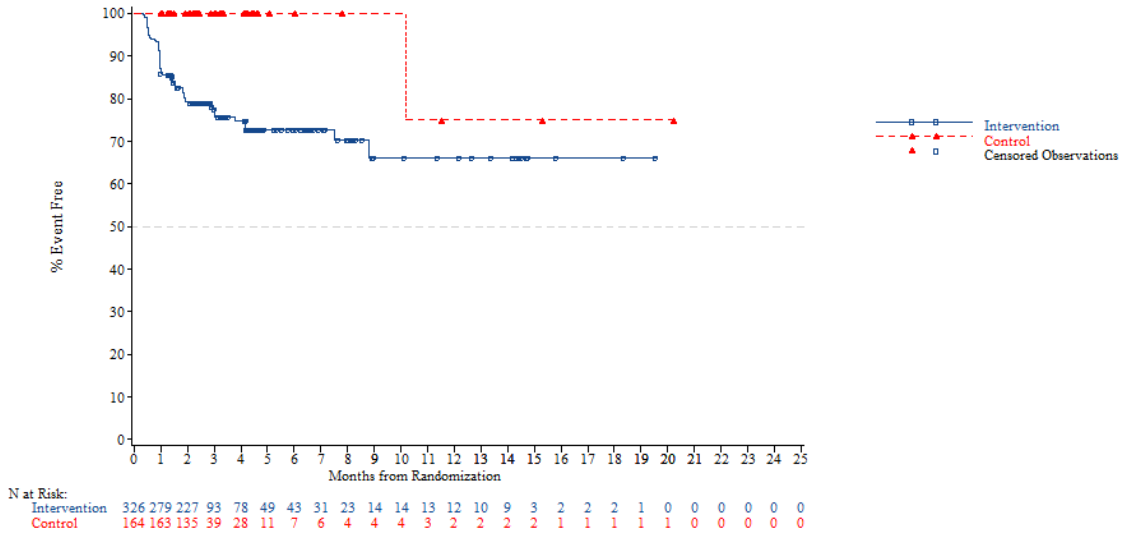
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

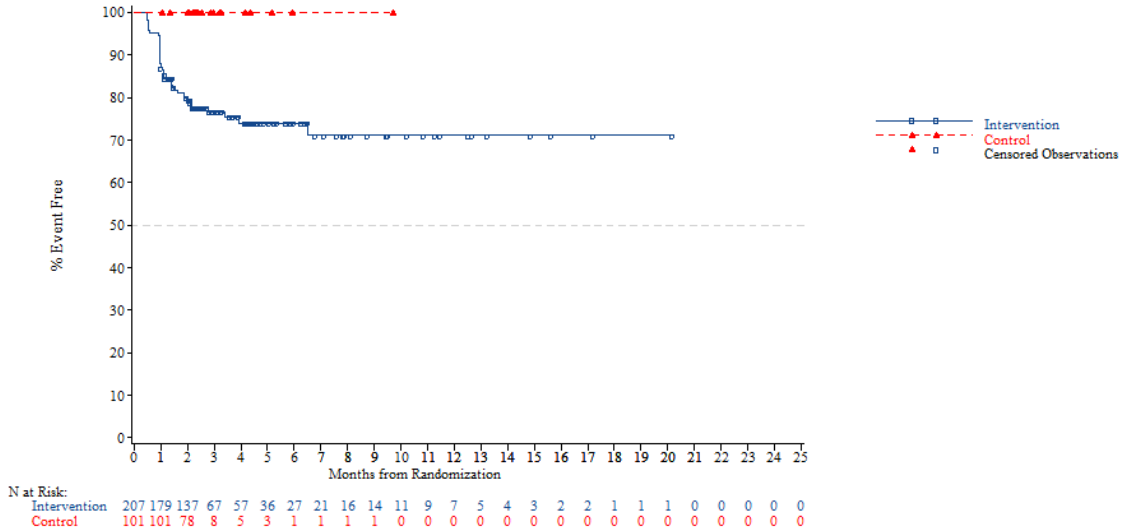


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

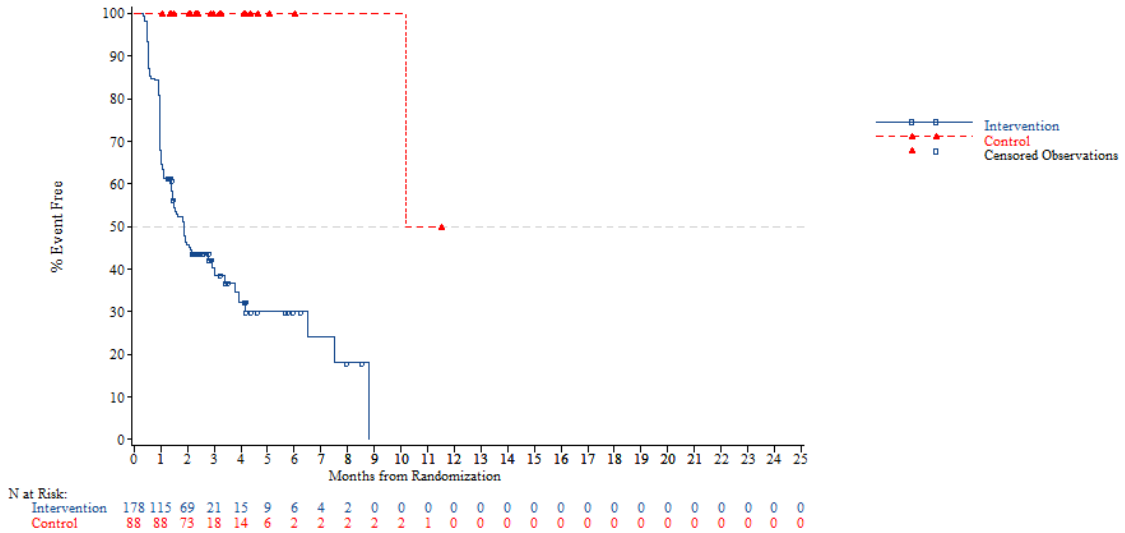
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

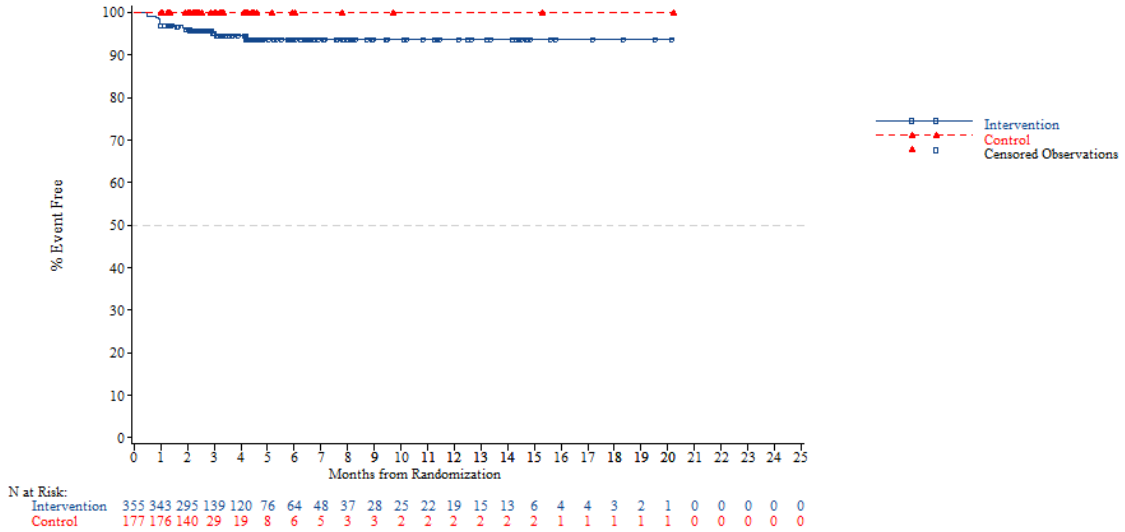


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

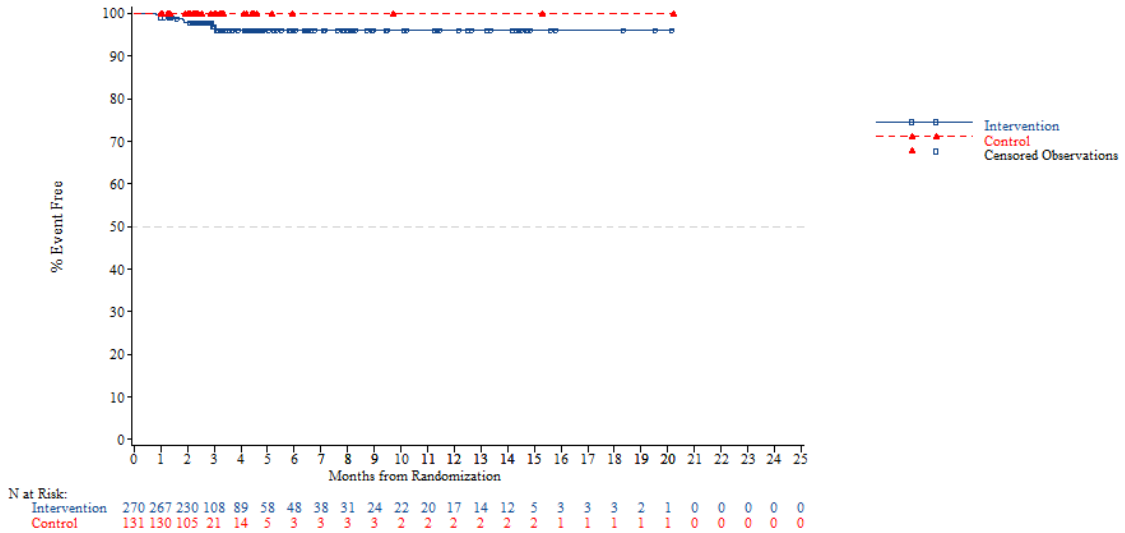
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

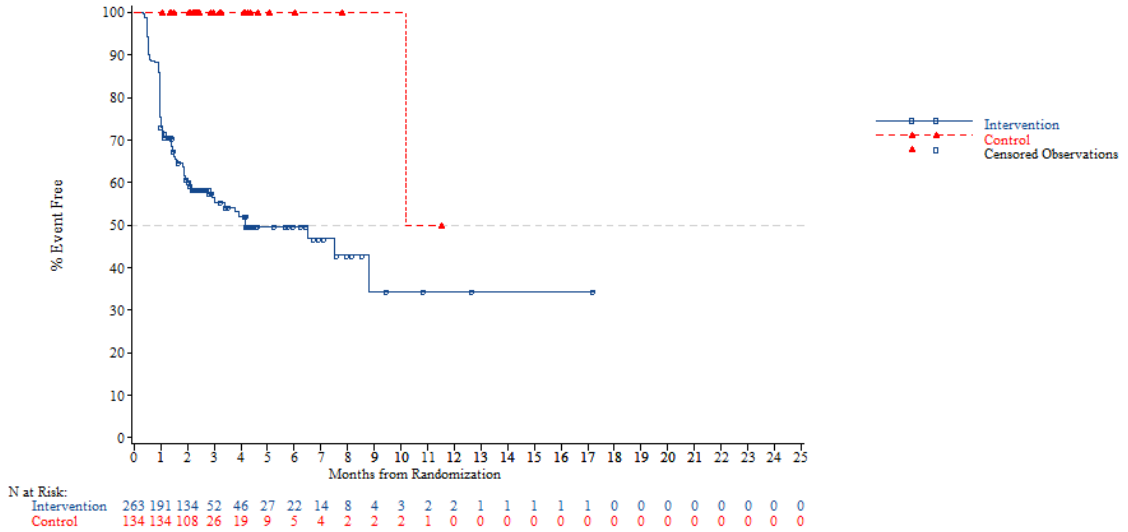


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

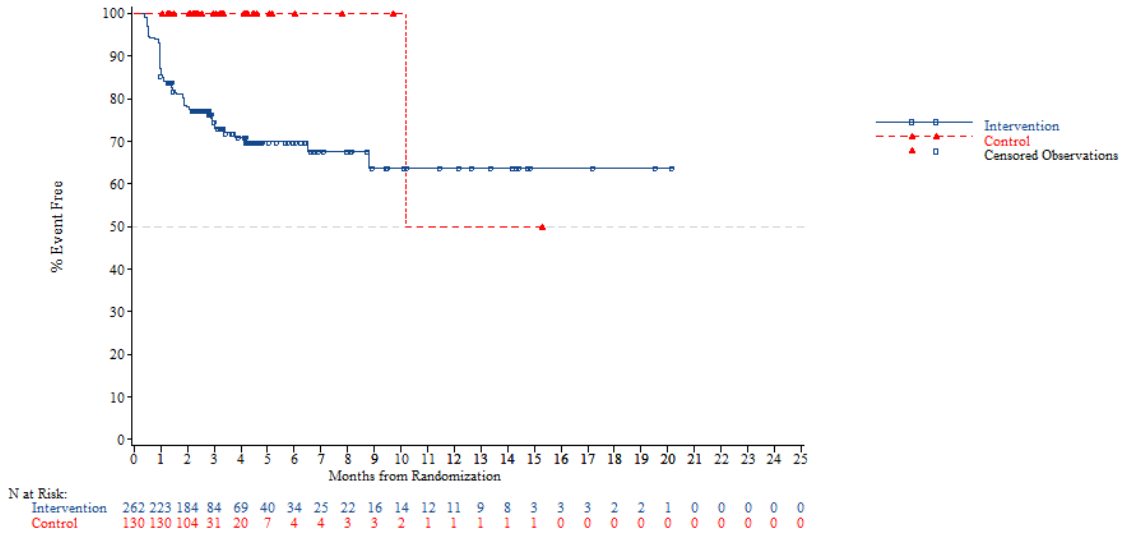
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

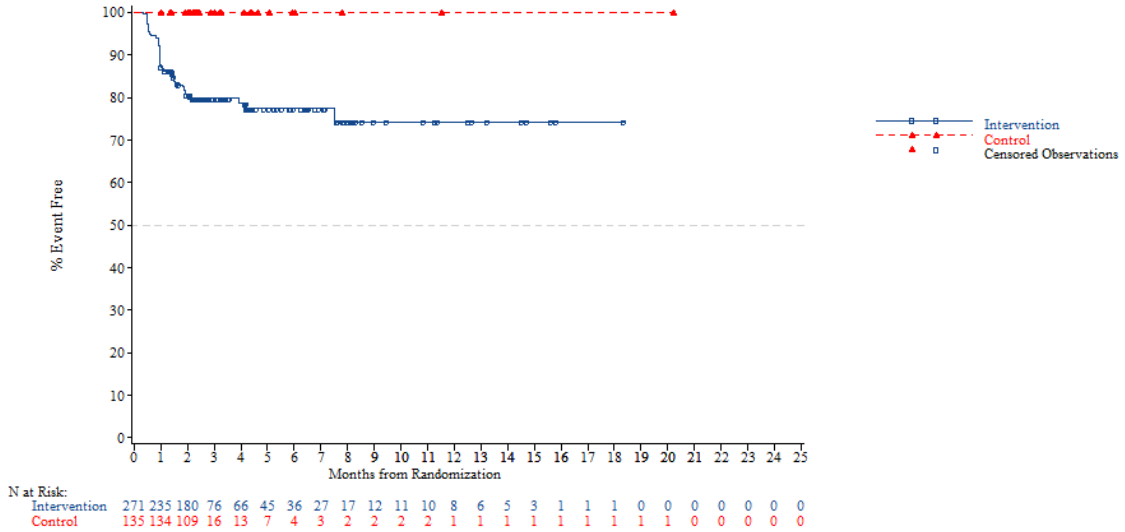


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

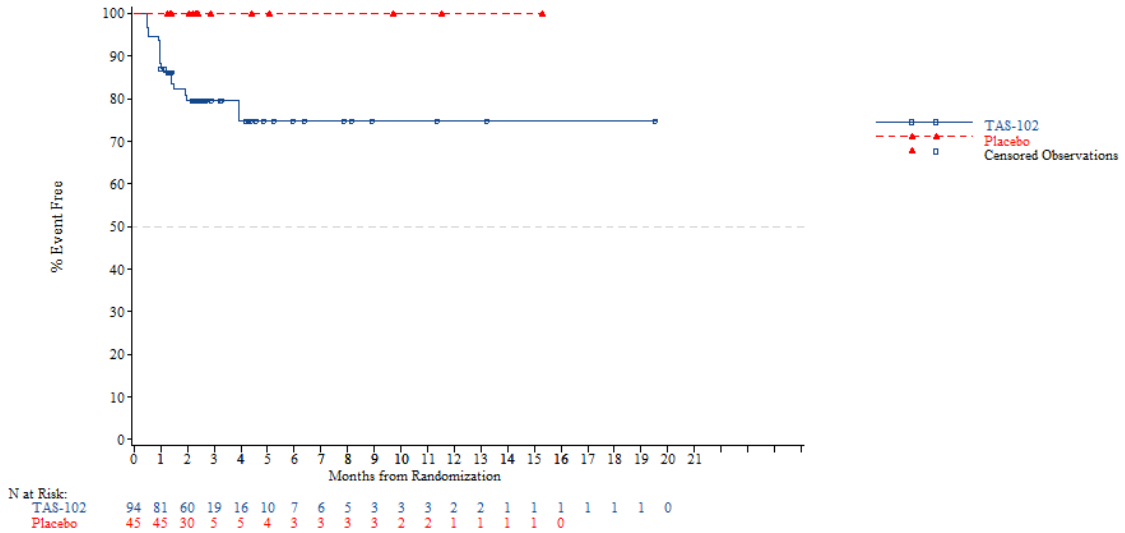
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

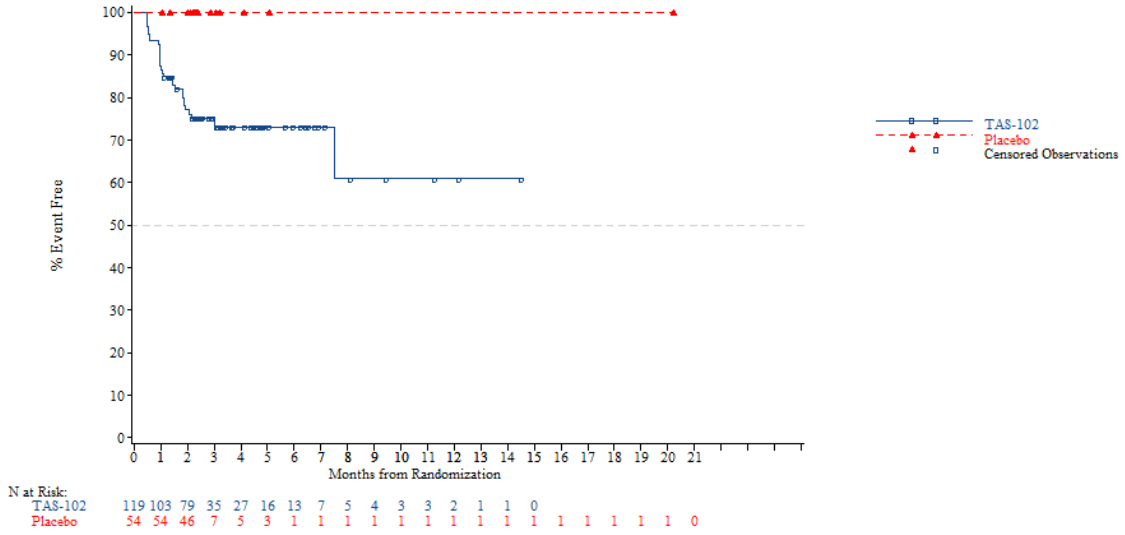


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

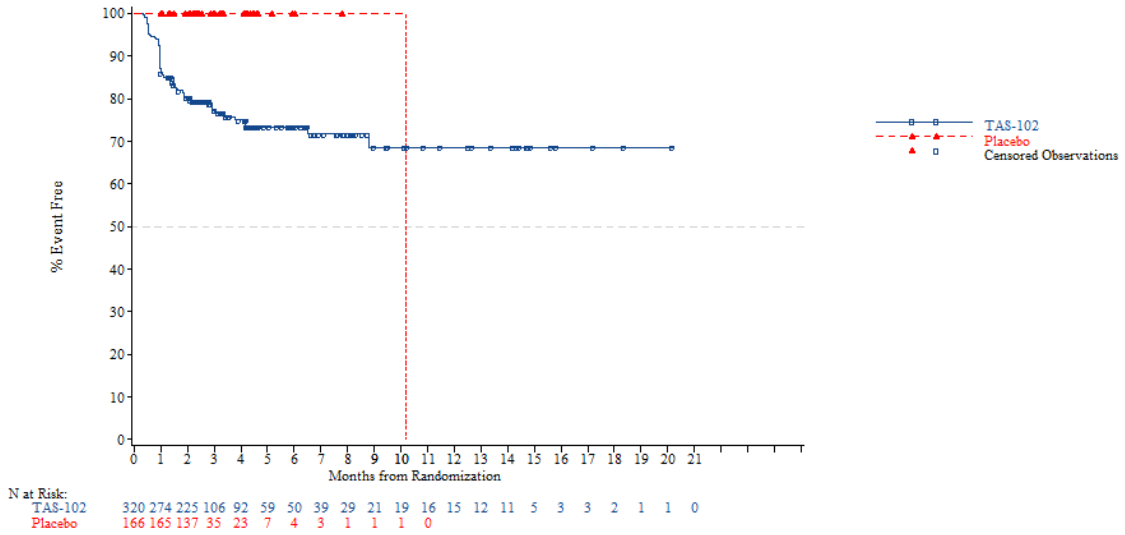
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

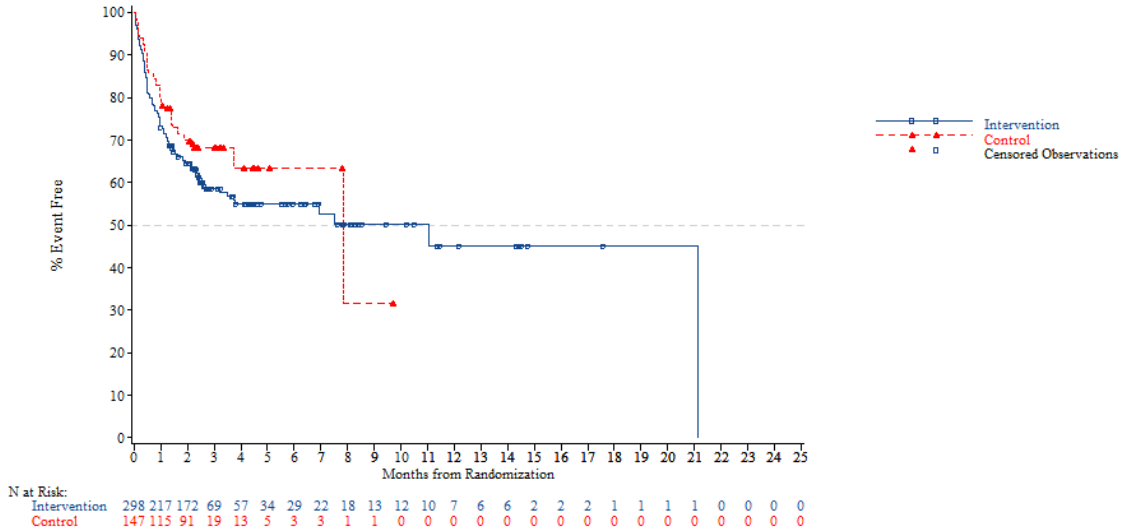


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

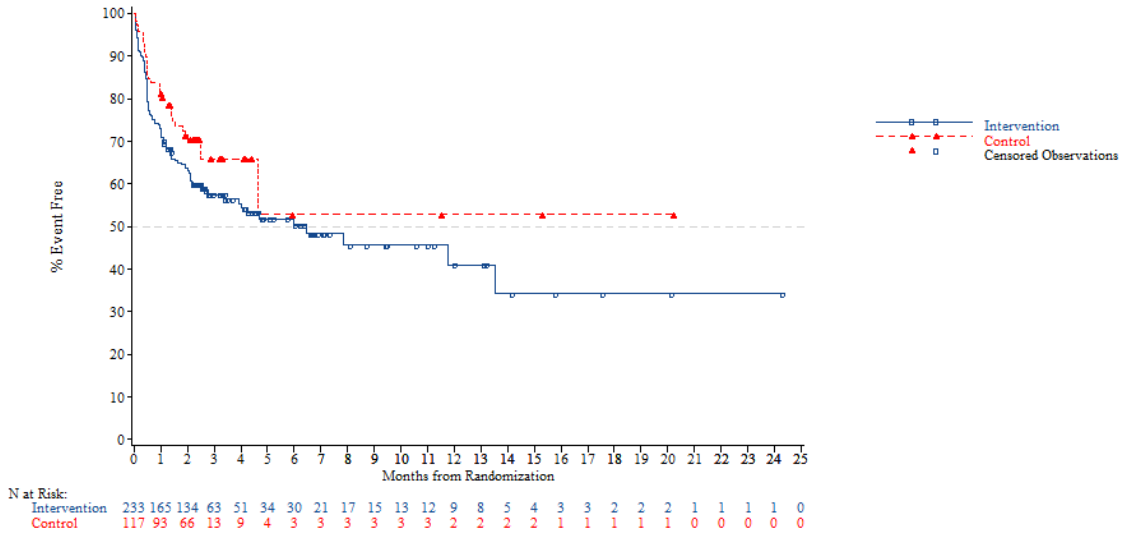
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

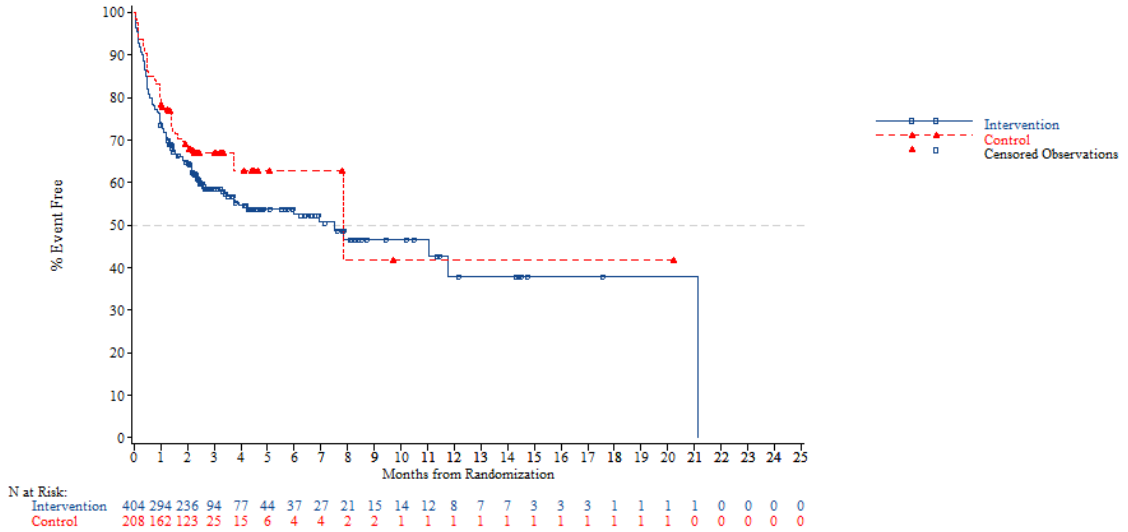


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

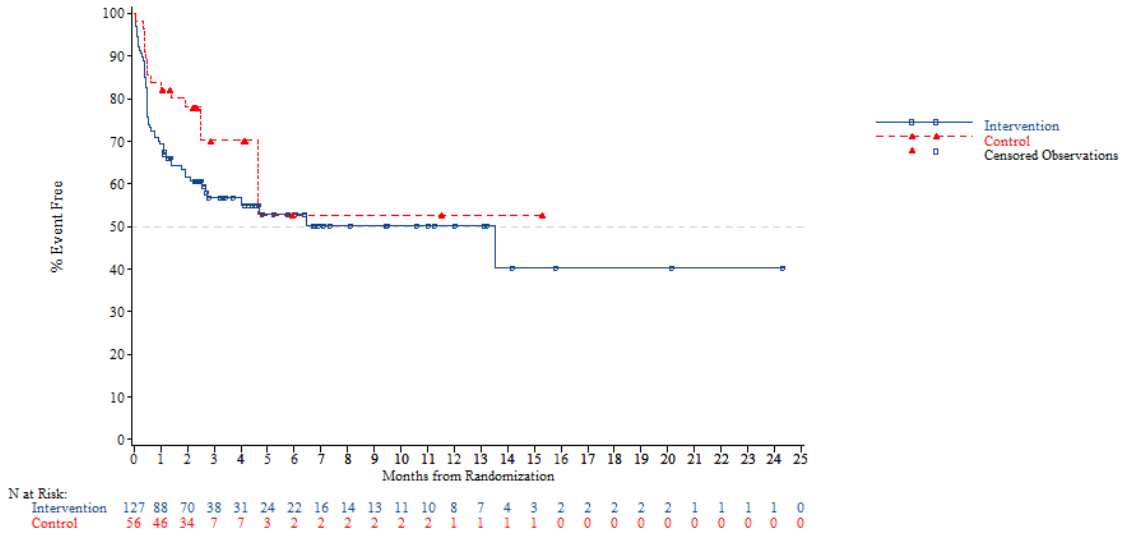
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

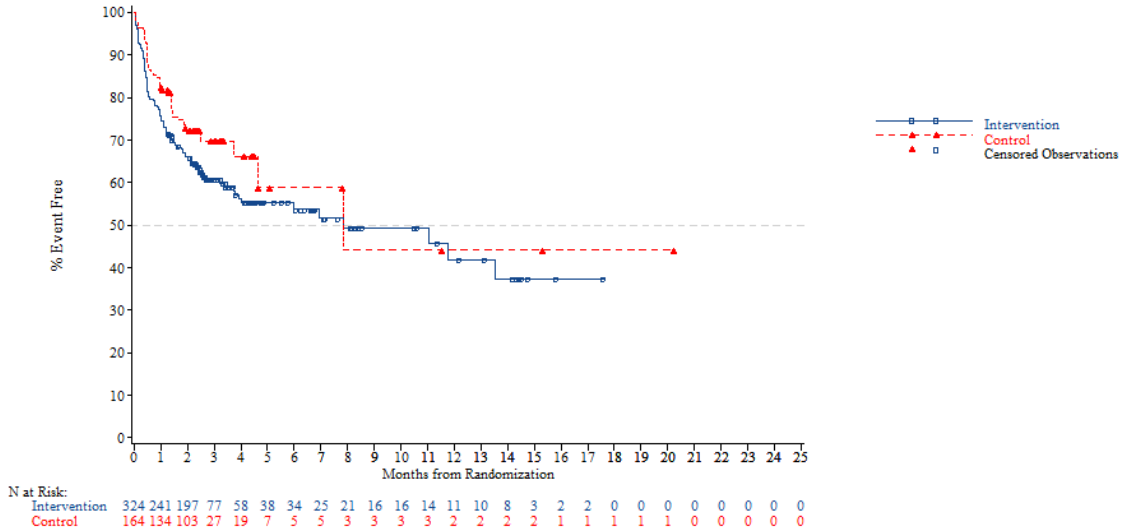


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Gender: Male



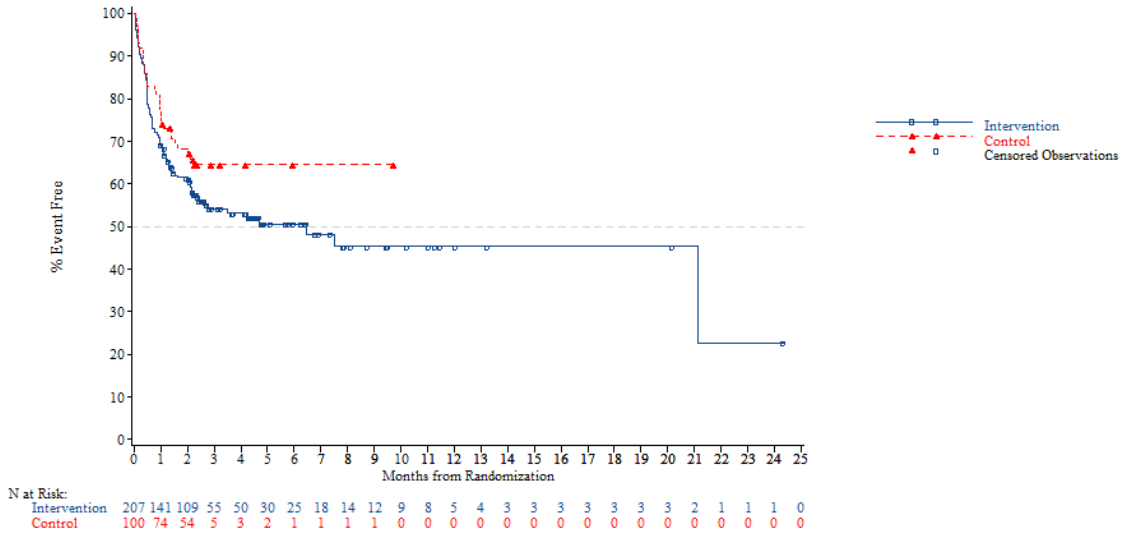

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 324 | 241 | 197 | 77 | 58 | 38 | 34 | 25 | 21 | 16 | 16 | 14 | 11 | 10 | 8 | 3 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 134 | 103 | 27 | 19 | 7 | 5 | 5 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Gender: Female

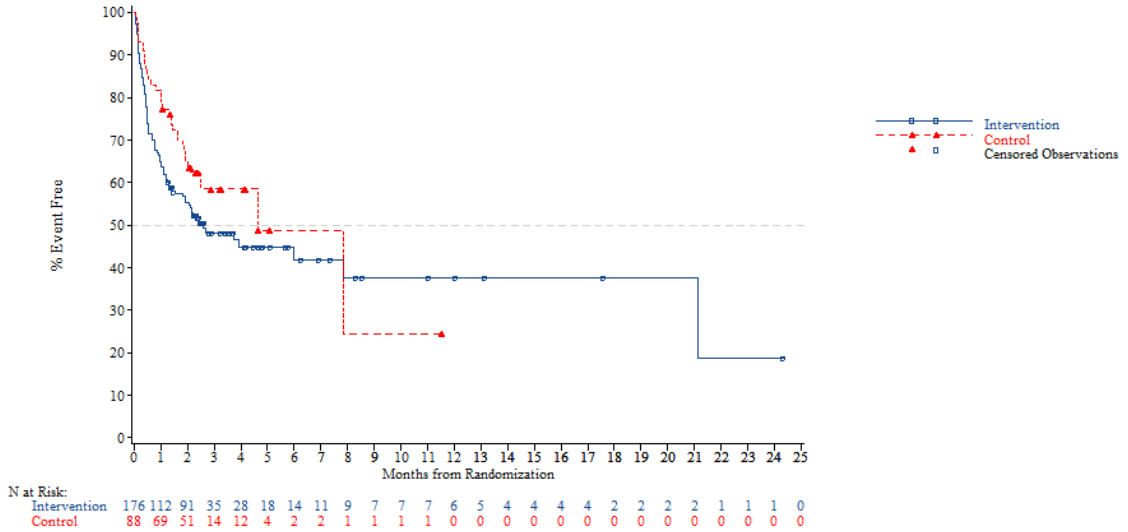



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 207 | 141 | 109 | 55 | 50 | 30 | 25 | 18 | 14 | 12 | 9 | 8 | 5 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 100 | 74 | 54 | 5 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

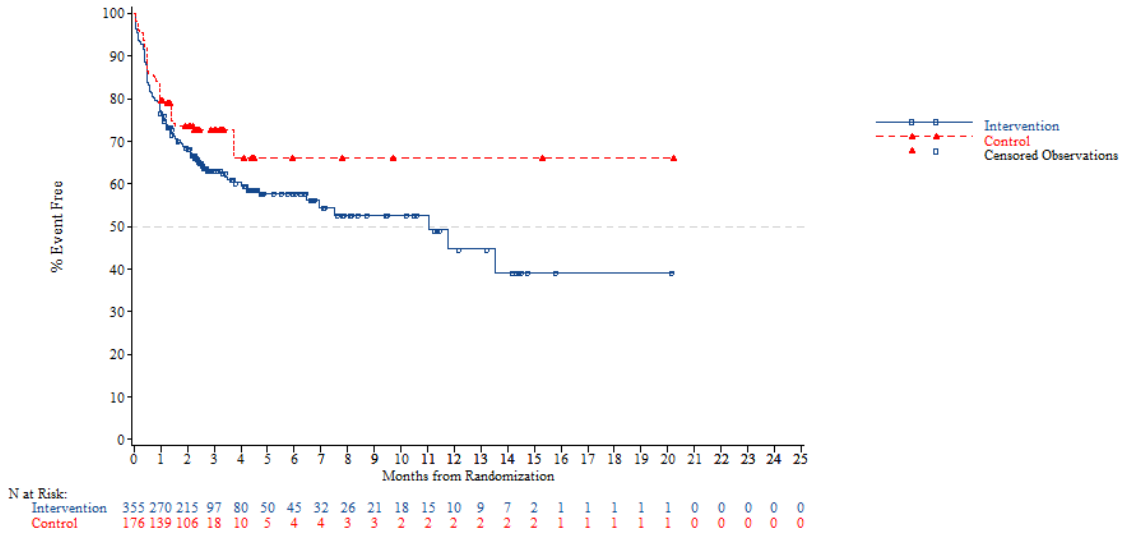
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

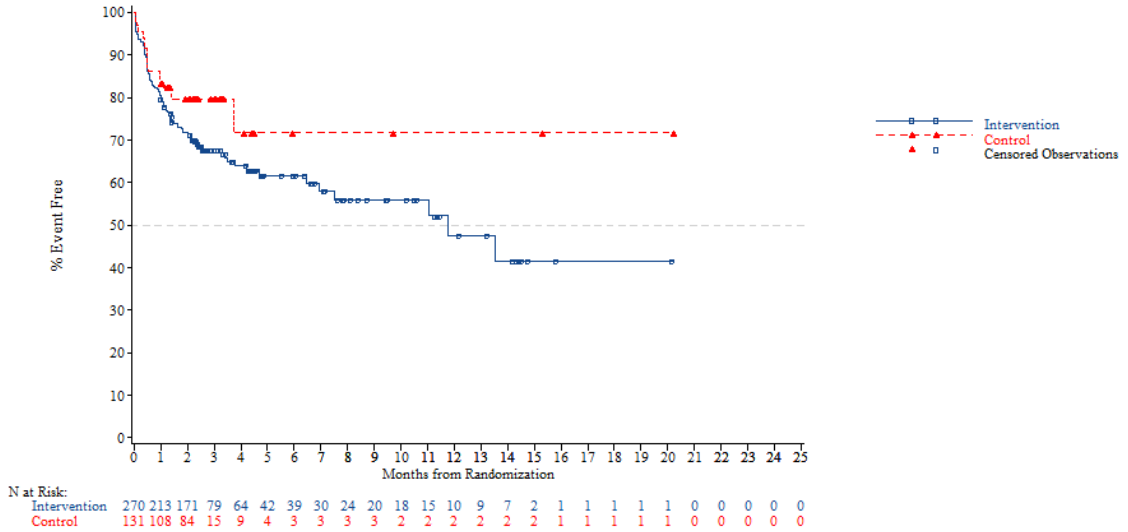


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

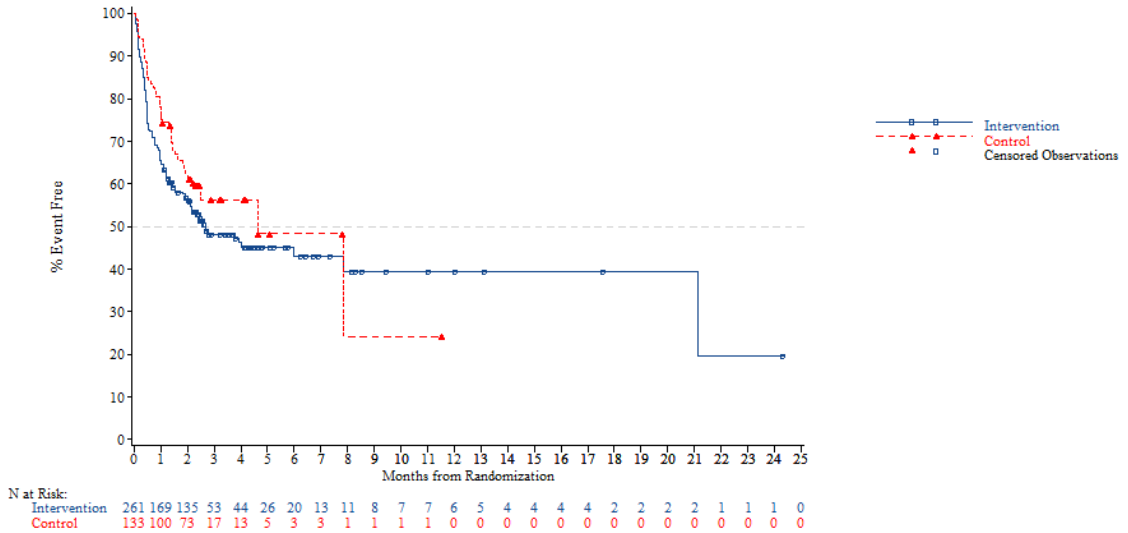
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

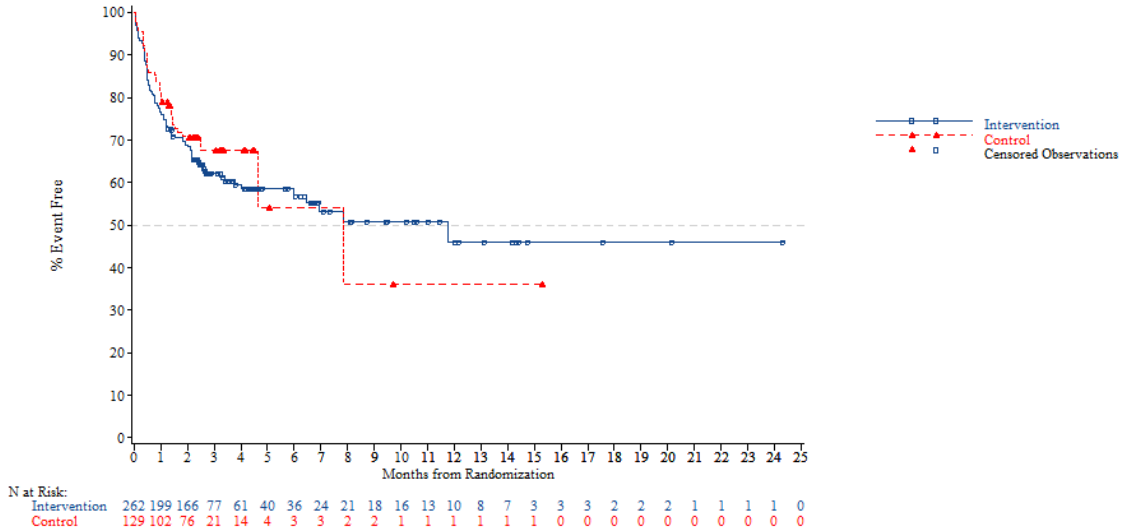


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

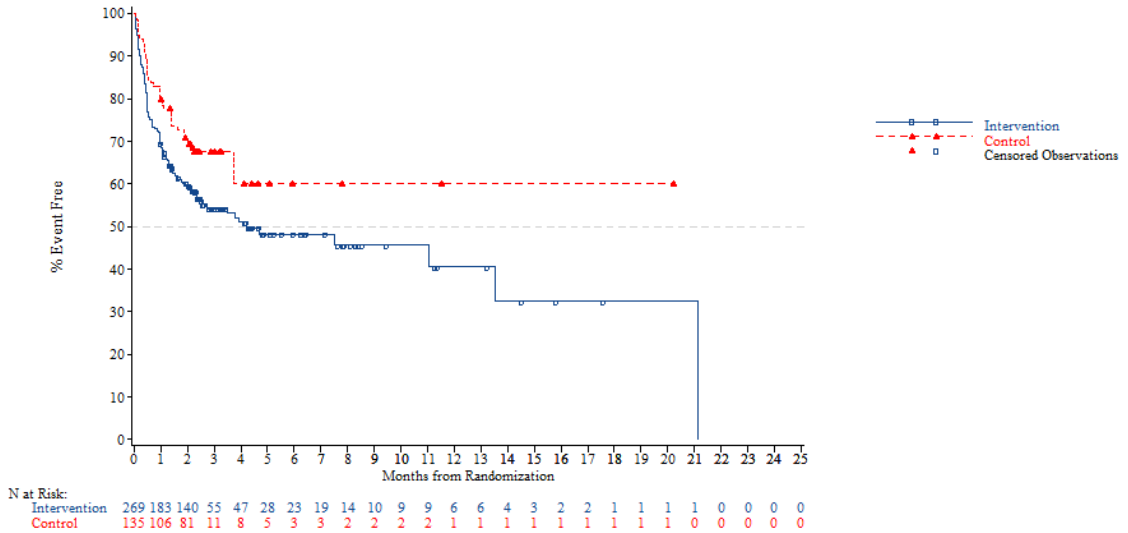
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

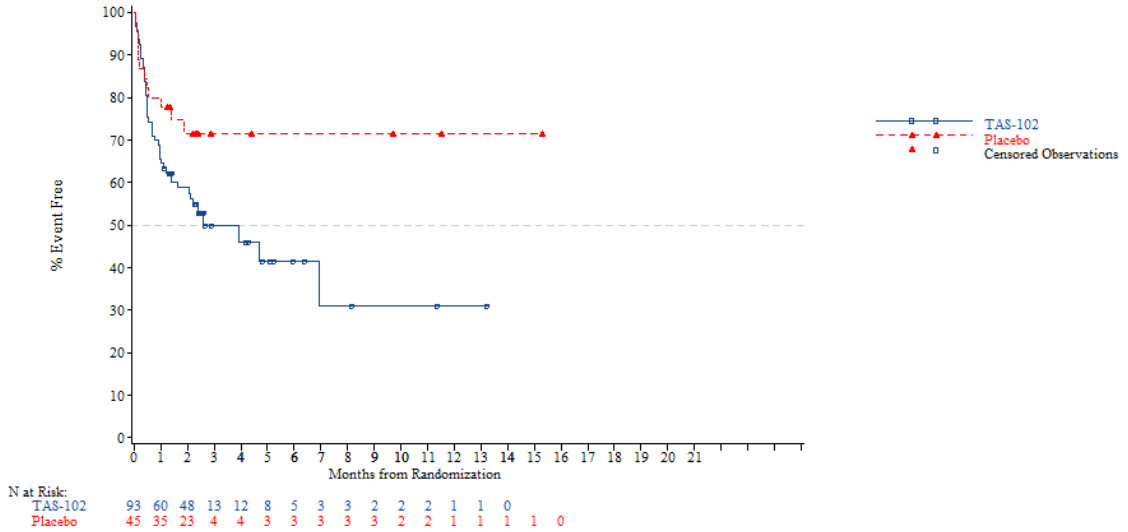


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

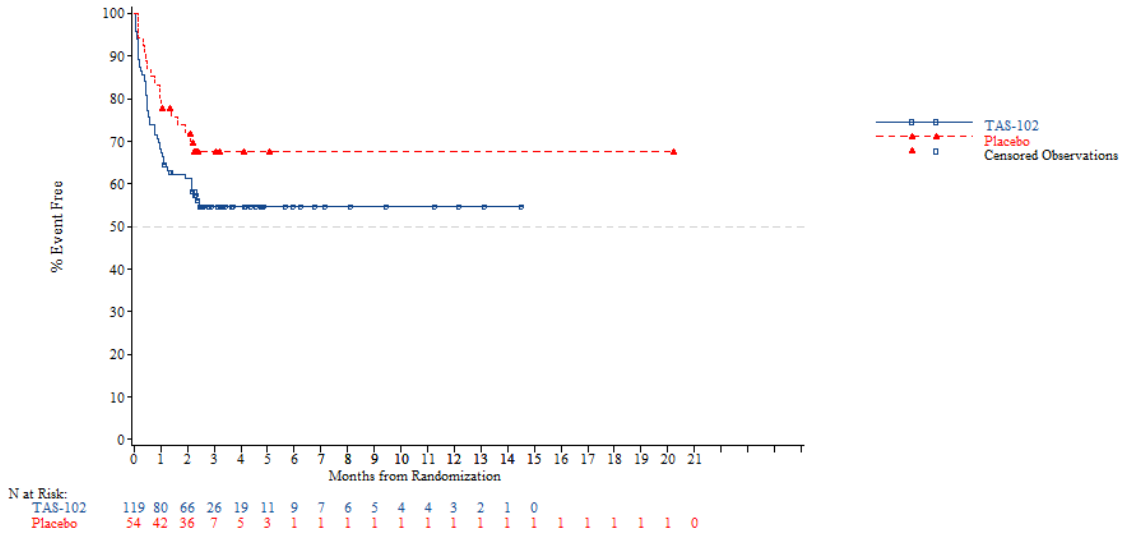
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

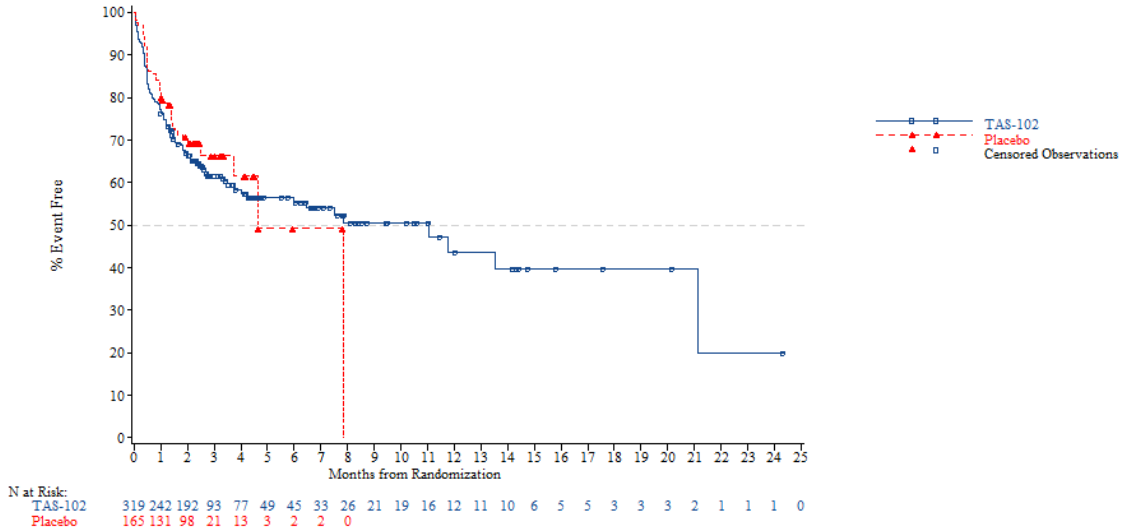


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

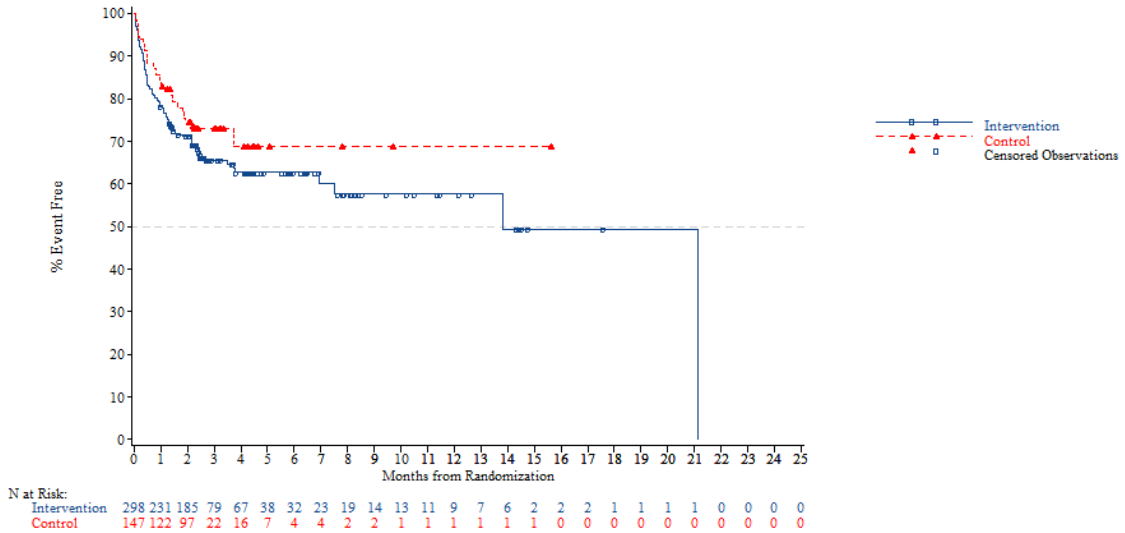
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

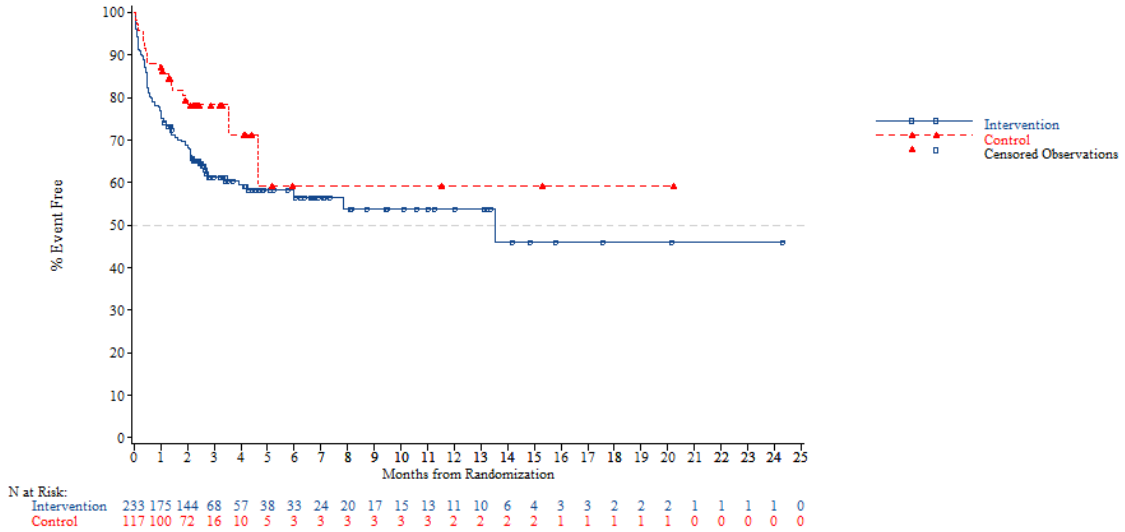


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

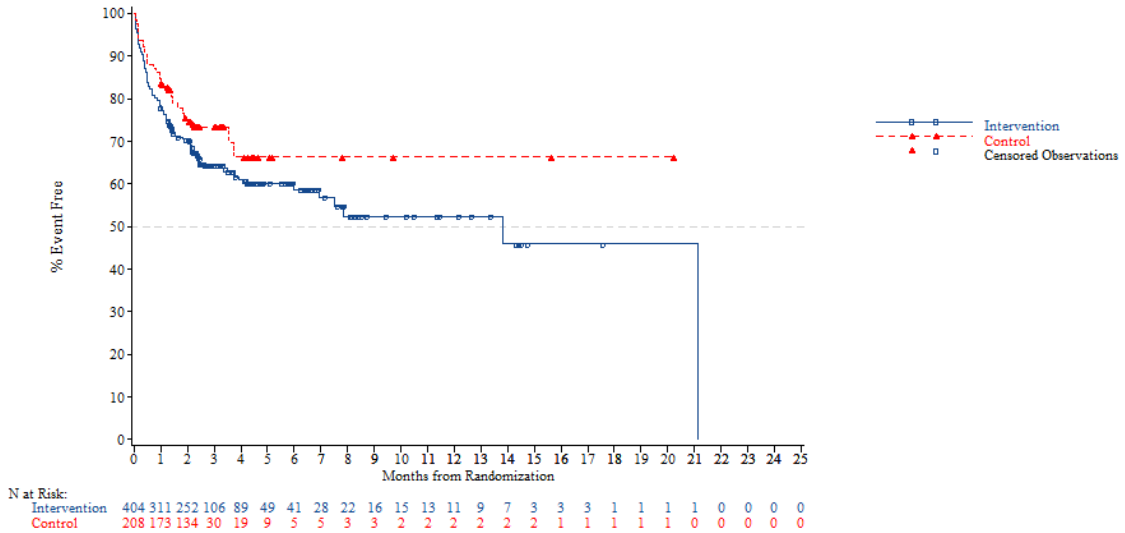
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

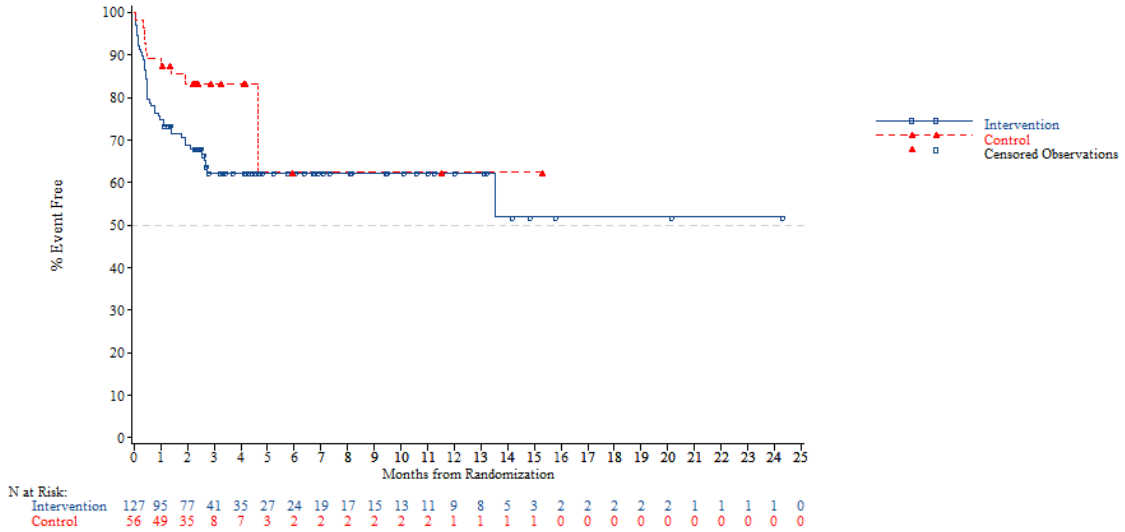


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

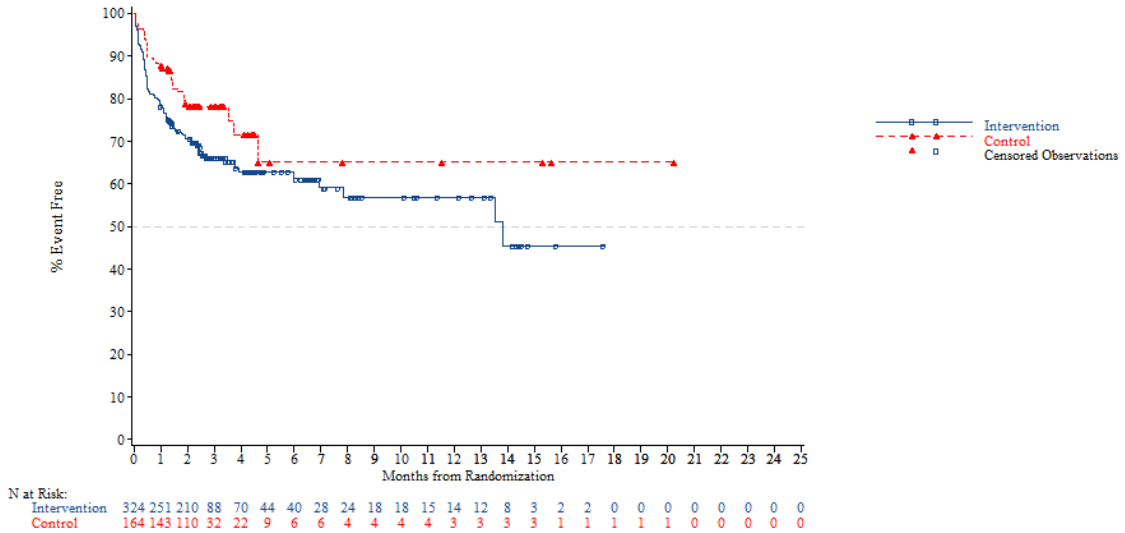
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

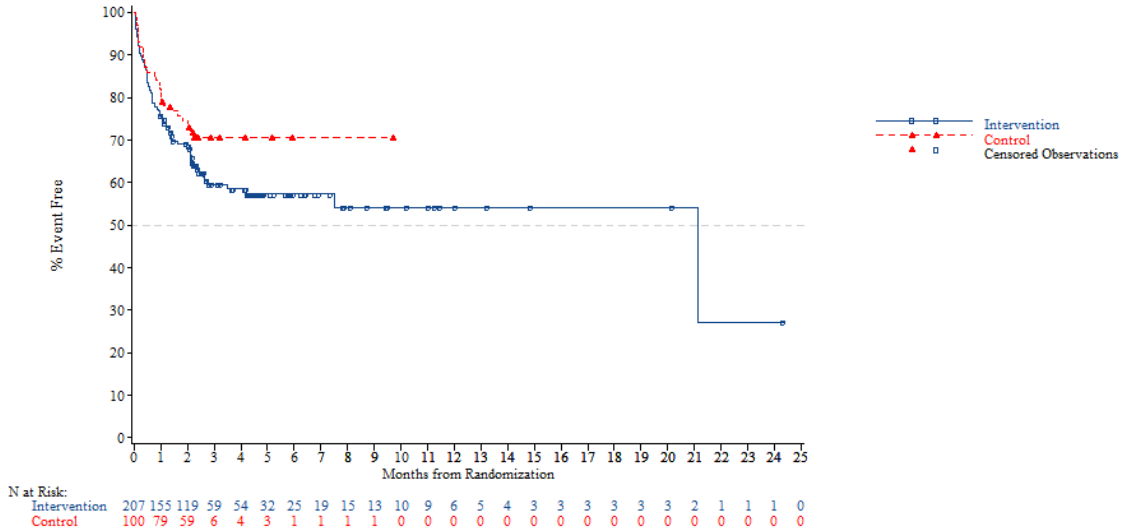


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

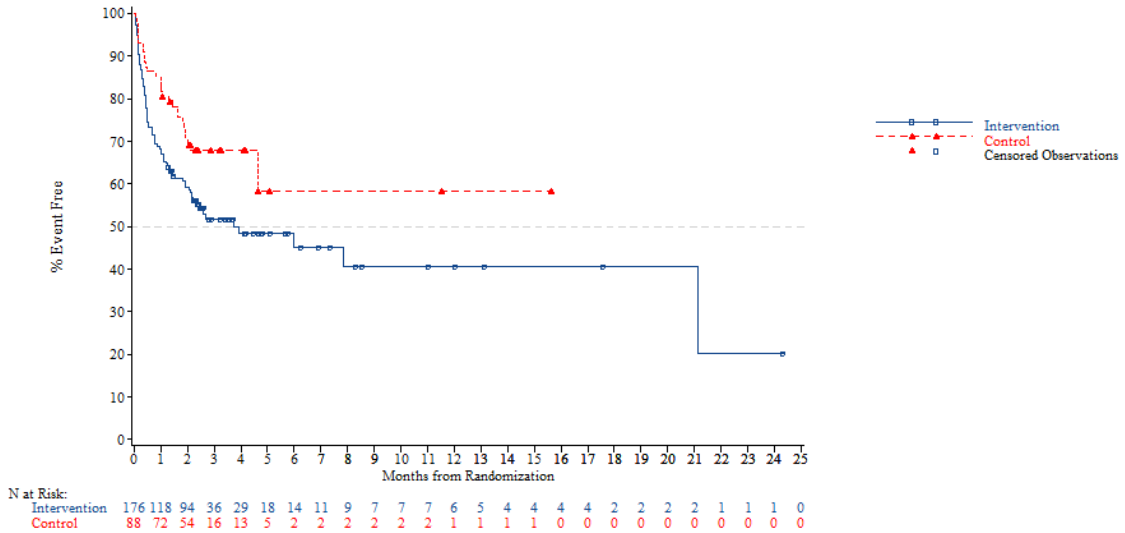
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

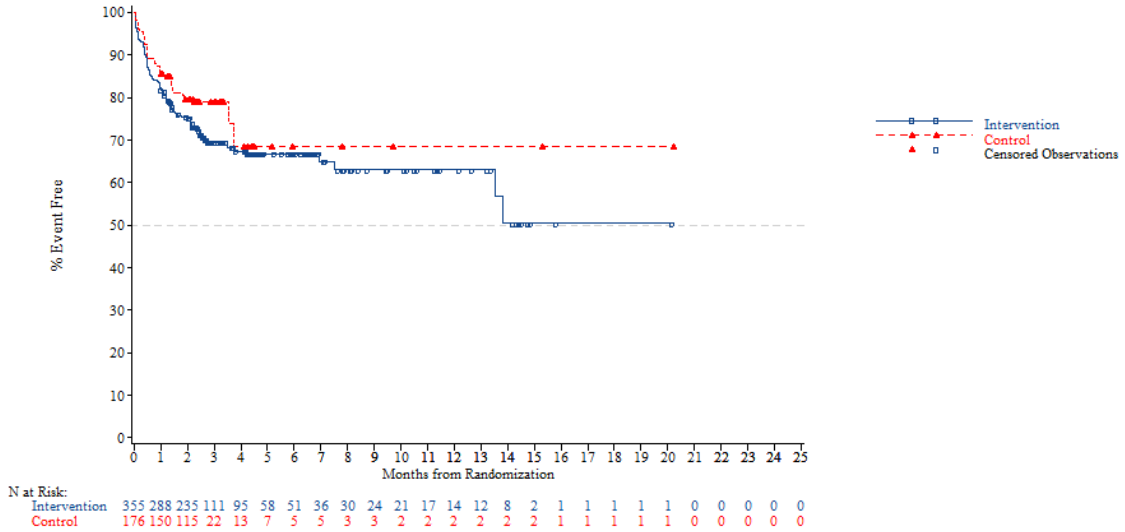


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

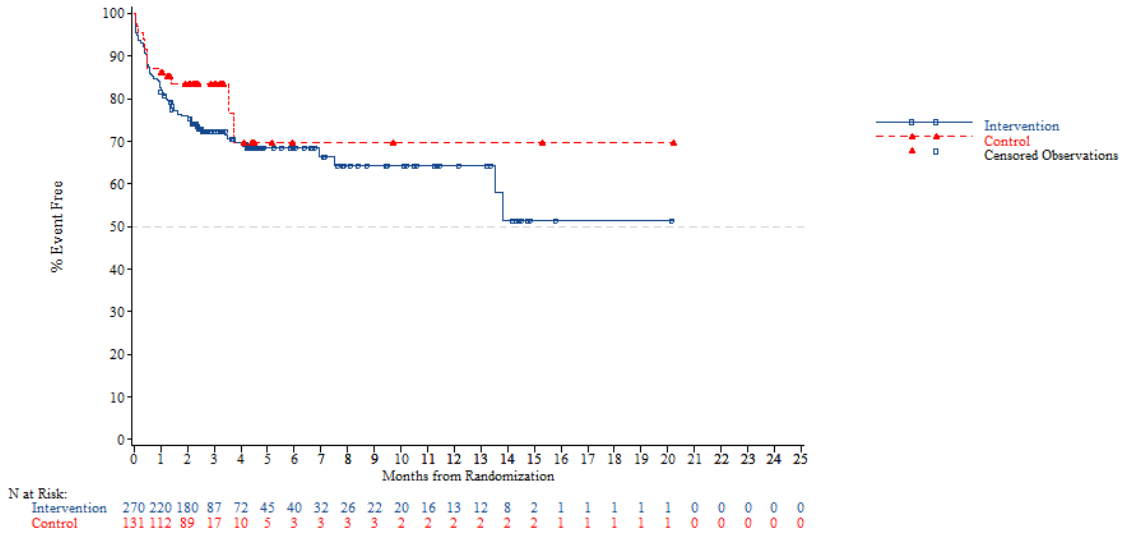
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

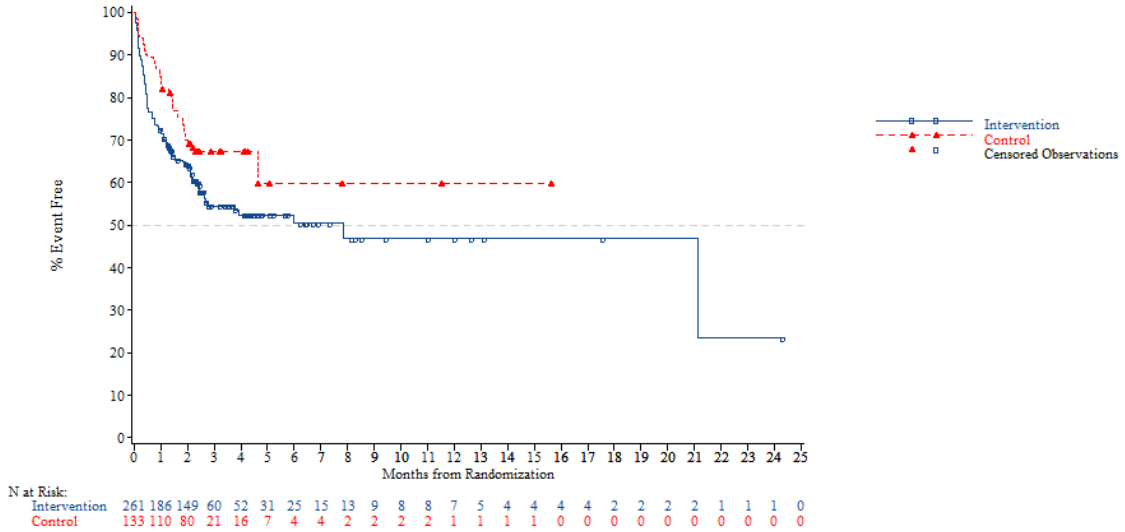


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

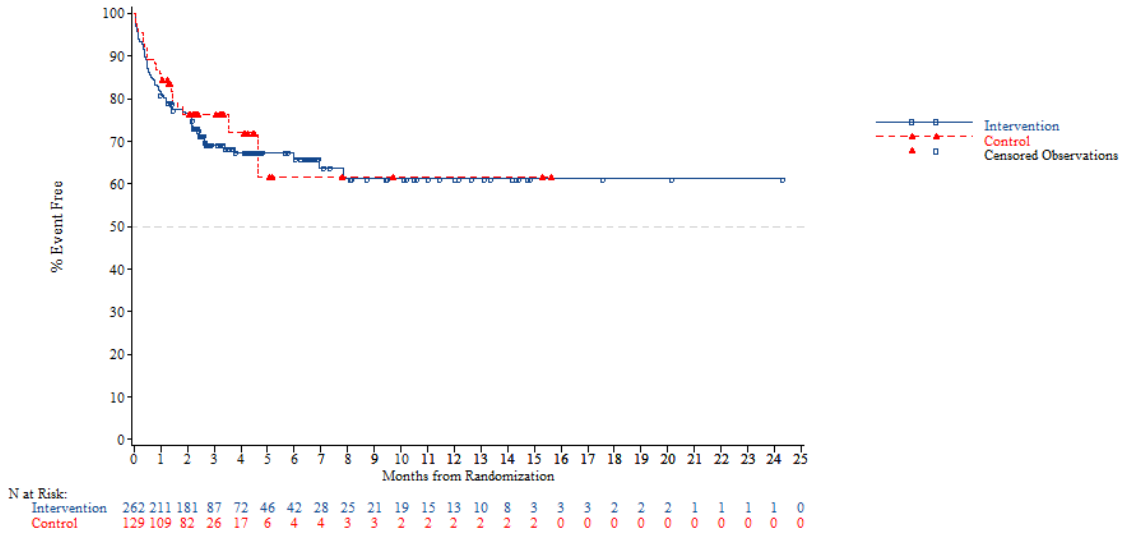
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

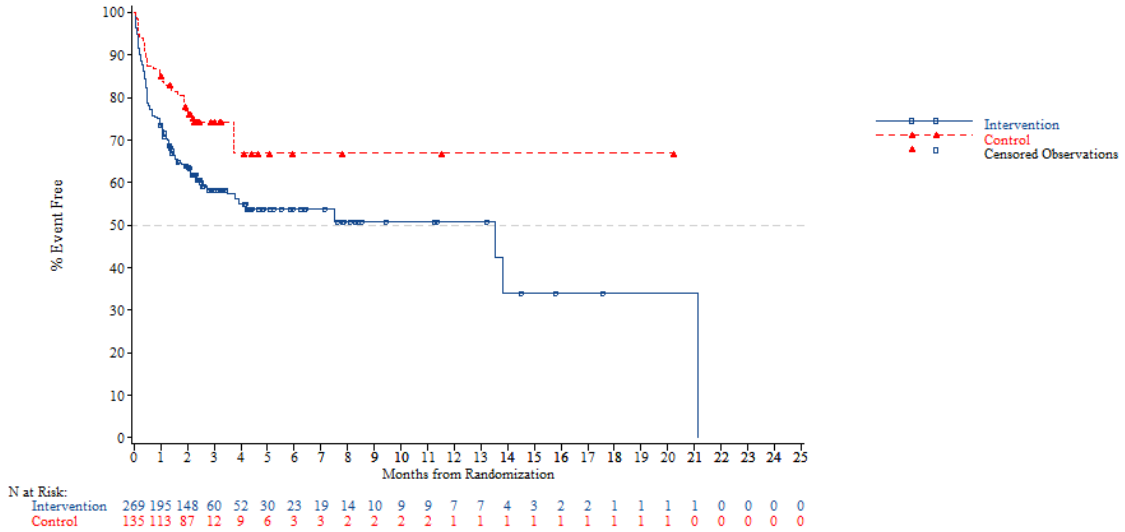


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

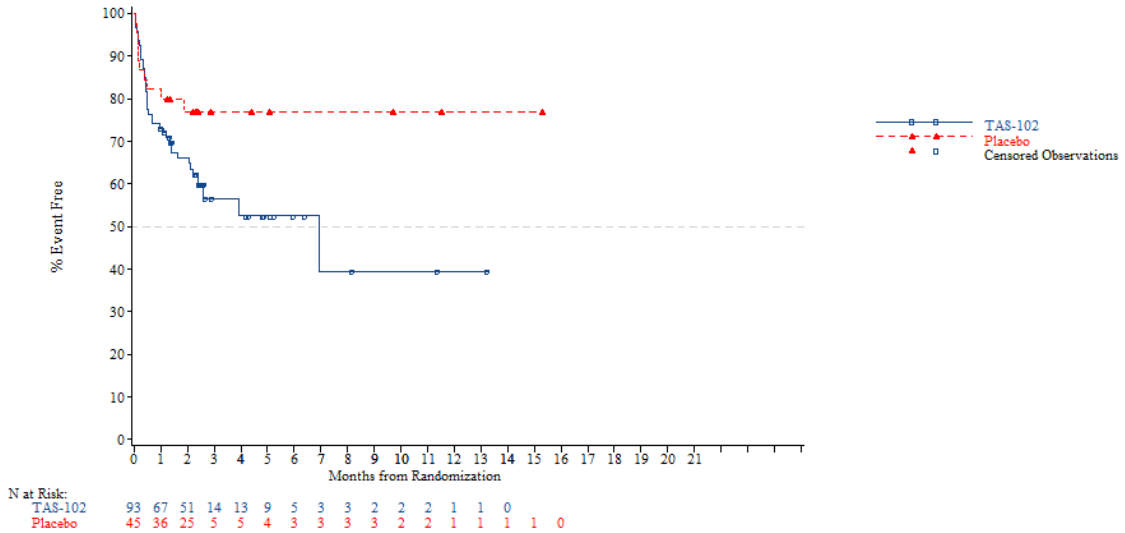
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

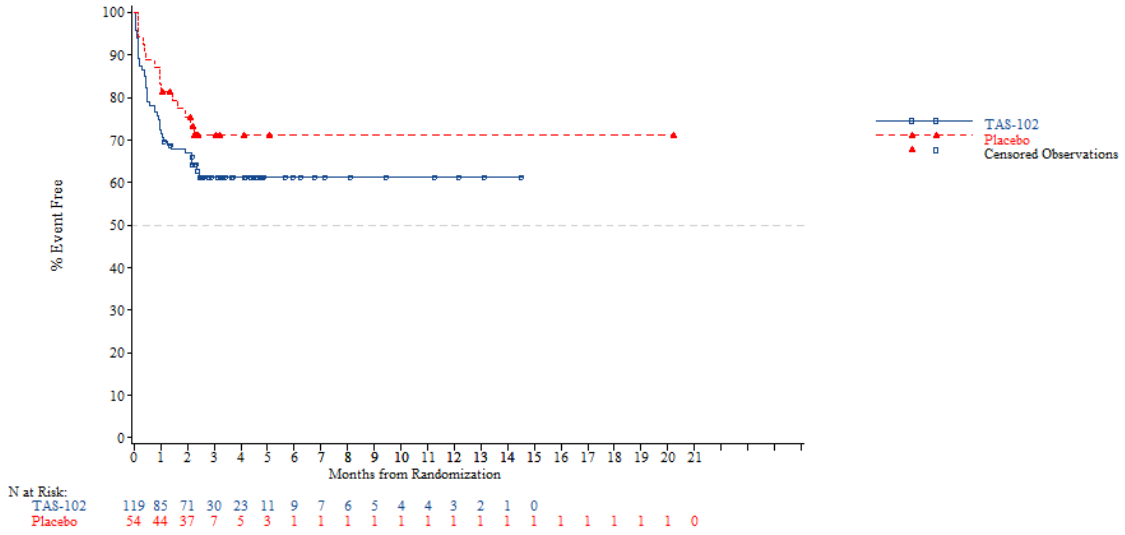


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

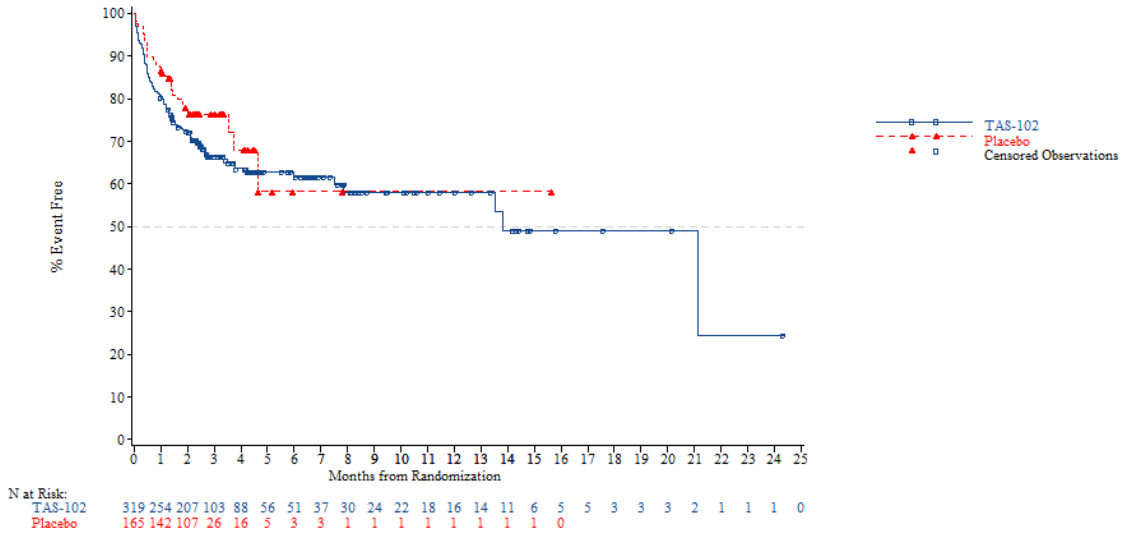
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

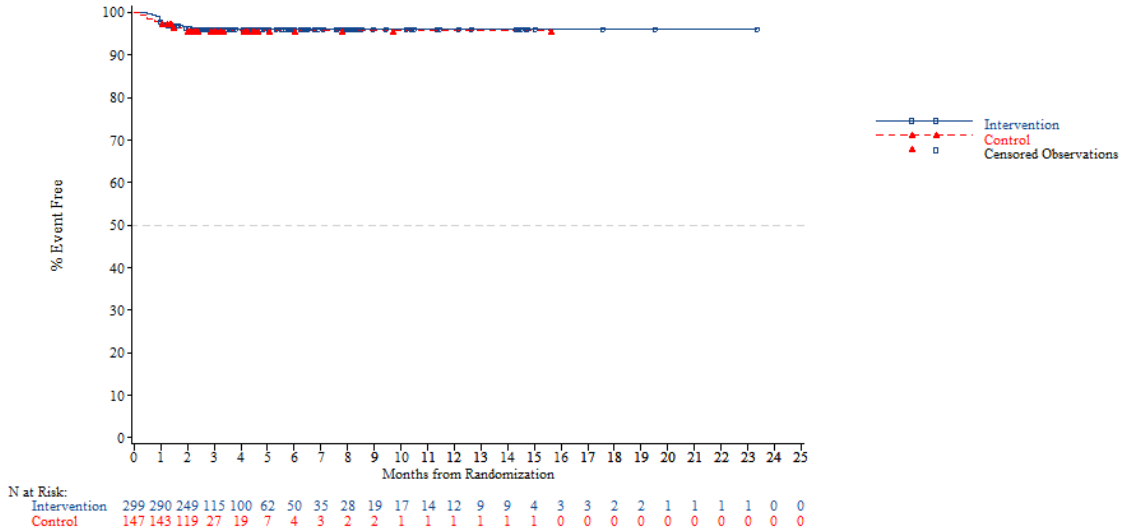


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

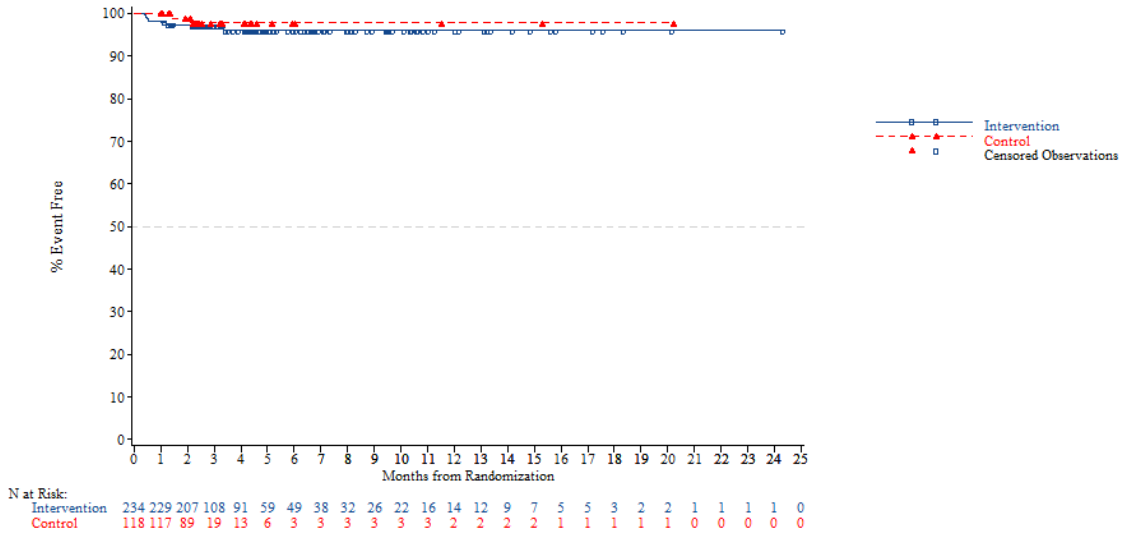
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

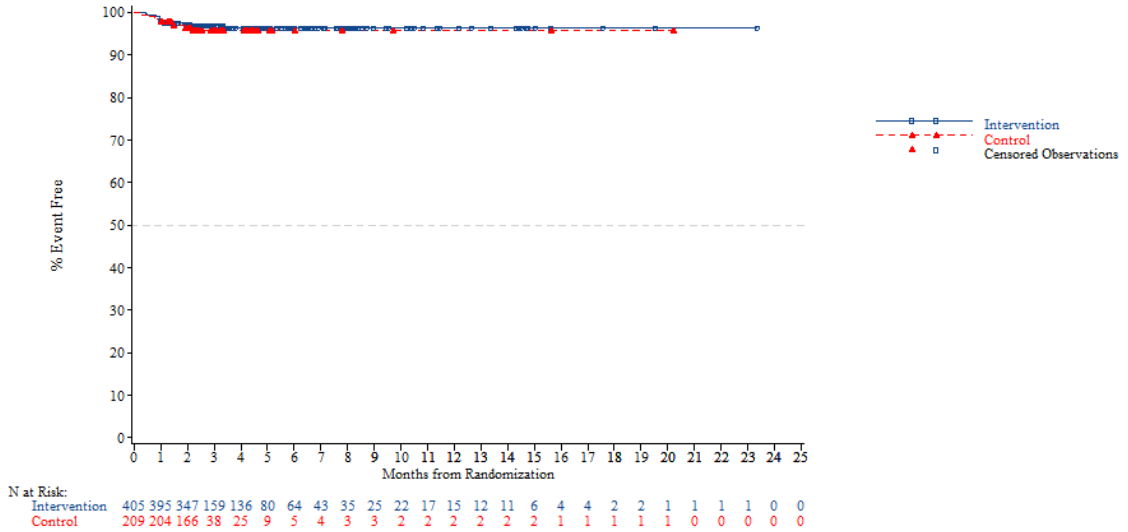


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

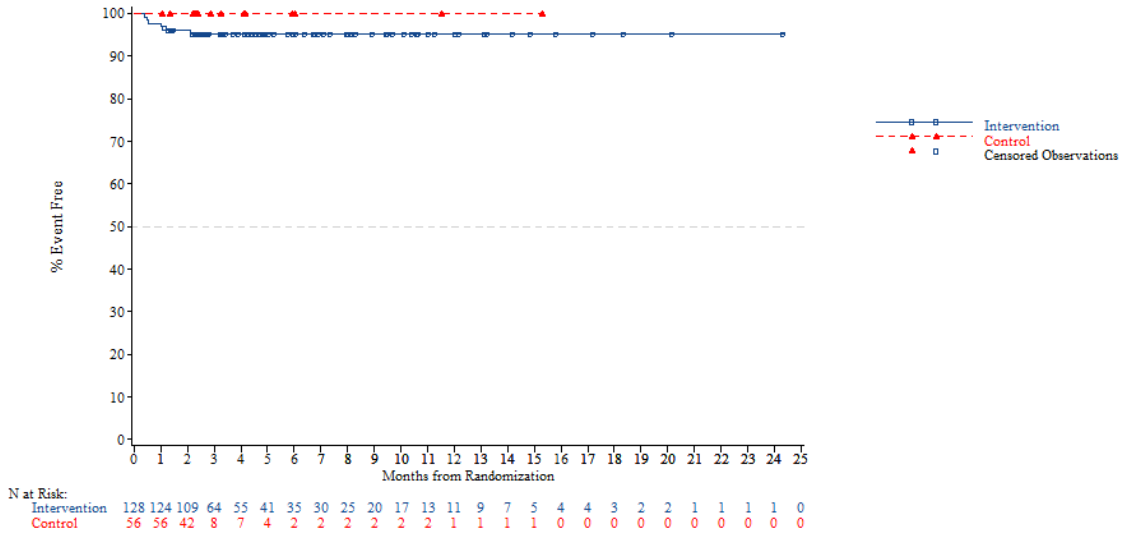
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

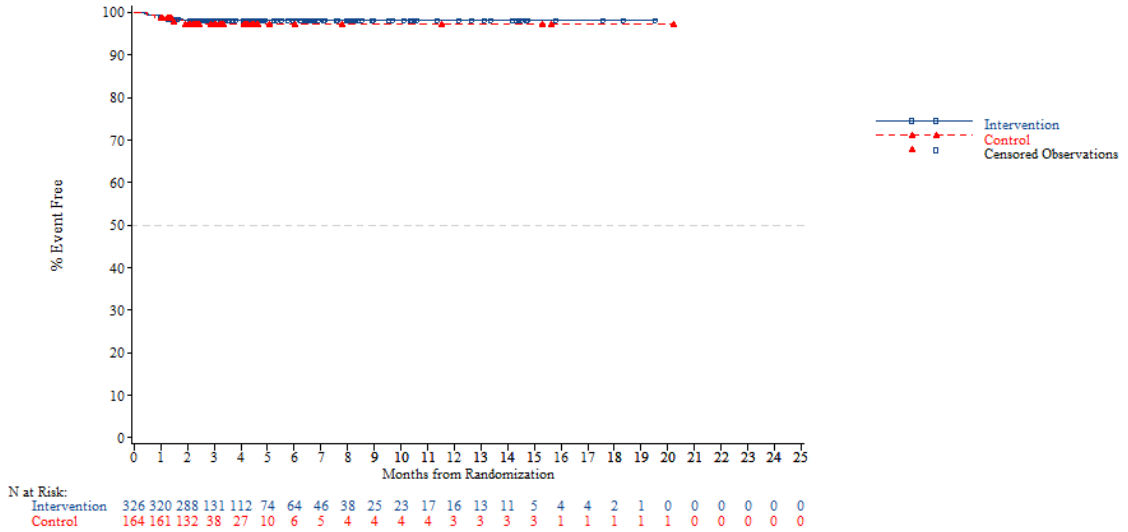


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia
Gender: Male



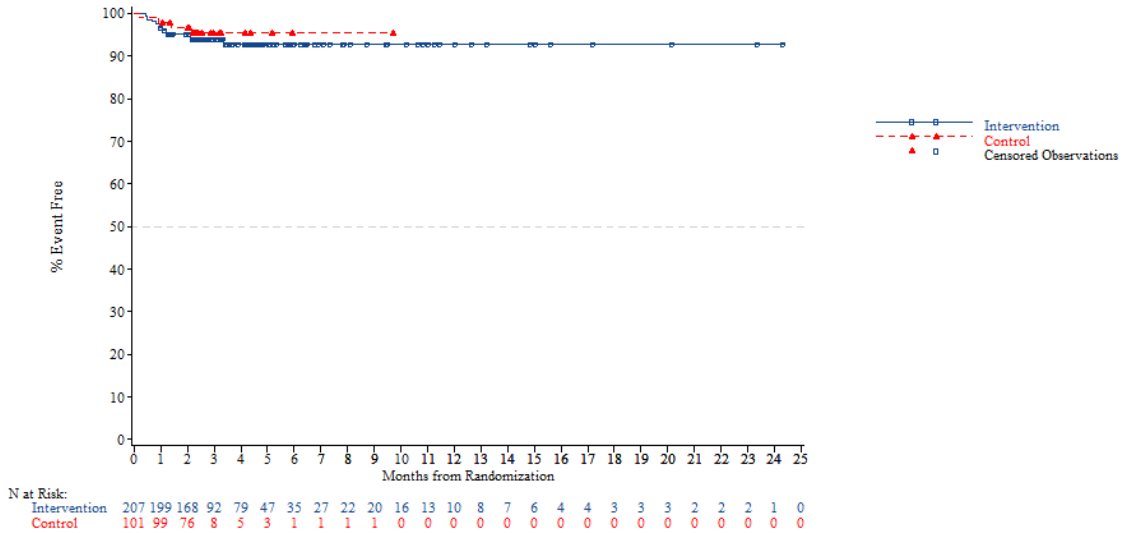

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 320 | 288 | 131 | 112 | 74 | 64 | 46 | 38 | 25 | 23 | 17 | 16 | 13 | 11 | 5 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 161 | 132 | 38 | 27 | 10 | 6 | 5 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia
Gender: Female

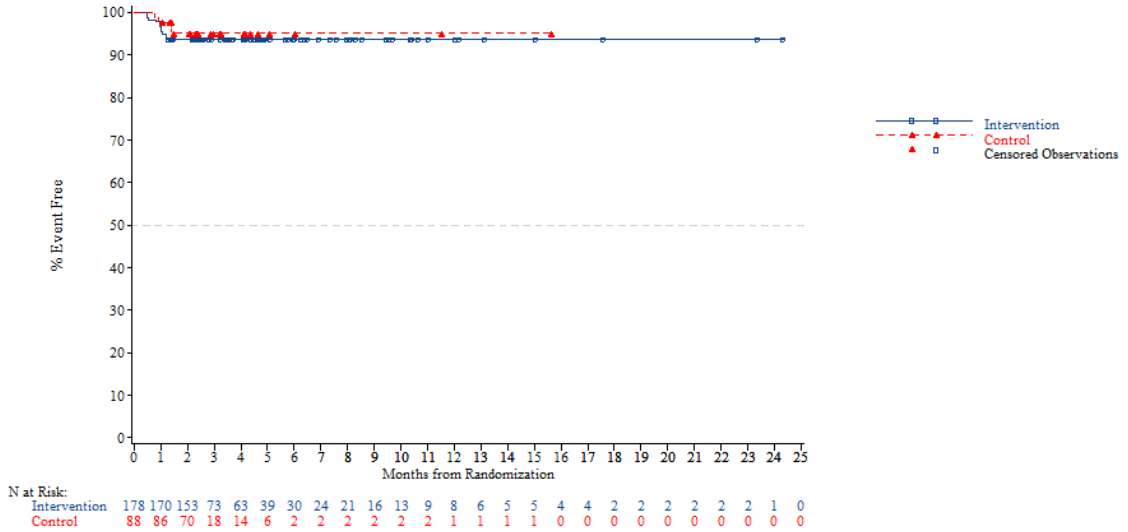



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 207 | 199 | 168 | 92 | 79 | 47 | 35 | 27 | 22 | 20 | 16 | 13 | 10 | 8 | 7 | 6 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Control | 101 | 99 | 76 | 8 | 5 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

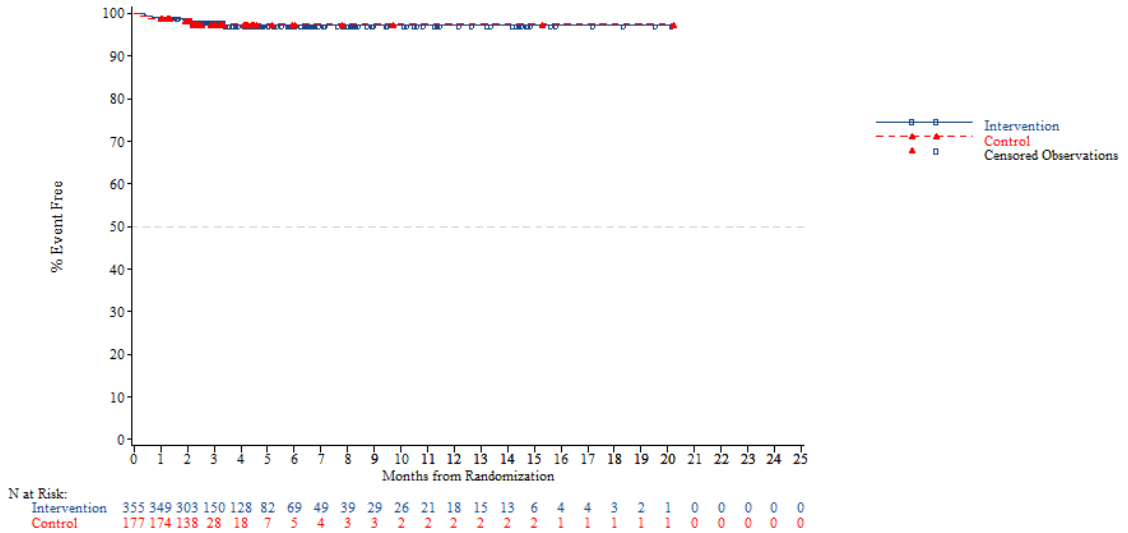
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

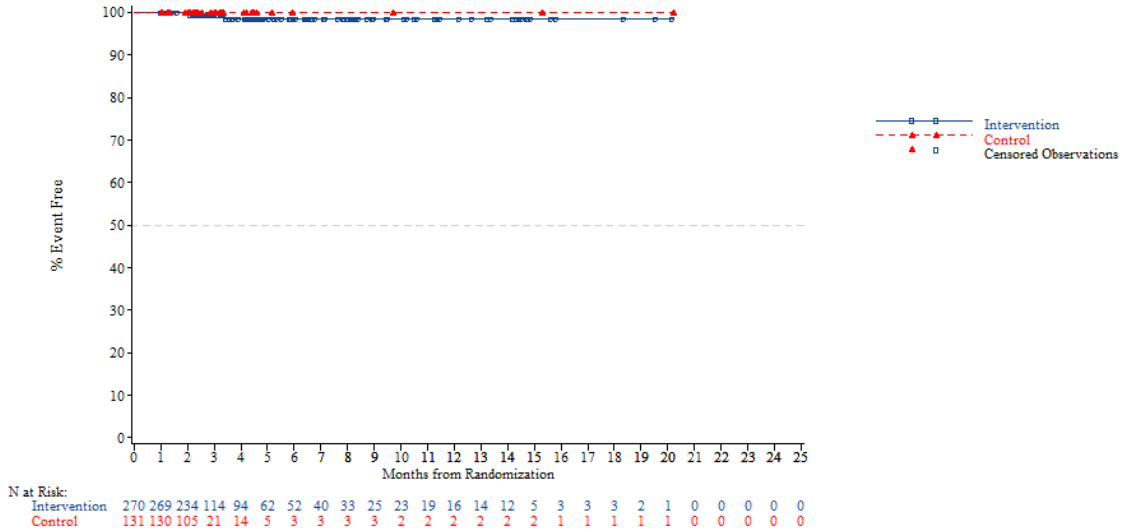


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

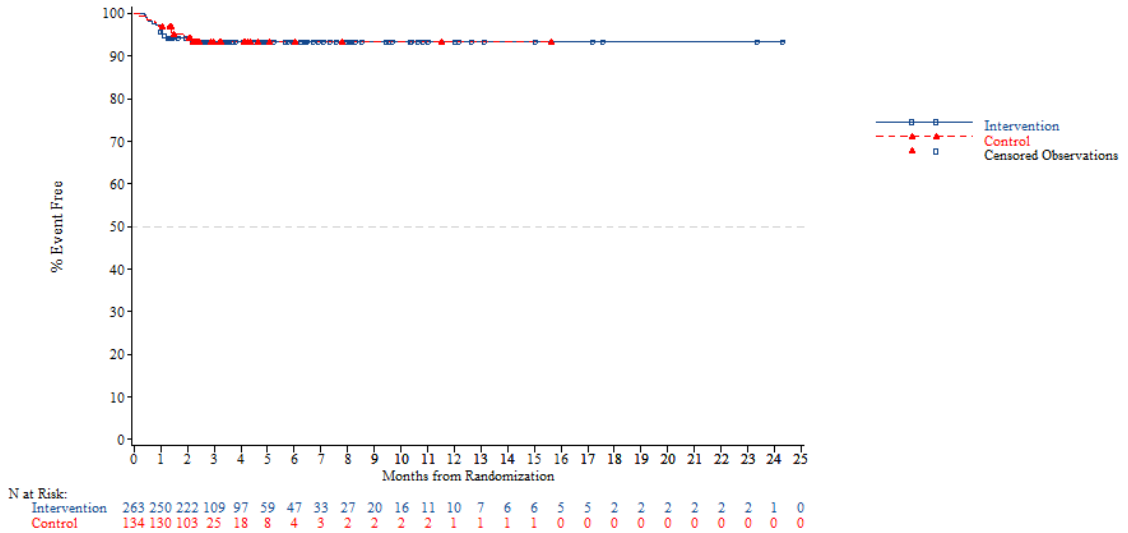
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

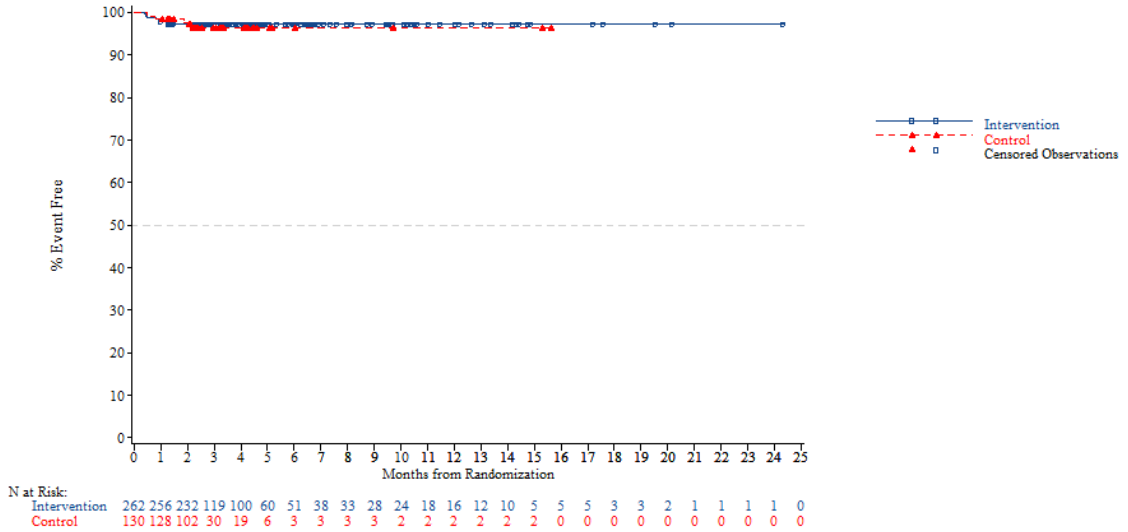


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia
KRAS: Wild



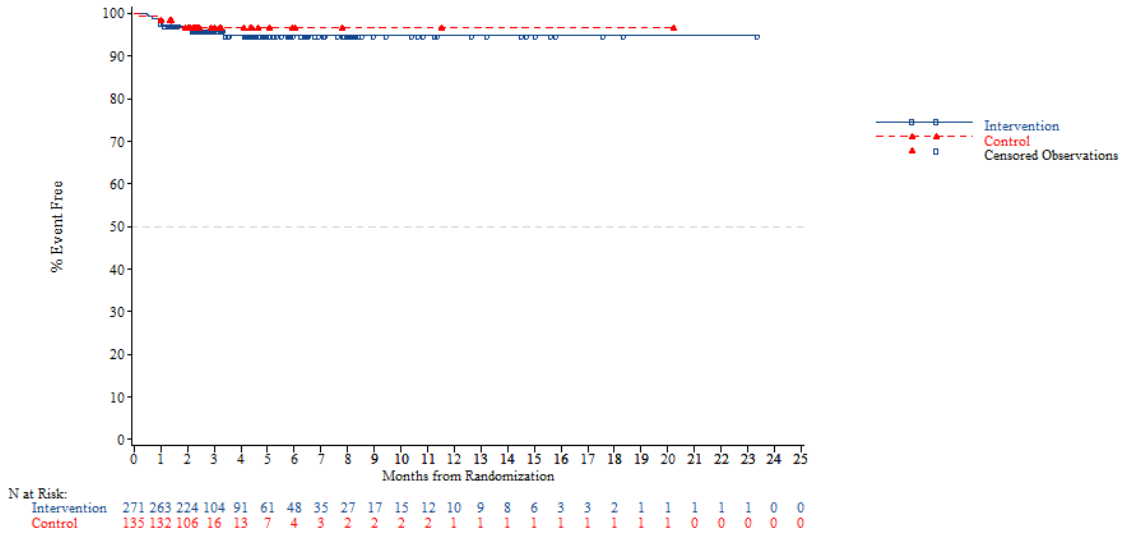

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 262 | 256 | 232 | 119 | 100 | 60 | 51 | 38 | 33 | 28 | 24 | 18 | 16 | 12 | 10 | 5 | 5 | 5 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 130 | 128 | 102 | 30 | 19 | 6 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia
KRAS: Mutant

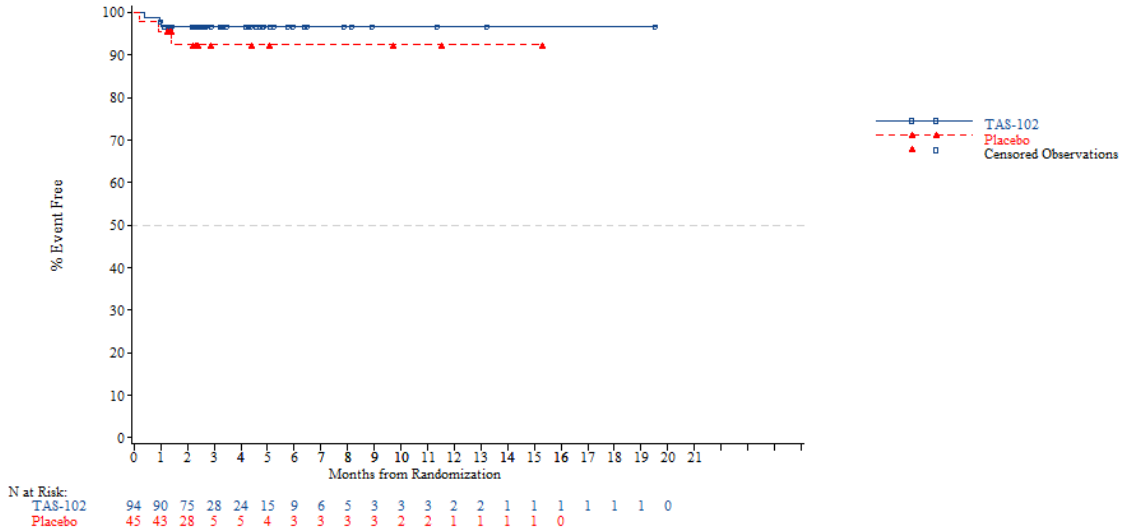



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 271 | 263 | 224 | 104 | 91 | 61 | 48 | 35 | 27 | 17 | 15 | 12 | 10 | 9 | 8 | 6 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Control | 135 | 132 | 106 | 16 | 13 | 7 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

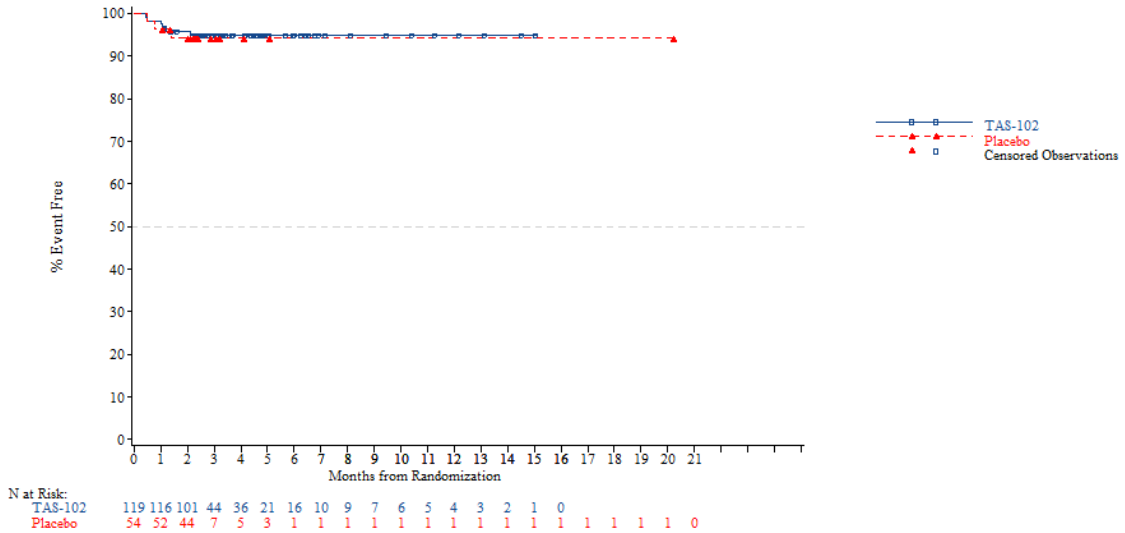
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

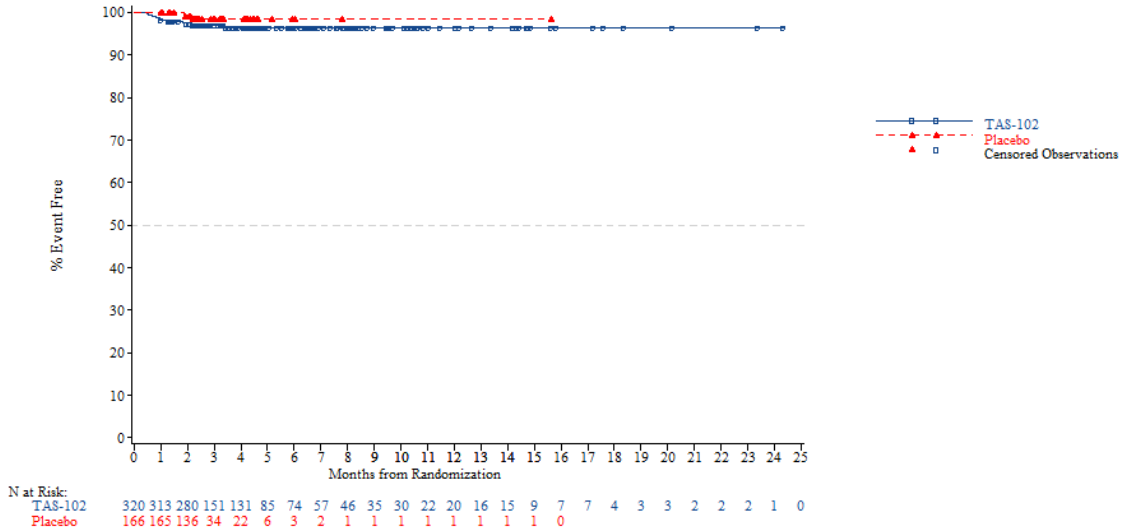


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

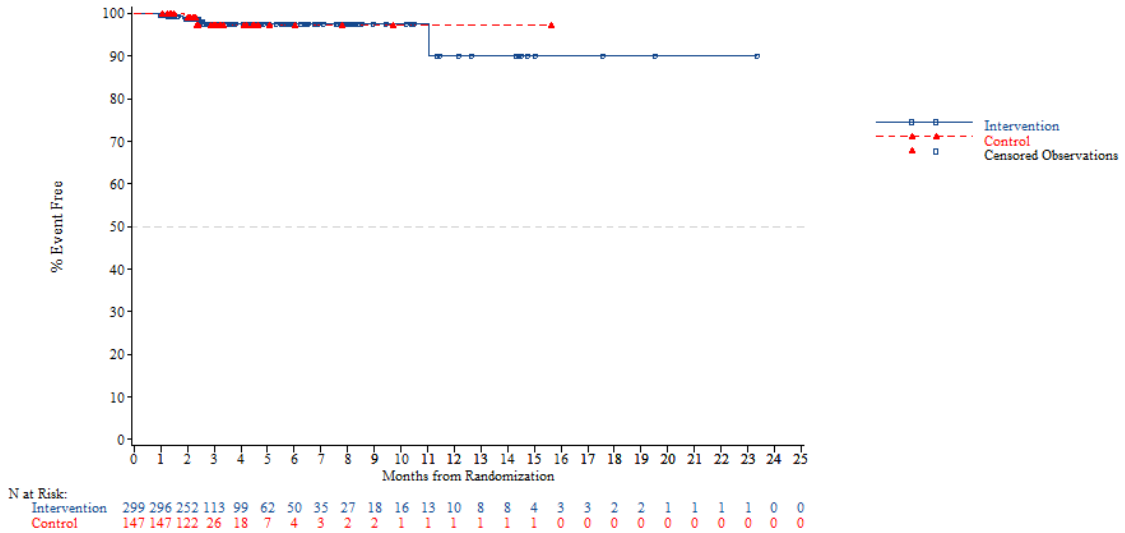
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

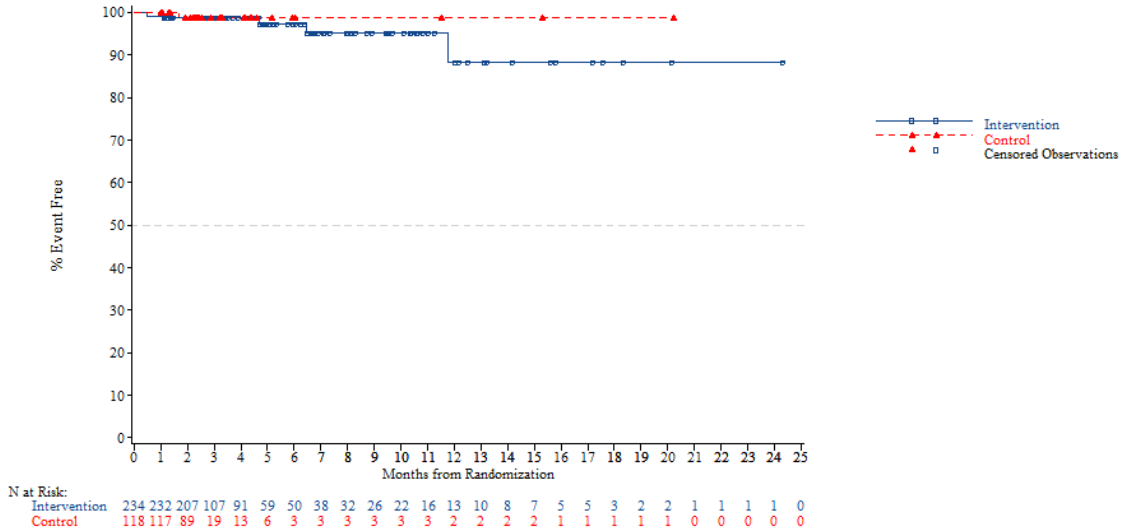


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

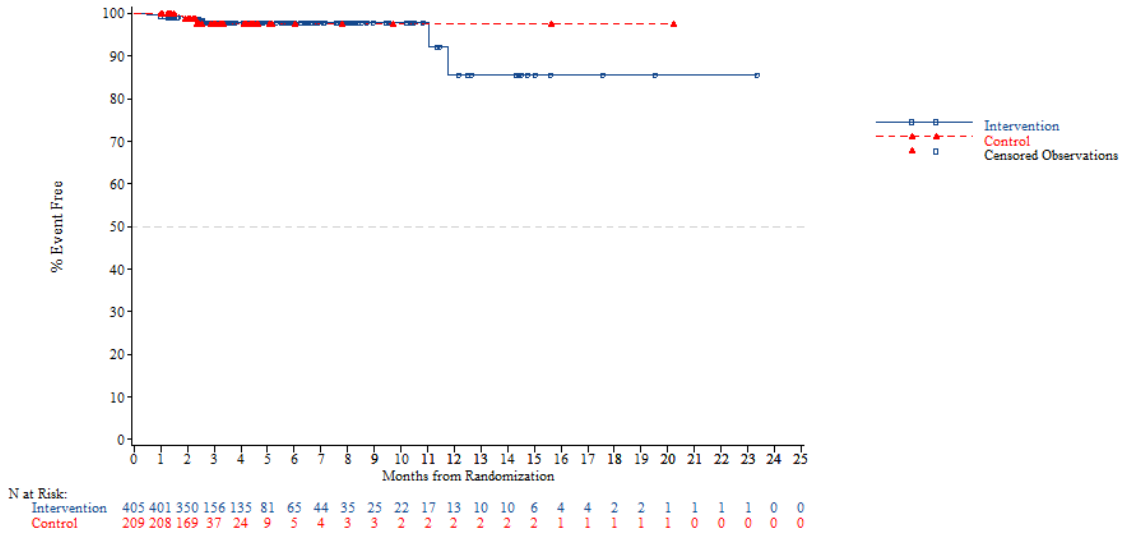
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

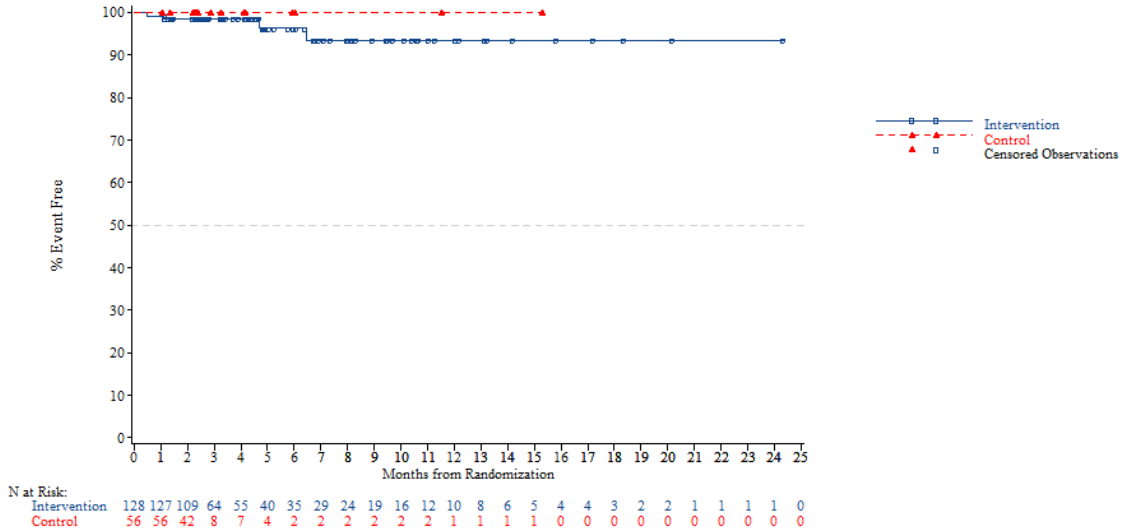


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
Age: >=70 years



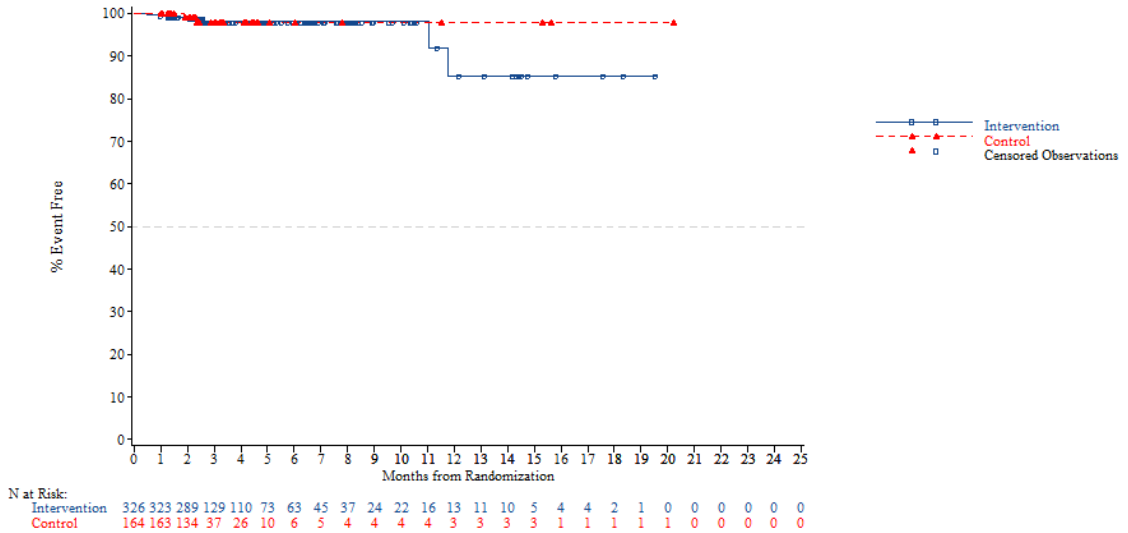

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 128 | 127 | 109 | 64 | 55 | 40 | 35 | 29 | 24 | 19 | 16 | 12 | 10 | 8 | 6 | 5 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 56 | 56 | 42 | 8 | 7 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
Gender: Male

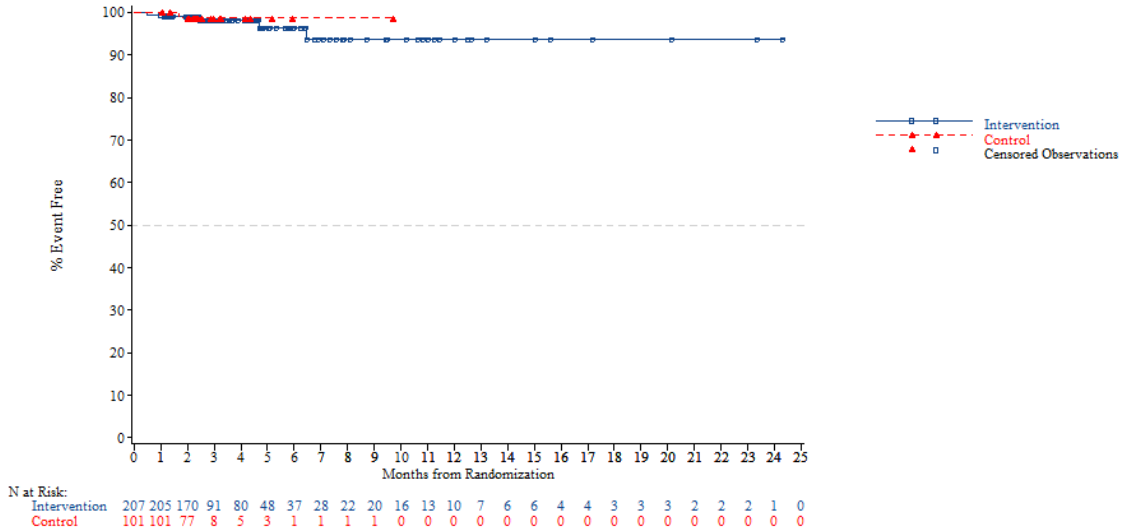



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 323 | 289 | 129 | 110 | 73 | 63 | 45 | 37 | 24 | 22 | 16 | 13 | 11 | 10 | 5 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 163 | 134 | 37 | 26 | 10 | 6 | 5 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

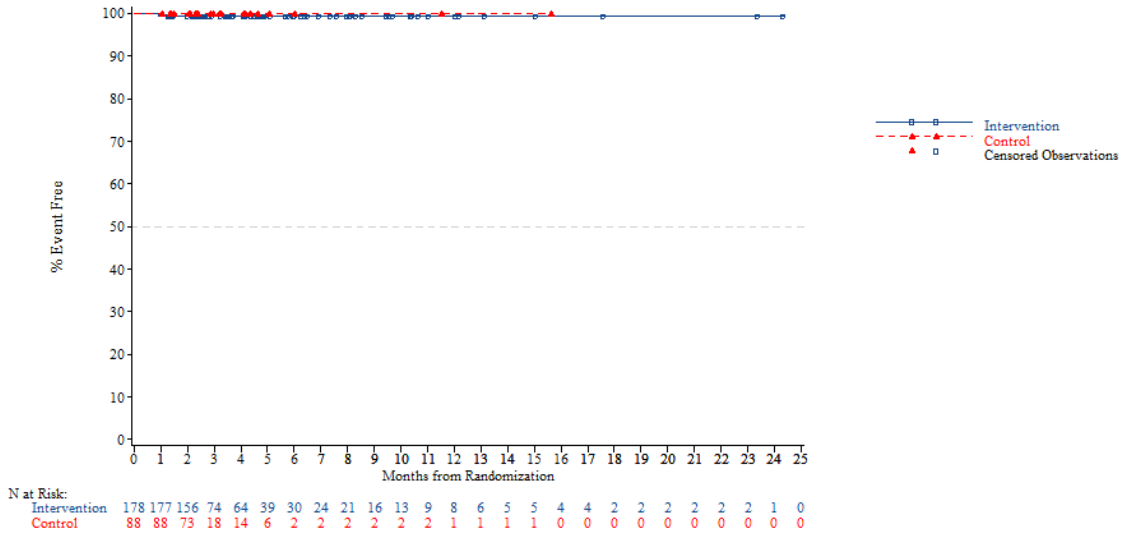
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

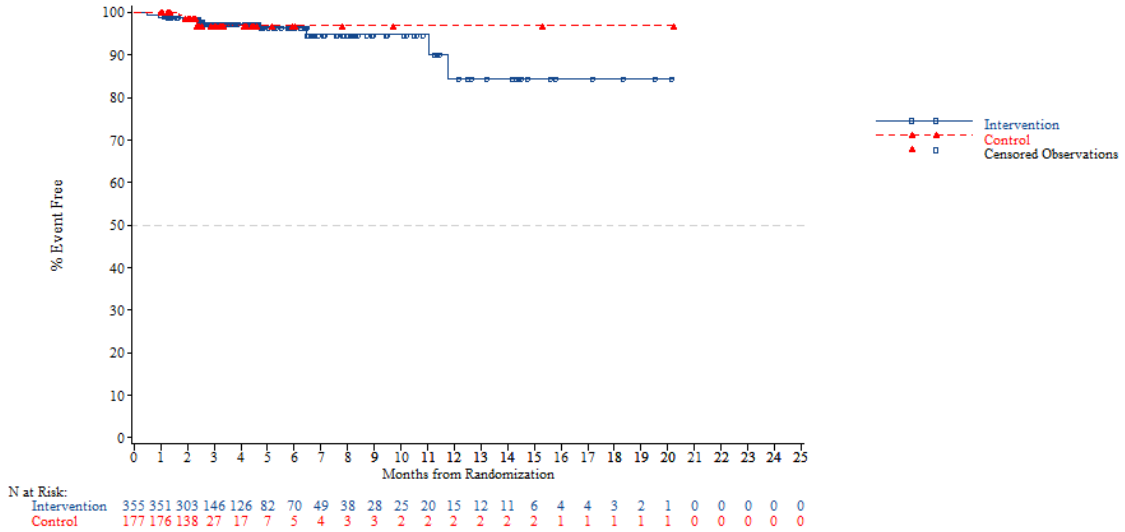


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

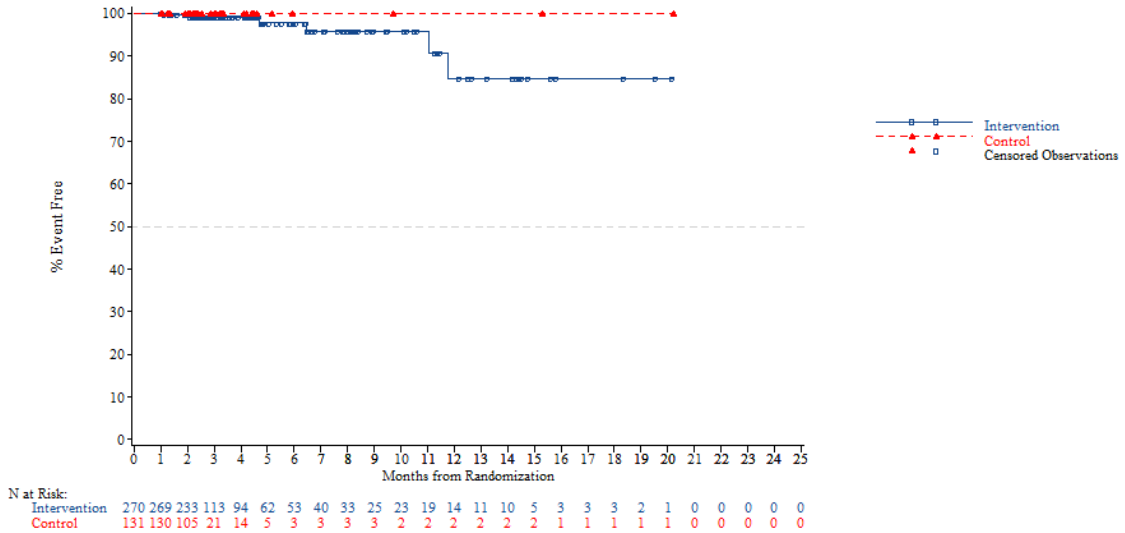
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

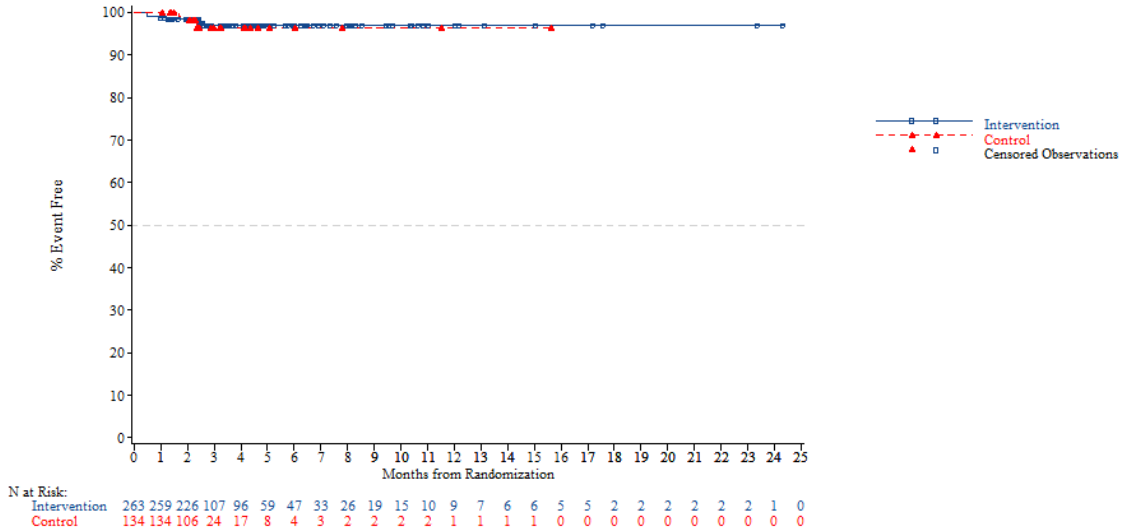


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

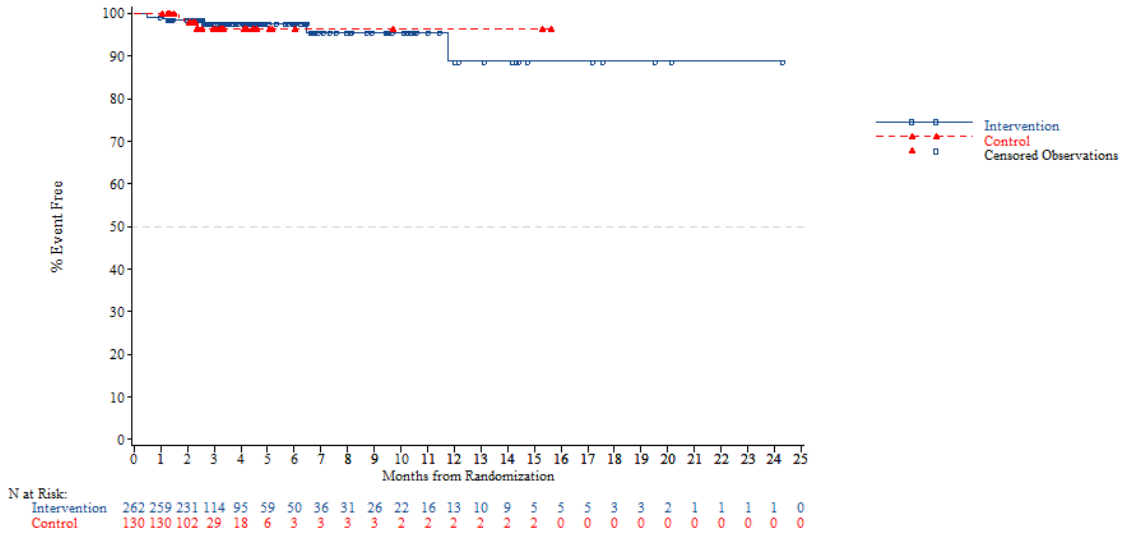
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

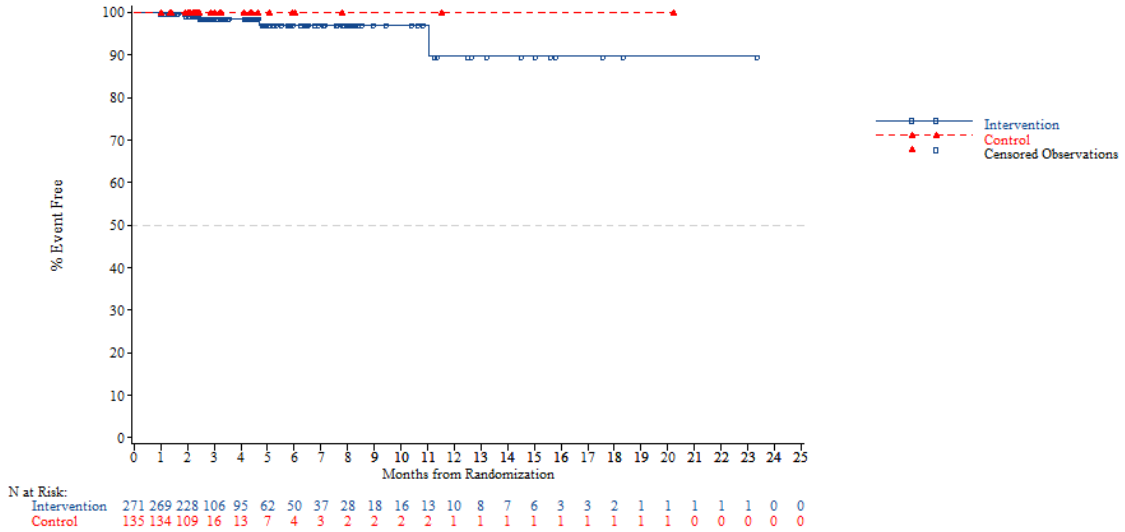


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

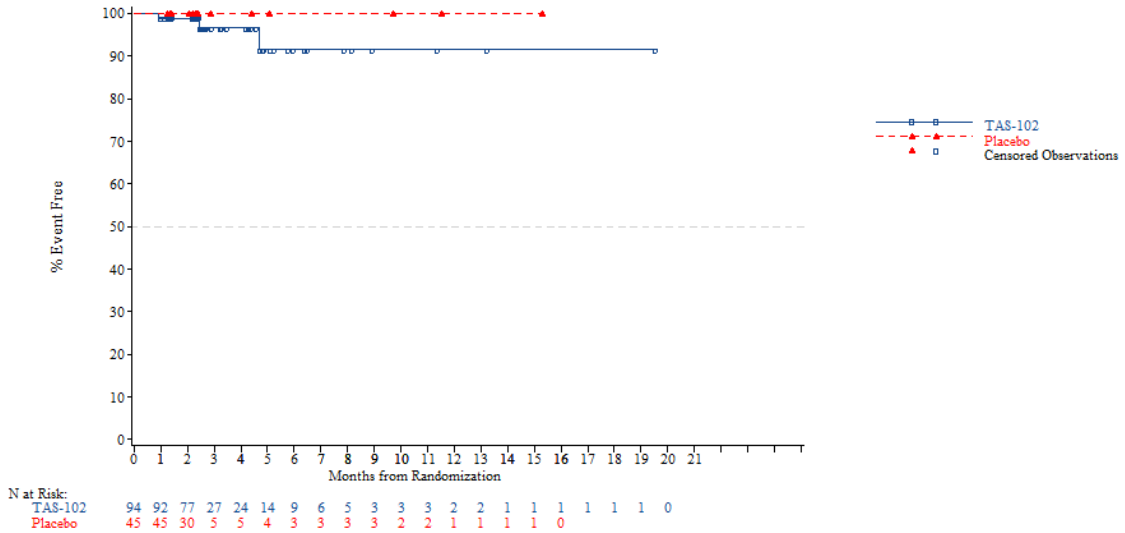
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

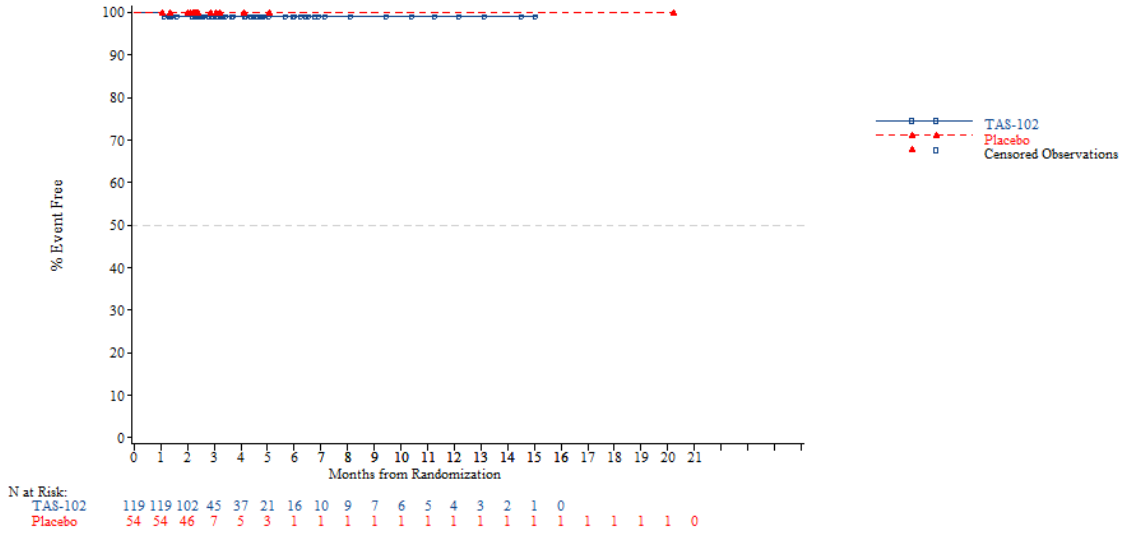


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

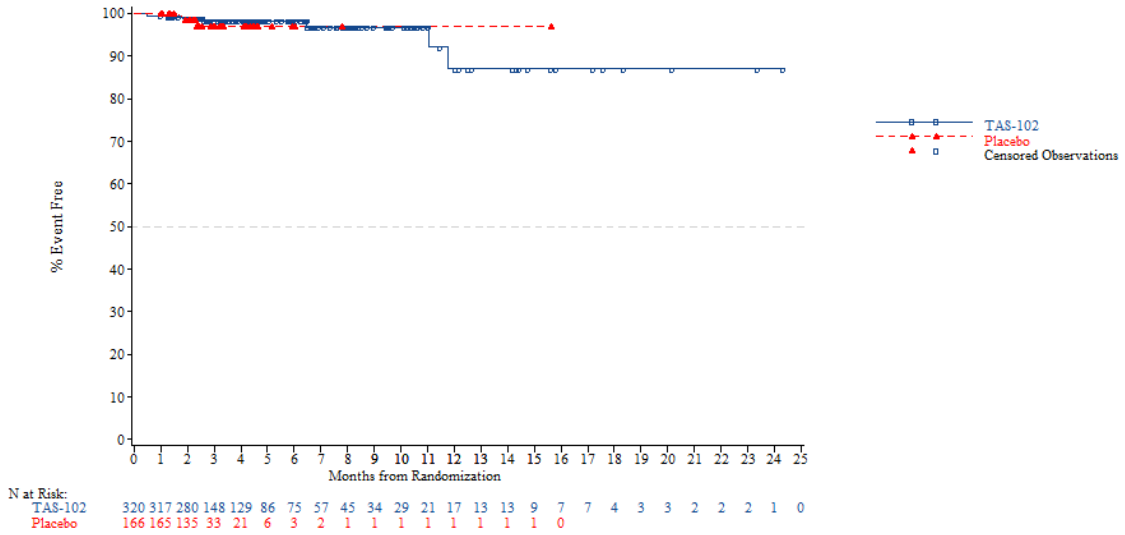
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

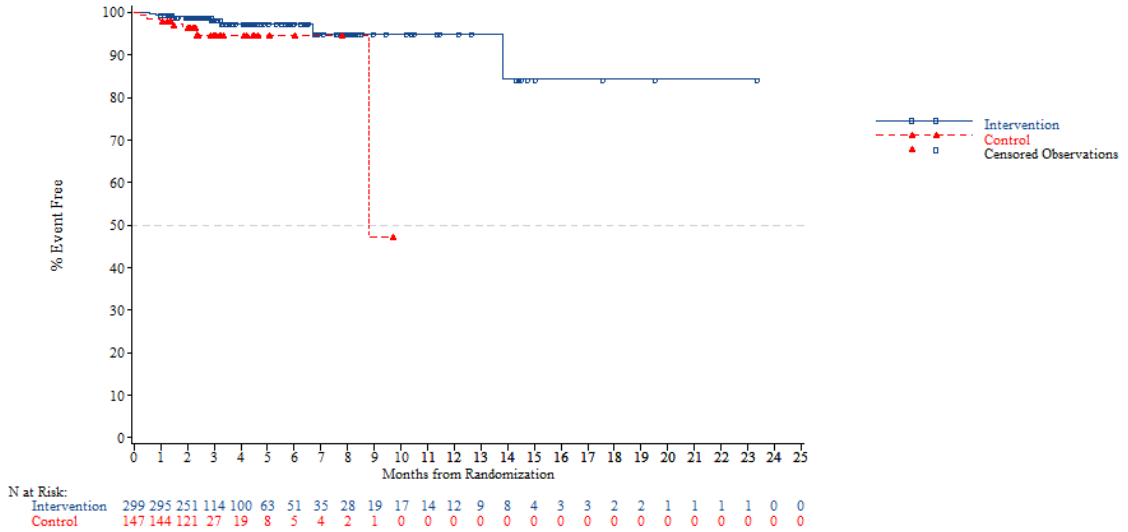


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Age: <65 years



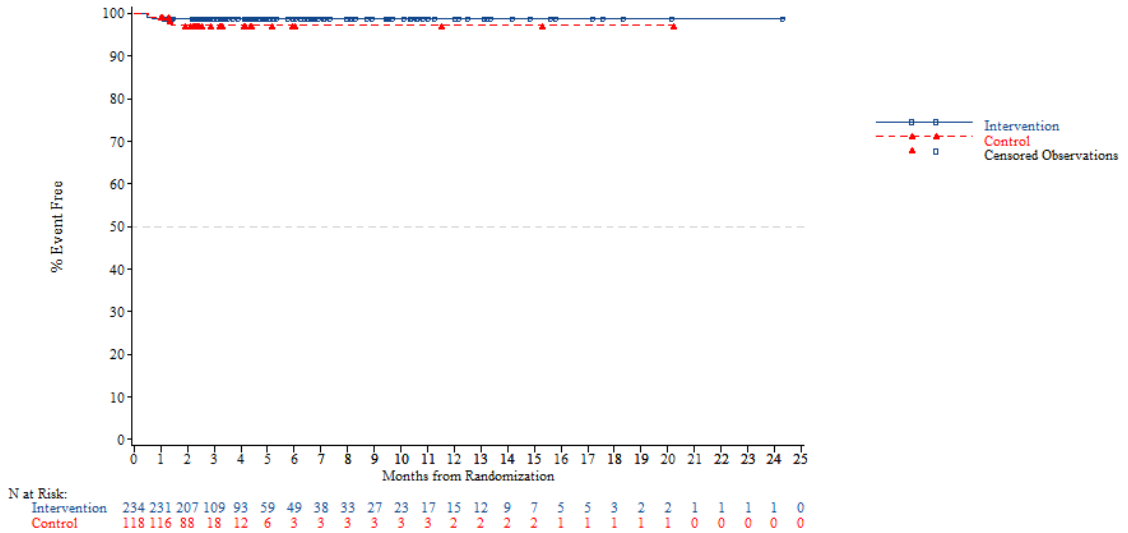

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 299 | 295 | 251 | 114 | 100 | 63 | 51 | 35 | 28 | 19 | 17 | 14 | 12 | 9 | 8 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Control | 147 | 144 | 121 | 27 | 19 | 8 | 5 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Age: >=65 years

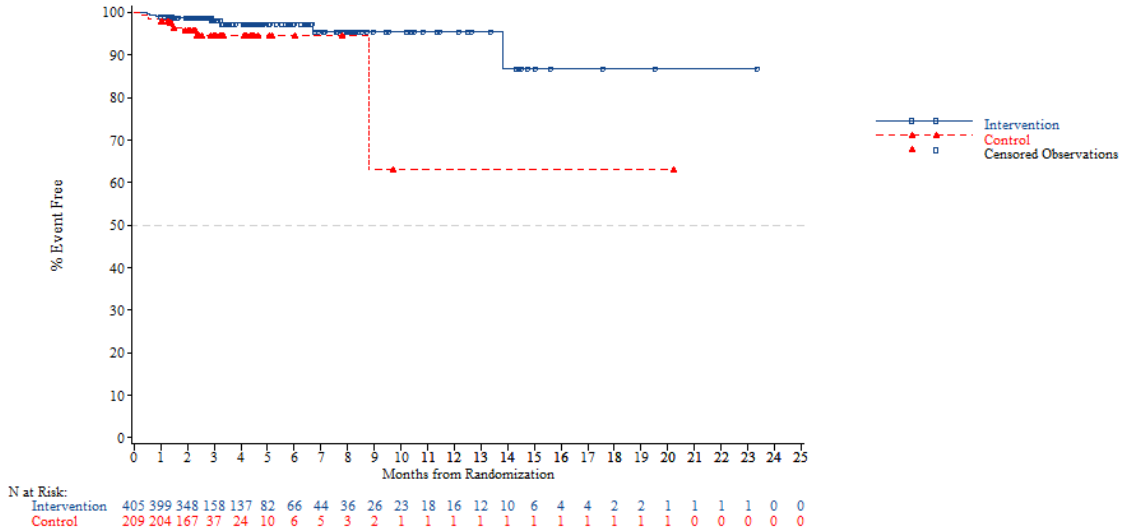



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 234 | 231 | 207 | 109 | 93 | 59 | 49 | 38 | 33 | 27 | 23 | 17 | 15 | 12 | 9 | 7 | 5 | 5 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 118 | 116 | 88 | 18 | 12 | 6 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

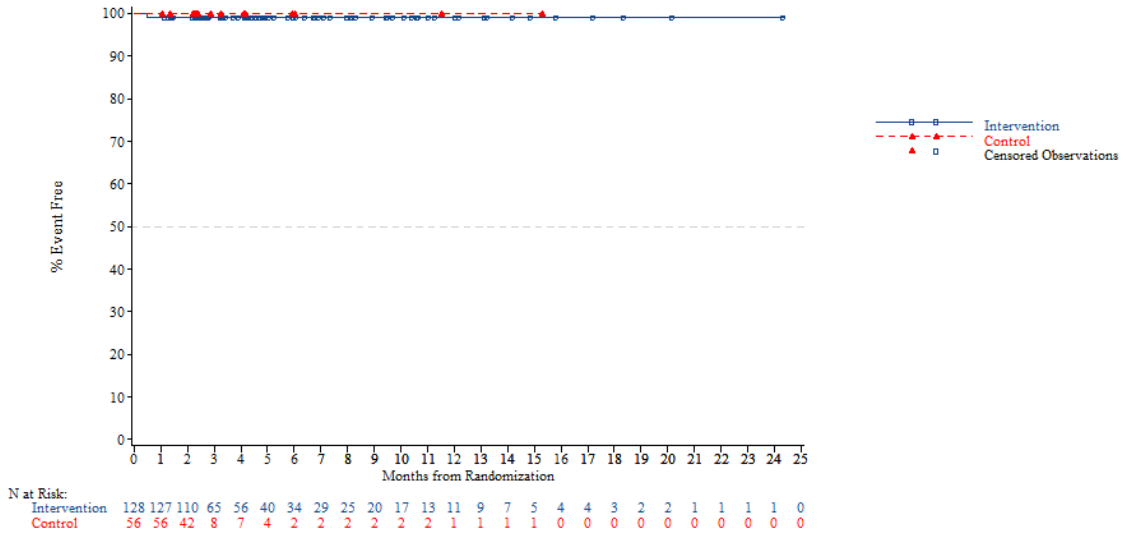
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

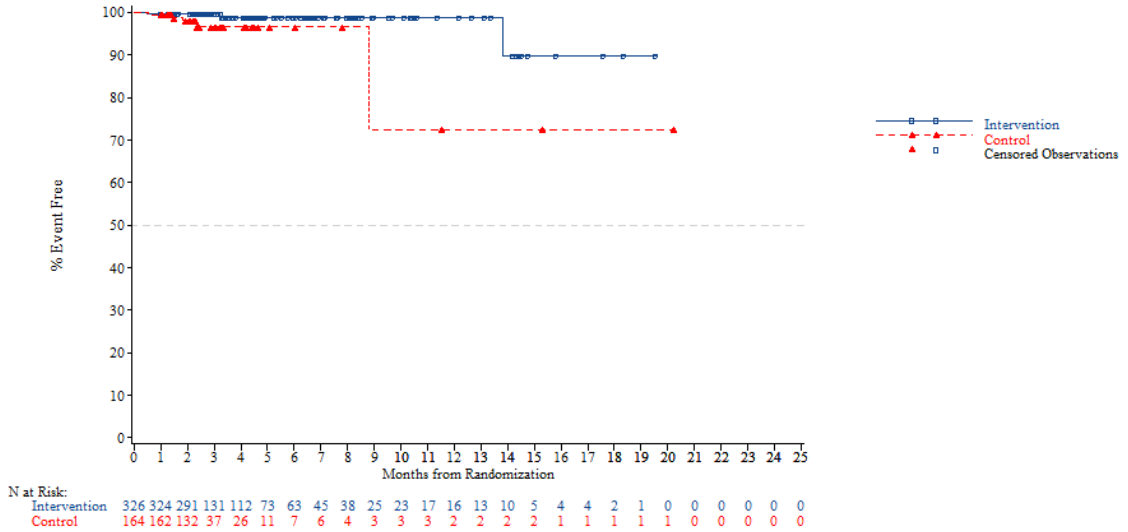


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Gender: Male



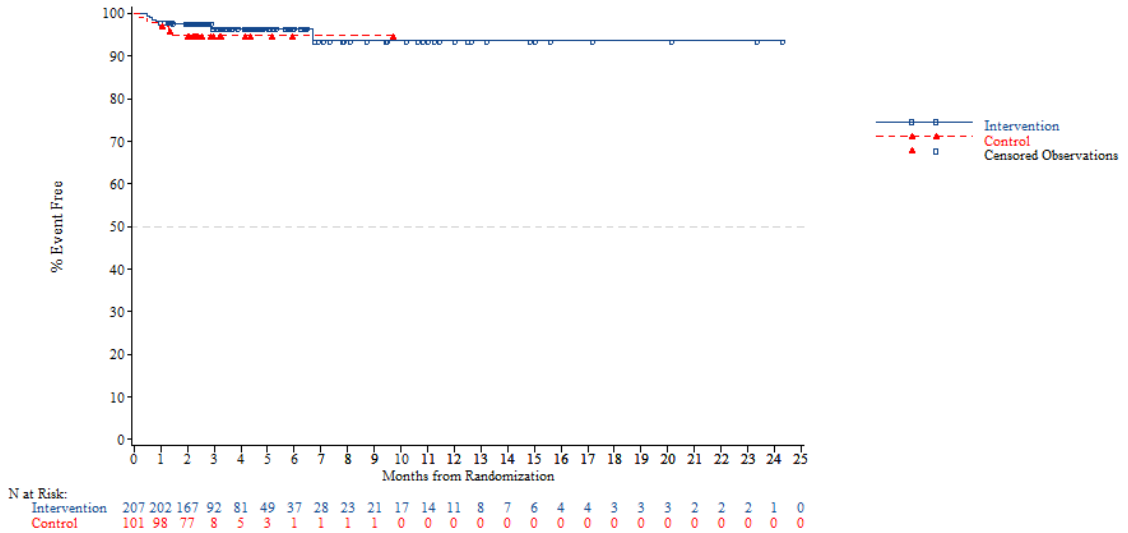

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 324 | 291 | 131 | 112 | 73 | 63 | 45 | 38 | 25 | 23 | 17 | 16 | 13 | 10 | 5 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 162 | 132 | 37 | 26 | 11 | 7 | 6 | 4 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Gender: Female

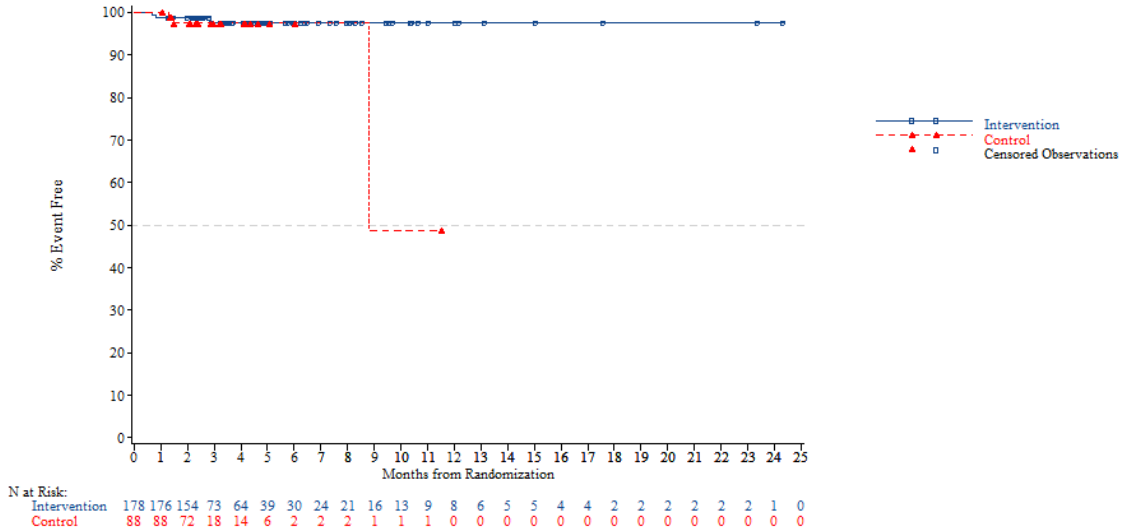



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 207 | 202 | 167 | 92 | 81 | 49 | 37 | 28 | 23 | 21 | 17 | 14 | 11 | 8 | 7 | 6 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Control | 101 | 98 | 77 | 8 | 5 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

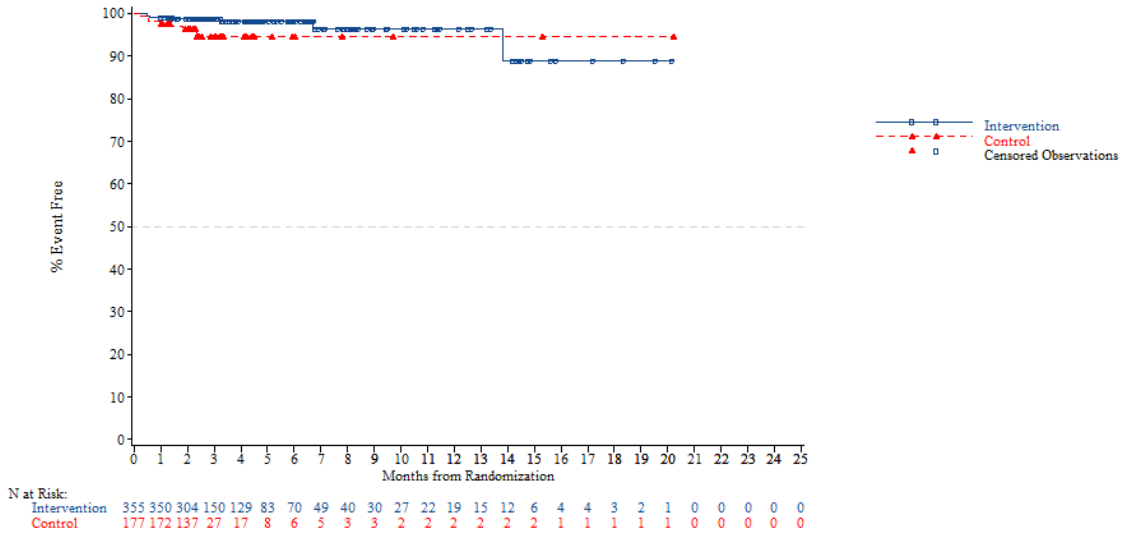
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

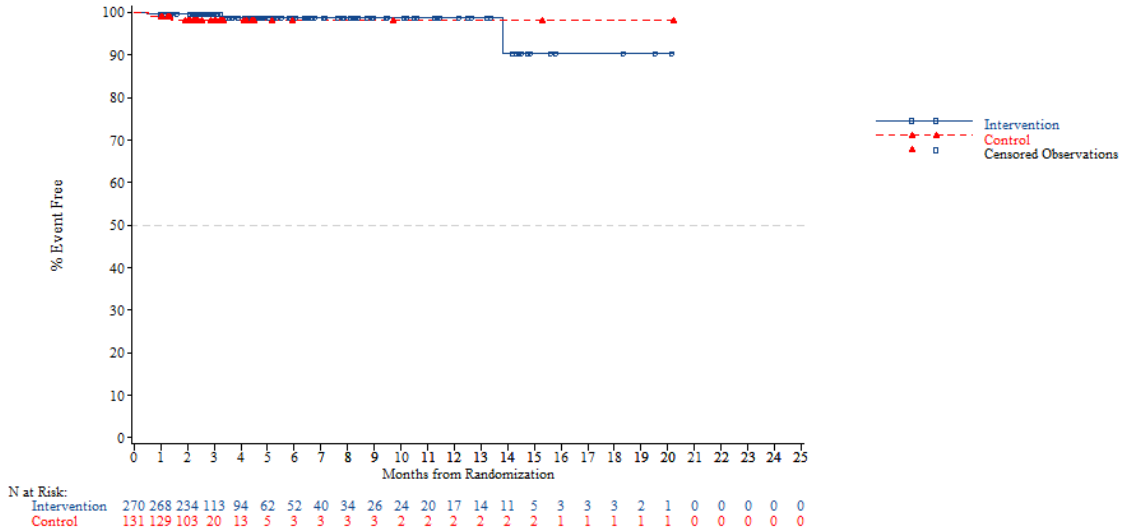


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

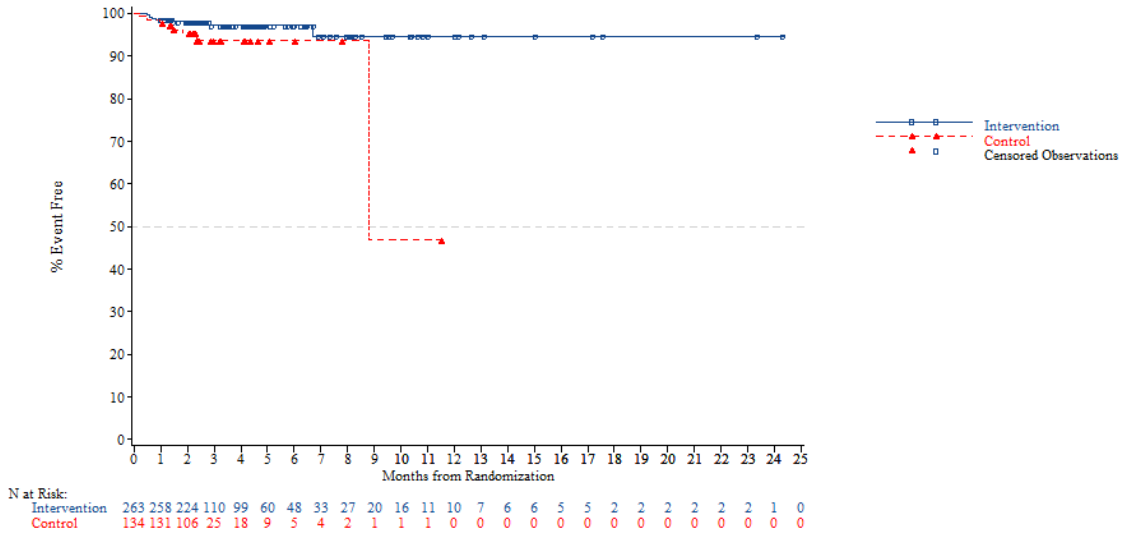
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

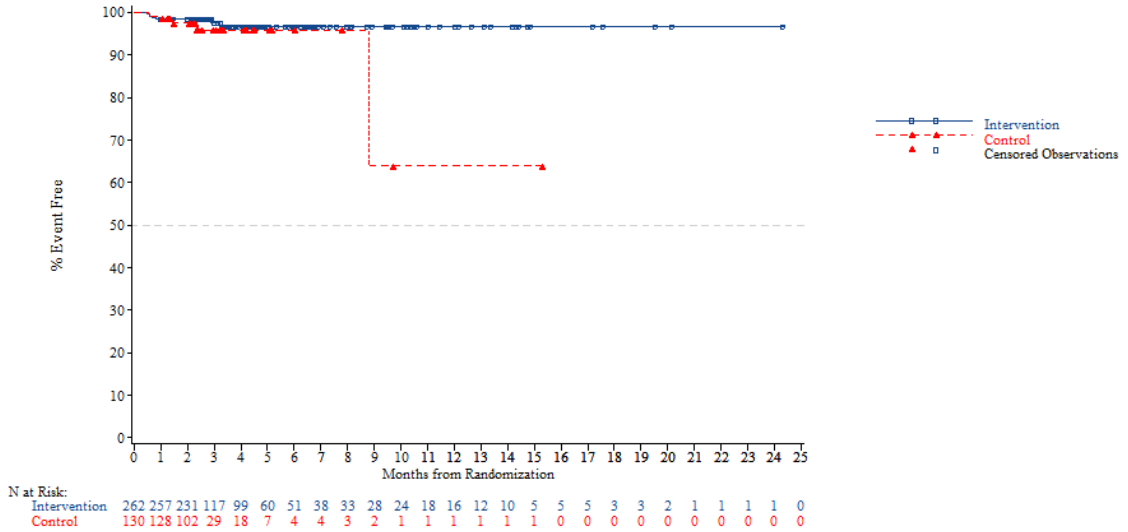


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

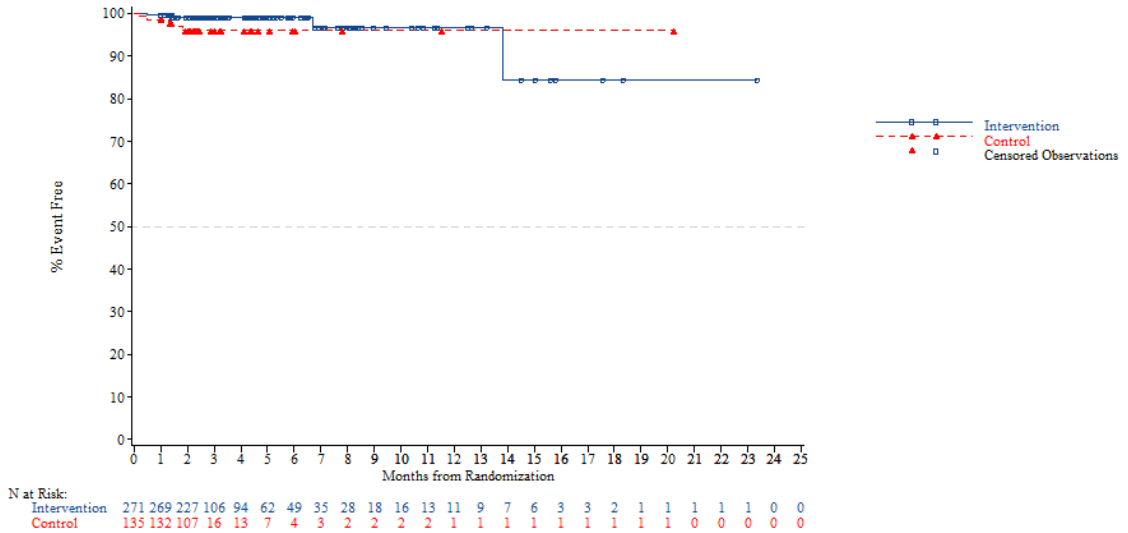
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

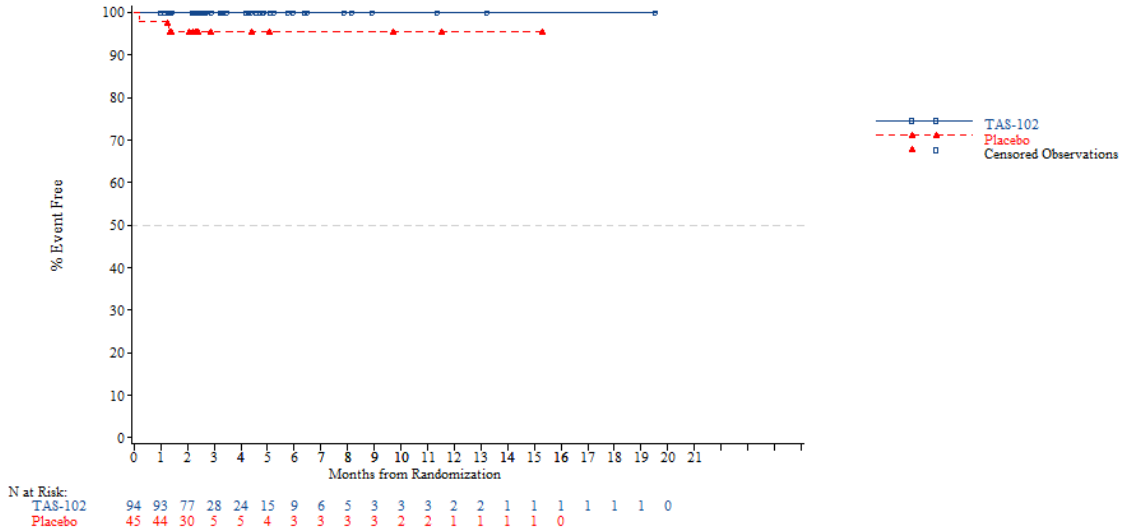


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

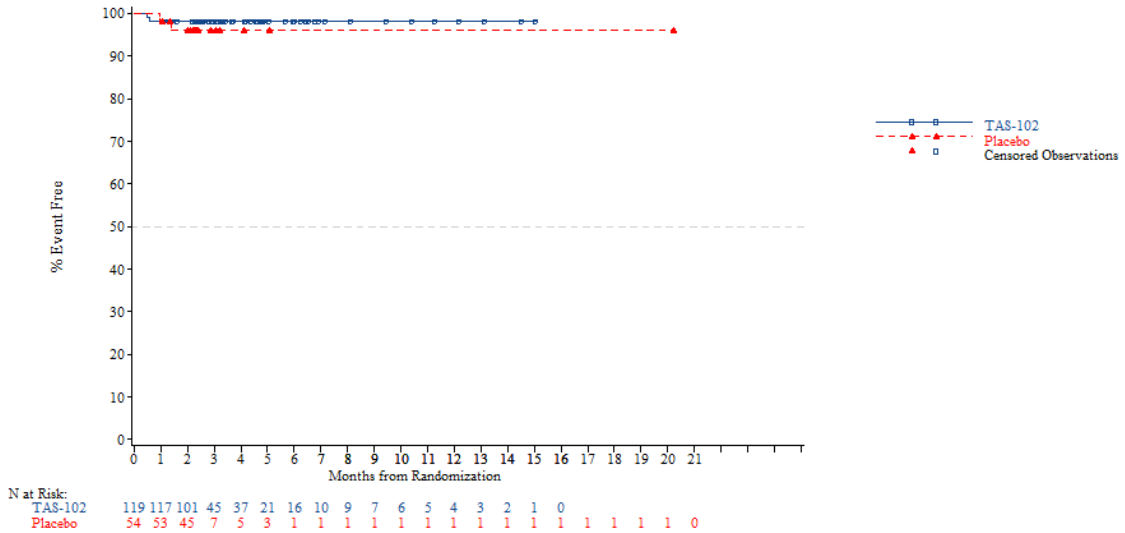
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

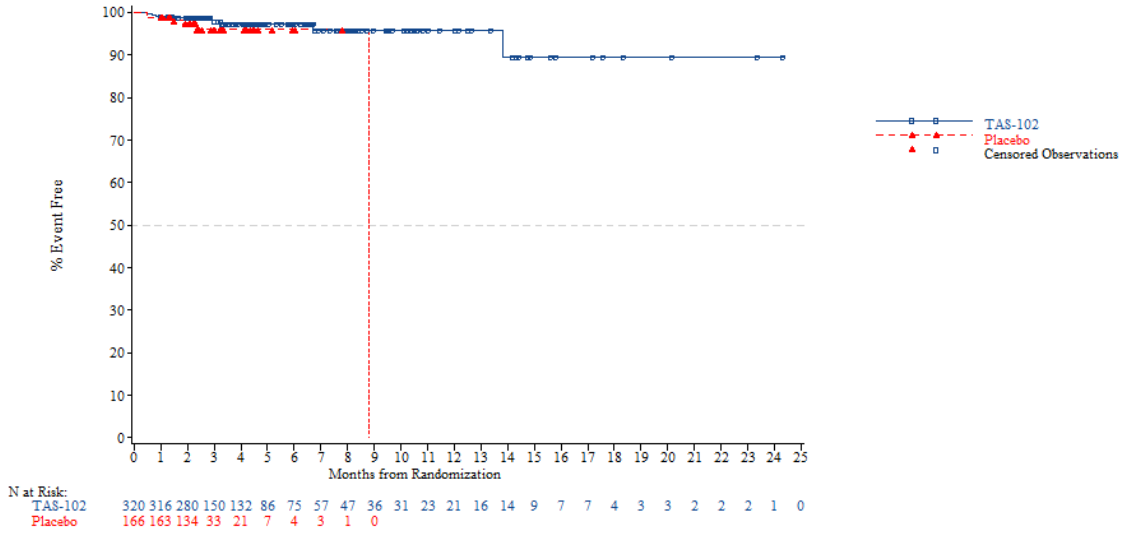


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

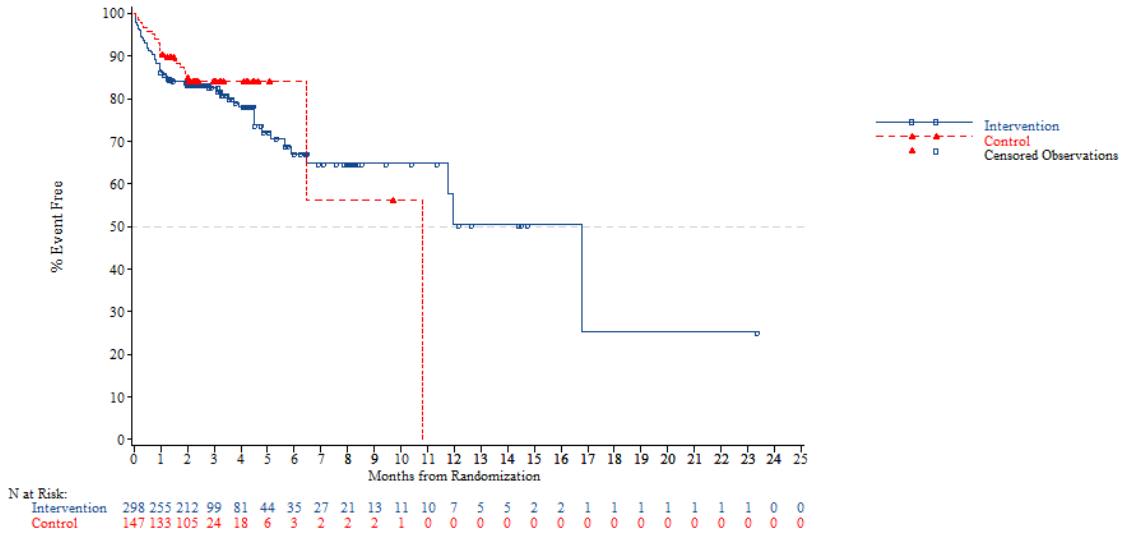
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

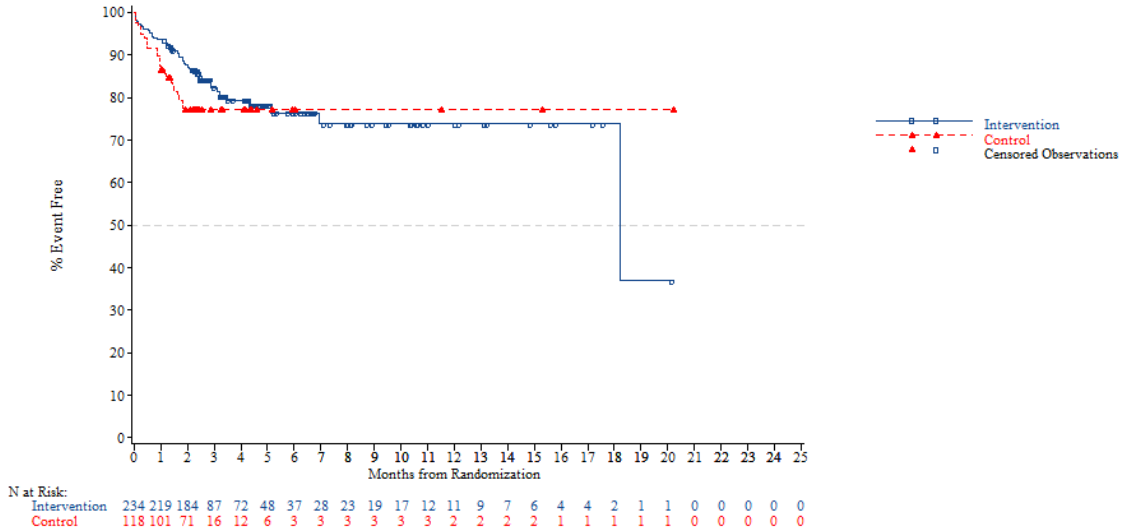


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

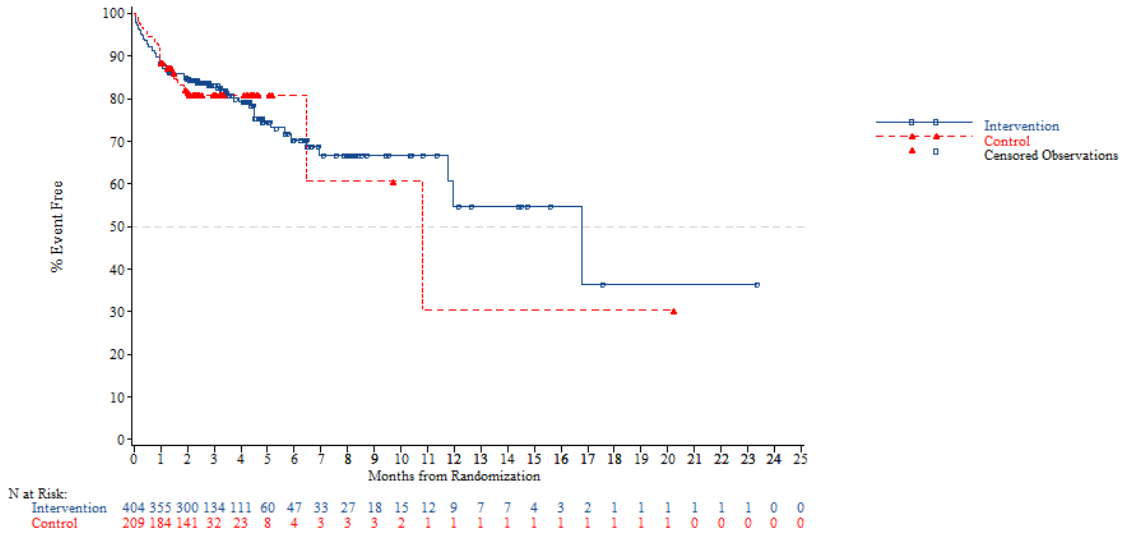
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

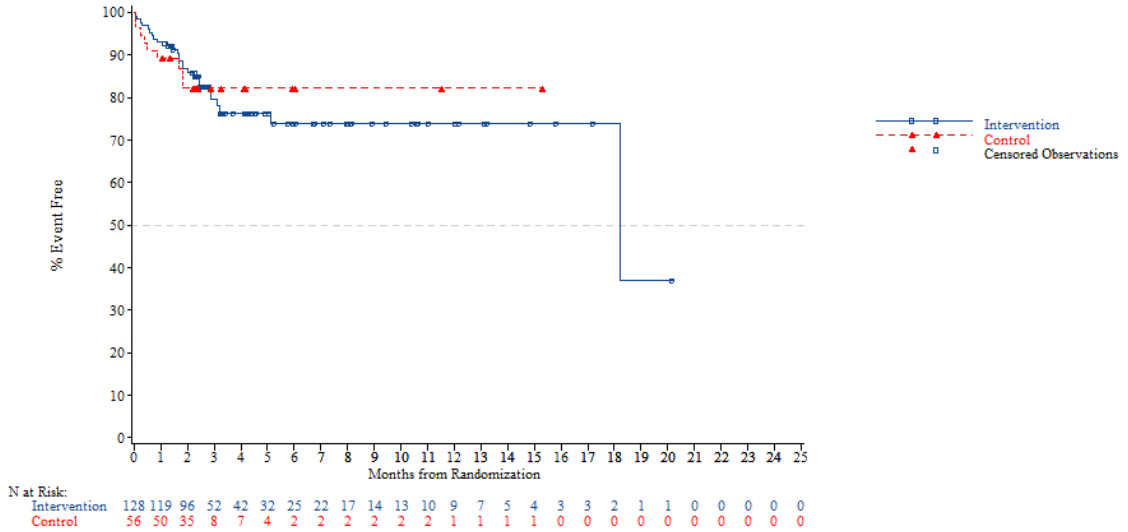


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Age: >=70 years



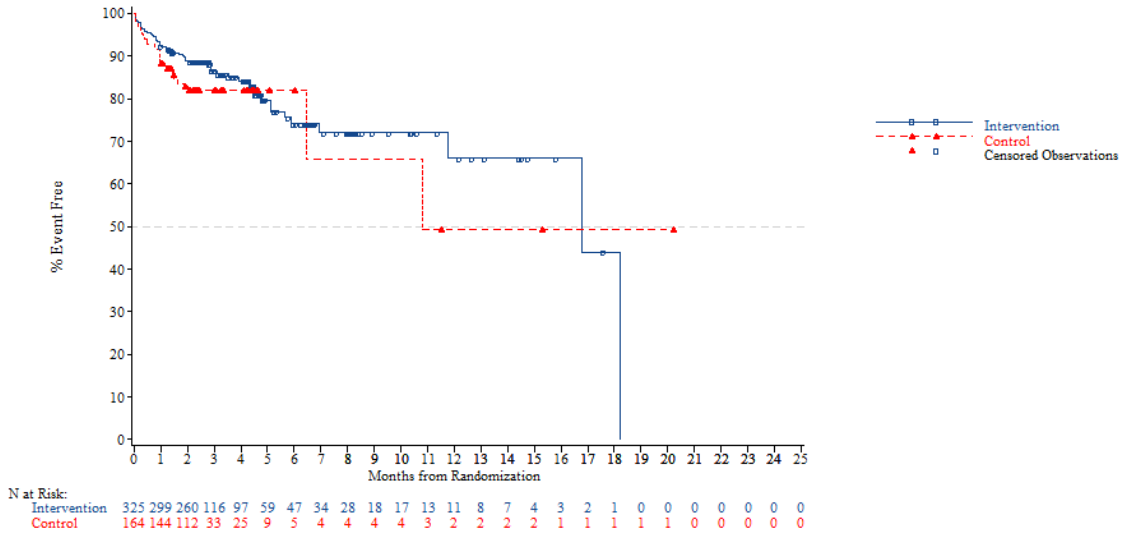

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 128 | 119 | 96 | 52 | 42 | 32 | 25 | 22 | 17 | 14 | 13 | 10 | 9 | 7 | 5 | 4 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 56 | 50 | 35 | 8 | 7 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Gender: Male

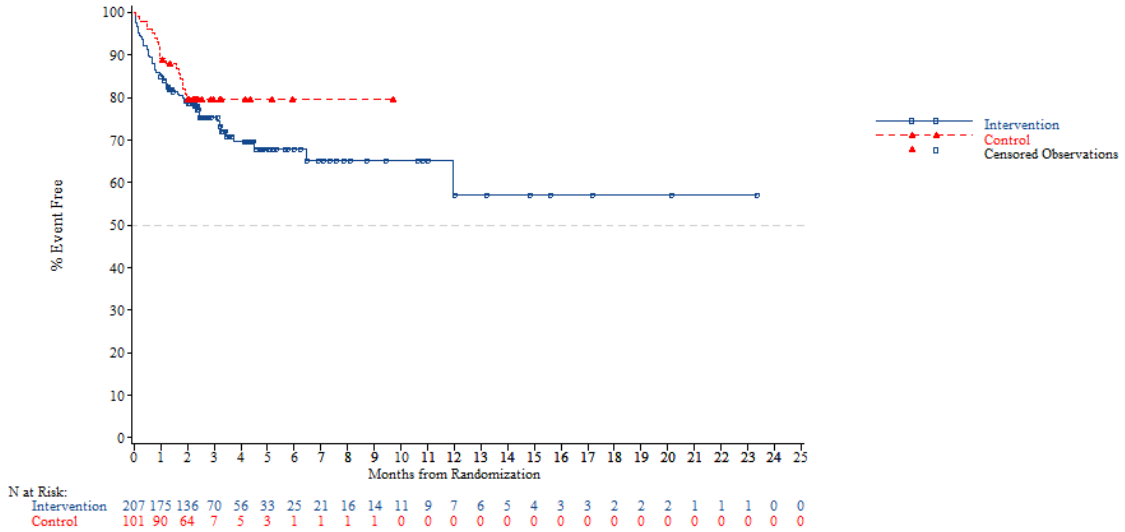



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 325 | 299 | 260 | 116 | 97 | 59 | 47 | 34 | 28 | 18 | 17 | 13 | 11 | 8 | 7 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 144 | 112 | 33 | 25 | 9 | 5 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

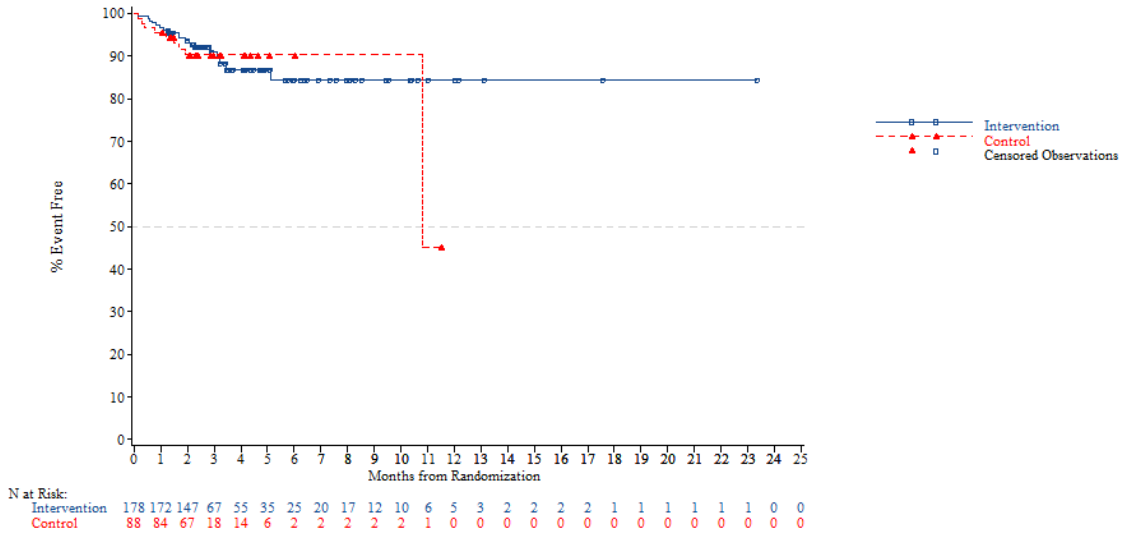
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

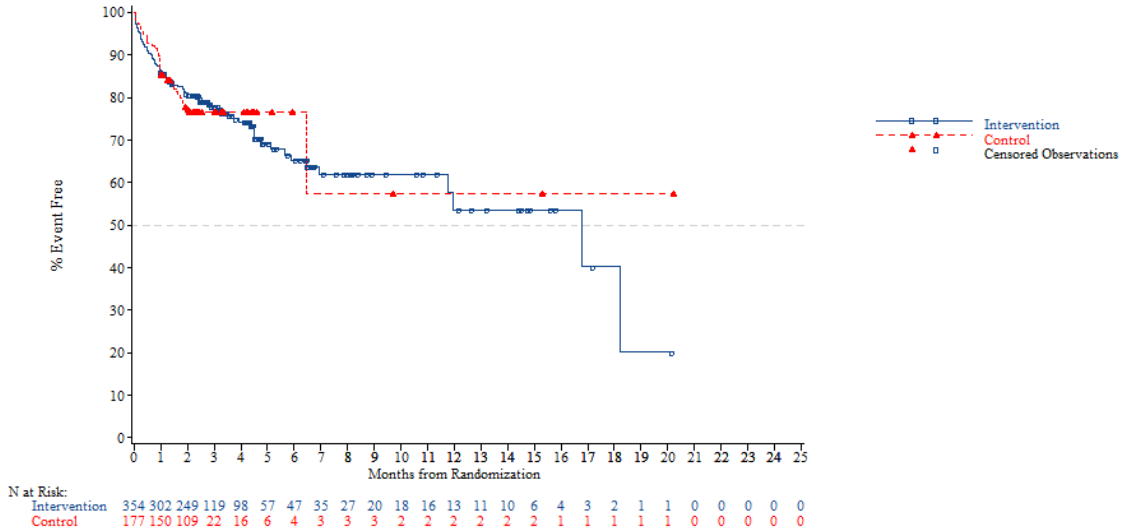


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

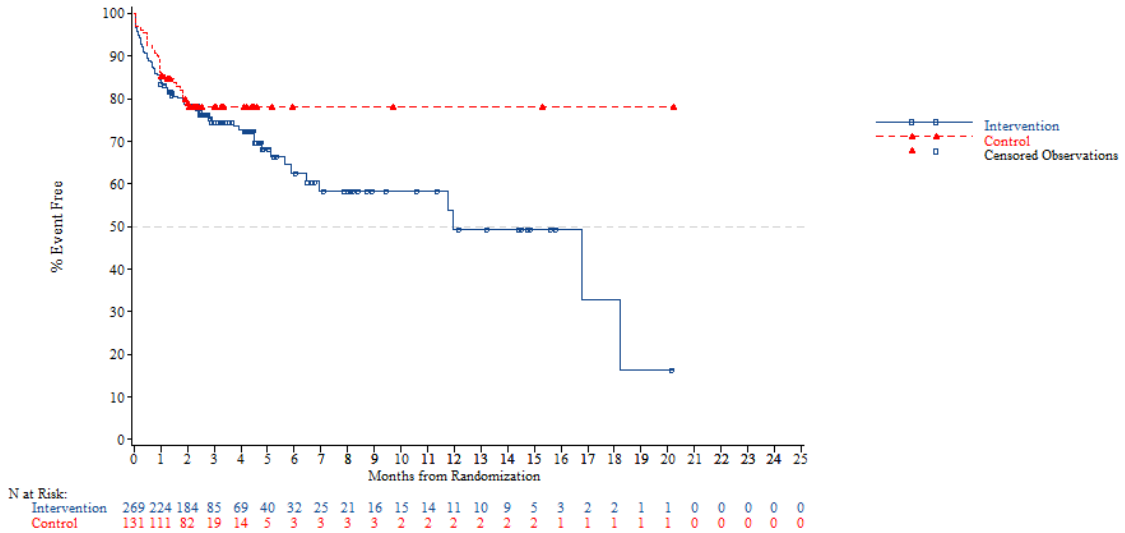
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

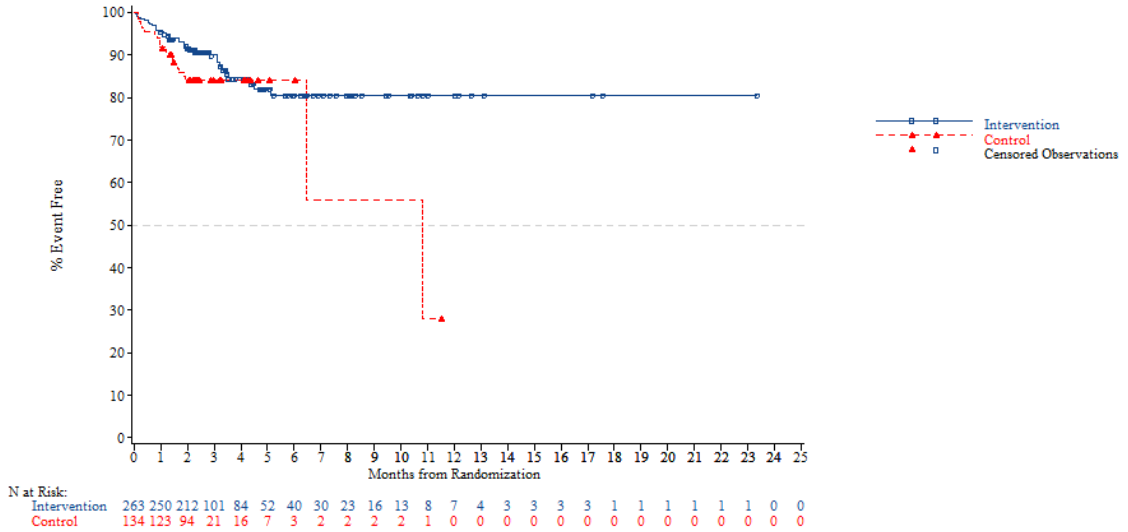


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

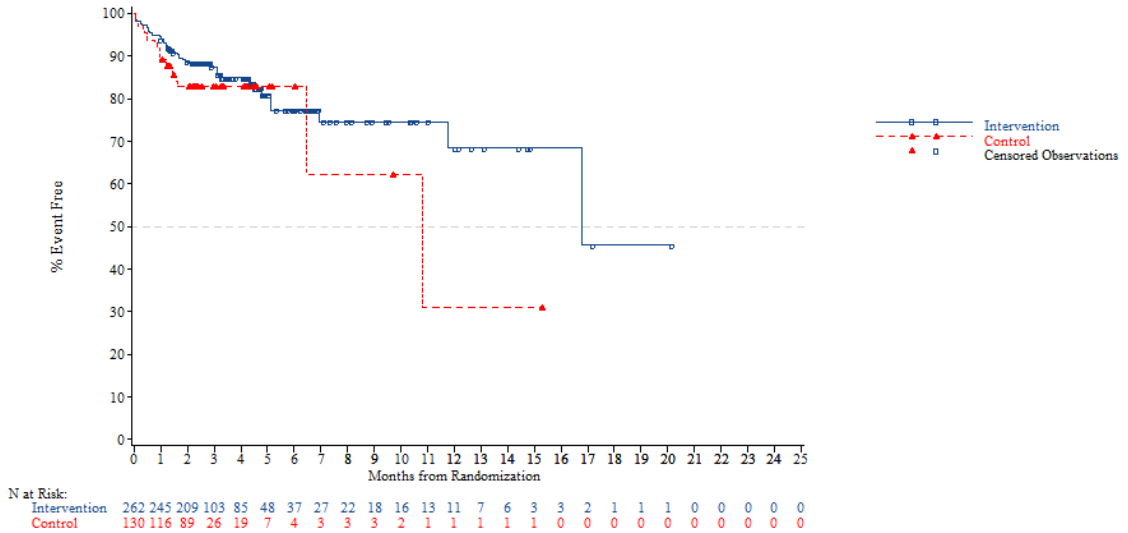
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

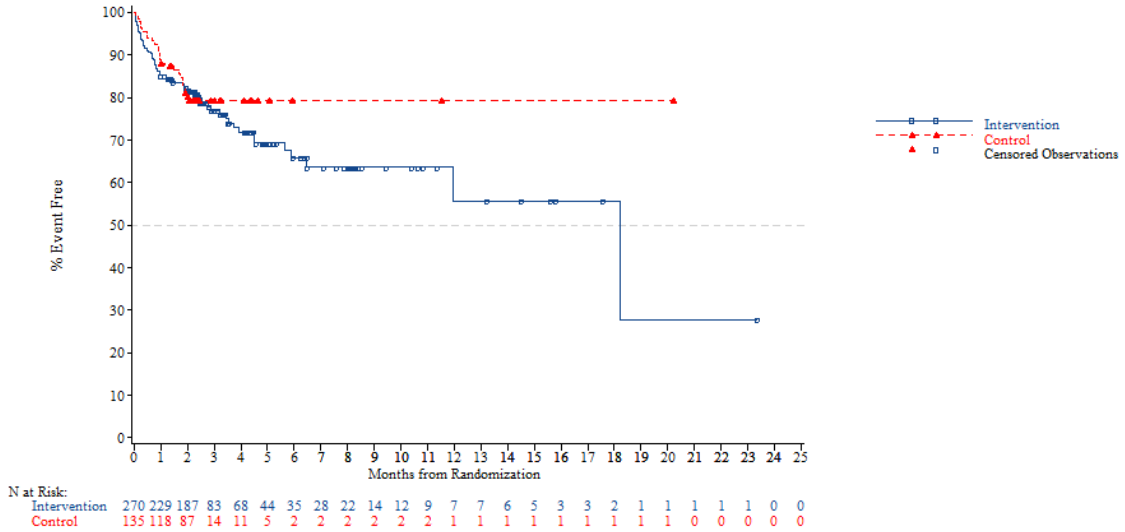


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

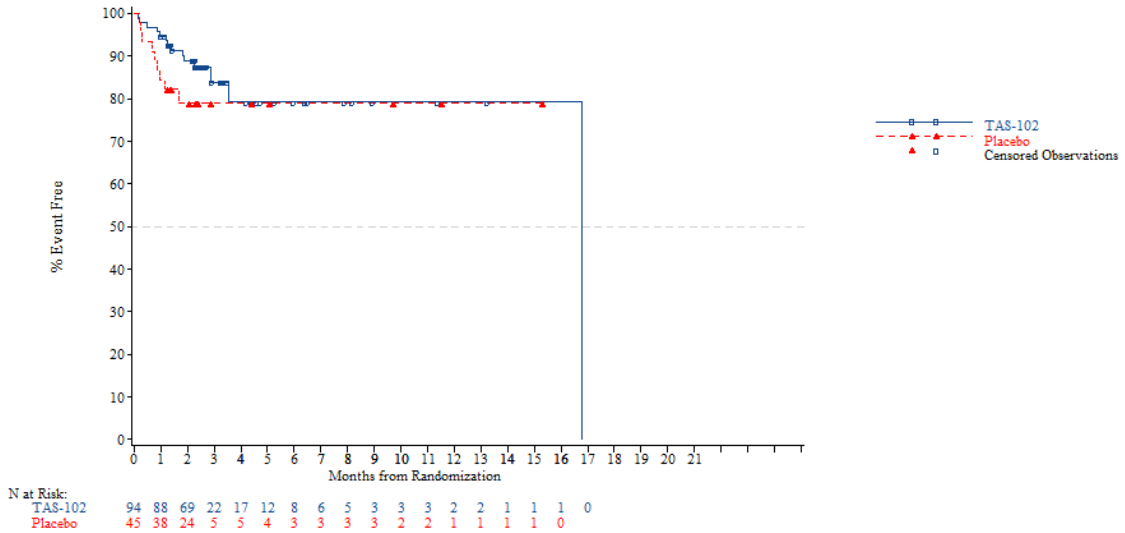
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

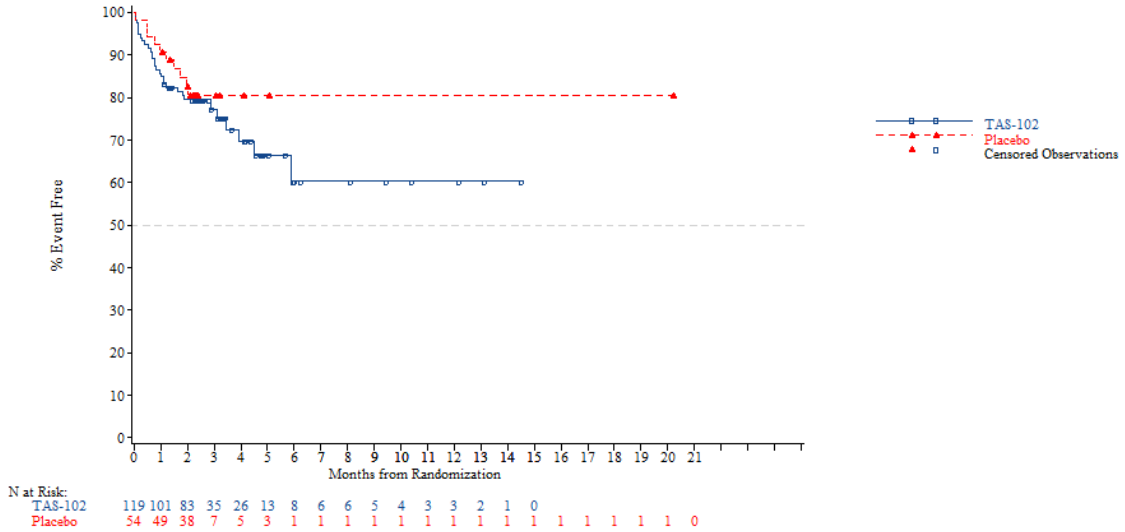


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

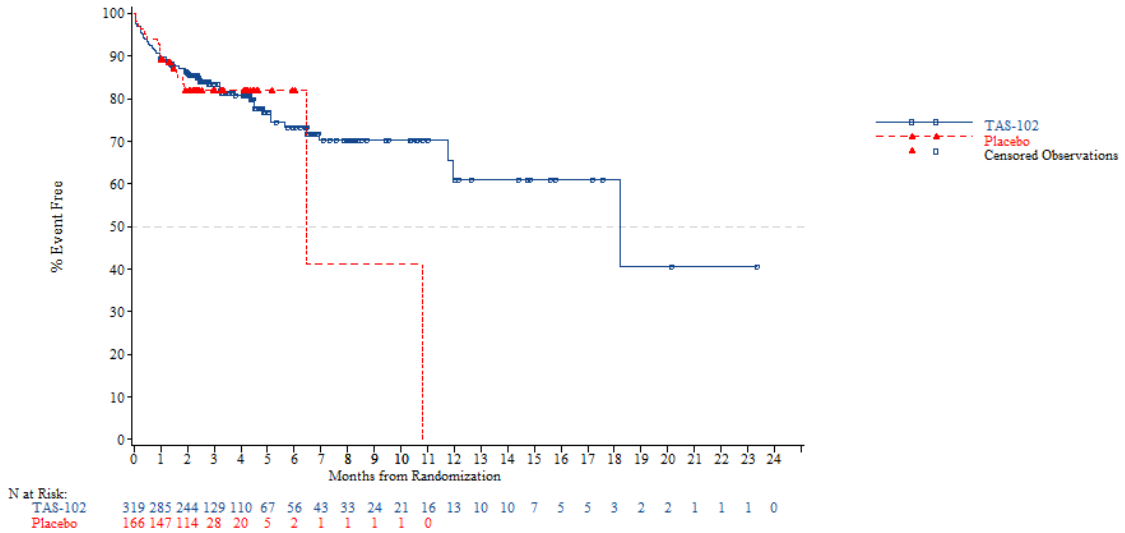
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

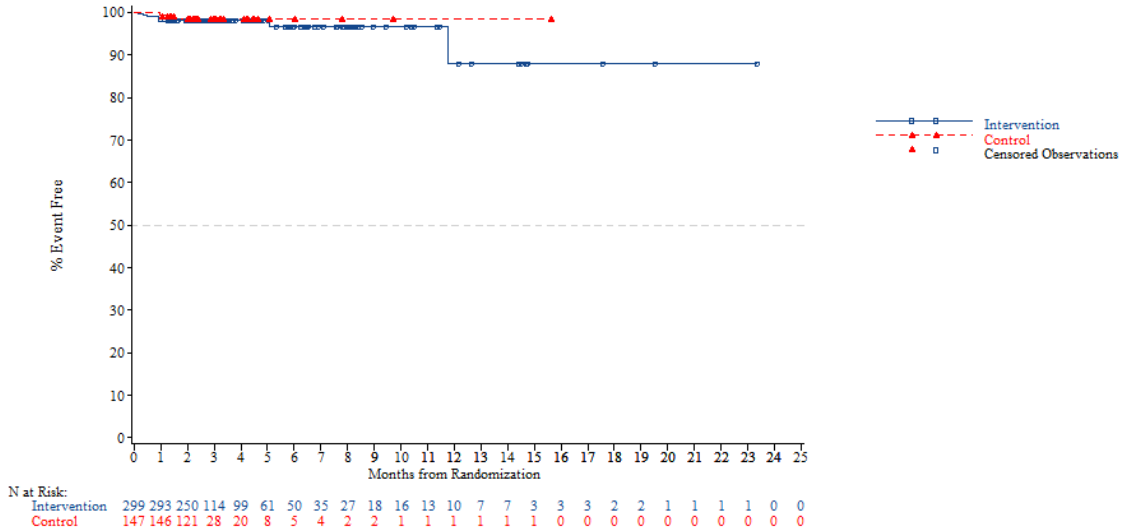


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

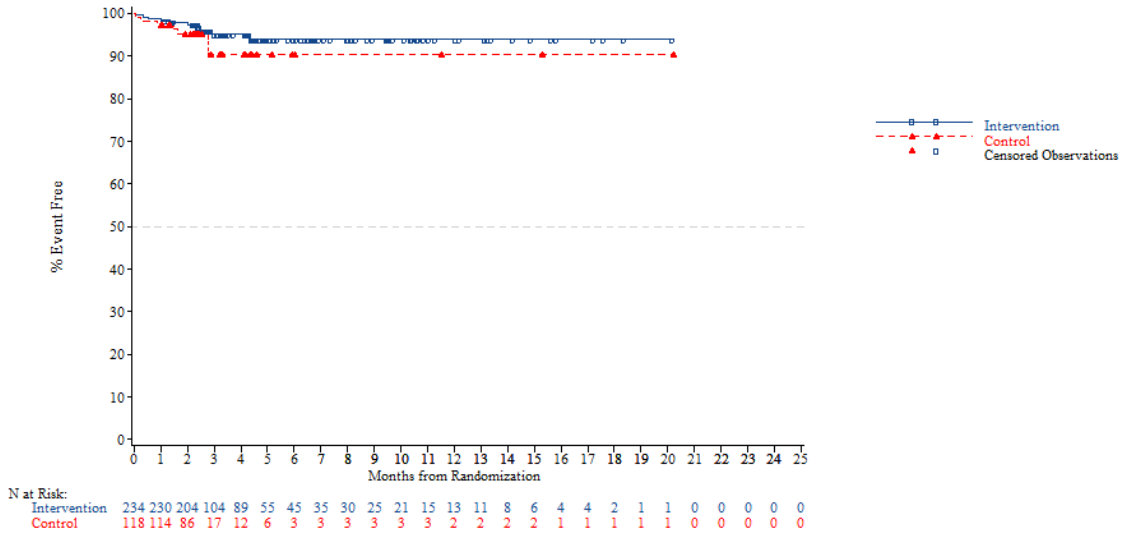
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Arthralgia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

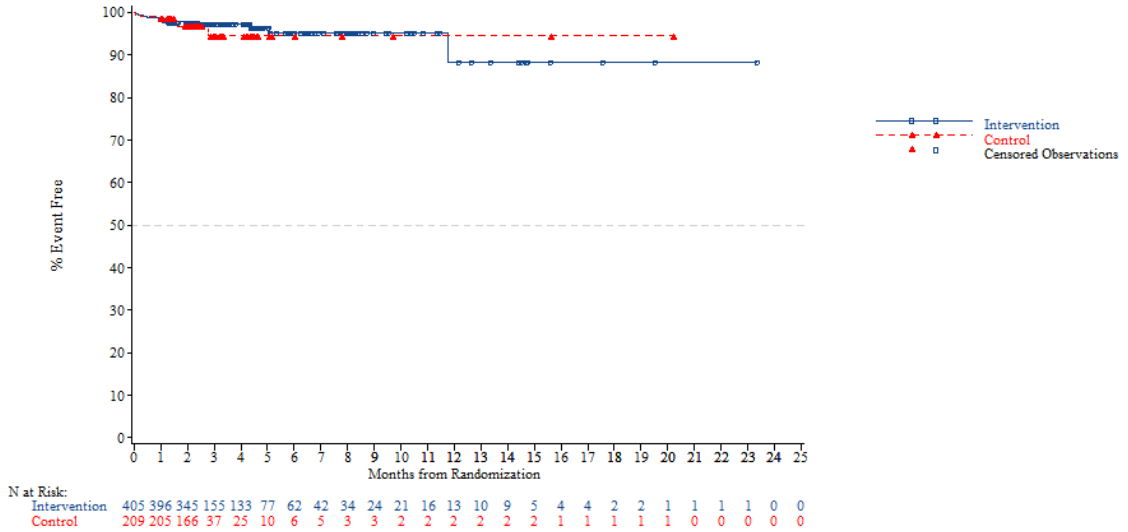


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Arthralgia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

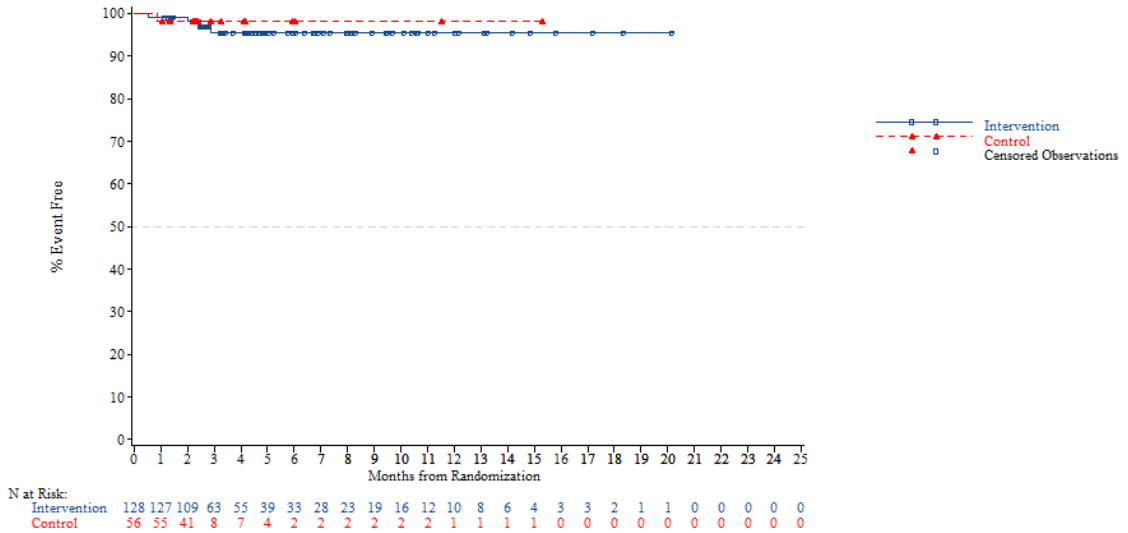
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Arthralgia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

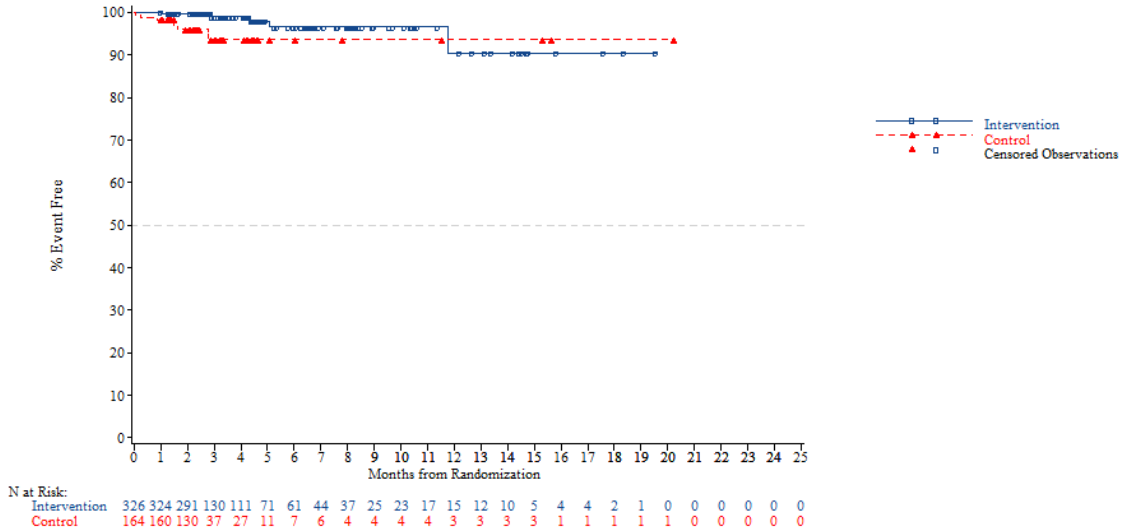


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Arthralgia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Arthralgia
Gender: Male



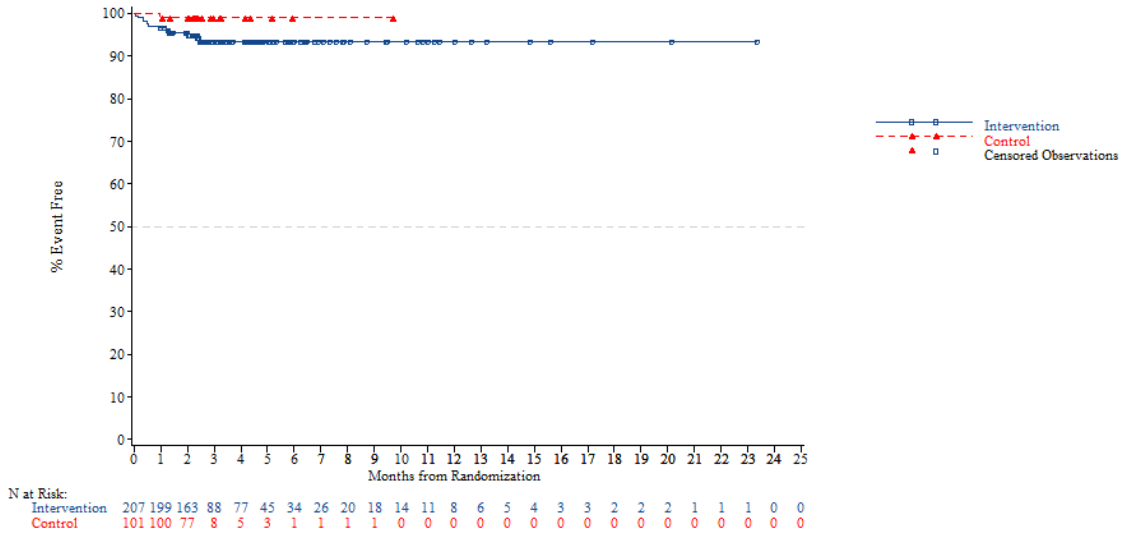

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 324 | 291 | 130 | 111 | 71 | 61 | 44 | 37 | 25 | 23 | 17 | 15 | 12 | 10 | 5 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 160 | 130 | 37 | 27 | 11 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Arthralgia
Gender: Female

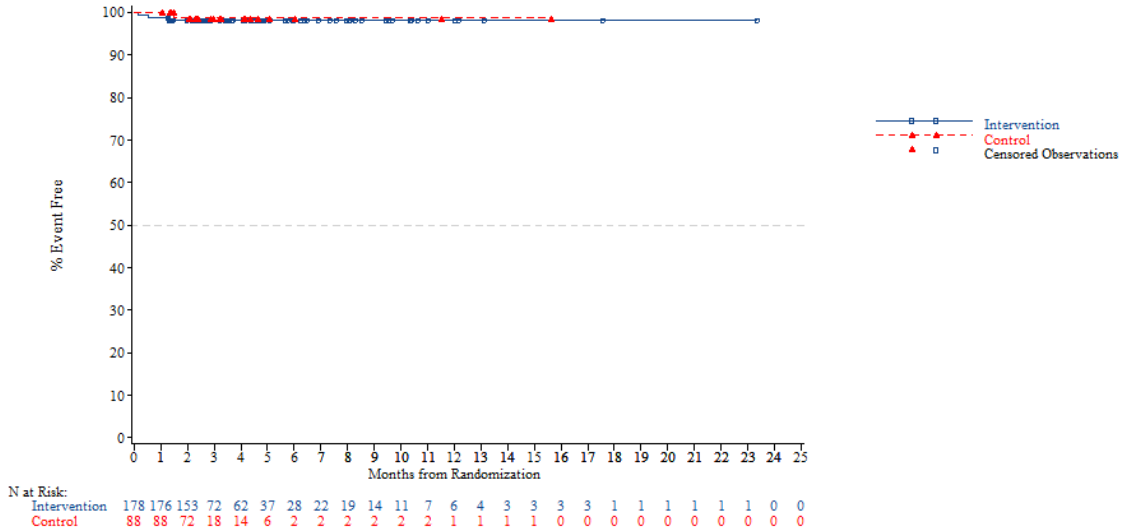



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 207 | 199 | 163 | 88 | 77 | 45 | 34 | 26 | 20 | 18 | 14 | 11 | 8 | 6 | 5 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Control | 101 | 100 | 77 | 8 | 5 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

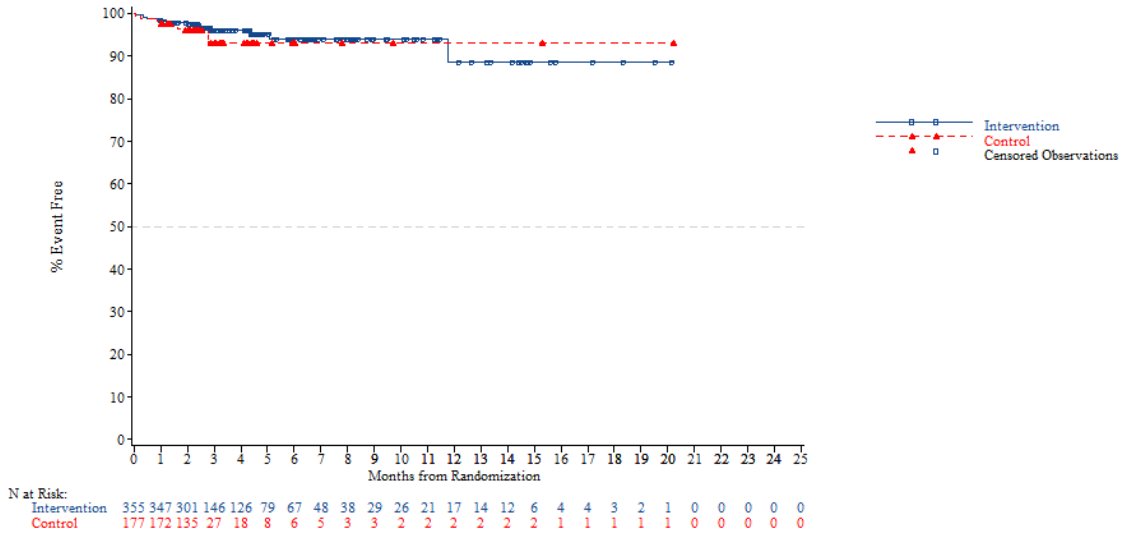
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Arthralgia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

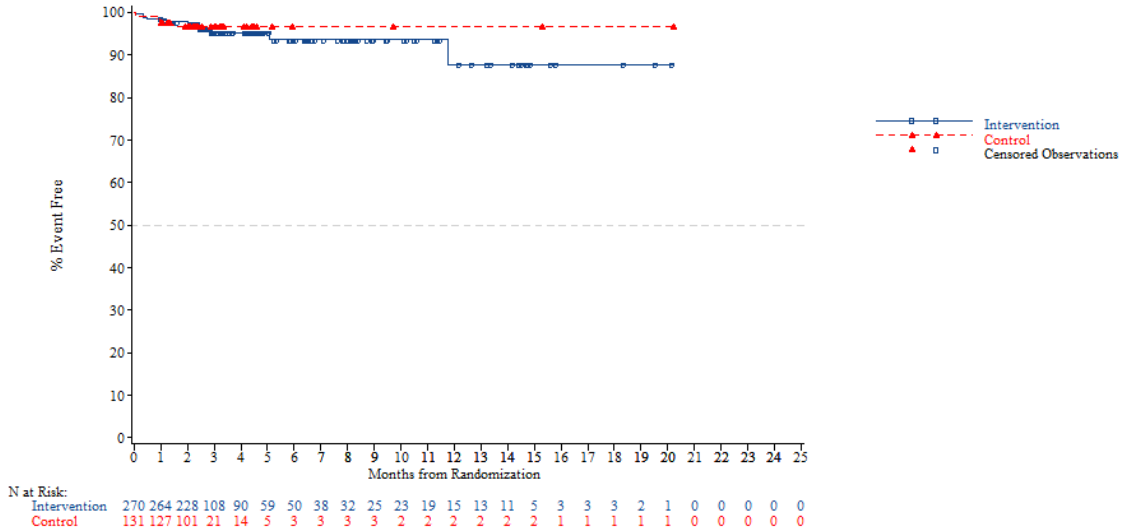


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Arthralgia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

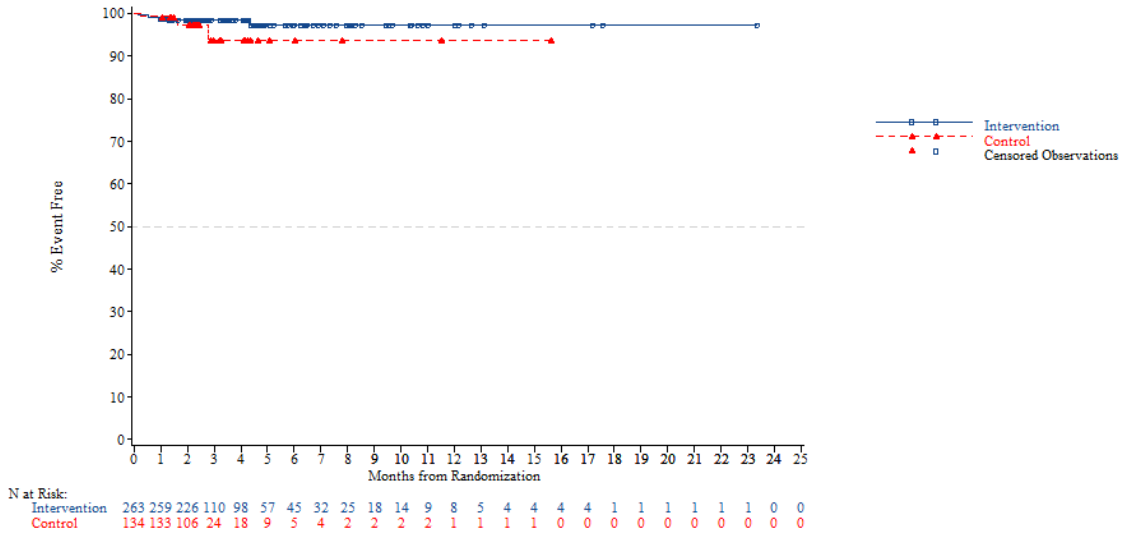
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Arthralgia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

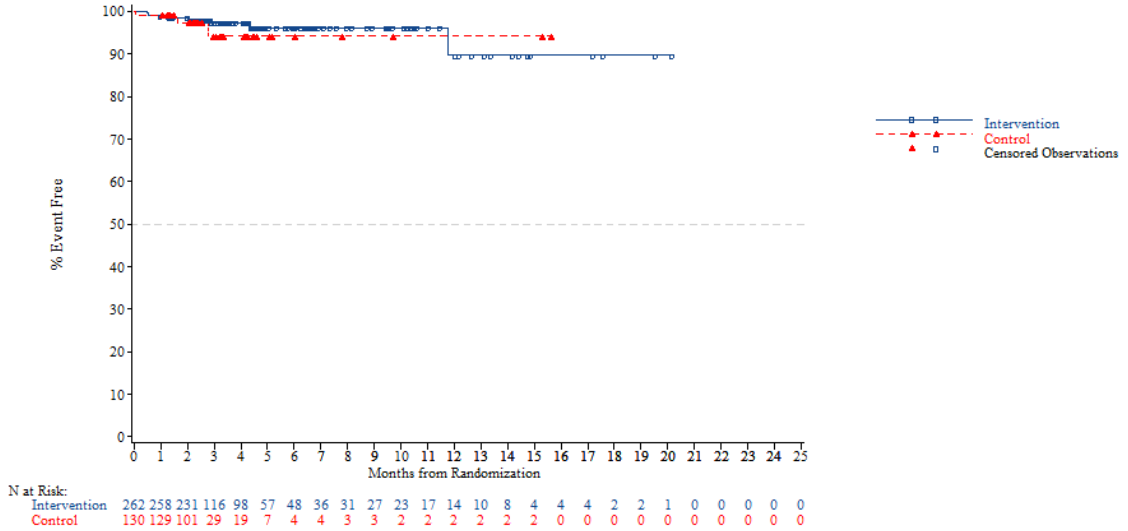


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Arthralgia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

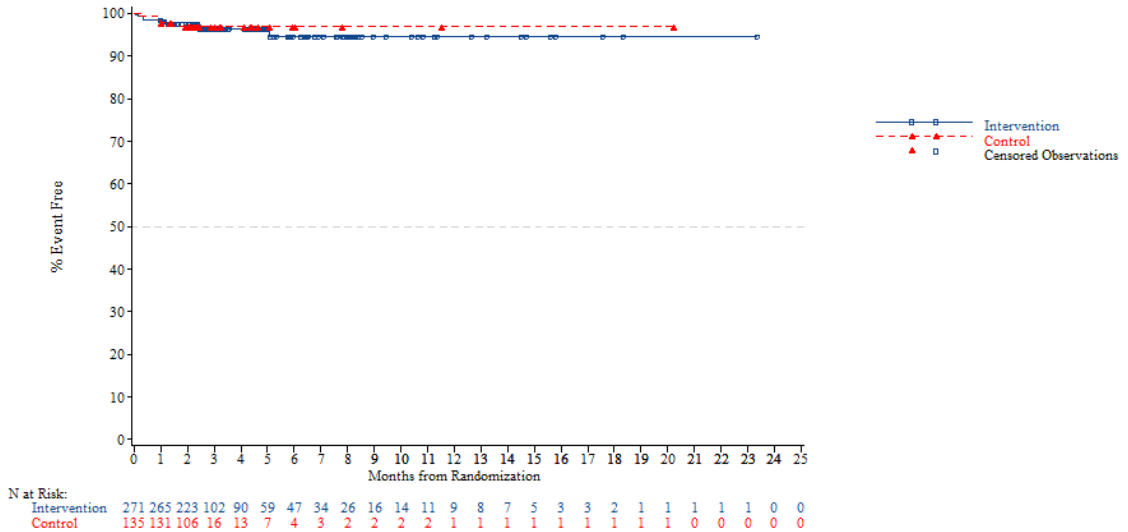
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Arthralgia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

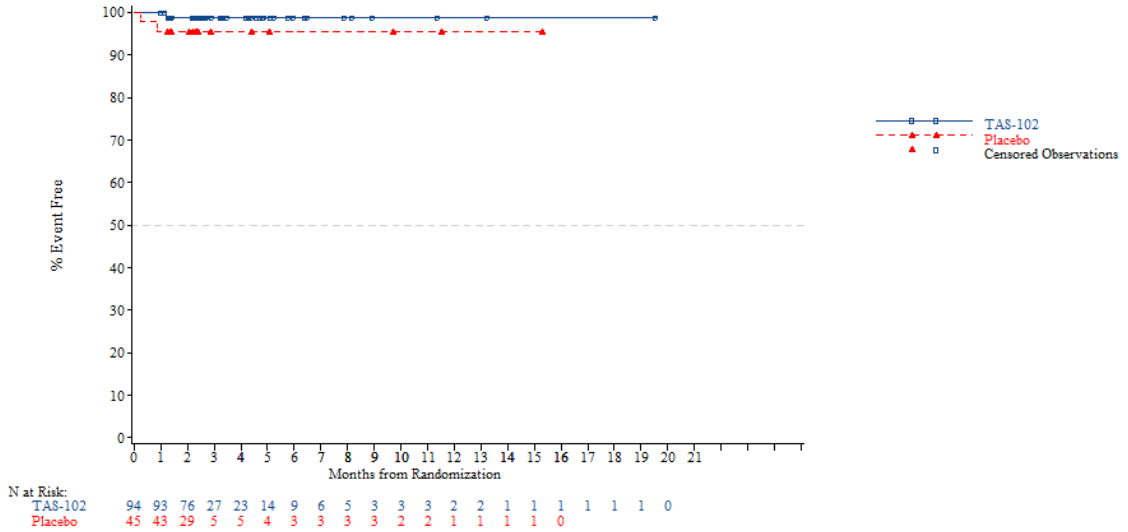


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Arthralgia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

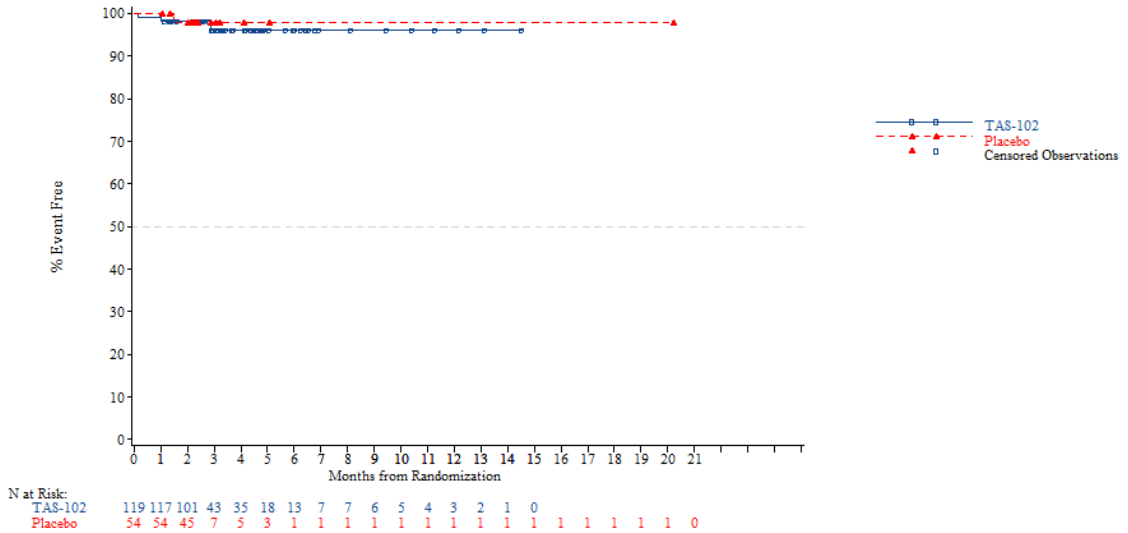
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Arthralgia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

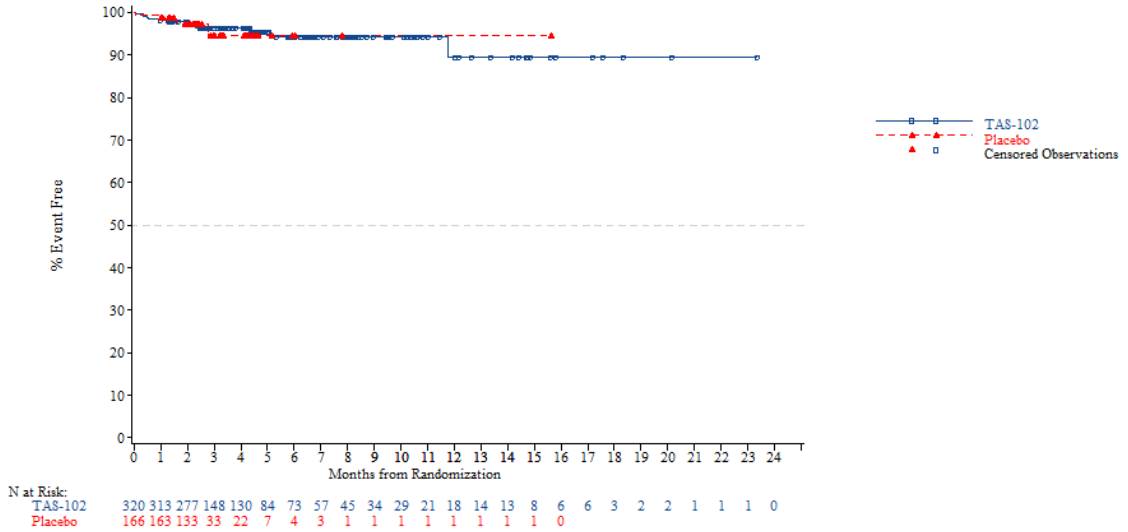


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Arthralgia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

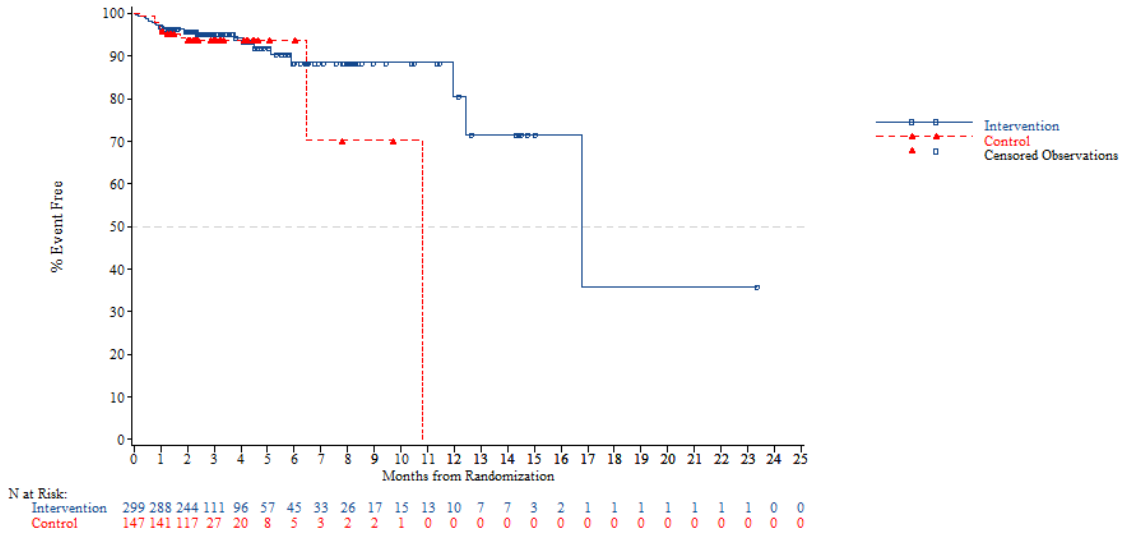
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Arthralgia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

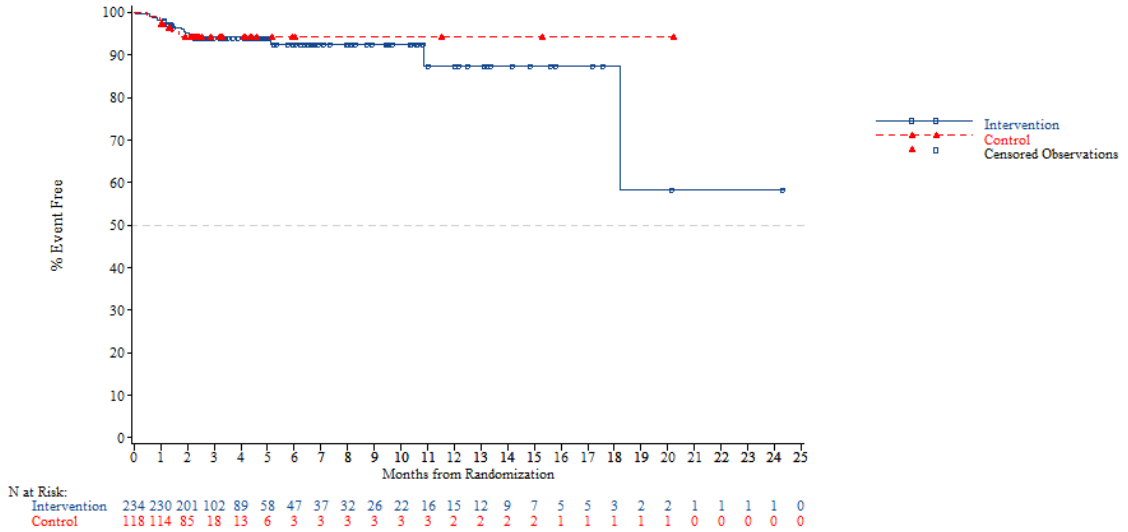


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

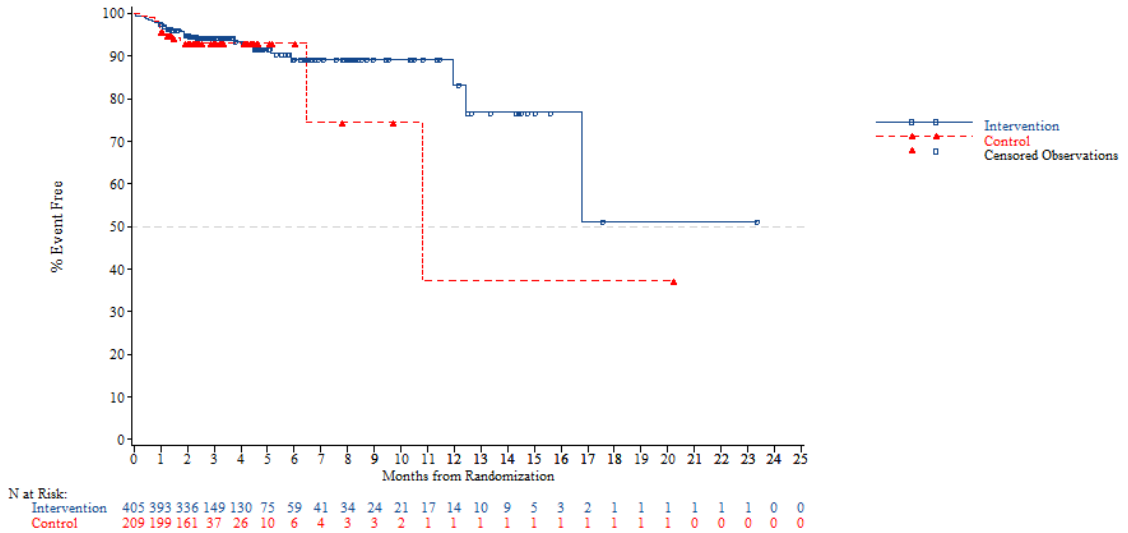
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

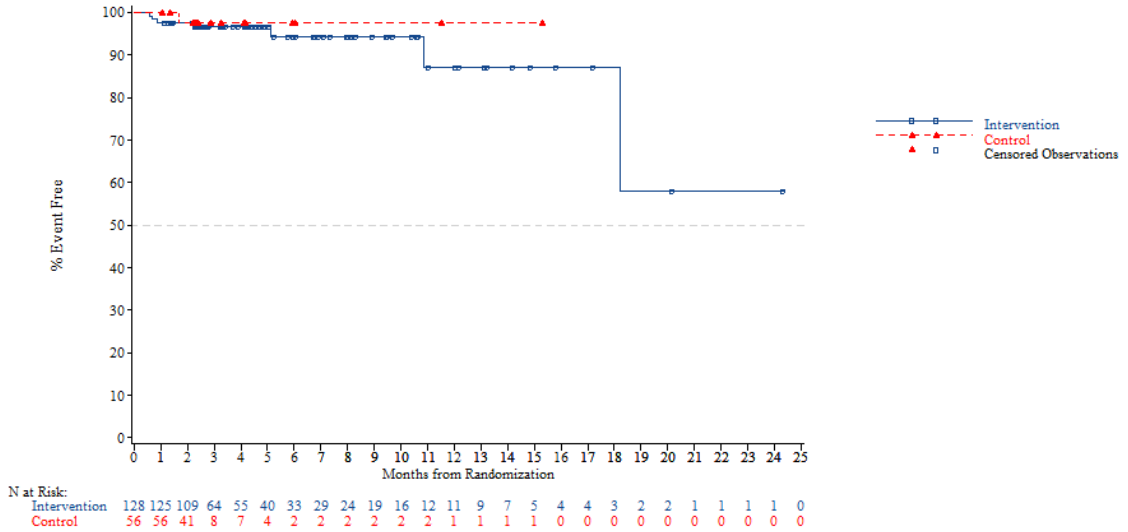


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

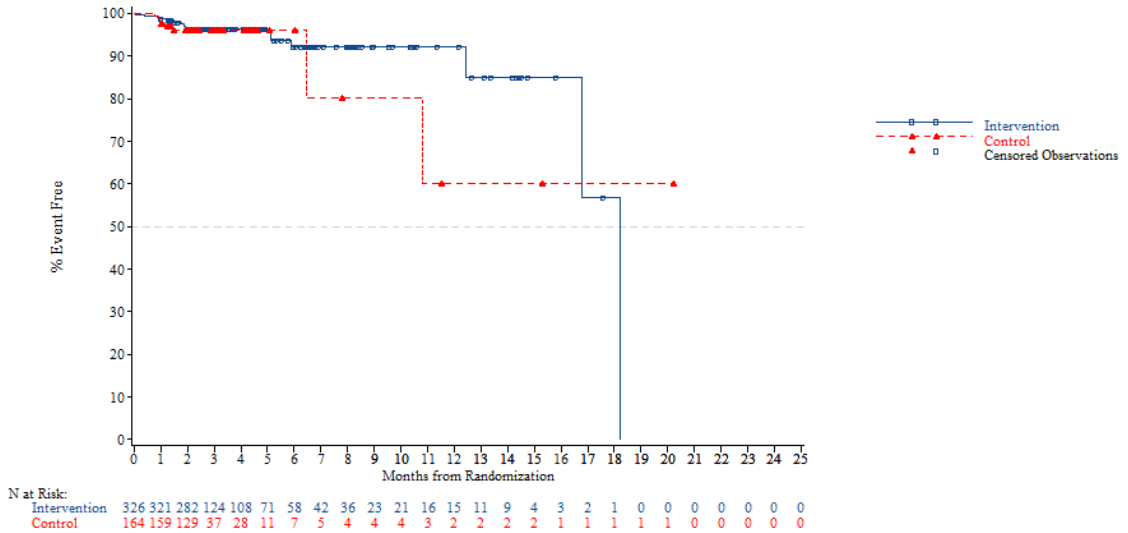
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

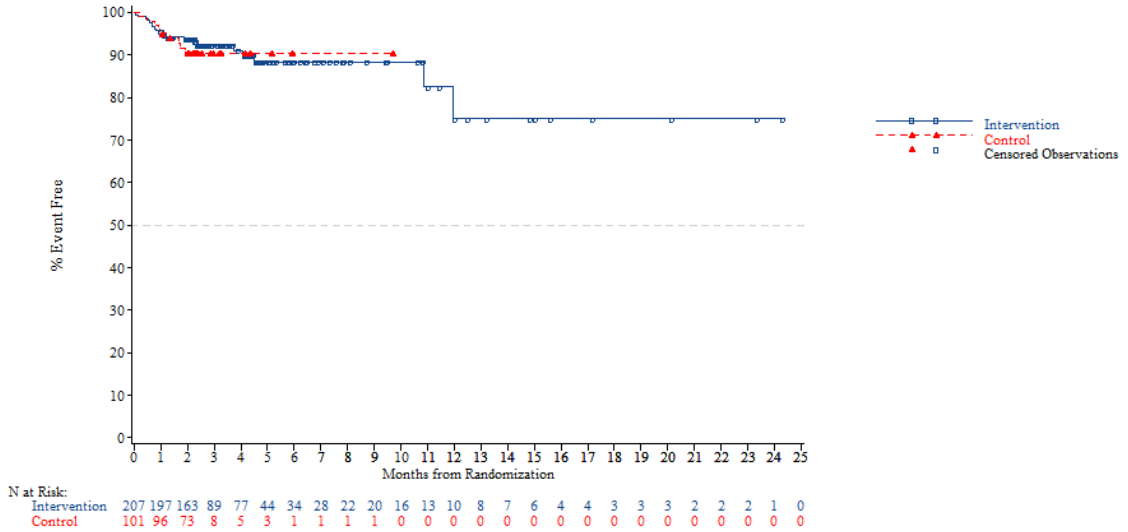


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

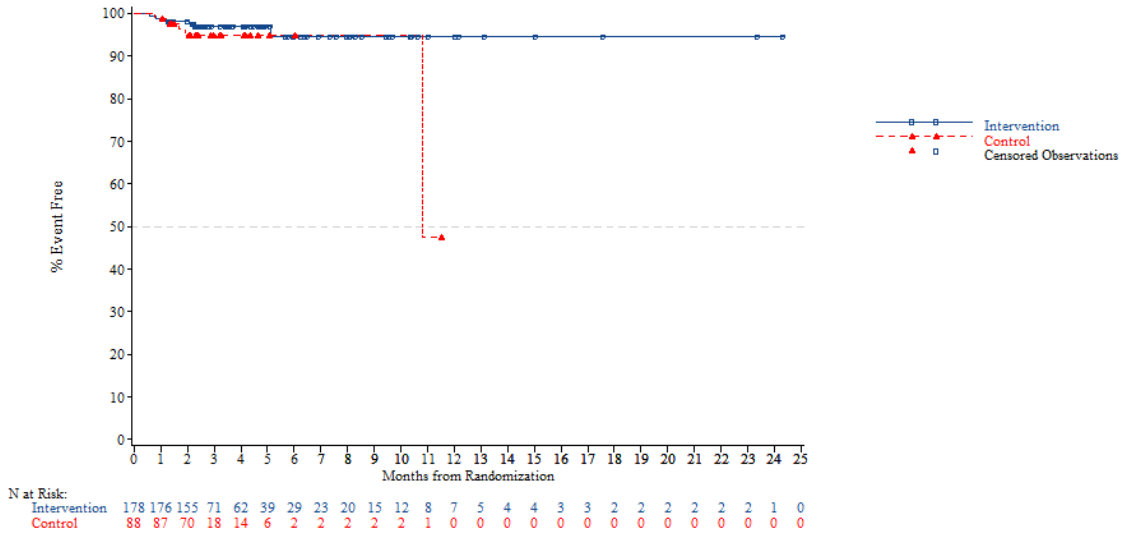
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

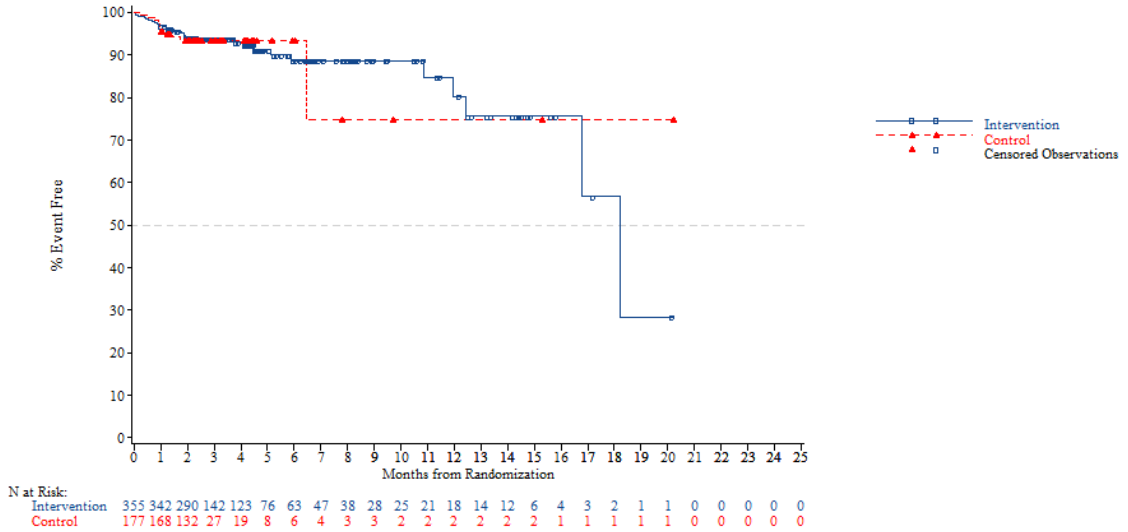


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

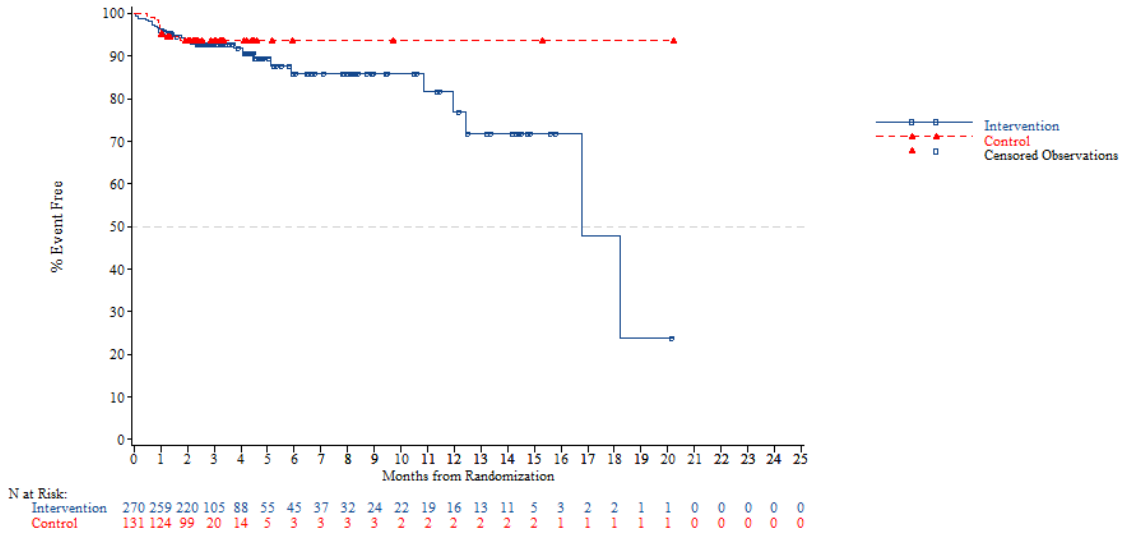
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

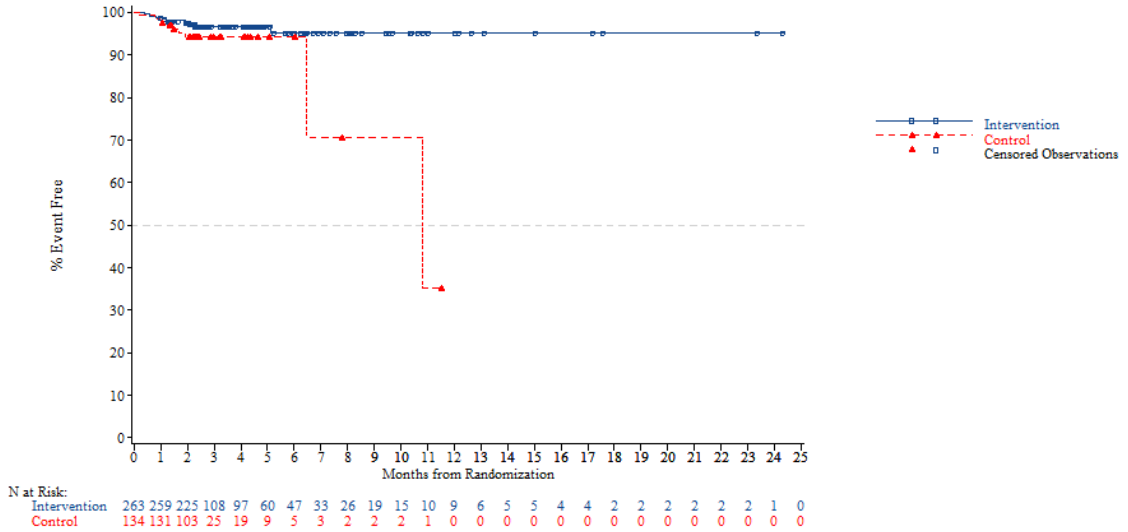


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

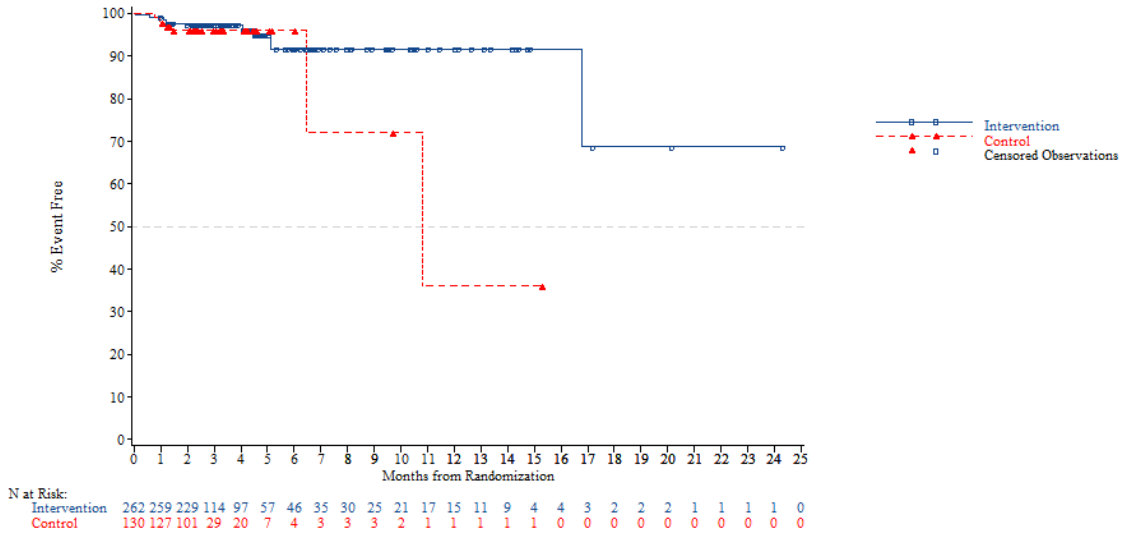
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

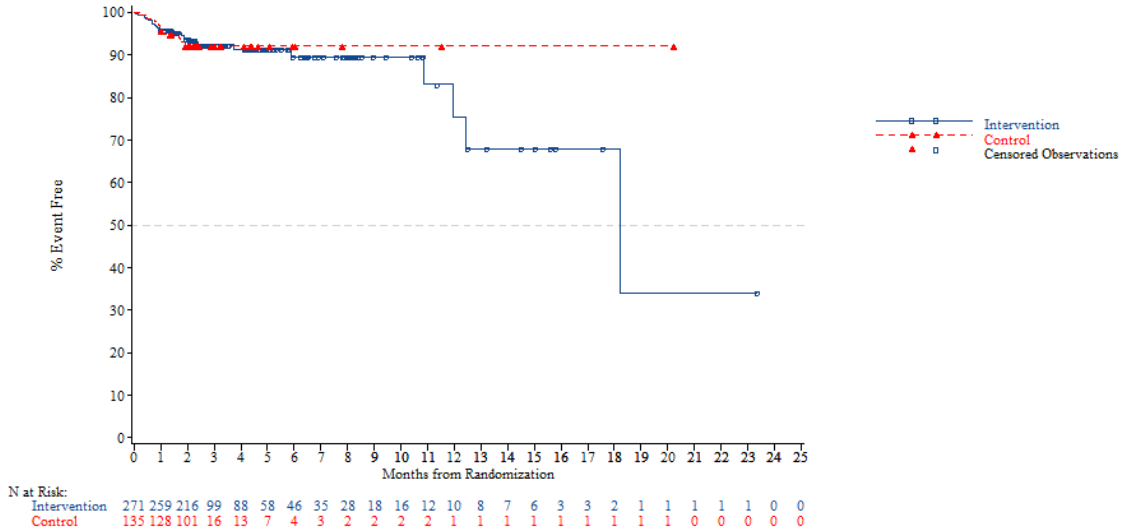


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
KRAS: Mutant



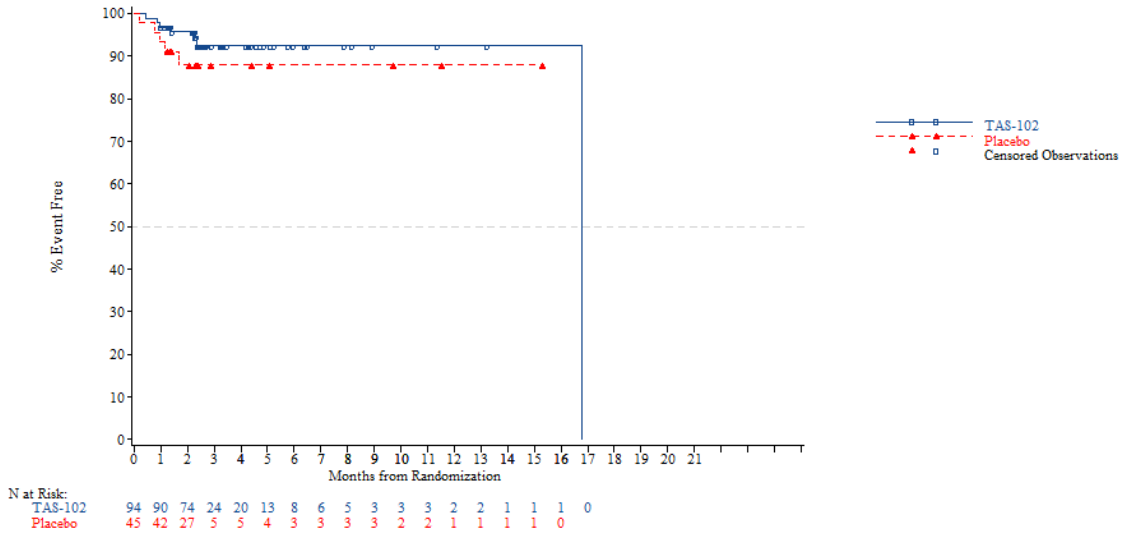

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 271 | 259 | 216 | 99 | 88 | 58 | 46 | 35 | 28 | 18 | 16 | 12 | 10 | 8 | 7 | 6 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Control | 135 | 128 | 101 | 16 | 13 | 7 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Nb of prior reg: 2

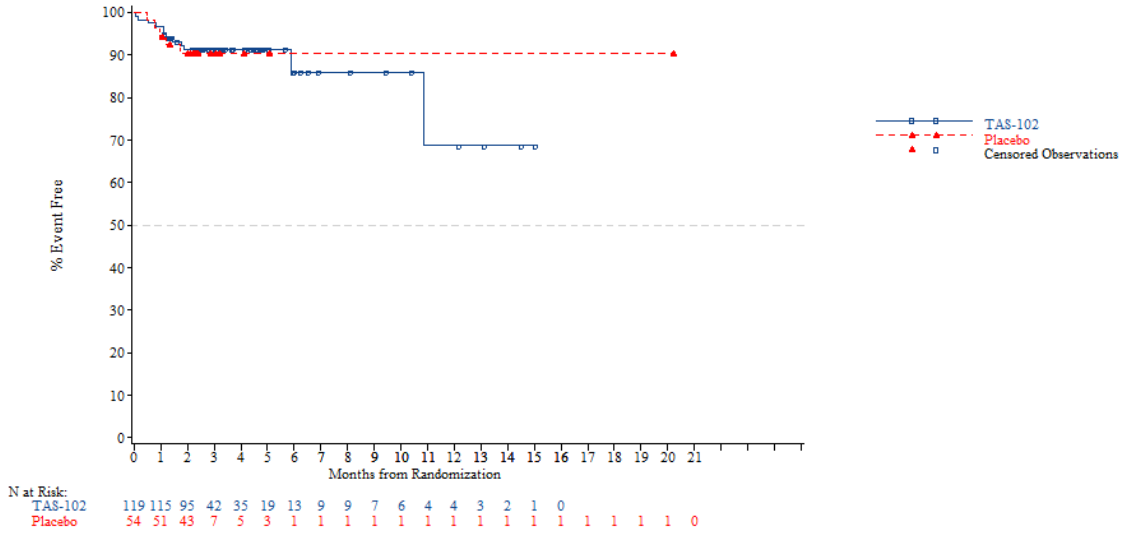



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TAS-102 | 94 | 90 | 74 | 24 | 20 | 13 | 8 | 6 | 5 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Placebo | 45 | 42 | 27 | 5 | 5 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

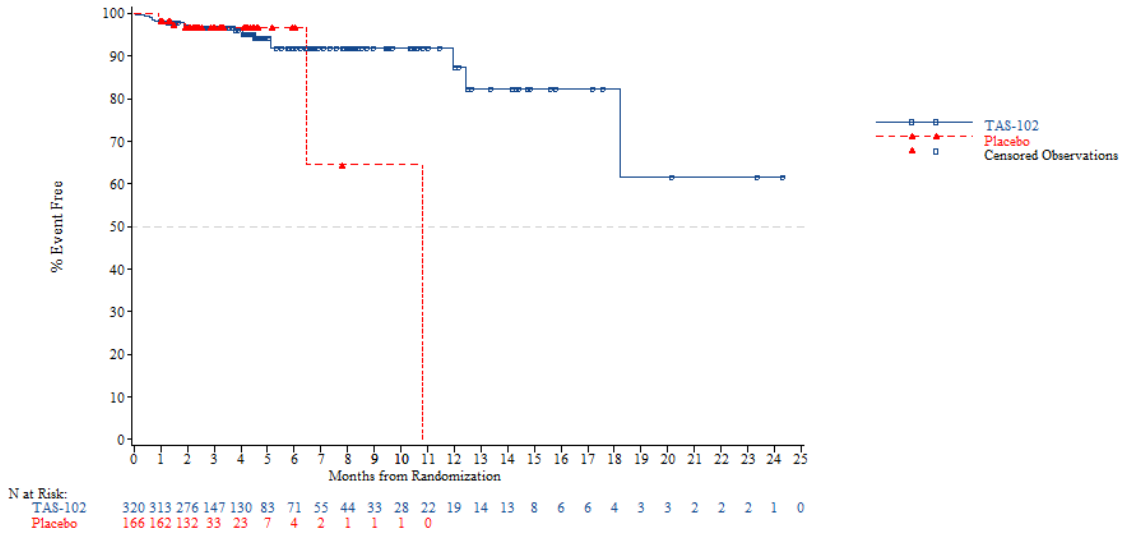
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

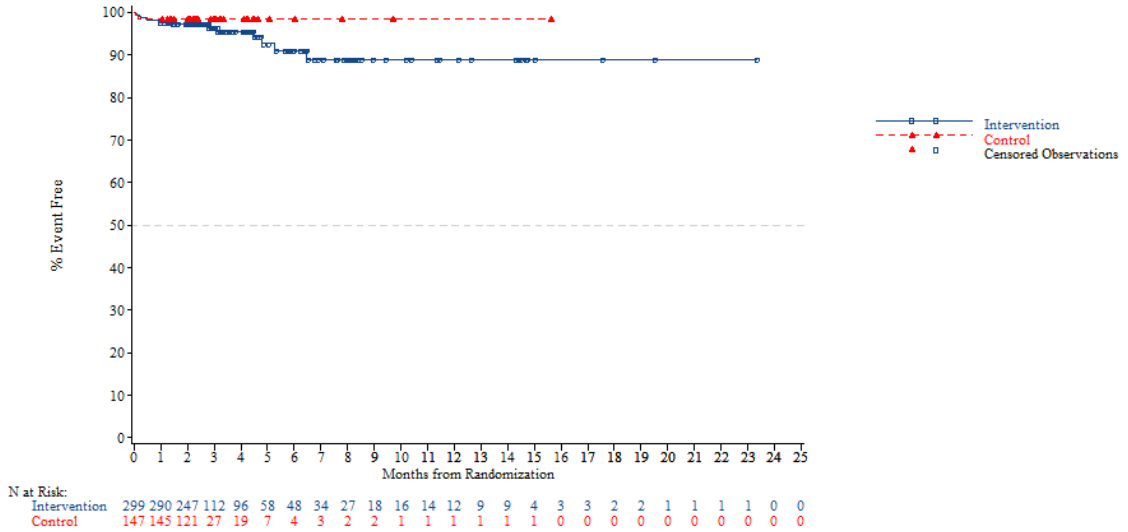


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

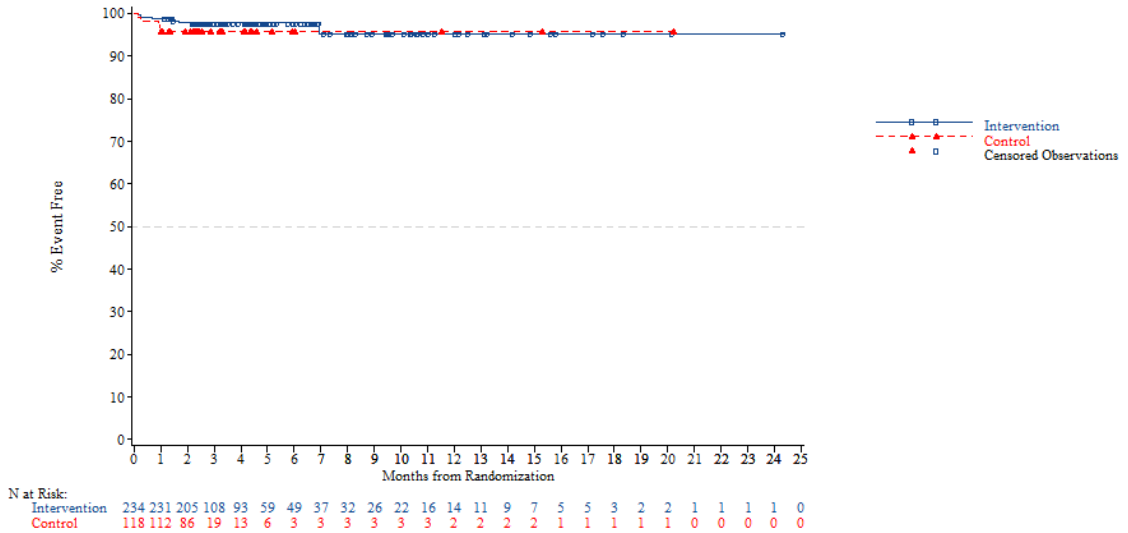
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

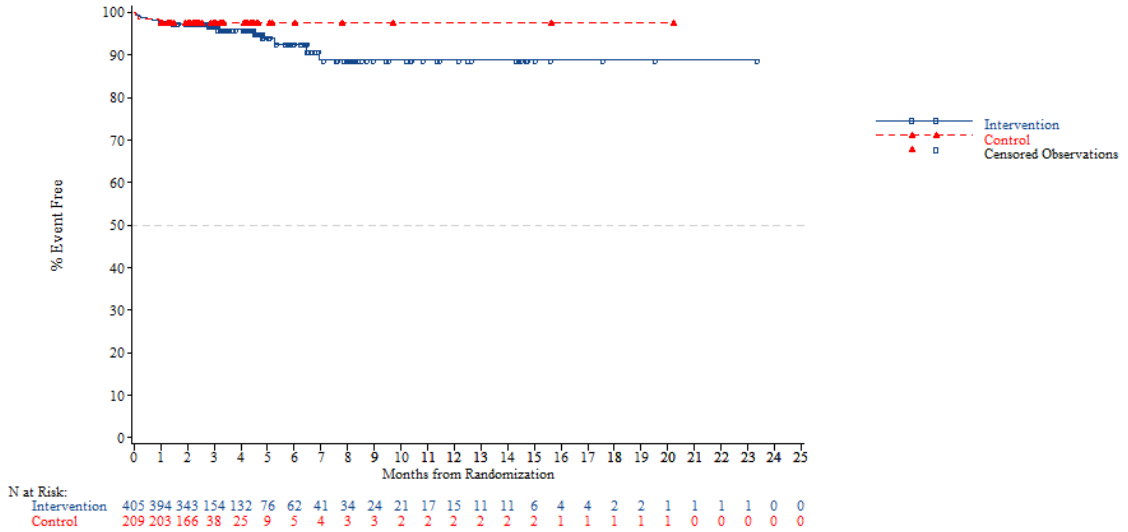


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

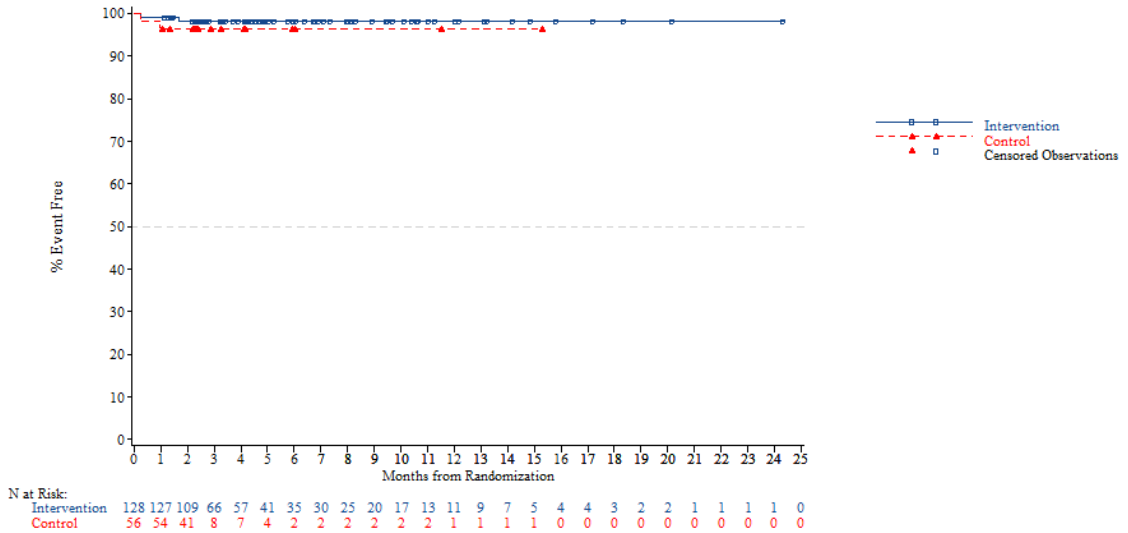
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

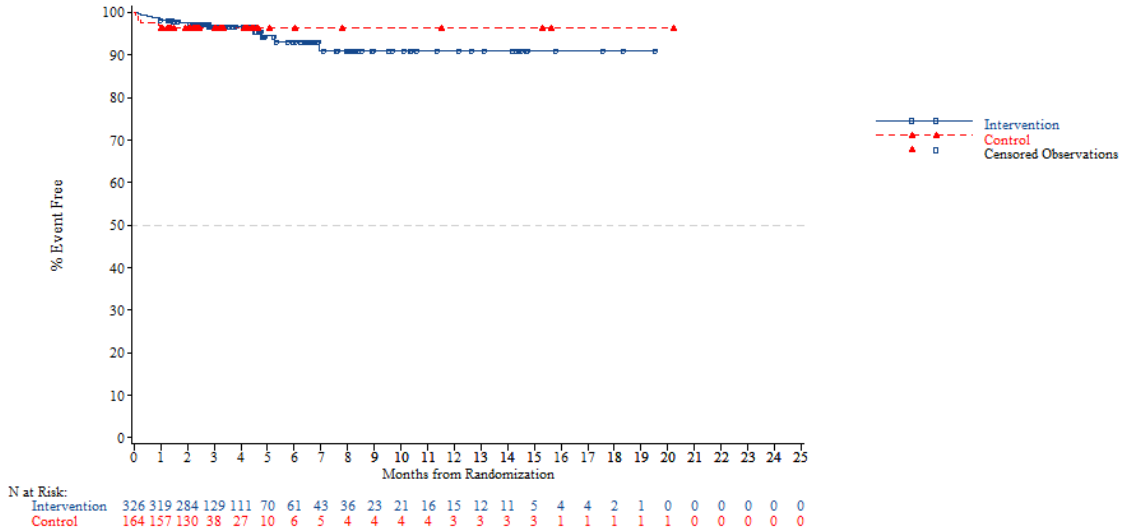


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
Gender: Male



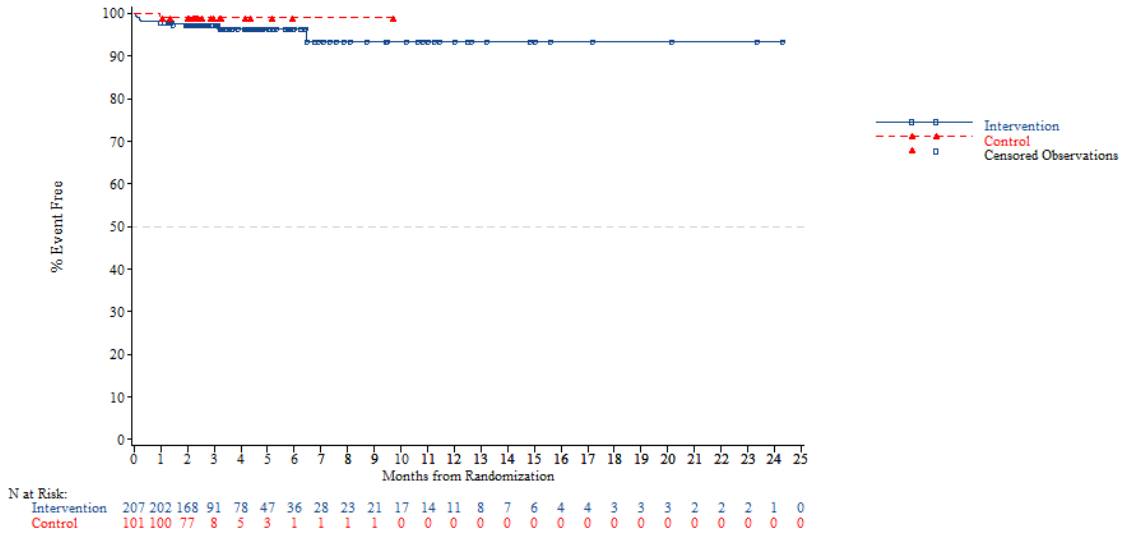

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 319 | 284 | 129 | 111 | 70 | 61 | 43 | 36 | 23 | 21 | 16 | 15 | 12 | 11 | 5 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 157 | 130 | 38 | 27 | 10 | 6 | 5 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
Gender: Female

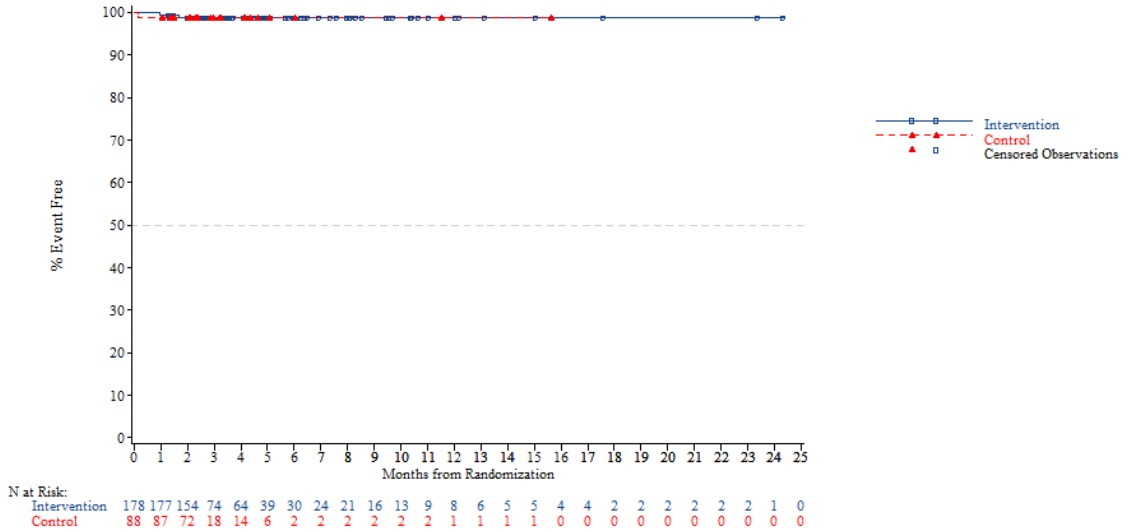



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 207 | 202 | 168 | 91 | 78 | 47 | 36 | 28 | 23 | 21 | 17 | 14 | 11 | 8 | 7 | 6 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Control | 101 | 100 | 77 | 8 | 5 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

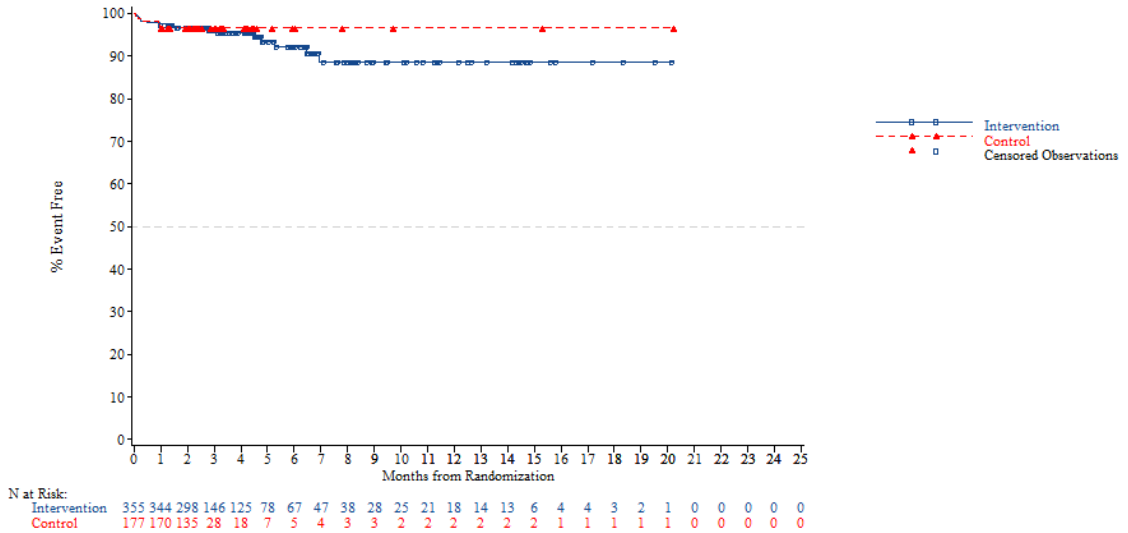
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

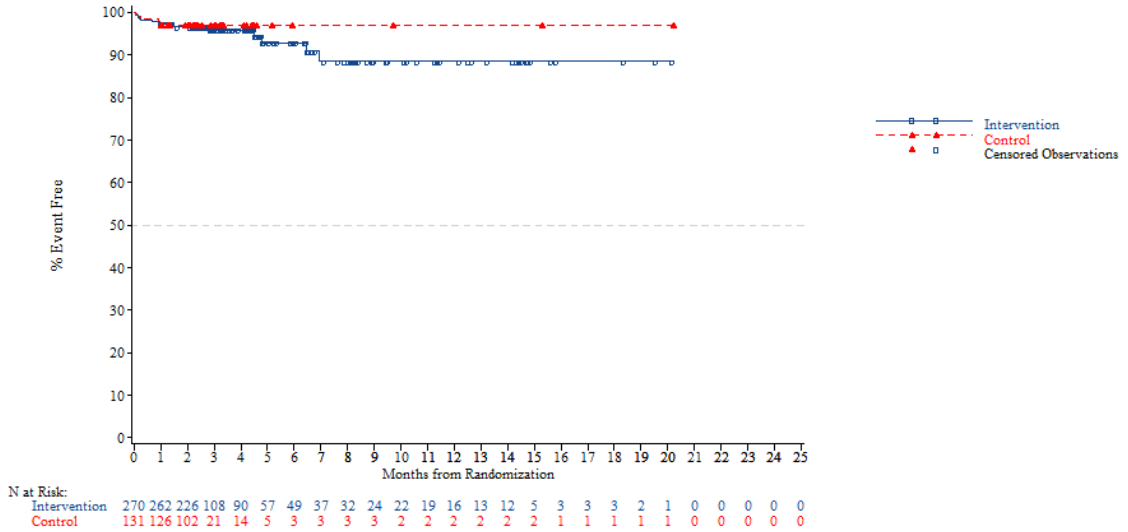


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

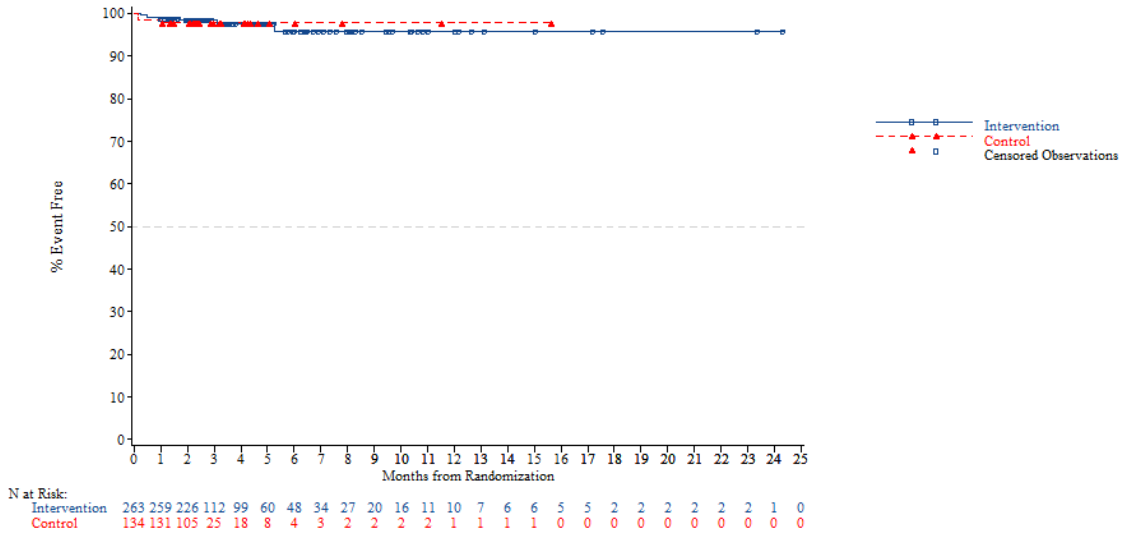
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

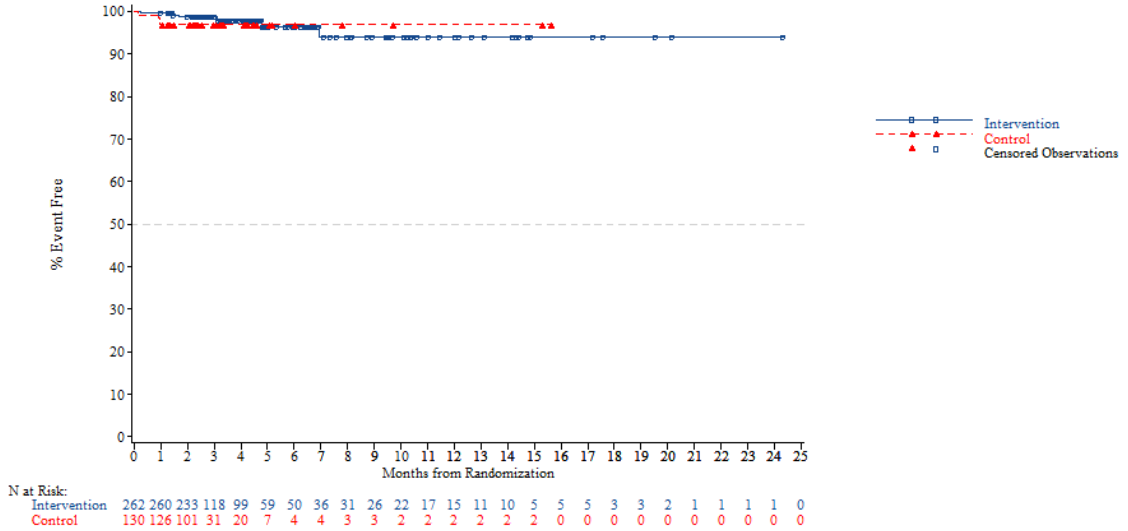


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

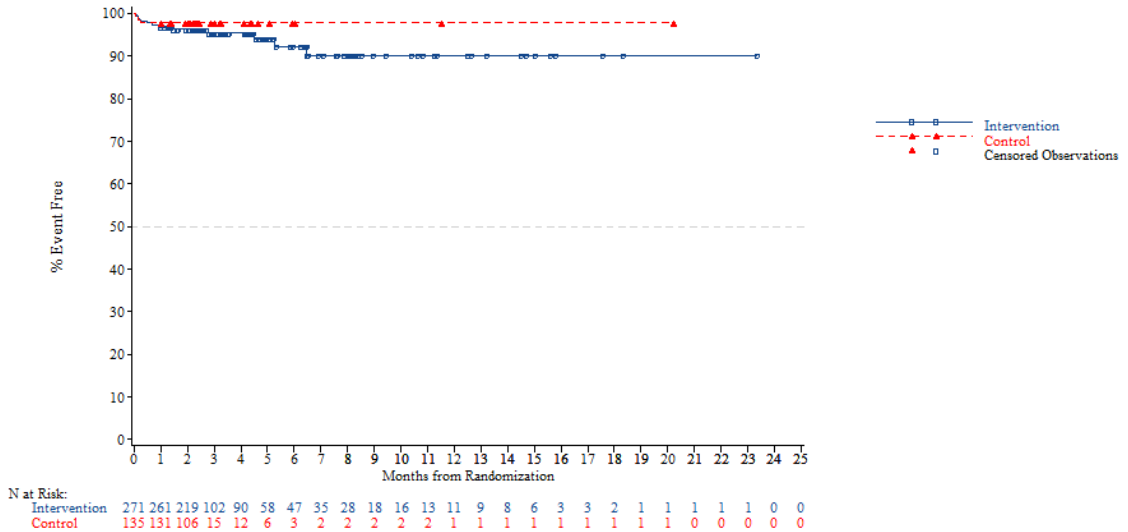
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

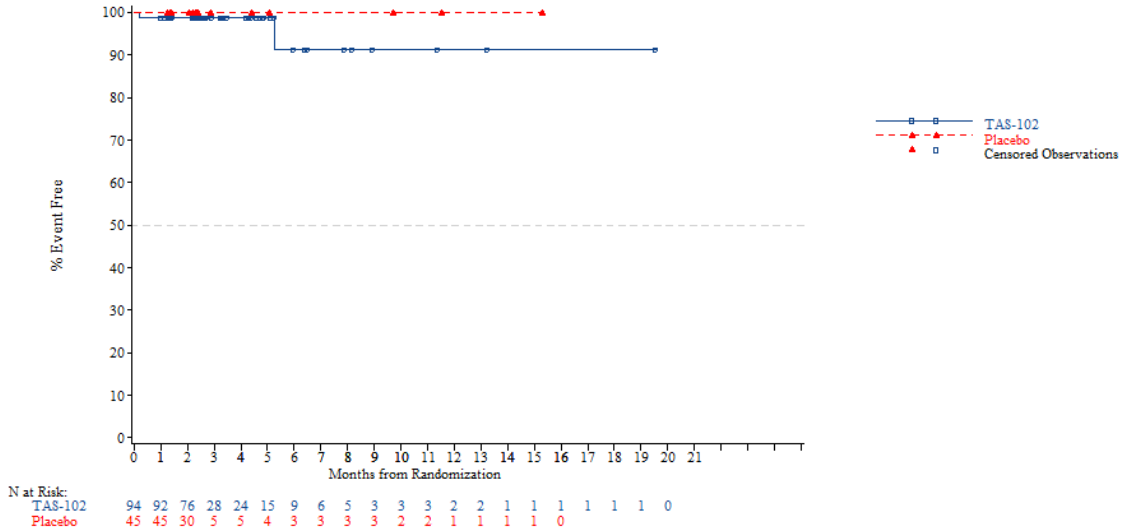


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

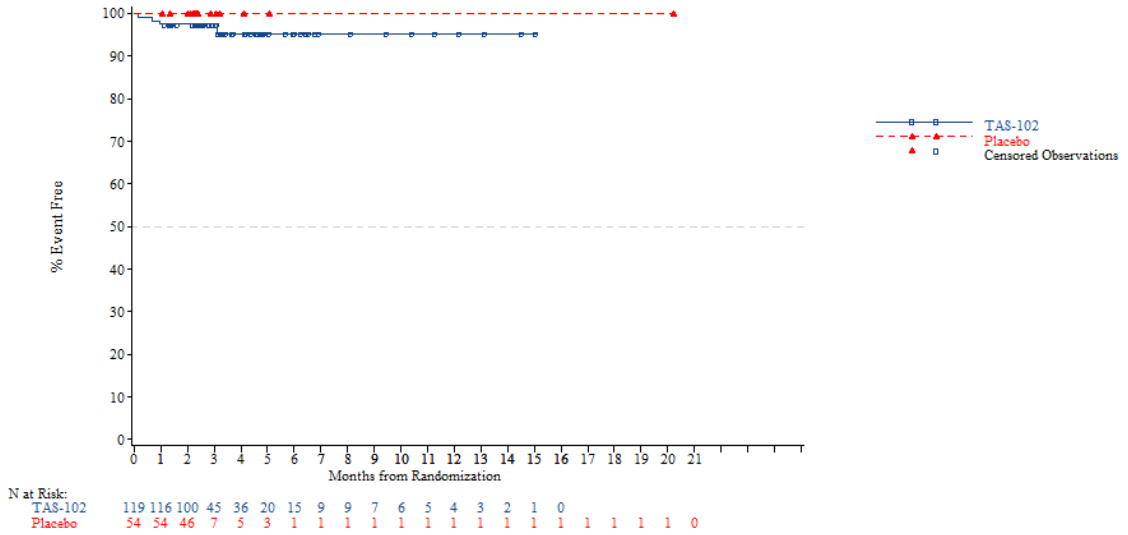
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

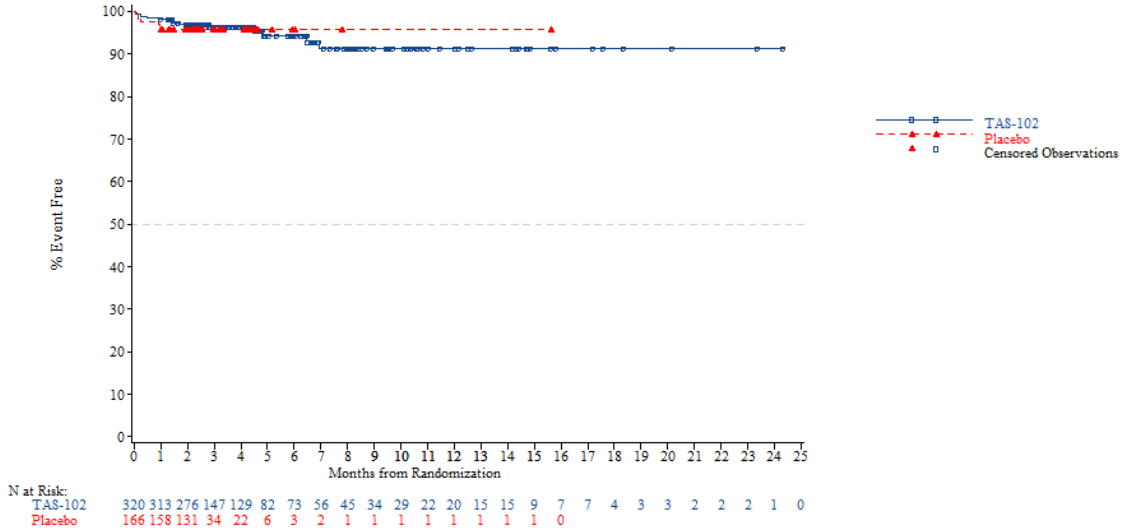


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

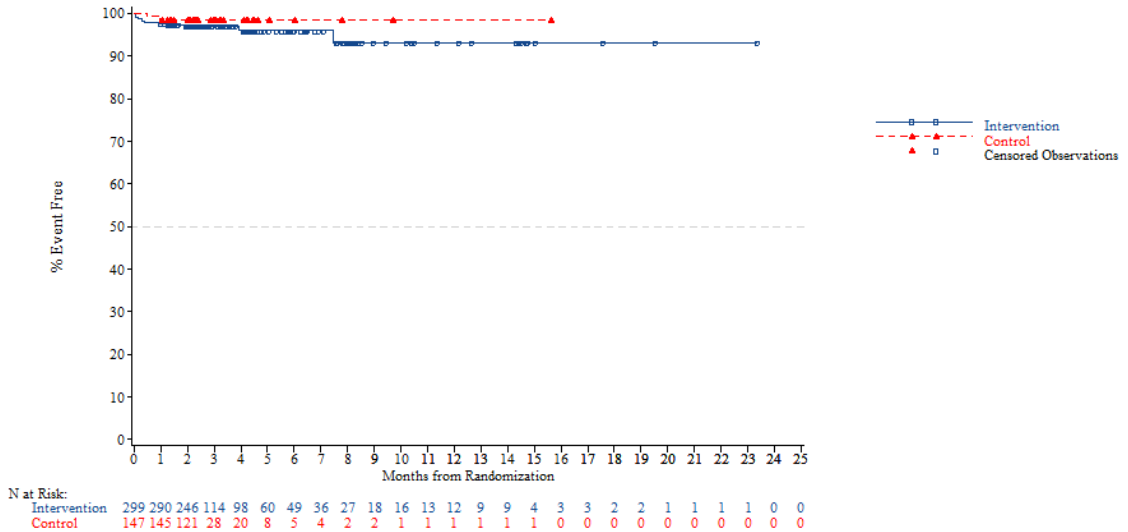
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

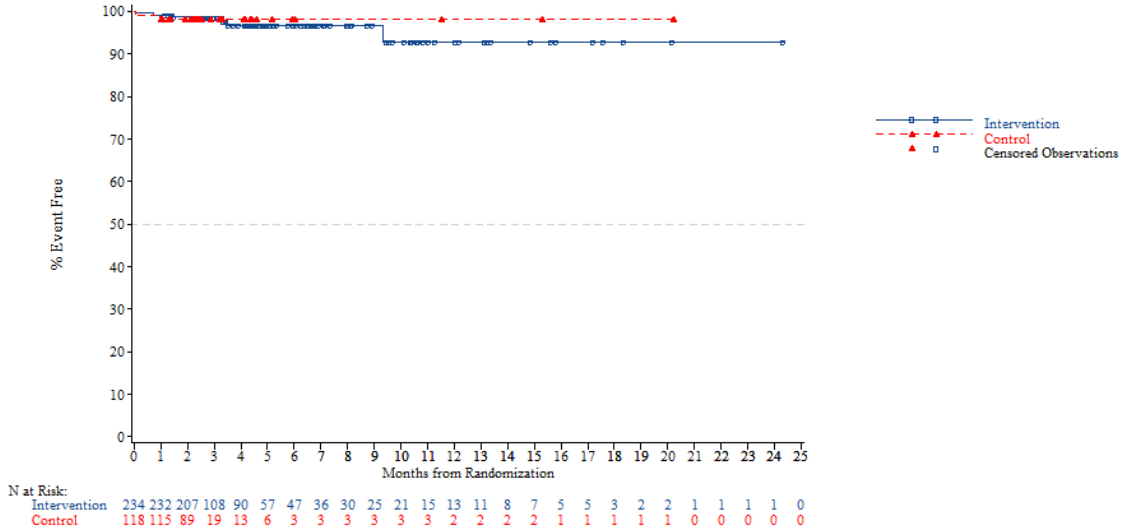


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Pain in extremity
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Pain in extremity
Age: >=65 years



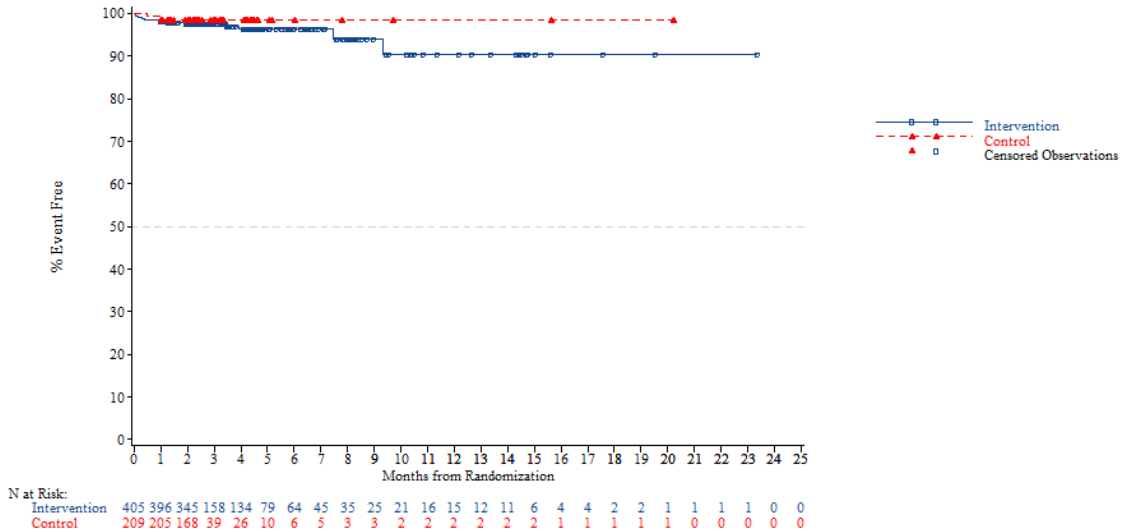

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 234 | 232 | 207 | 108 | 90 | 57 | 47 | 36 | 30 | 25 | 21 | 15 | 13 | 11 | 8 | 7 | 5 | 5 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 118 | 115 | 89 | 19 | 13 | 6 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Pain in extremity
Age: <70 years

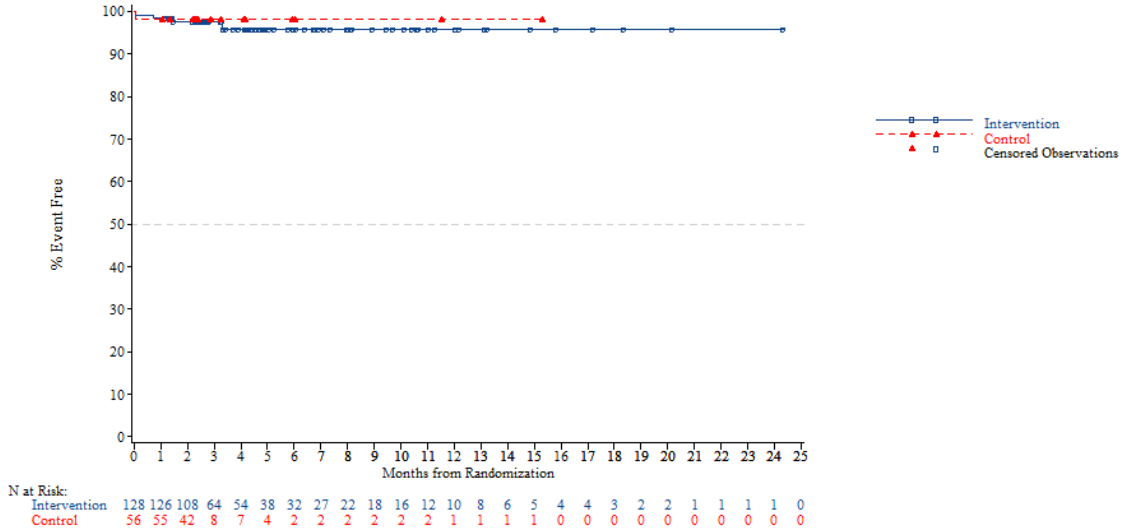



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 405 | 396 | 345 | 158 | 134 | 79 | 64 | 45 | 35 | 25 | 21 | 16 | 15 | 12 | 11 | 6 | 4 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Control | 209 | 205 | 168 | 39 | 26 | 10 | 6 | 5 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Pain in extremity
Age: >=70 years



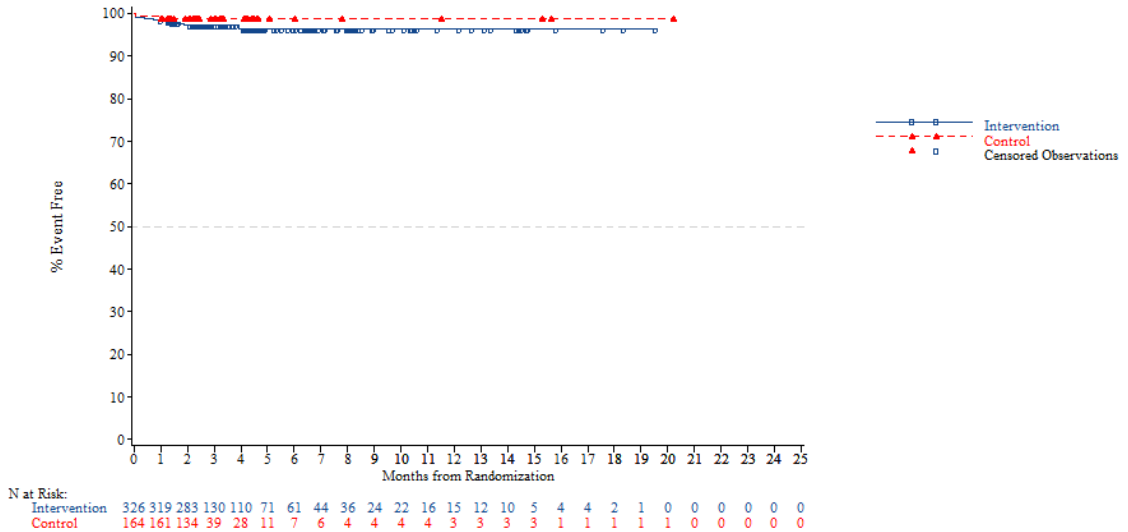

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 128 | 126 | 108 | 64 | 54 | 38 | 32 | 27 | 22 | 18 | 16 | 12 | 10 | 8 | 6 | 5 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 56 | 55 | 42 | 8 | 7 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Pain in extremity
Gender: Male

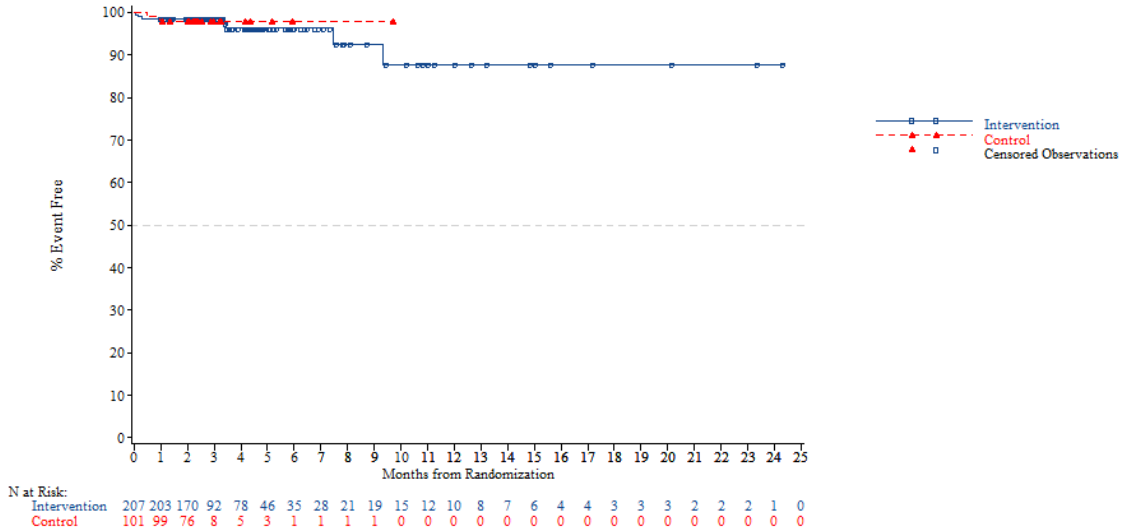



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 319 | 283 | 130 | 110 | 71 | 61 | 44 | 36 | 24 | 22 | 16 | 15 | 12 | 10 | 5 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 161 | 134 | 39 | 28 | 11 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

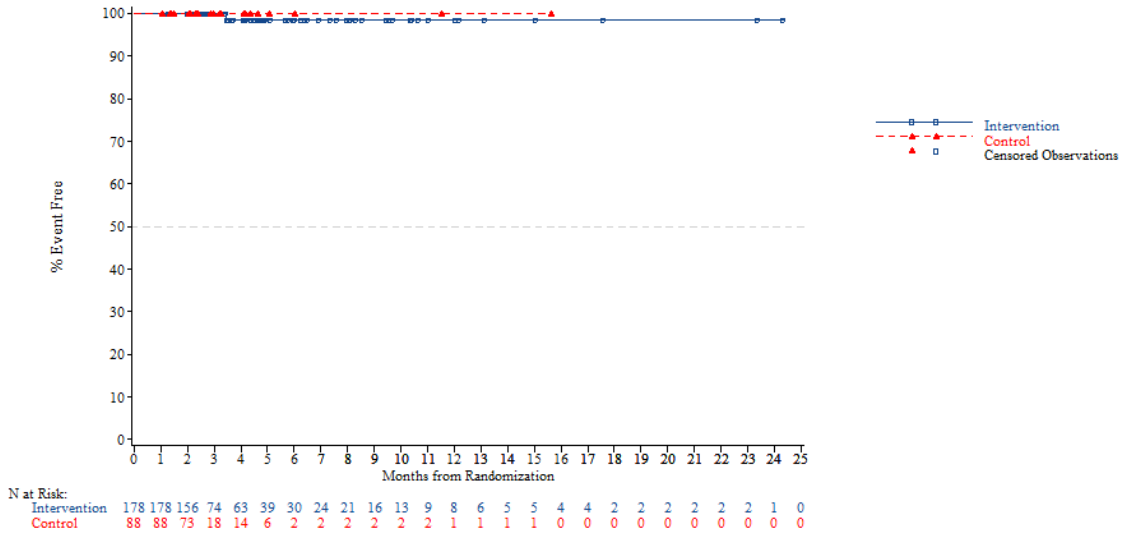
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Pain in extremity
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

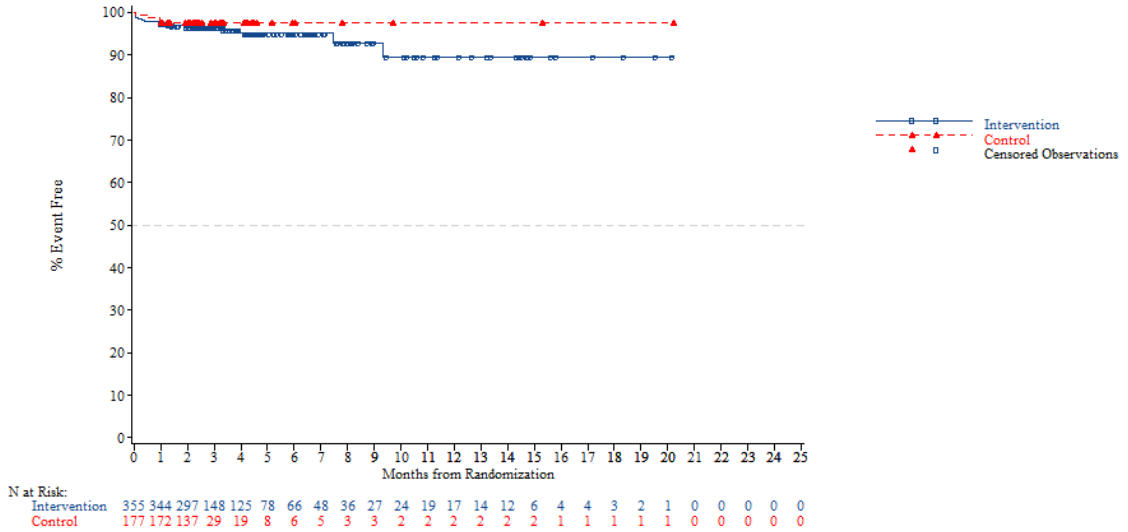


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Pain in extremity
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

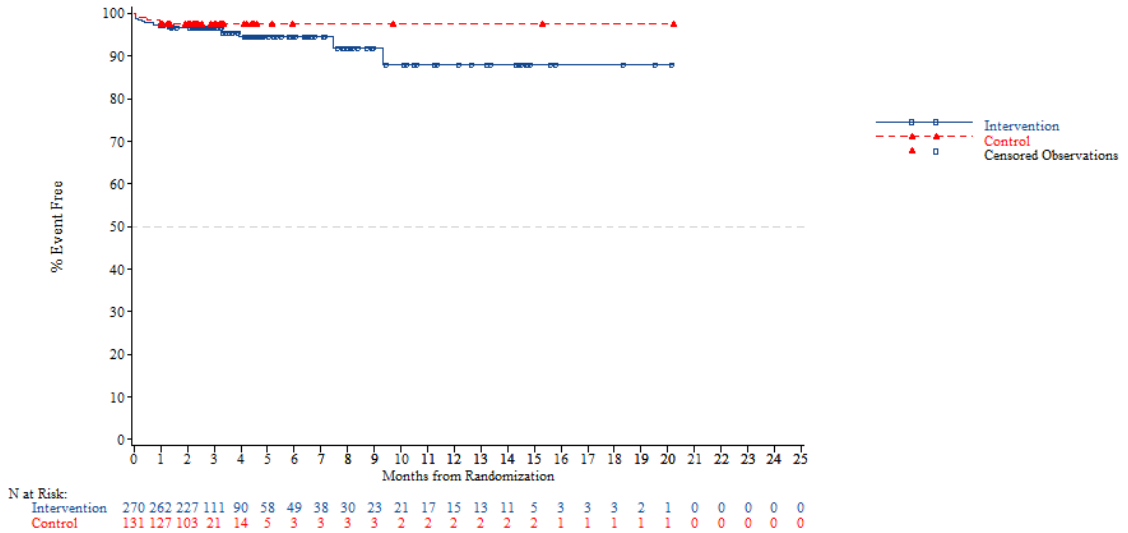
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Pain in extremity
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

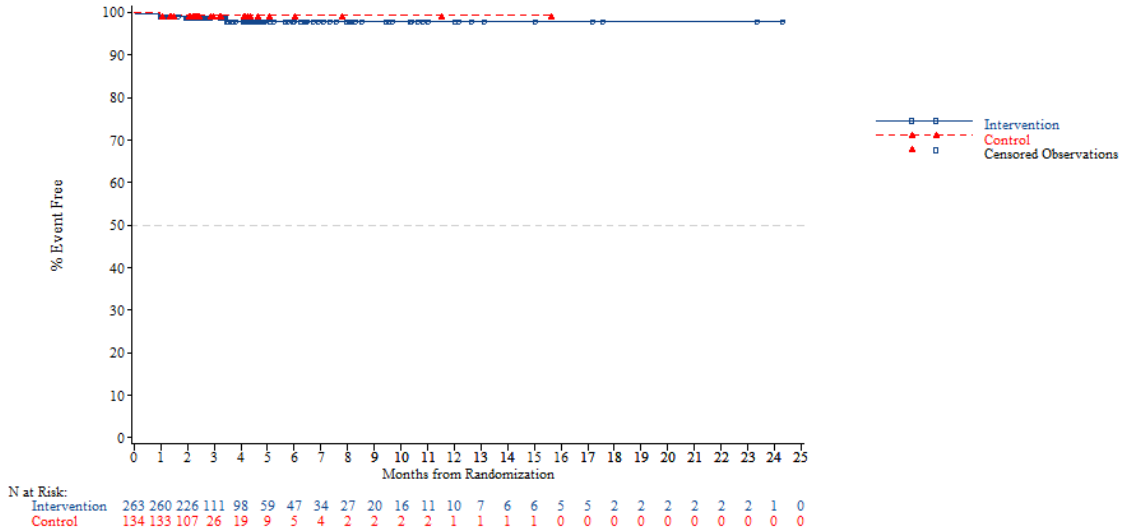


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Pain in extremity
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

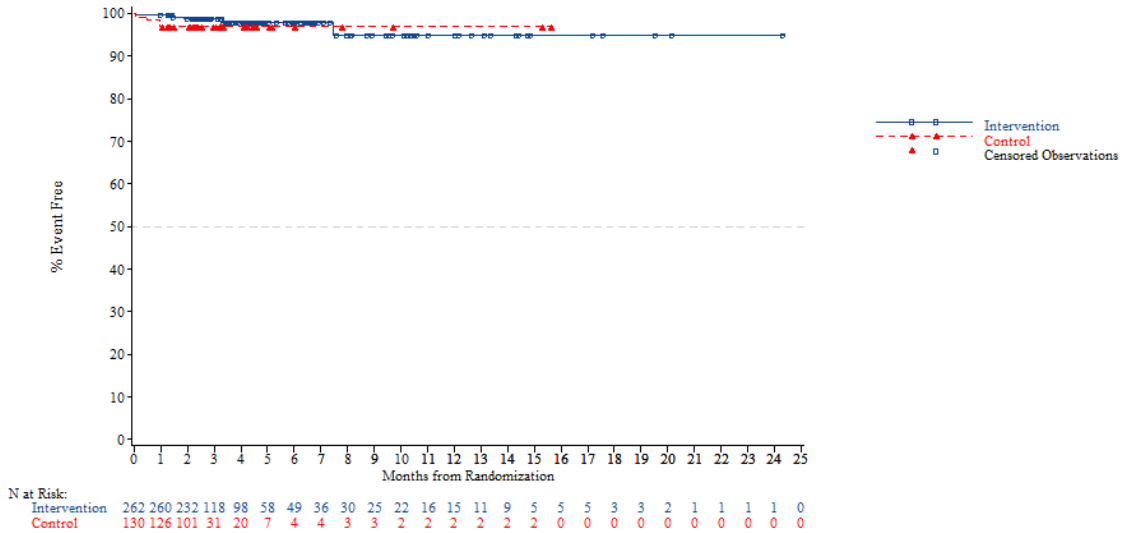
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Pain in extremity
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

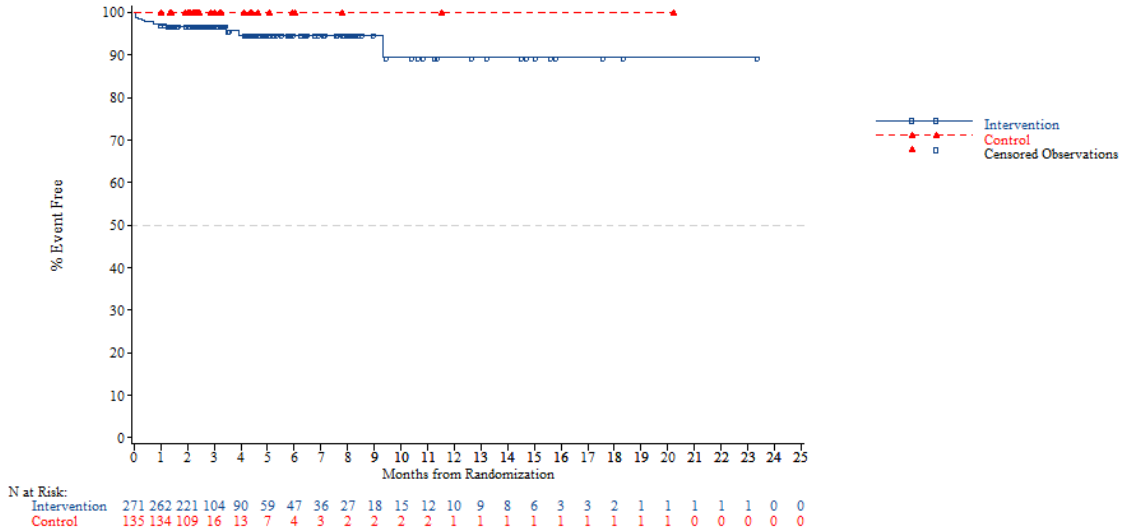


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Pain in extremity
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

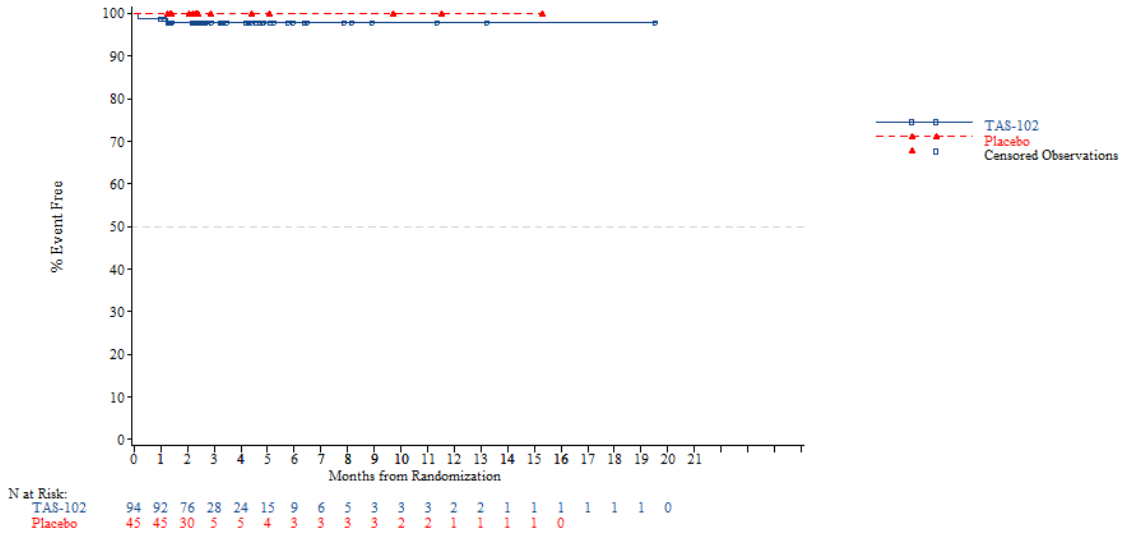
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Pain in extremity
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

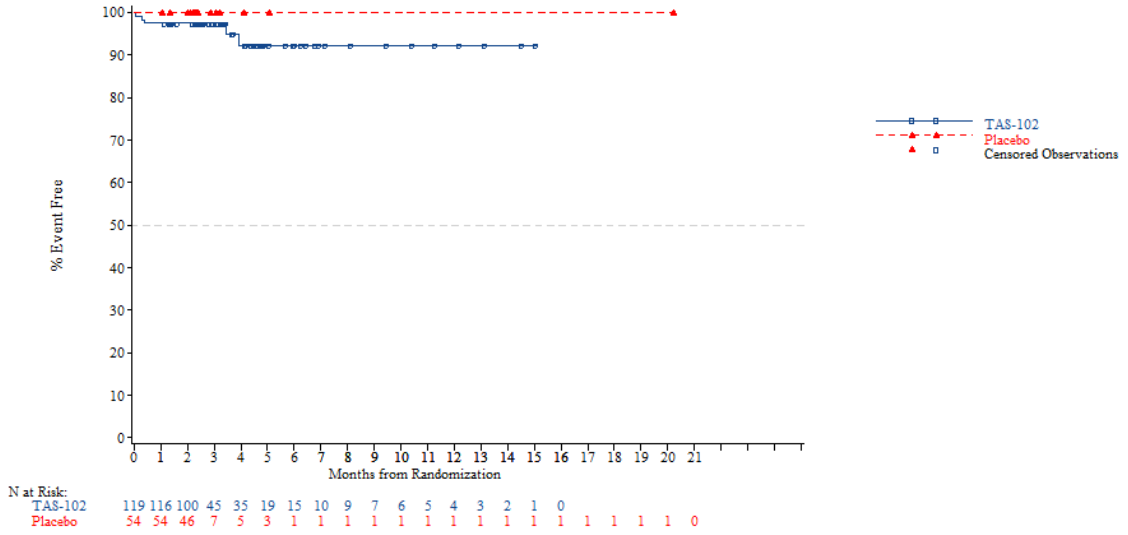


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Pain in extremity
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

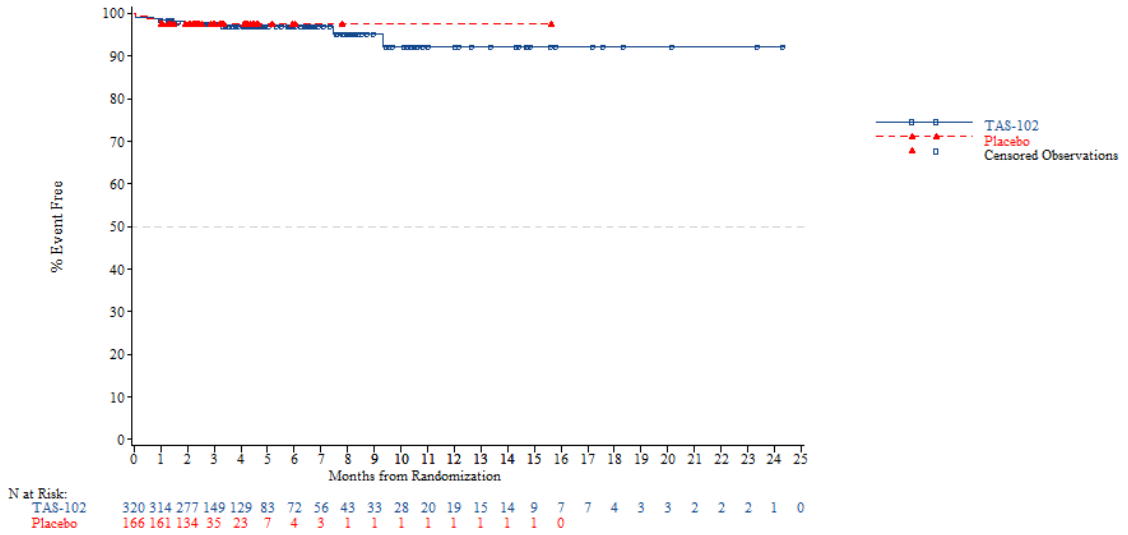
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Pain in extremity
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

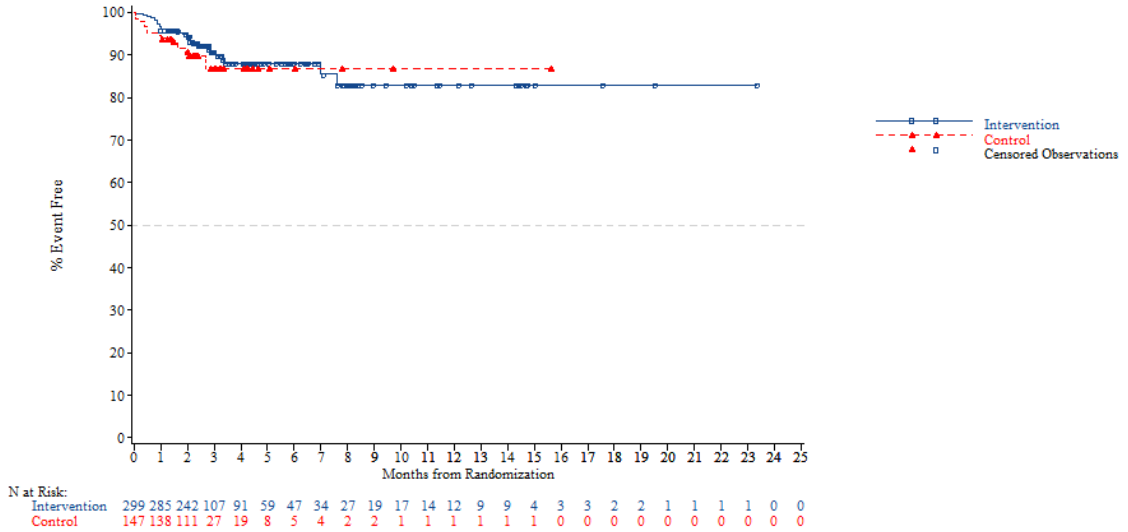


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Pain in extremity
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

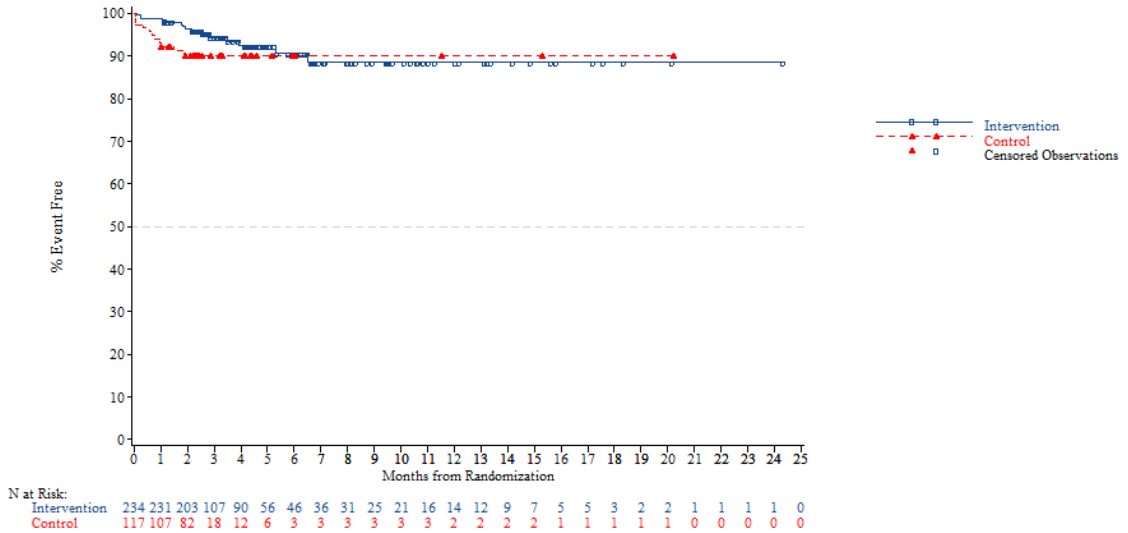
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

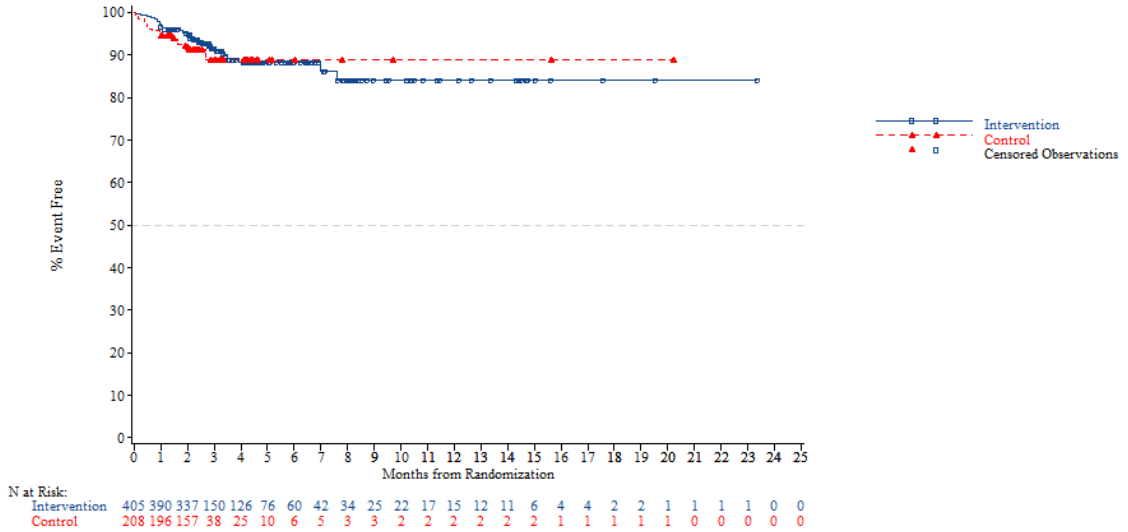


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

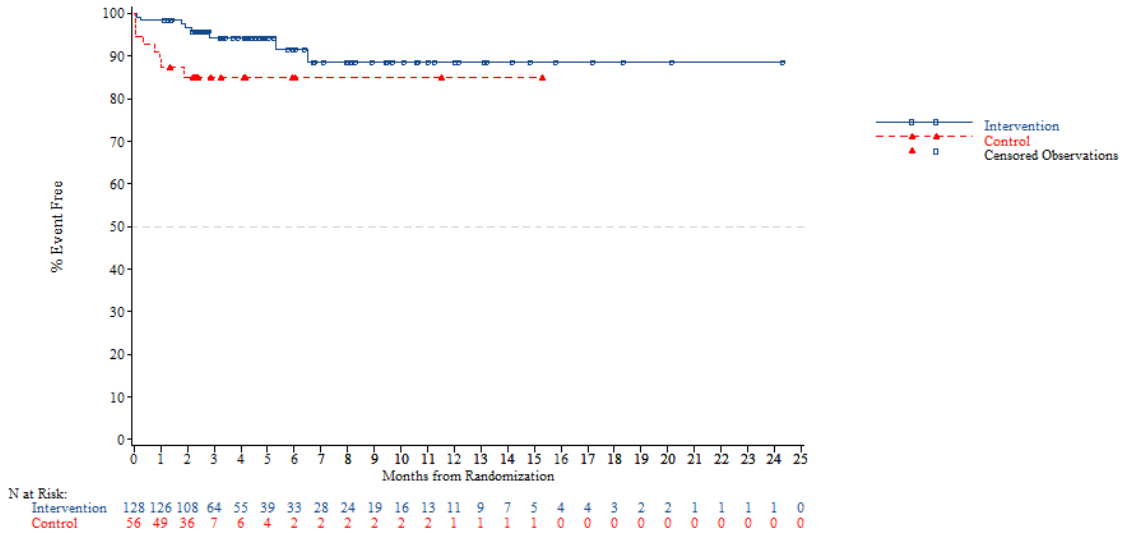
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

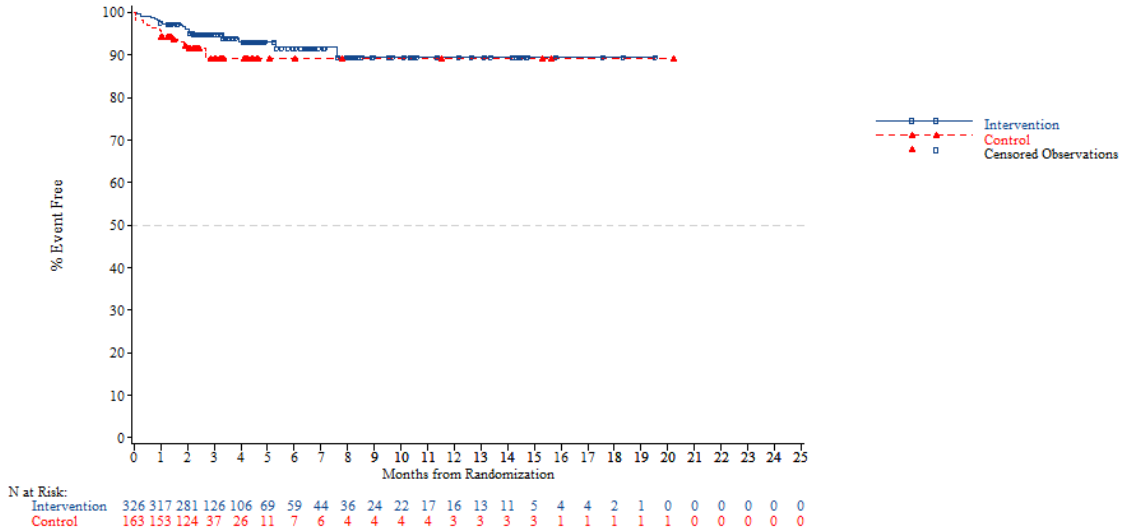


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

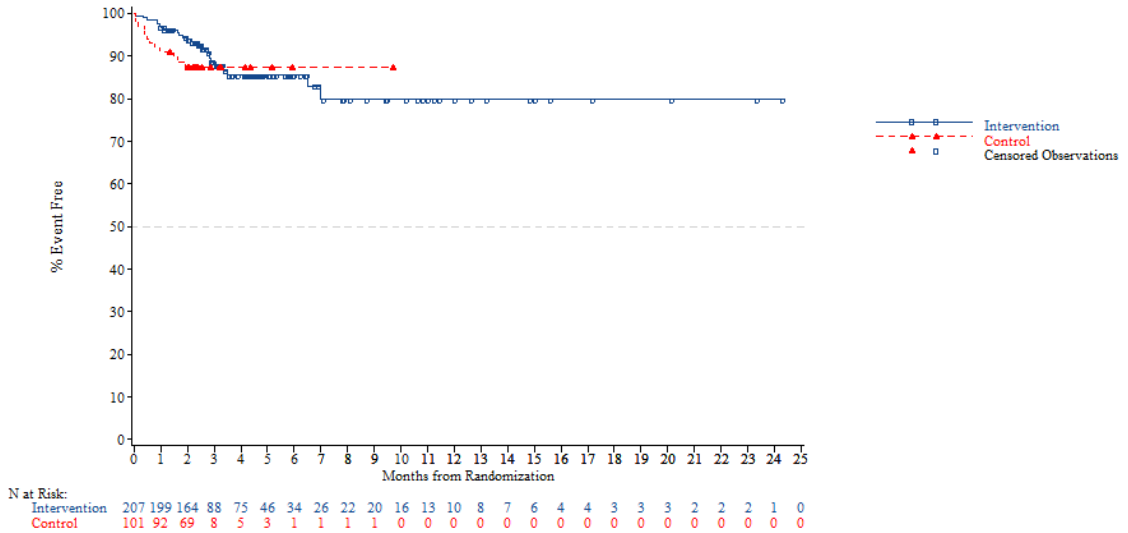
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

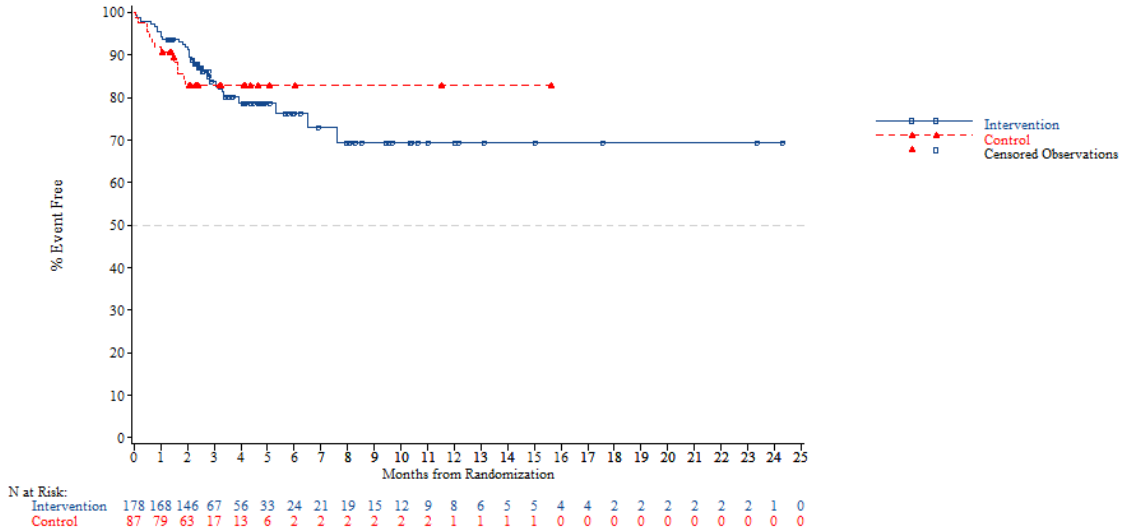


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

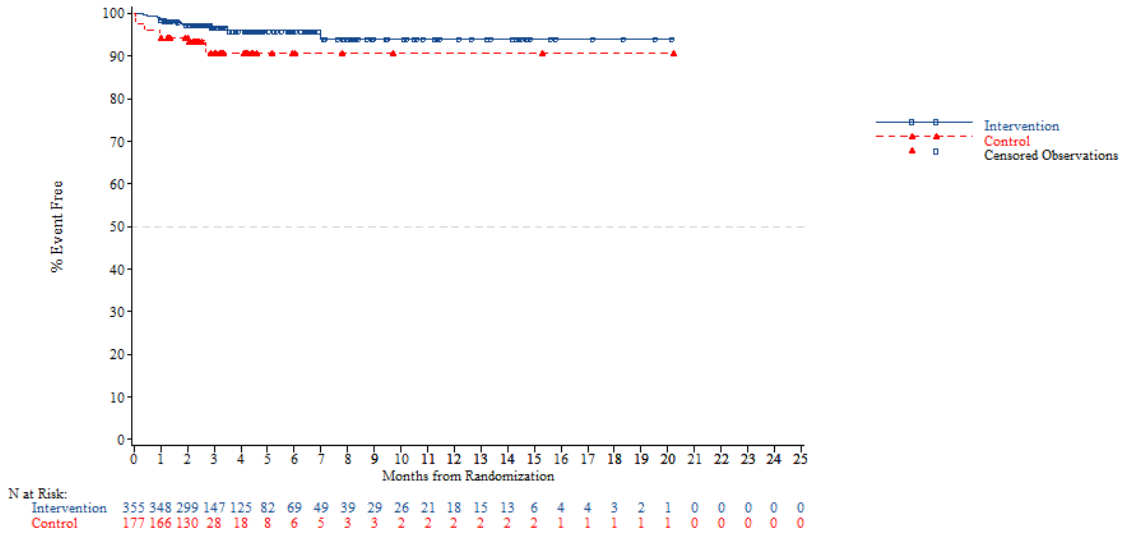
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

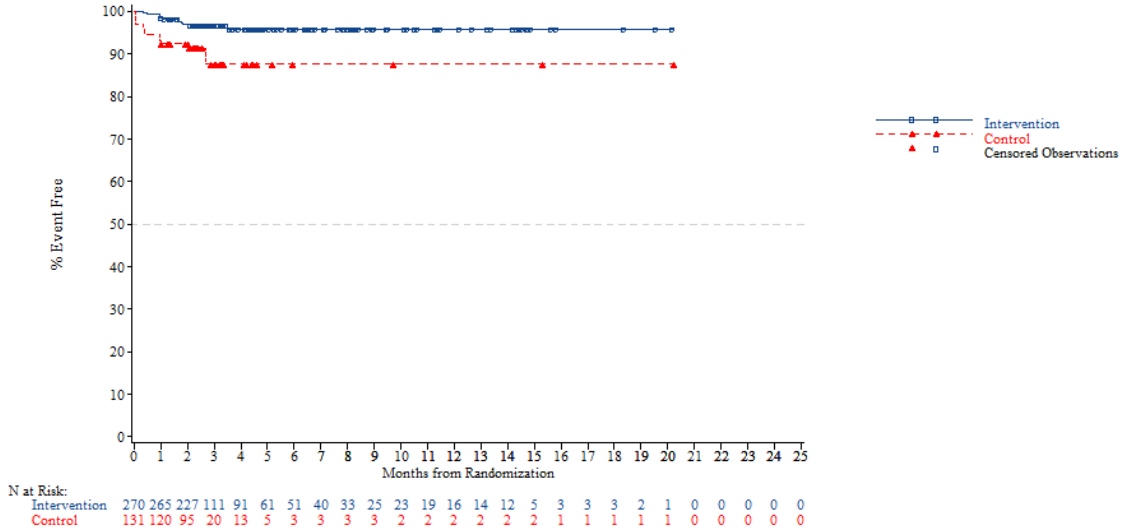


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

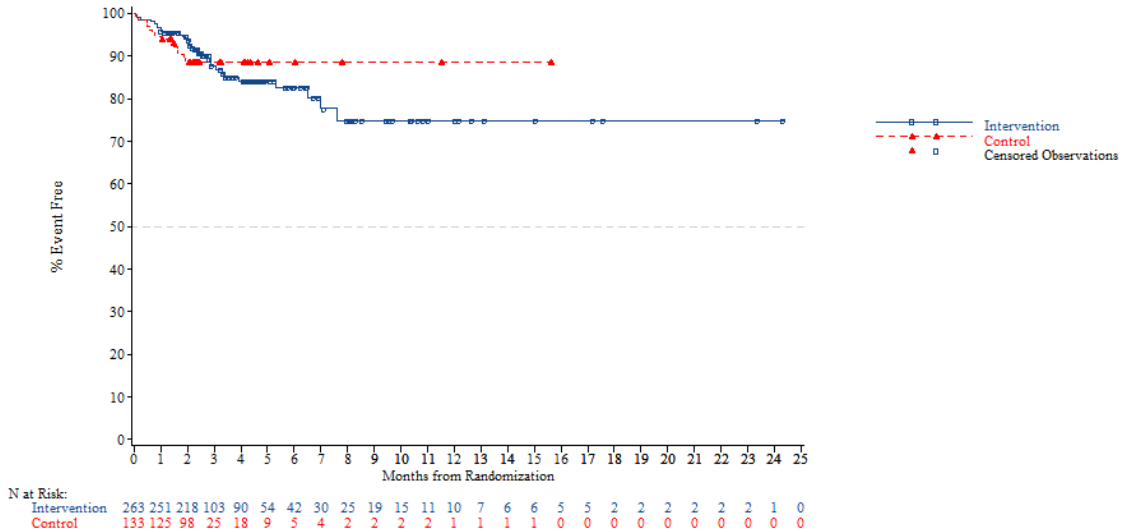
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

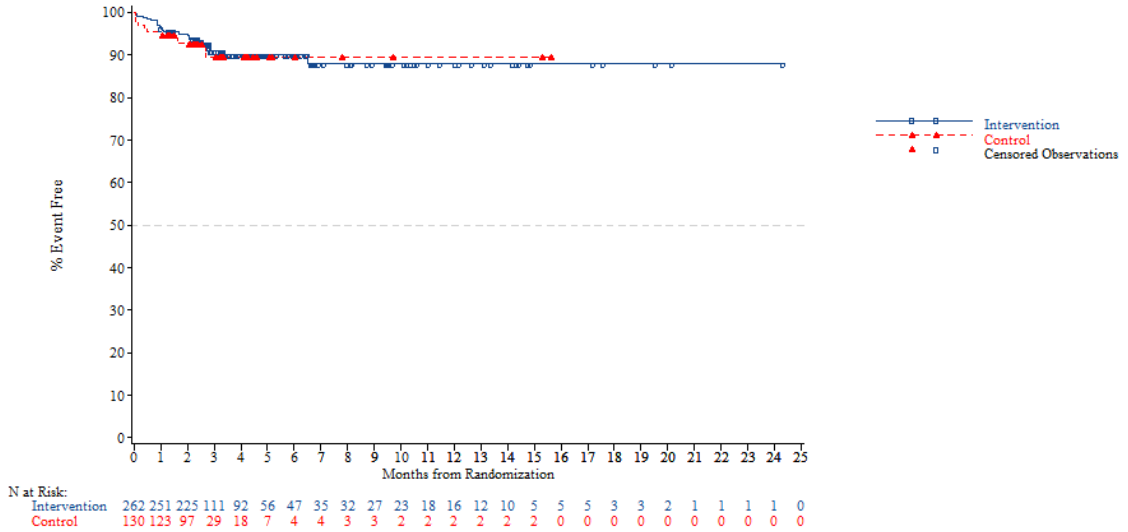


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

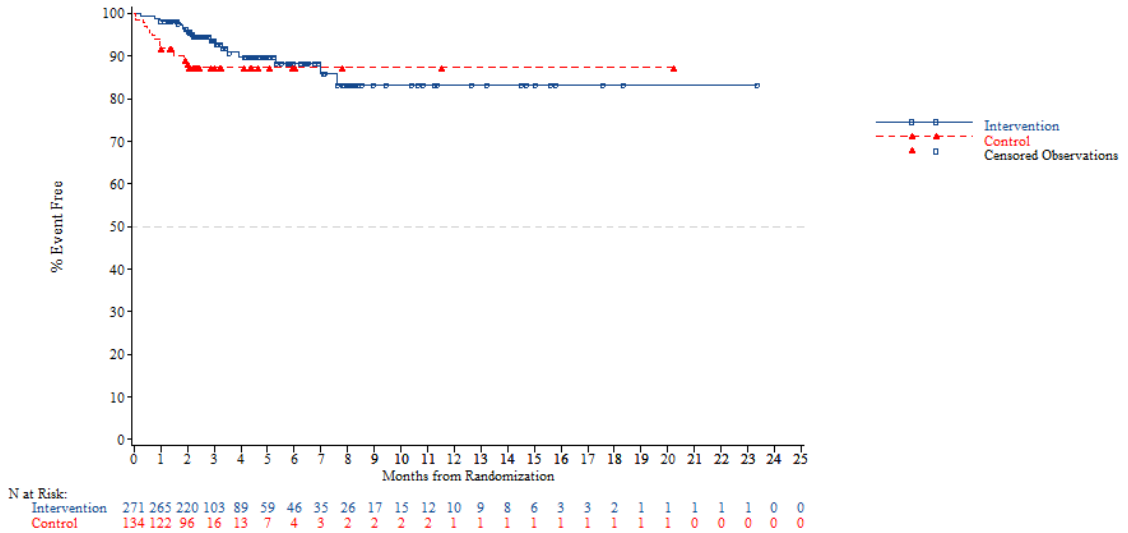
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

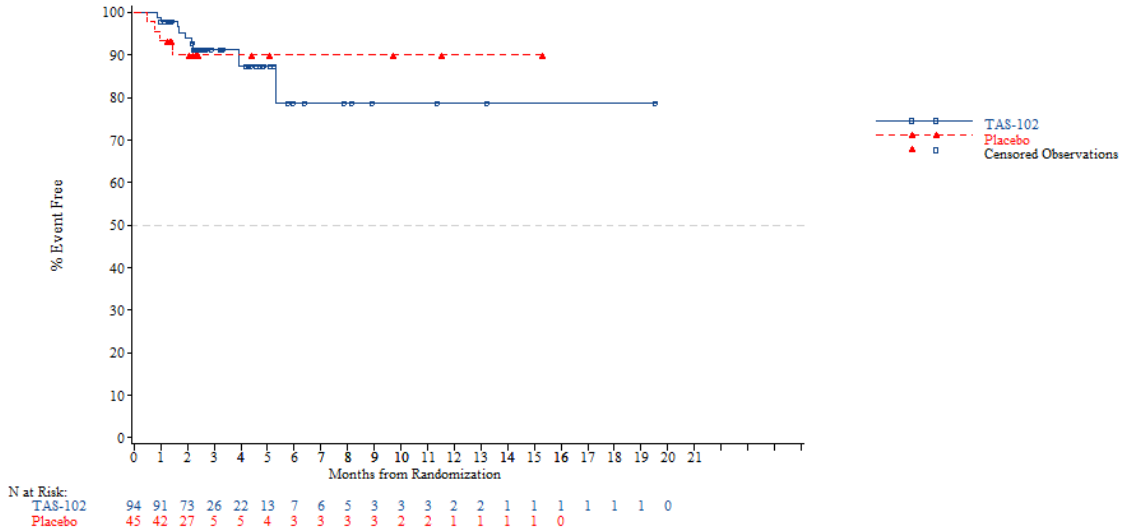


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

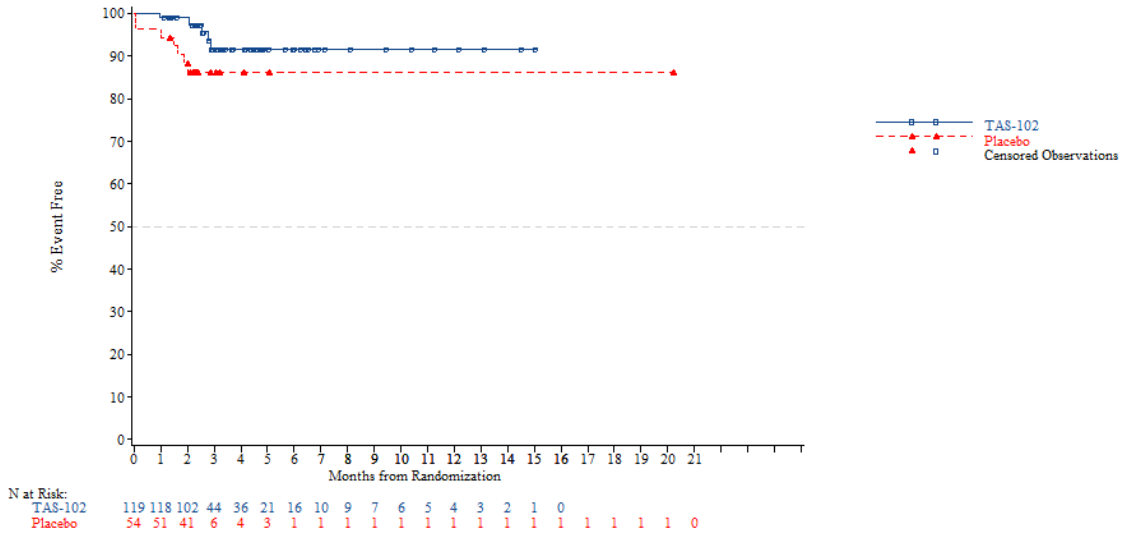
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

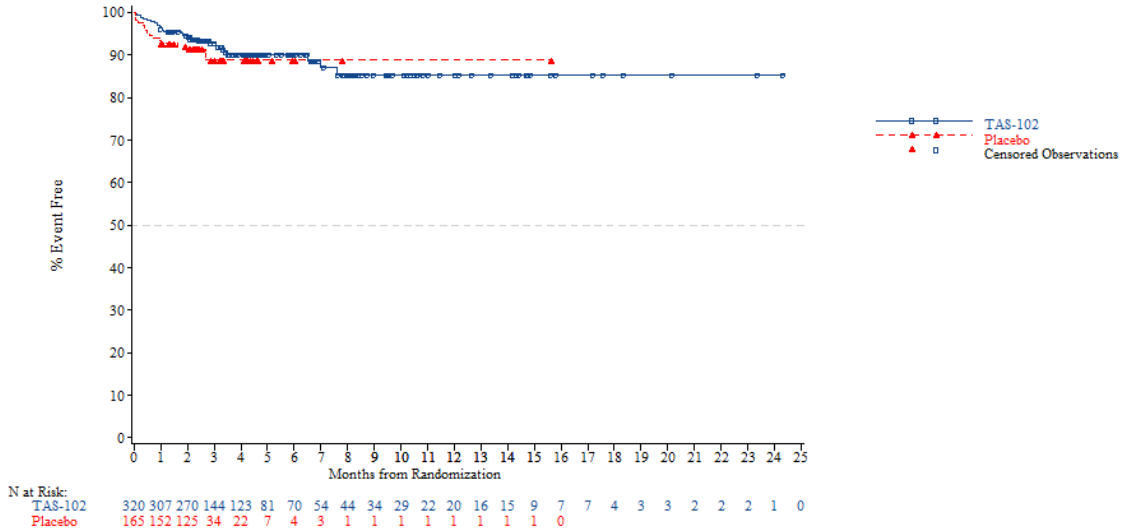


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

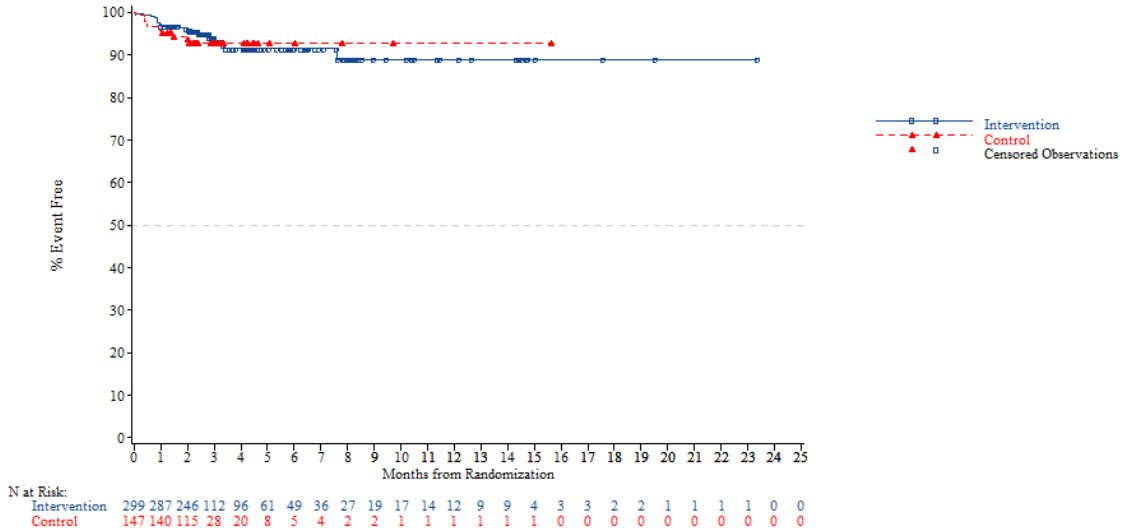
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

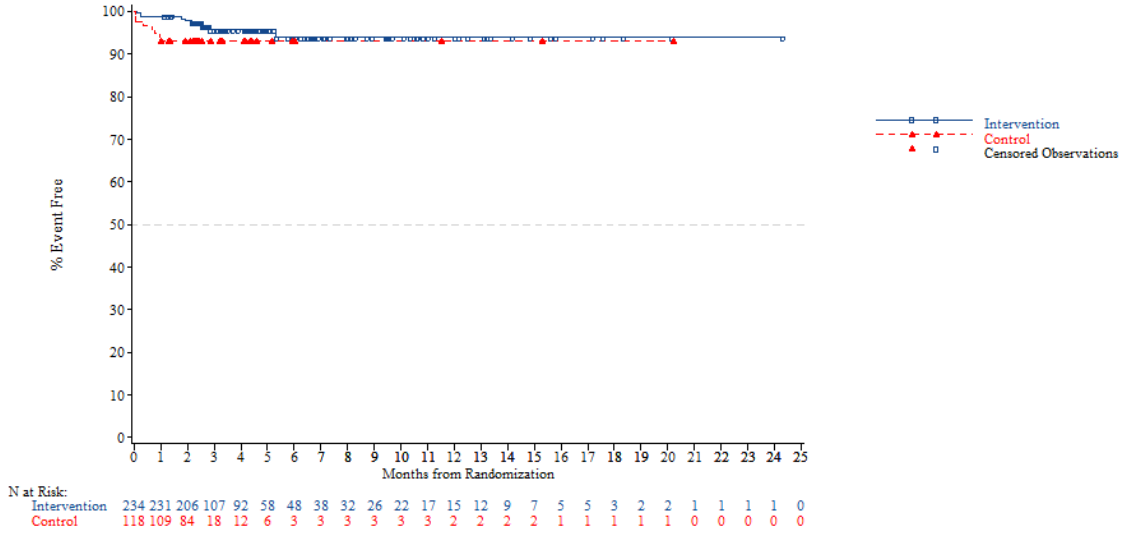


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

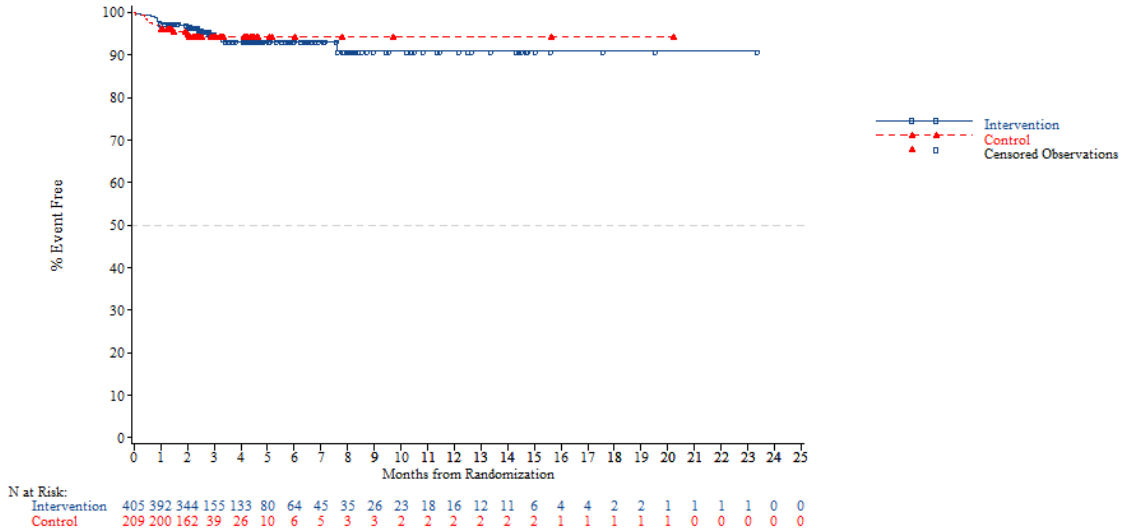
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

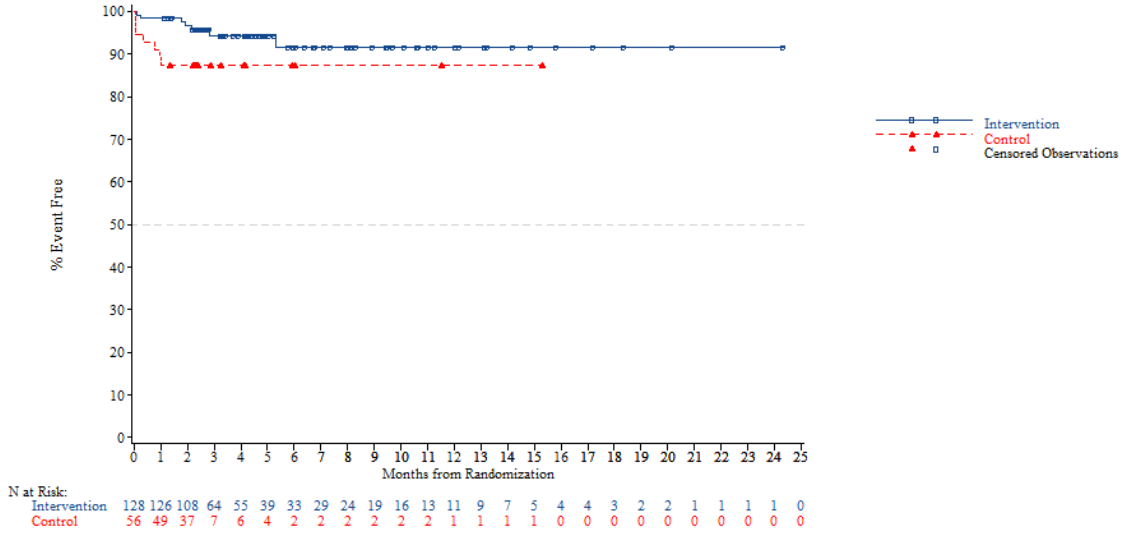


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

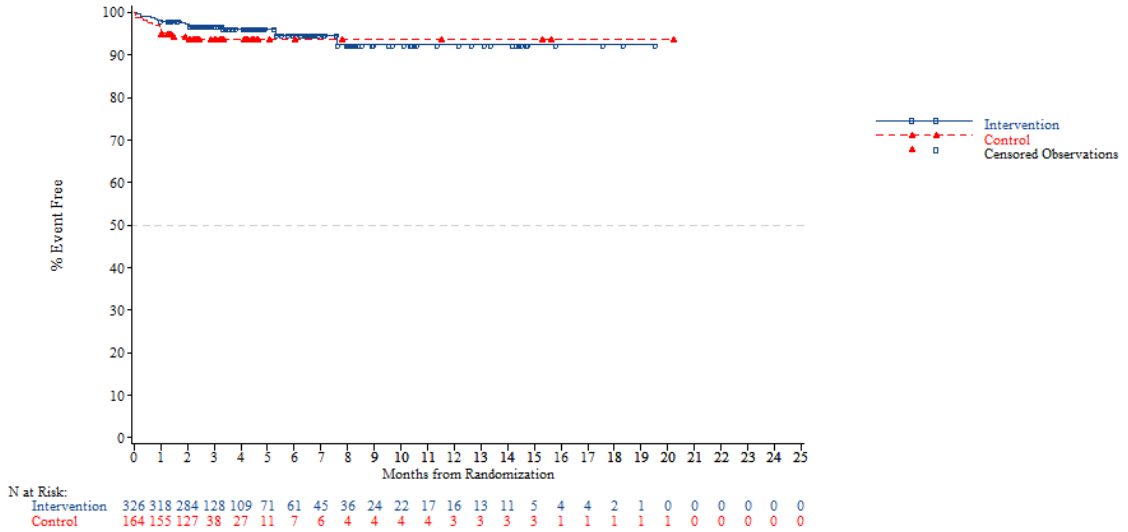
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

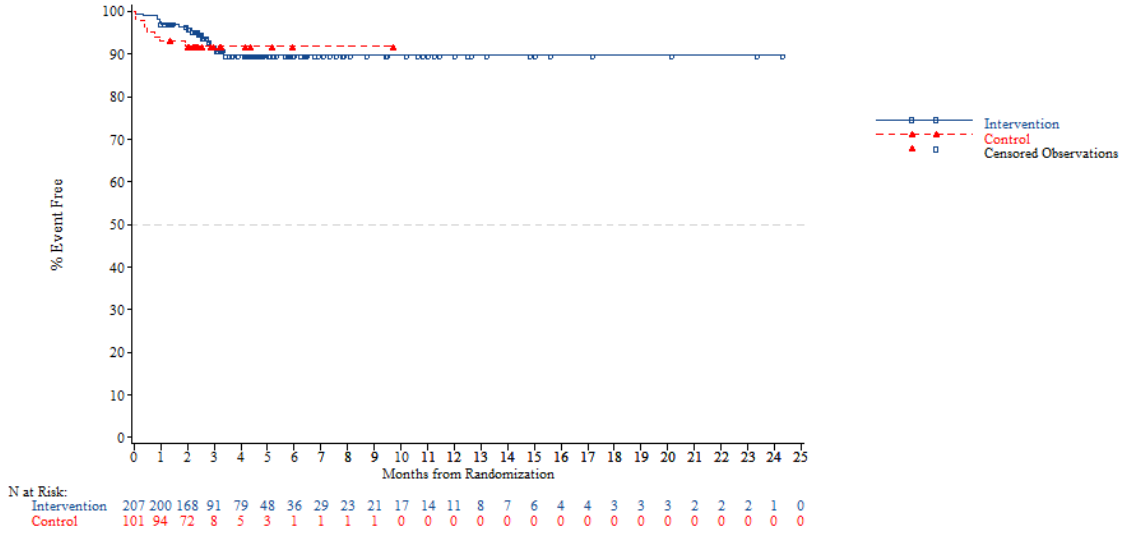


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

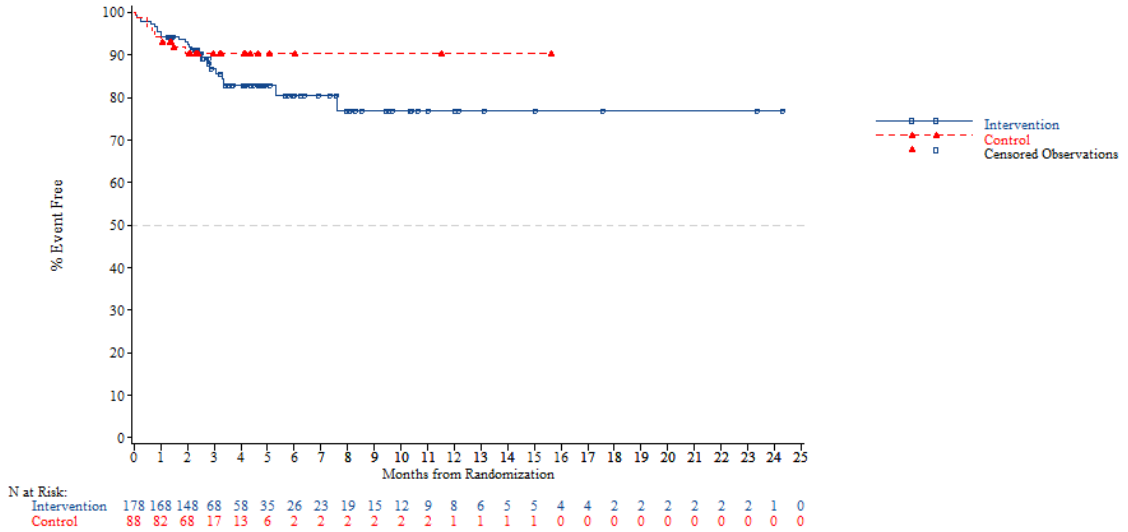
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

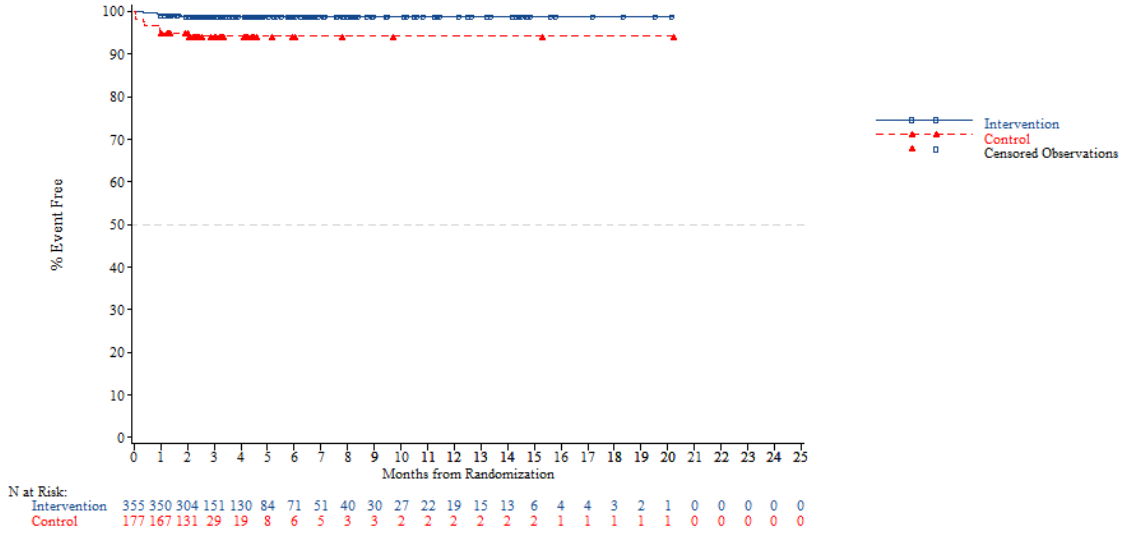


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

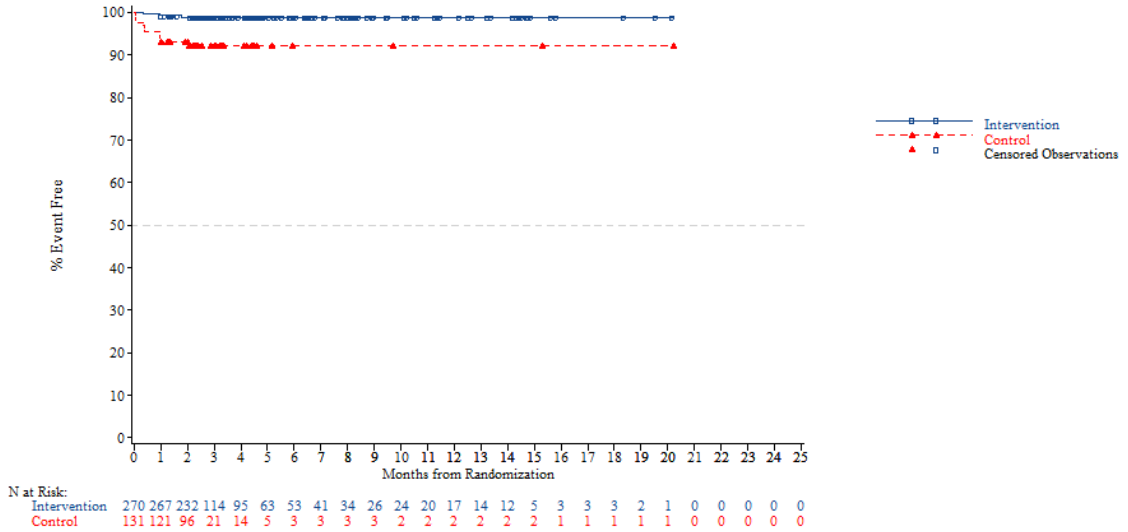
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

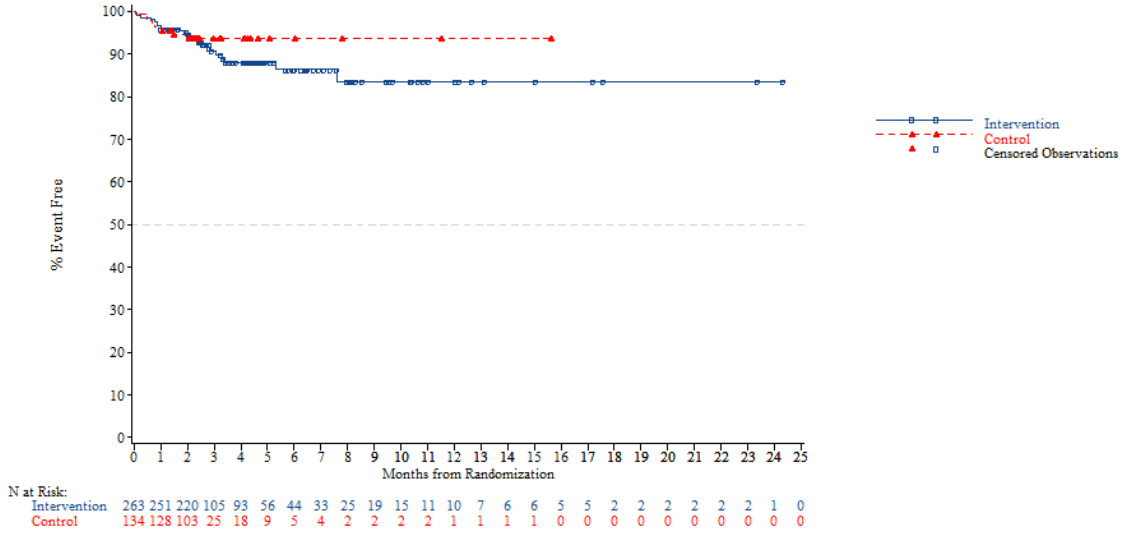


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

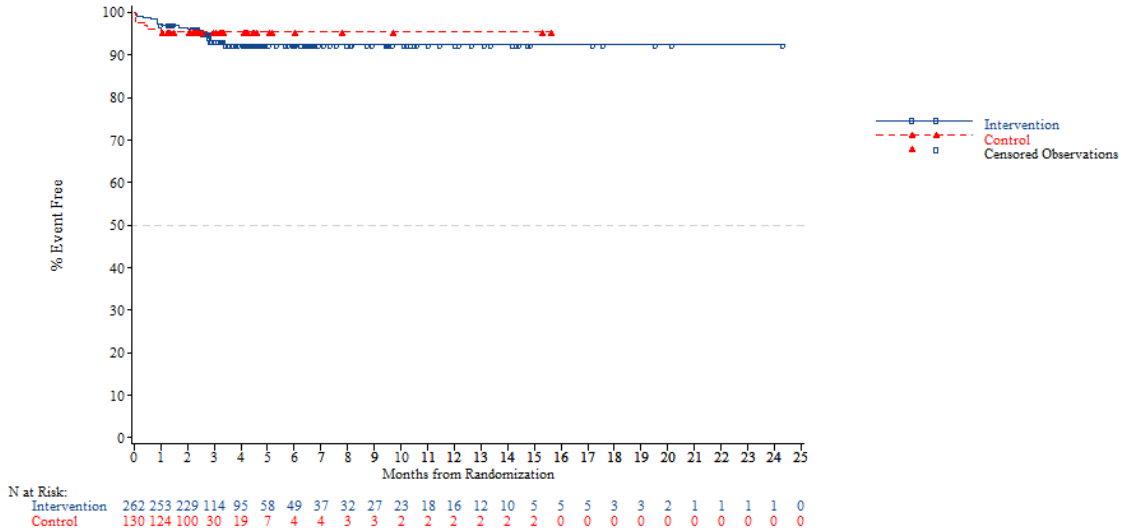
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

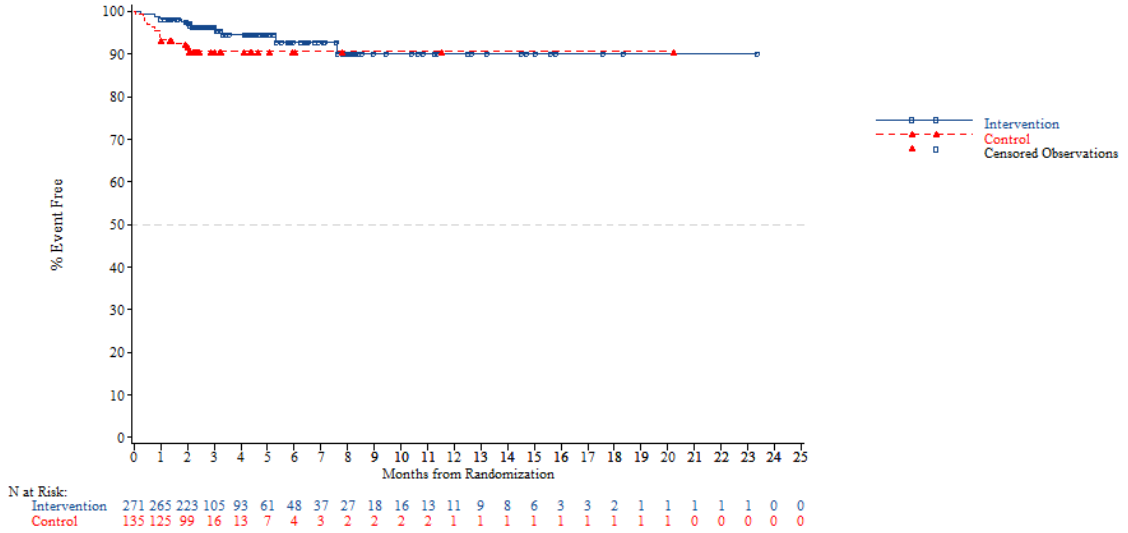


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

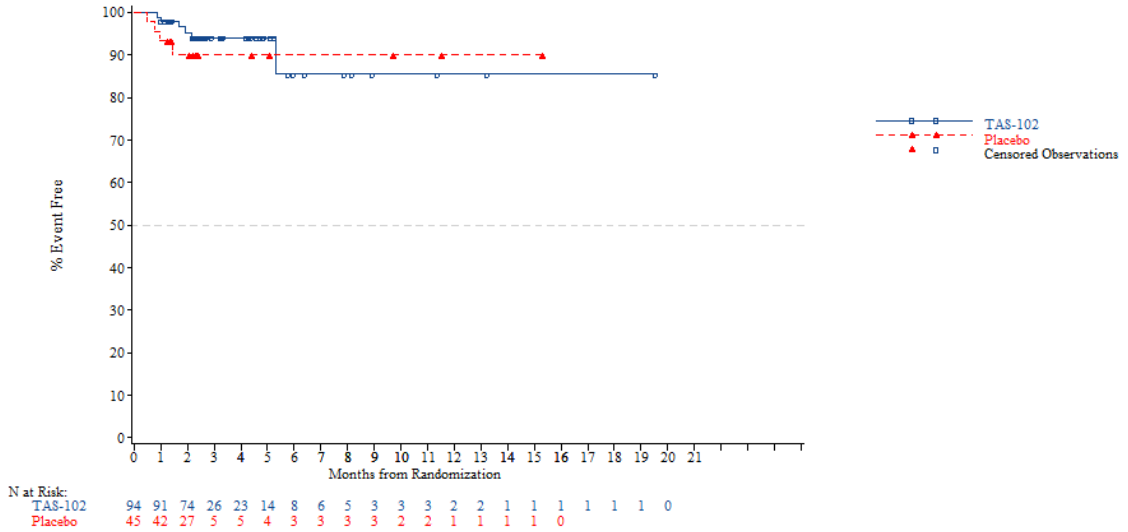
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

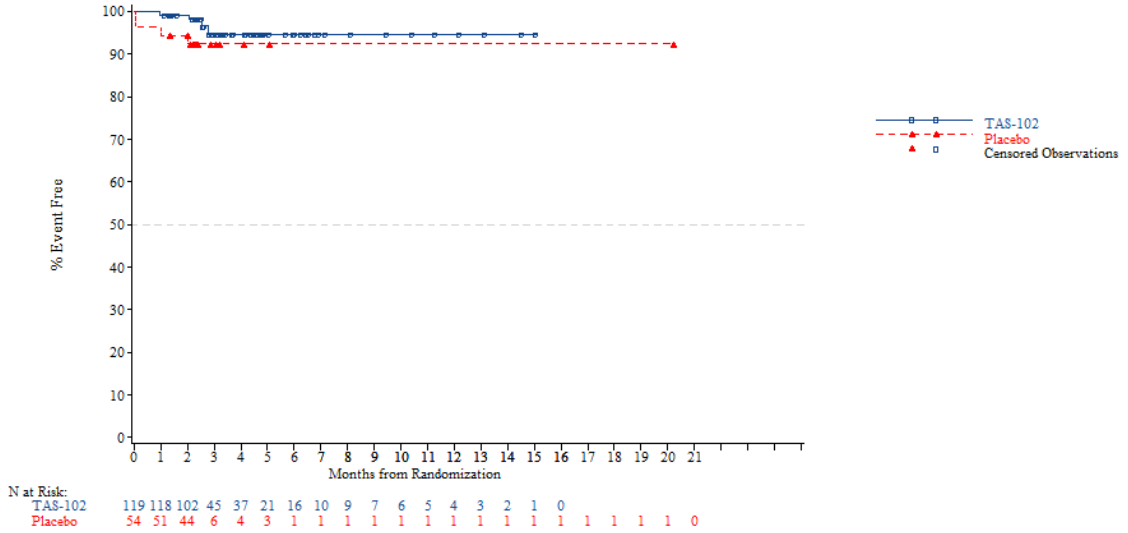


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

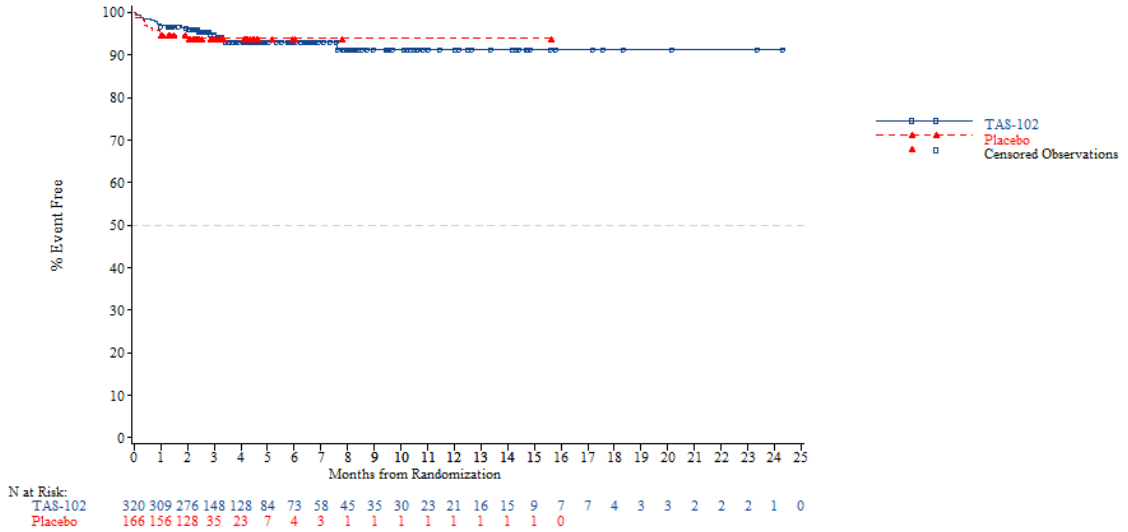
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

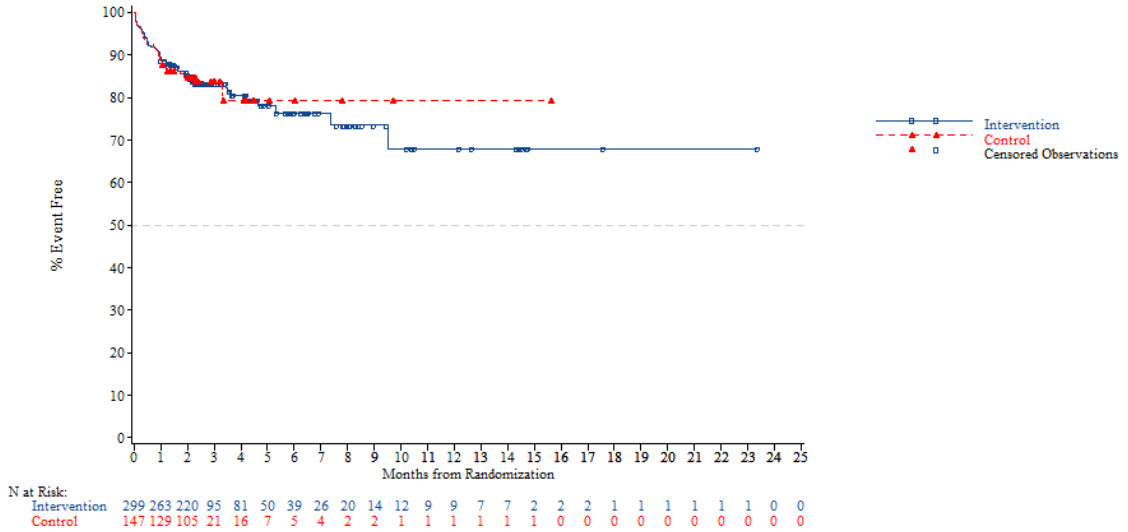


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

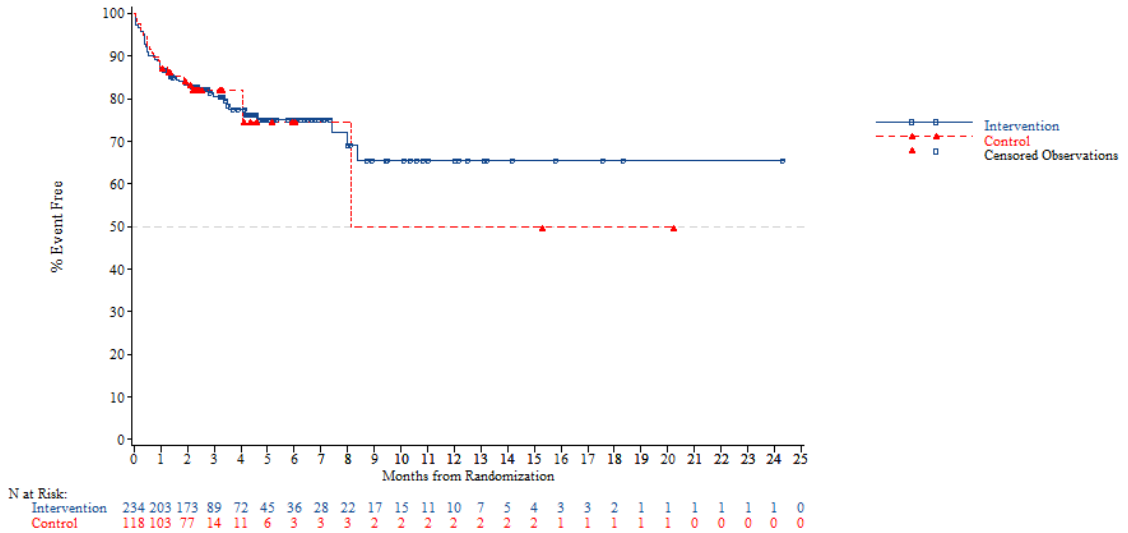
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

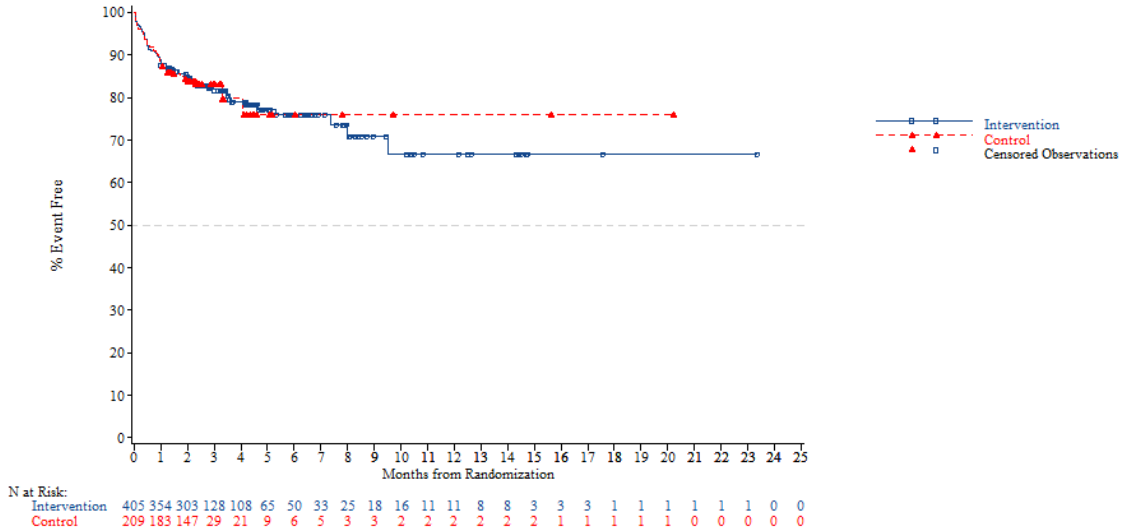


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

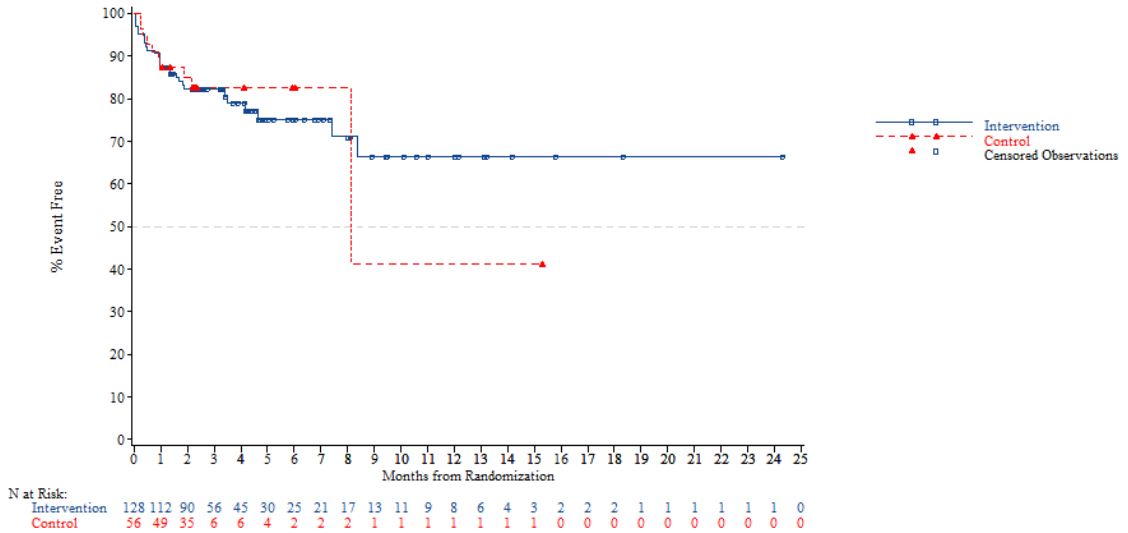
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

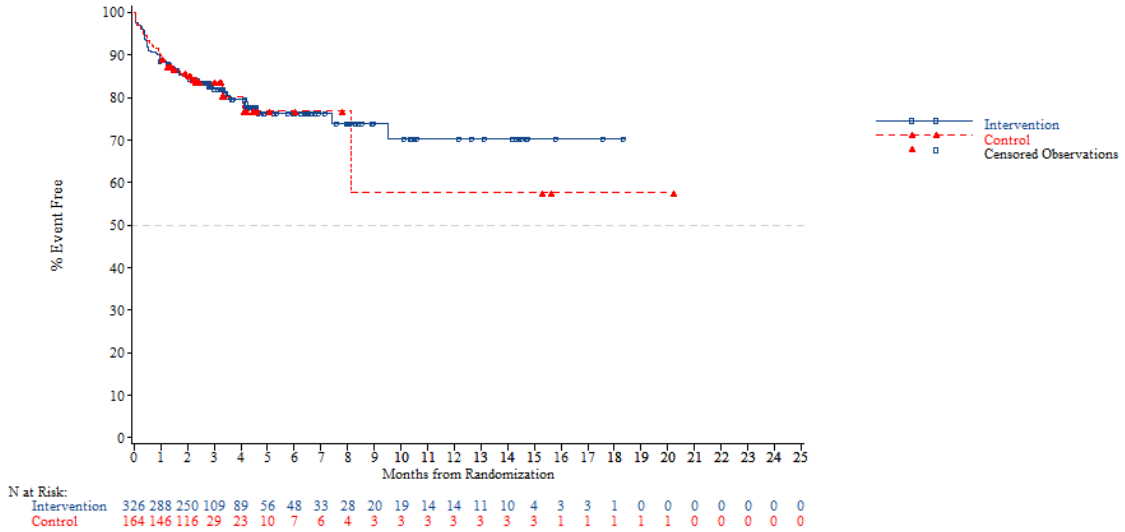


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

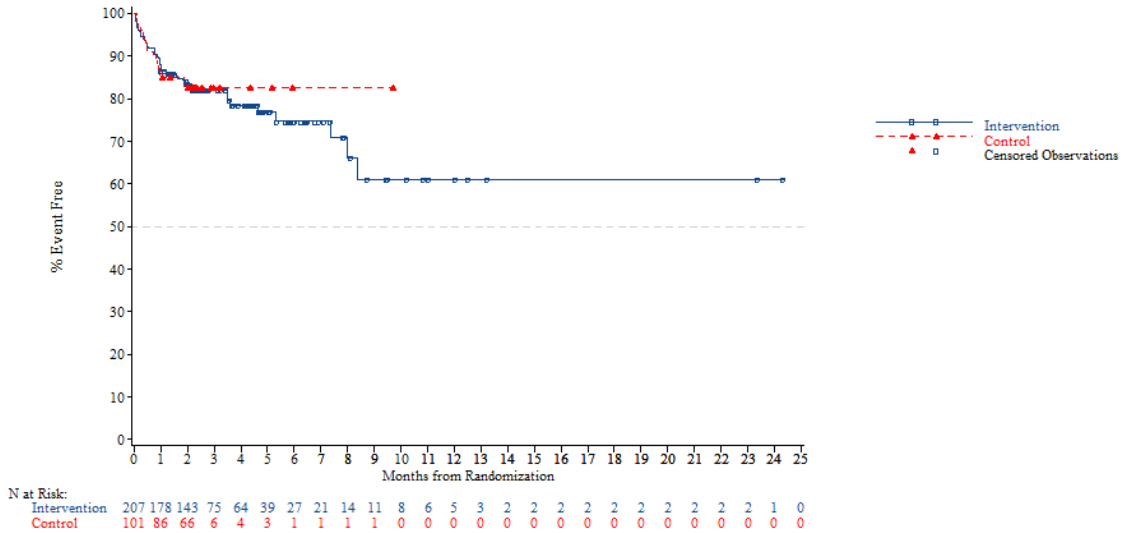
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

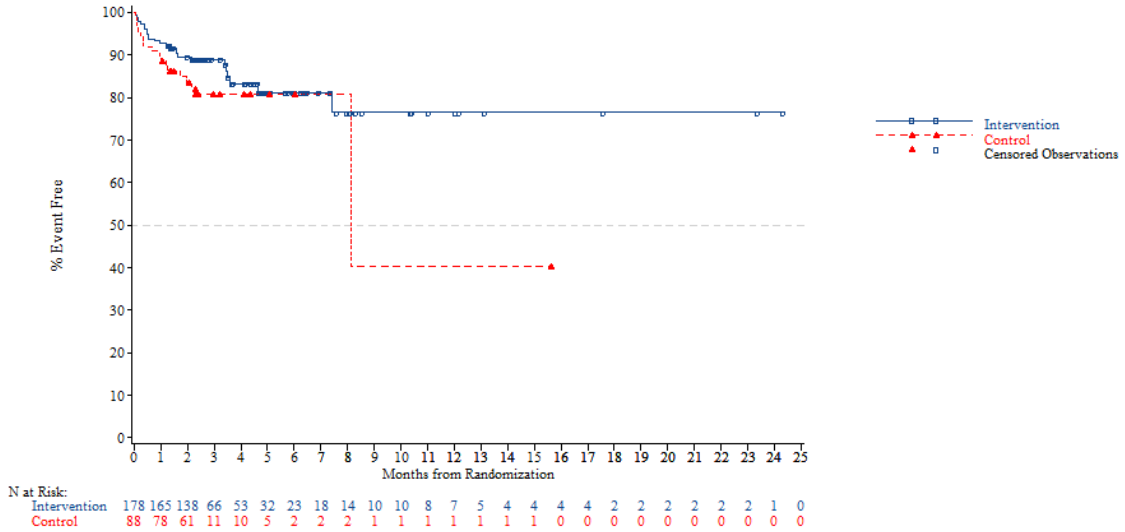


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

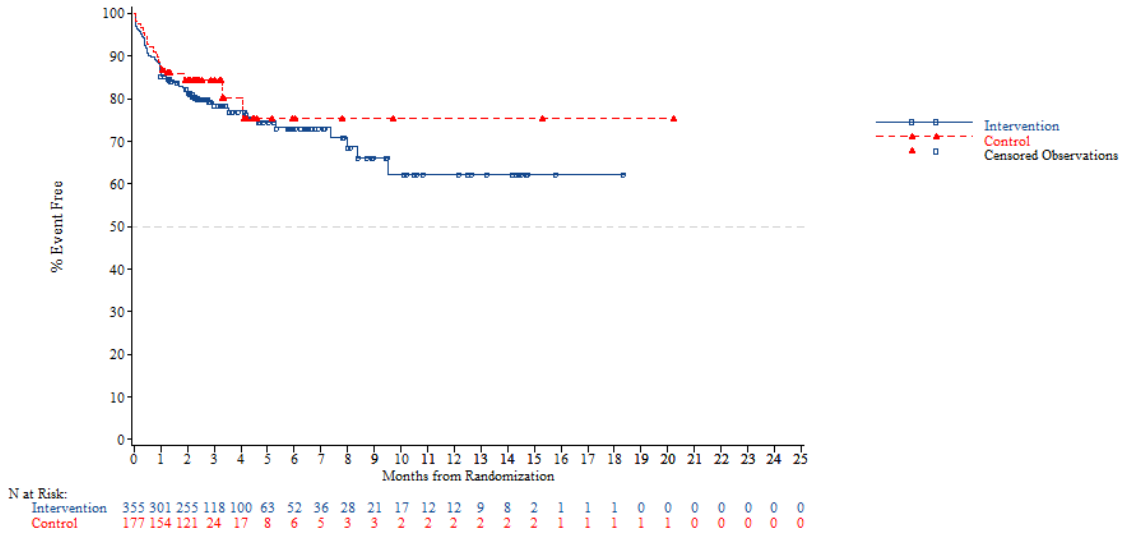
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

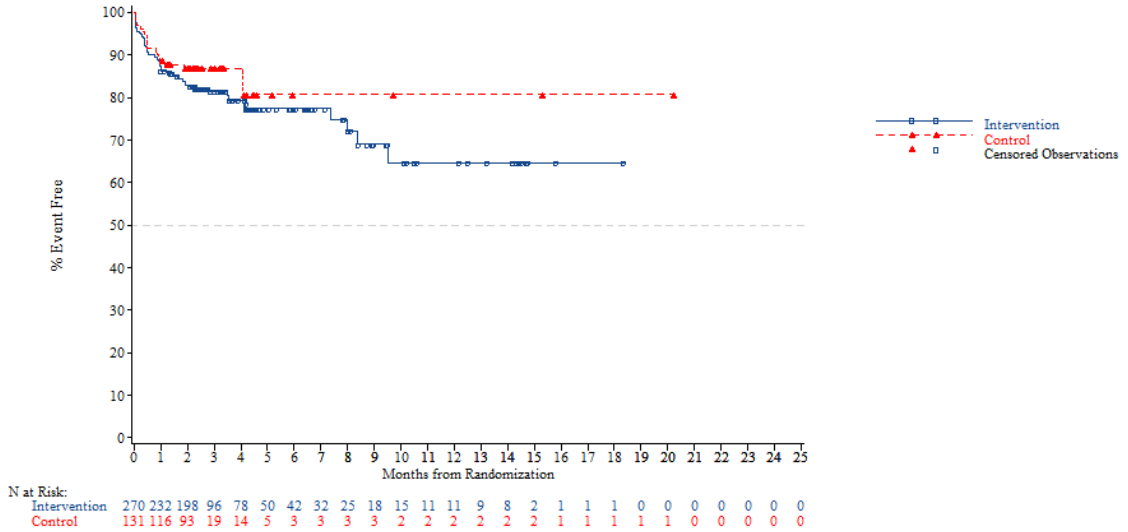


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

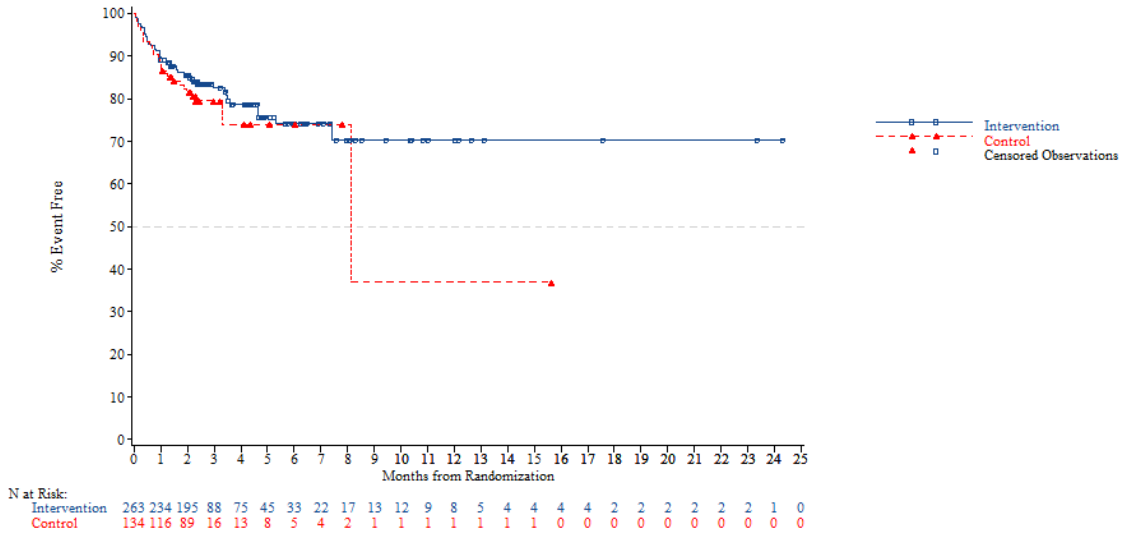
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

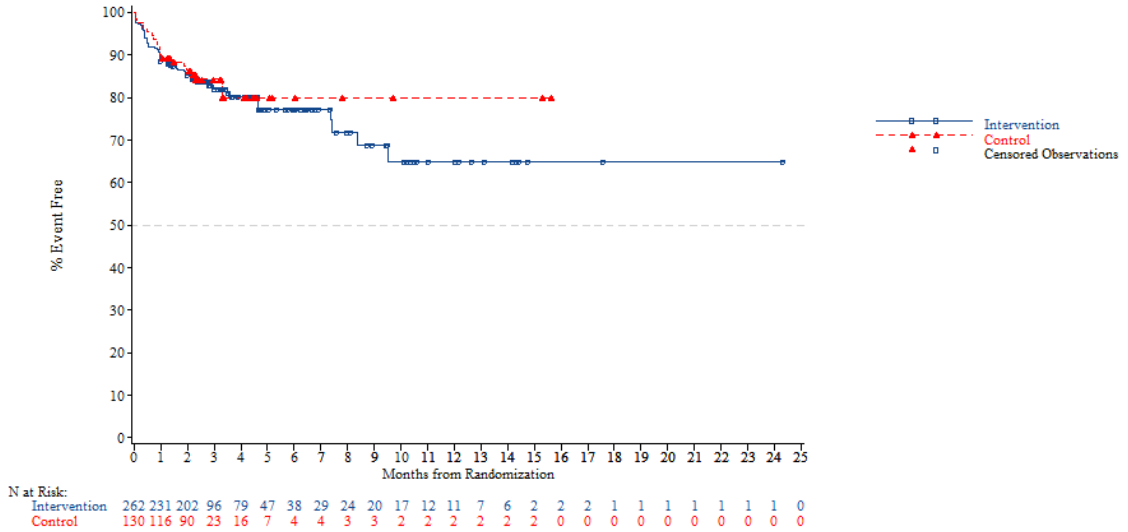


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

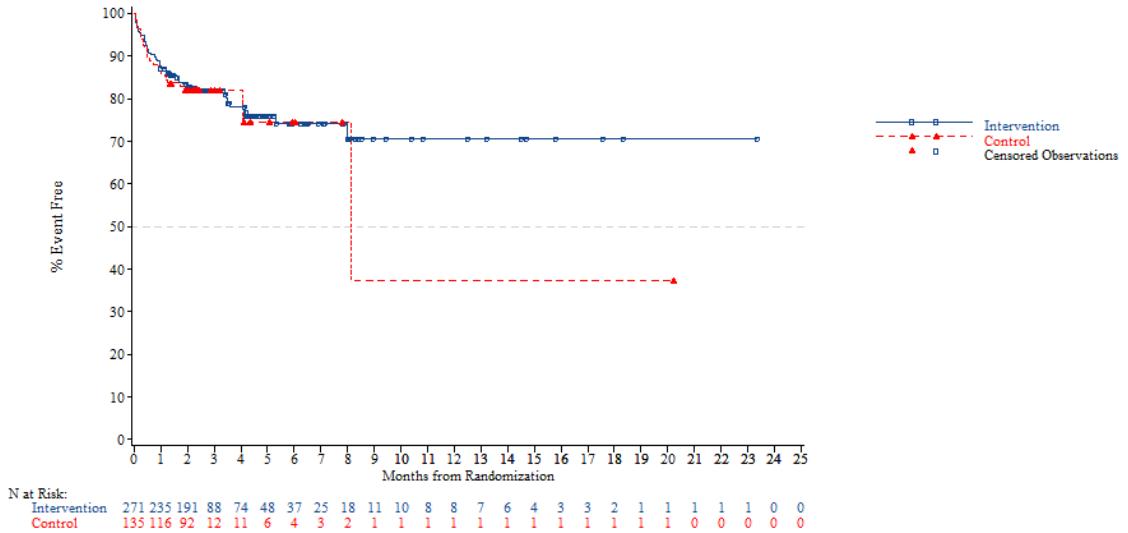
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

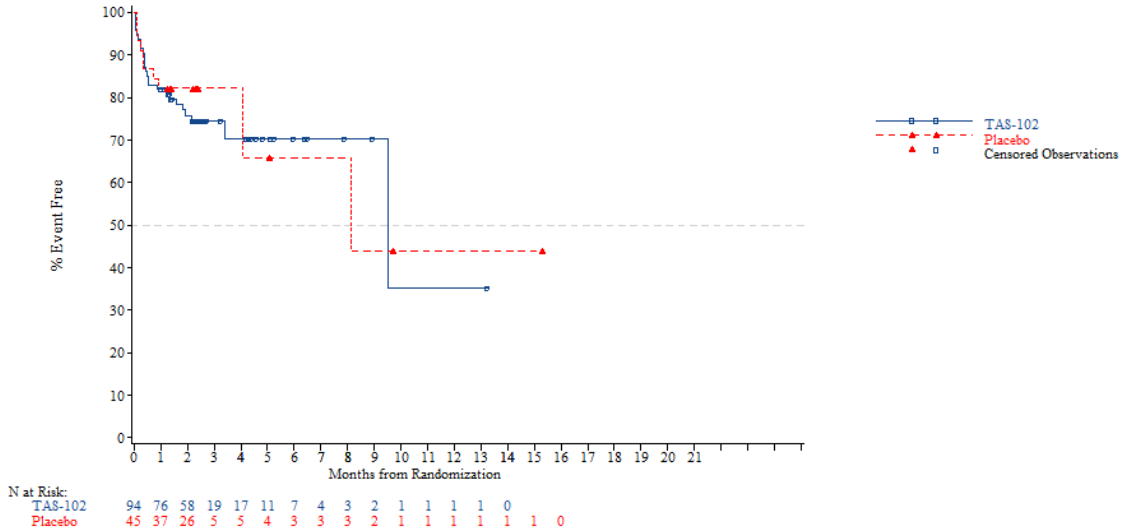


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

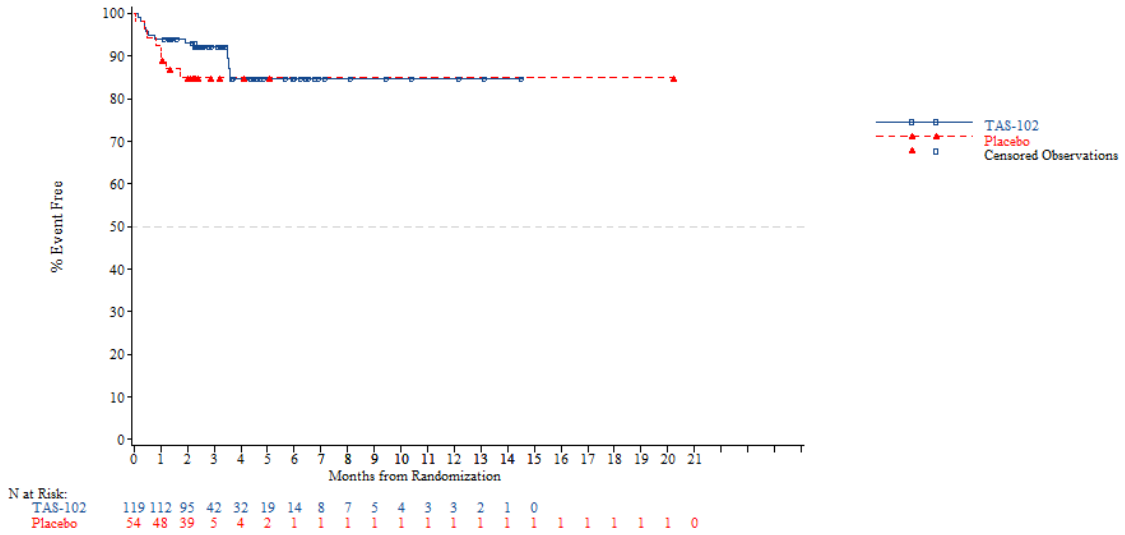
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

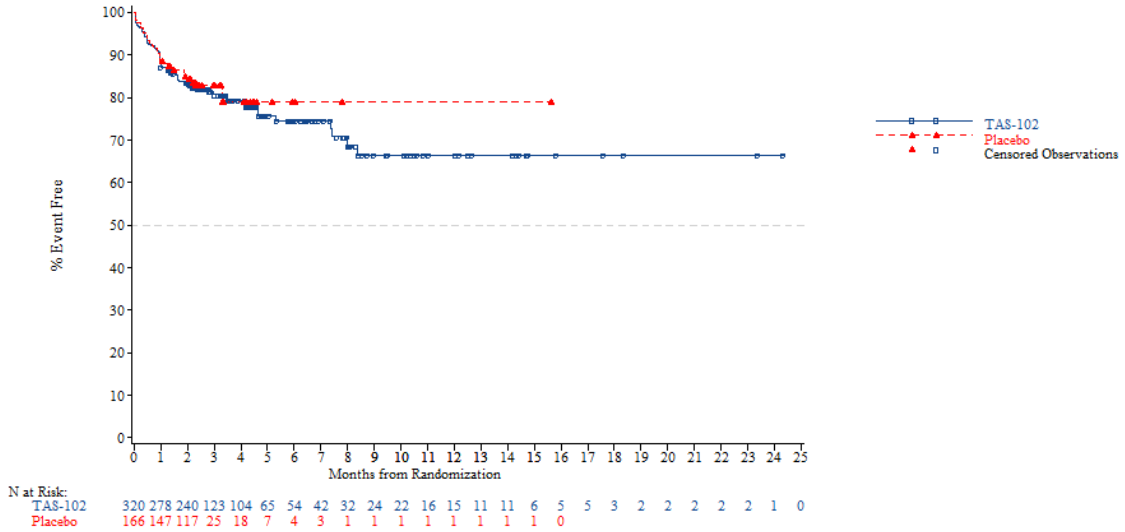


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

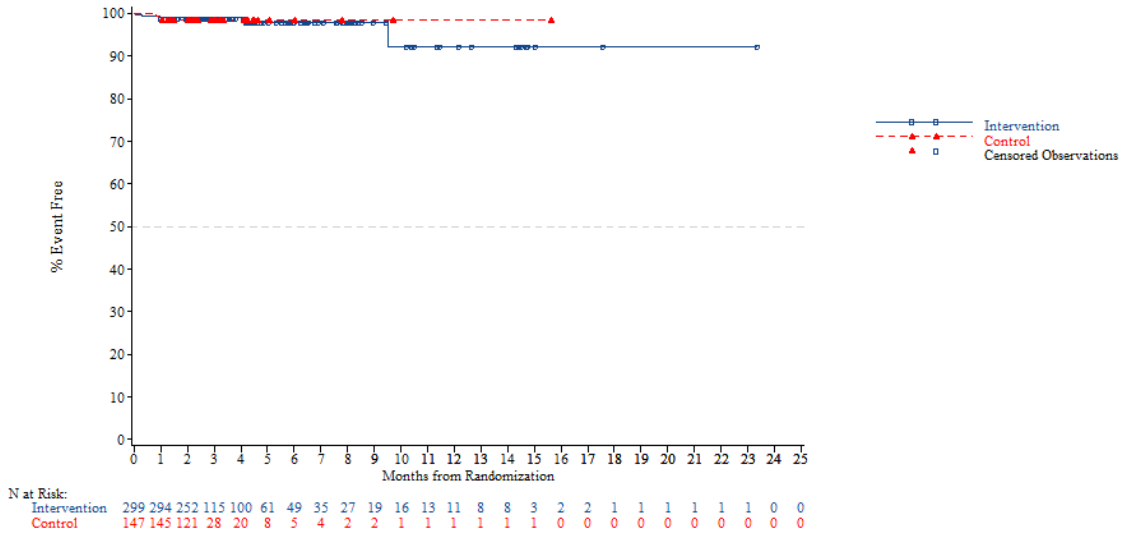
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

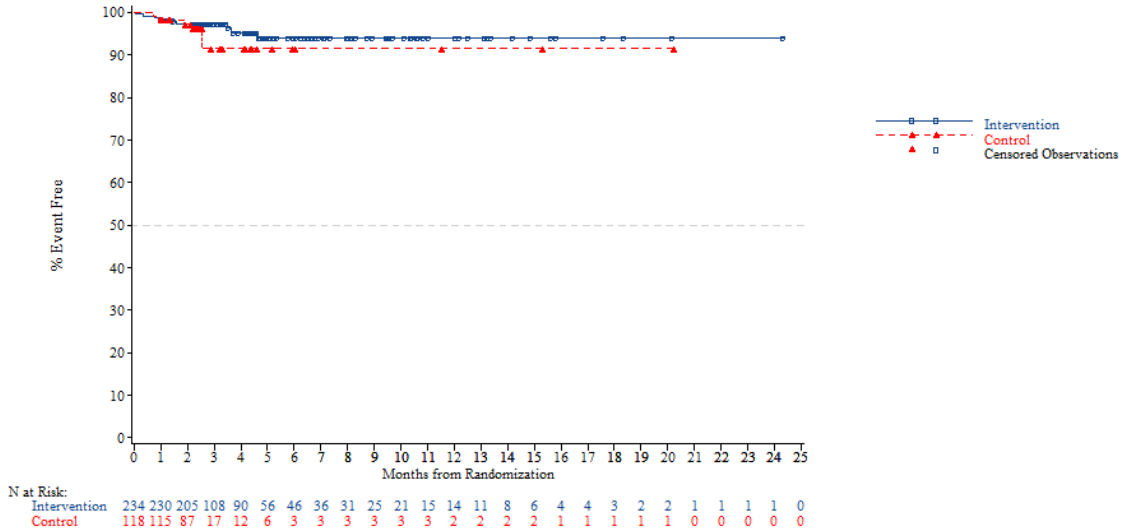


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dizziness
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

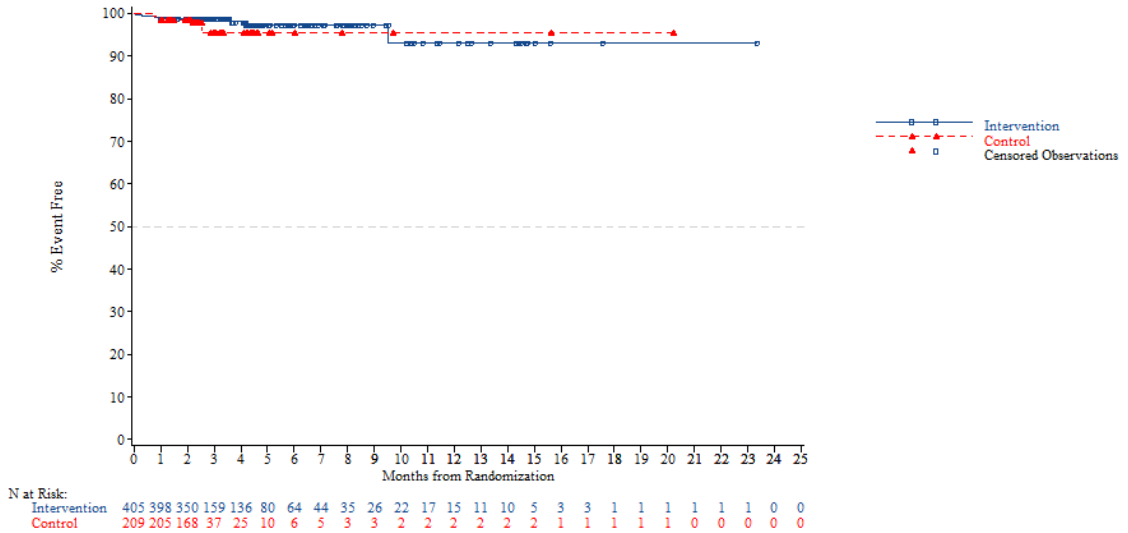
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dizziness
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

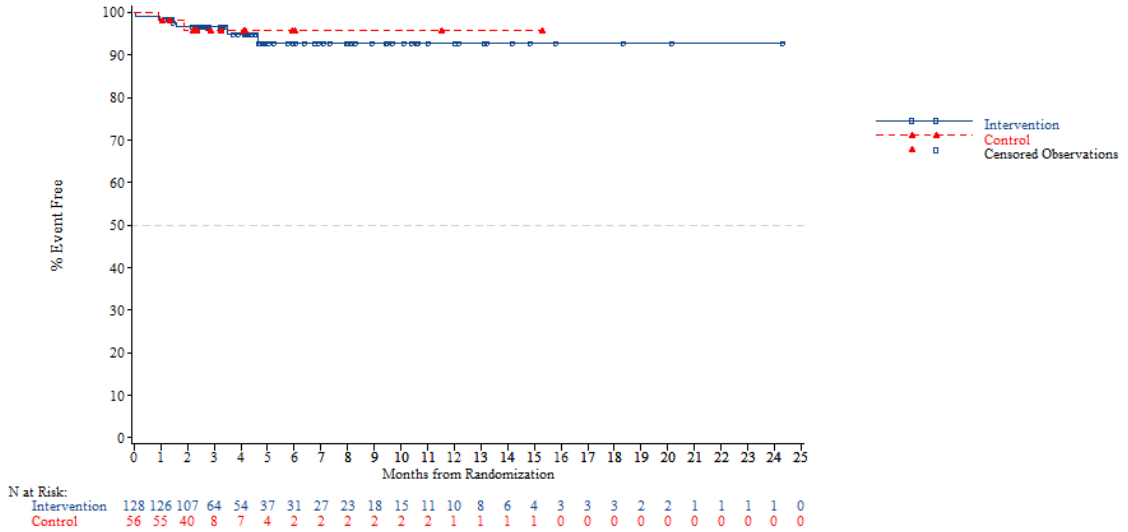


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dizziness
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

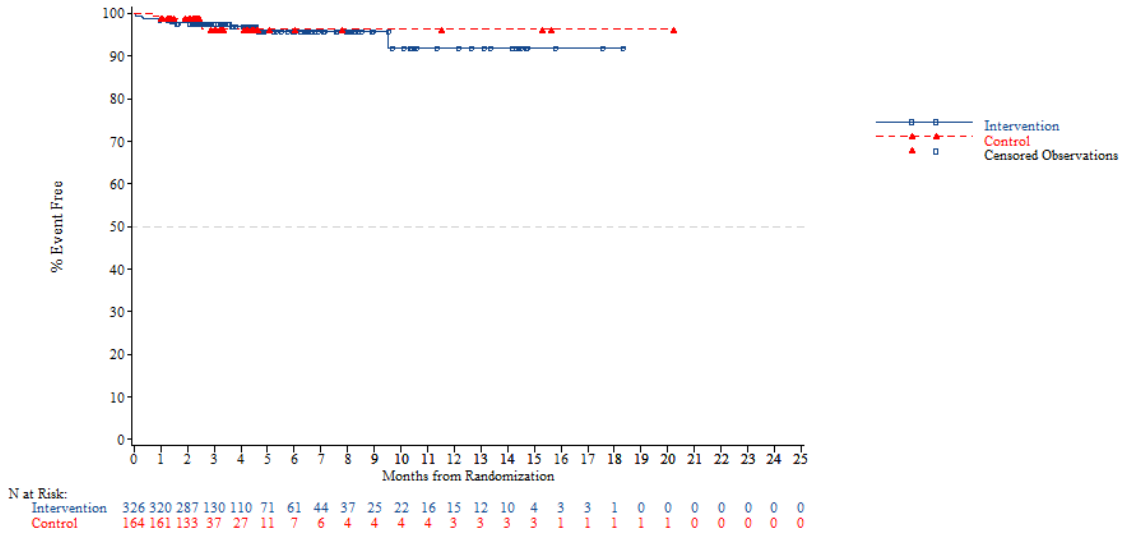
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dizziness
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

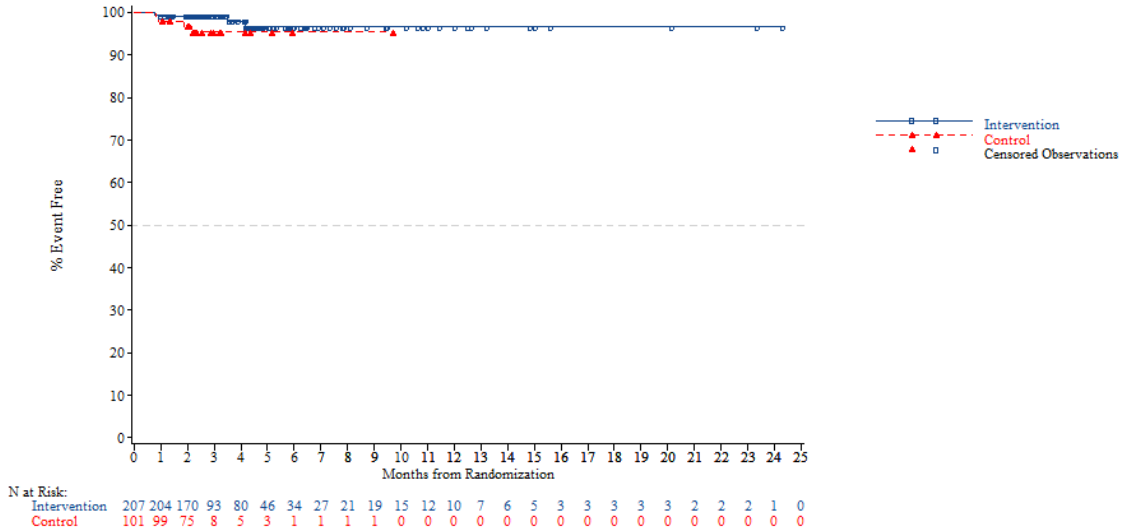


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dizziness
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

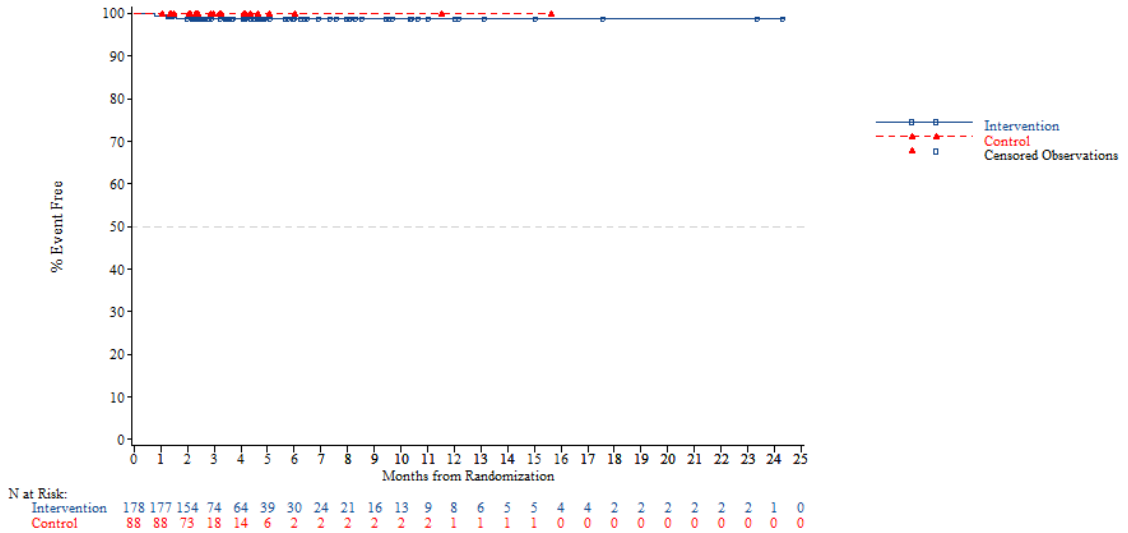
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dizziness
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

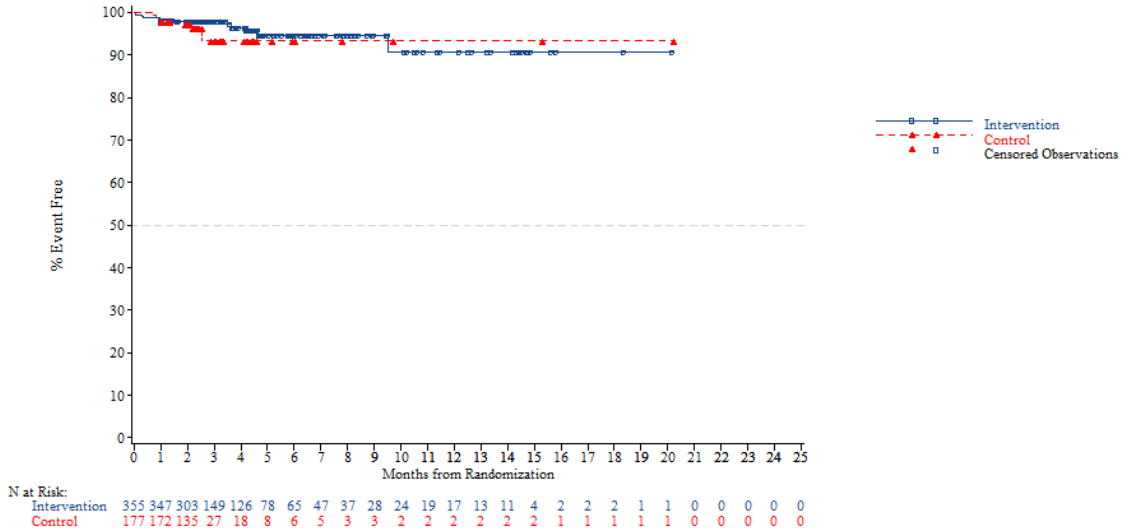


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dizziness
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

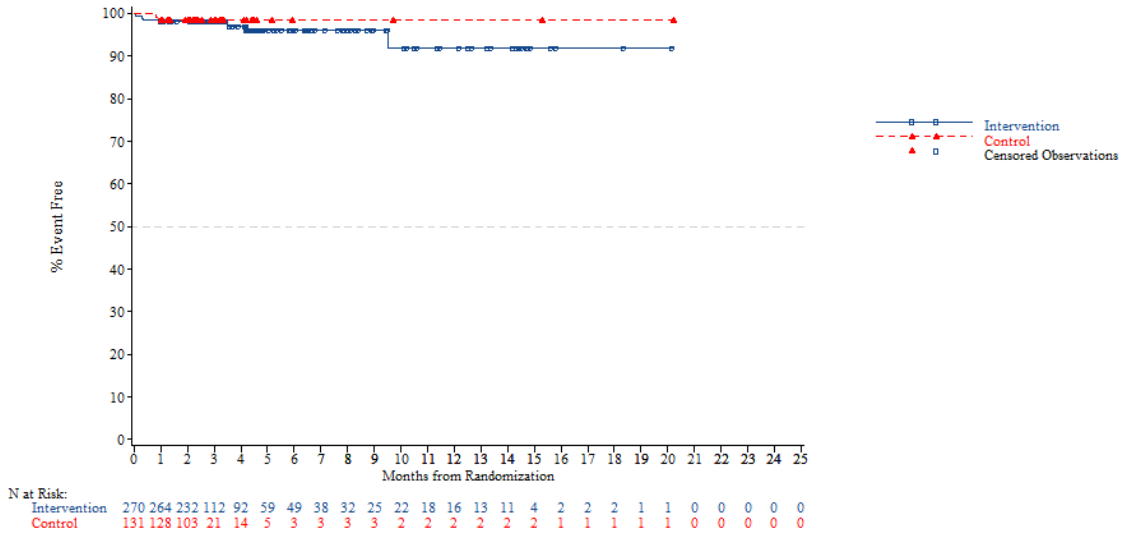
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dizziness
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

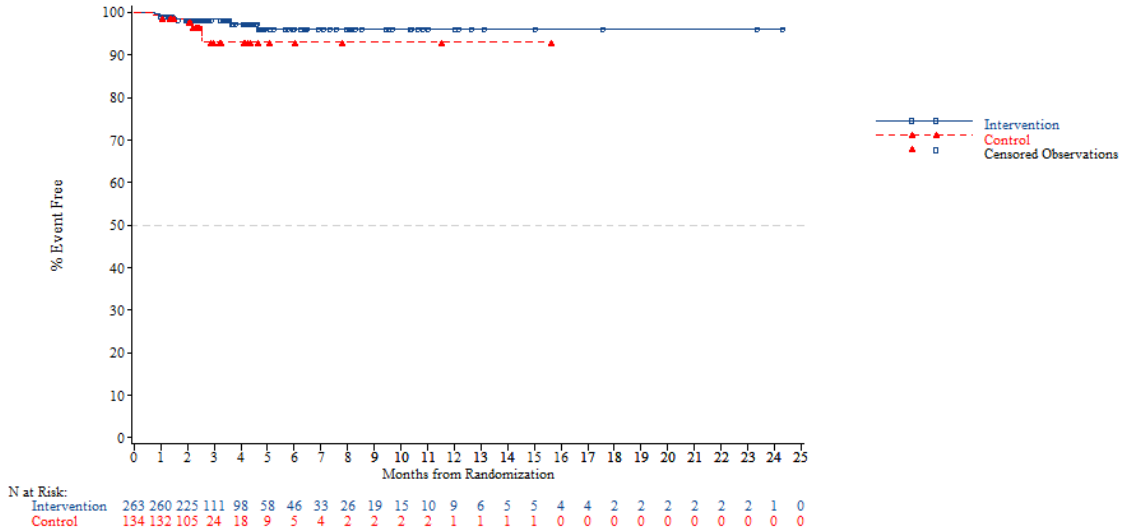


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dizziness
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

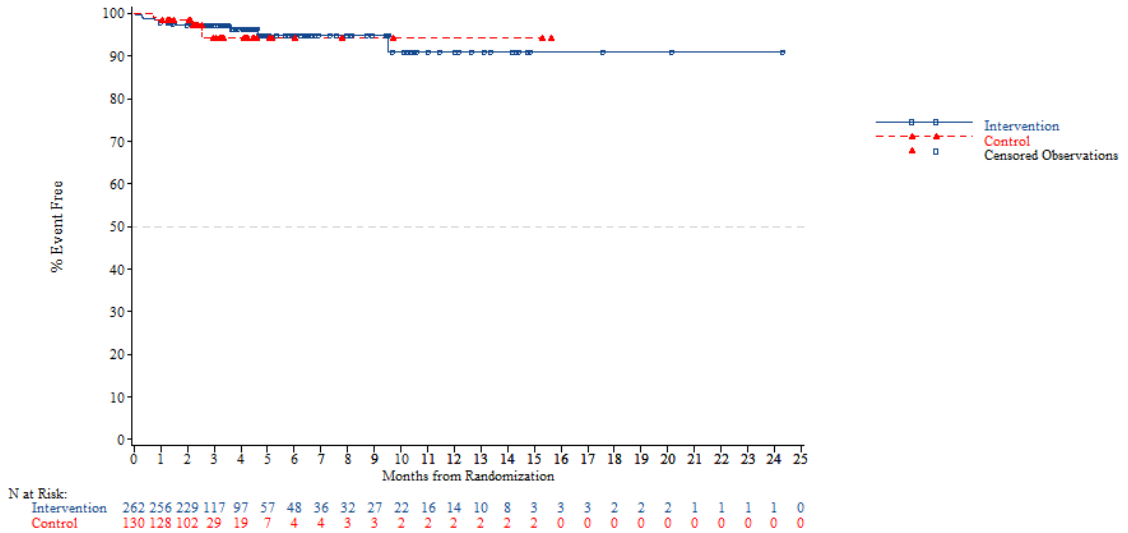
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dizziness
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

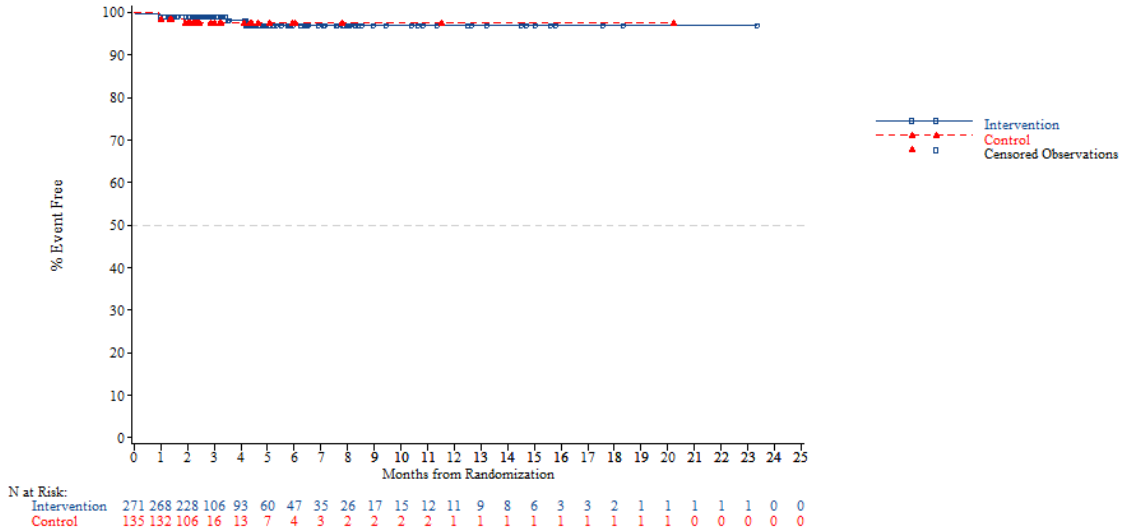


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dizziness
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

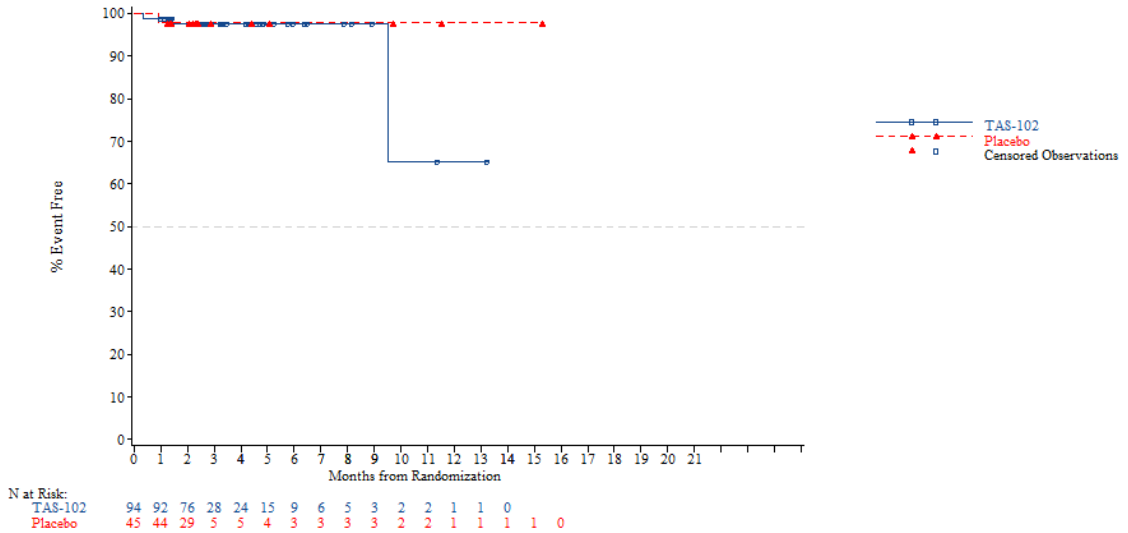
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dizziness
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

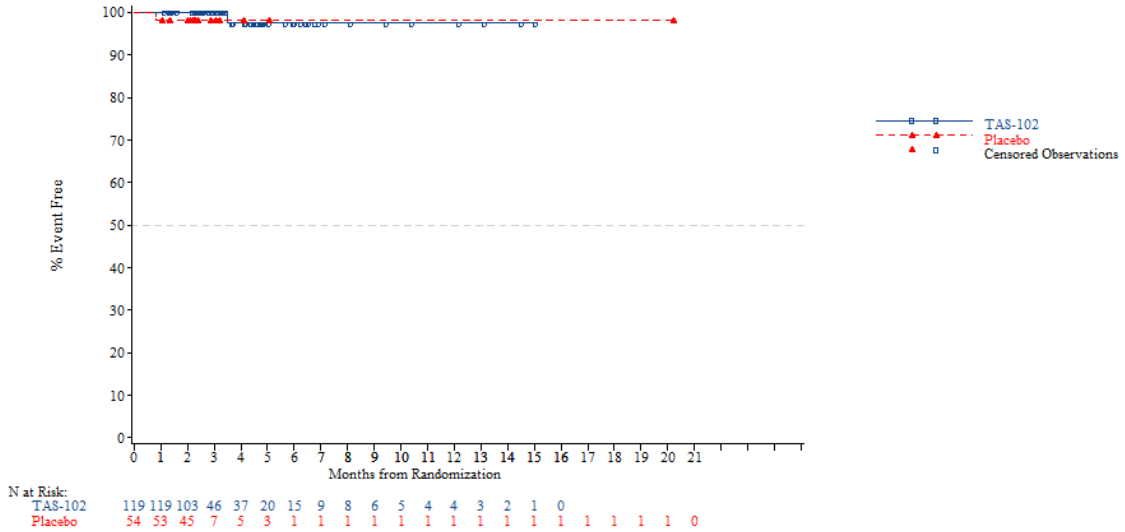


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dizziness
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

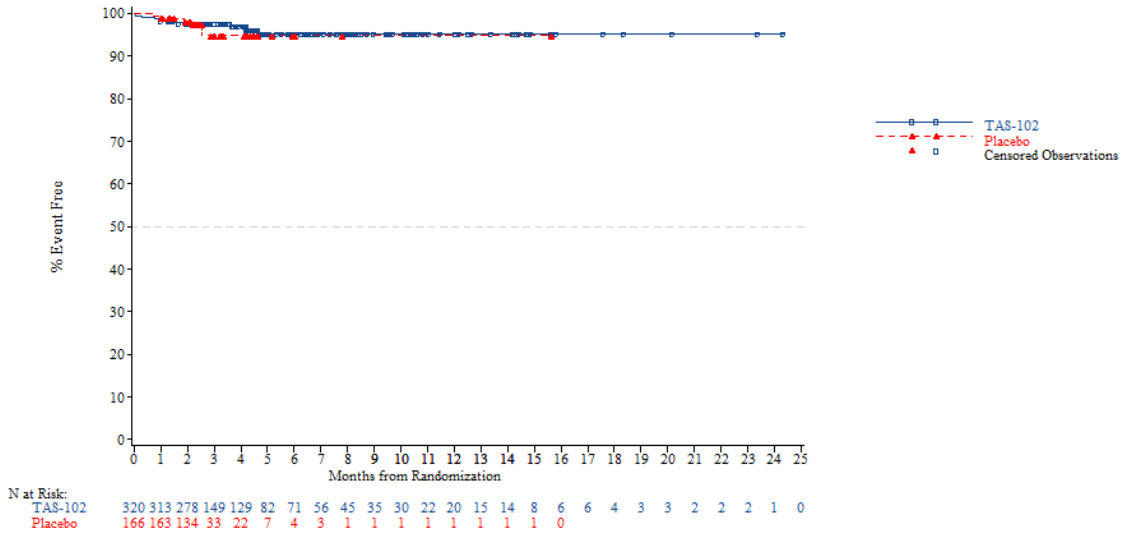
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dizziness
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

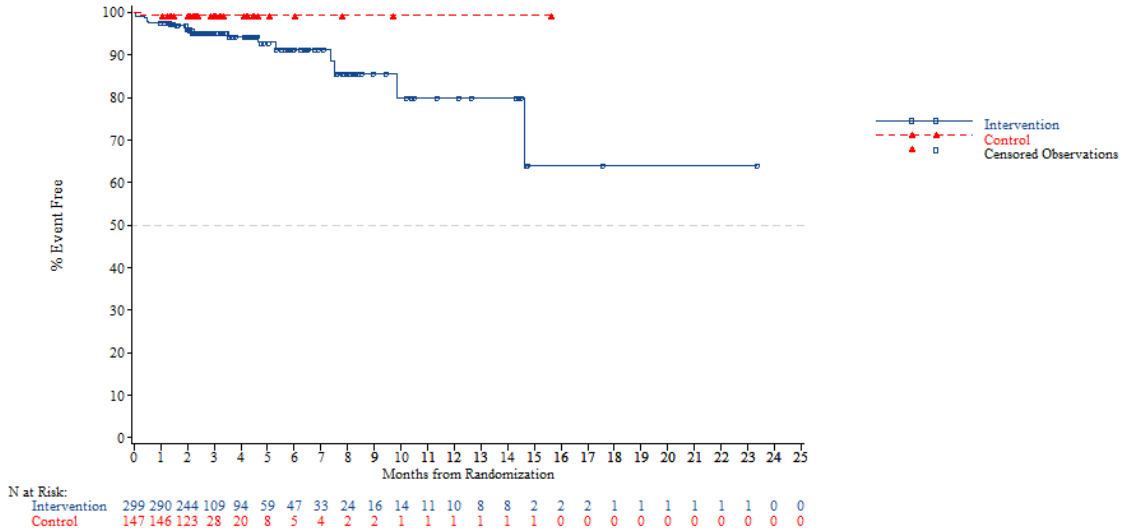


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dizziness
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

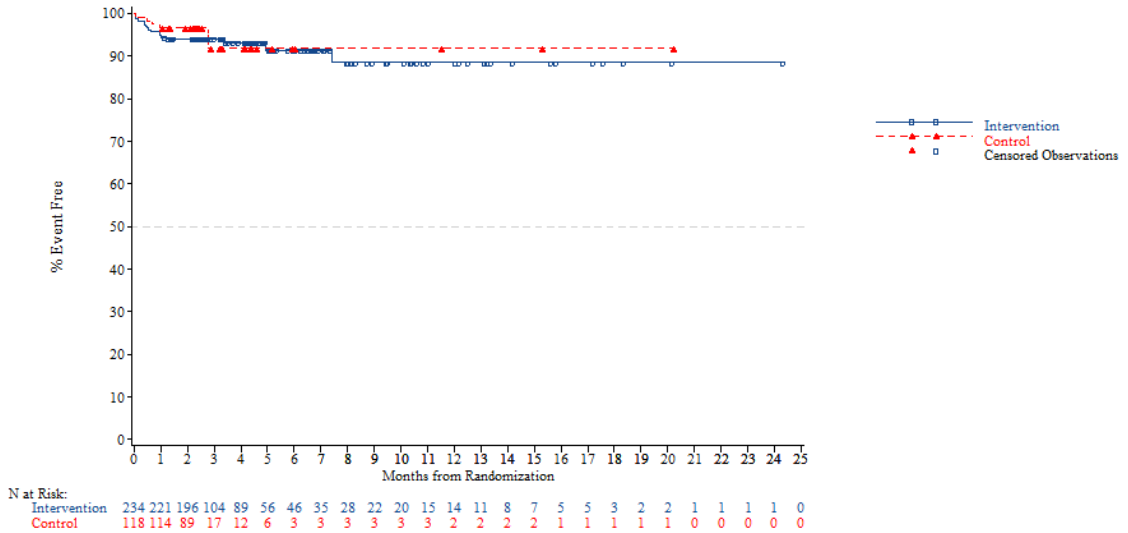
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dysgeusia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

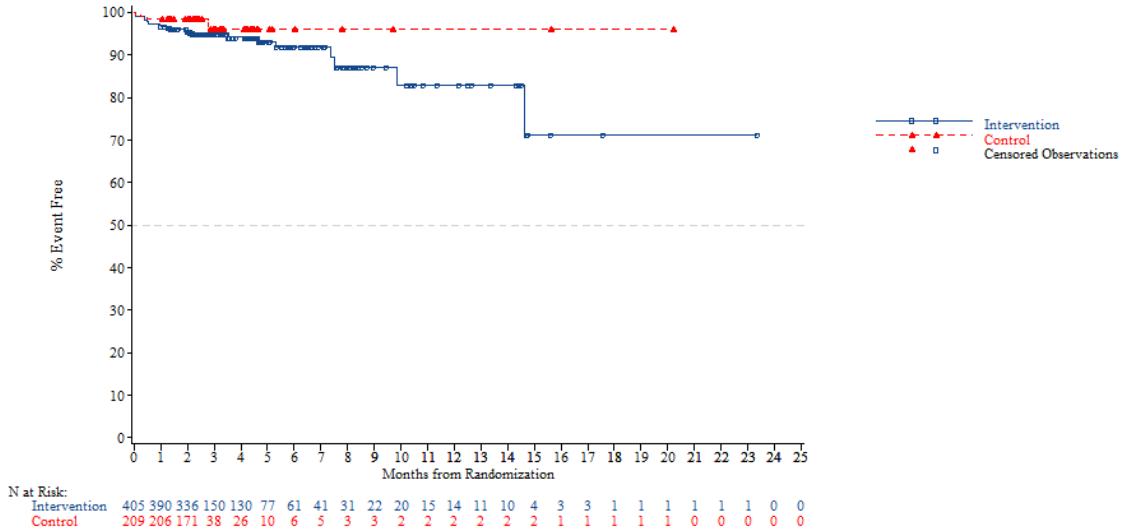


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dysgeusia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

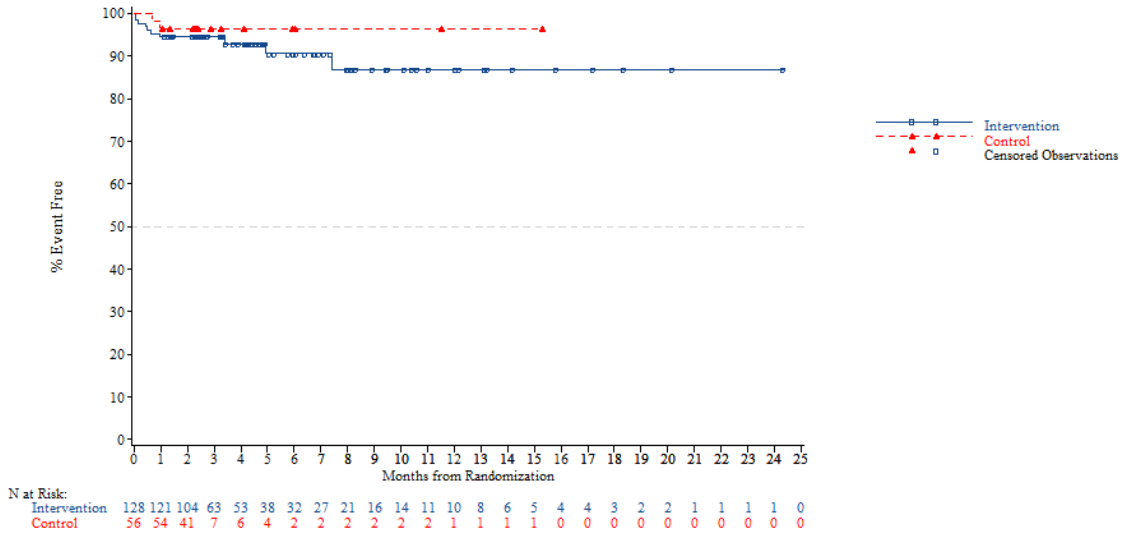
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dysgeusia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

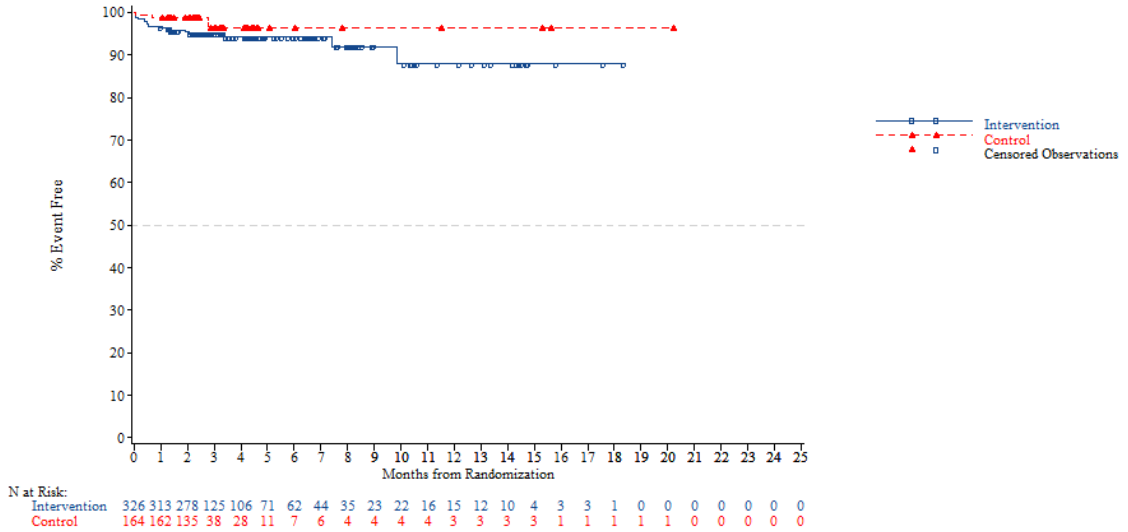


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dysgeusia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

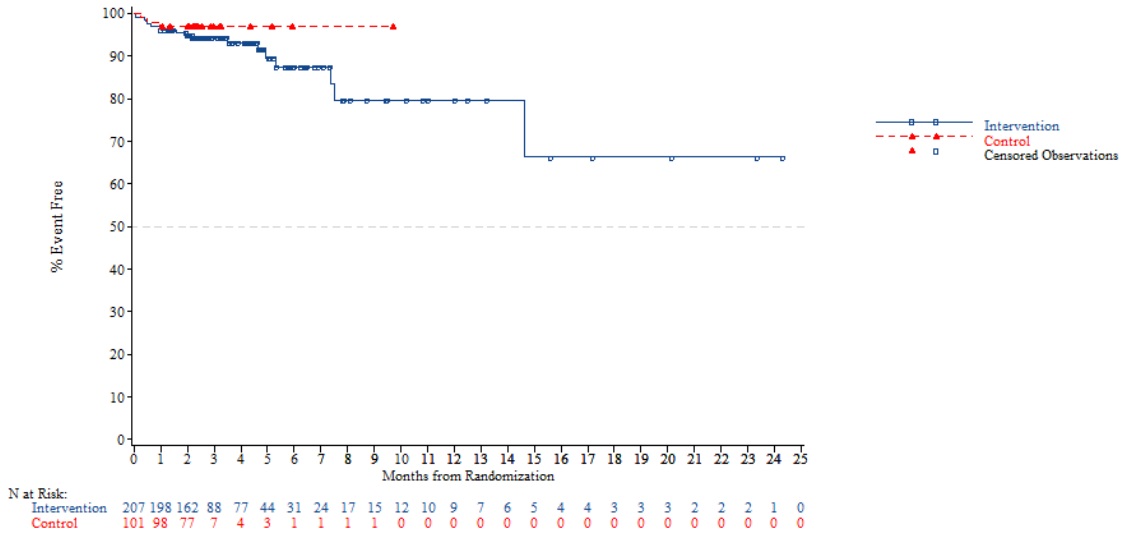
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dysgeusia
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

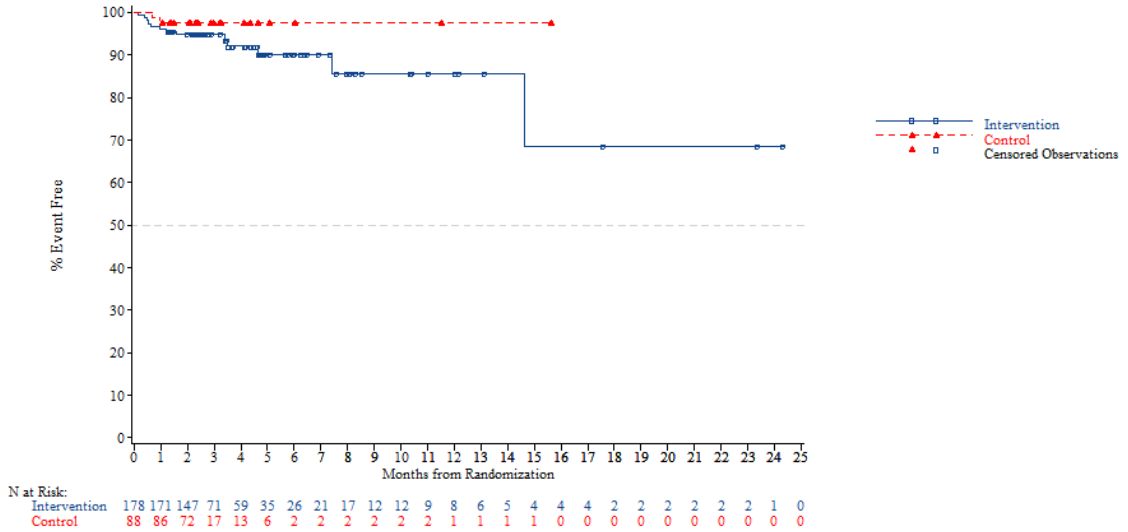


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dysgeusia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

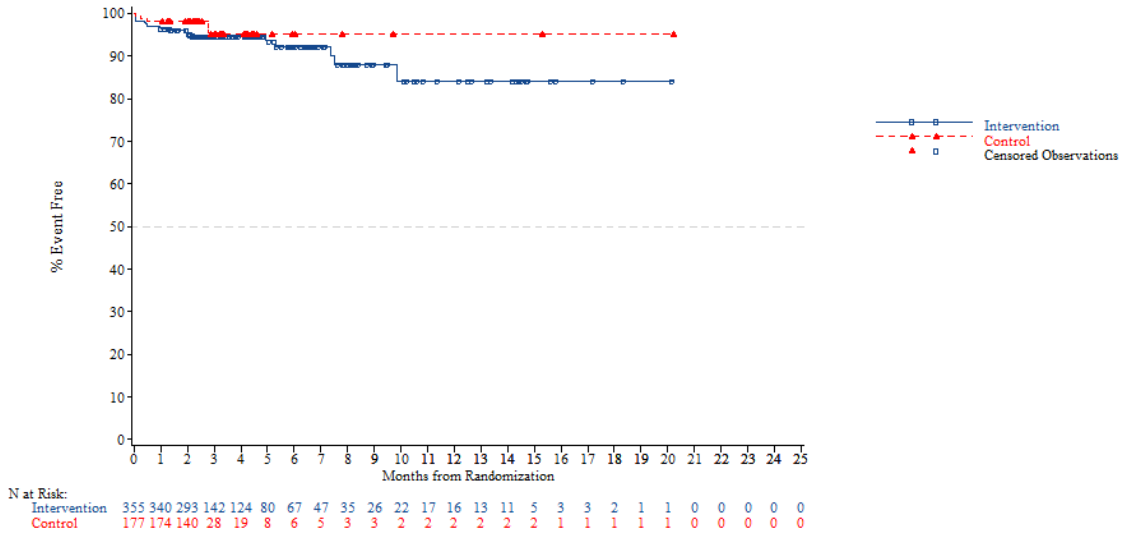
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dysgeusia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

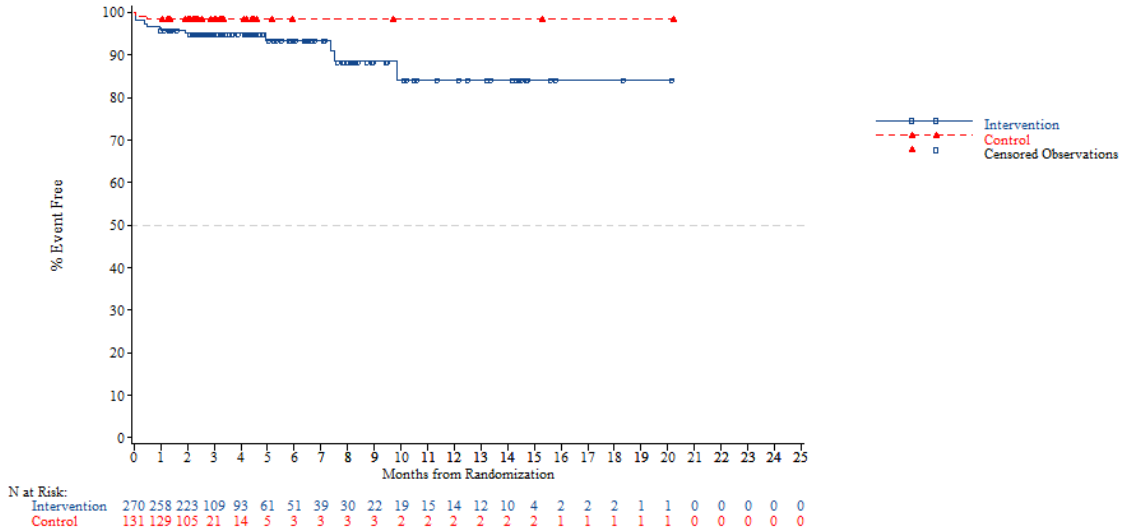


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dysgeusia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

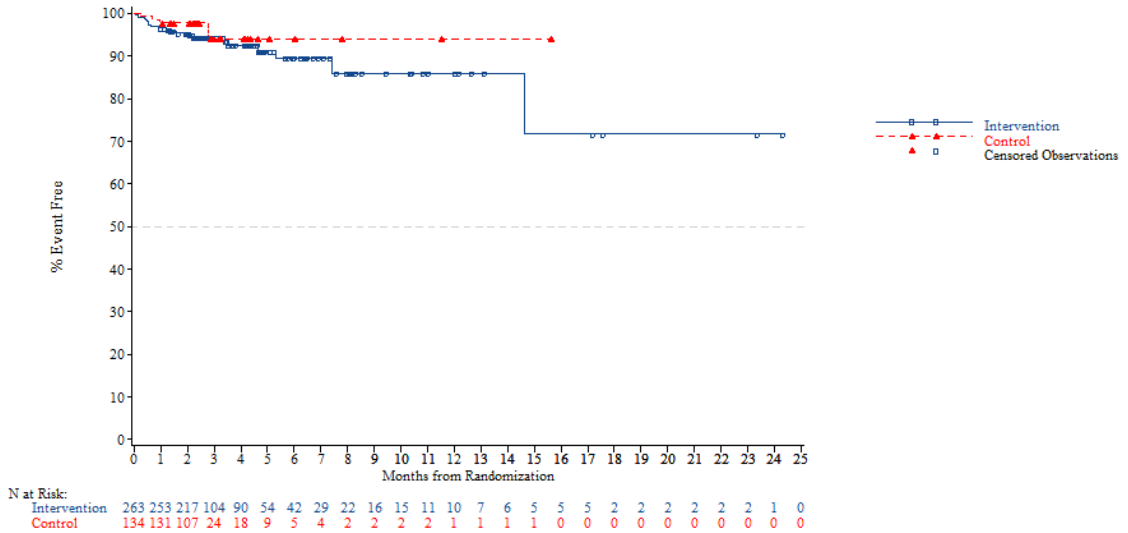
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dysgeusia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

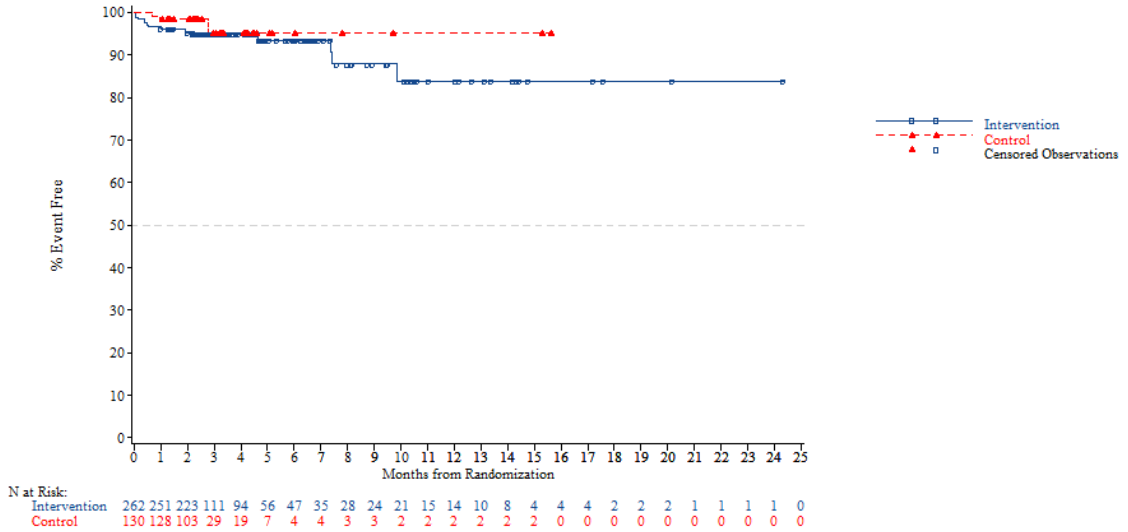


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dysgeusia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

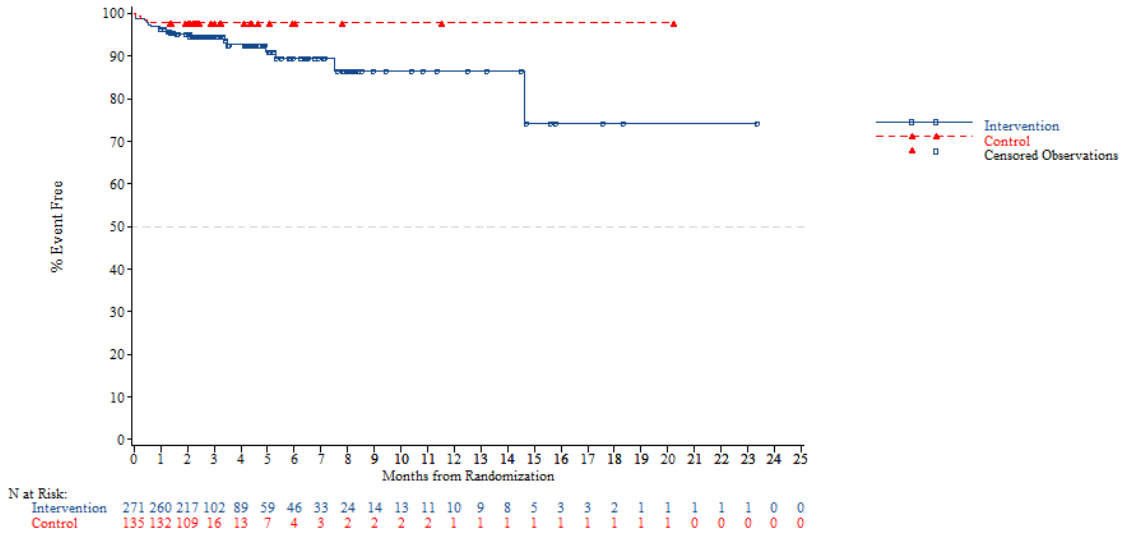
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dysgeusia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

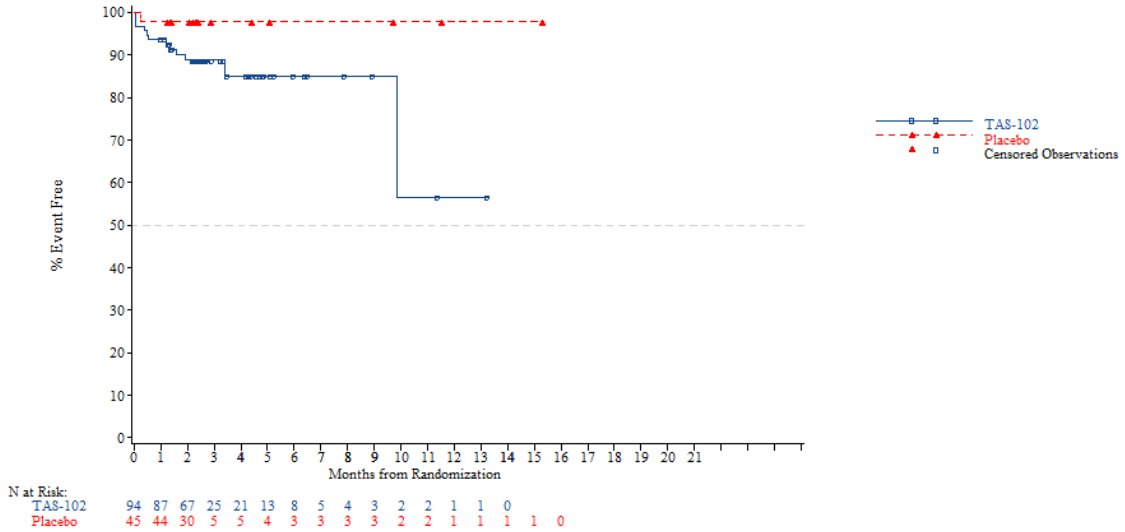


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dysgeusia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

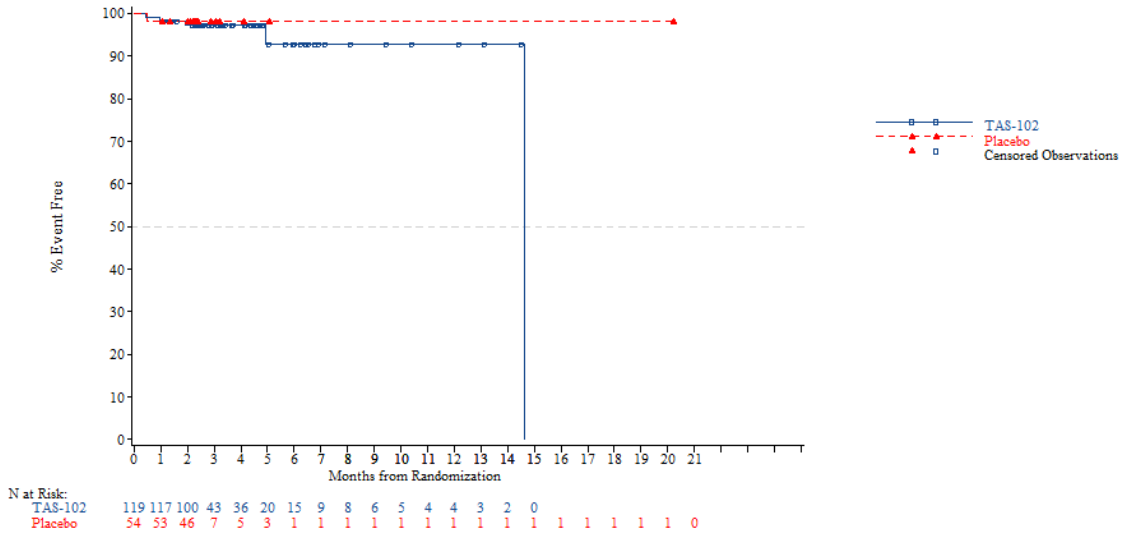
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dysgeusia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

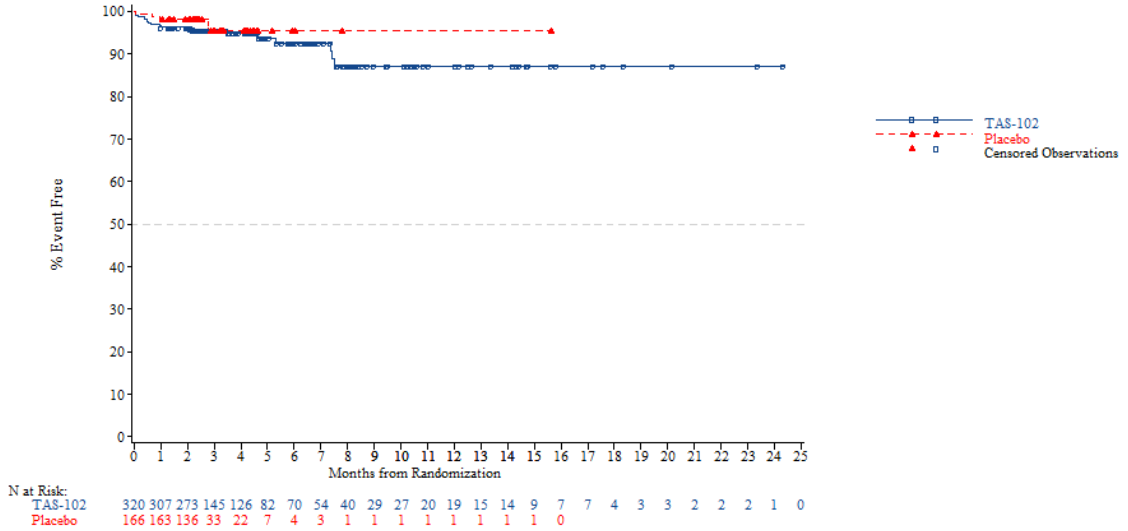


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dysgeusia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

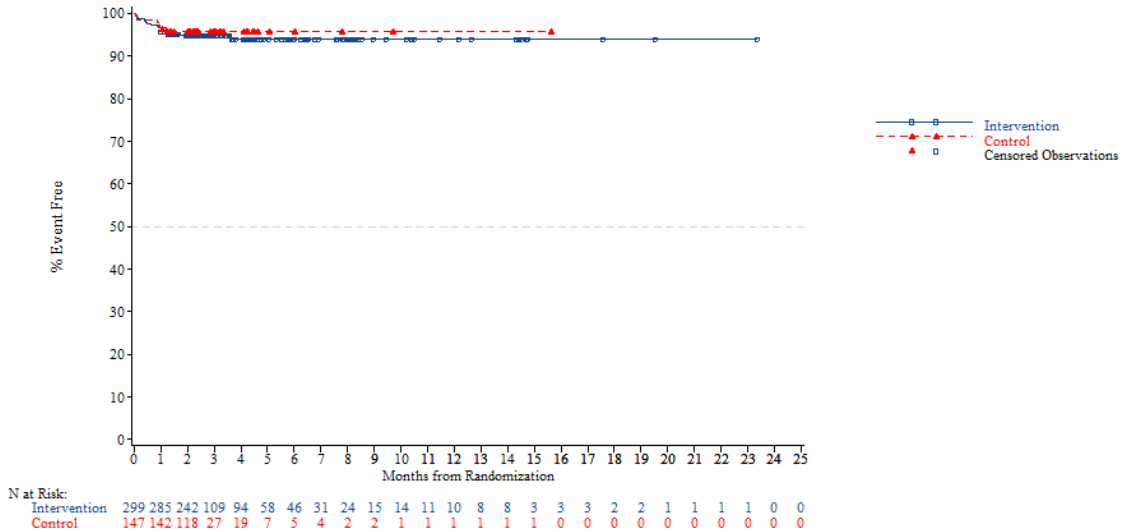
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Dysgeusia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

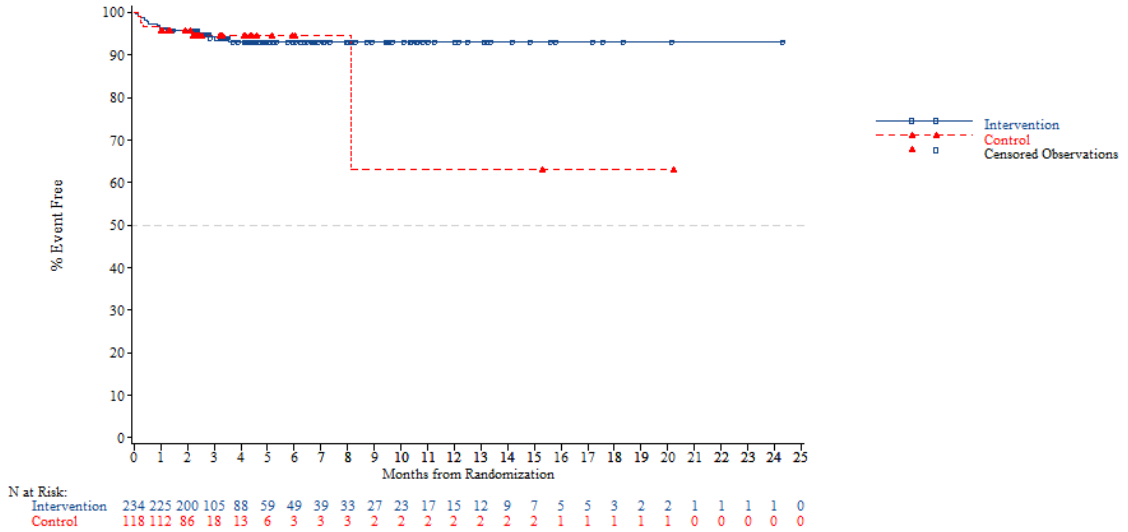


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Headache
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

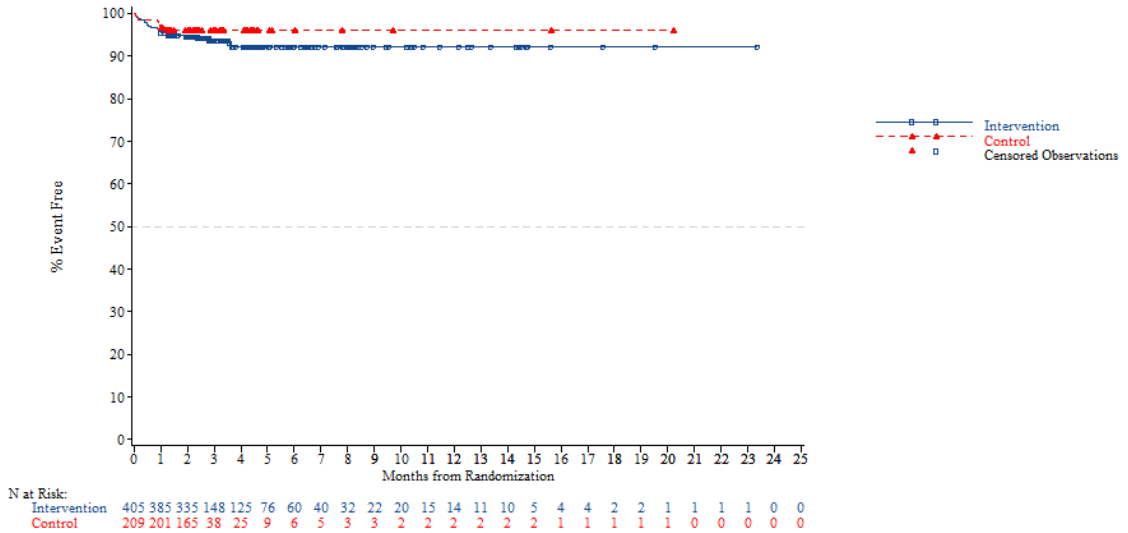
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Headache
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

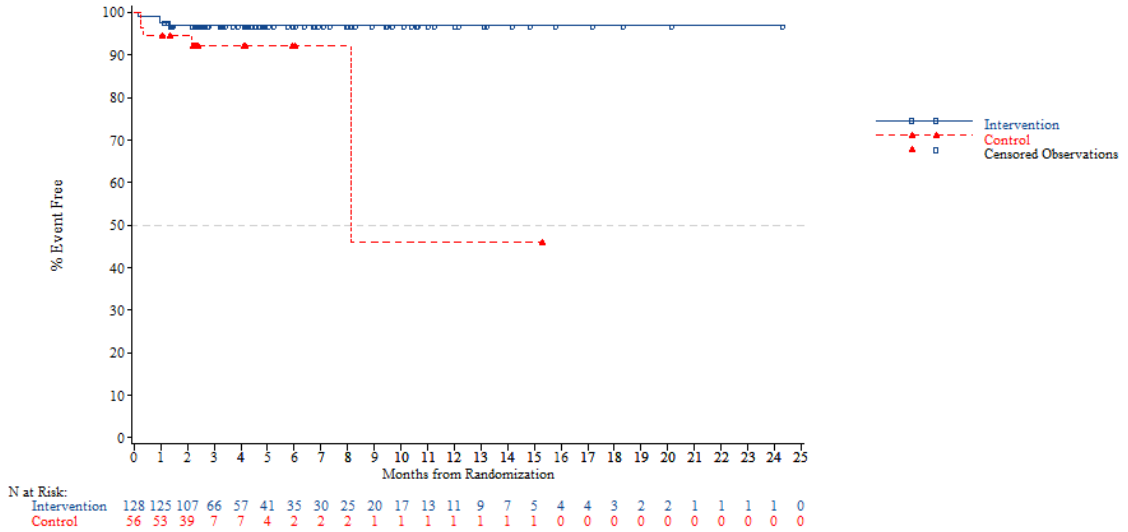


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Headache
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

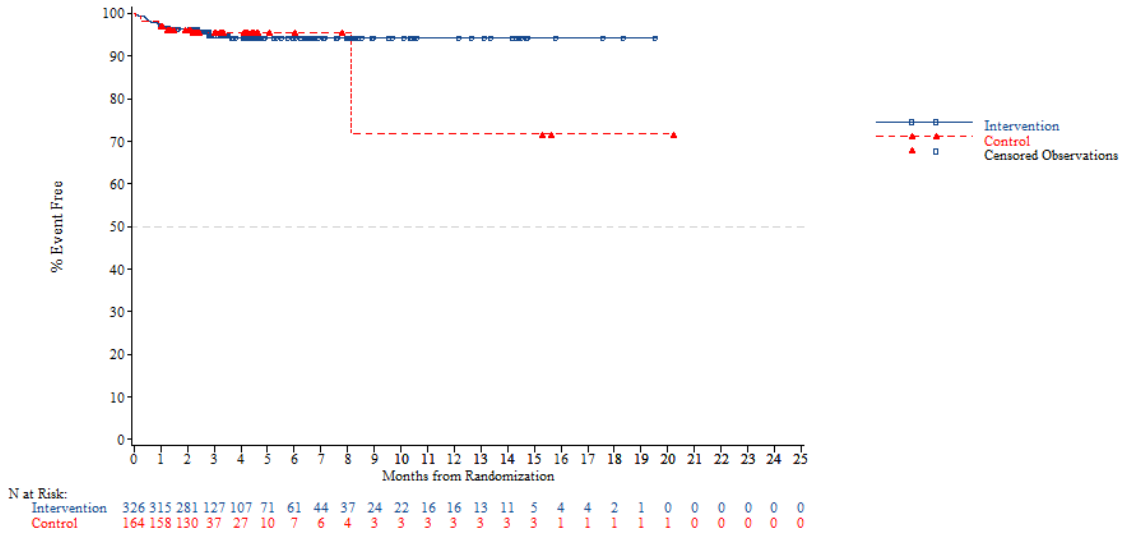
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Headache
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

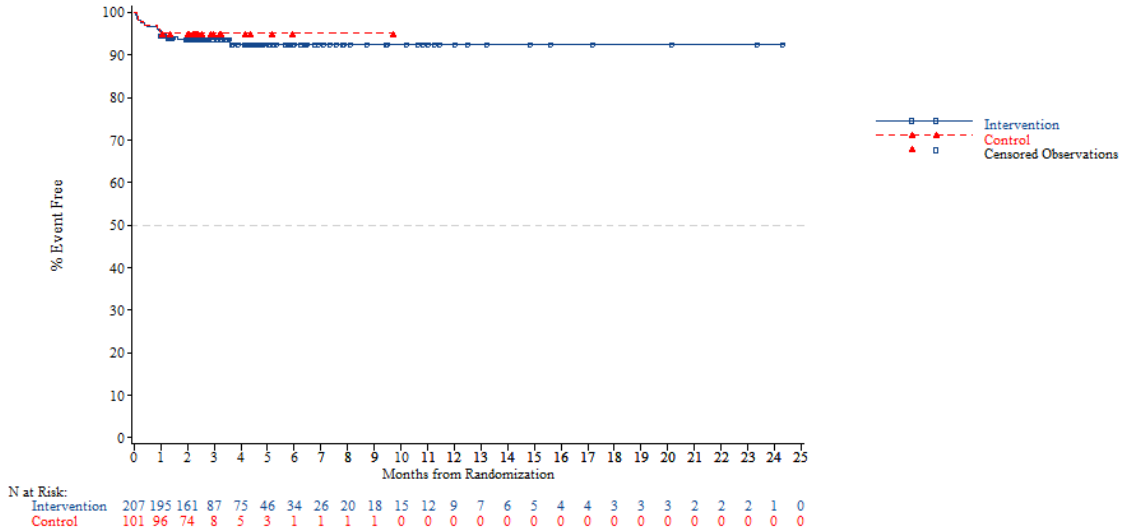


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Headache
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

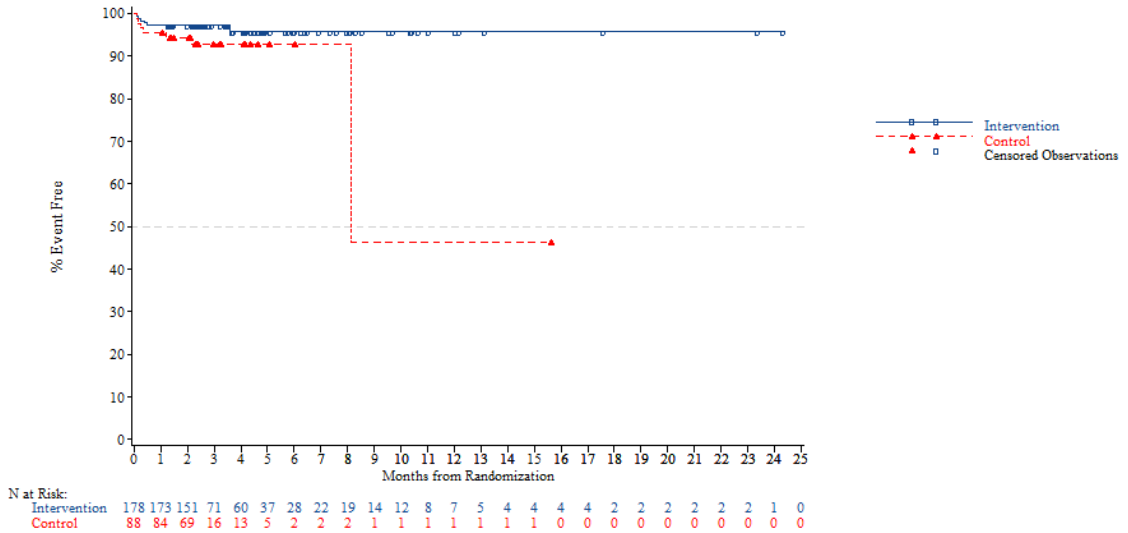
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Headache
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

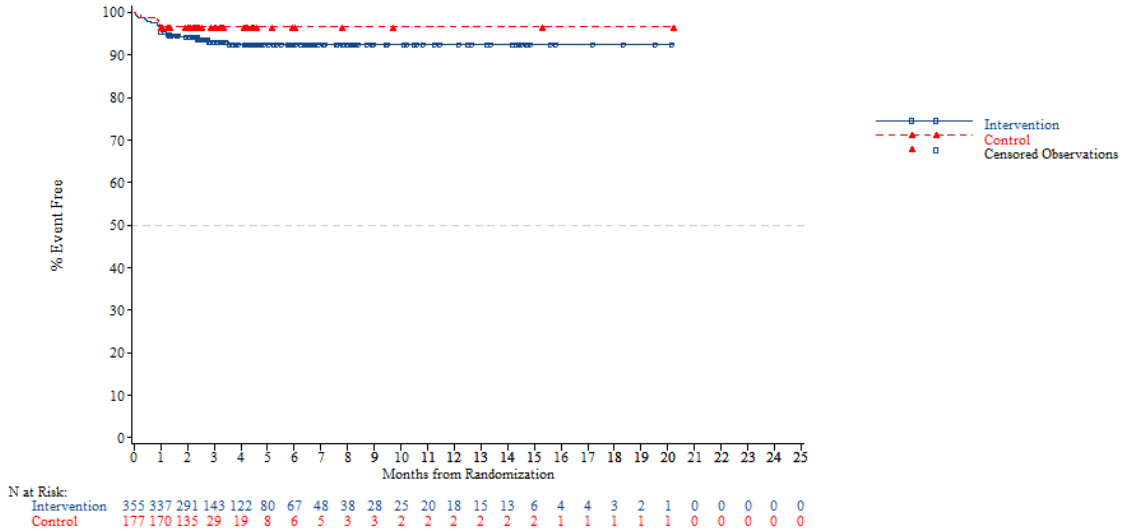


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Headache
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

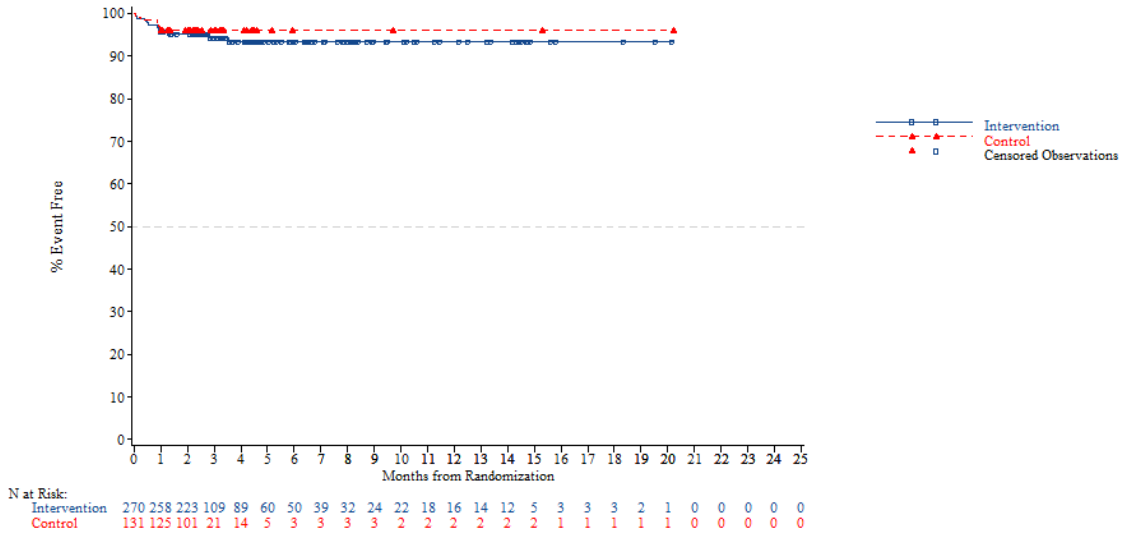
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Headache
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

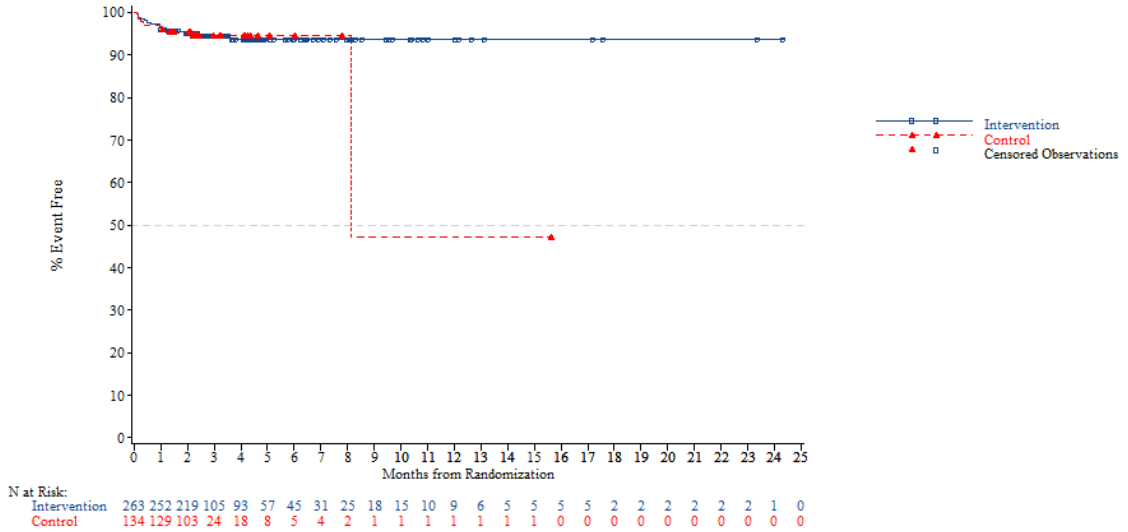


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Headache
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

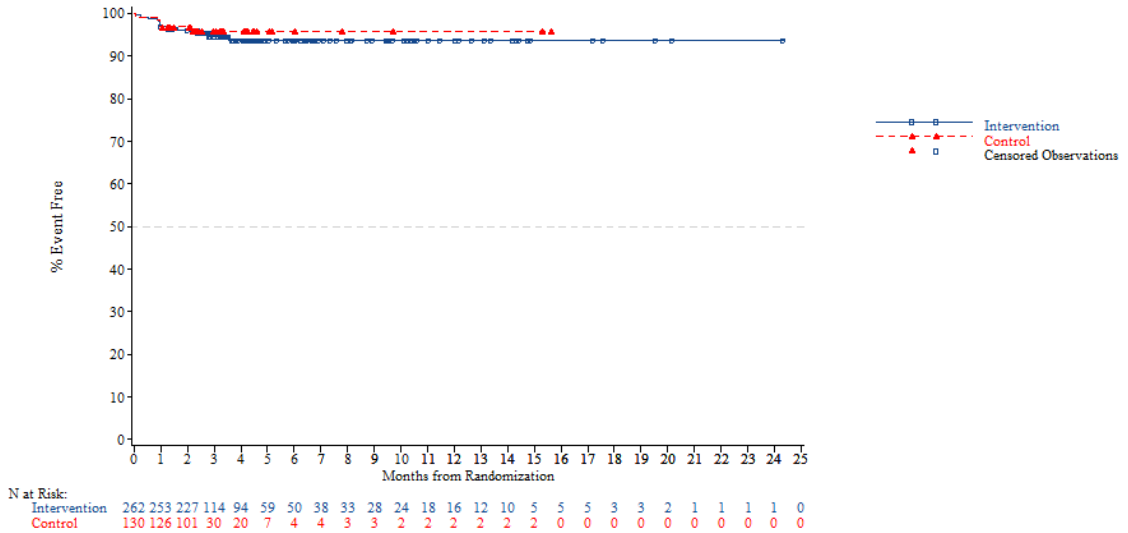
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Headache
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

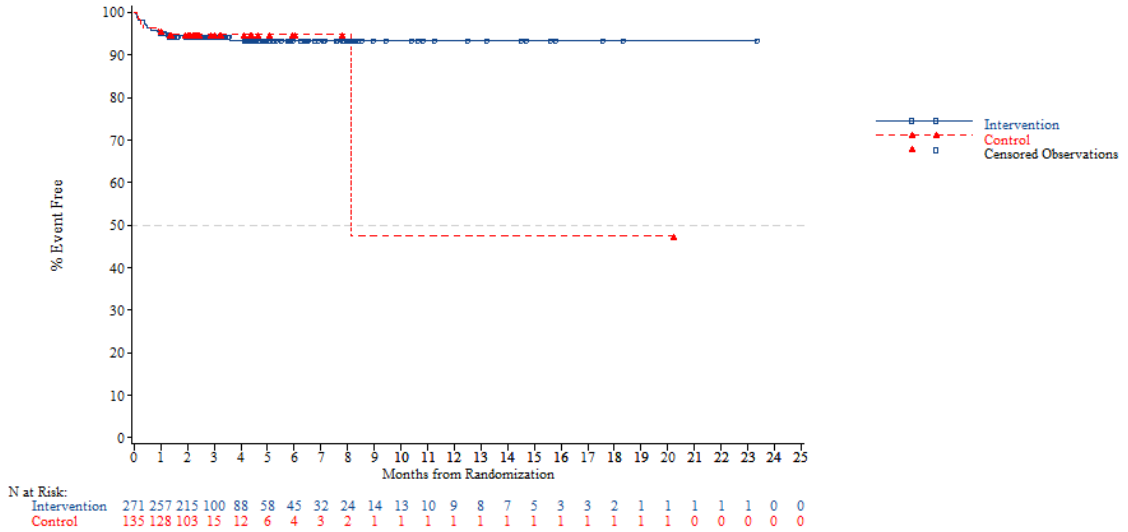


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Headache
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

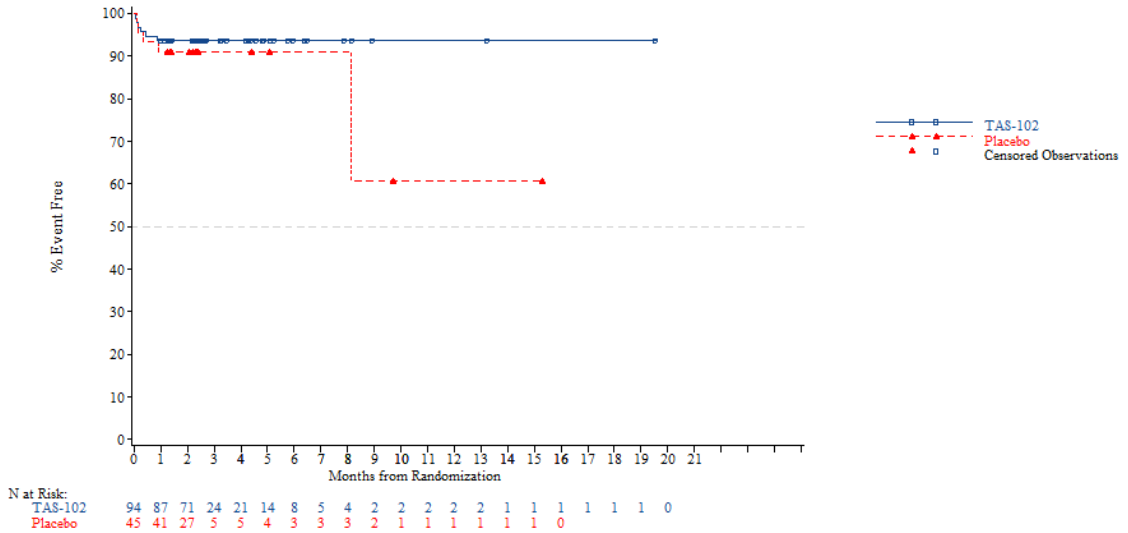
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Headache
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

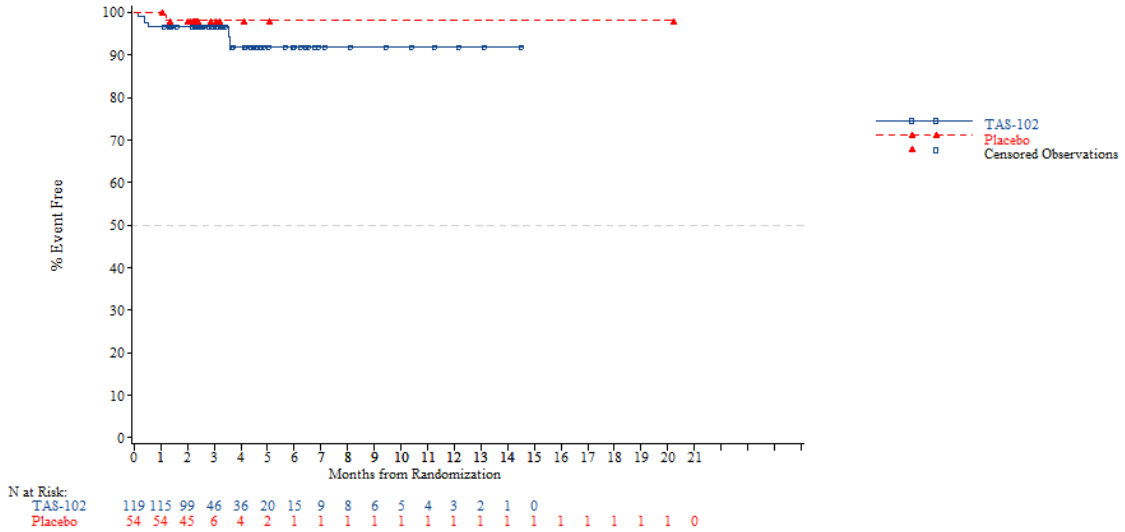


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Headache
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

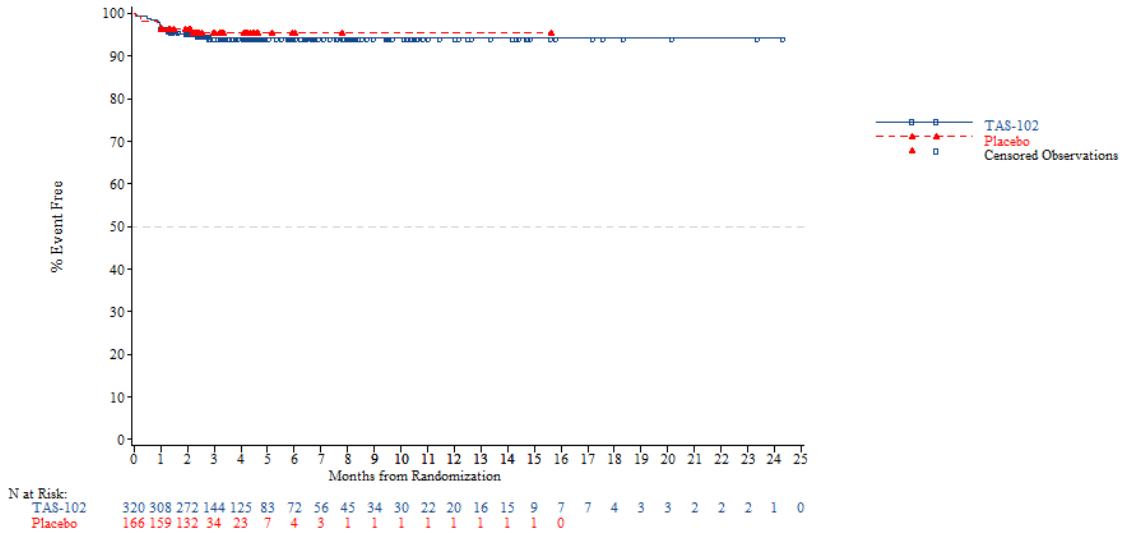
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Headache
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

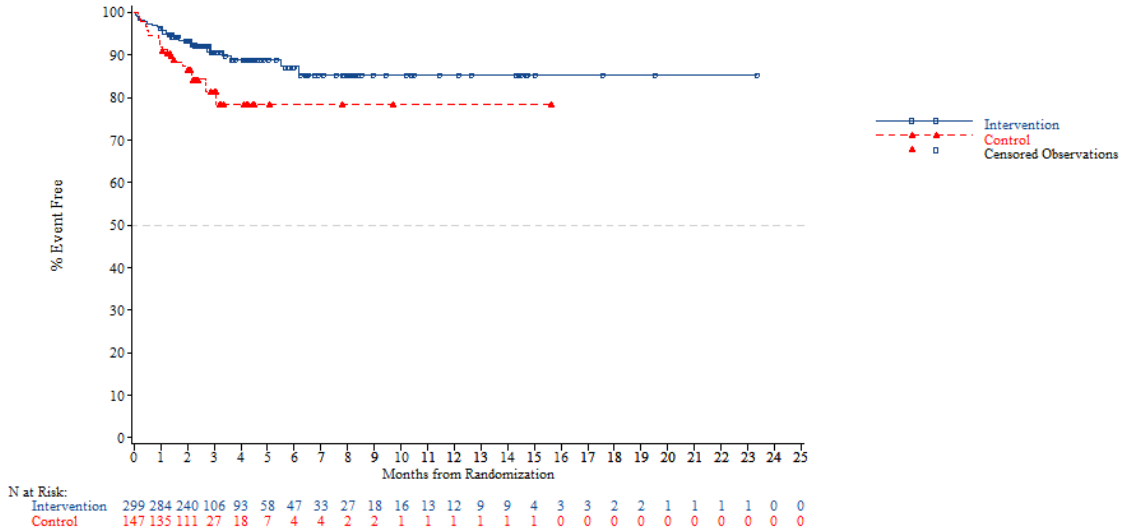


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders - Headache
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

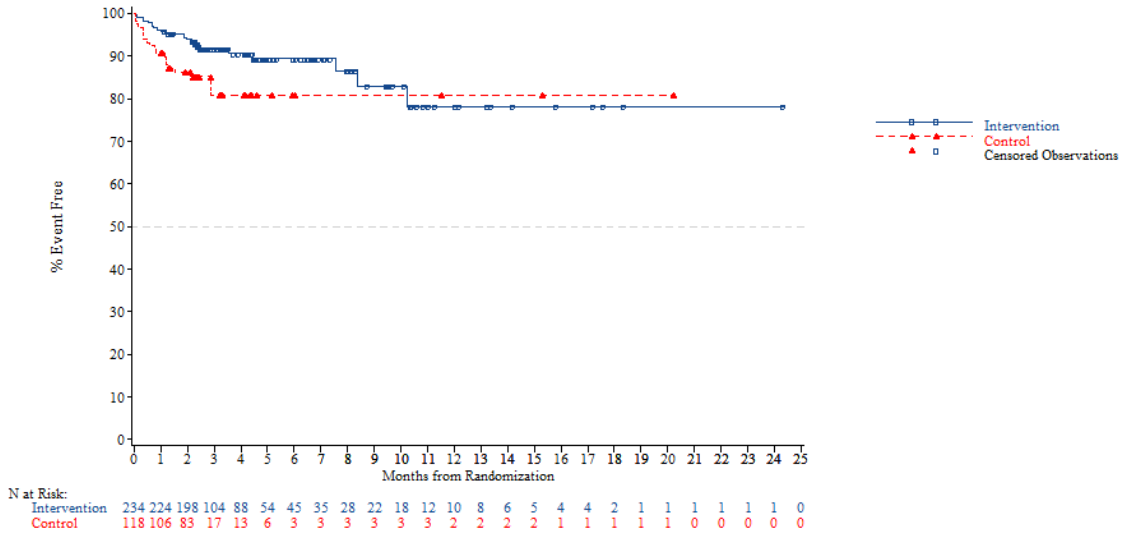
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

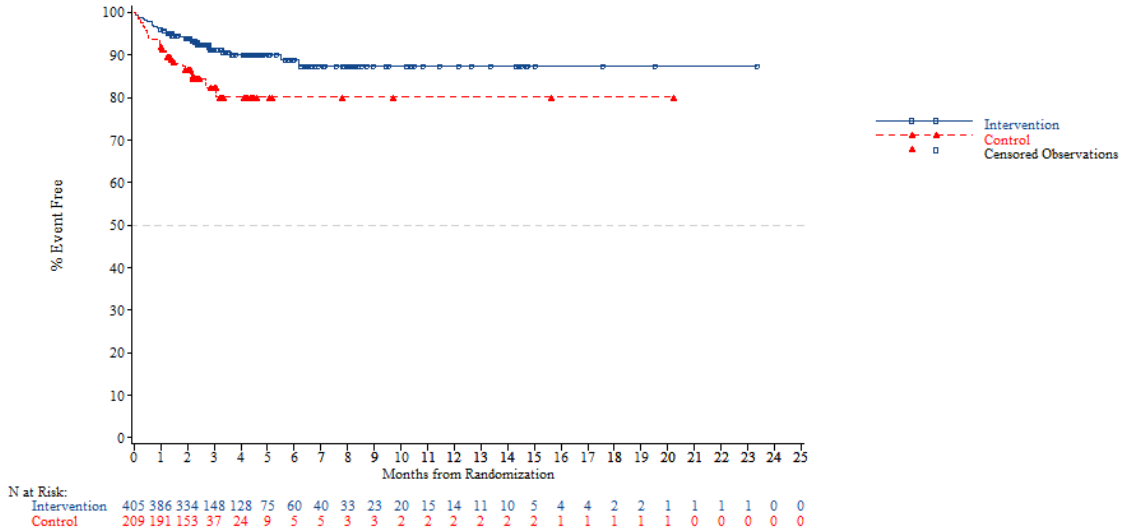


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

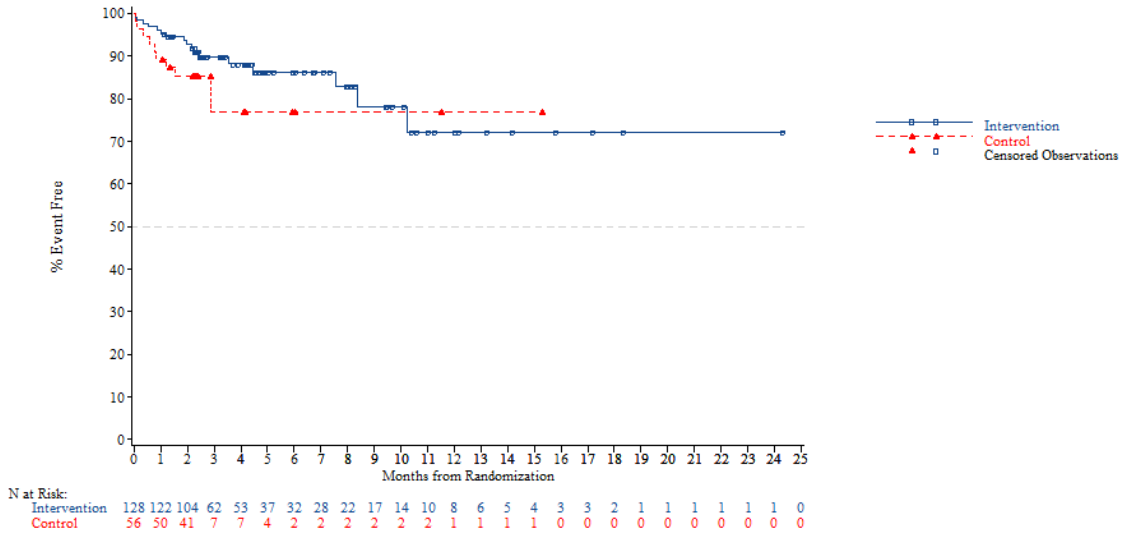
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

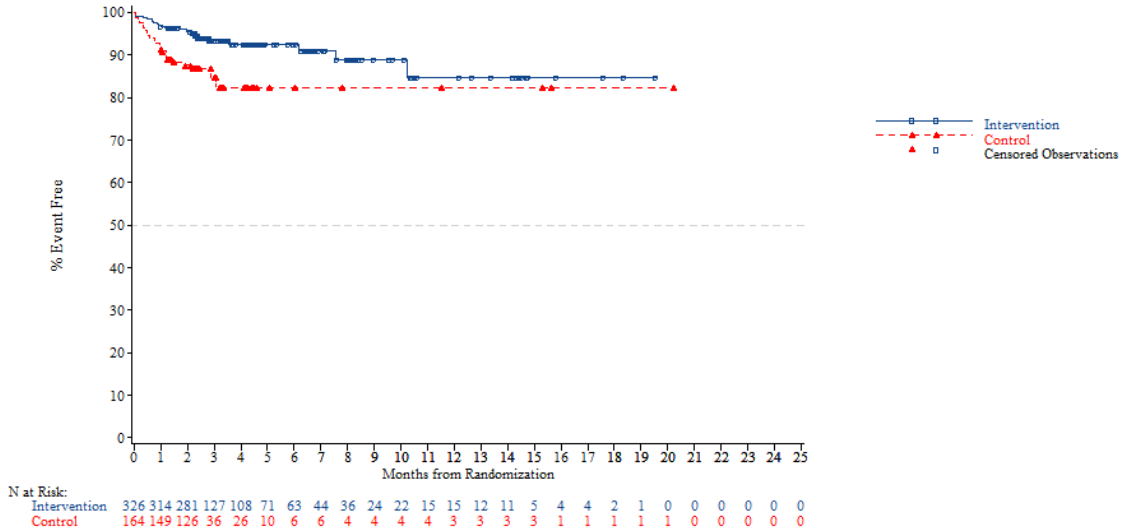


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

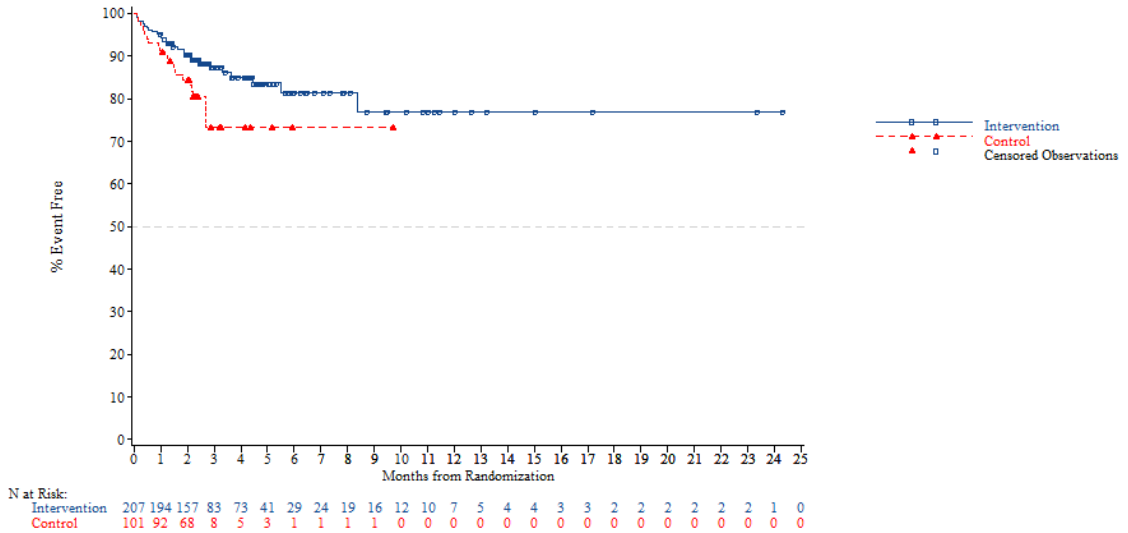
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

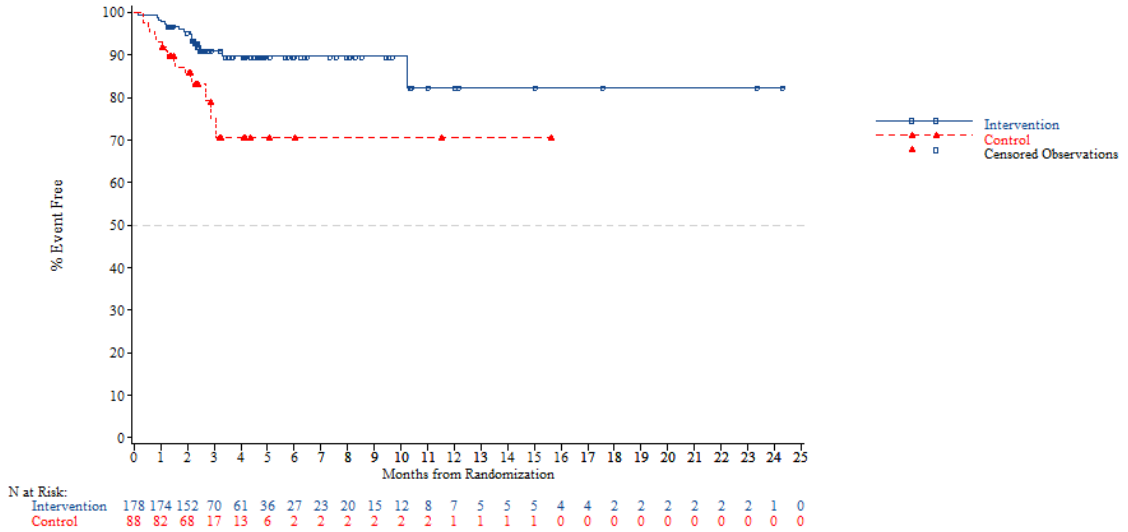


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

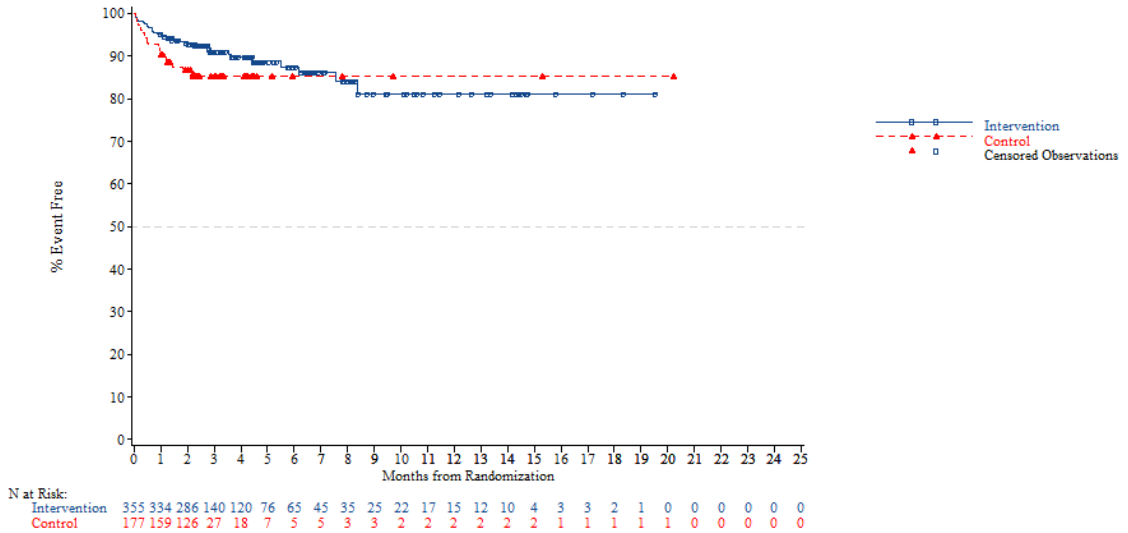
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

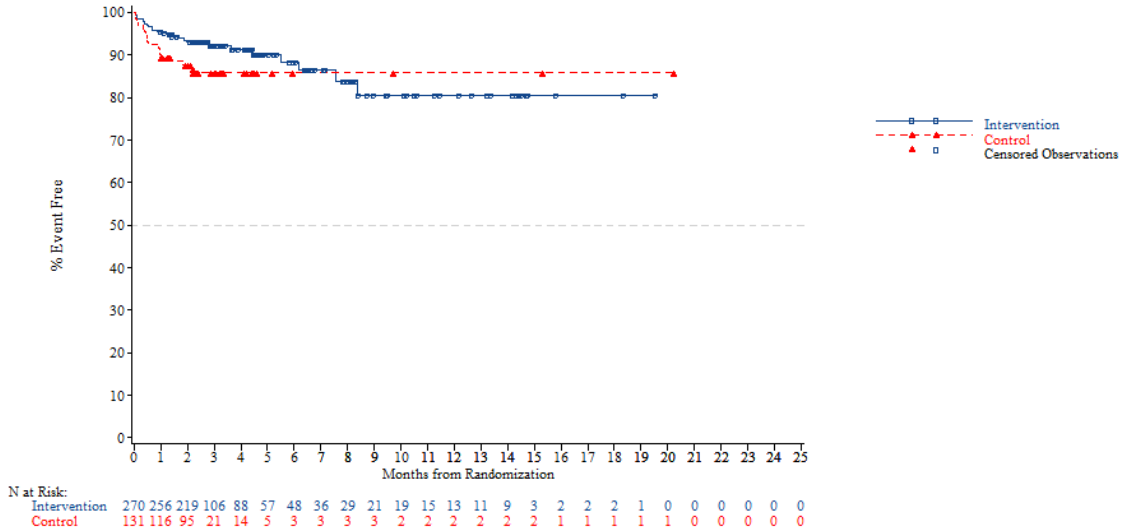


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

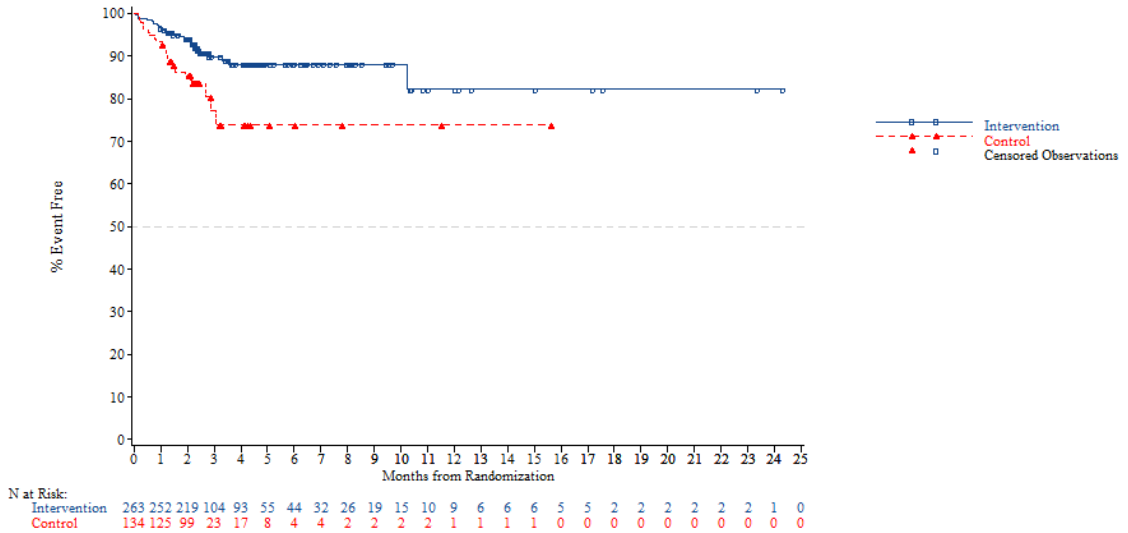
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

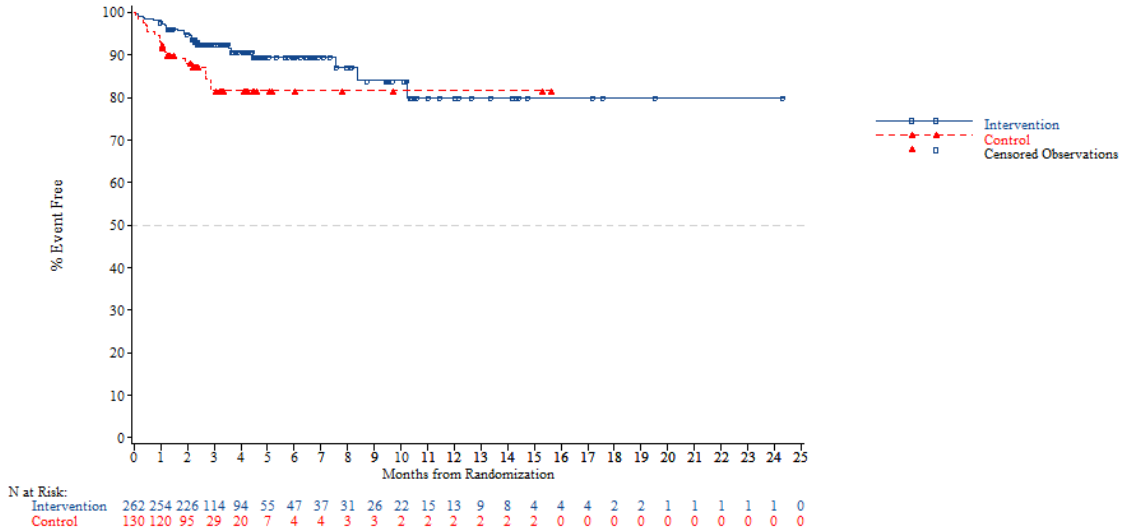


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

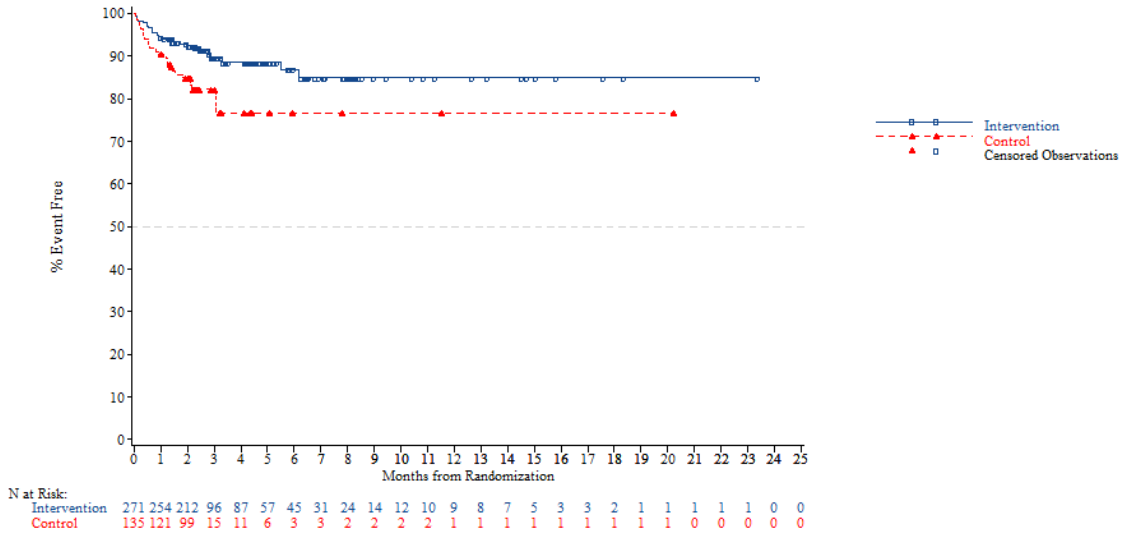
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

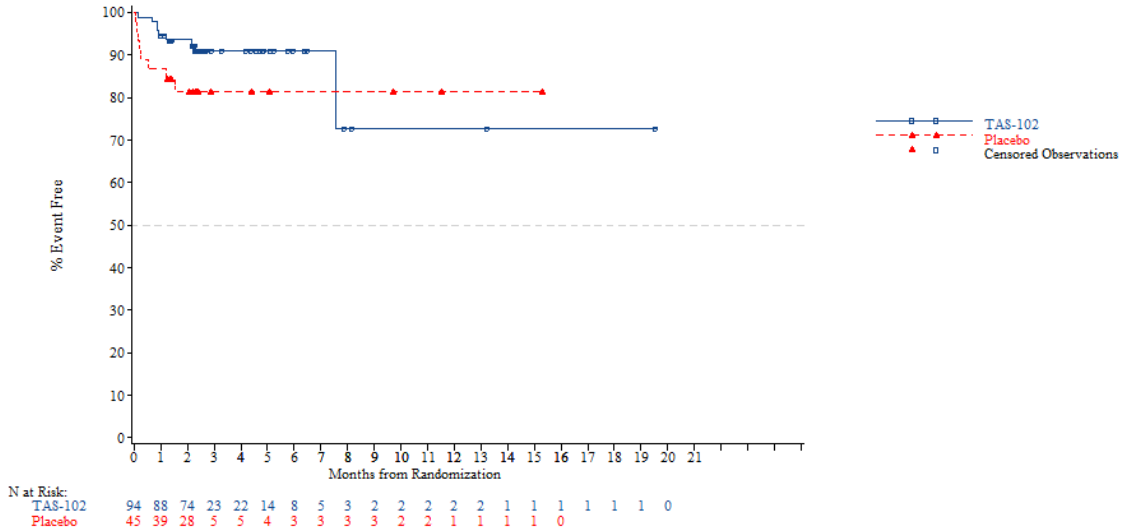


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

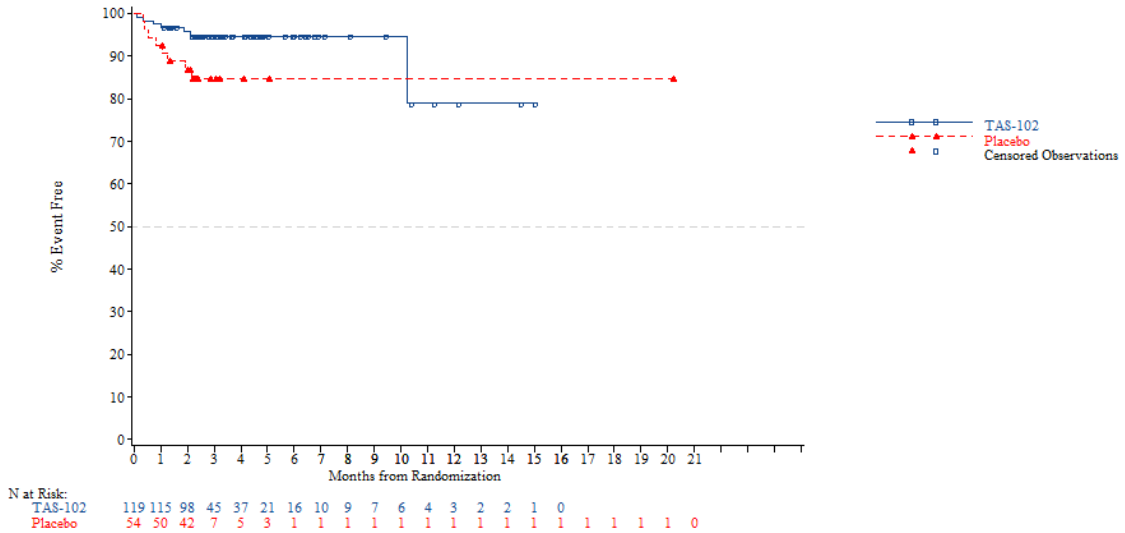
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

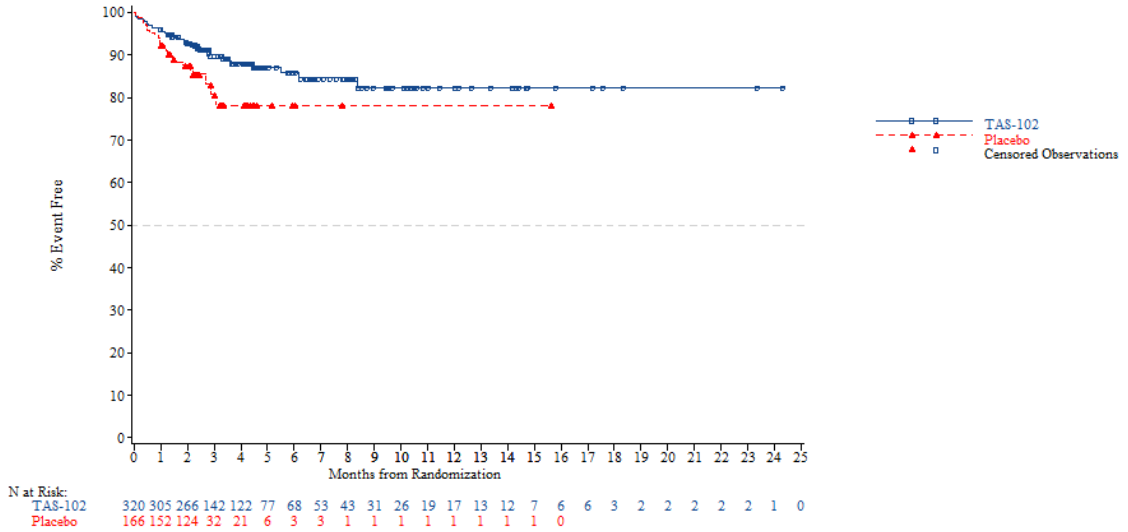


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

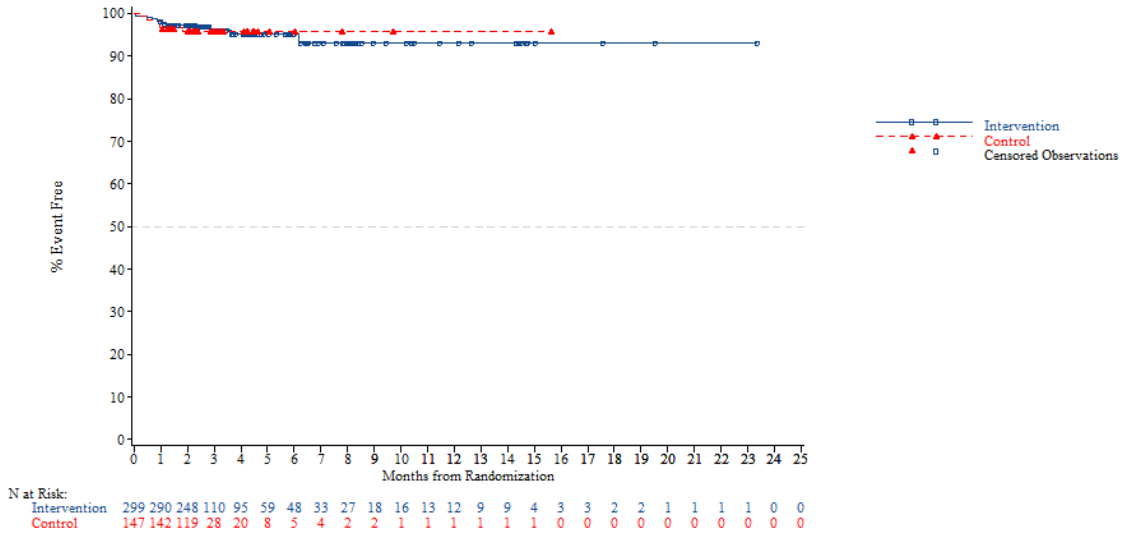
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

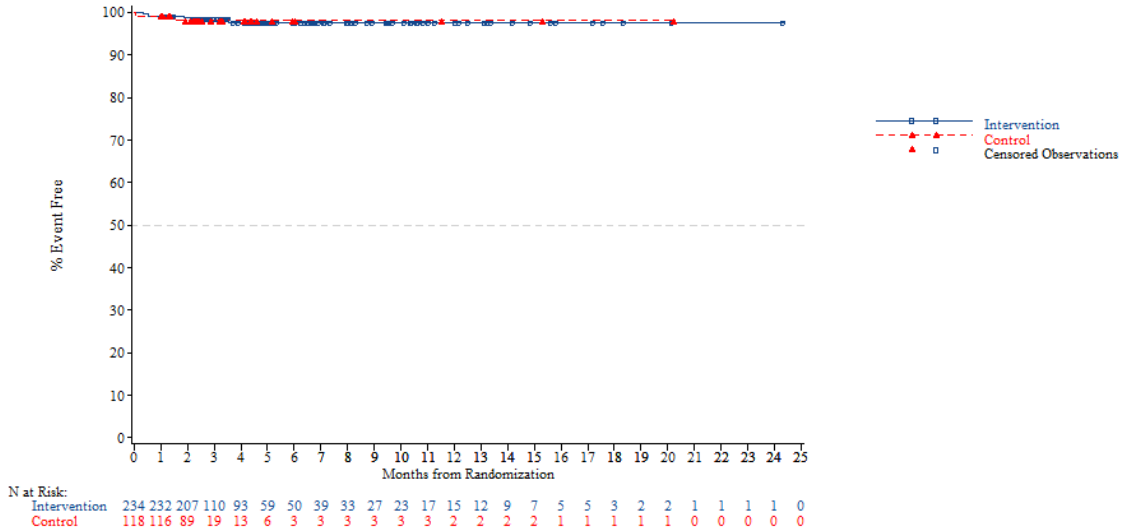


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Anxiety
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

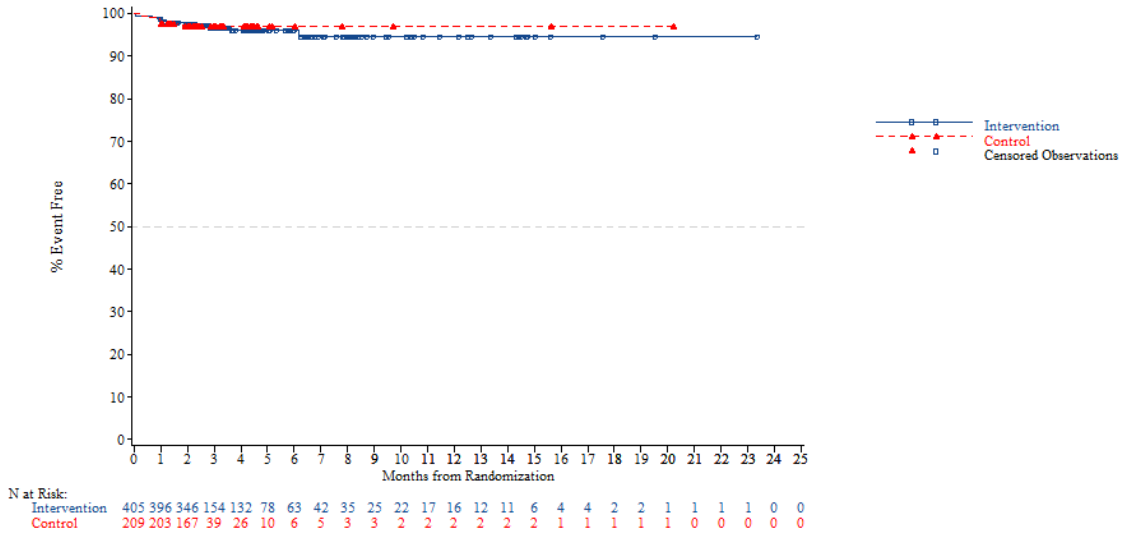
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Anxiety
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

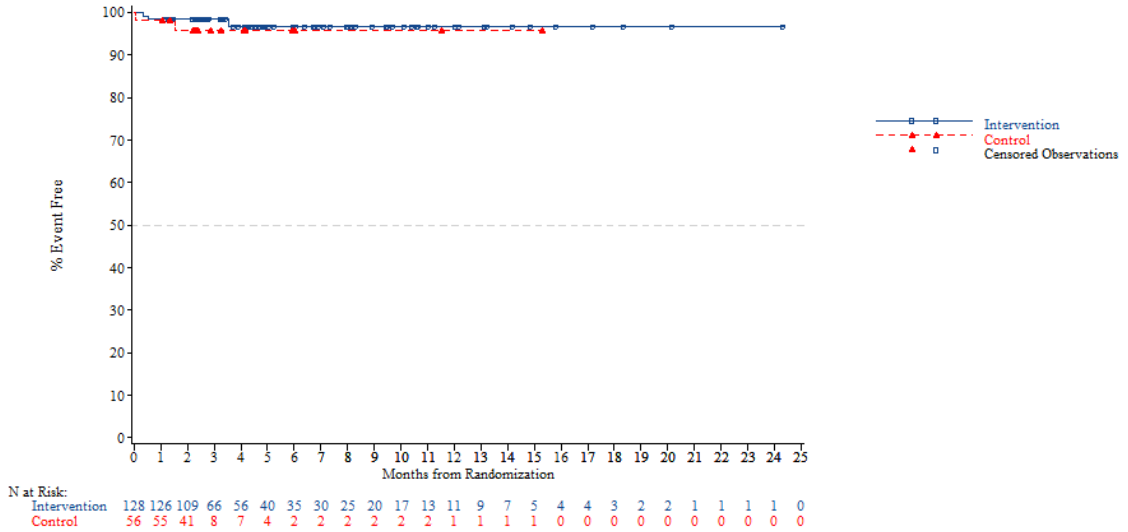


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Anxiety
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

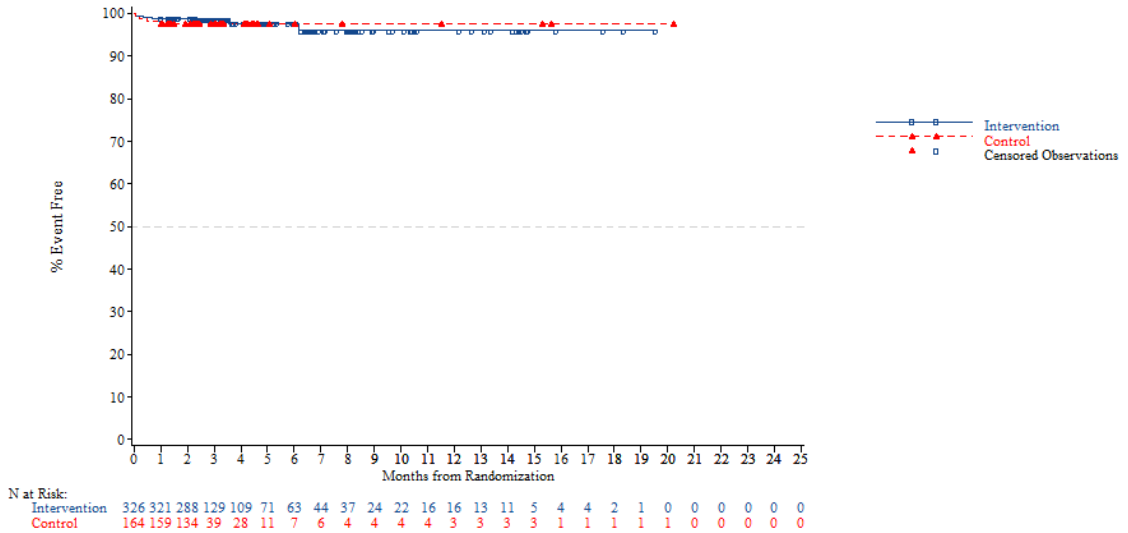
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Anxiety
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

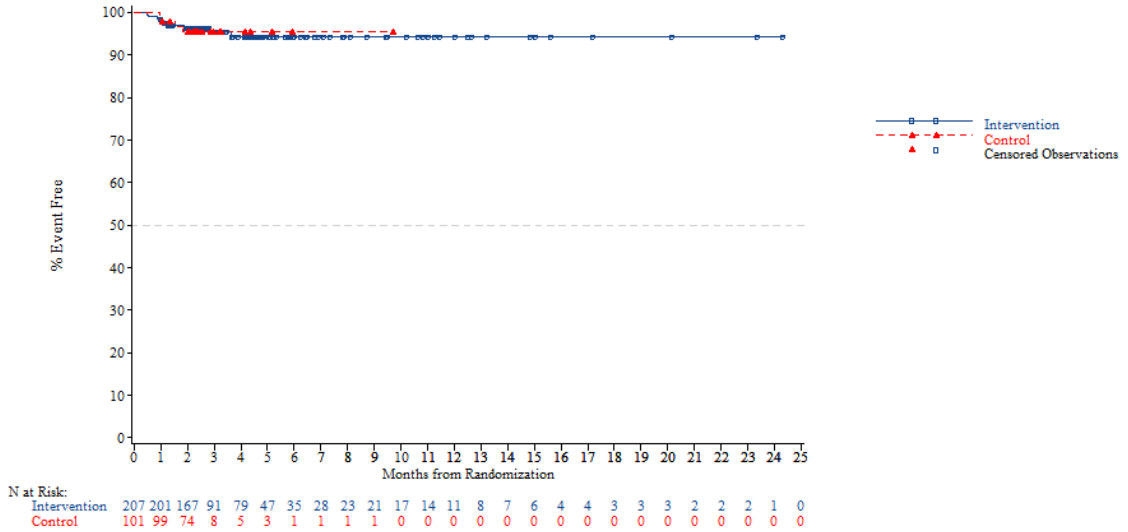


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Anxiety
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

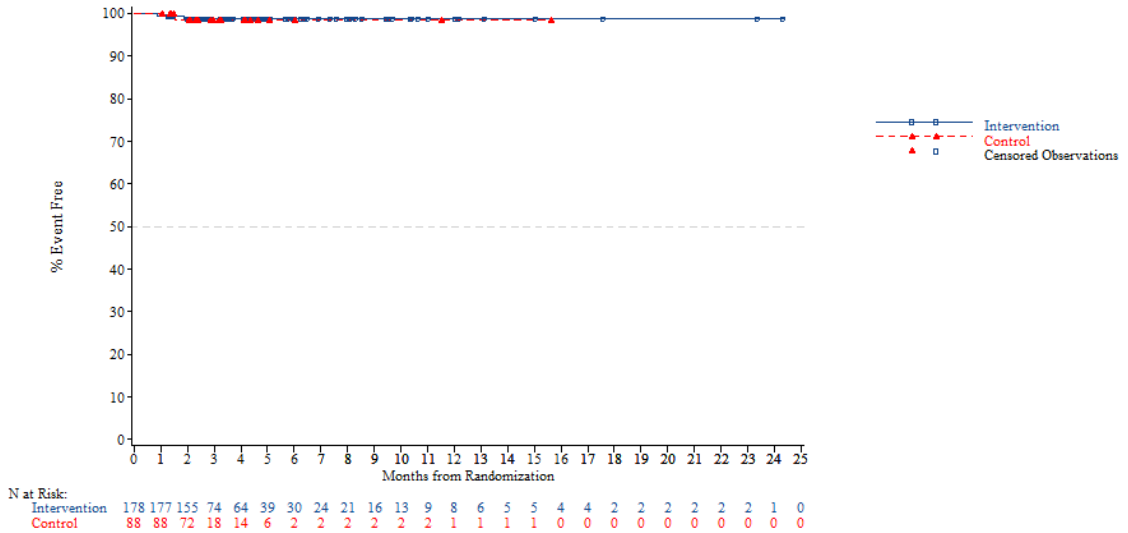
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Anxiety
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

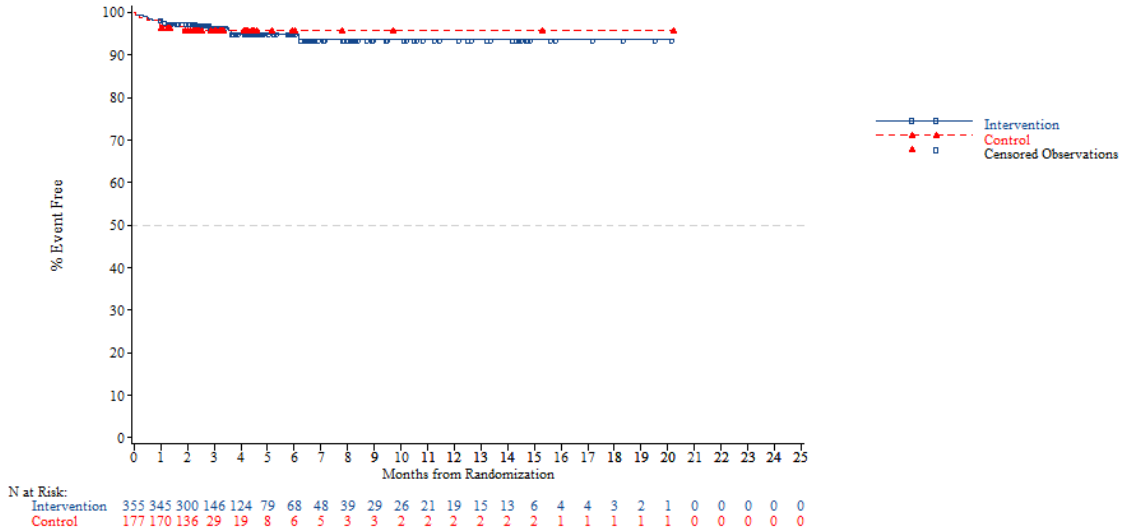


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Anxiety
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

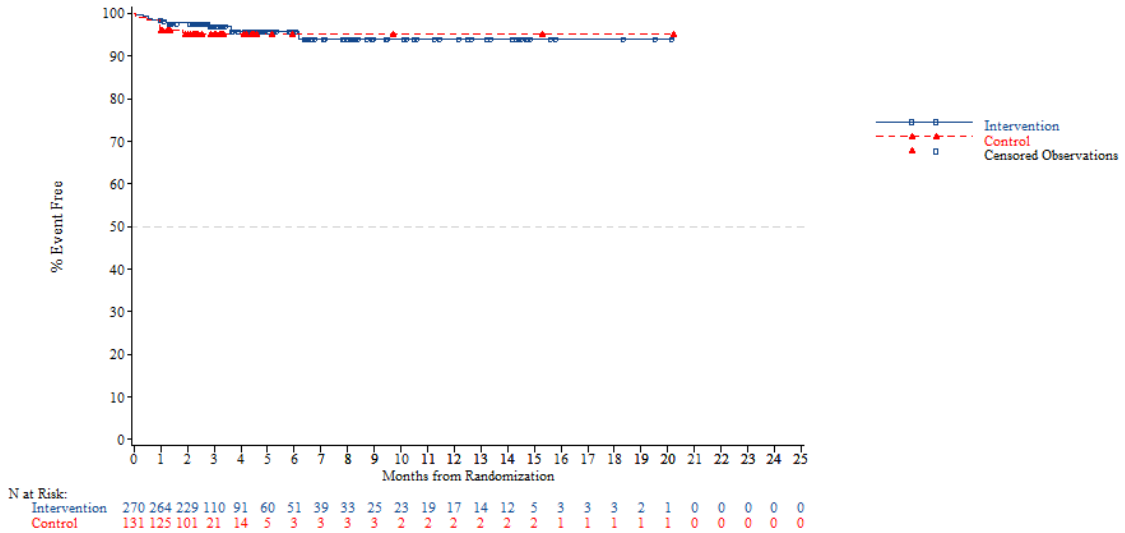
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Anxiety
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

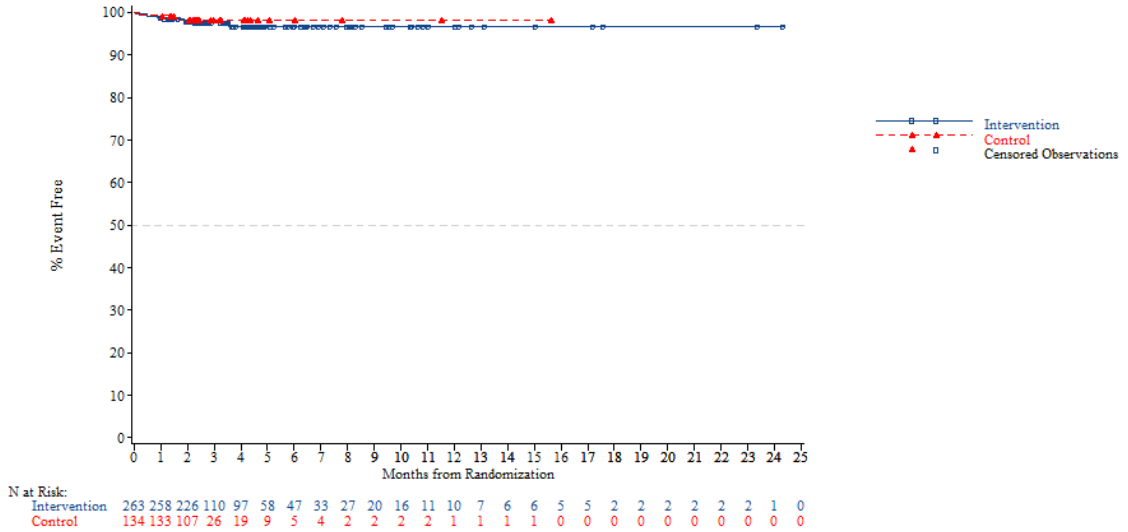


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Anxiety
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

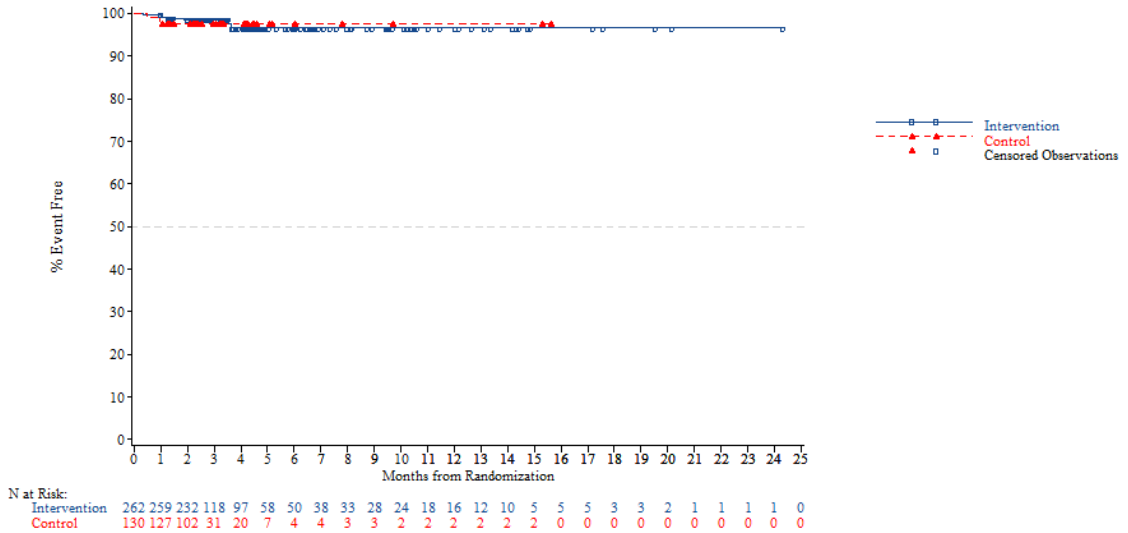
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Anxiety
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

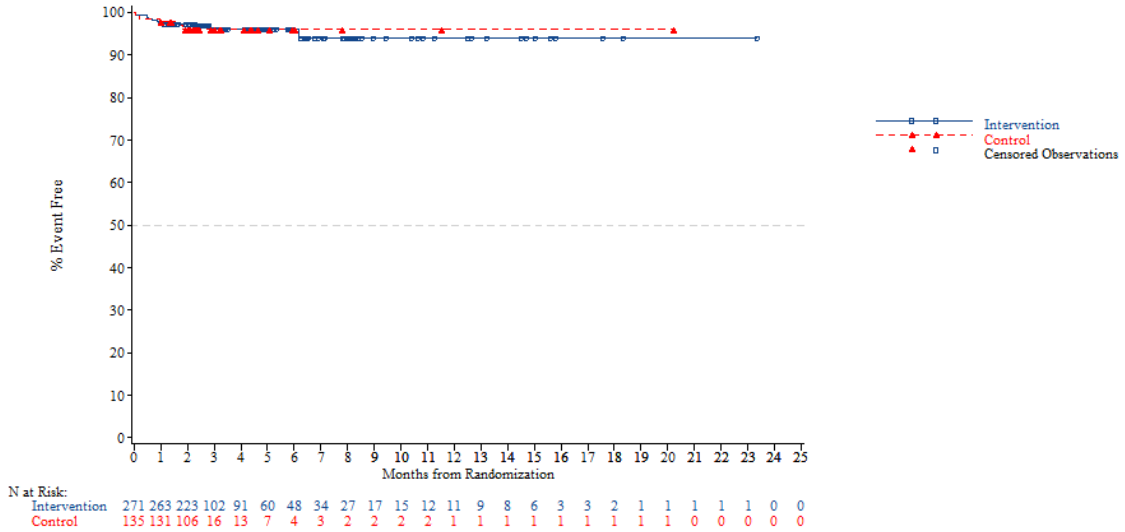


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Anxiety
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

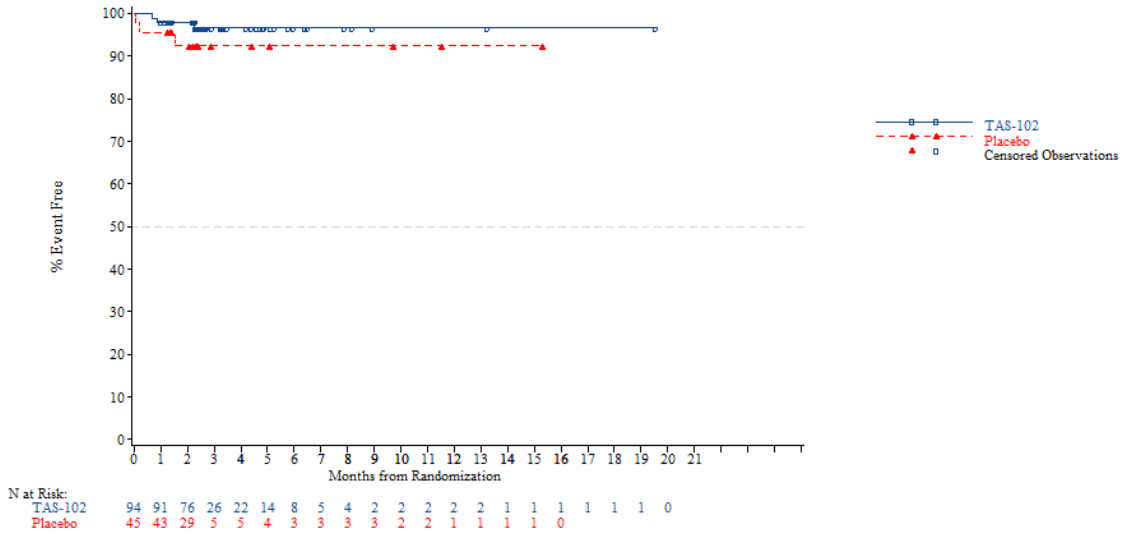
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Anxiety
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

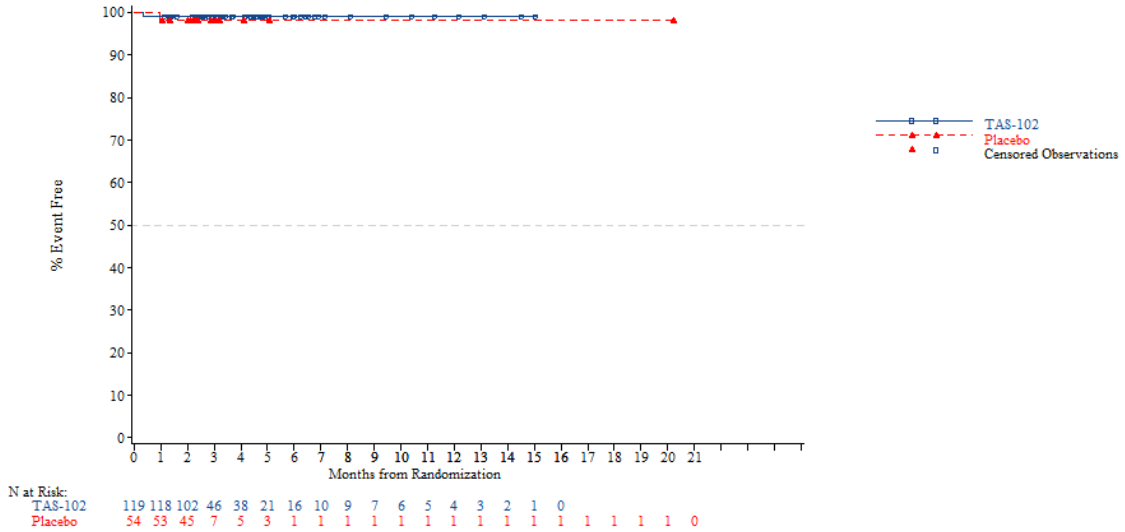


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Anxiety
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

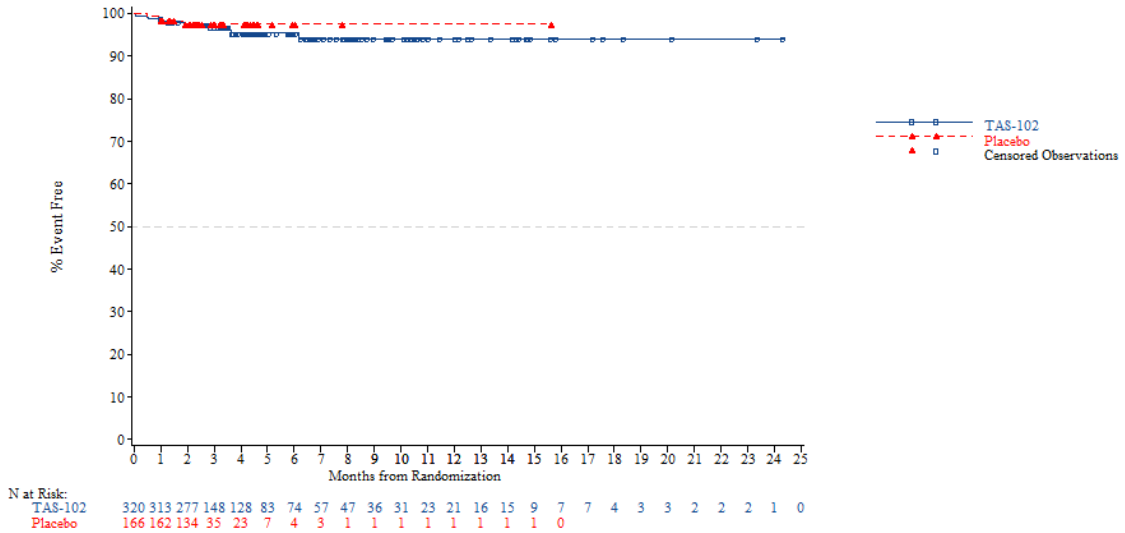
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Anxiety
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

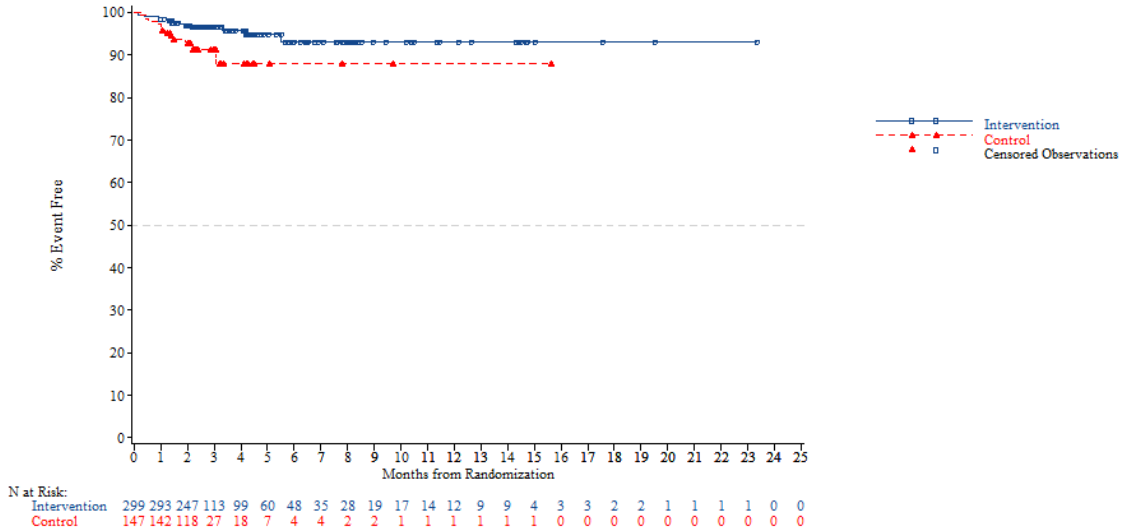


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Anxiety
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

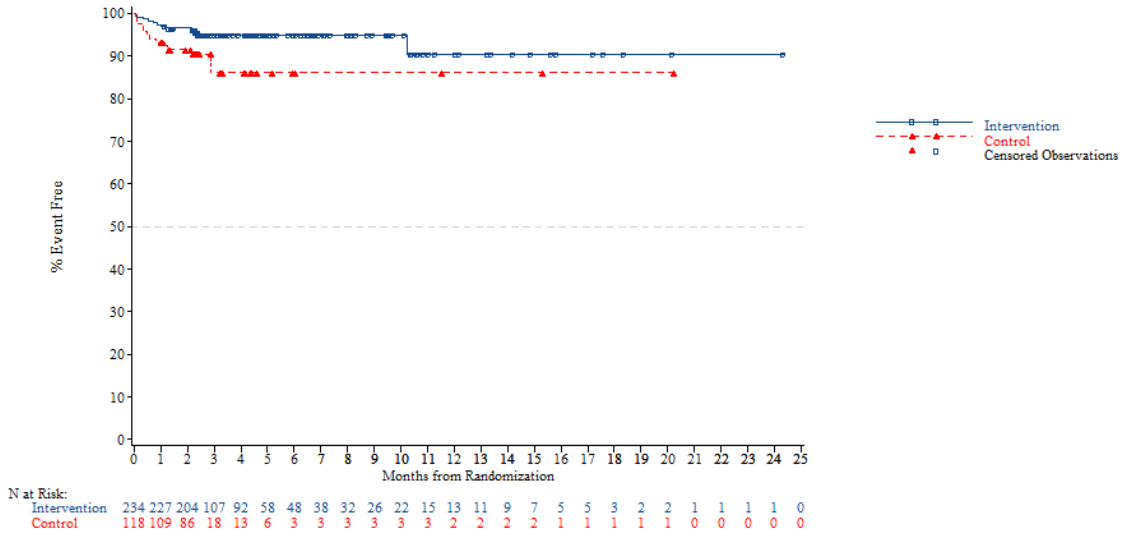
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Insomnia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

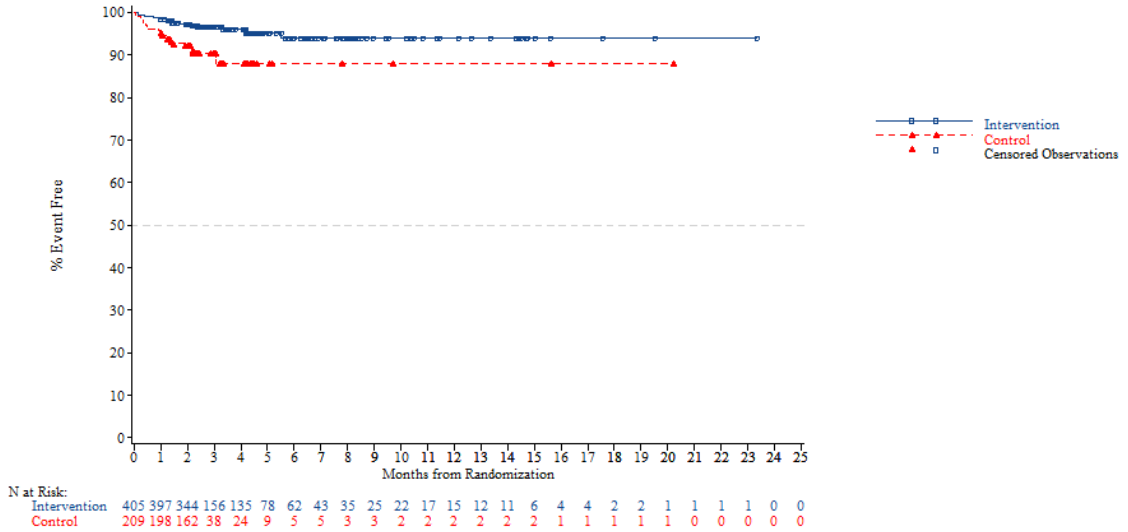


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Insomnia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

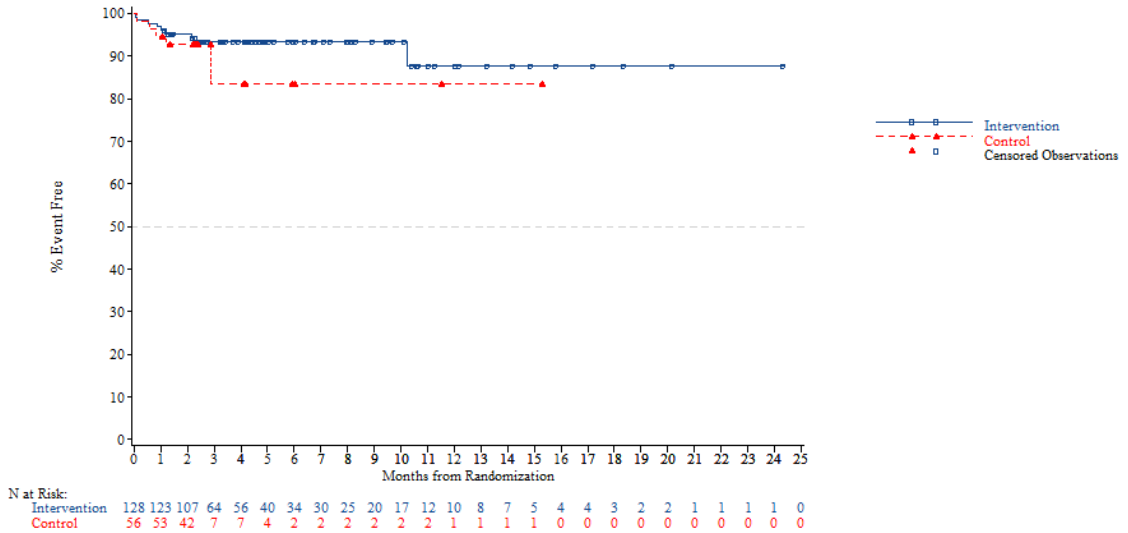
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Insomnia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

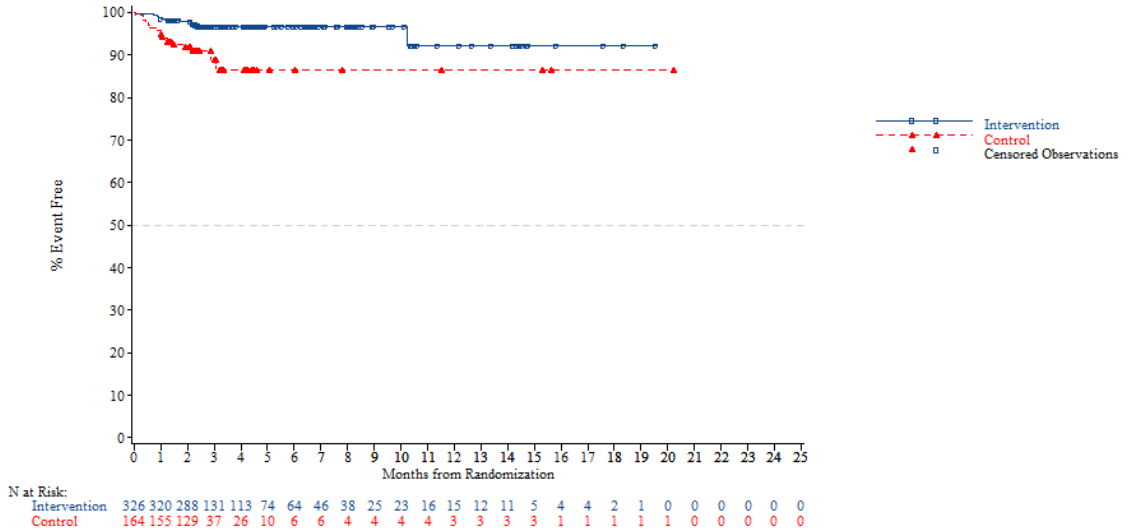


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Insomnia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

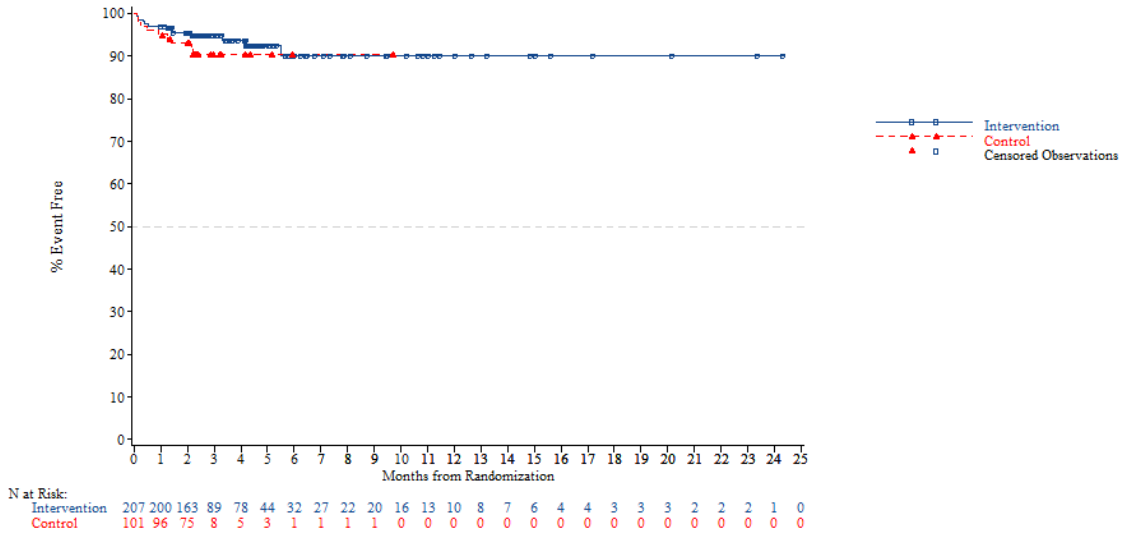
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Insomnia
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

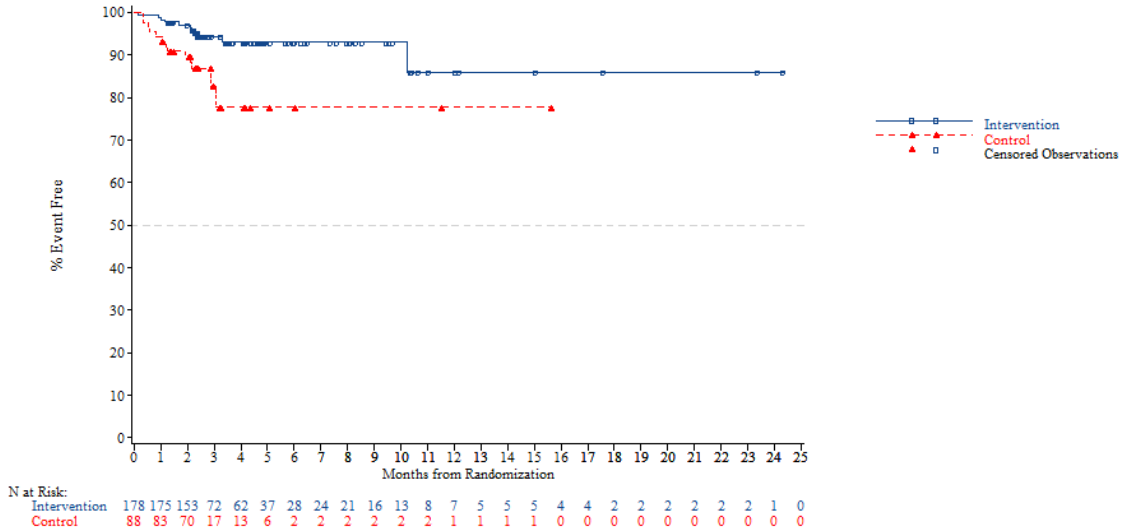


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Insomnia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

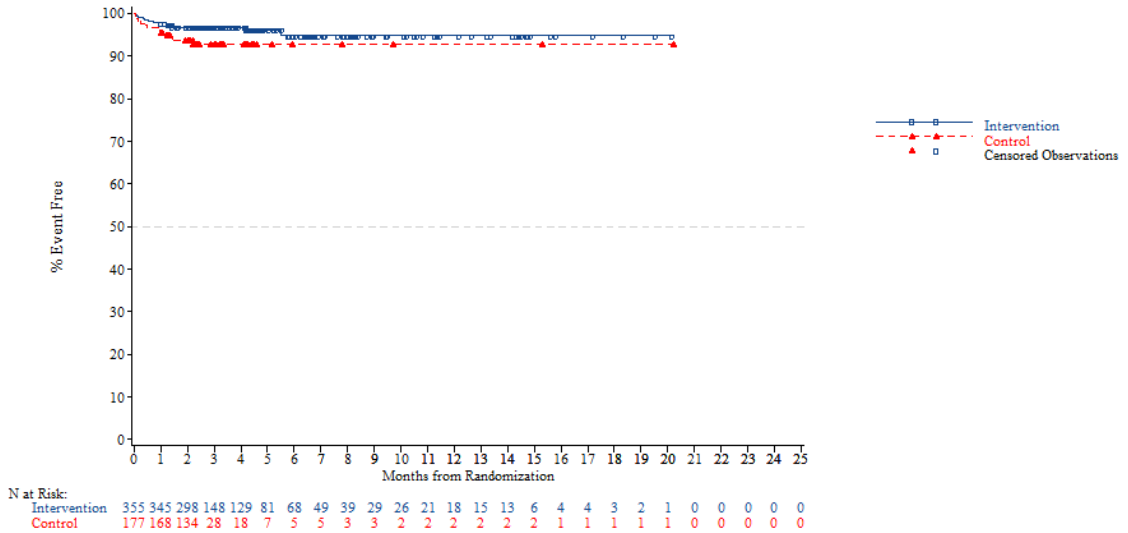
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Insomnia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

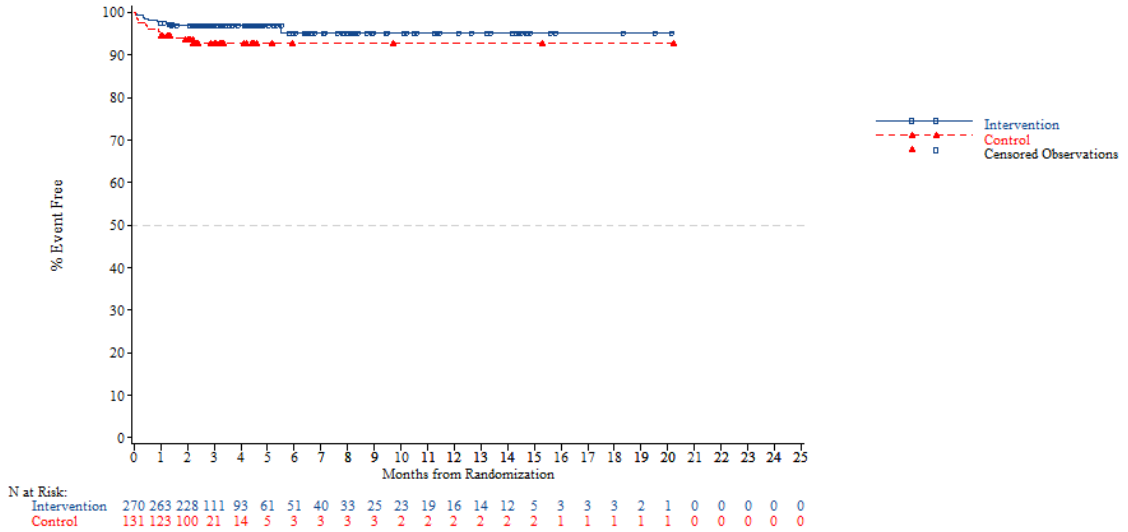


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Insomnia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

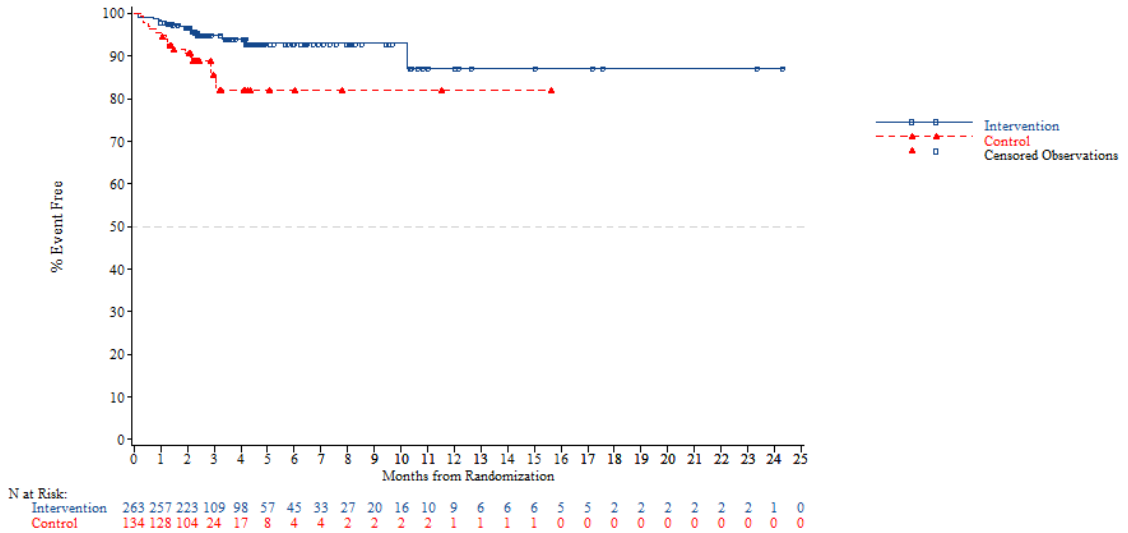
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Insomnia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

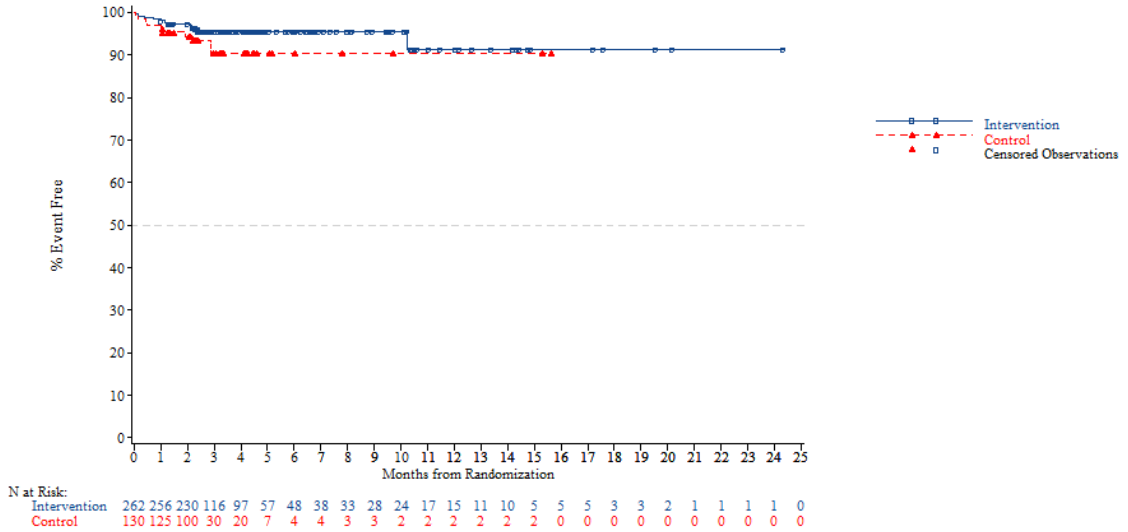


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Insomnia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

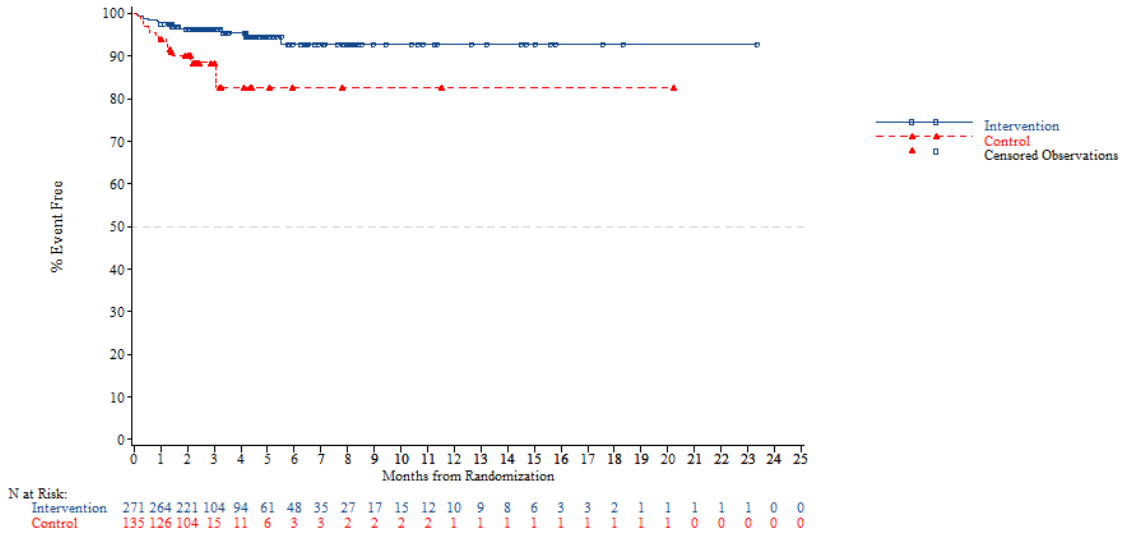
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Insomnia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

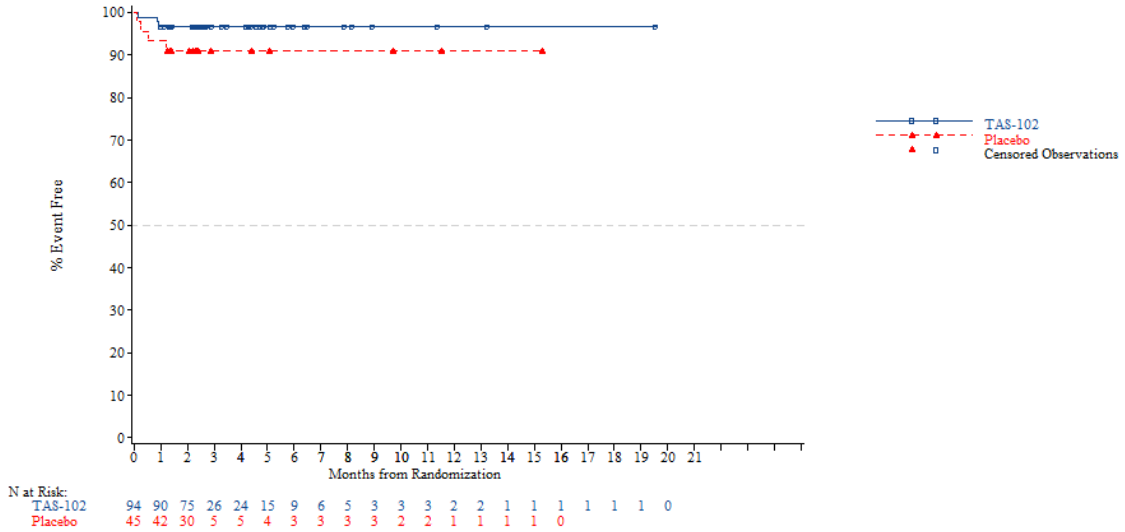


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Insomnia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

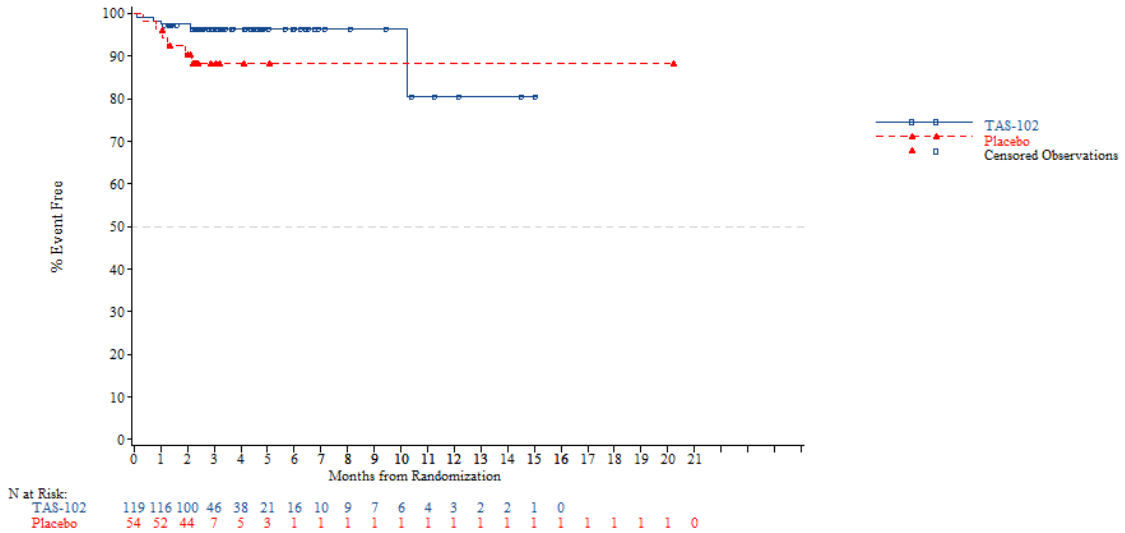
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Insomnia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

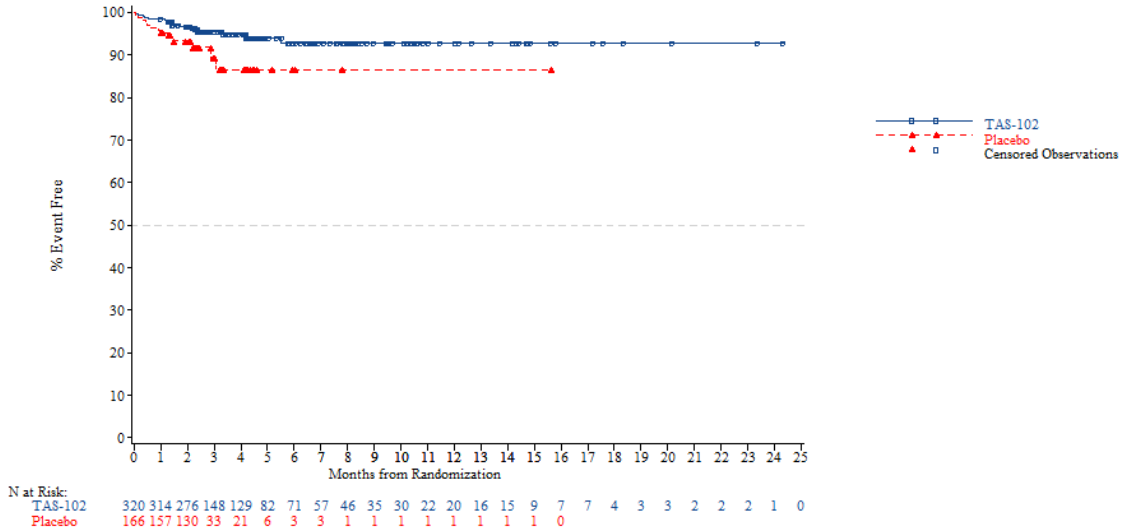


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Insomnia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

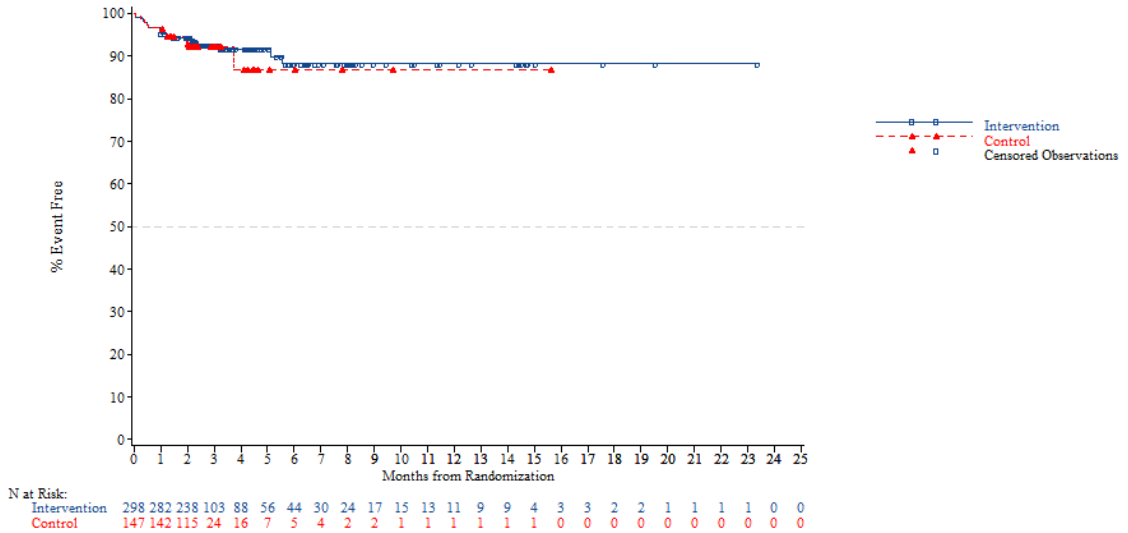
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Psychiatric disorders - Insomnia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

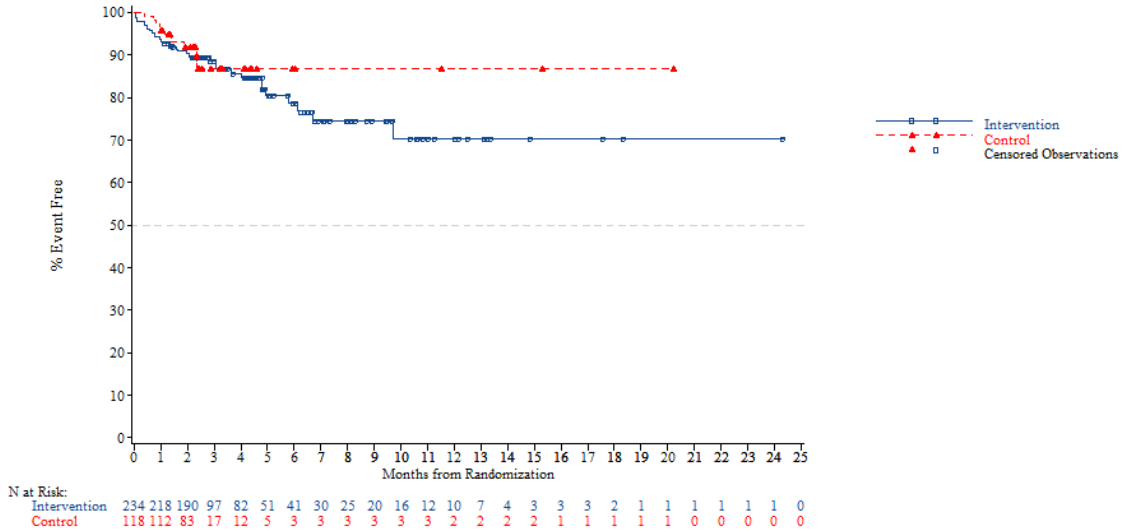


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

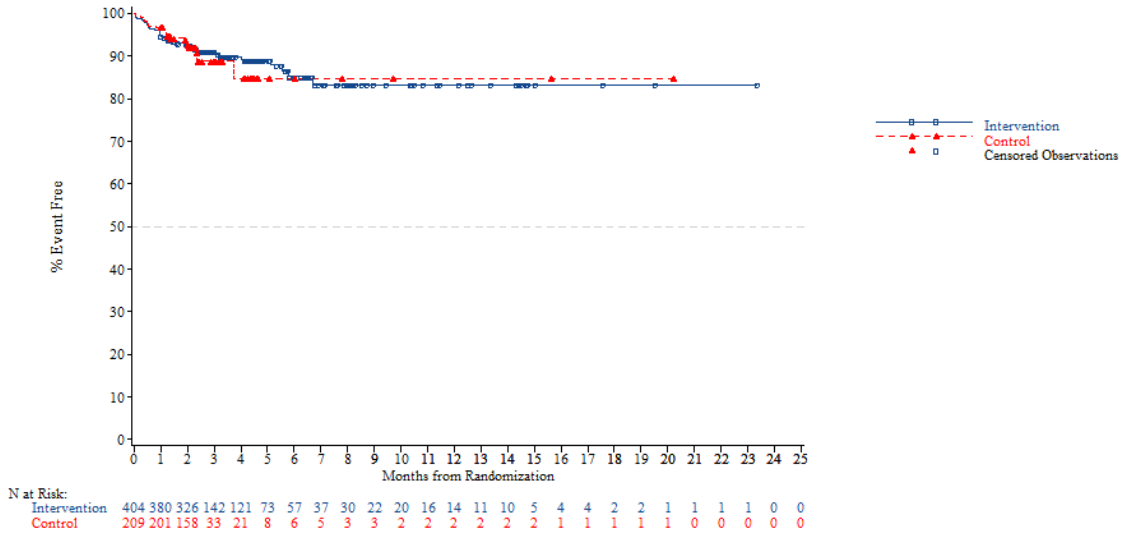
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

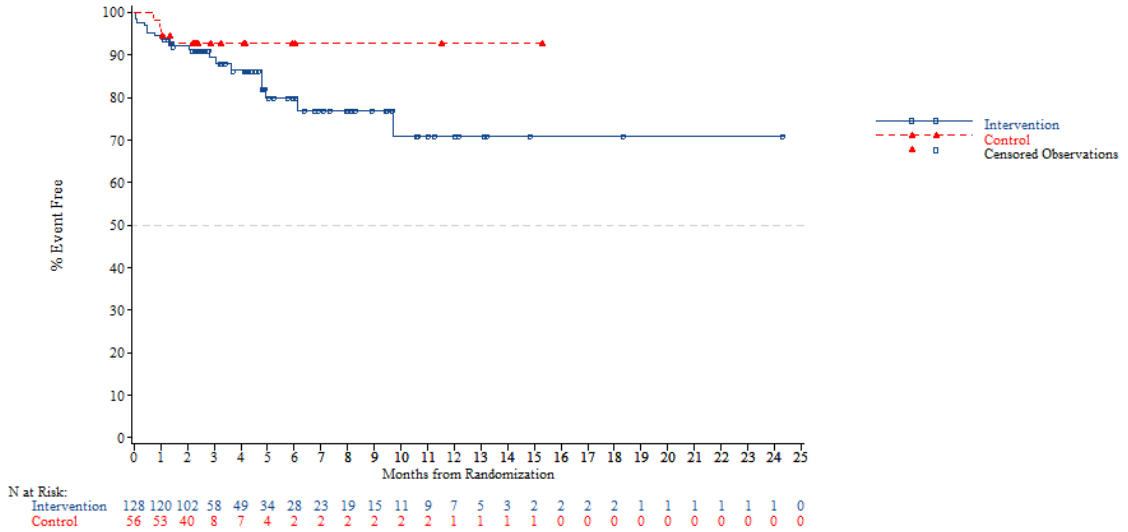


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

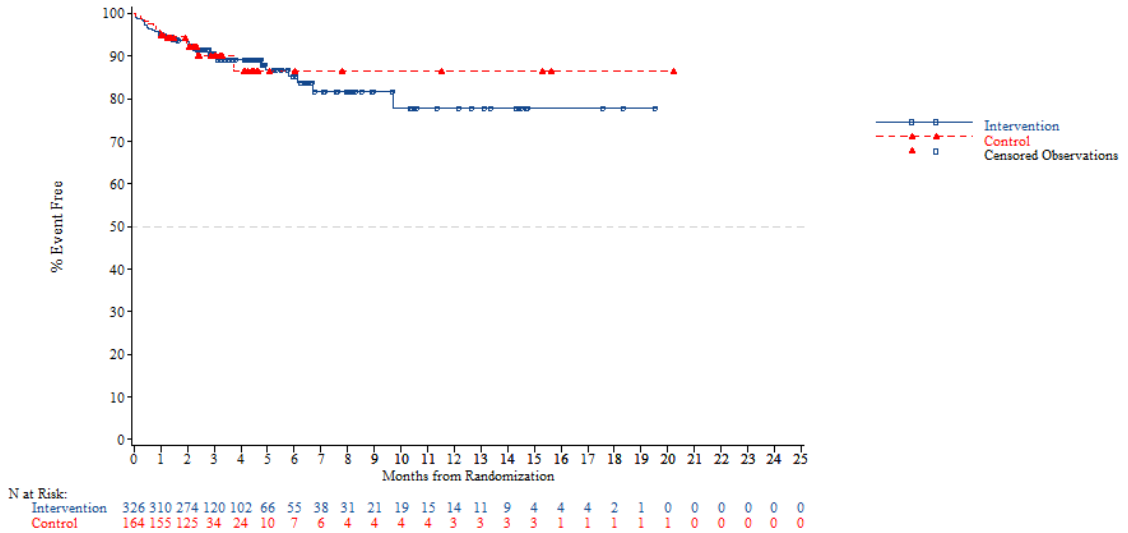
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

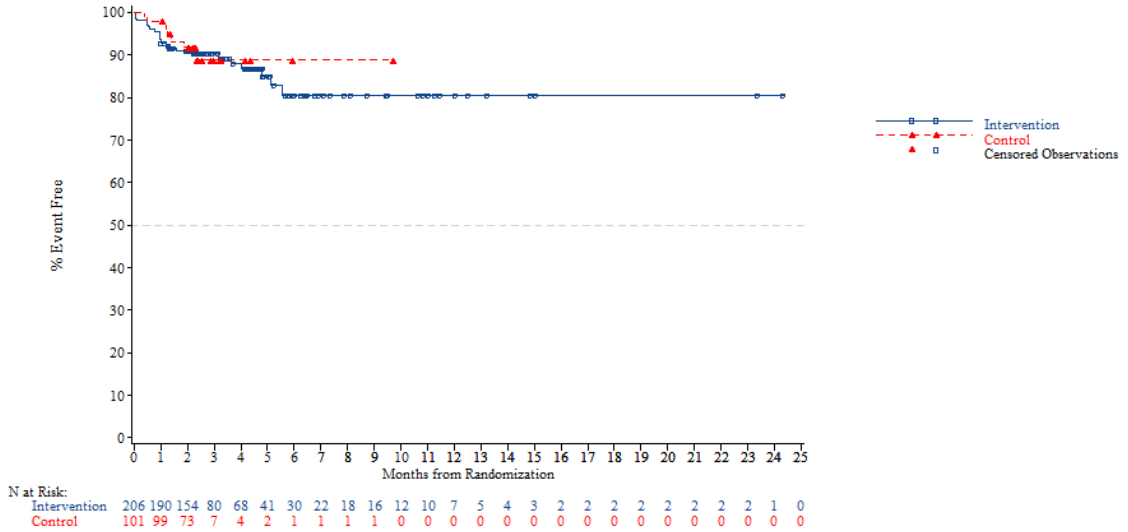


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

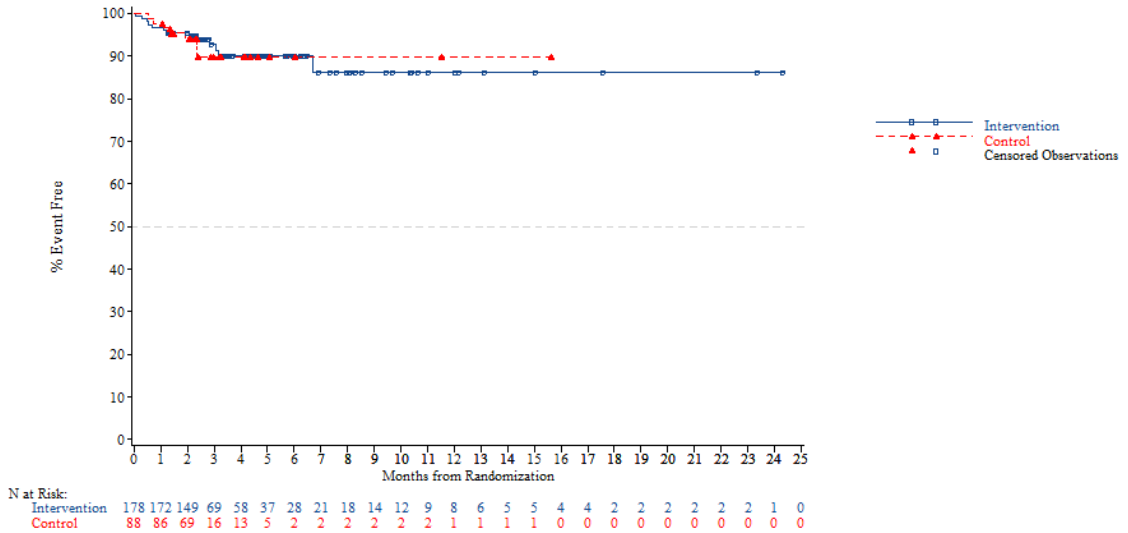
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

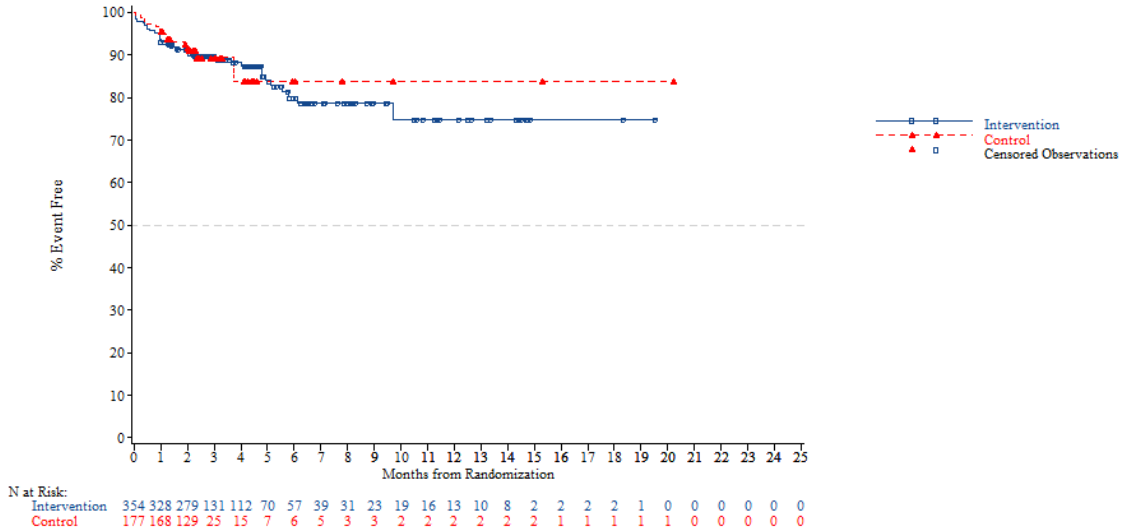


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

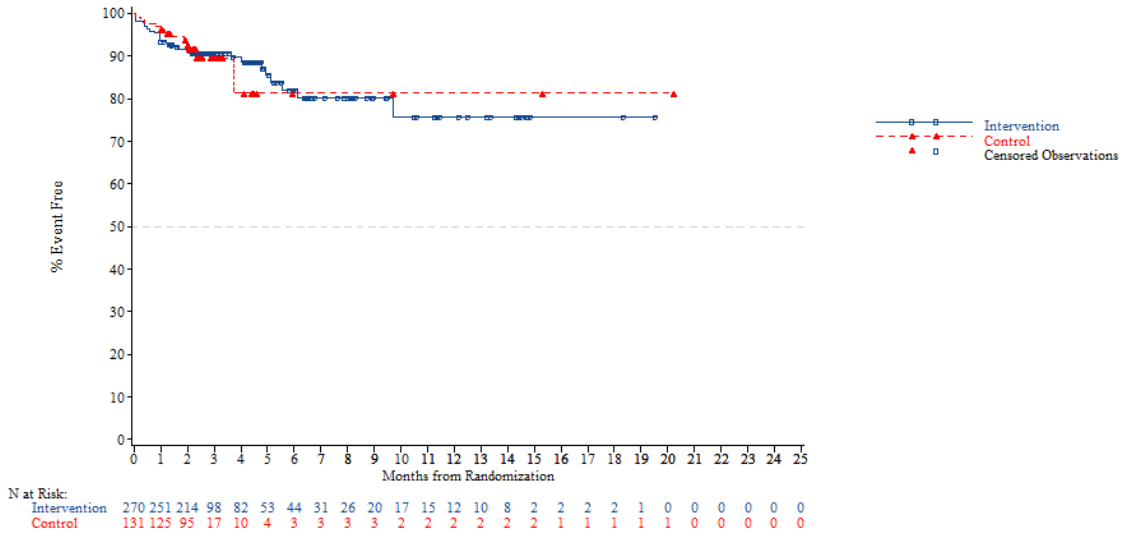
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

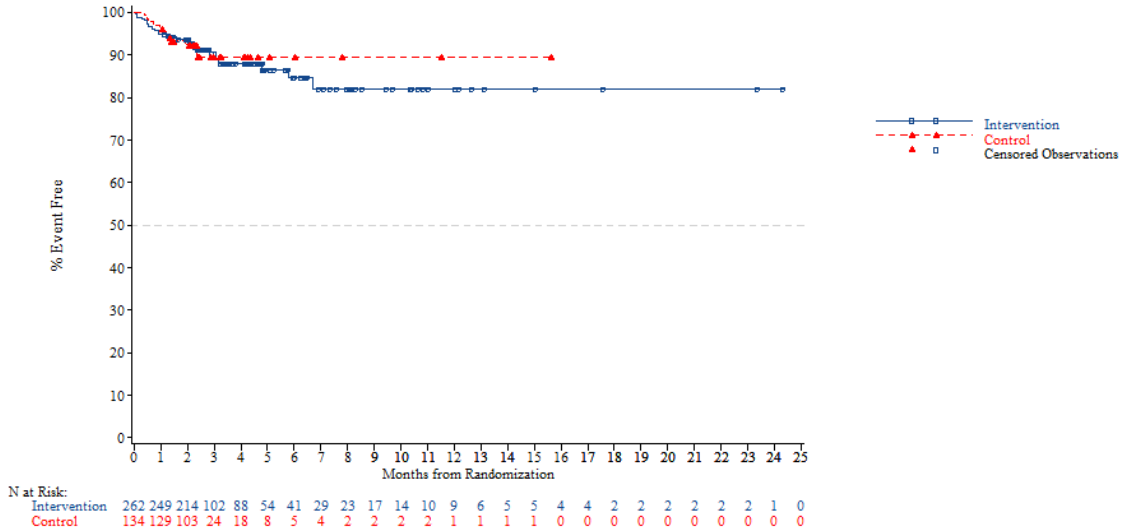


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

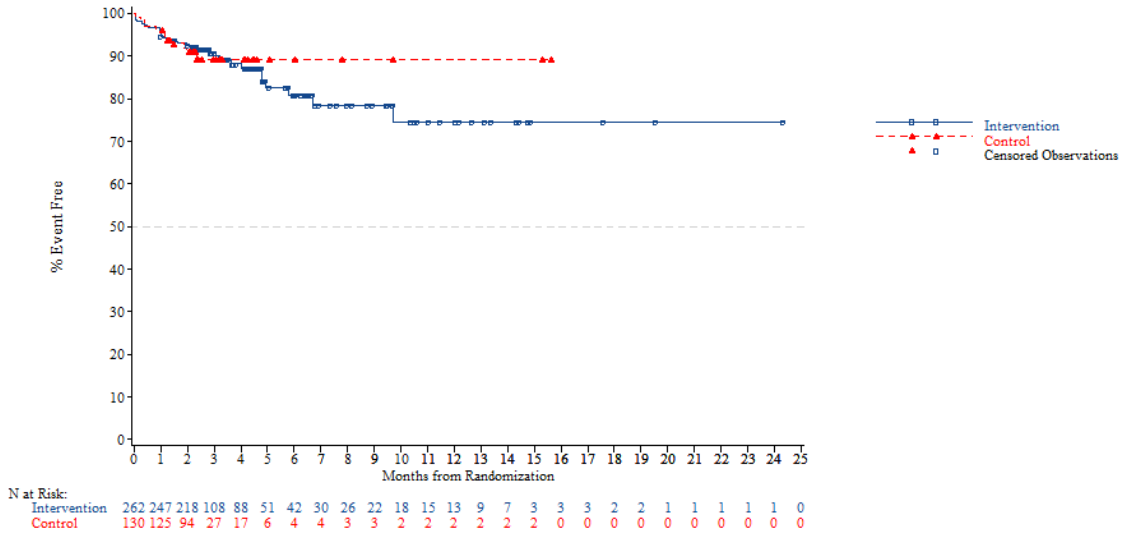
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

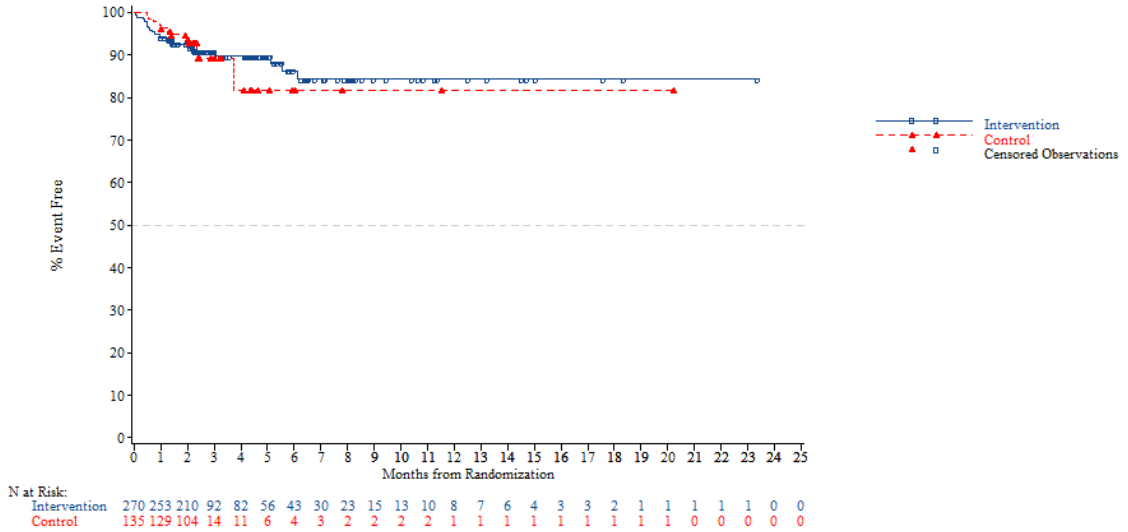


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

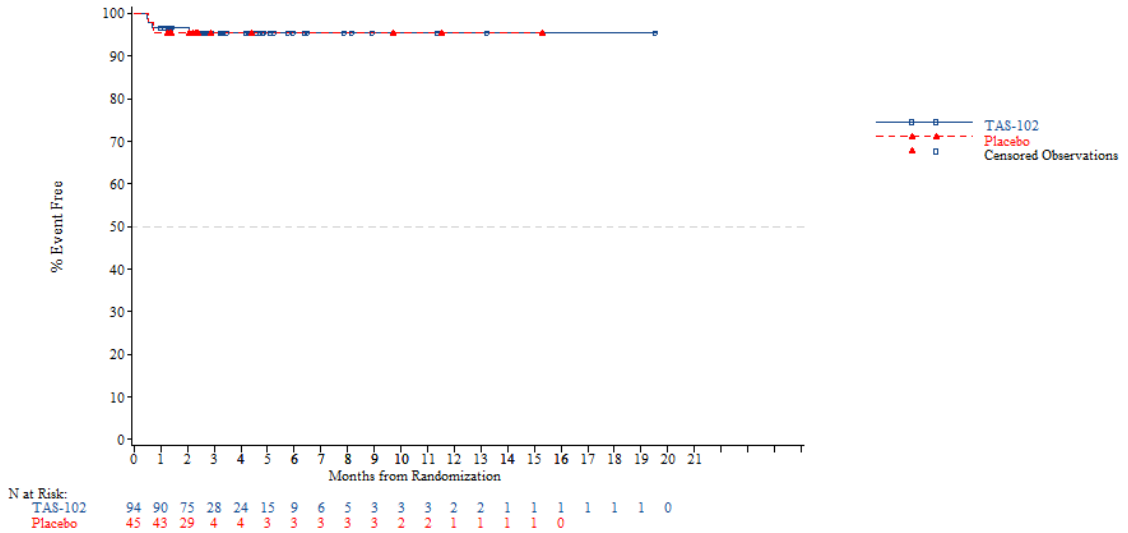
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

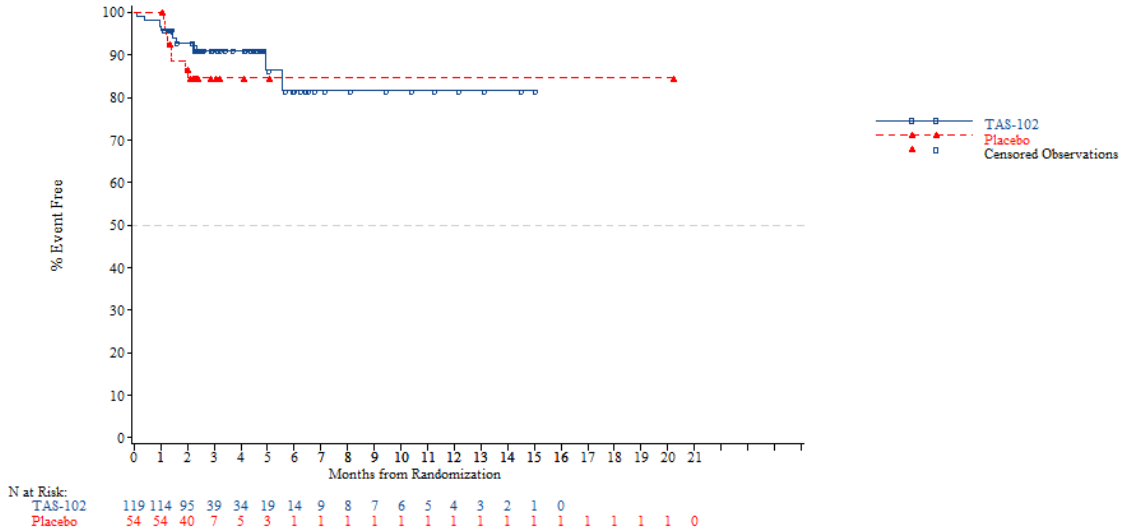


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

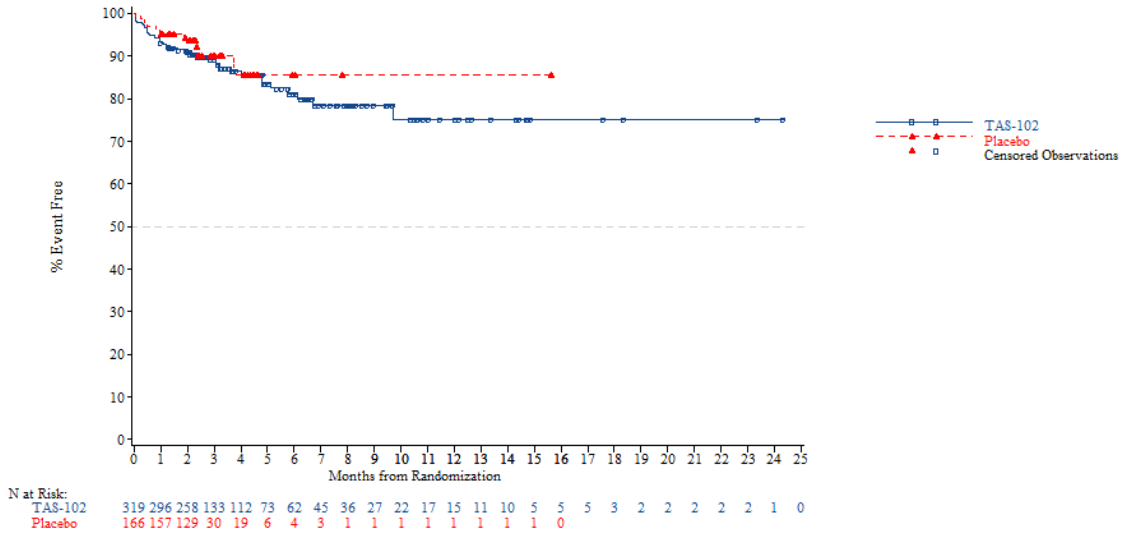
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

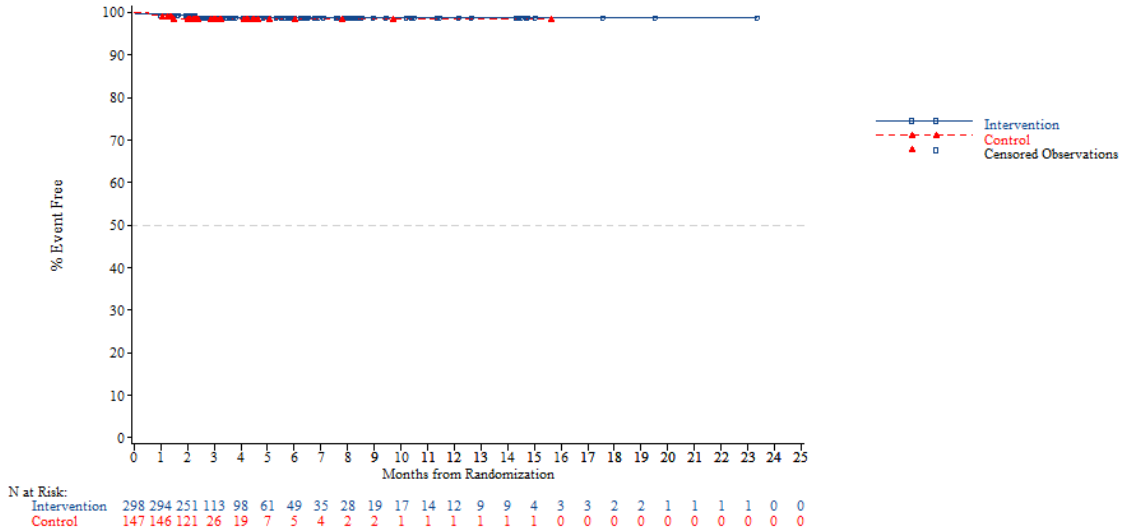


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

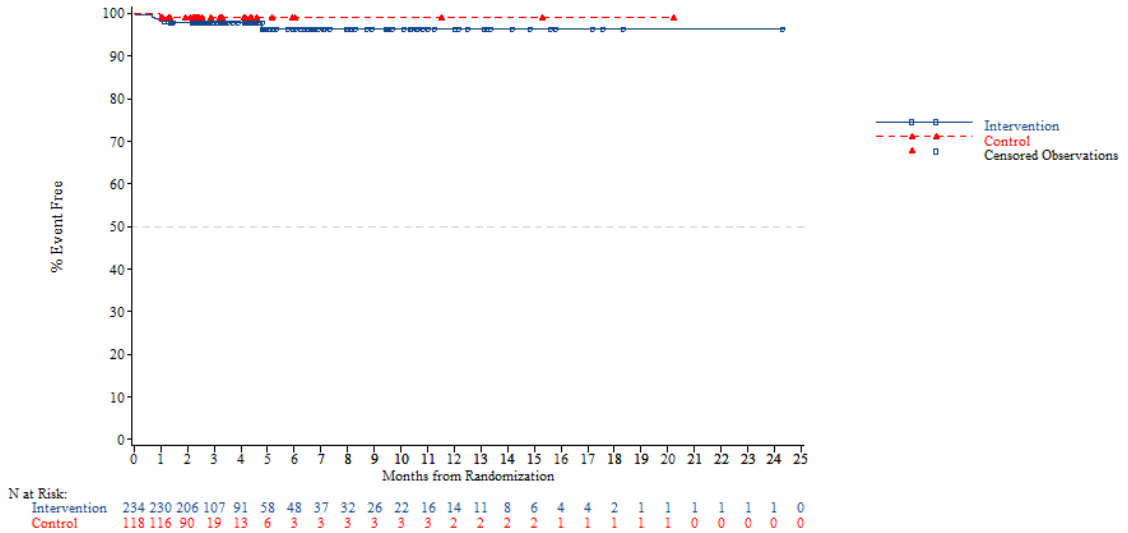
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Haematuria
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

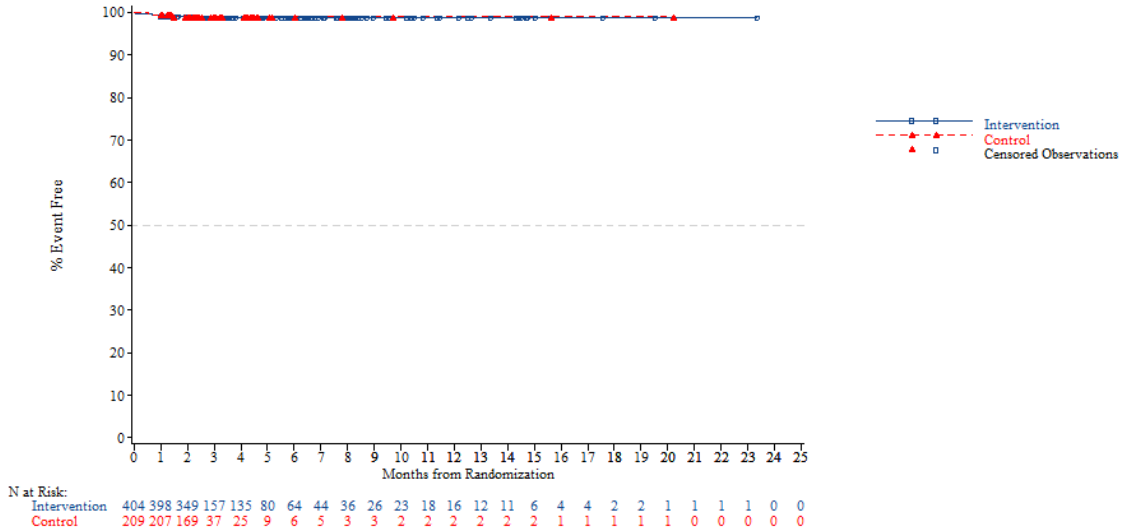


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Haematuria
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

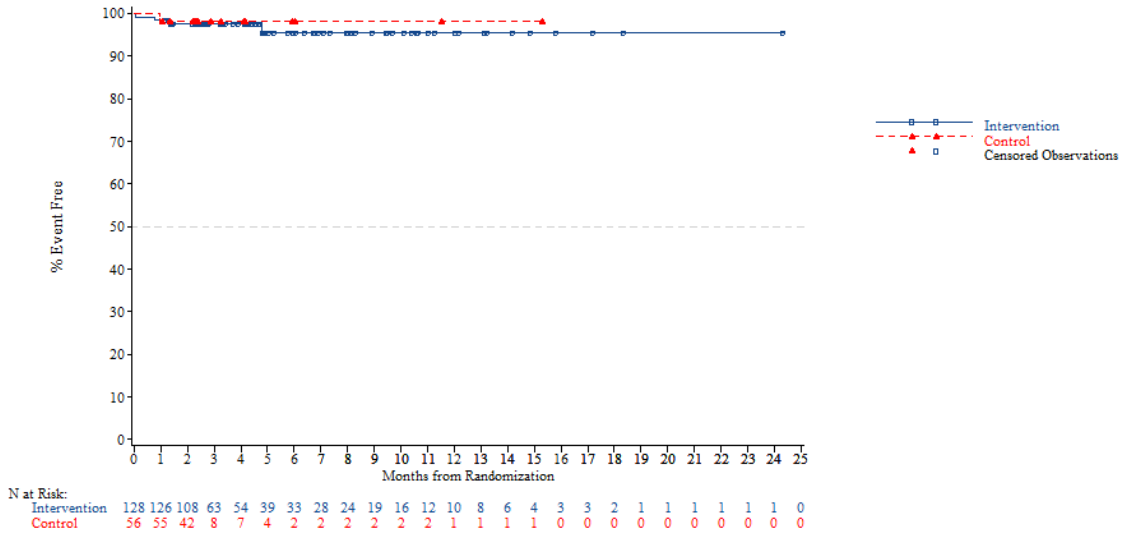
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Haematuria
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

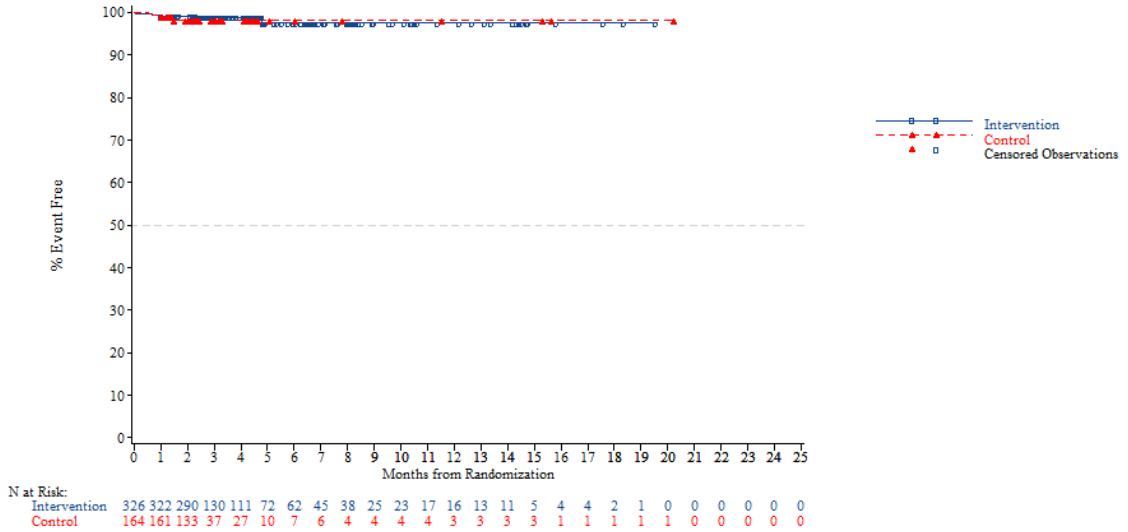


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Haematuria
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

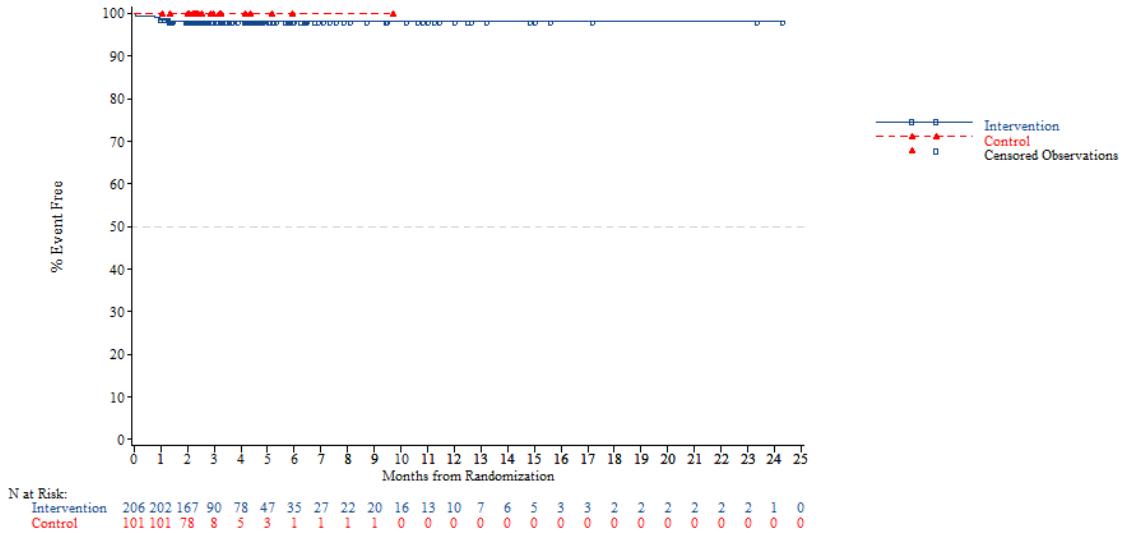
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Haematuria
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

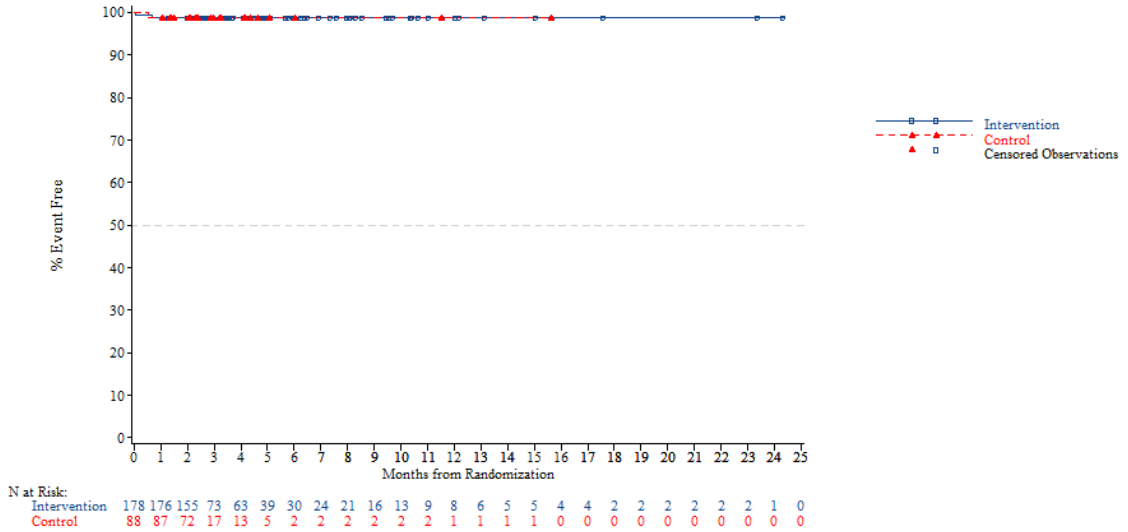


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Haematuria
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

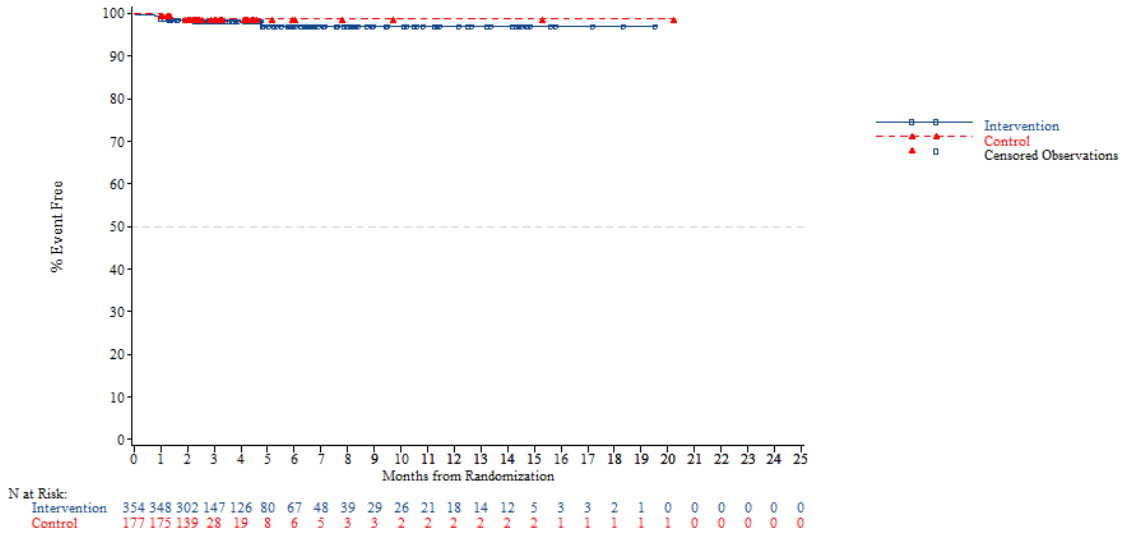
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Haematuria
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

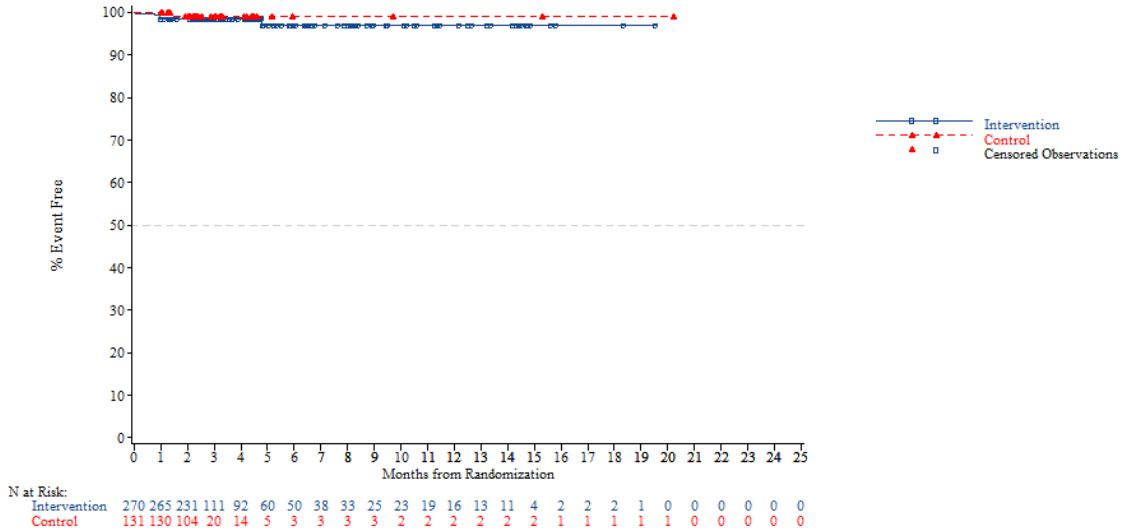


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Haematuria
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

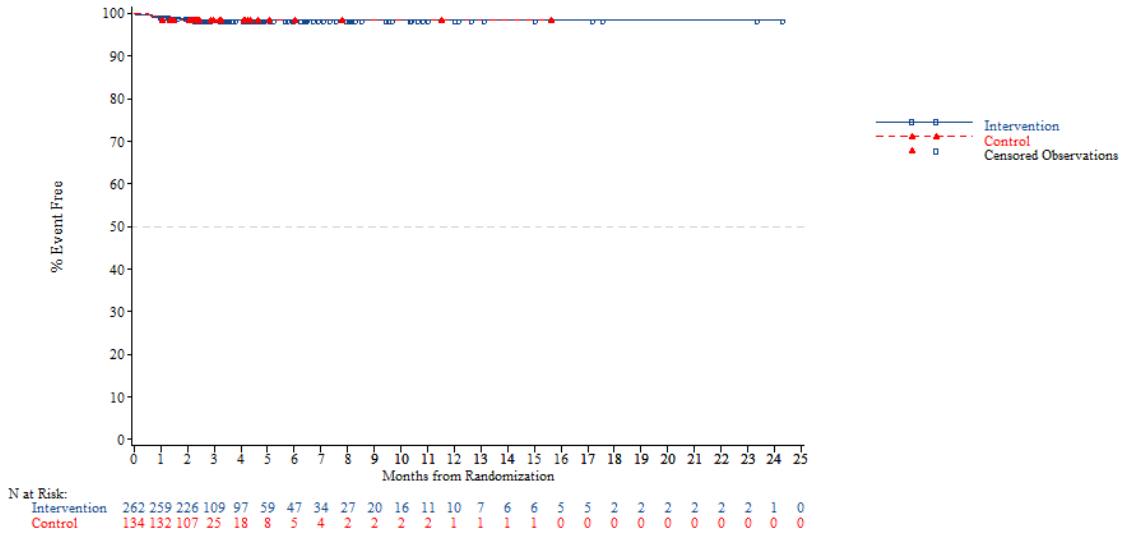
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Haematuria
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

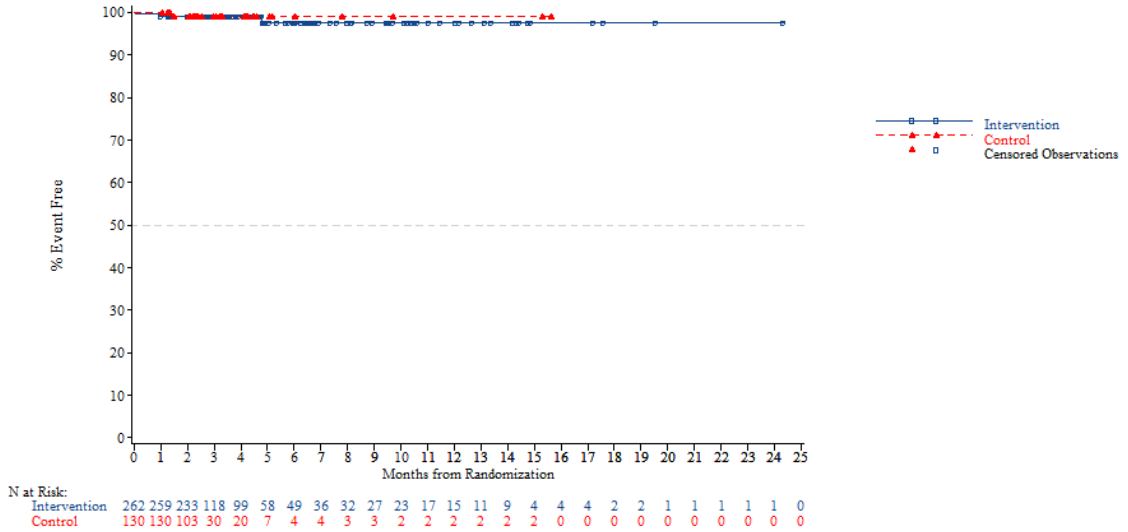


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Haematuria
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

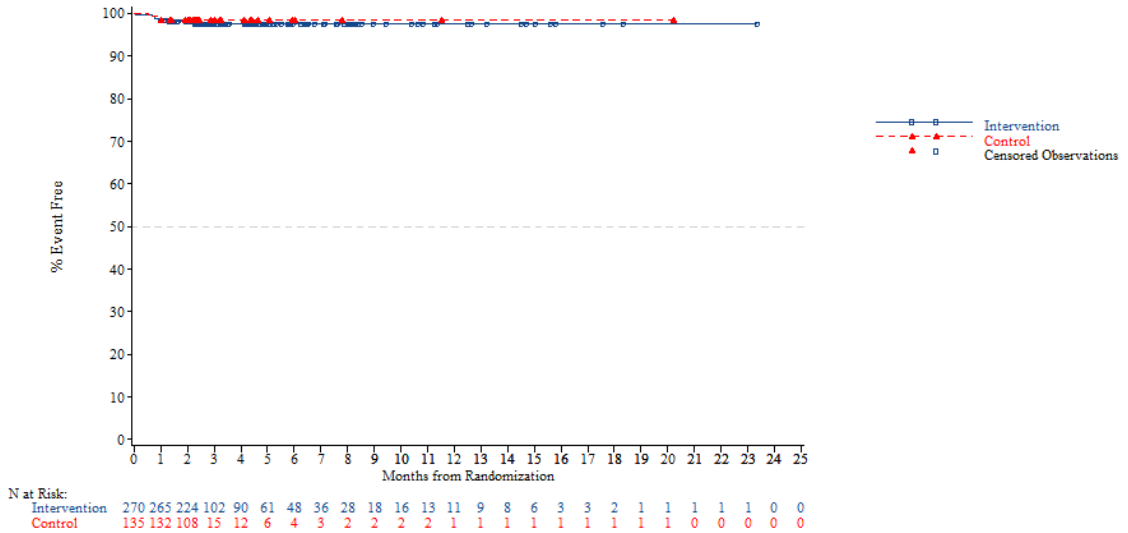
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Haematuria
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

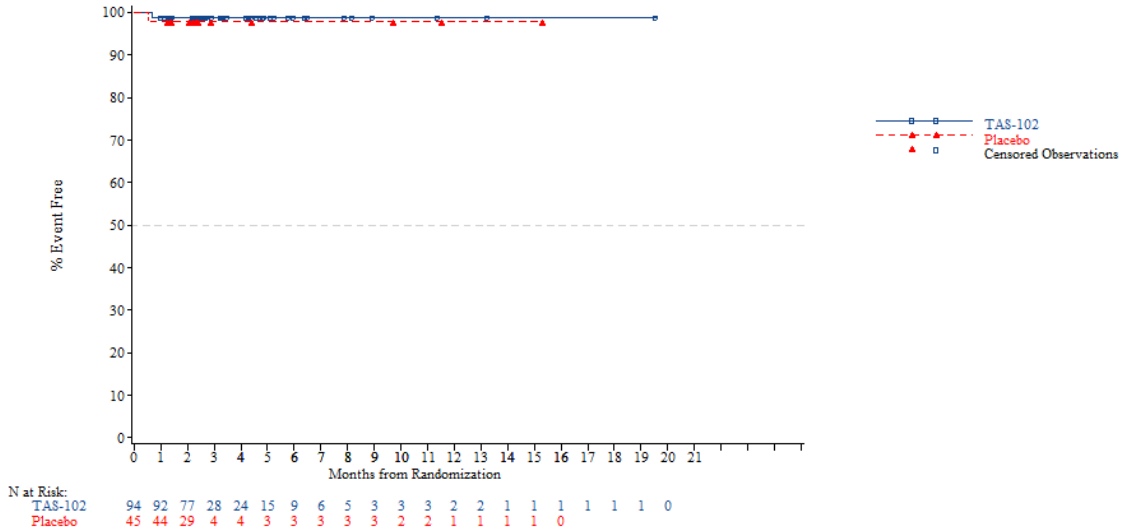


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Haematuria
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

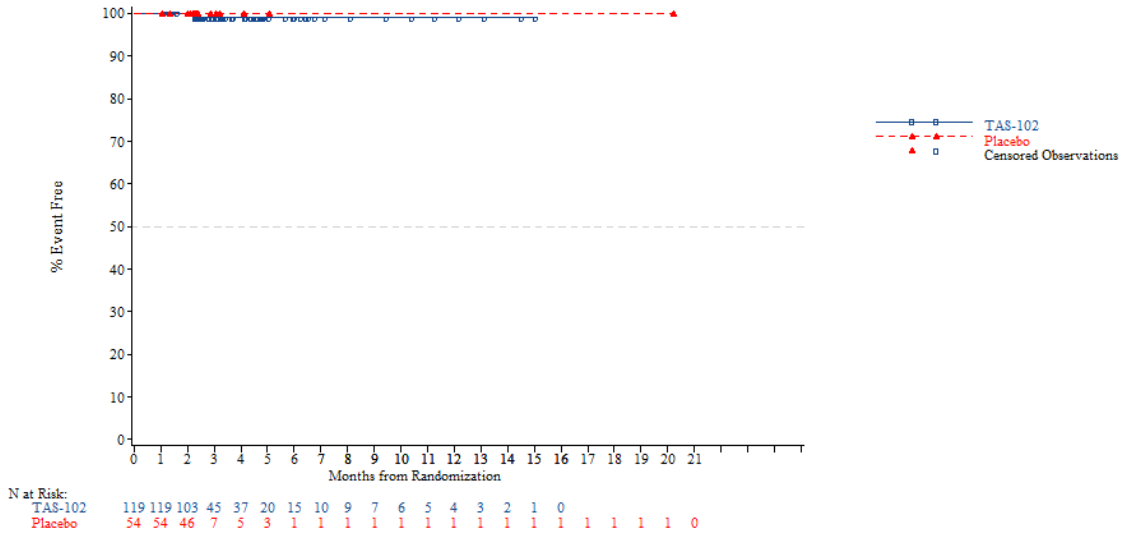
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Haematuria
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

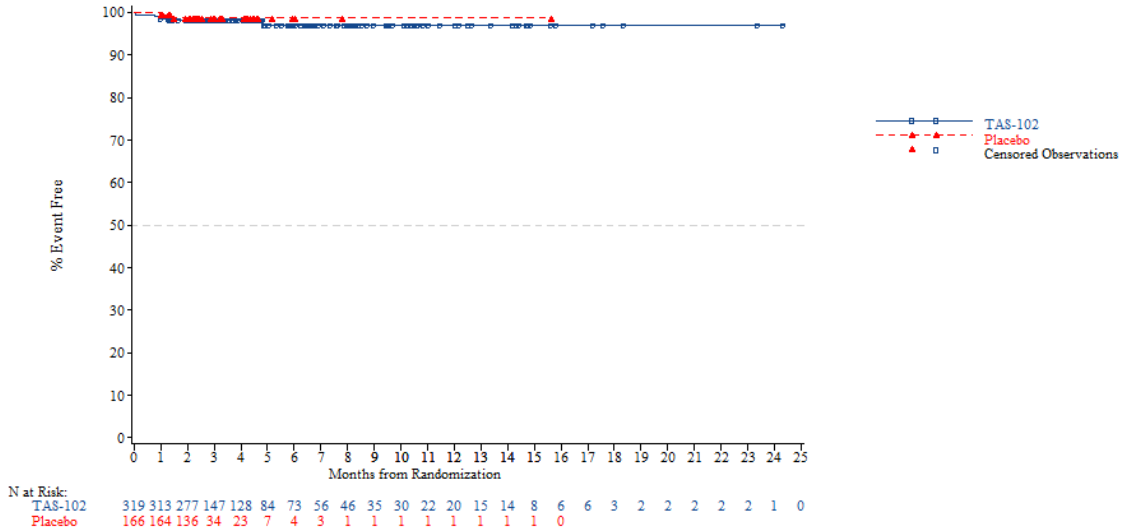


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Haematuria
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

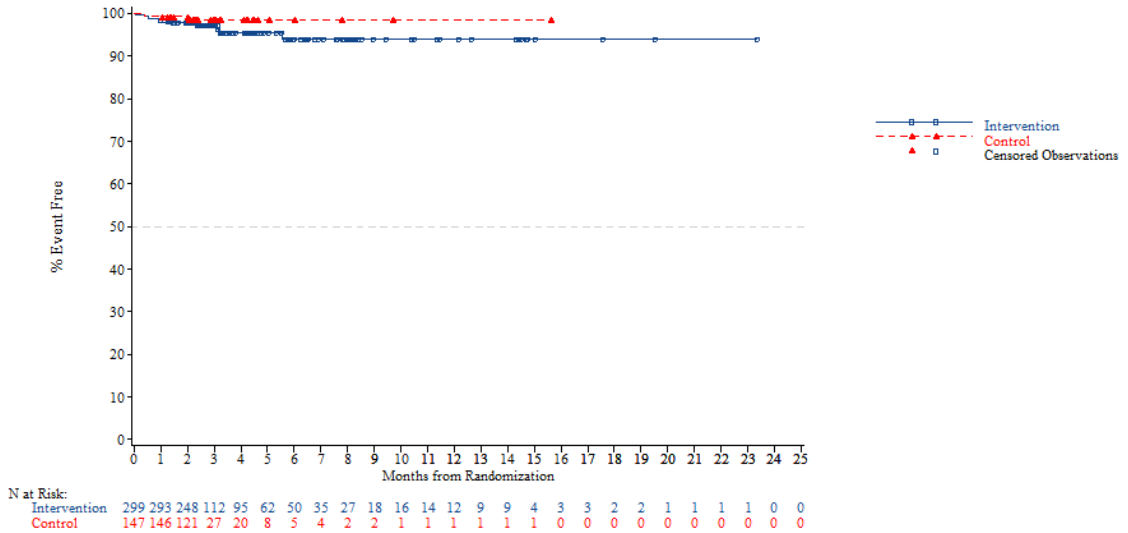
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Haematuria
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

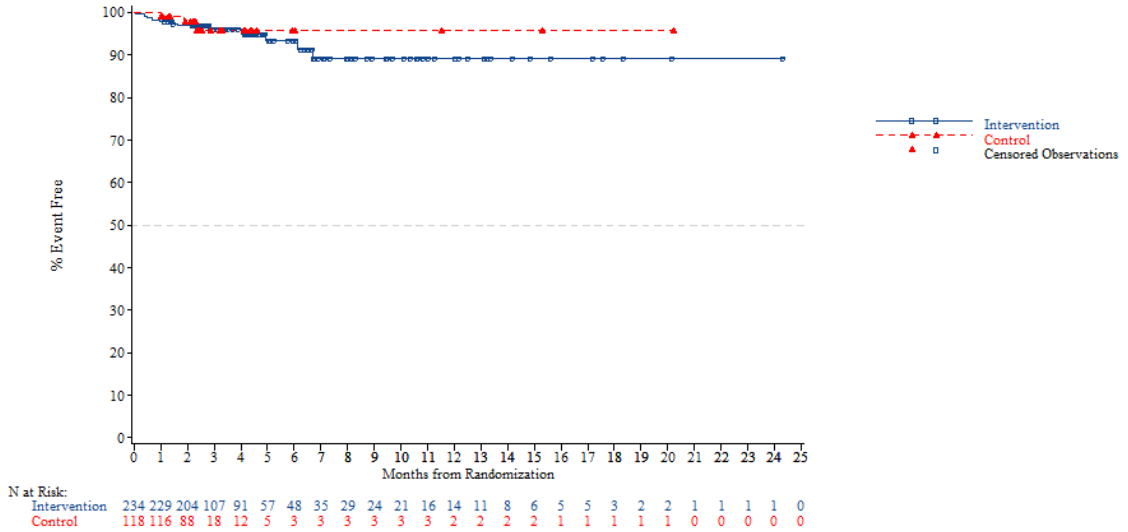


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Proteinuria
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

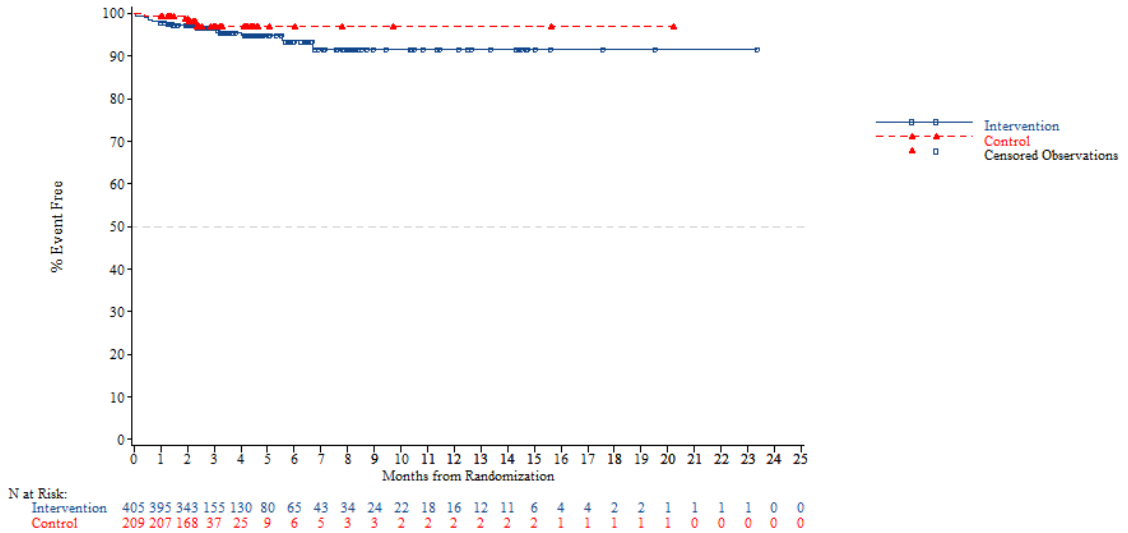
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Proteinuria
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

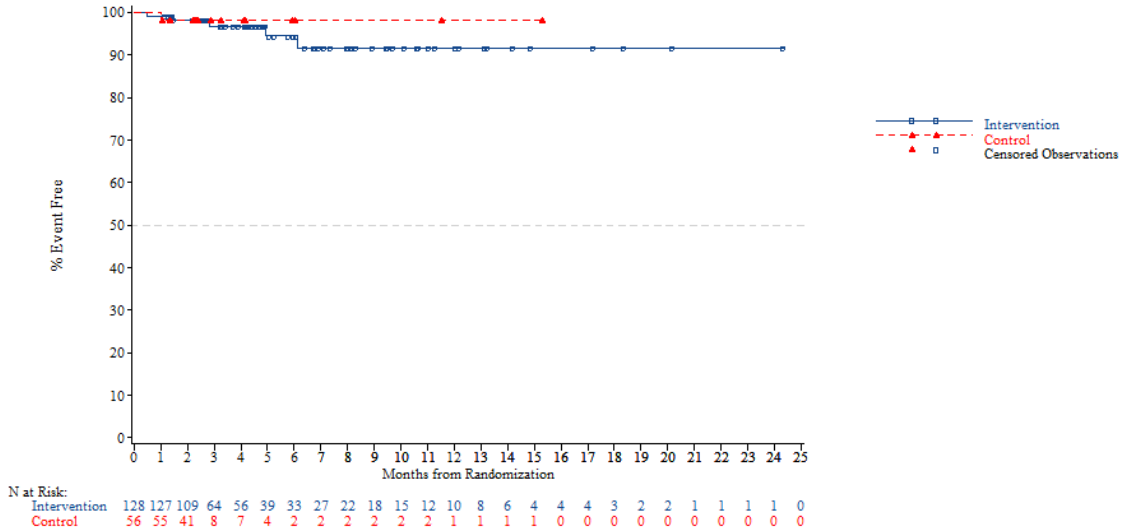


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Proteinuria
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

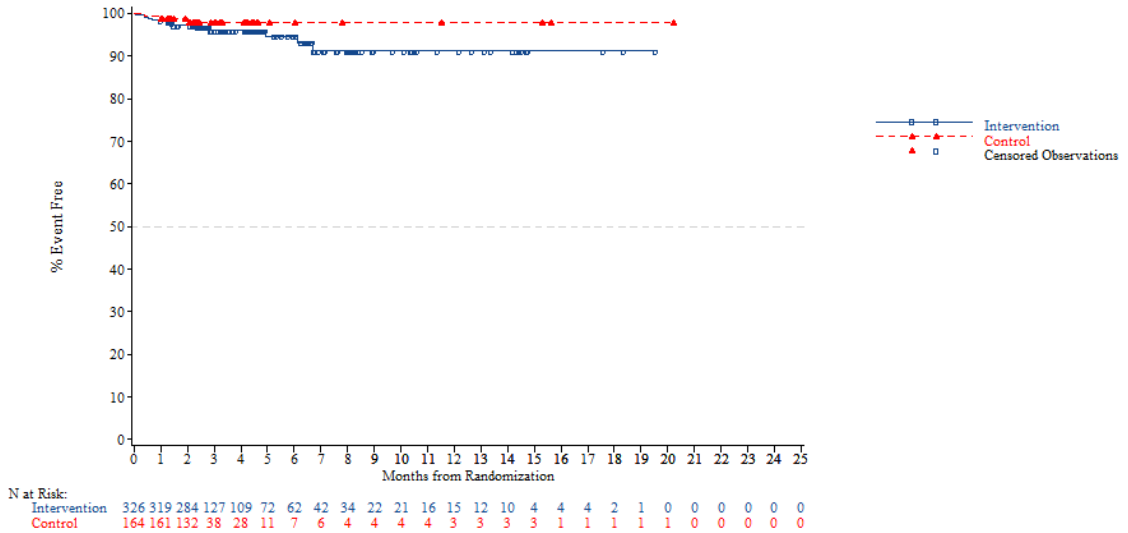
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Proteinuria
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

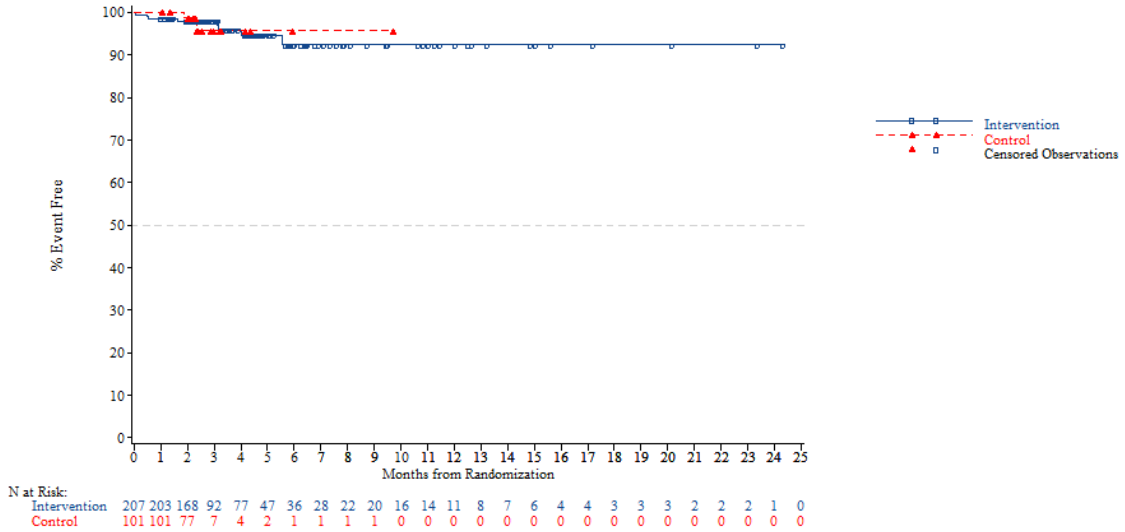


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Proteinuria
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

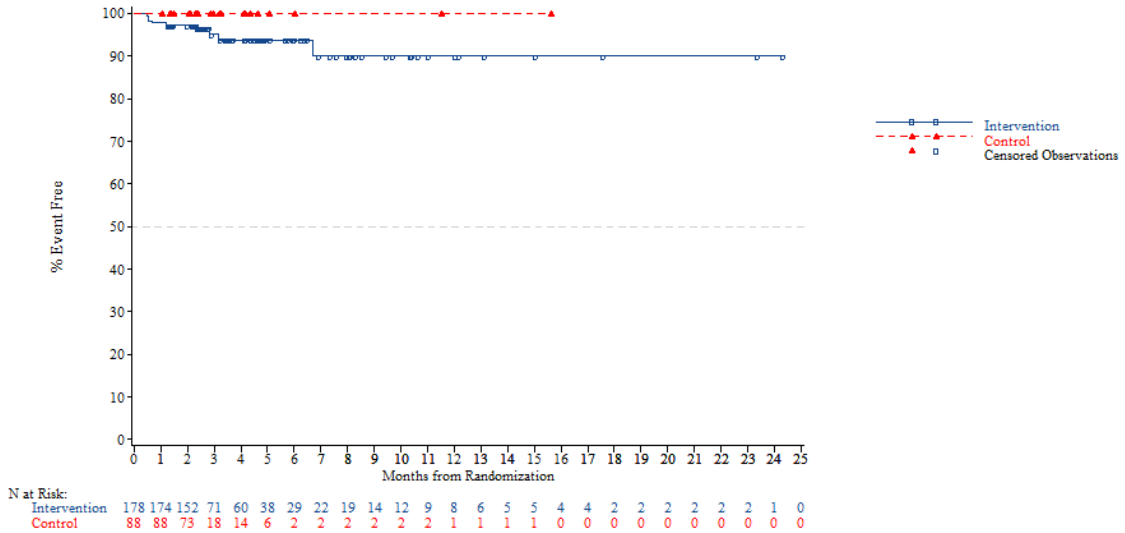
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Proteinuria
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

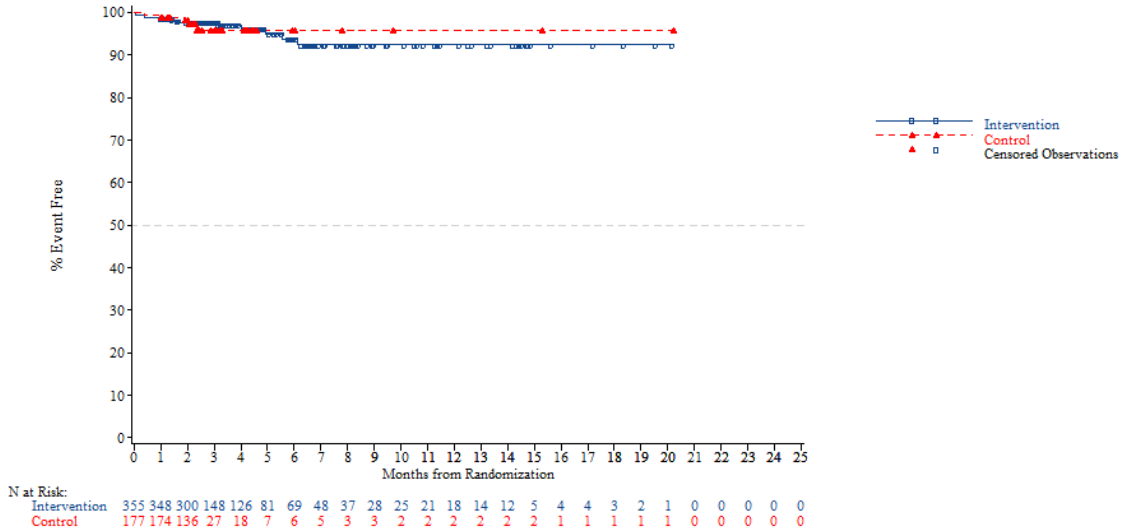


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Proteinuria
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

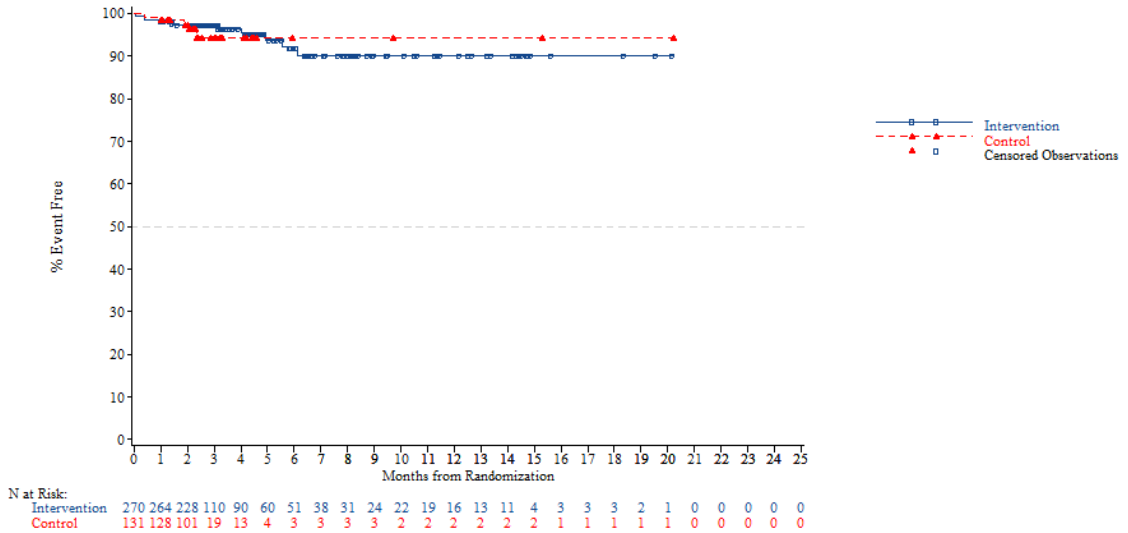
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Proteinuria
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

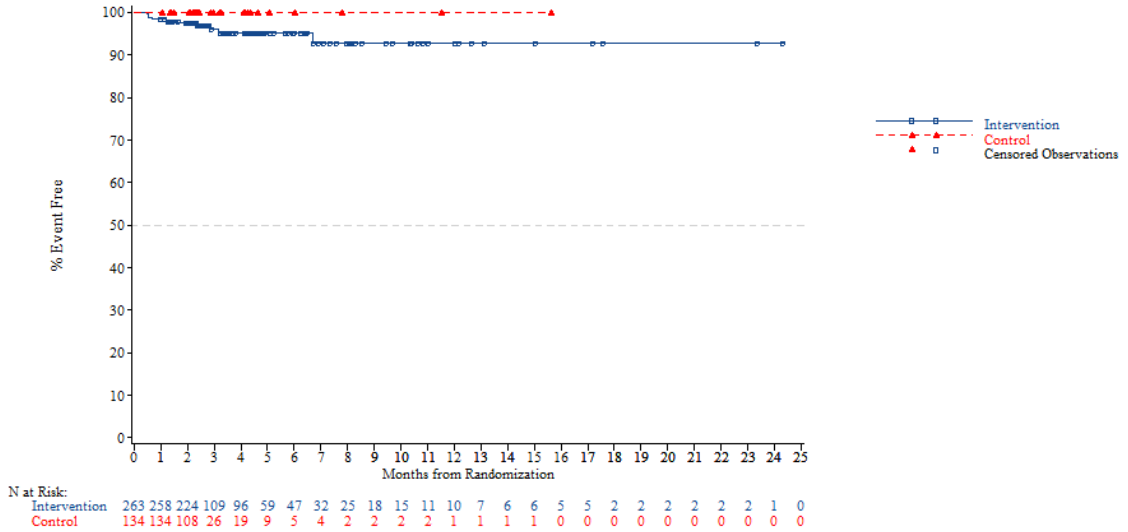


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Proteinuria
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

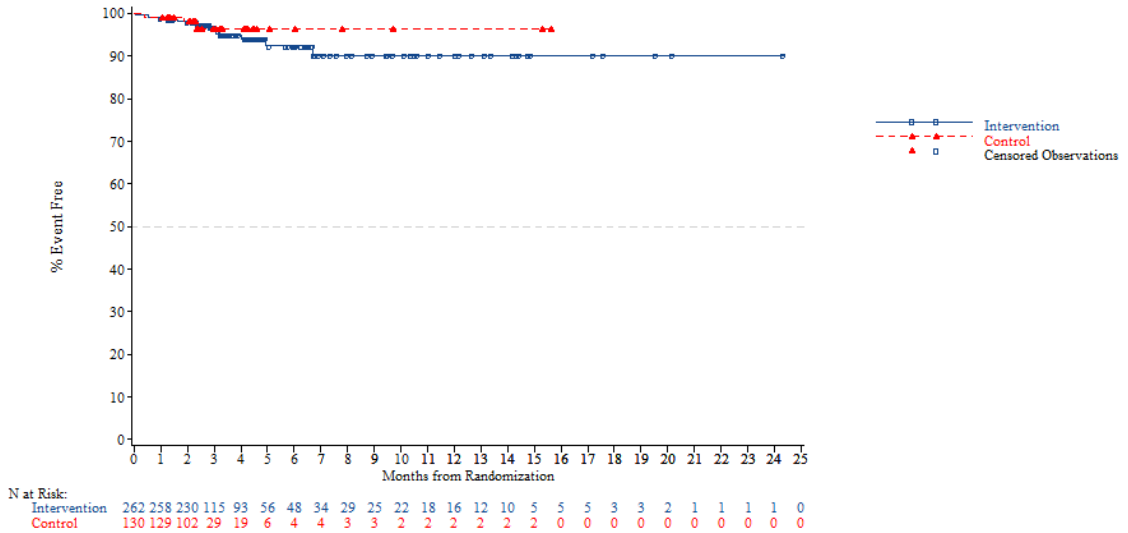
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Proteinuria
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

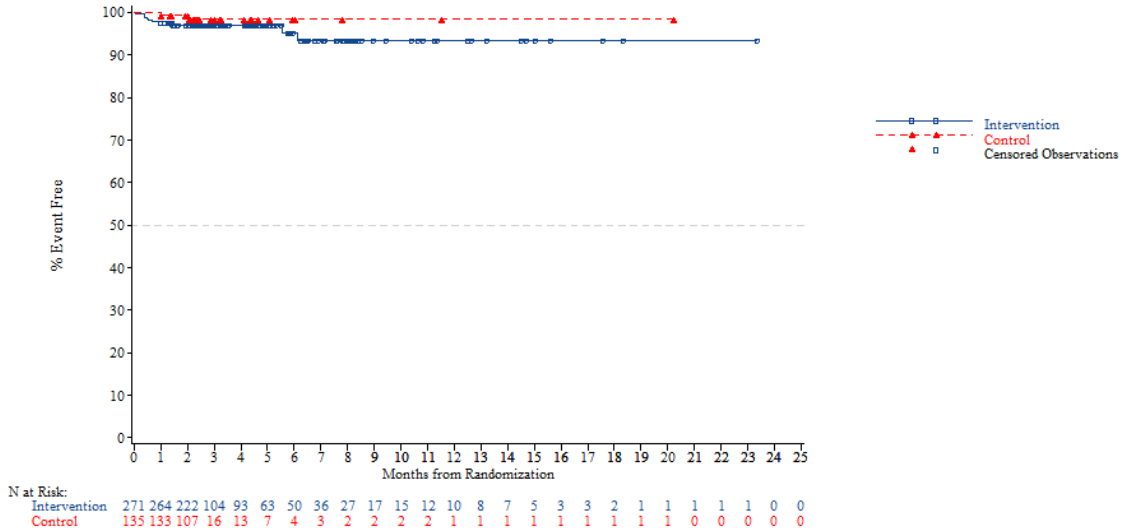


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Proteinuria
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

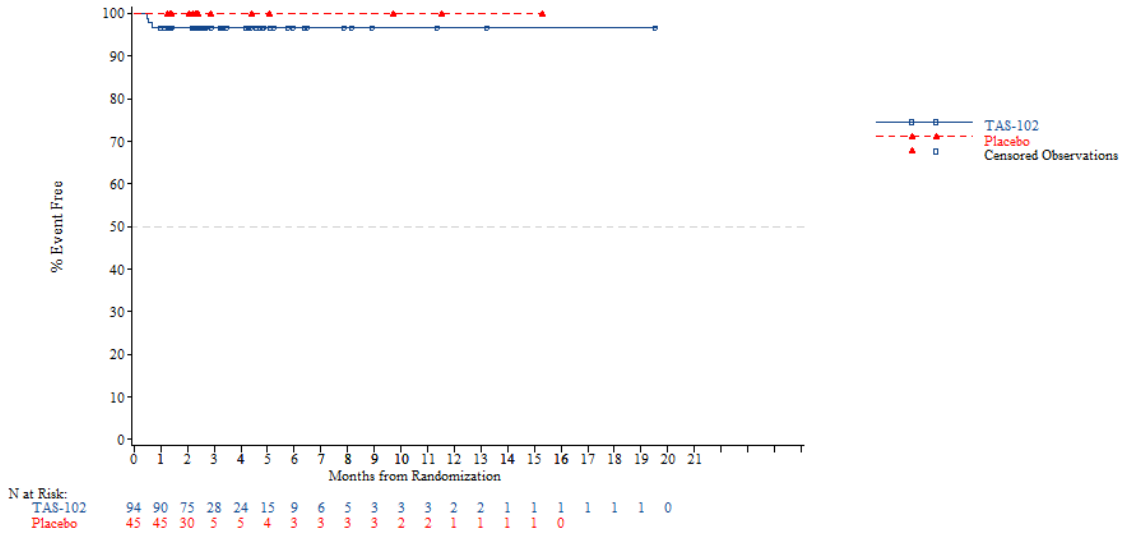
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Proteinuria
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

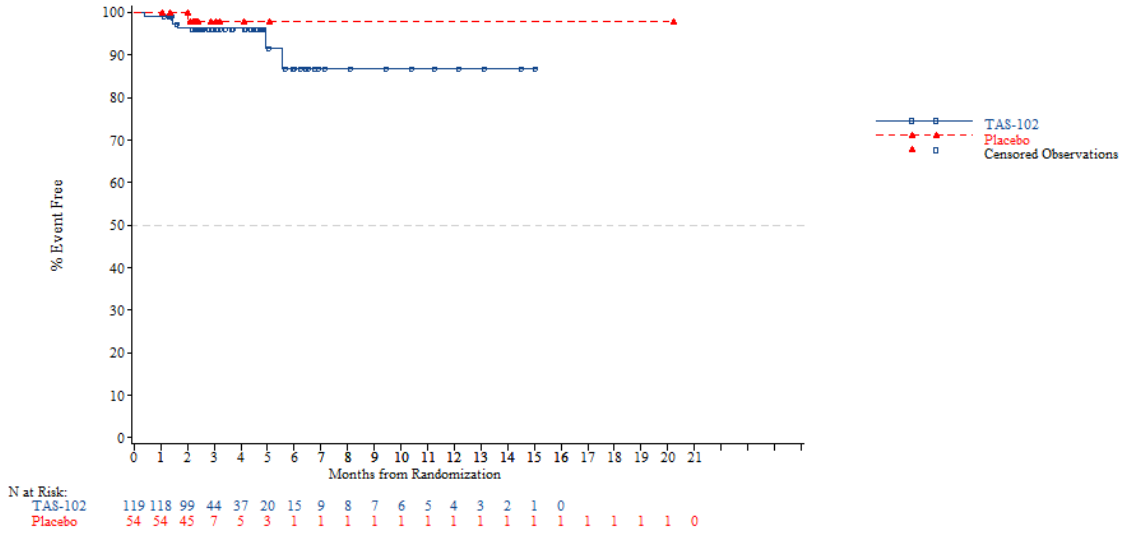


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Proteinuria
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

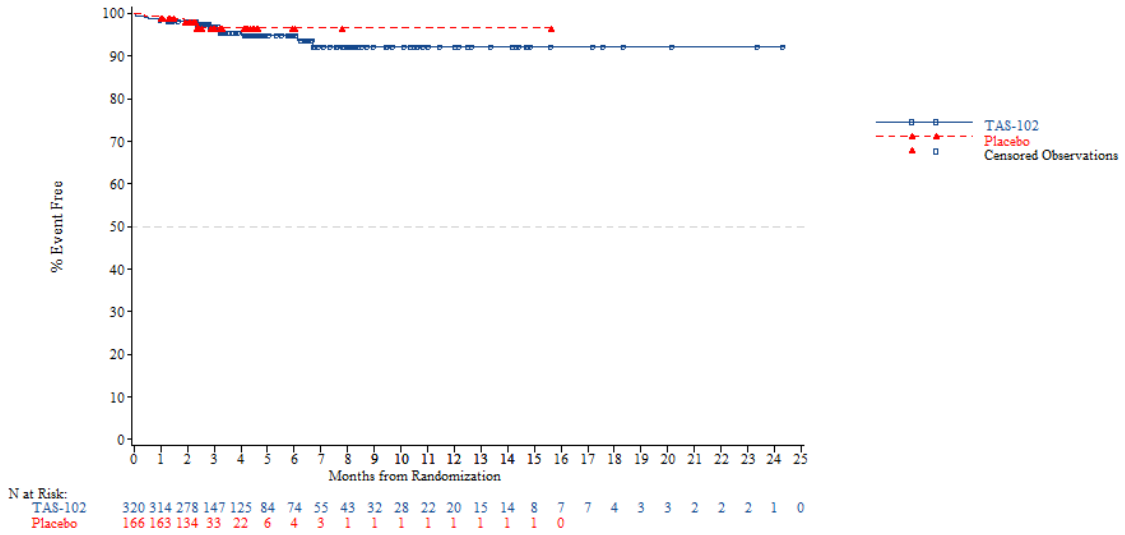
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Proteinuria
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

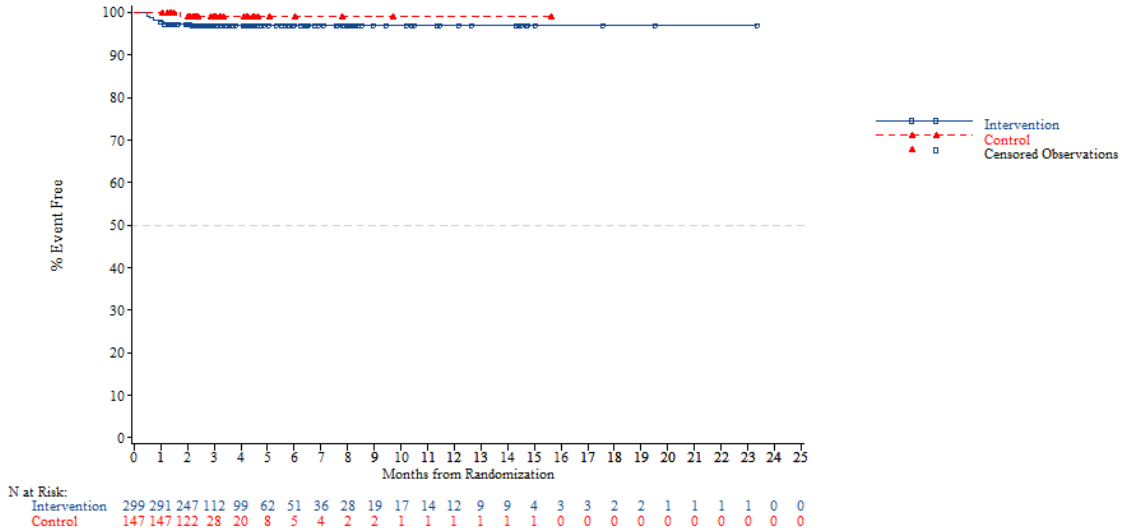


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders - Proteinuria
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

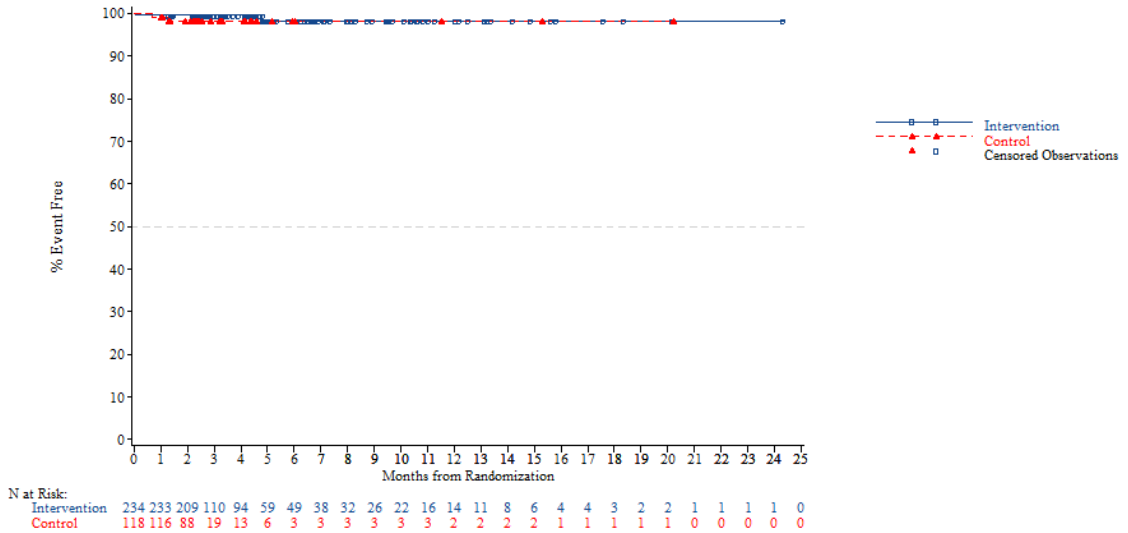
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Reproductive system and breast disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

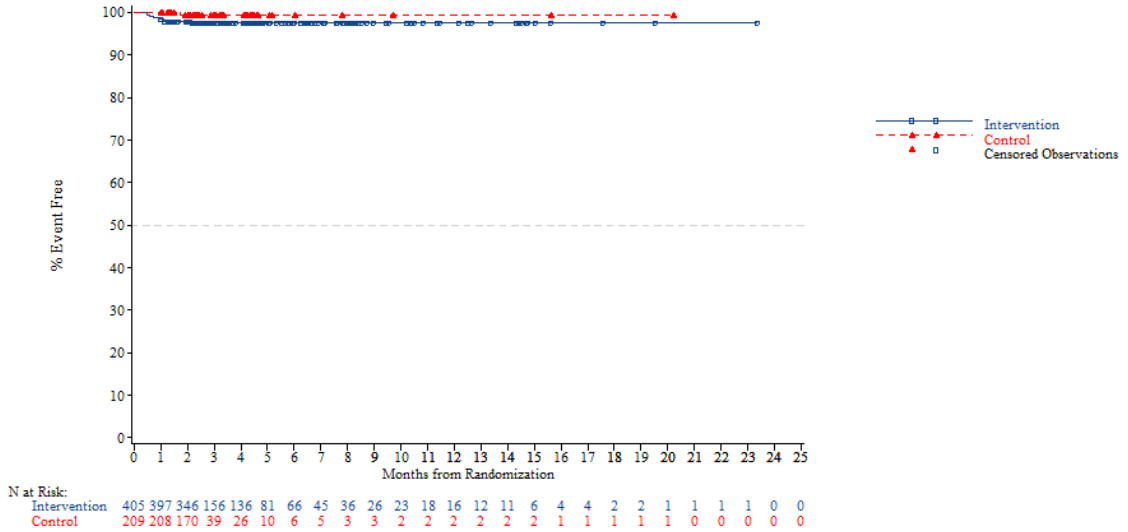


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Reproductive system and breast disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

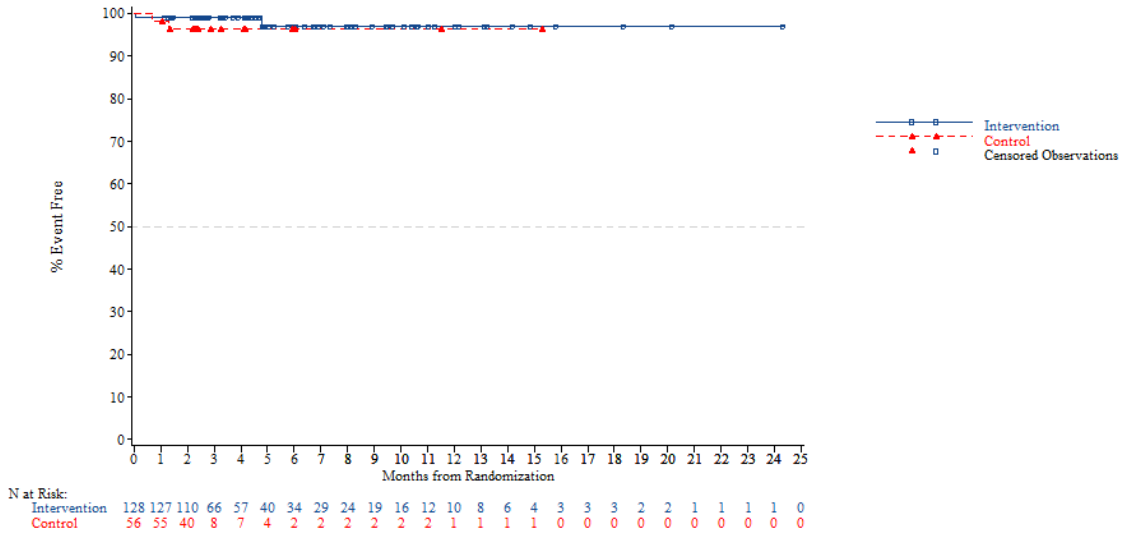
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Reproductive system and breast disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

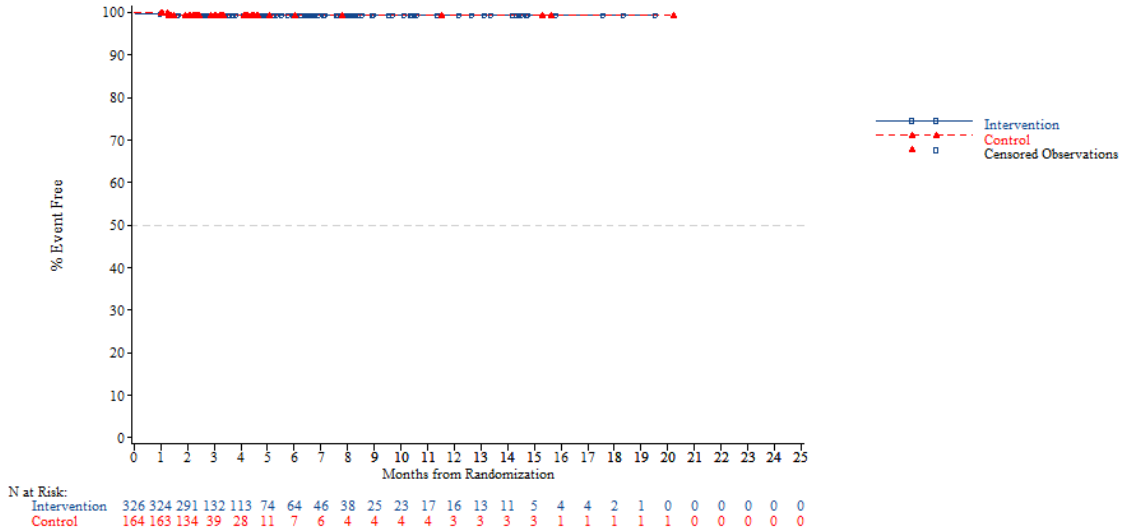


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Reproductive system and breast disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Reproductive system and breast disorders
Gender: Male



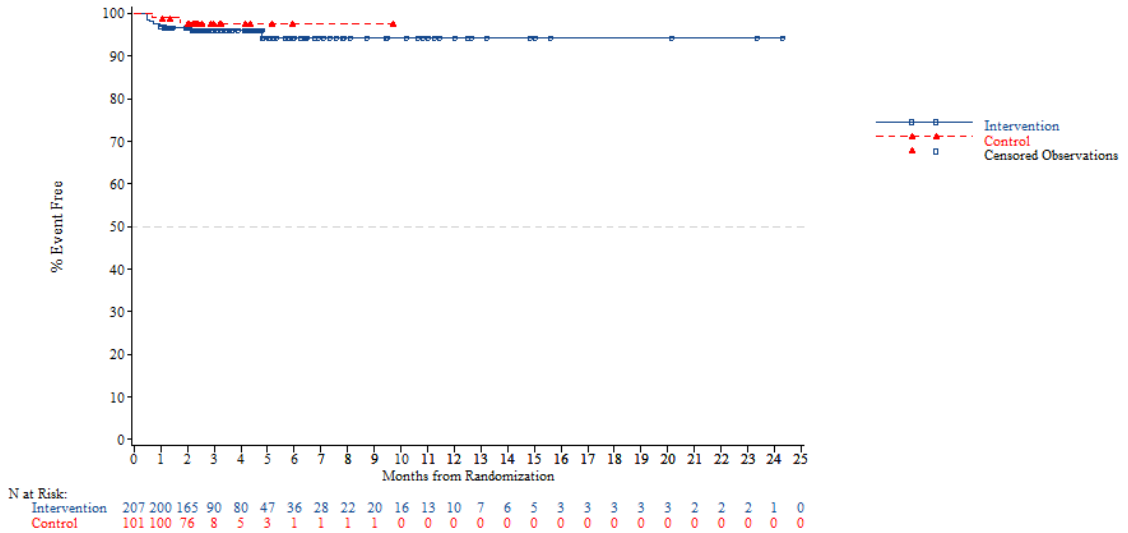

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 324 | 291 | 132 | 113 | 74 | 64 | 46 | 38 | 25 | 23 | 17 | 16 | 13 | 11 | 5 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 163 | 134 | 39 | 28 | 11 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Reproductive system and breast disorders
Gender: Female

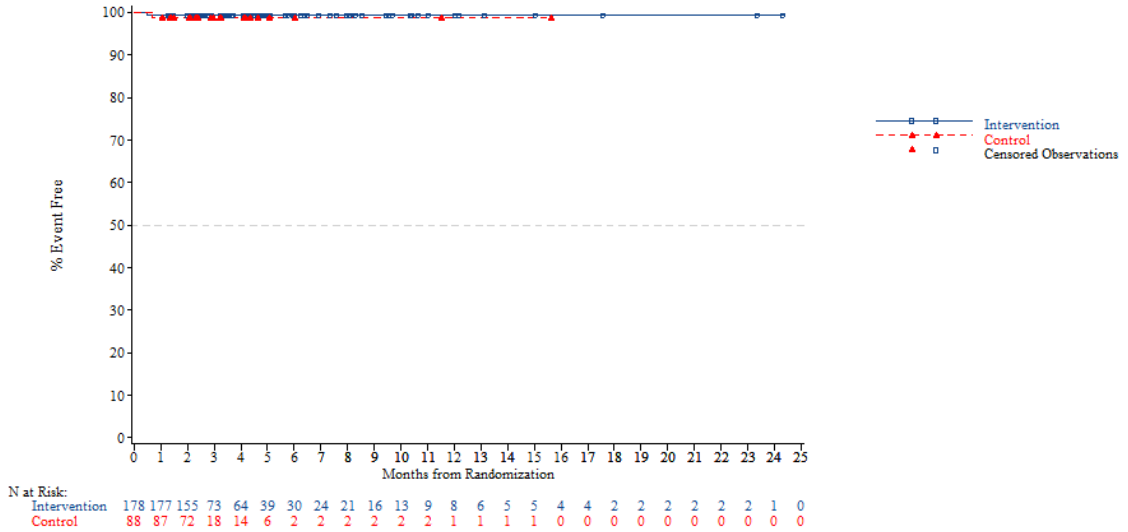



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 207 | 200 | 165 | 90 | 80 | 47 | 36 | 28 | 22 | 20 | 16 | 13 | 10 | 7 | 6 | 5 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Control | 101 | 100 | 76 | 8 | 5 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

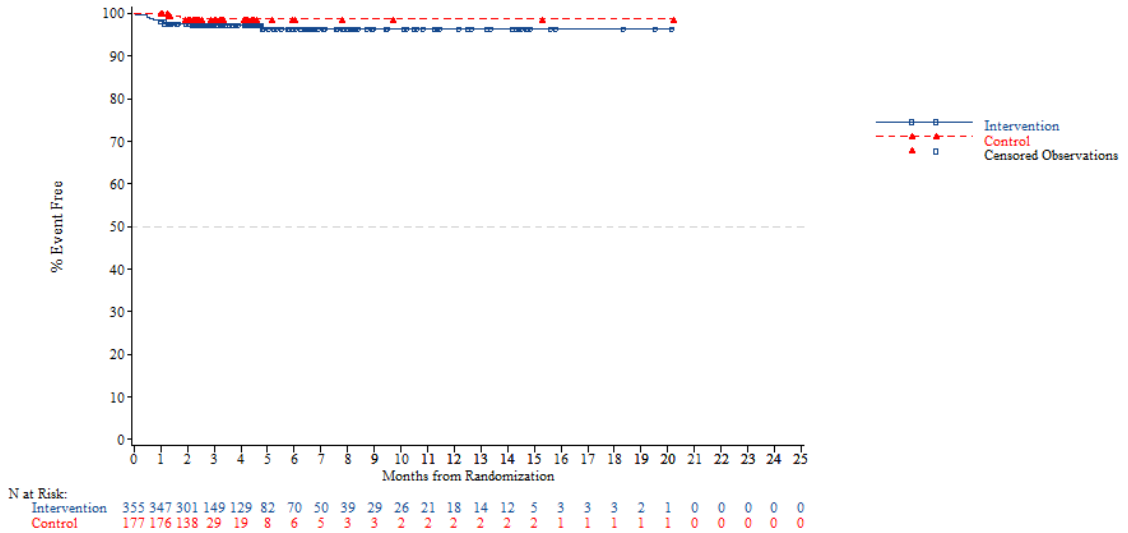
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Reproductive system and breast disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

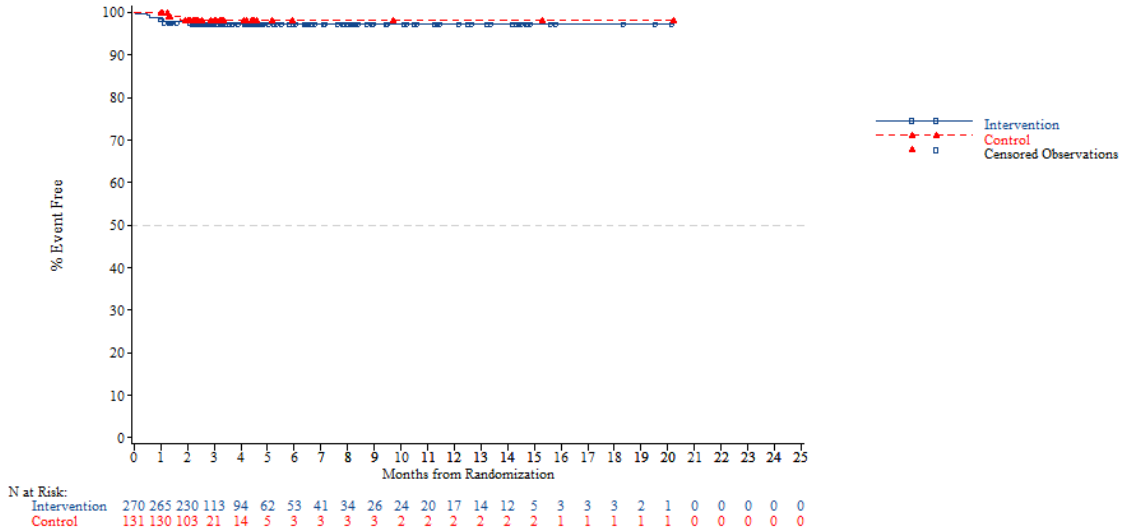


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Reproductive system and breast disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

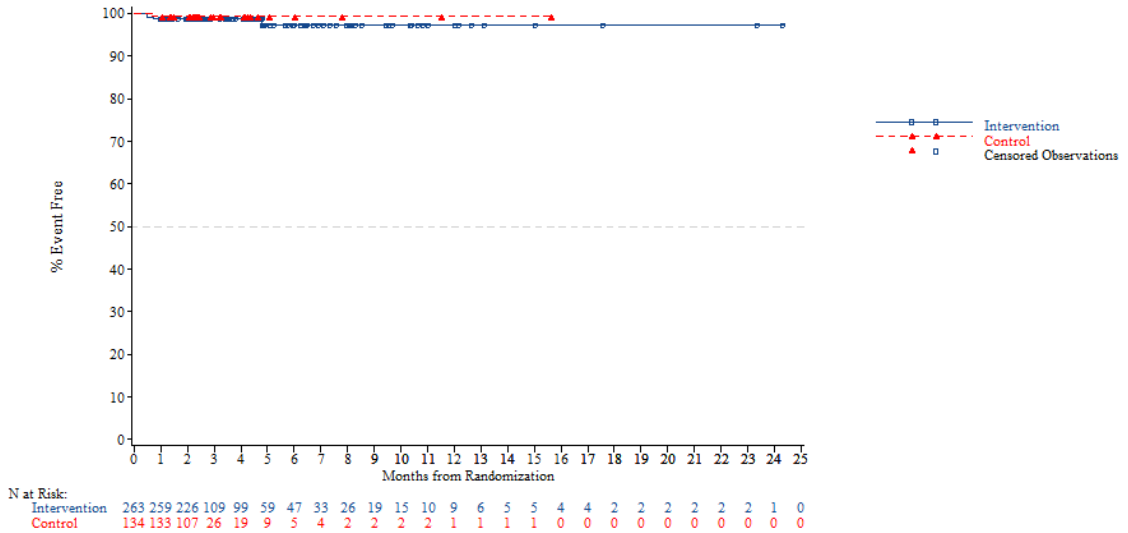
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Reproductive system and breast disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

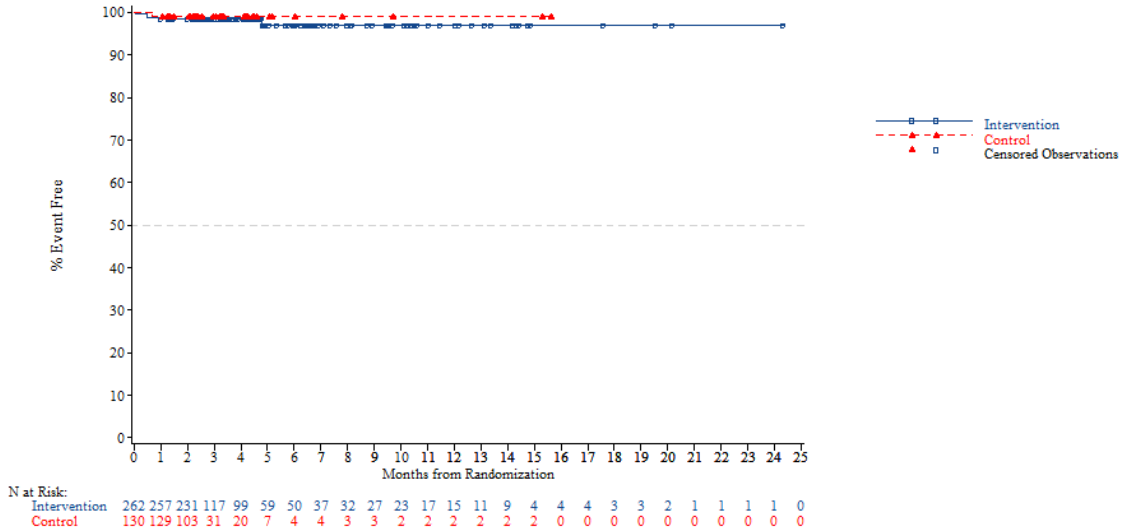


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Reproductive system and breast disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

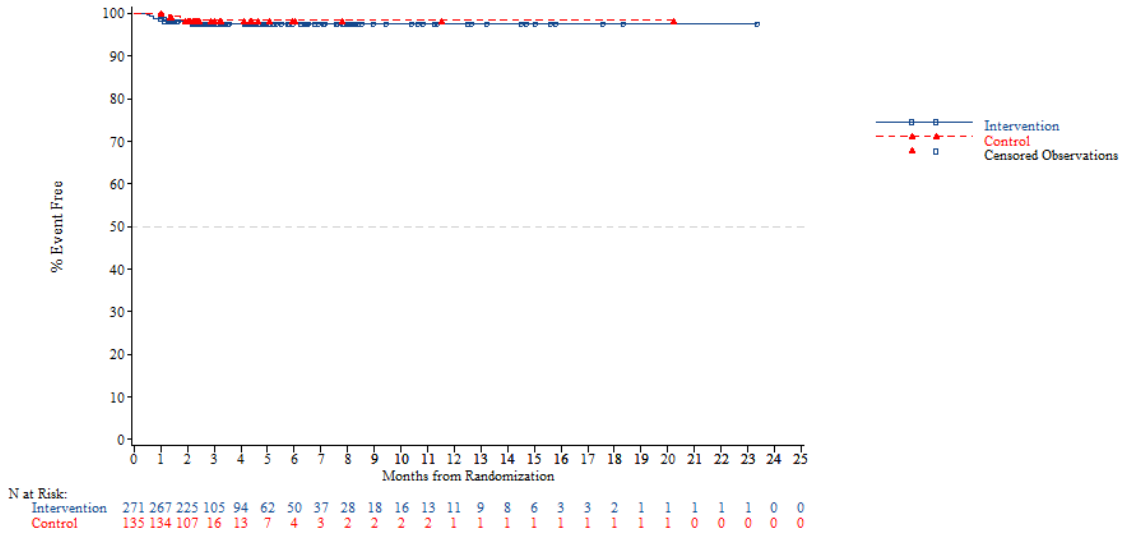
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Reproductive system and breast disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

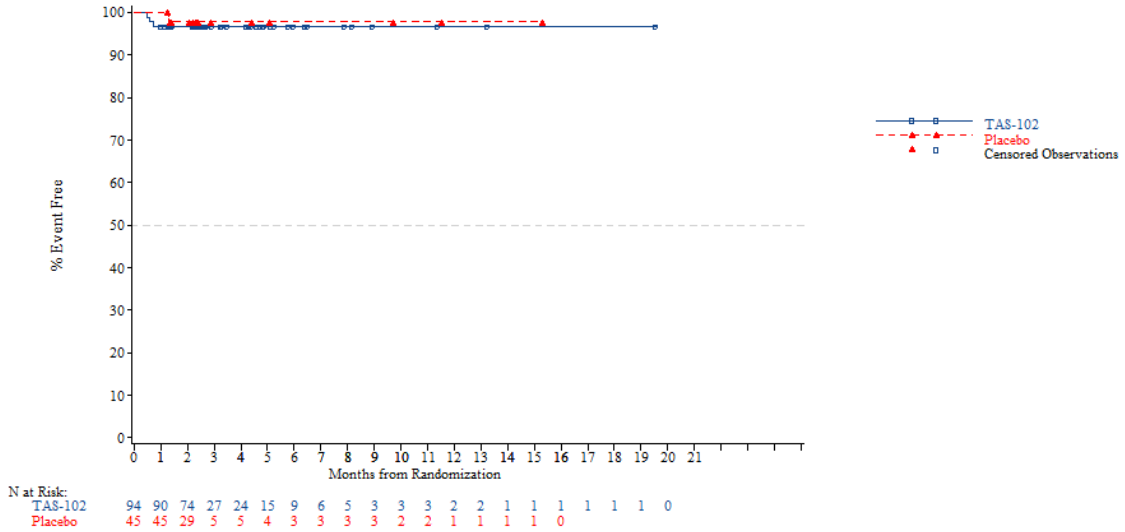


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Reproductive system and breast disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

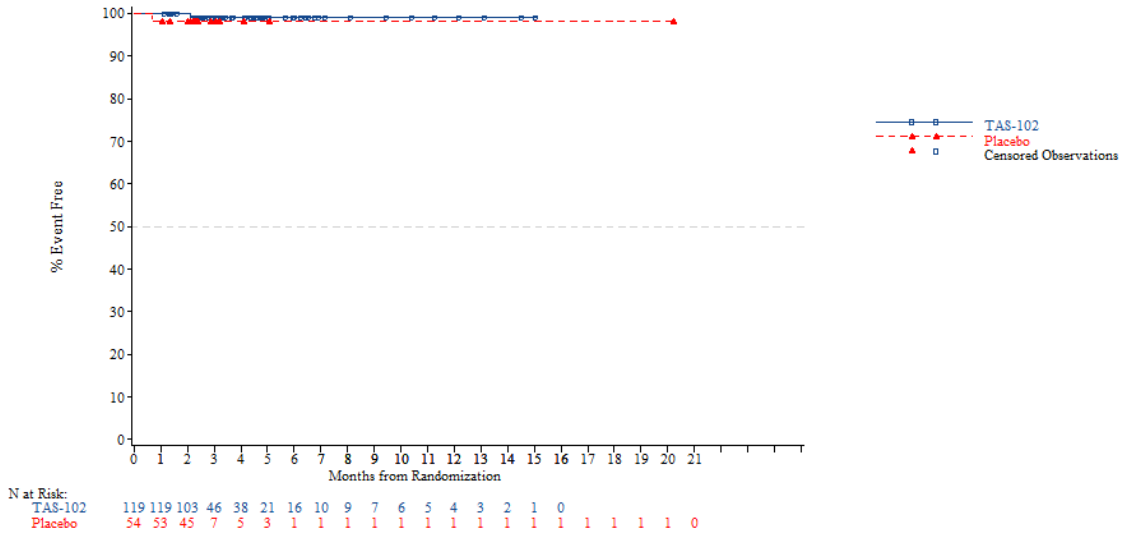
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Reproductive system and breast disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

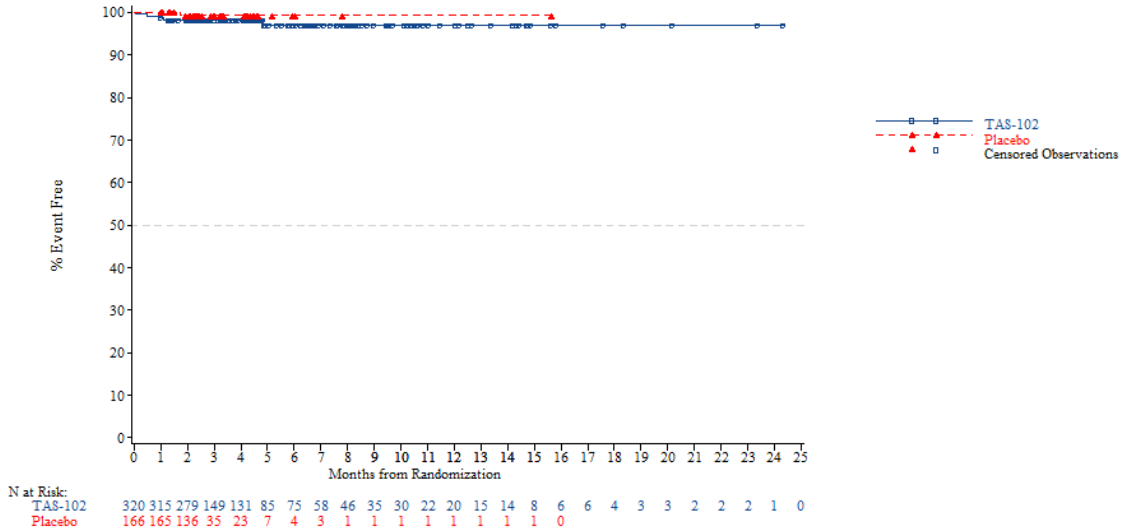


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Reproductive system and breast disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

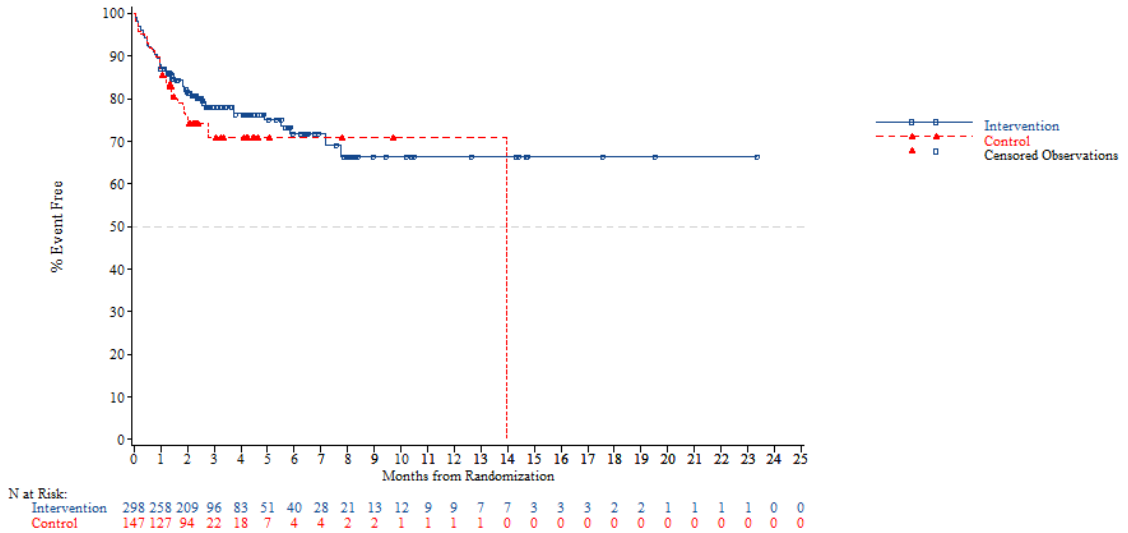
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Reproductive system and breast disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

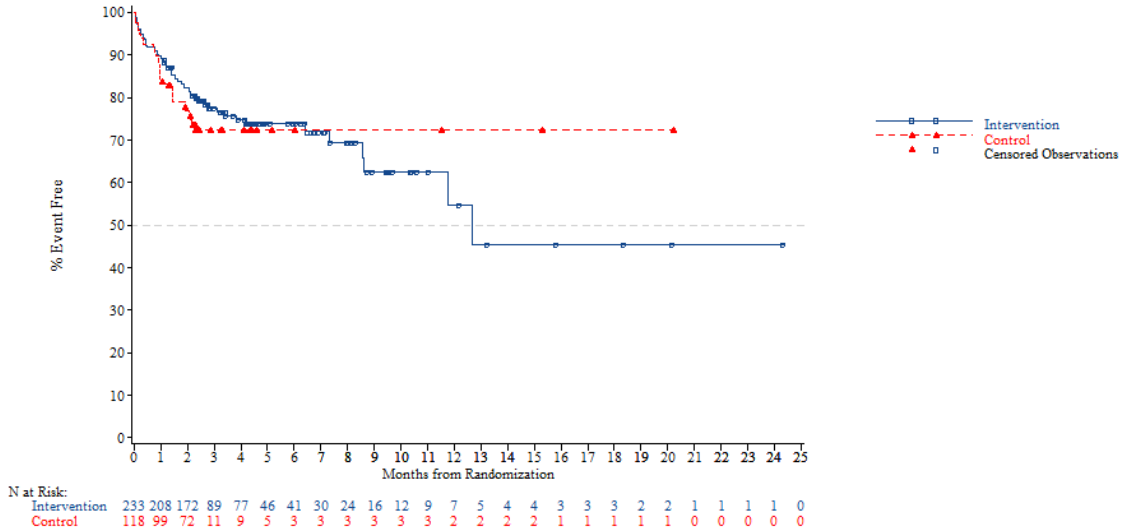


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

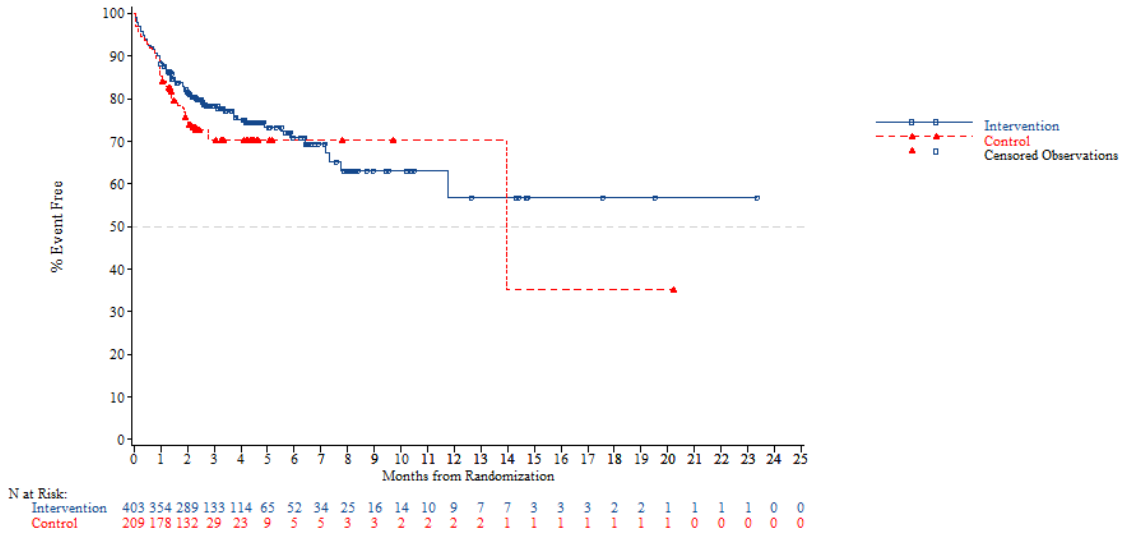
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

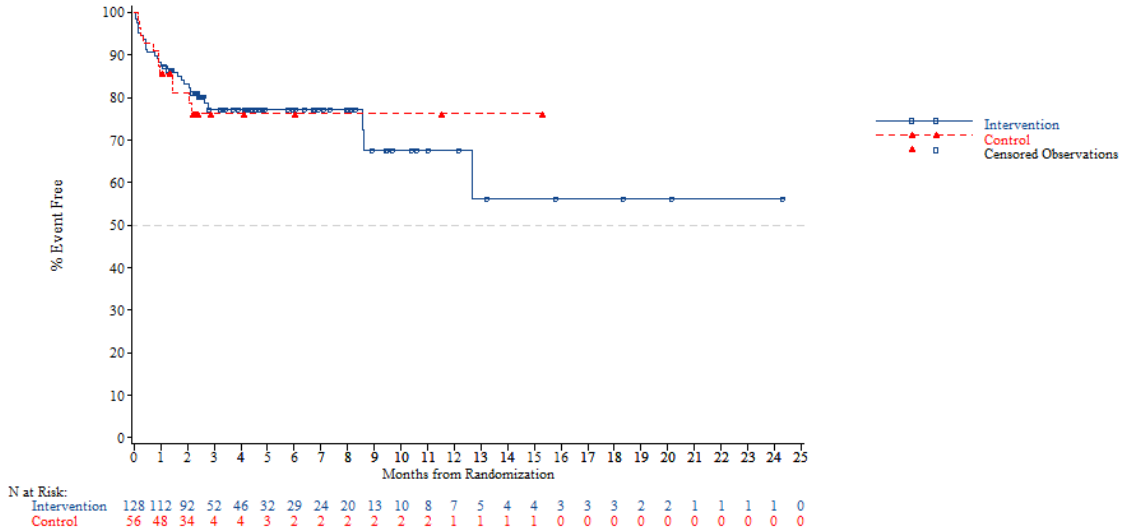


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

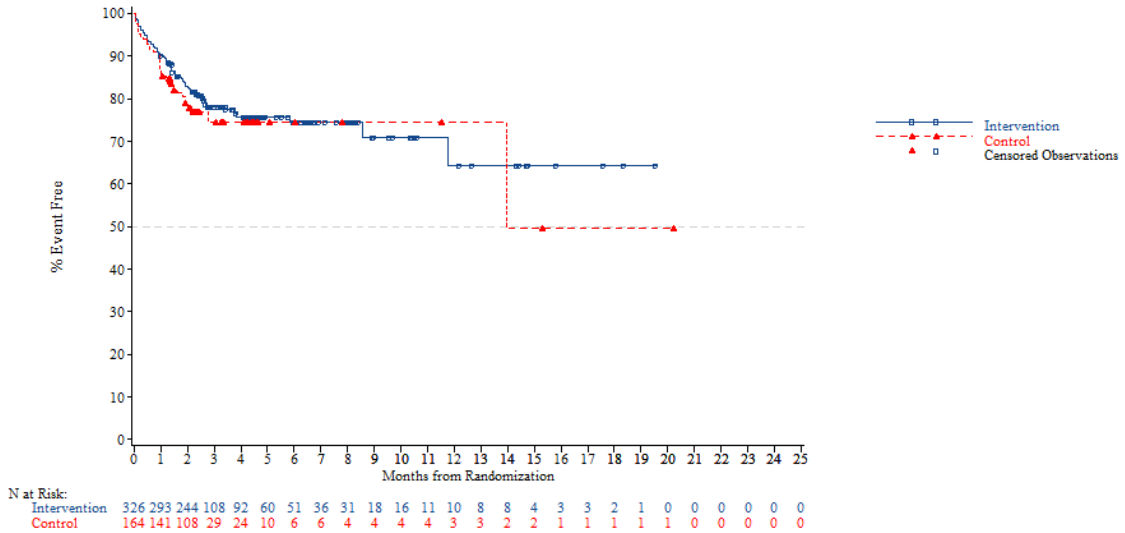
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

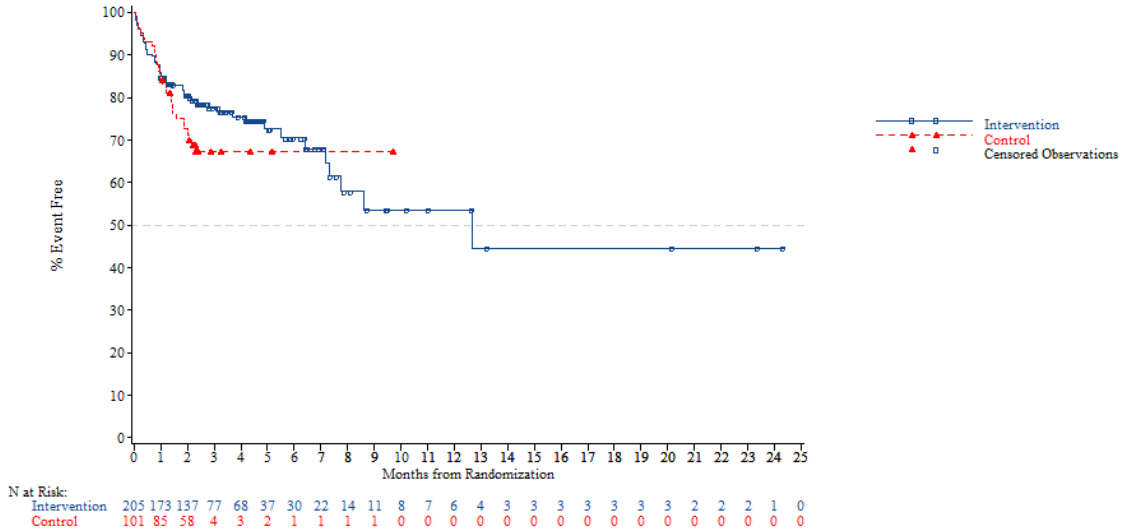


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

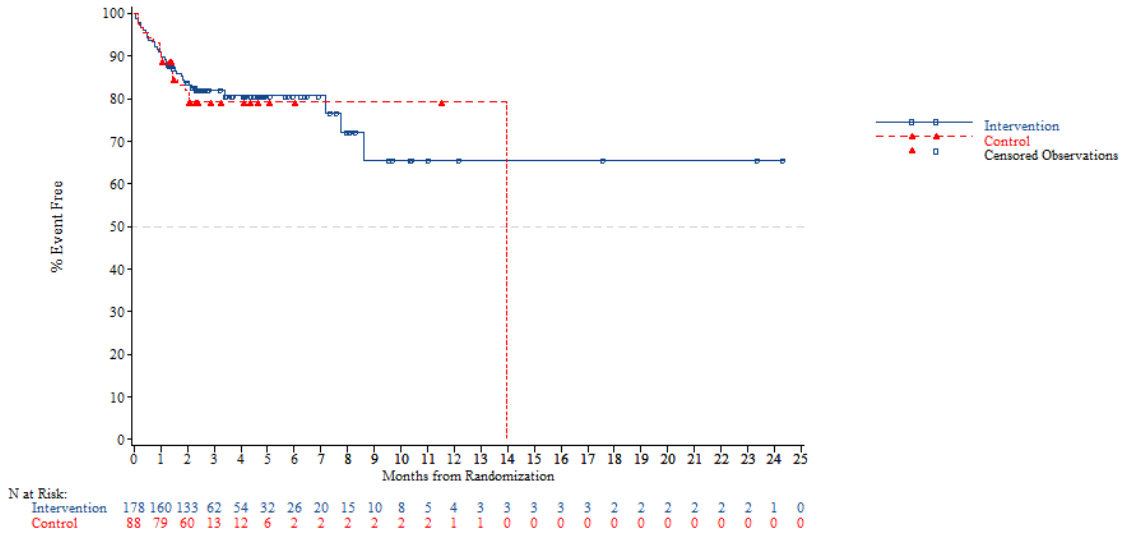
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

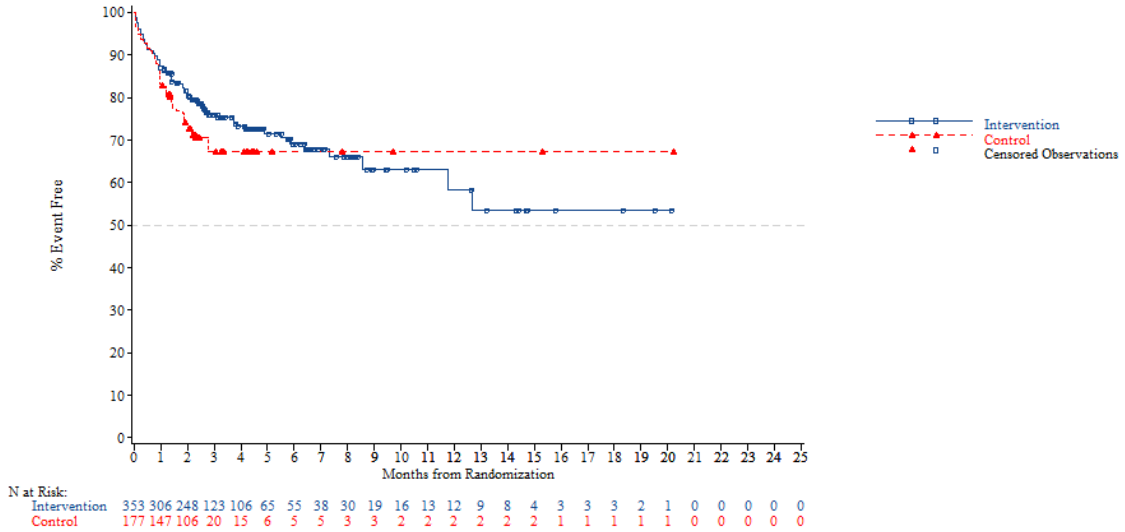


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

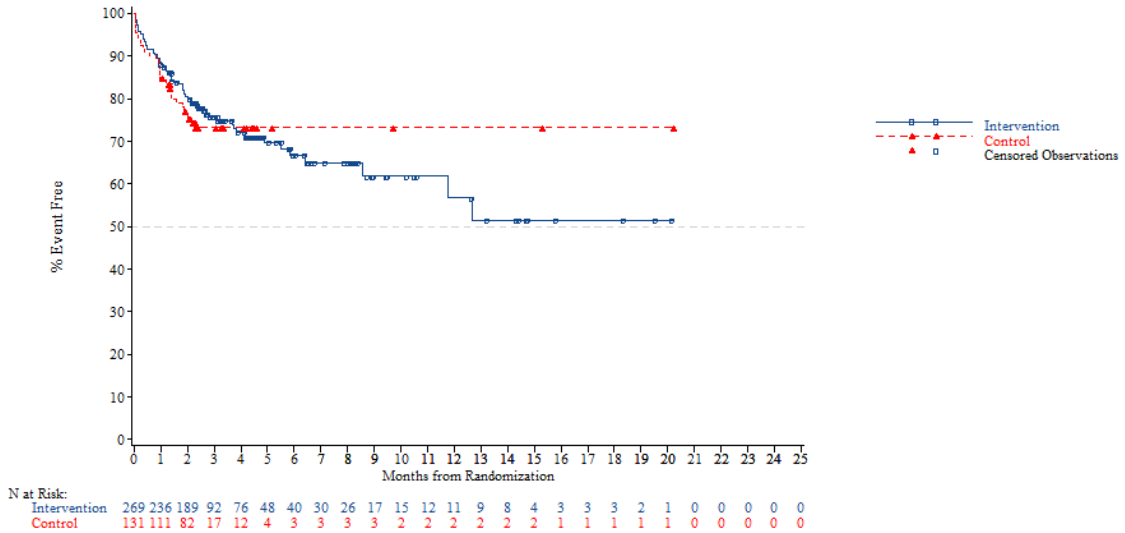
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

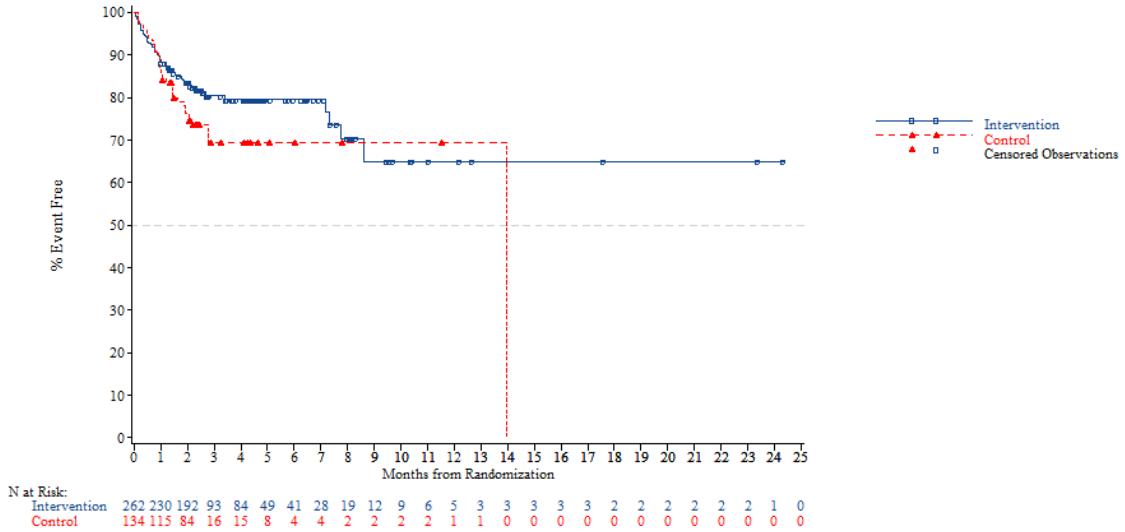


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

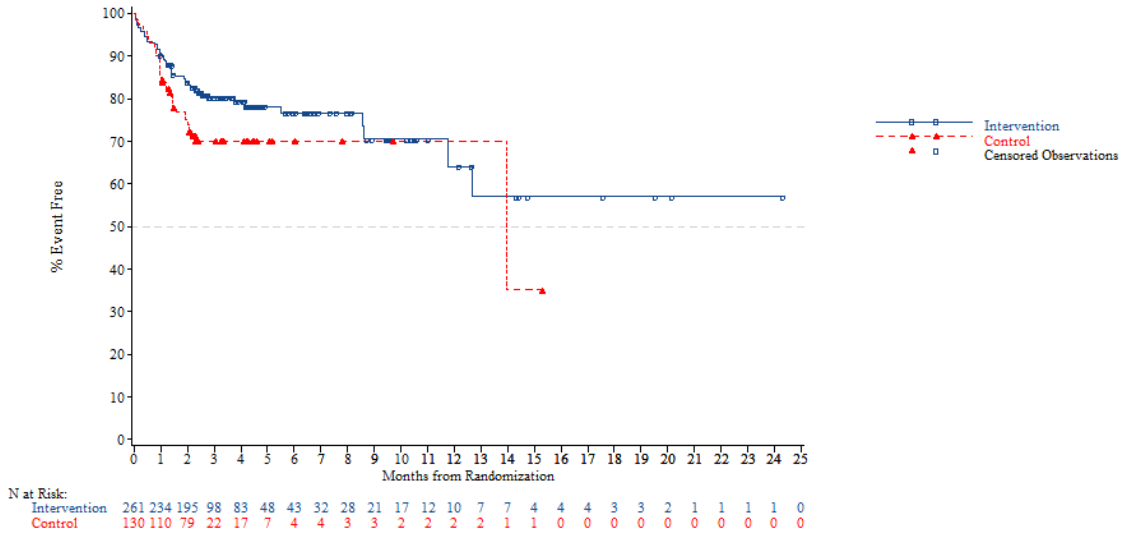
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

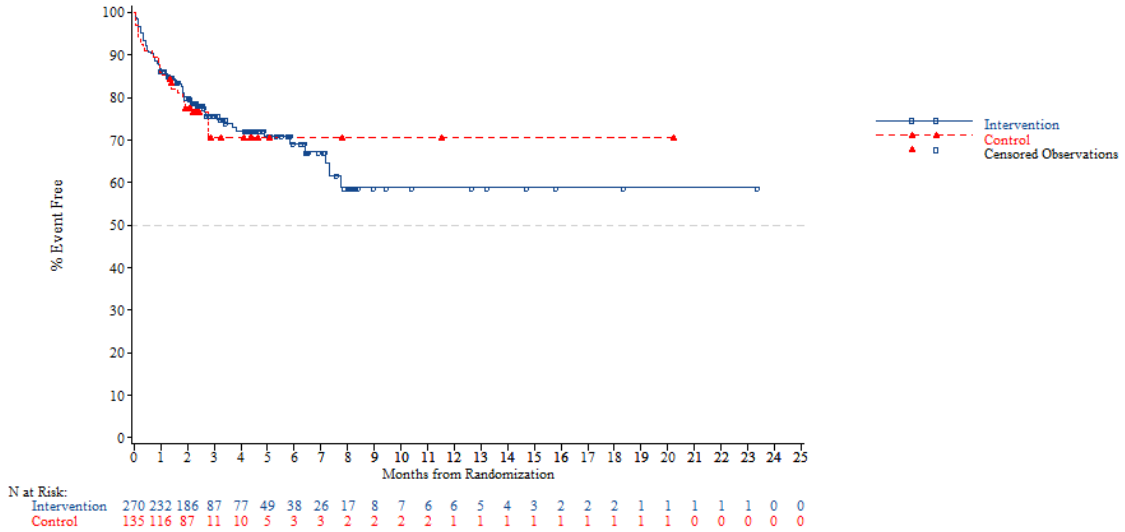


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

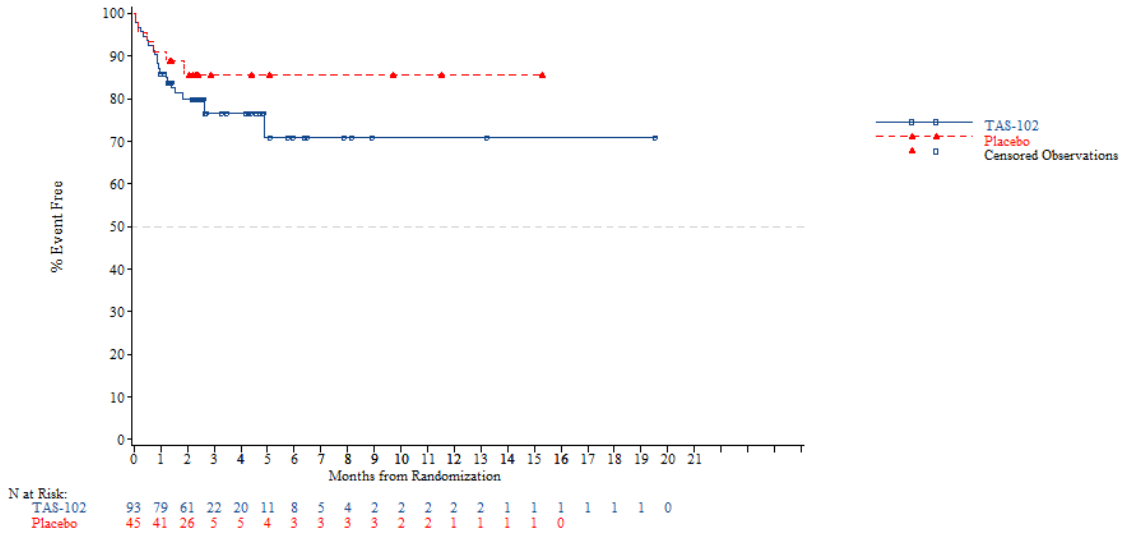
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

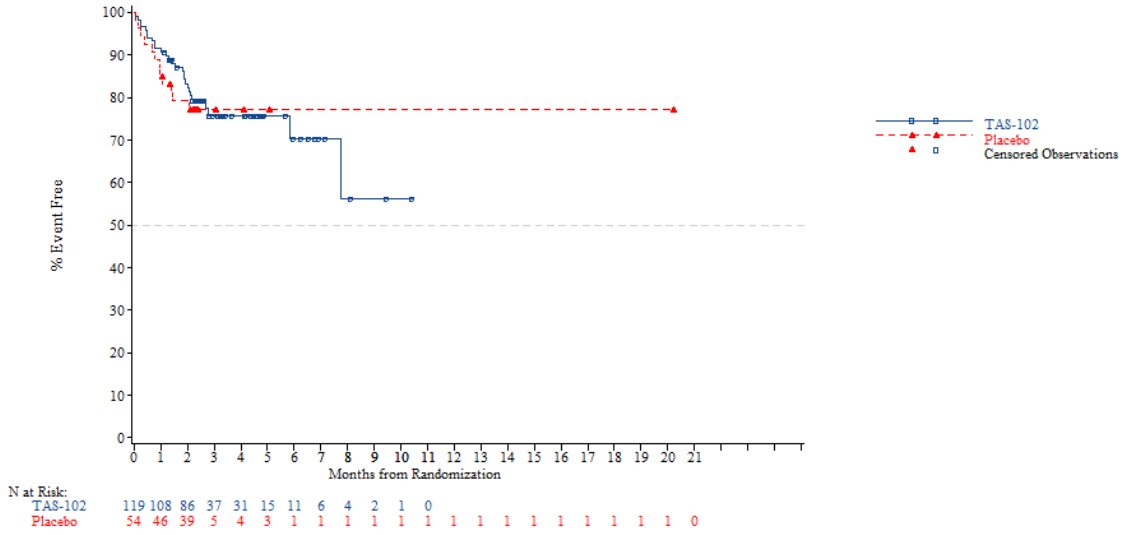


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

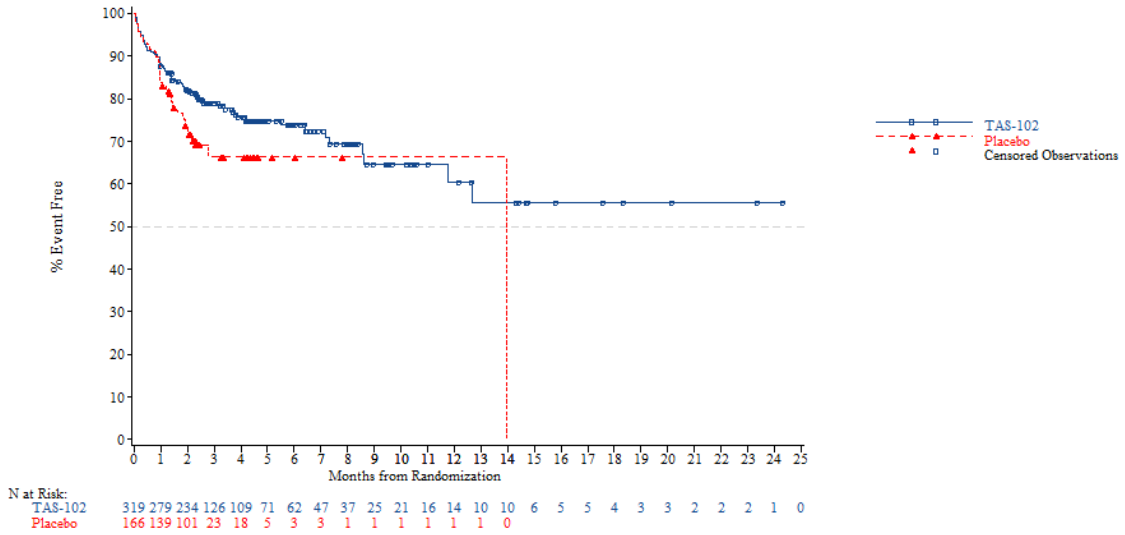
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

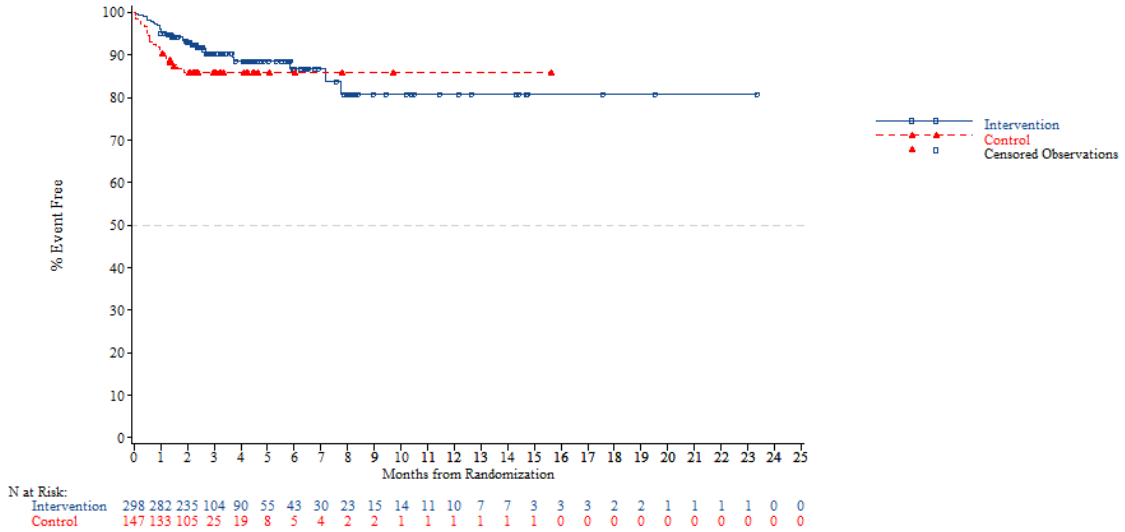


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

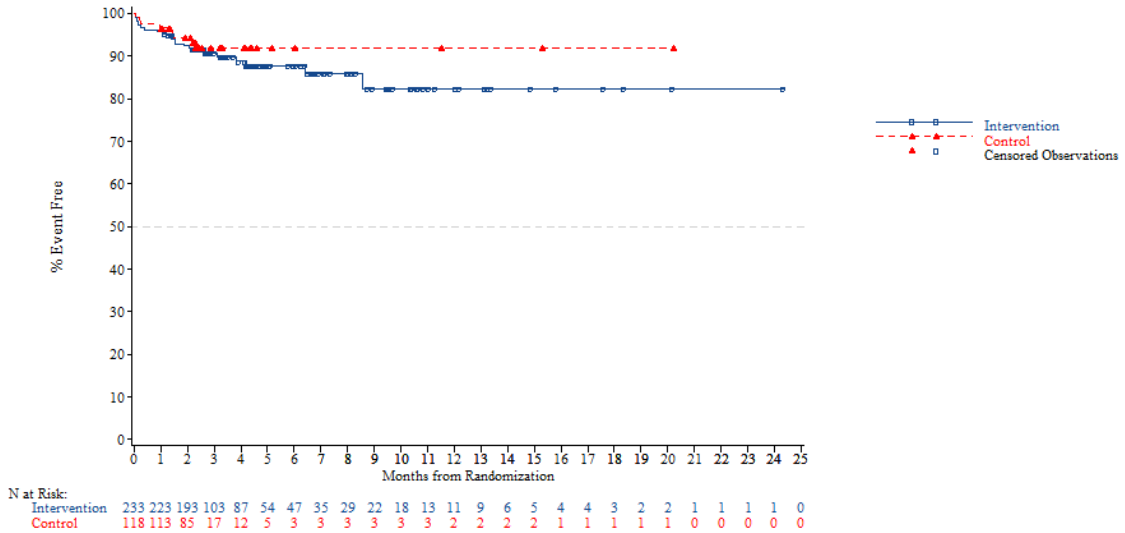
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

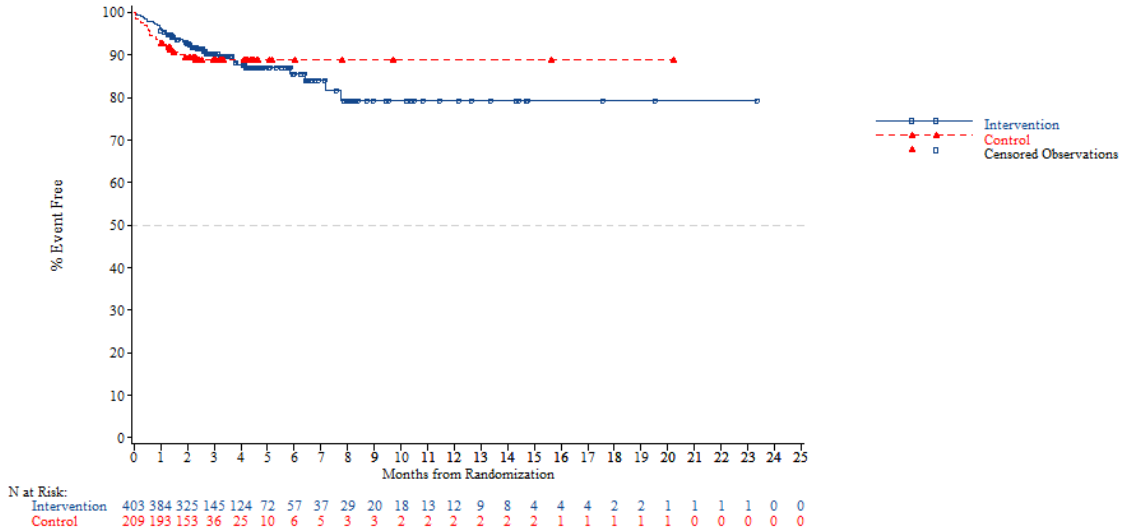


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

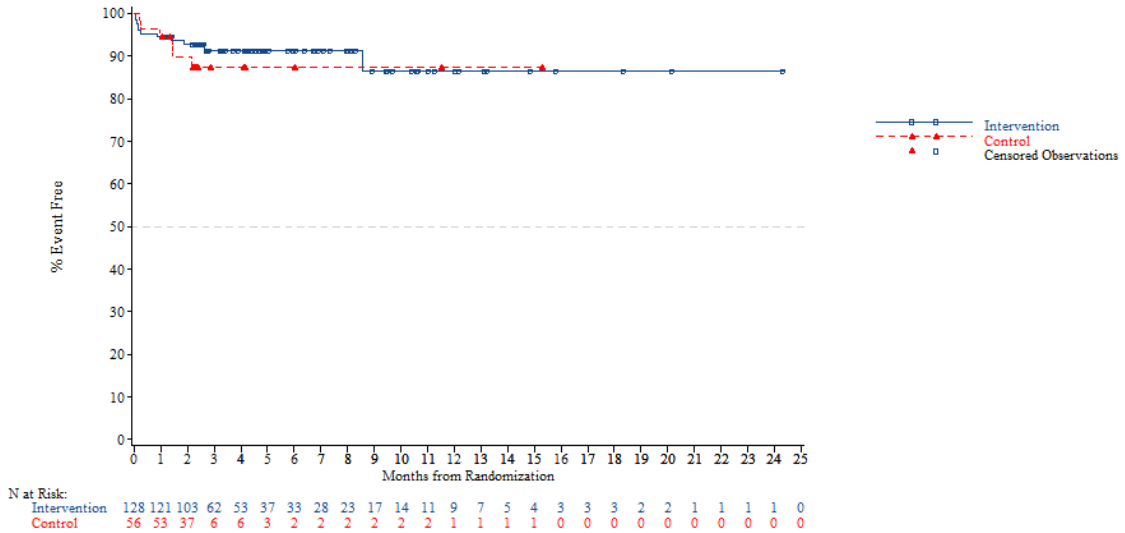
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

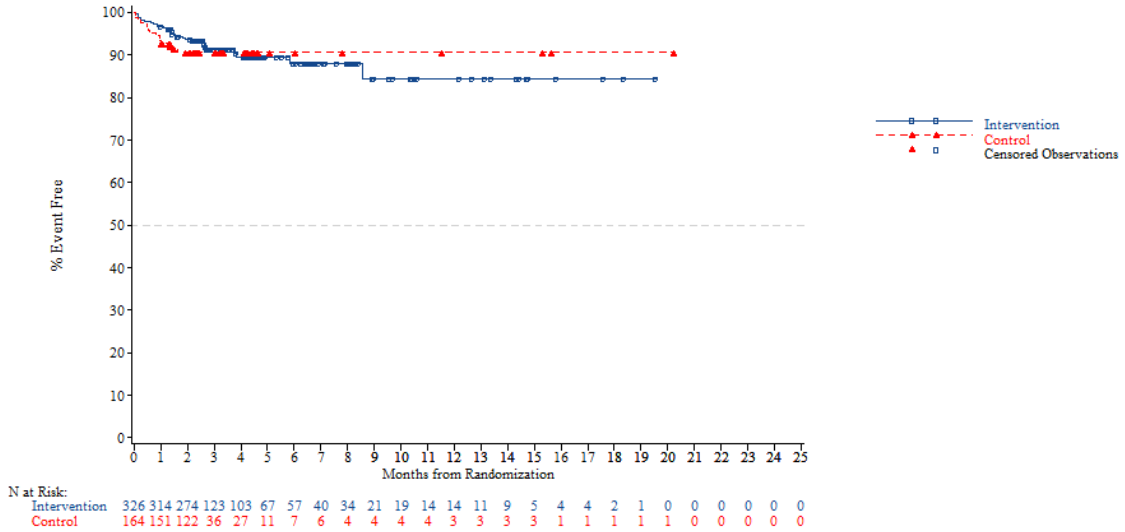


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

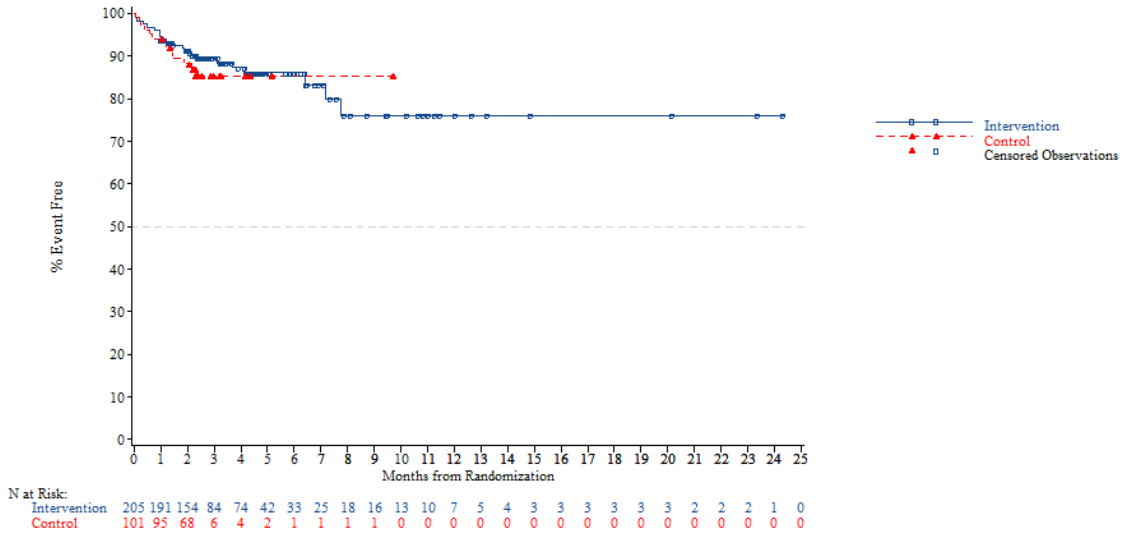
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

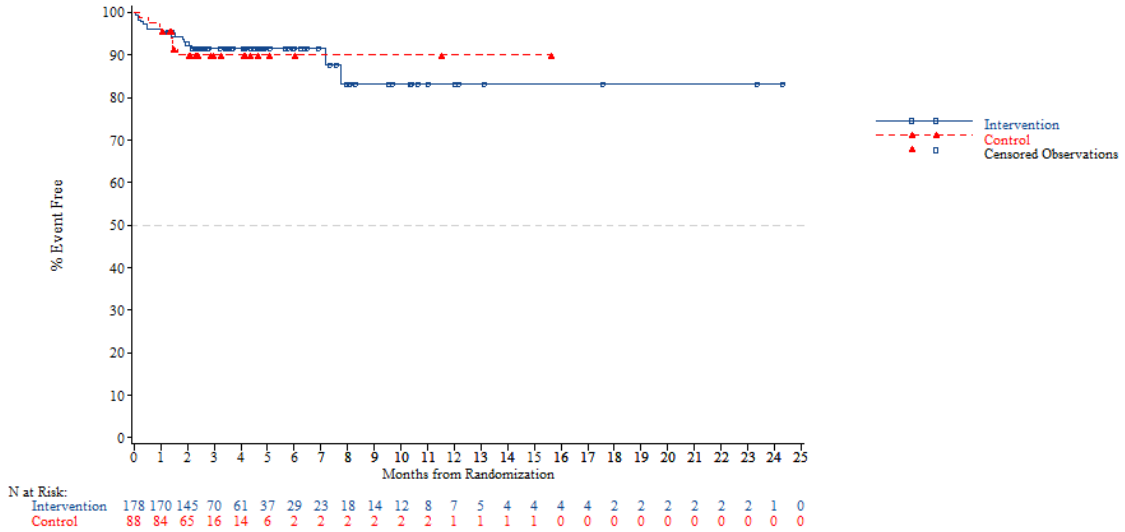


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

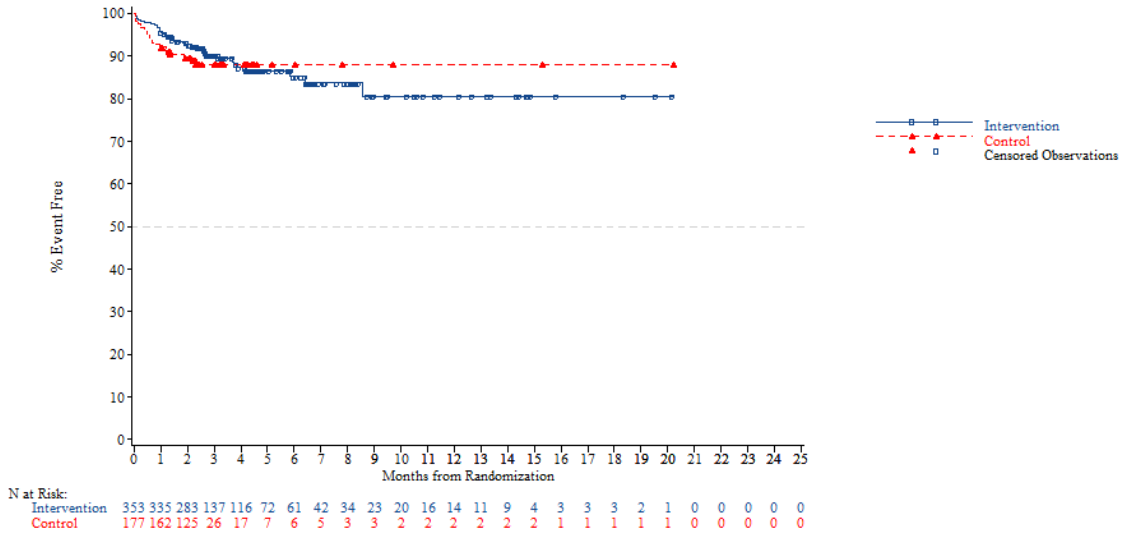
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

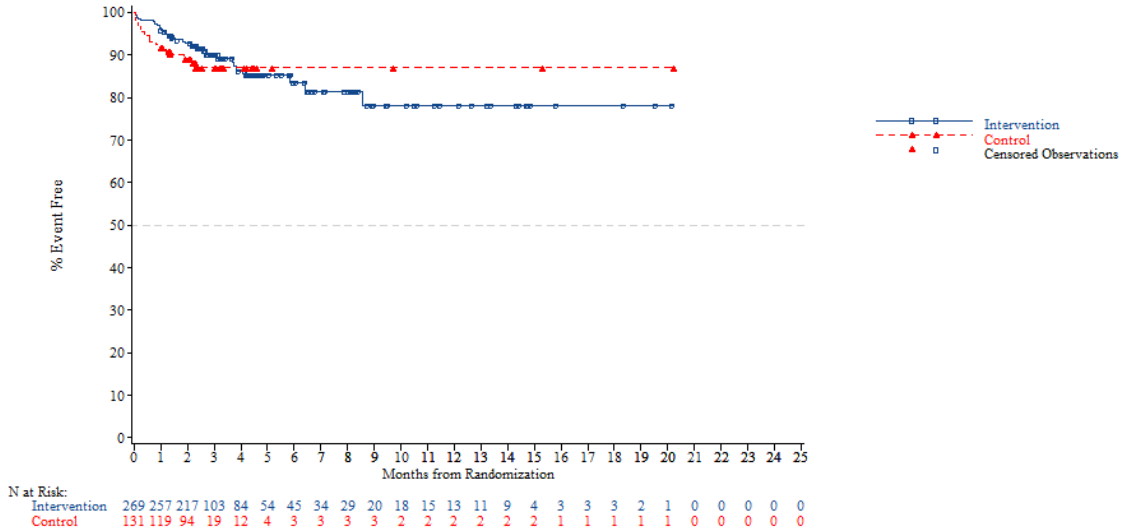


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

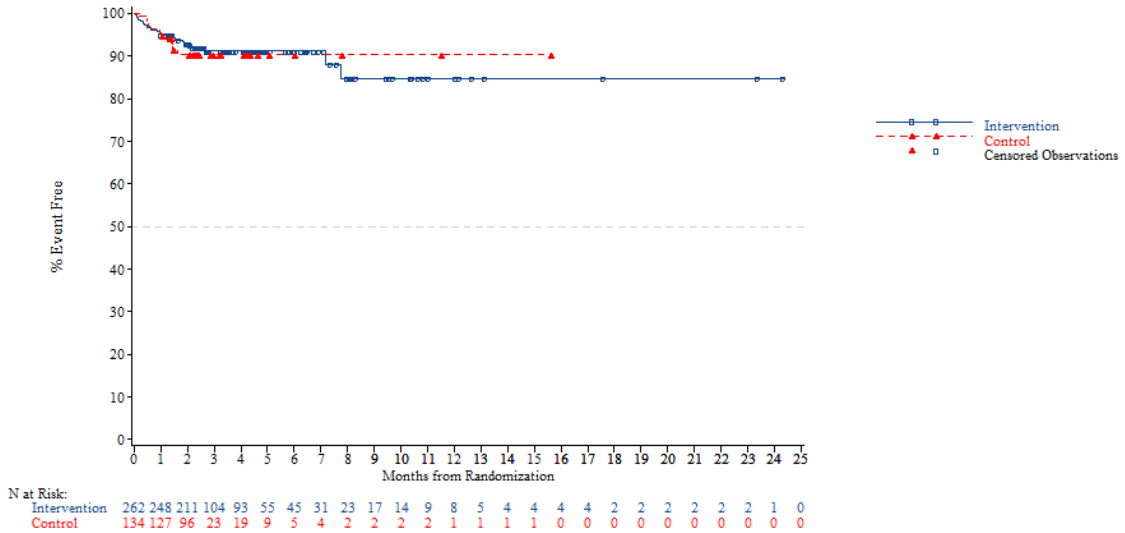
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

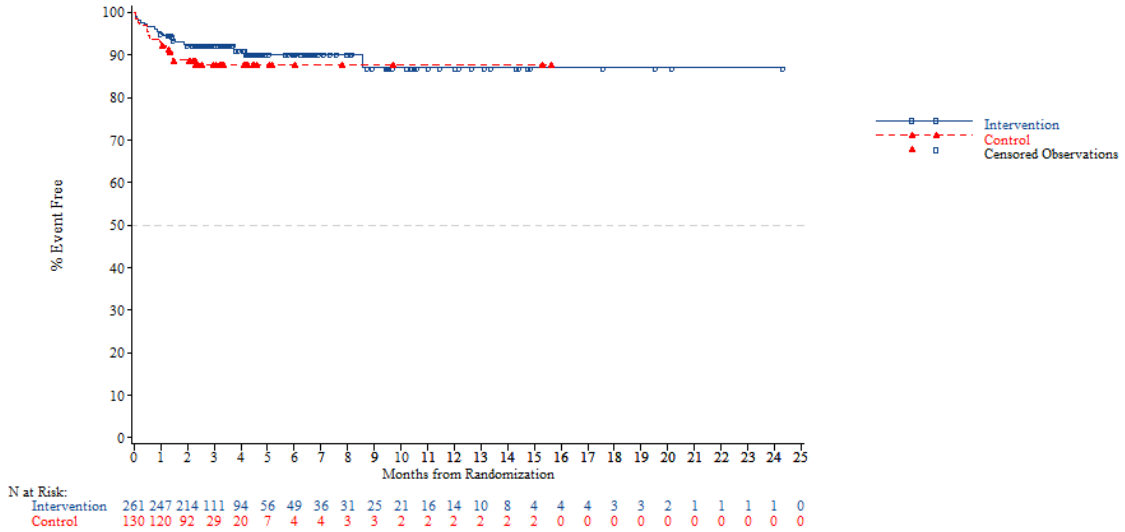


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

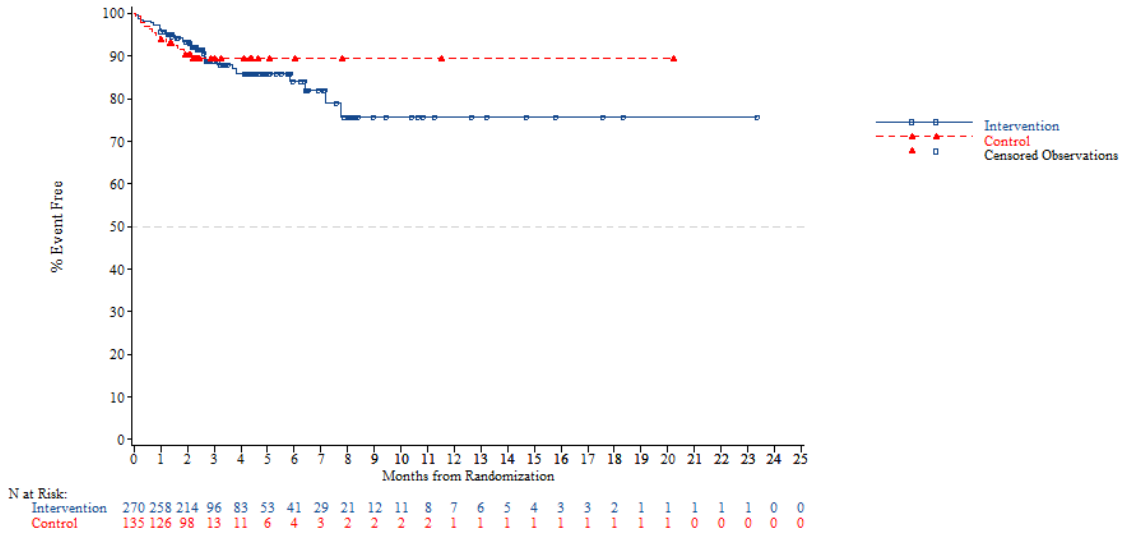
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

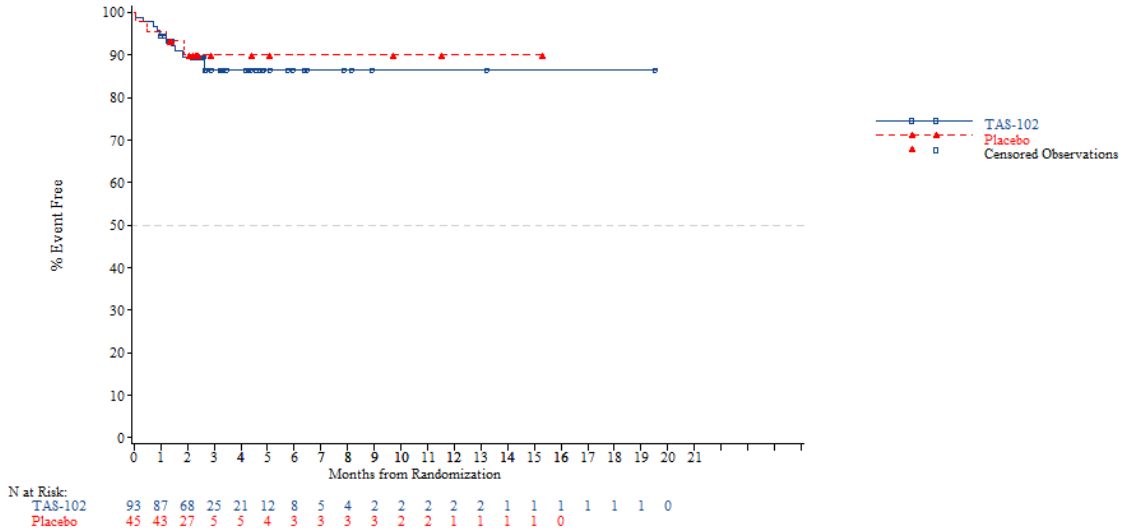


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

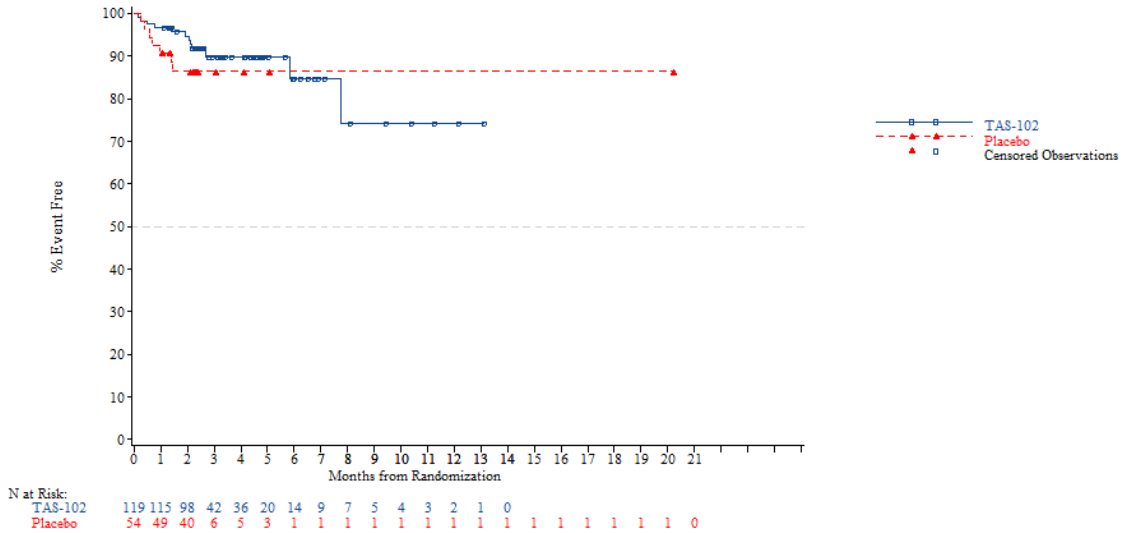
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

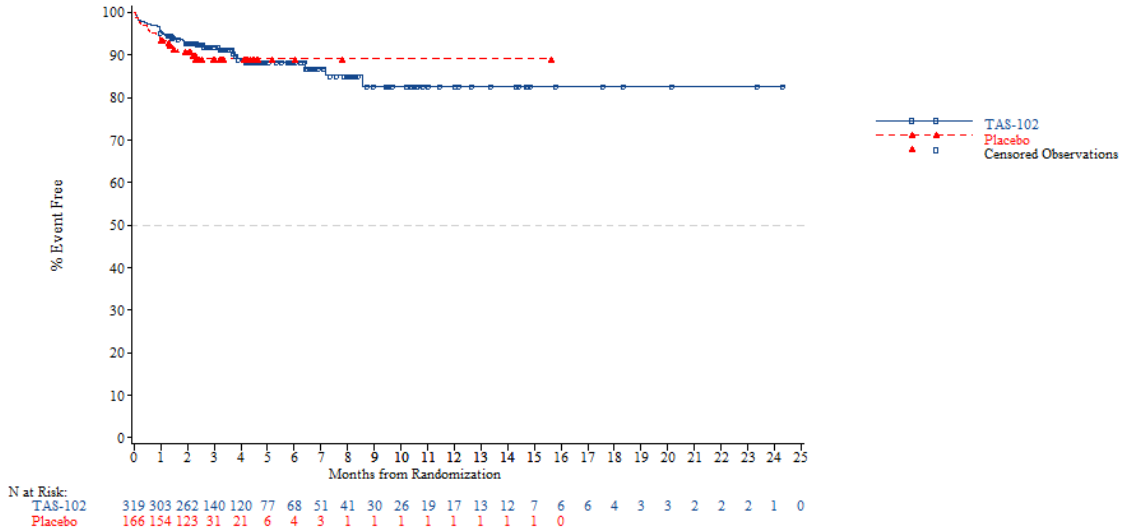


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

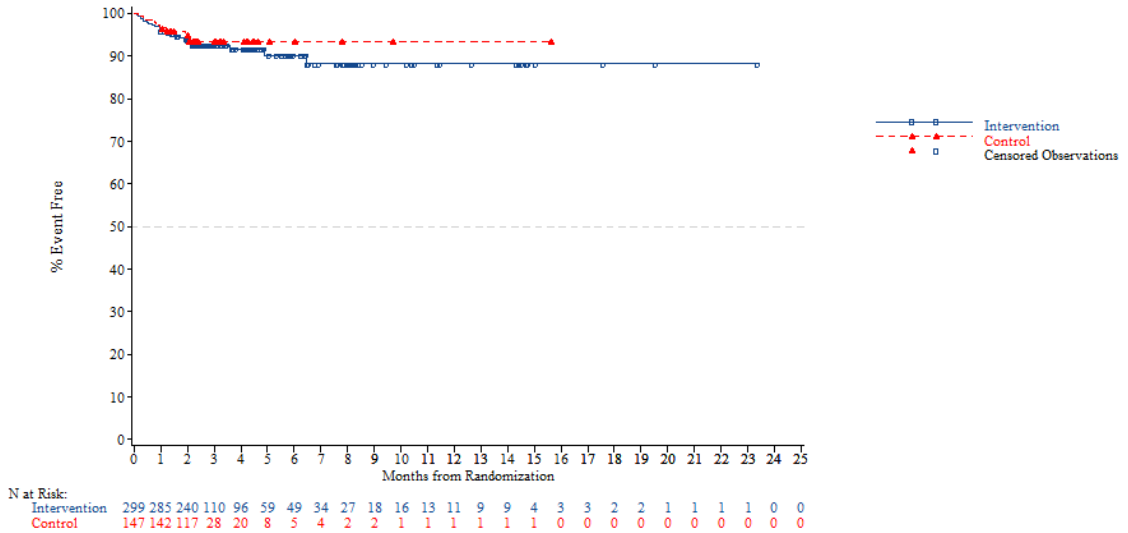
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

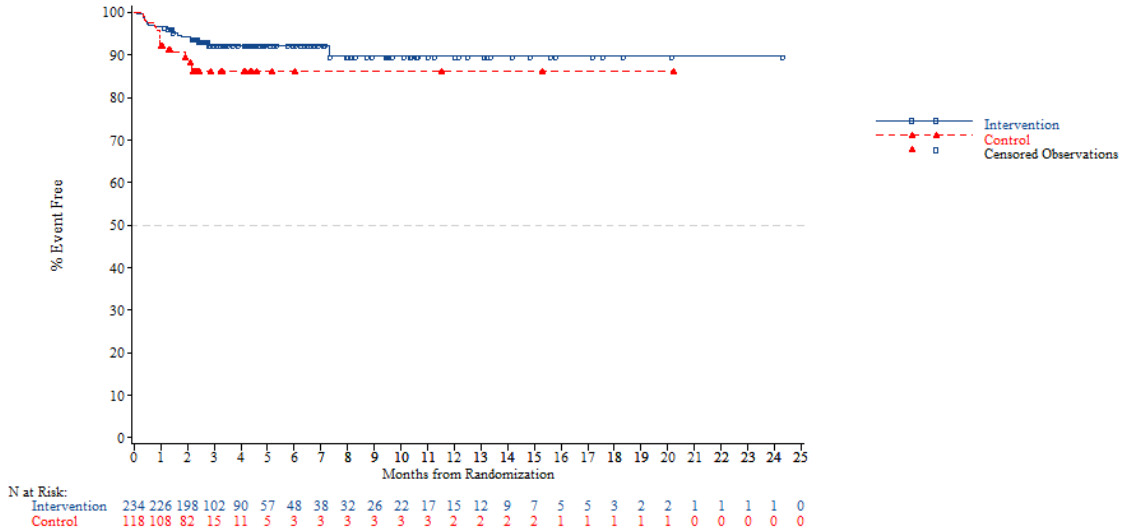


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

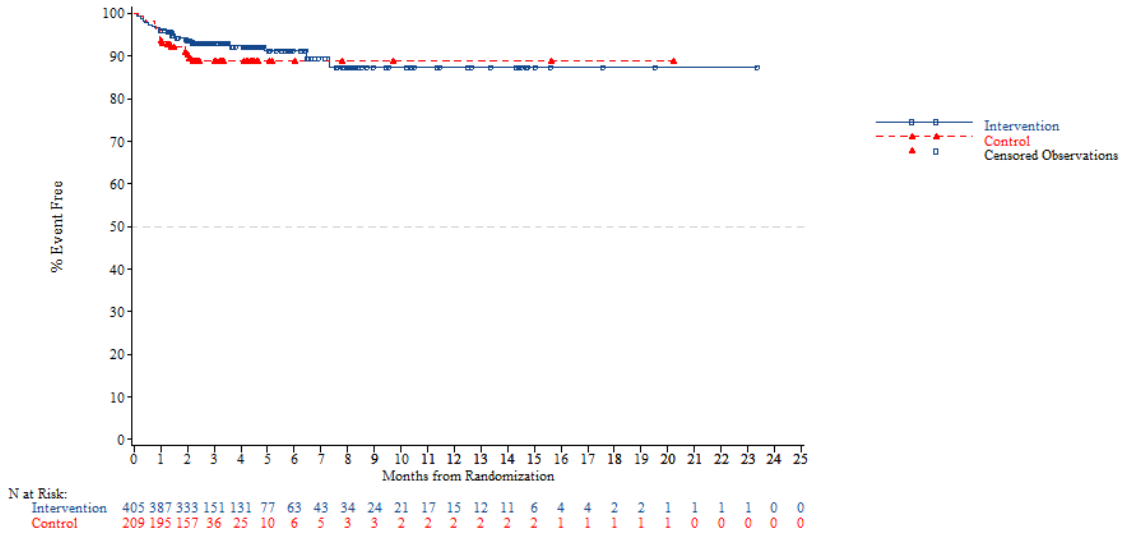
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

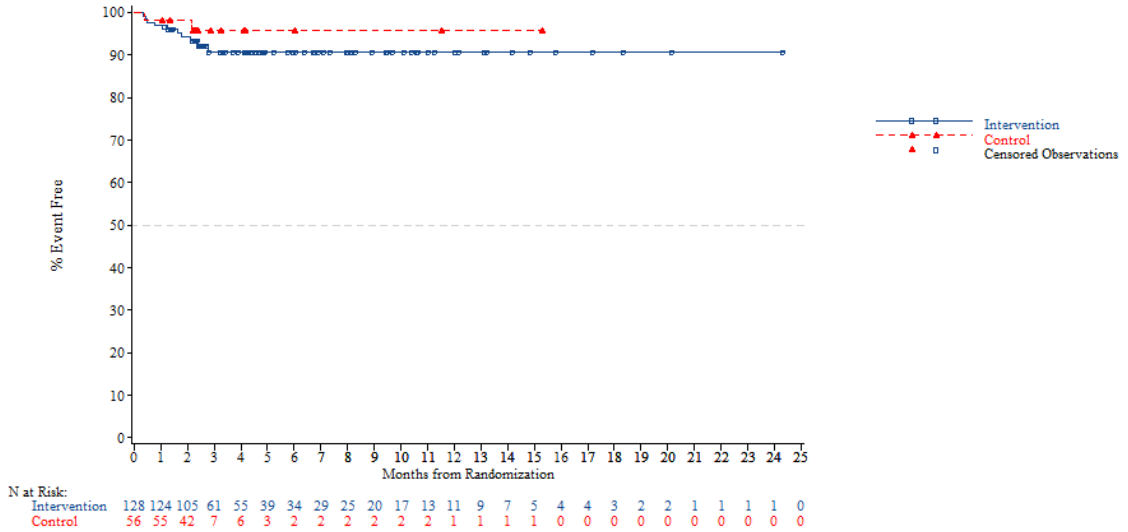


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

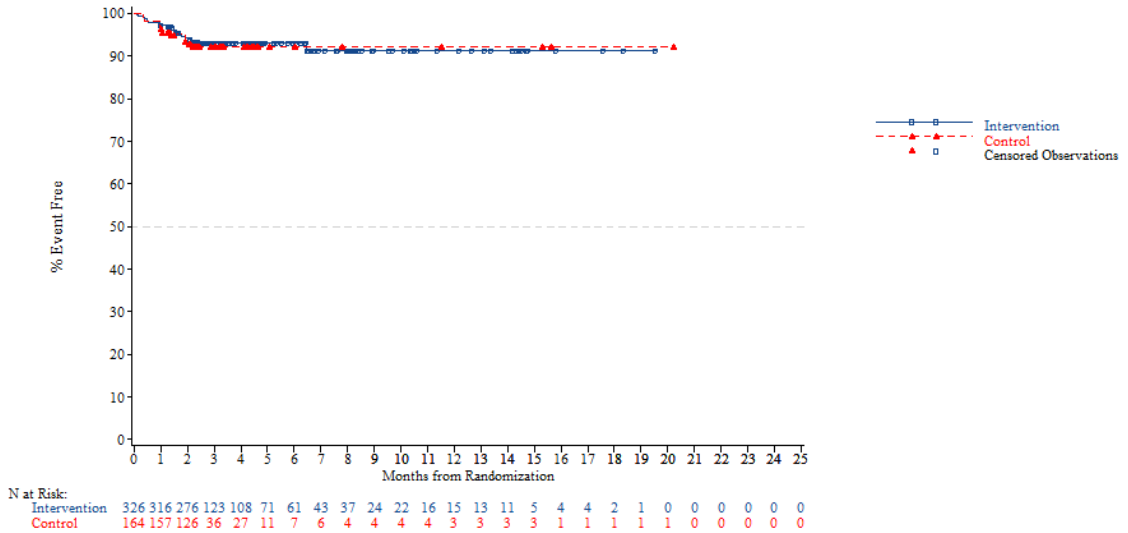
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

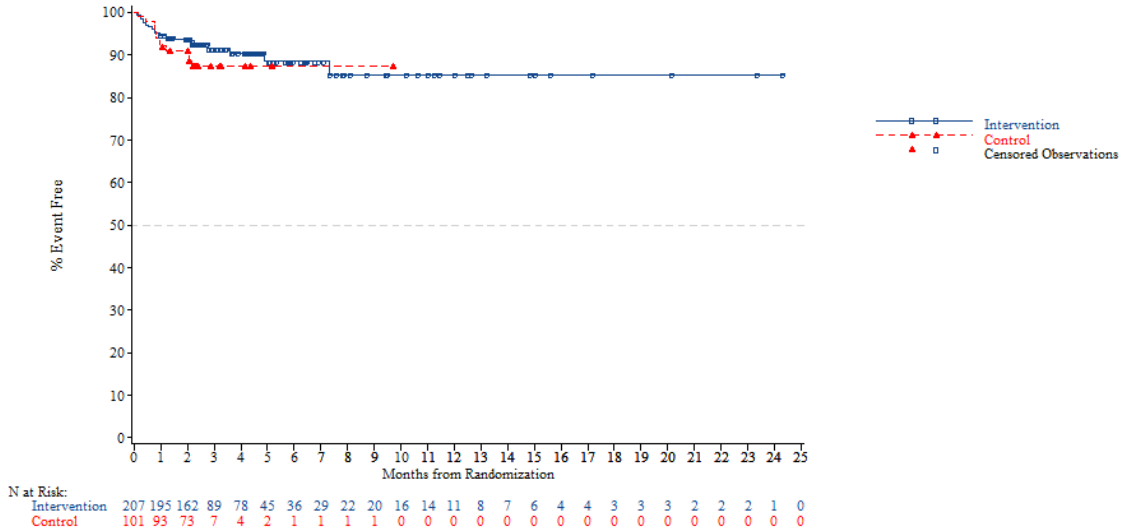


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

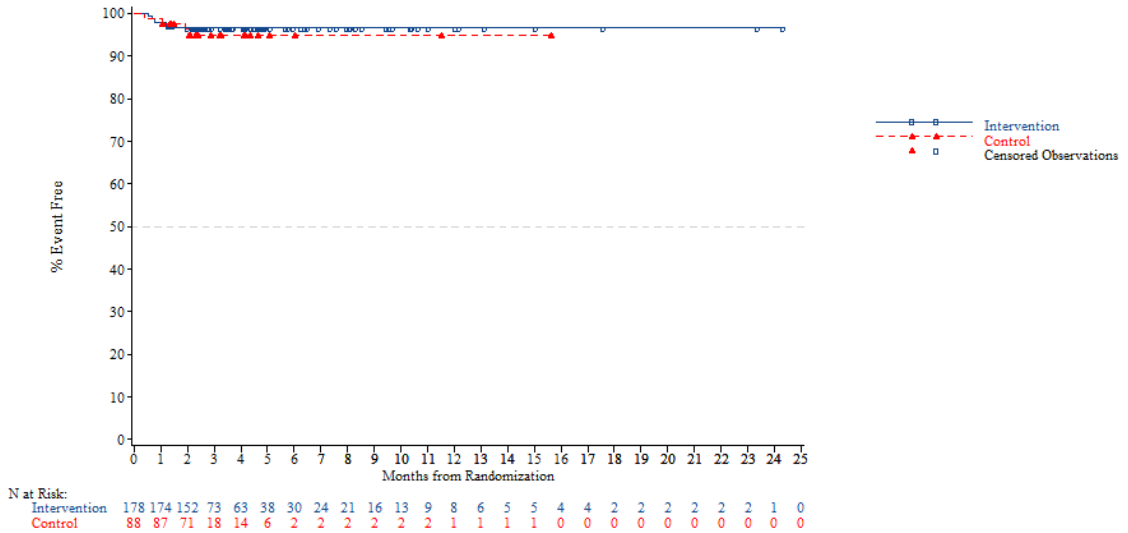
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

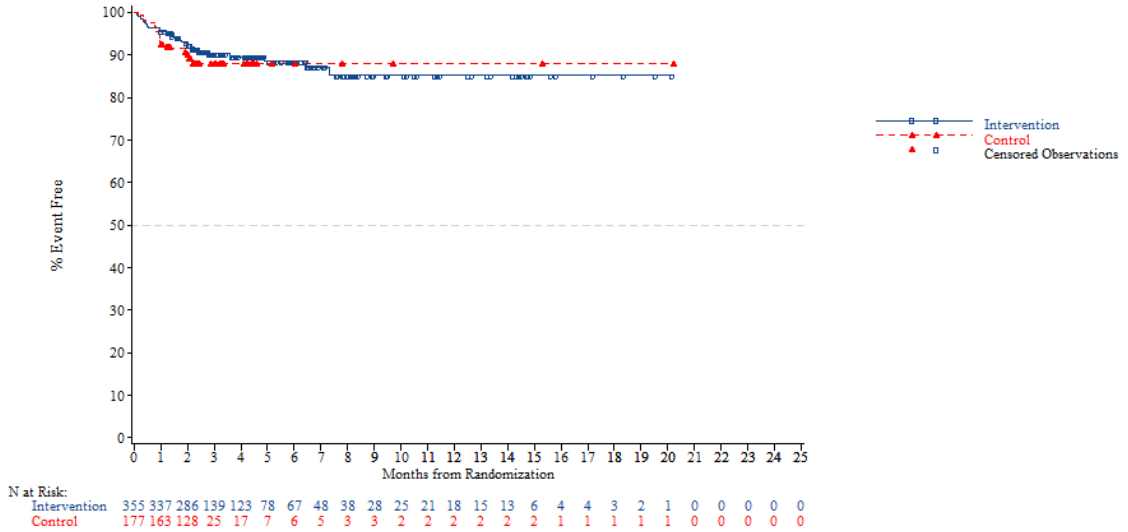


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

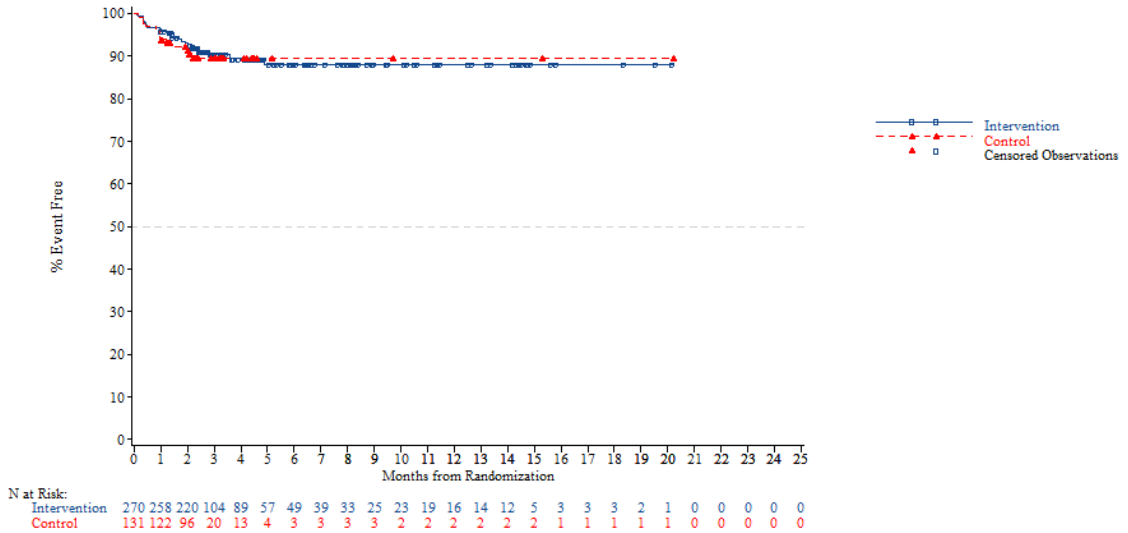
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

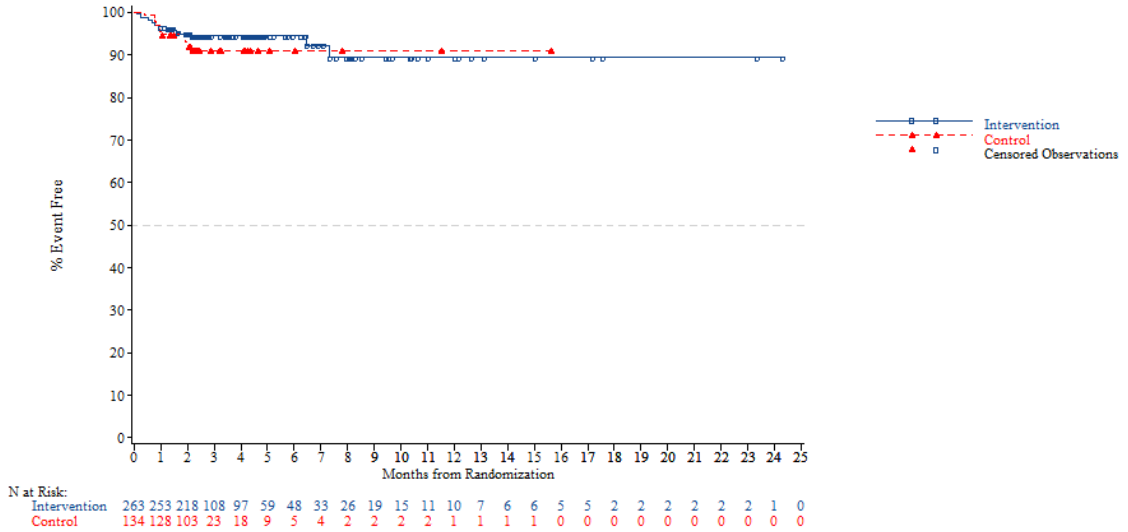


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

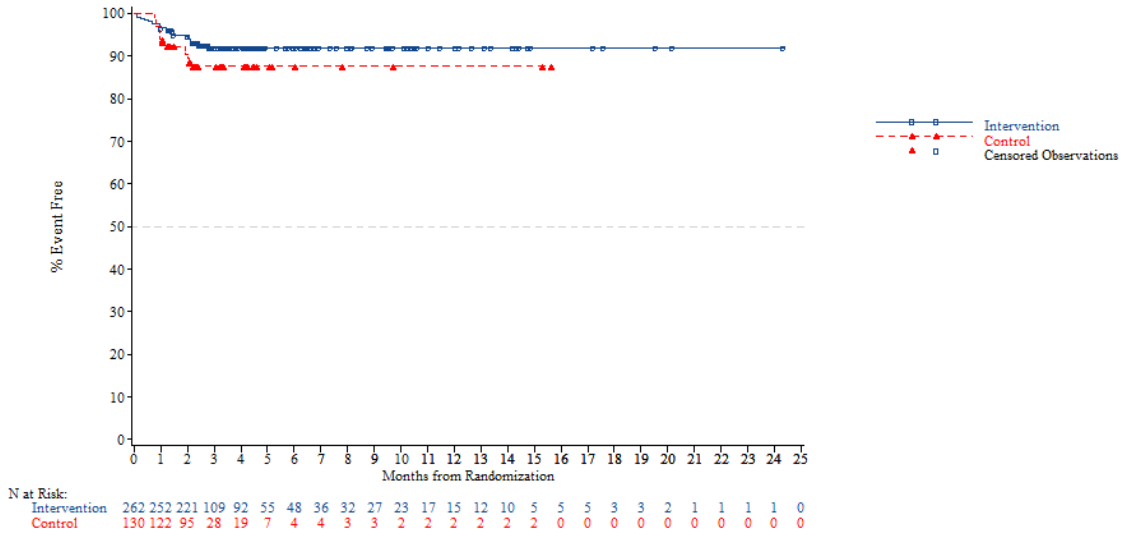
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

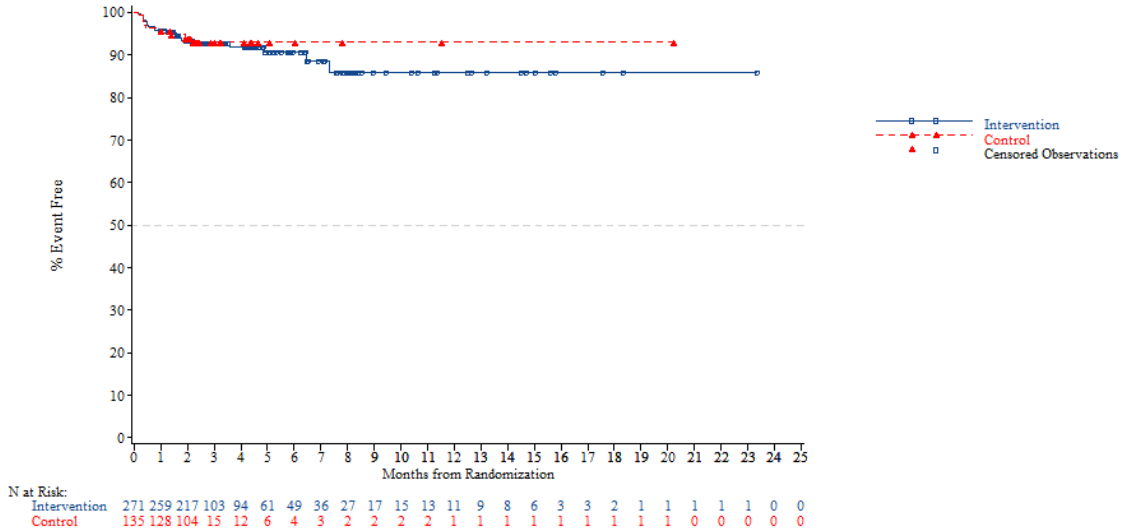


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
KRAS: Mutant



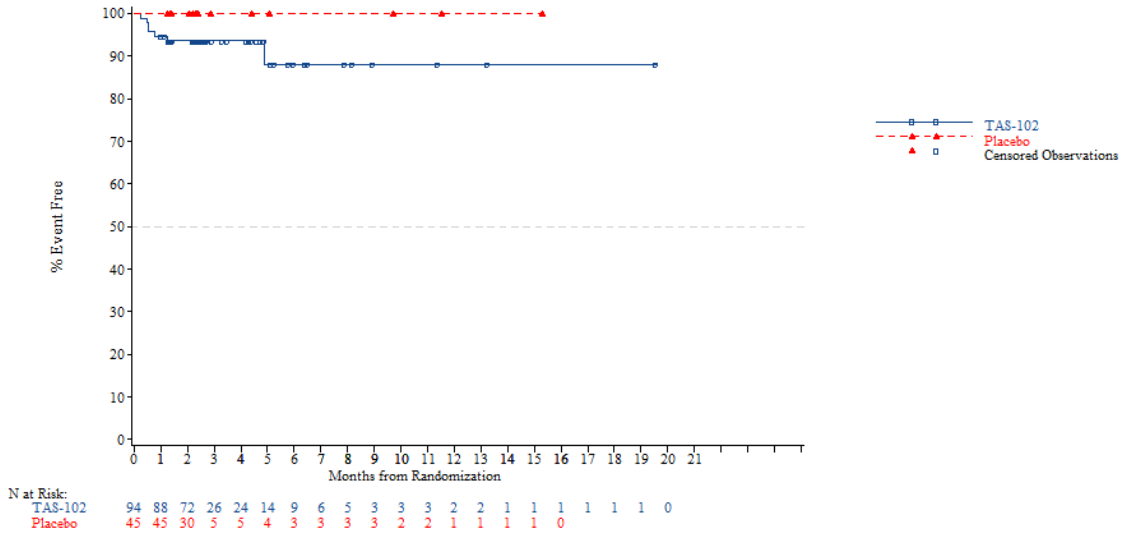

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 271 | 259 | 217 | 103 | 94 | 61 | 49 | 36 | 27 | 17 | 15 | 13 | 11 | 9 | 8 | 6 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Control | 135 | 128 | 104 | 15 | 12 | 6 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Nb of prior reg: 2

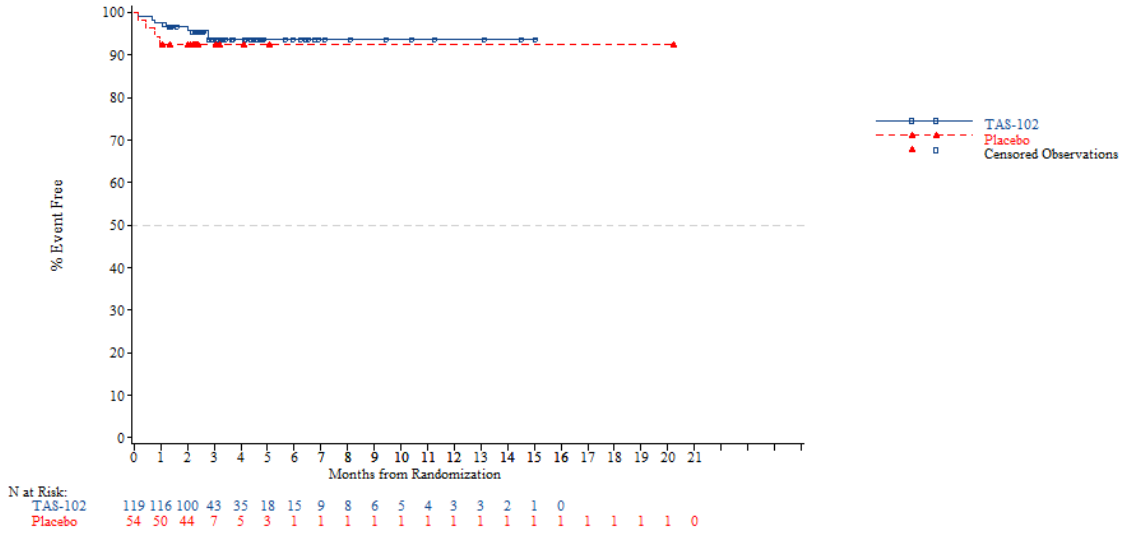



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TAS-102 | 94 | 88 | 72 | 26 | 24 | 14 | 9 | 6 | 5 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Placebo | 45 | 45 | 30 | 5 | 5 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | | | |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

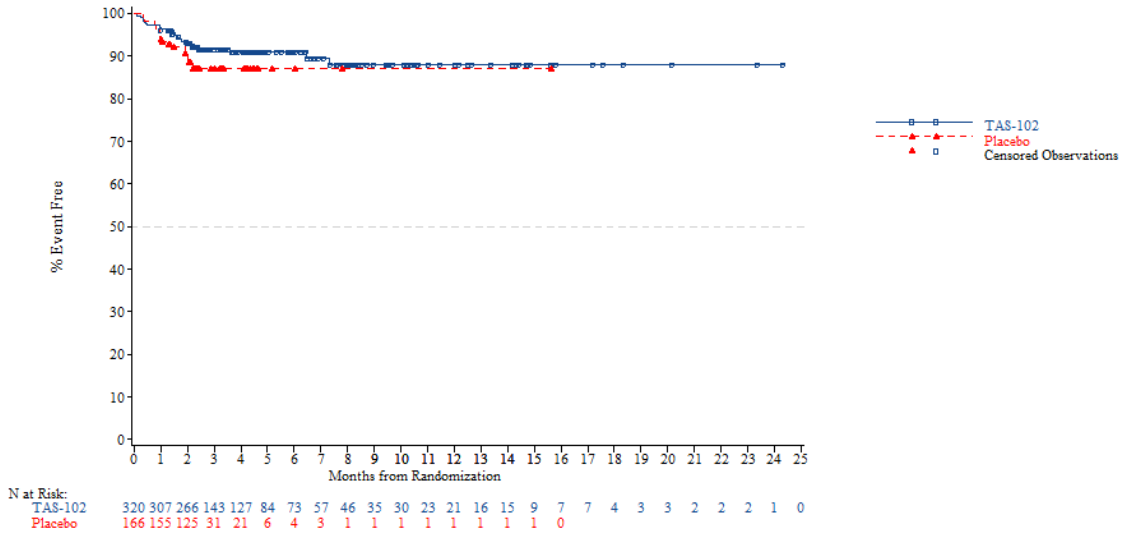
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

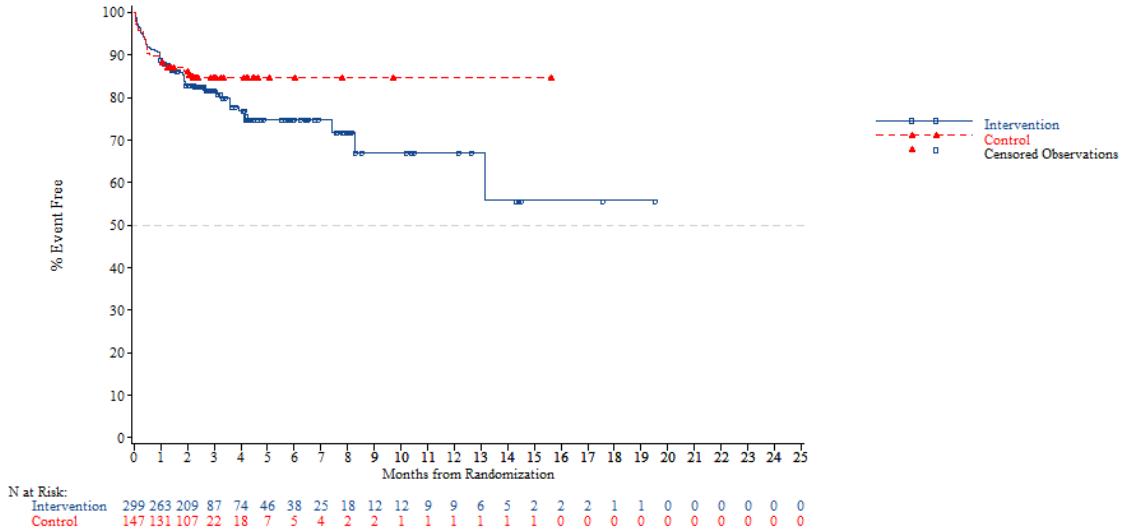


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

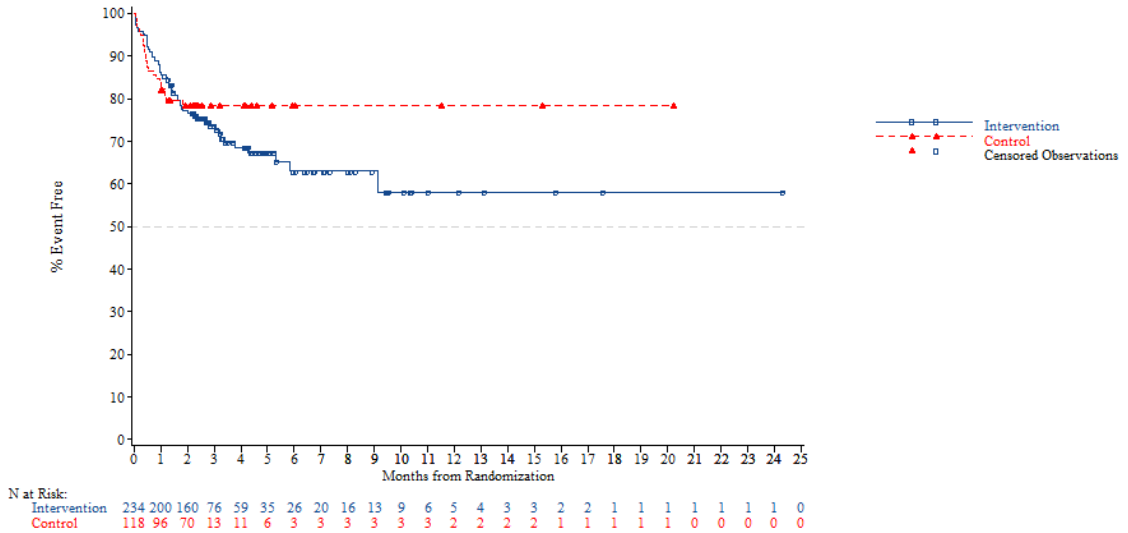
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

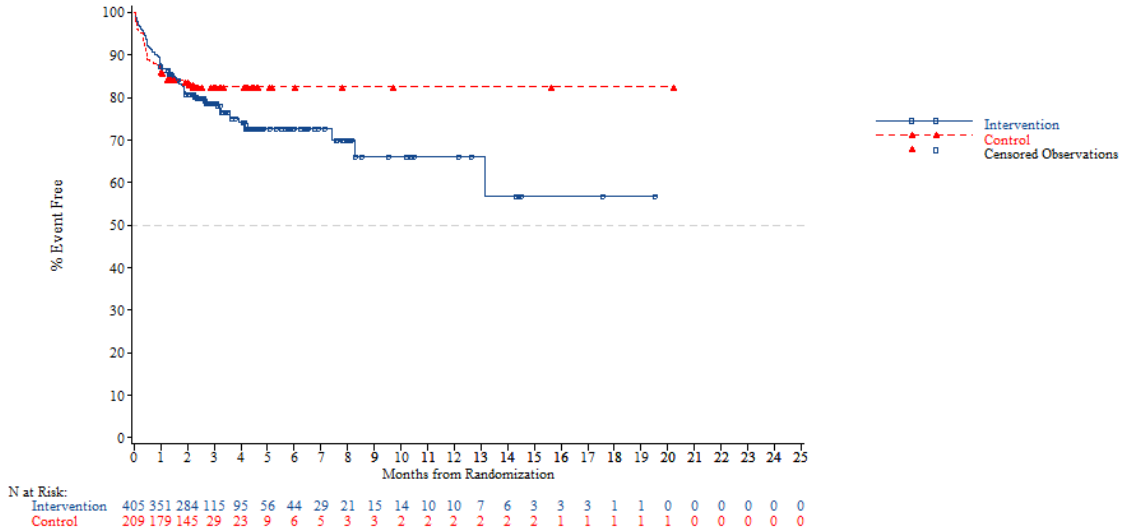


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

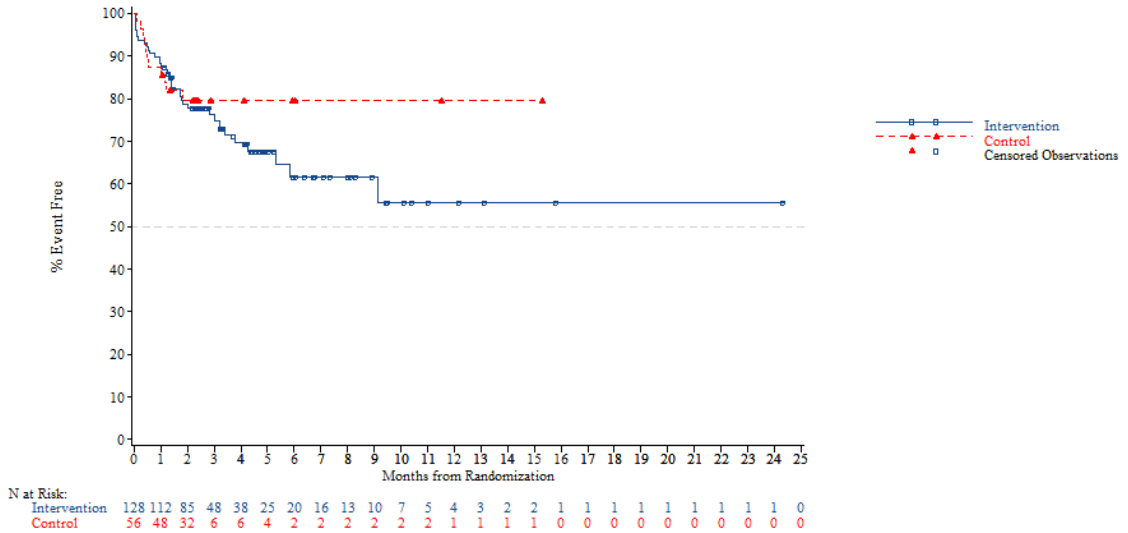
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

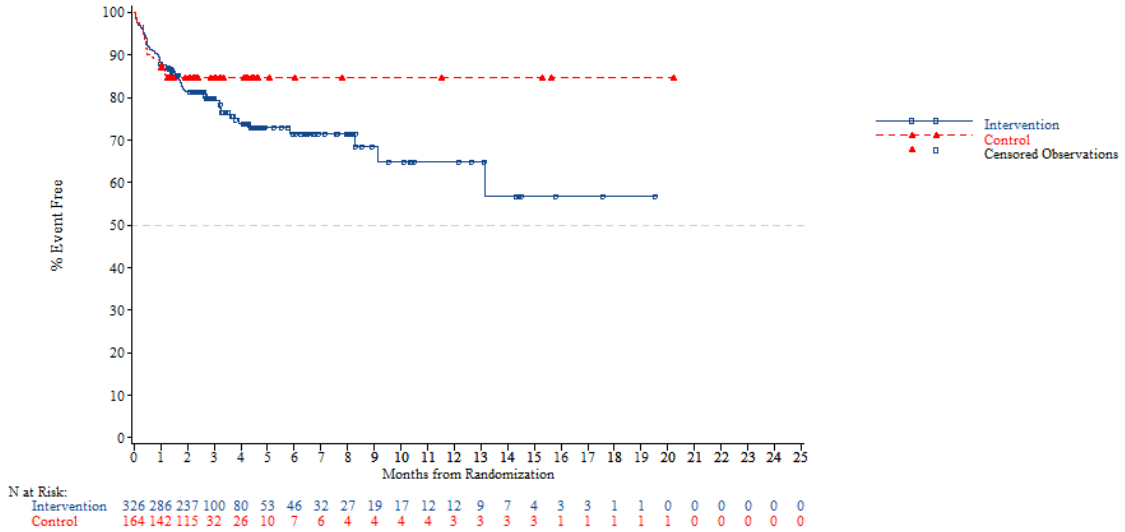


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

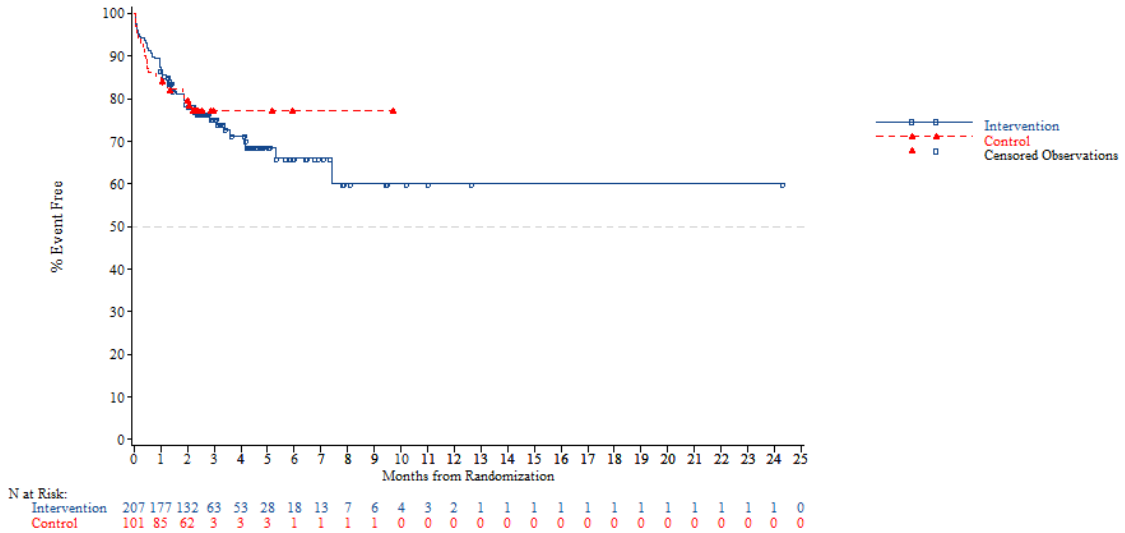
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

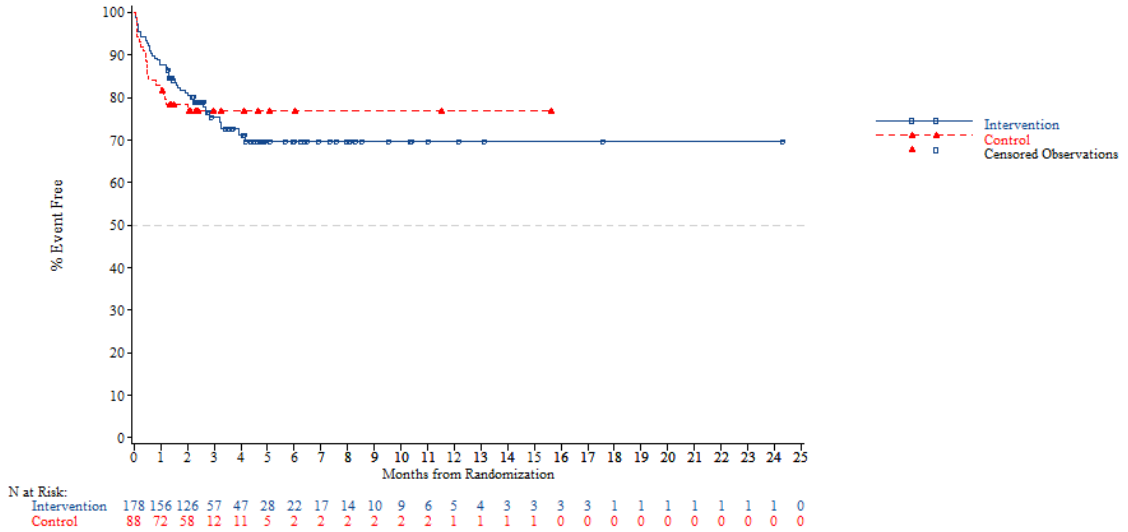


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

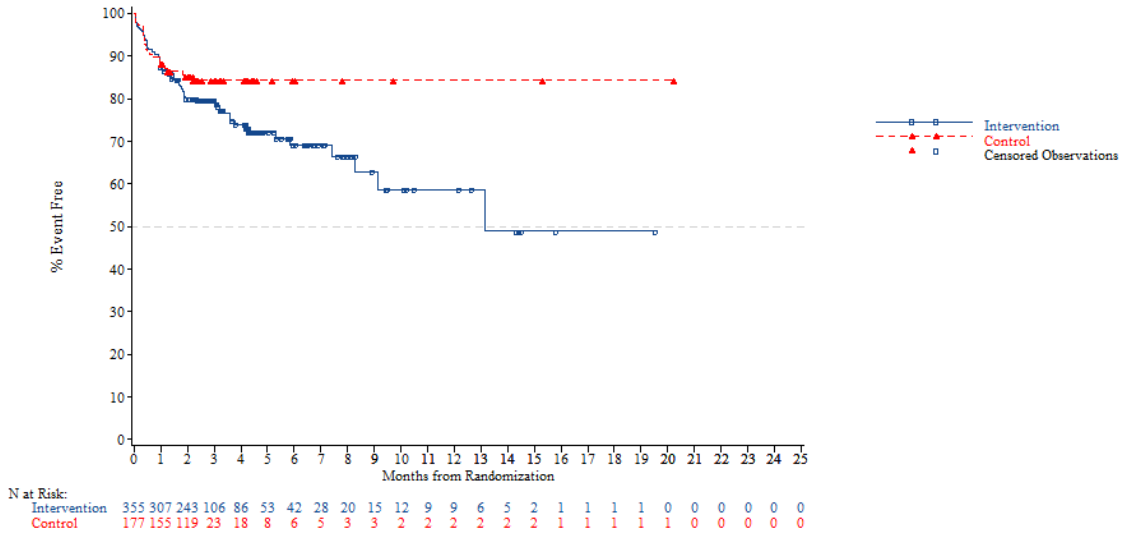
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

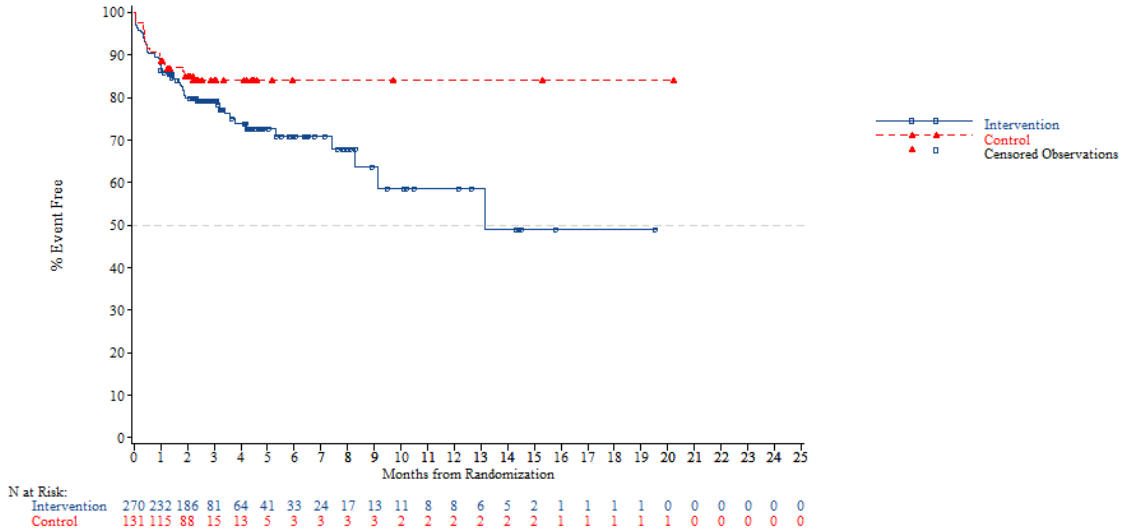


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

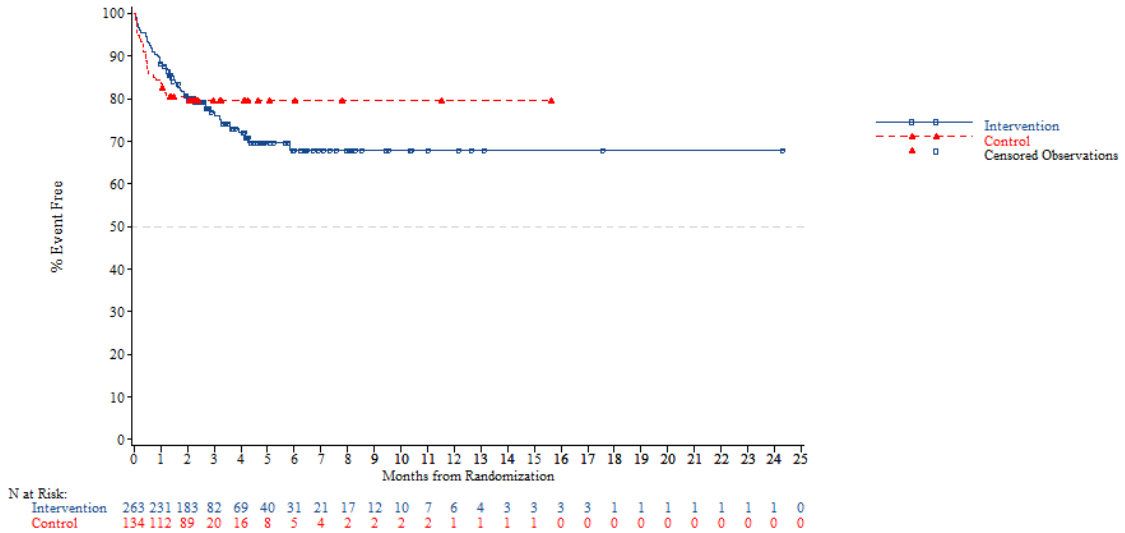
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

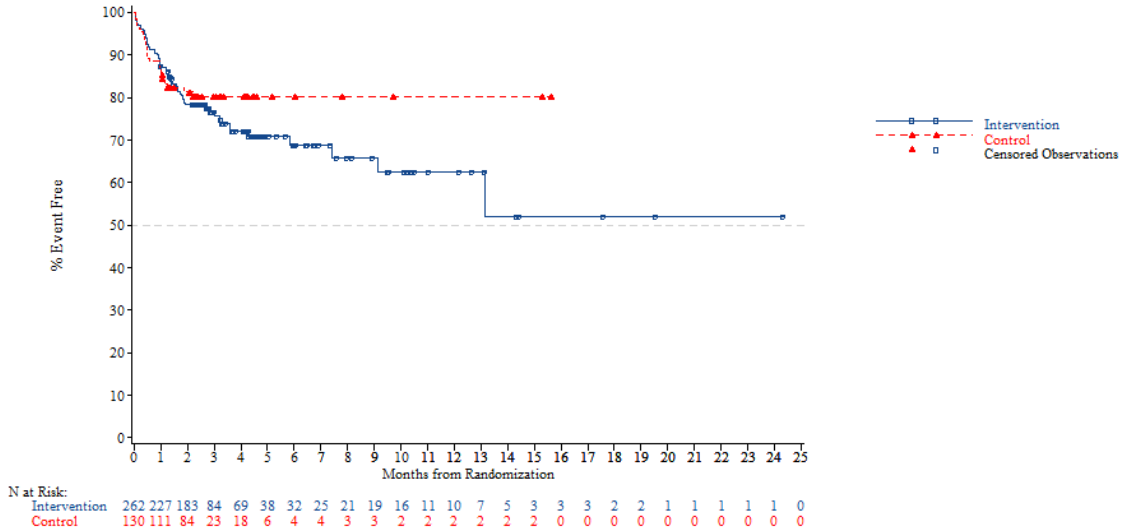


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

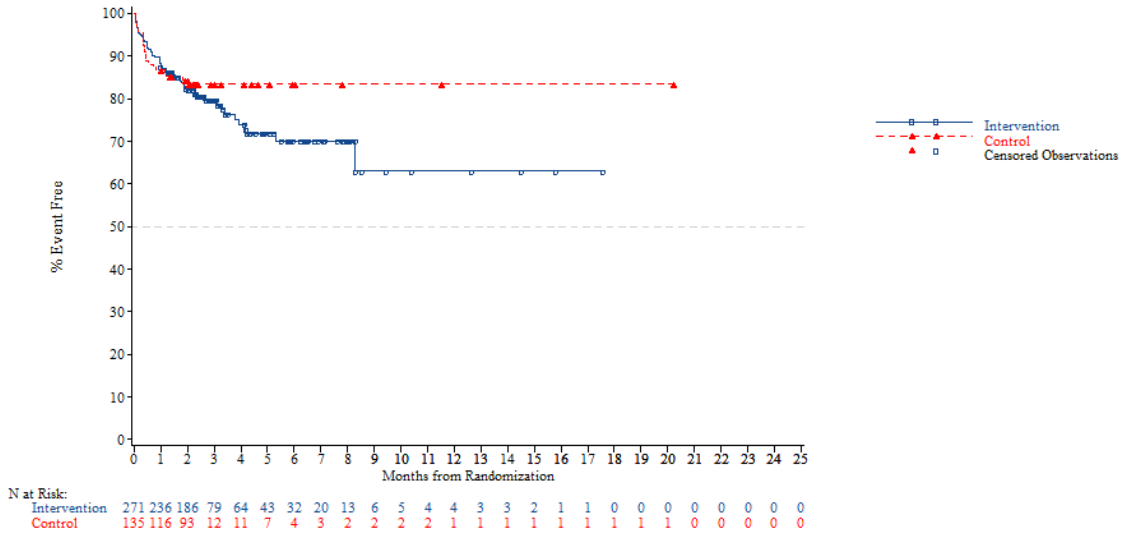
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

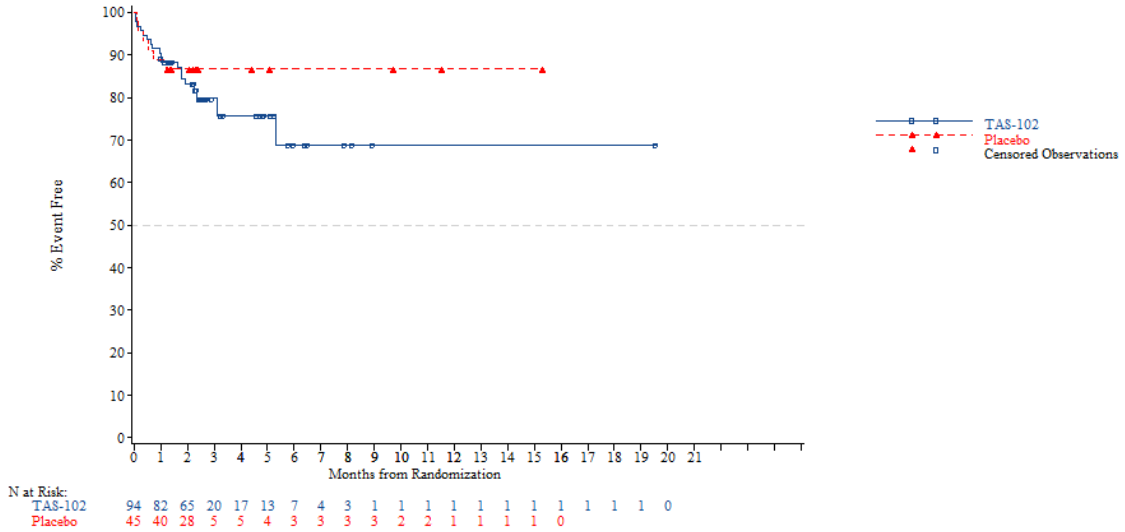


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

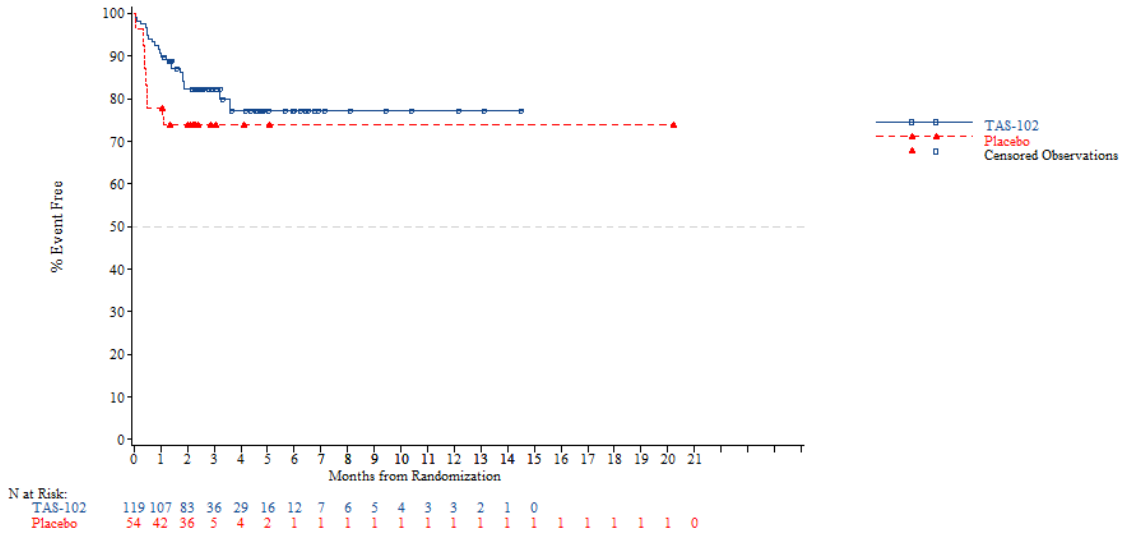
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

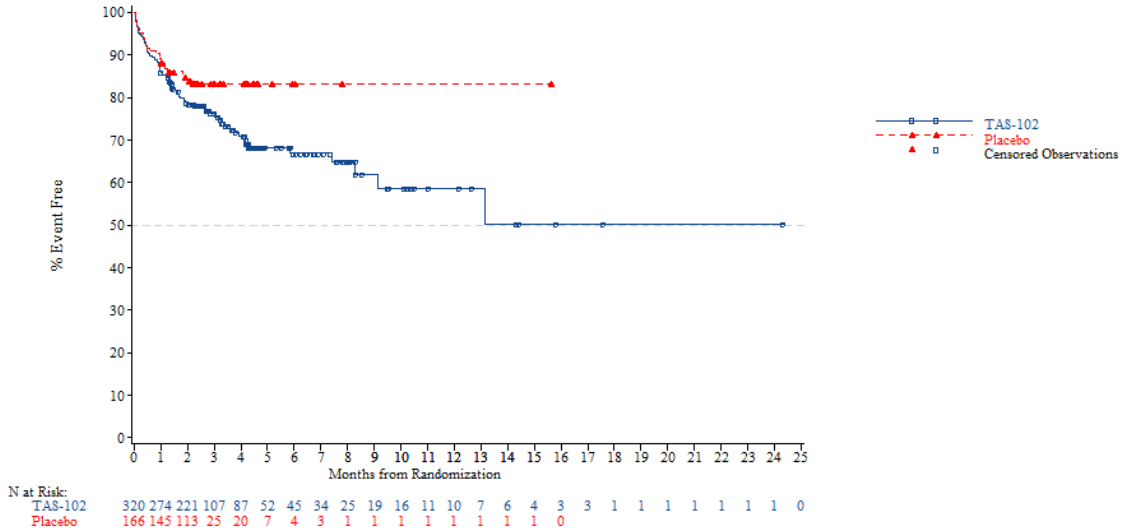


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

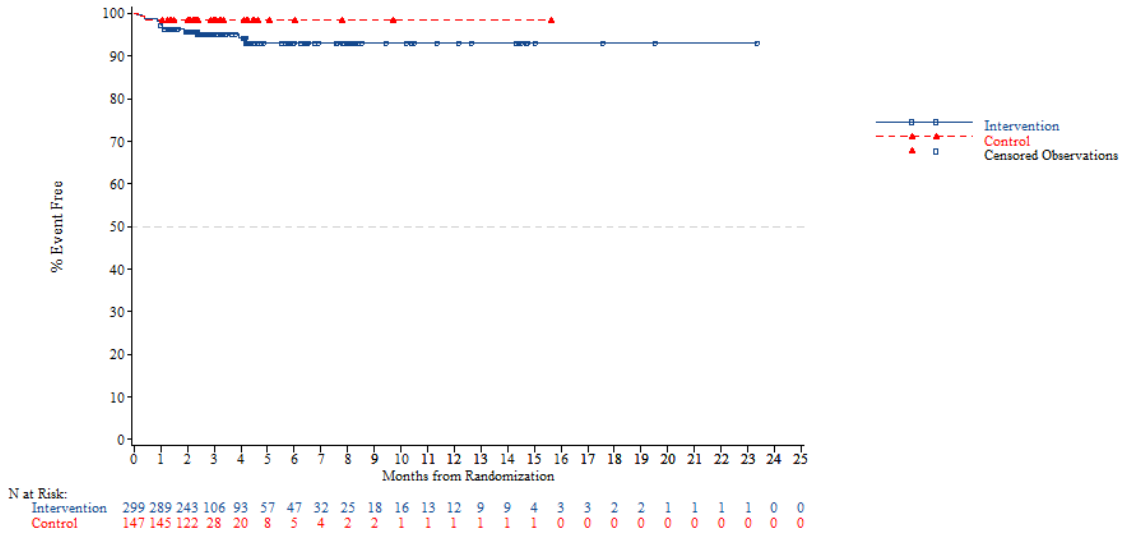
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

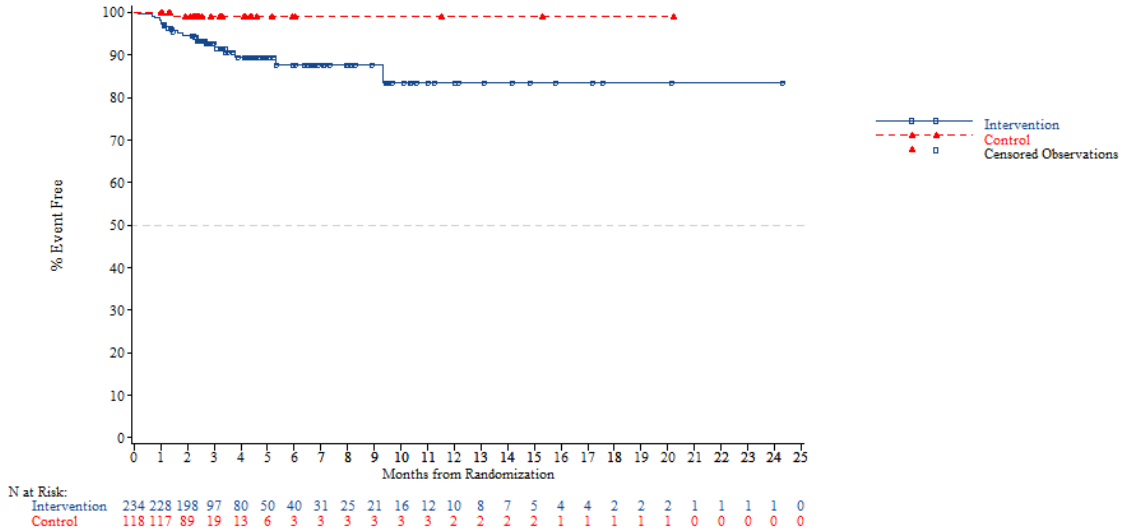


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Alopecia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

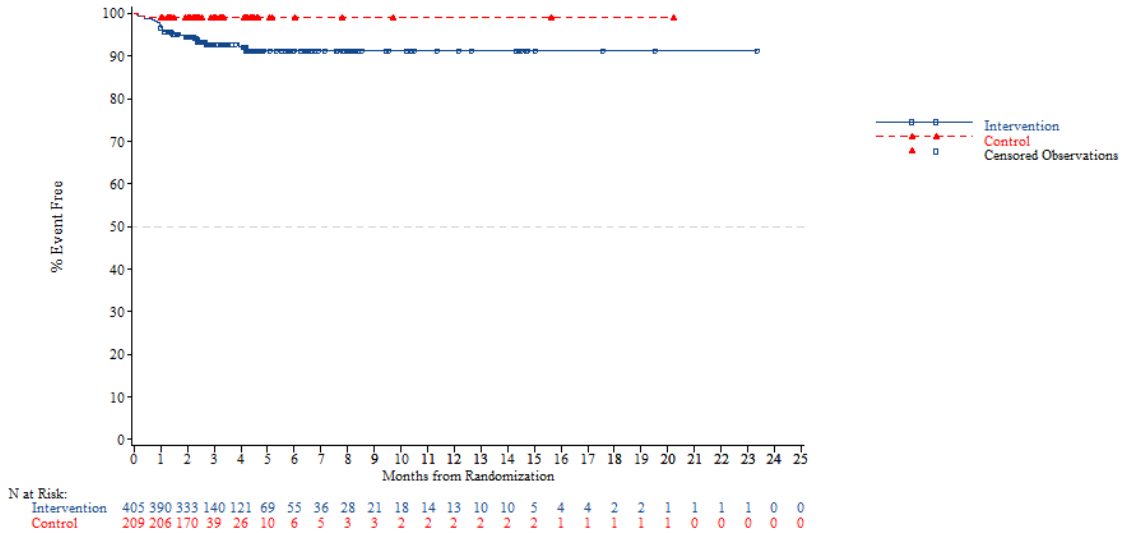
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Alopecia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

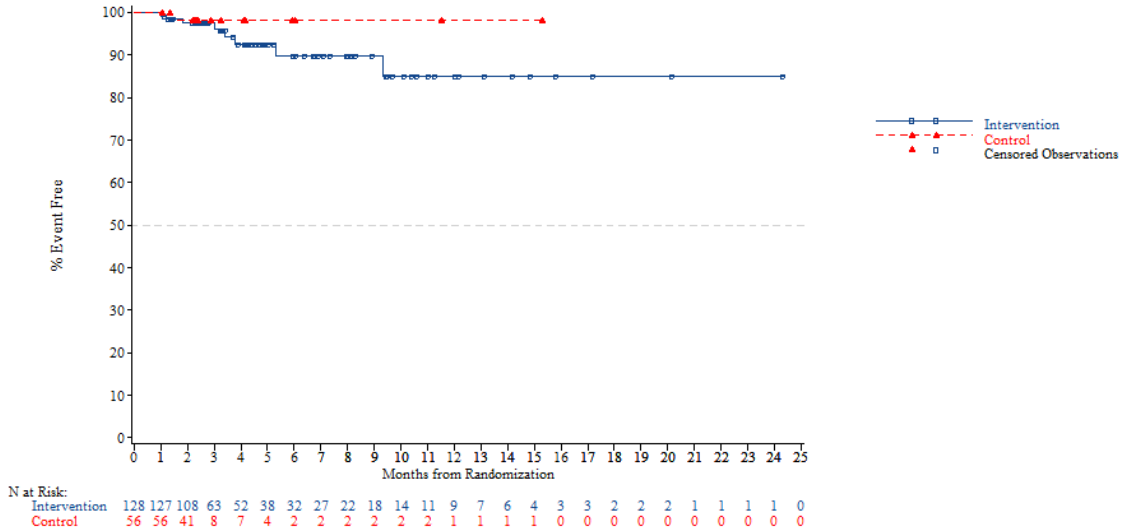


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Alopecia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

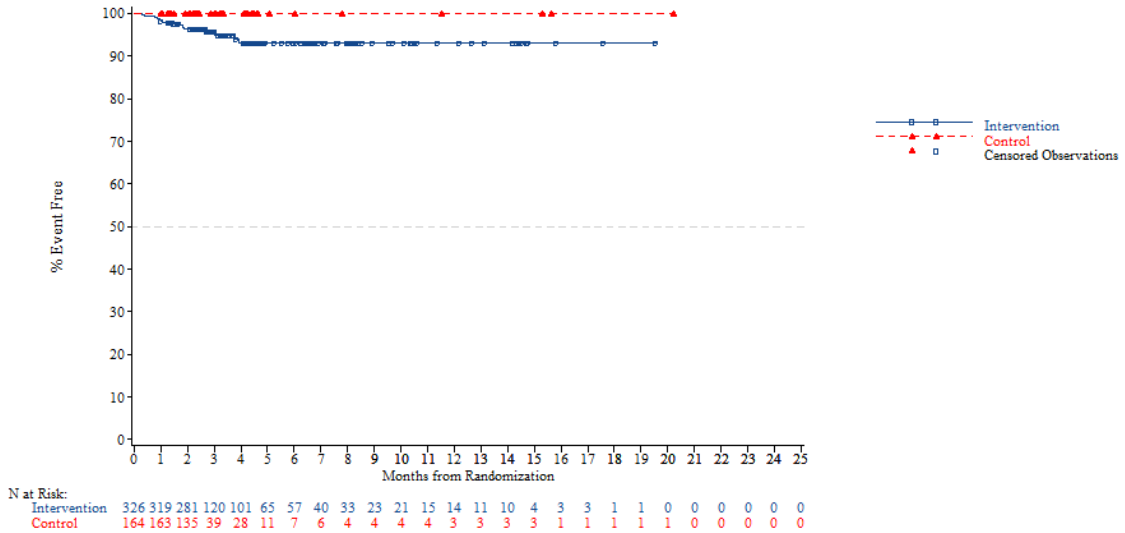
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Alopecia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

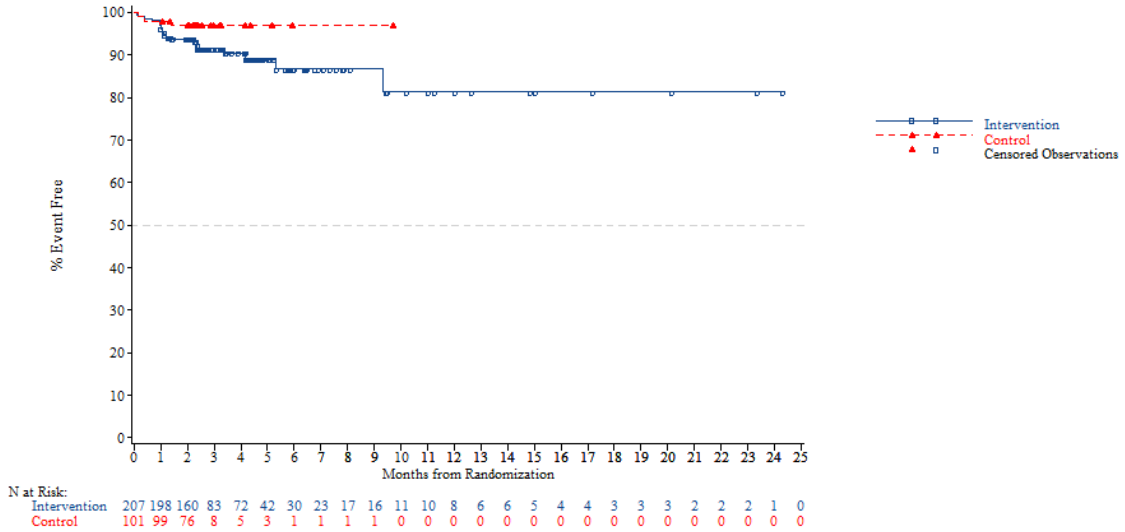


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Alopecia
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

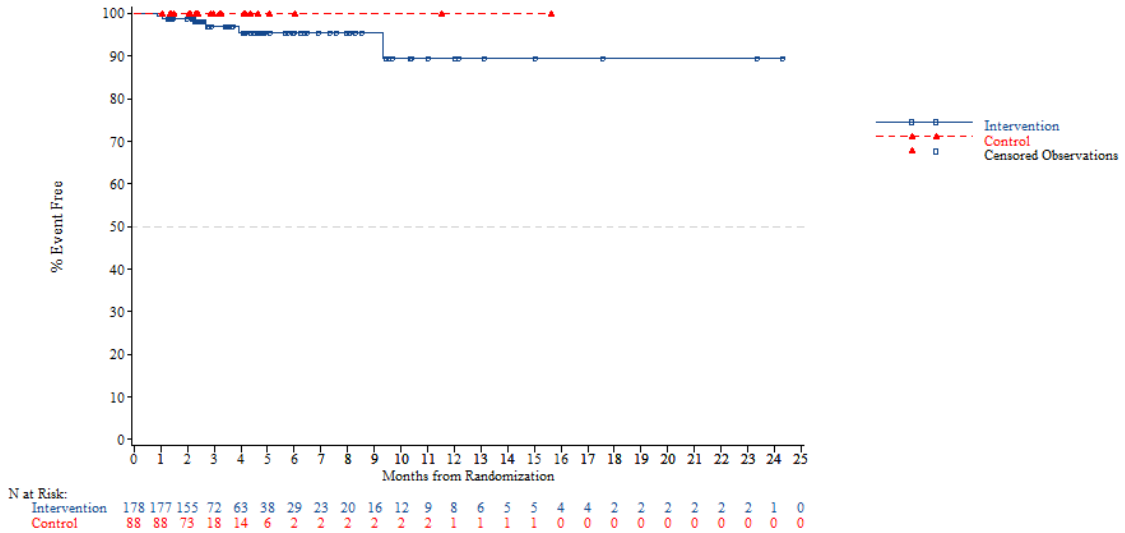
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Alopecia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

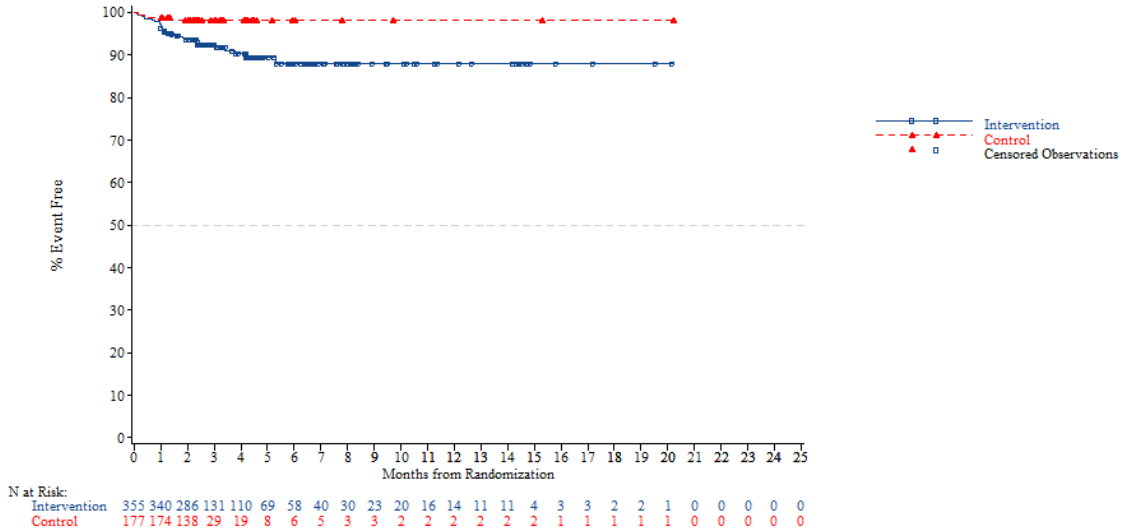


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Alopecia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

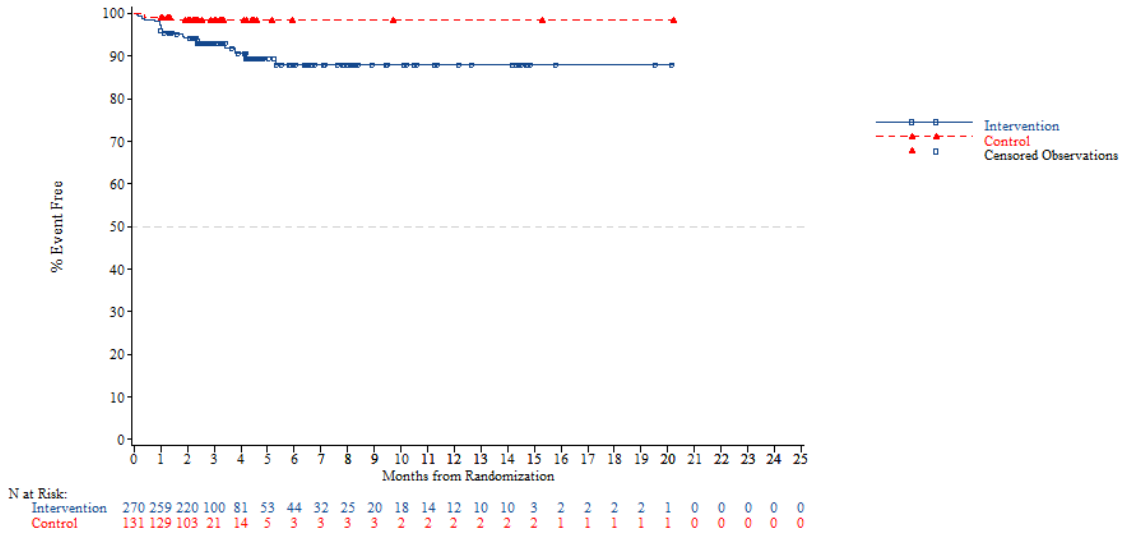
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Alopecia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

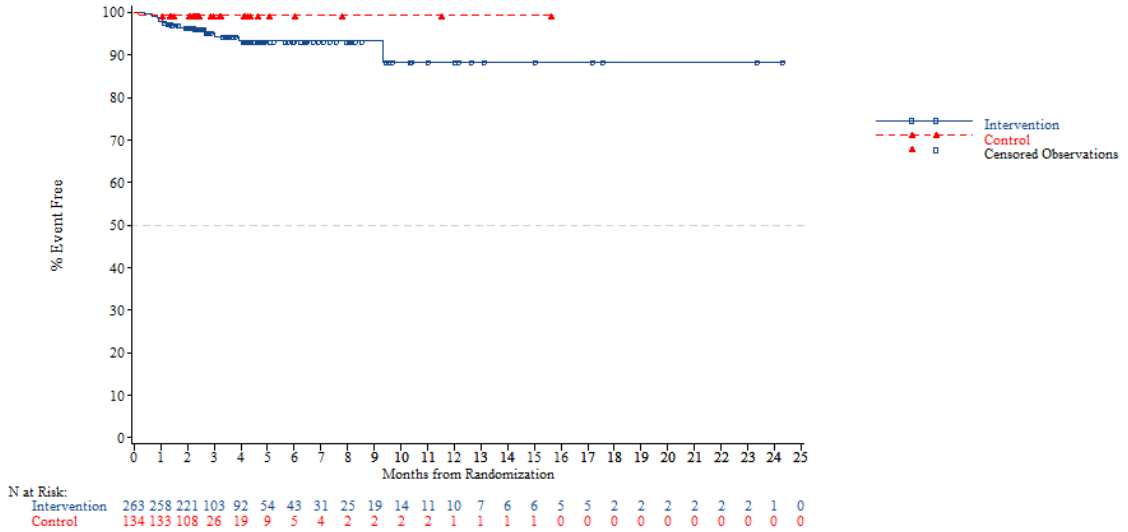


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Alopecia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

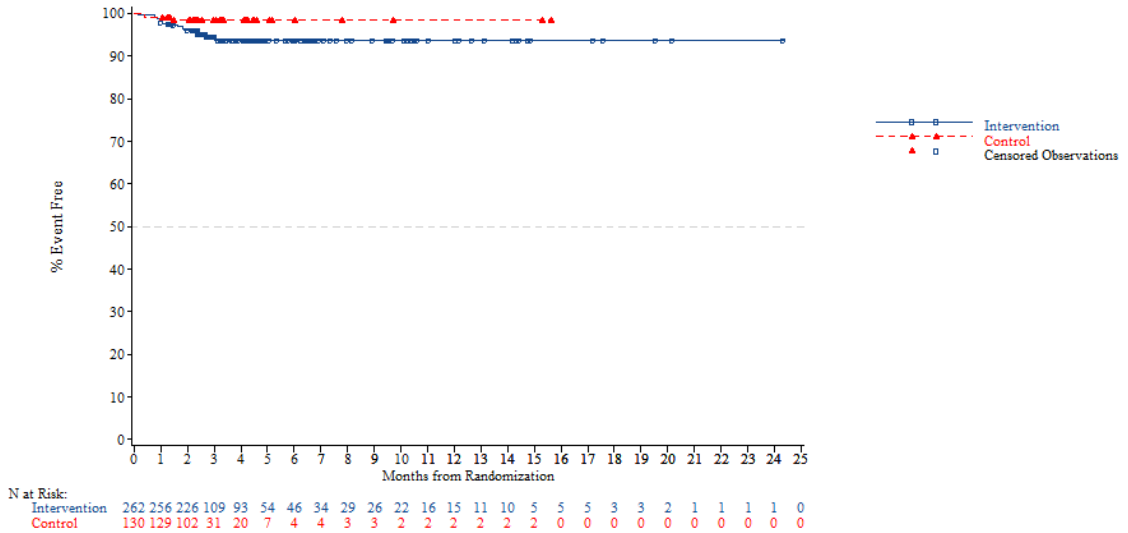
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Alopecia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

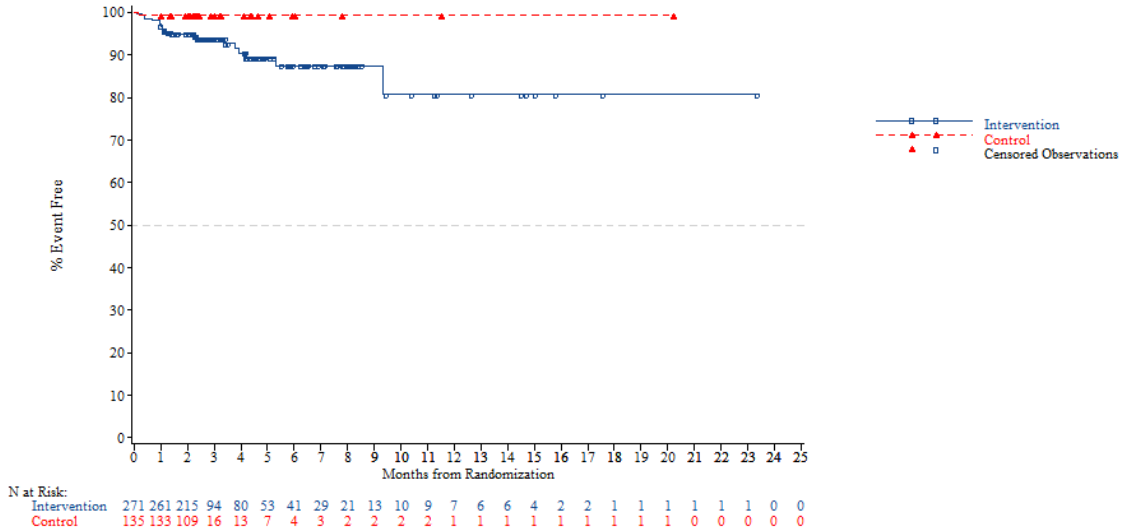


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Alopecia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

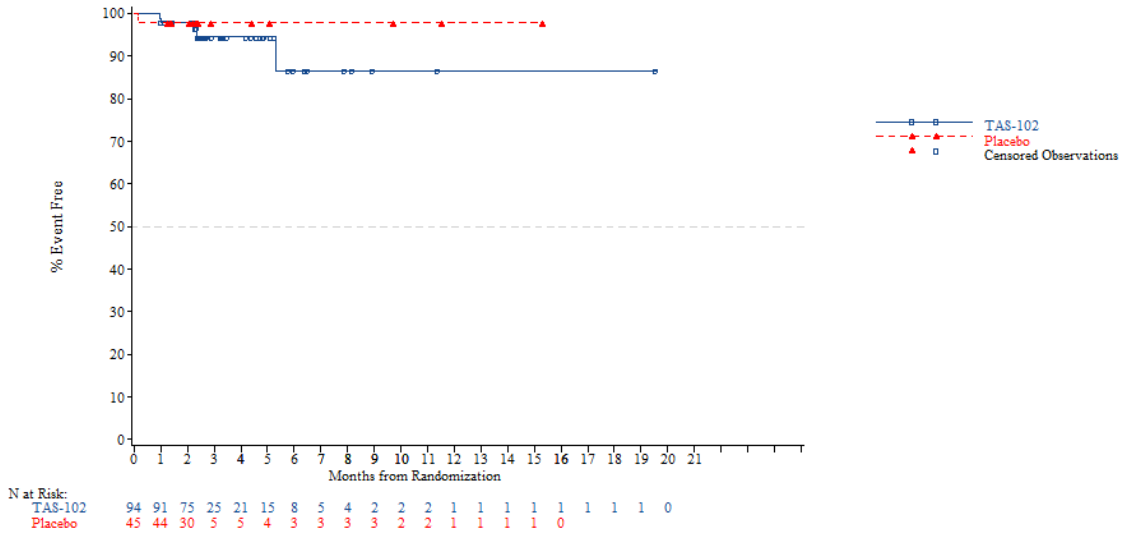
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Alopecia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

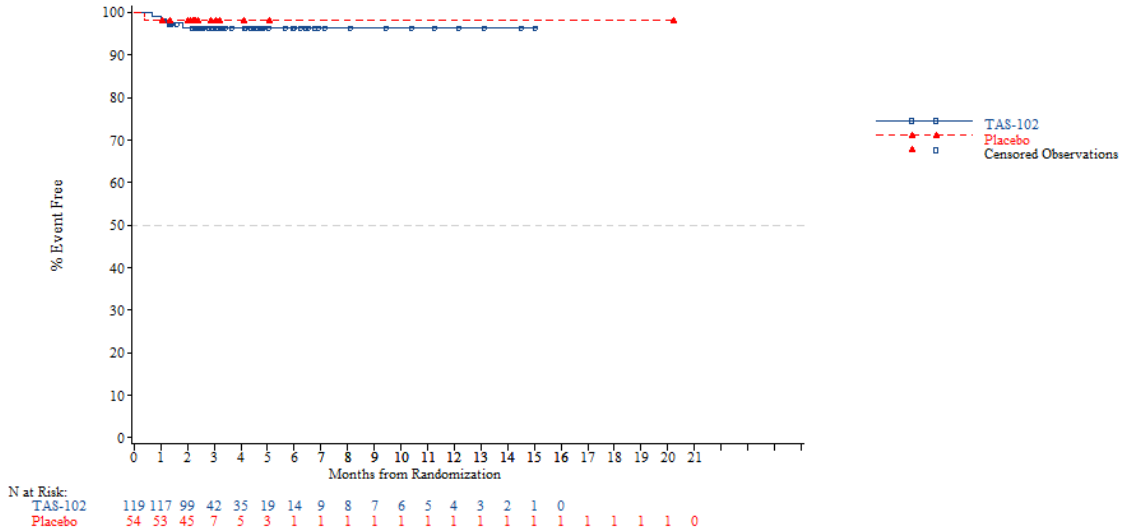


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Alopecia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

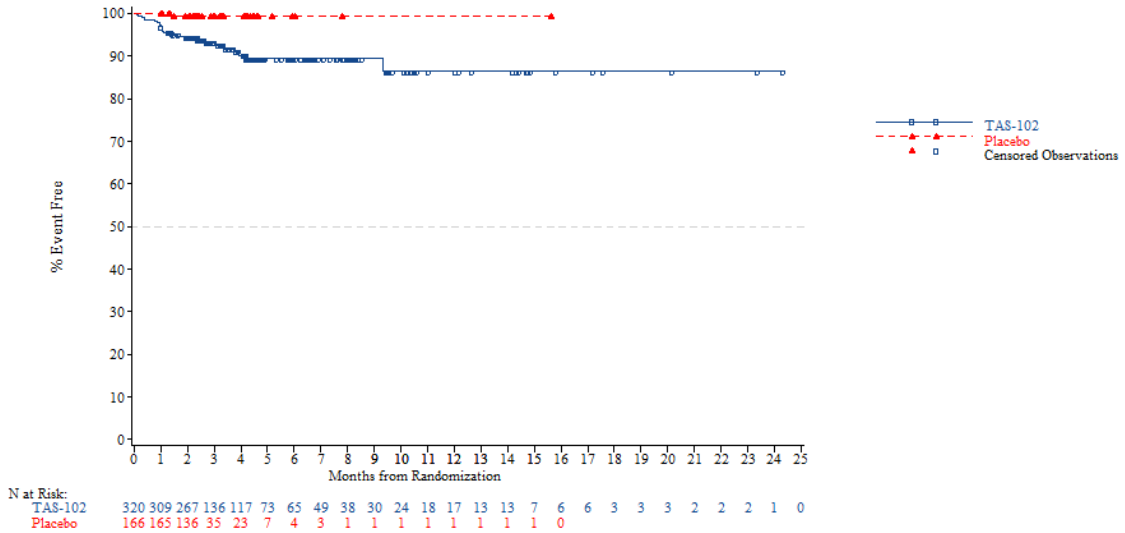
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Alopecia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

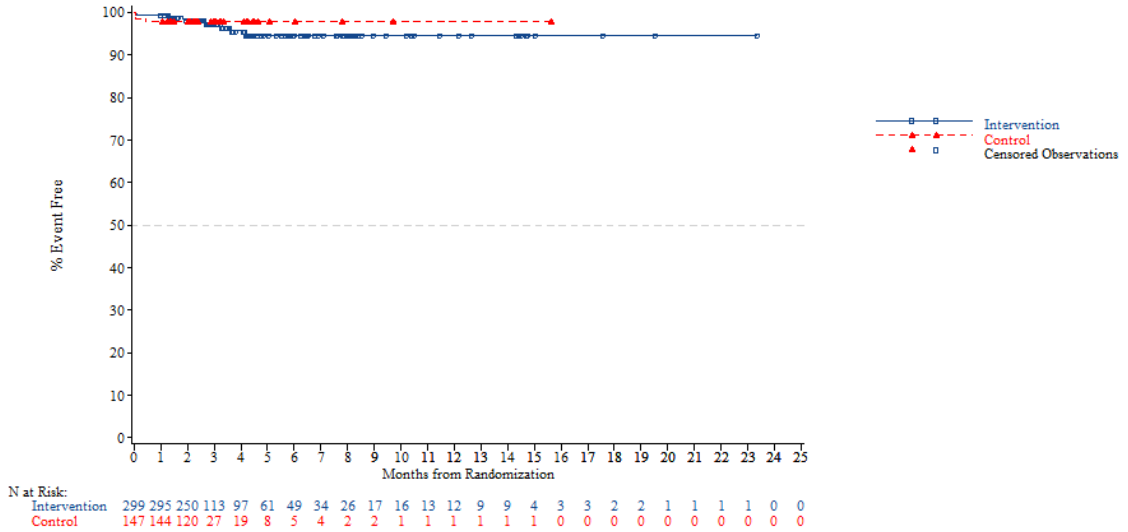


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Alopecia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

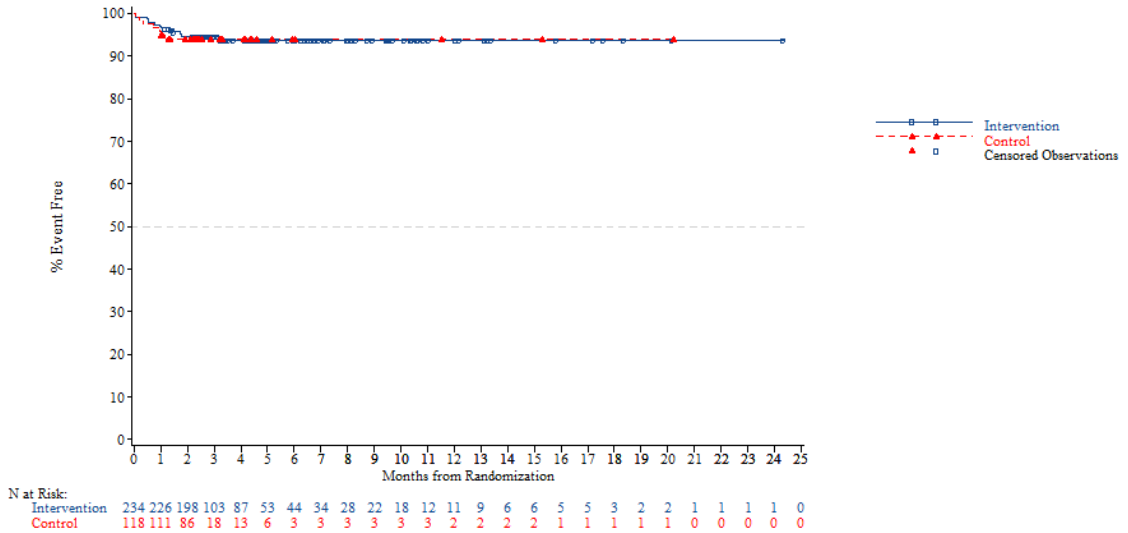
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Dry skin
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

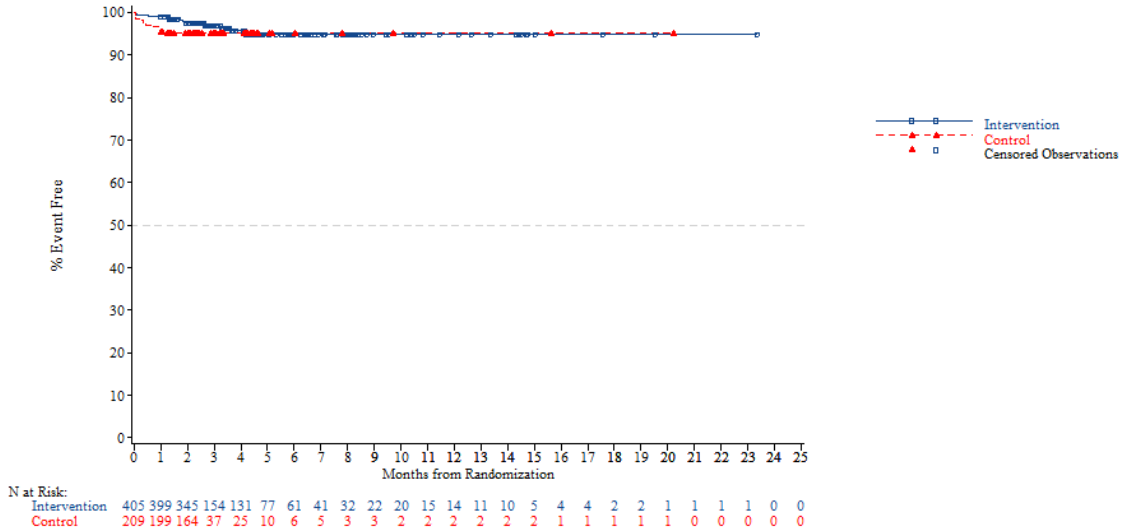


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Dry skin
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

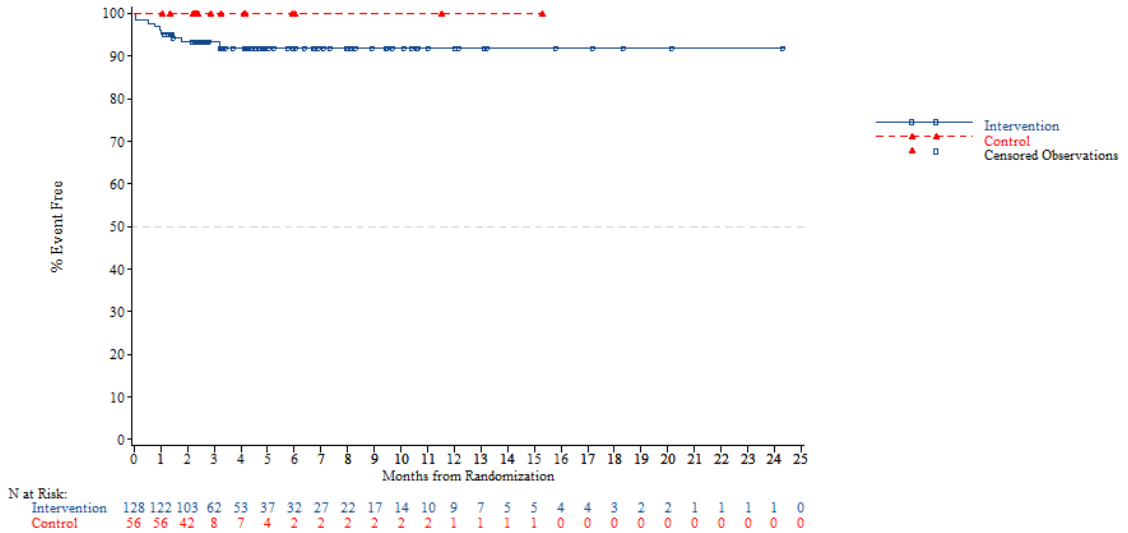
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Dry skin
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

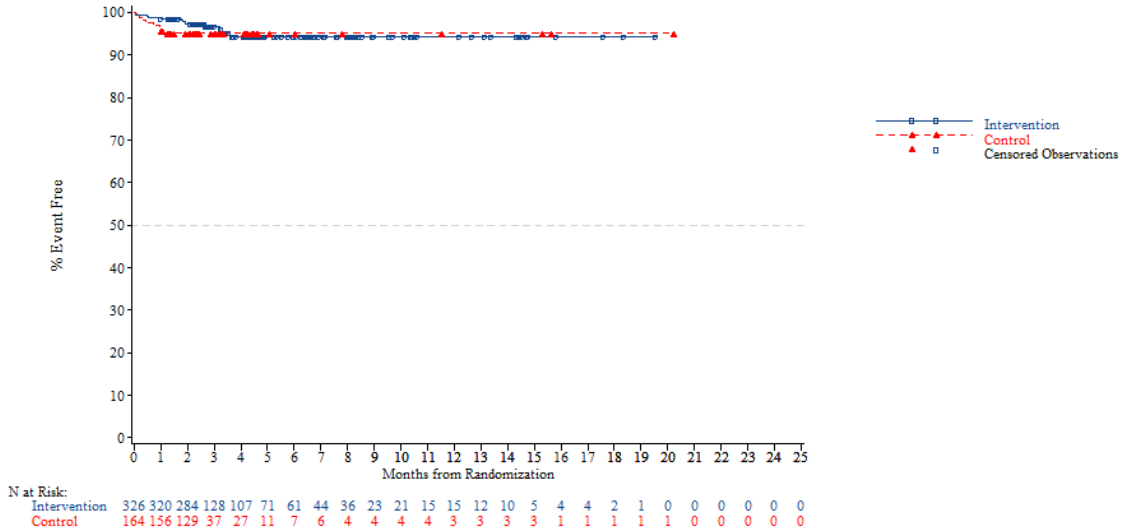


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Dry skin
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Dry skin
Gender: Male



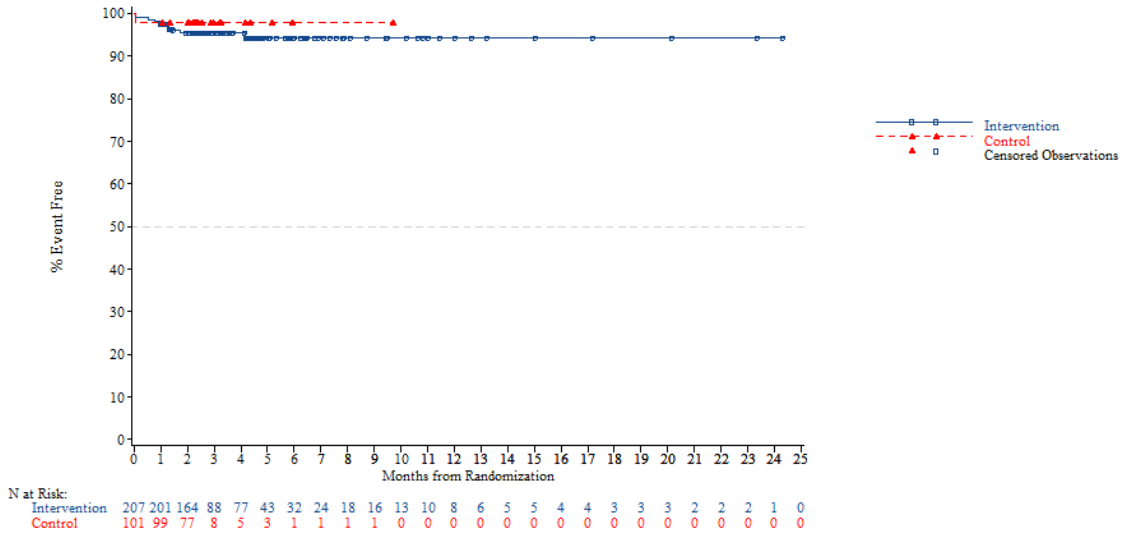

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 320 | 284 | 128 | 107 | 71 | 61 | 44 | 36 | 23 | 21 | 15 | 15 | 12 | 10 | 5 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 156 | 129 | 37 | 27 | 11 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Dry skin
Gender: Female

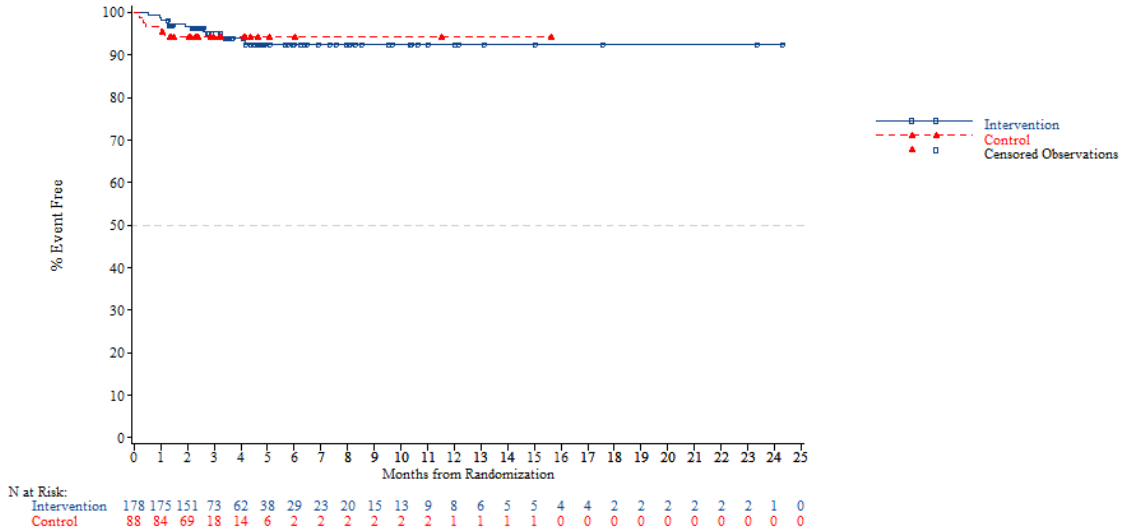



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 207 | 201 | 164 | 88 | 77 | 43 | 32 | 24 | 18 | 16 | 13 | 10 | 8 | 6 | 5 | 5 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Control | 101 | 99 | 77 | 8 | 5 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

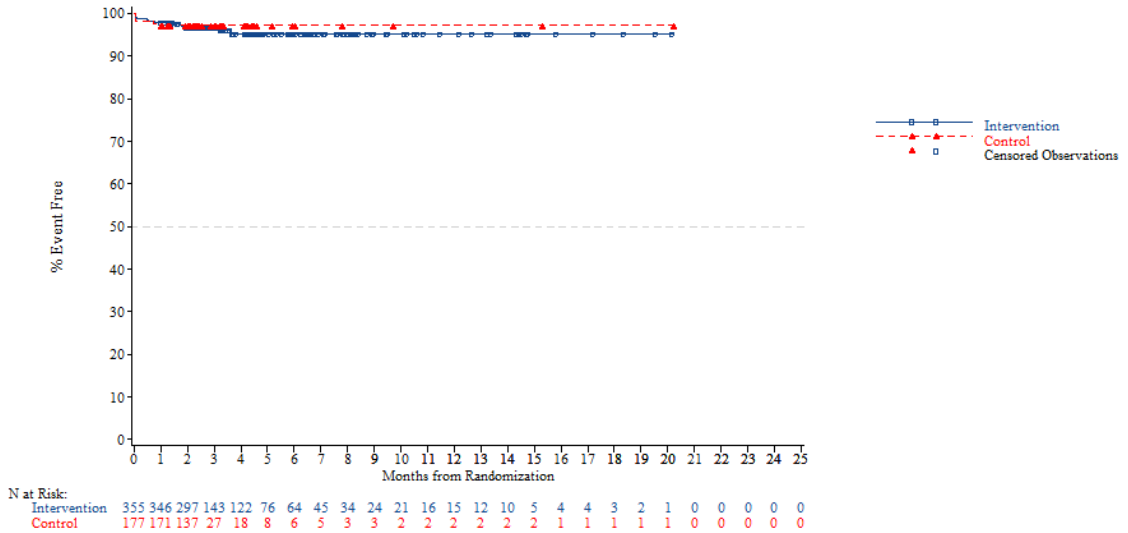
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Dry skin
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

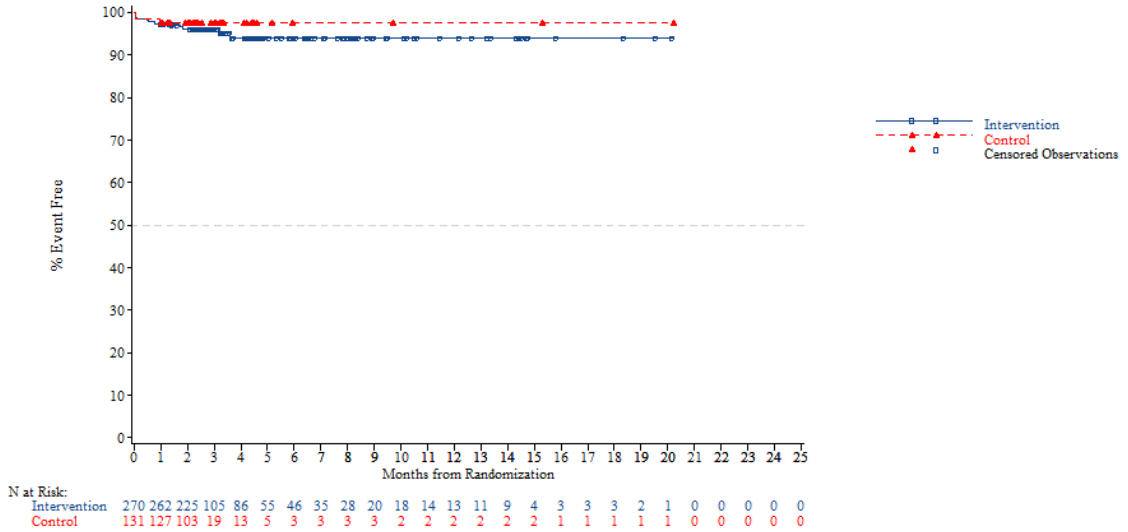


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Dry skin
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

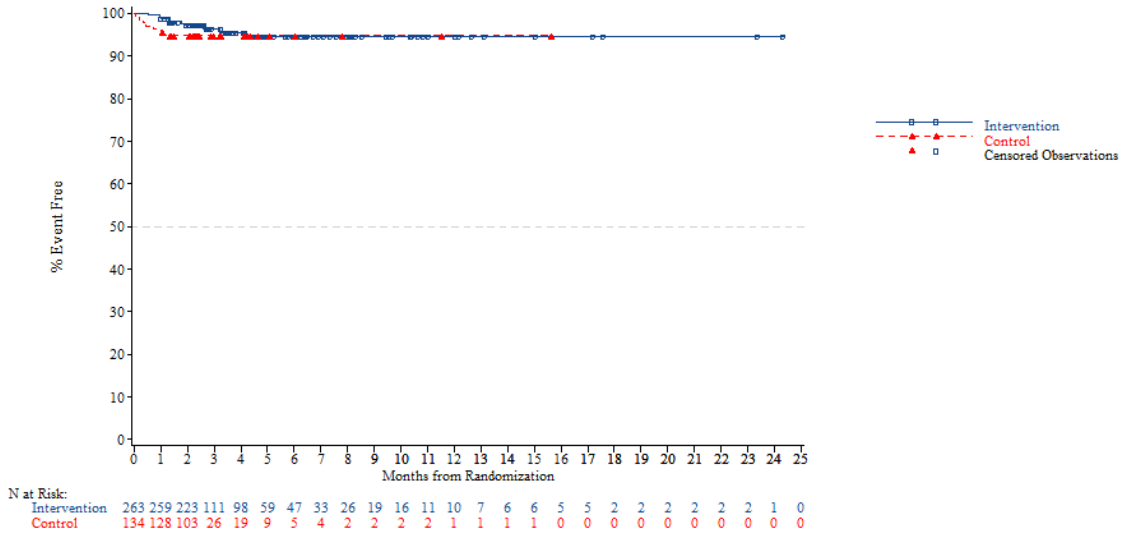
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Dry skin
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

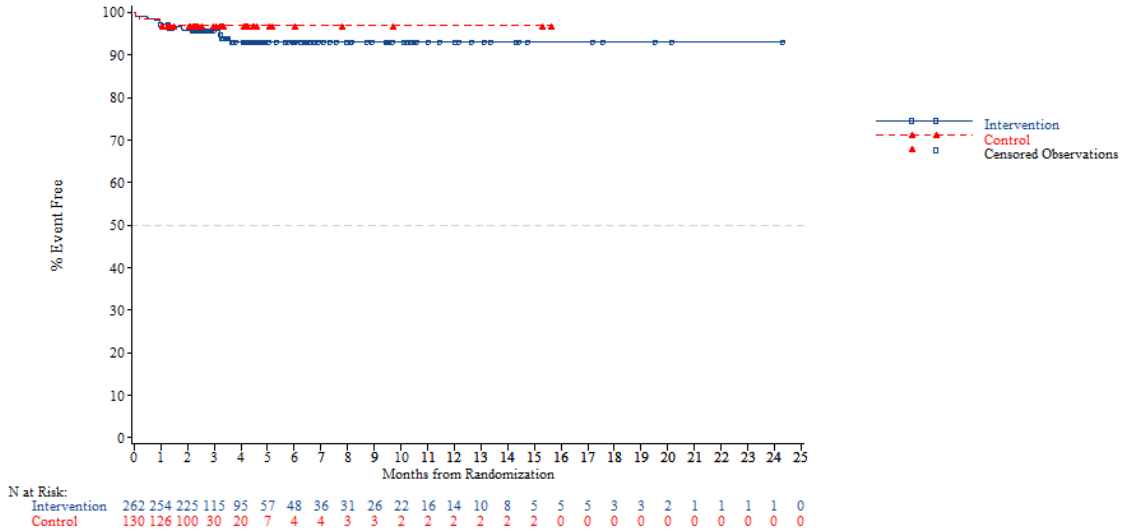


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Dry skin
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

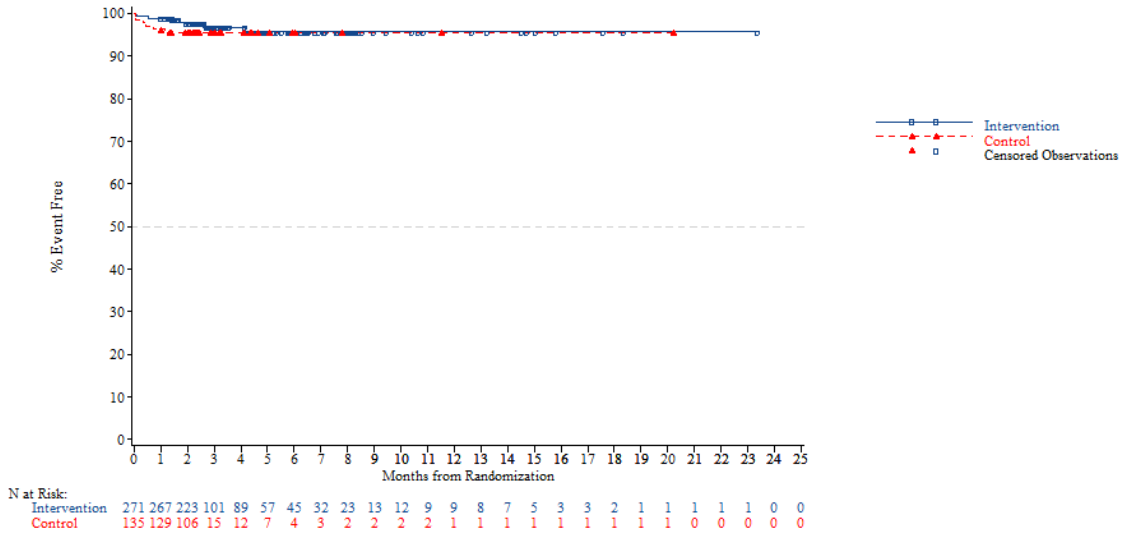
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Dry skin
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

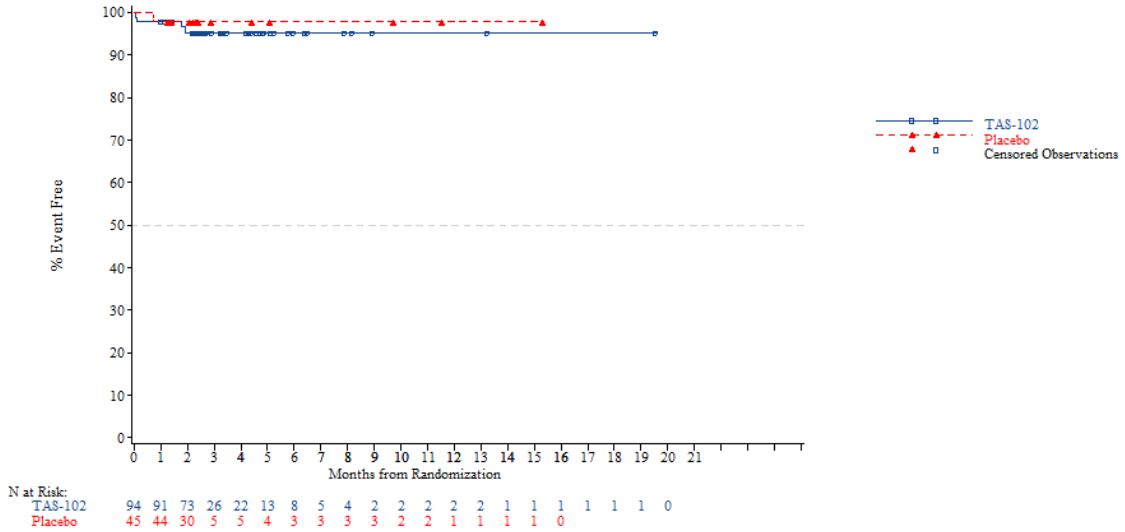


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Dry skin
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

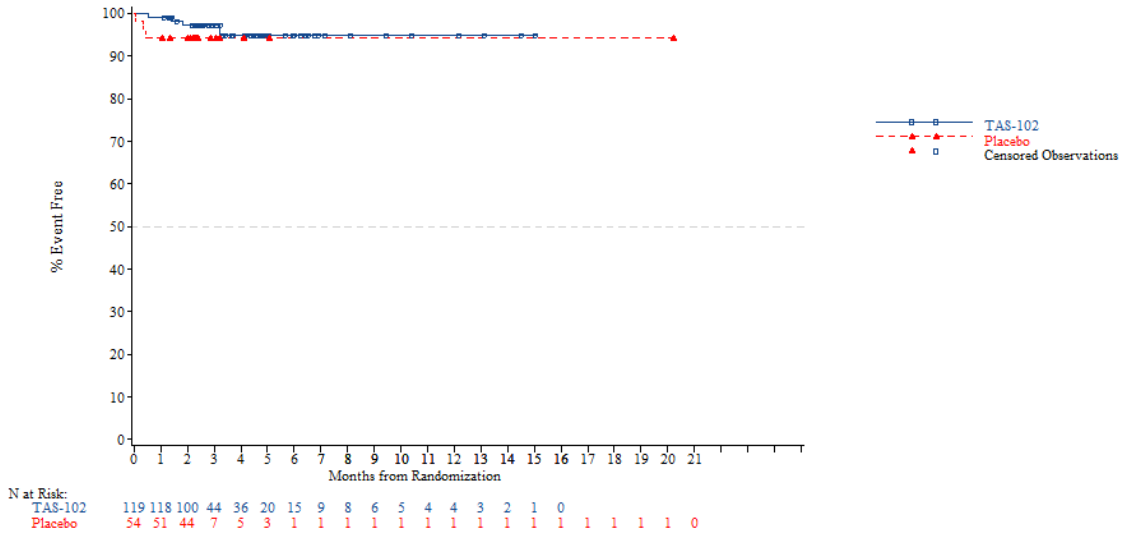
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Dry skin
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

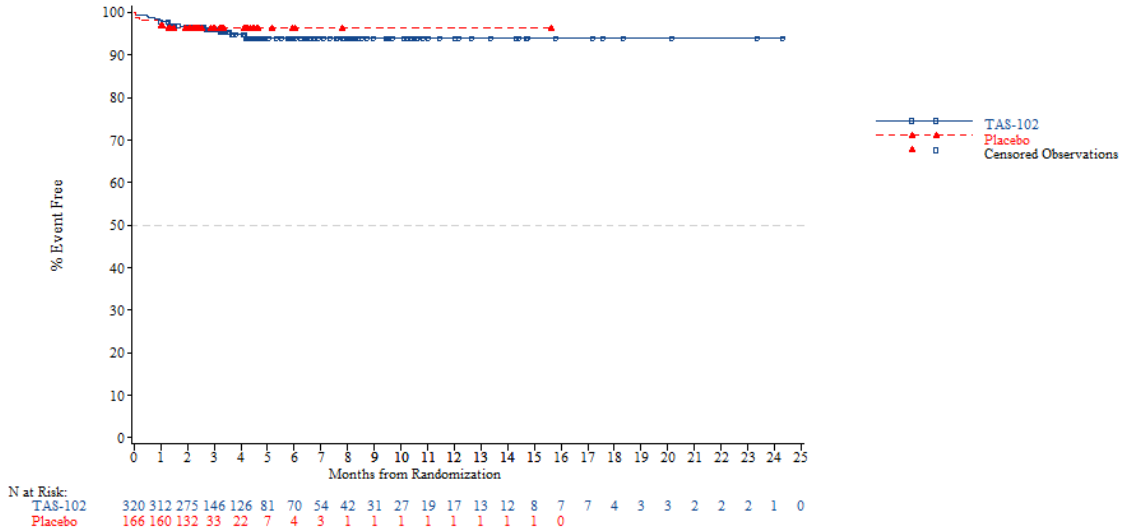


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Dry skin
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

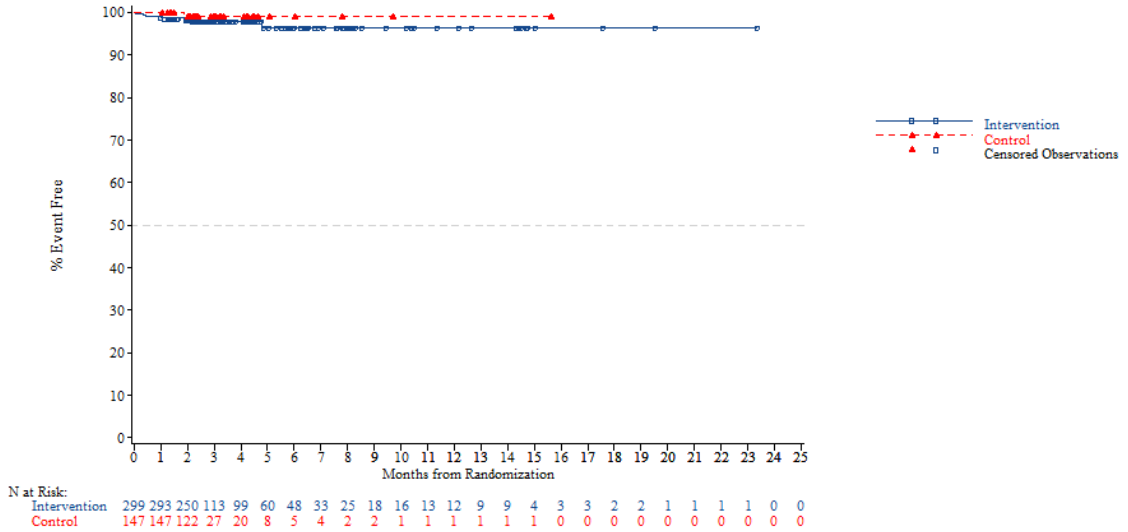
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Dry skin
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

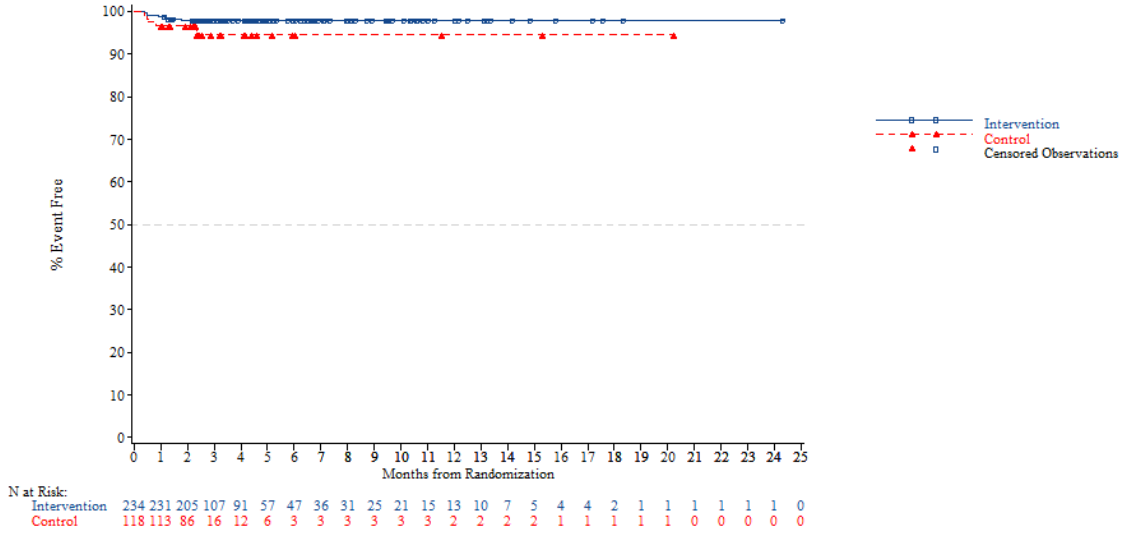


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

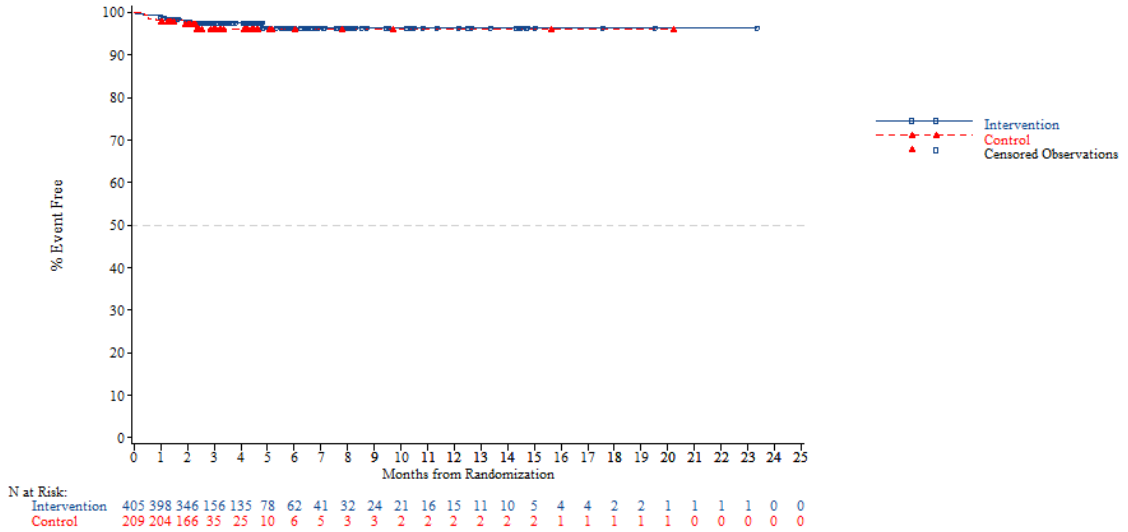
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

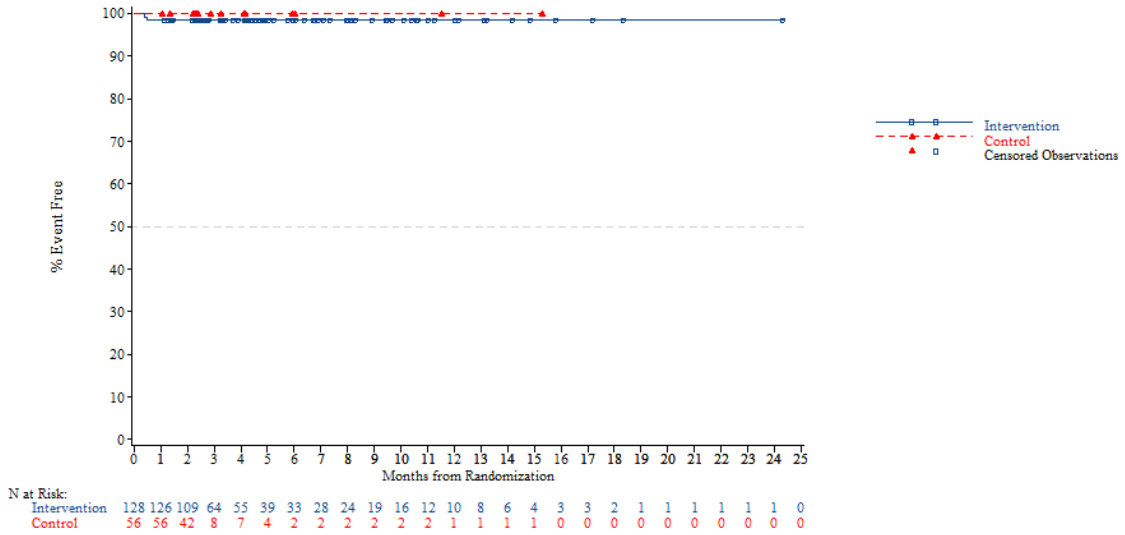


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

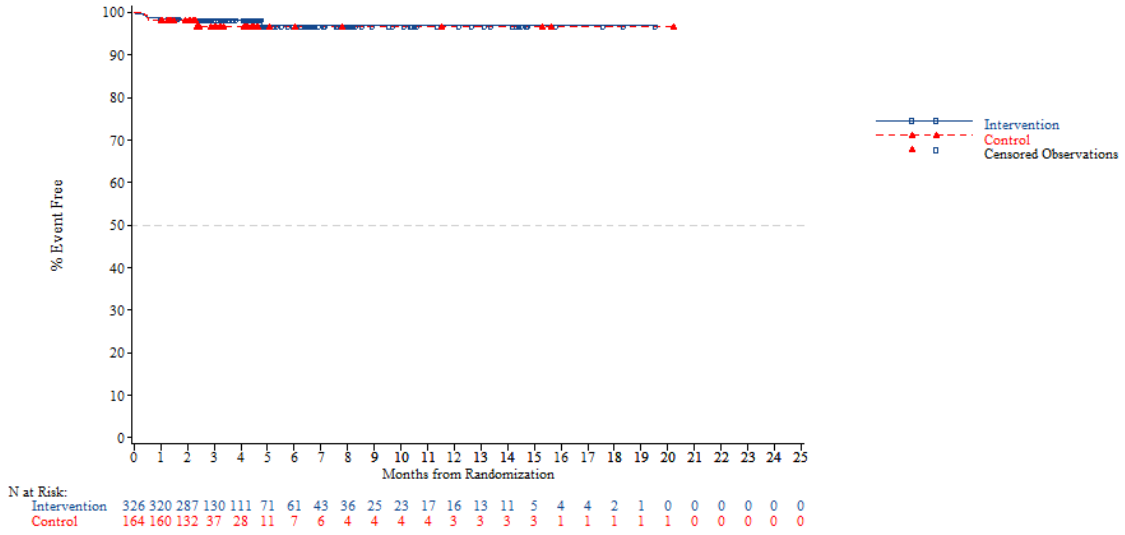
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

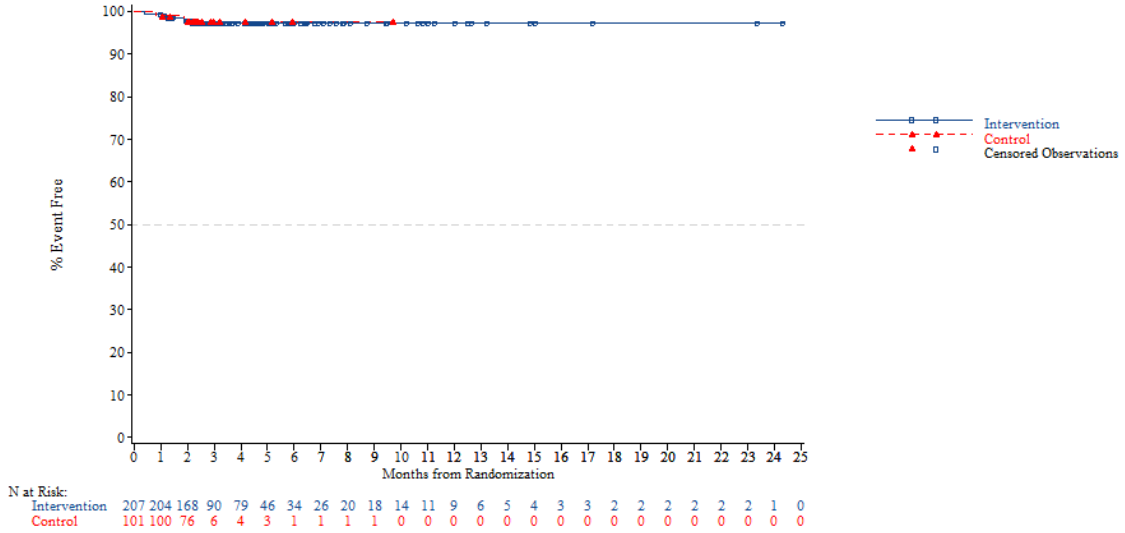


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

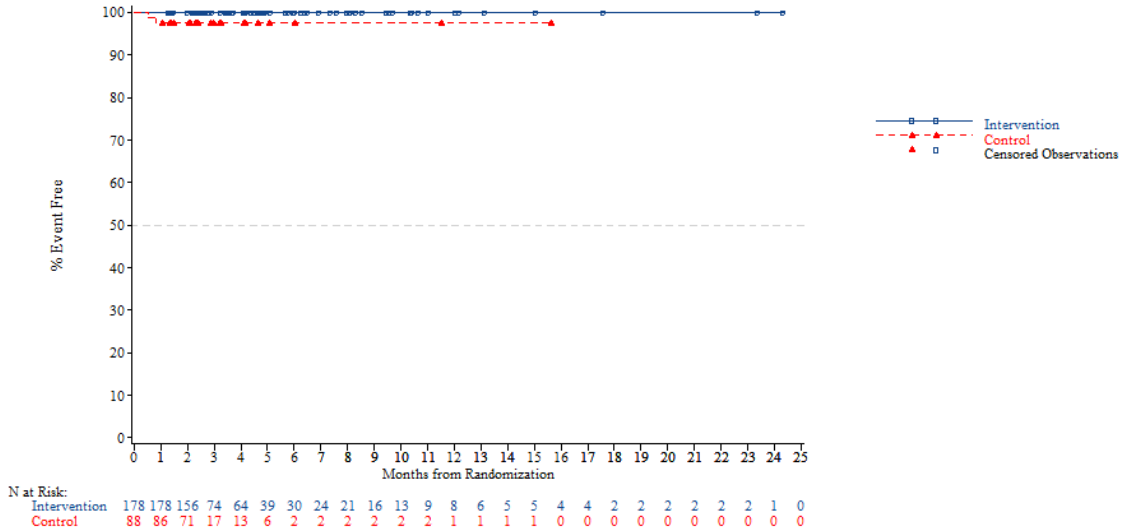
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

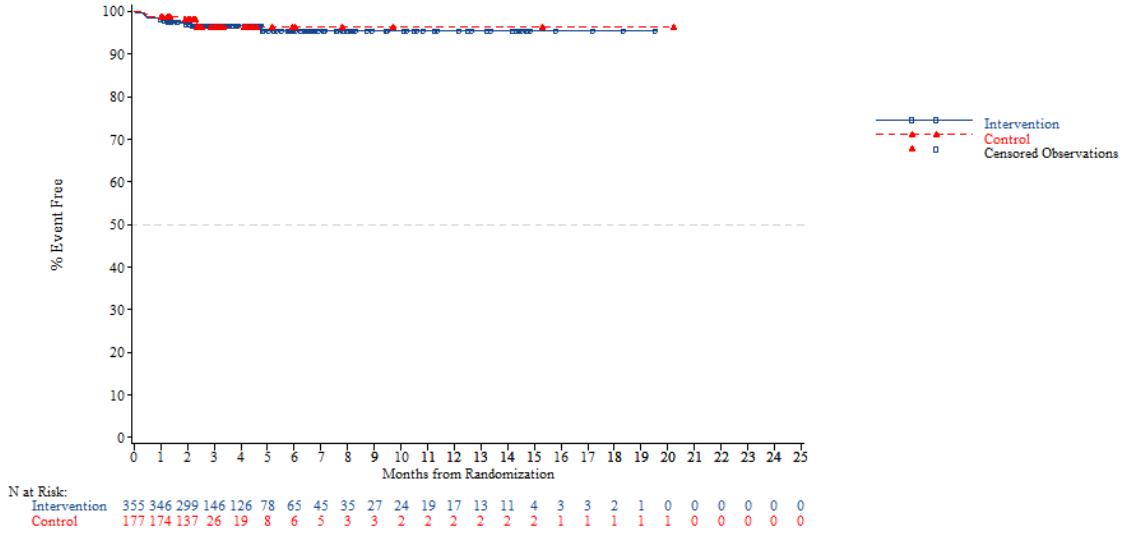


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
Region: Western



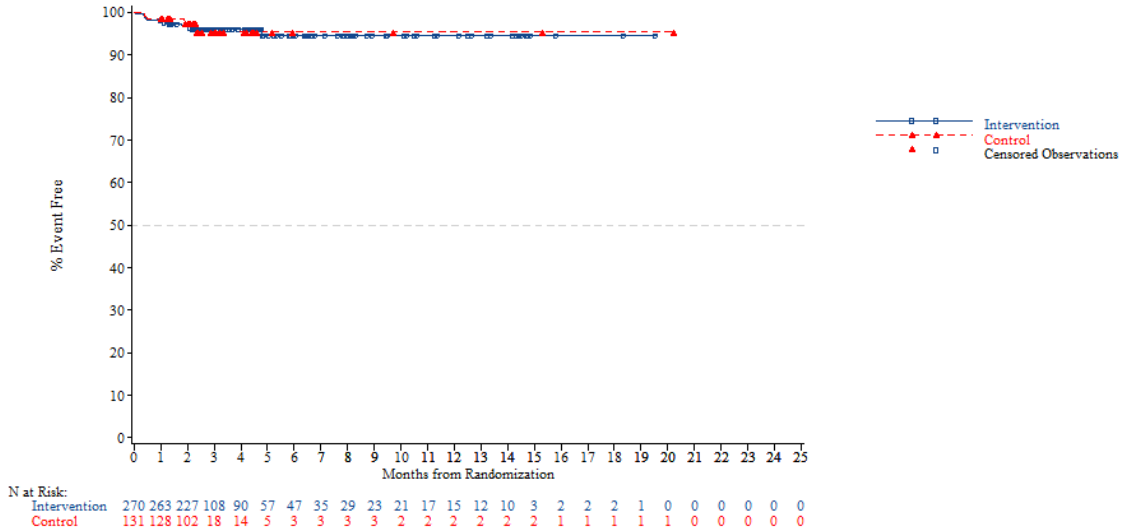

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 355 | 346 | 299 | 146 | 126 | 78 | 65 | 45 | 35 | 27 | 24 | 19 | 17 | 13 | 11 | 4 | 3 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 177 | 174 | 137 | 26 | 19 | 8 | 6 | 5 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
Region 2: Europe

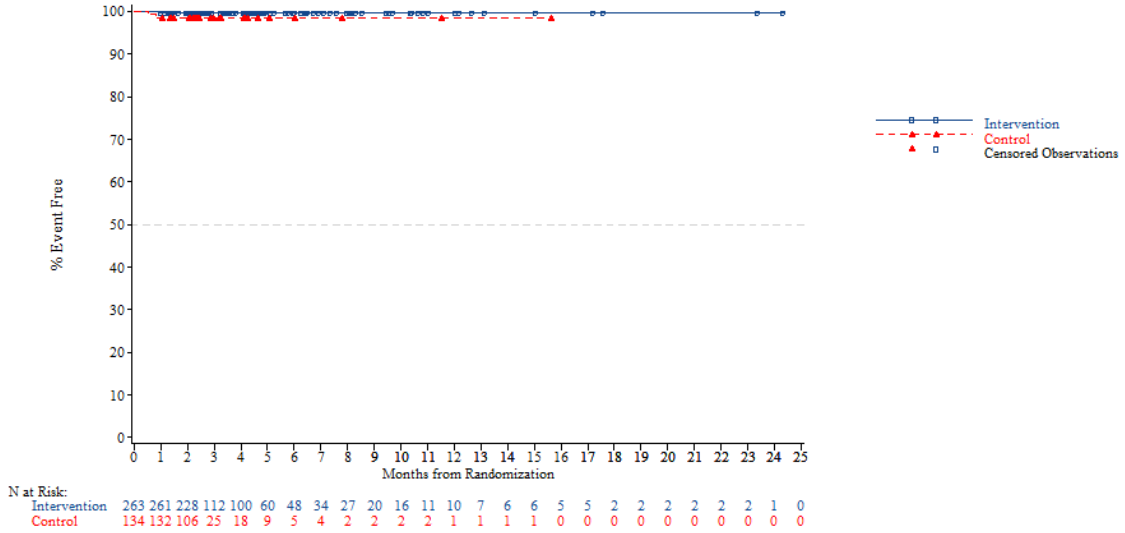



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 270 | 263 | 227 | 108 | 90 | 57 | 47 | 35 | 29 | 23 | 21 | 17 | 15 | 12 | 10 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 131 | 128 | 102 | 18 | 14 | 5 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
Region 2: Rest of the world



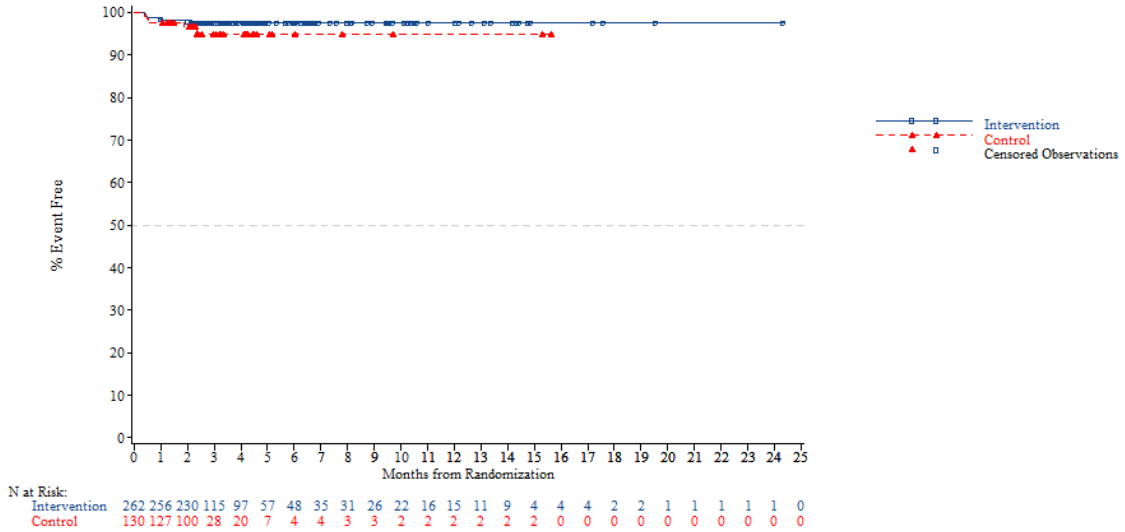

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 263 | 261 | 228 | 112 | 100 | 60 | 48 | 34 | 27 | 20 | 16 | 11 | 10 | 7 | 6 | 6 | 5 | 5 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Control | 134 | 132 | 106 | 25 | 18 | 9 | 5 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
KRAS: Wild

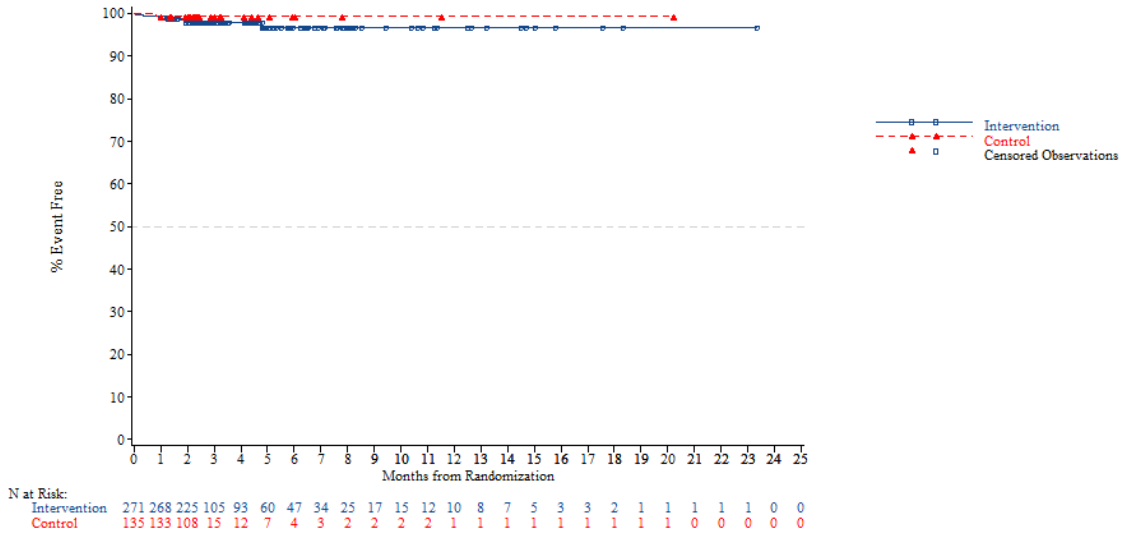



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 262 | 256 | 230 | 115 | 97 | 57 | 48 | 35 | 31 | 26 | 22 | 16 | 15 | 11 | 9 | 4 | 4 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 130 | 127 | 100 | 28 | 20 | 7 | 4 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

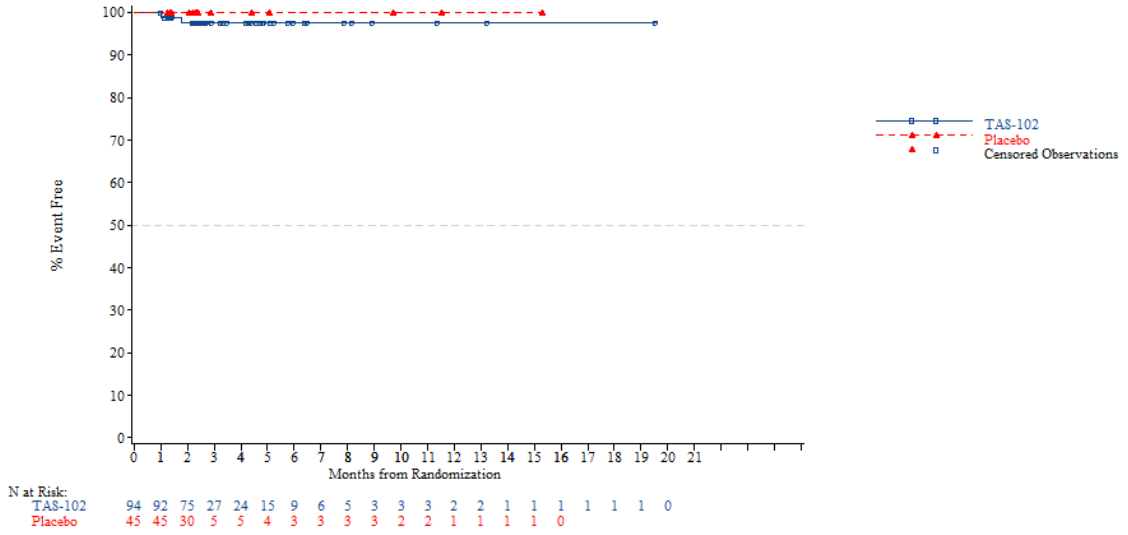
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

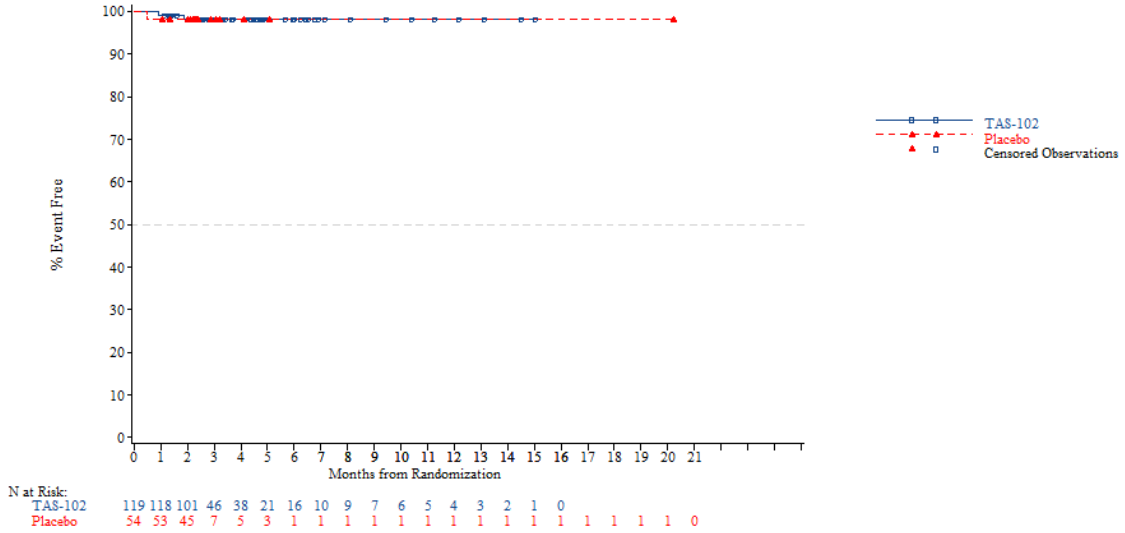


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

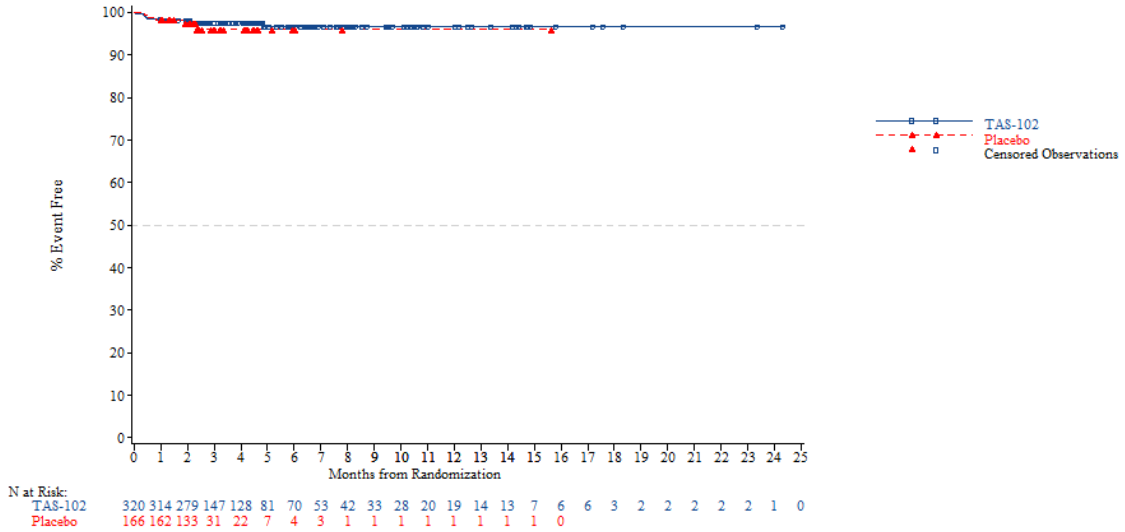
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

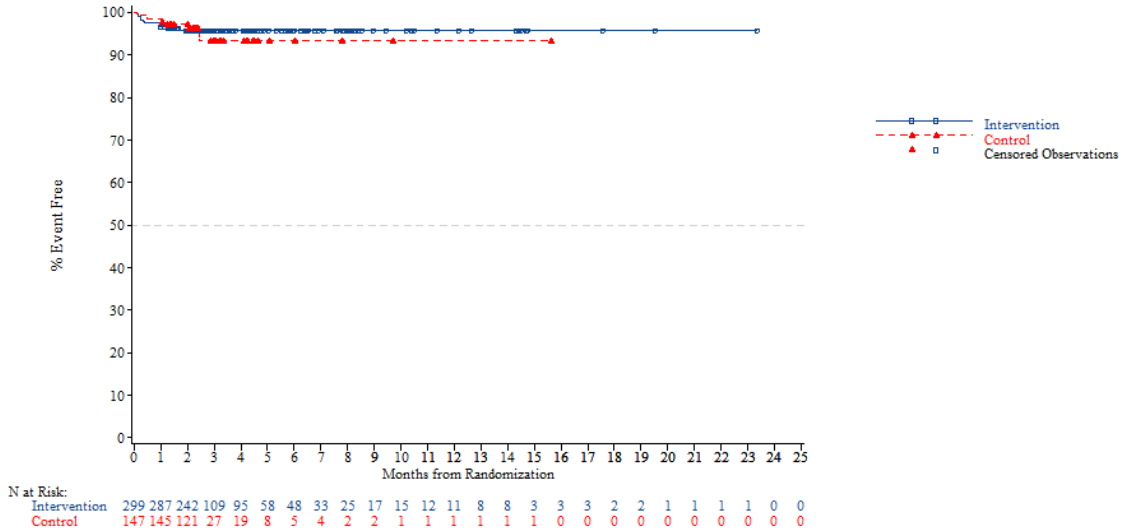


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

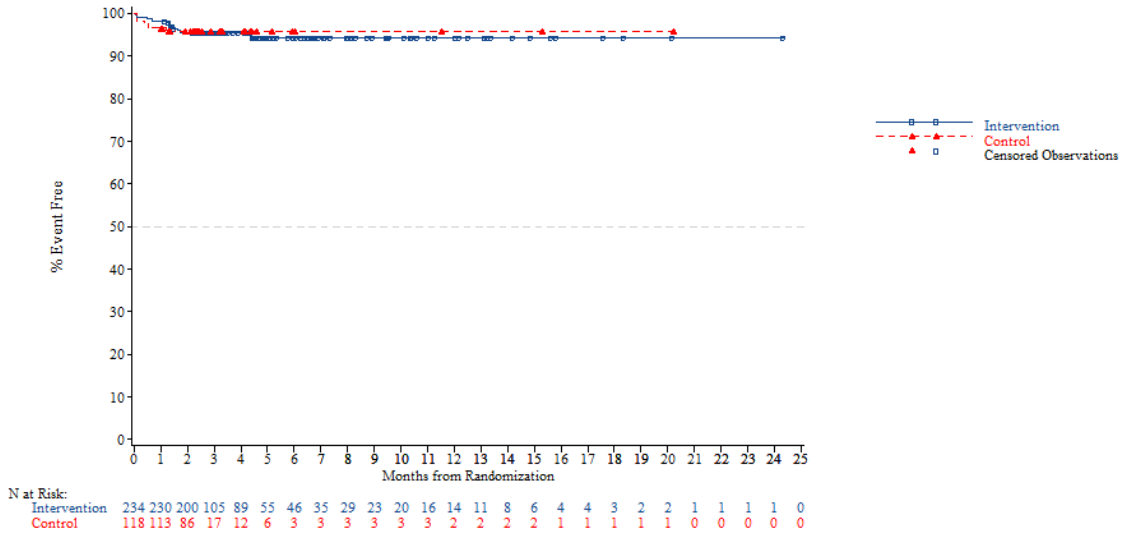
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Pruritus
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

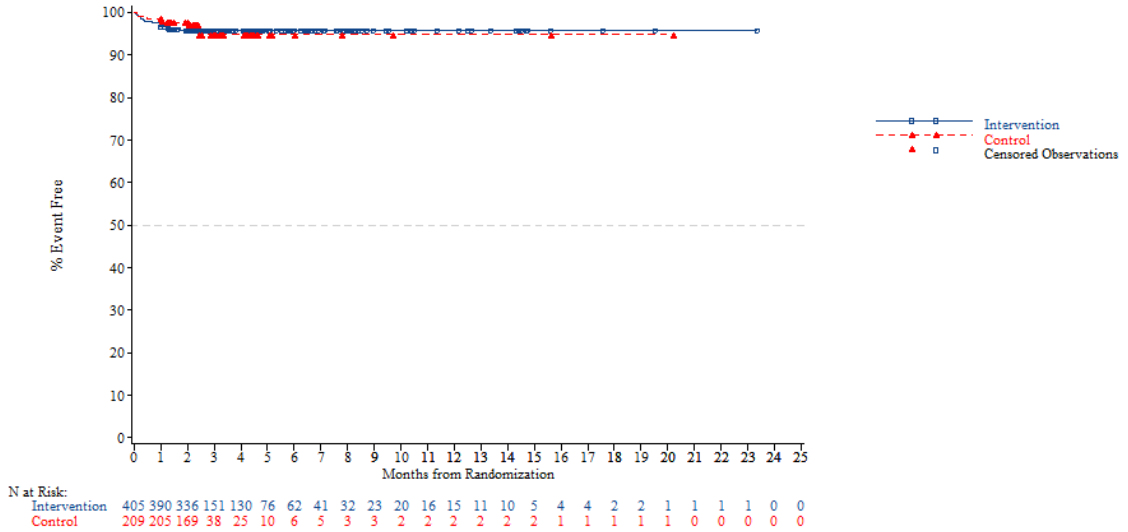


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Pruritus
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

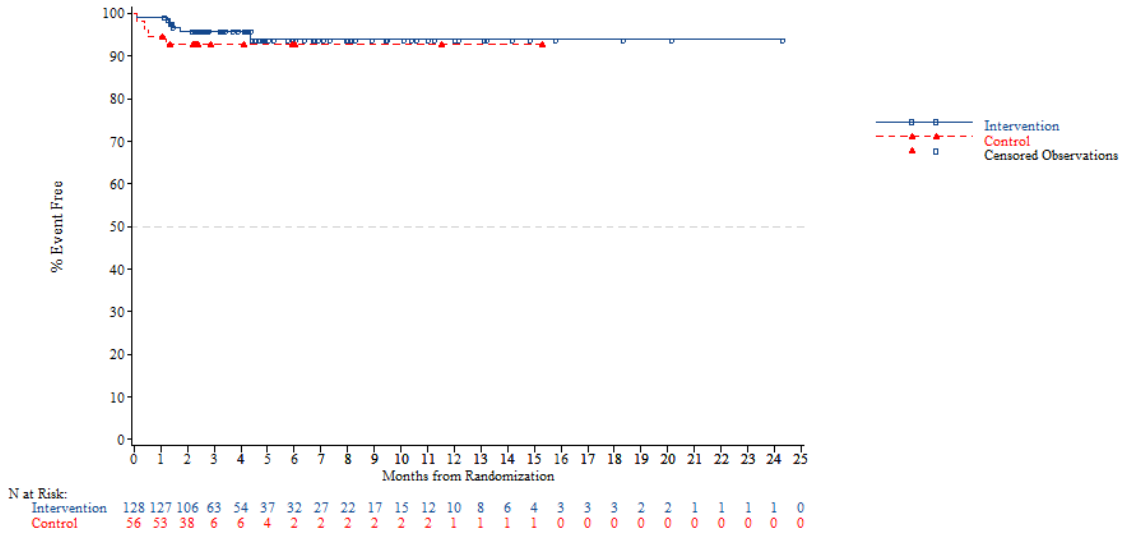
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Pruritus
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

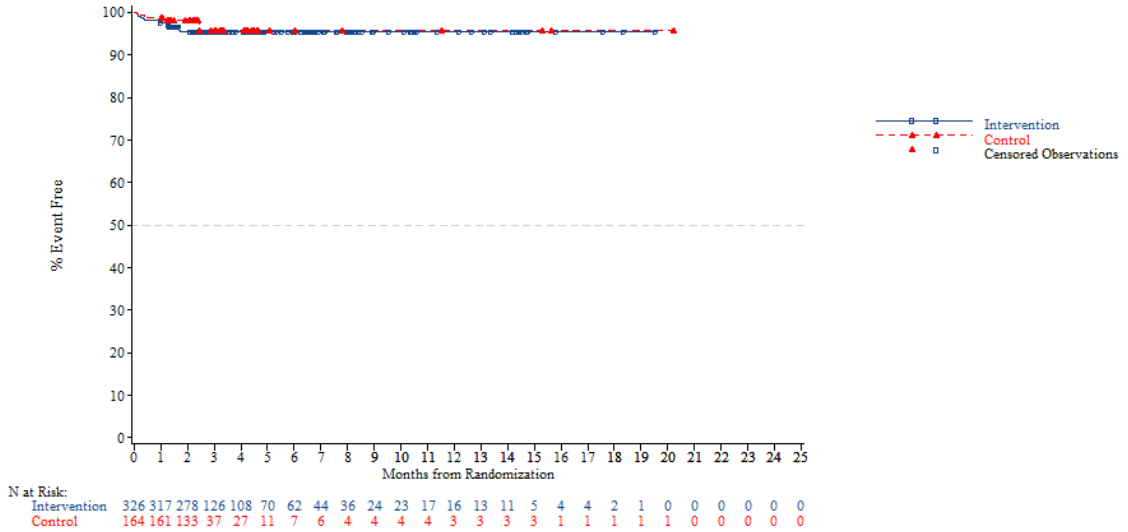


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Pruritus
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

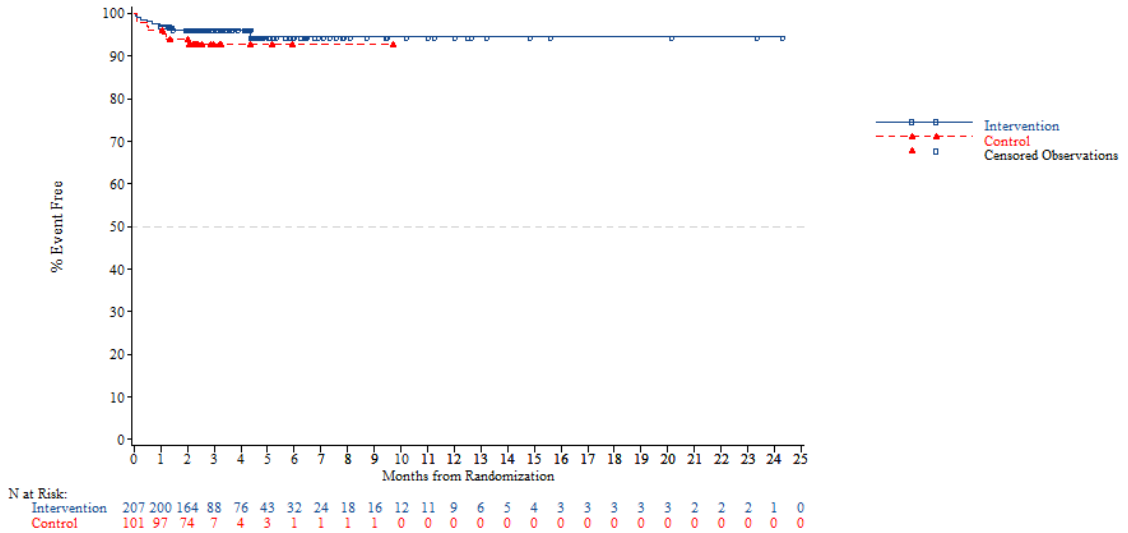
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Pruritus
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

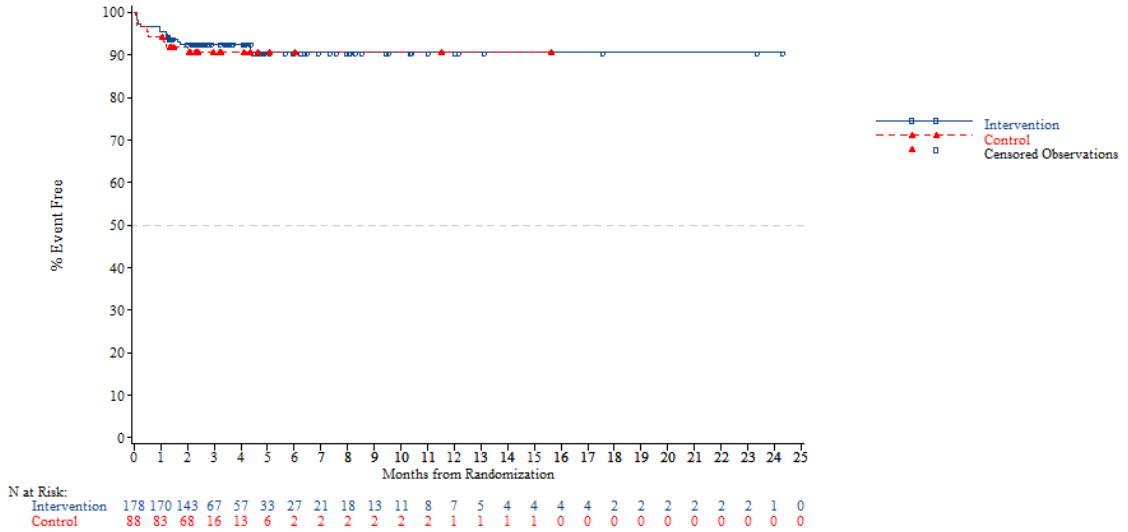


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Pruritus
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

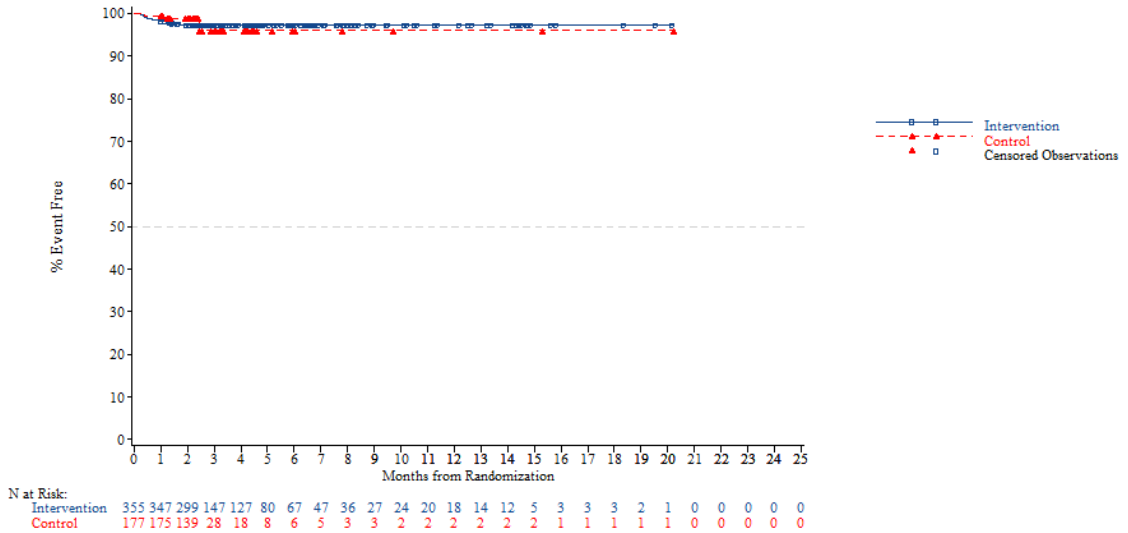
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Pruritus
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

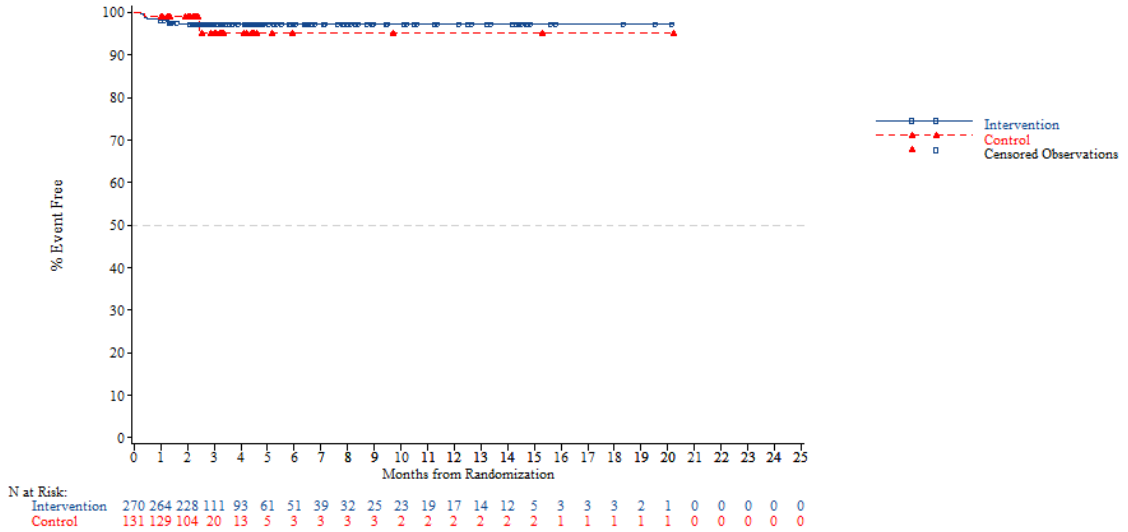


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Pruritus
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

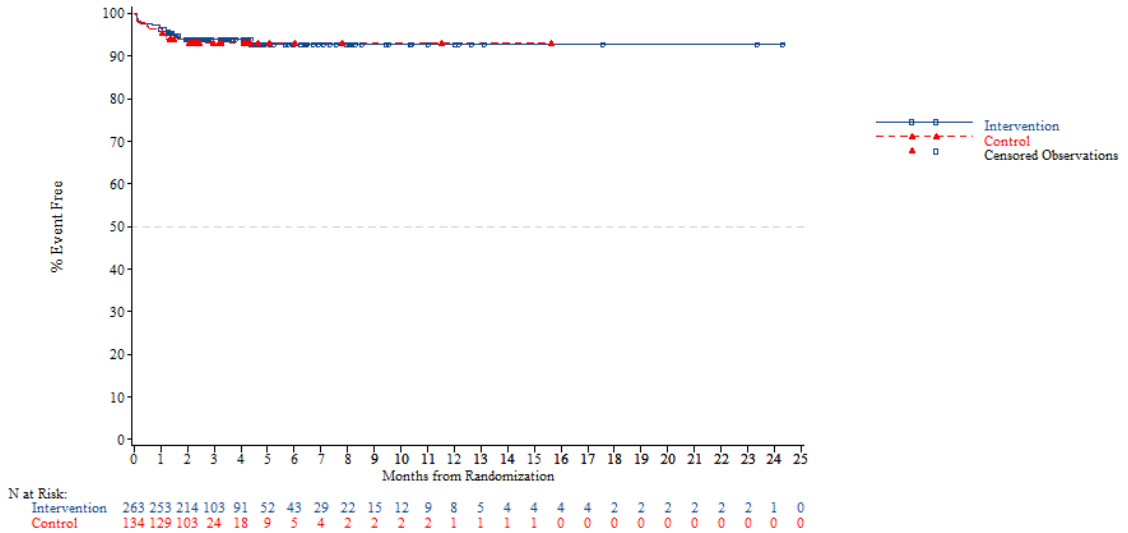
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Pruritus
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

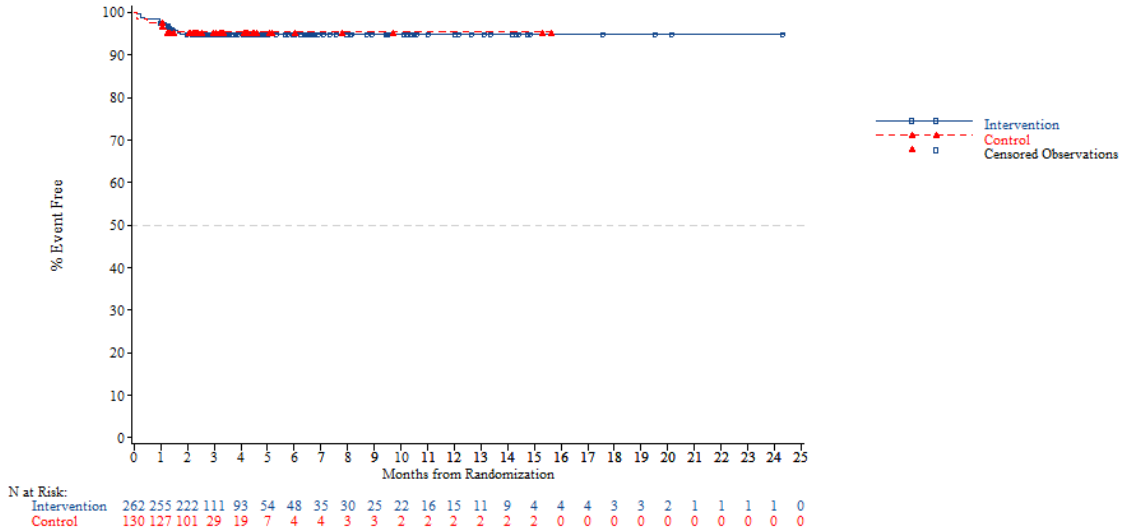


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Pruritus
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Pruritus
KRAS: Wild



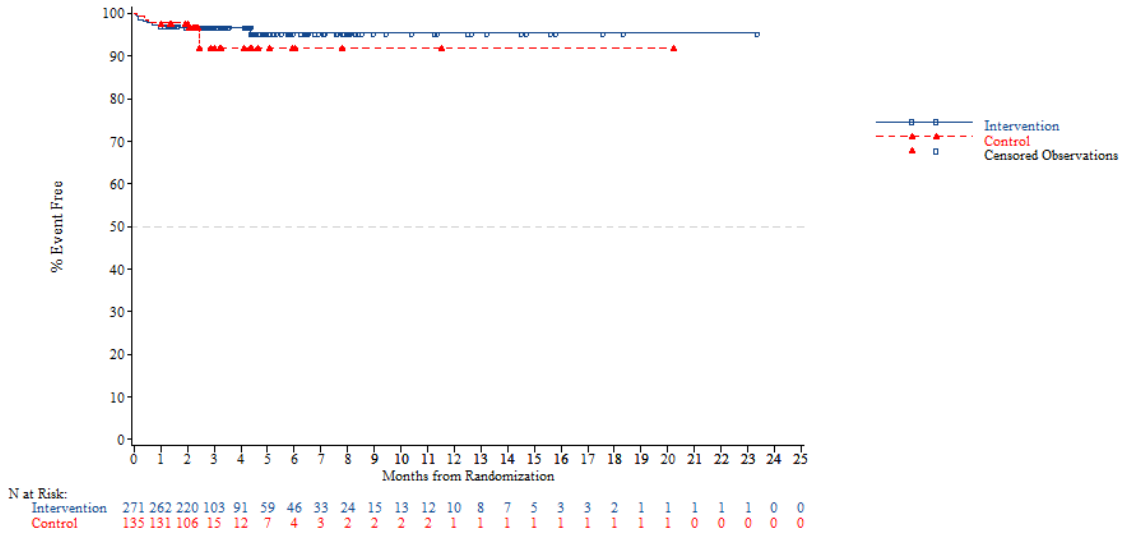

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 262 | 255 | 222 | 111 | 93 | 54 | 48 | 35 | 30 | 25 | 22 | 16 | 15 | 11 | 9 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 130 | 127 | 101 | 29 | 19 | 7 | 4 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Pruritus
KRAS: Mutant

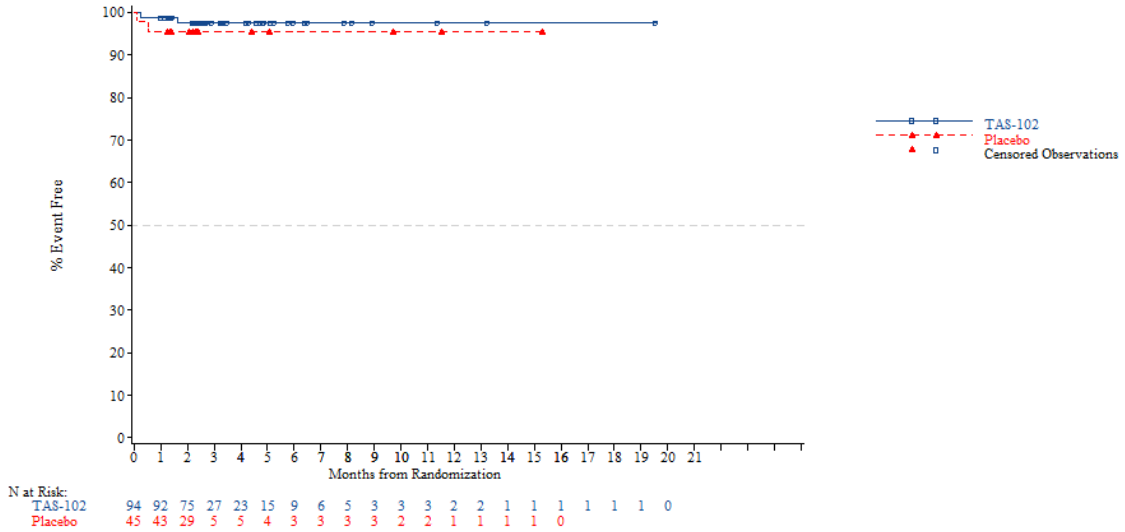



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 271 | 262 | 220 | 103 | 91 | 59 | 46 | 33 | 24 | 15 | 13 | 12 | 10 | 8 | 7 | 5 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Control | 135 | 131 | 106 | 15 | 12 | 7 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

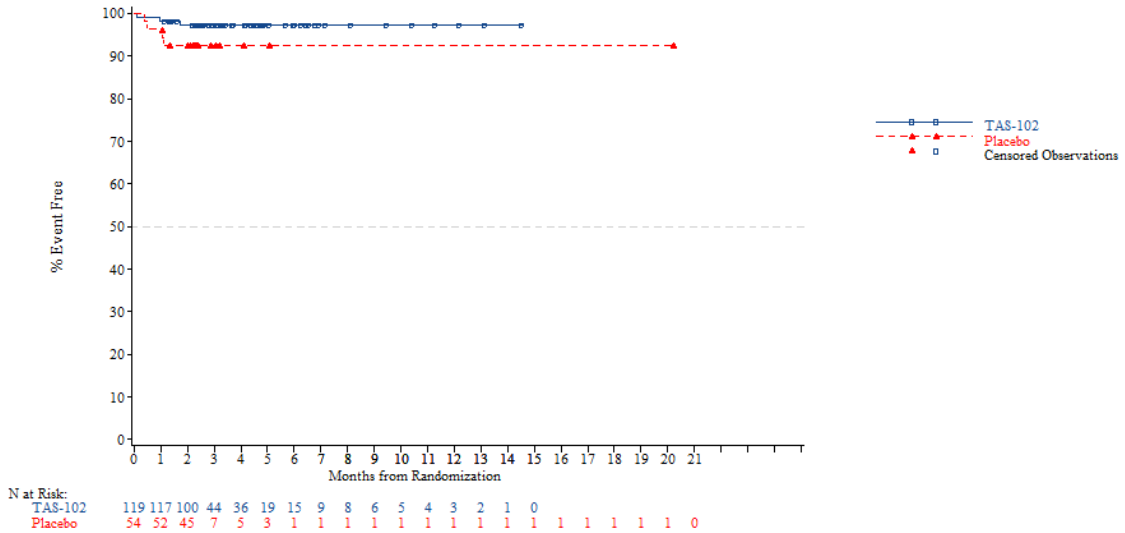
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Pruritus
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

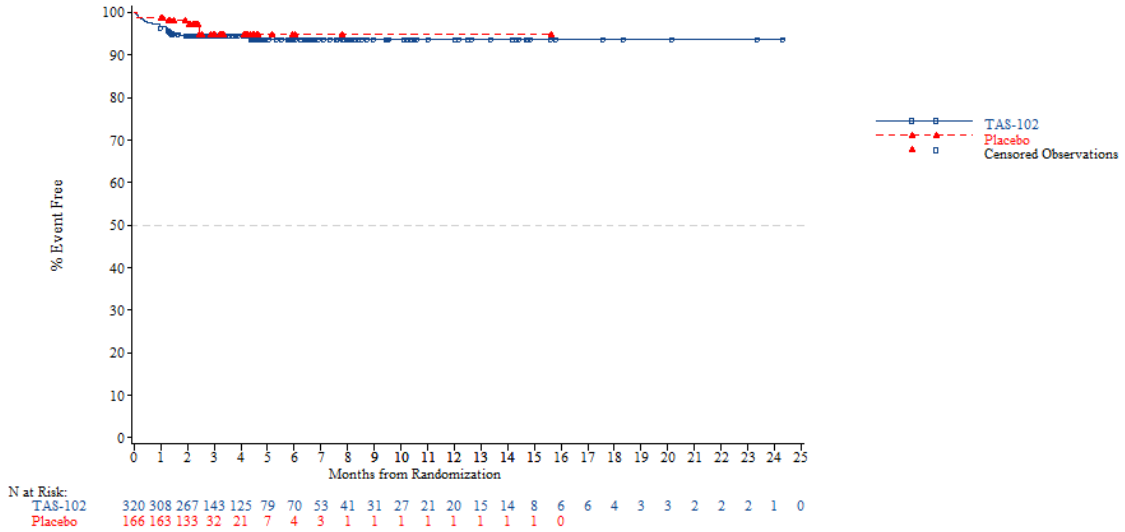


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Pruritus
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

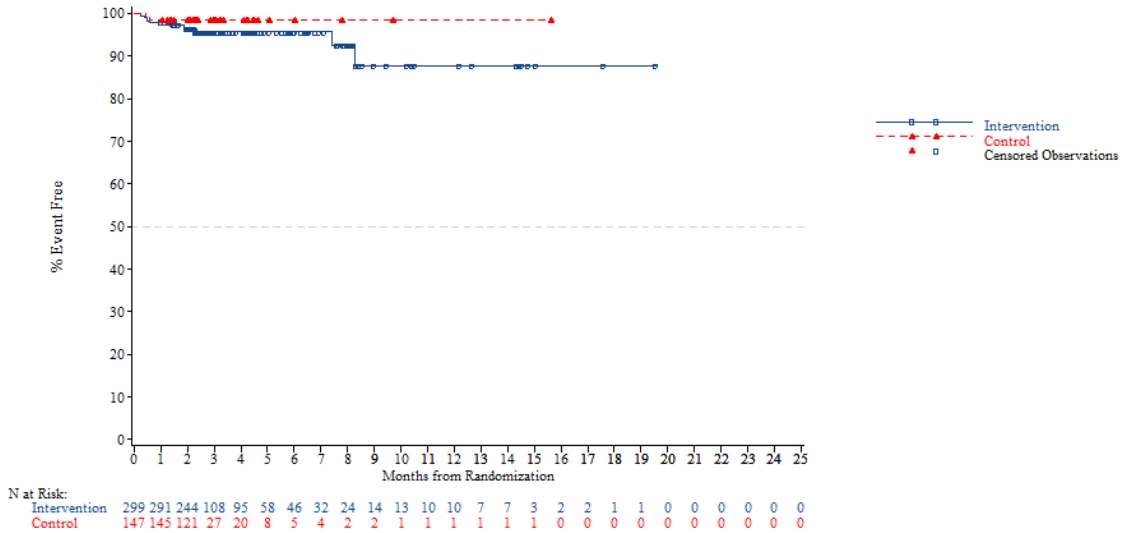
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Pruritus
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

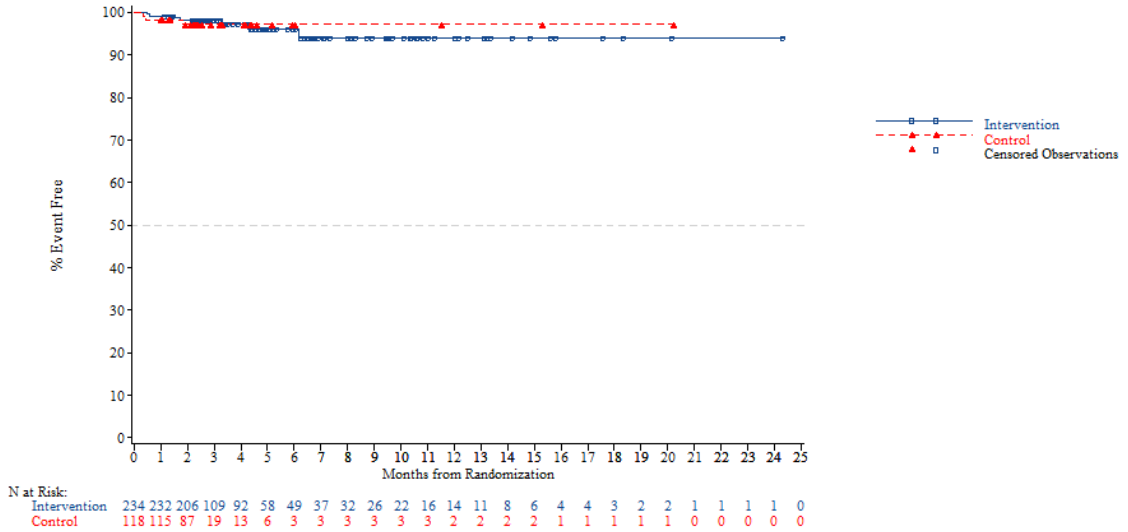


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Rash
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

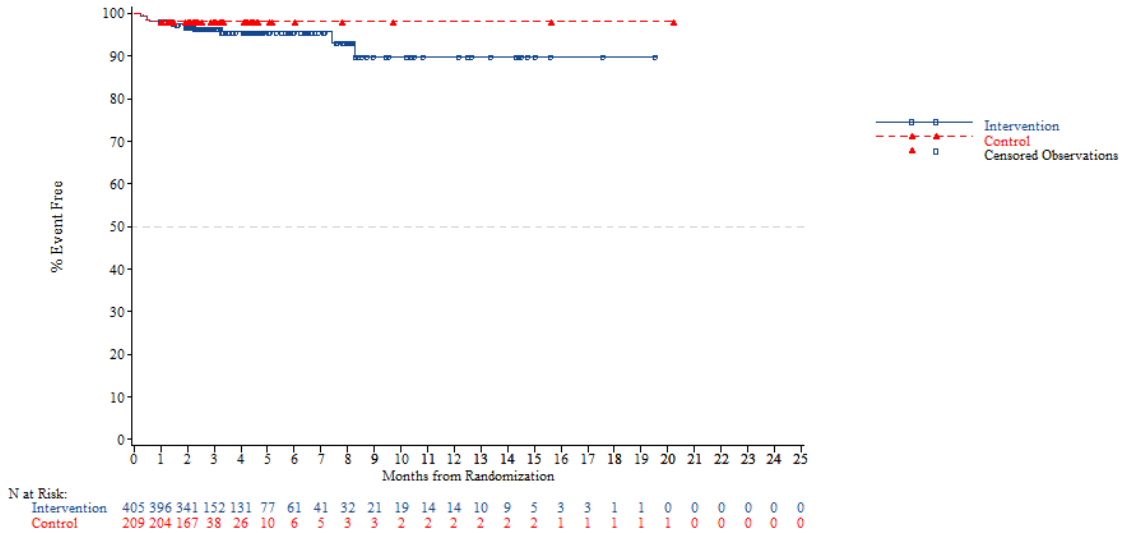
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Rash
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

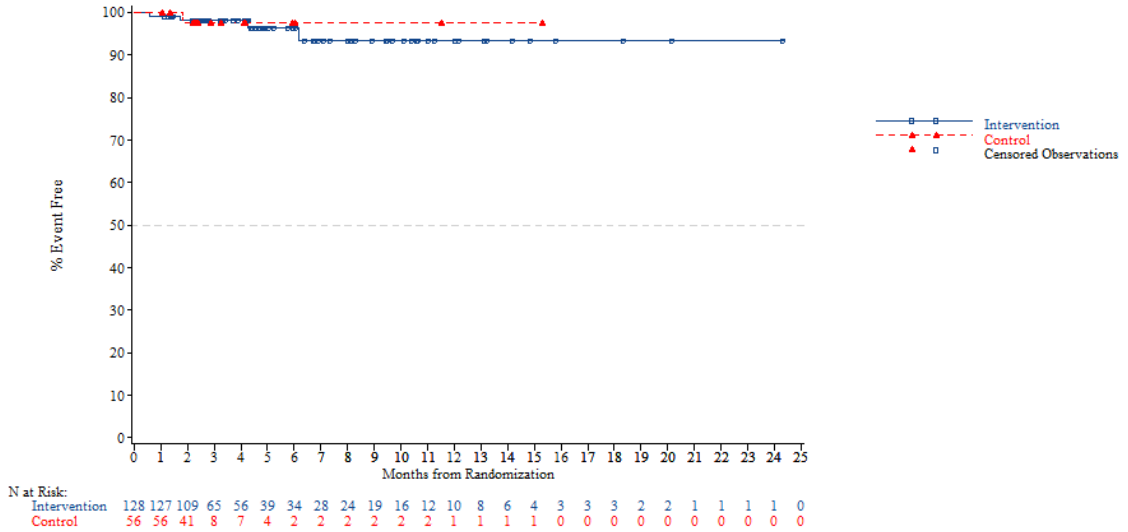


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Rash
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Rash
Age: >=70 years



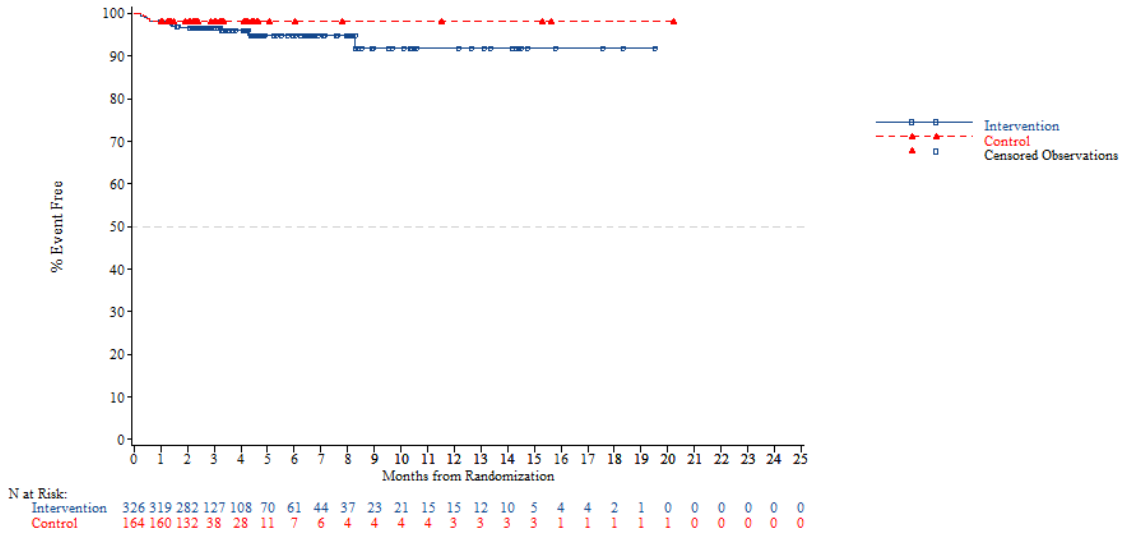

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 128 | 127 | 109 | 65 | 56 | 39 | 34 | 28 | 24 | 19 | 16 | 12 | 10 | 8 | 6 | 4 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 56 | 56 | 41 | 8 | 7 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Rash
Gender: Male

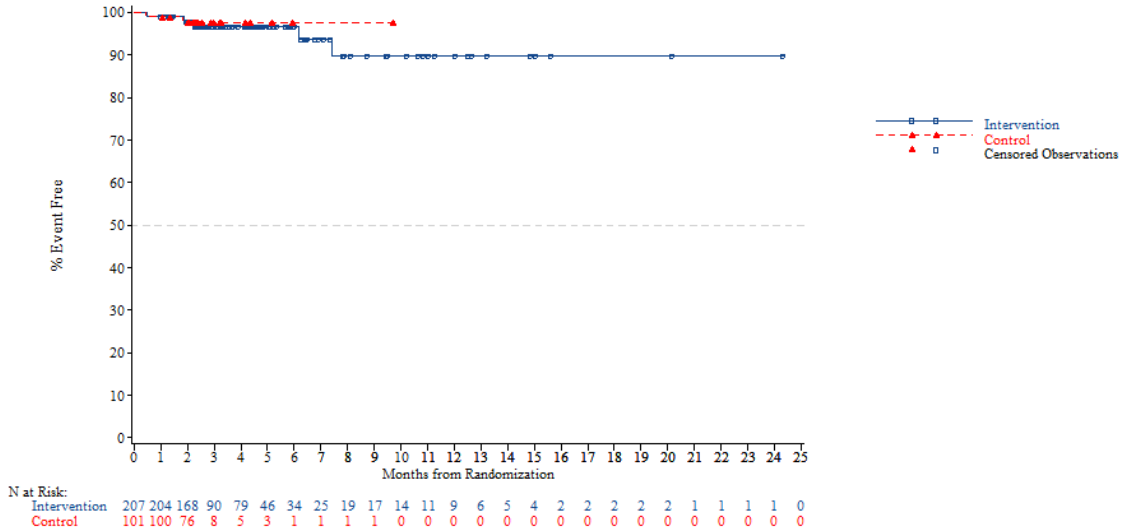



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 319 | 282 | 127 | 108 | 70 | 61 | 44 | 37 | 23 | 21 | 15 | 15 | 12 | 10 | 5 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 160 | 132 | 38 | 28 | 11 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

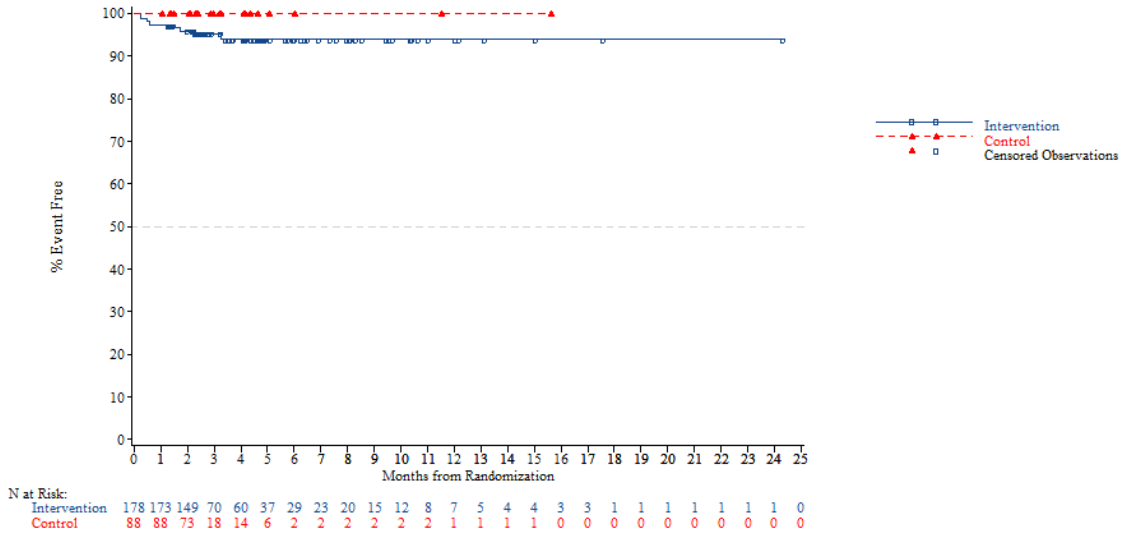
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Rash
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

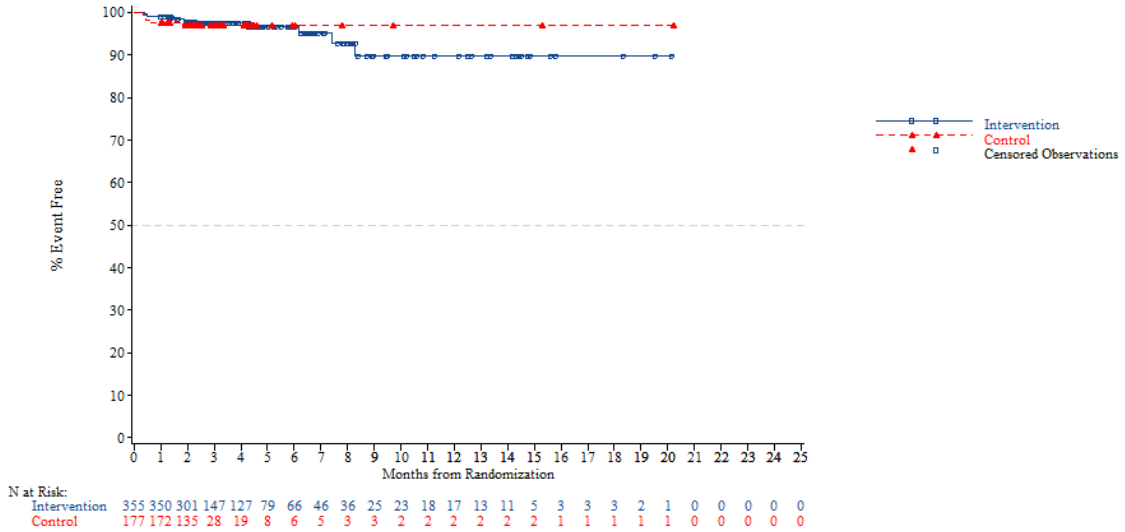


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Rash
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

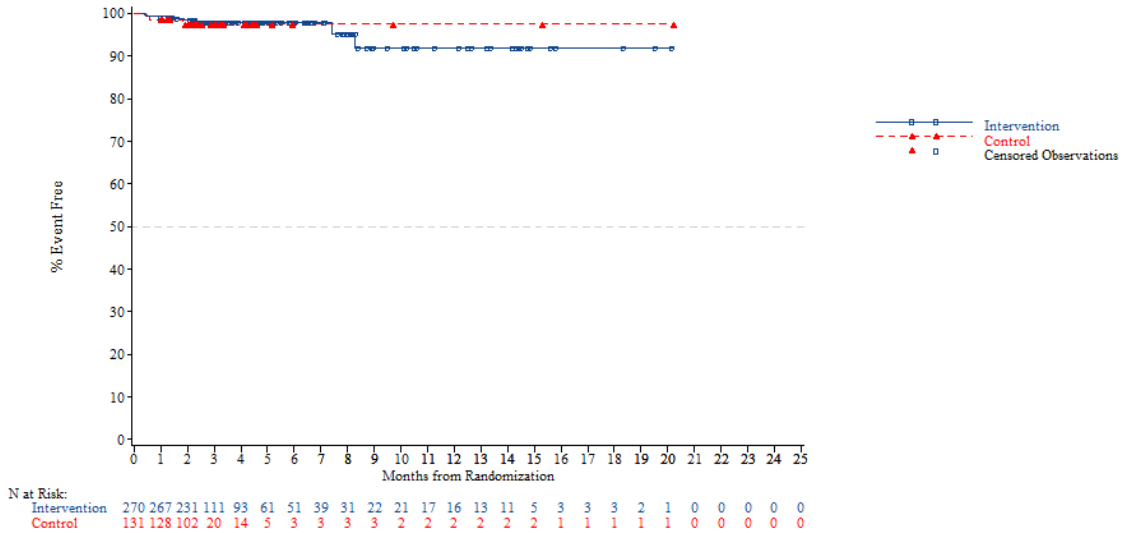
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Rash
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

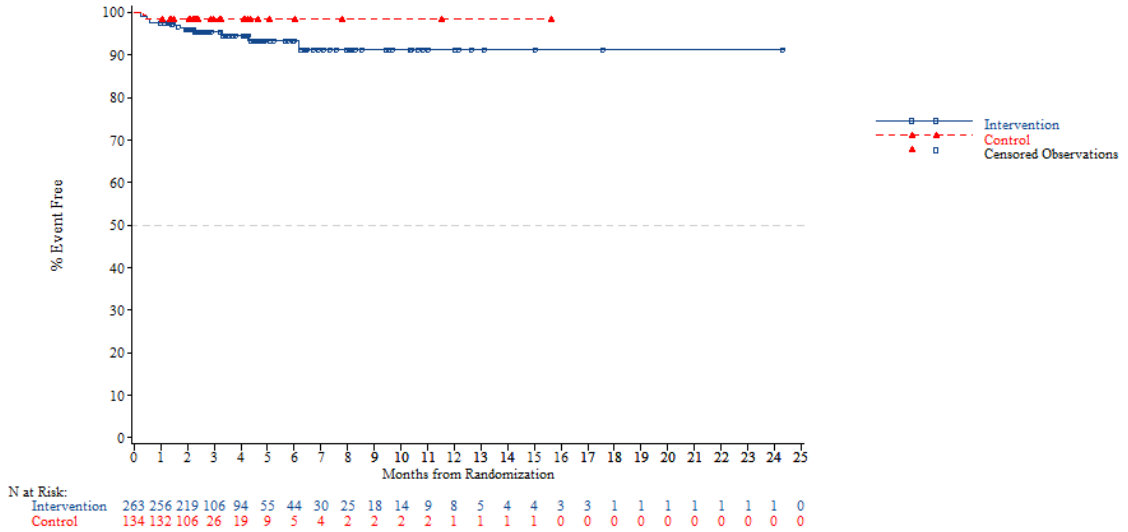


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Rash
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

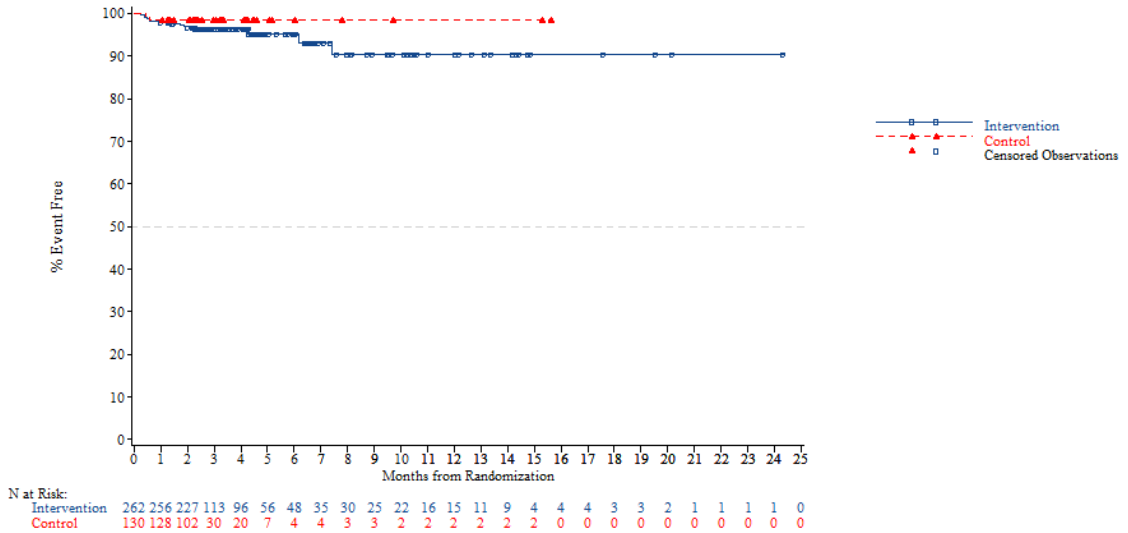
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Rash
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

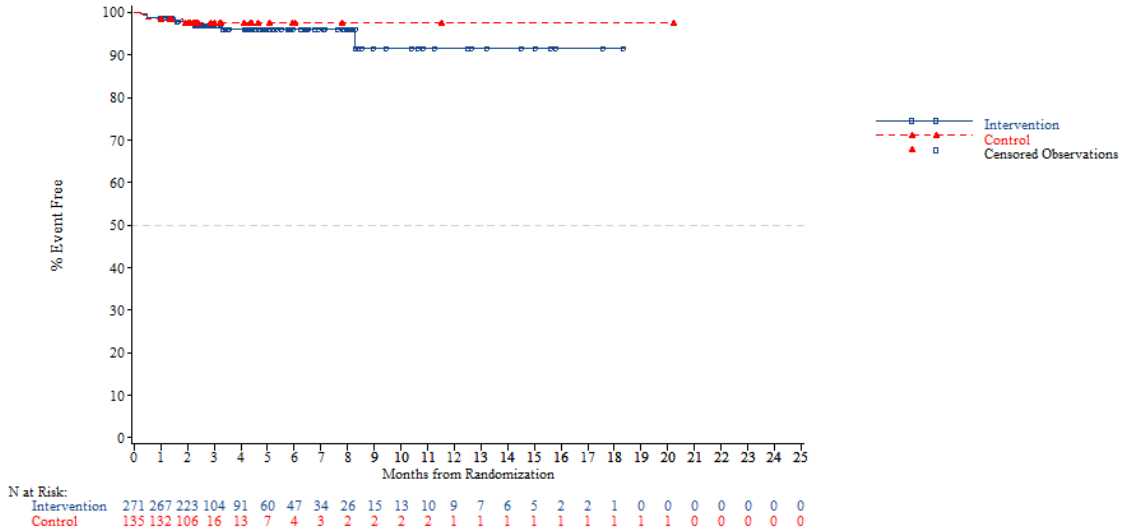


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Rash
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

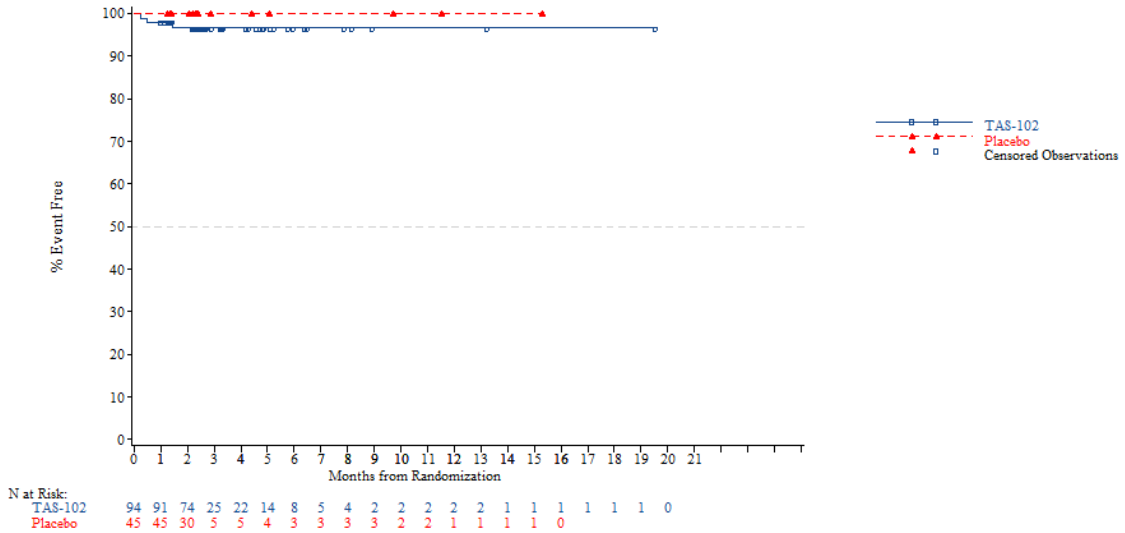
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Rash
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

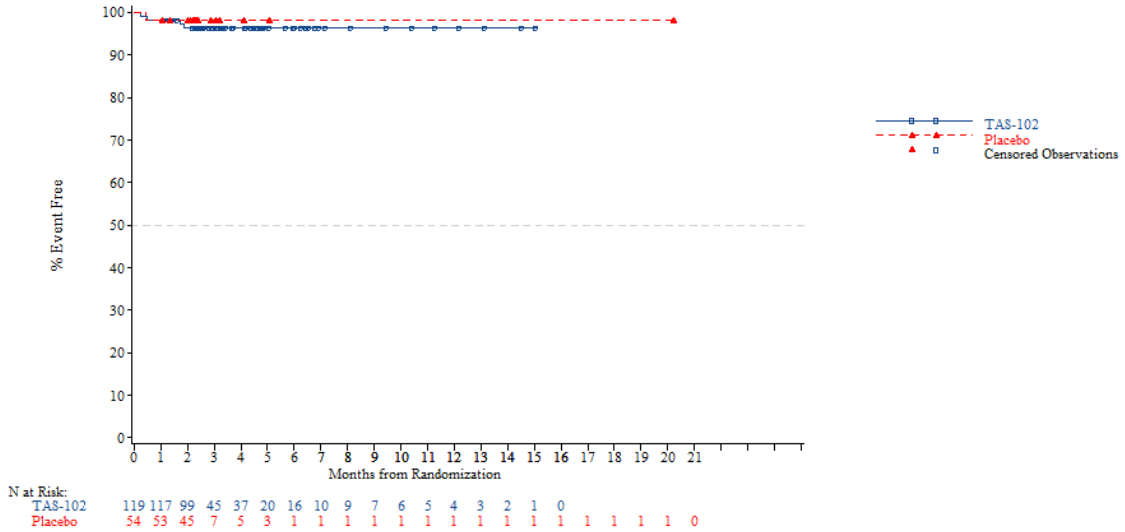


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Rash
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

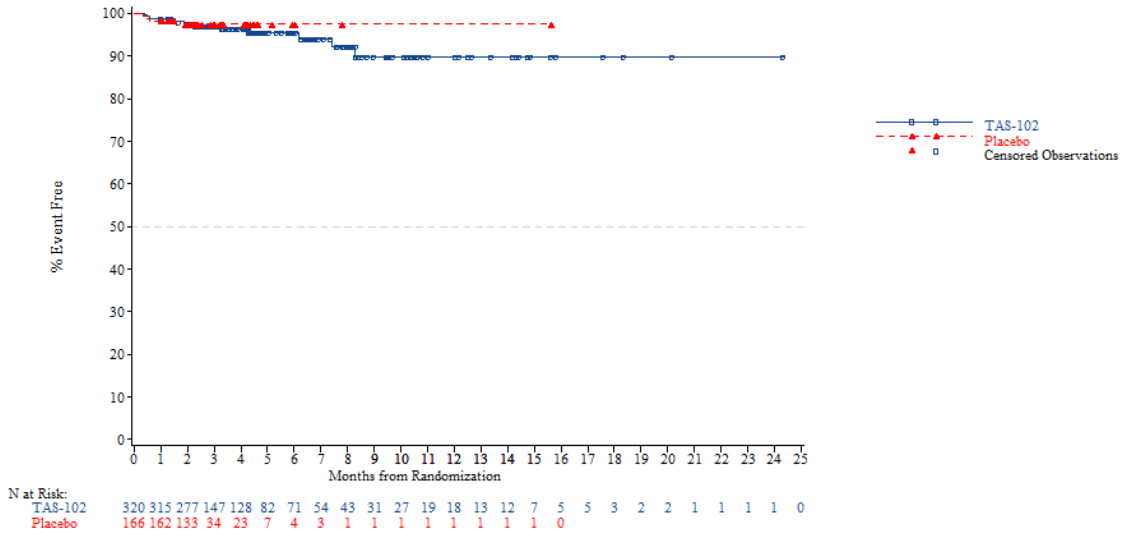
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Rash
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

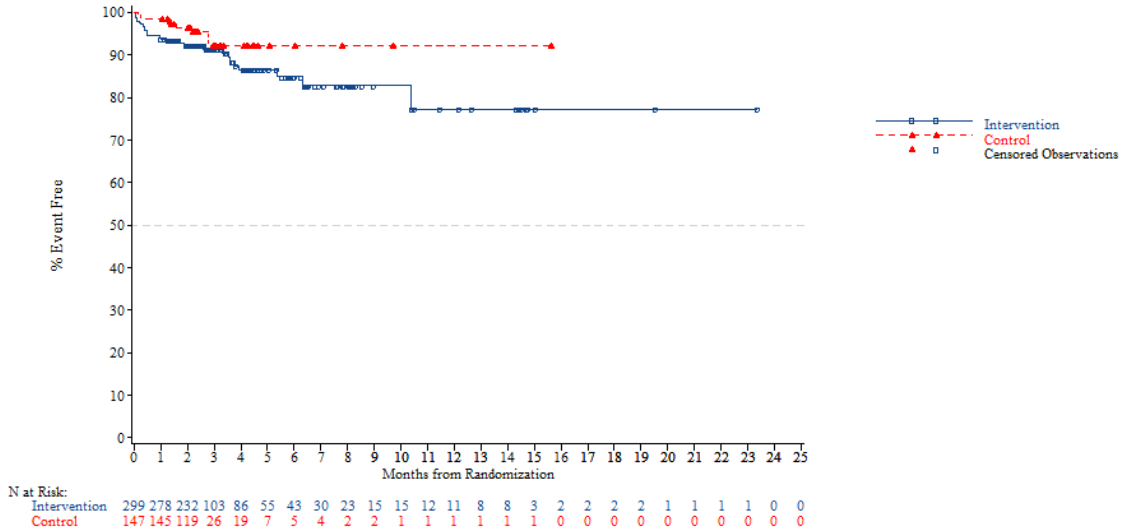


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Skin and subcutaneous tissue disorders - Rash
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

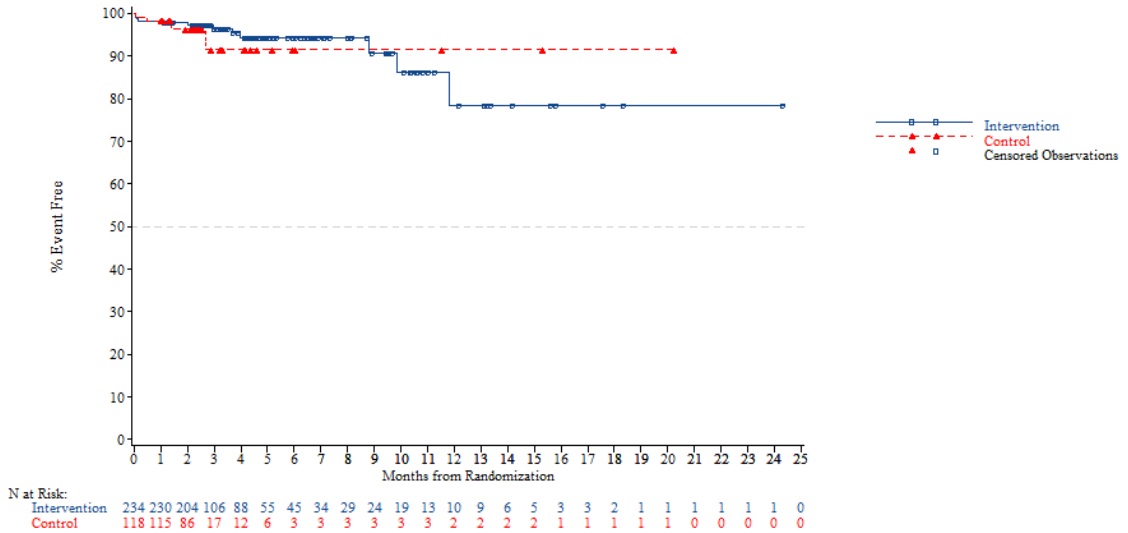
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

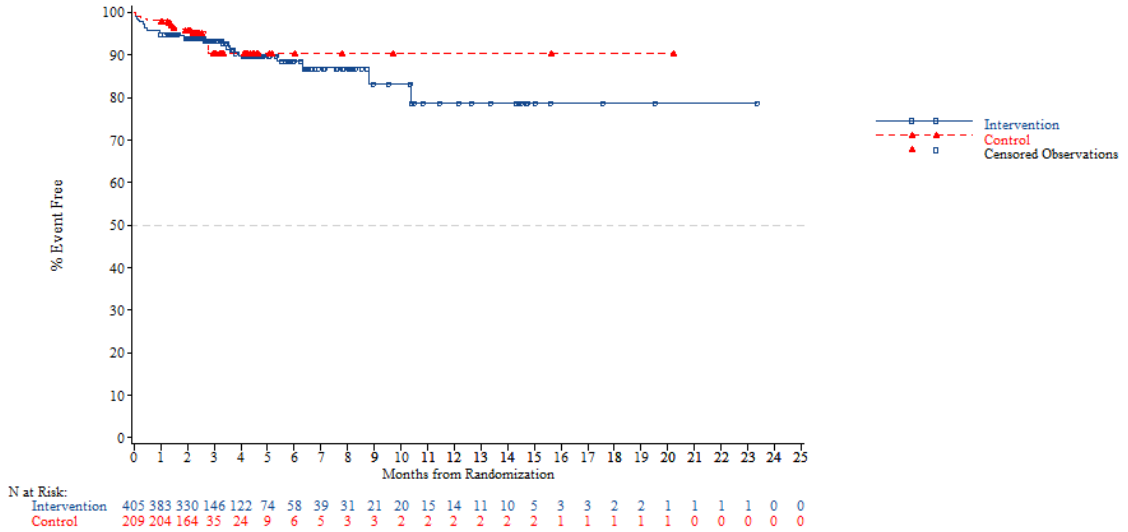


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
Age: <70 years



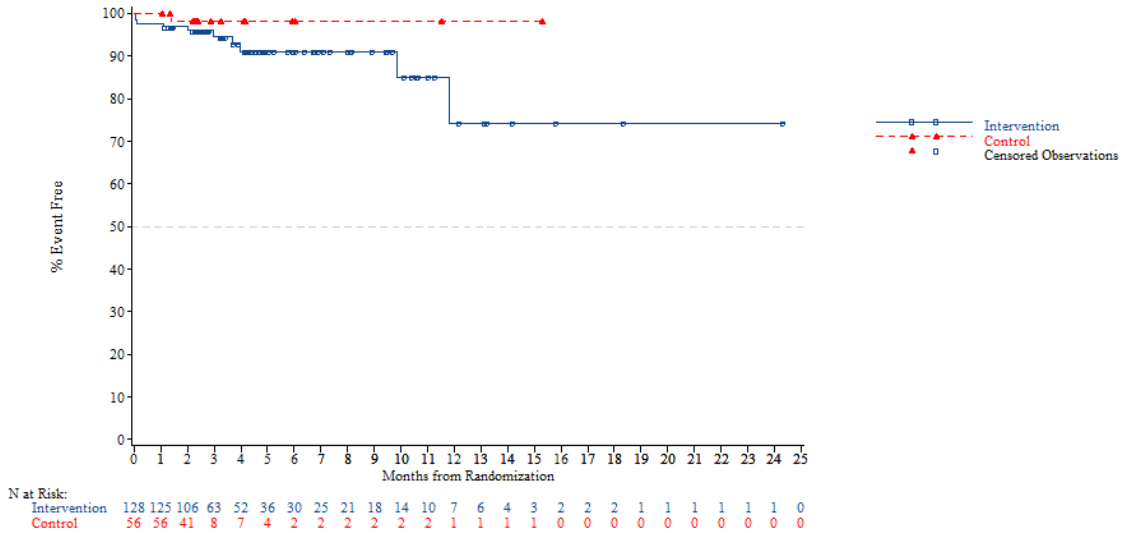

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 405 | 383 | 330 | 146 | 122 | 74 | 58 | 39 | 31 | 21 | 20 | 15 | 14 | 11 | 10 | 5 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Control | 209 | 204 | 164 | 35 | 24 | 9 | 6 | 5 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
Age: >=70 years

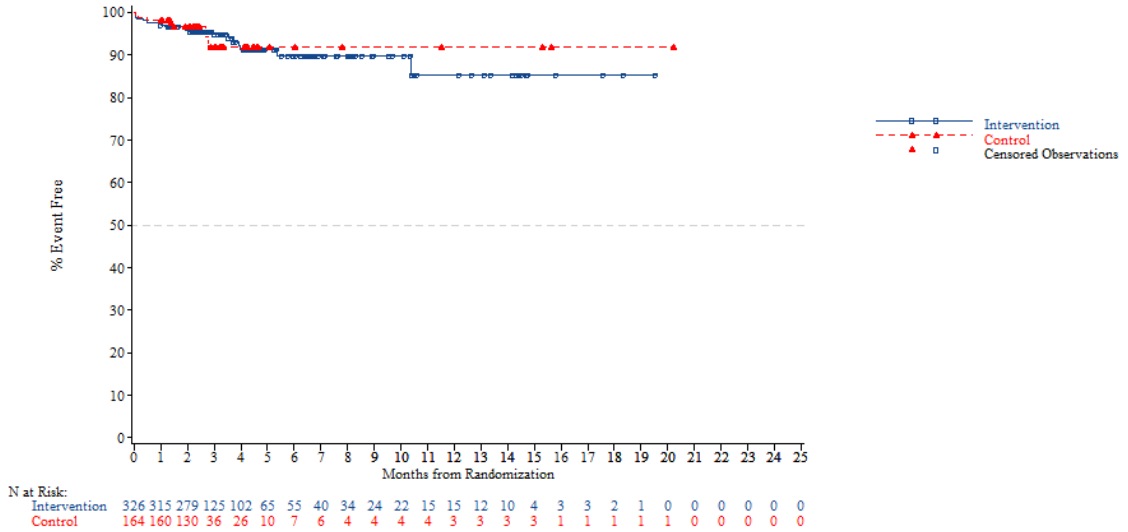



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 128 | 125 | 106 | 63 | 52 | 36 | 30 | 25 | 21 | 18 | 14 | 10 | 7 | 6 | 4 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 56 | 56 | 41 | 8 | 7 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
Gender: Male



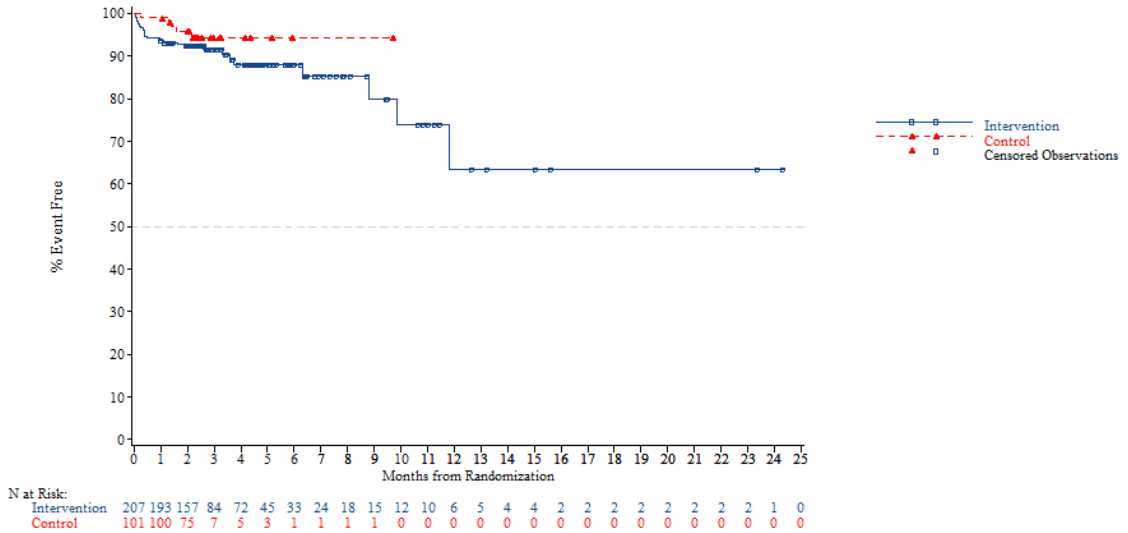

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 315 | 279 | 125 | 102 | 65 | 55 | 40 | 34 | 24 | 22 | 15 | 15 | 12 | 10 | 4 | 3 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 160 | 130 | 36 | 26 | 10 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
Gender: Female

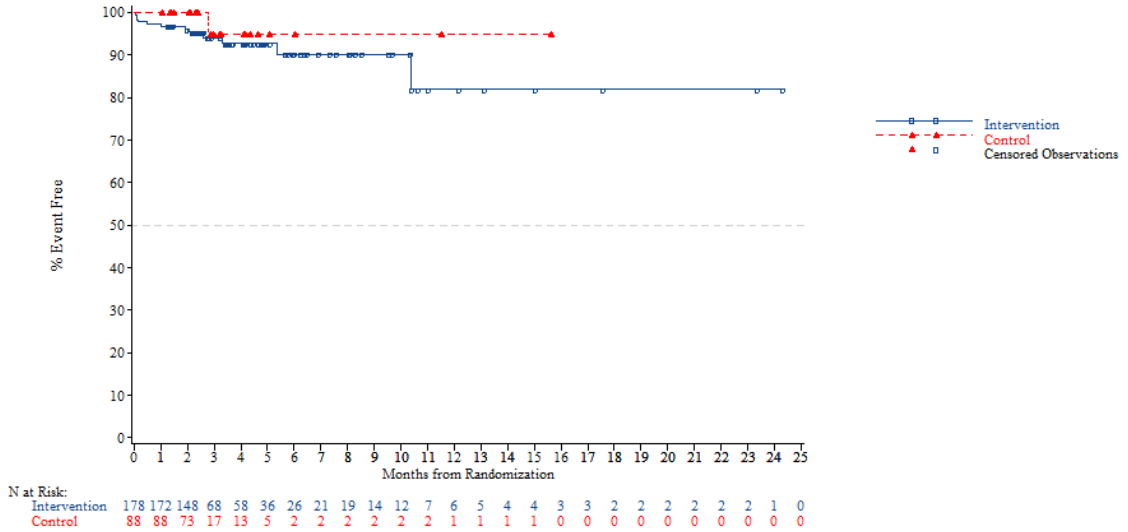



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 207 | 193 | 157 | 84 | 72 | 45 | 33 | 24 | 18 | 15 | 12 | 10 | 6 | 5 | 4 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Control | 101 | 100 | 75 | 7 | 5 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

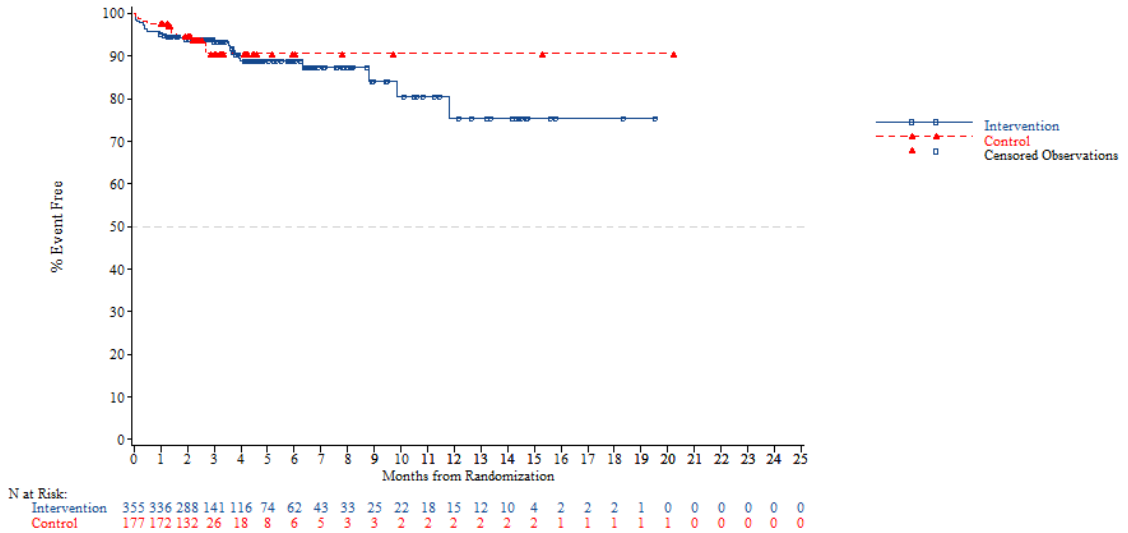
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

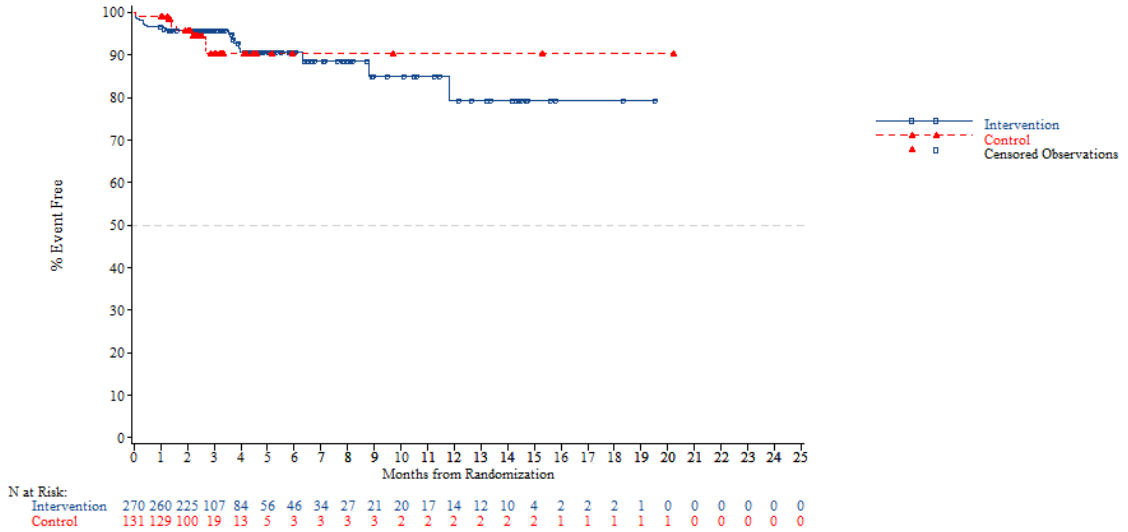


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

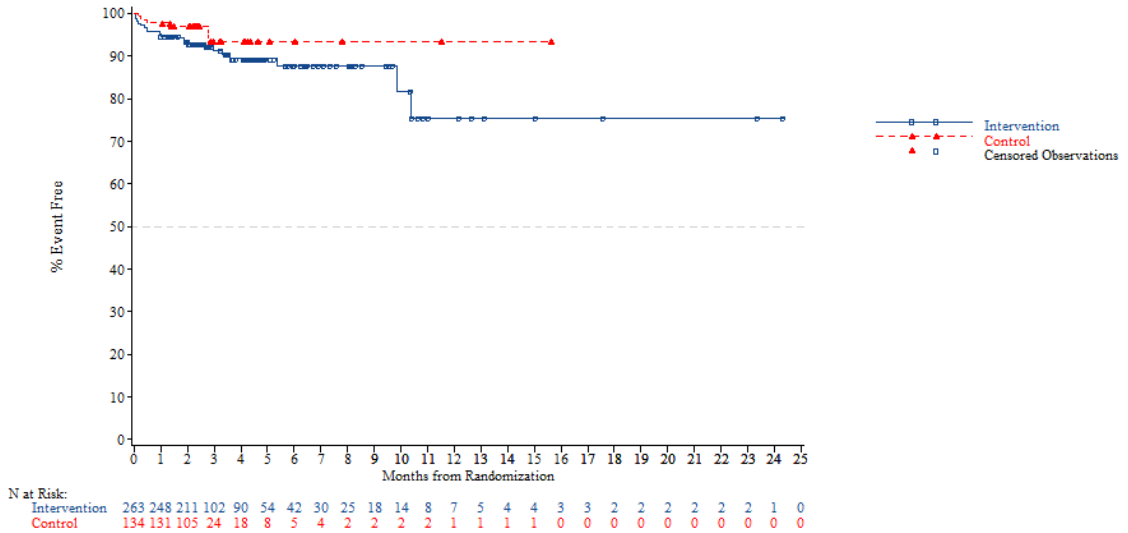
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

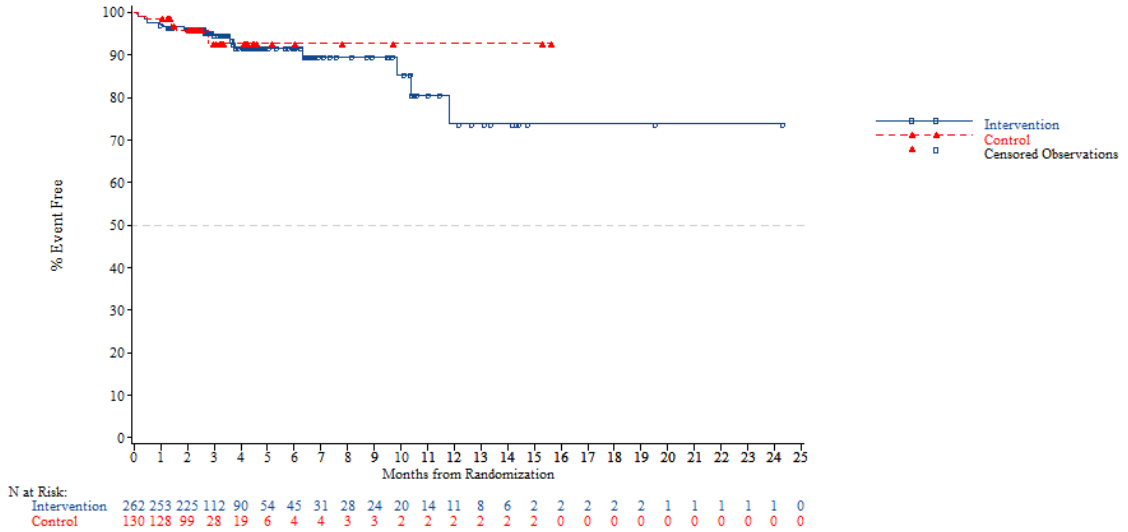


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

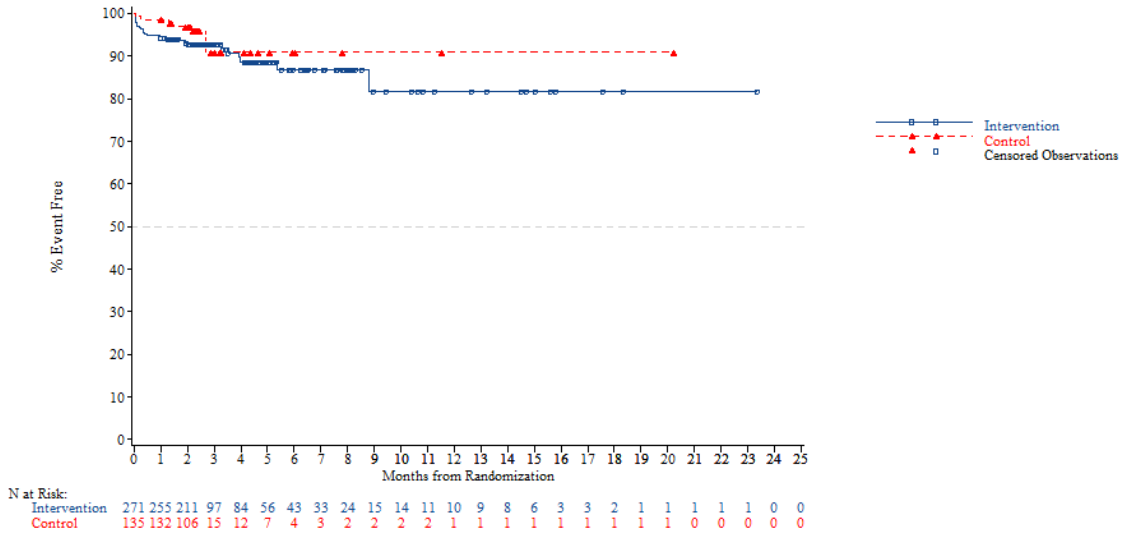
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

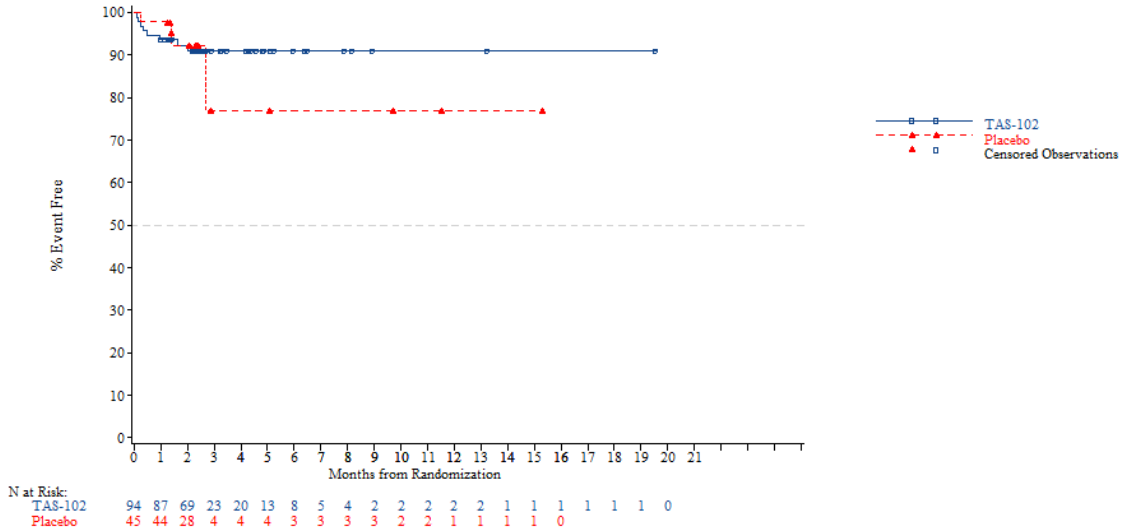


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

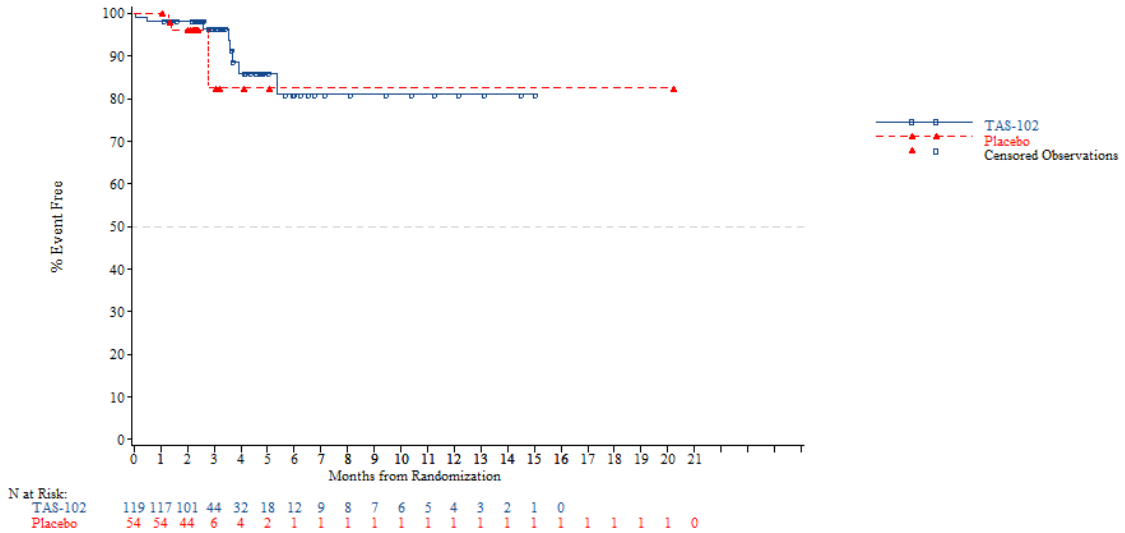
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

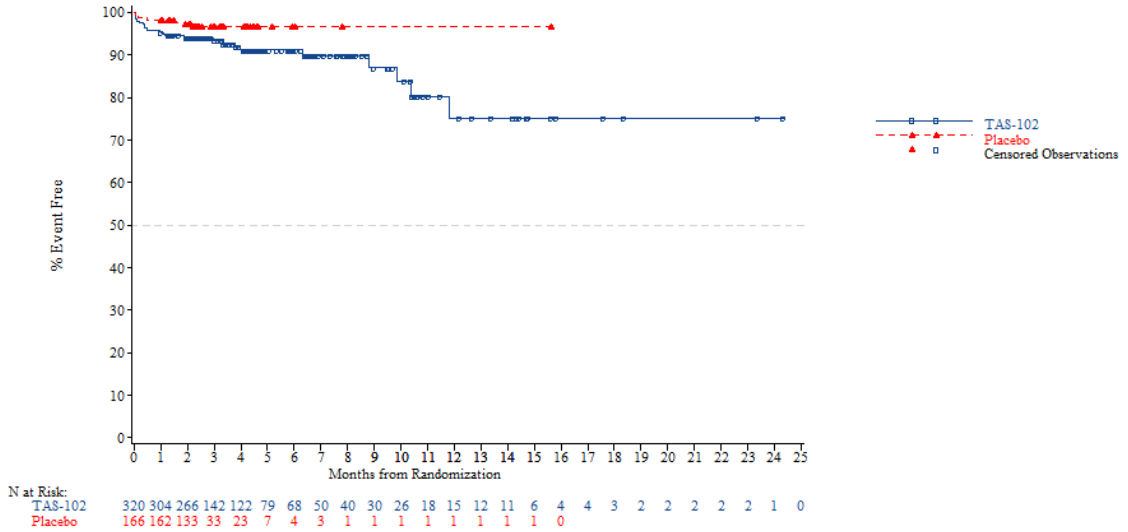


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

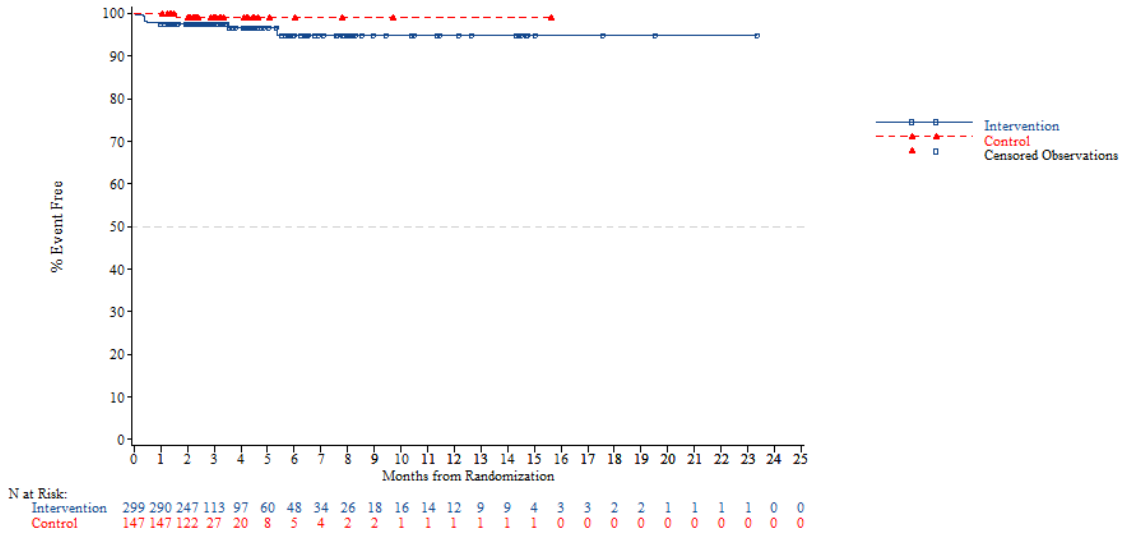
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

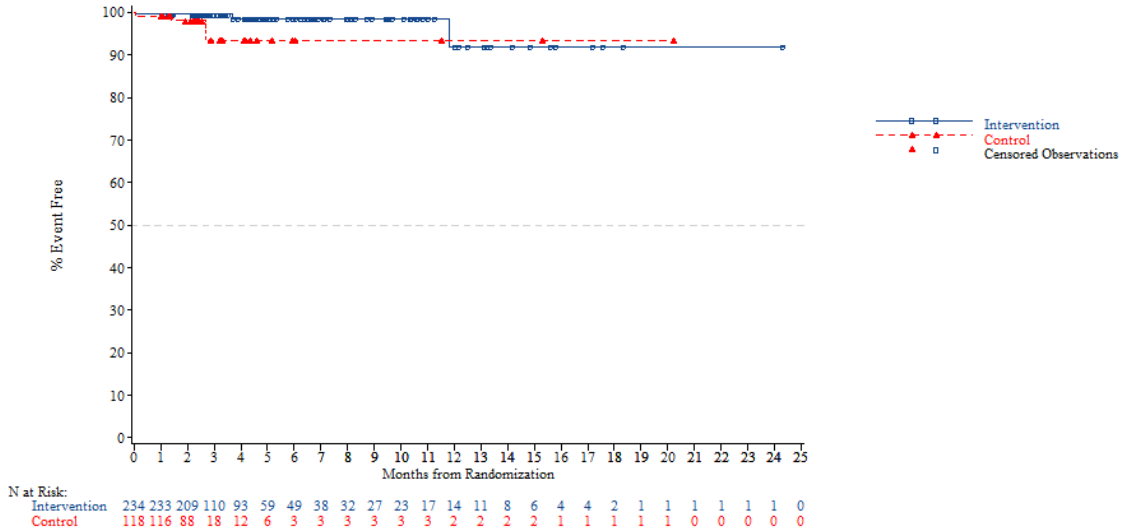


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

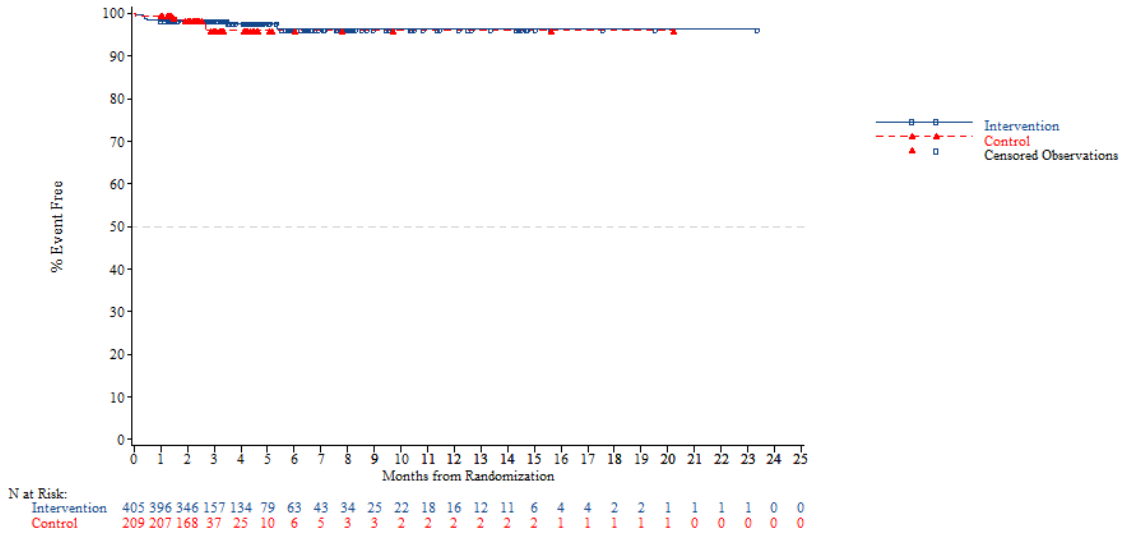
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

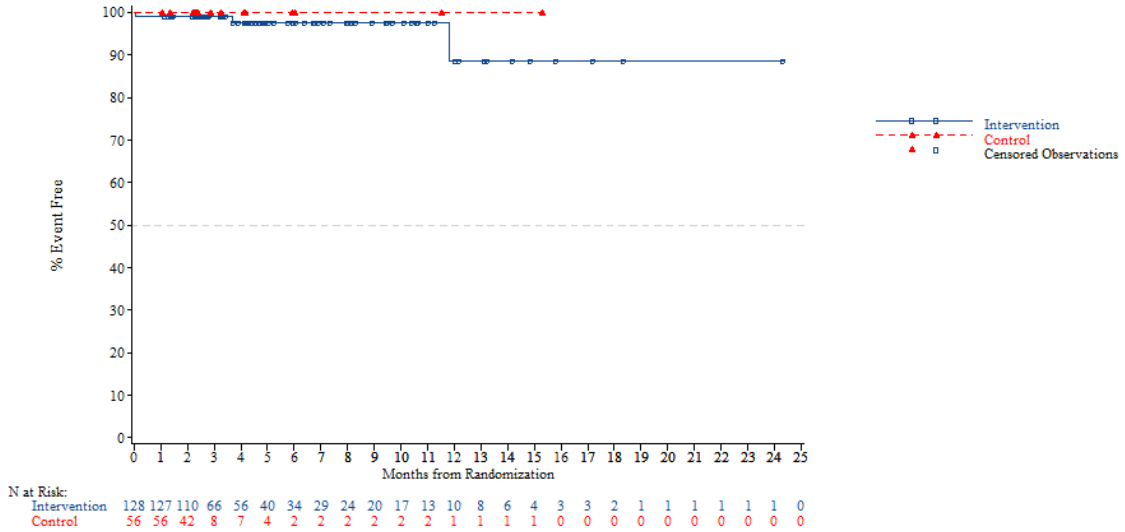


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

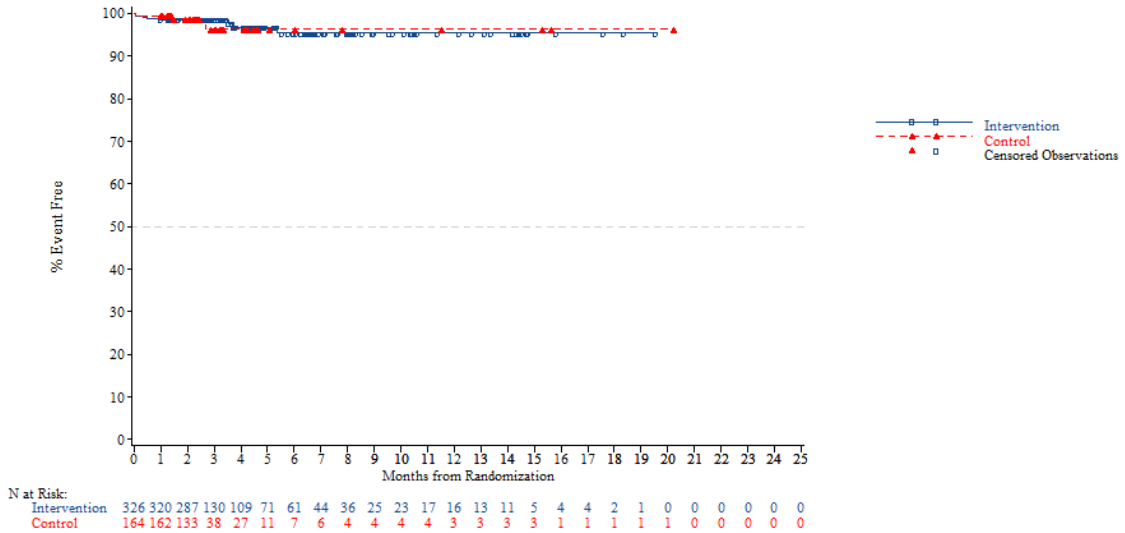
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

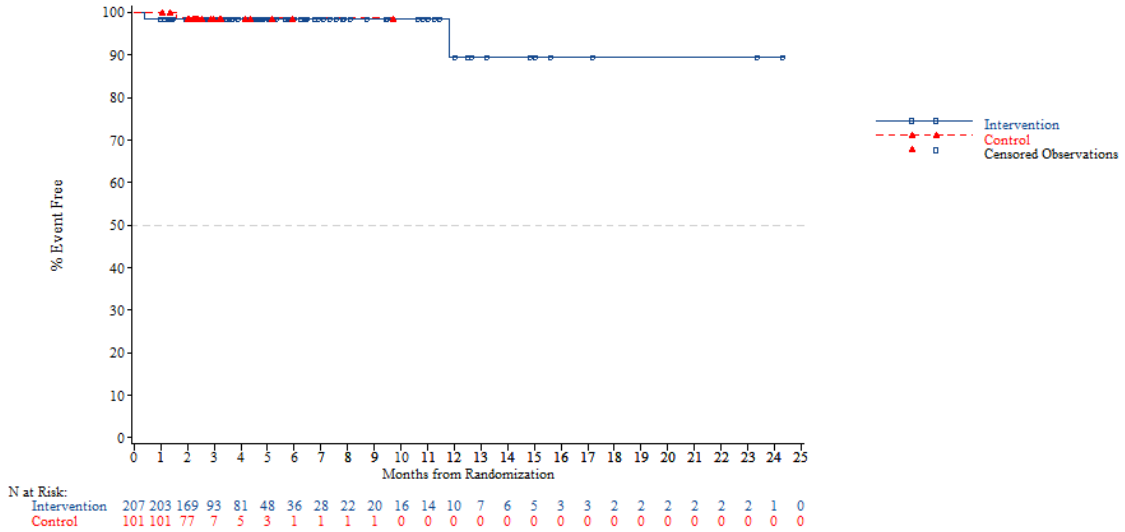


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

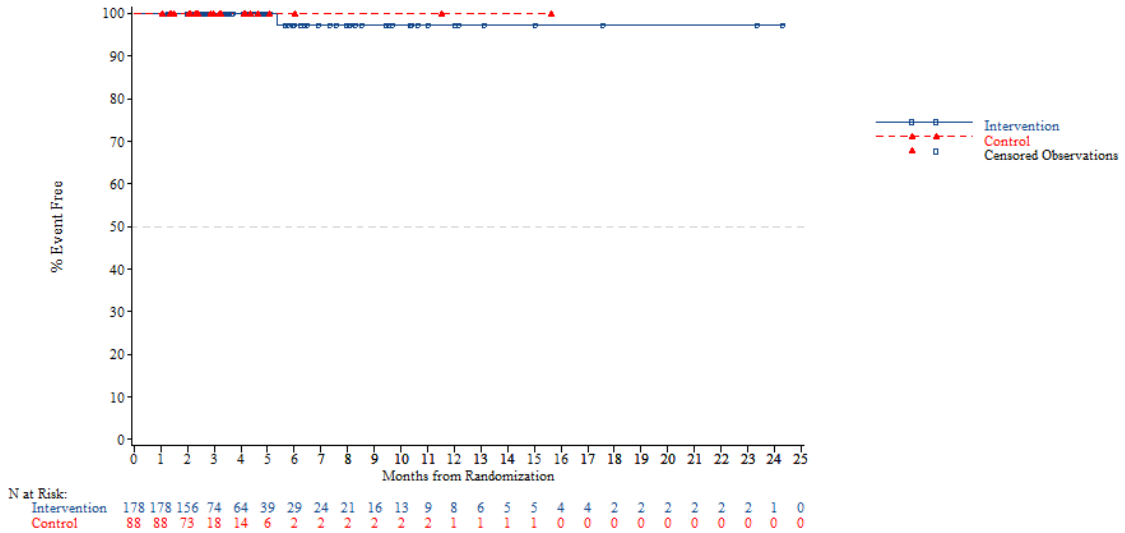
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

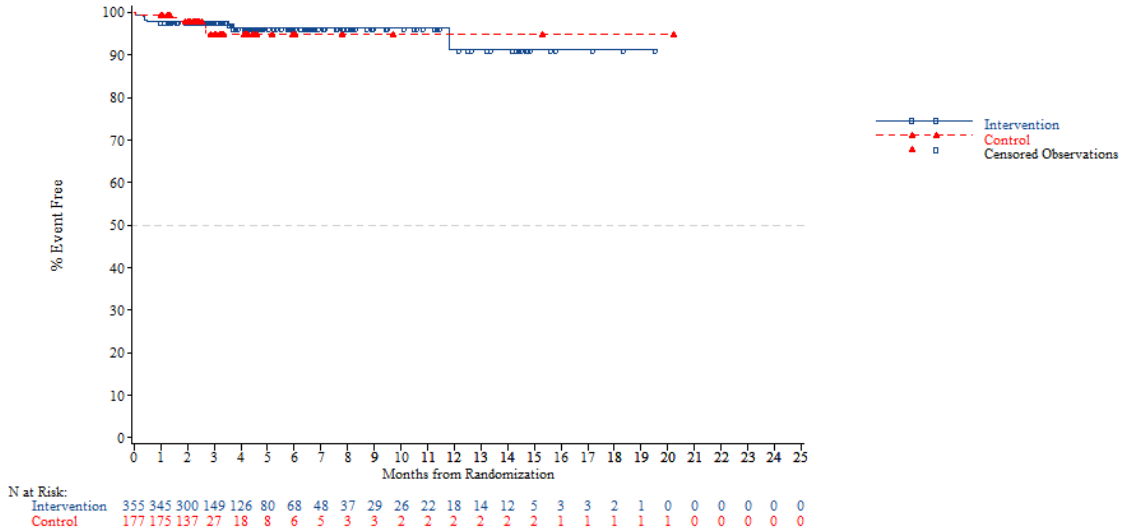


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

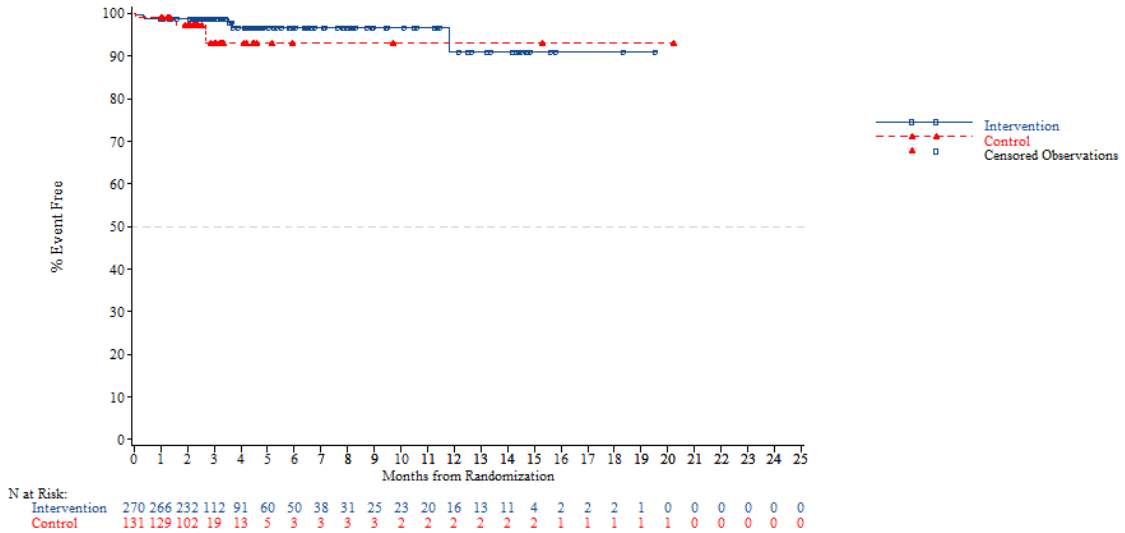
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

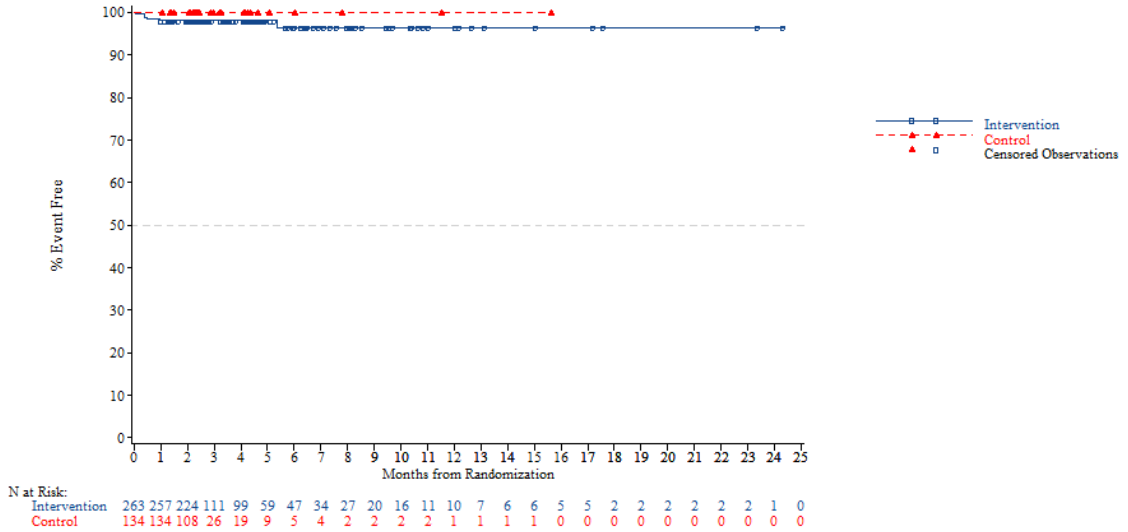


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

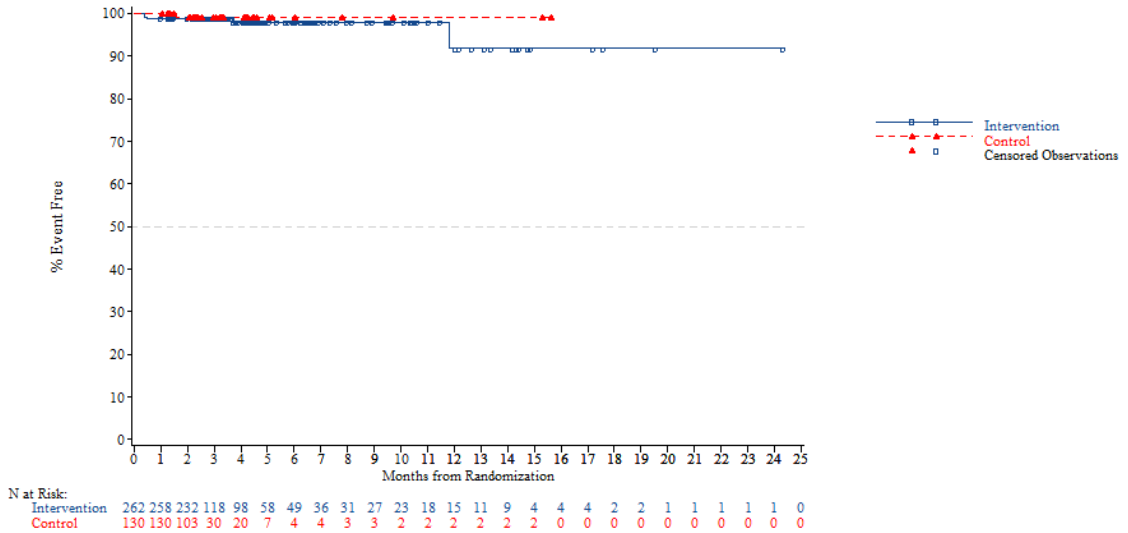
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

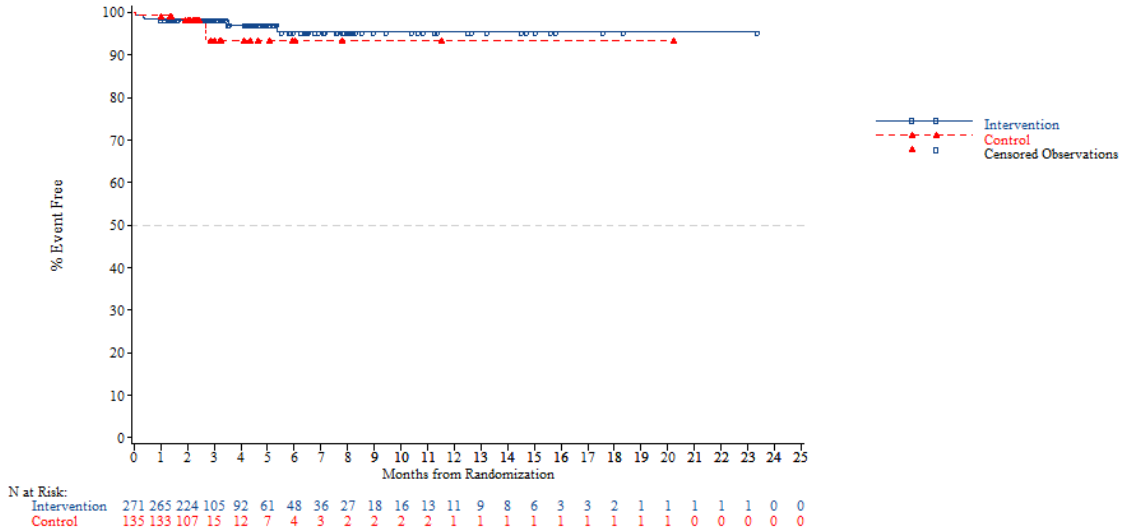


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

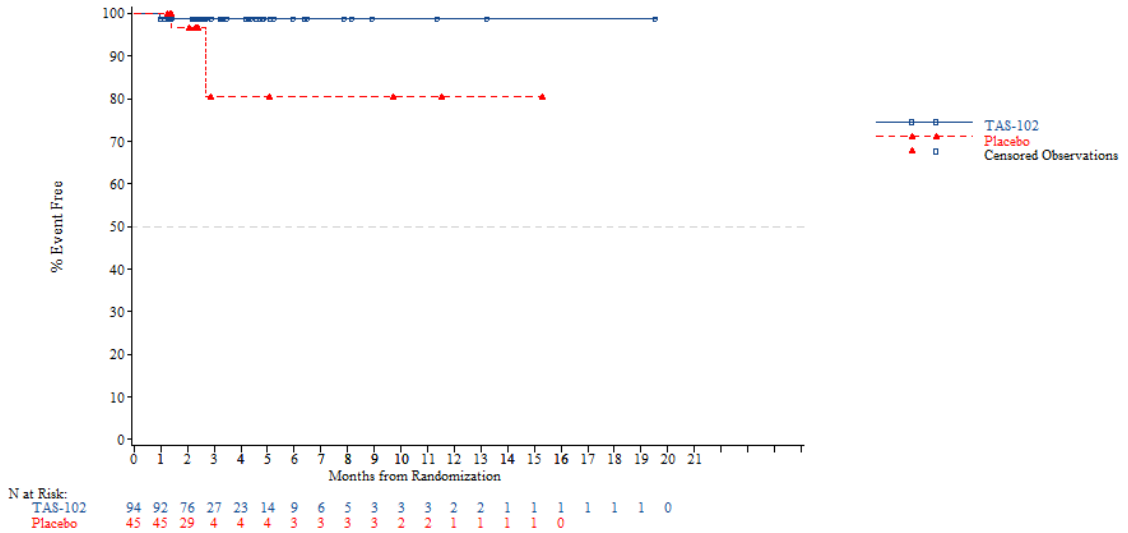
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

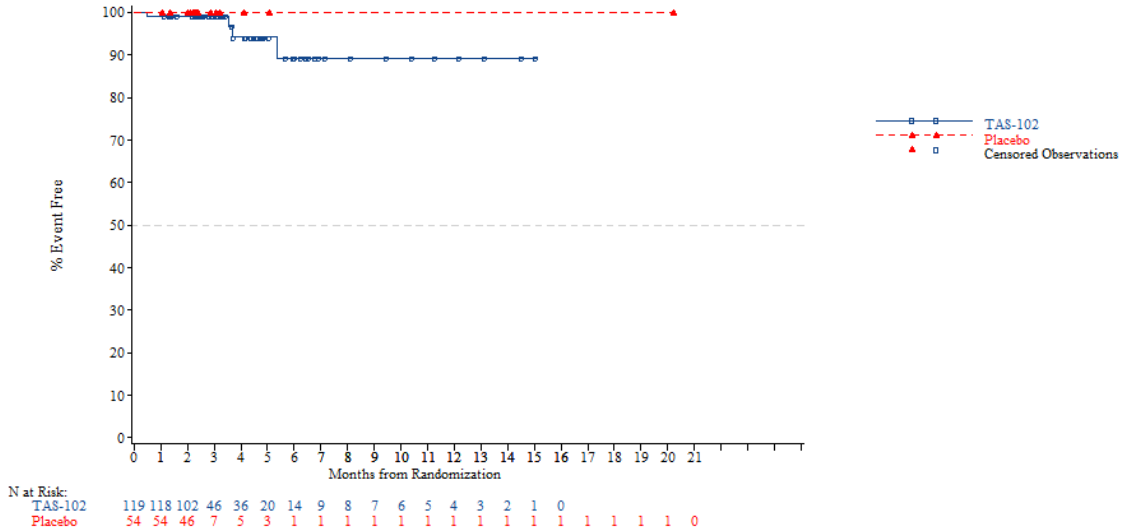


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

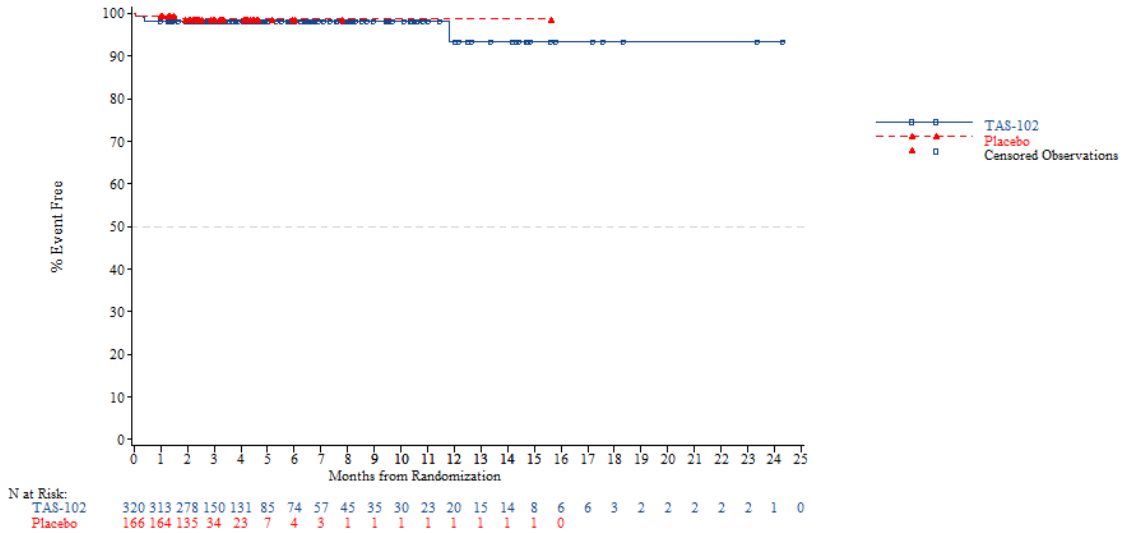
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

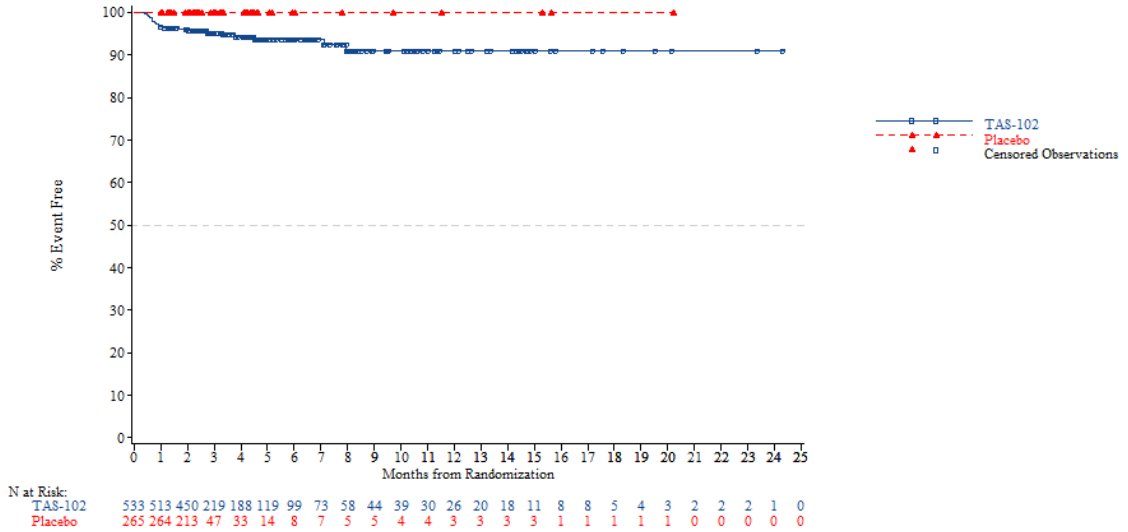


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Vascular disorders - Hypertension
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

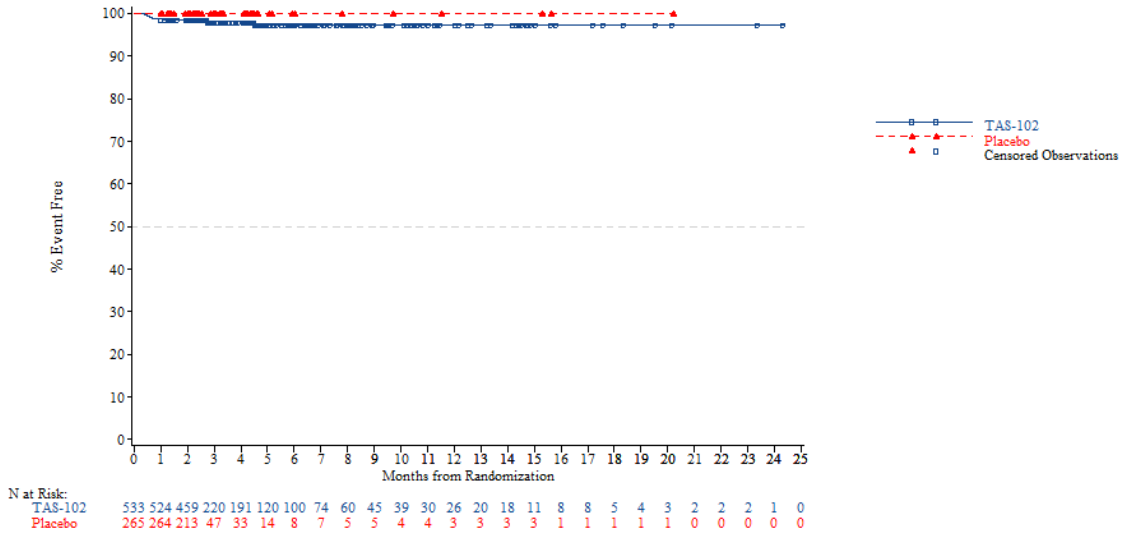
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

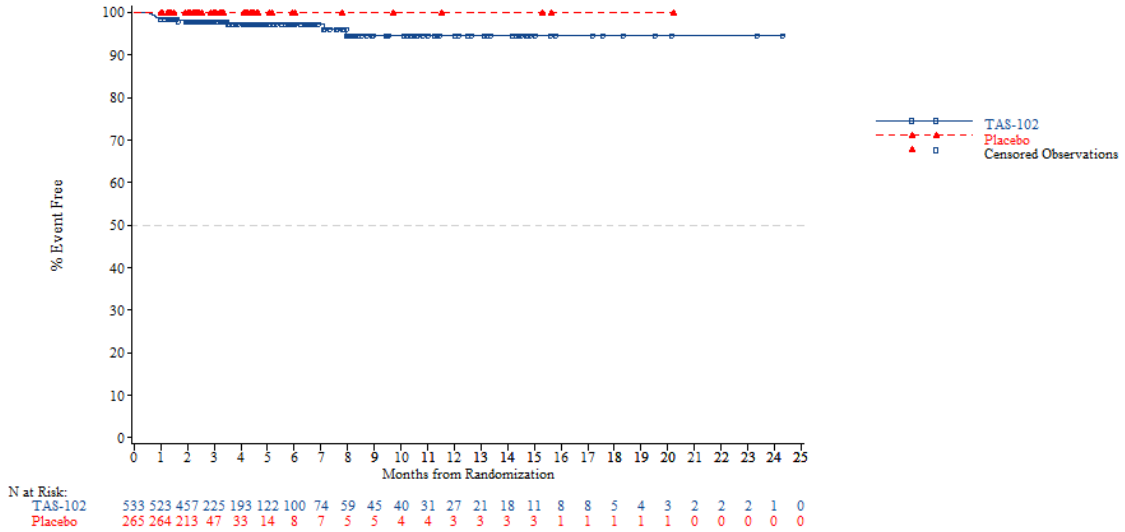


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

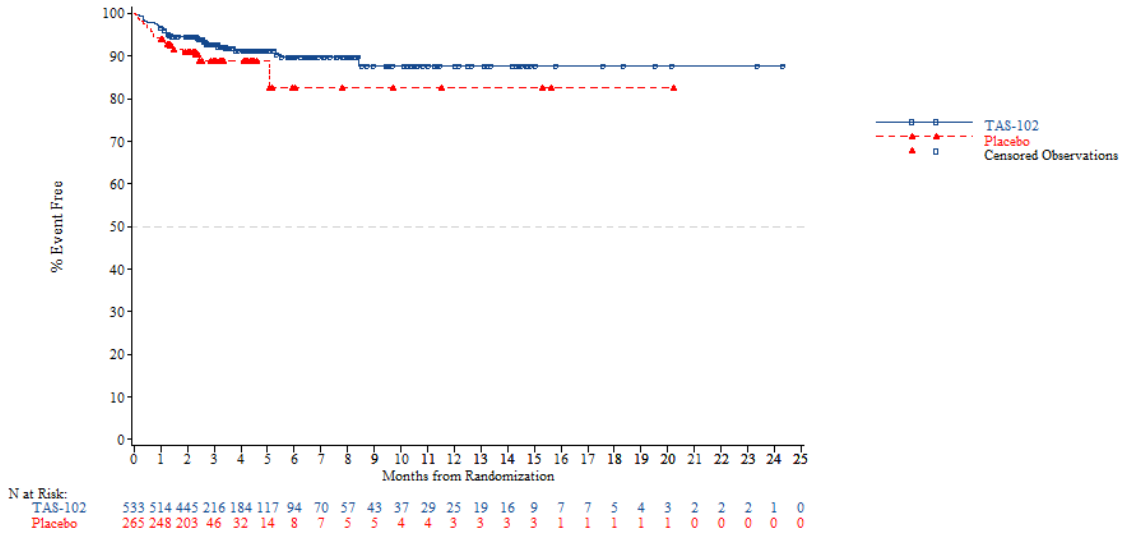
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

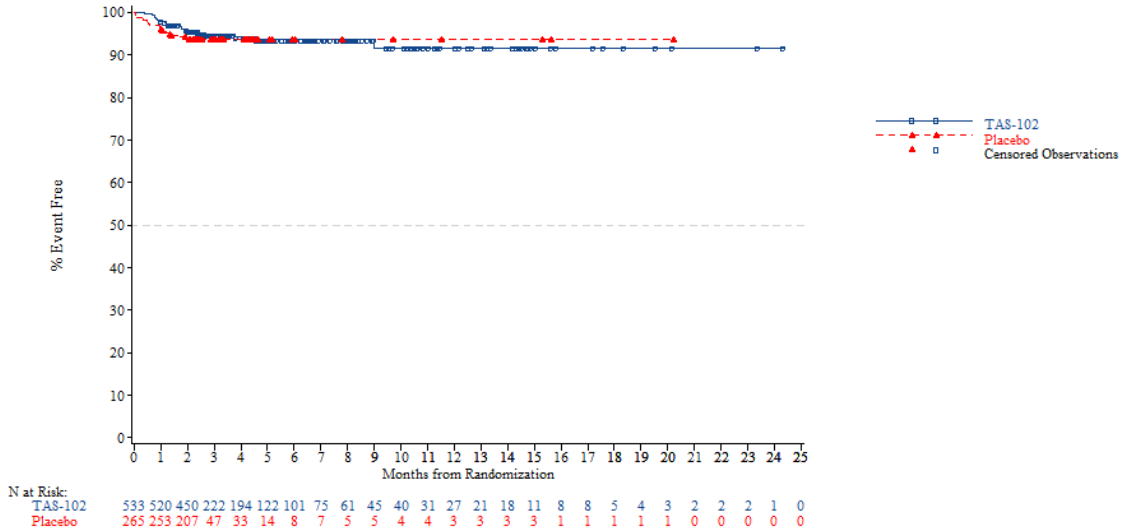


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

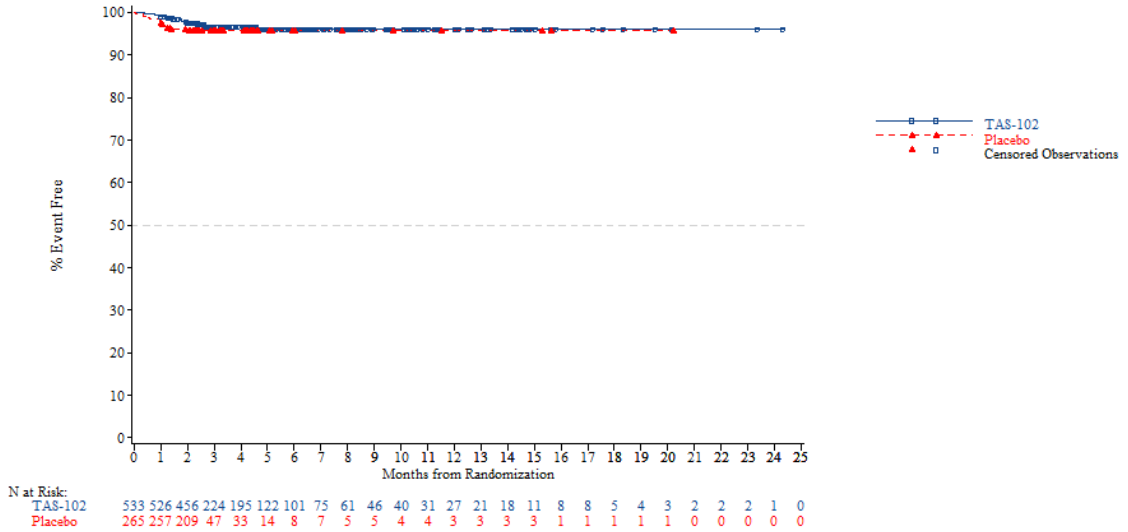
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

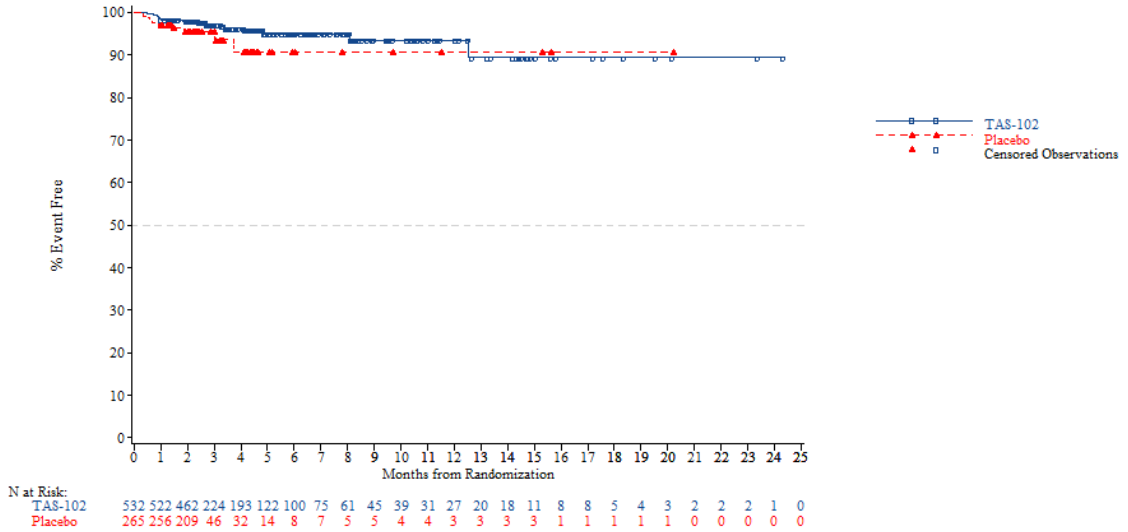


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

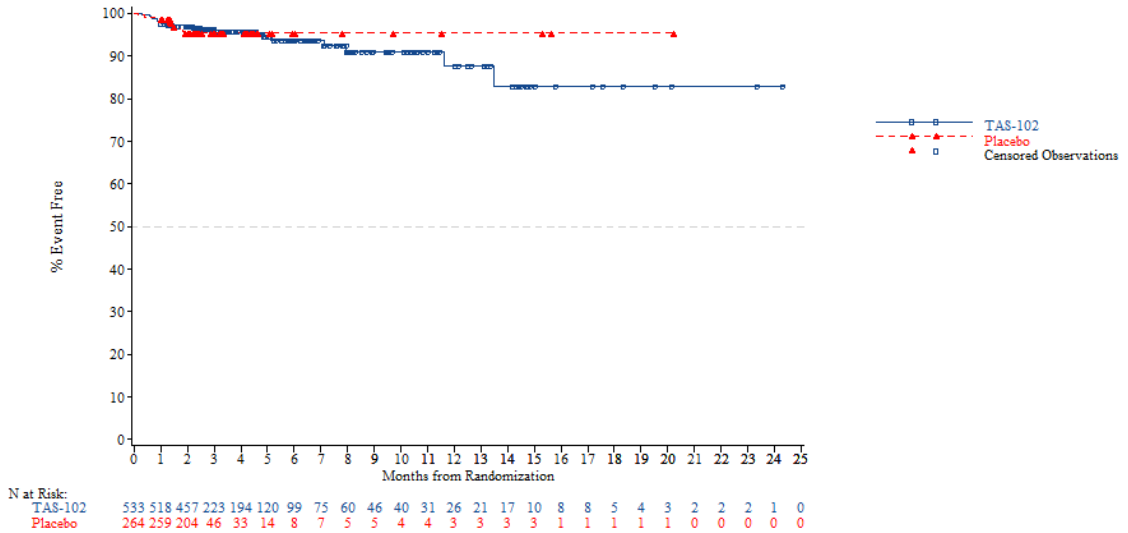
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

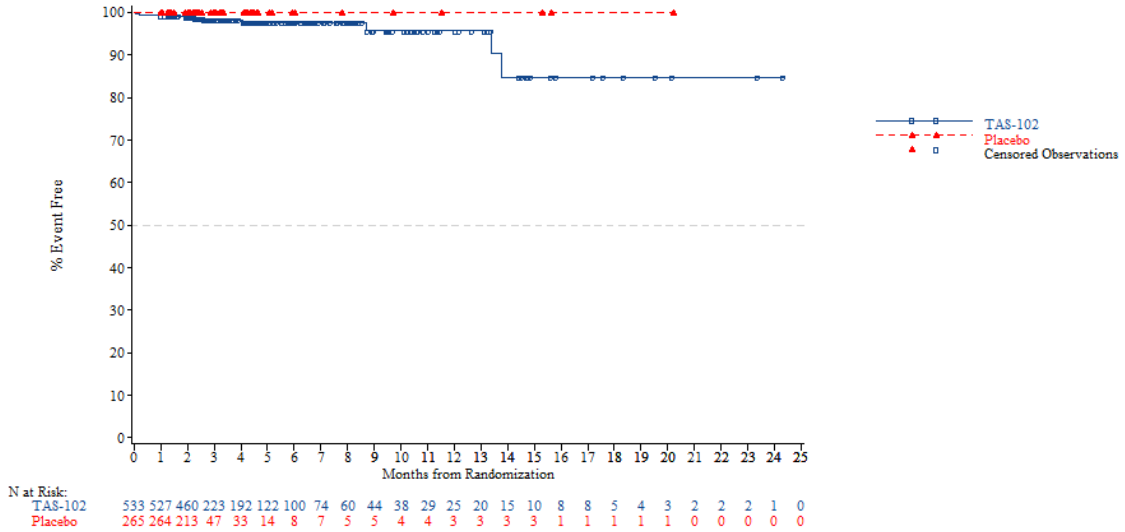


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

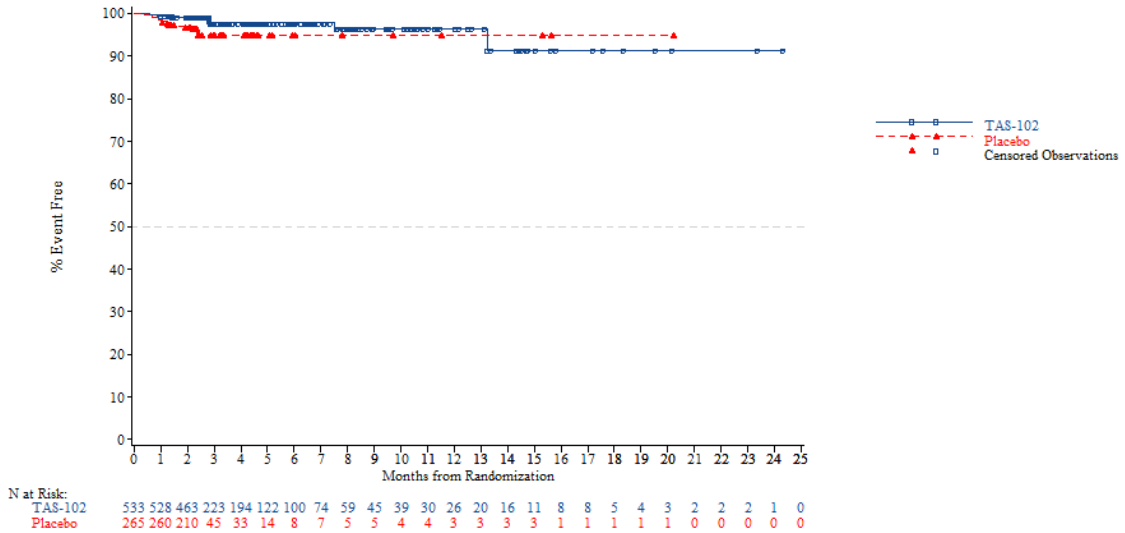
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

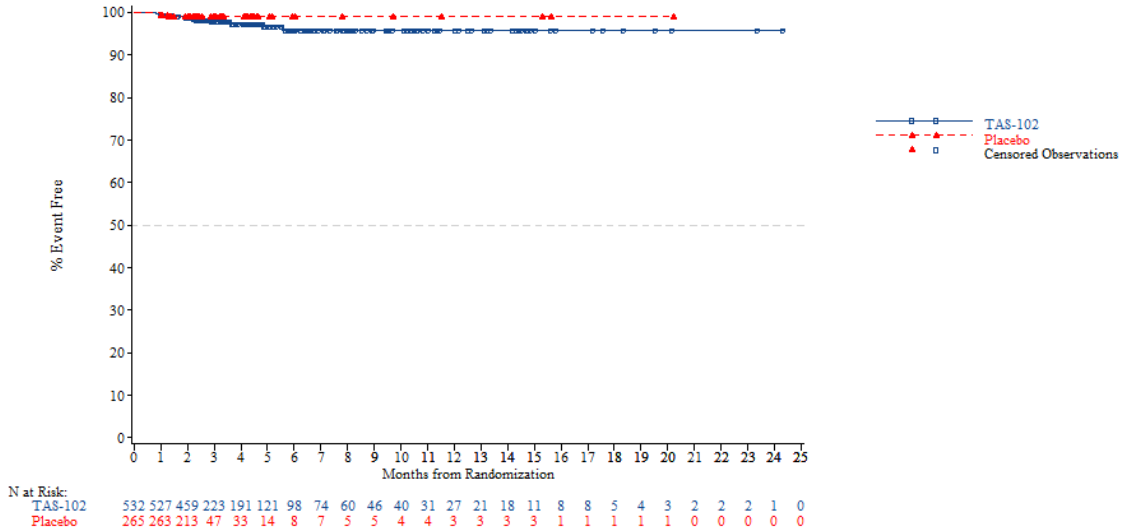


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

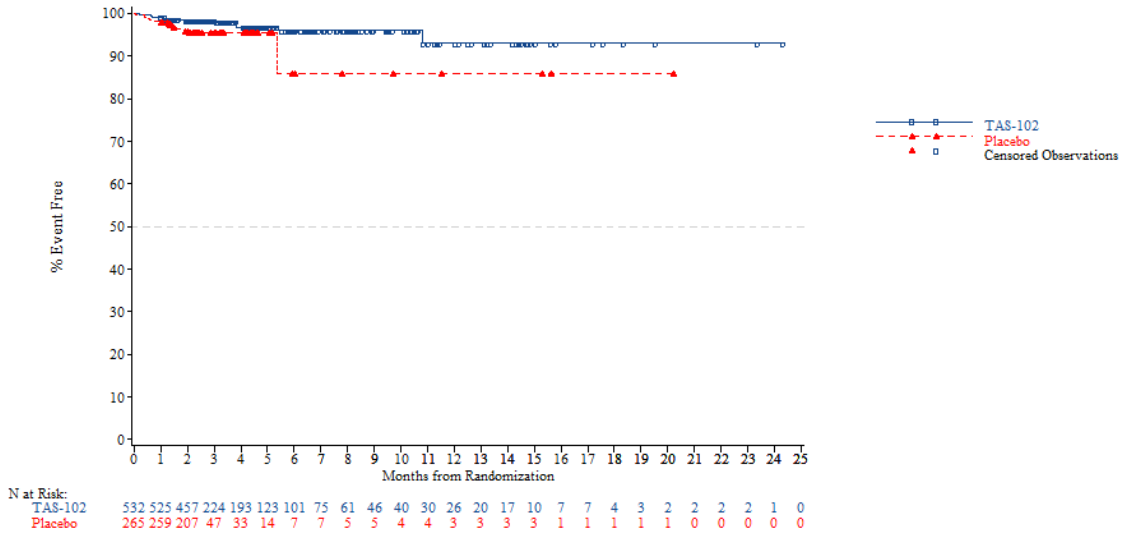
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

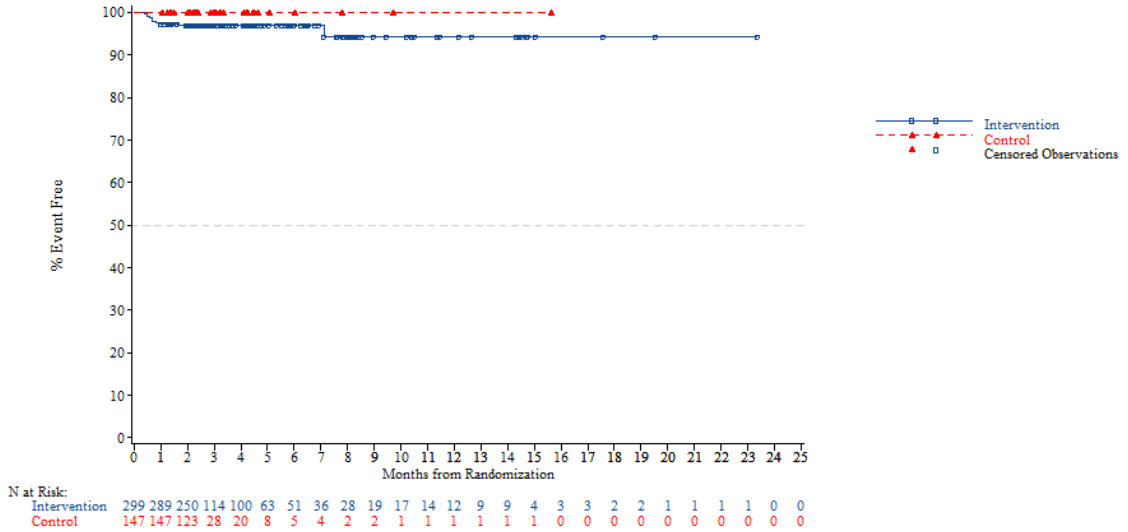


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

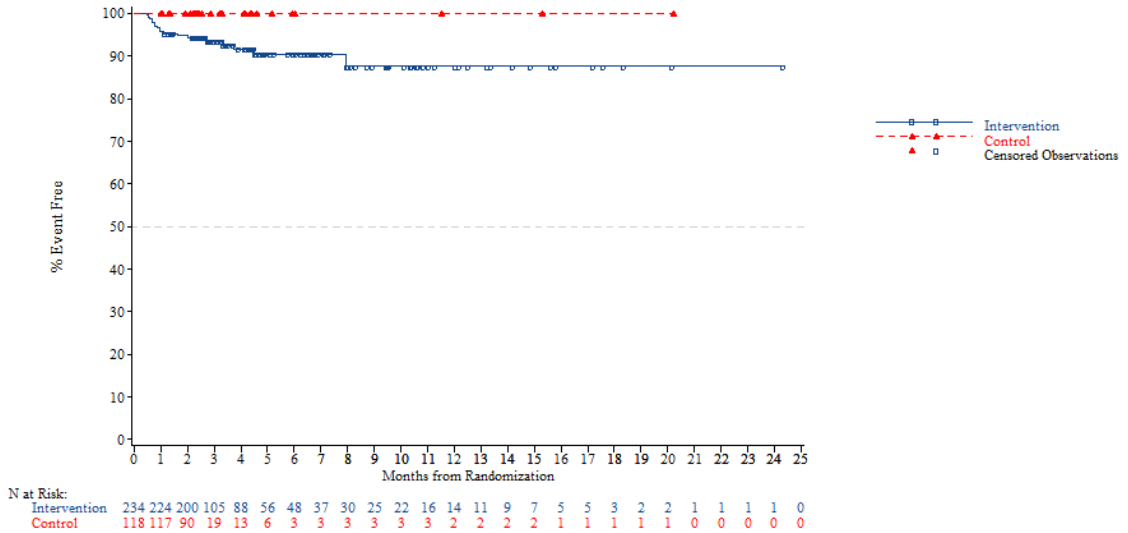
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

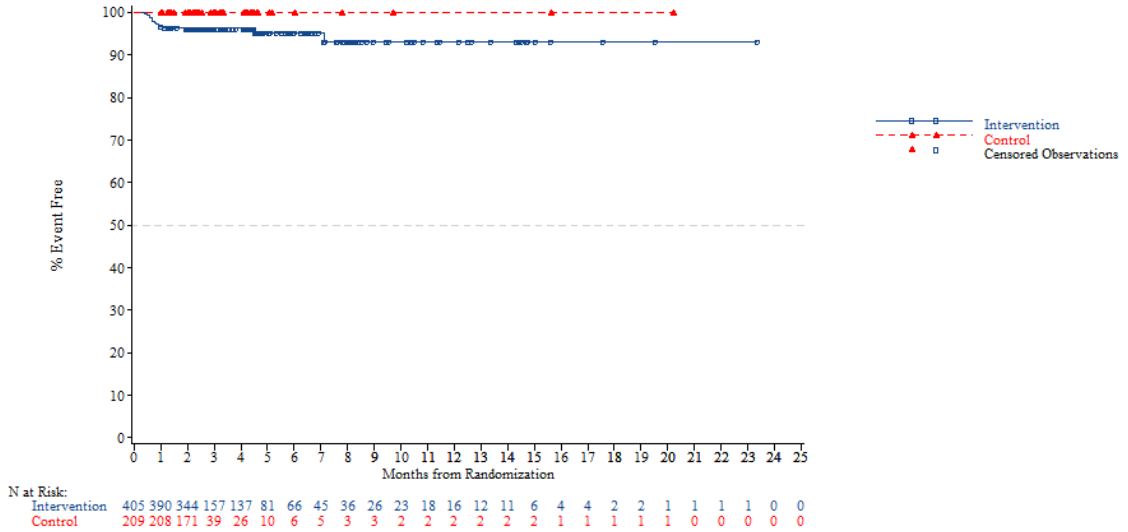


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

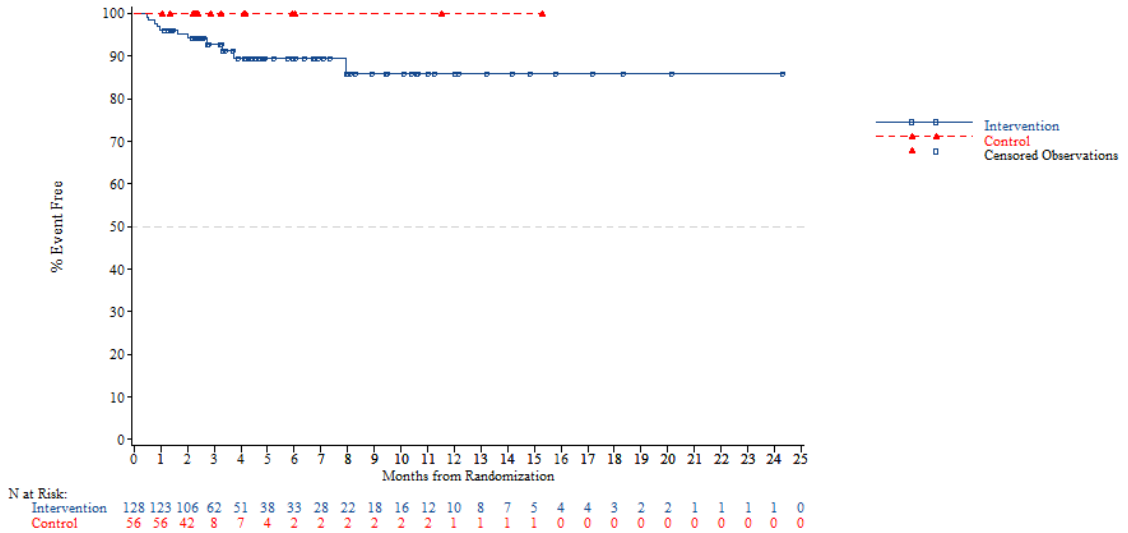
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

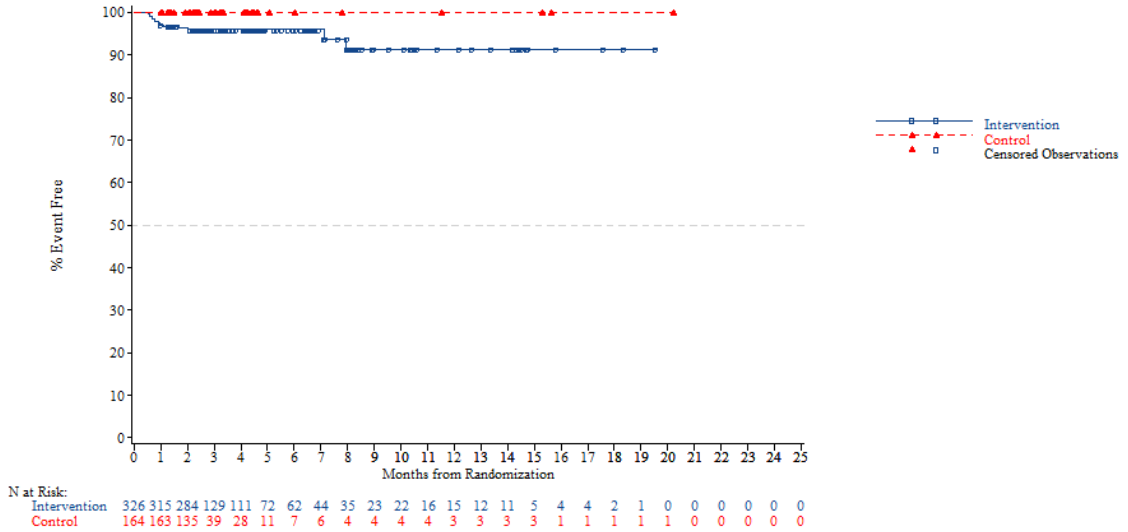


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

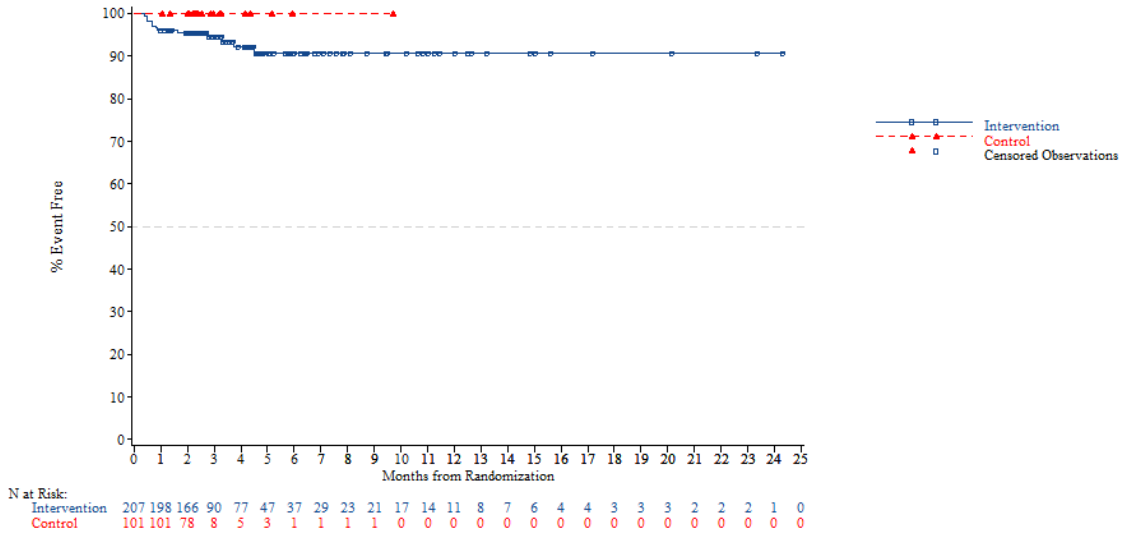
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

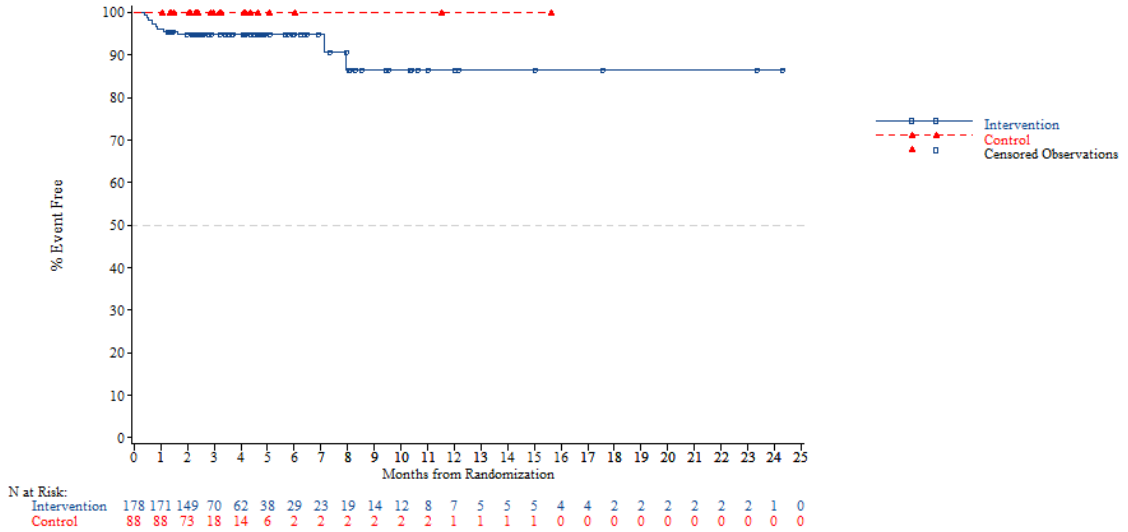


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

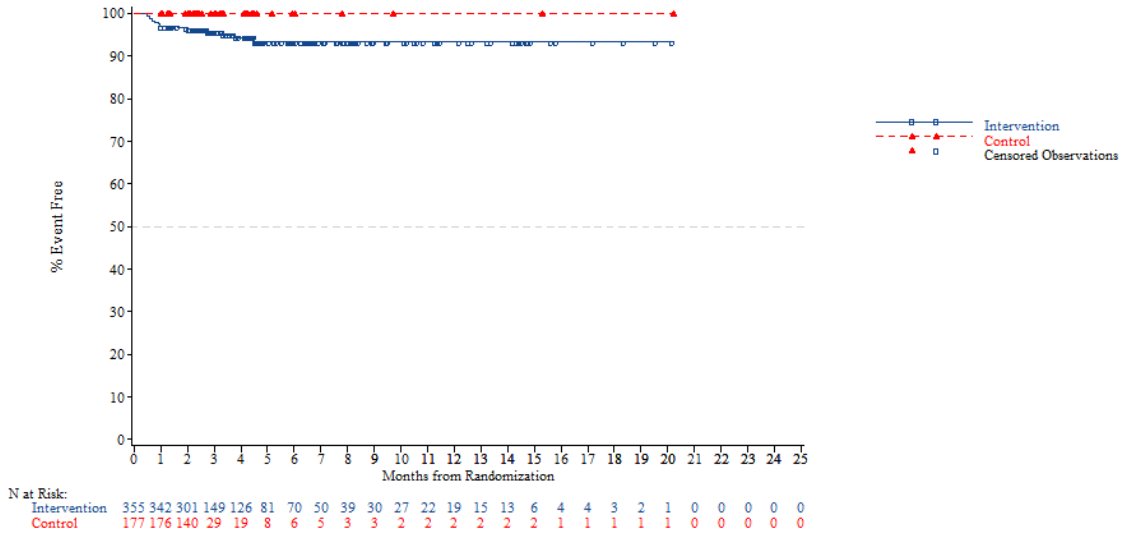
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

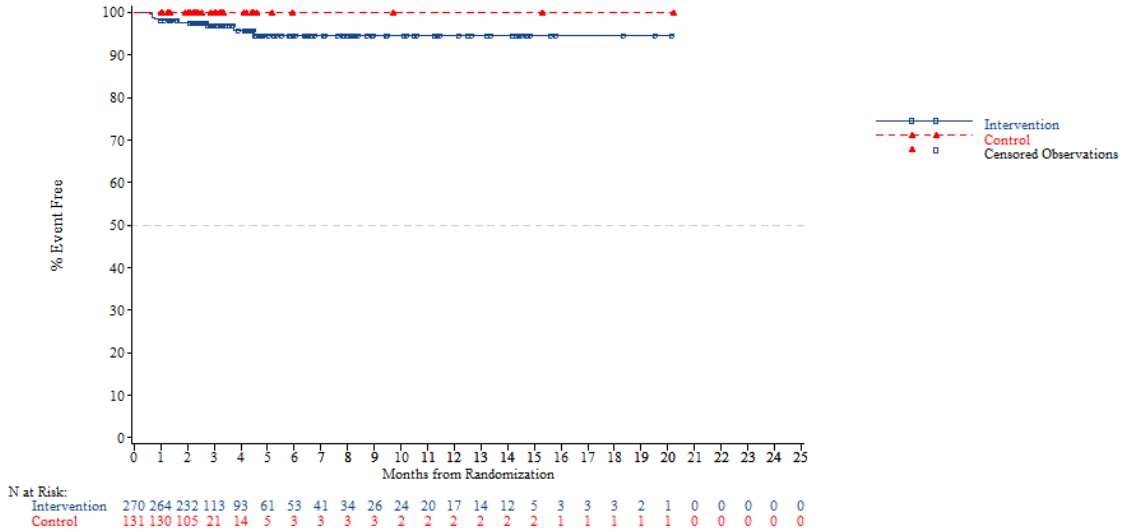


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

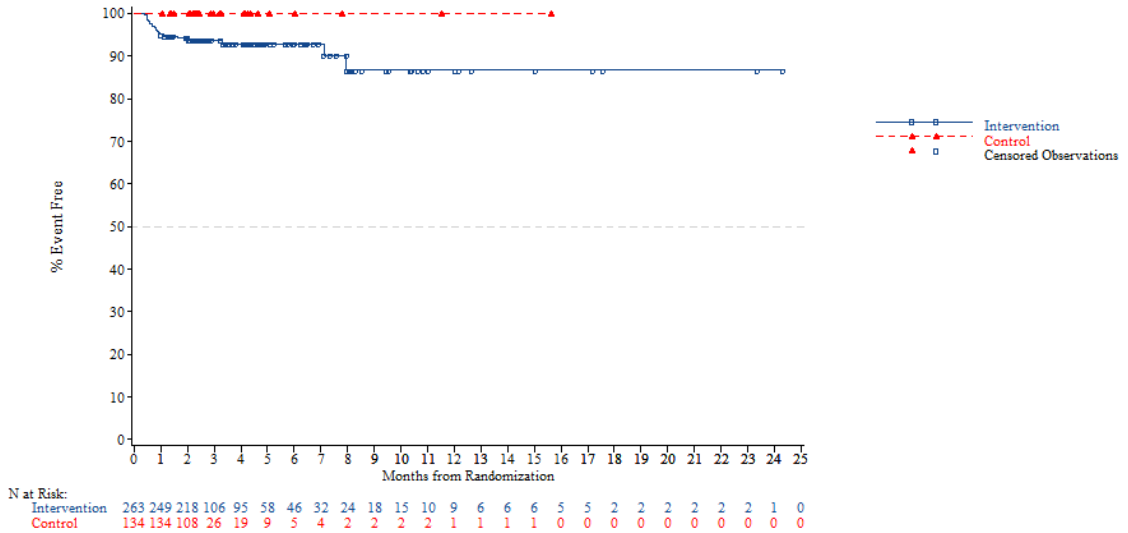
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

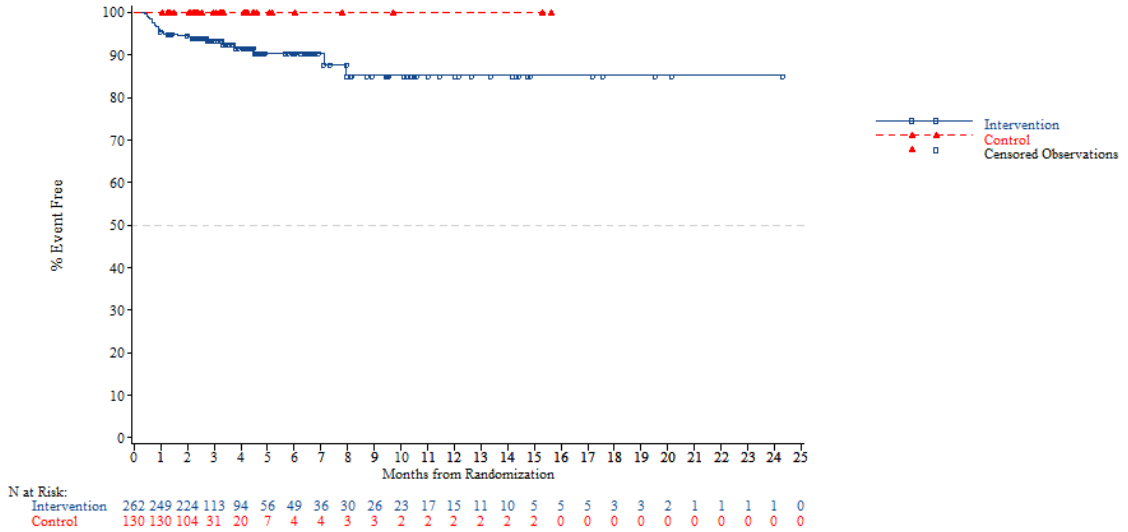


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

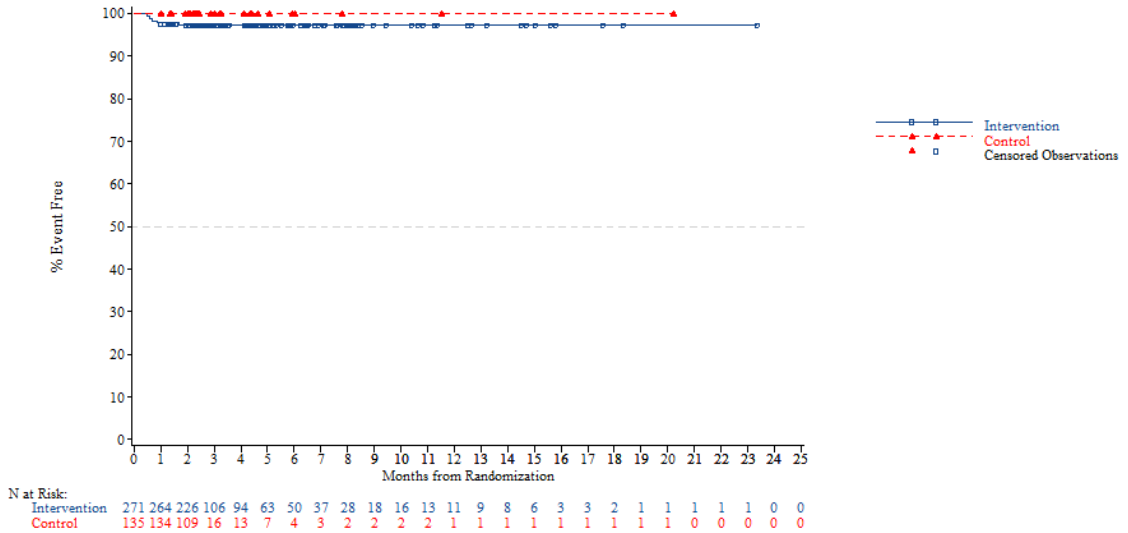
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

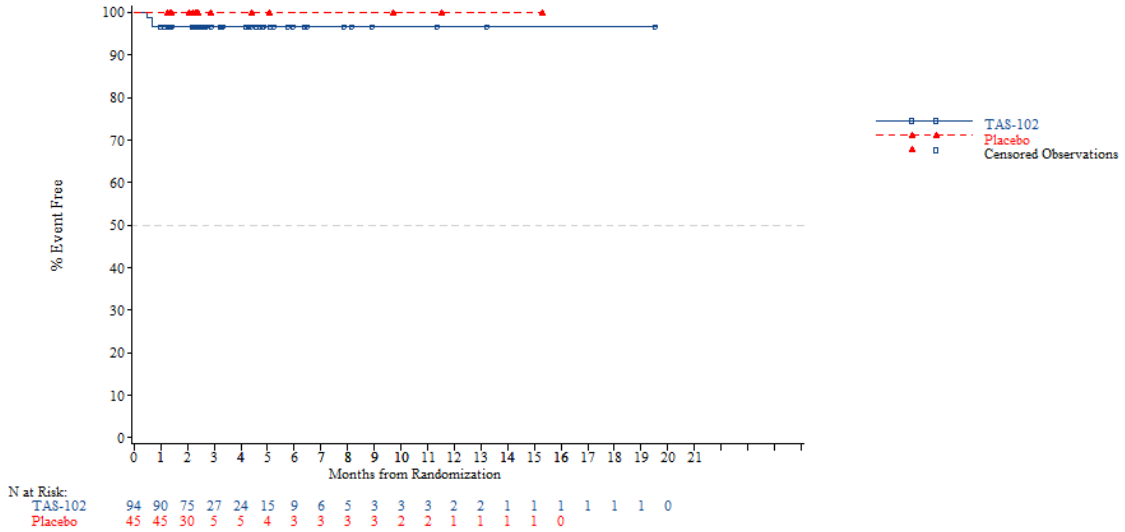


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

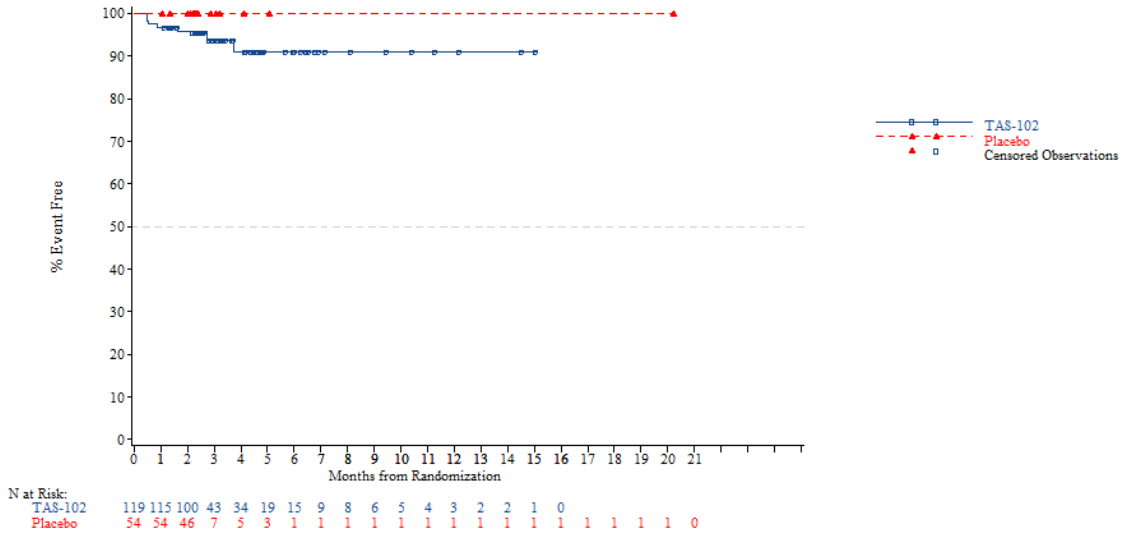
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

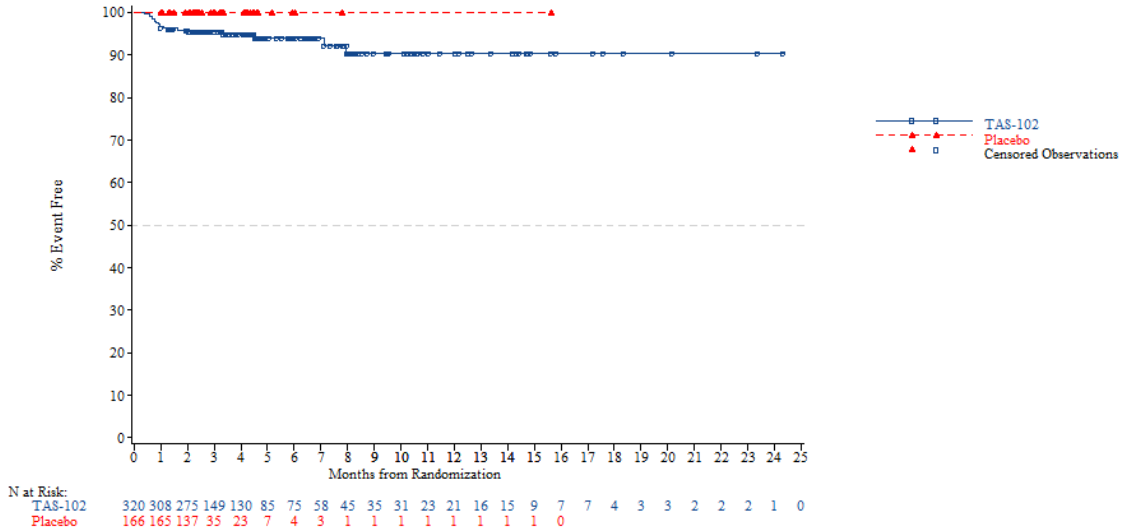


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

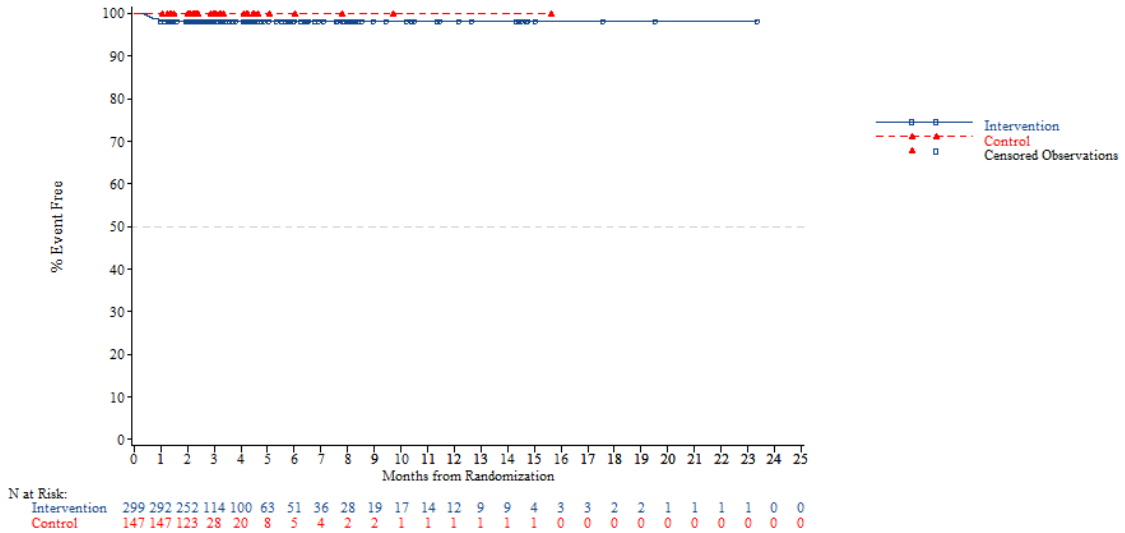
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

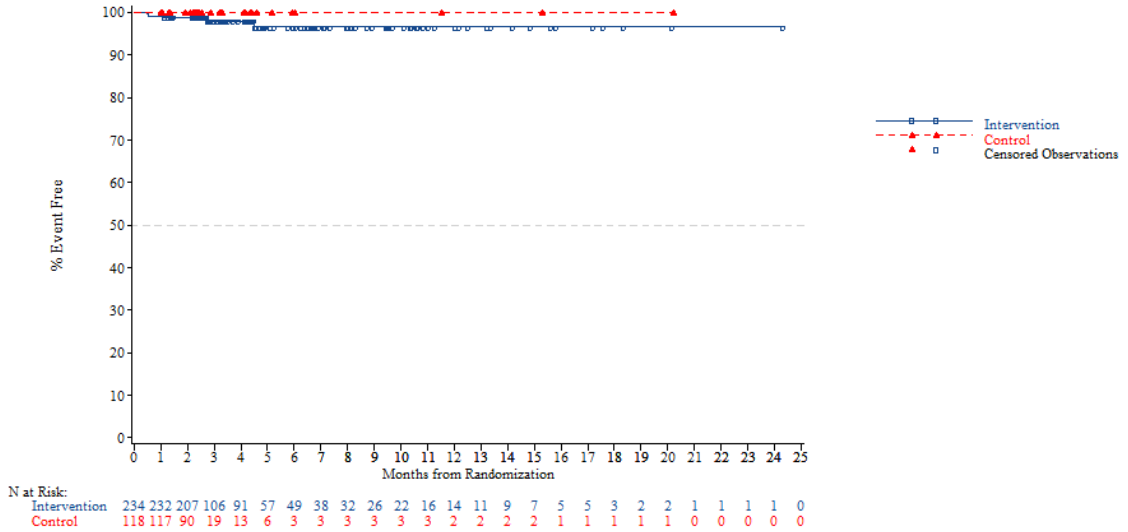


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

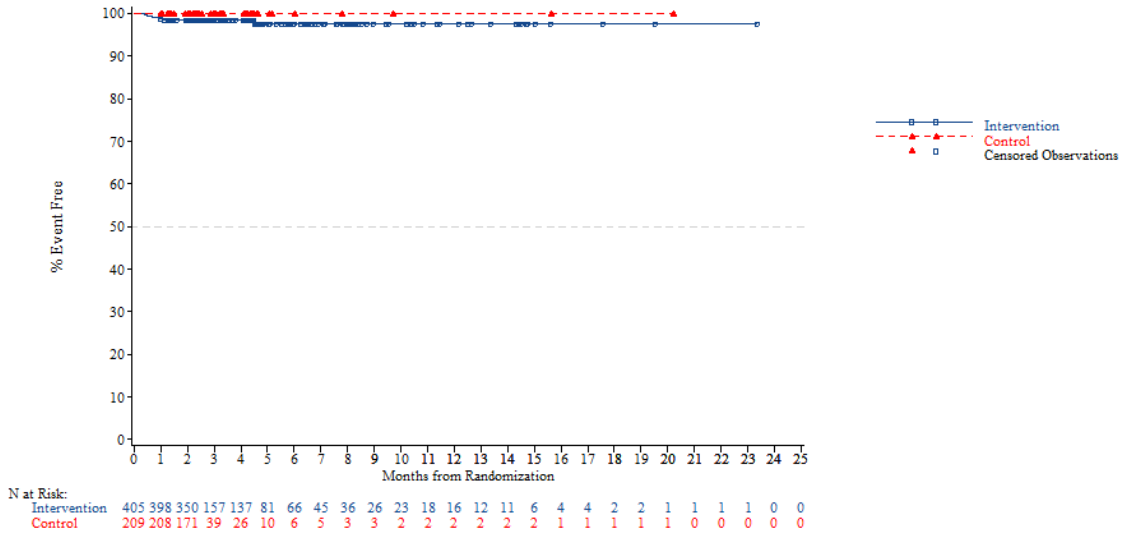
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

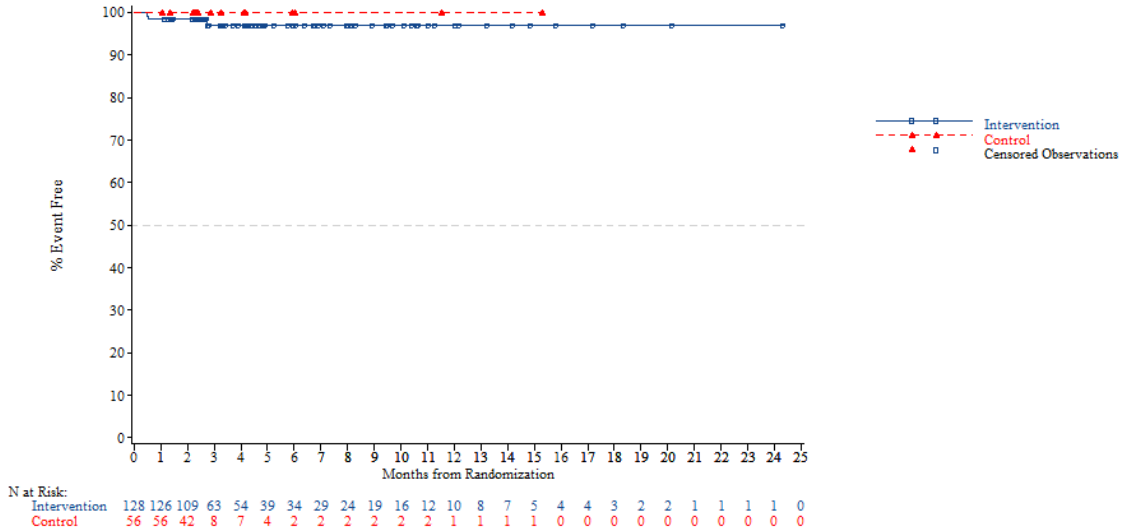


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

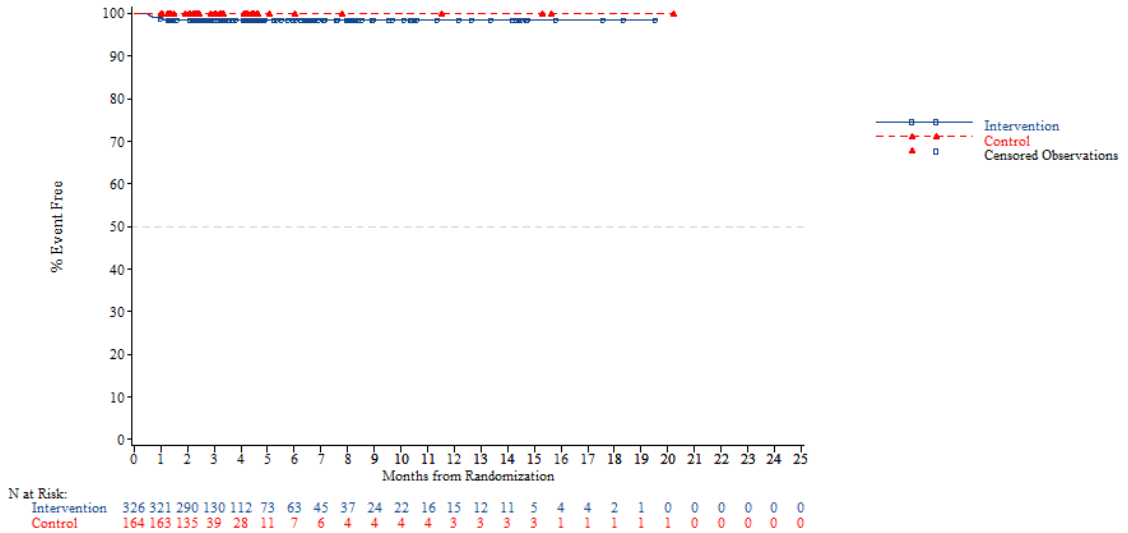
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

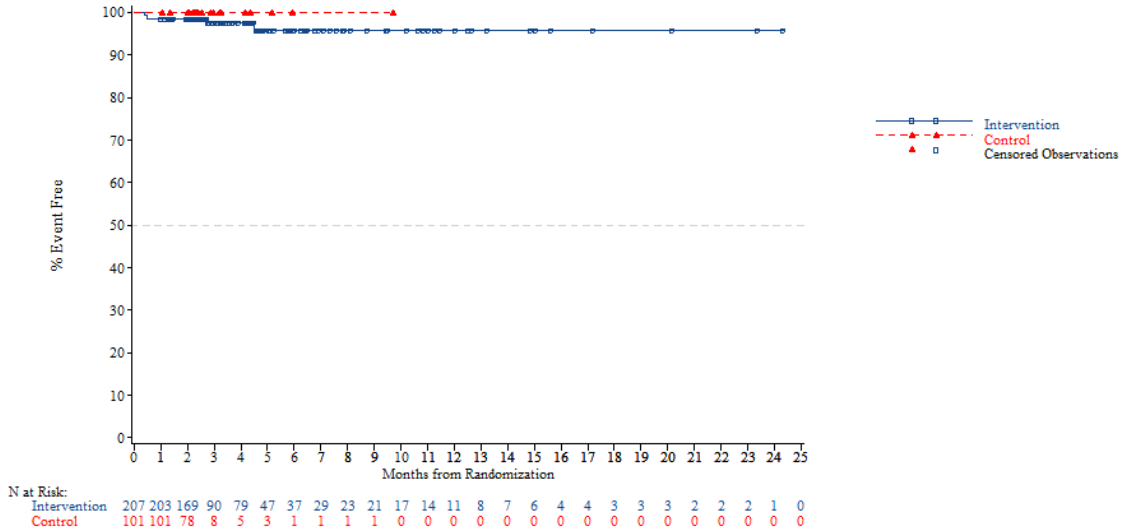


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

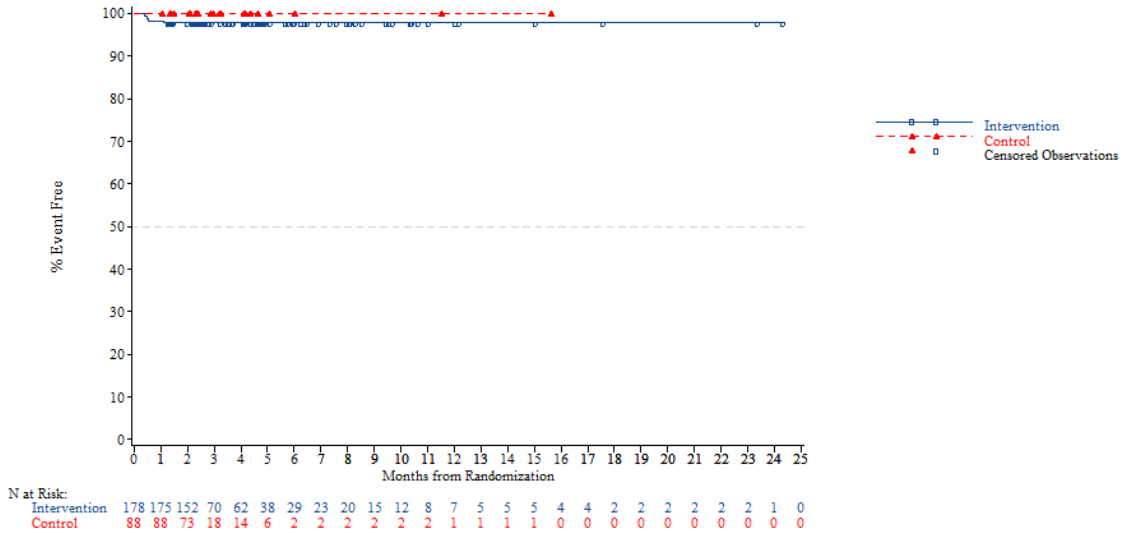
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

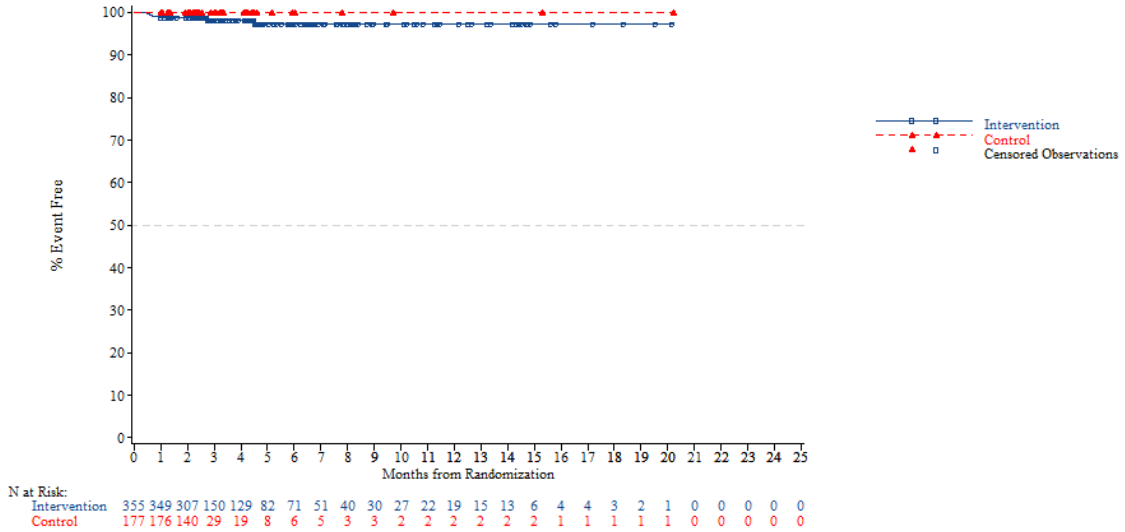


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

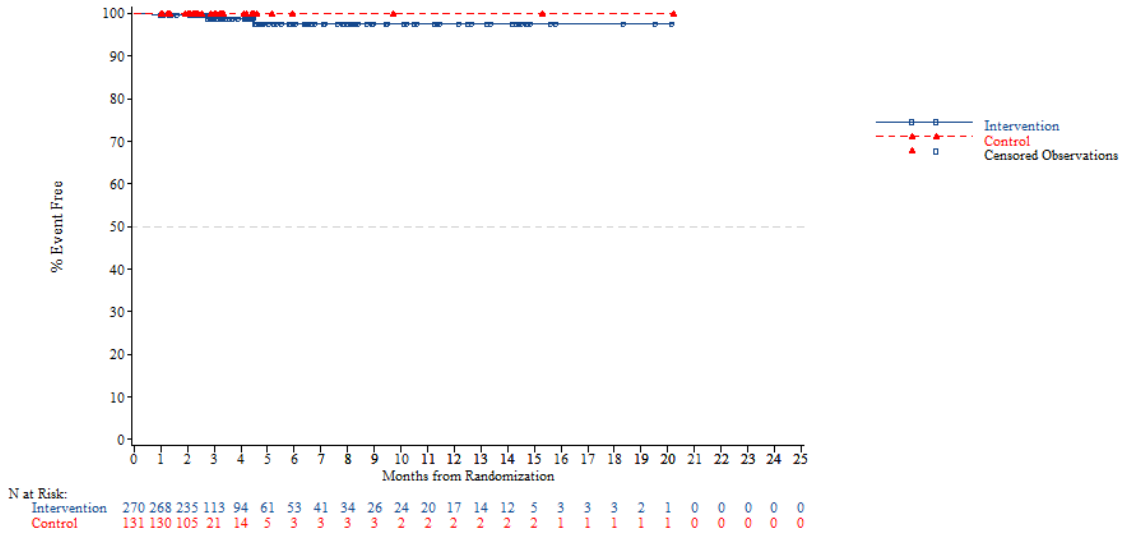
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

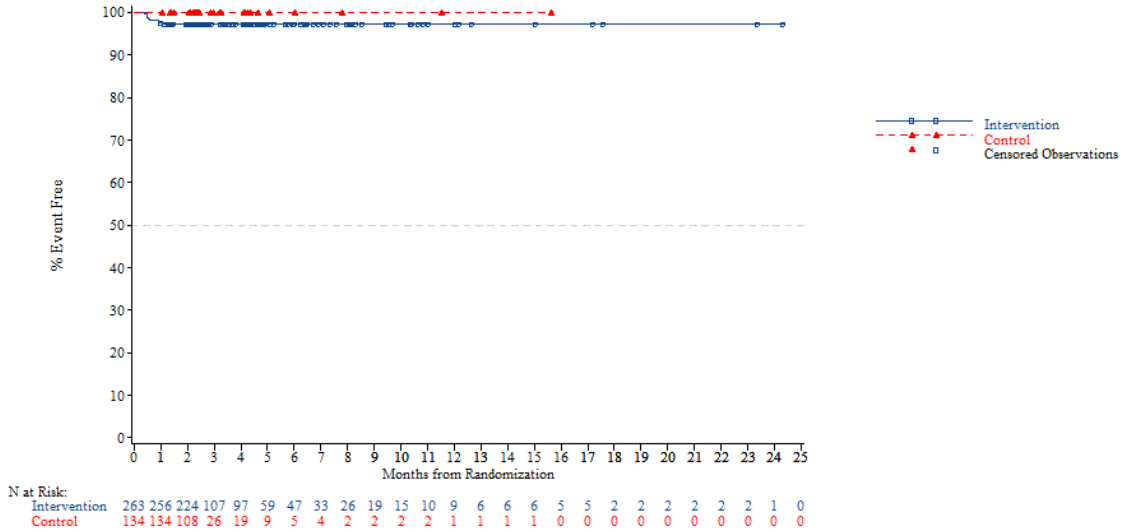


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

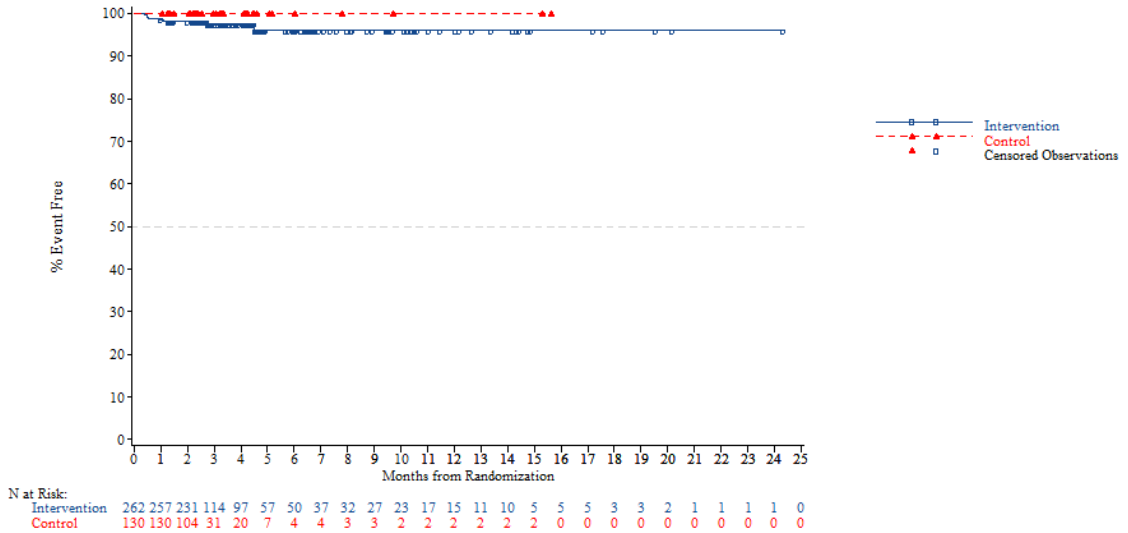
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

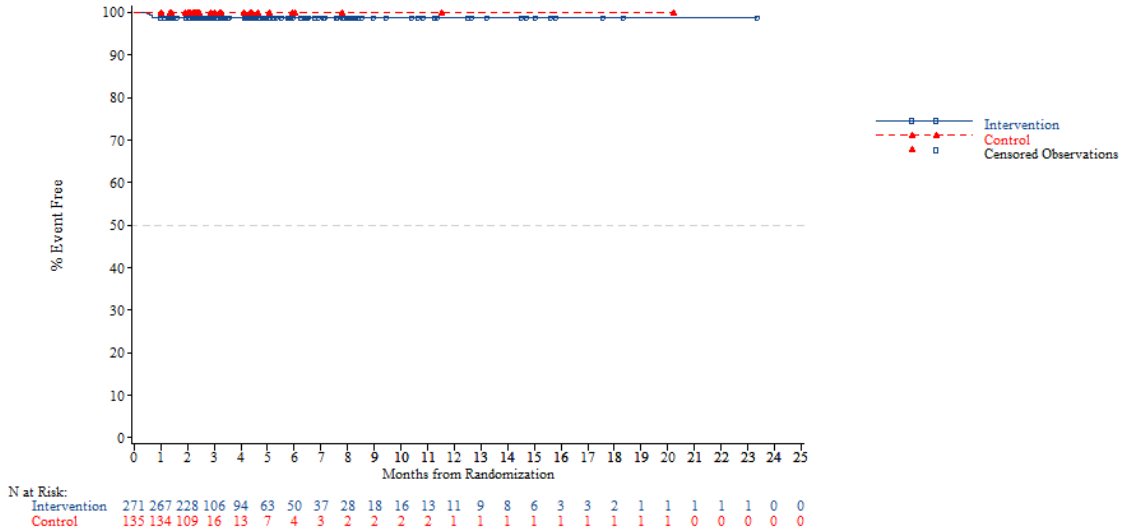


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

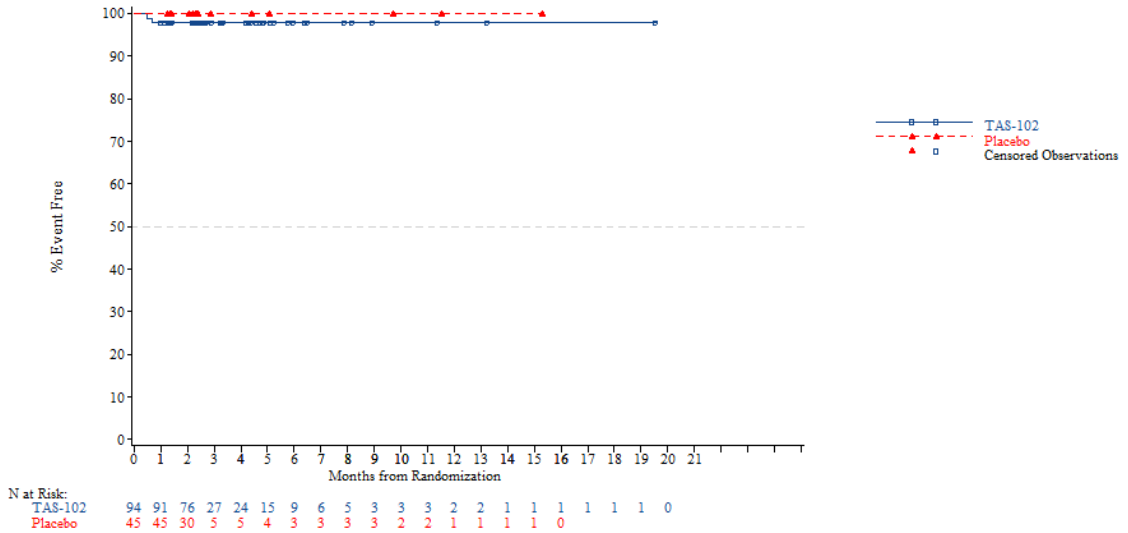
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

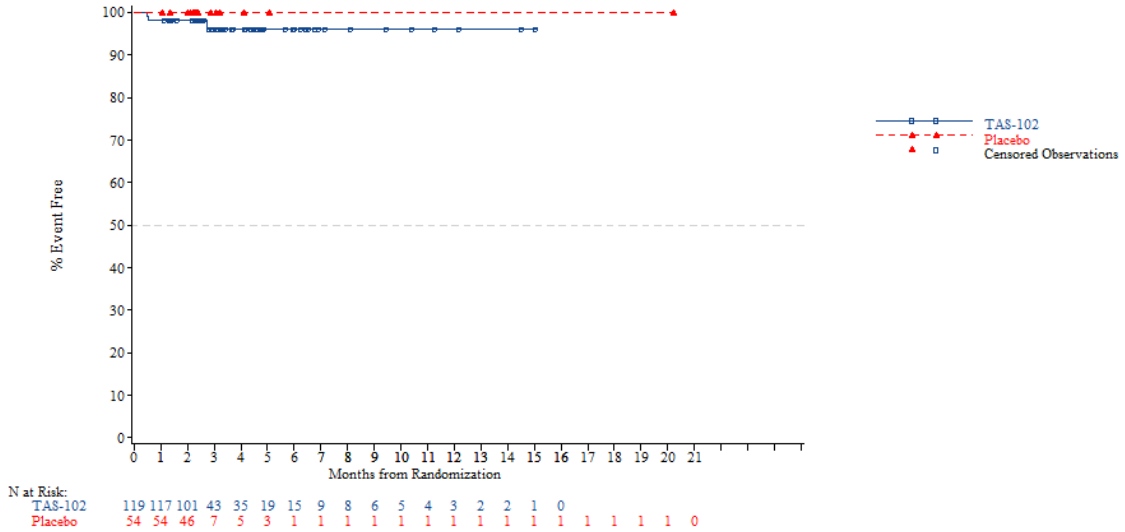


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

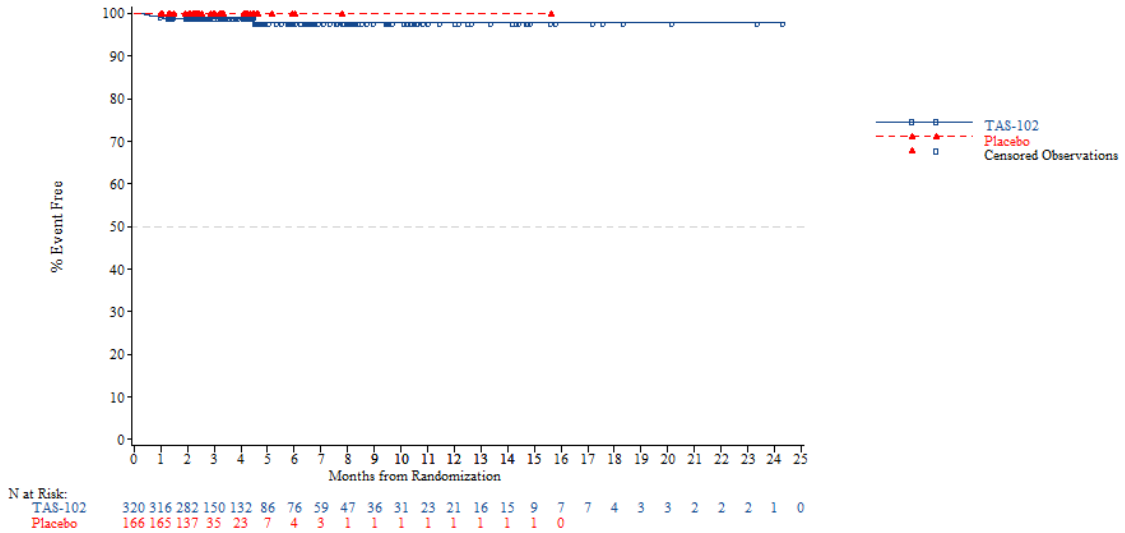
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

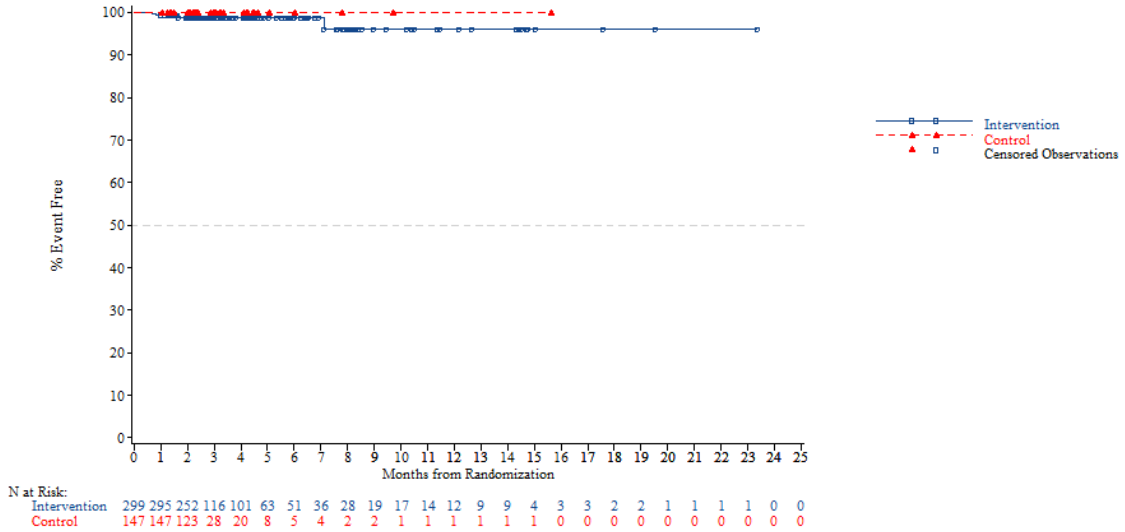


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

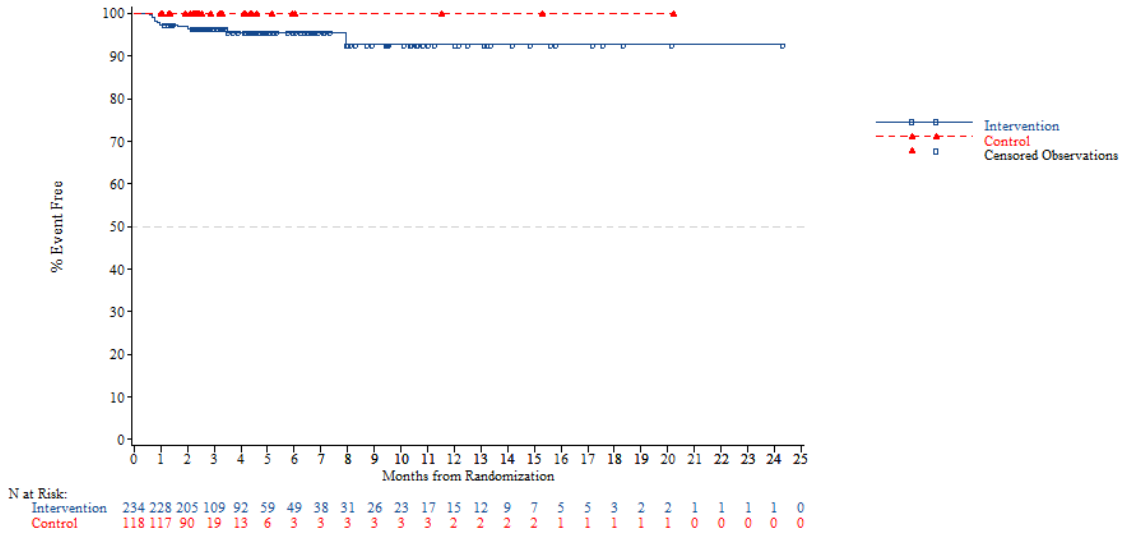
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

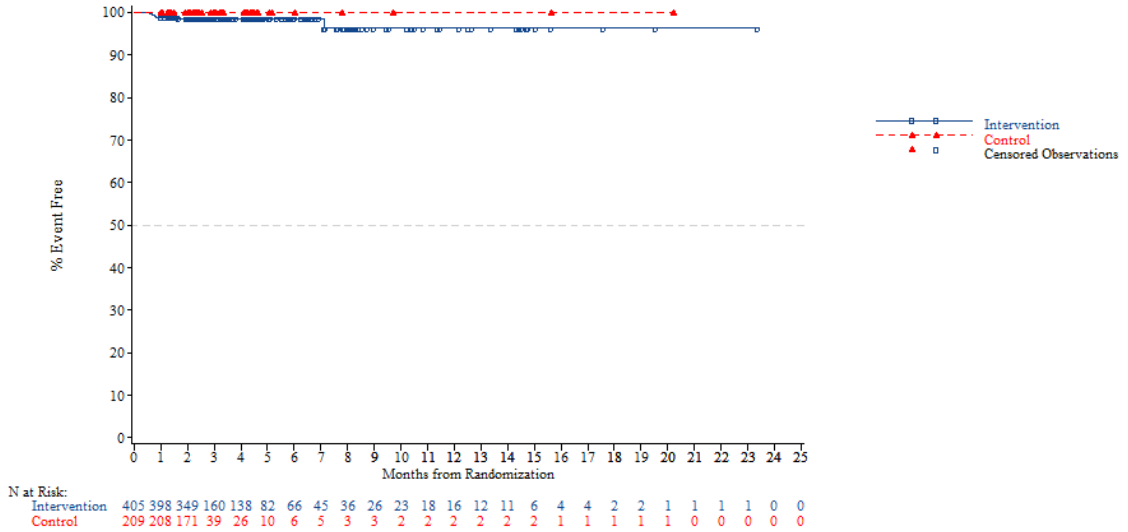


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

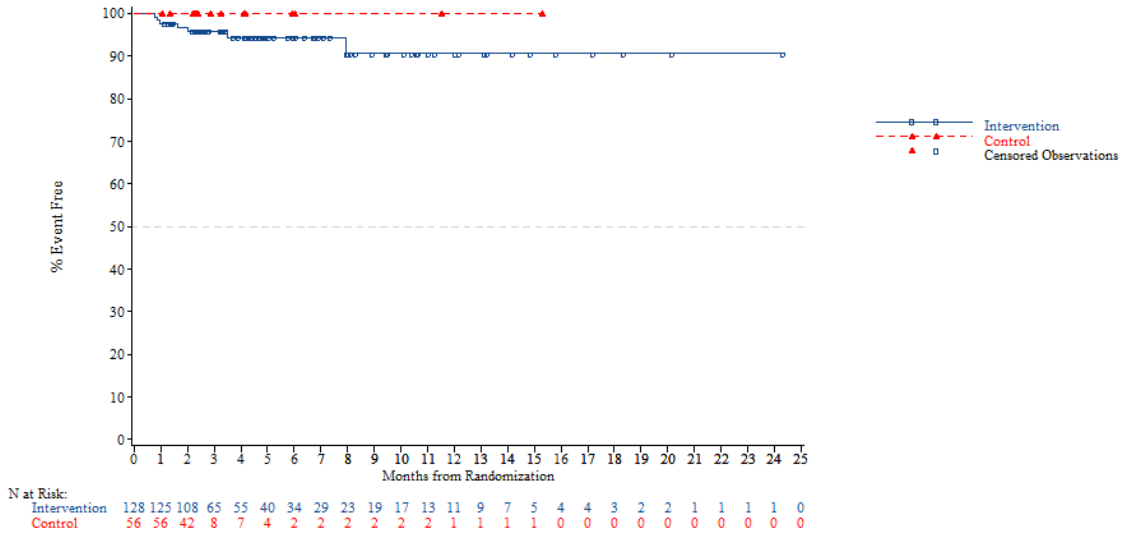
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

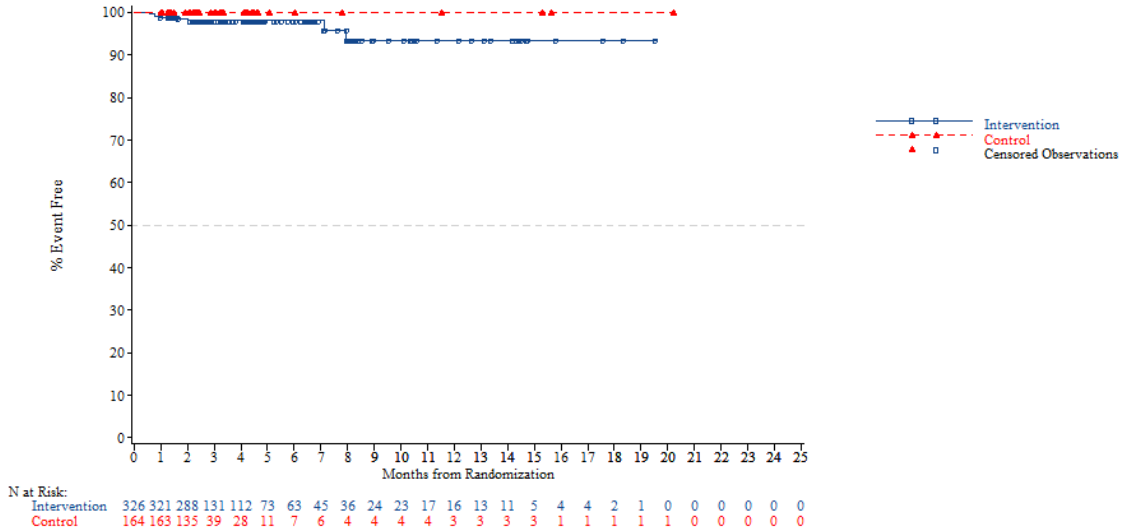


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

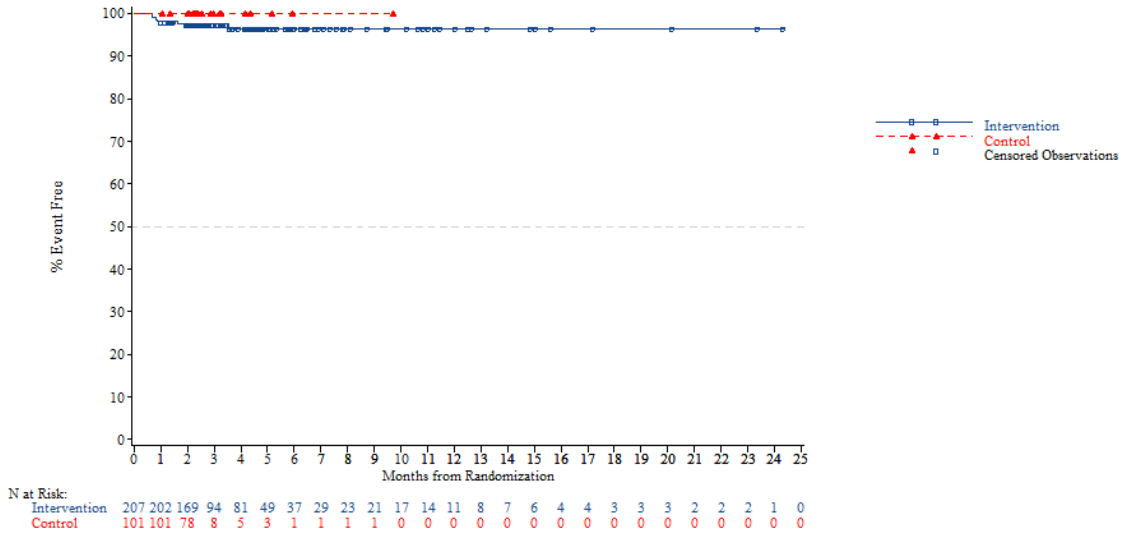
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

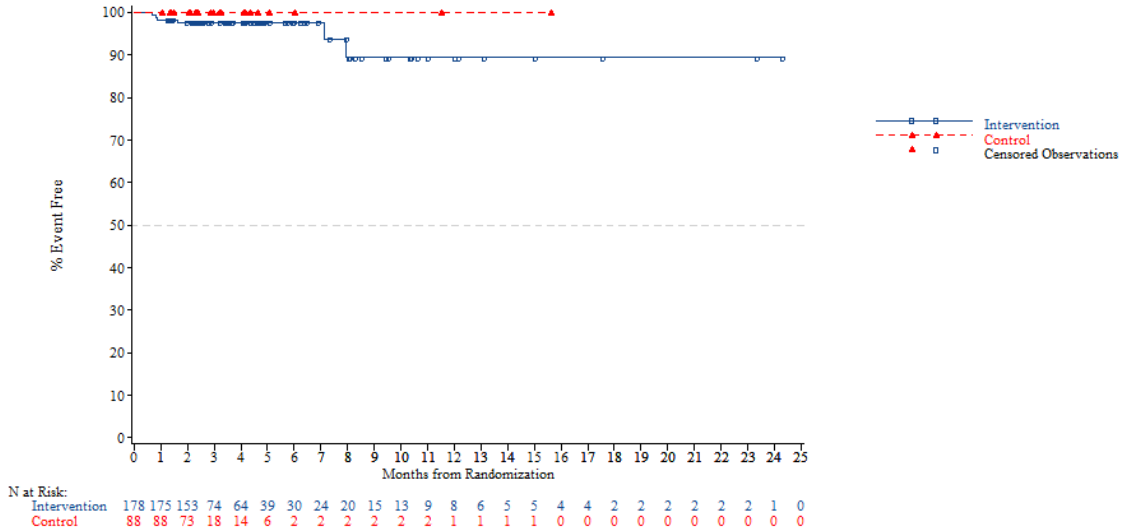


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

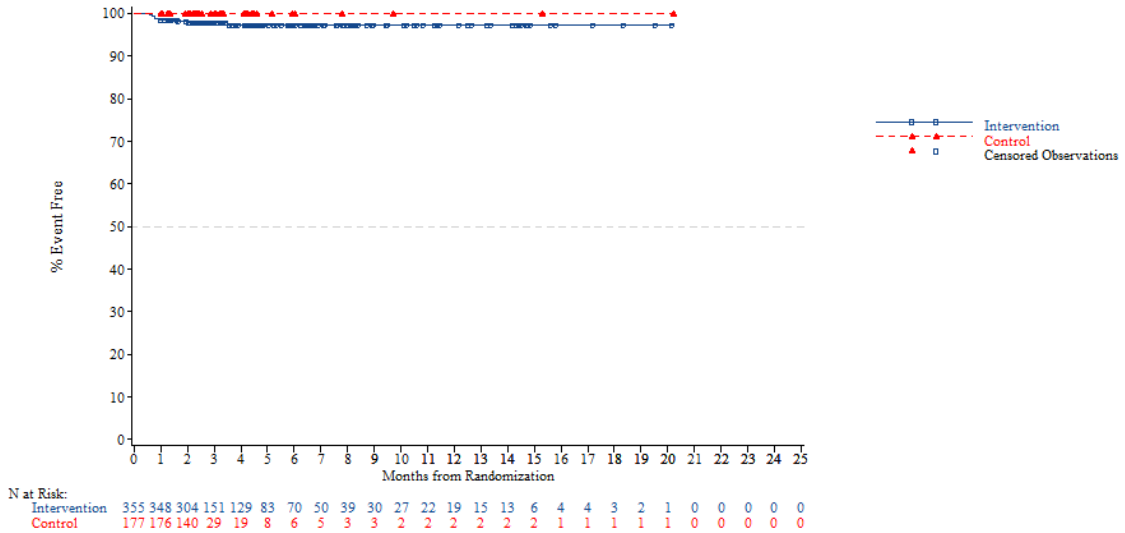
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

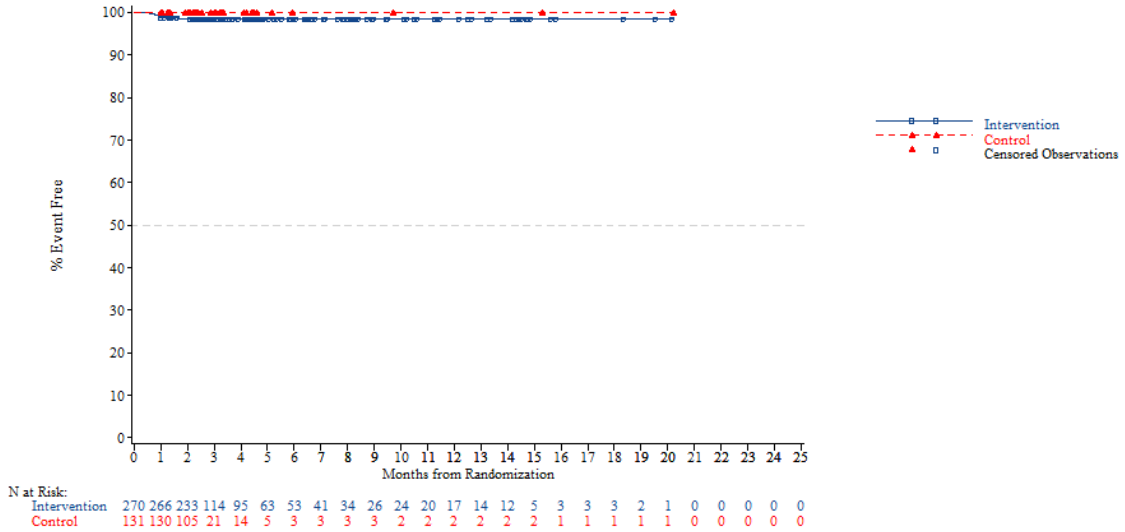


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

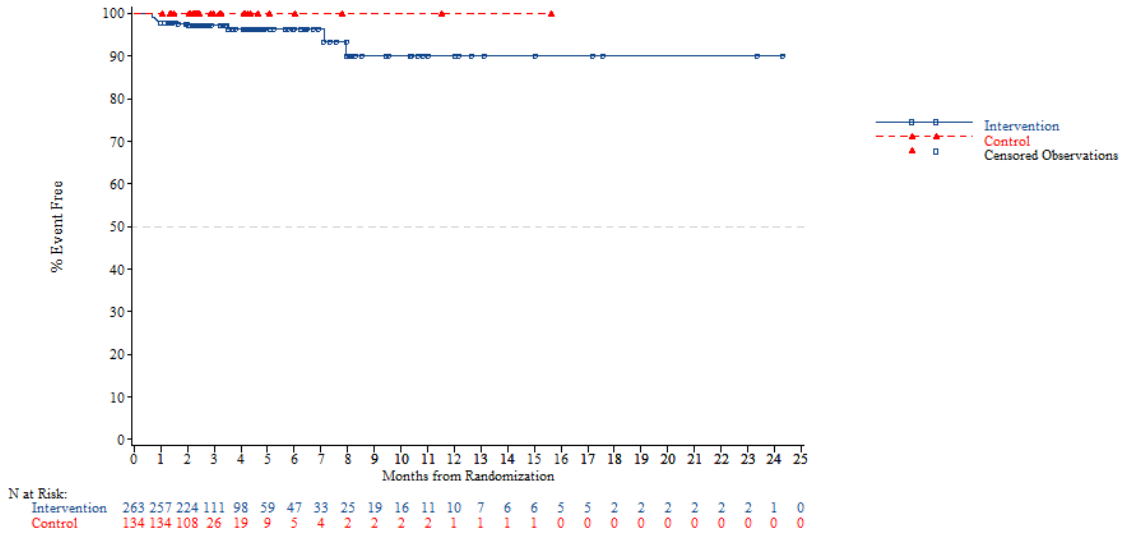
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

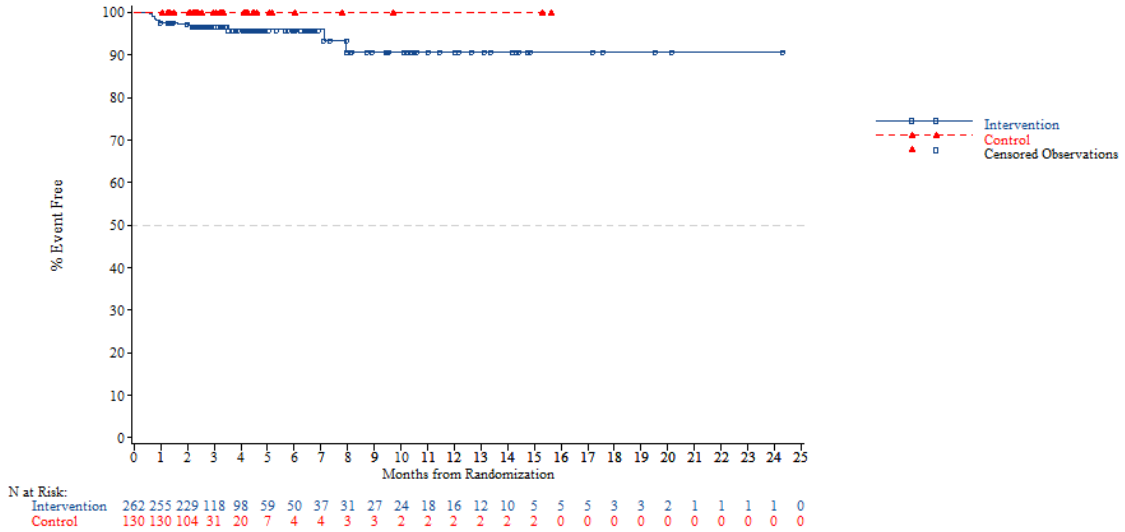


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

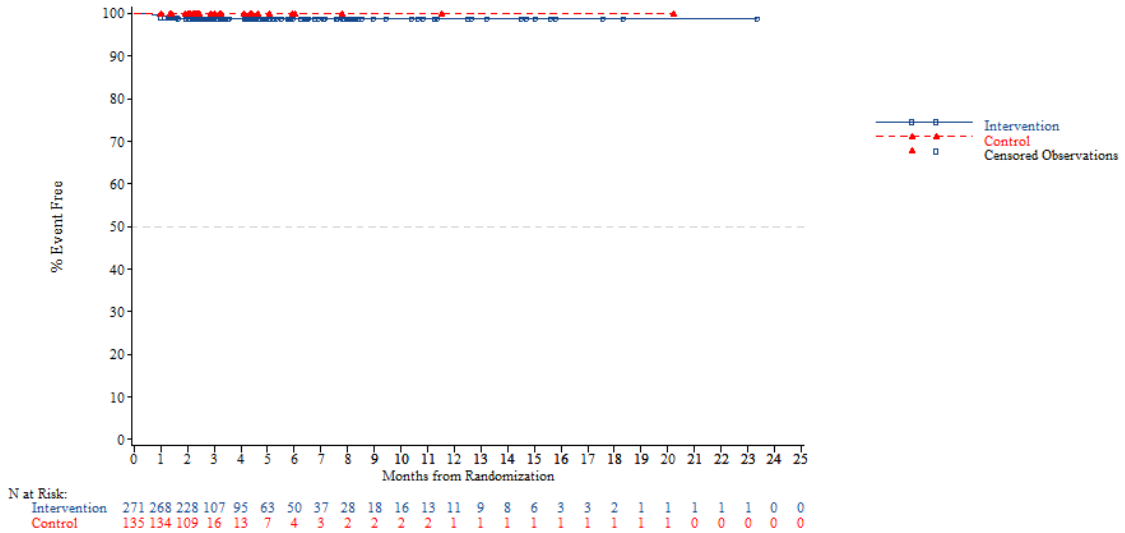
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

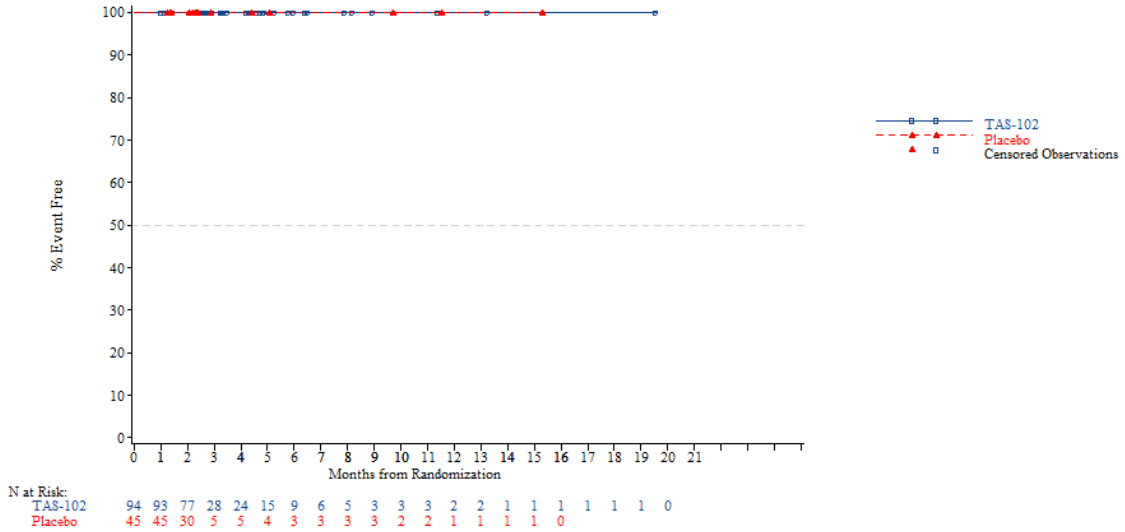


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

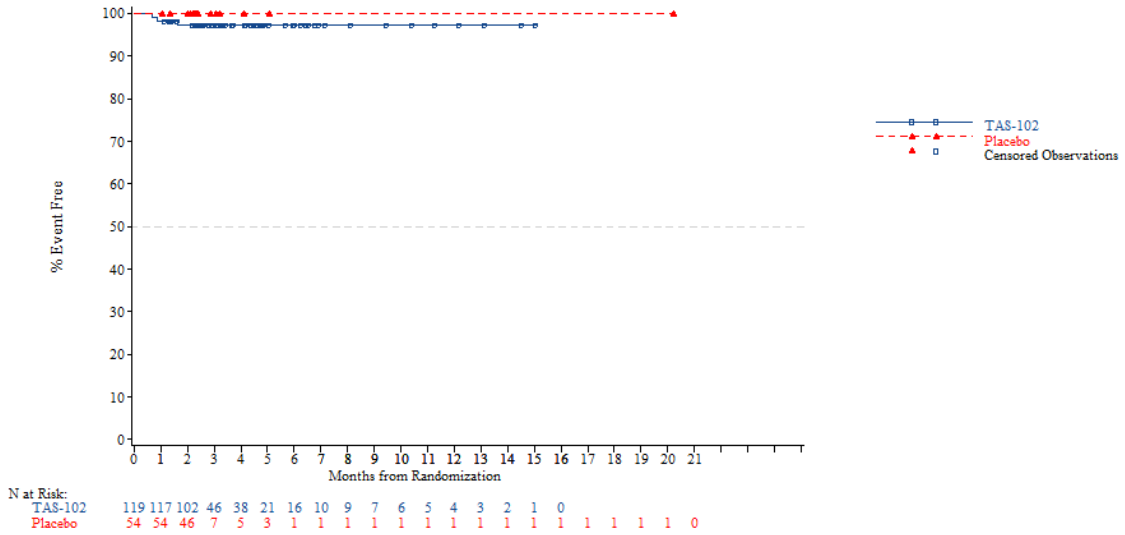
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

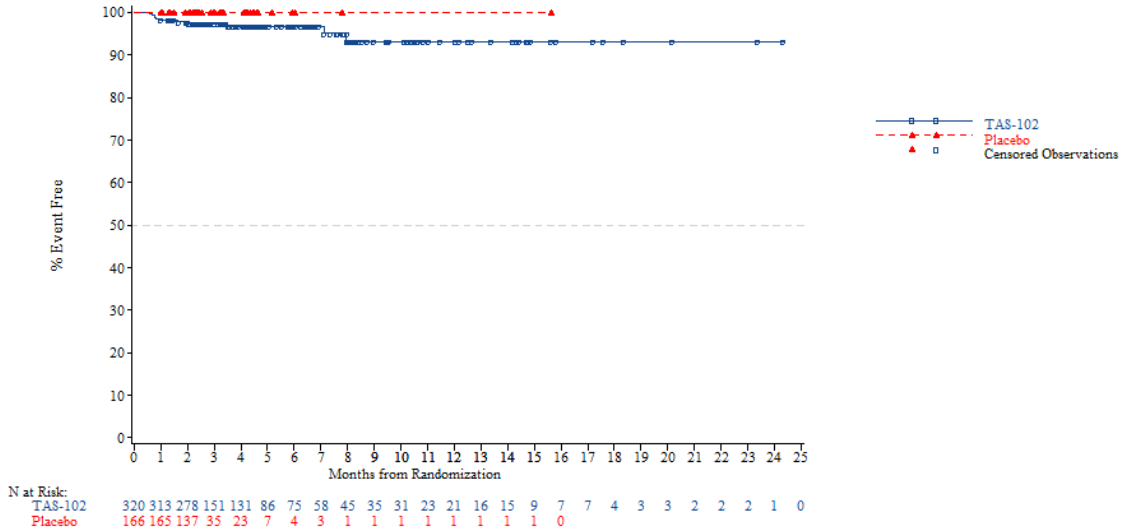


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

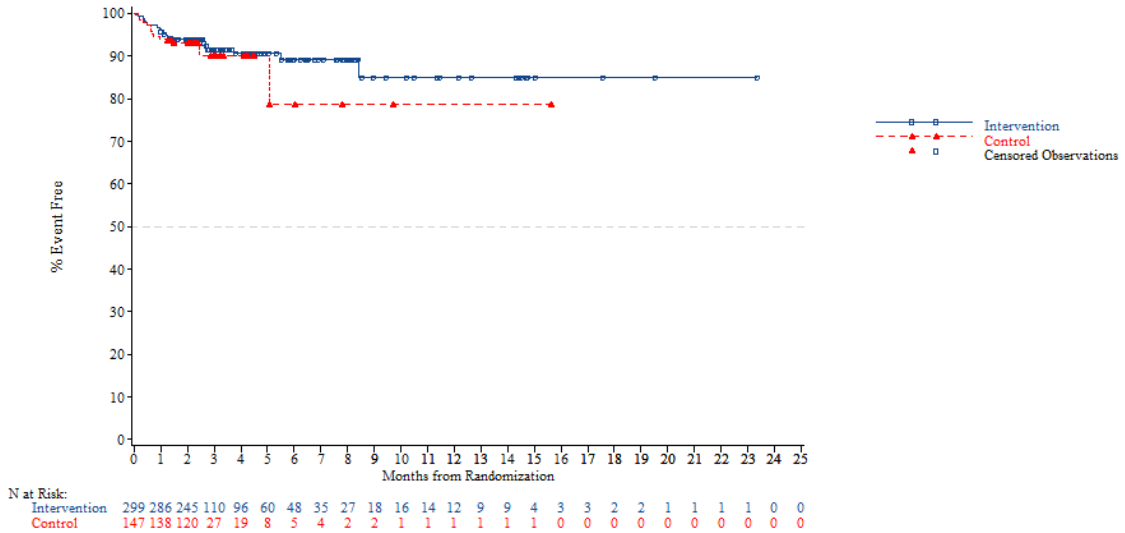
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

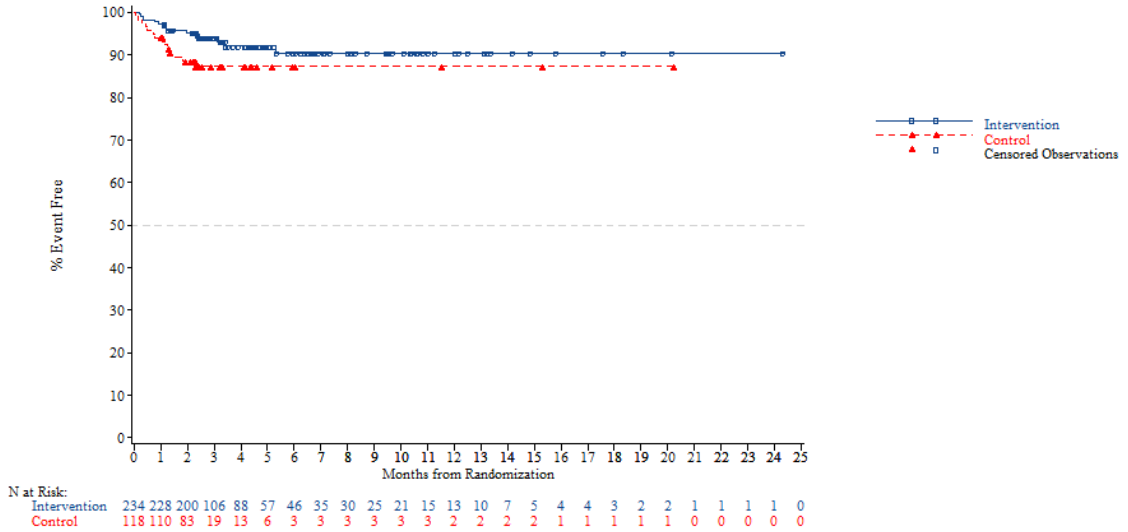


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

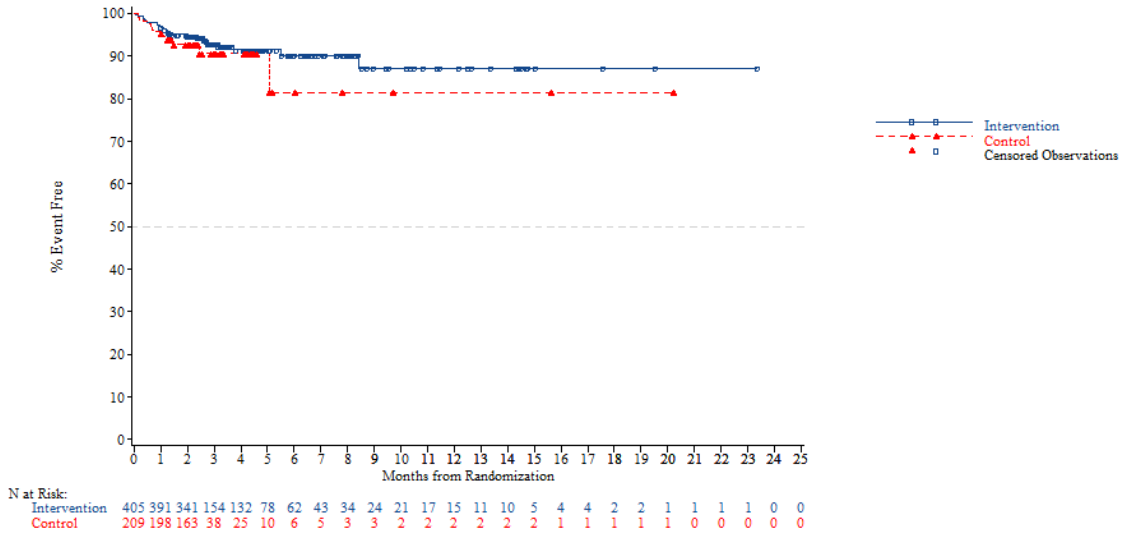
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

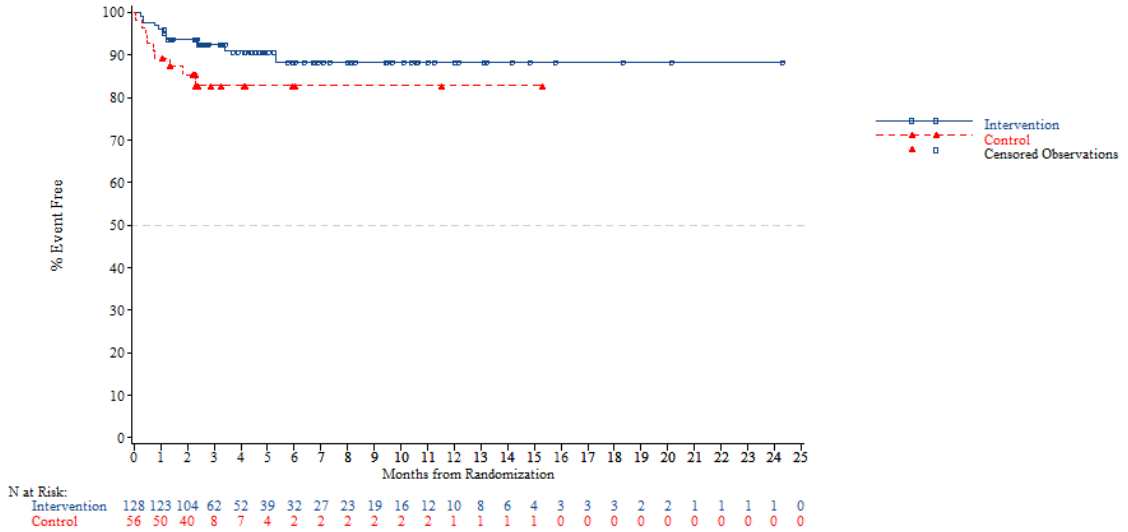


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

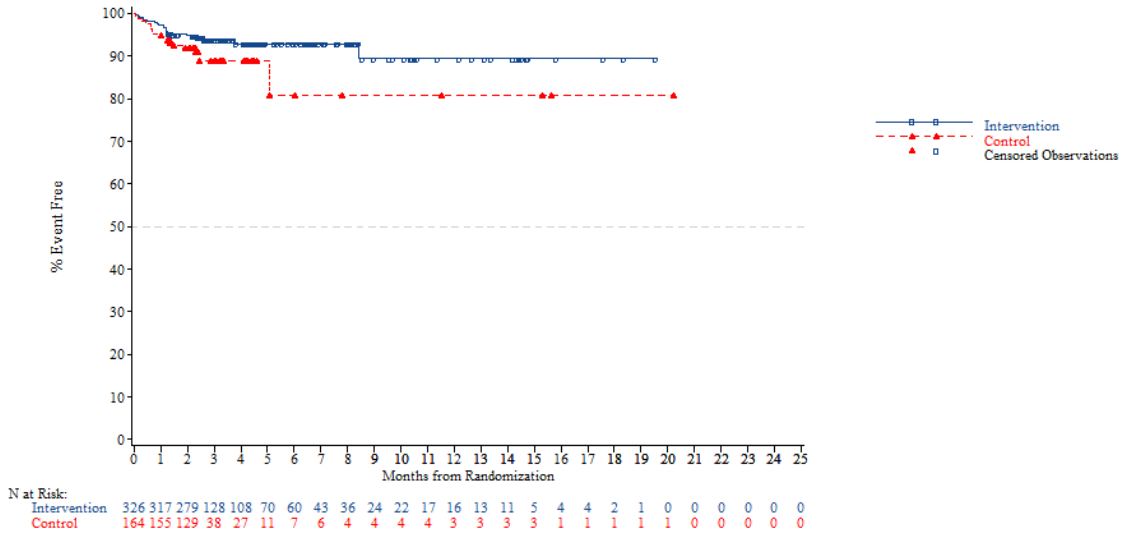
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

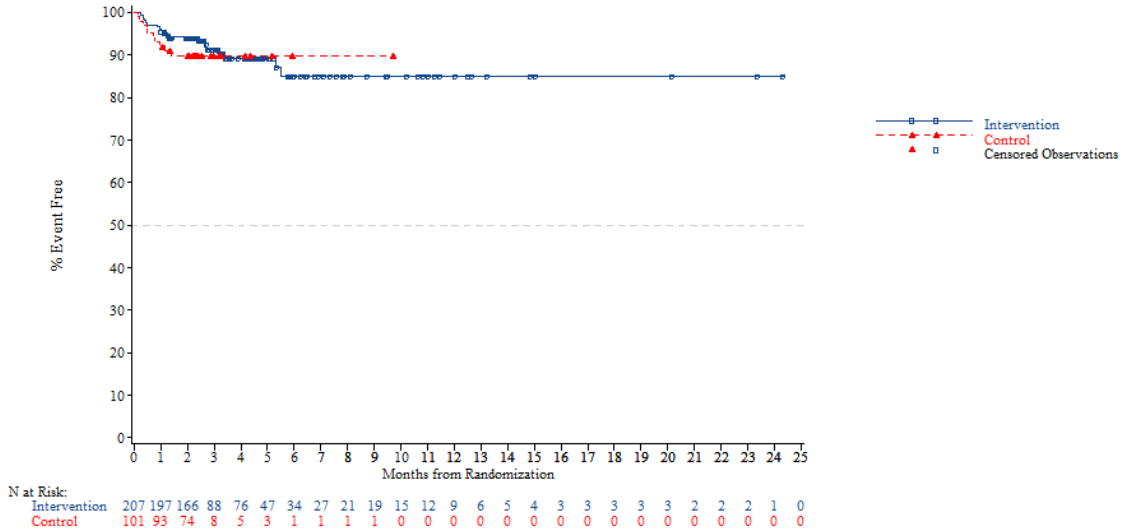


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

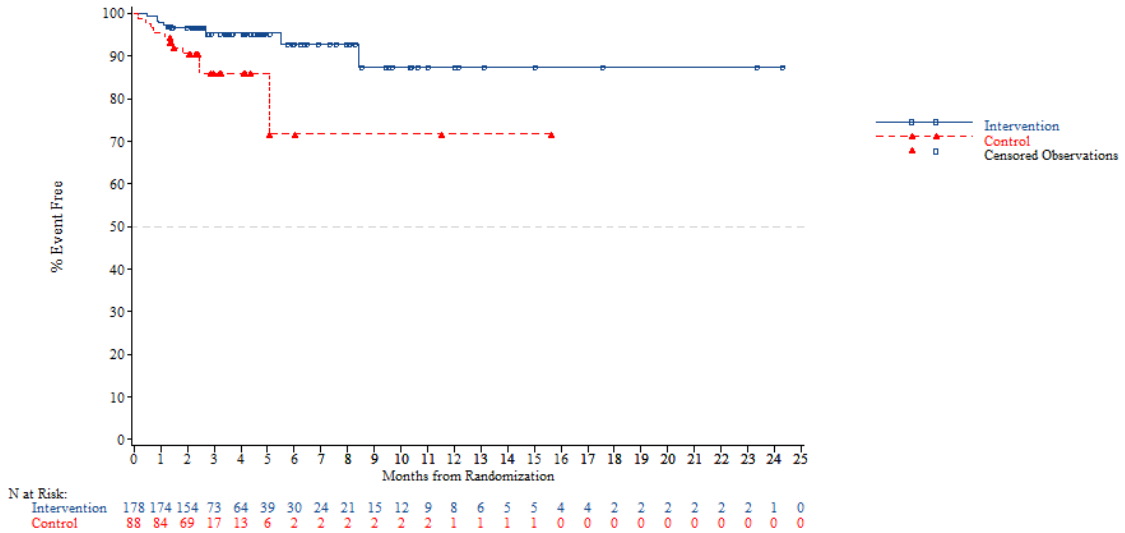
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

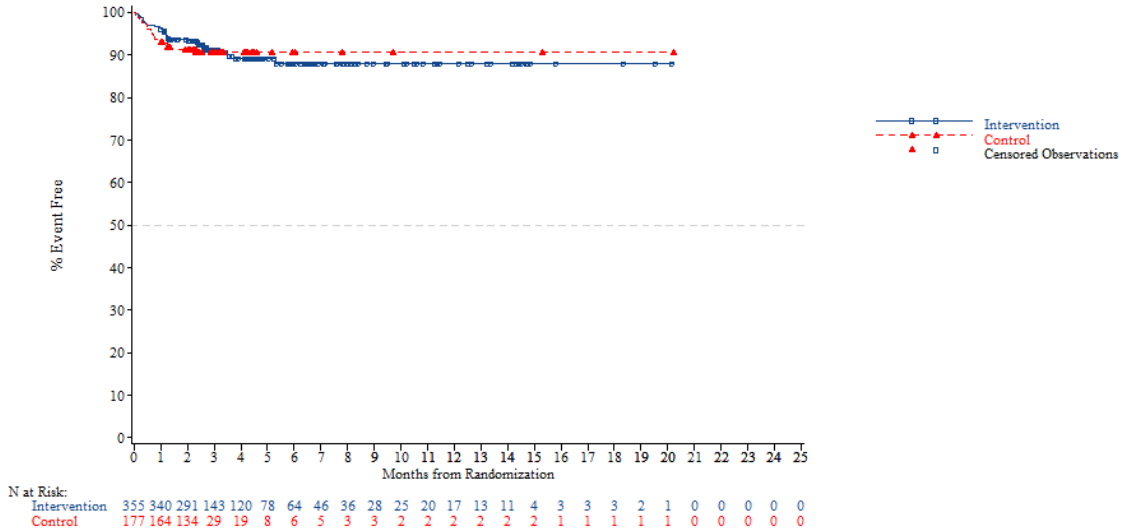


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

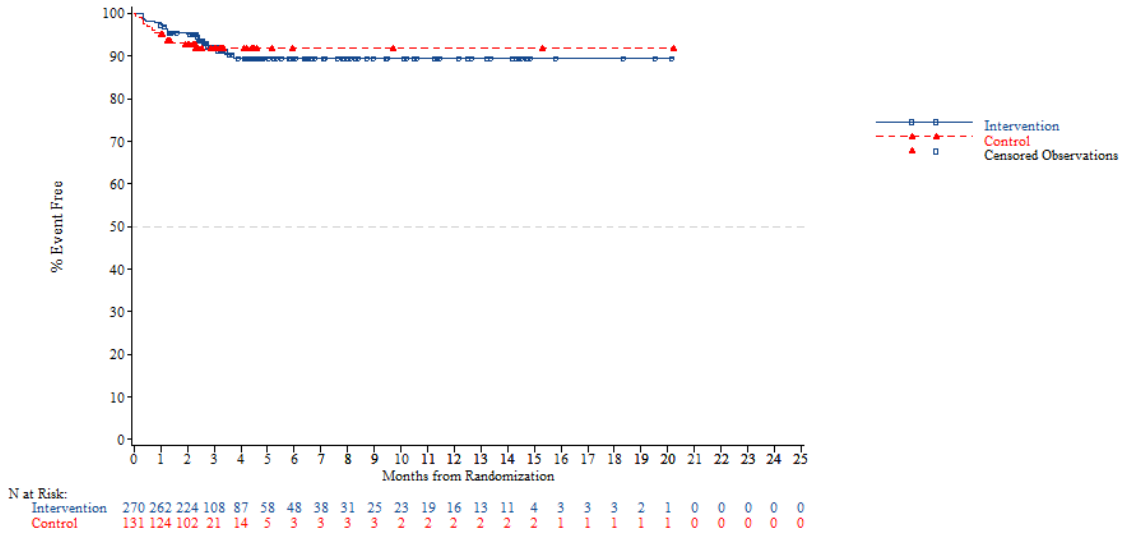
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

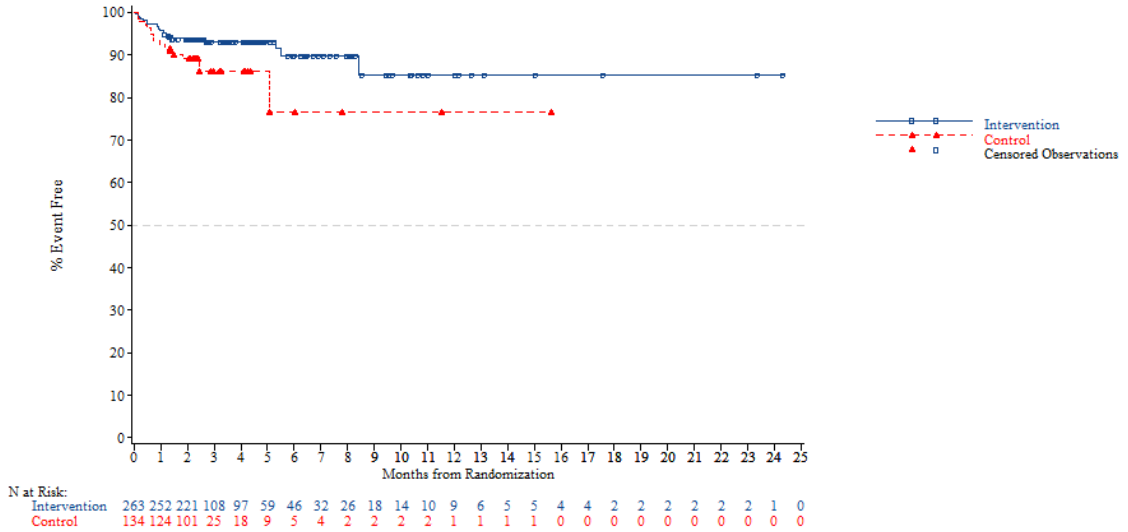


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

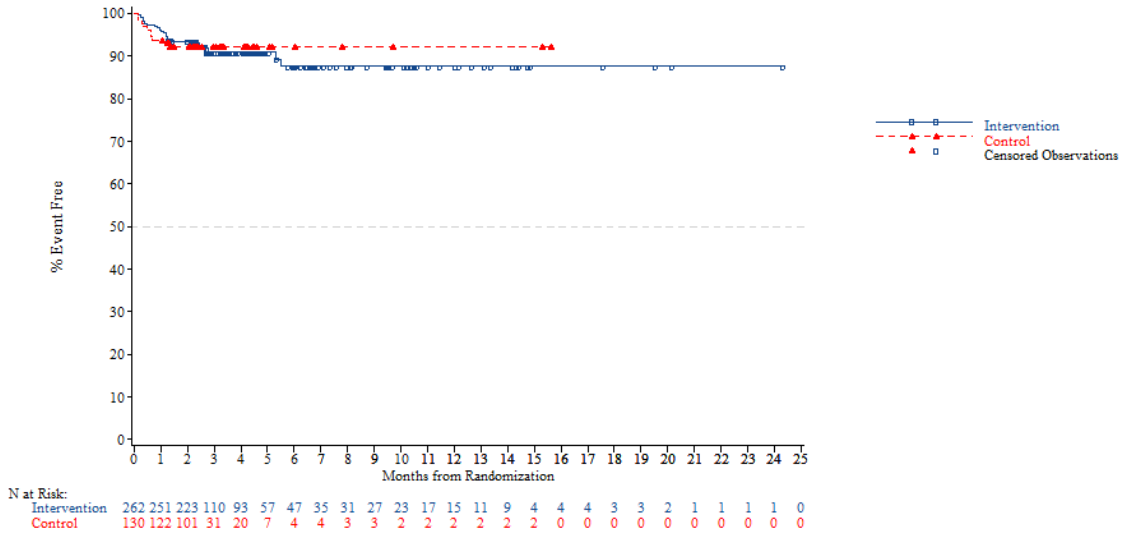
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

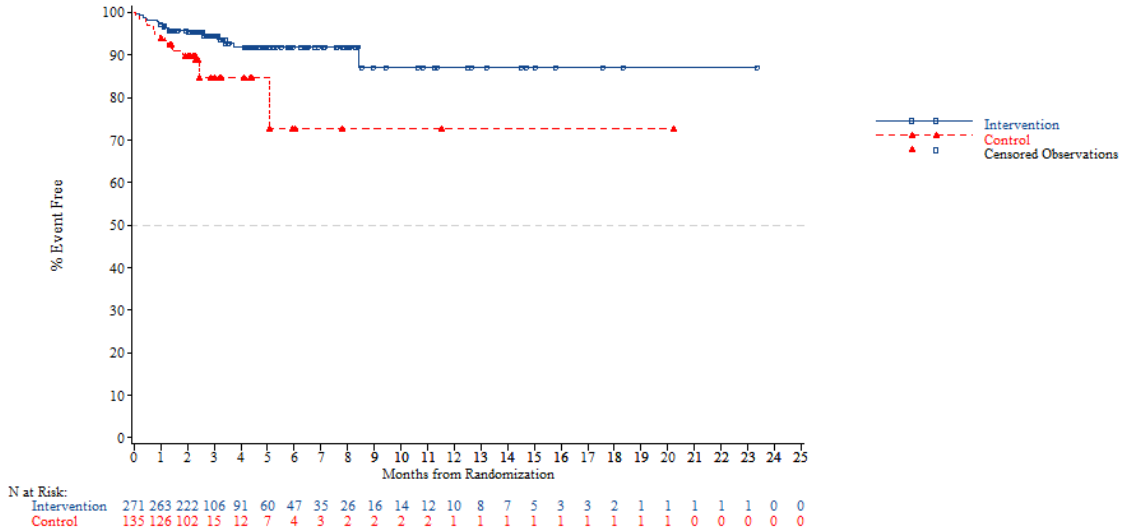


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

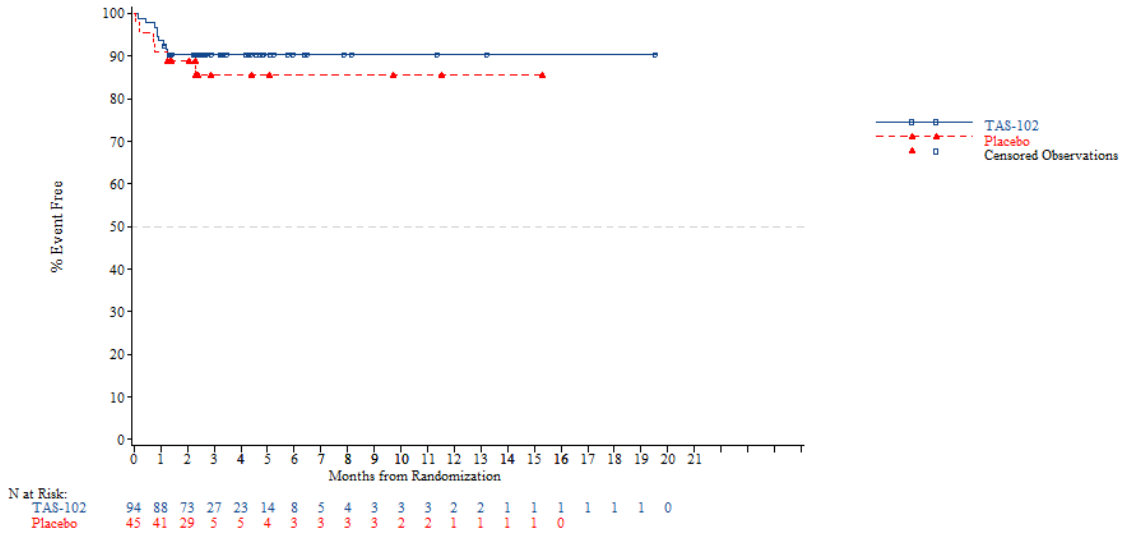
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

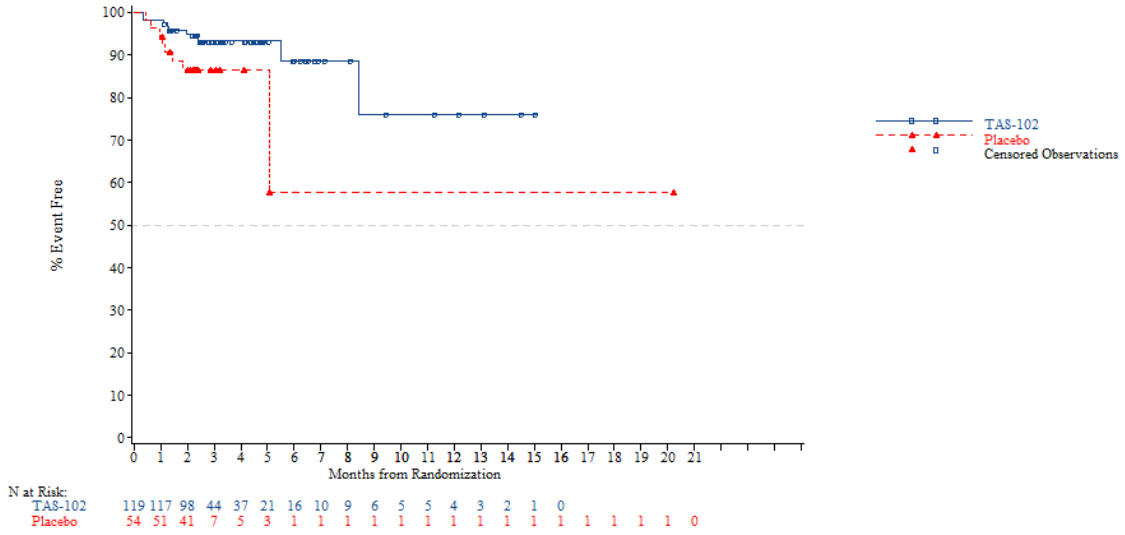


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

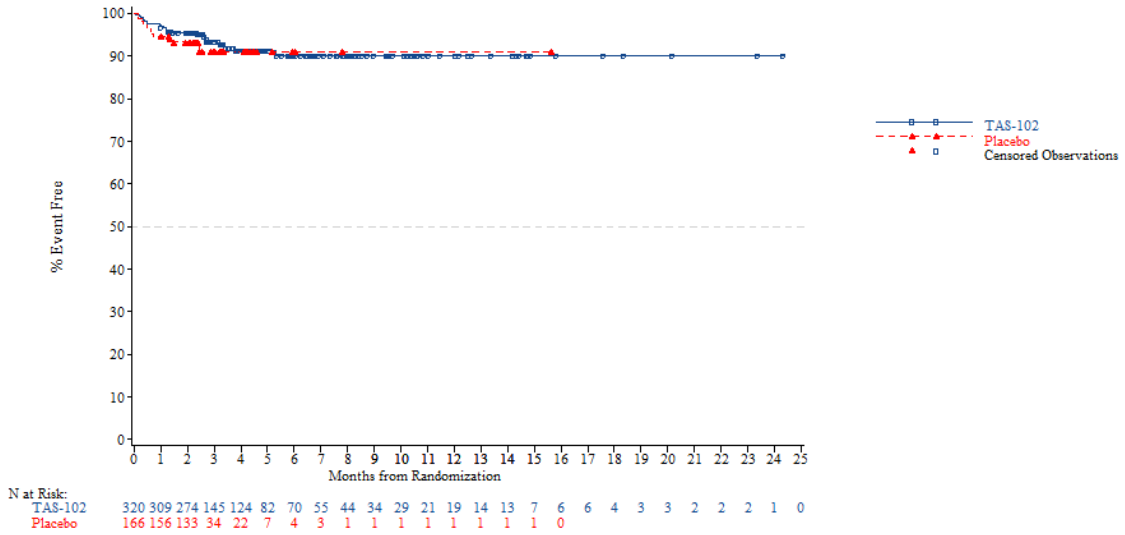
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

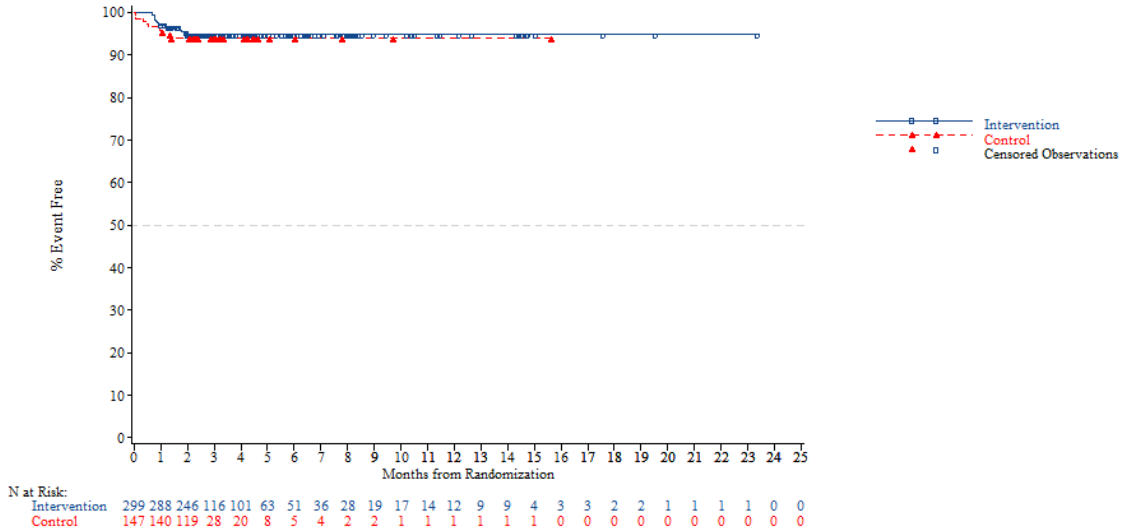


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

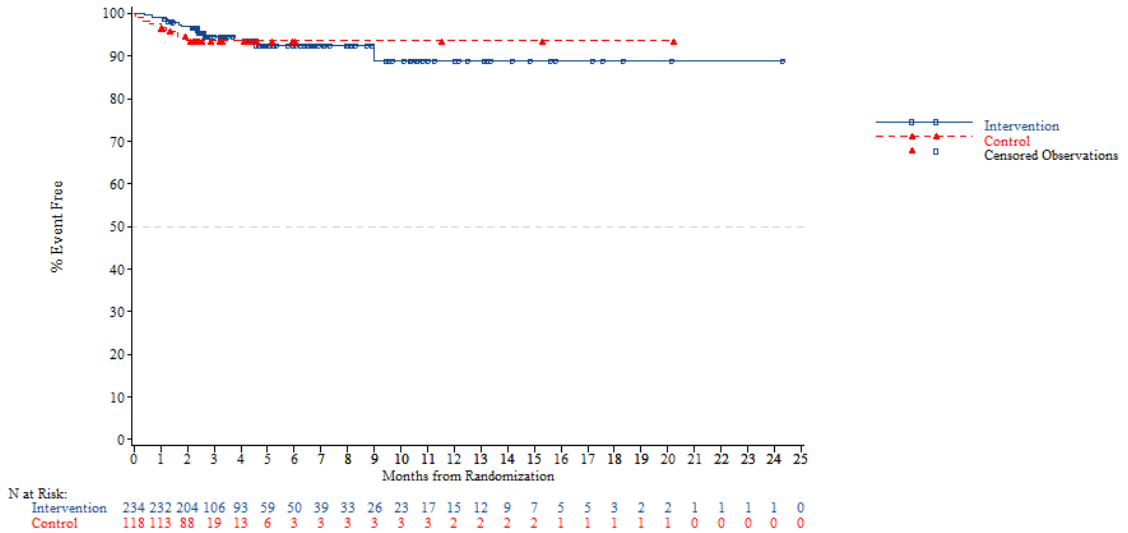
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

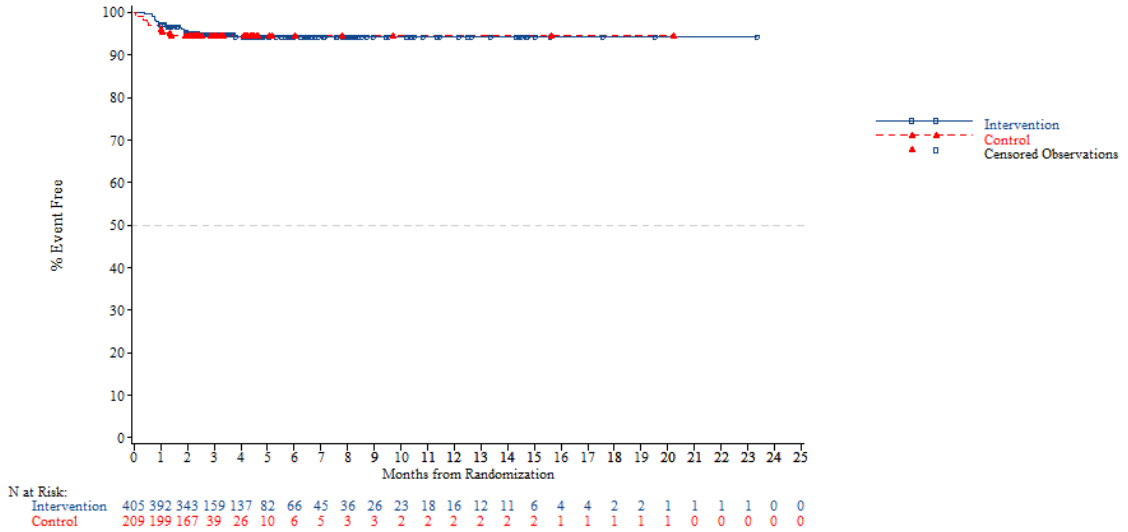


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

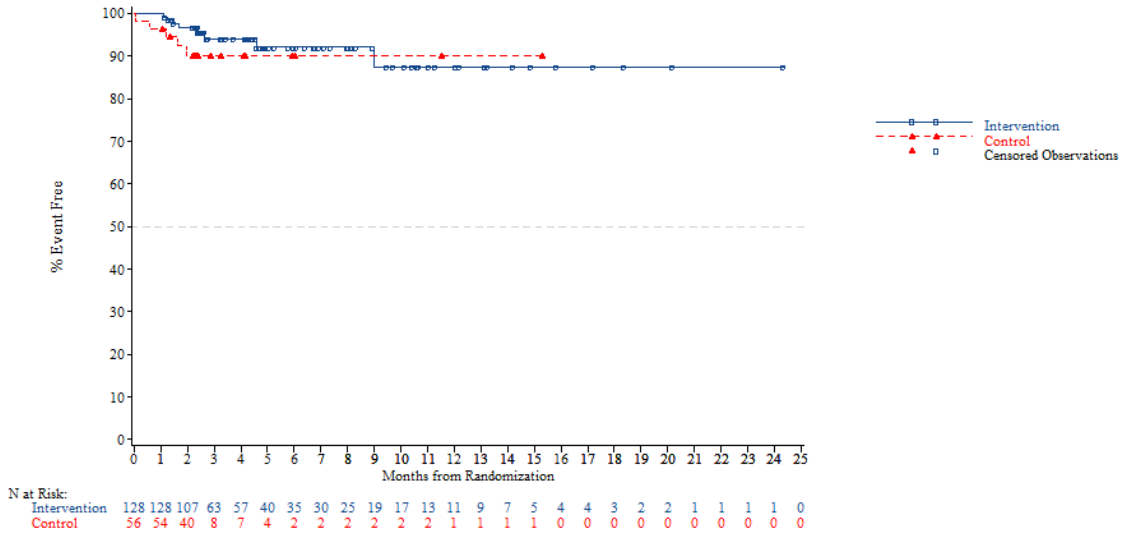
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

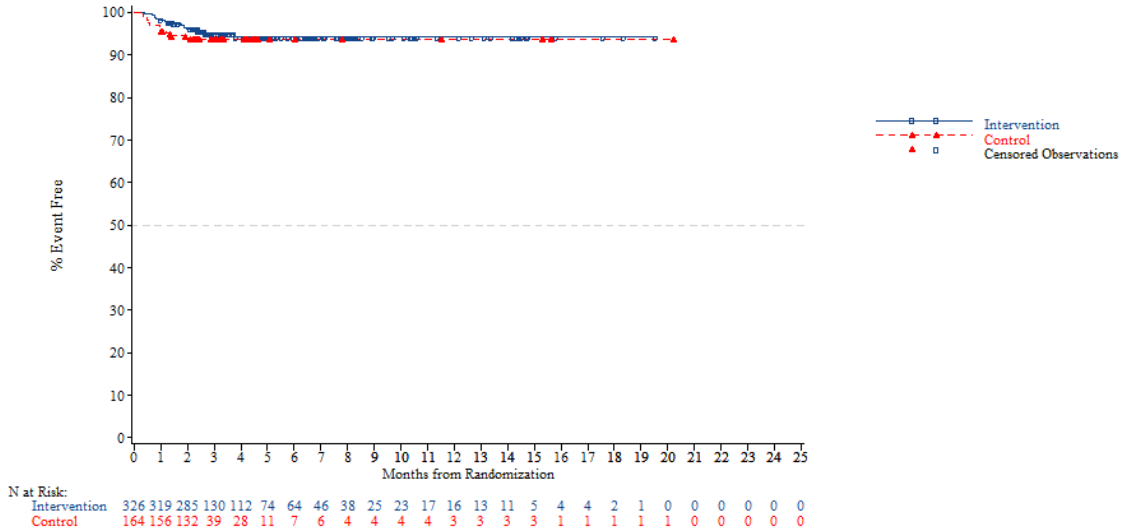


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

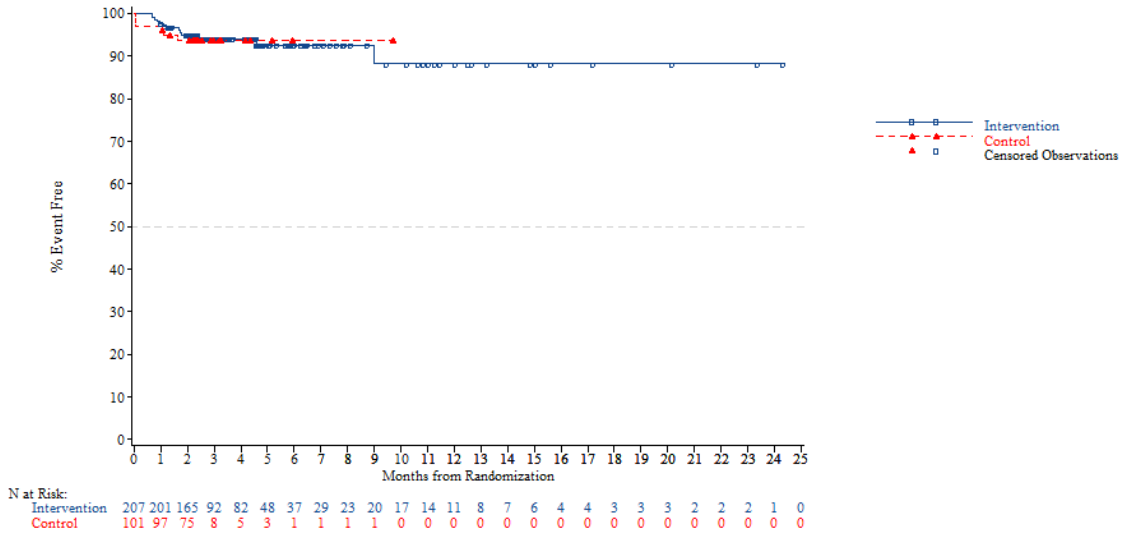
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

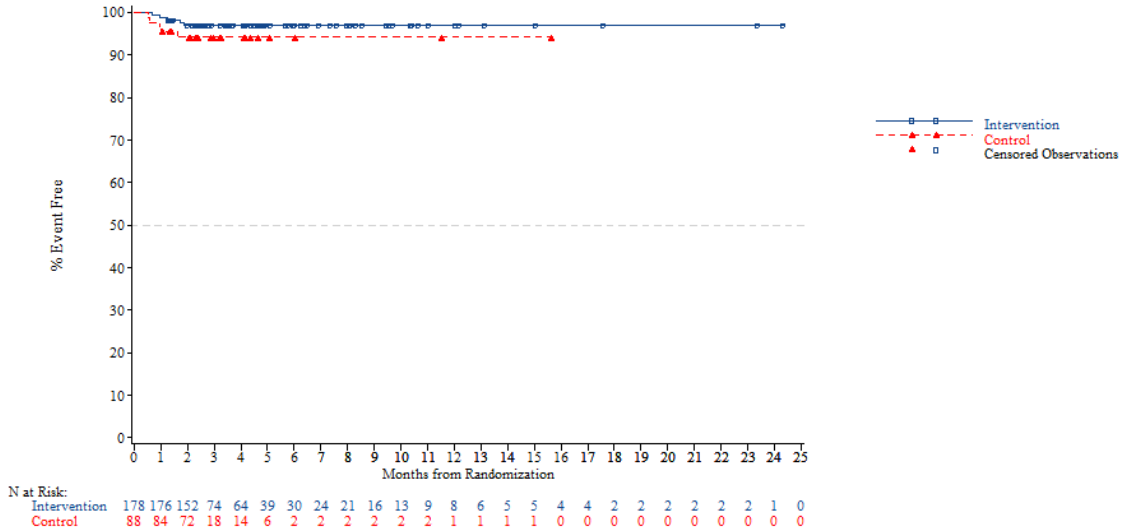


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

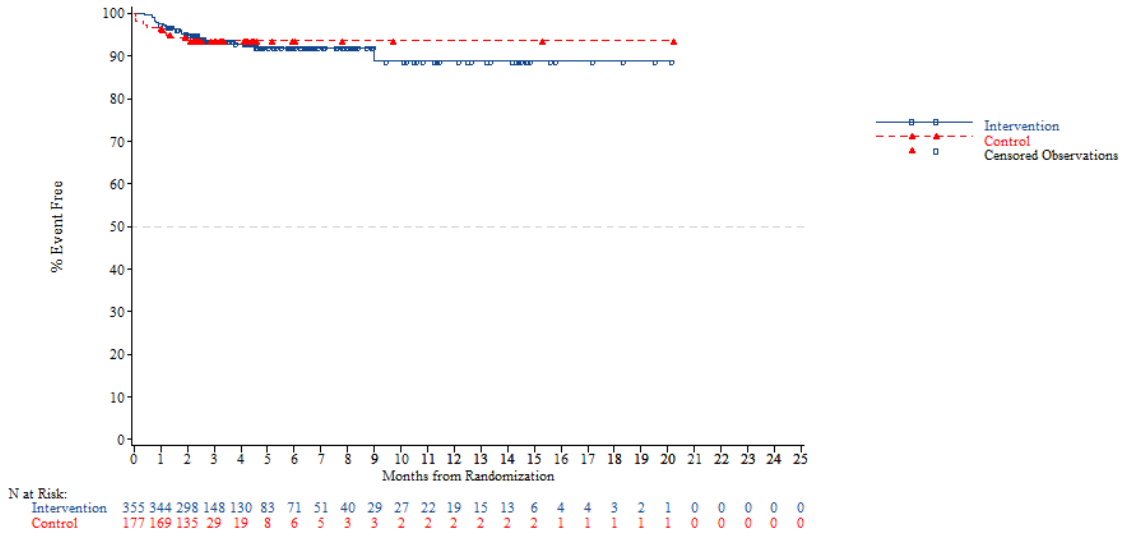
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

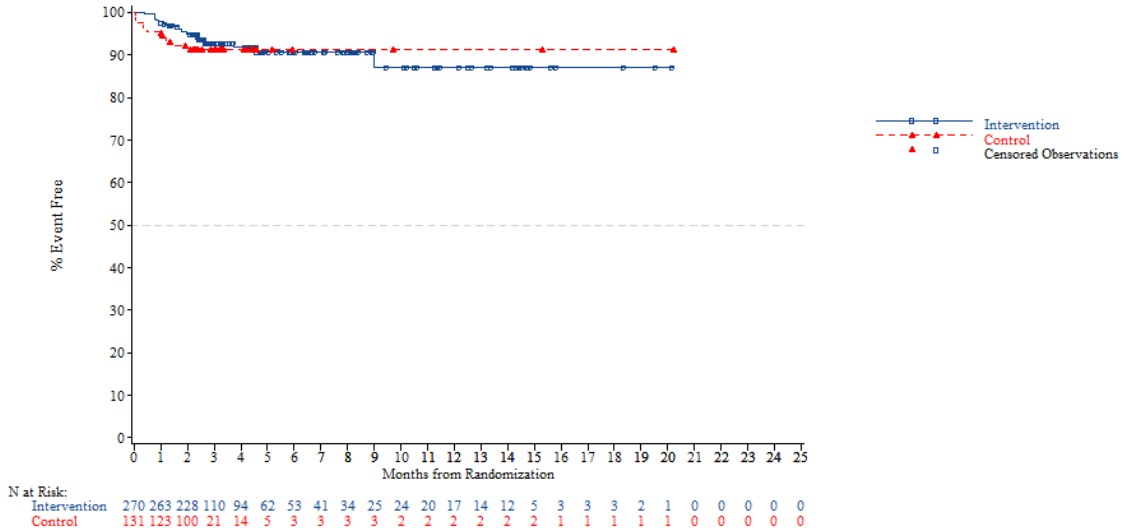


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

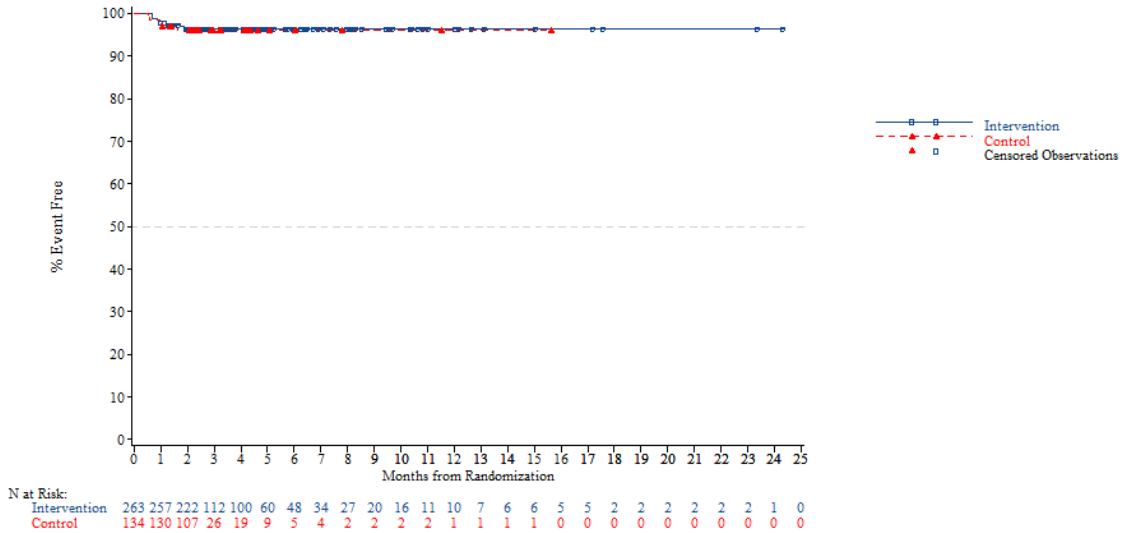
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

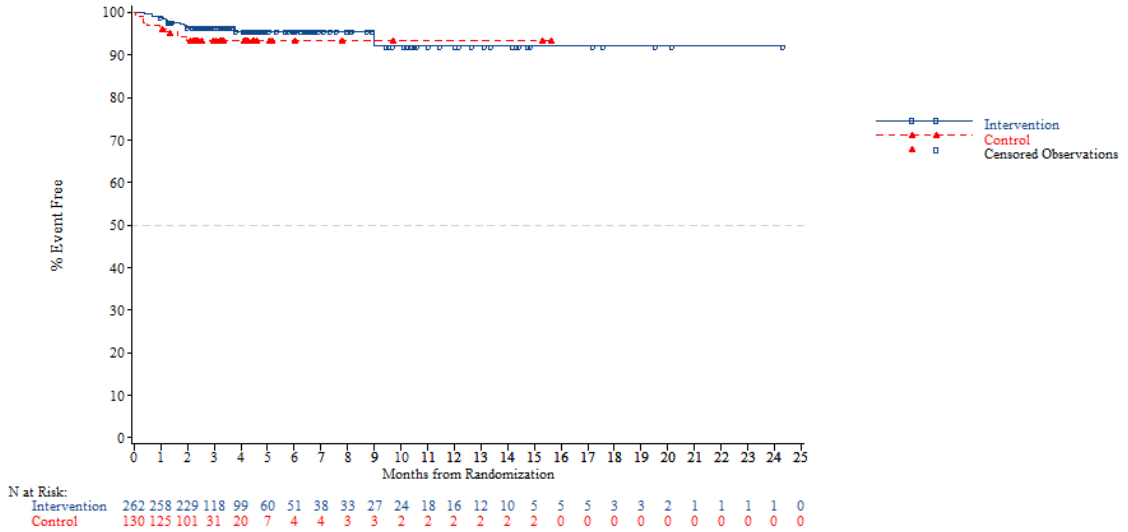


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

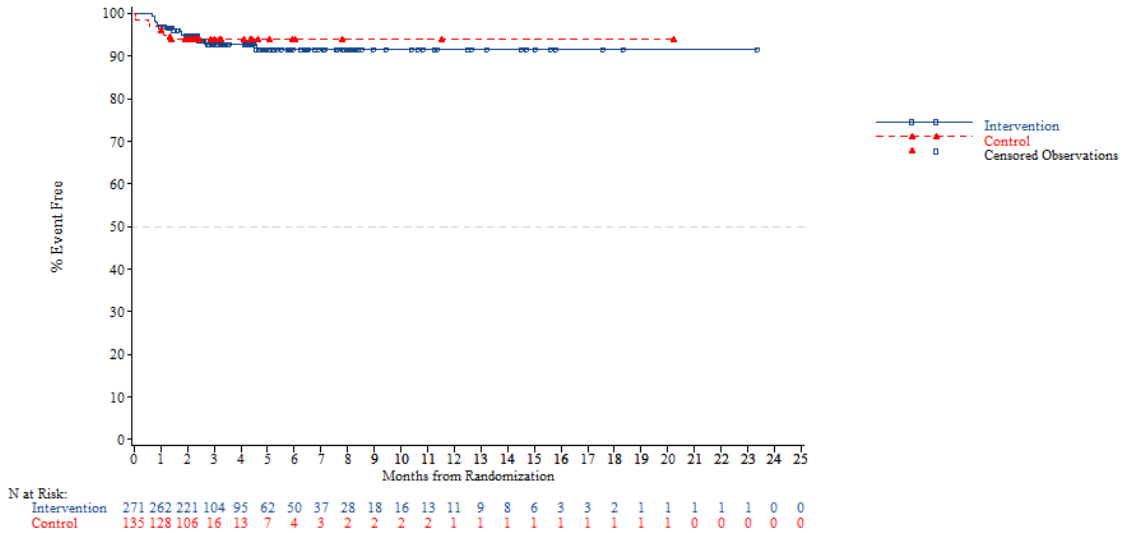
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

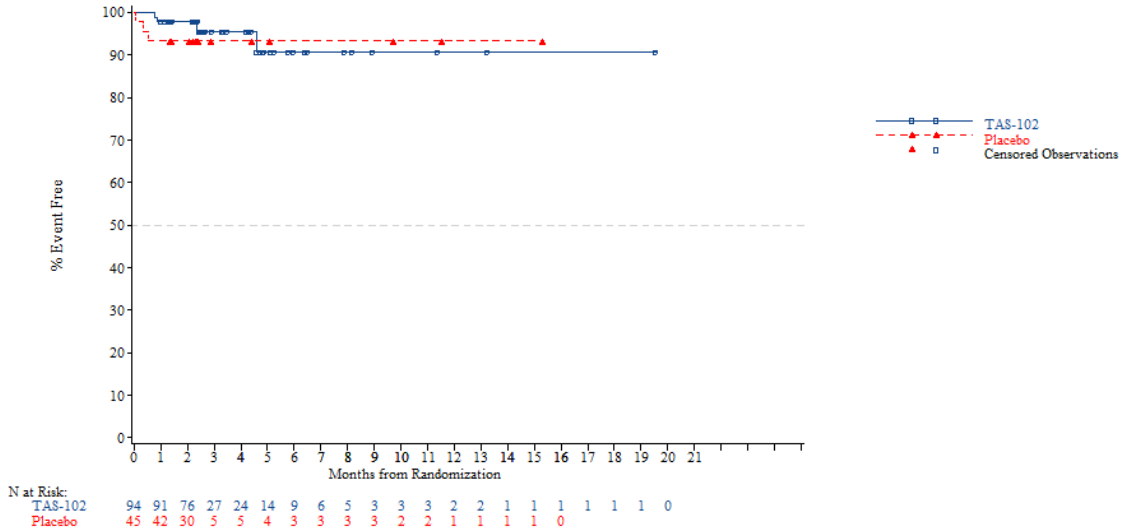


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

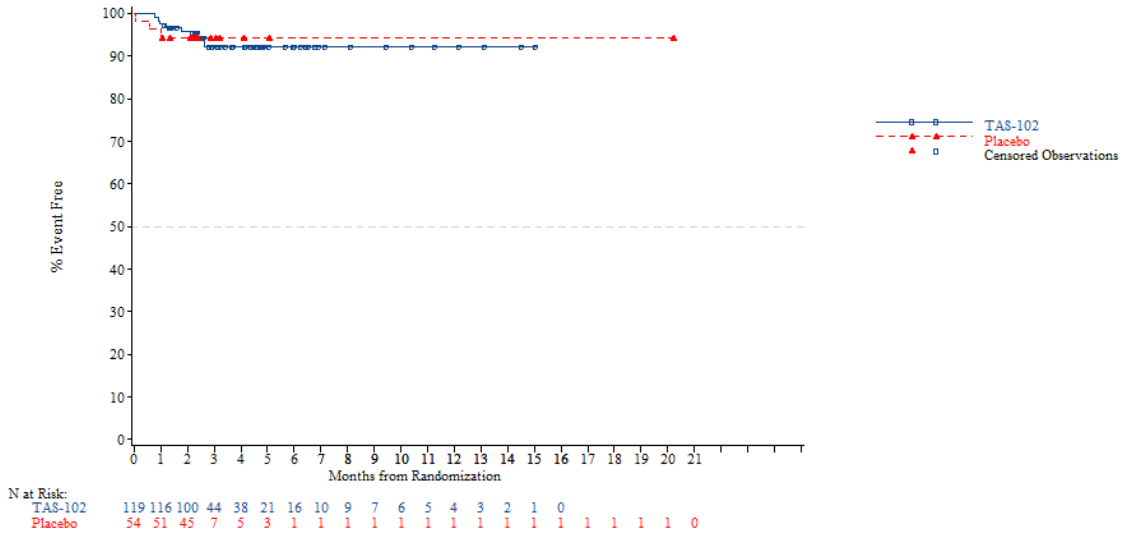
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

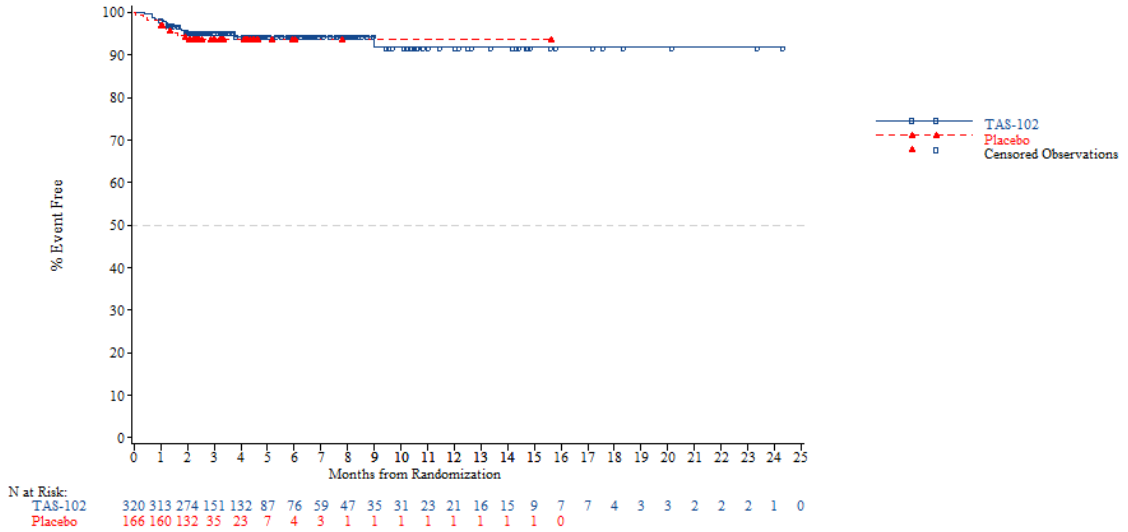


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

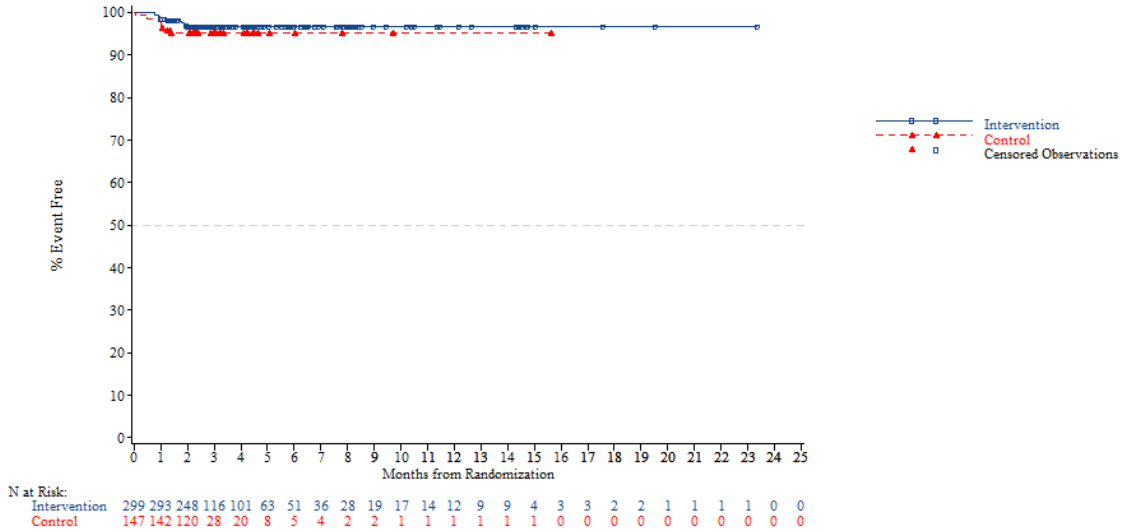
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

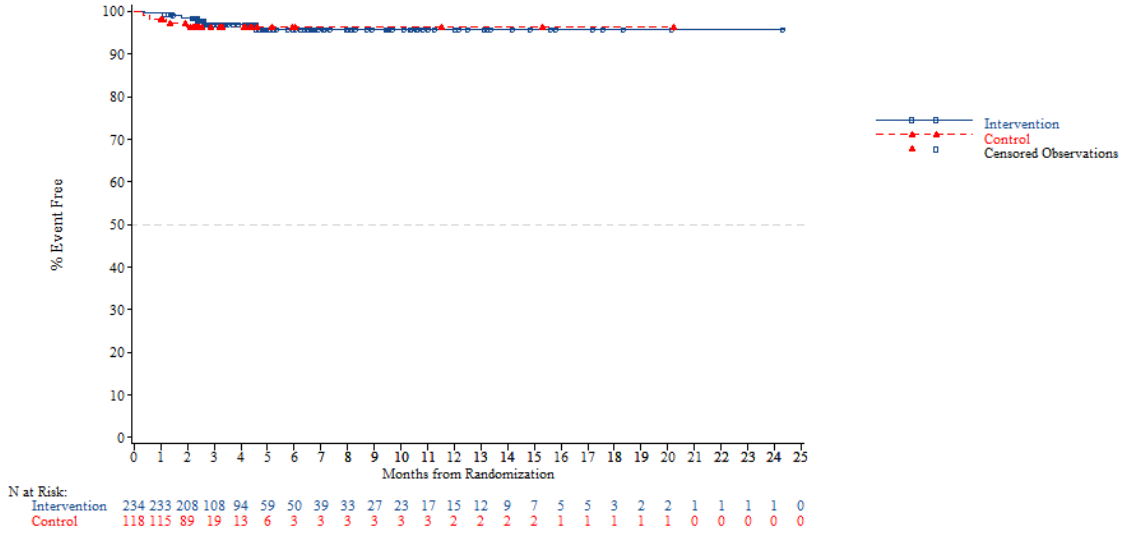


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

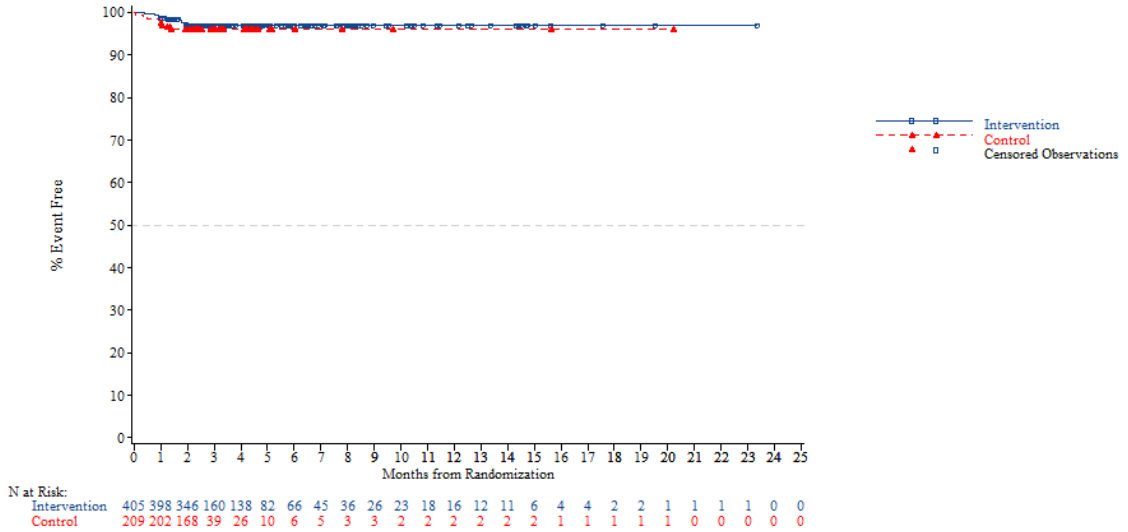
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

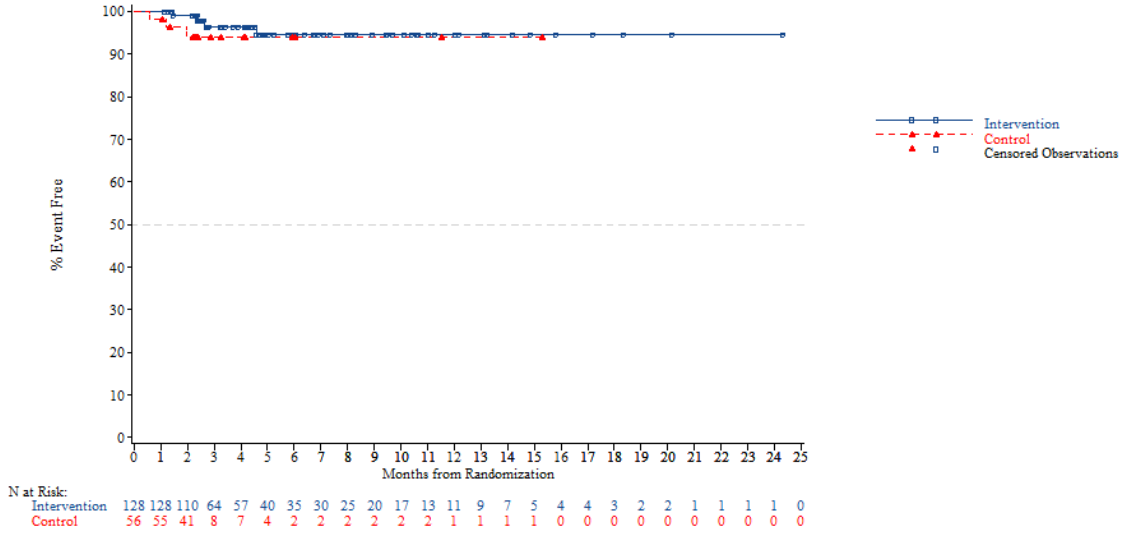


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

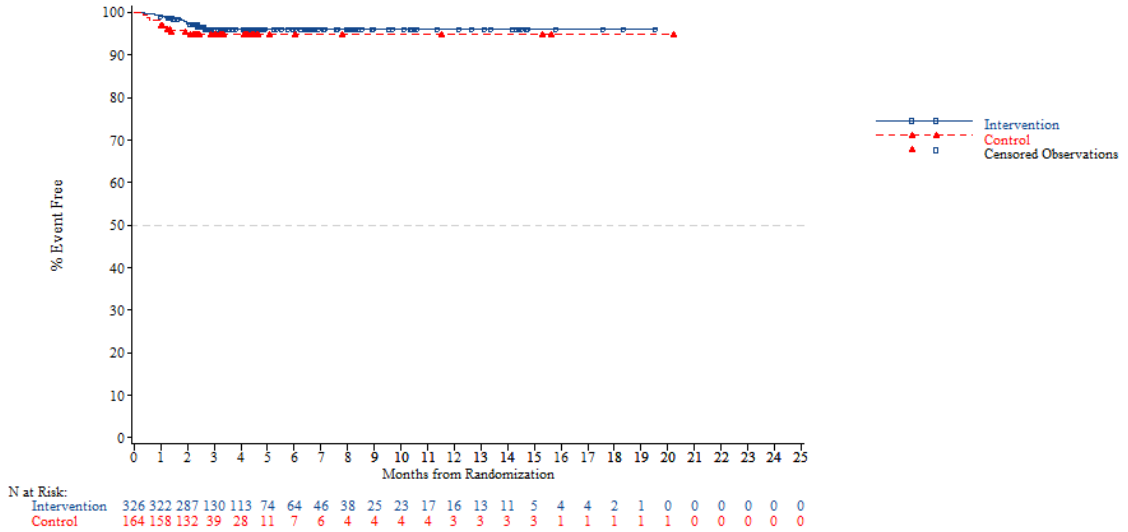
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

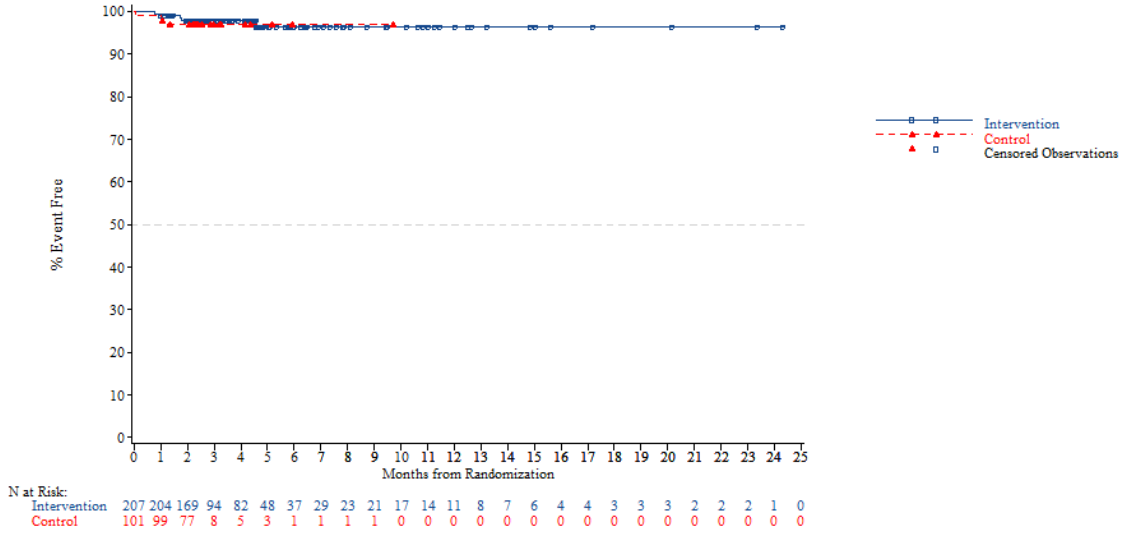


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

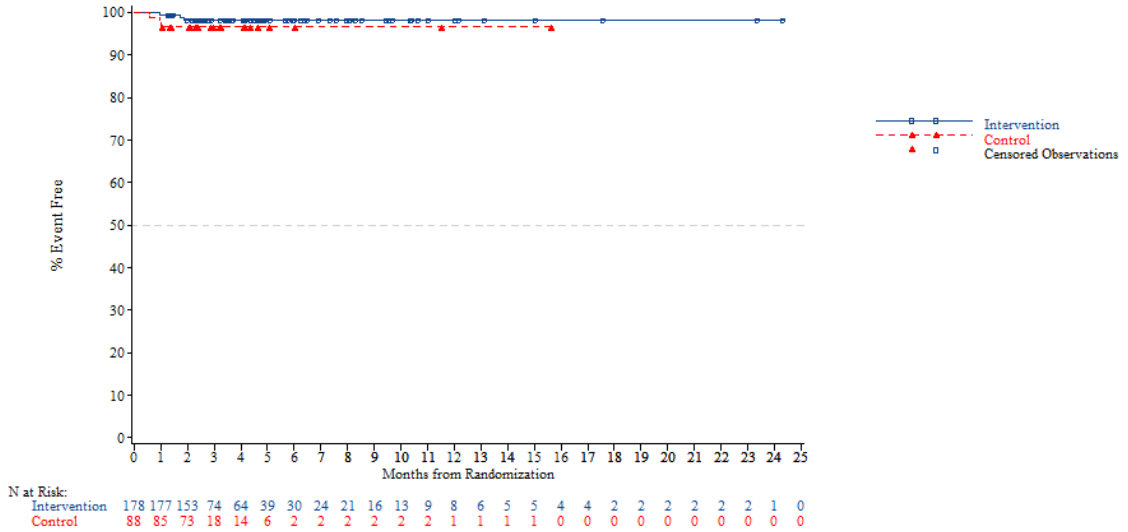
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

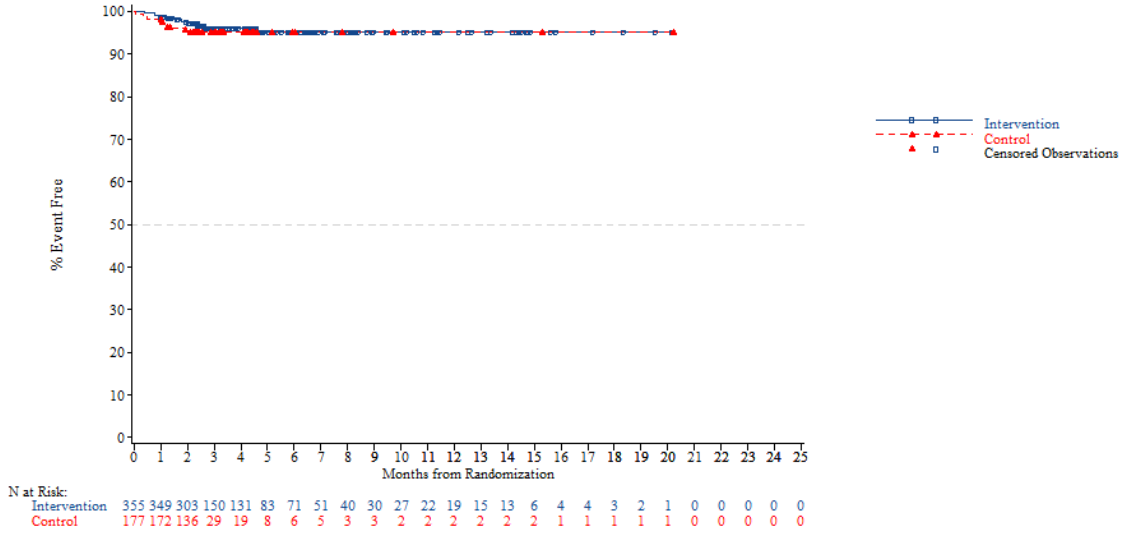


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

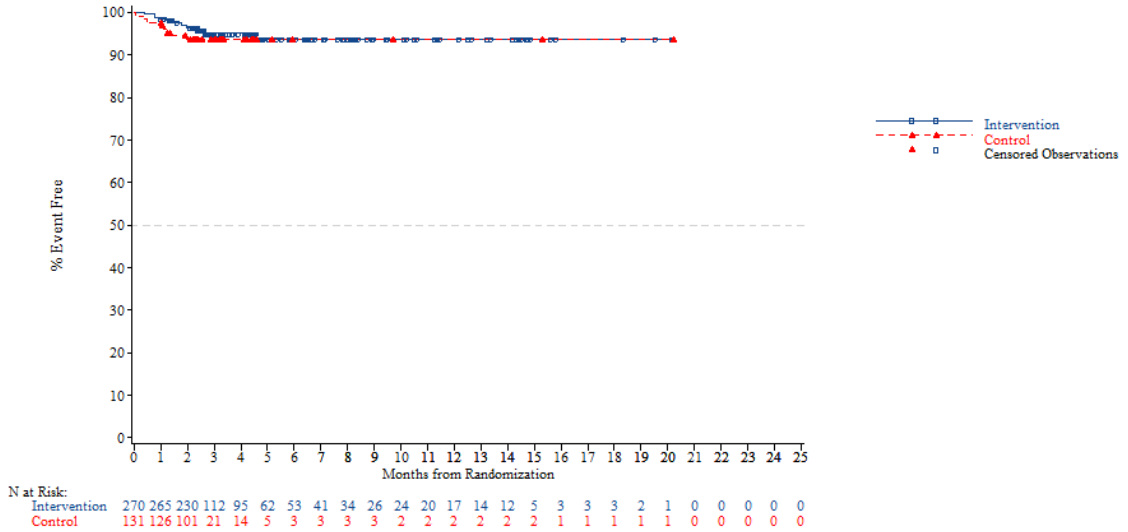
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

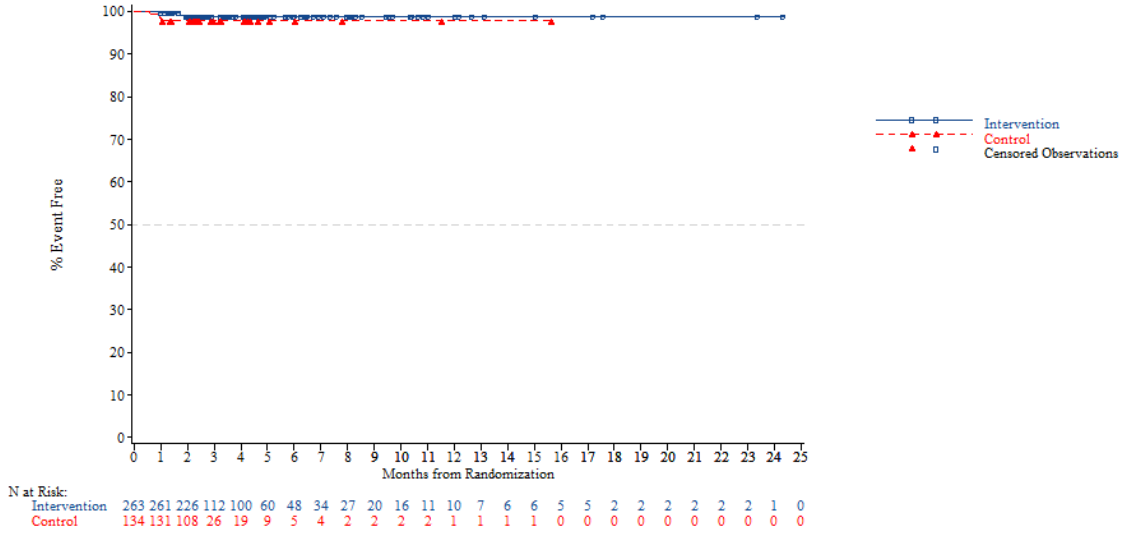


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

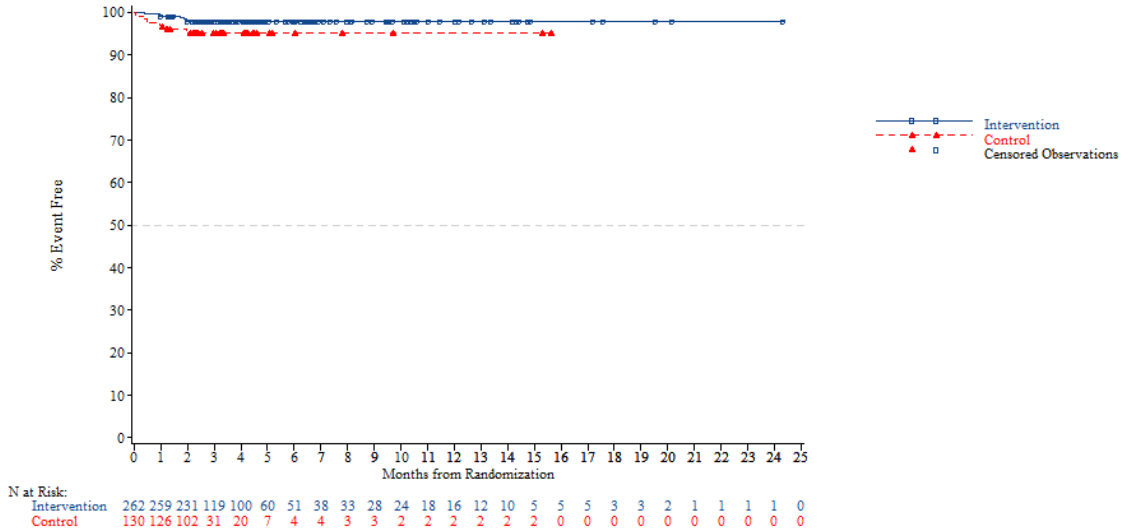
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

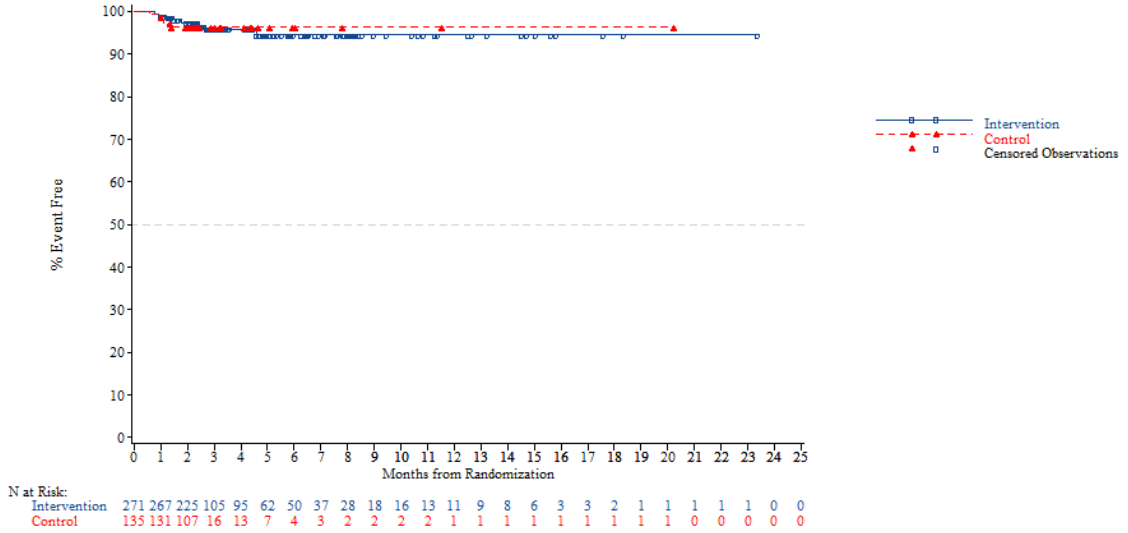


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

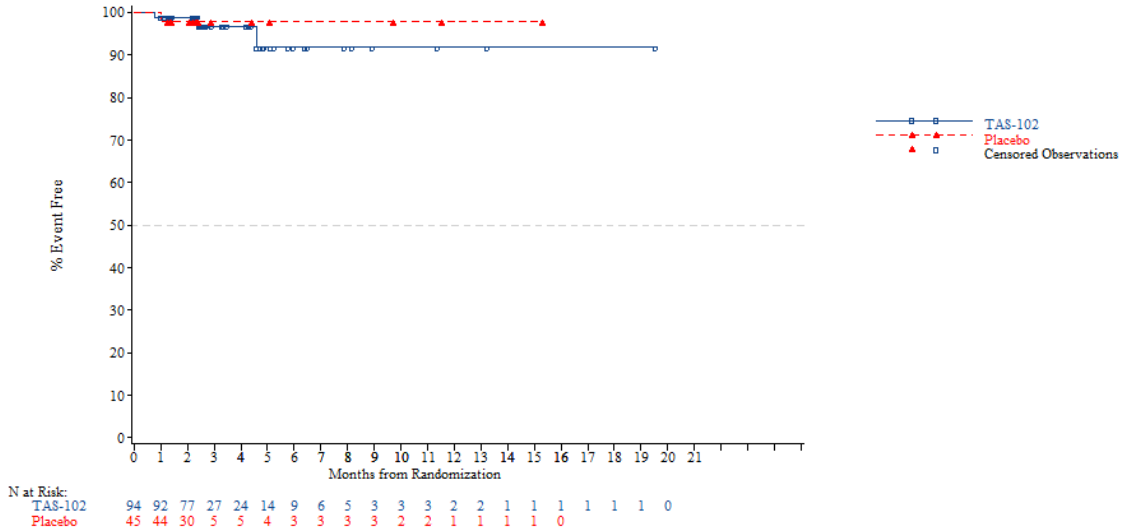
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

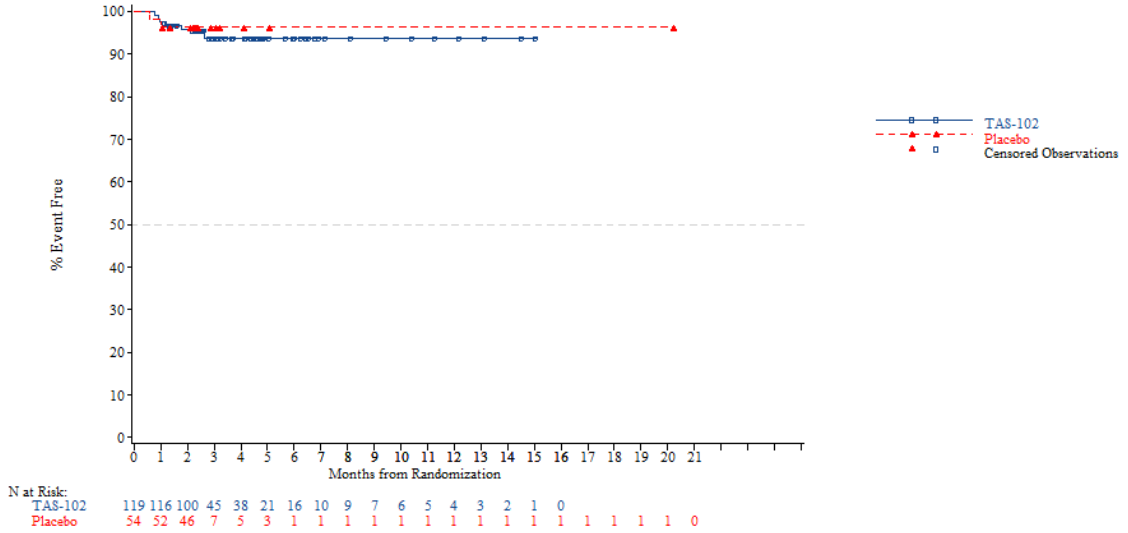


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

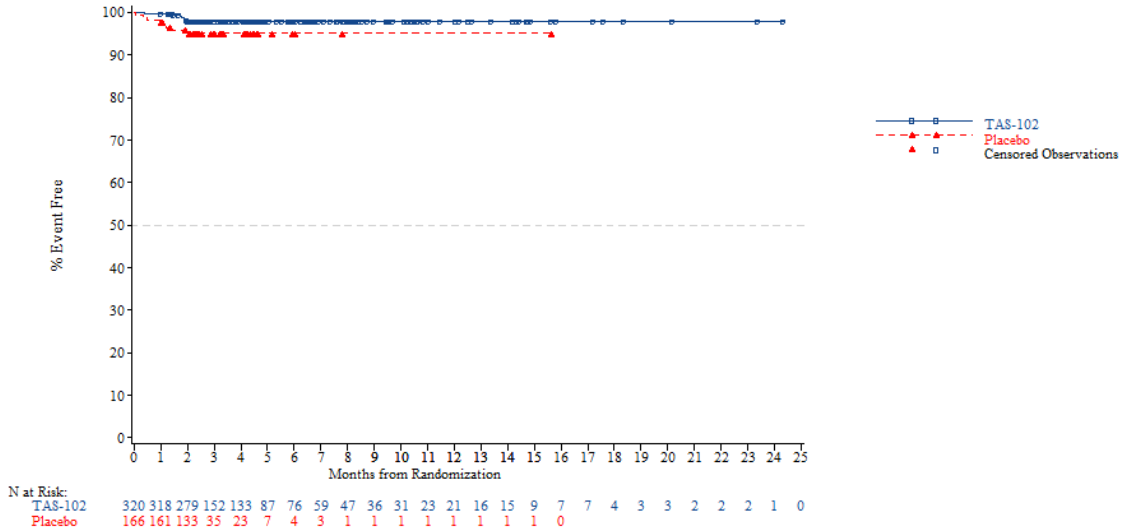
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

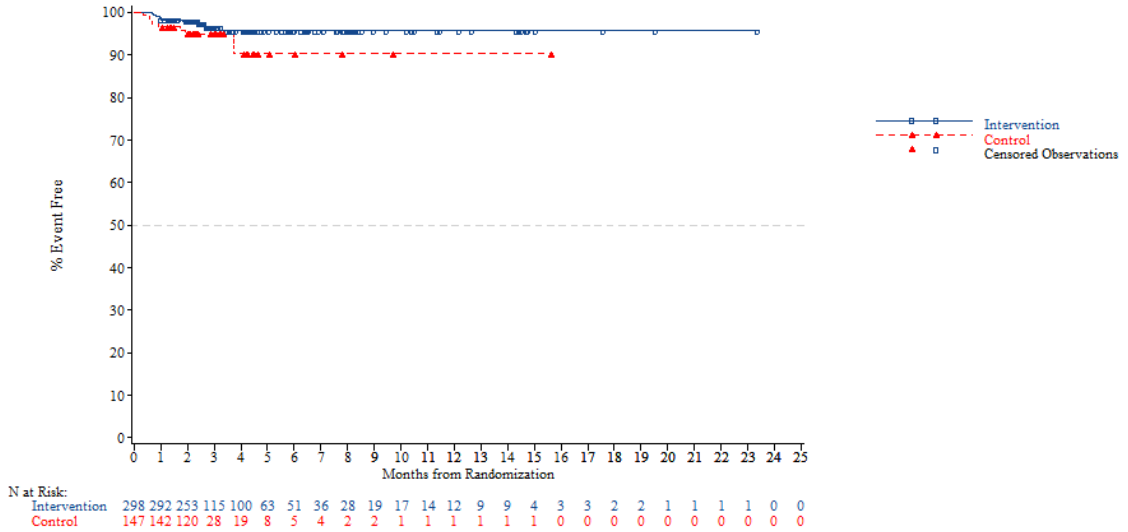


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

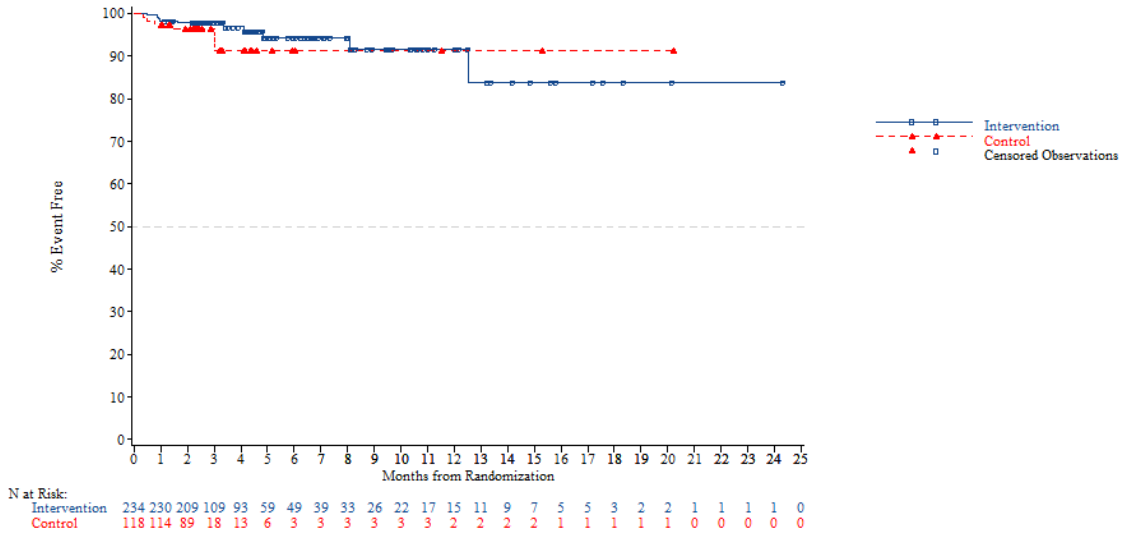
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

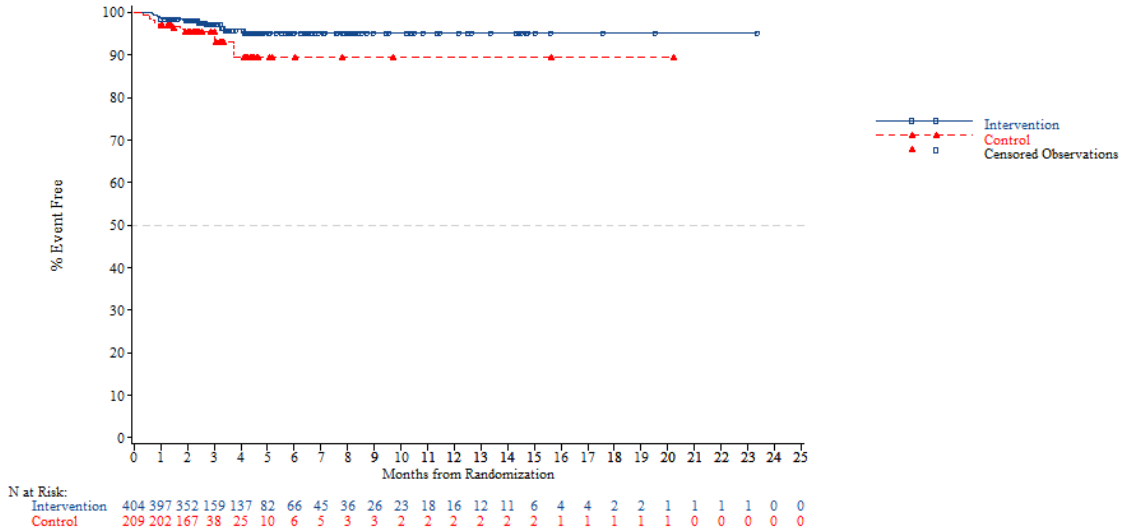


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Age: <70 years



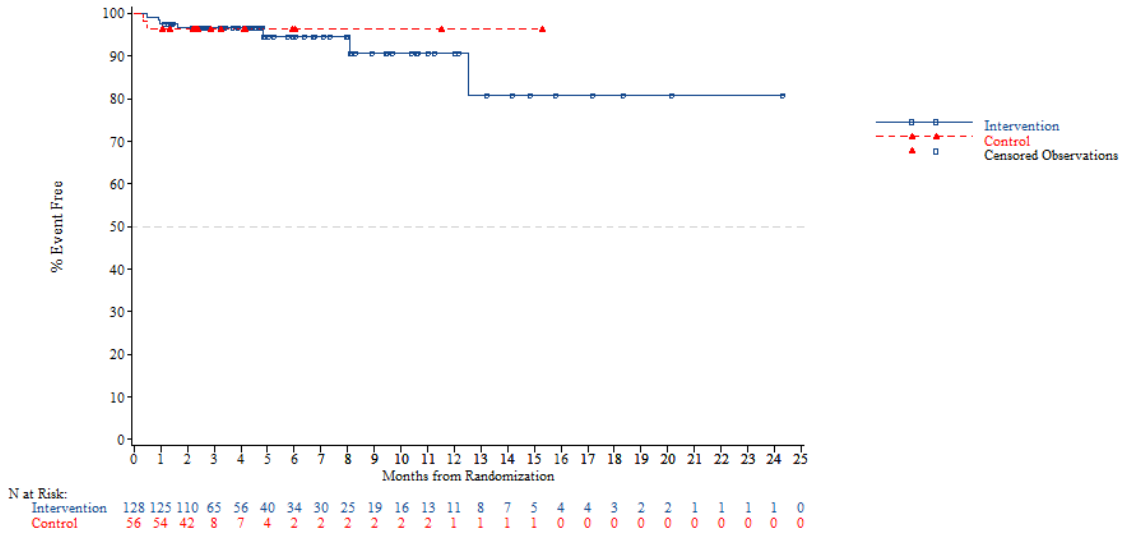

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 404 | 397 | 352 | 159 | 137 | 82 | 66 | 45 | 36 | 26 | 23 | 18 | 16 | 12 | 11 | 6 | 4 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Control | 209 | 202 | 167 | 38 | 25 | 10 | 6 | 5 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Age: >=70 years

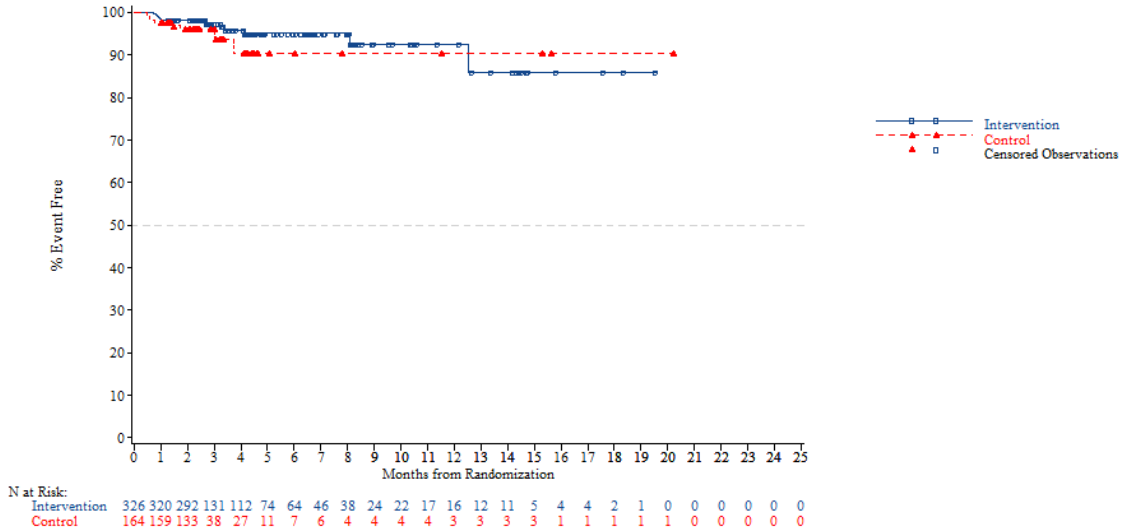



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 128 | 125 | 110 | 65 | 56 | 40 | 34 | 30 | 25 | 19 | 16 | 13 | 11 | 8 | 7 | 5 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 56 | 54 | 42 | 8 | 7 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

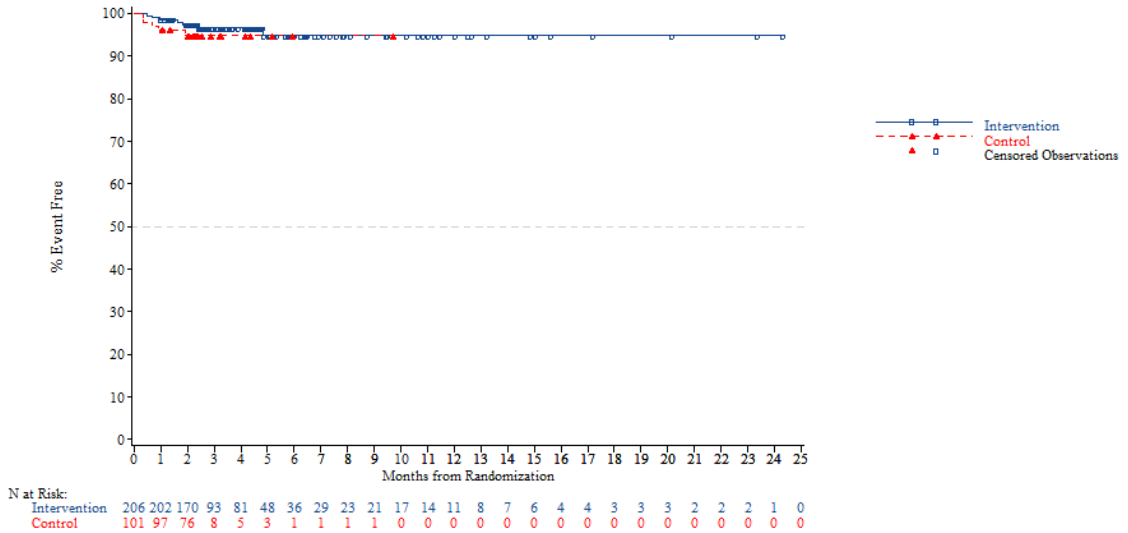
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

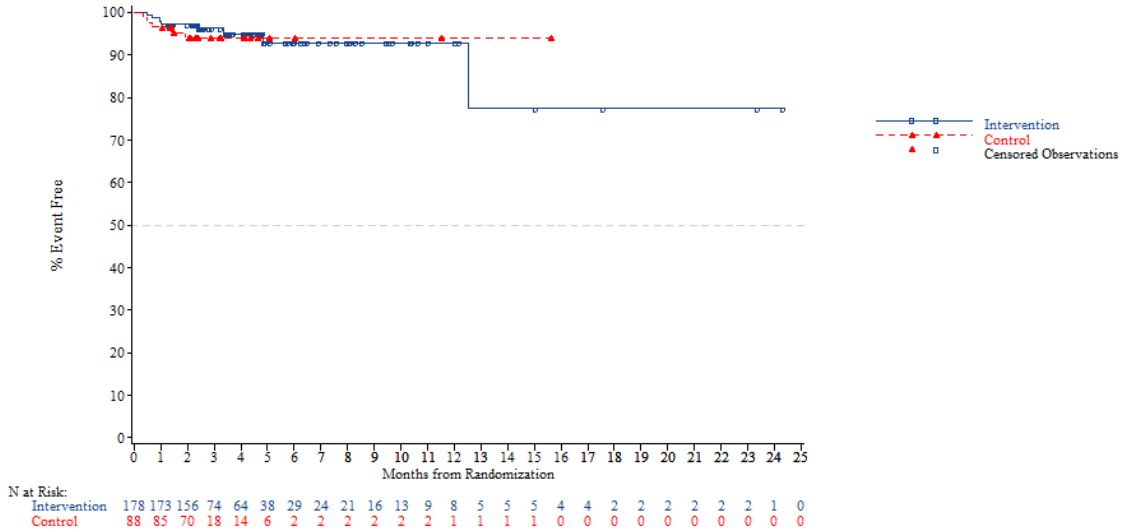


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

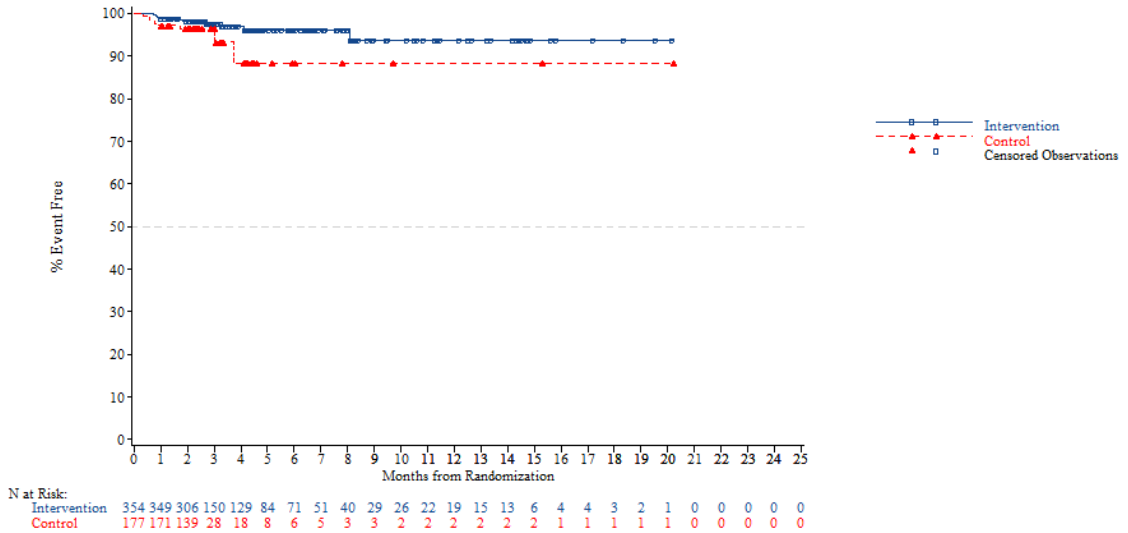
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

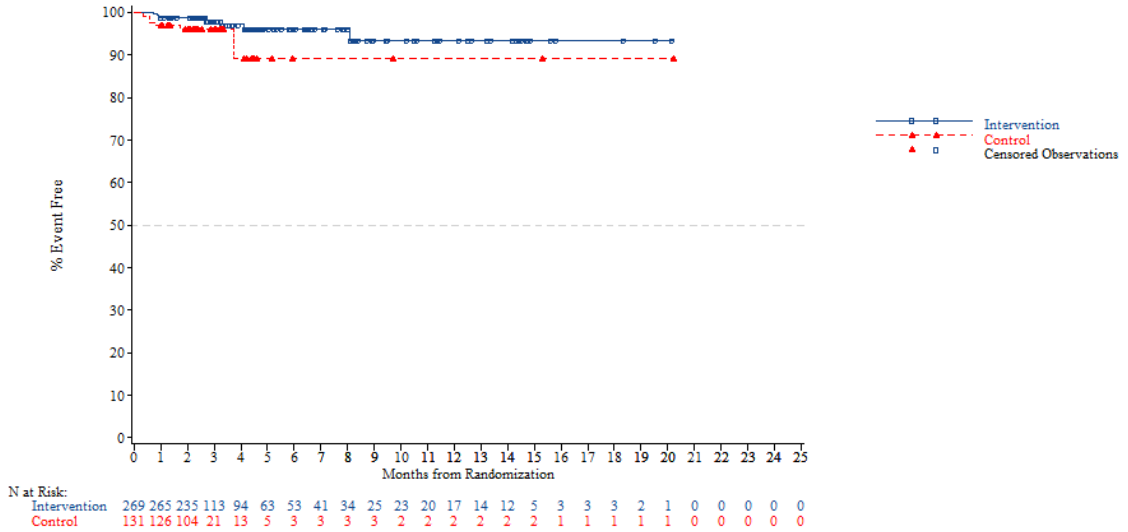


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

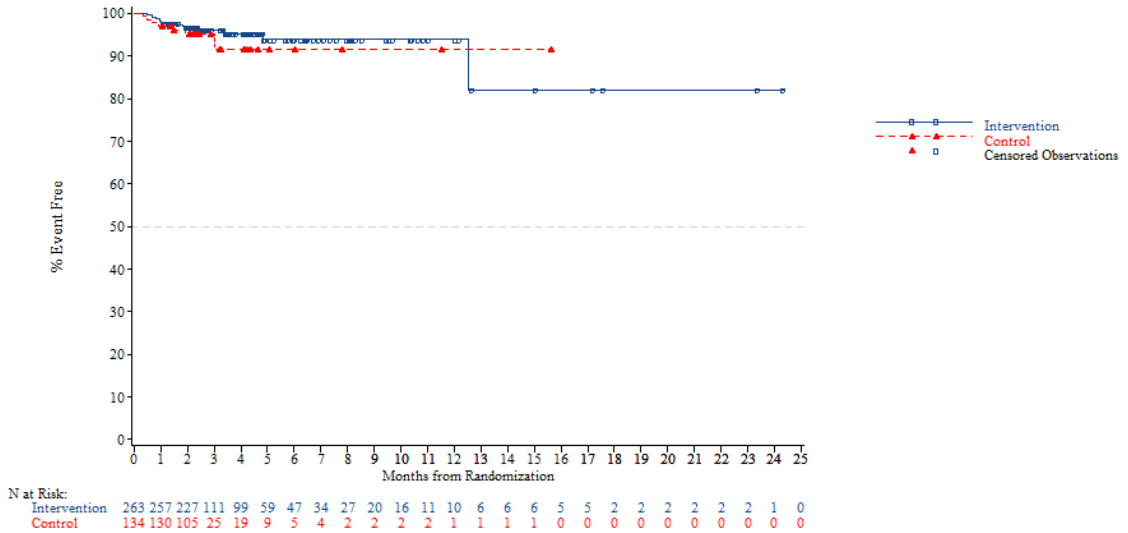
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

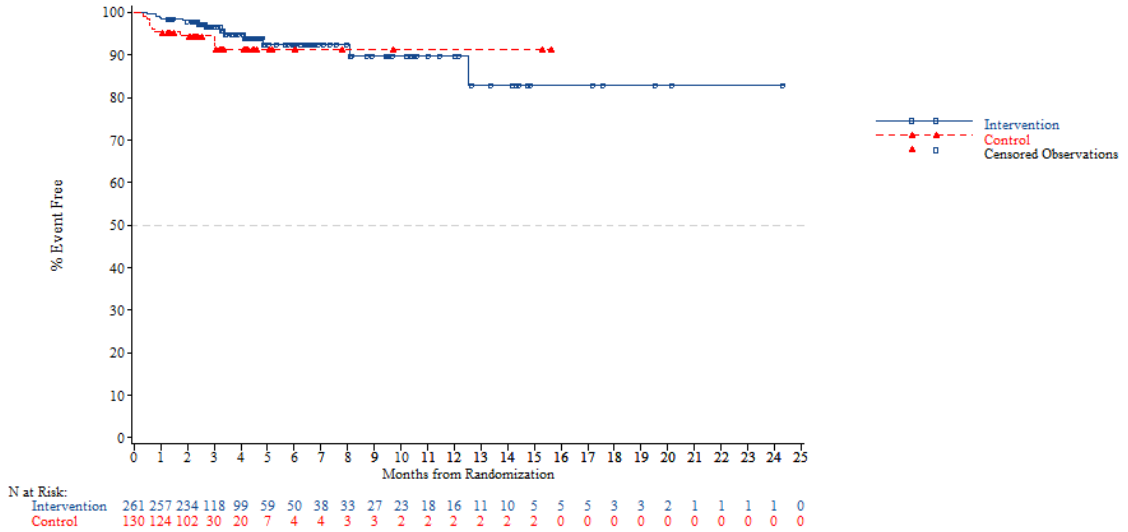


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

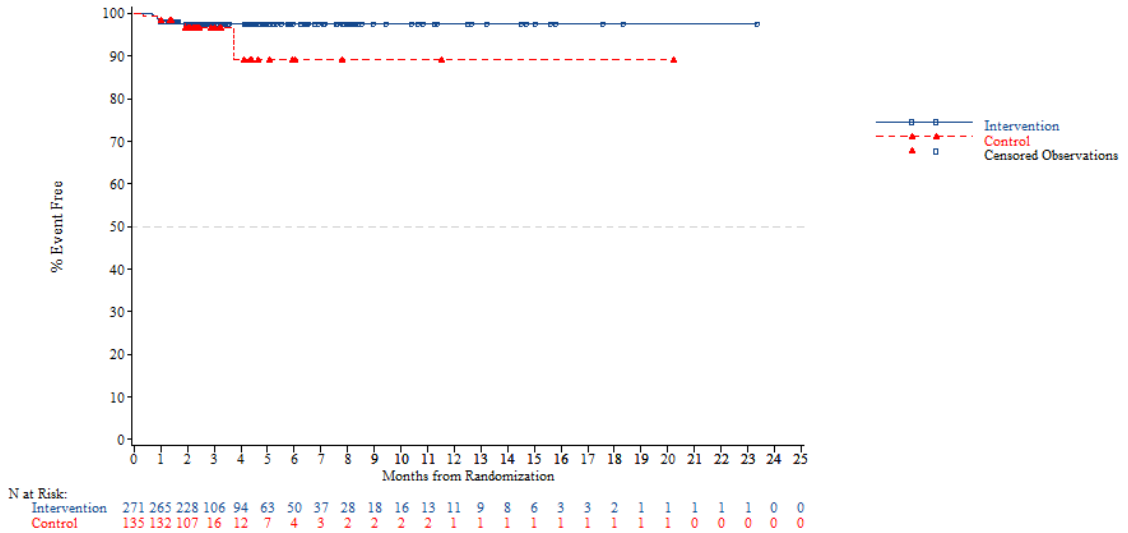
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

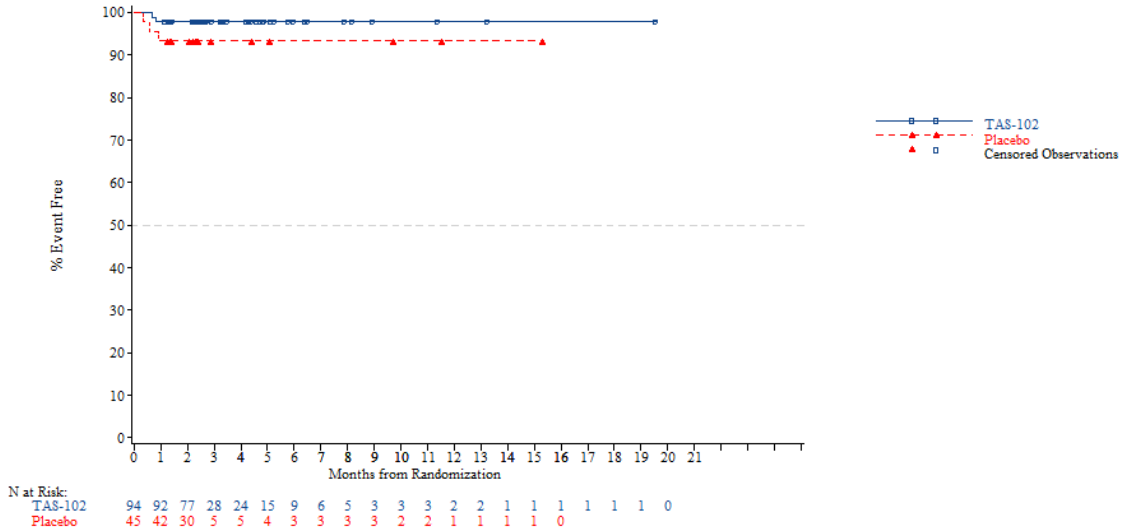


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

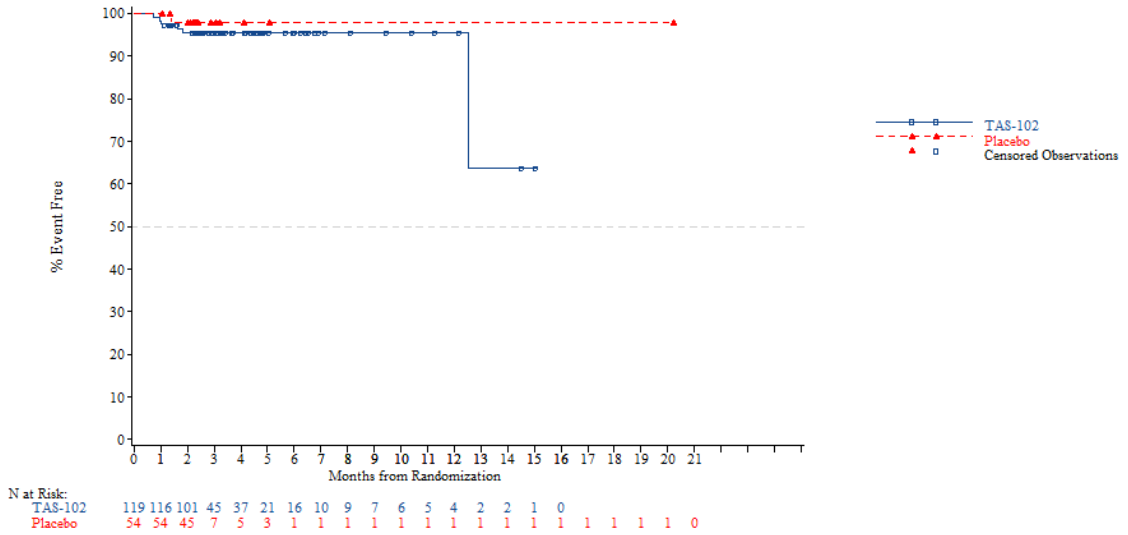
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

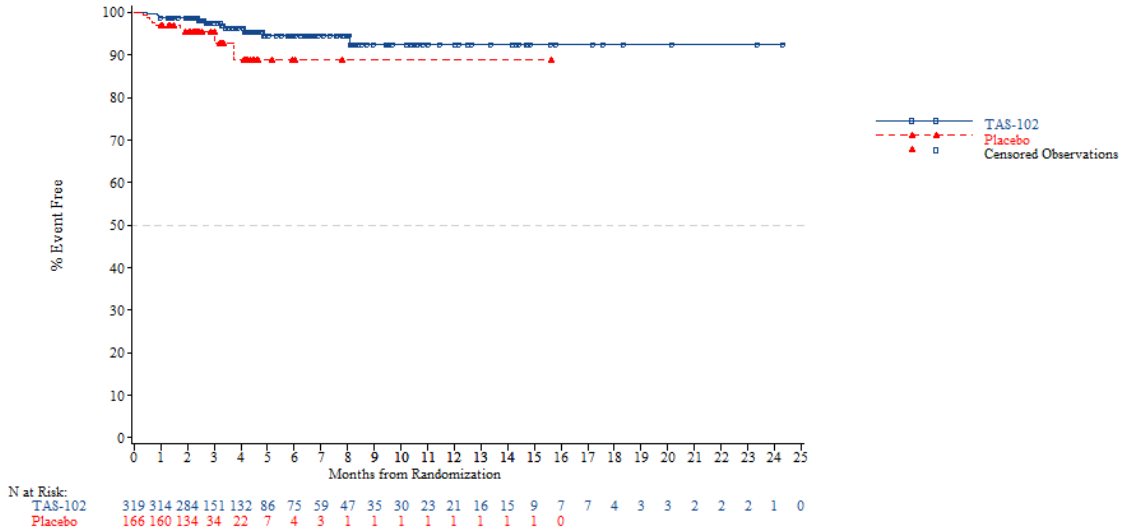


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

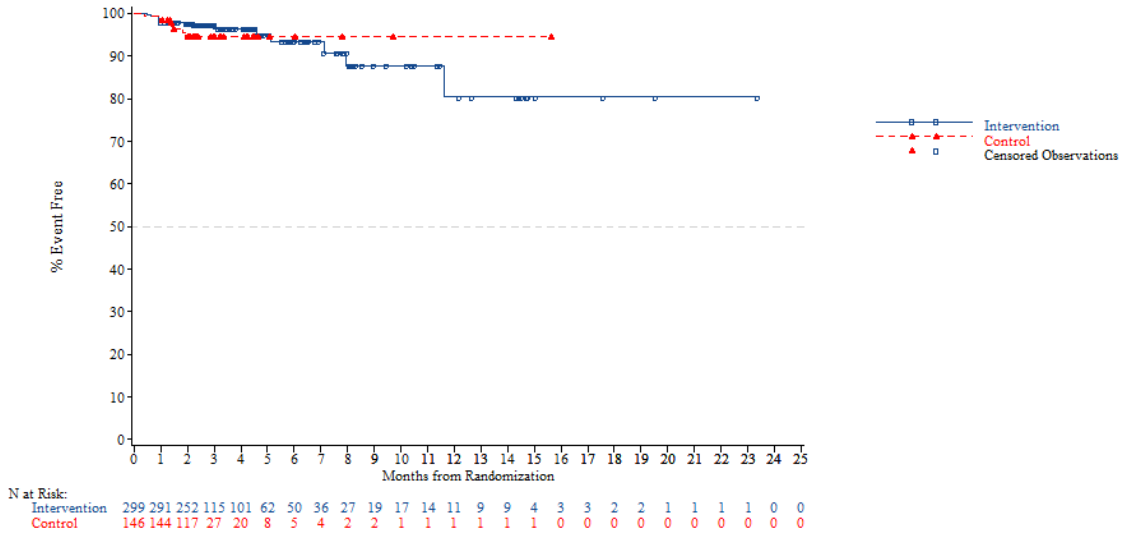
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

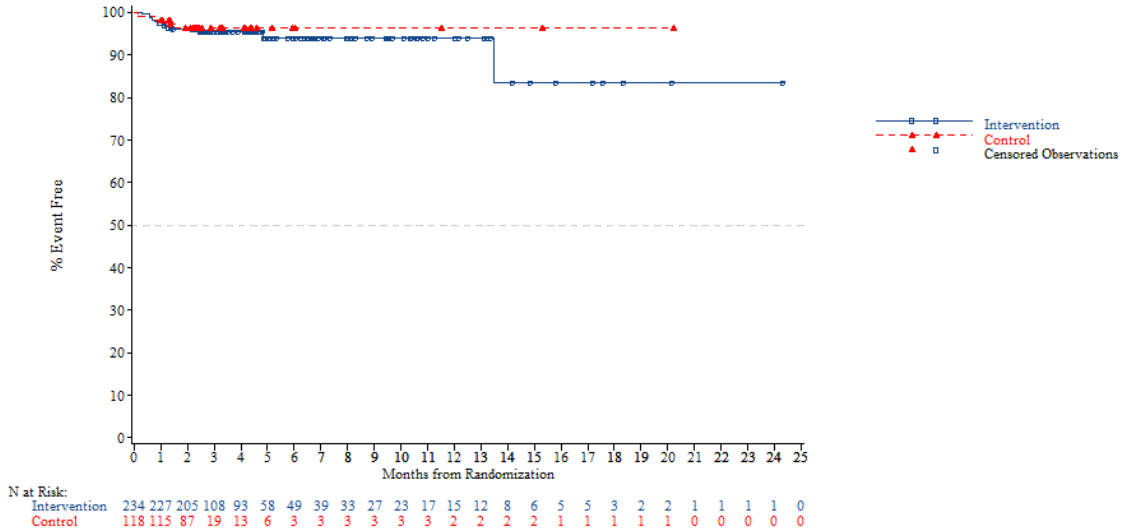


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

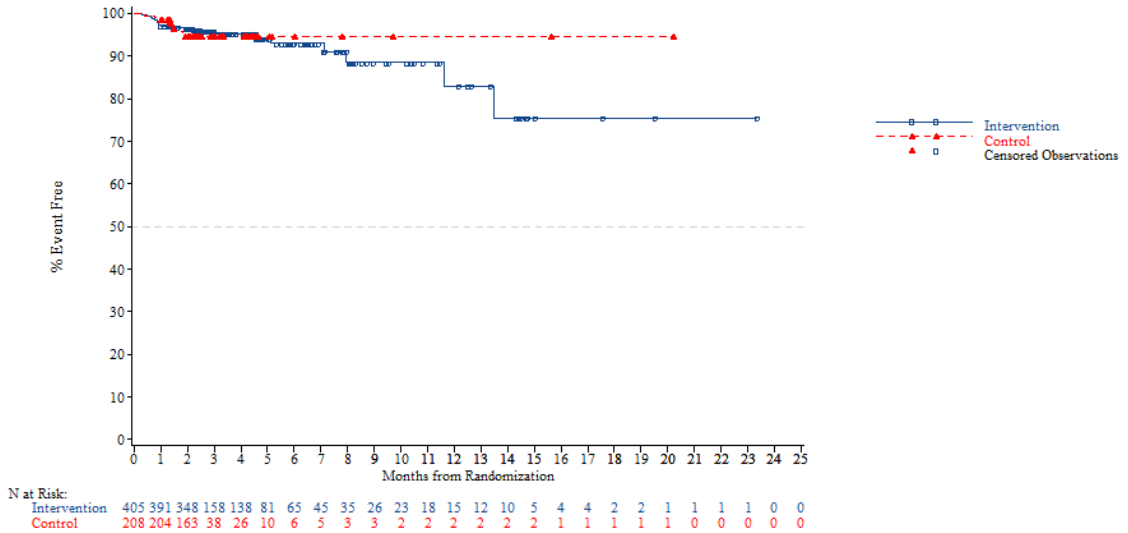
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

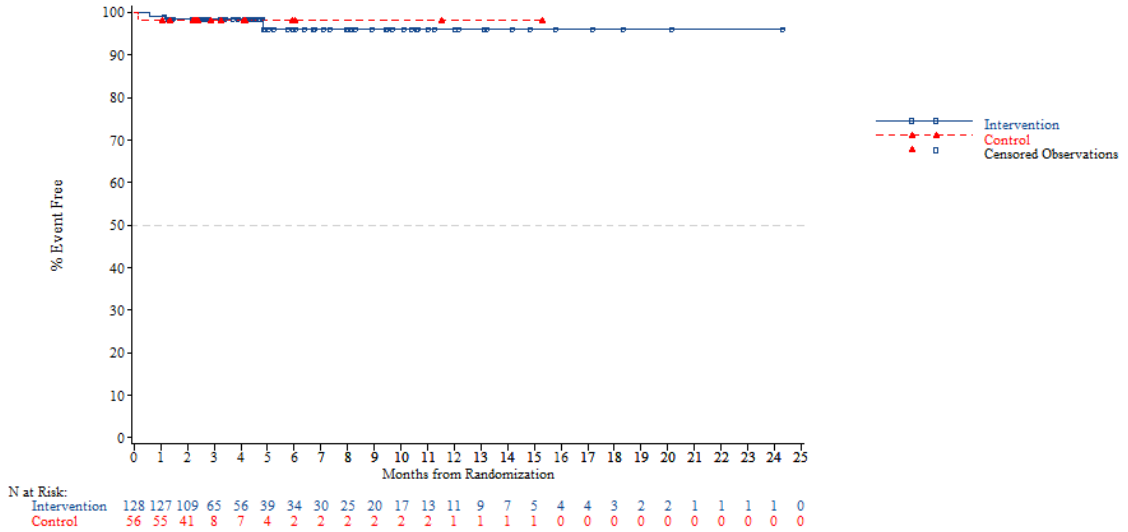


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

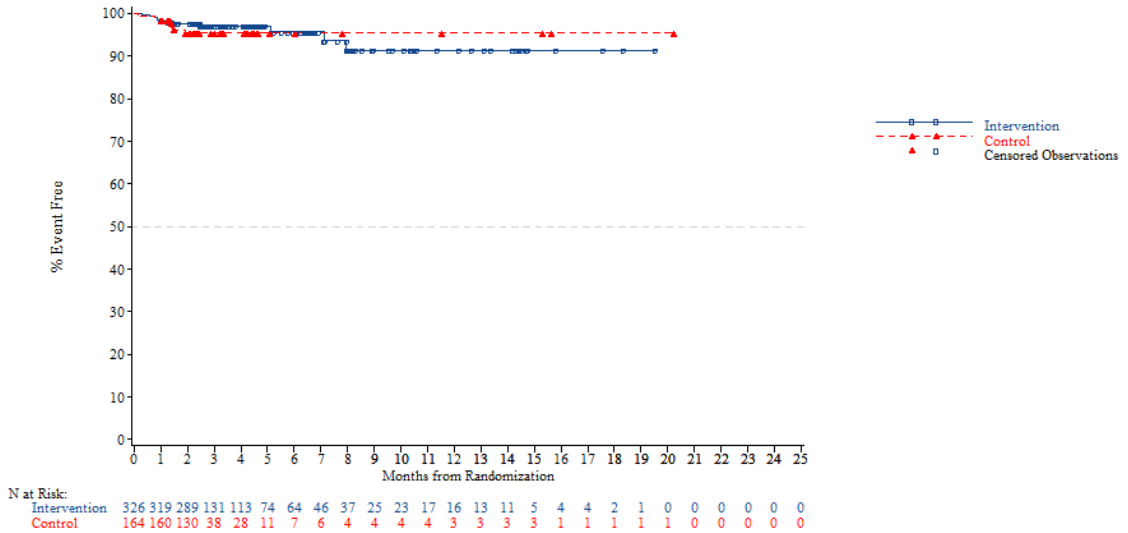
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

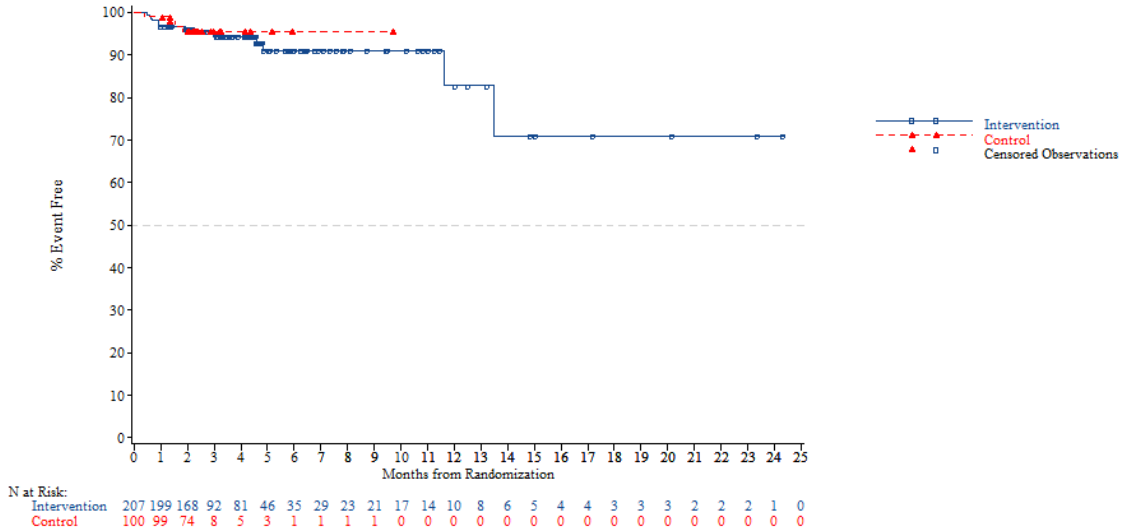


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

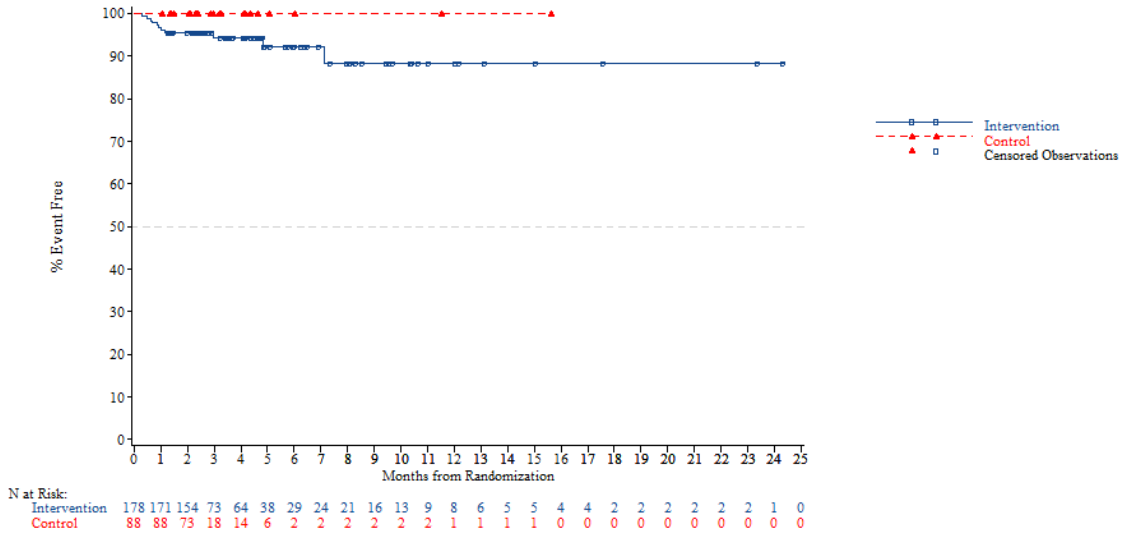
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

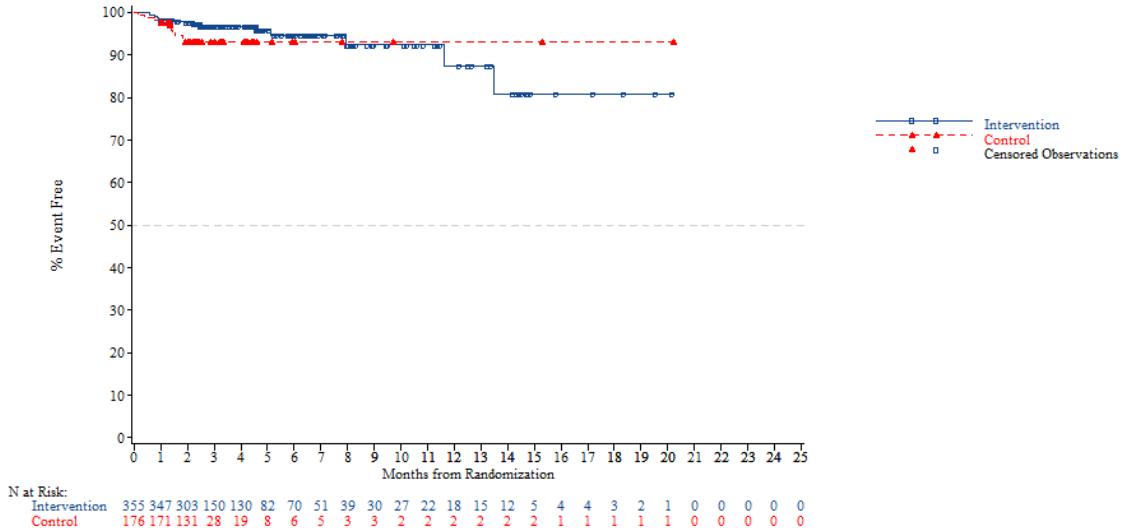


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

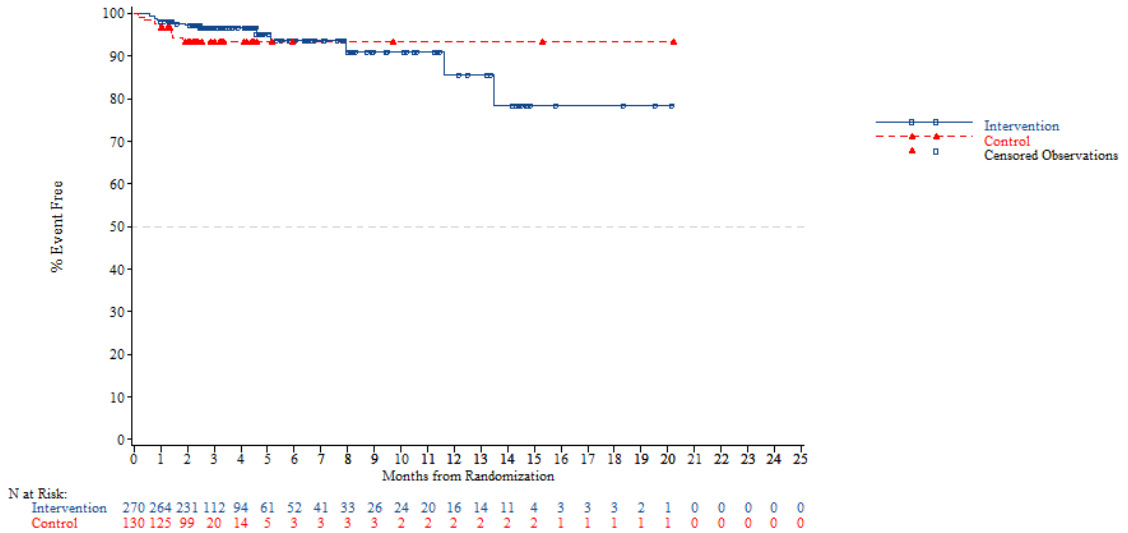
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

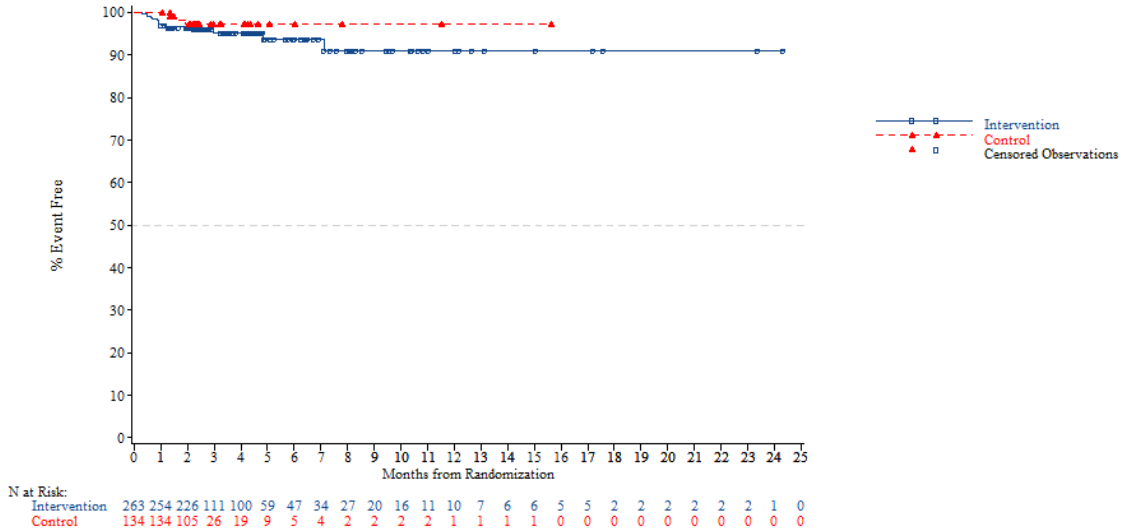


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

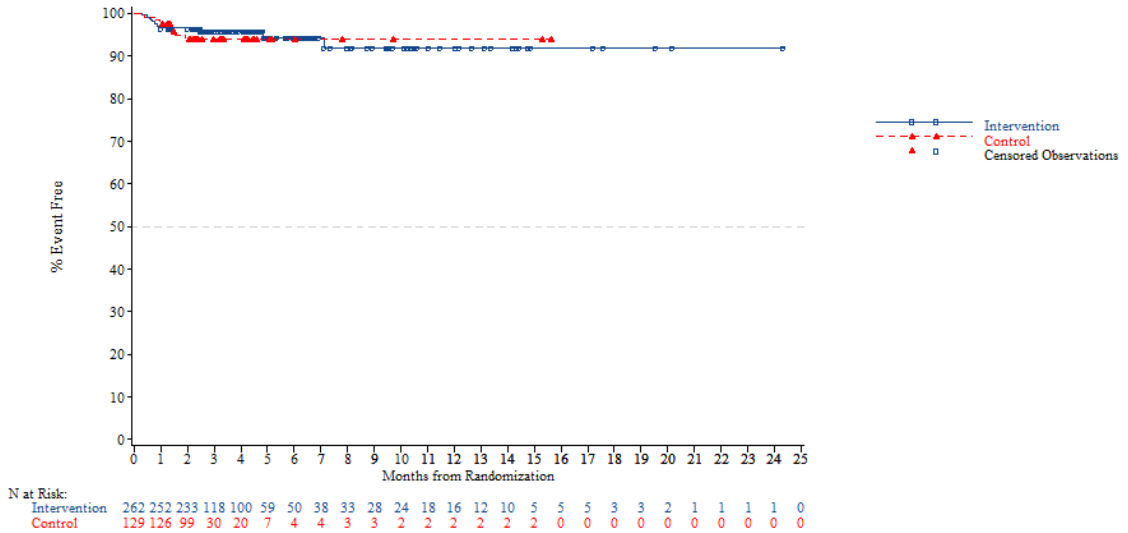
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

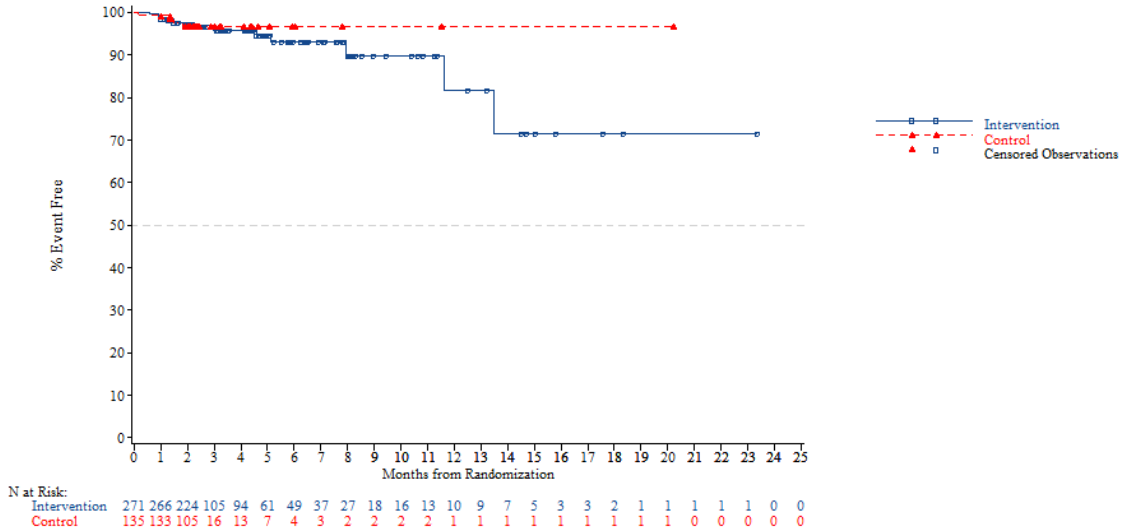


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

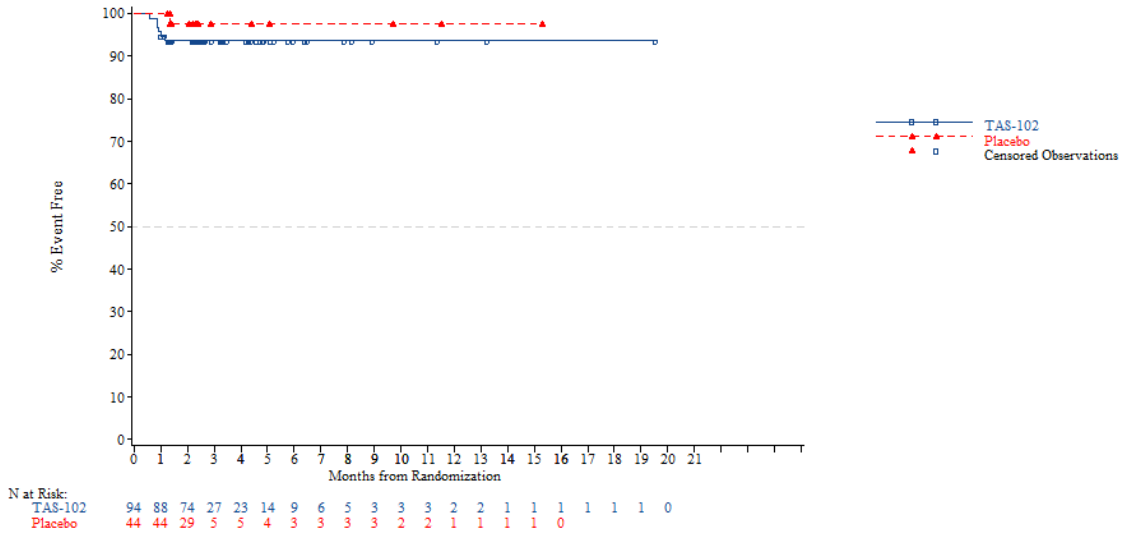
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

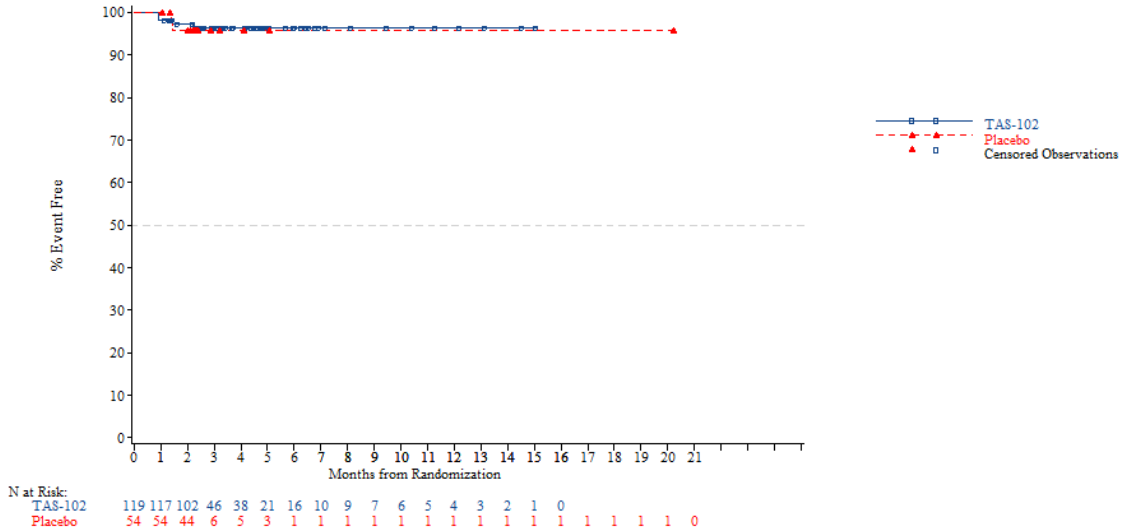


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

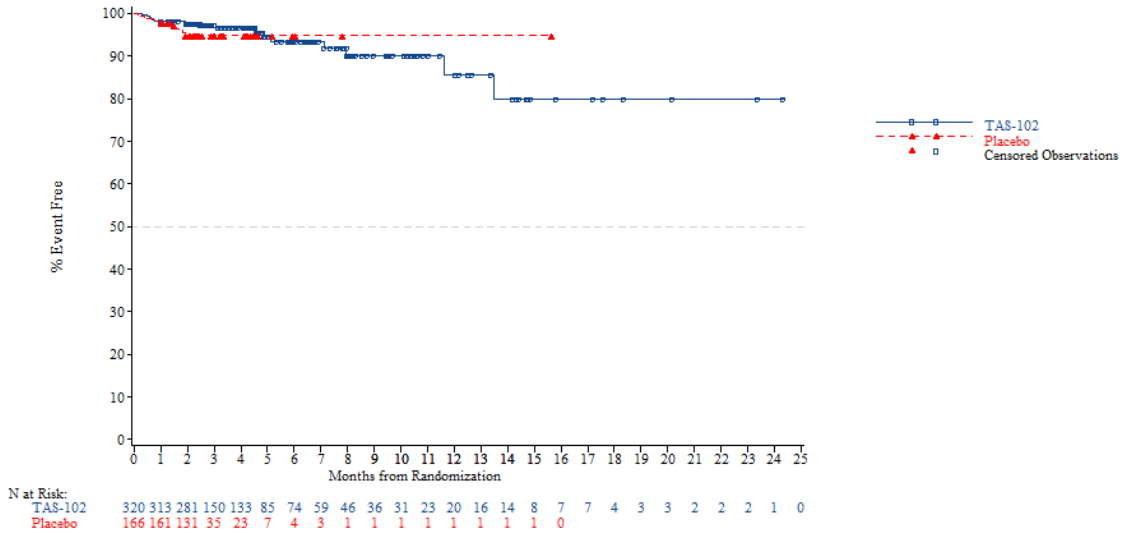
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

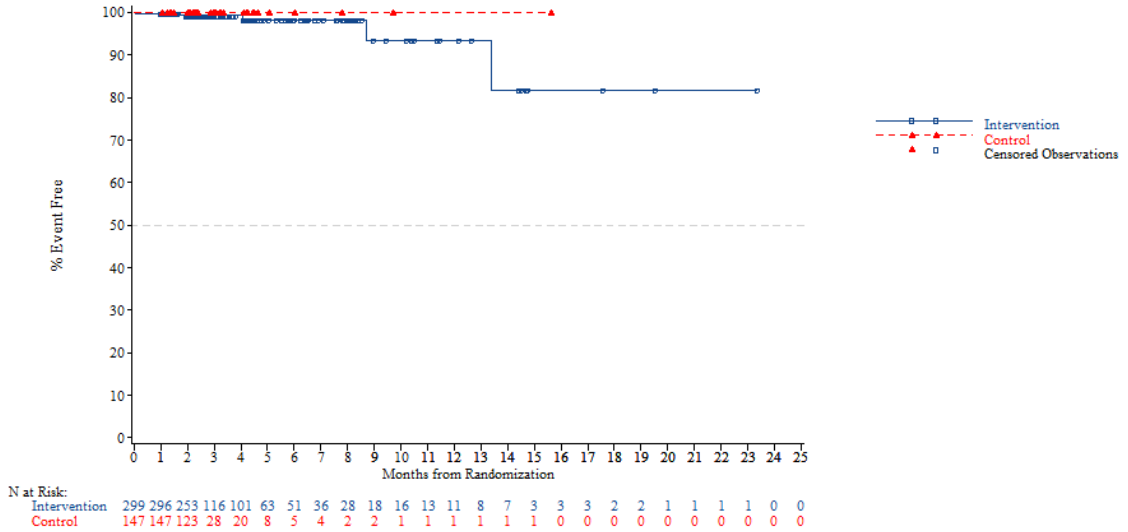


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Infections and infestations
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

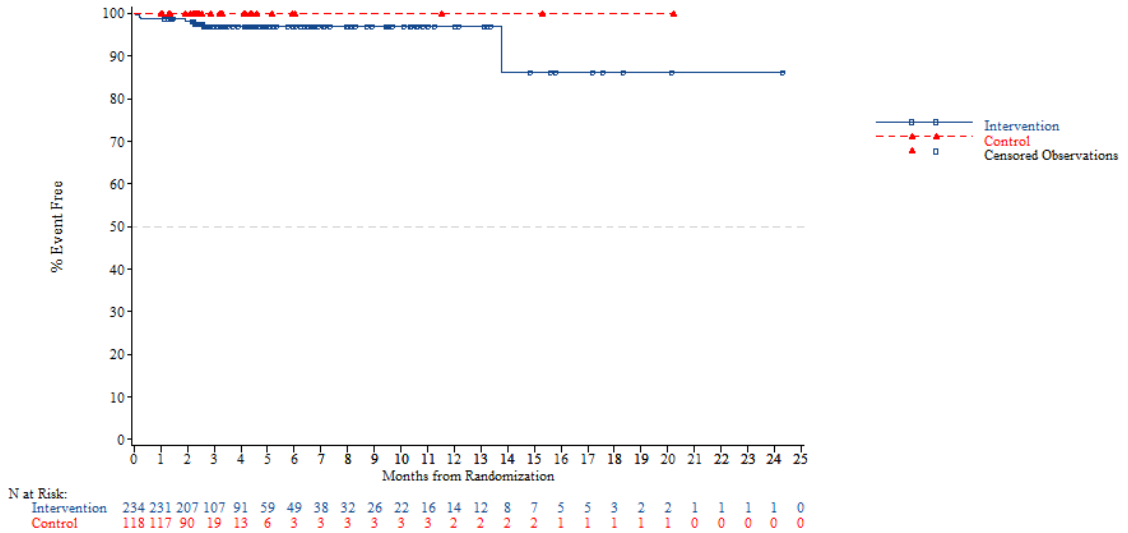
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

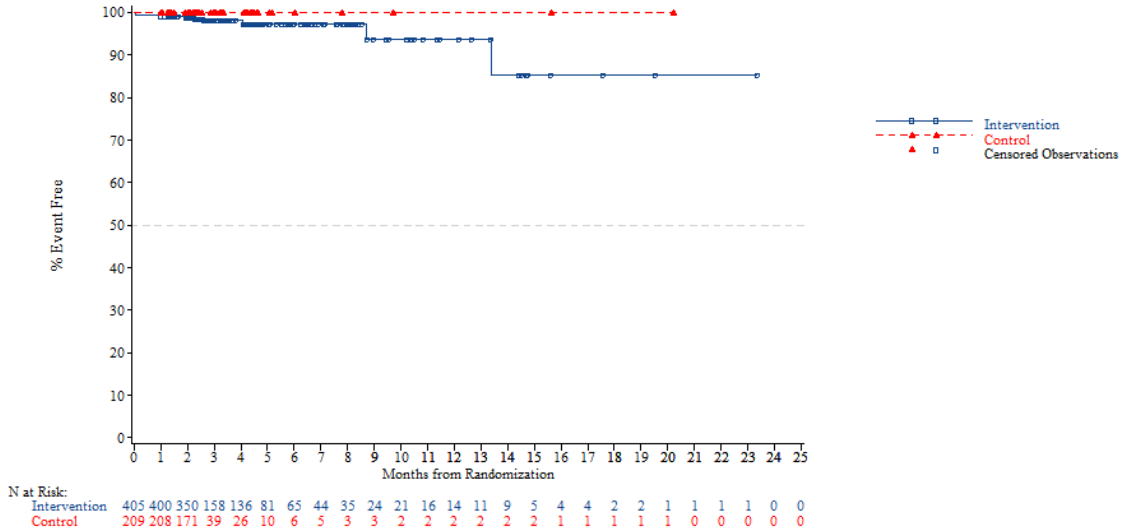


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

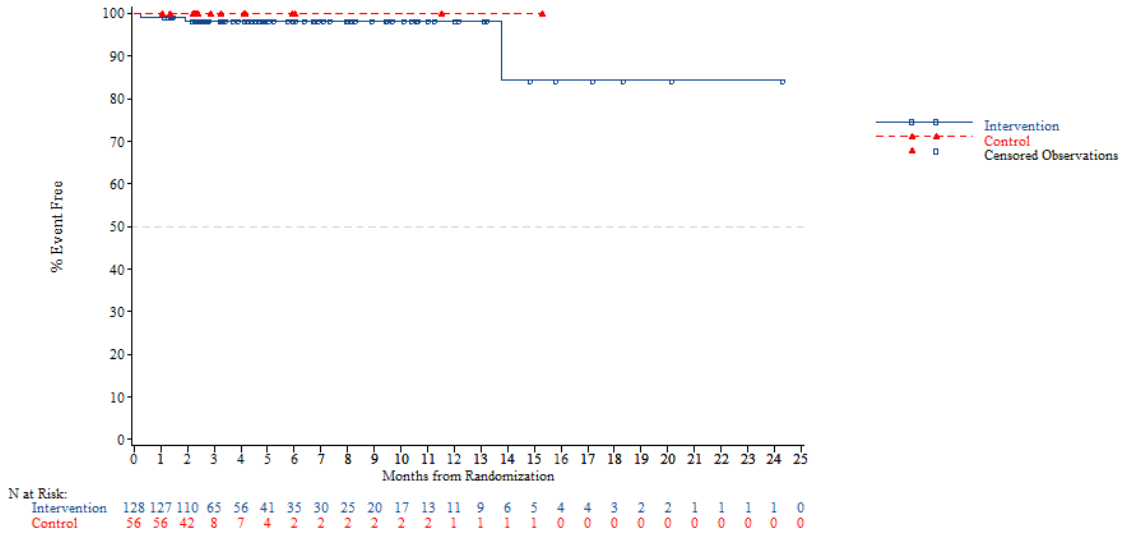
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

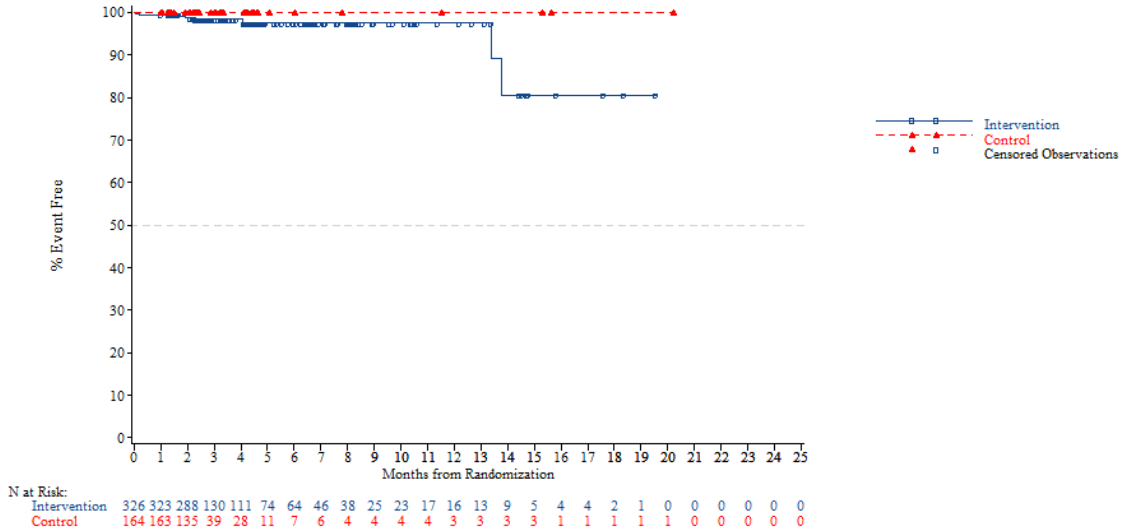


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

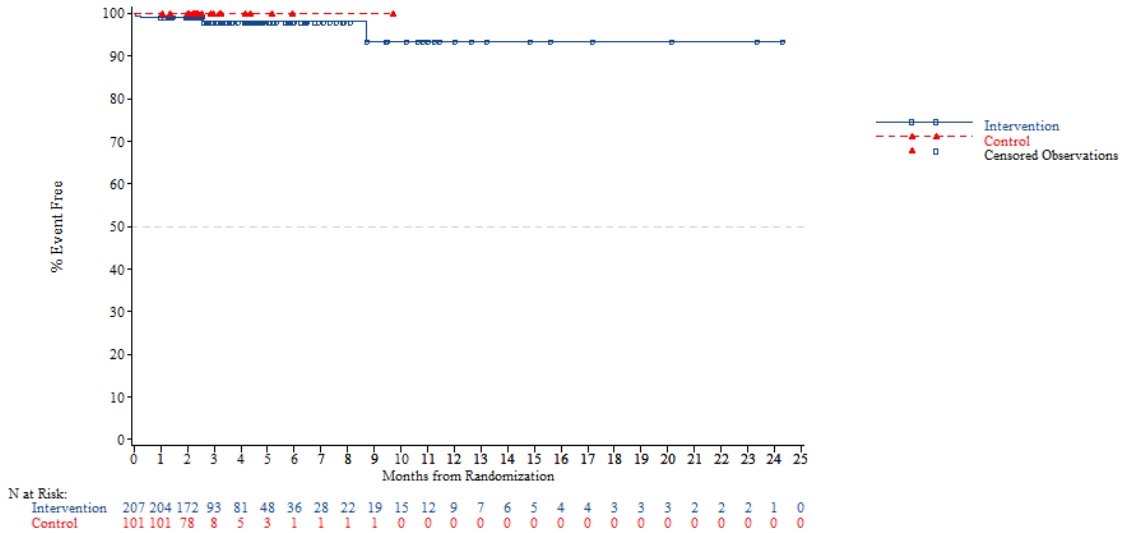
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

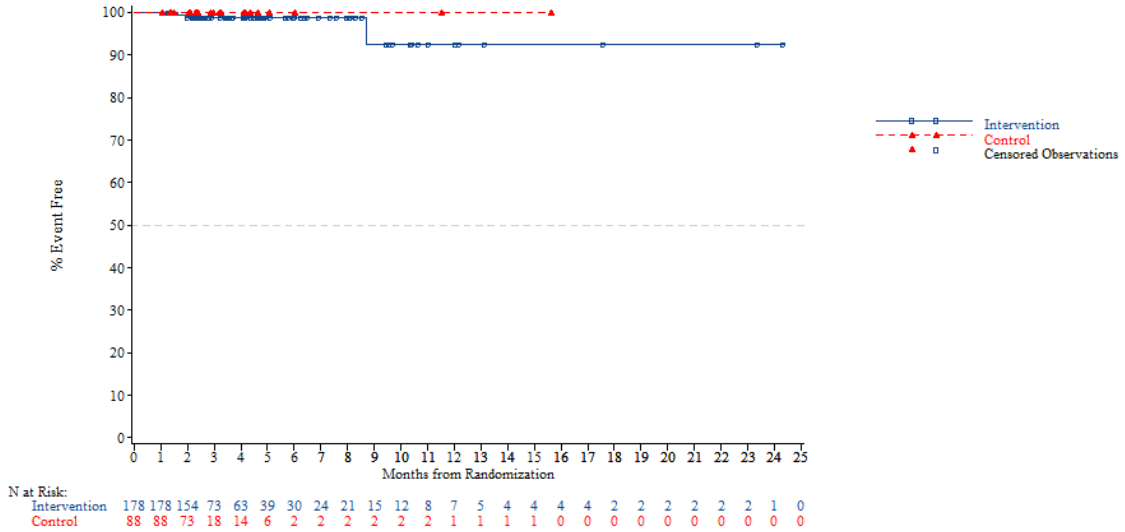


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

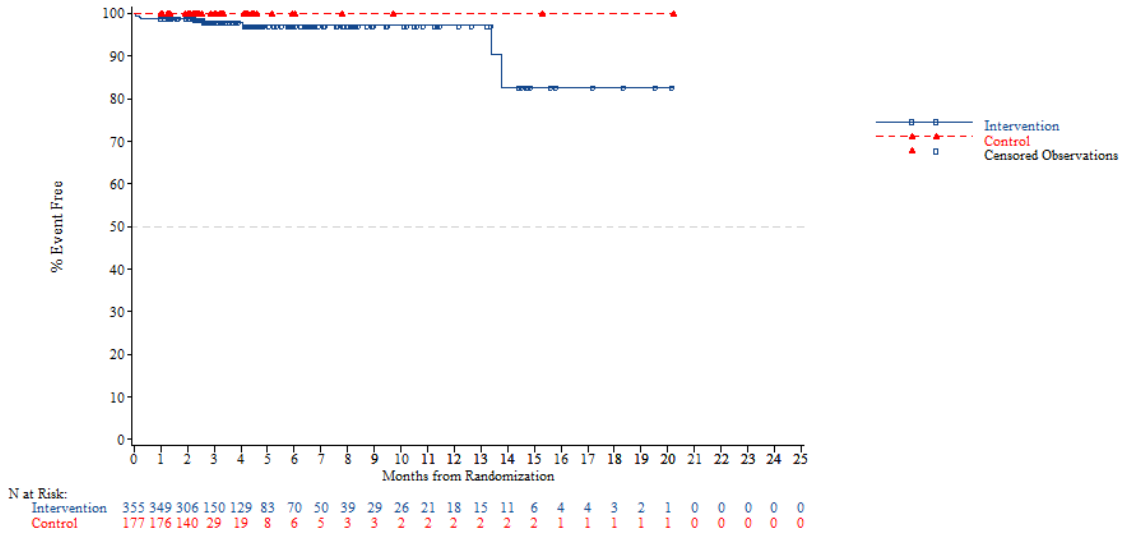
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

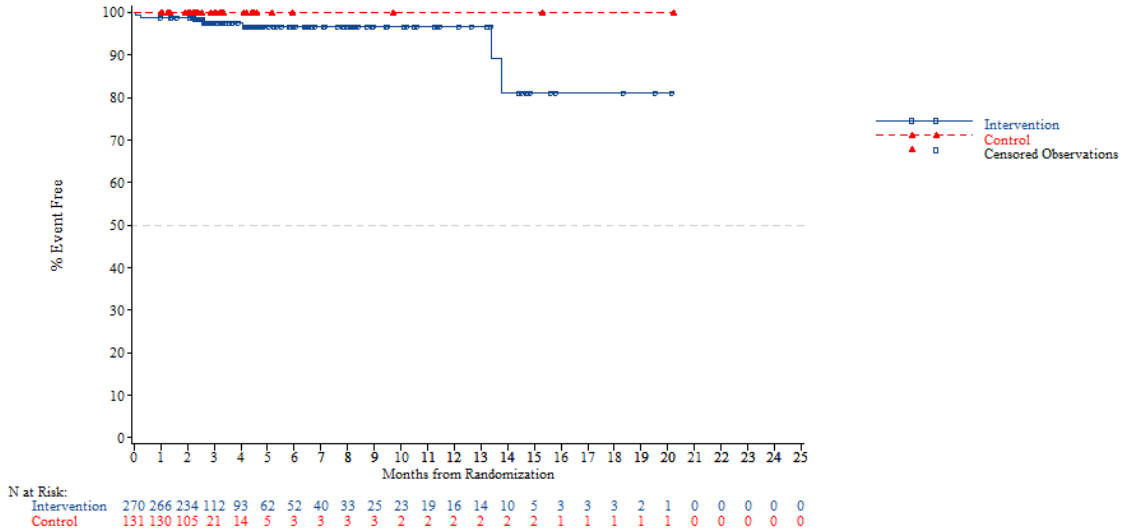


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

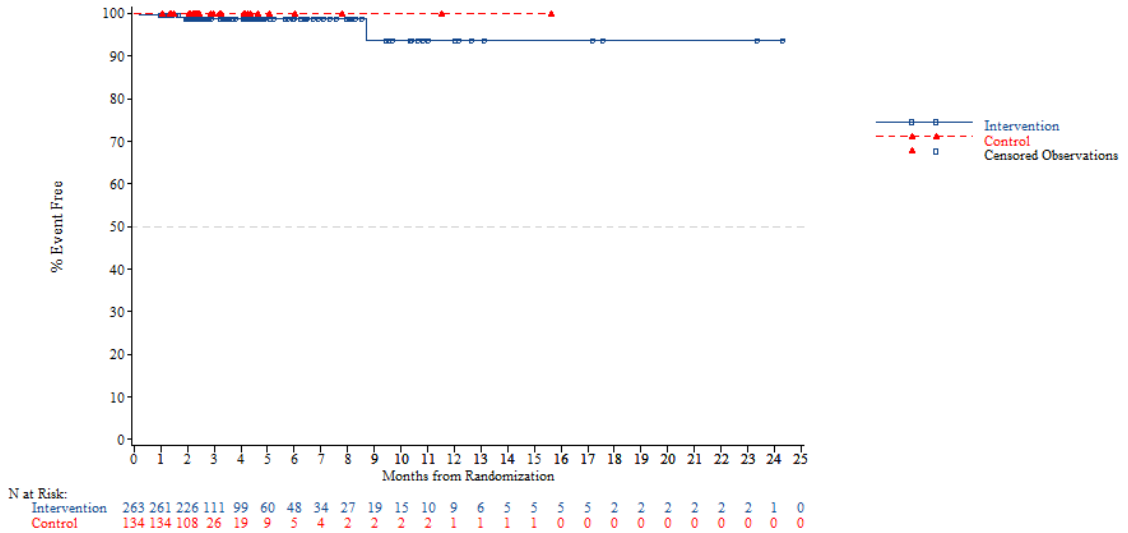
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

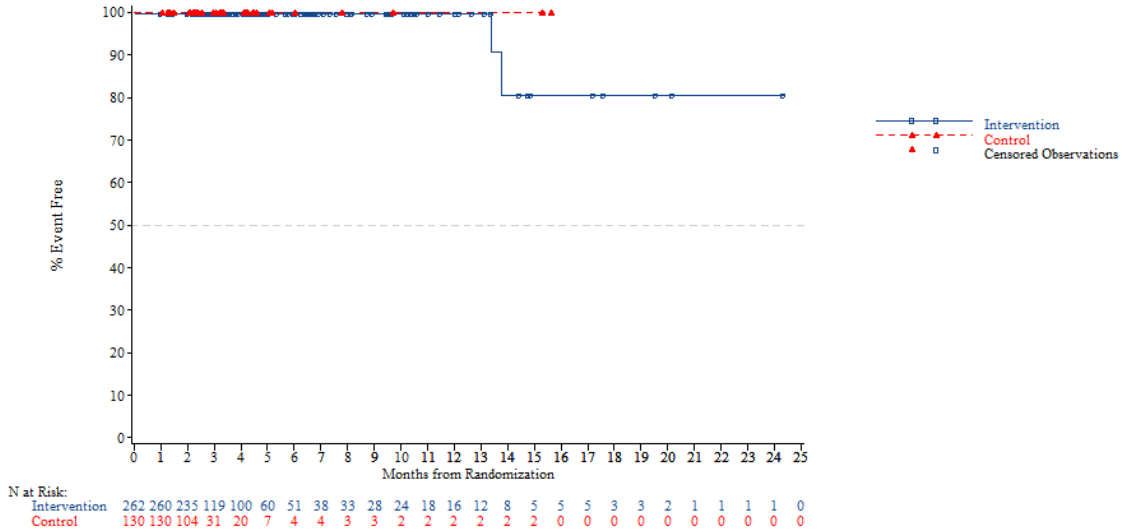


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

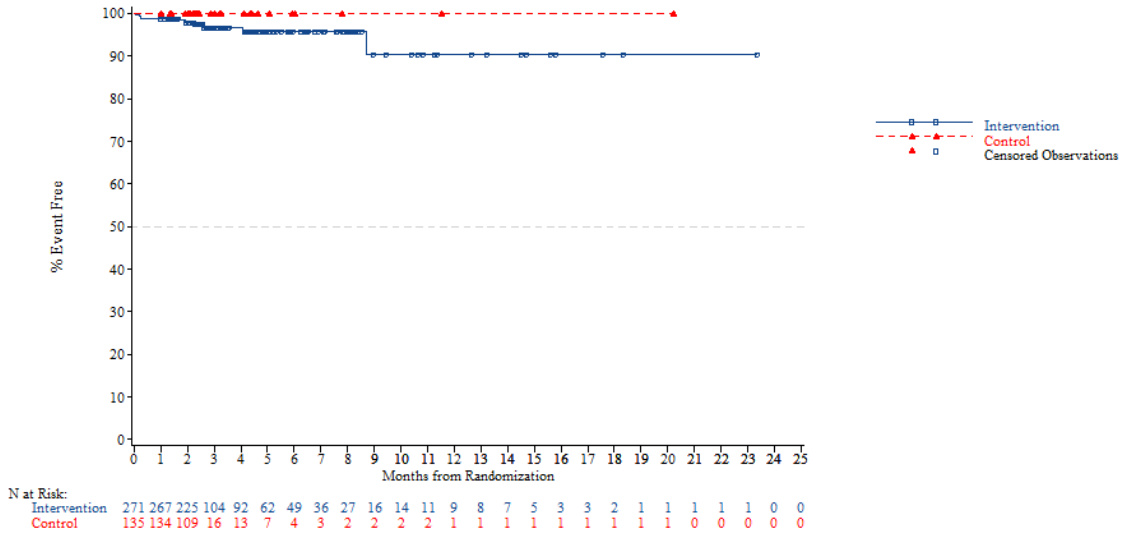
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

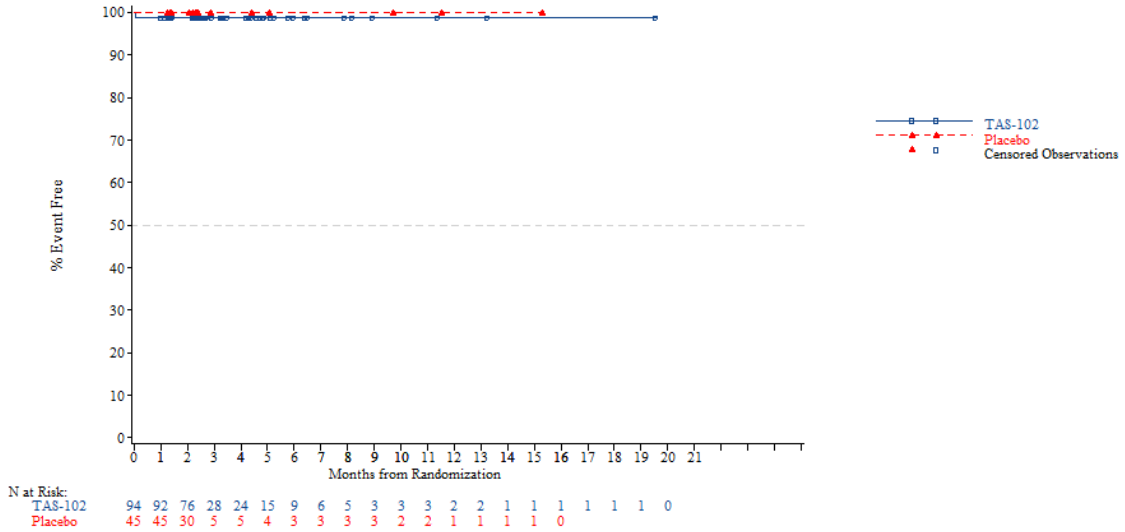


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

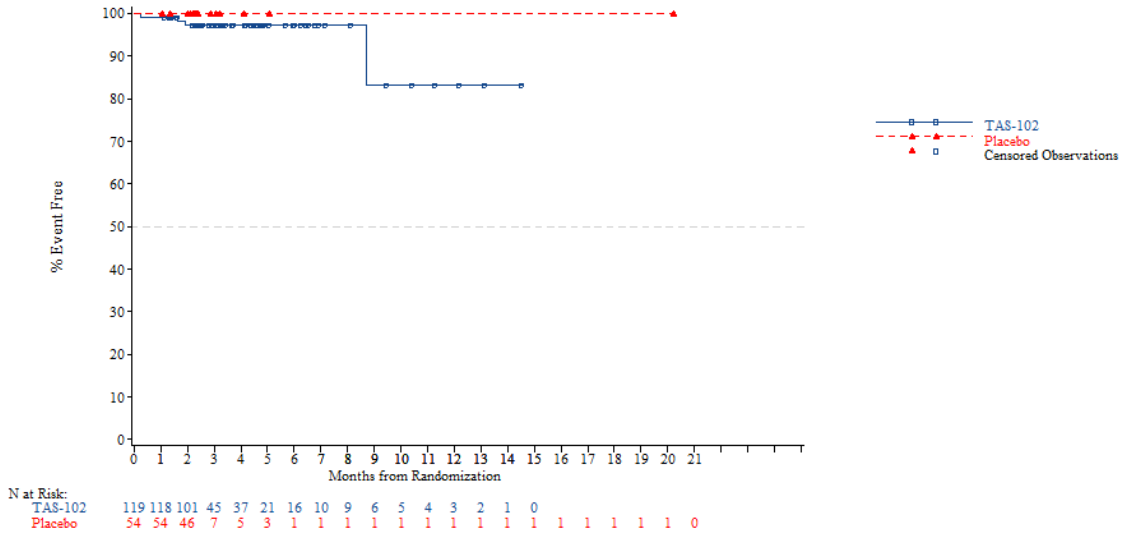
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

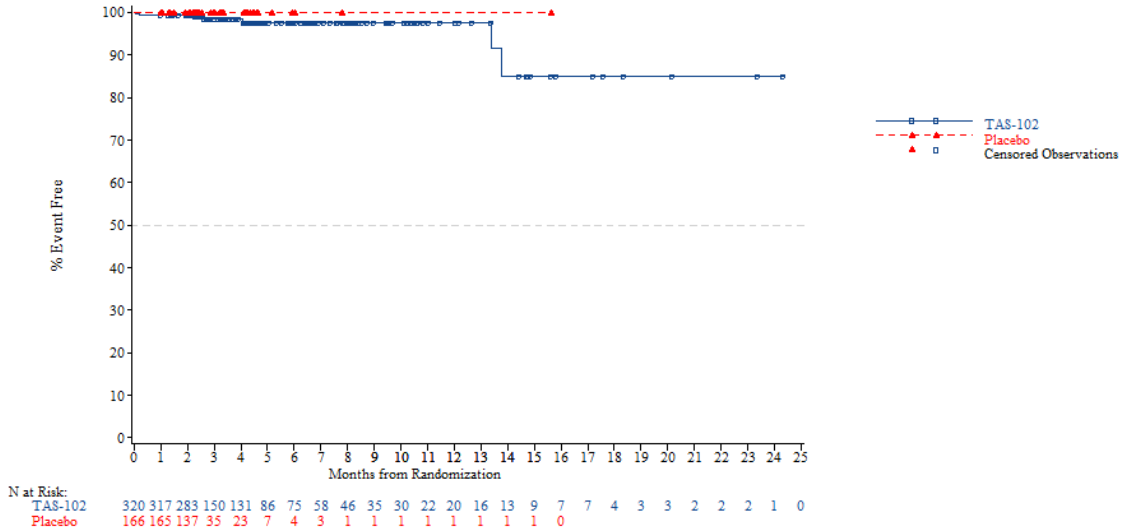


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

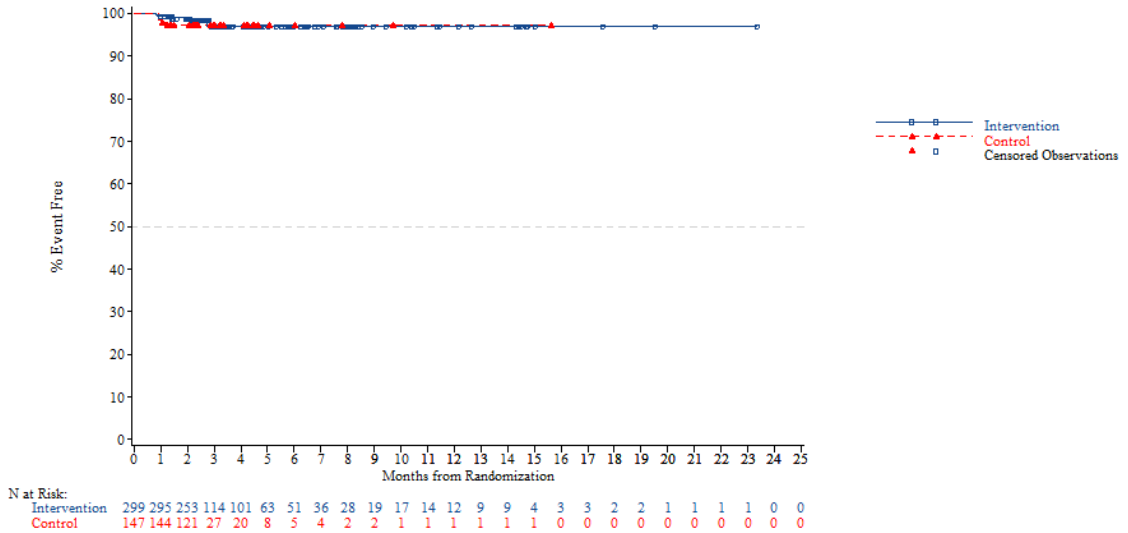
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Injury, poisoning and procedural complications
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

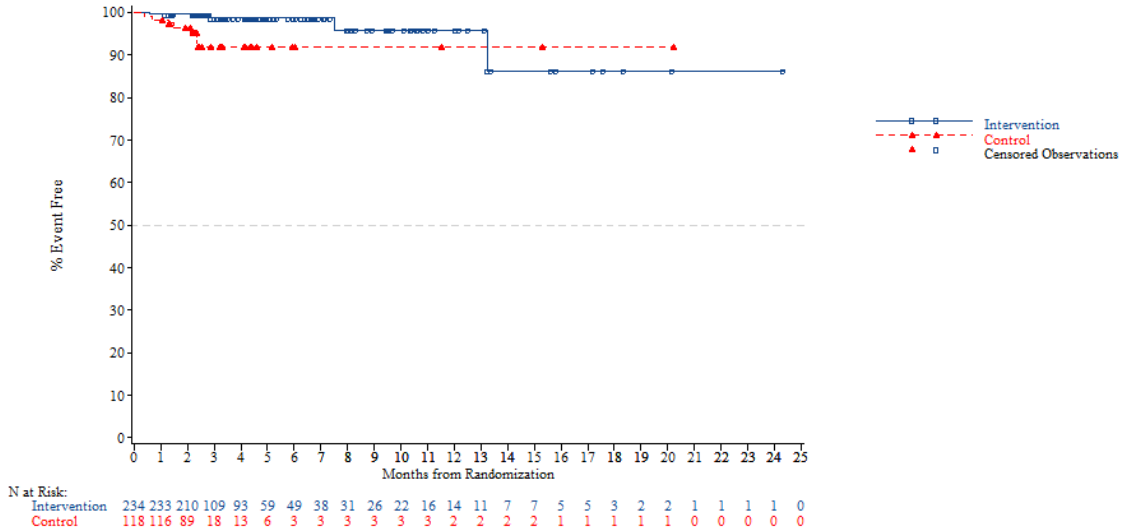


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

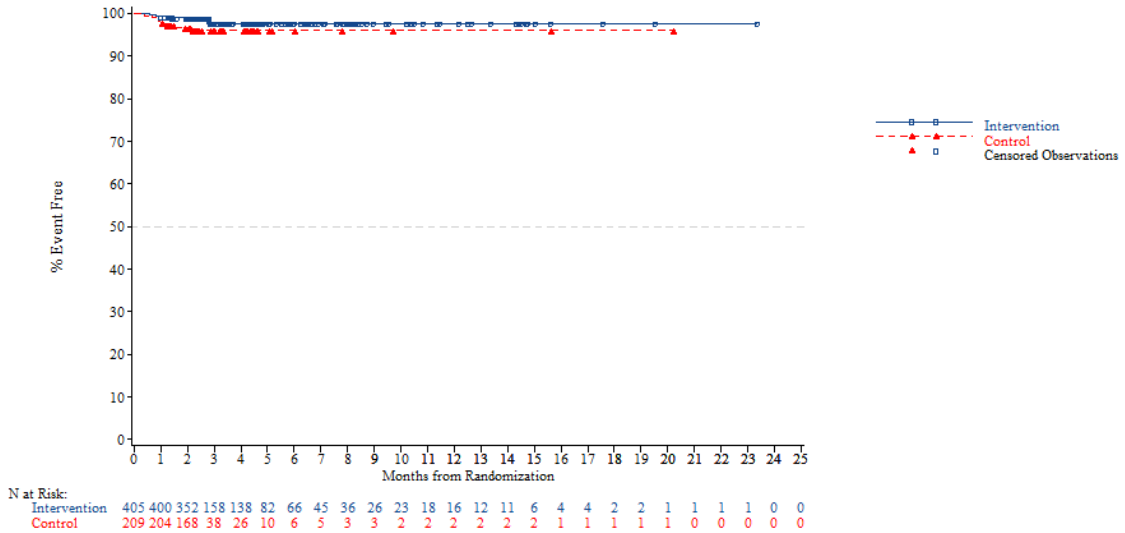
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

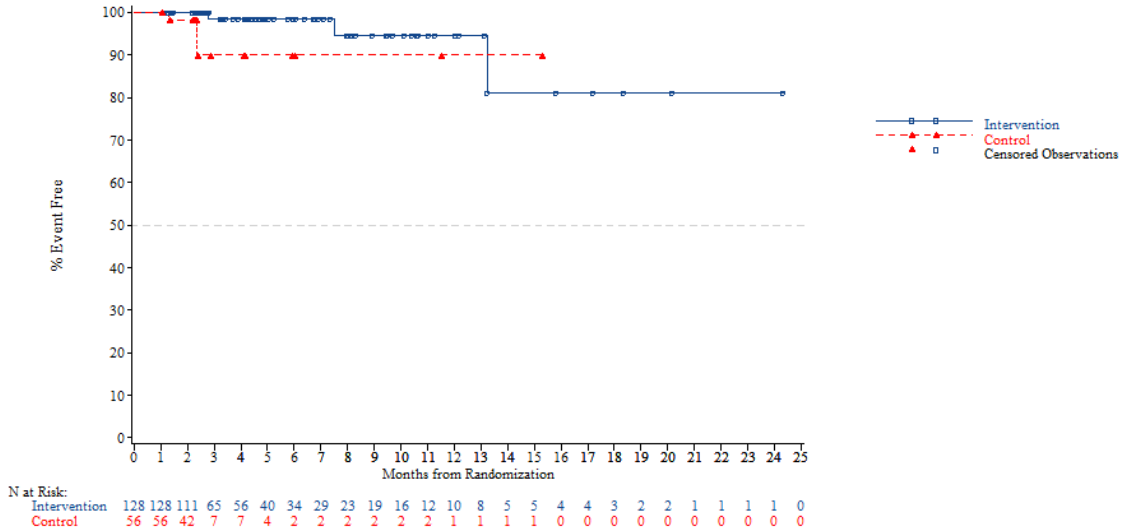


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

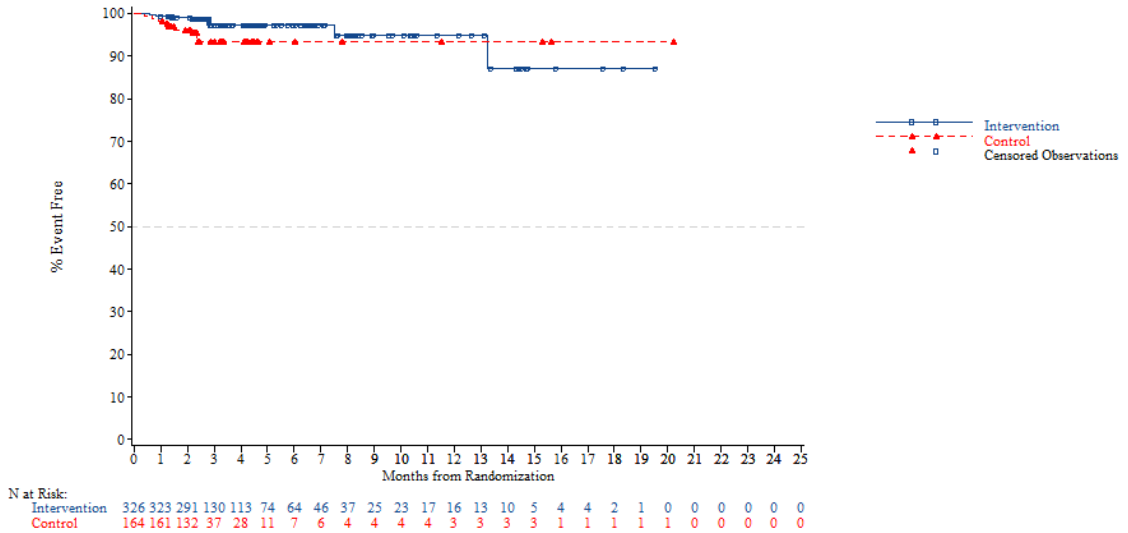
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

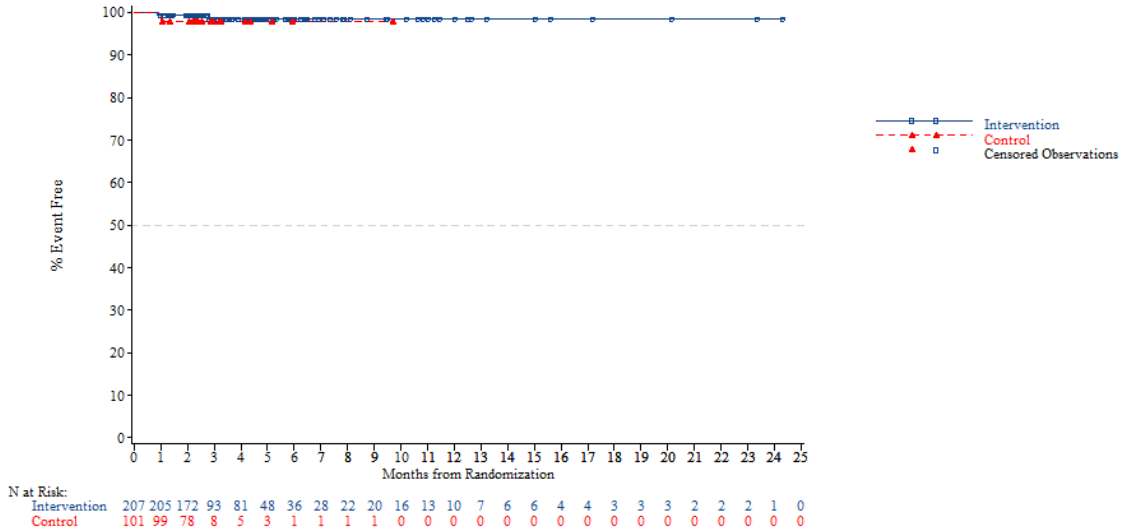


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

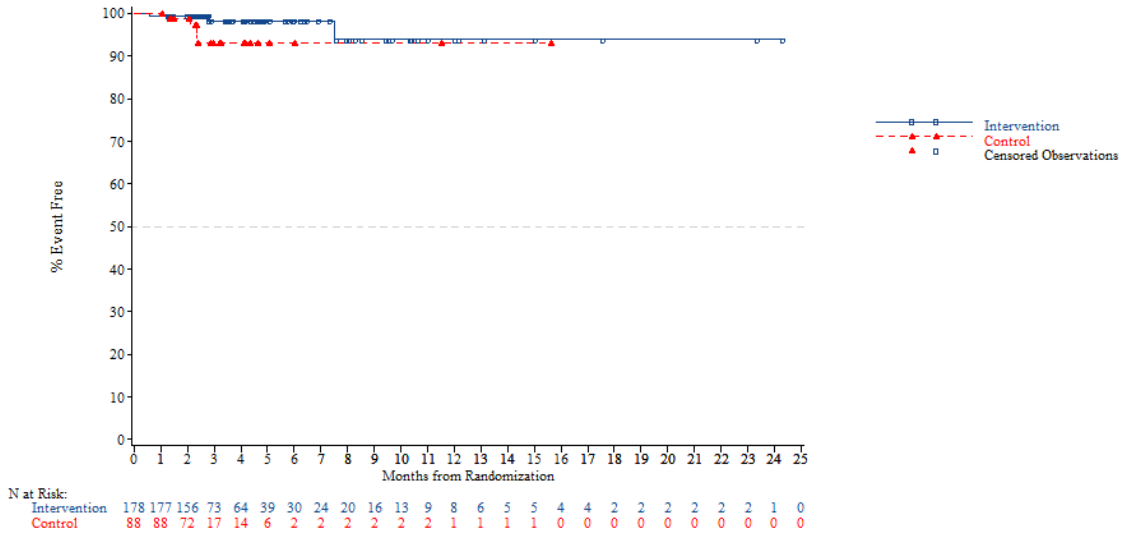
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

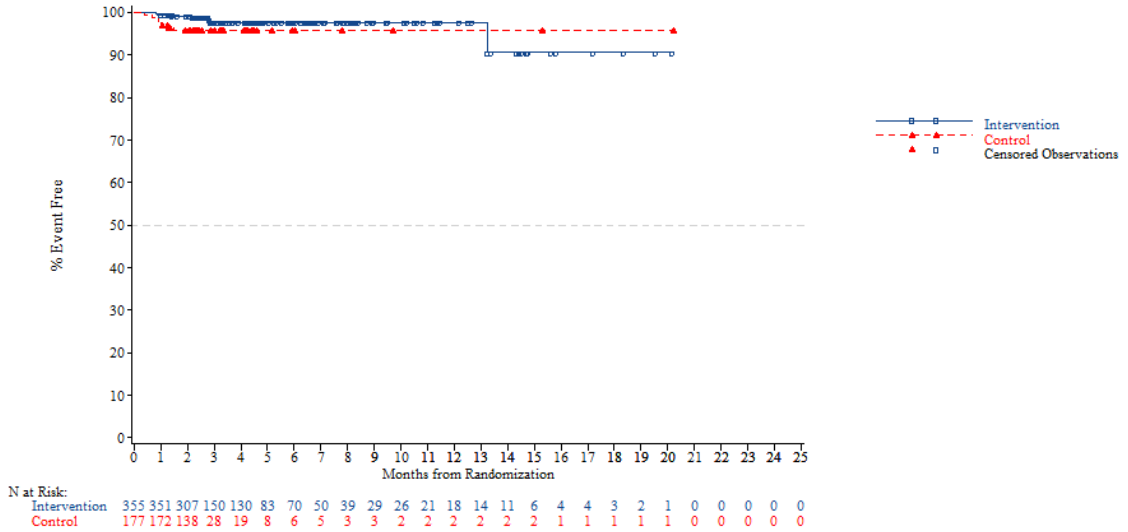


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

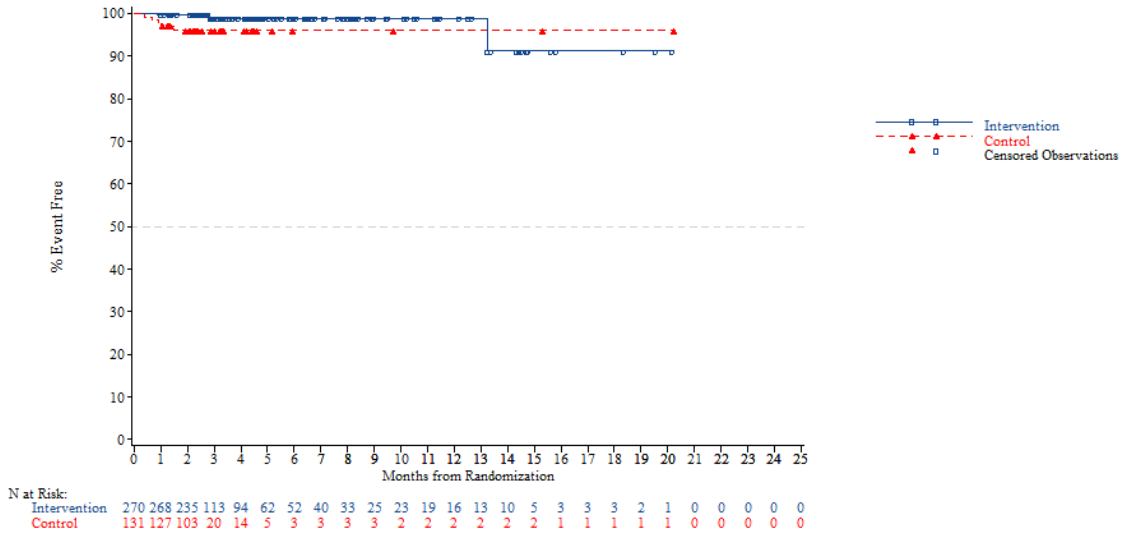
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

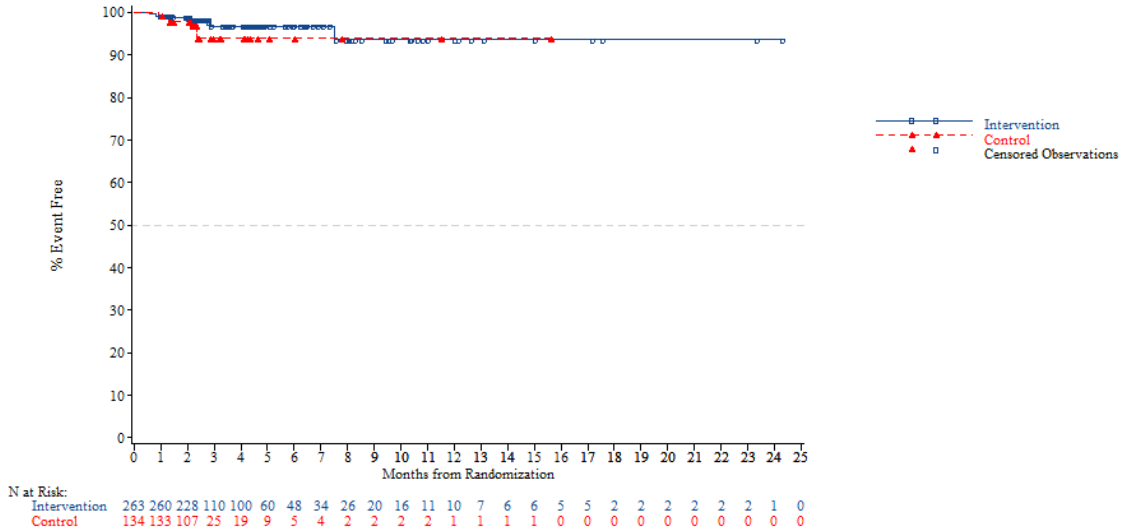


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

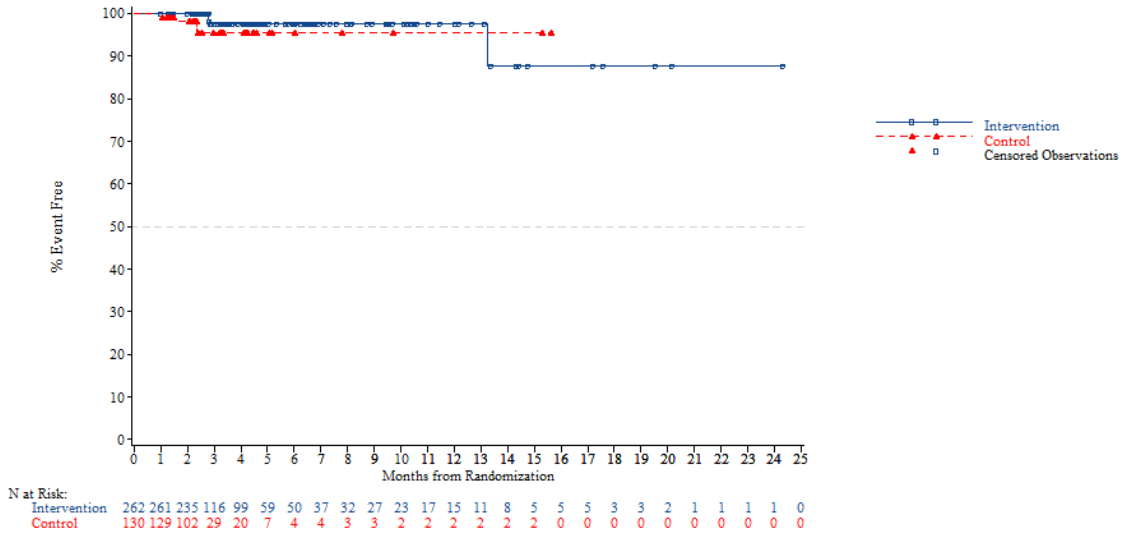
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

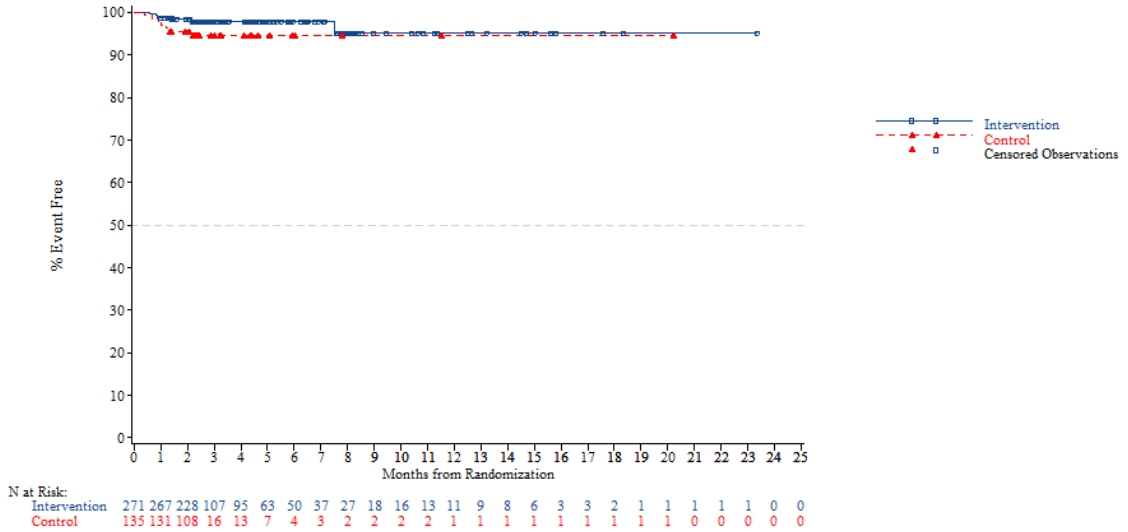


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

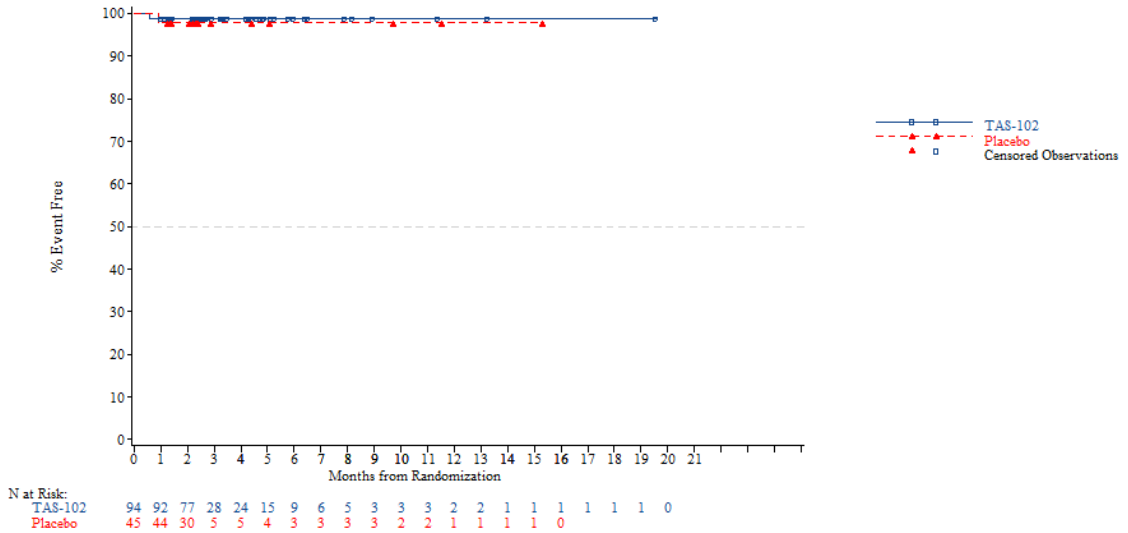
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

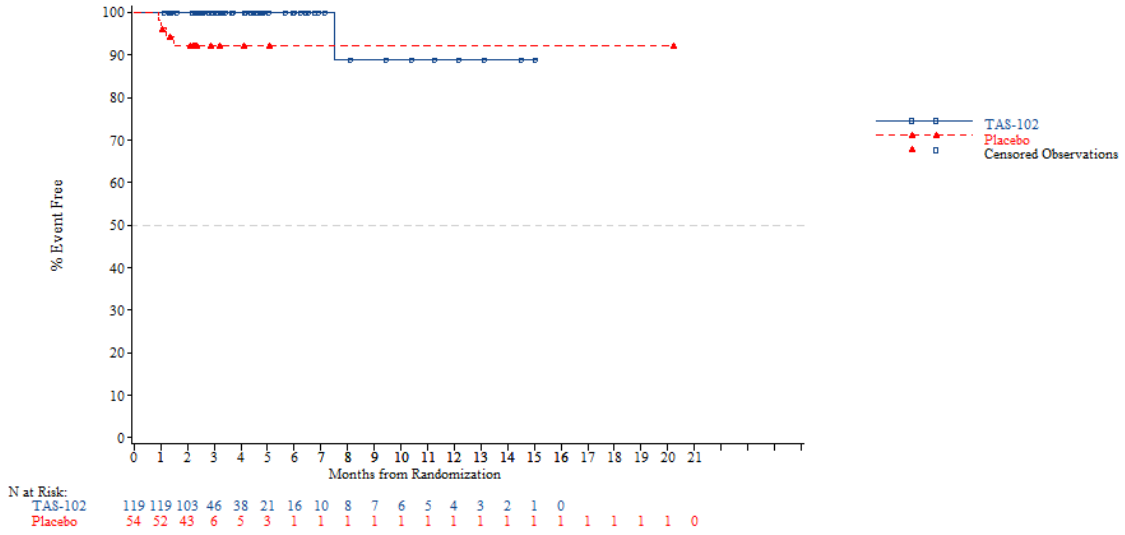


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

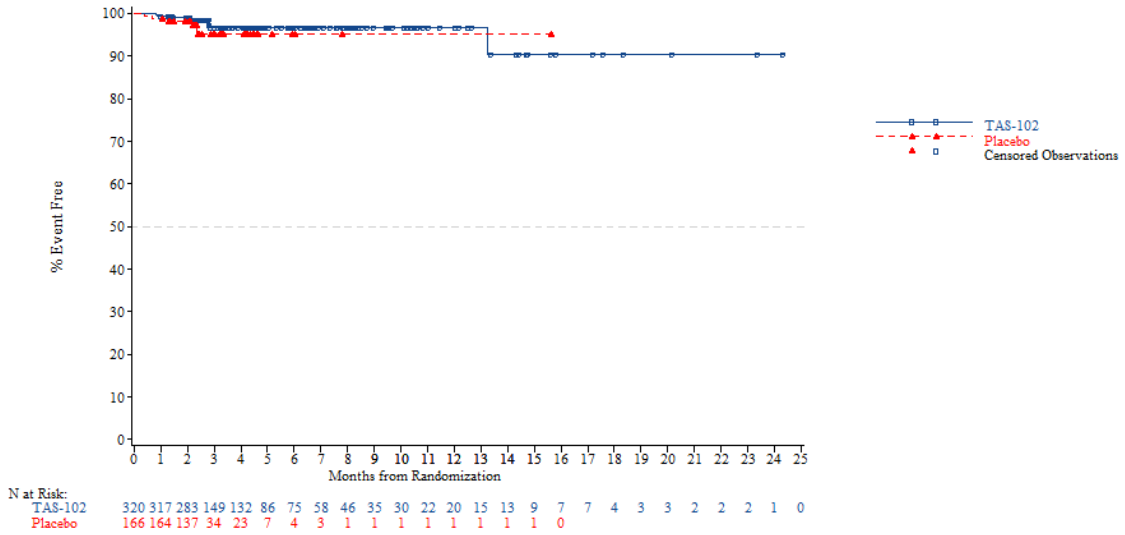
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

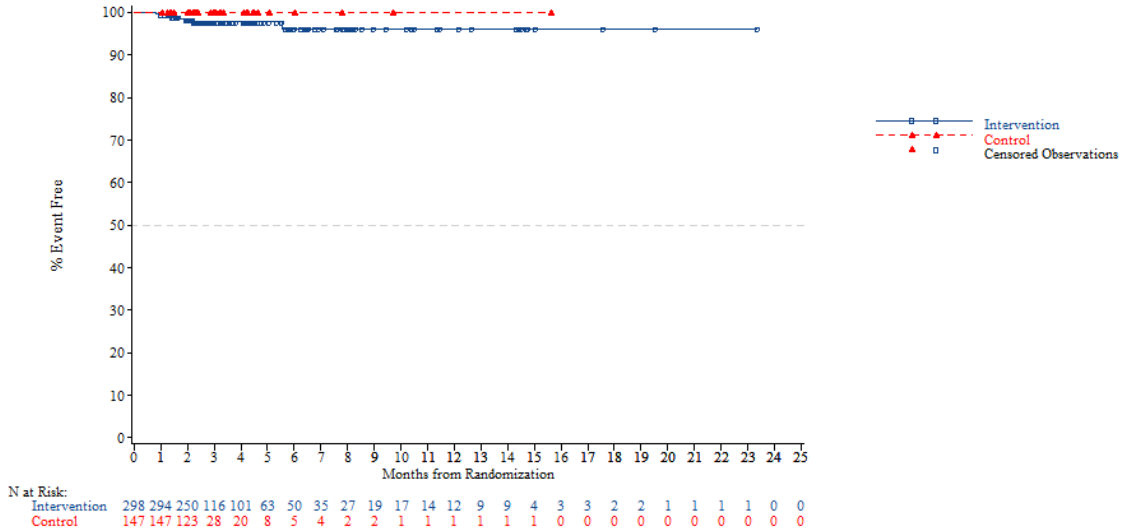


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Nervous system disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

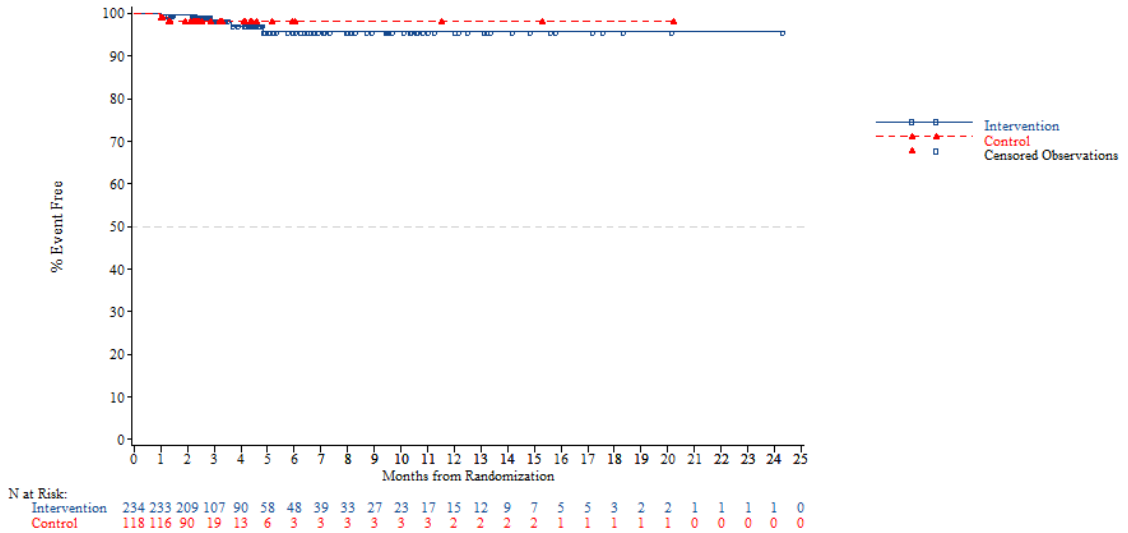
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

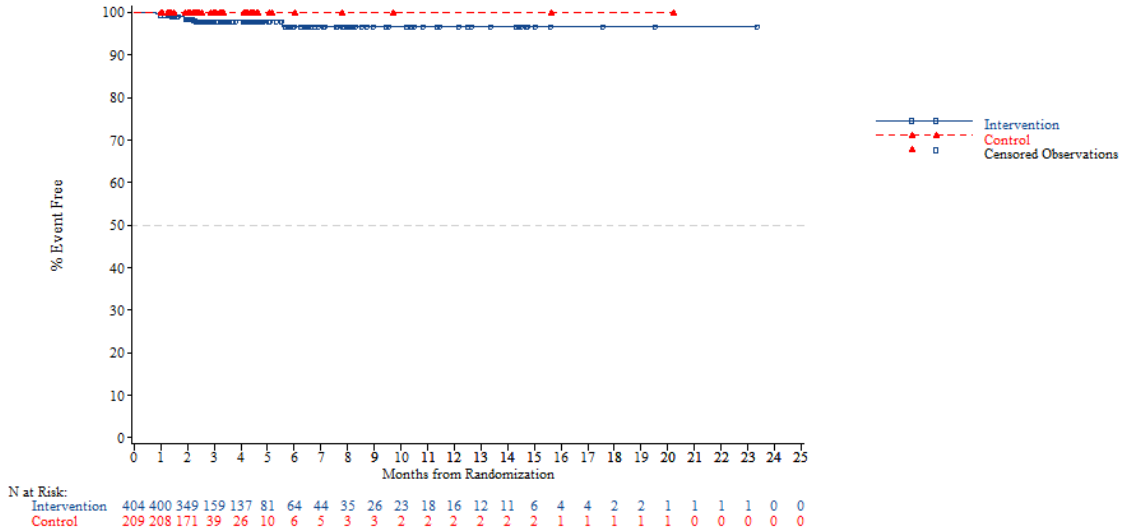


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

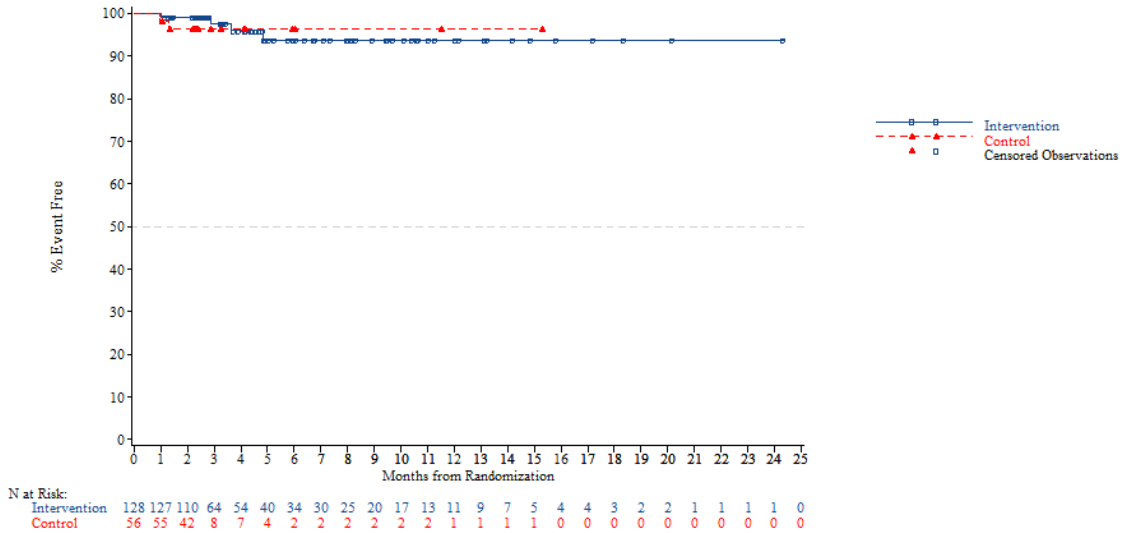
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

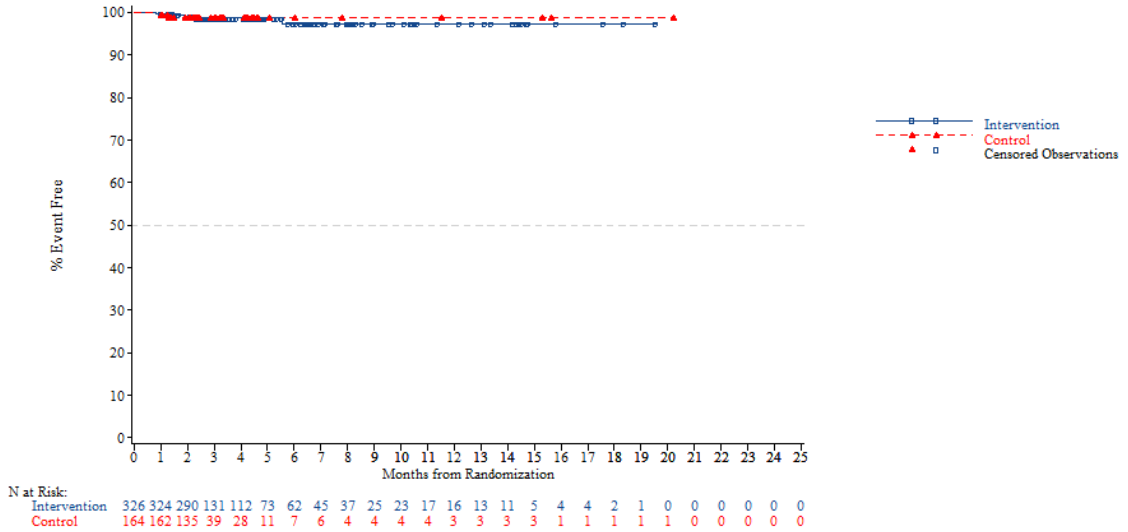


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

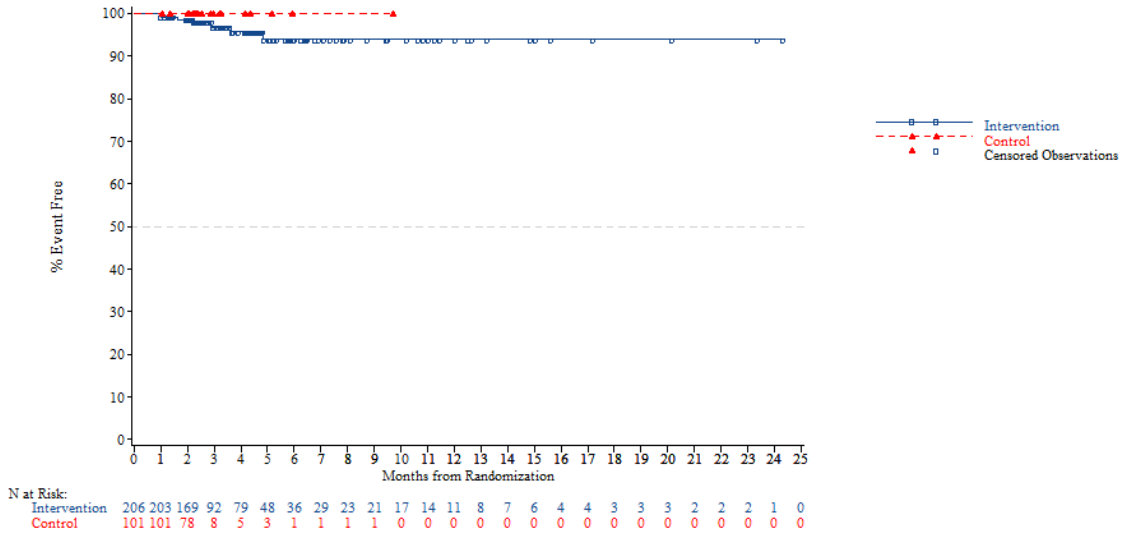
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

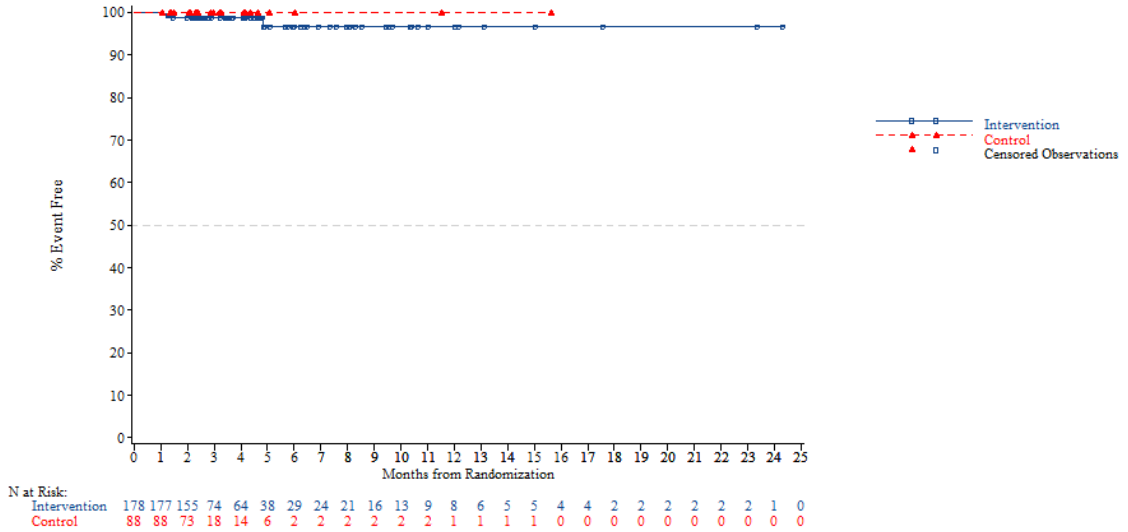


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

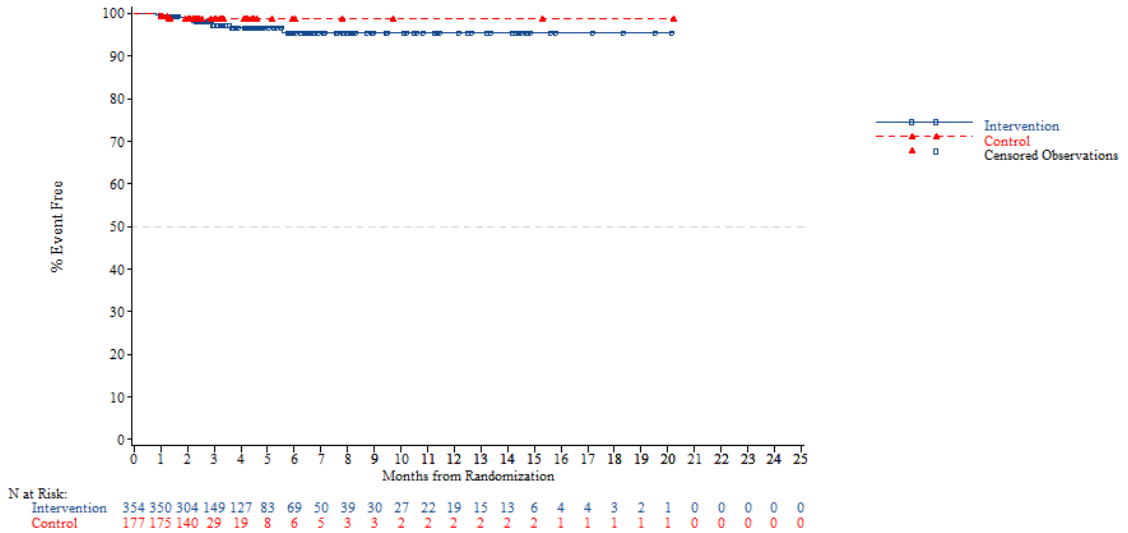
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

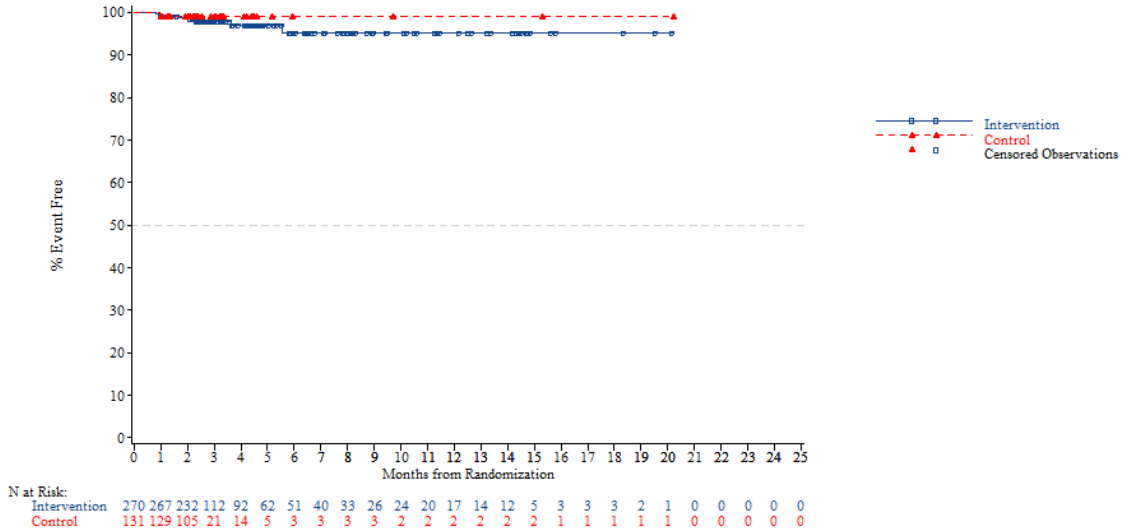


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

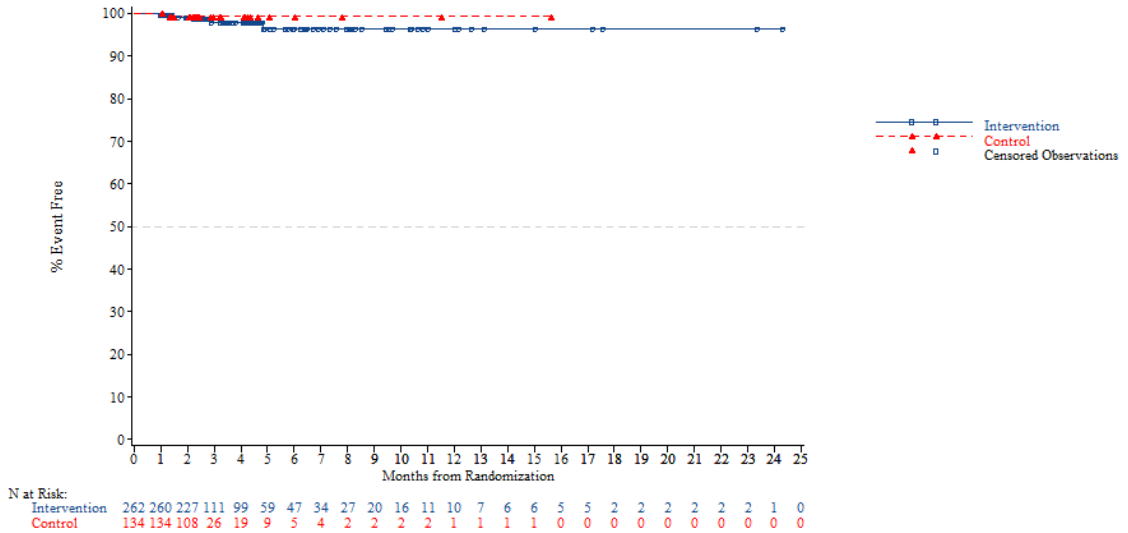
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

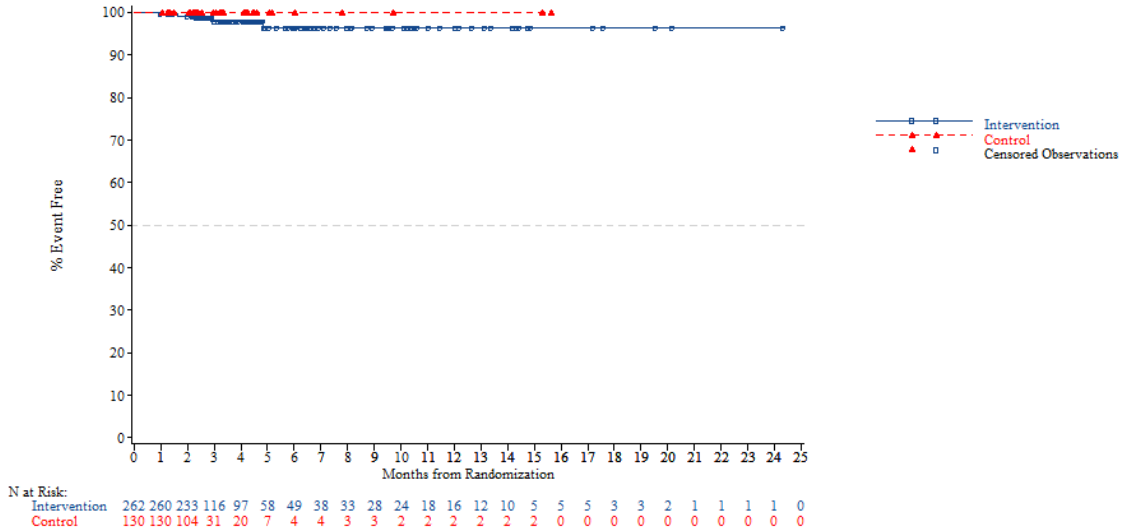


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

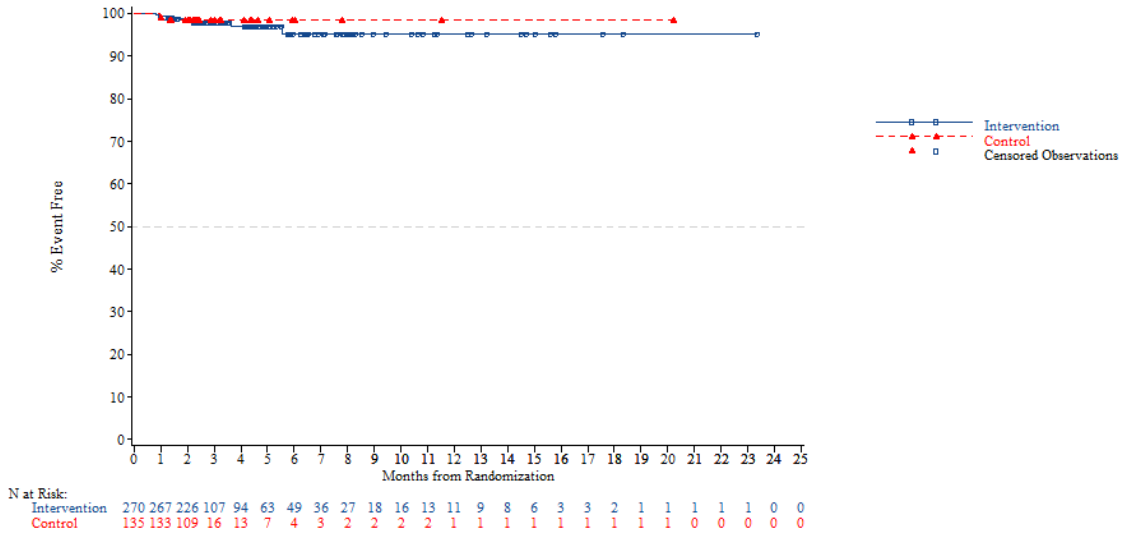
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

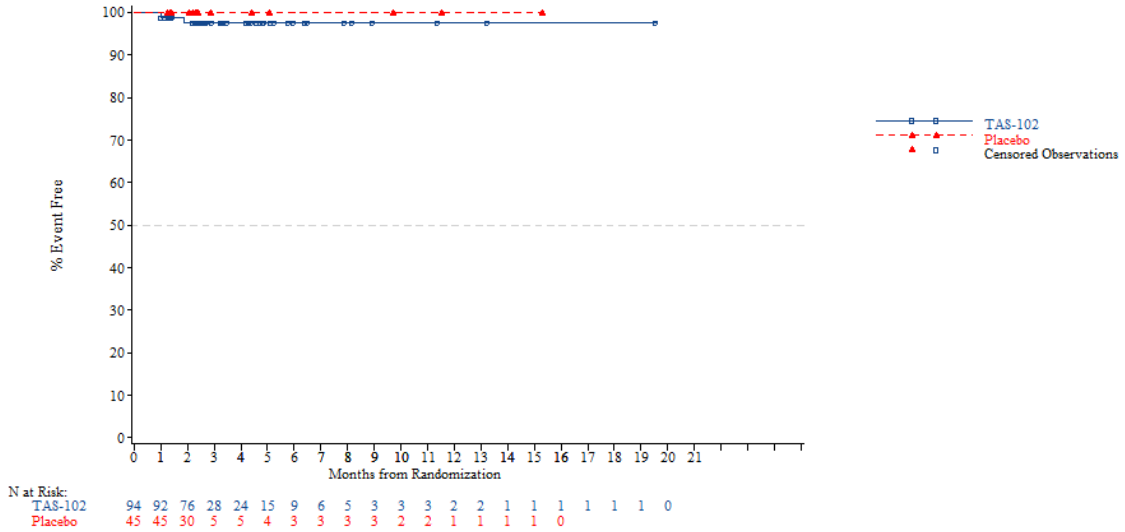


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

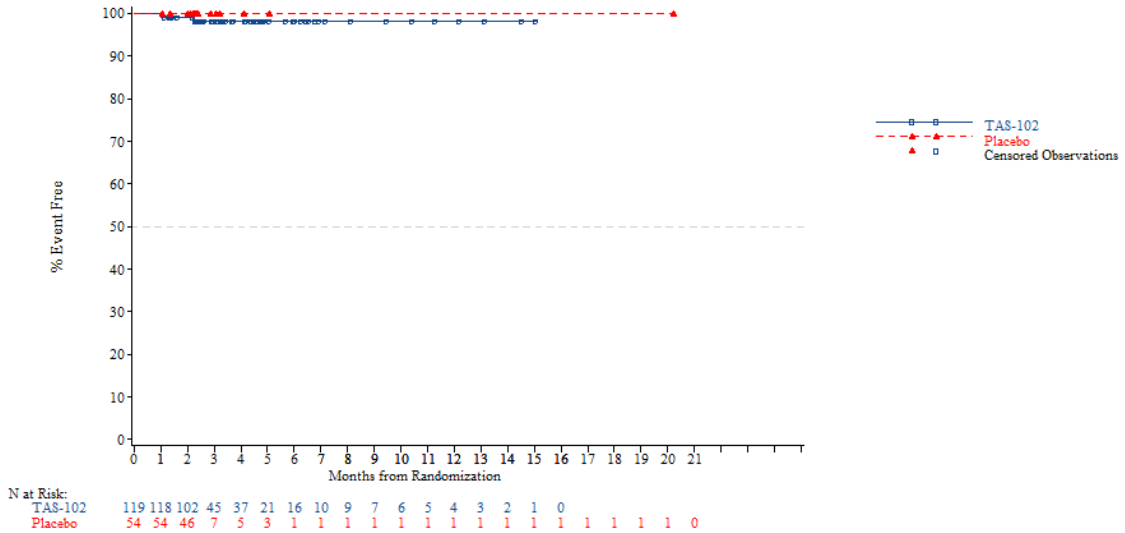
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

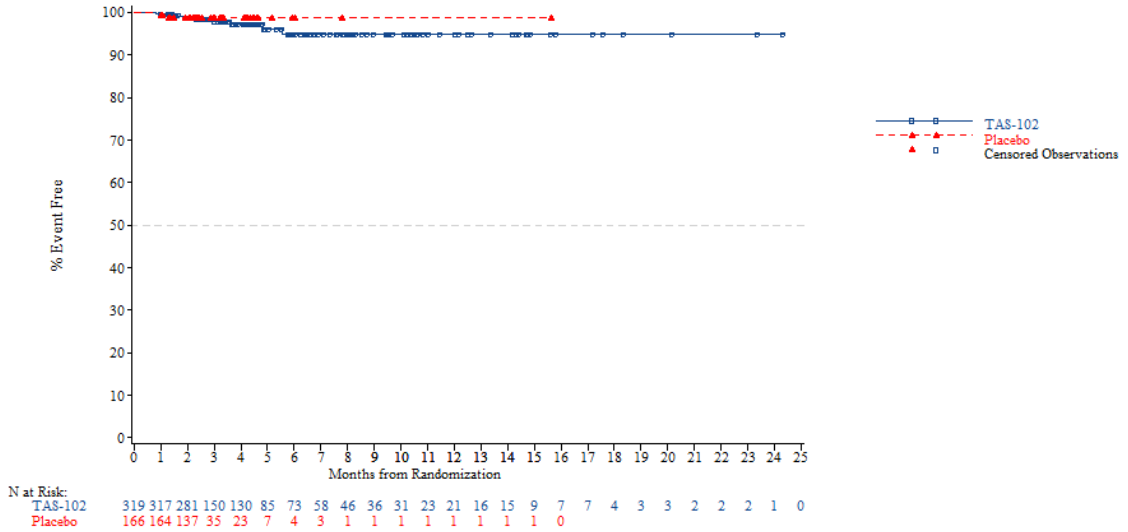


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

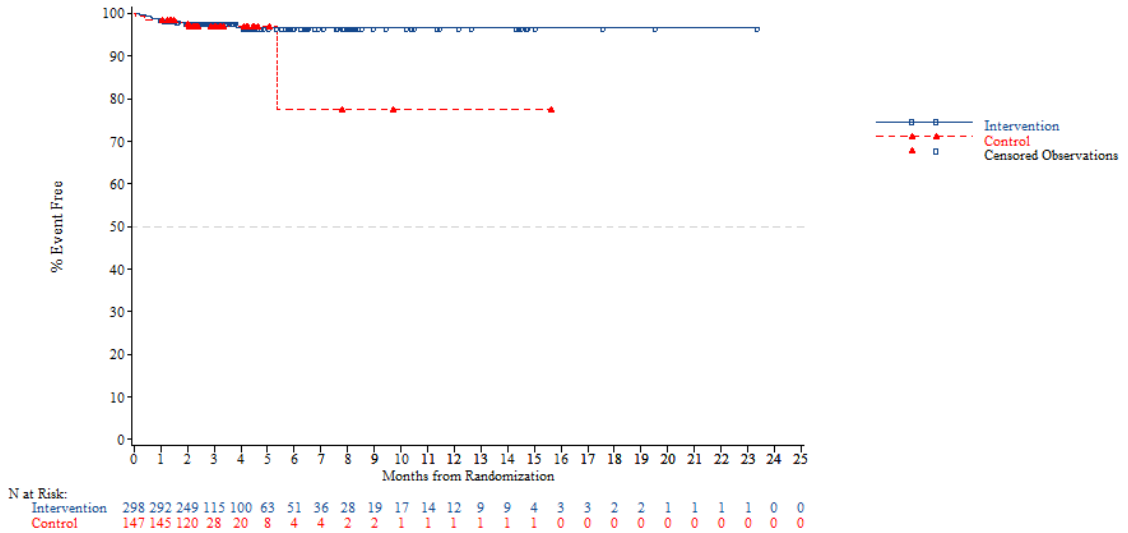
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

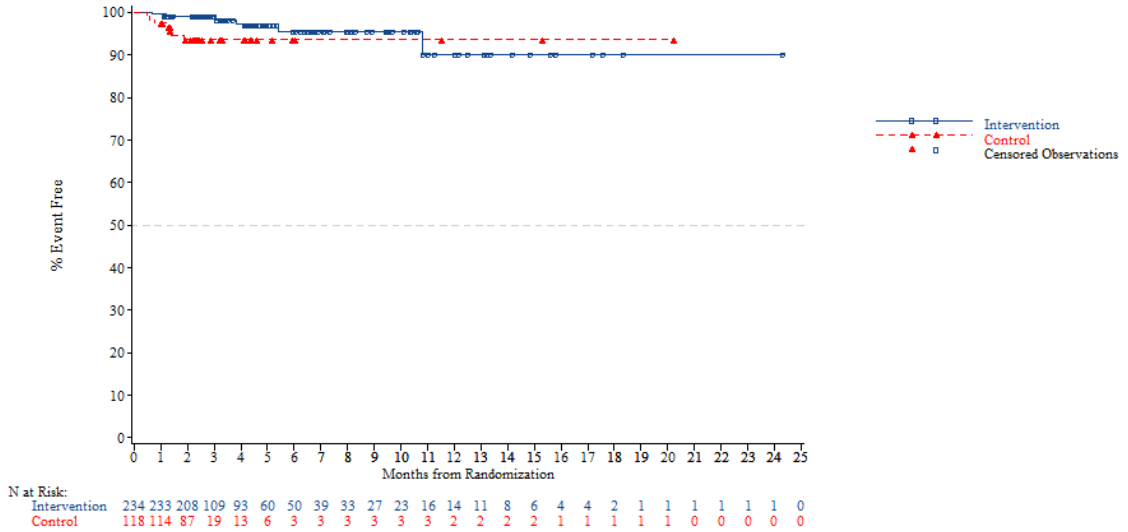


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

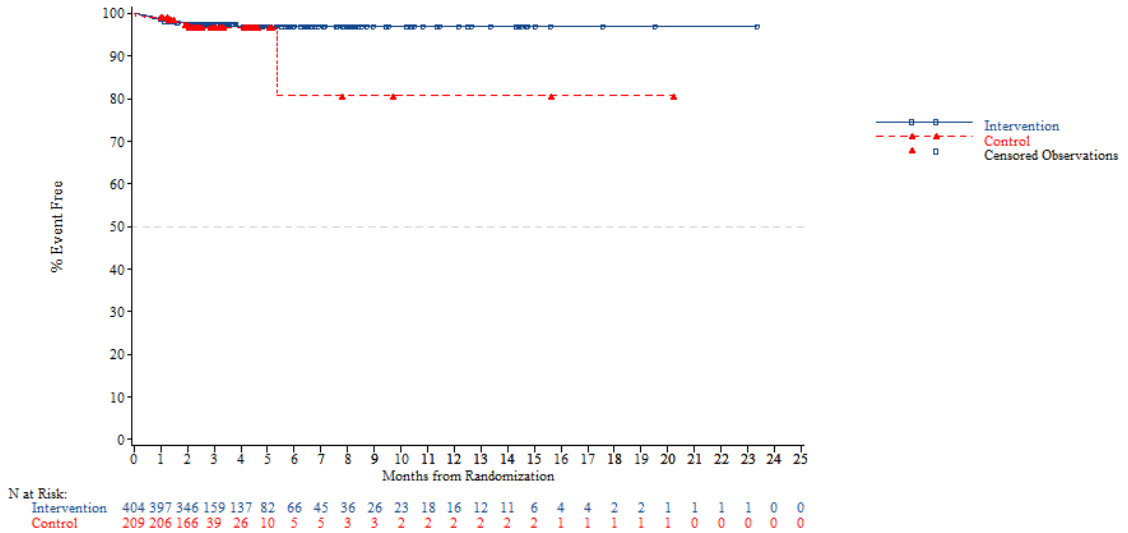
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

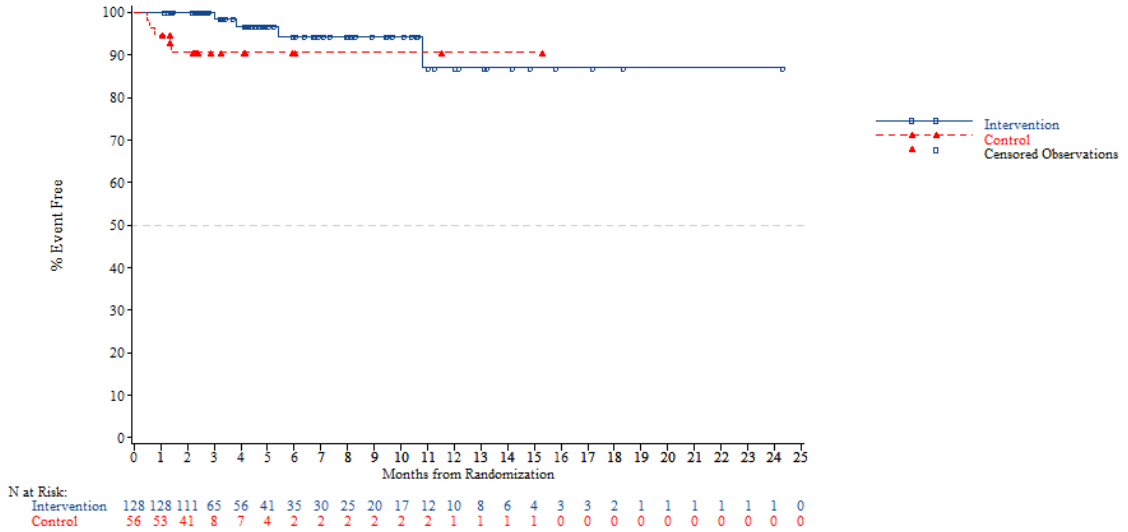


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

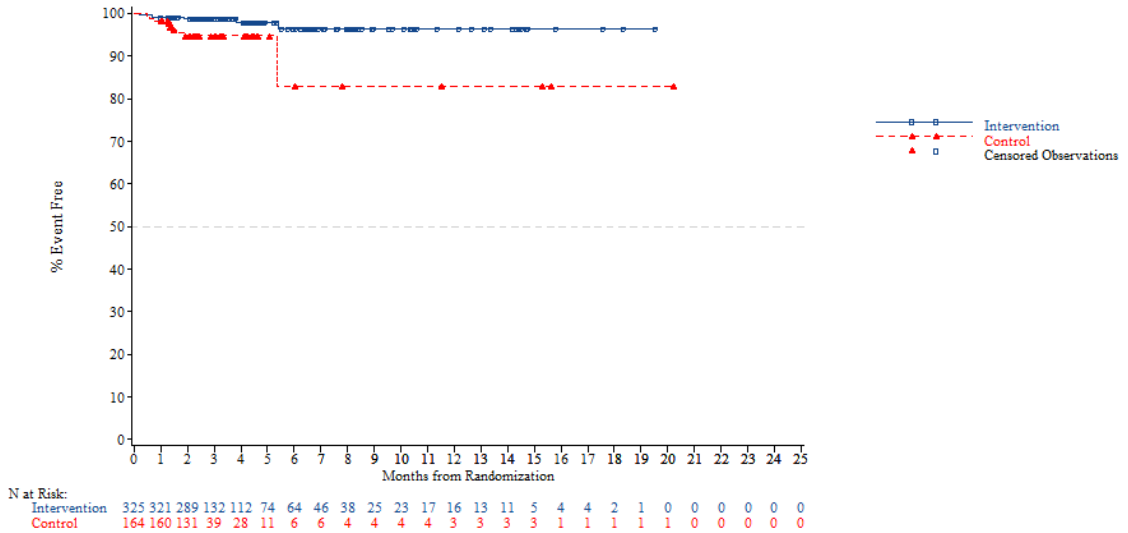
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

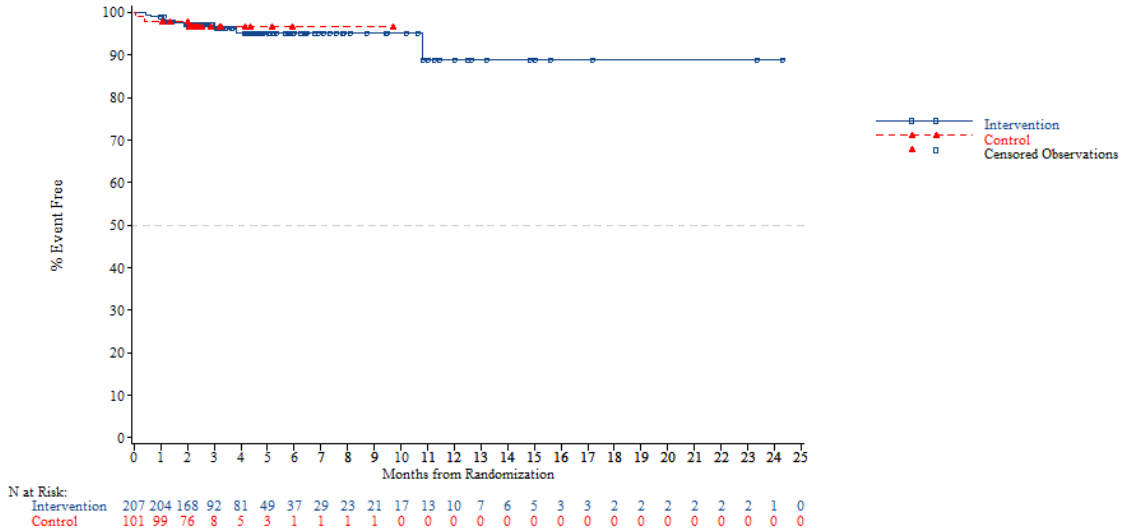


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

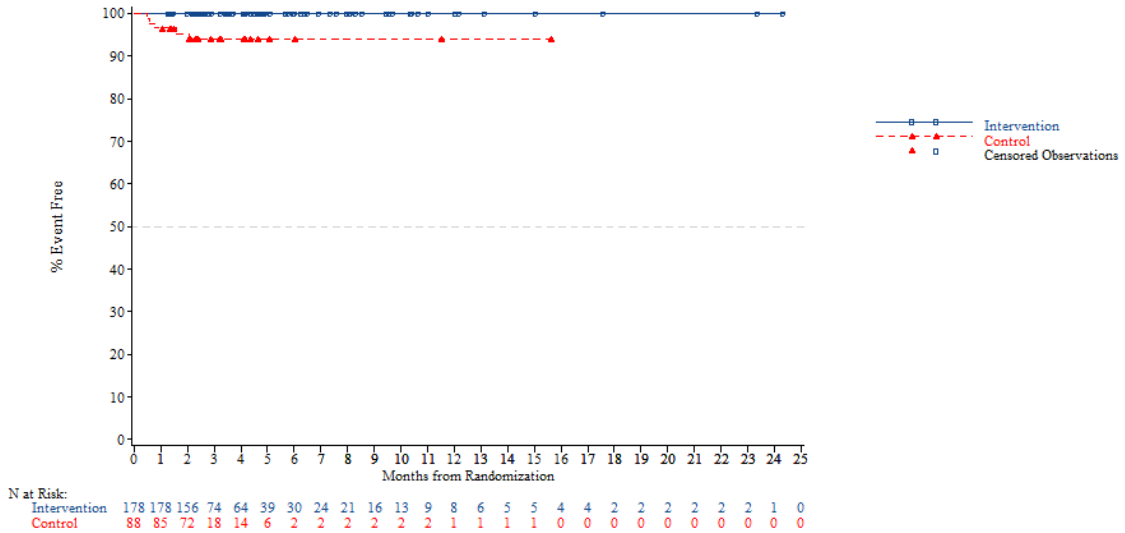
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

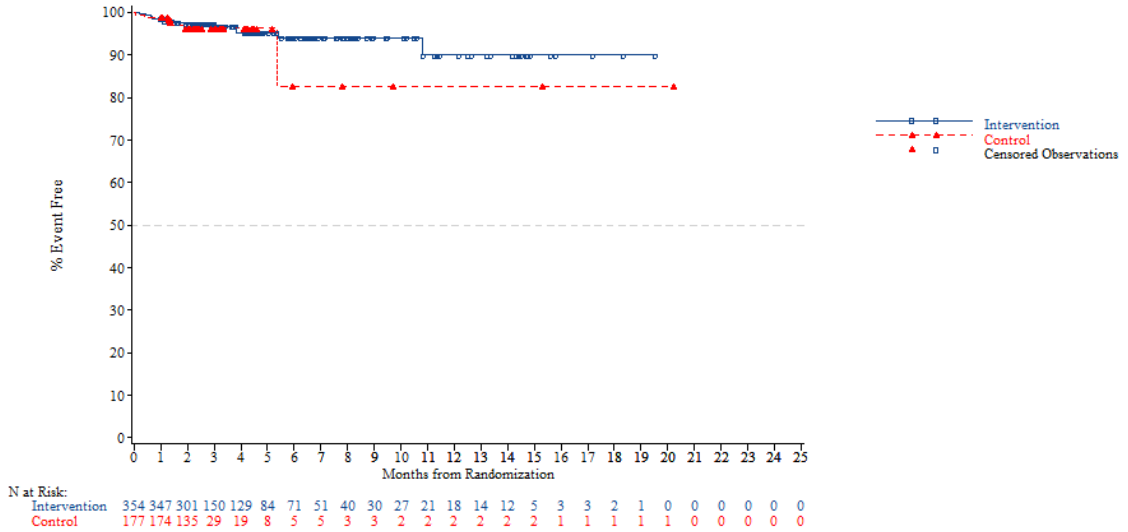


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

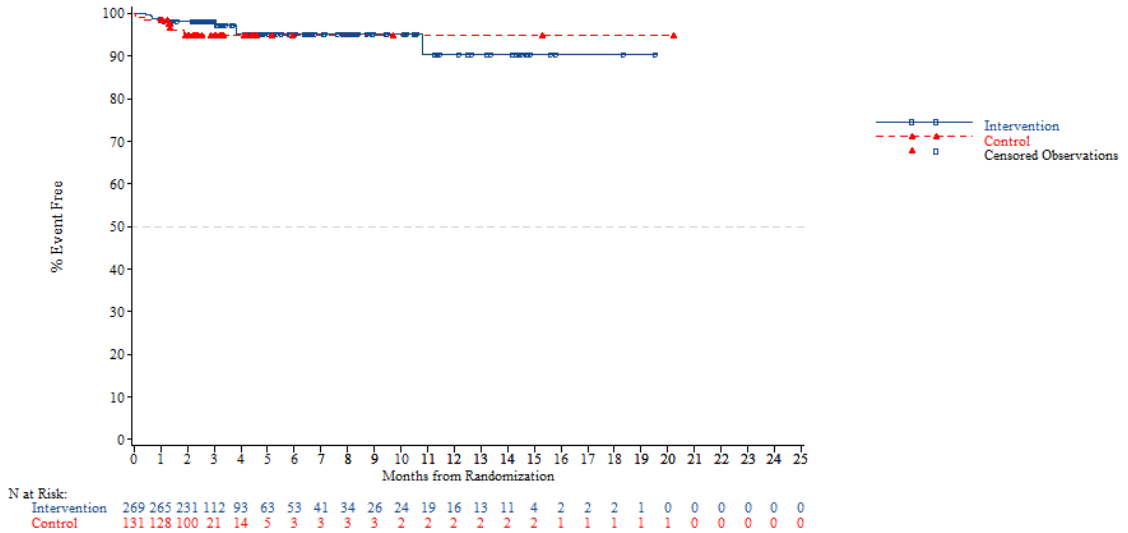
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

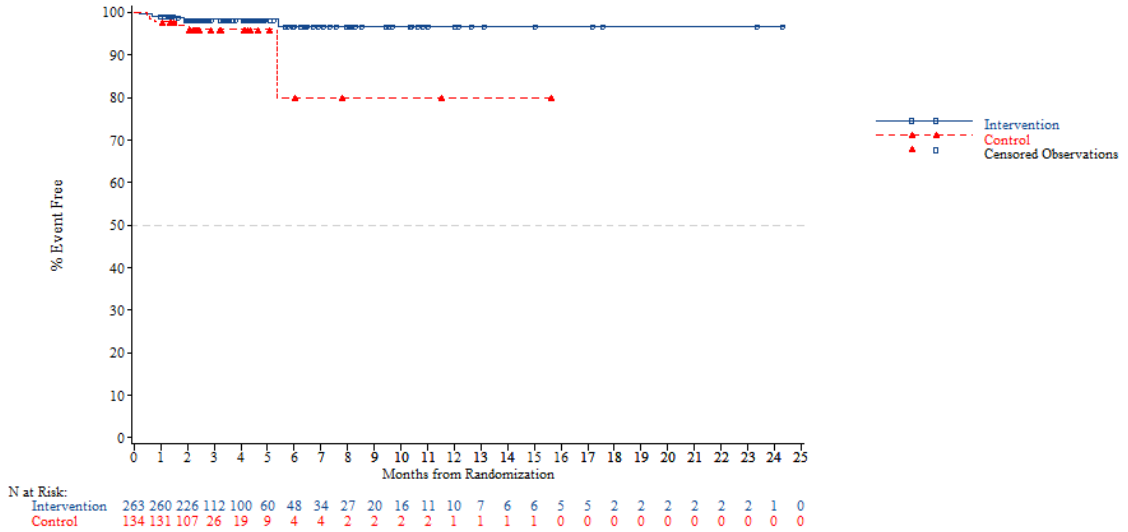


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

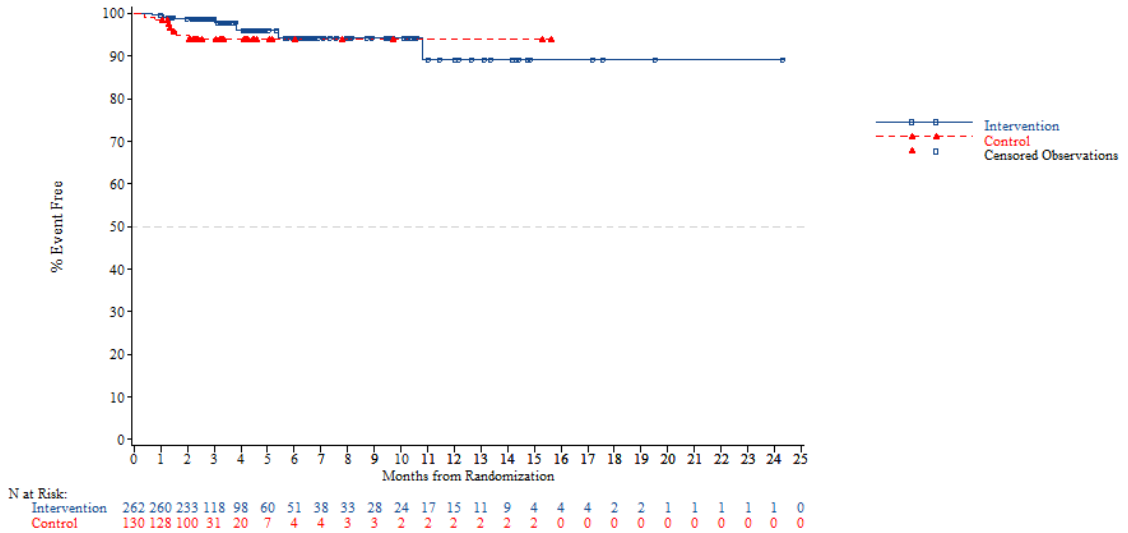
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

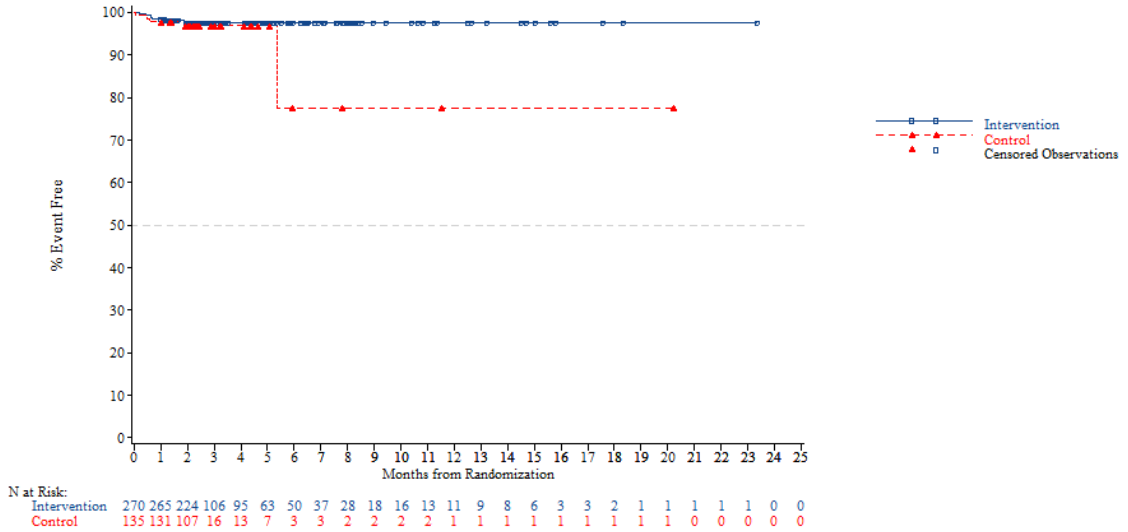


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

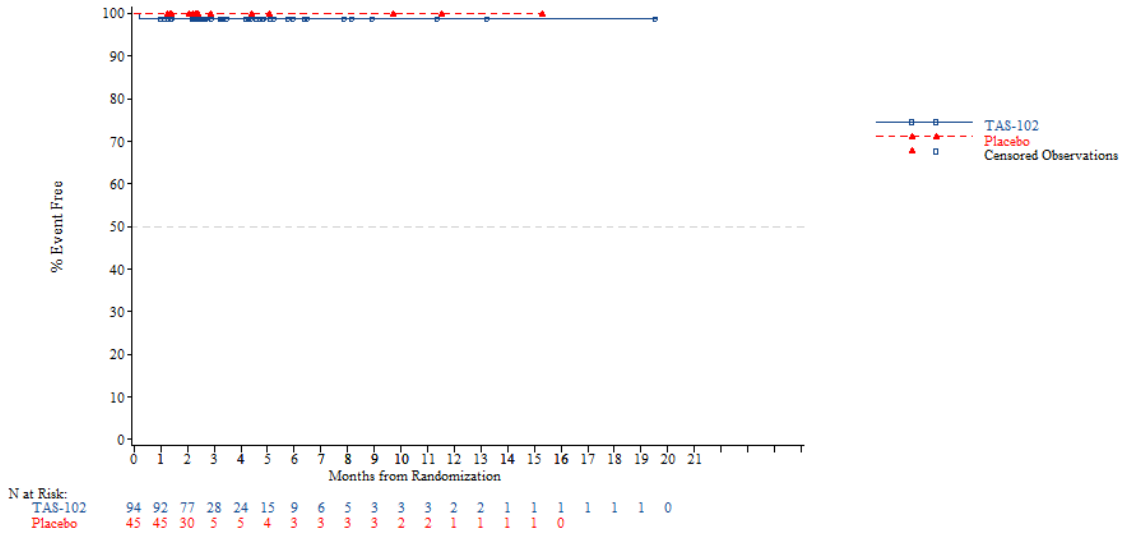
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

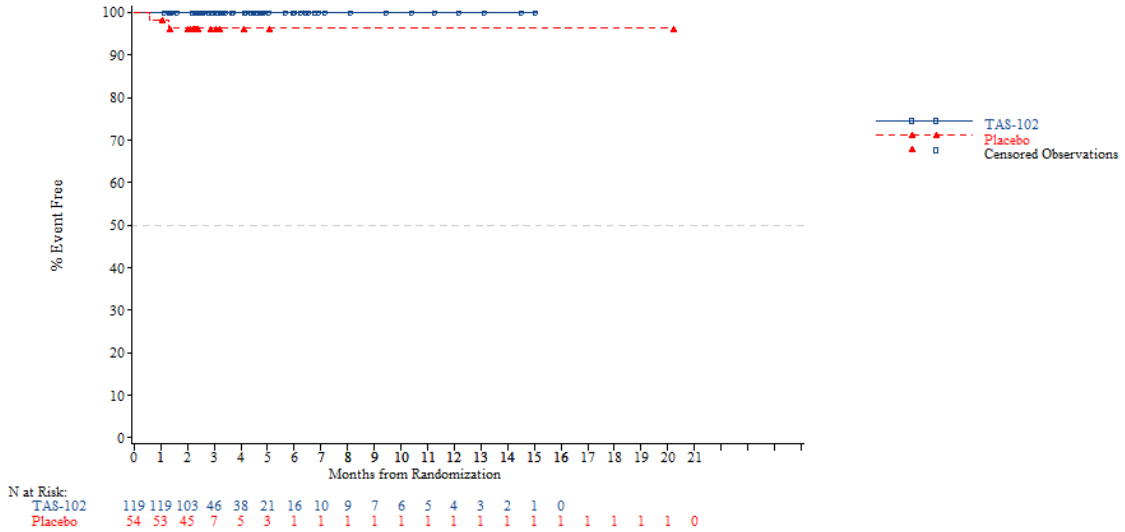


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

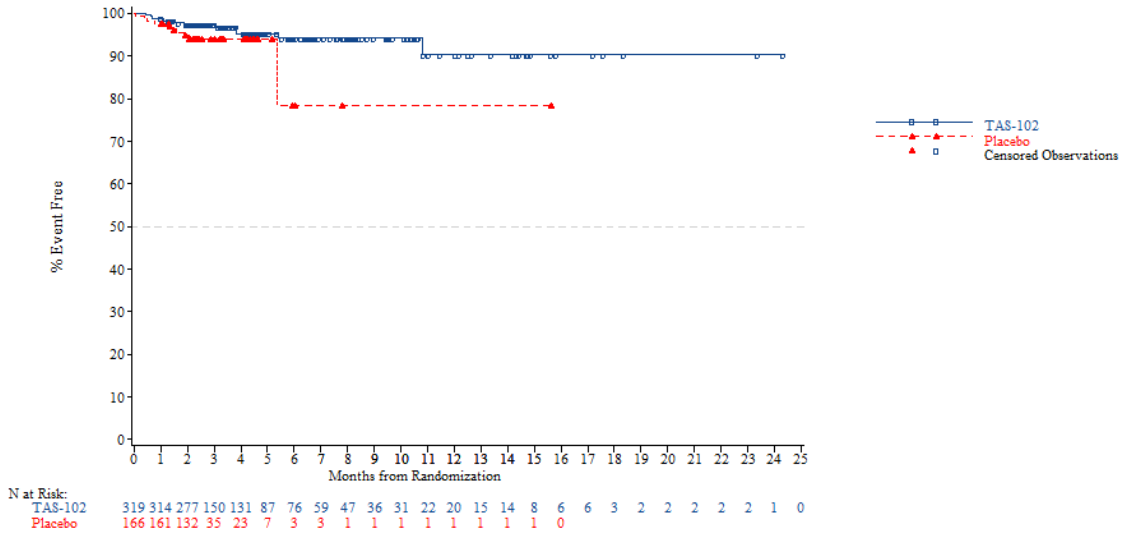
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

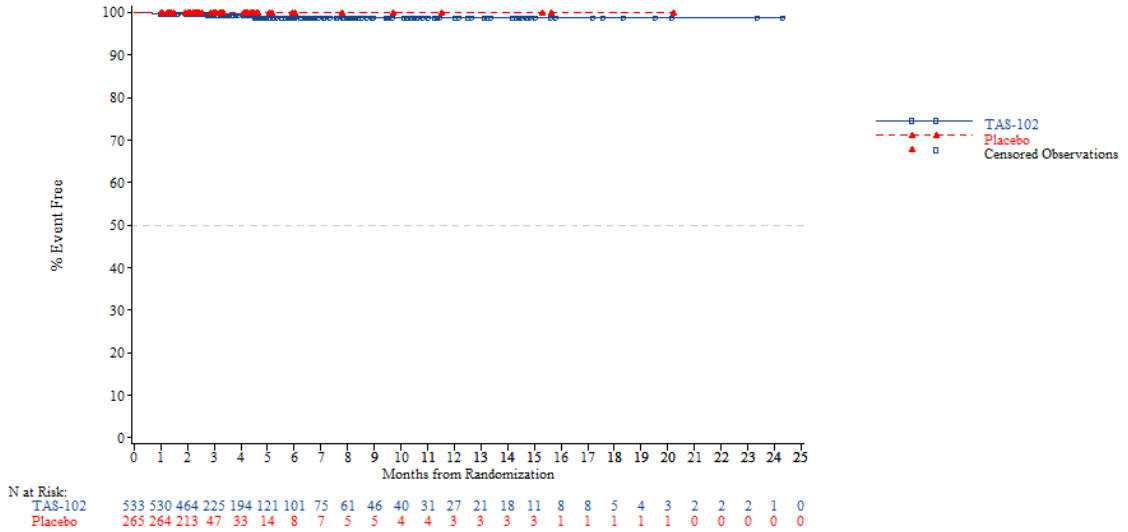


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

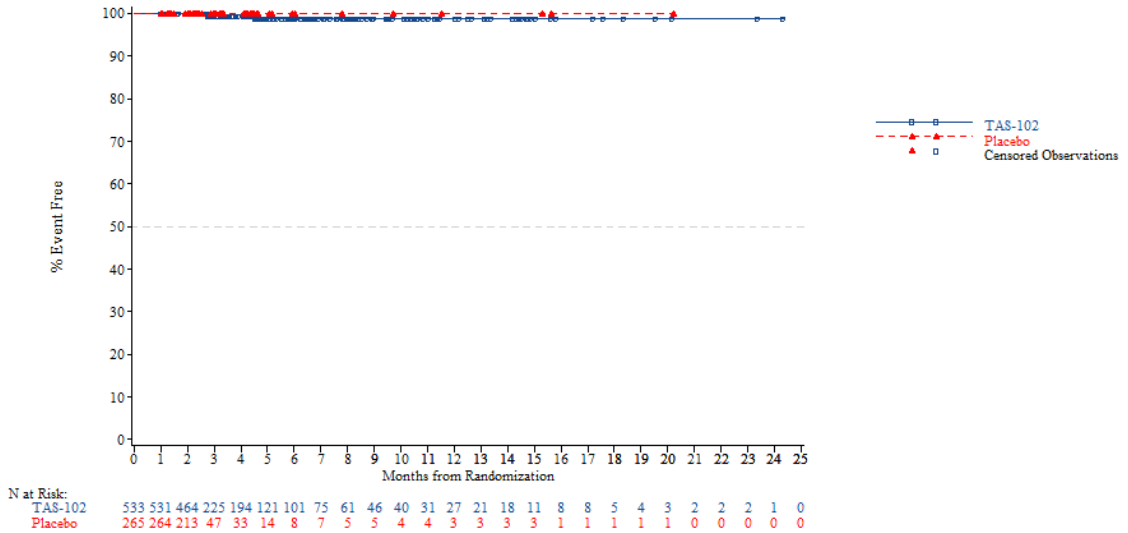
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

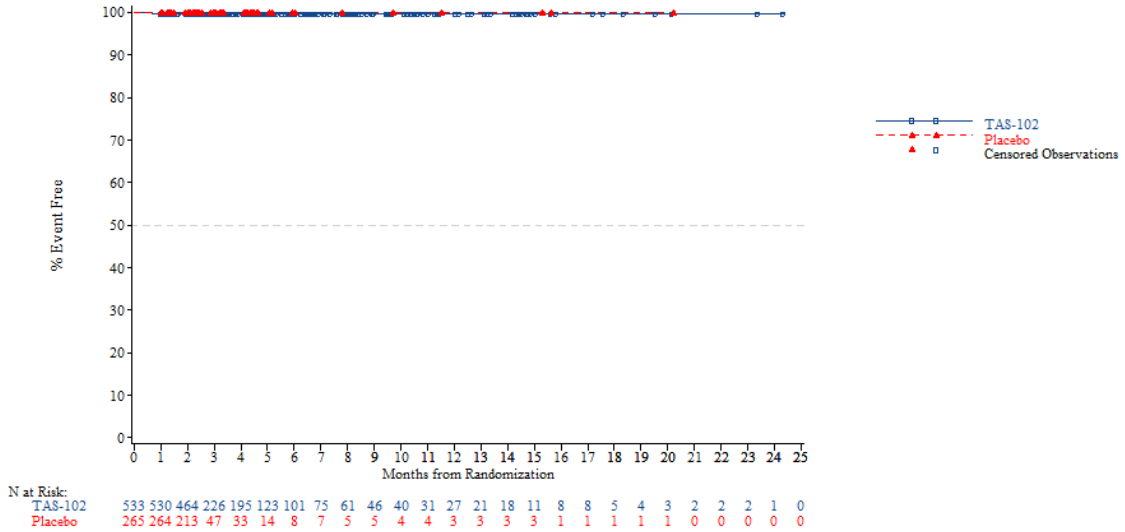


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

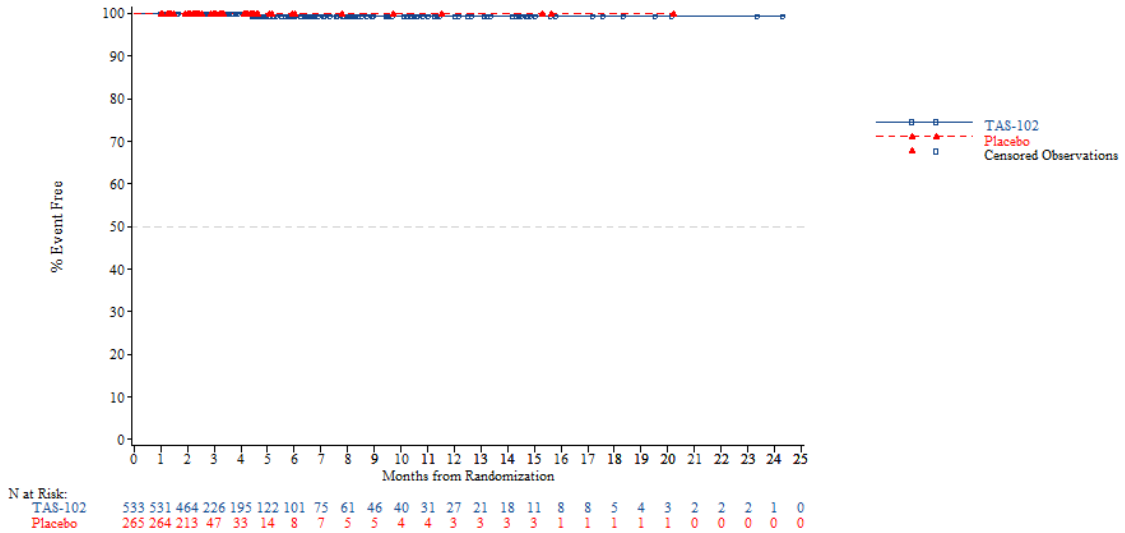
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Disseminated intravascular coagulation
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

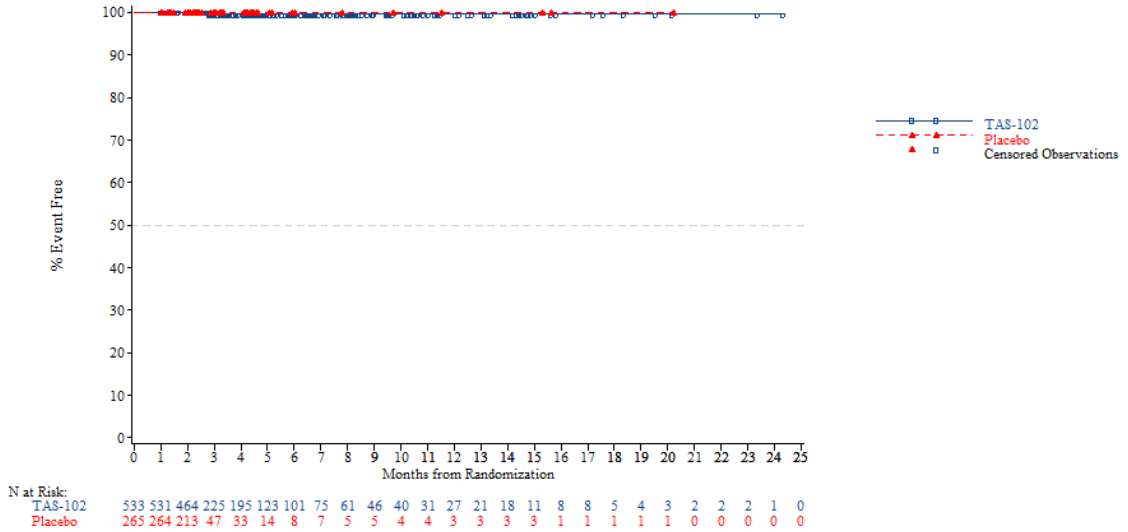


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

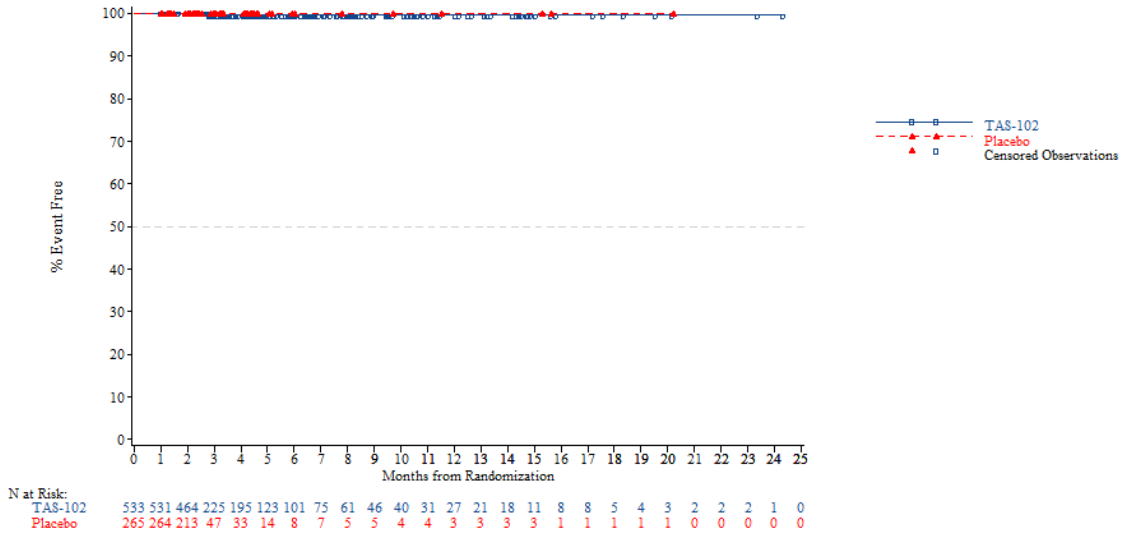
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Cardiac disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

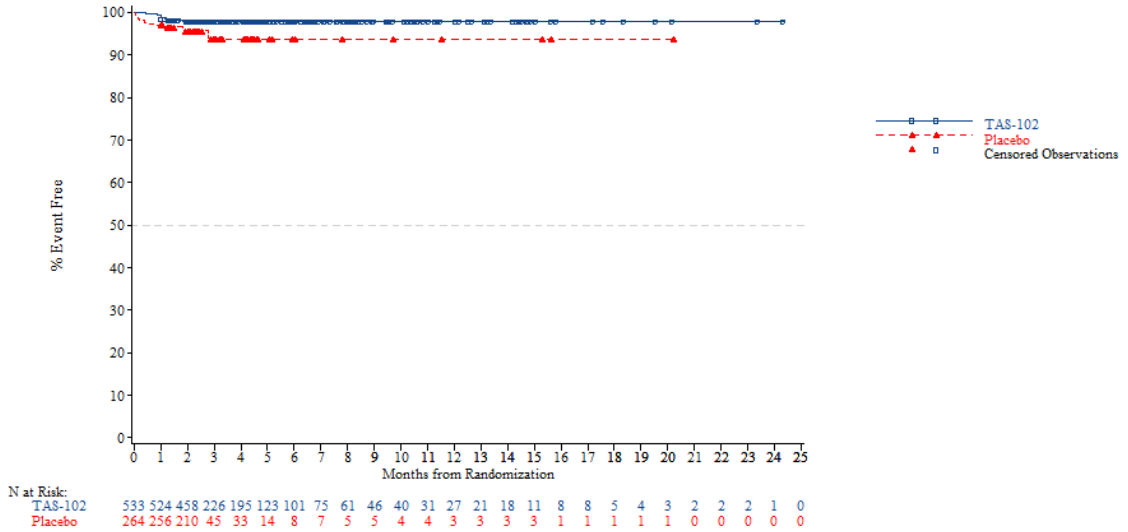


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Cardiac disorders - Pericardial effusion
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

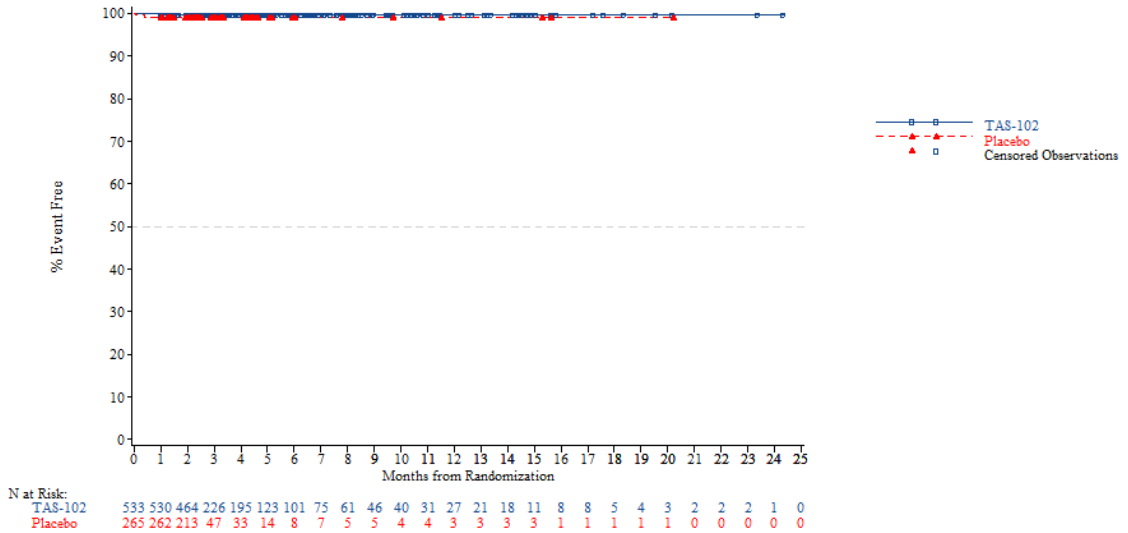
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

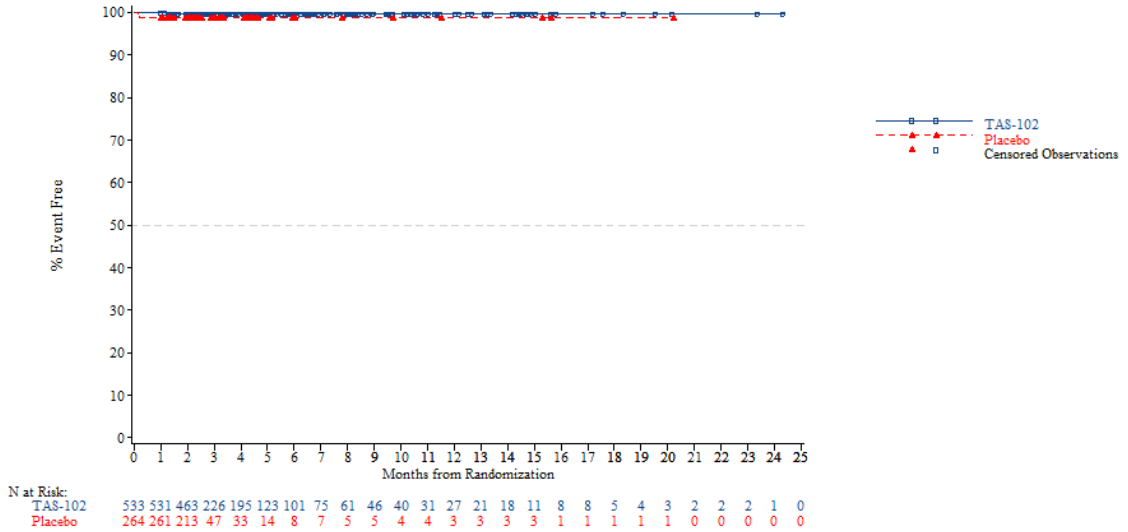


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

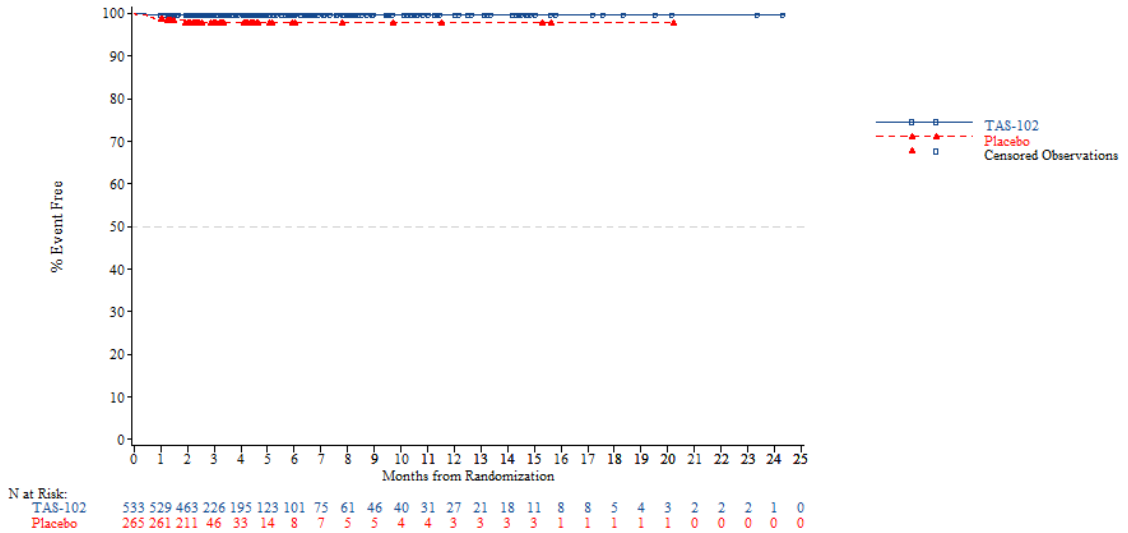
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

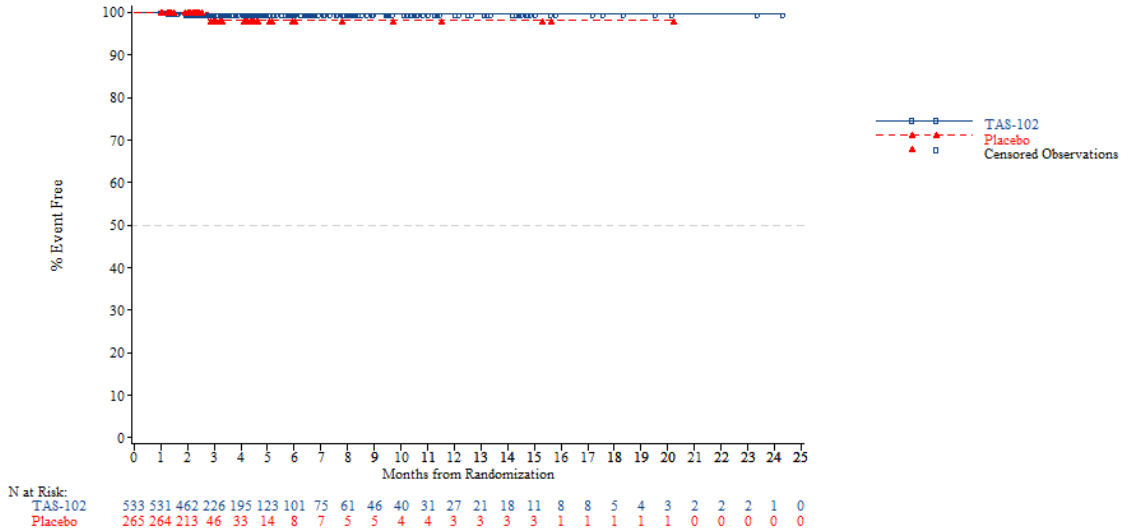


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Ascites
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

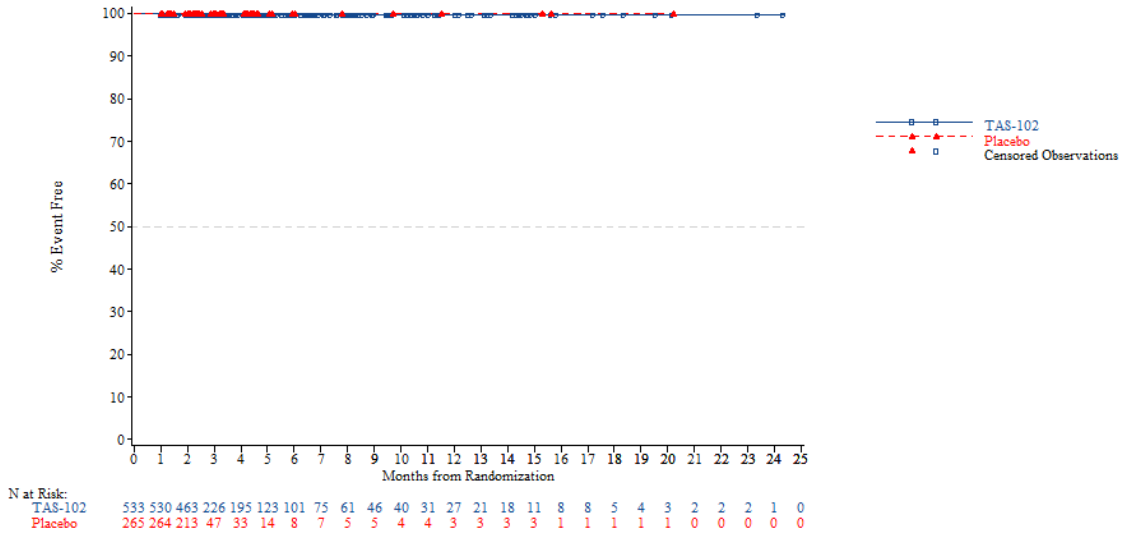
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

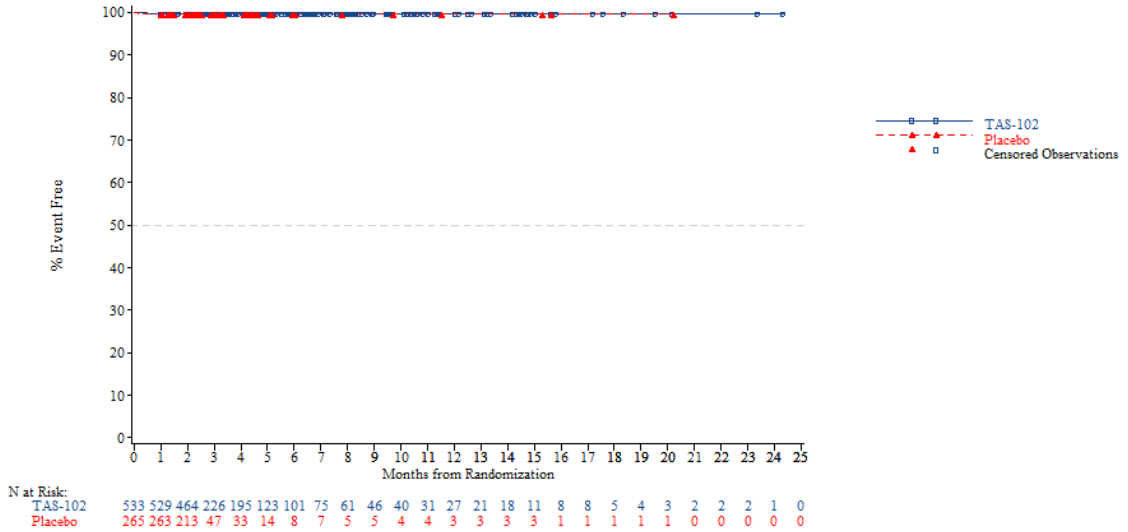


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Dysphagia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

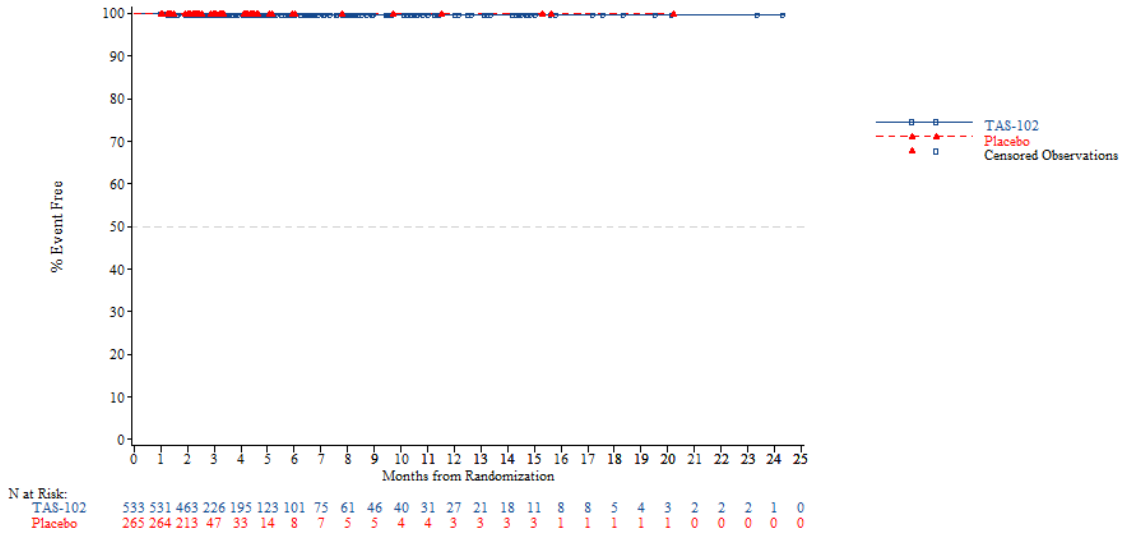
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Ileus
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

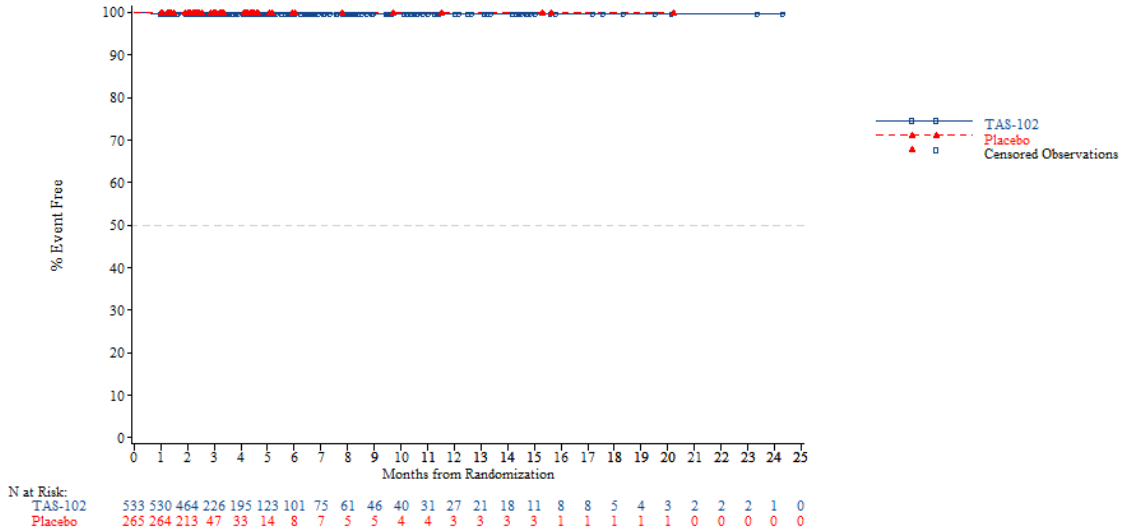


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Nausea
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

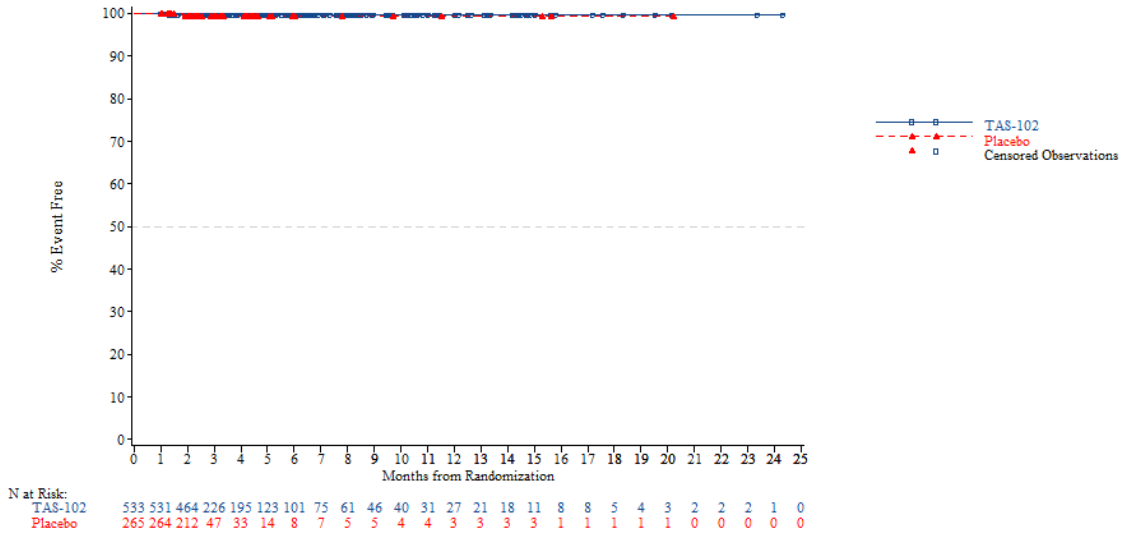
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Rectal perforation
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

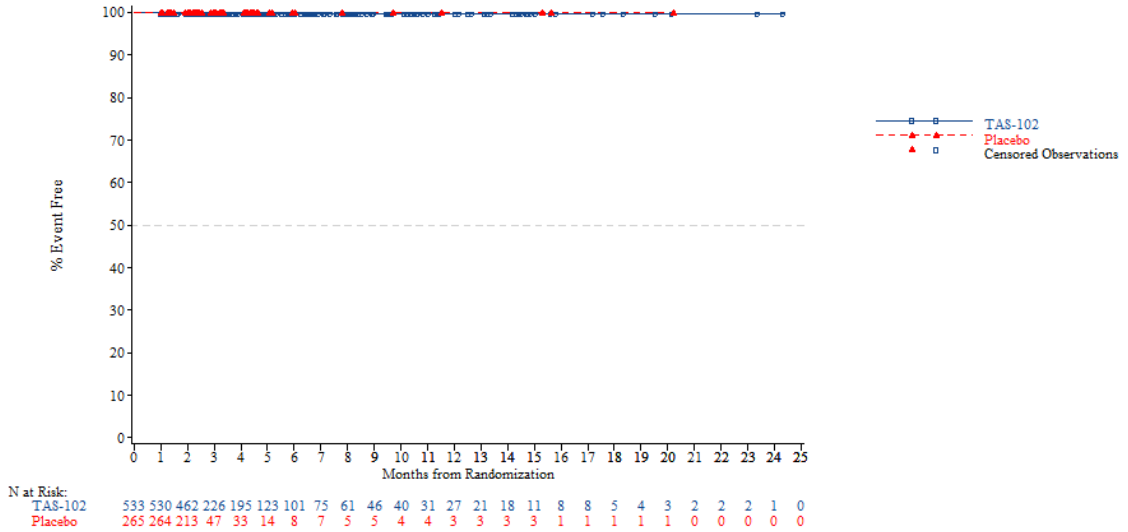


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Small intestinal obstruction
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

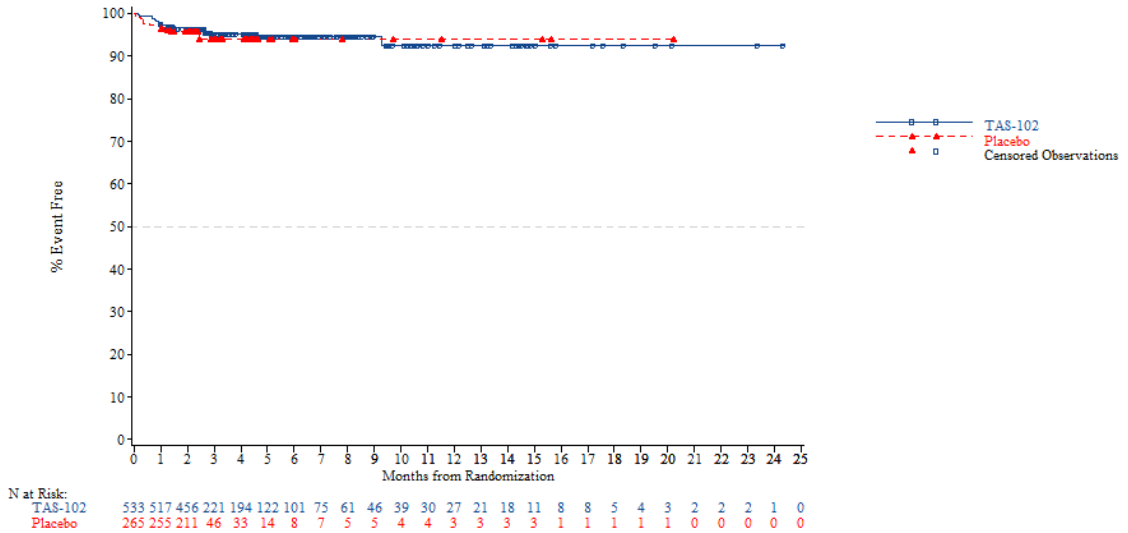
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

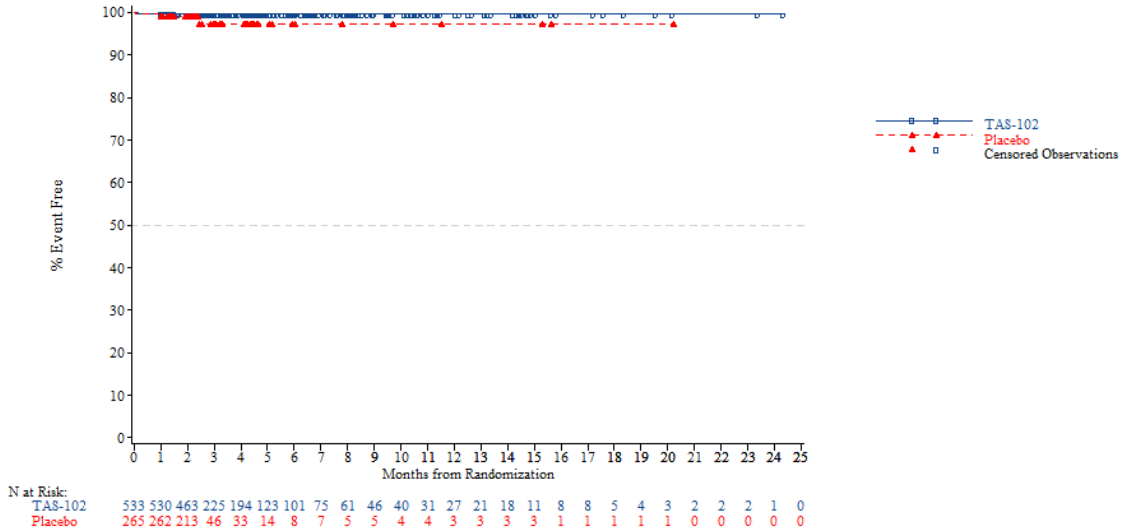


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

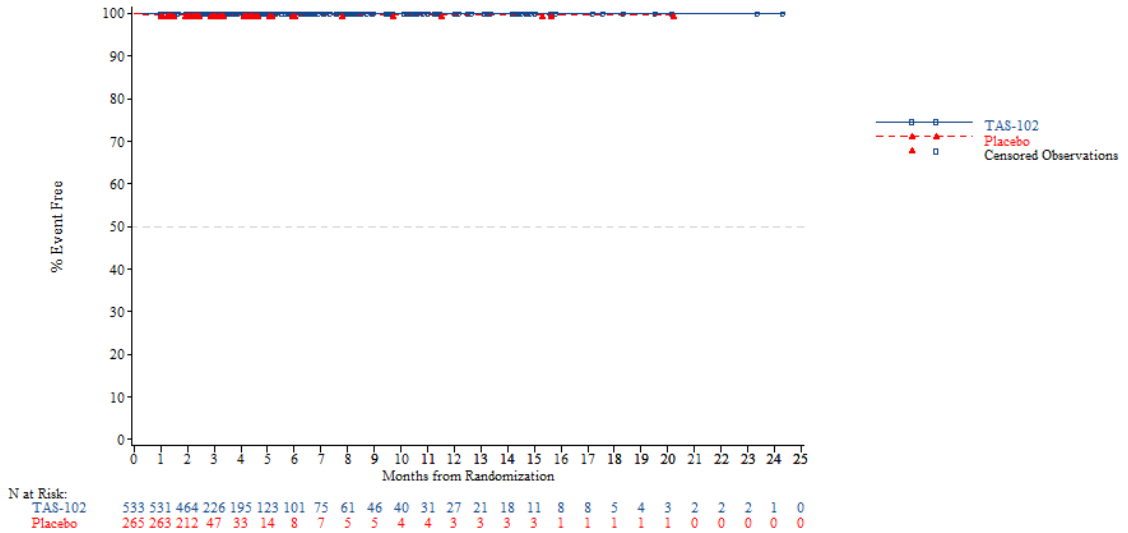
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

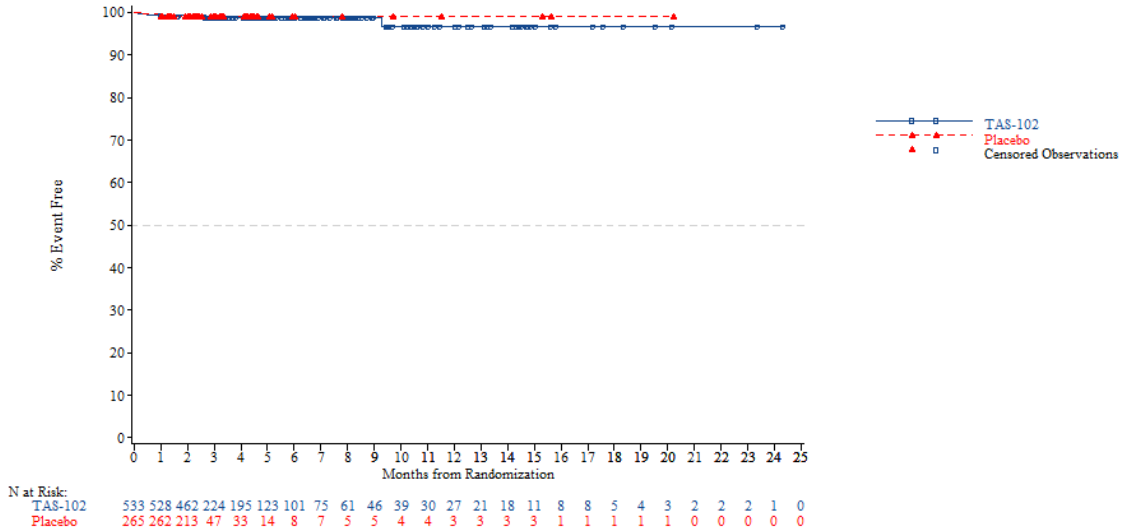


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Chest pain
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

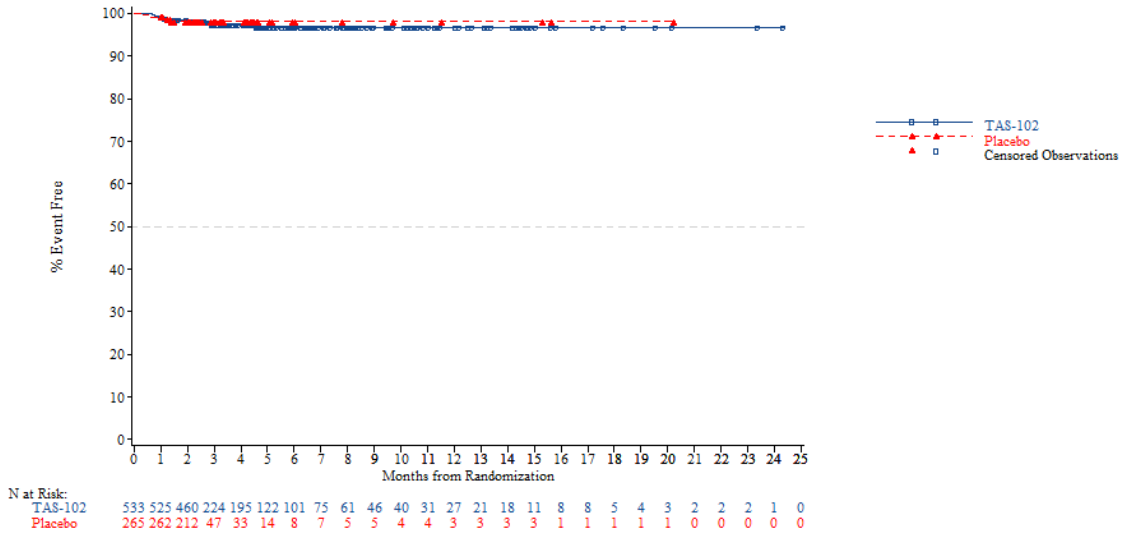
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

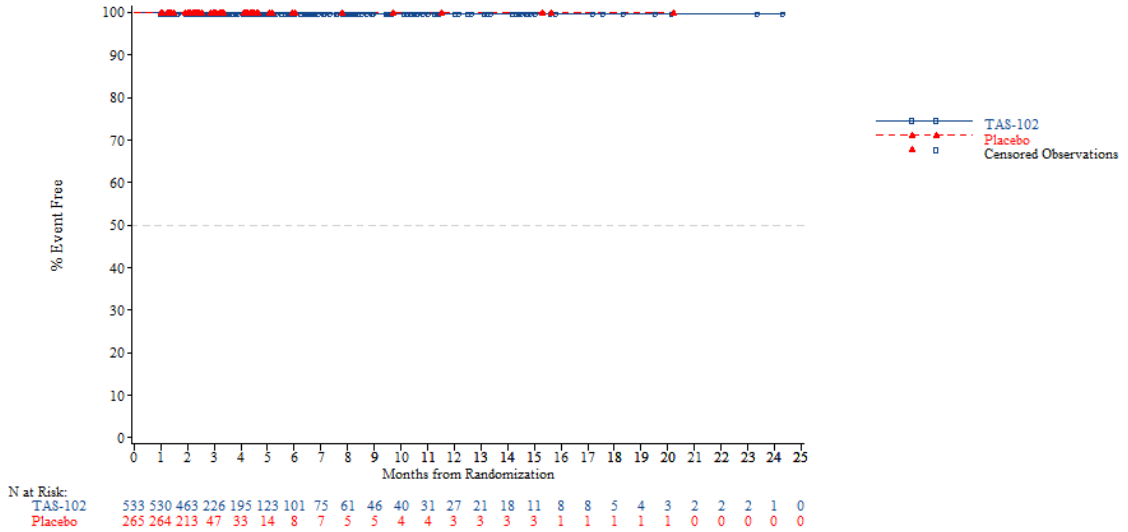


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

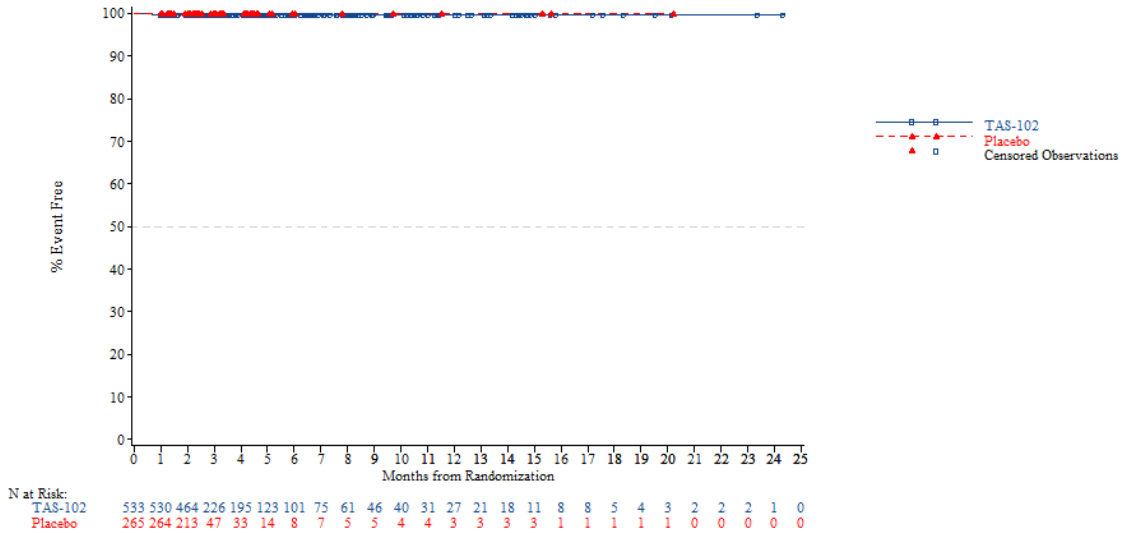
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Malaise
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

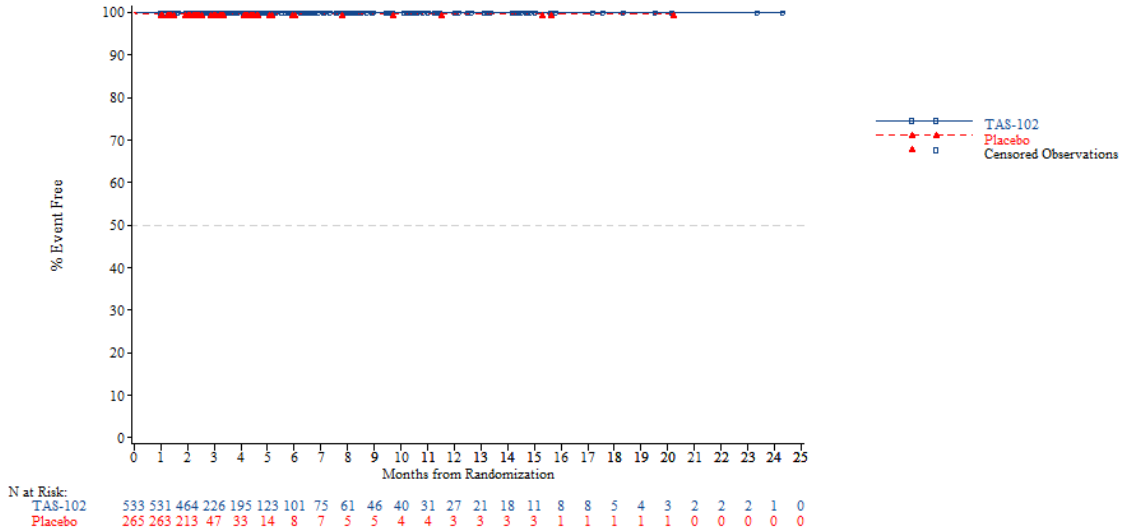


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Multi-organ failure
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

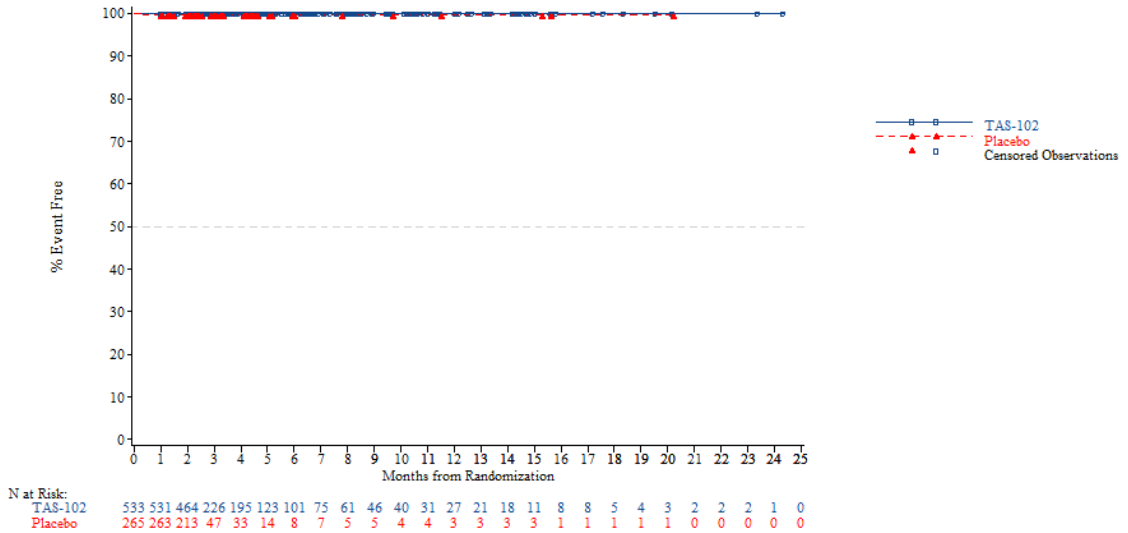
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Obstruction
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

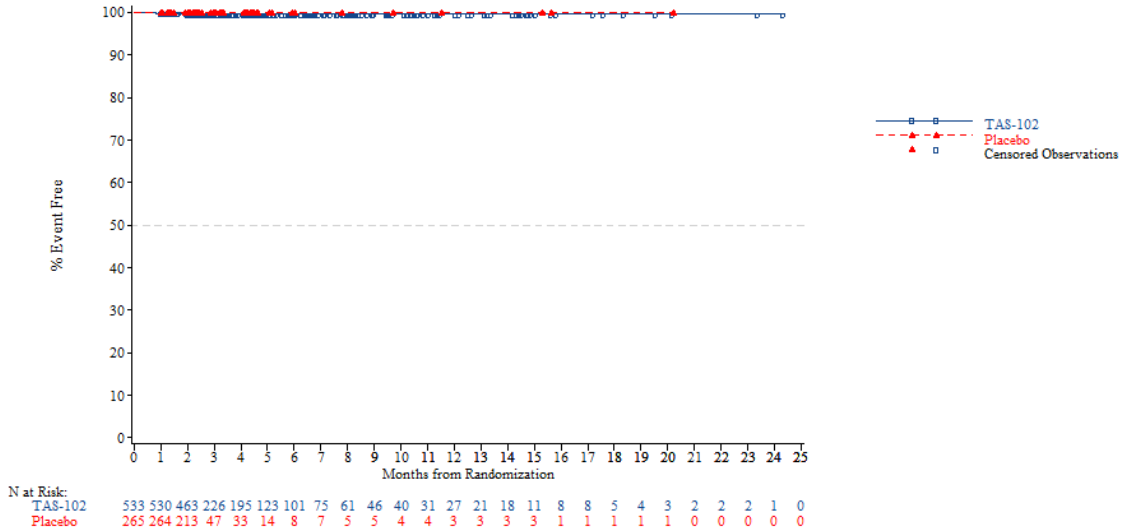


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

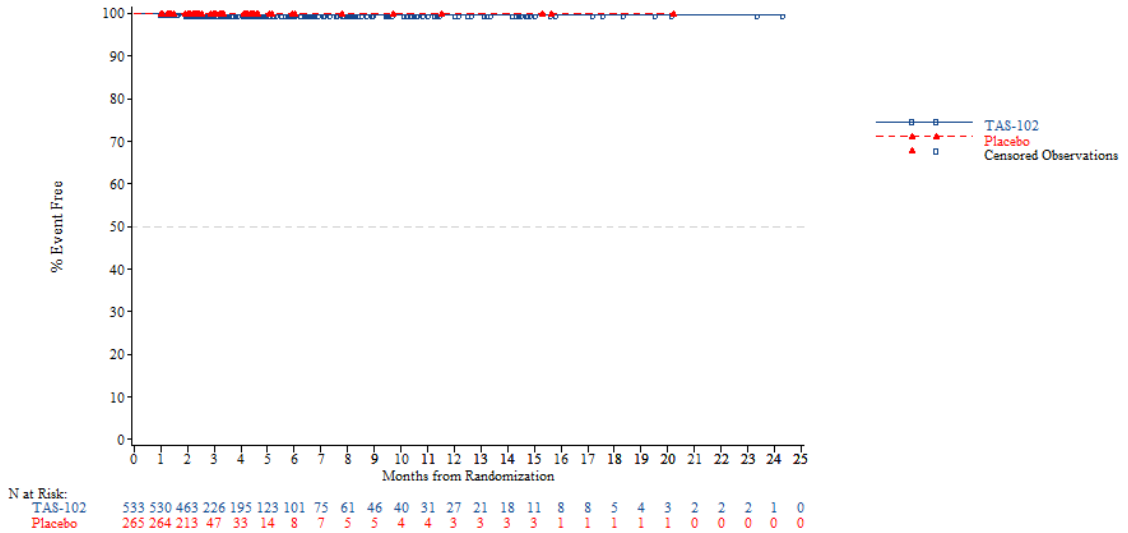
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Pain
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

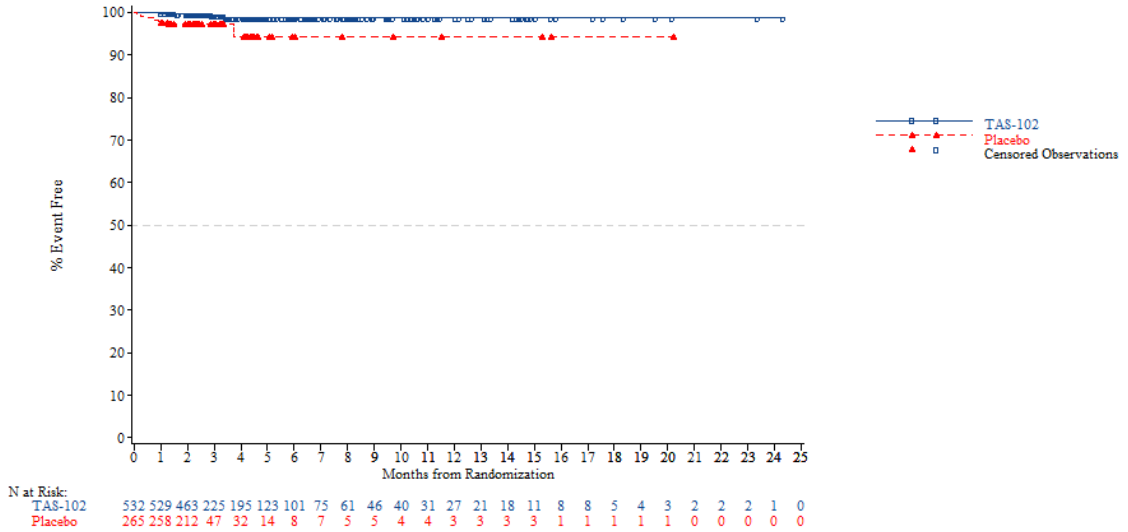


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

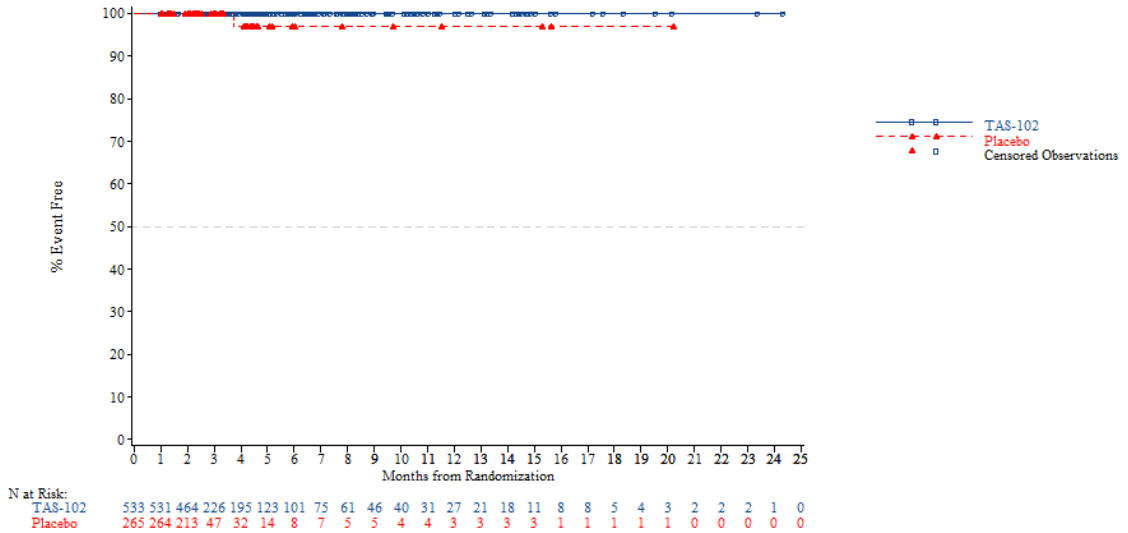
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

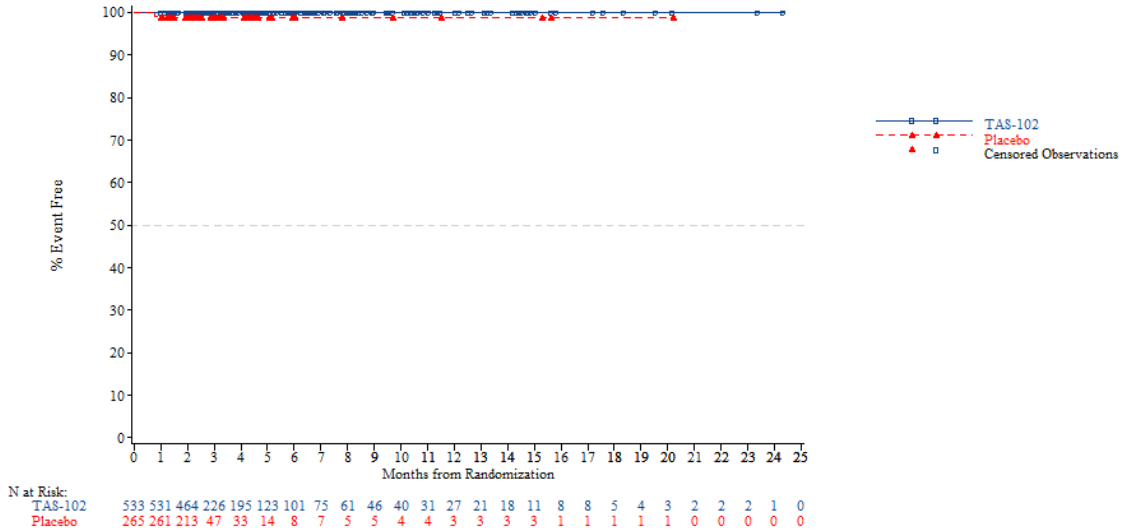


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

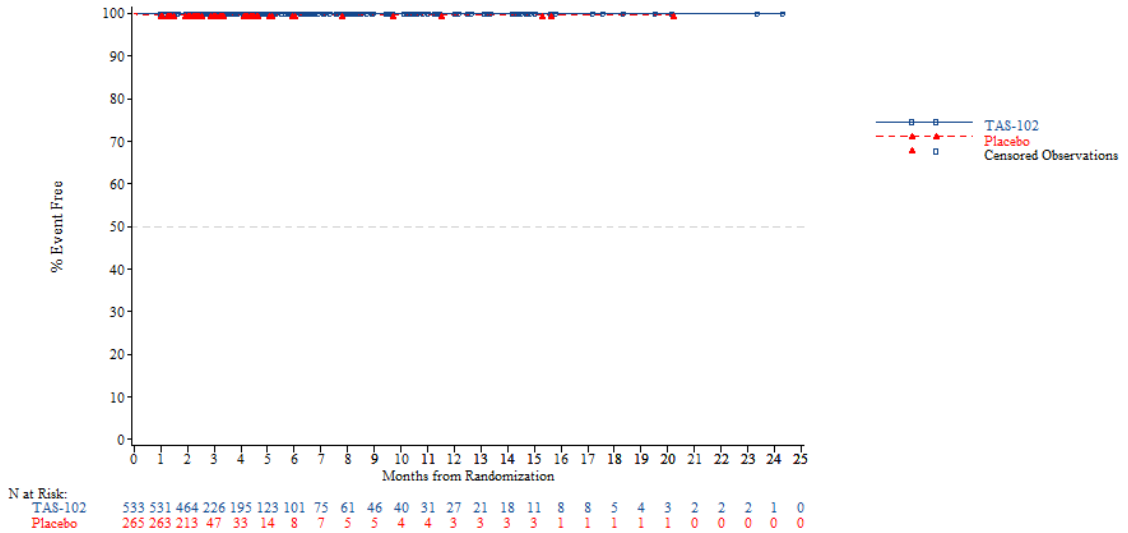
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hepatic failure
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

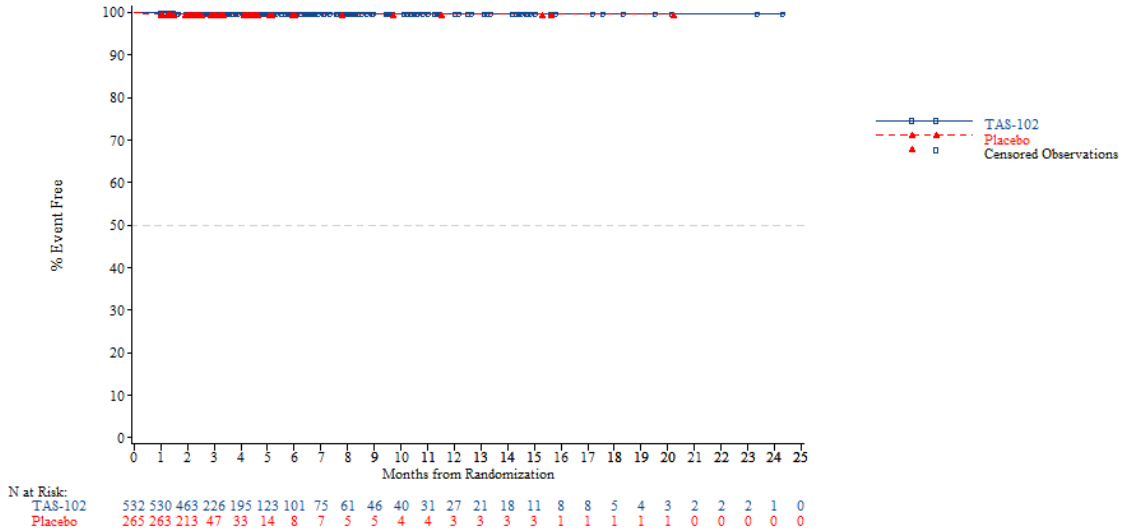


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hepatic pain
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

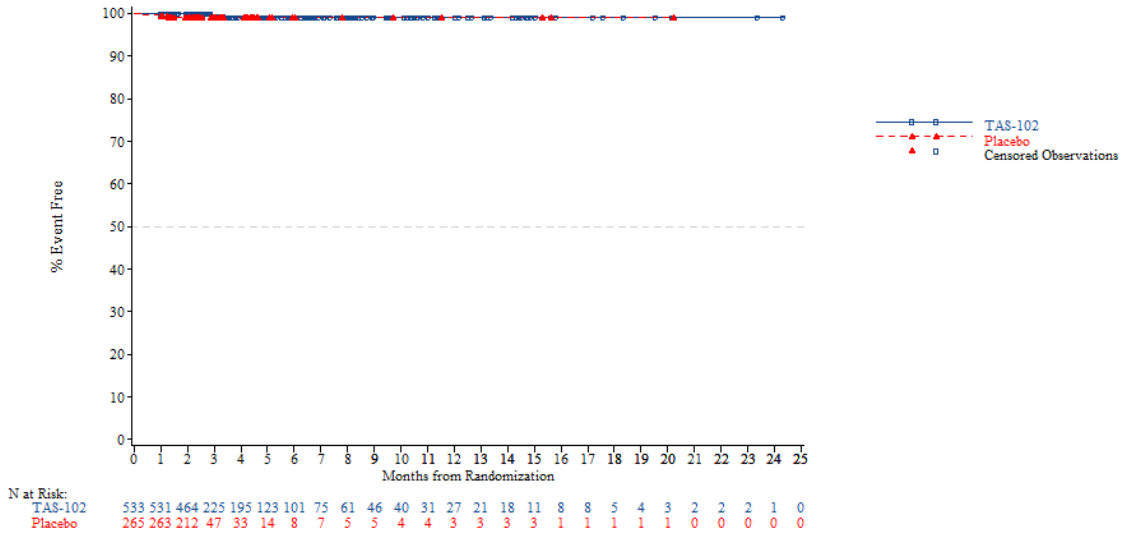
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

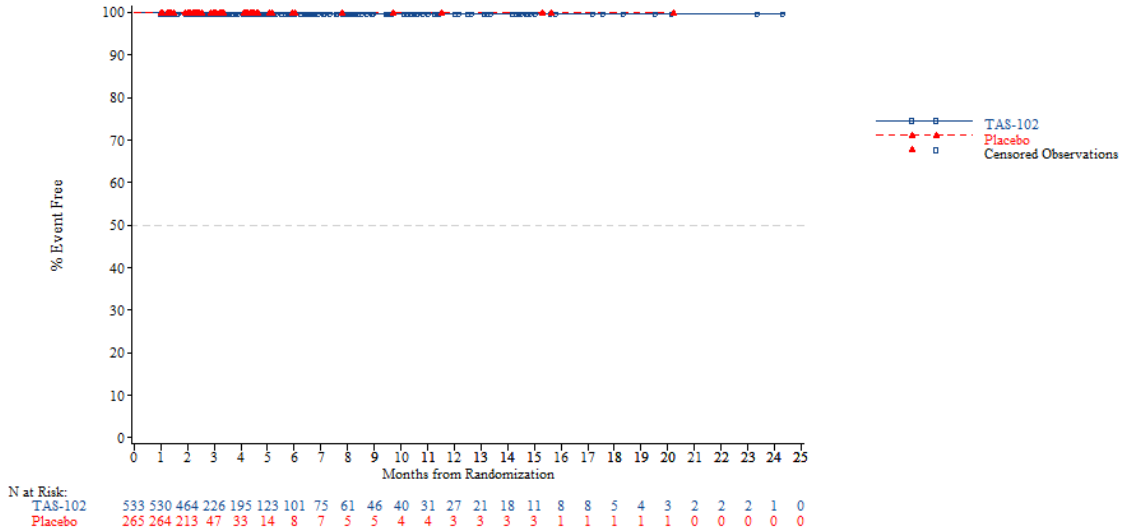


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Jaundice
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

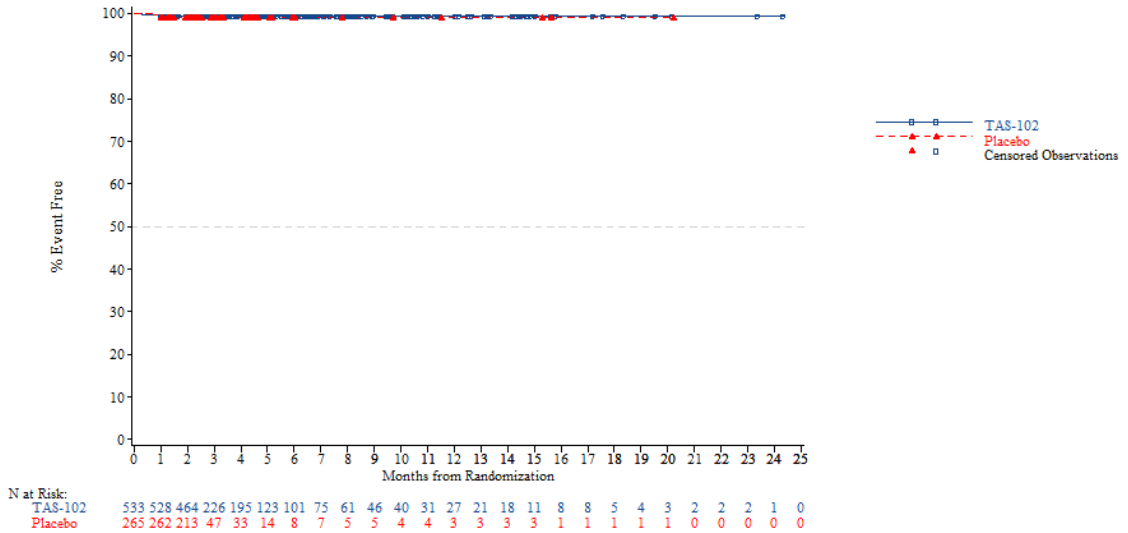
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Jaundice cholestatic
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

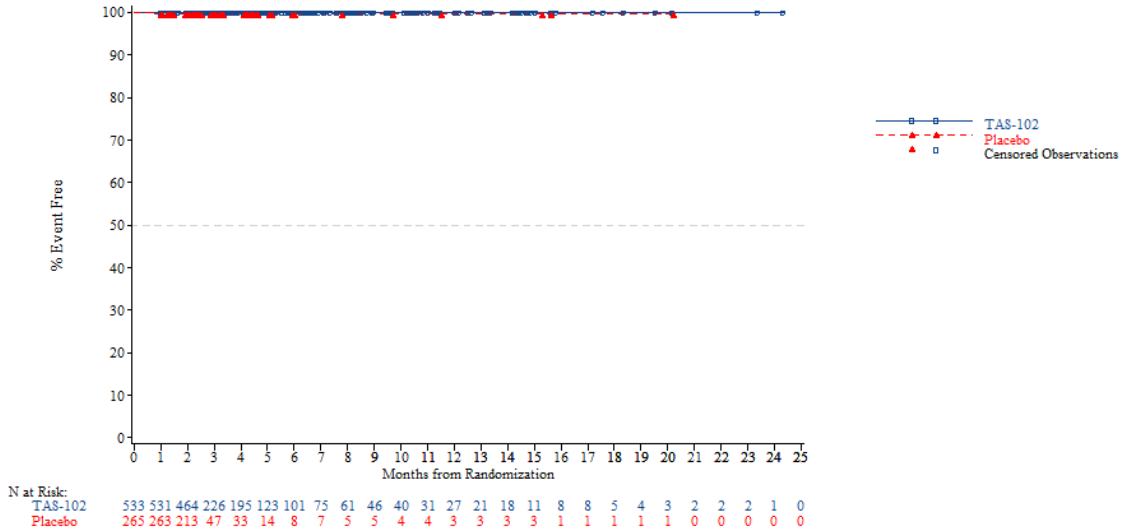


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

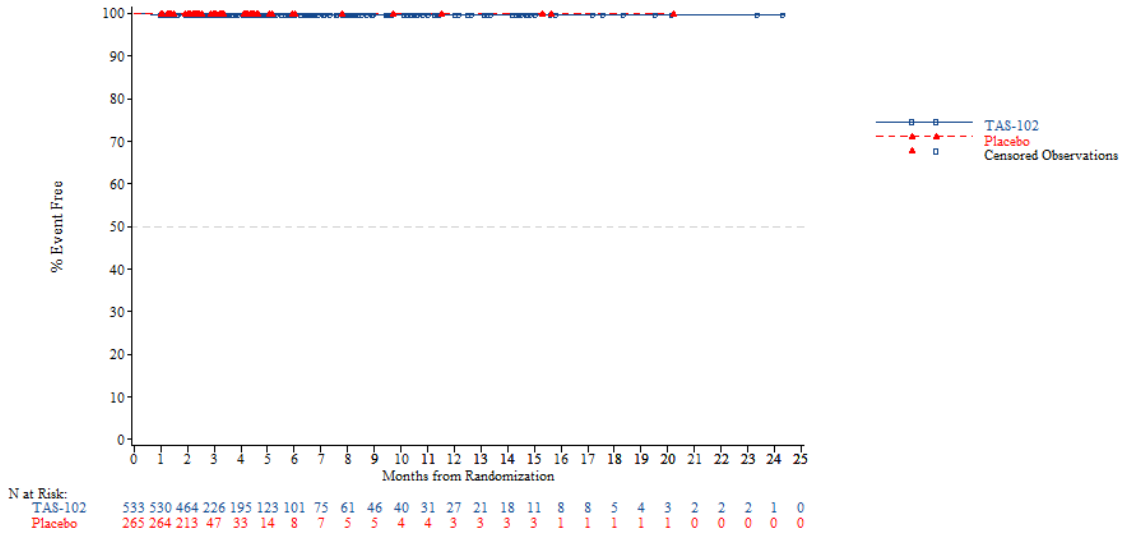
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Bacteraemia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

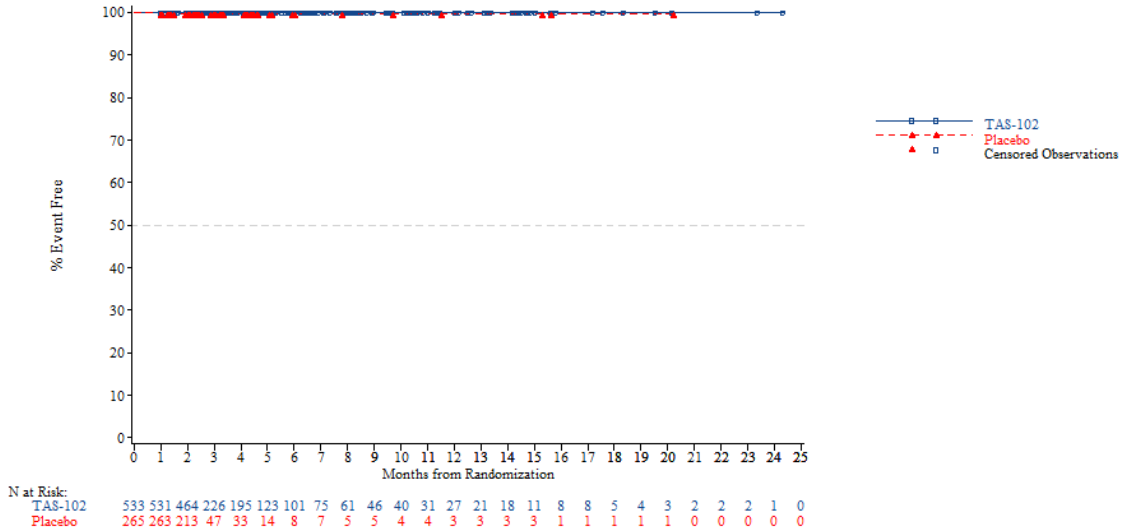


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Peritonitis bacterial
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

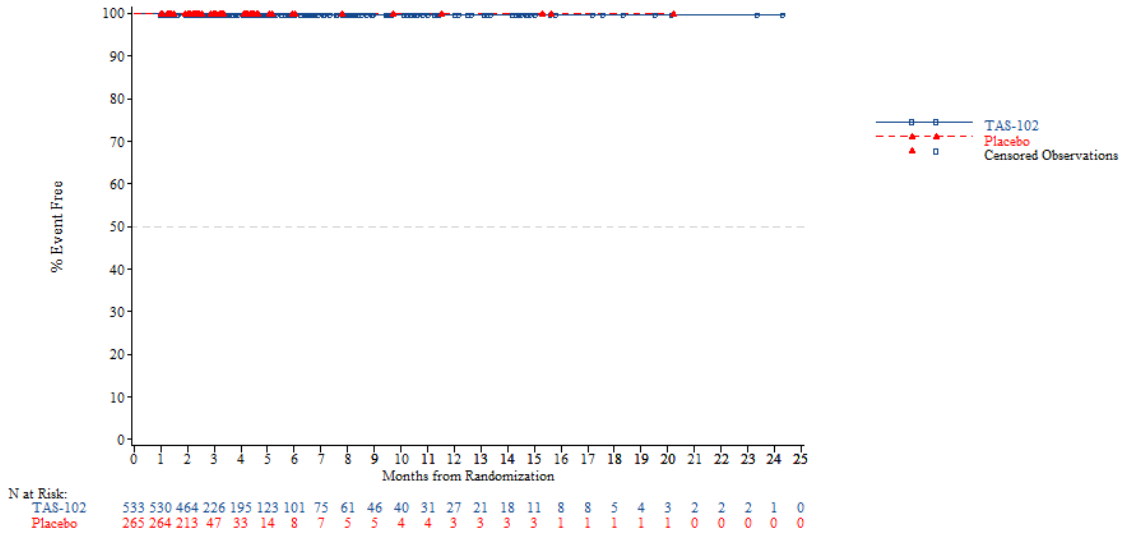
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Pneumonia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

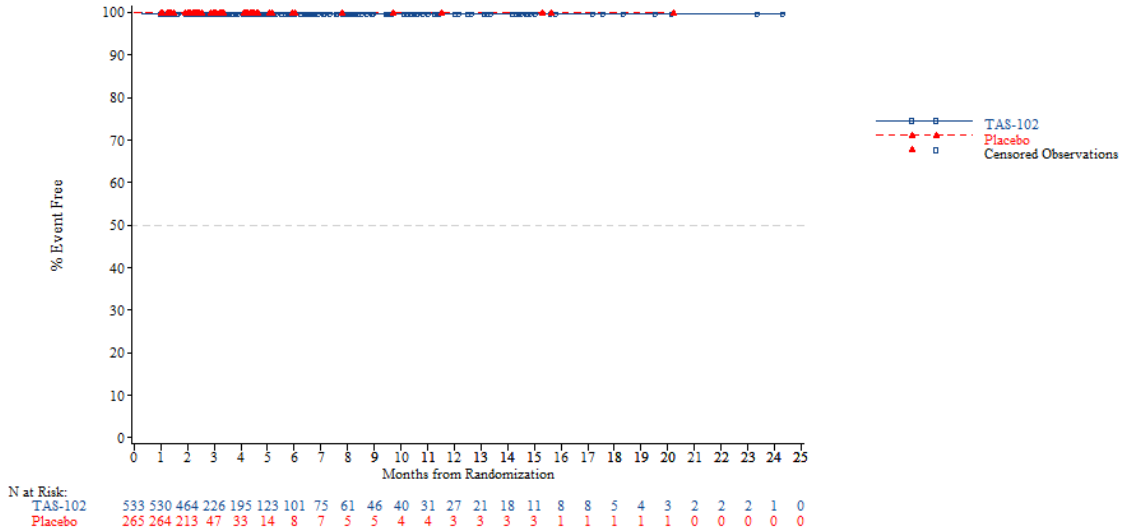


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Pneumonia staphylococcal
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

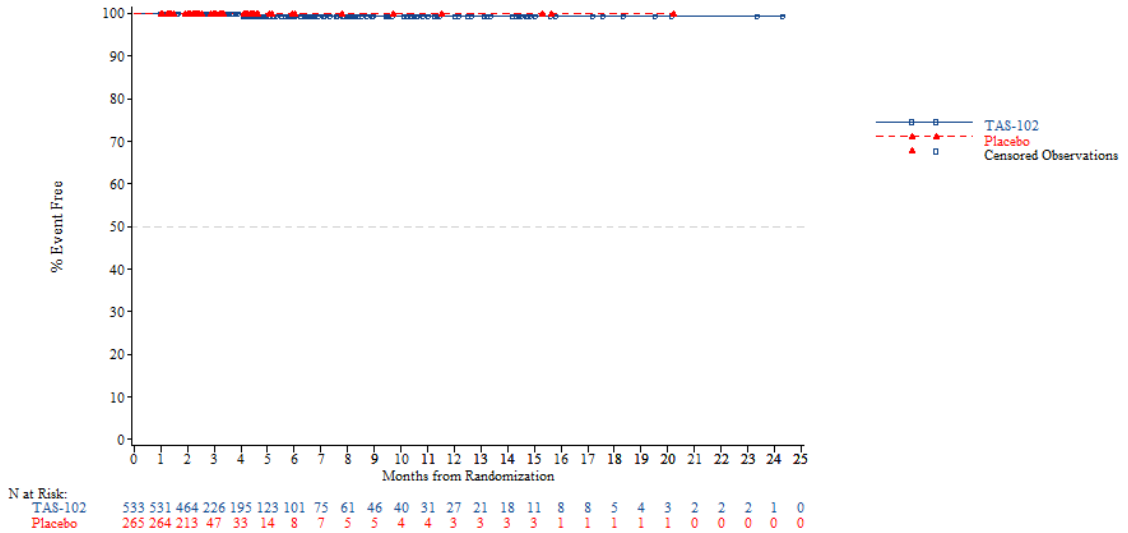
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Sepsis
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

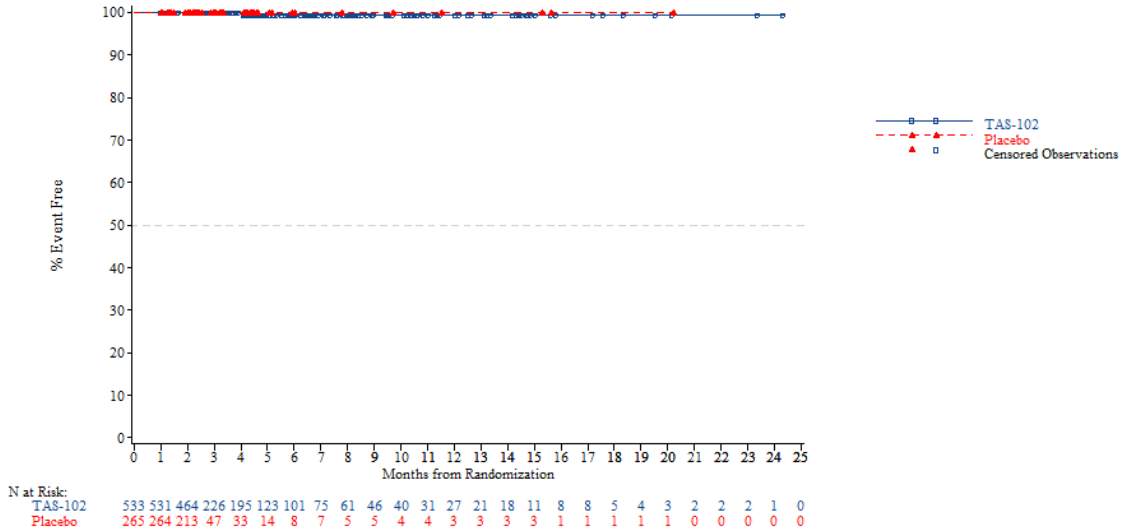


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Injury, poisoning and procedural complications
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

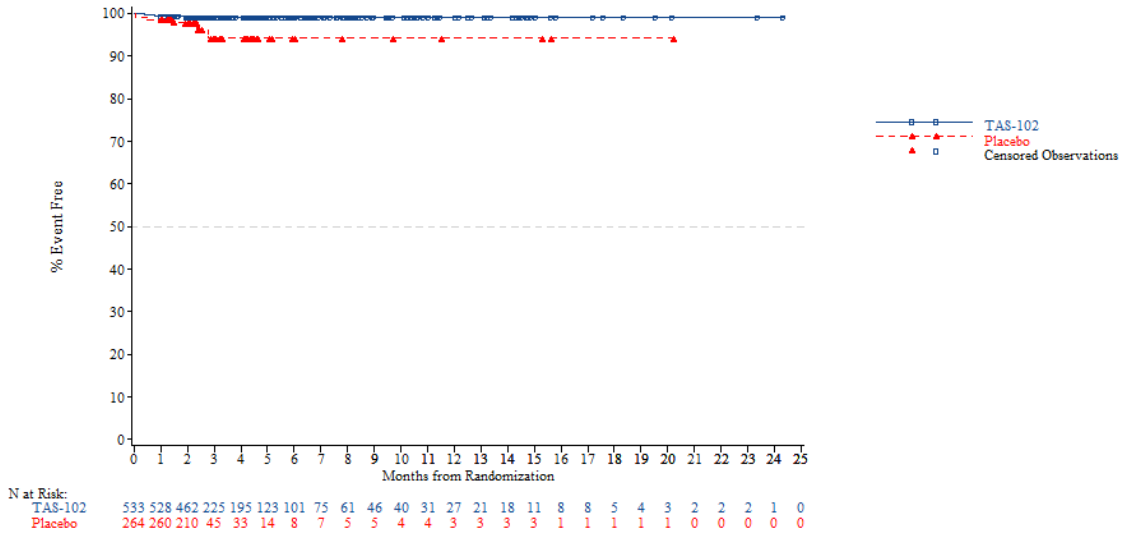
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Injury, poisoning and procedural complications - Extradural haematoma
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

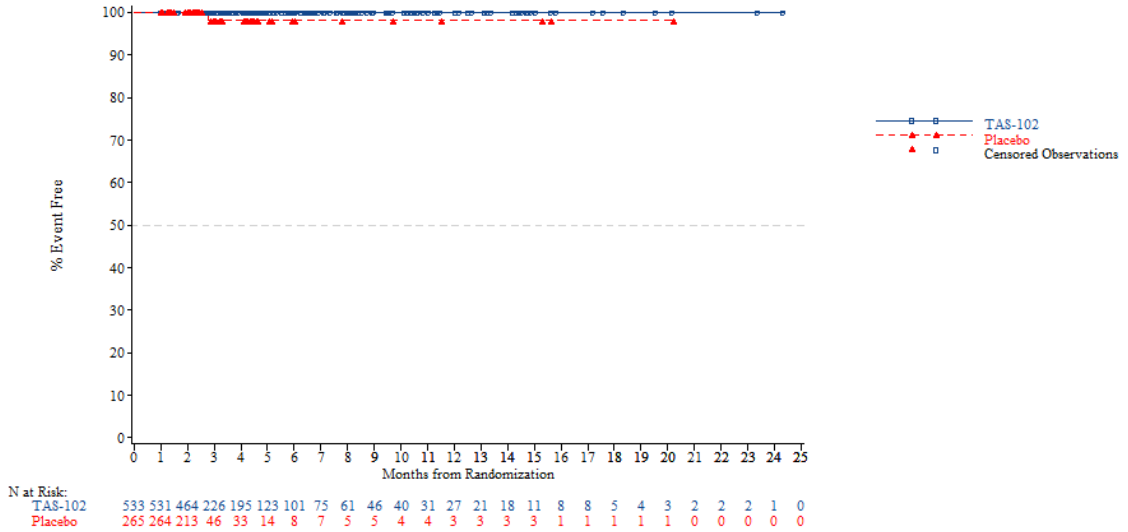


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

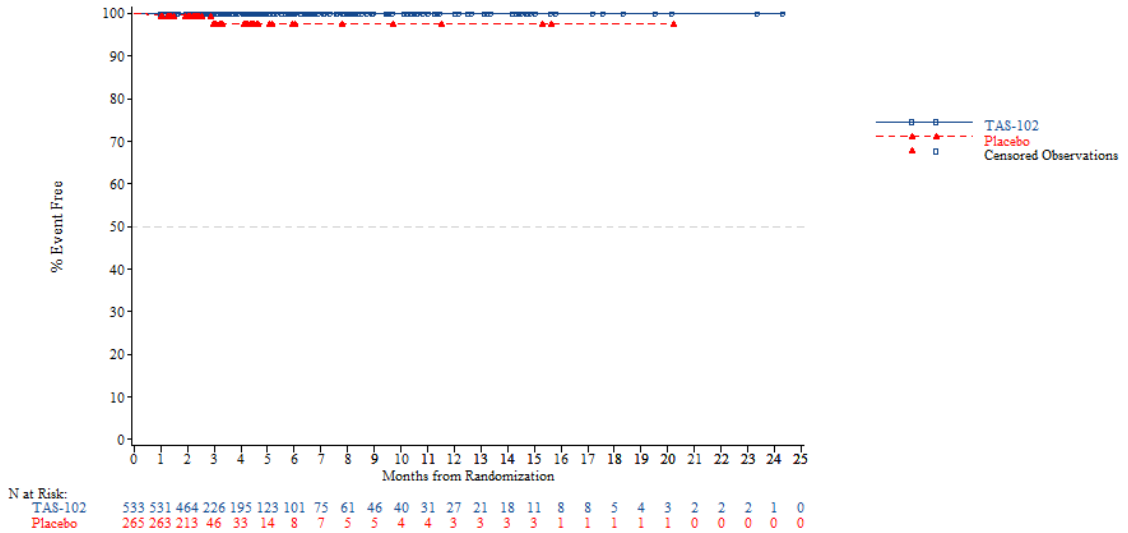
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Alanine aminotransferase increased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

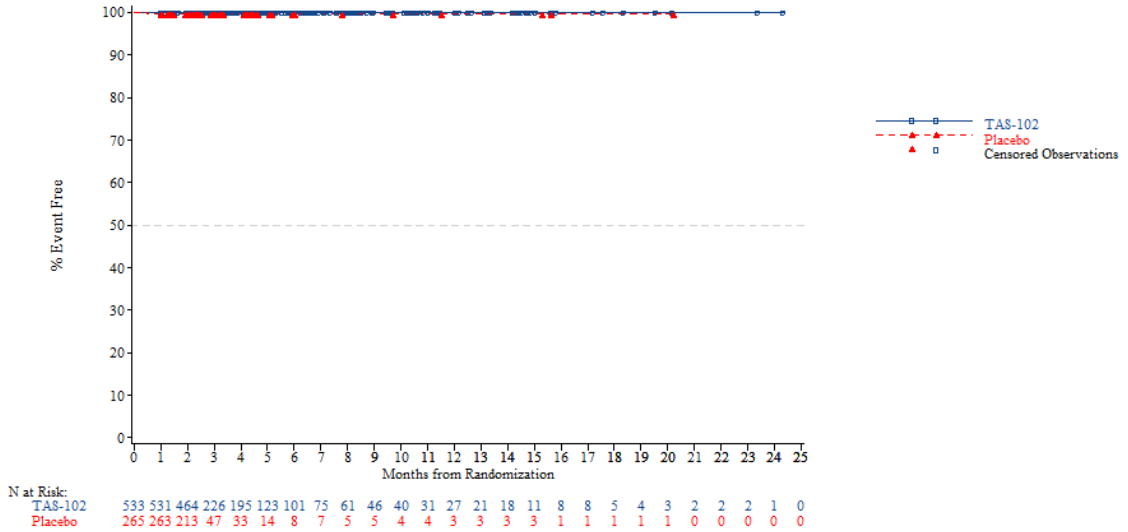


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

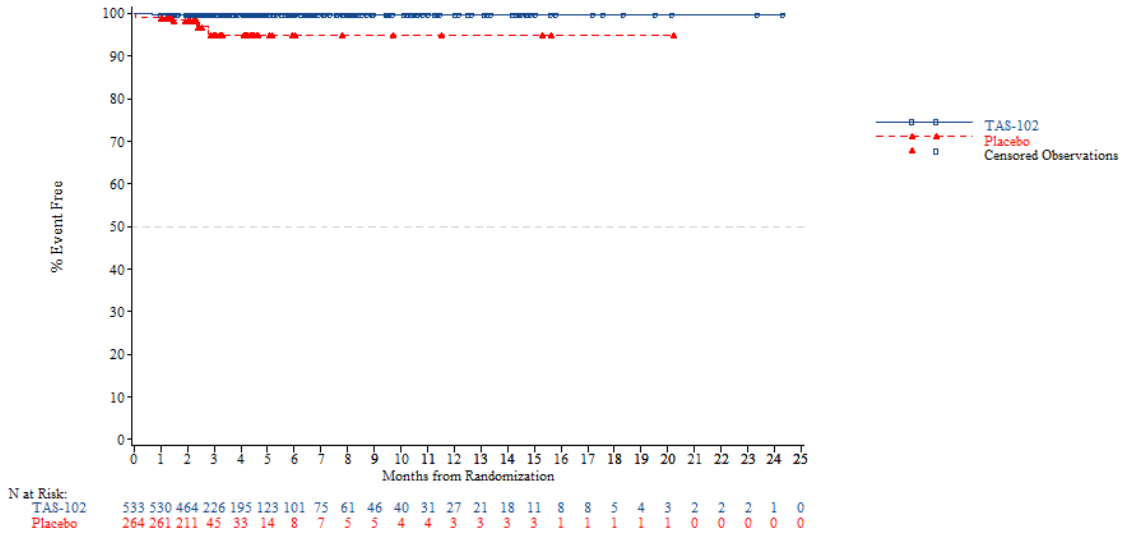
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

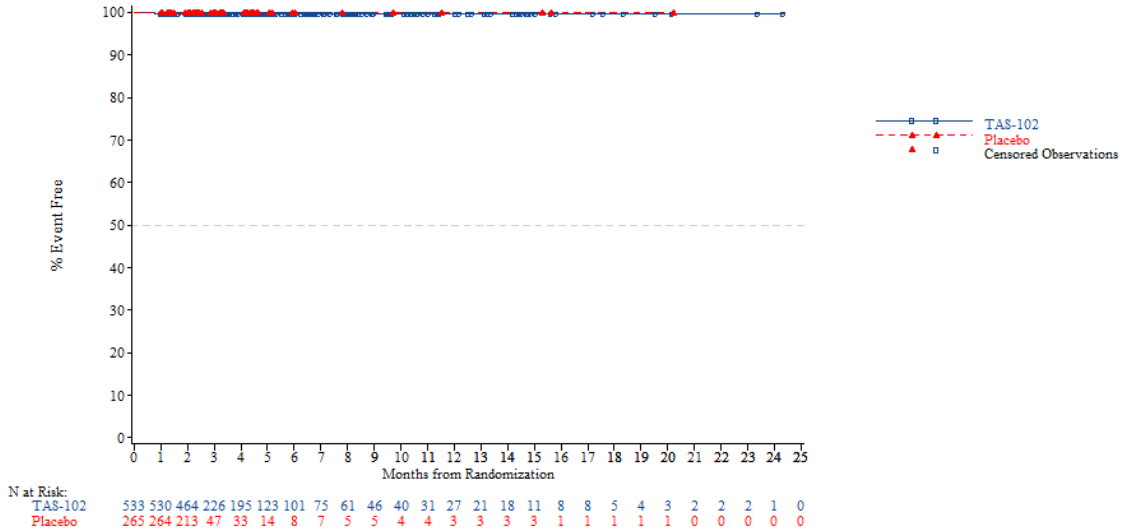


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood bilirubin increased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

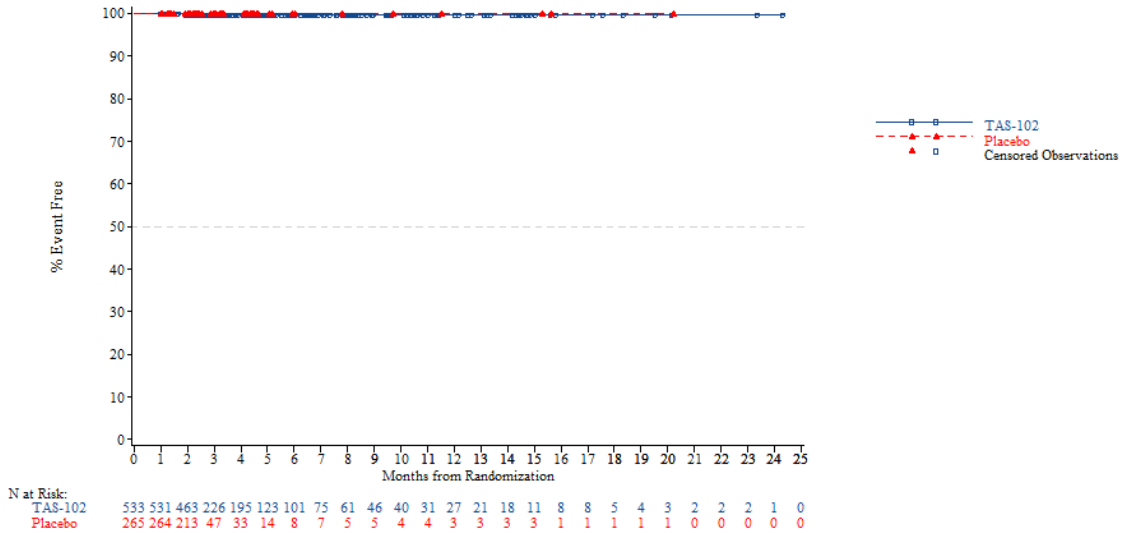
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood creatinine increased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

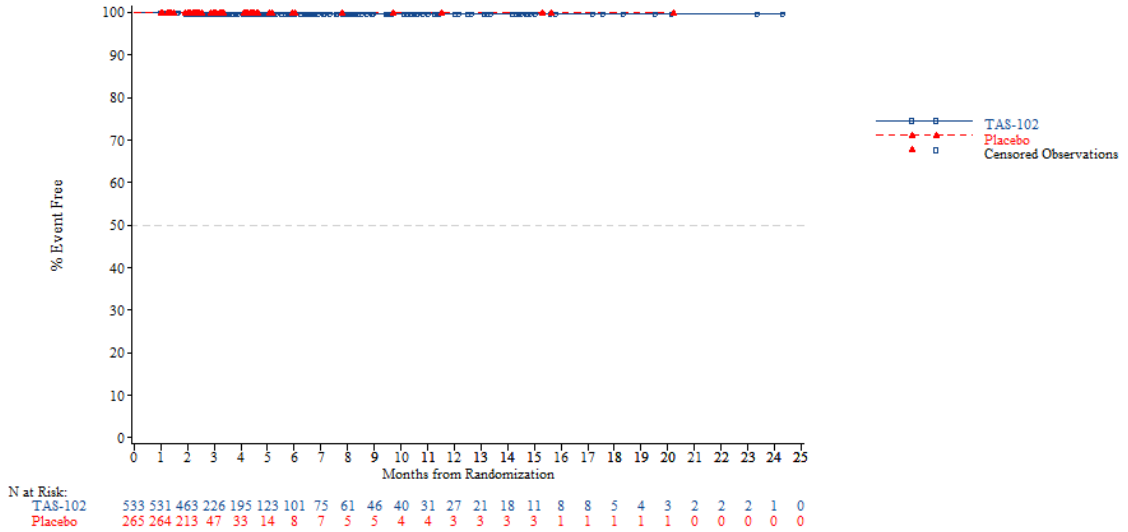


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Carbohydrate antigen 19-9 increased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

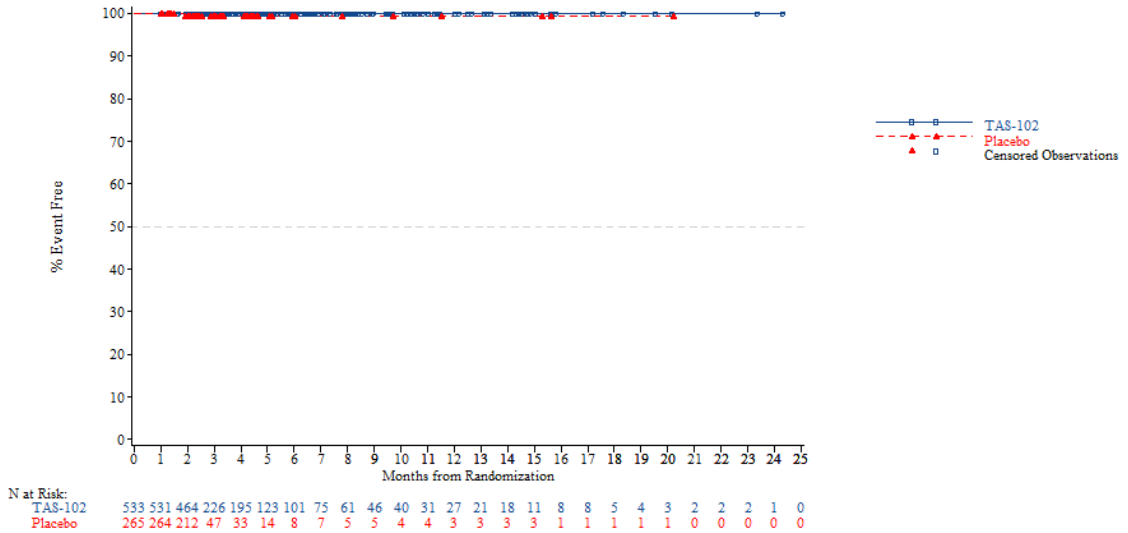
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Carcinoembryonic antigen increased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

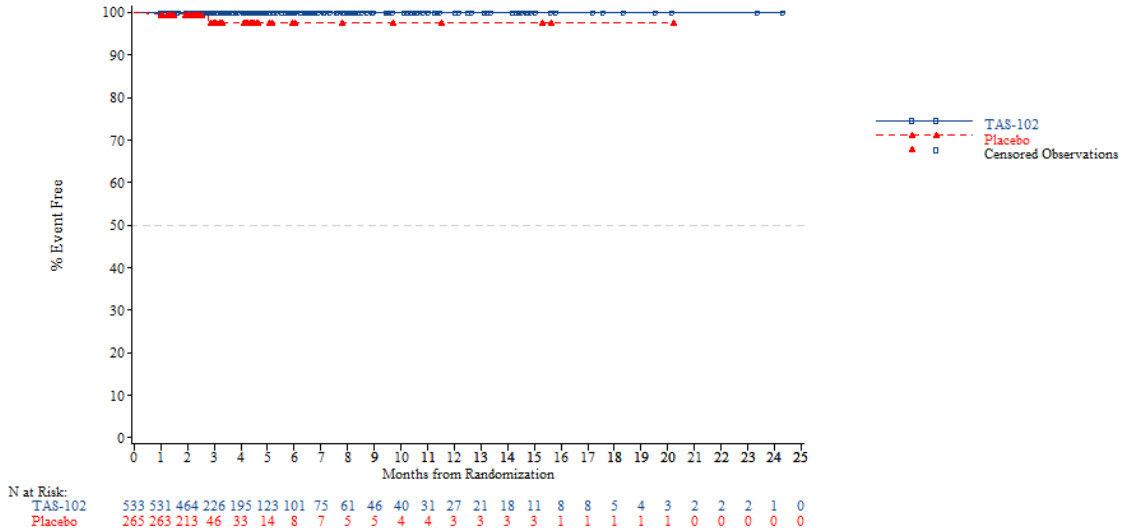


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Eastern Cooperative Oncology Group performance status worsened
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

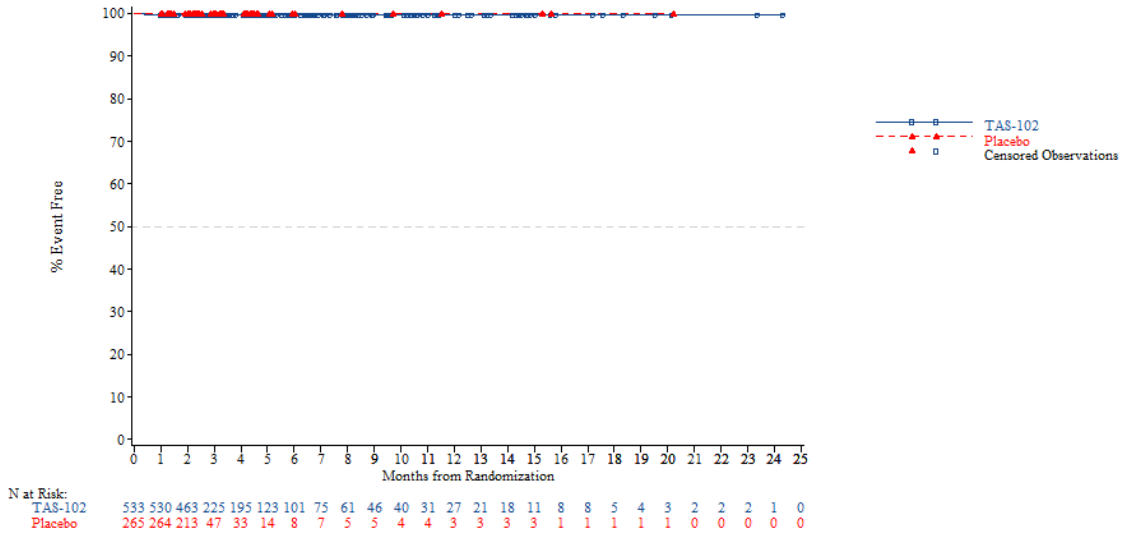
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

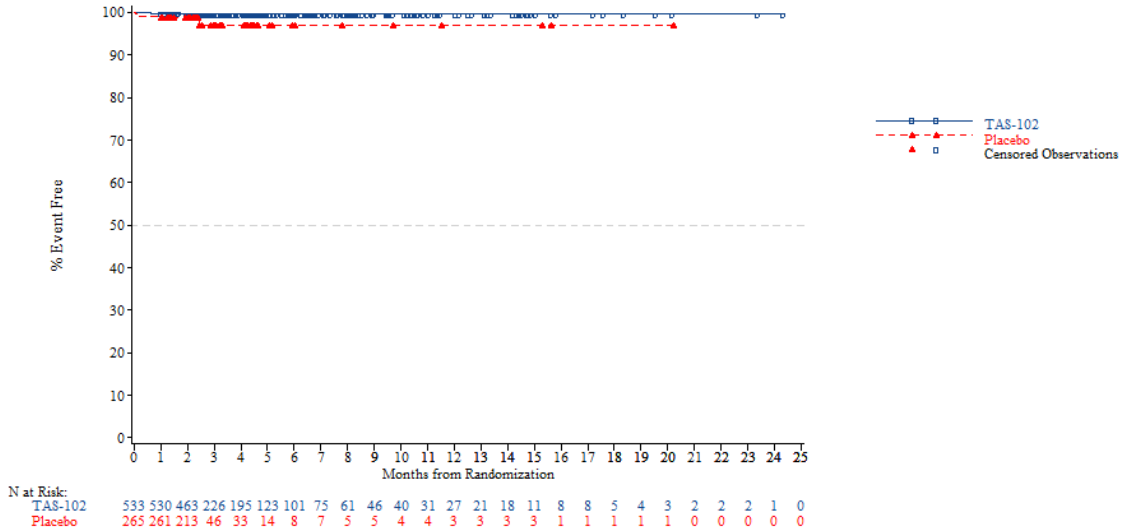


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Weight decreased
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

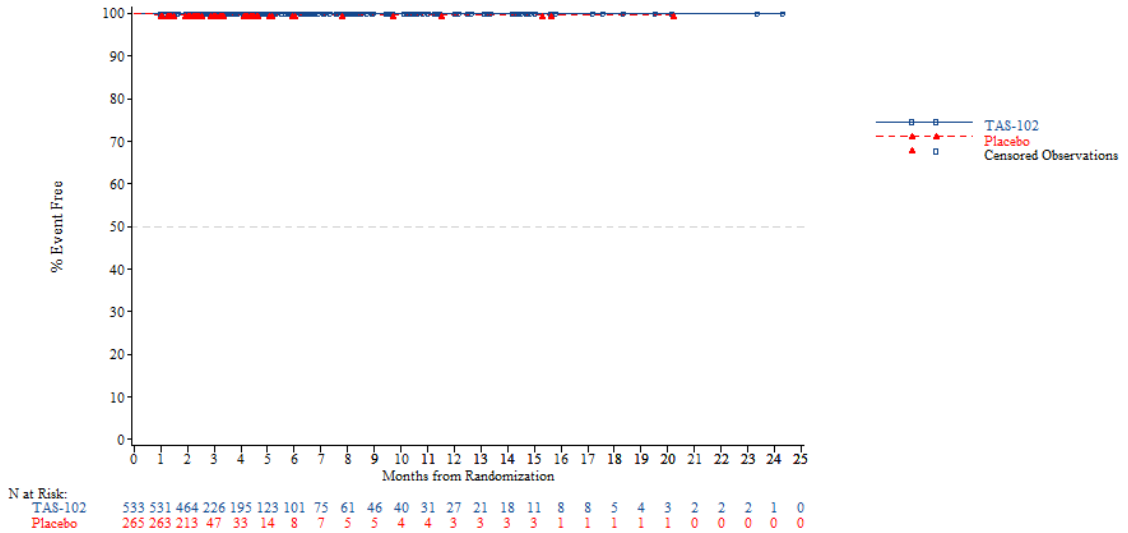
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

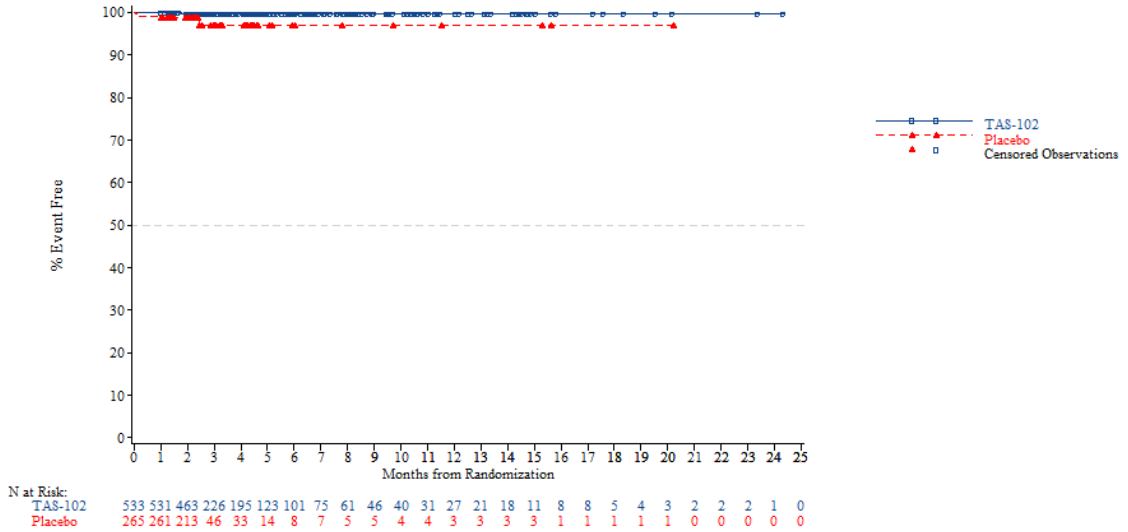


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Cachexia
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

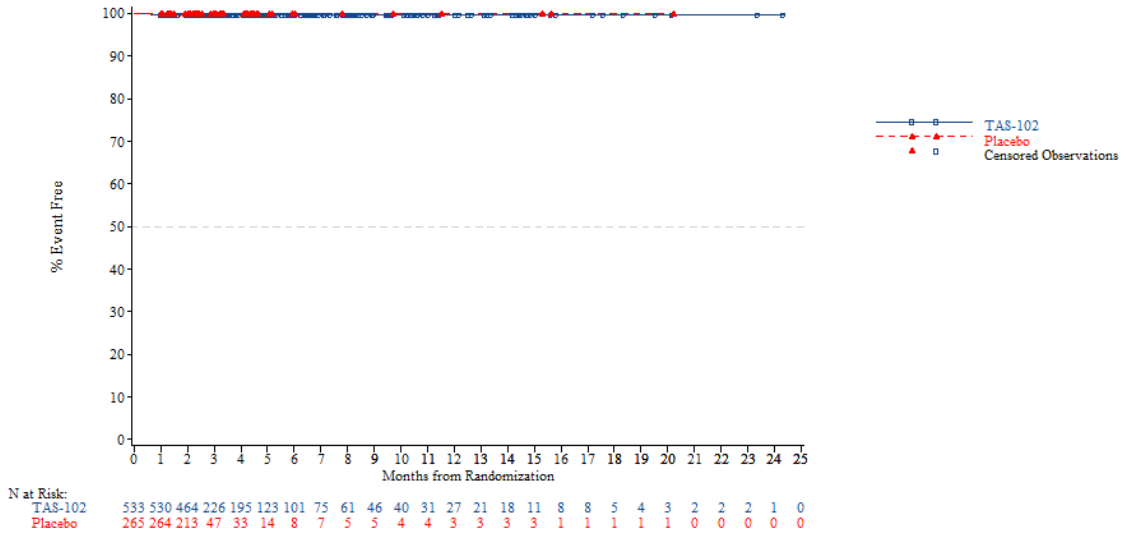
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

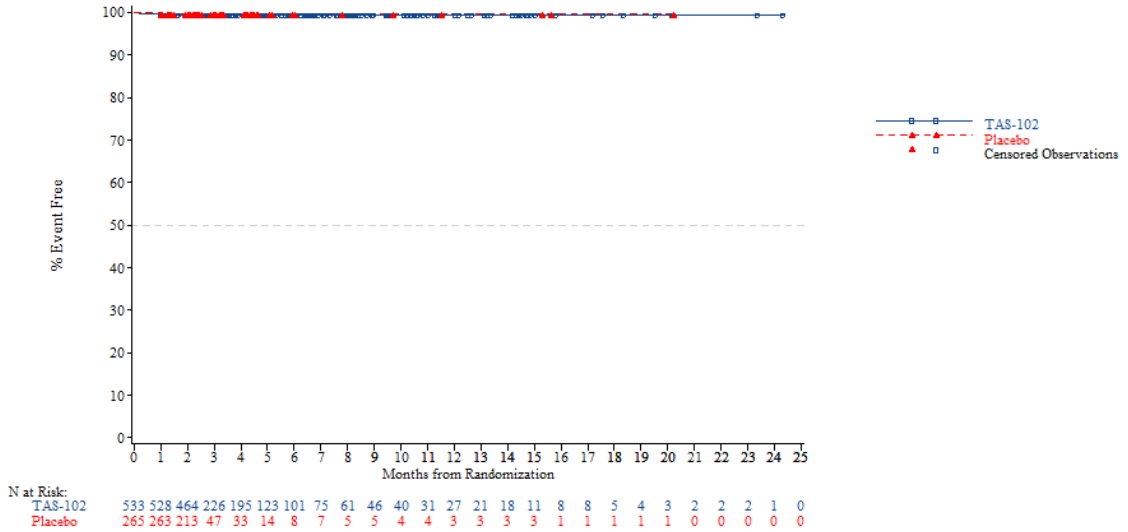


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Dehydration
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

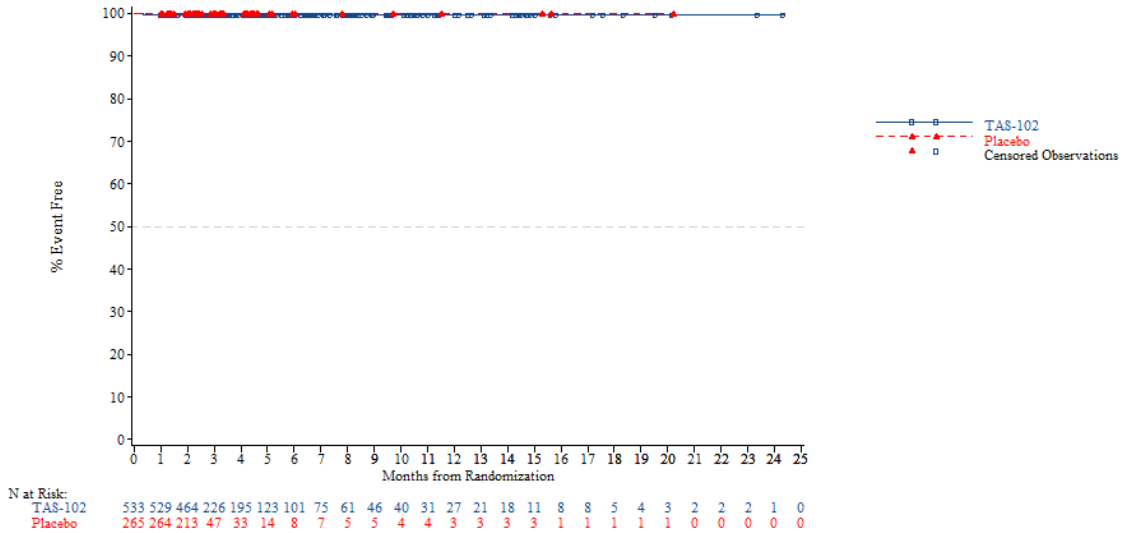
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

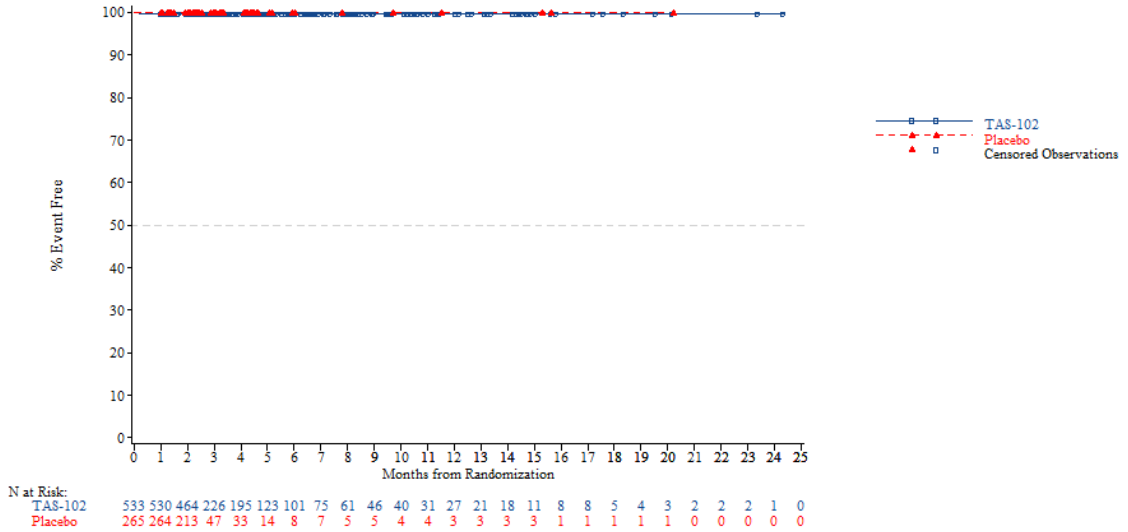


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

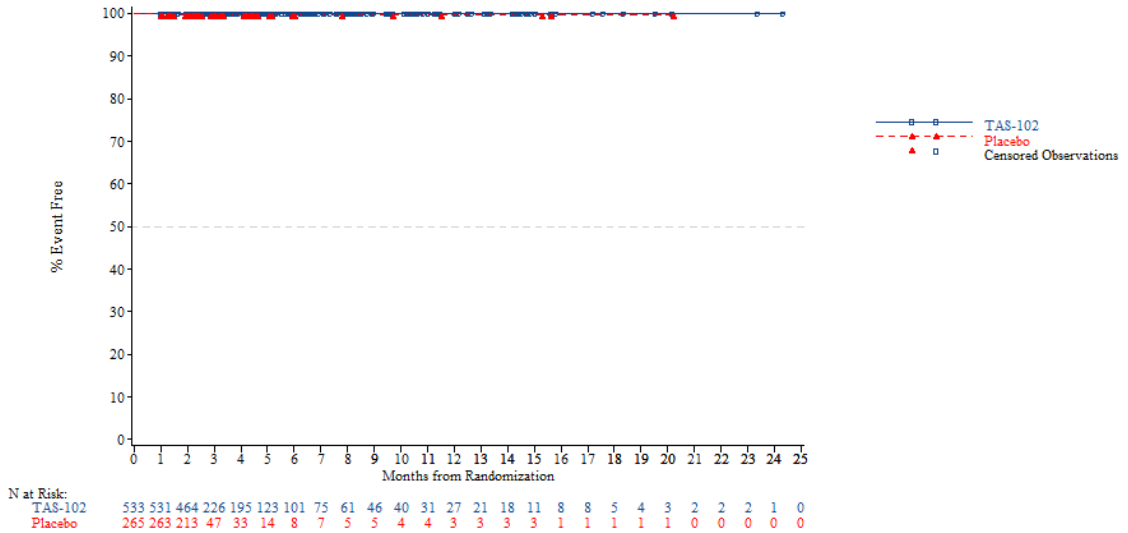
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Muscular weakness
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

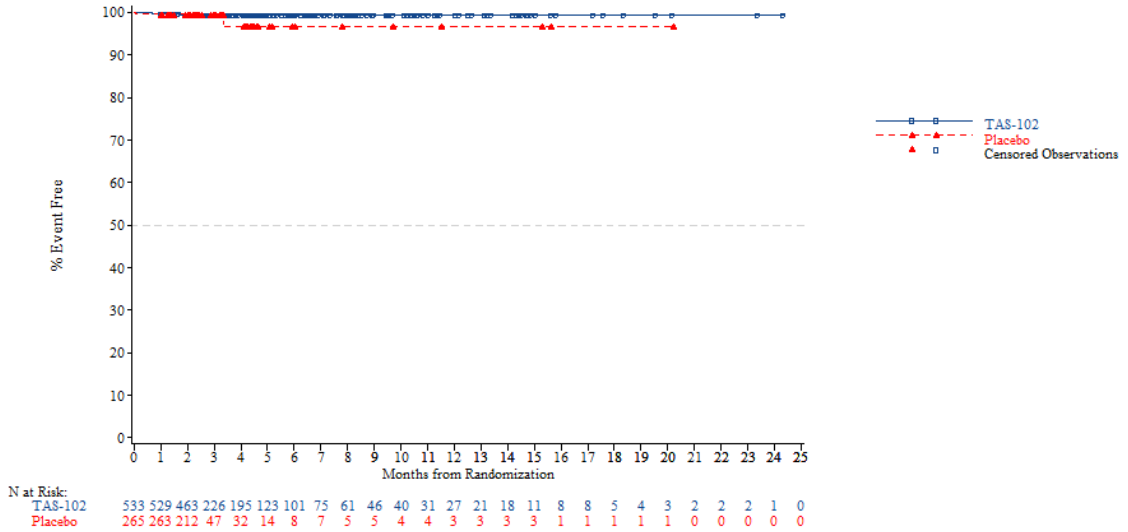


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

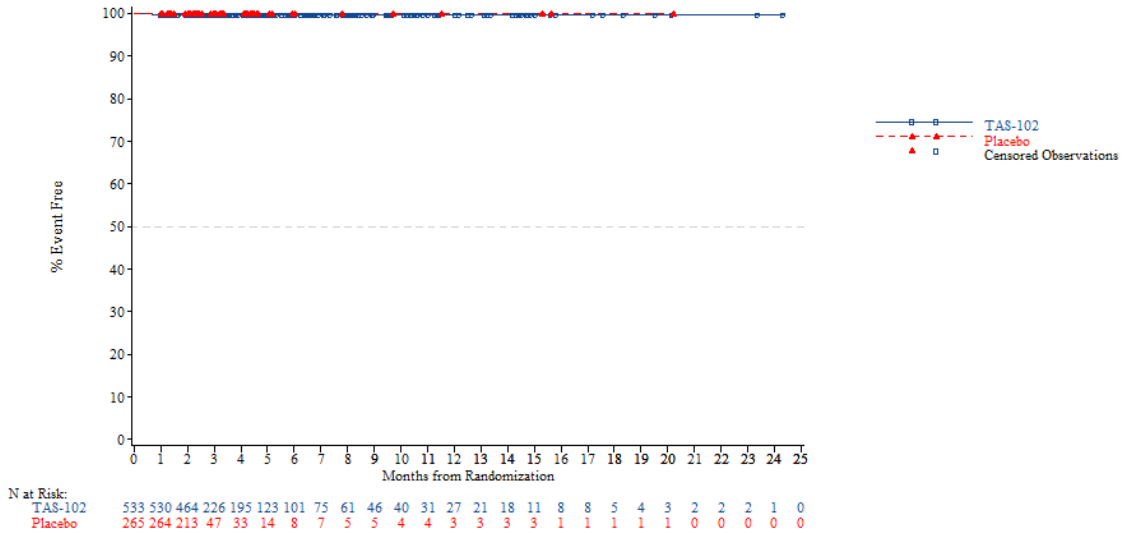
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

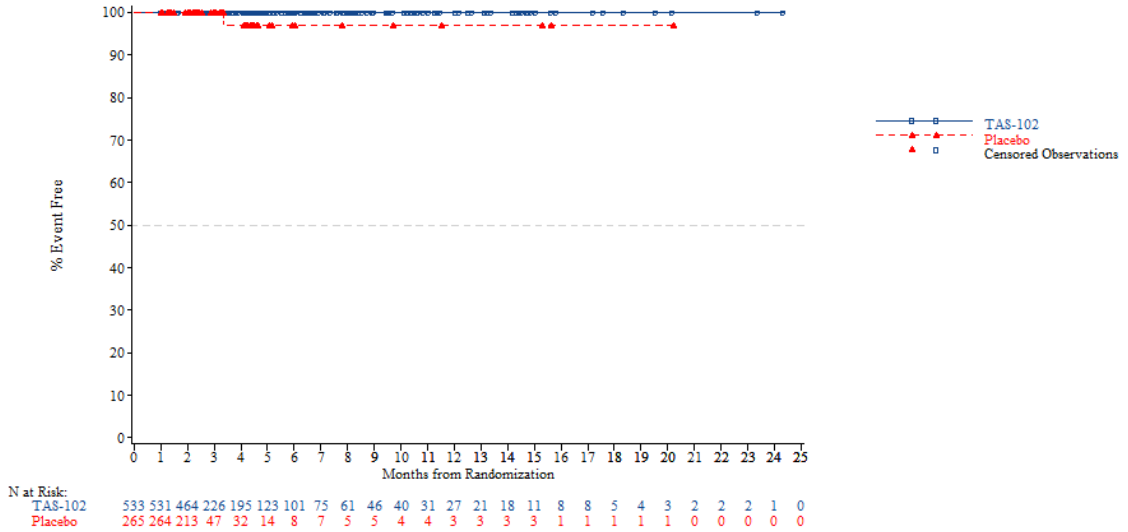


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Adenocarcinoma
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

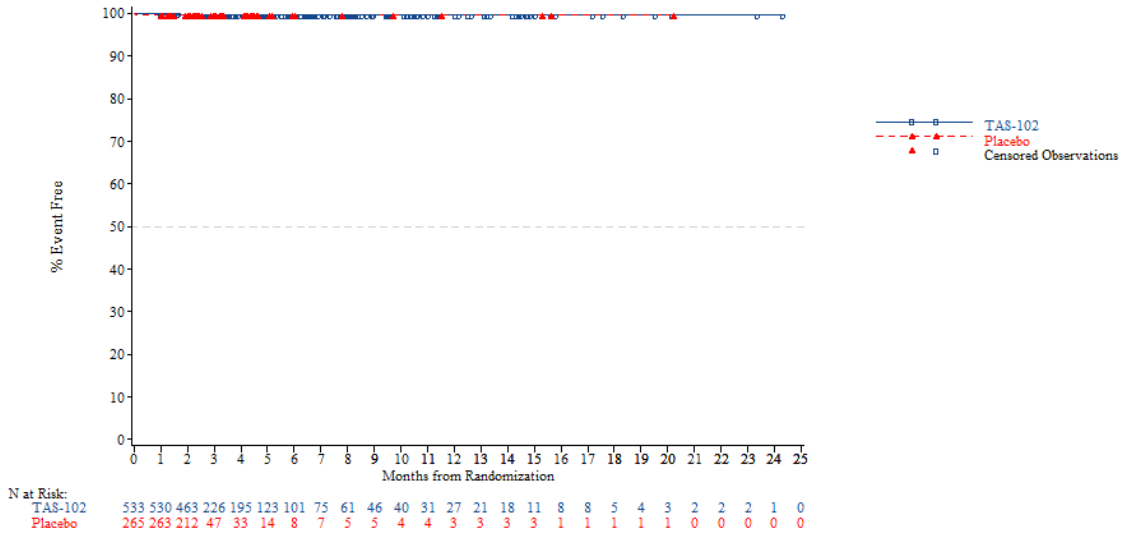
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Lymphangiosis carcinomatosa
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

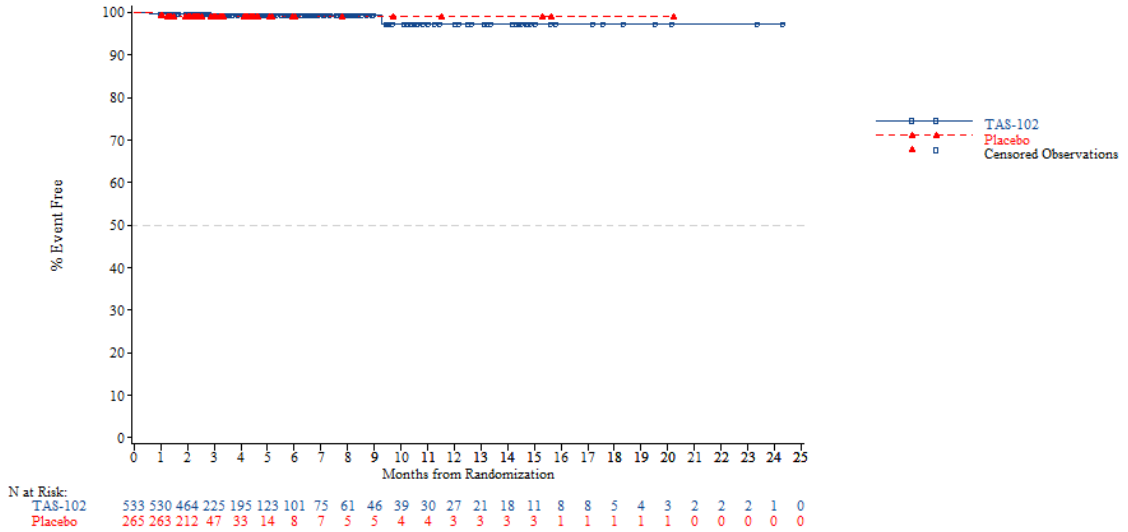


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

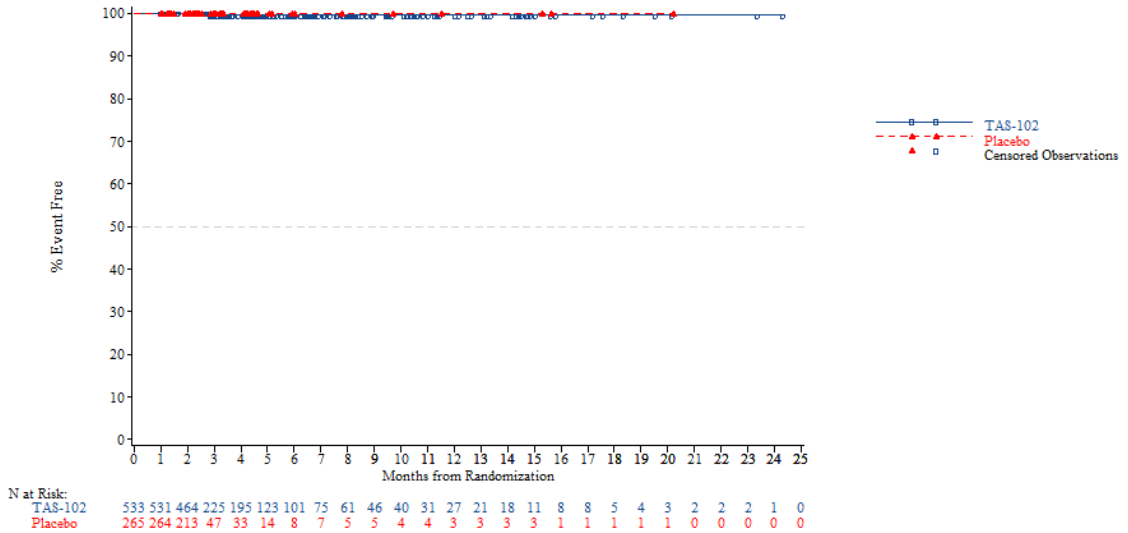
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

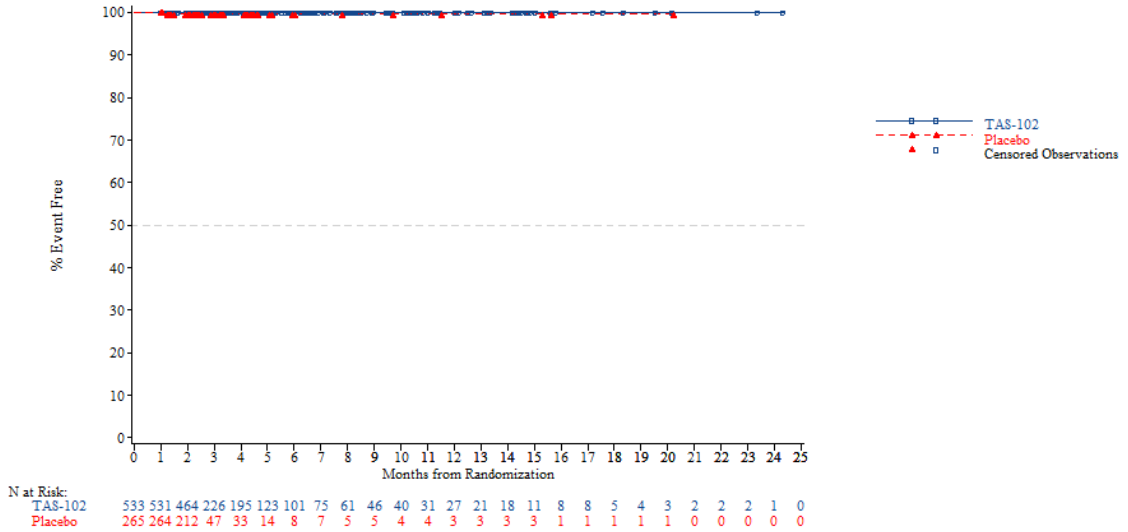


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Brain oedema
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

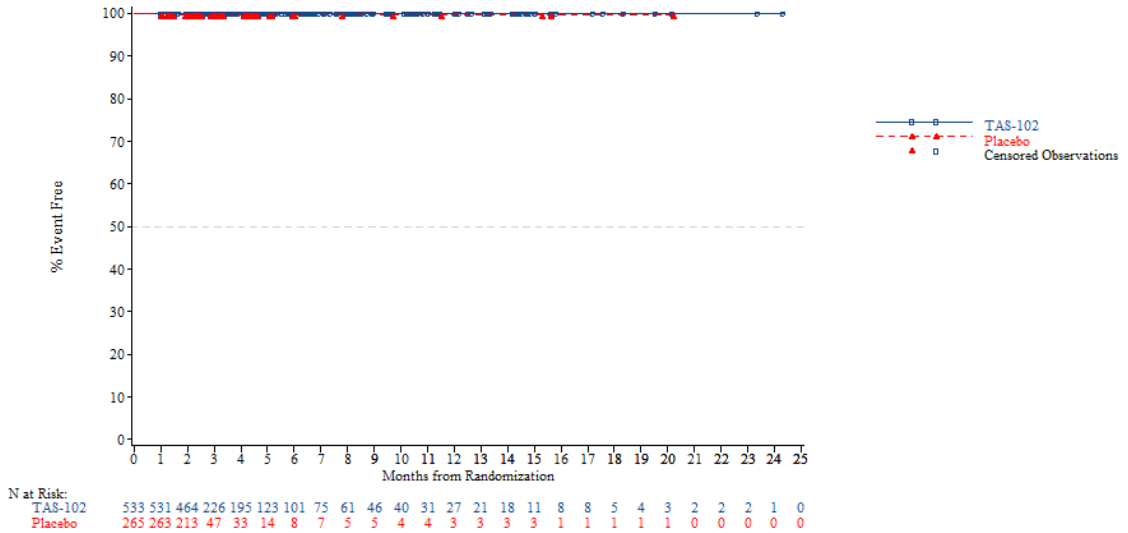
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Convulsion
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

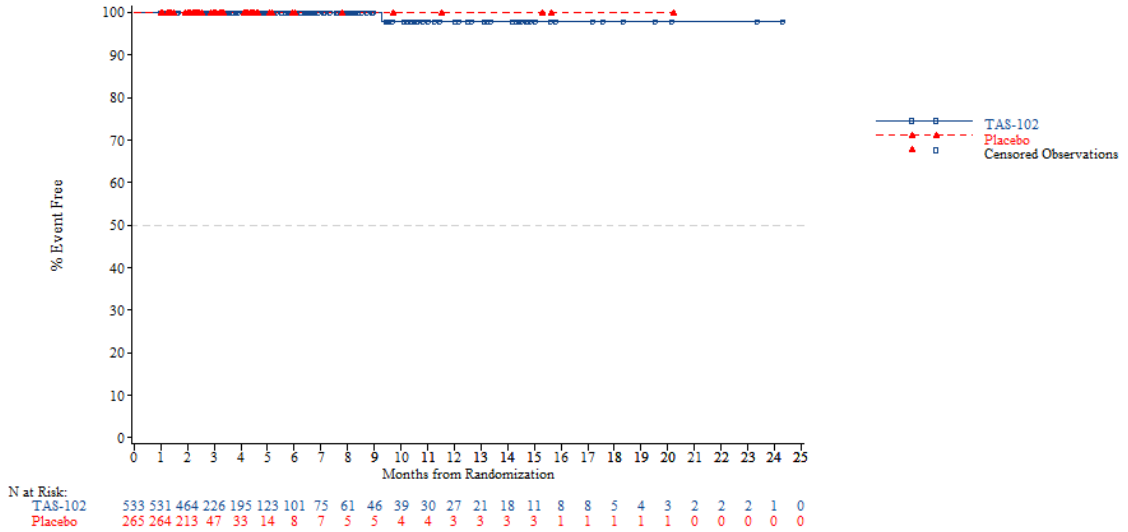


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Hepatic encephalopathy
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

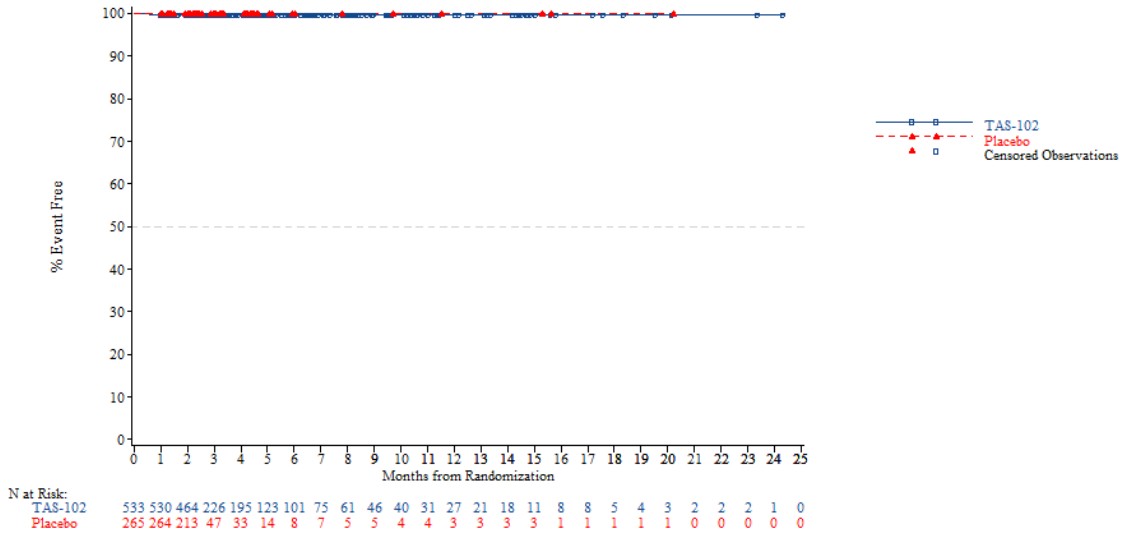
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Peripheral sensory neuropathy
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

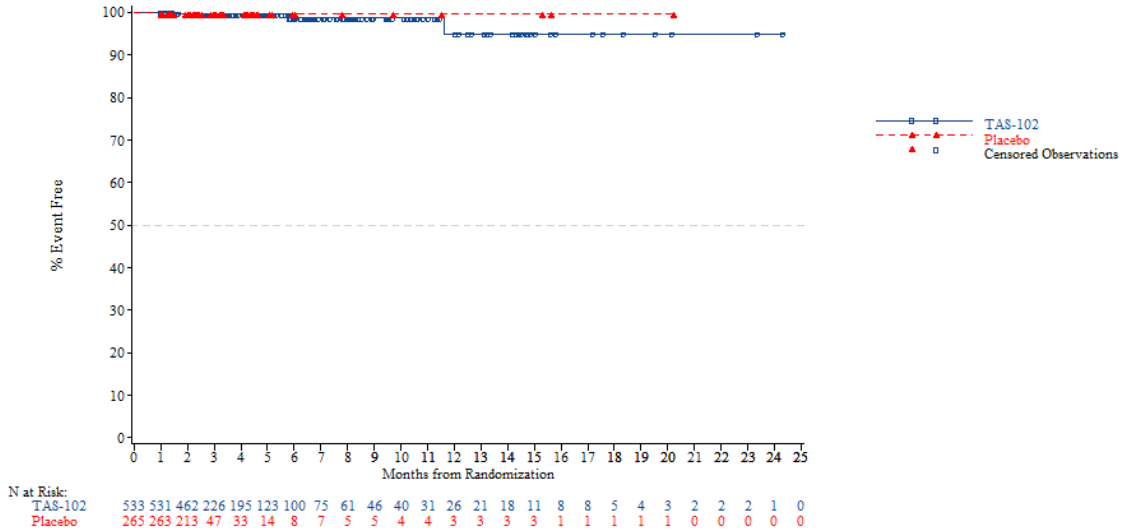


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Spinal cord compression
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

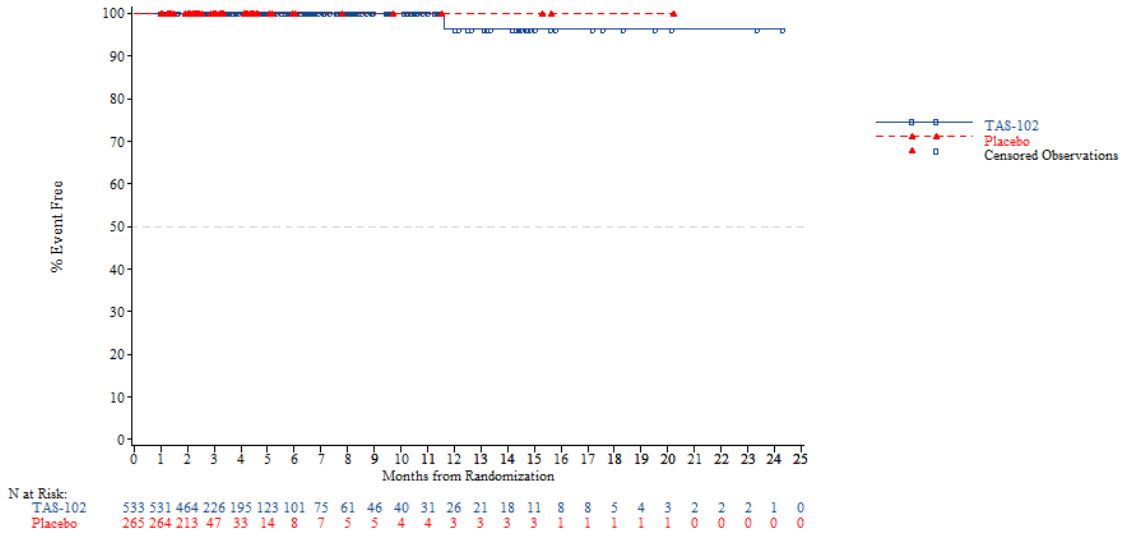
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

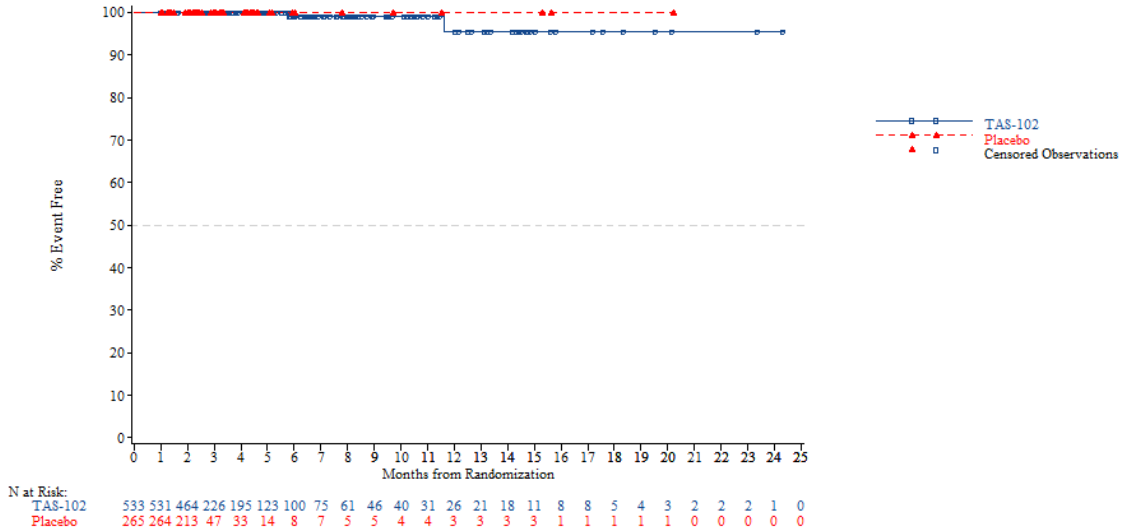


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Haematuria
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

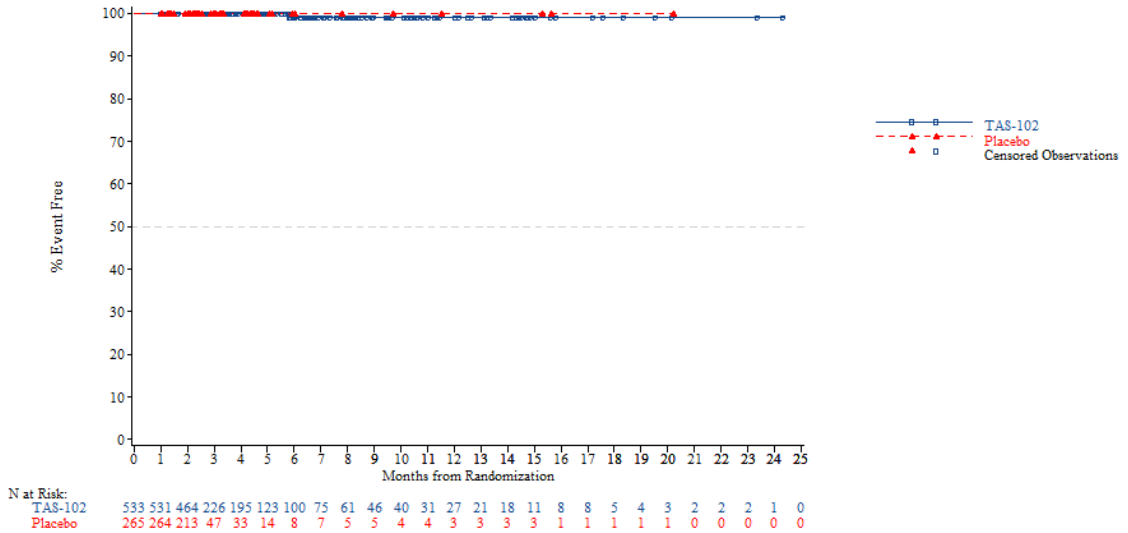
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Hydronephrosis
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

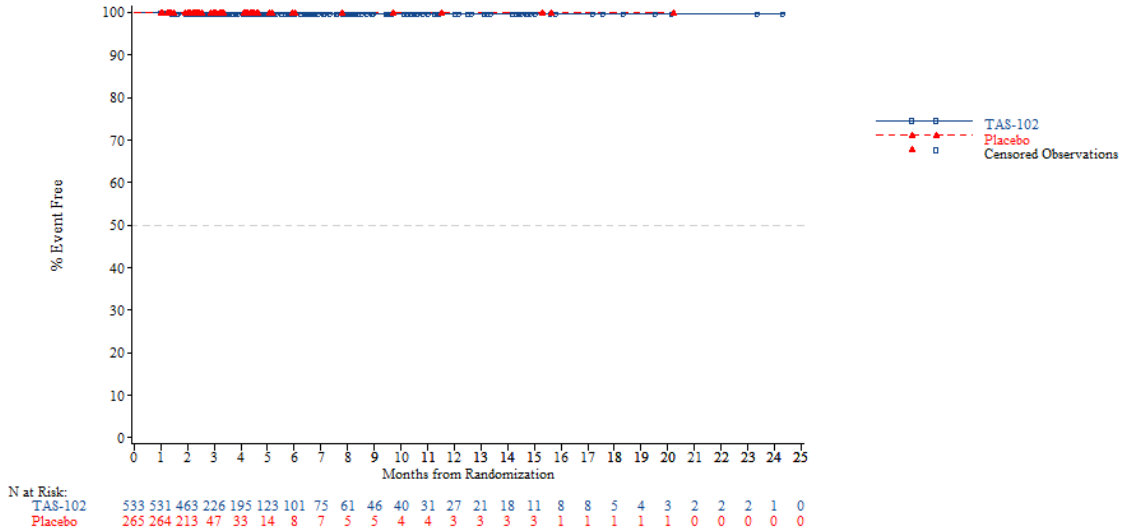


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Hydroureter
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

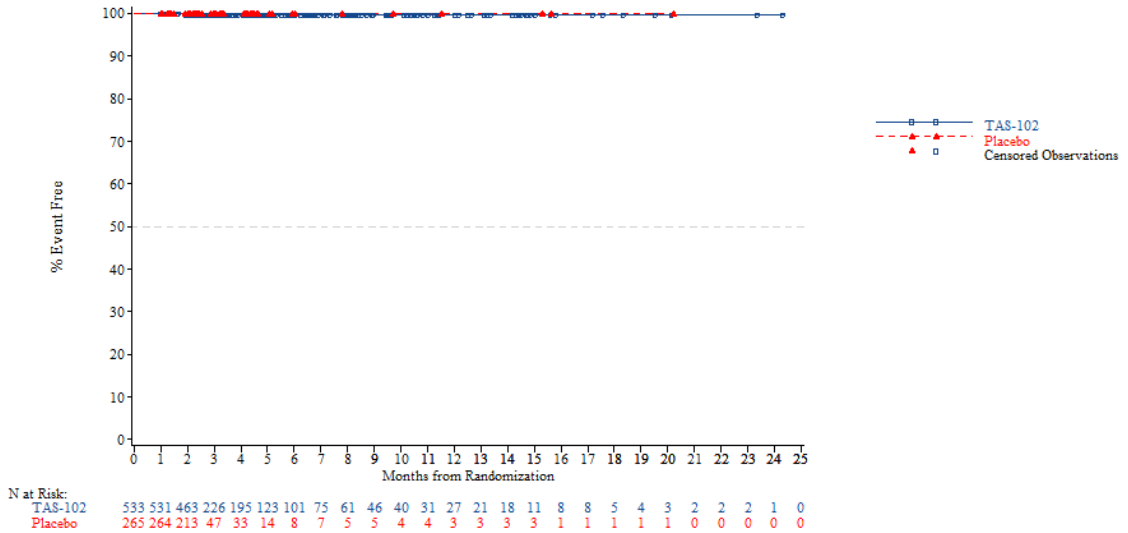
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Postrenal failure
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

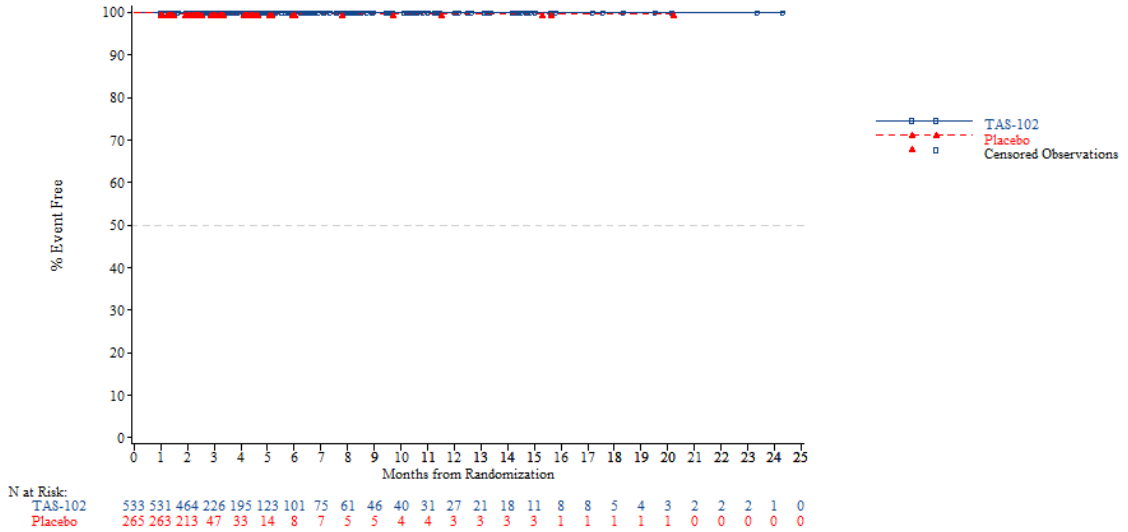


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Renal failure acute
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

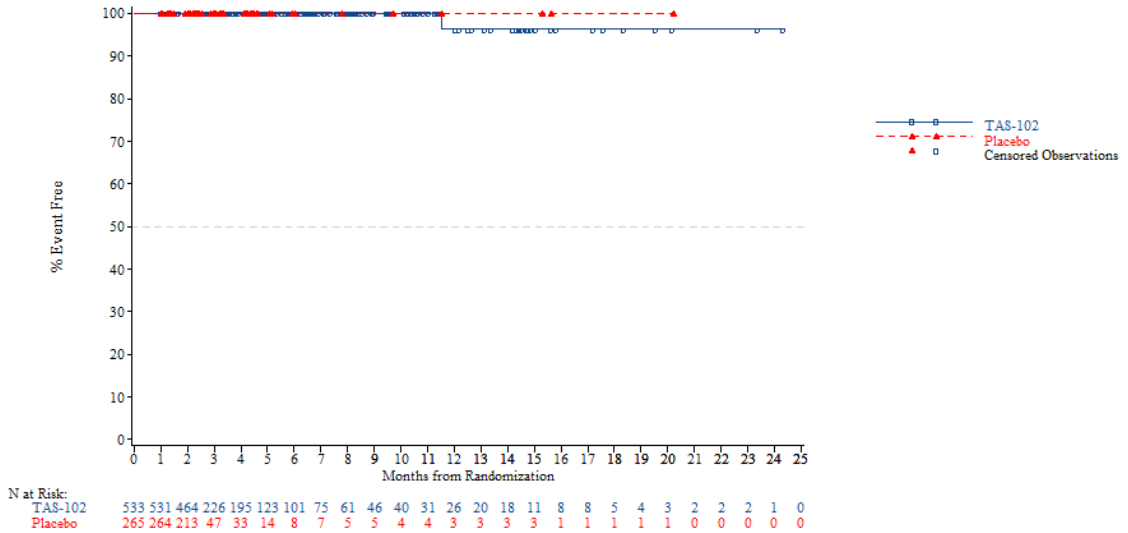
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Renal impairment
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

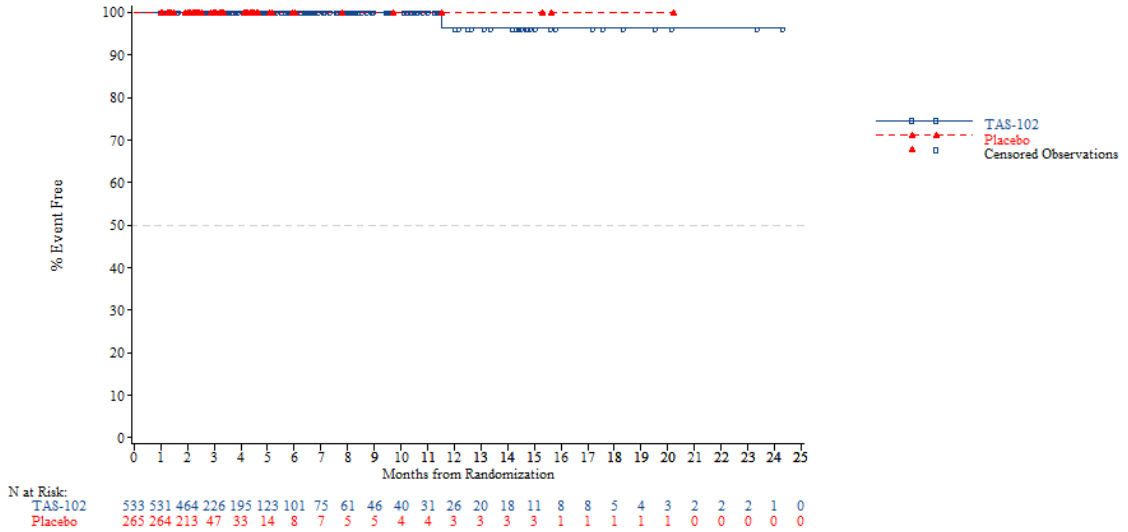


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Reproductive system and breast disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

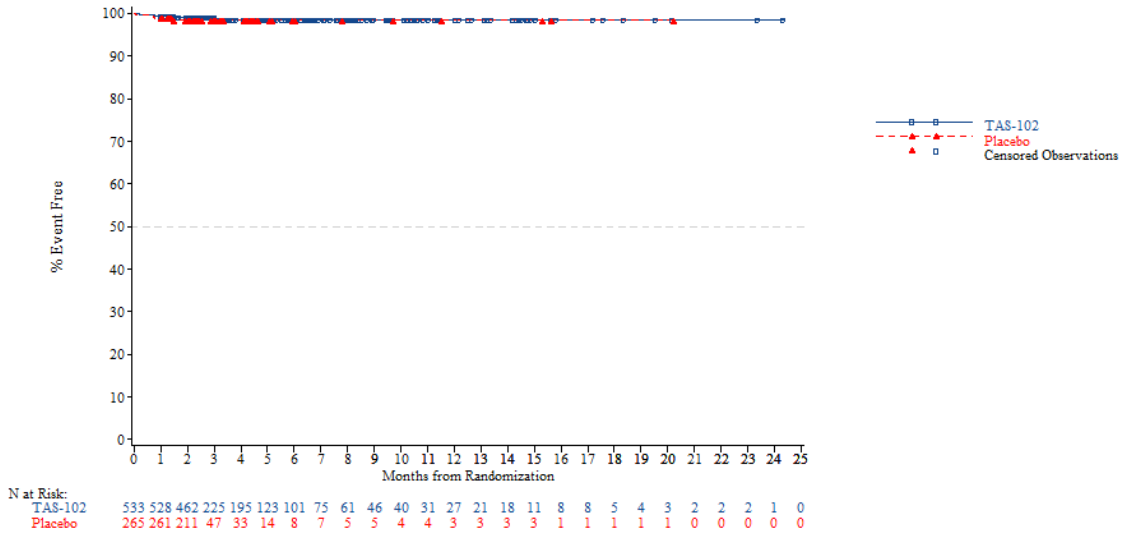
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Reproductive system and breast disorders - Perineal pain
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

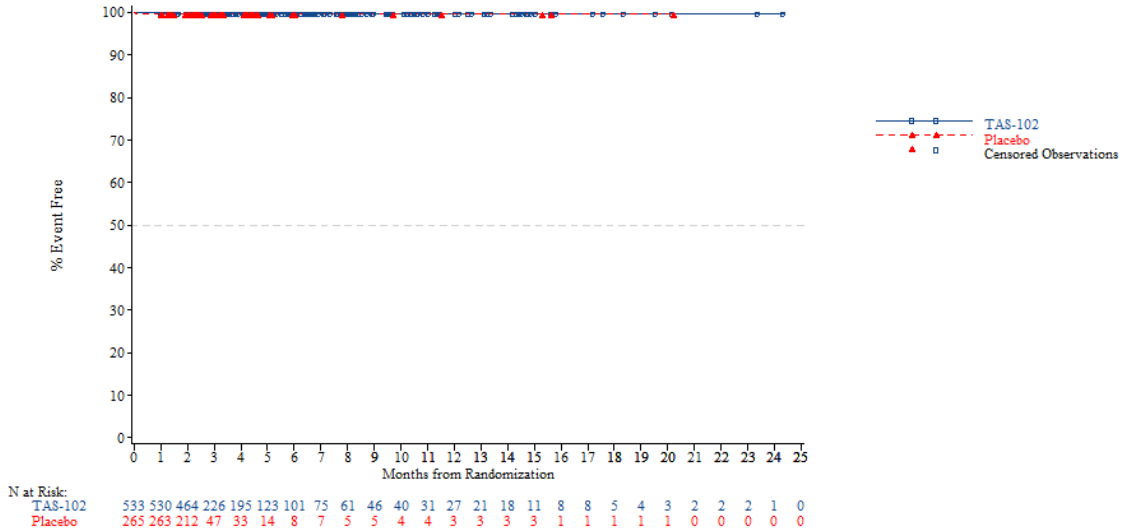


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

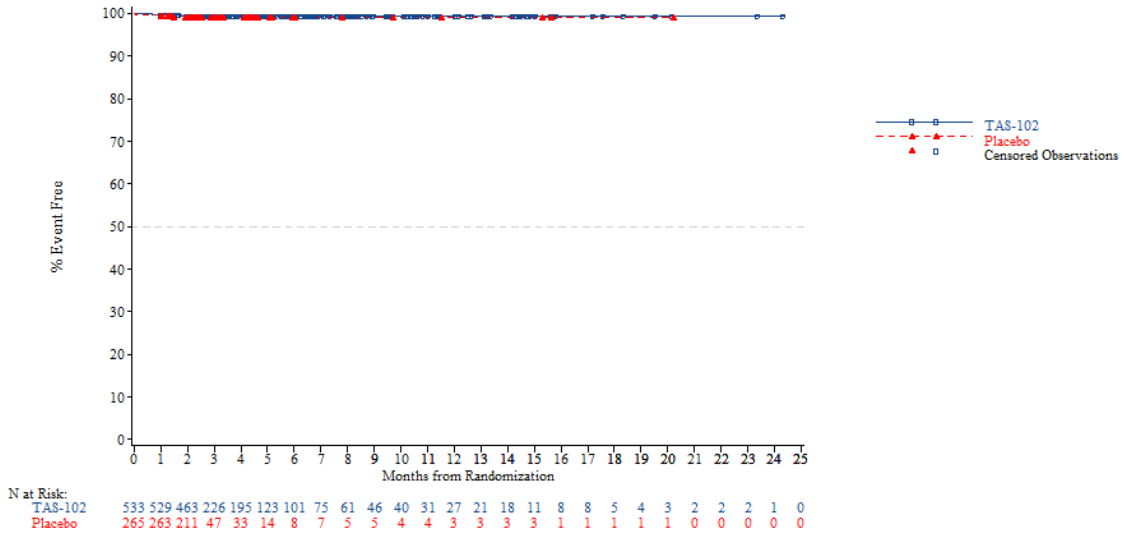
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

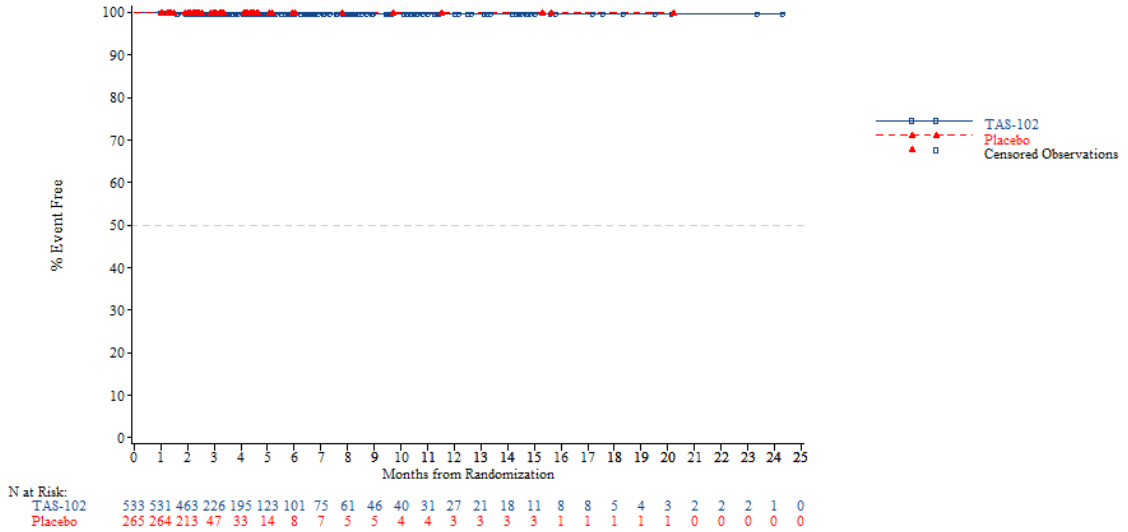


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

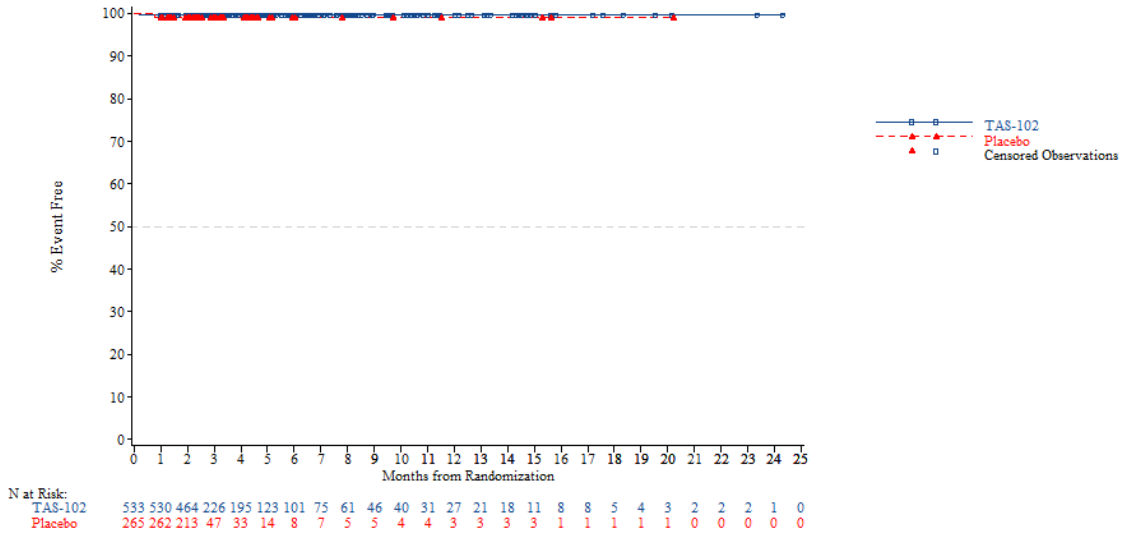
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Hiccups
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

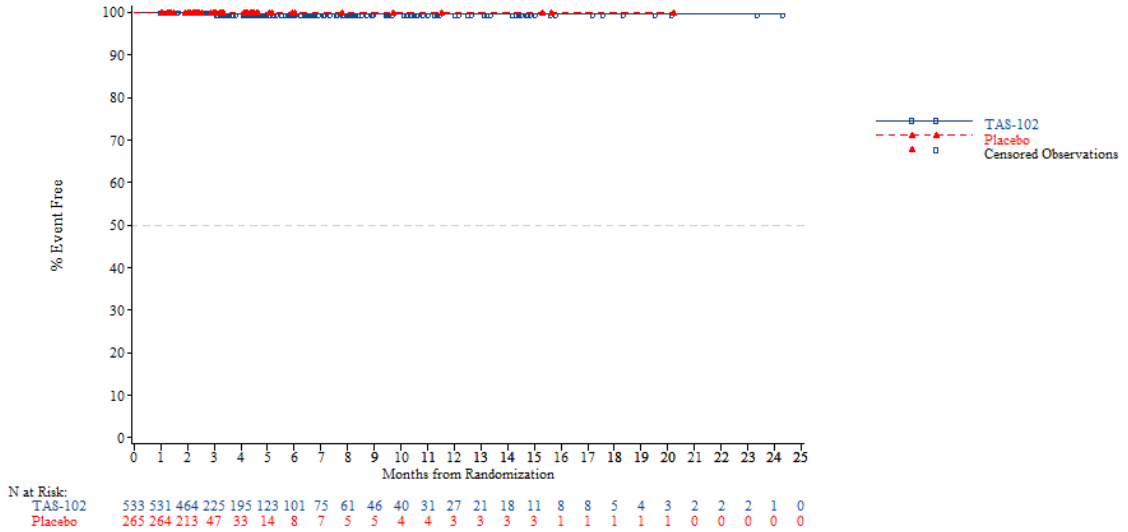


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pleural effusion
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

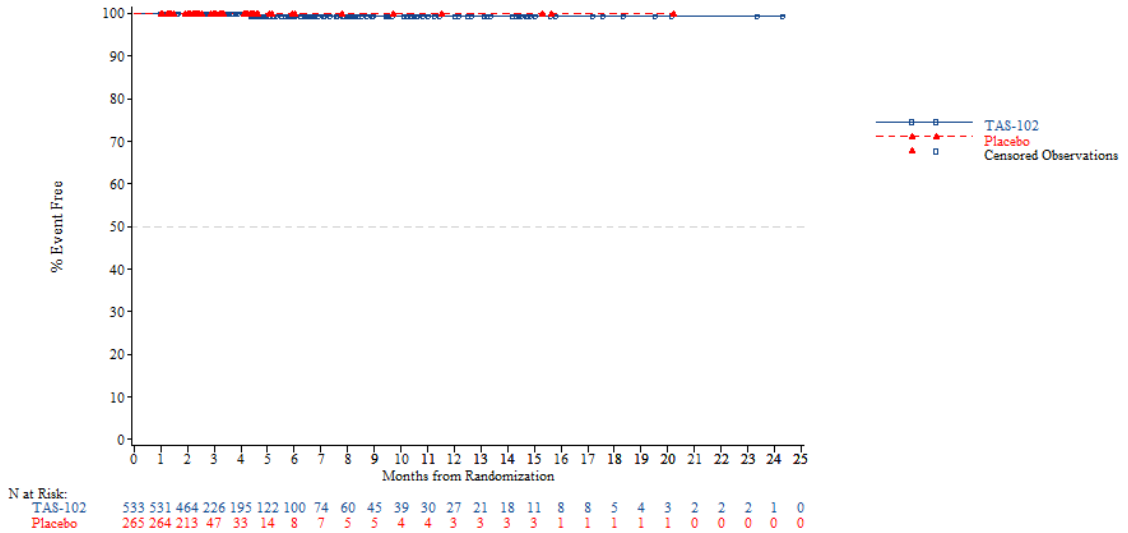
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pulmonary embolism
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

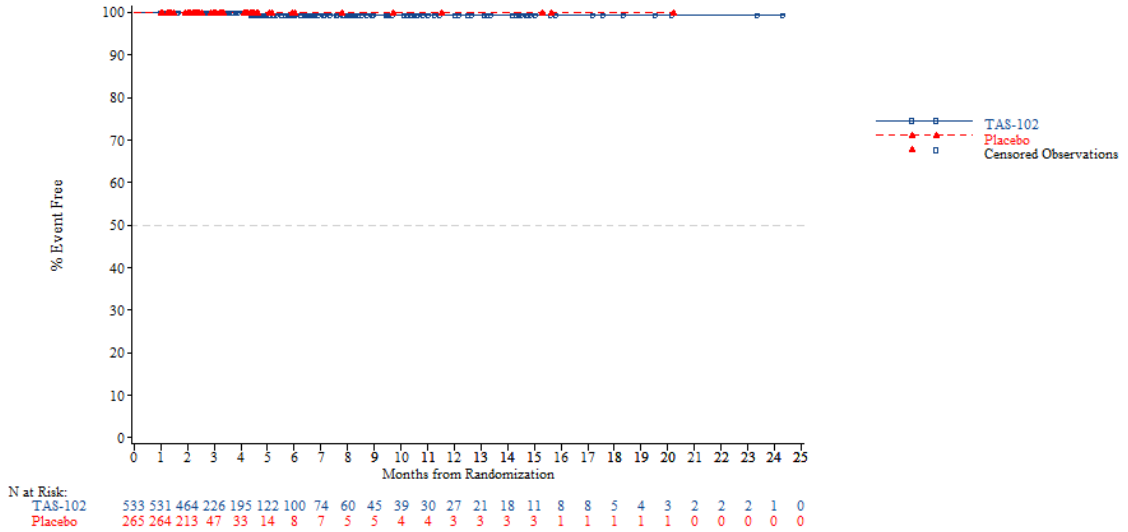


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Skin and subcutaneous tissue disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

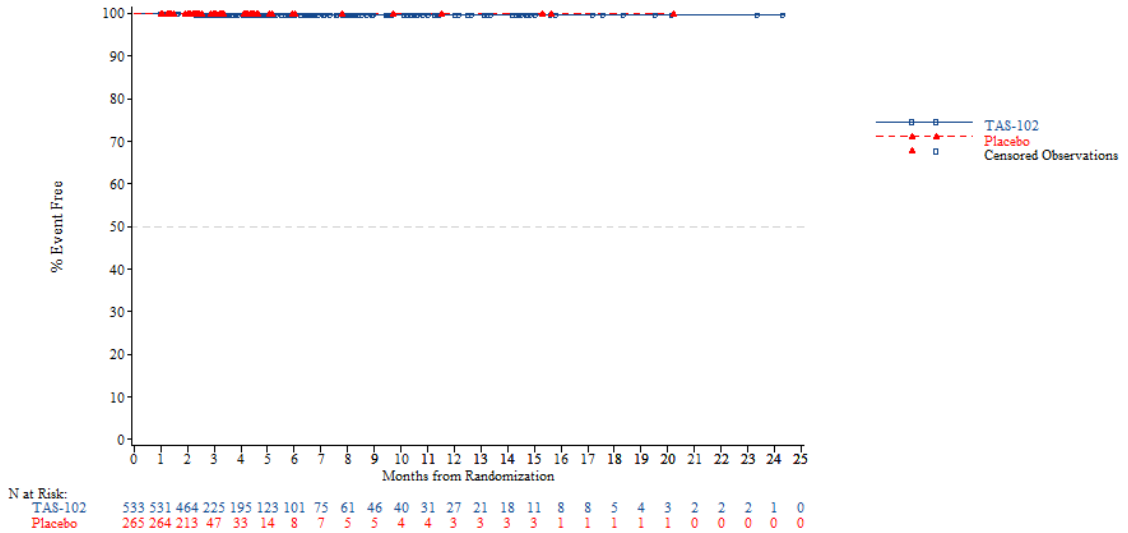
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Skin and subcutaneous tissue disorders - Photosensitivity reaction
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

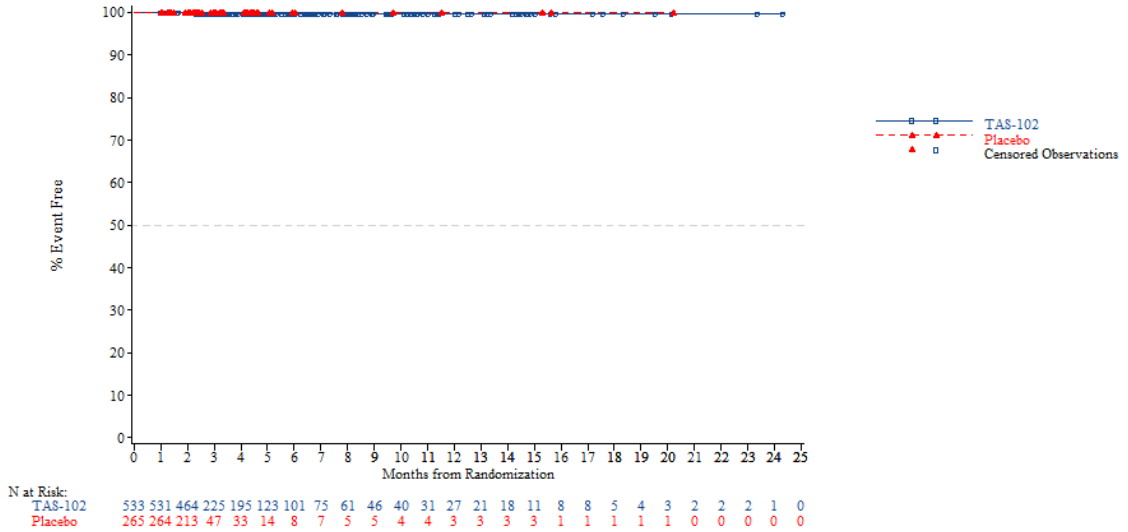


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Vascular disorders
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

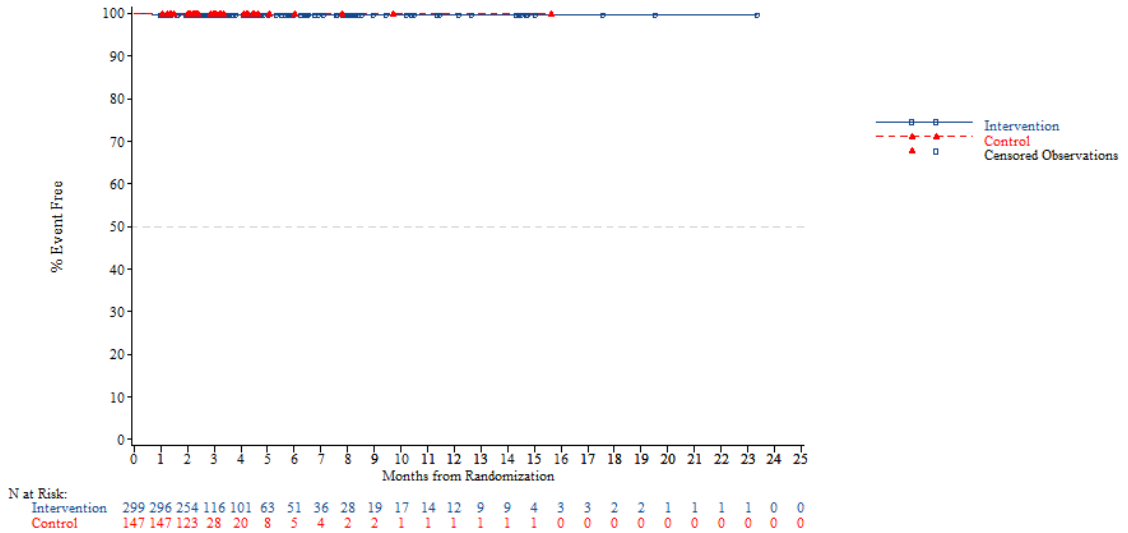
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Vascular disorders - Deep vein thrombosis
Overall




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

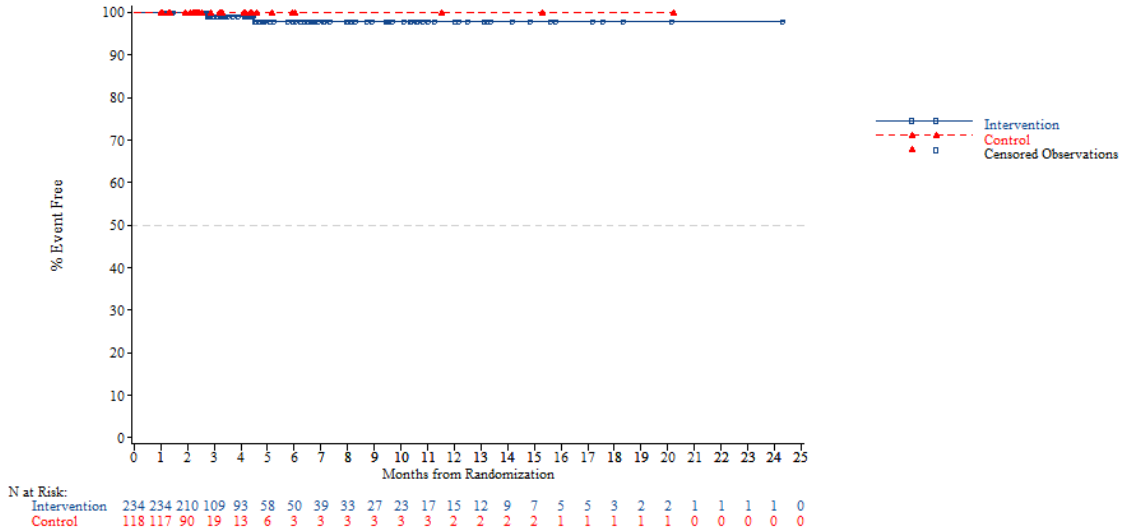


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

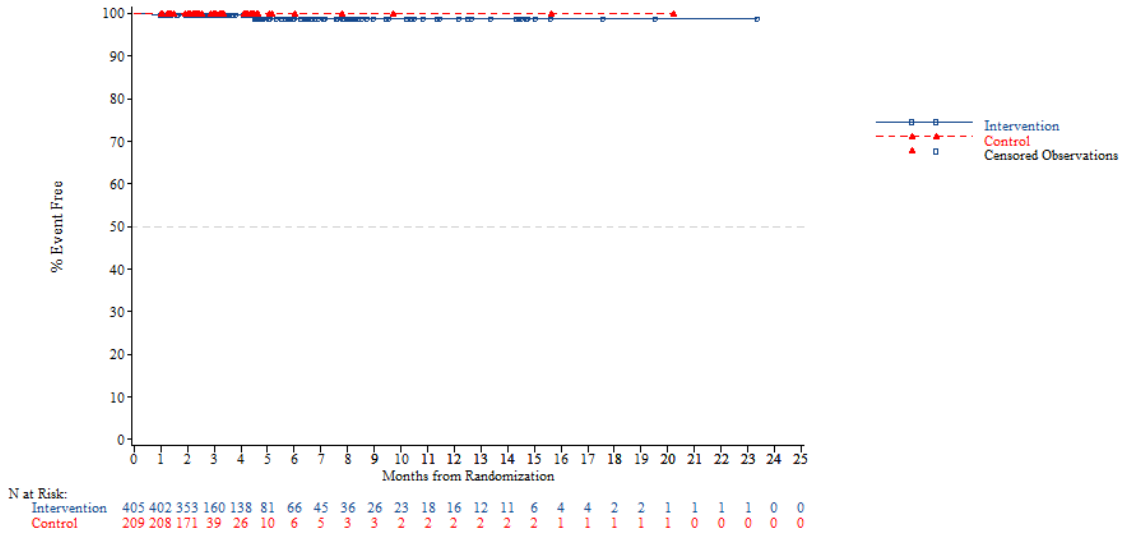
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

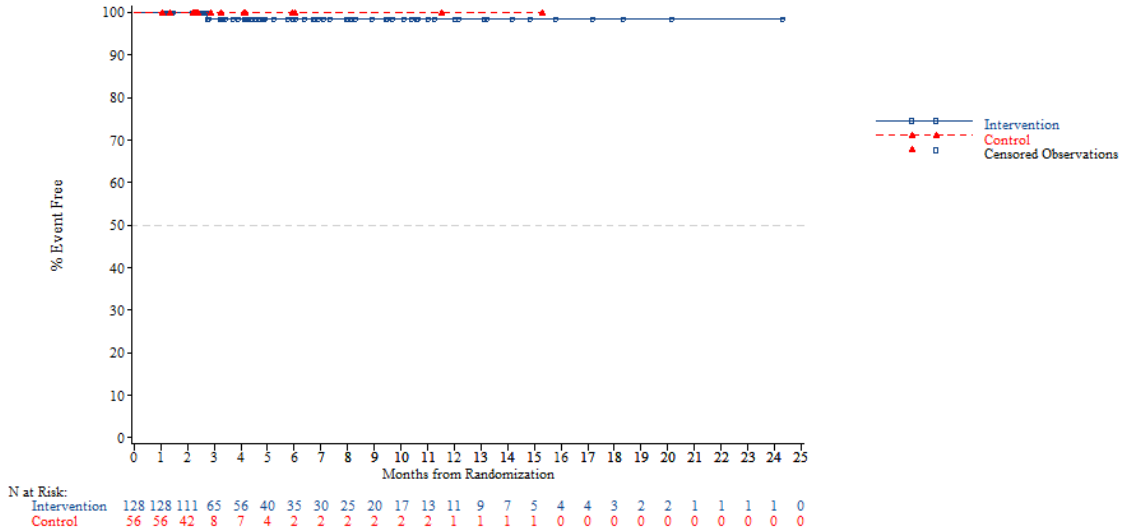


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

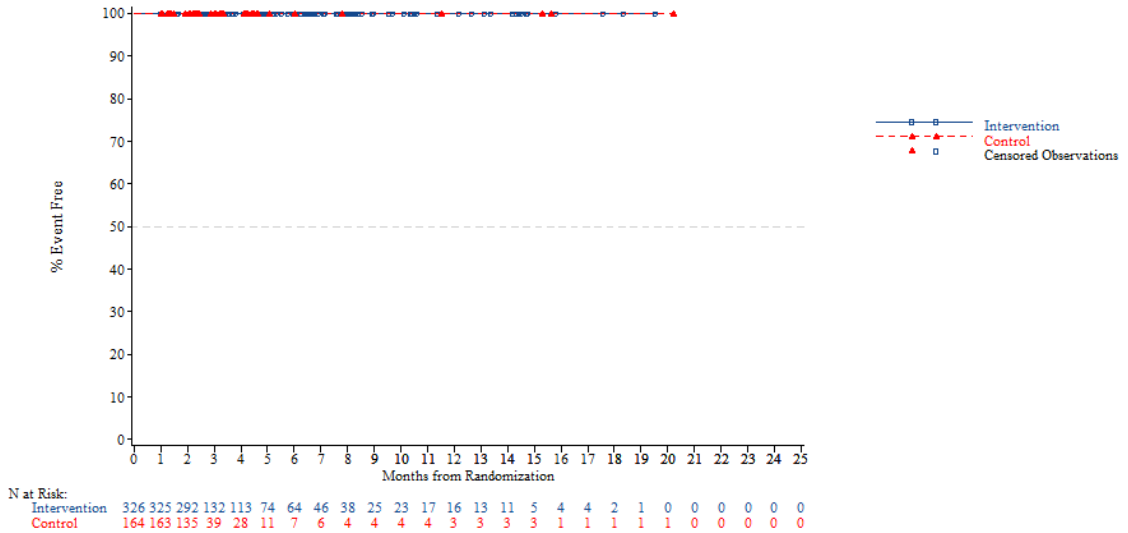
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

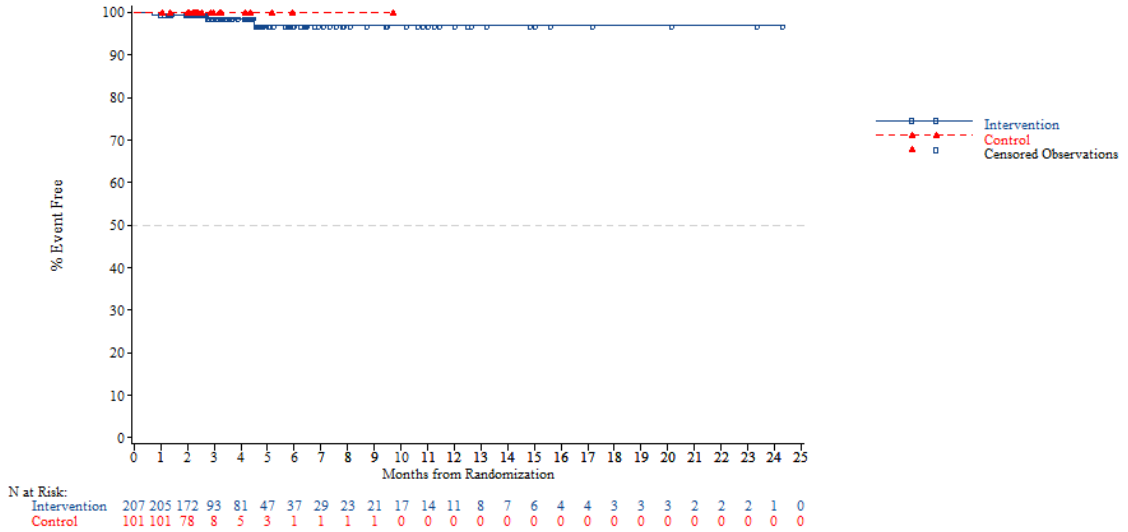


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

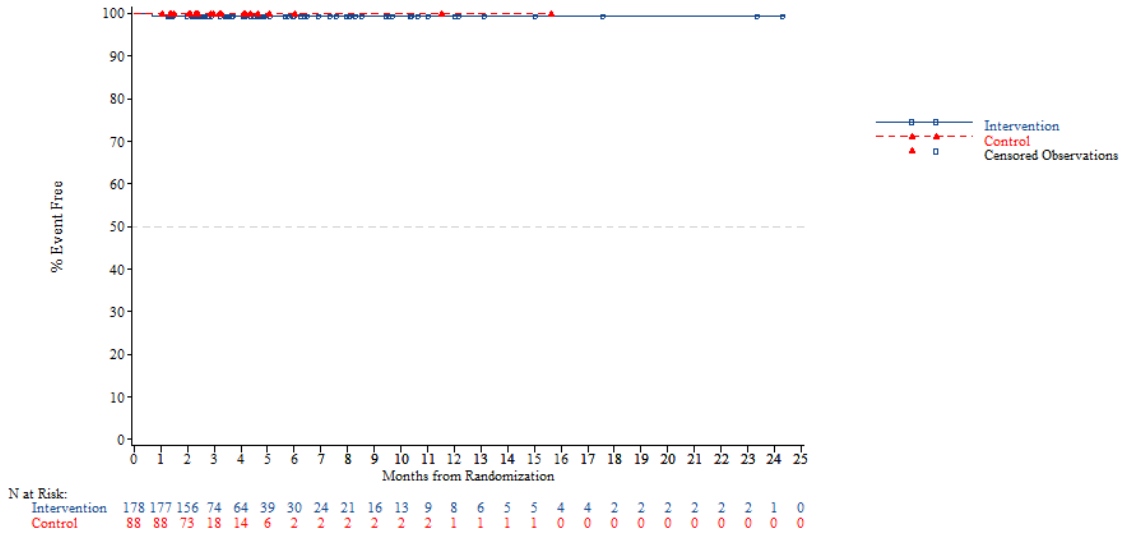
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

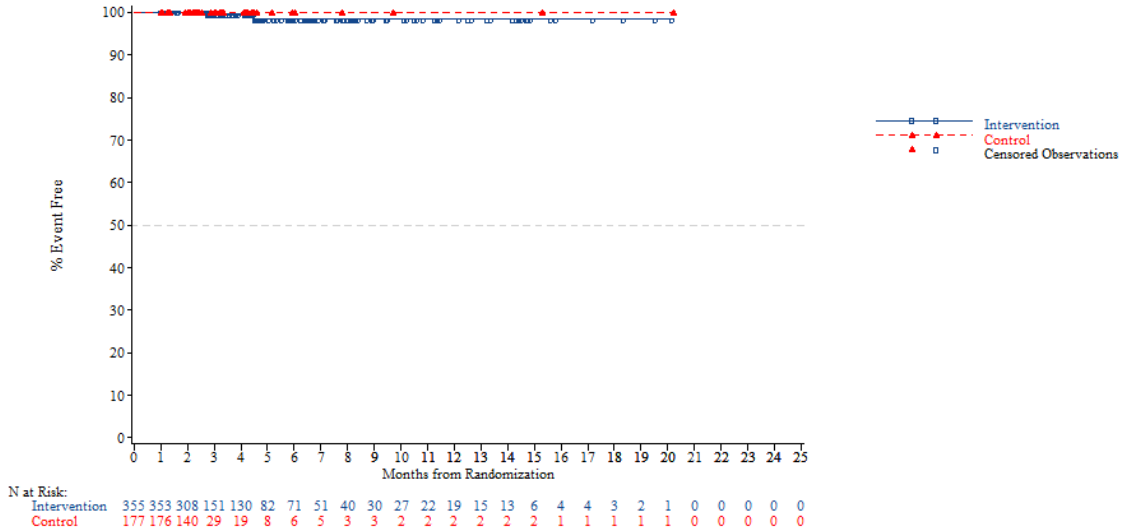


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

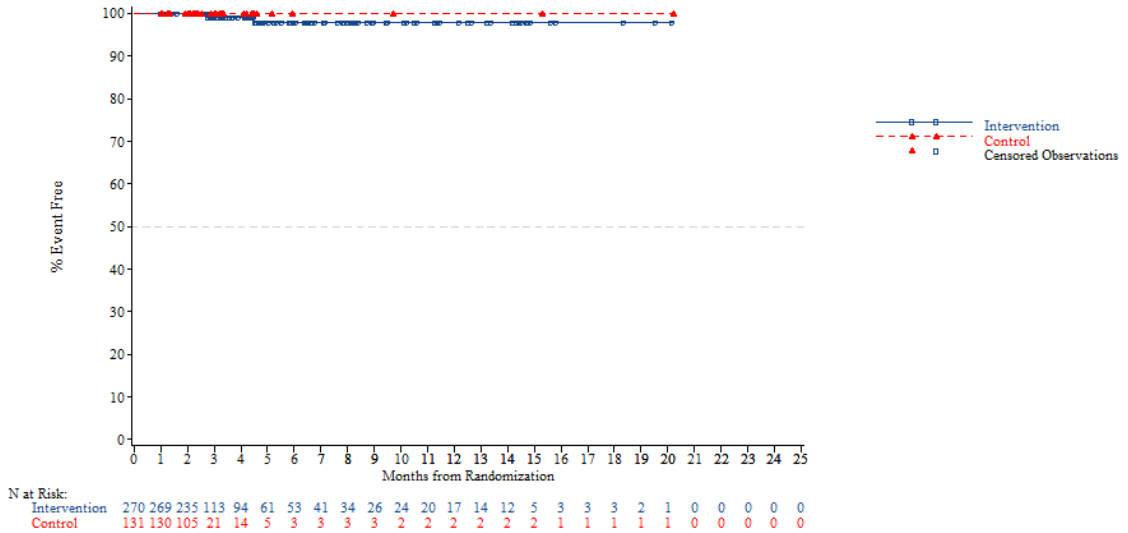
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

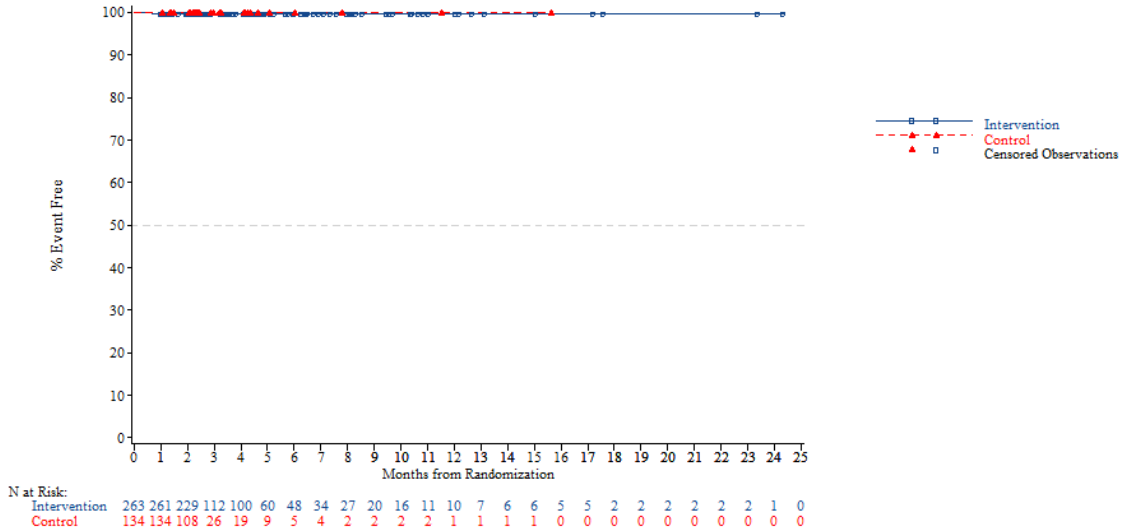


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

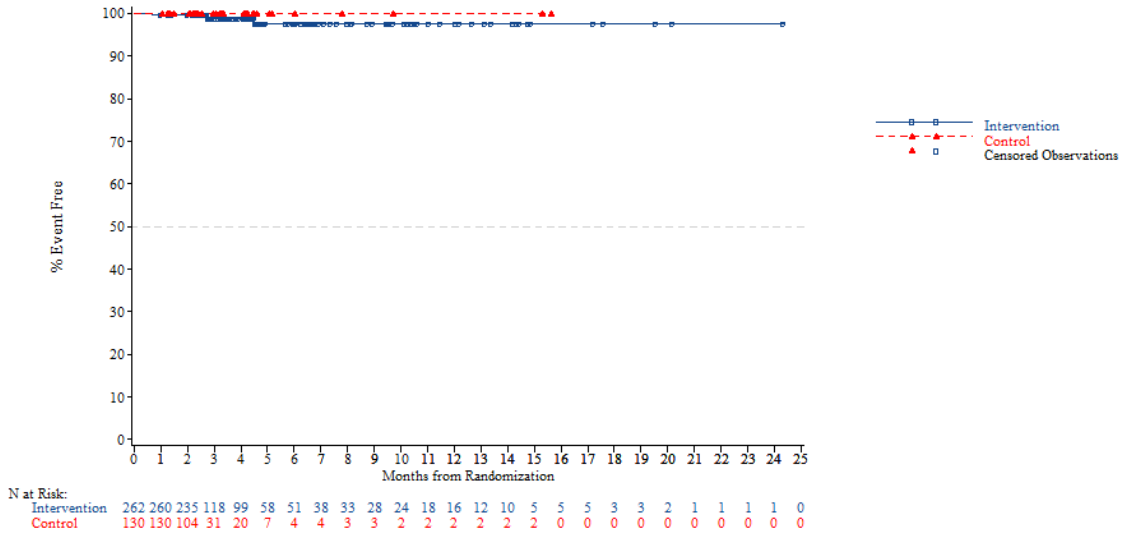
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

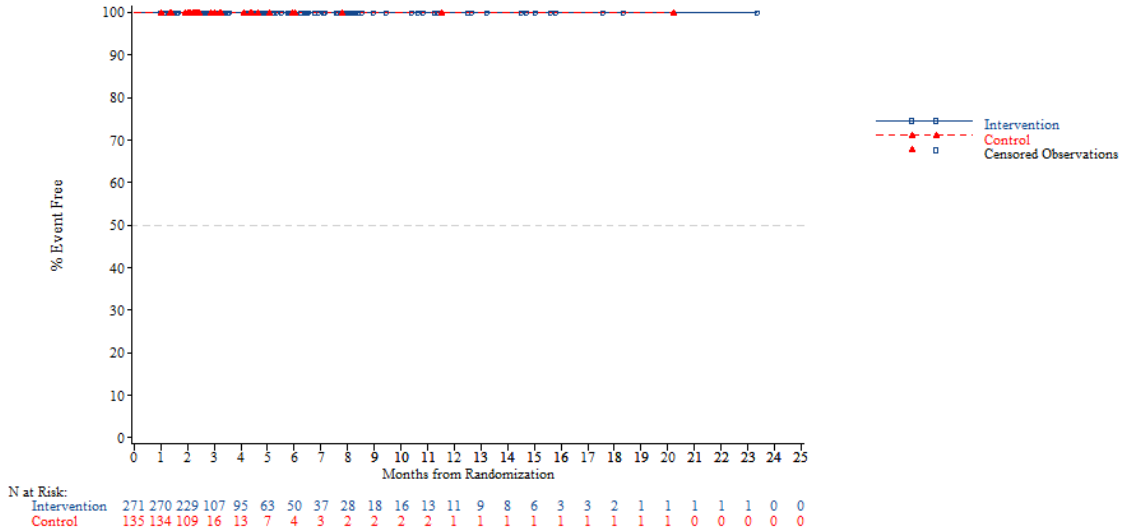


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

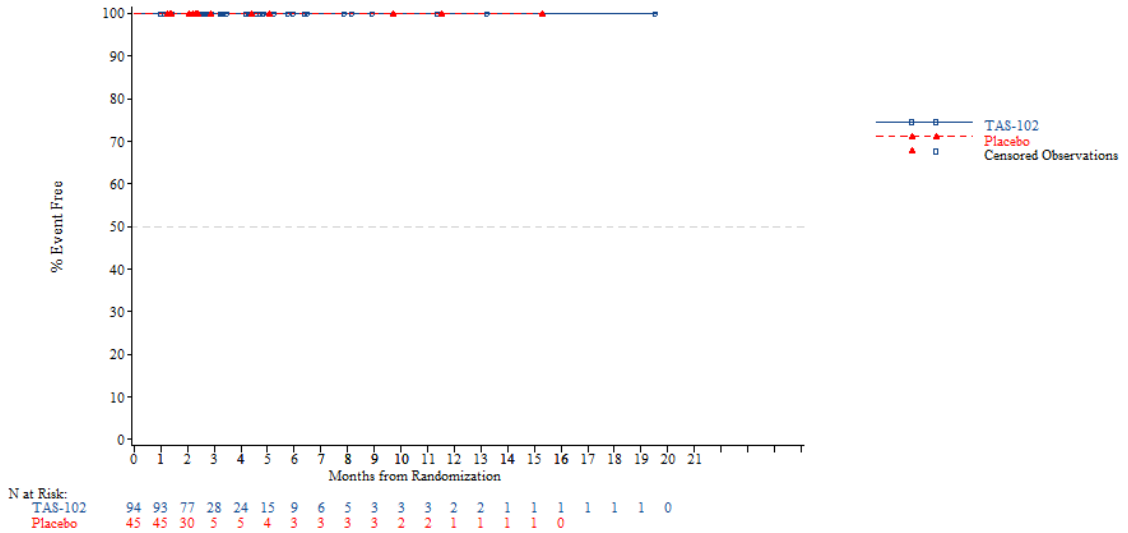
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

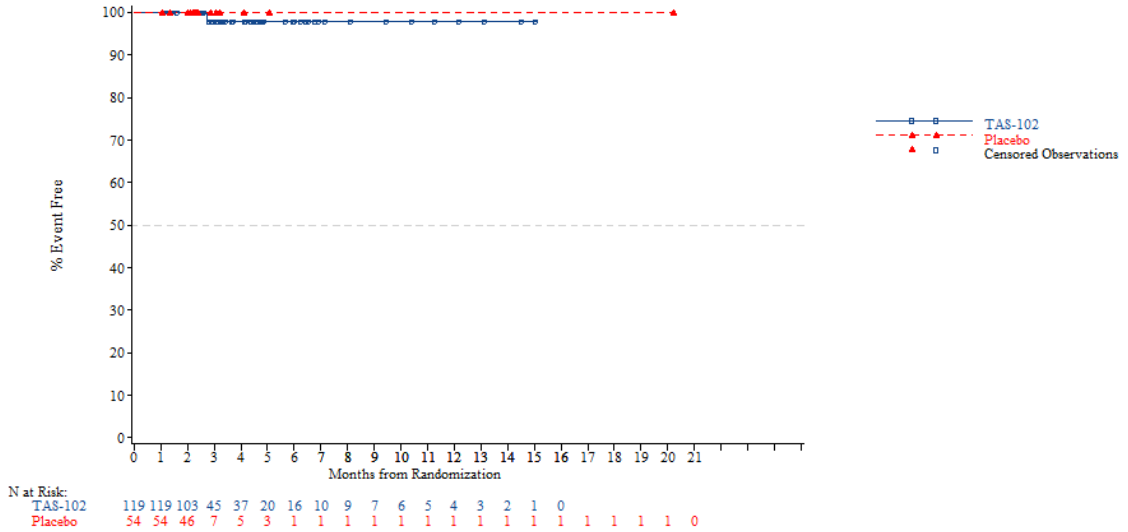


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

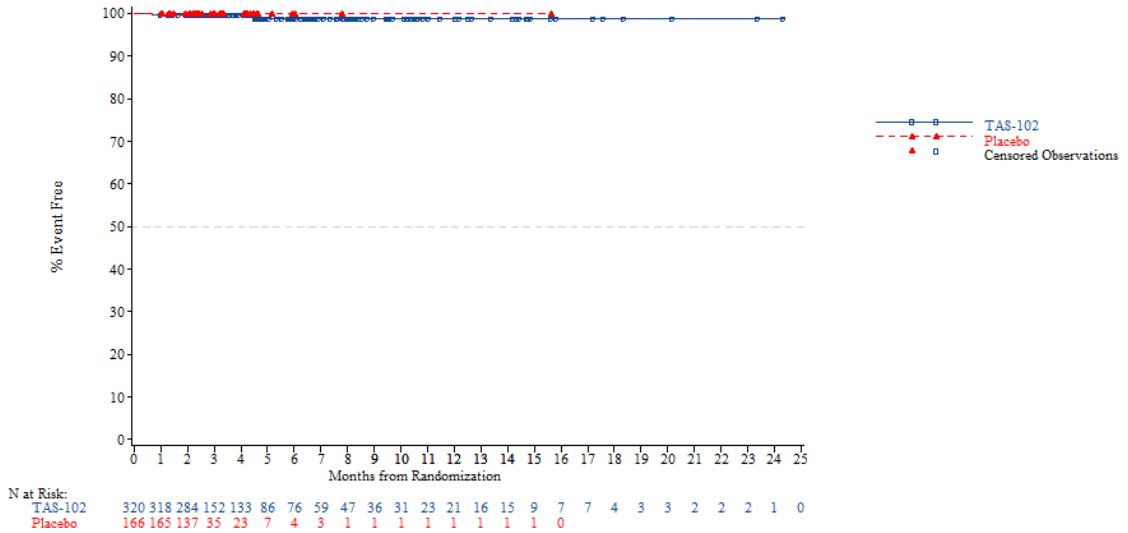
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

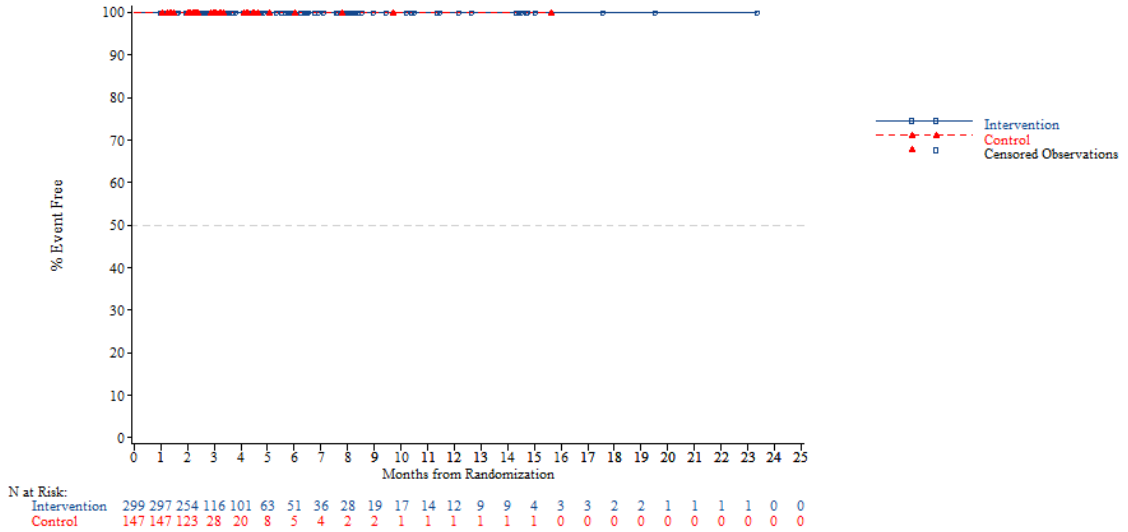


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

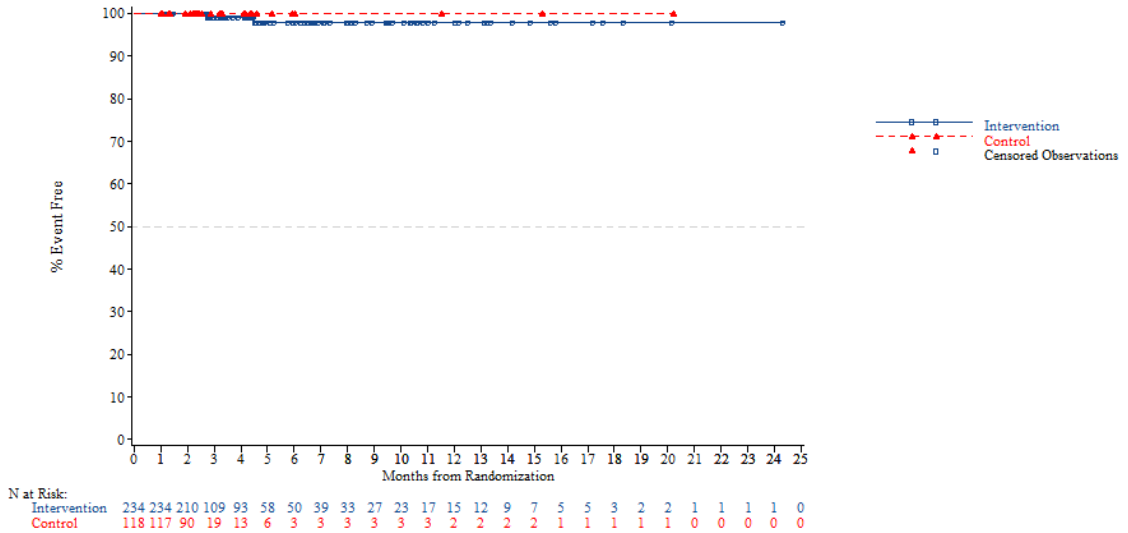
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

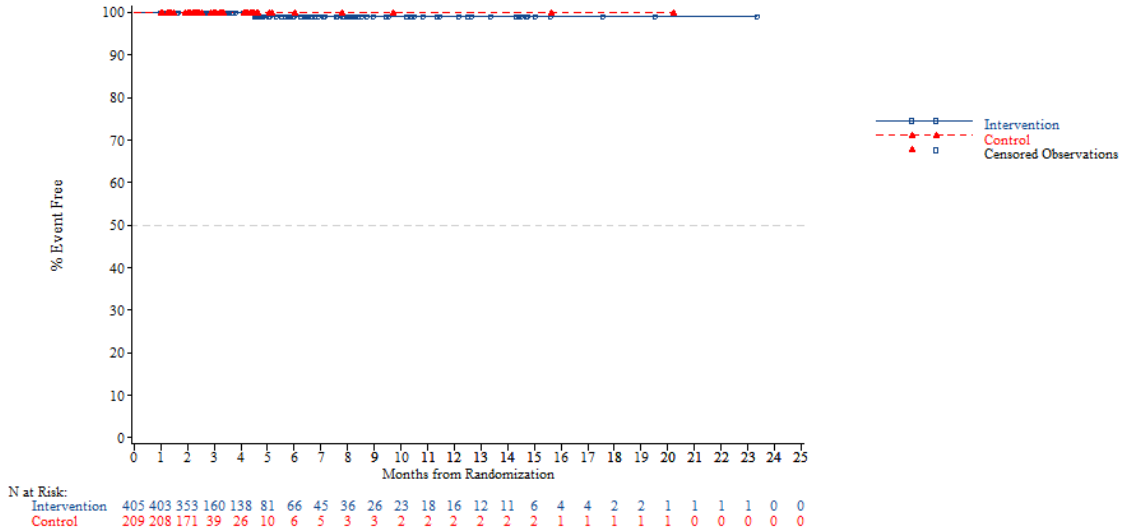


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

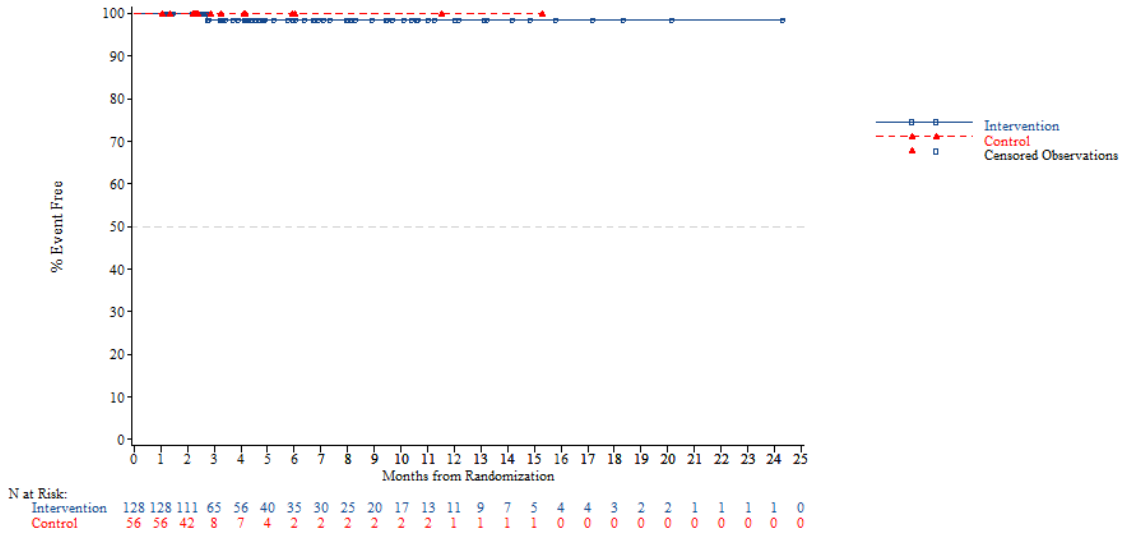
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

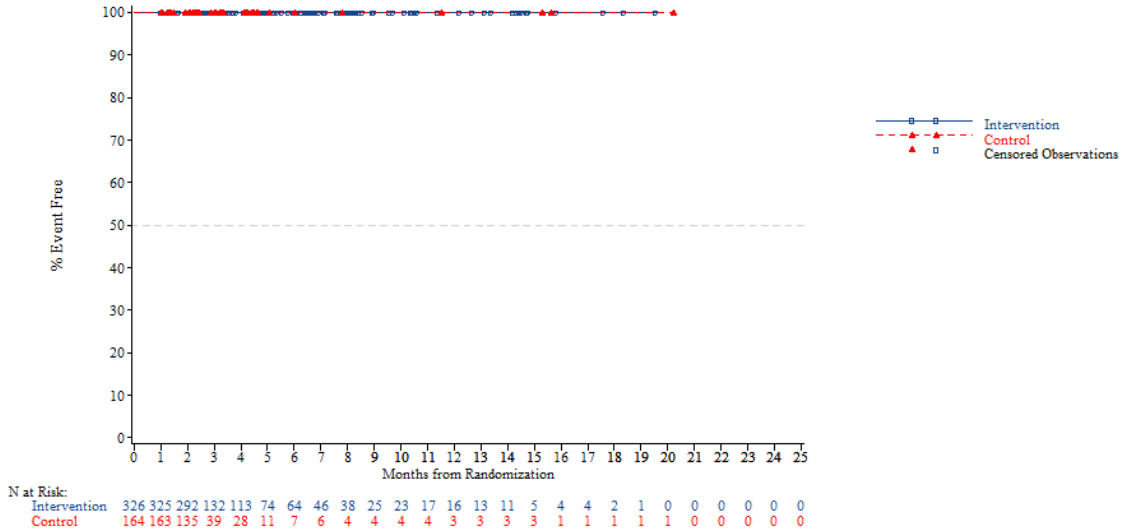


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

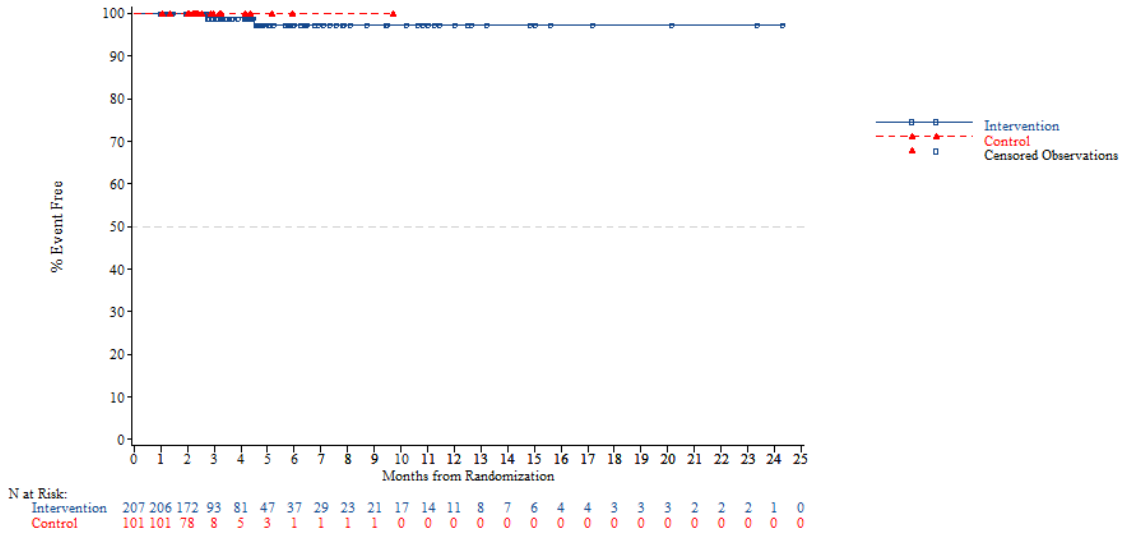
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

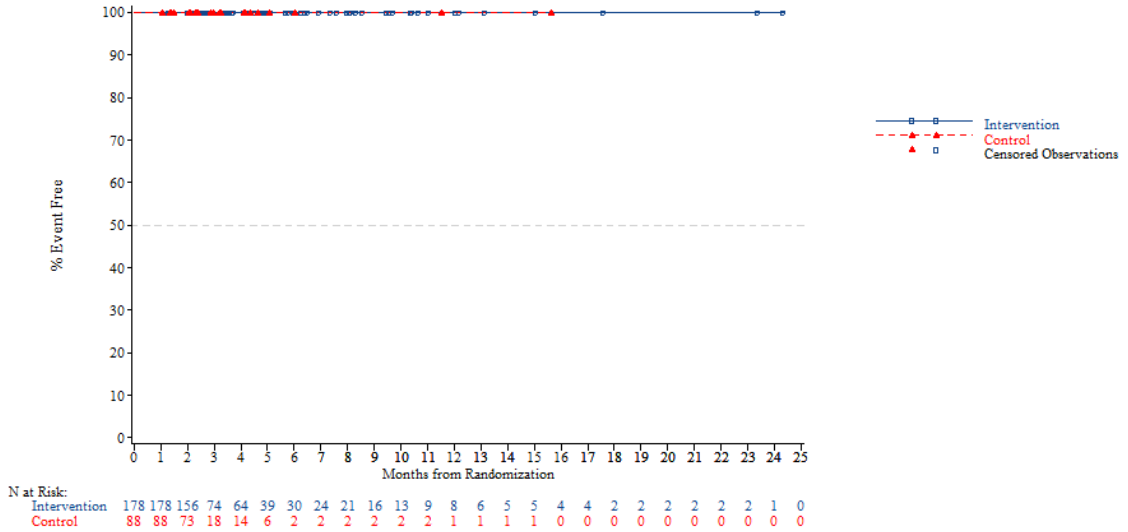


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

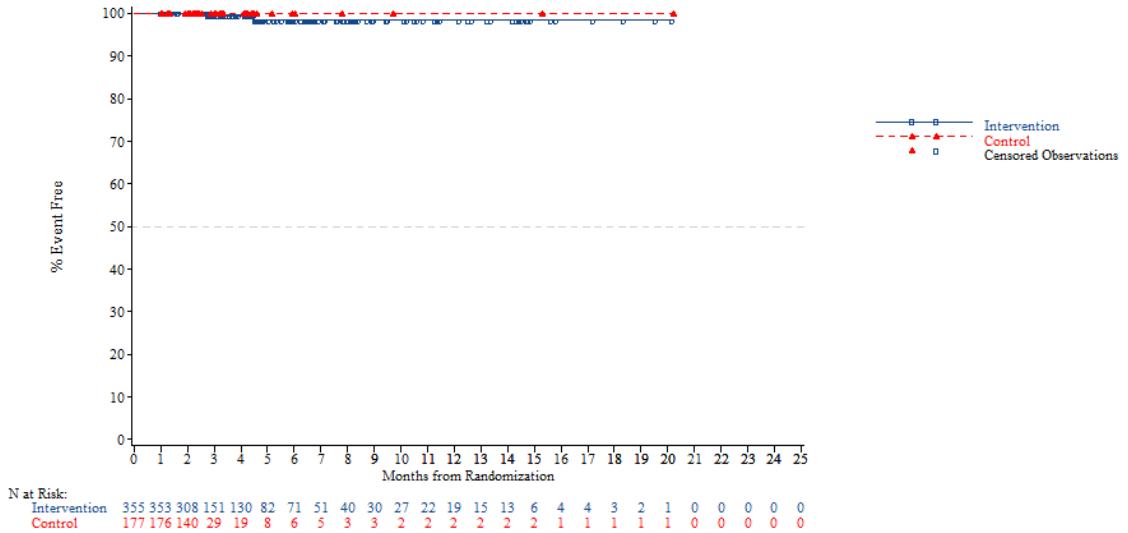
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

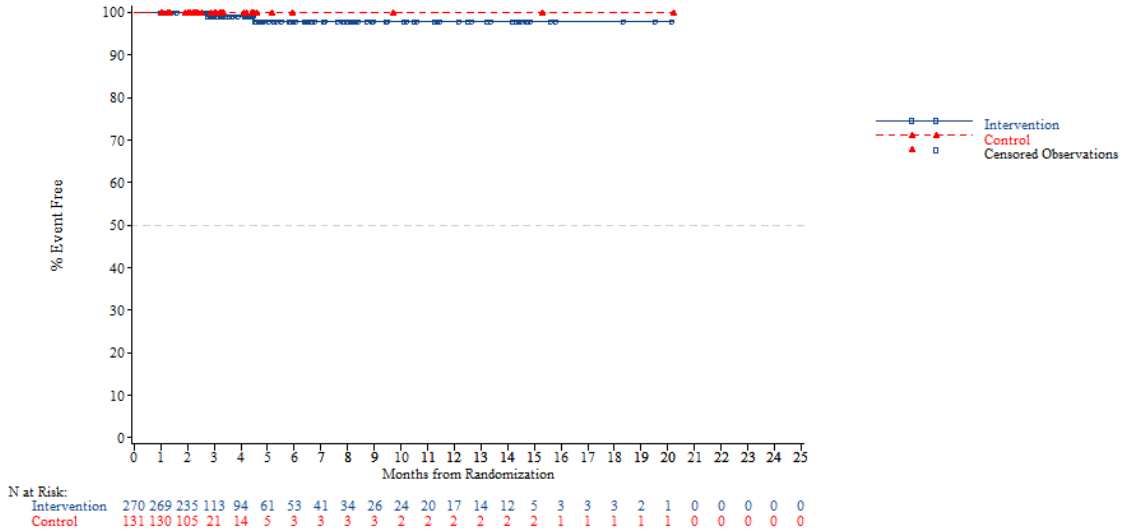


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

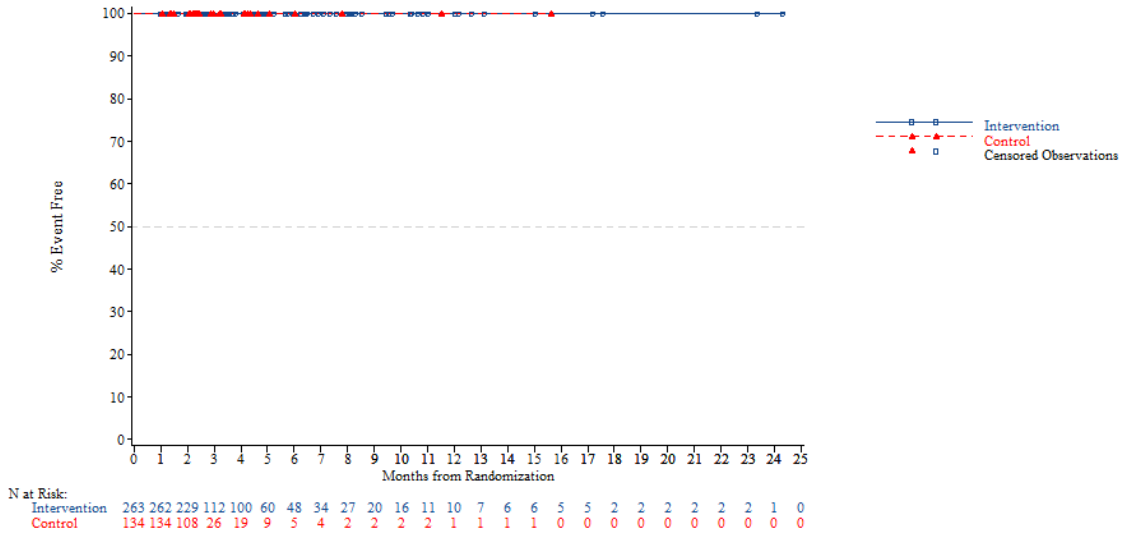
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

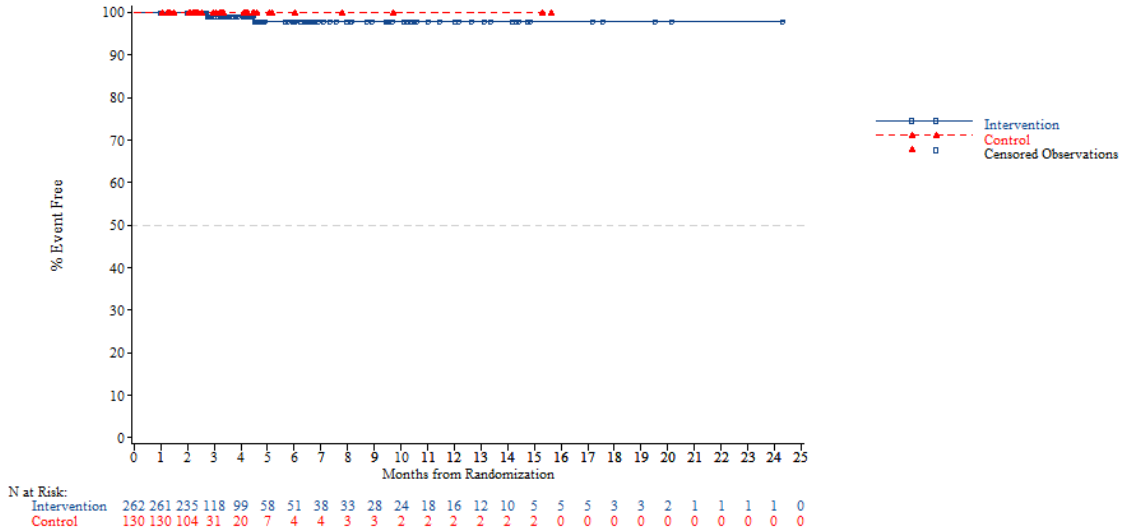


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

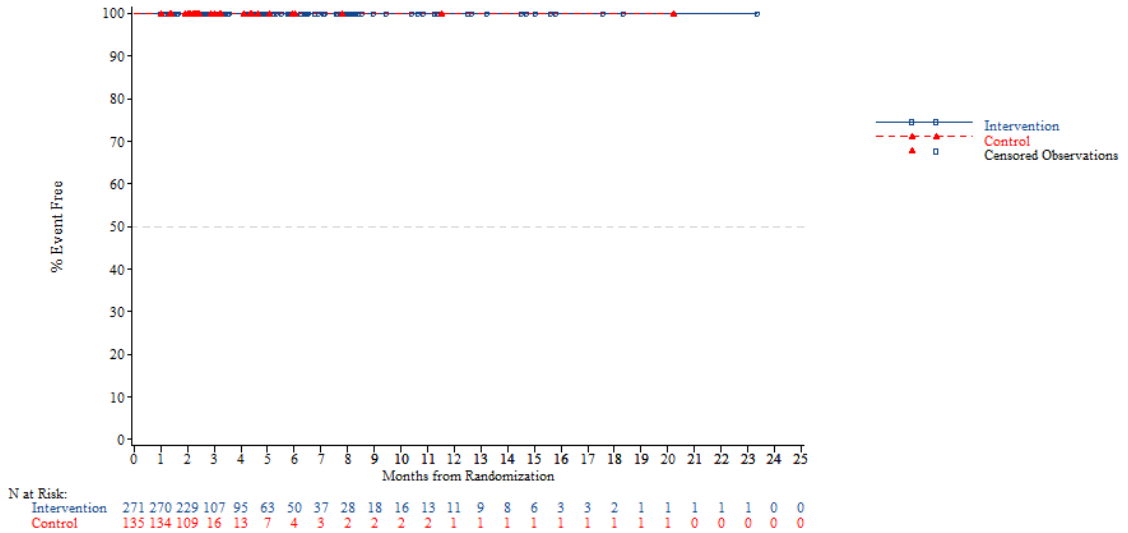
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

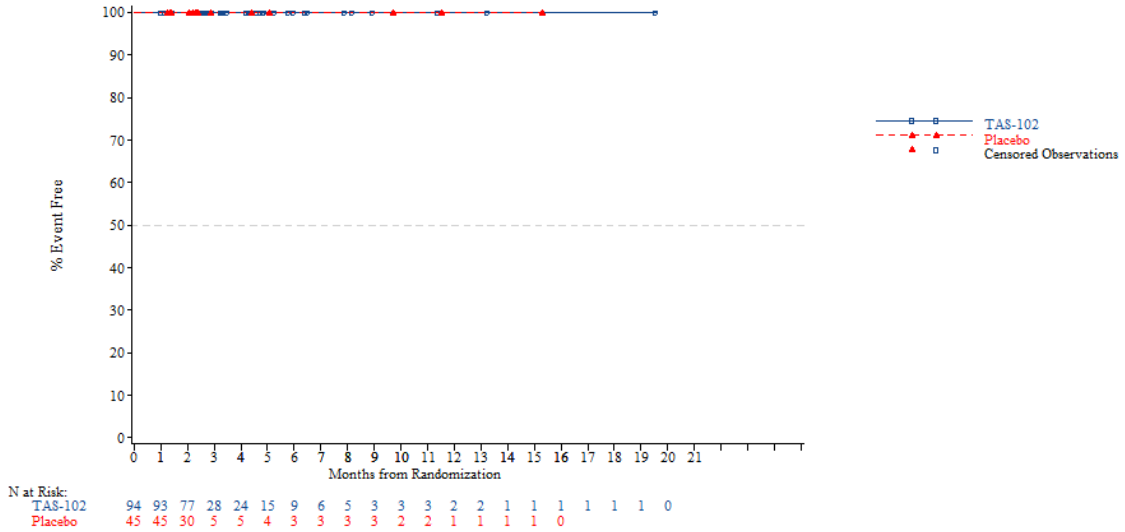


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

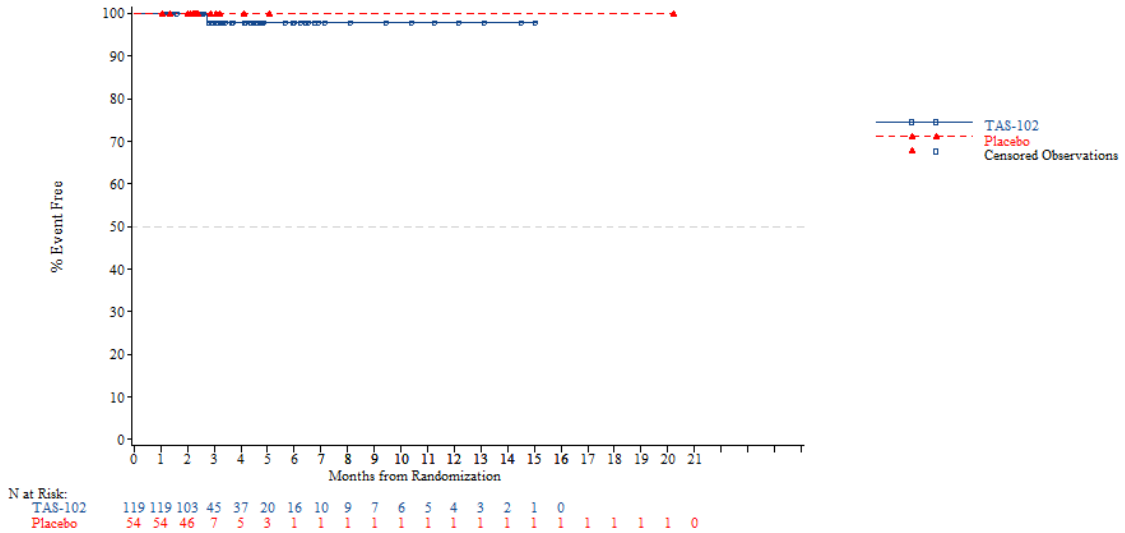
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

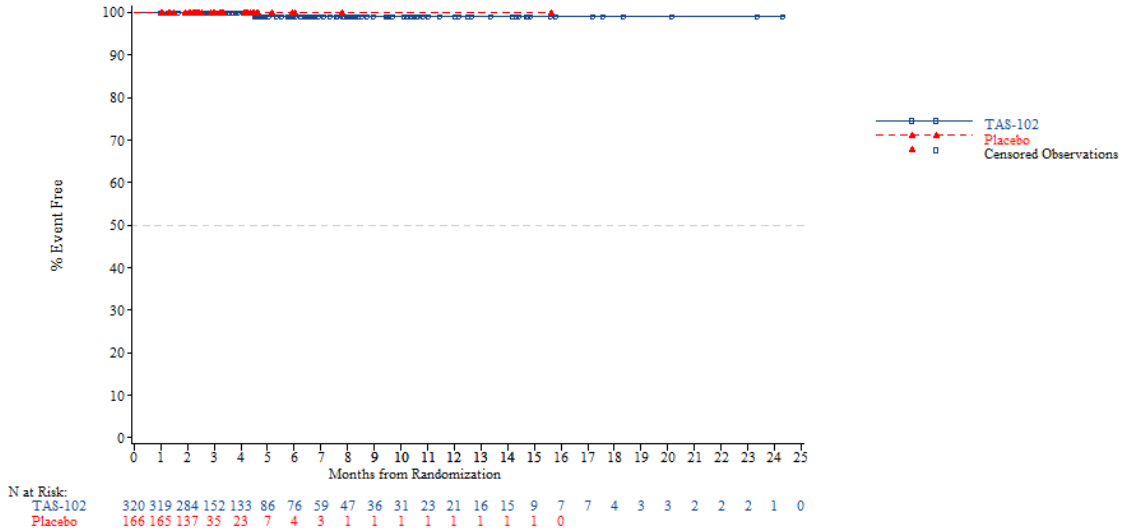


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

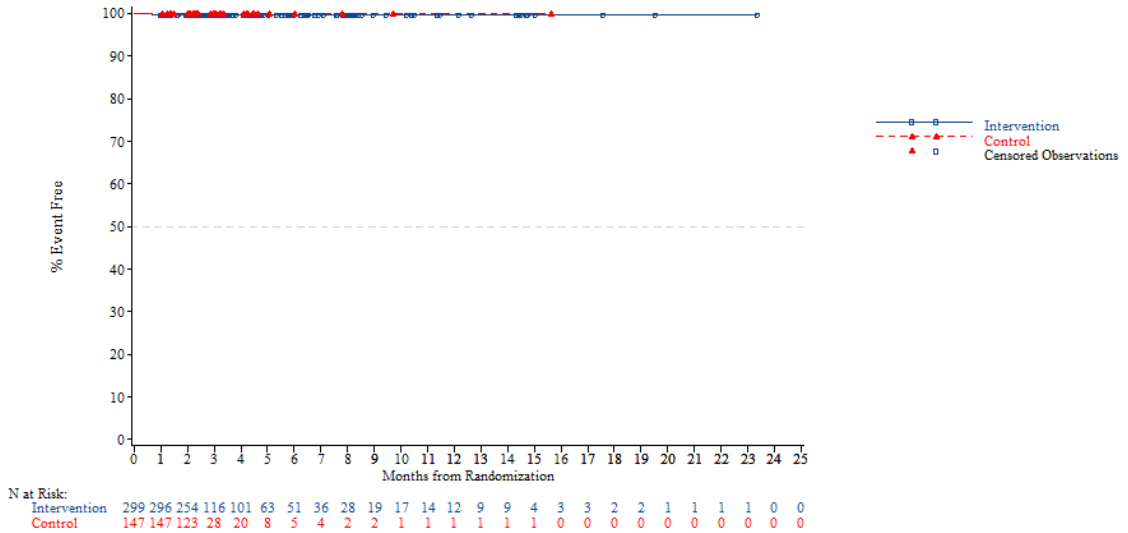
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

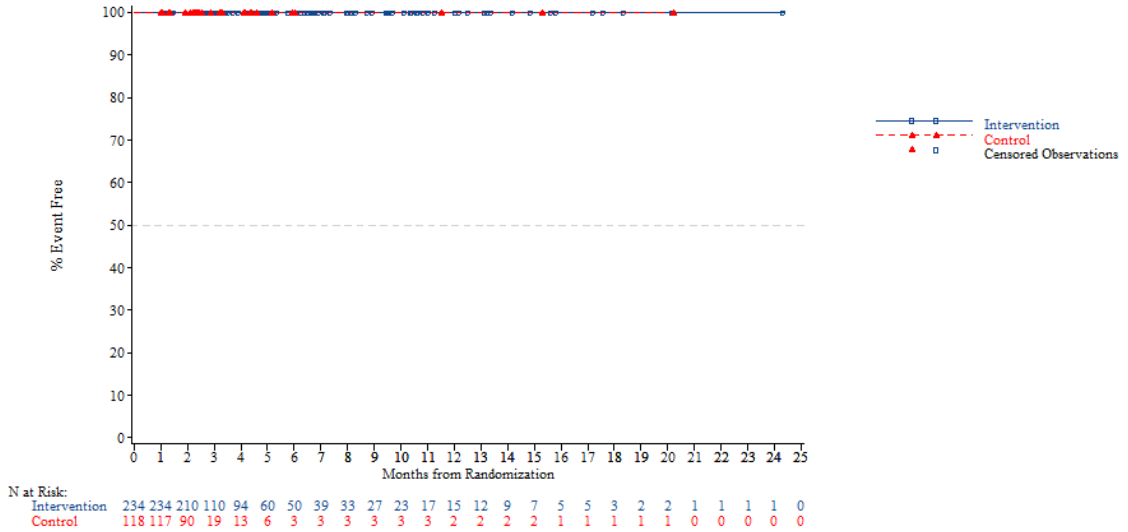


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Disseminated intravascular coagulation
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

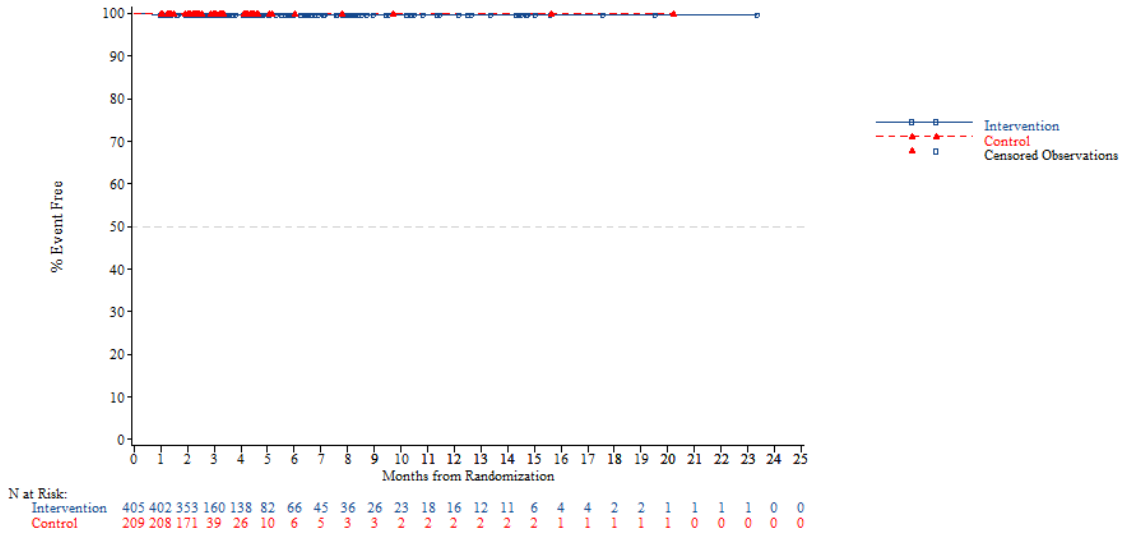
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Disseminated intravascular coagulation
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

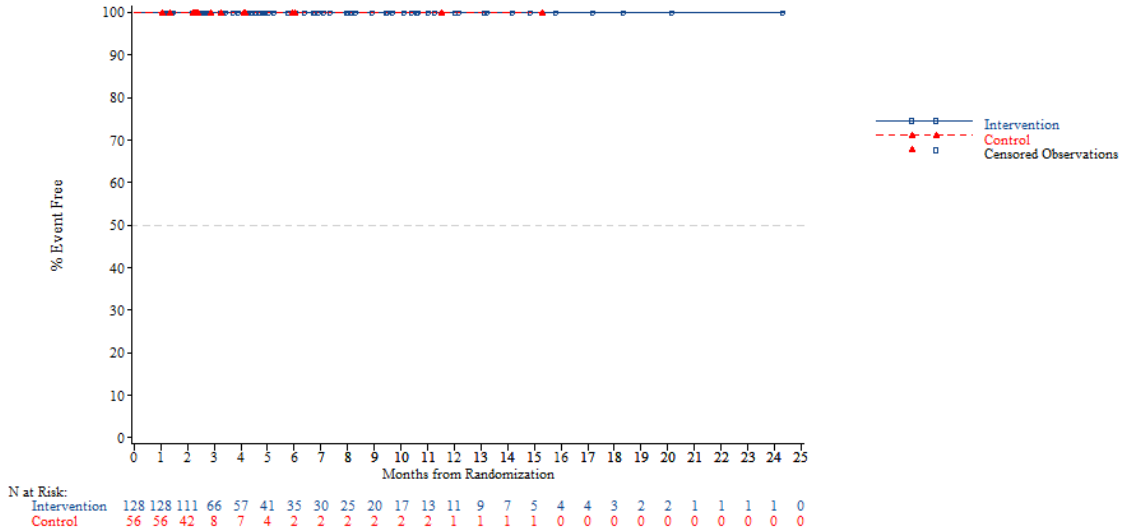


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Disseminated intravascular coagulation
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

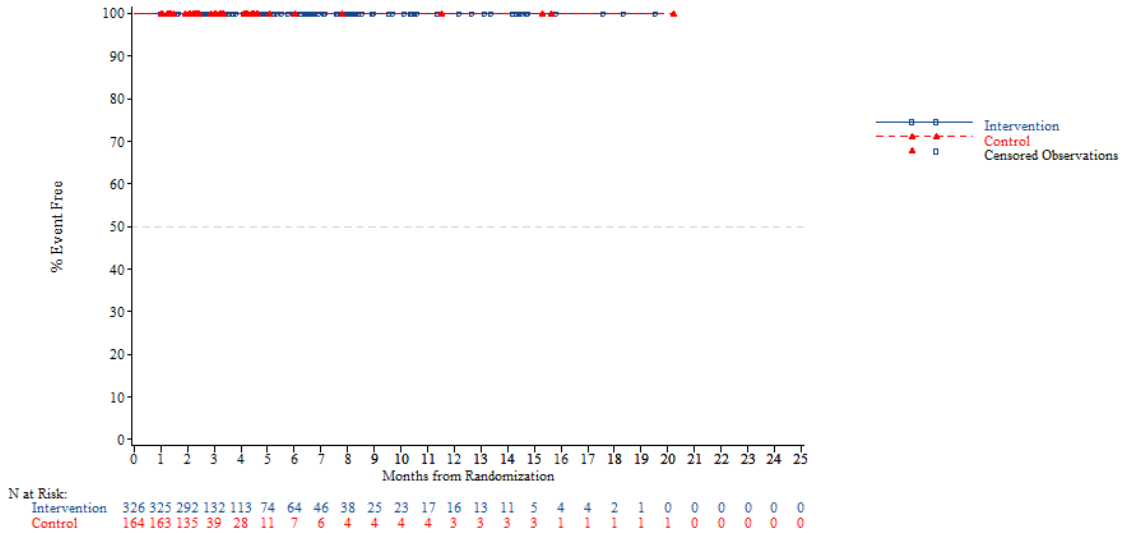
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Disseminated intravascular coagulation
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

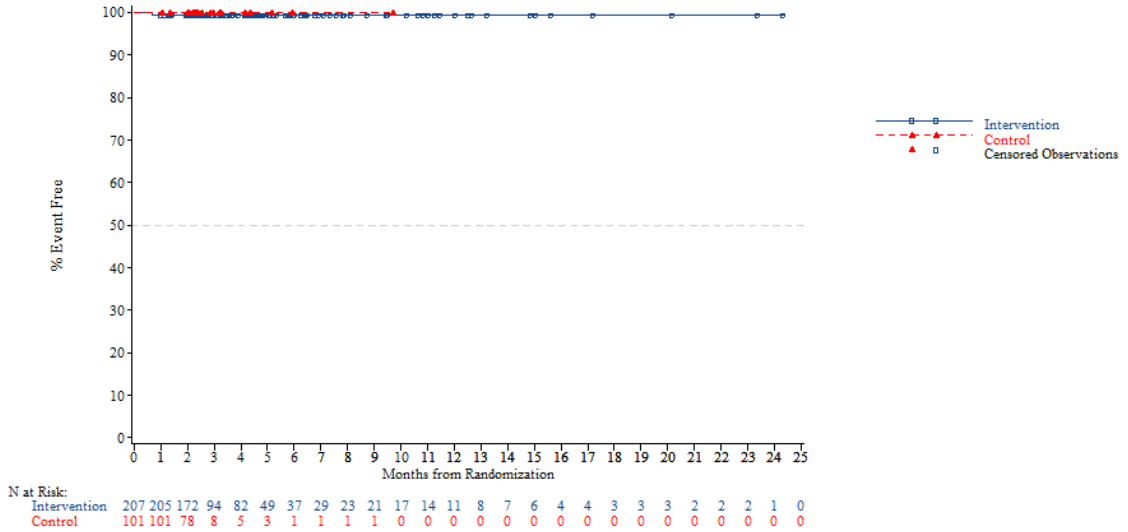


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Disseminated intravascular coagulation
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

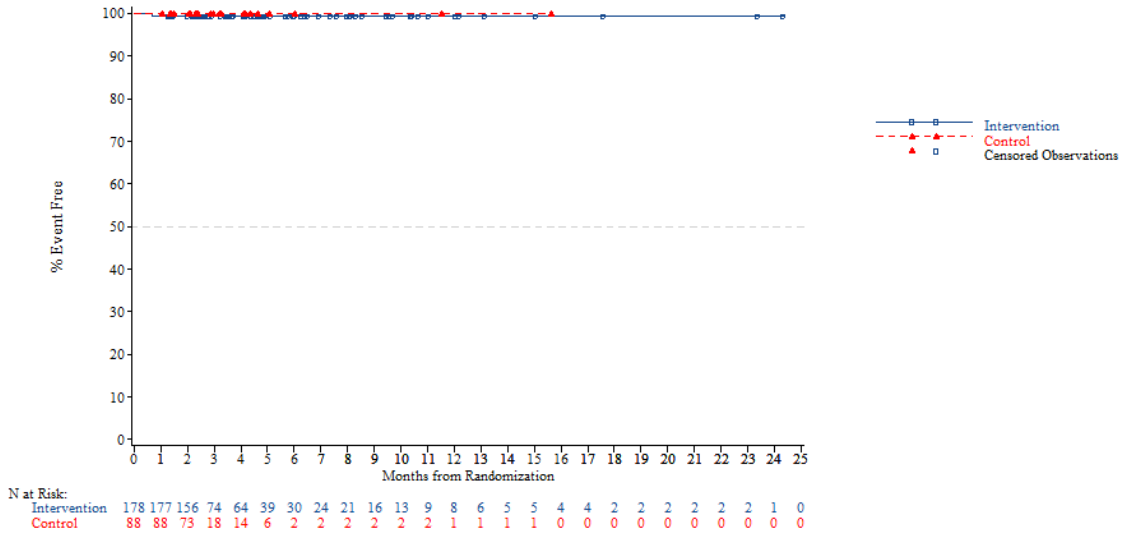
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Disseminated intravascular coagulation
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

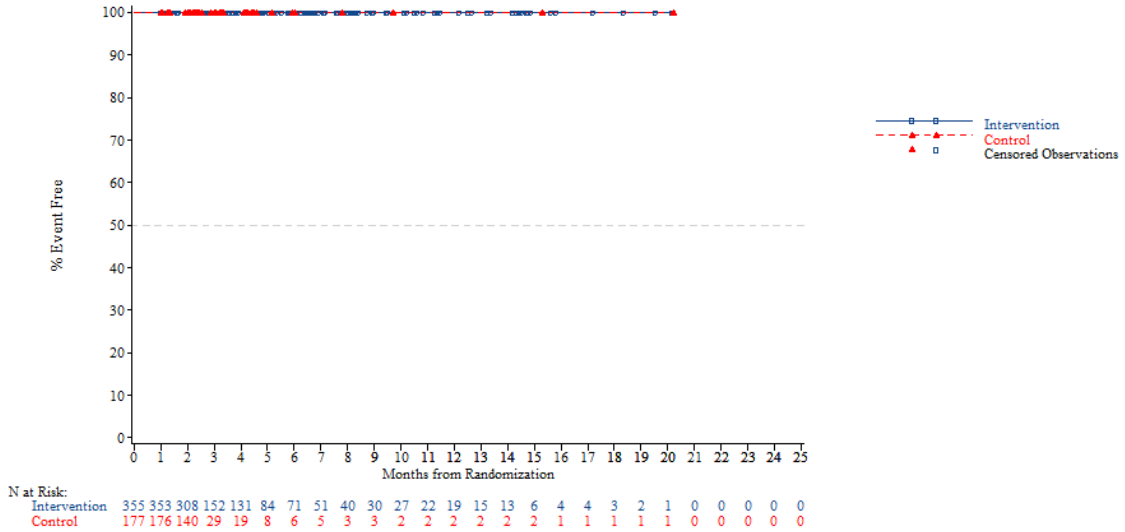


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Disseminated intravascular coagulation
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

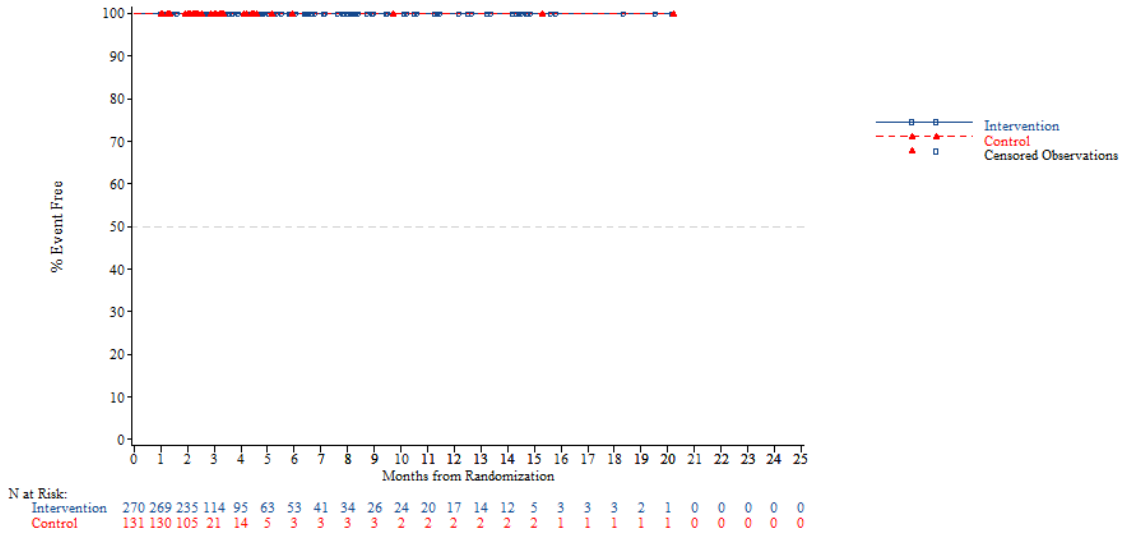
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Disseminated intravascular coagulation
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

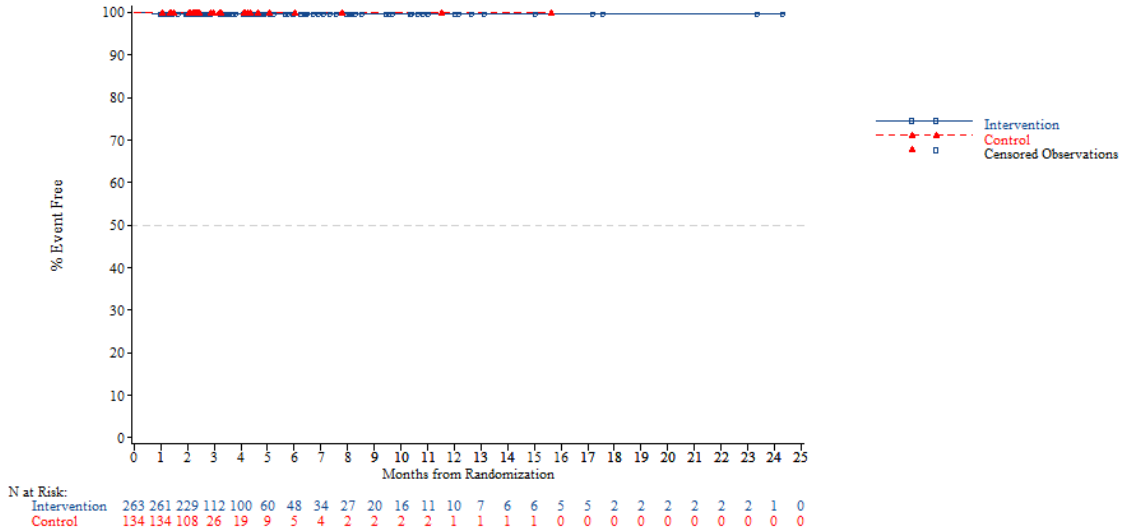


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Disseminated intravascular coagulation
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

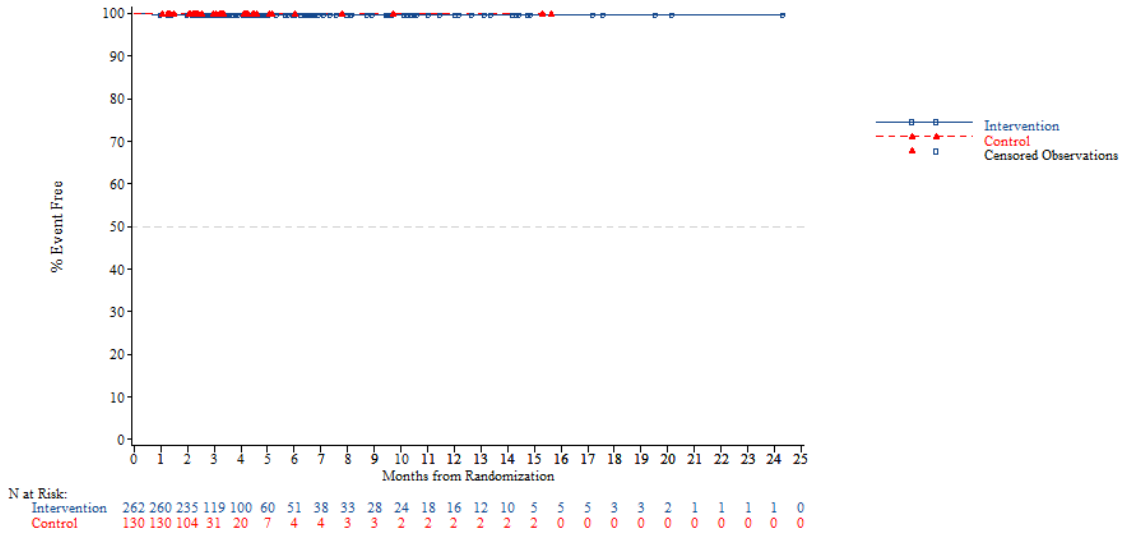
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Disseminated intravascular coagulation
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

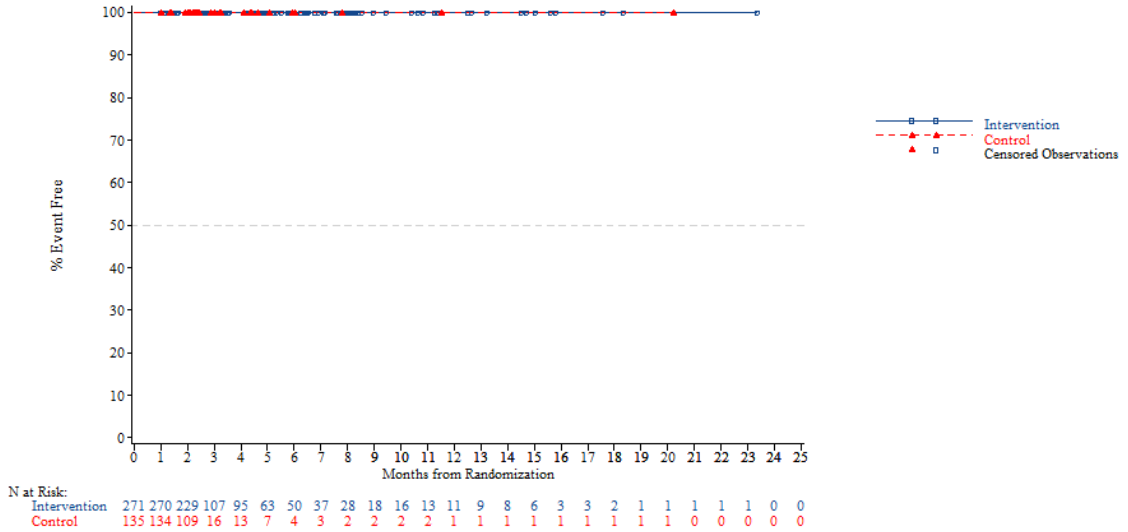


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Disseminated intravascular coagulation
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

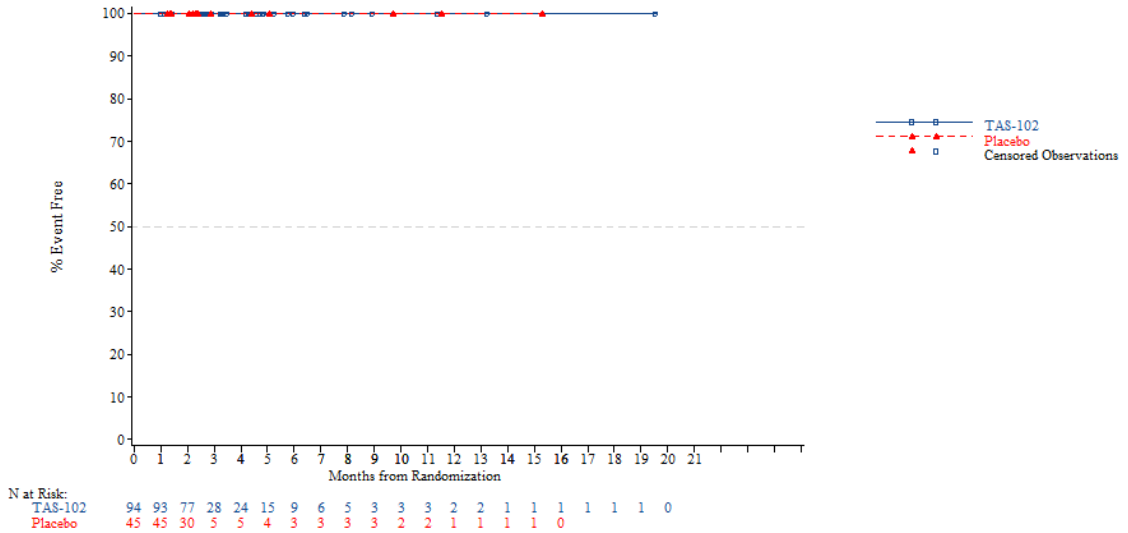
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Disseminated intravascular coagulation
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

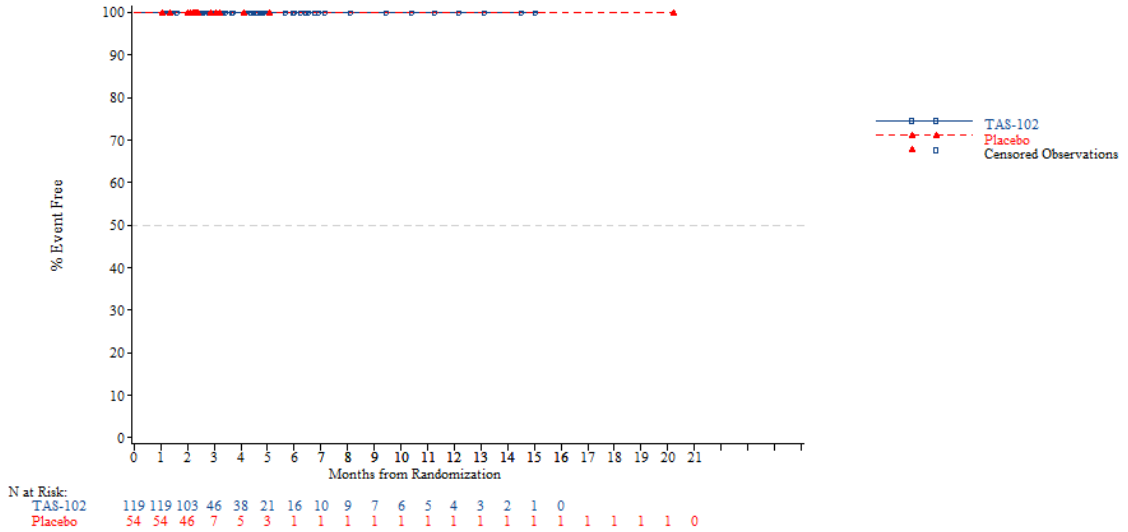


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Disseminated intravascular coagulation
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

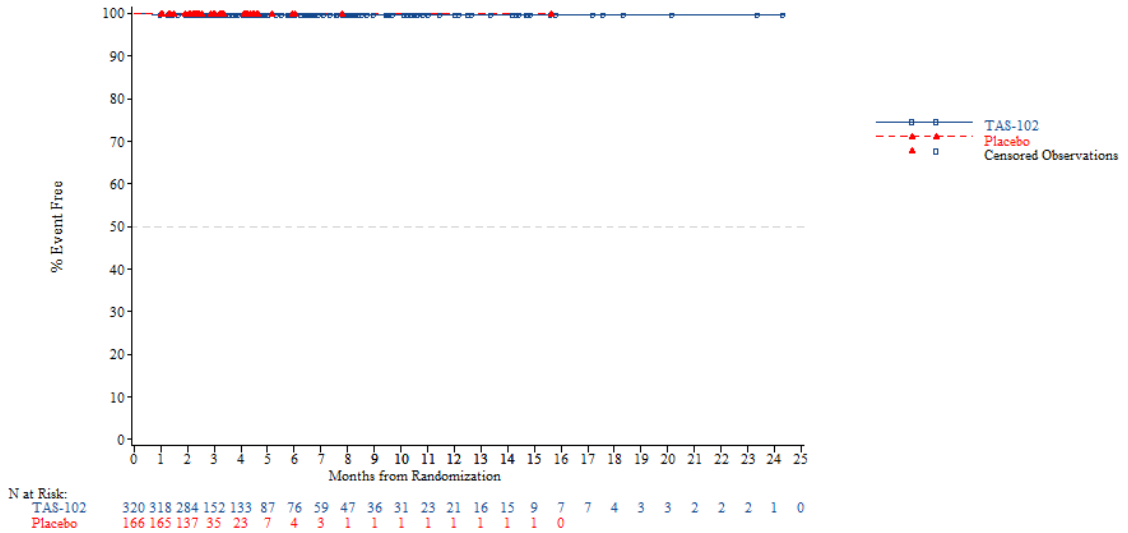
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Disseminated intravascular coagulation
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

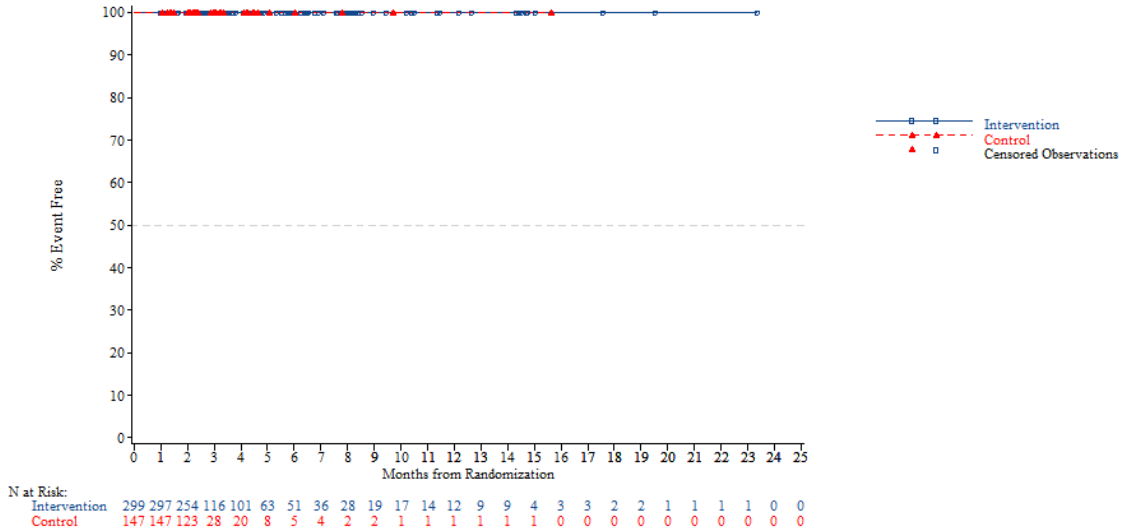


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Disseminated intravascular coagulation
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

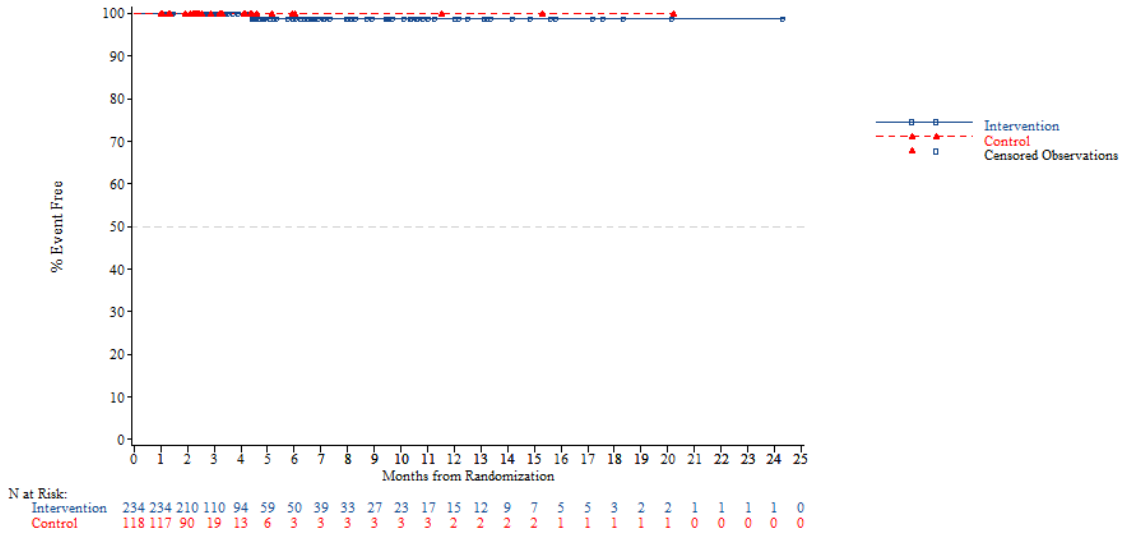
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

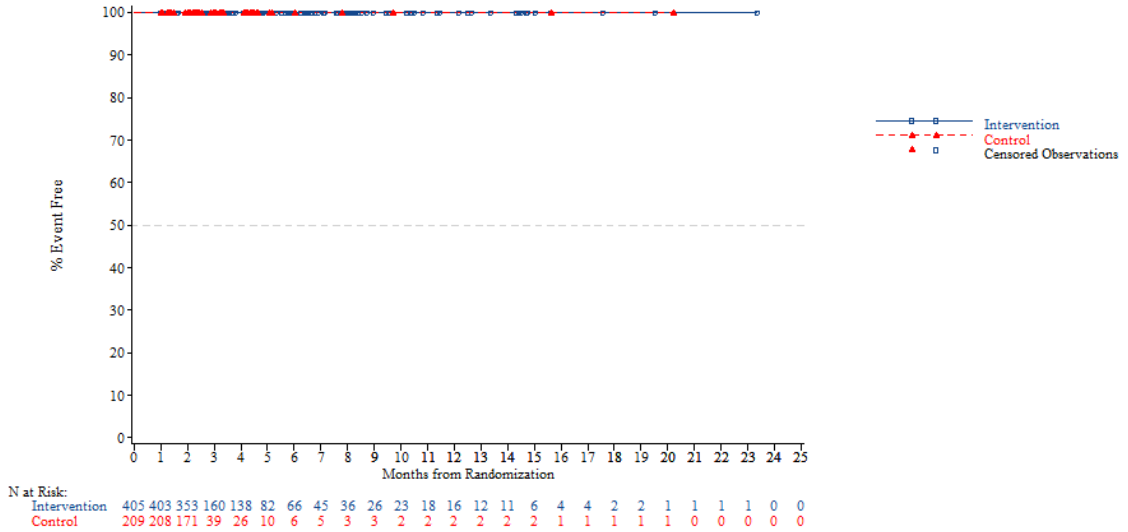


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

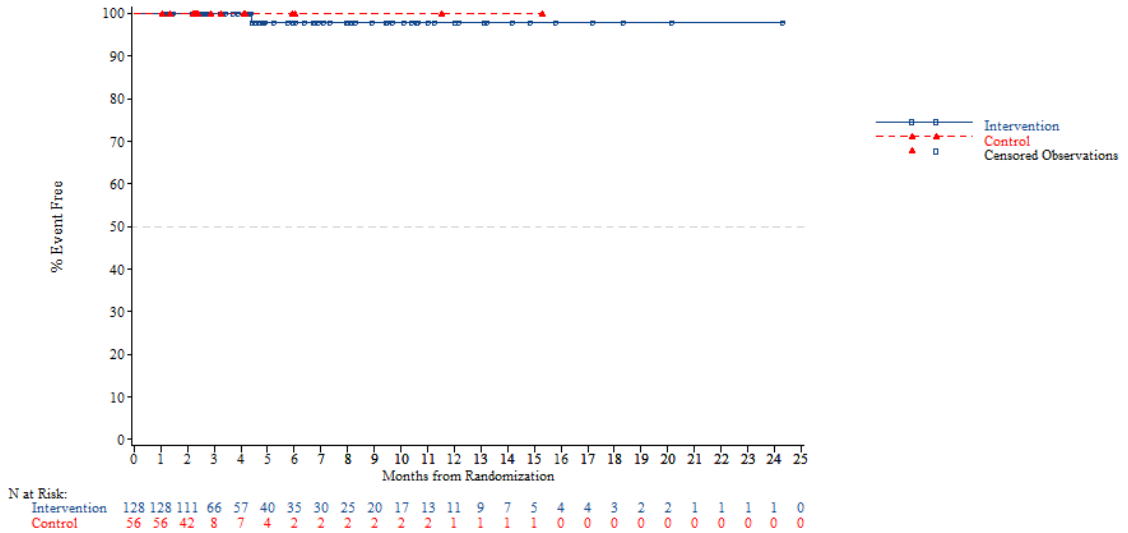
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

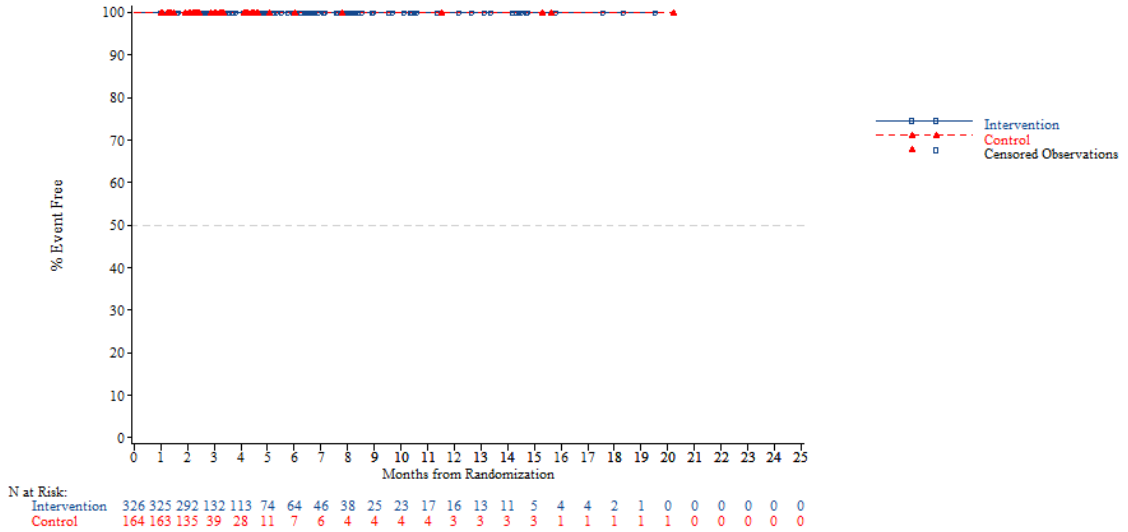


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

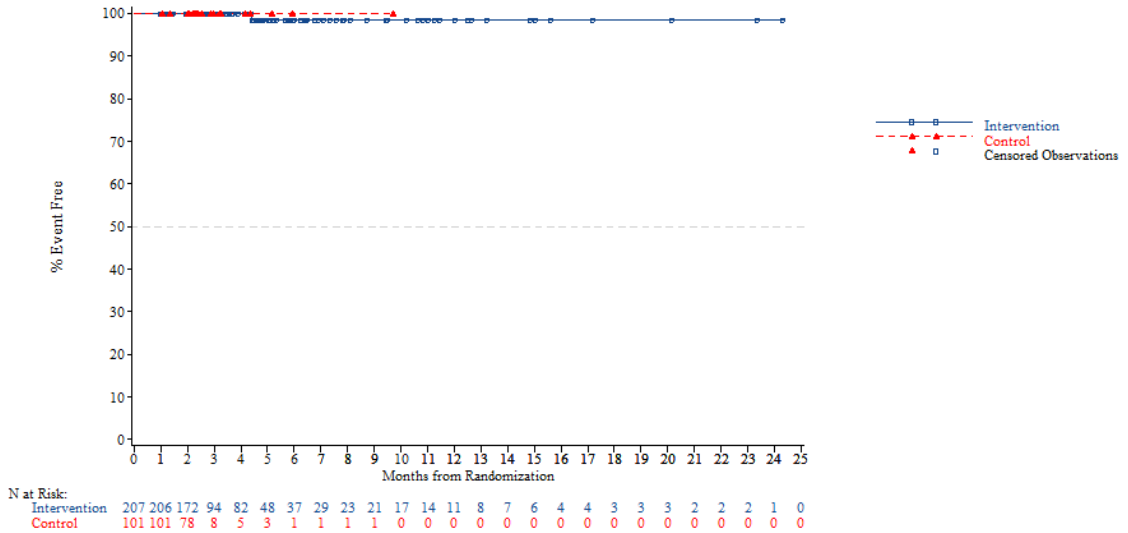
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

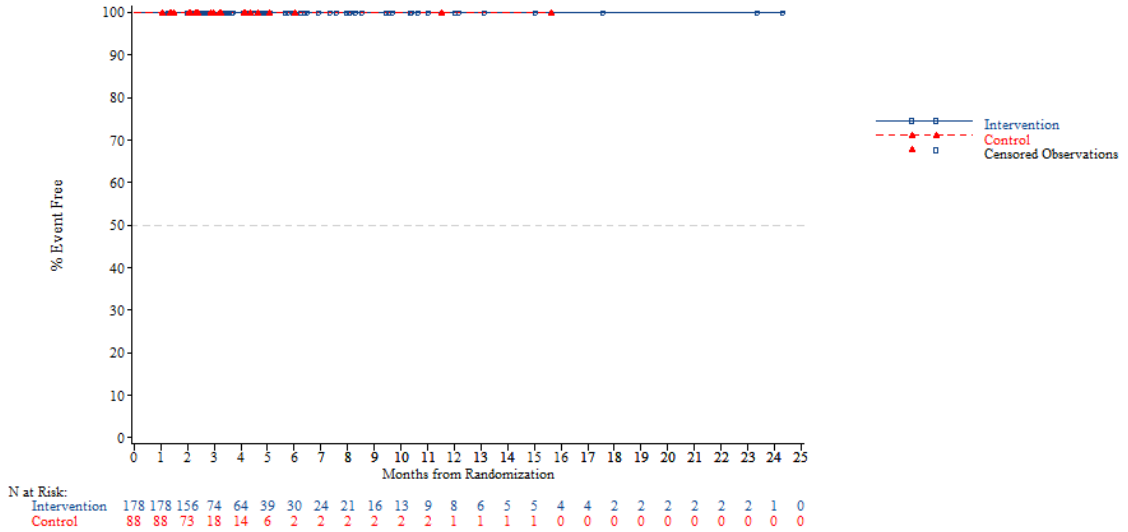


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

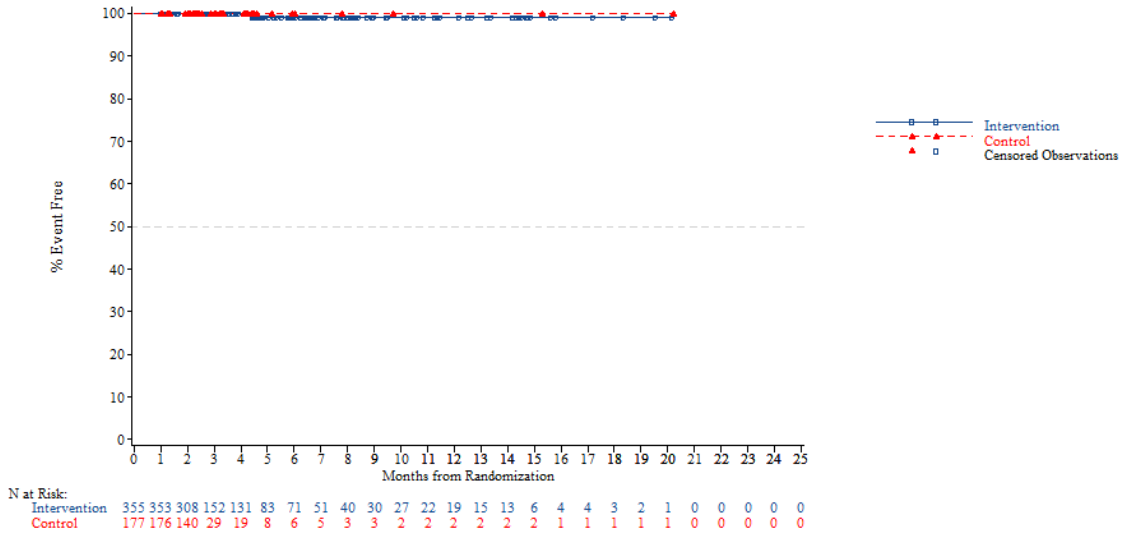
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

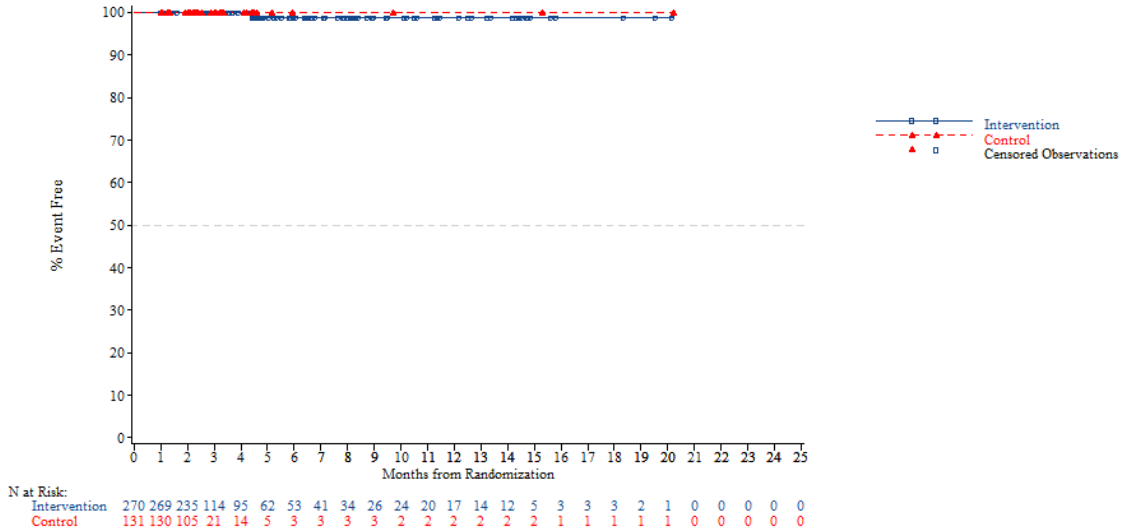


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

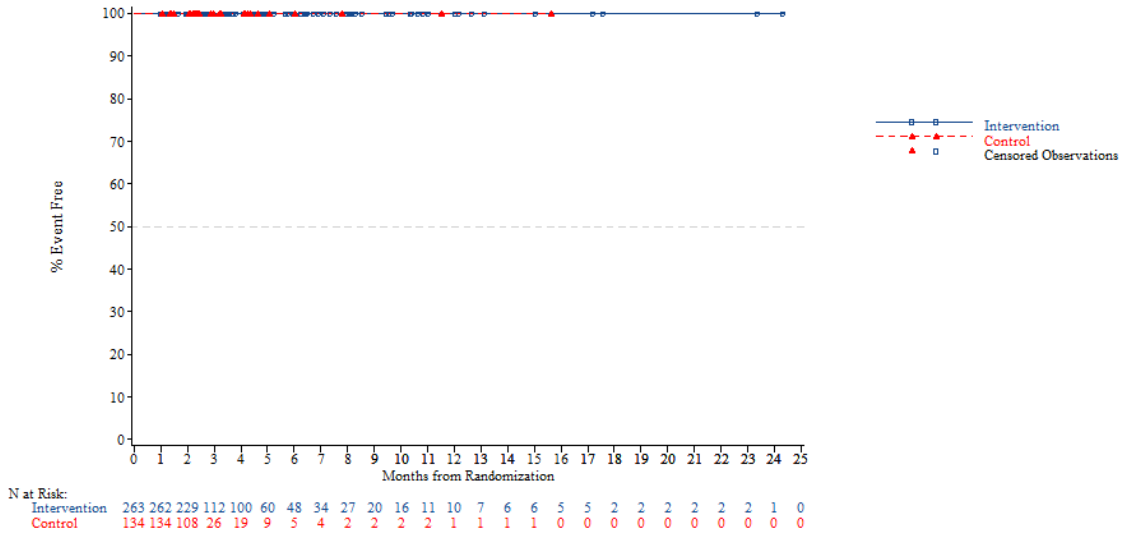
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

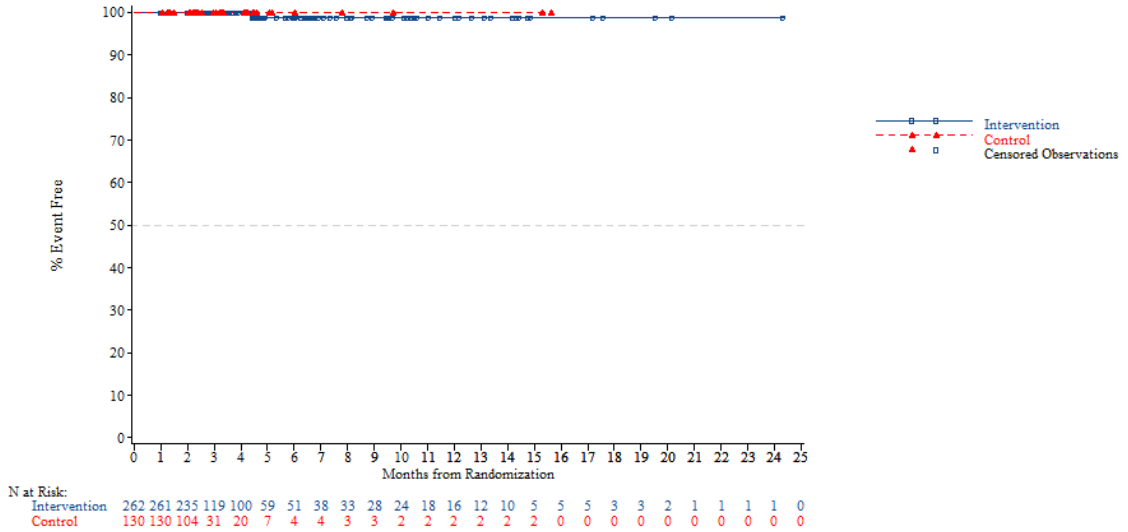


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

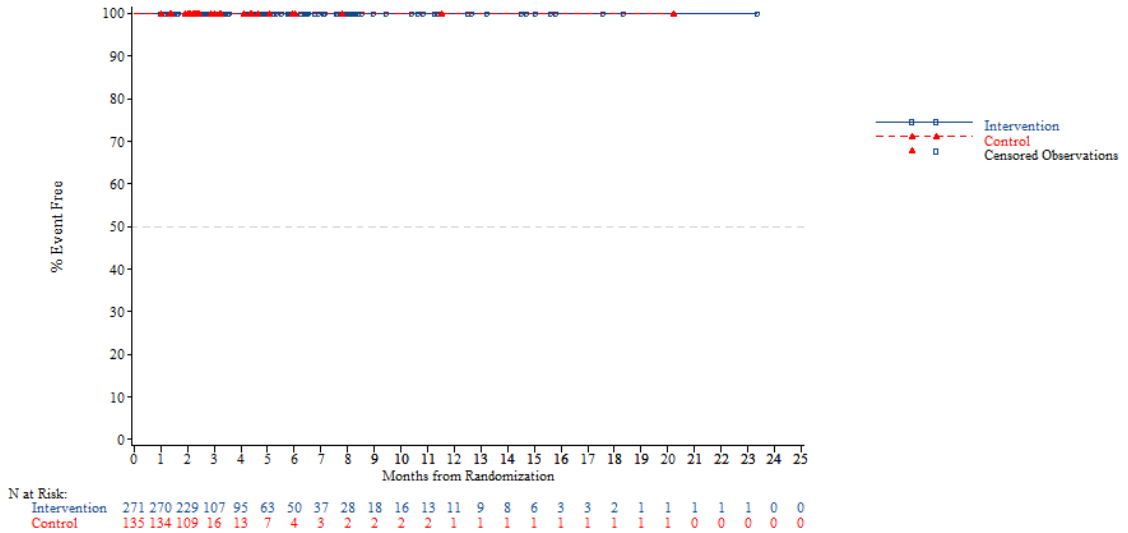
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

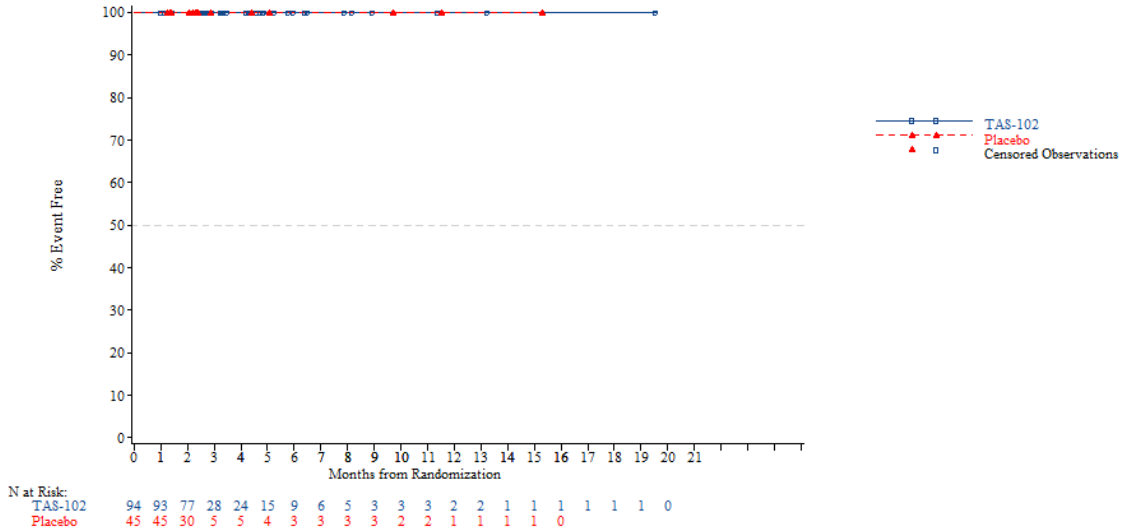


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

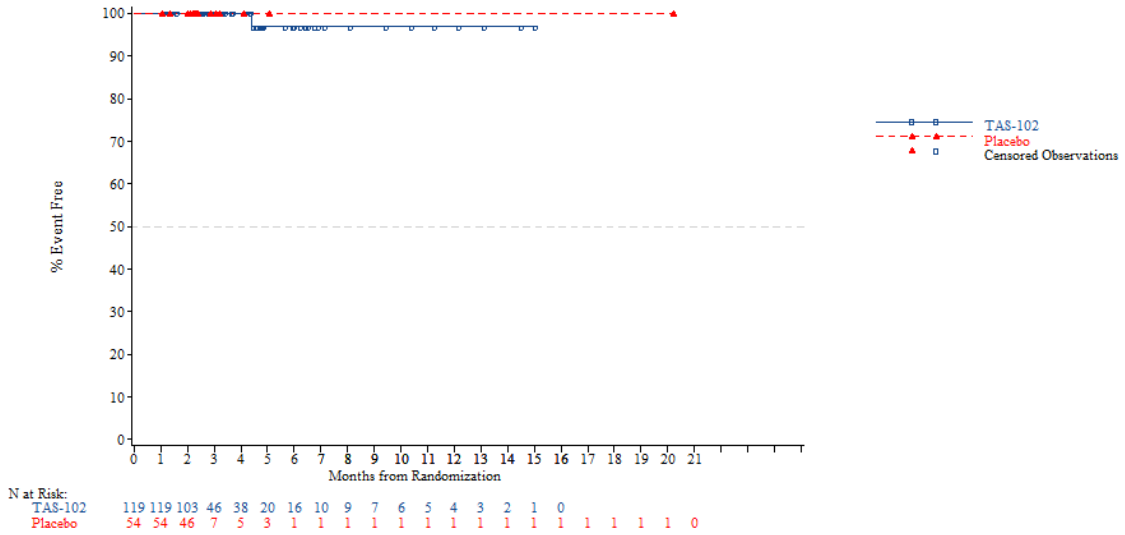
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

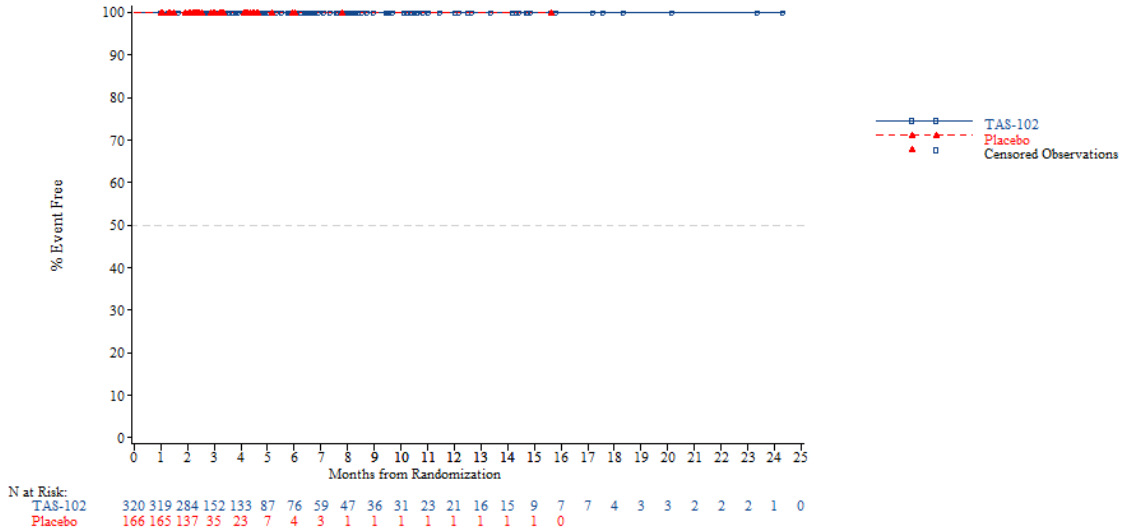


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

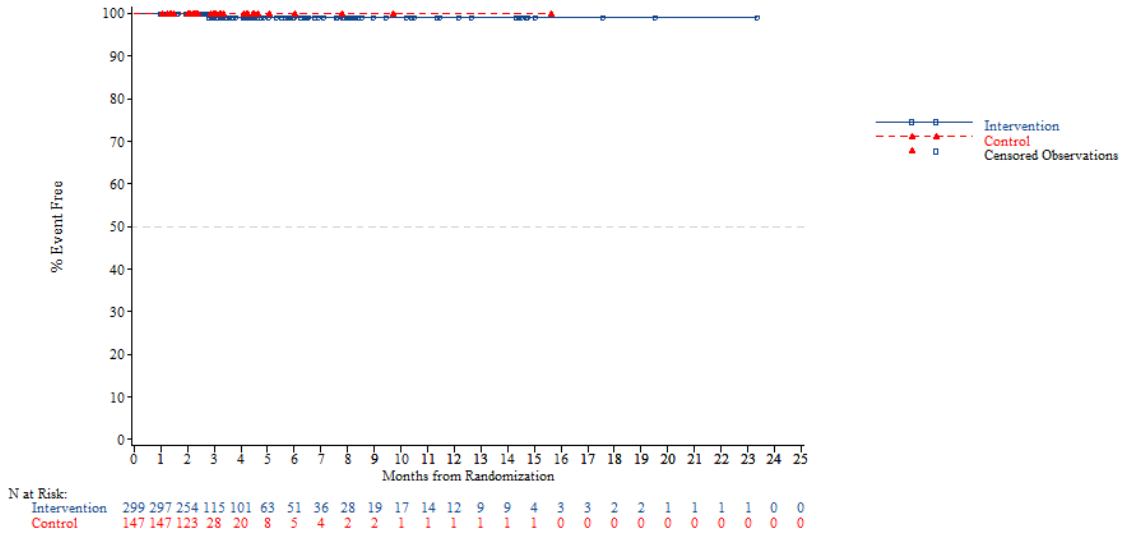
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

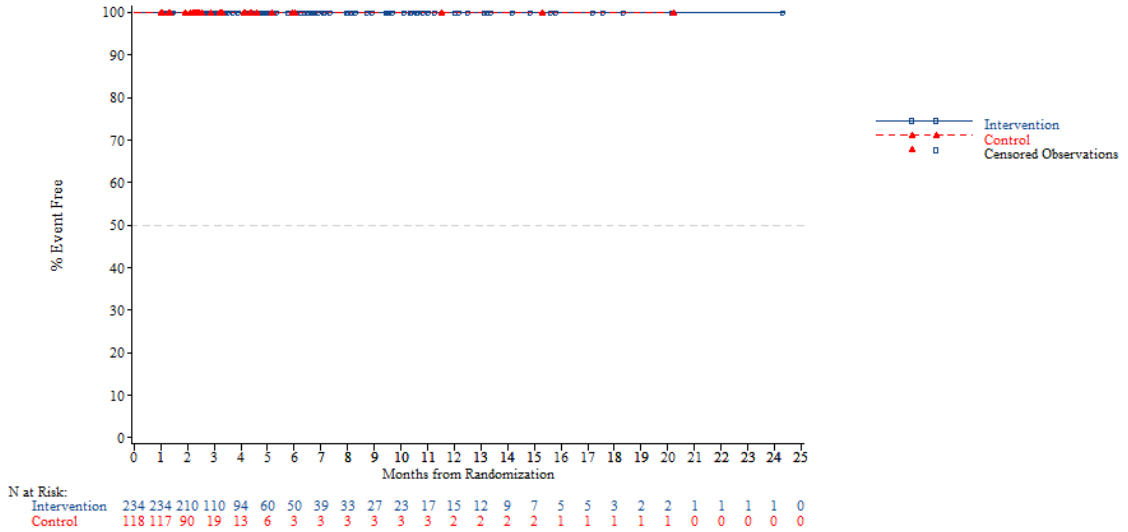


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Cardiac disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

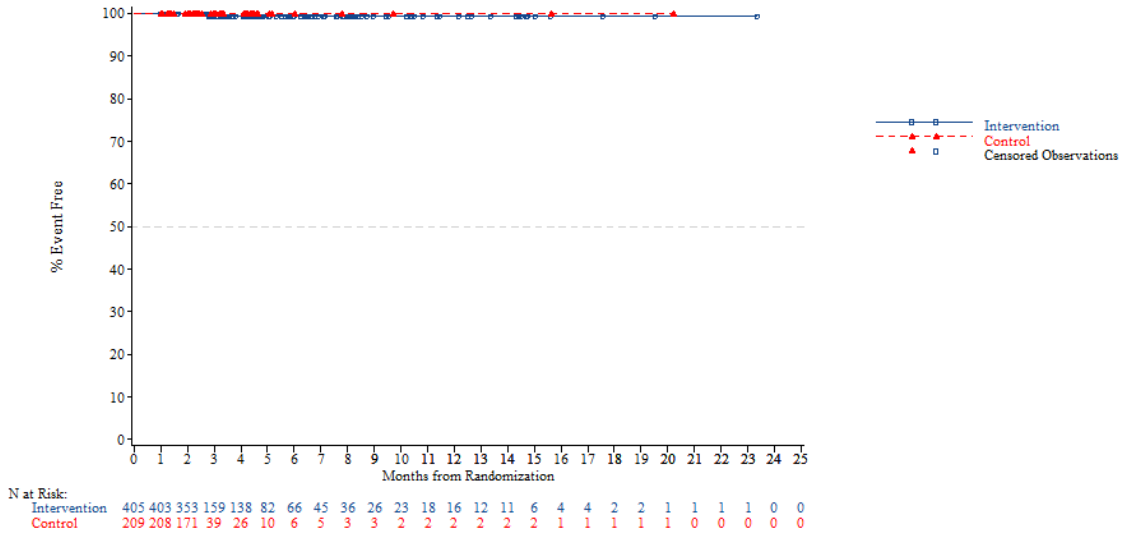
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Cardiac disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

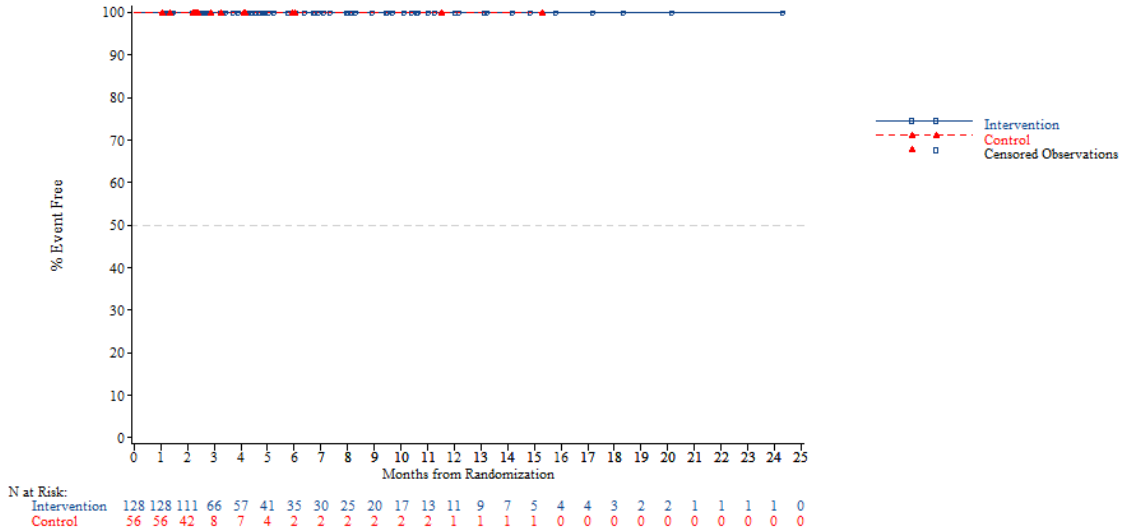


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Cardiac disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

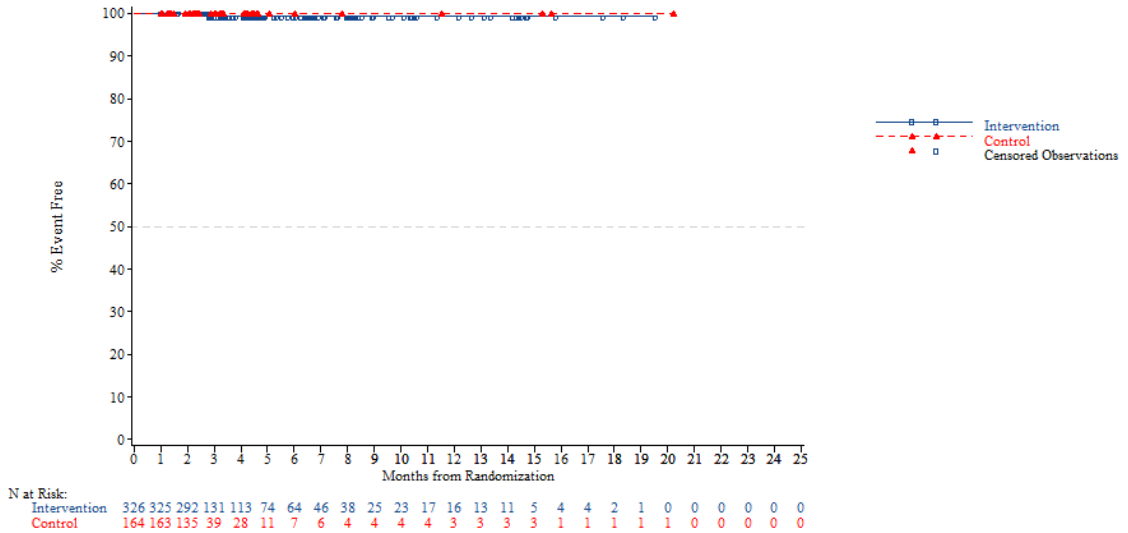
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Cardiac disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

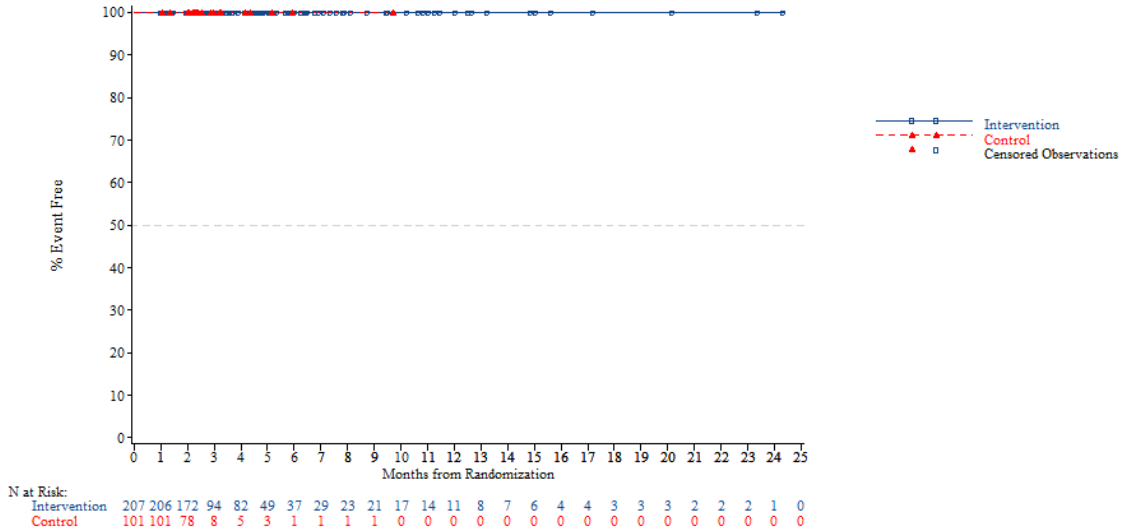


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Cardiac disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

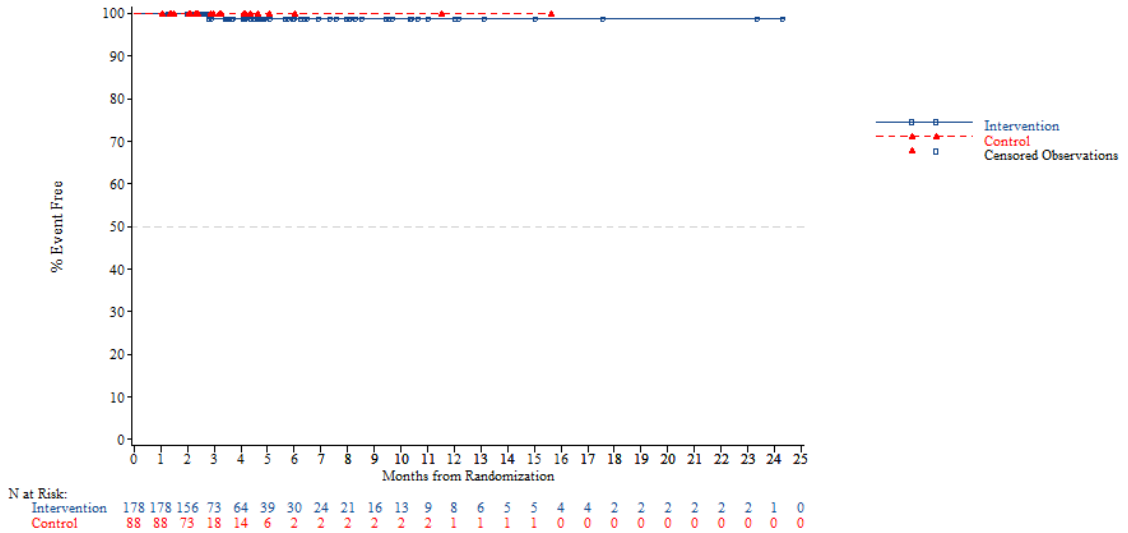
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Cardiac disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

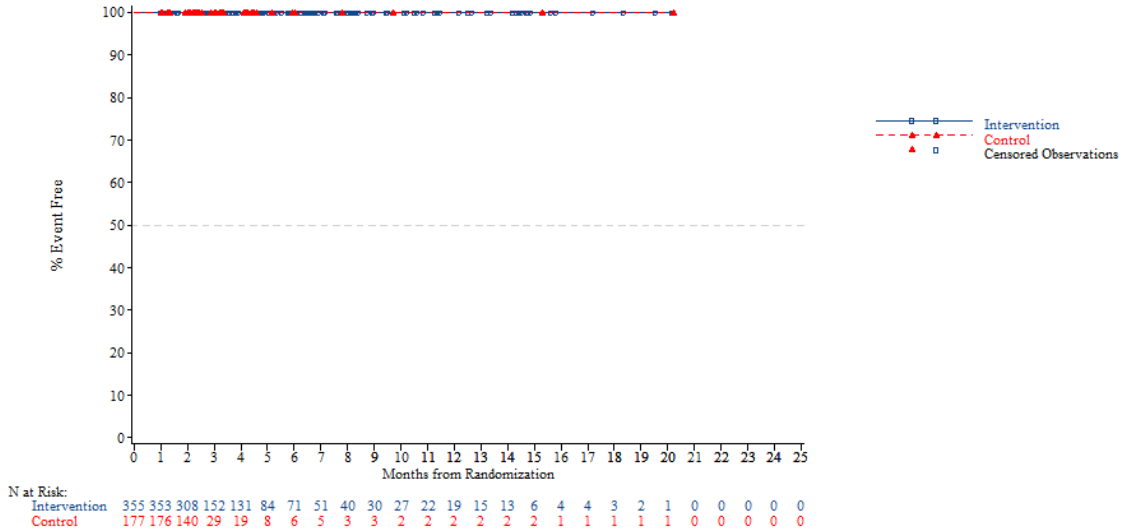


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Cardiac disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

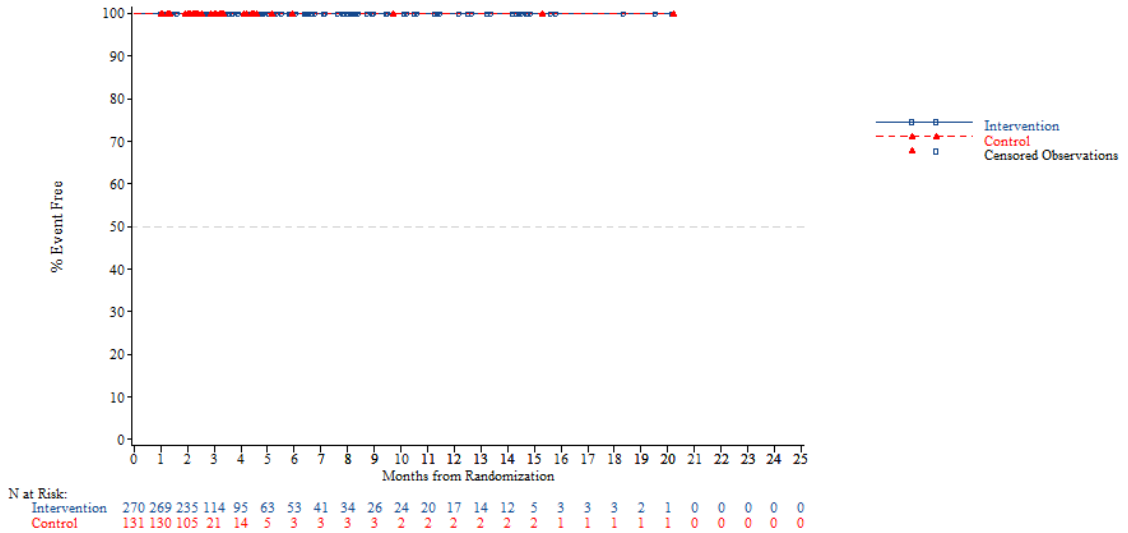
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Cardiac disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

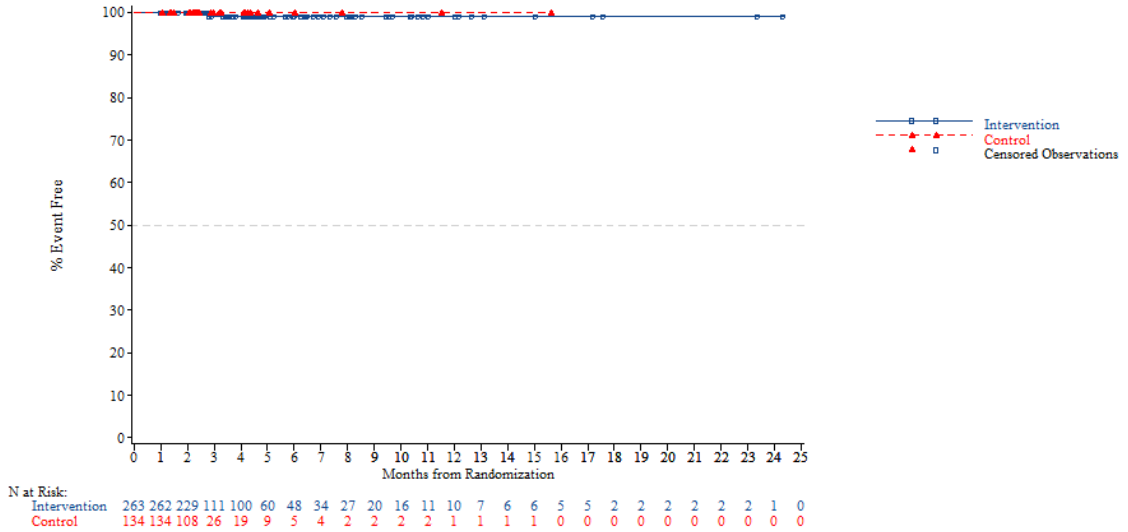


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Cardiac disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

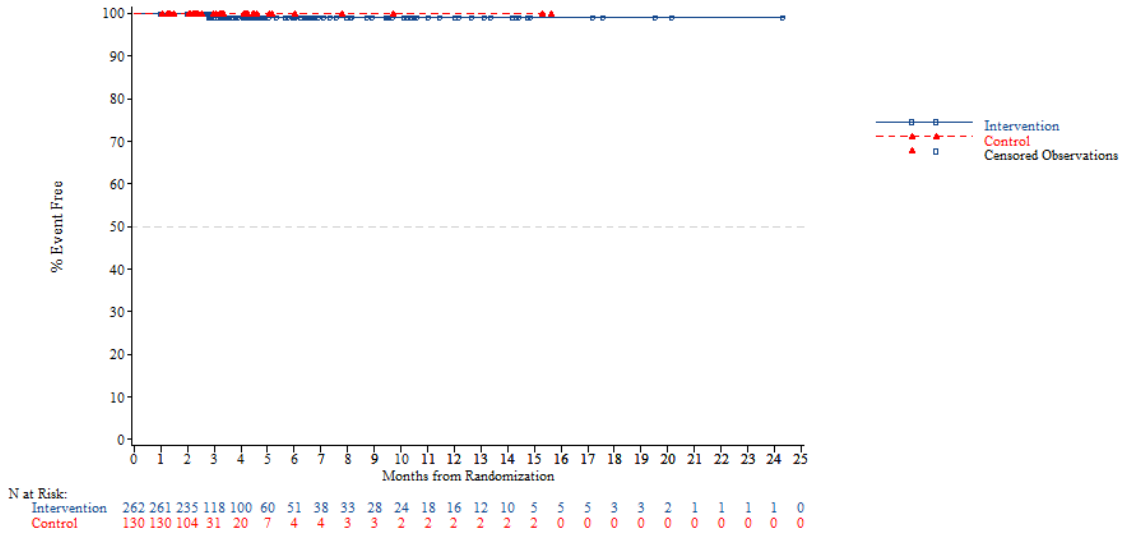
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Cardiac disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

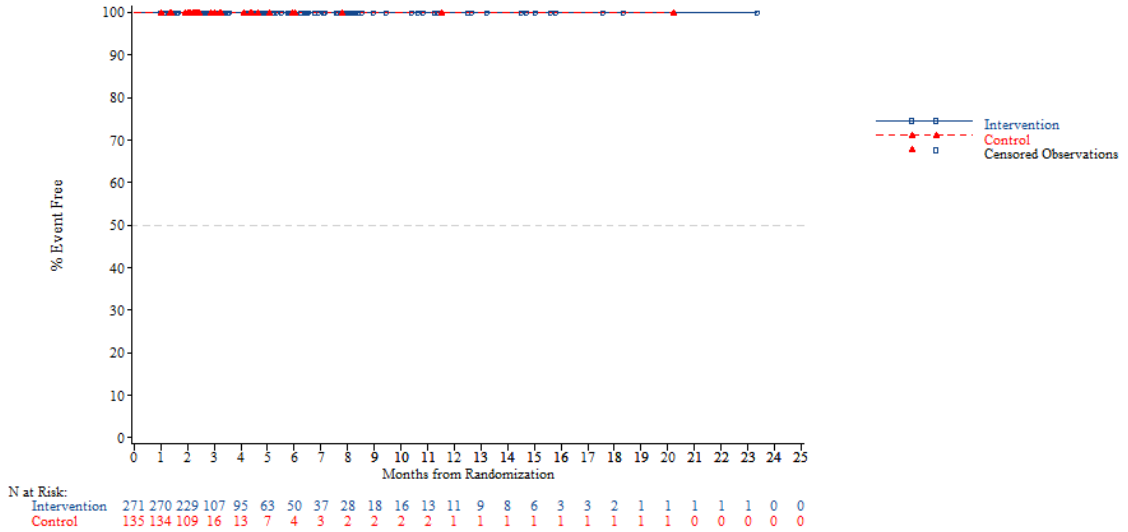


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Cardiac disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

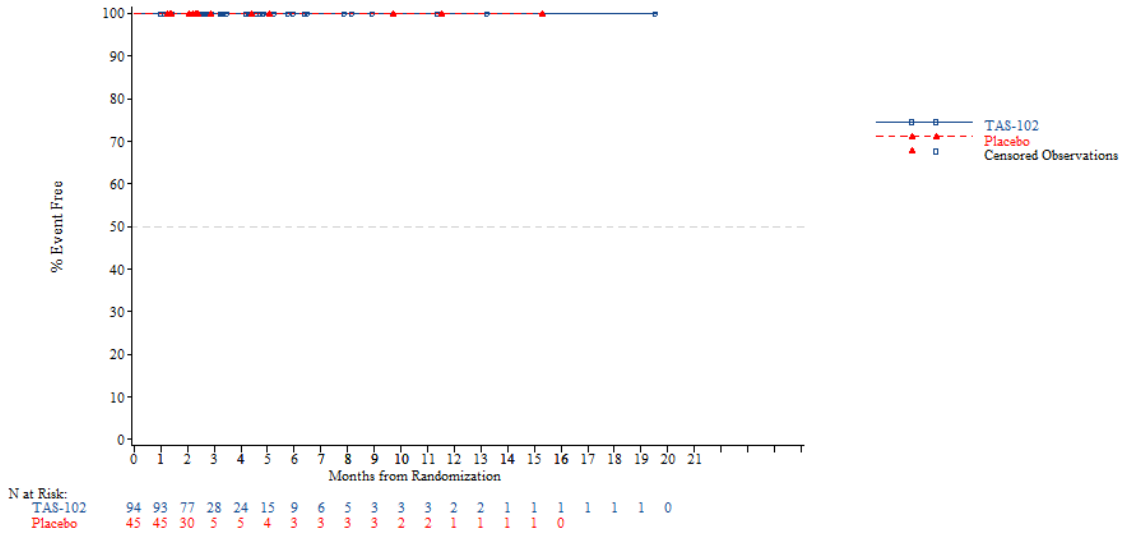
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Cardiac disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

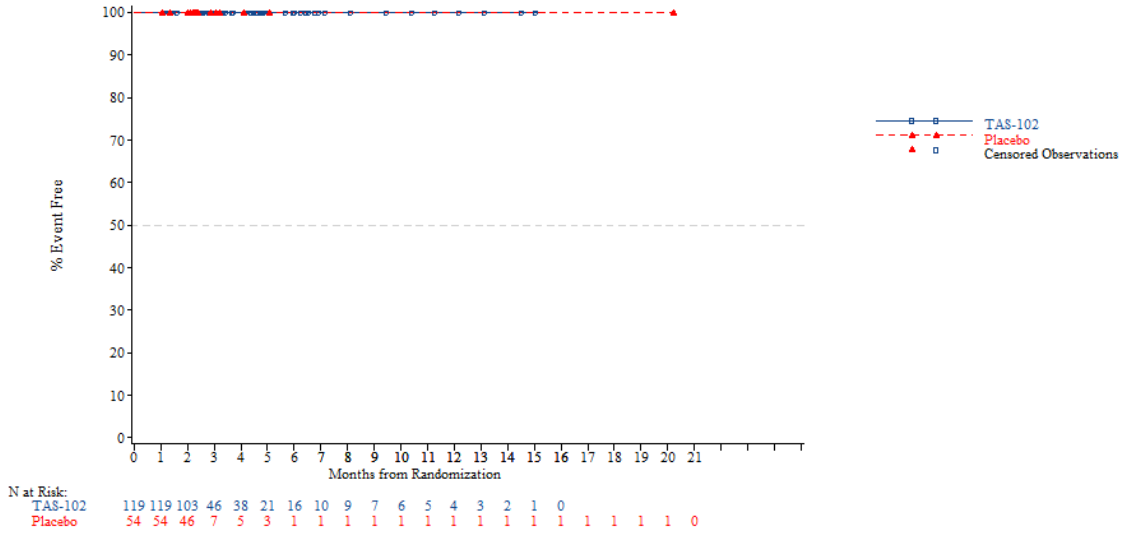


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Cardiac disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

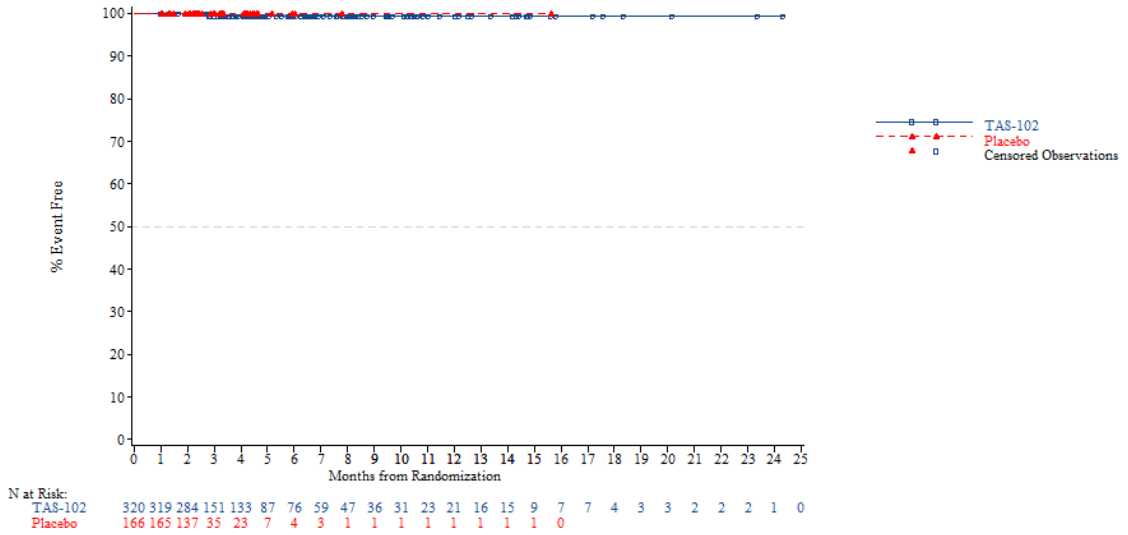
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Cardiac disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

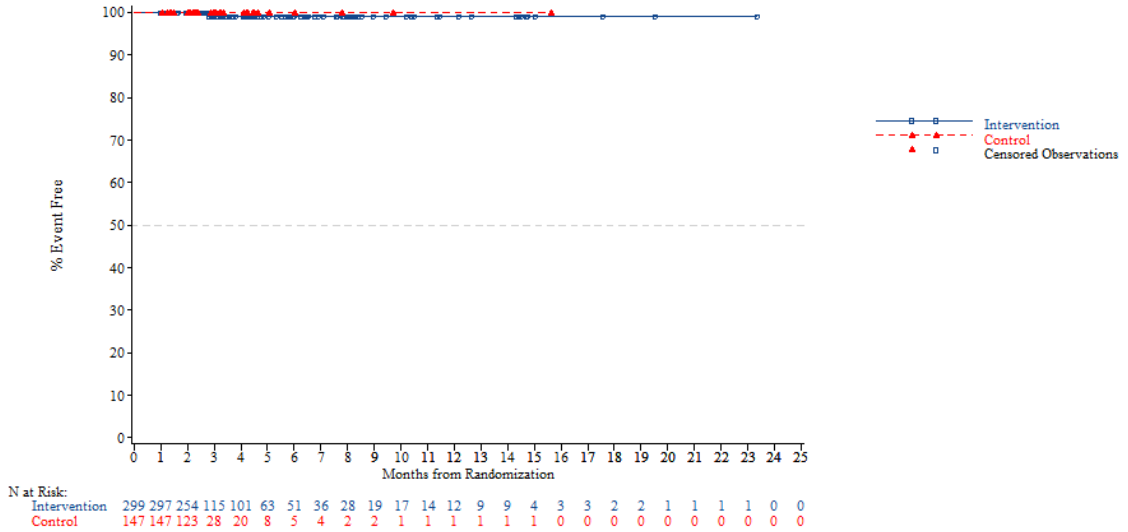


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Cardiac disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

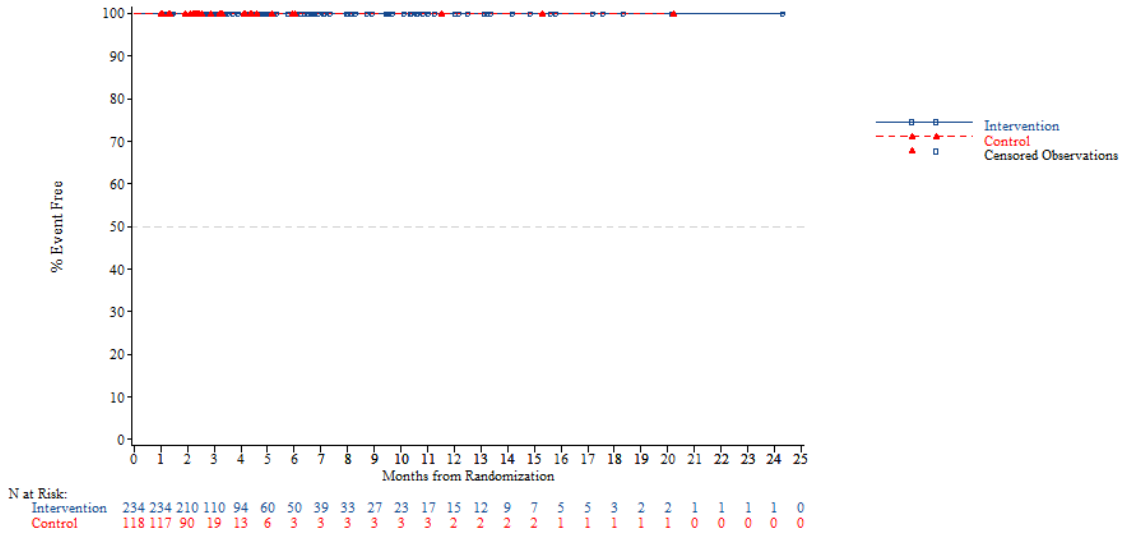
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Cardiac disorders - Pericardial effusion
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

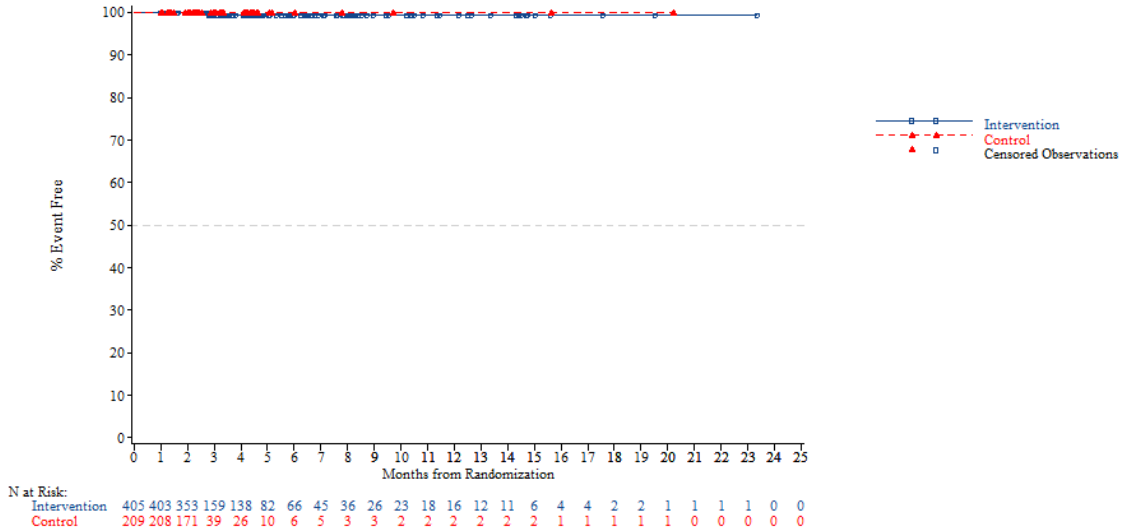


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Cardiac disorders - Pericardial effusion
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Cardiac disorders - Pericardial effusion
Age: <70 years



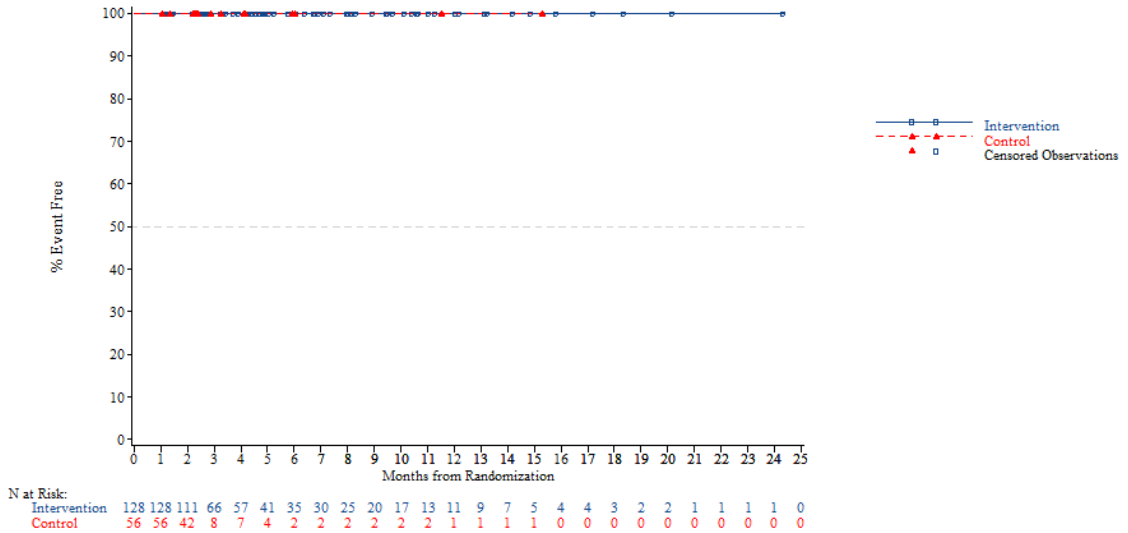

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 405 | 403 | 353 | 159 | 138 | 82 | 66 | 45 | 36 | 26 | 23 | 18 | 16 | 12 | 11 | 6 | 4 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Control | 209 | 208 | 171 | 39 | 26 | 10 | 6 | 5 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Cardiac disorders - Pericardial effusion
Age: >=70 years

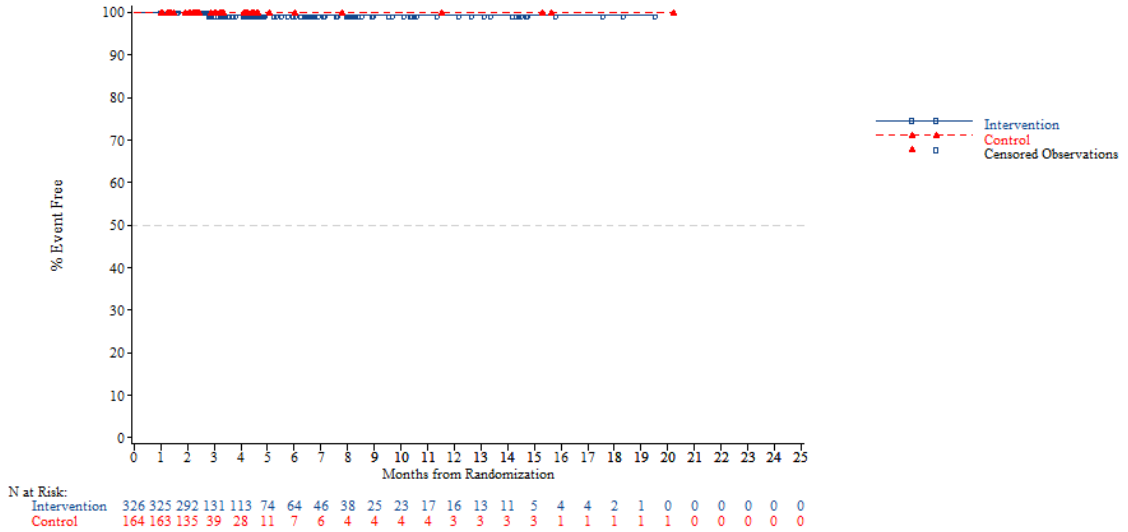



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 128 | 128 | 111 | 66 | 57 | 41 | 35 | 30 | 25 | 20 | 17 | 13 | 11 | 9 | 7 | 5 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 56 | 56 | 42 | 8 | 7 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

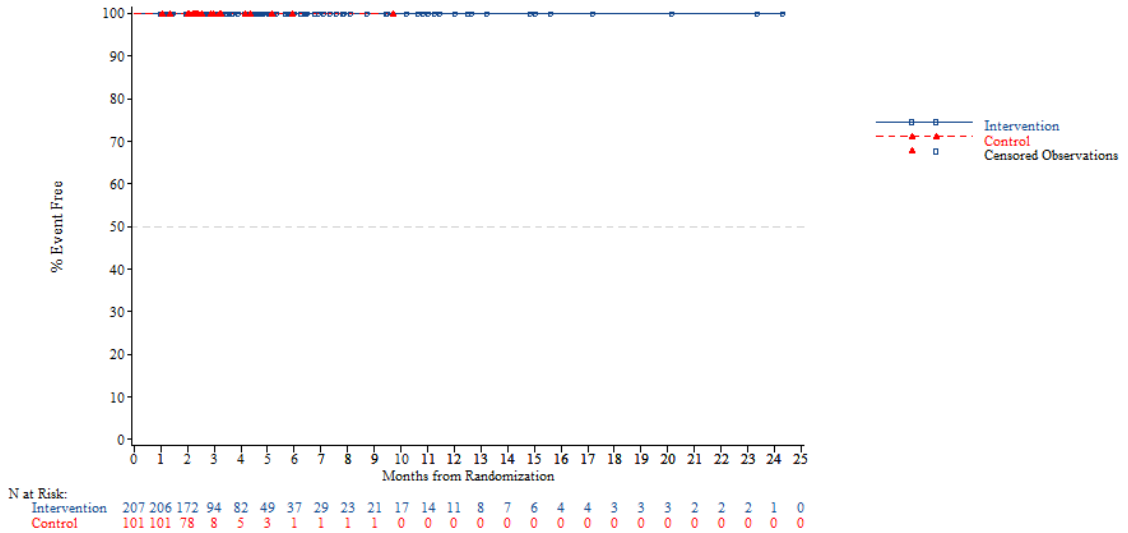
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Cardiac disorders - Pericardial effusion
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

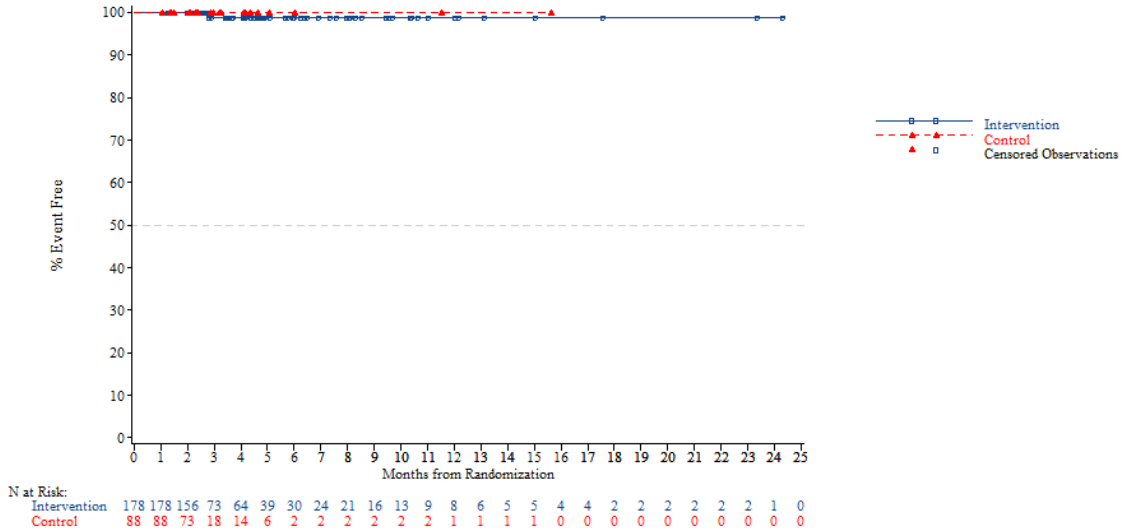


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Cardiac disorders - Pericardial effusion
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

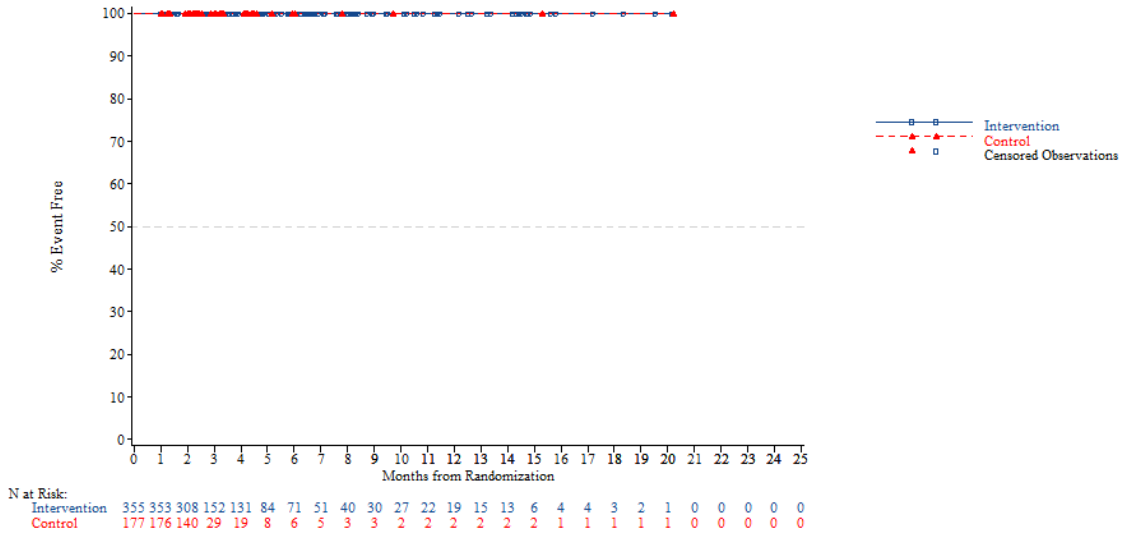
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Cardiac disorders - Pericardial effusion
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

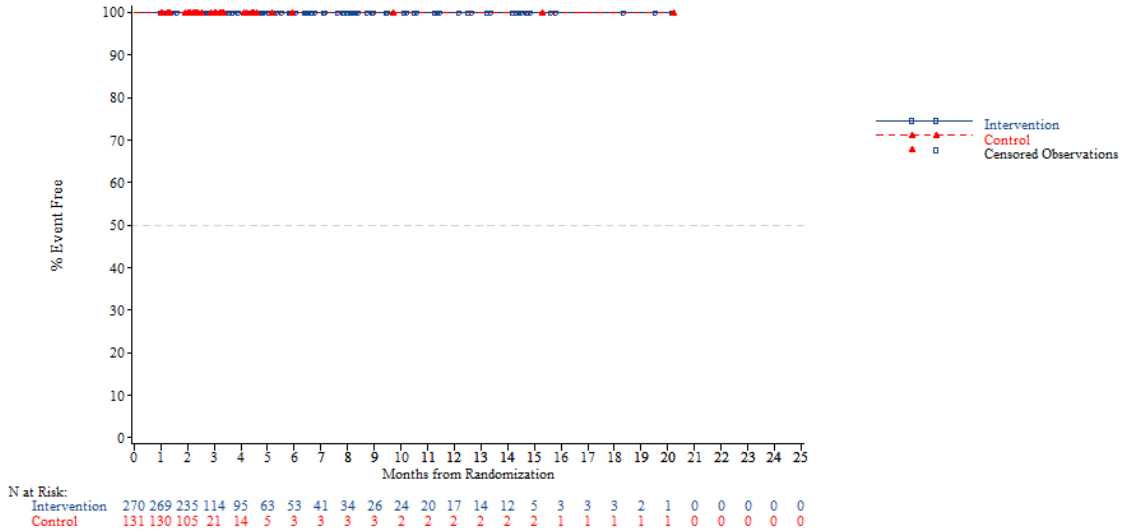


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Cardiac disorders - Pericardial effusion
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

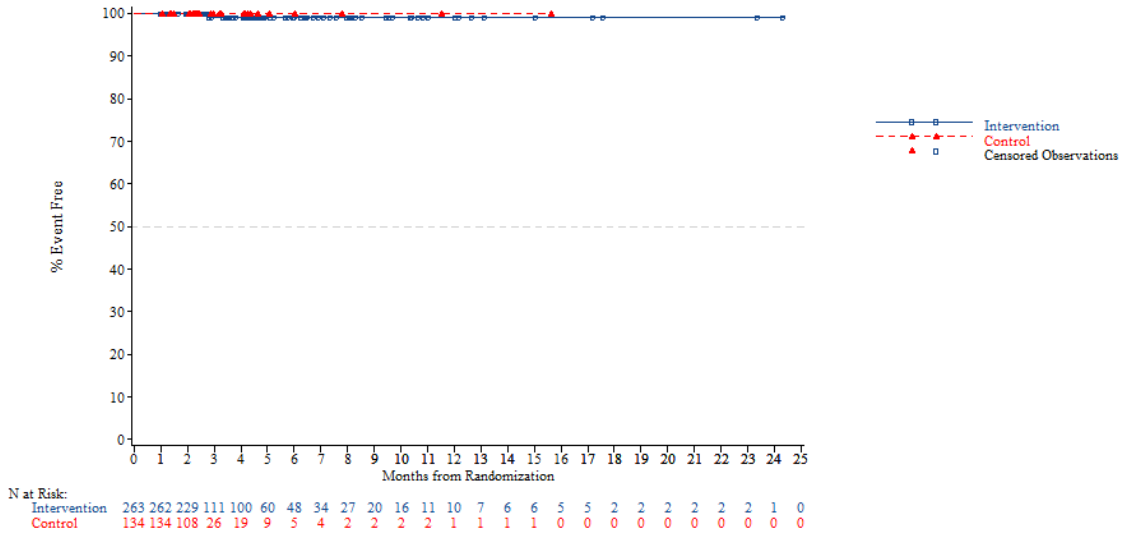
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Cardiac disorders - Pericardial effusion
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

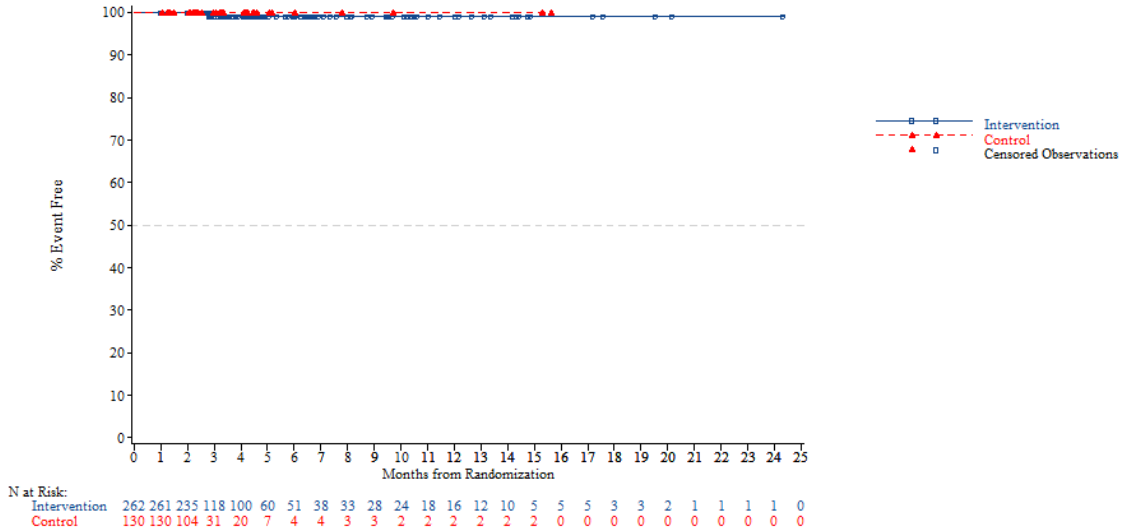


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Cardiac disorders - Pericardial effusion
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

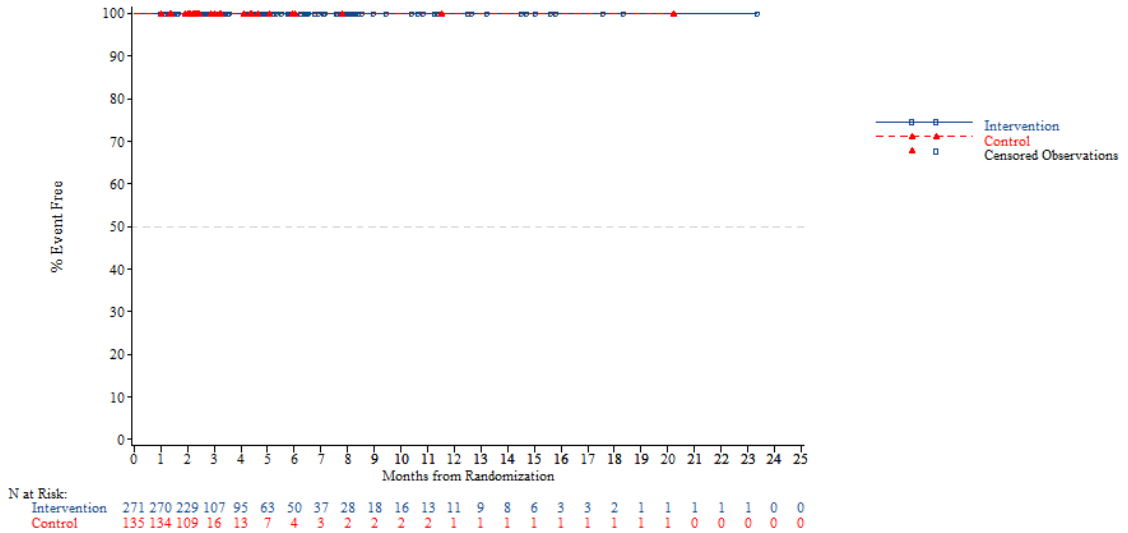
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Cardiac disorders - Pericardial effusion
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

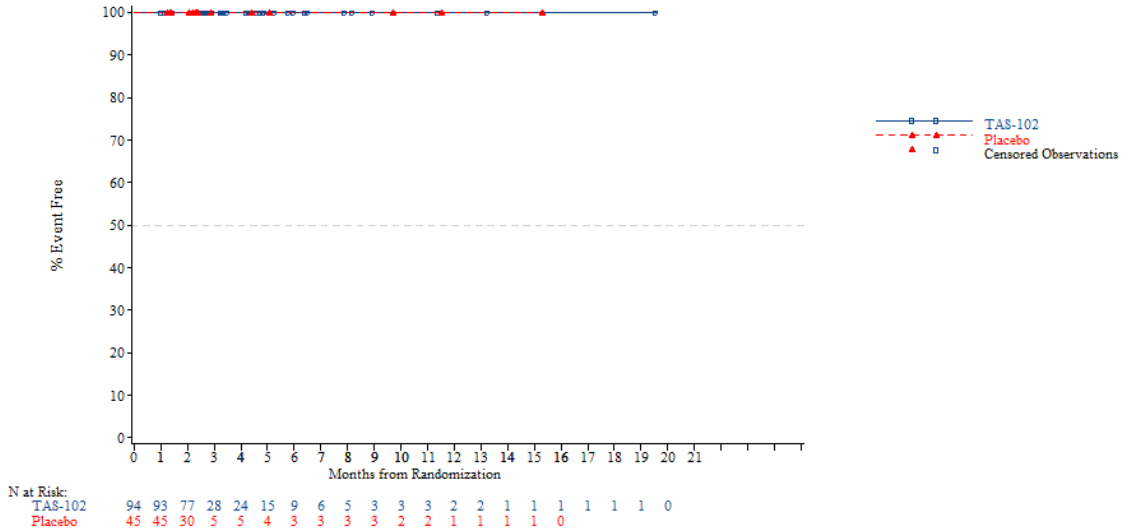


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Cardiac disorders - Pericardial effusion
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

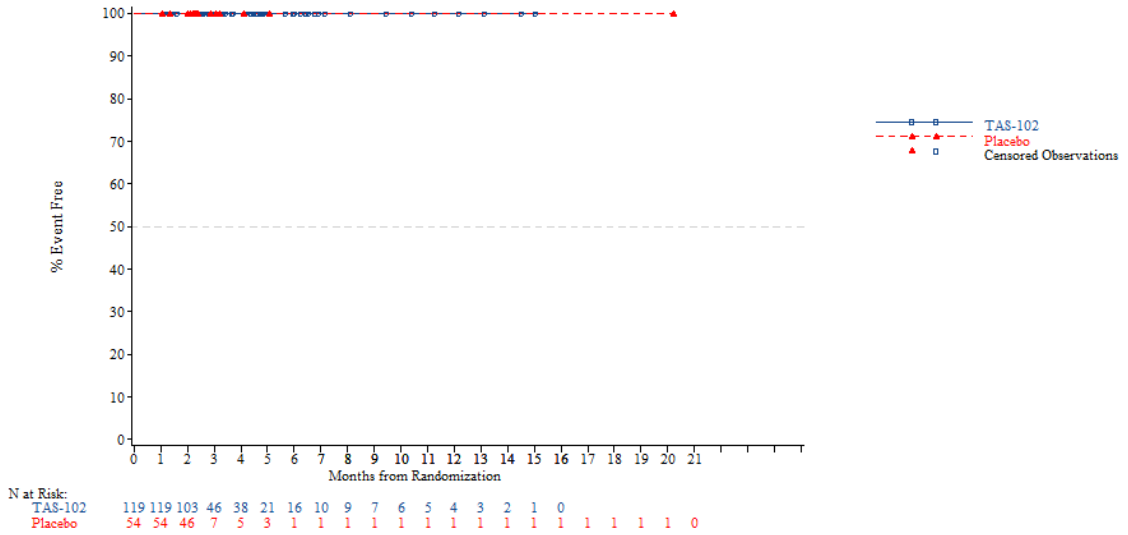
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Cardiac disorders - Pericardial effusion
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

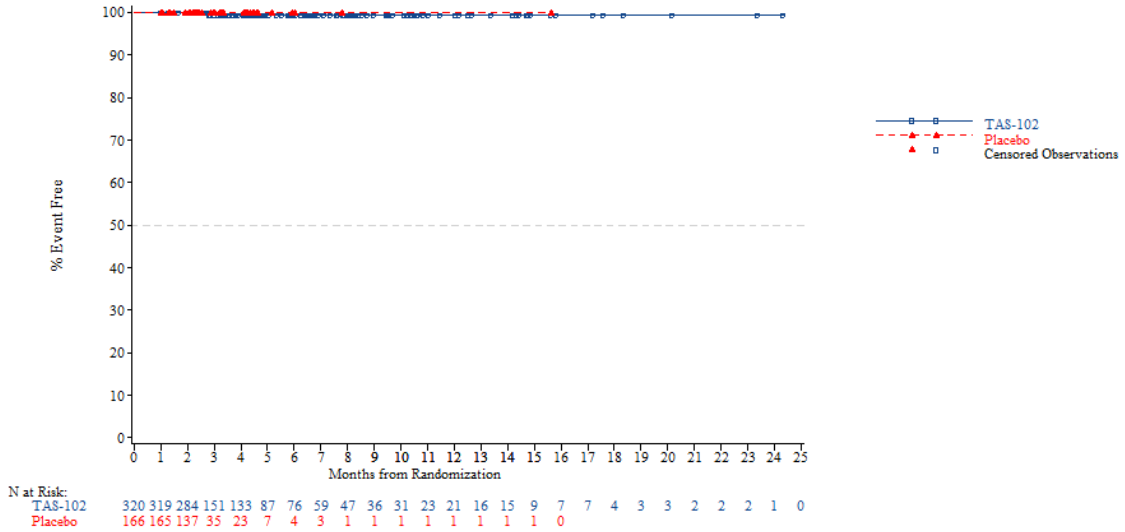


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Cardiac disorders - Pericardial effusion
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

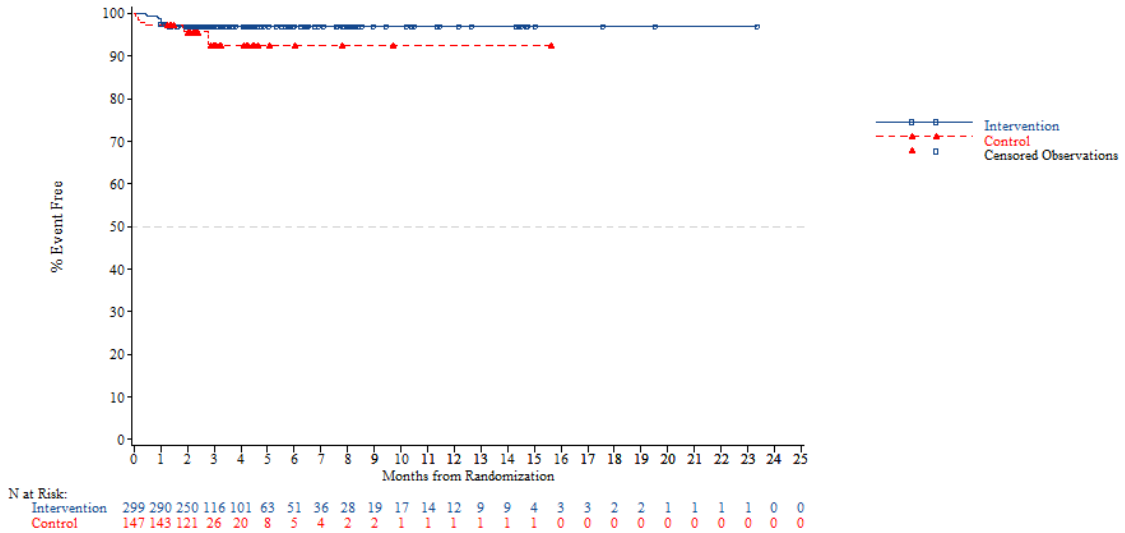
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Cardiac disorders - Pericardial effusion
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

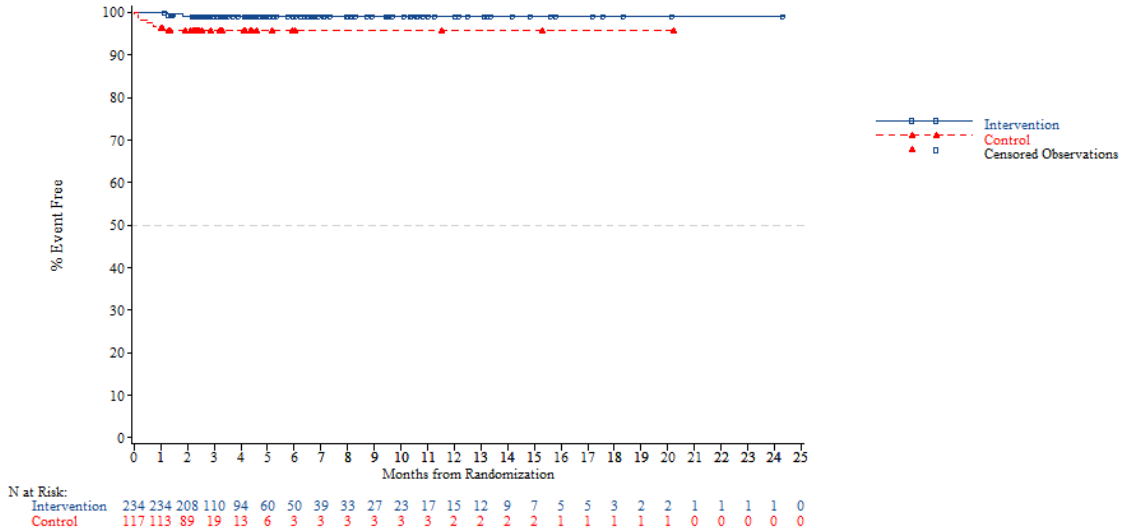


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

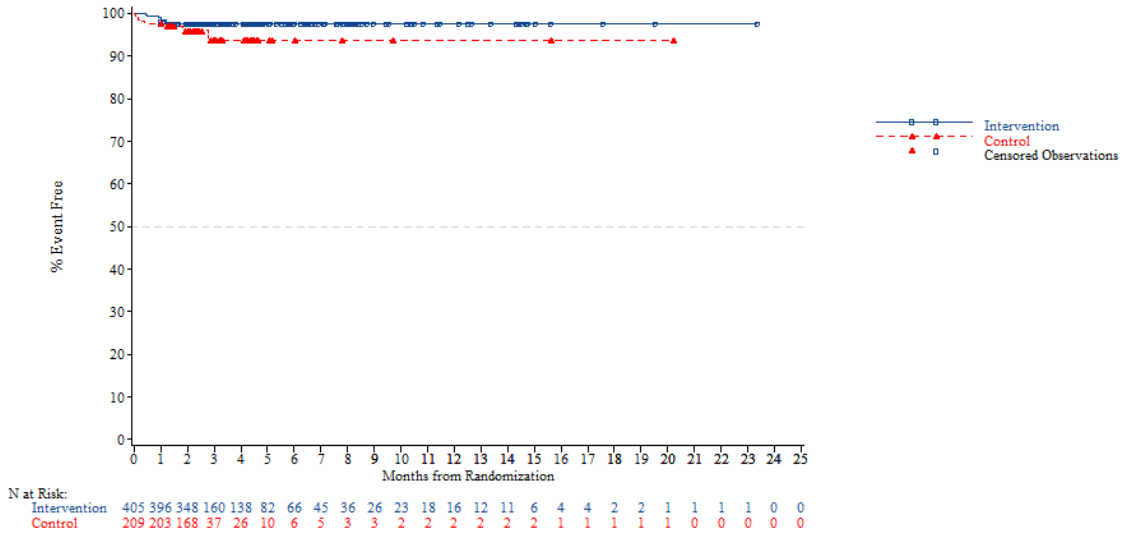
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

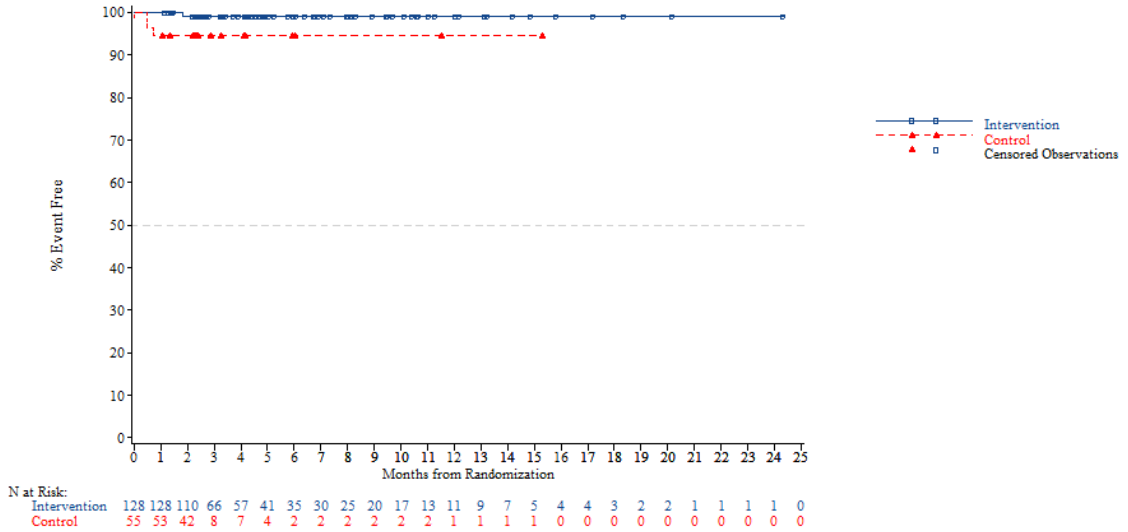


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

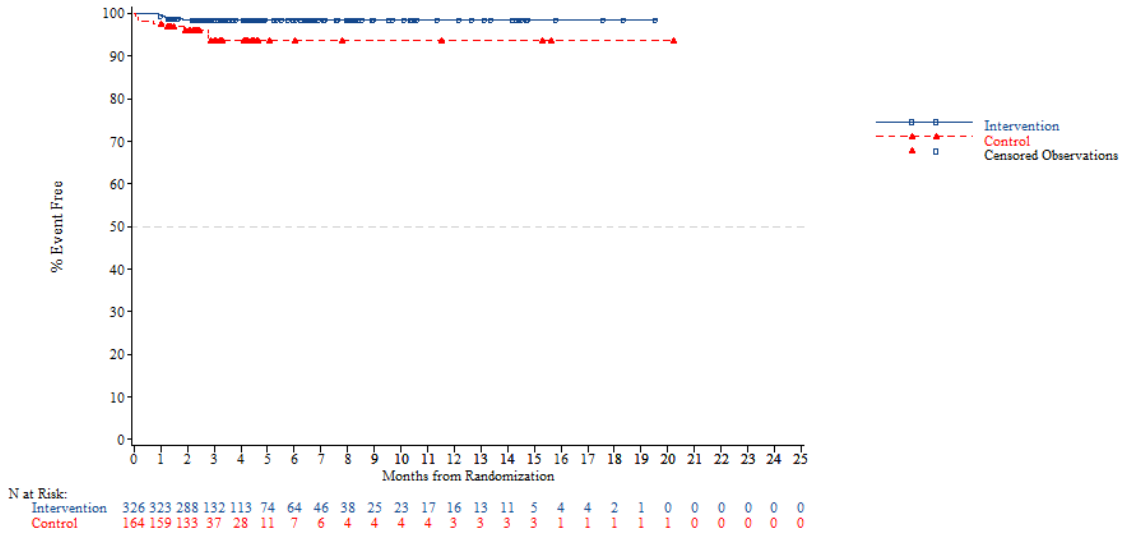
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

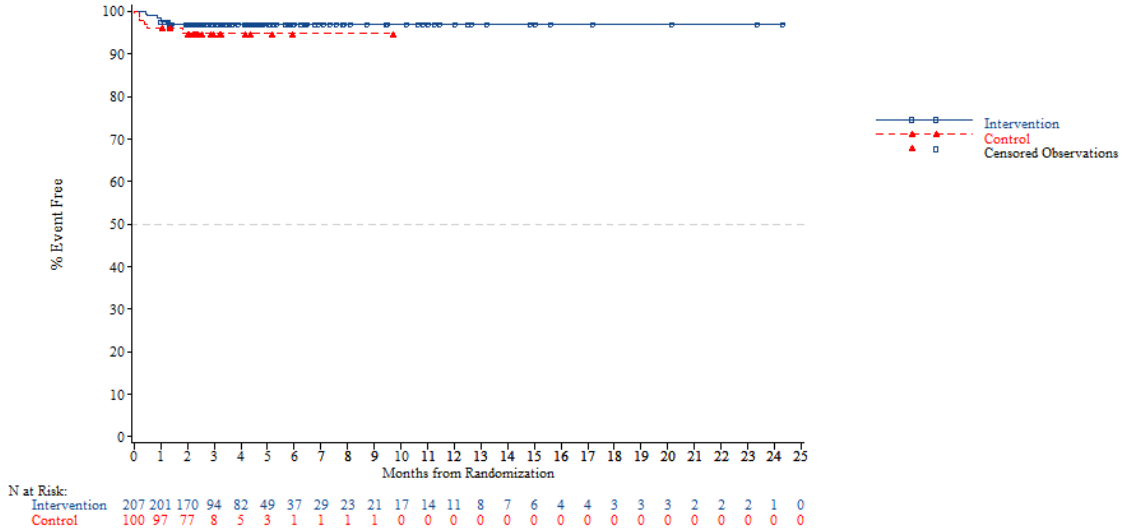


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

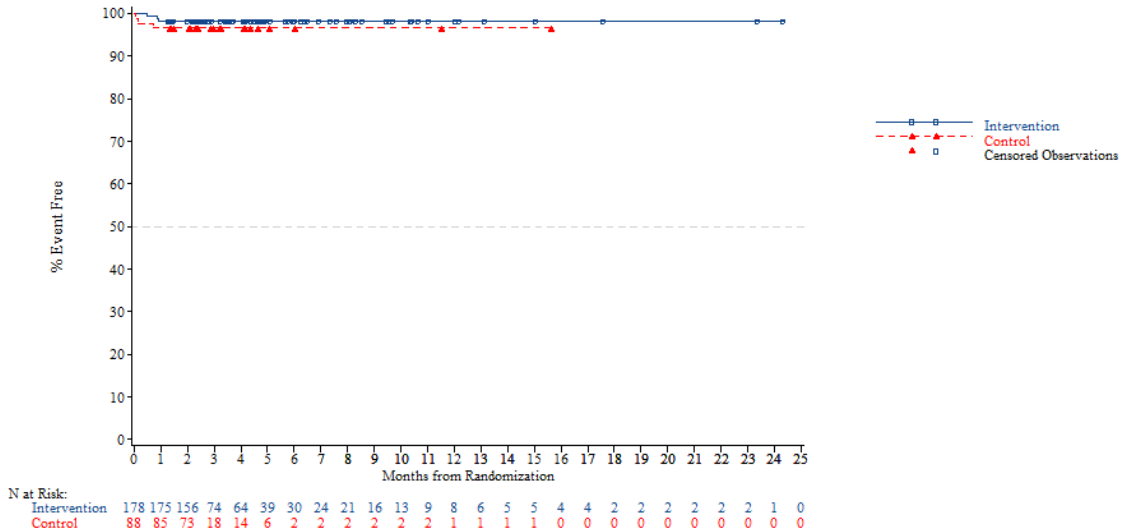
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

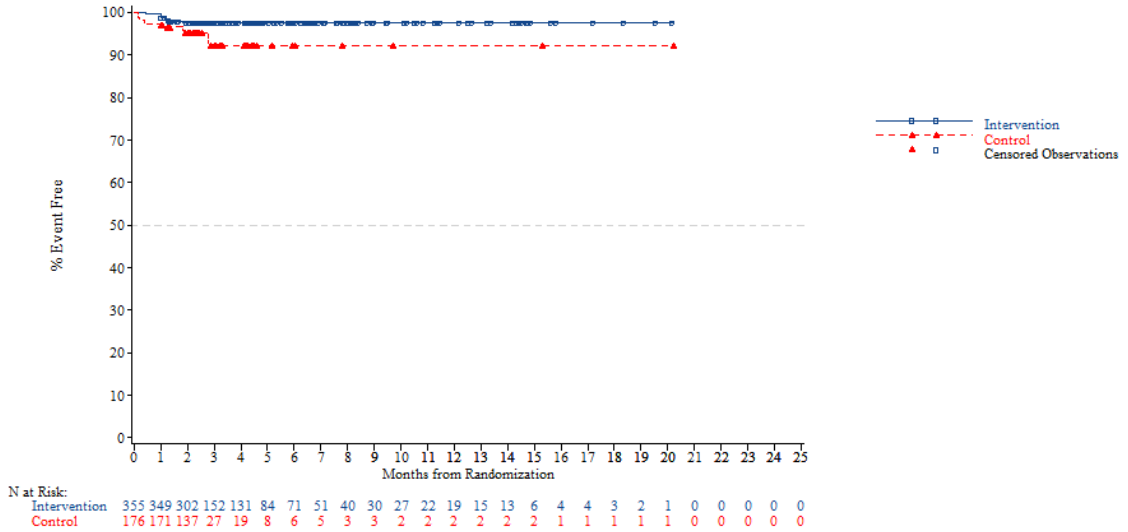


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

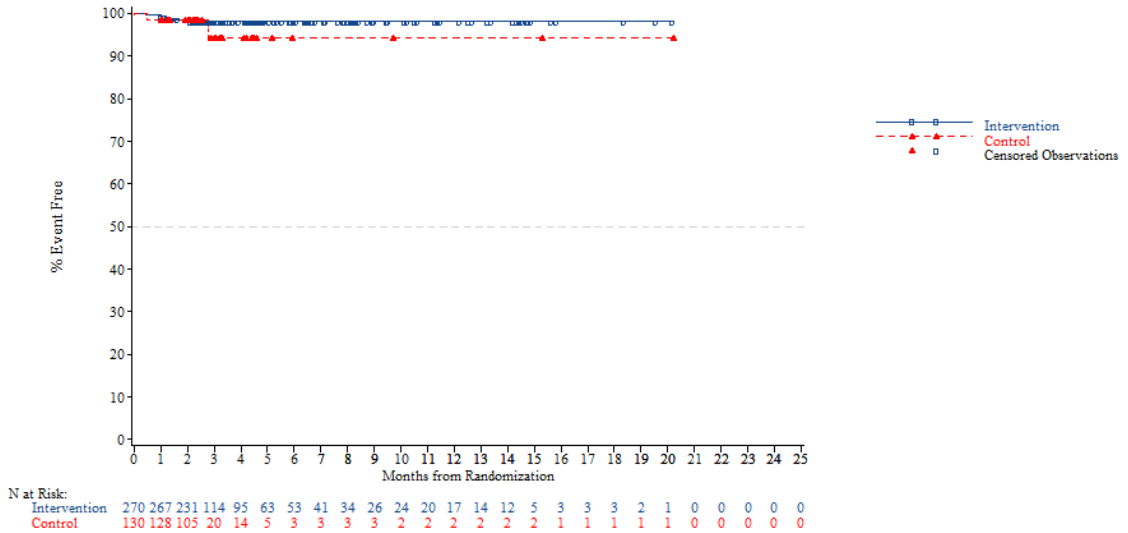
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

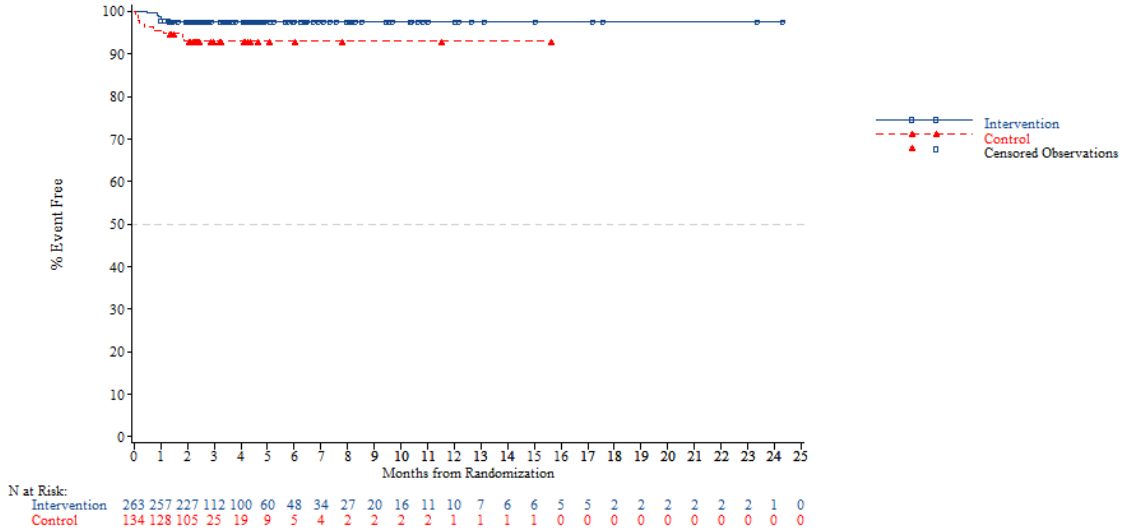


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

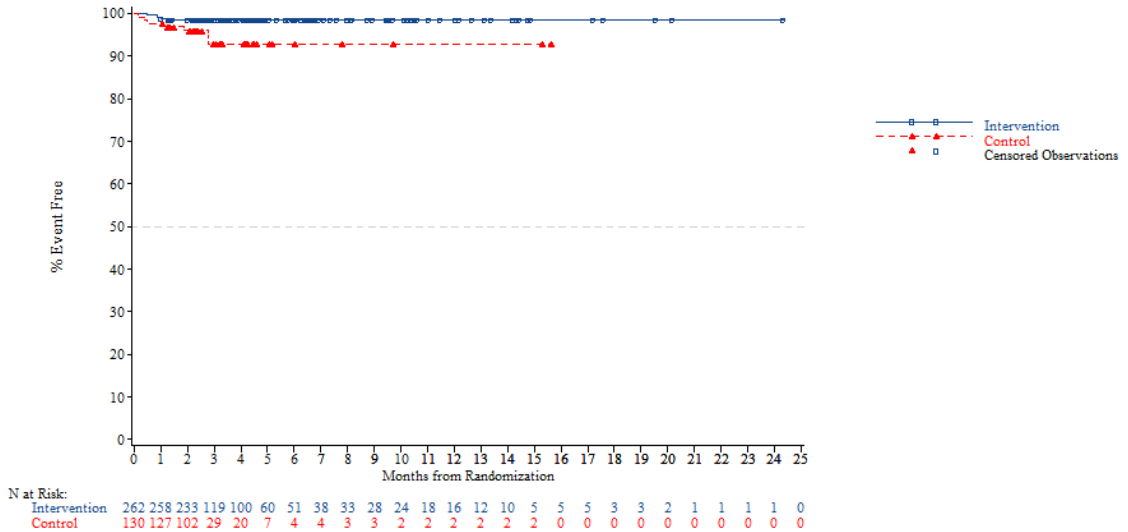
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

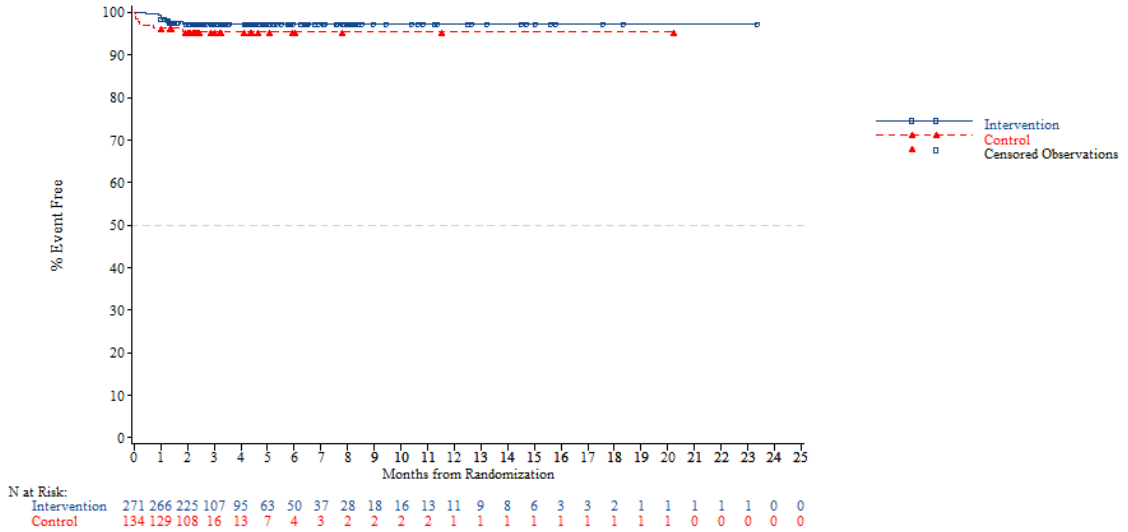


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

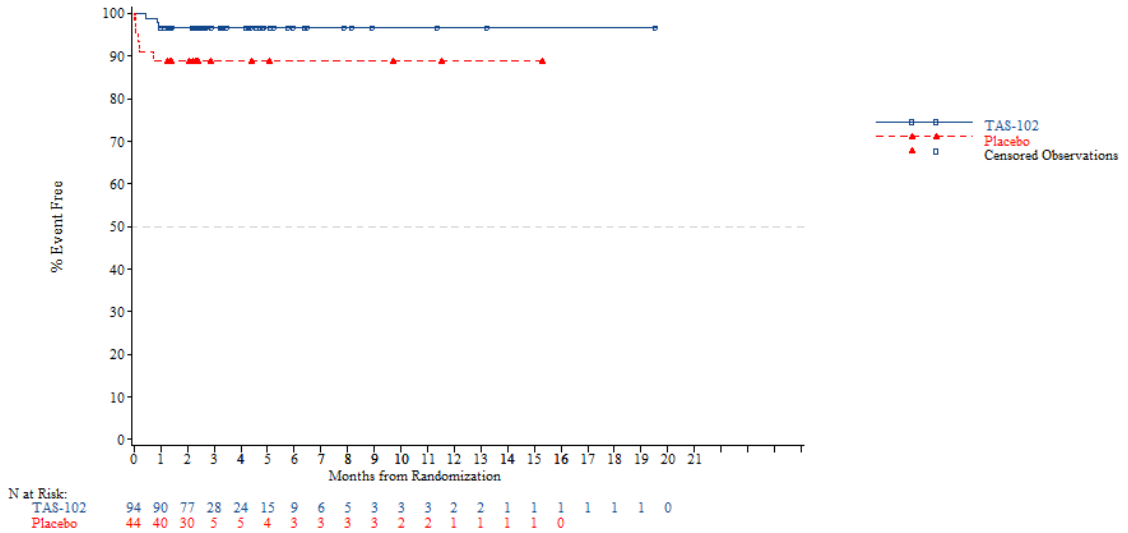
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

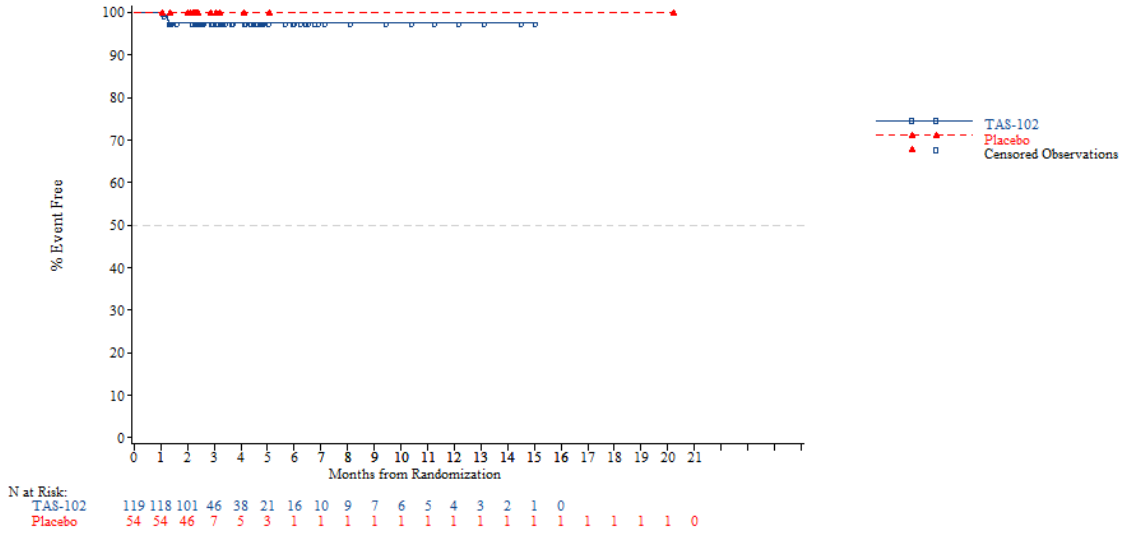


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

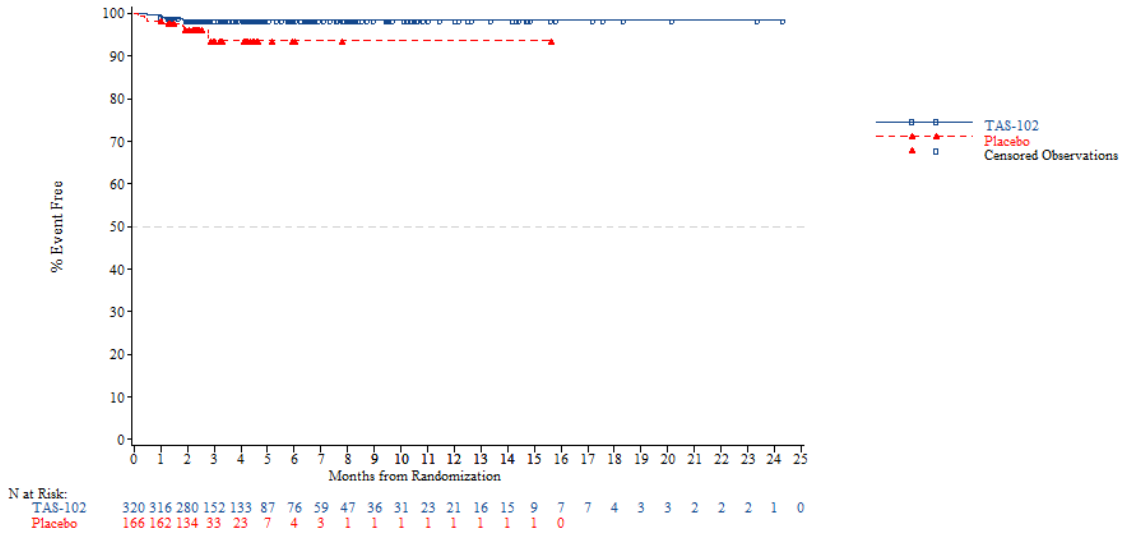
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

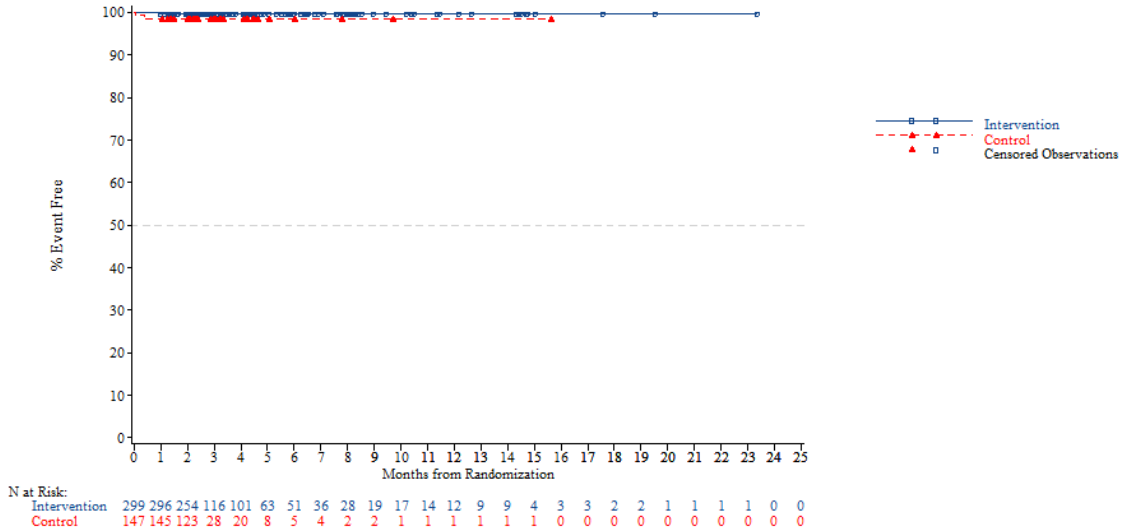


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

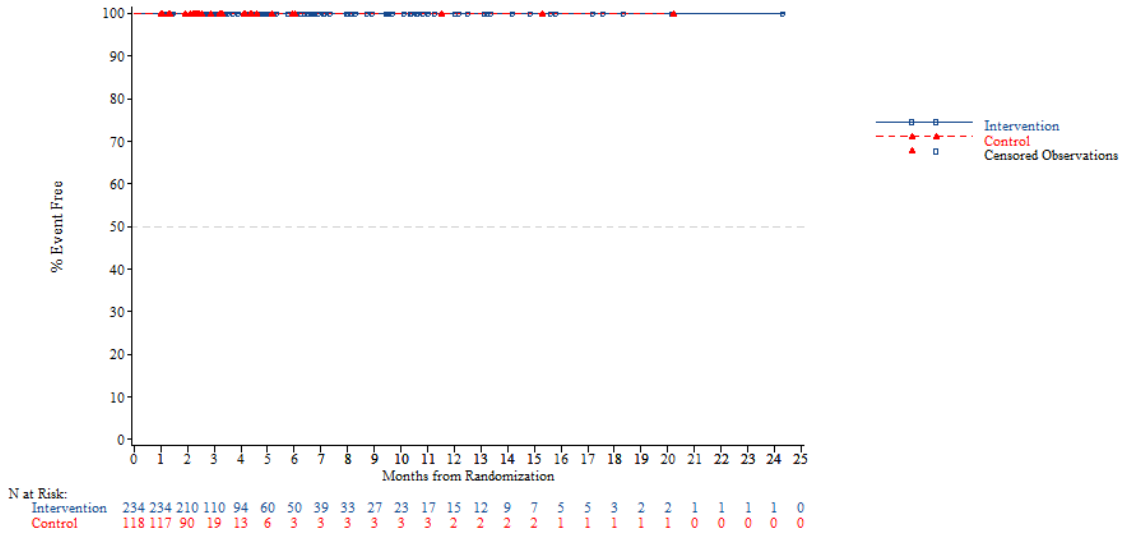
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

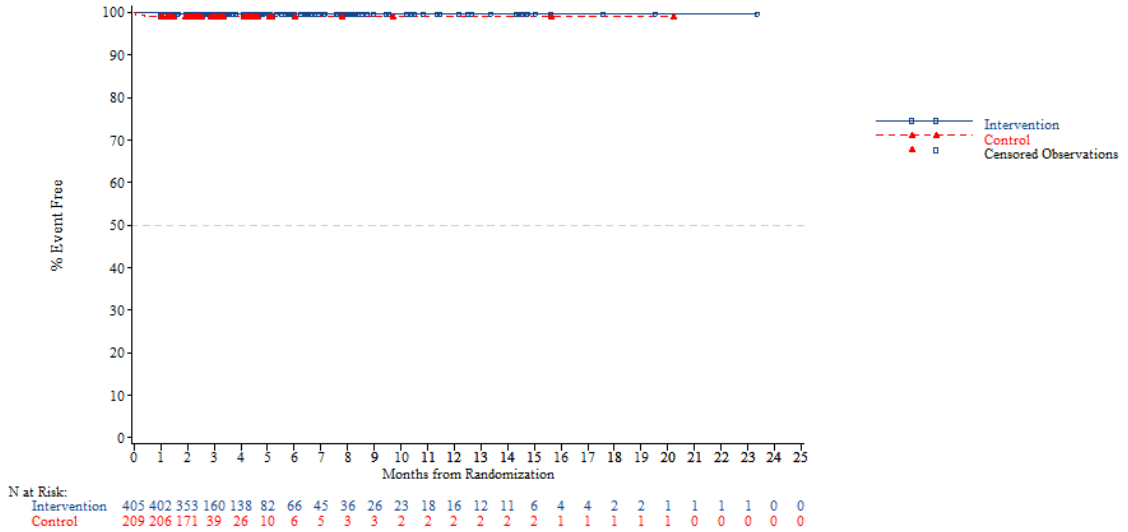


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

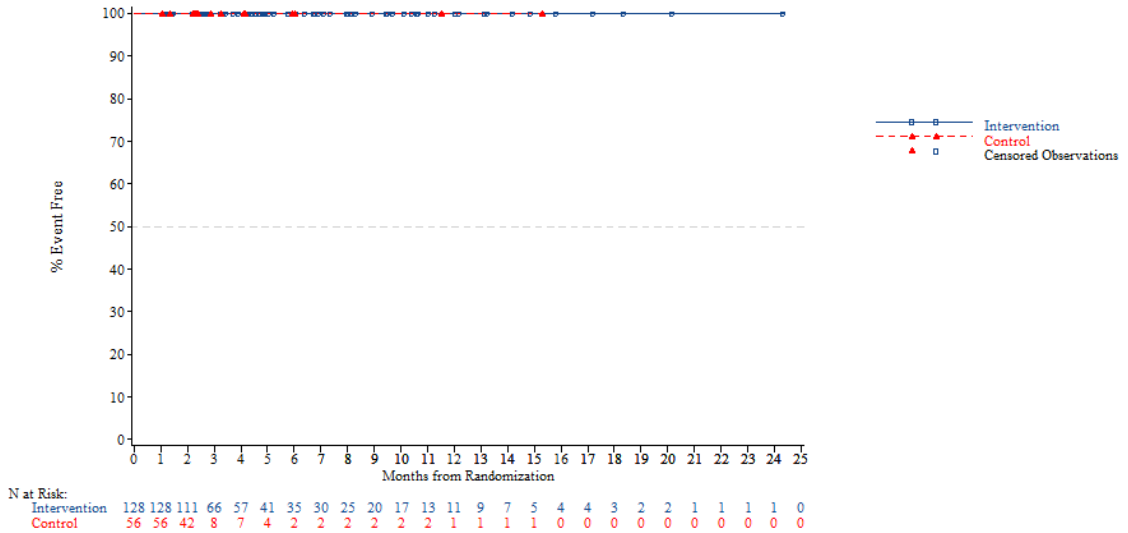
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

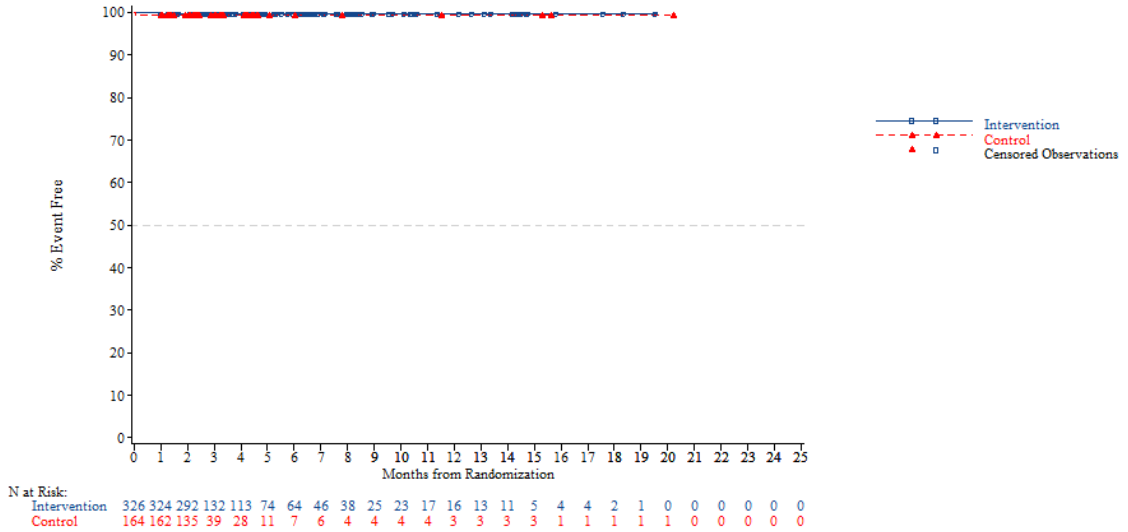


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

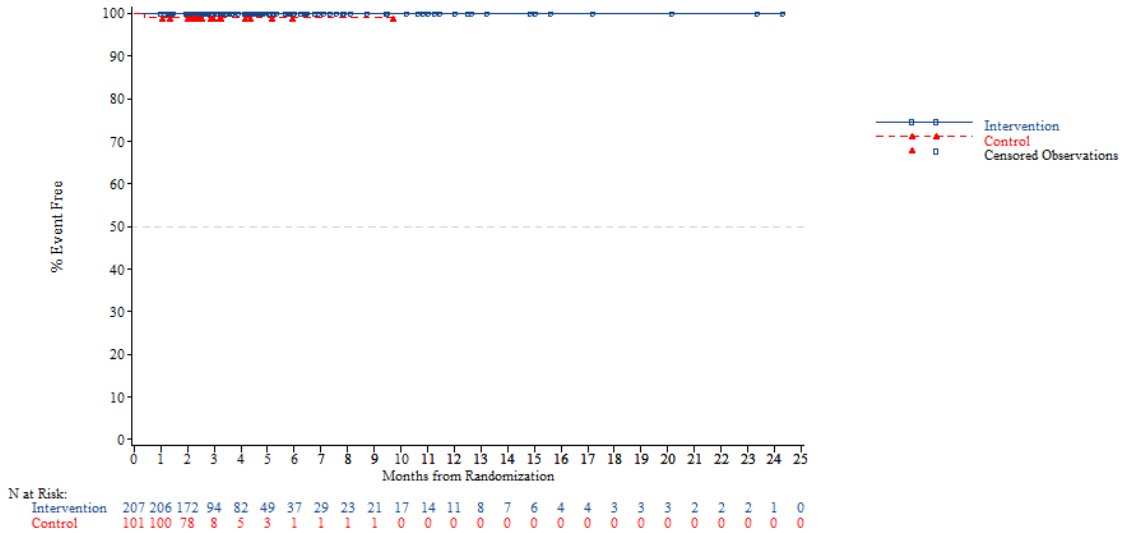
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

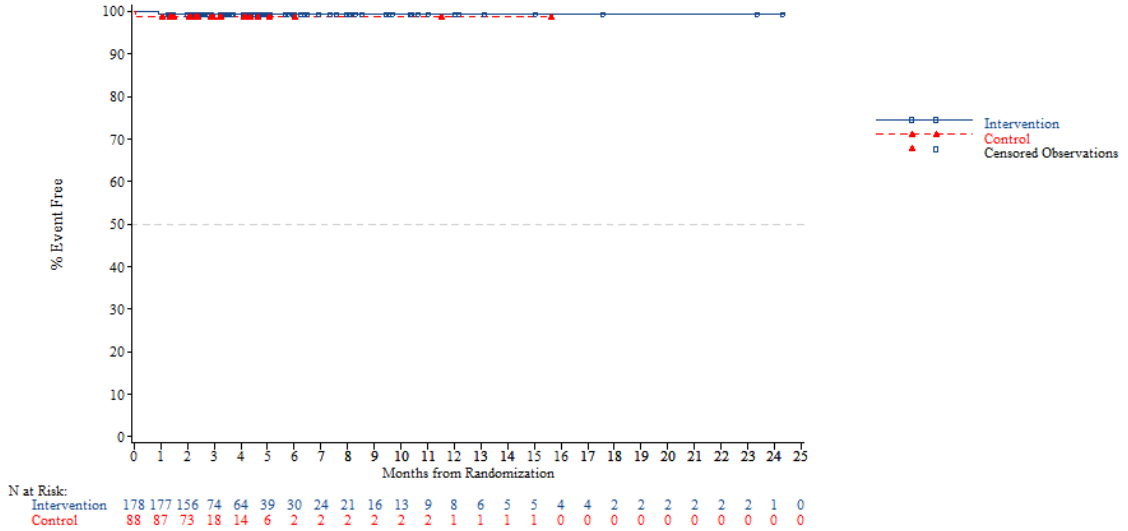


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

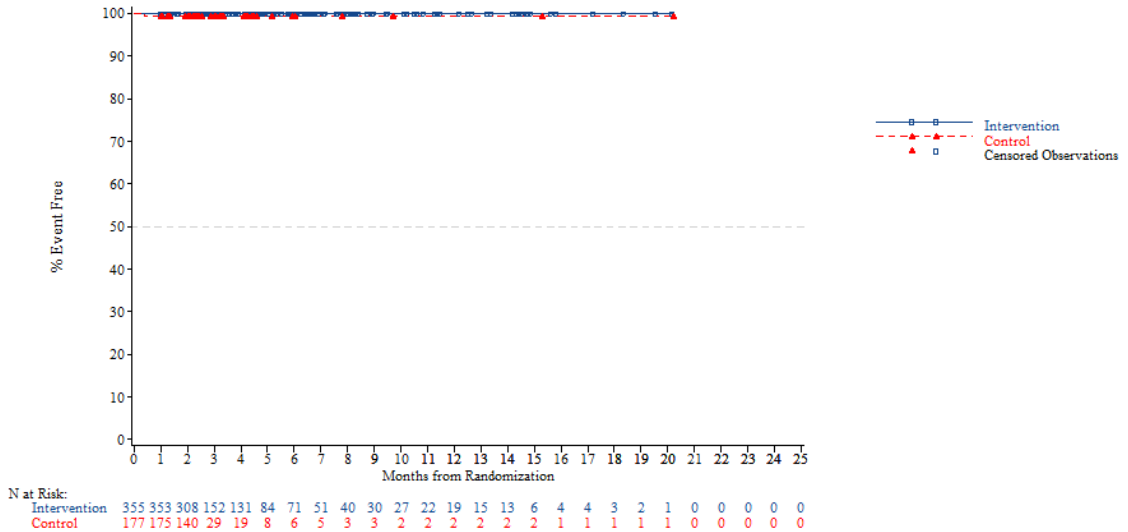
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

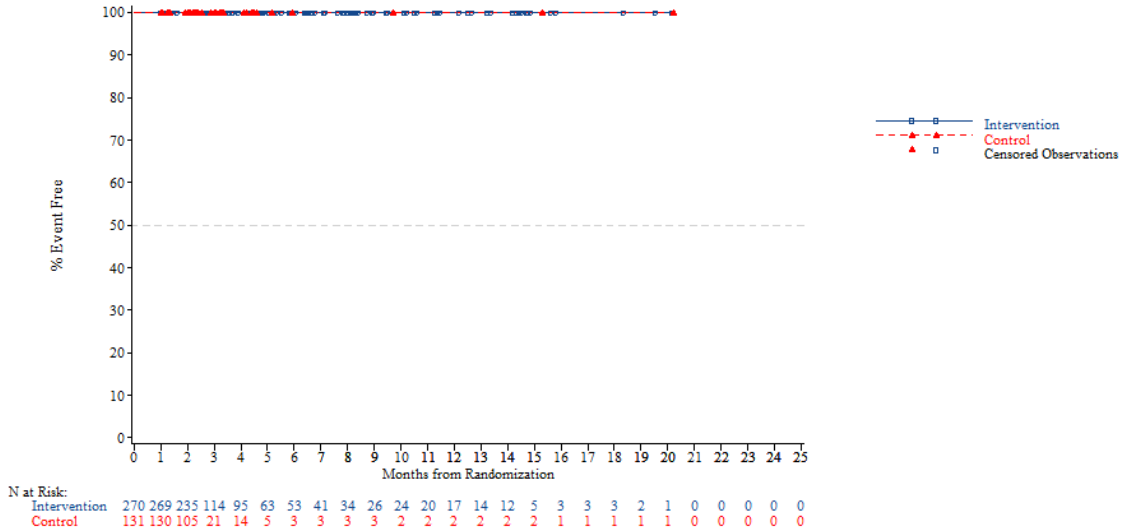


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

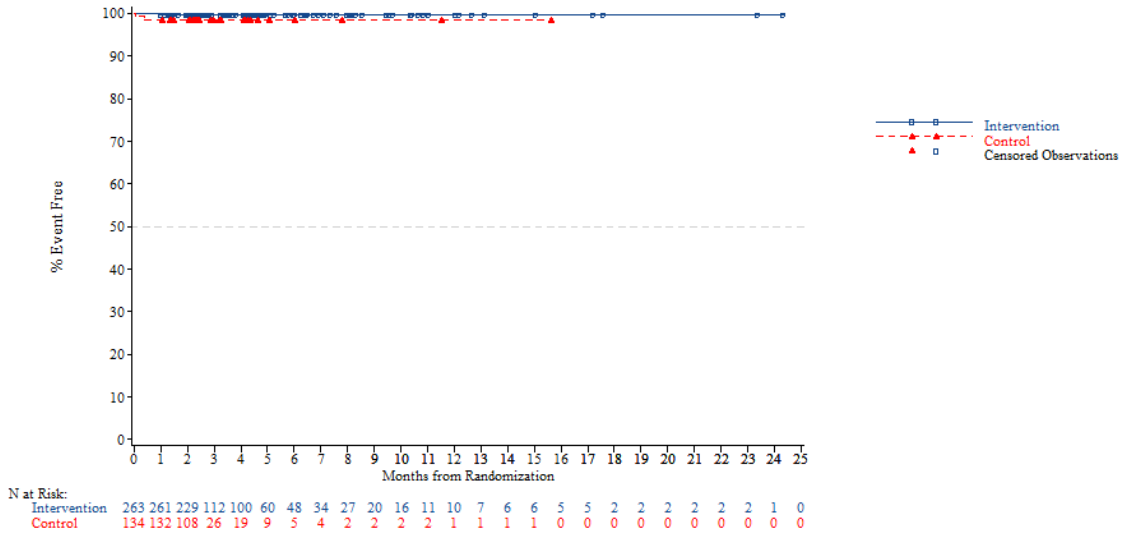
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

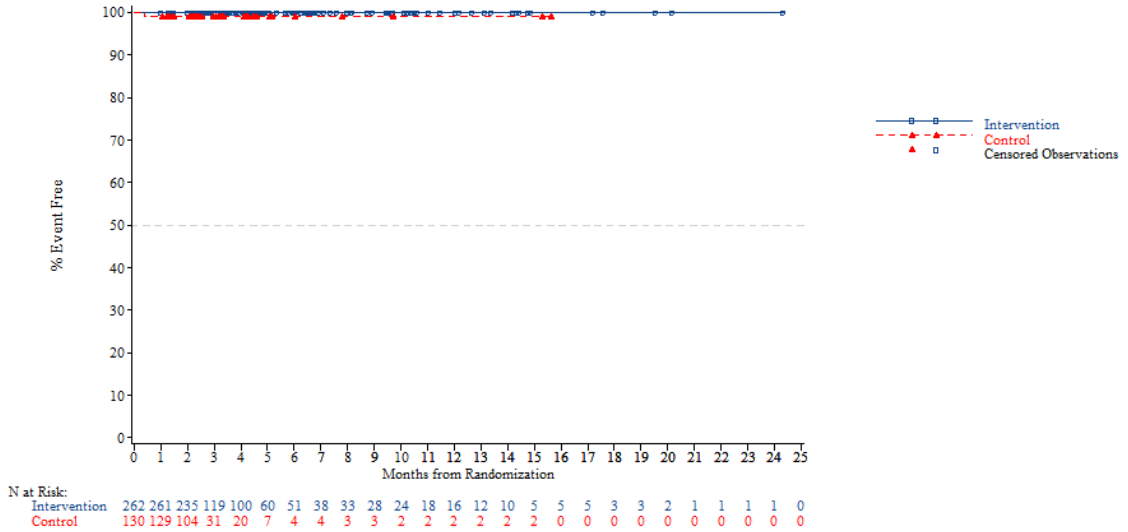


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

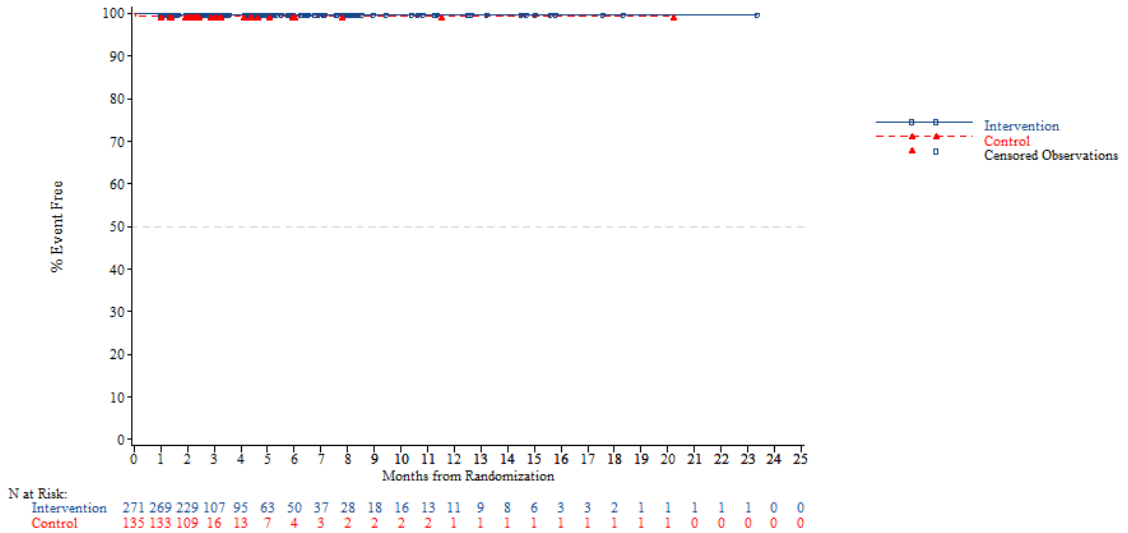
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

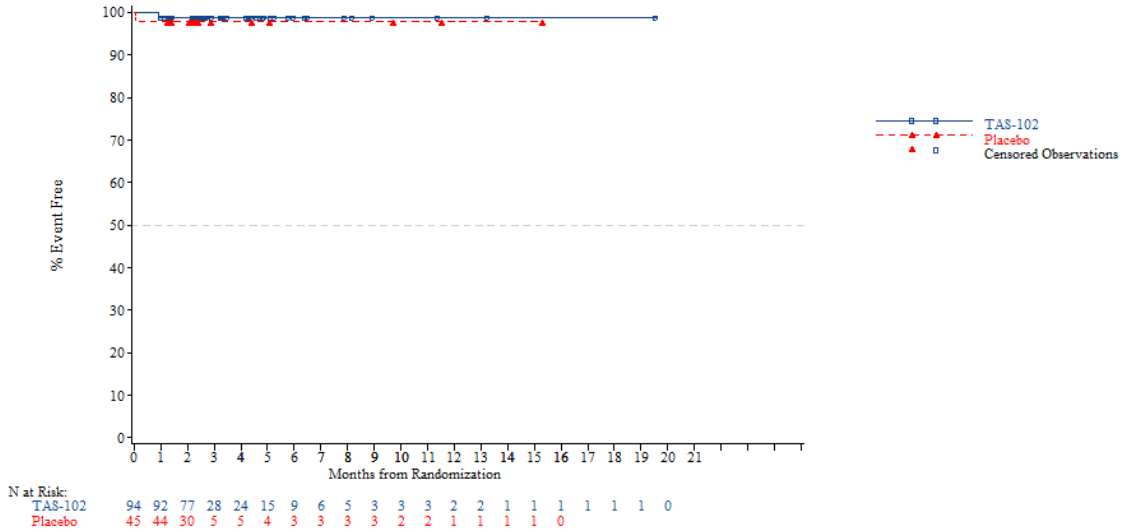


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

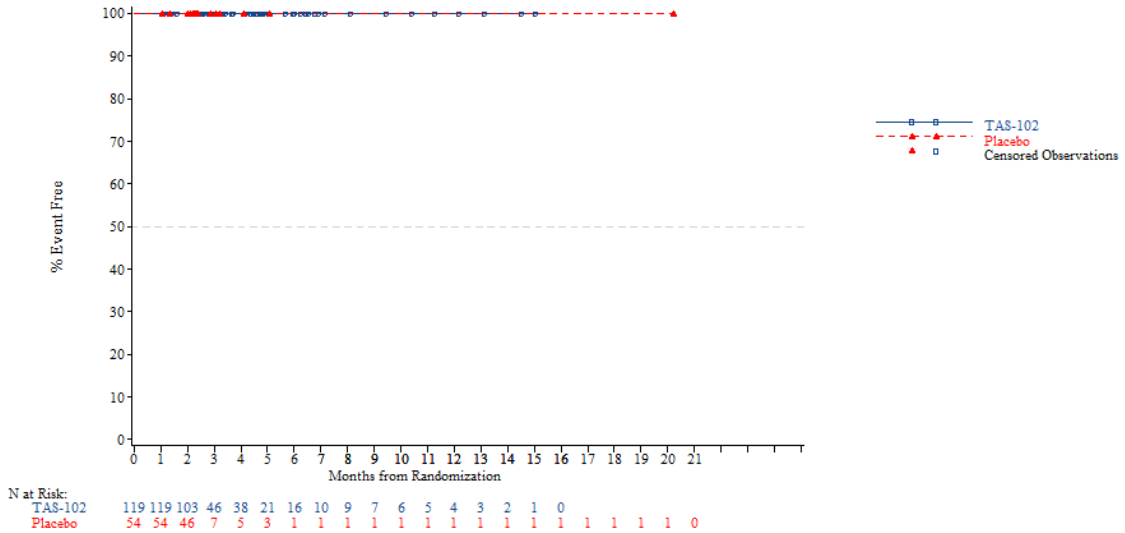
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

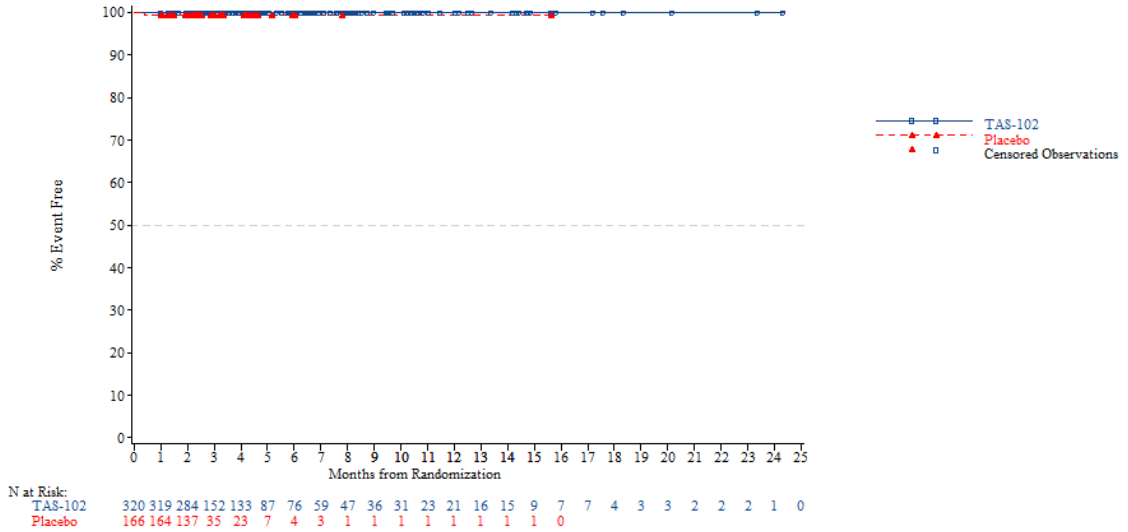


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

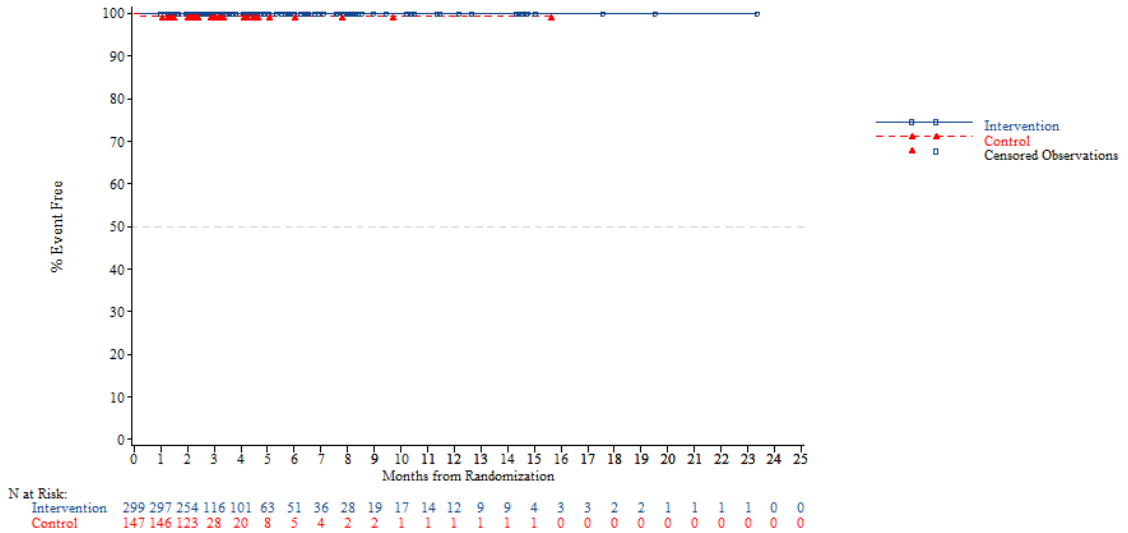
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

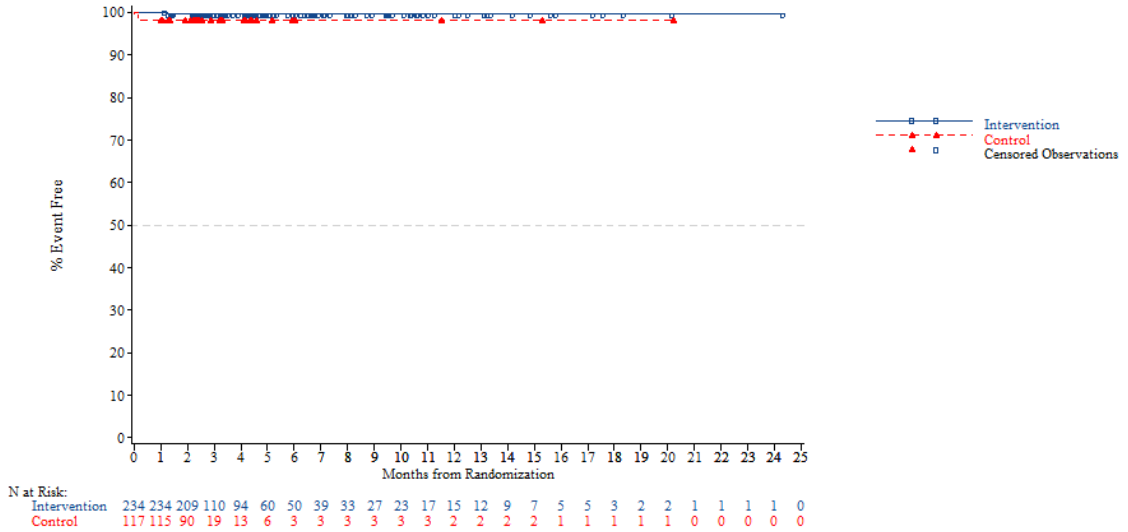


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

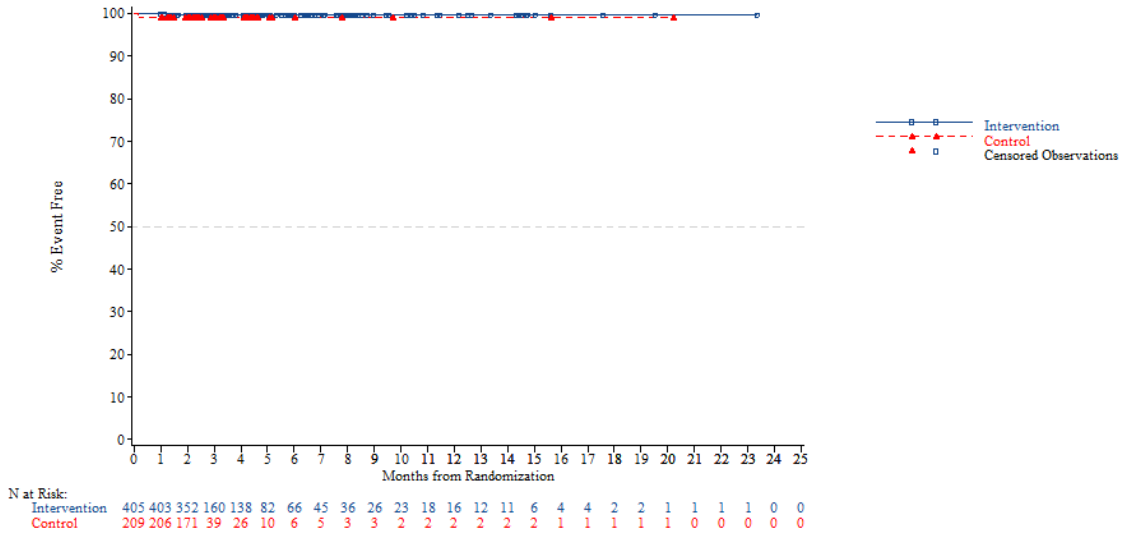
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

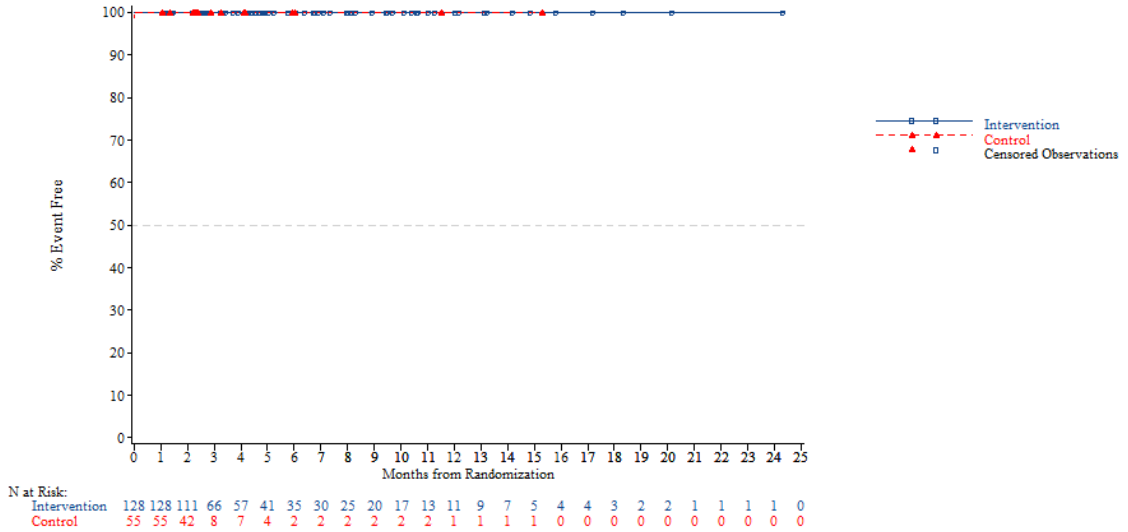


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

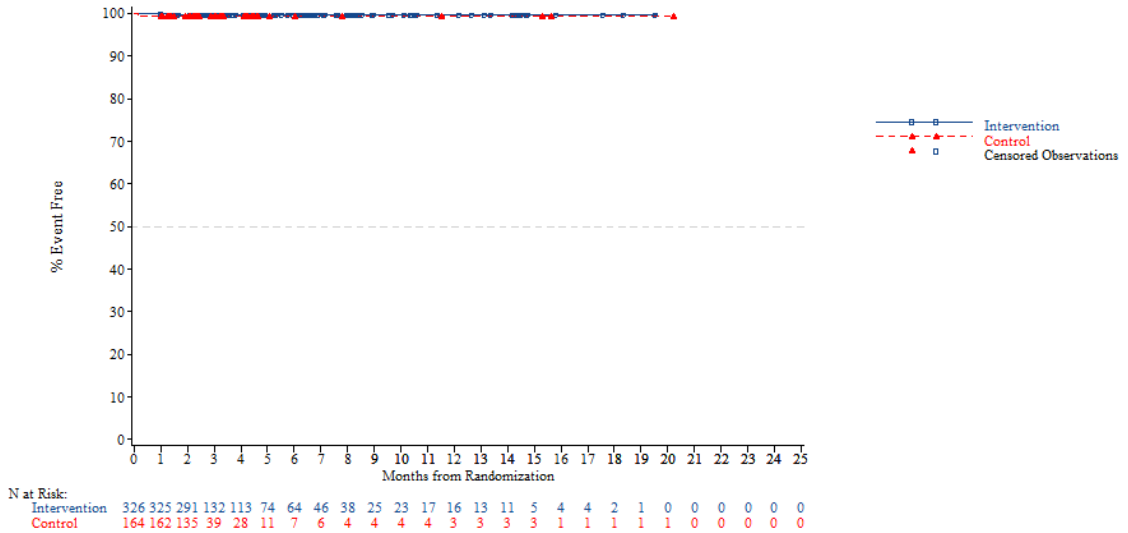
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

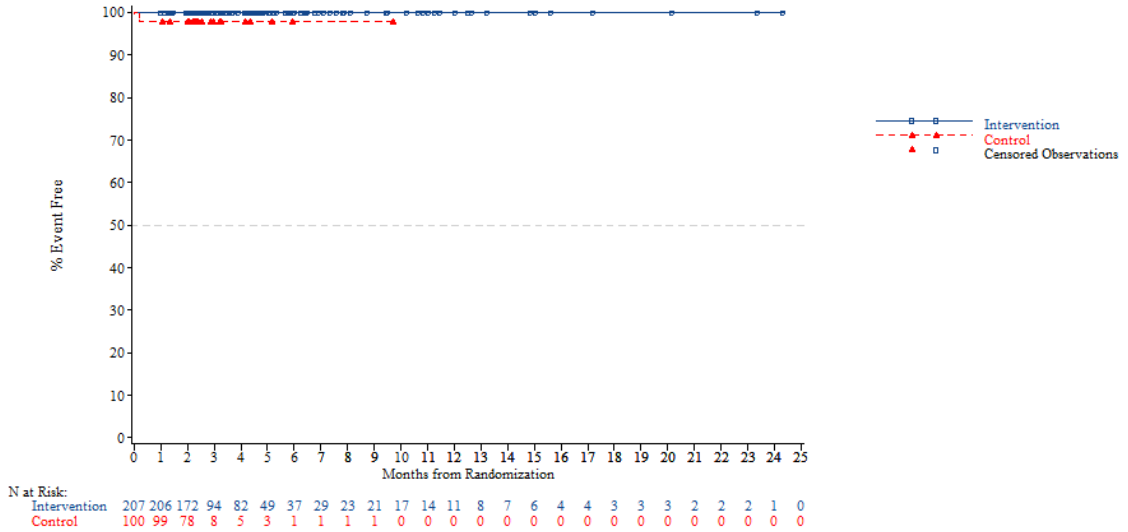


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

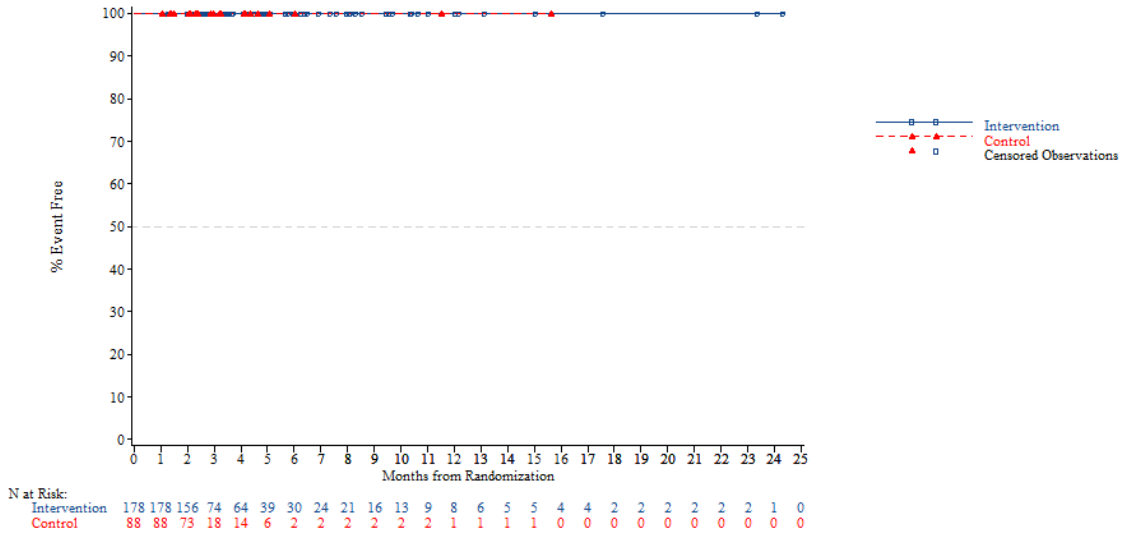
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

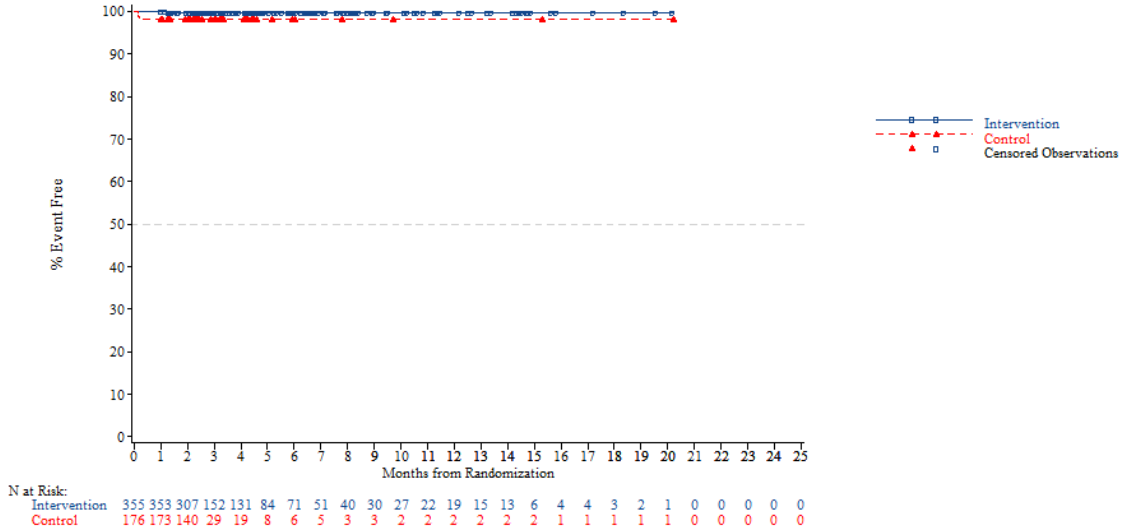


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

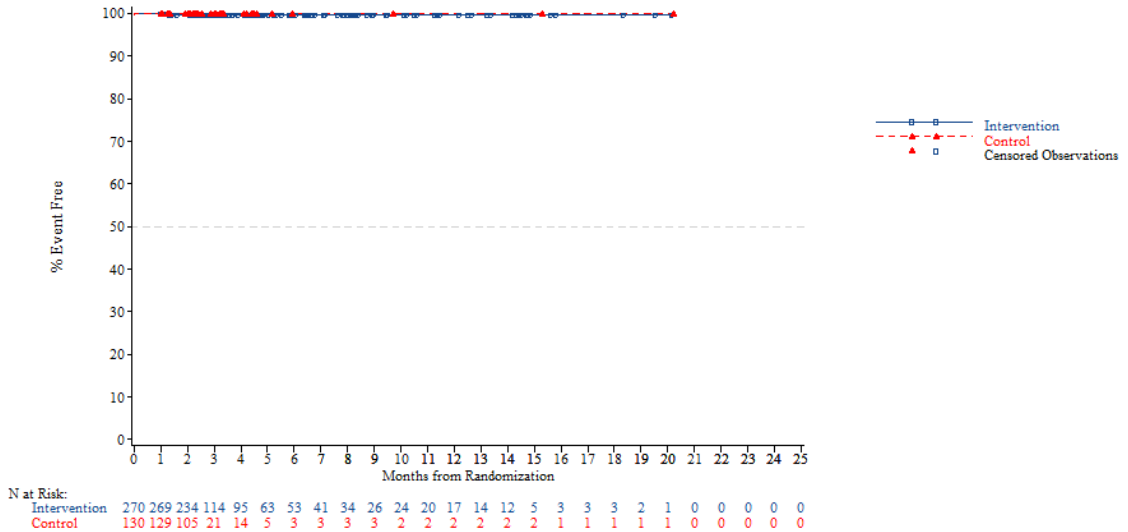
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

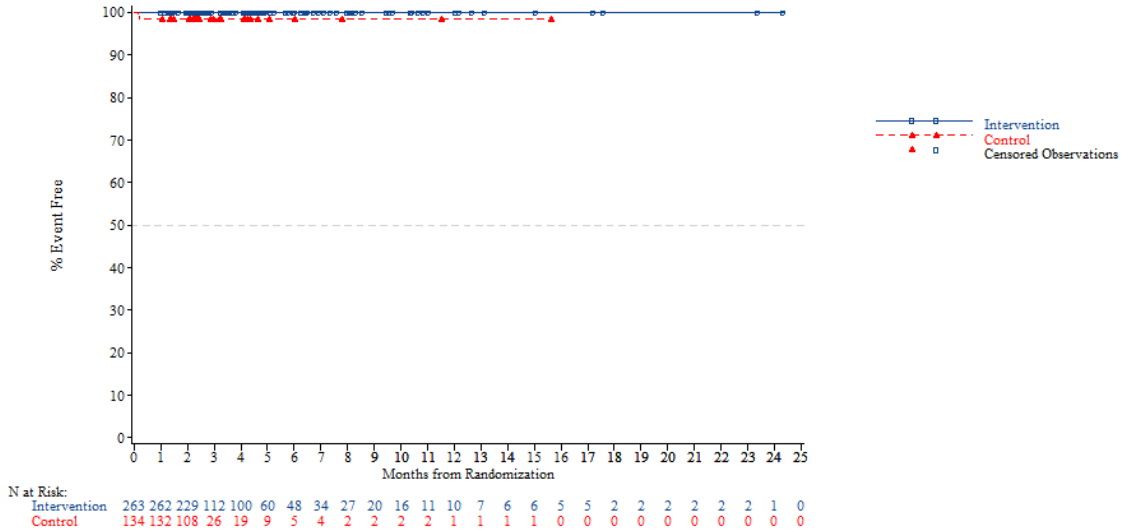


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

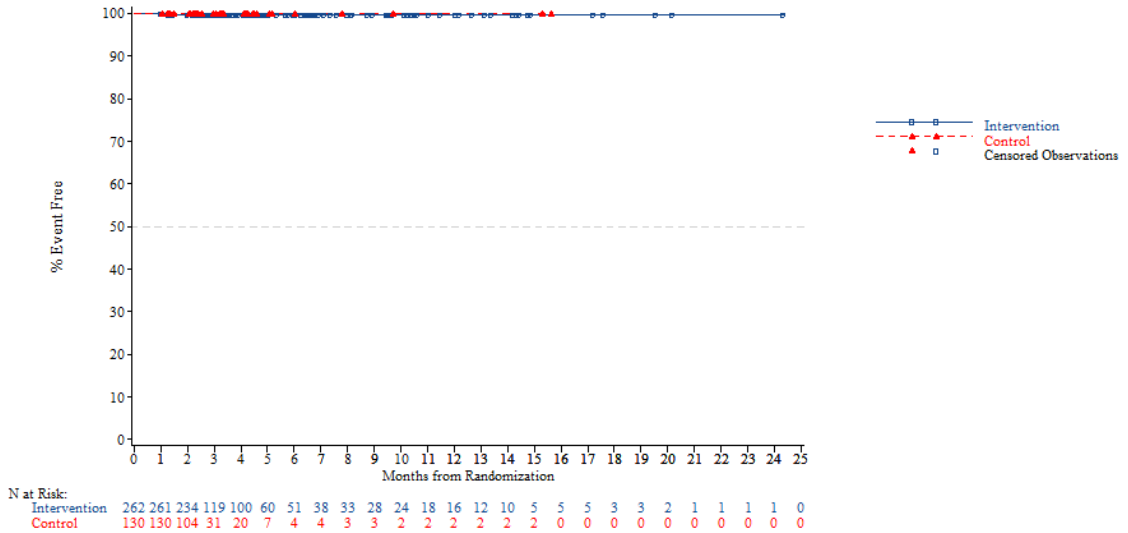
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

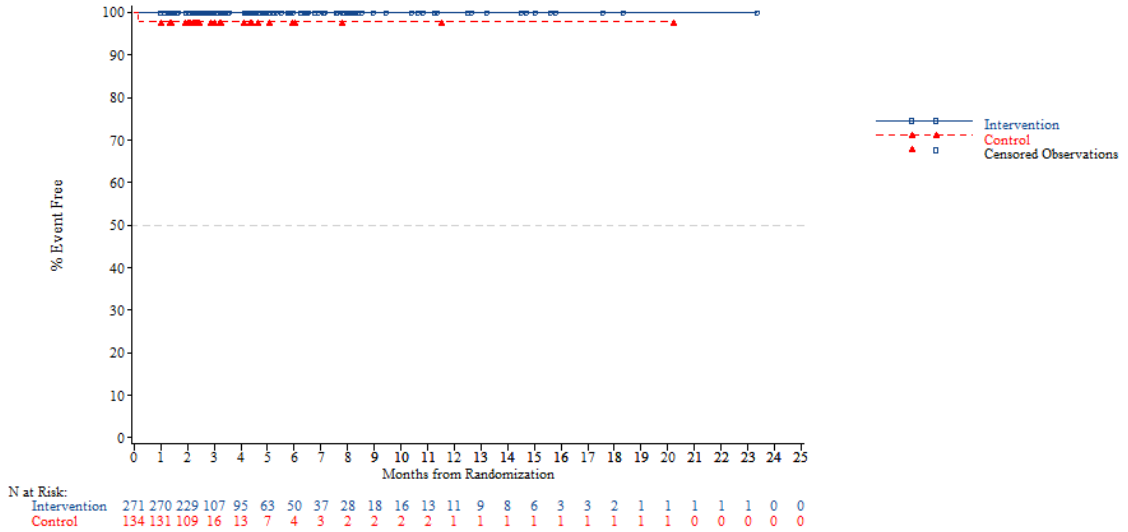


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

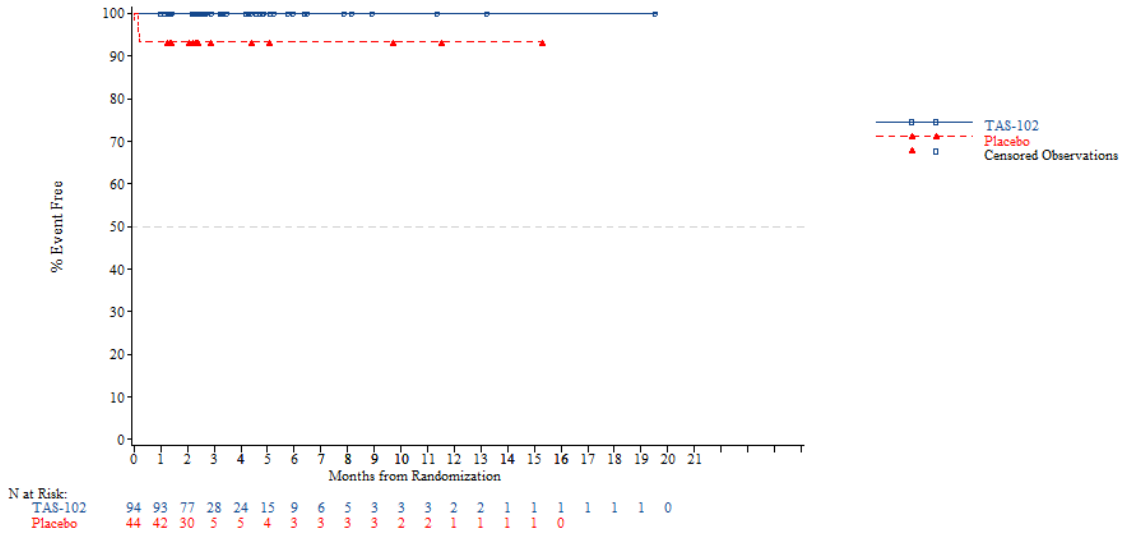
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

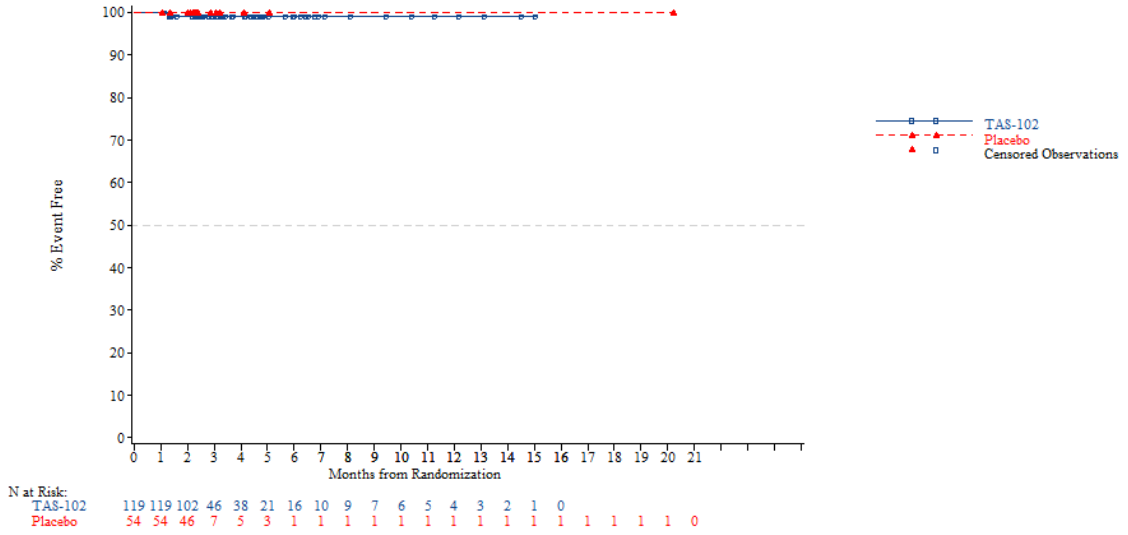


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

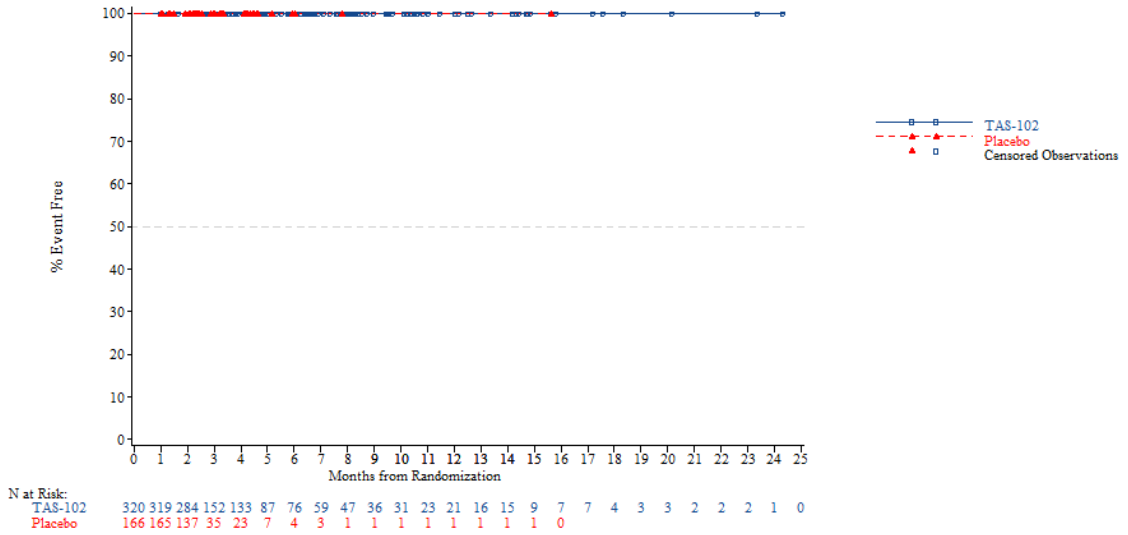
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

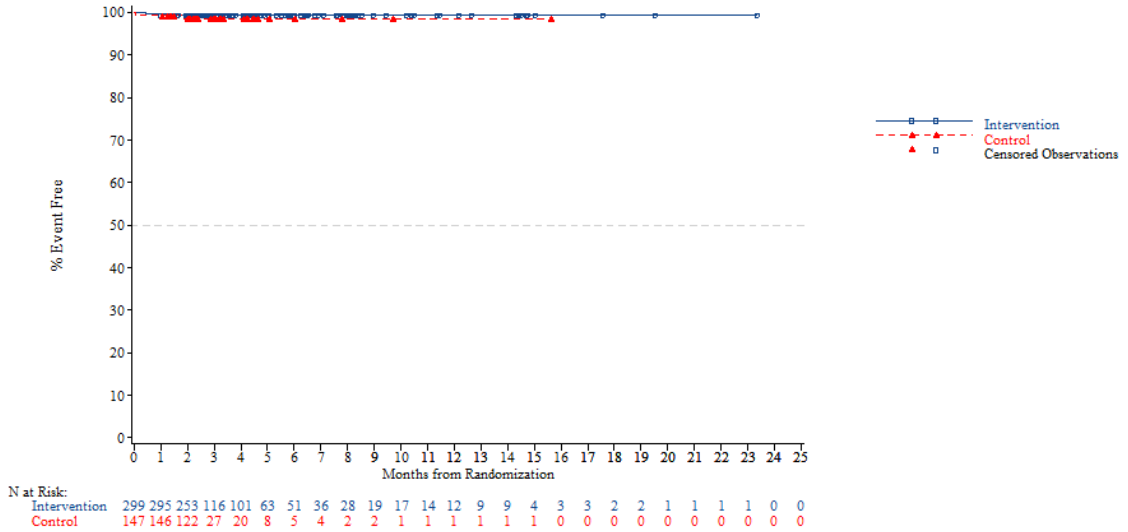


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

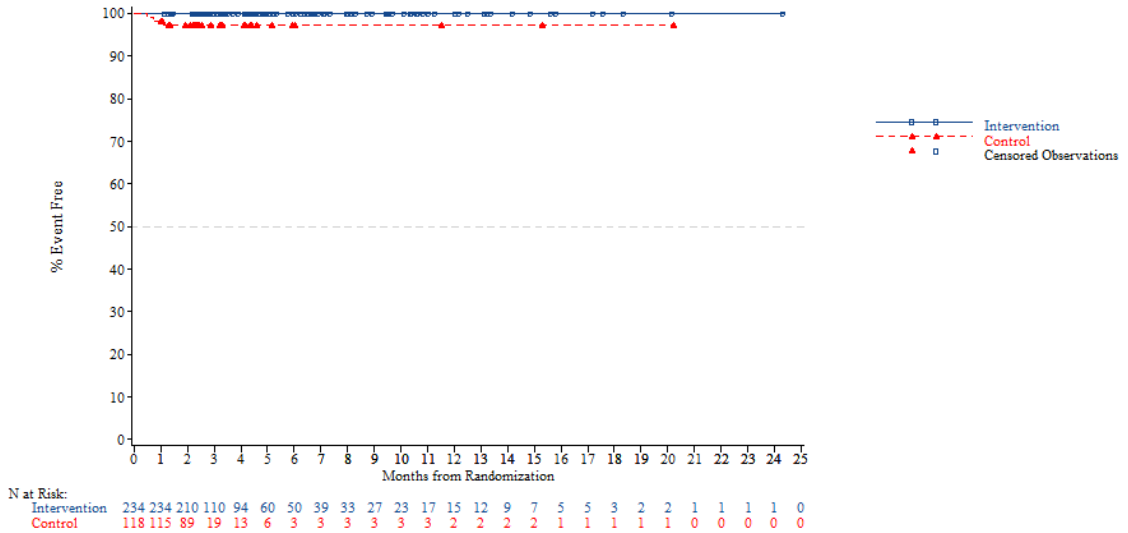
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Ascites
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

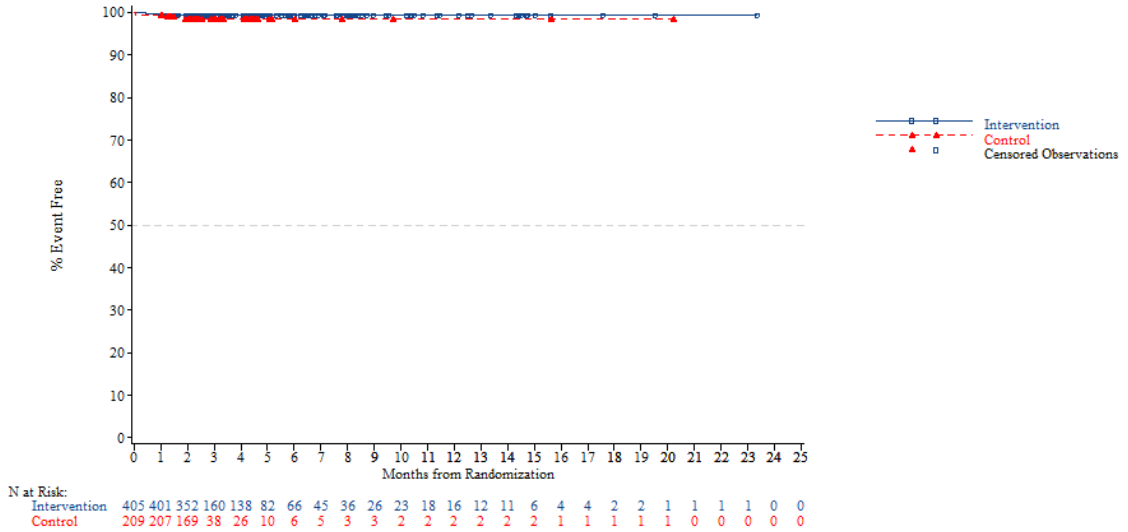


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Ascites
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

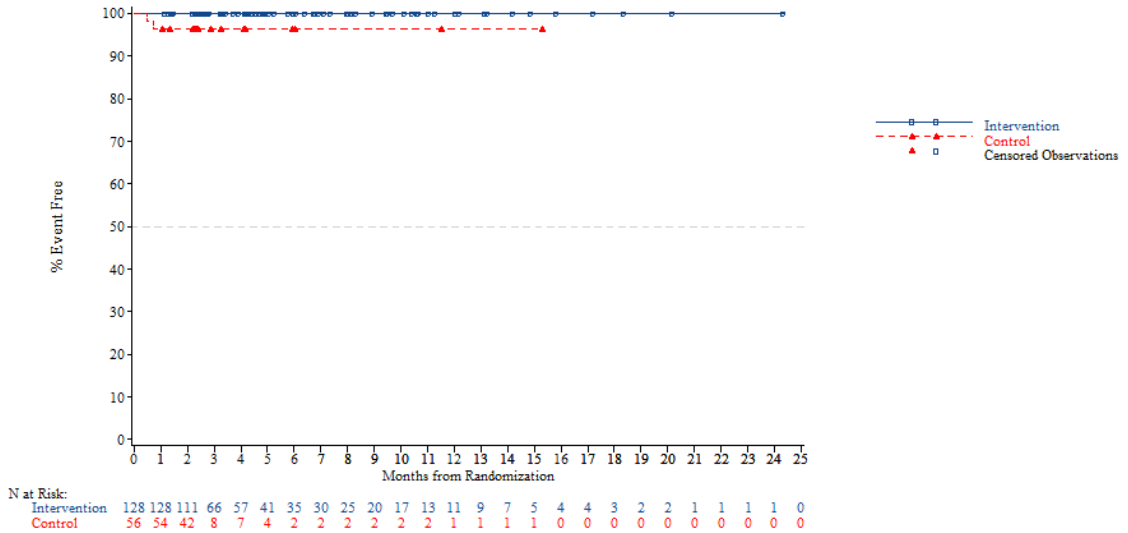
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Ascites
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

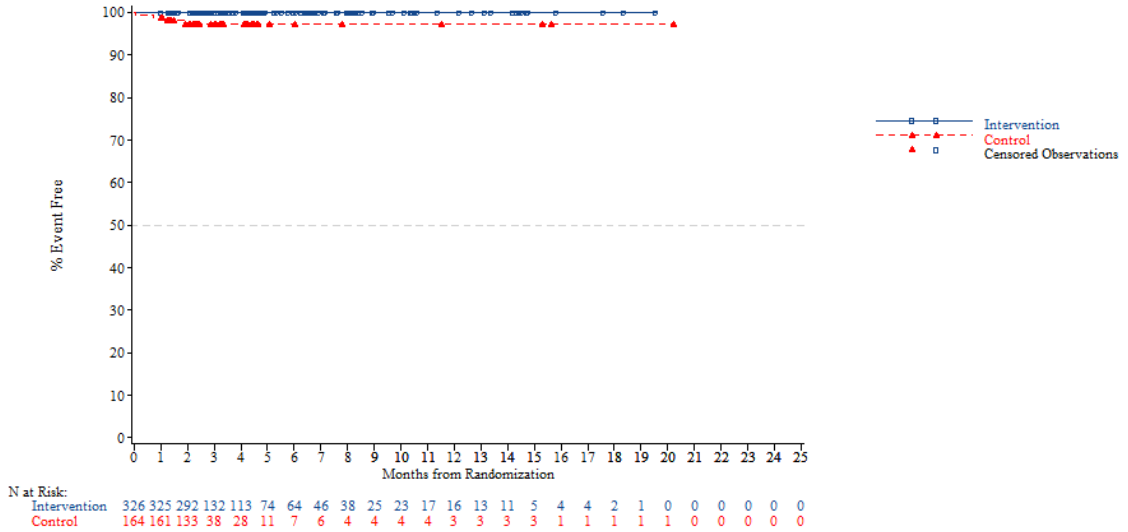


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Ascites
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

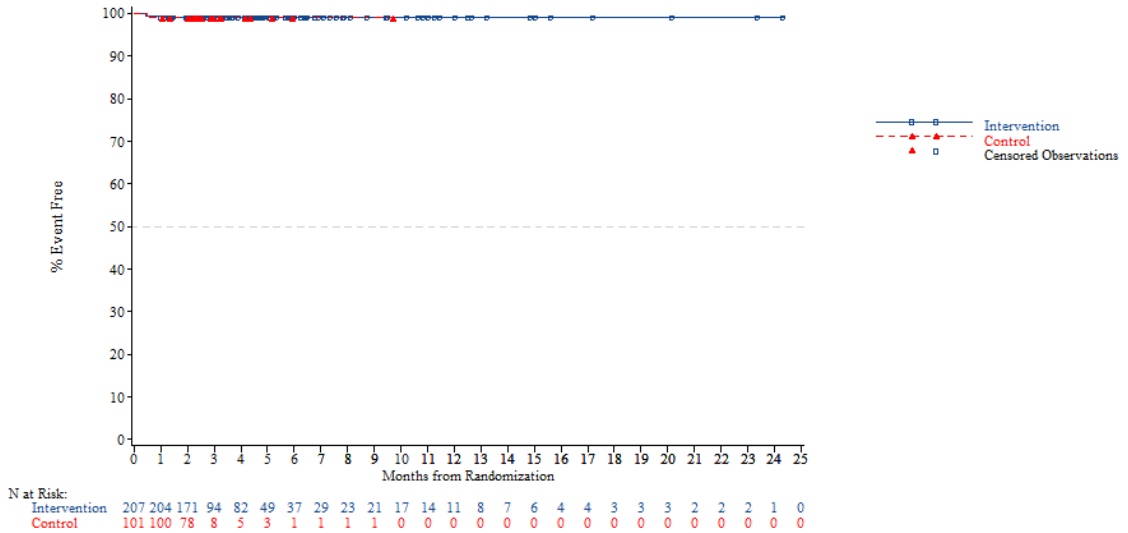
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Ascites
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

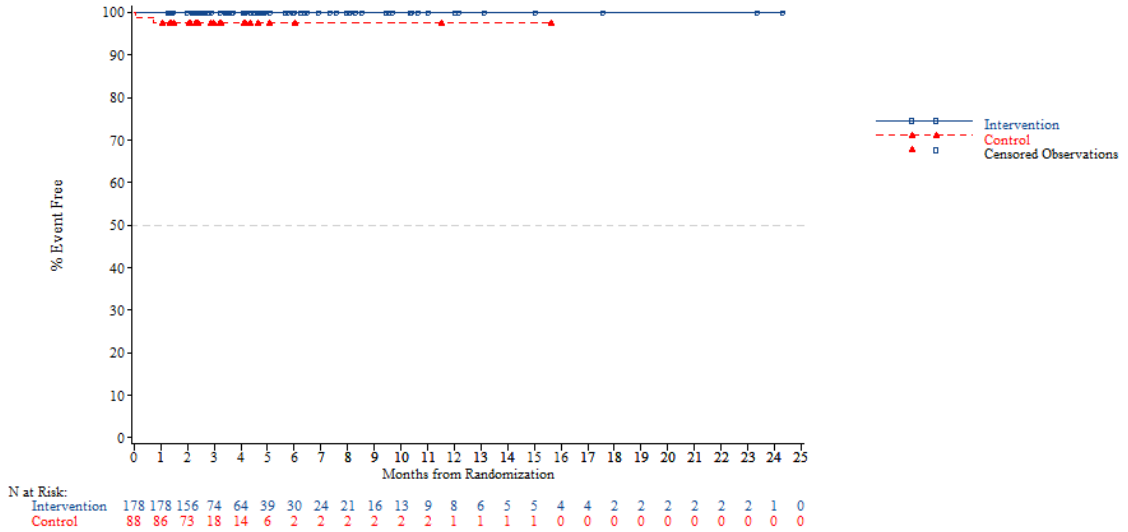


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Ascites
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

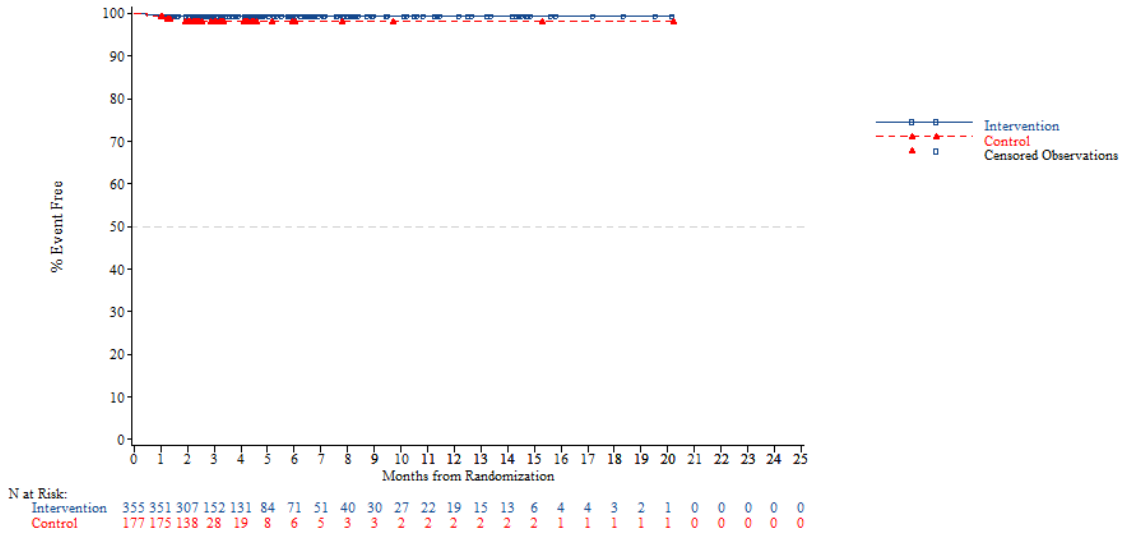
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Ascites
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

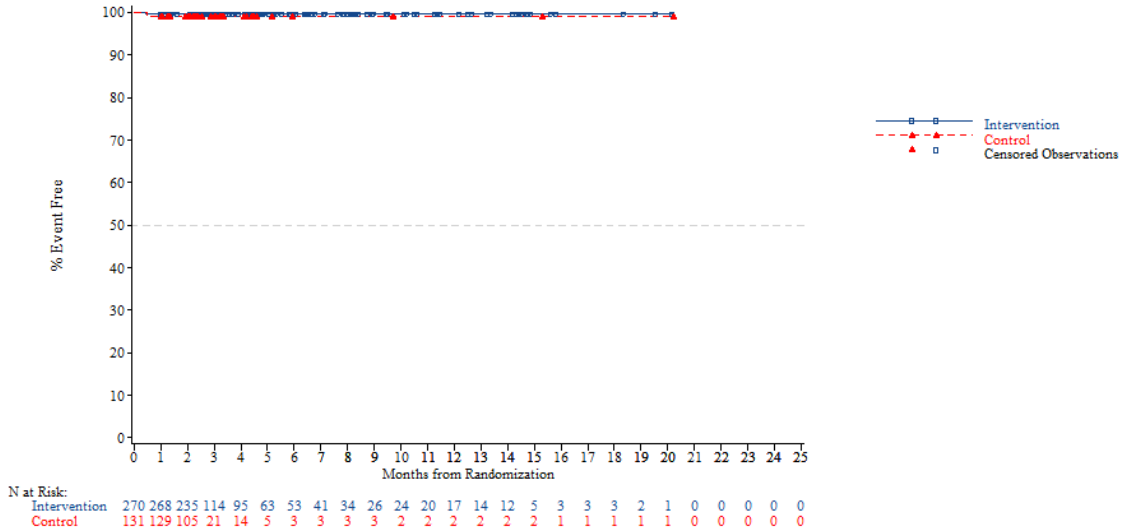


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Ascites
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

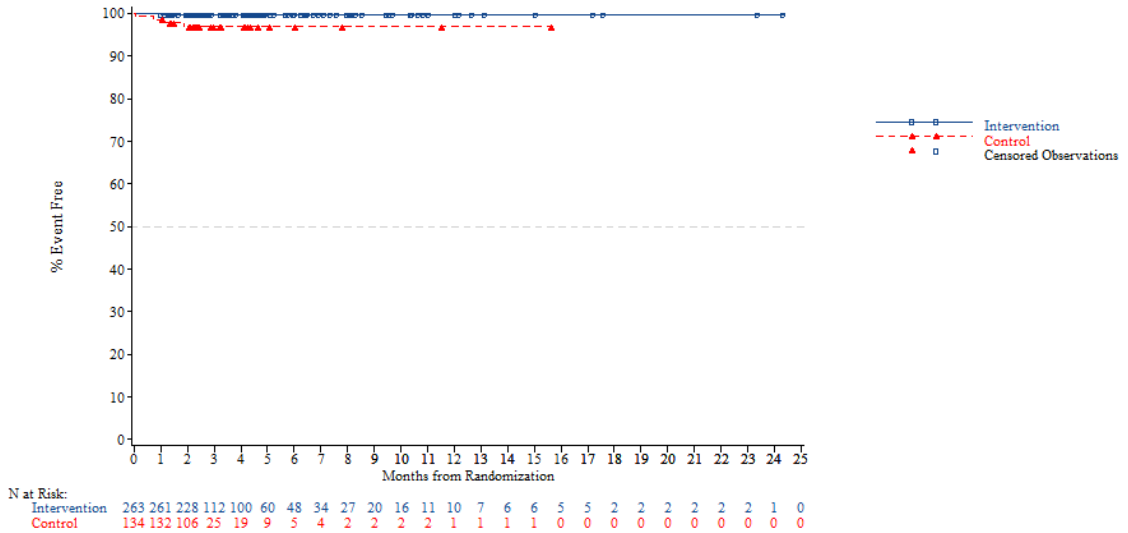
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Ascites
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

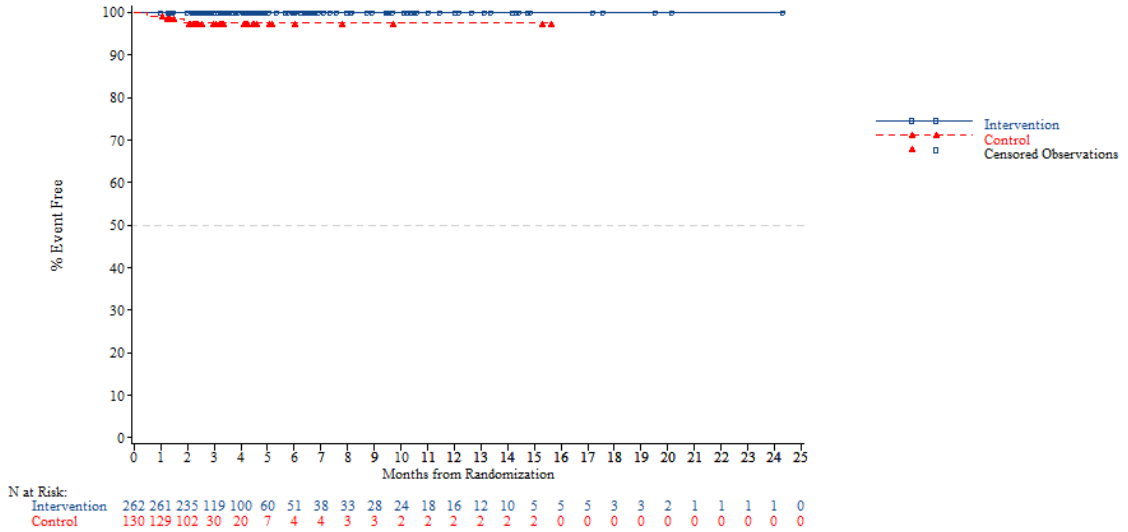


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Ascites
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

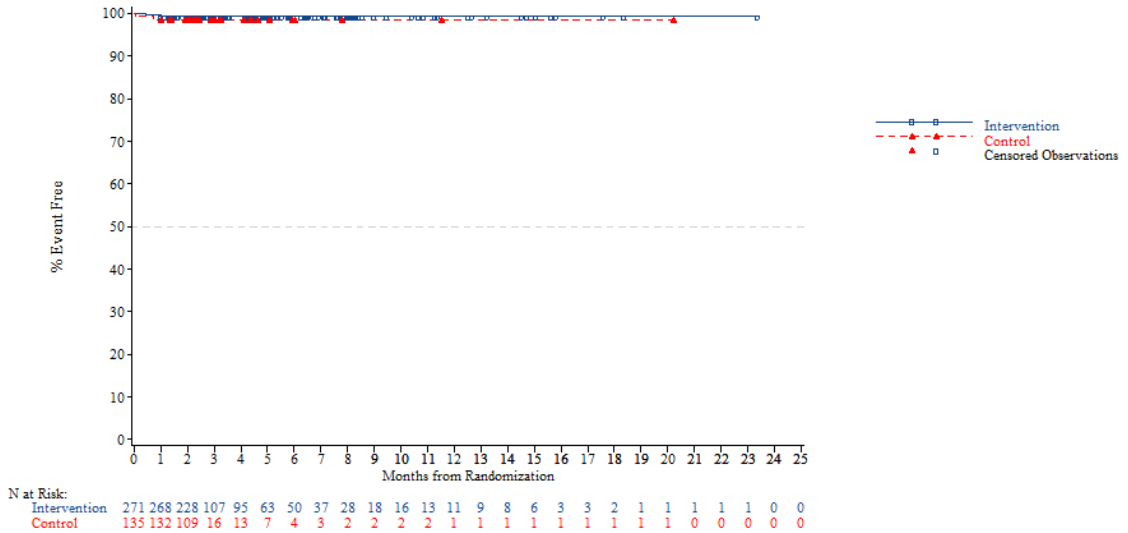
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Ascites
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

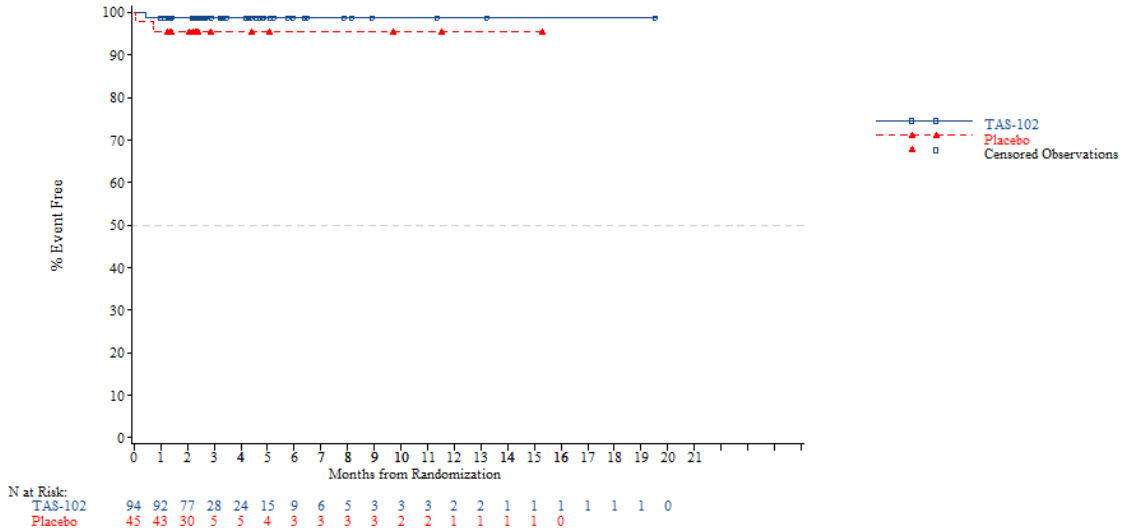


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Ascites
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

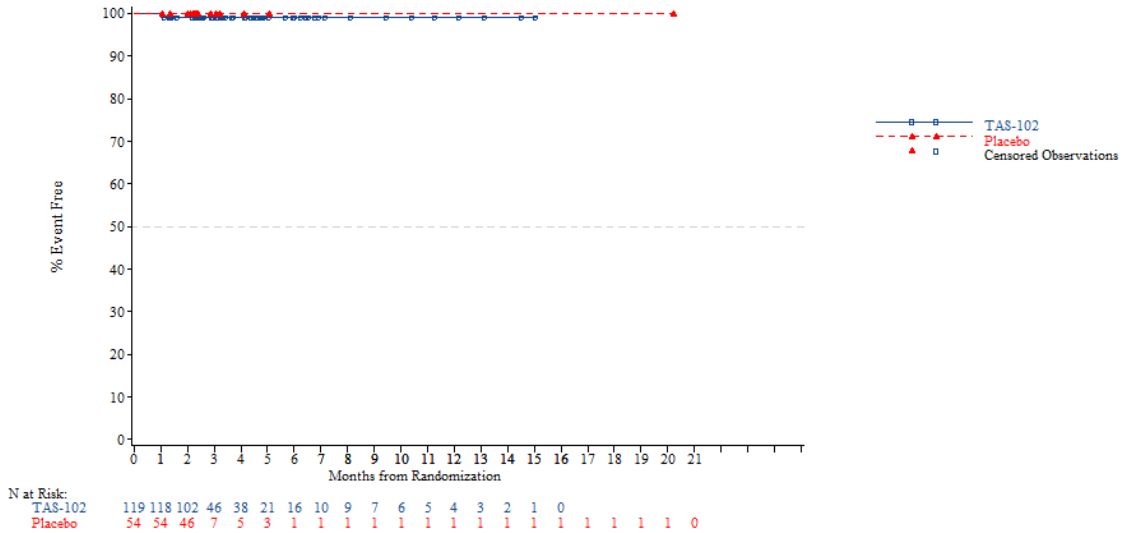
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Ascites
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

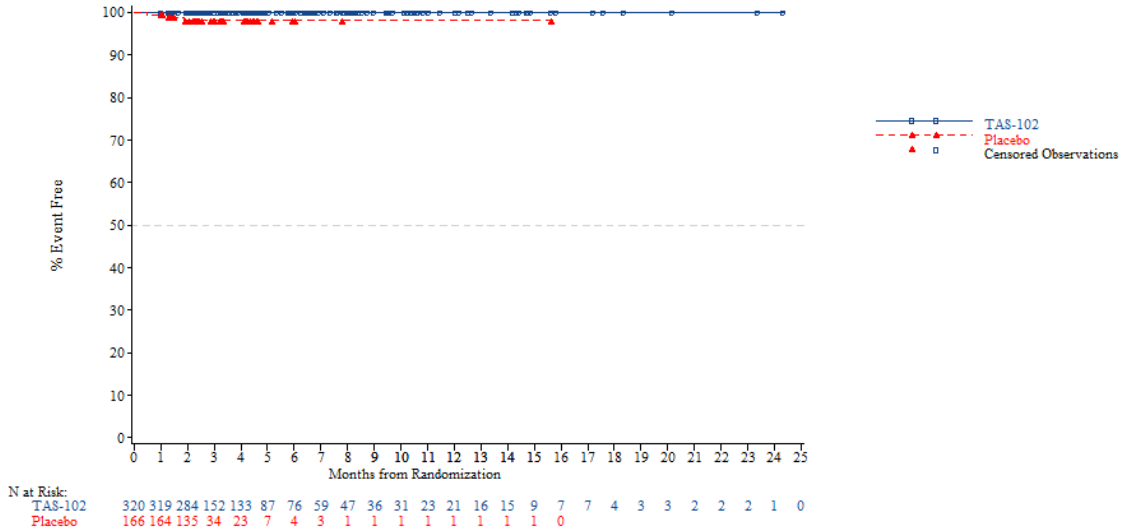


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Ascites
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

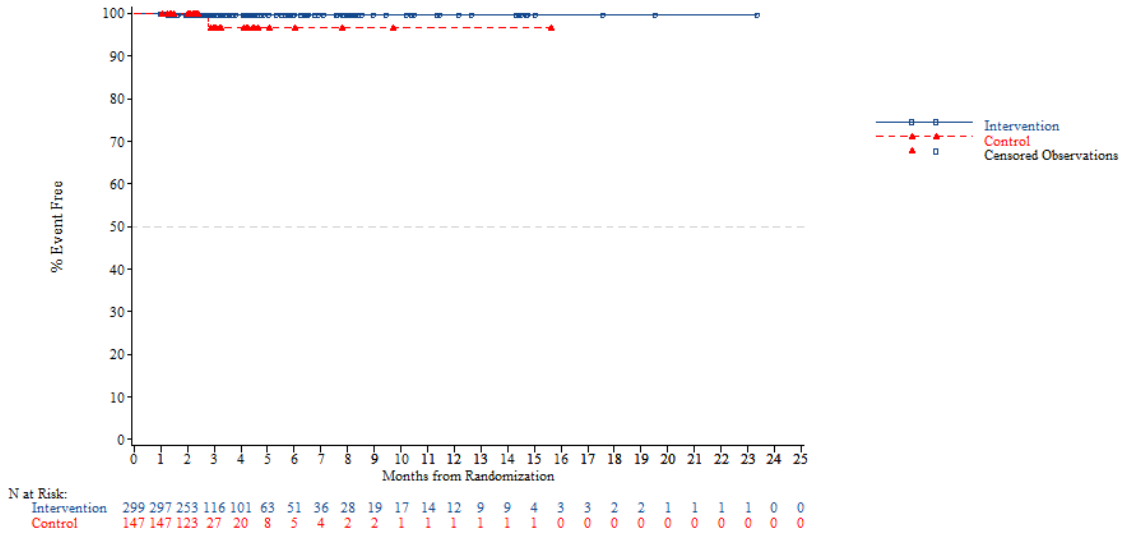
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Ascites
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

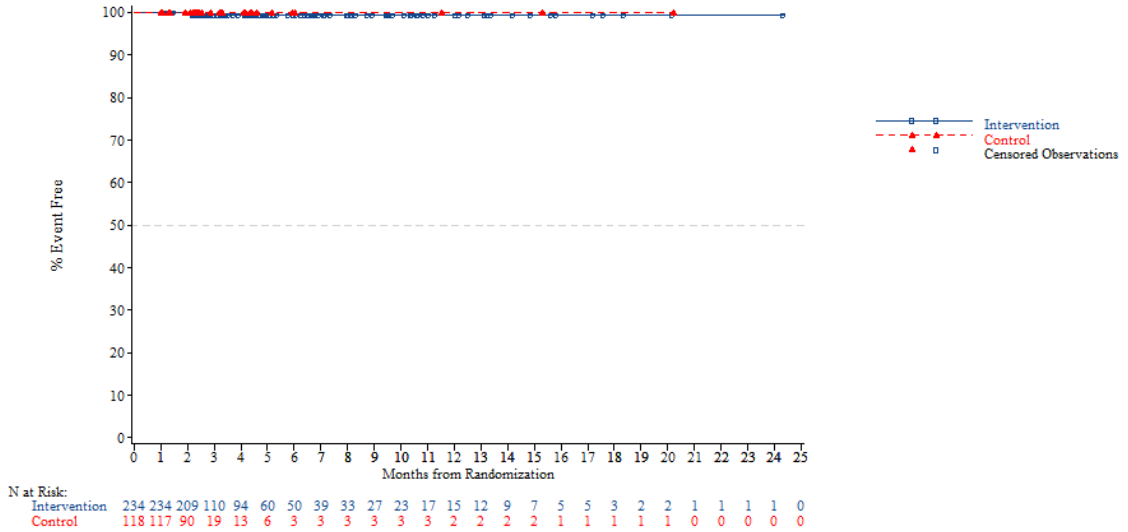


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

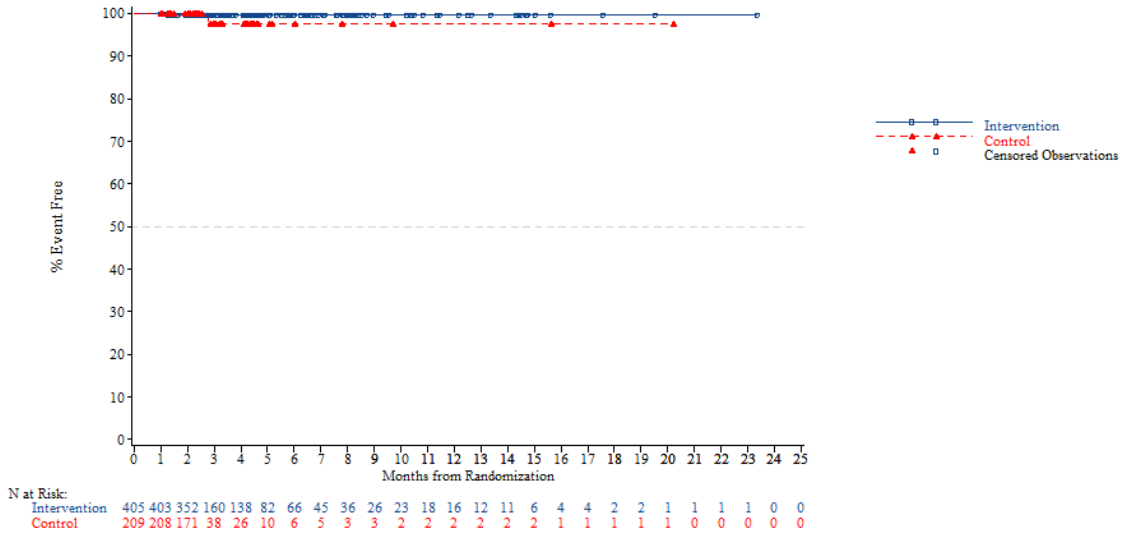
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

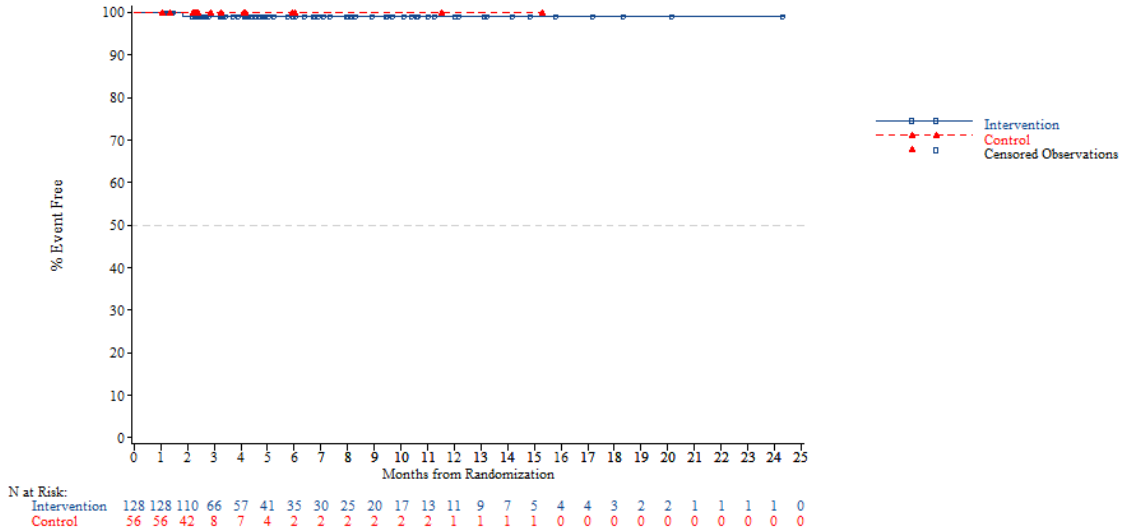


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

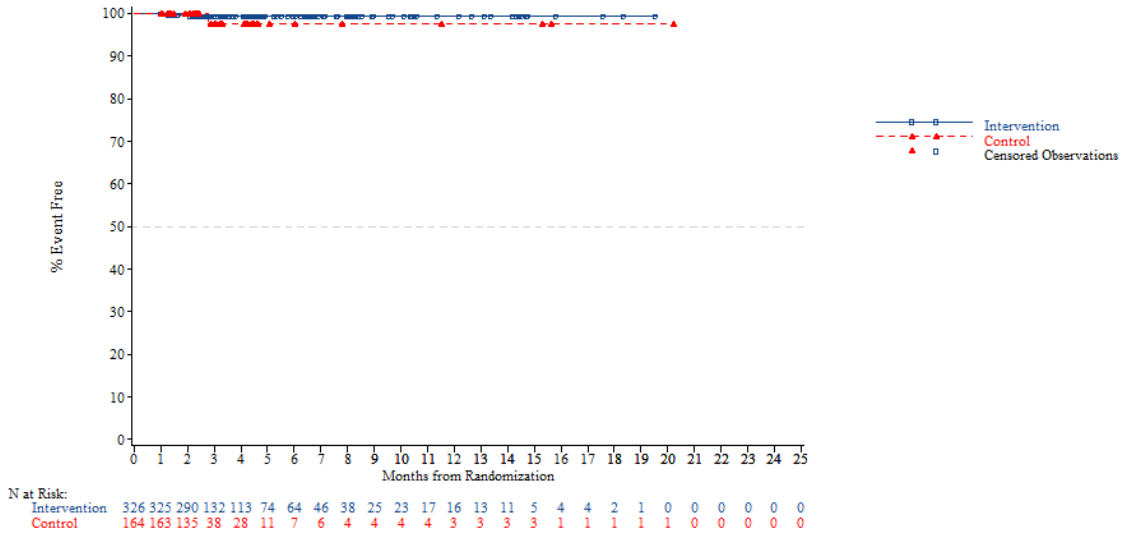
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

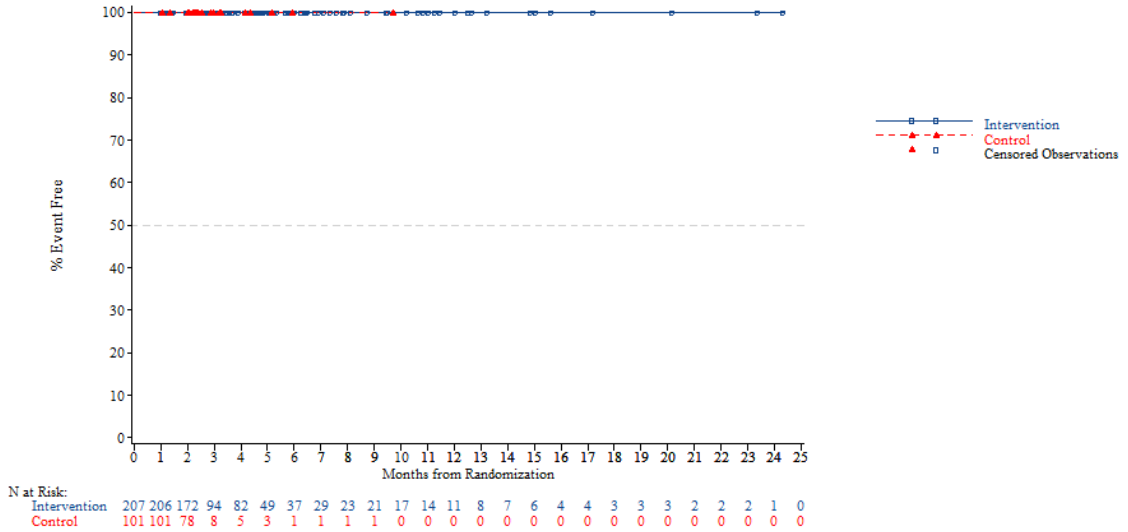


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

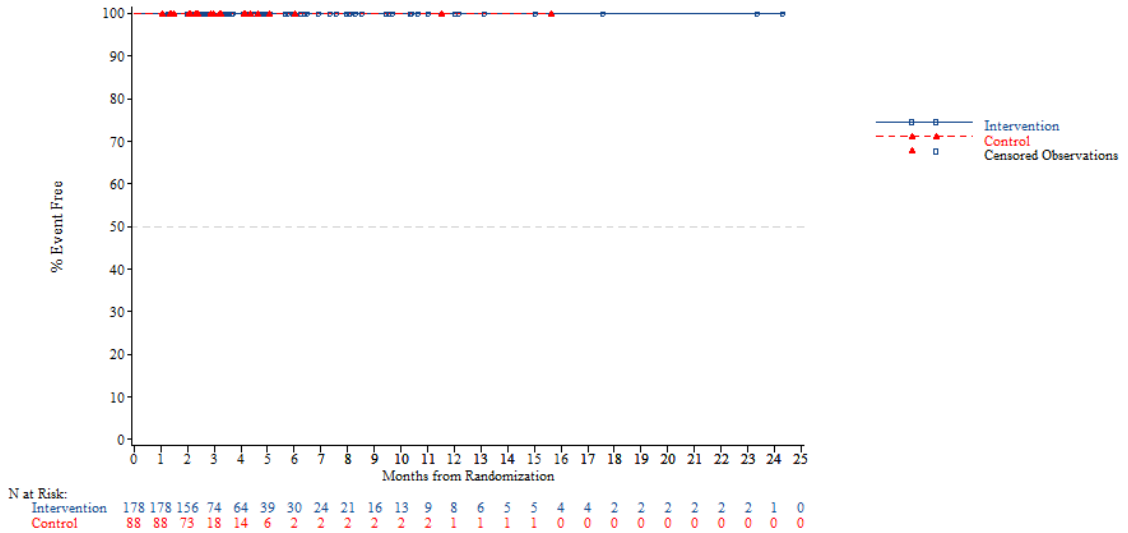
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

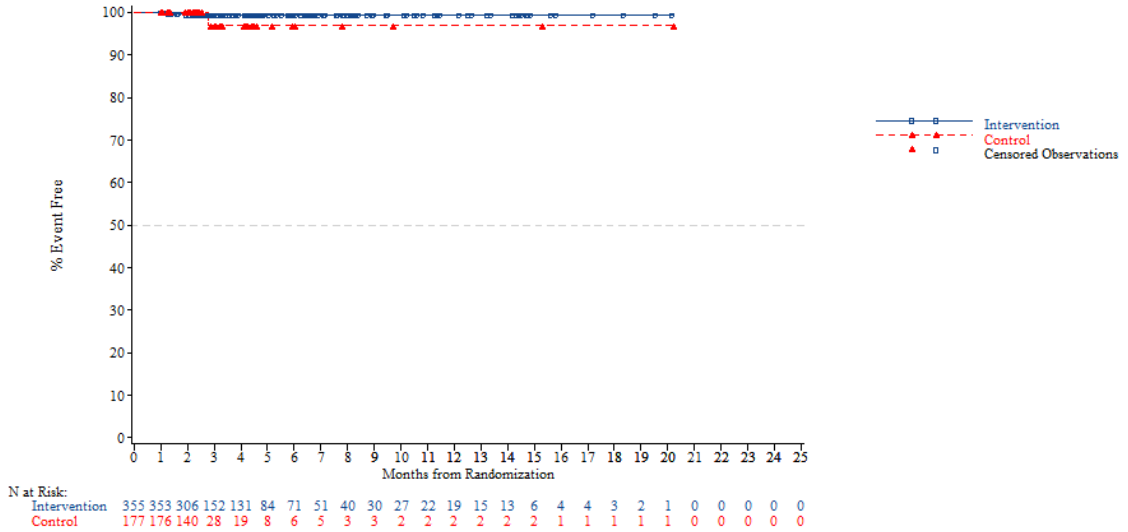


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

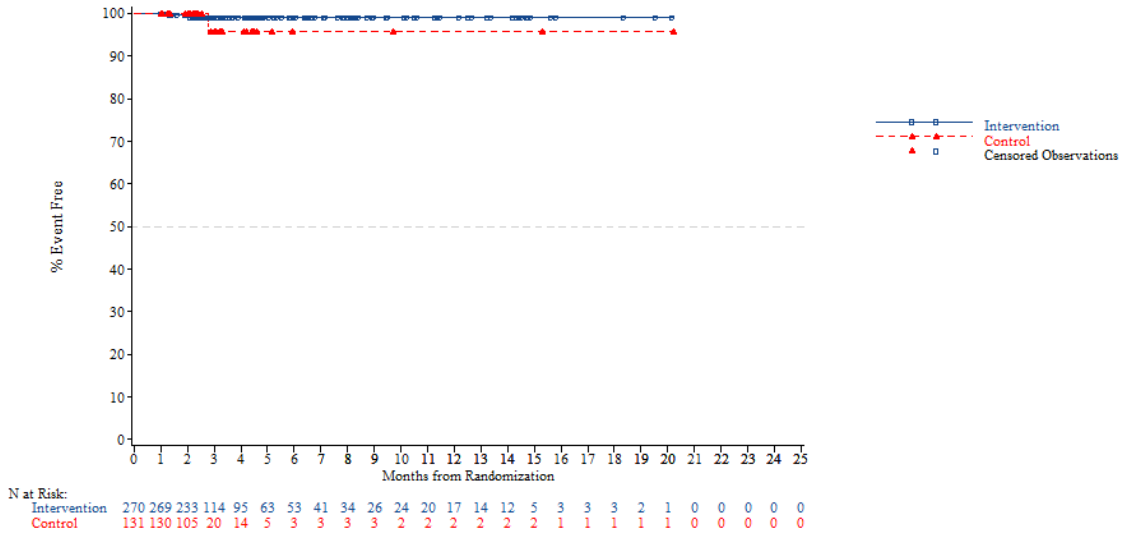
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

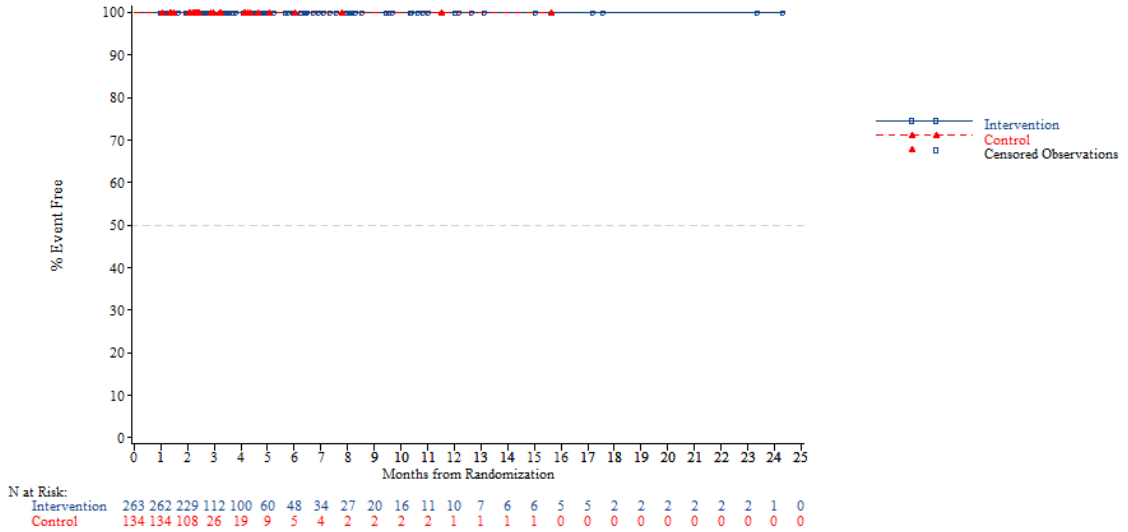


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

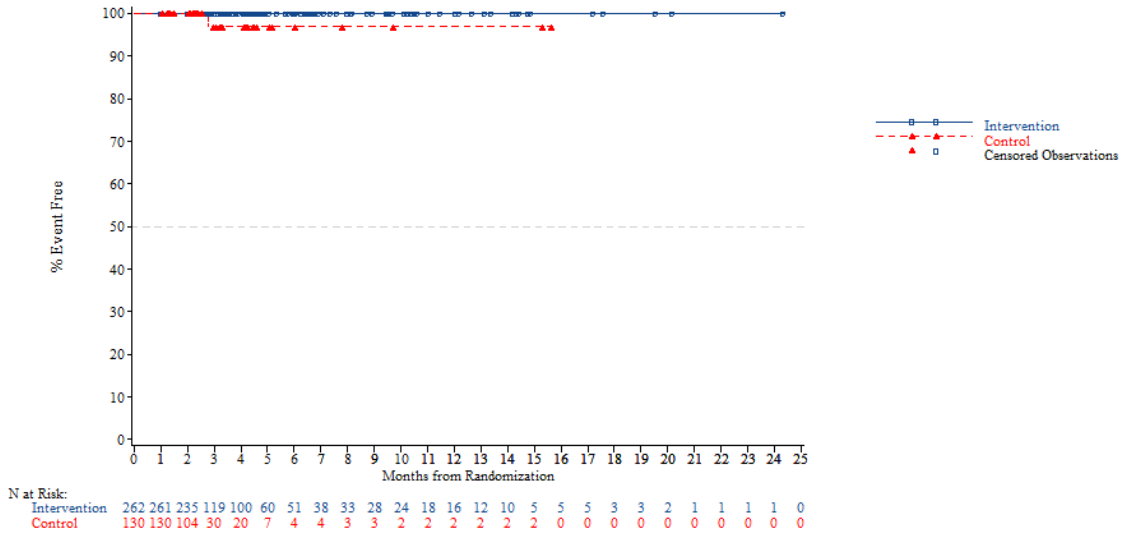
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

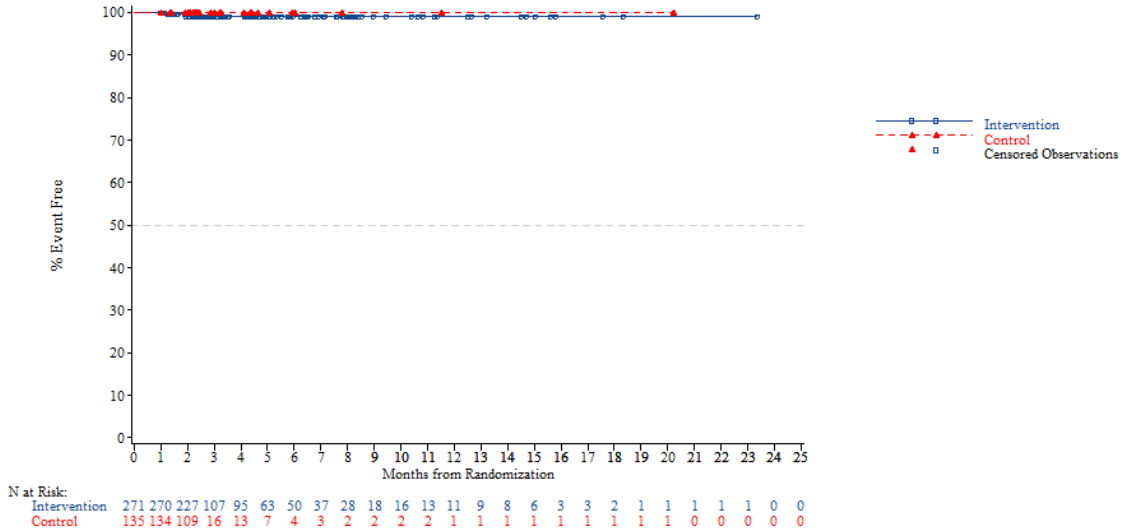


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

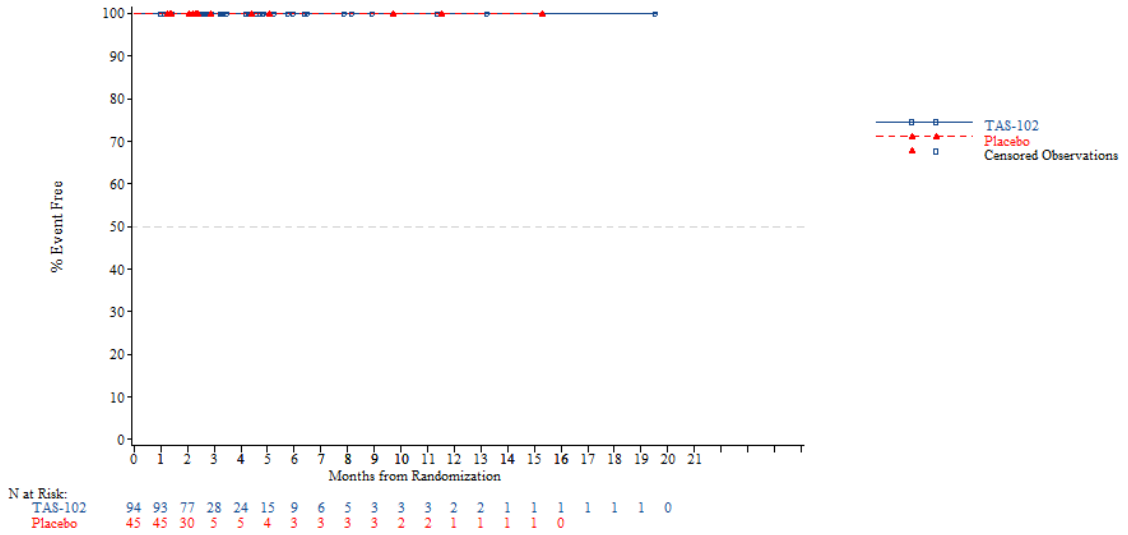
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

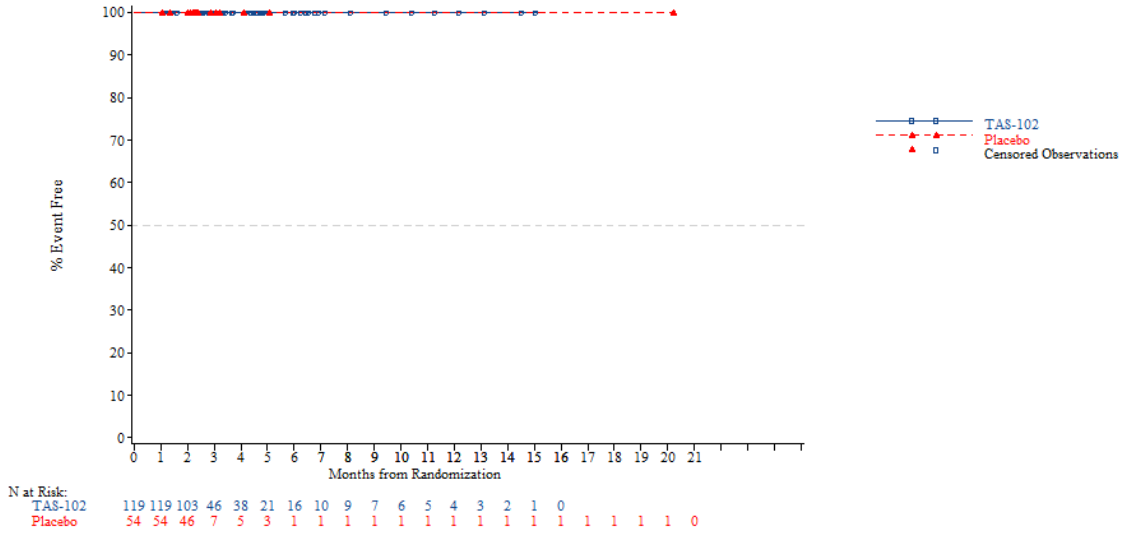


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

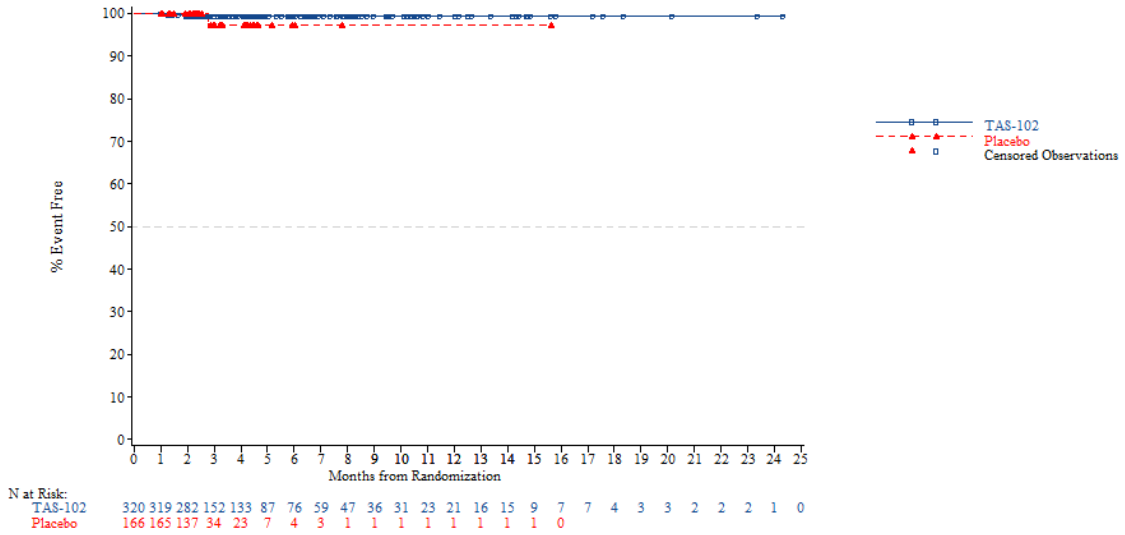
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

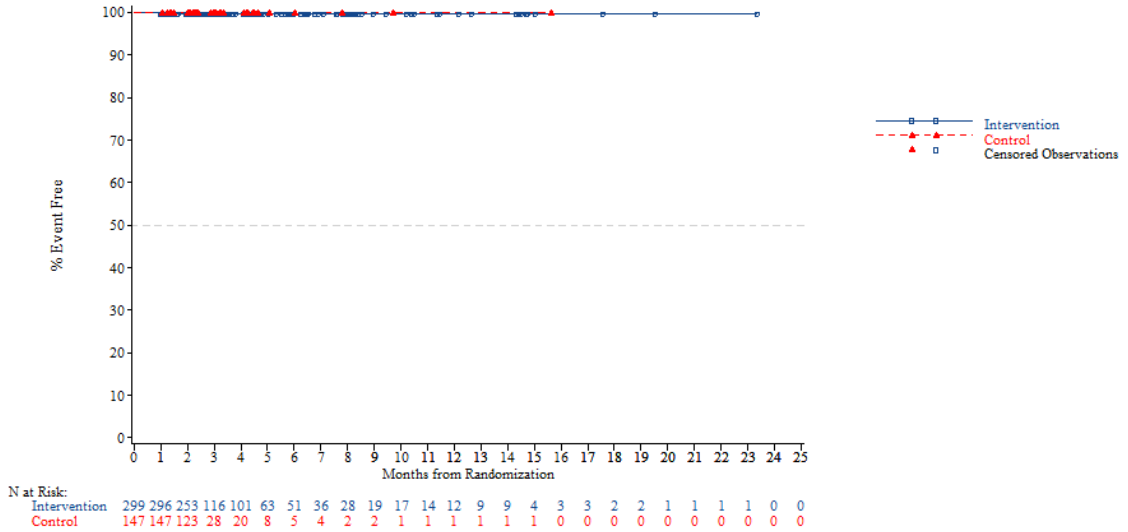


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

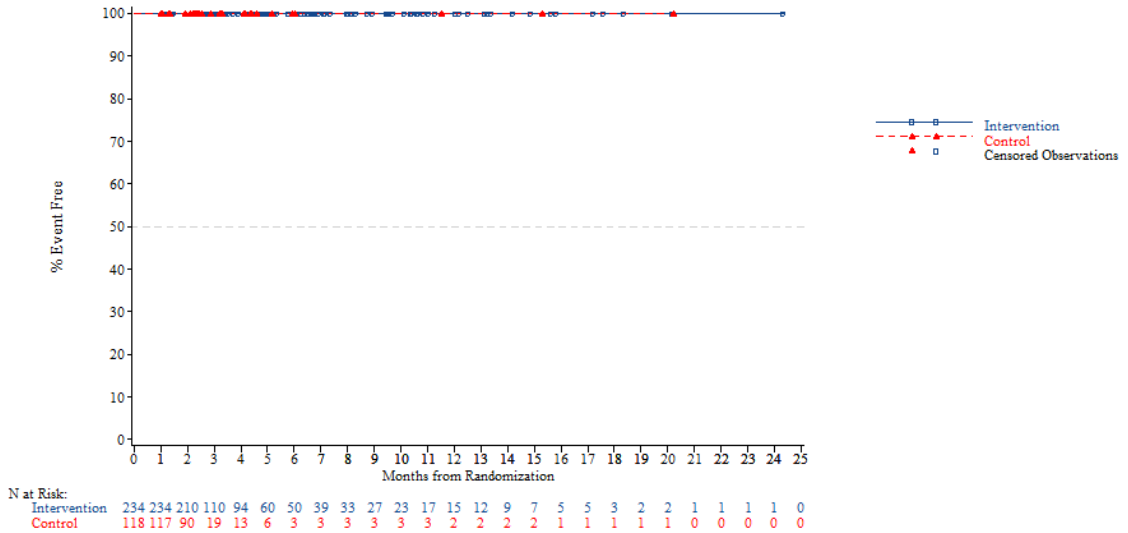
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Dysphagia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

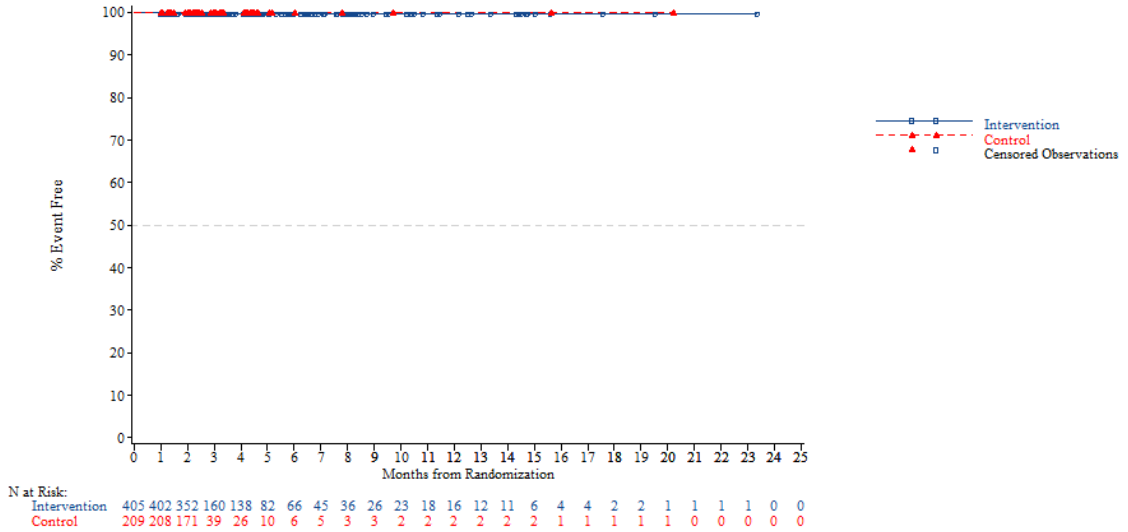


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Dysphagia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

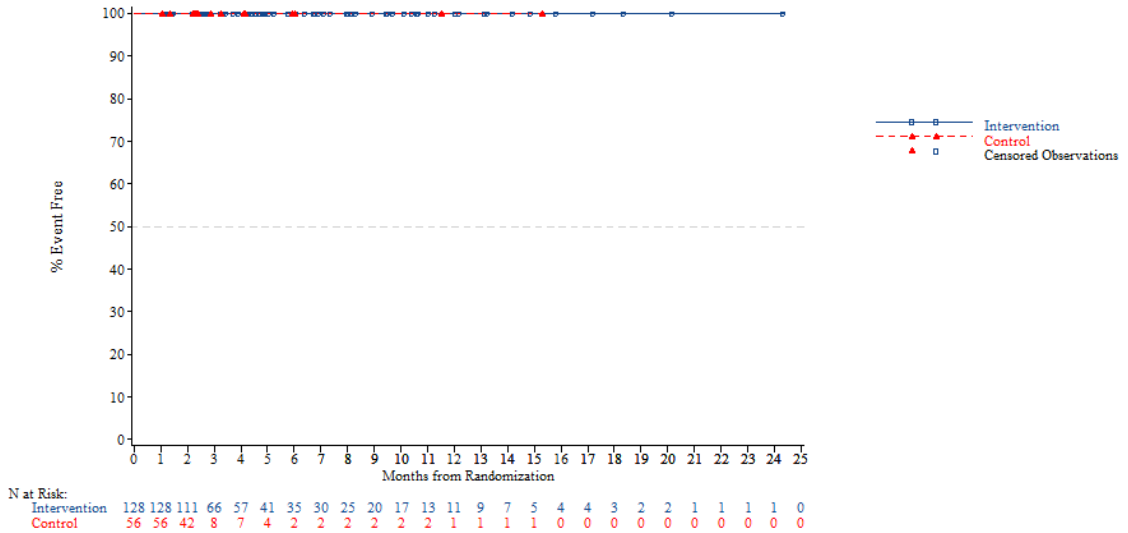
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Dysphagia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

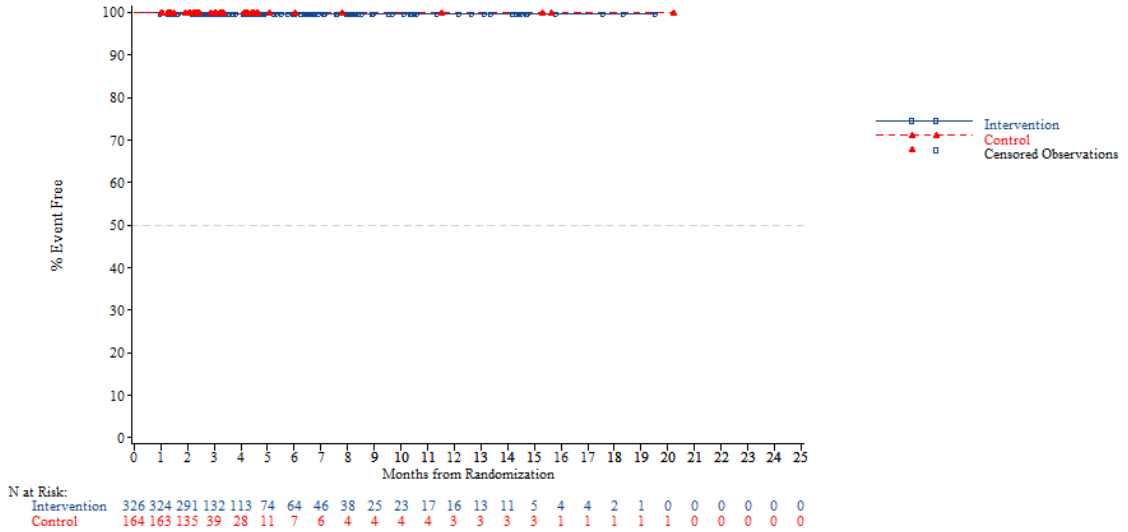


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Dysphagia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

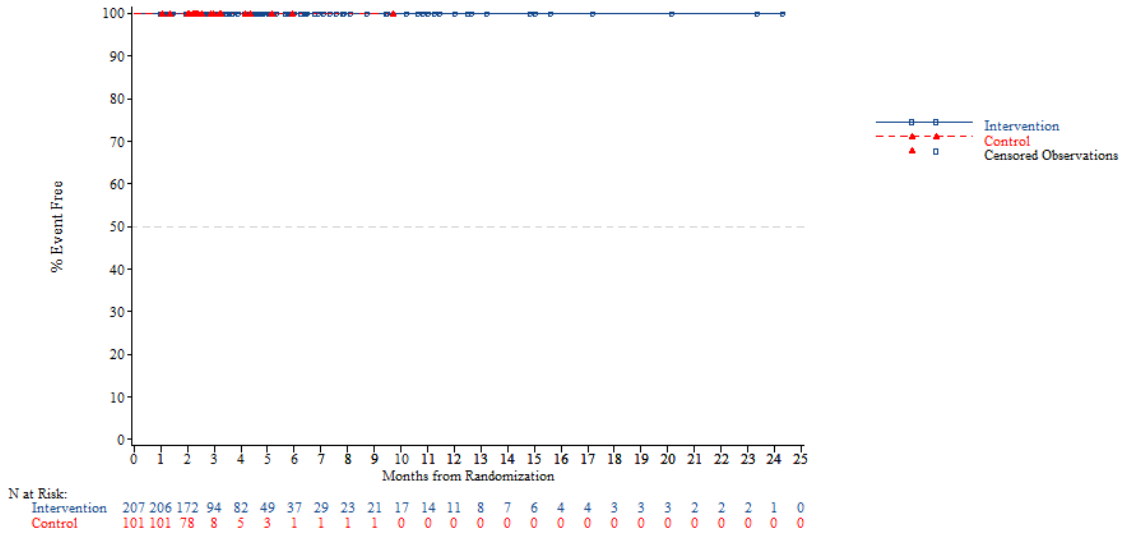
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Dysphagia
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

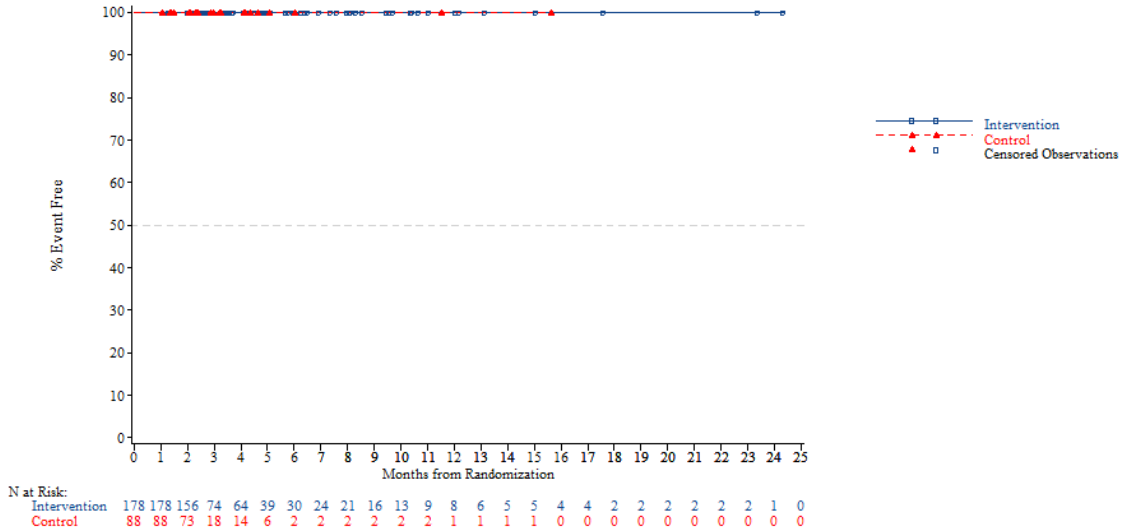


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Dysphagia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

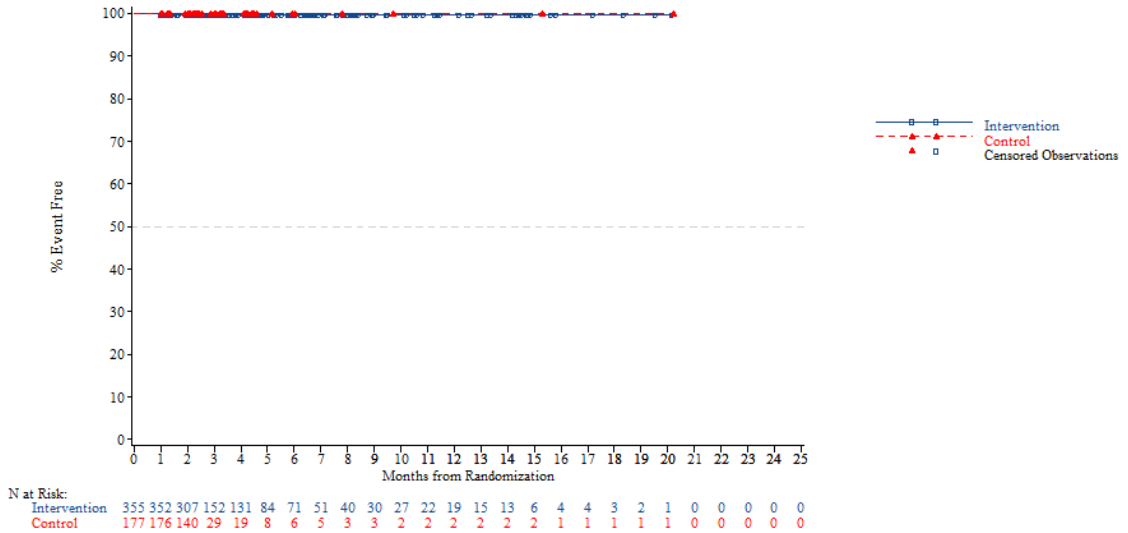
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Dysphagia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

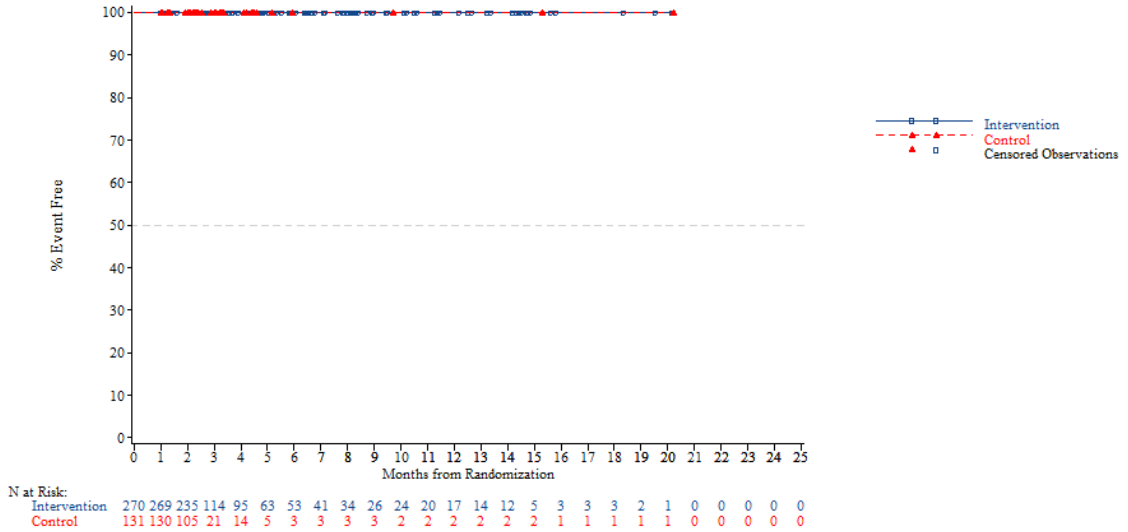


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Dysphagia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

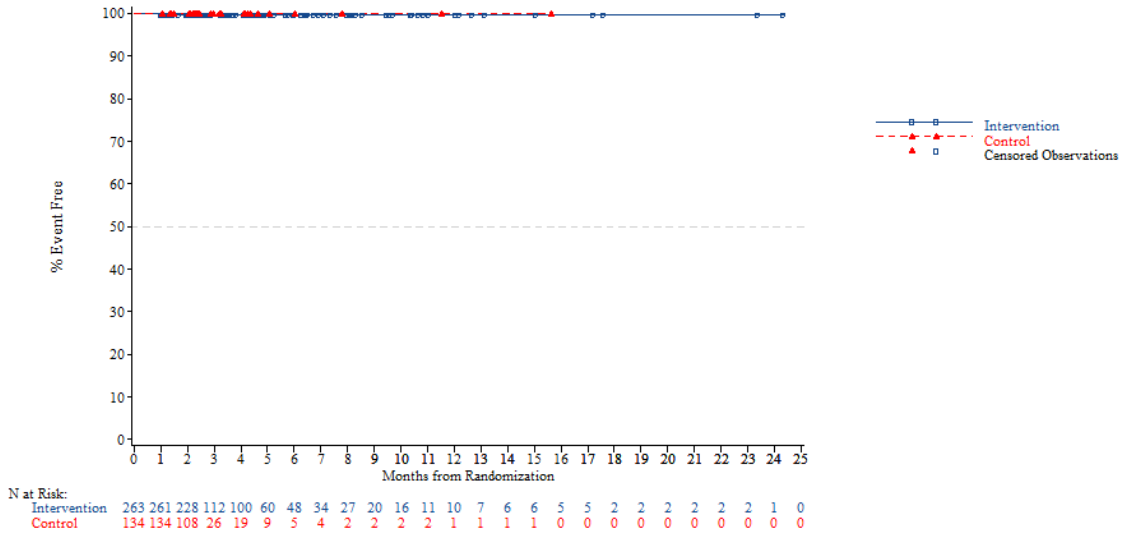
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Dysphagia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

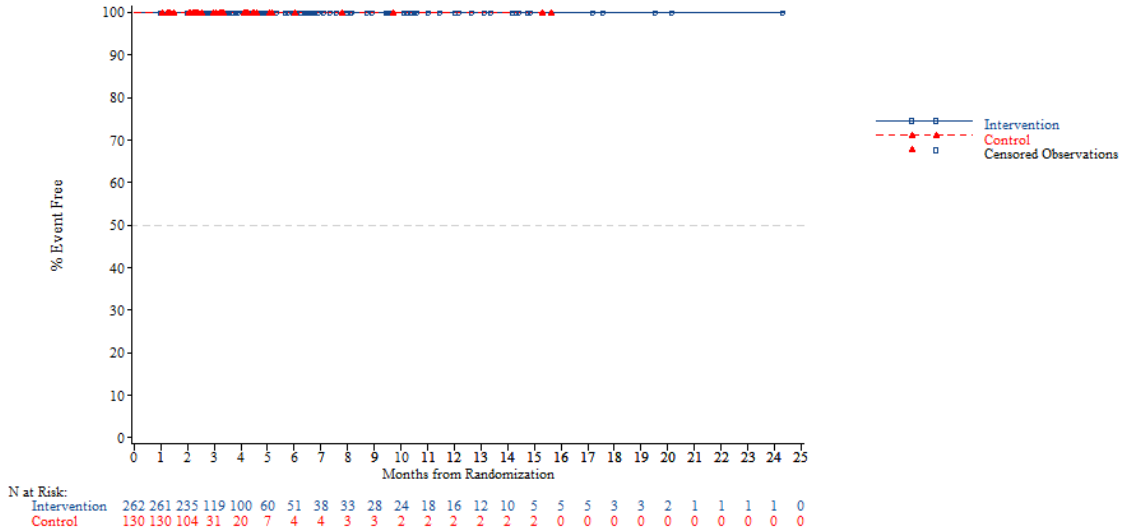


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Dysphagia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

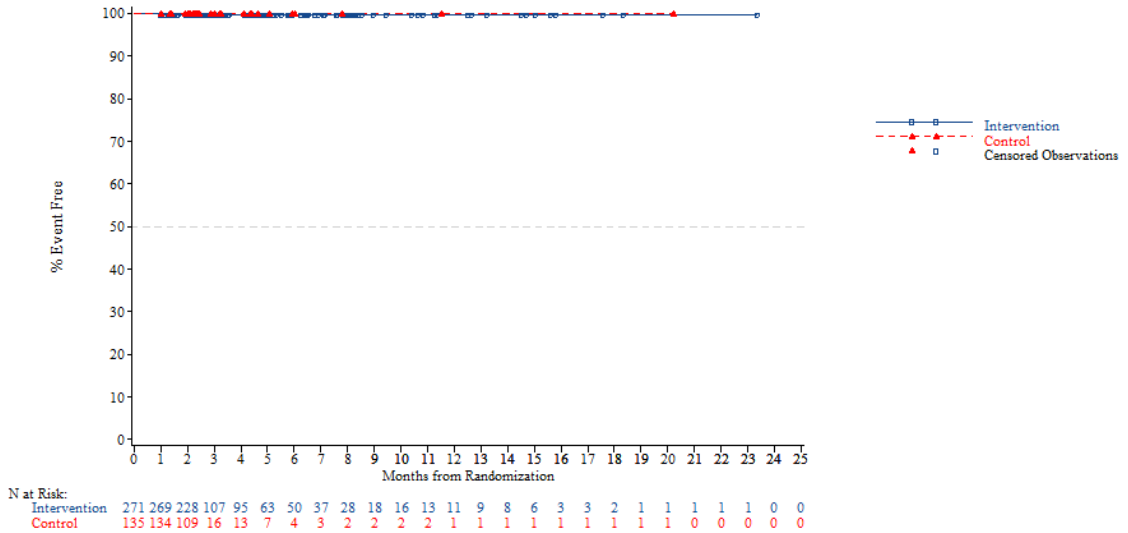
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Dysphagia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

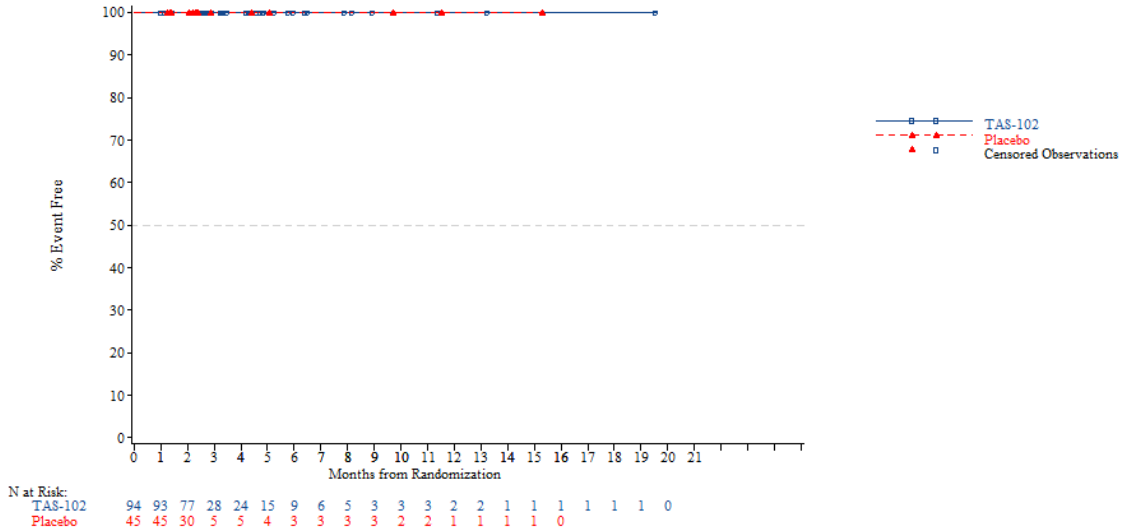


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Dysphagia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

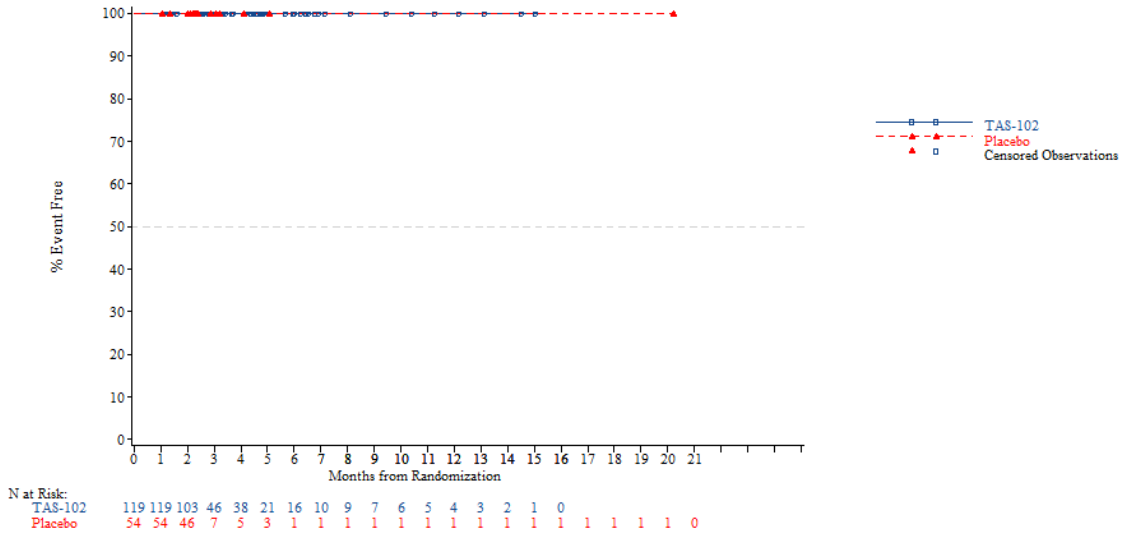
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Dysphagia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

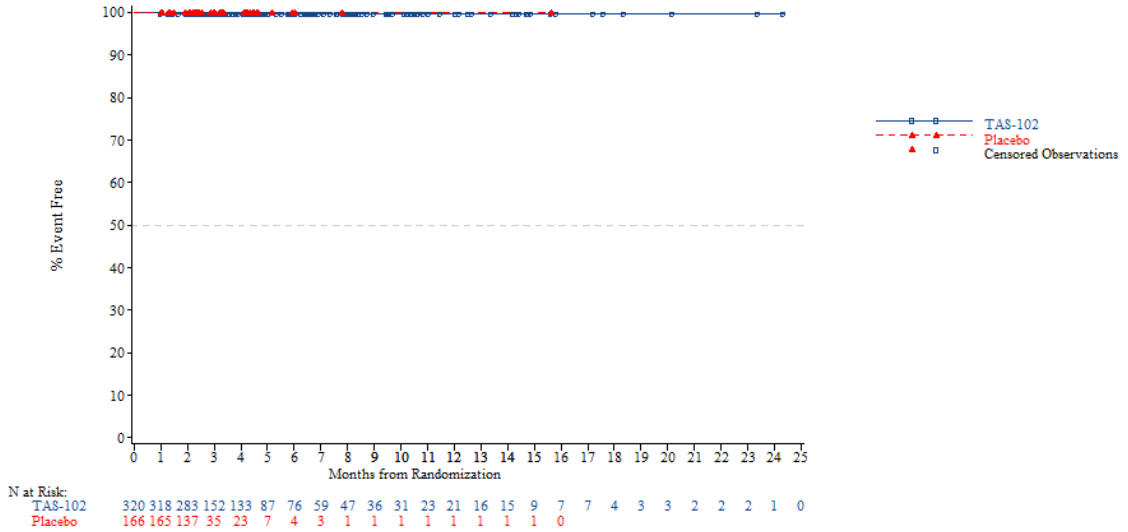


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Dysphagia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

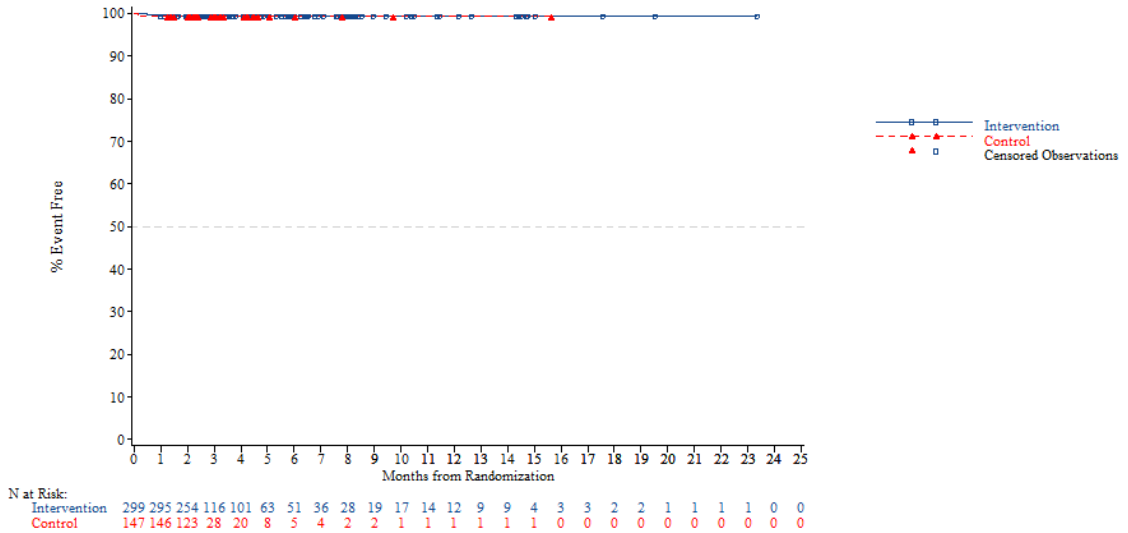
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Dysphagia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

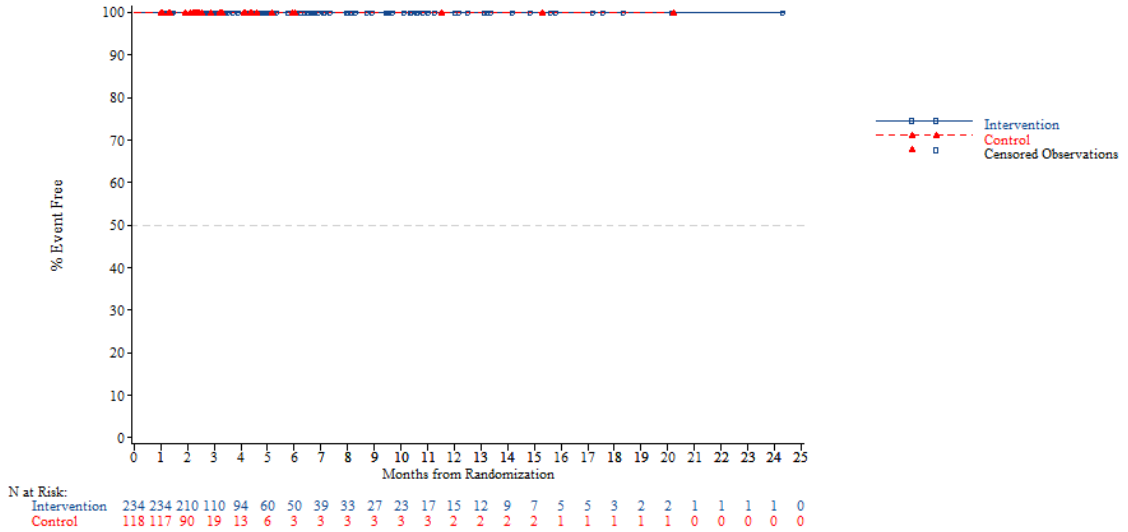


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Ileus
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

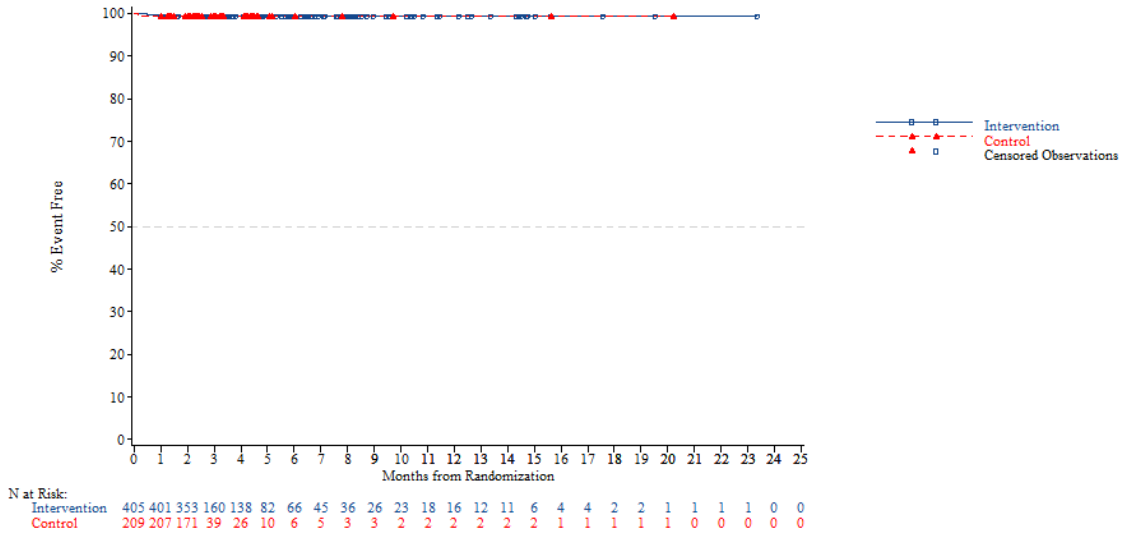
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Ileus
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

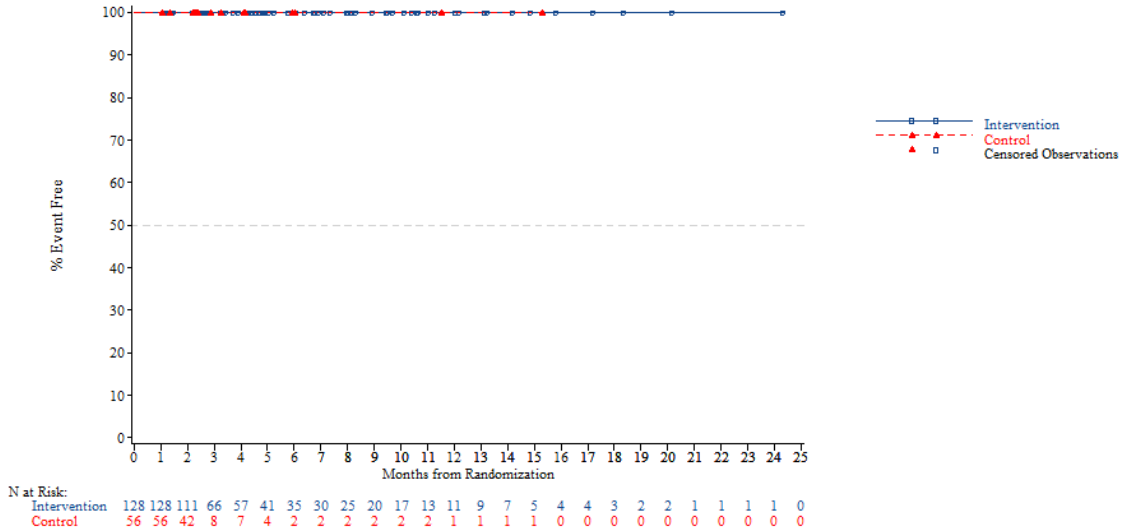


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Ileus
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

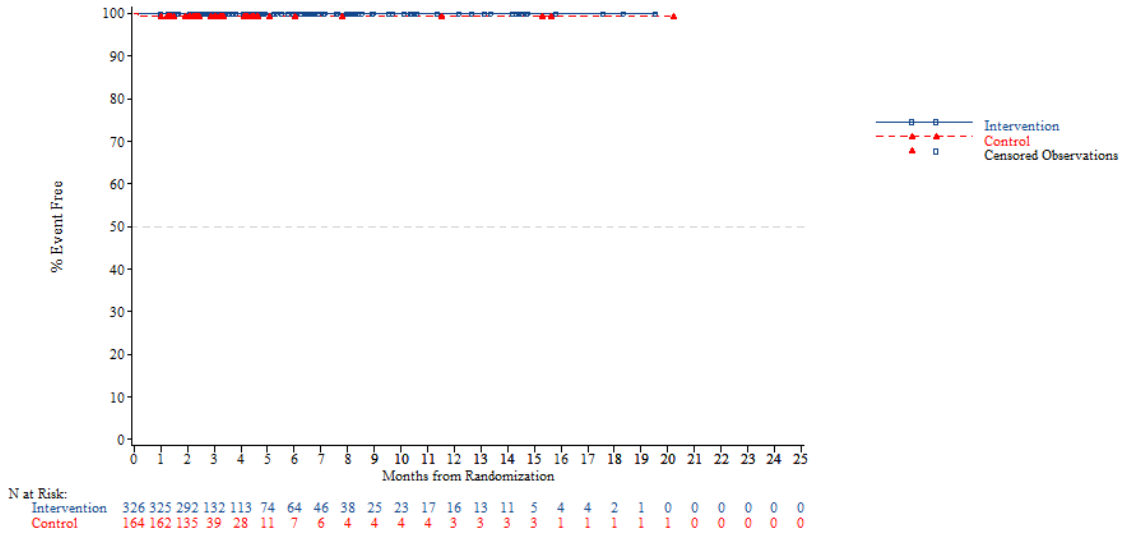
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Ileus
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

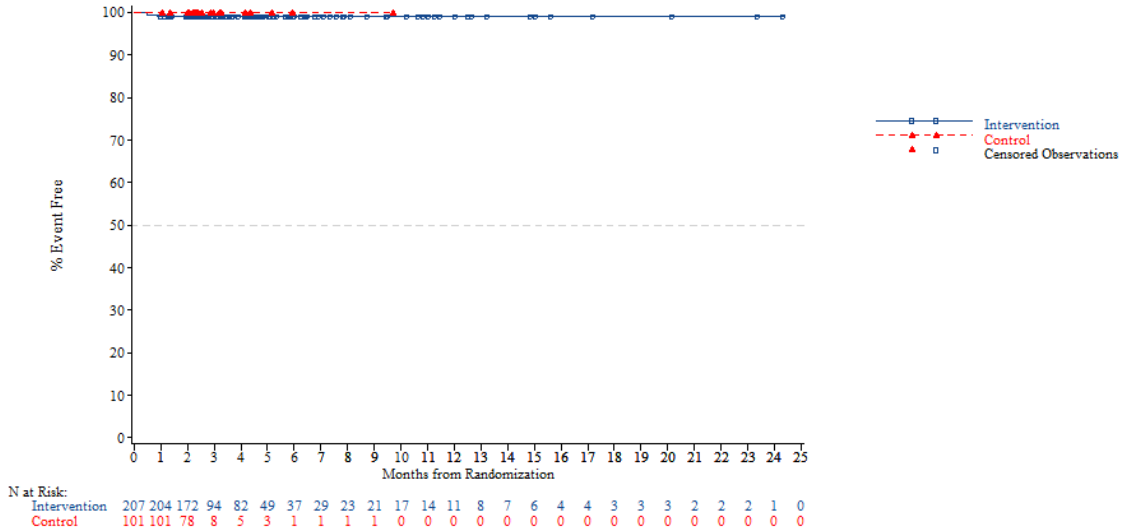


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Ileus
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

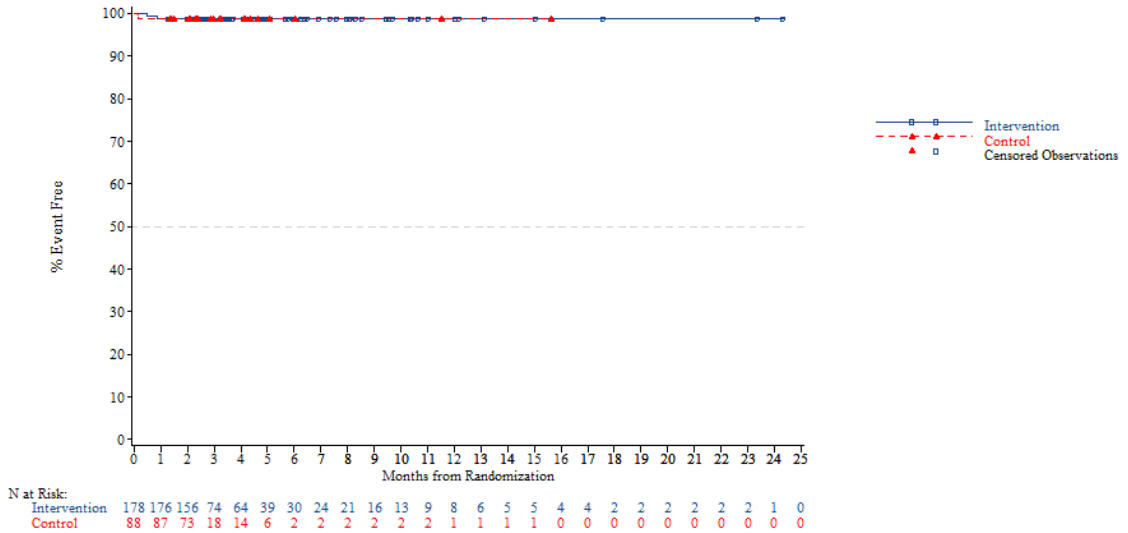
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Ileus
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

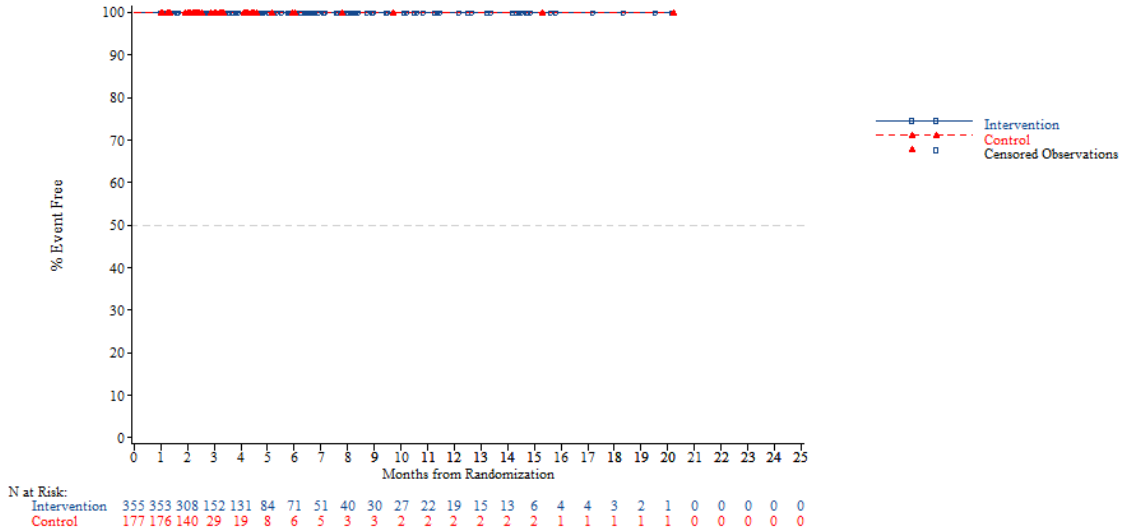


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Ileus
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

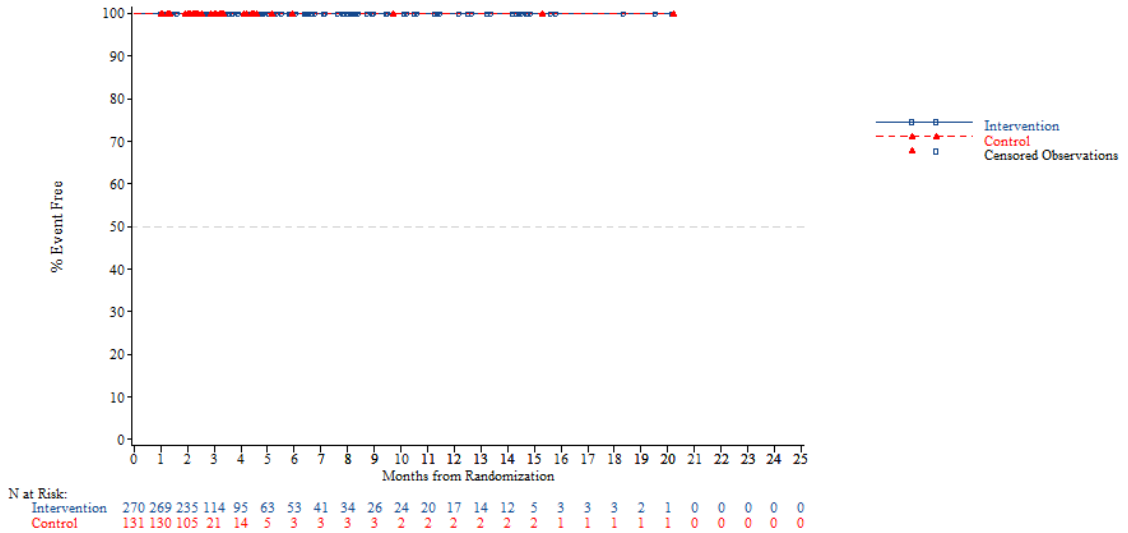
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Ileus
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

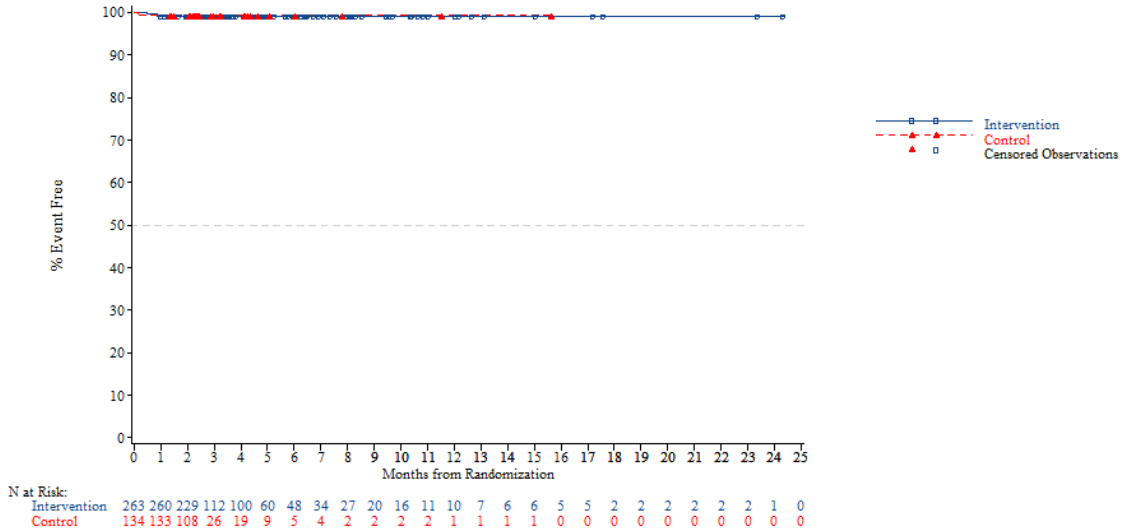


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Ileus
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

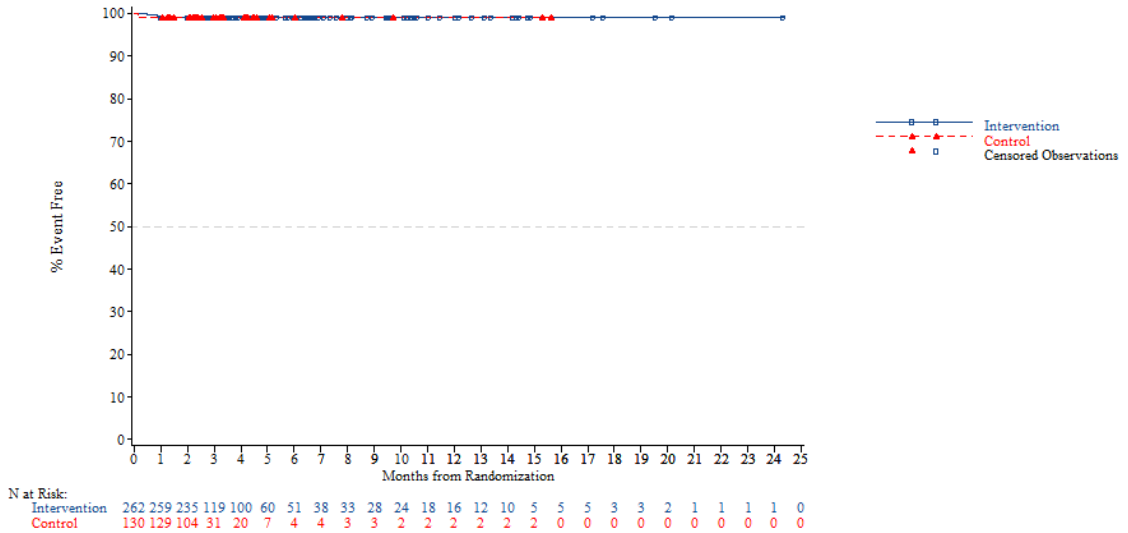
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Ileus
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

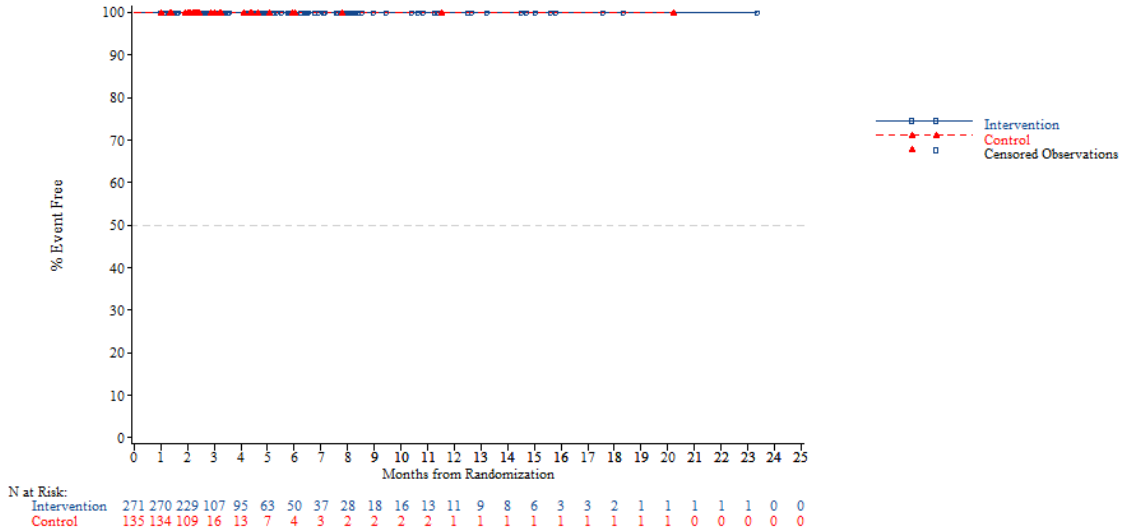


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Ileus
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

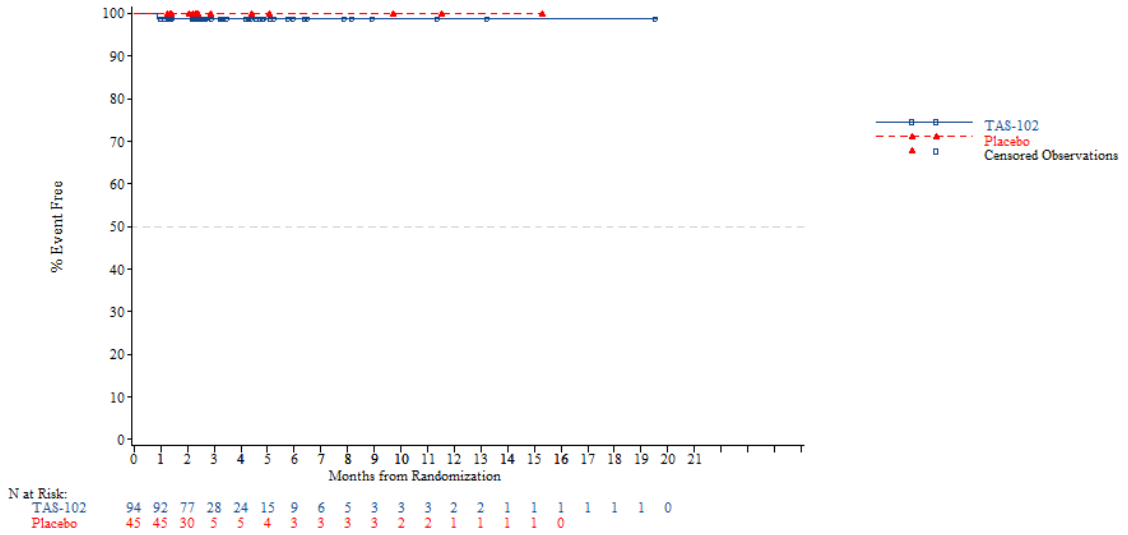
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Ileus
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

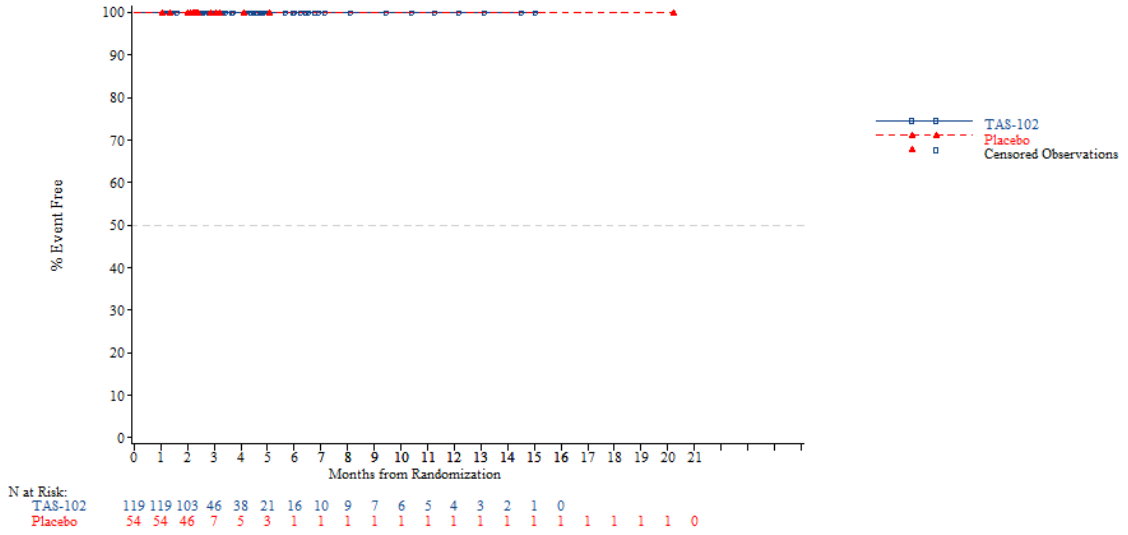


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Ileus
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

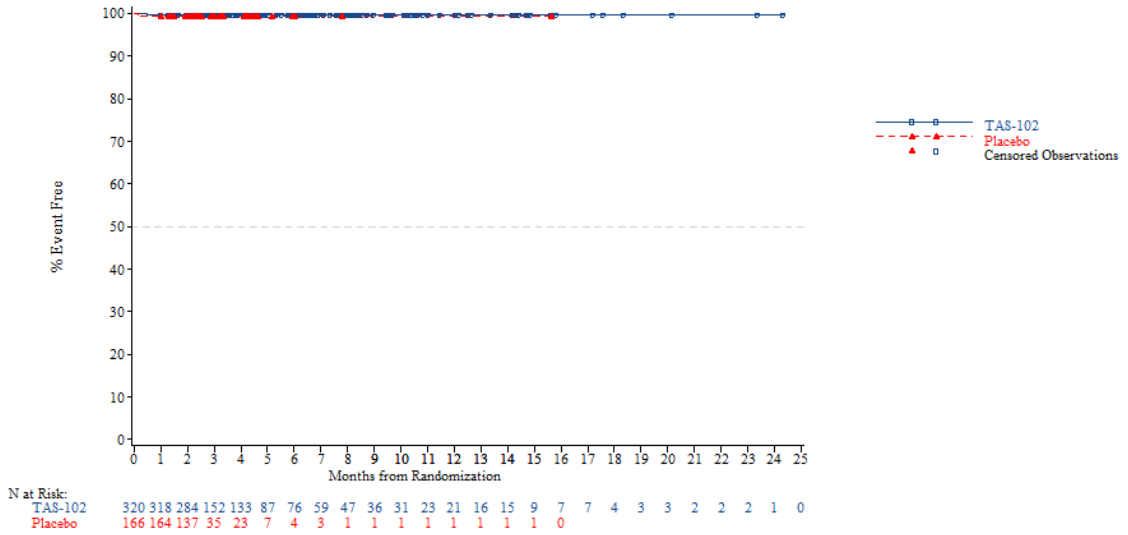
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Ileus
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

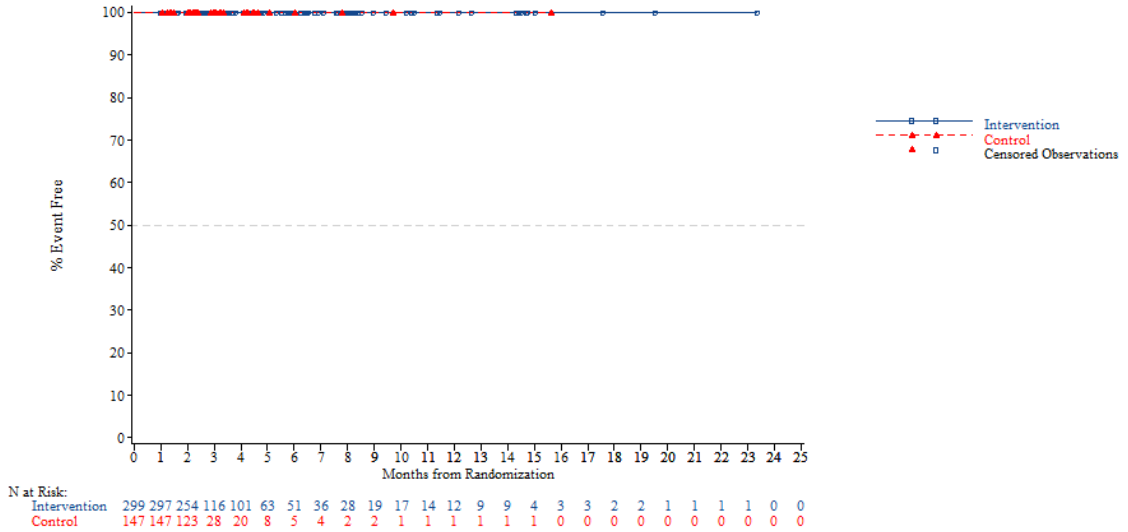


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Ileus
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

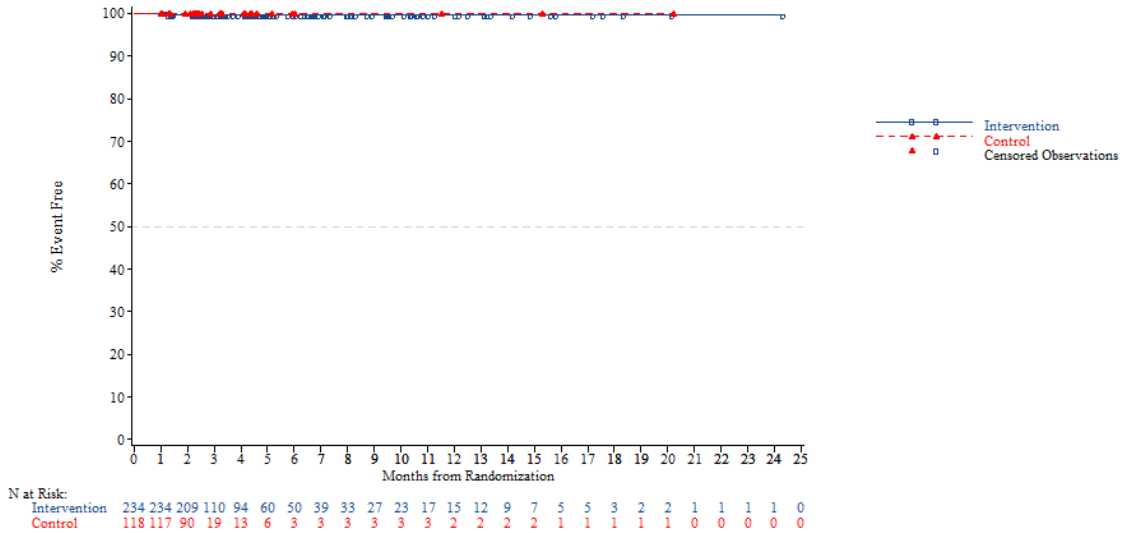
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Nausea
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

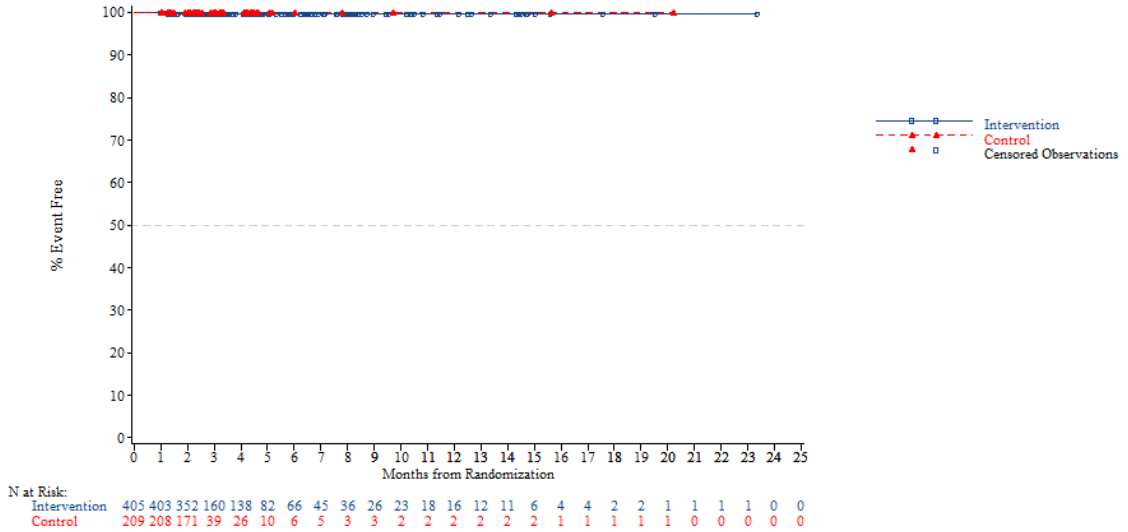


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Nausea
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

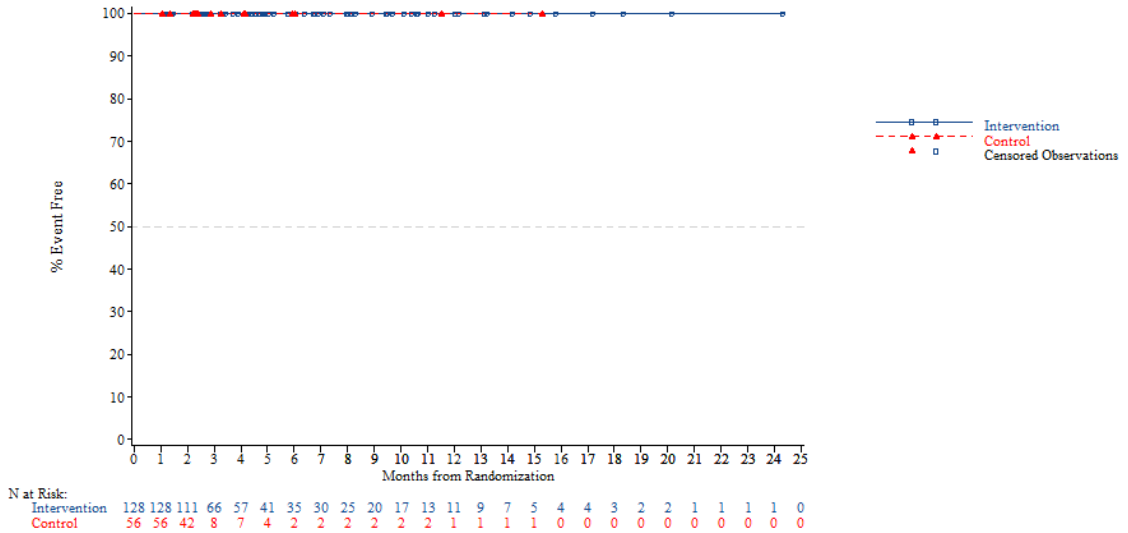
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Nausea
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

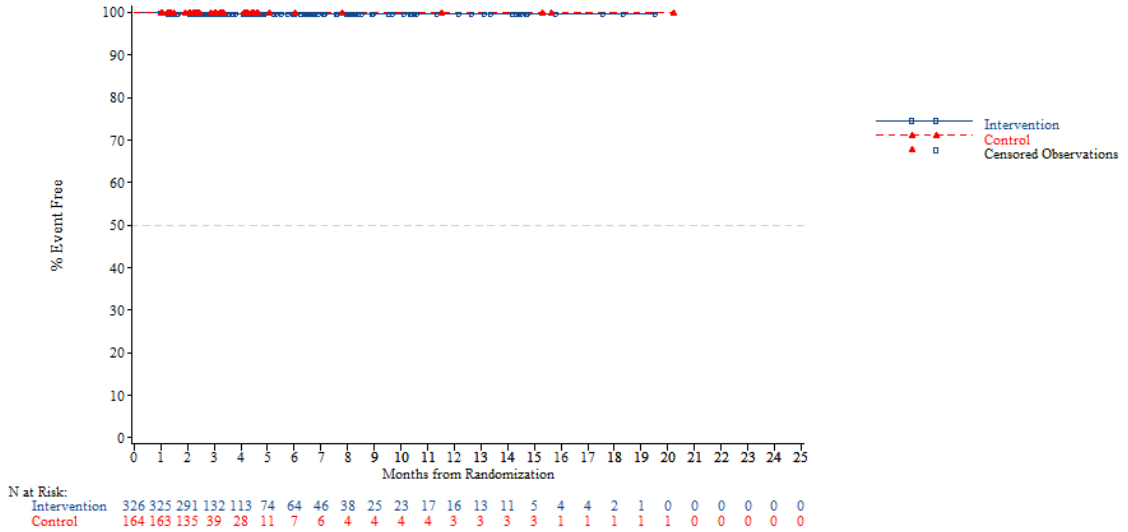


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Nausea
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

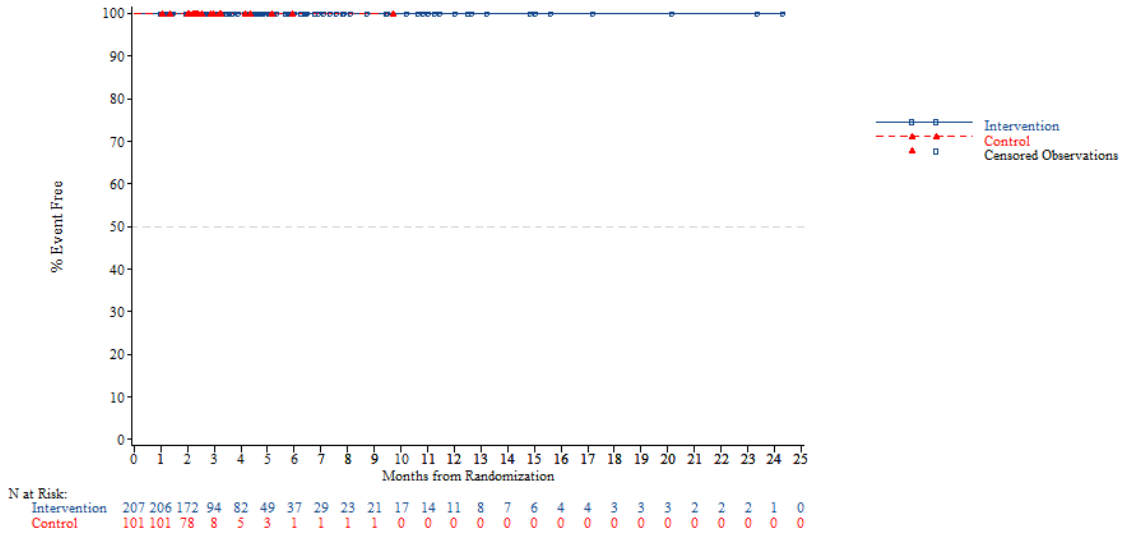
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Nausea
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

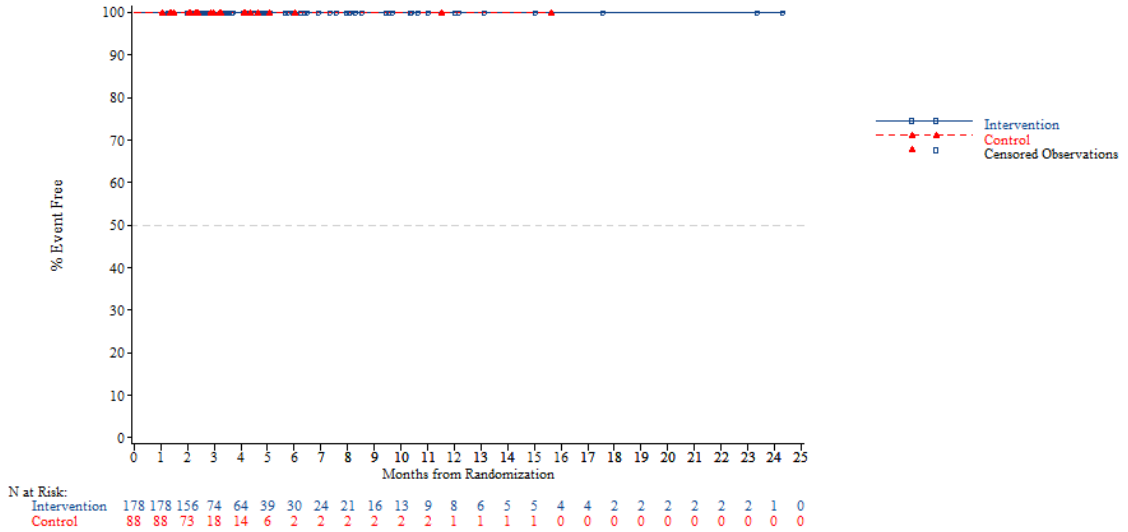


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Nausea
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

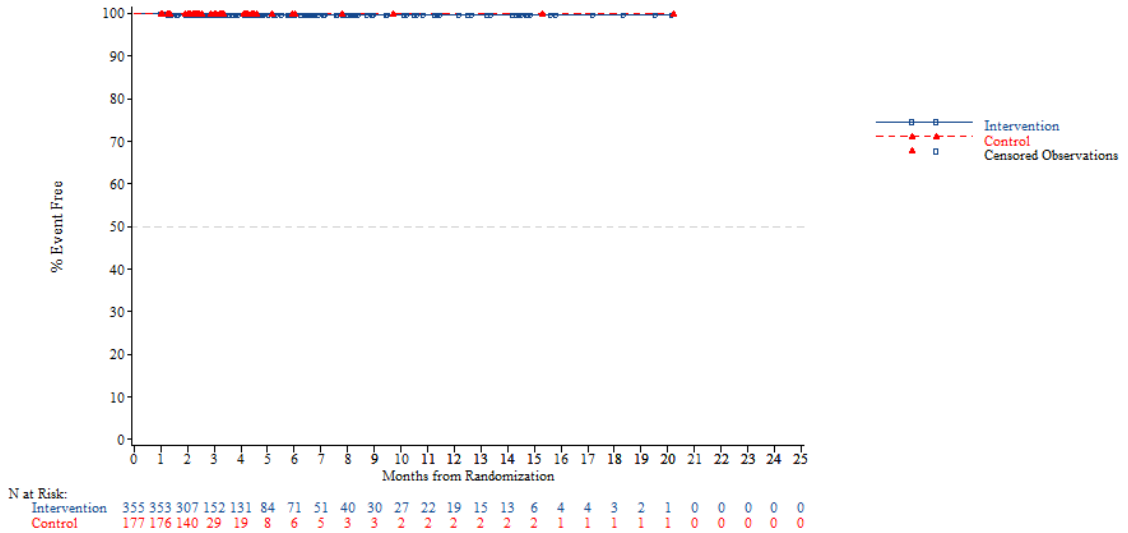
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Nausea
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

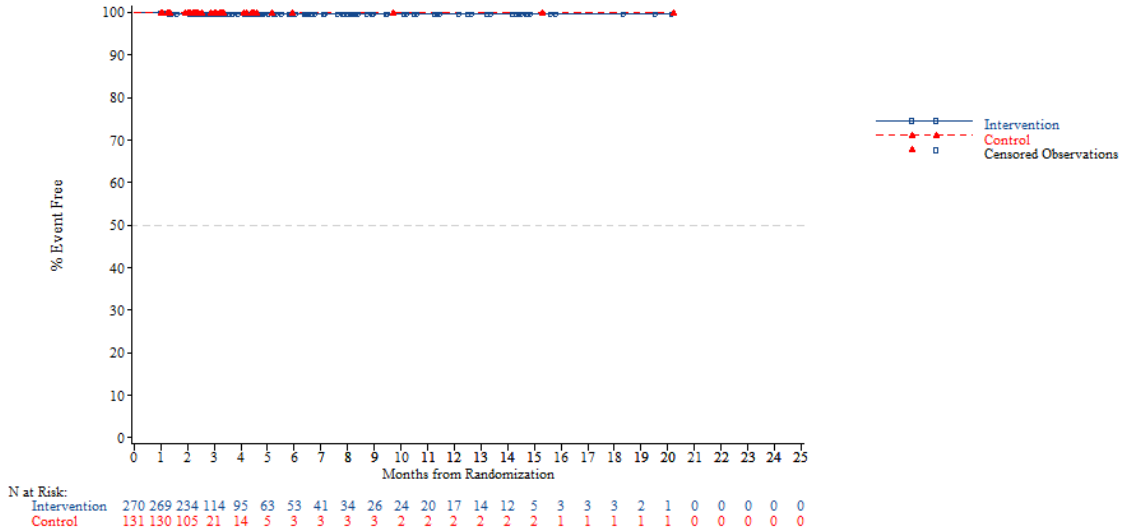


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Nausea
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

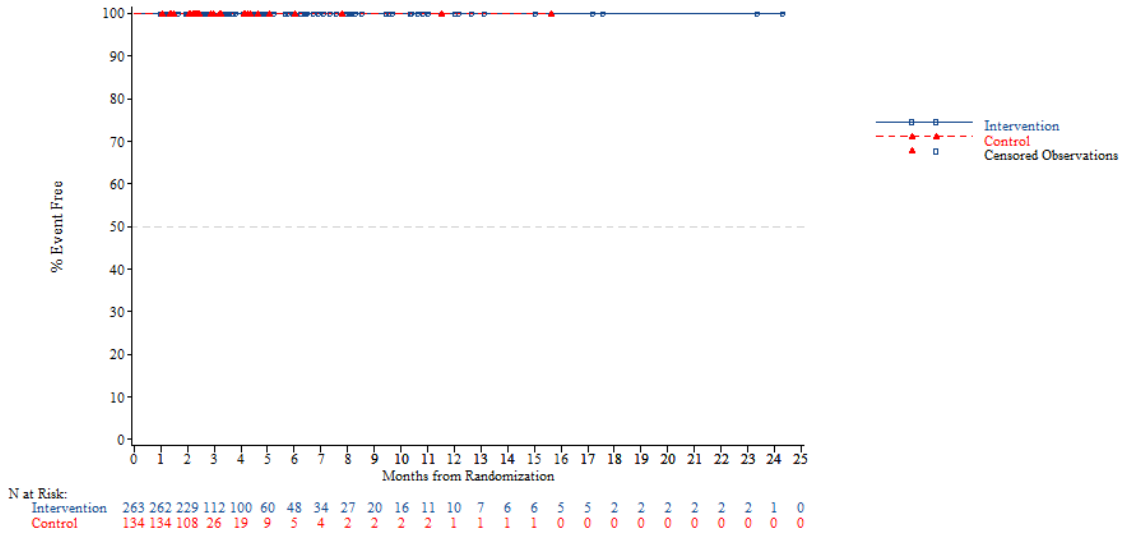
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Nausea
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

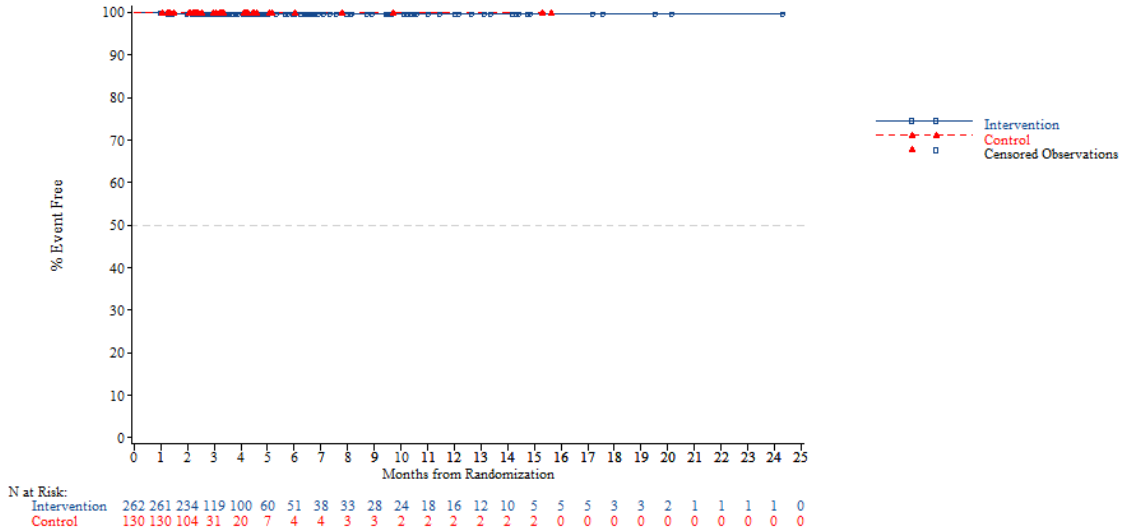


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Nausea
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

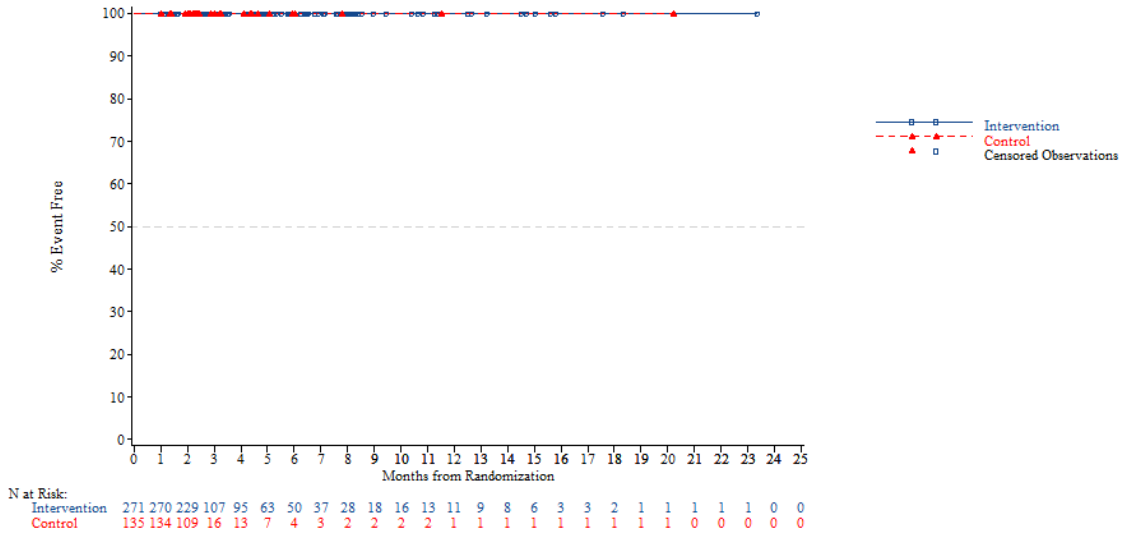
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Nausea
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

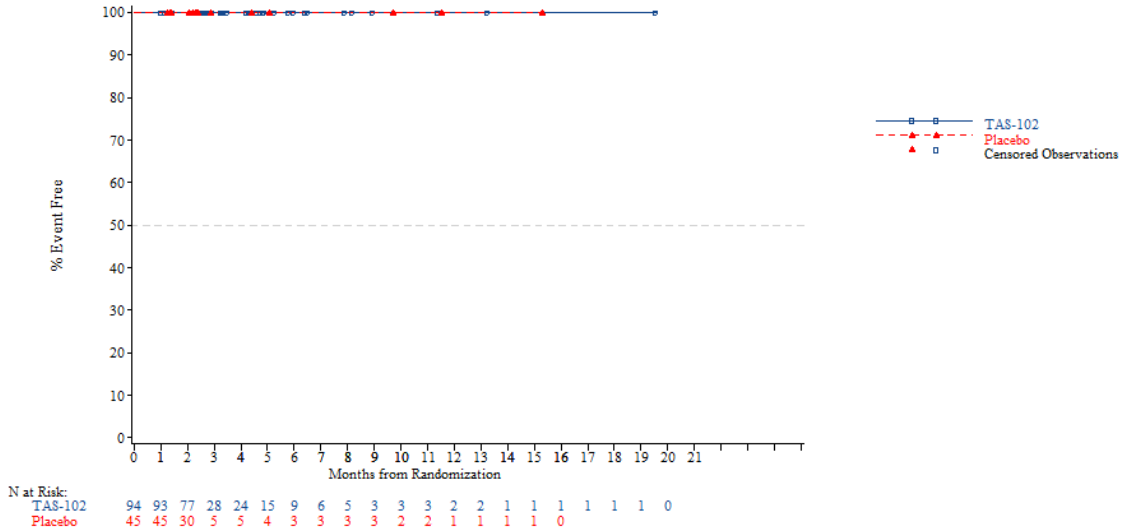


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Nausea
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

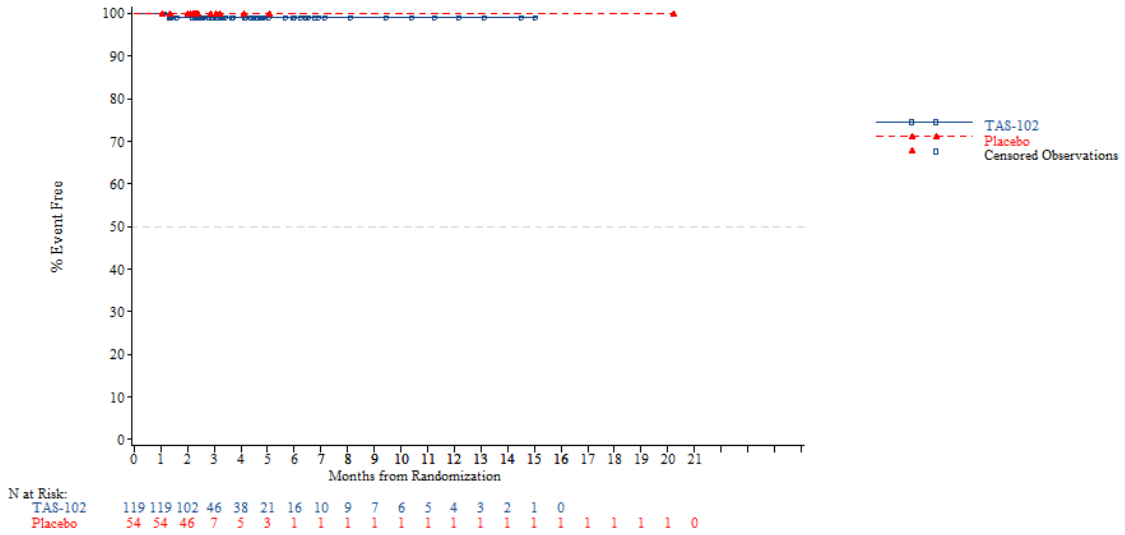
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Nausea
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

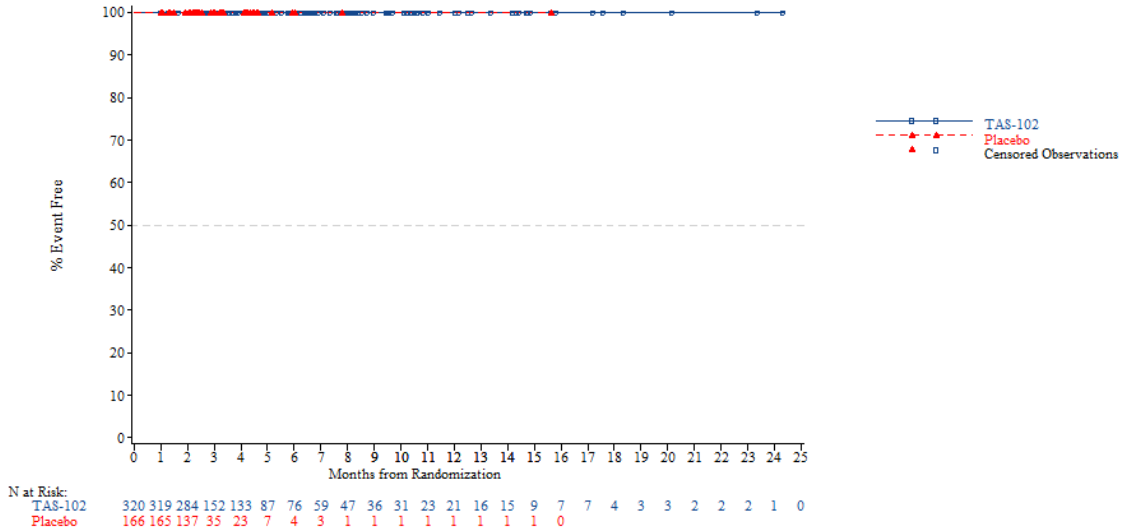


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Nausea
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

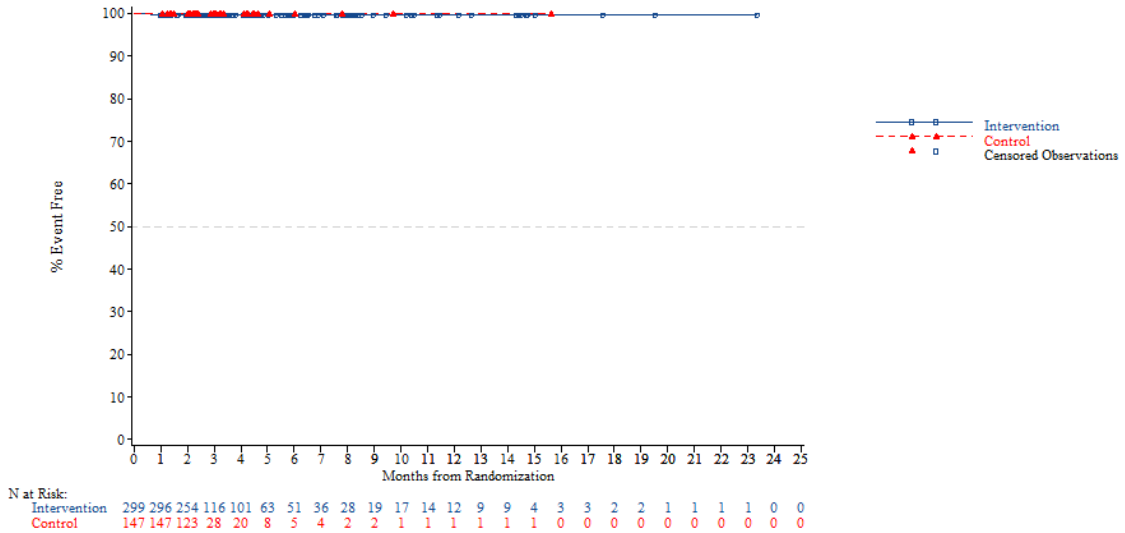
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Nausea
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

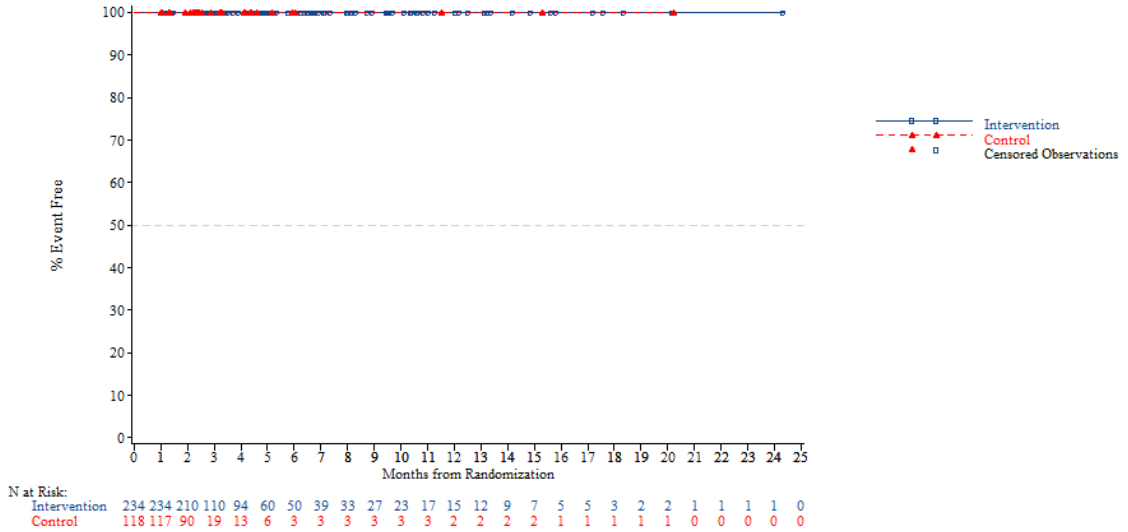


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Rectal perforation
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

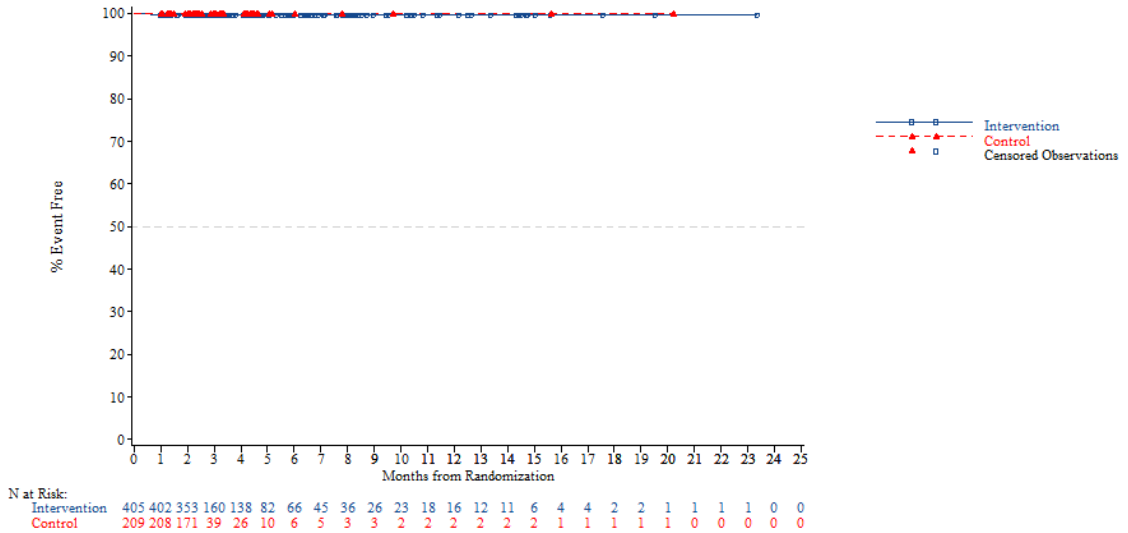
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Rectal perforation
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

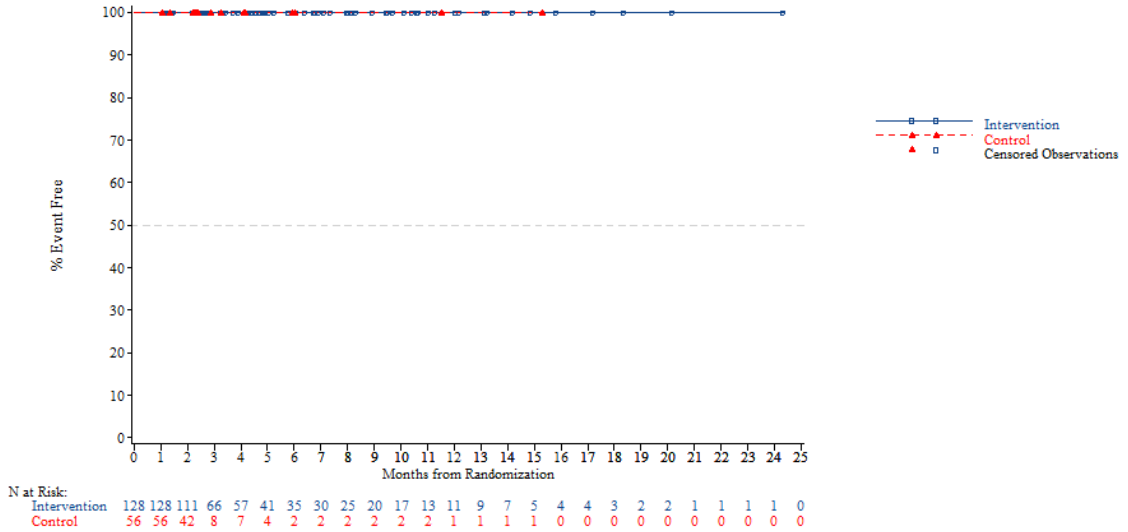


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Rectal perforation
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

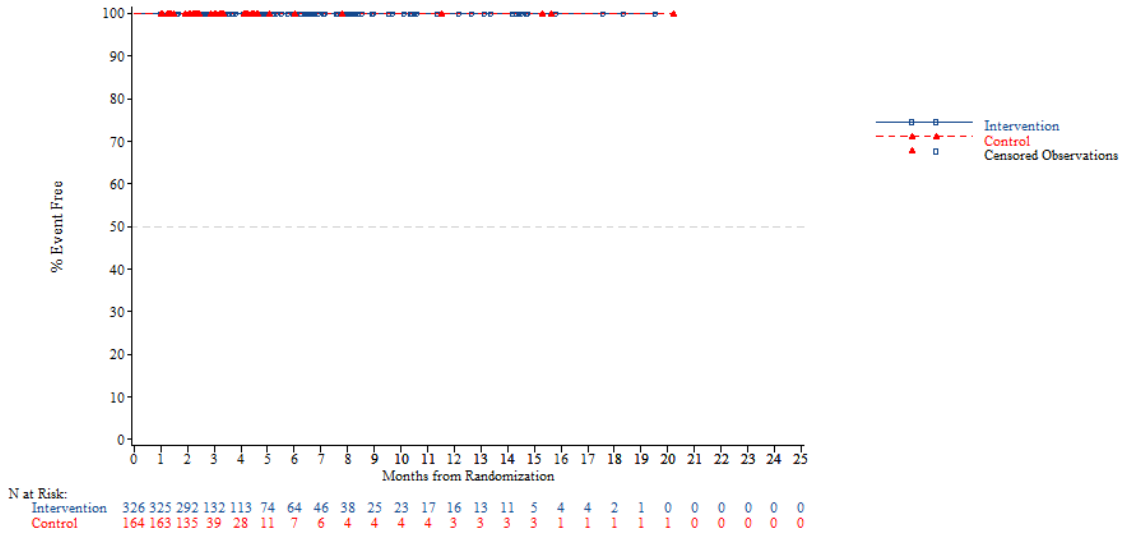
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Rectal perforation
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

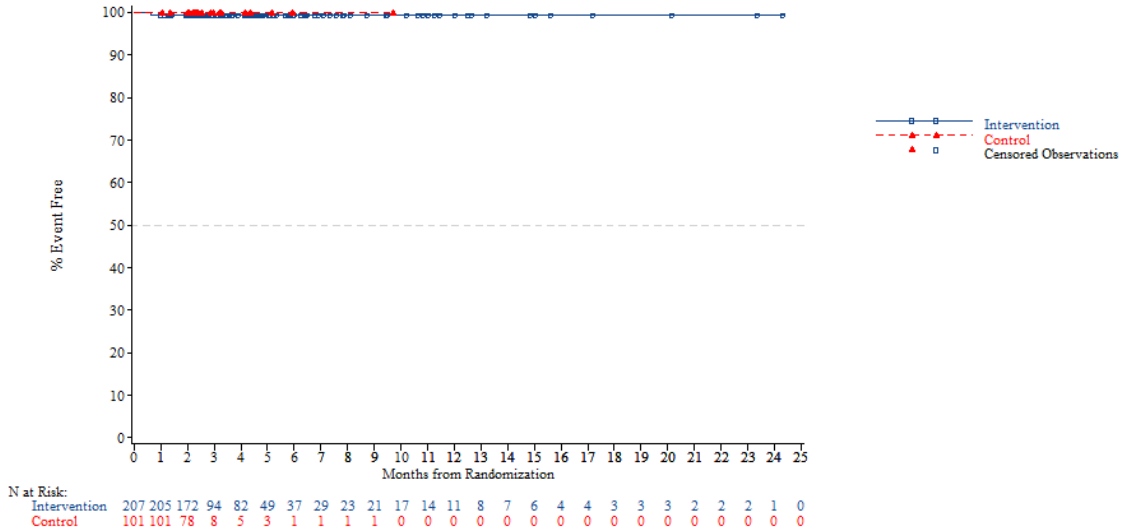


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Rectal perforation
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

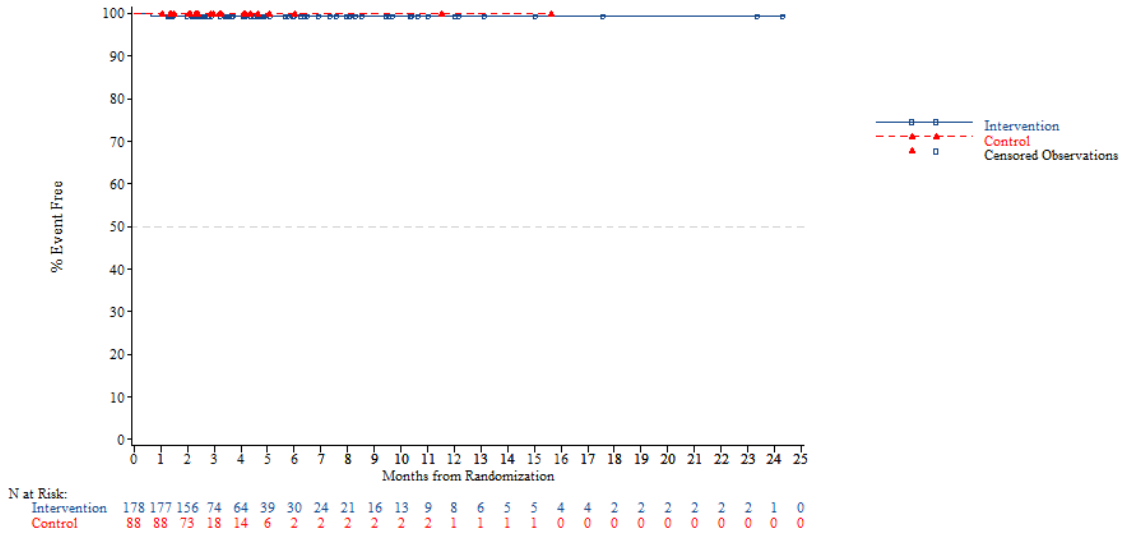
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Rectal perforation
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

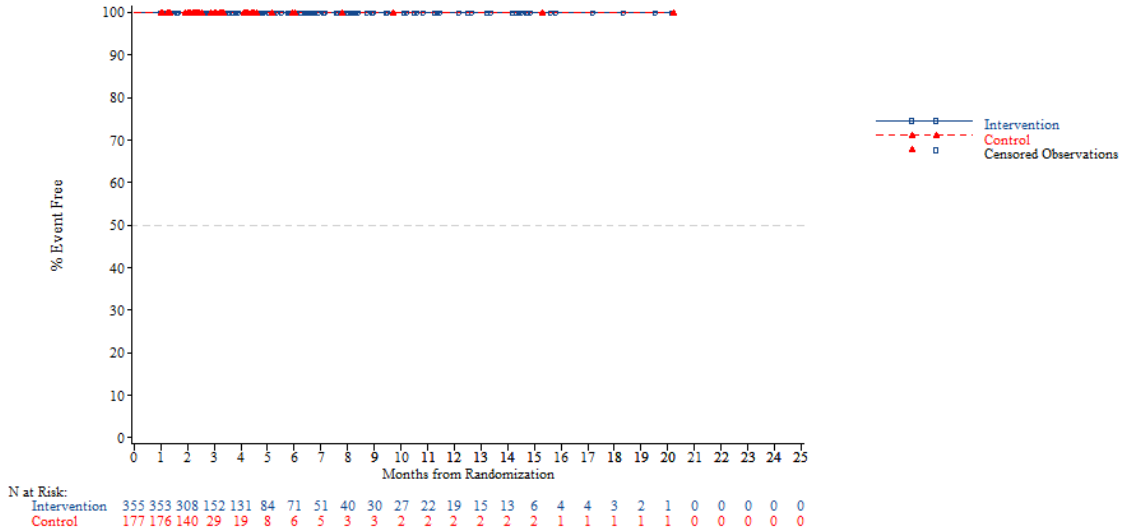


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Rectal perforation
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

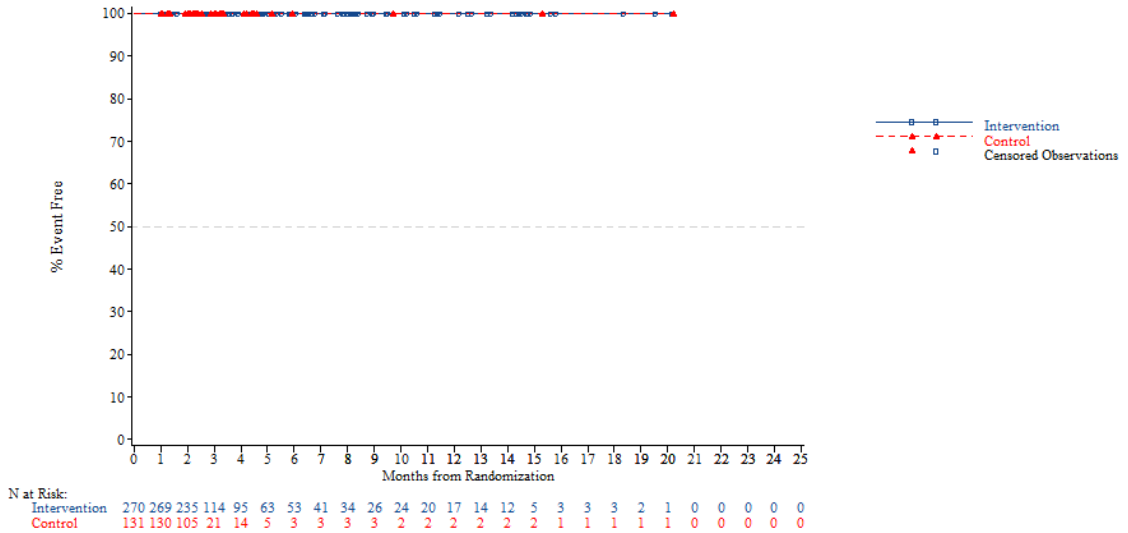
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Rectal perforation
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

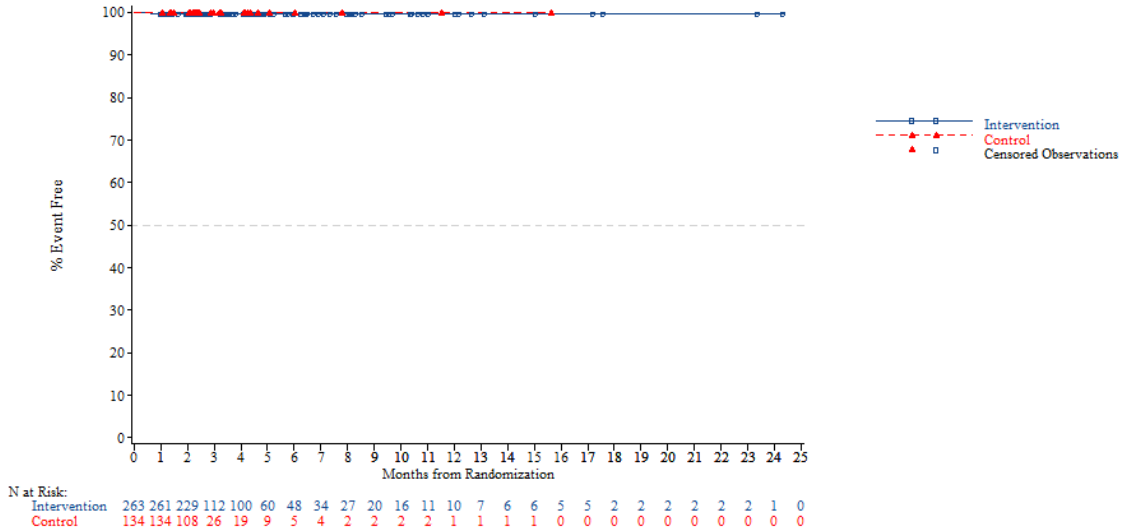


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Rectal perforation
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

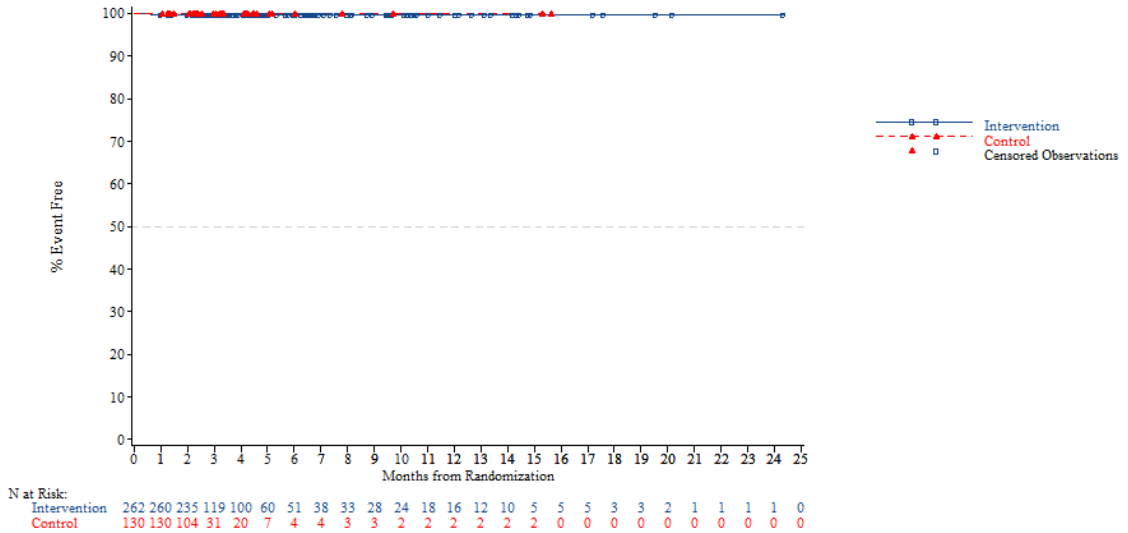
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Rectal perforation
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

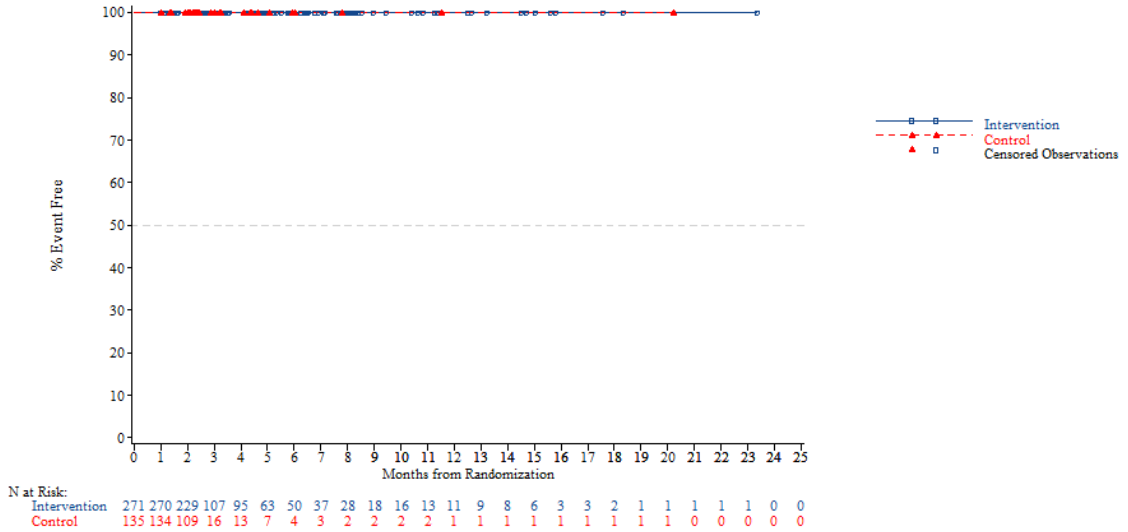


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Rectal perforation
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

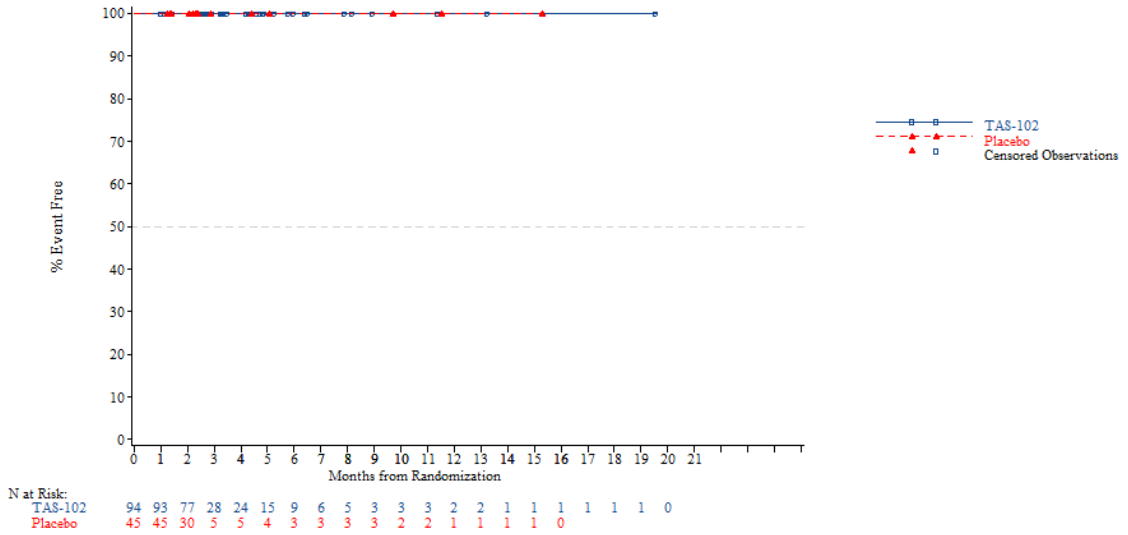
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Rectal perforation
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

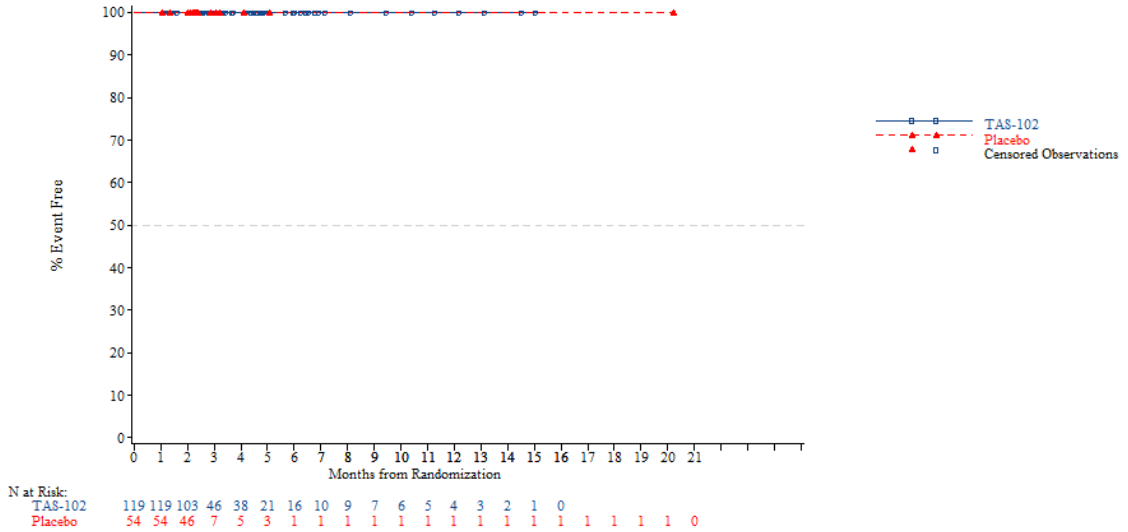


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Rectal perforation
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

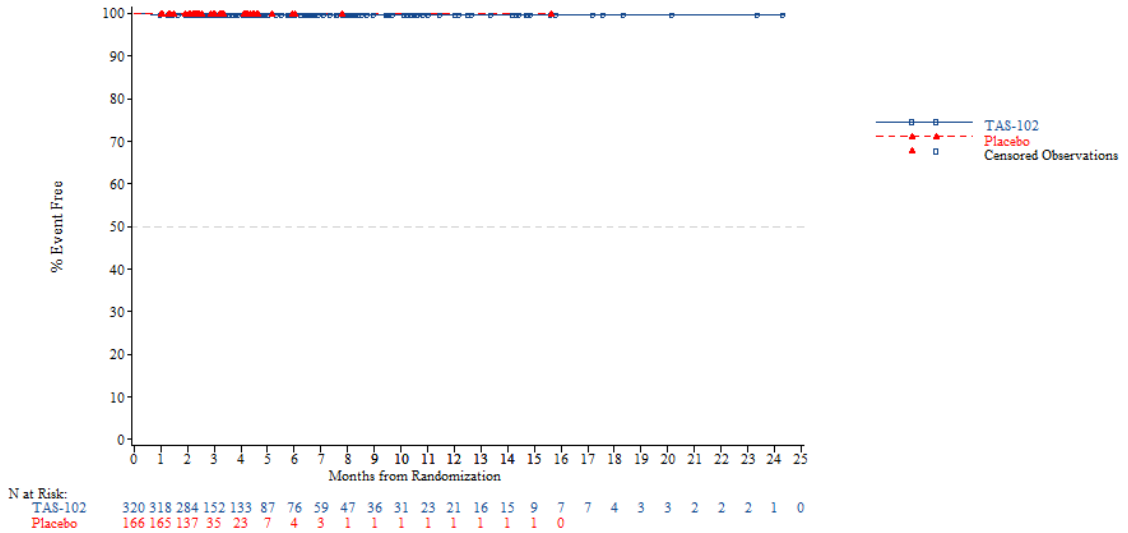
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Rectal perforation
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

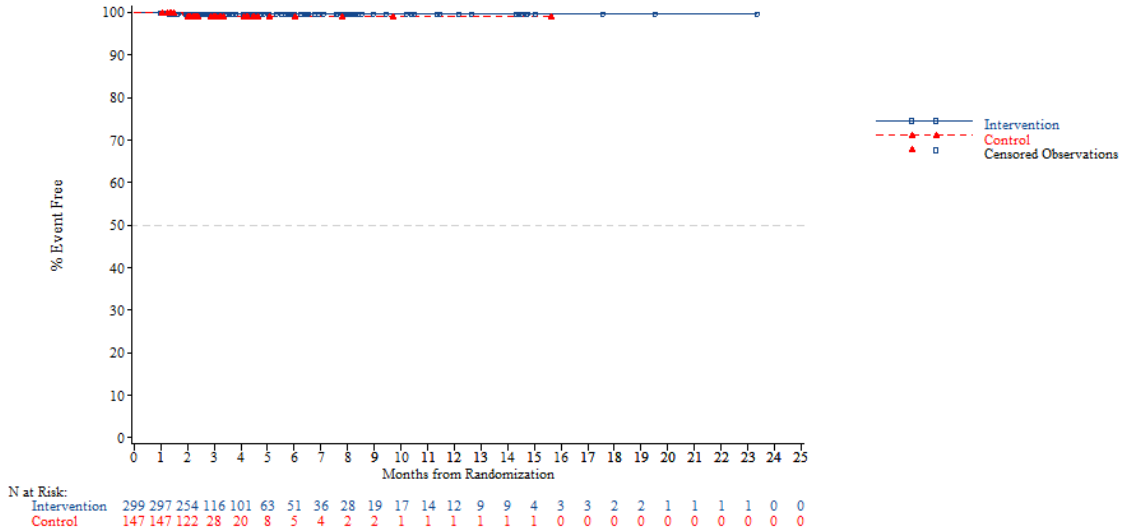


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Rectal perforation
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

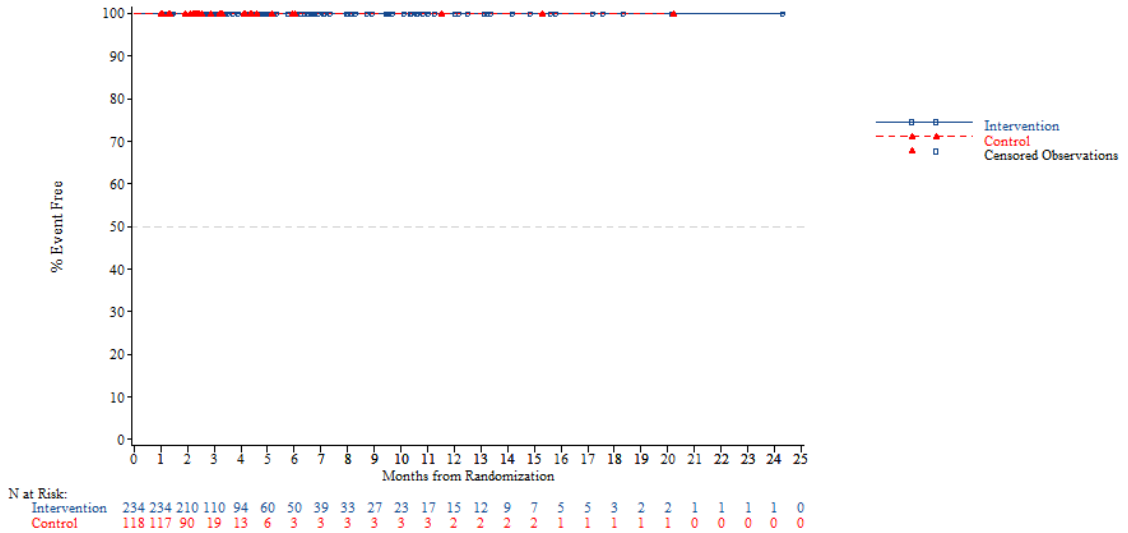
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Small intestinal obstruction
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

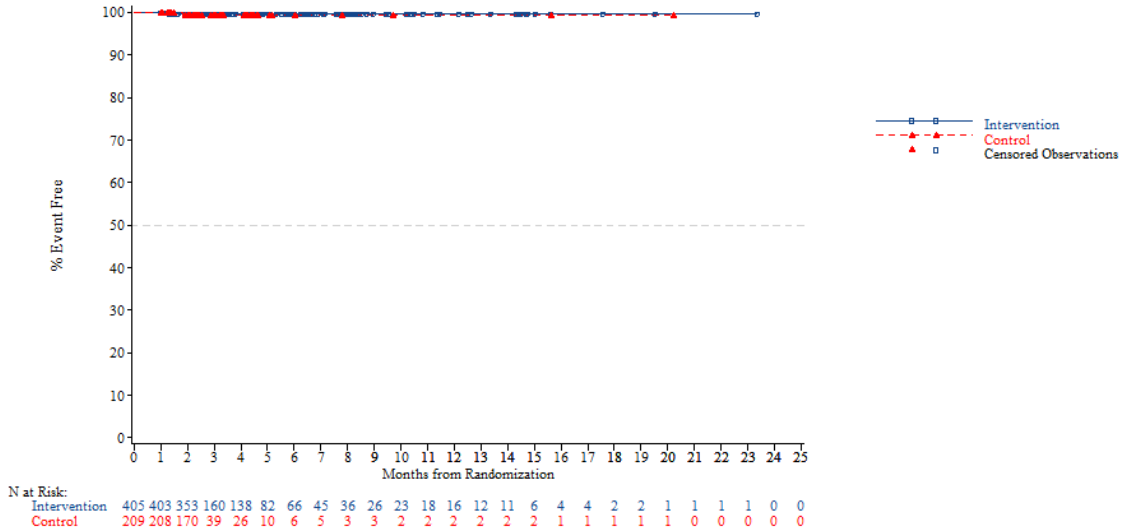


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Small intestinal obstruction
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

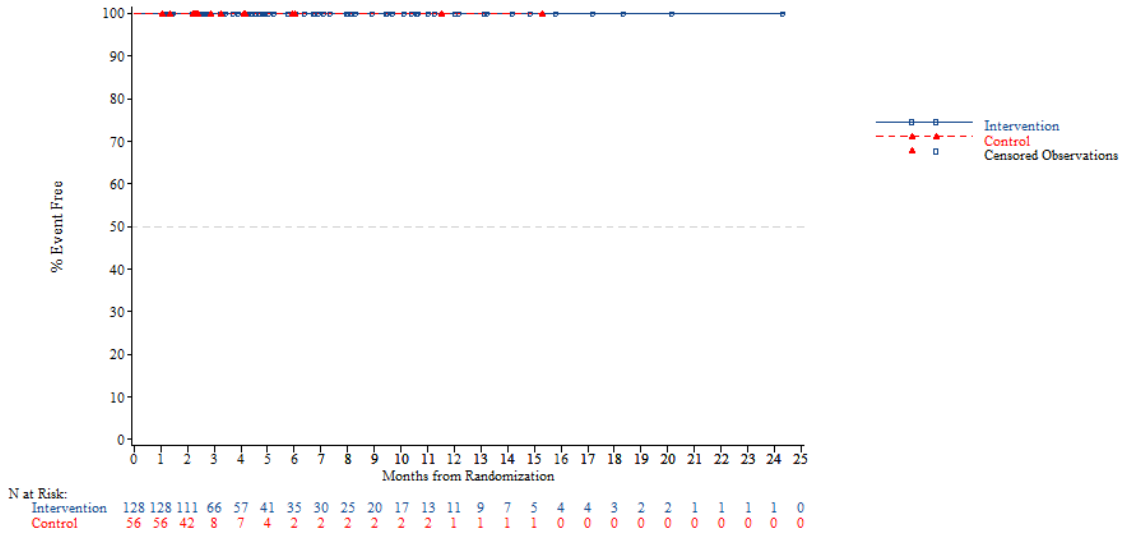
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Small intestinal obstruction
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

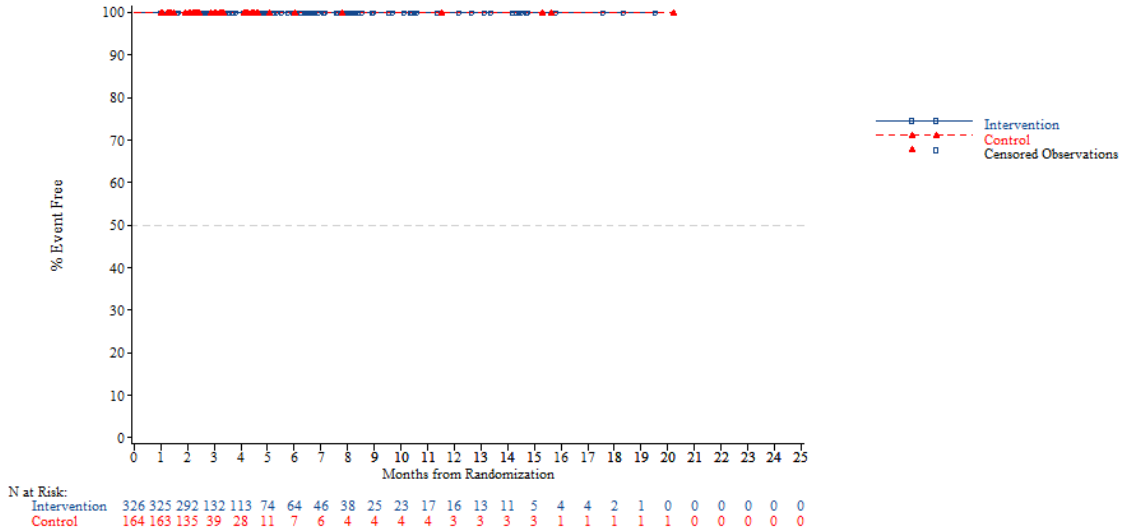


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Small intestinal obstruction
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

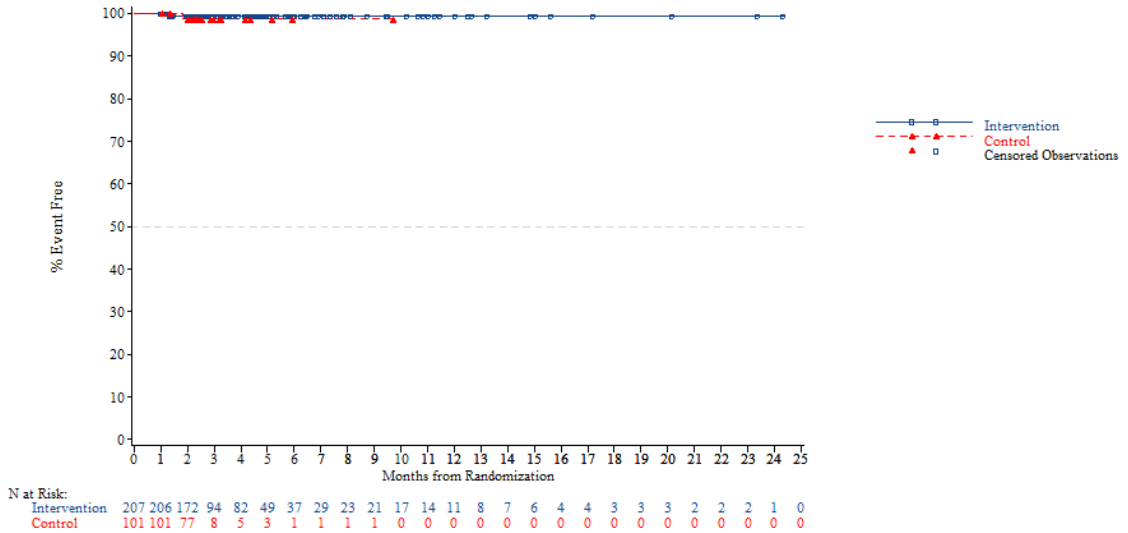
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Small intestinal obstruction
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

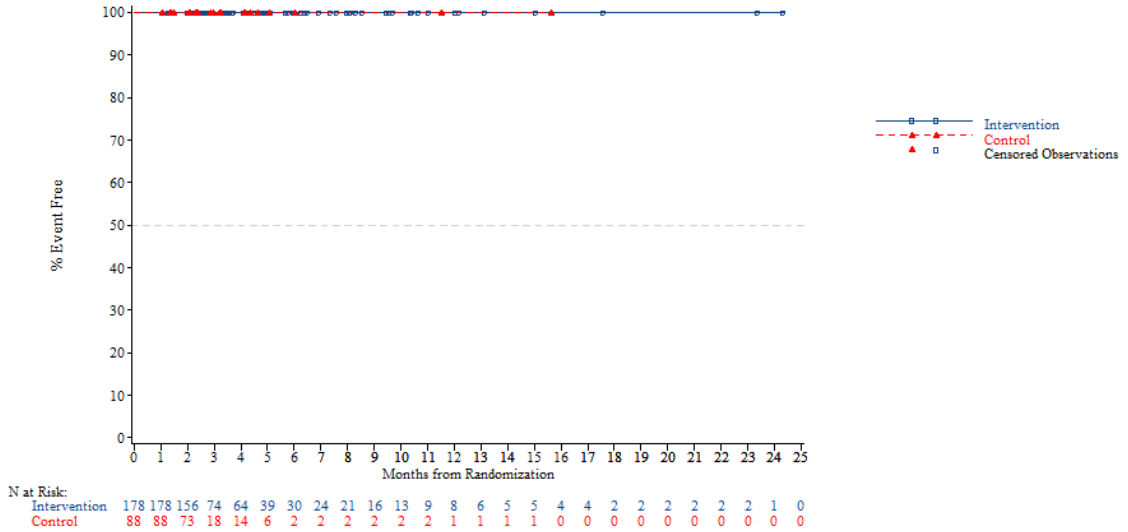


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Small intestinal obstruction
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

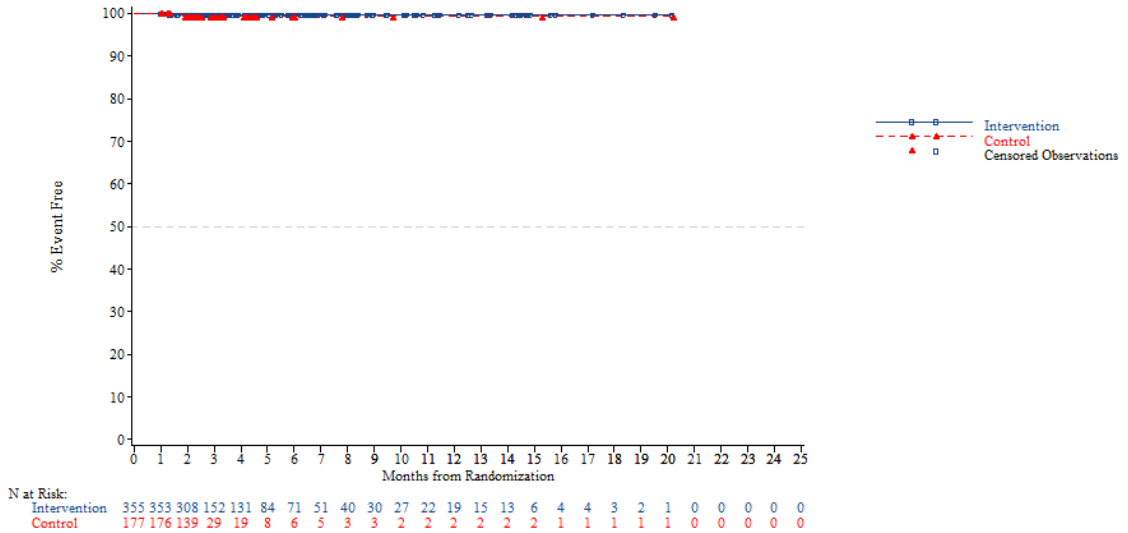
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Small intestinal obstruction
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

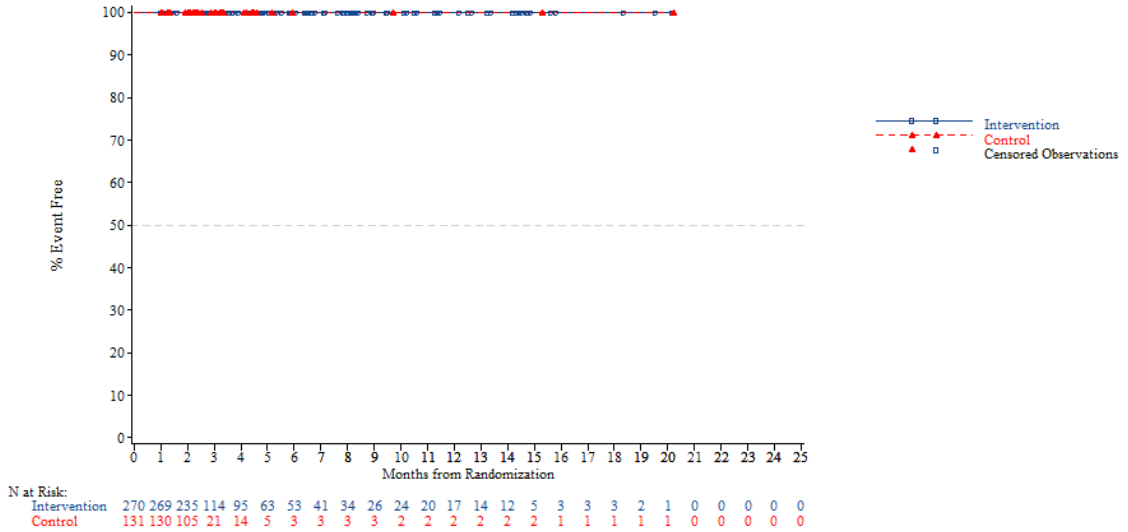


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Small intestinal obstruction
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

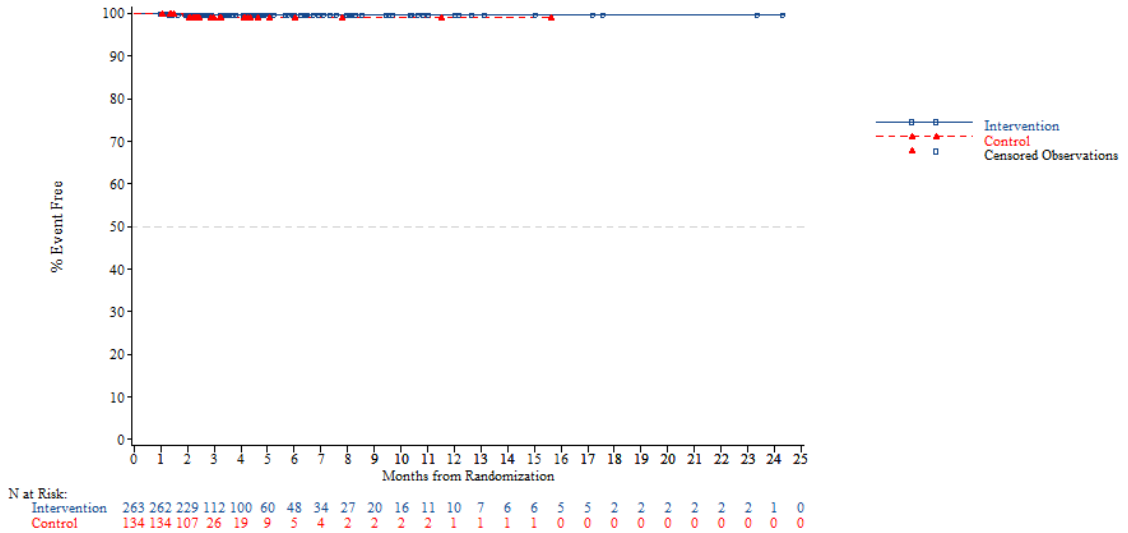
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Small intestinal obstruction
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

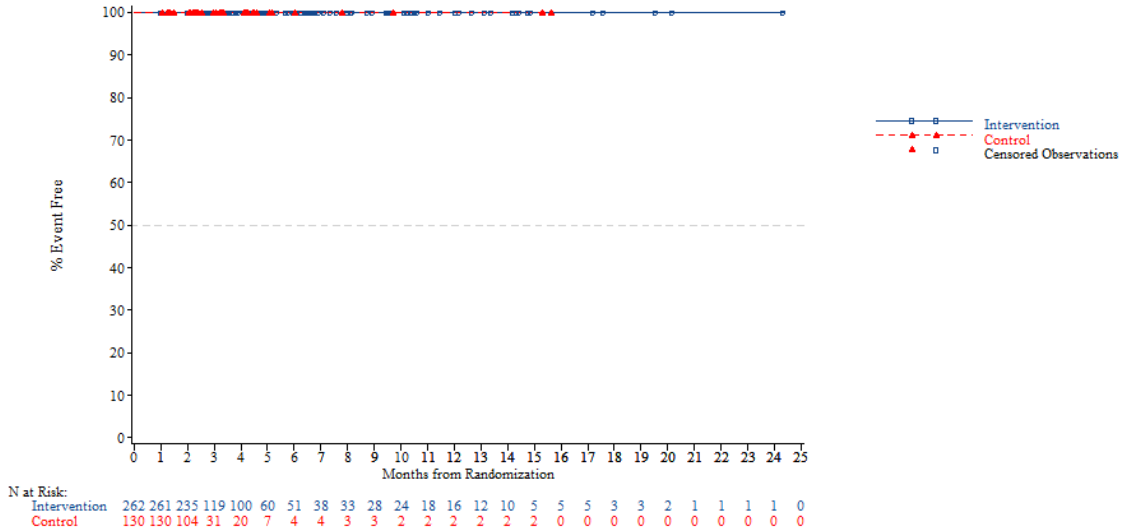


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Small intestinal obstruction
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

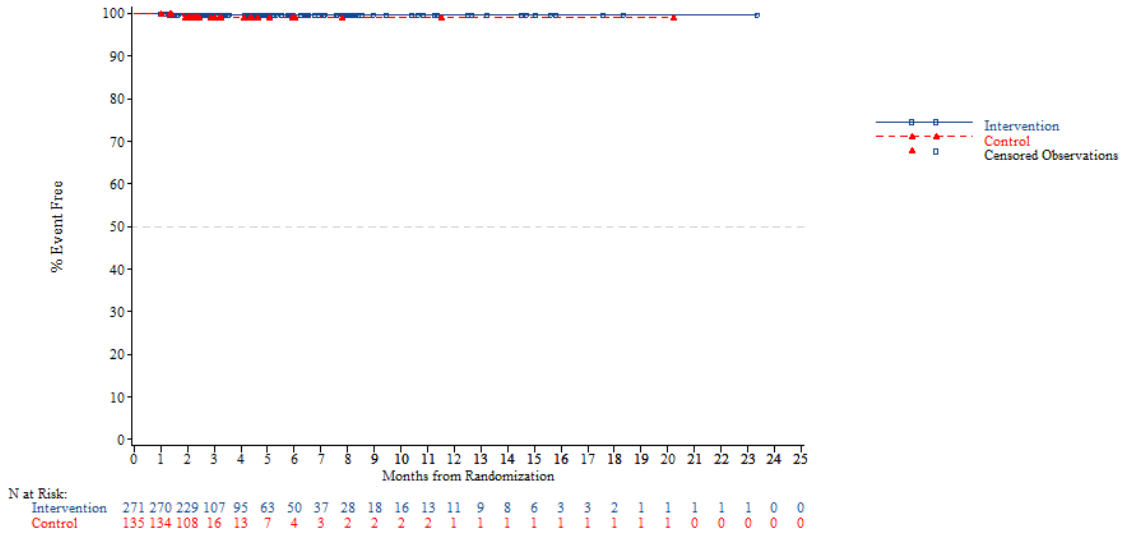
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Small intestinal obstruction
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

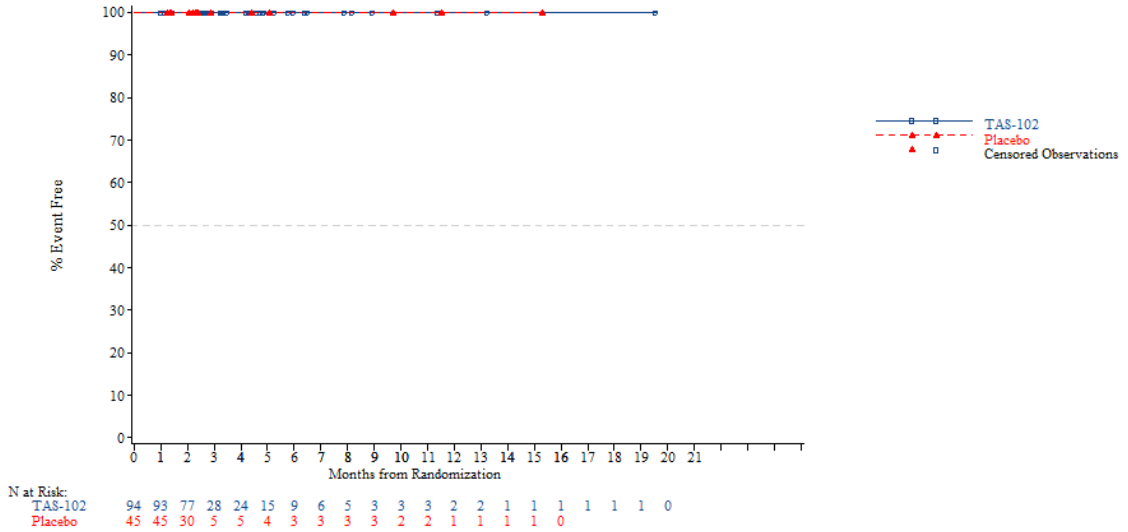


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Small intestinal obstruction
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

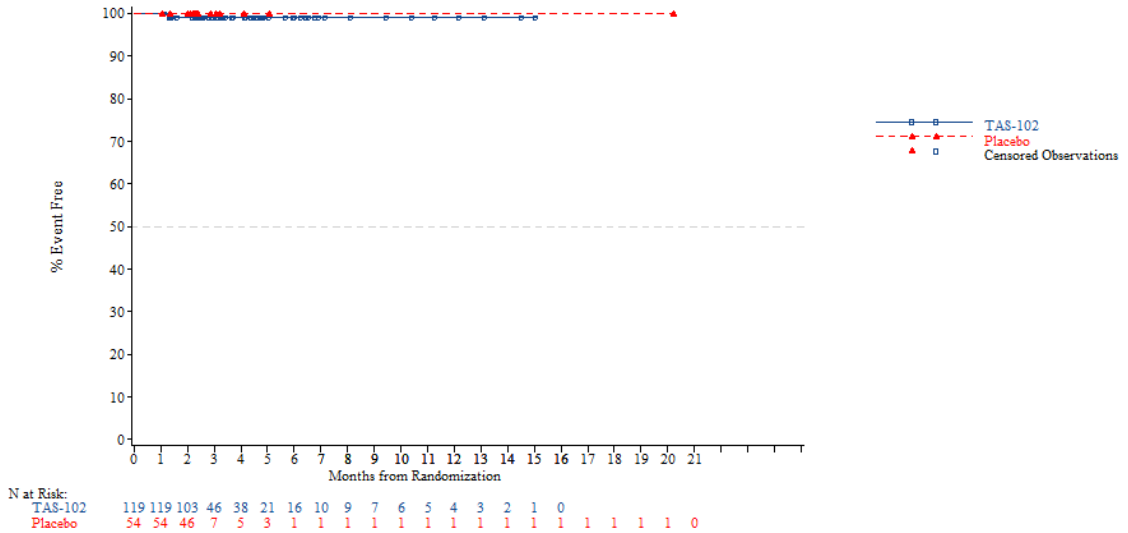
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Small intestinal obstruction
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

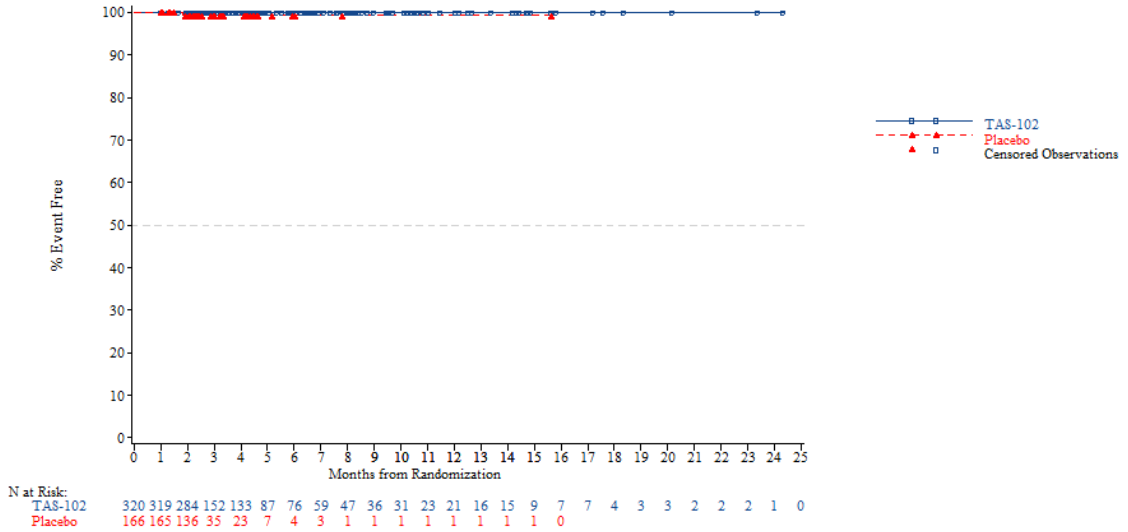


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Small intestinal obstruction
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

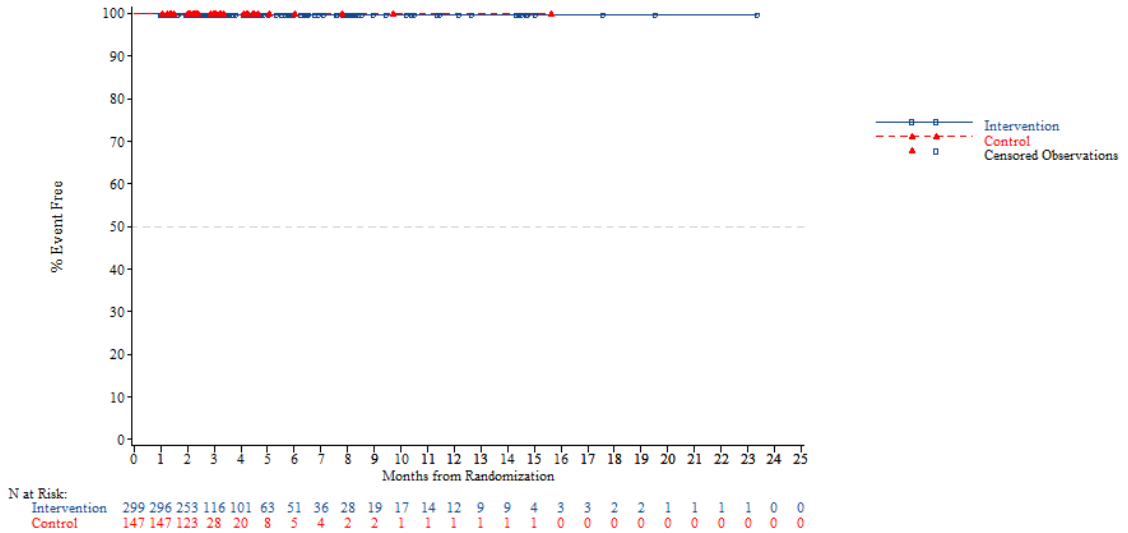
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Small intestinal obstruction
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

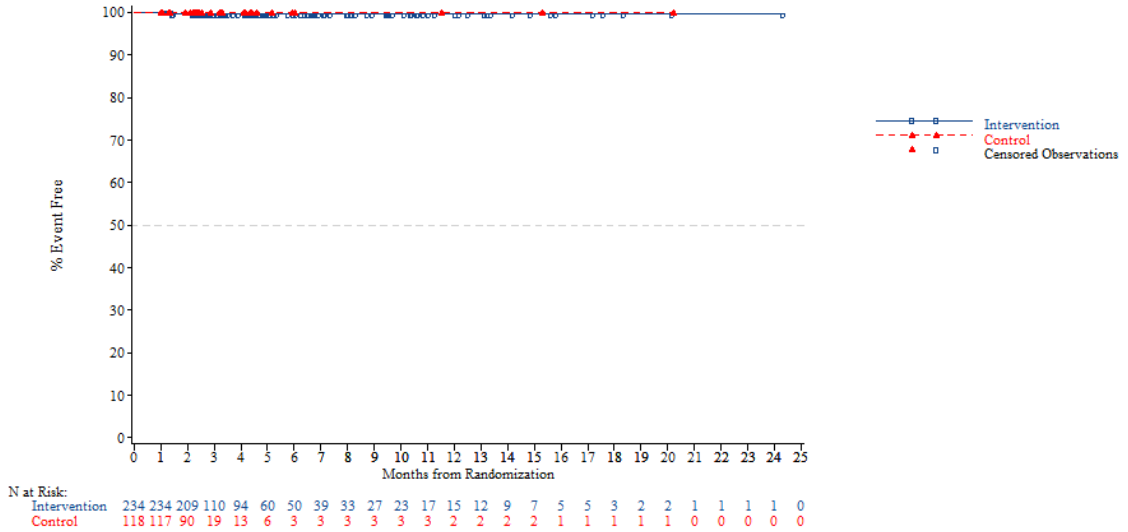


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

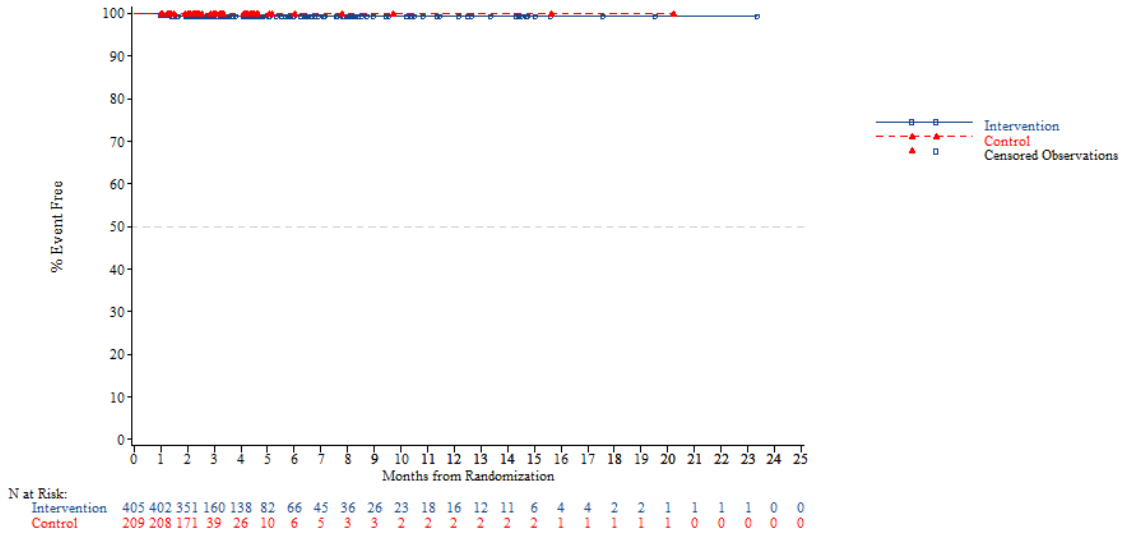
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

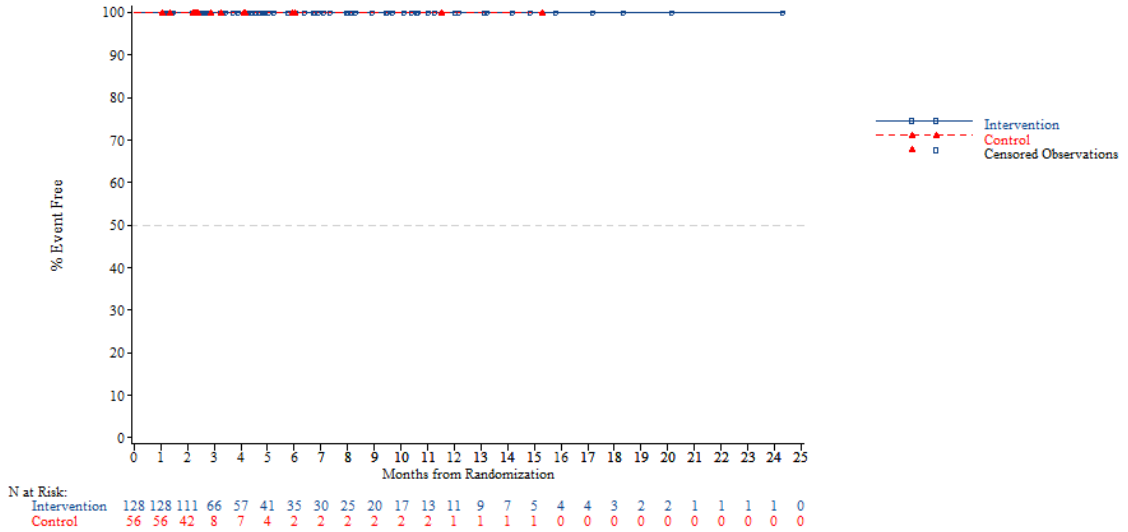


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Age: >=70 years



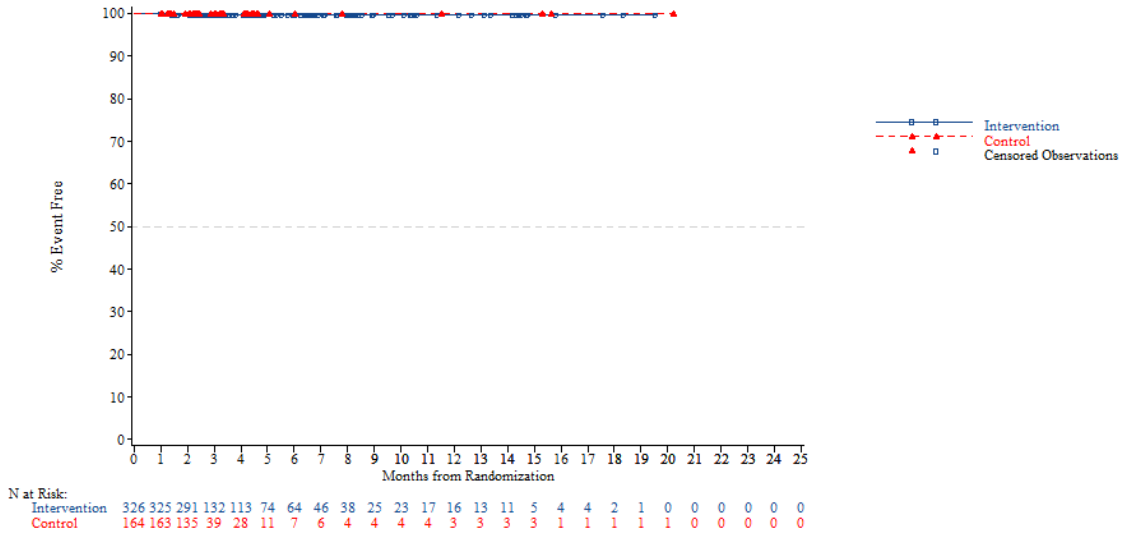

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 128 | 128 | 111 | 66 | 57 | 41 | 35 | 30 | 25 | 20 | 17 | 13 | 11 | 9 | 7 | 5 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 56 | 56 | 42 | 8 | 7 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Gender: Male

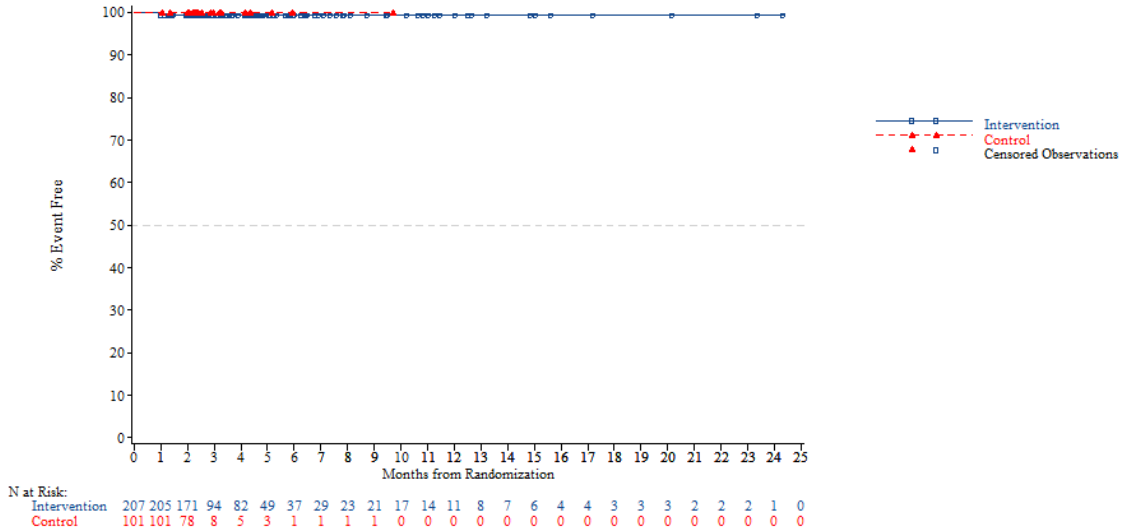



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 325 | 291 | 132 | 113 | 74 | 64 | 46 | 38 | 25 | 23 | 17 | 16 | 13 | 11 | 5 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 163 | 135 | 39 | 28 | 11 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

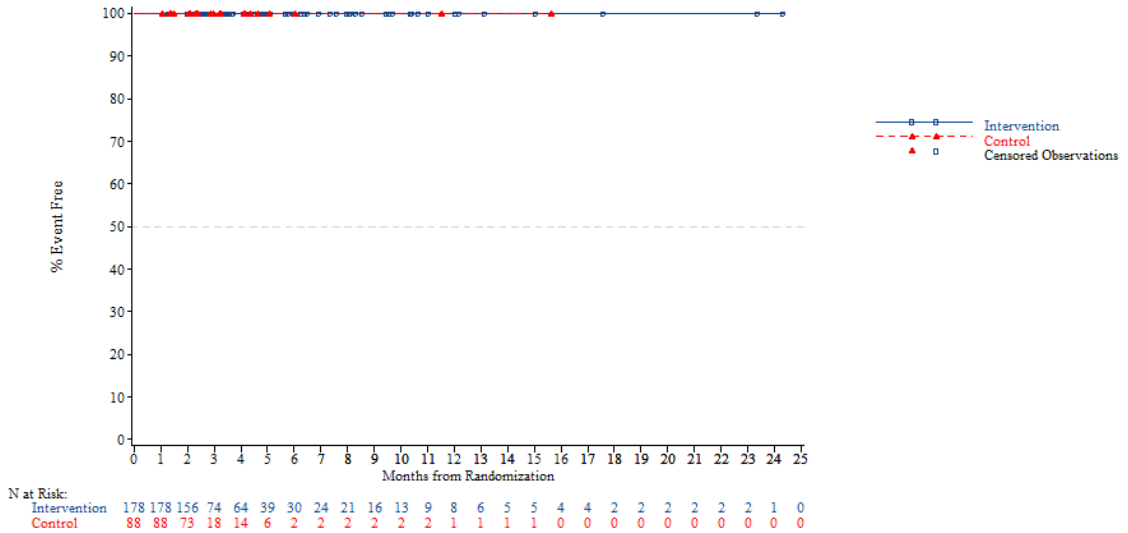
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

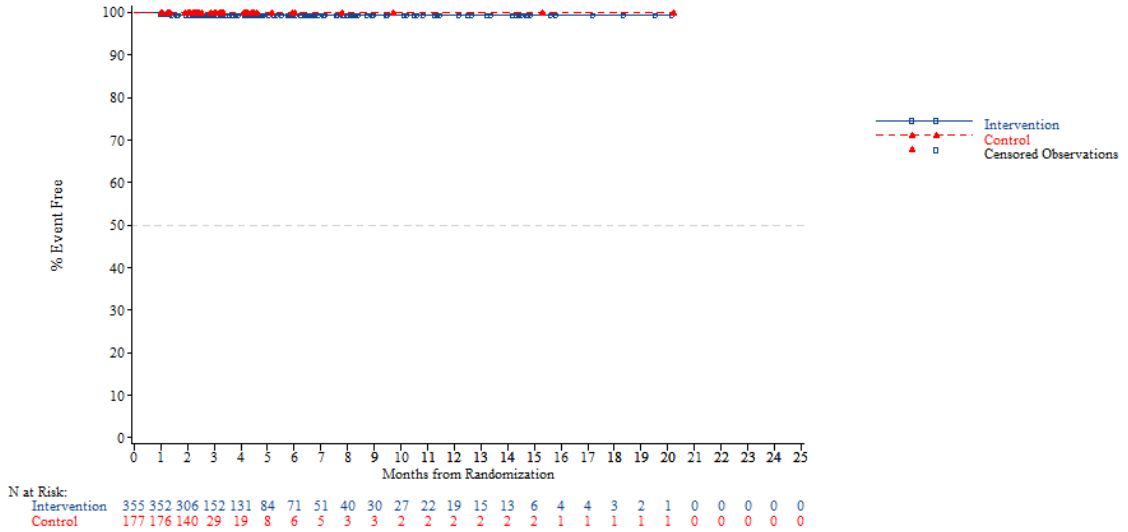


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

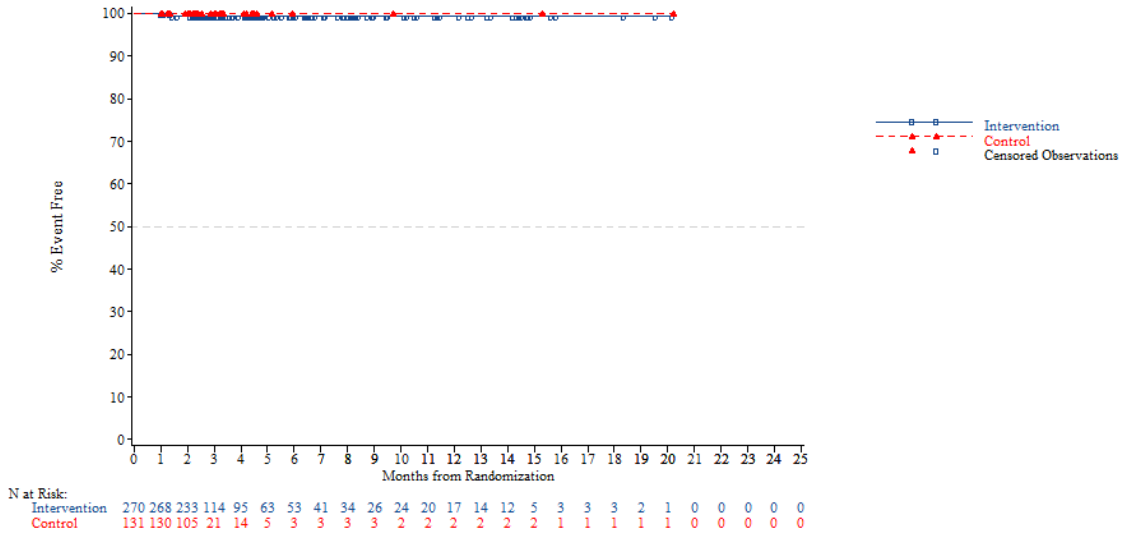
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

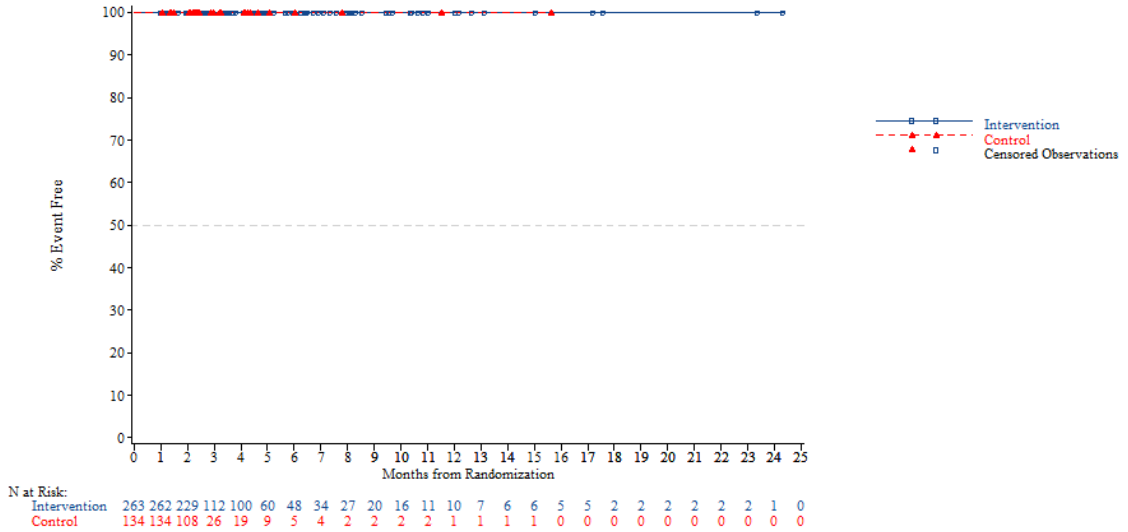


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

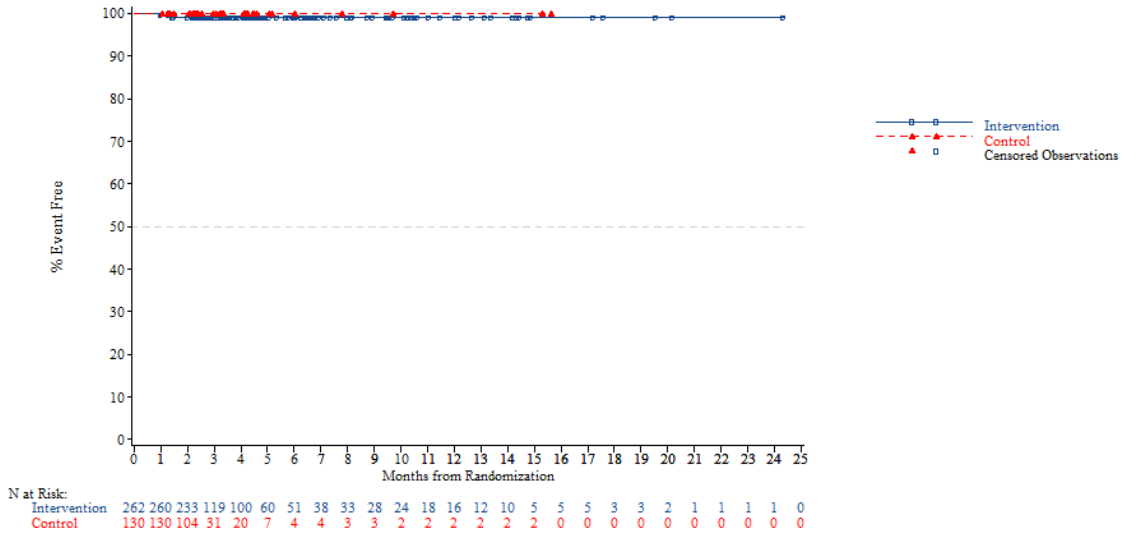
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

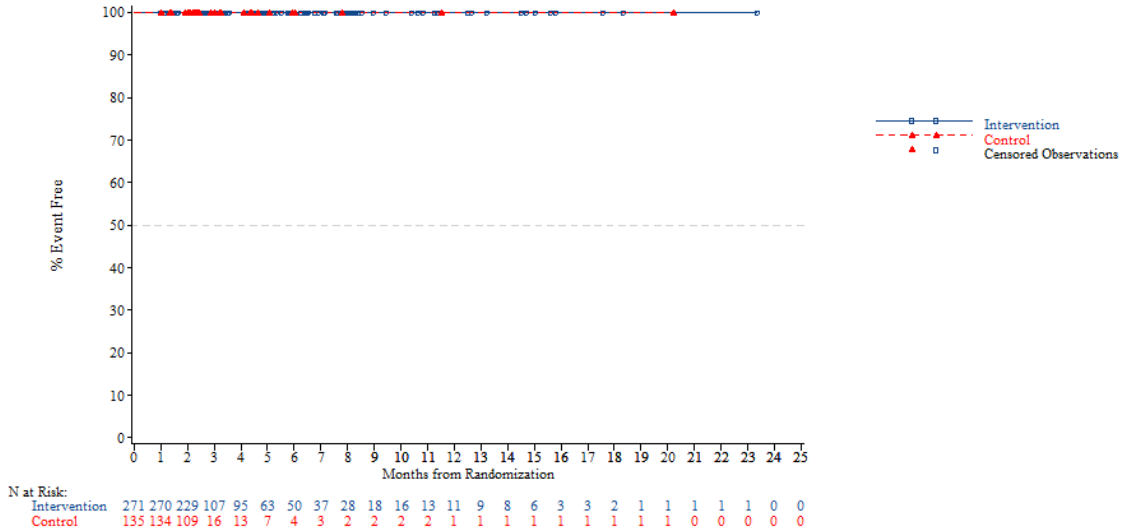


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Vomiting
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

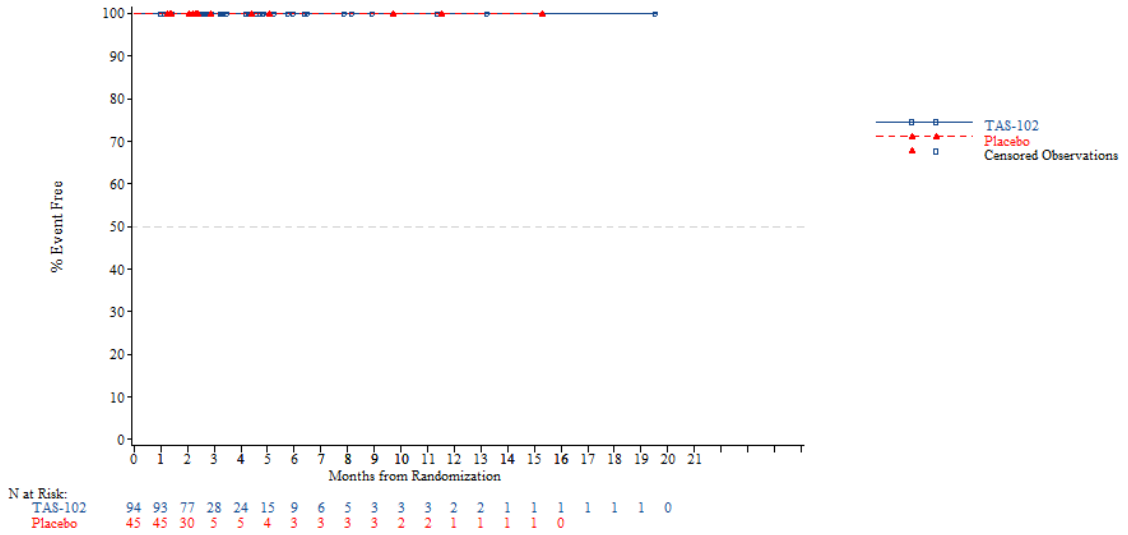
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Vomiting
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

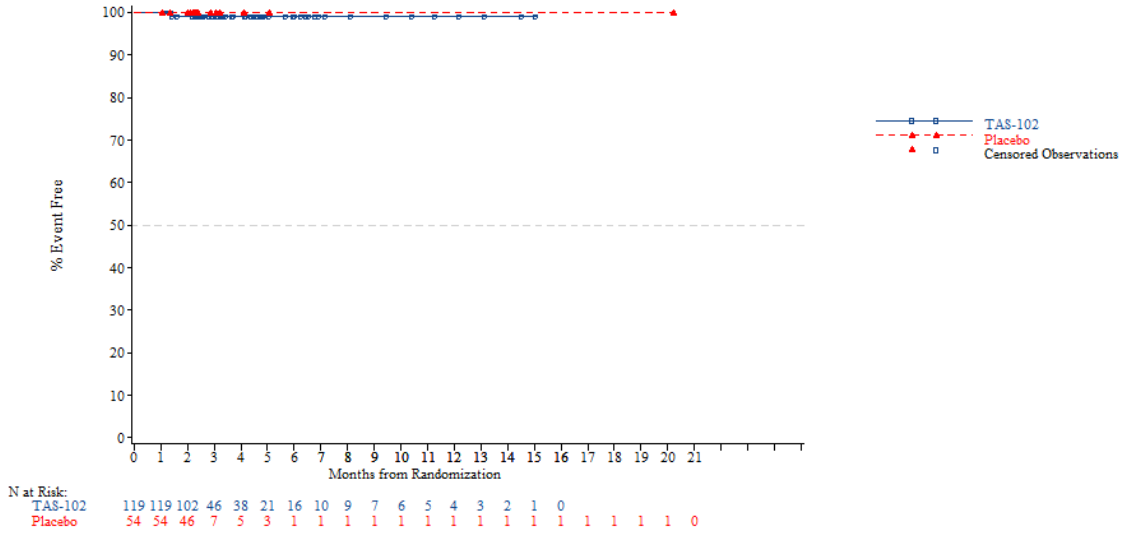


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

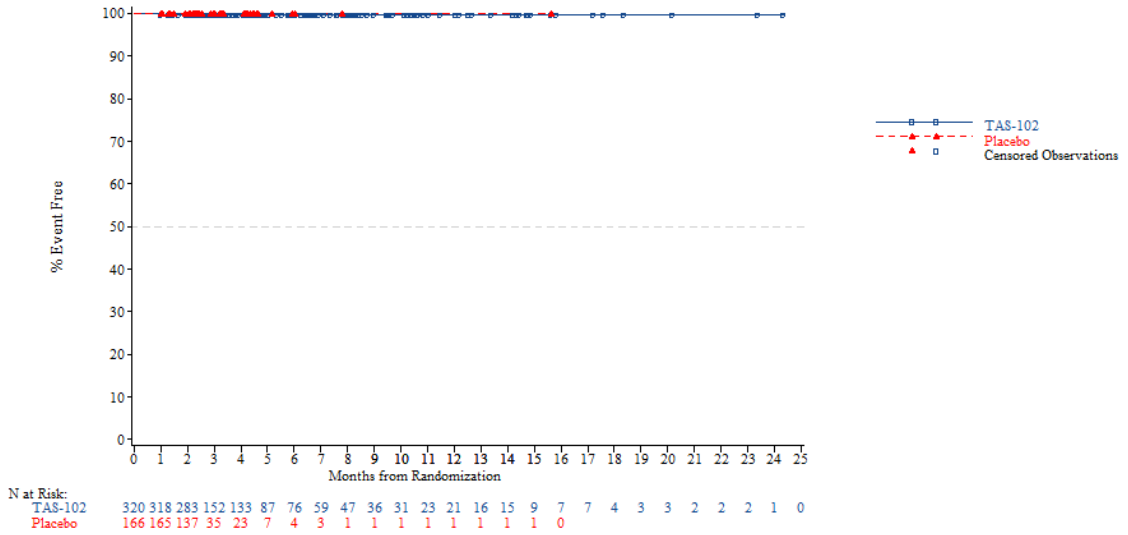
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

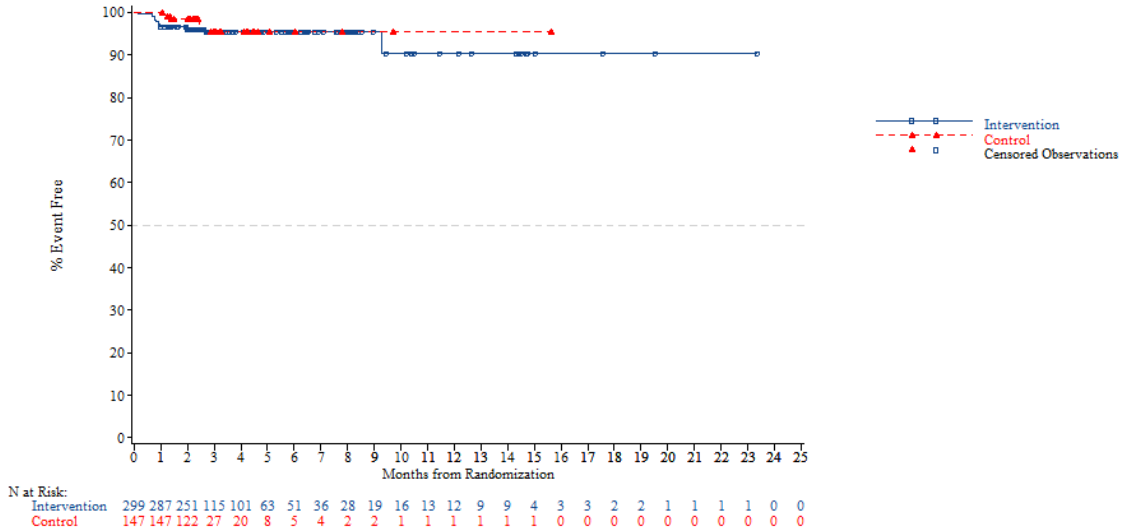


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

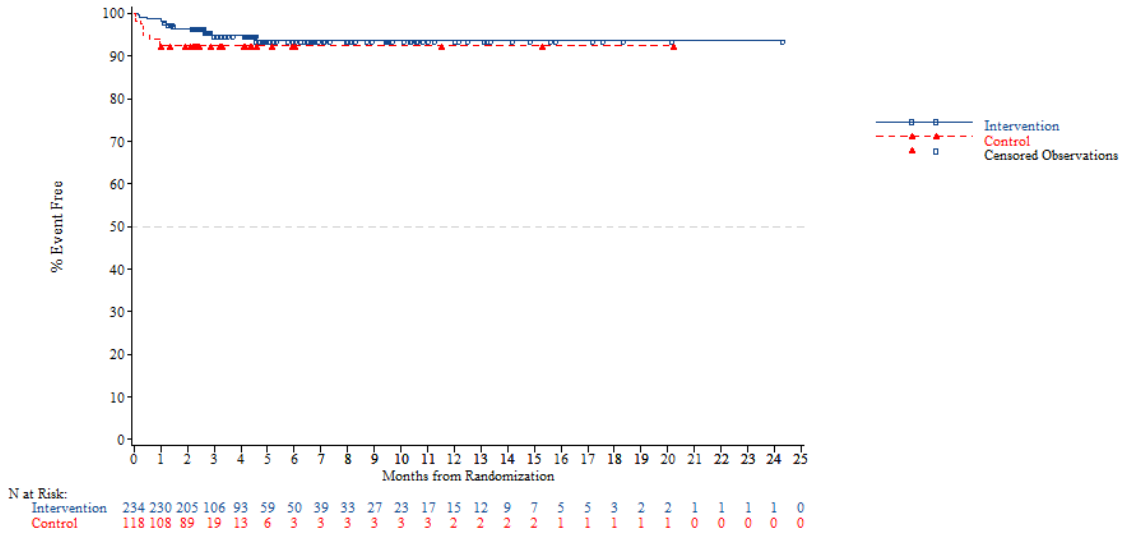
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

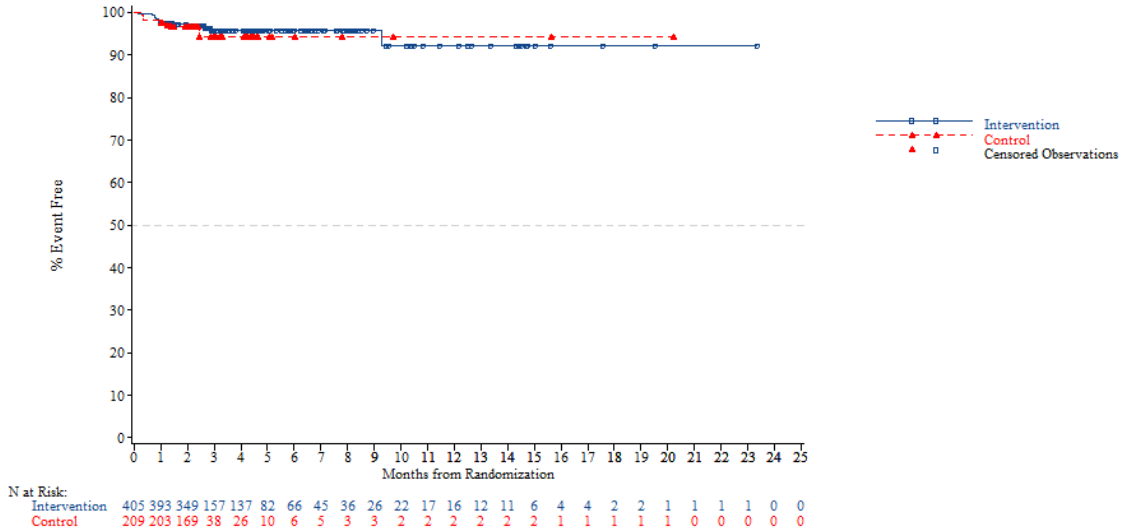


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

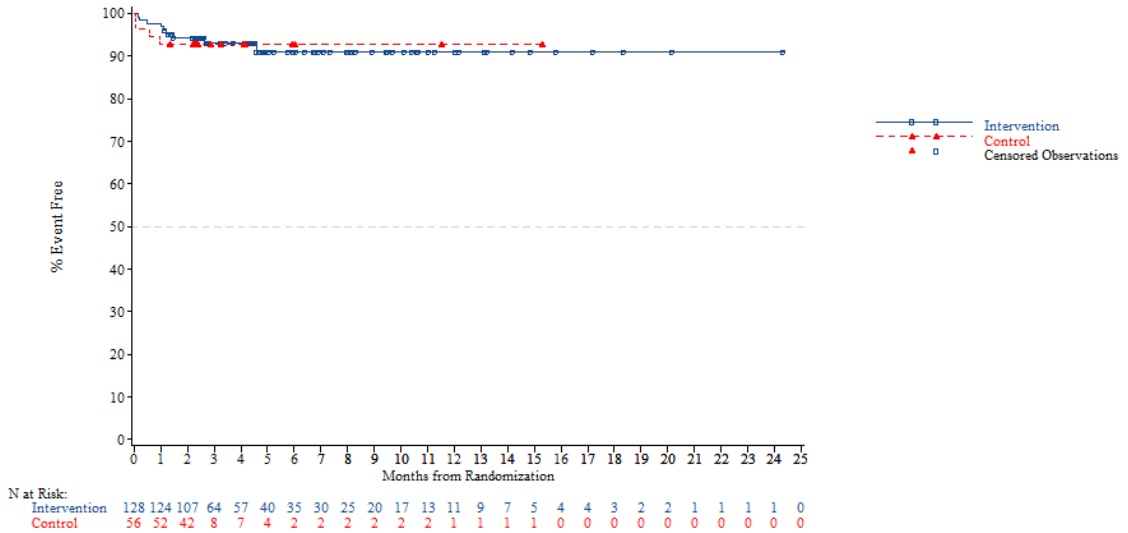
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

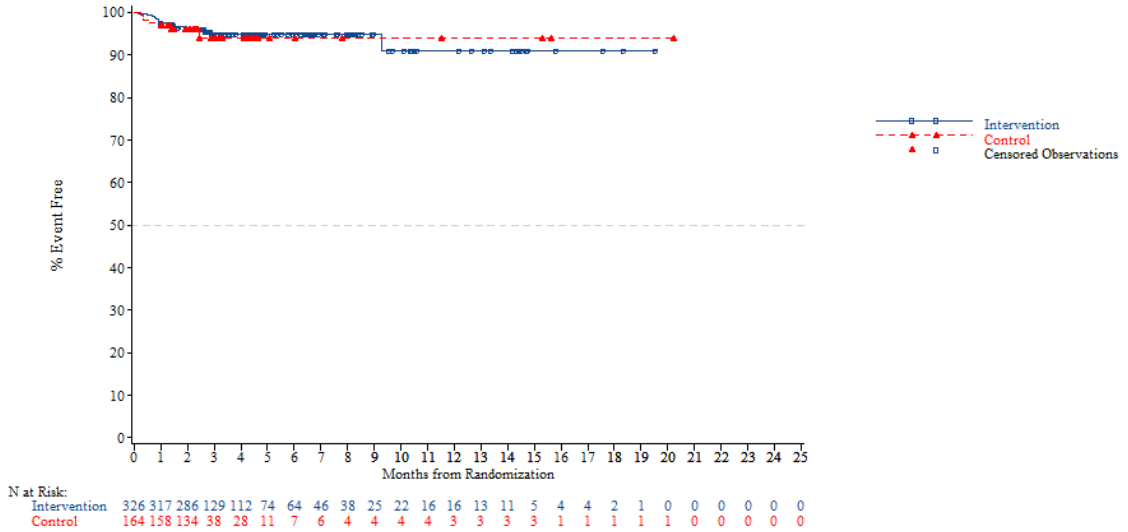


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

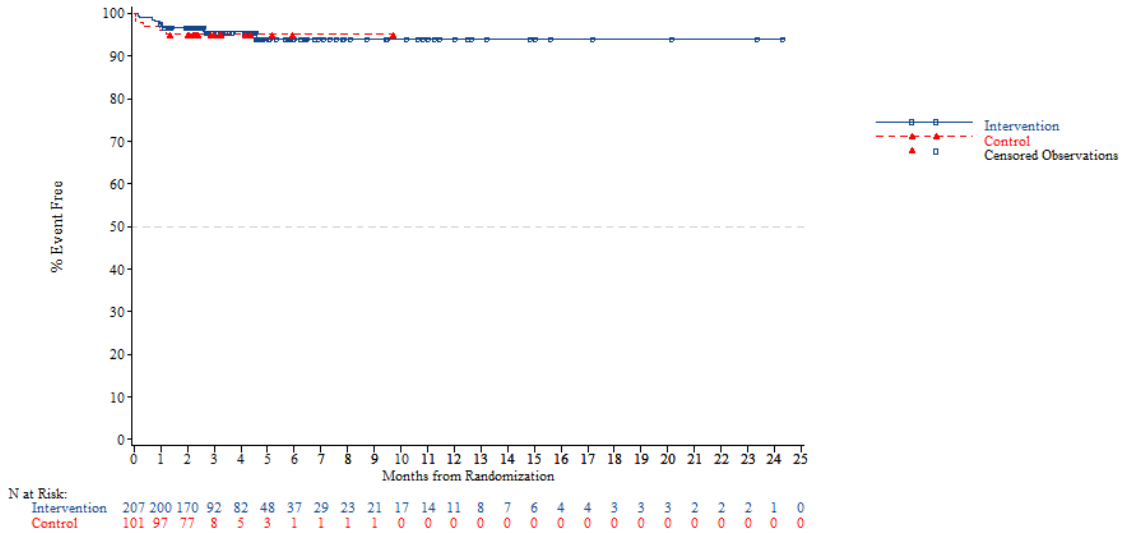
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

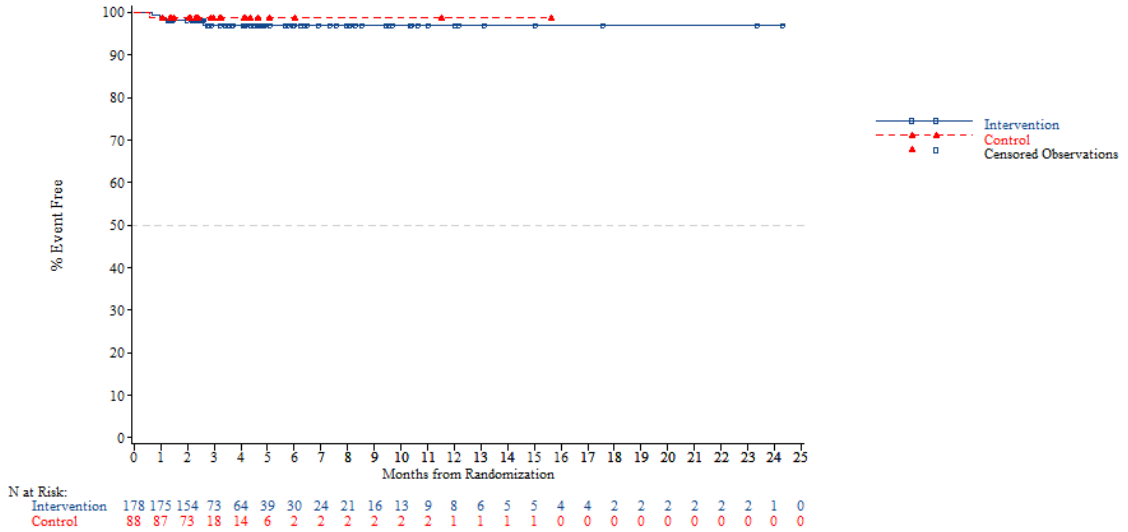


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

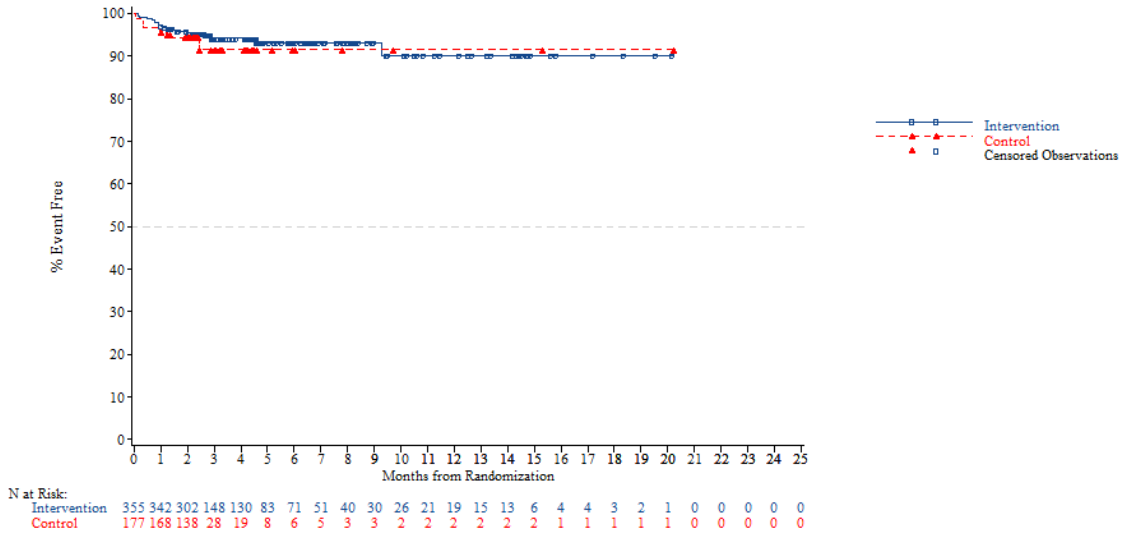
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

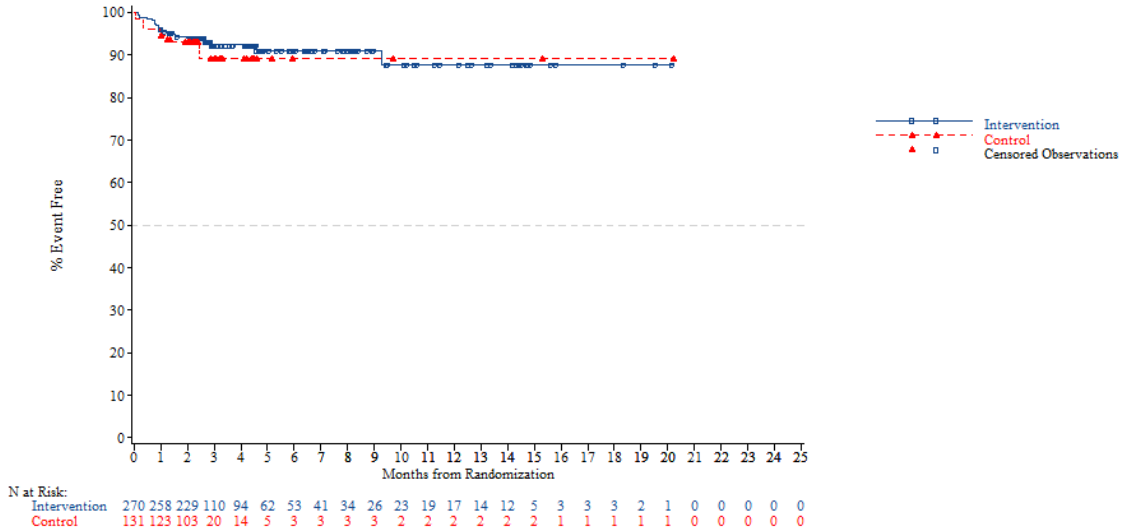


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

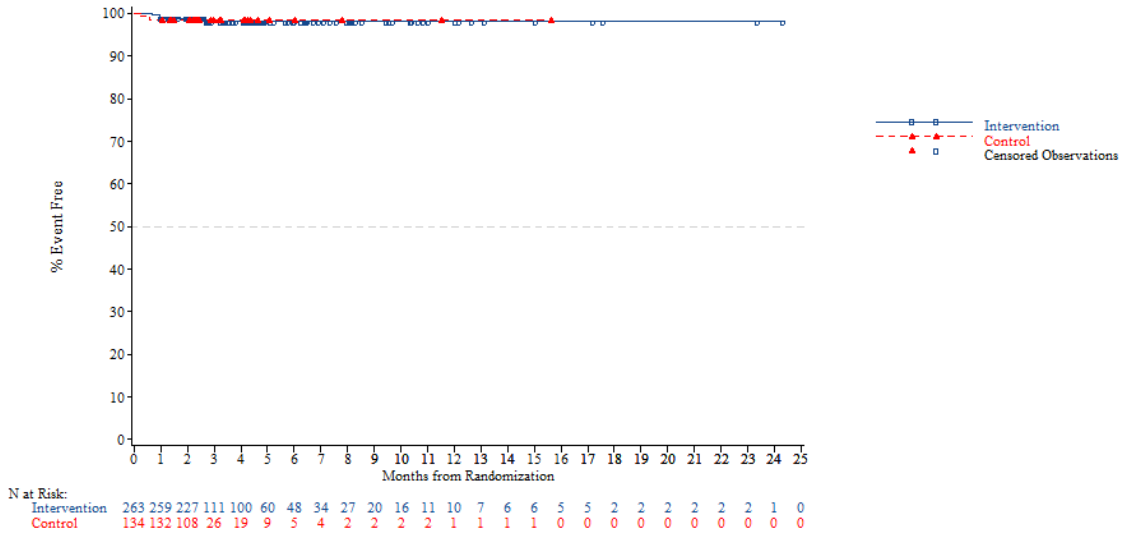
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

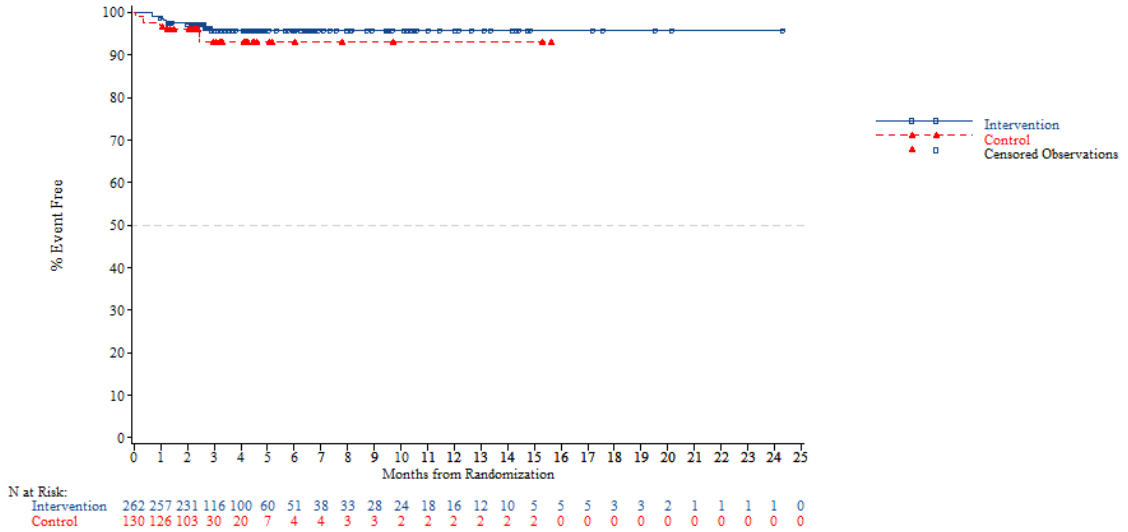


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

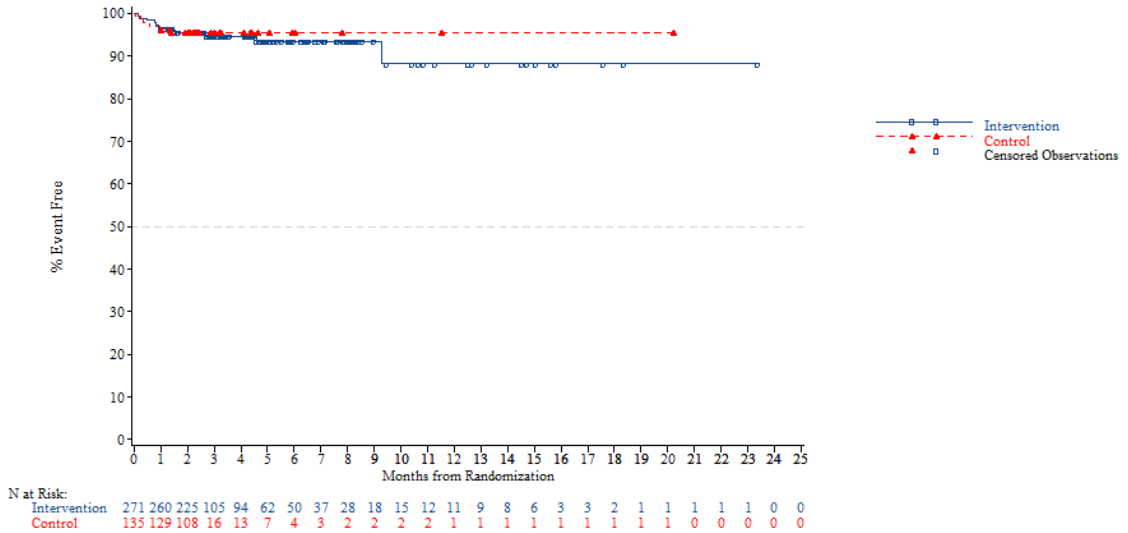
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

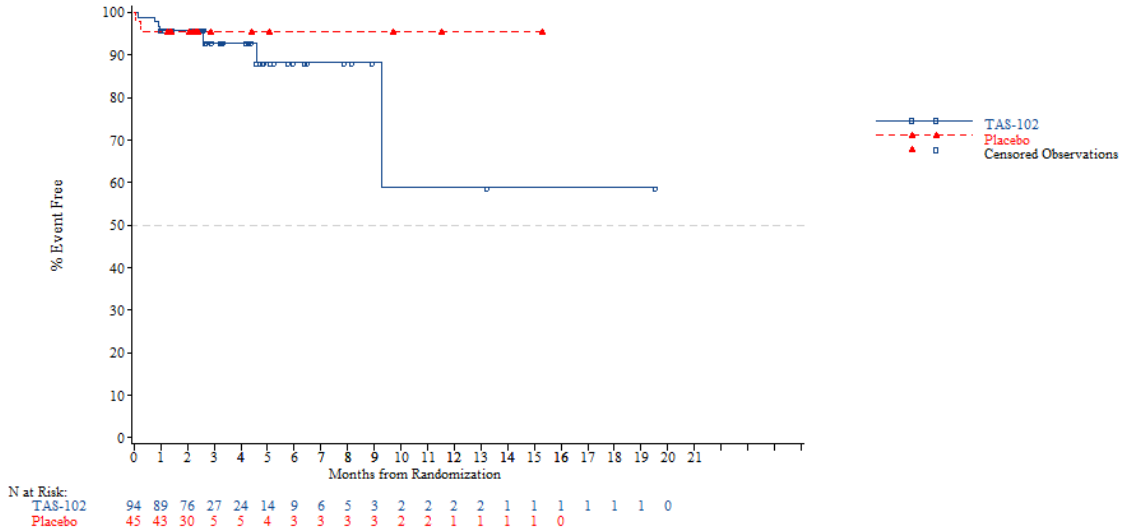


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

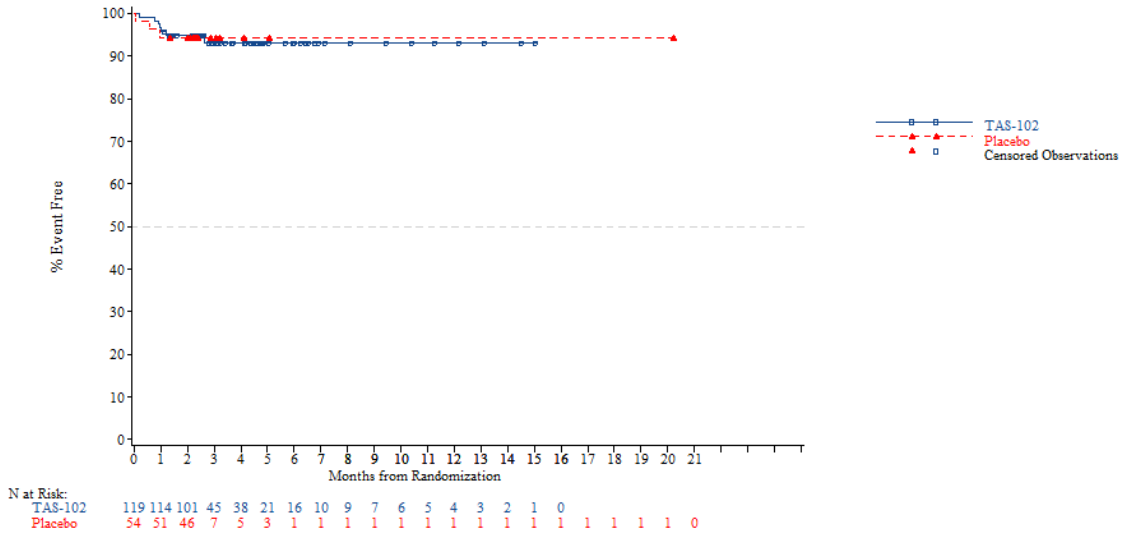
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

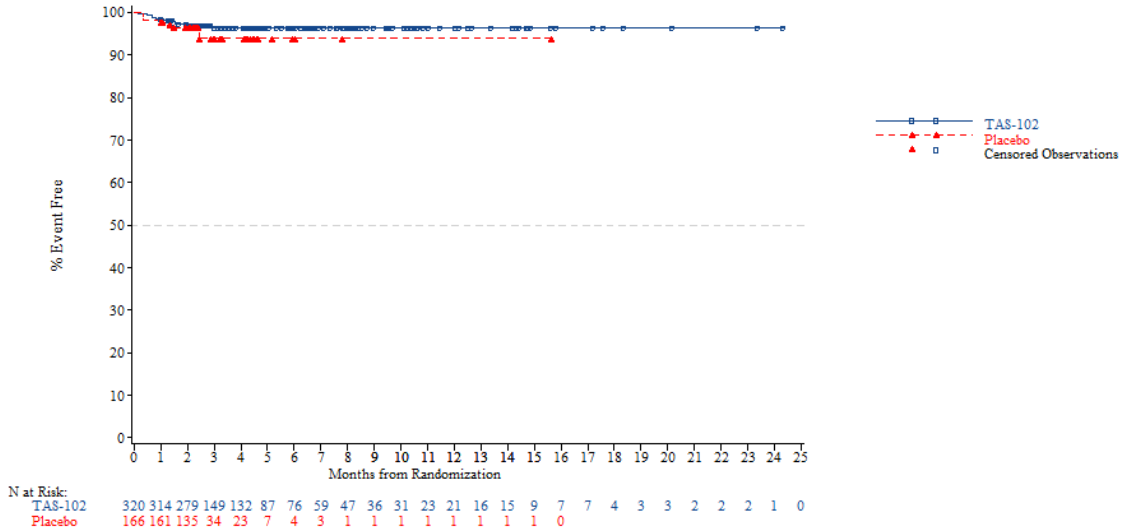


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

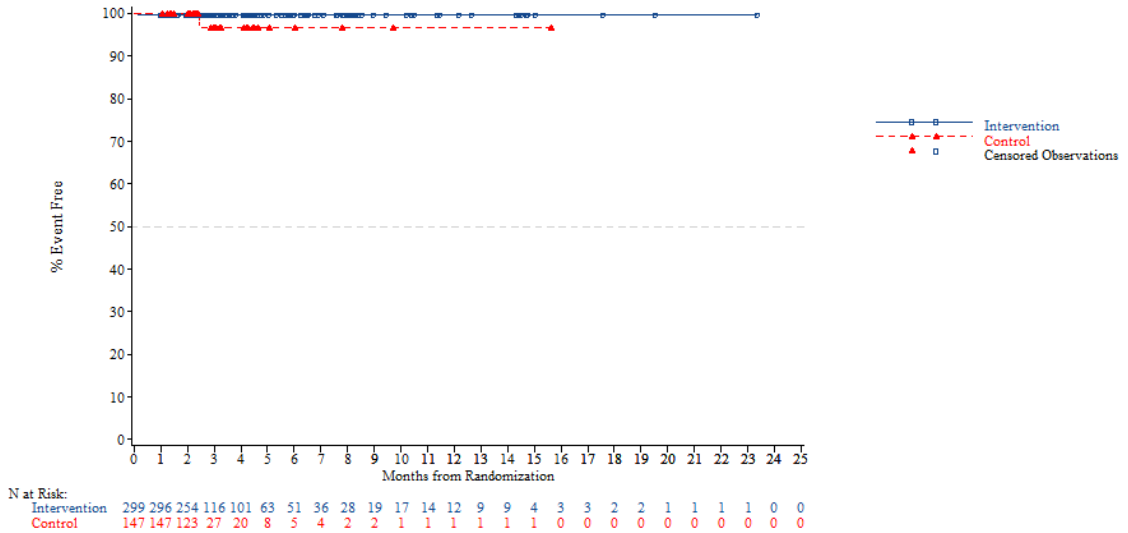
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

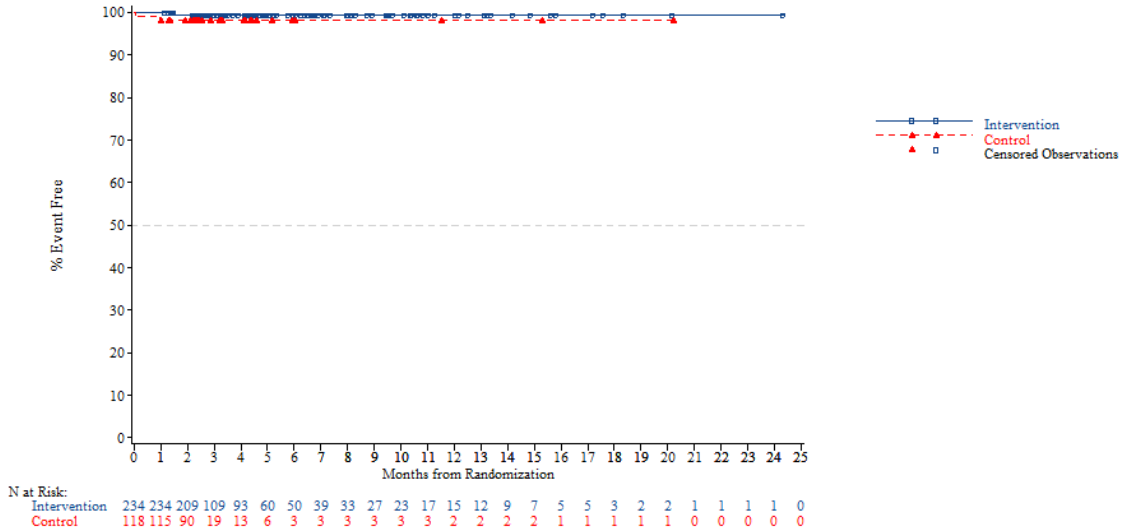


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

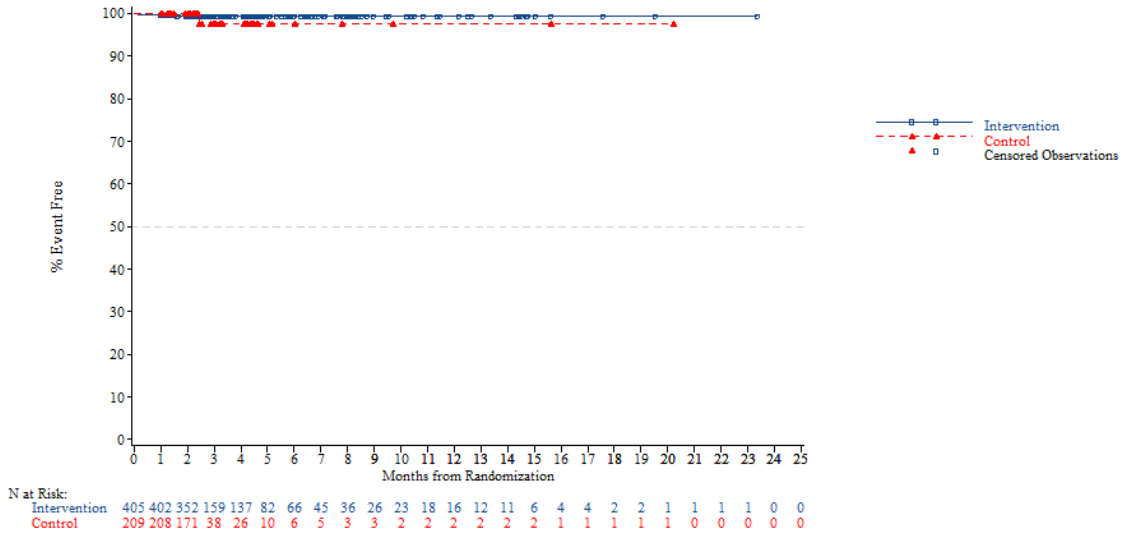
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

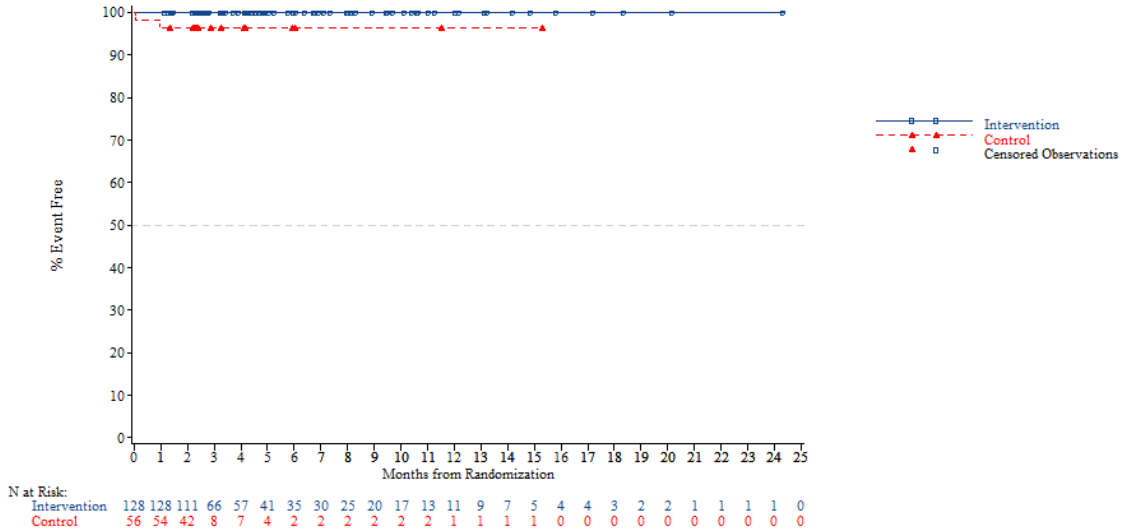


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

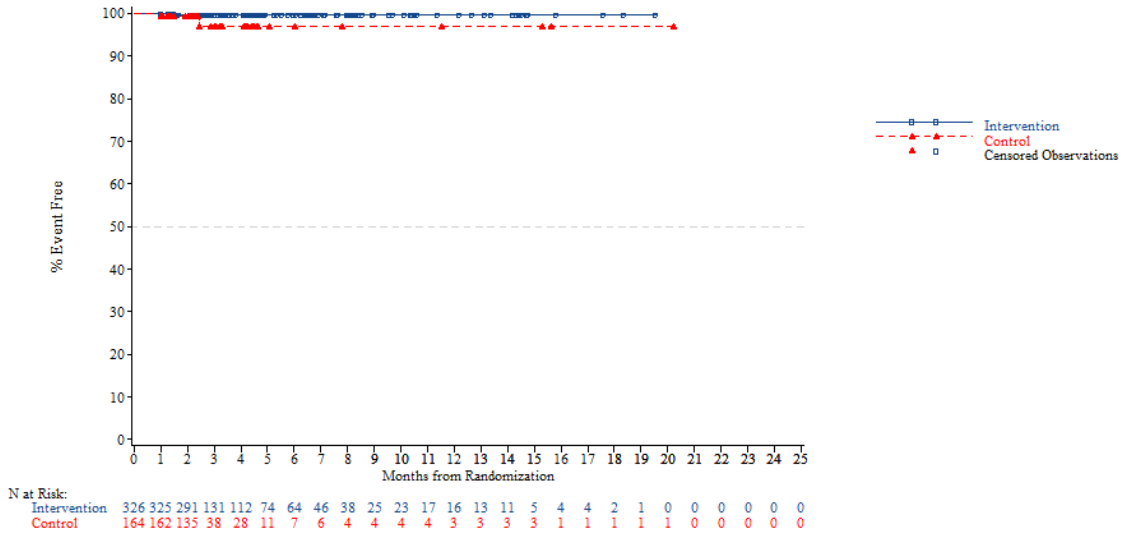
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

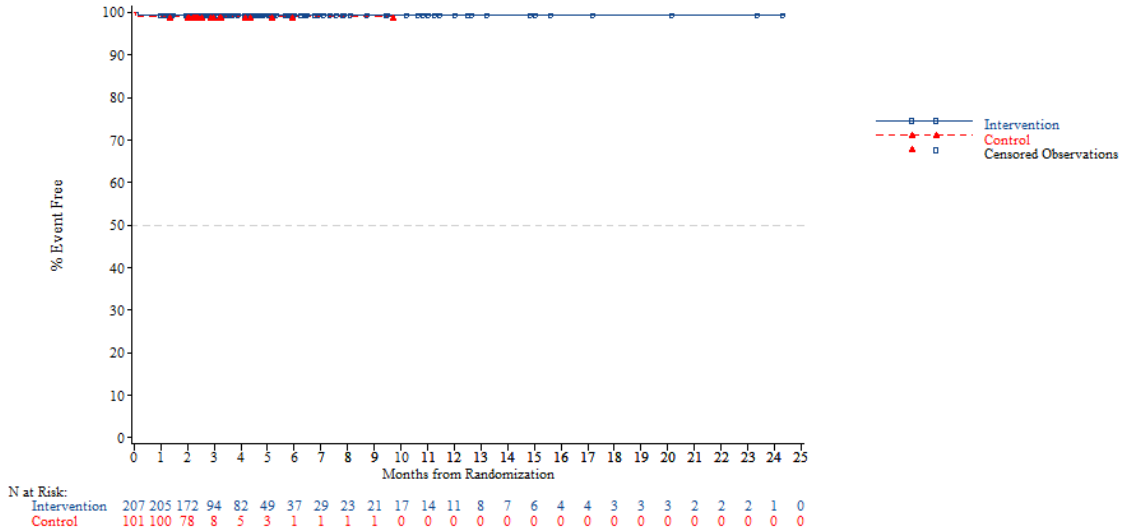


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

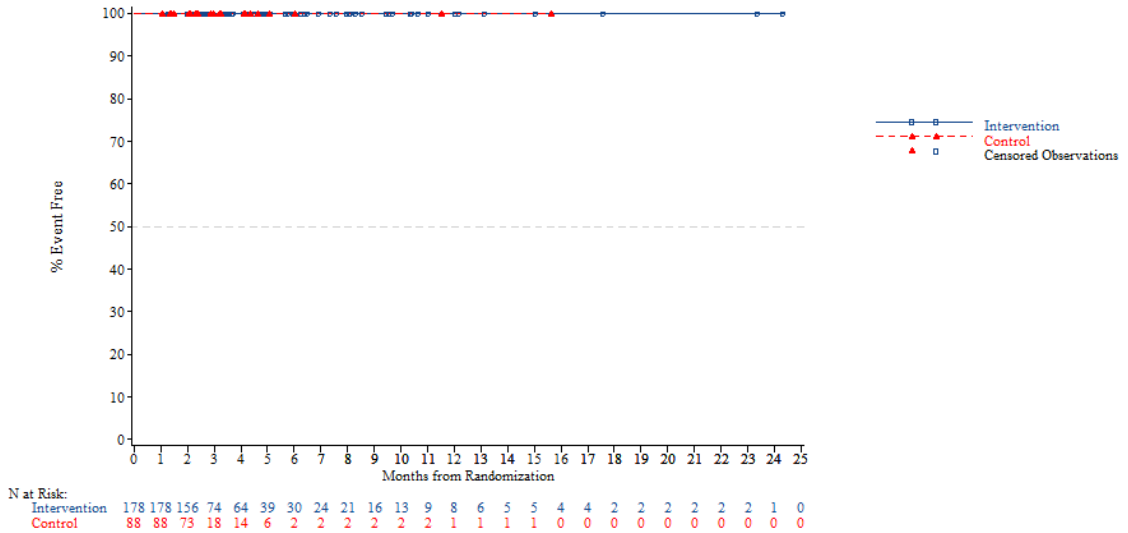
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

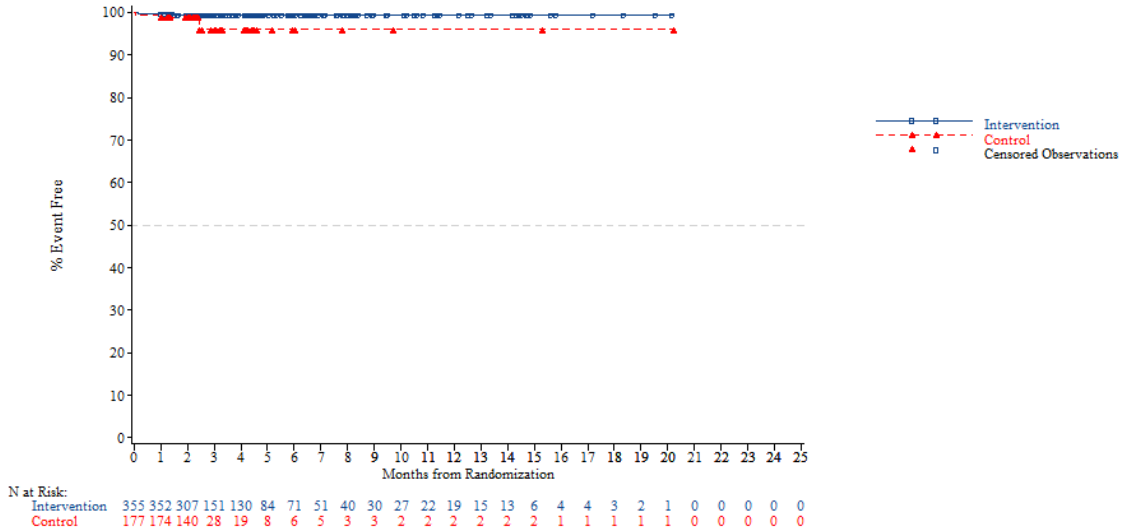


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

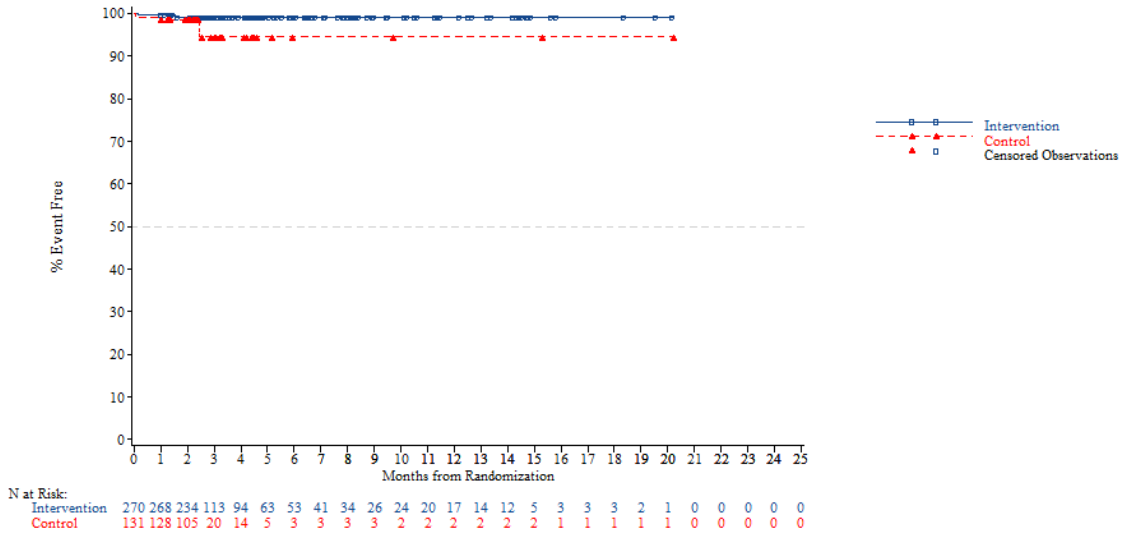
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

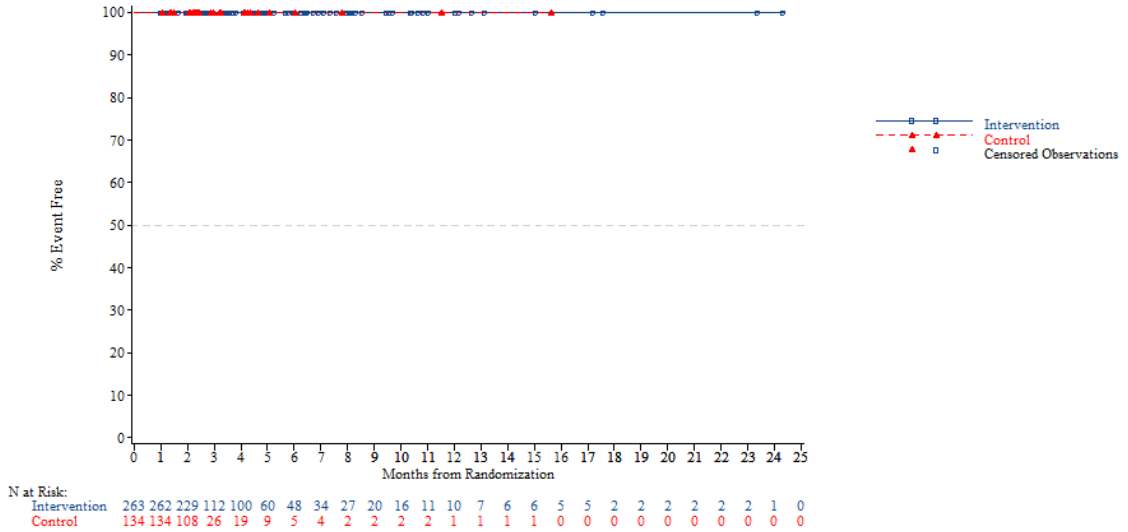


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

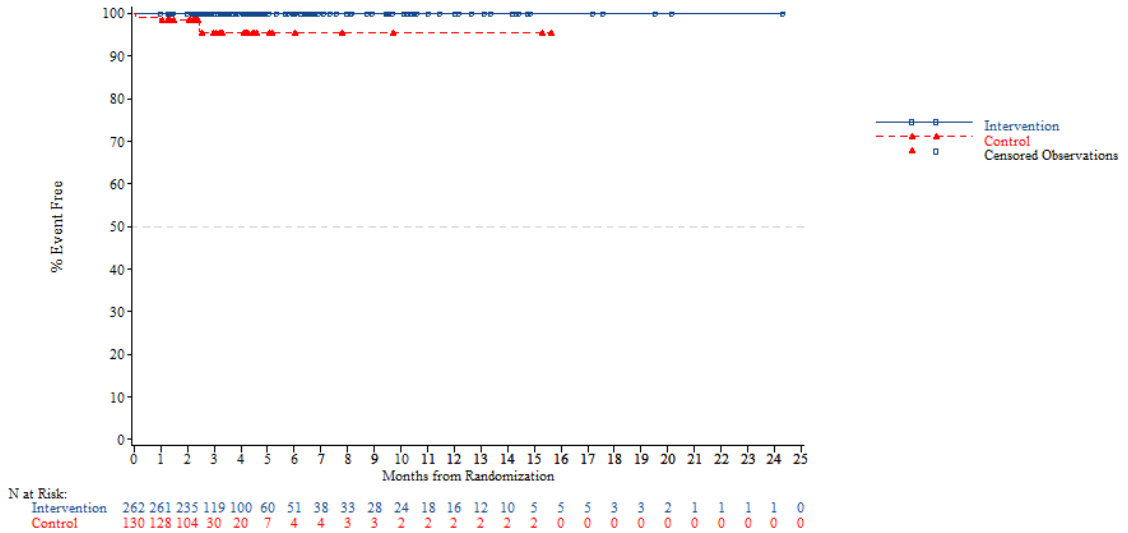
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

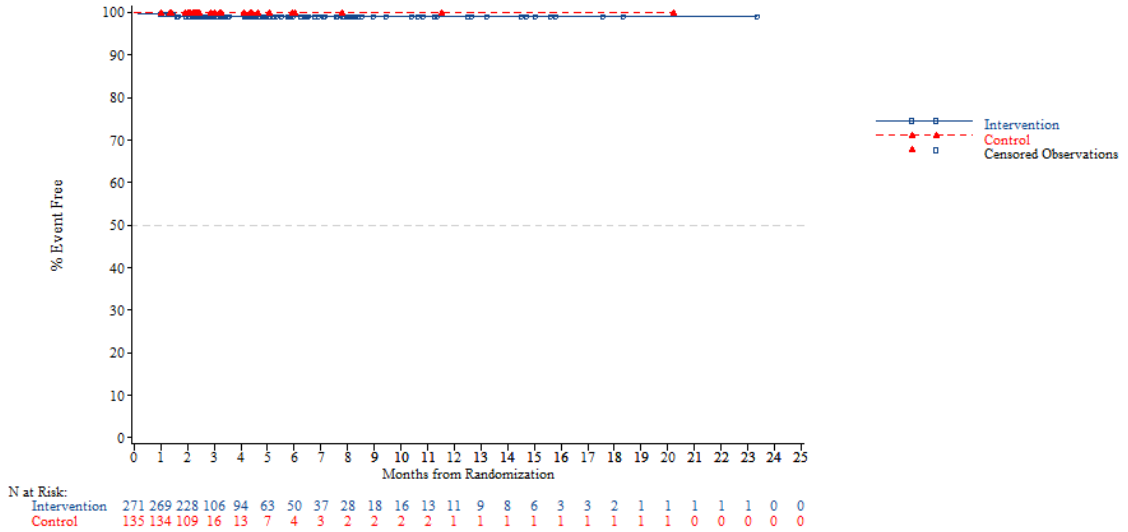


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Asthenia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

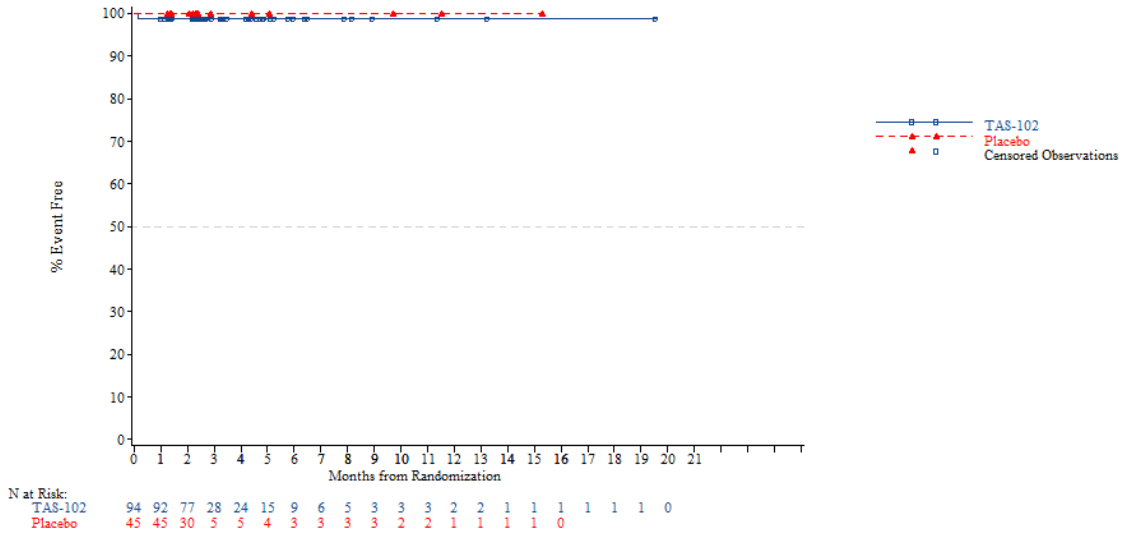
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Asthenia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

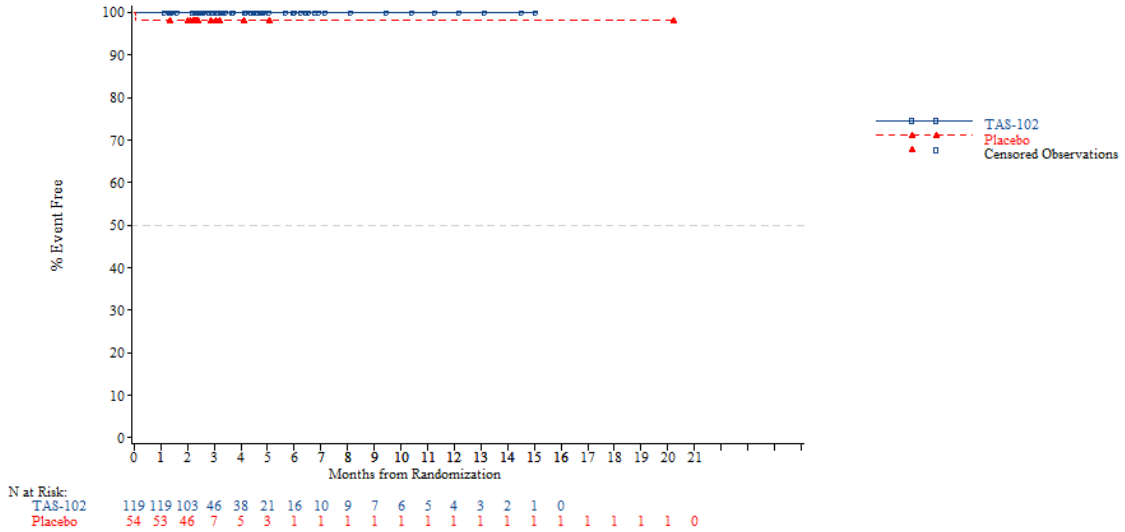


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

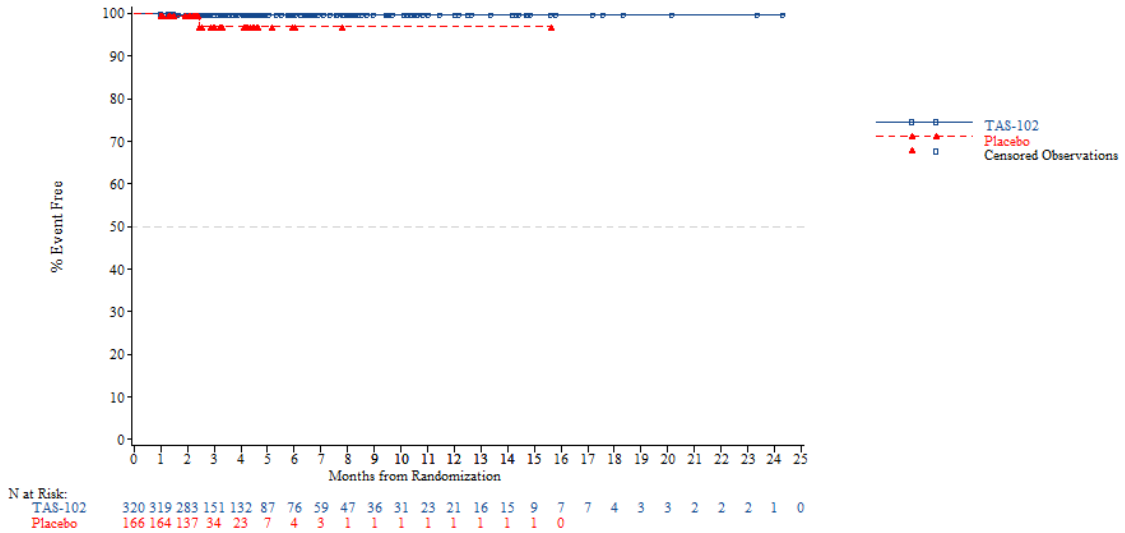
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

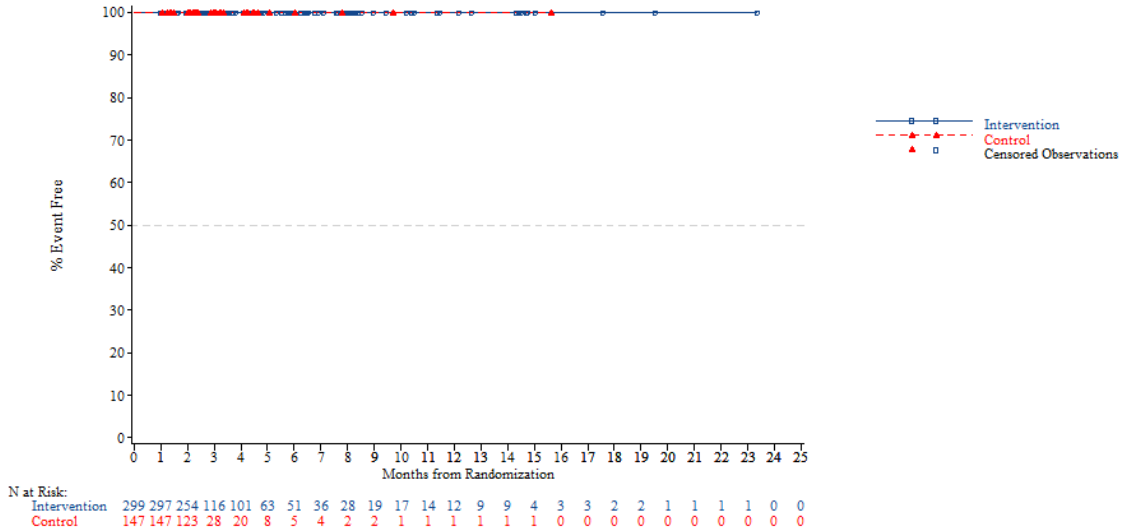


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

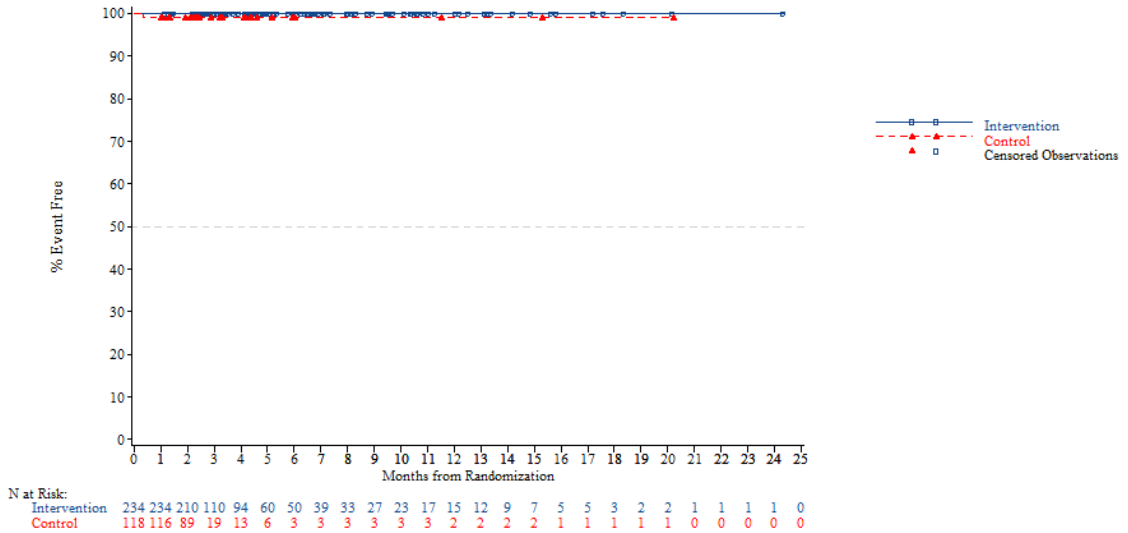
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Chest pain
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

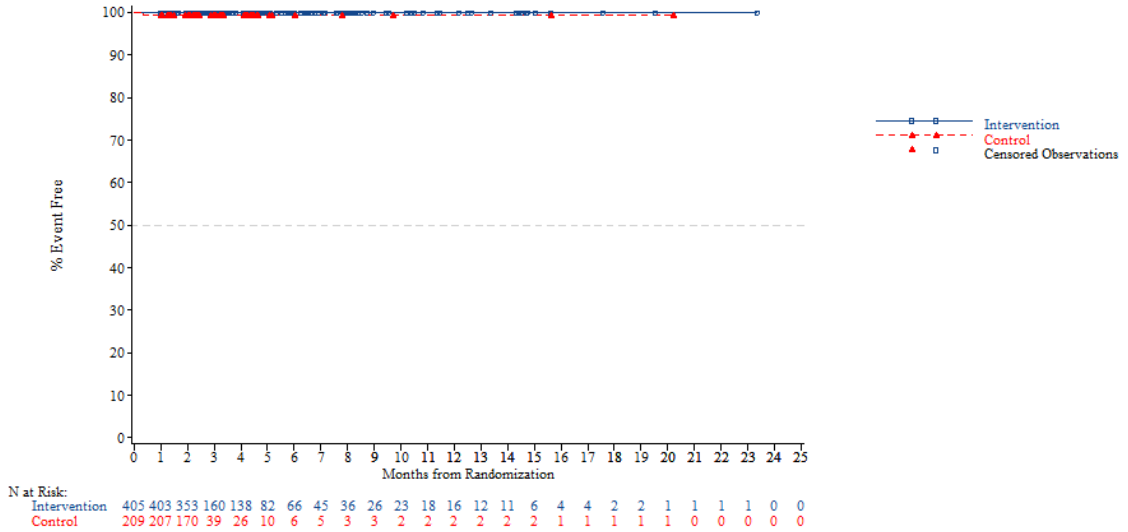


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Chest pain
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

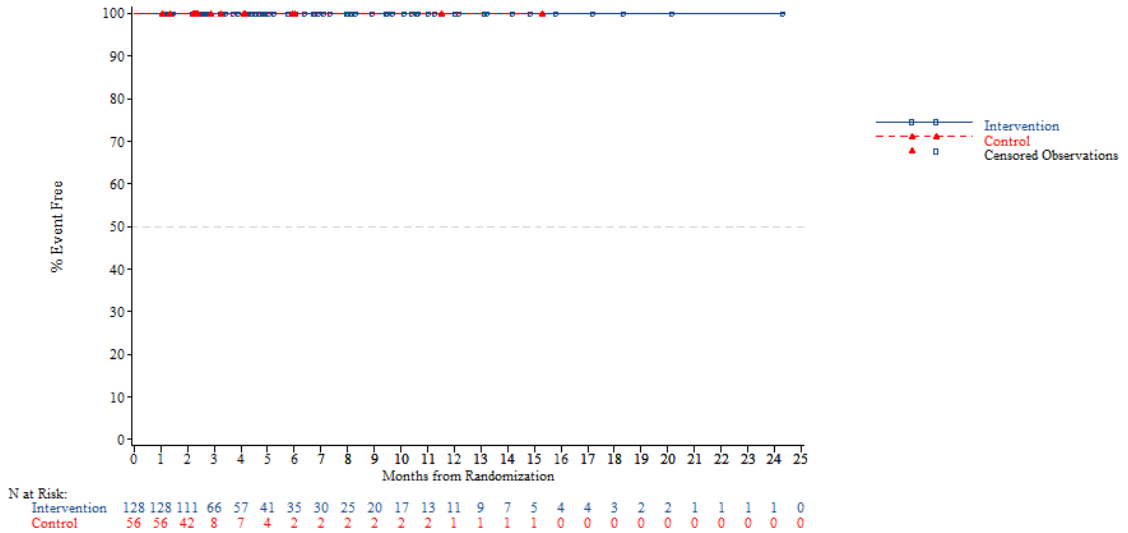
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Chest pain
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

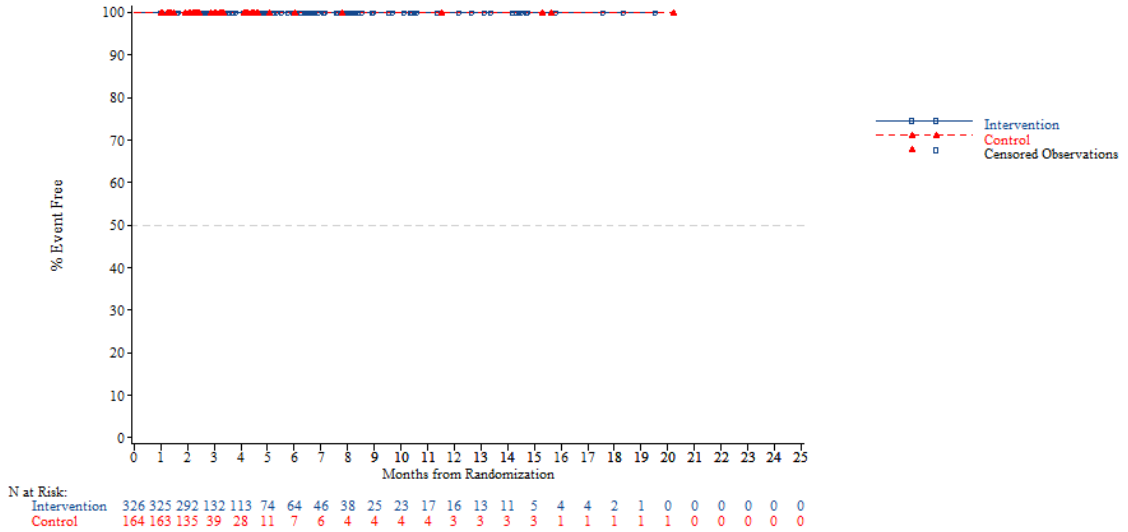


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Chest pain
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

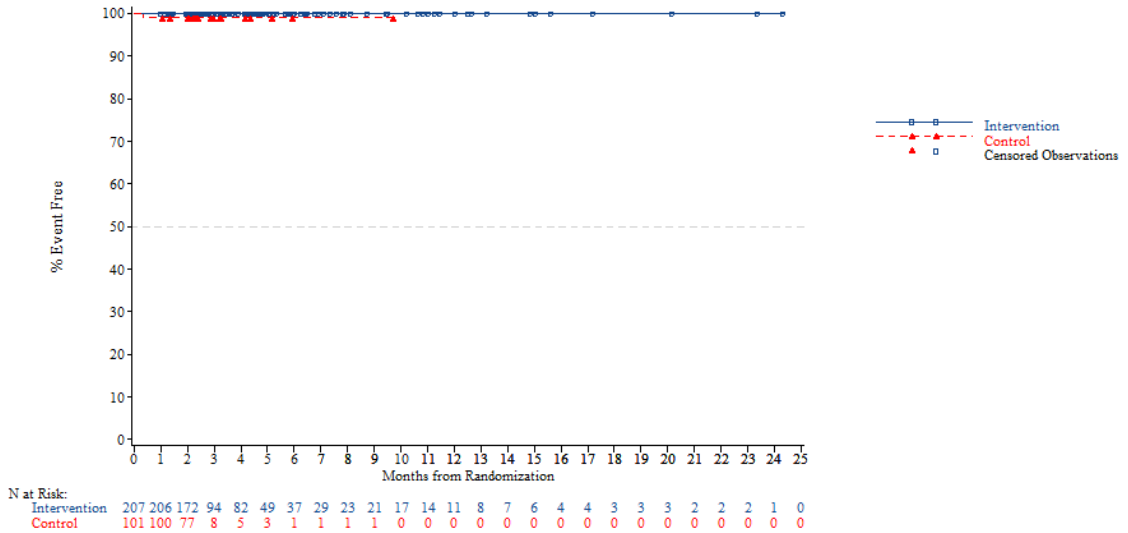
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Chest pain
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

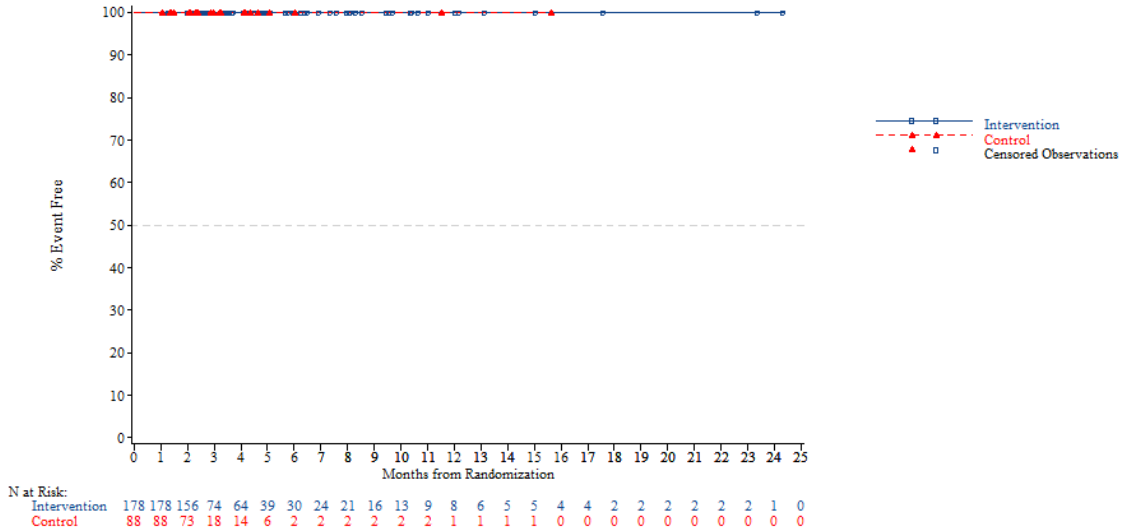


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Chest pain
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

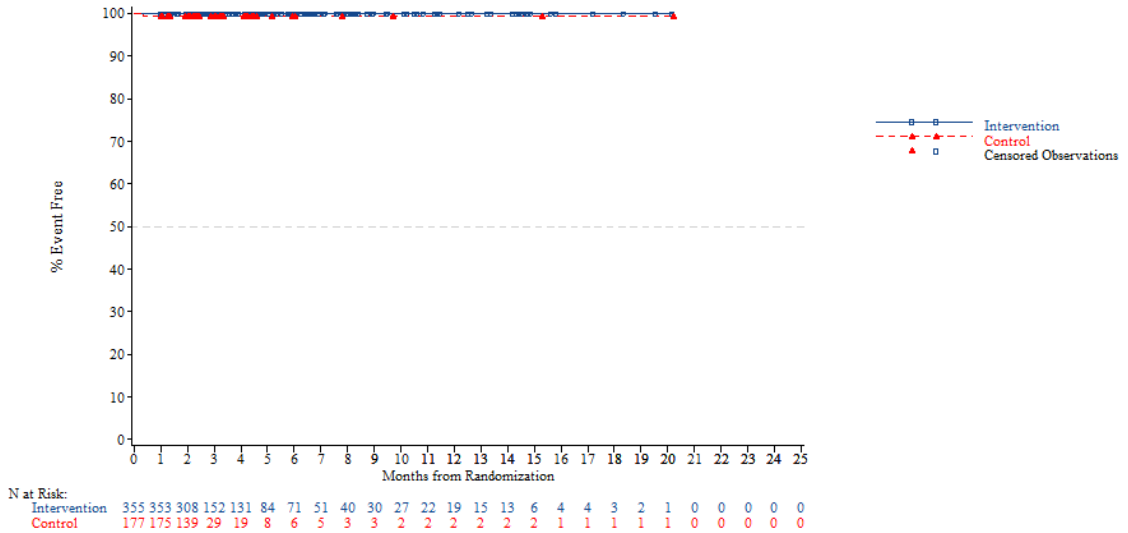
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Chest pain
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

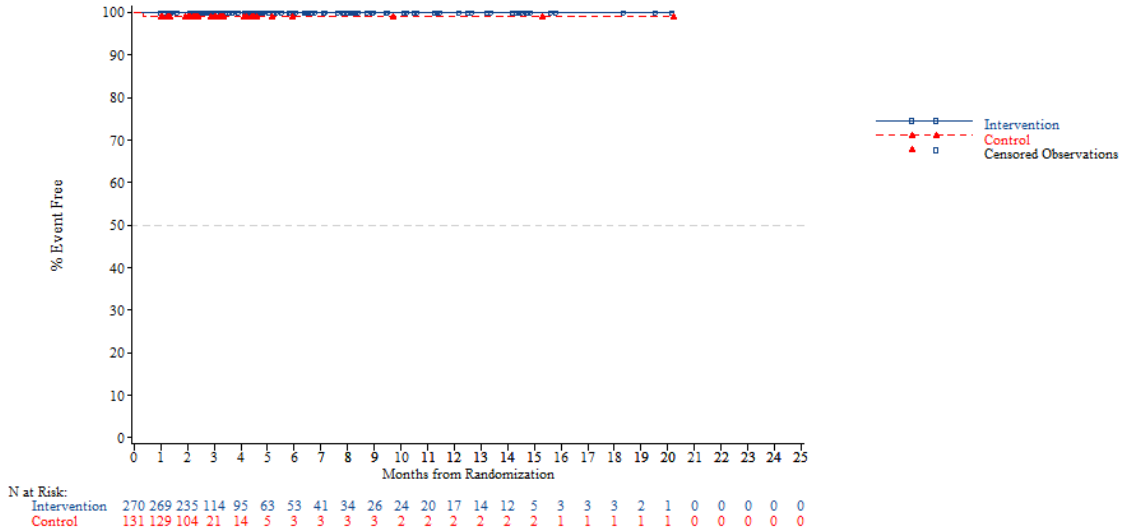


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Chest pain
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

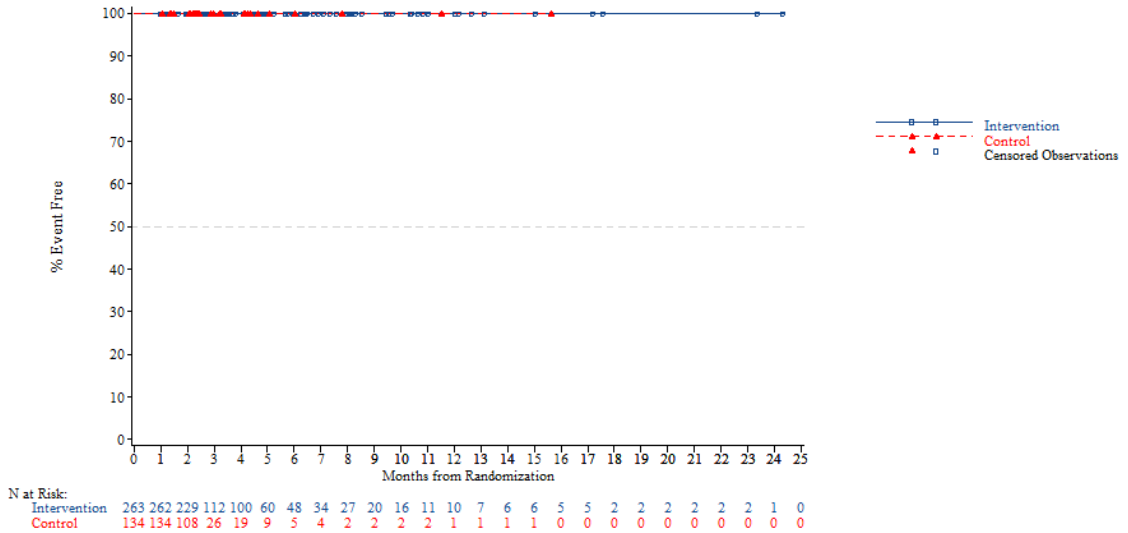
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Chest pain
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

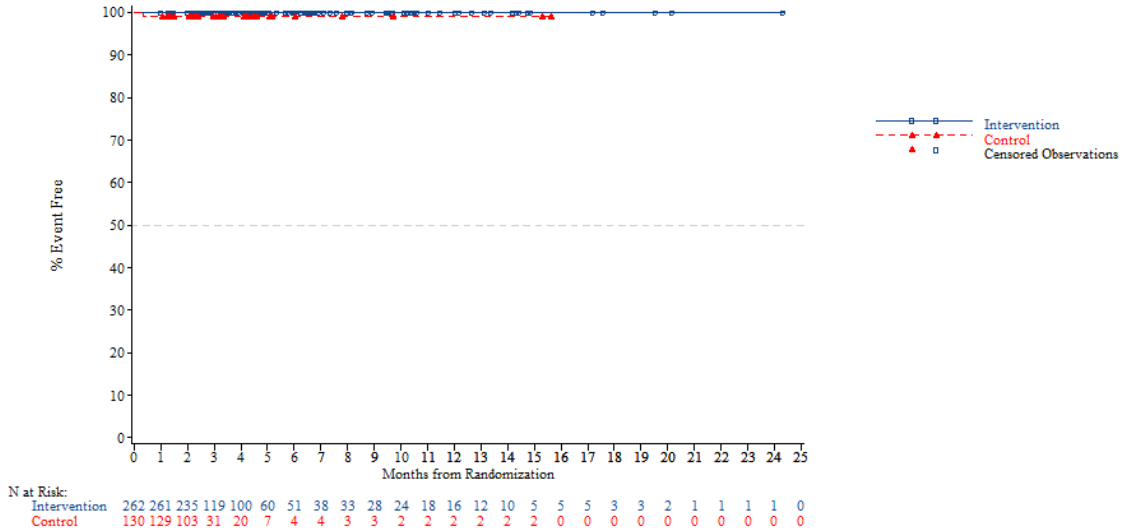


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Chest pain
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

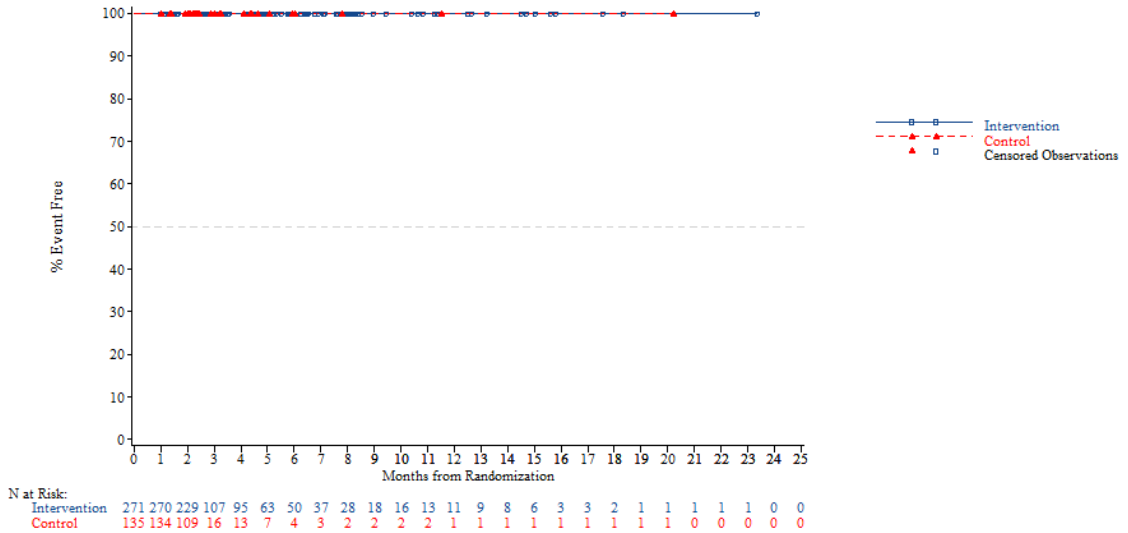
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Chest pain
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

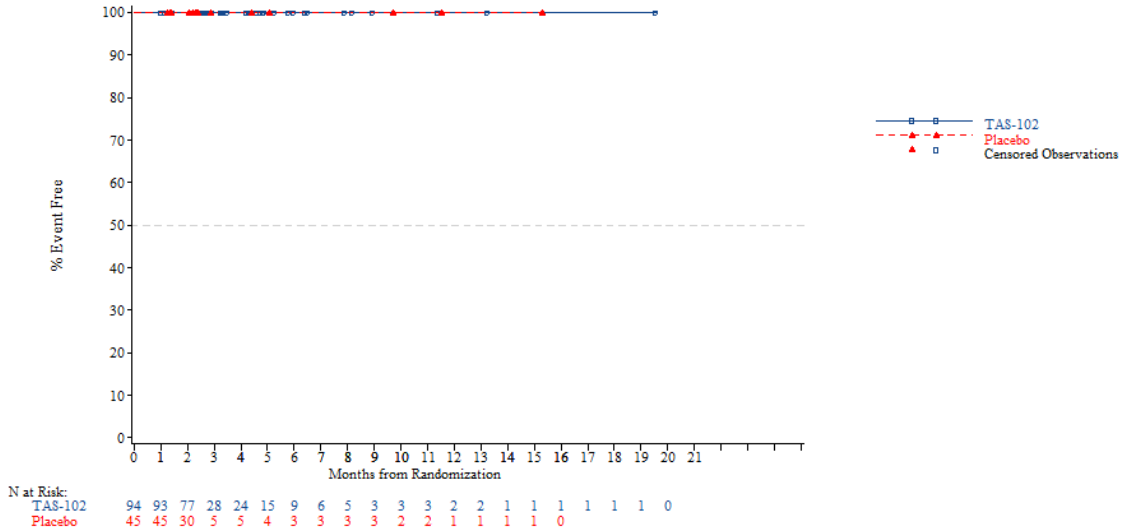


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Chest pain
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

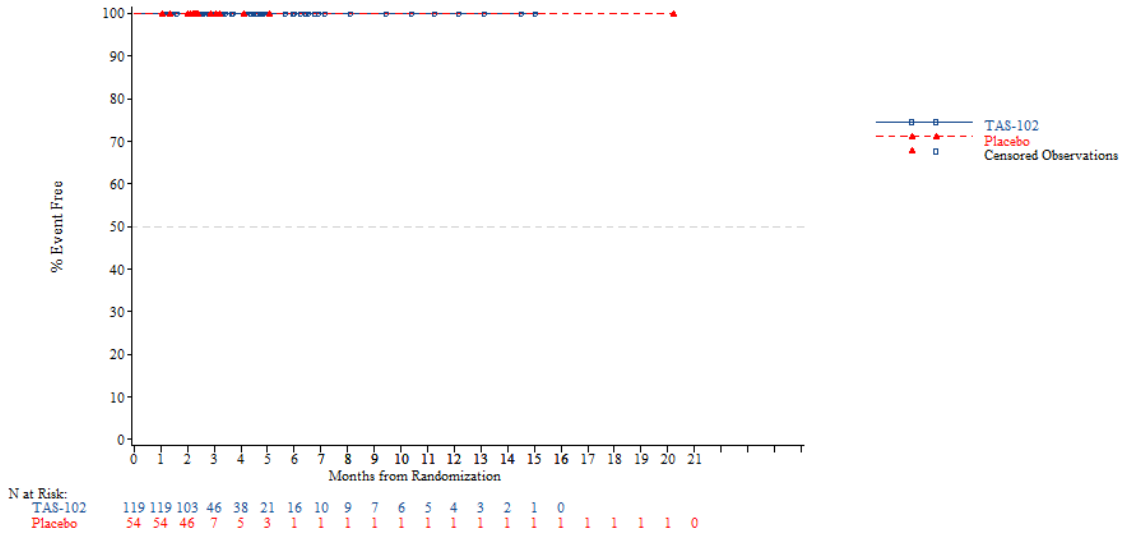
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Chest pain
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

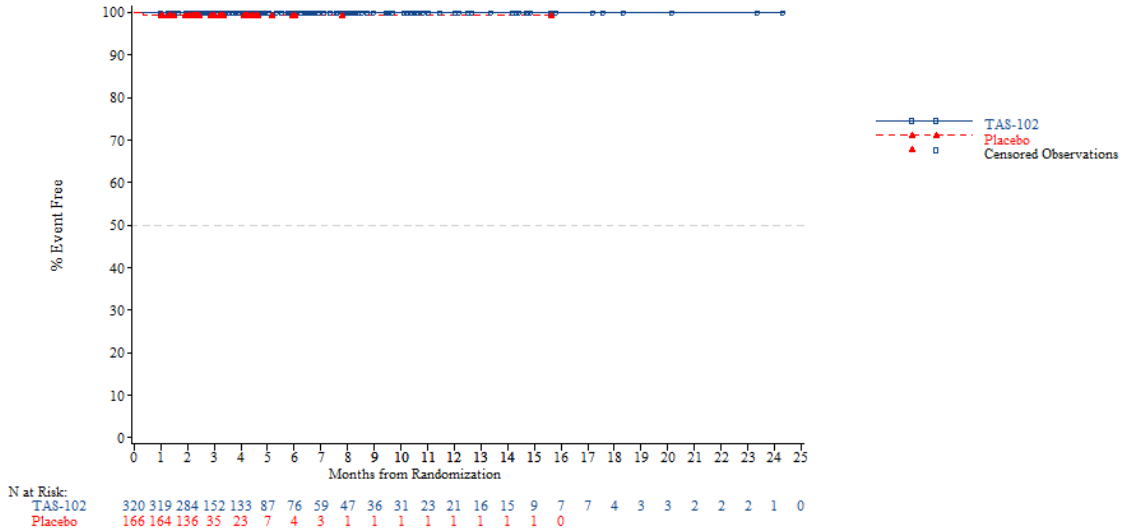


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Chest pain
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

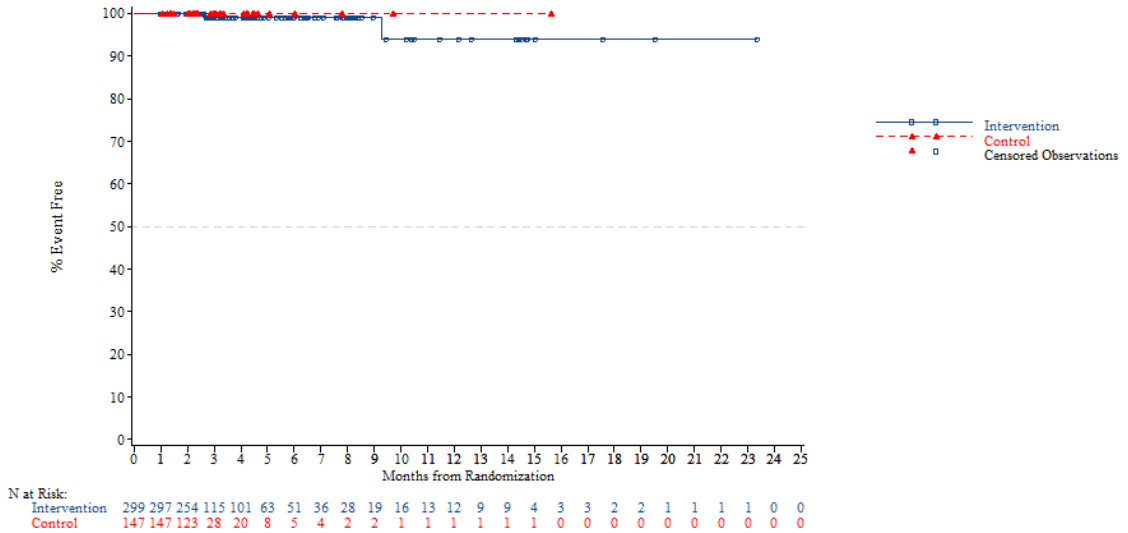
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Chest pain
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

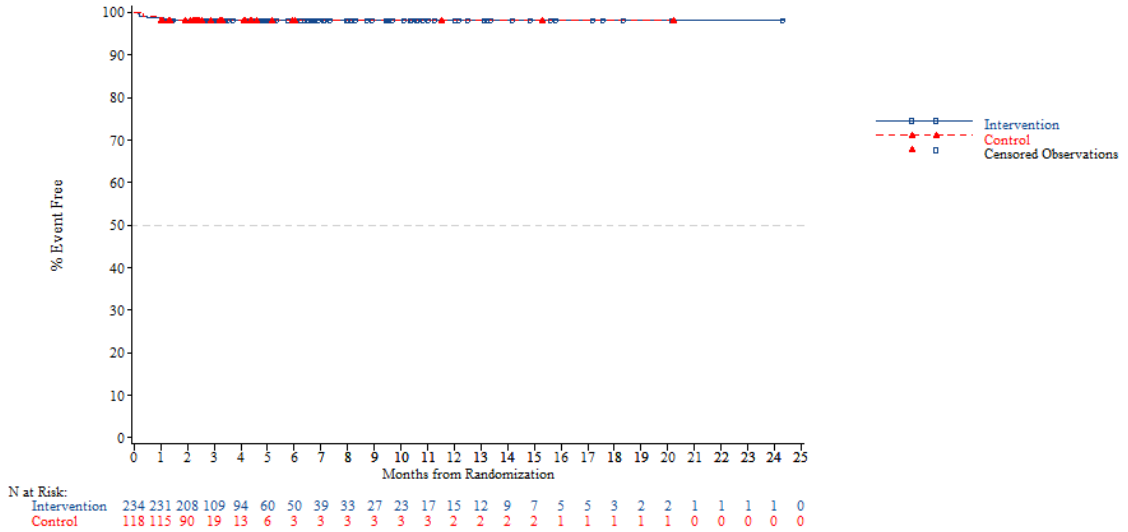


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

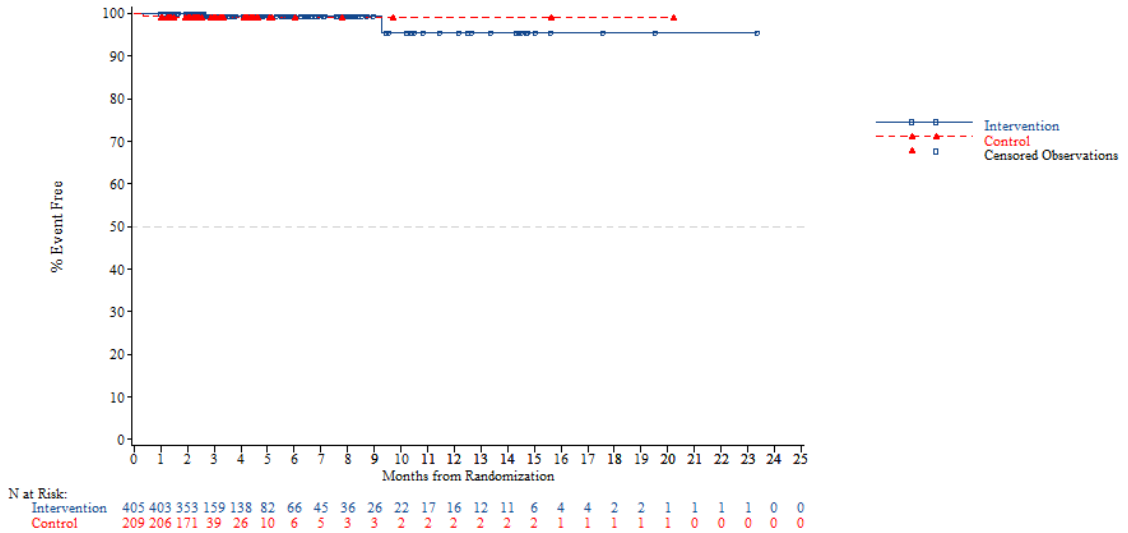
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

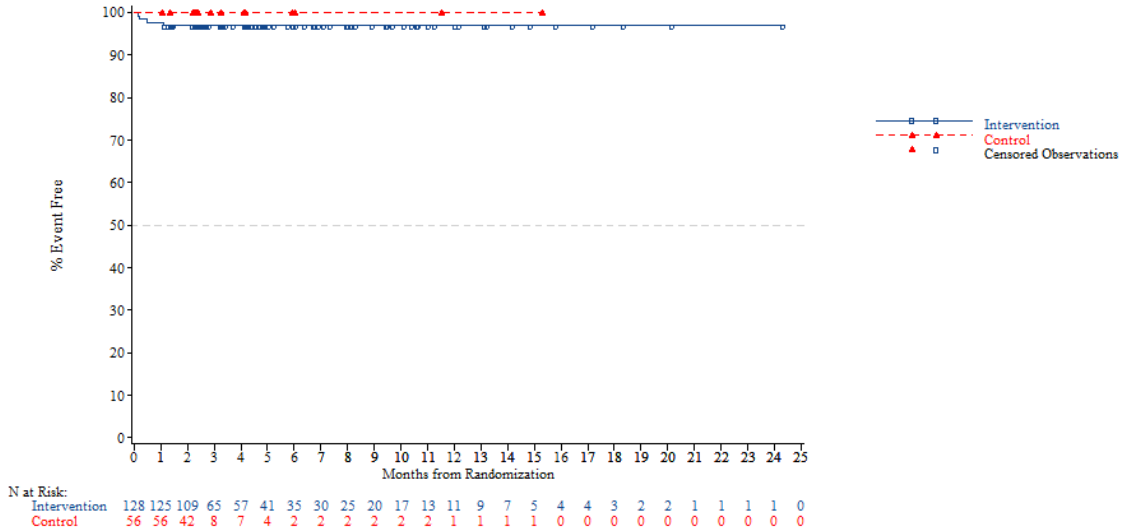


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

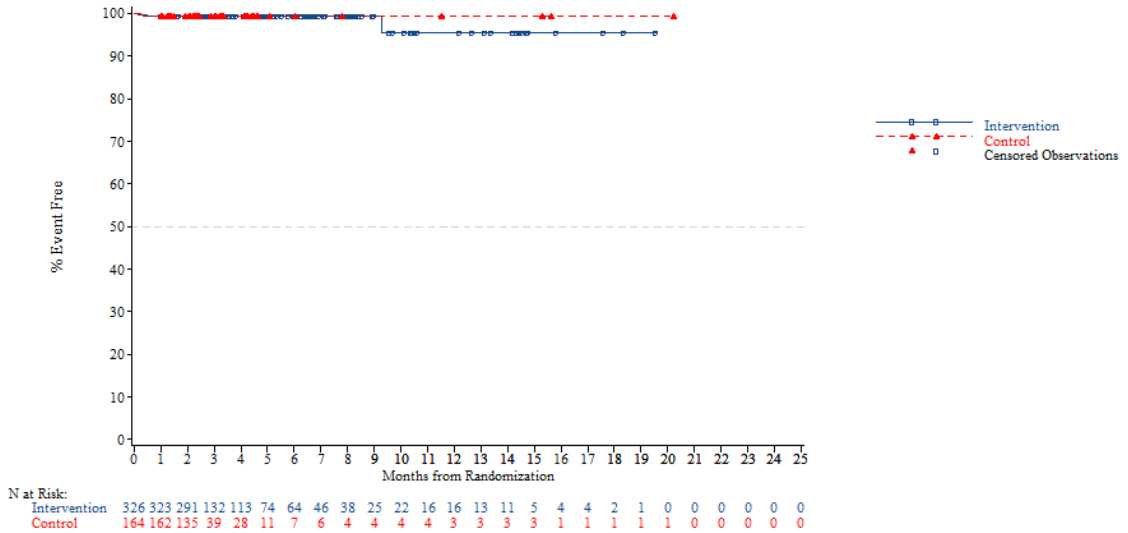
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

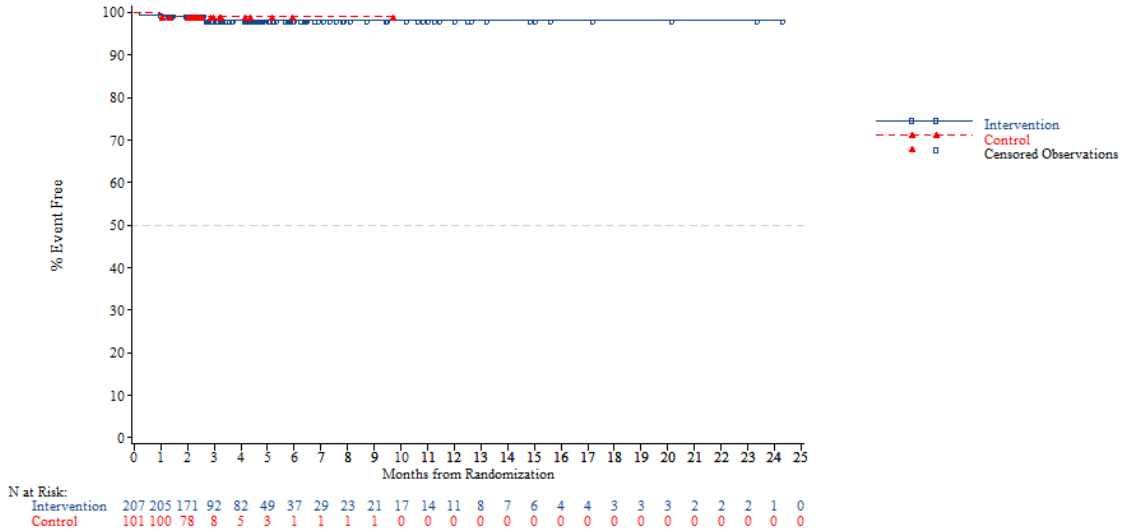


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

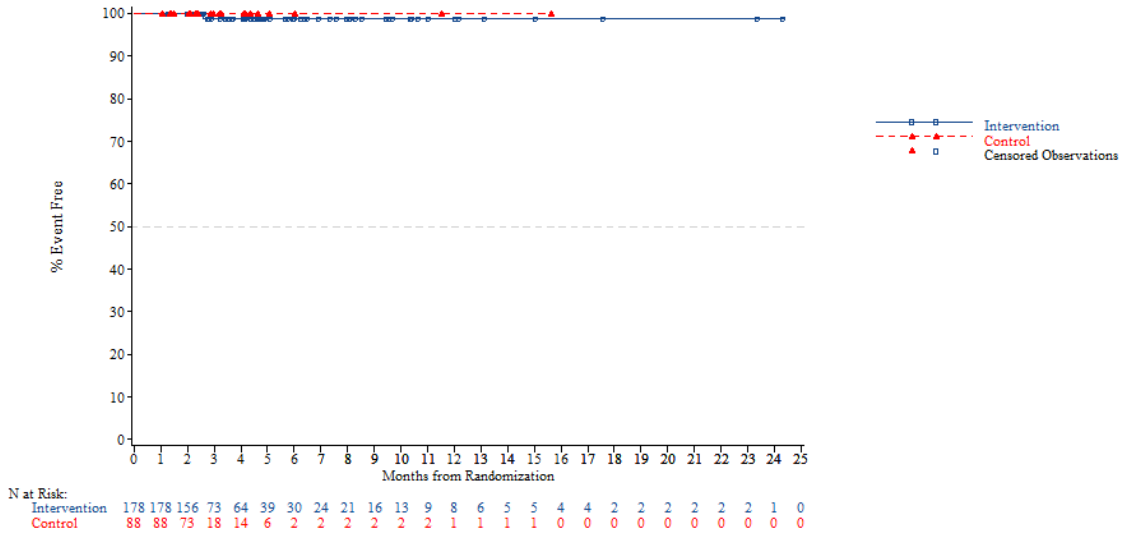
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

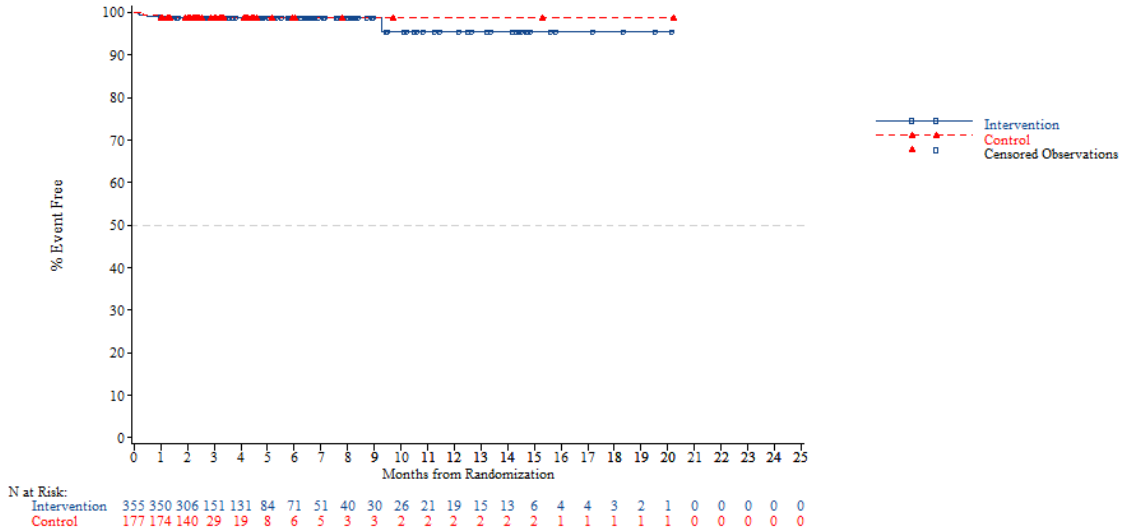


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

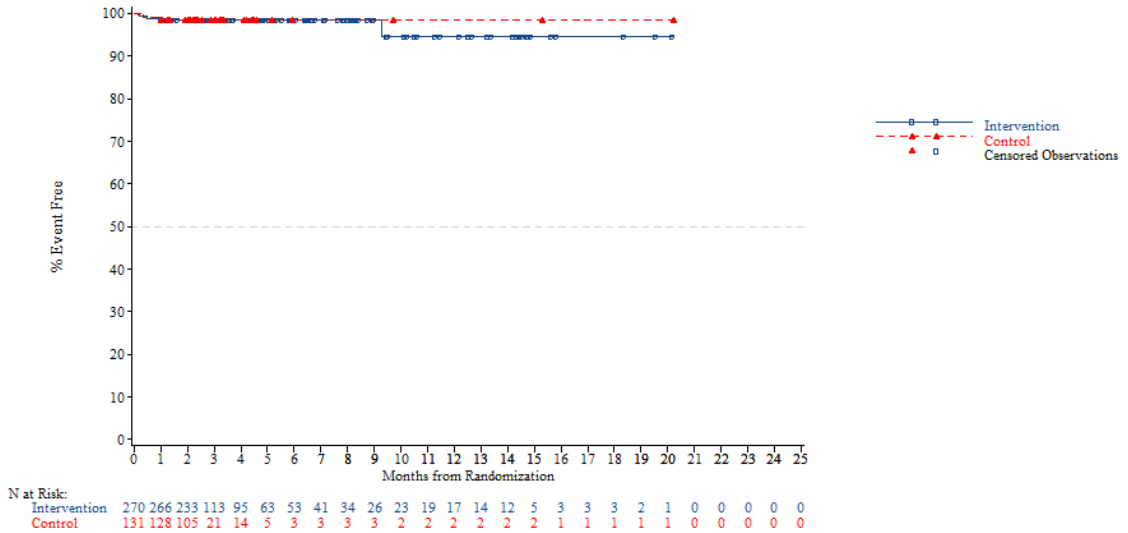
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

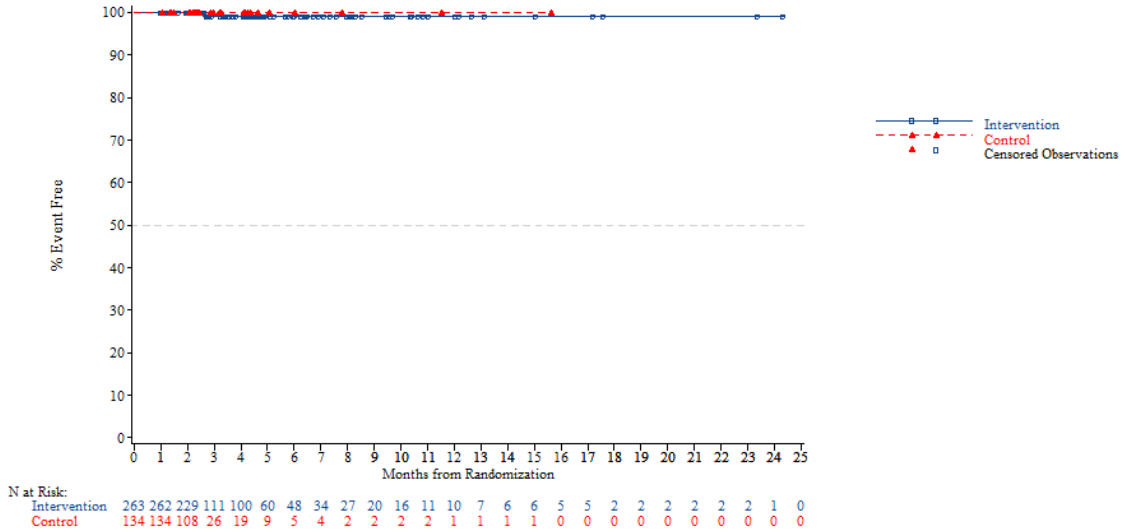


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

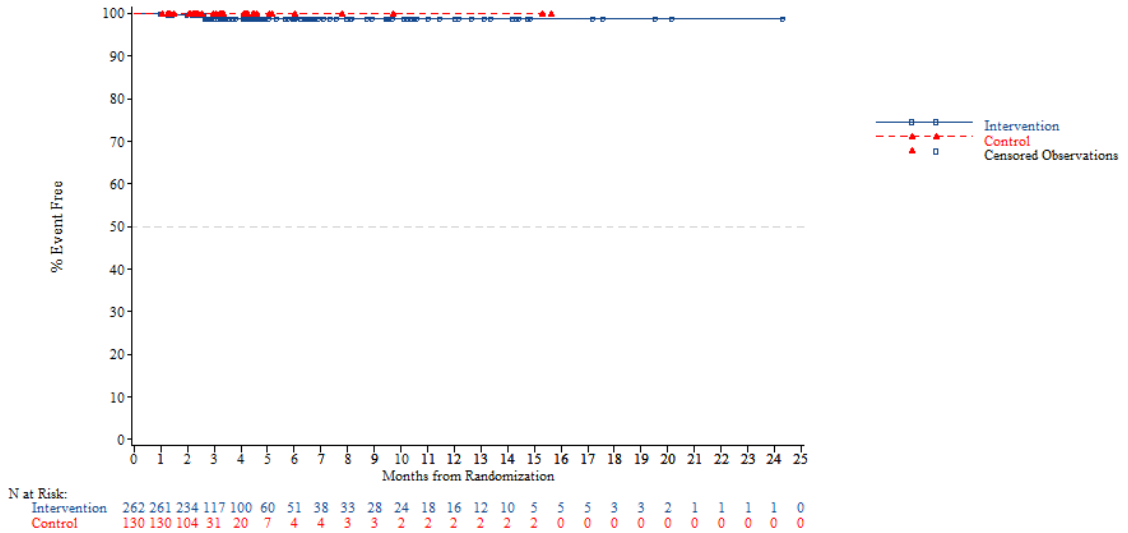
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

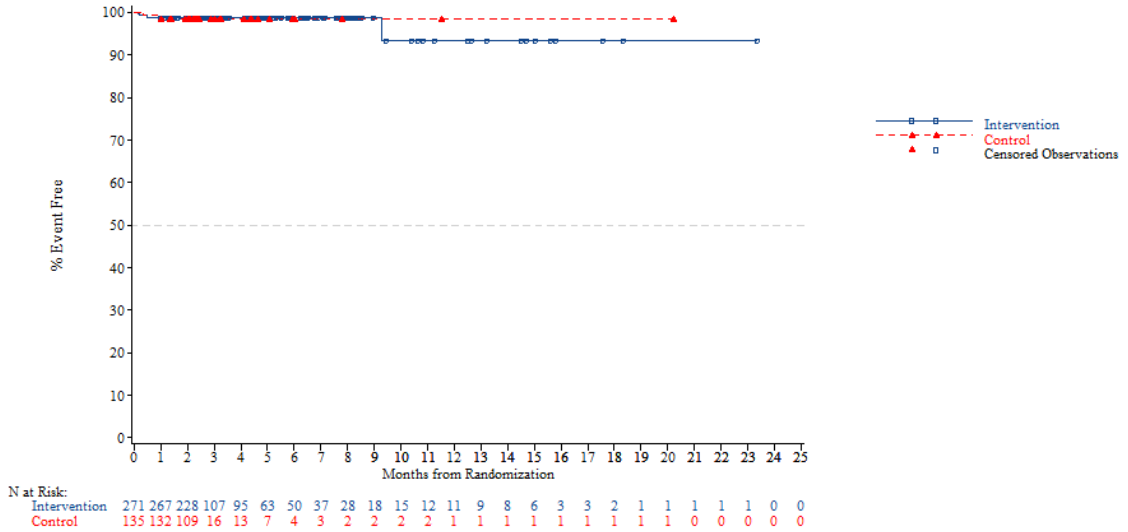


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Fatigue
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

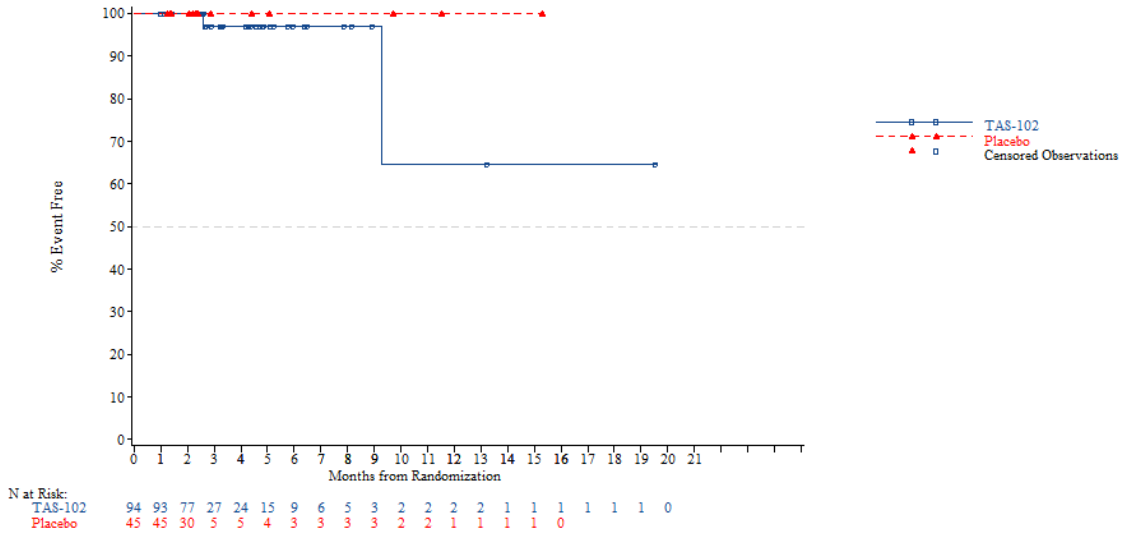
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Fatigue
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

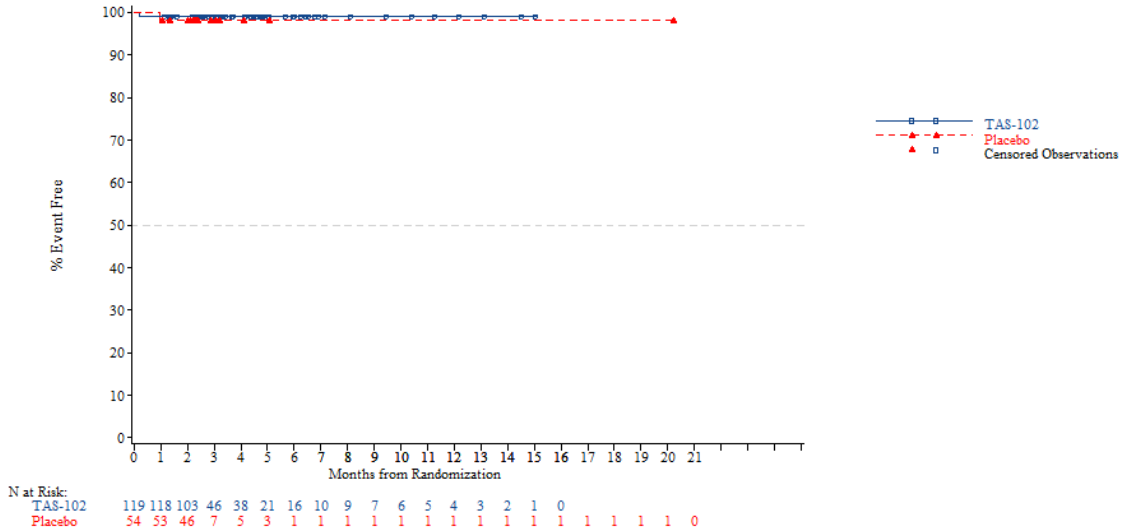


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

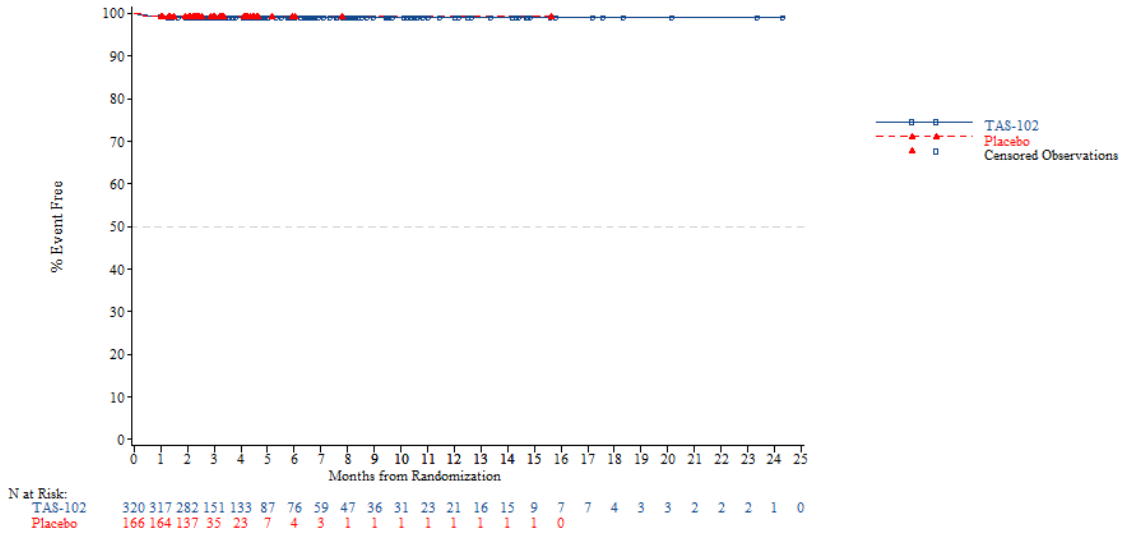
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

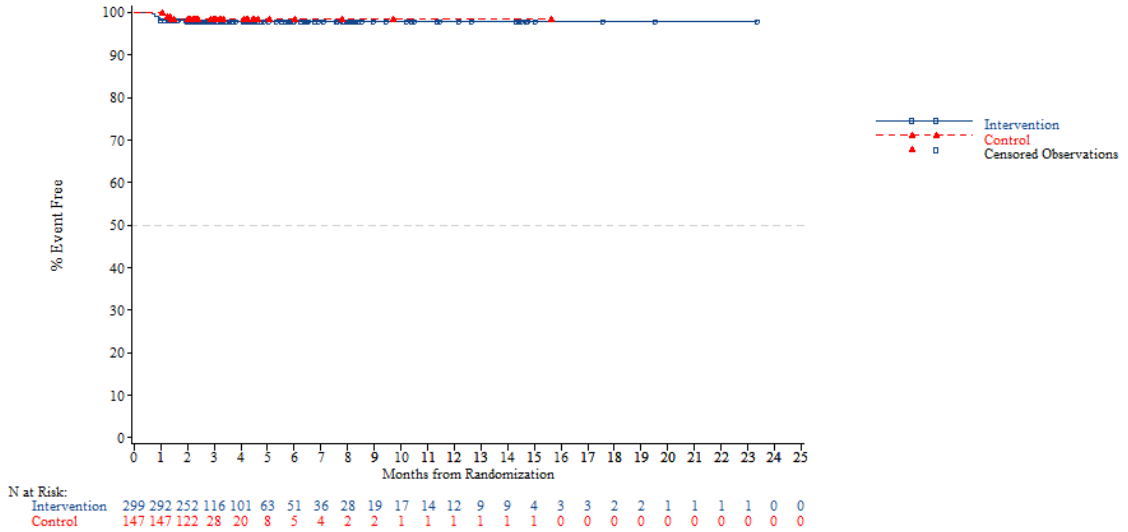


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

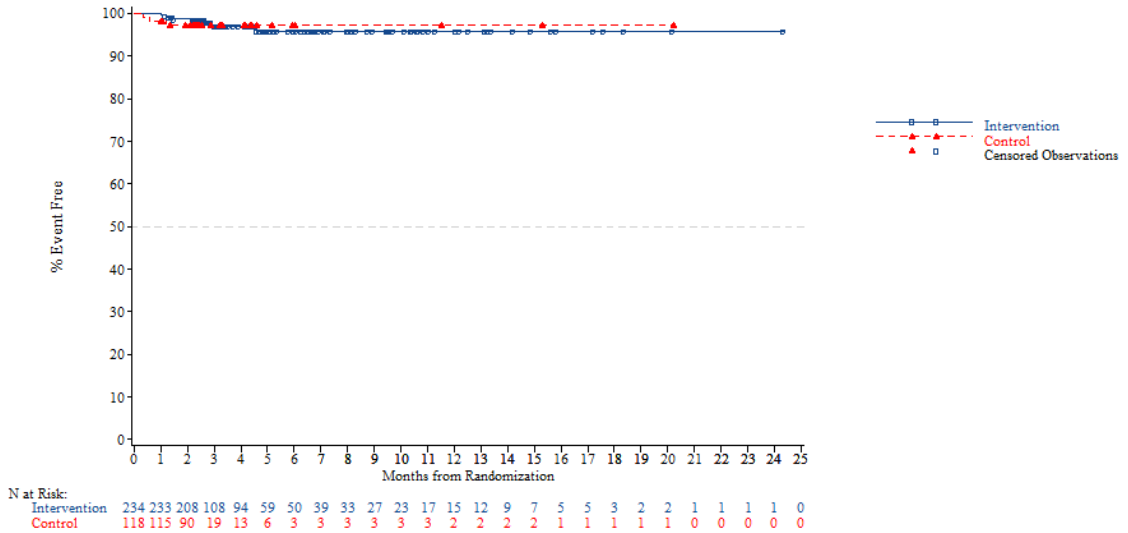
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

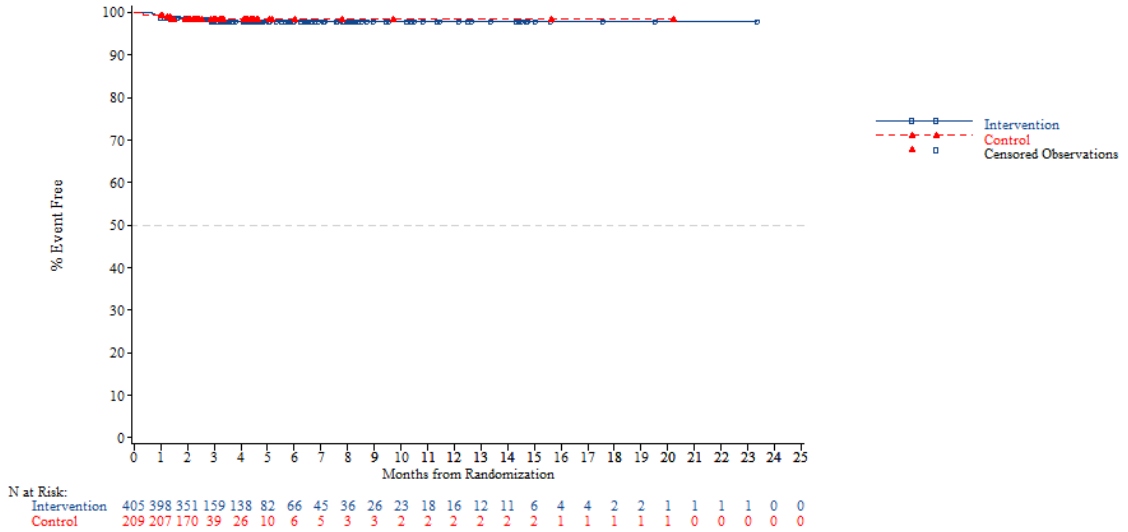


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

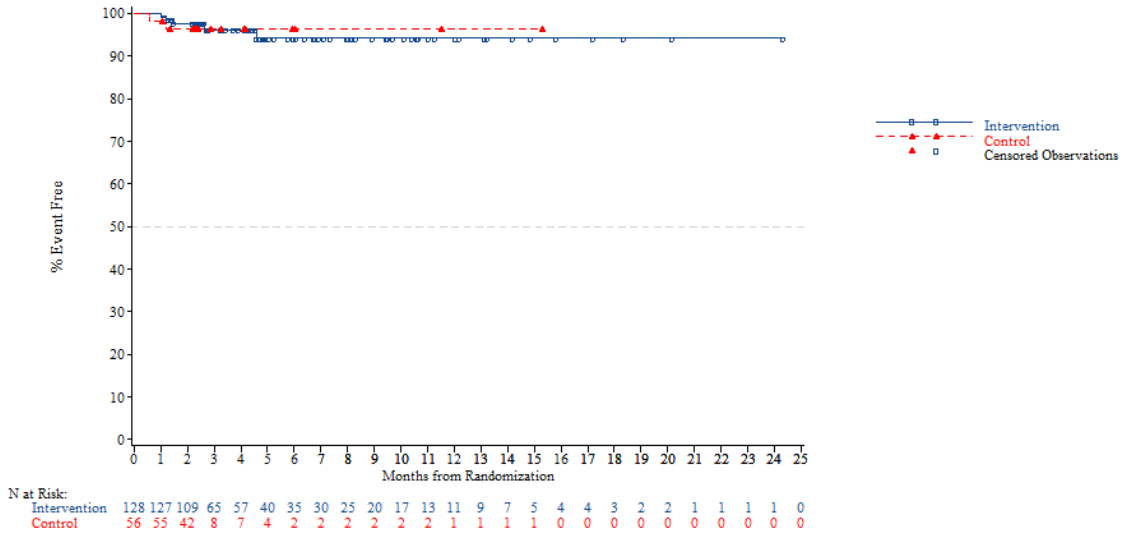
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

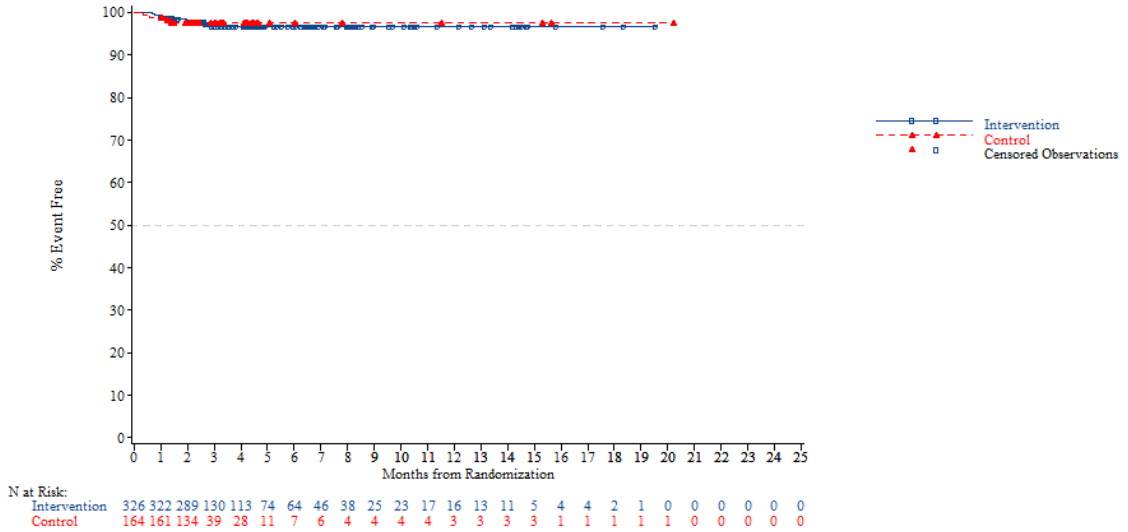


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

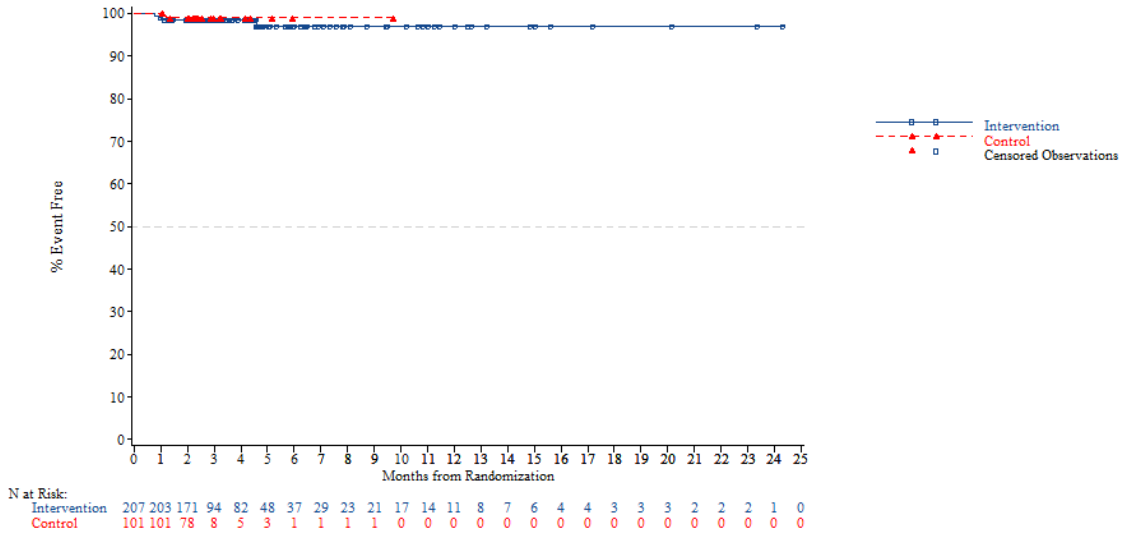
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

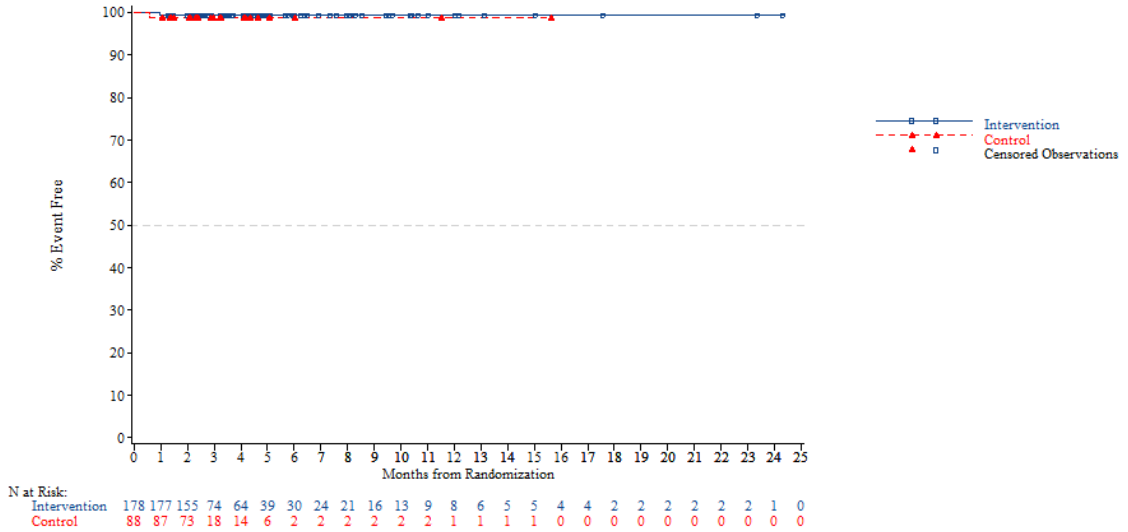


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

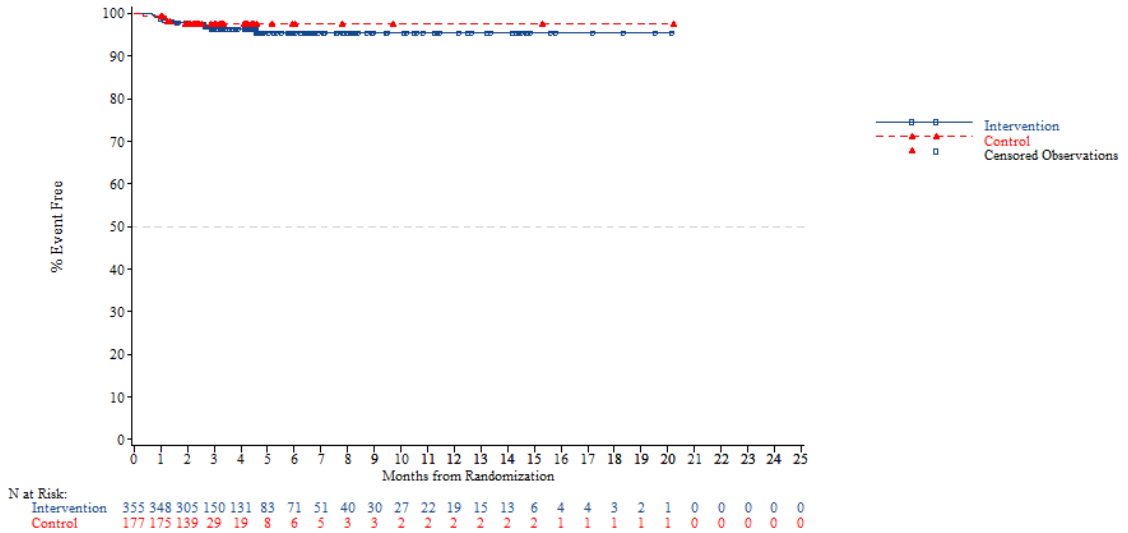
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

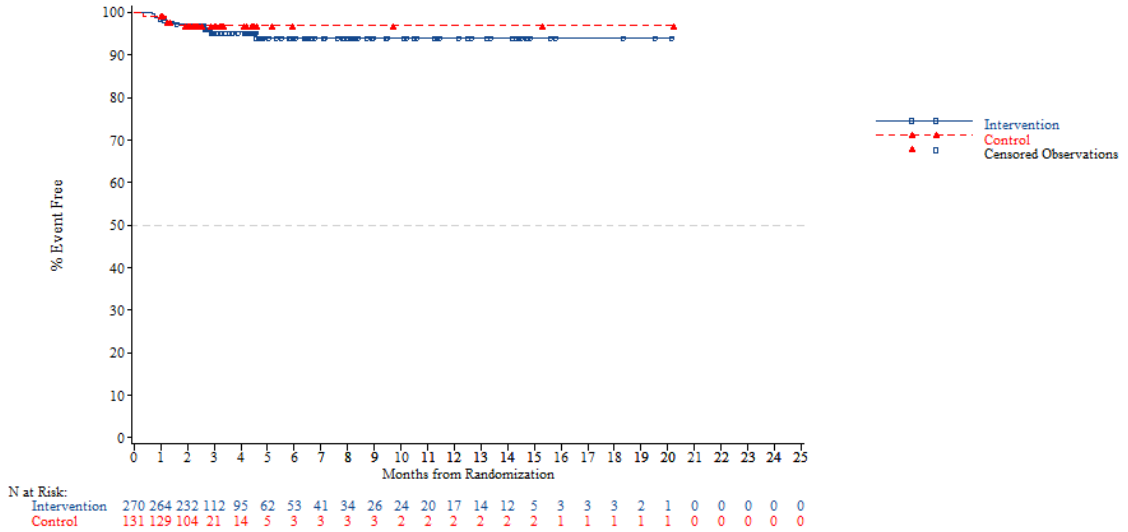


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

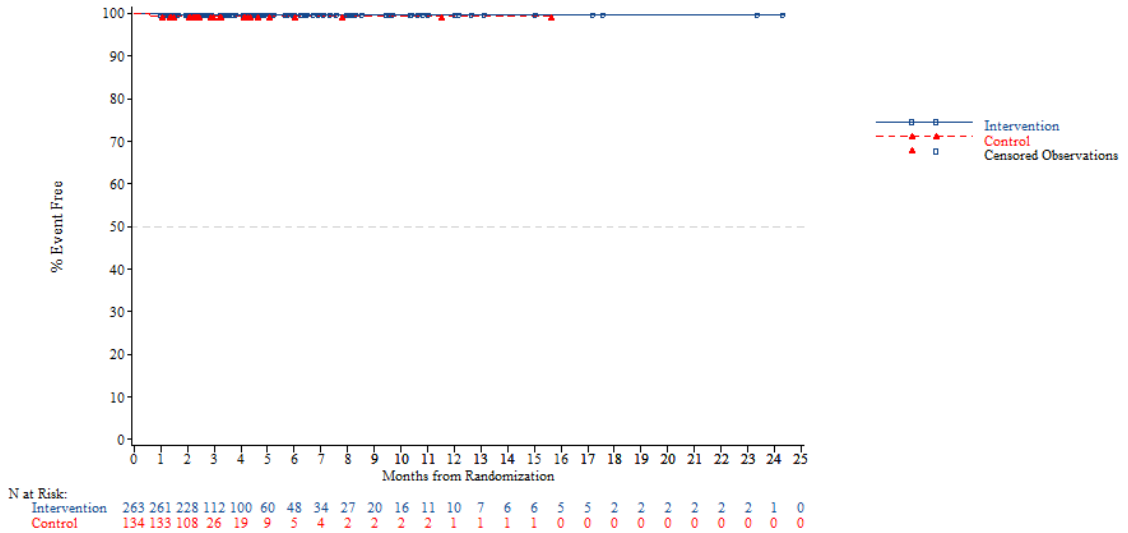
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

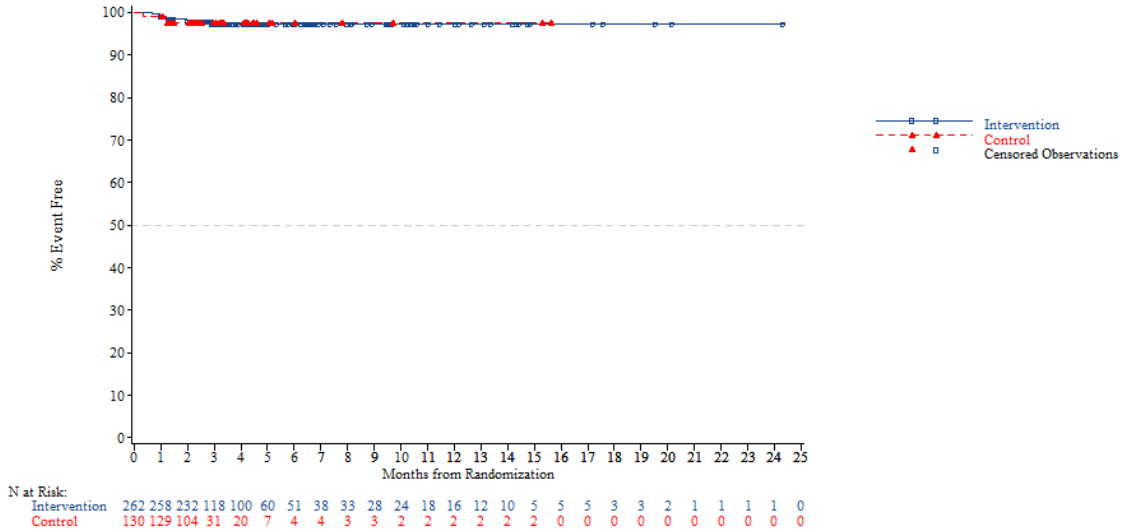


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

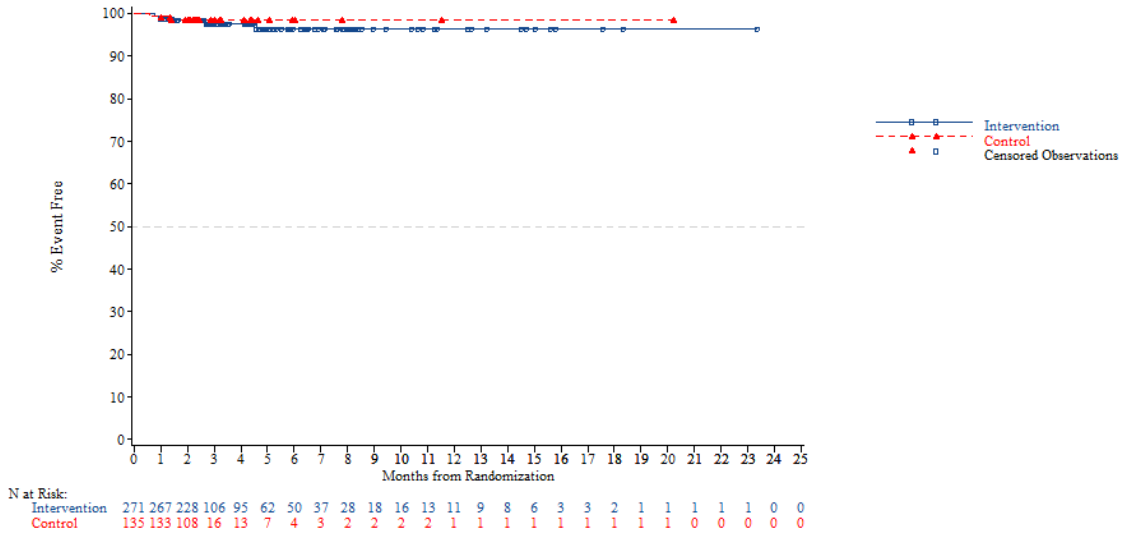
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

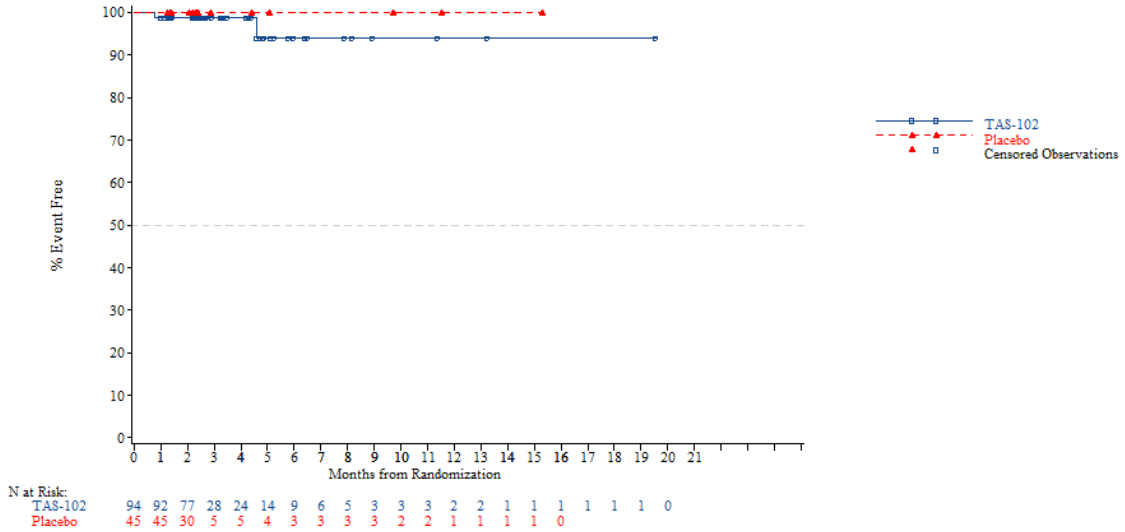


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

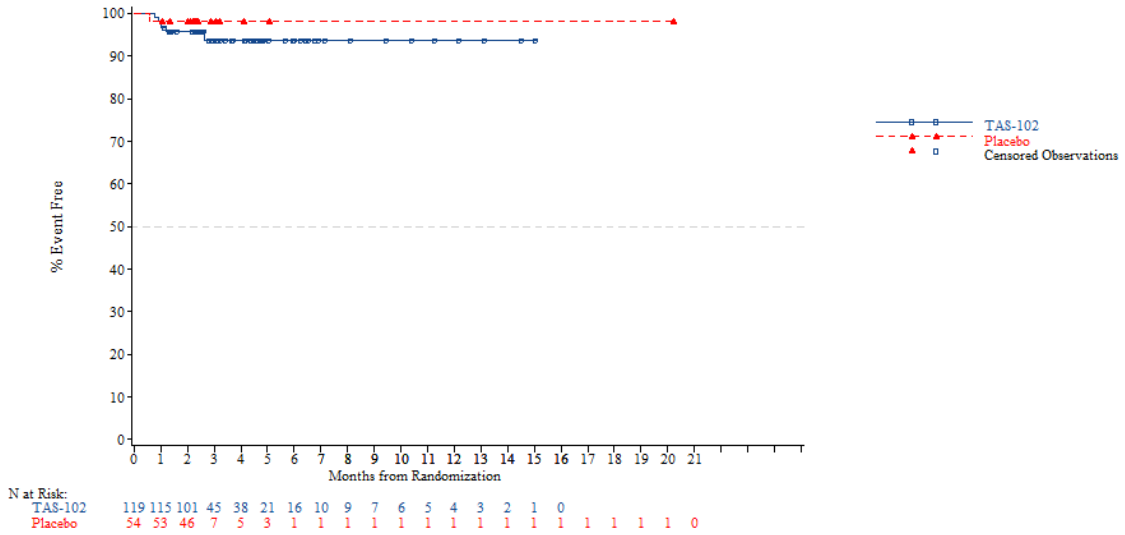
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

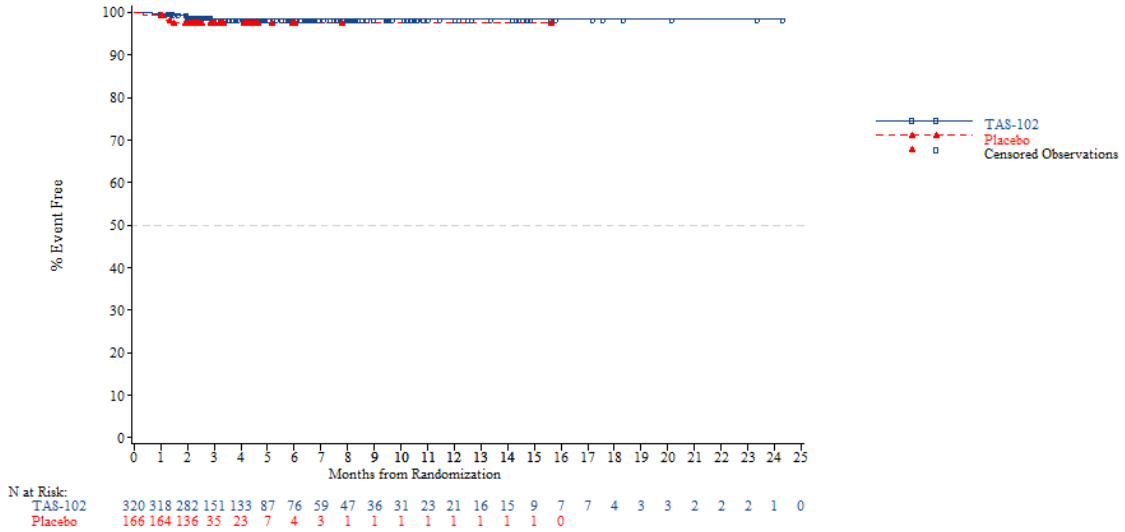


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

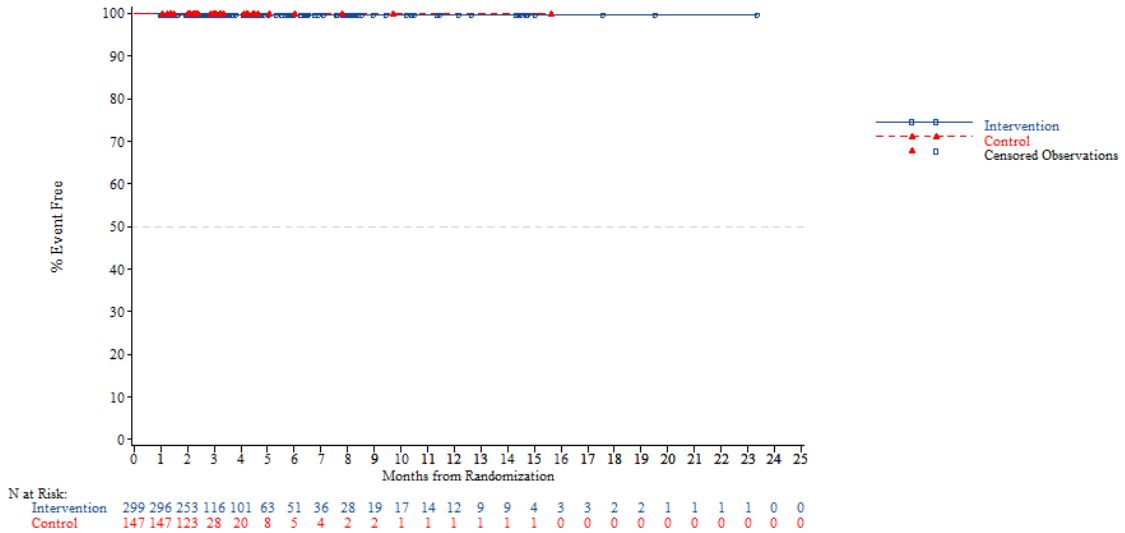
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

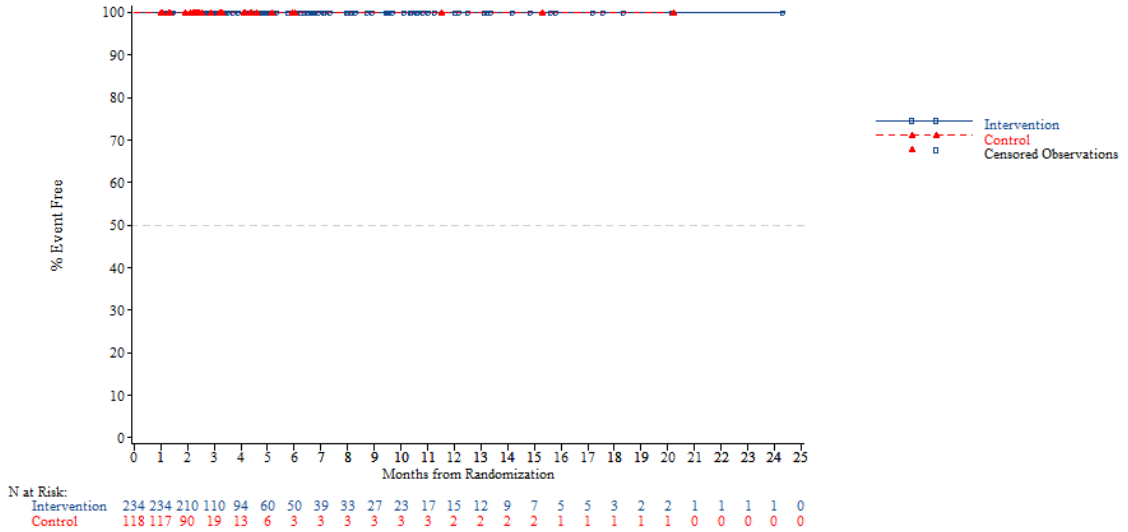


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Malaise
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

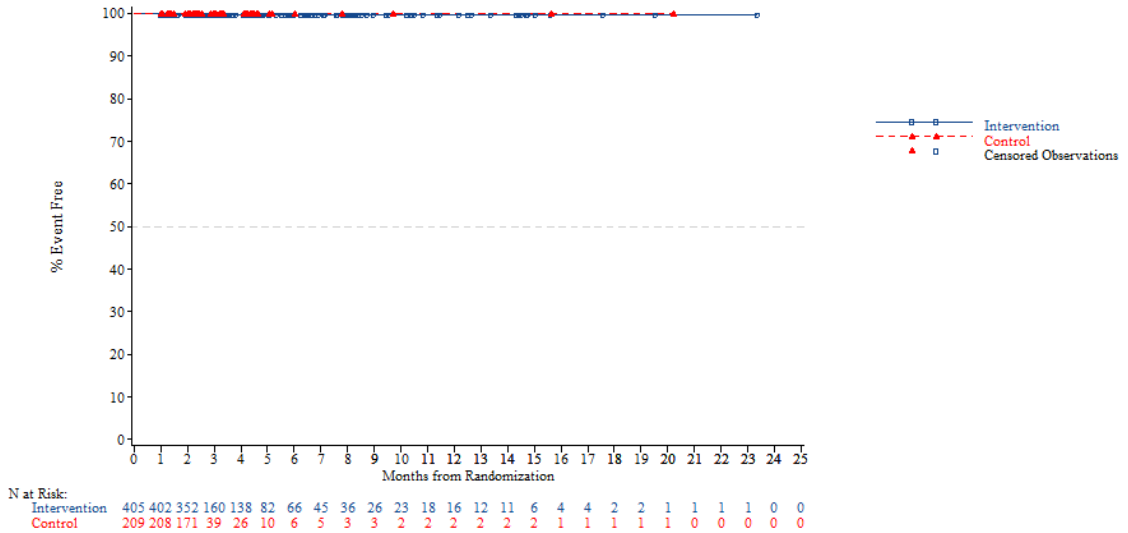
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Malaise
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

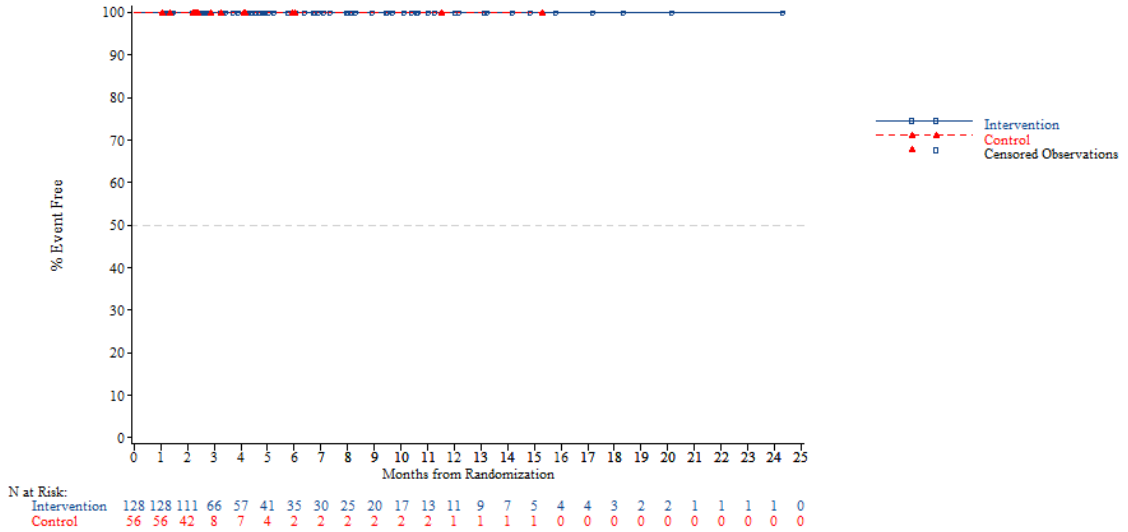


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Malaise
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Malaise
Age: >=70 years



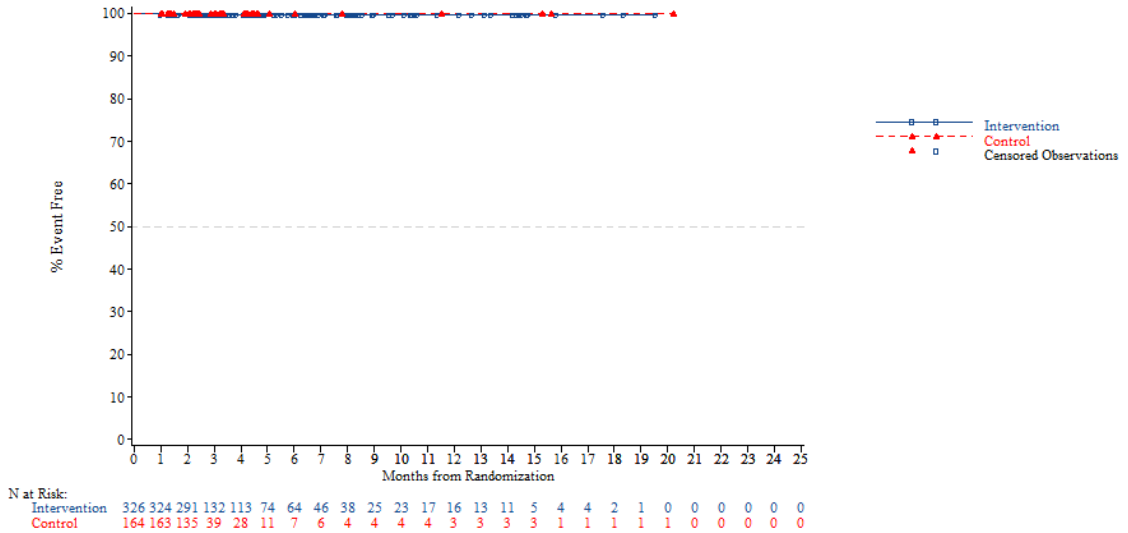

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 128 | 128 | 111 | 66 | 57 | 41 | 35 | 30 | 25 | 20 | 17 | 13 | 11 | 9 | 7 | 5 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 56 | 56 | 42 | 8 | 7 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Malaise
Gender: Male

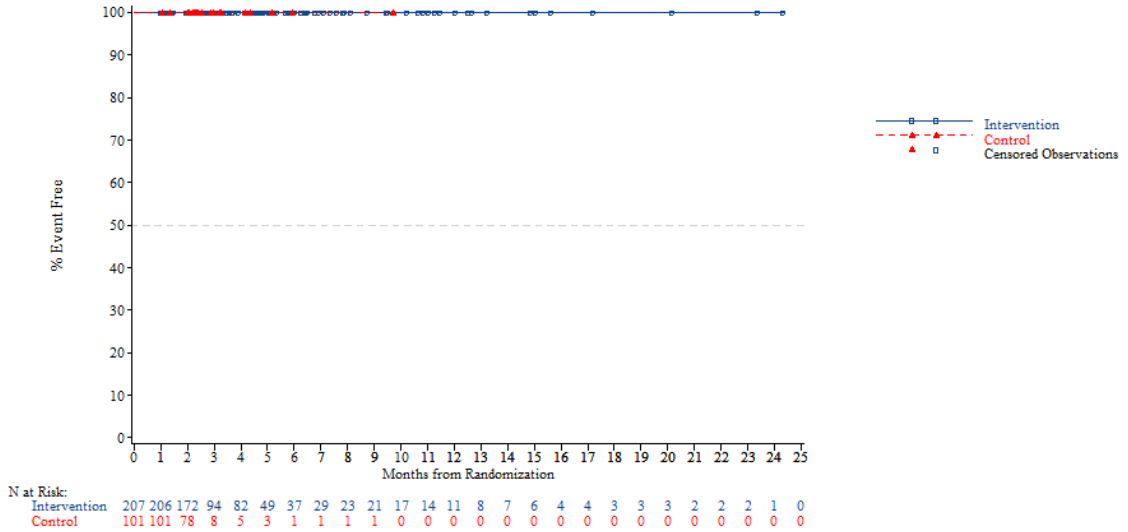



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 324 | 291 | 132 | 113 | 74 | 64 | 46 | 38 | 25 | 23 | 17 | 16 | 13 | 11 | 5 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 163 | 135 | 39 | 28 | 11 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

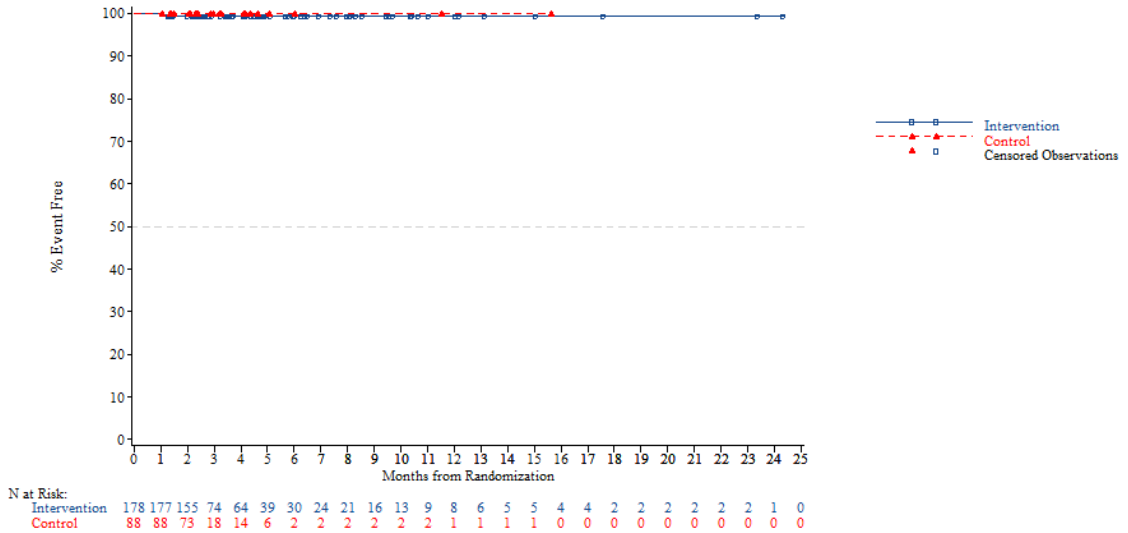
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Malaise
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

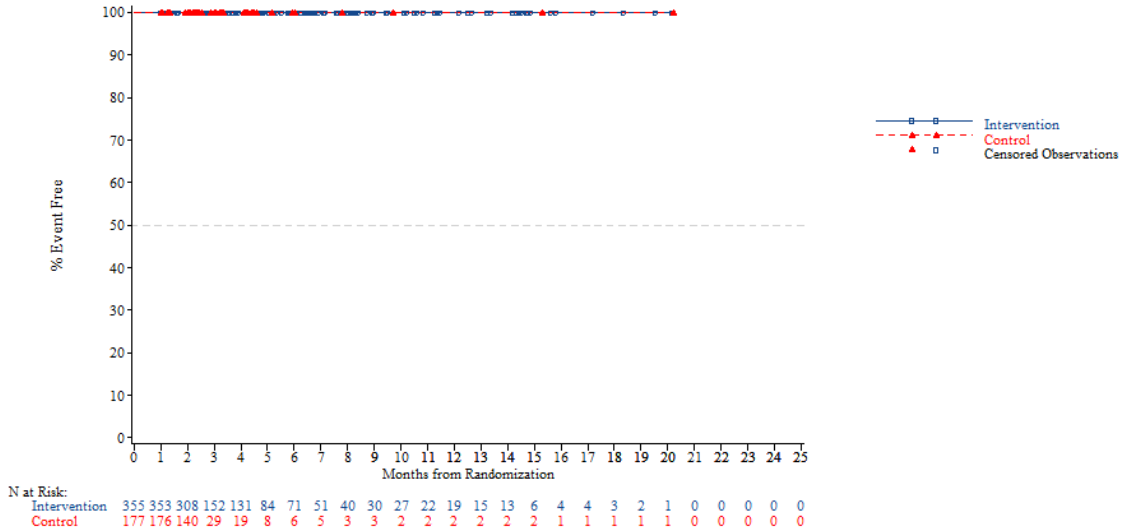


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Malaise
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

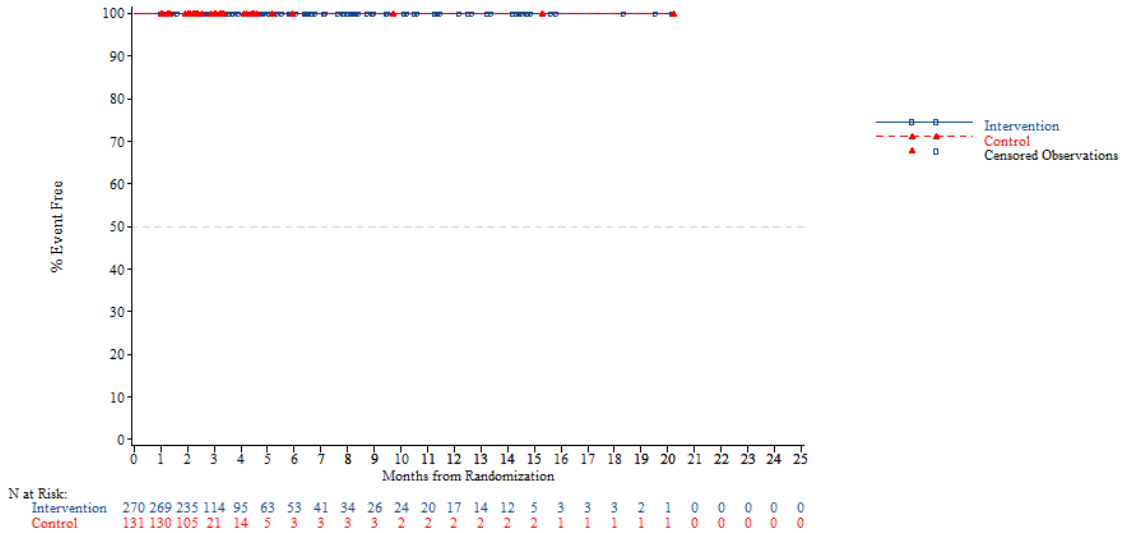
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Malaise
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

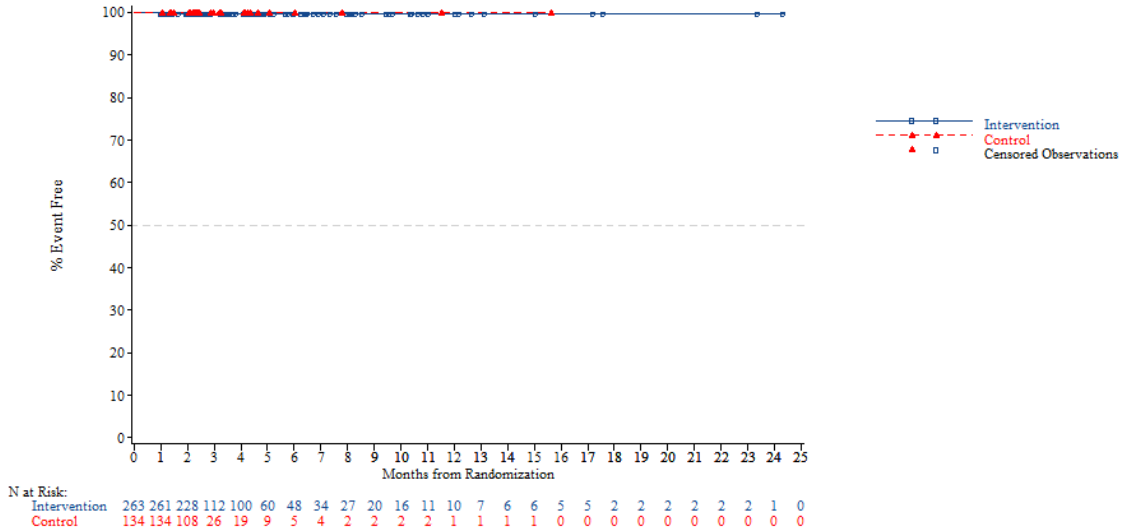


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Malaise
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

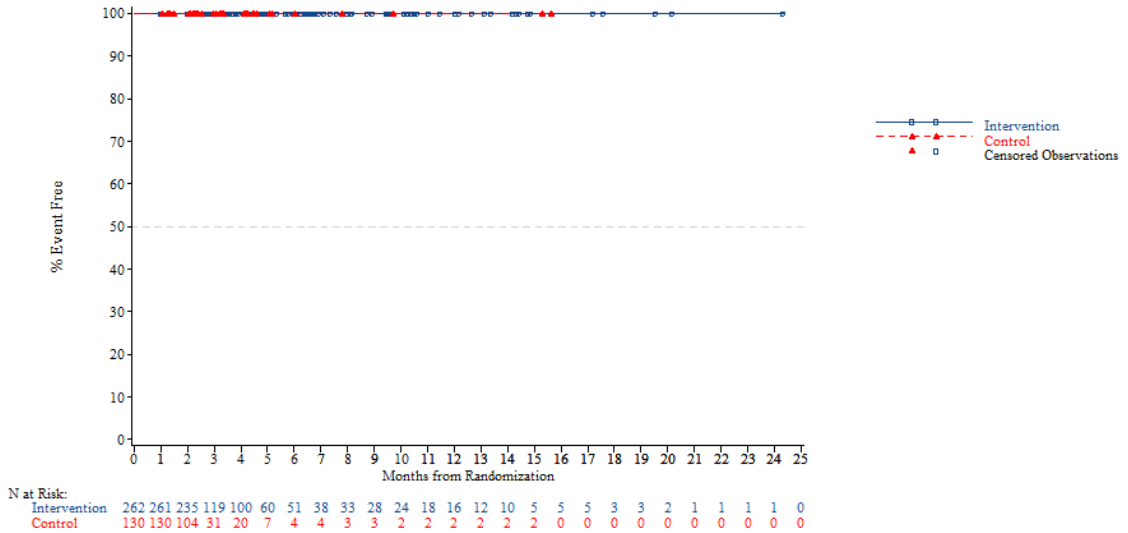
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Malaise
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

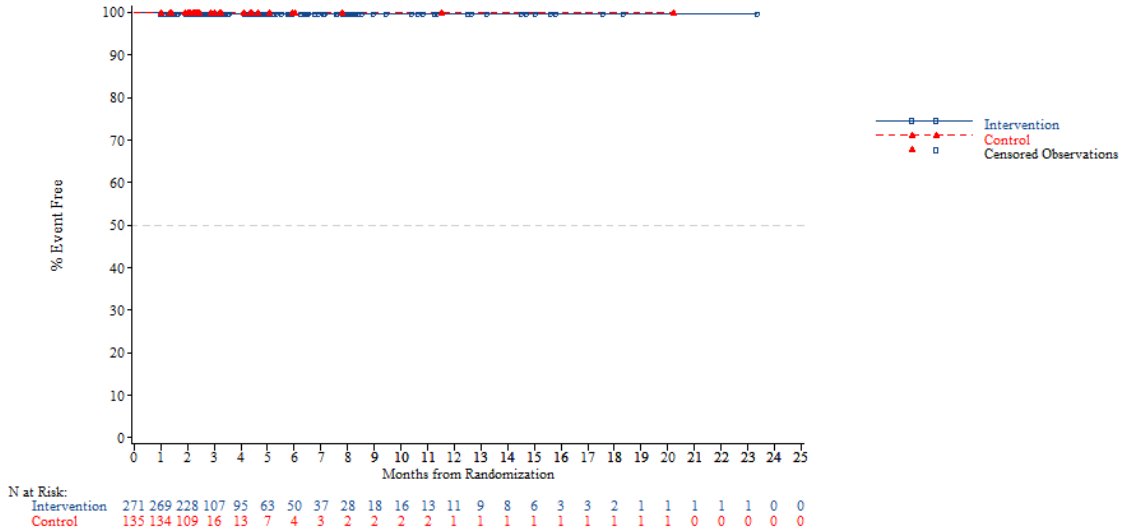


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Malaise
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

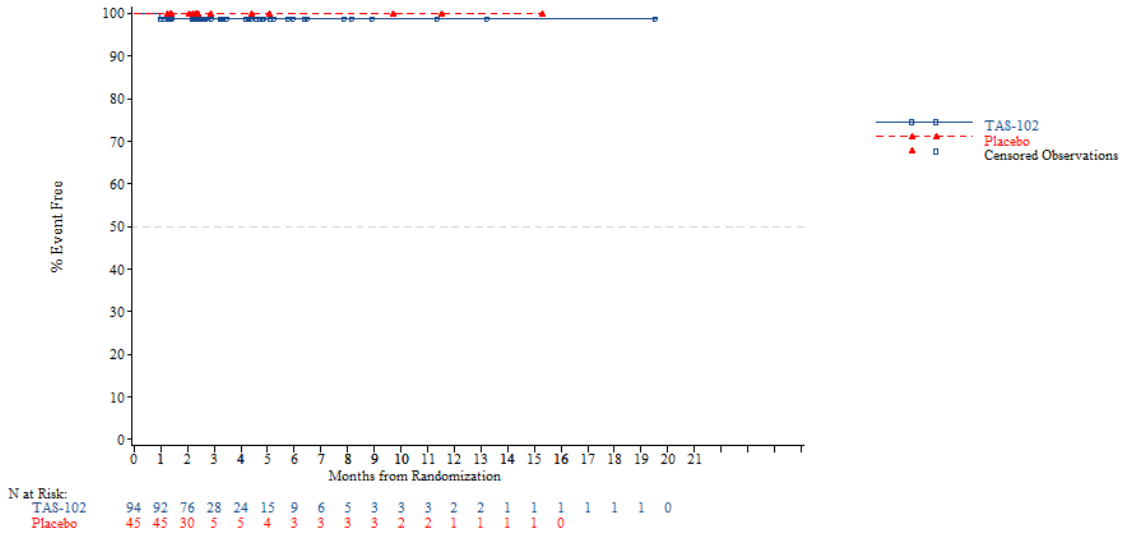
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Malaise
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

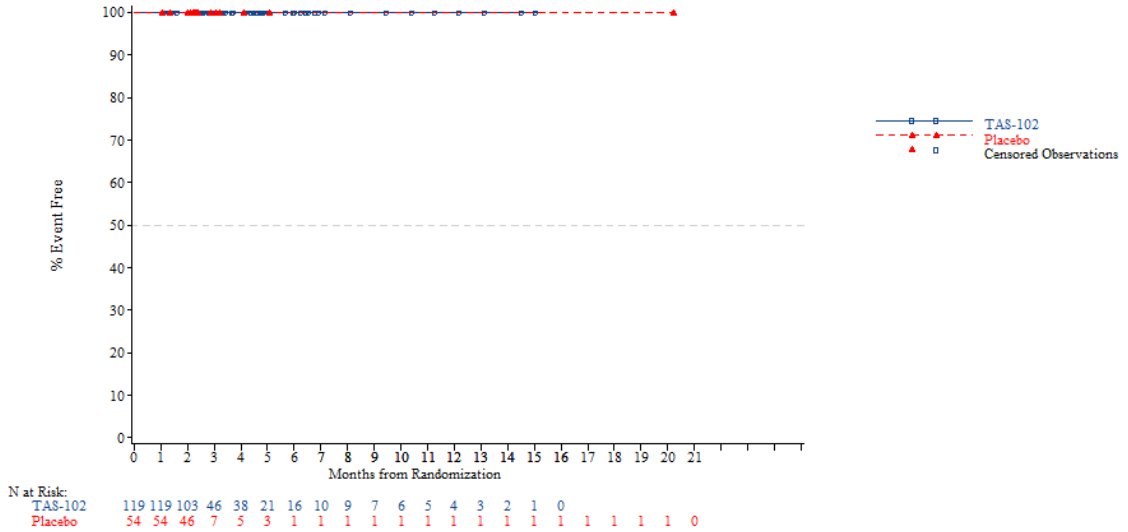


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Malaise
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

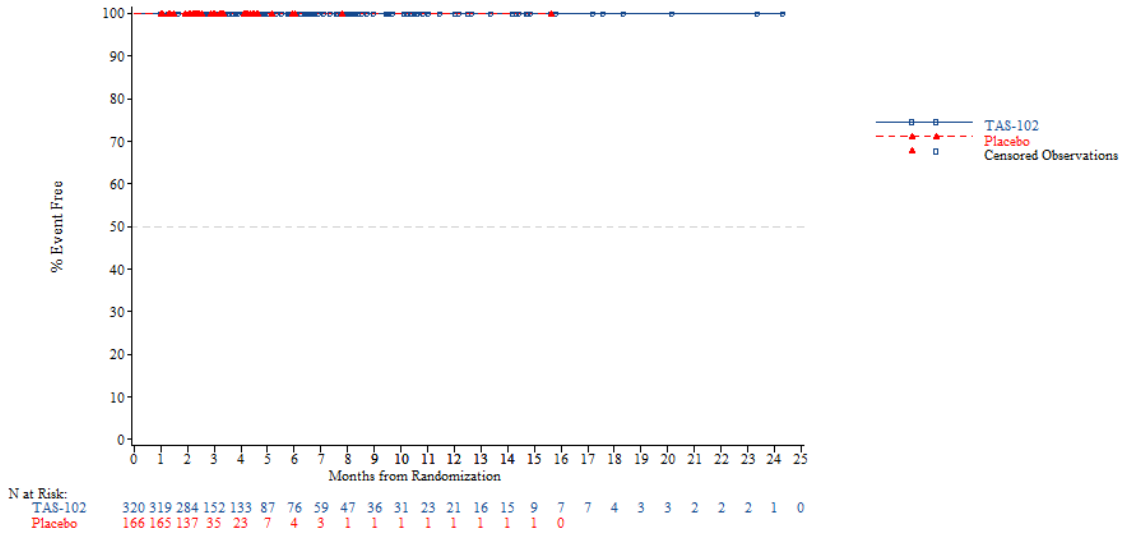
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Malaise
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

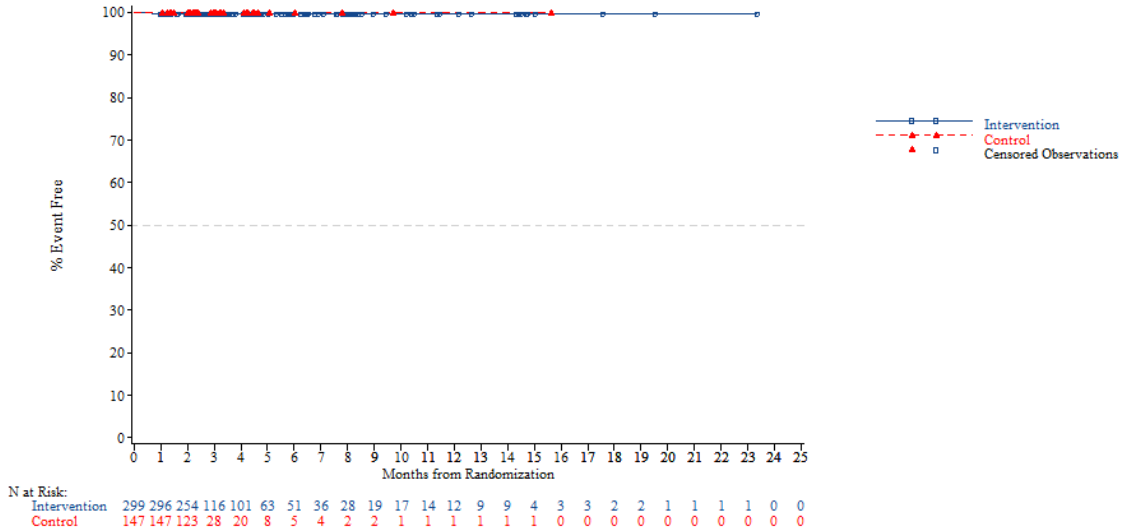


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Malaise
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

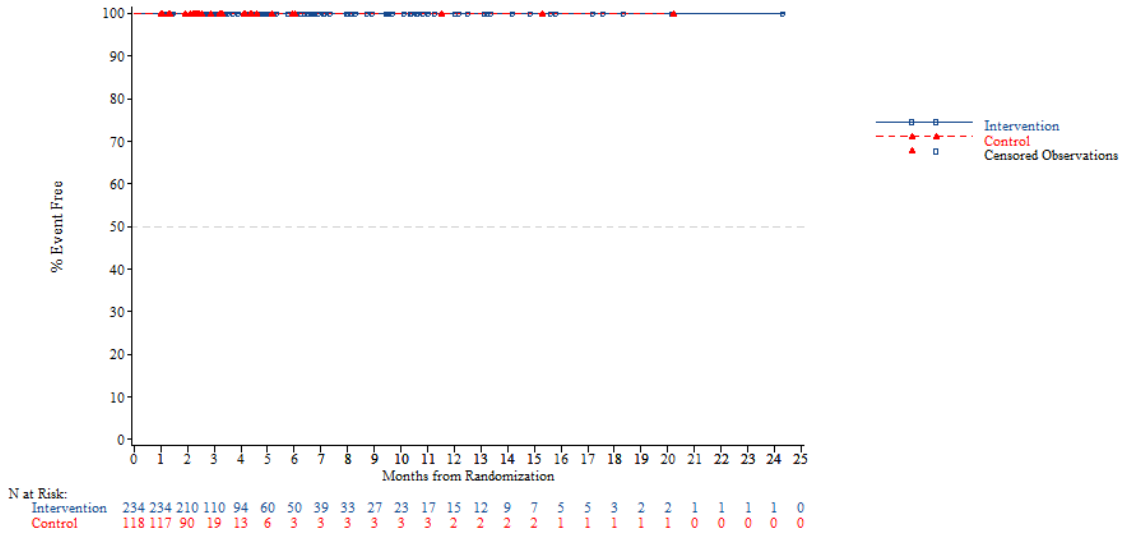
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Multi-organ failure
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

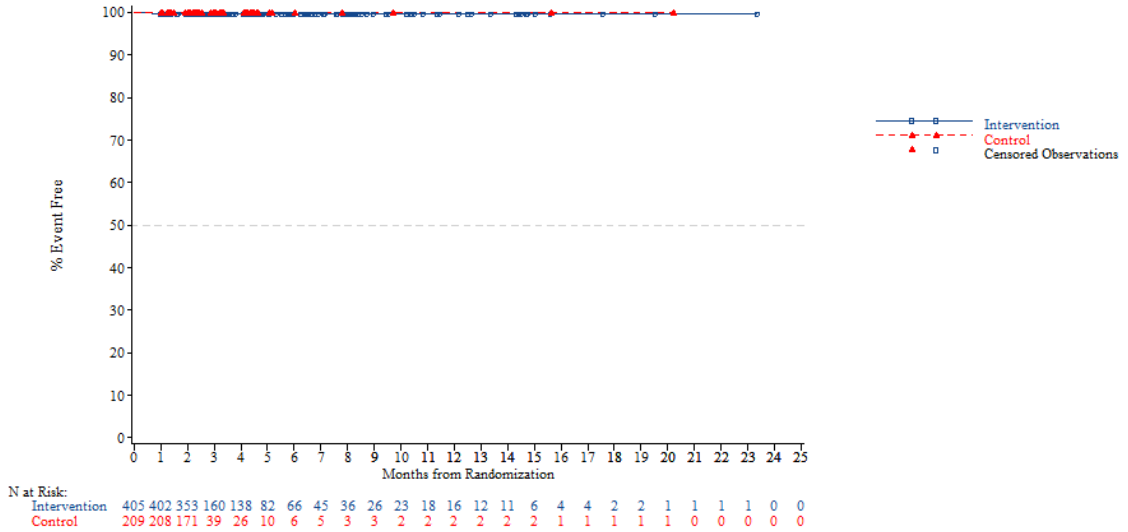


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Multi-organ failure
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

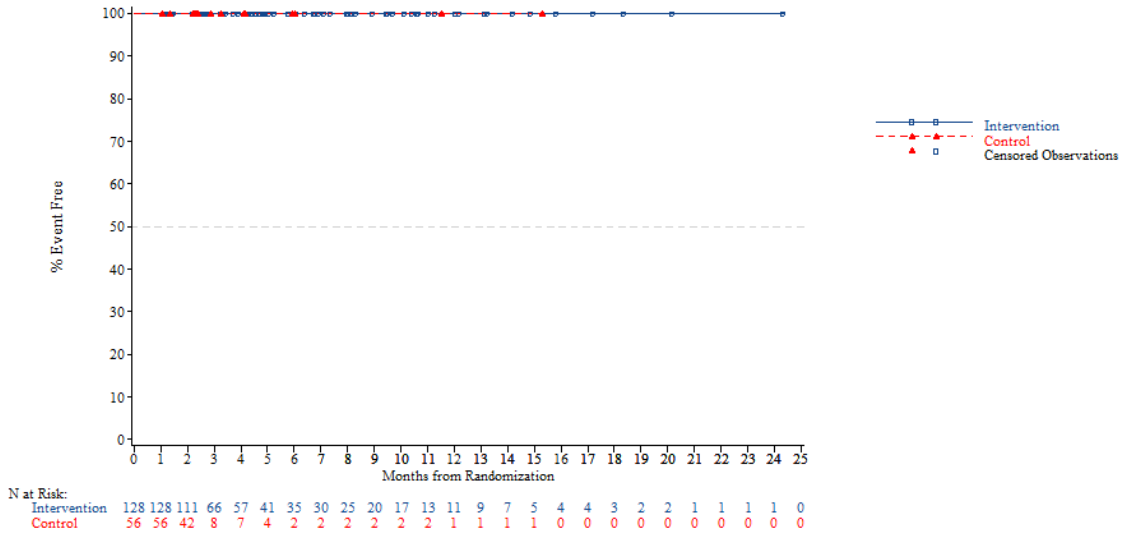
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Multi-organ failure
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

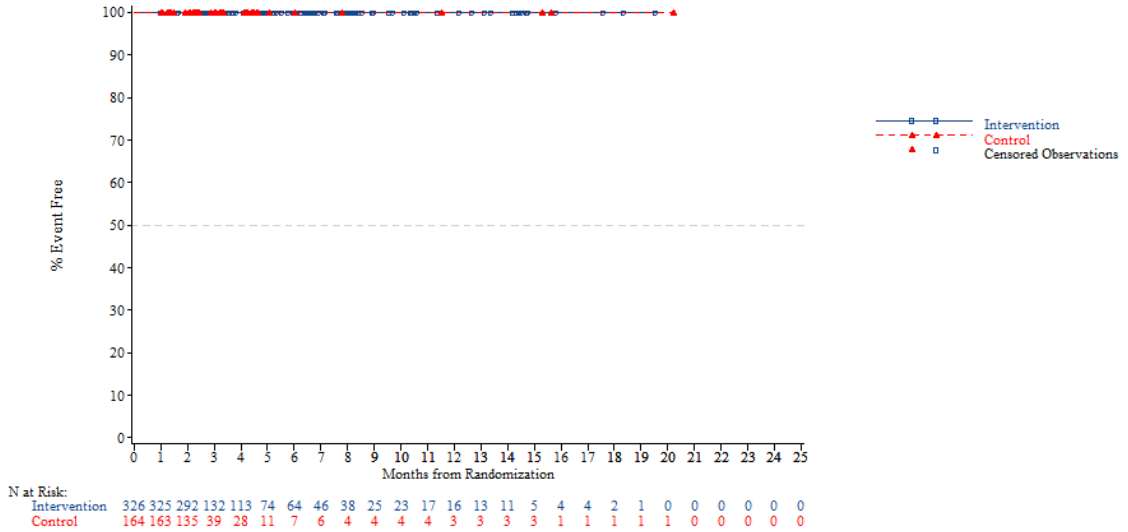


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Multi-organ failure
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

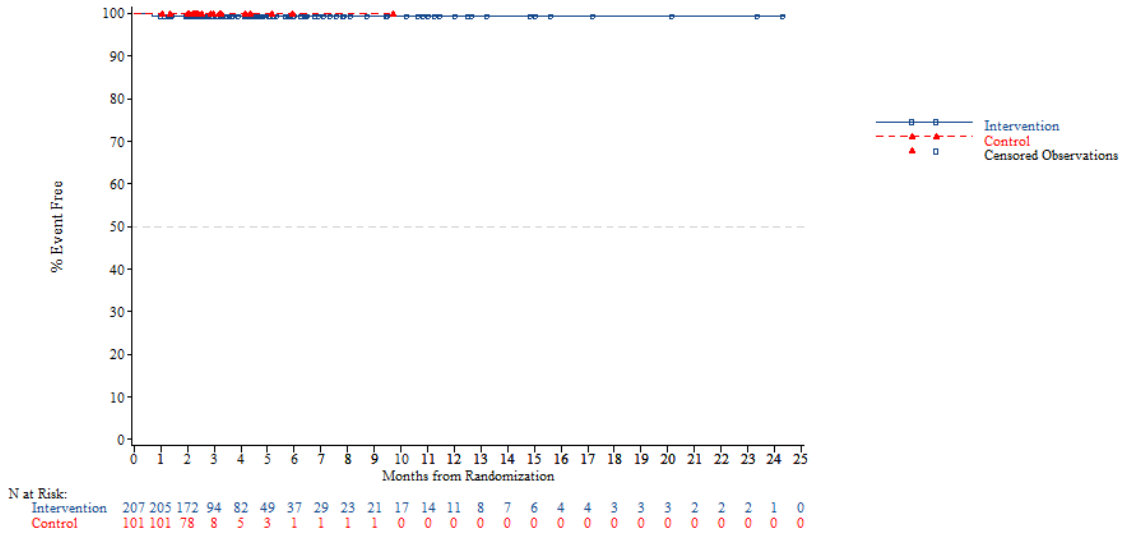
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Multi-organ failure
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

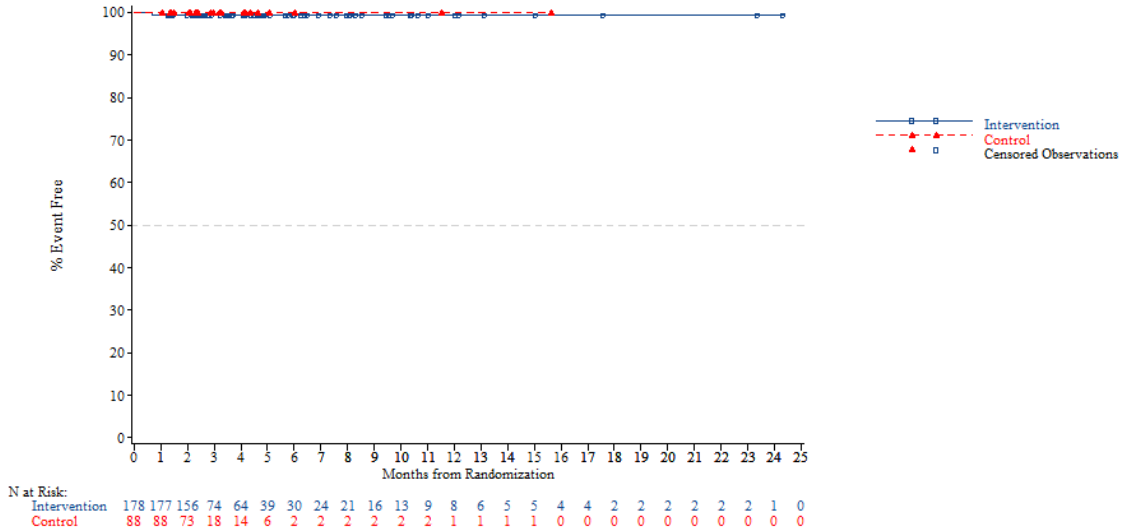


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Multi-organ failure
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

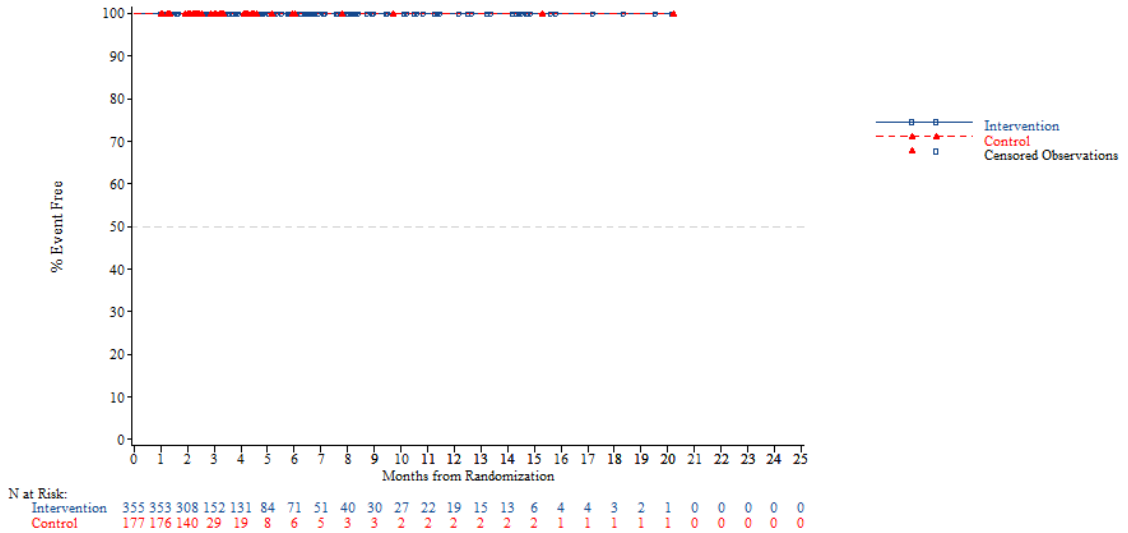
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Multi-organ failure
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

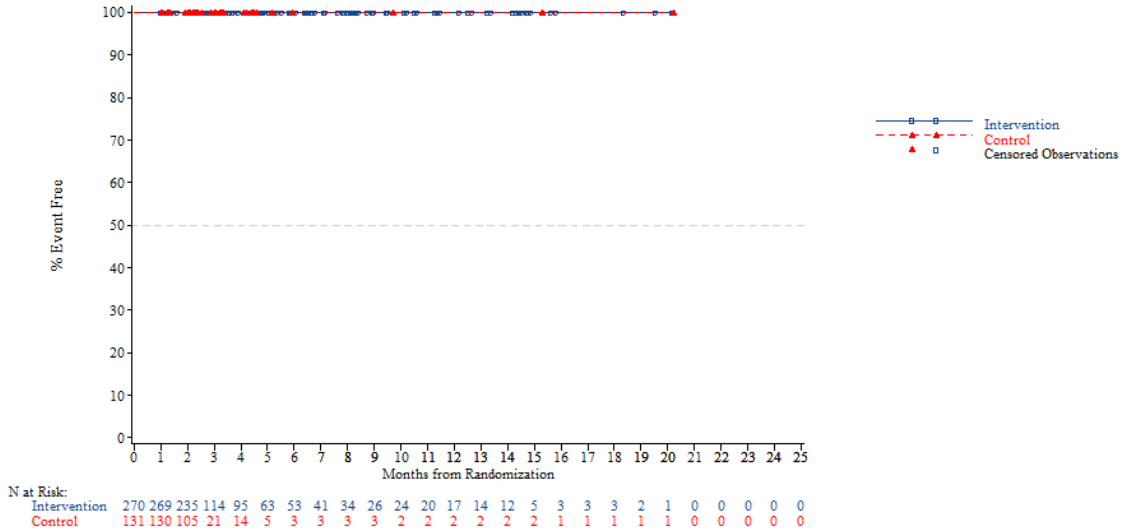


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Multi-organ failure
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

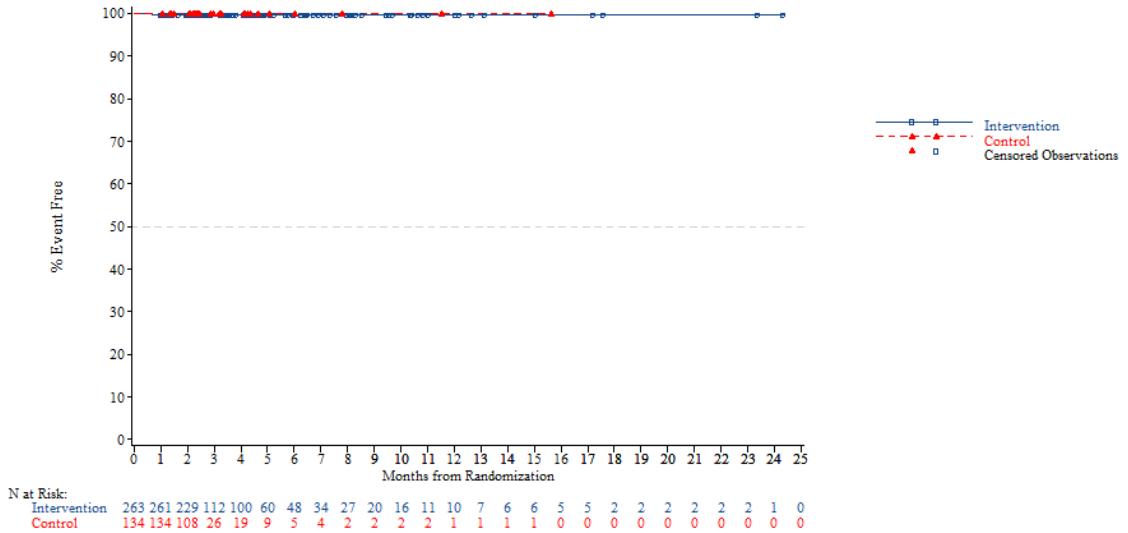
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Multi-organ failure
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

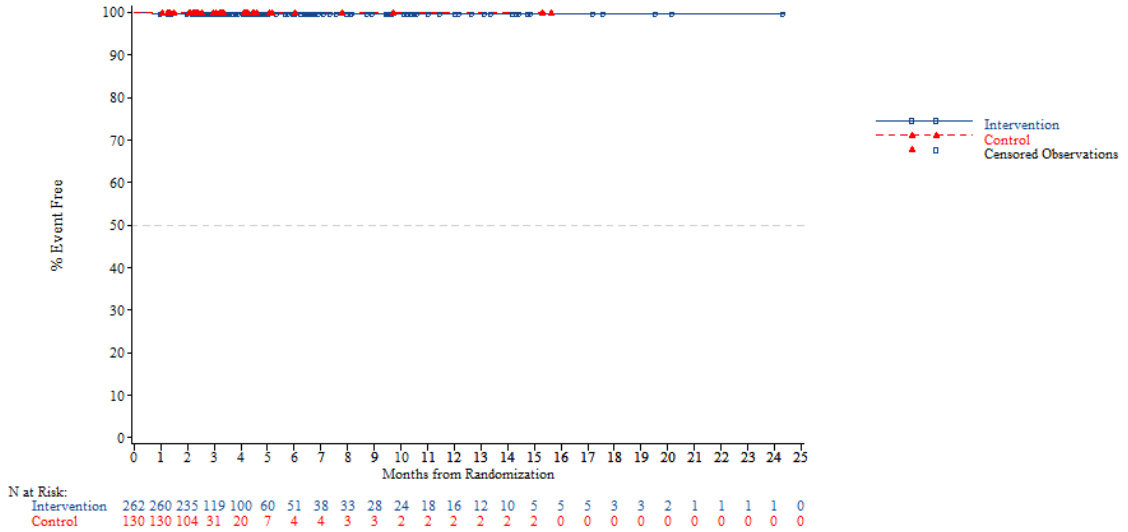


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Multi-organ failure
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

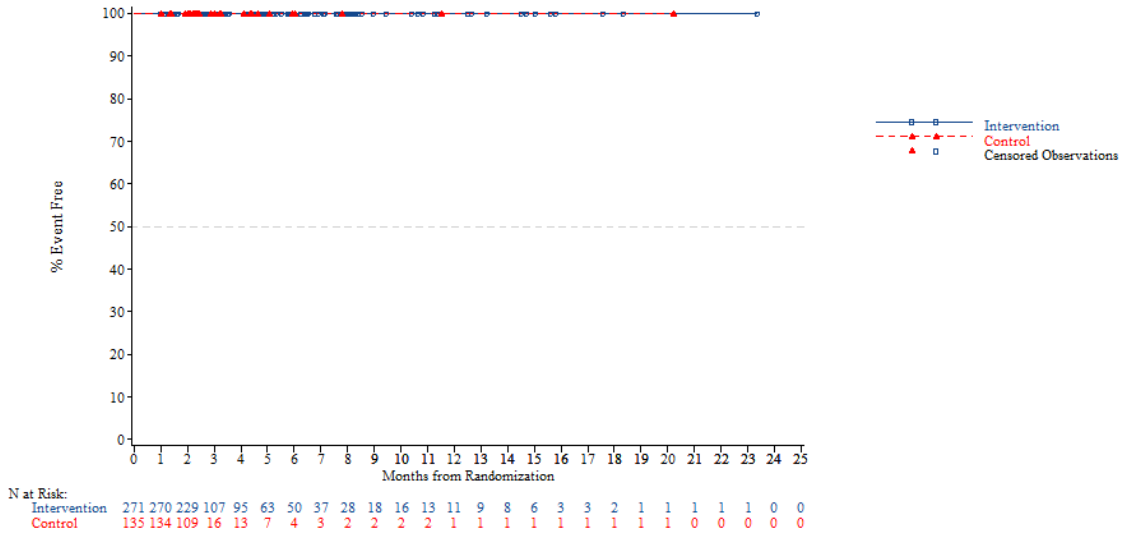
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Multi-organ failure
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

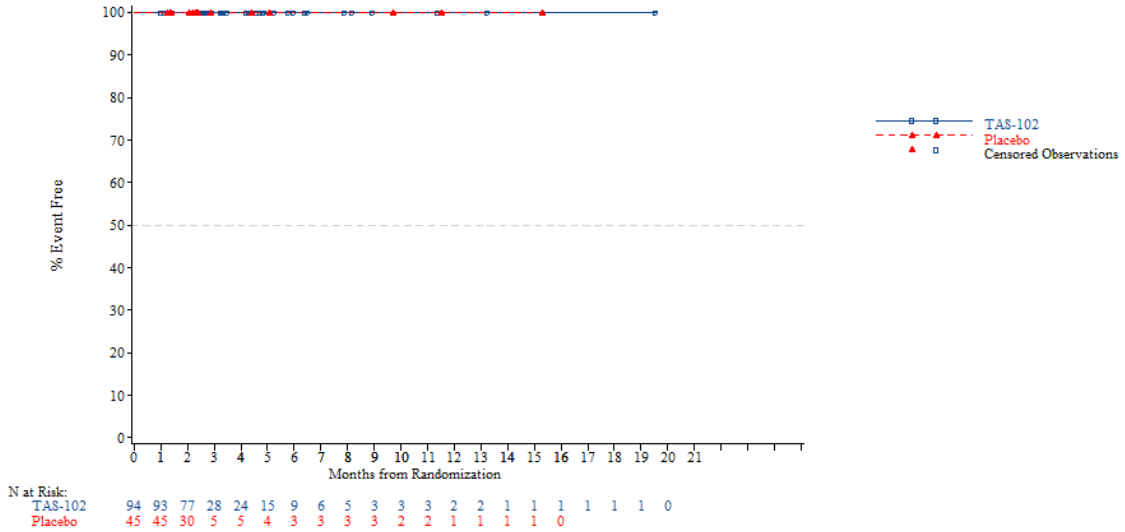


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Multi-organ failure
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

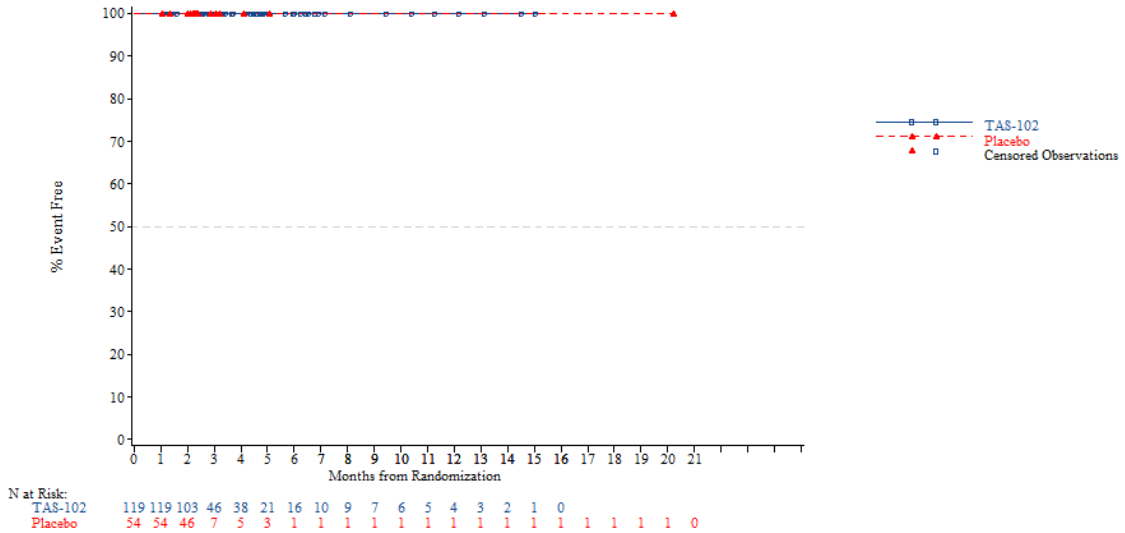
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Multi-organ failure
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

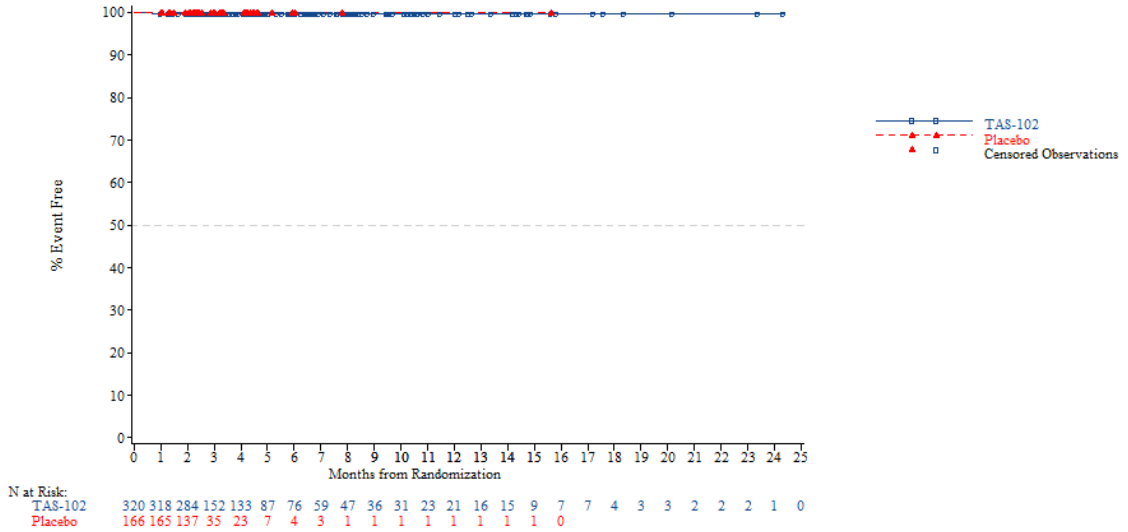


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Multi-organ failure
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

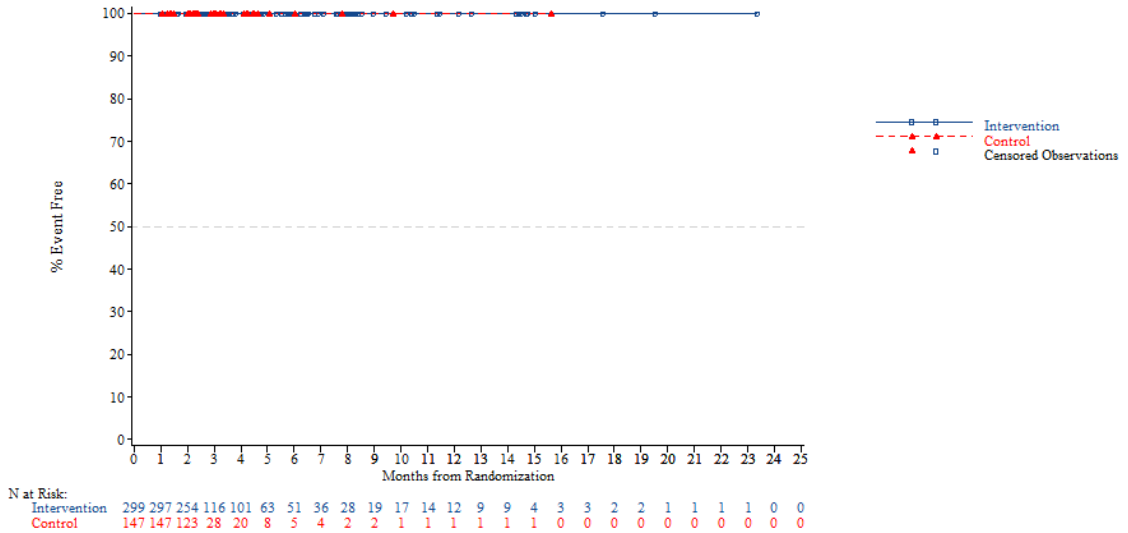
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Multi-organ failure
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

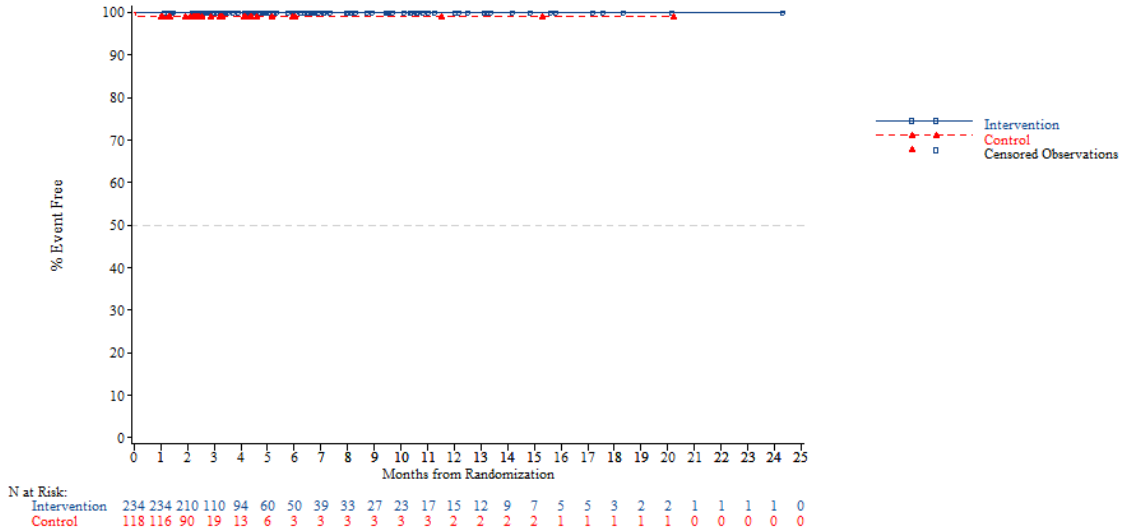


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Obstruction
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

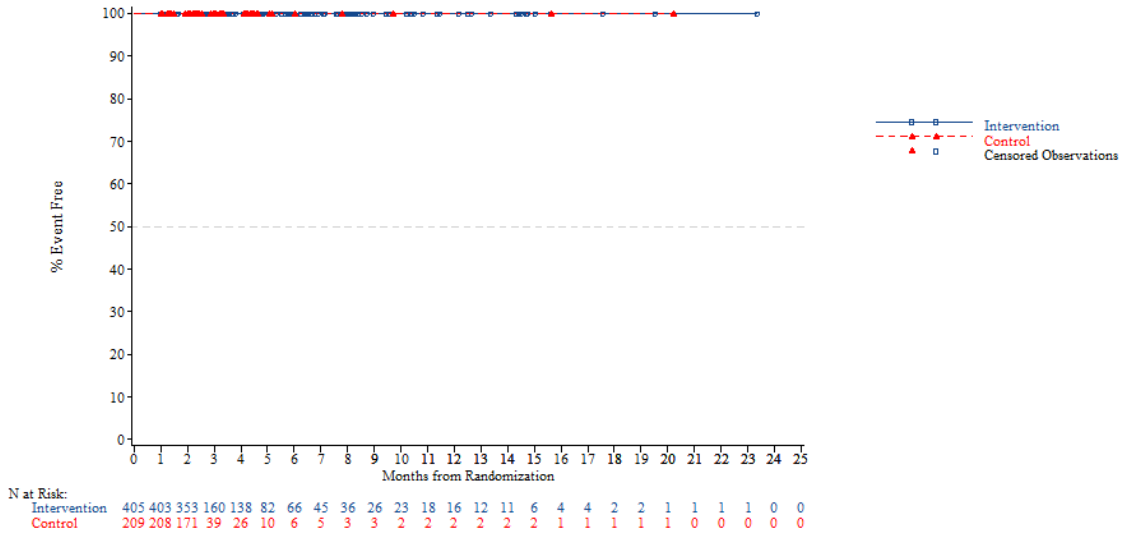
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Obstruction
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

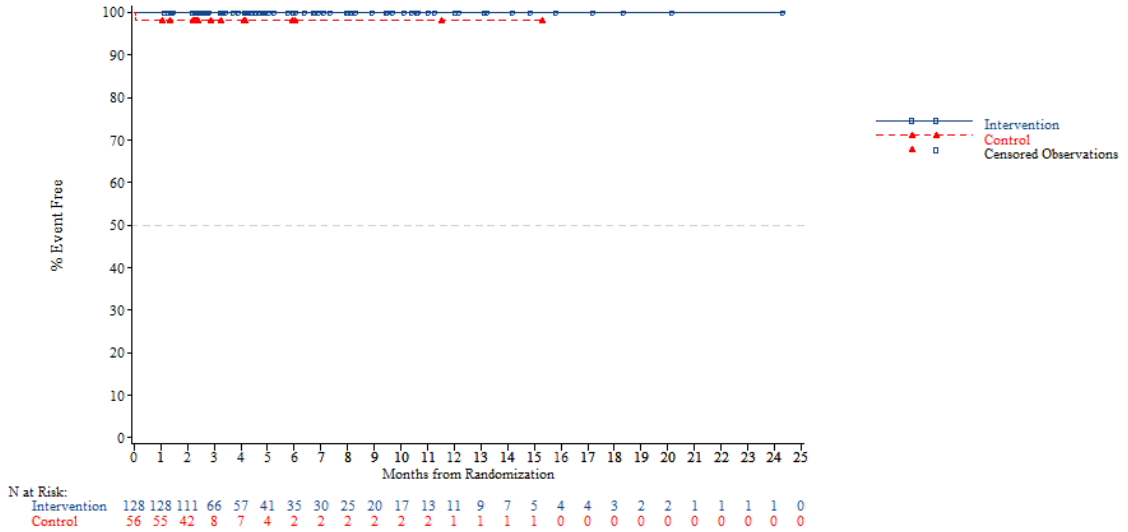


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Obstruction
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

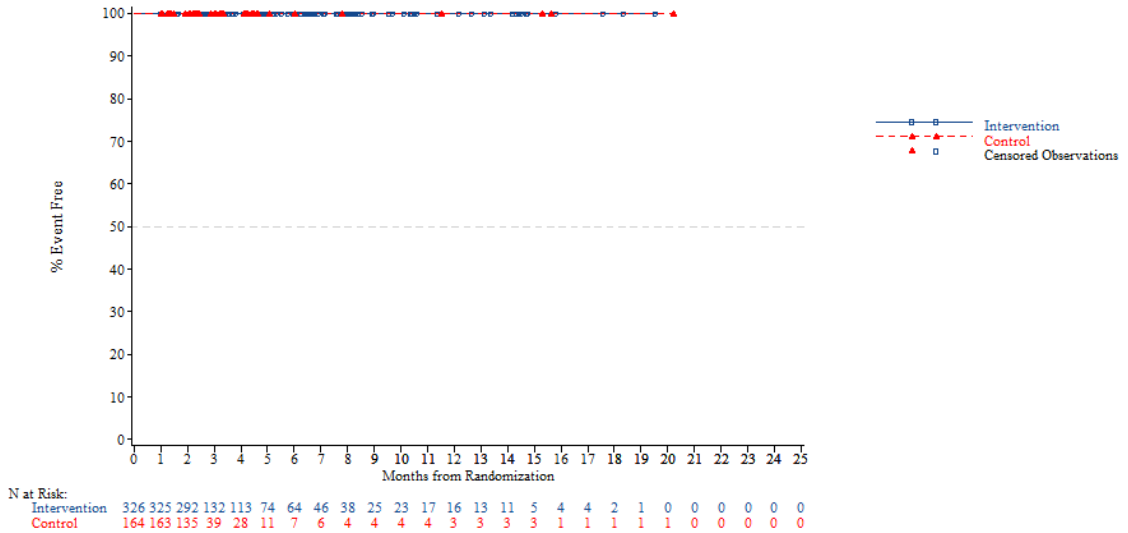
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Obstruction
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

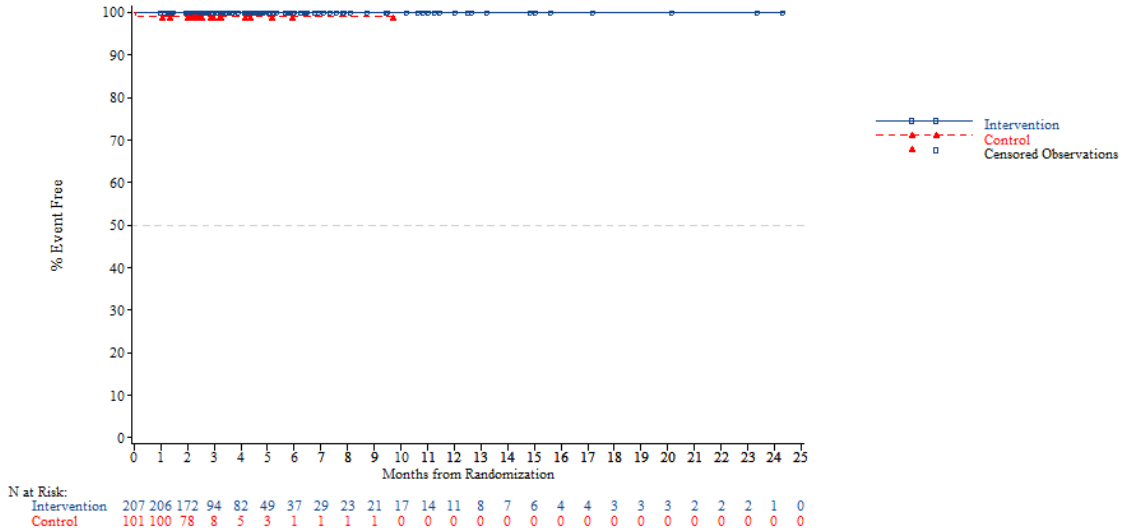


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Obstruction
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

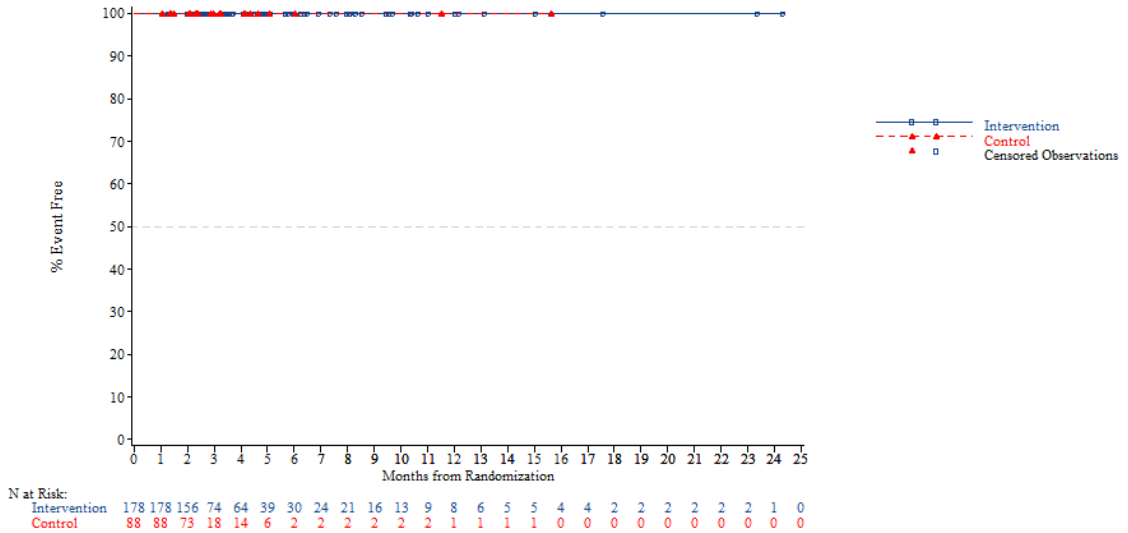
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Obstruction
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

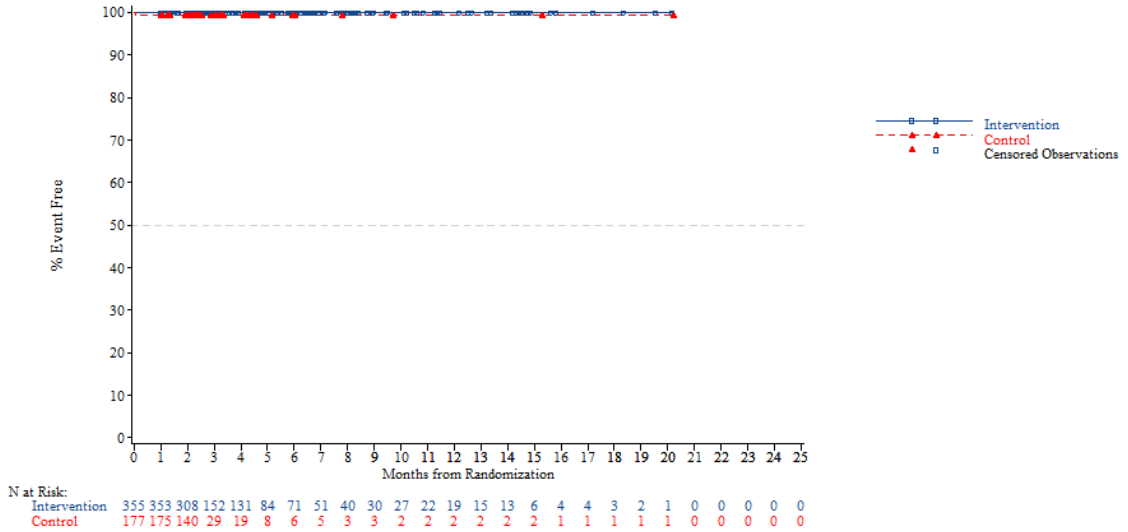


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Obstruction
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

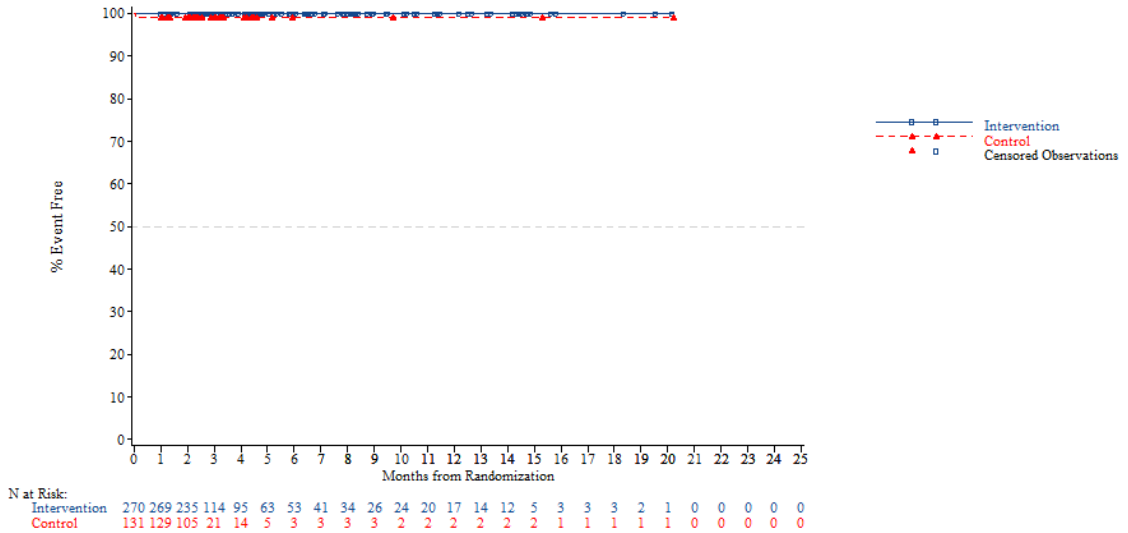
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Obstruction
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

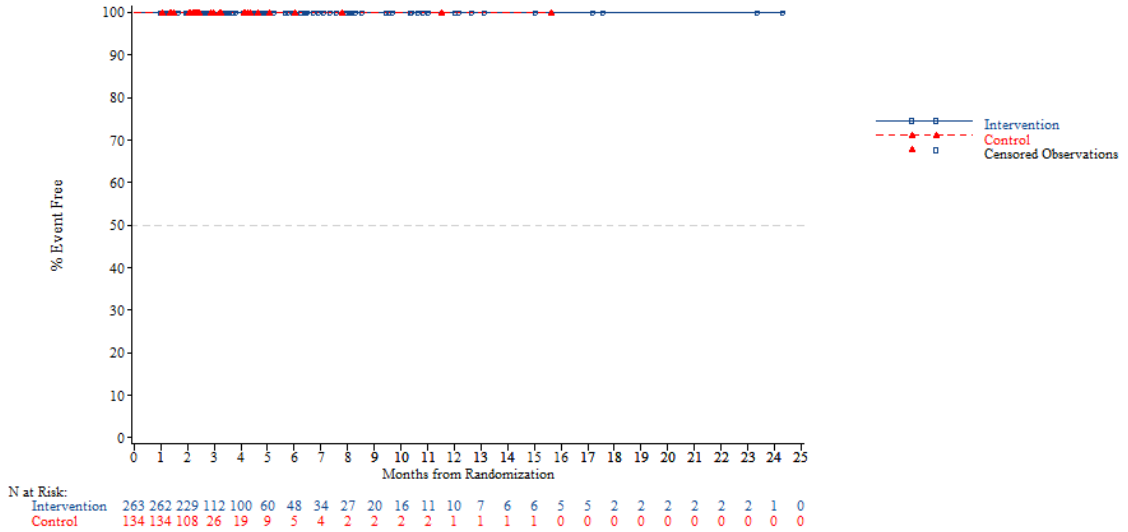


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Obstruction
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

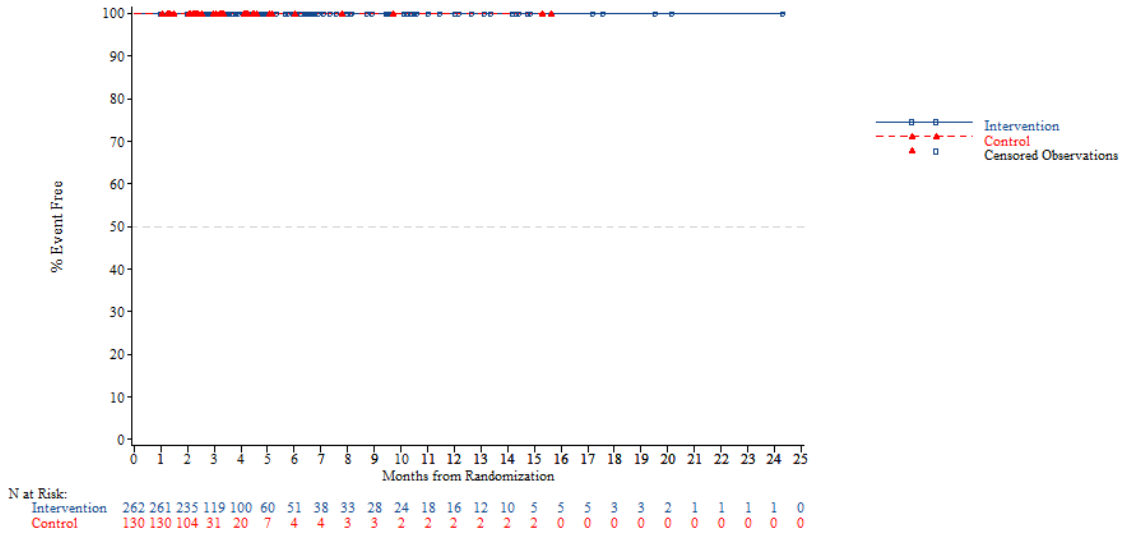
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Obstruction
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

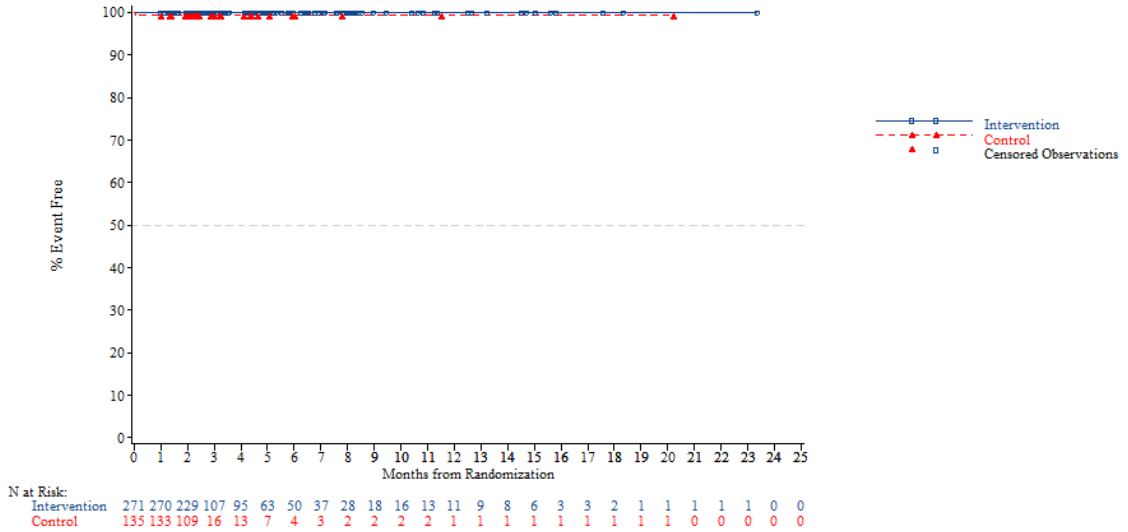


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Obstruction
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

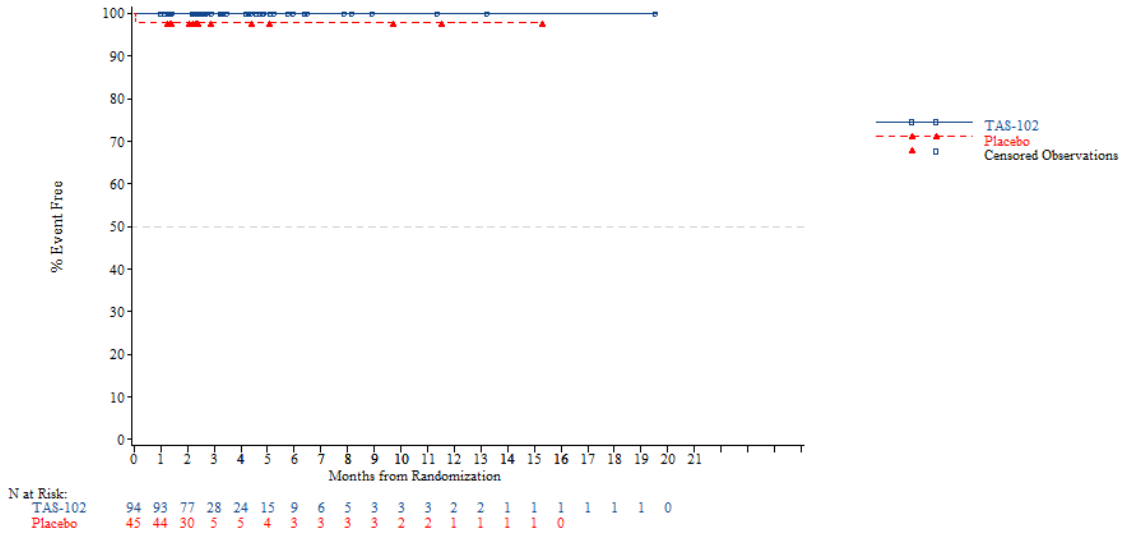
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Obstruction
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

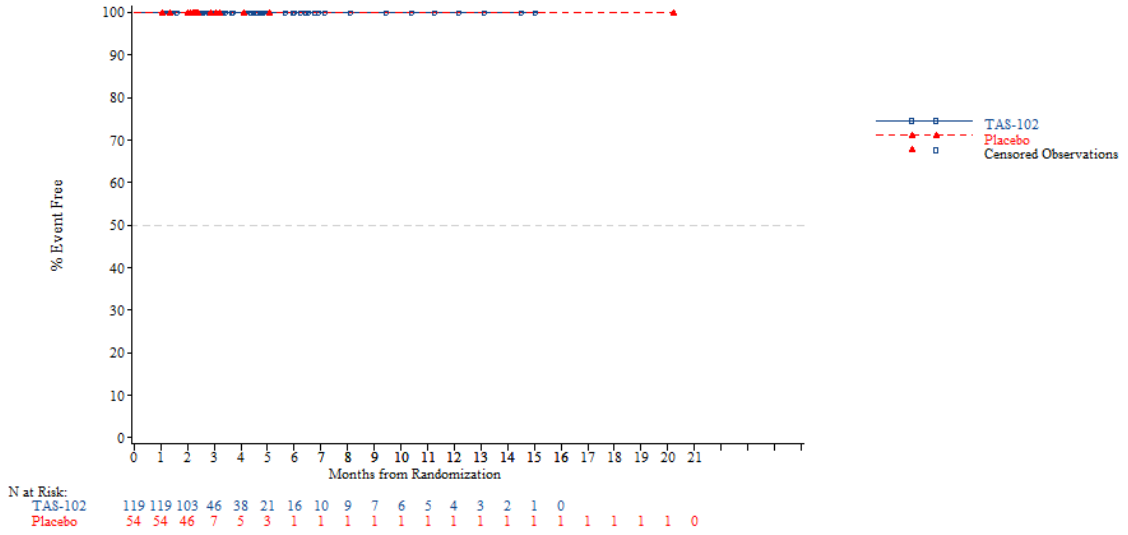


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Obstruction
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

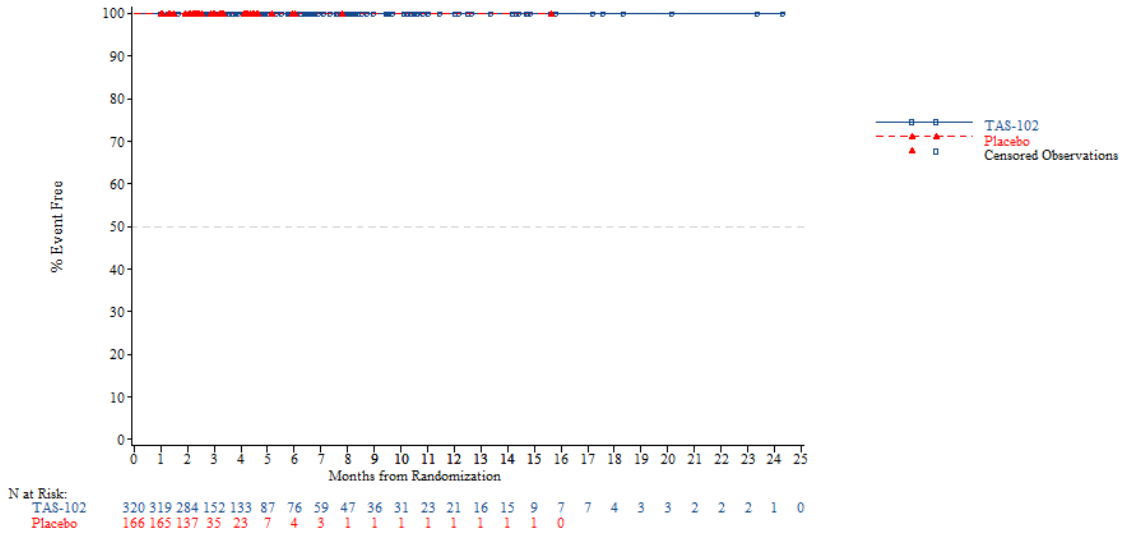
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Obstruction
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

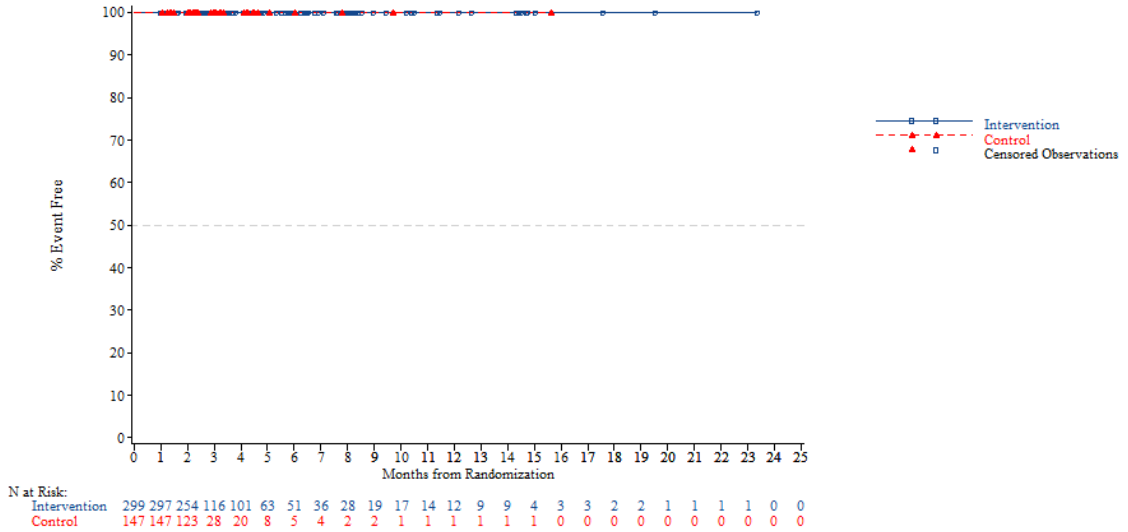


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Obstruction
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

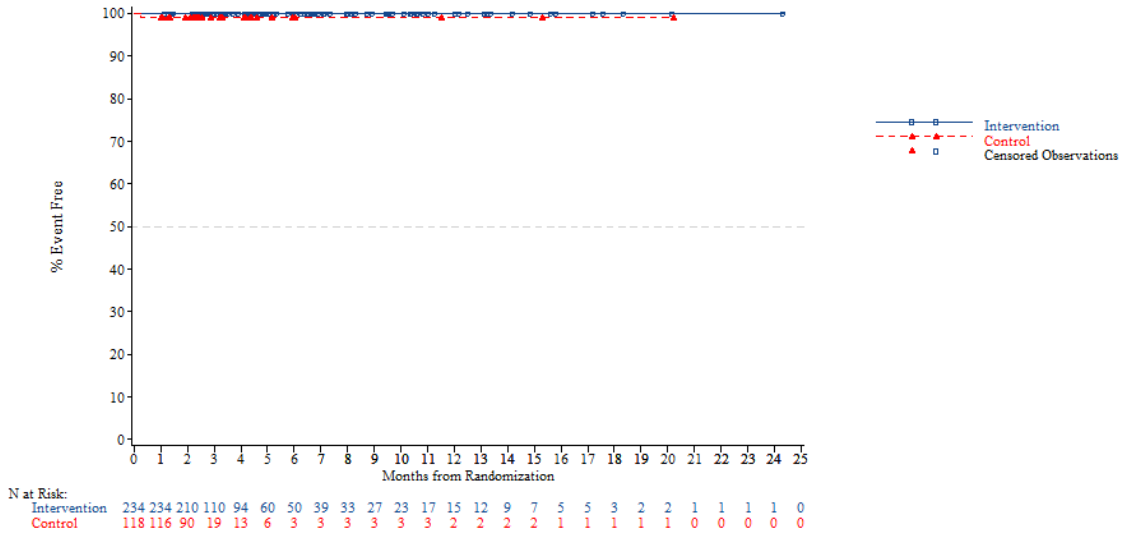
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

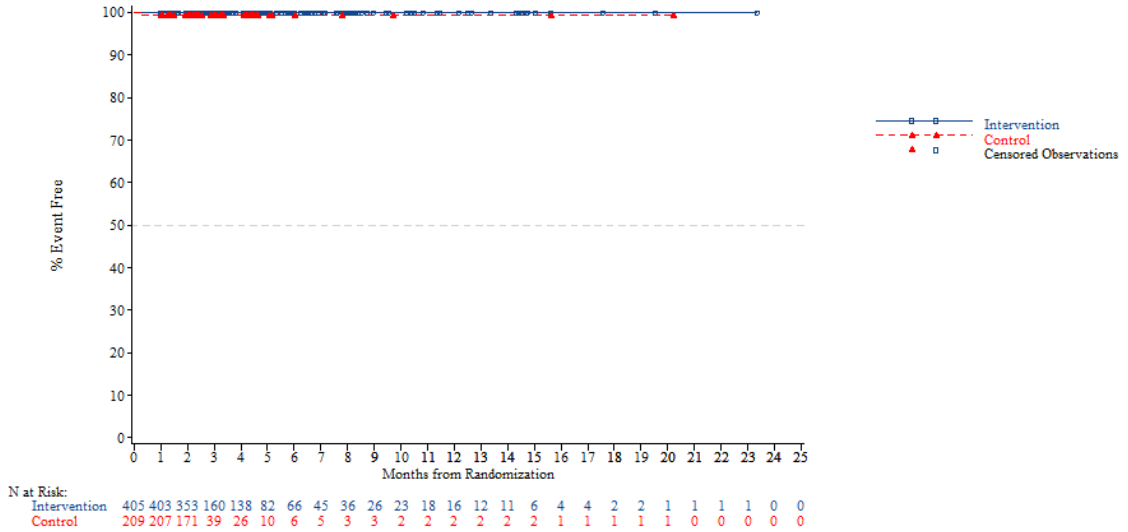


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

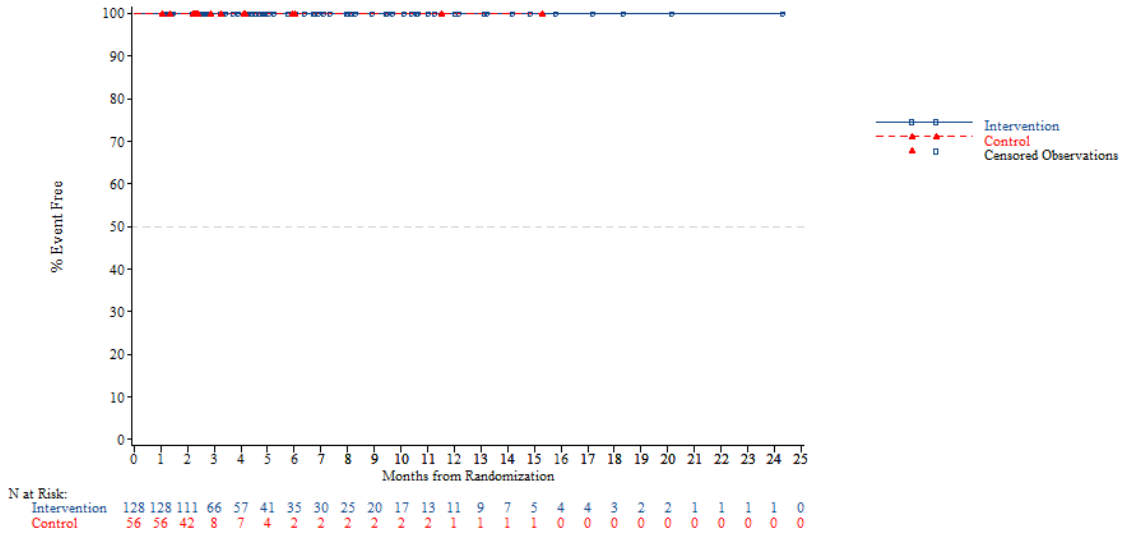
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

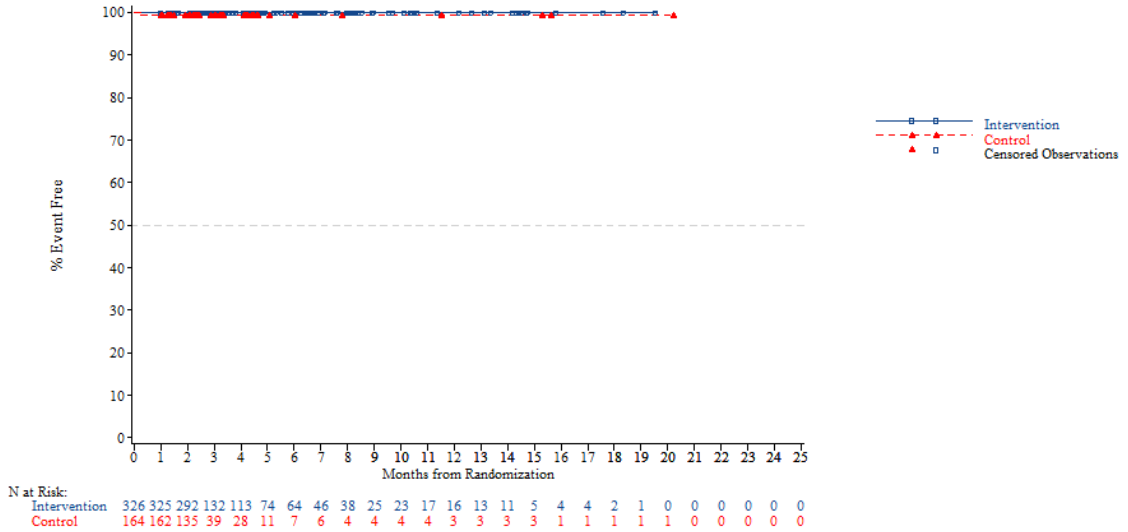


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

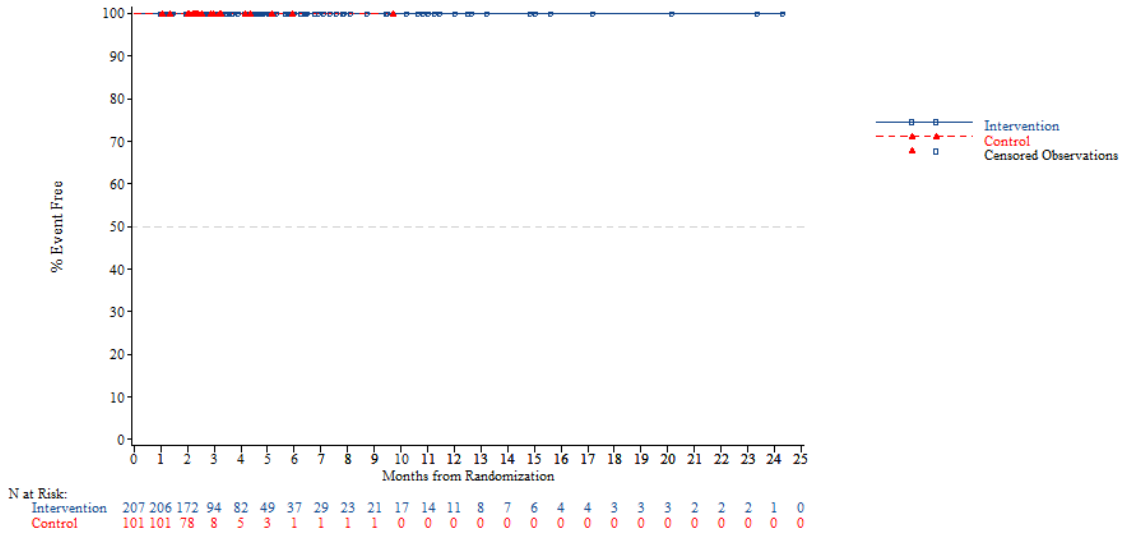
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

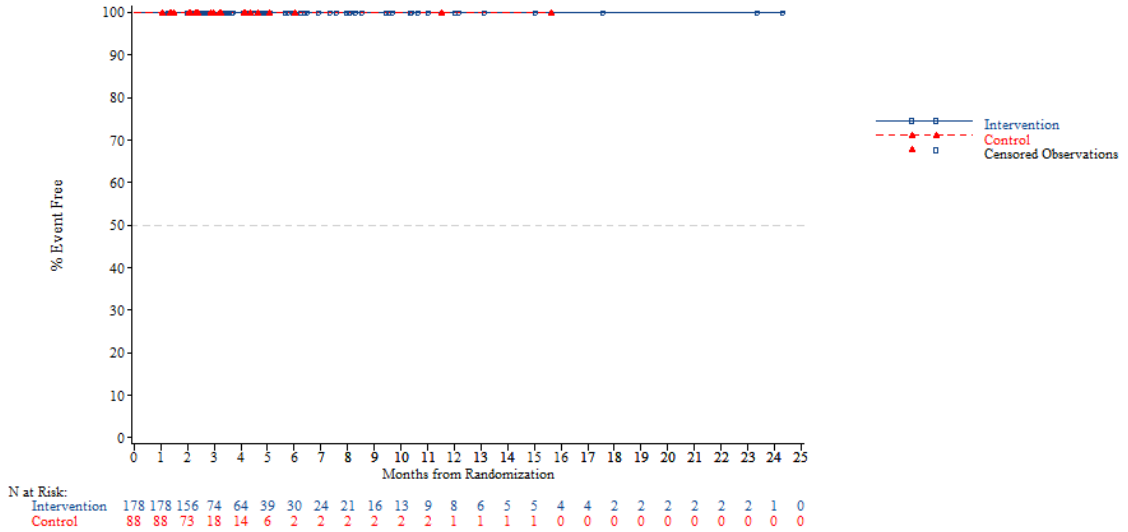


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

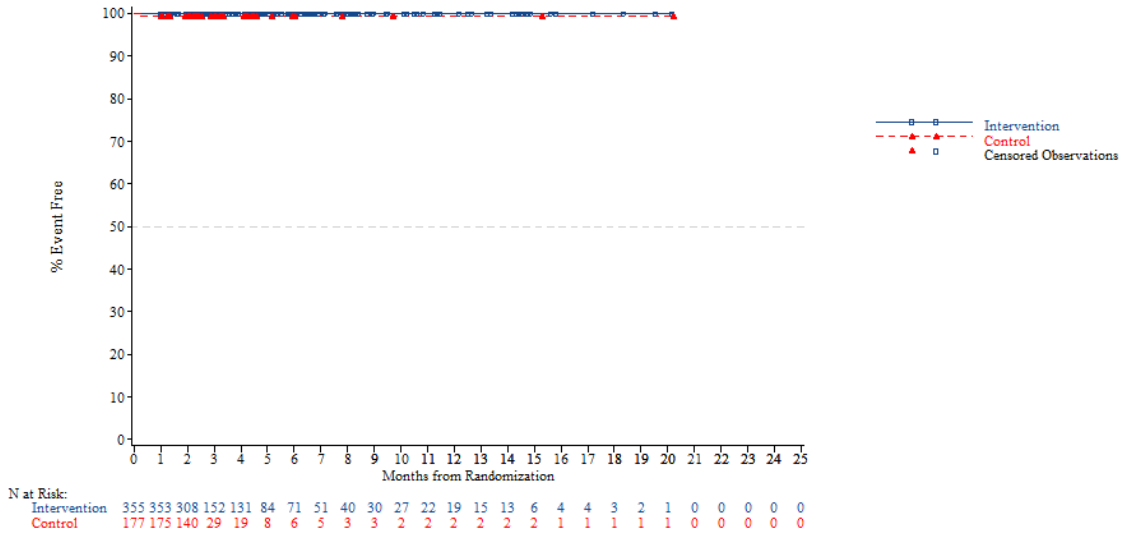
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

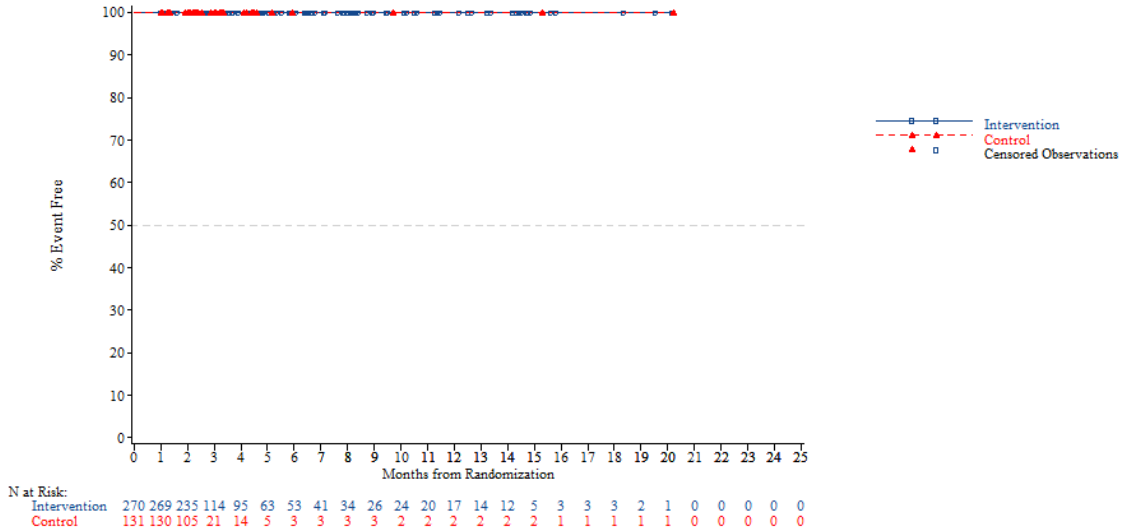


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

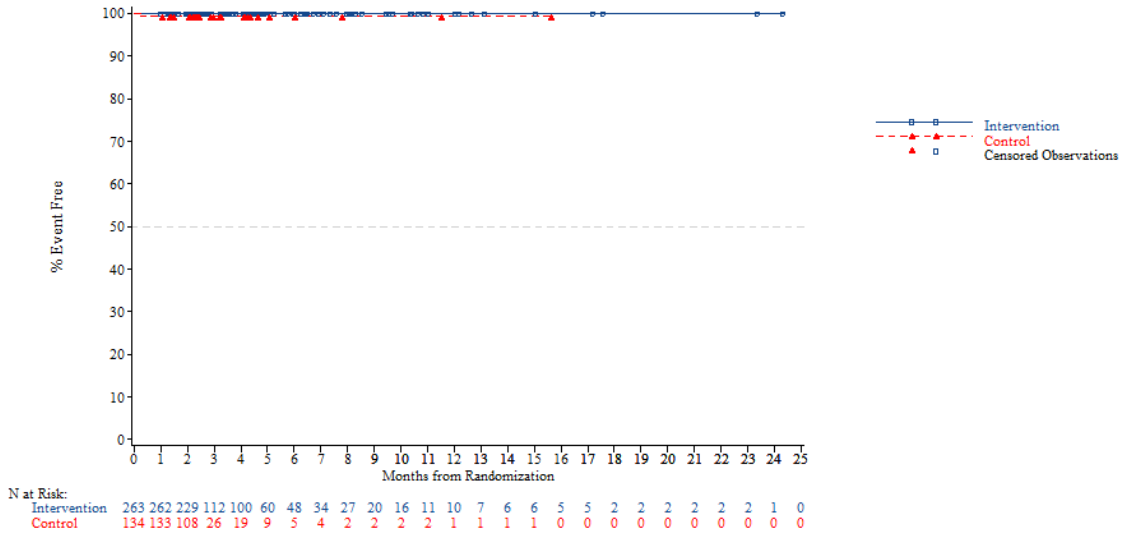
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

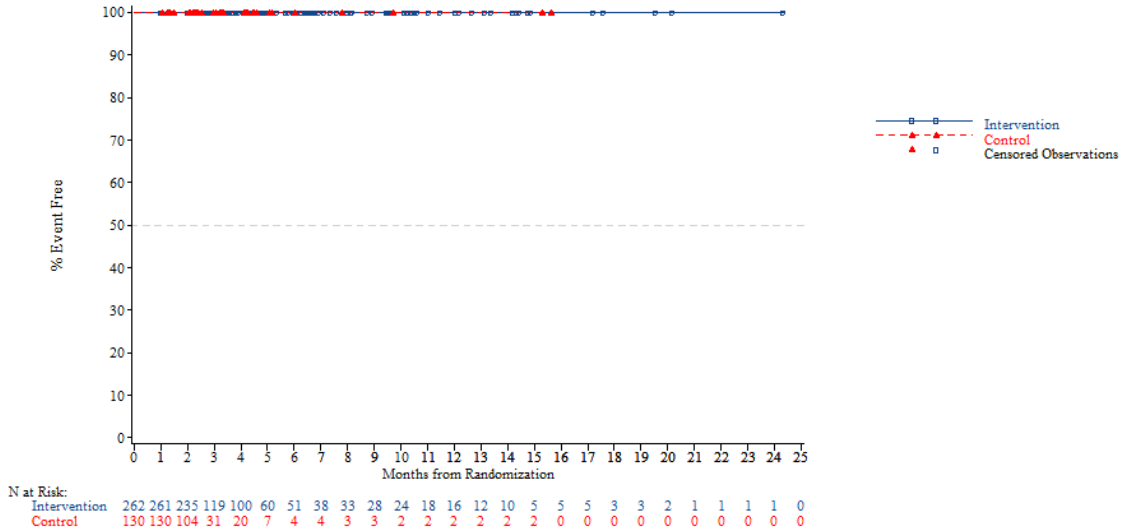


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

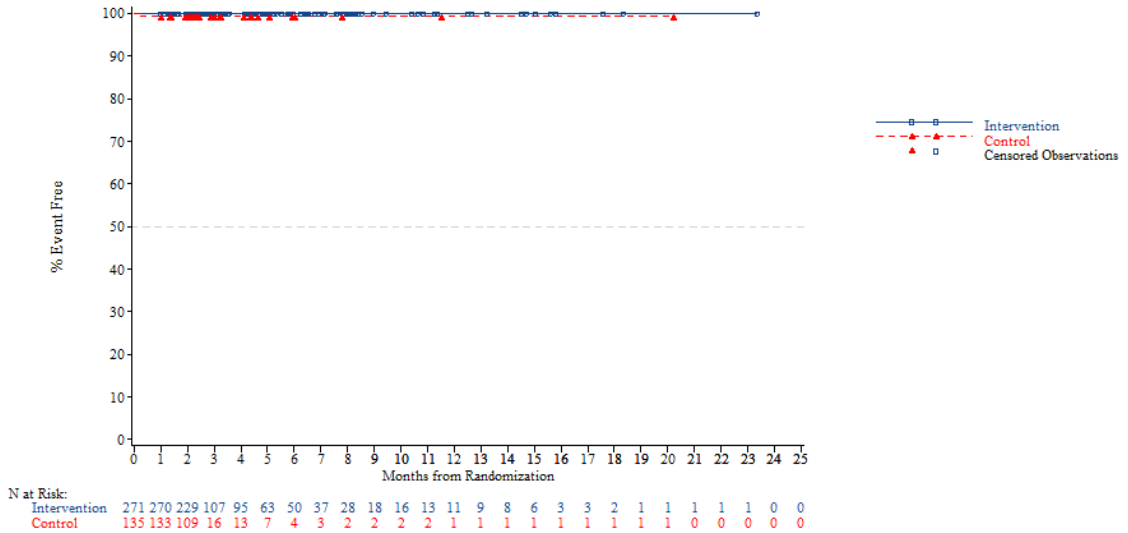
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

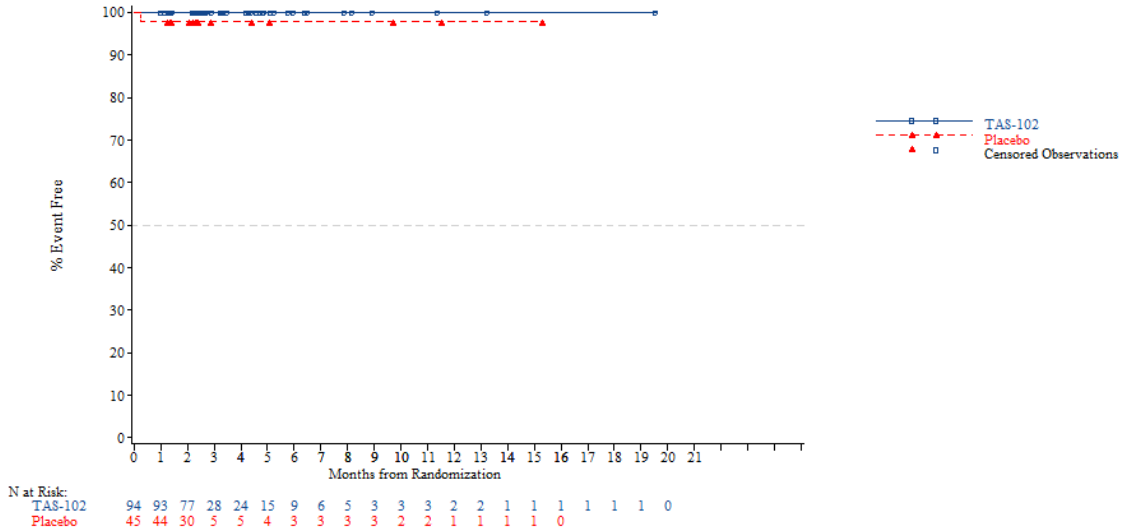


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

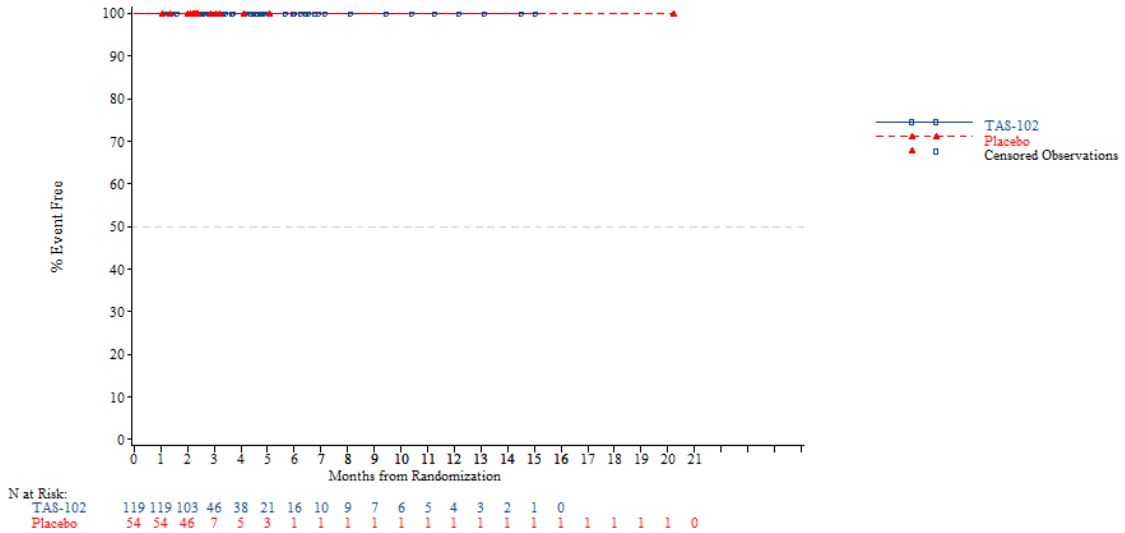
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

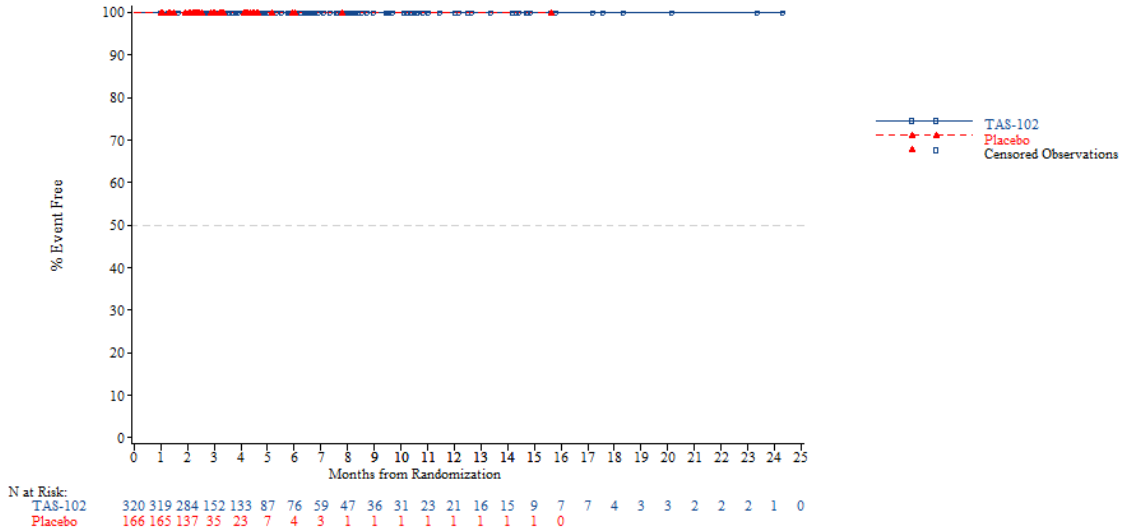


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

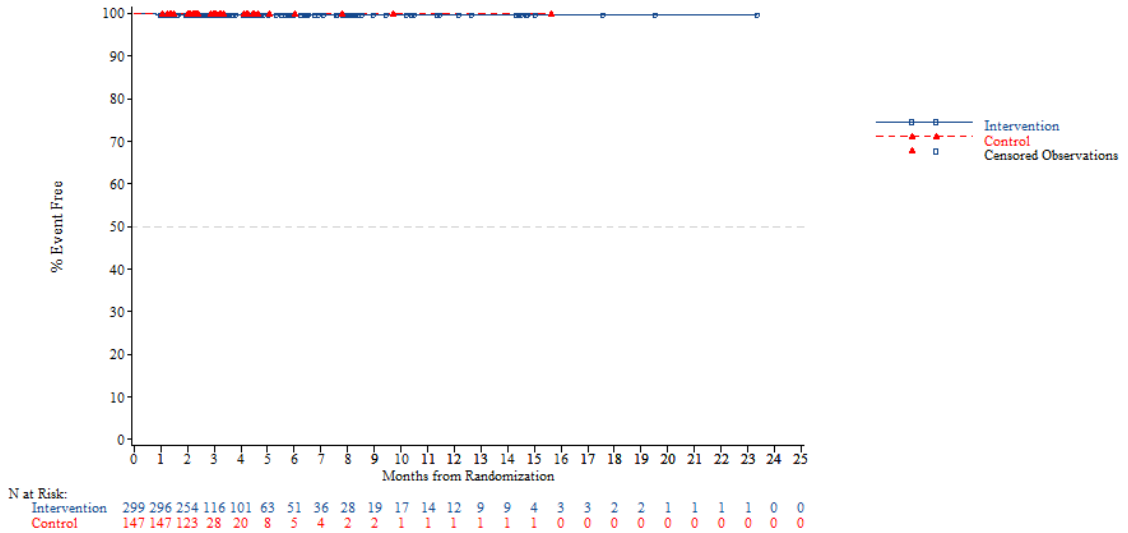
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

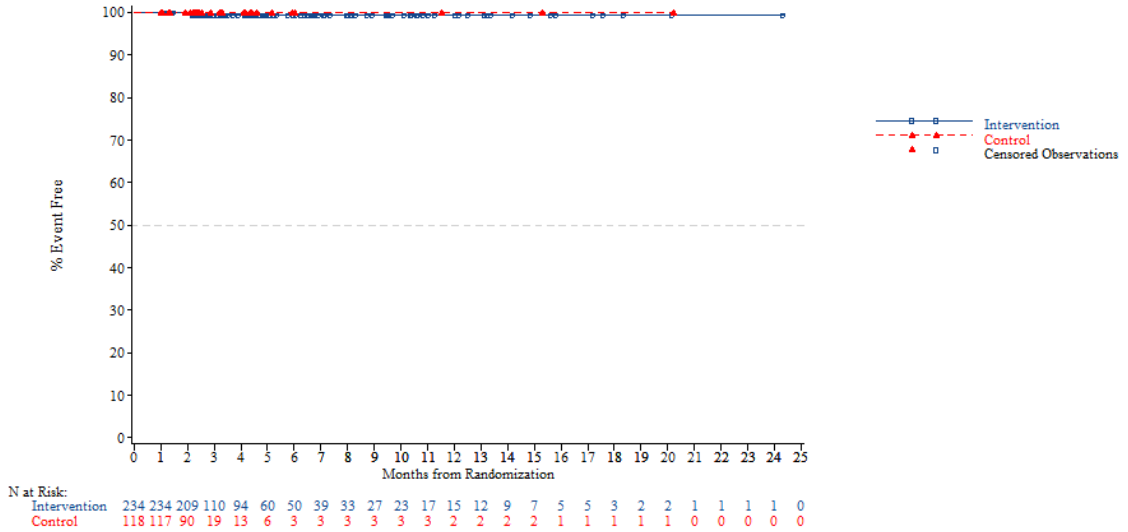


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Pain
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

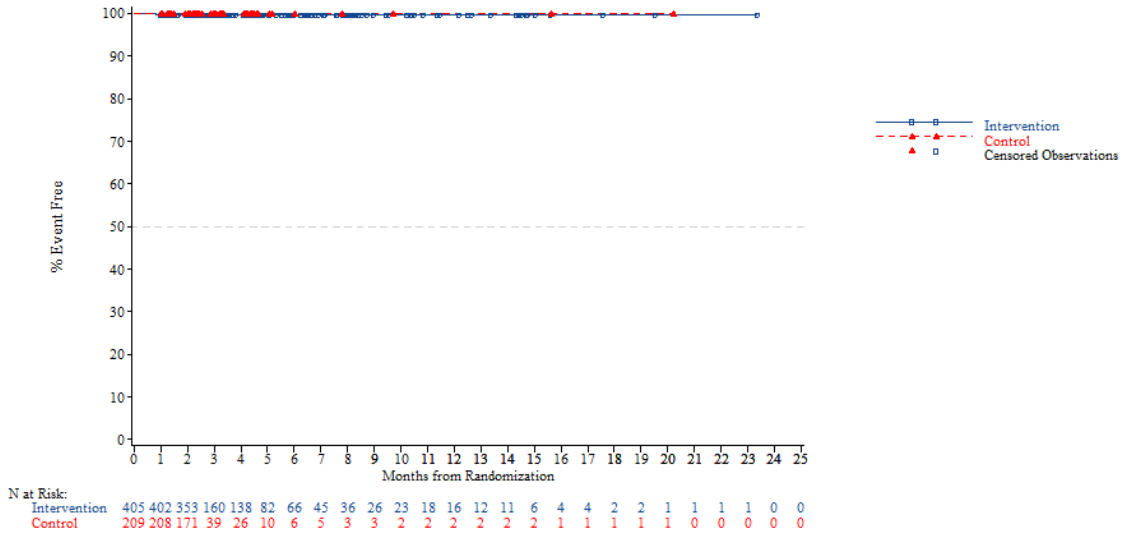
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Pain
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

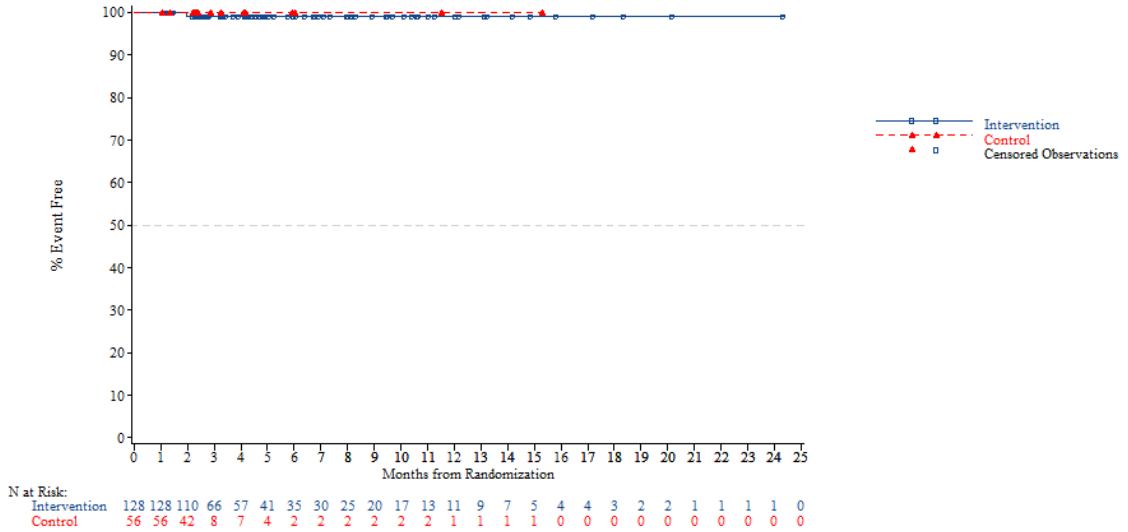


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Pain
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Pain
Age: >=70 years



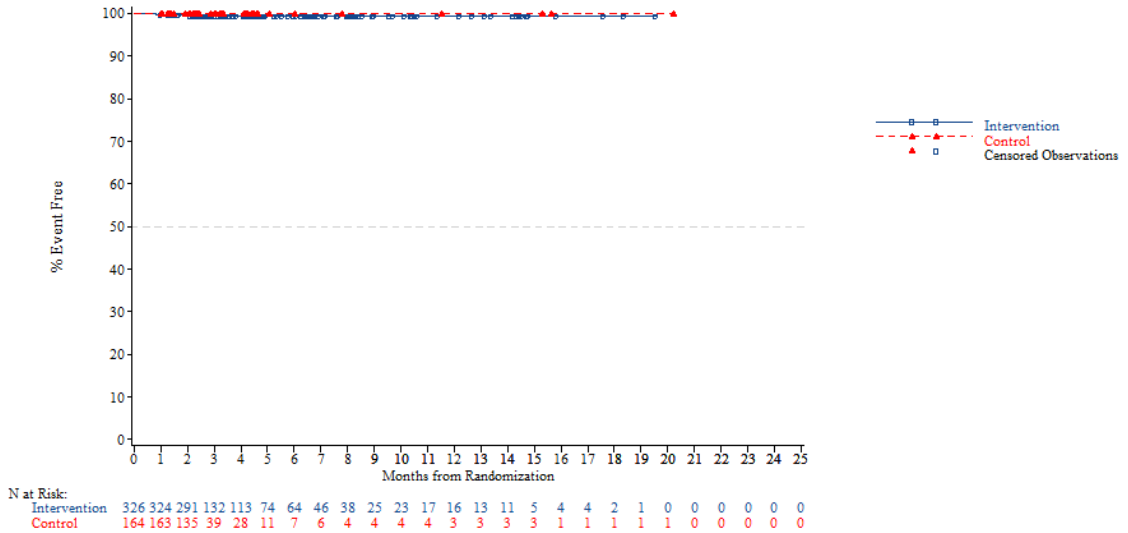

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 128 | 128 | 110 | 66 | 57 | 41 | 35 | 30 | 25 | 20 | 17 | 13 | 11 | 9 | 7 | 5 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 56 | 56 | 42 | 8 | 7 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Pain
Gender: Male

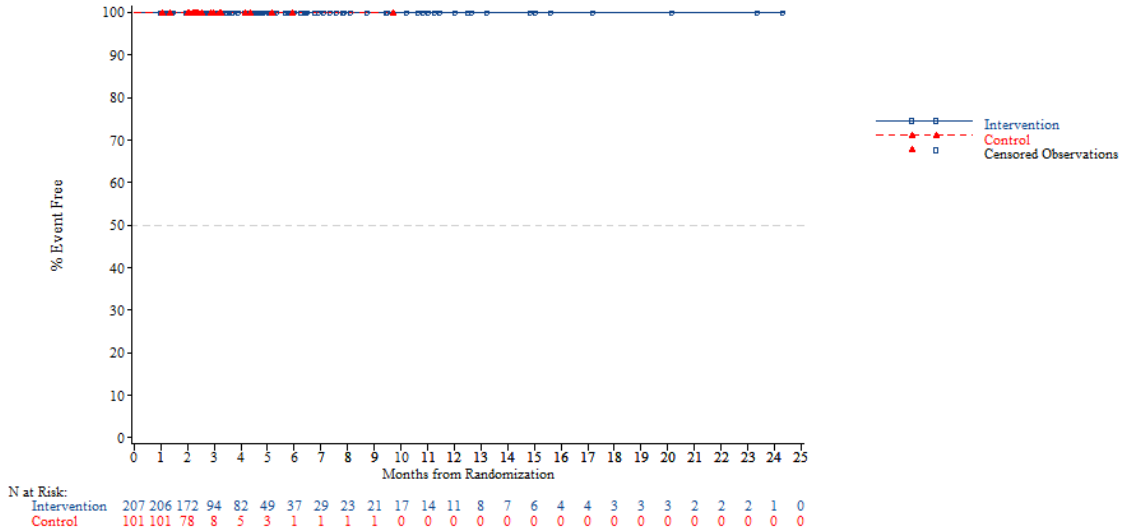



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 324 | 291 | 132 | 113 | 74 | 64 | 46 | 38 | 25 | 23 | 17 | 16 | 13 | 11 | 5 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 163 | 135 | 39 | 28 | 11 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

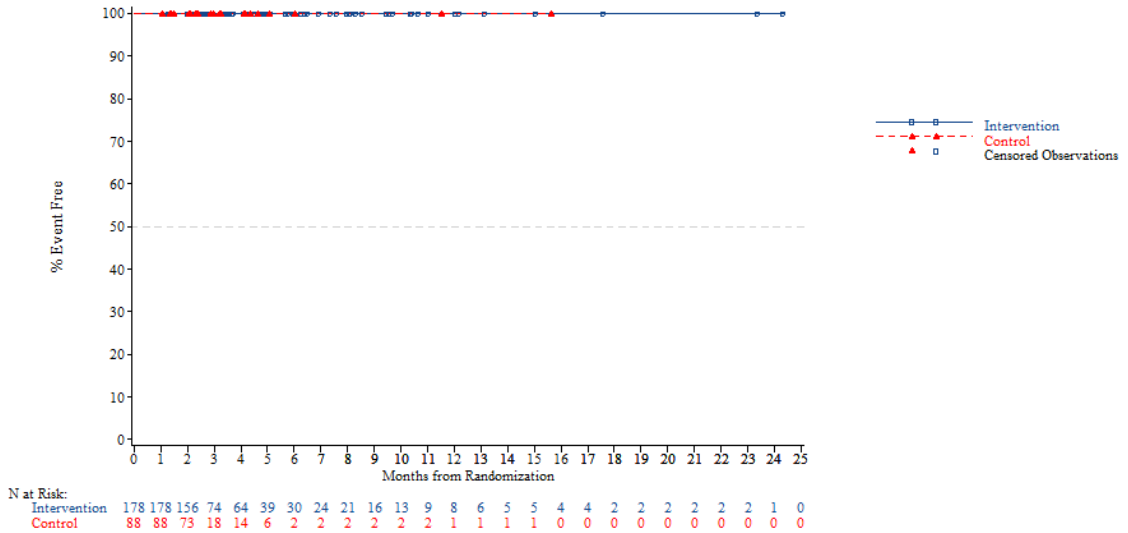
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Pain
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

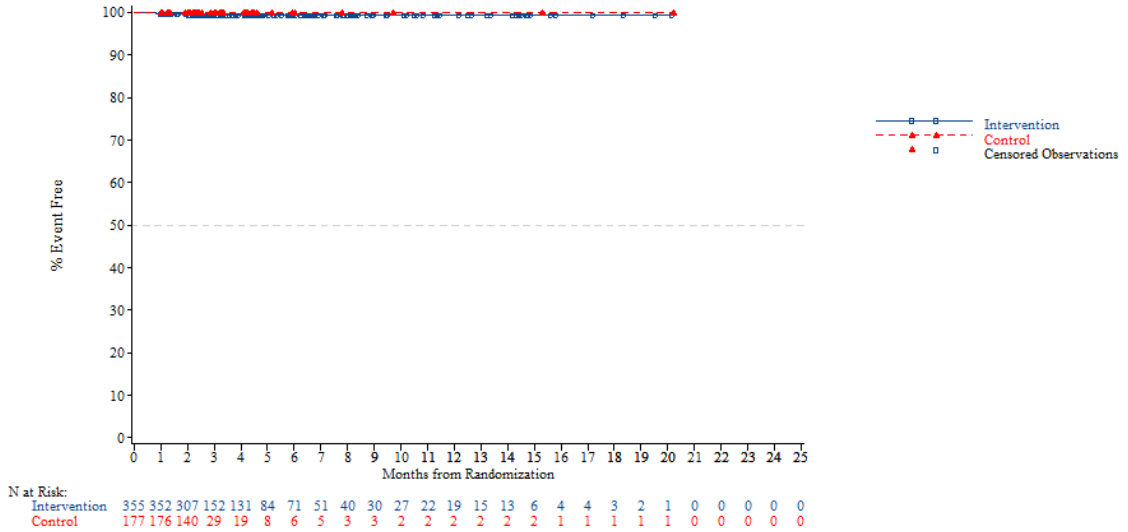


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Pain
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

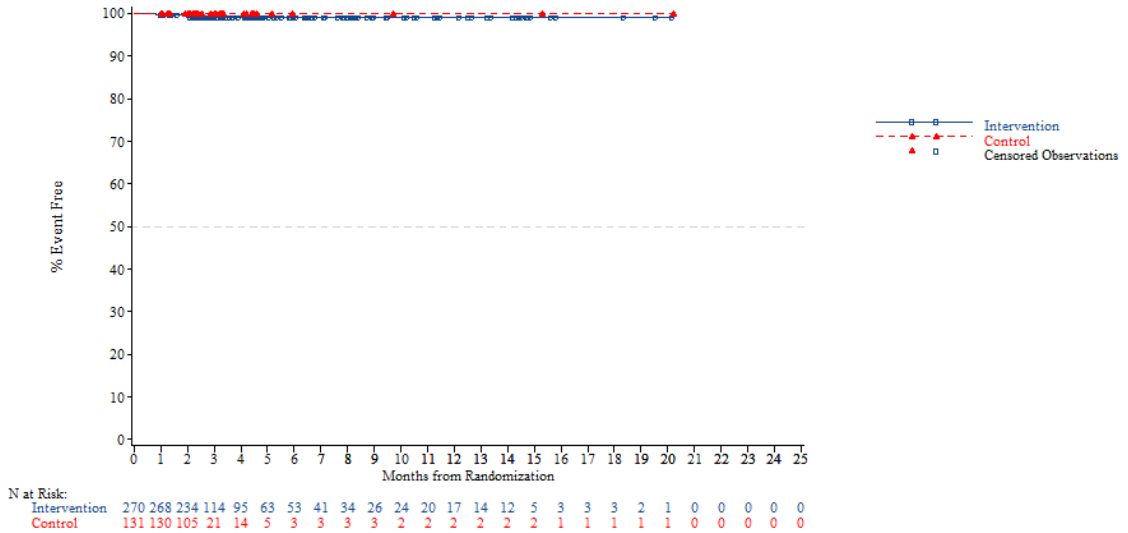
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Pain
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

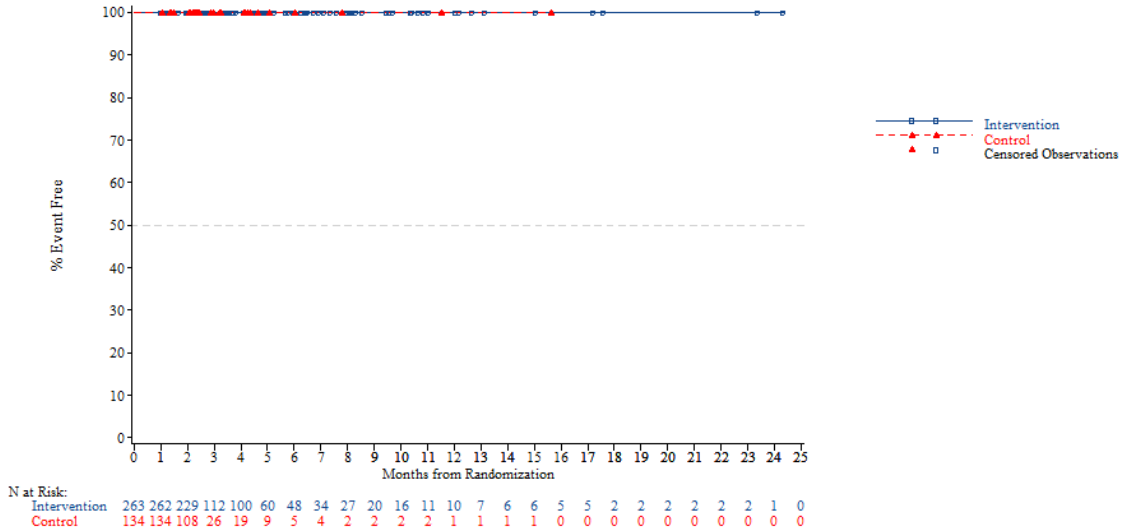


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Pain
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

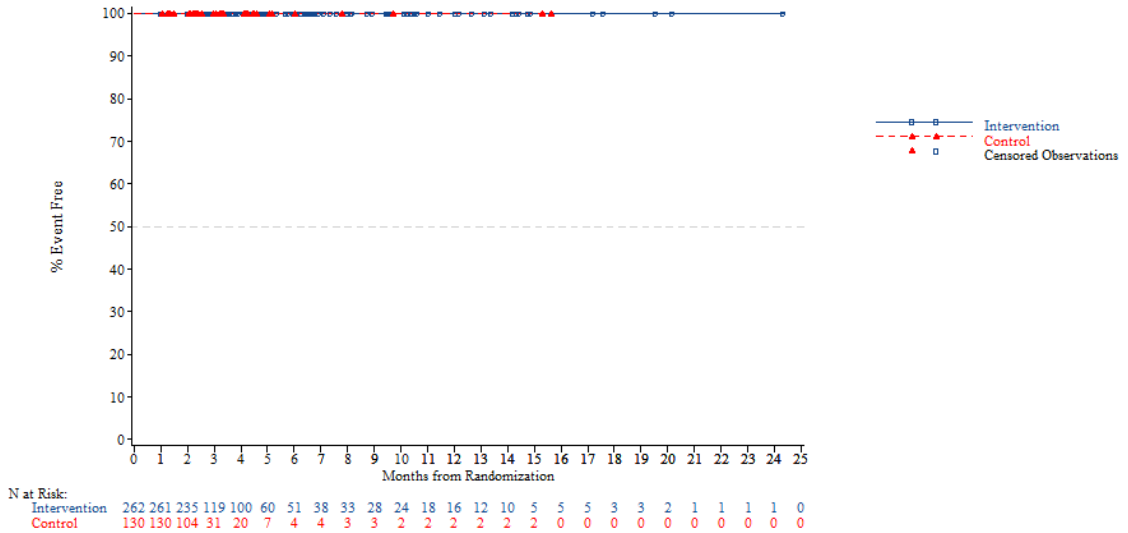
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Pain
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

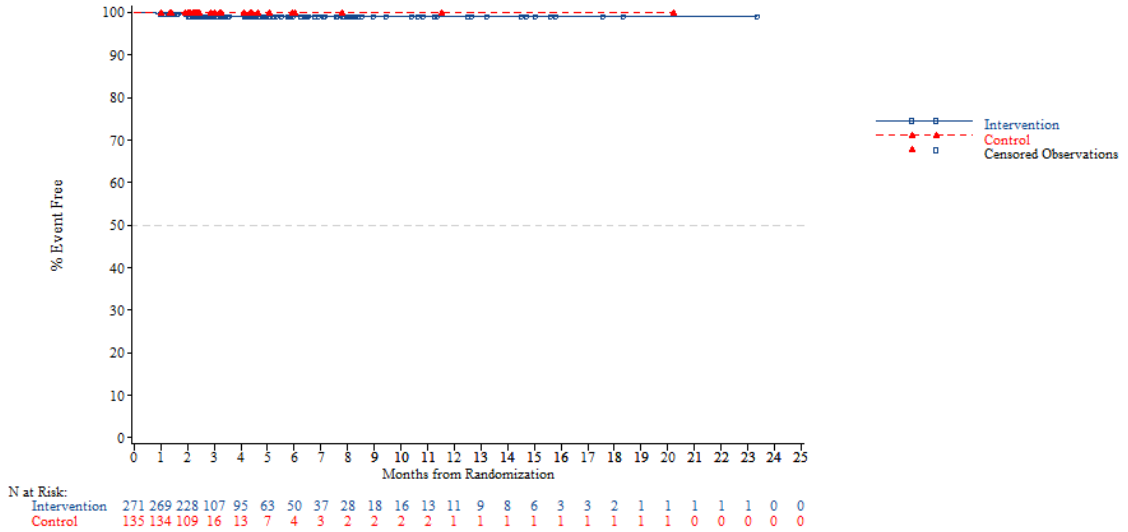


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Pain
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

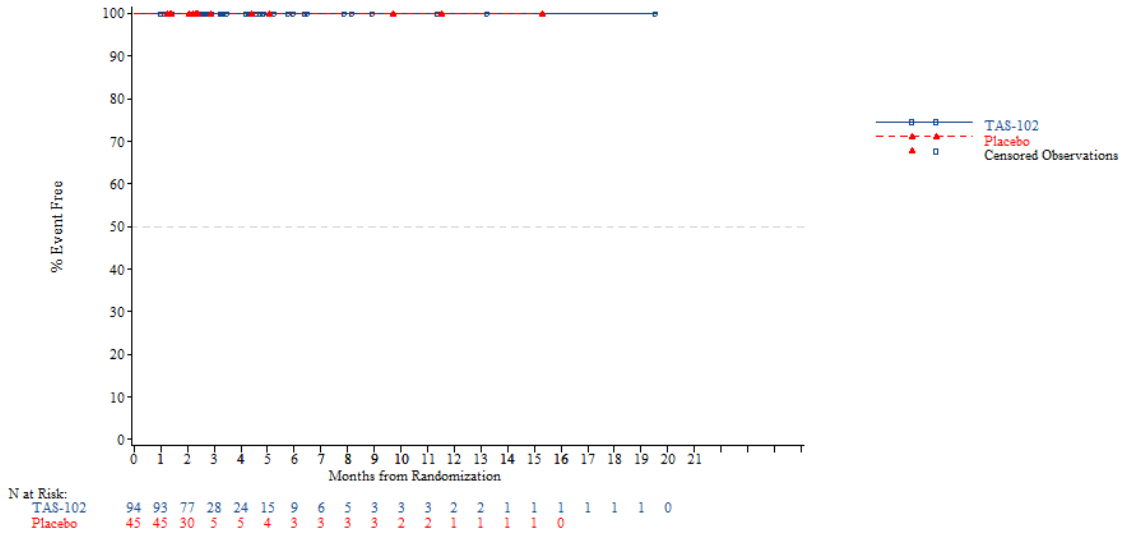
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Pain
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

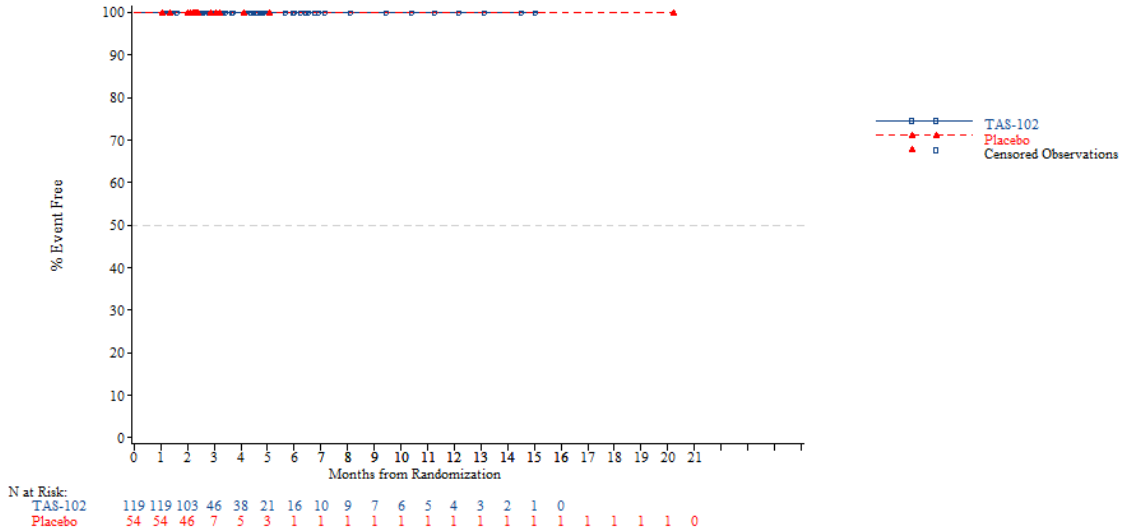


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Pain
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

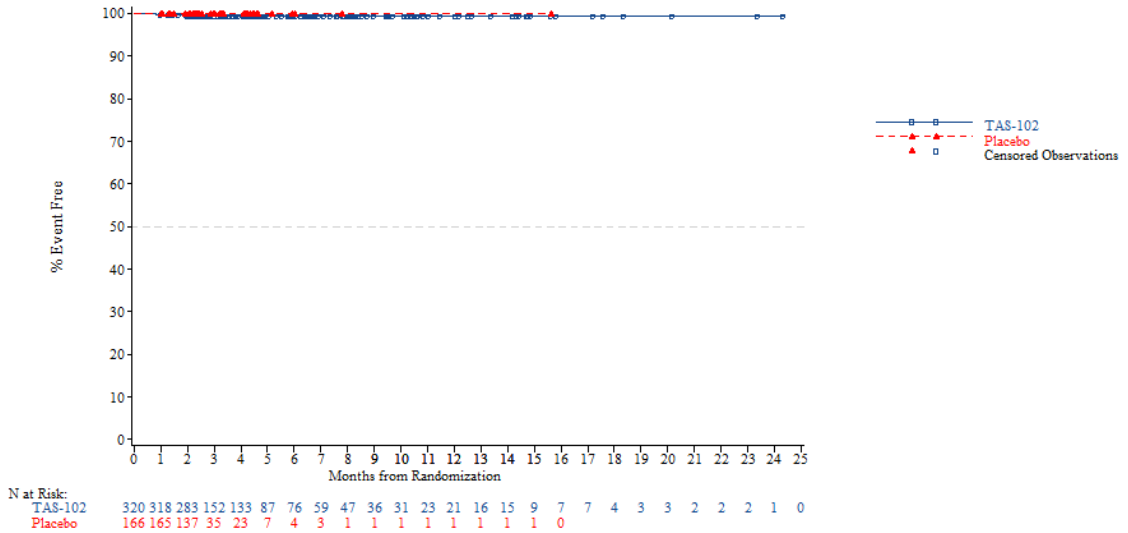
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Pain
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

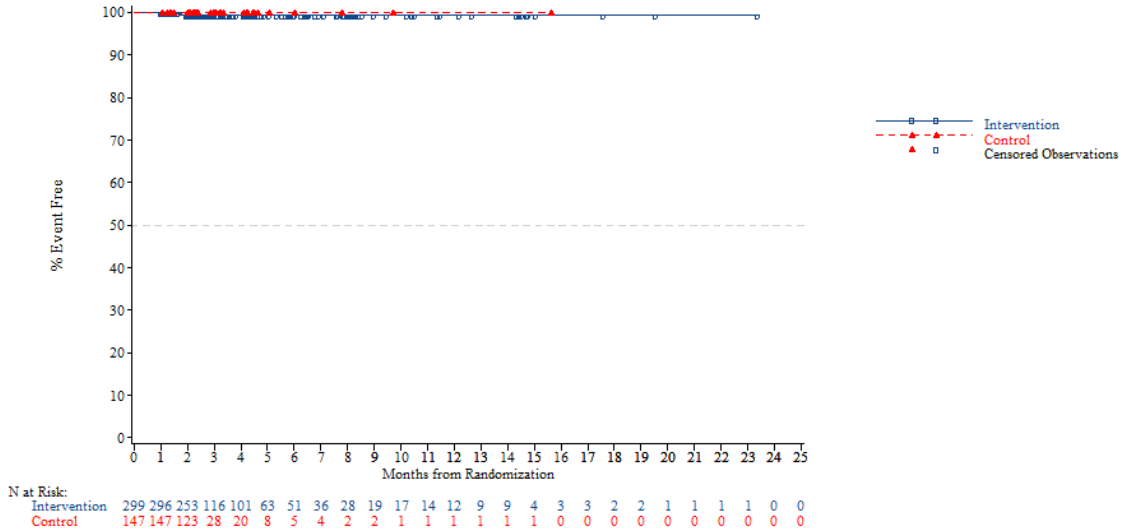


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Pain
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

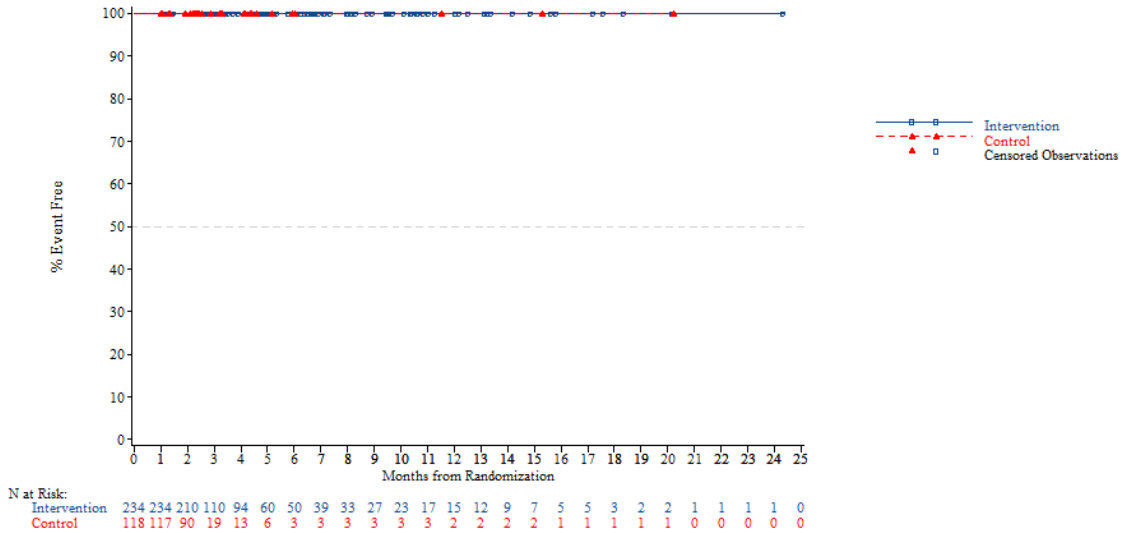
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

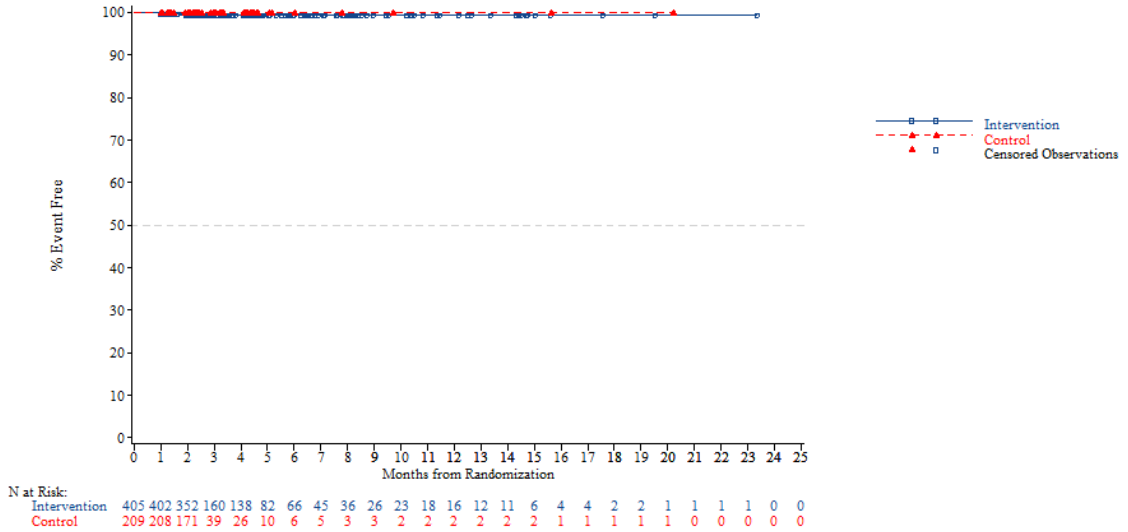


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

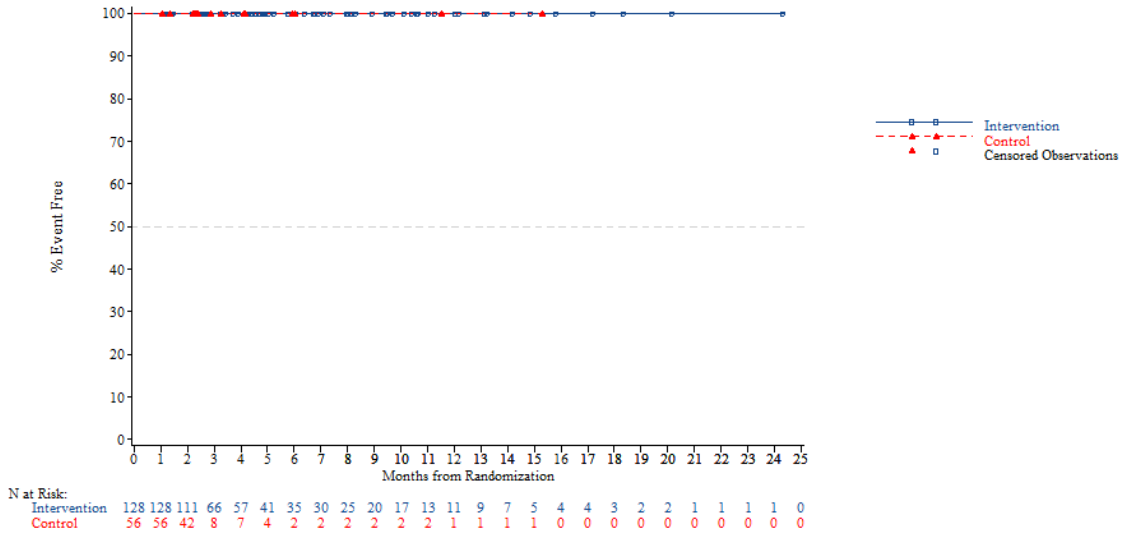
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

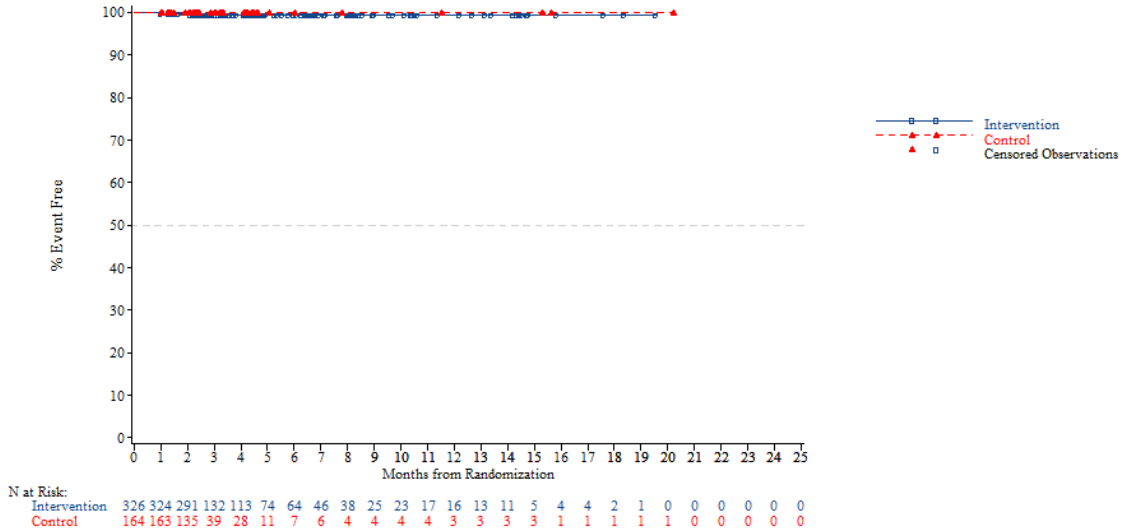


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

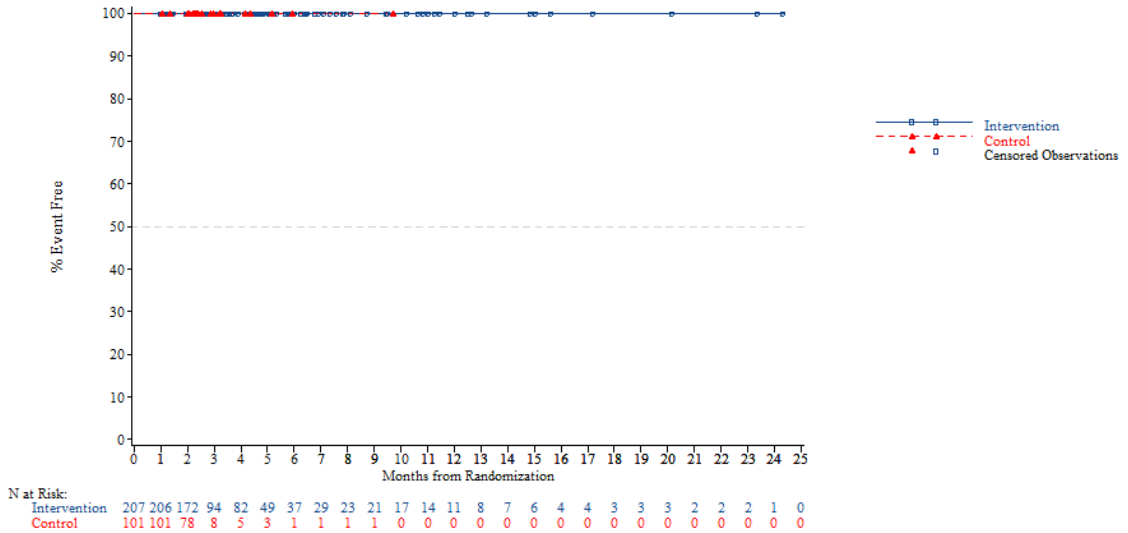
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

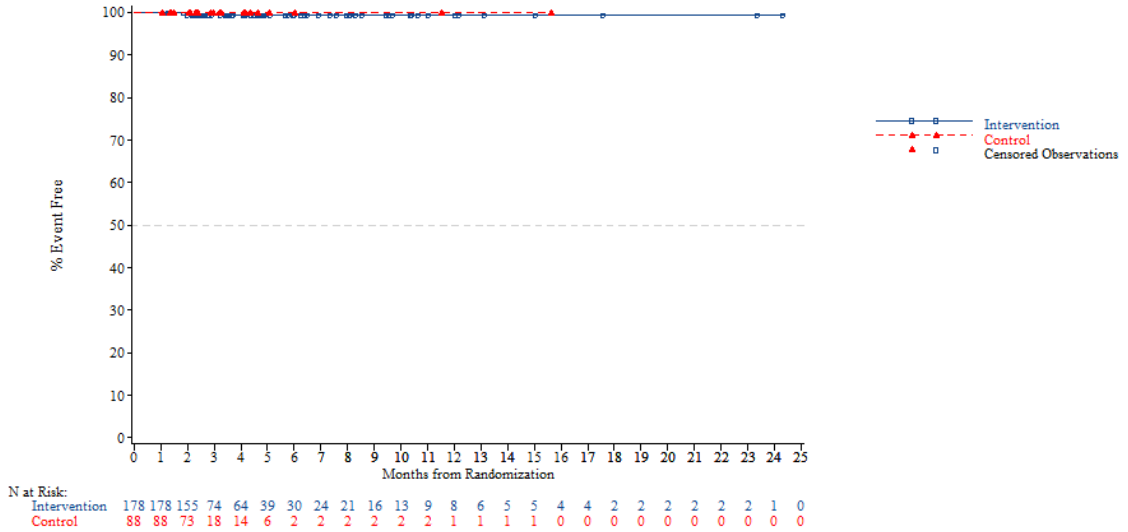


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

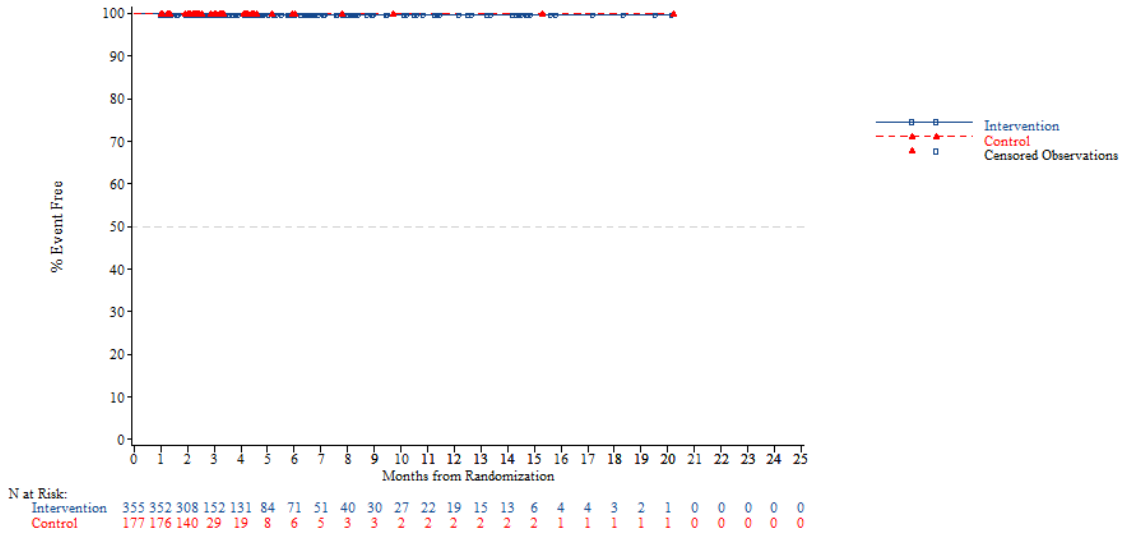
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

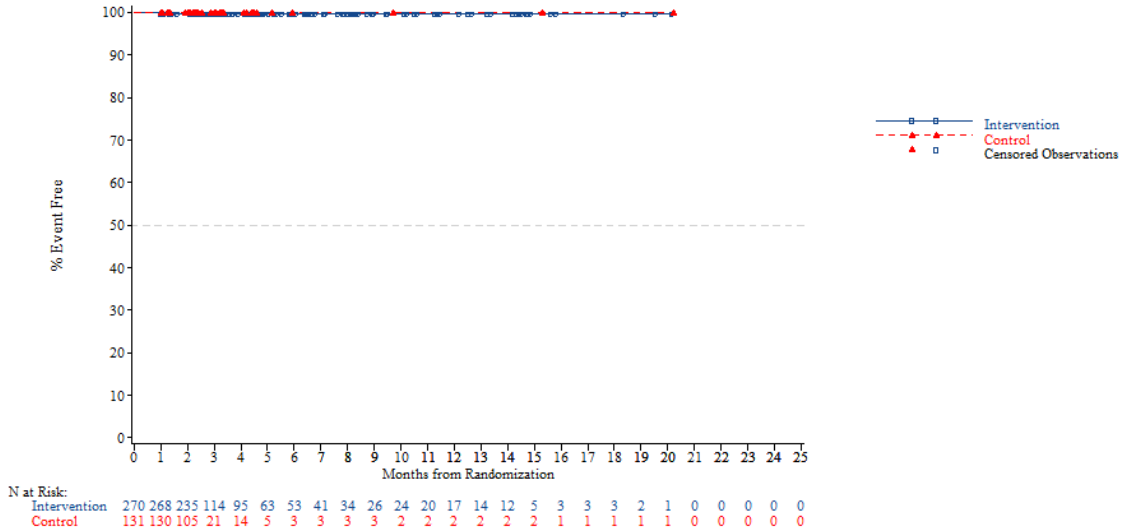


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

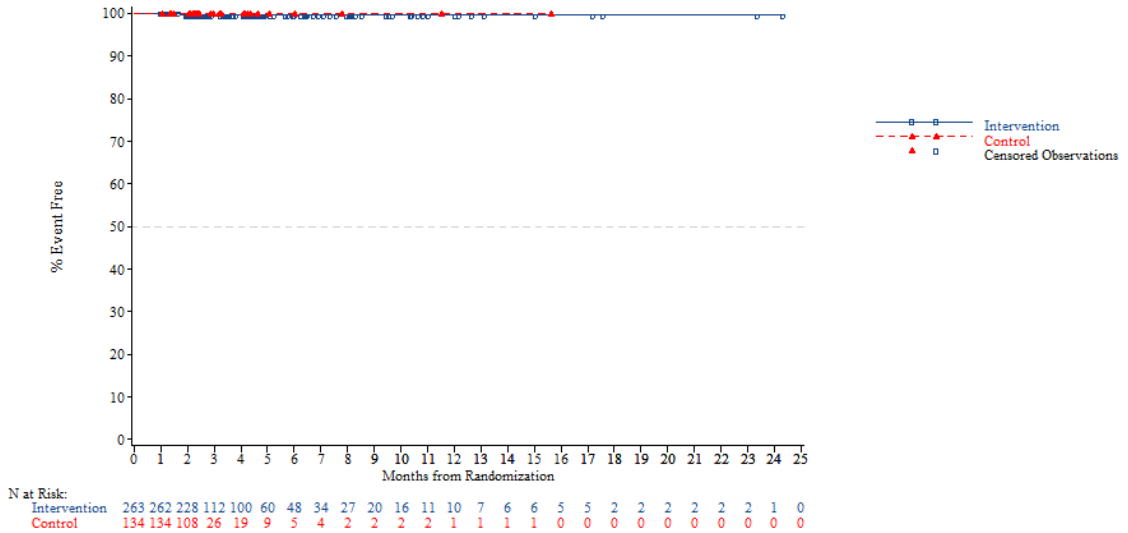
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

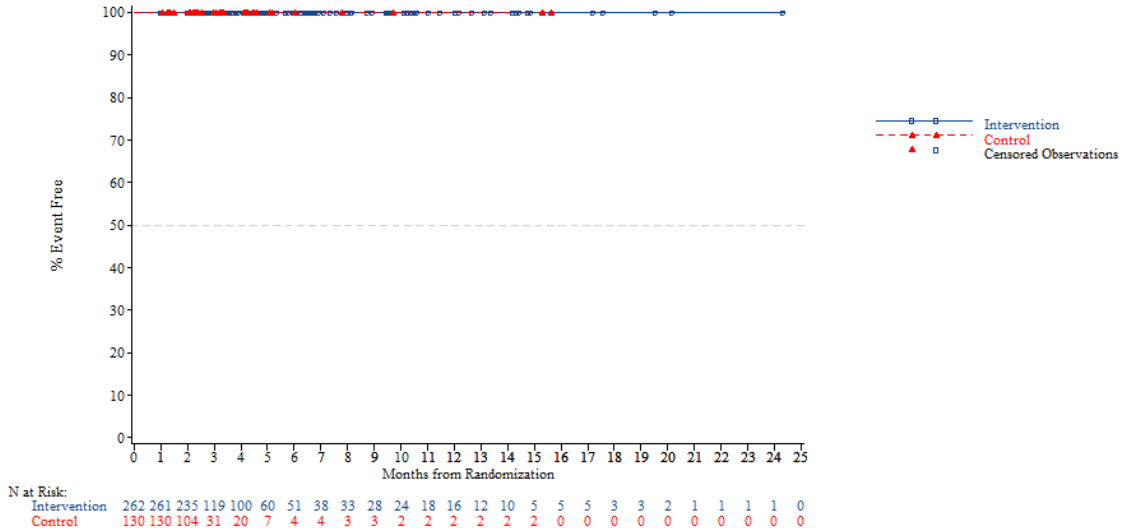


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

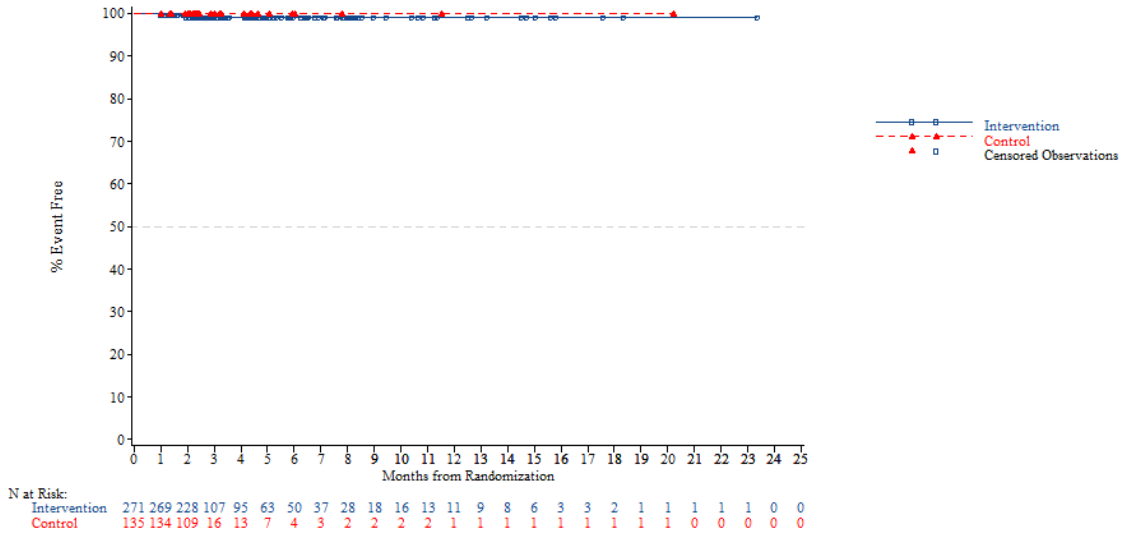
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

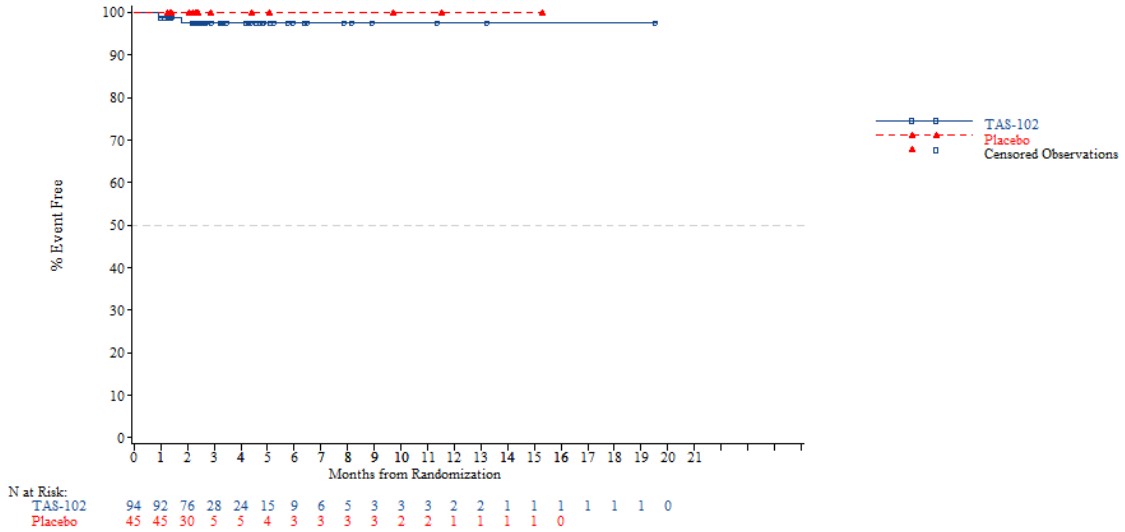


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

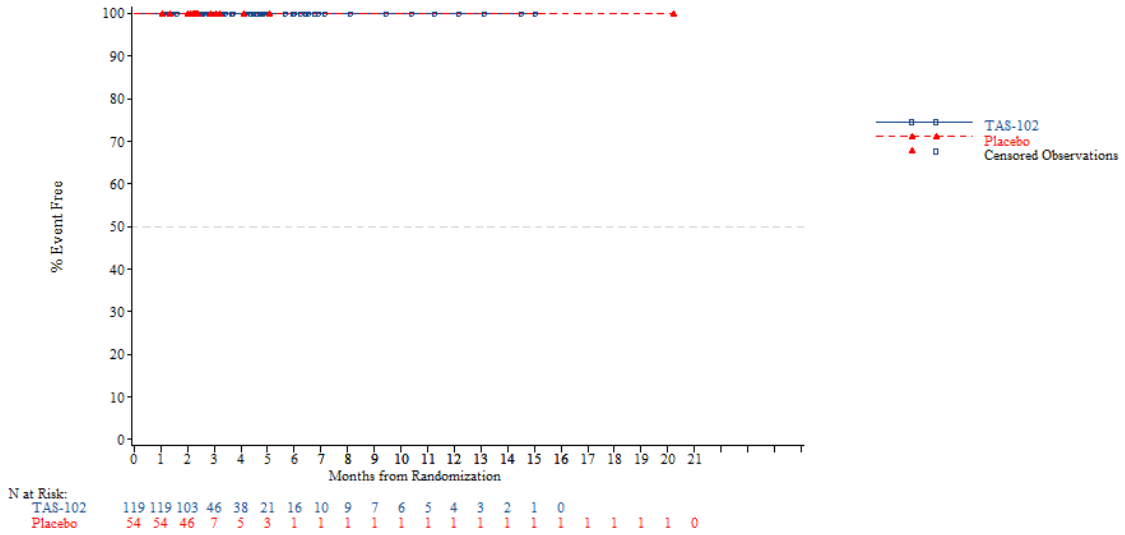
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

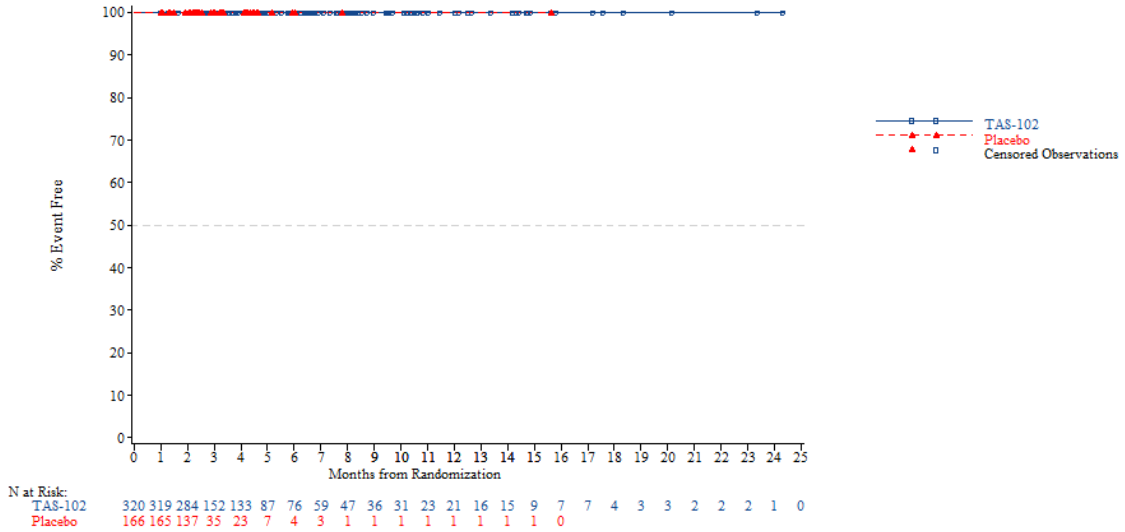


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

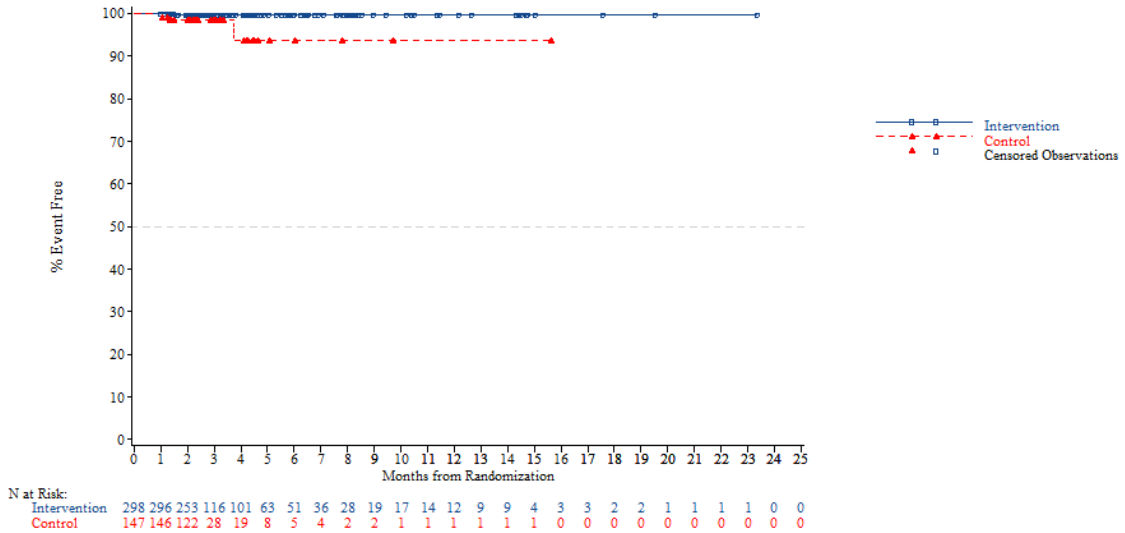
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

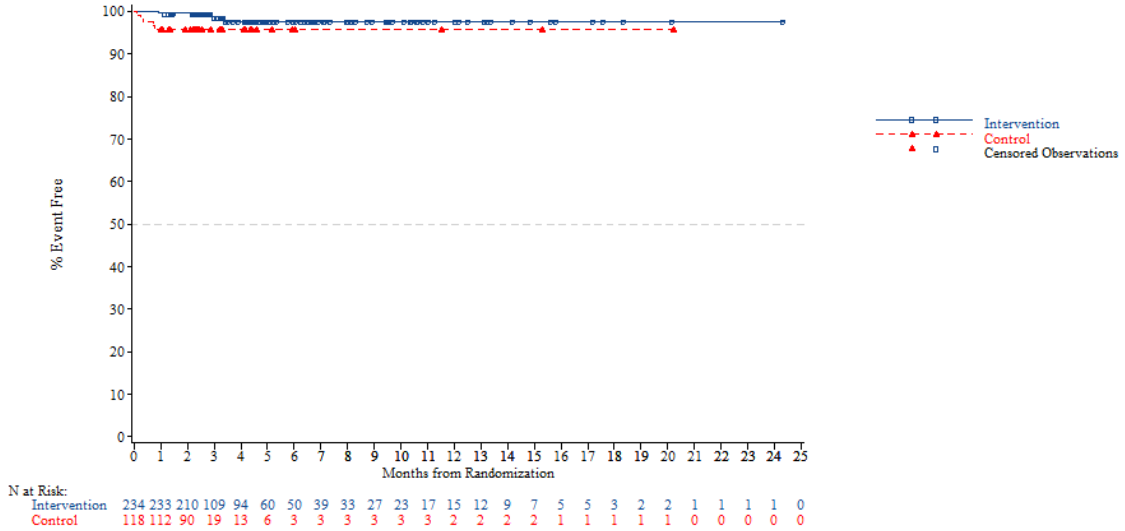


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

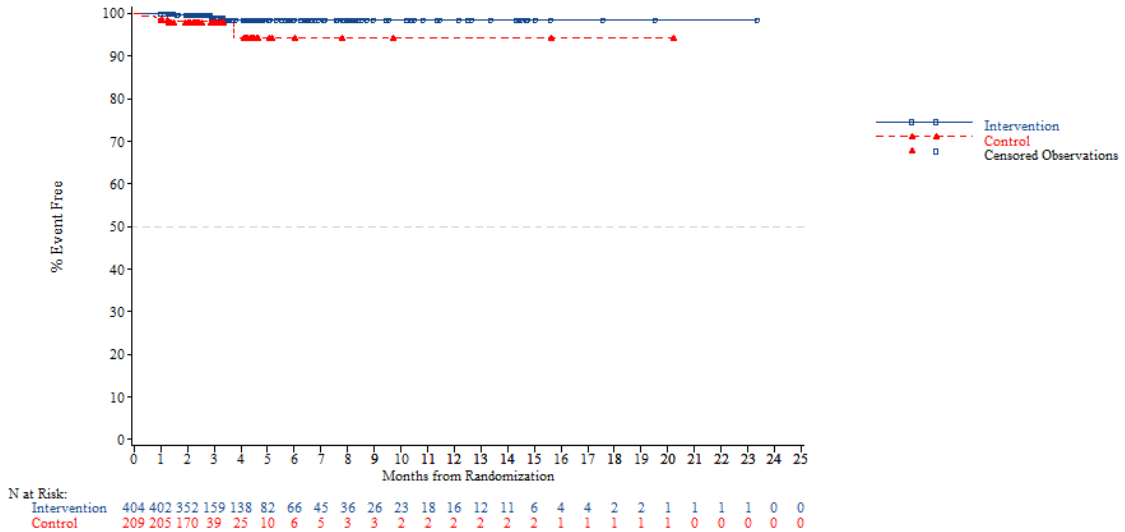
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

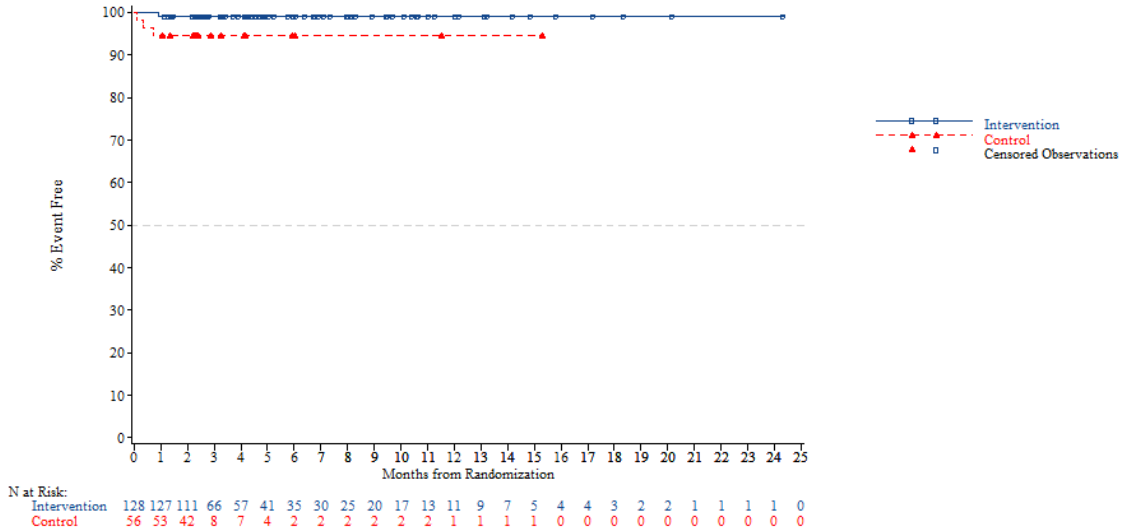


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

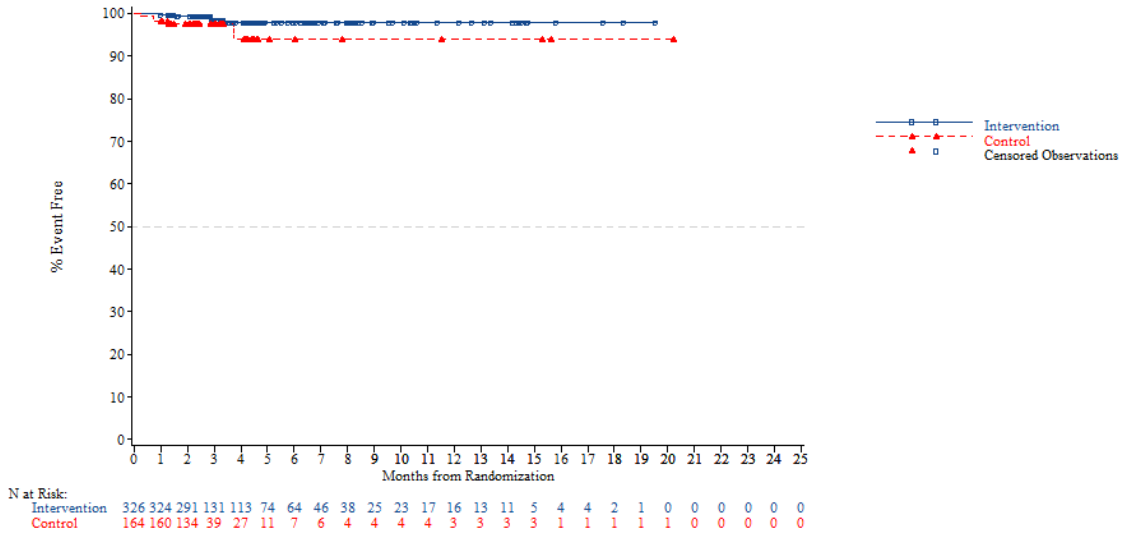
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

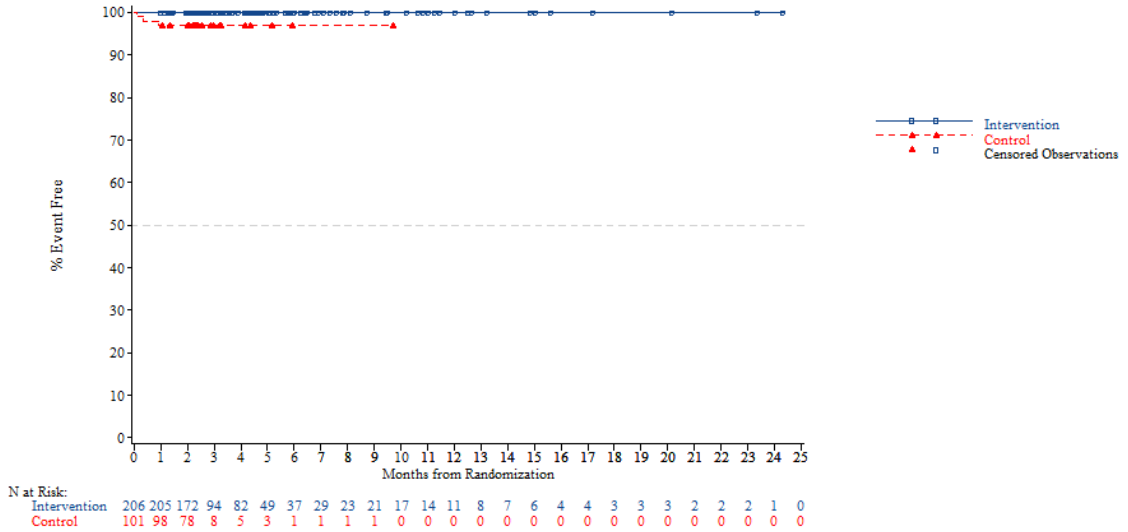


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

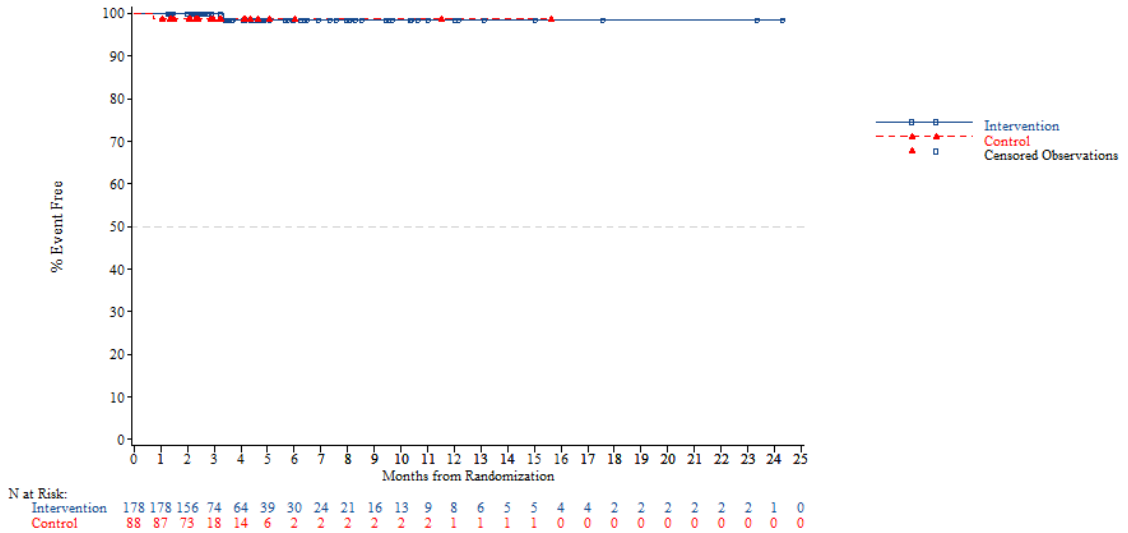
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

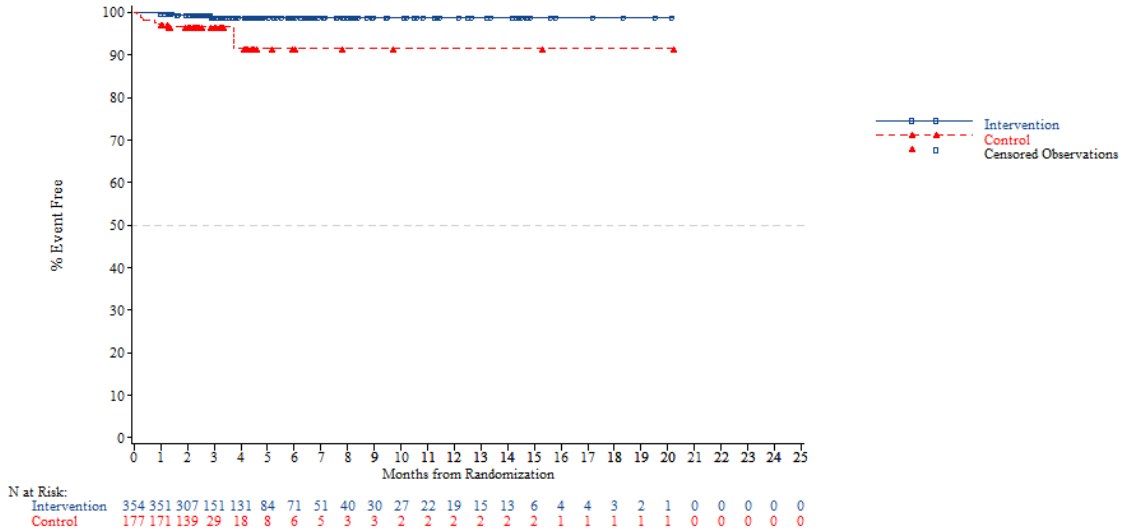


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

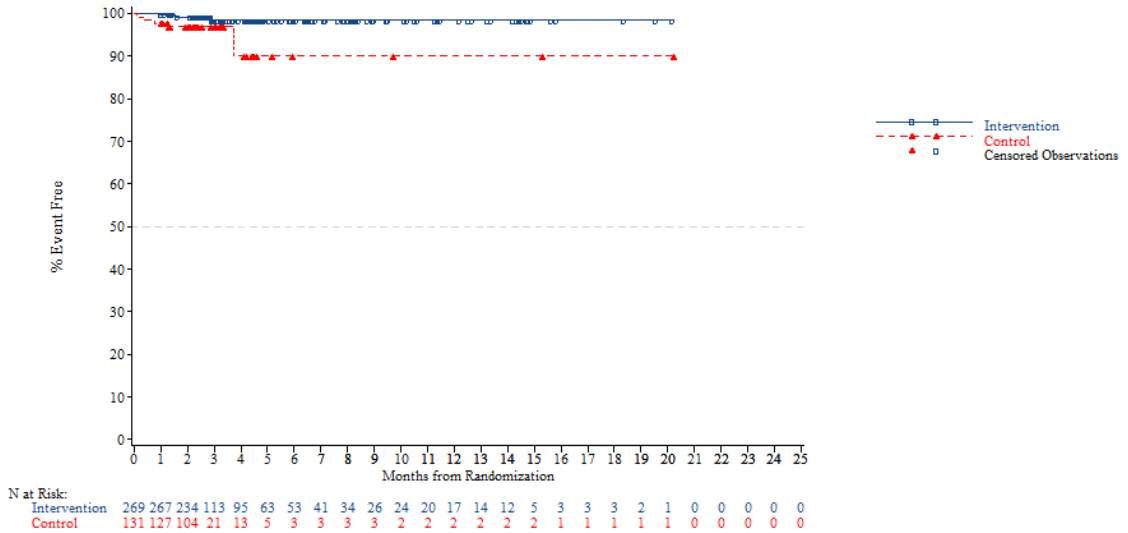
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

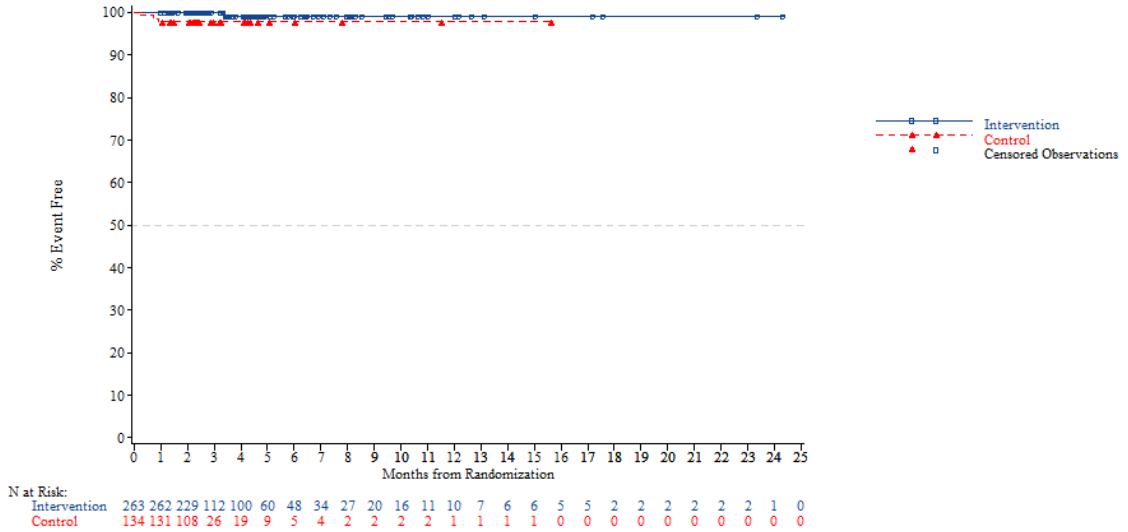


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

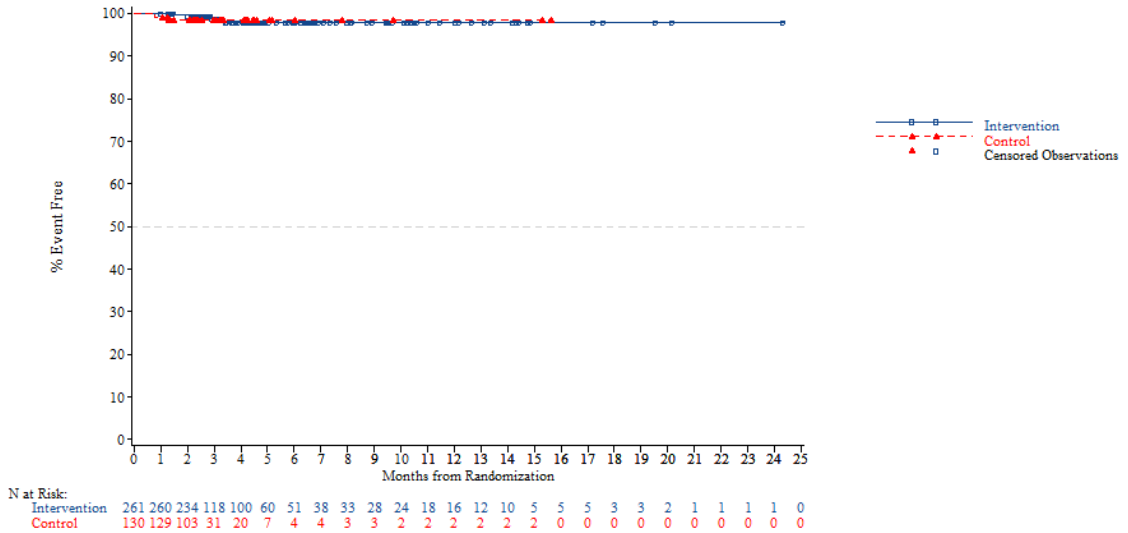
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

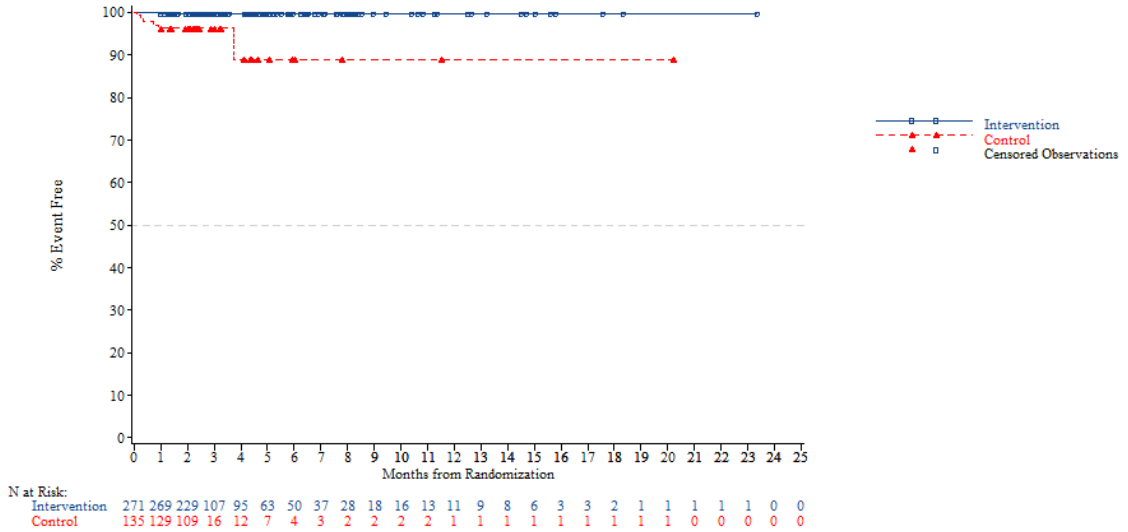


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

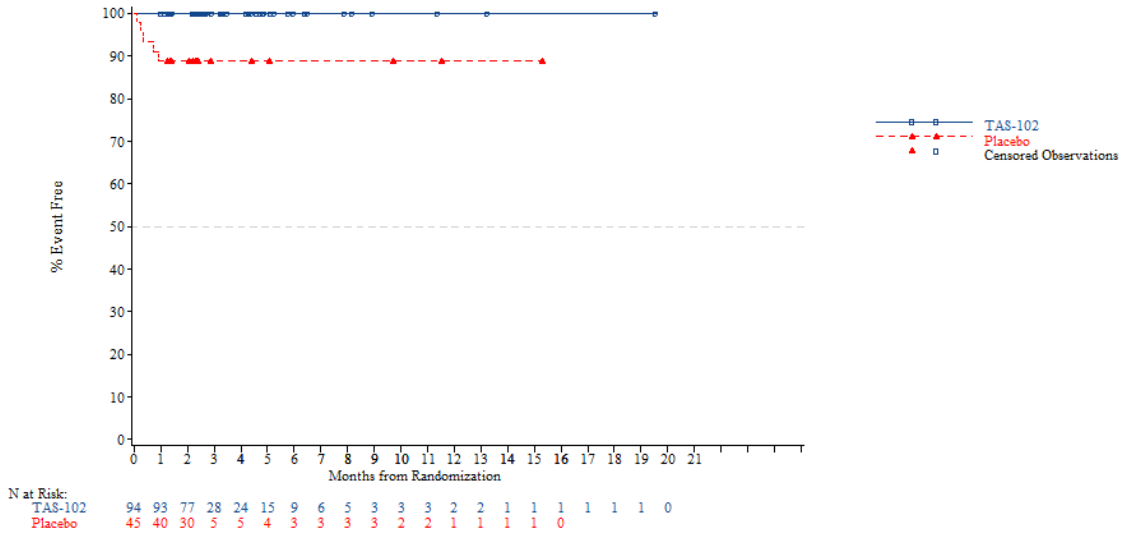
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

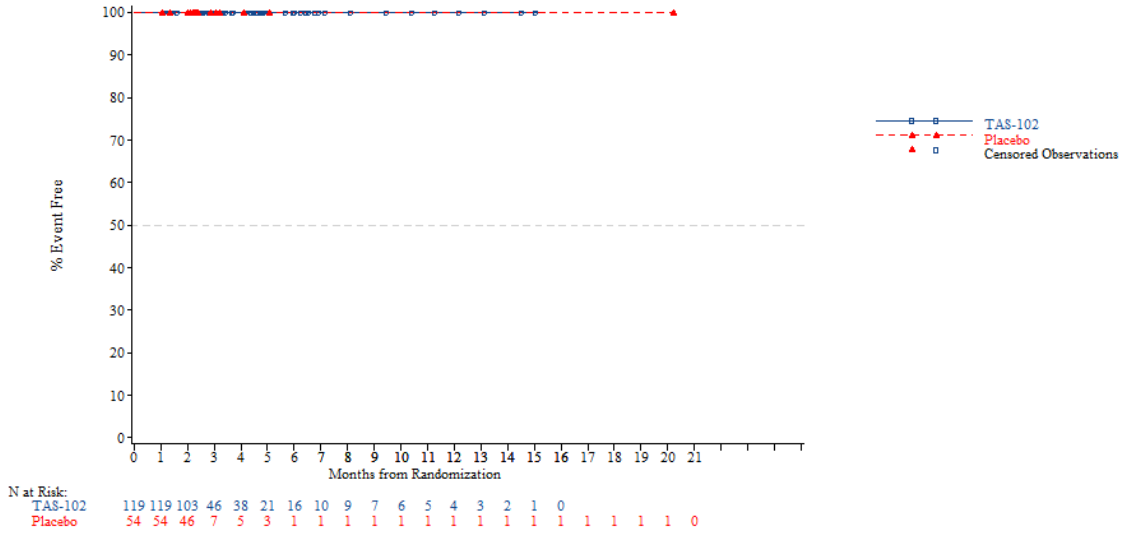


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

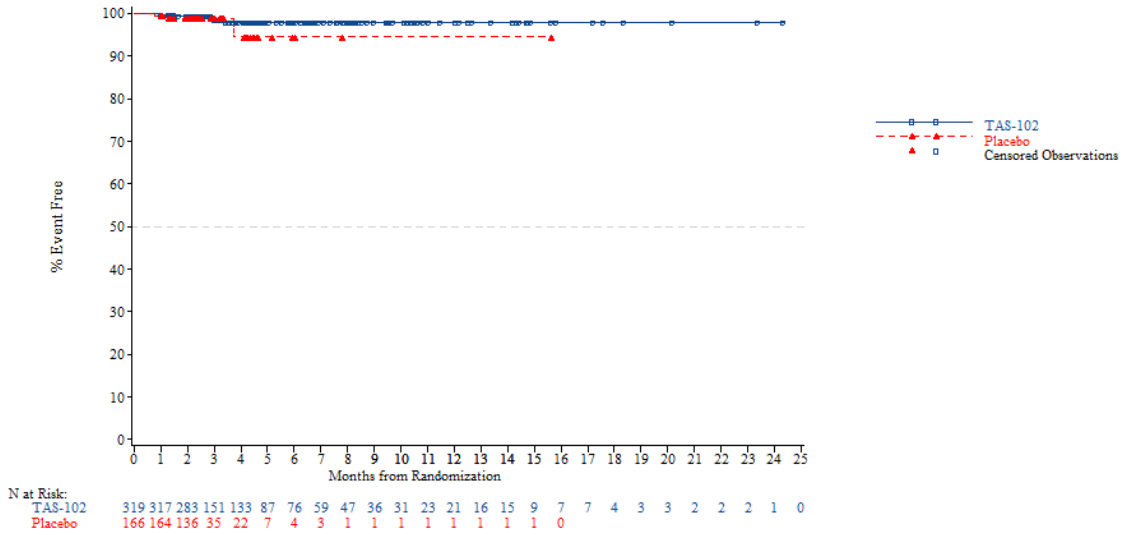
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

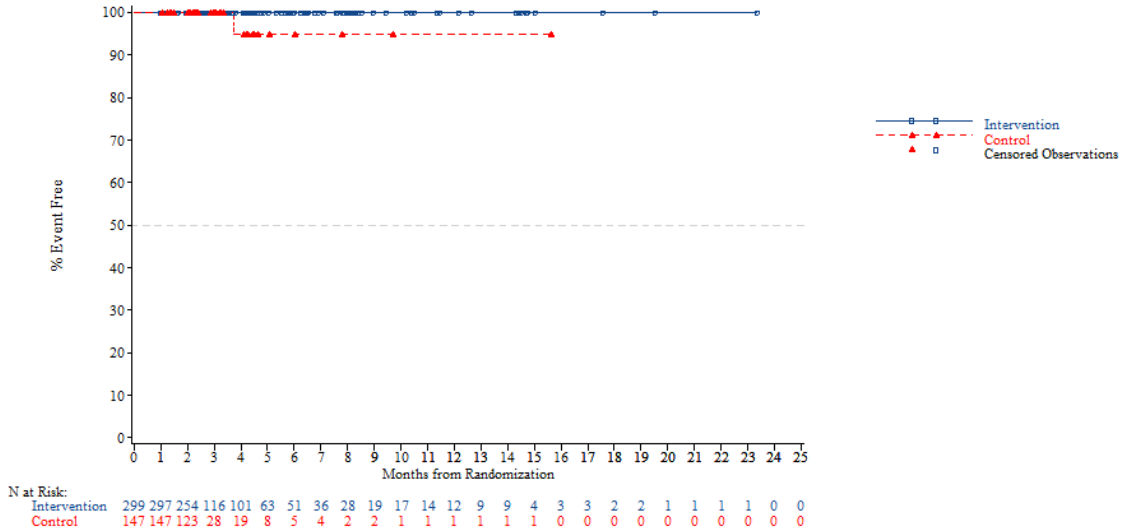


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

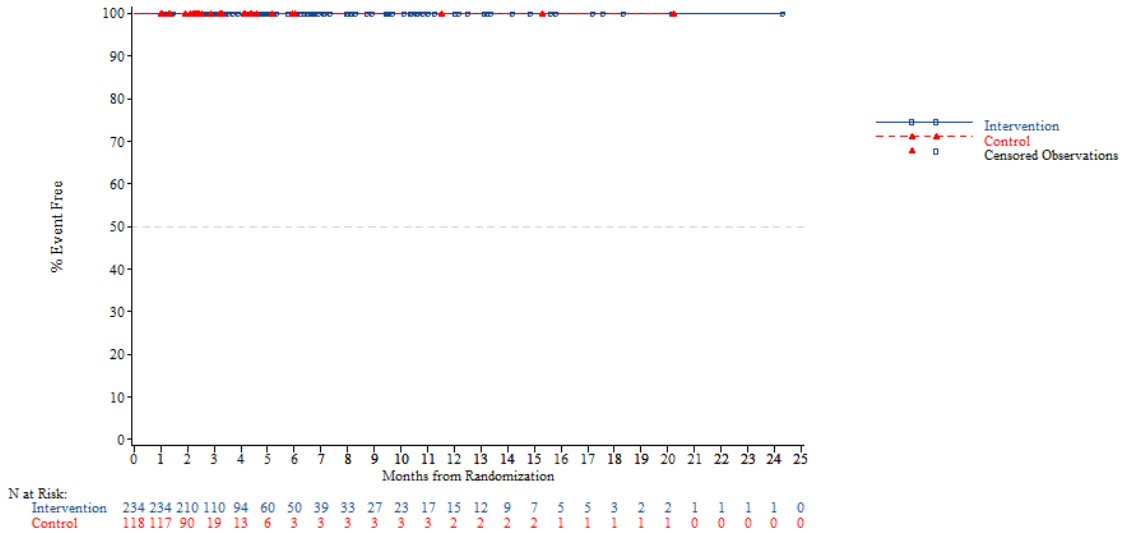
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

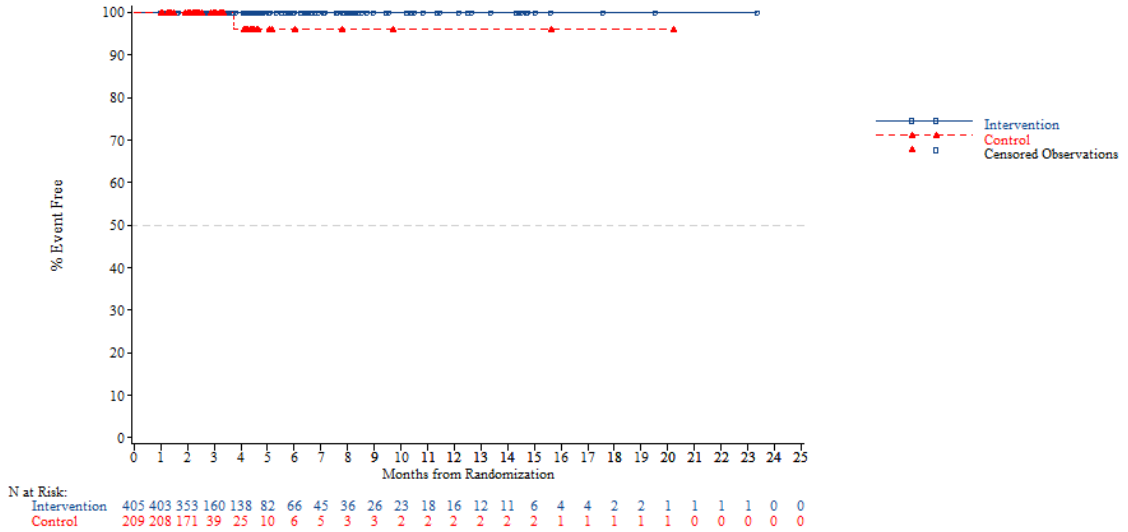


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

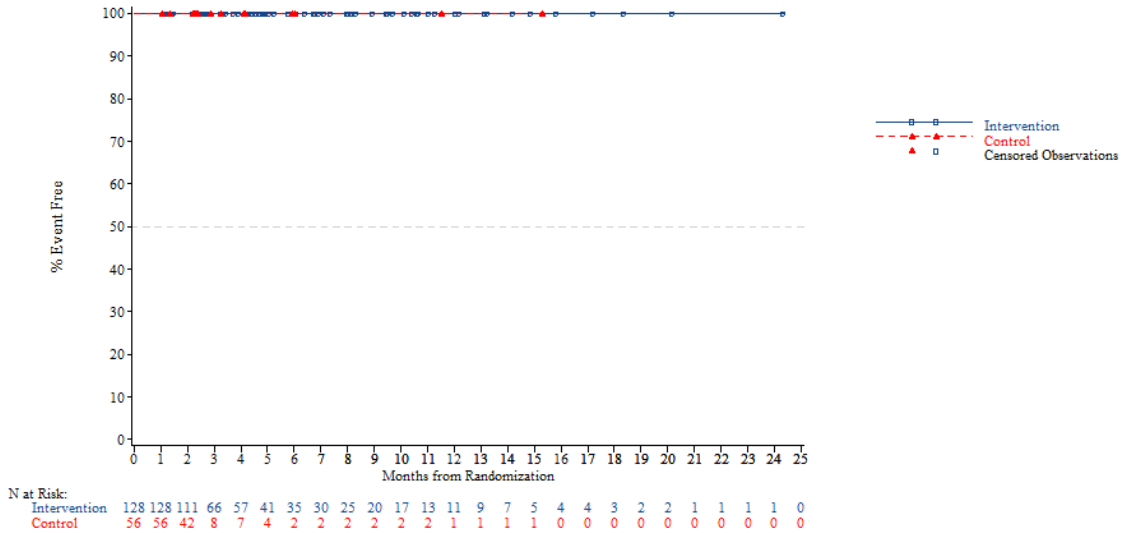
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

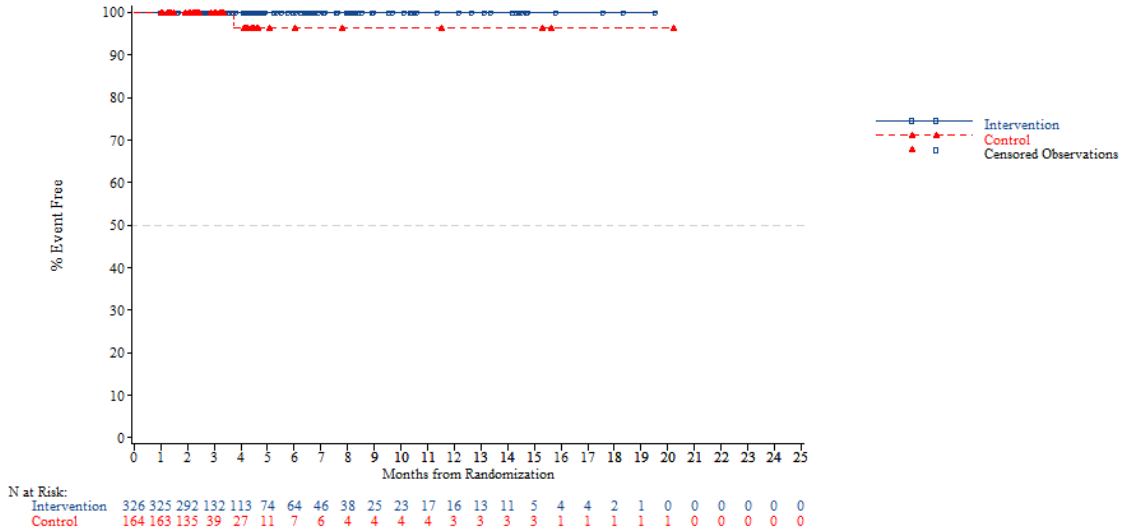


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

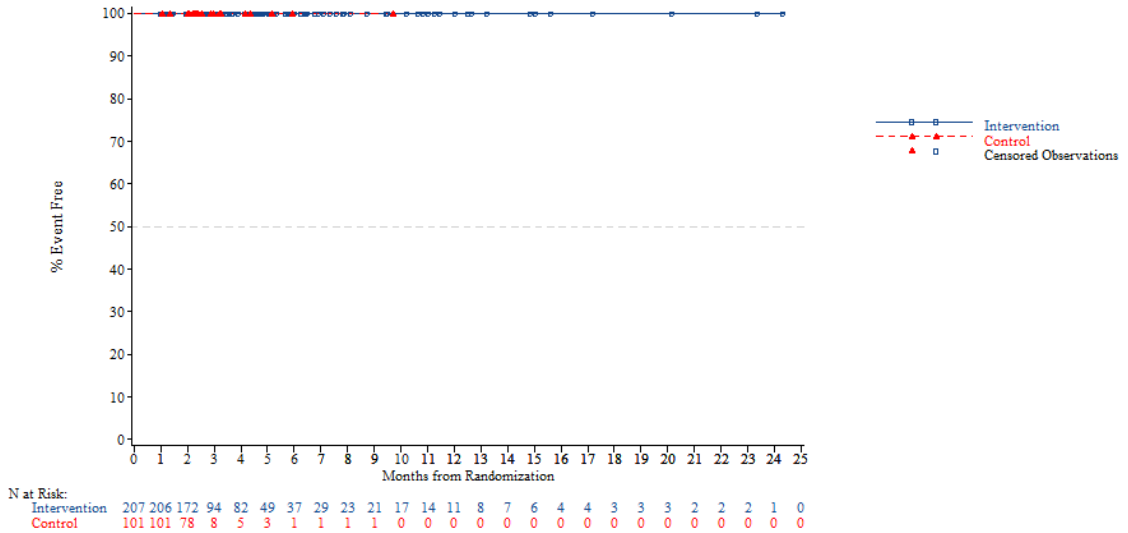
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

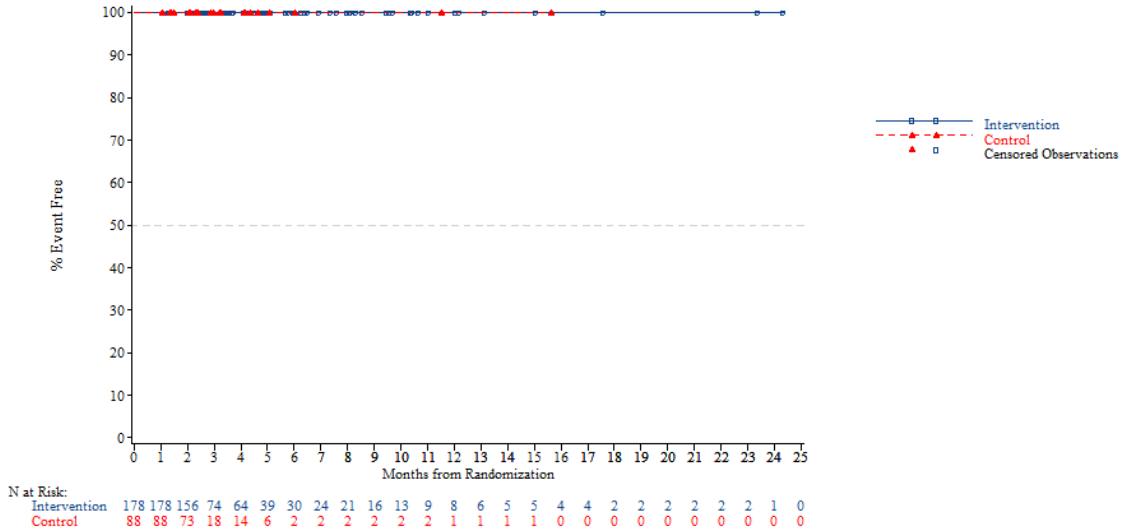


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

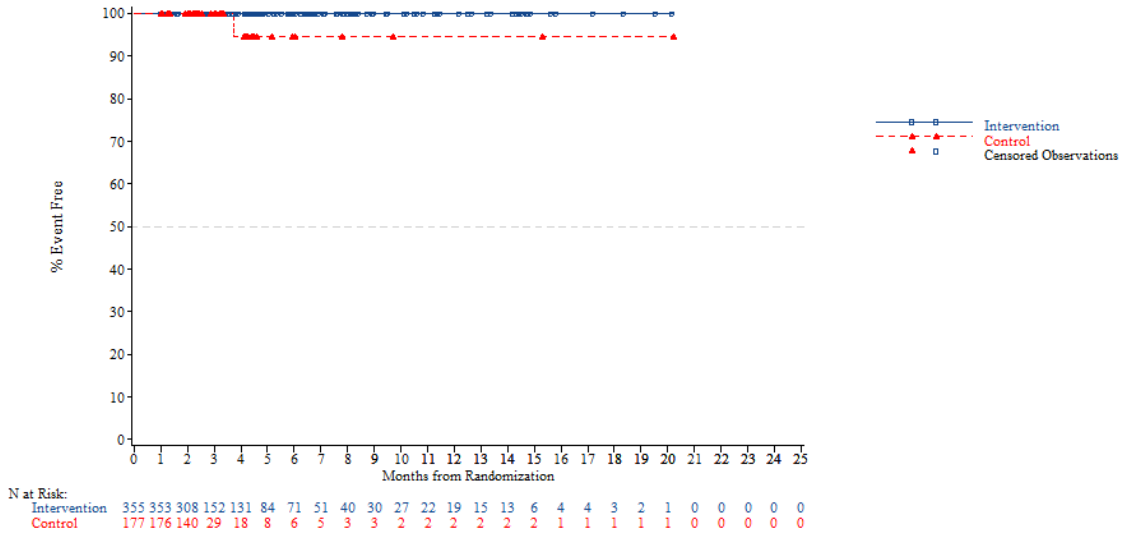
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

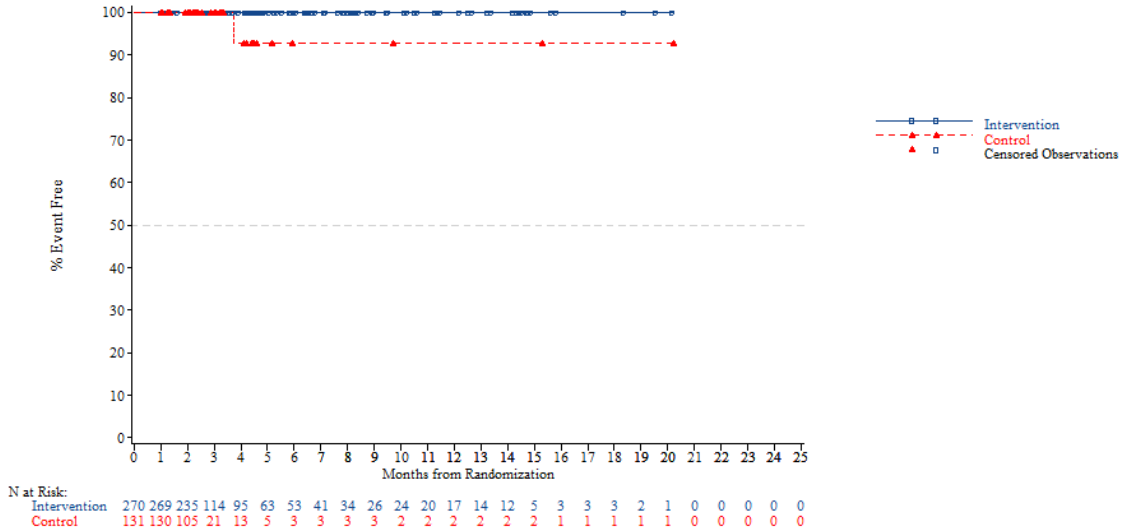


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

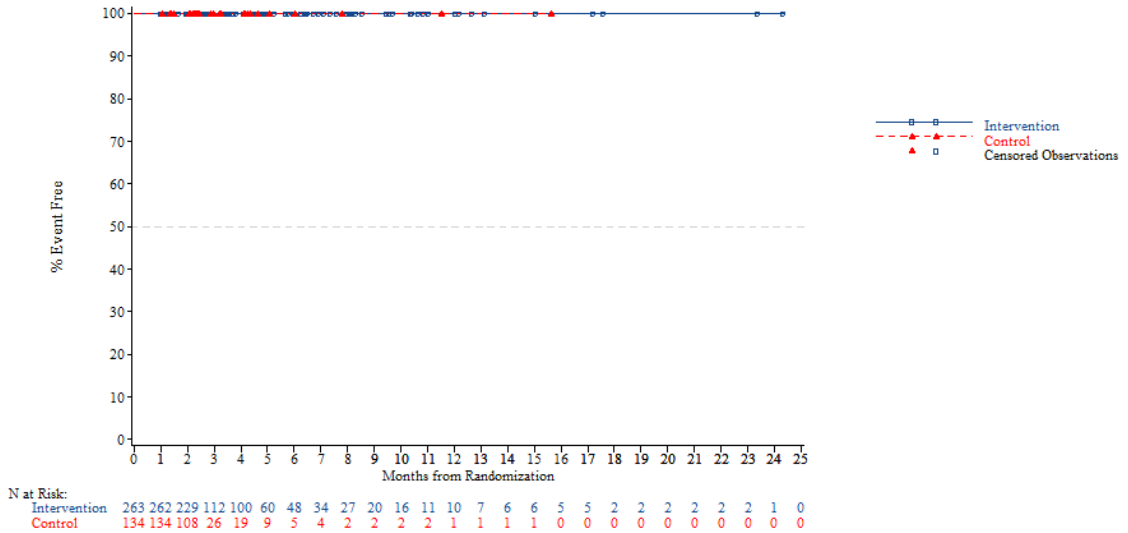
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

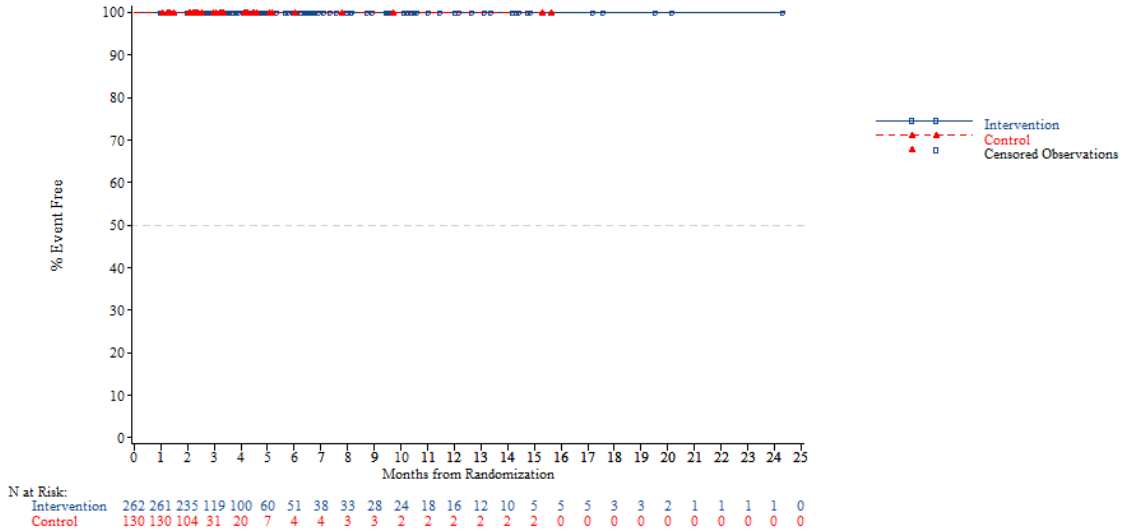


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

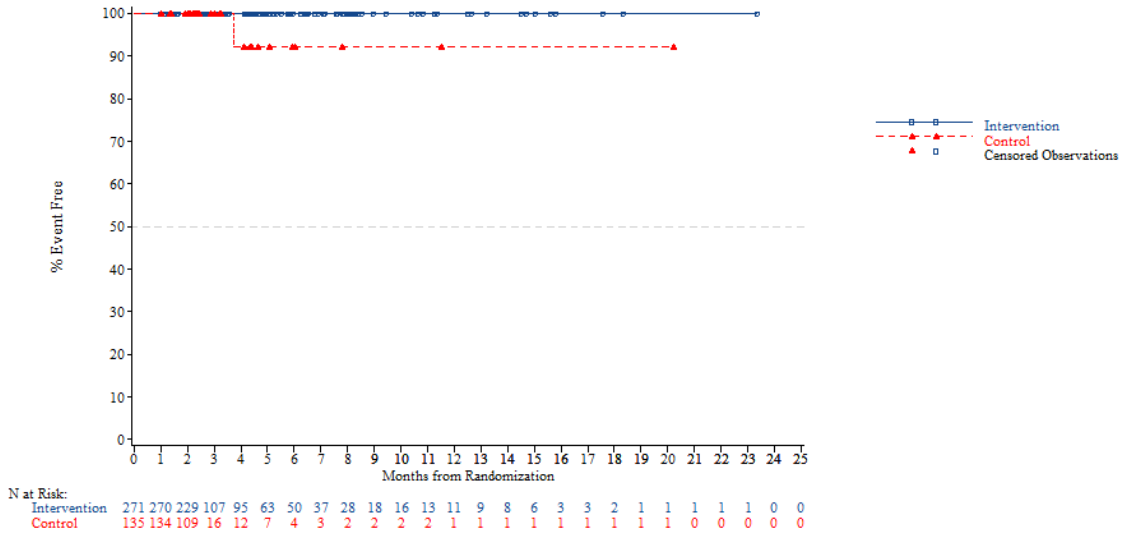
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

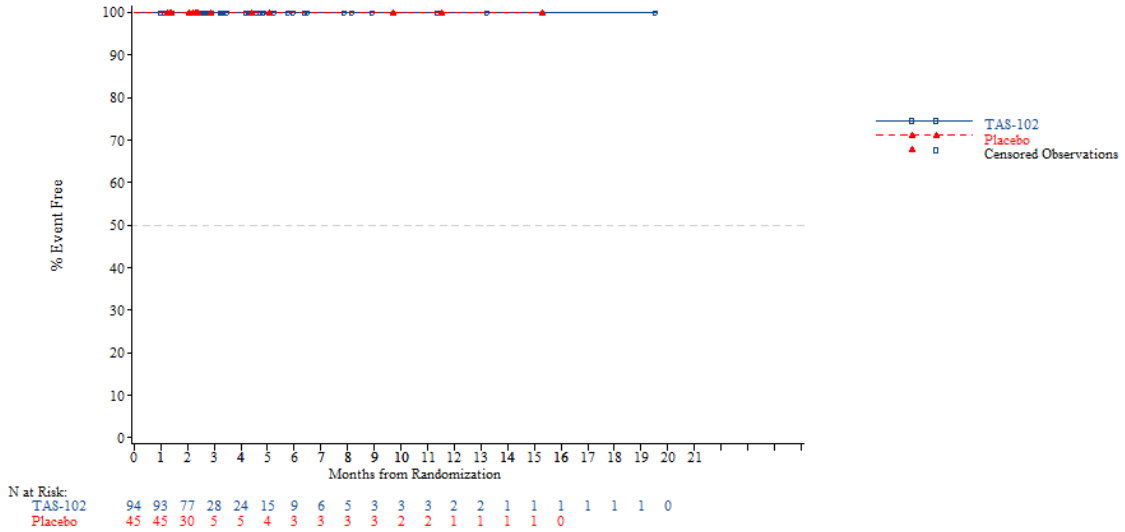


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

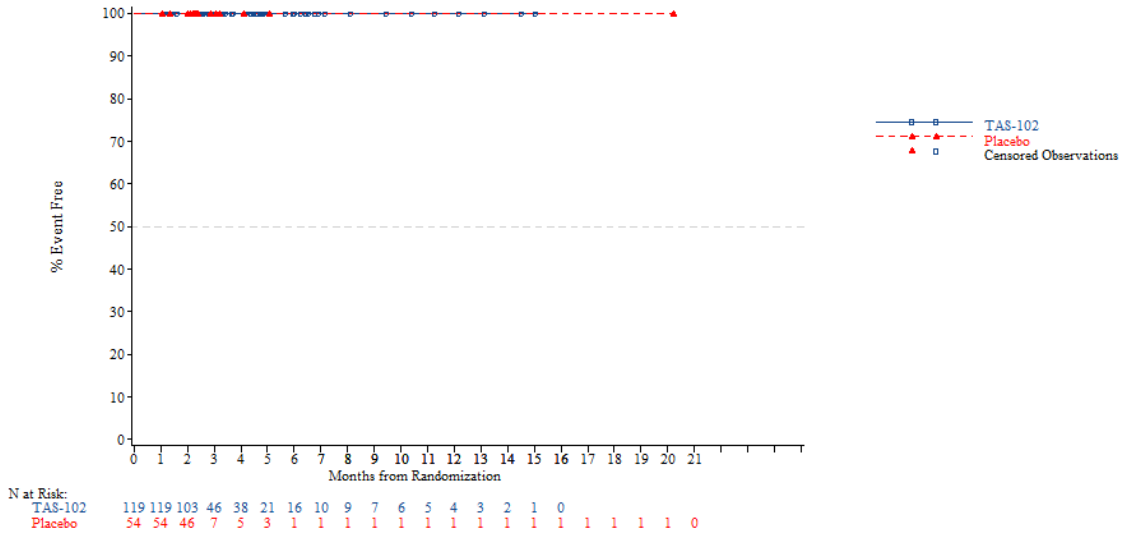
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

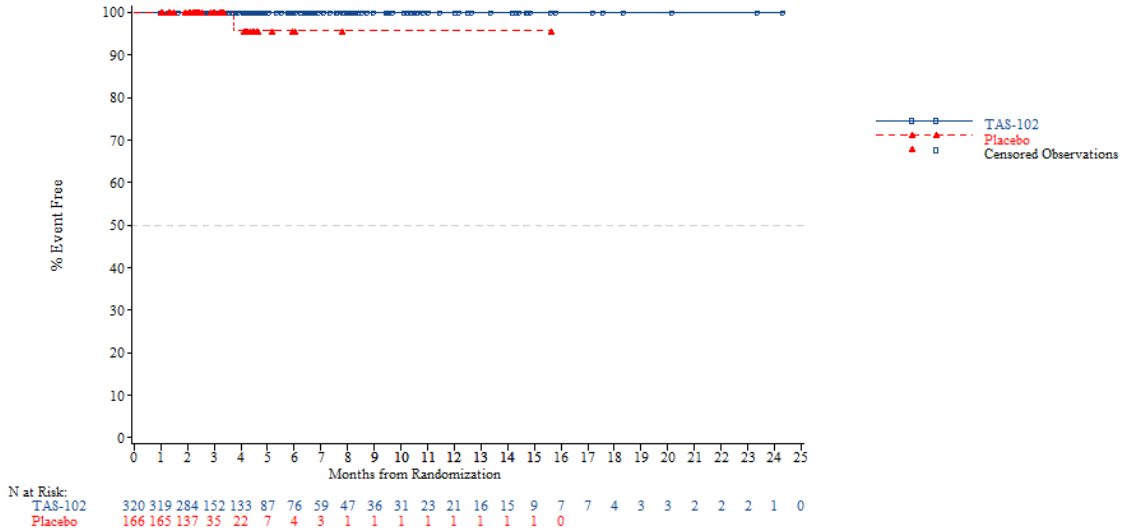


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

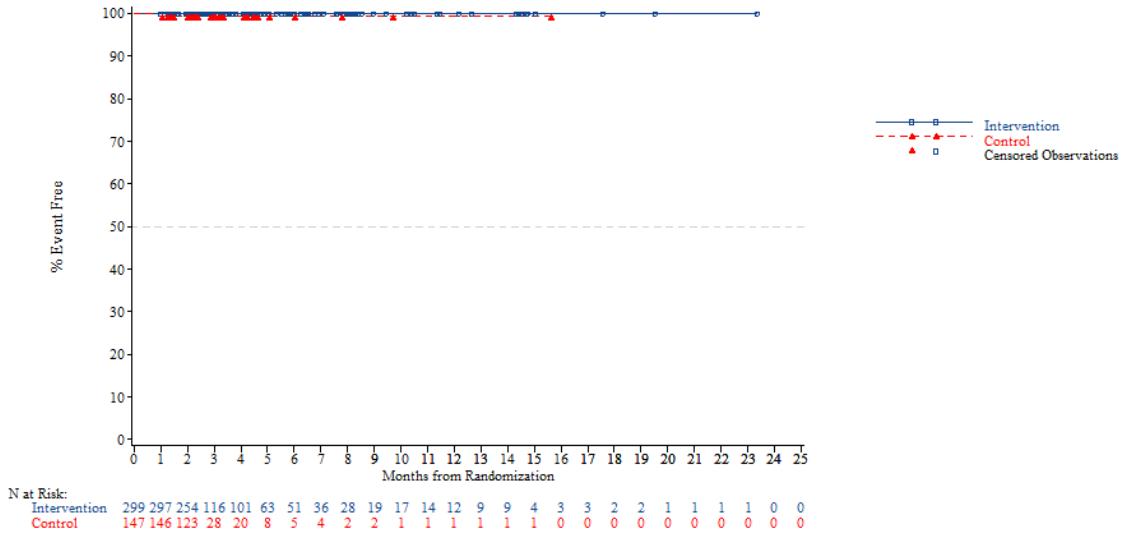
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

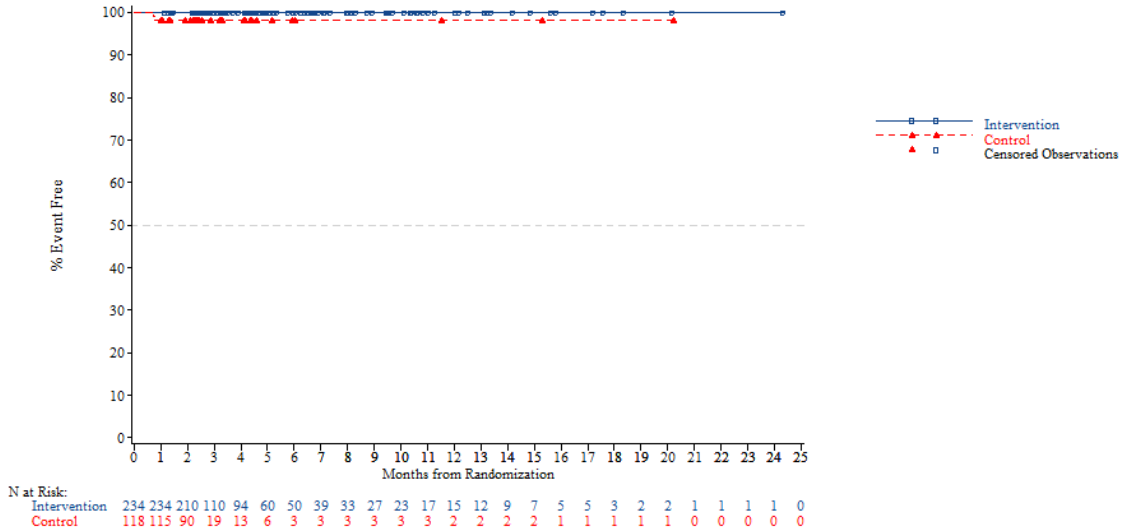


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hepatic failure
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

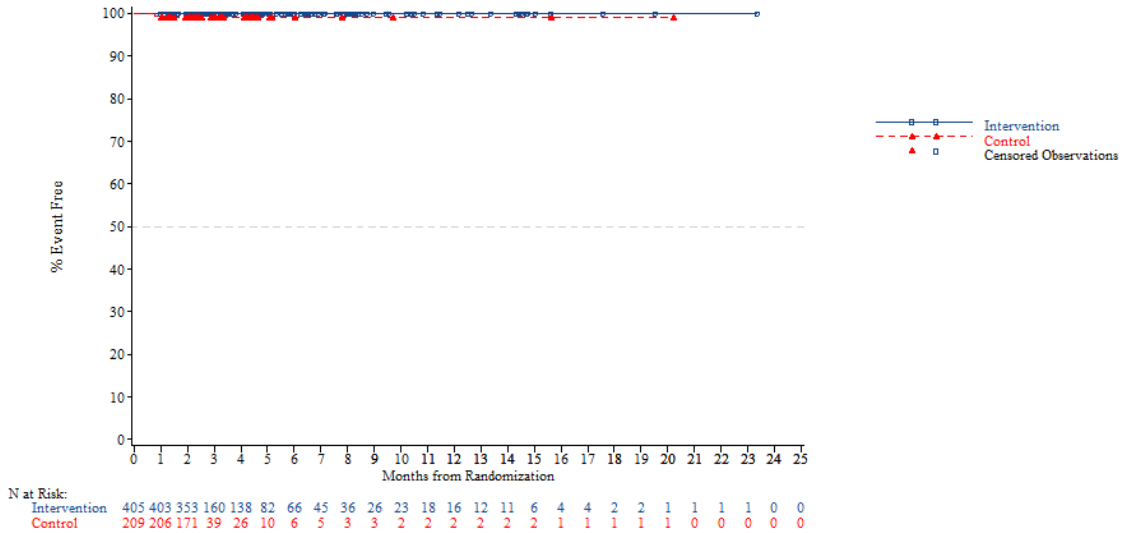
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hepatic failure
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

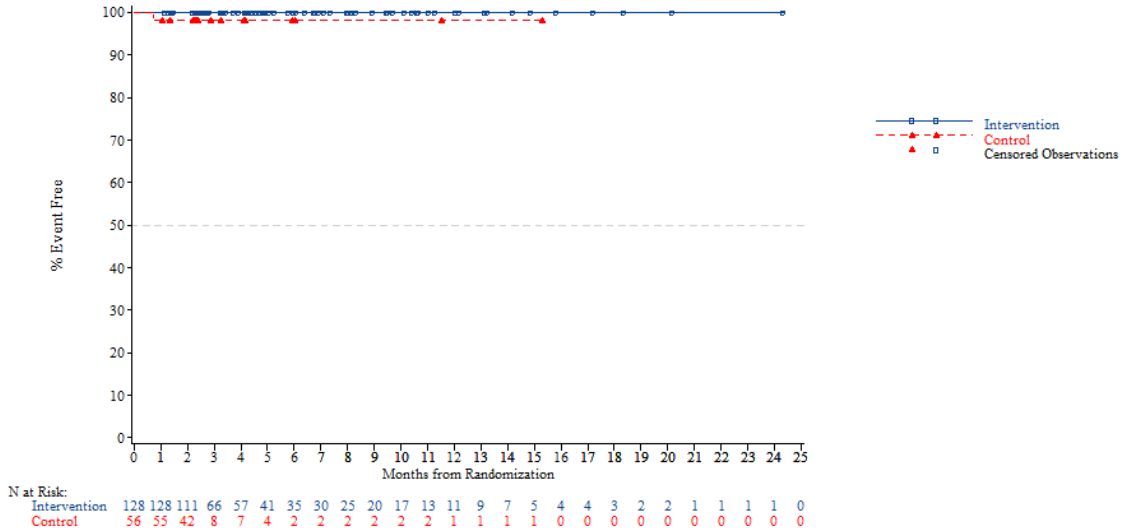


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hepatic failure
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

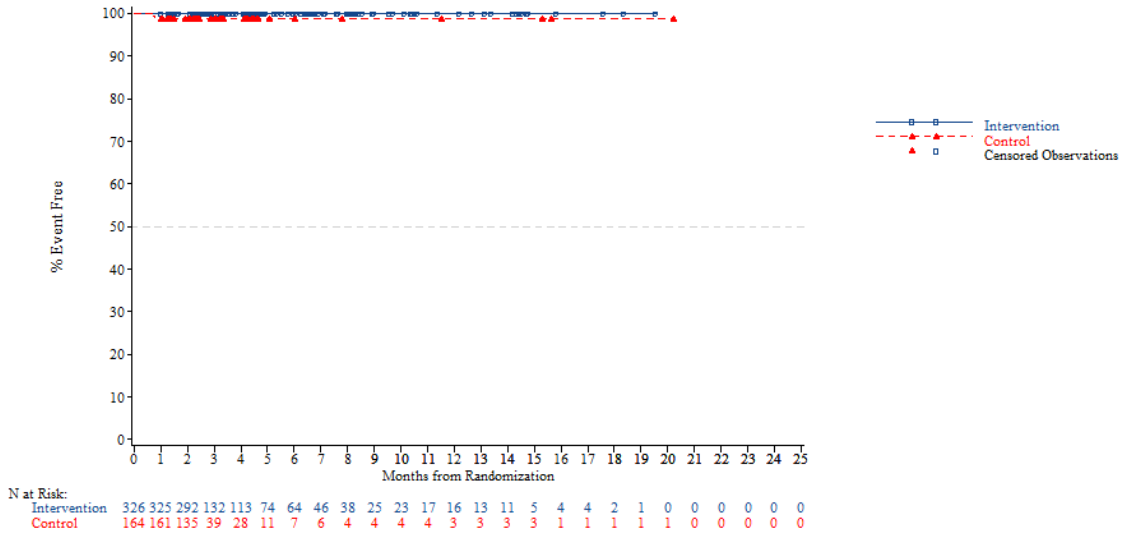
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hepatic failure
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

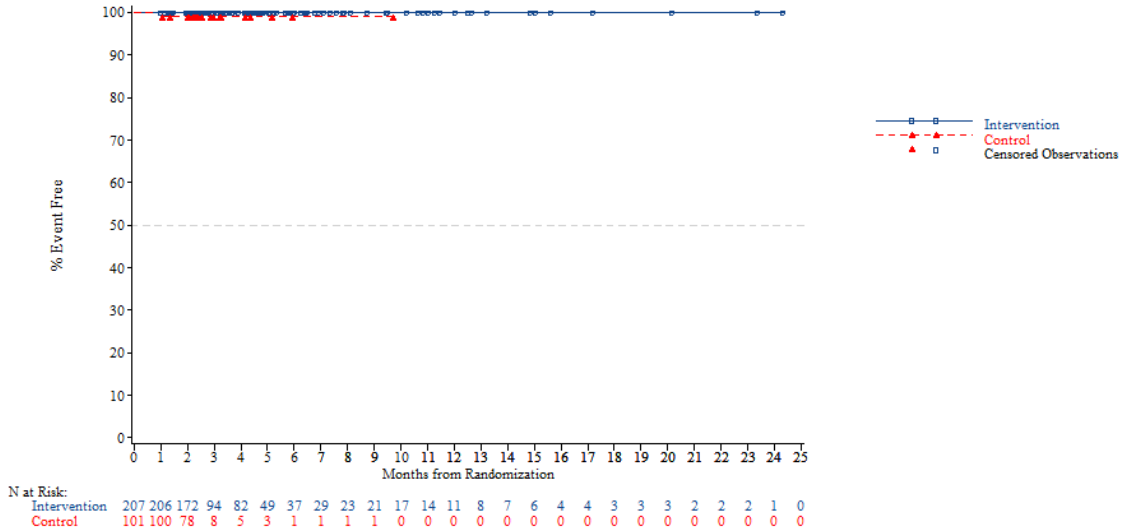


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hepatic failure
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

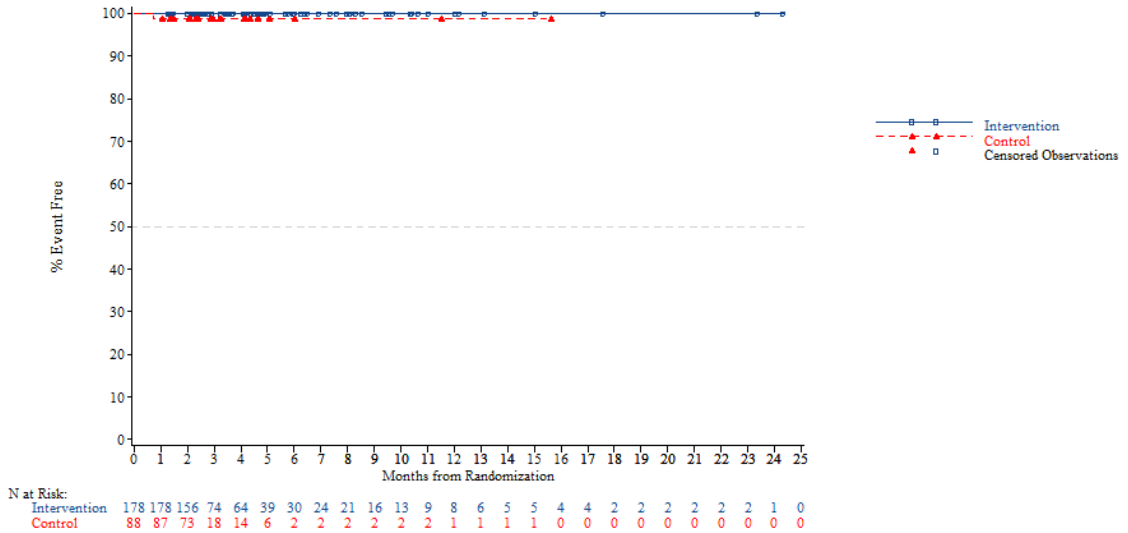
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hepatic failure
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

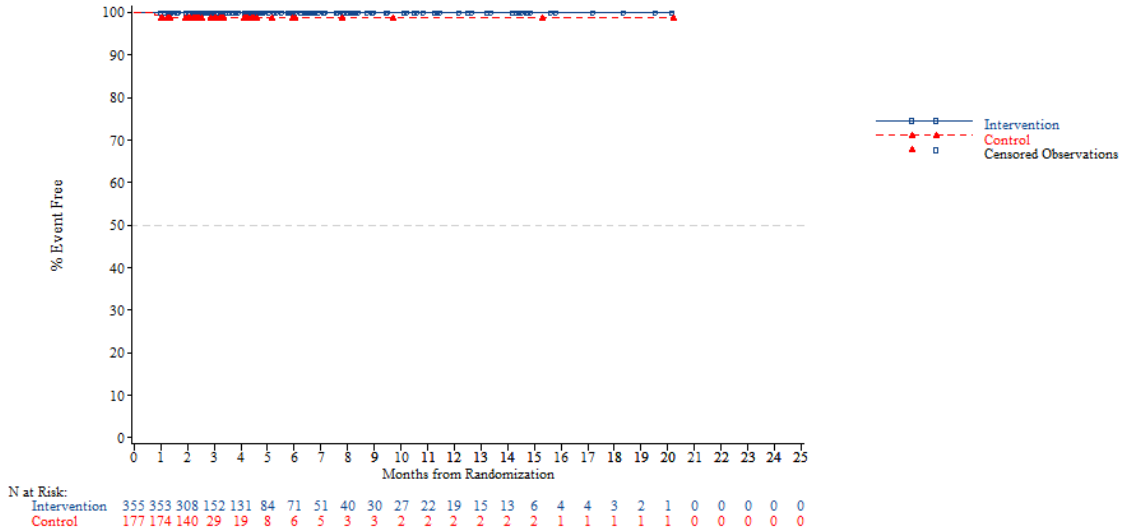


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hepatic failure
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

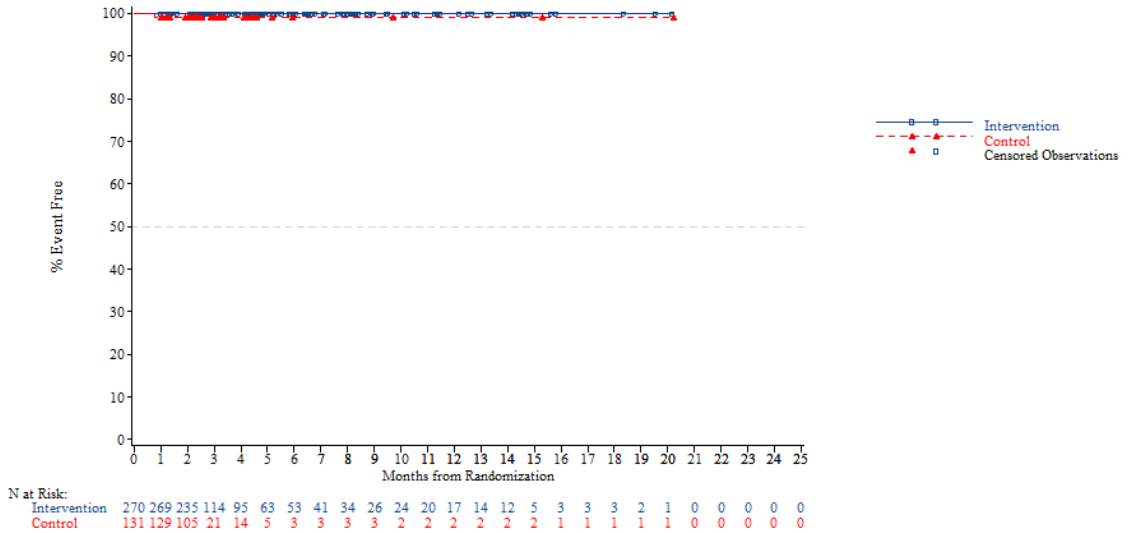
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hepatic failure
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

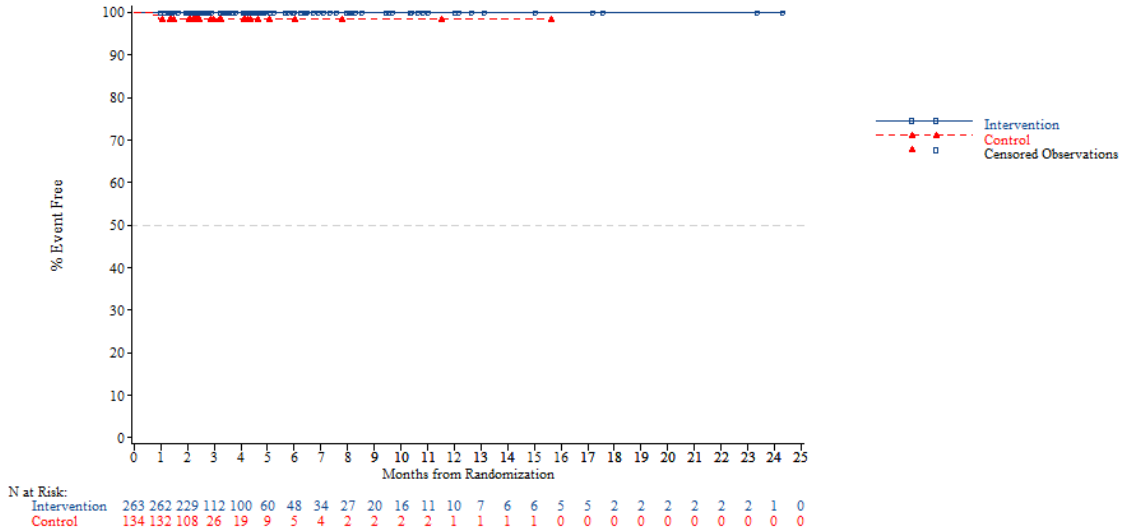


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hepatic failure
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

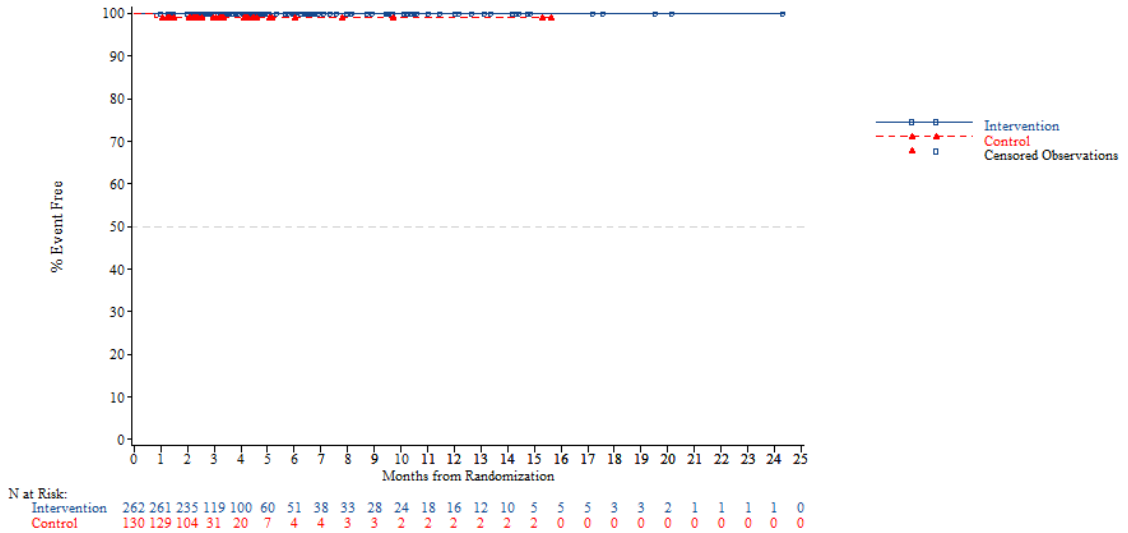
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hepatic failure
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

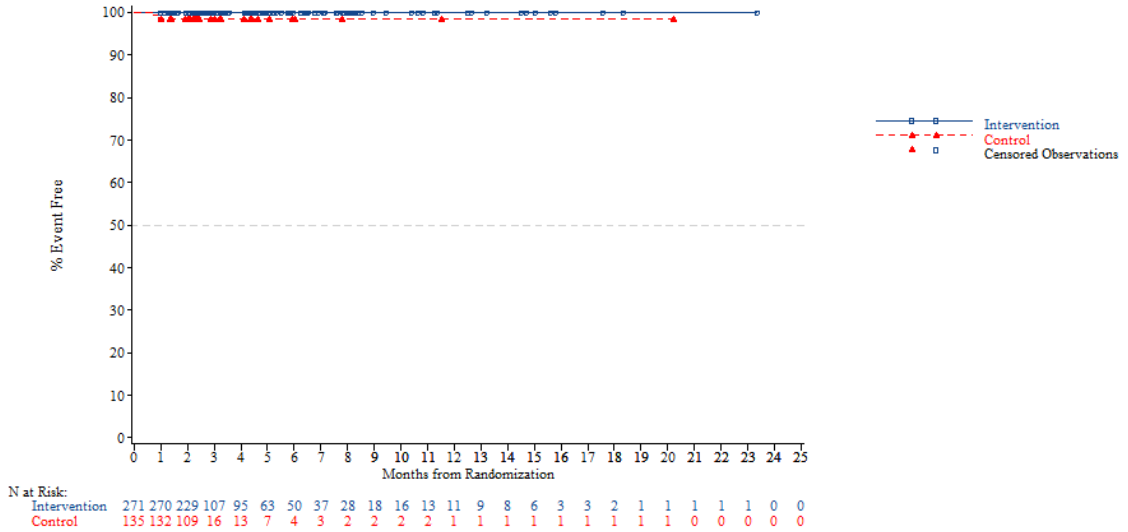


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hepatic failure
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

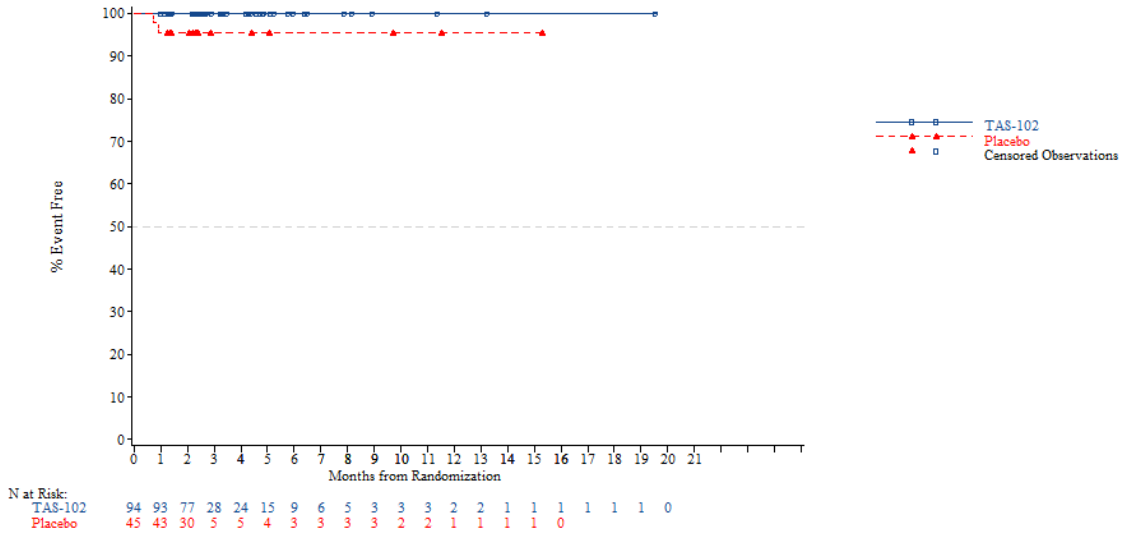
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hepatic failure
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

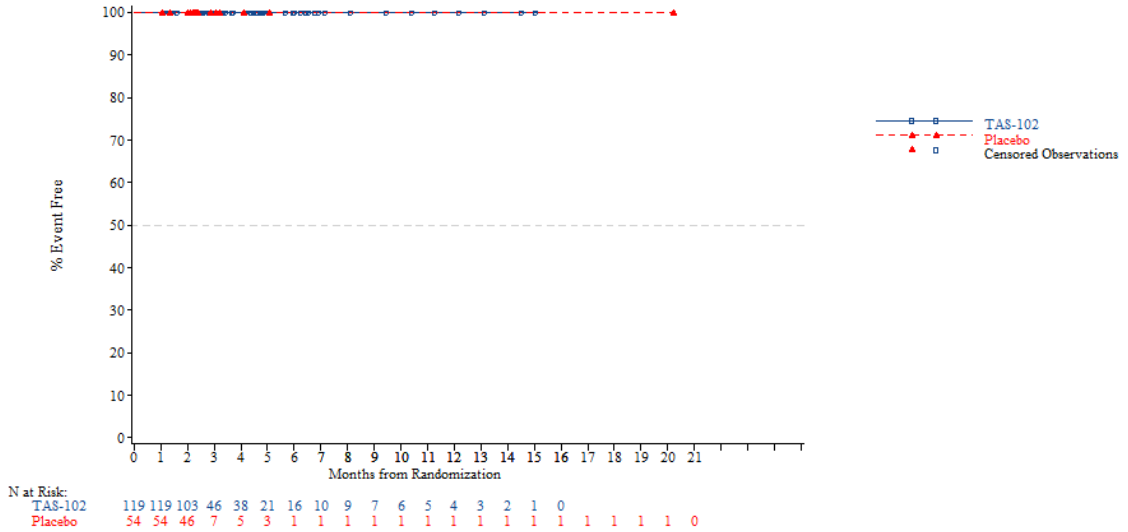


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hepatic failure
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

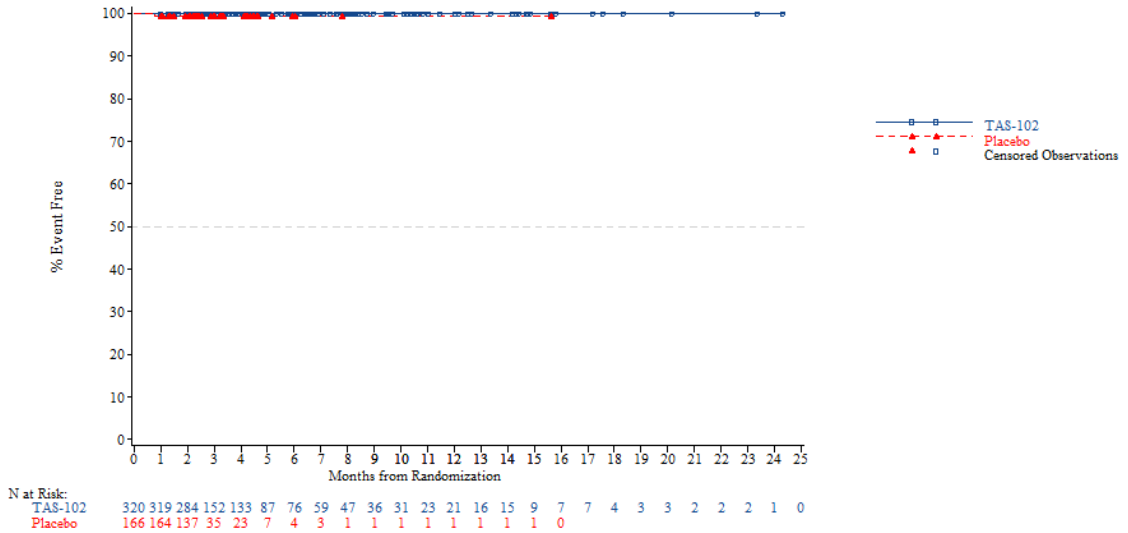
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hepatic failure
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

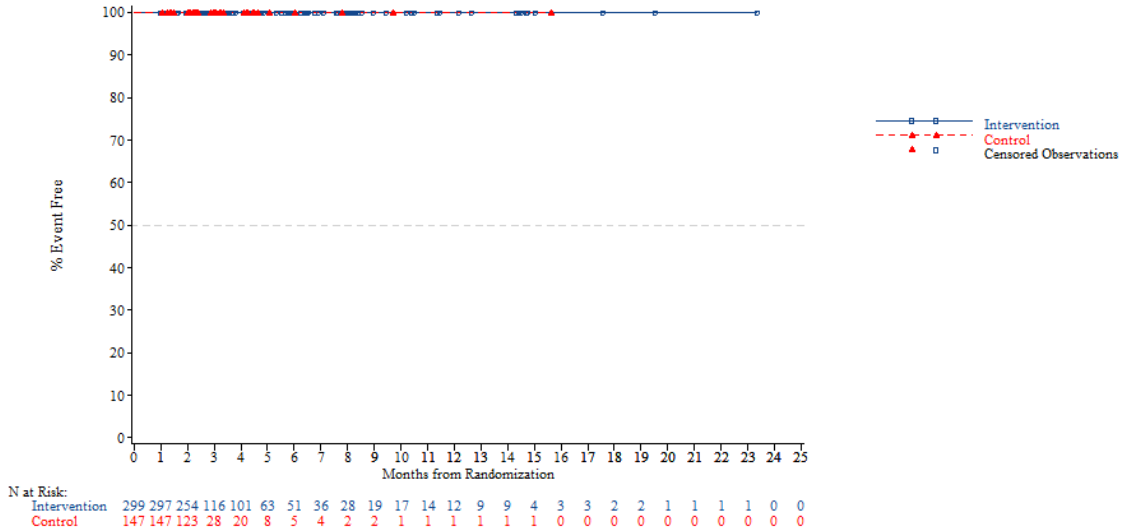


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hepatic failure
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

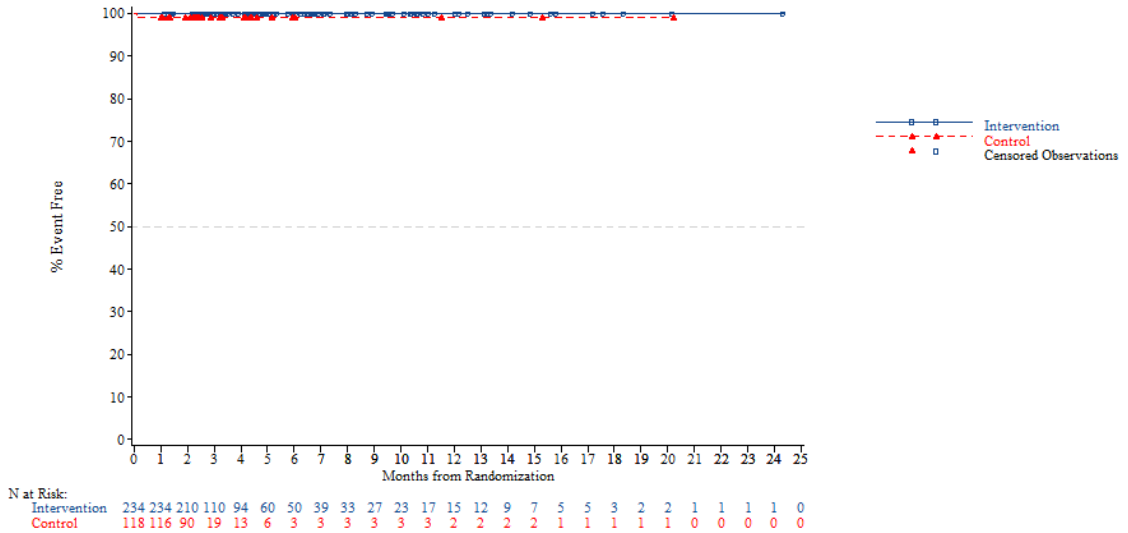
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hepatic pain
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

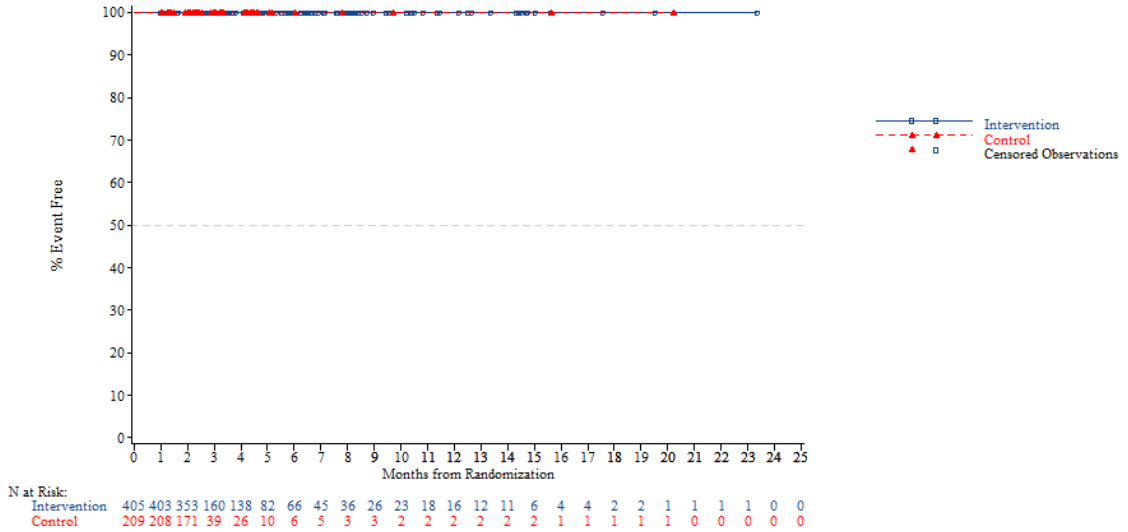


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hepatic pain
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

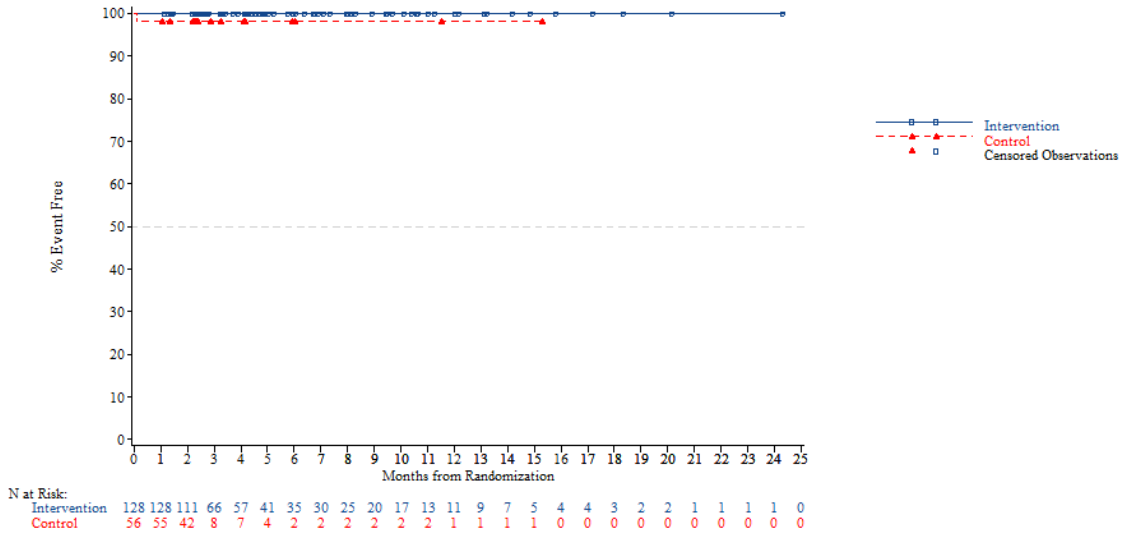
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hepatic pain
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

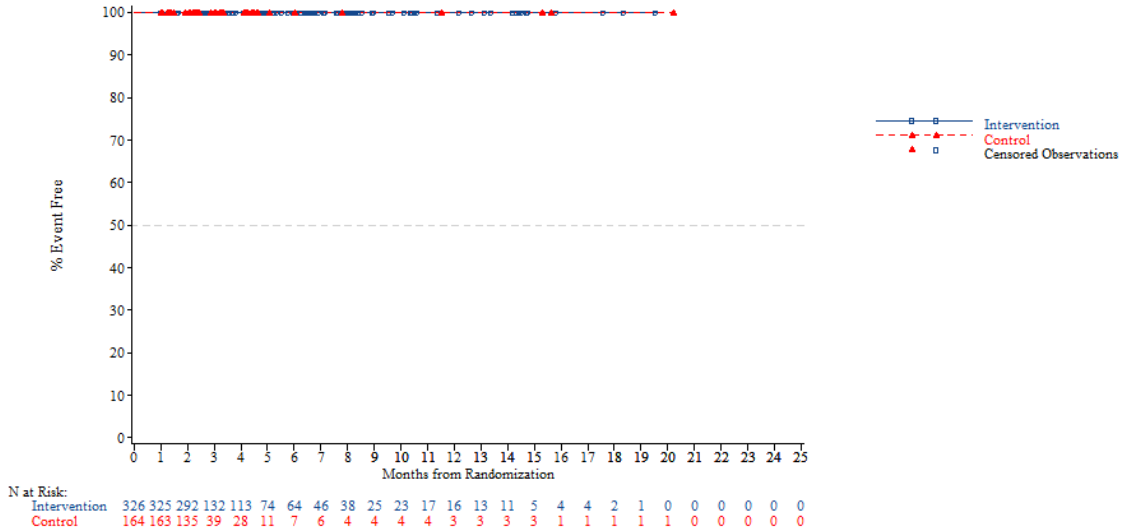


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hepatic pain
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

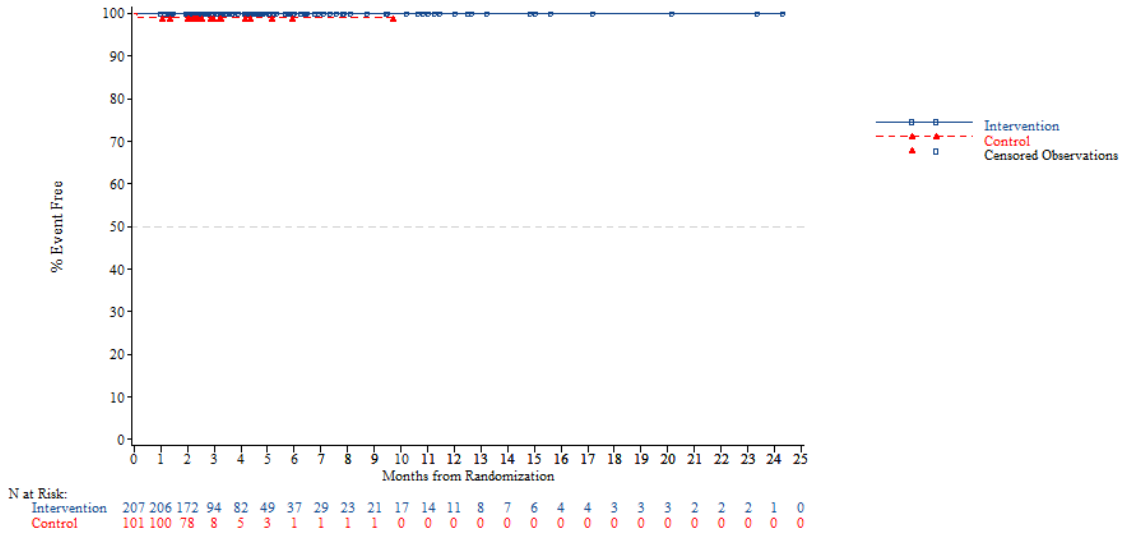
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hepatic pain
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

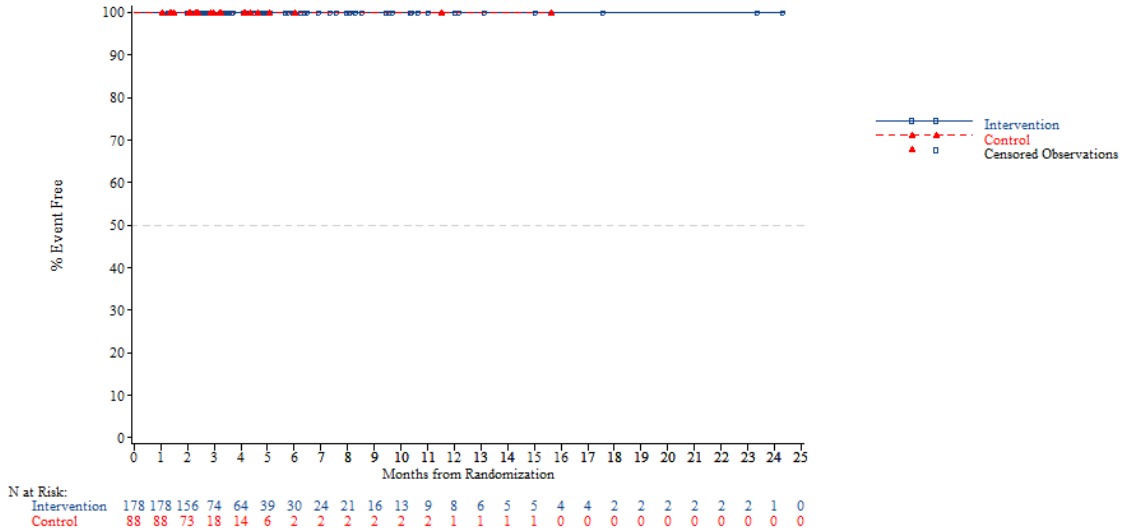


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hepatic pain
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

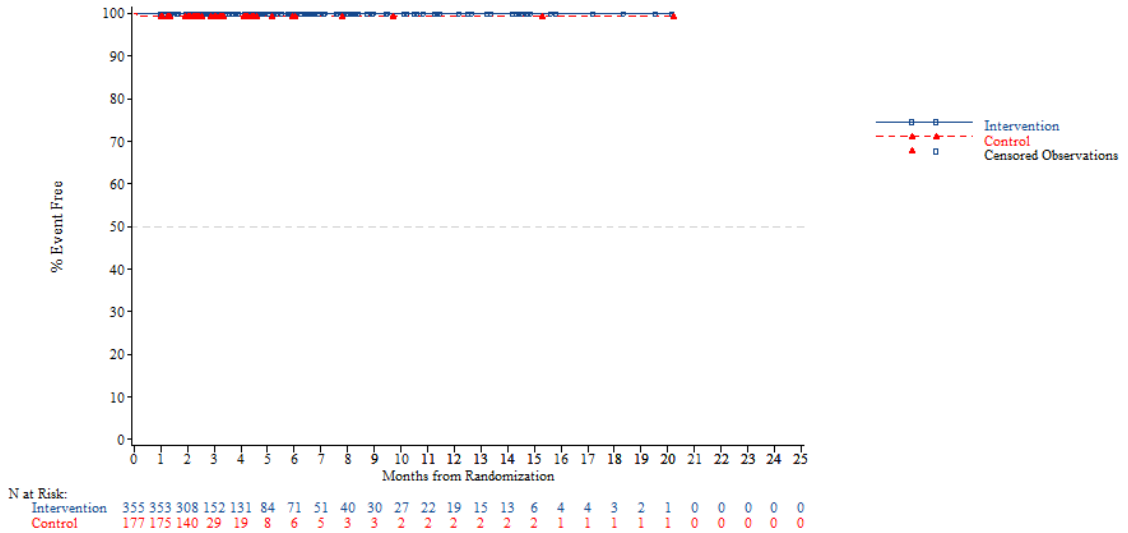
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hepatic pain
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

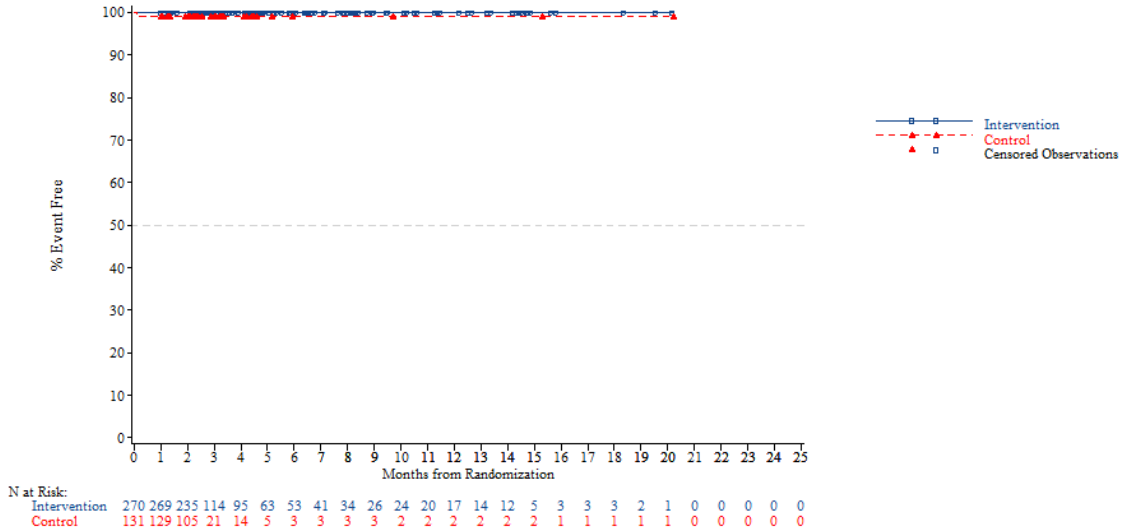


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hepatic pain
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

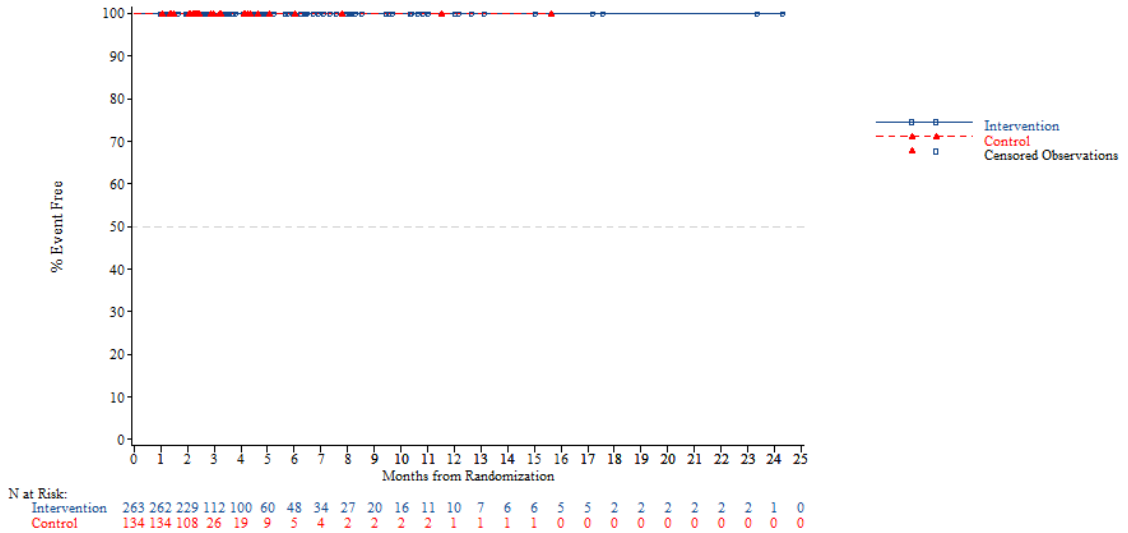
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hepatic pain
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

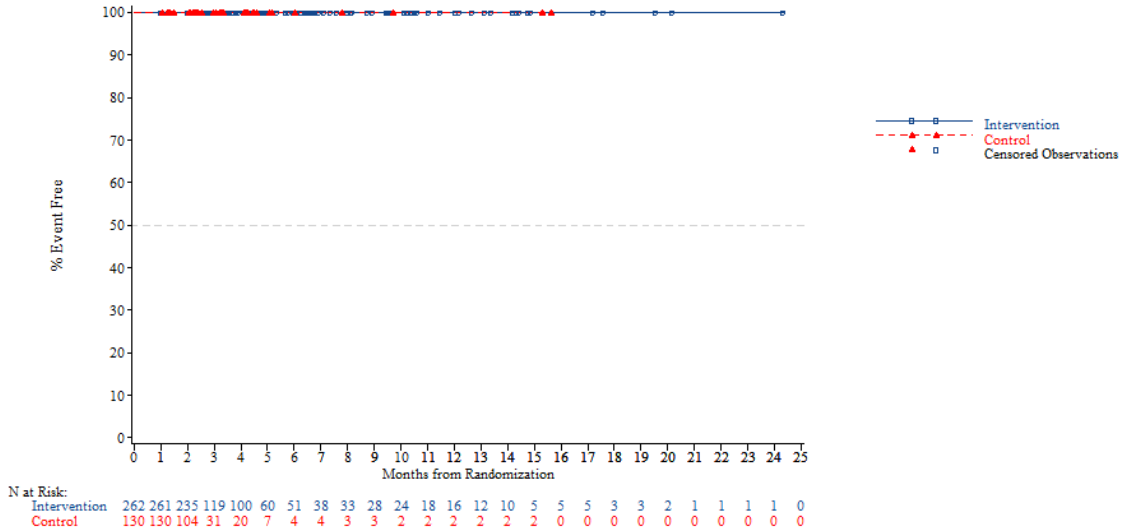


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hepatic pain
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

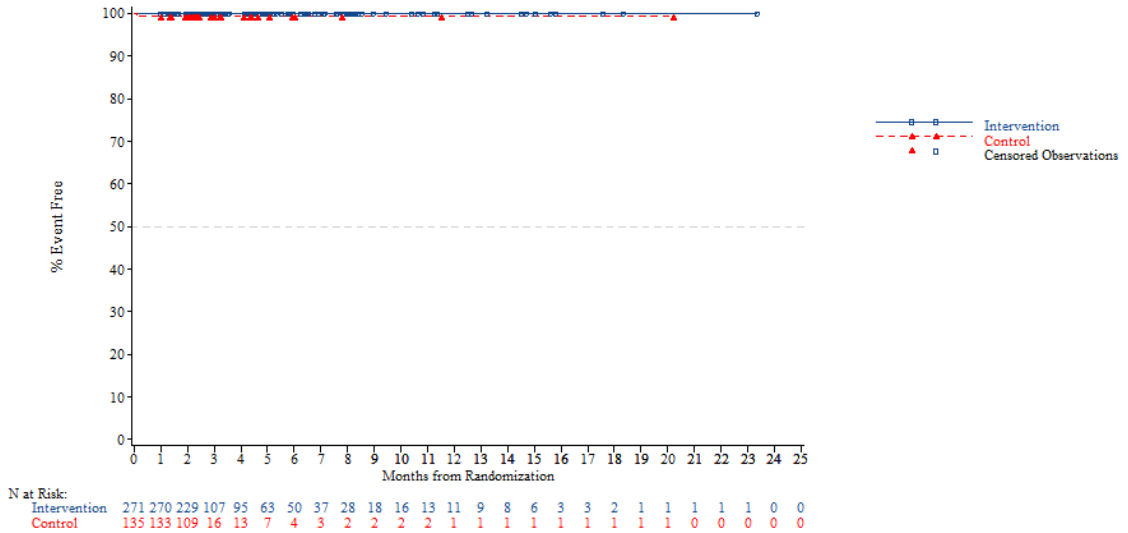
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hepatic pain
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

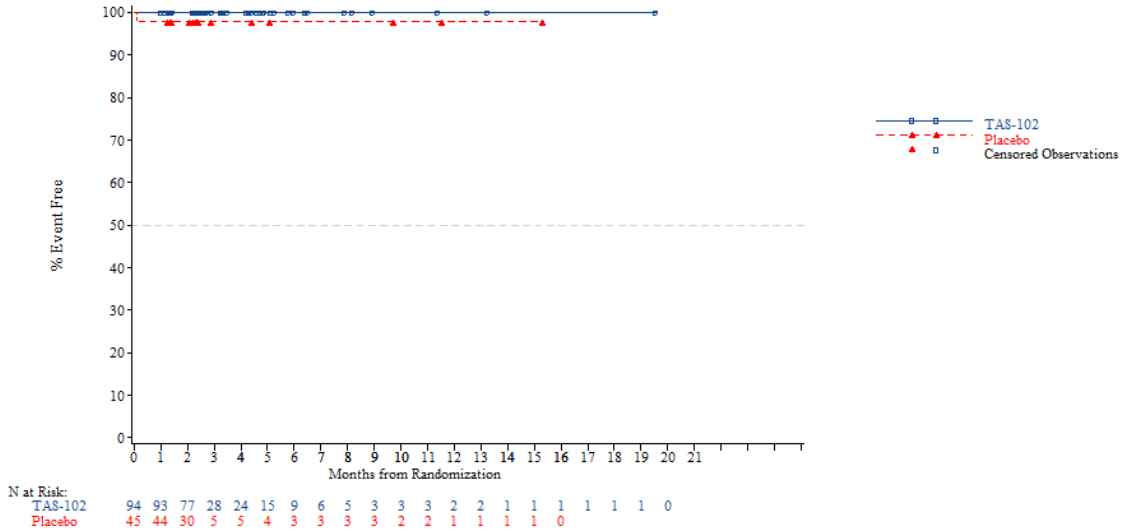


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hepatic pain
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

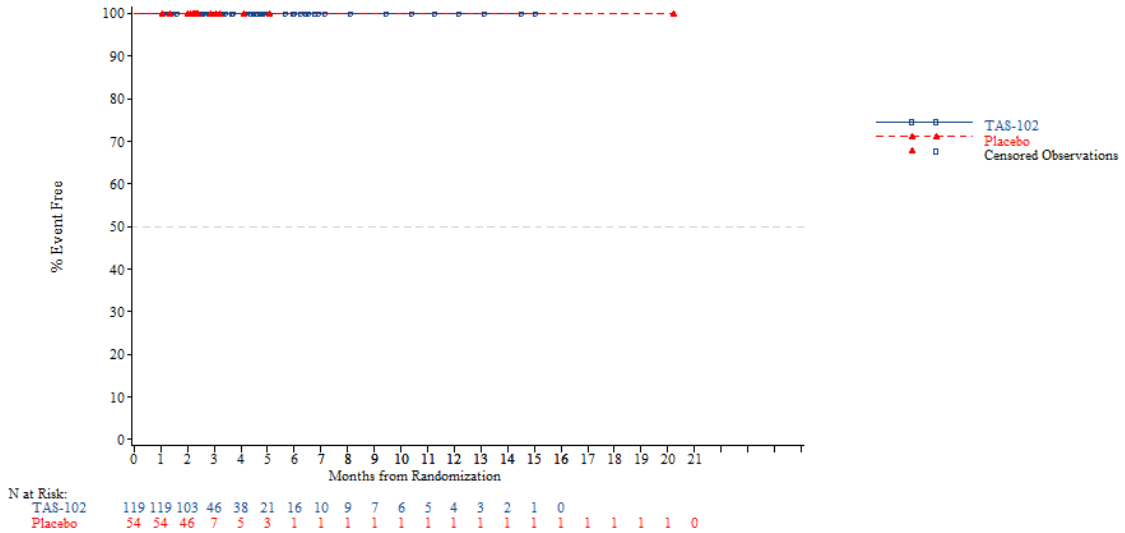
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hepatic pain
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

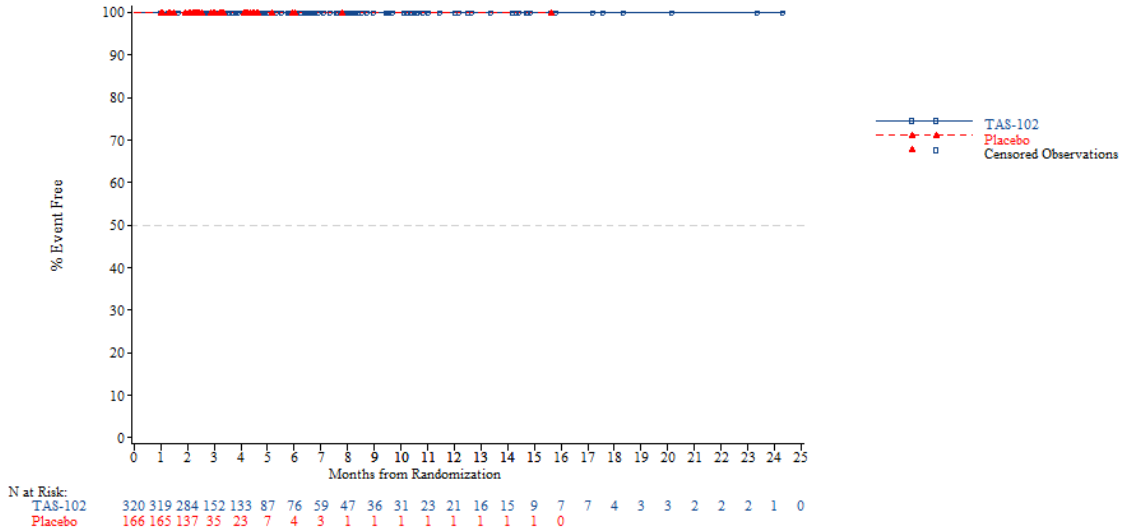


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hepatic pain
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

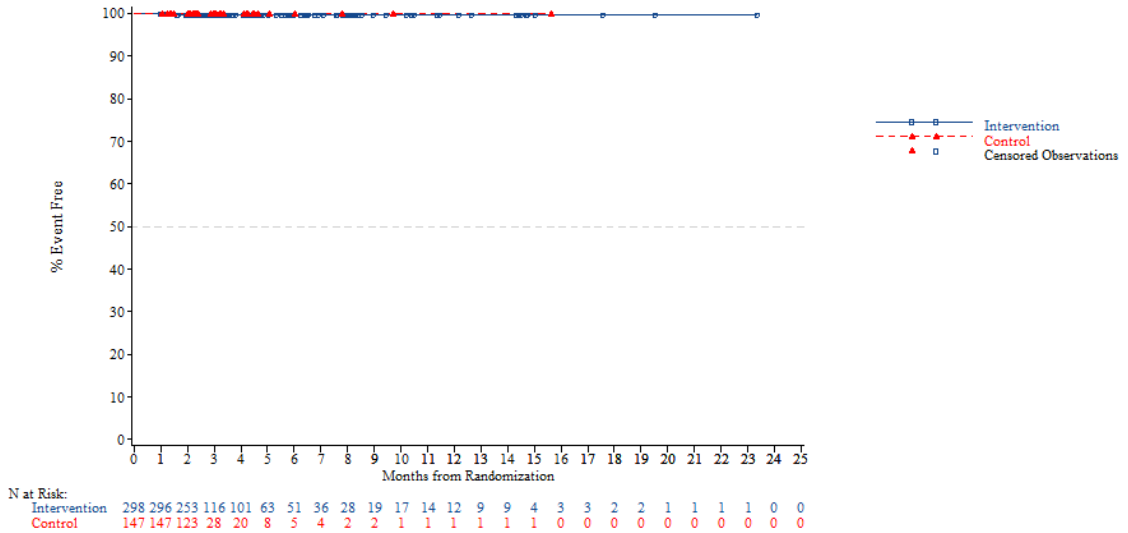
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hepatic pain
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

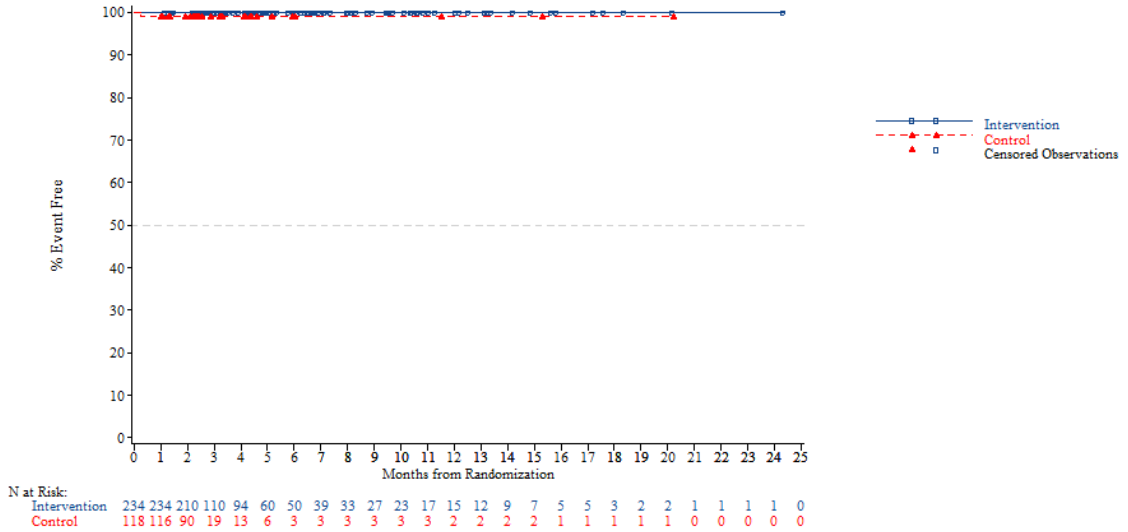


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

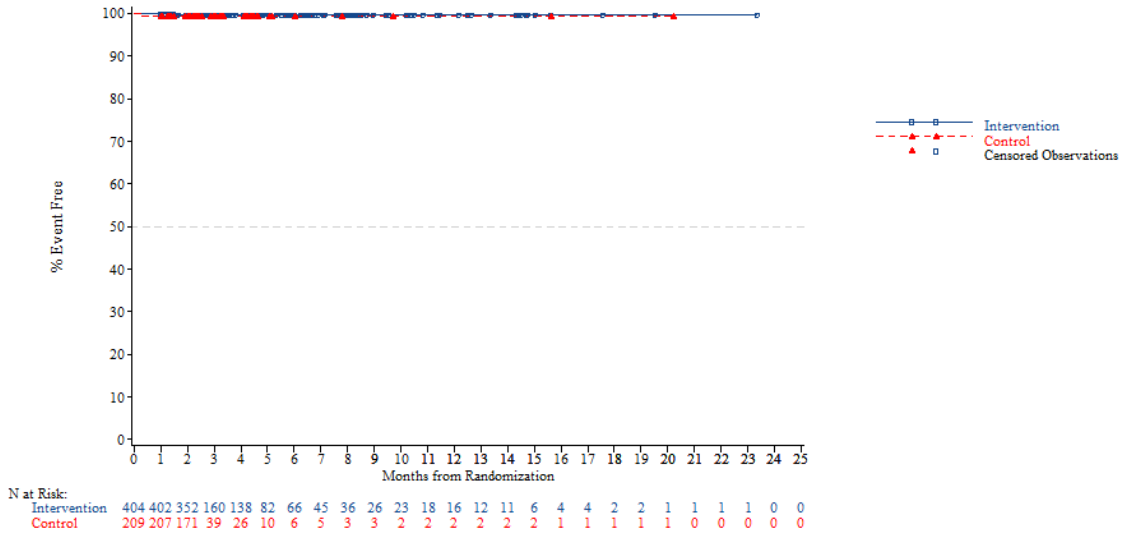
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

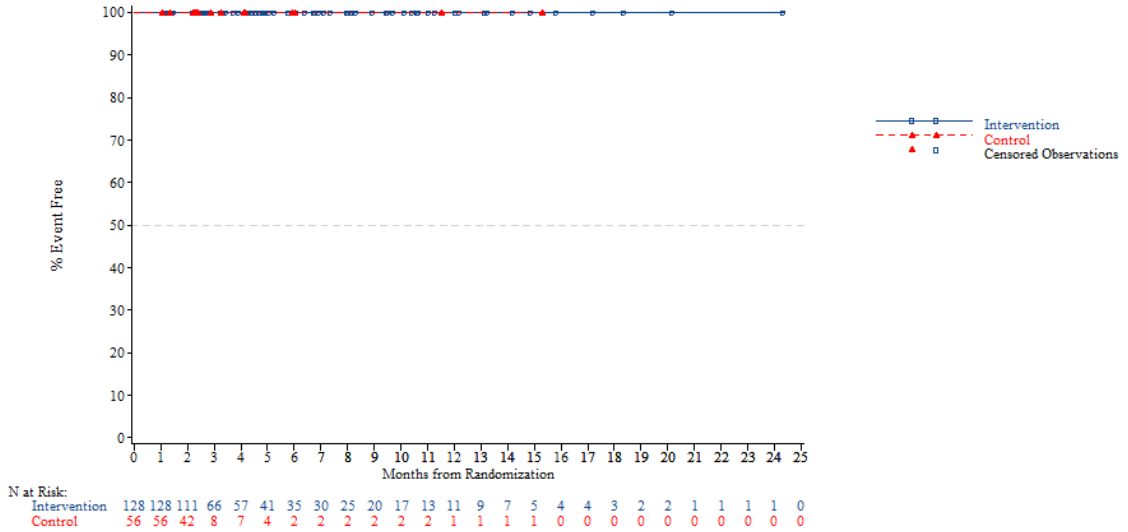


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

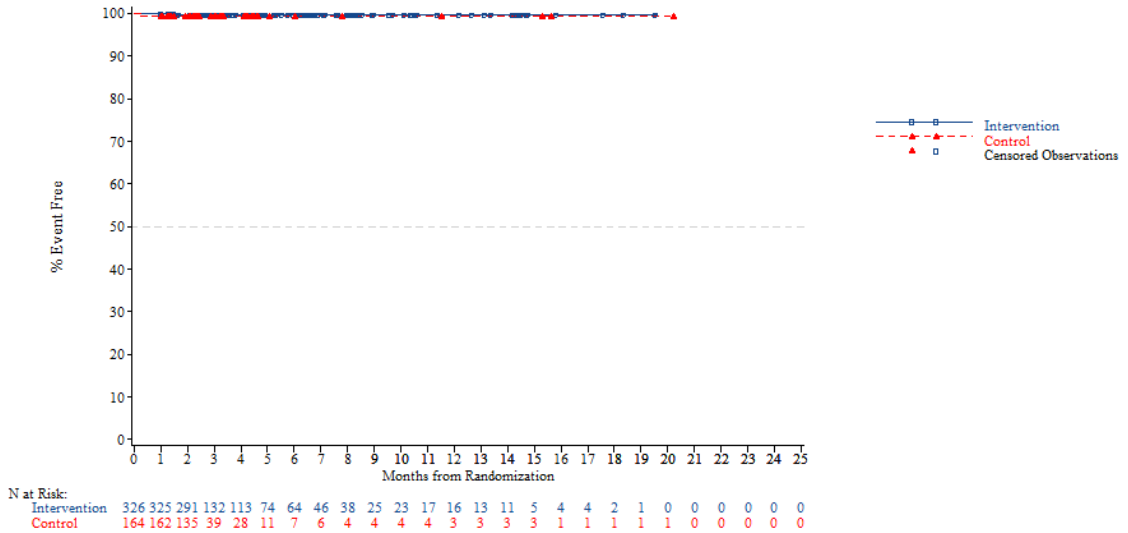
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

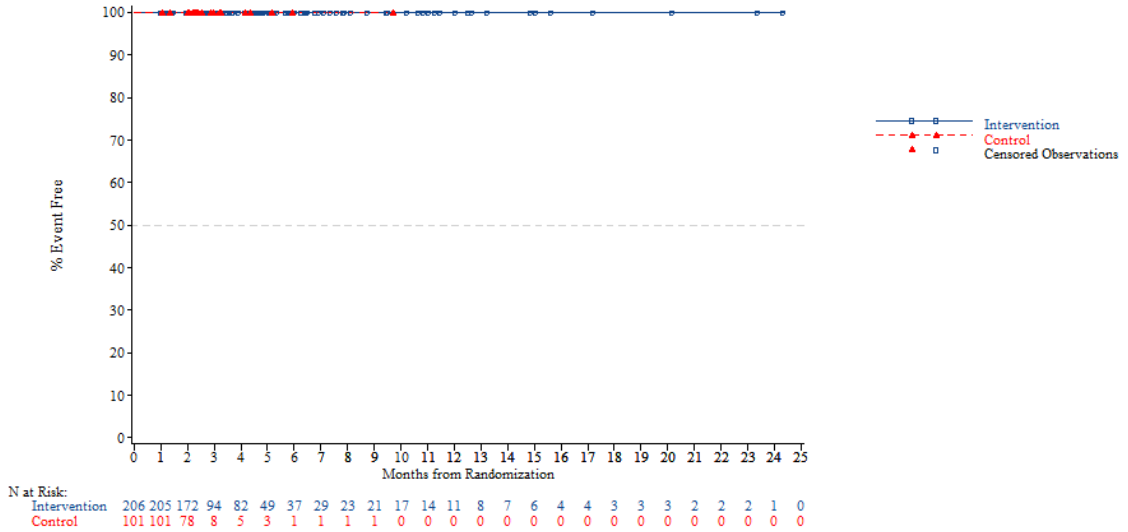


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

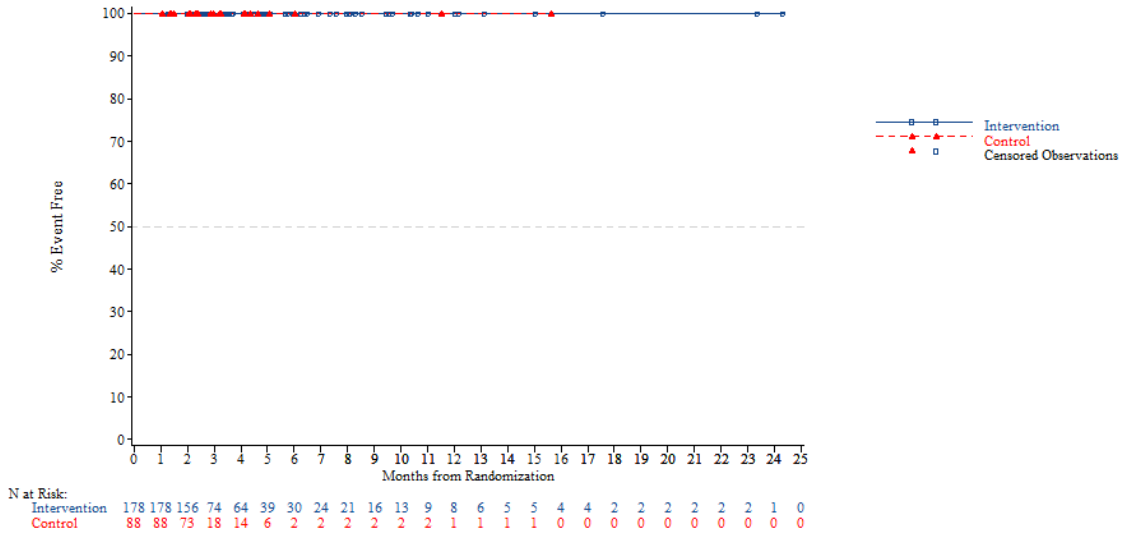
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

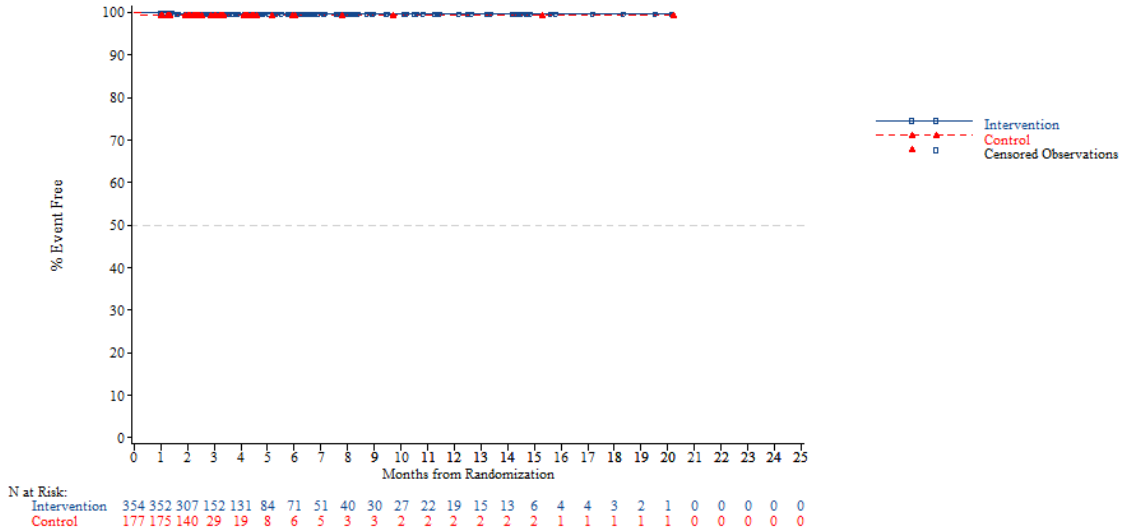


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

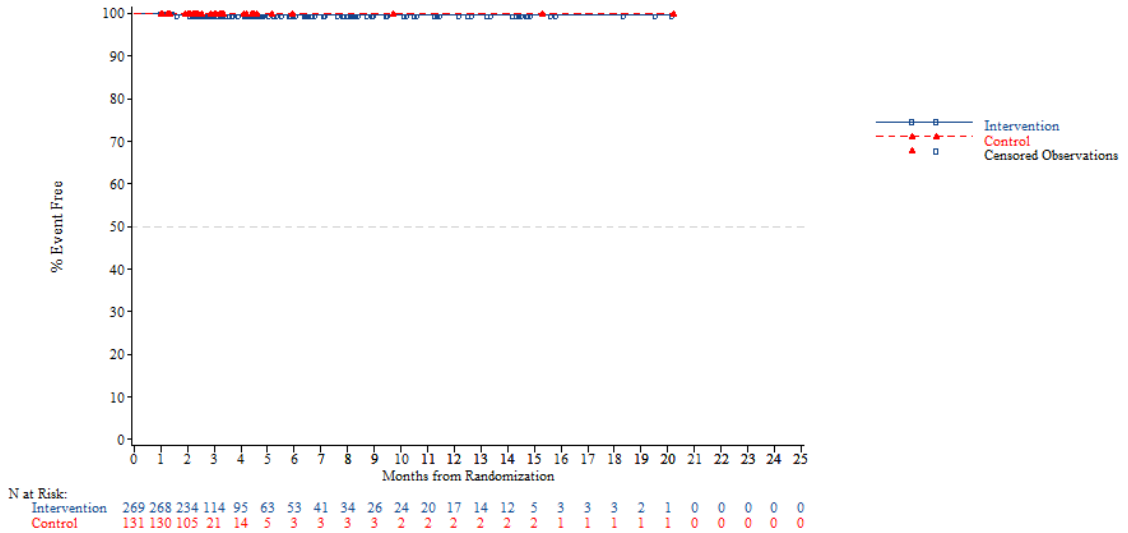
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

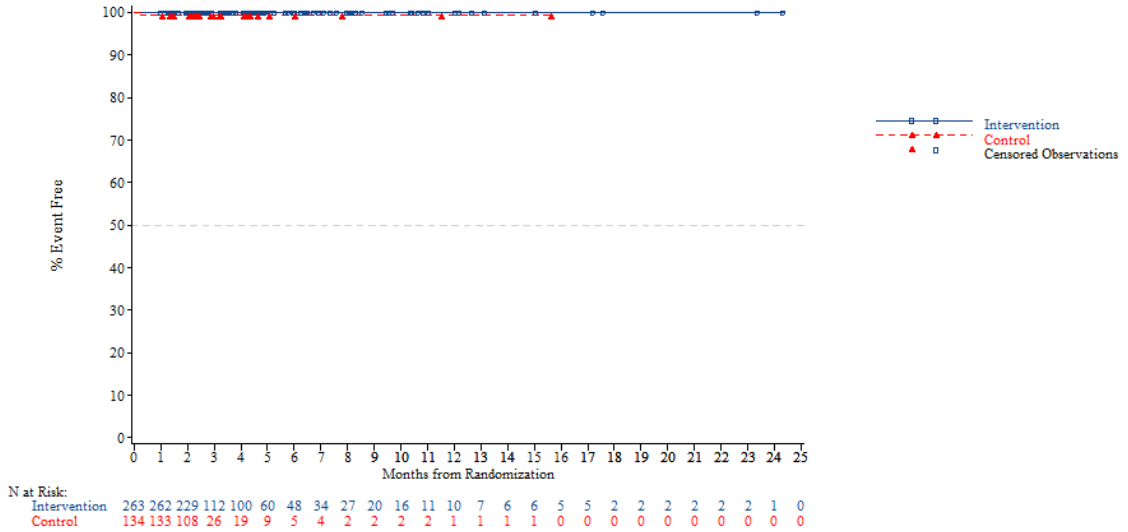


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

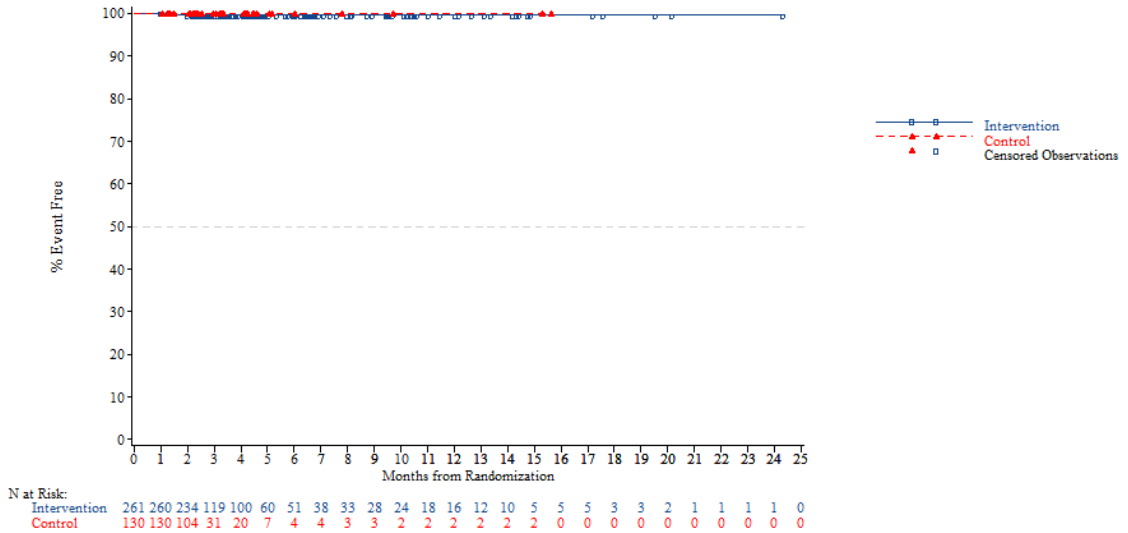
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

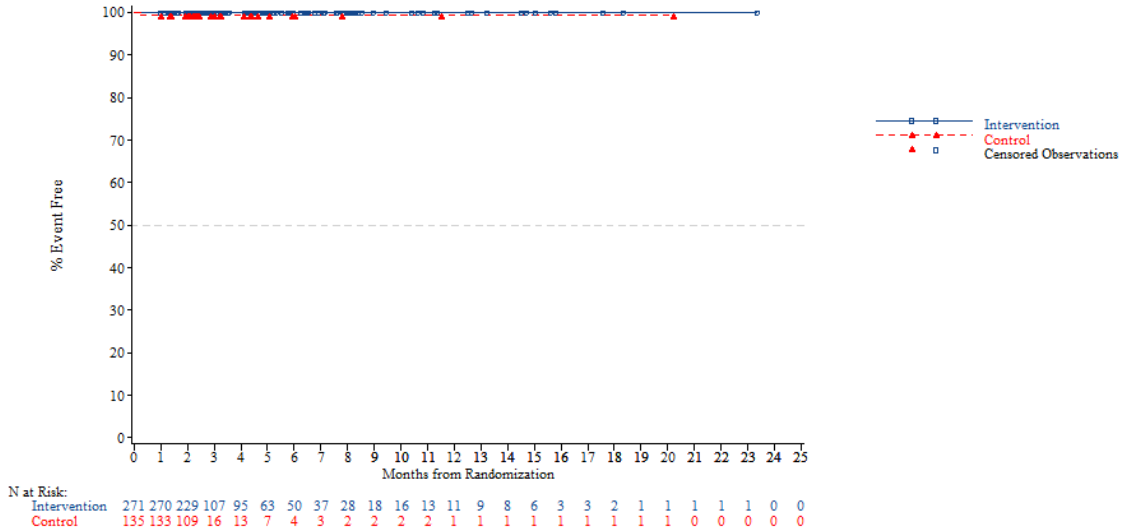


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

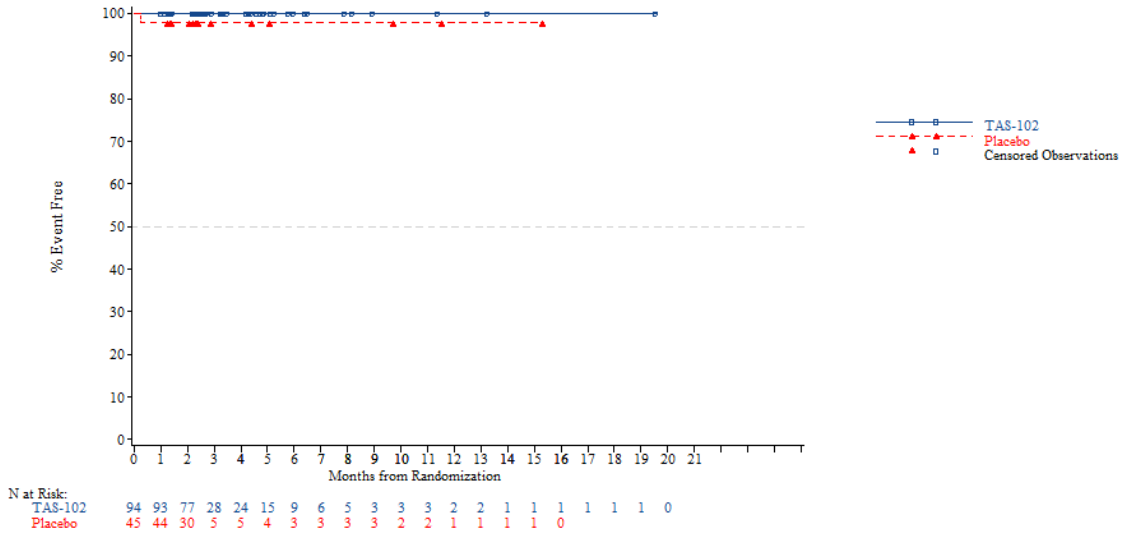
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

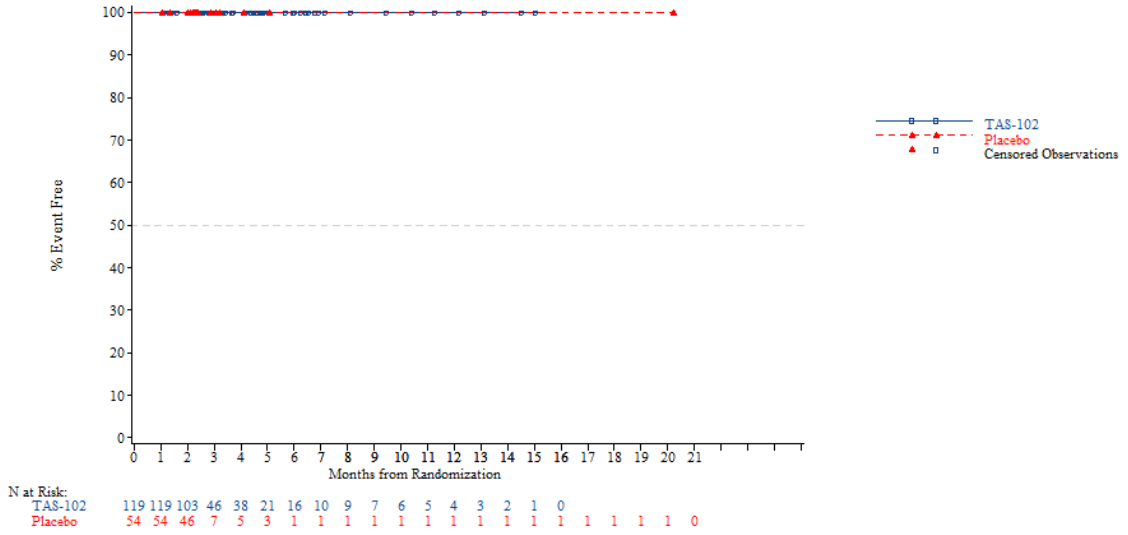


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

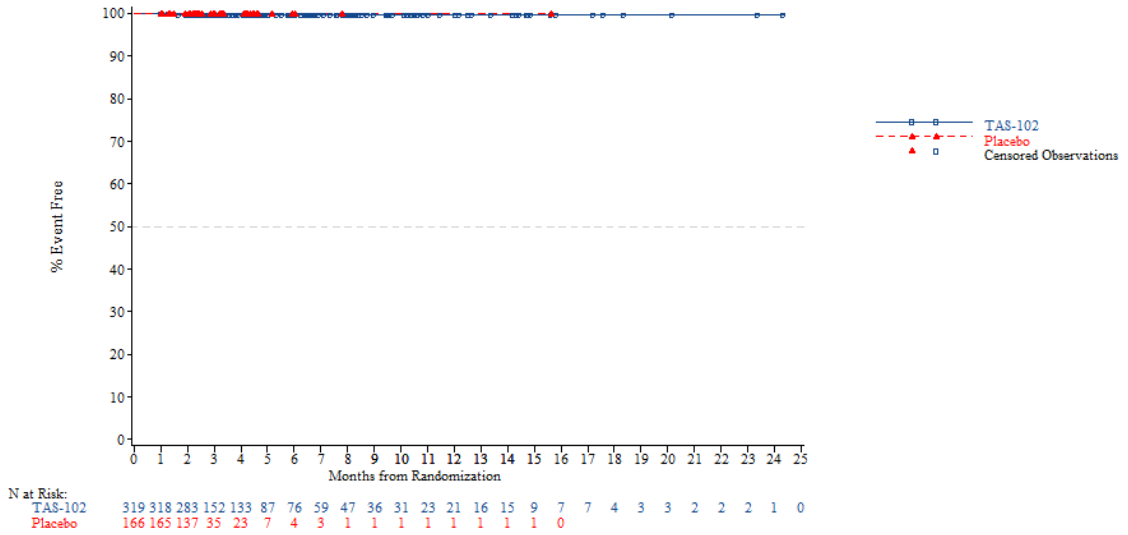
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

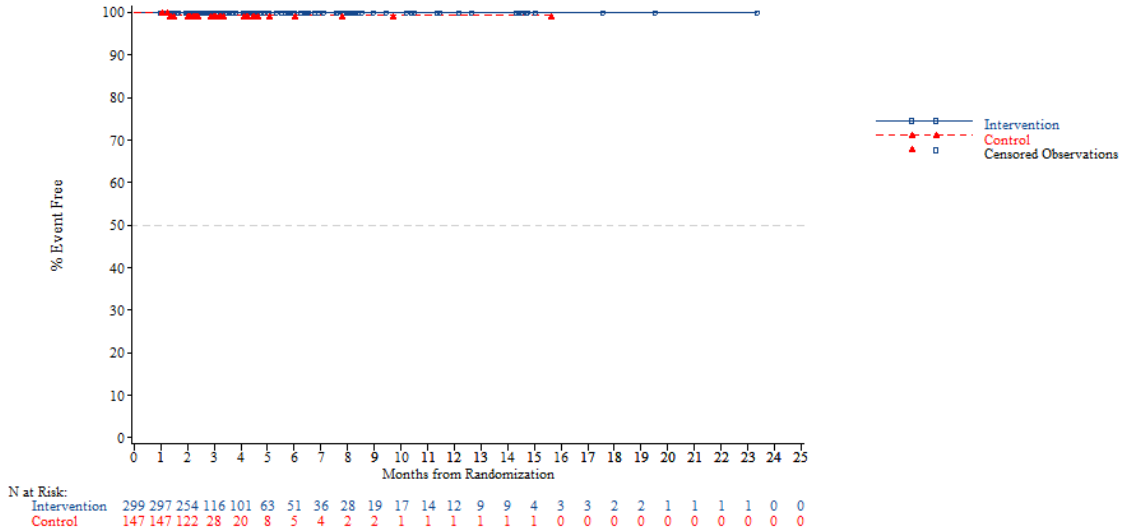


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Jaundice
Age: <65 years



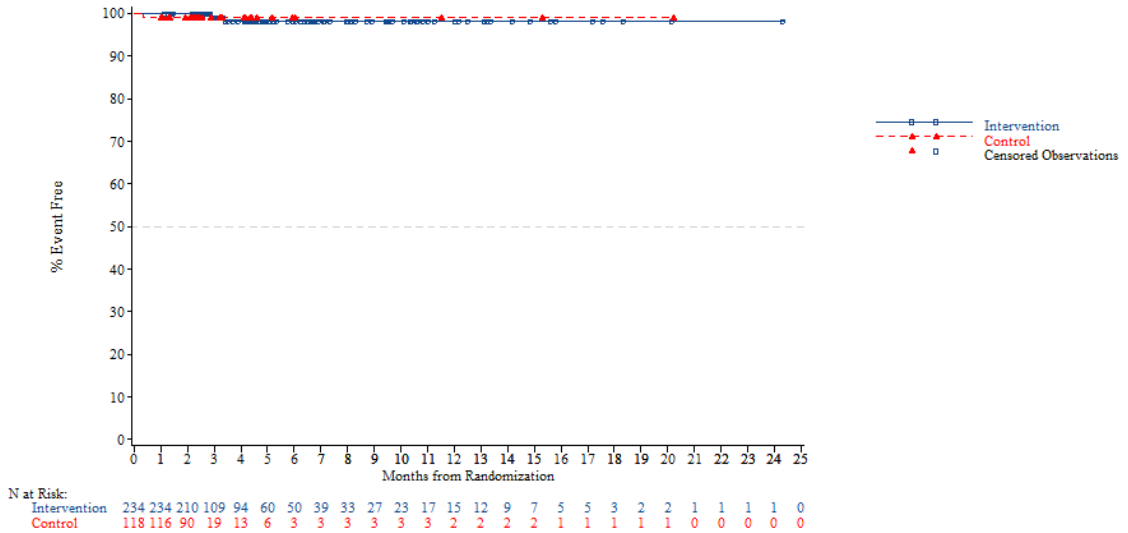

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 299 | 297 | 254 | 116 | 101 | 63 | 51 | 36 | 28 | 19 | 17 | 14 | 12 | 9 | 9 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Control | 147 | 147 | 122 | 28 | 20 | 8 | 5 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Jaundice
Age: >=65 years

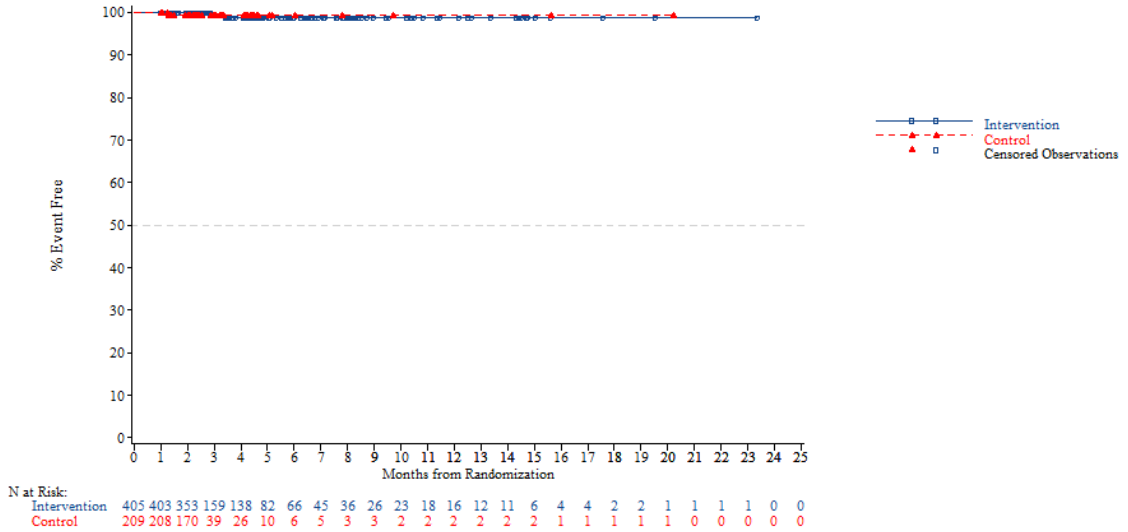



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 234 | 234 | 210 | 109 | 94 | 60 | 50 | 39 | 33 | 27 | 23 | 17 | 15 | 12 | 9 | 7 | 5 | 5 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 118 | 116 | 90 | 19 | 13 | 6 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

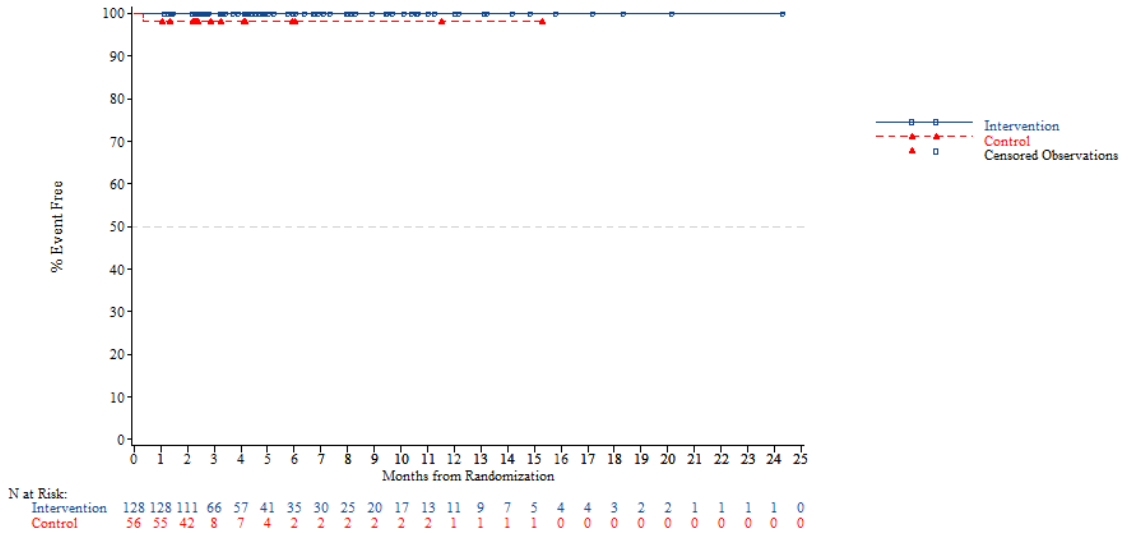
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Jaundice
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

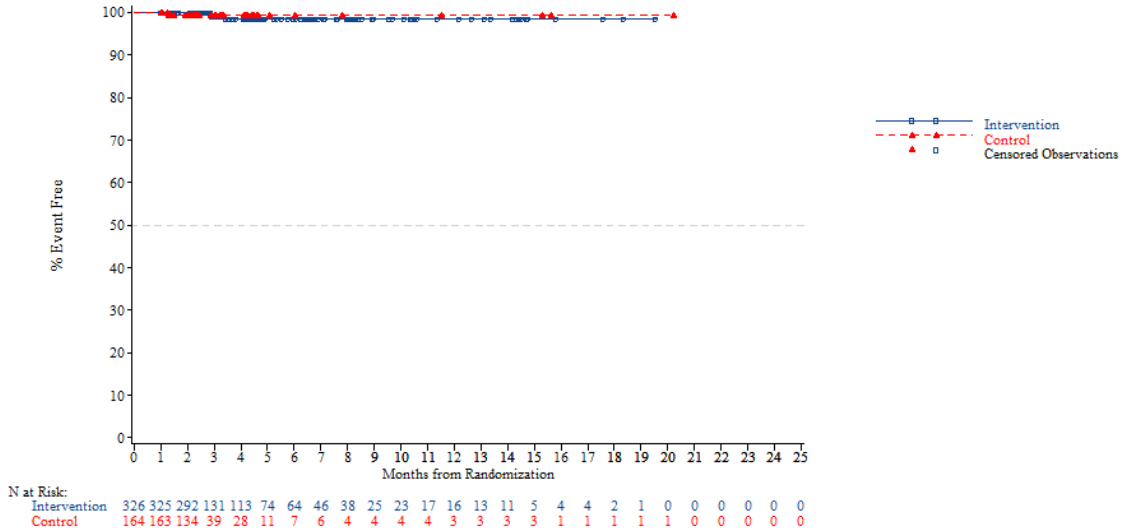


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Jaundice
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

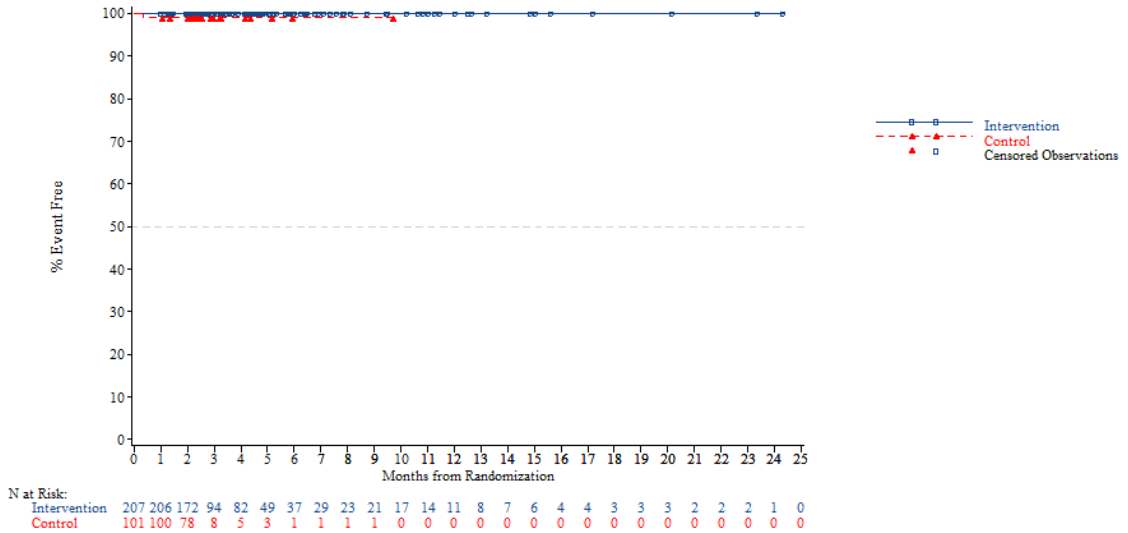
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Jaundice
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

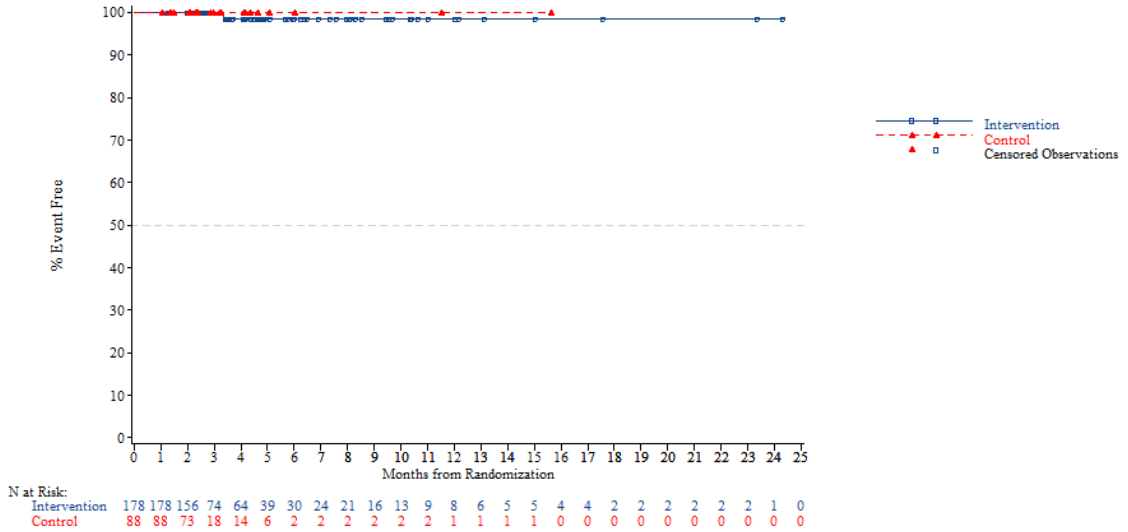


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Jaundice
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

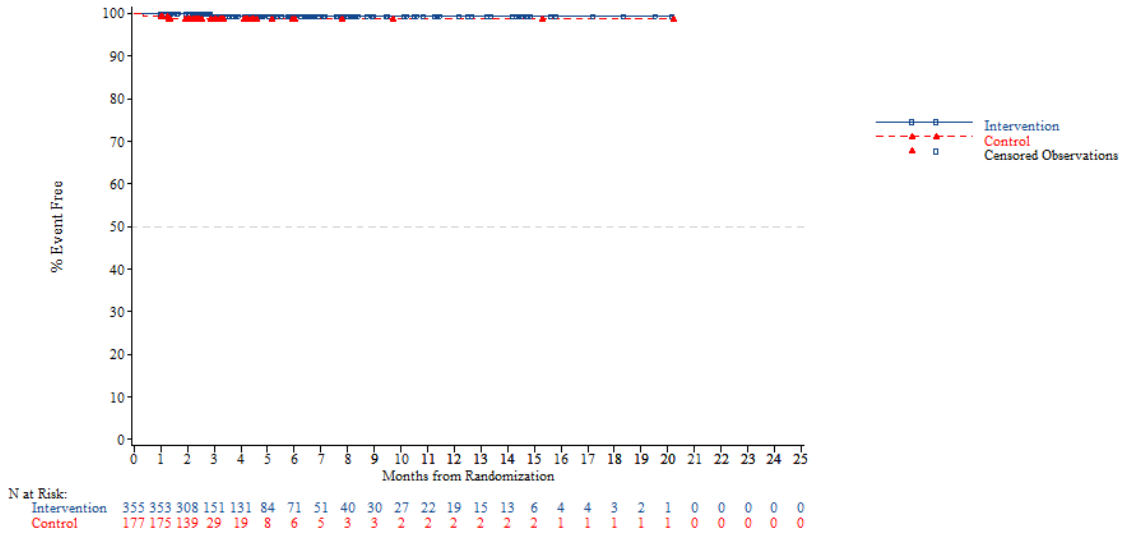
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Jaundice
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

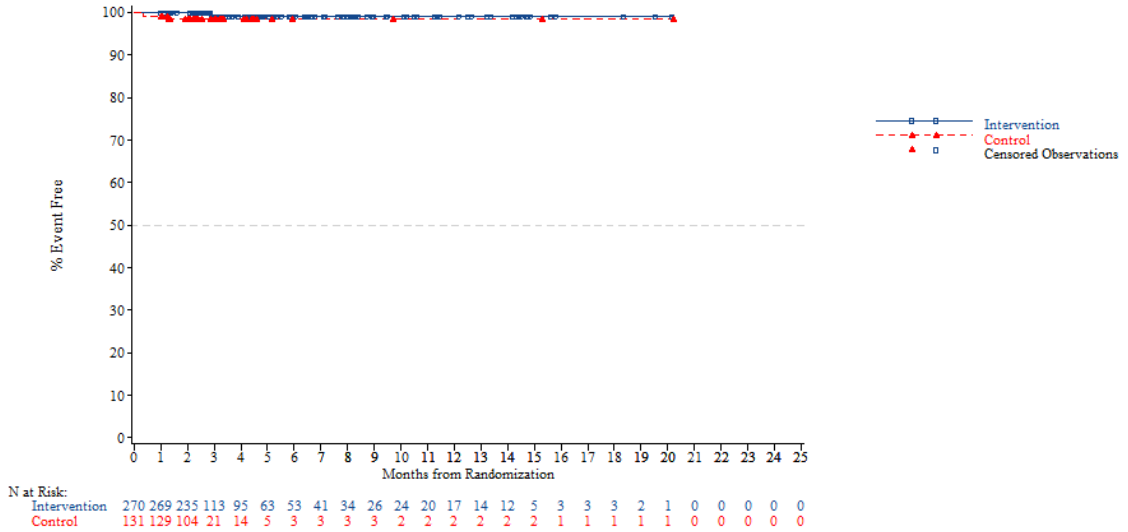


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Jaundice
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

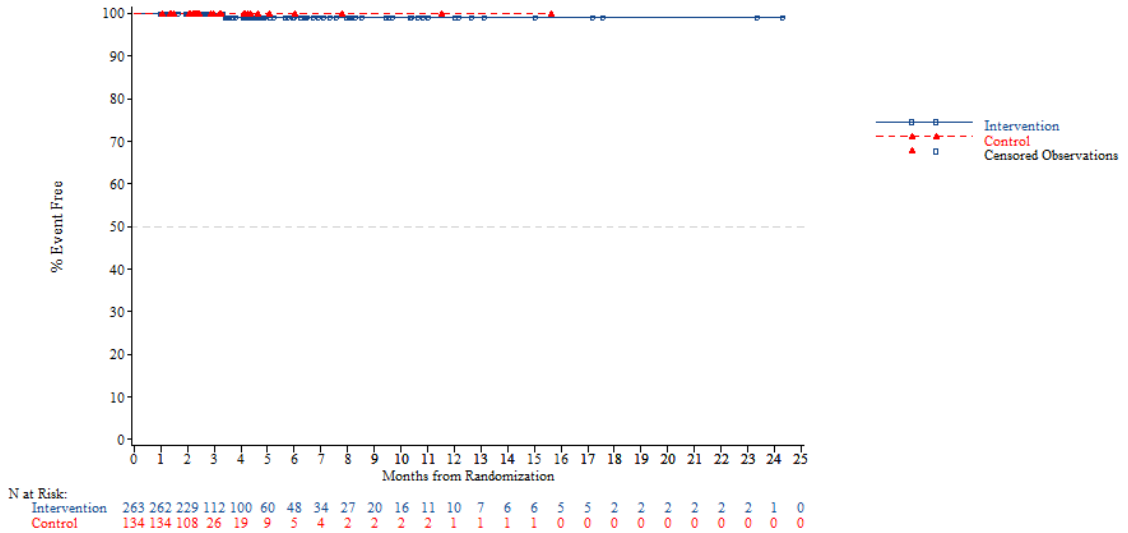
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Jaundice
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

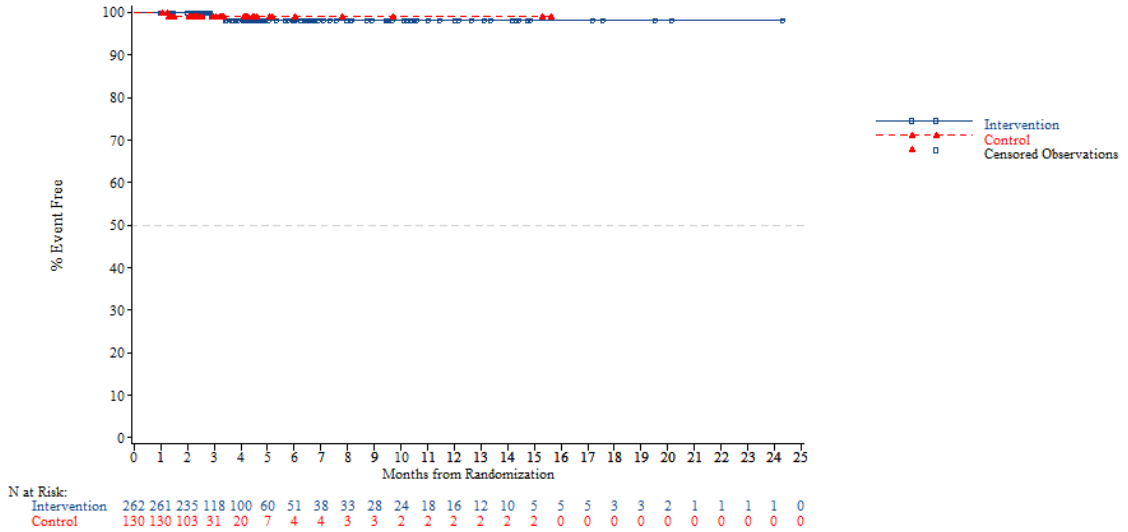


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Jaundice
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

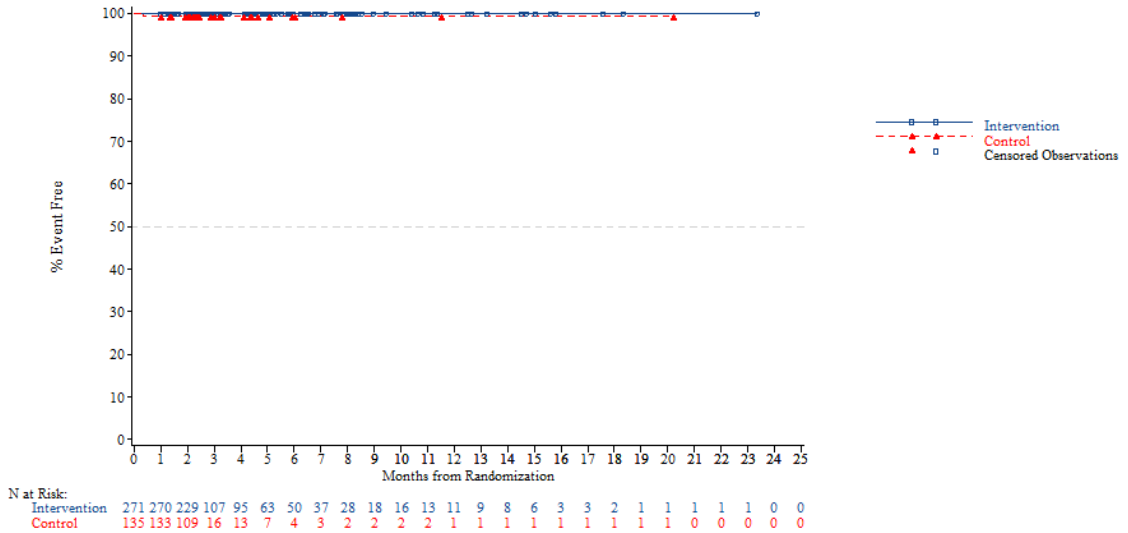
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Jaundice
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

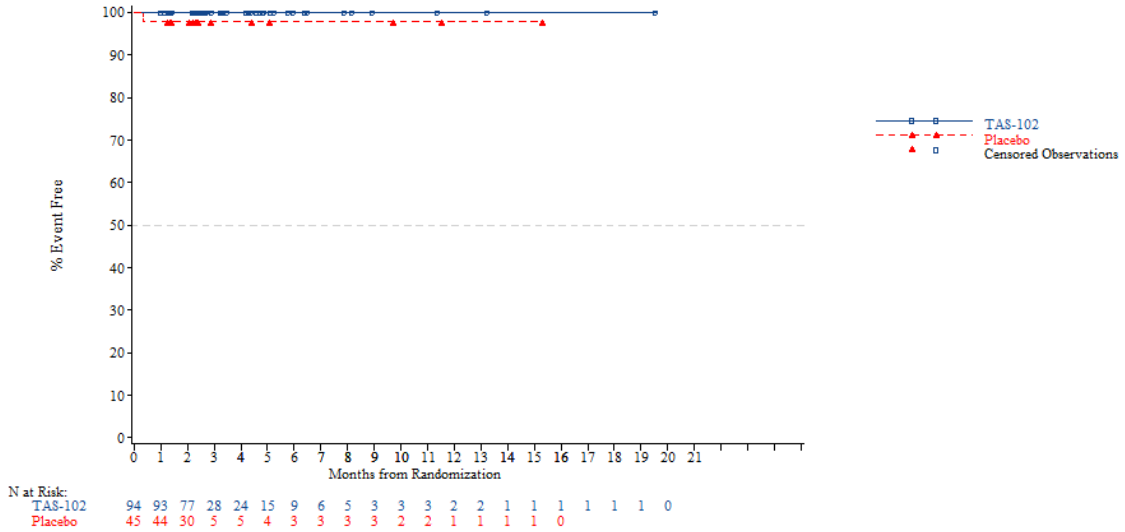


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Jaundice
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

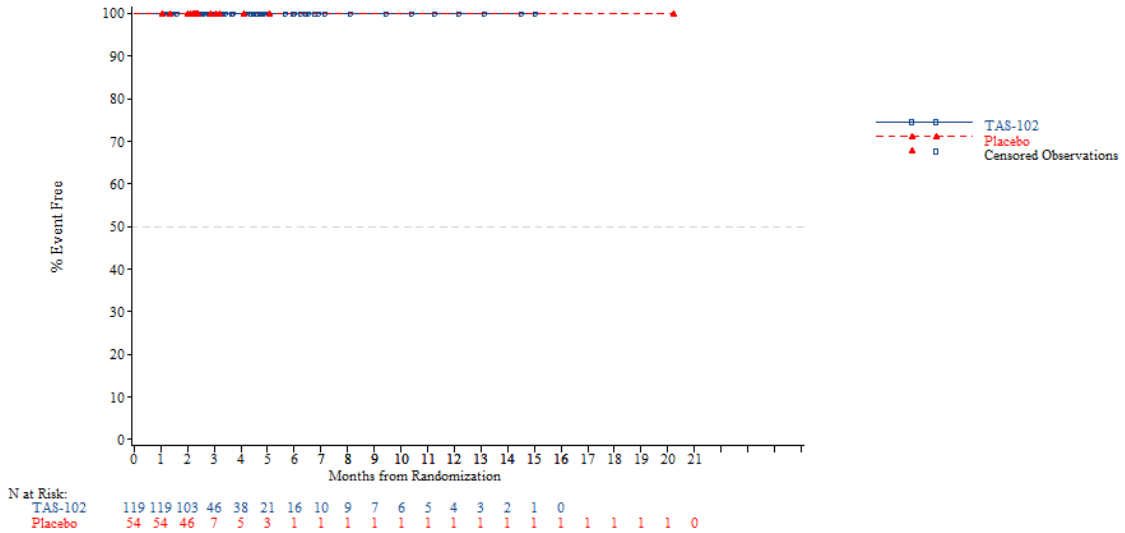
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Jaundice
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

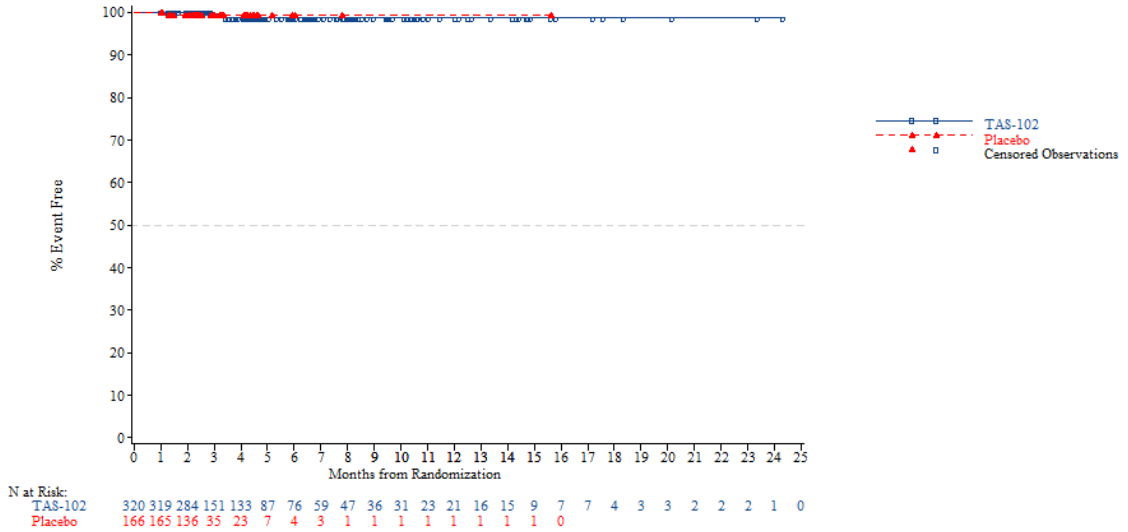


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Jaundice
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

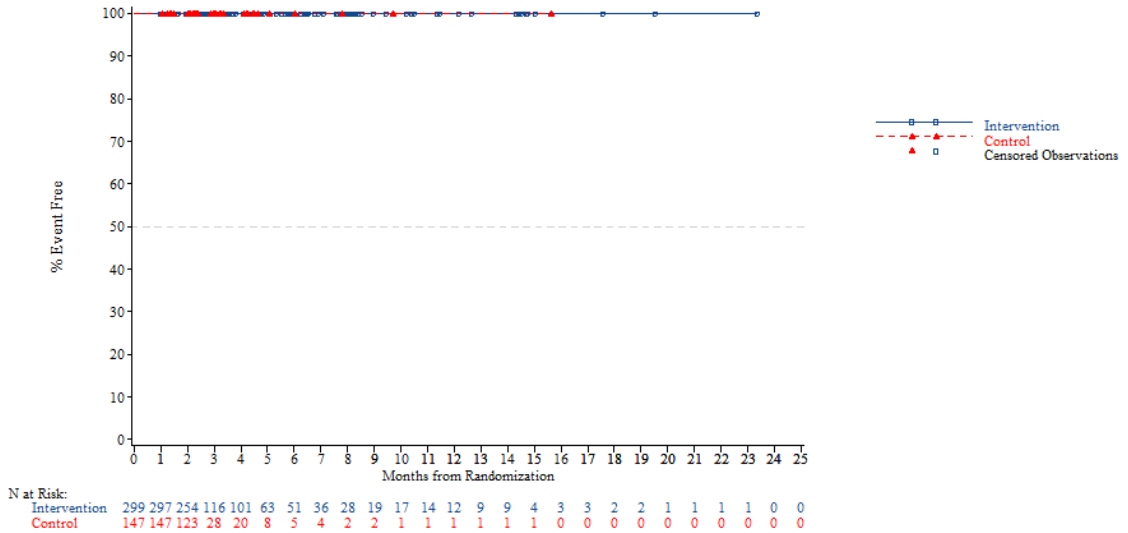
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Jaundice
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

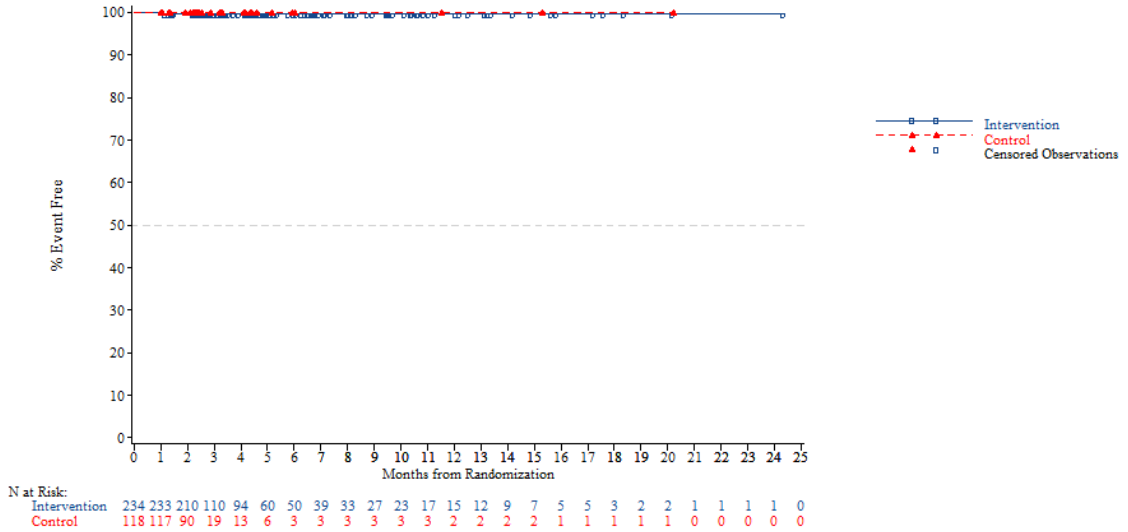


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Jaundice cholestatic
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

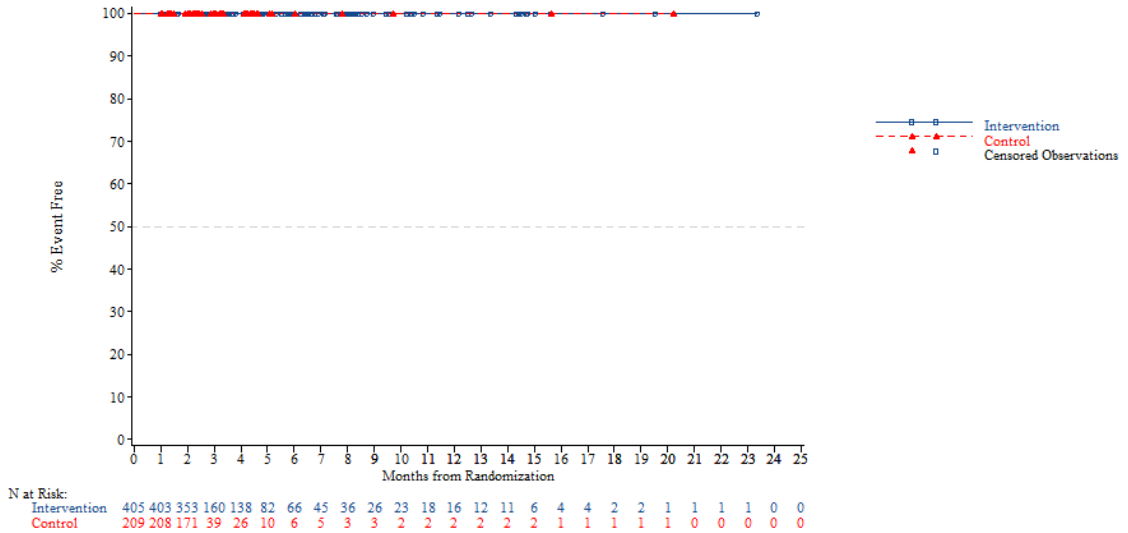
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Jaundice cholestatic
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

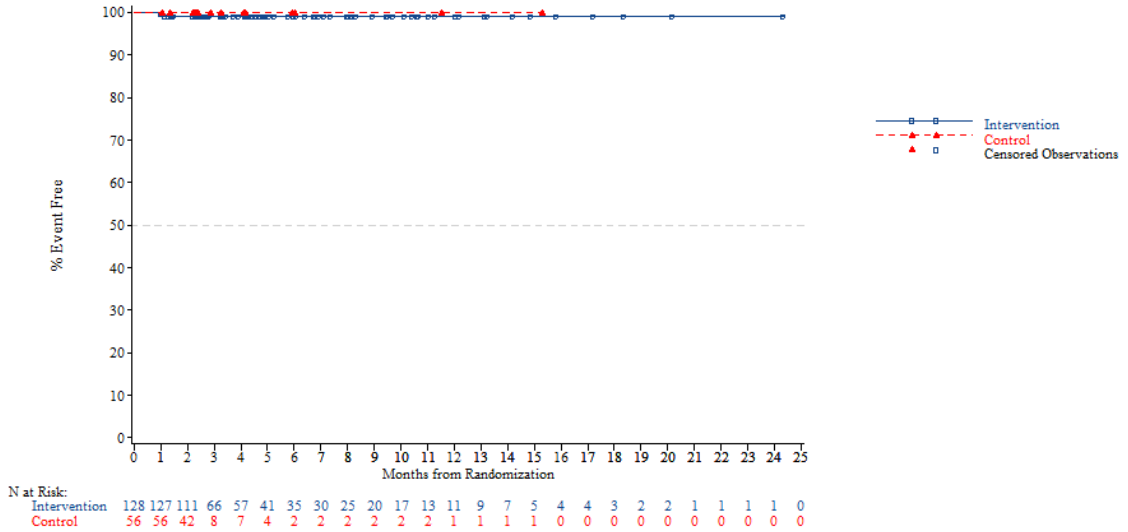


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Jaundice cholestatic
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

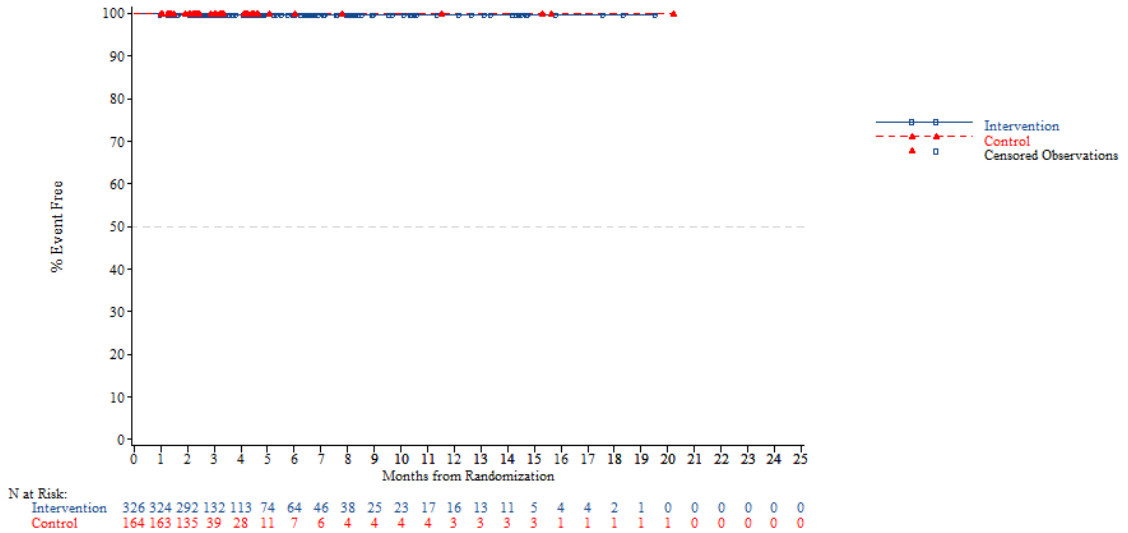
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Jaundice cholestatic
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

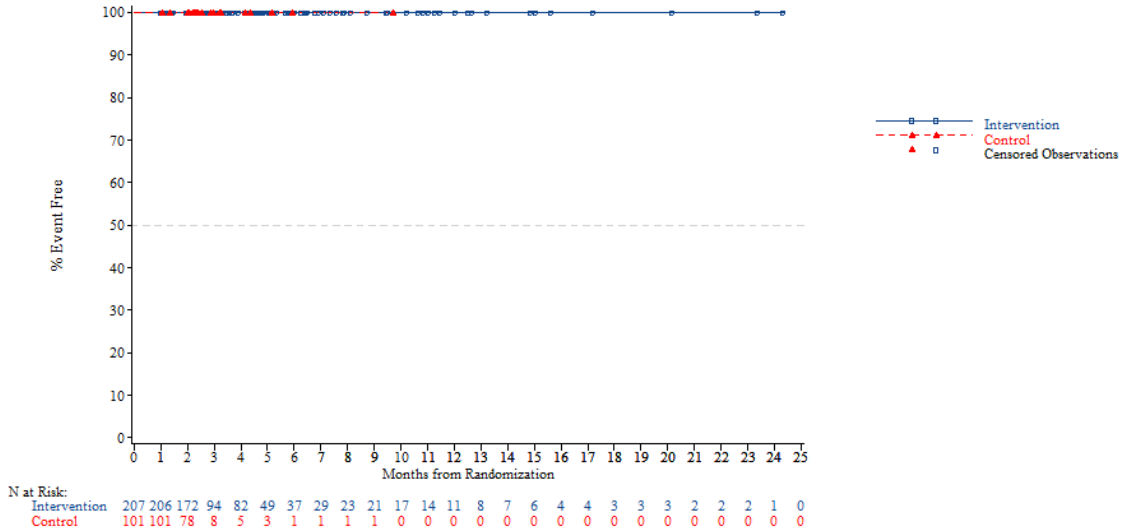


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Jaundice cholestatic
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

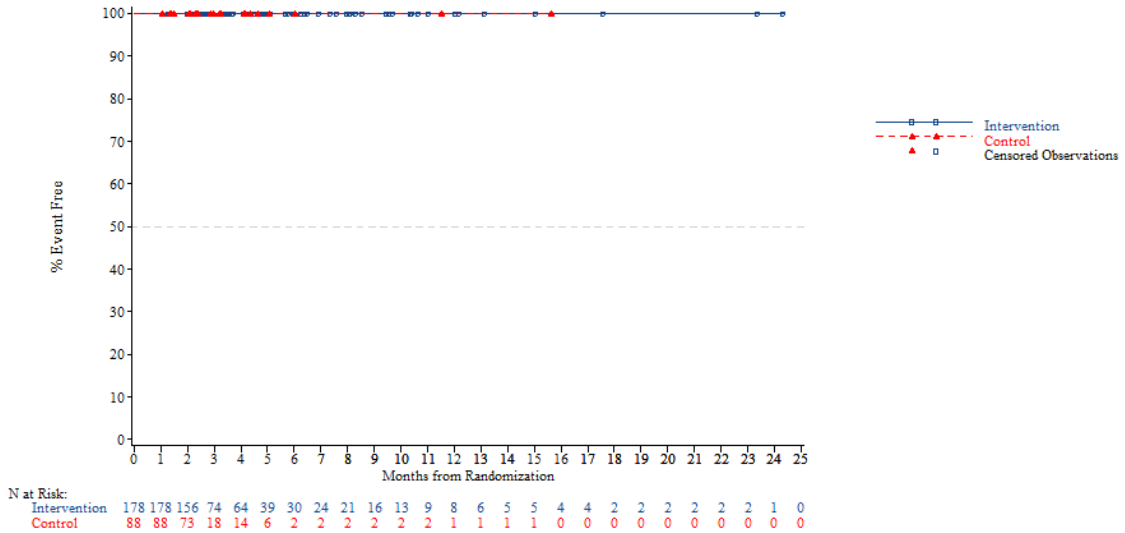
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Jaundice cholestatic
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

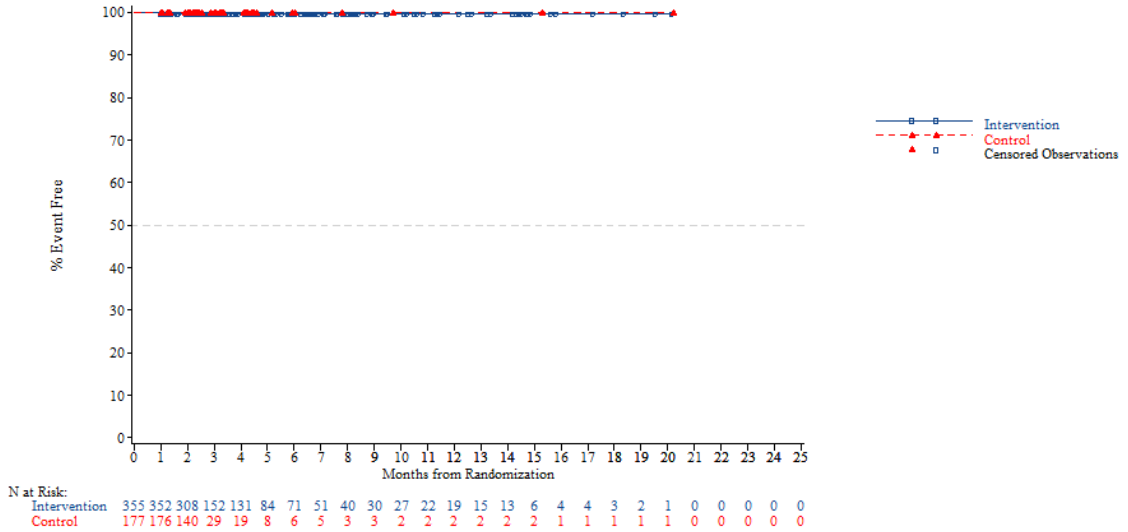


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Jaundice cholestatic
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

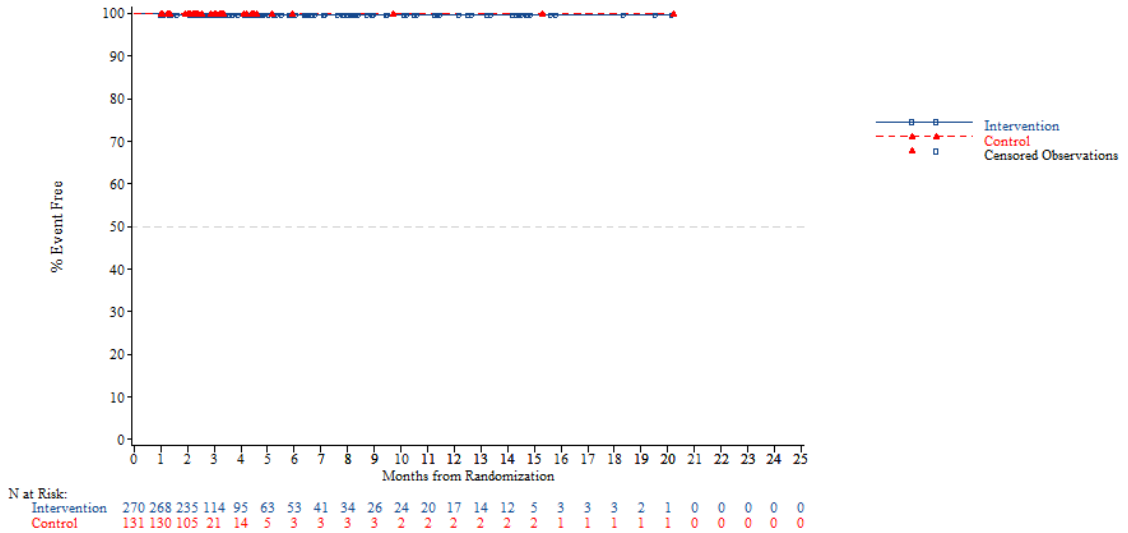
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Jaundice cholestatic
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

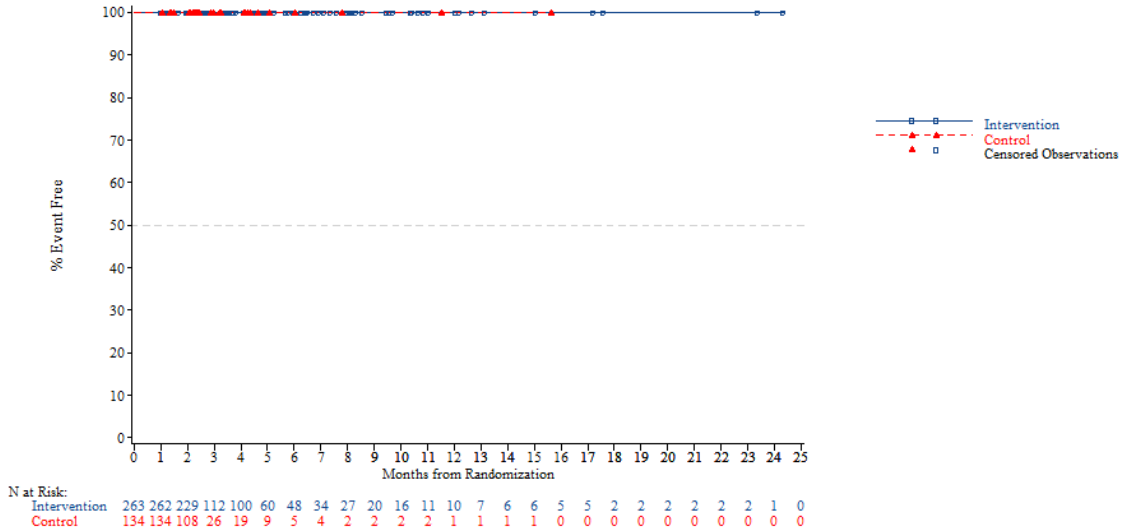


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Jaundice cholestatic
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

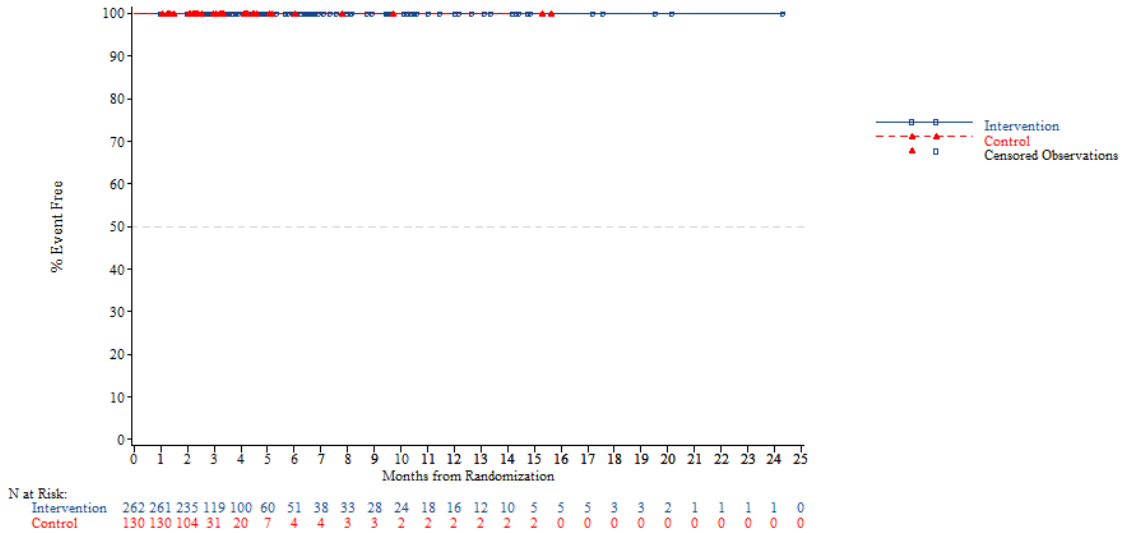
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Jaundice cholestatic
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

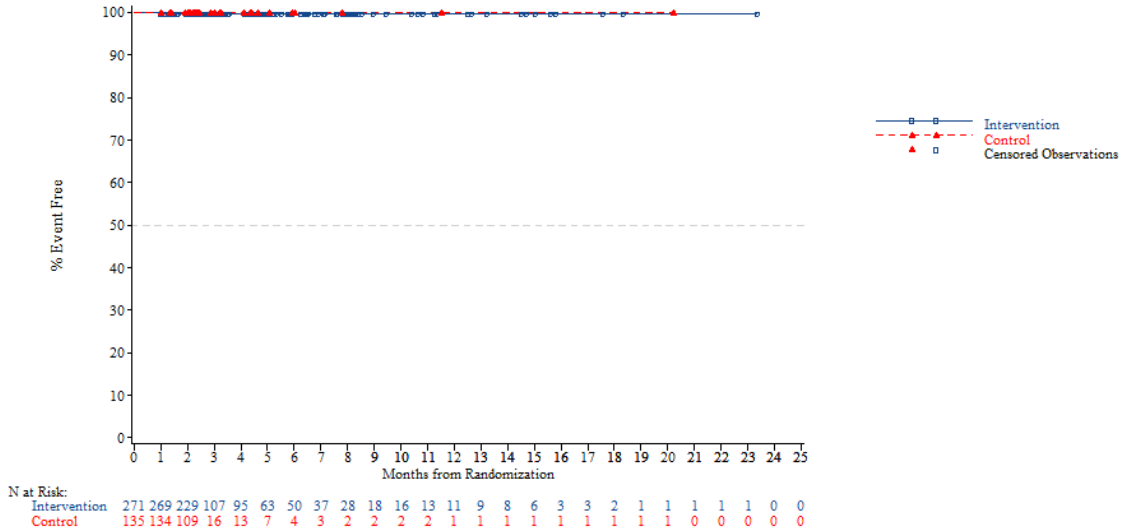


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Jaundice cholestatic
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

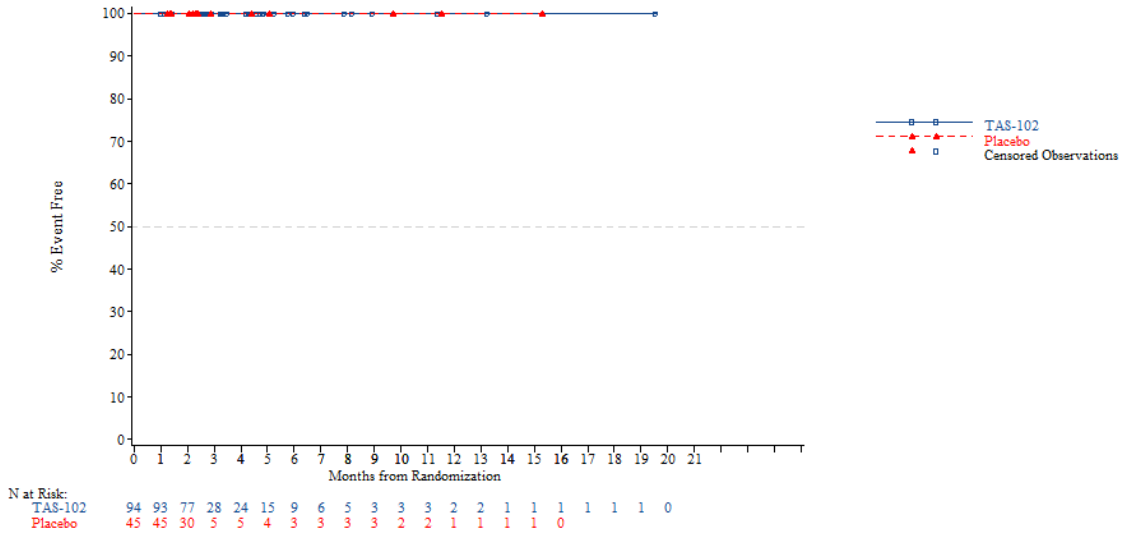
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Jaundice cholestatic
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

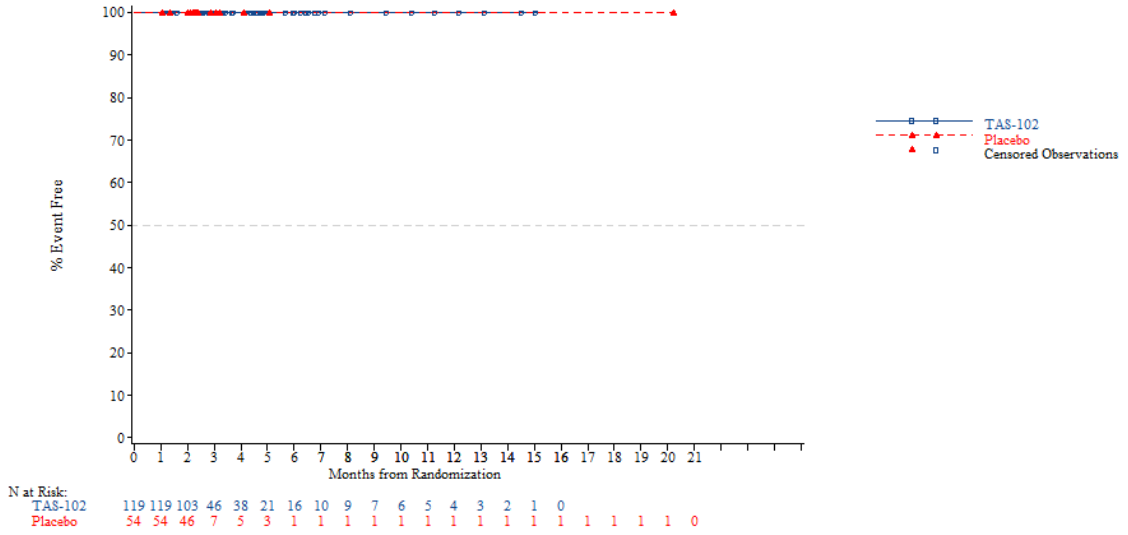


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Jaundice cholestatic
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

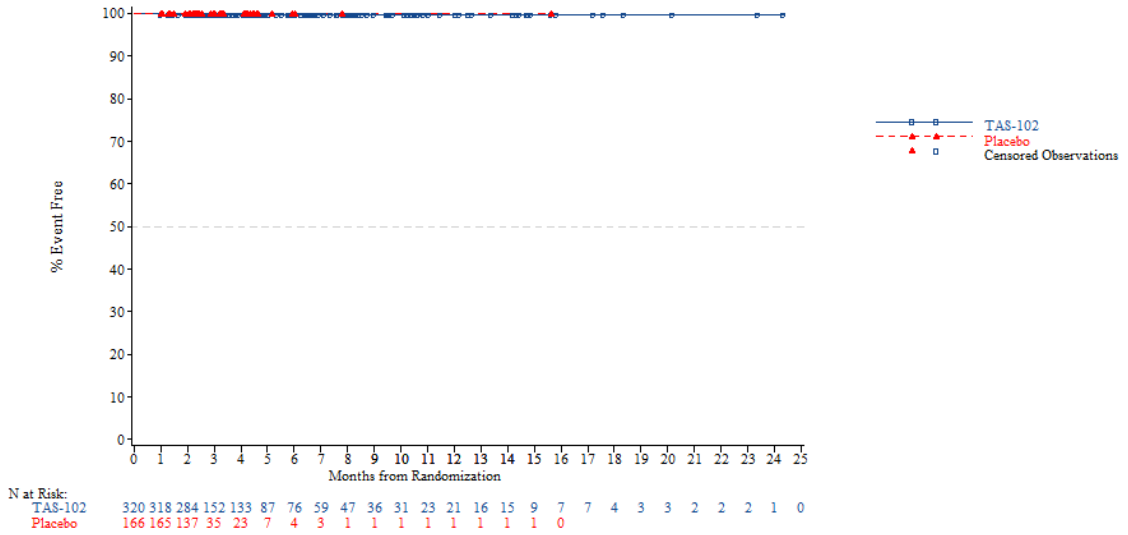
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Jaundice cholestatic
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

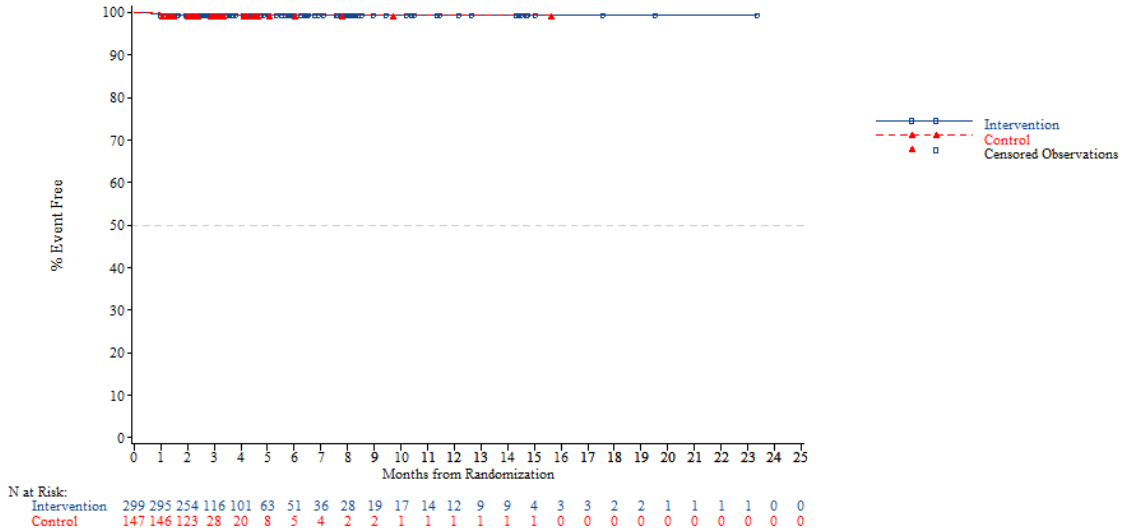


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Hepatobiliary disorders - Jaundice cholestatic
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

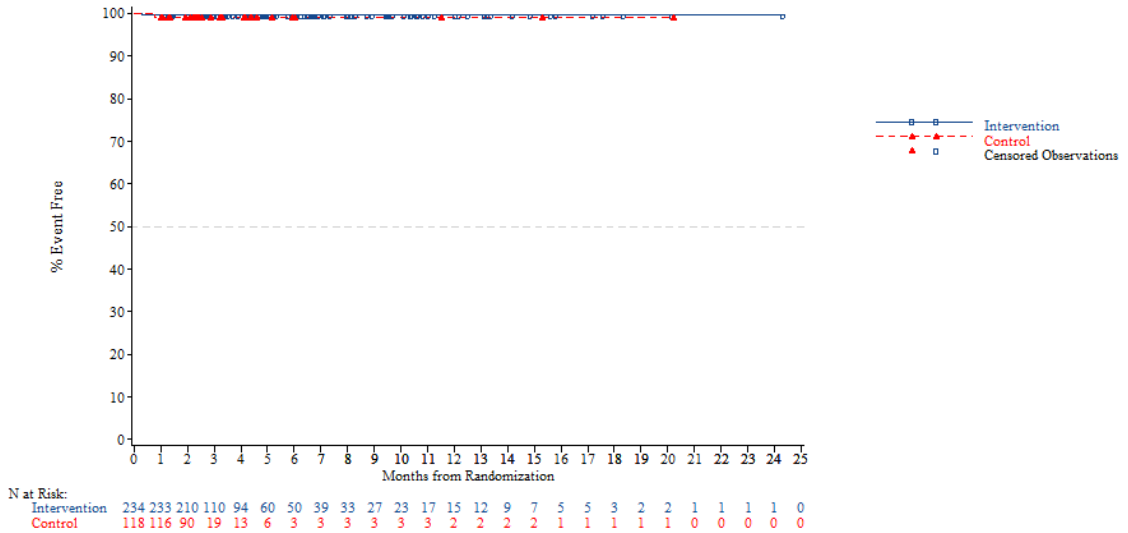
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

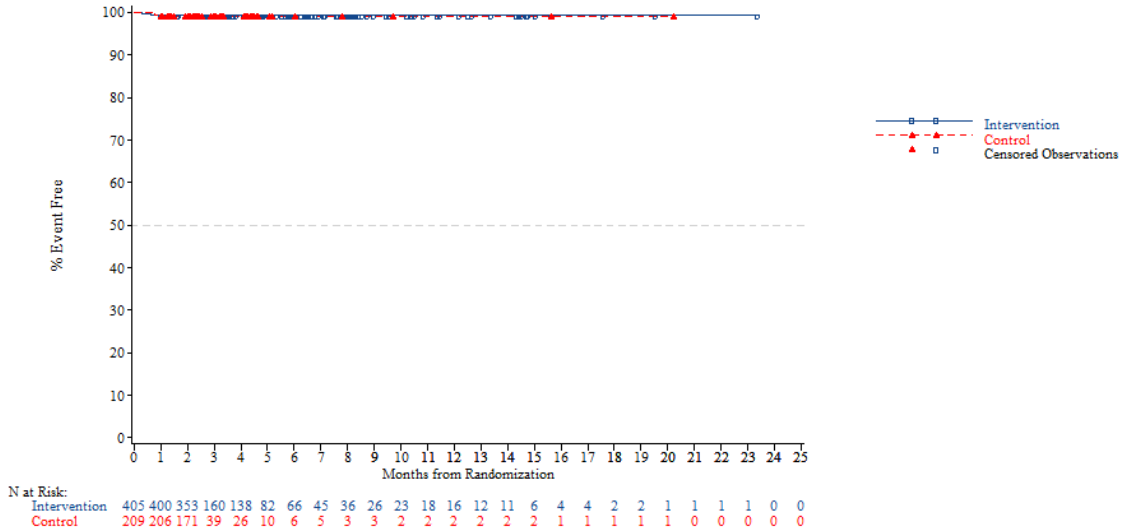


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

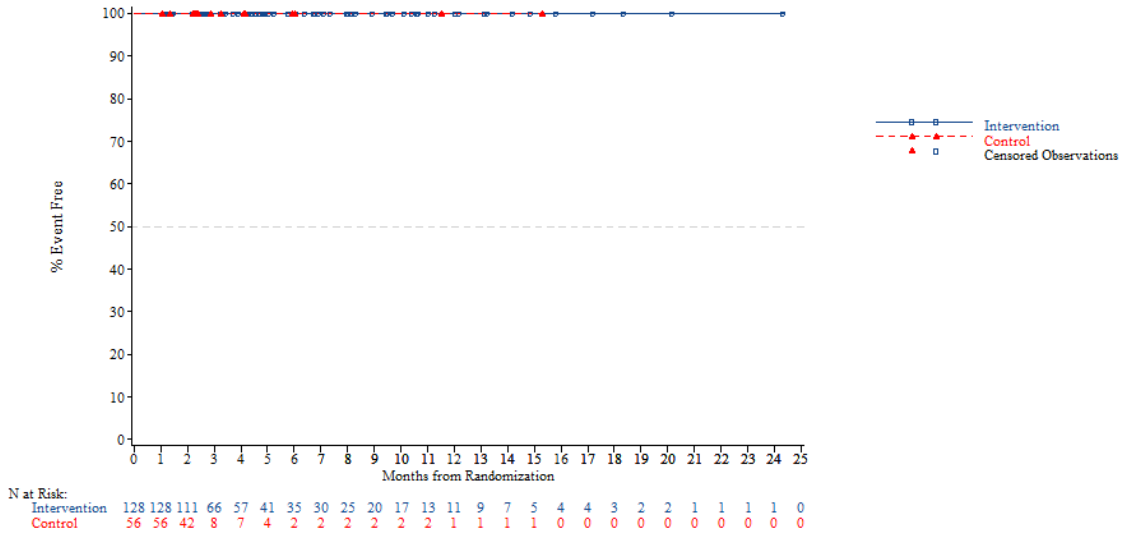
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

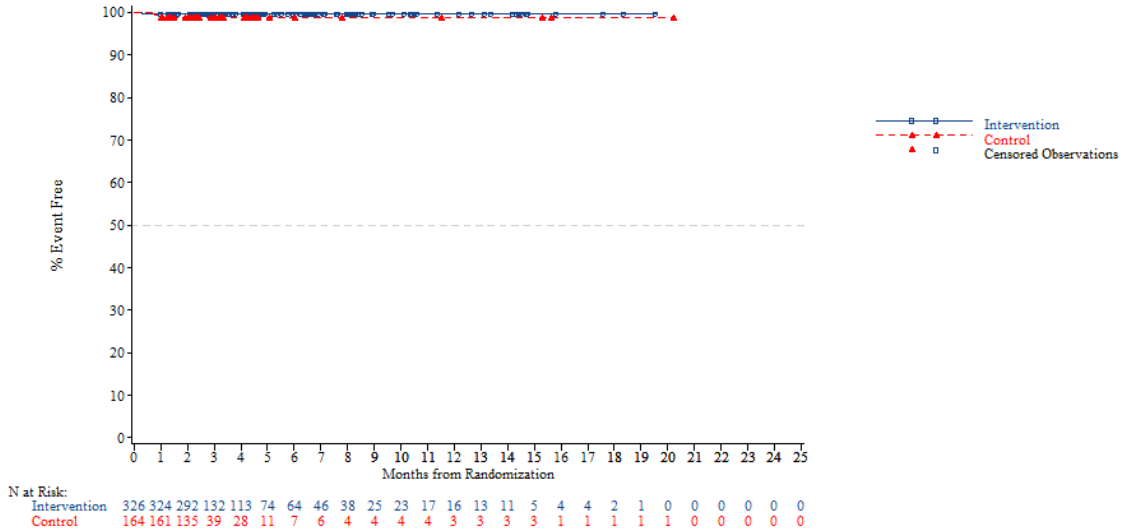


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

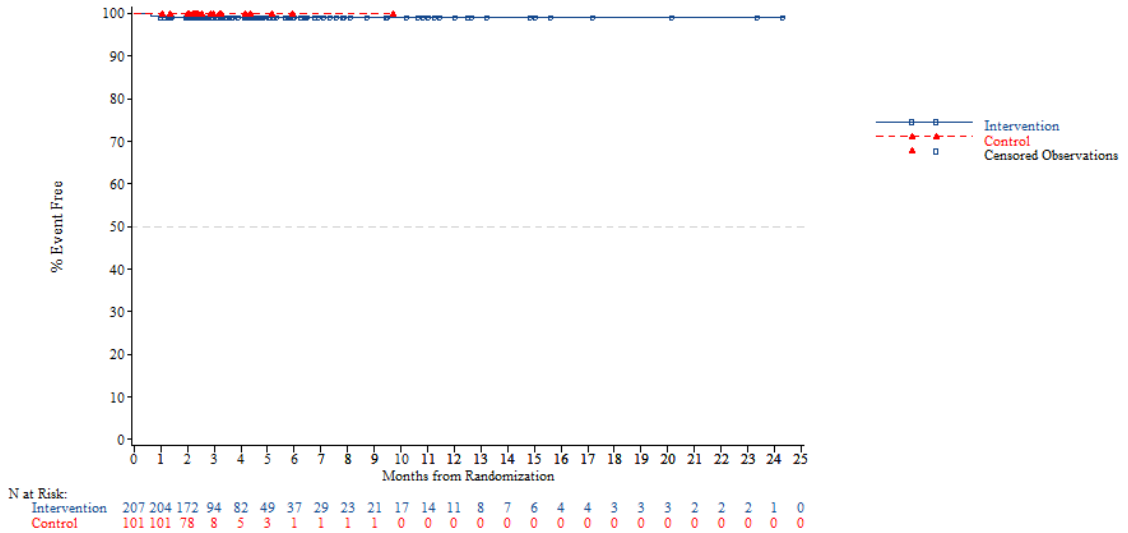
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

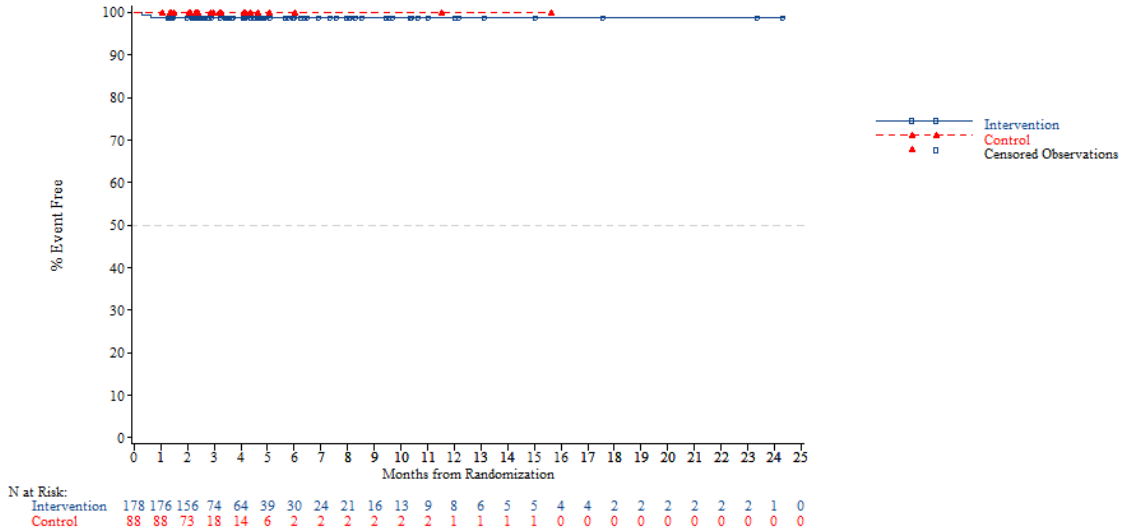


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

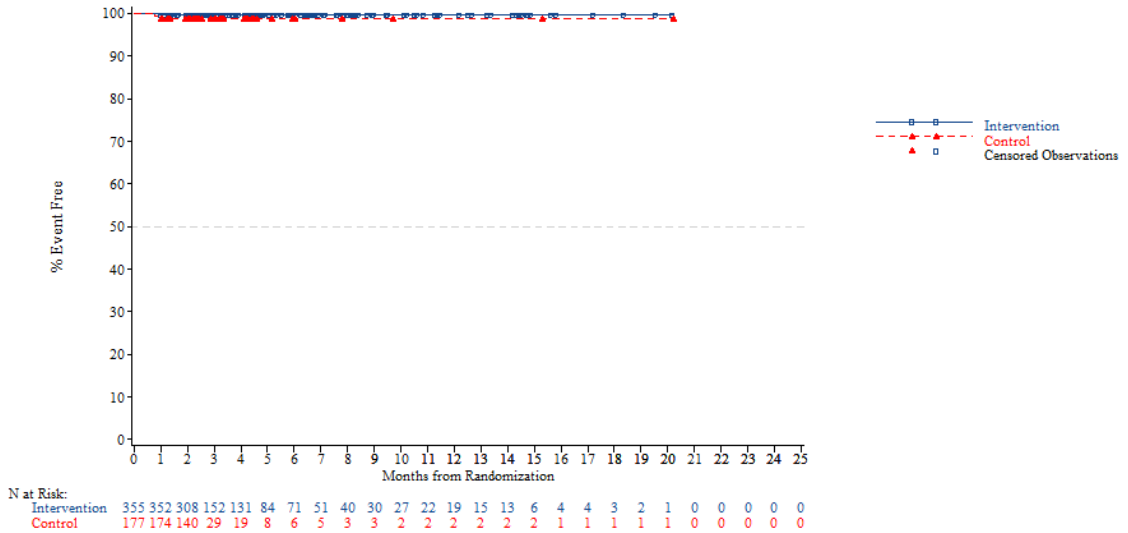
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

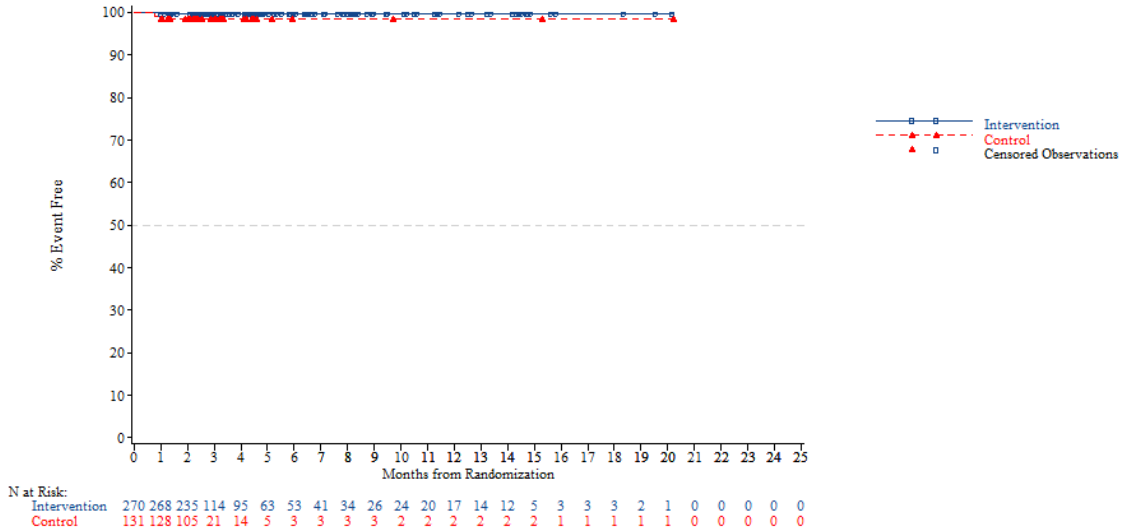


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

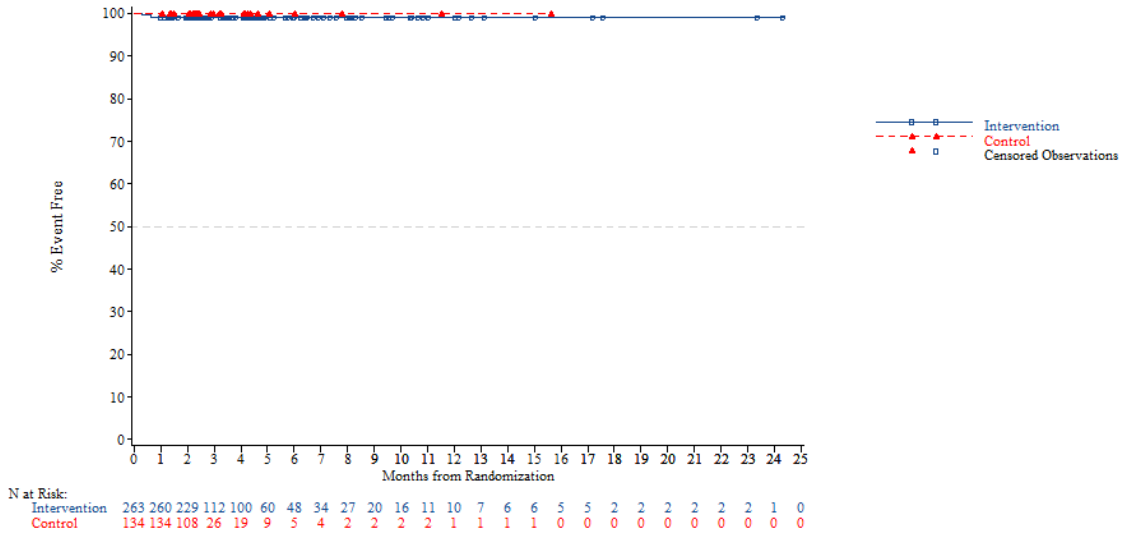
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

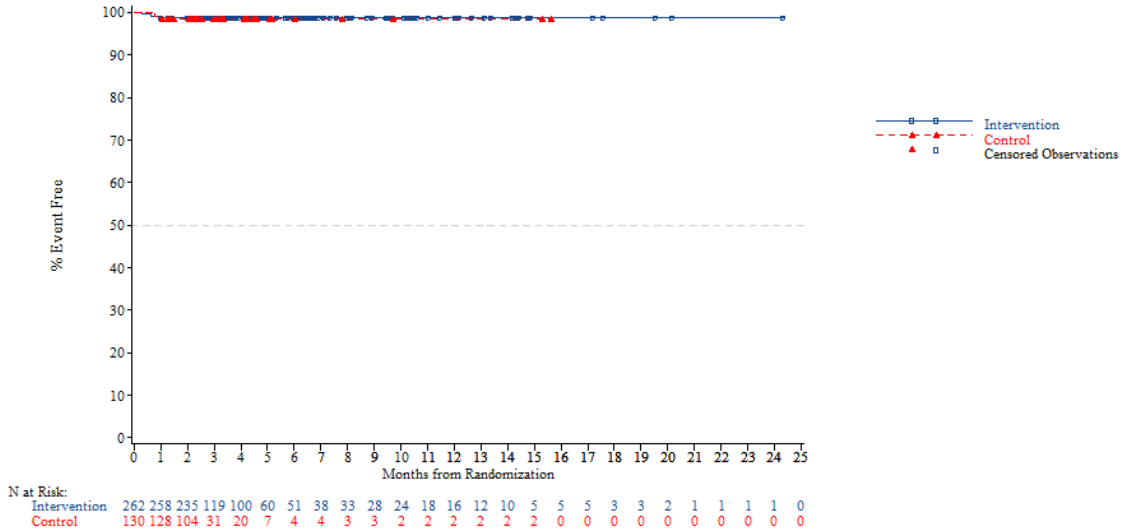


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

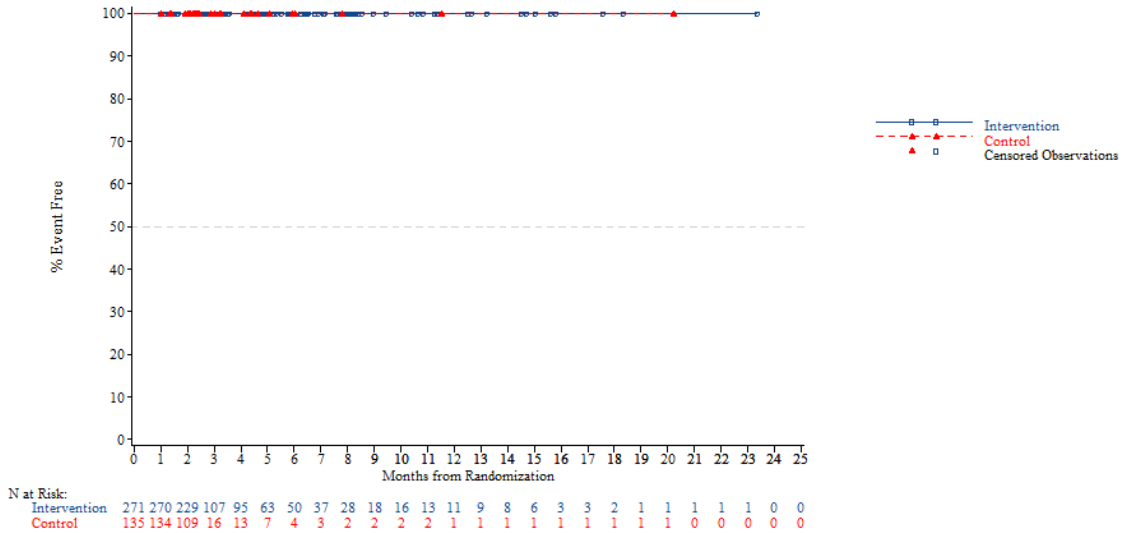
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

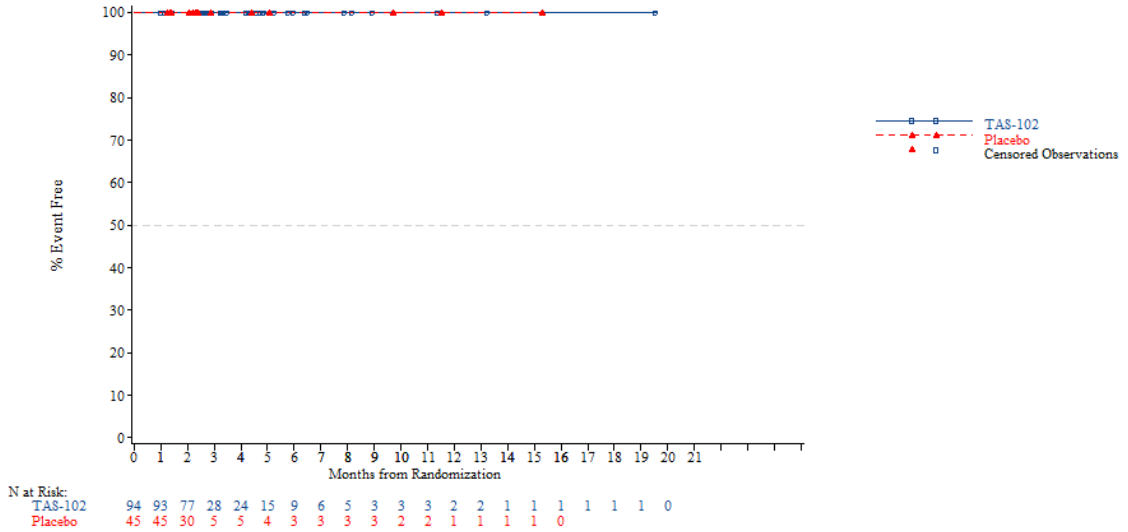


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

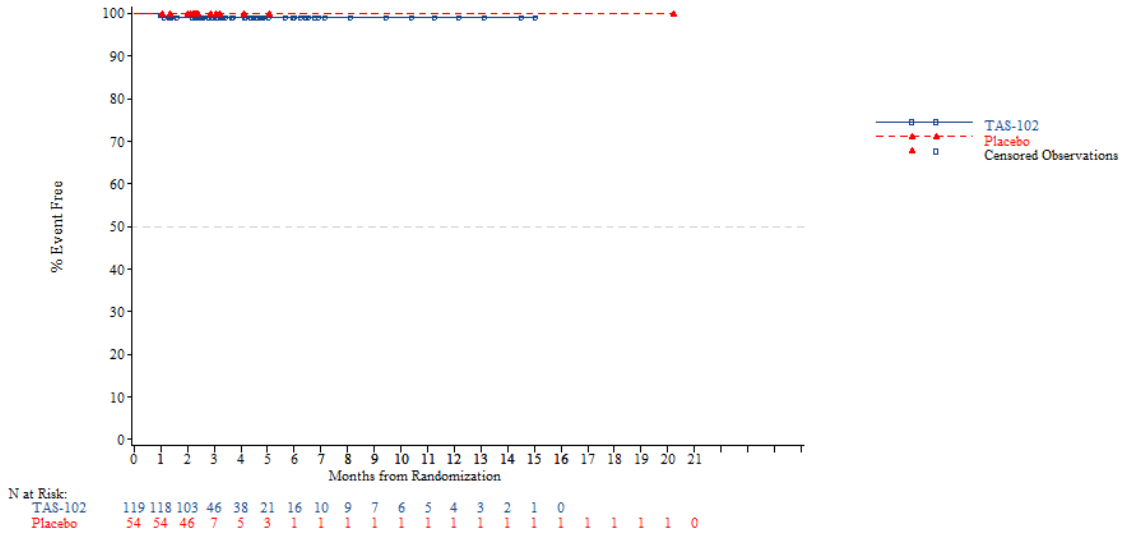
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

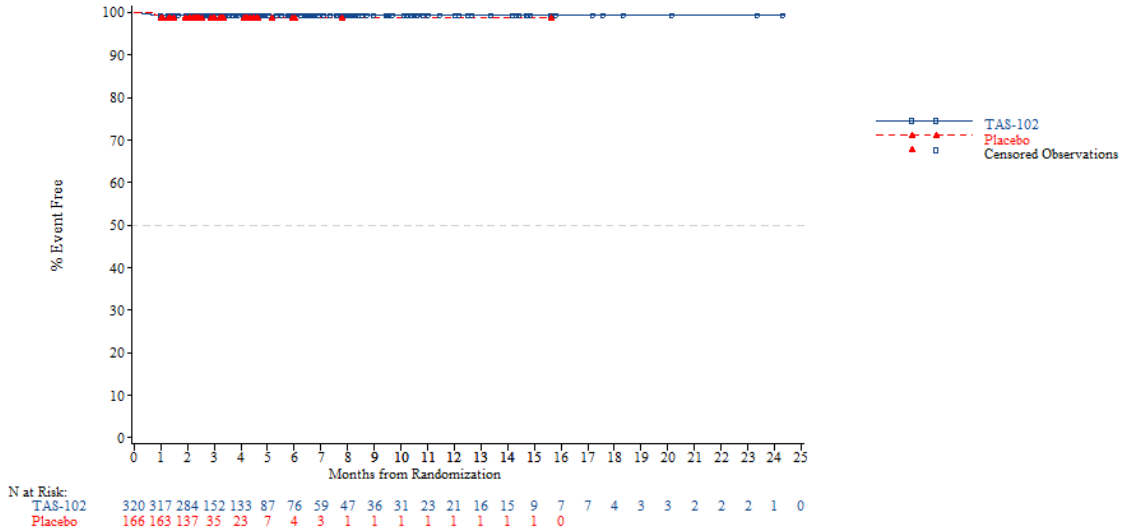


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

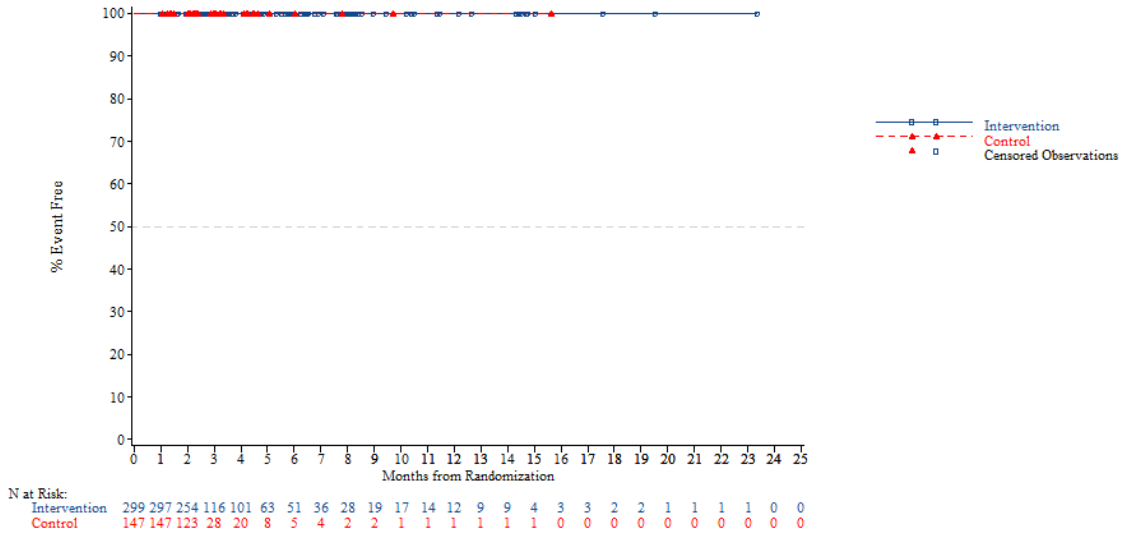
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

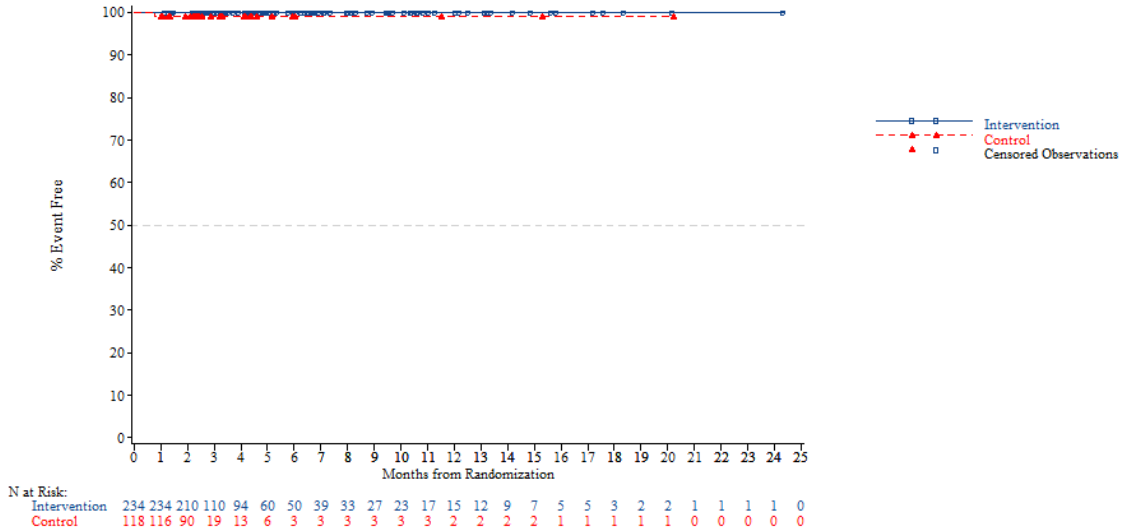


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Bacteraemia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

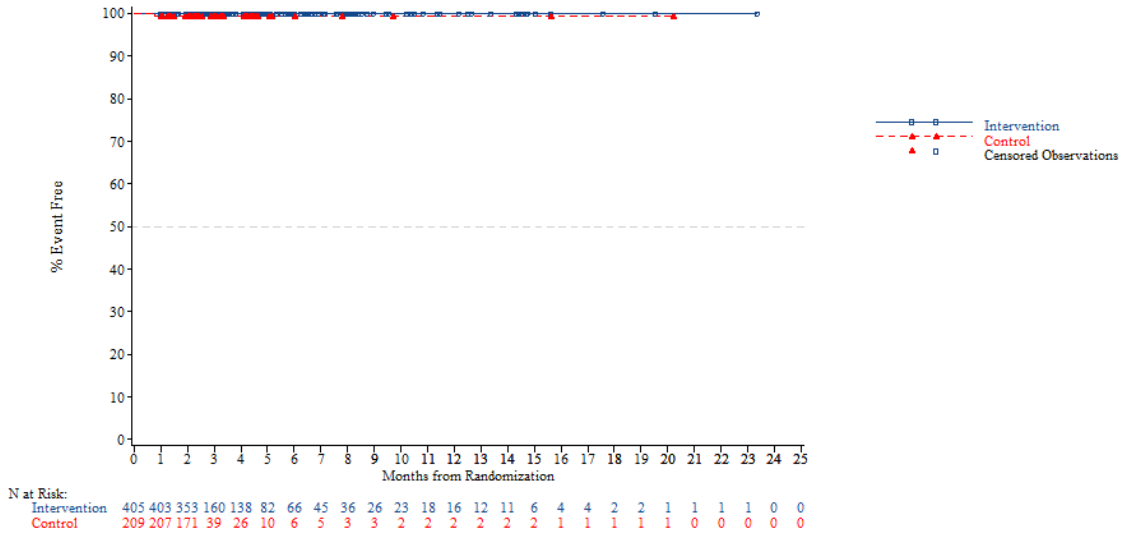
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Bacteraemia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

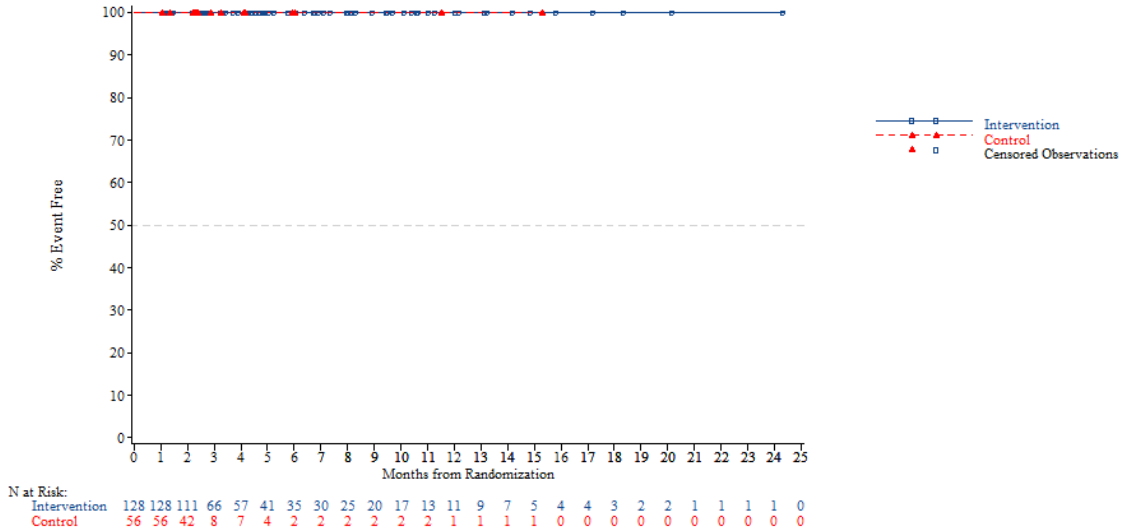


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Bacteraemia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Bacteraemia
Age: >=70 years



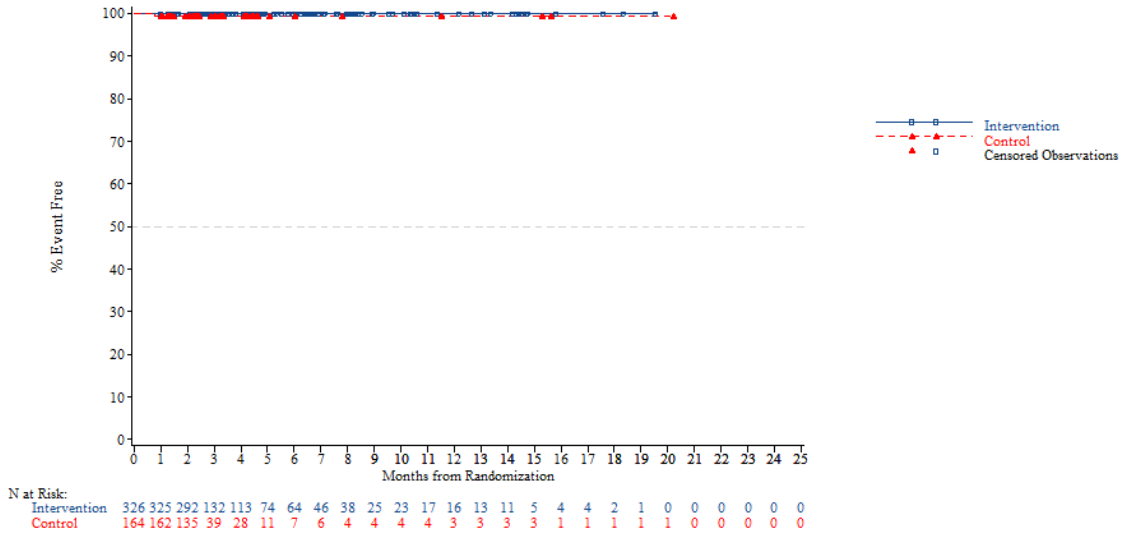

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 128 | 128 | 111 | 66 | 57 | 41 | 35 | 30 | 25 | 20 | 17 | 13 | 11 | 9 | 7 | 5 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Control | 56 | 56 | 42 | 8 | 7 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Bacteraemia
Gender: Male

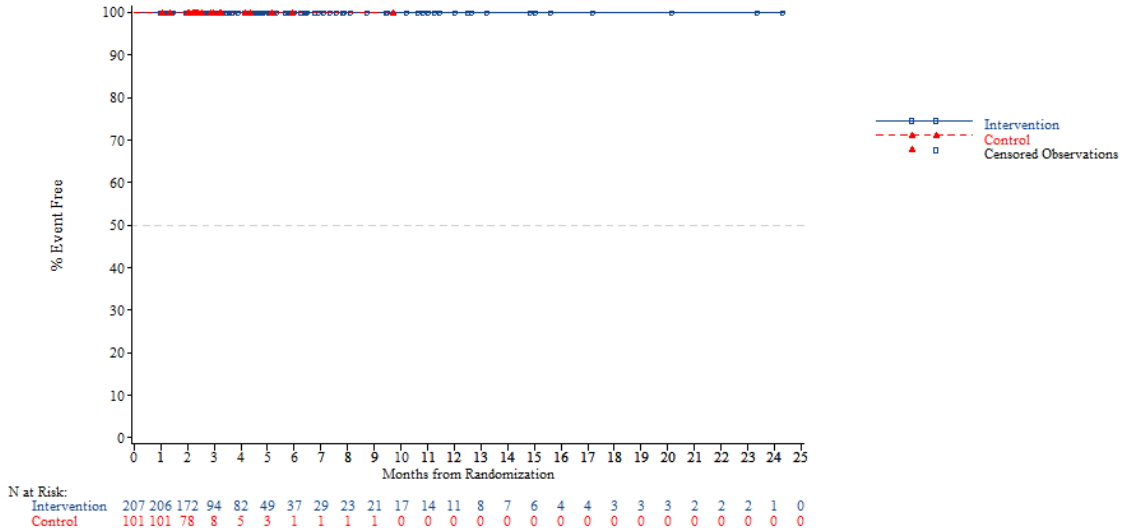



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 325 | 292 | 132 | 113 | 74 | 64 | 46 | 38 | 25 | 23 | 17 | 16 | 13 | 11 | 5 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 162 | 135 | 39 | 28 | 11 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

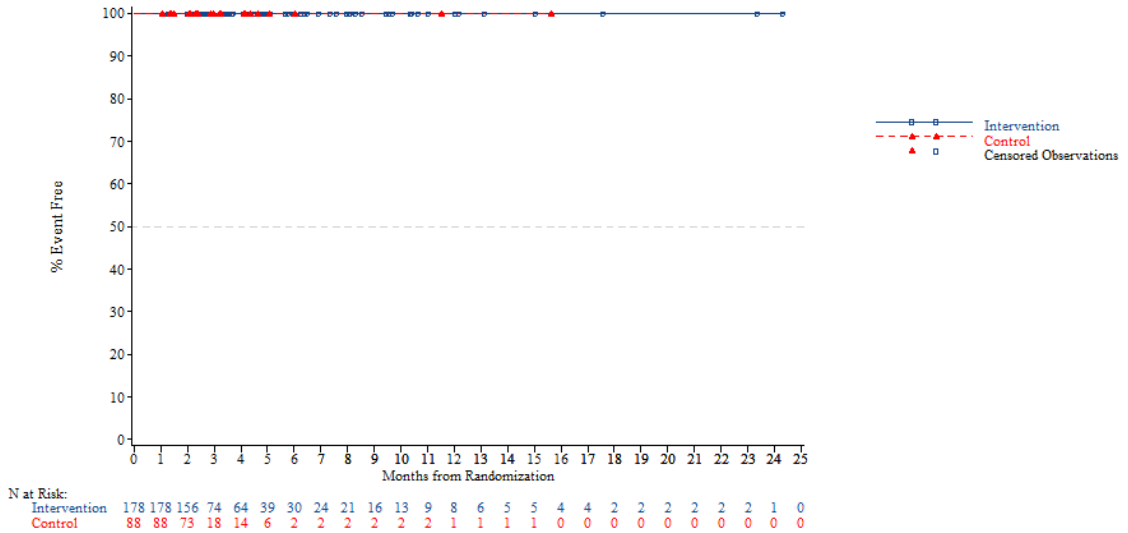
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Bacteraemia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

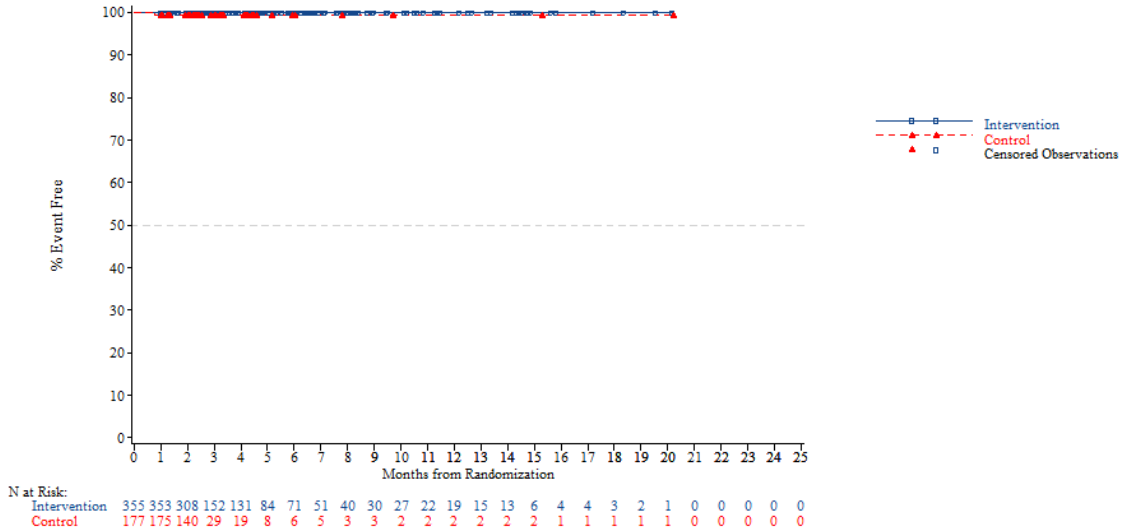


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Bacteraemia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

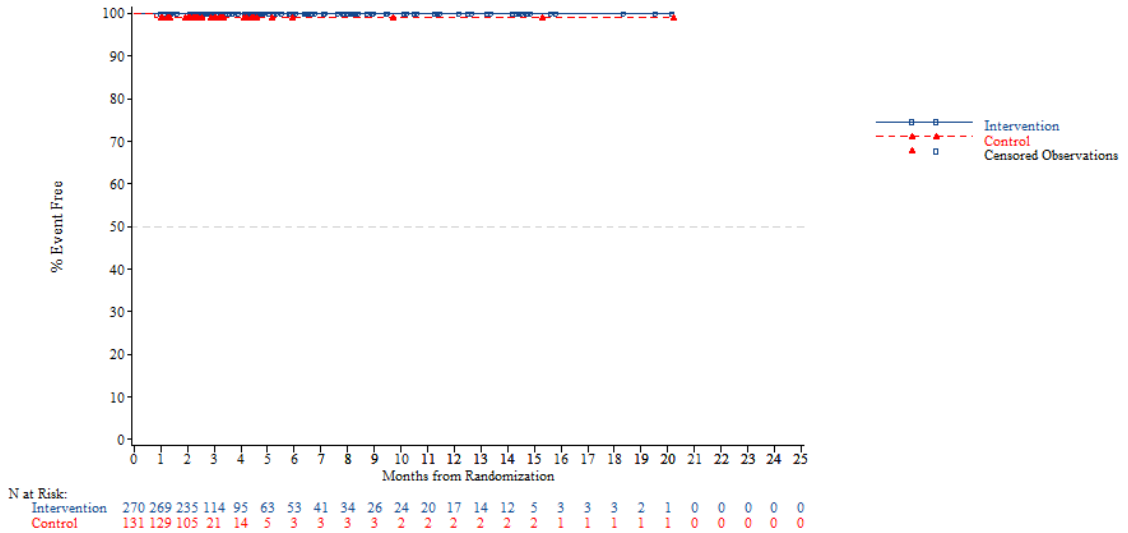
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Bacteraemia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

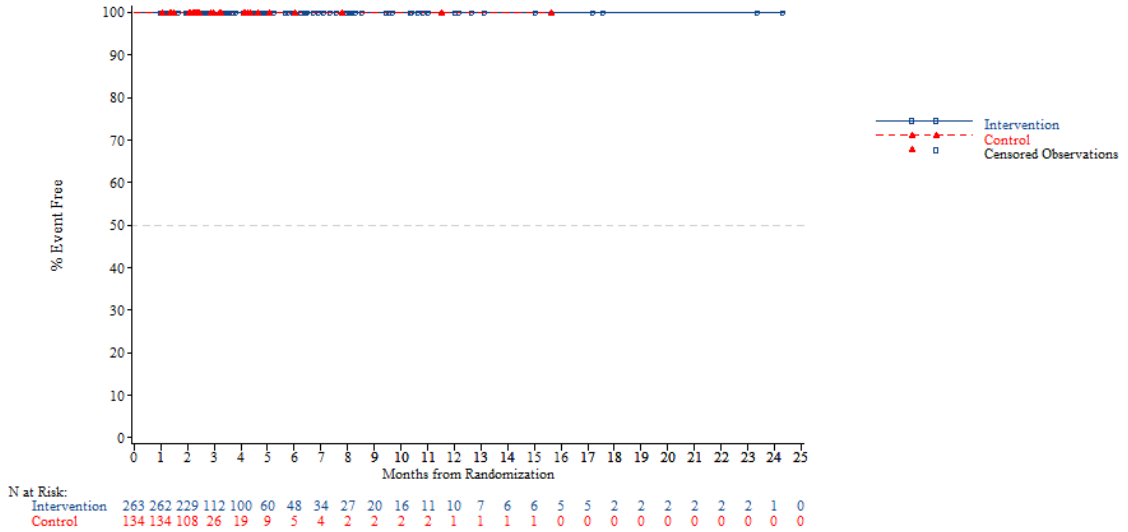


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Bacteraemia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

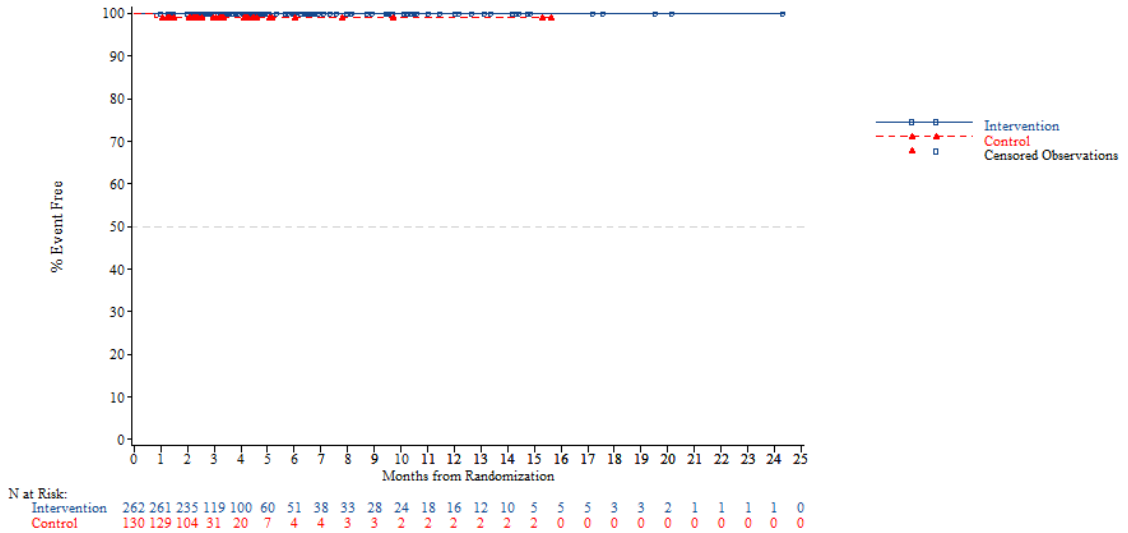
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Bacteraemia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

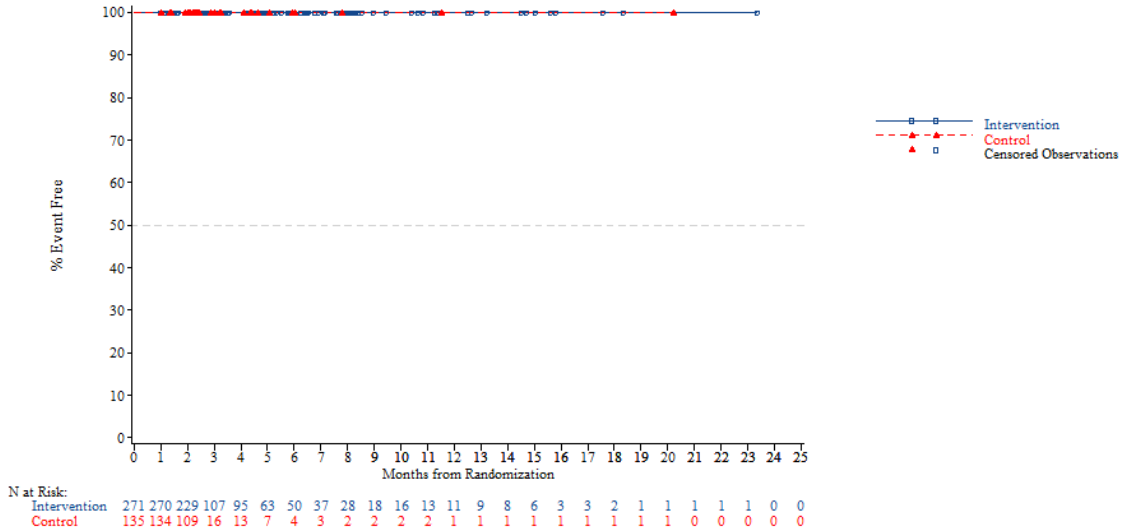


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Bacteraemia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

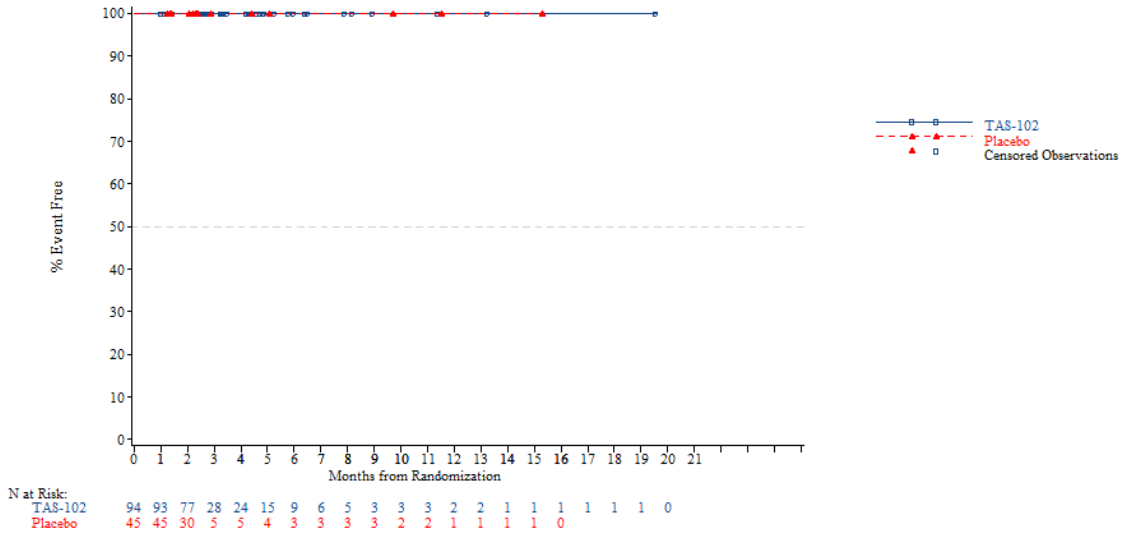
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Bacteraemia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

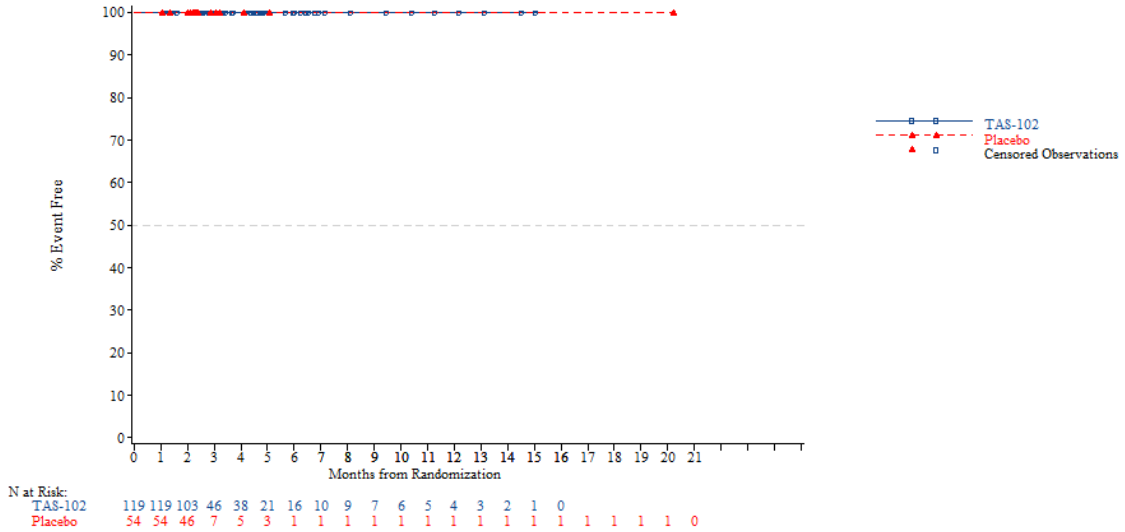


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Bacteraemia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

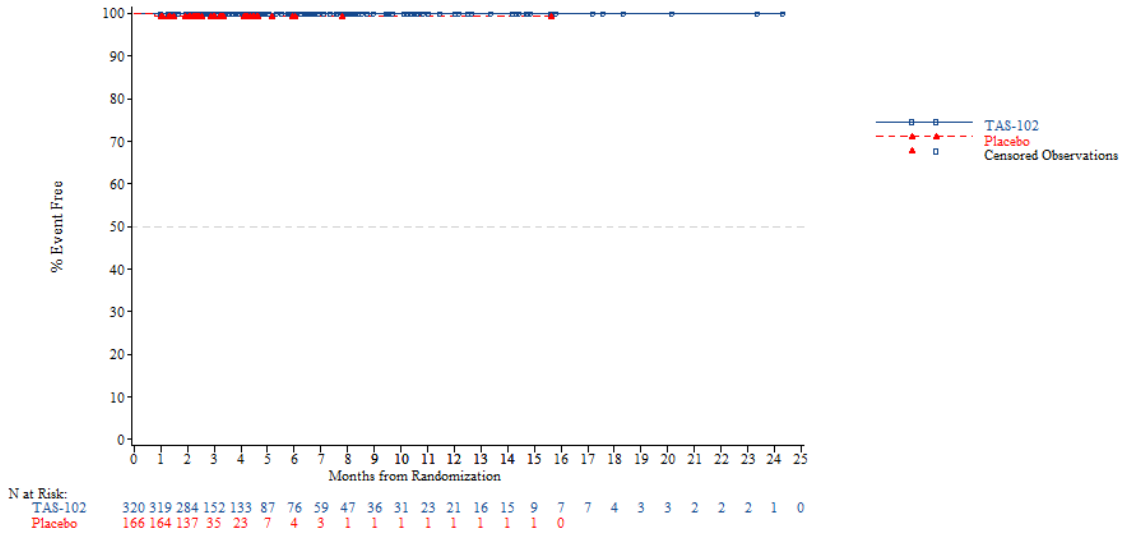
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Bacteraemia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

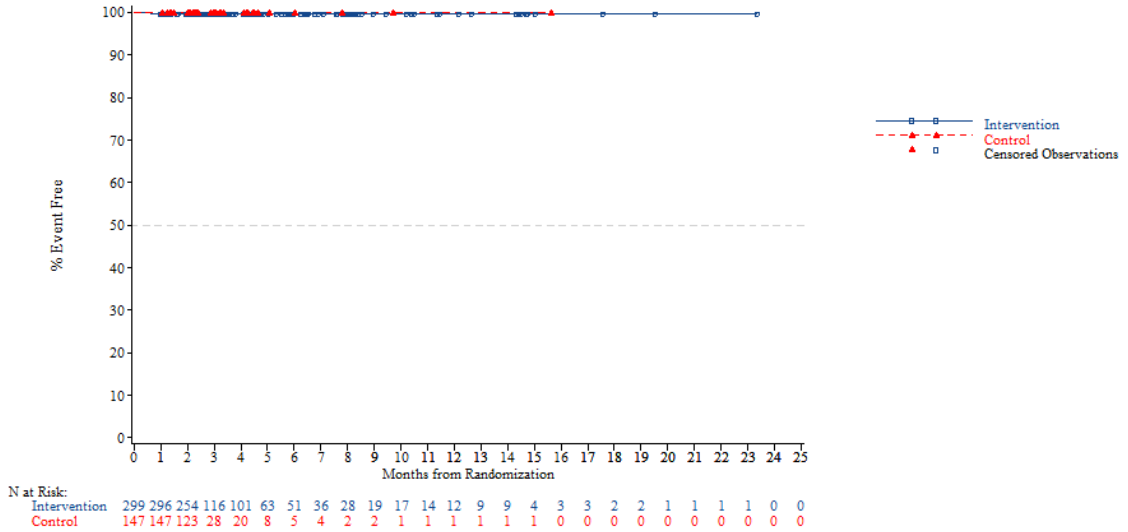


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Bacteraemia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

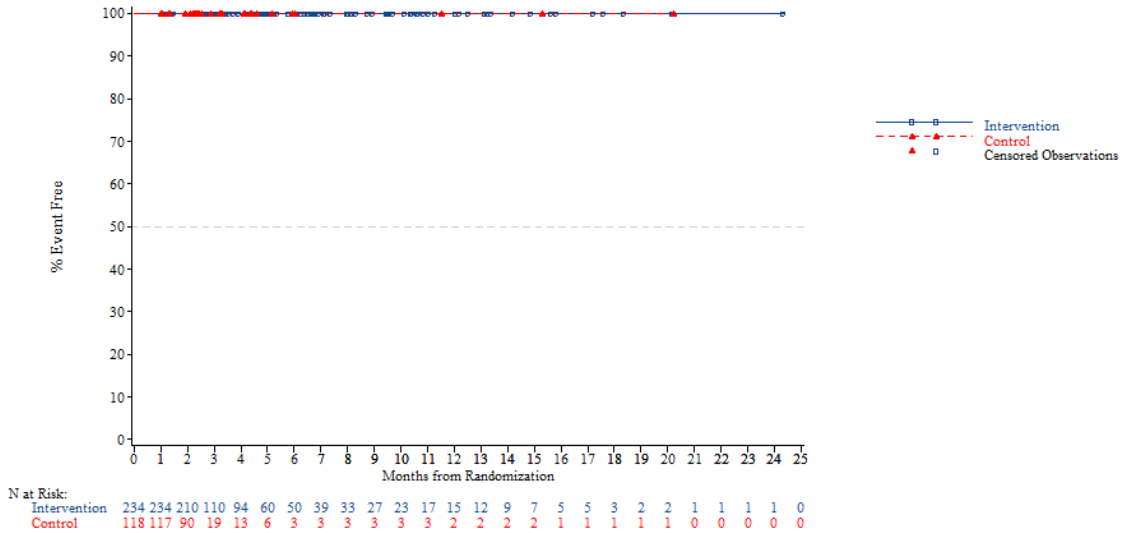
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Peritonitis bacterial
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

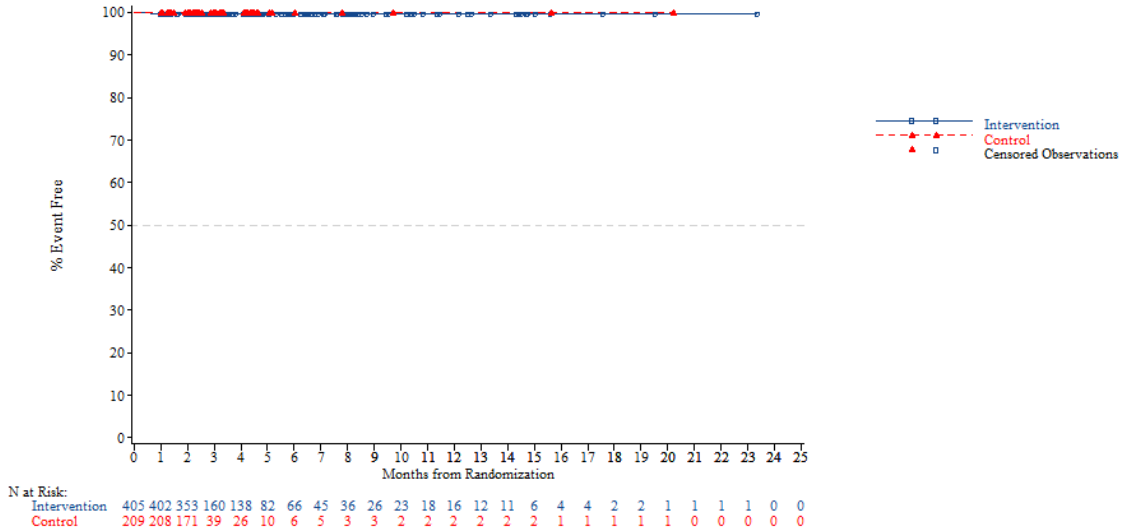


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Peritonitis bacterial
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

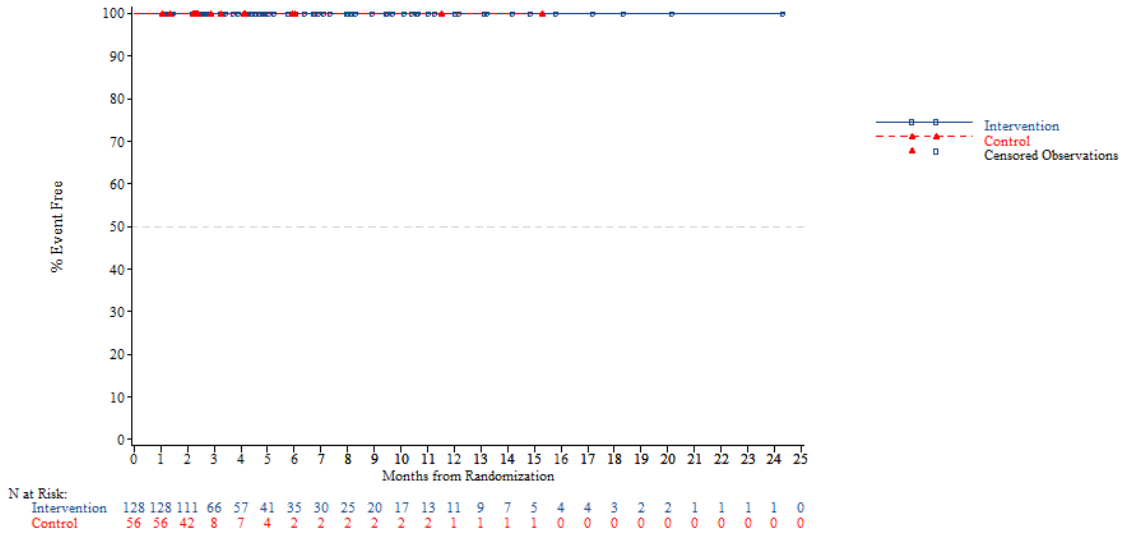
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Peritonitis bacterial
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

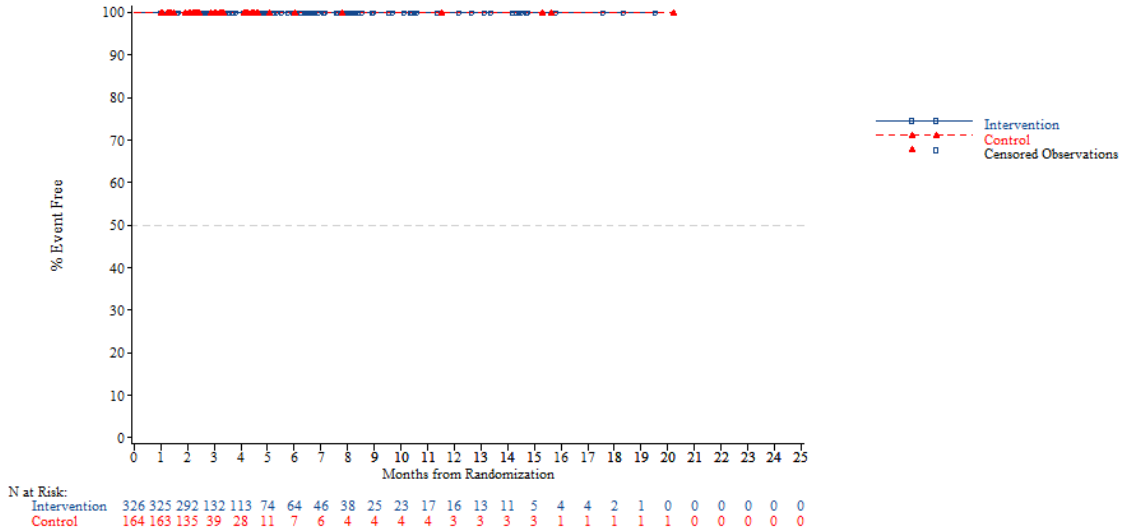


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Peritonitis bacterial
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

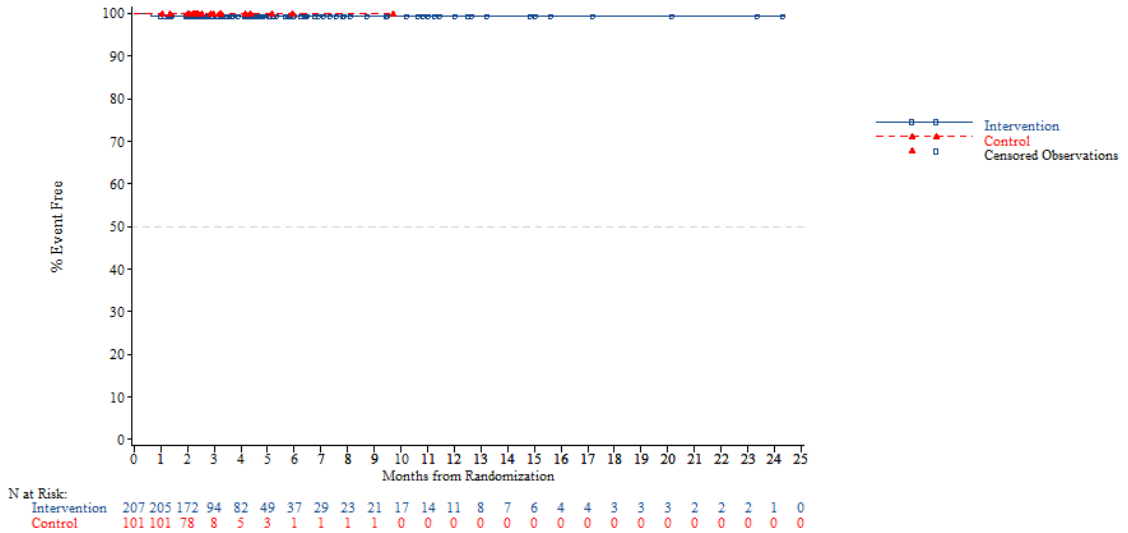
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Peritonitis bacterial
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

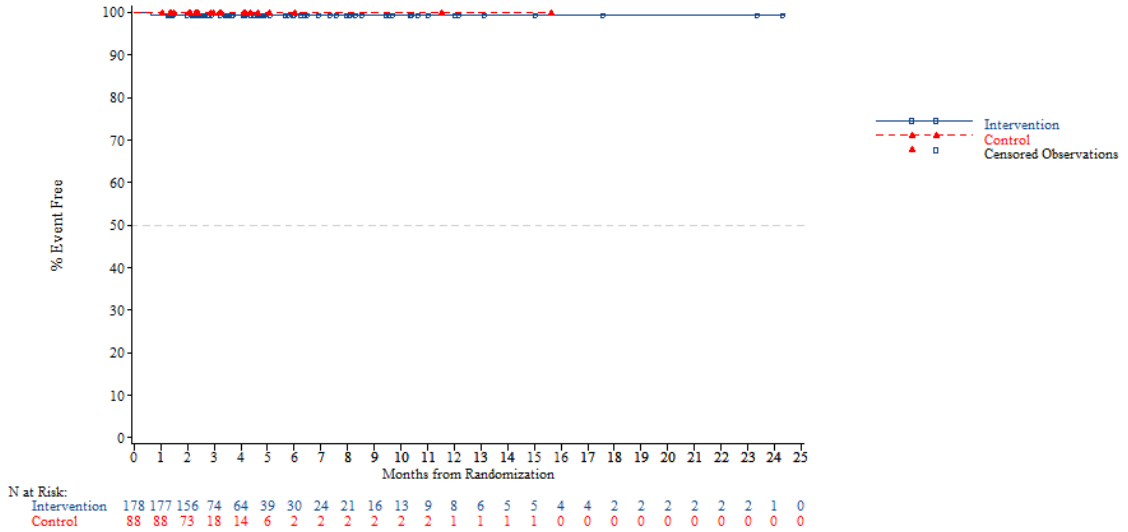


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Peritonitis bacterial
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

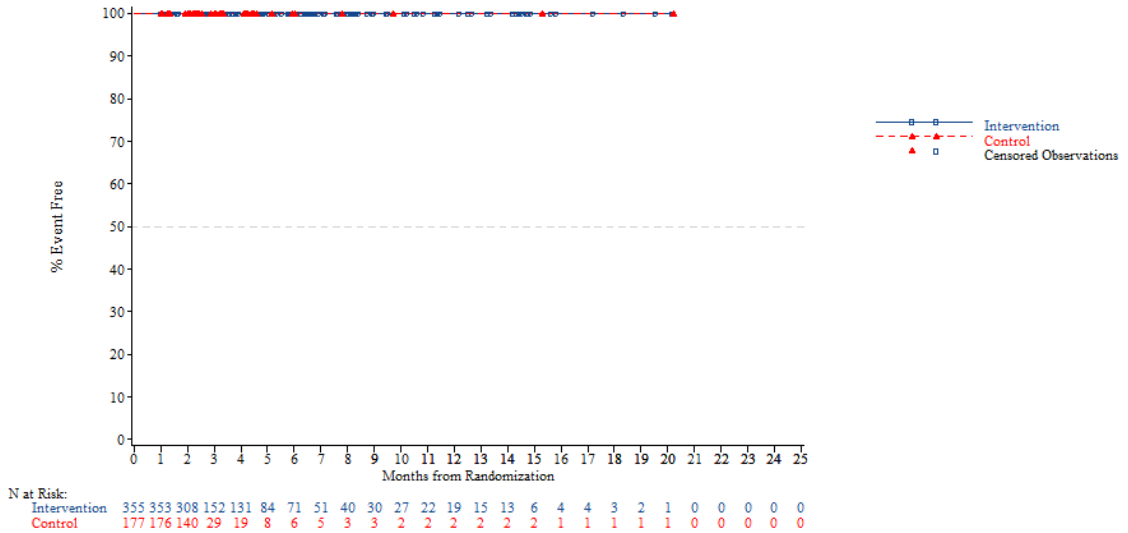
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Peritonitis bacterial
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

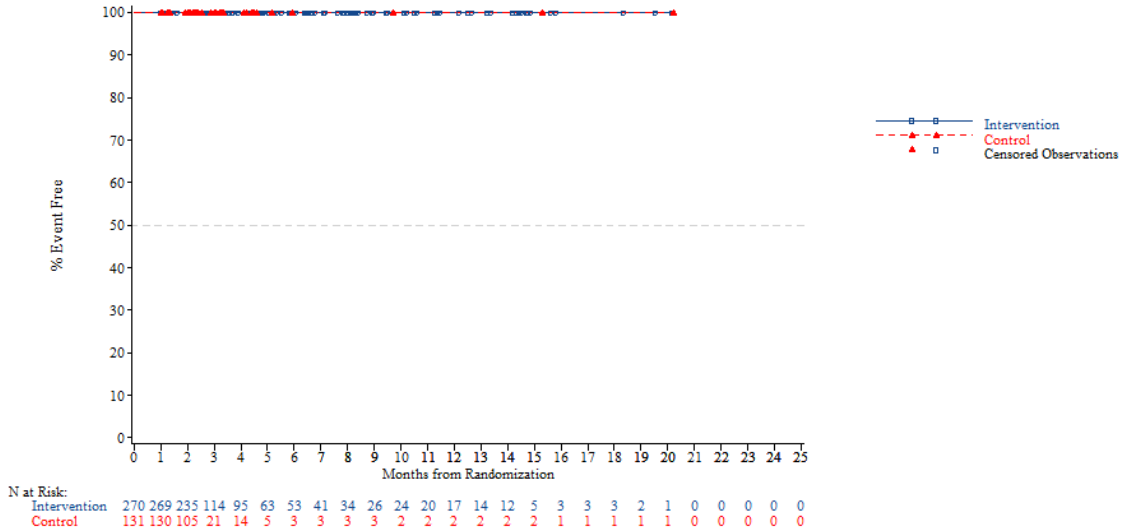


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Peritonitis bacterial
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

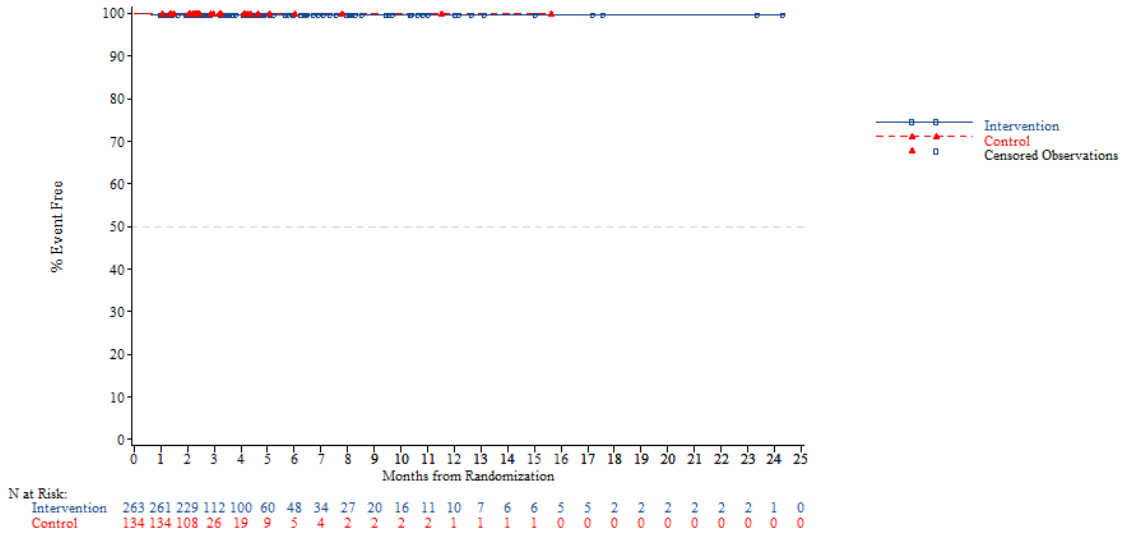
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Peritonitis bacterial
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

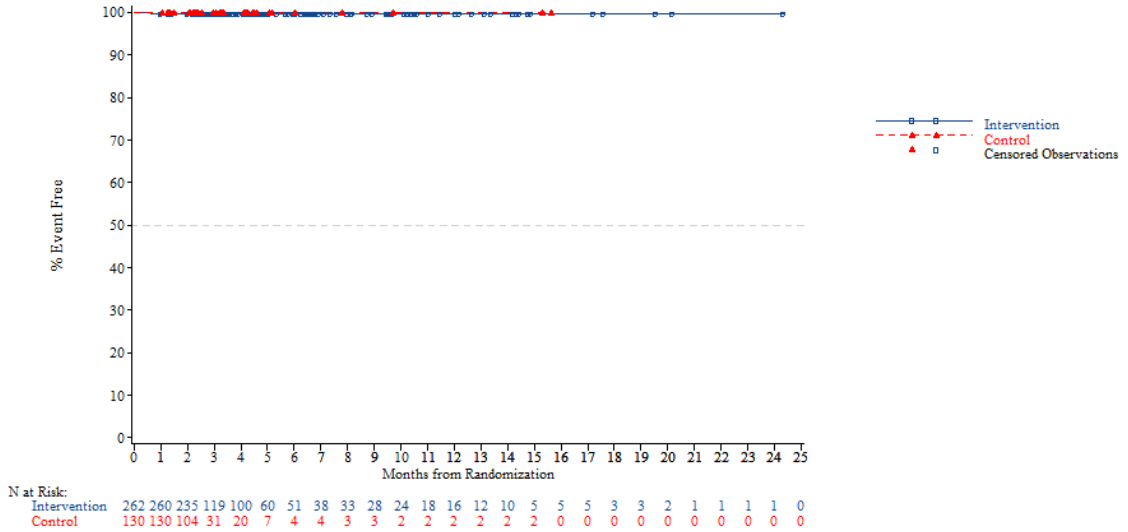


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Peritonitis bacterial
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

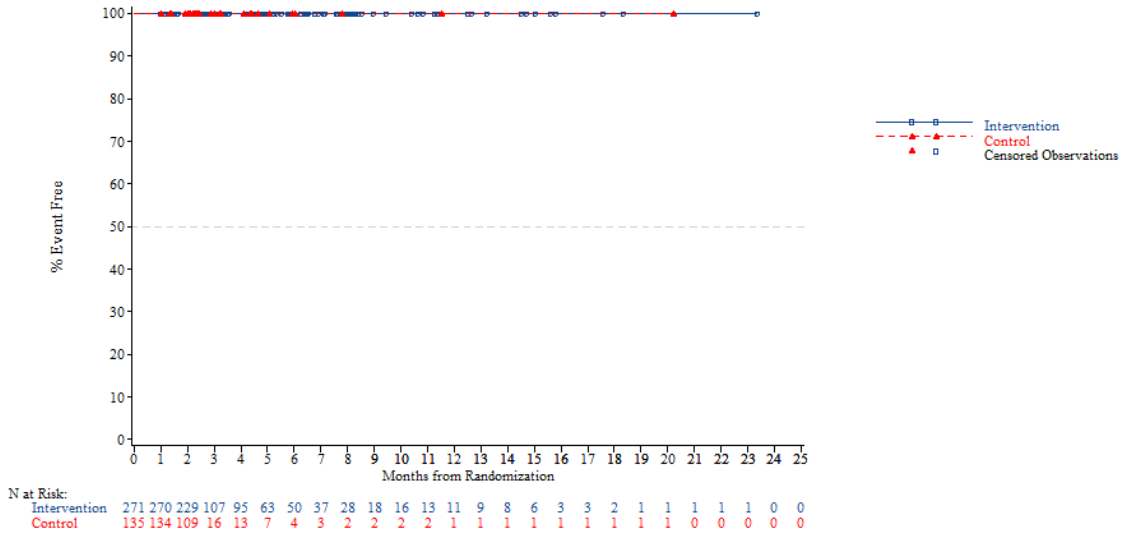
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Peritonitis bacterial
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

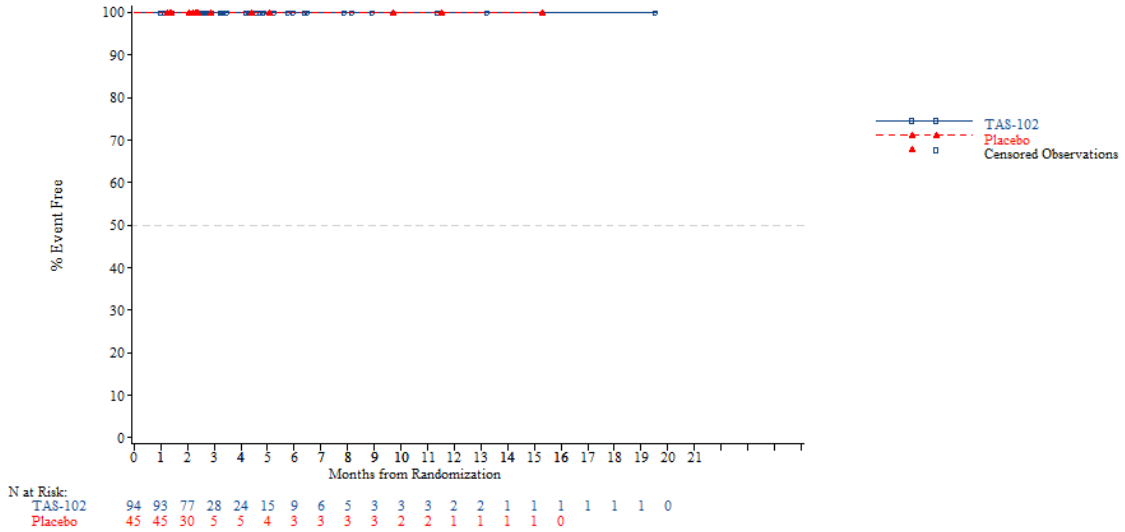


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Peritonitis bacterial
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

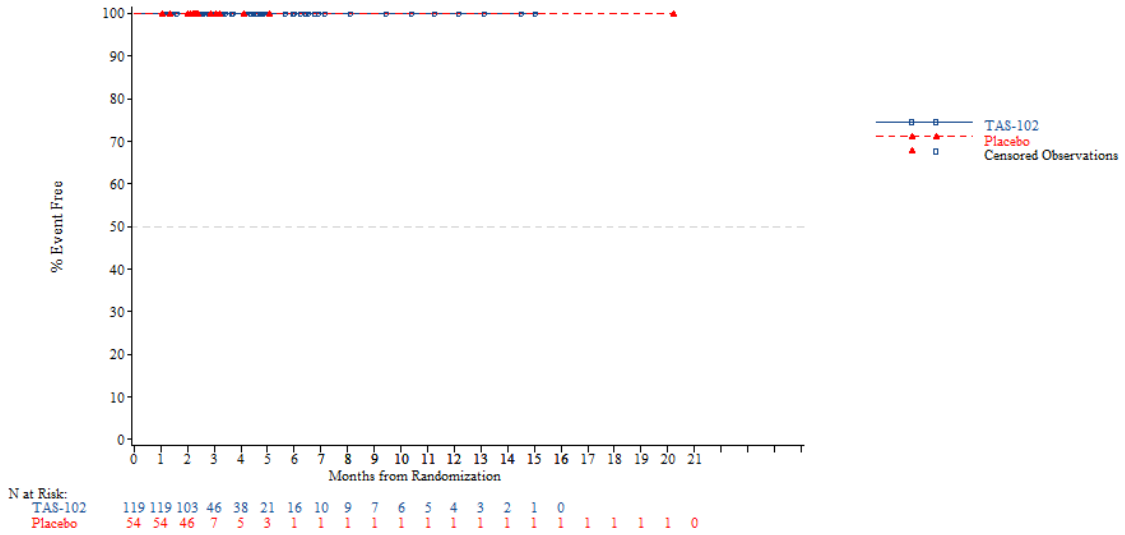
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Peritonitis bacterial
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

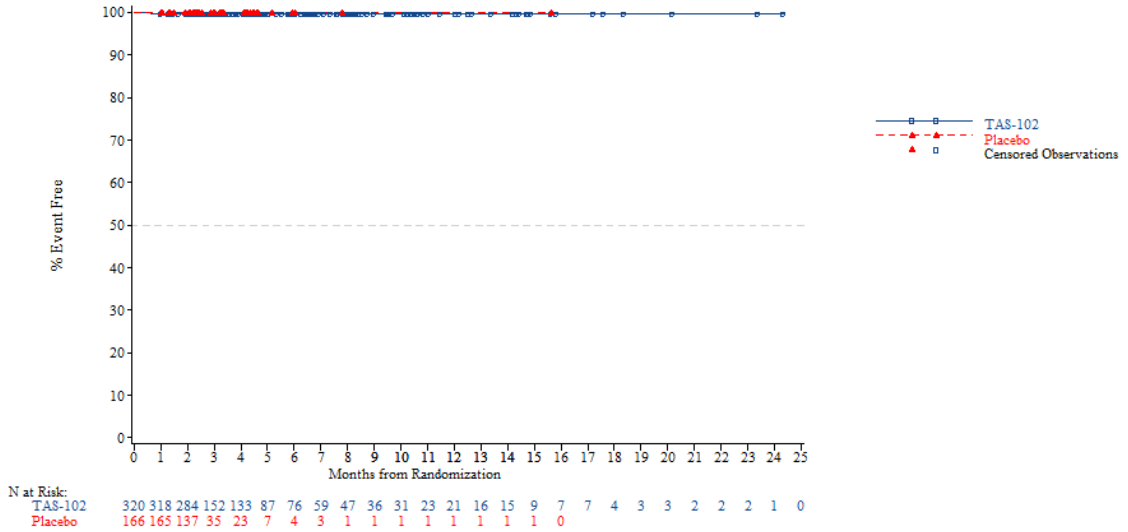


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Peritonitis bacterial
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

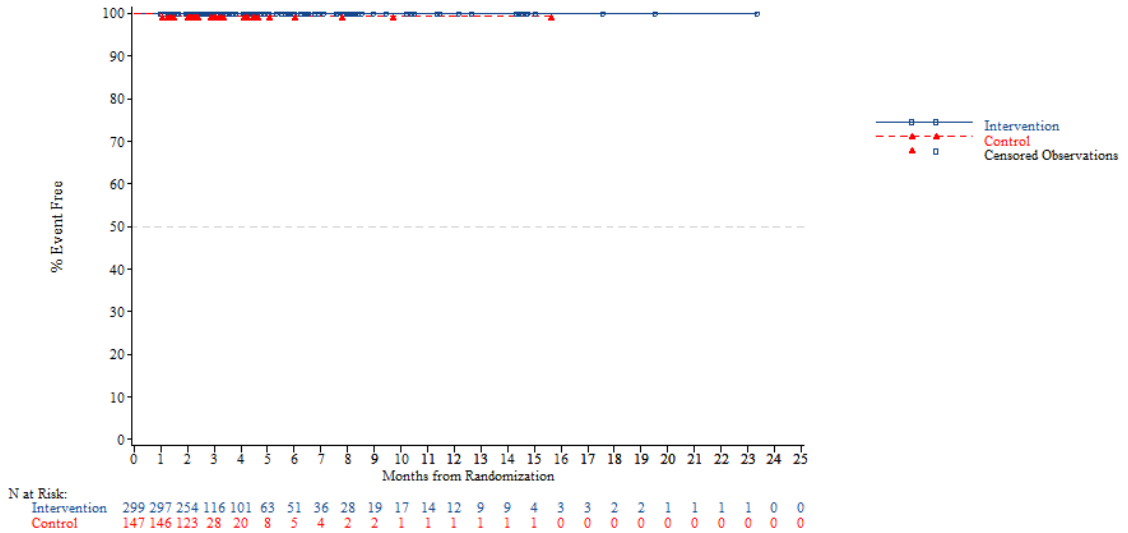
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Peritonitis bacterial
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

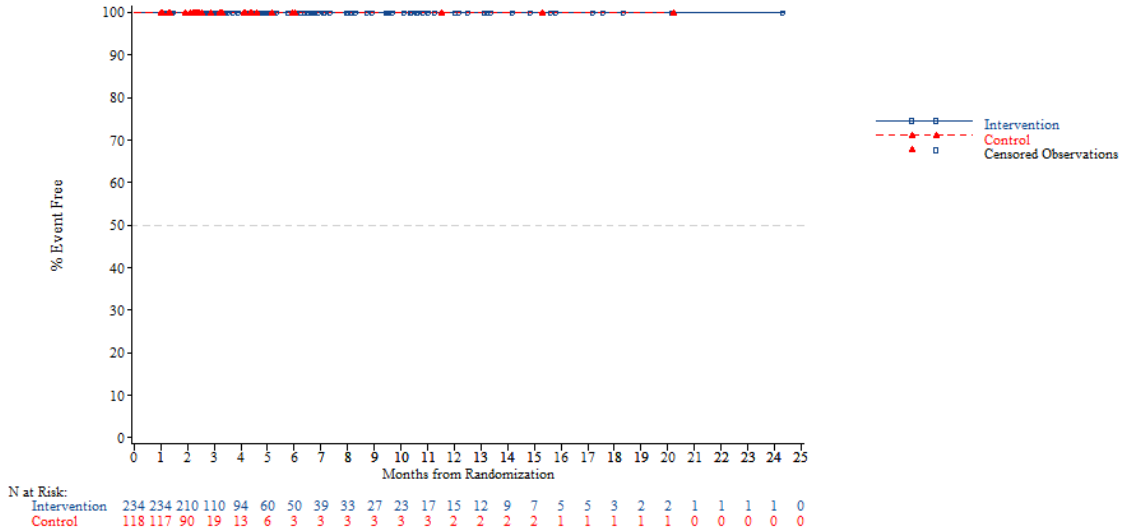


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Pneumonia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

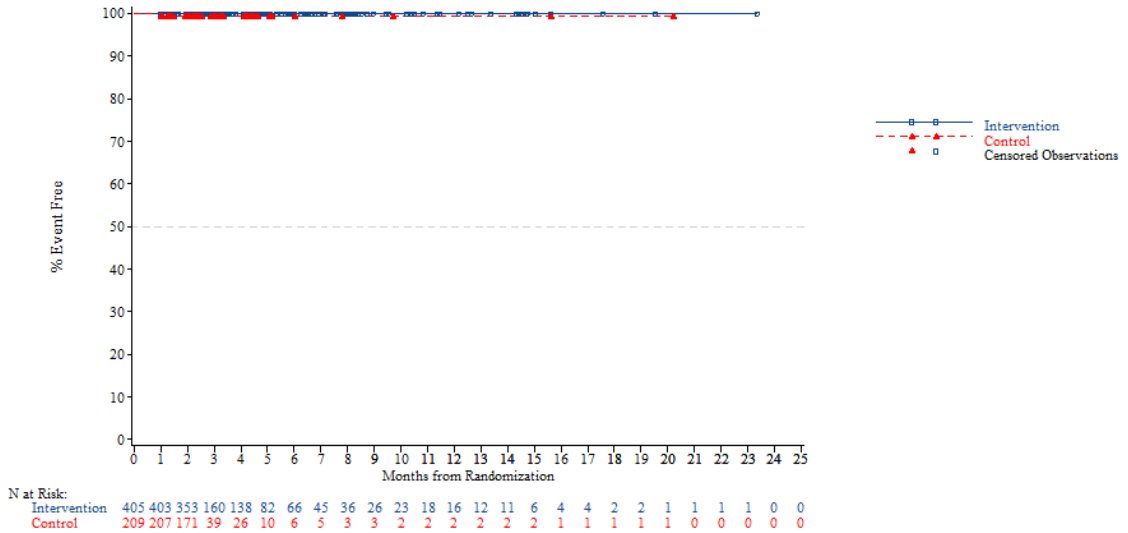
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Pneumonia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

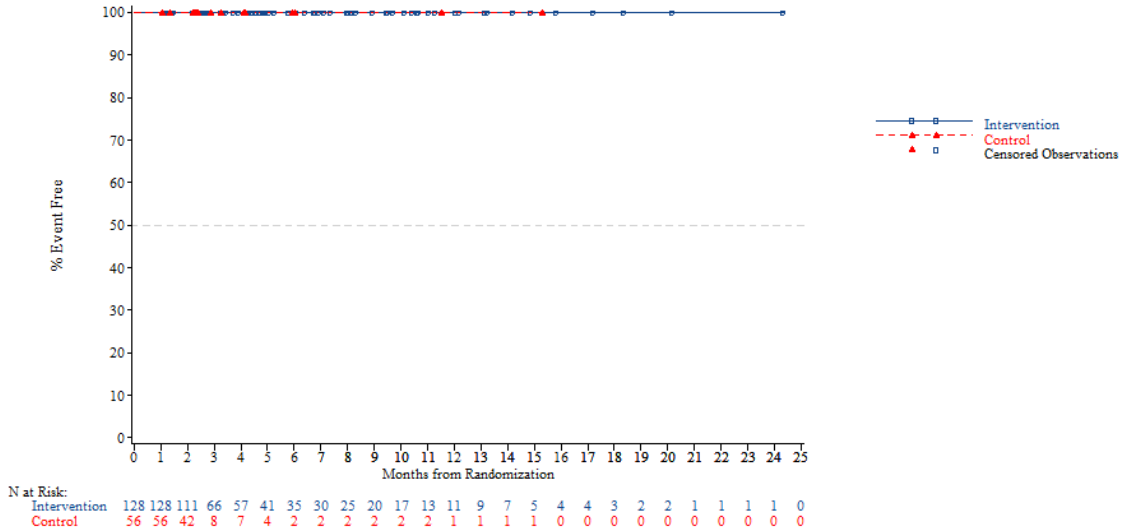


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Pneumonia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

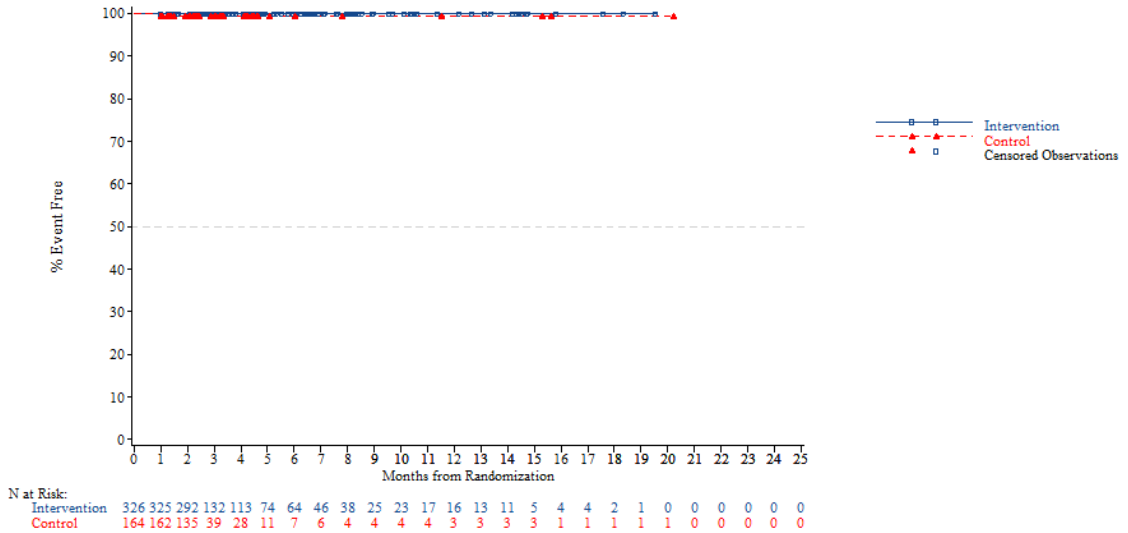
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Pneumonia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

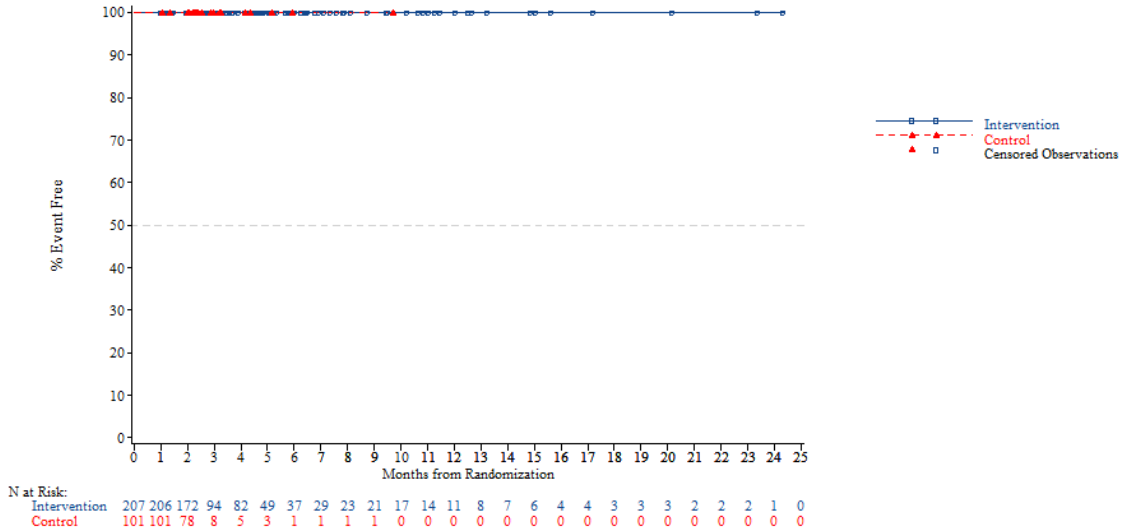


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Pneumonia
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

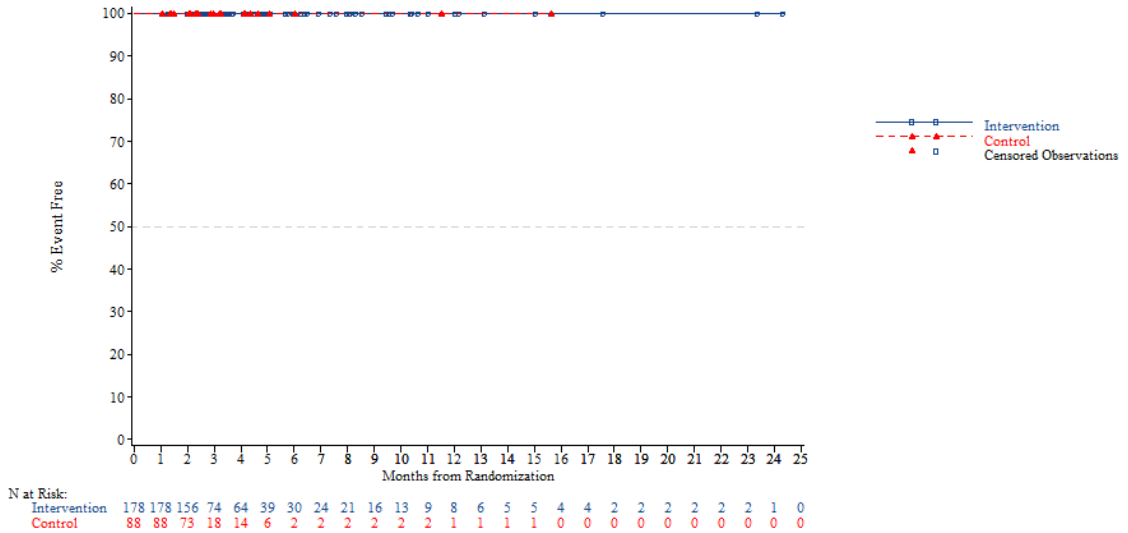
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Pneumonia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

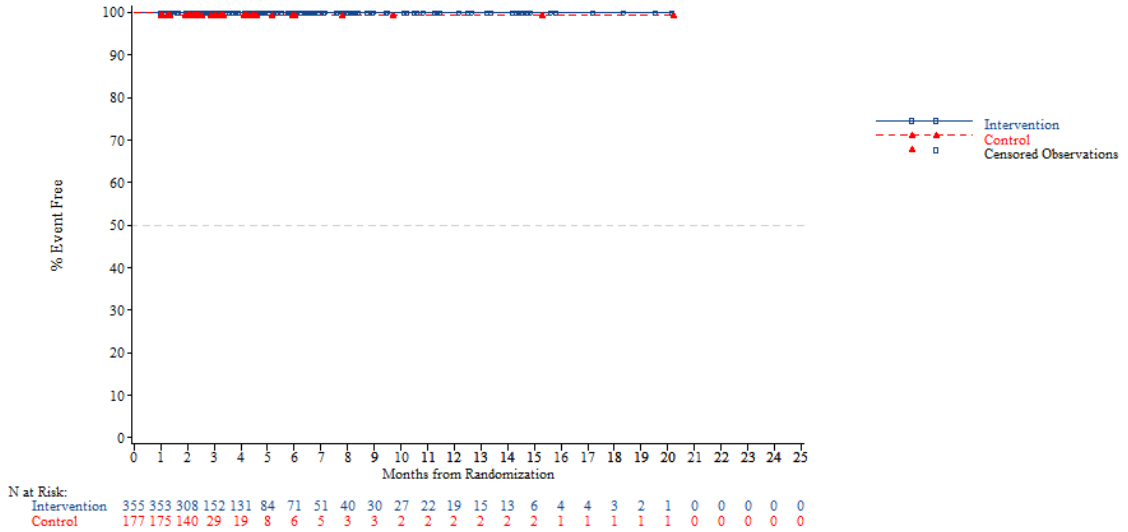


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Pneumonia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

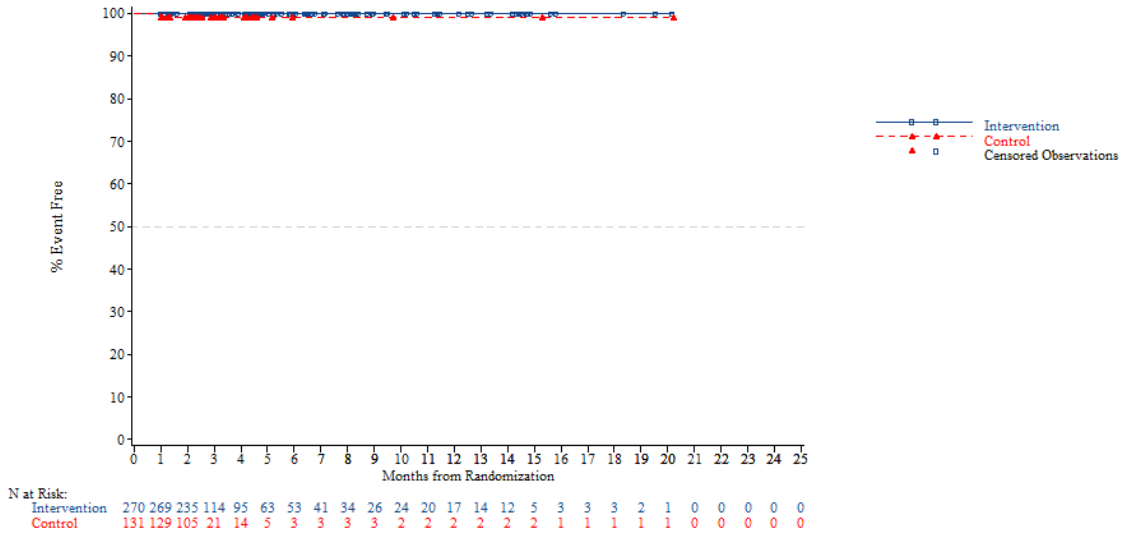
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Pneumonia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

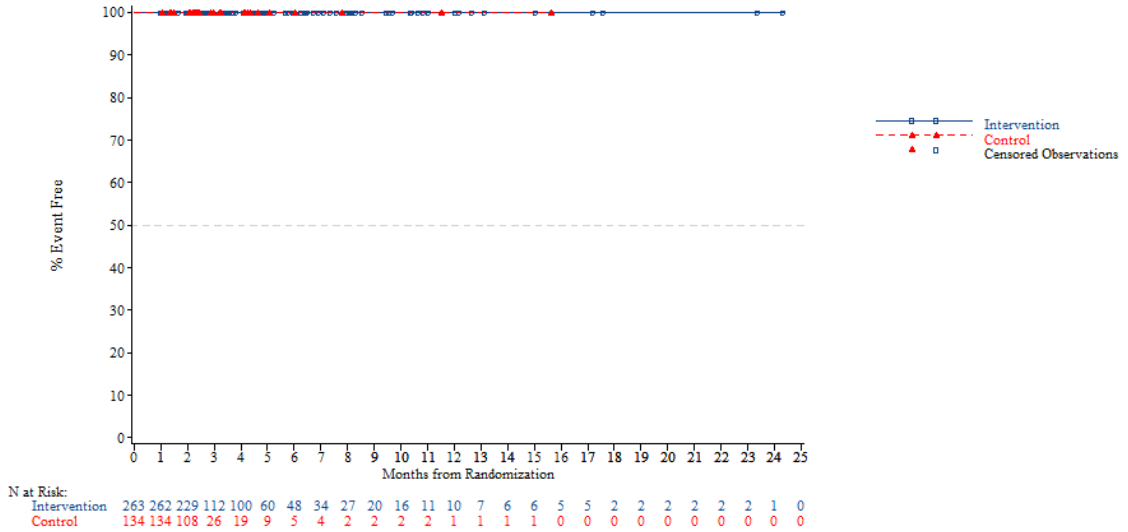


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Pneumonia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

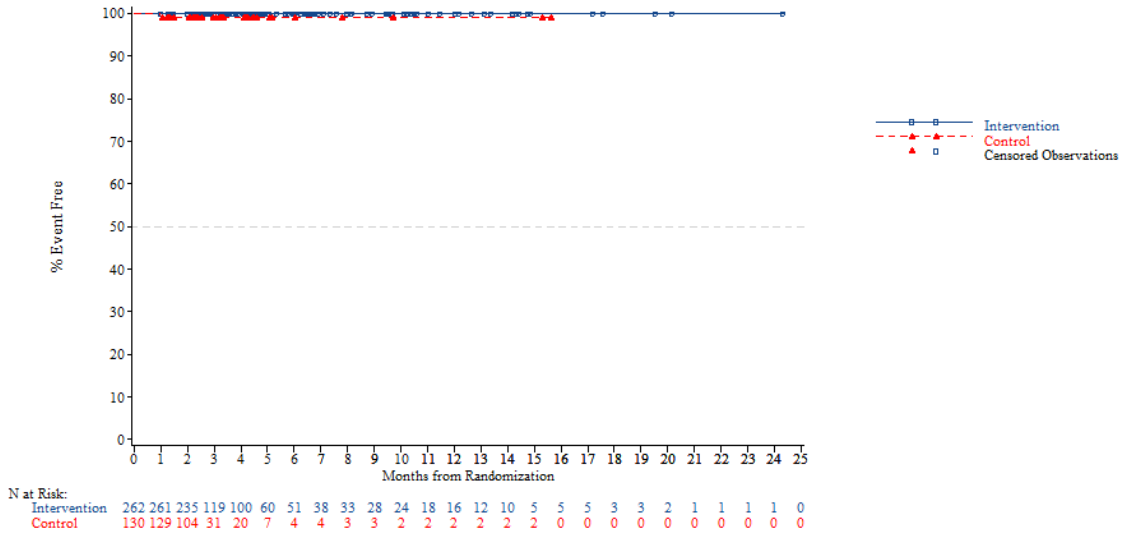
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Pneumonia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

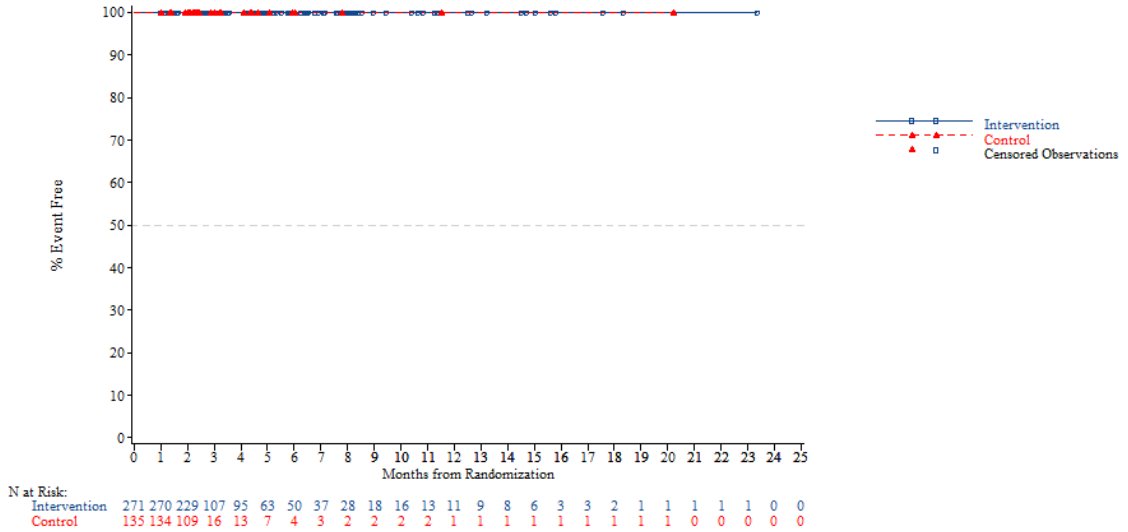


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Pneumonia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

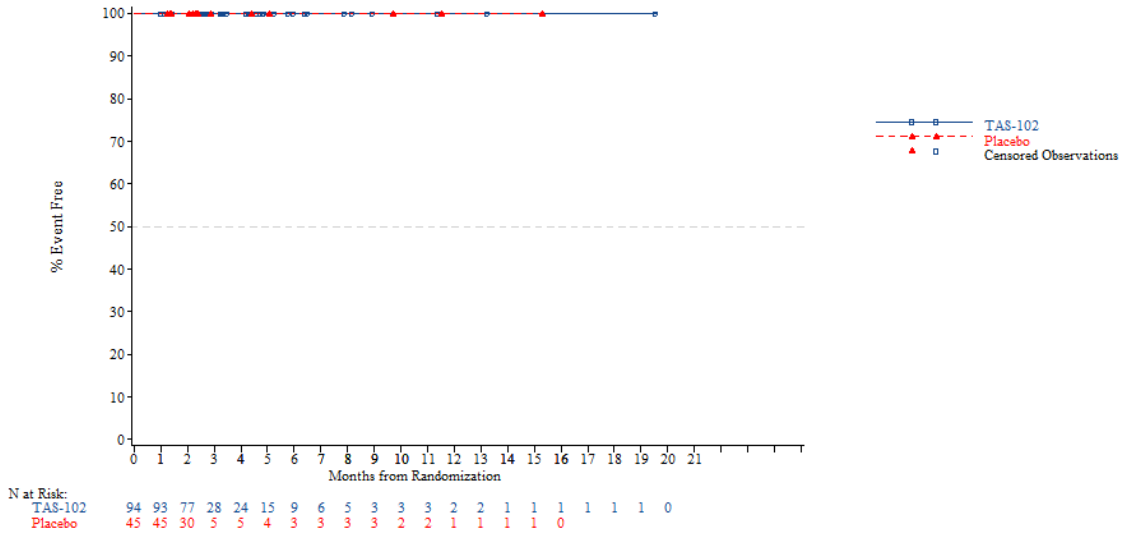
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Pneumonia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

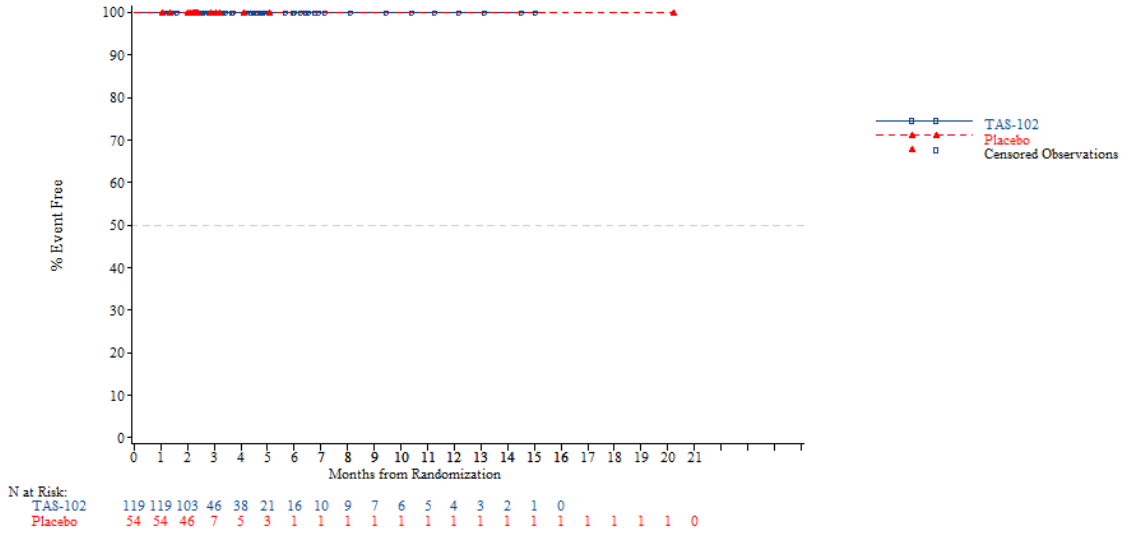


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Pneumonia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

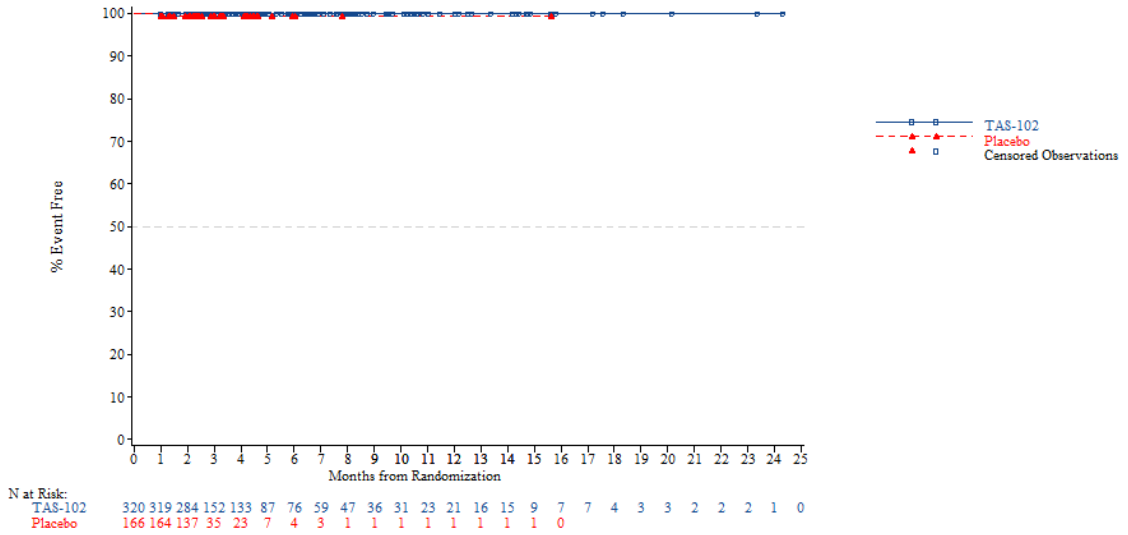
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Pneumonia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

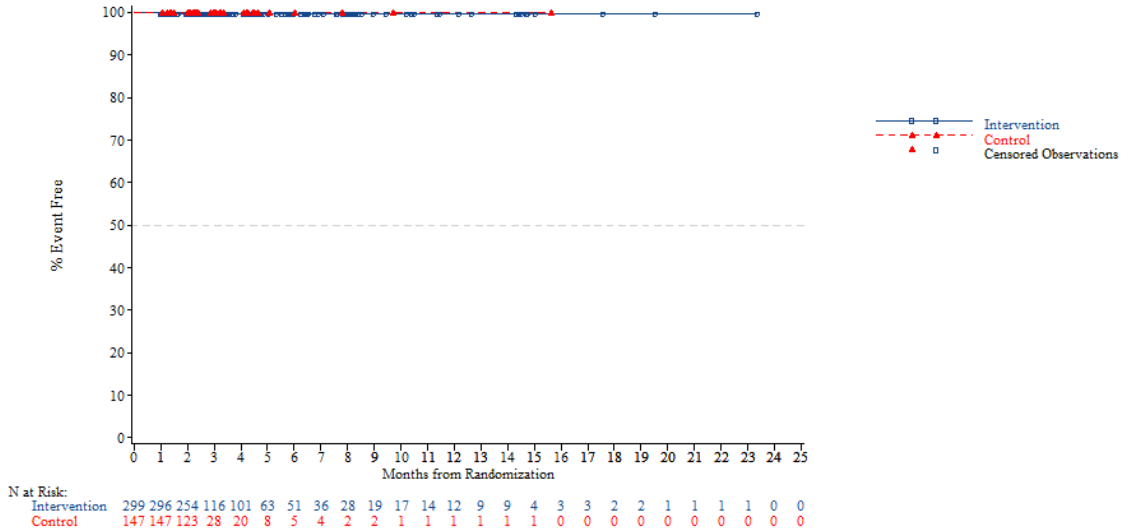


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Pneumonia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

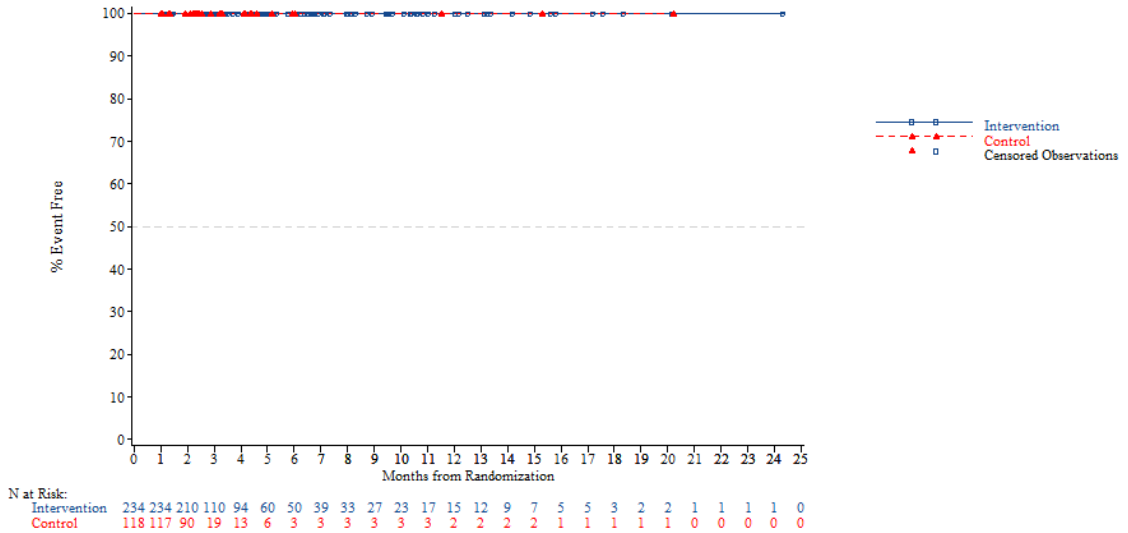
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Pneumonia staphylococcal
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

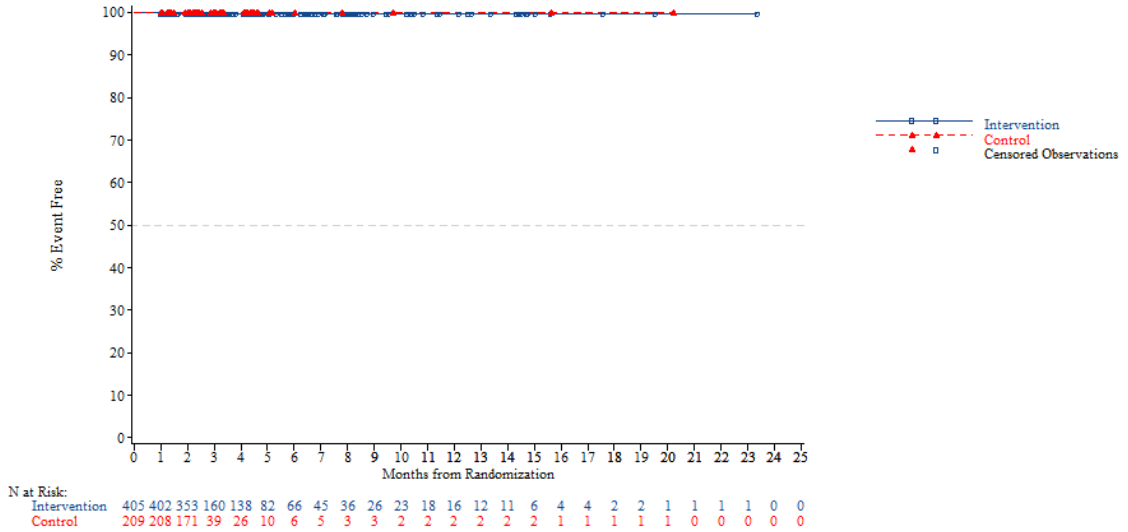


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Pneumonia staphylococcal
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

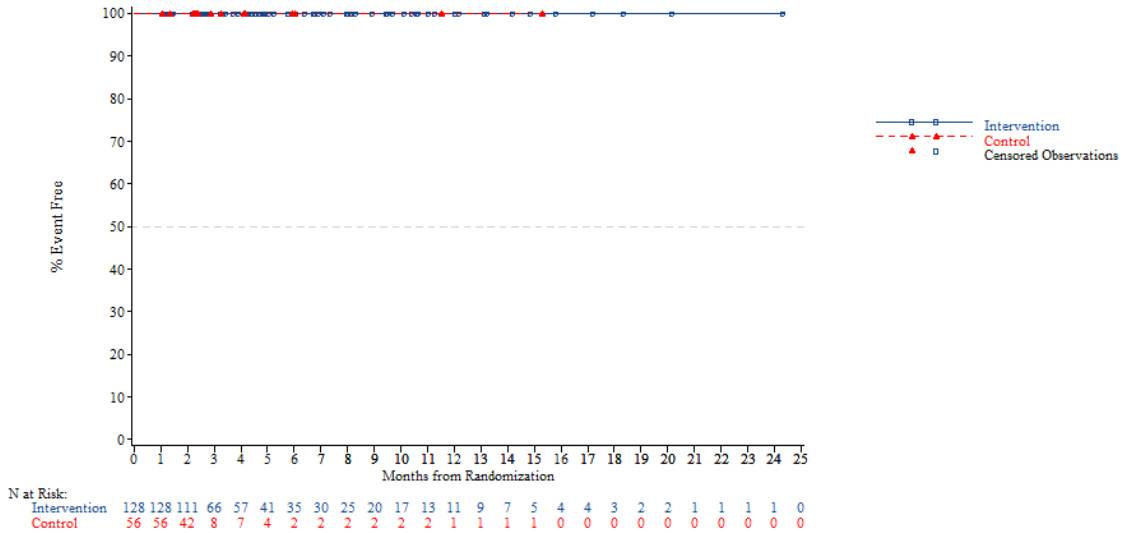
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Pneumonia staphylococcal
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

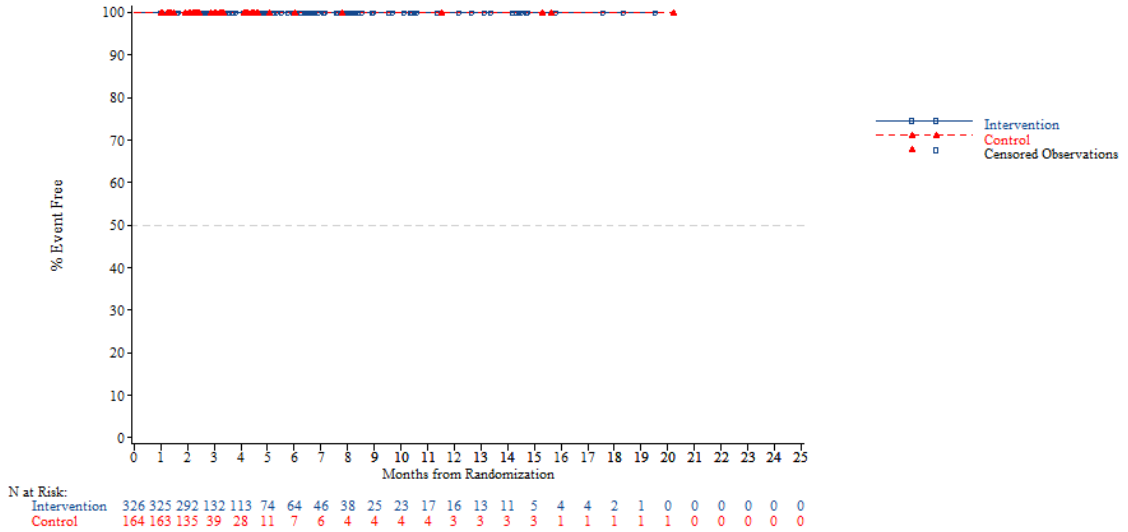


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Pneumonia staphylococcal
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

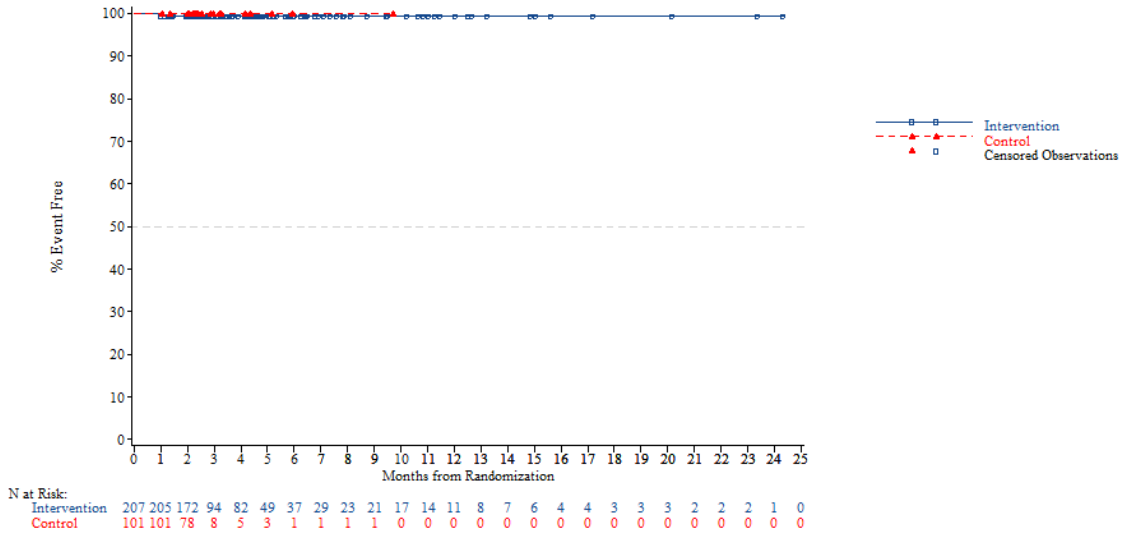
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Pneumonia staphylococcal
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

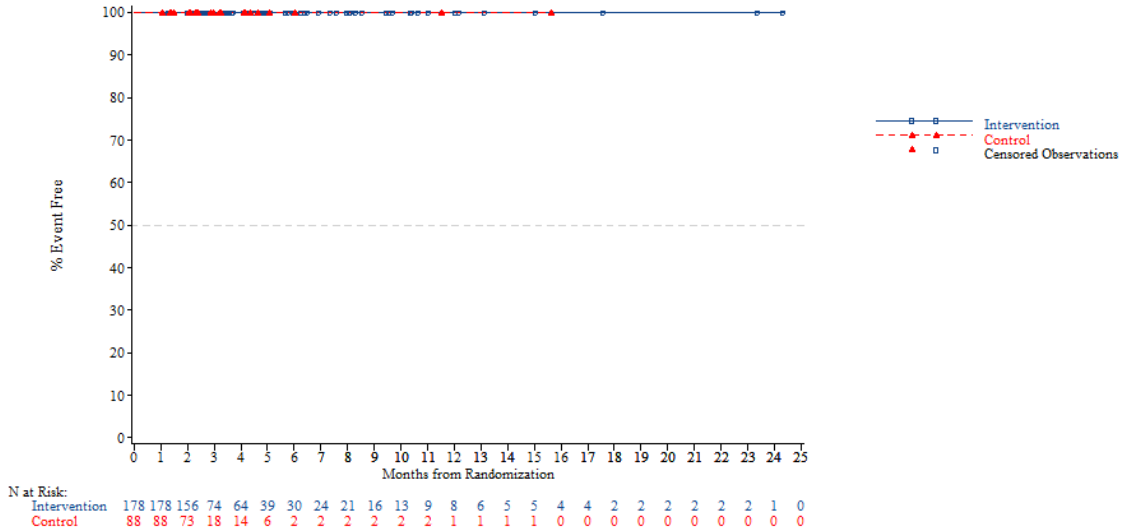


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Pneumonia staphylococcal
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

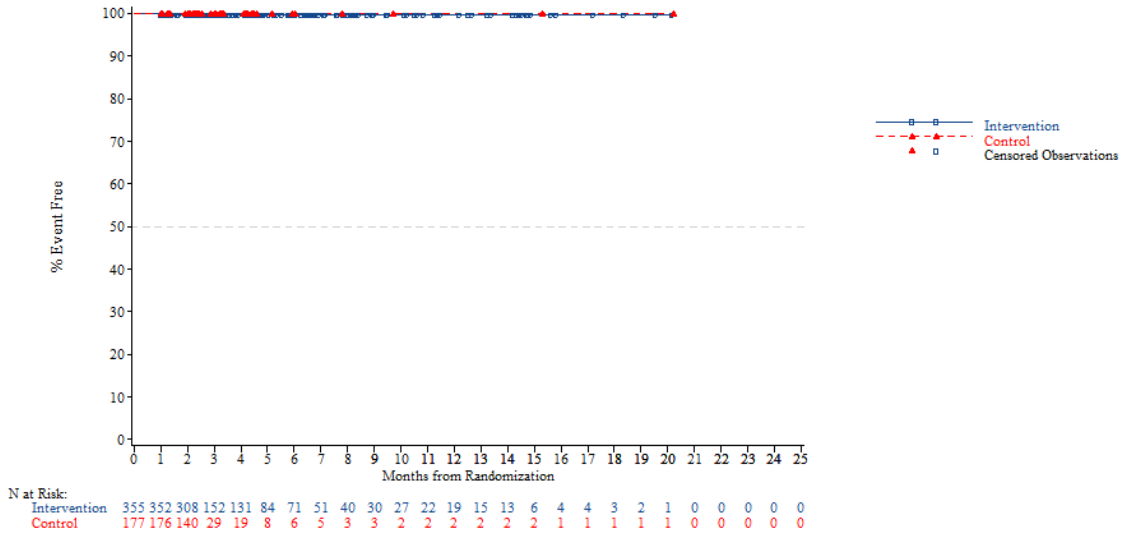
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Pneumonia staphylococcal
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

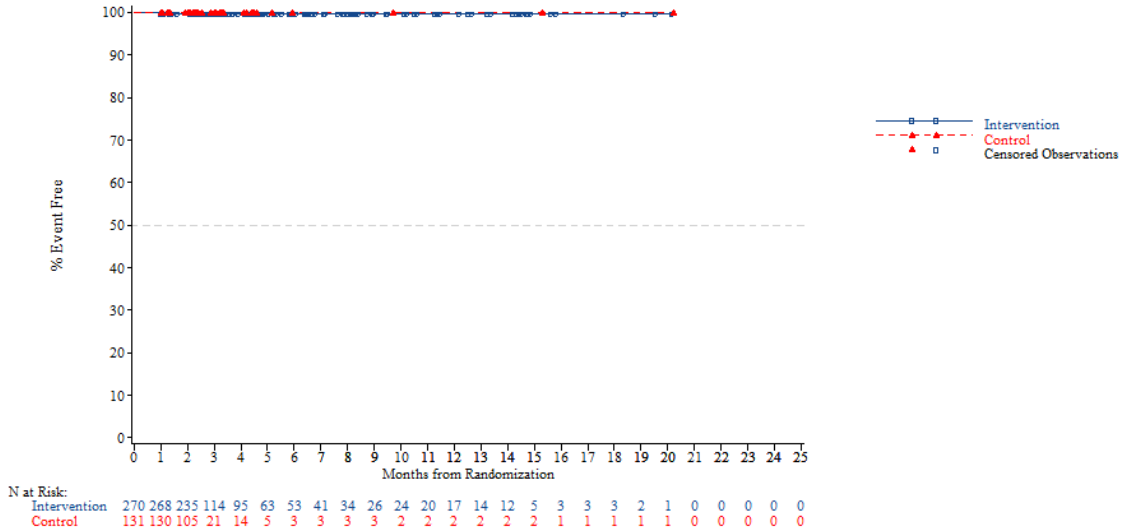


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Pneumonia staphylococcal
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

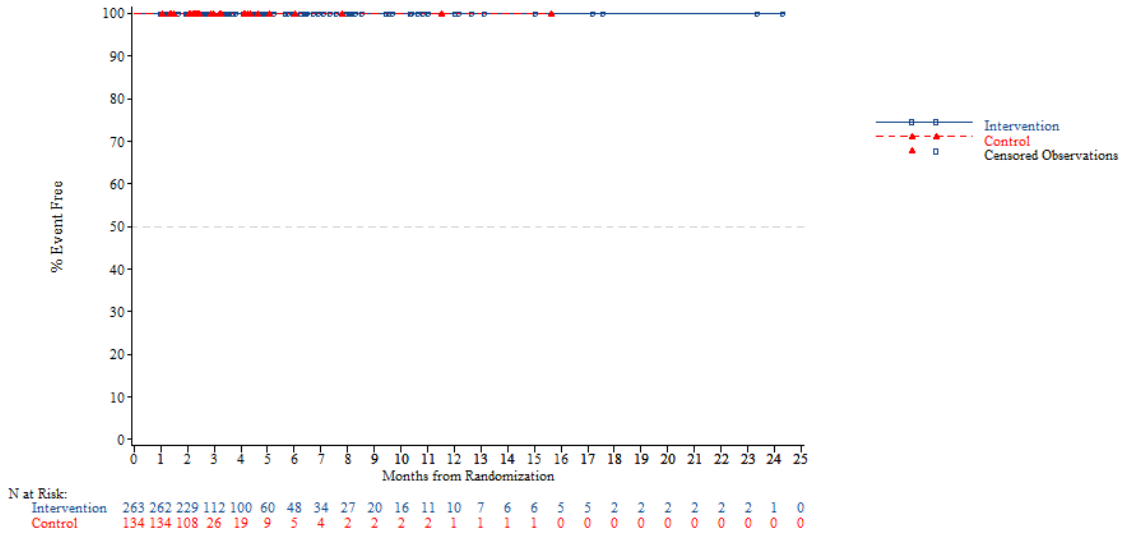
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Pneumonia staphylococcal
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

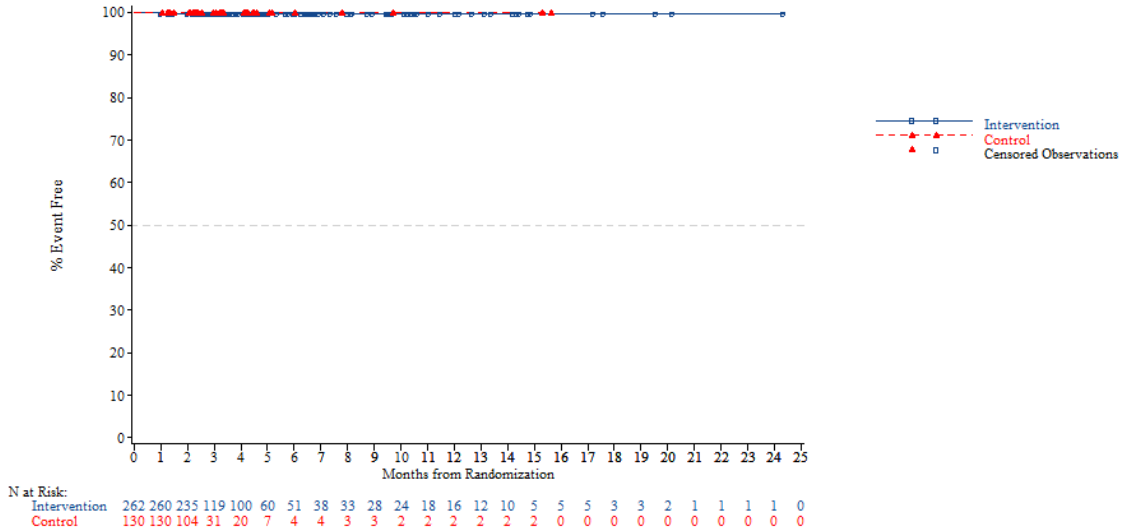


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Pneumonia staphylococcal
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

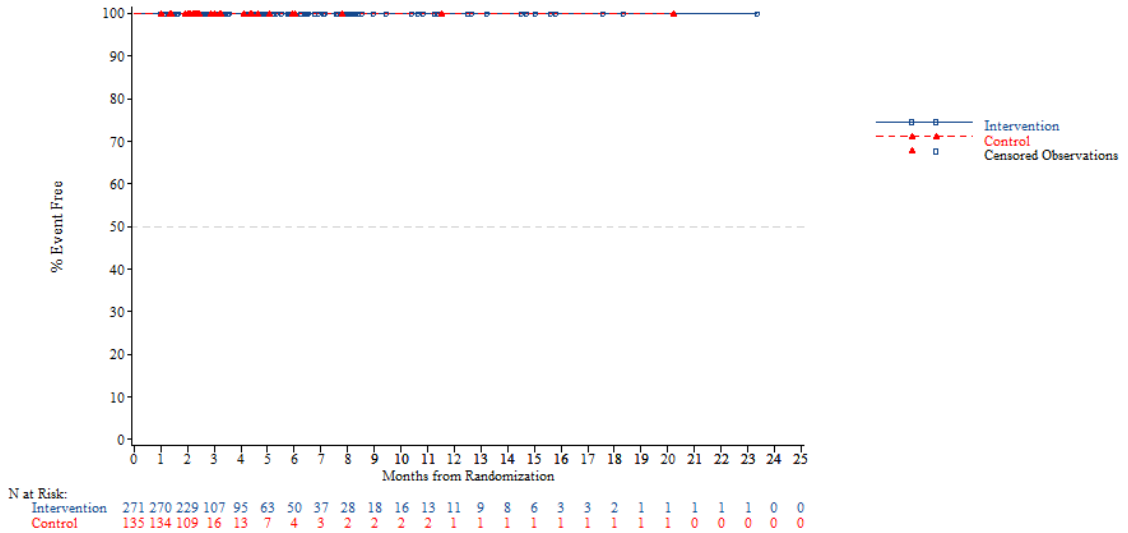
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Pneumonia staphylococcal
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

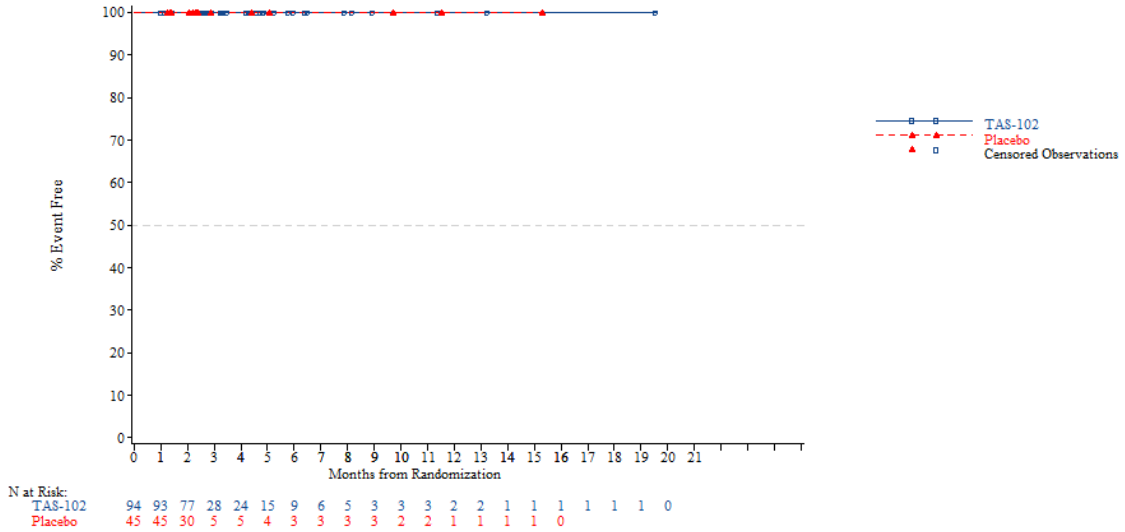


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Pneumonia staphylococcal
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

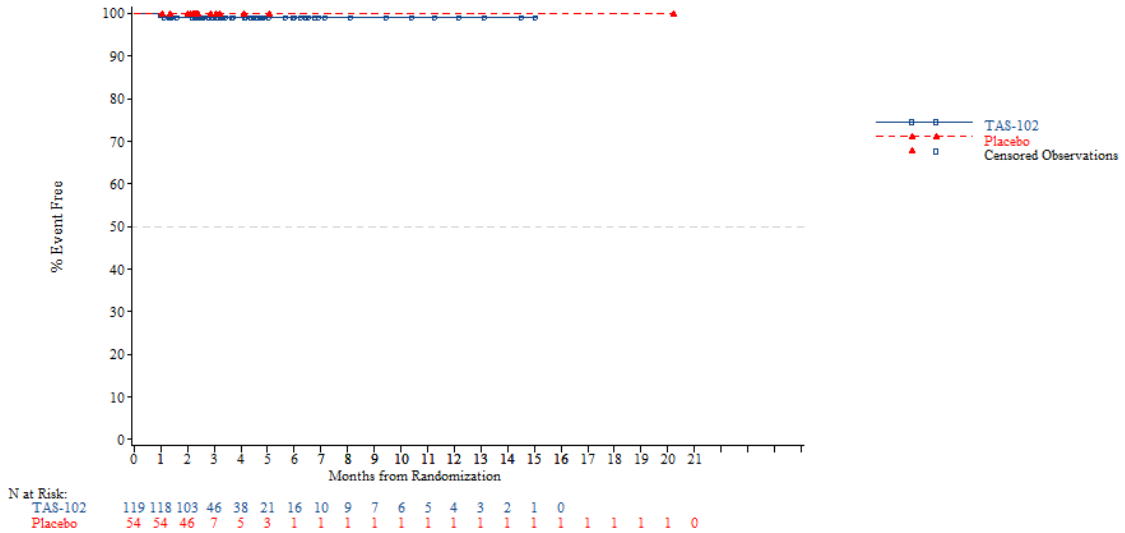
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Pneumonia staphylococcal
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

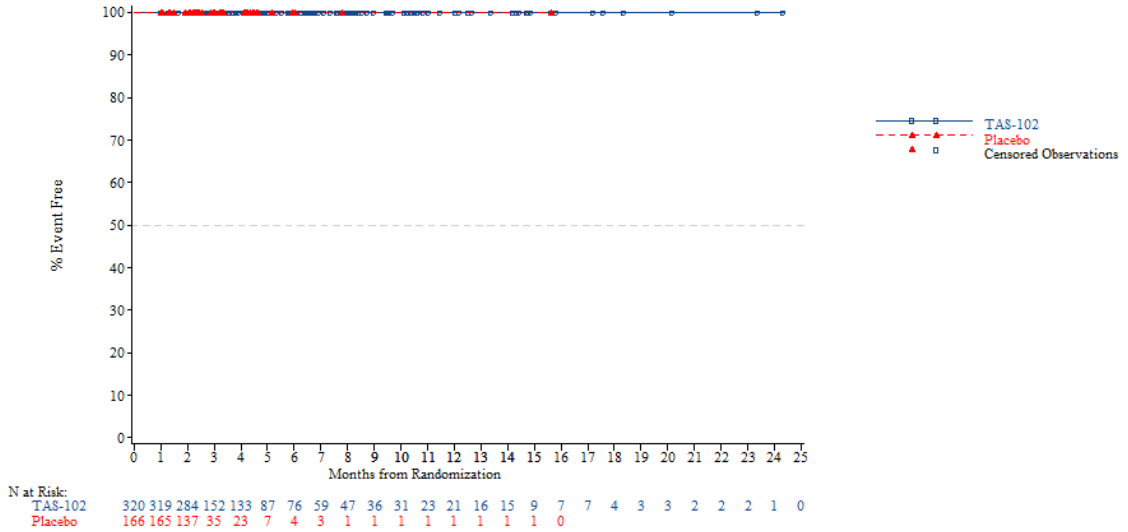


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Pneumonia staphylococcal
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

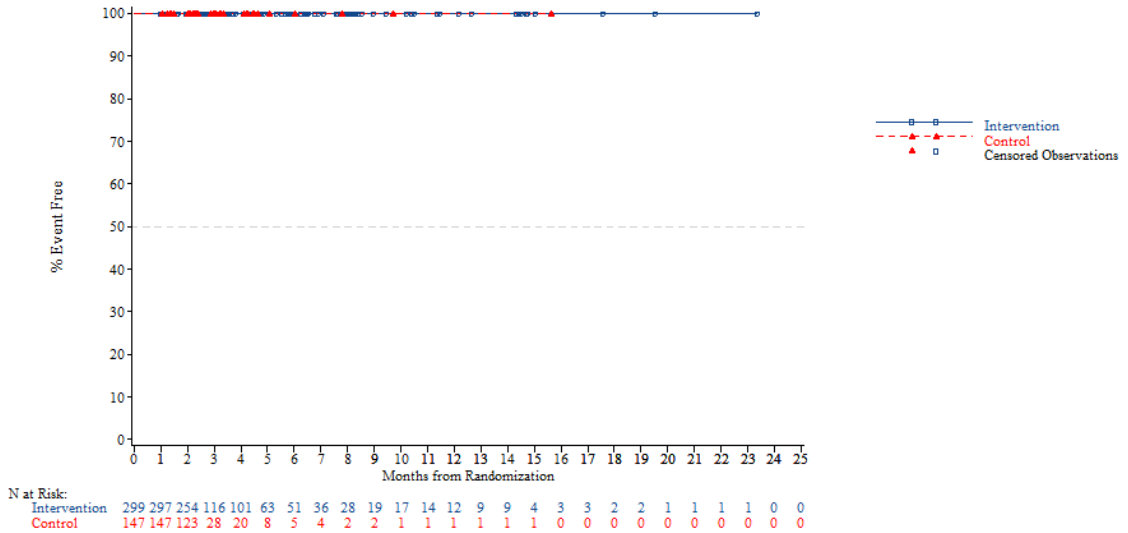
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Pneumonia staphylococcal
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

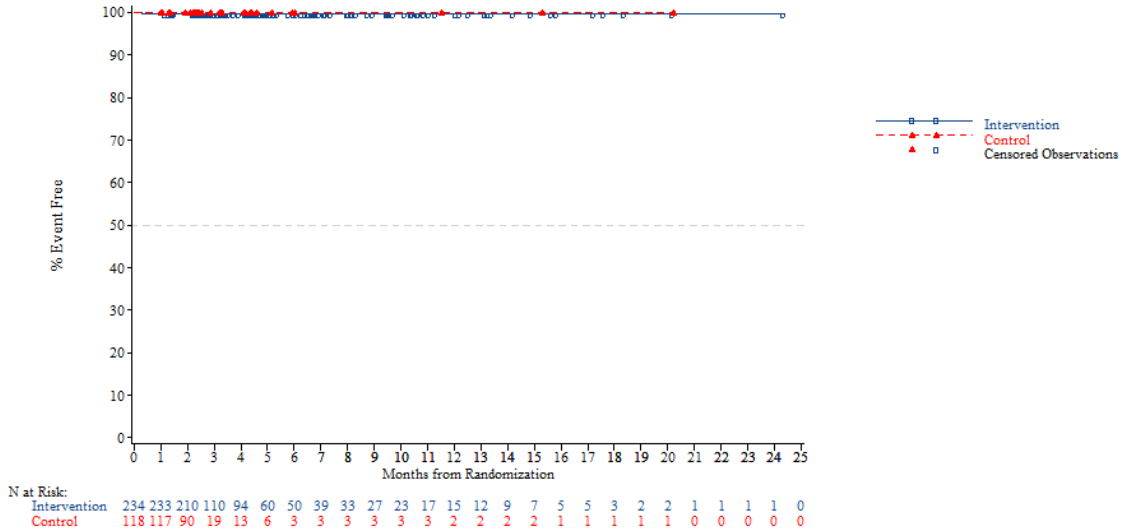


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Sepsis
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

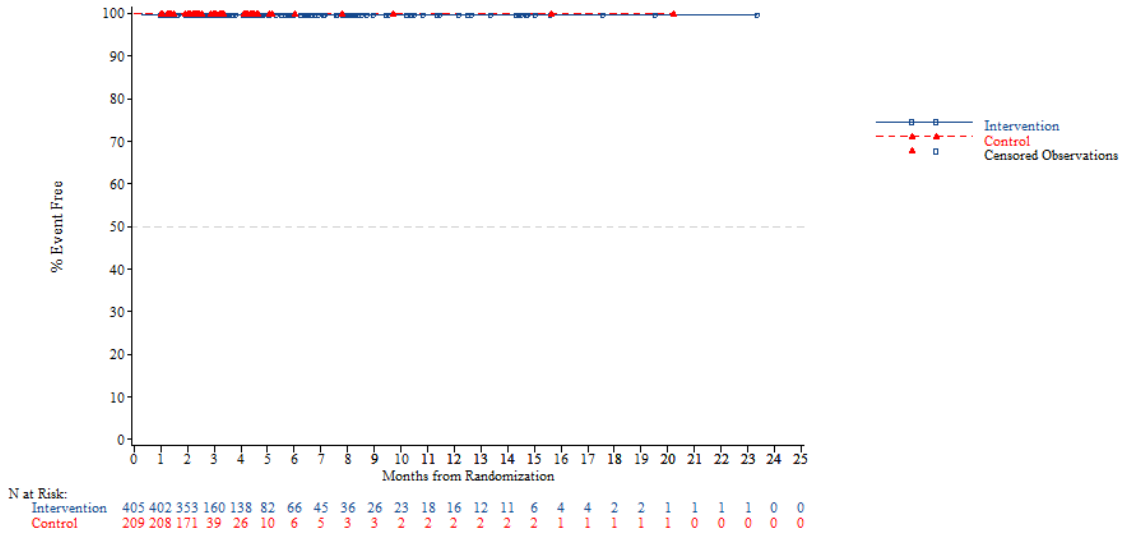
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Sepsis
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

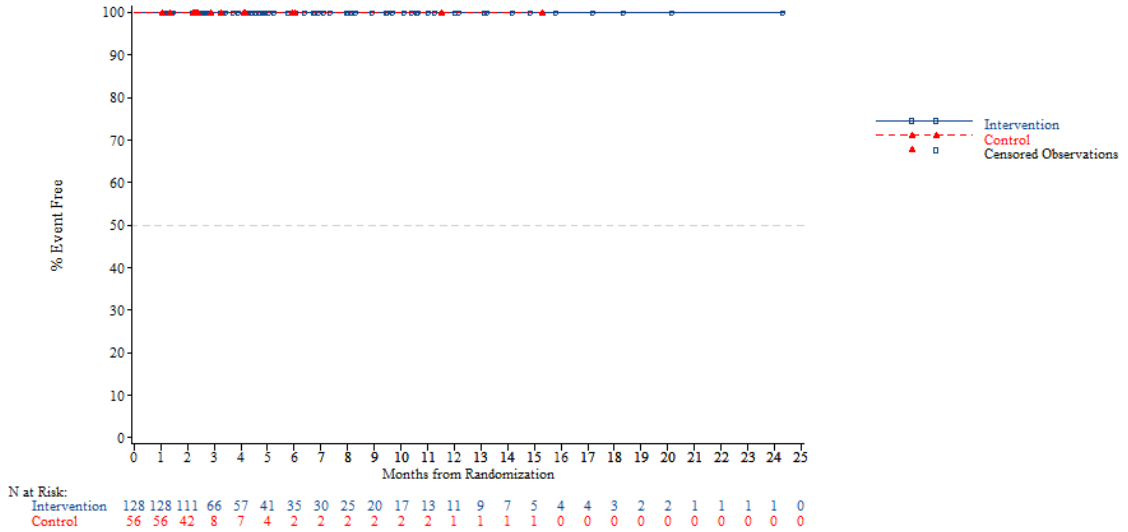


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Sepsis
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

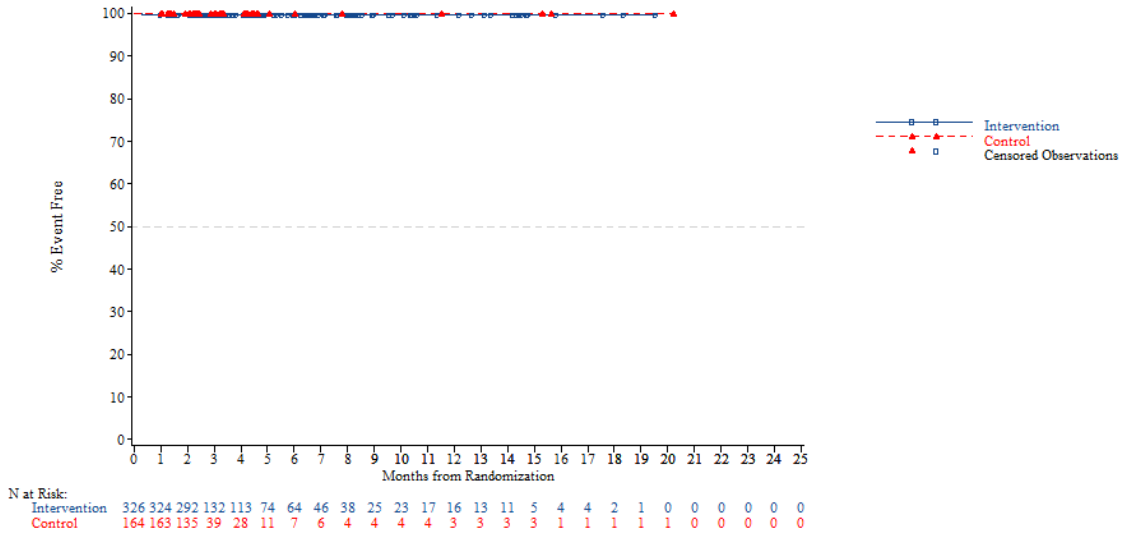
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Sepsis
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

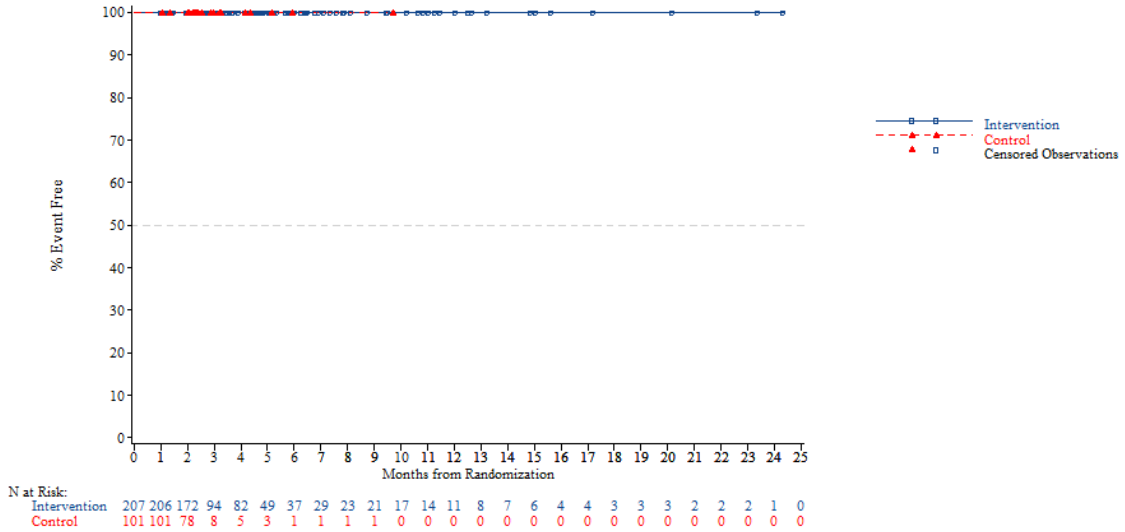


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Sepsis
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

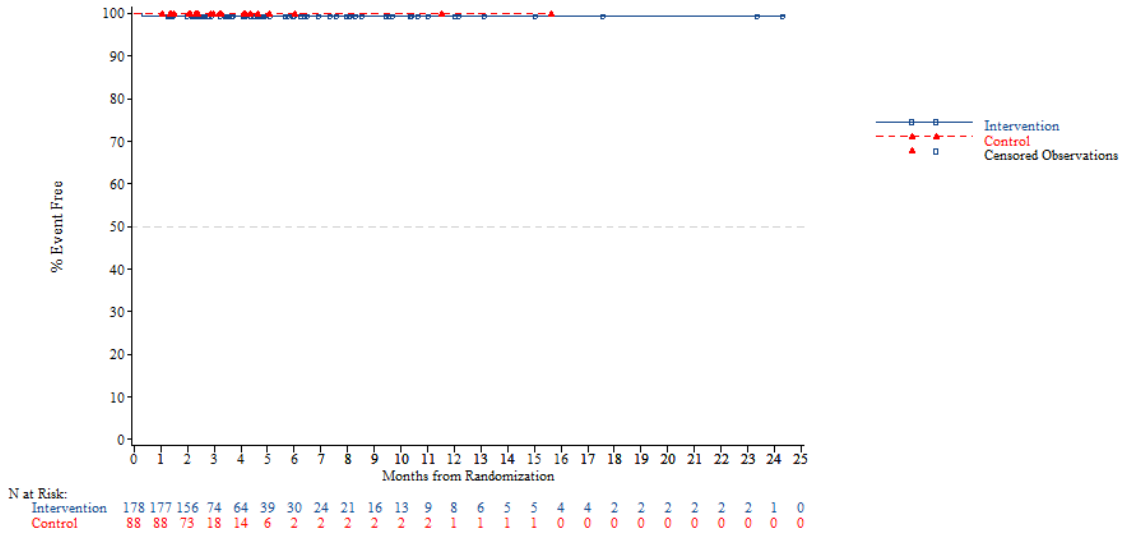
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Sepsis
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

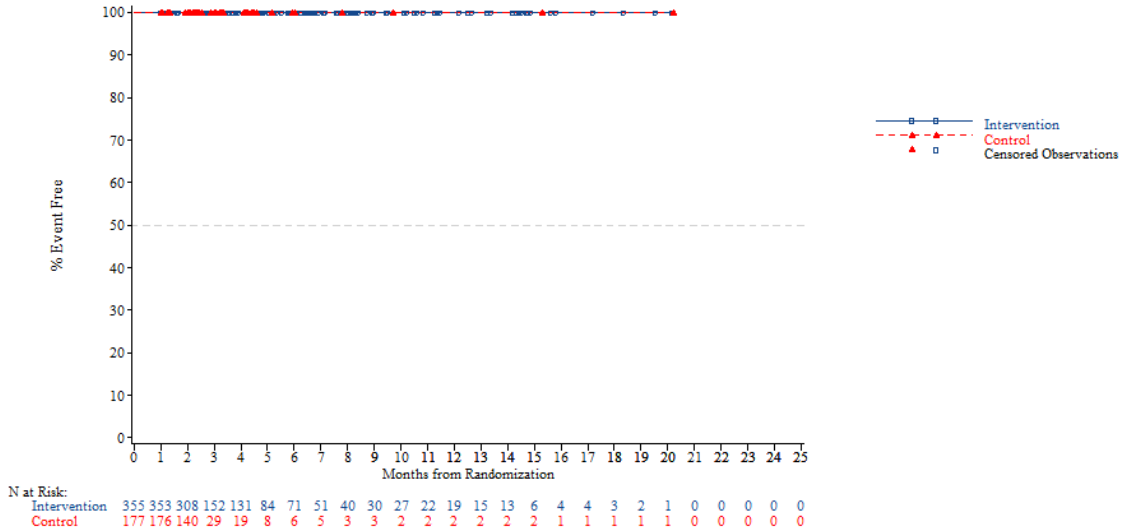


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Sepsis
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

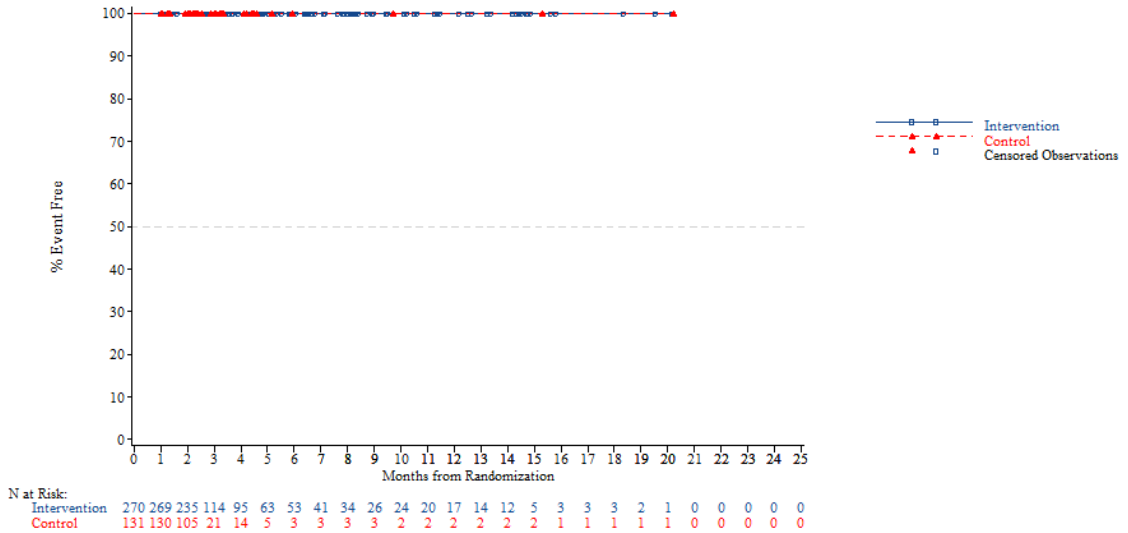
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Sepsis
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

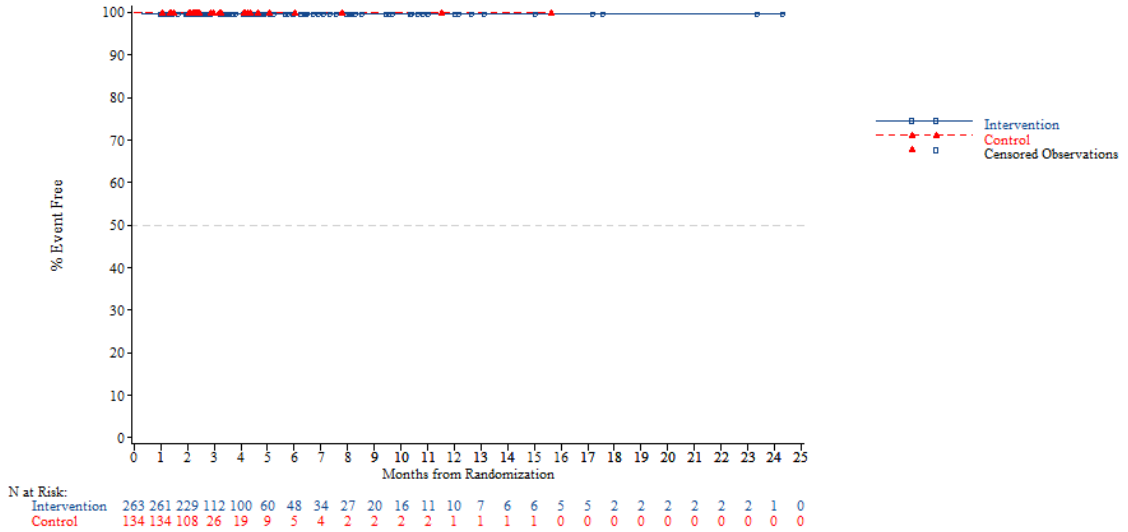


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Sepsis
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

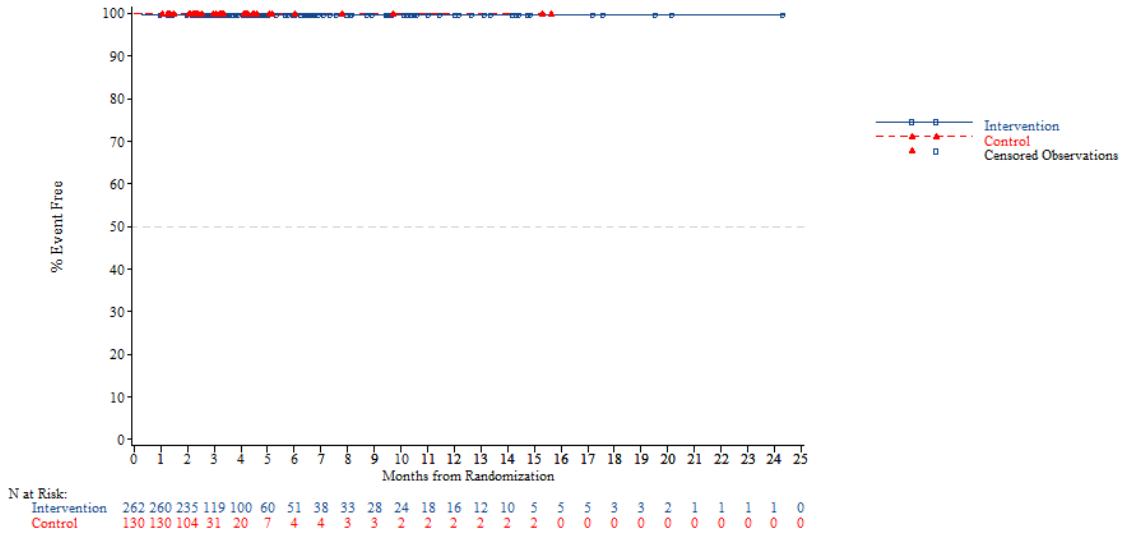
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Sepsis
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

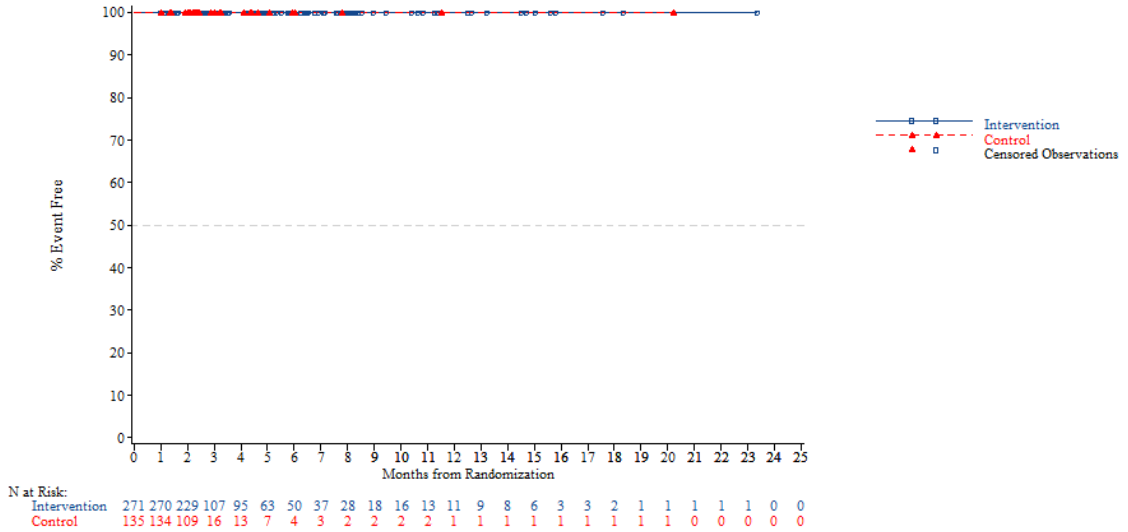


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Sepsis
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

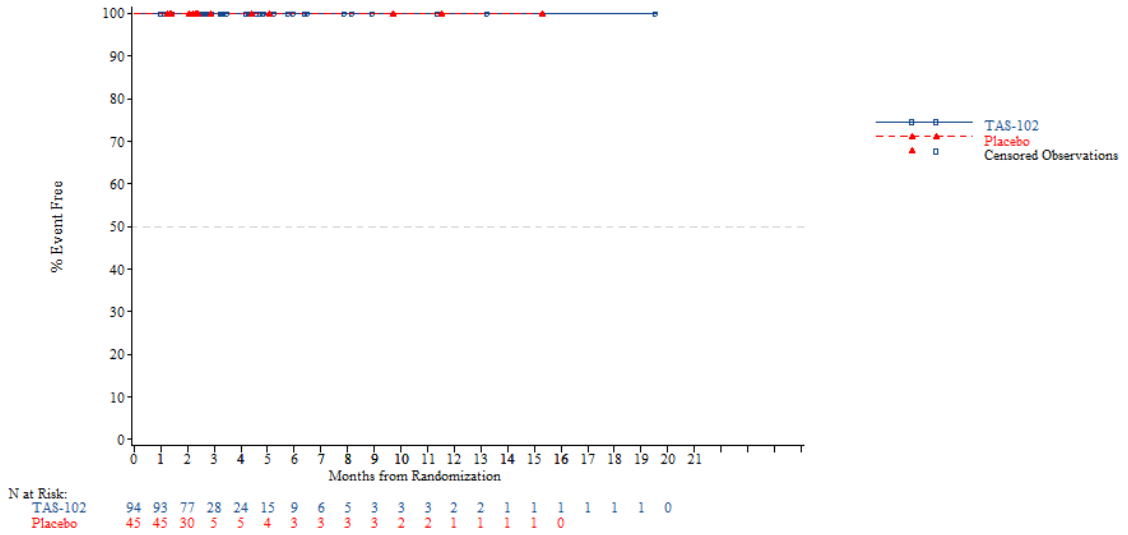
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Sepsis
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

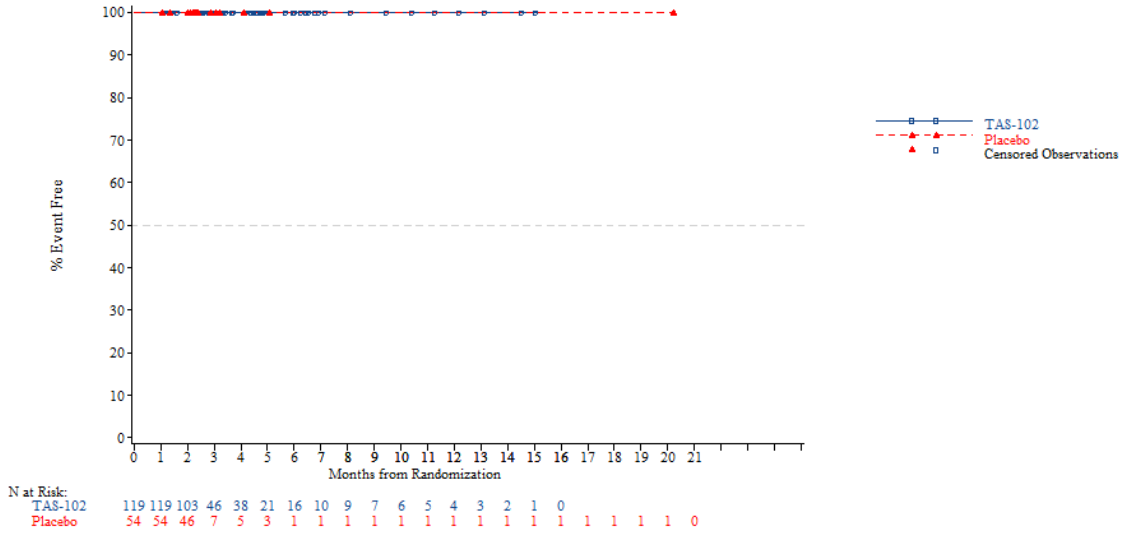


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Sepsis
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

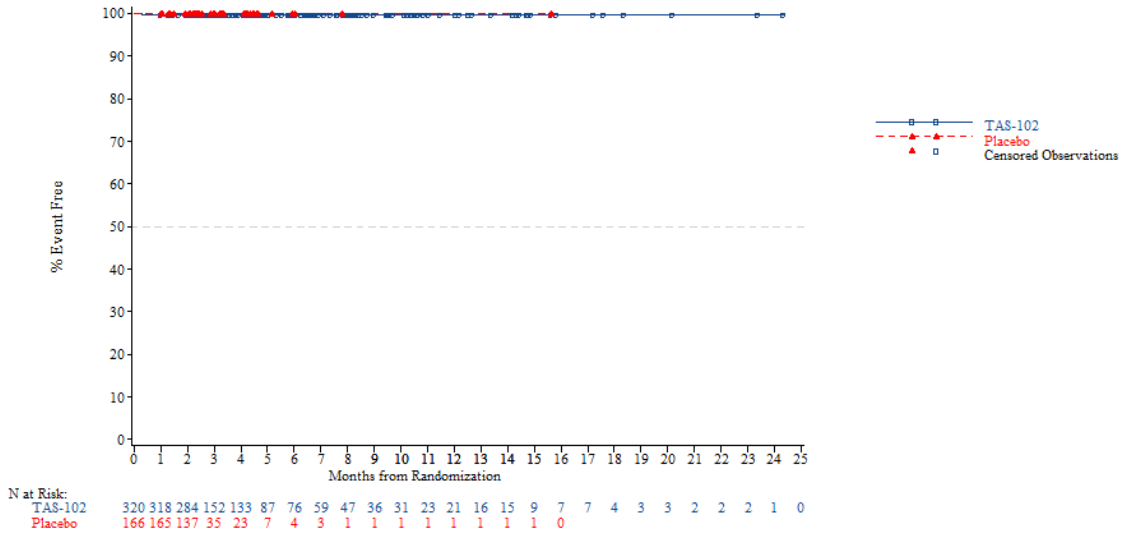
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Sepsis
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

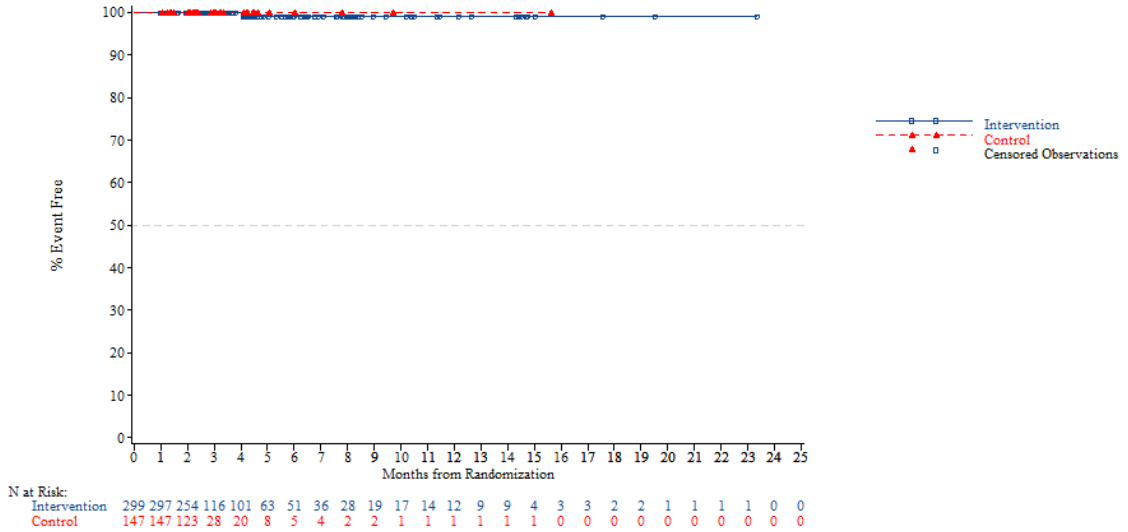


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Infections and infestations - Sepsis
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

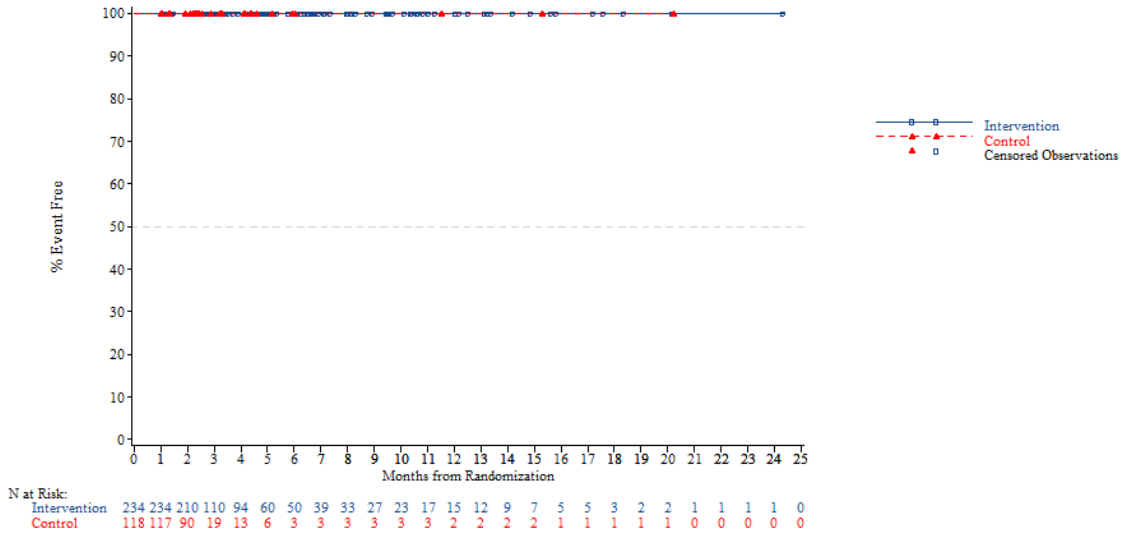
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Injury, poisoning and procedural complications
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

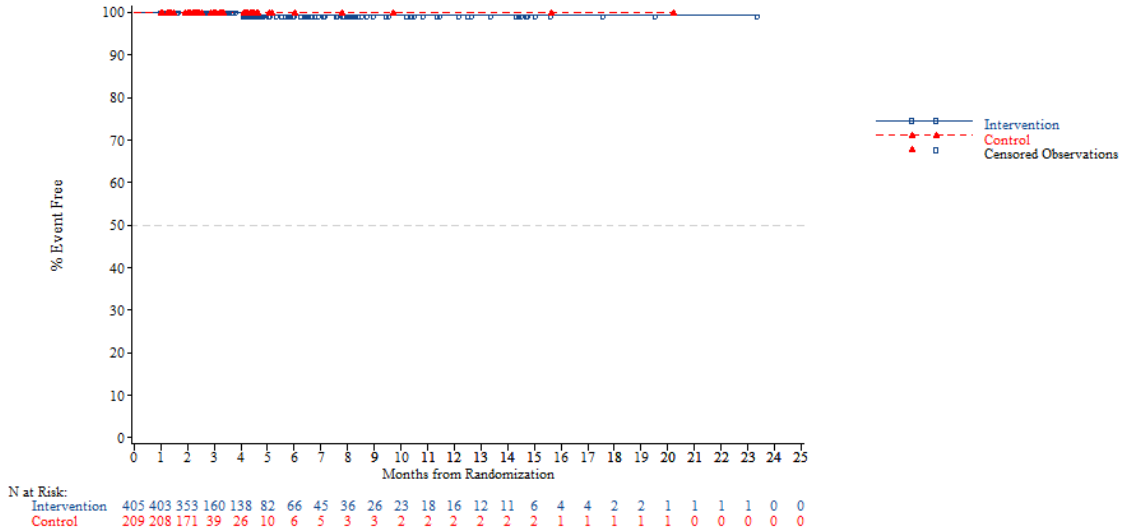


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Injury, poisoning and procedural complications
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

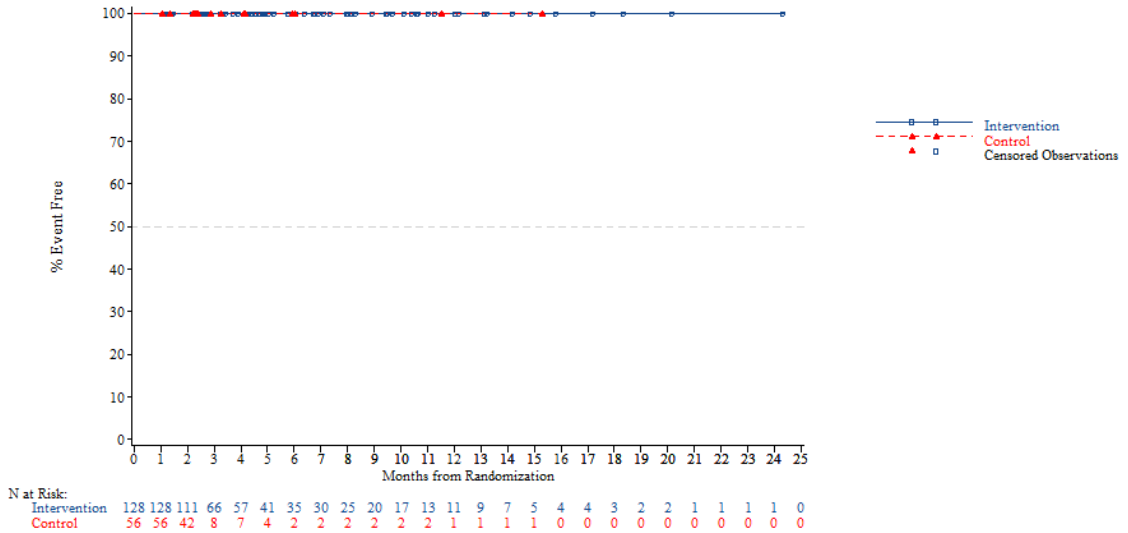
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Injury, poisoning and procedural complications
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

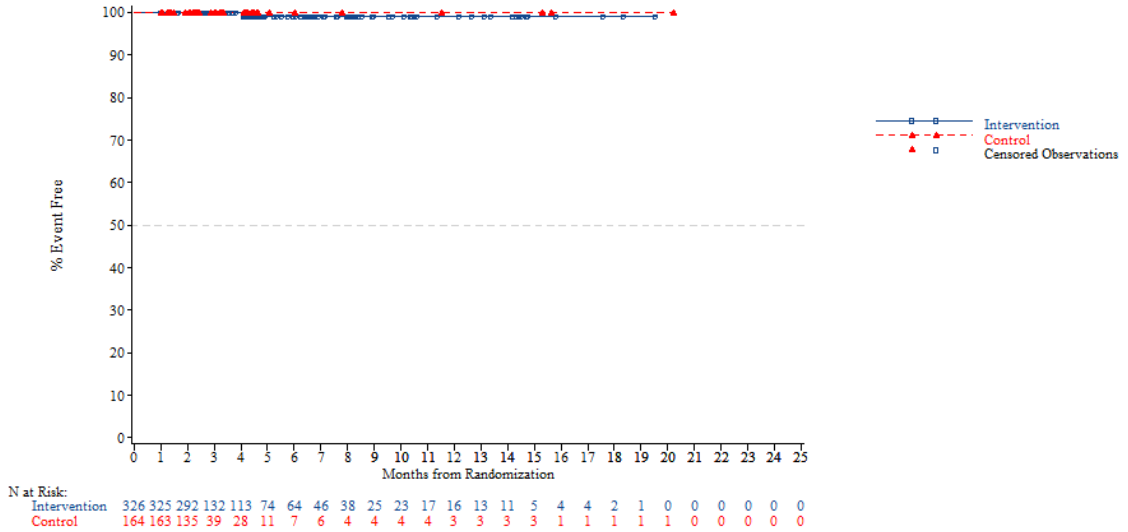


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Injury, poisoning and procedural complications
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

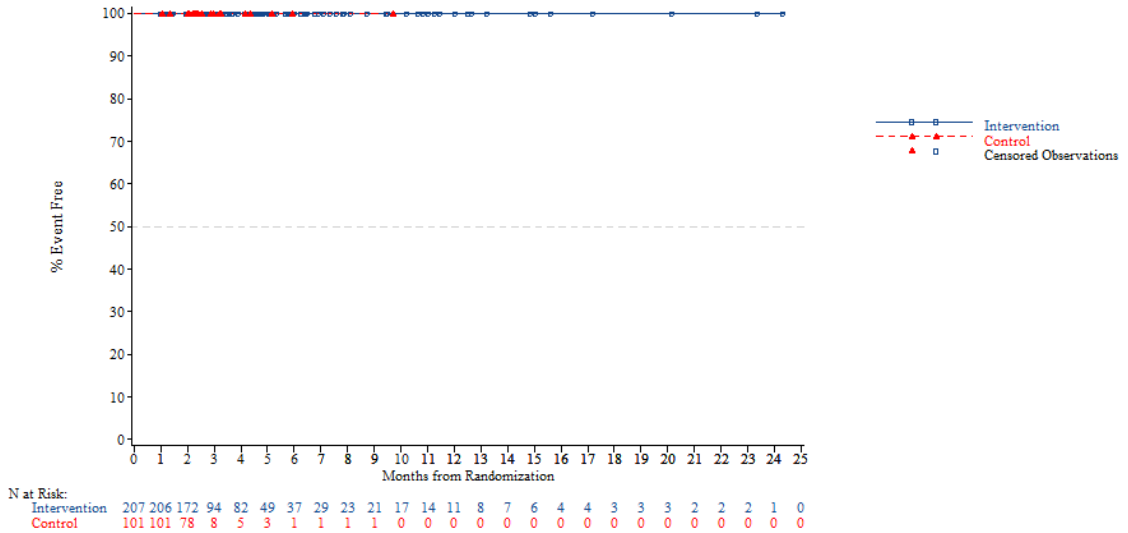
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Injury, poisoning and procedural complications
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

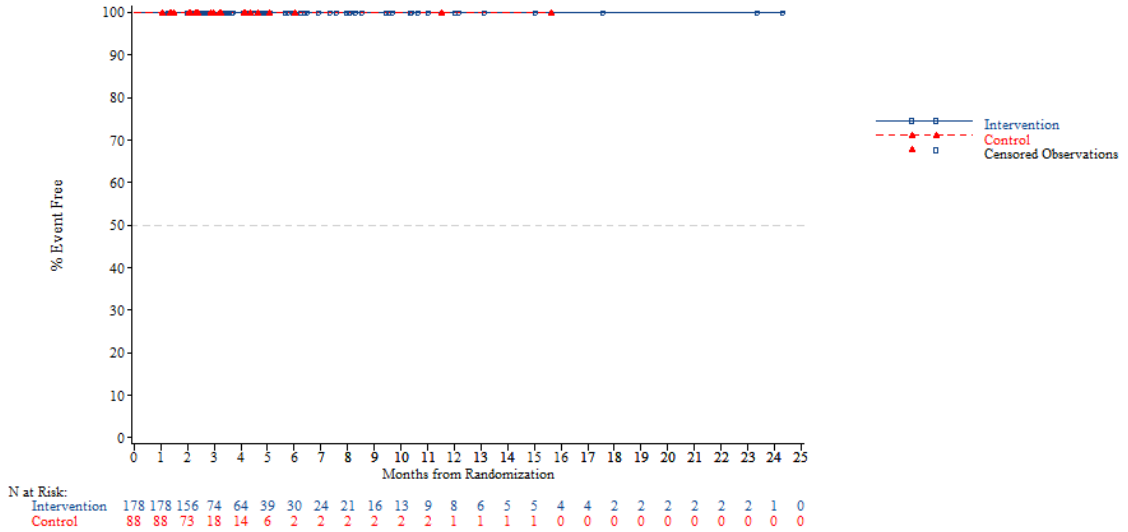


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Injury, poisoning and procedural complications
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

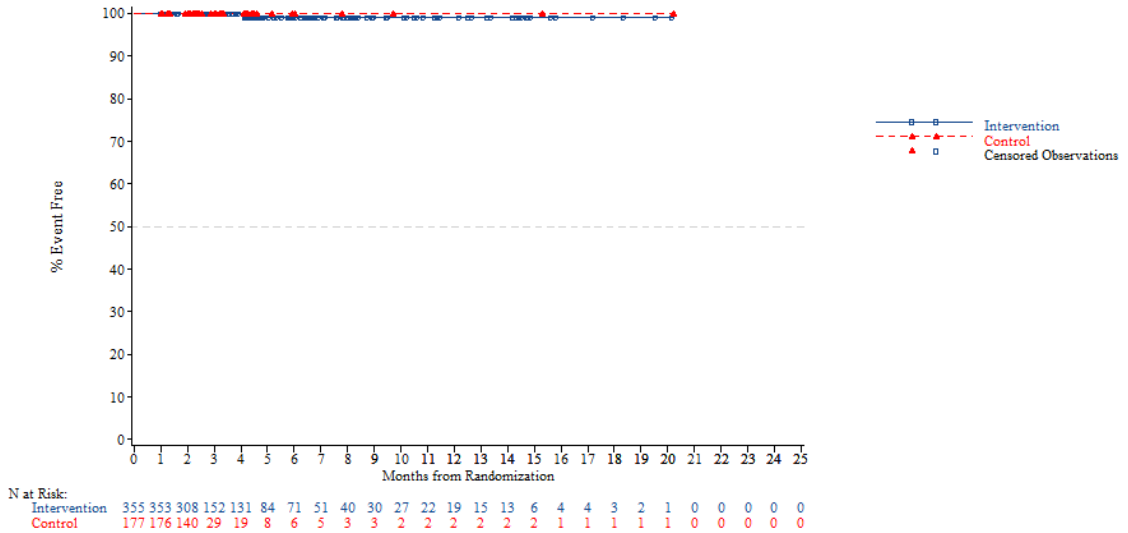
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Injury, poisoning and procedural complications
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

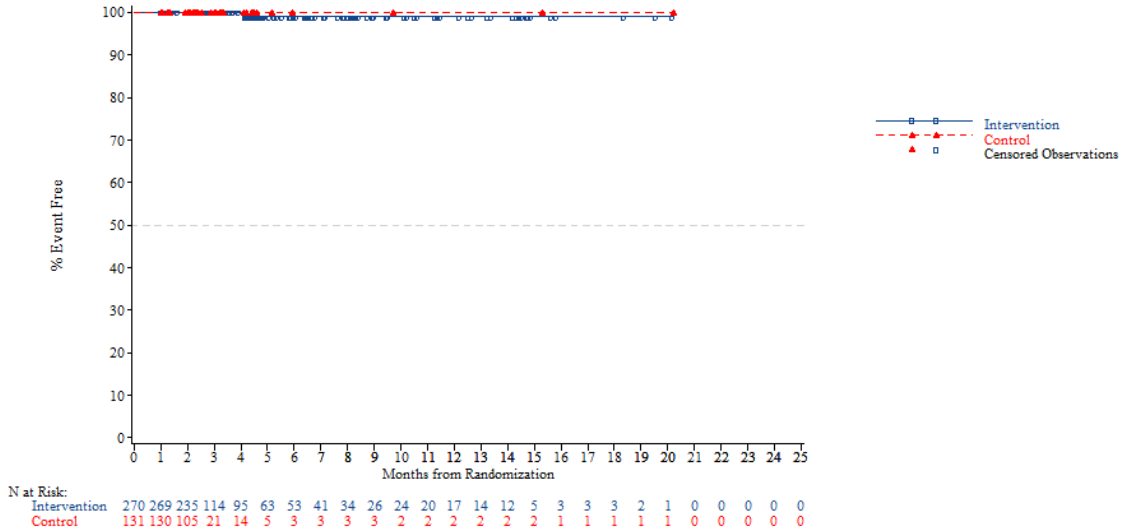


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Injury, poisoning and procedural complications
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

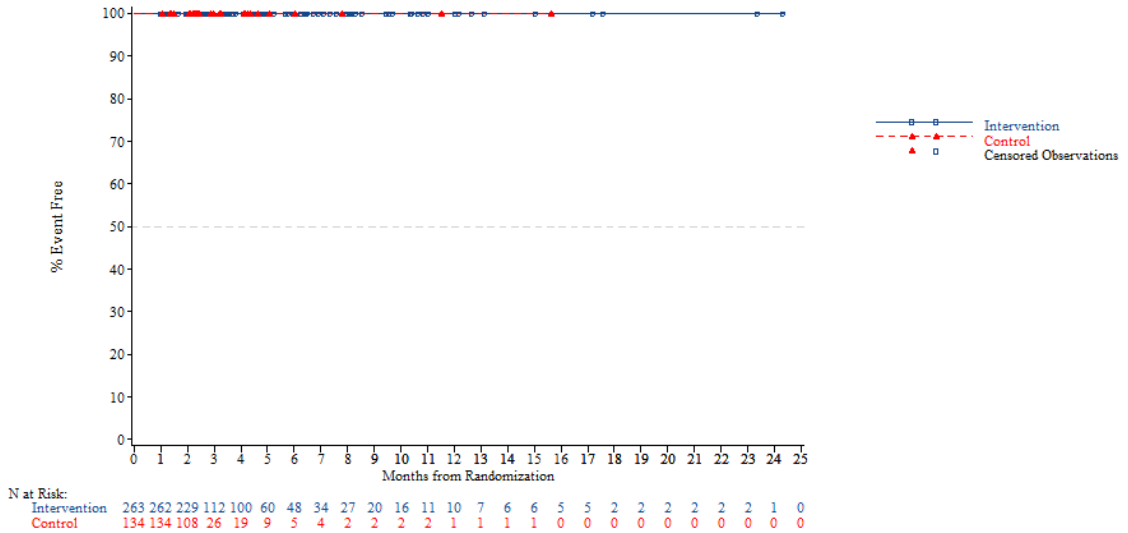
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Injury, poisoning and procedural complications
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

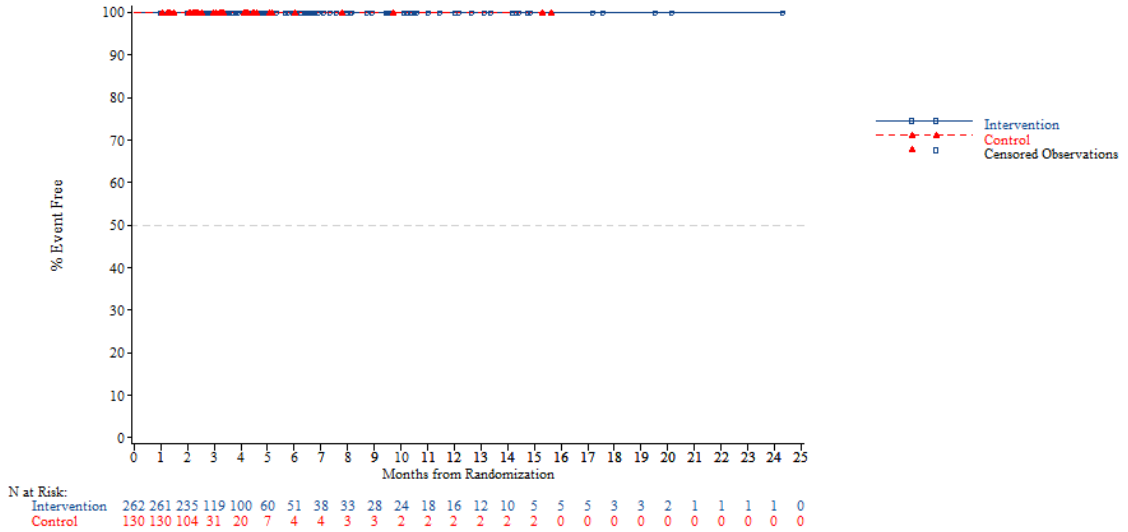


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Injury, poisoning and procedural complications
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

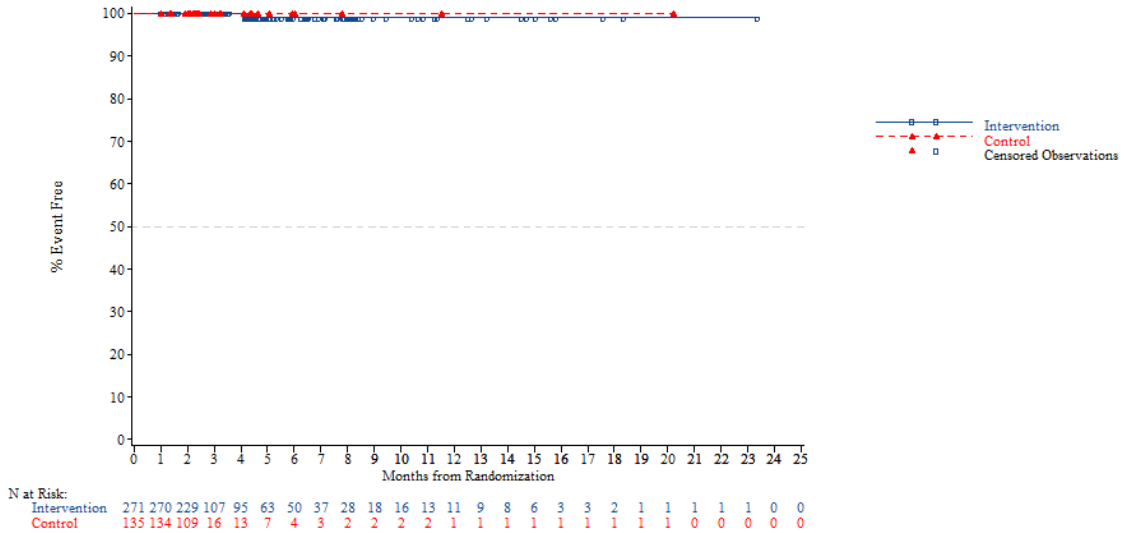
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Injury, poisoning and procedural complications
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

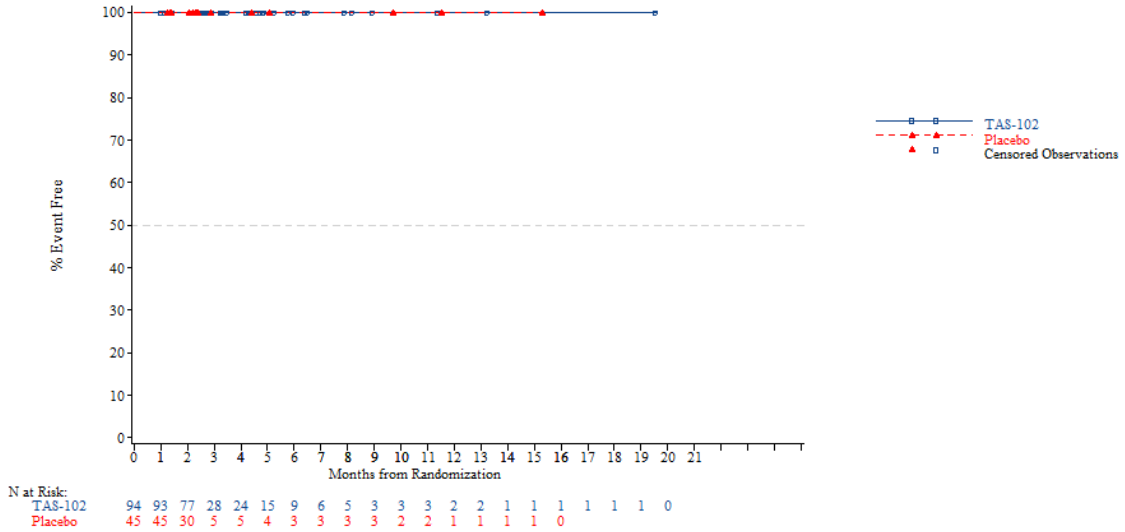


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Injury, poisoning and procedural complications
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

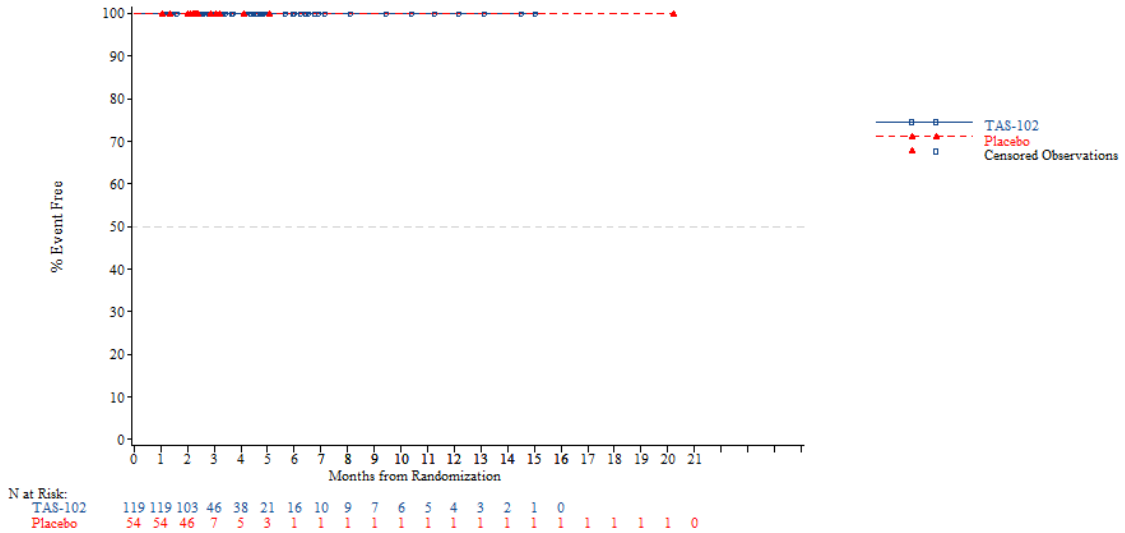
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Injury, poisoning and procedural complications
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

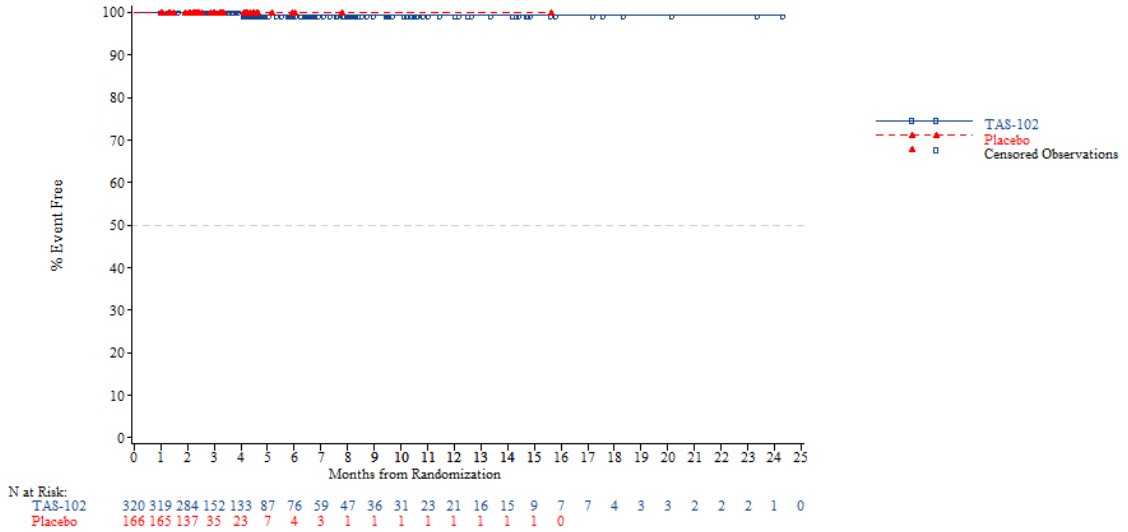


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Injury, poisoning and procedural complications
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

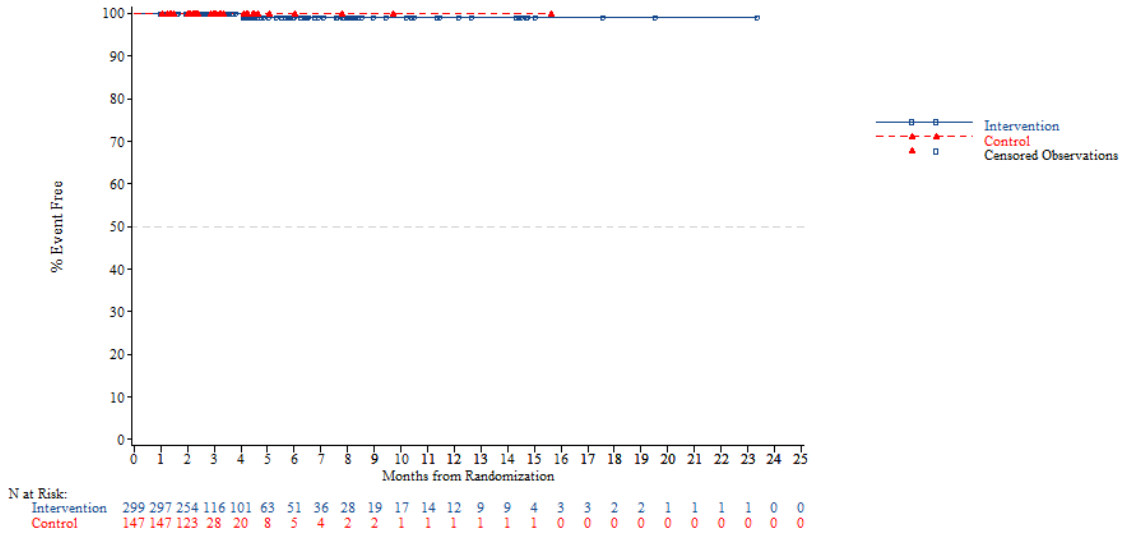
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Injury, poisoning and procedural complications
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

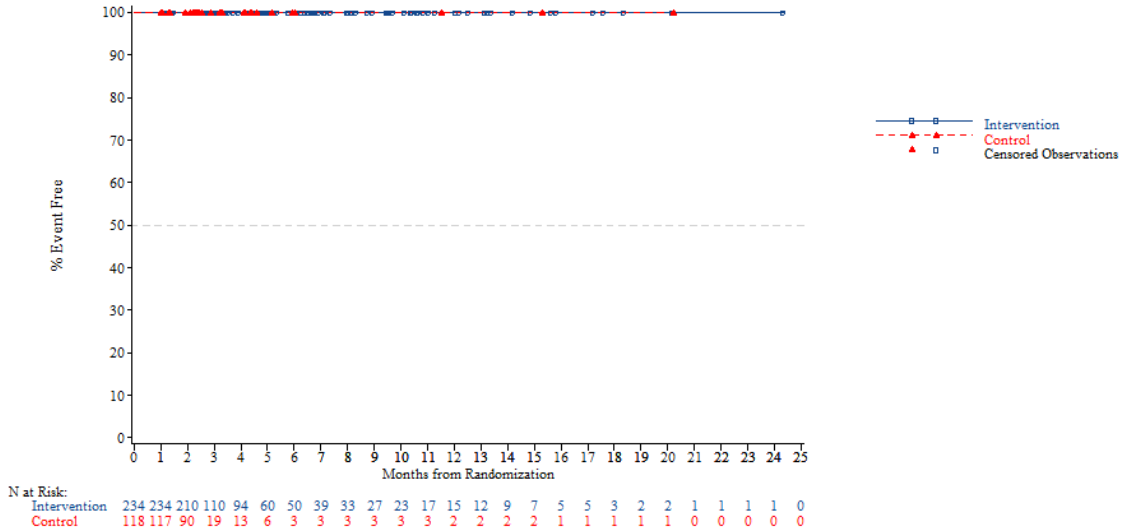


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Injury, poisoning and procedural complications - Extradural haematoma
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

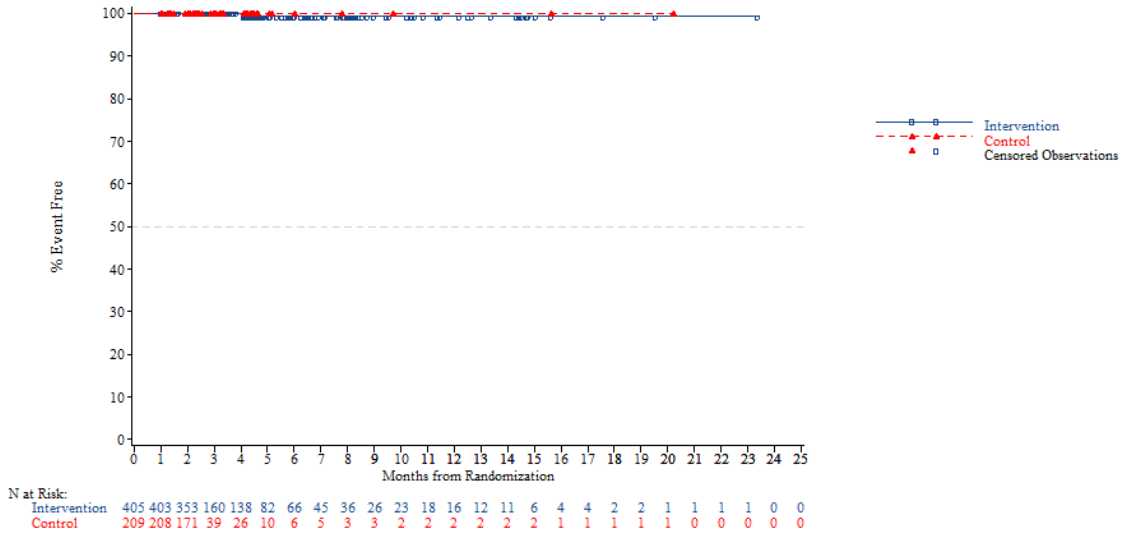
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Injury, poisoning and procedural complications - Extradural haematoma
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

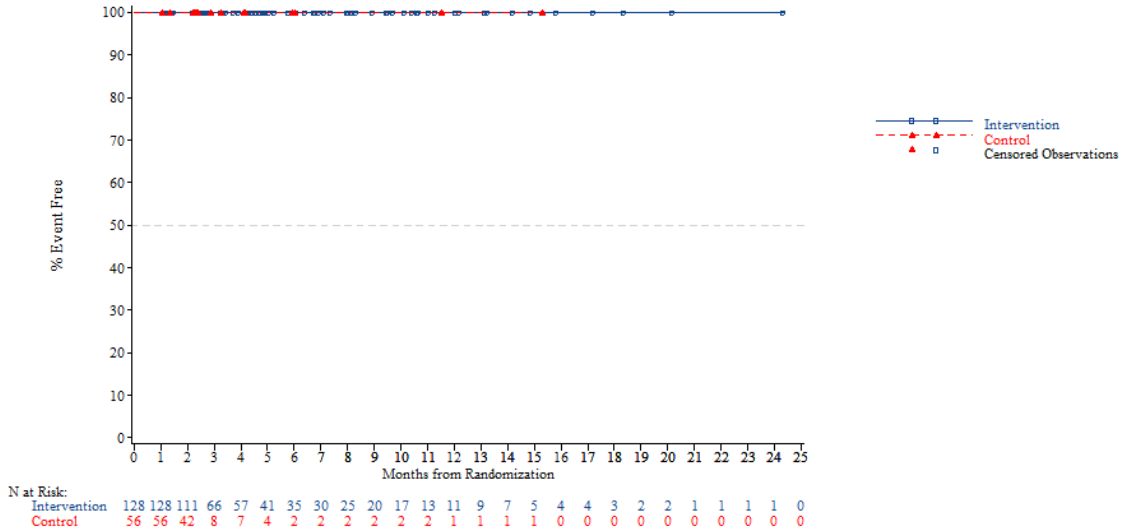


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Injury, poisoning and procedural complications - Extradural haematoma
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

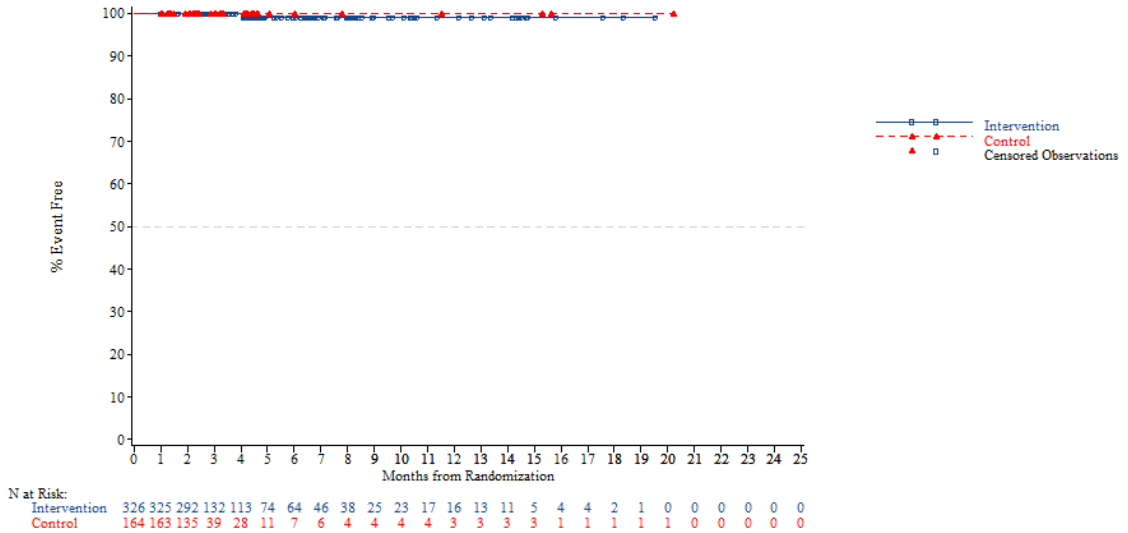
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Injury, poisoning and procedural complications - Extradural haematoma
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

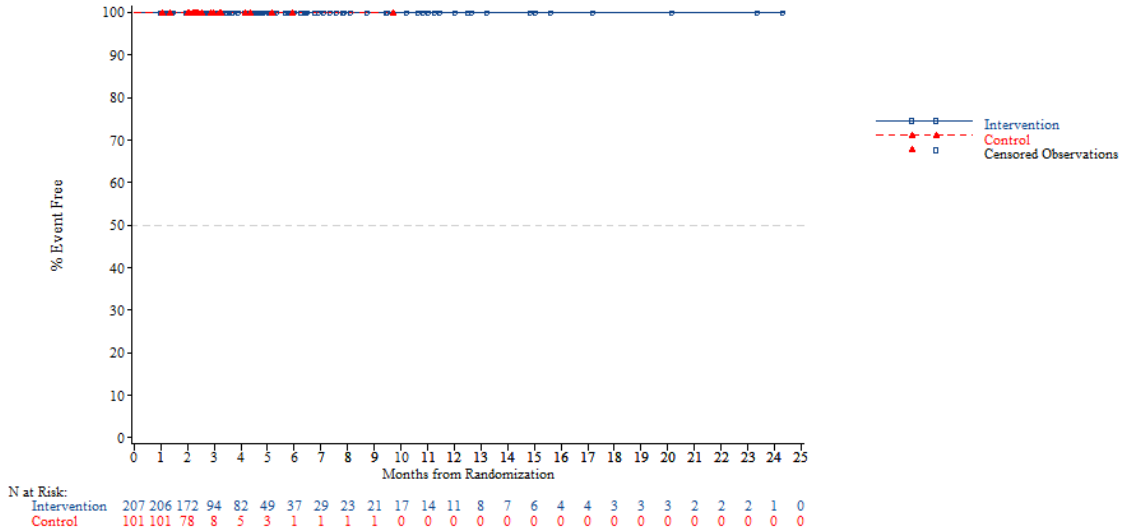


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Injury, poisoning and procedural complications - Extradural haematoma
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

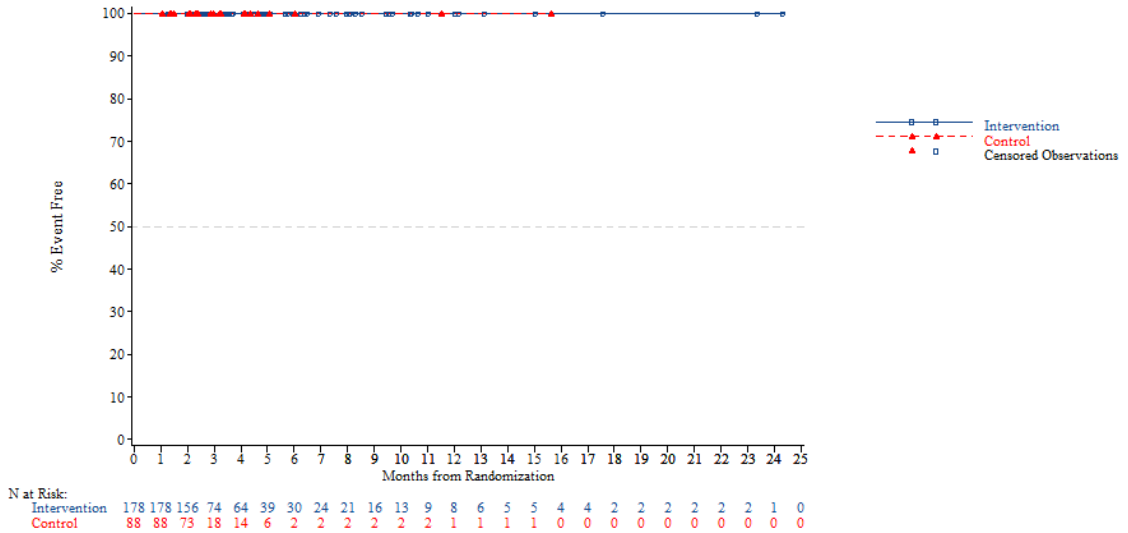
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Injury, poisoning and procedural complications - Extradural haematoma
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

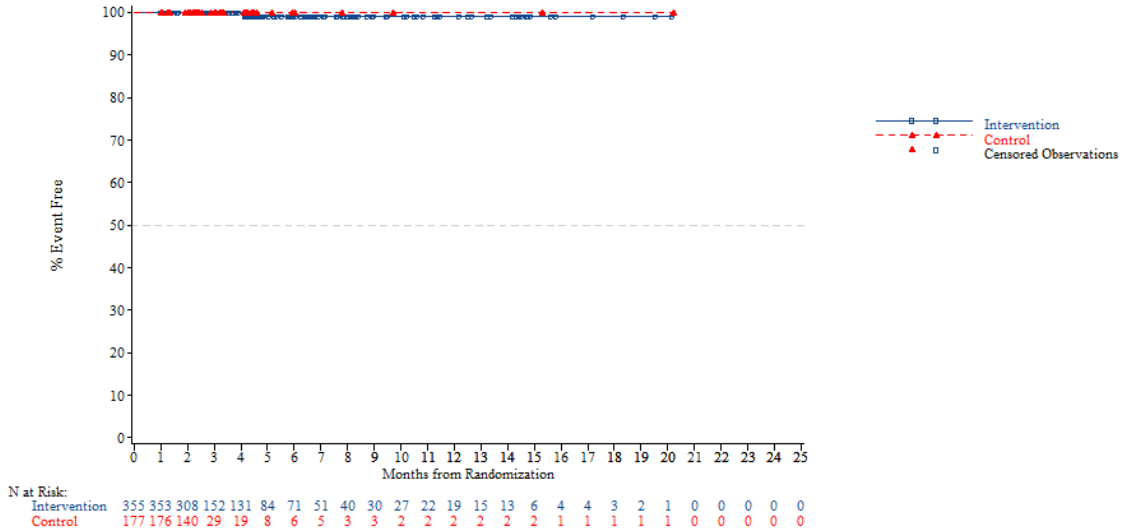


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Injury, poisoning and procedural complications - Extradural haematoma
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

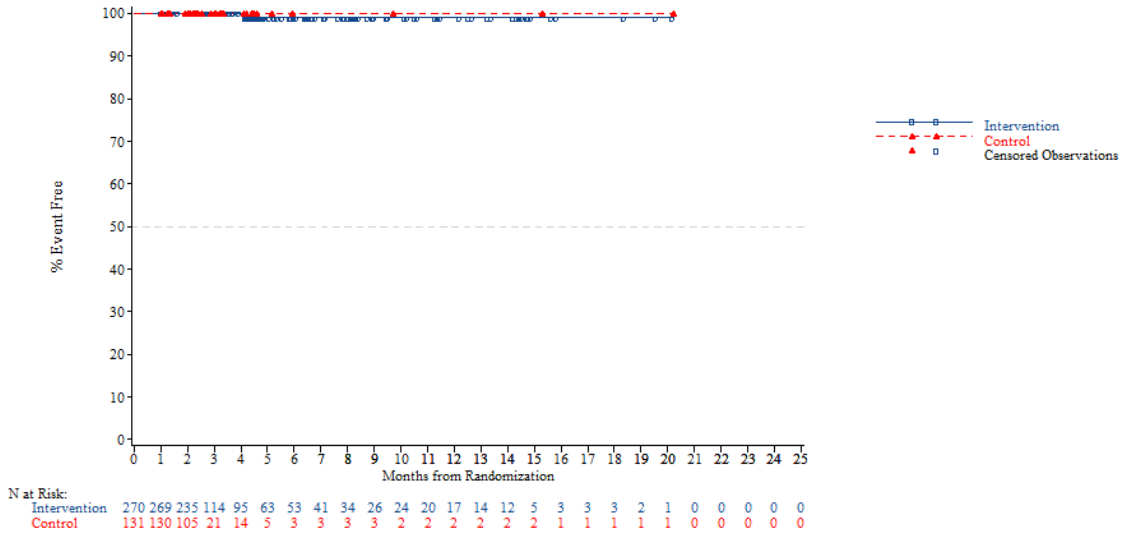
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Injury, poisoning and procedural complications - Extradural haematoma
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

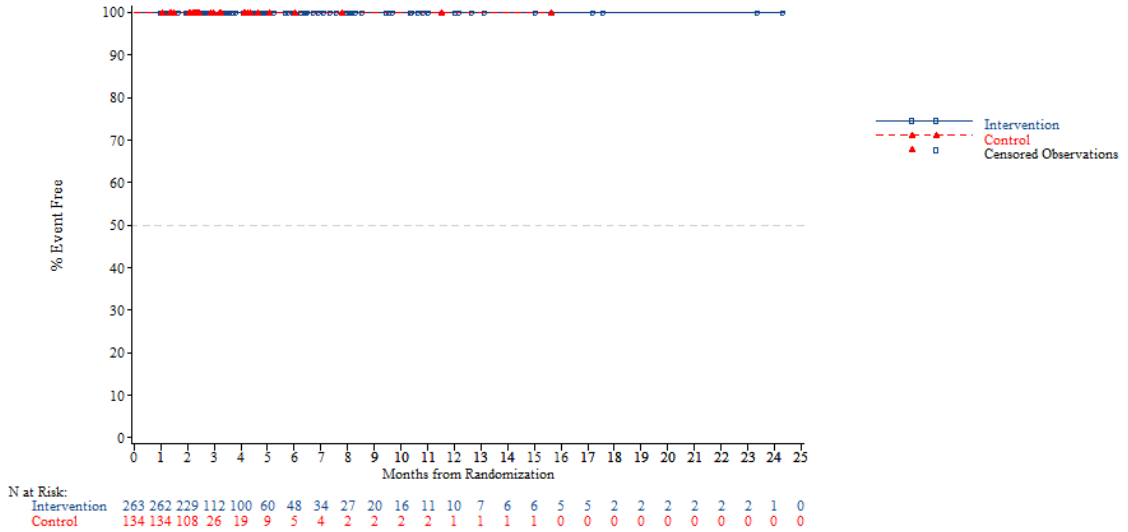


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Injury, poisoning and procedural complications - Extradural haematoma
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

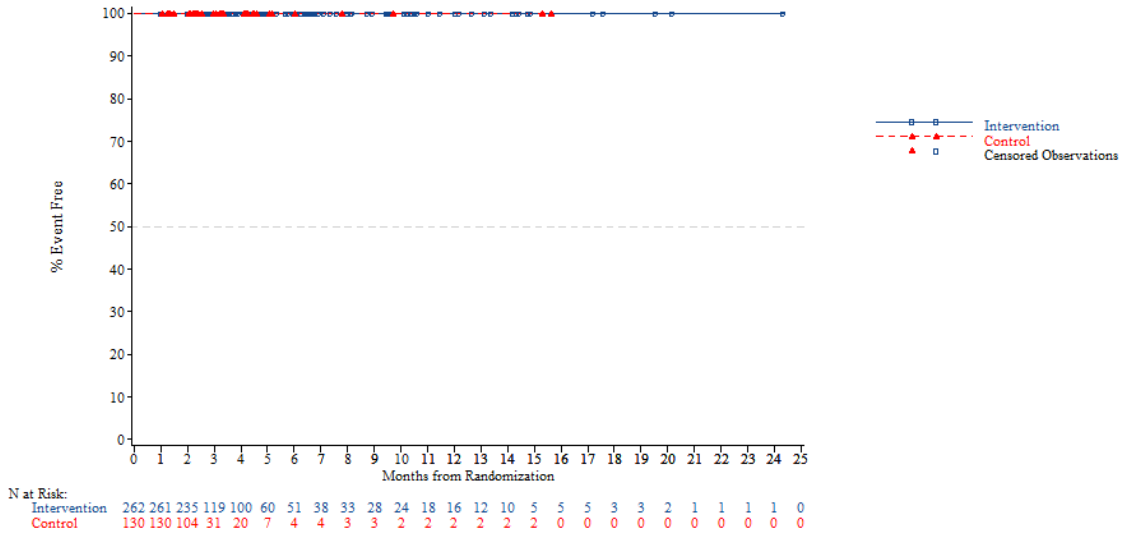
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Injury, poisoning and procedural complications - Extradural haematoma
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

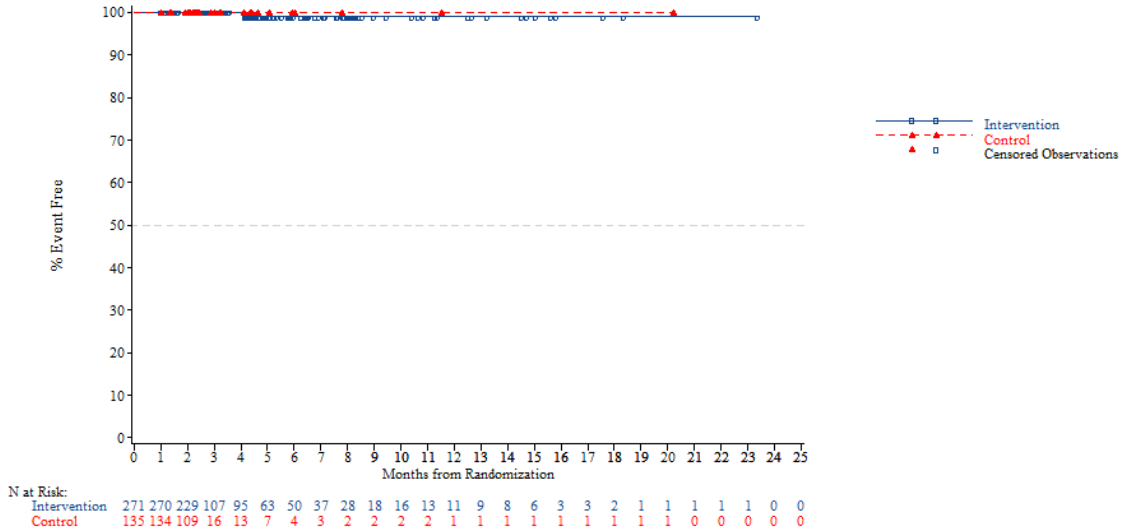


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Injury, poisoning and procedural complications - Extradural haematoma
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

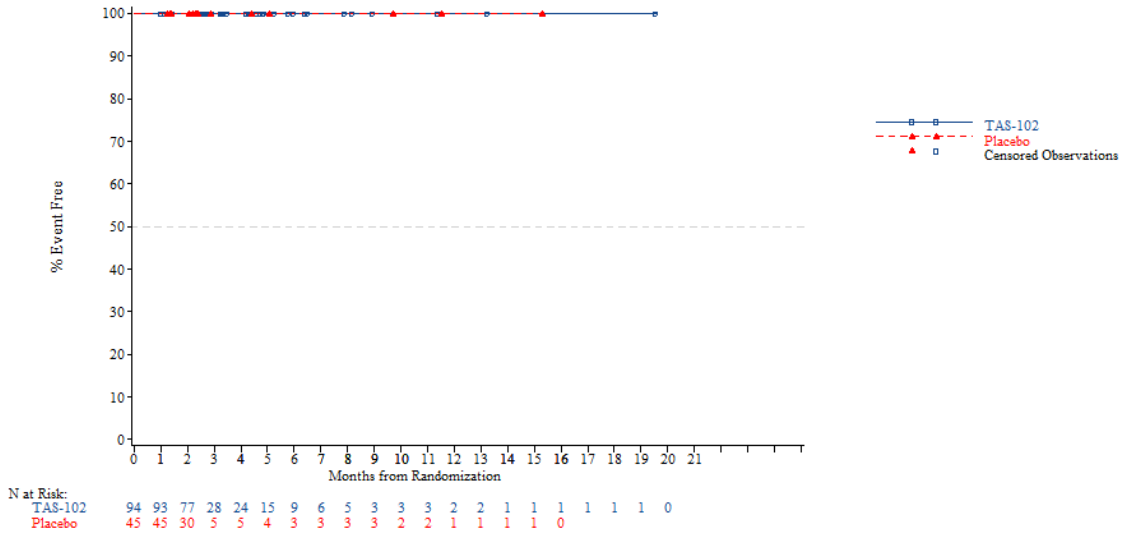
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Injury, poisoning and procedural complications - Extradural haematoma
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

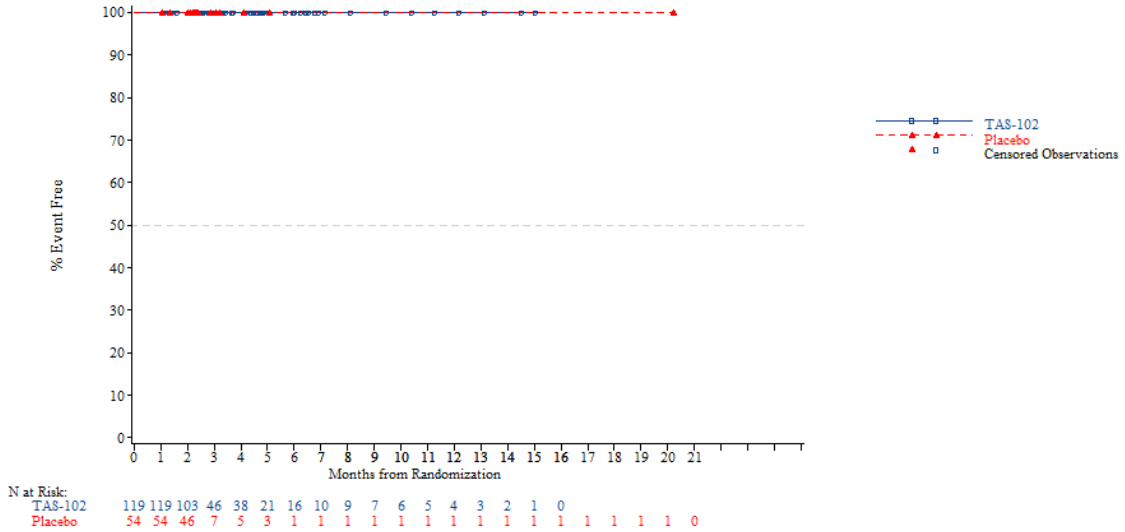


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Injury, poisoning and procedural complications - Extradural haematoma
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

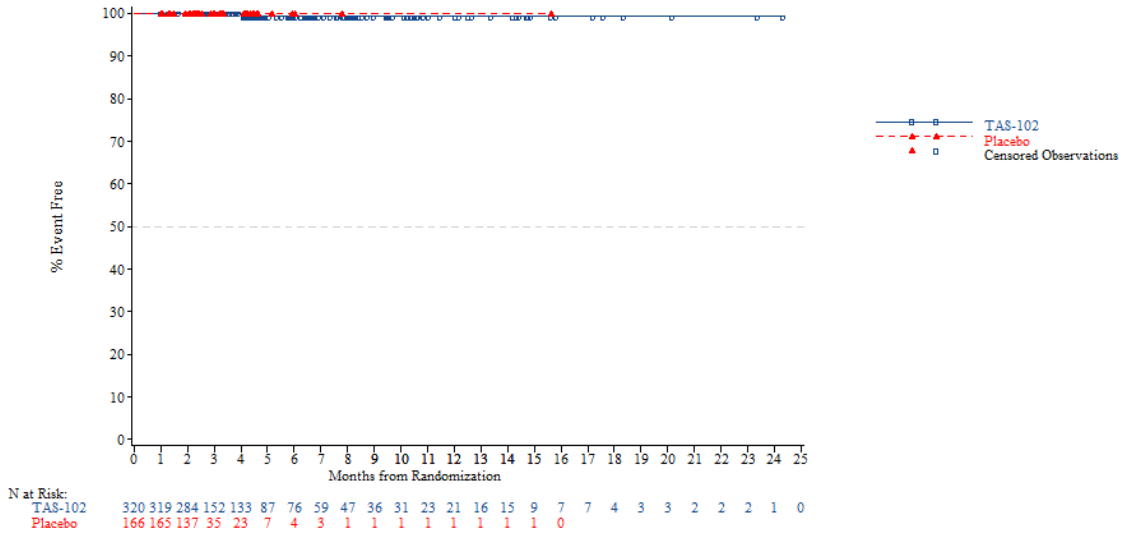
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Injury, poisoning and procedural complications - Extradural haematoma
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

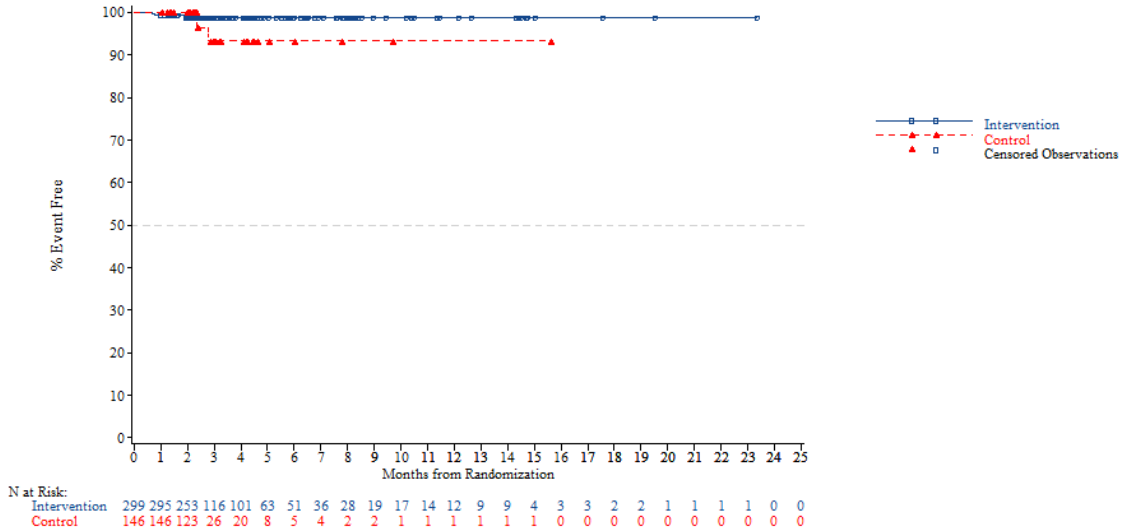


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Injury, poisoning and procedural complications - Extradural haematoma
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

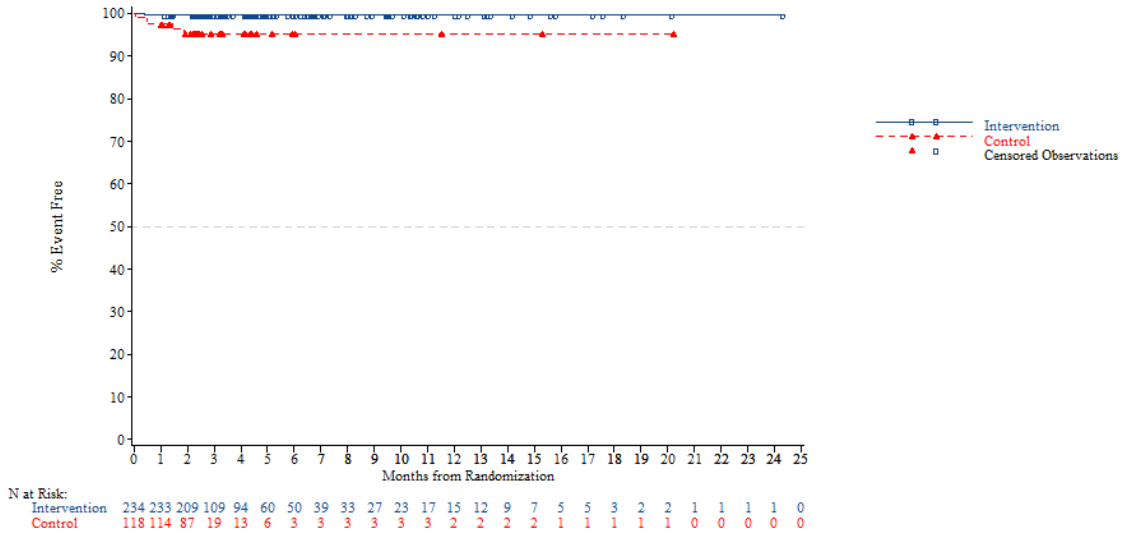
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

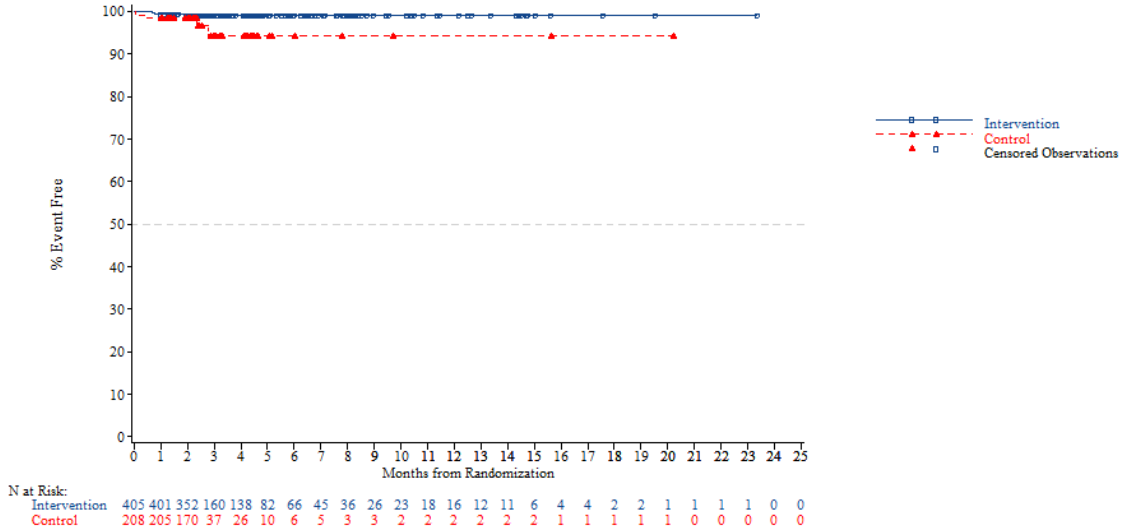


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

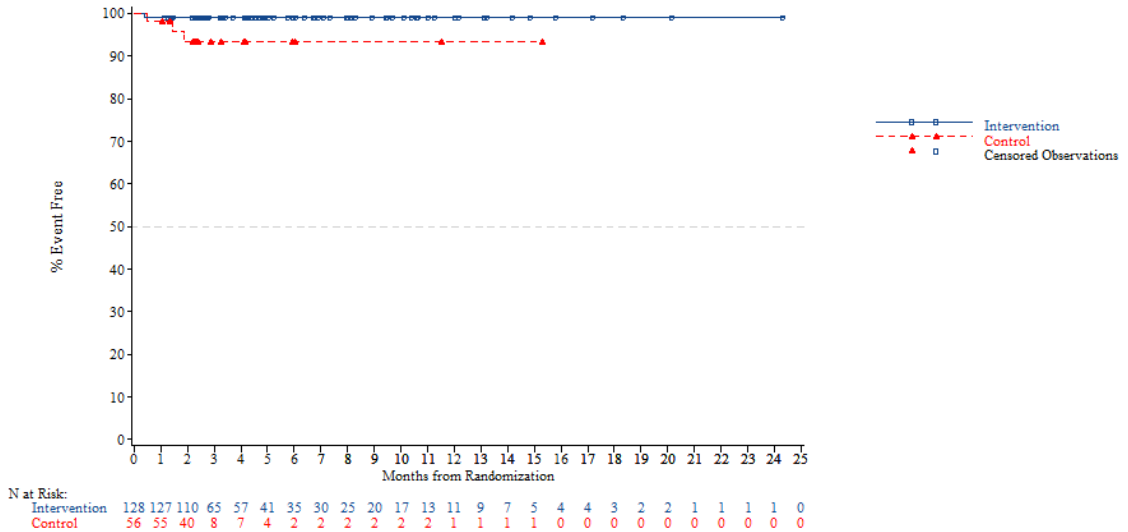
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

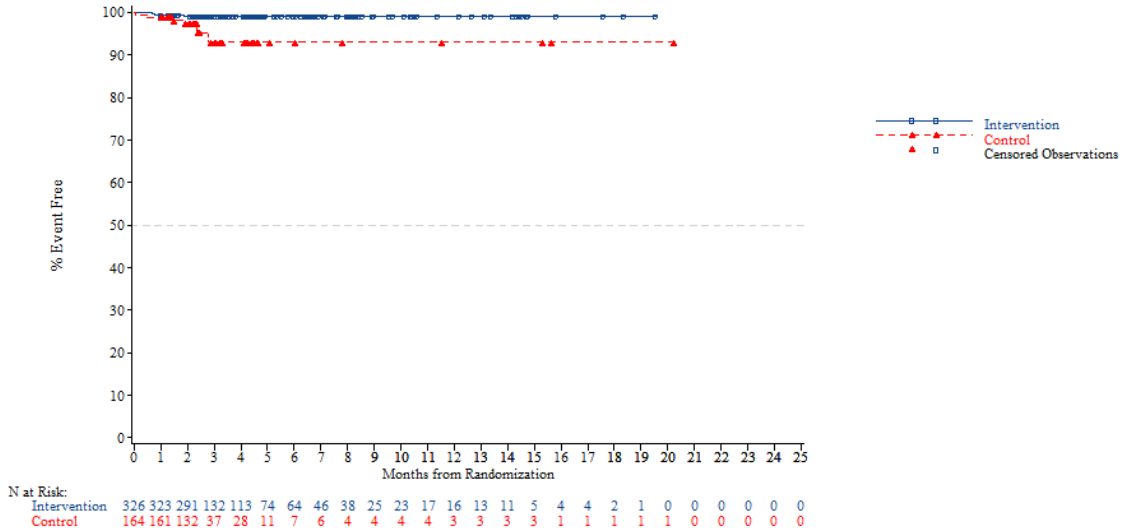


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

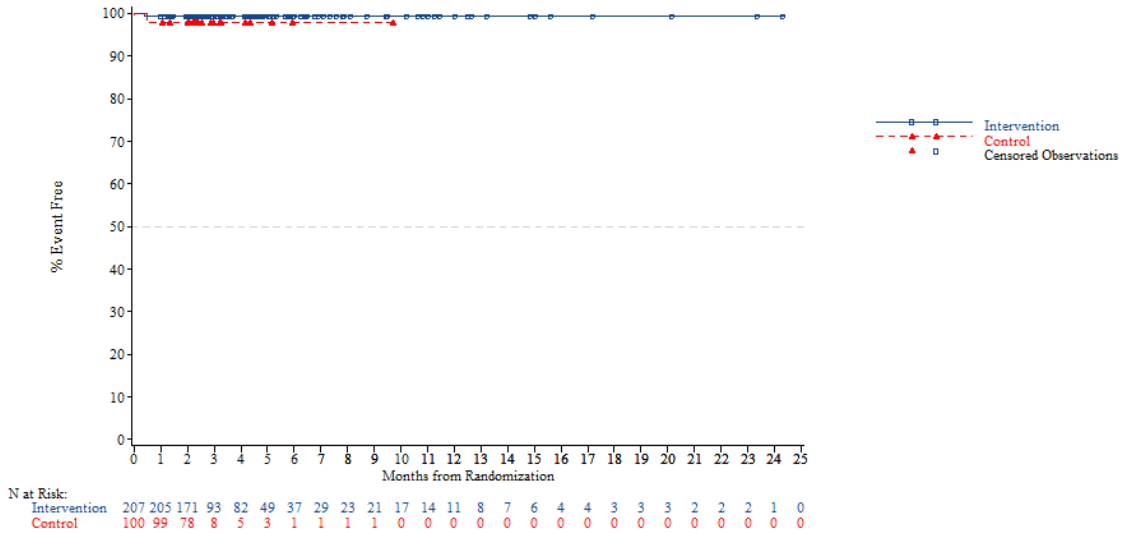
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

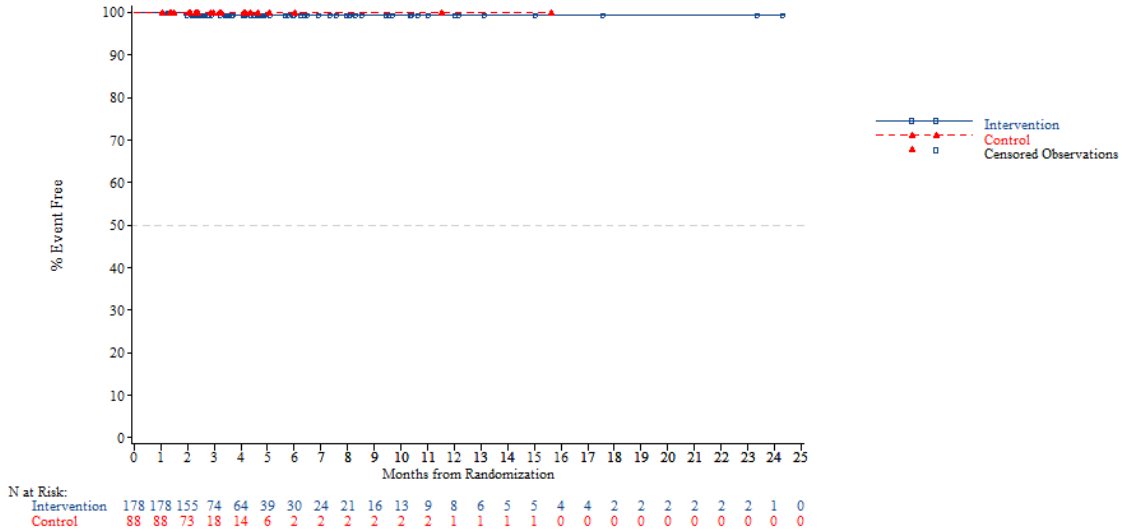


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

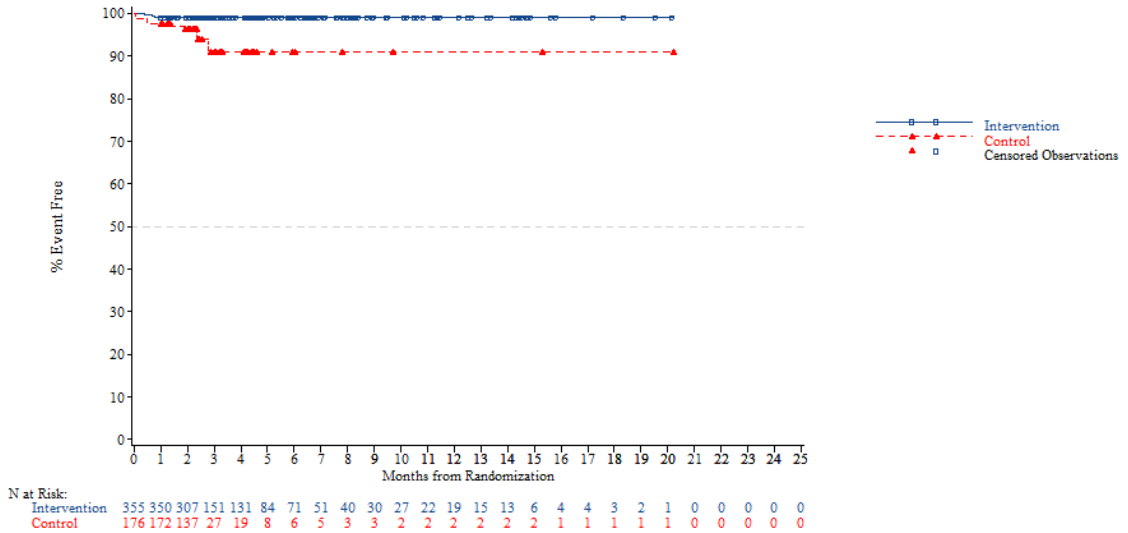
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

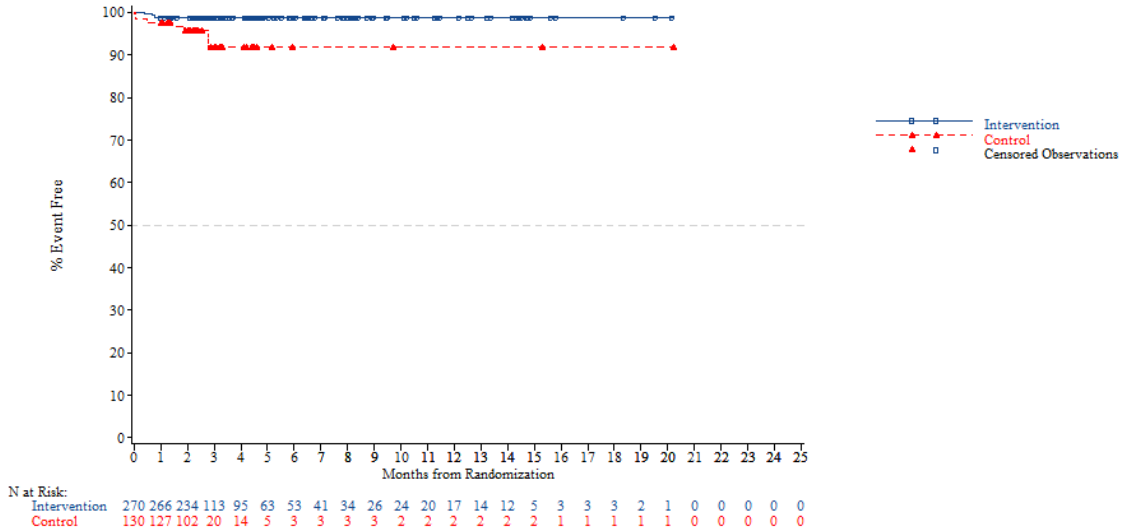


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

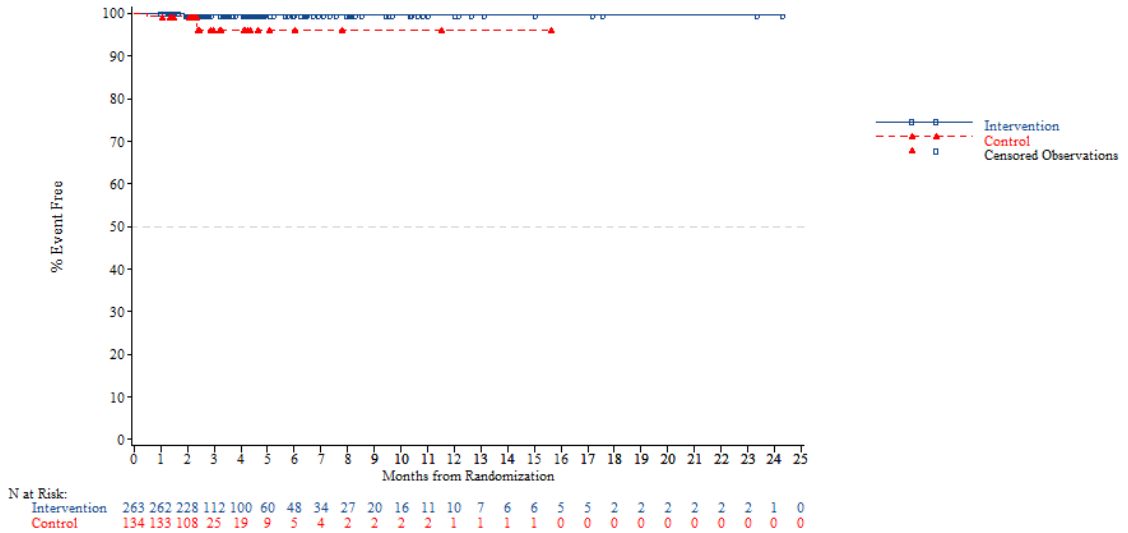
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

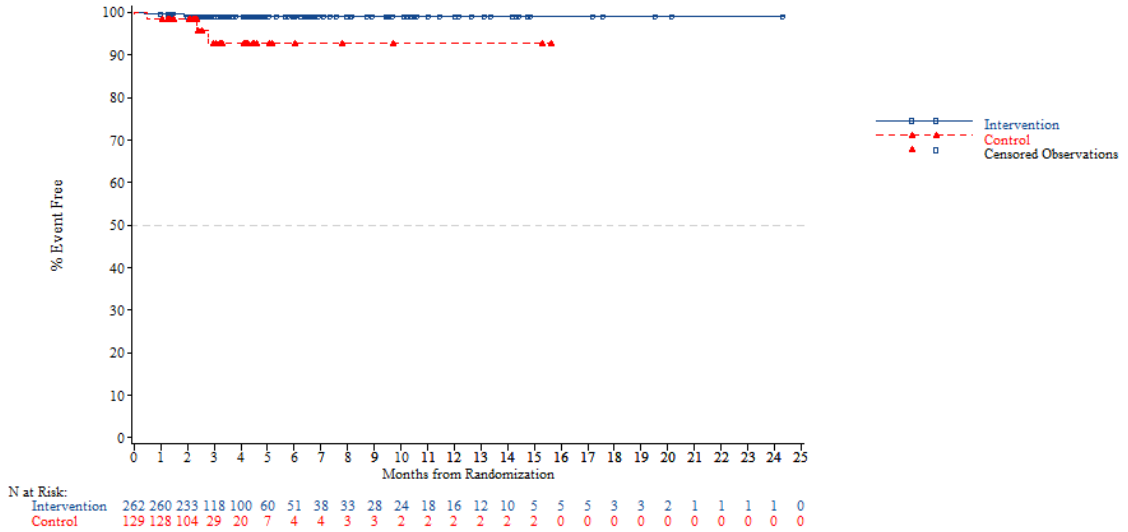


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

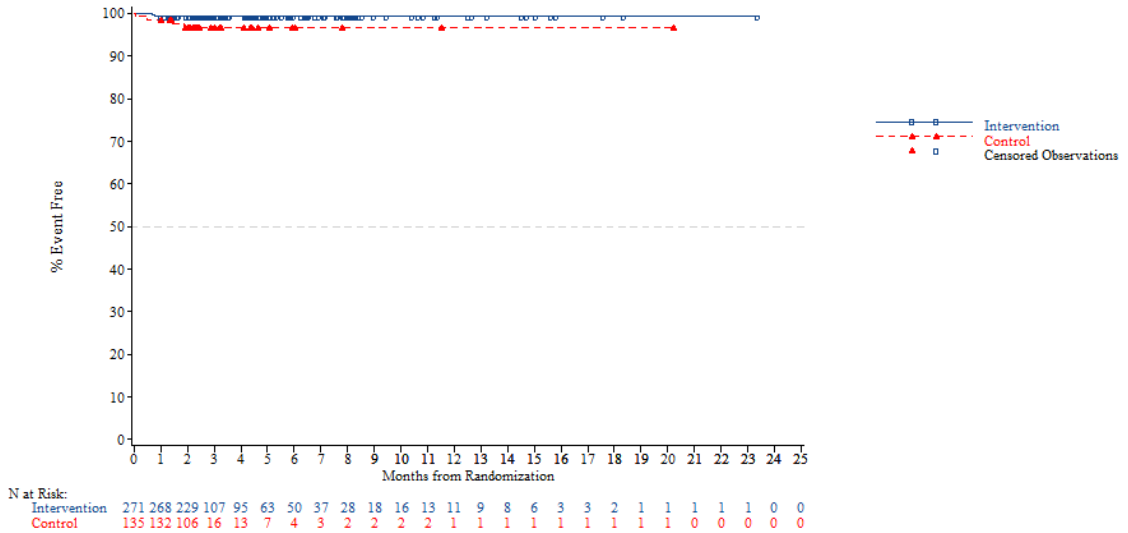
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

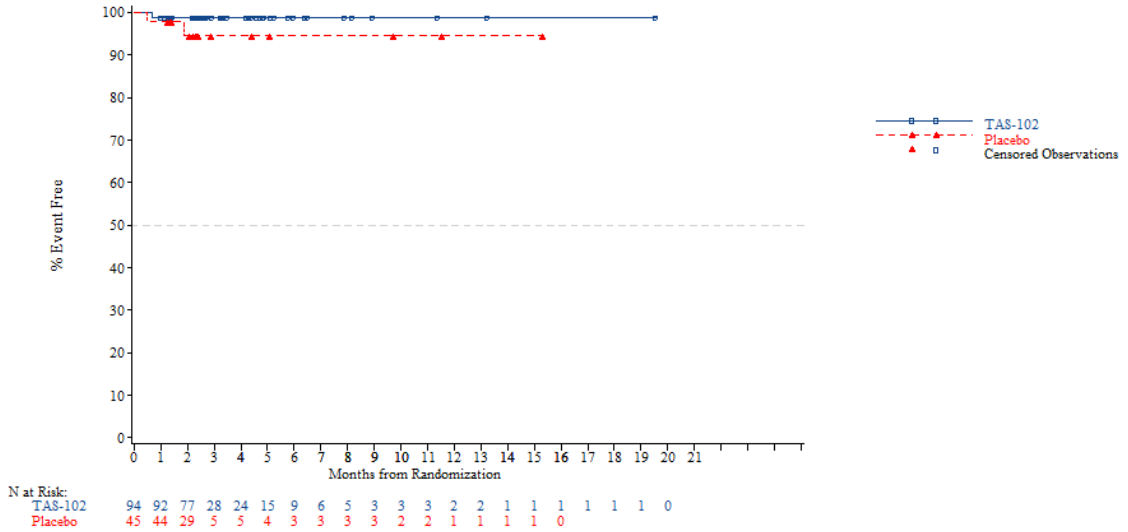


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

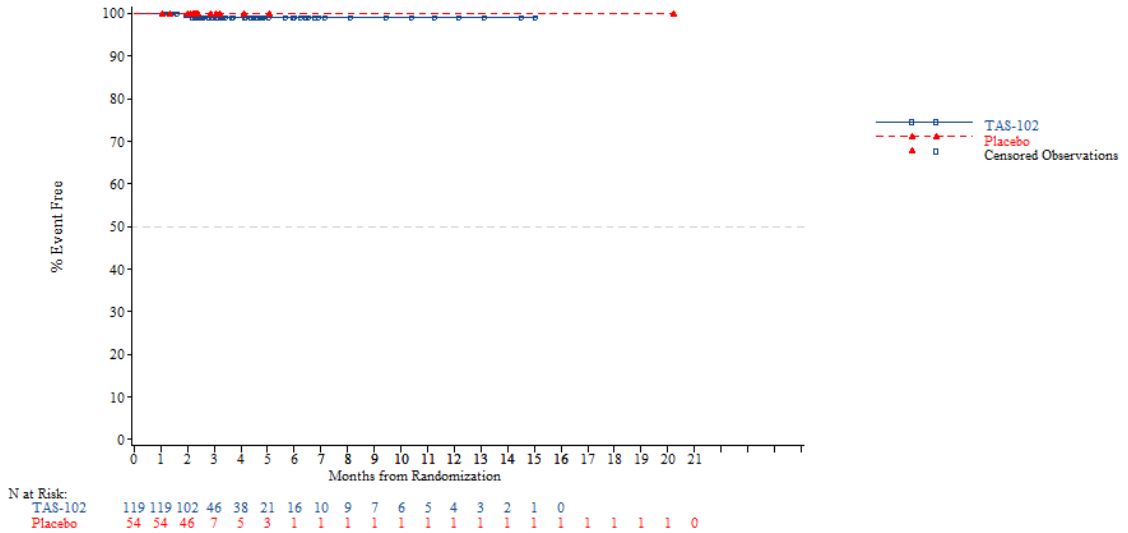
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

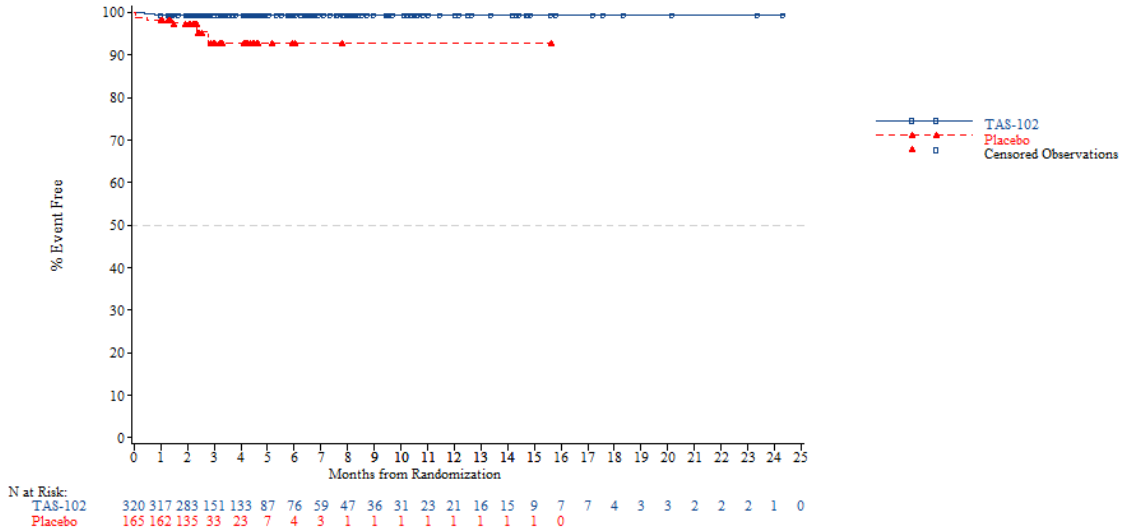


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

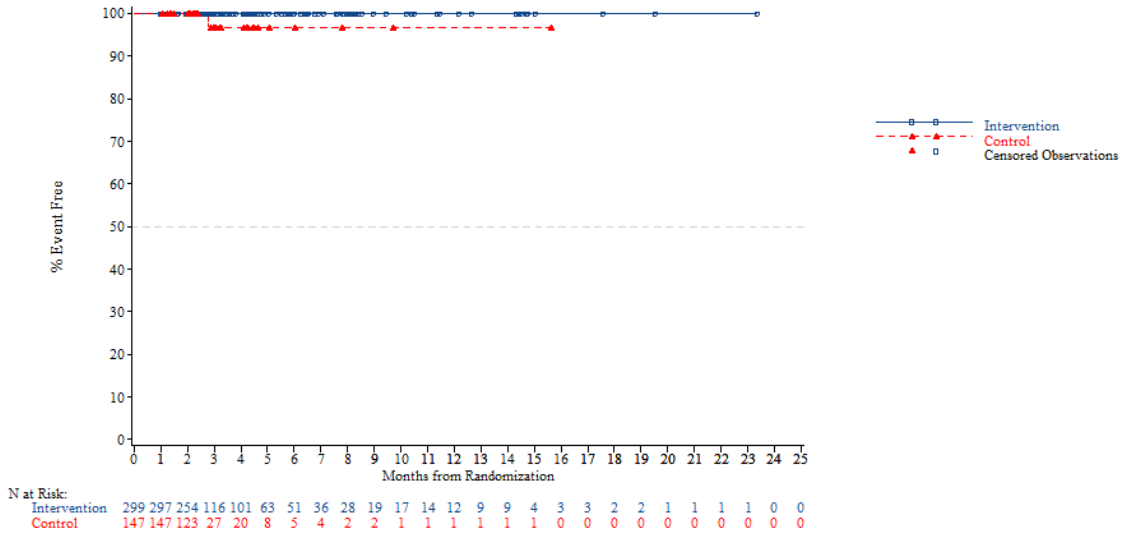
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

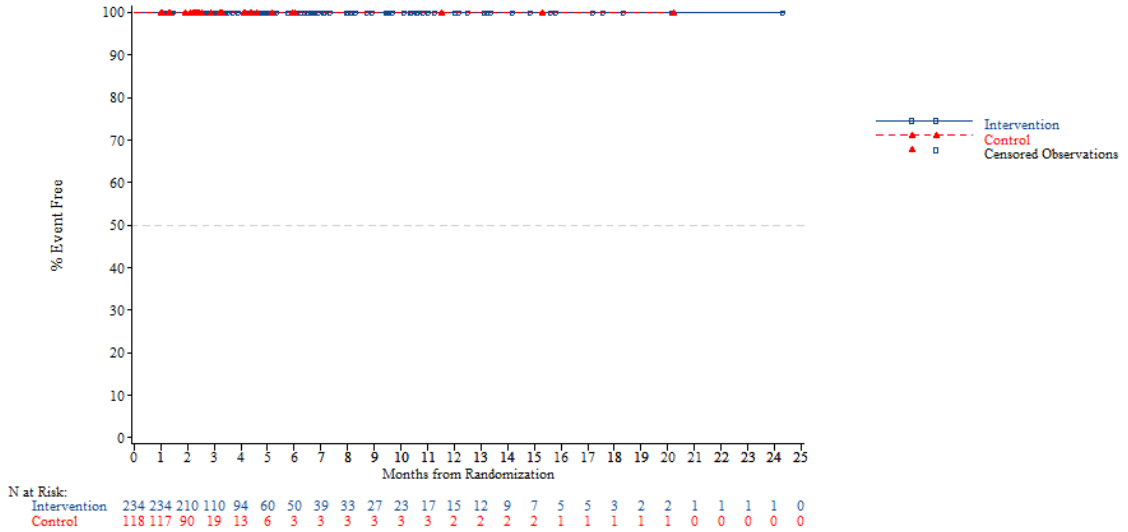


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Alanine aminotransferase increased
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

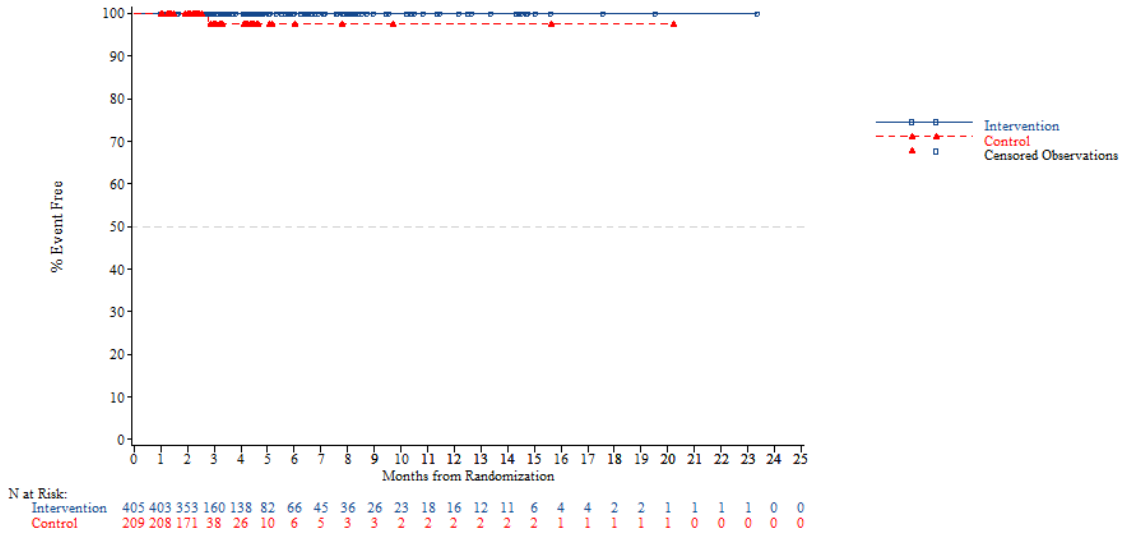
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Alanine aminotransferase increased
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

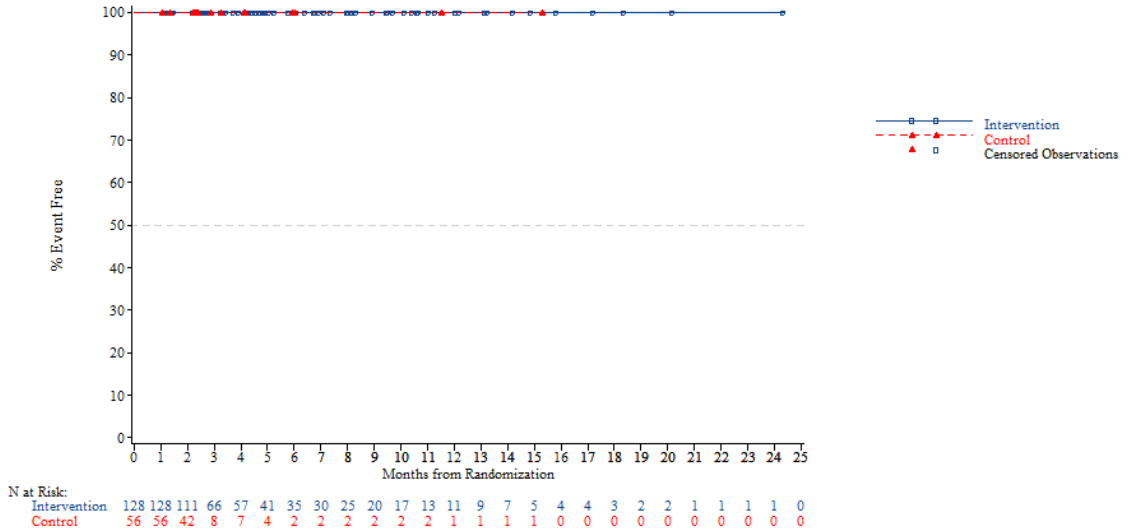


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Alanine aminotransferase increased
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

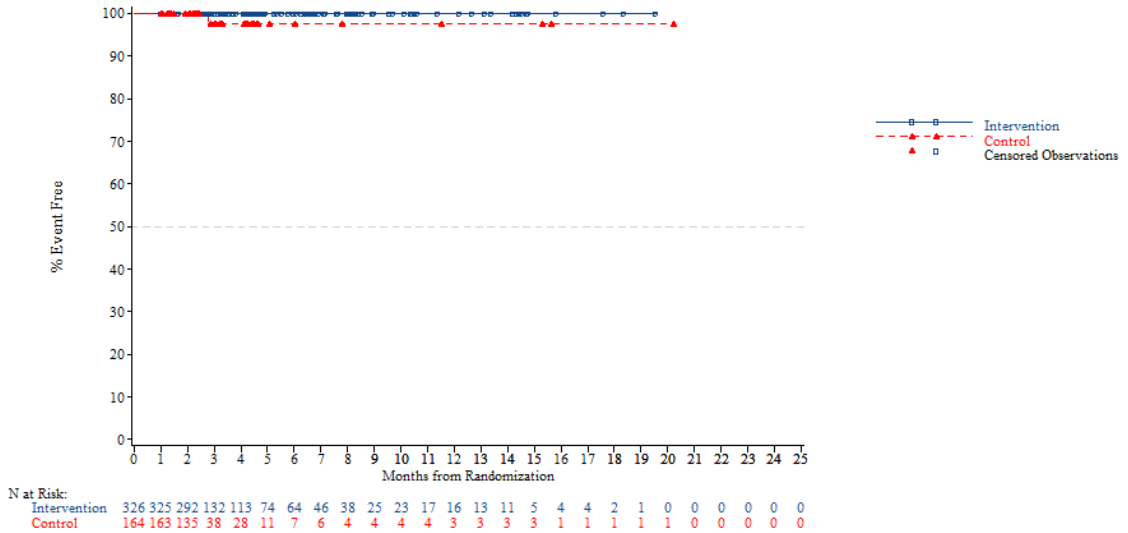
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Alanine aminotransferase increased
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

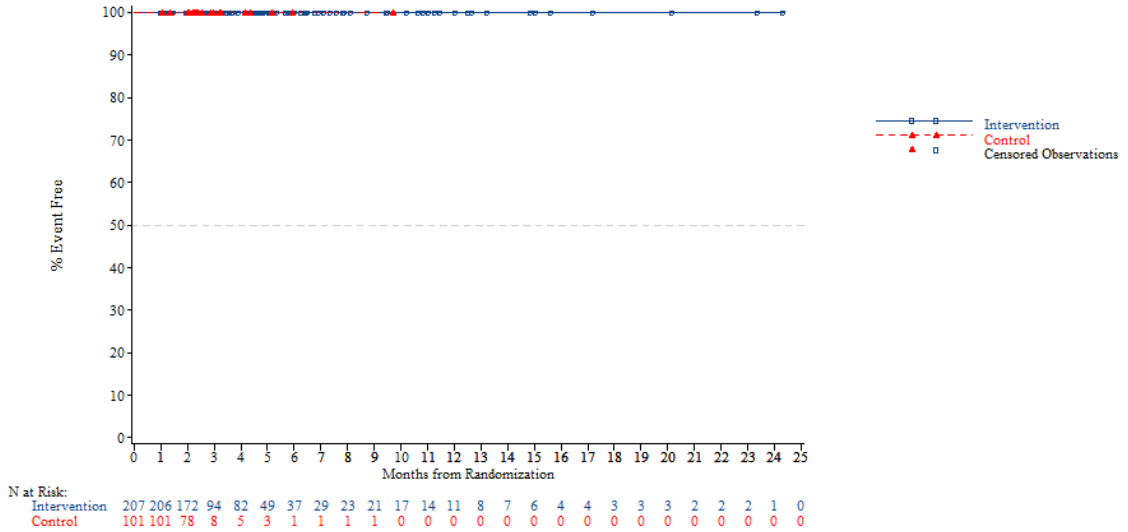


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Alanine aminotransferase increased
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

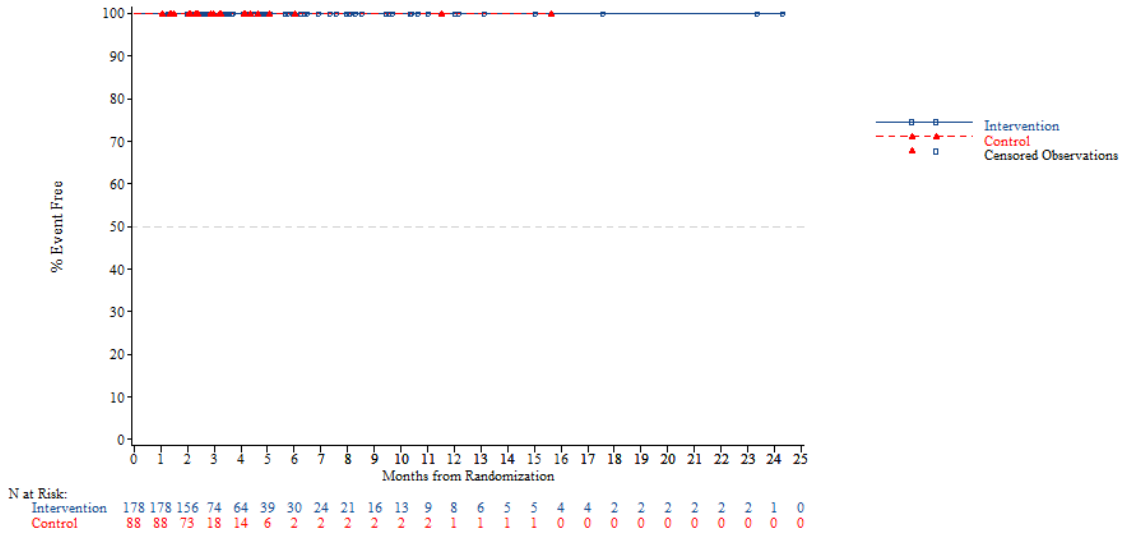
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Alanine aminotransferase increased
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

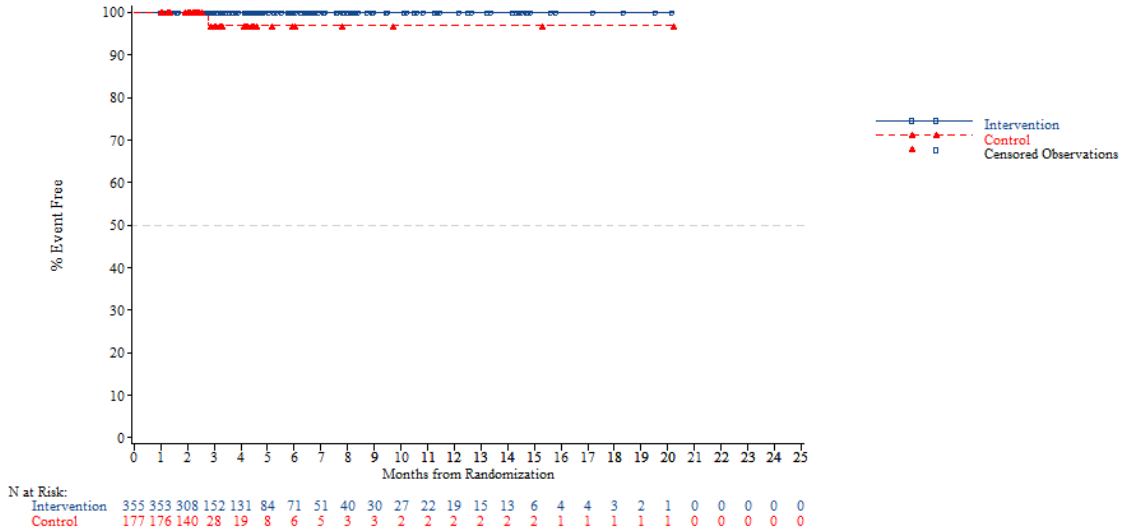


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Alanine aminotransferase increased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

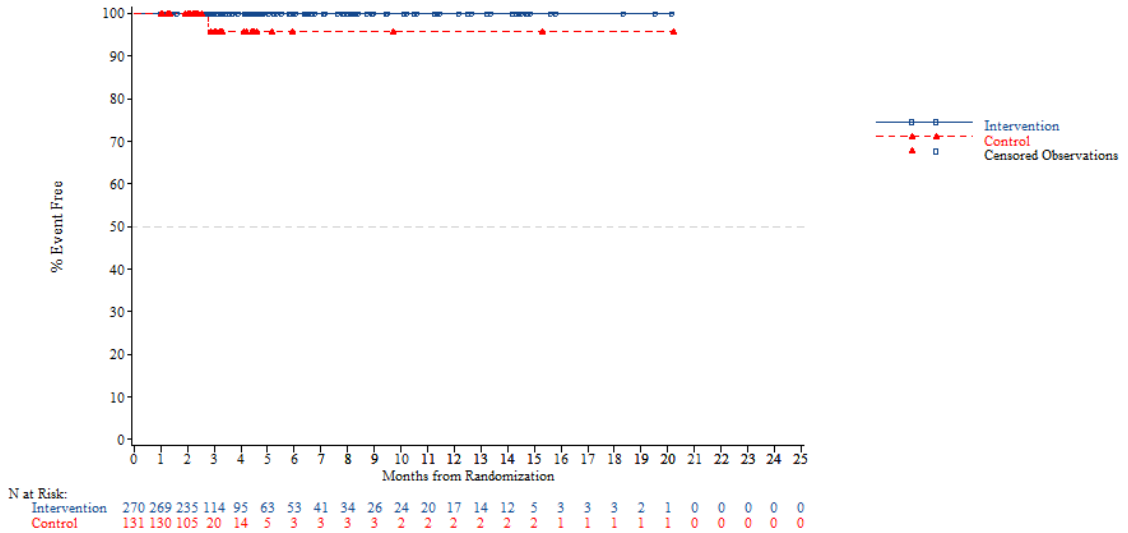
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Alanine aminotransferase increased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

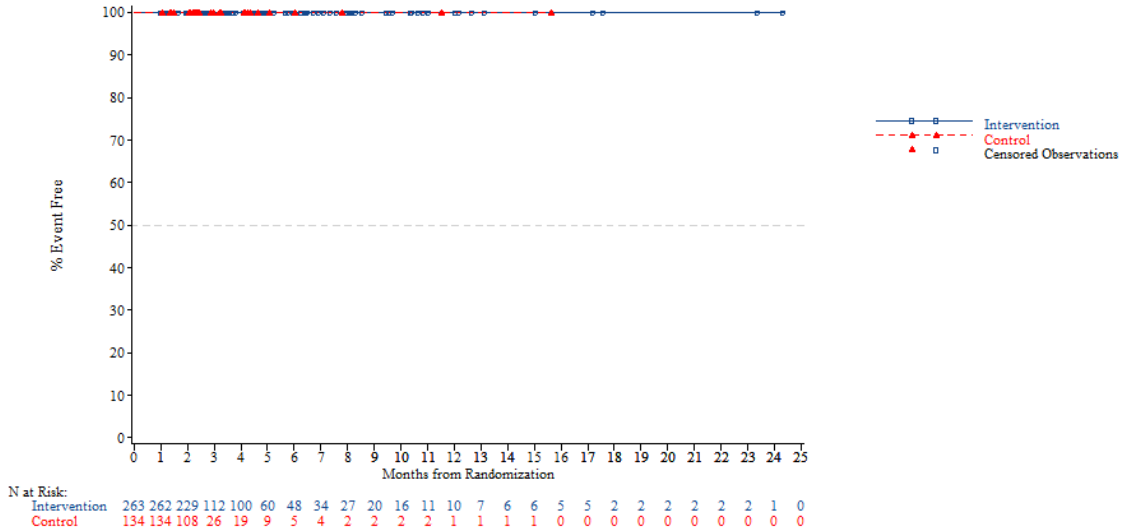


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Alanine aminotransferase increased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

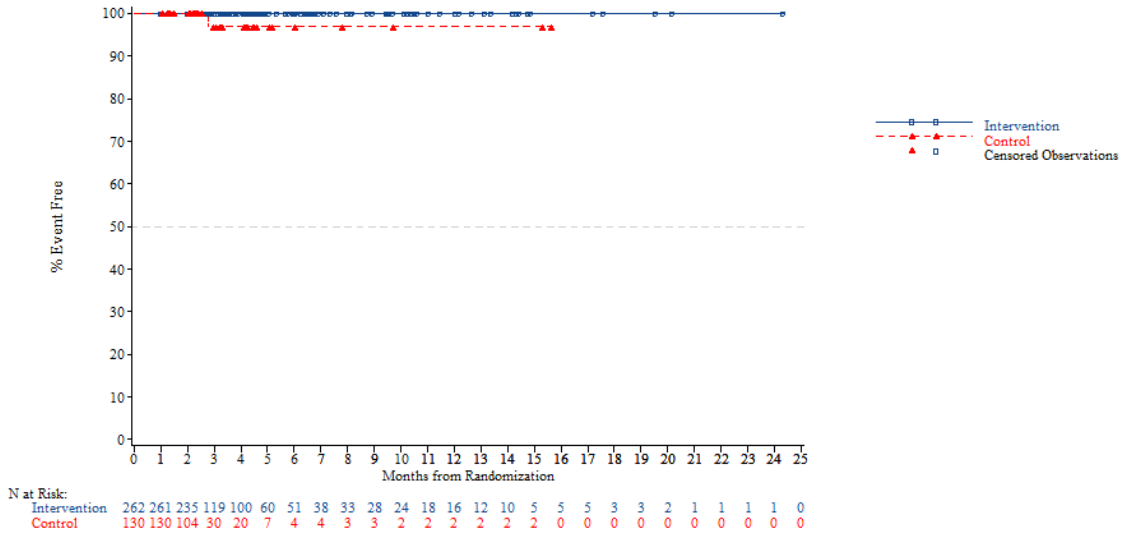
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Alanine aminotransferase increased
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

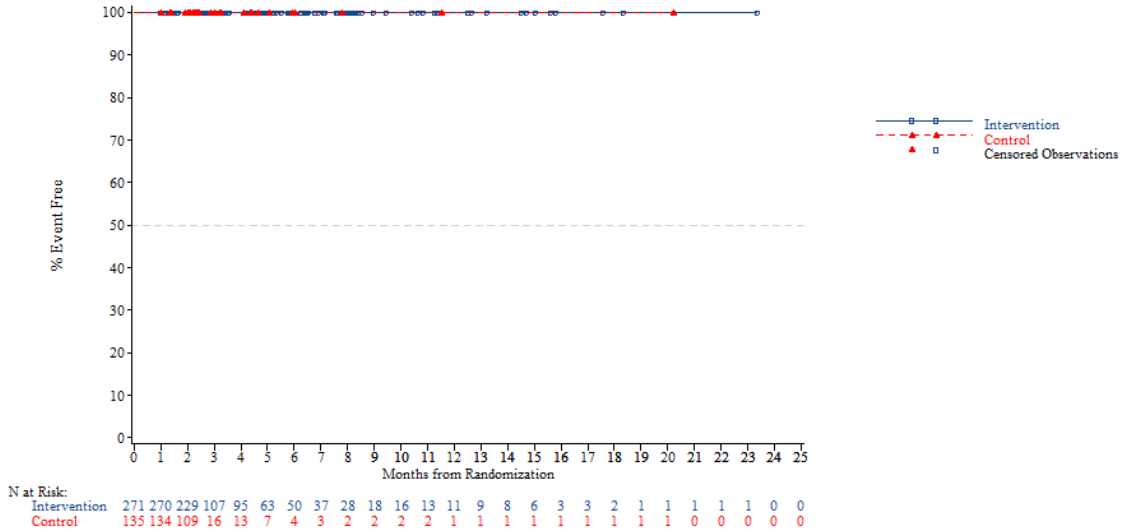


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Alanine aminotransferase increased
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

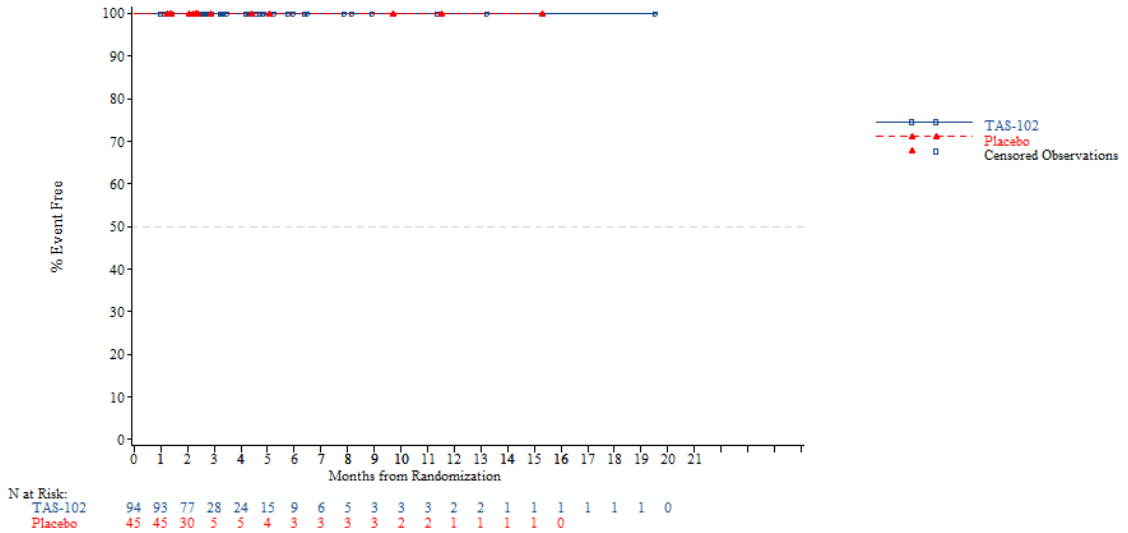
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Alanine aminotransferase increased
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

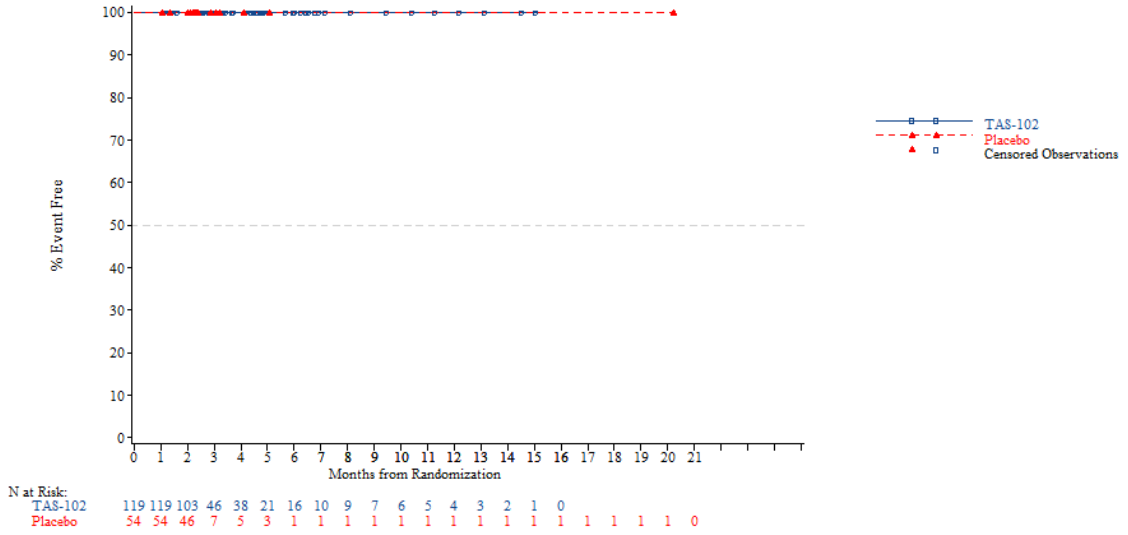


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Alanine aminotransferase increased
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

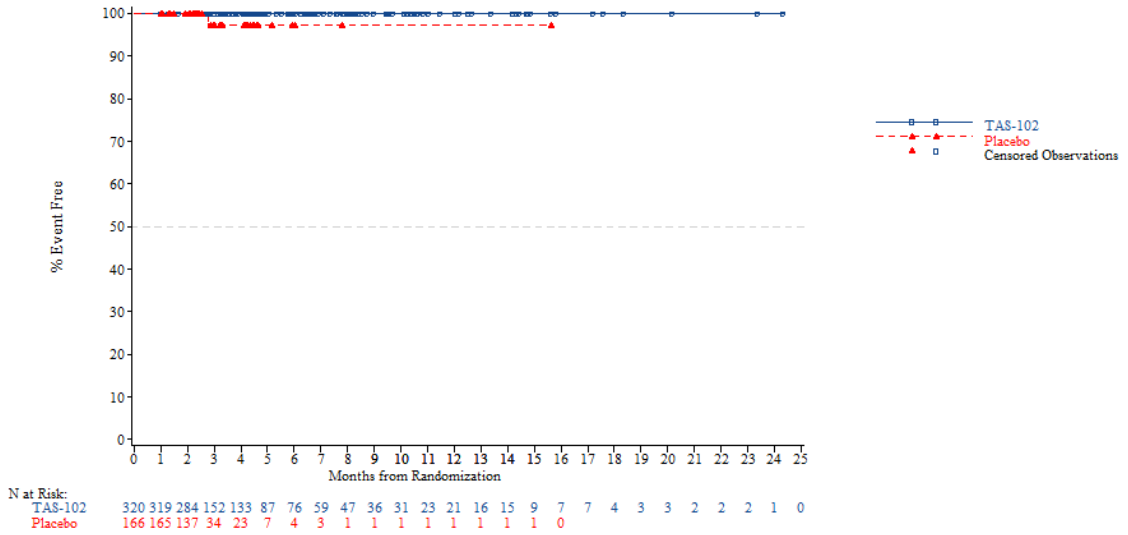
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Alanine aminotransferase increased
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

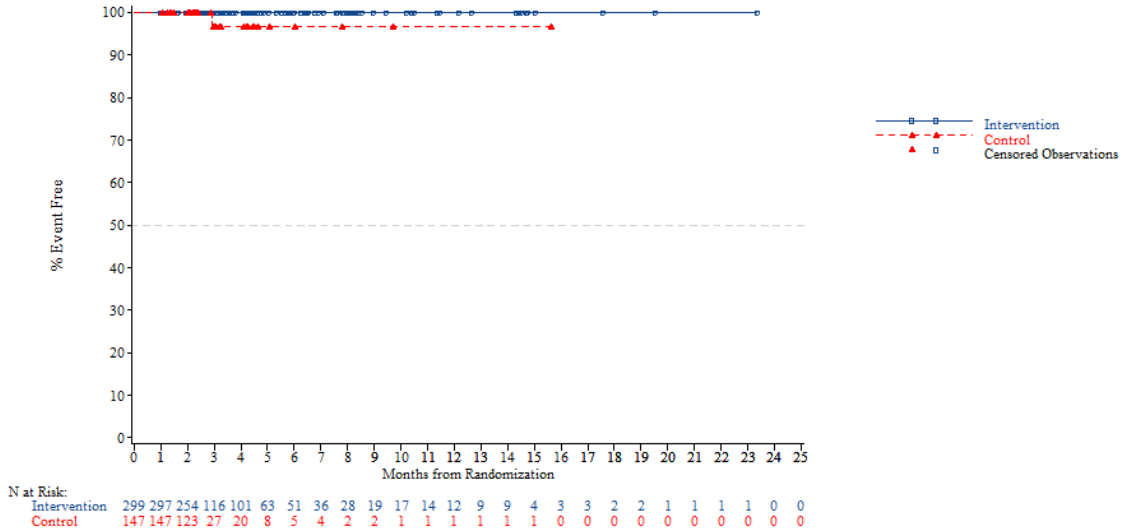


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Alanine aminotransferase increased
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

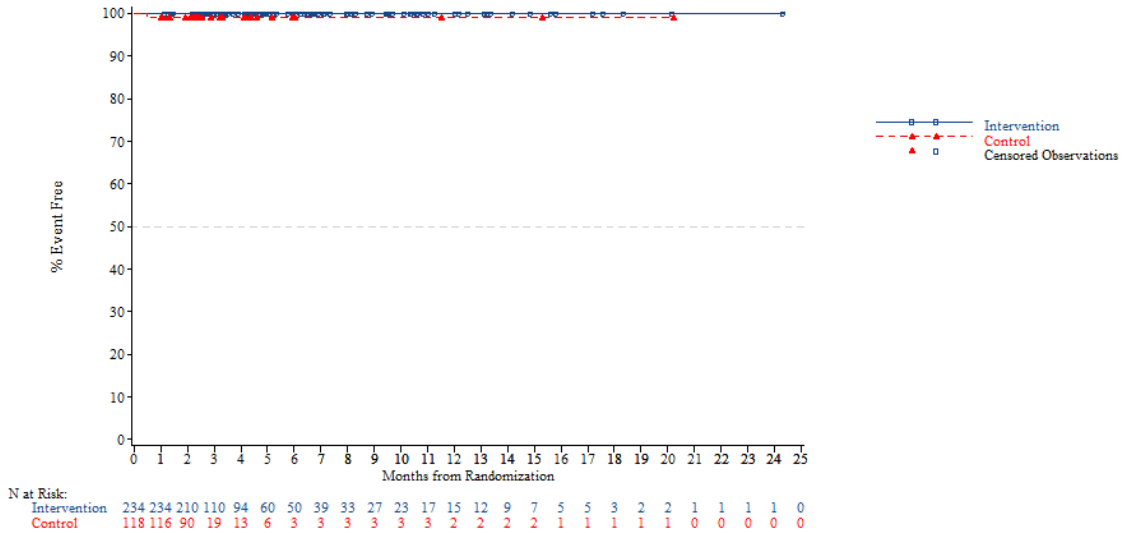
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

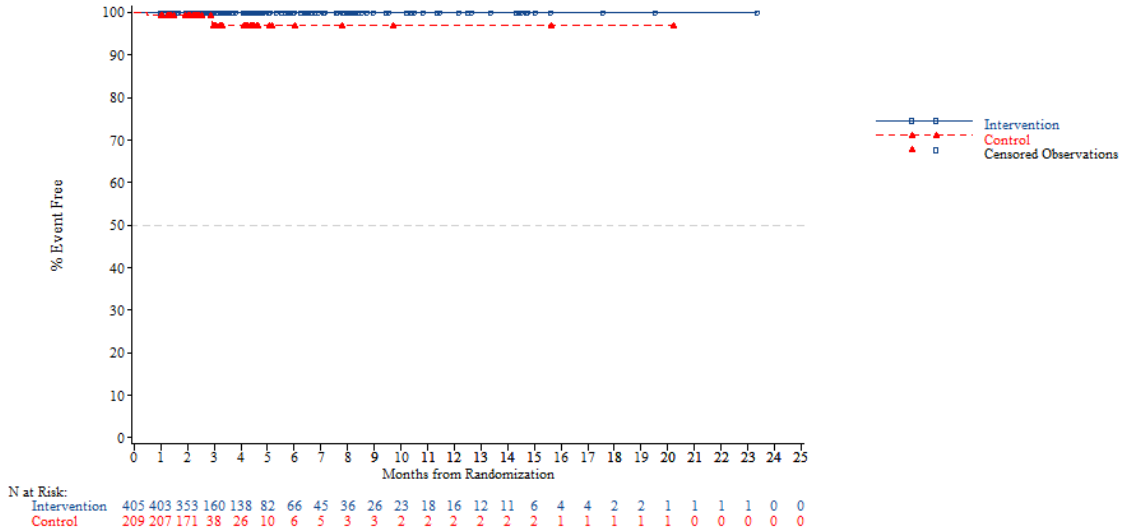


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

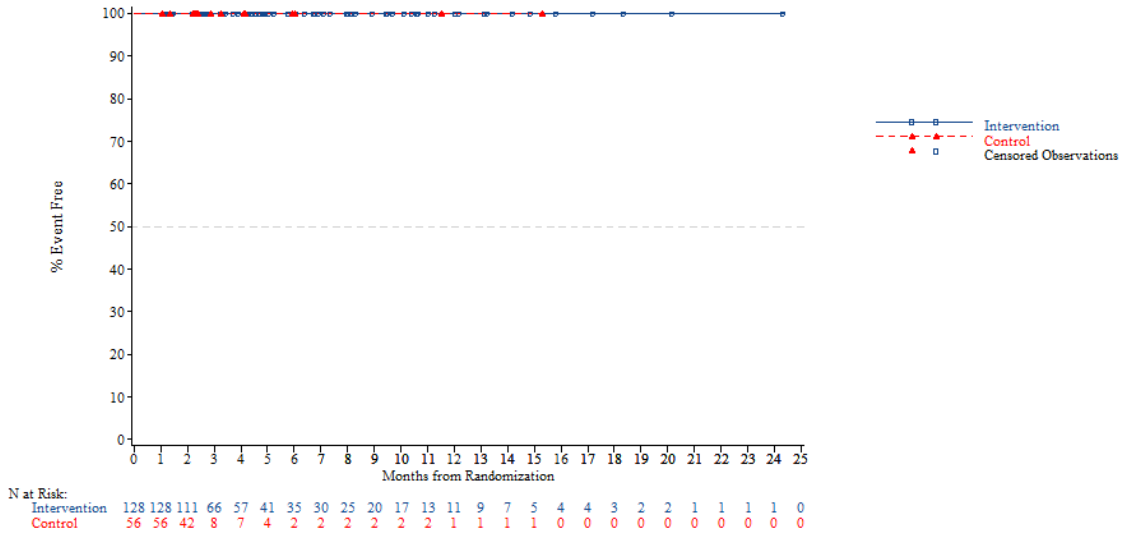
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

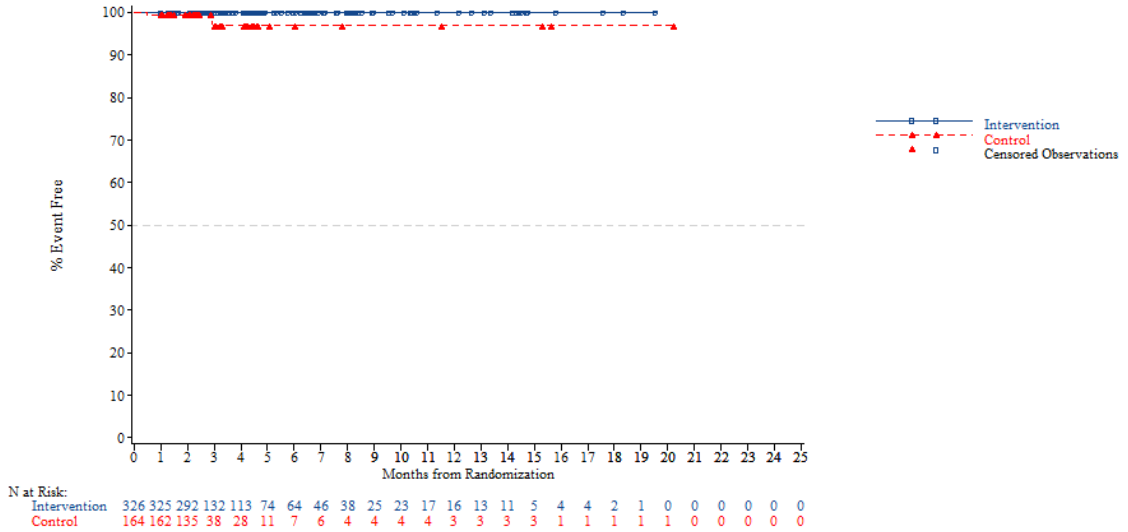


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

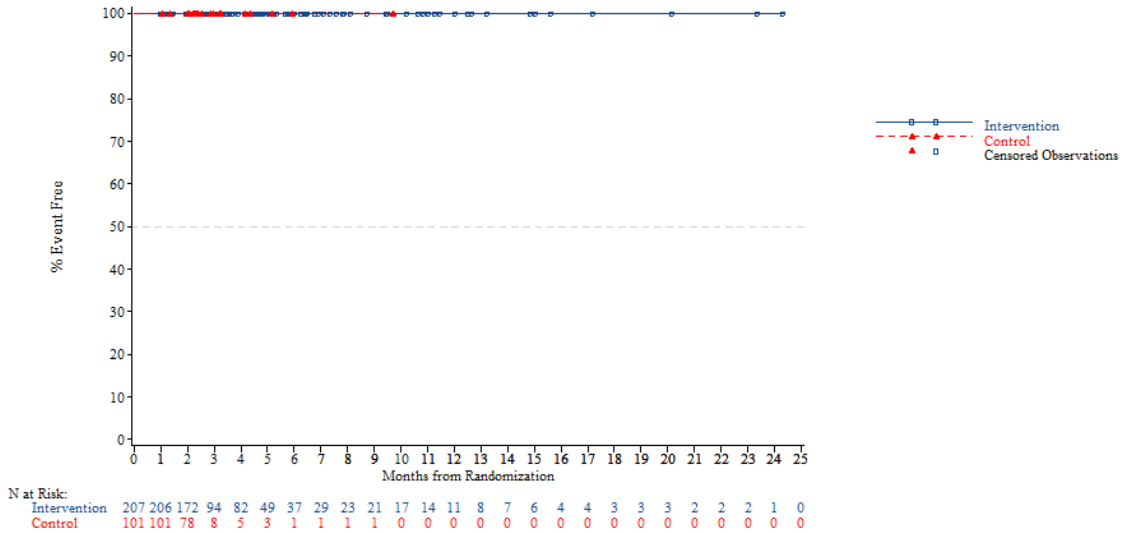
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

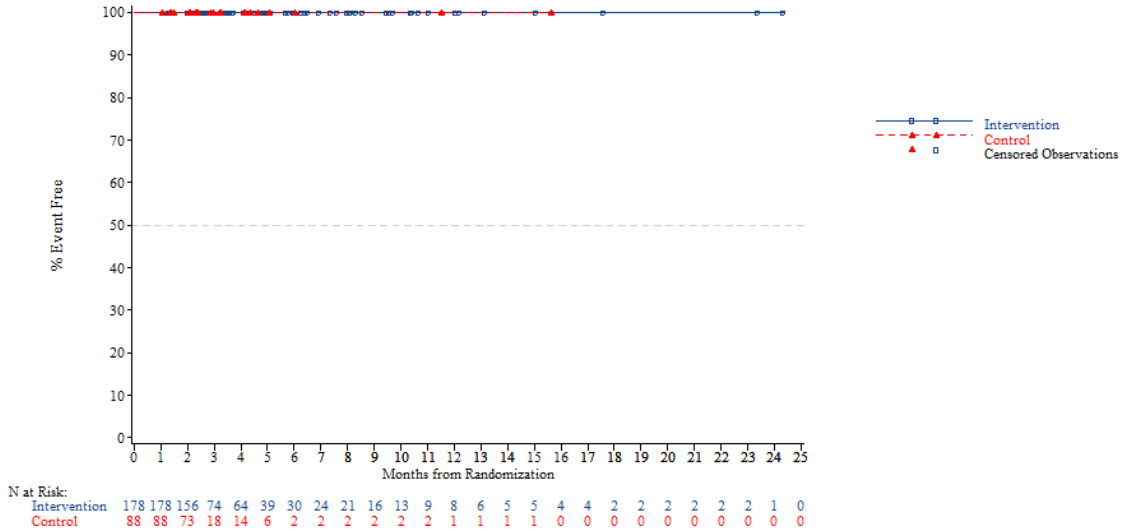


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

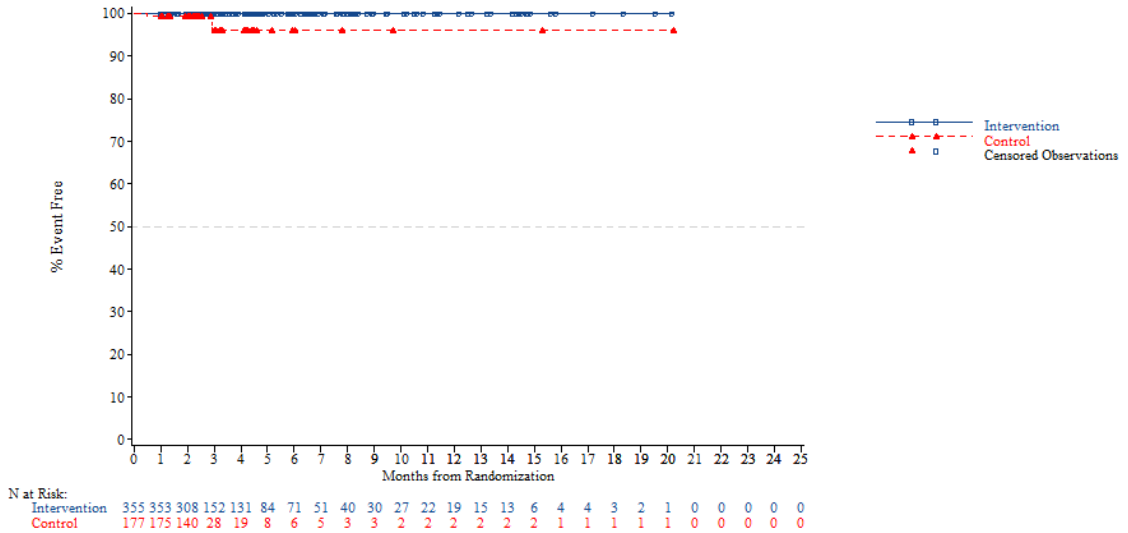
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

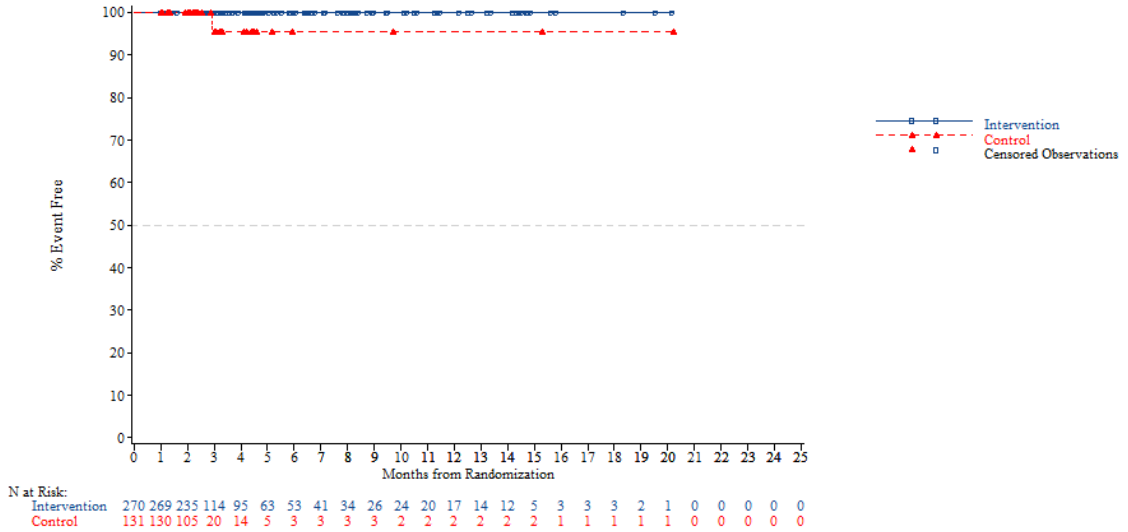


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

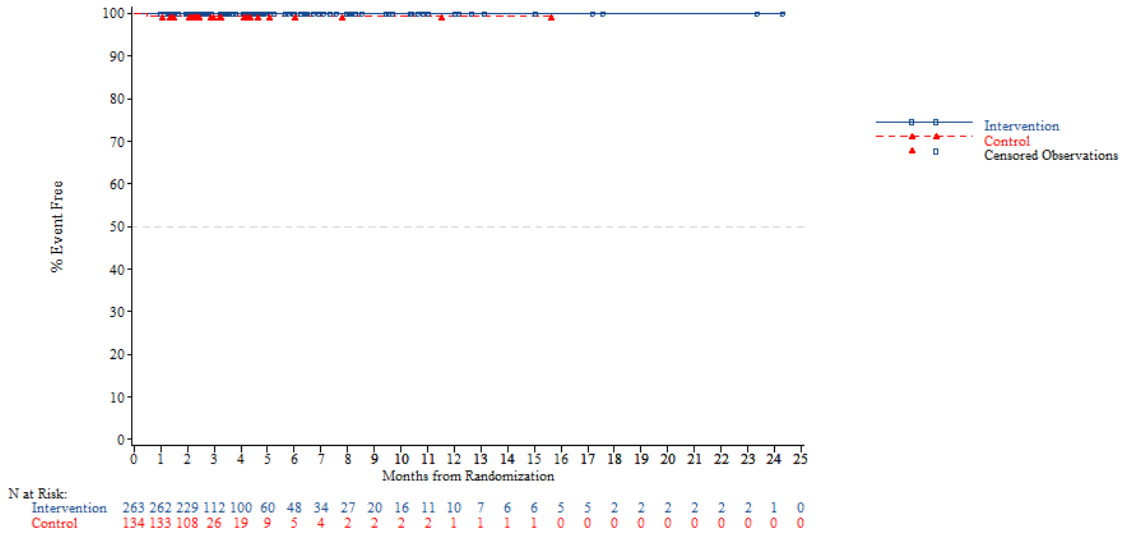
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

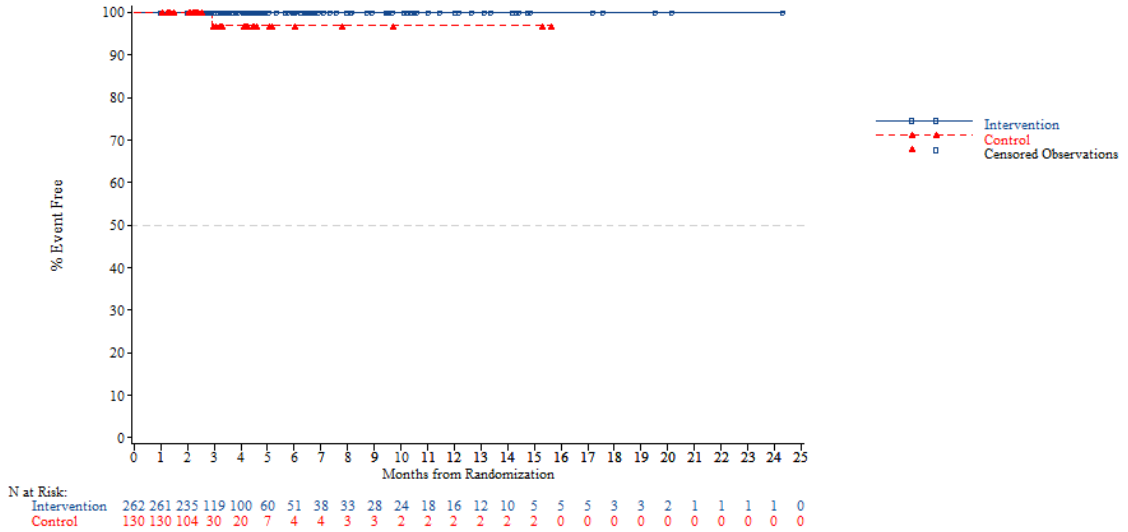


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

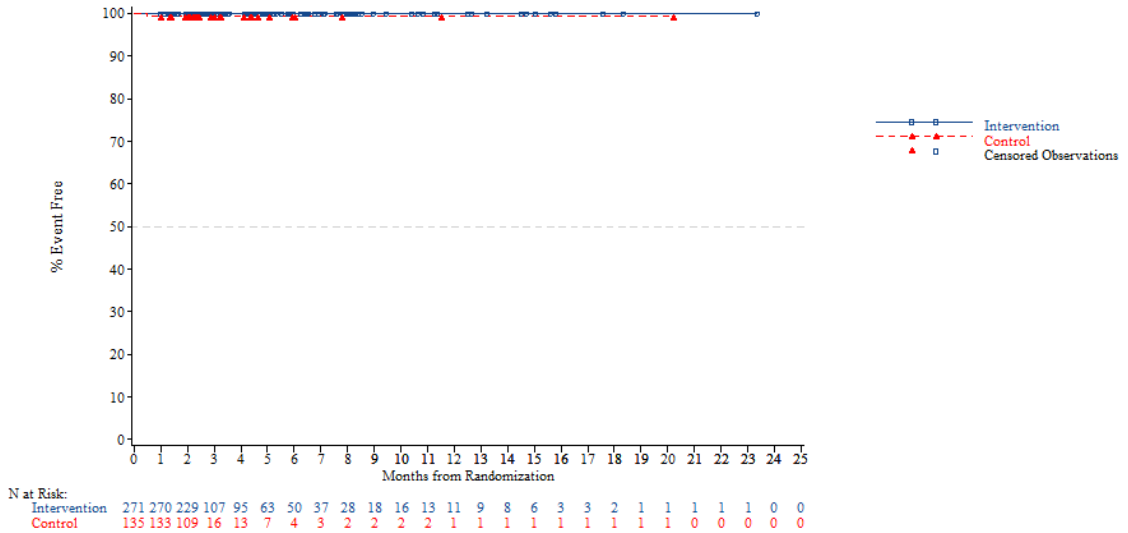
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

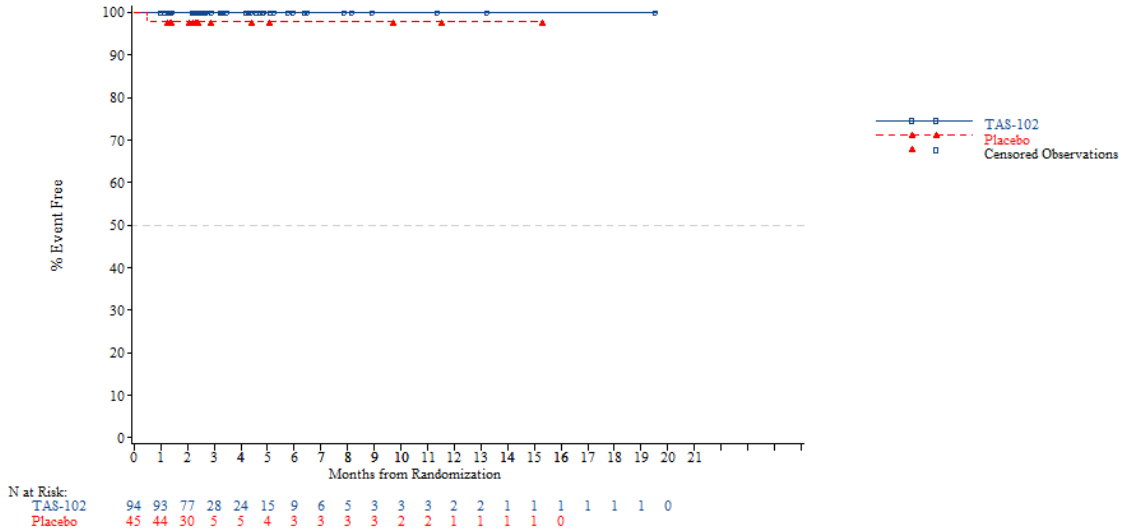


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

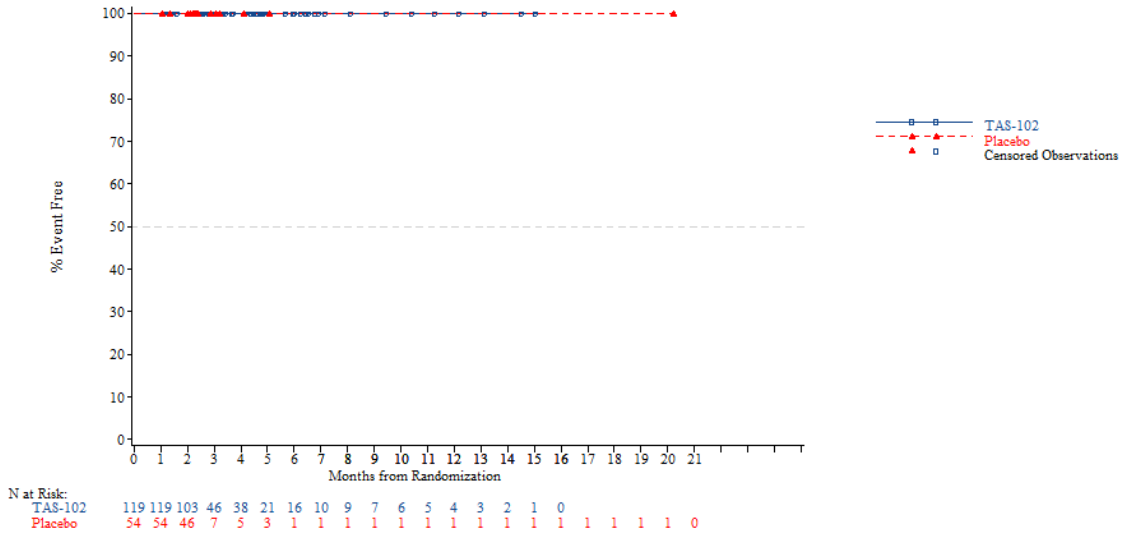
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

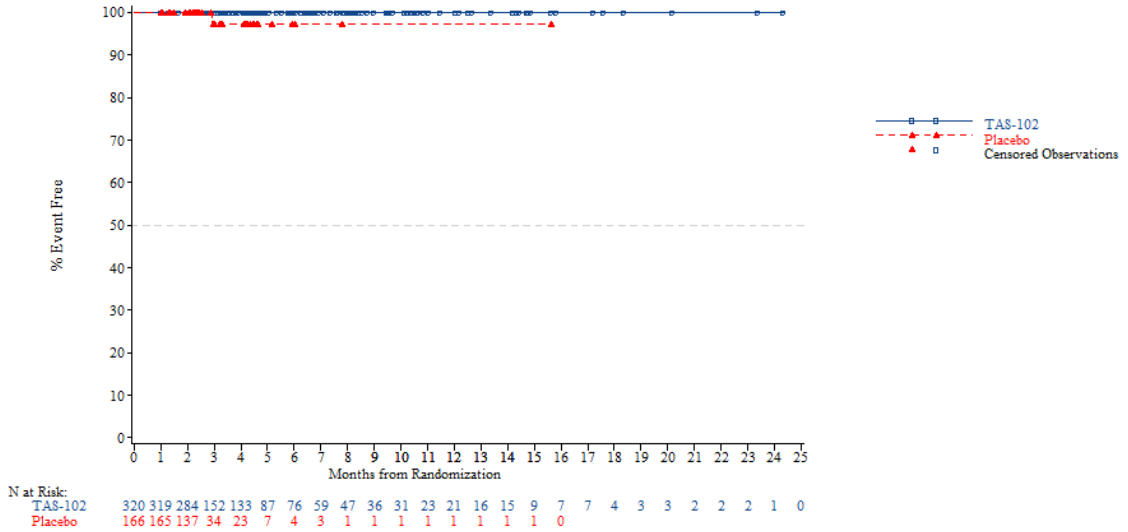


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

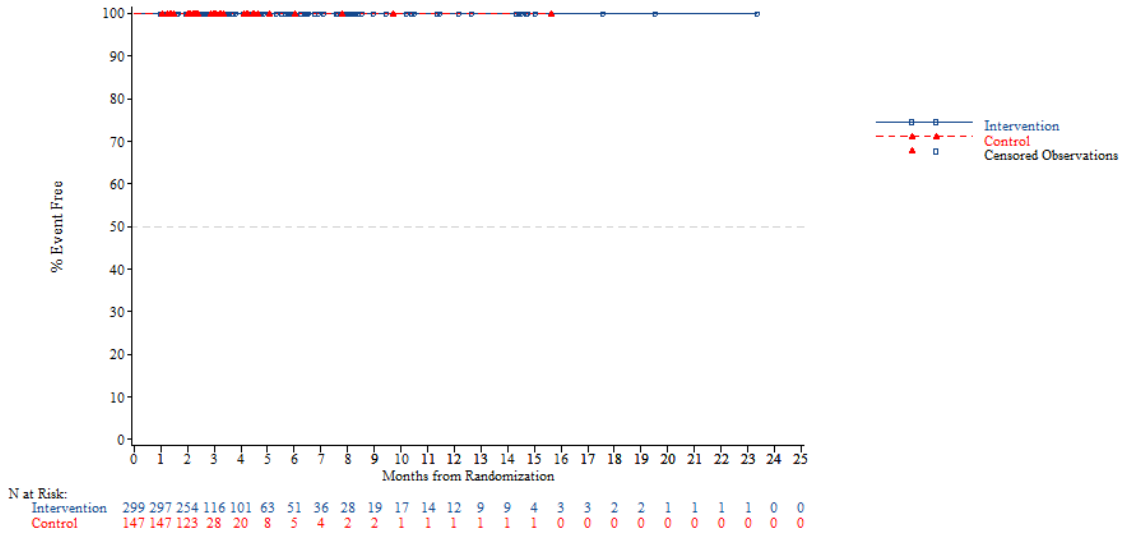
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

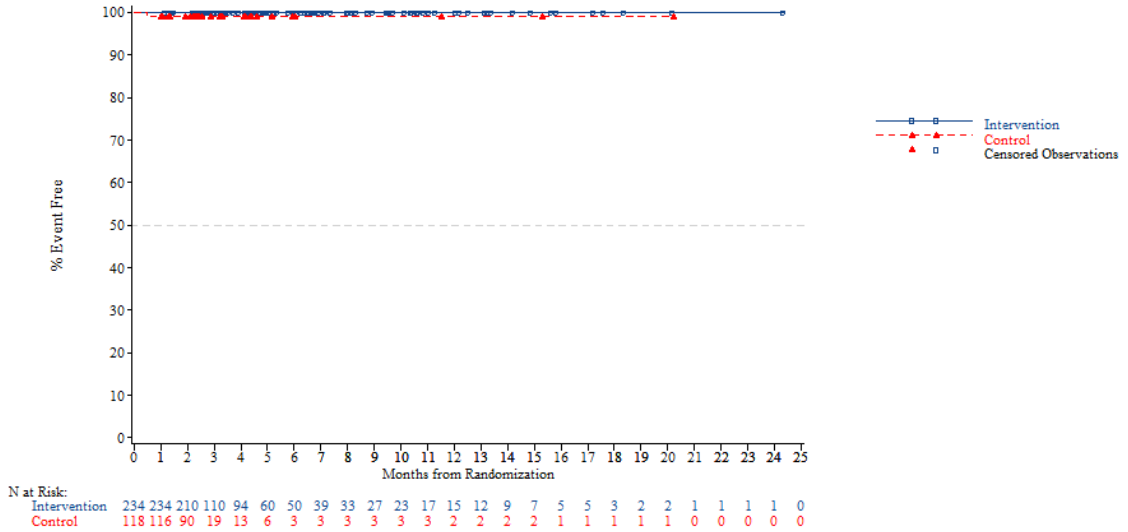


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

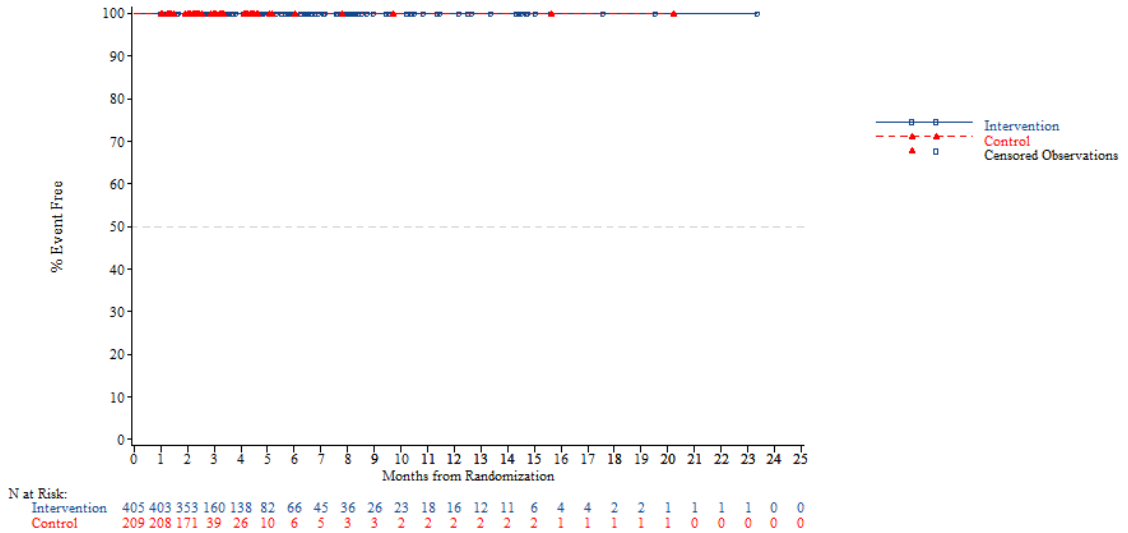
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

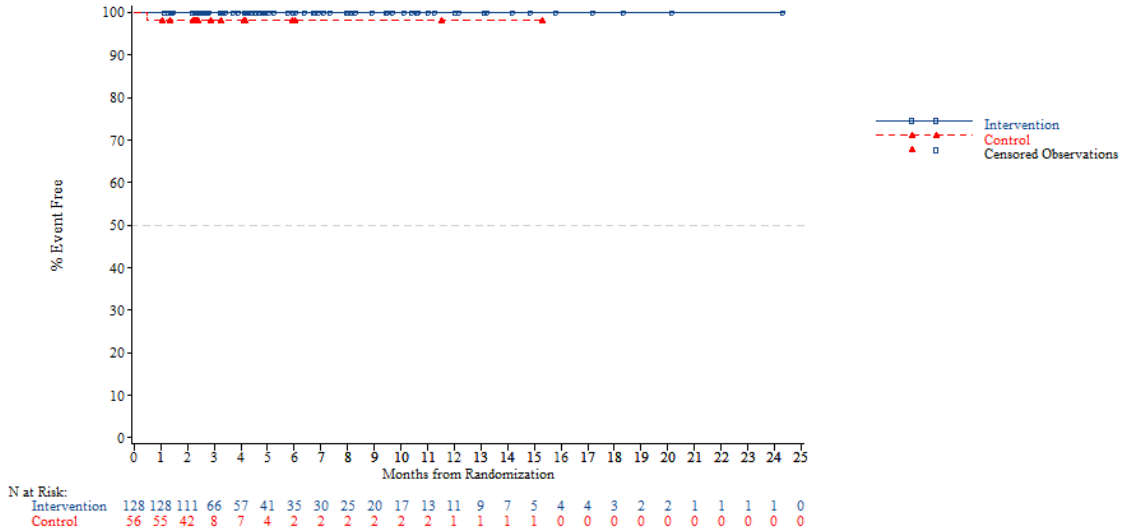


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

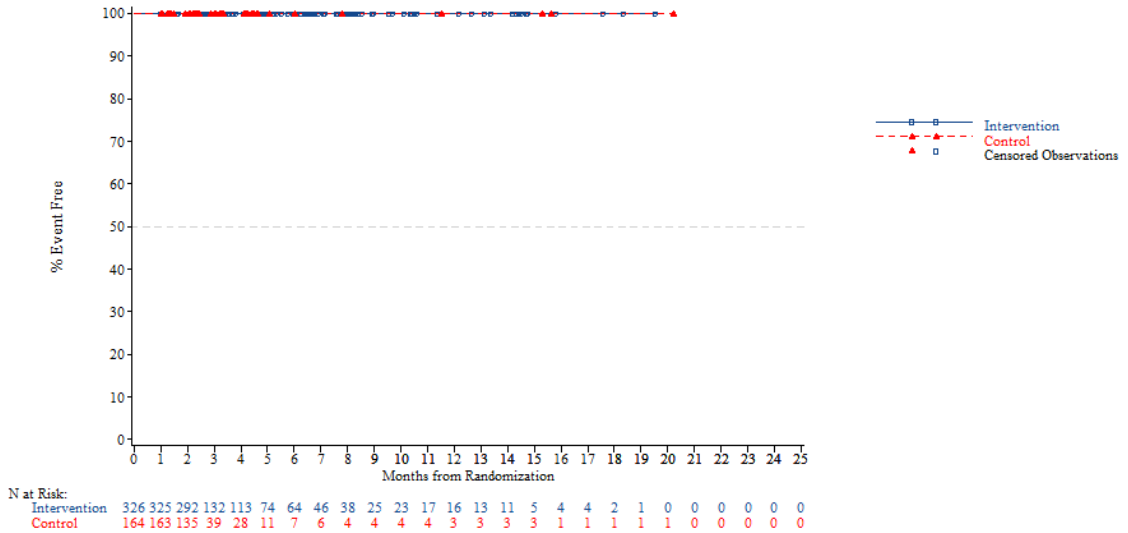
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

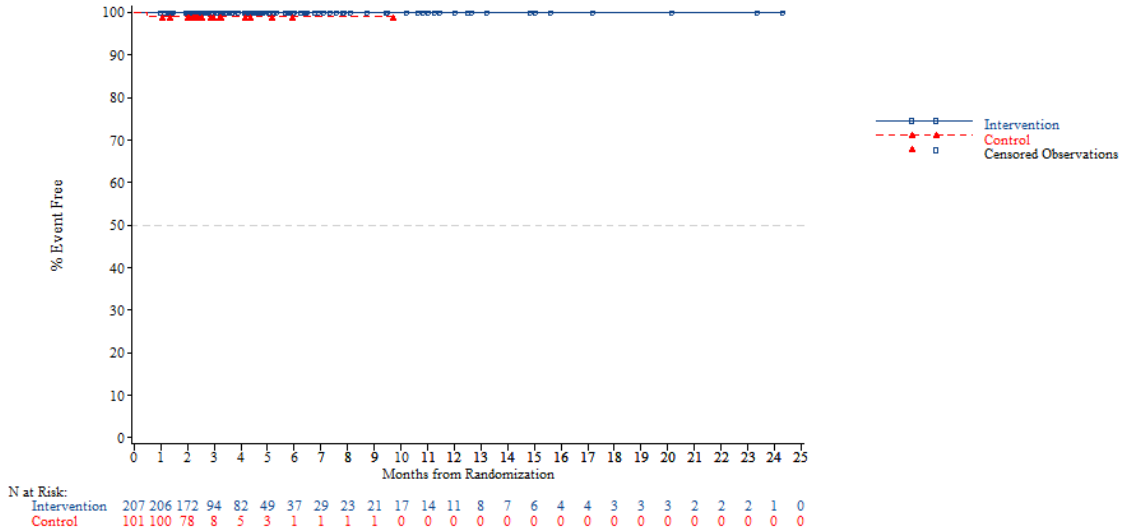


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

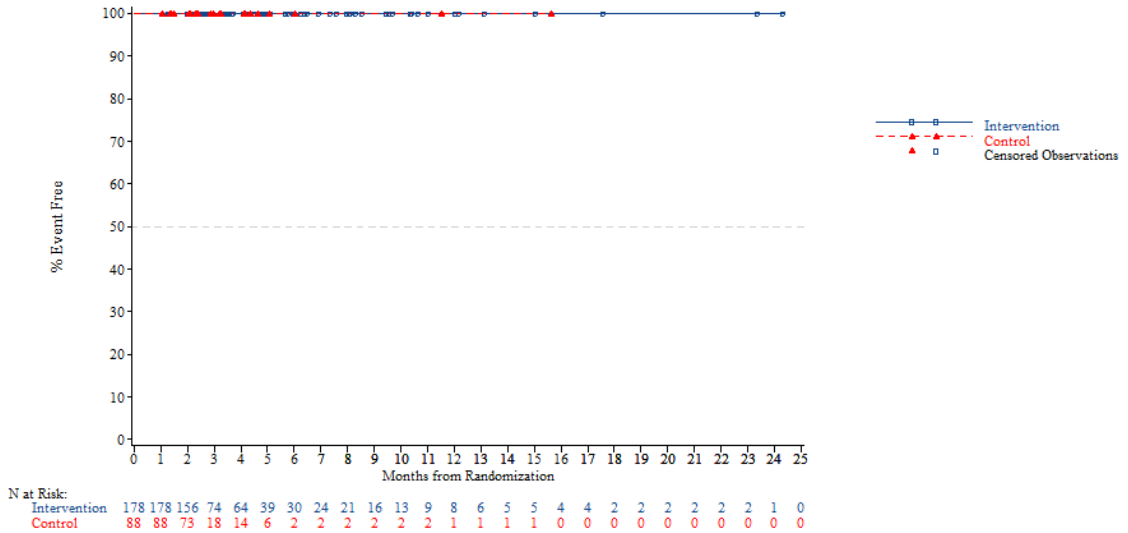
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

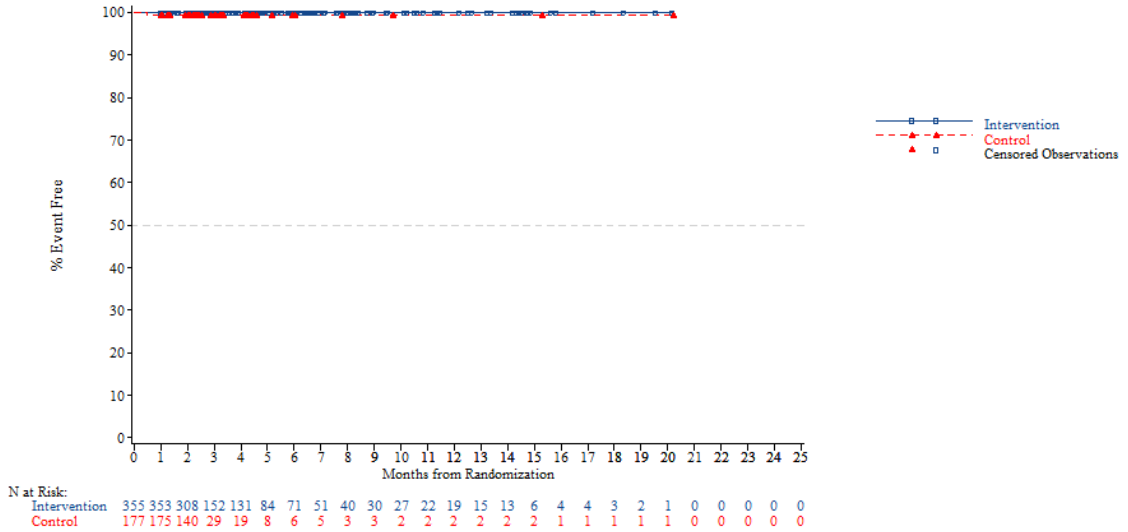


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

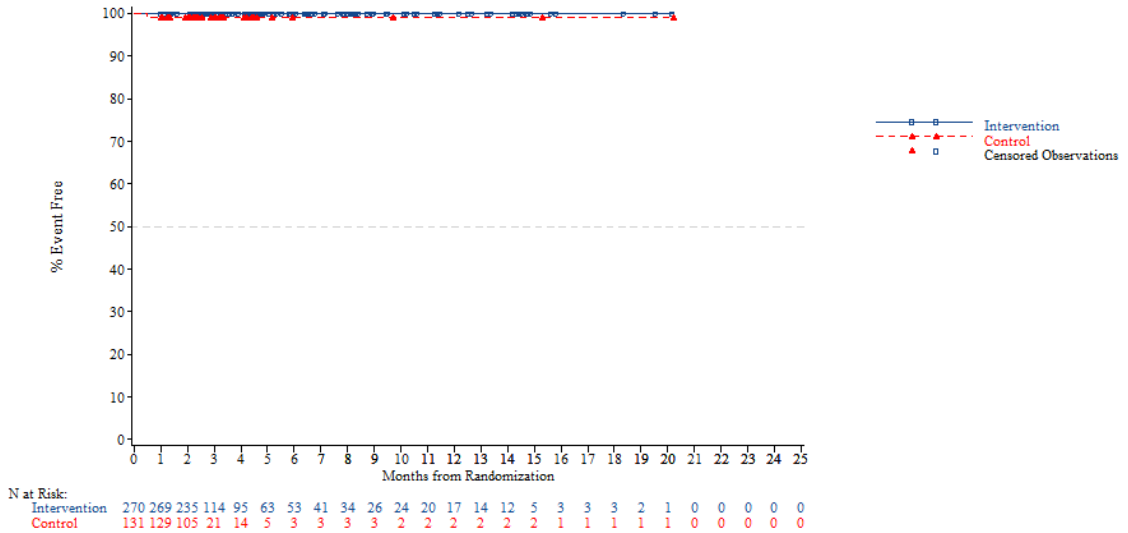
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

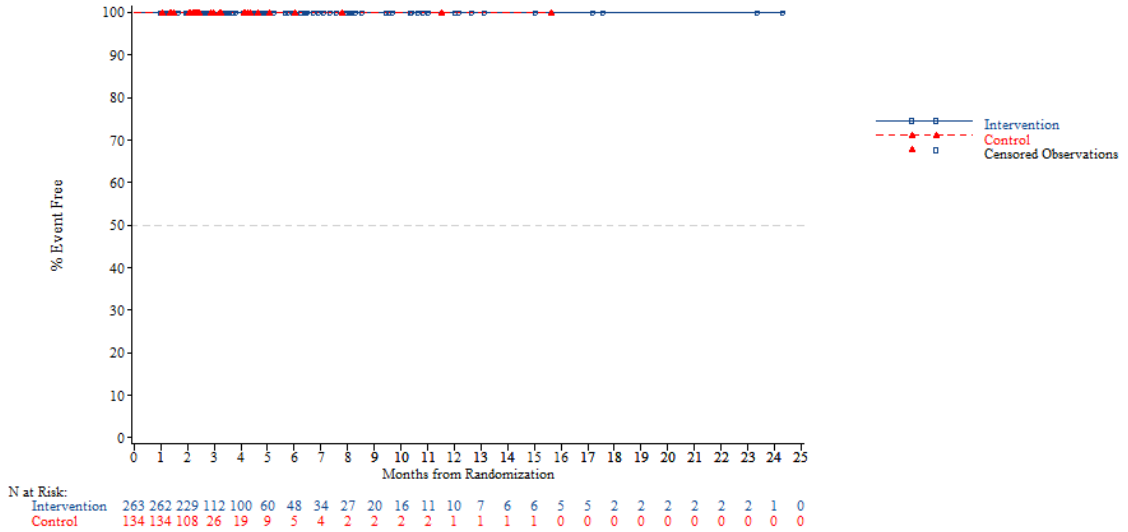


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

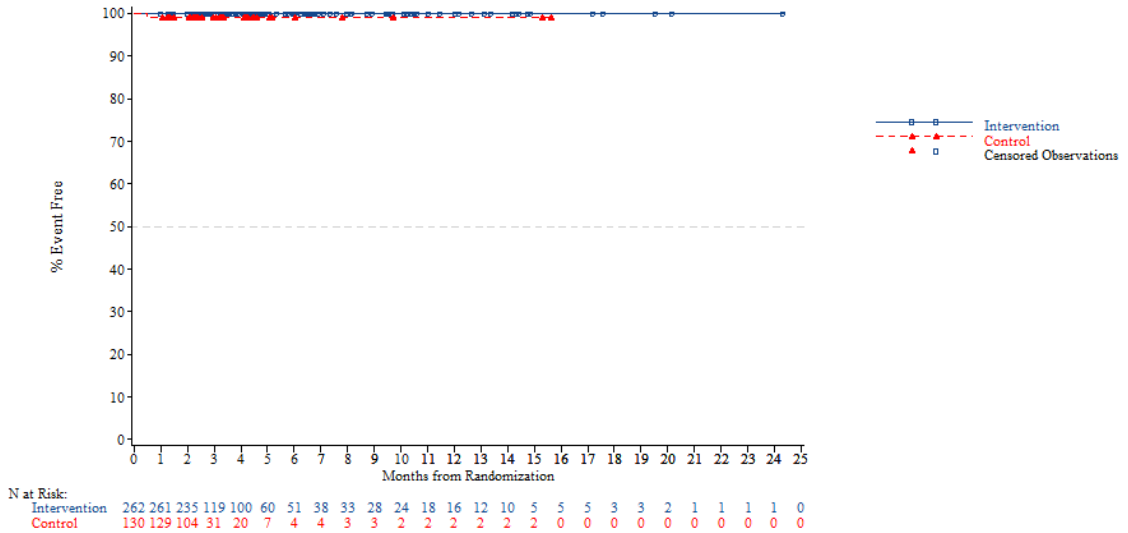
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

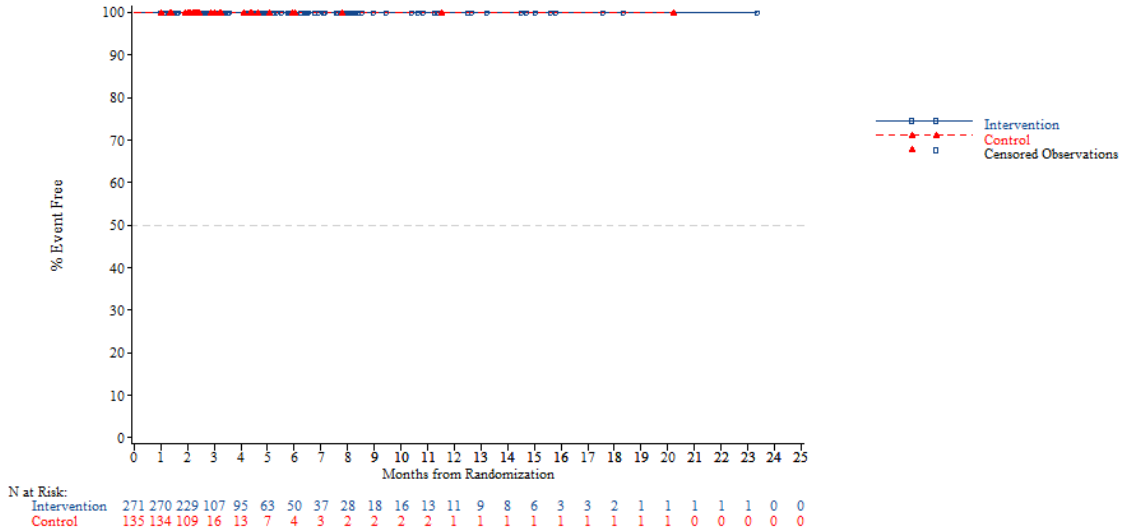


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

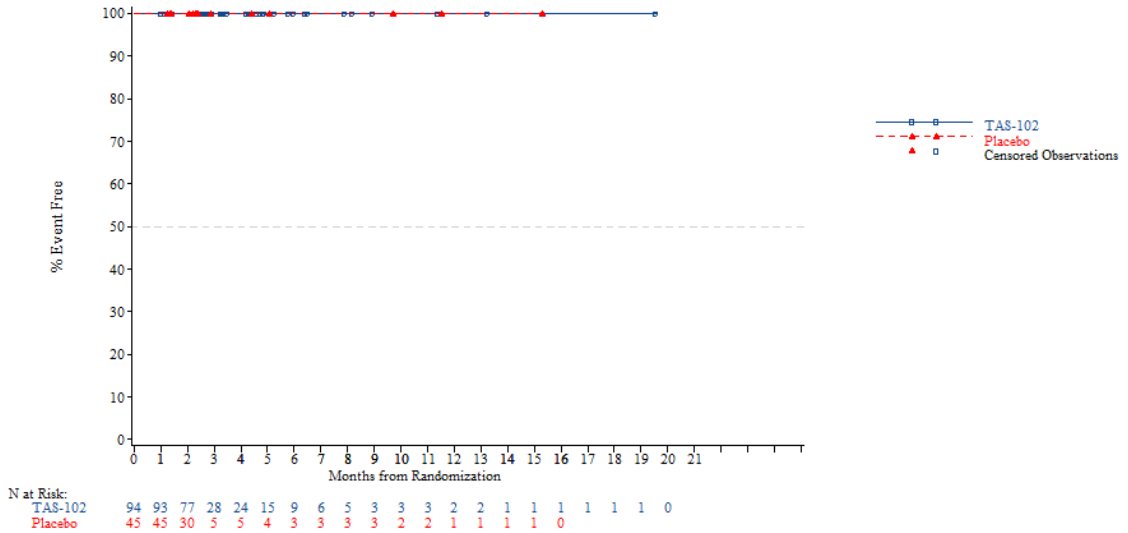
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

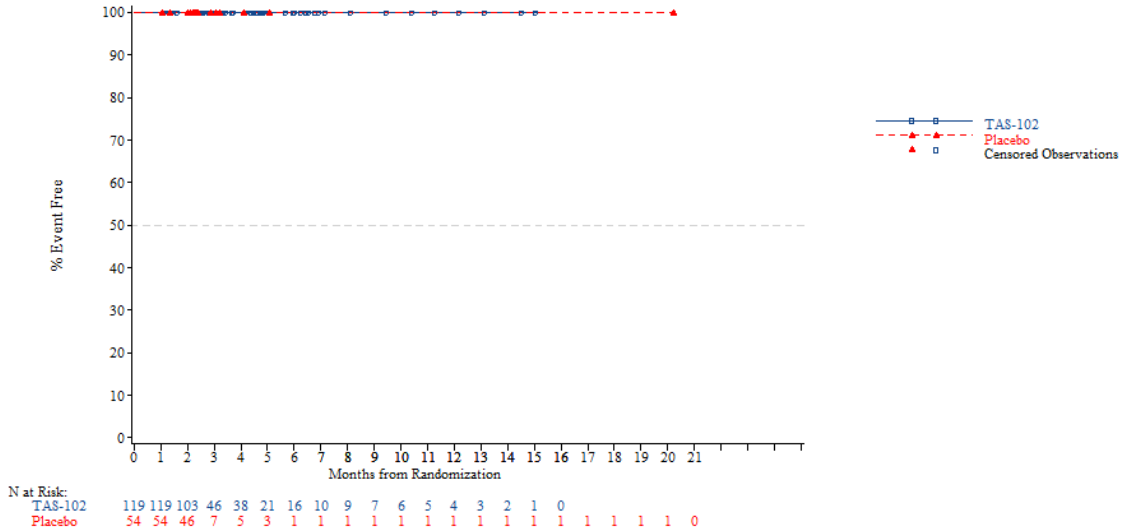


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

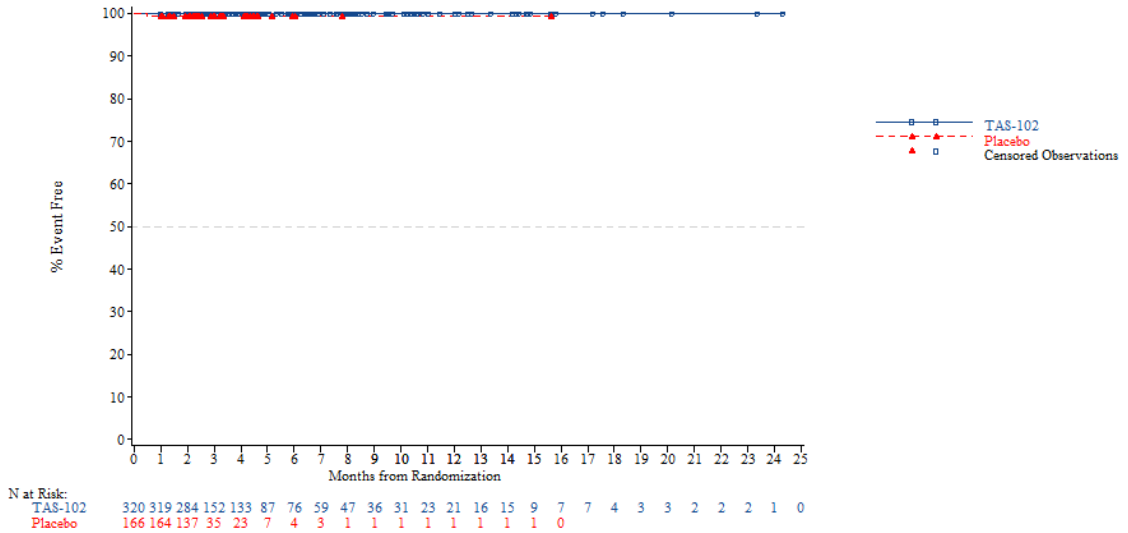
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

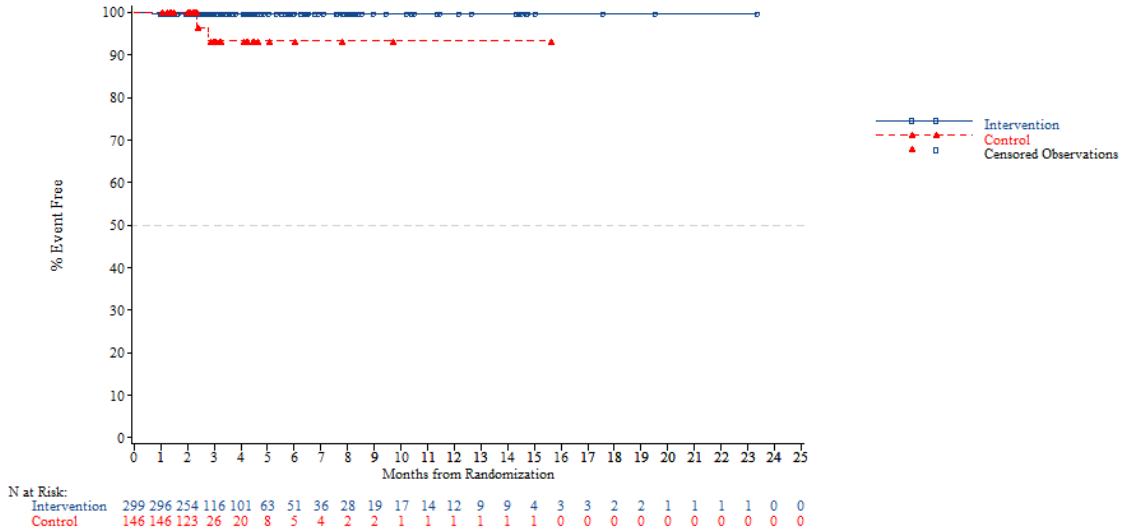


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

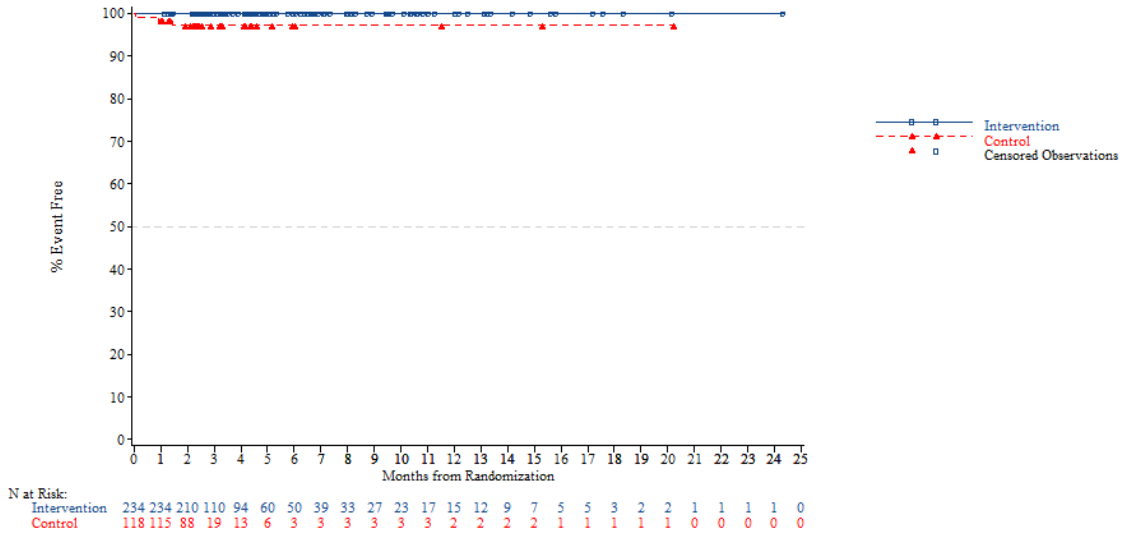
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood bilirubin increased
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

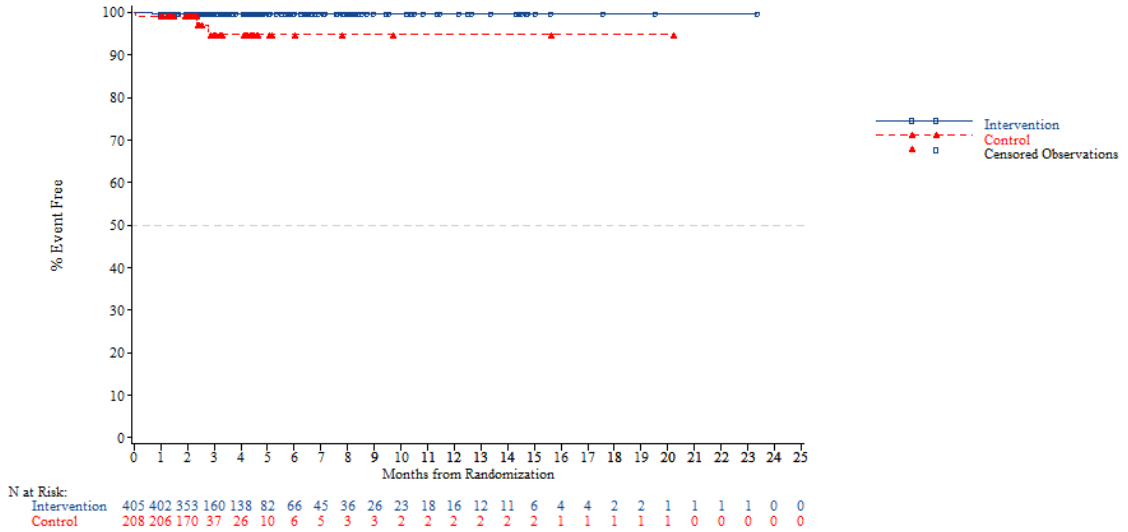


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood bilirubin increased
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

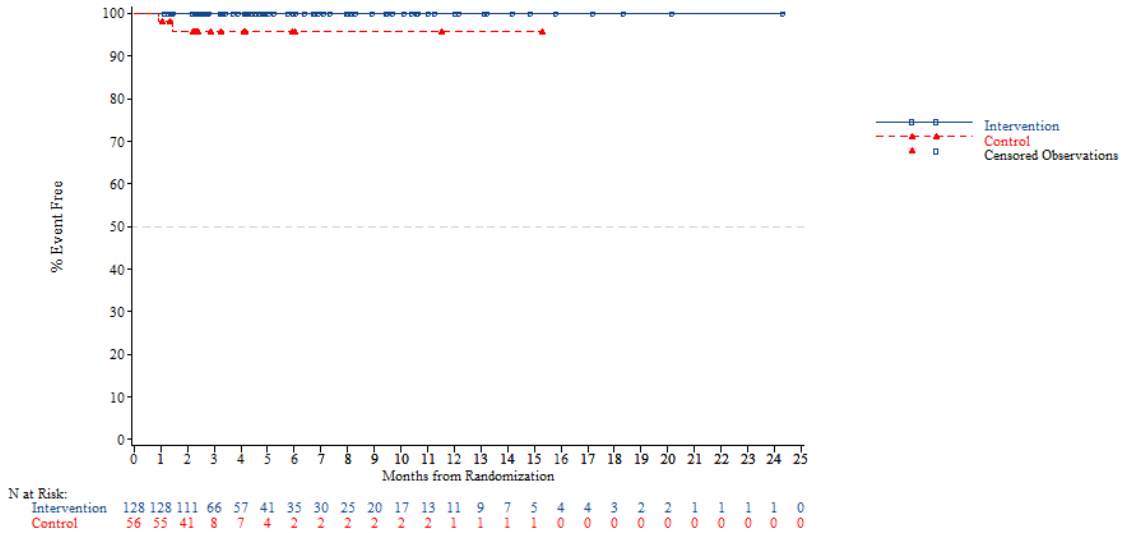
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood bilirubin increased
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

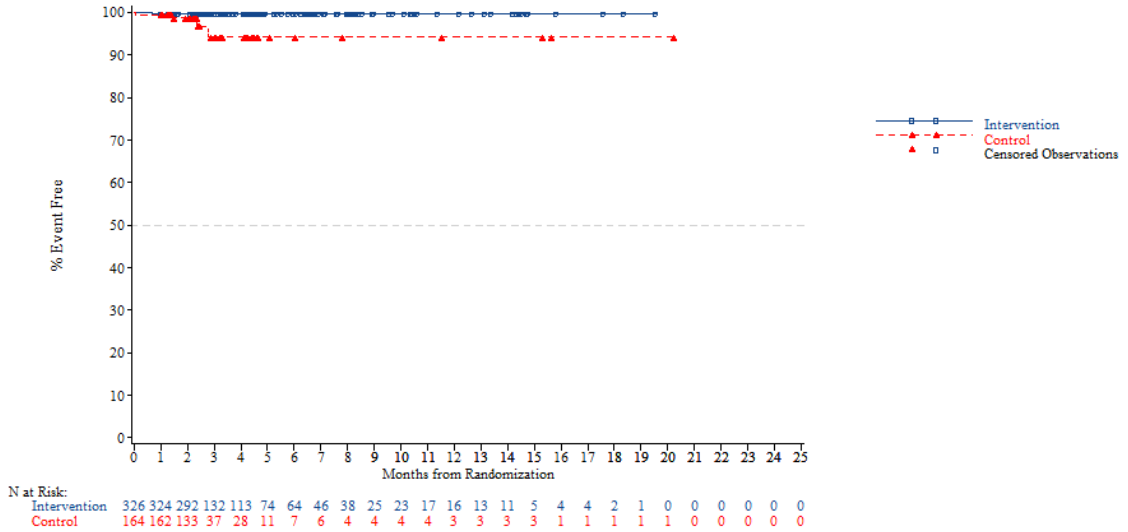


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood bilirubin increased
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

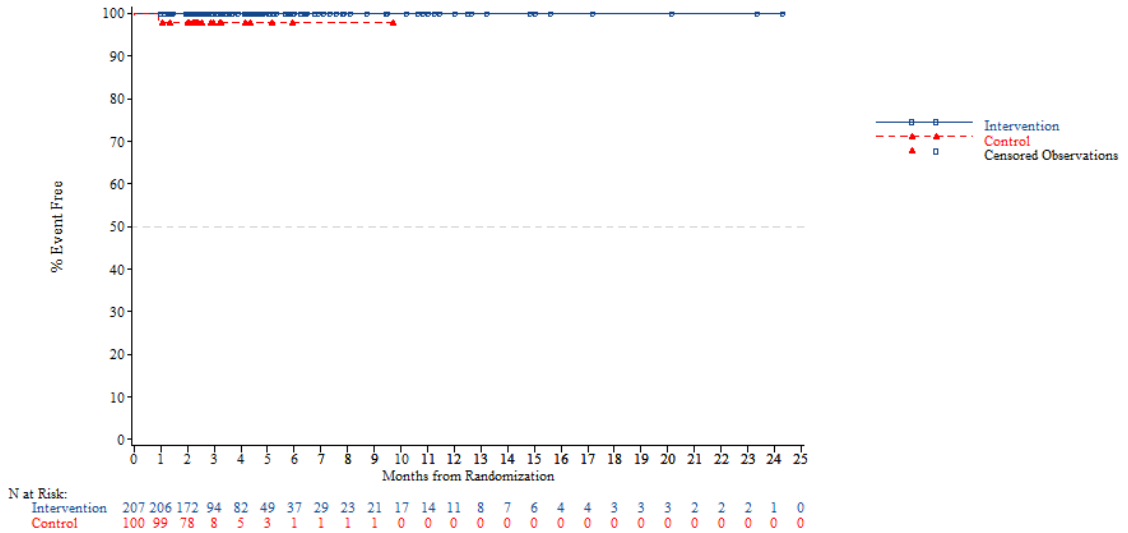
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood bilirubin increased
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

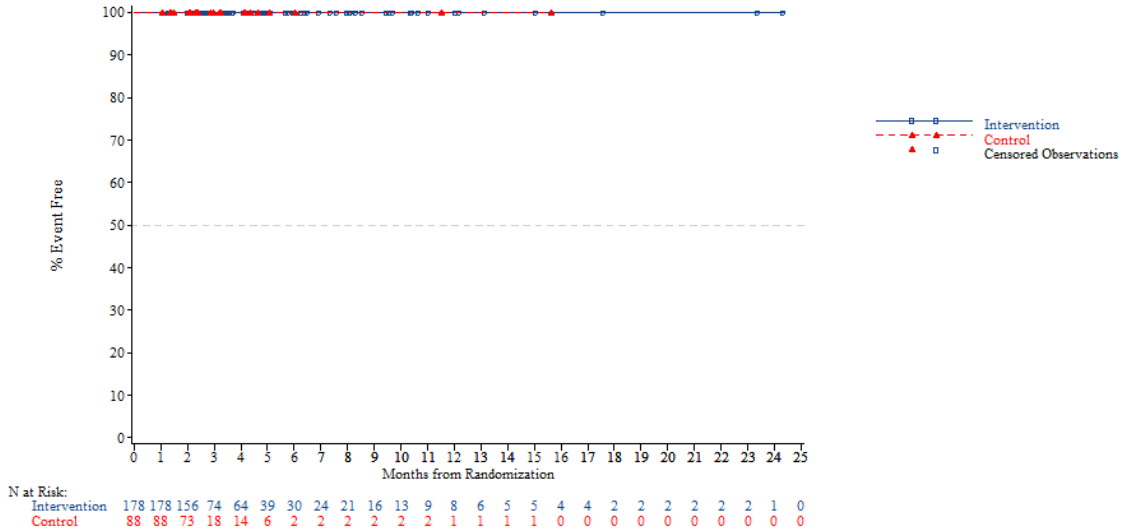


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood bilirubin increased
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

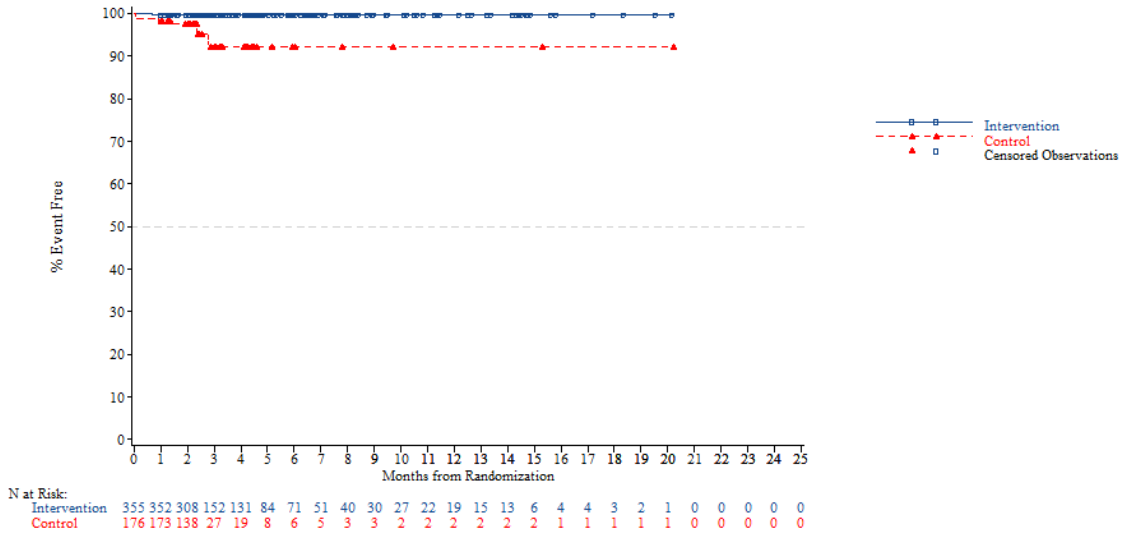
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood bilirubin increased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

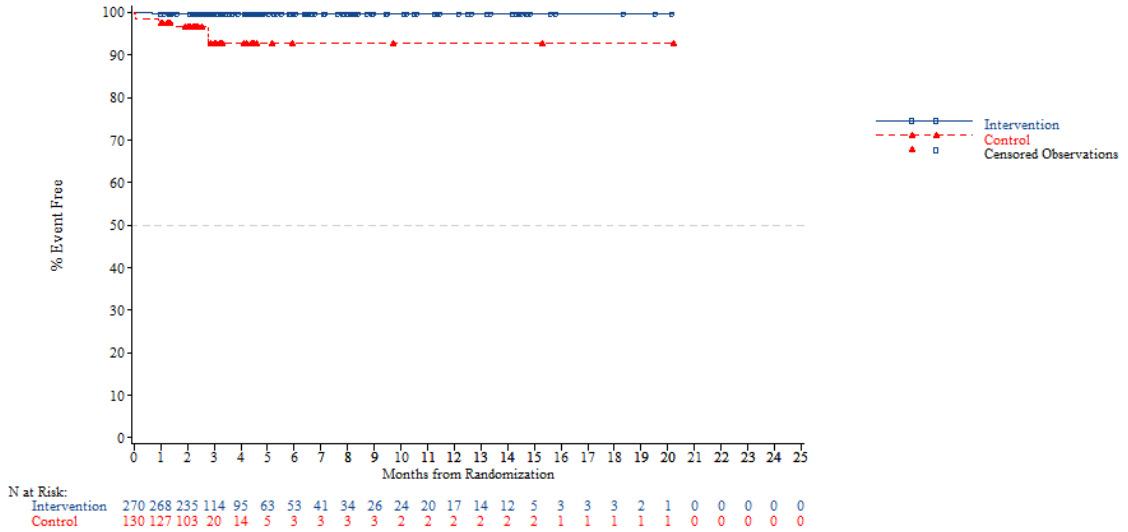


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood bilirubin increased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

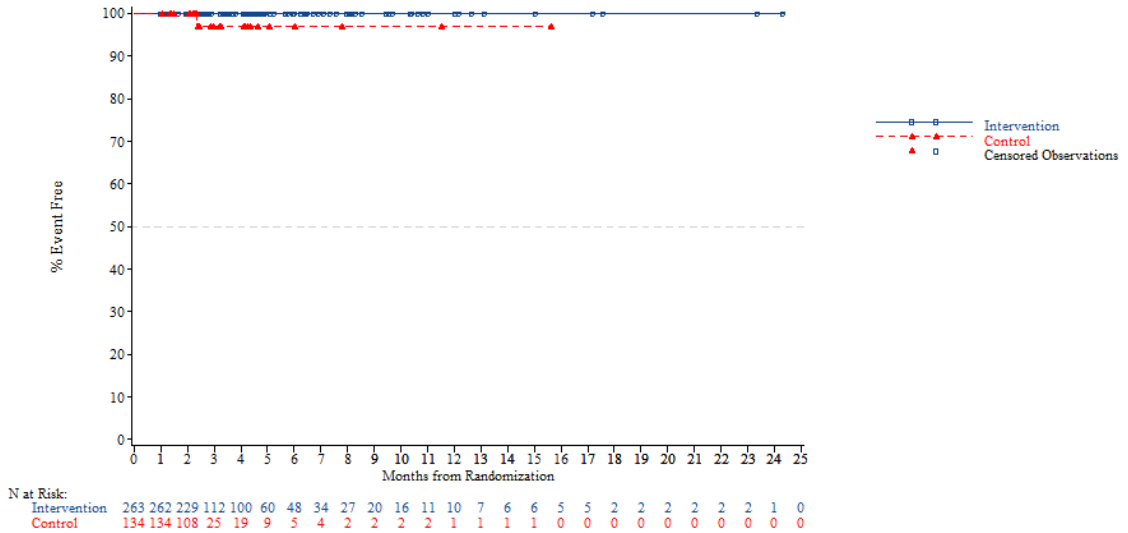
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood bilirubin increased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

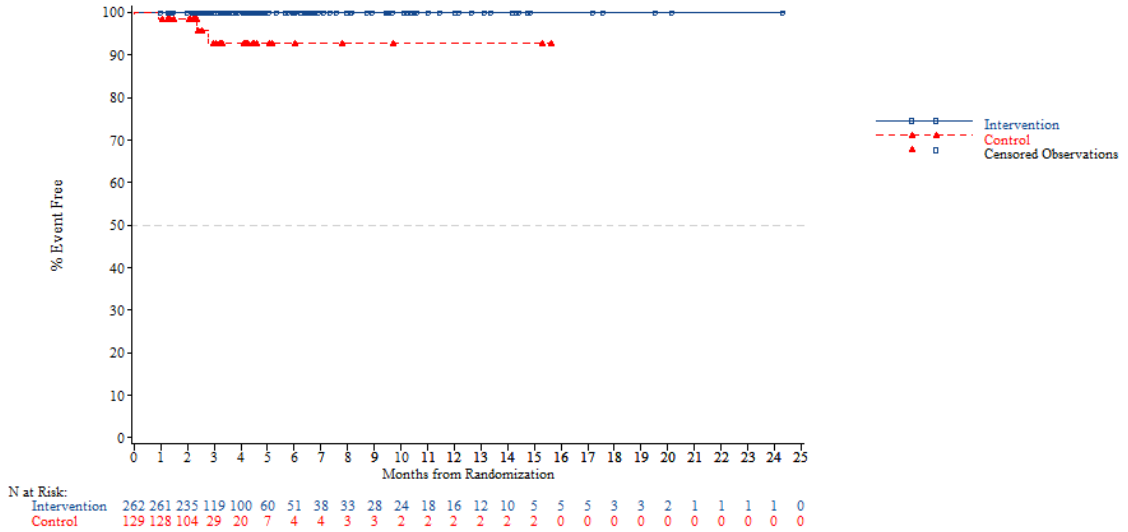


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood bilirubin increased
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

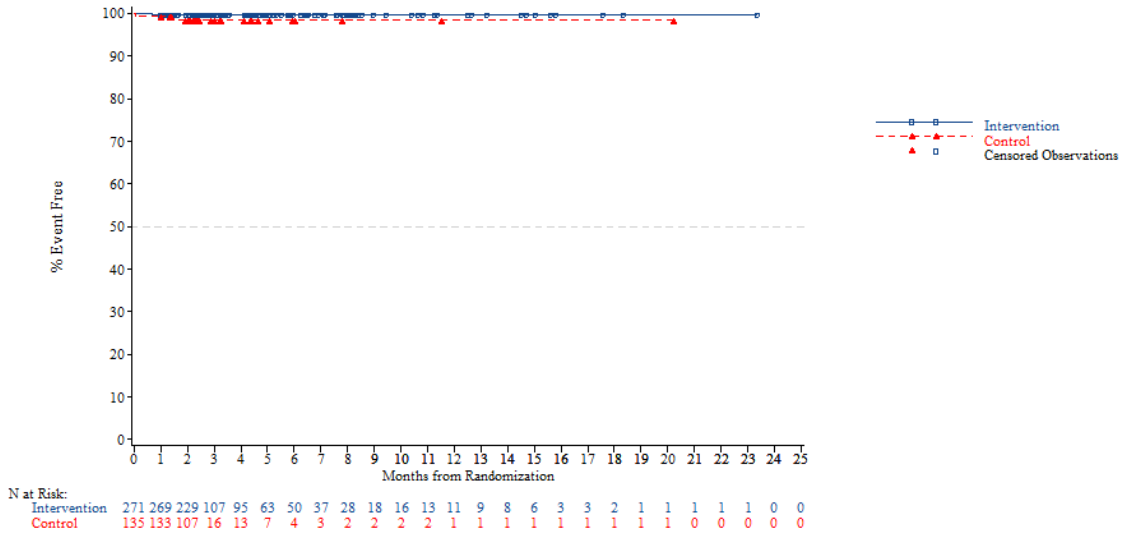
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood bilirubin increased
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

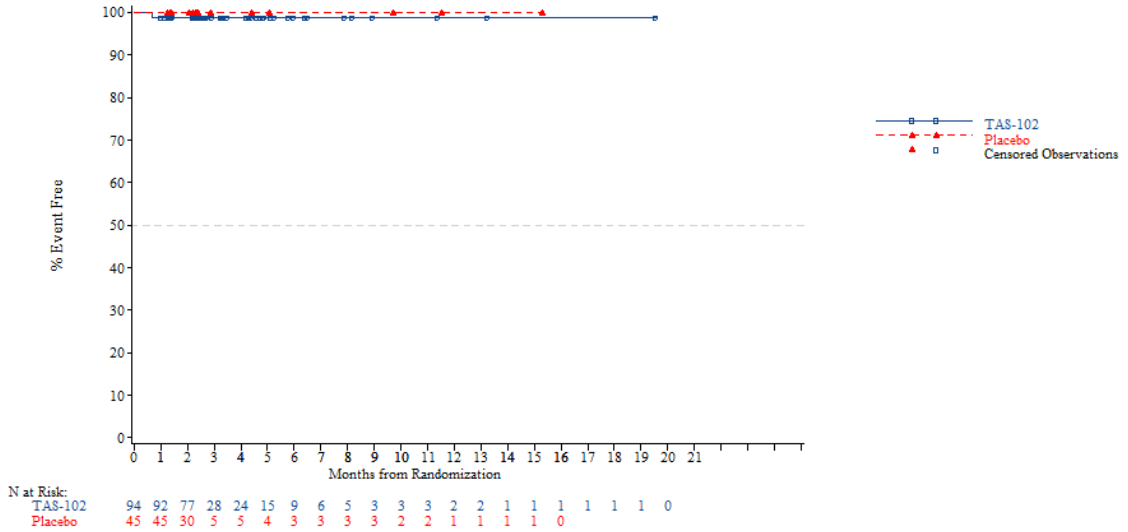


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood bilirubin increased
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

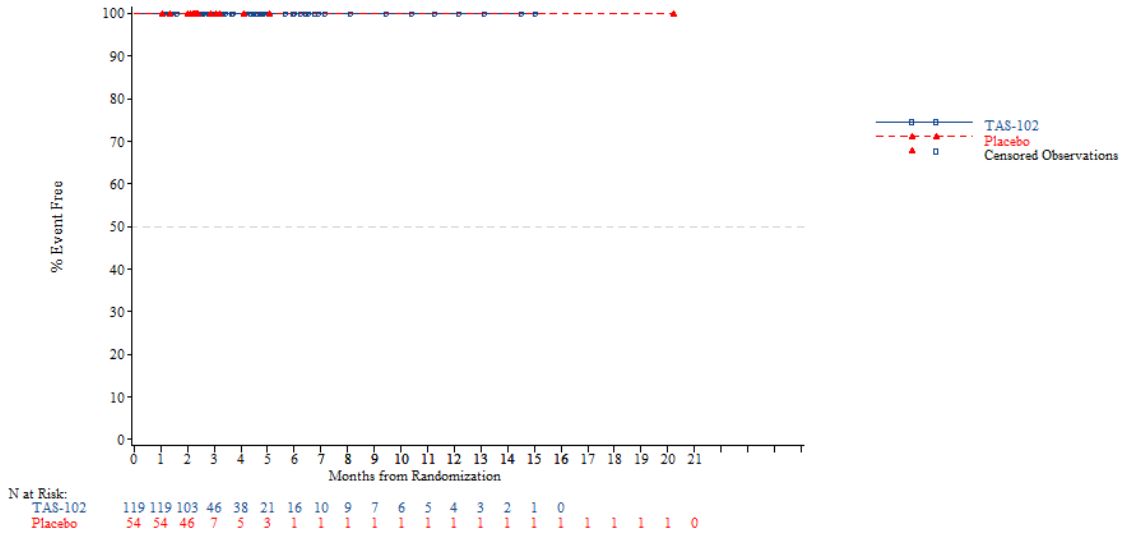
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood bilirubin increased
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

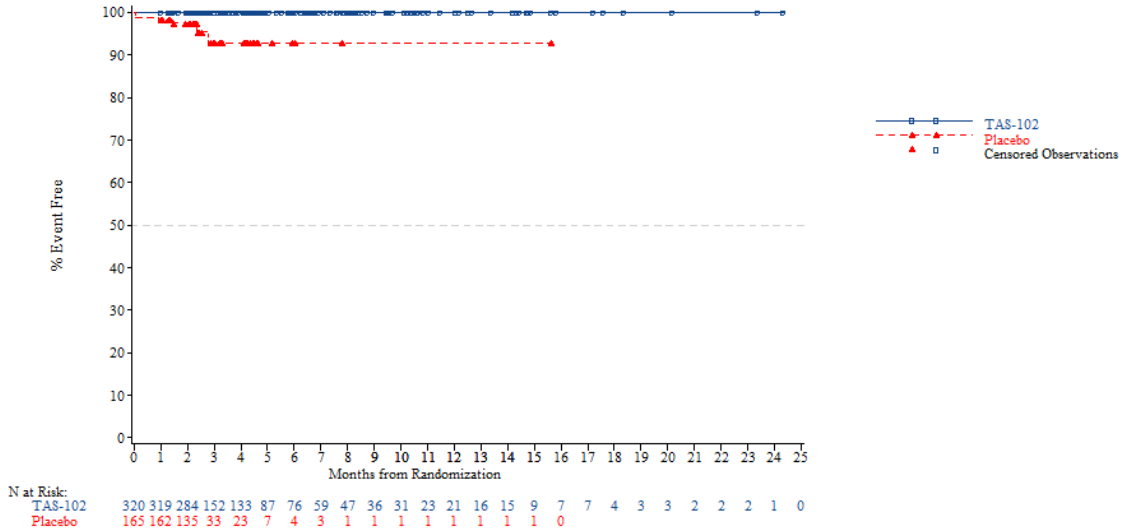


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood bilirubin increased
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

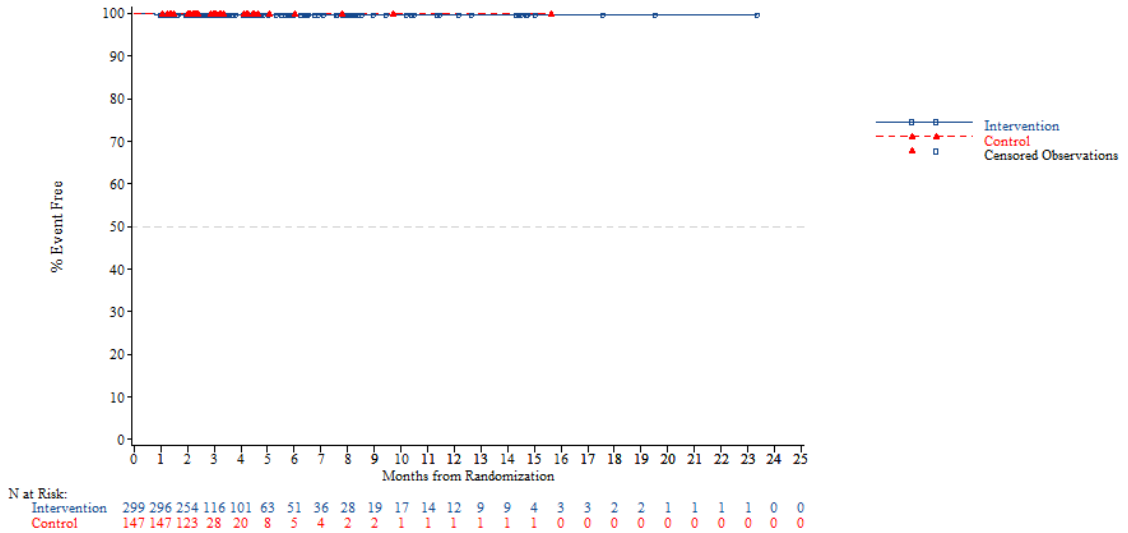
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood bilirubin increased
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

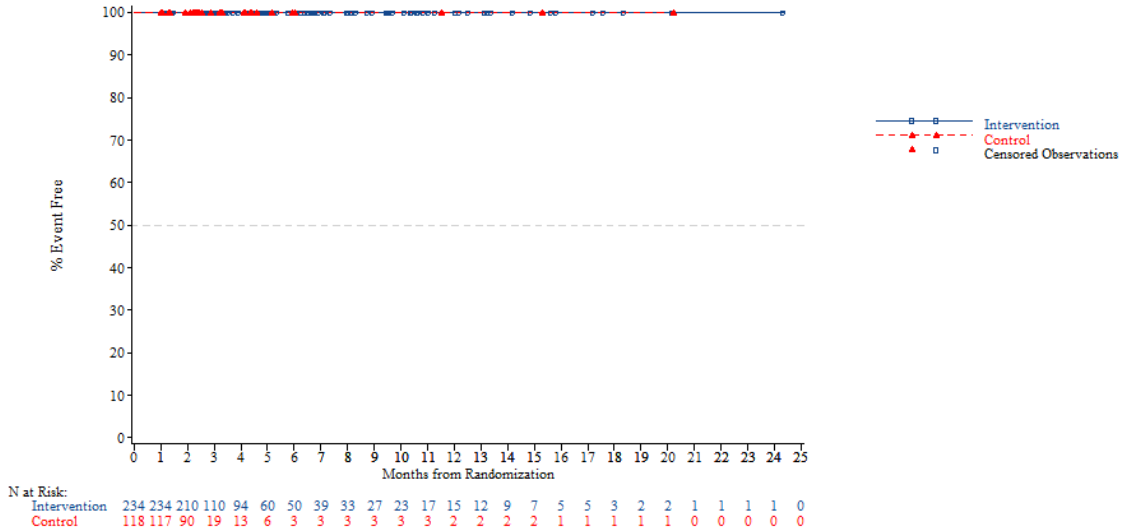


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood creatinine increased
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

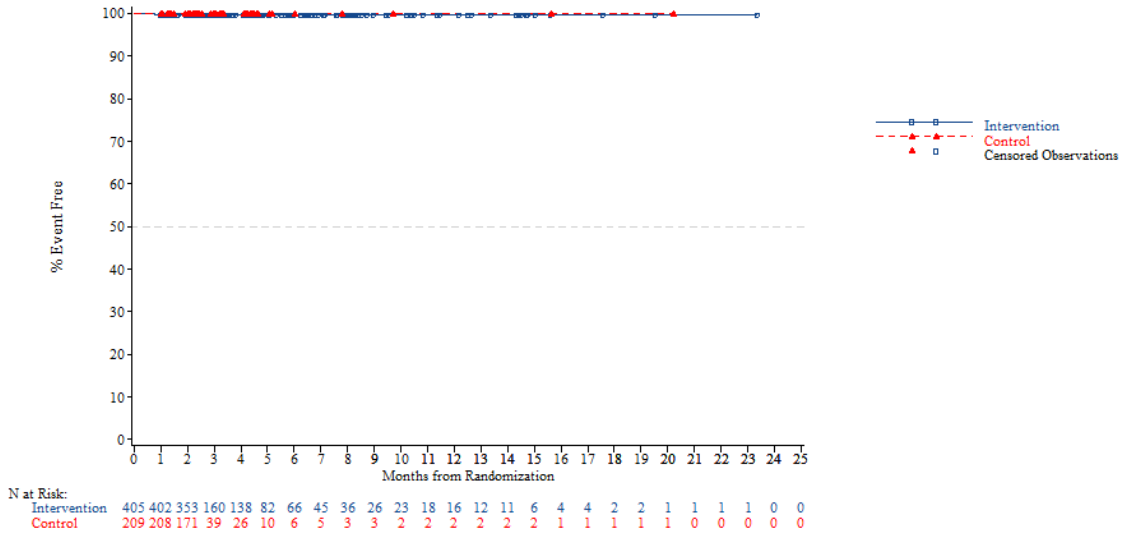
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood creatinine increased
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

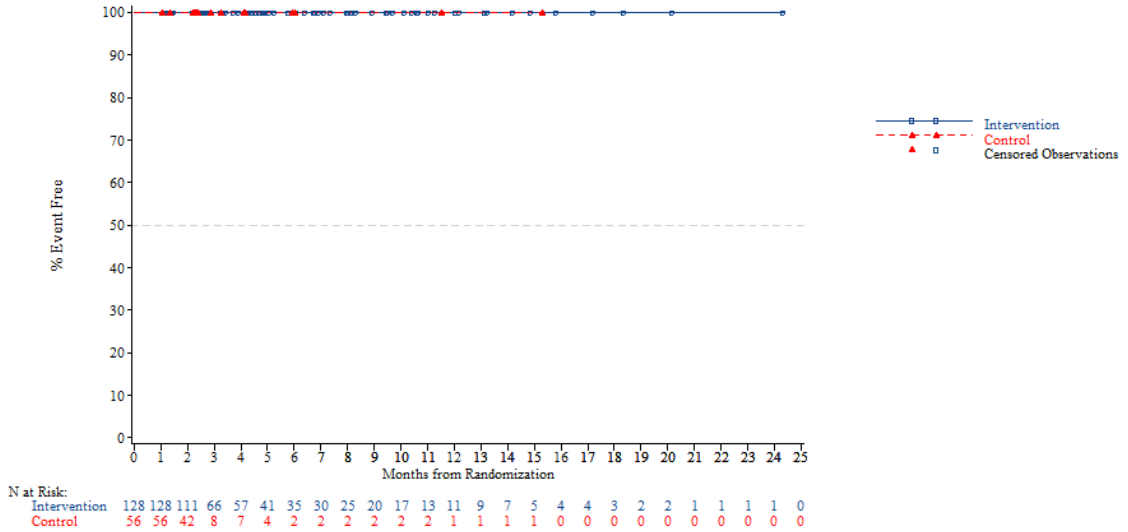


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood creatinine increased
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

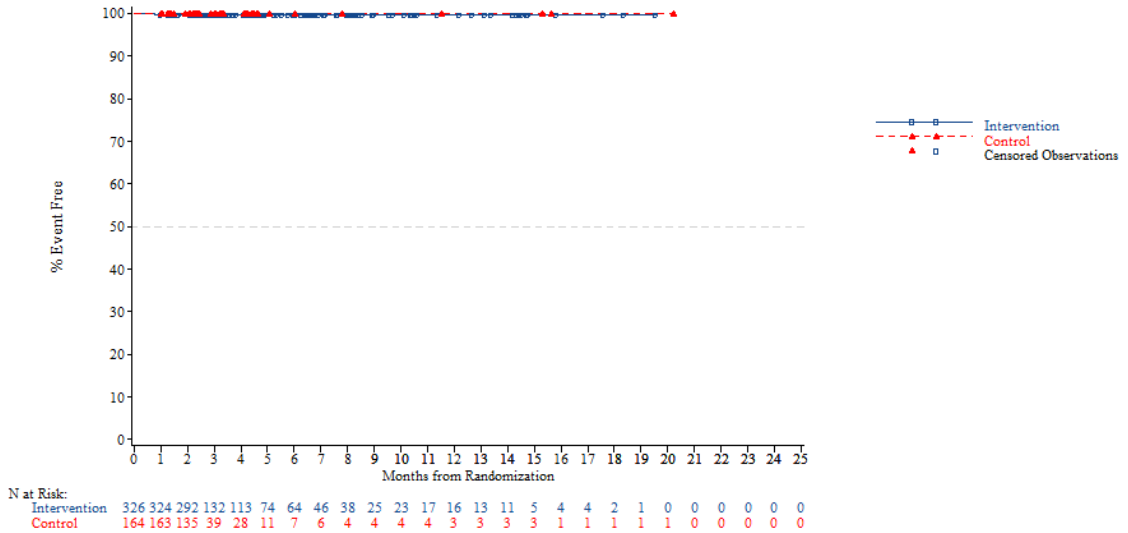
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood creatinine increased
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

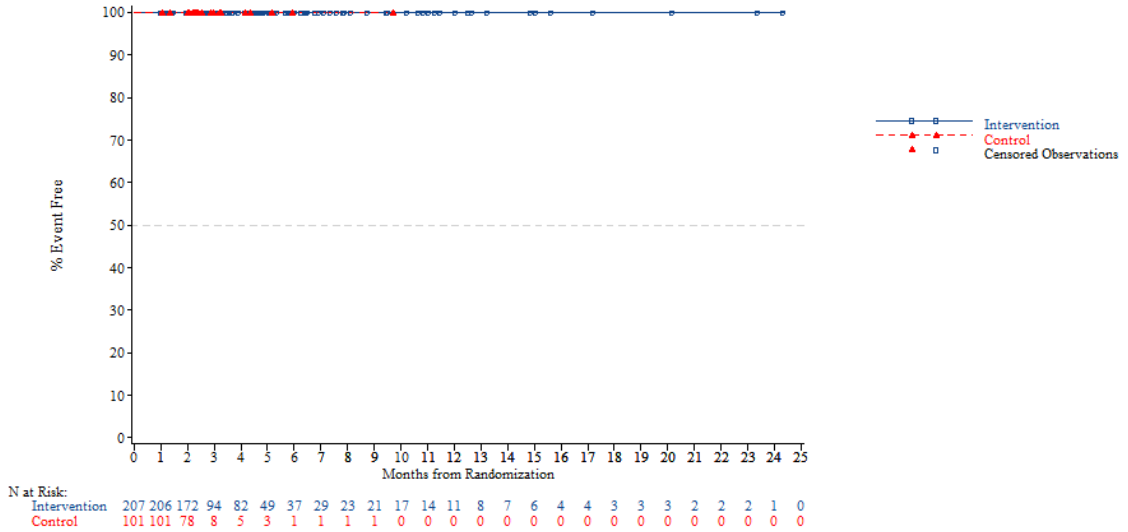


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood creatinine increased
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

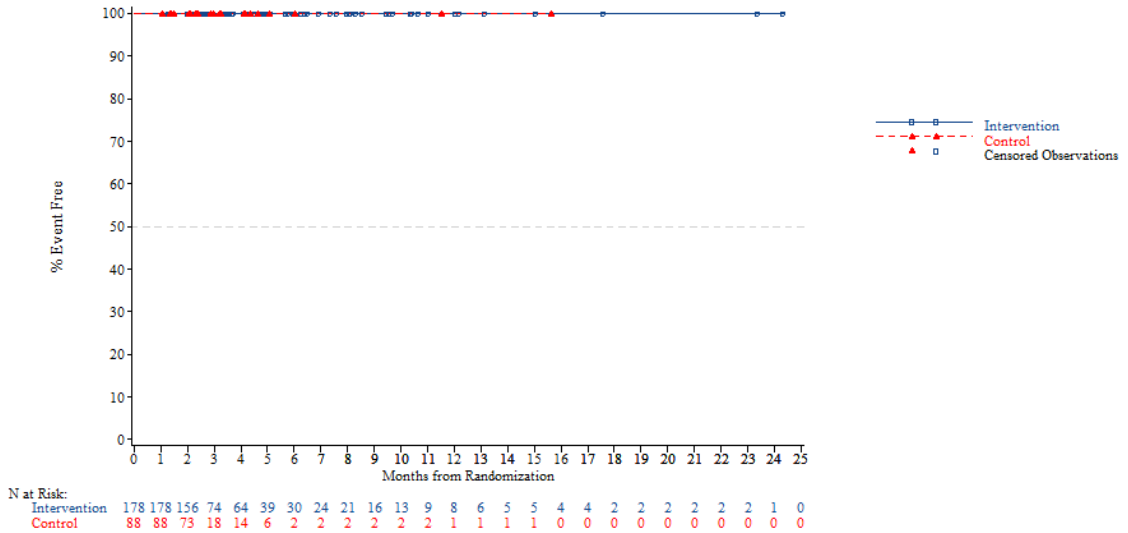
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood creatinine increased
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

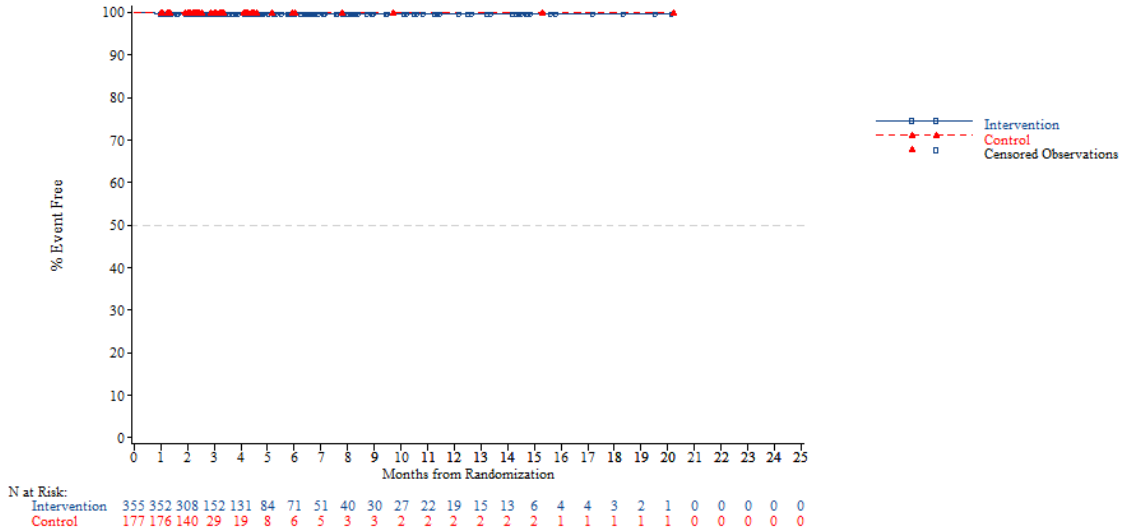


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood creatinine increased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

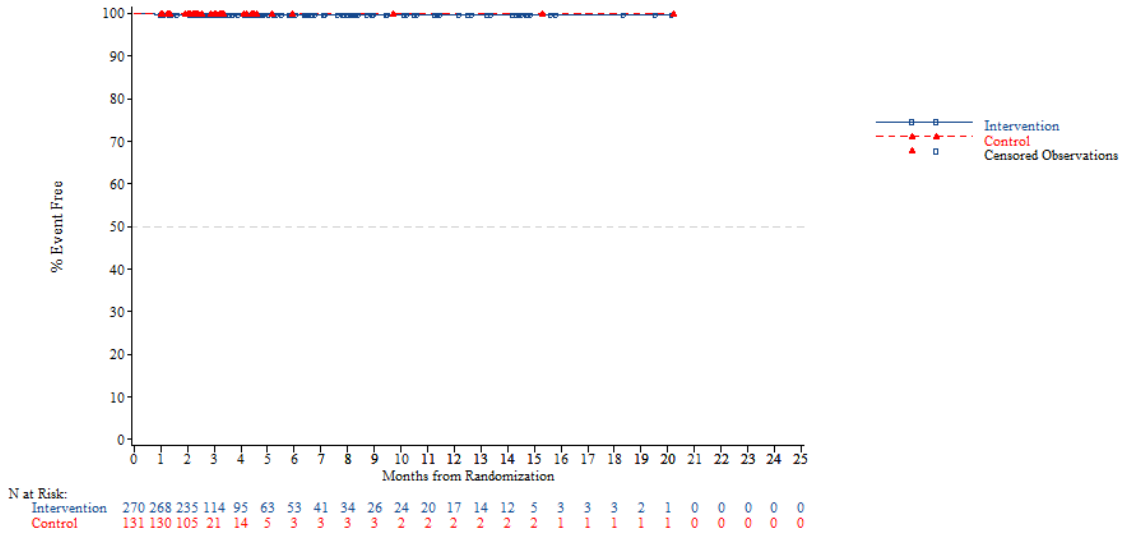
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood creatinine increased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

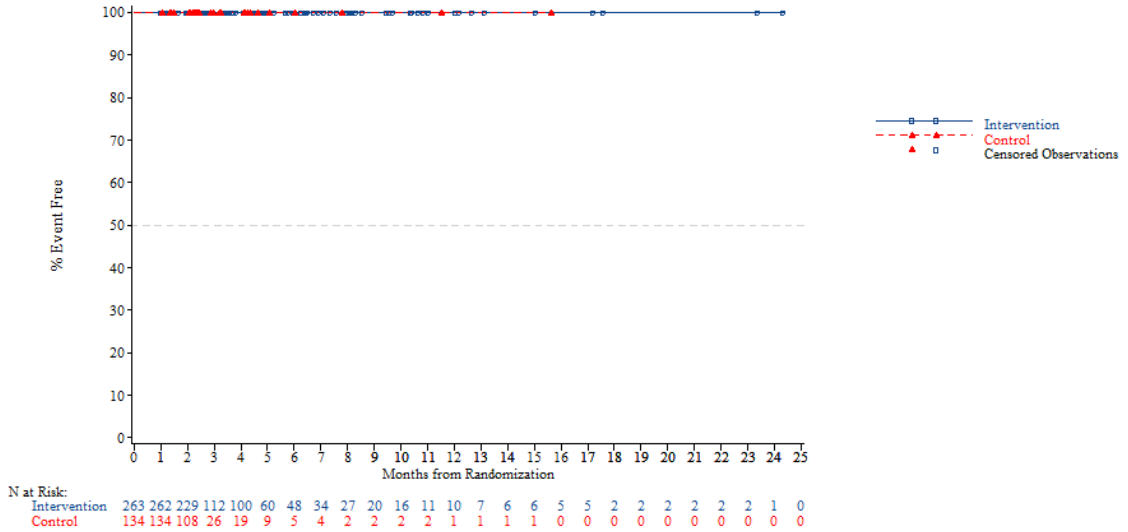


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood creatinine increased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

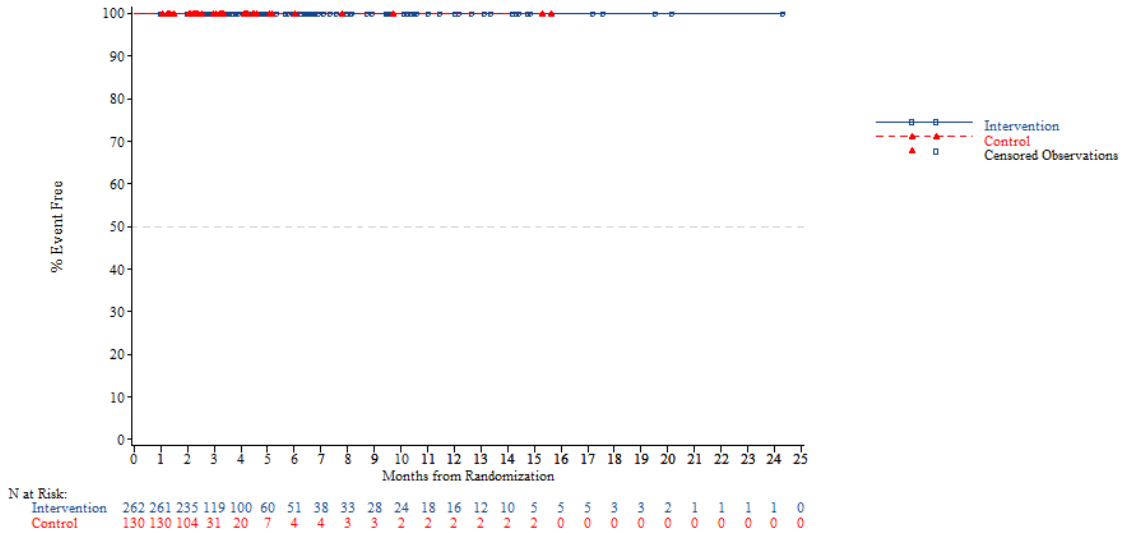
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood creatinine increased
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

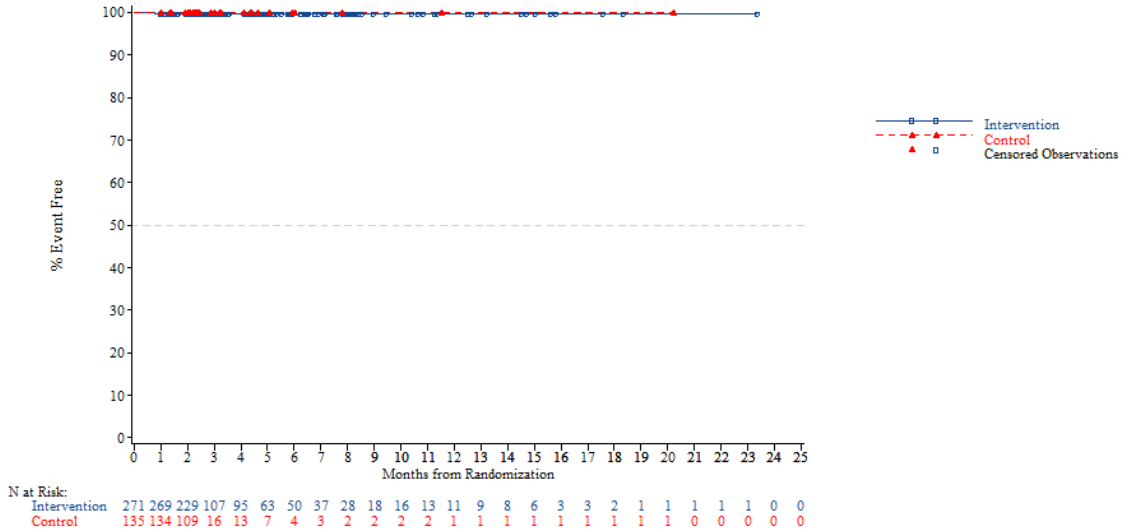


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood creatinine increased
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

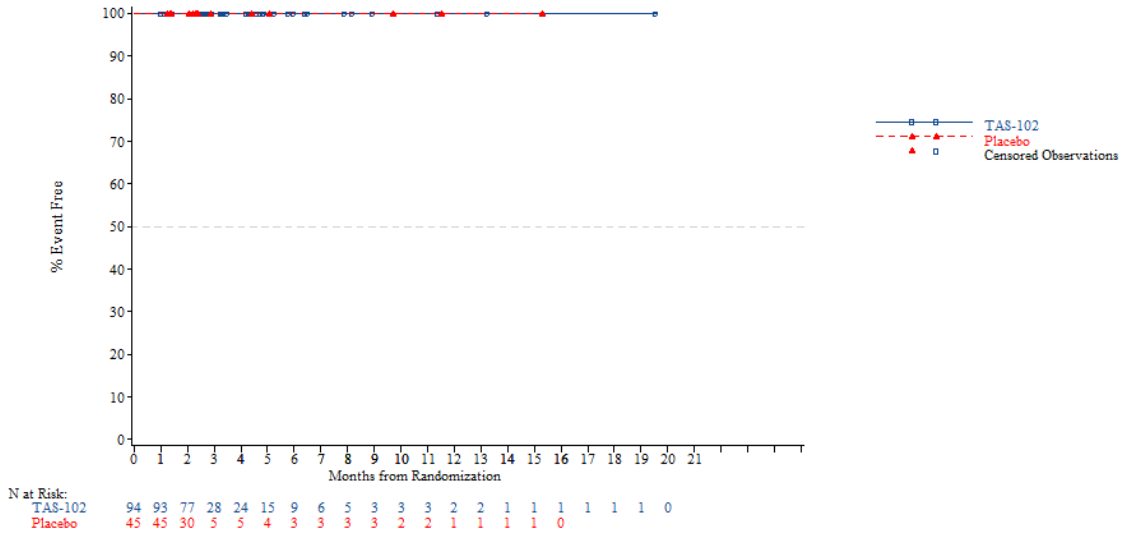
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood creatinine increased
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

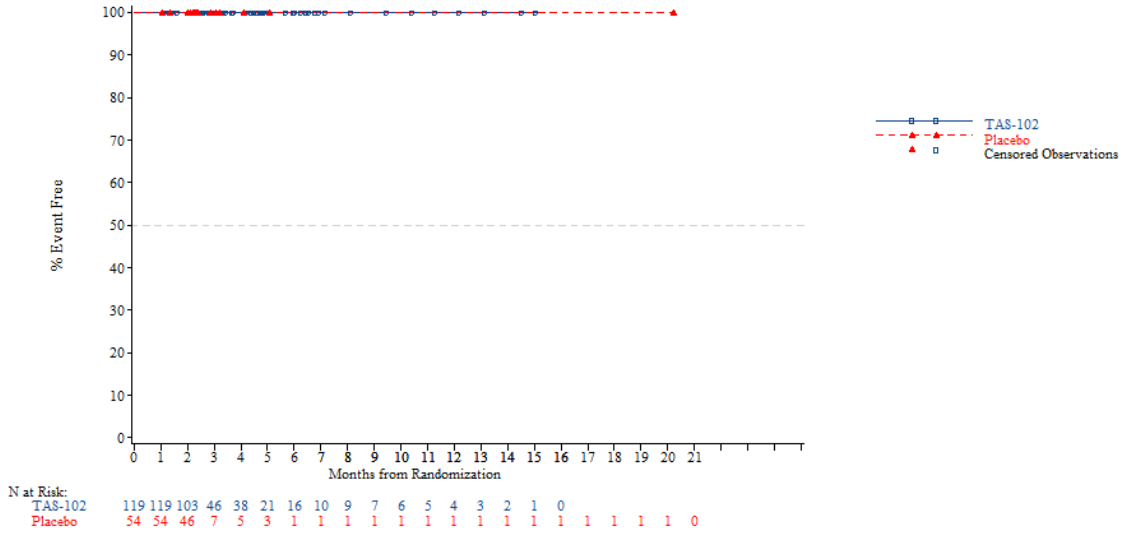


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood creatinine increased
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

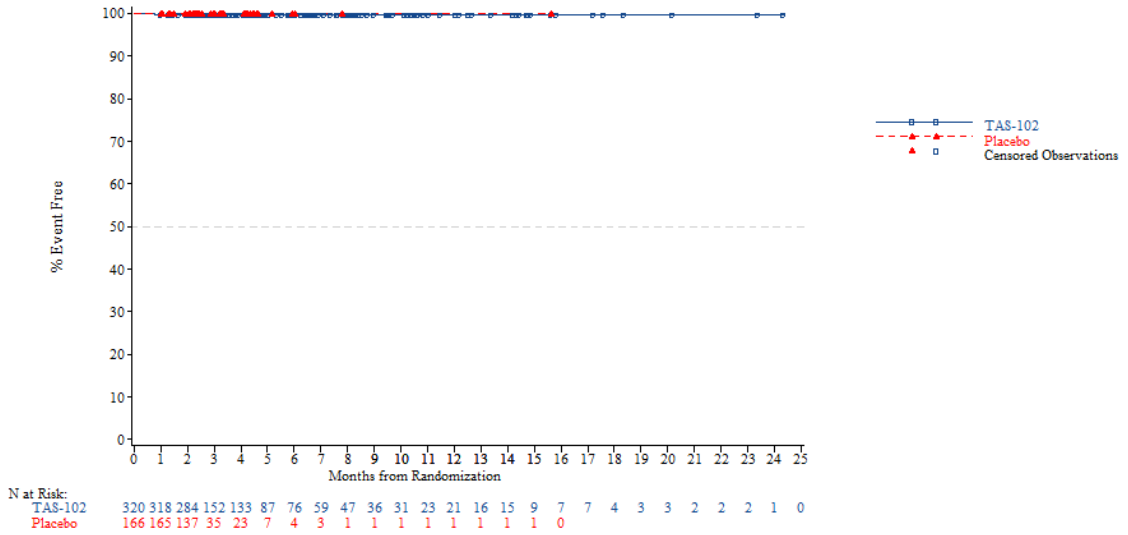
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood creatinine increased
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

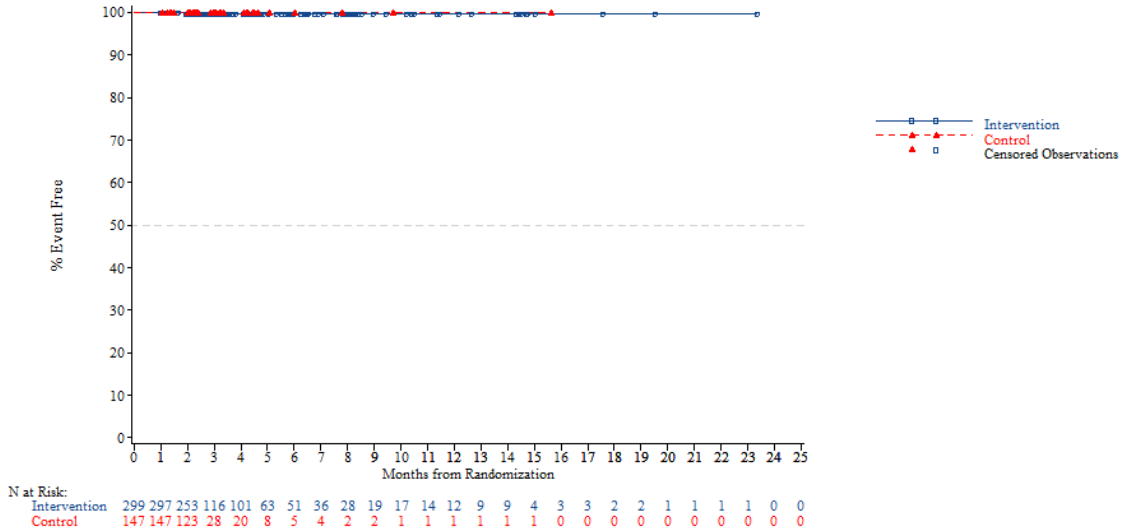


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Blood creatinine increased
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

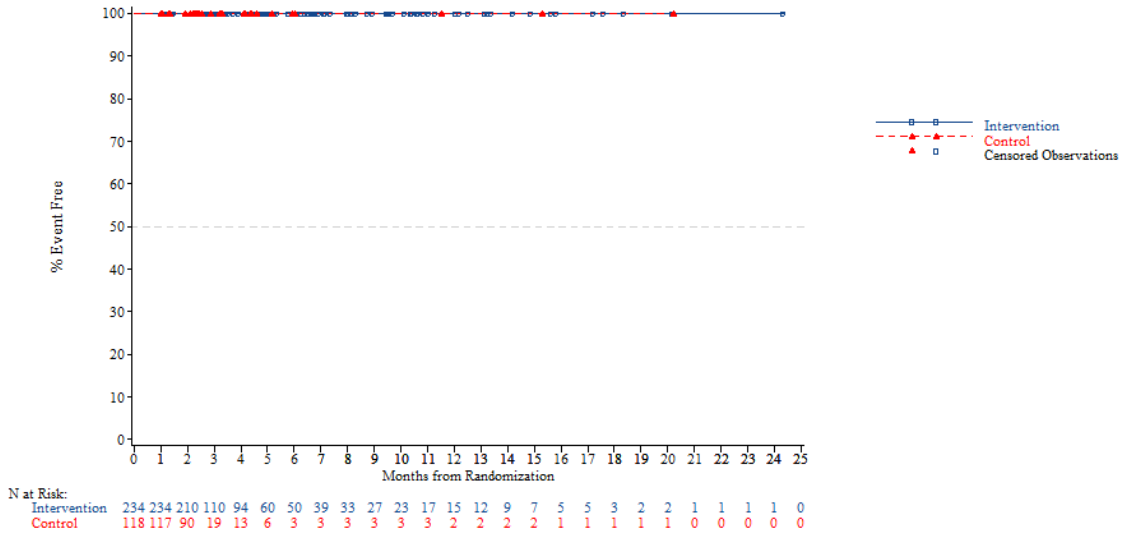
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Carbohydrate antigen 19-9 increased
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

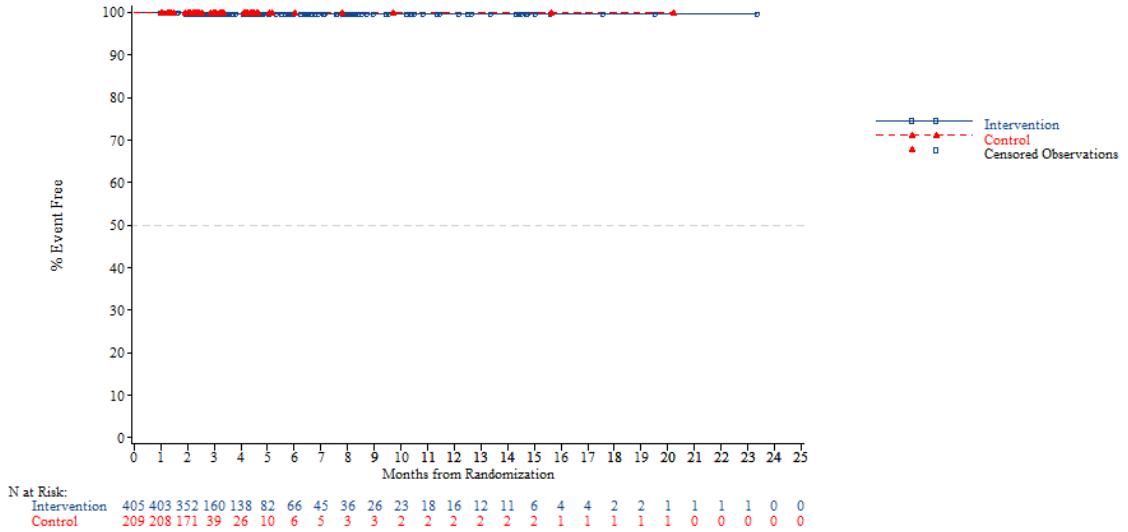


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Carbohydrate antigen 19-9 increased
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

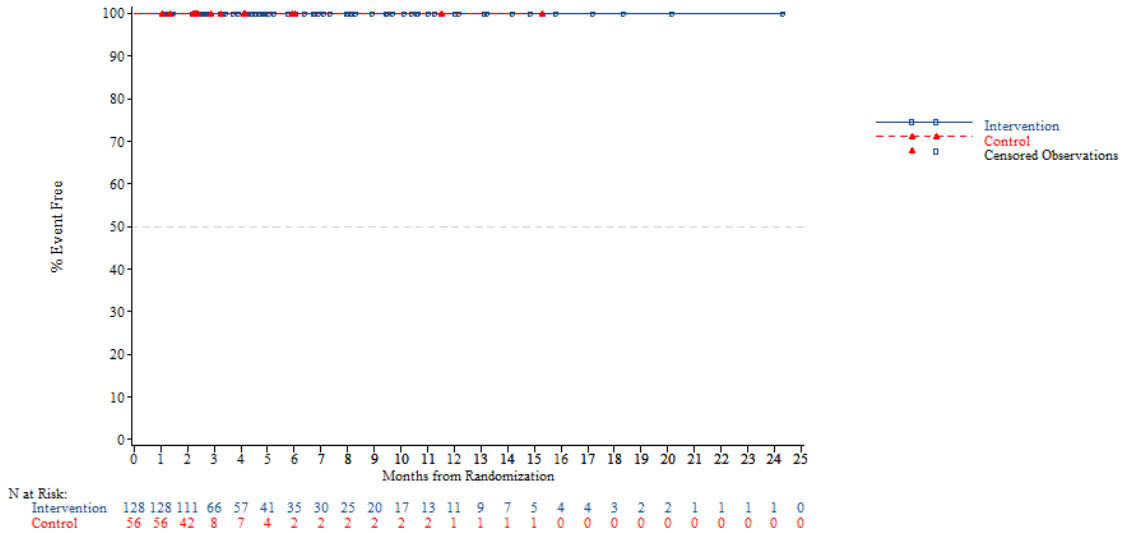
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Carbohydrate antigen 19-9 increased
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

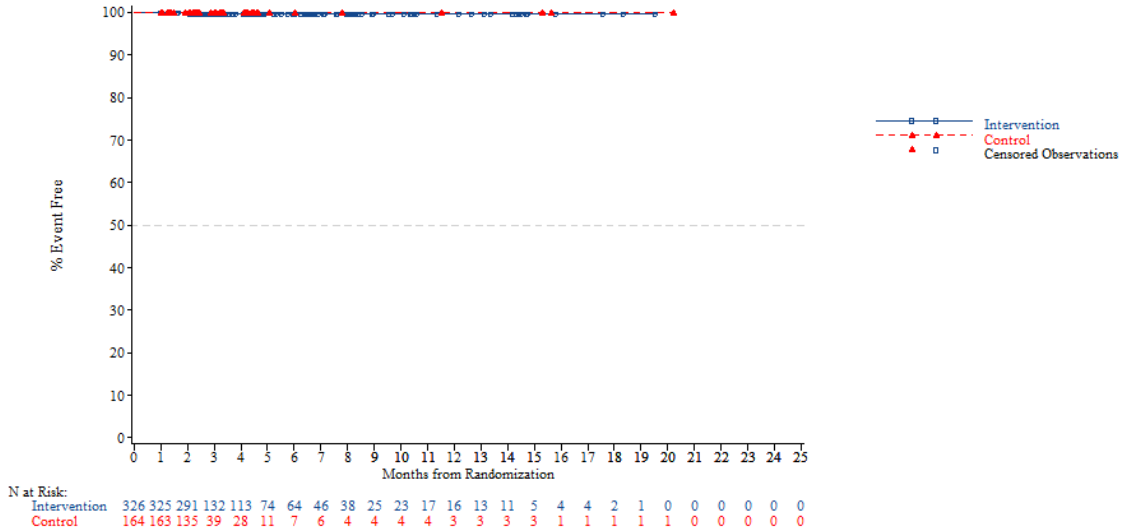


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Carbohydrate antigen 19-9 increased
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

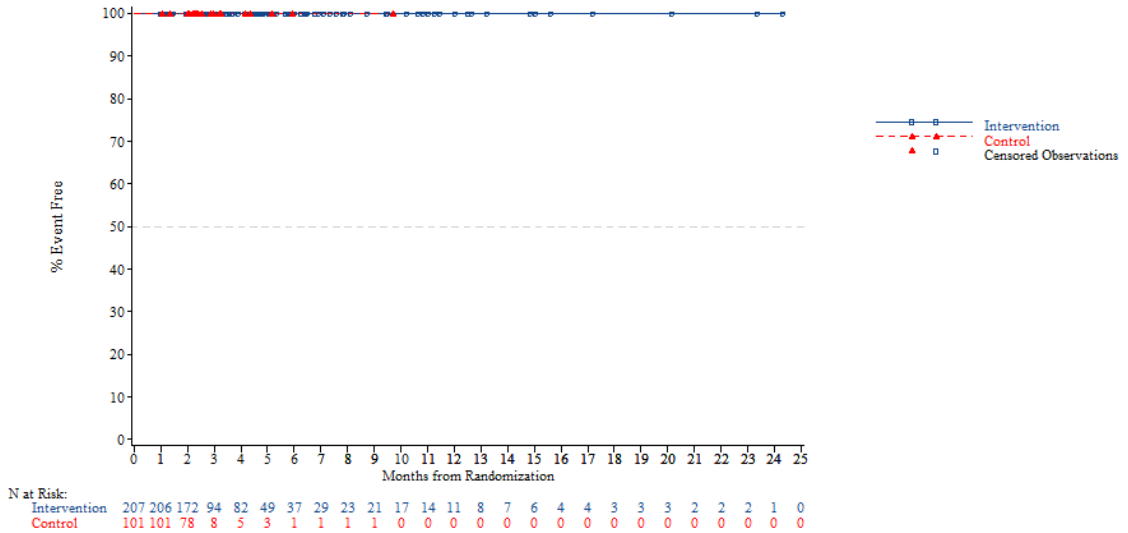
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Carbohydrate antigen 19-9 increased
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

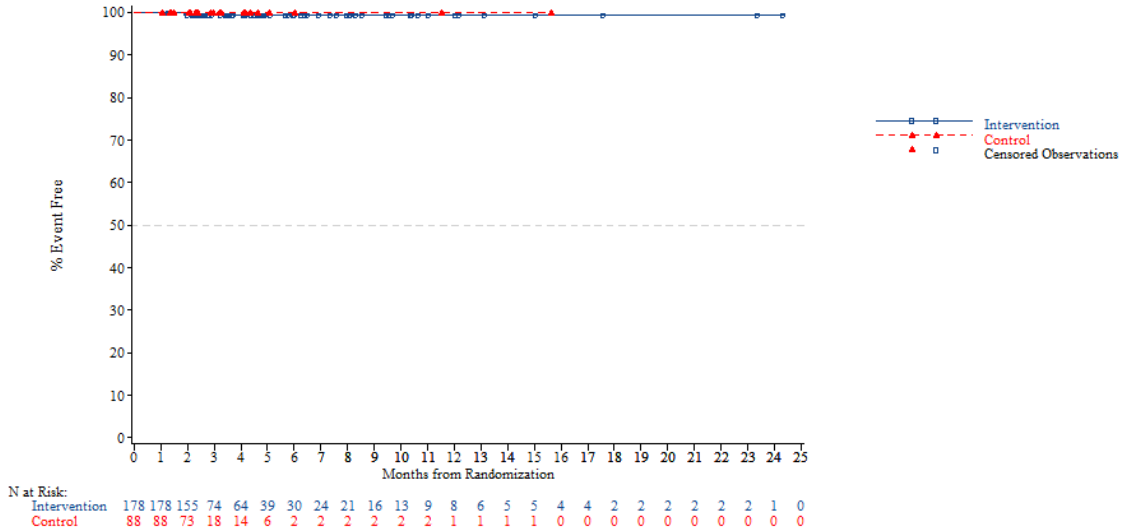


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Carbohydrate antigen 19-9 increased
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

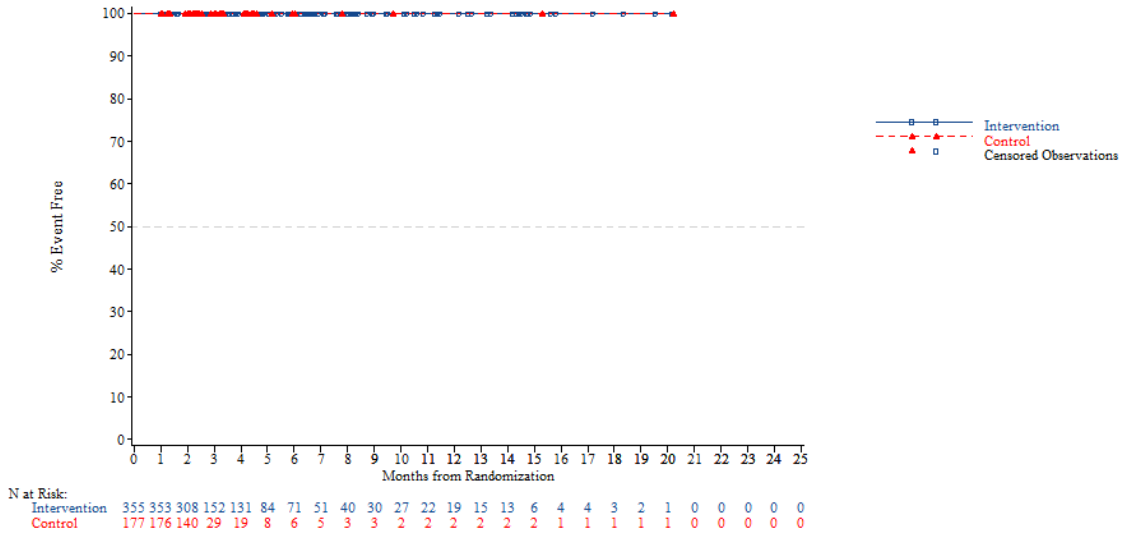
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Carbohydrate antigen 19-9 increased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

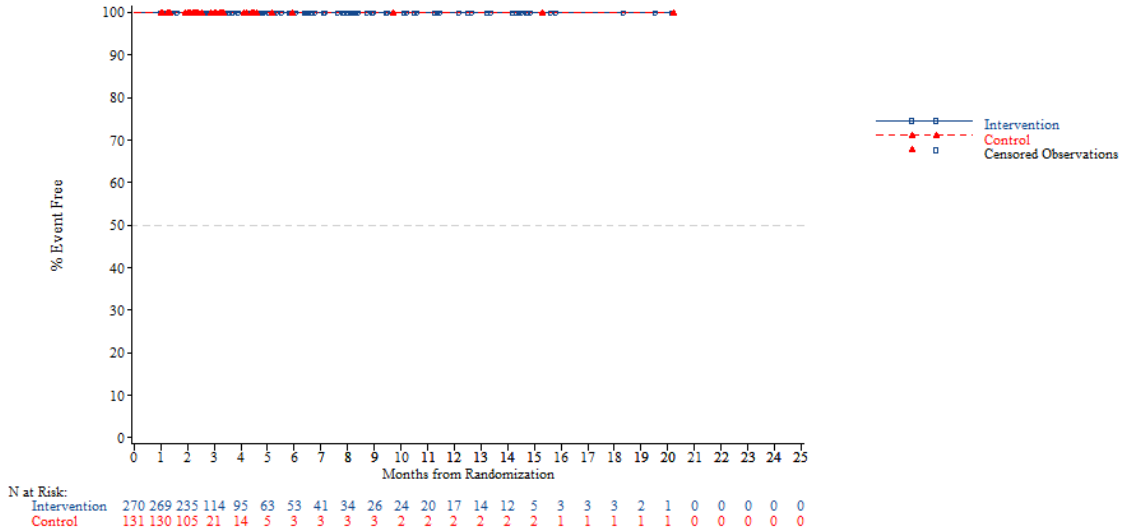


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Carbohydrate antigen 19-9 increased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

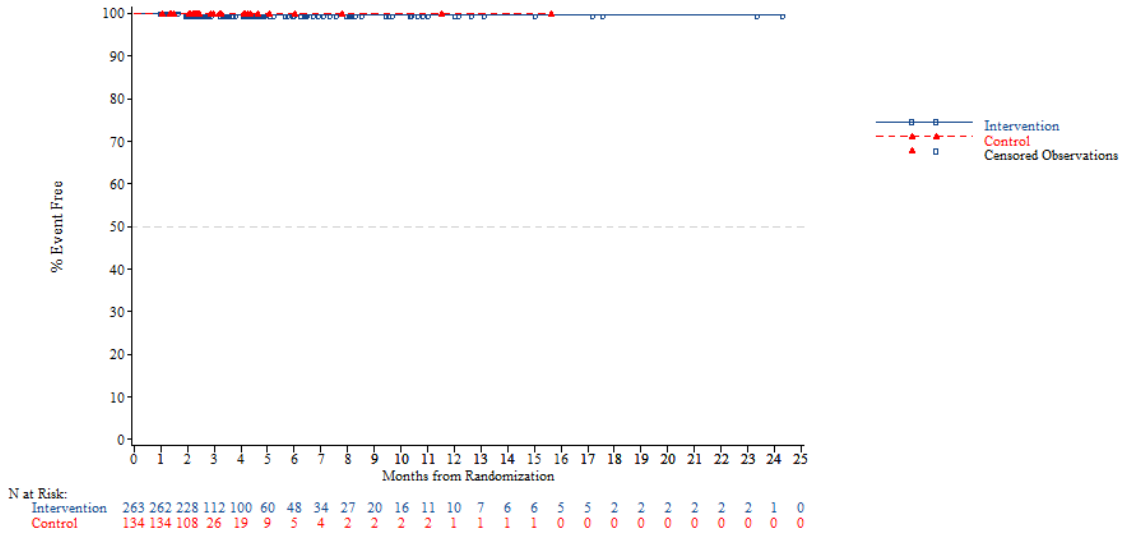
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Carbohydrate antigen 19-9 increased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

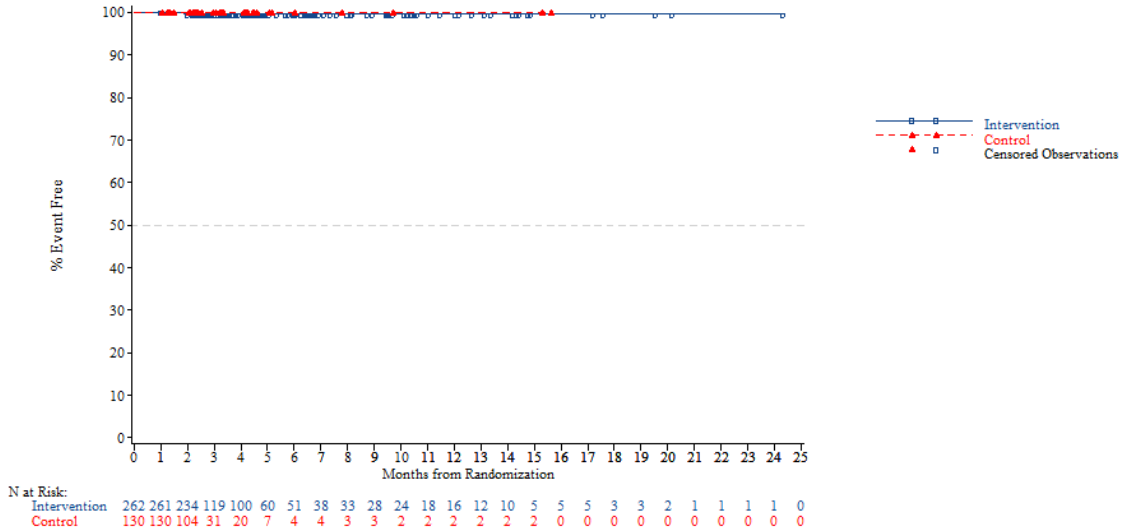


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Carbohydrate antigen 19-9 increased
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

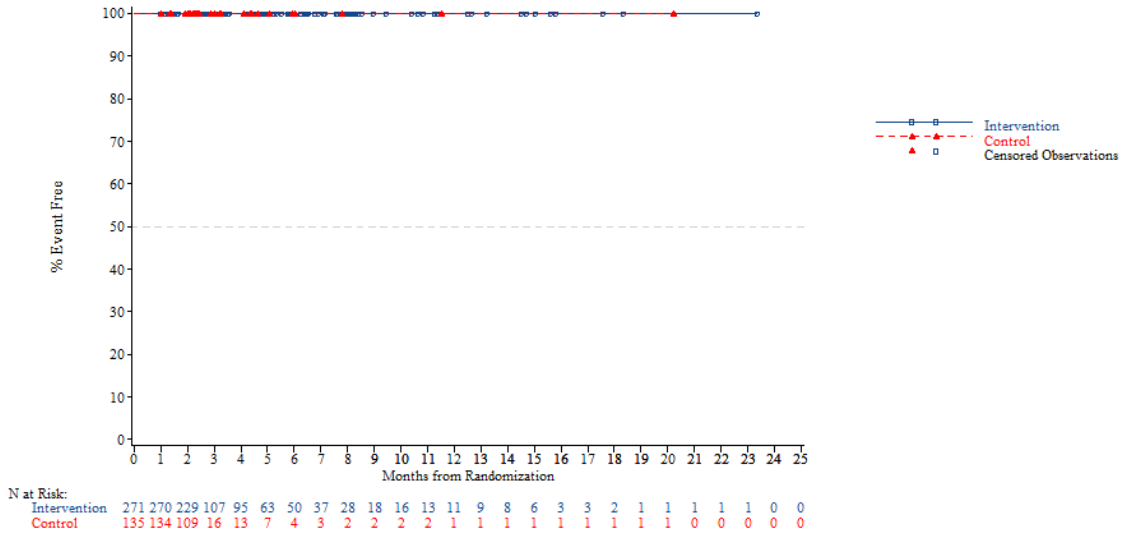
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Carbohydrate antigen 19-9 increased
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

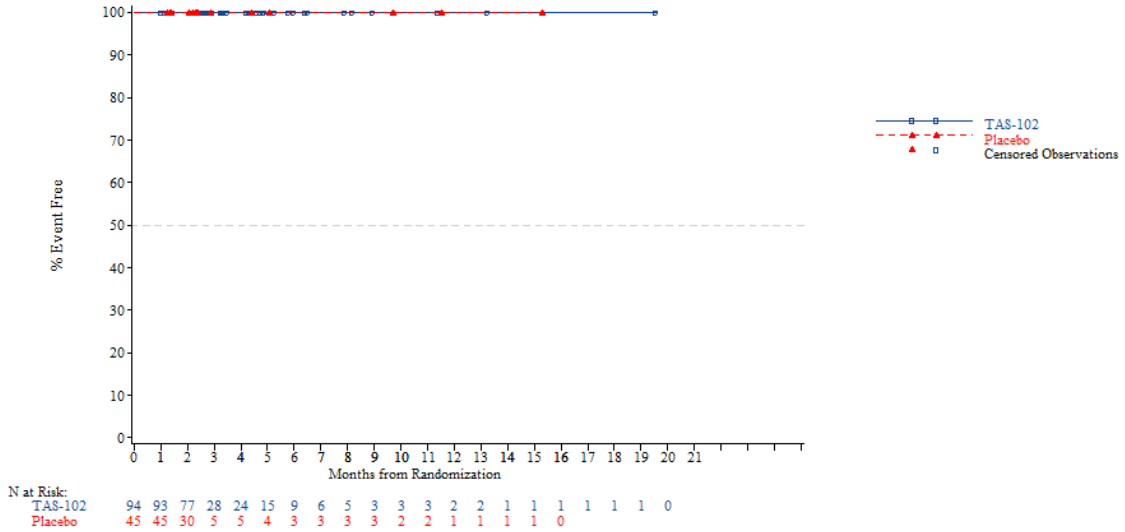


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Carbohydrate antigen 19-9 increased
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

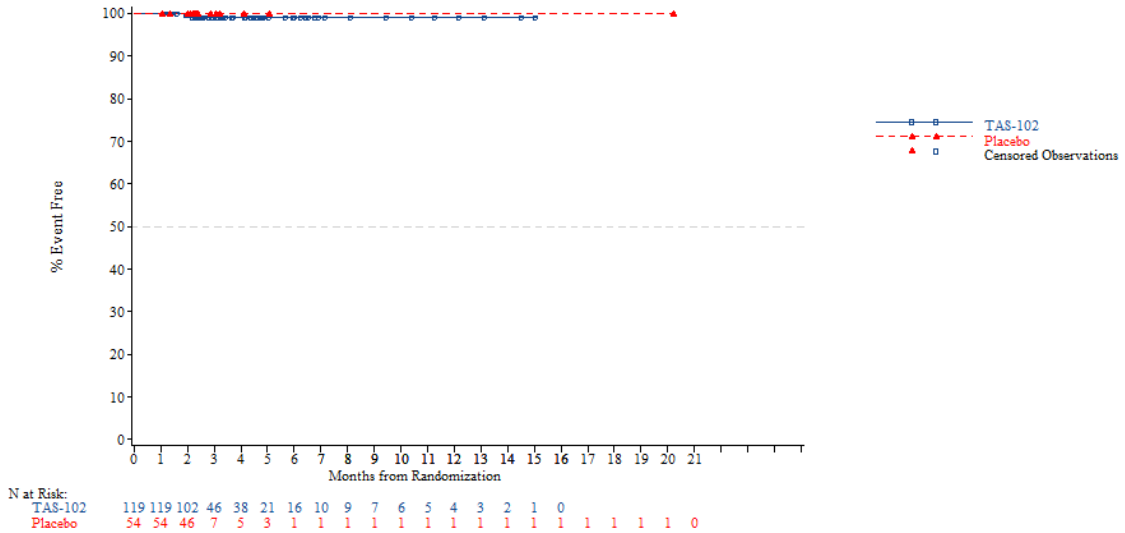
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Carbohydrate antigen 19-9 increased
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

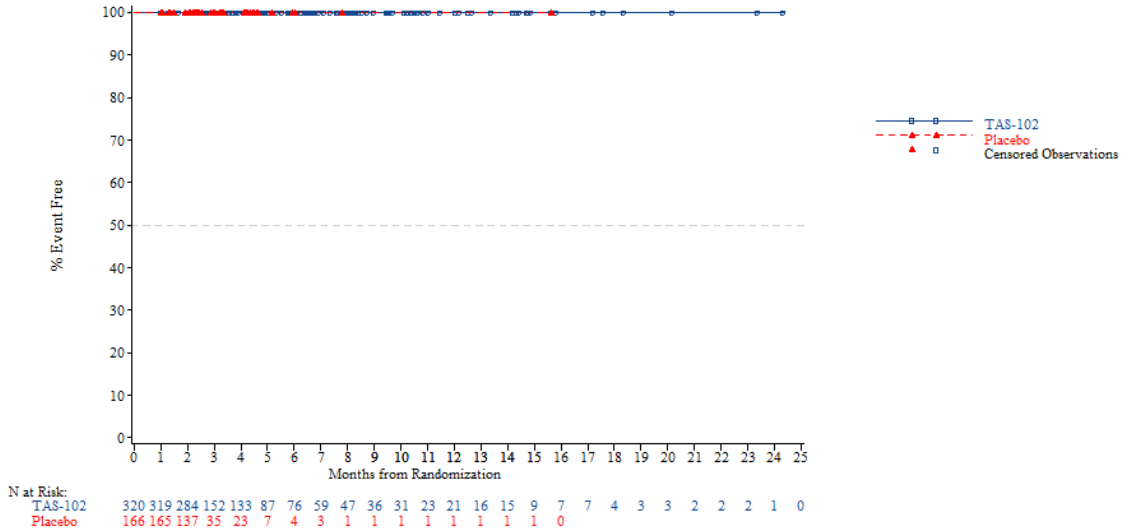


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Carbohydrate antigen 19-9 increased
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

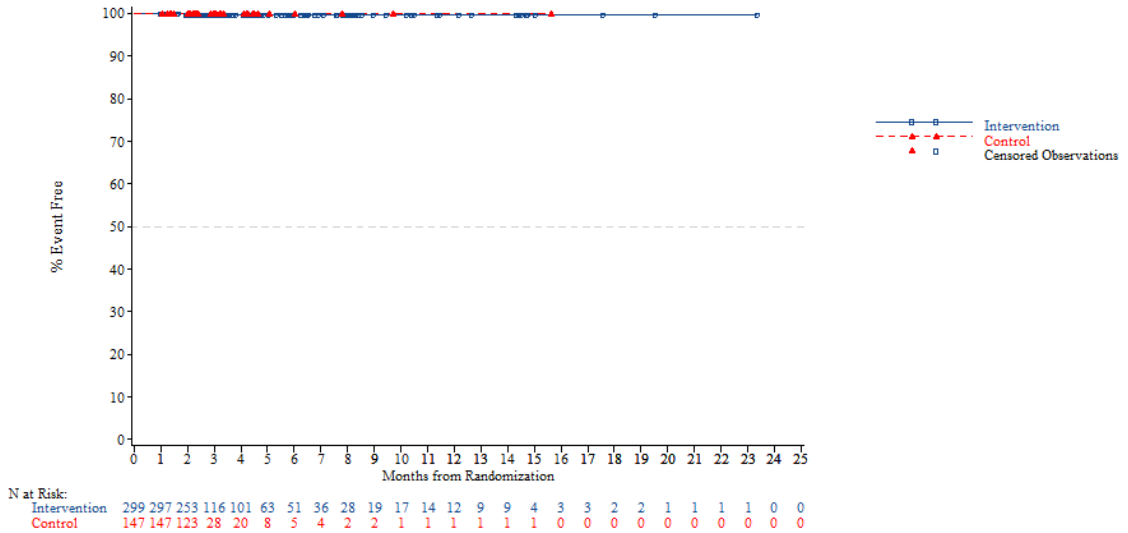
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Carbohydrate antigen 19-9 increased
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

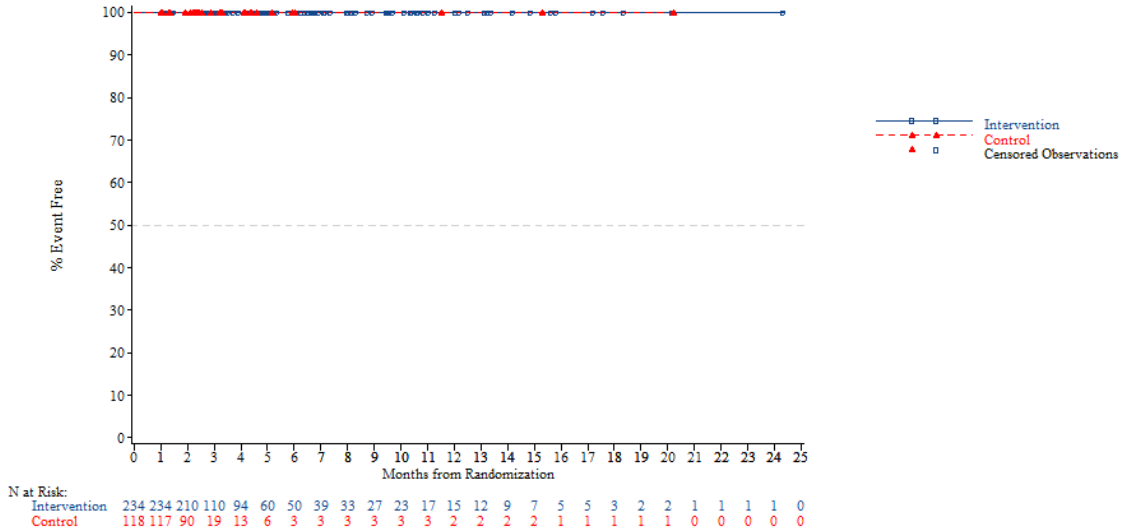


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Carcinoembryonic antigen increased
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

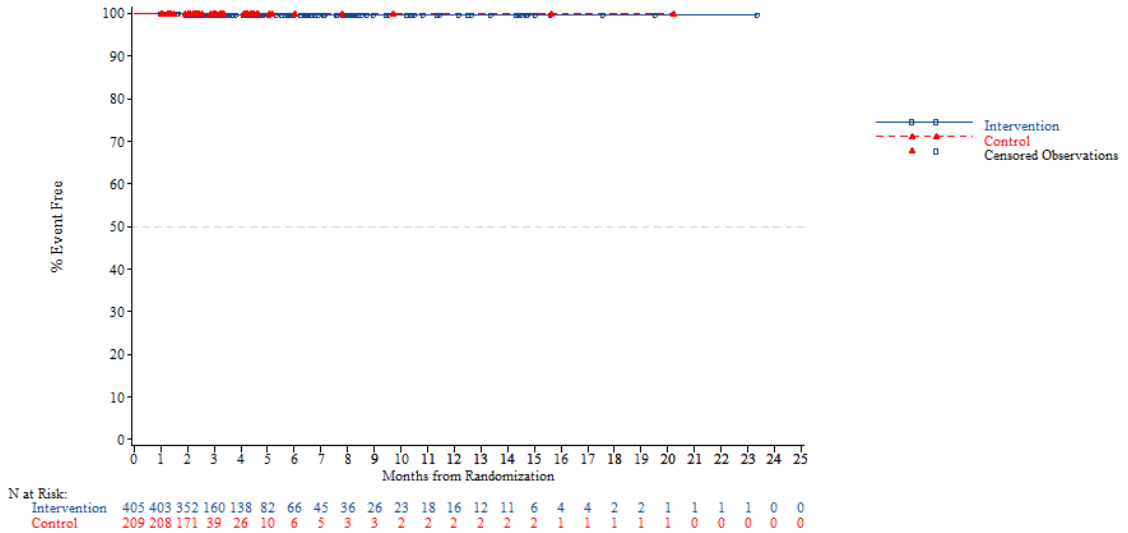
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Carcinoembryonic antigen increased
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

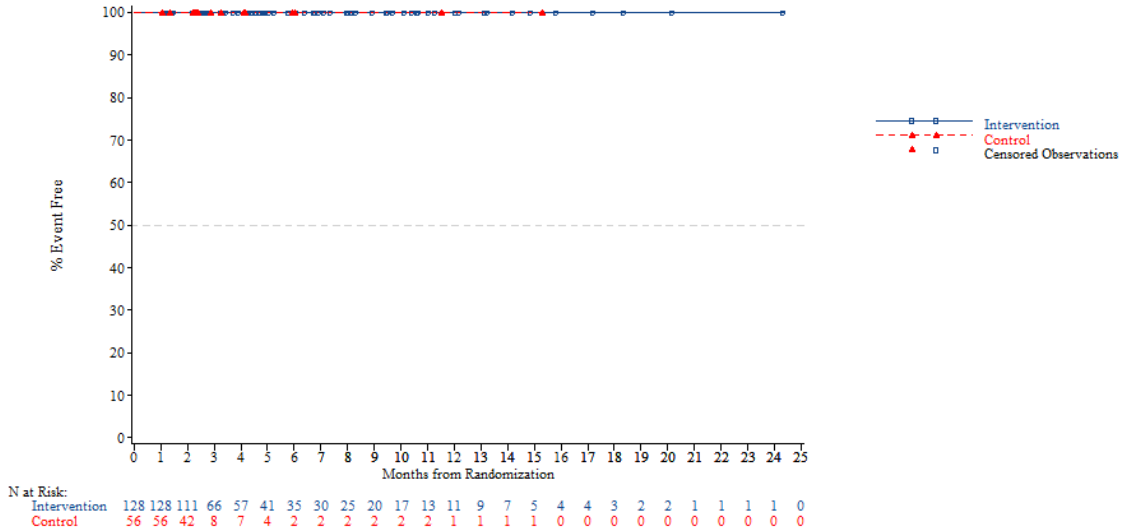


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Carcinoembryonic antigen increased
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

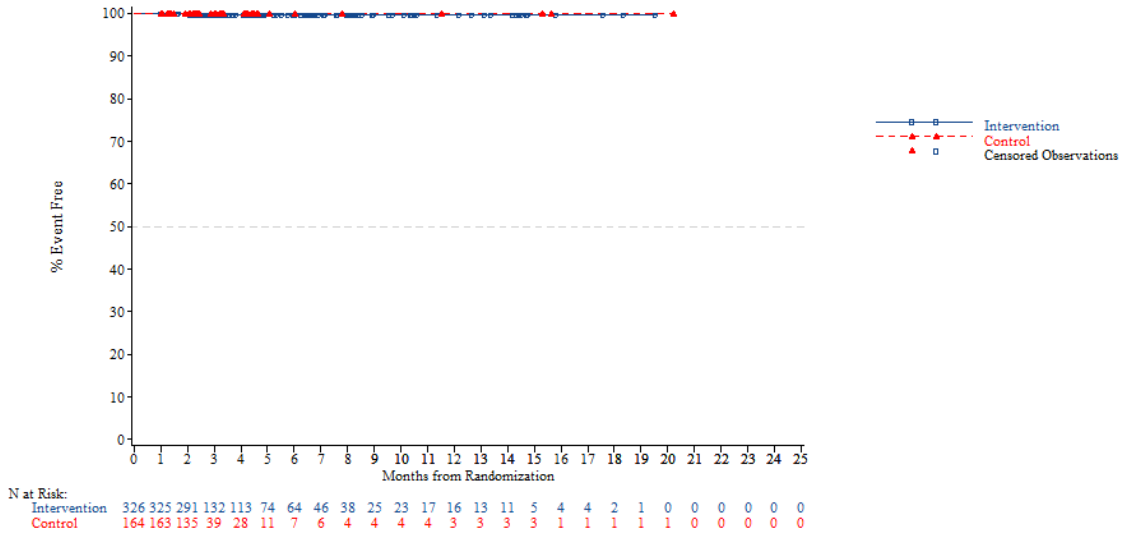
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Carcinoembryonic antigen increased
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

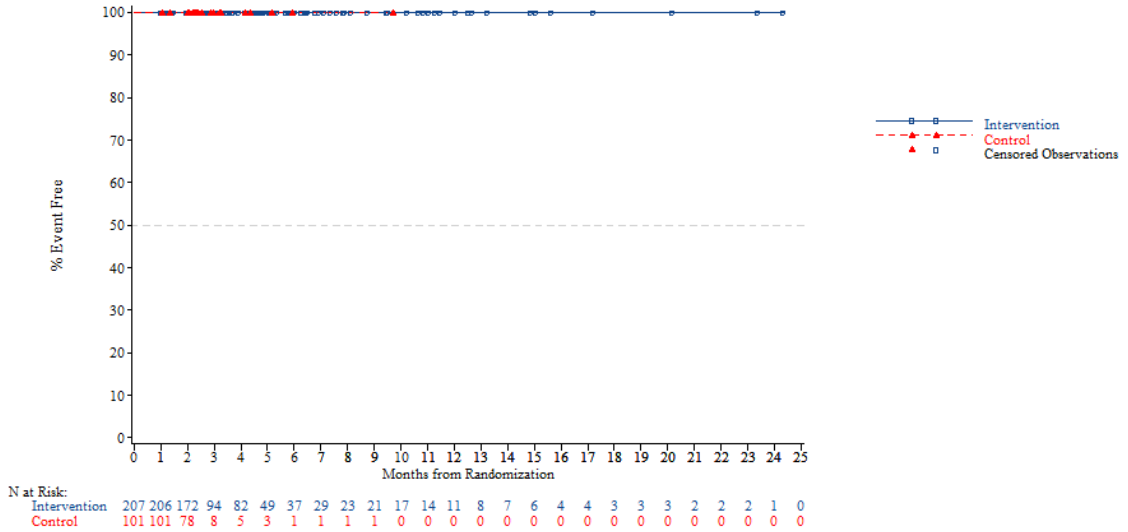


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Carcinoembryonic antigen increased
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

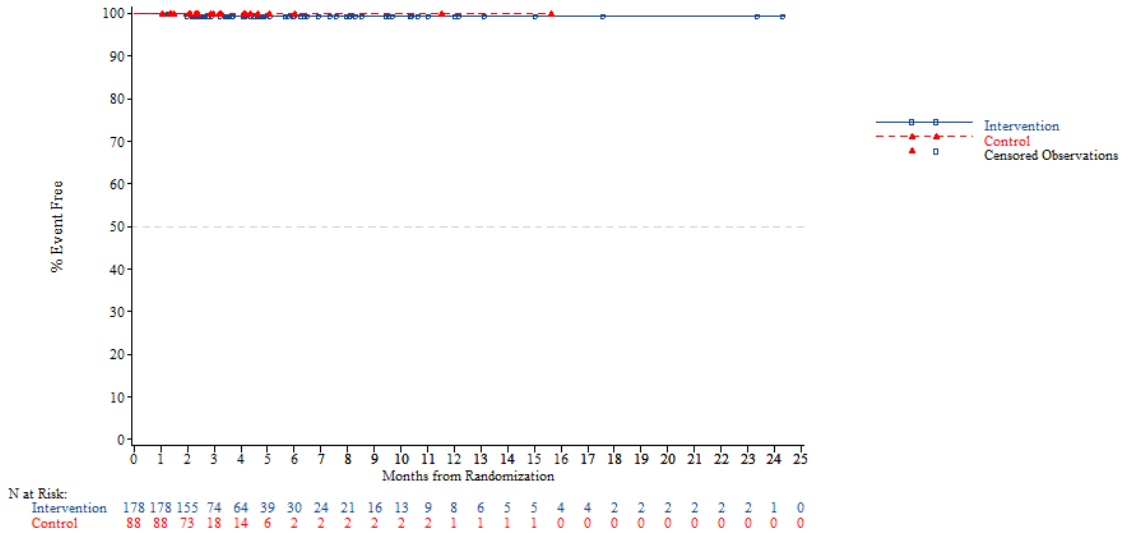
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Carcinoembryonic antigen increased
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

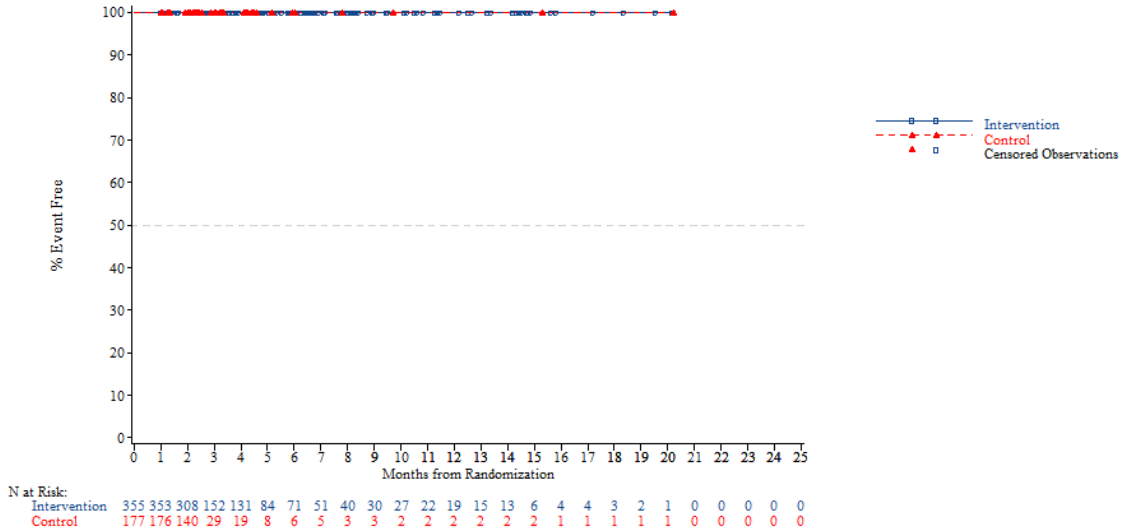


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Carcinoembryonic antigen increased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

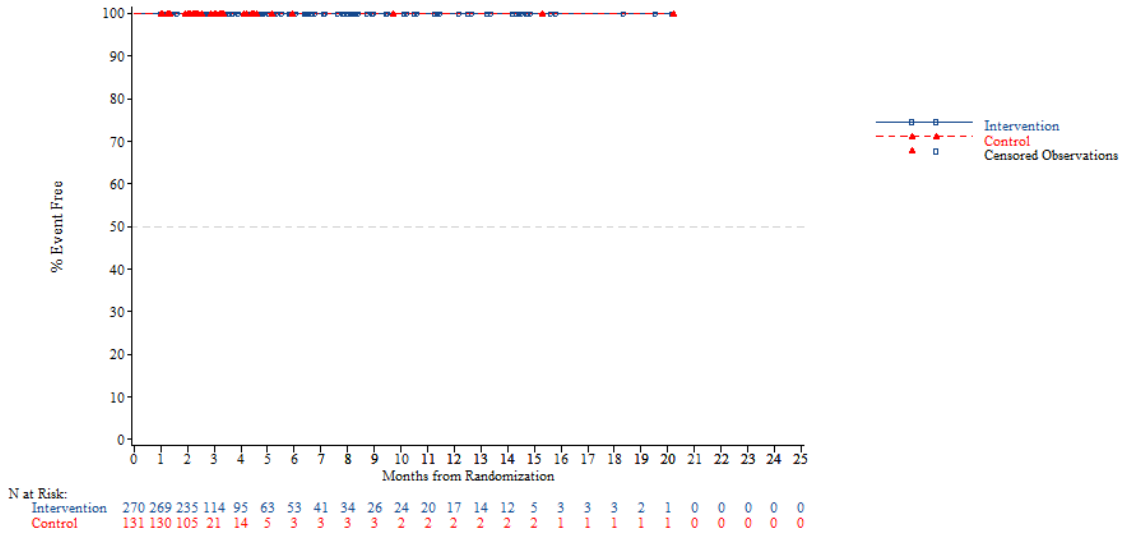
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Carcinoembryonic antigen increased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

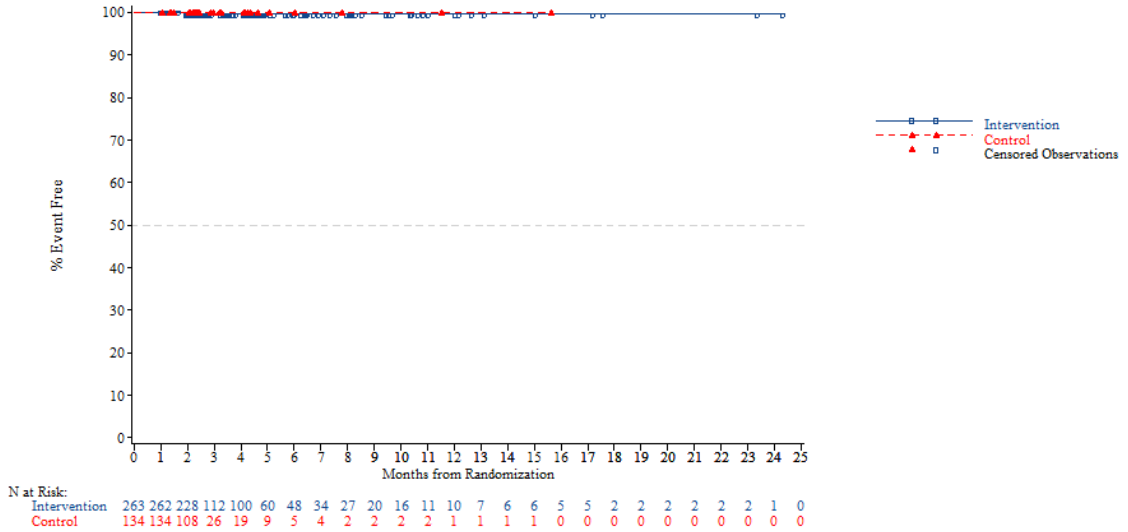


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Carcinoembryonic antigen increased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

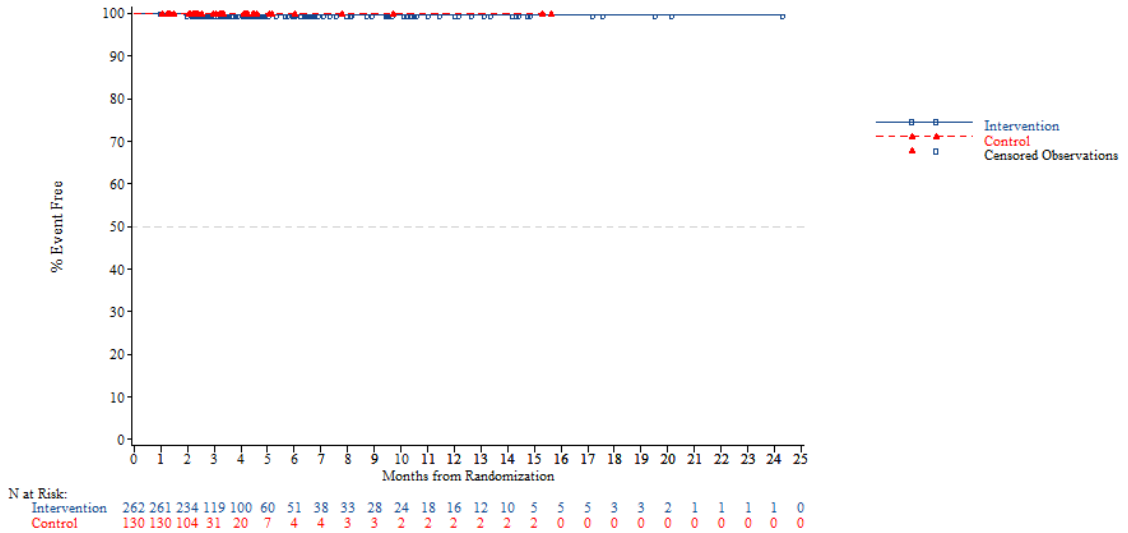
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Carcinoembryonic antigen increased
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

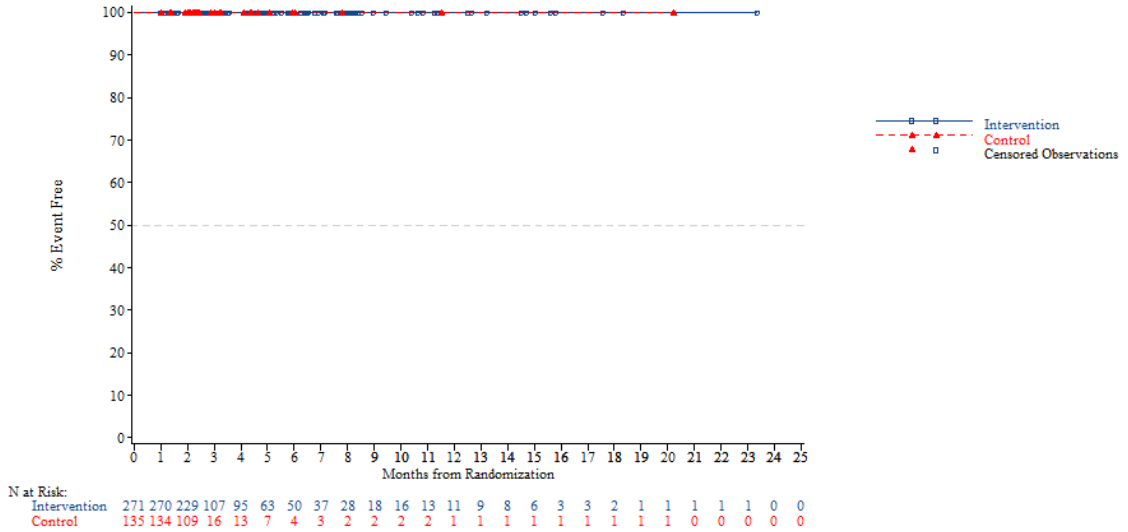


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Carcinoembryonic antigen increased
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

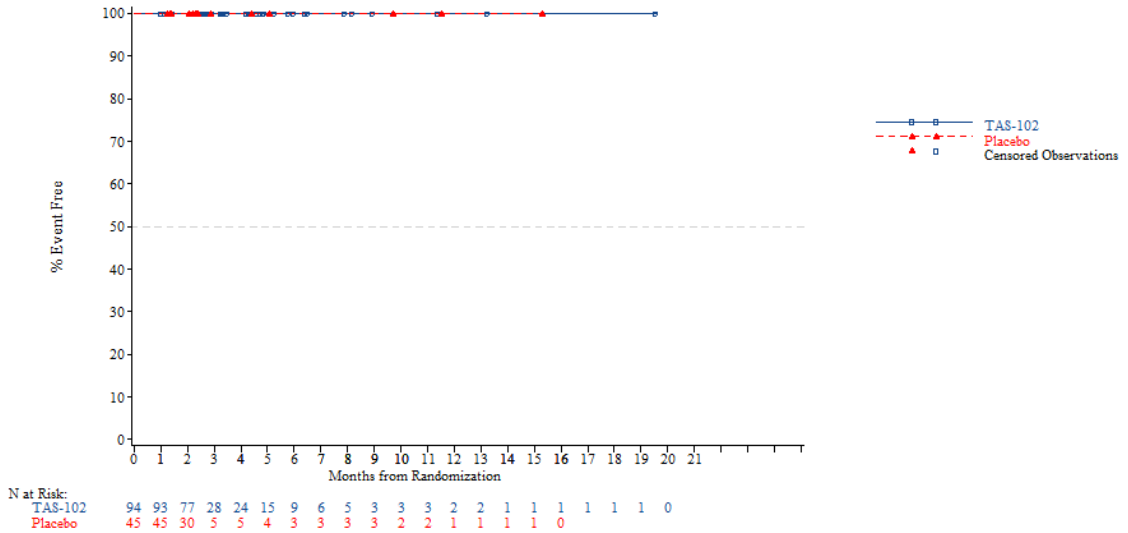
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Carcinoembryonic antigen increased
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

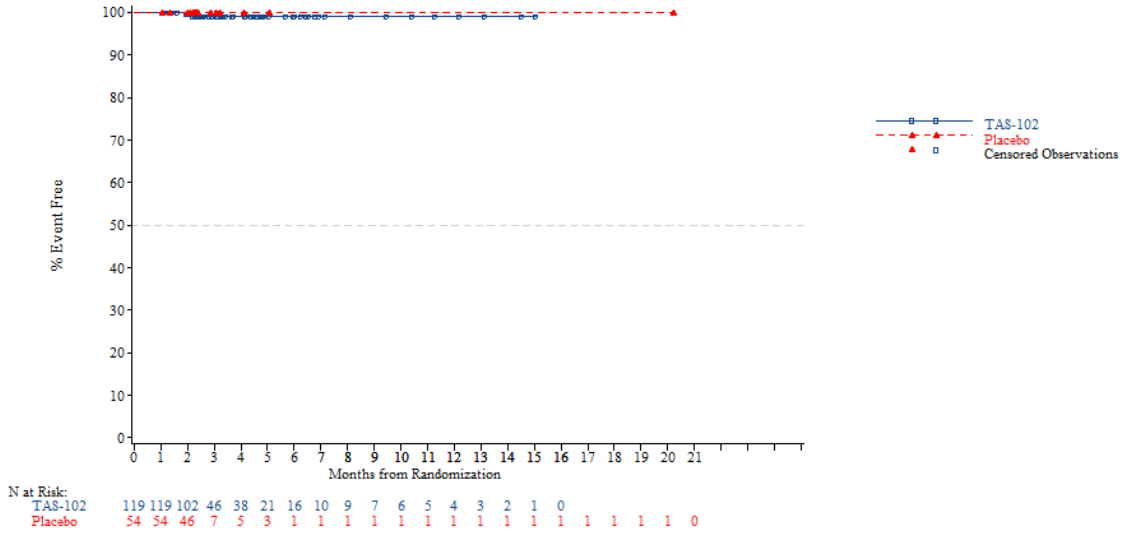


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Carcinoembryonic antigen increased
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

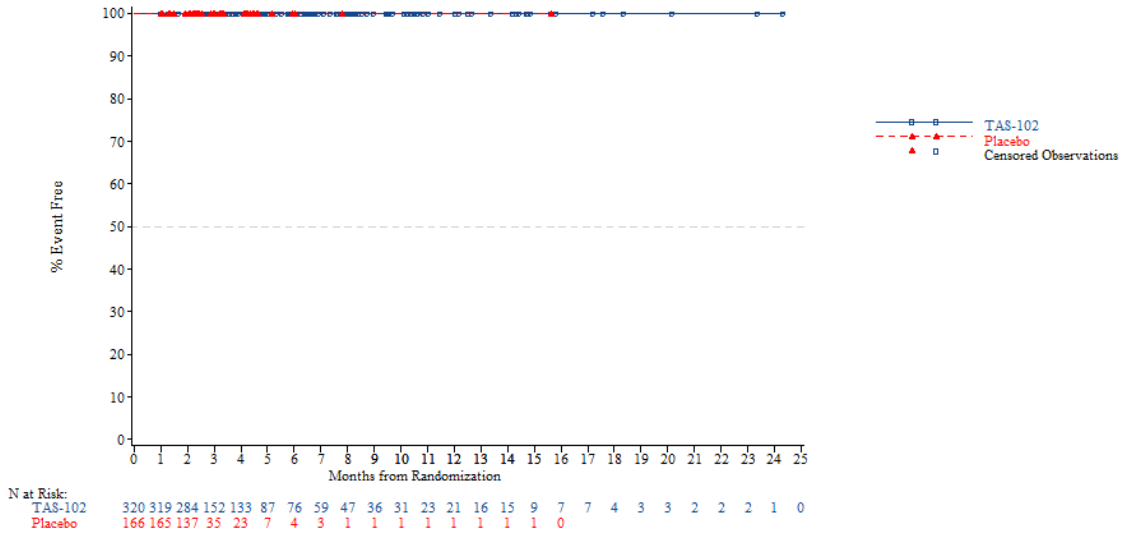
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Carcinoembryonic antigen increased
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

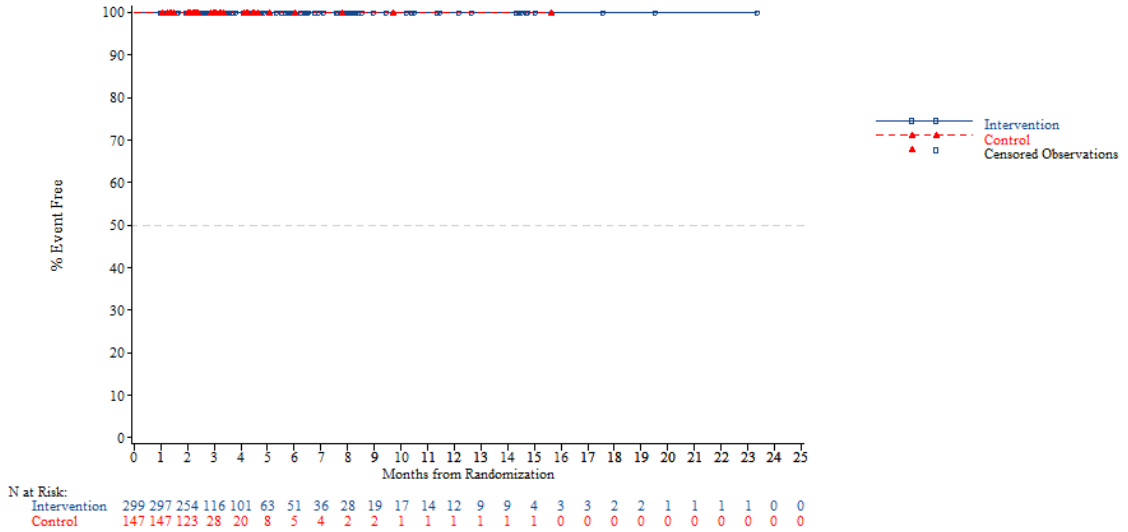


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Carcinoembryonic antigen increased
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

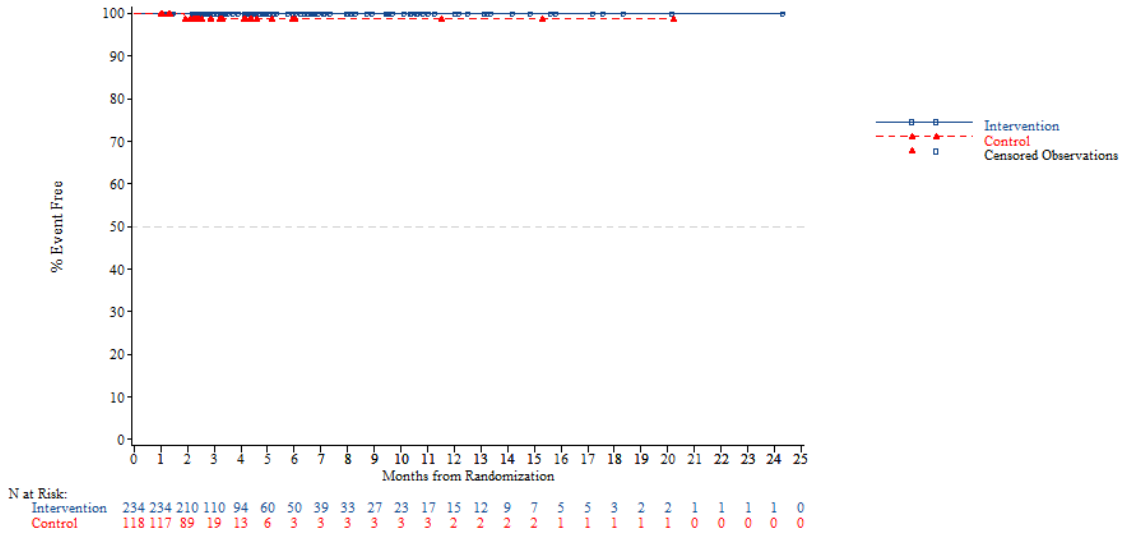
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Eastern Cooperative Oncology Group performance status worsened
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

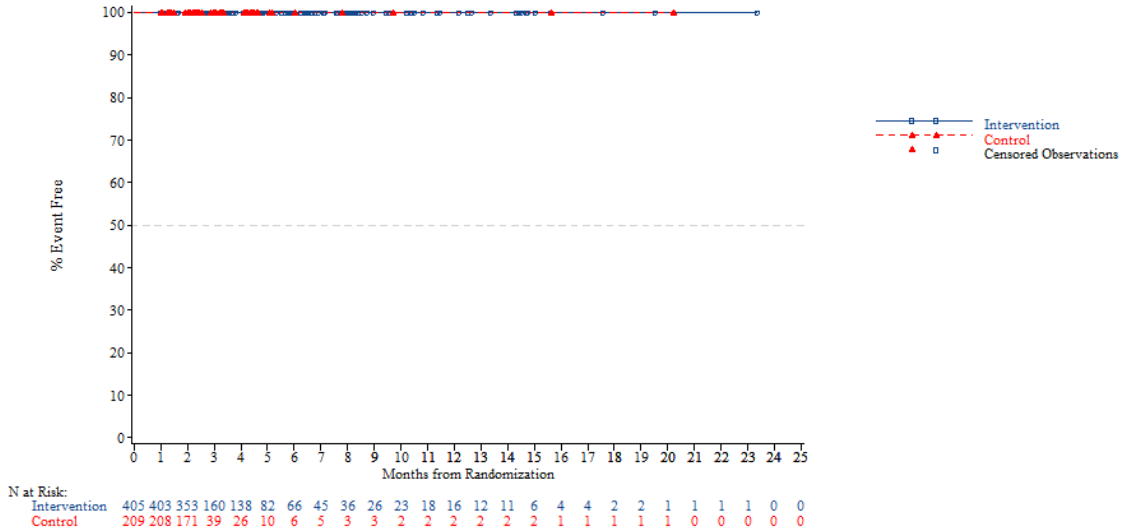


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Eastern Cooperative Oncology Group performance status worsened
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

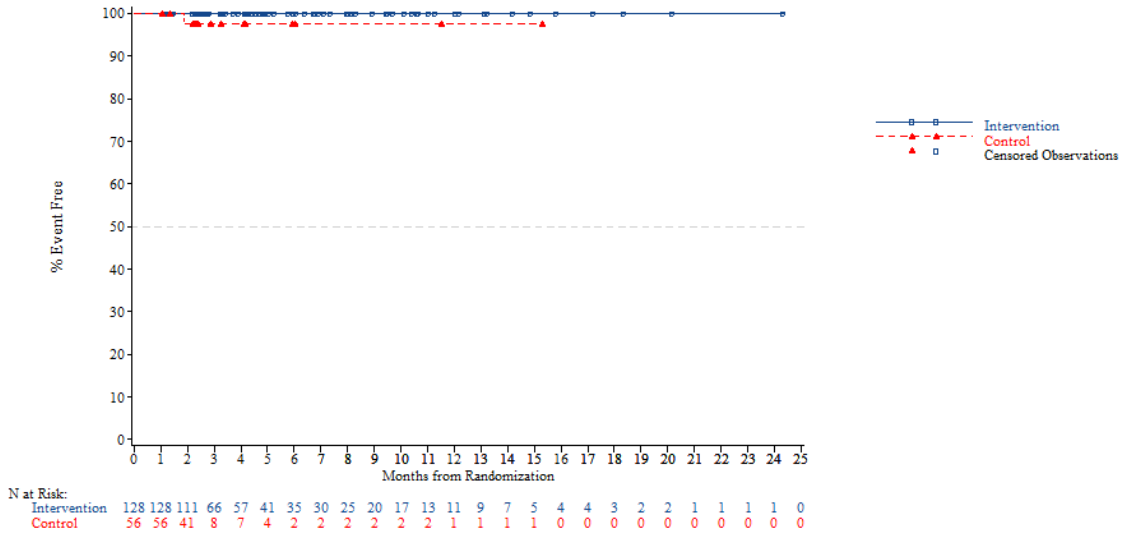
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Eastern Cooperative Oncology Group performance status worsened
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

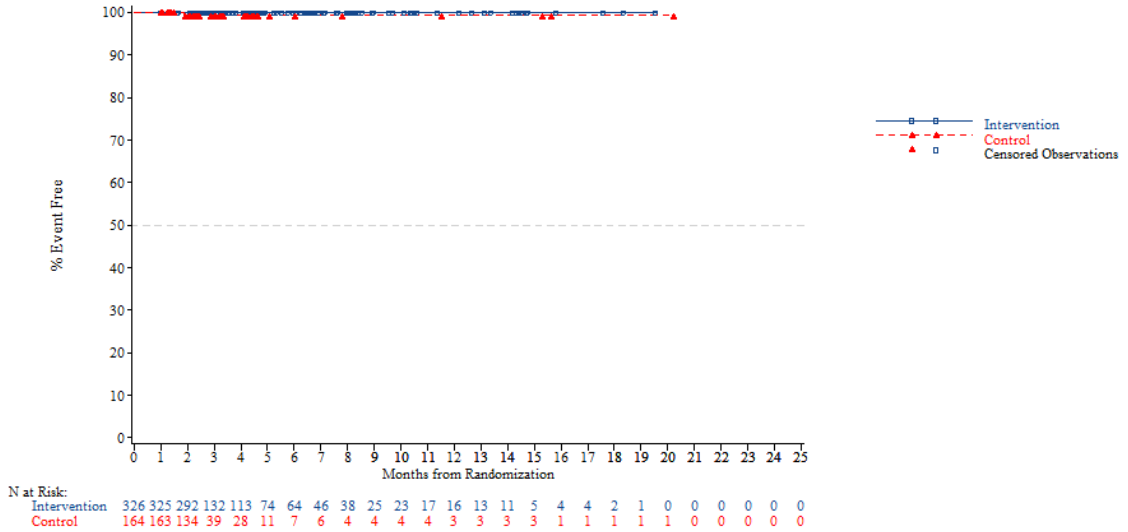


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Eastern Cooperative Oncology Group performance status worsened
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

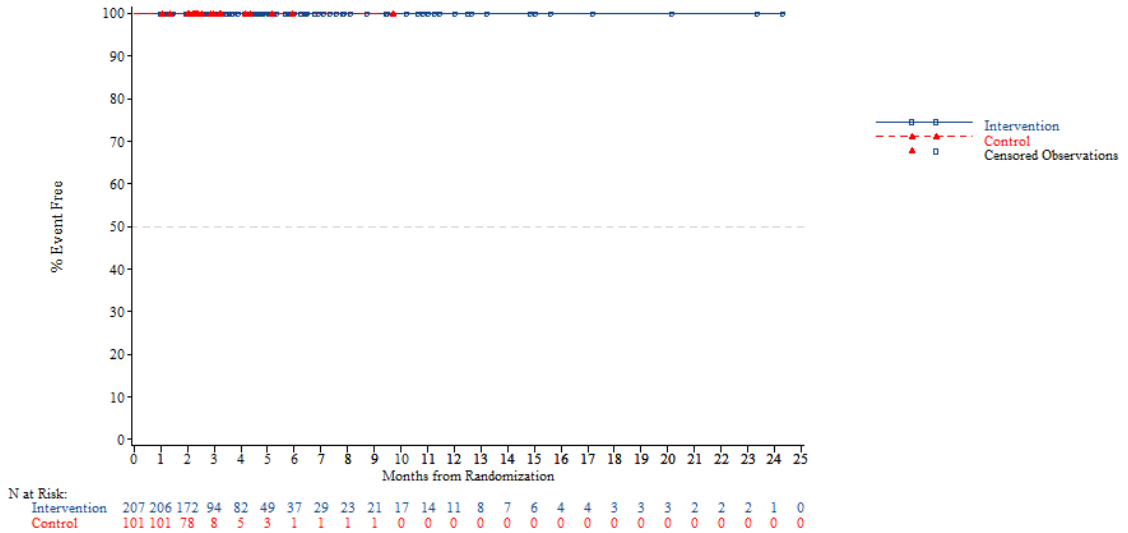
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Eastern Cooperative Oncology Group performance status worsened
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

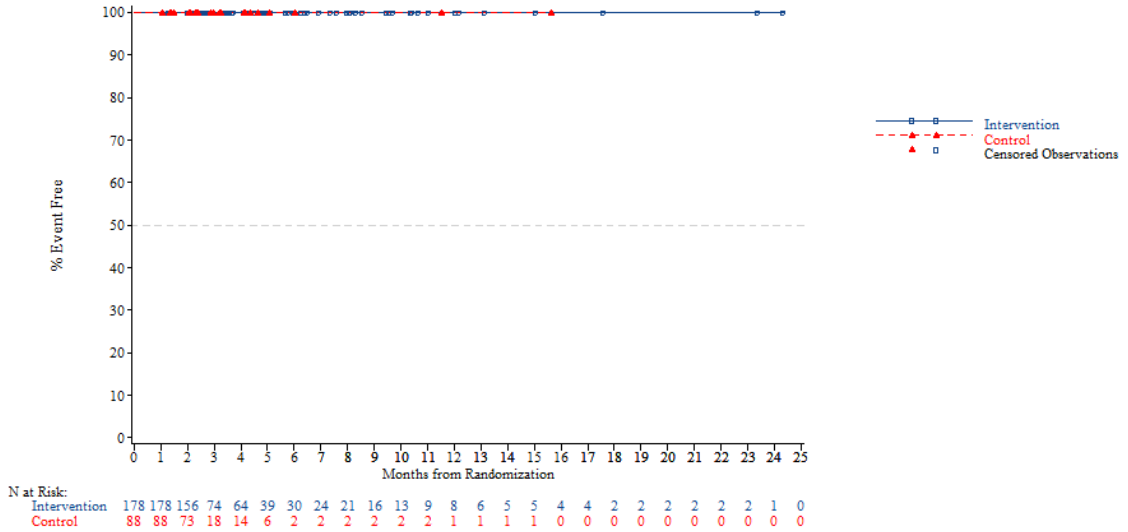


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Eastern Cooperative Oncology Group performance status worsened
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

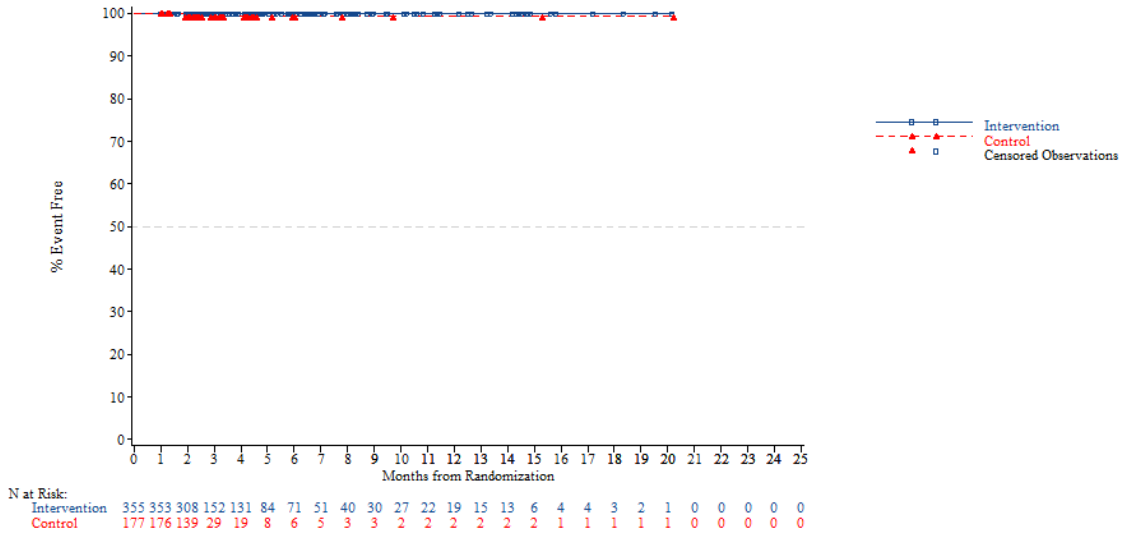
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Eastern Cooperative Oncology Group performance status worsened
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

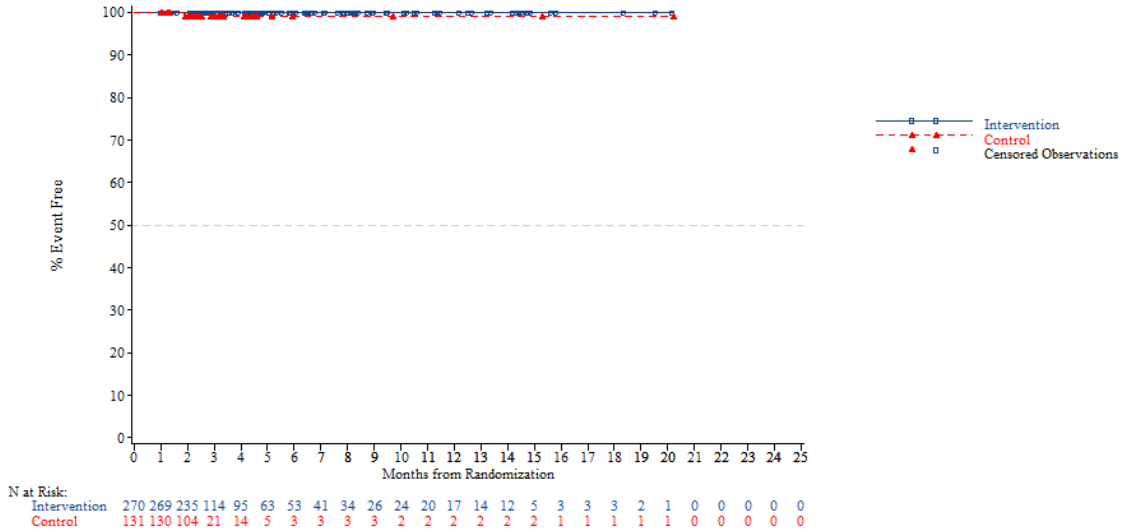


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Eastern Cooperative Oncology Group performance status worsened
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

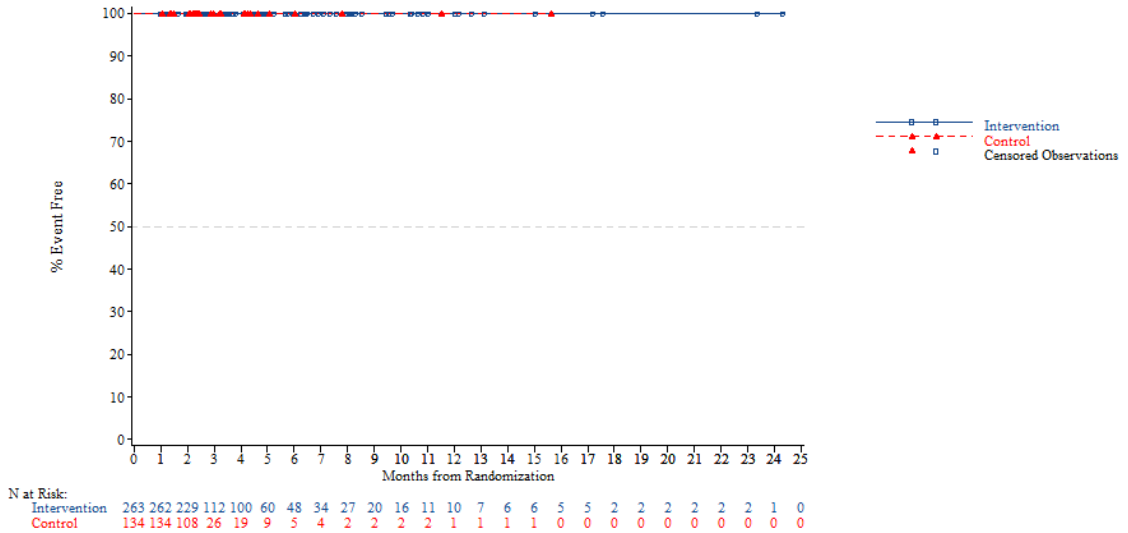
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Eastern Cooperative Oncology Group performance status worsened
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

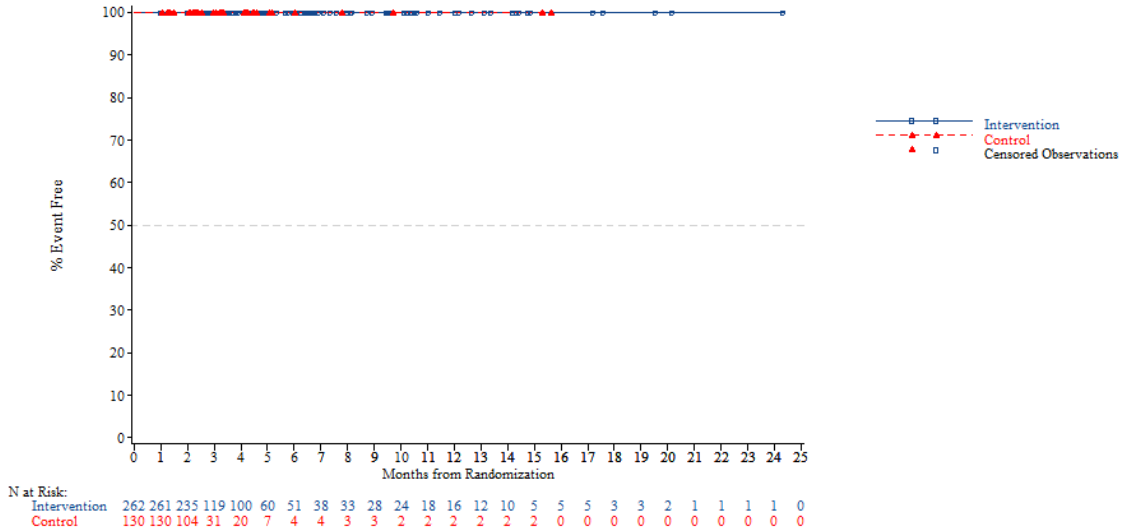


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Eastern Cooperative Oncology Group performance status worsened
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

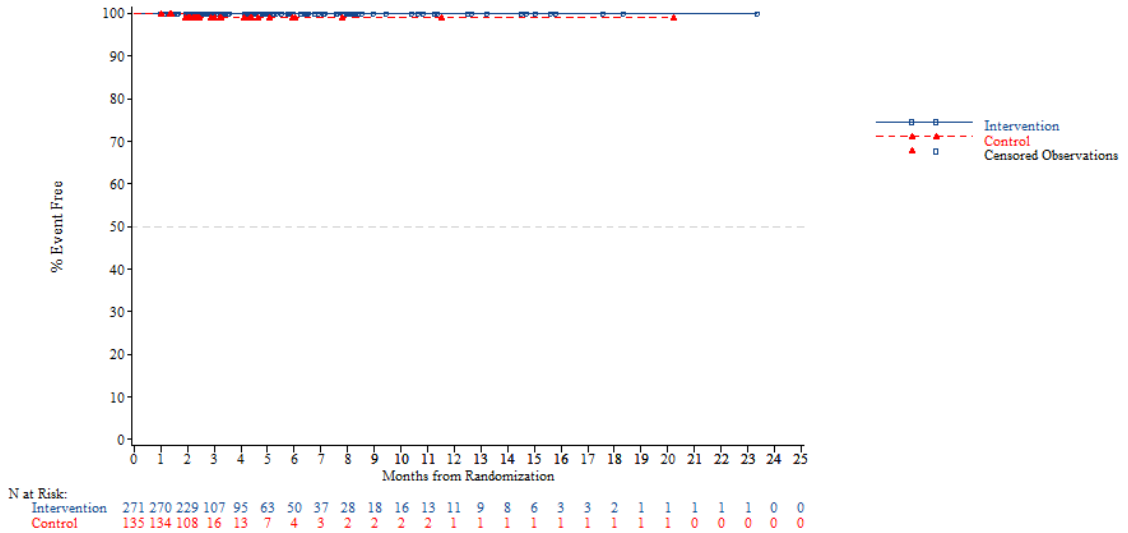
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Eastern Cooperative Oncology Group performance status worsened
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

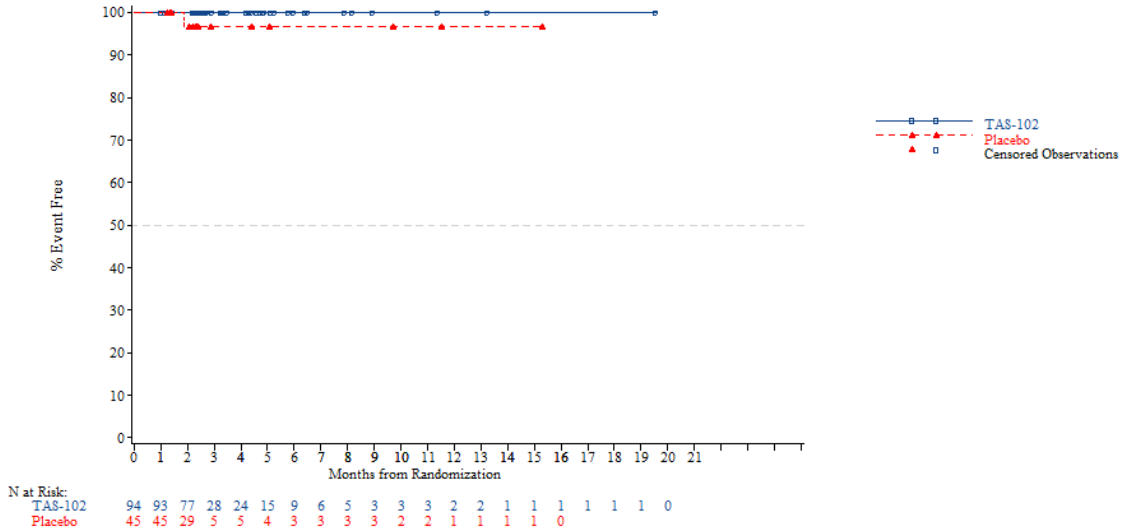


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Eastern Cooperative Oncology Group performance status worsened
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

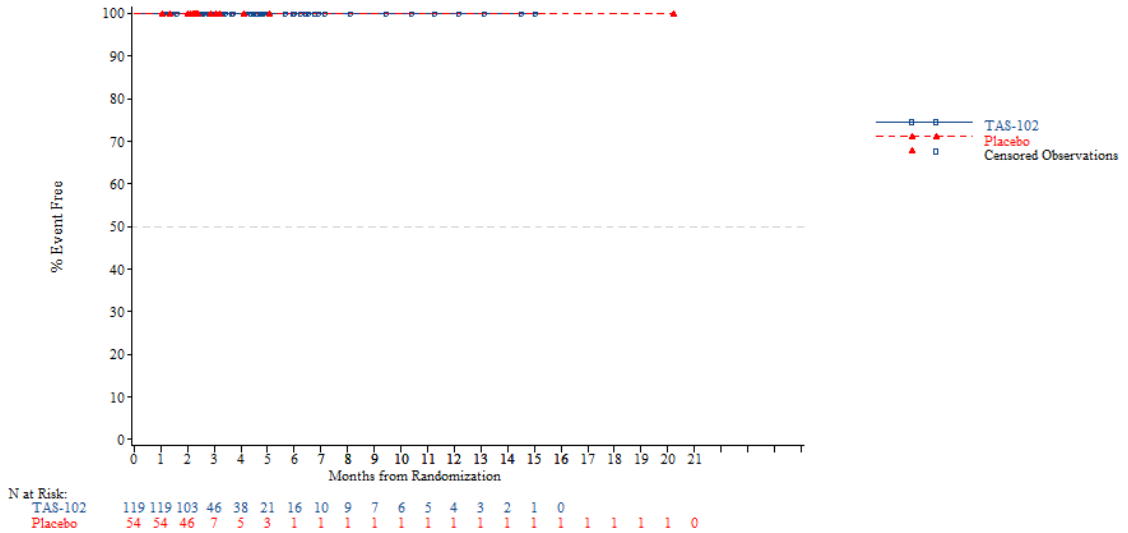
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Eastern Cooperative Oncology Group performance status worsened
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

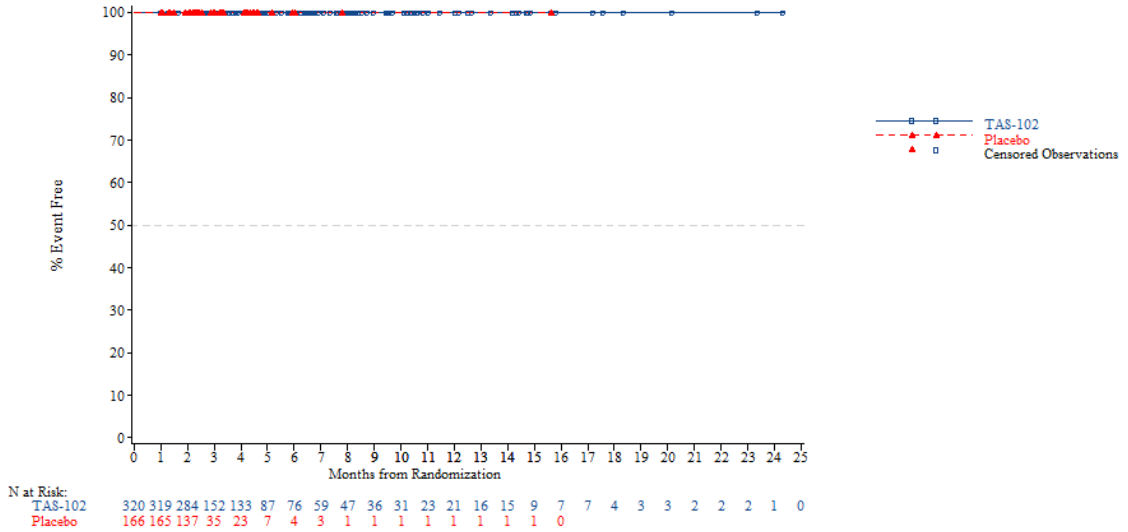


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Eastern Cooperative Oncology Group performance status worsened
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

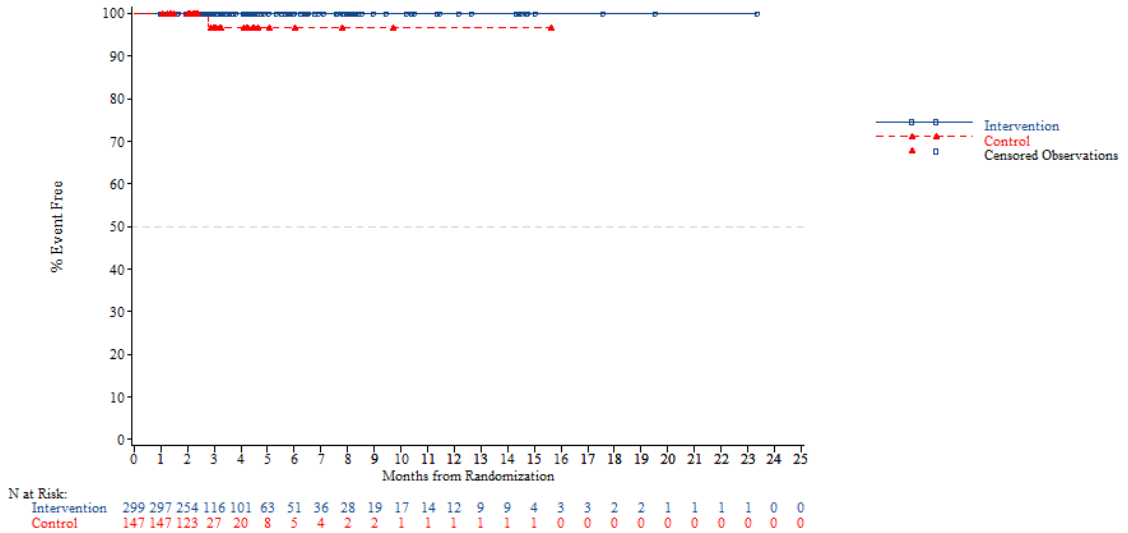
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Eastern Cooperative Oncology Group performance status worsened
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

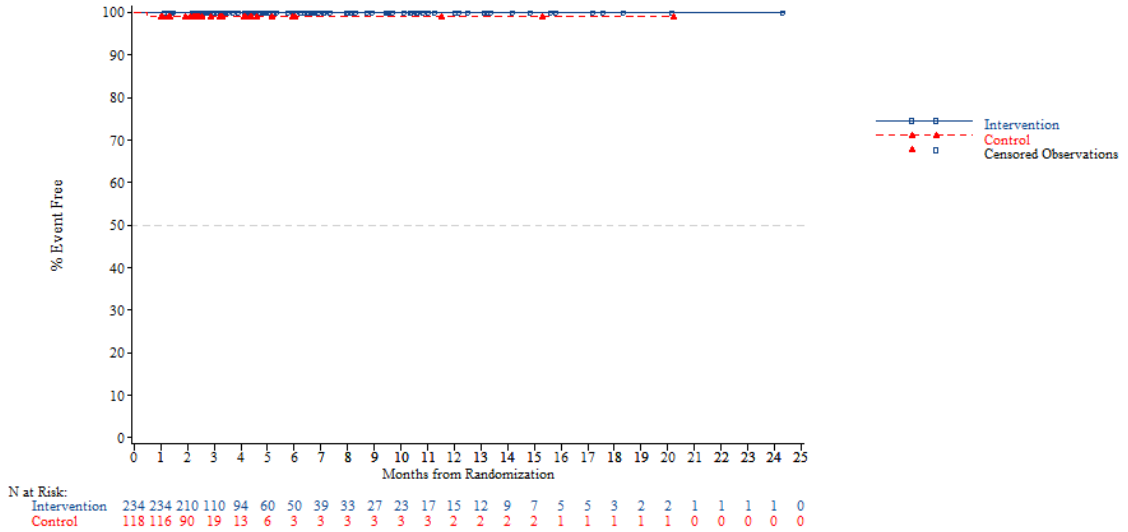


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

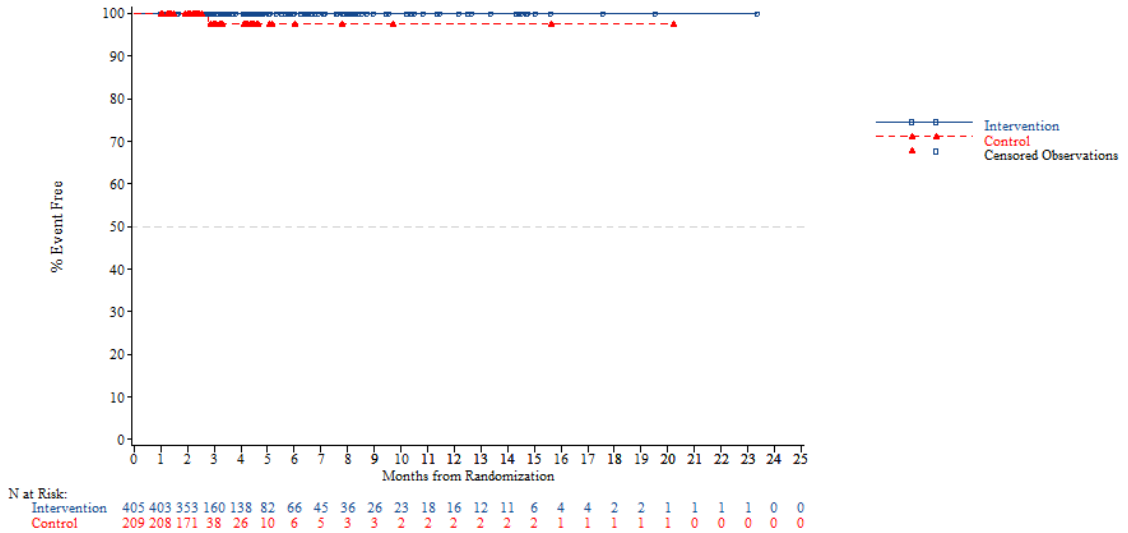
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

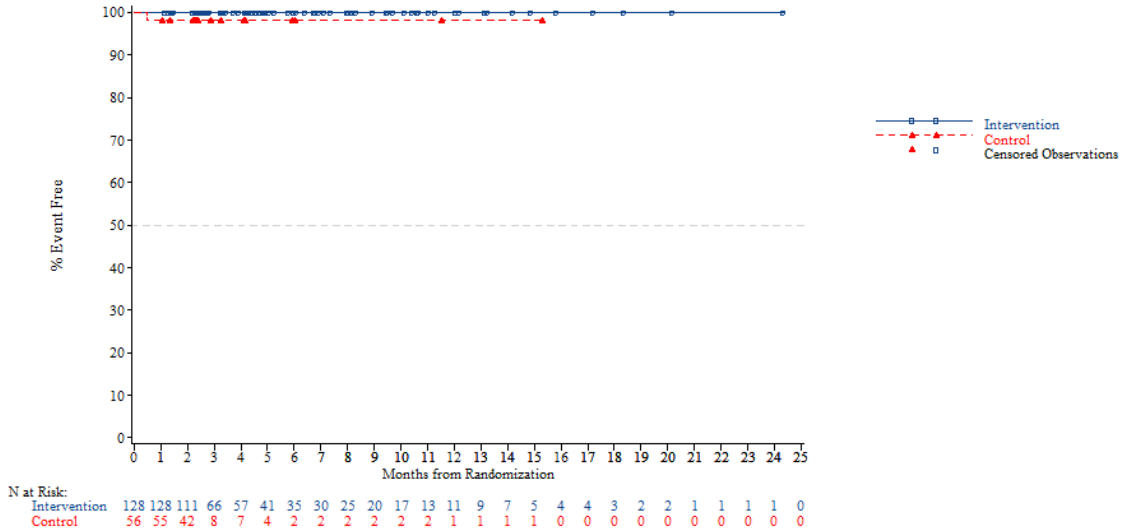


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

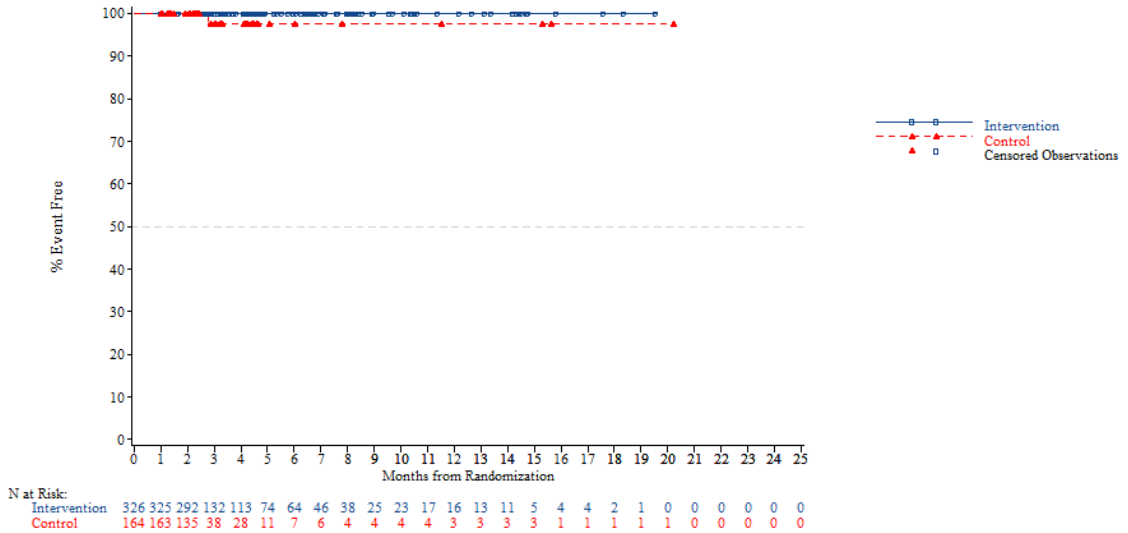
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

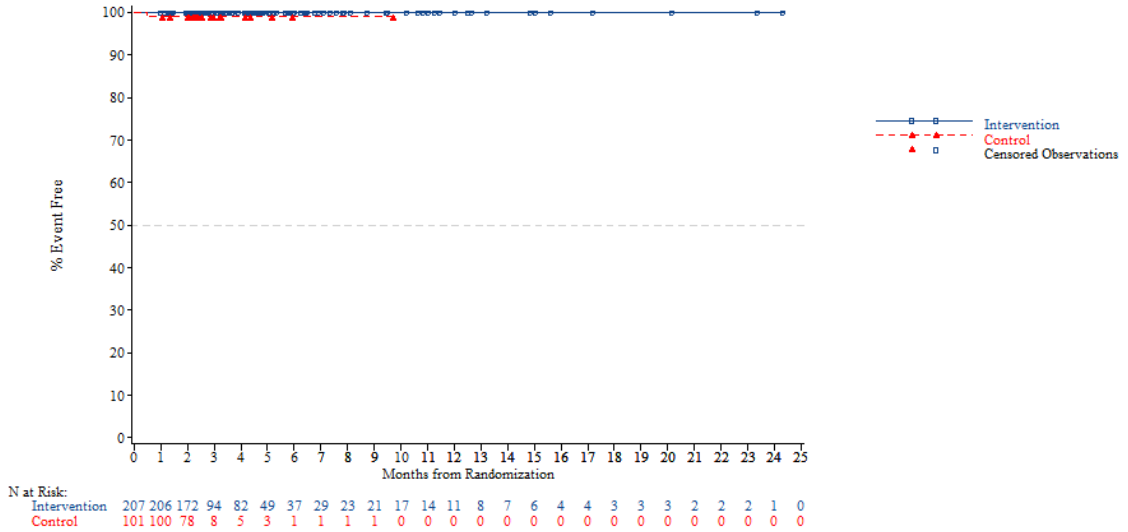


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

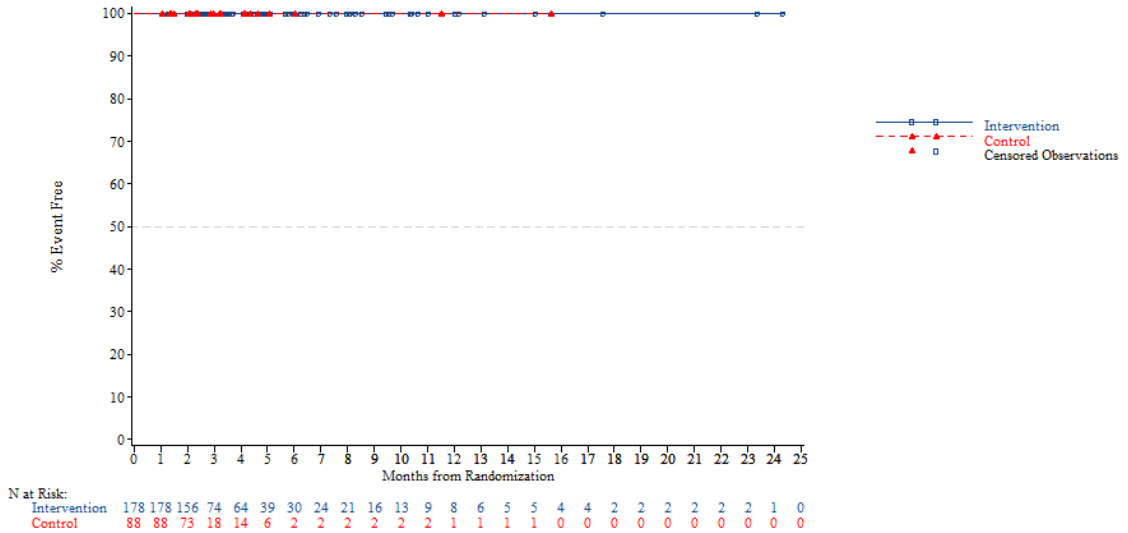
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

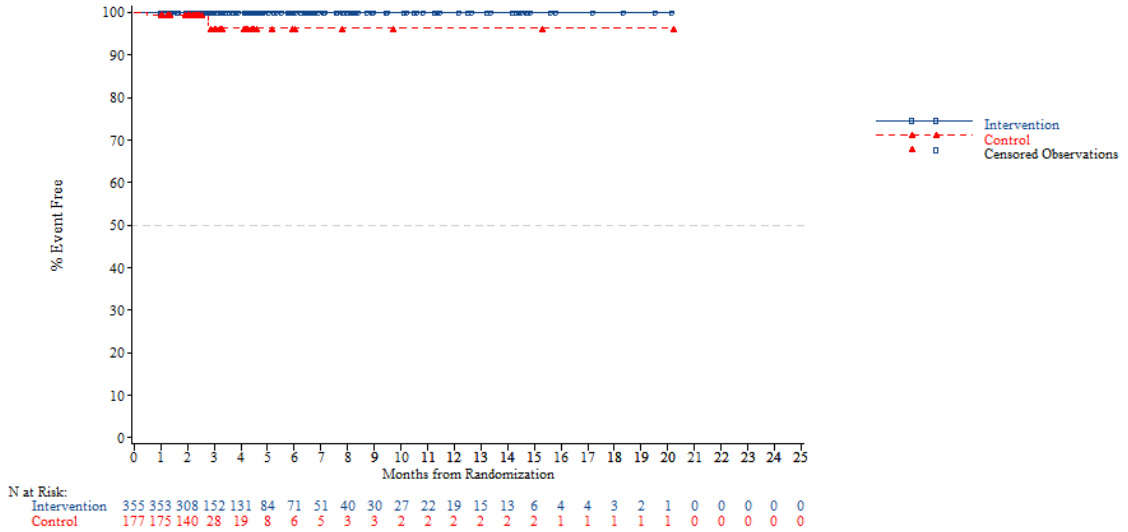


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

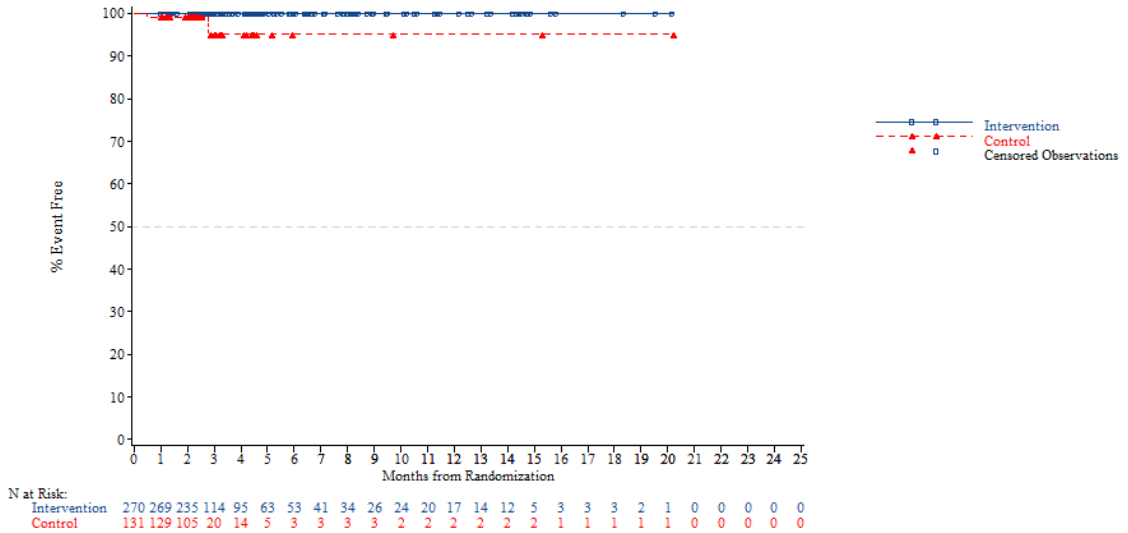
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

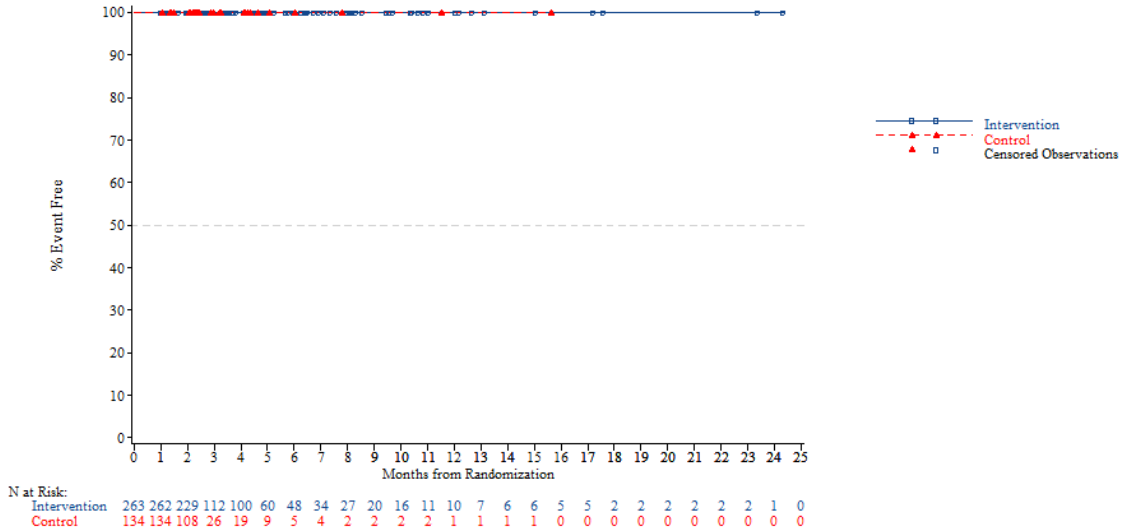


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

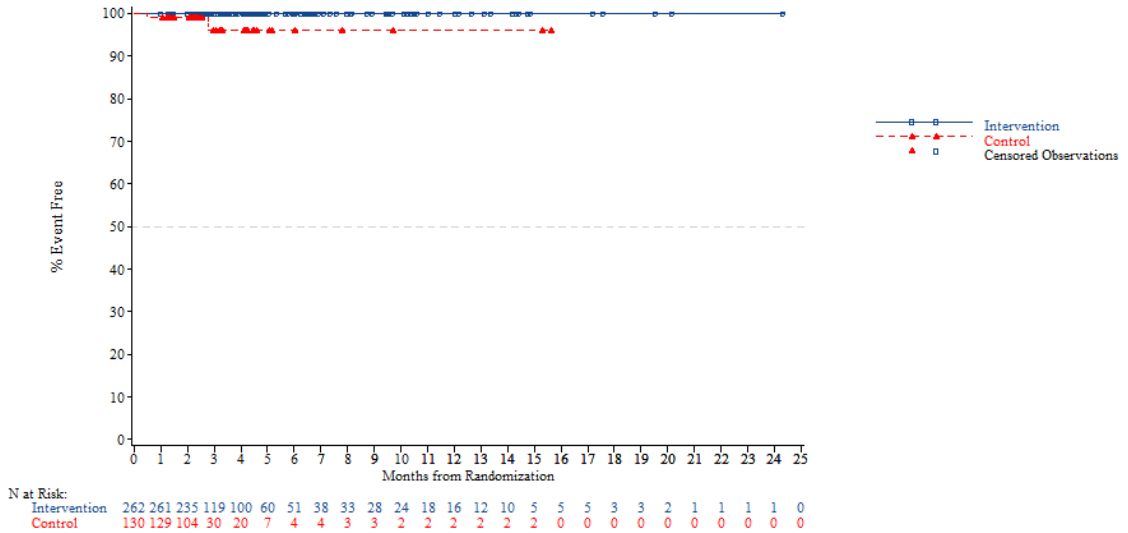
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

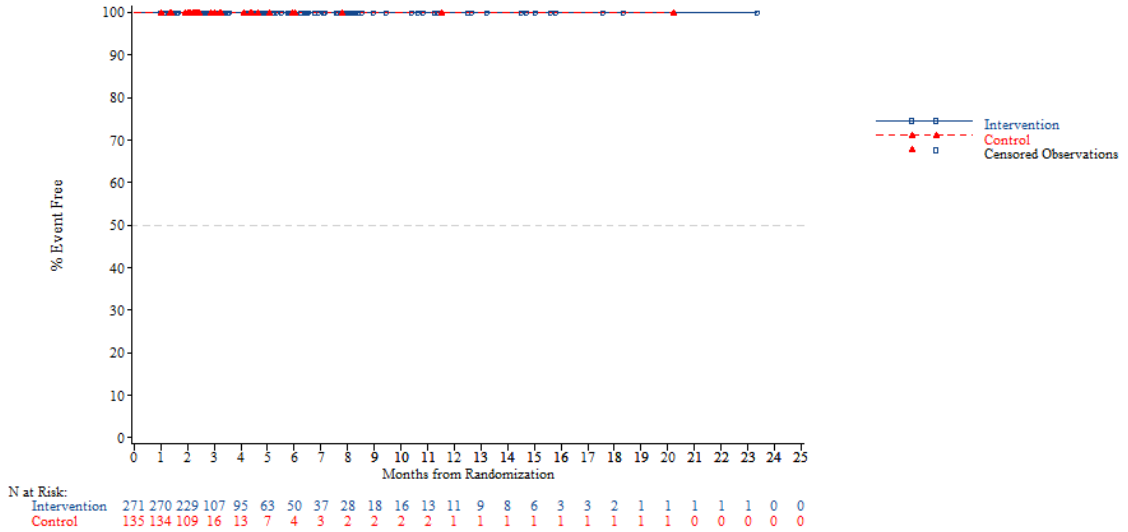


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

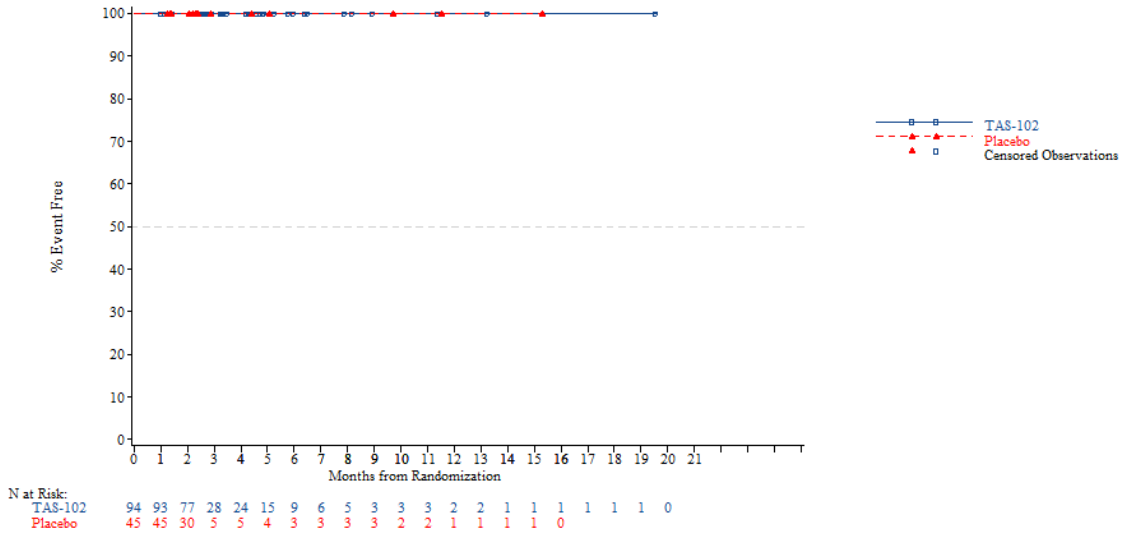
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

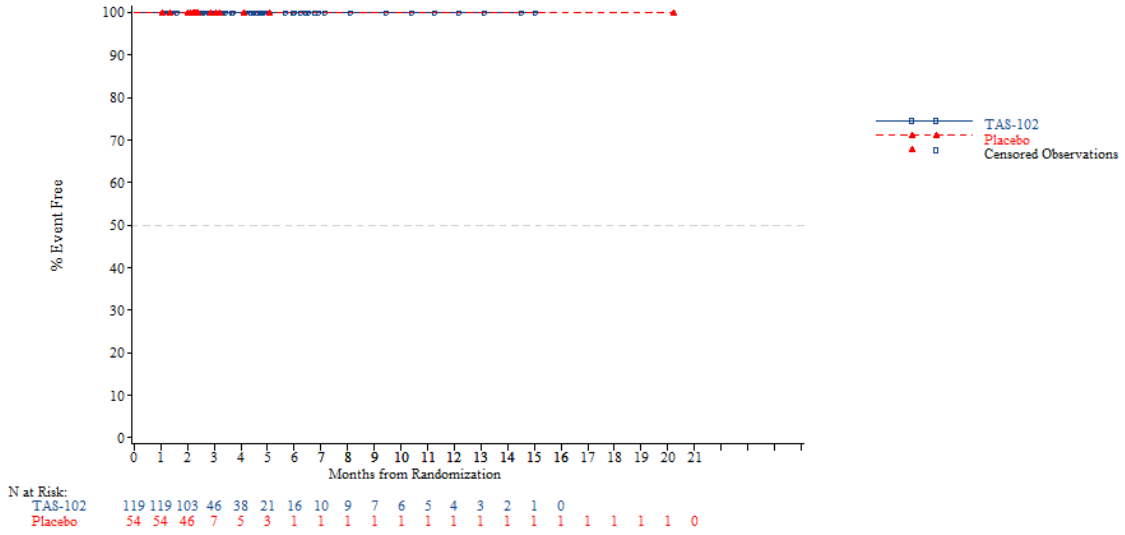


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

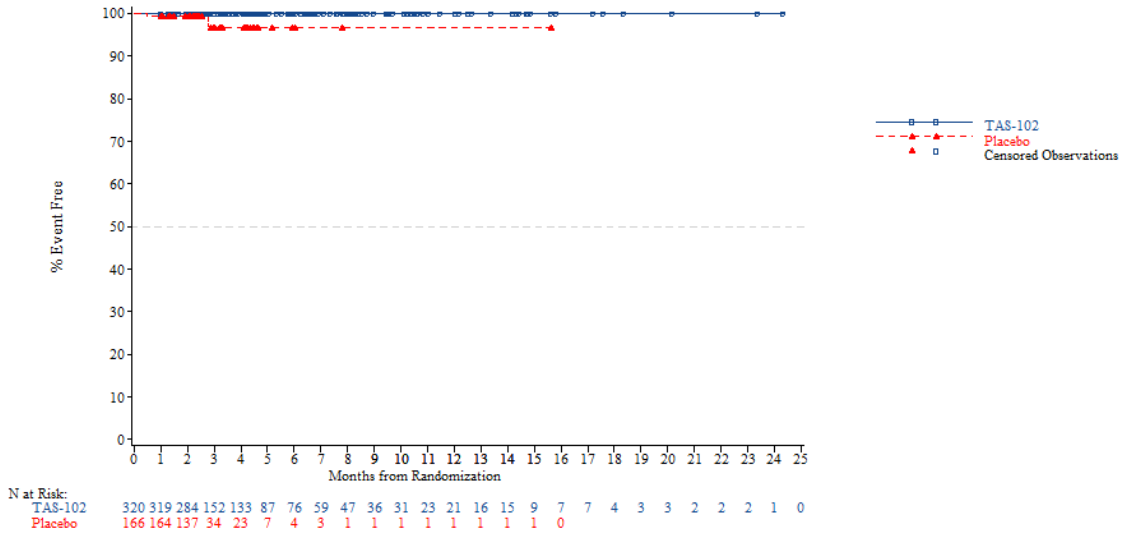
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

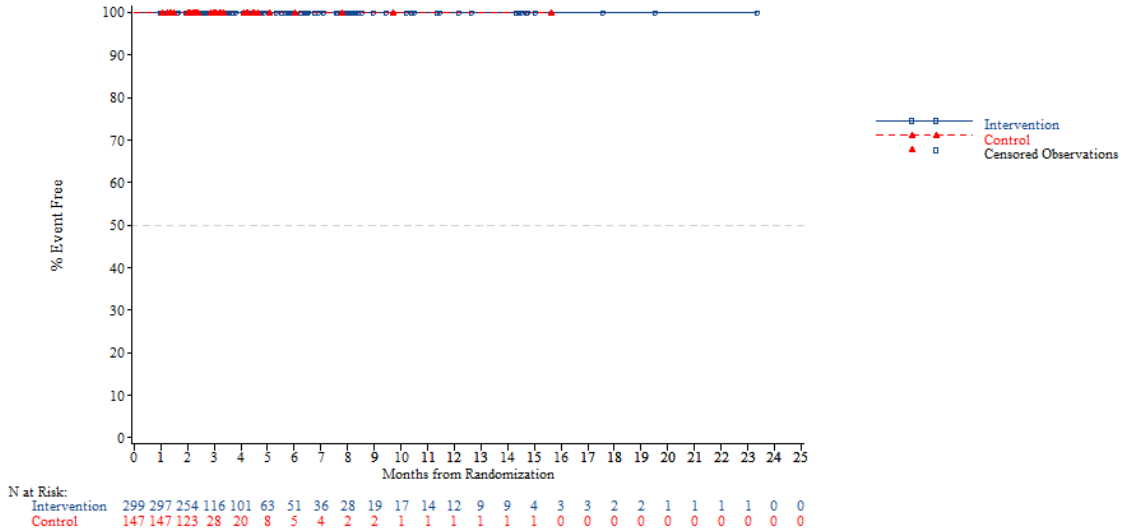


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

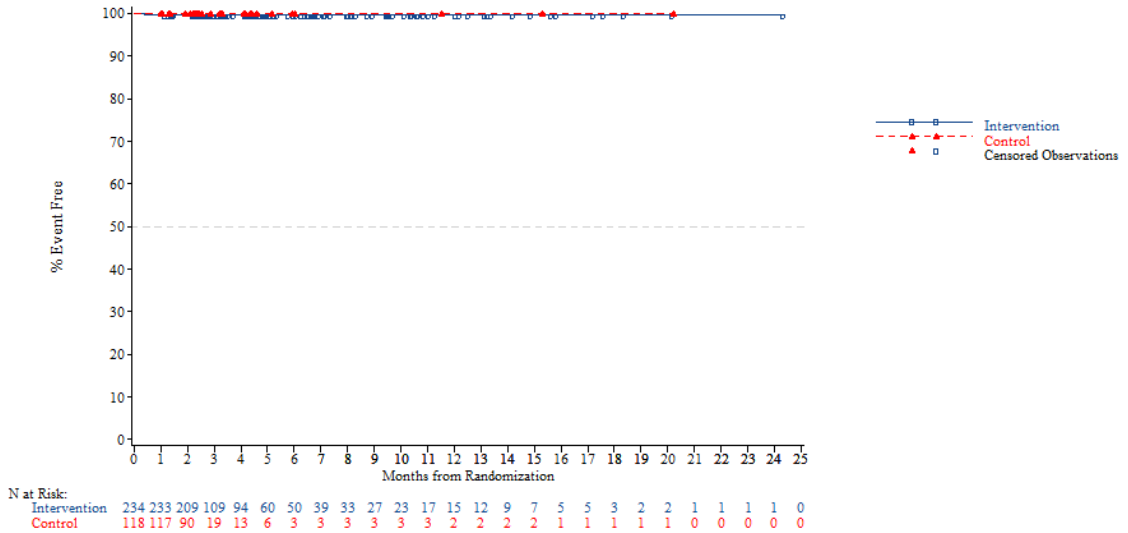
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Weight decreased
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

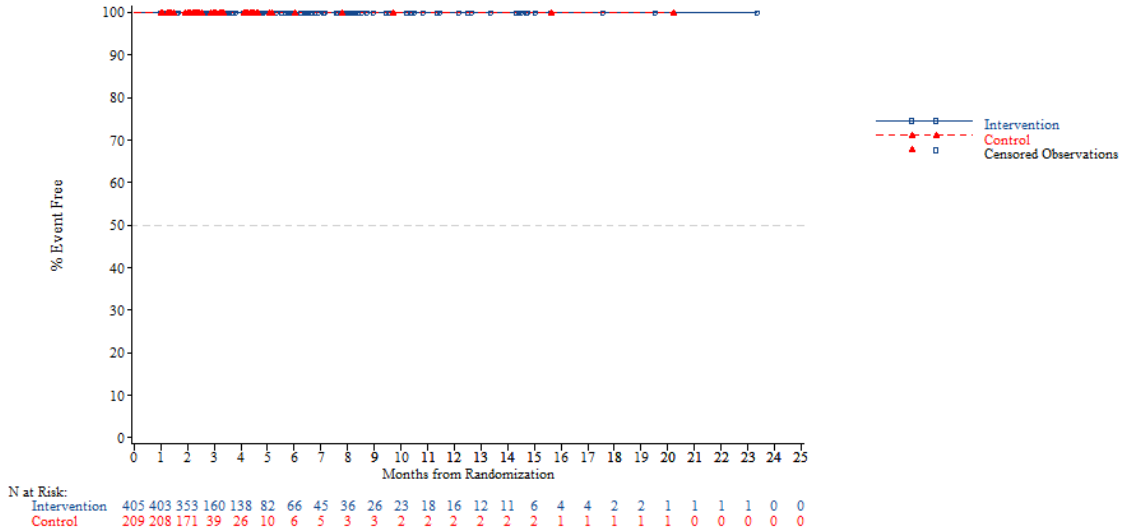


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Weight decreased
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

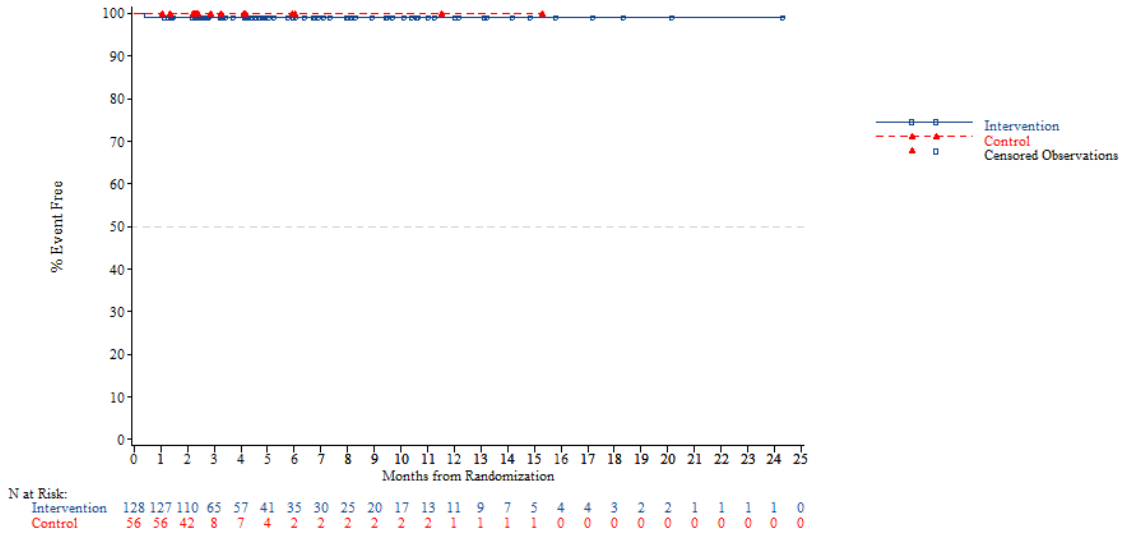
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Weight decreased
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

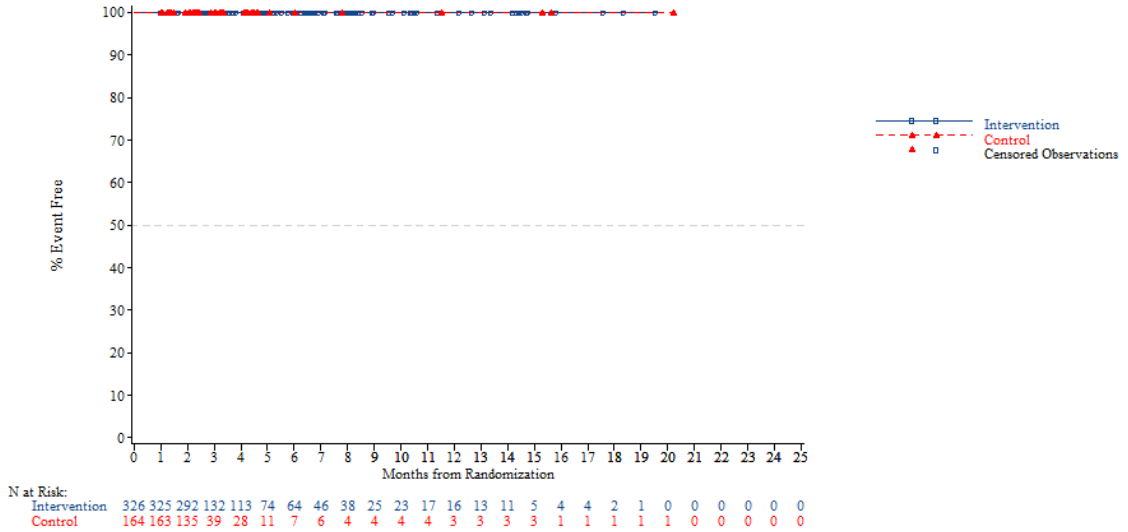


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Weight decreased
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

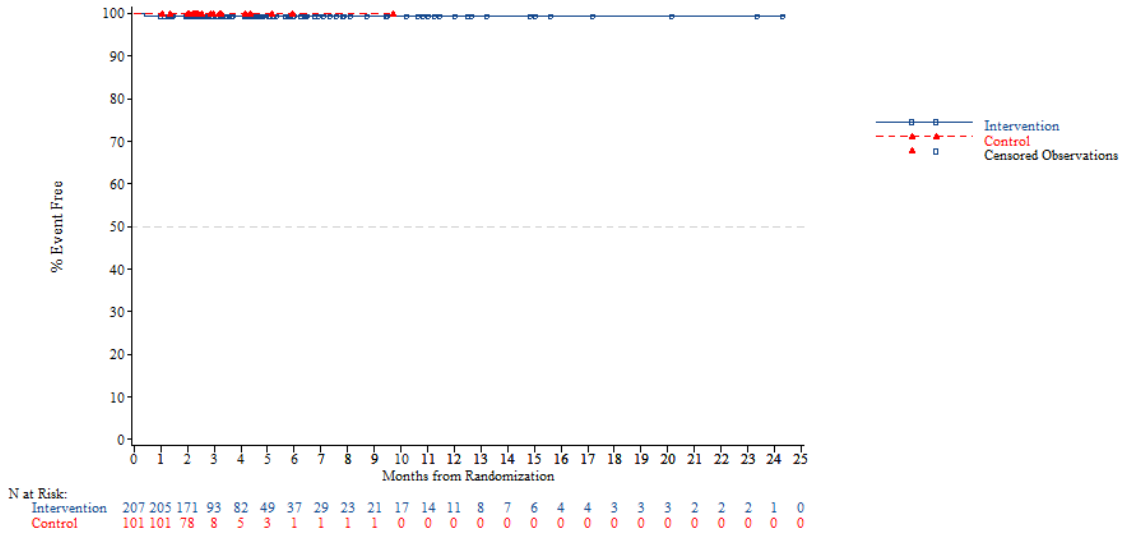
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Weight decreased
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

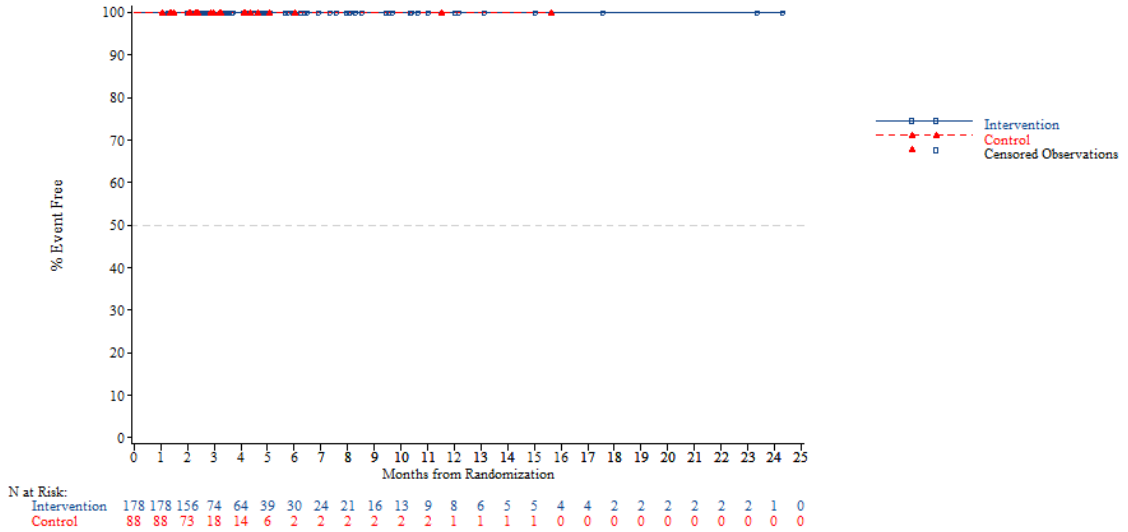


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Weight decreased
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

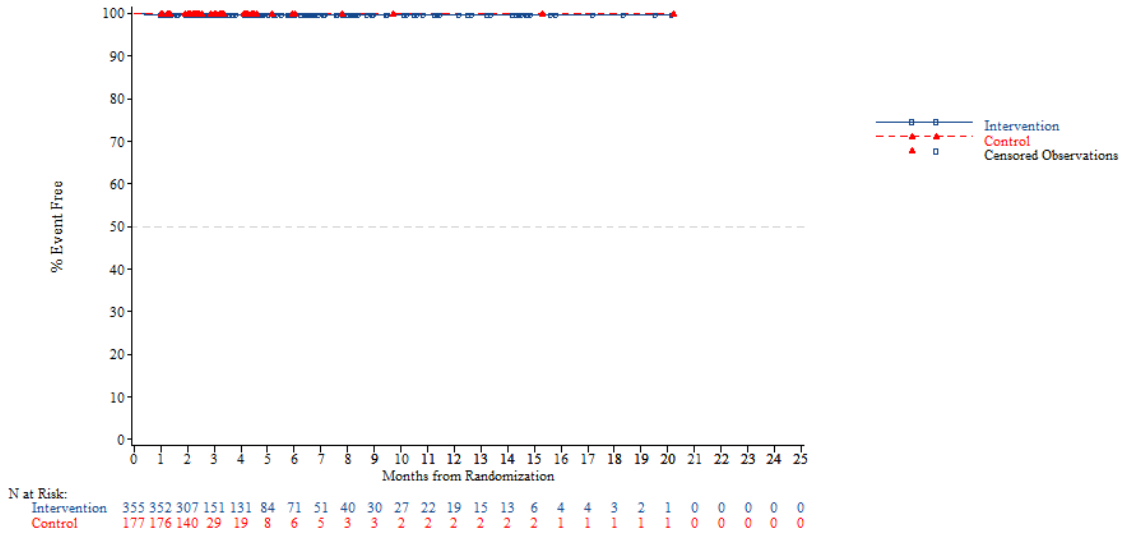
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Weight decreased
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

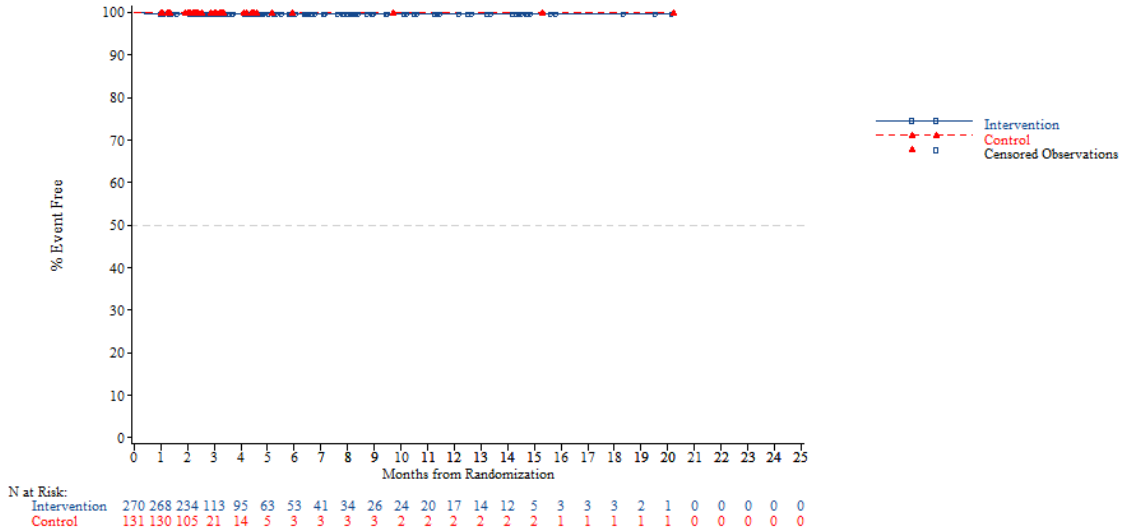


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Weight decreased
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

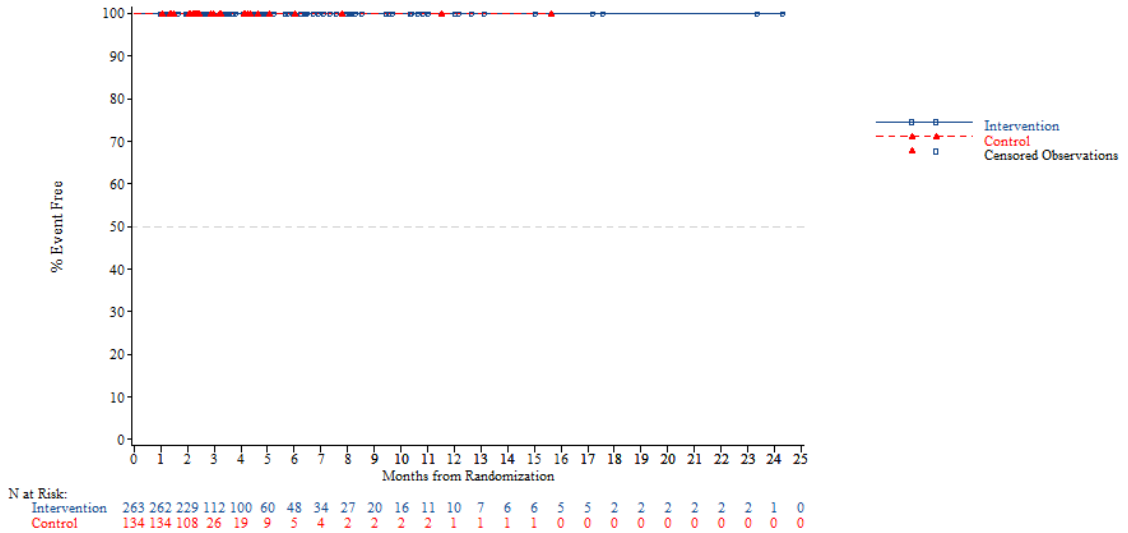
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Weight decreased
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

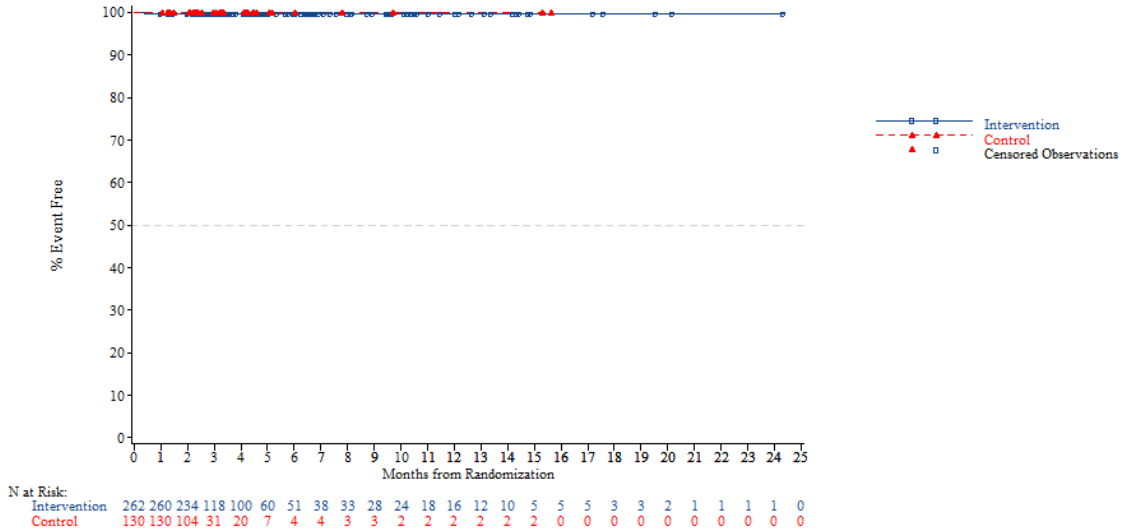


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Weight decreased
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

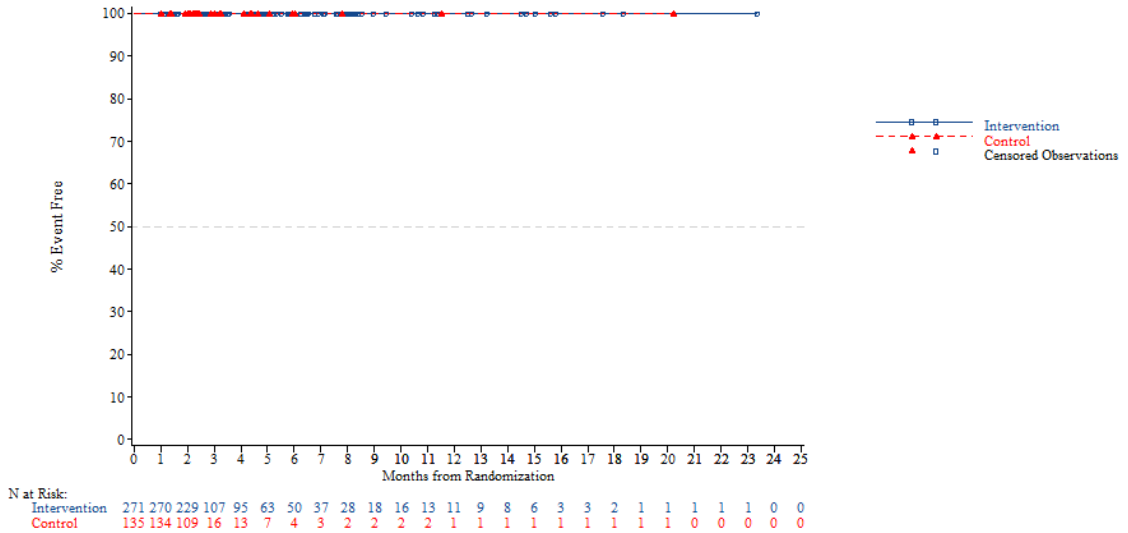
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Weight decreased
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

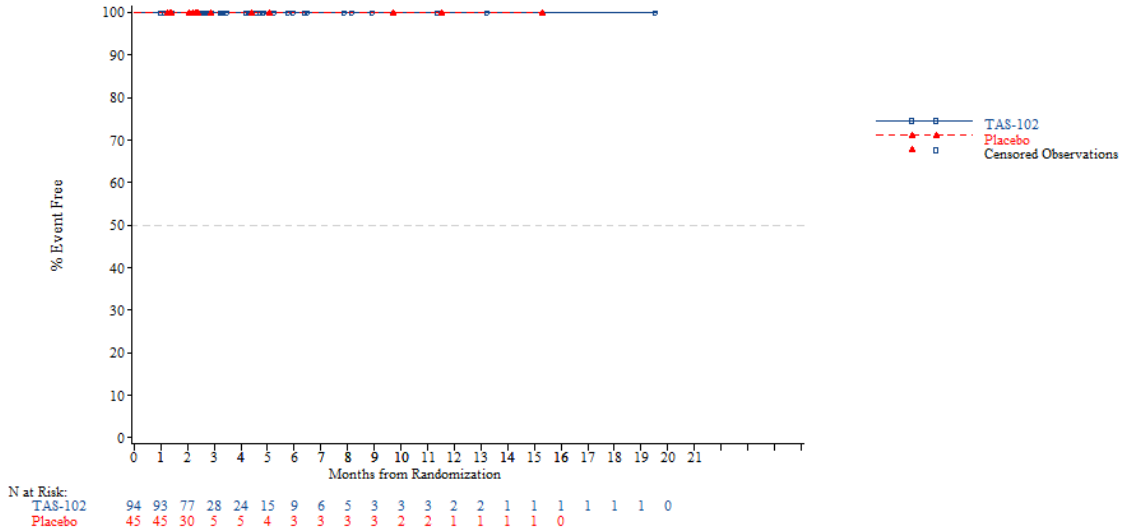


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Weight decreased
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

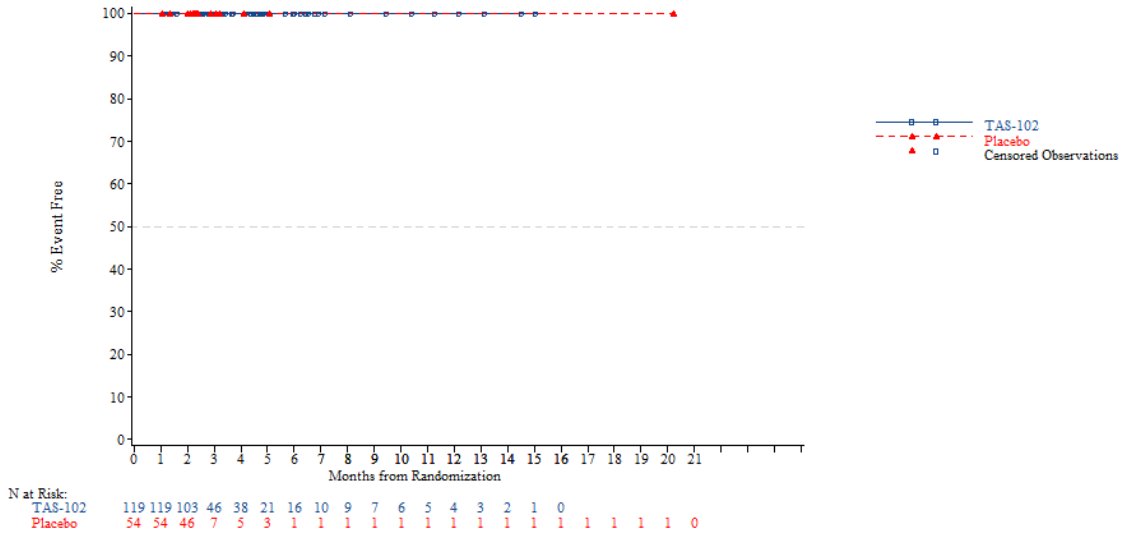
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Weight decreased
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

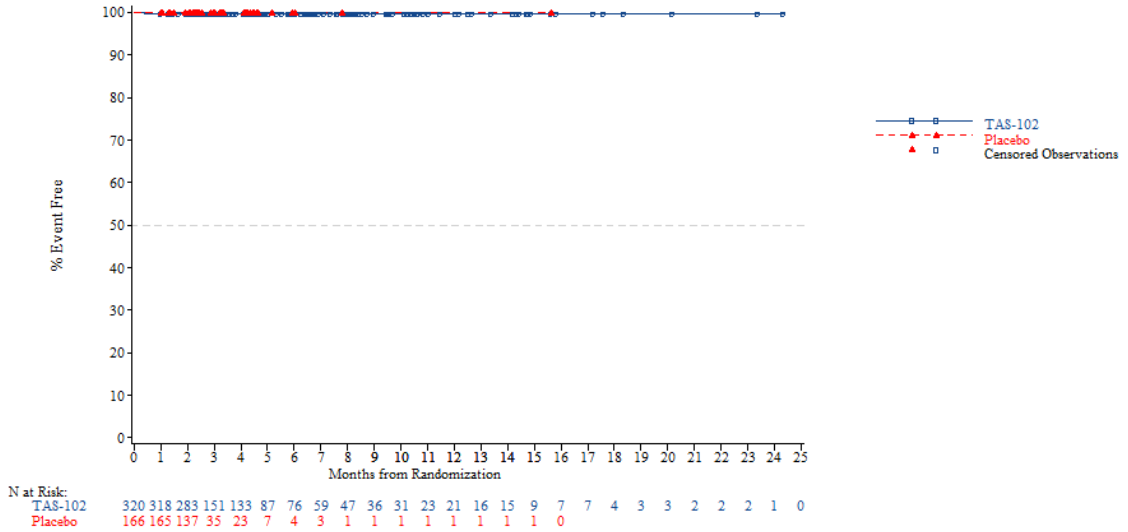


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Weight decreased
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

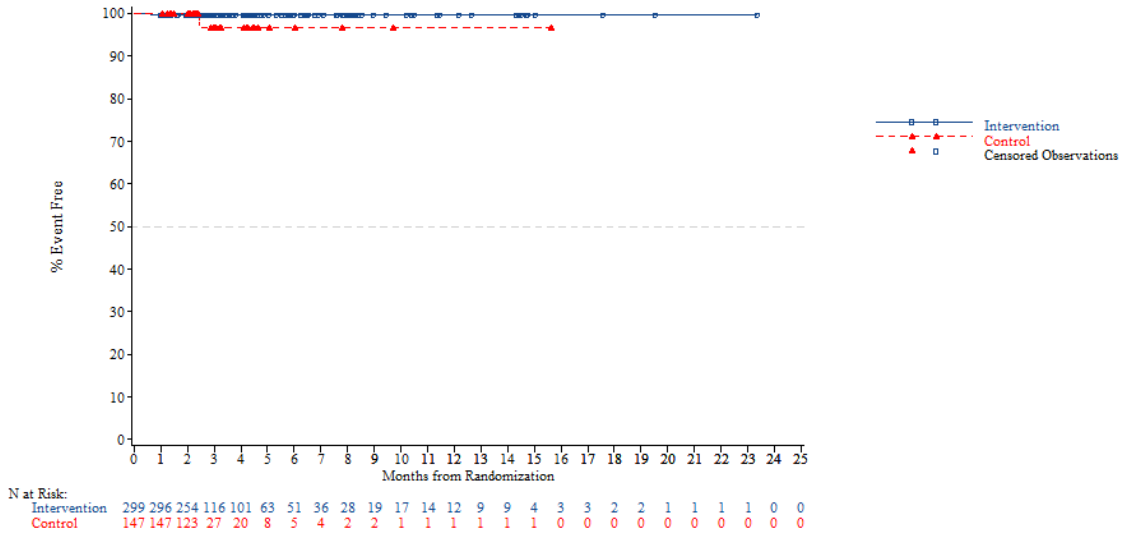
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Investigations - Weight decreased
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

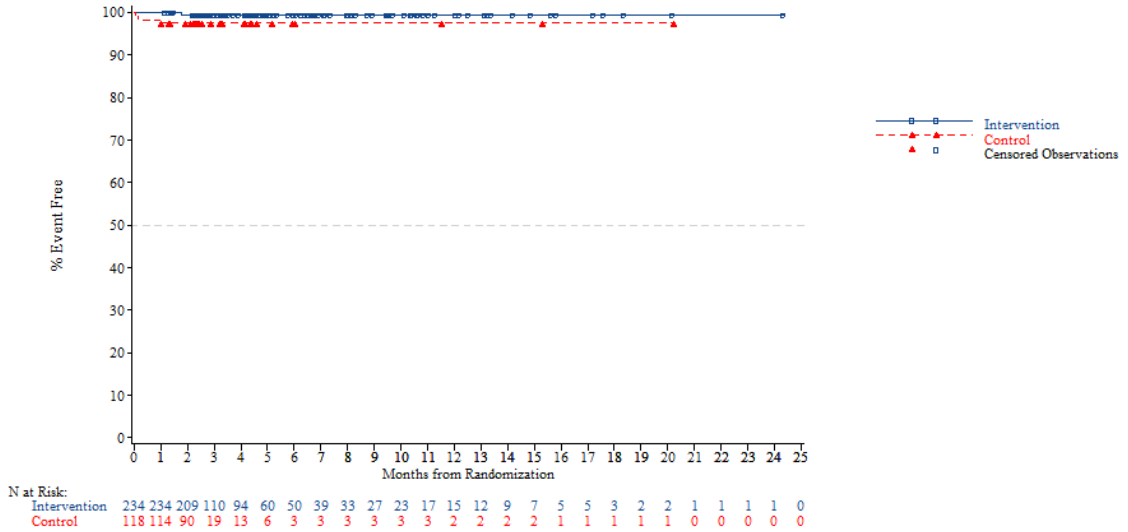


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

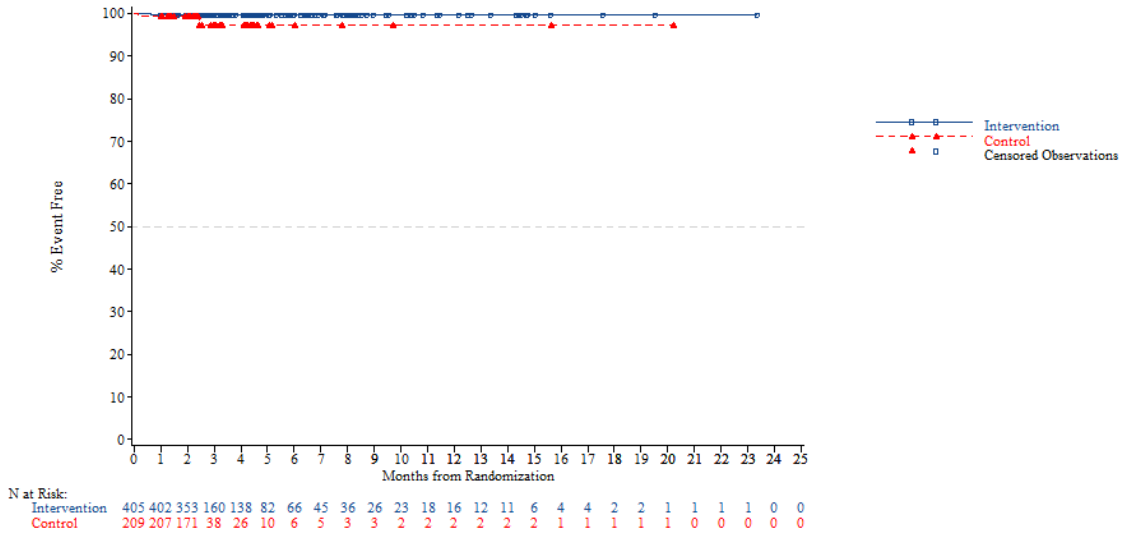
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

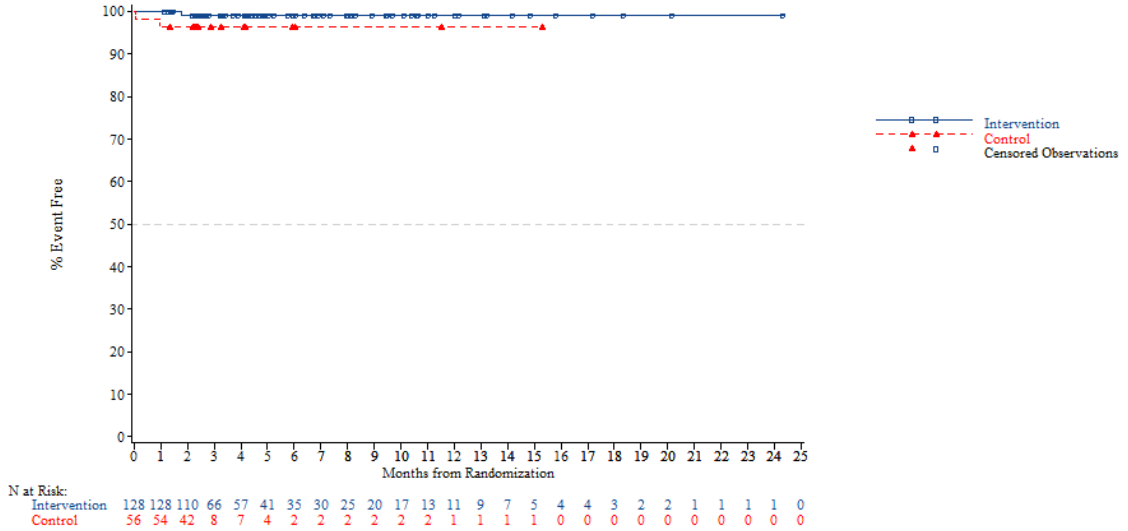


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

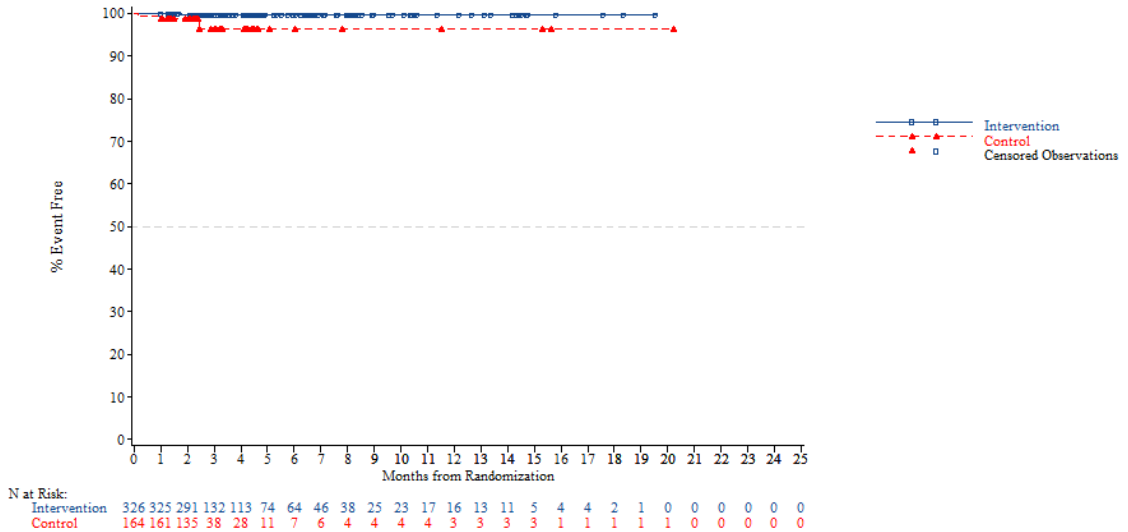
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

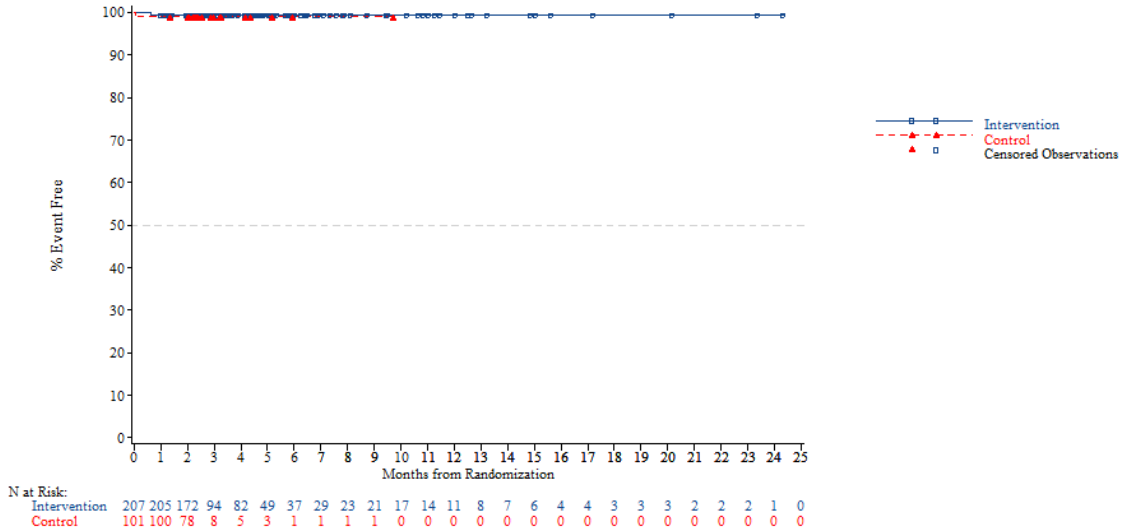


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

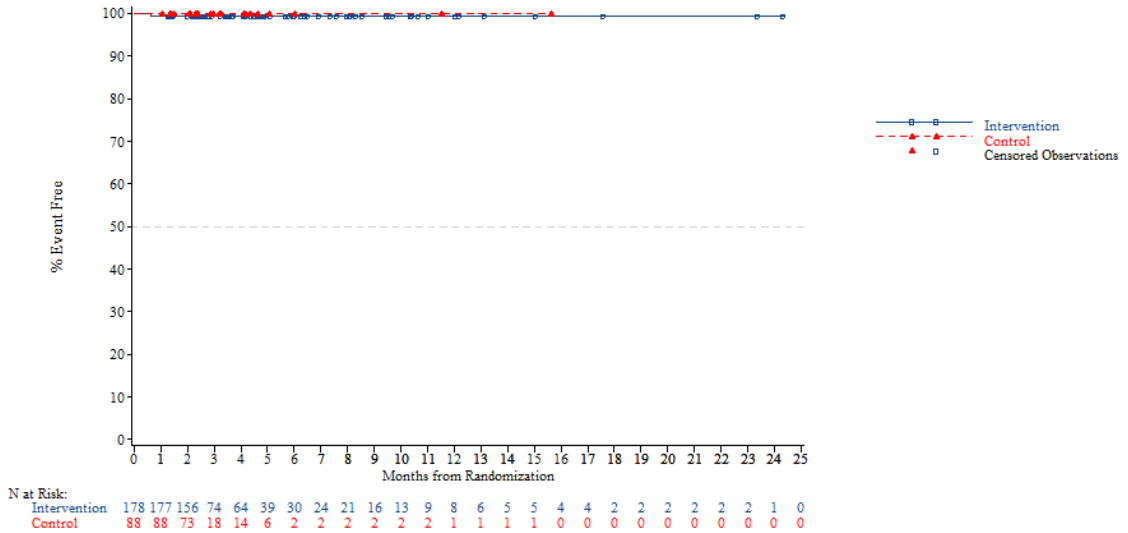
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

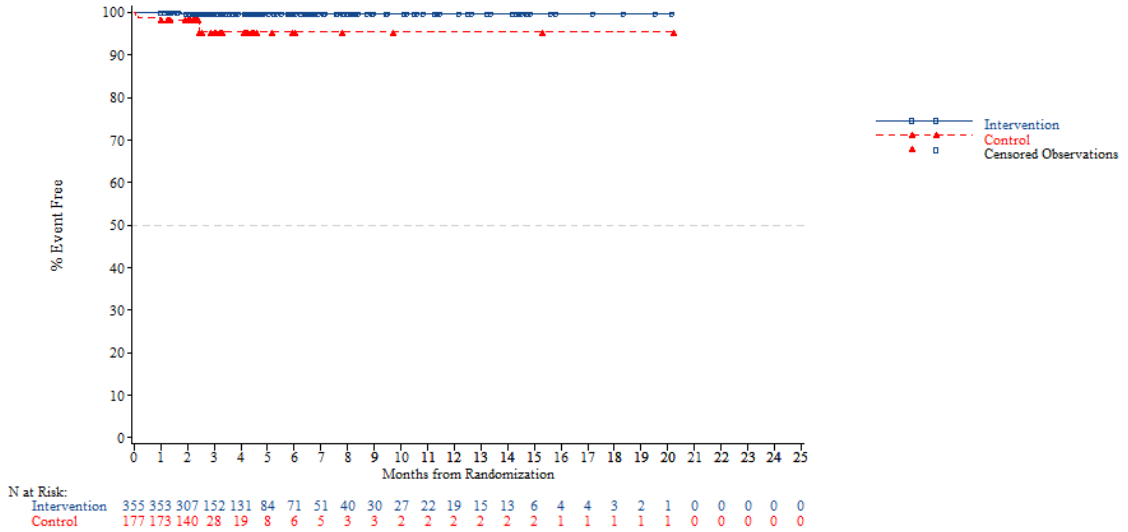


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

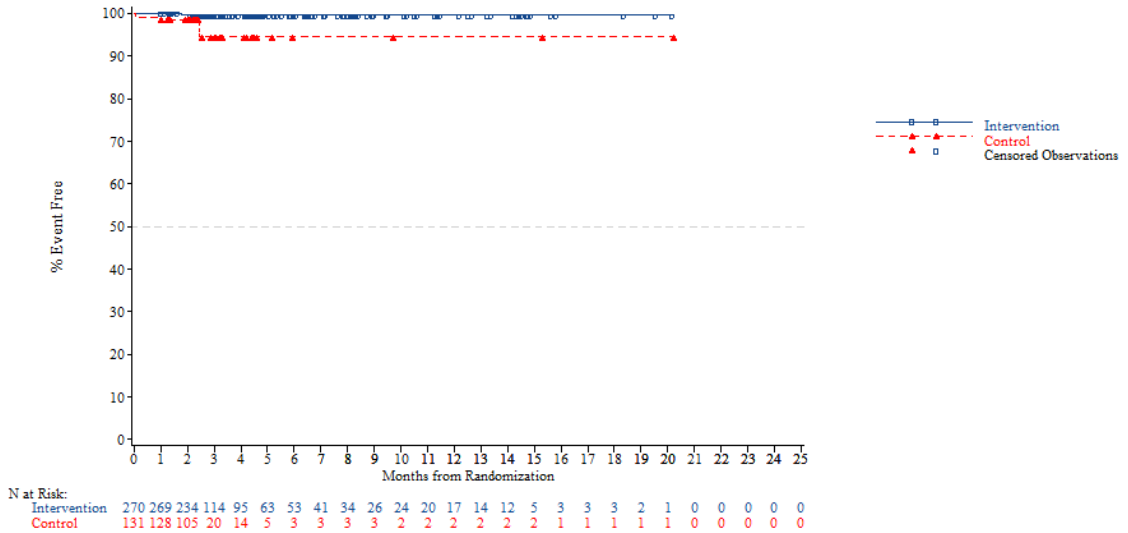
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

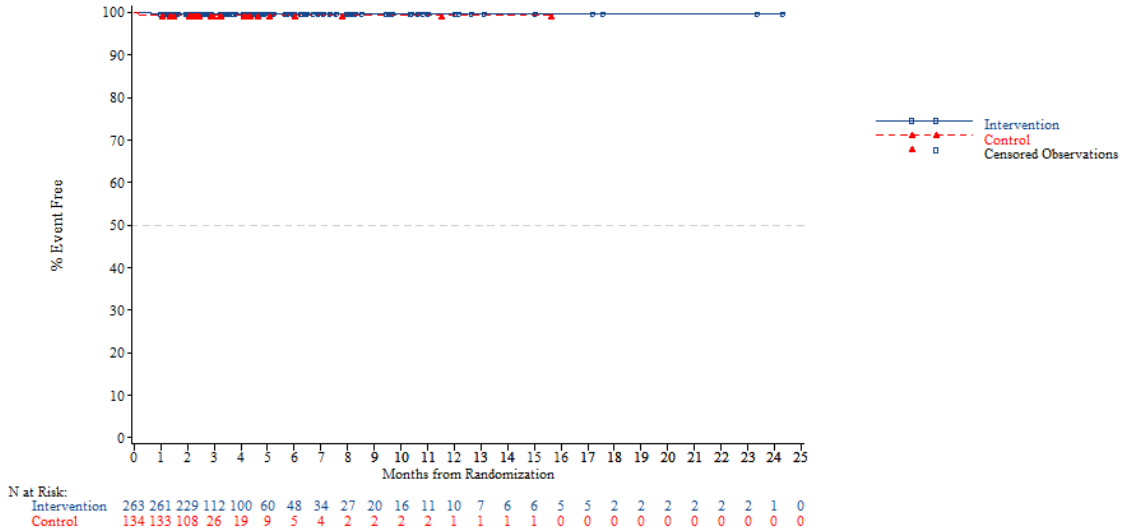


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

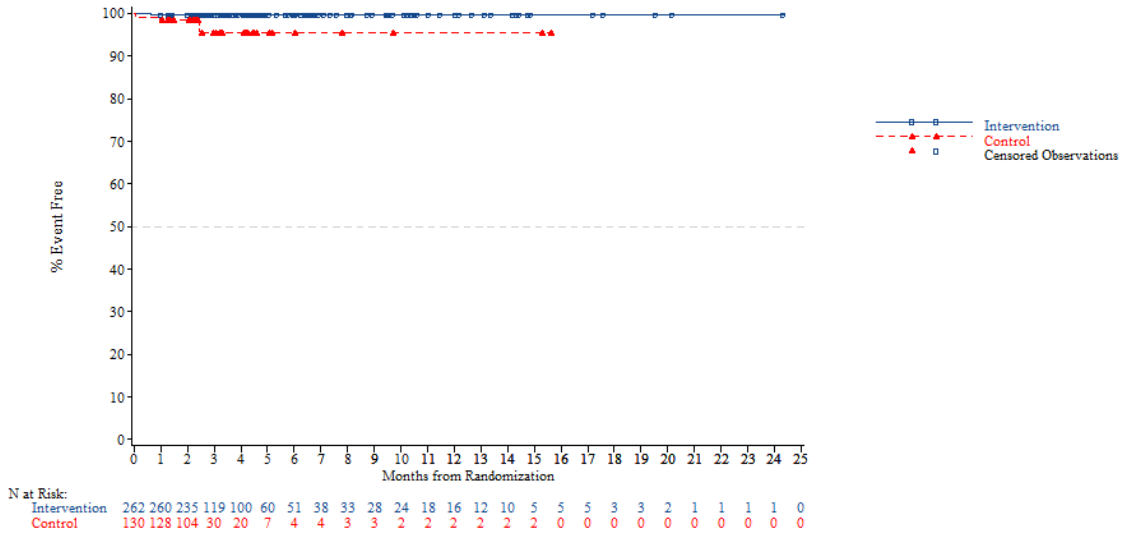
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

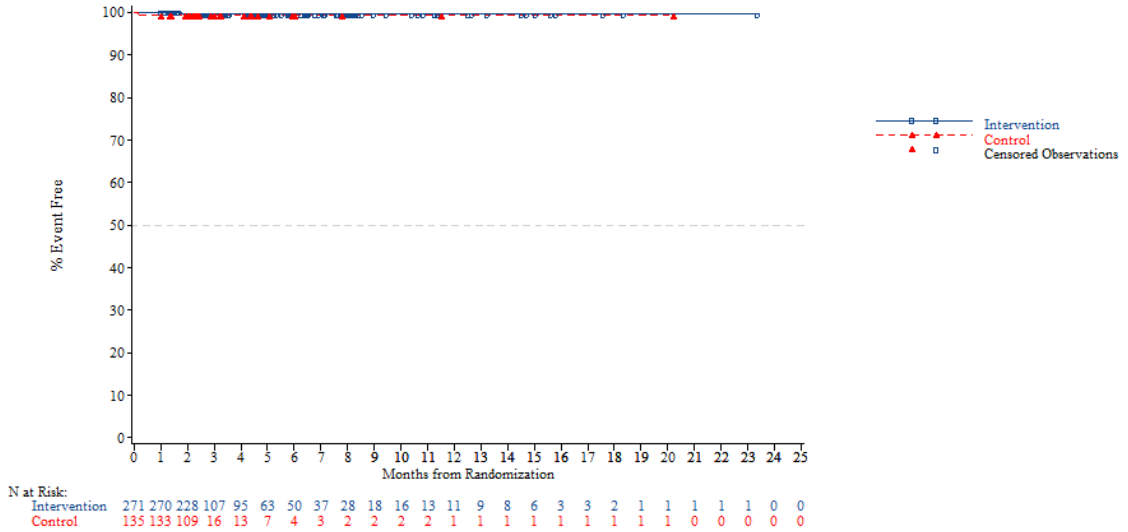


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

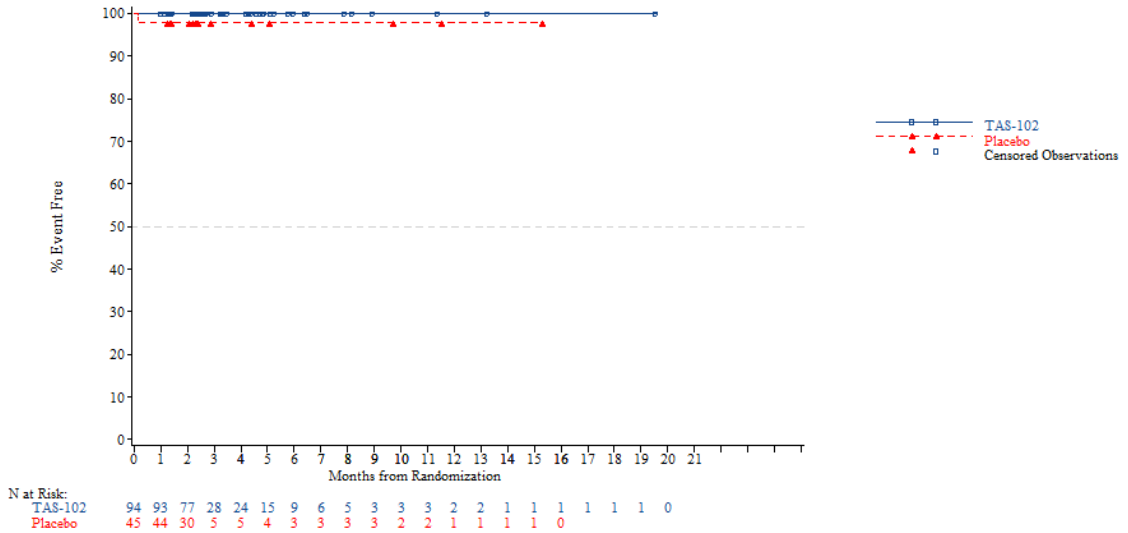
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

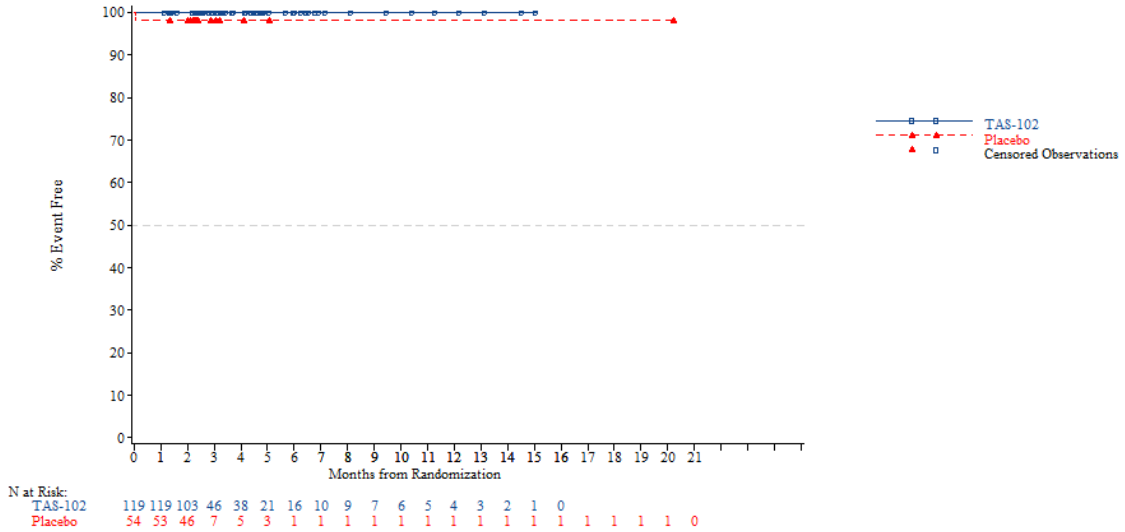


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

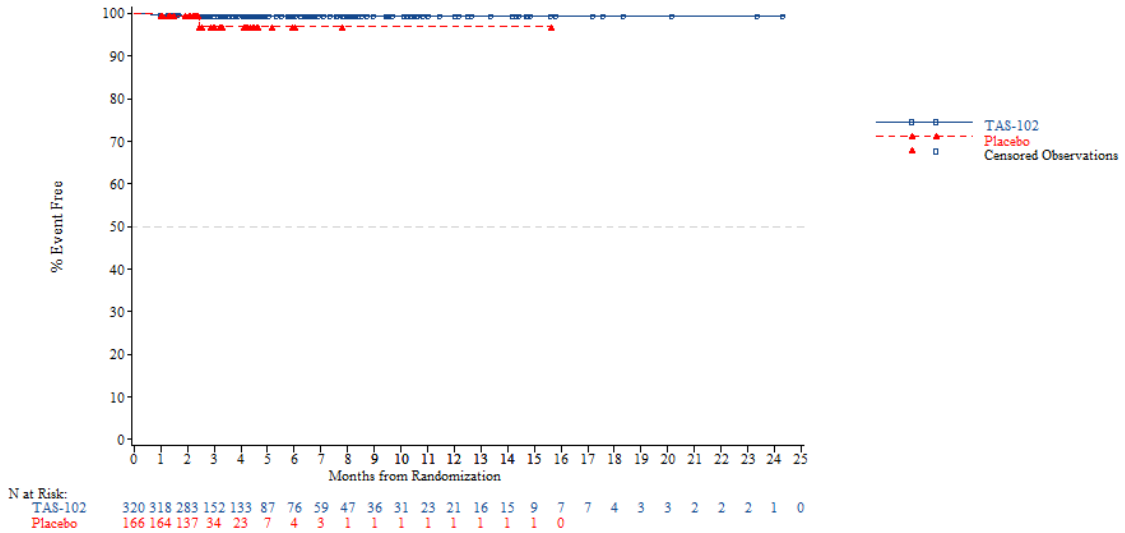
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

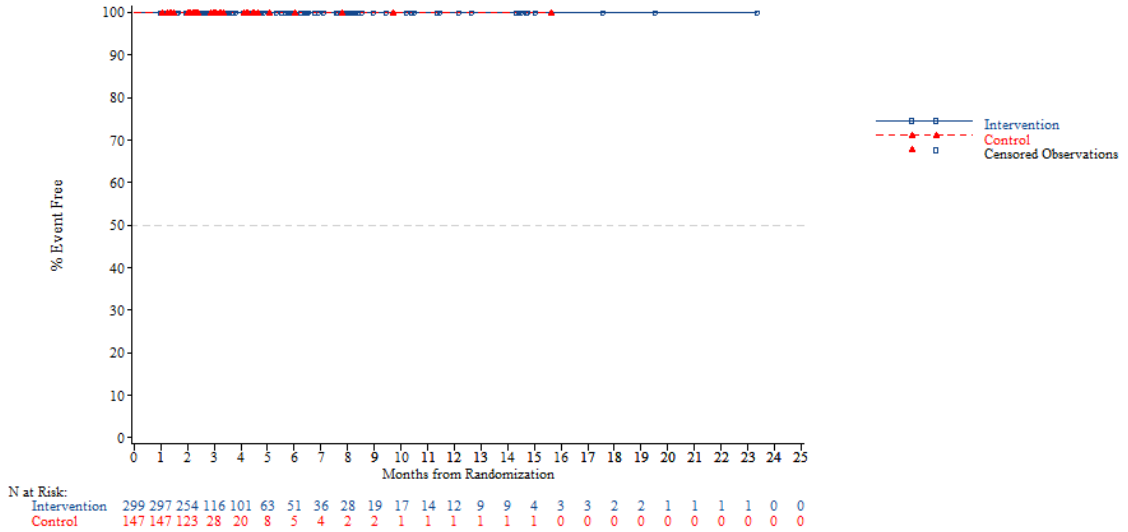


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

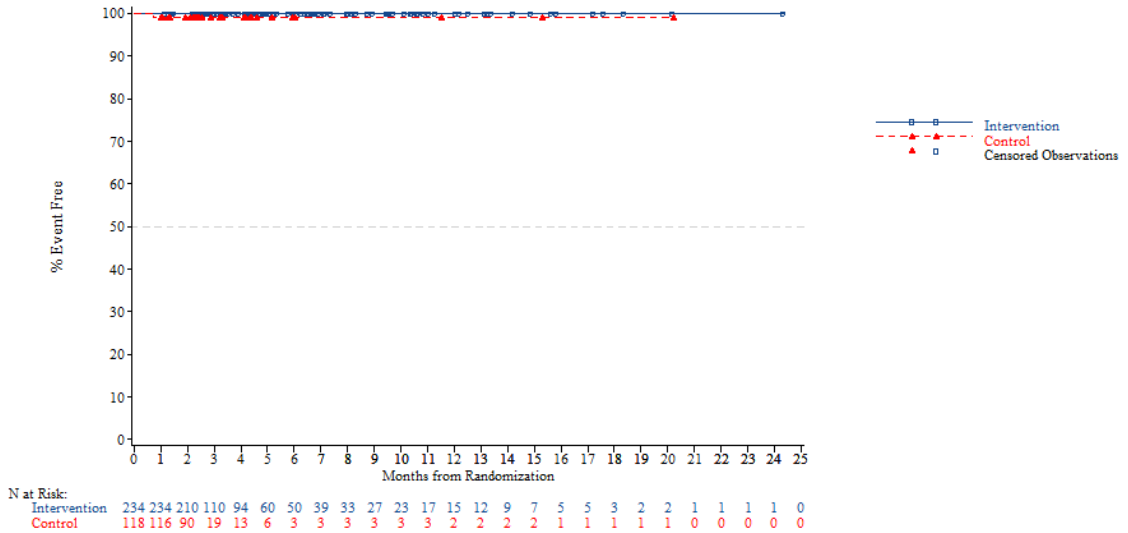
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Cachexia
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

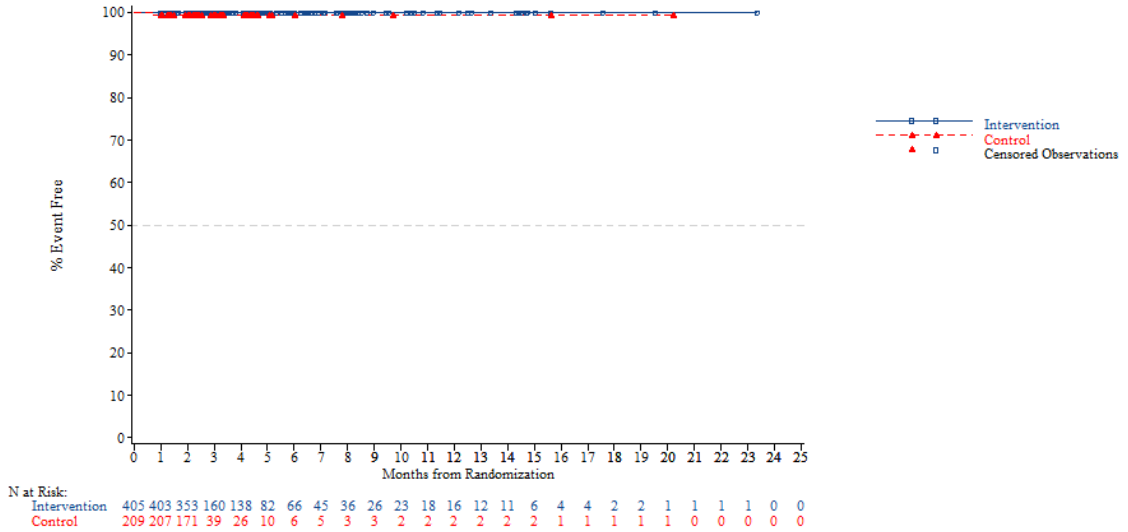


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Cachexia
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

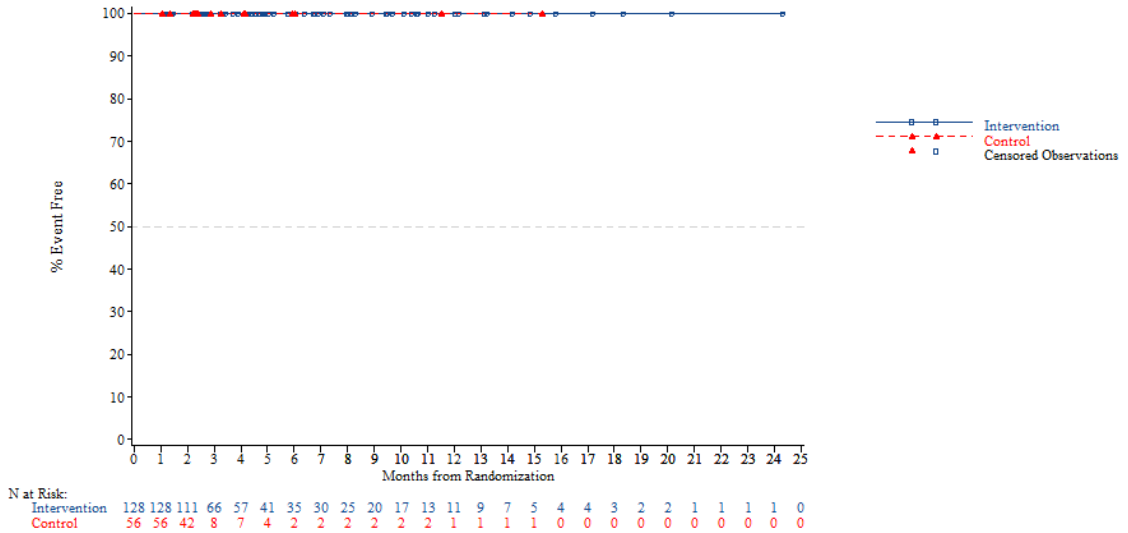
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Cachexia
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

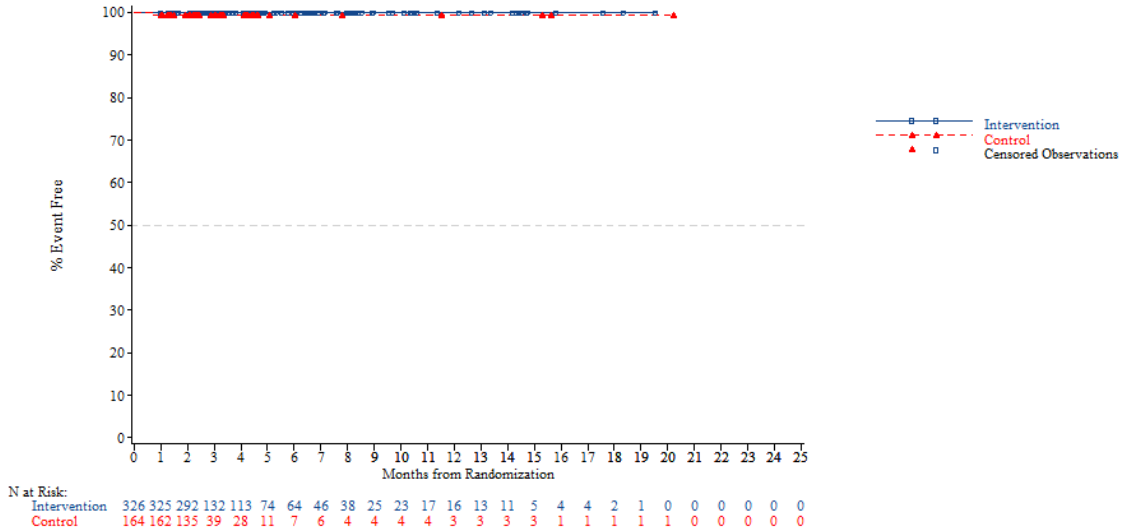


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Cachexia
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

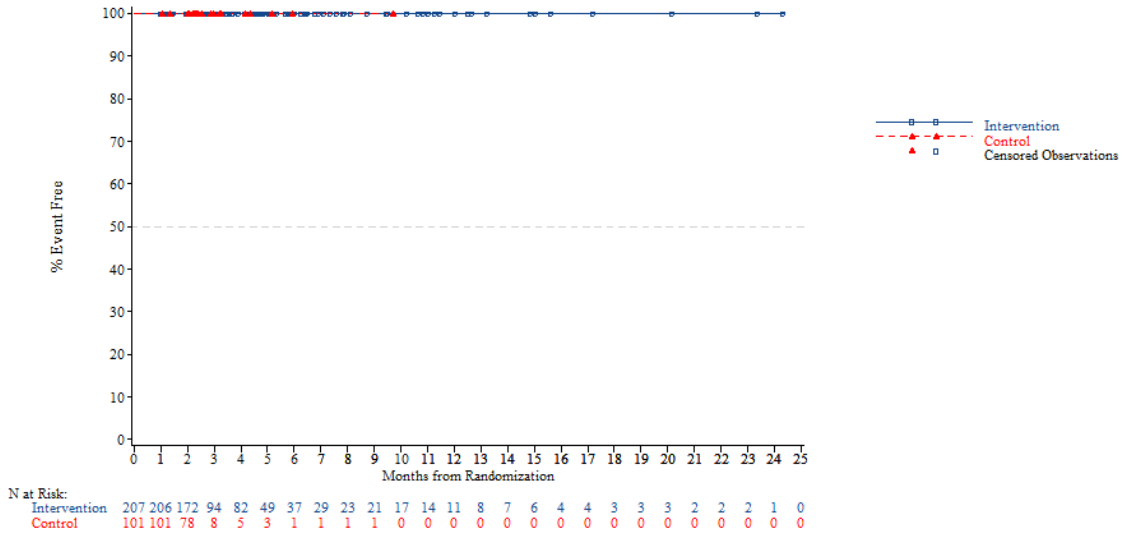
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Cachexia
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

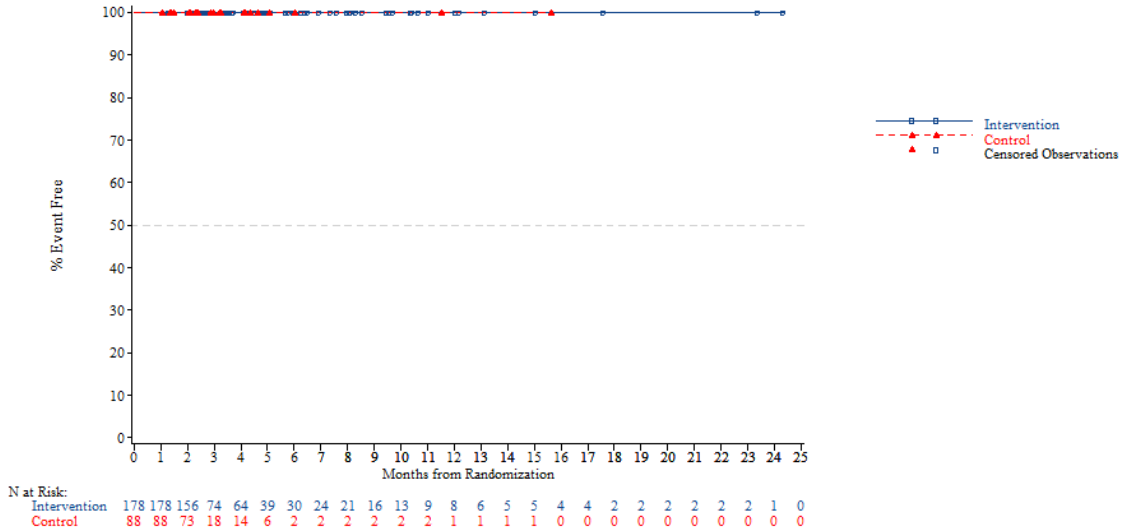


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Cachexia
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

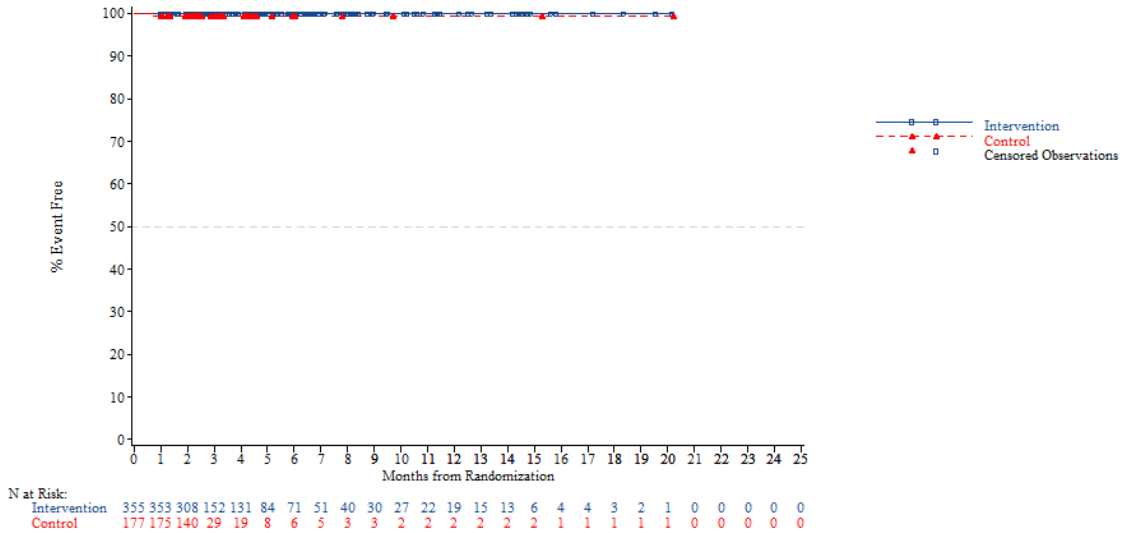
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Cachexia
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

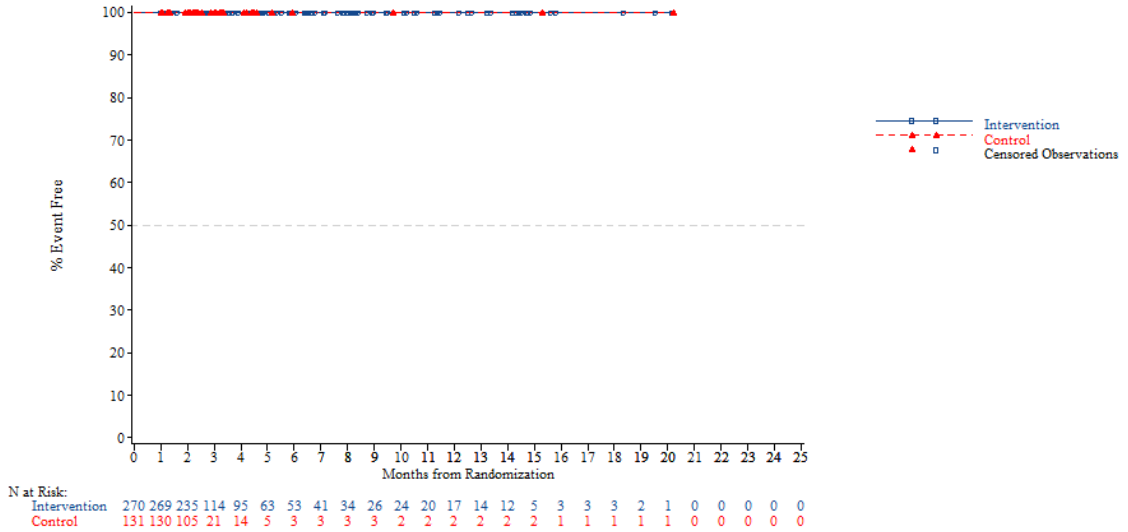


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Cachexia
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

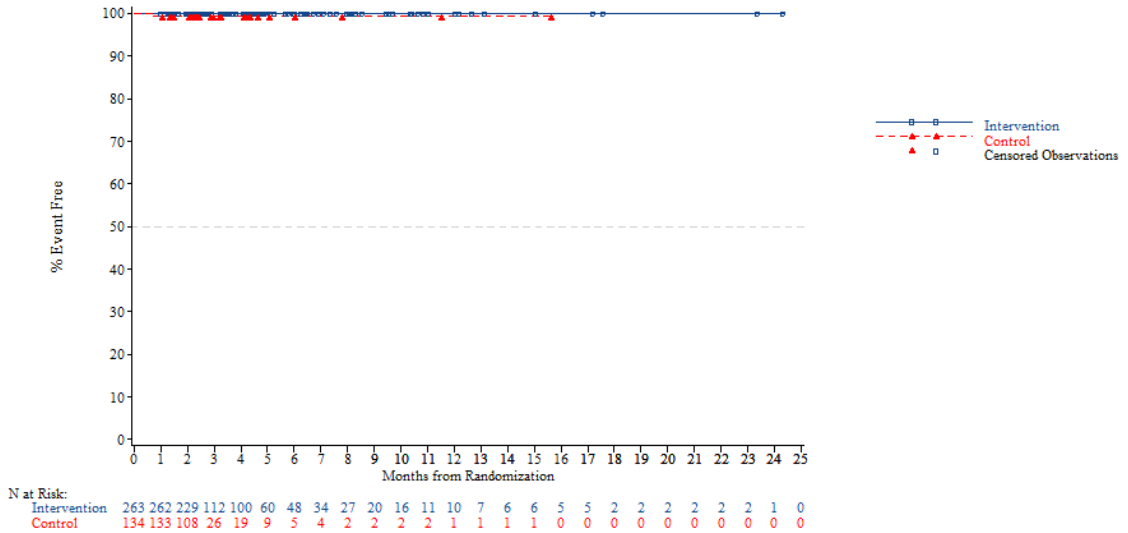
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Cachexia
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

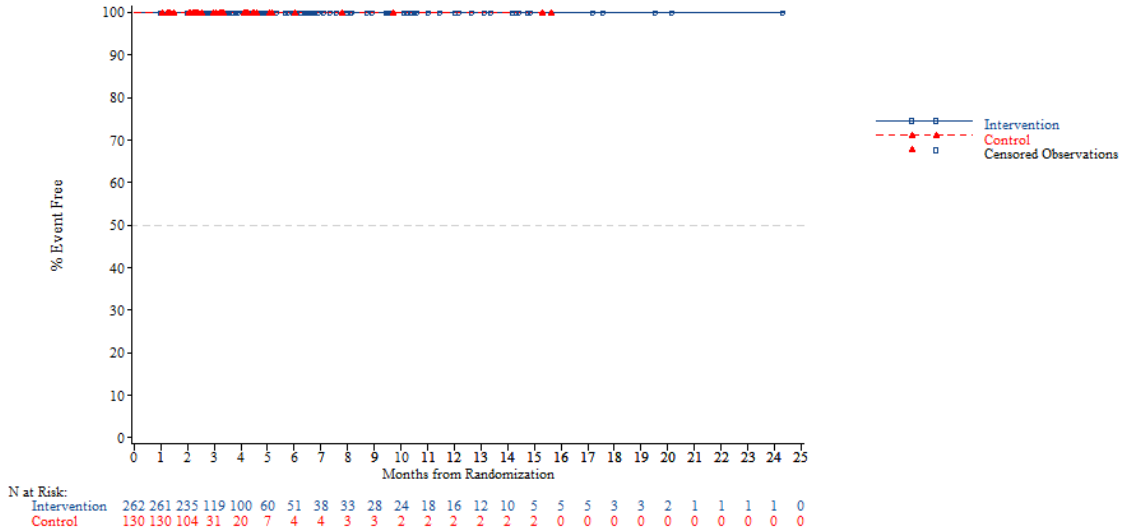


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Cachexia
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

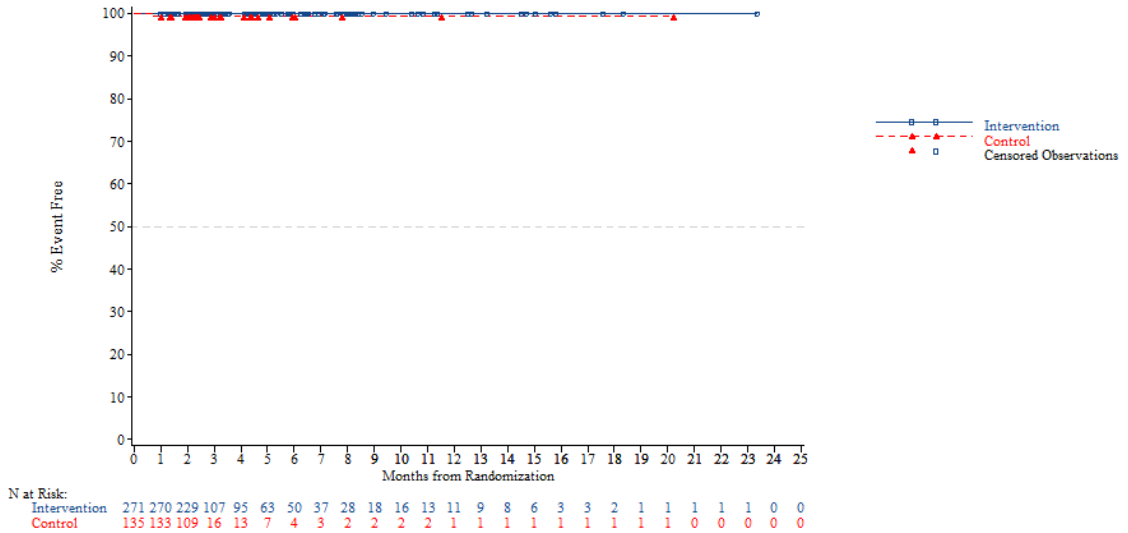
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Cachexia
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

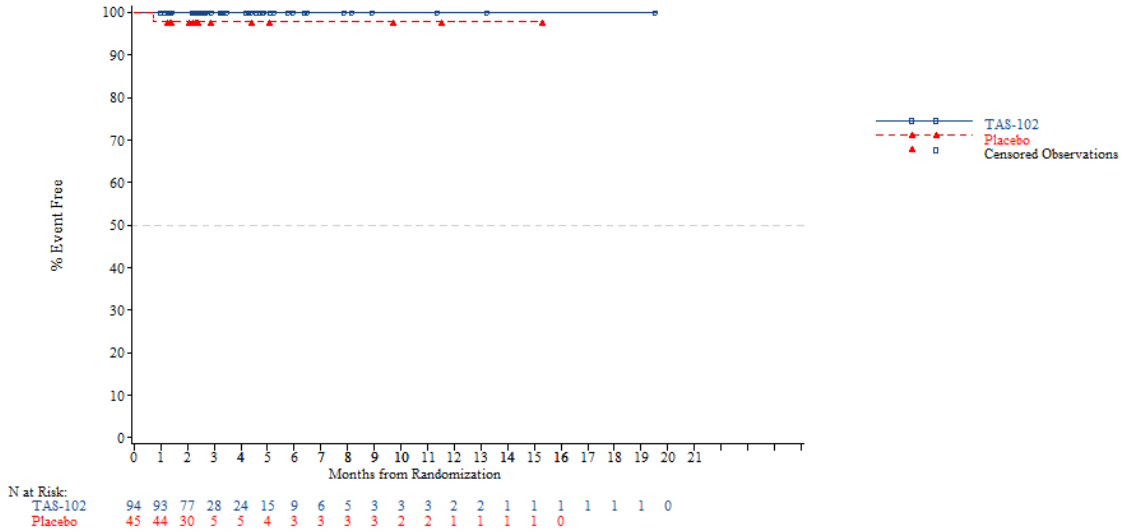


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Cachexia
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

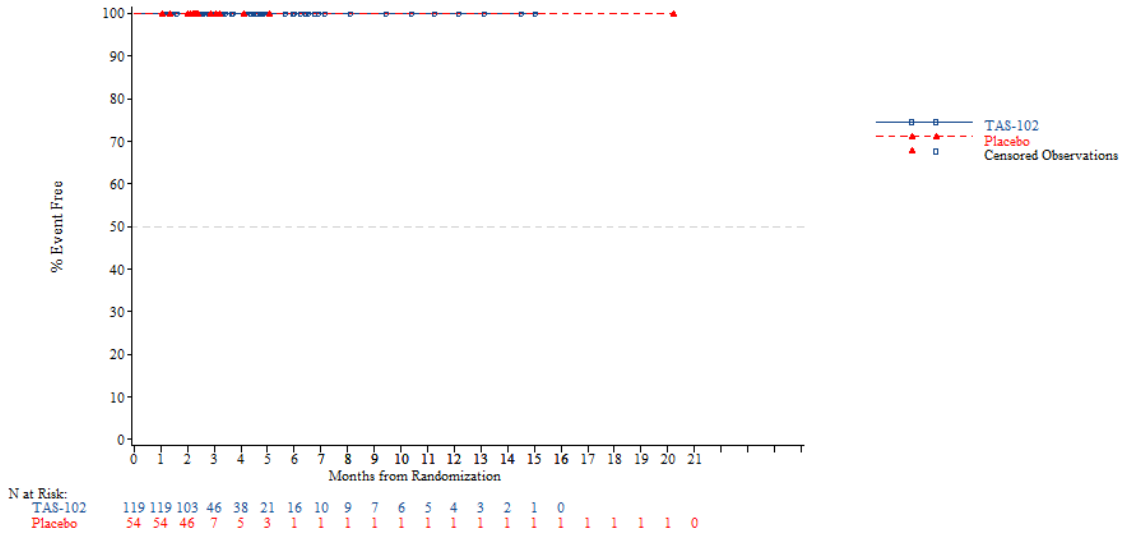
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Cachexia
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

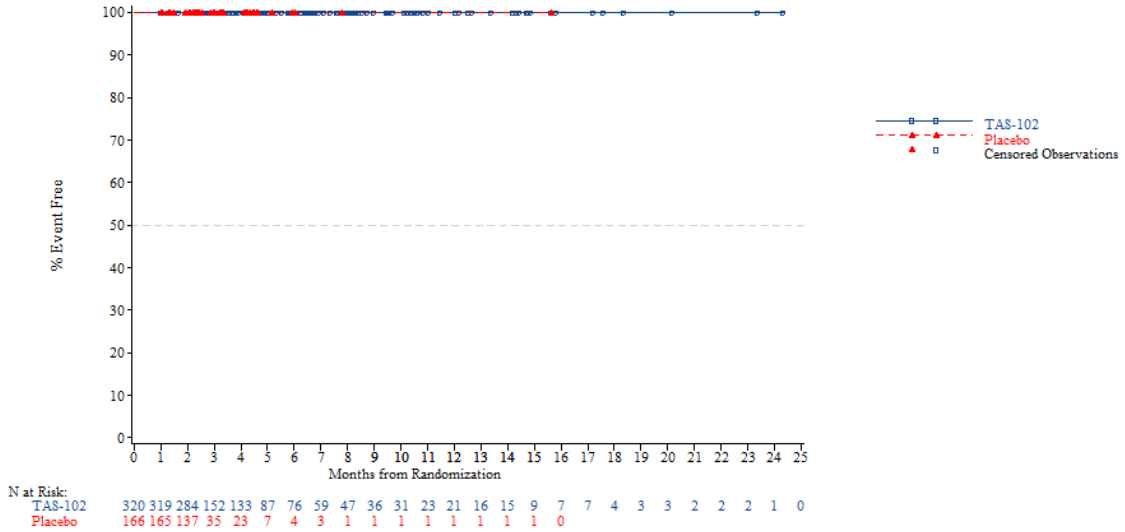


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Cachexia
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

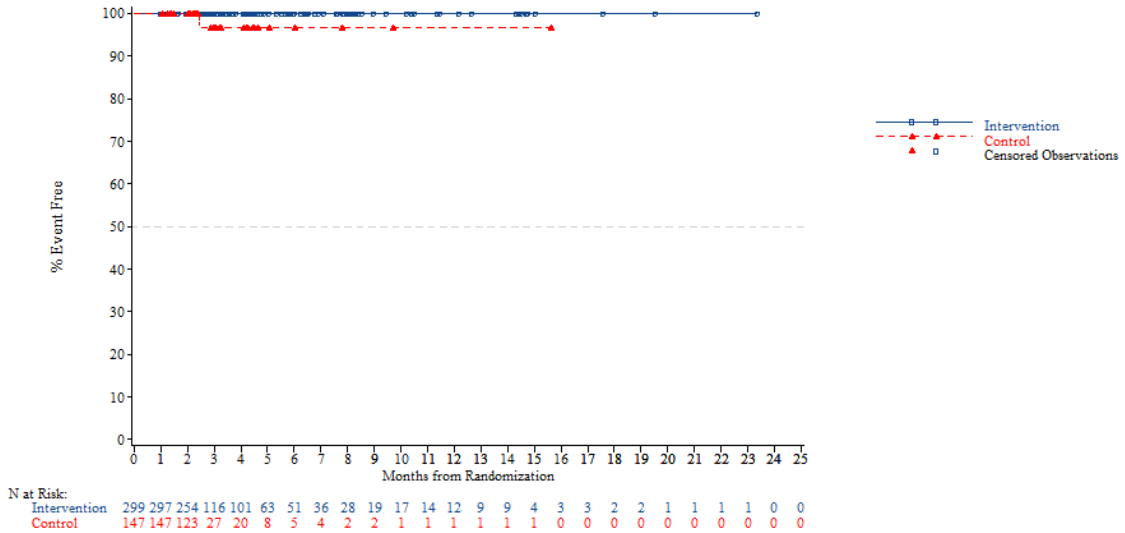
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Cachexia
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

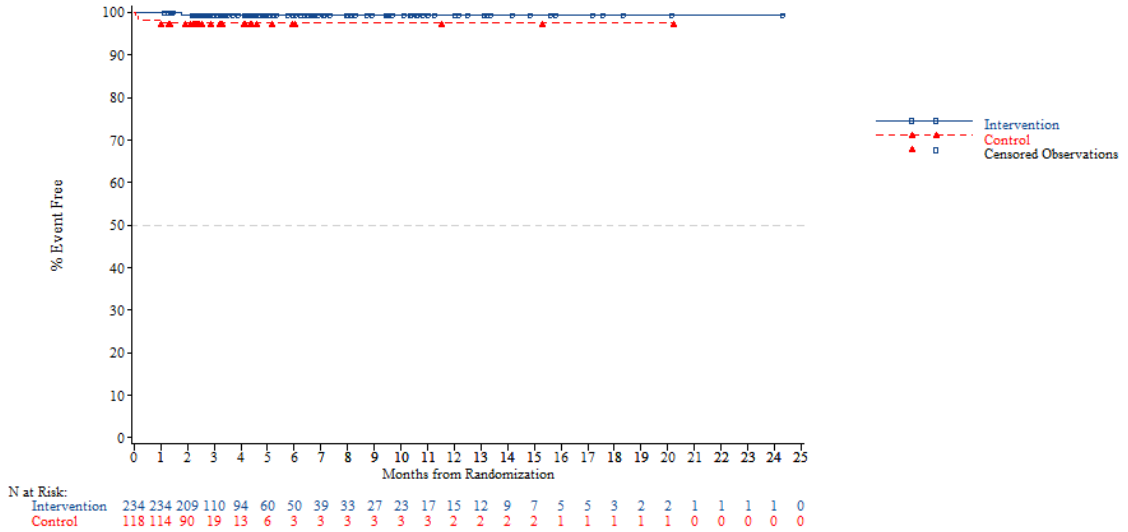


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

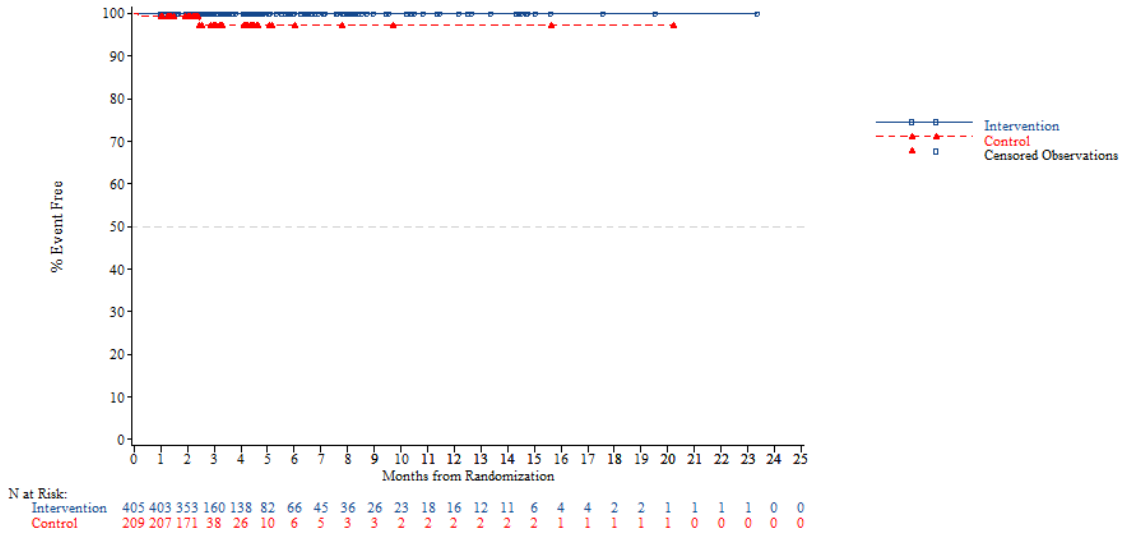
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

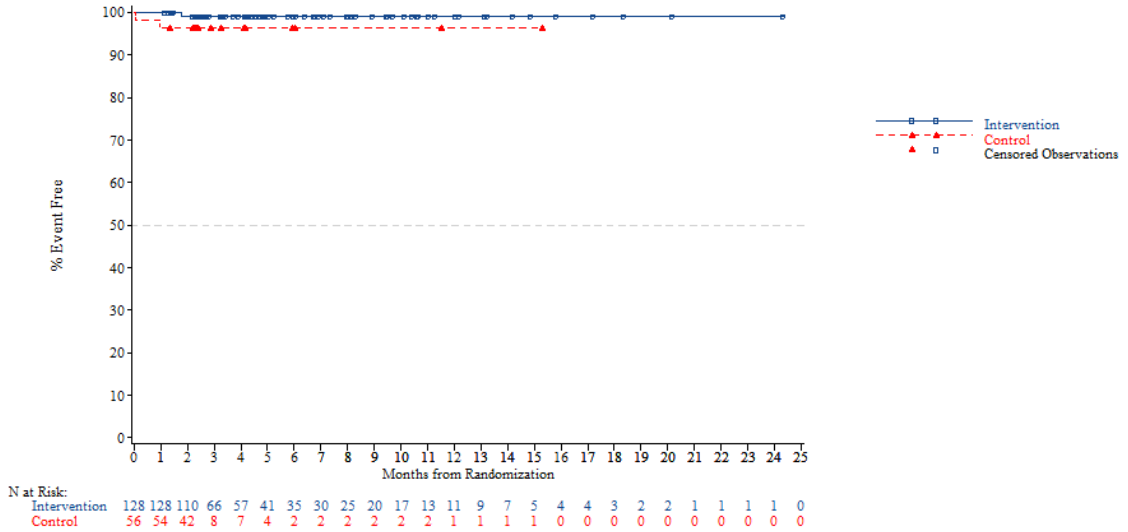


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

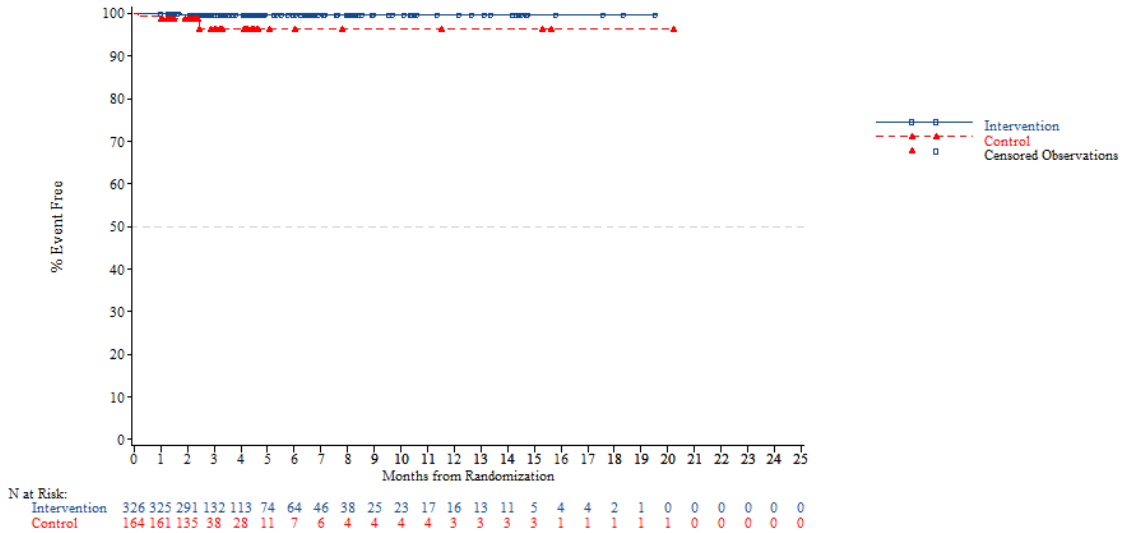
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

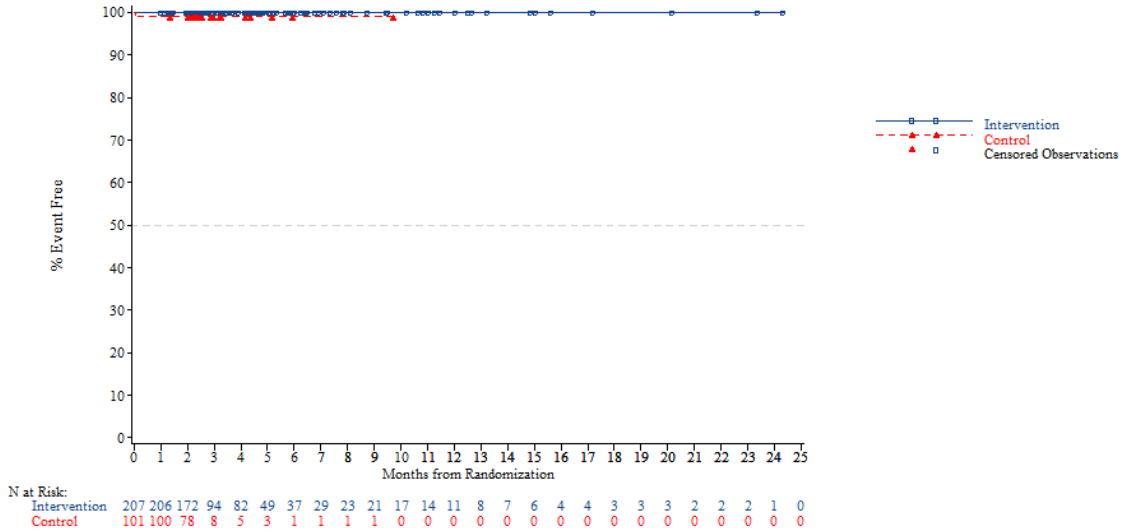


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

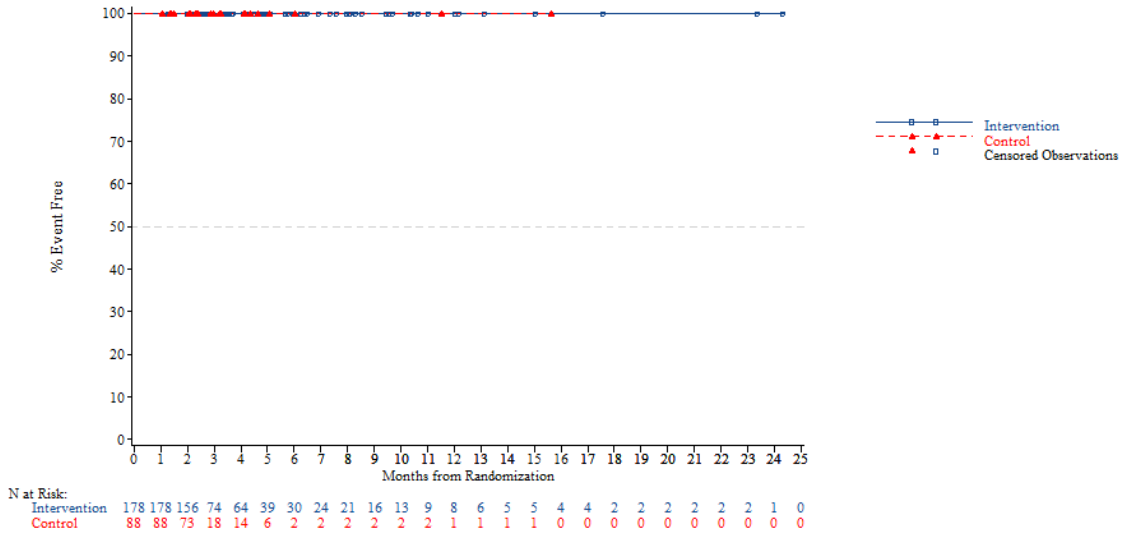
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

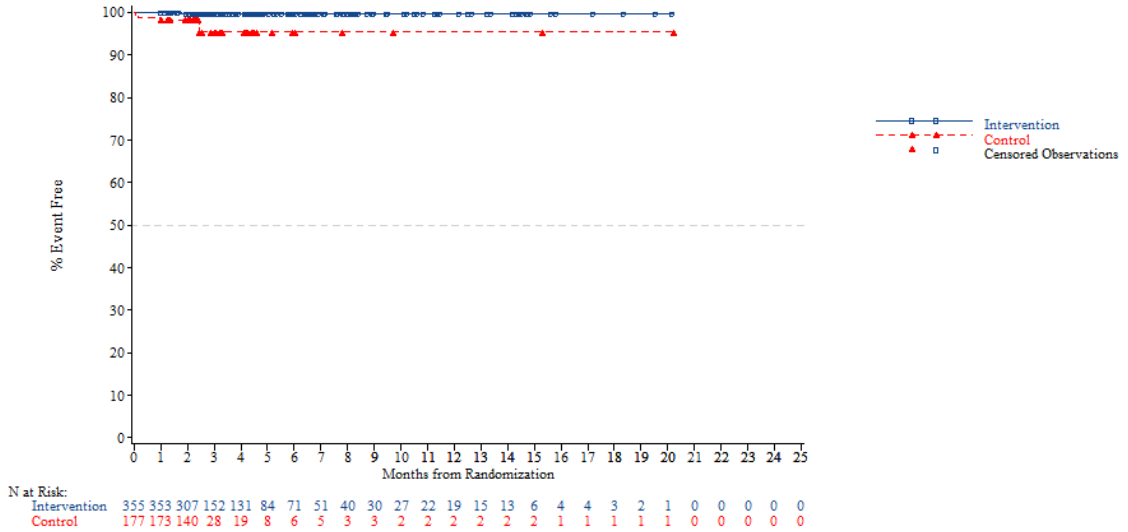


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

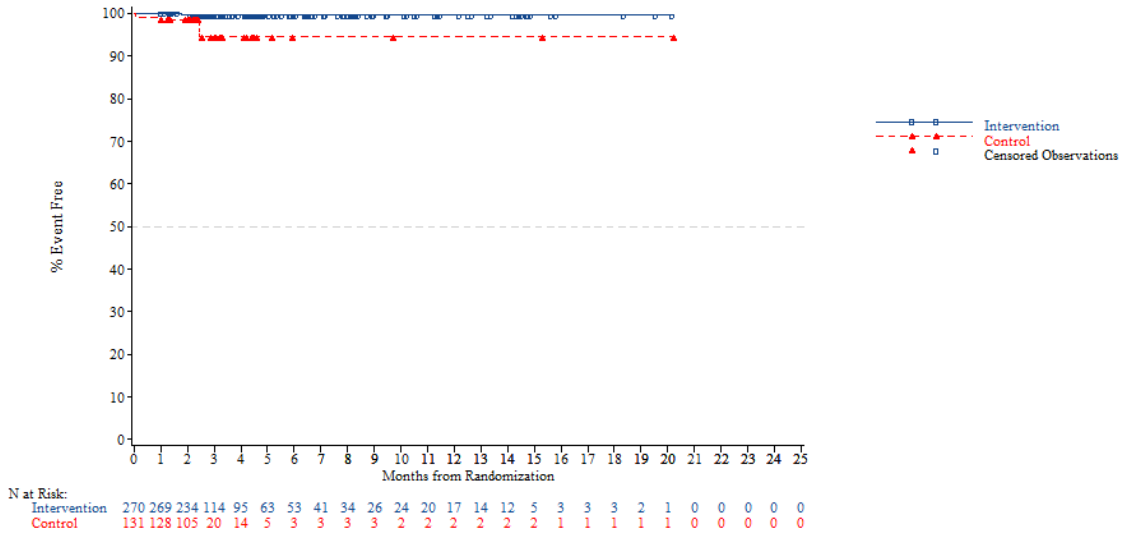
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

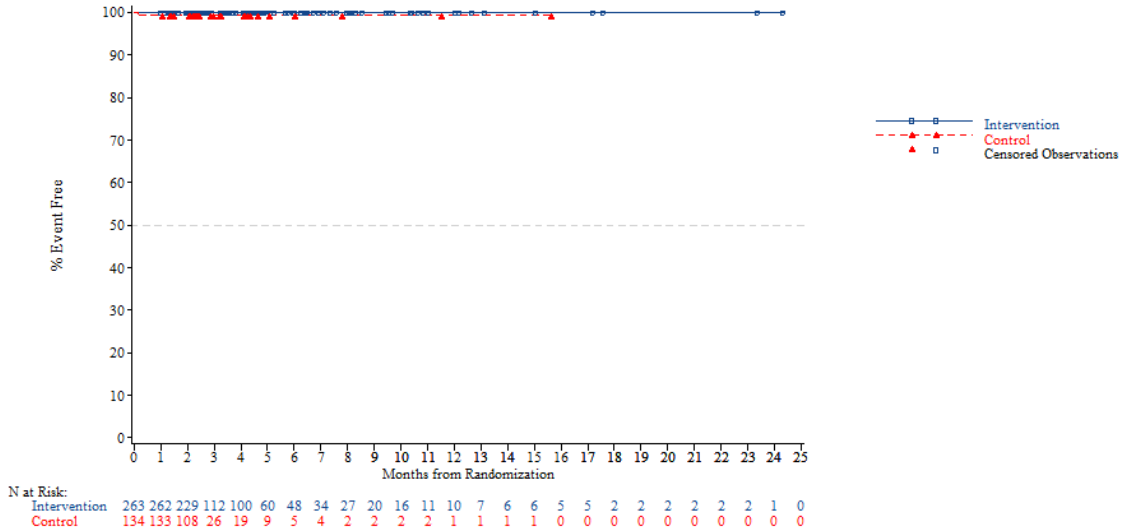


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

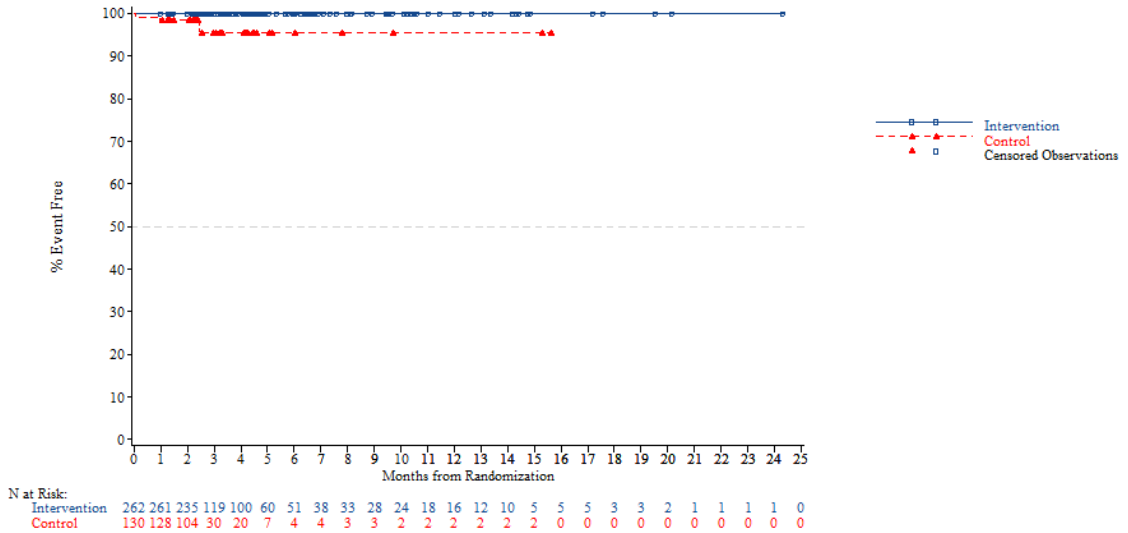
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

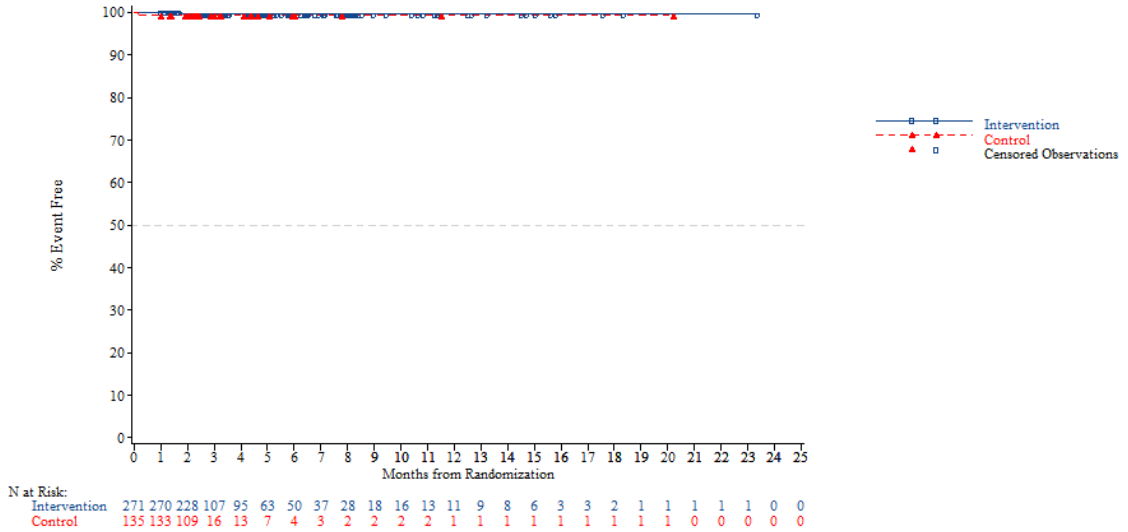


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

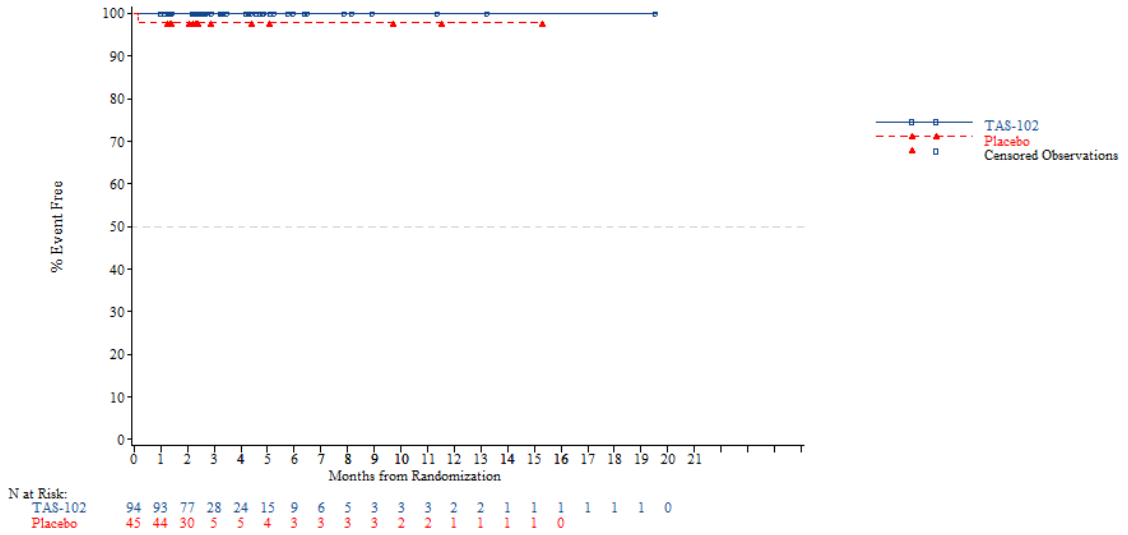
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

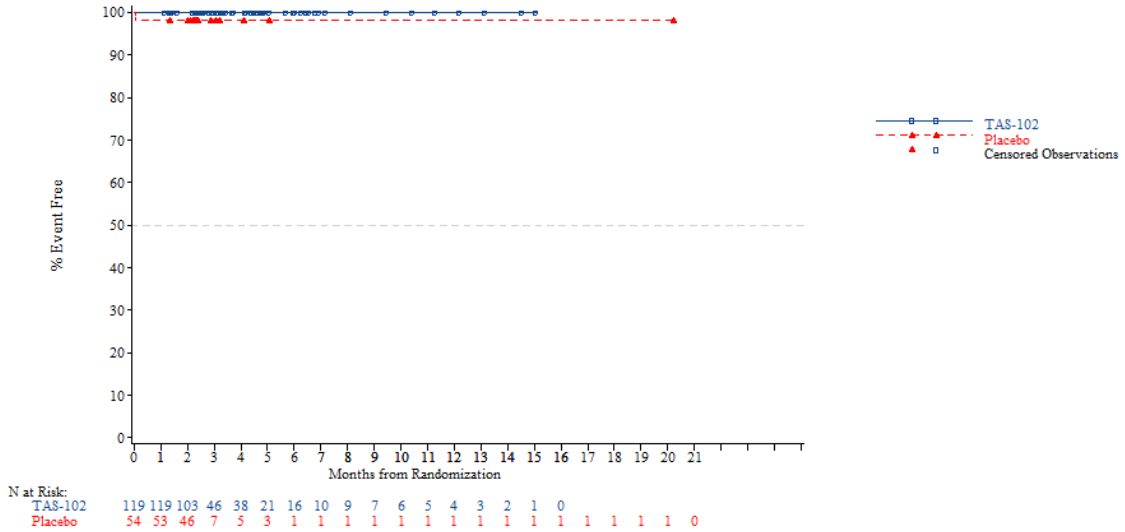


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

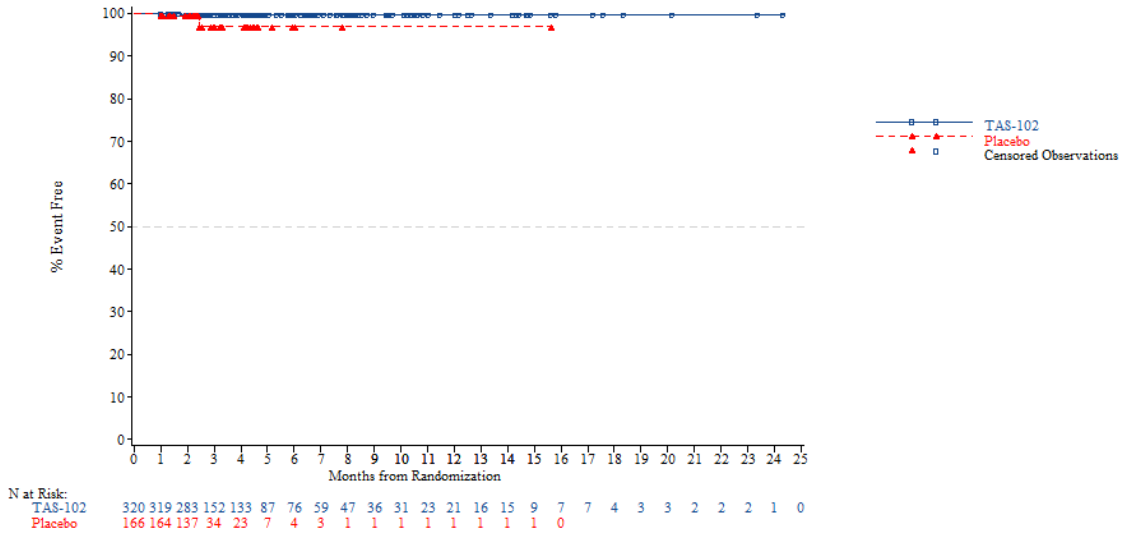
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

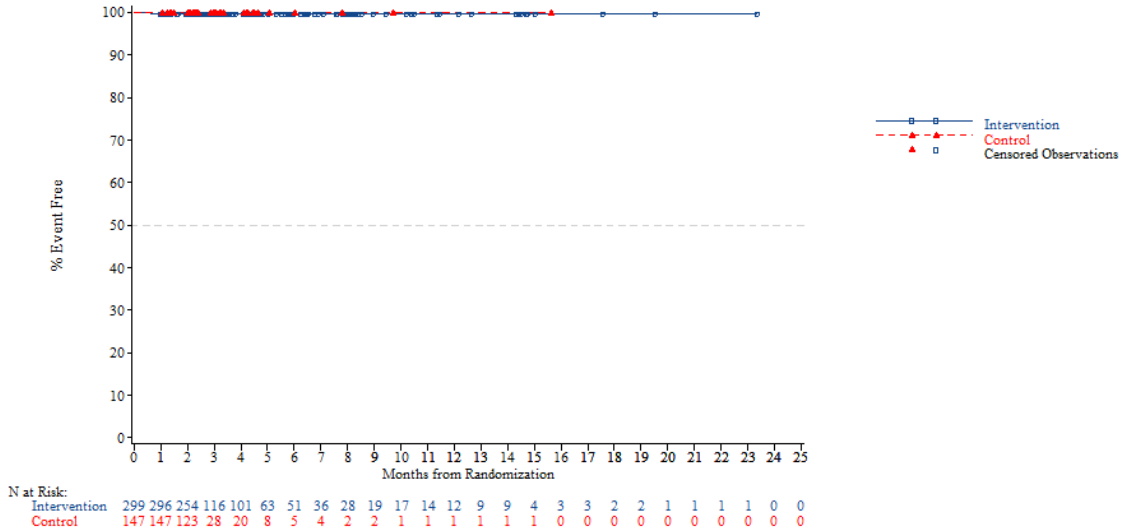


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

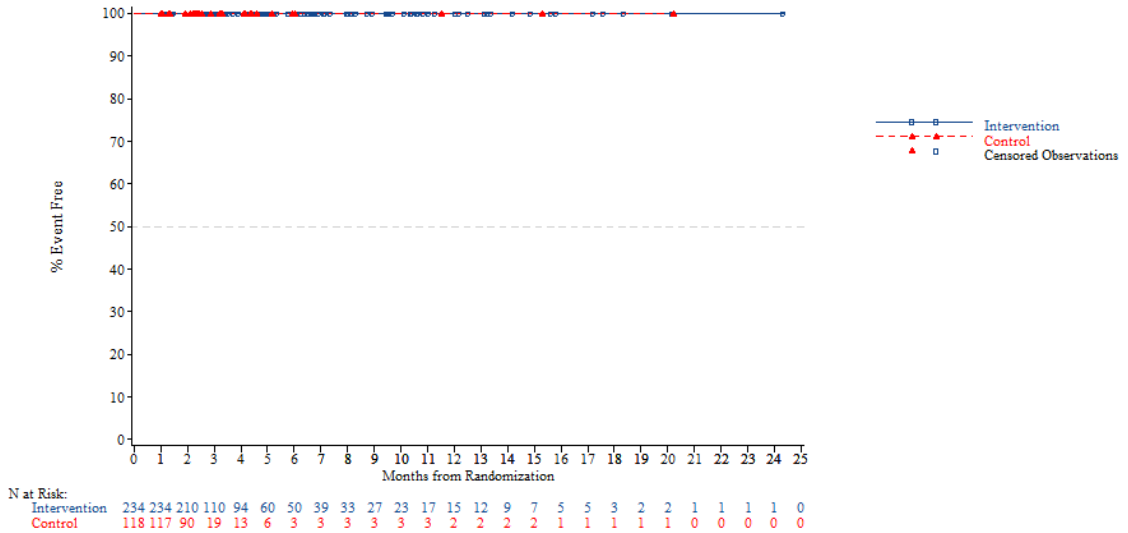
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Dehydration
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

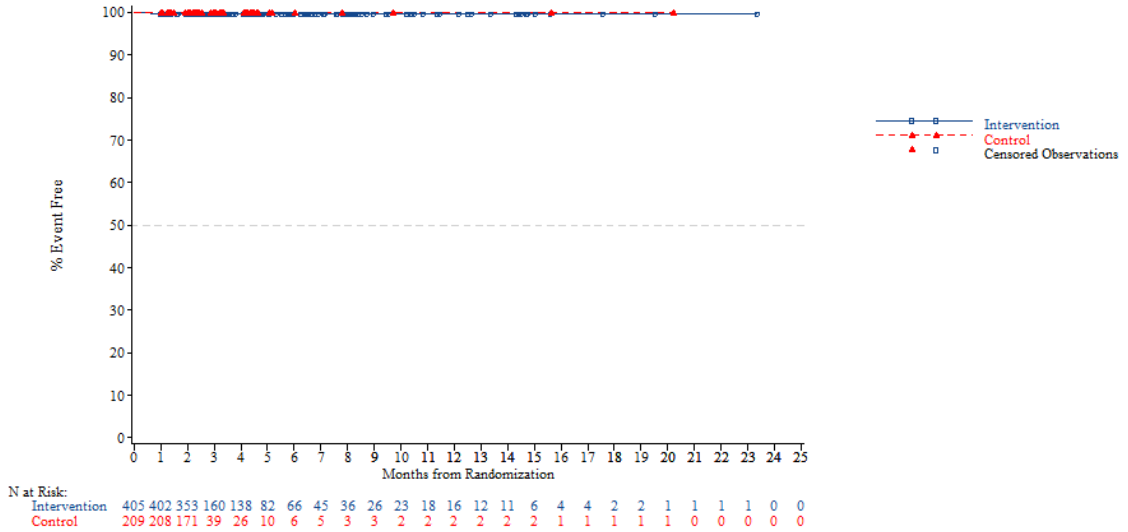


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Dehydration
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

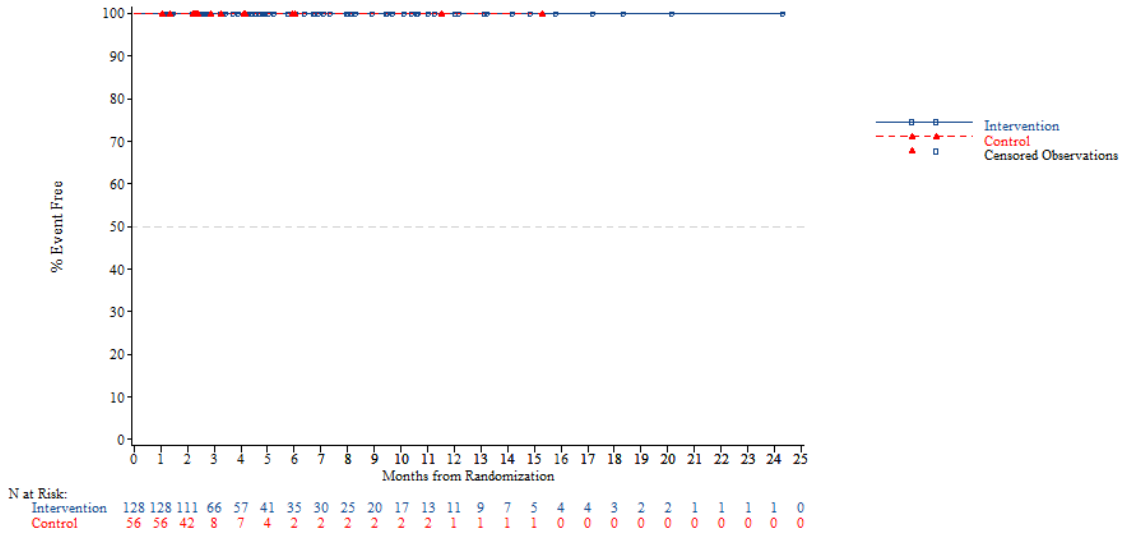
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Dehydration
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

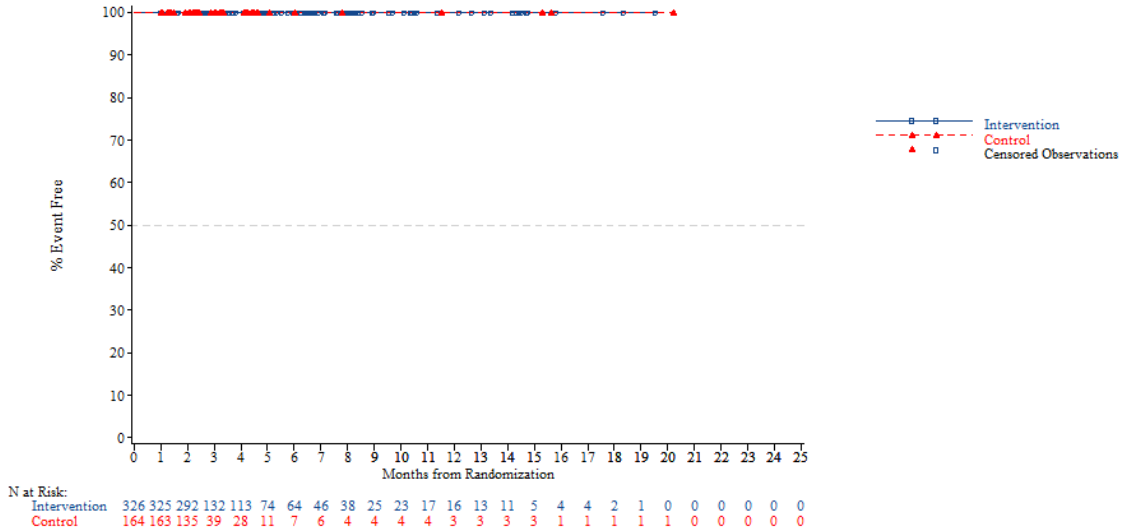


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Dehydration
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

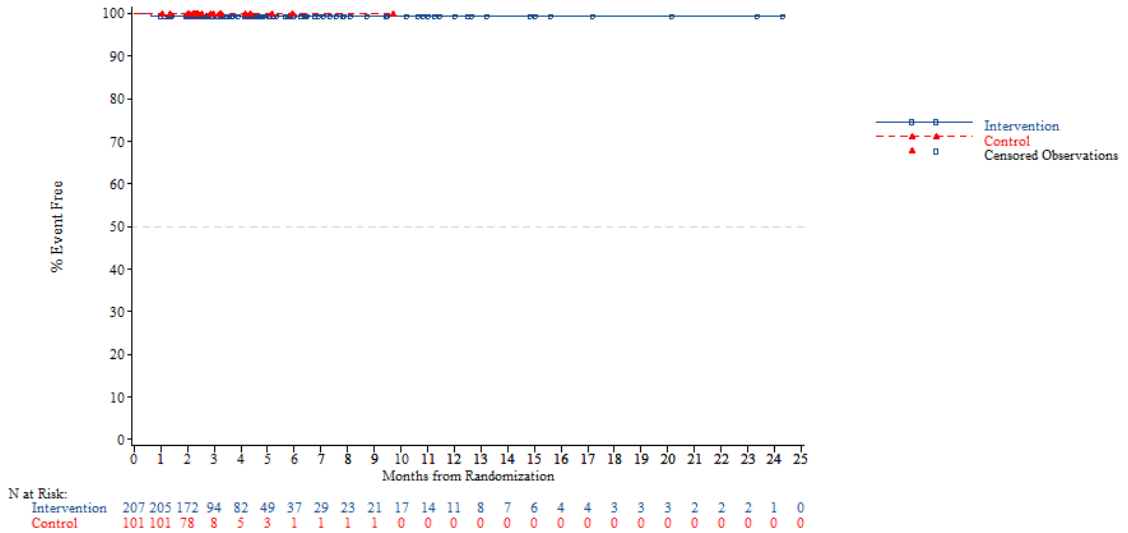
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Dehydration
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

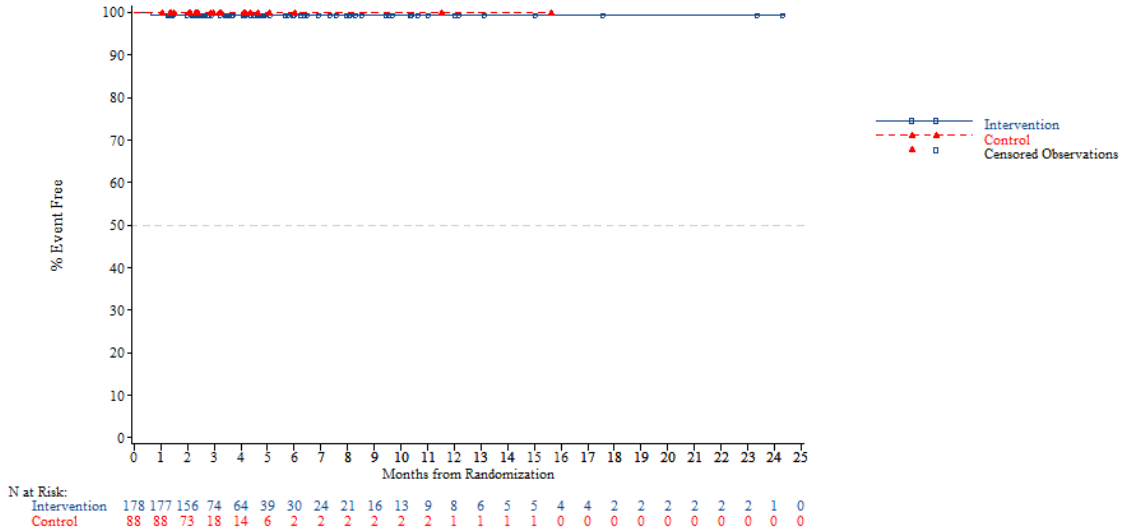


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Dehydration
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

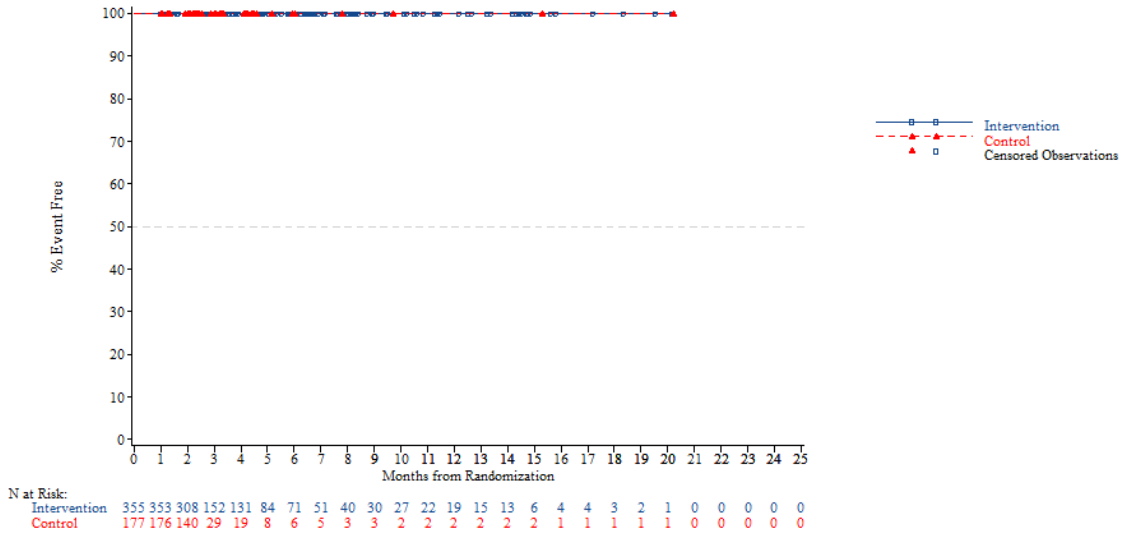
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Dehydration
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

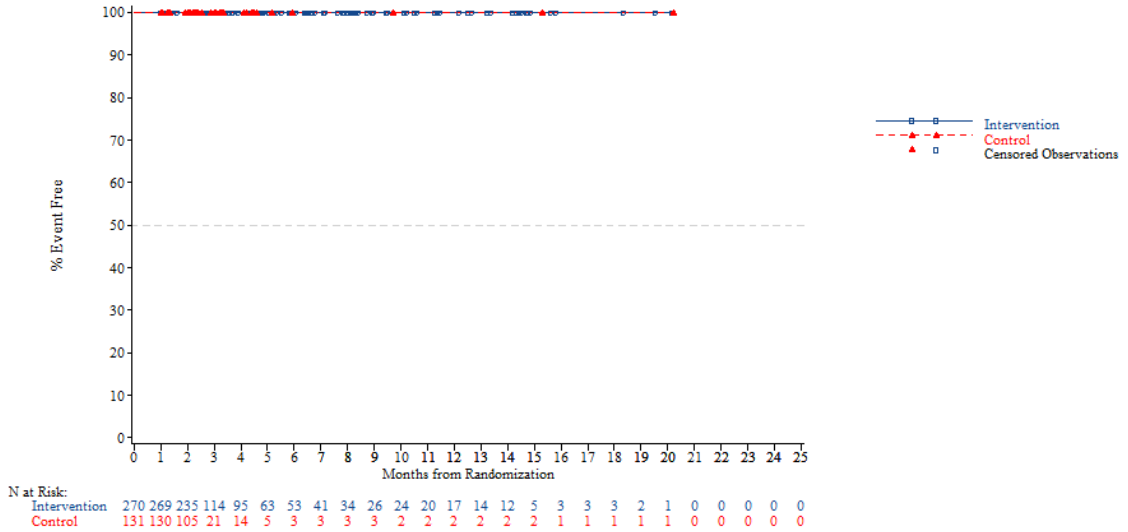


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Dehydration
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

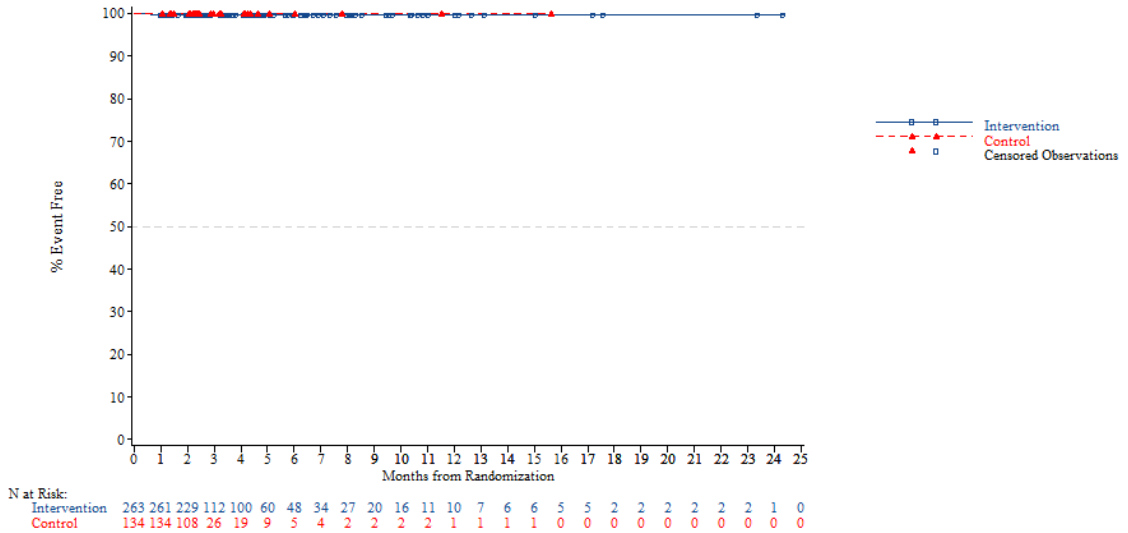
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Dehydration
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

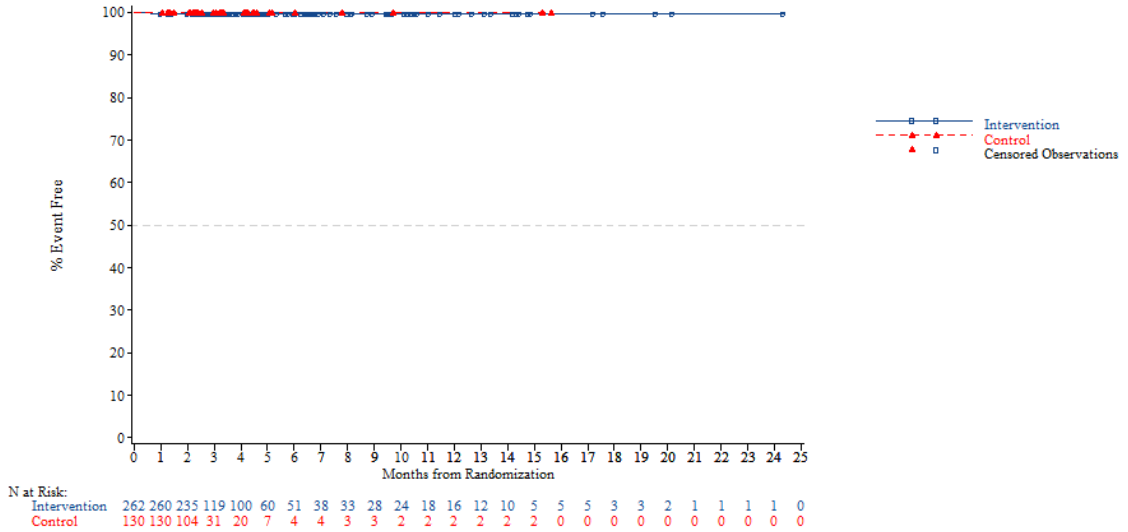


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Dehydration
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

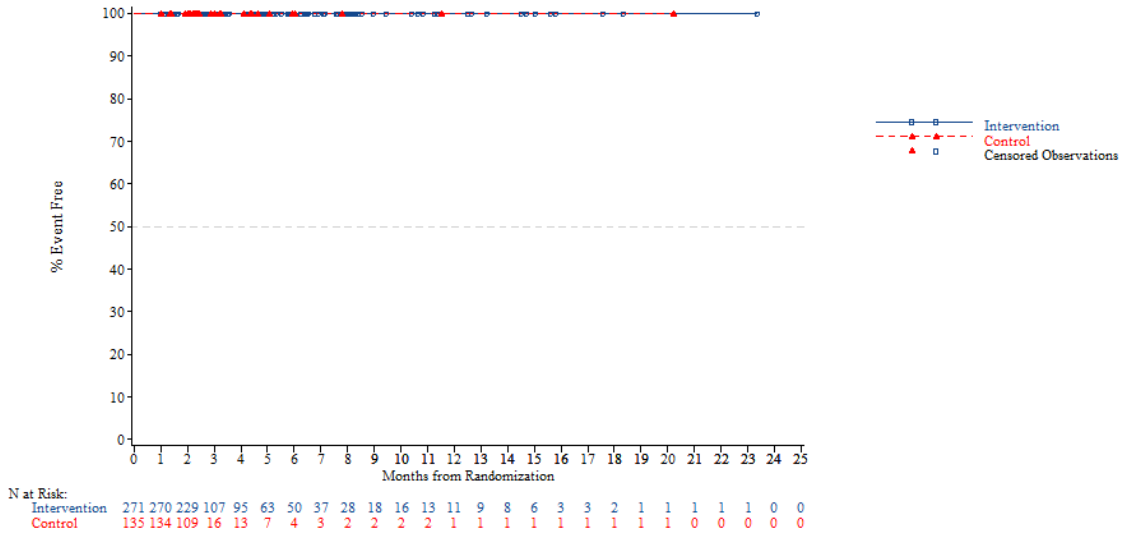
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Dehydration
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

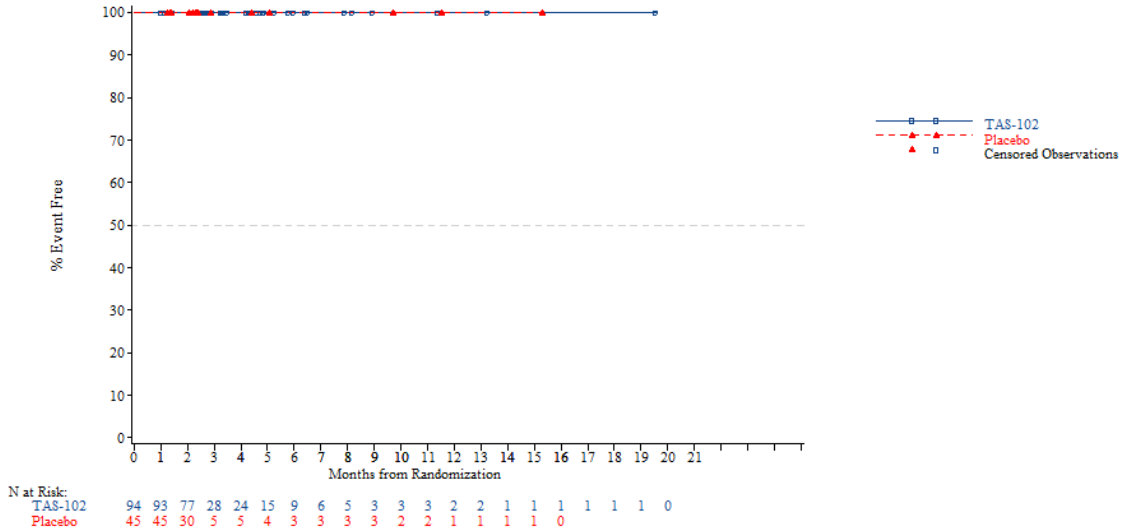


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Dehydration
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

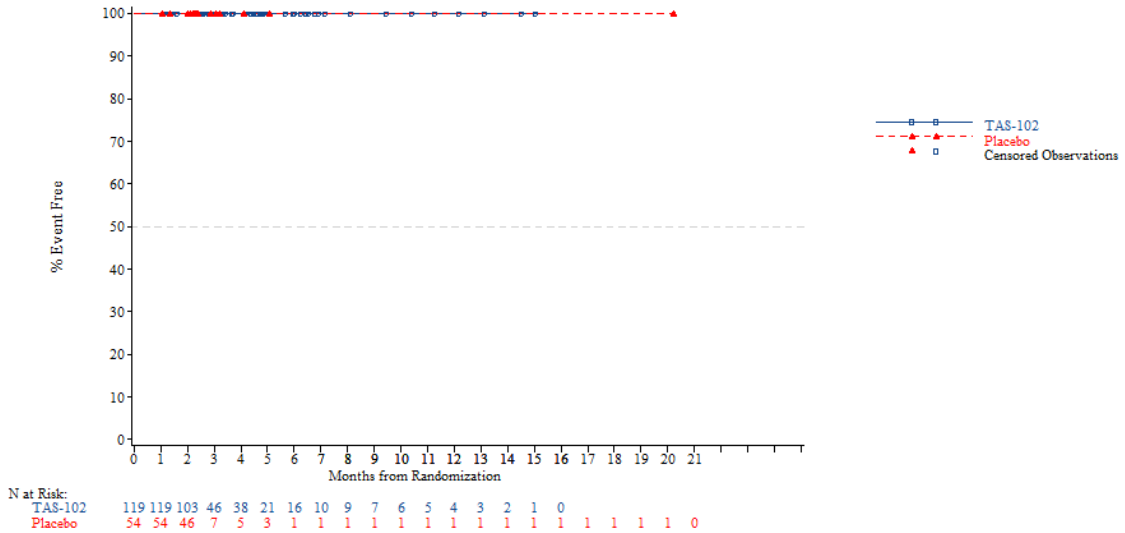
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Dehydration
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

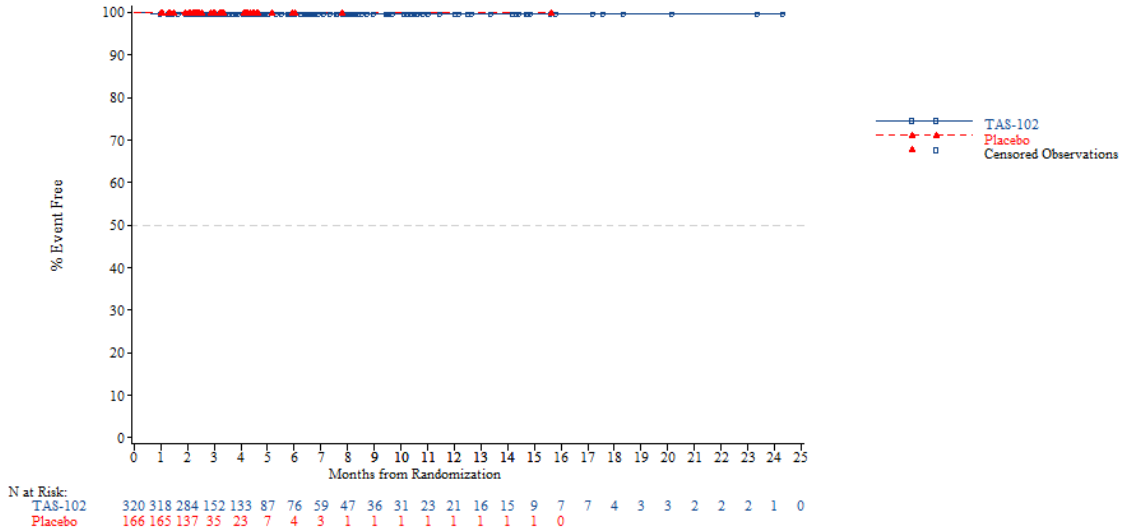


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Dehydration
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

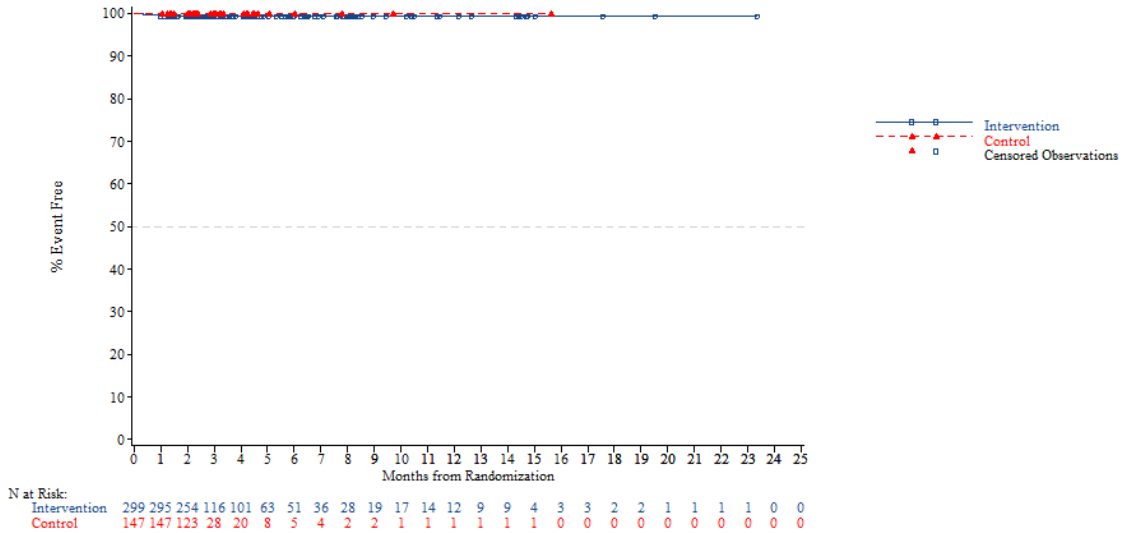
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Metabolism and nutrition disorders - Dehydration
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

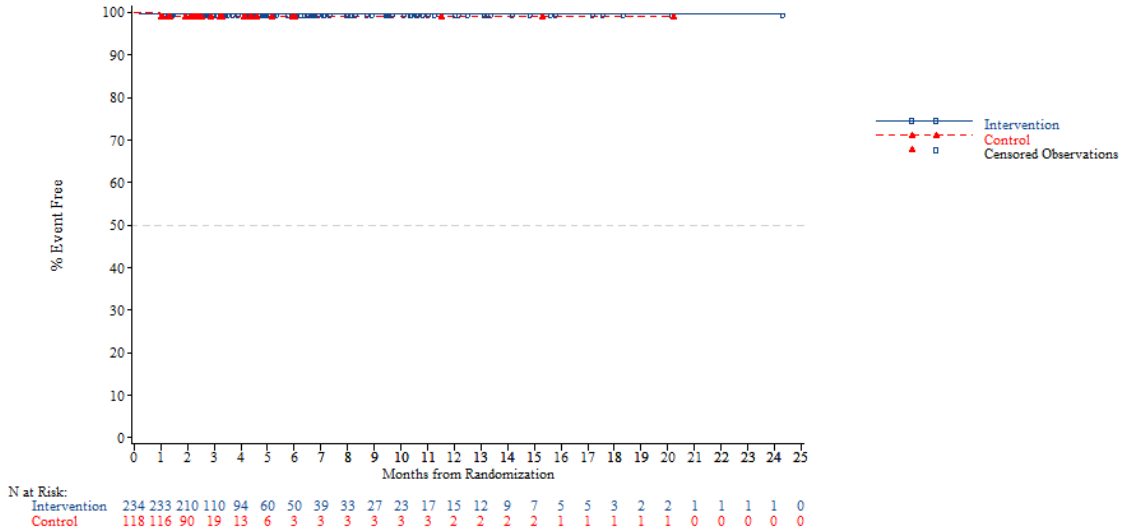


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

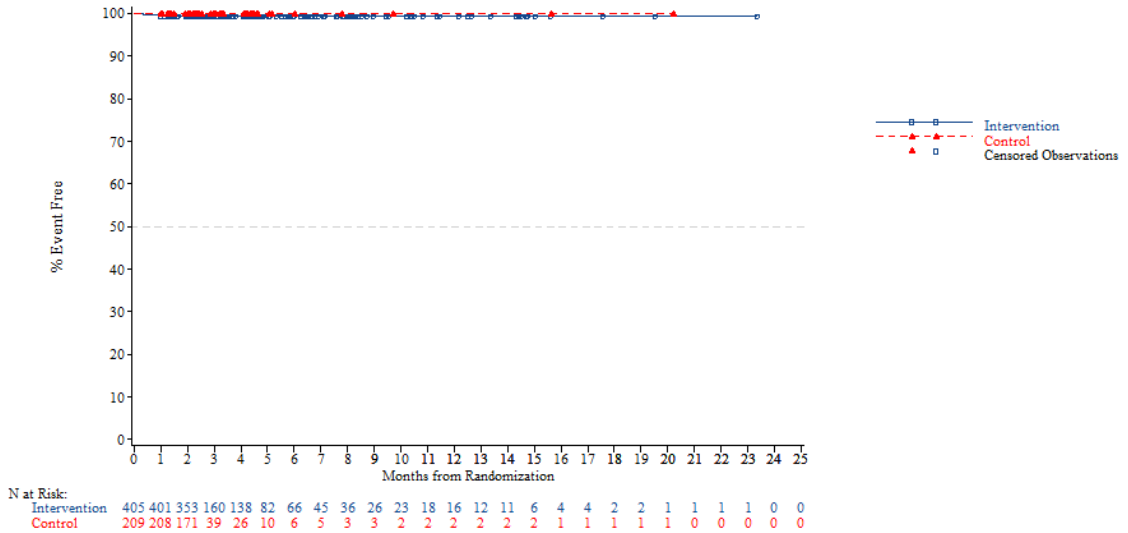
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

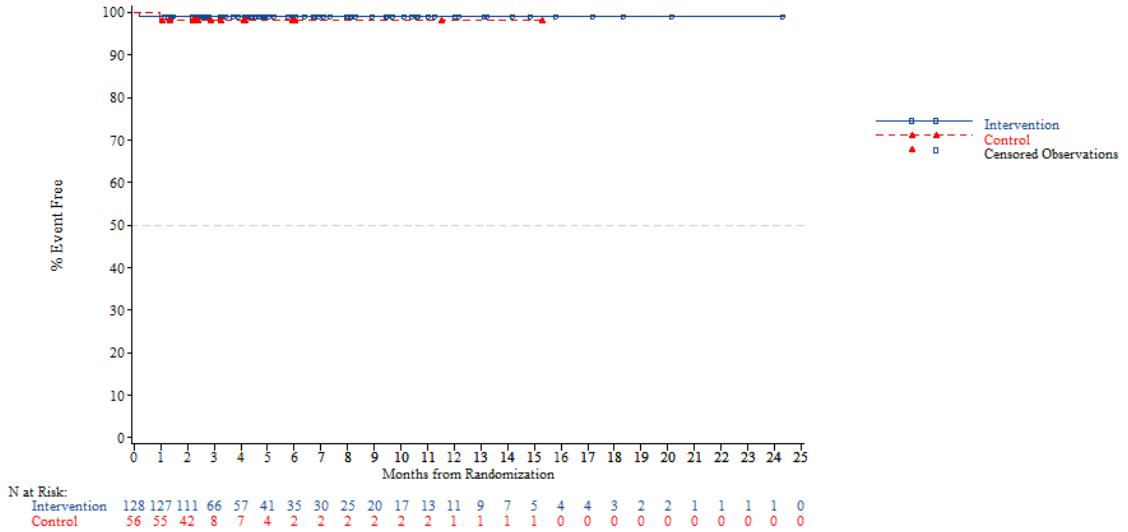


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

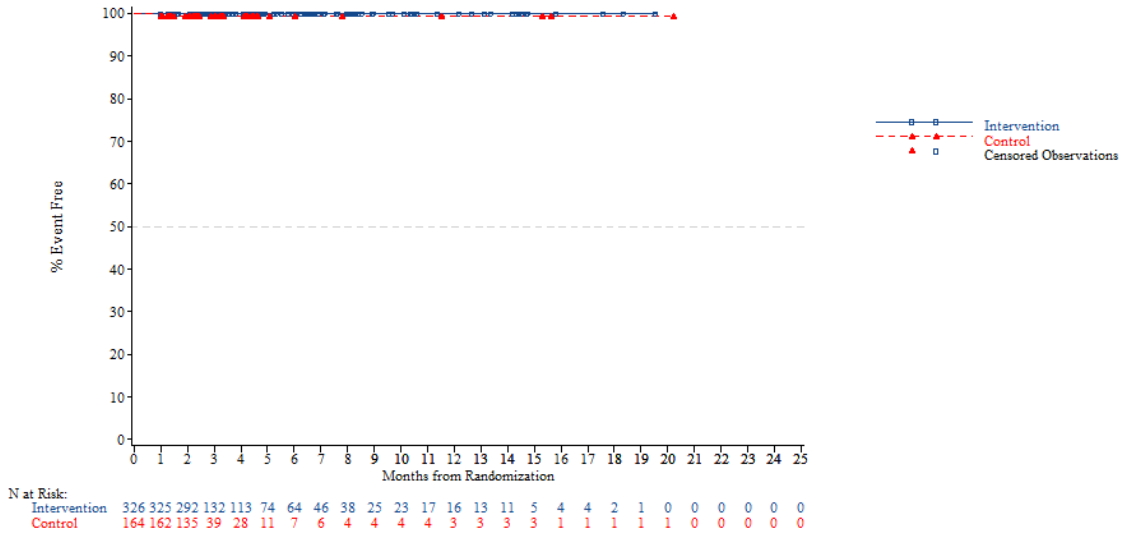
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

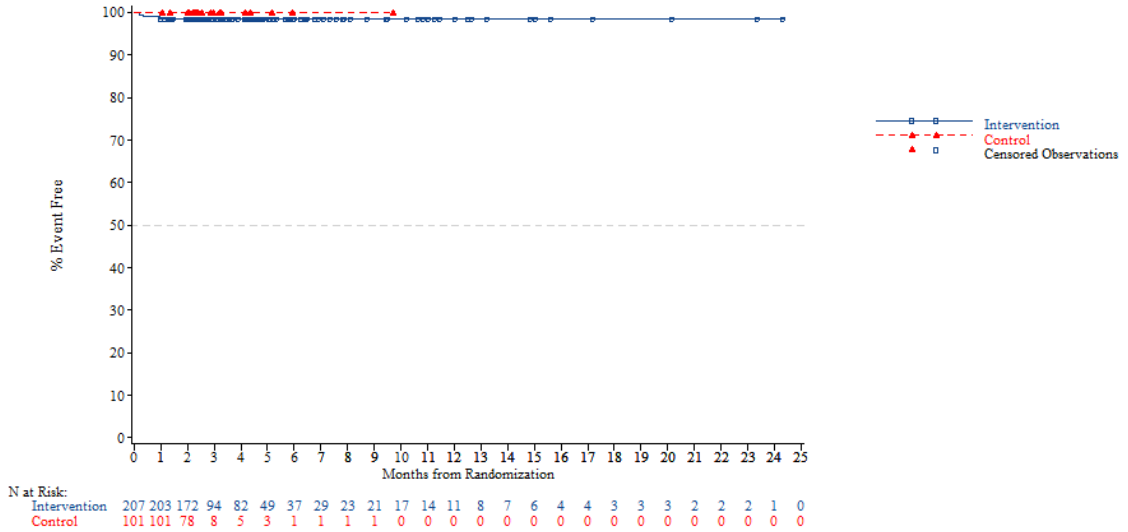


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

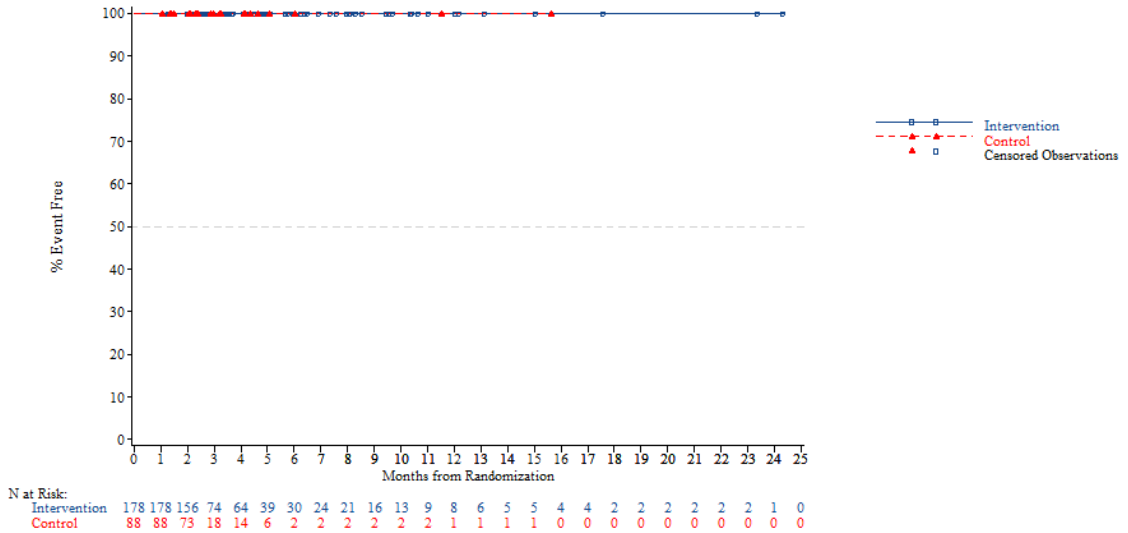
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

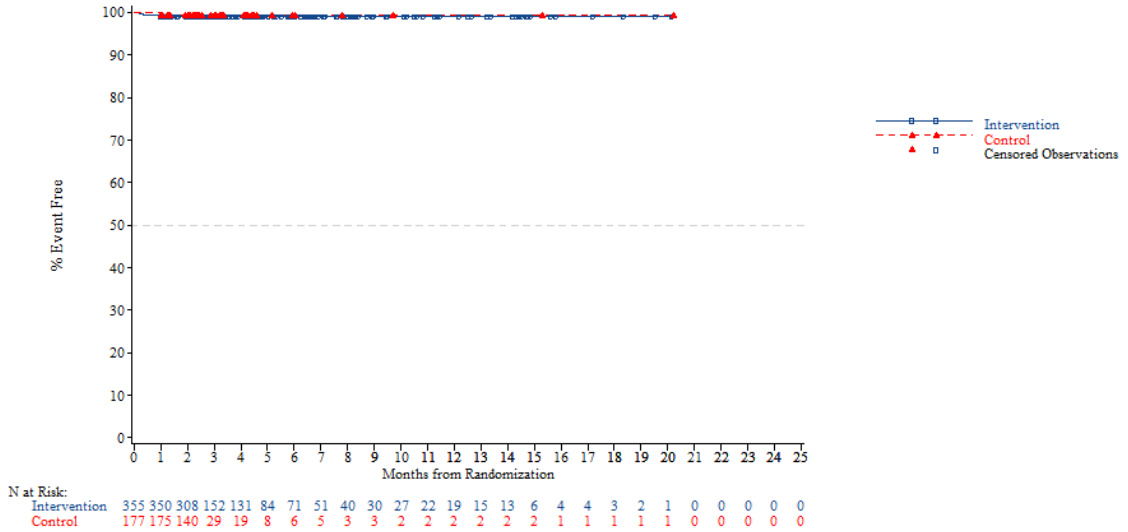


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

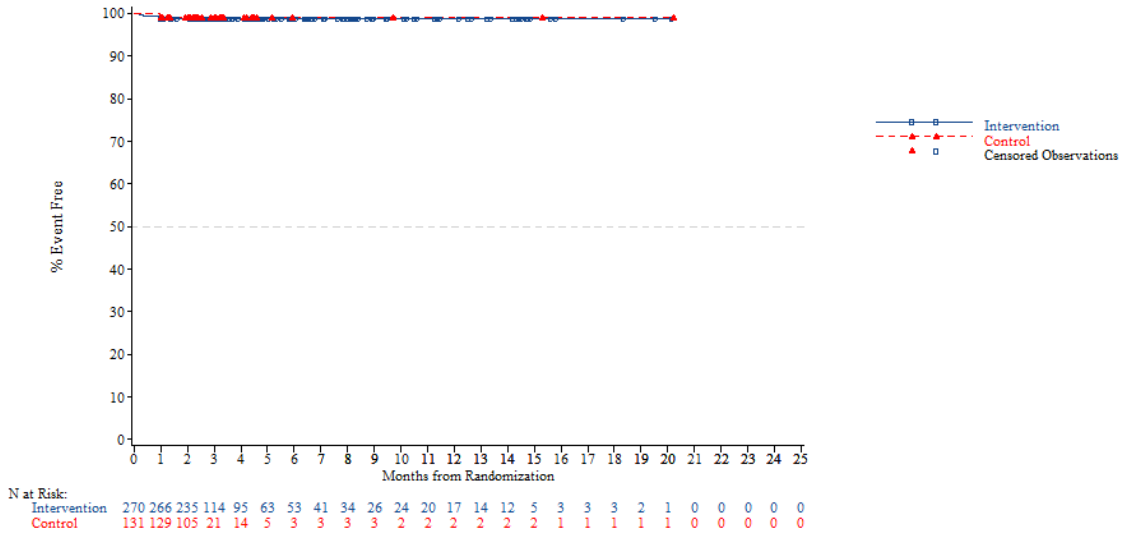
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

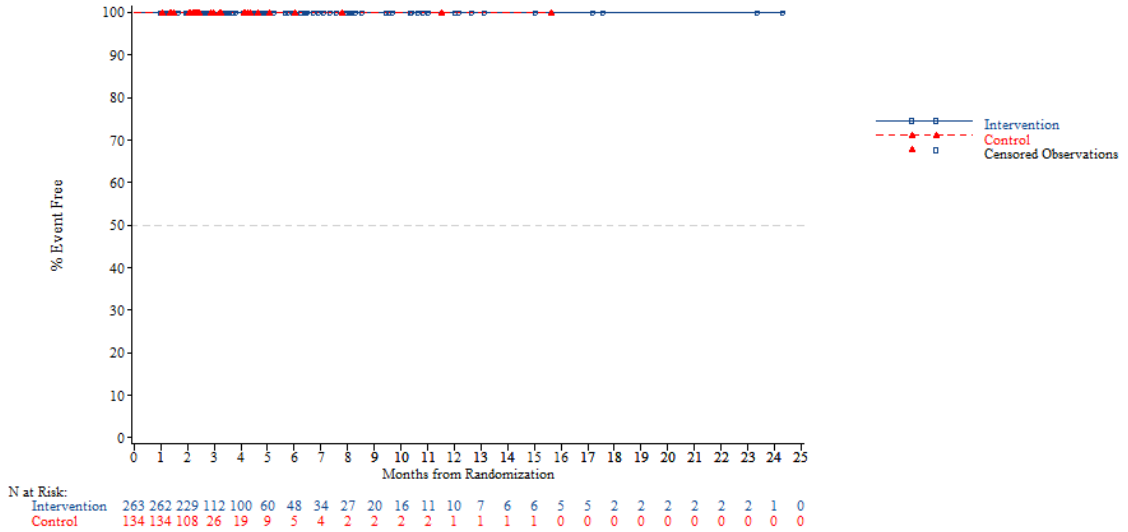


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

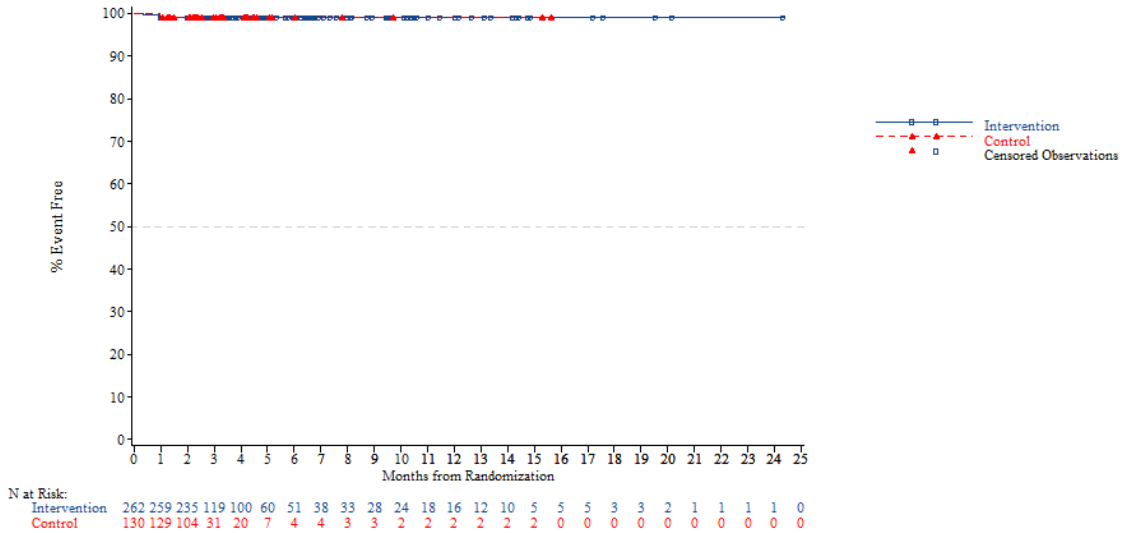
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

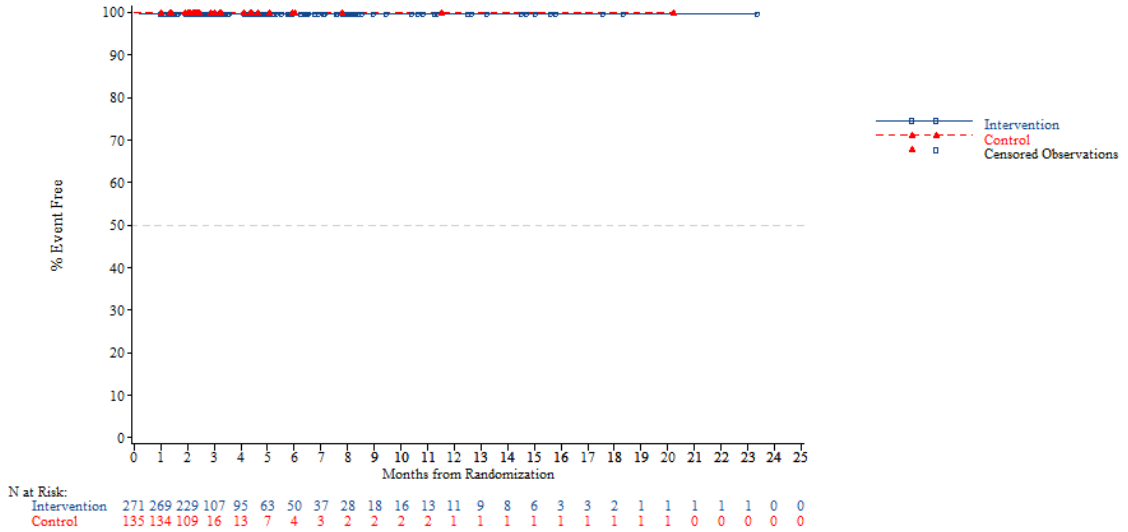


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

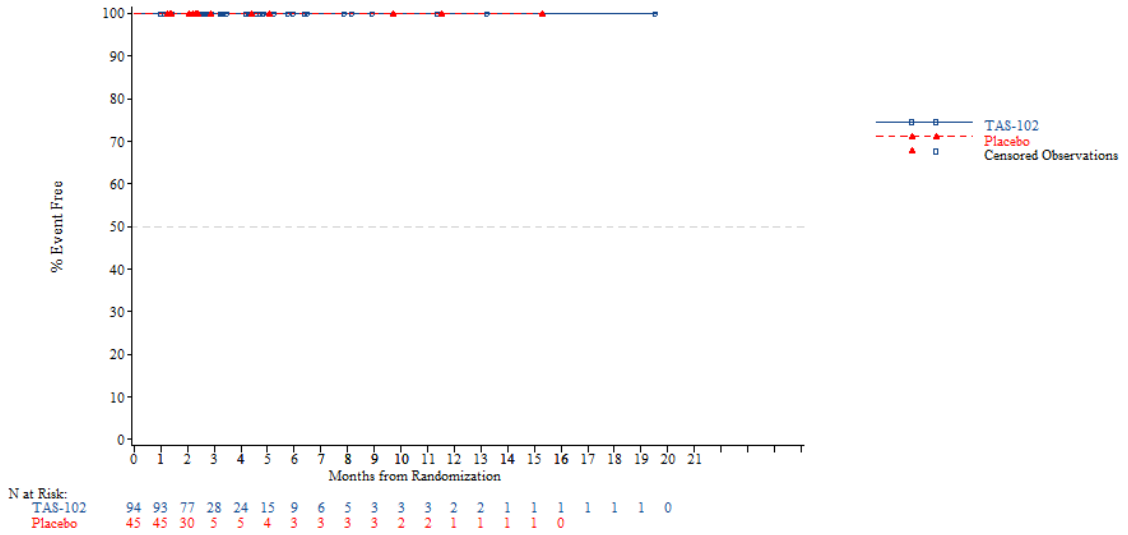
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

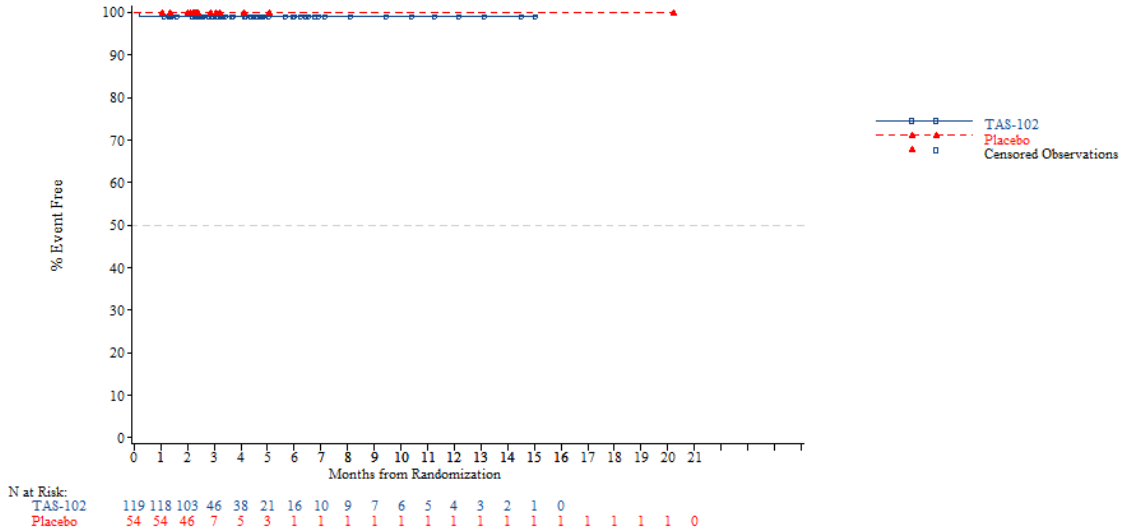


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

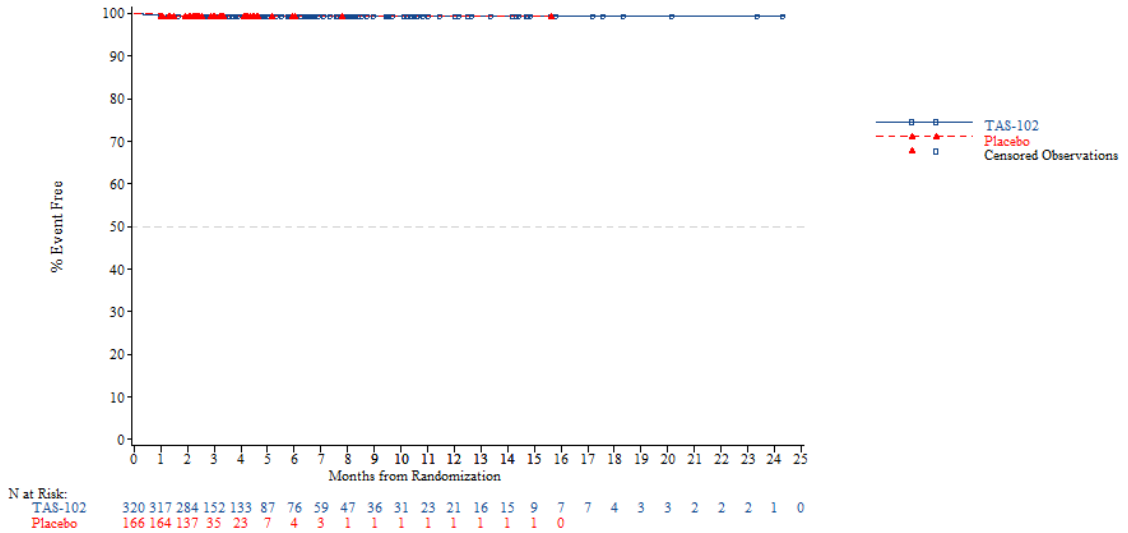
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

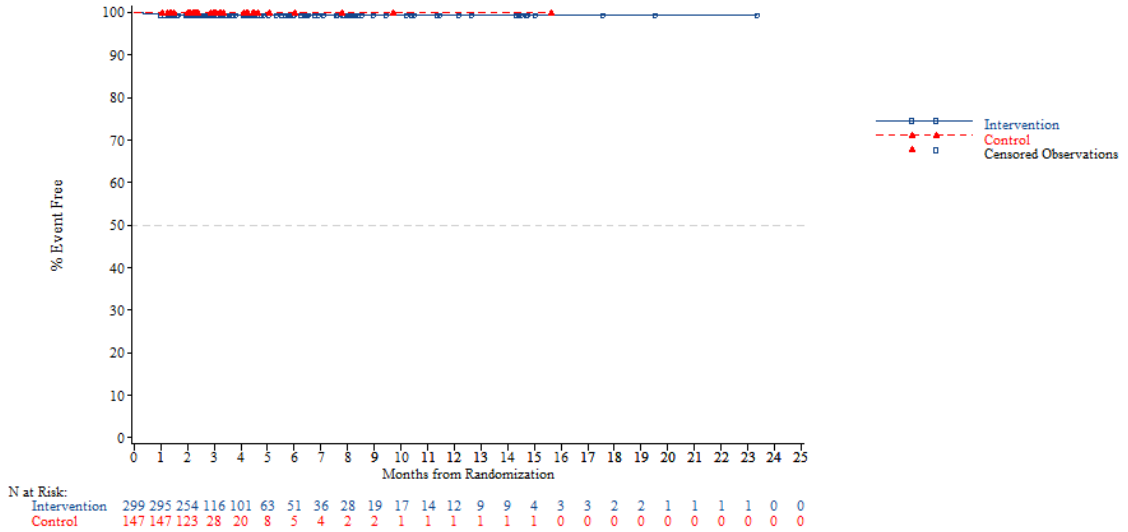


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

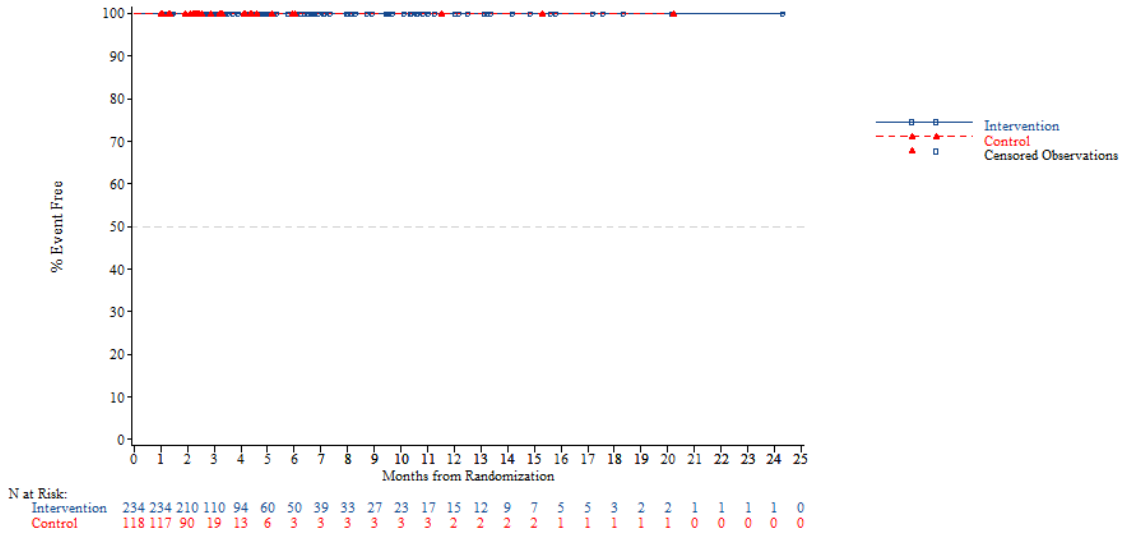
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

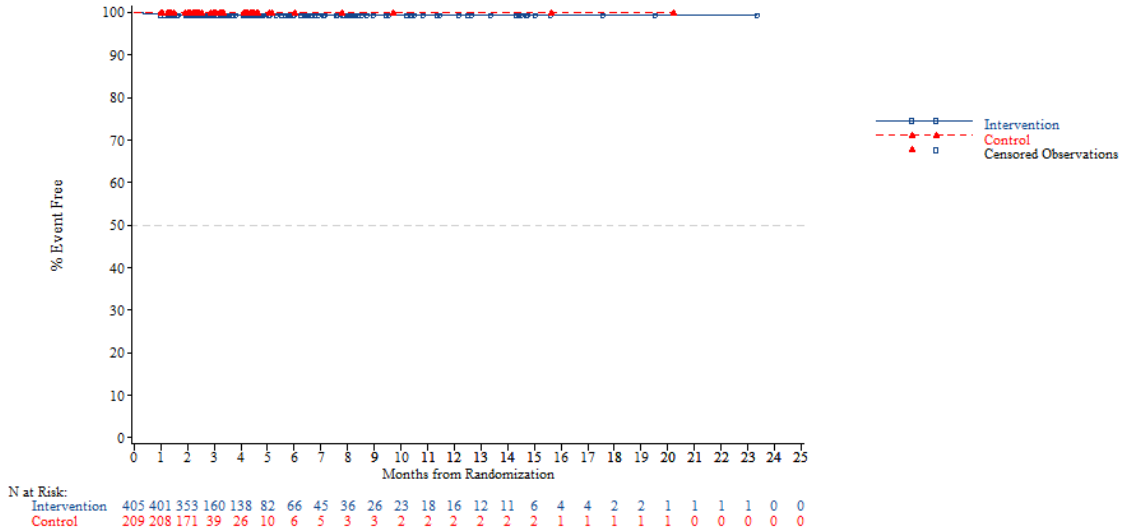


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

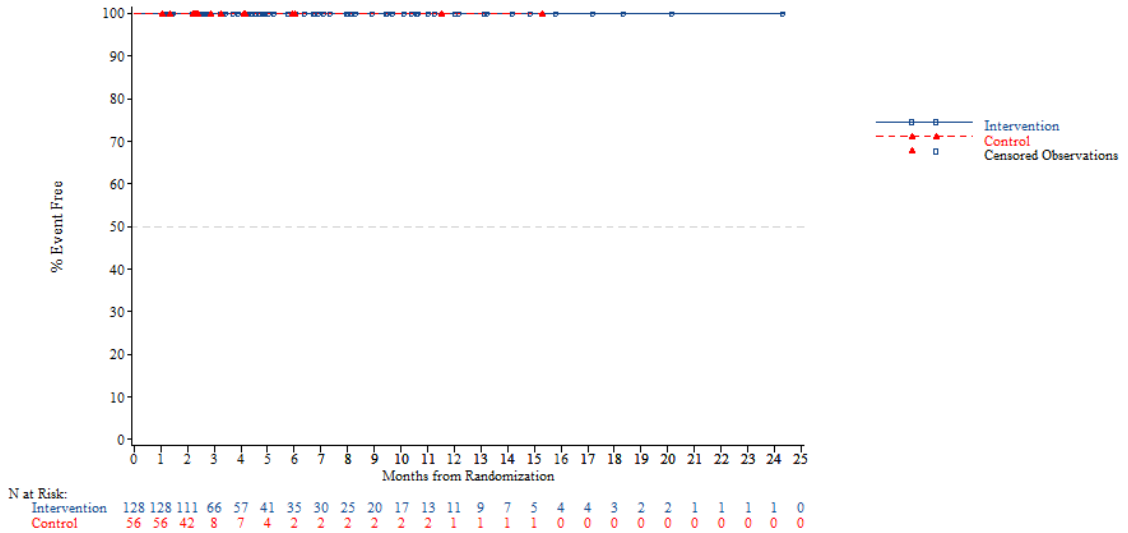
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

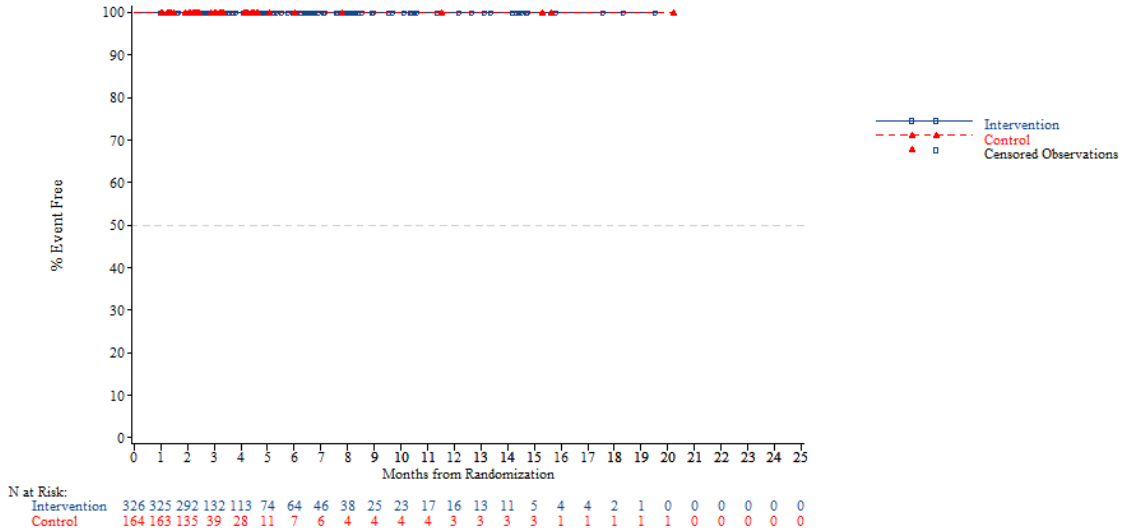


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

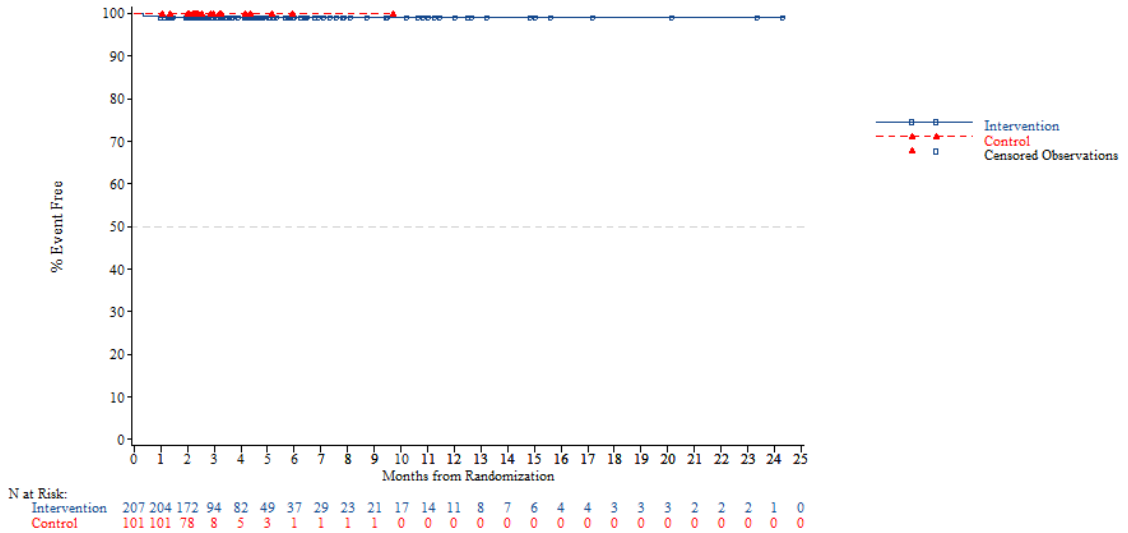
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

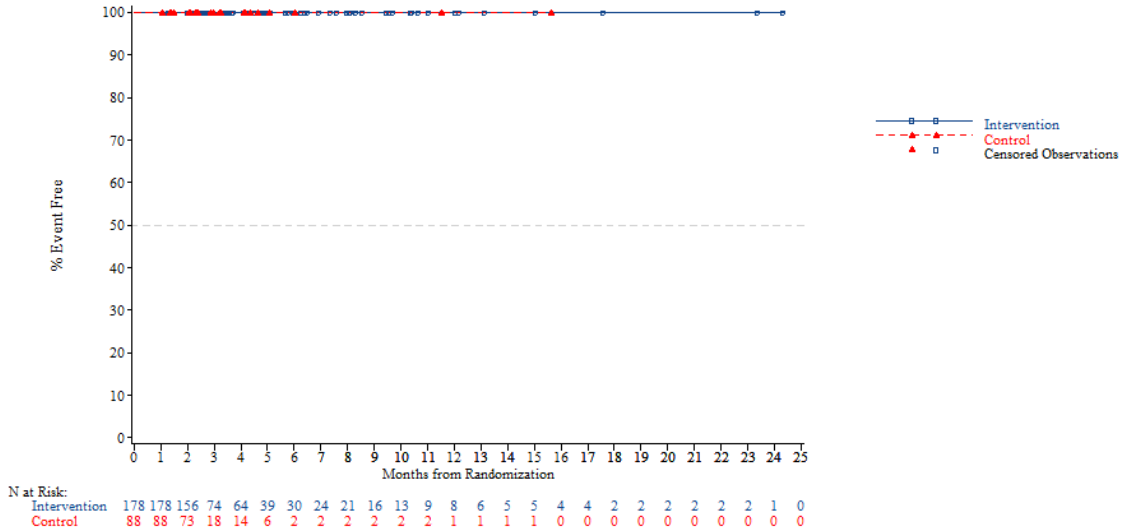


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

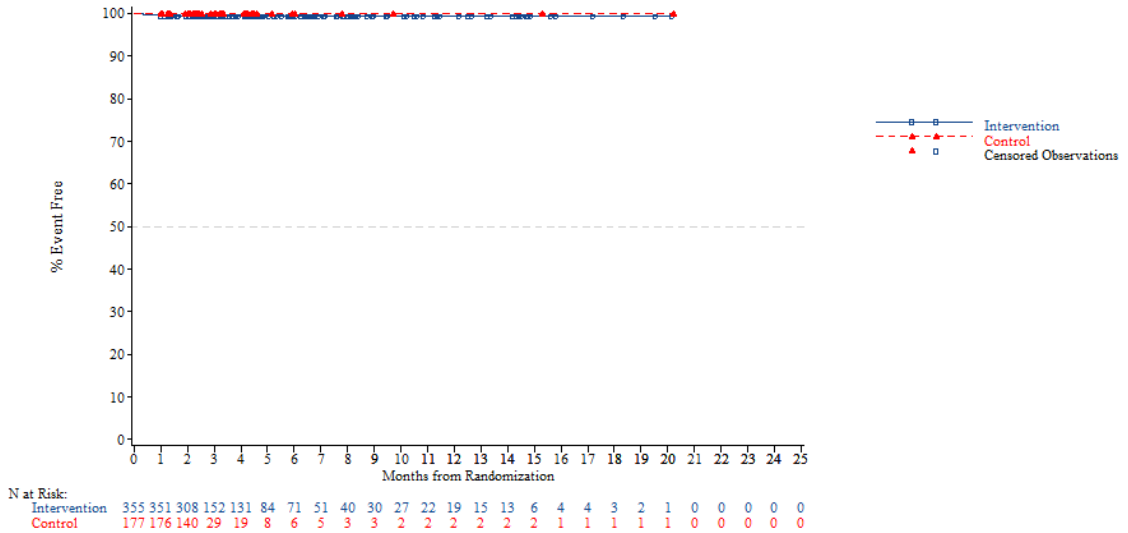
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

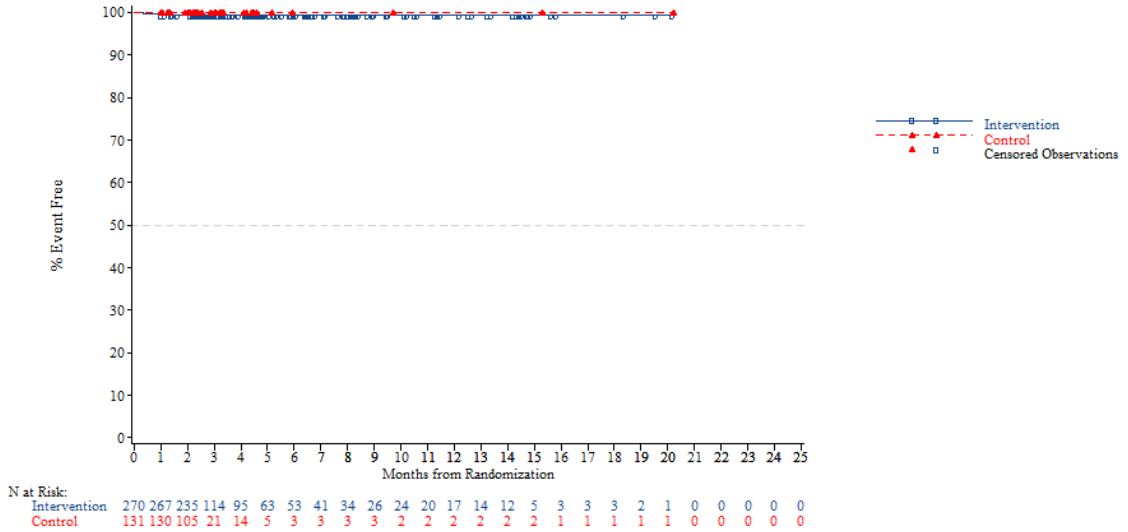


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

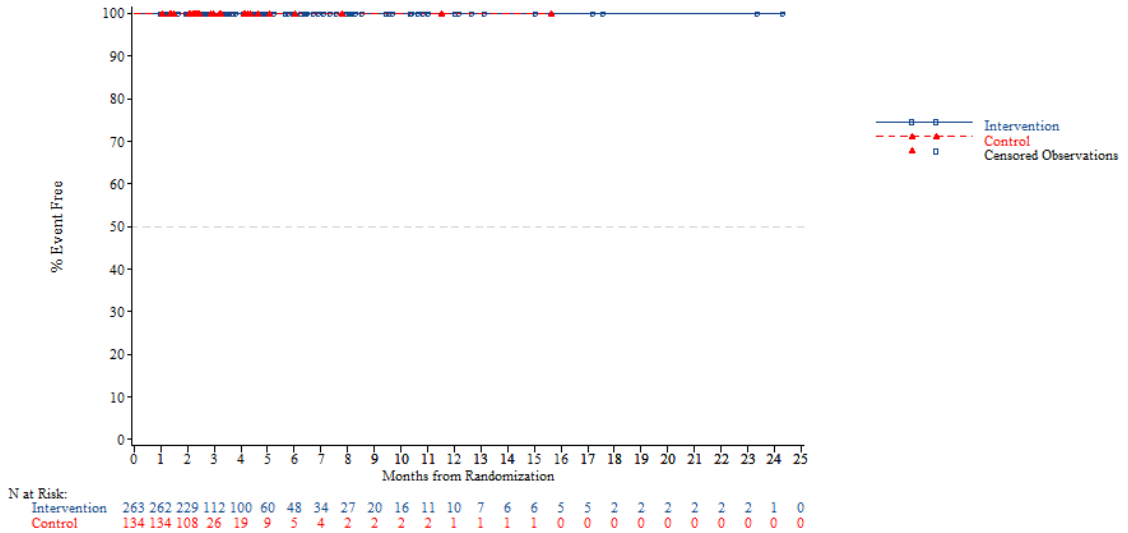
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

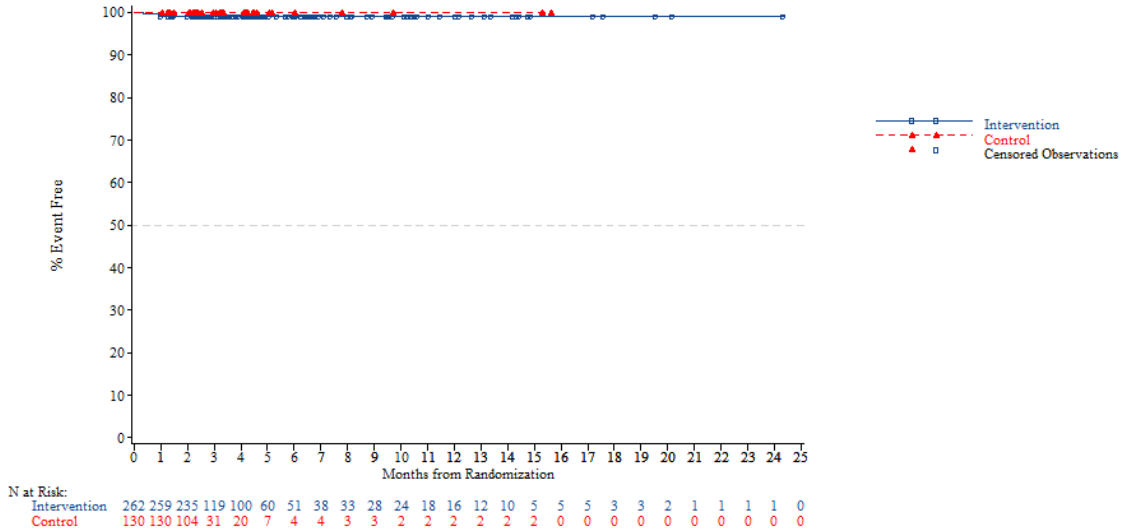


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

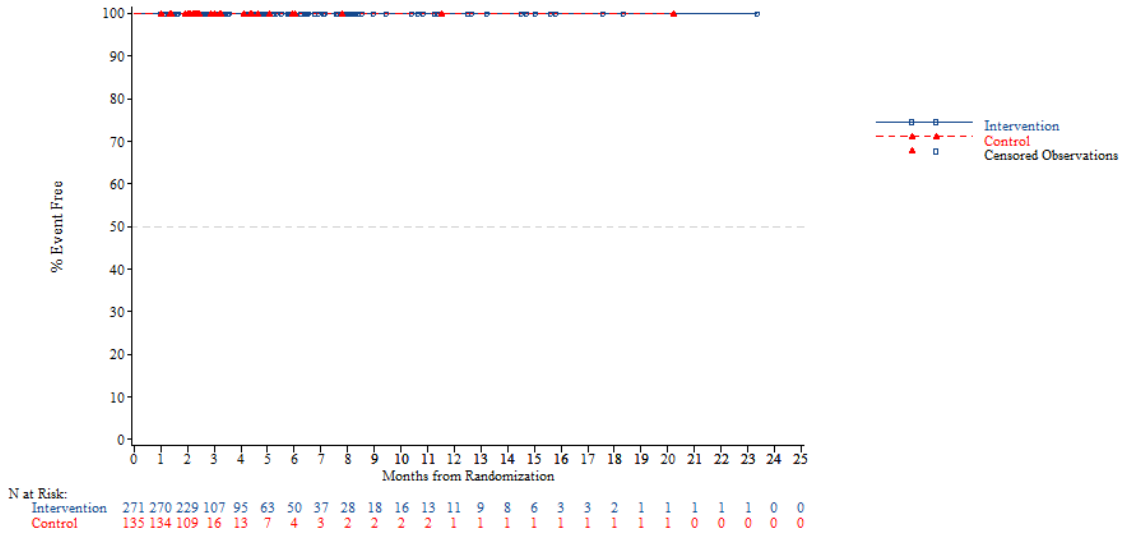
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

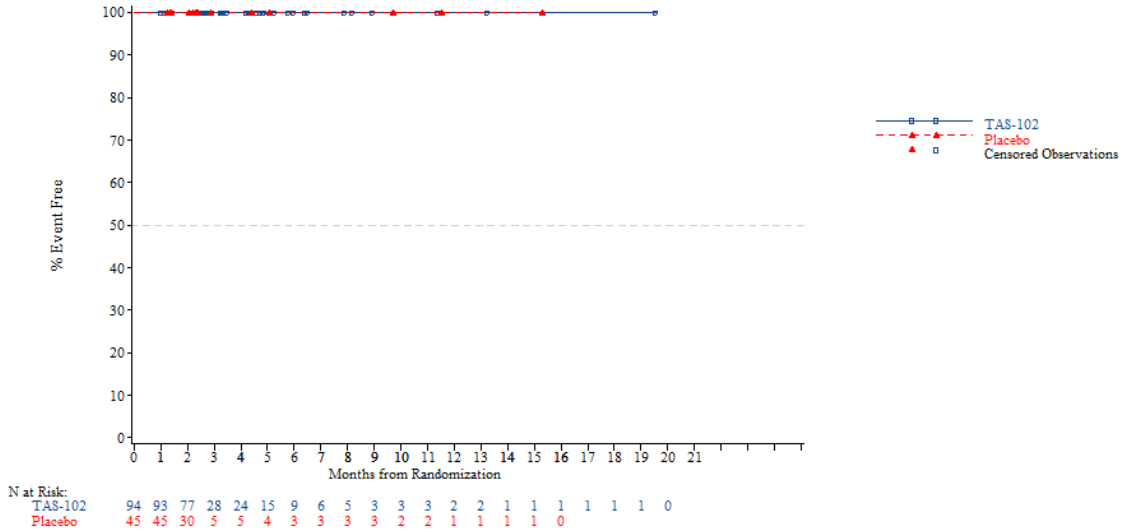


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

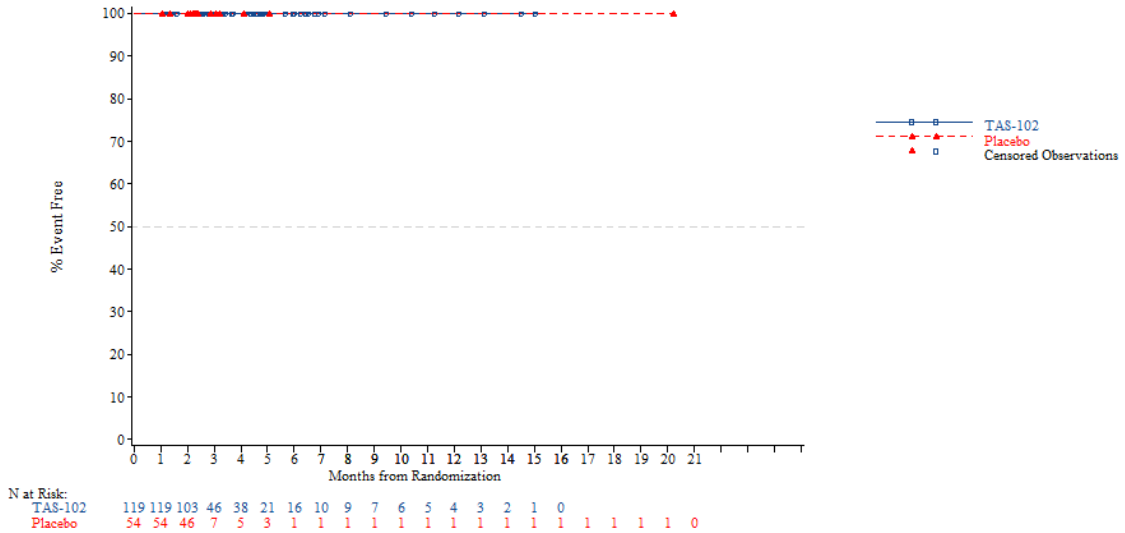
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

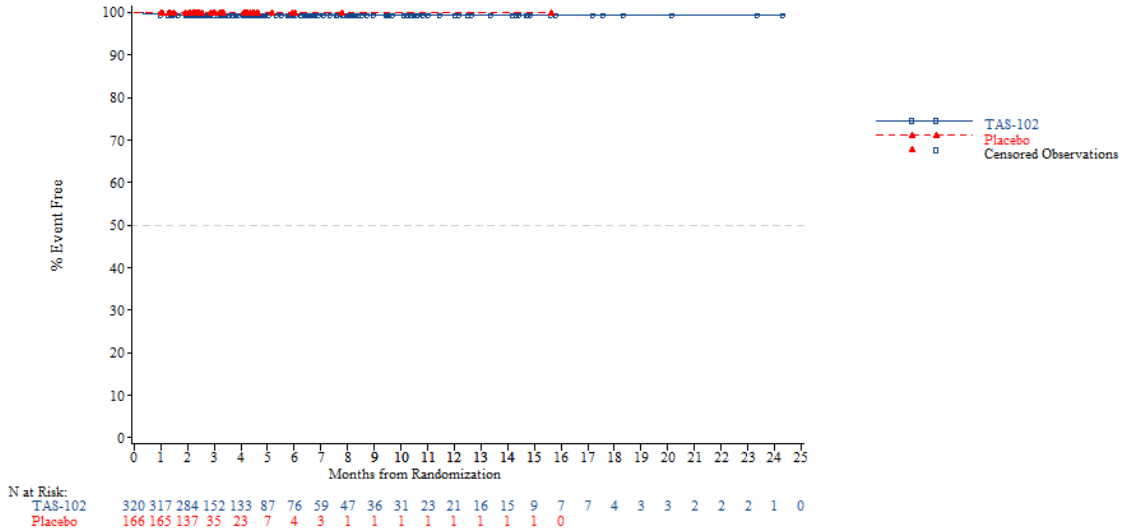


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

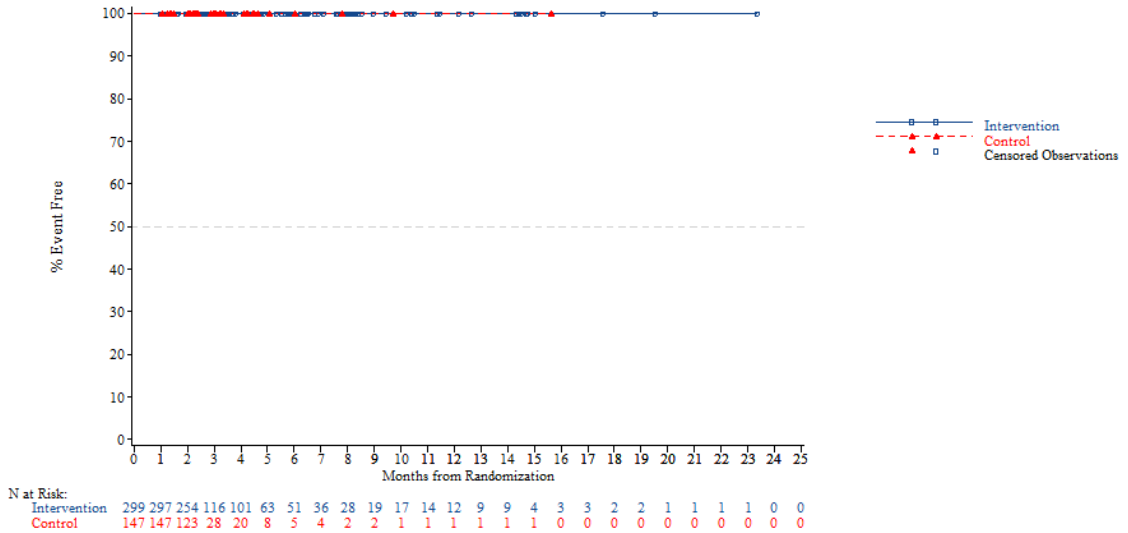
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

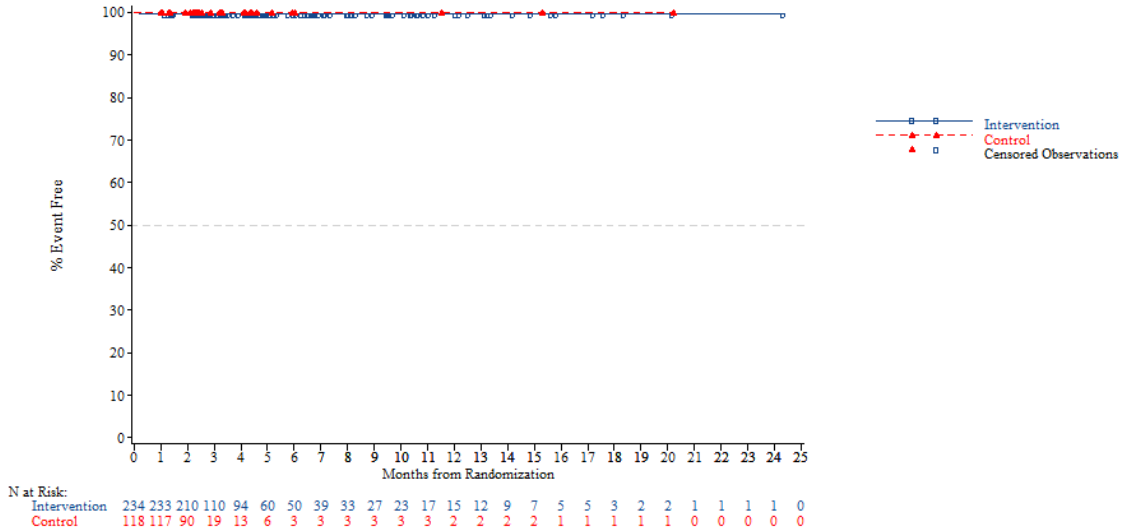


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Muscular weakness
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

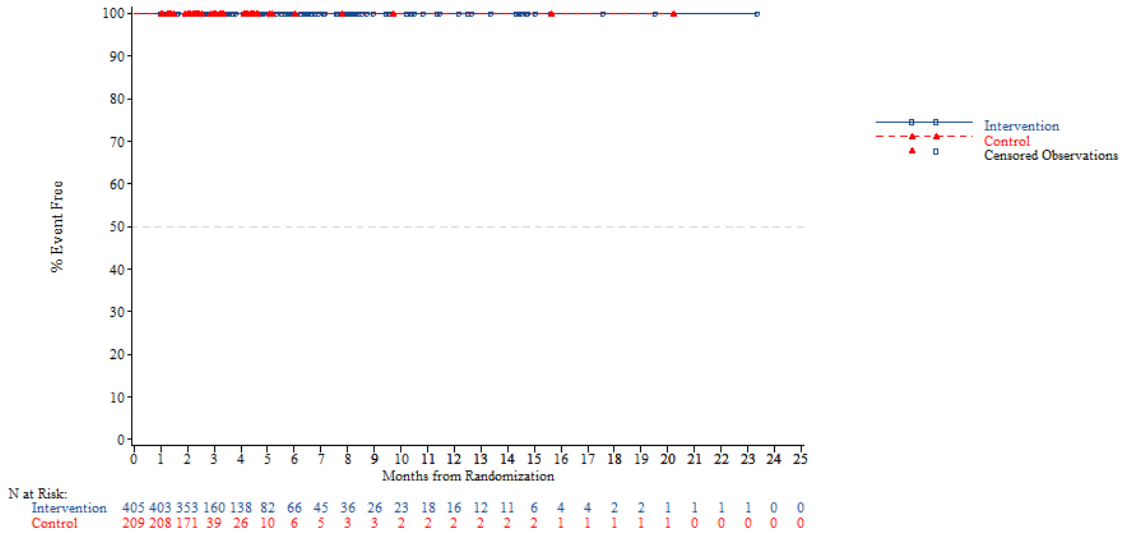
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Muscular weakness
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

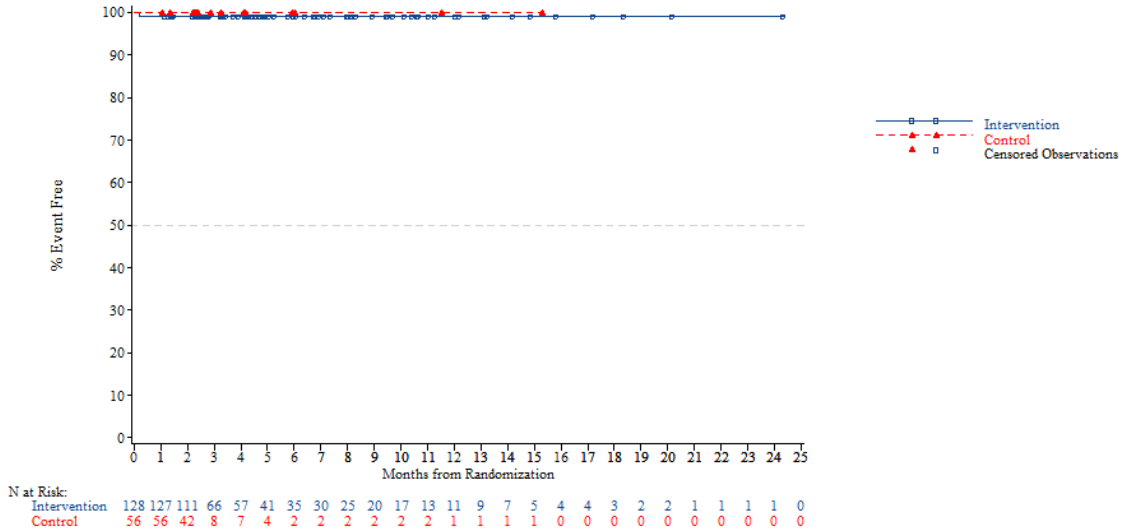


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Muscular weakness
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

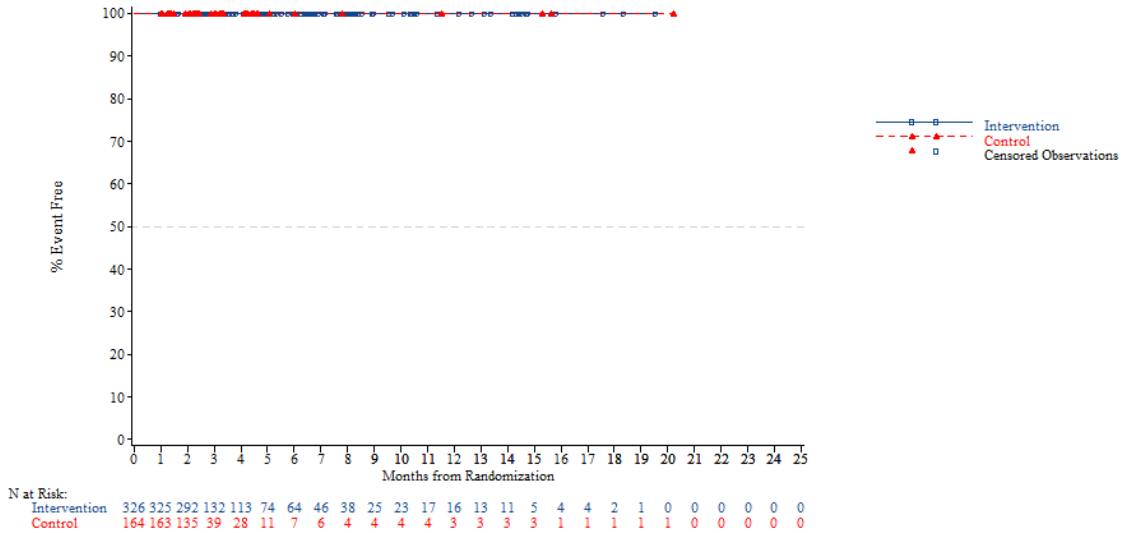
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Muscular weakness
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

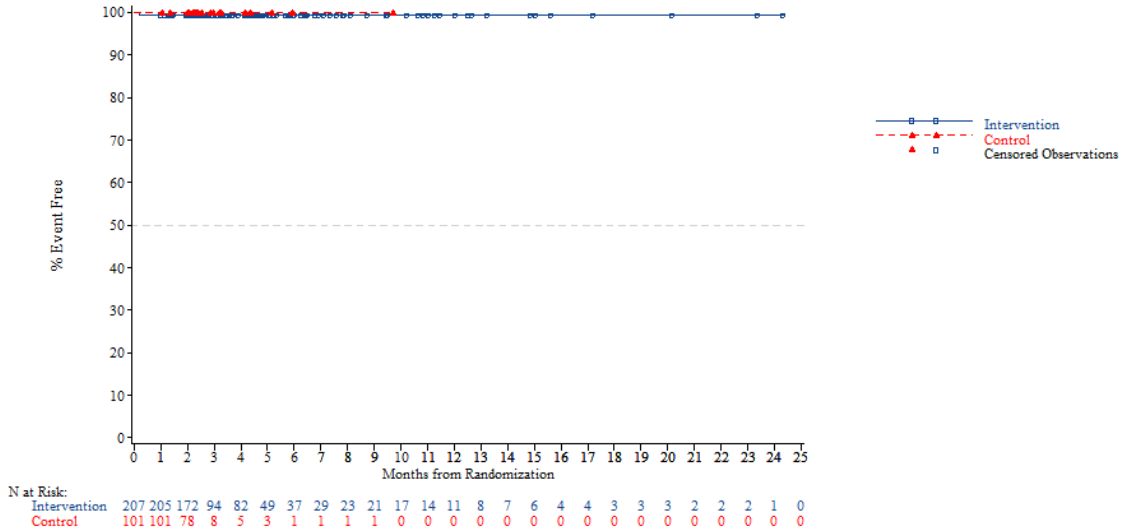


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Muscular weakness
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

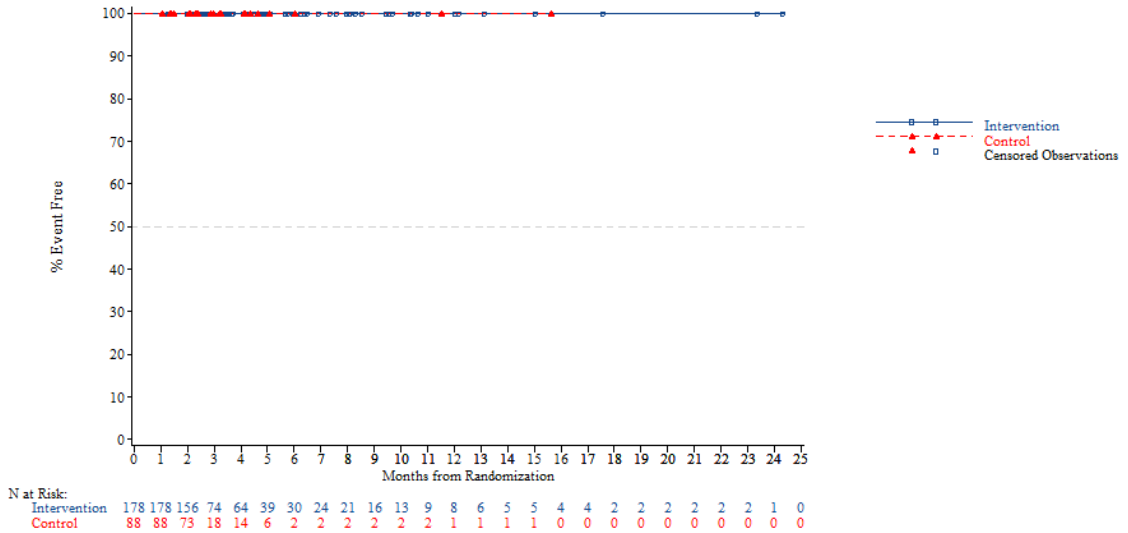
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Muscular weakness
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

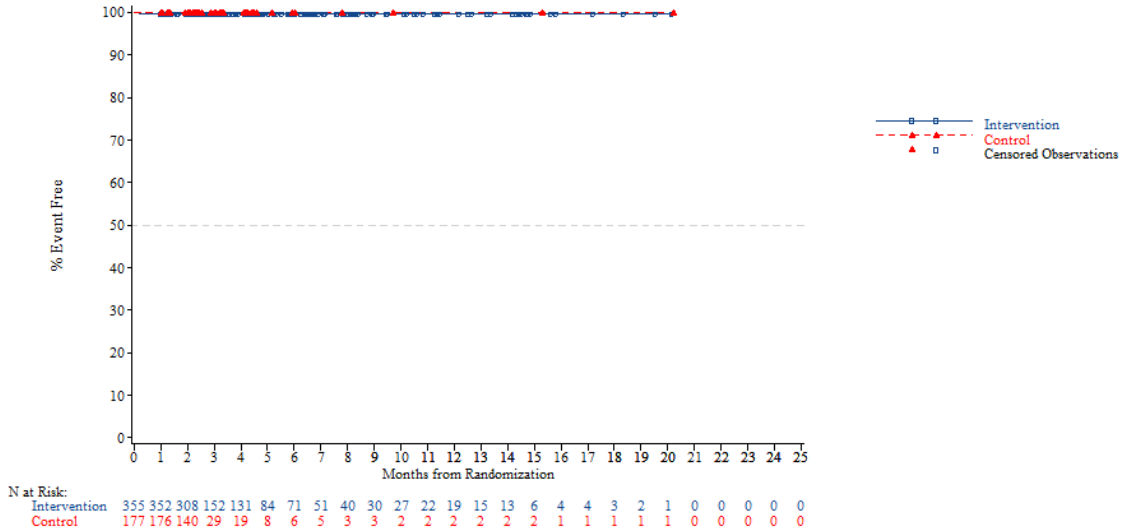


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Muscular weakness
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

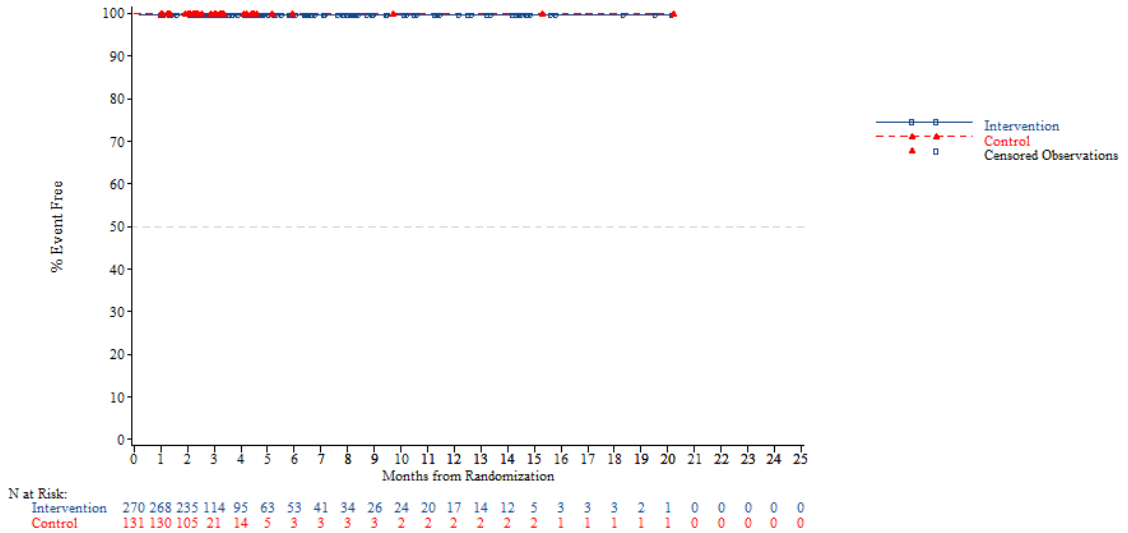
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Muscular weakness
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

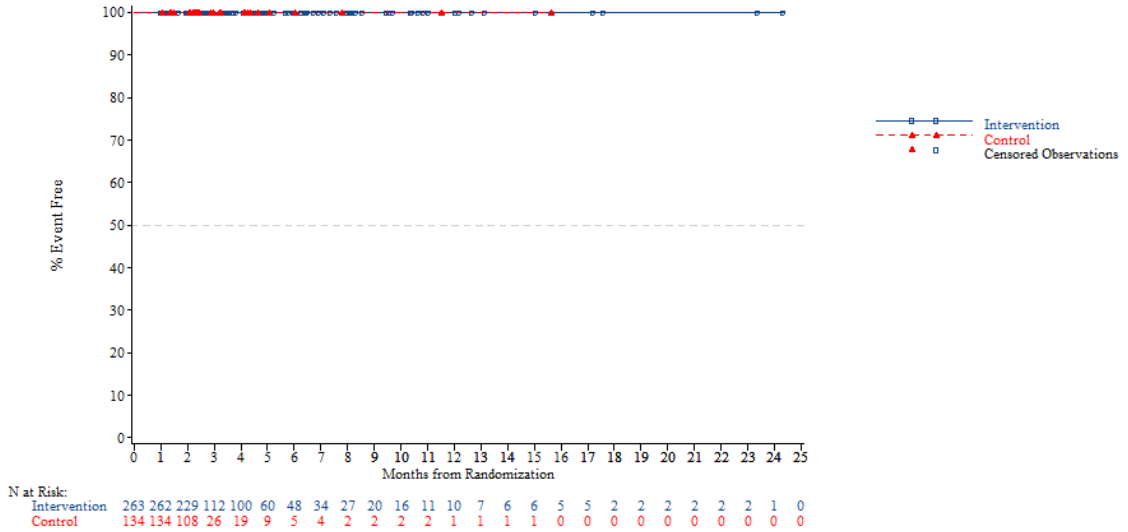


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Muscular weakness
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

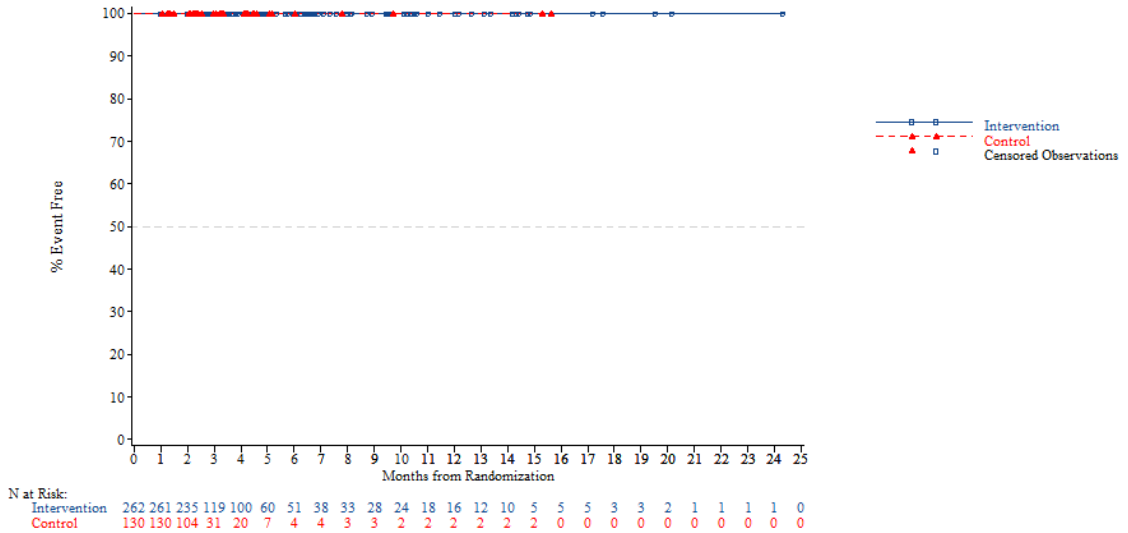
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Muscular weakness
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

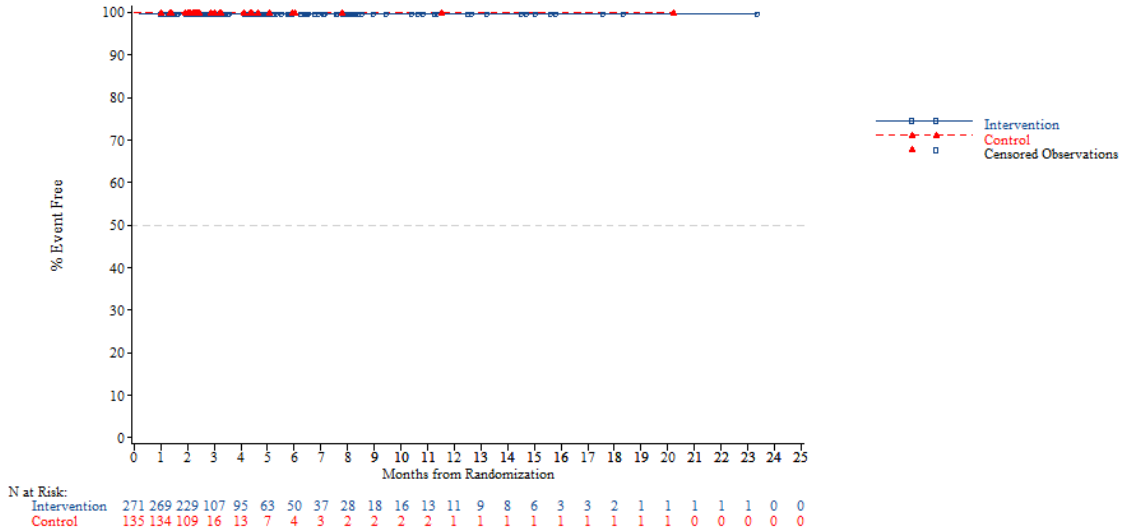


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Muscular weakness
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

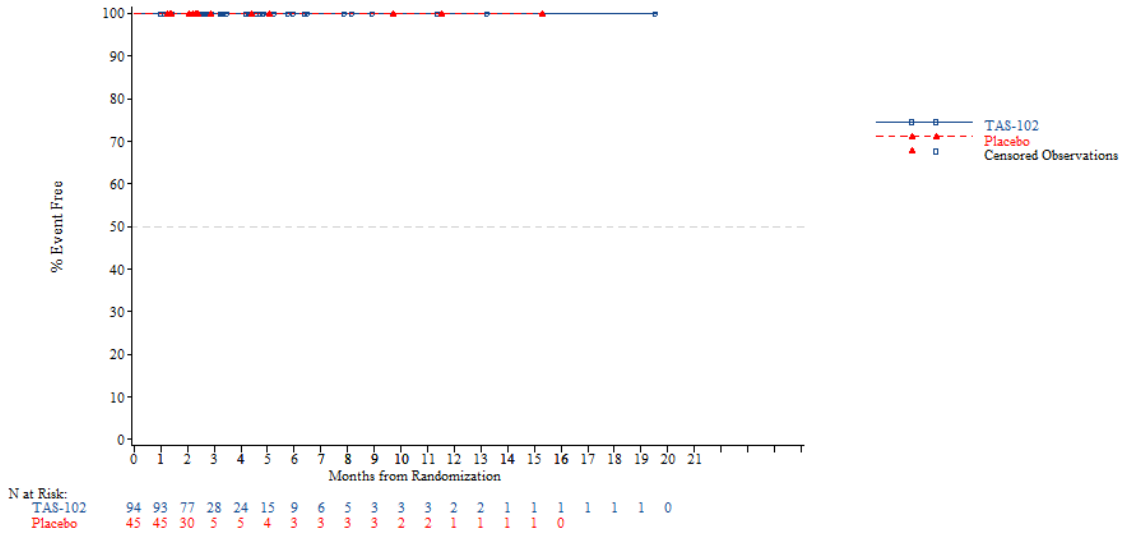
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Muscular weakness
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

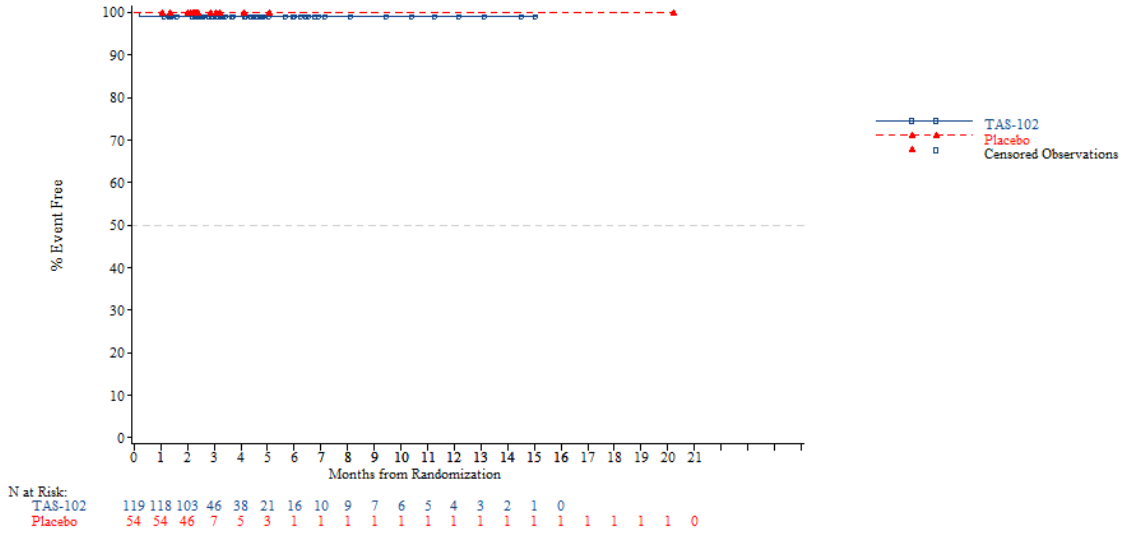


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Muscular weakness
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

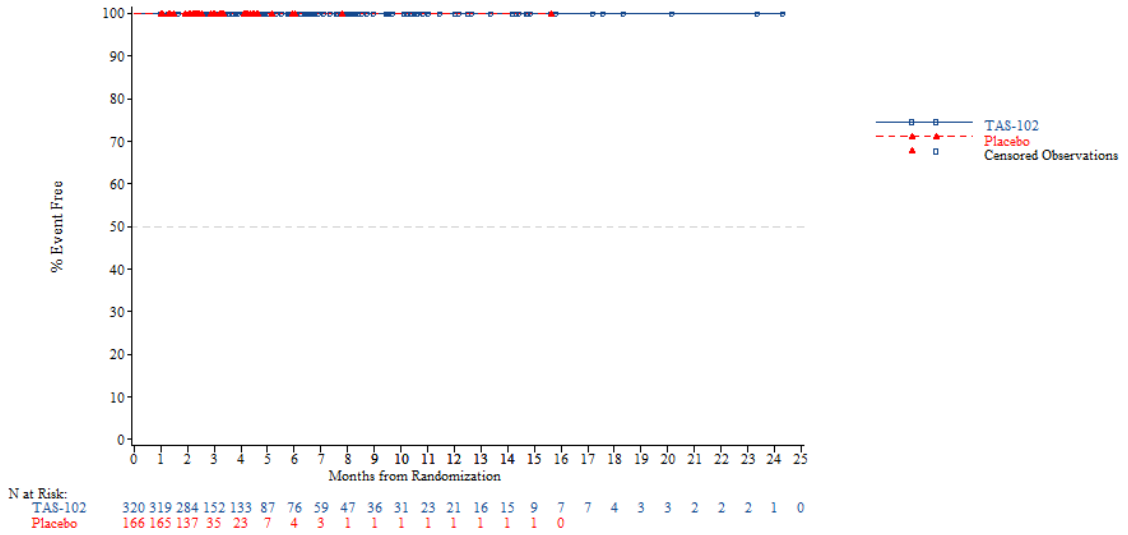
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Muscular weakness
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

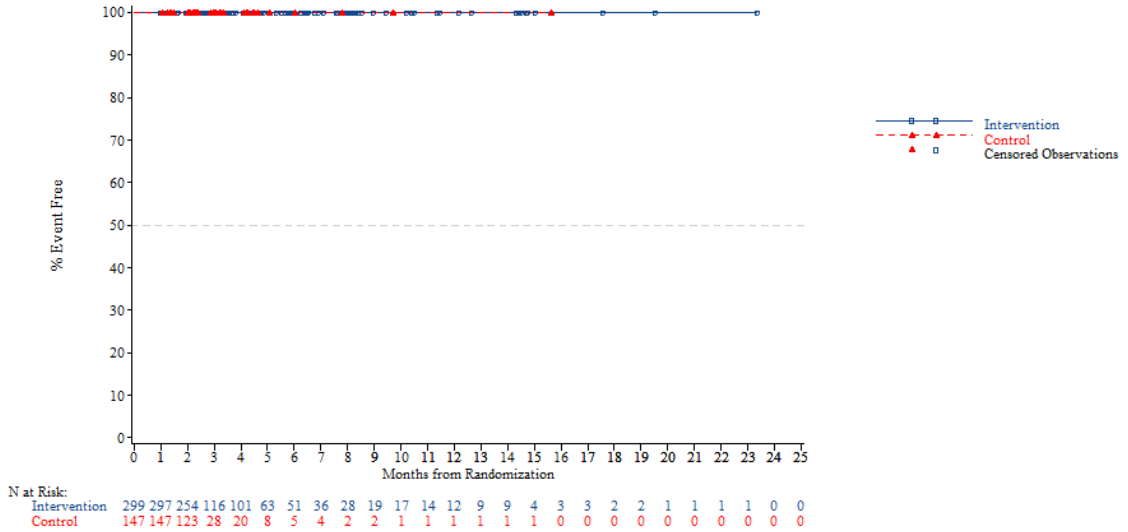


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Muscular weakness
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

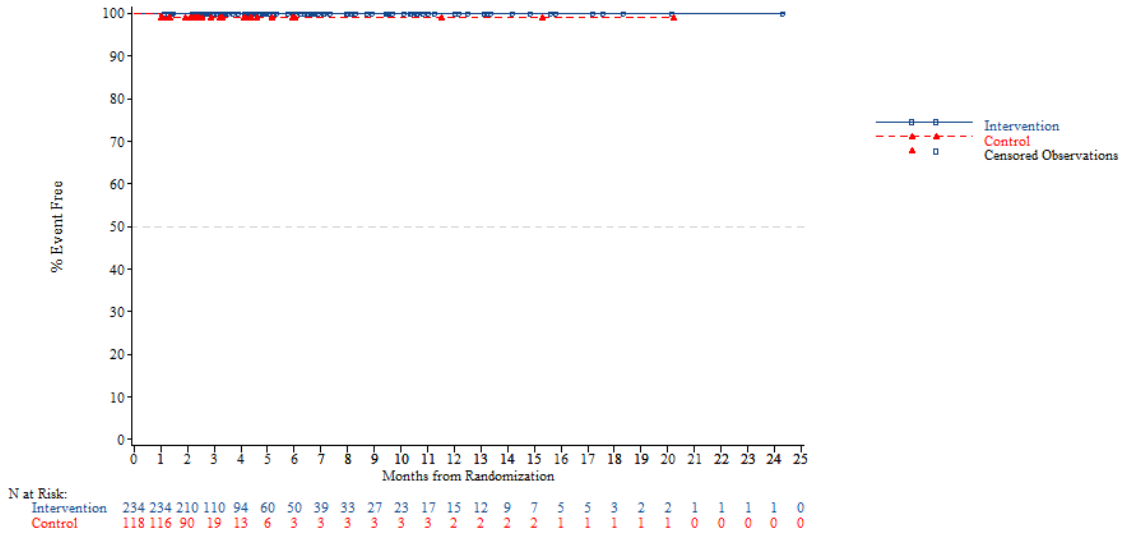
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

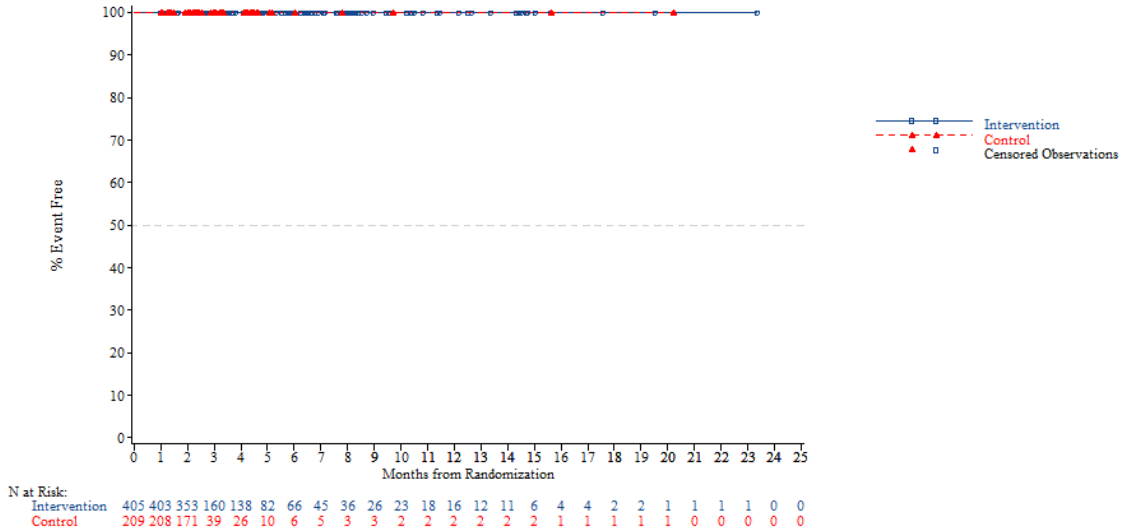


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

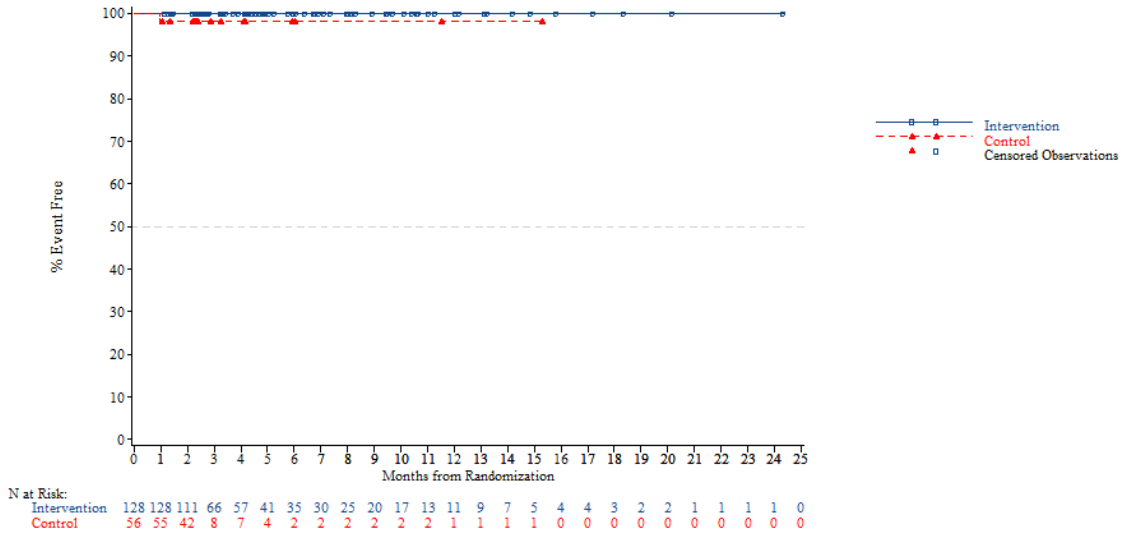
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

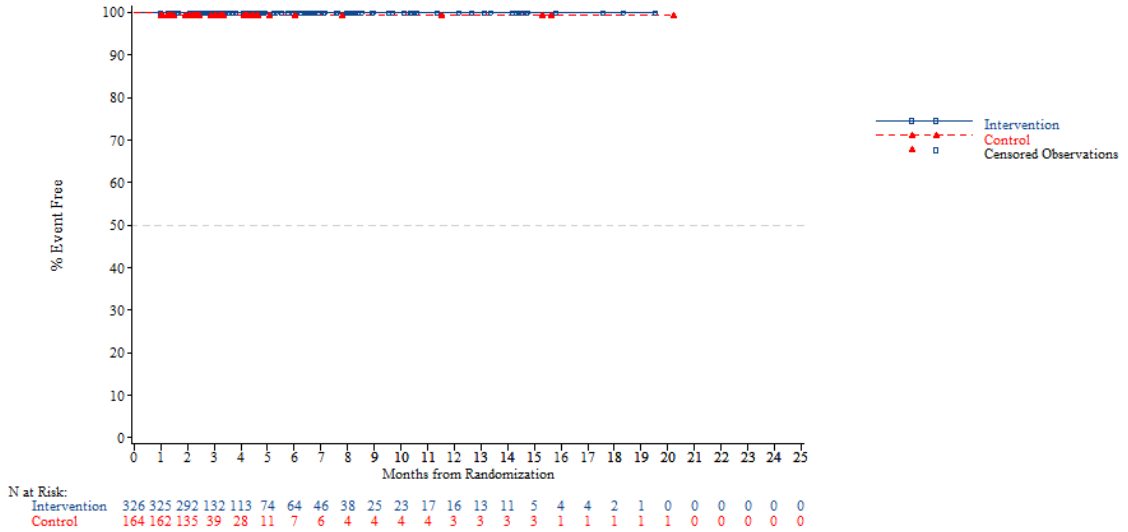


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

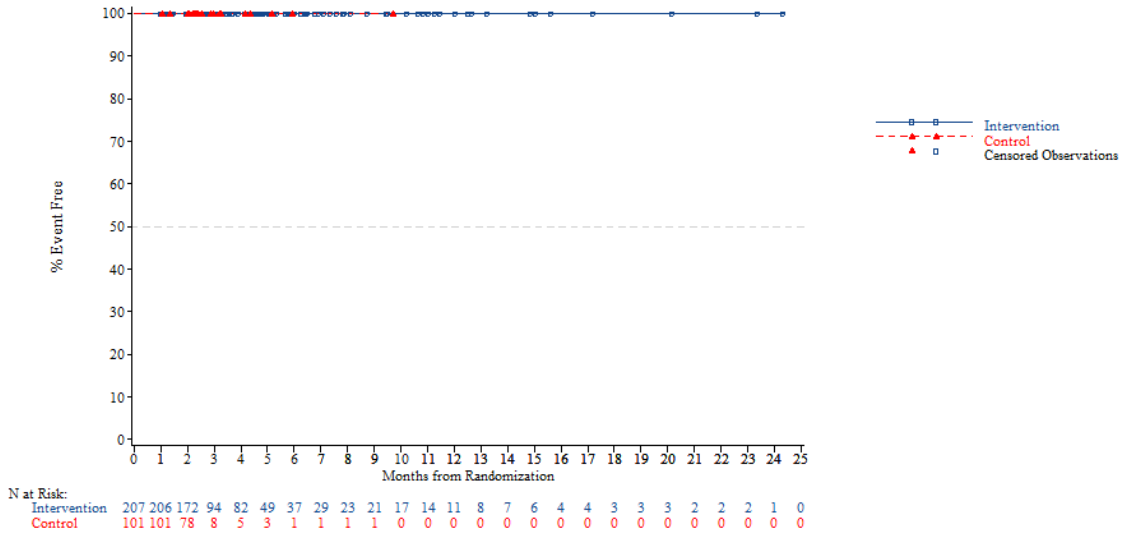
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

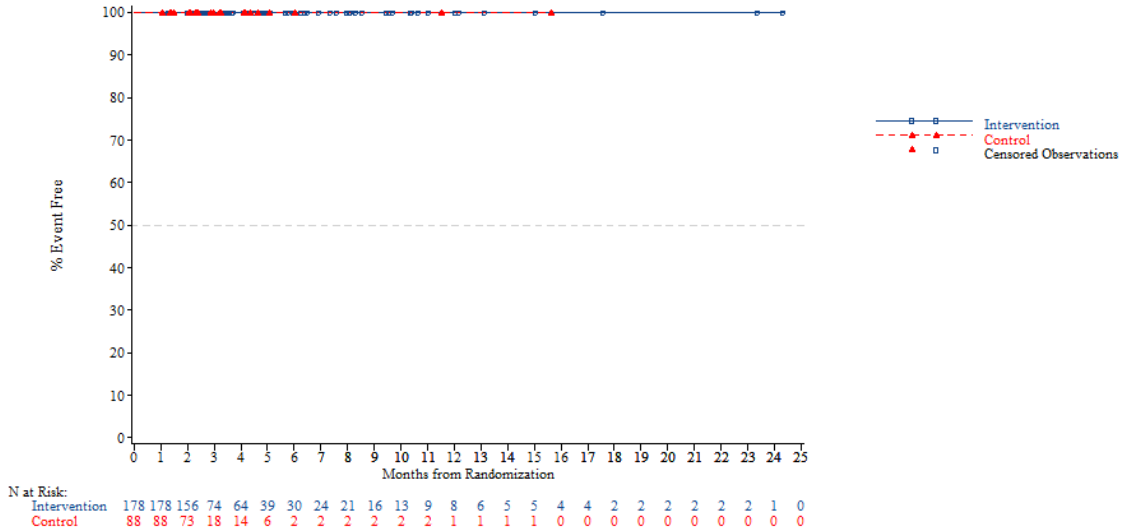


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

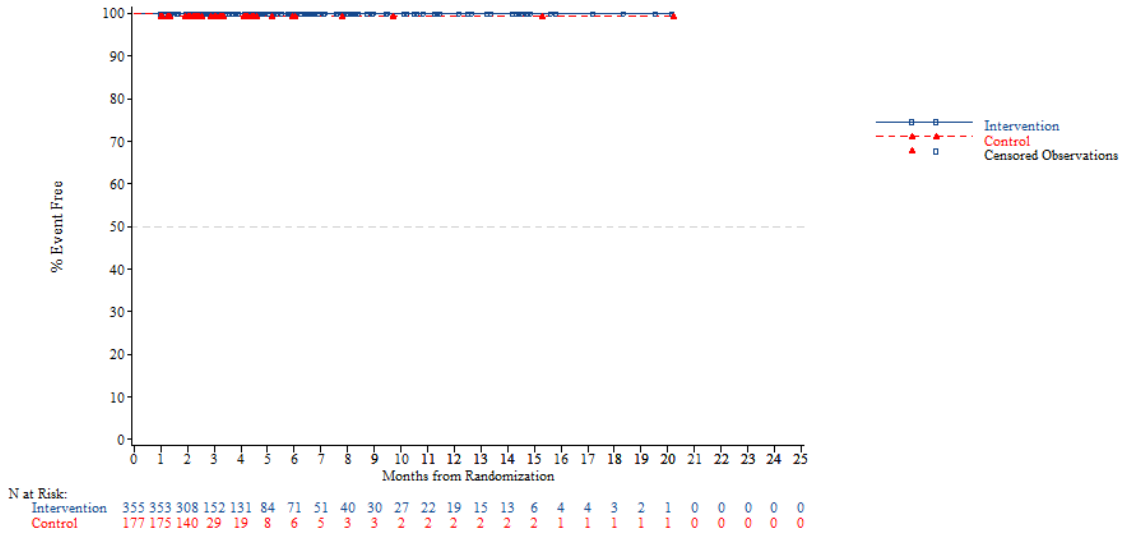
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

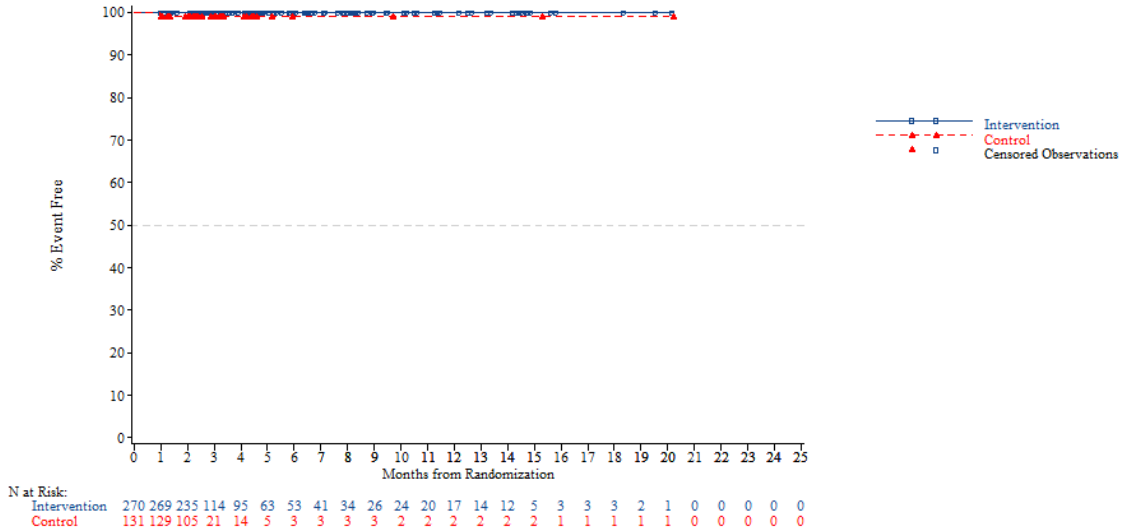


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

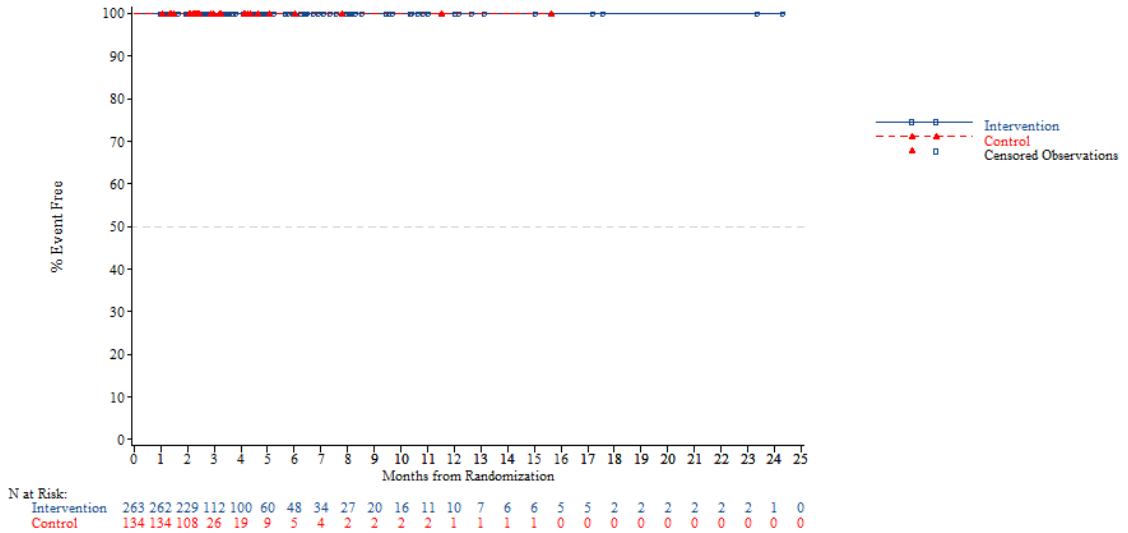
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

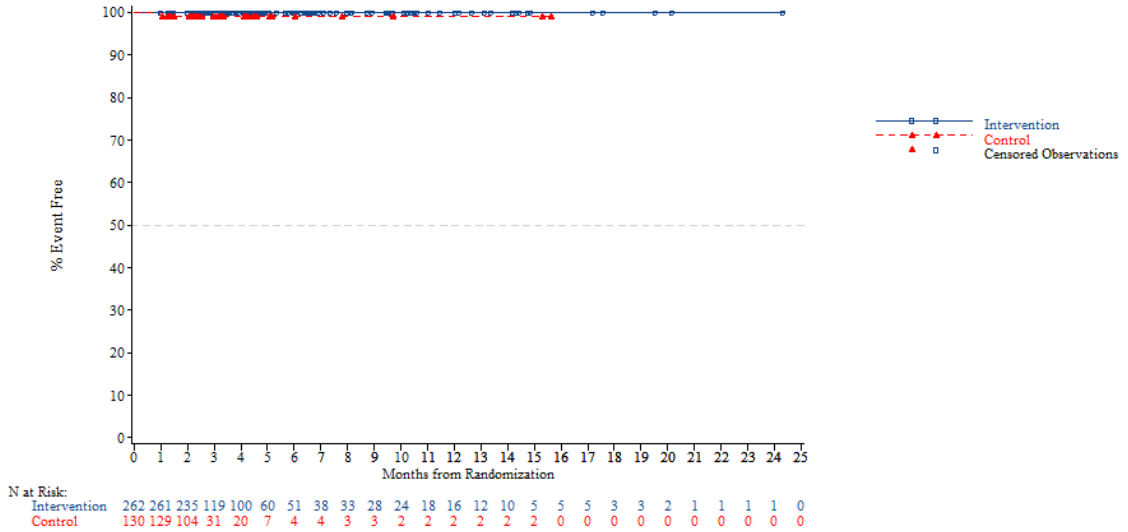


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

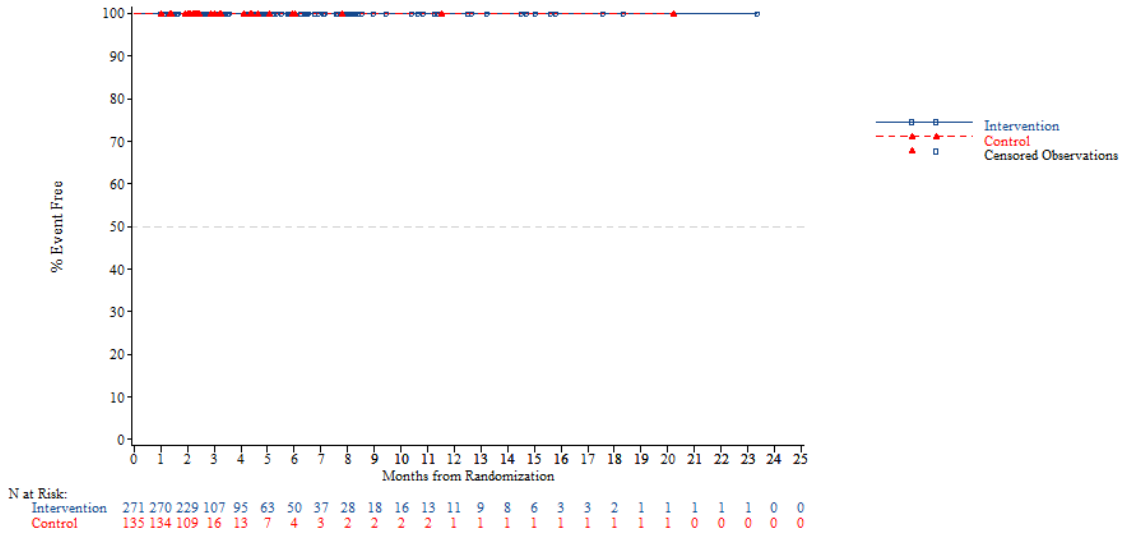
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

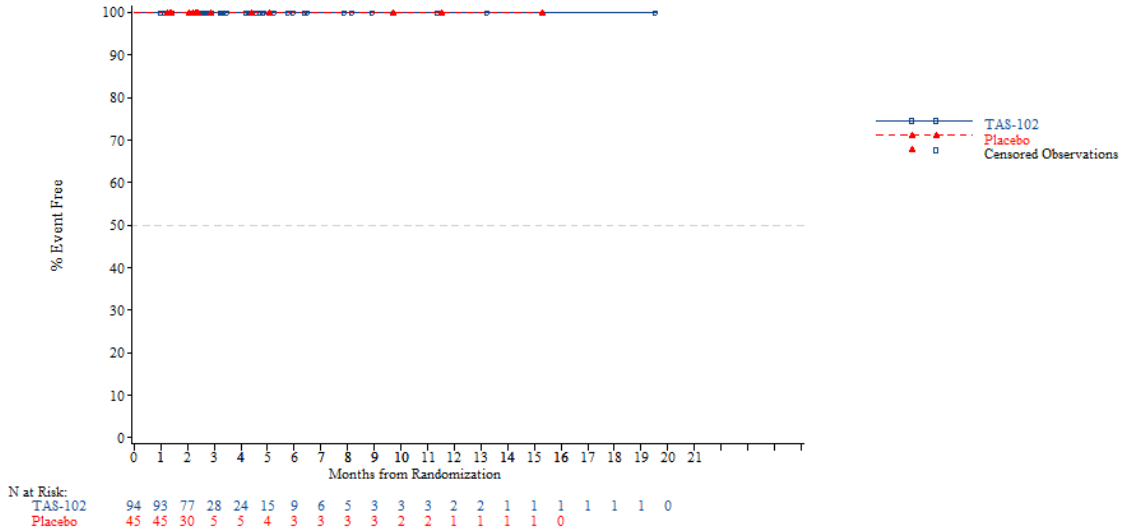


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

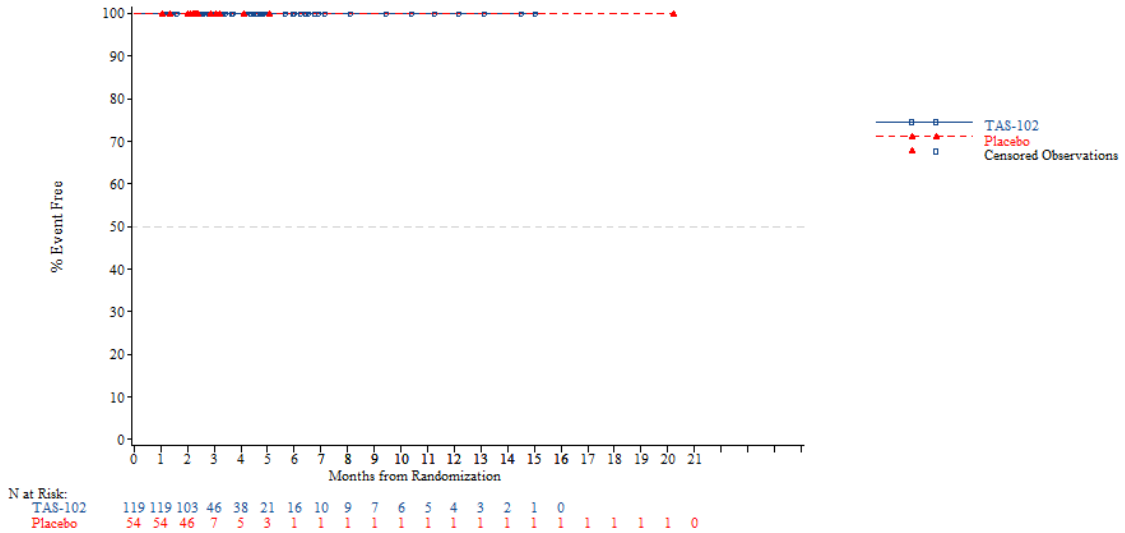
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

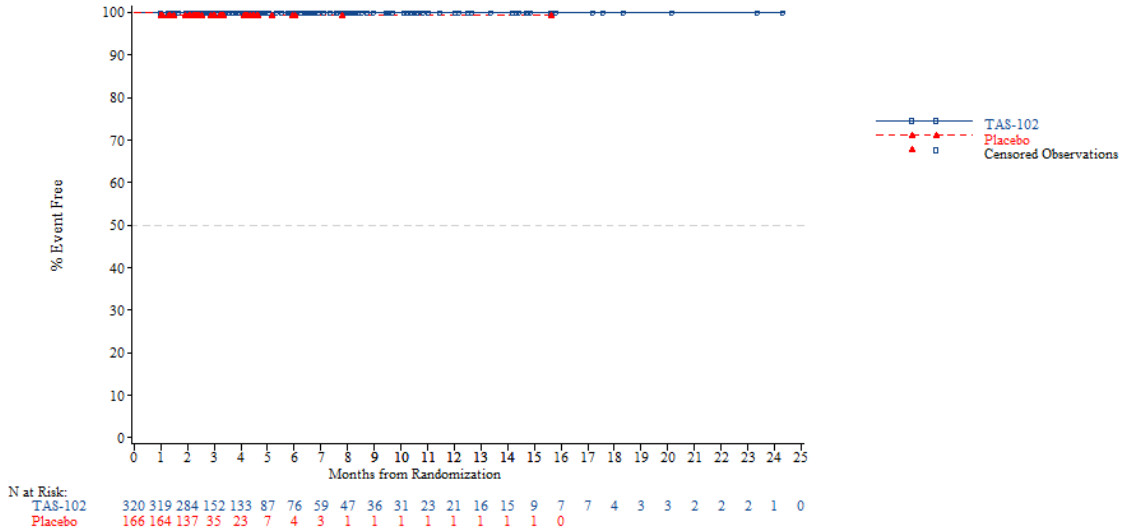


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

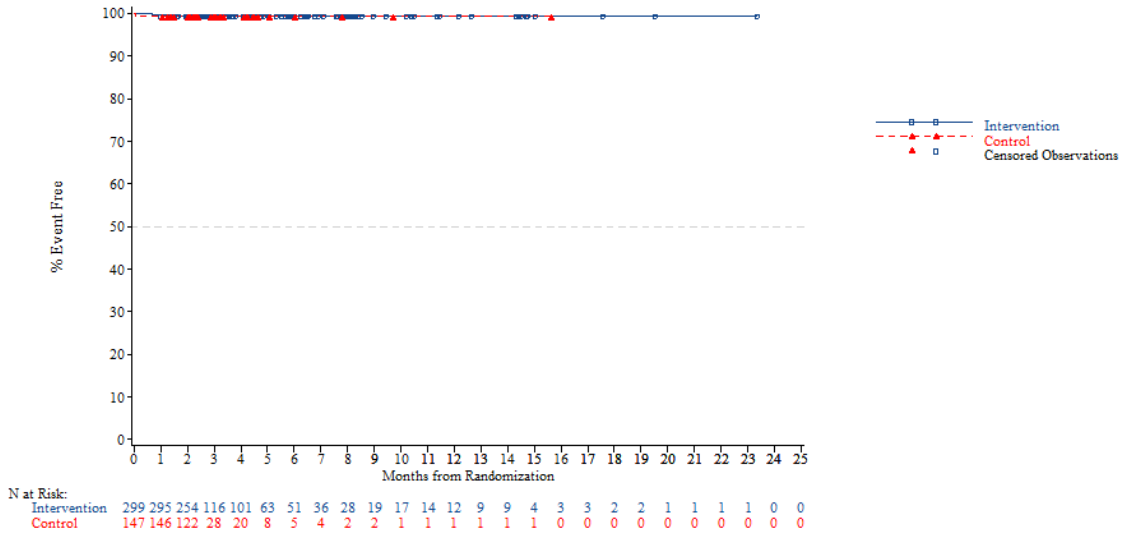
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

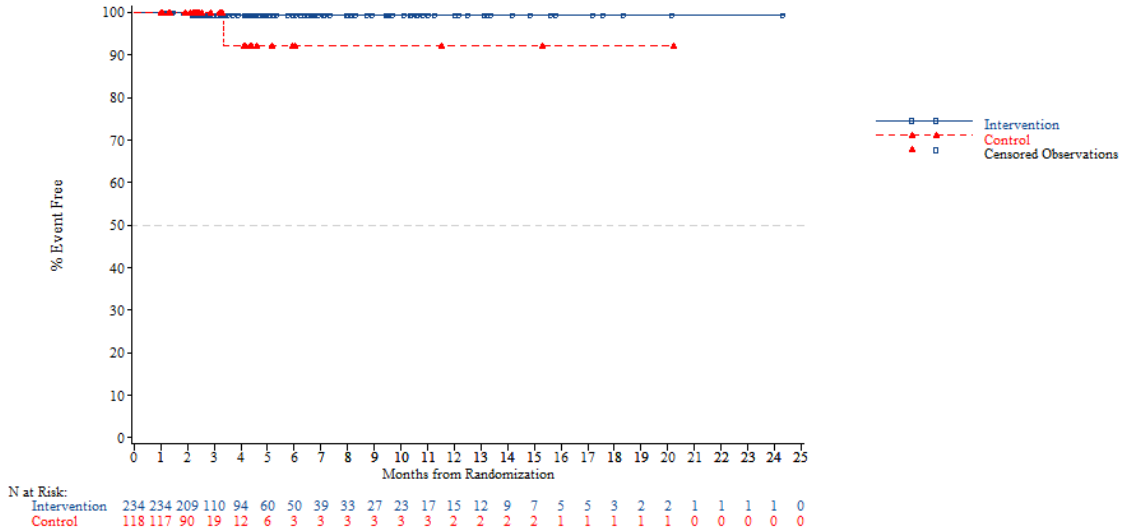


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

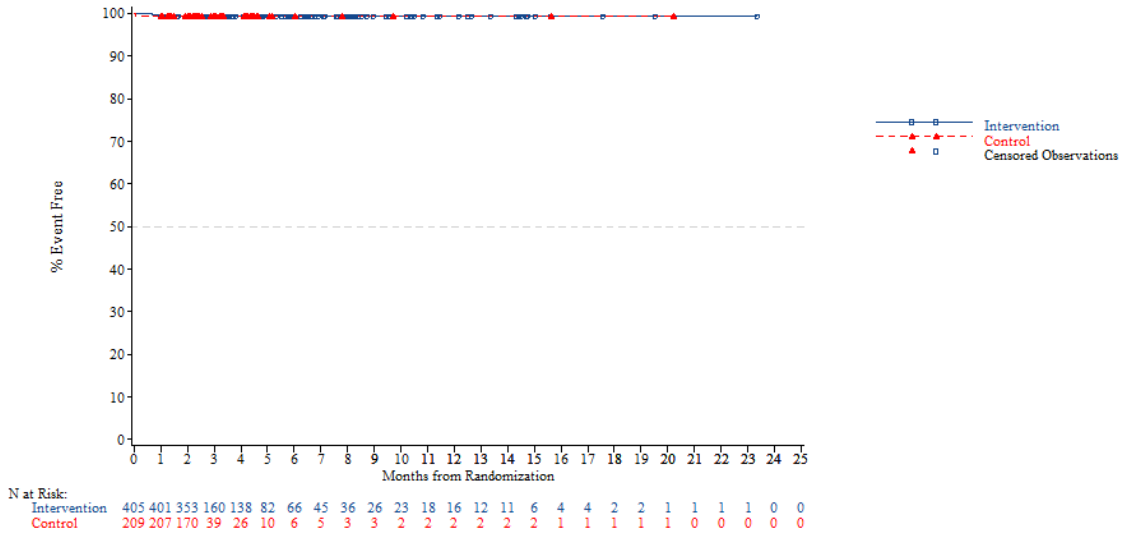
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

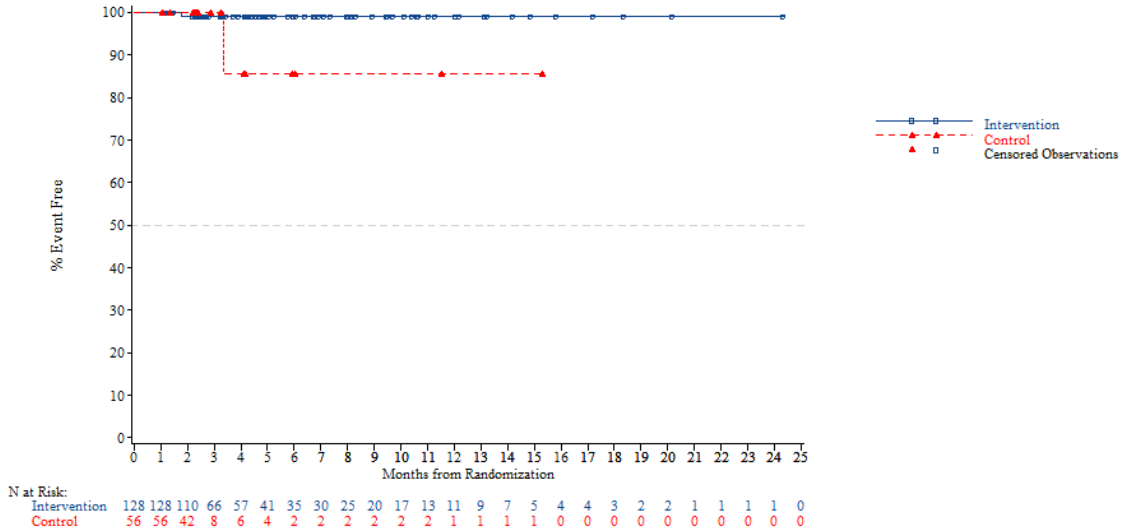


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

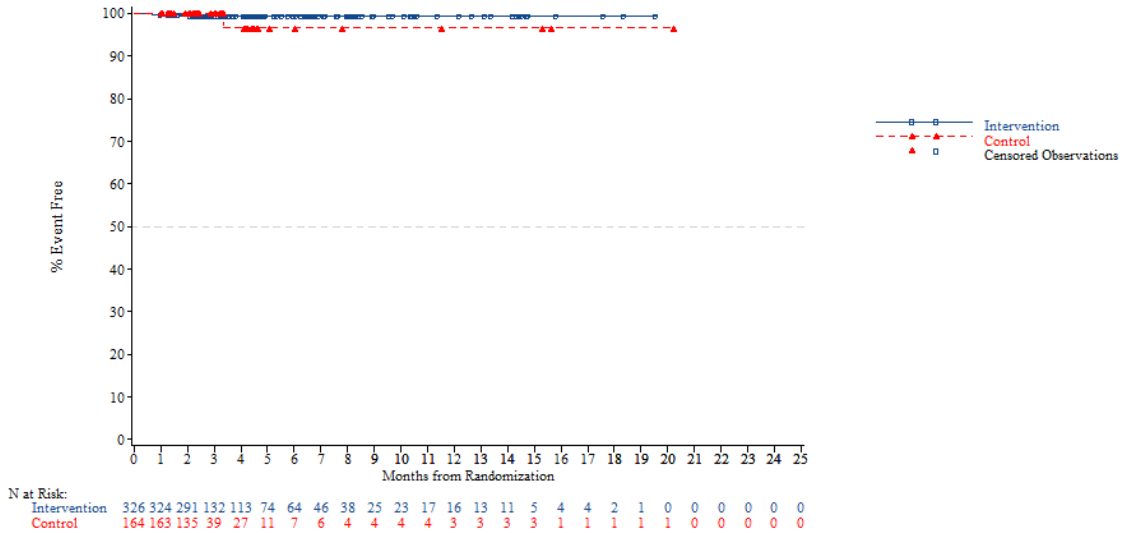
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

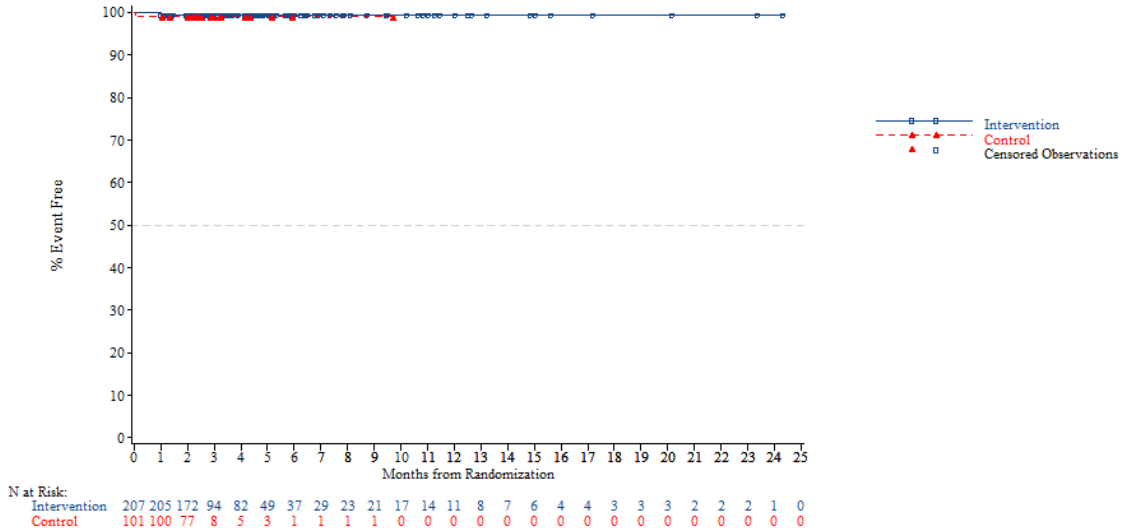


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

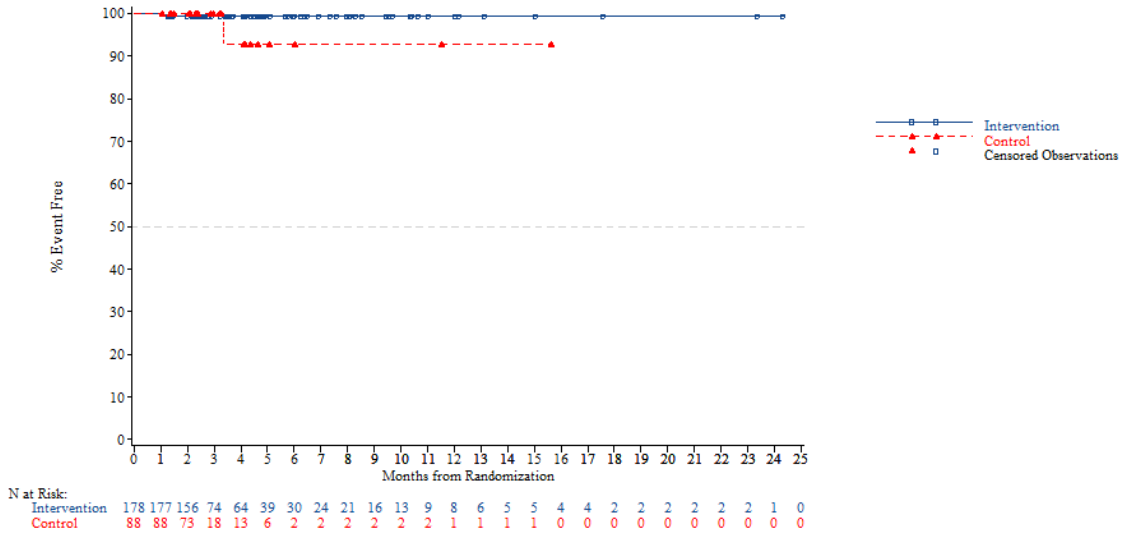
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

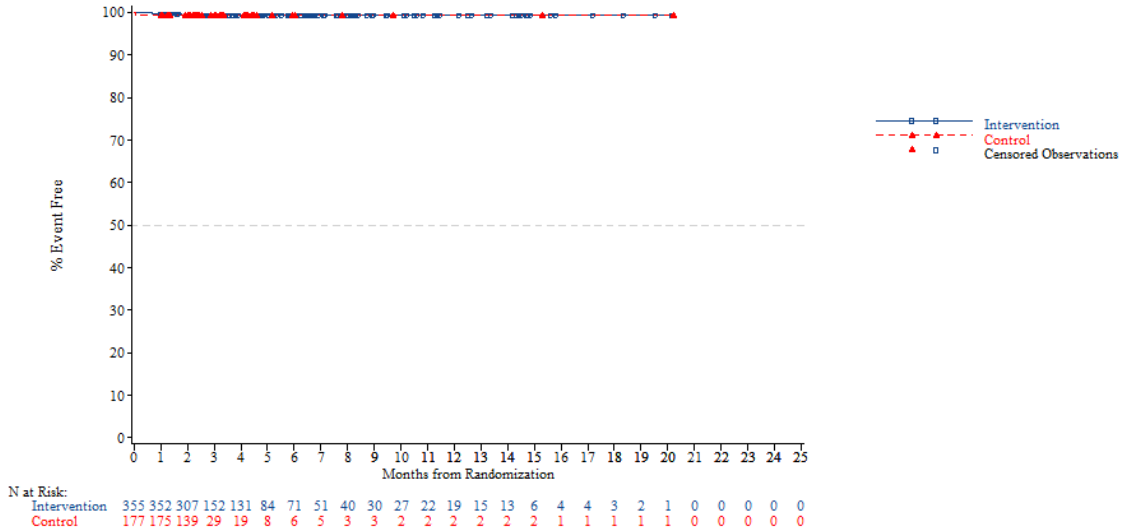


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

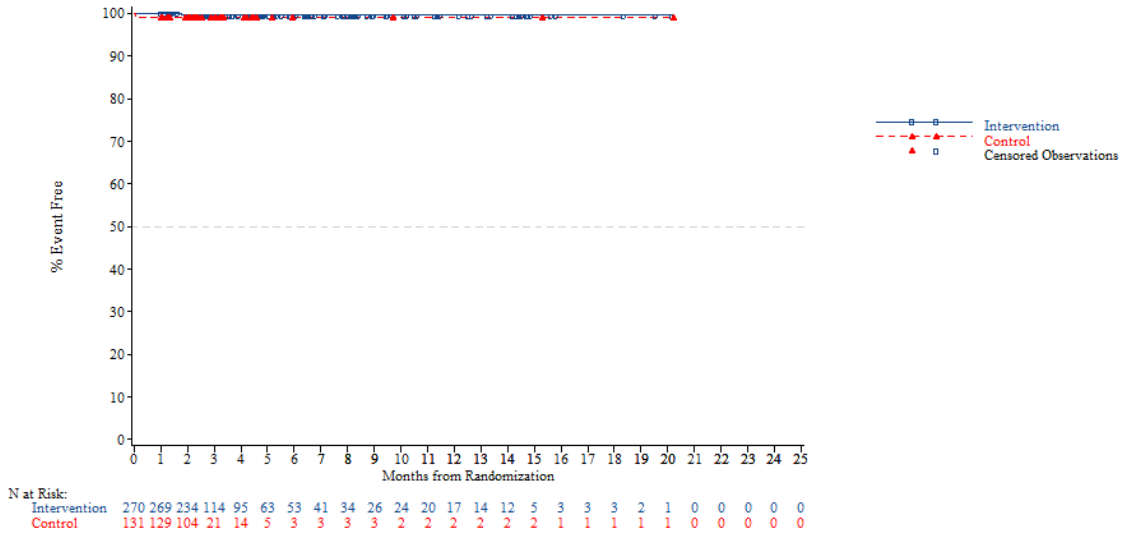
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

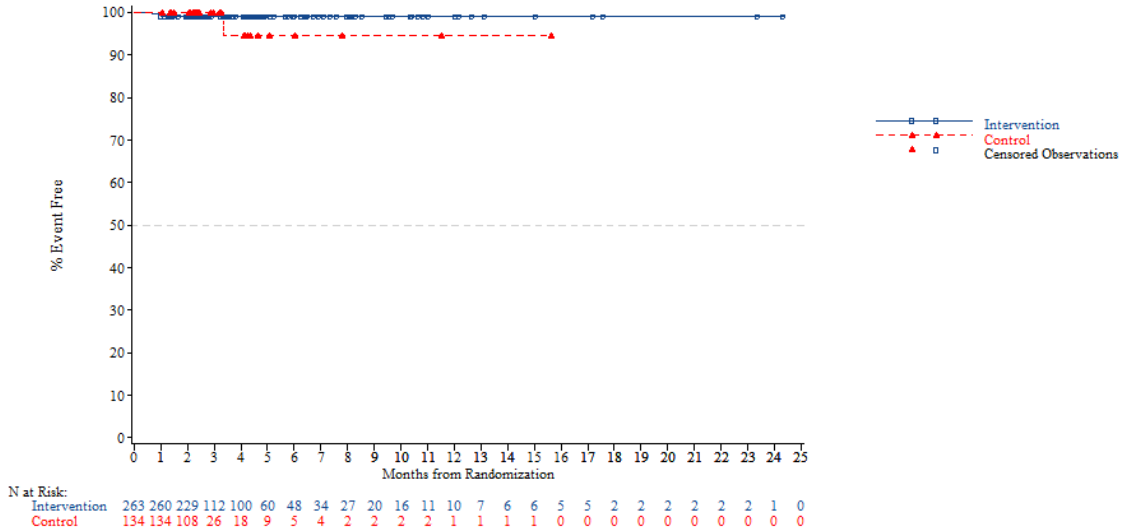


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

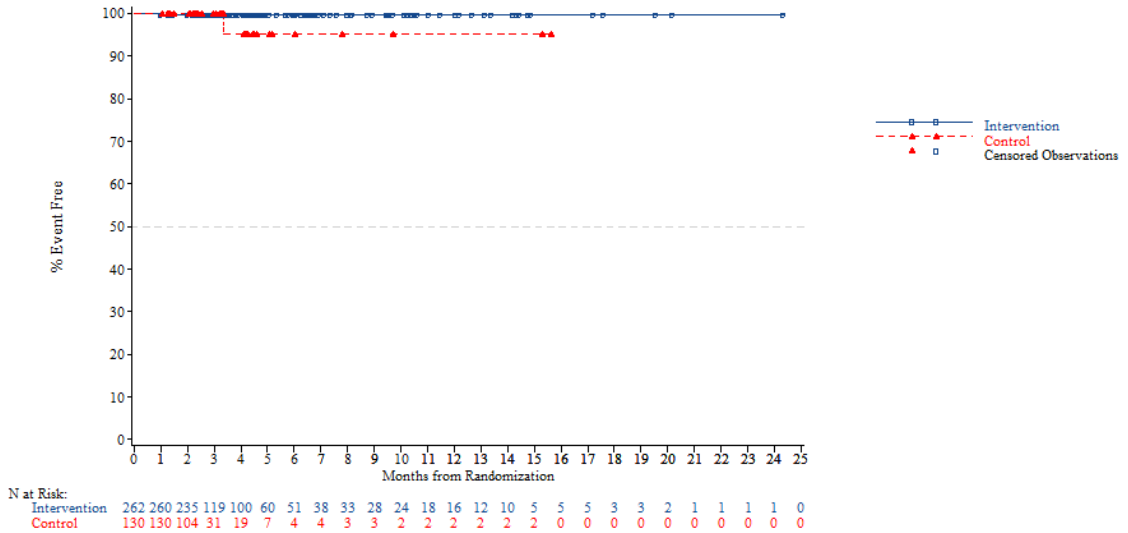
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

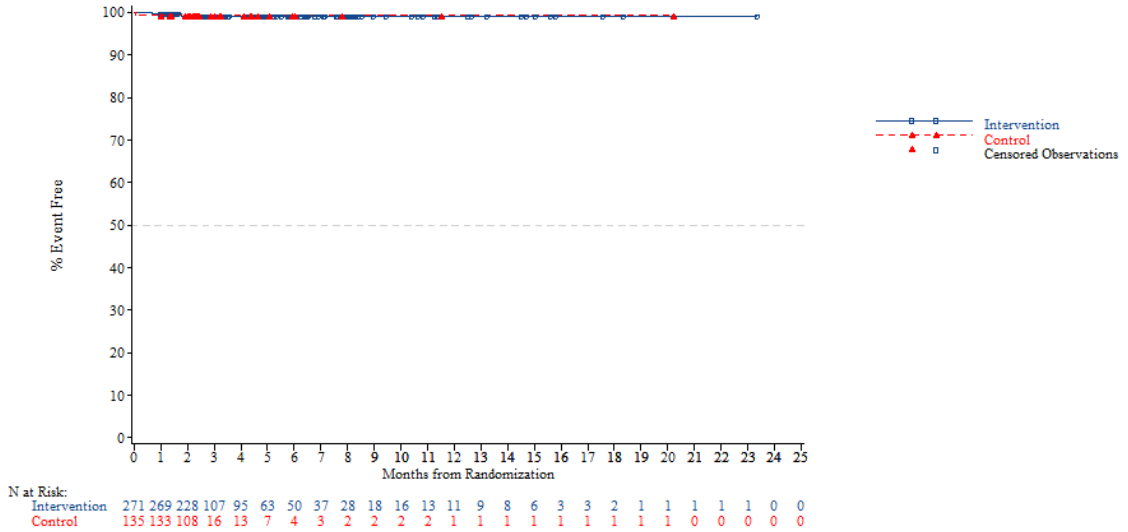


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

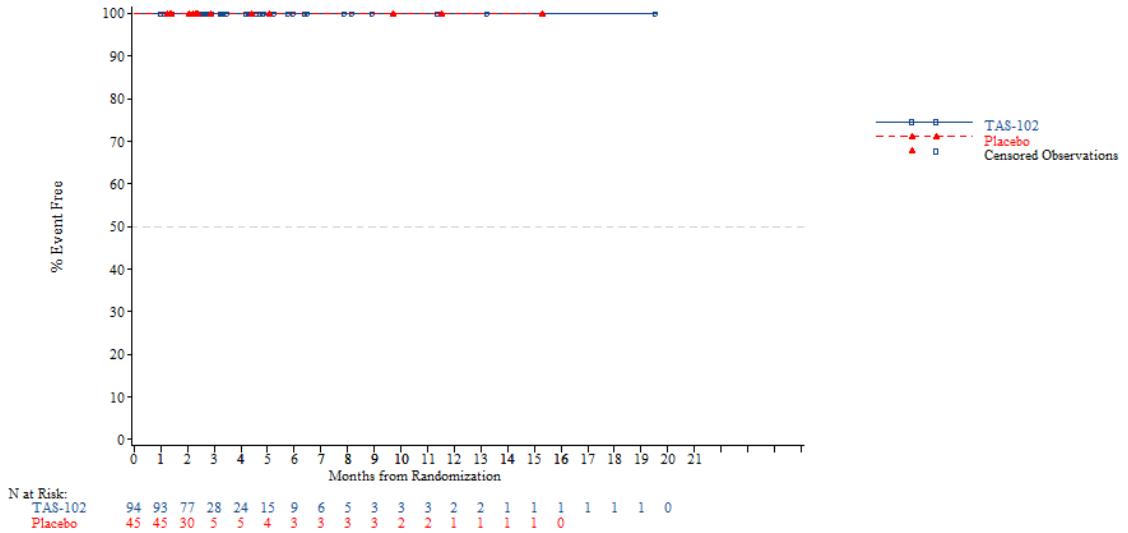
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

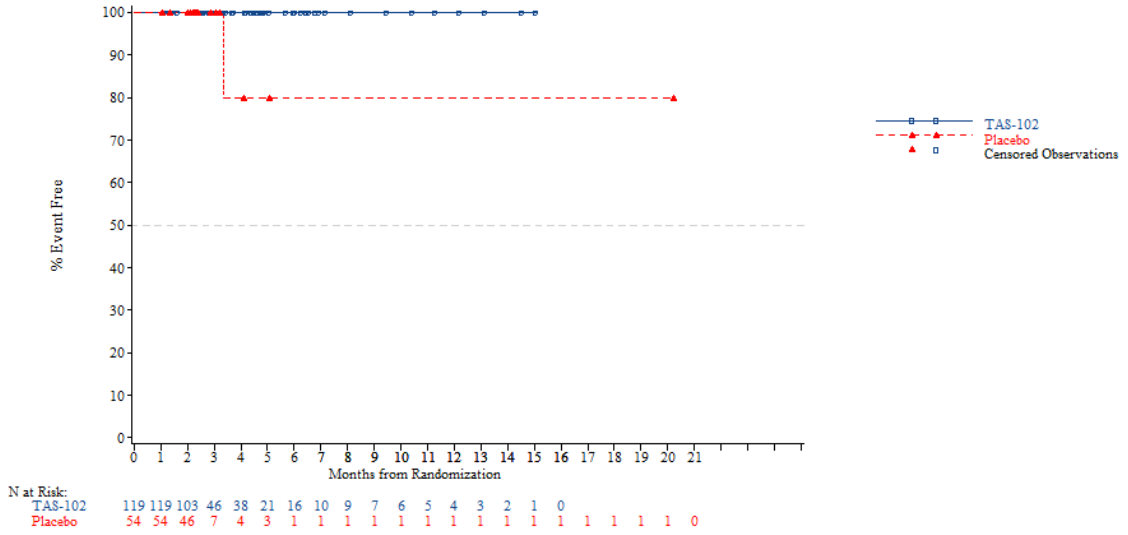


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

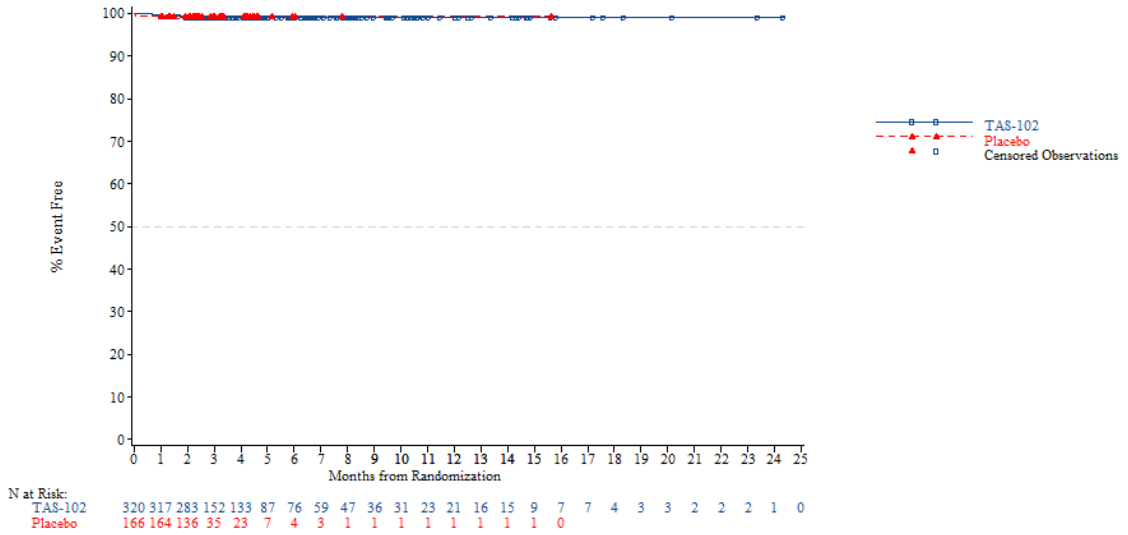
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

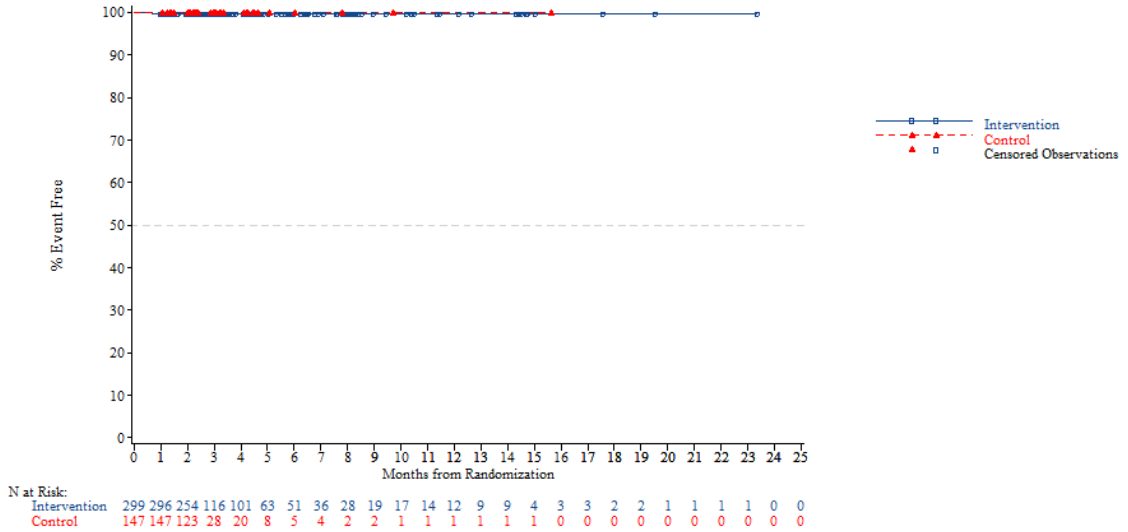


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

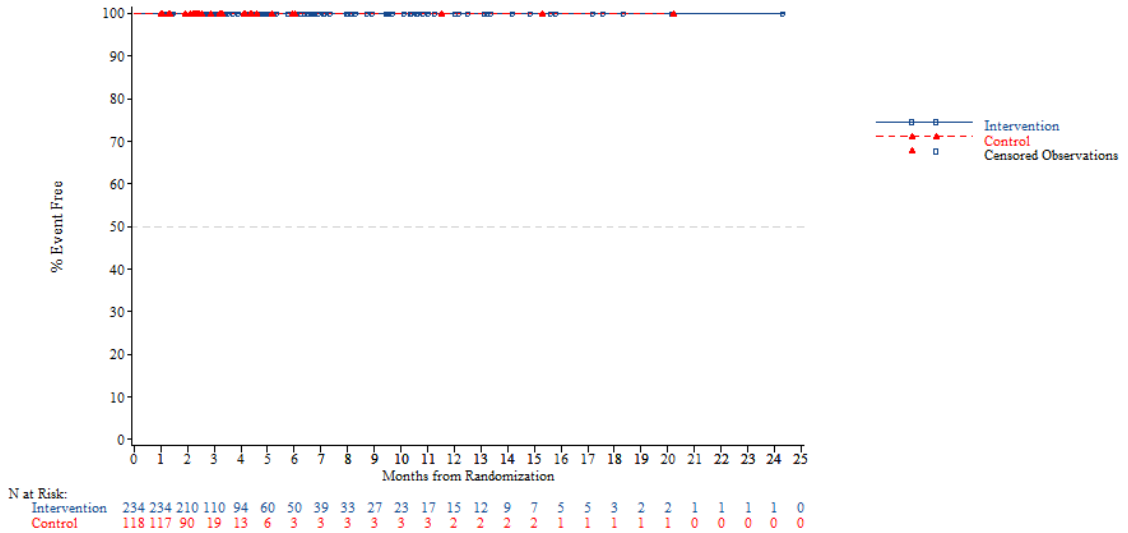
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Adenocarcinoma
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

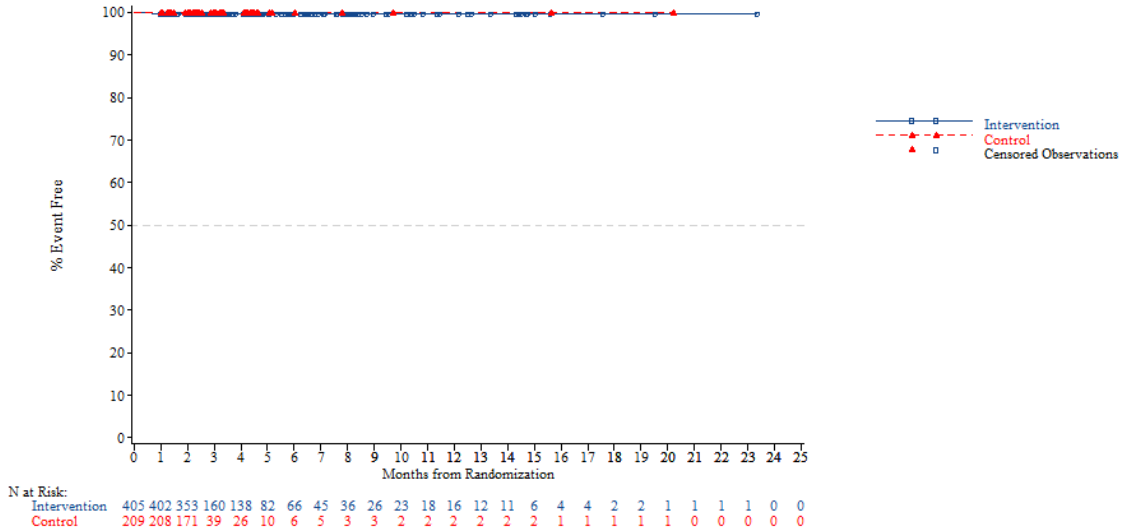


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Adenocarcinoma
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

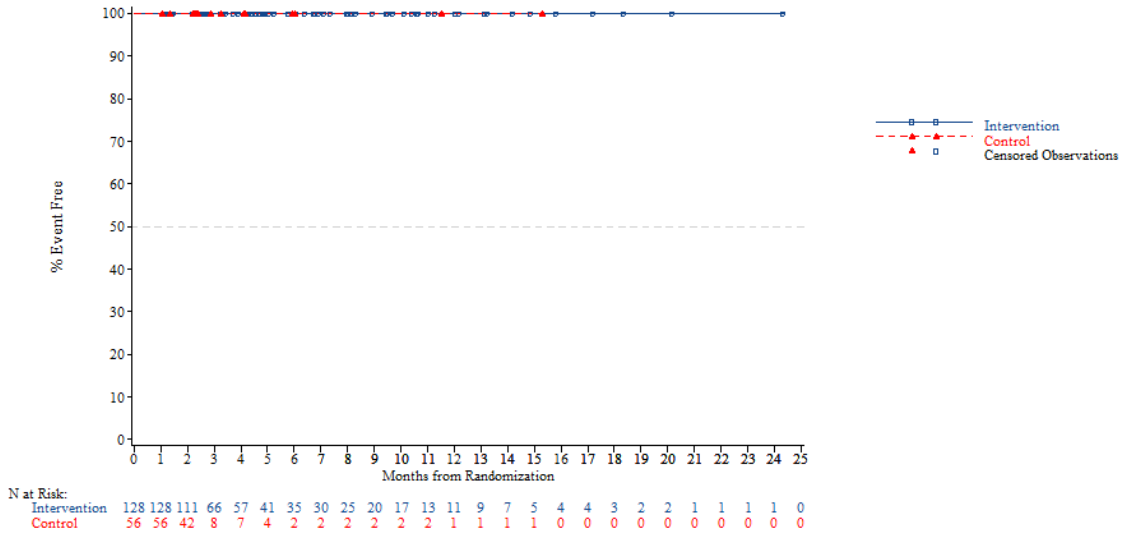
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Adenocarcinoma
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

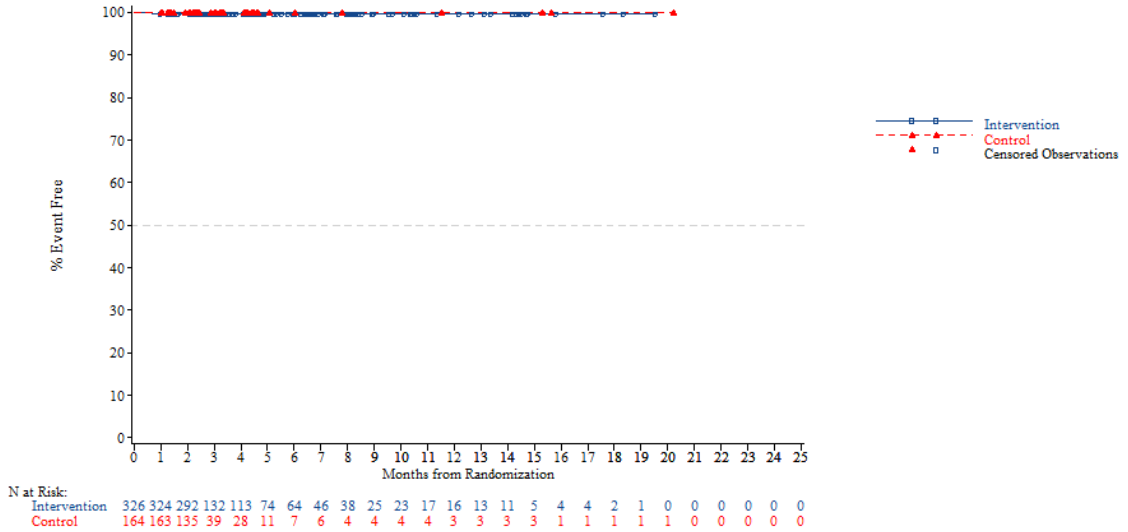


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Adenocarcinoma
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

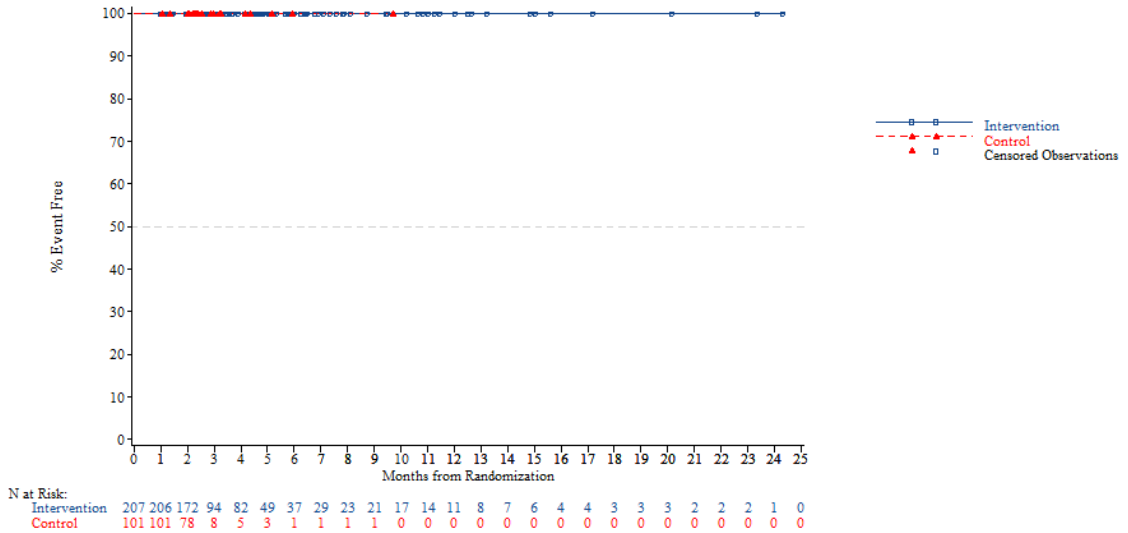
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Adenocarcinoma
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

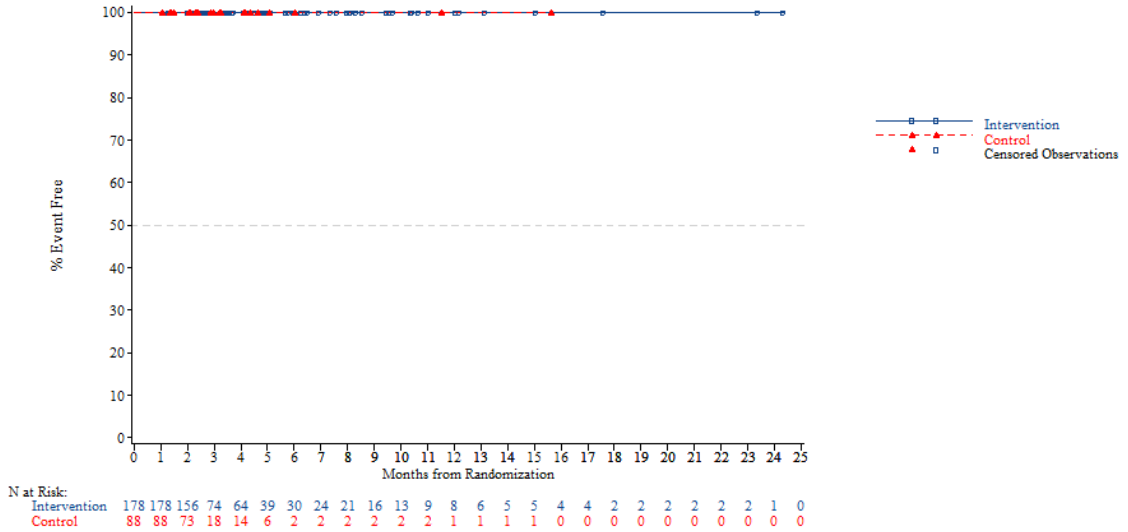


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Adenocarcinoma
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

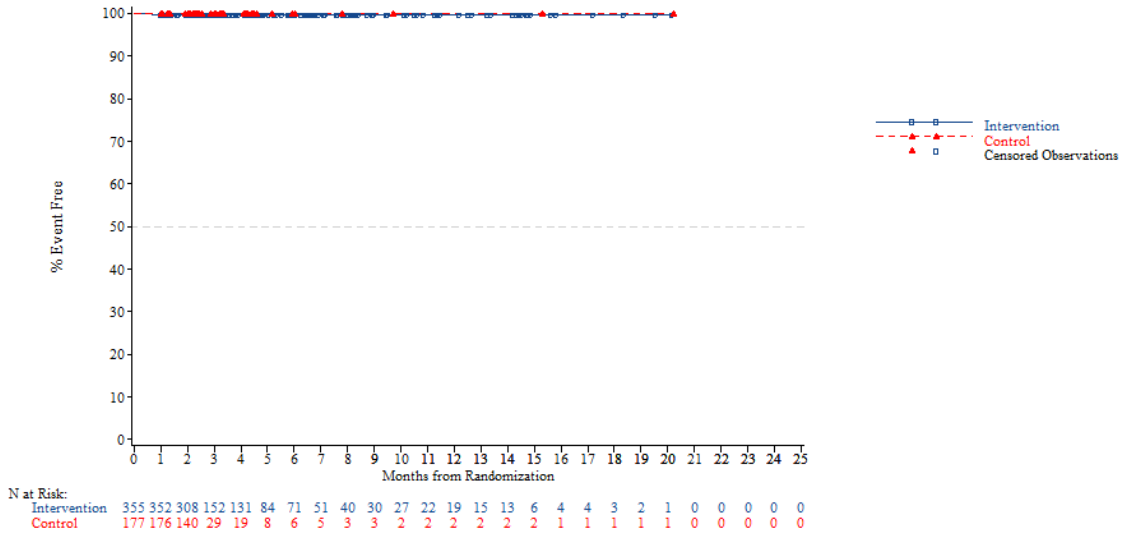
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Adenocarcinoma
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

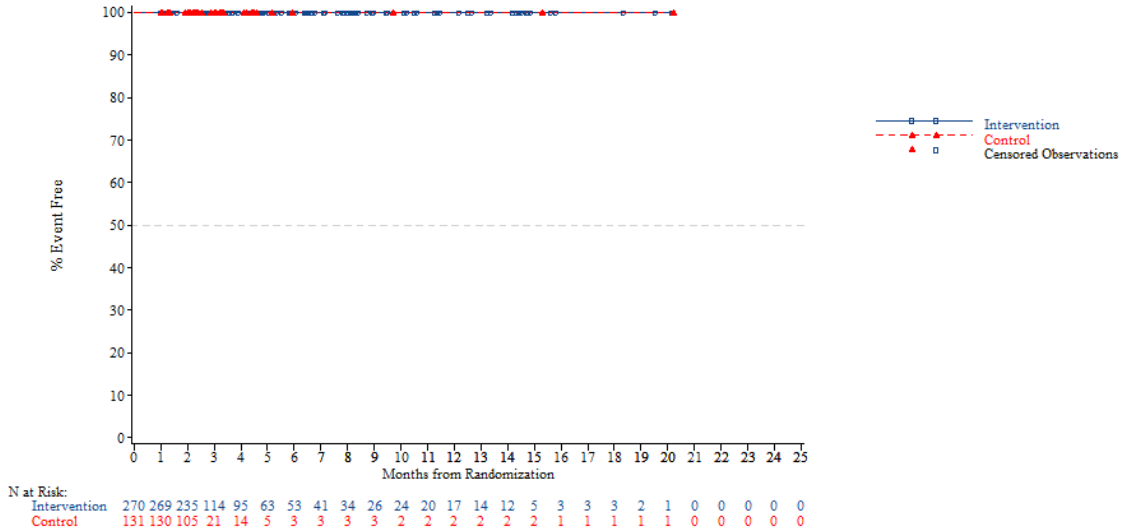


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Adenocarcinoma
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

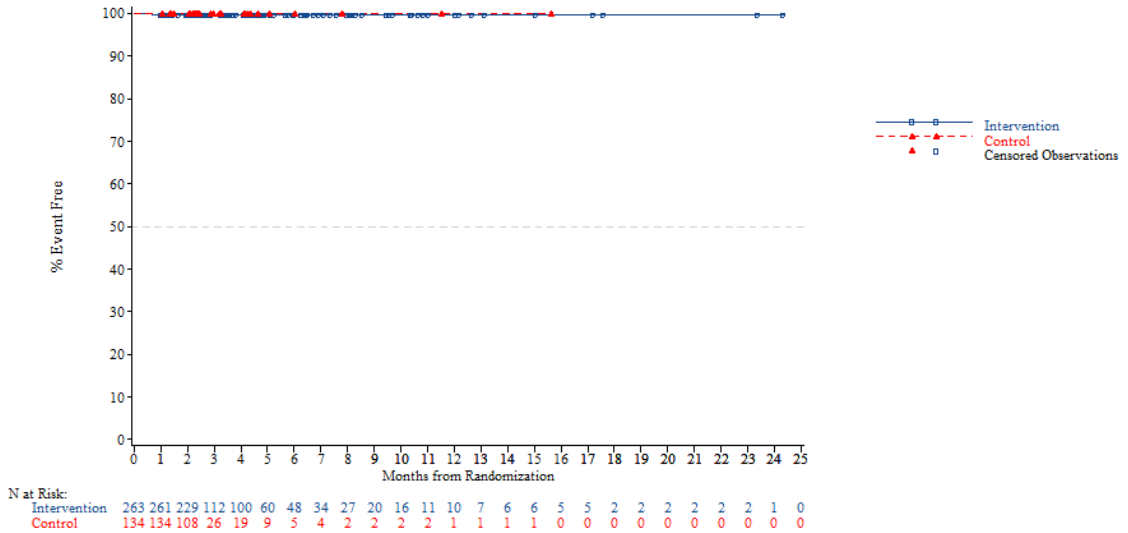
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Adenocarcinoma
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

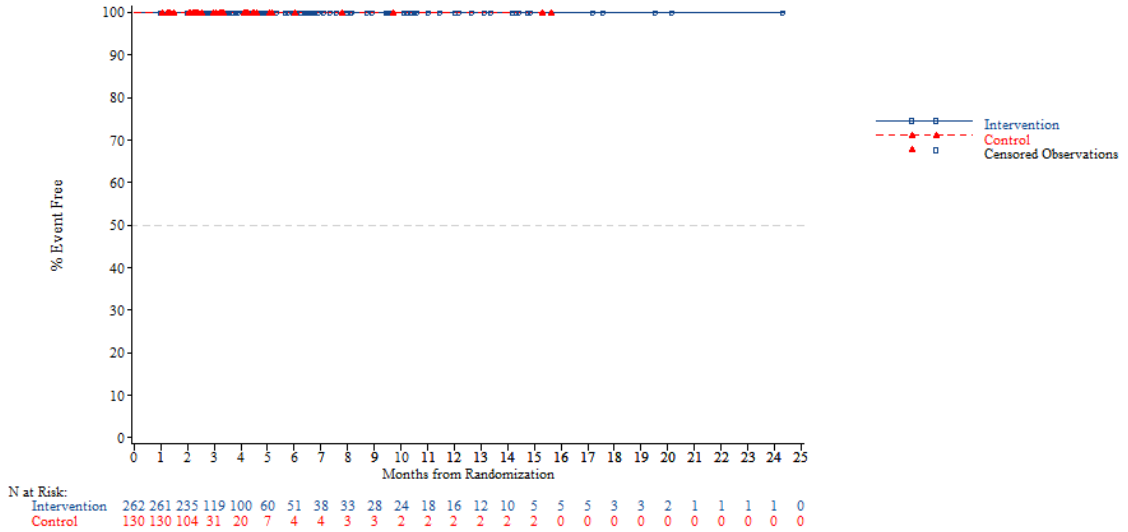


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Adenocarcinoma
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

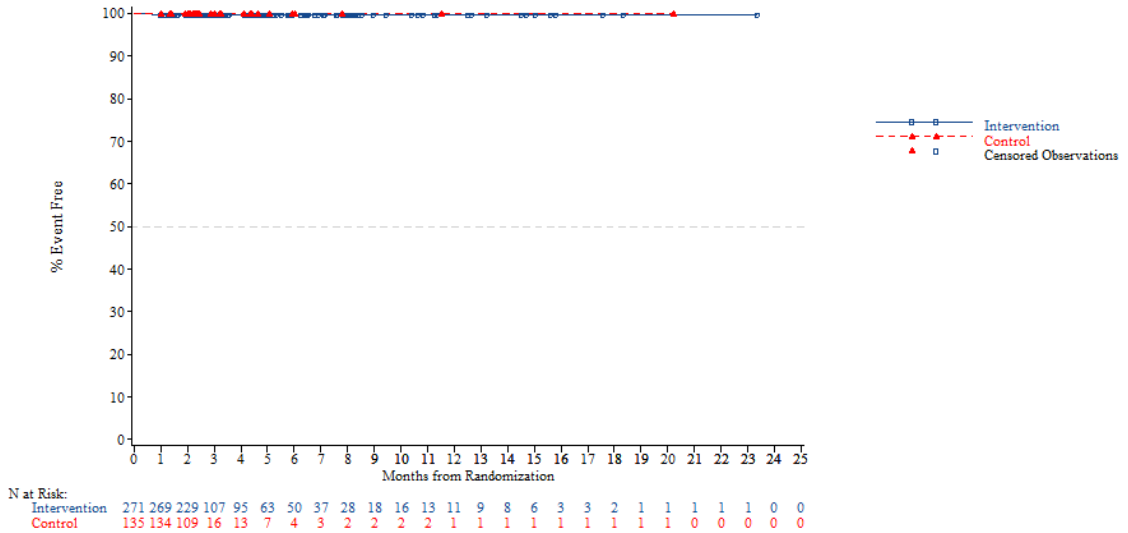
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Adenocarcinoma
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

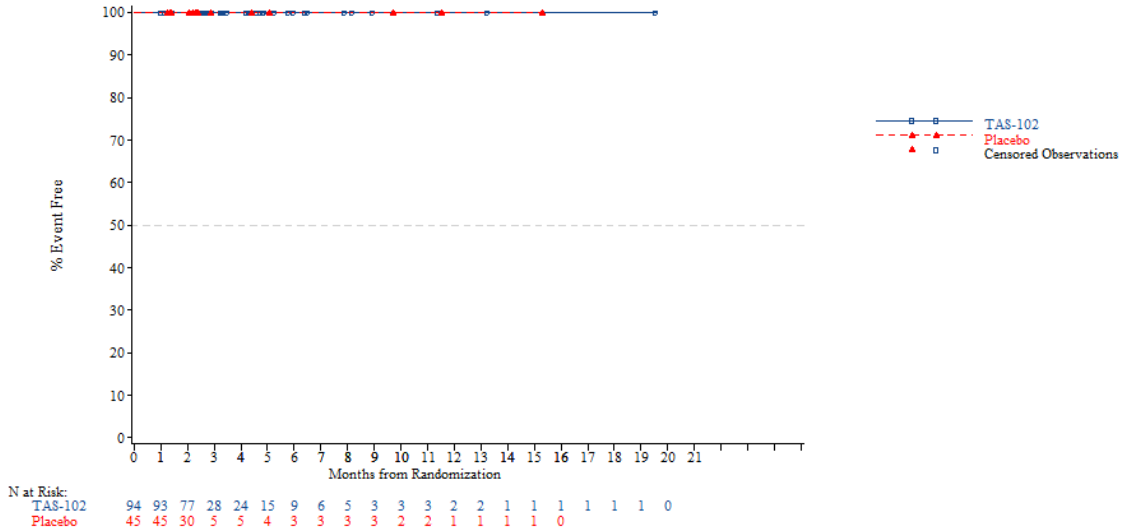


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Adenocarcinoma
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

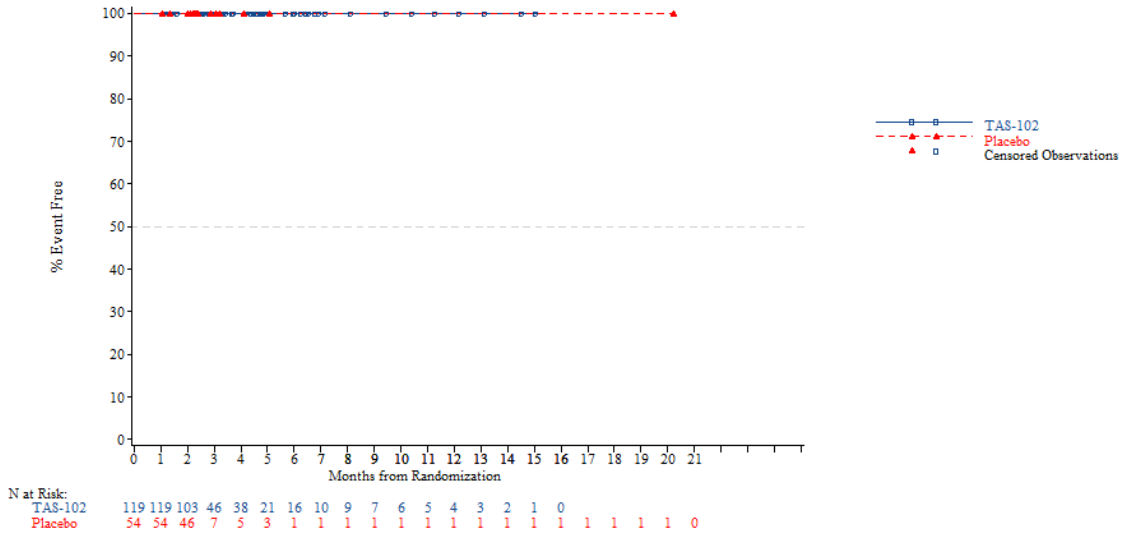
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Adenocarcinoma
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

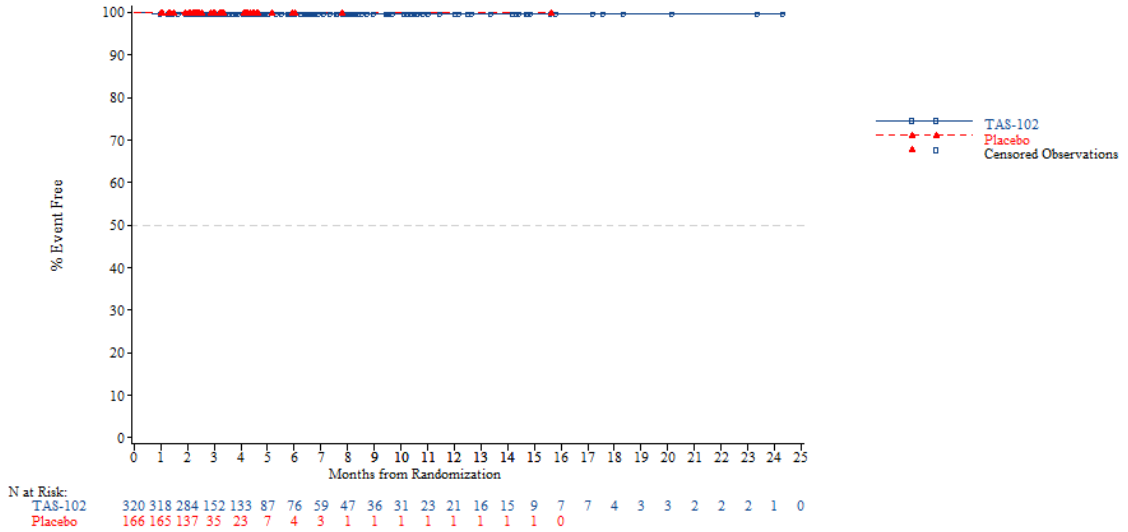


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Adenocarcinoma
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

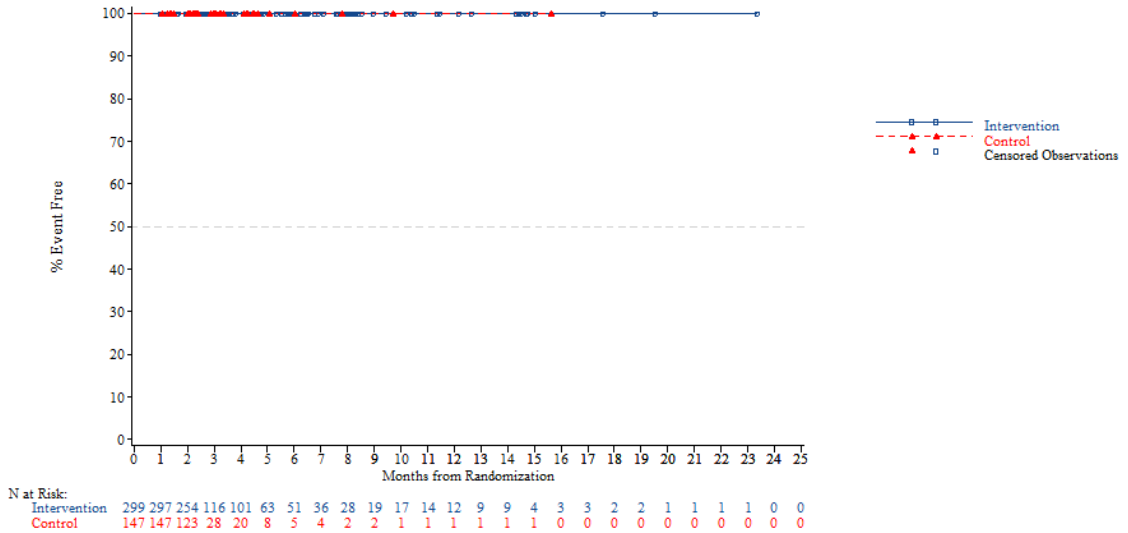
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Adenocarcinoma
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

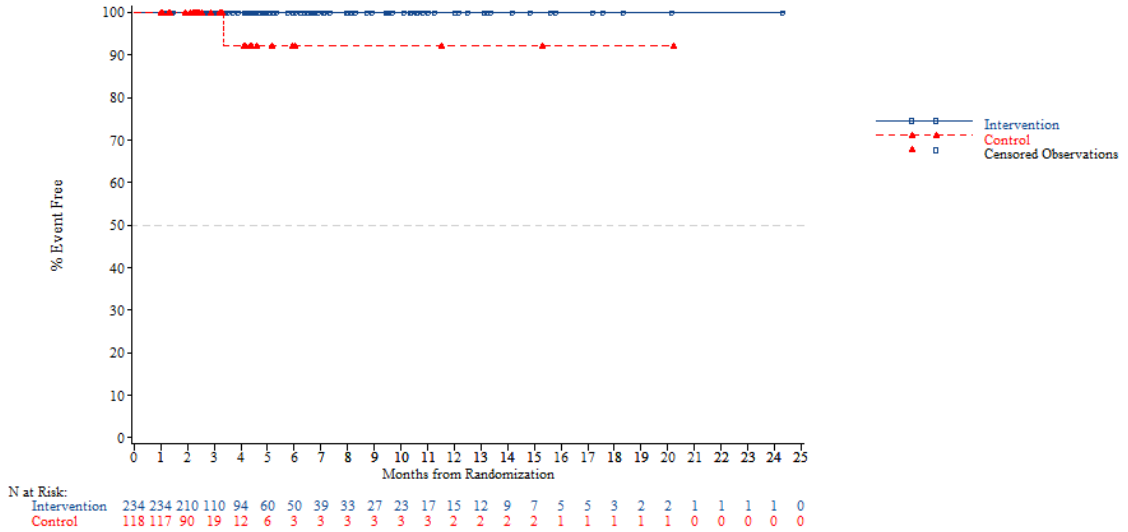


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Lymphangiosis carcinomatosa
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

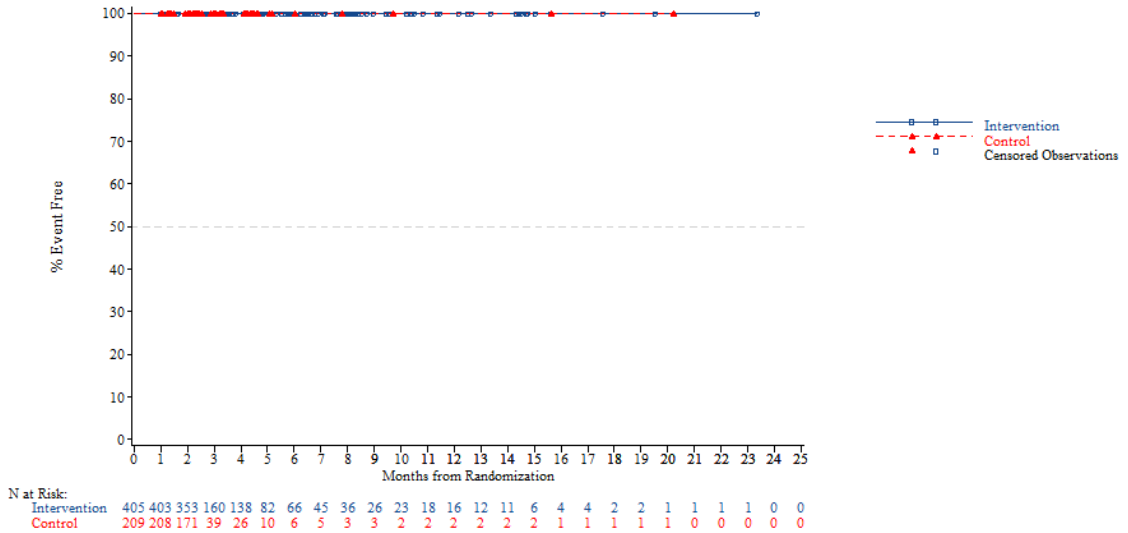
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Lymphangiosis carcinomatosa
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

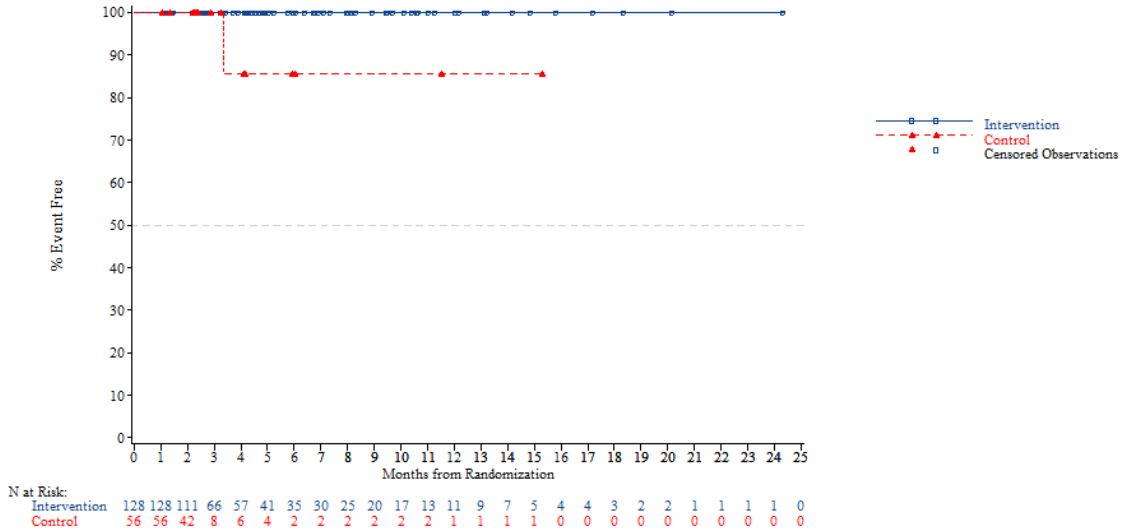


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Lymphangiosis carcinomatosa
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

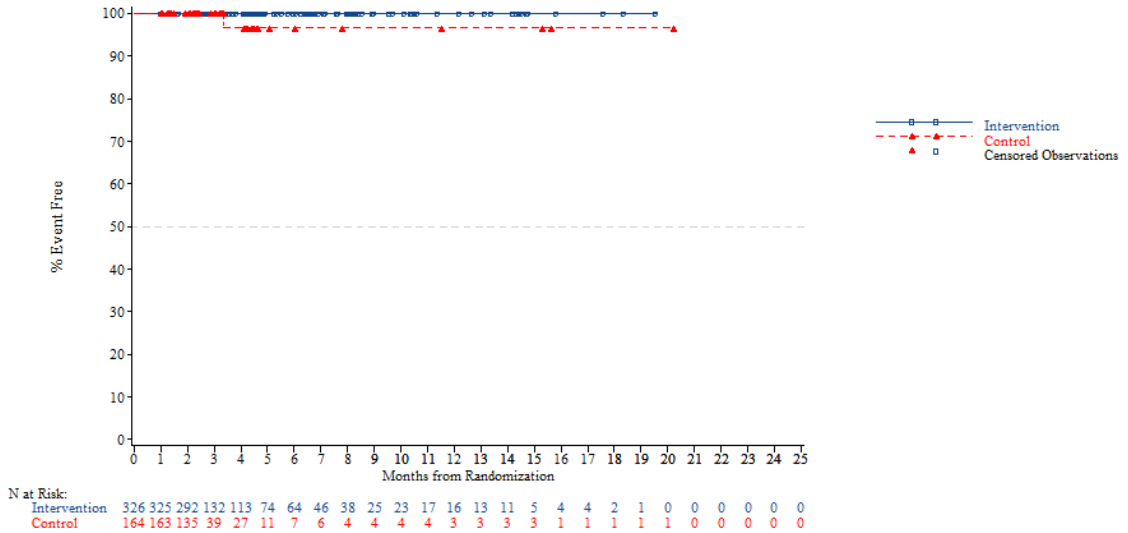
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Lymphangiosis carcinomatosa
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

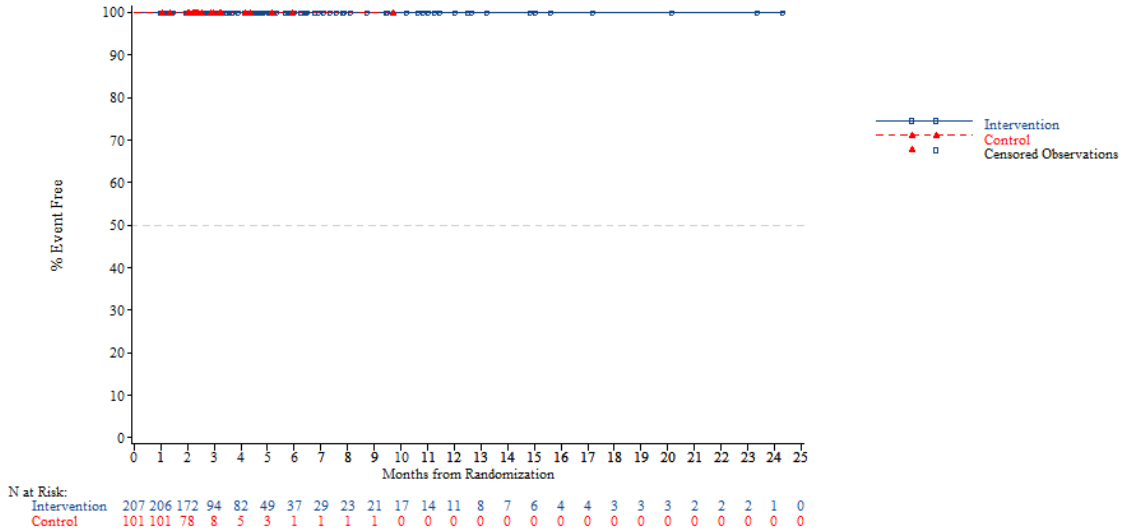


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Lymphangiosis carcinomatosa
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Lymphangiosis carcinomatosa
Gender: Female



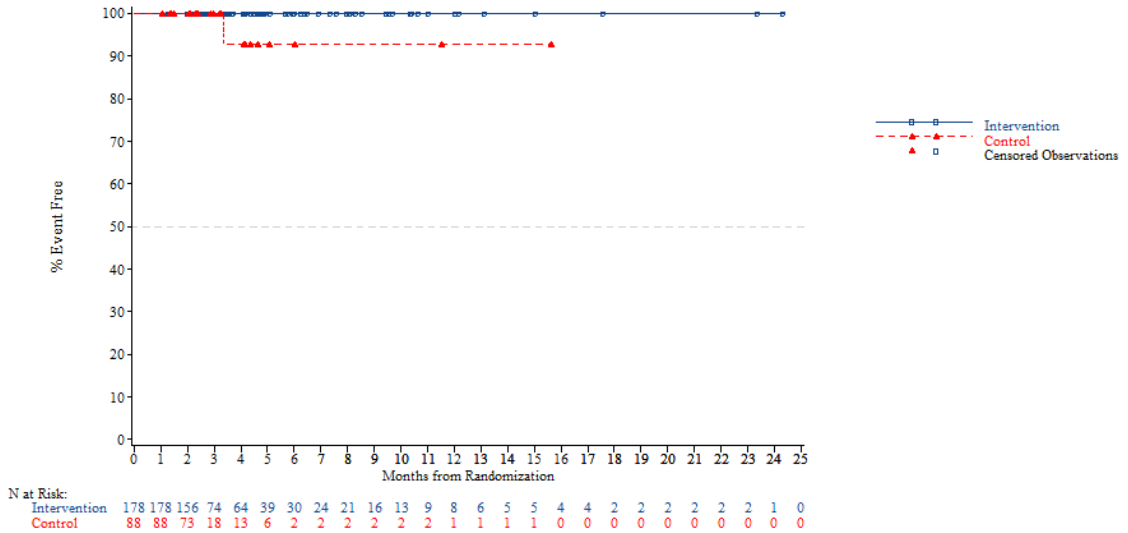

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 207 | 206 | 172 | 94 | 82 | 49 | 37 | 29 | 23 | 21 | 17 | 14 | 11 | 8 | 7 | 6 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Control | 101 | 101 | 78 | 8 | 5 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Lymphangiosis carcinomatosa
Region: Asia

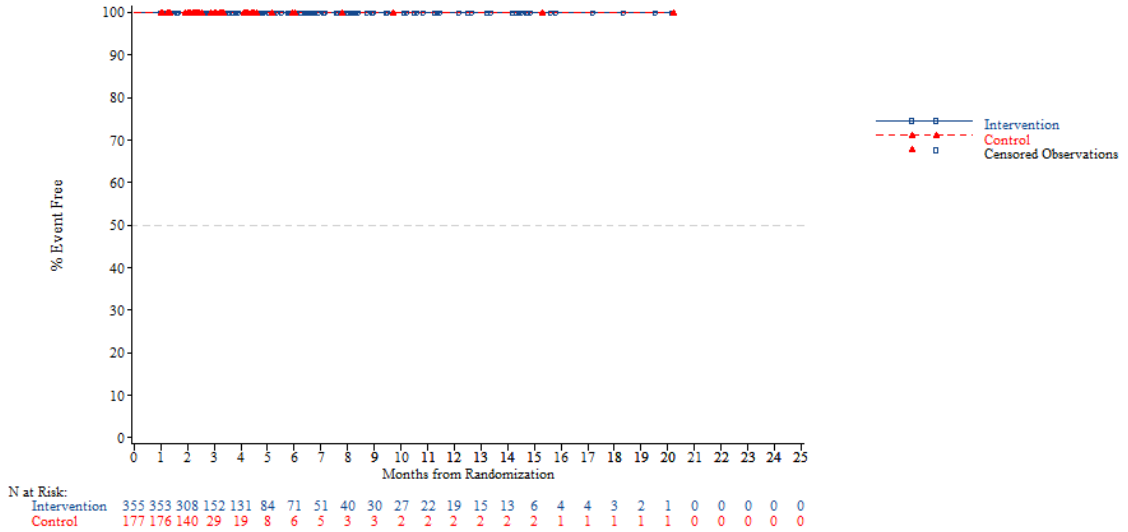



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 178 | 178 | 156 | 74 | 64 | 39 | 30 | 24 | 21 | 16 | 13 | 9 | 8 | 6 | 5 | 5 | 4 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Control | 88 | 88 | 73 | 18 | 13 | 6 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

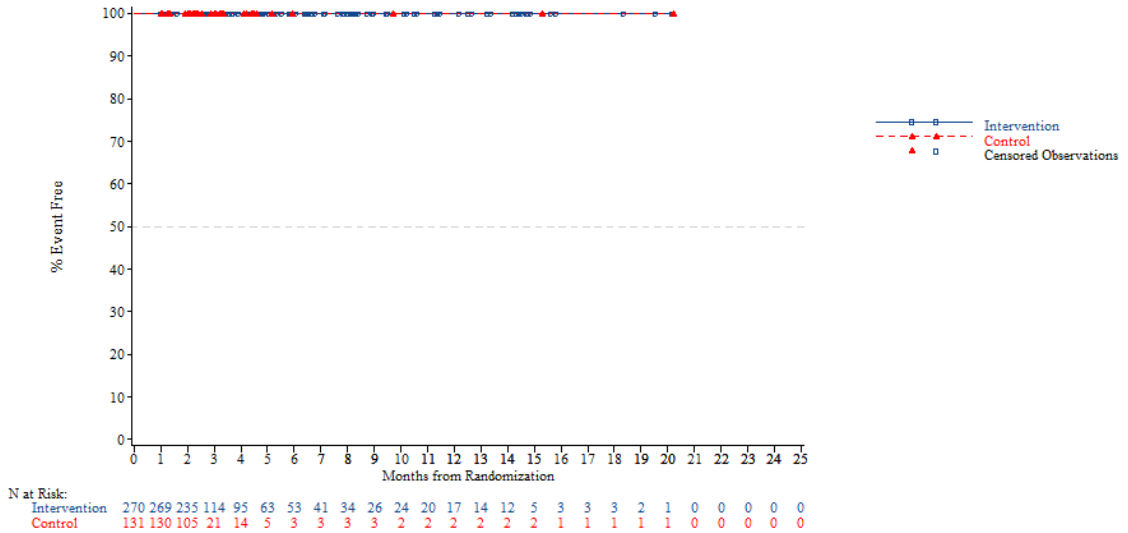
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Lymphangiosis carcinomatosa
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

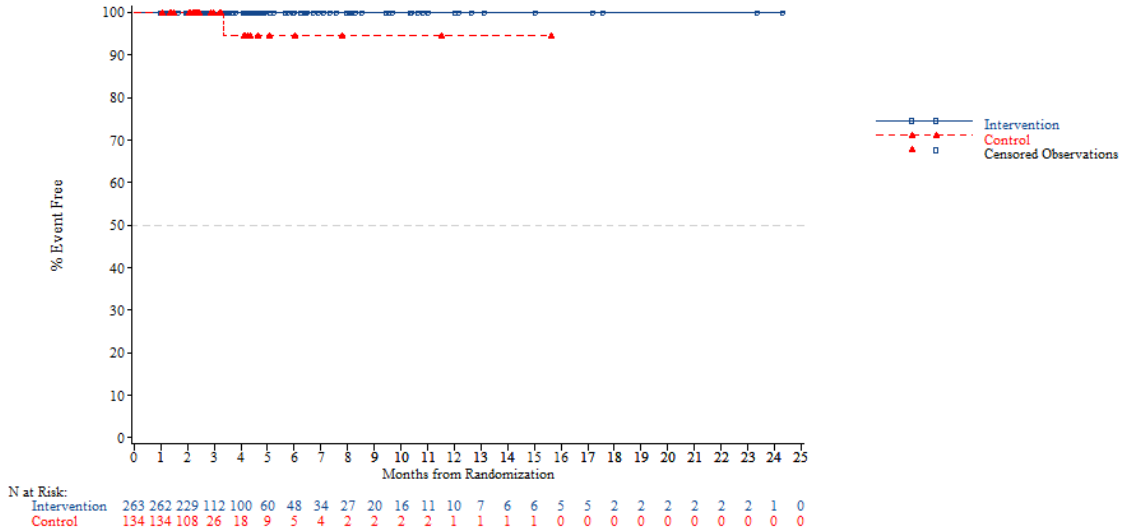


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Lymphangiosis carcinomatosa
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

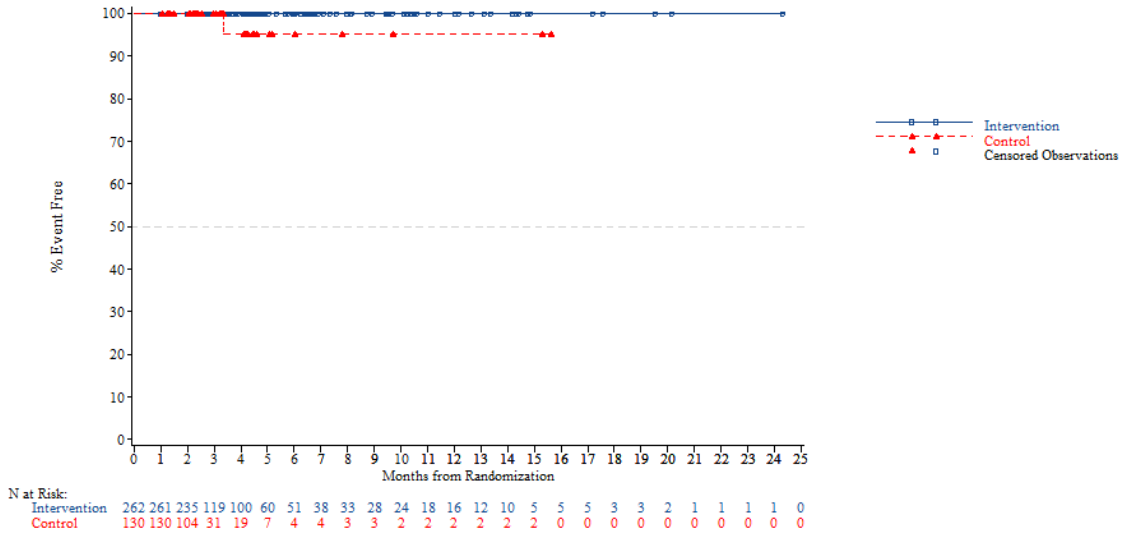
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Lymphangiosis carcinomatosa
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

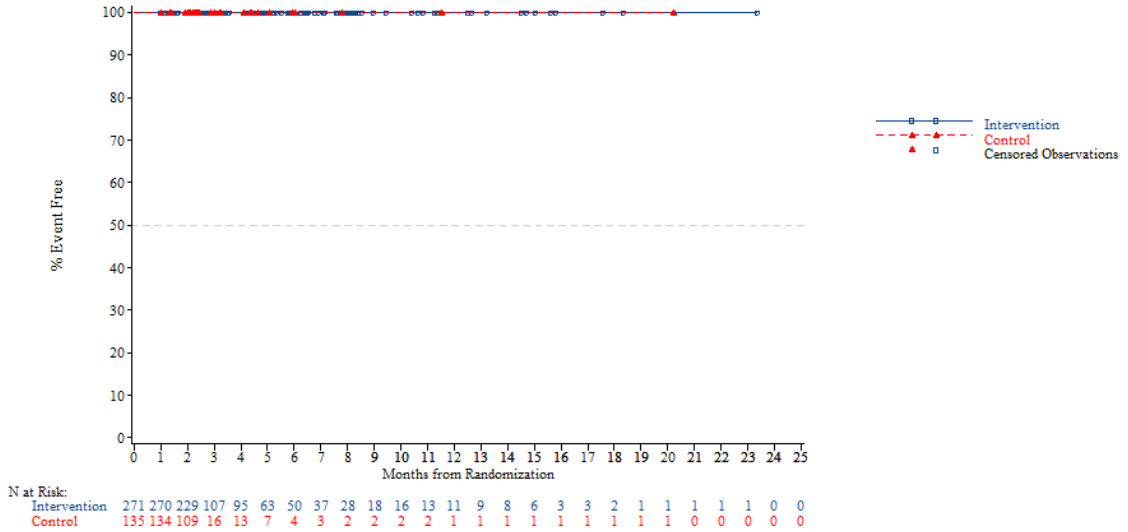


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Lymphangiosis carcinomatosa
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

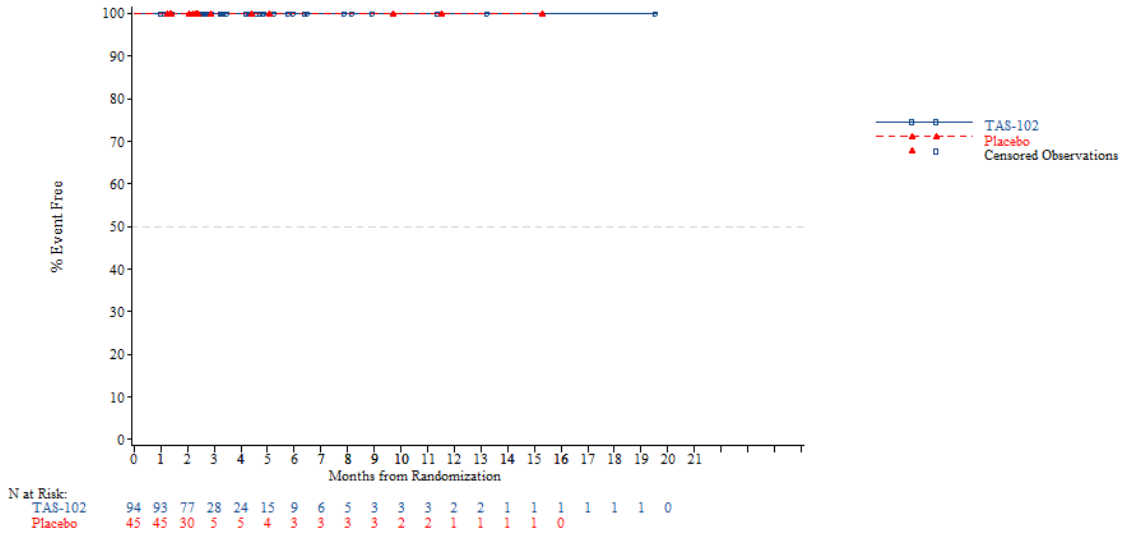
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Lymphangiosis carcinomatosa
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

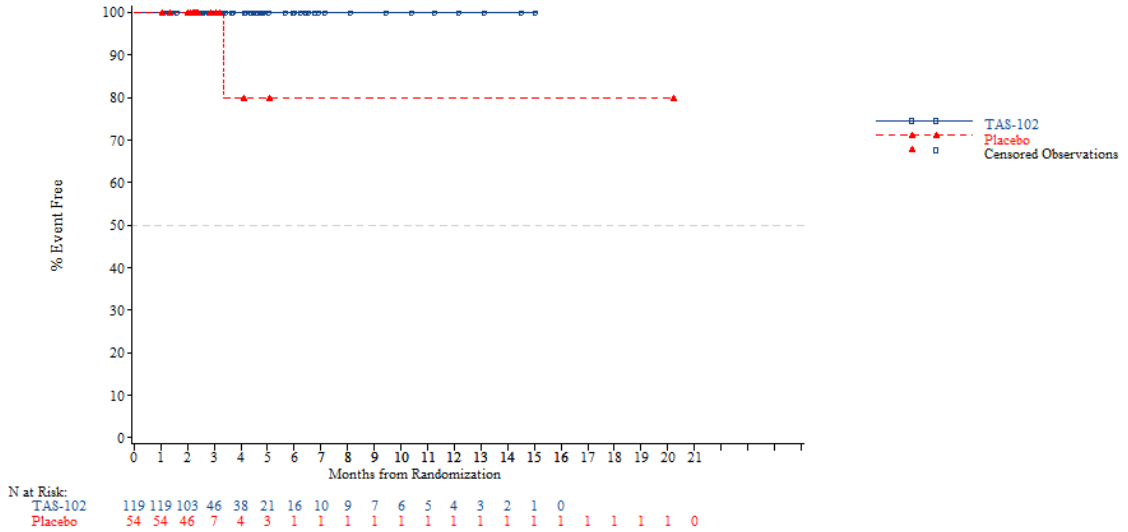


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Lymphangiosis carcinomatosa
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

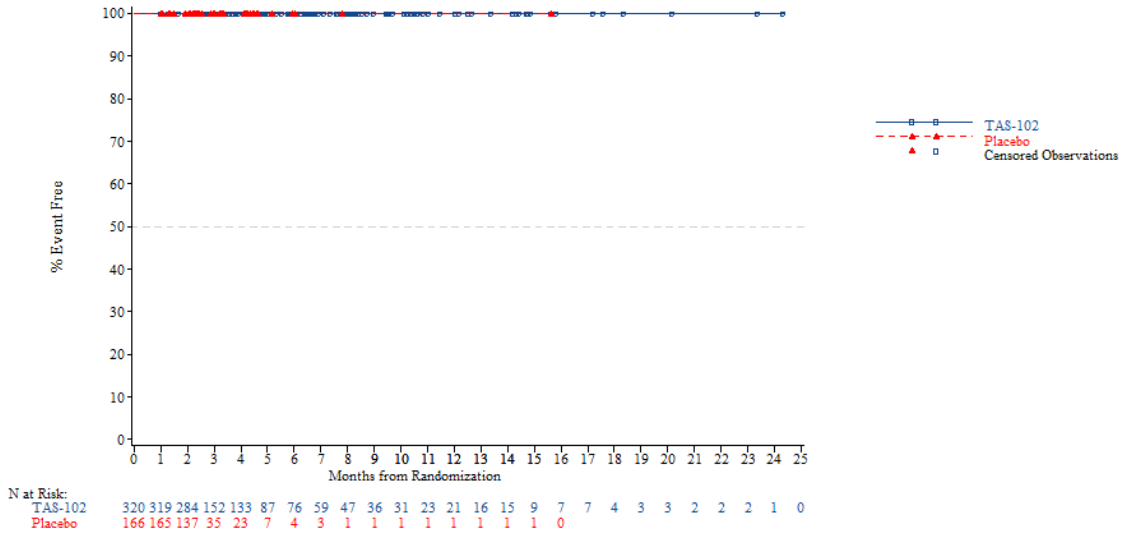
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Lymphangiosis carcinomatosa
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

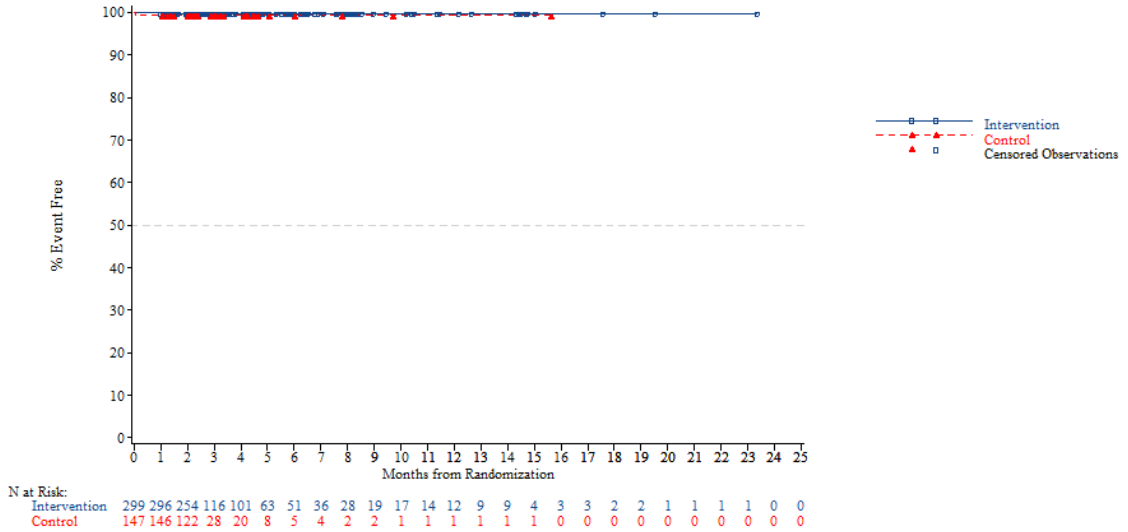


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Lymphangiosis carcinomatosa
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

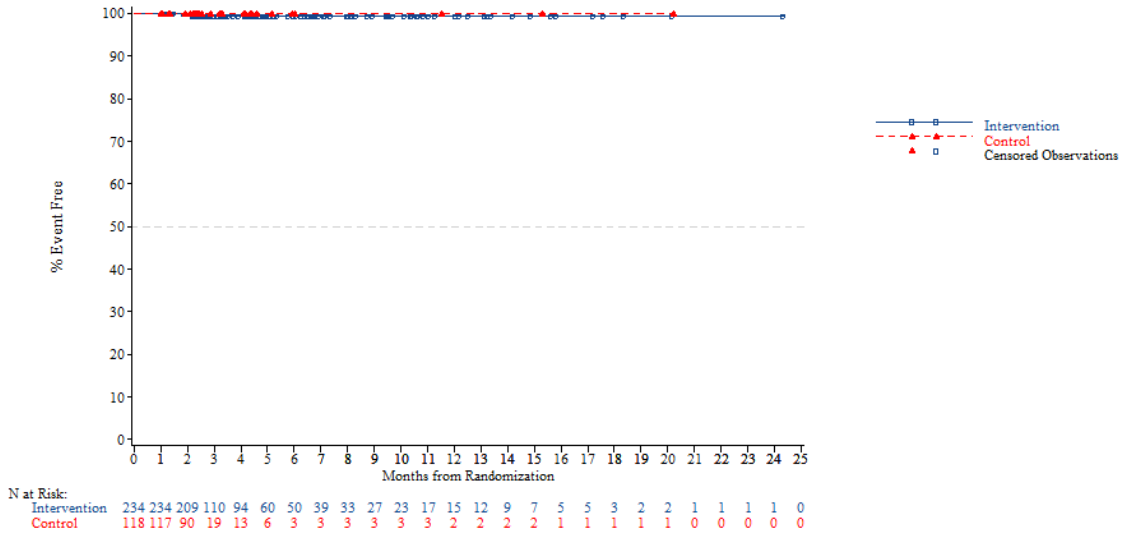
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

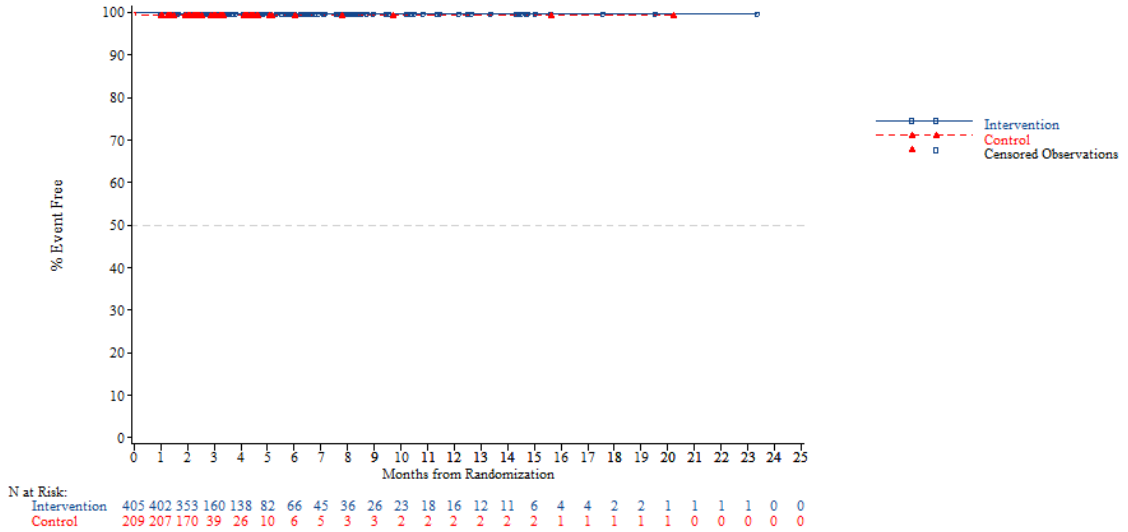


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

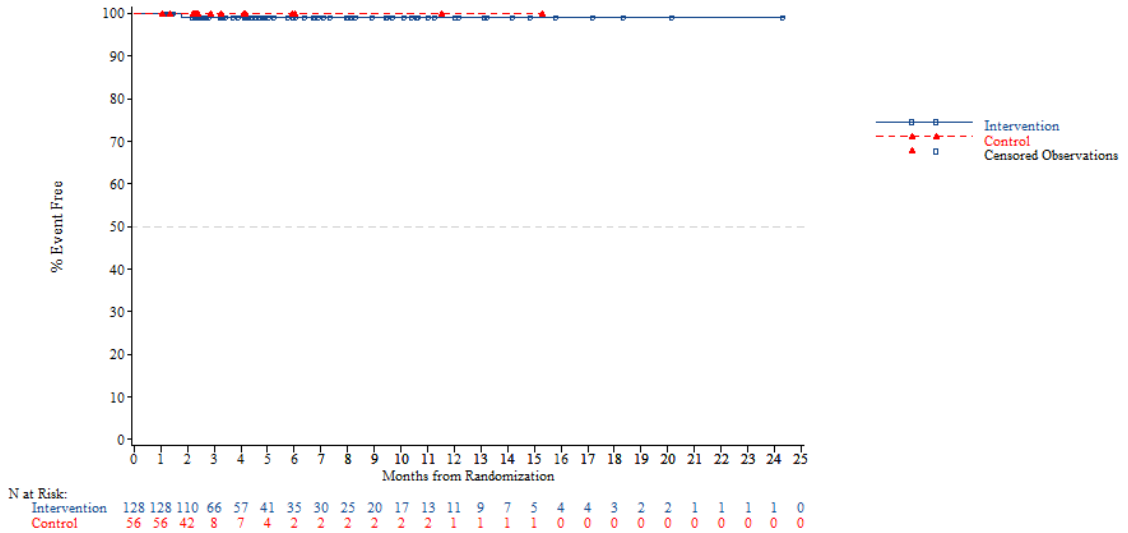
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

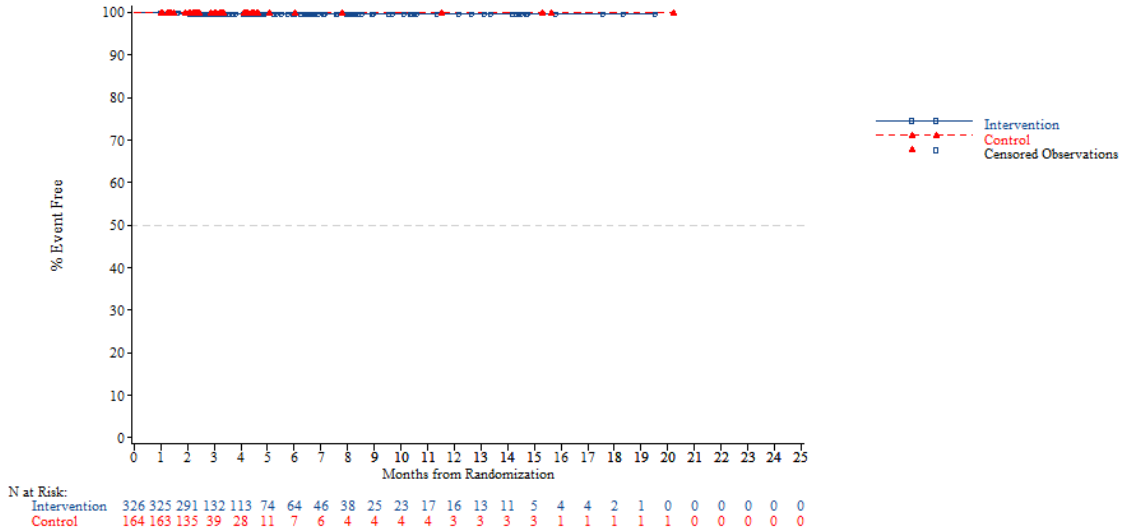


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
Gender: Male



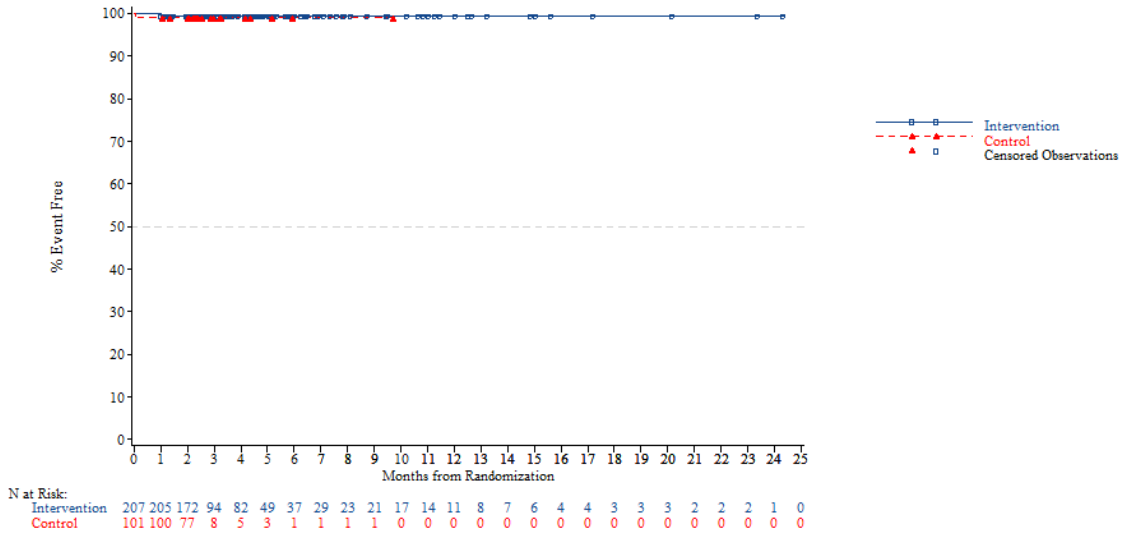

N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 326 | 325 | 291 | 132 | 113 | 74 | 64 | 46 | 38 | 25 | 23 | 17 | 16 | 13 | 11 | 5 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 164 | 163 | 135 | 39 | 28 | 11 | 7 | 6 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
Gender: Female

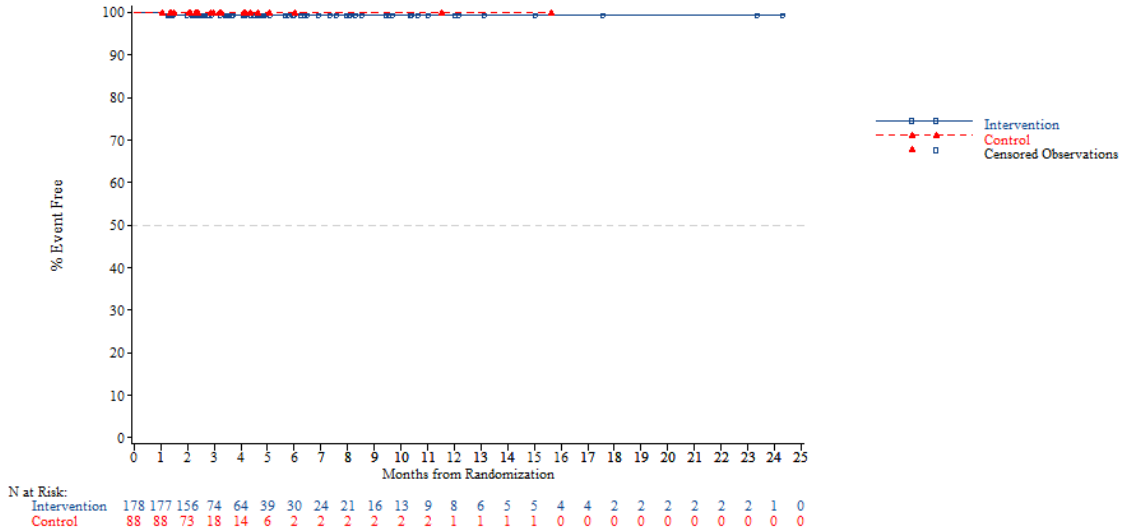



N at Risk:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Intervention | 207 | 205 | 172 | 94 | 82 | 49 | 37 | 29 | 23 | 21 | 17 | 14 | 11 | 8 | 7 | 6 | 4 | 4 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| Control | 101 | 100 | 77 | 8 | 5 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

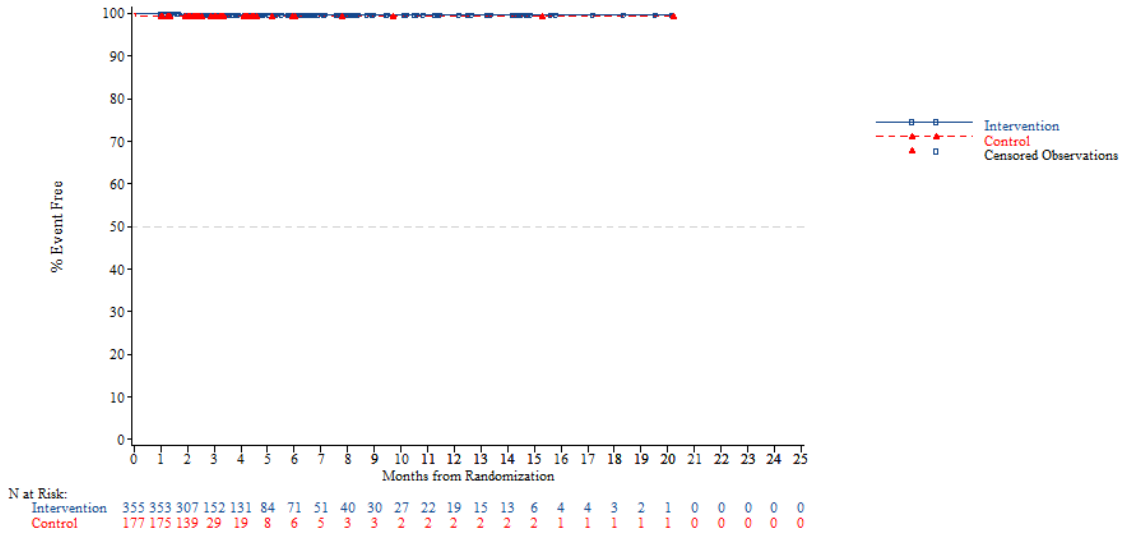
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

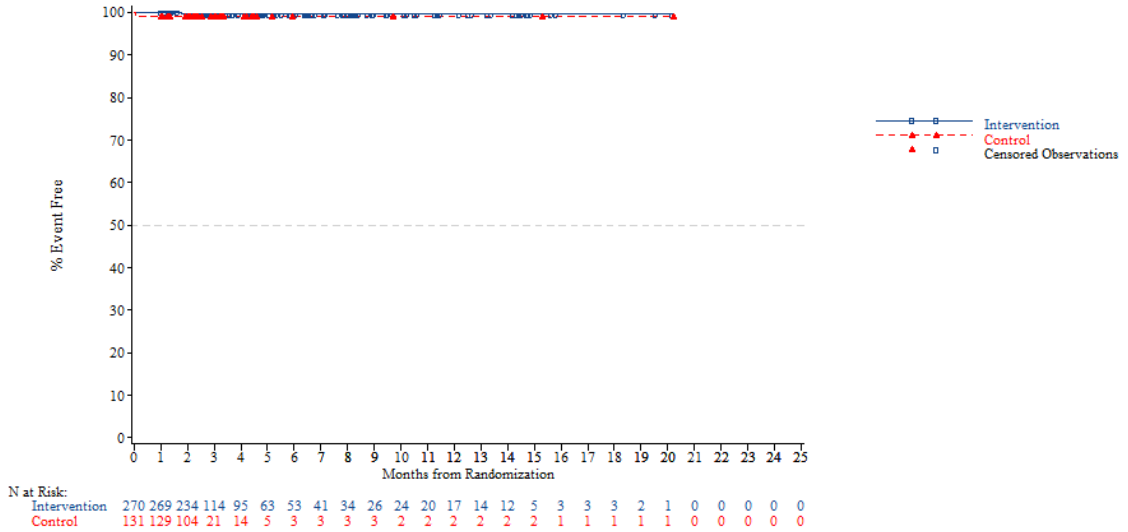


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

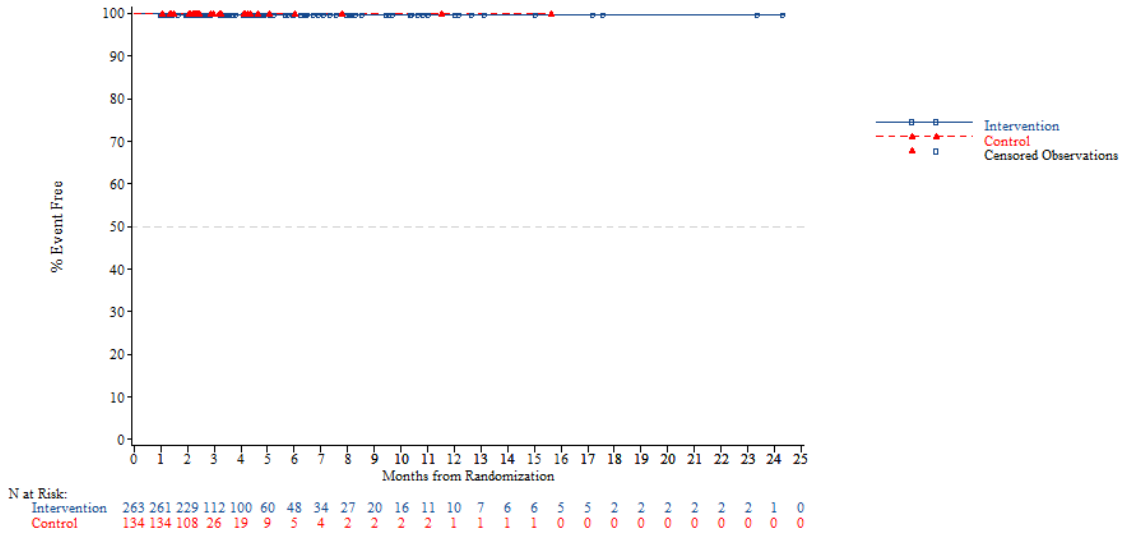
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

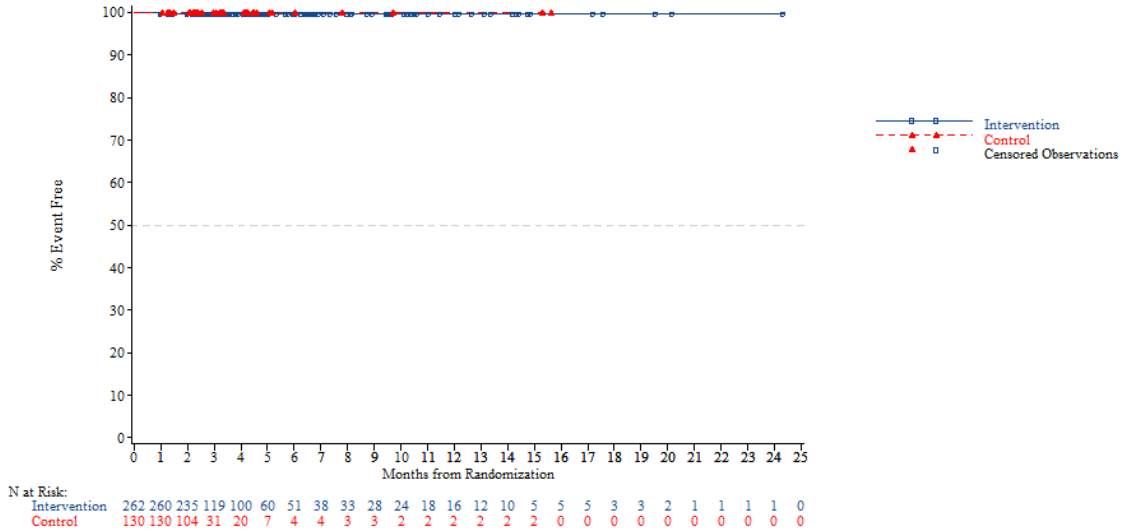


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

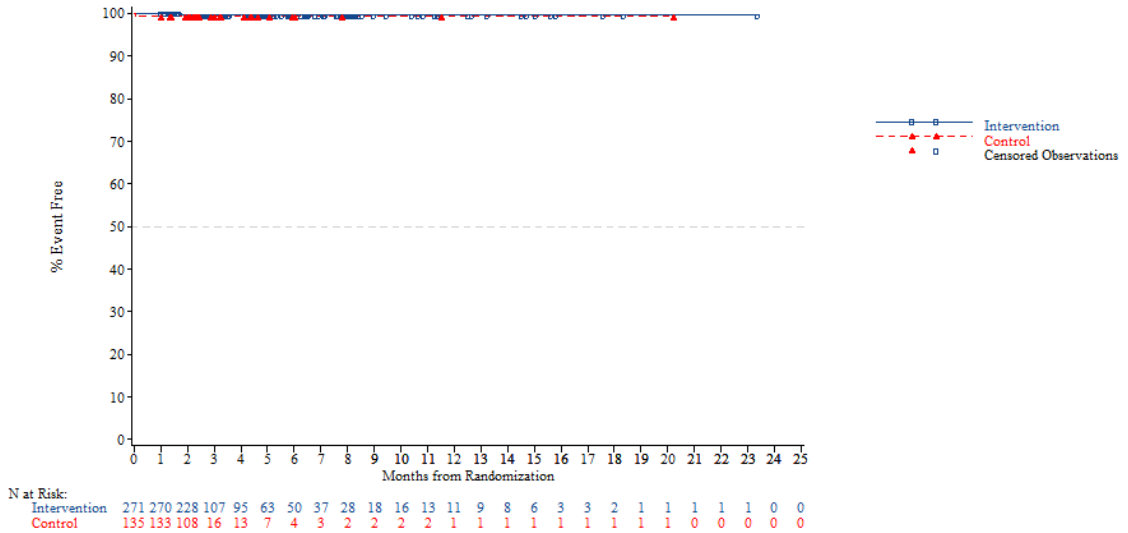
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

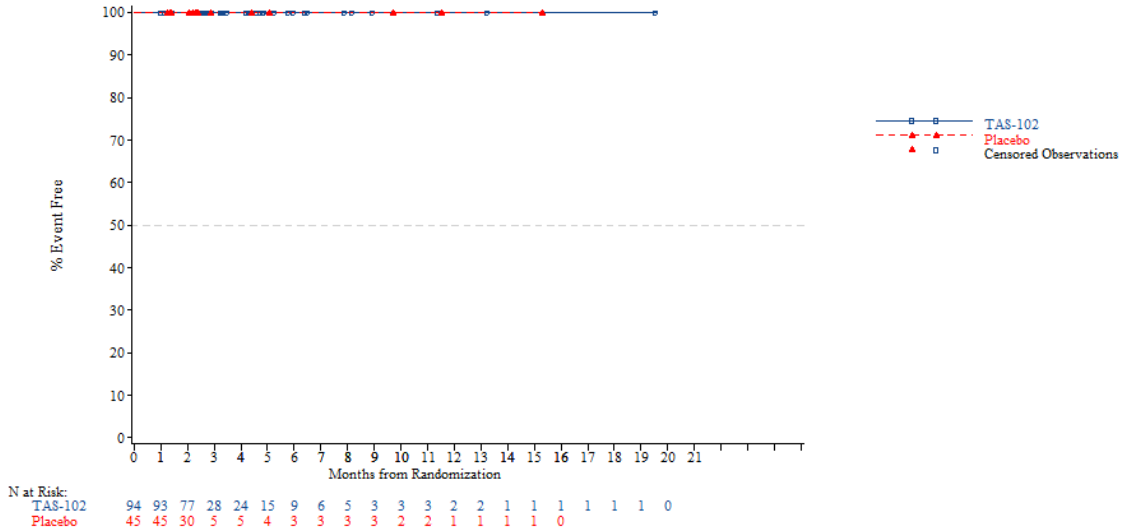


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

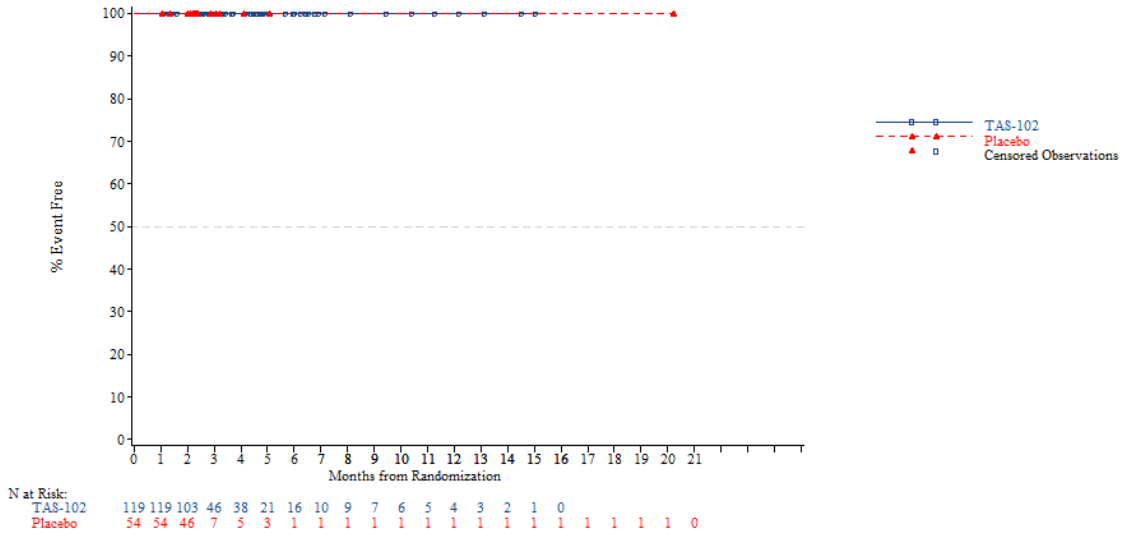
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

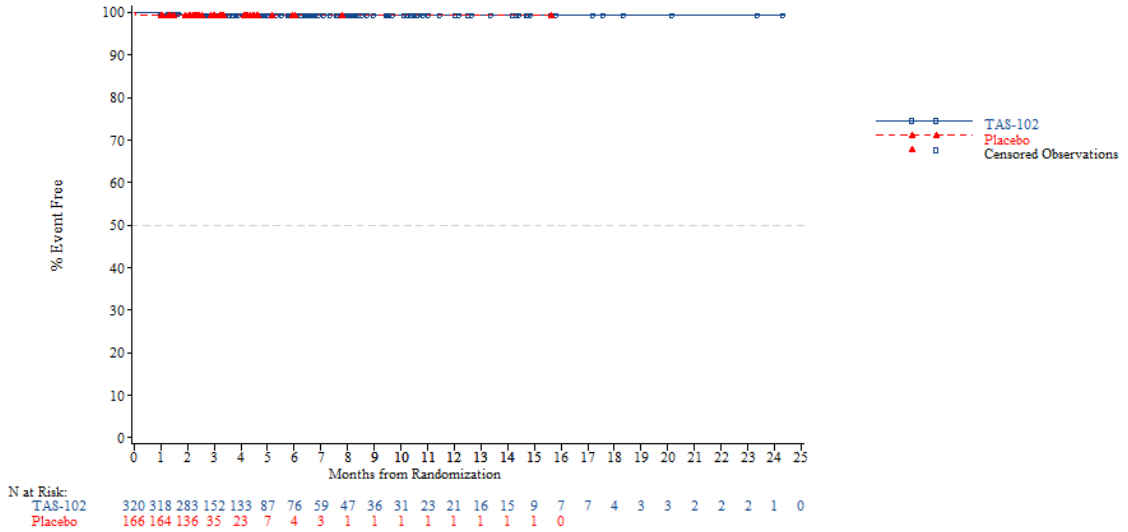


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

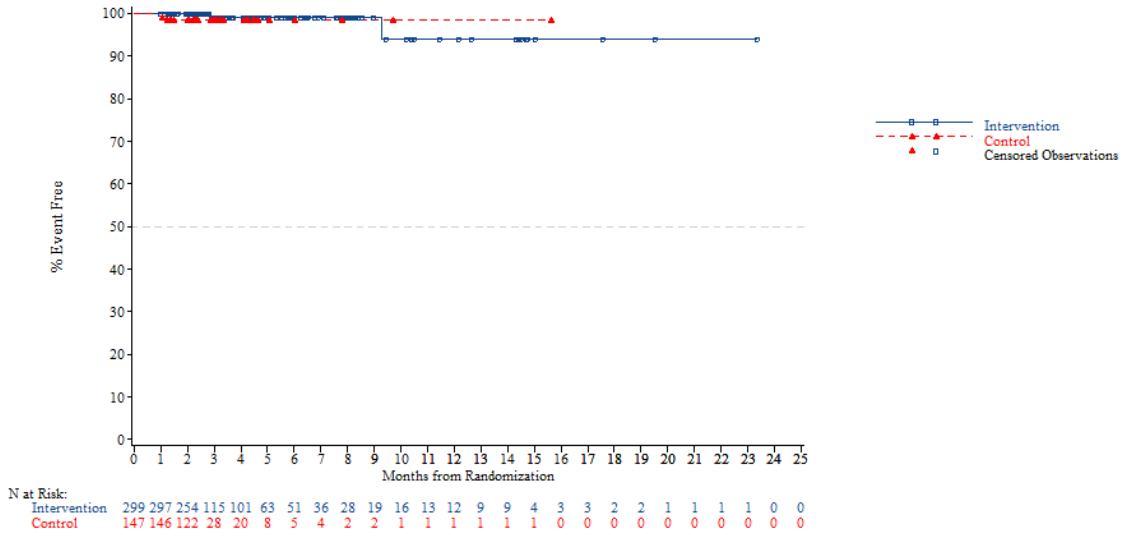
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

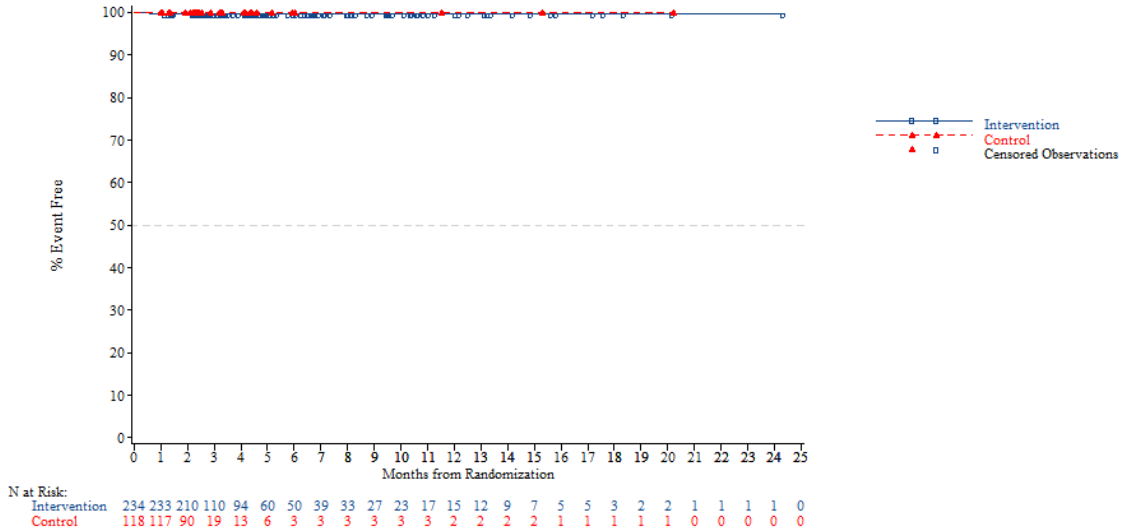


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

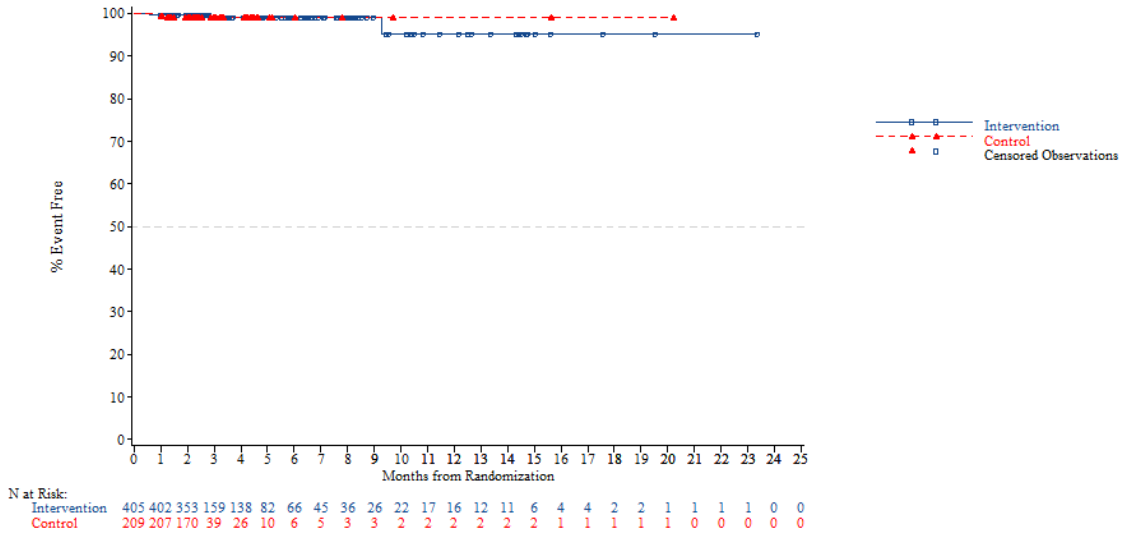
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

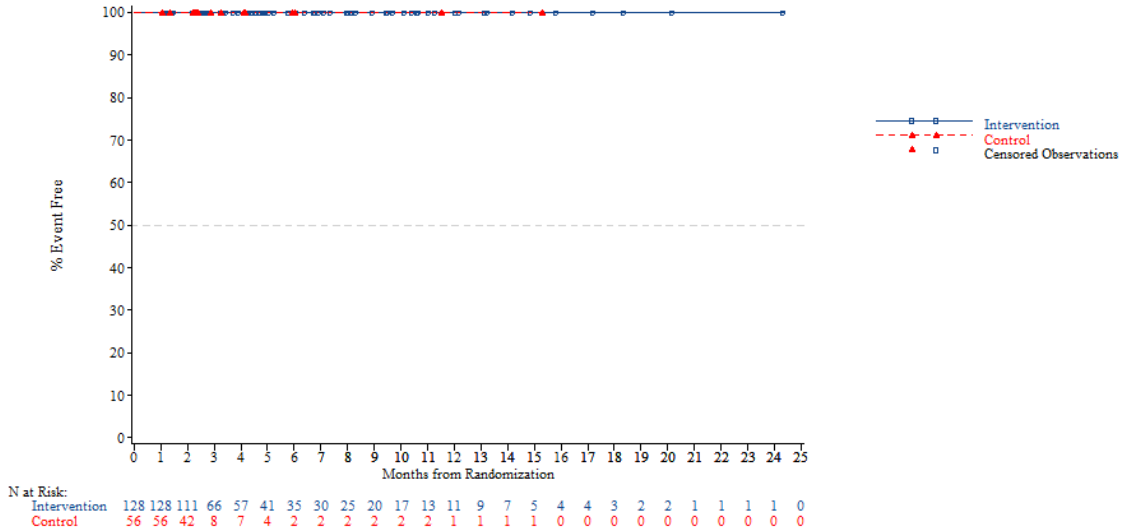


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

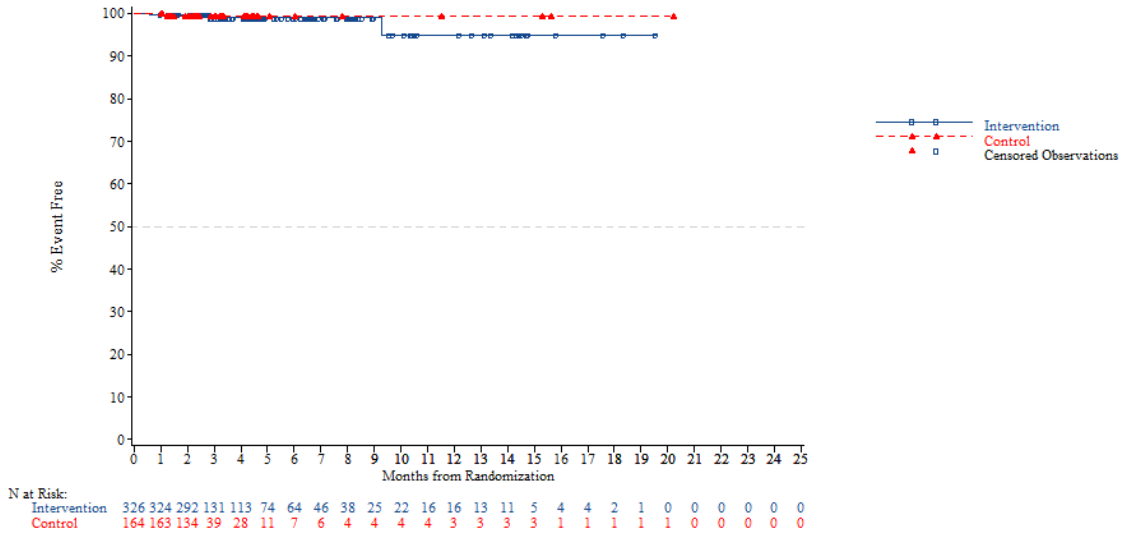
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

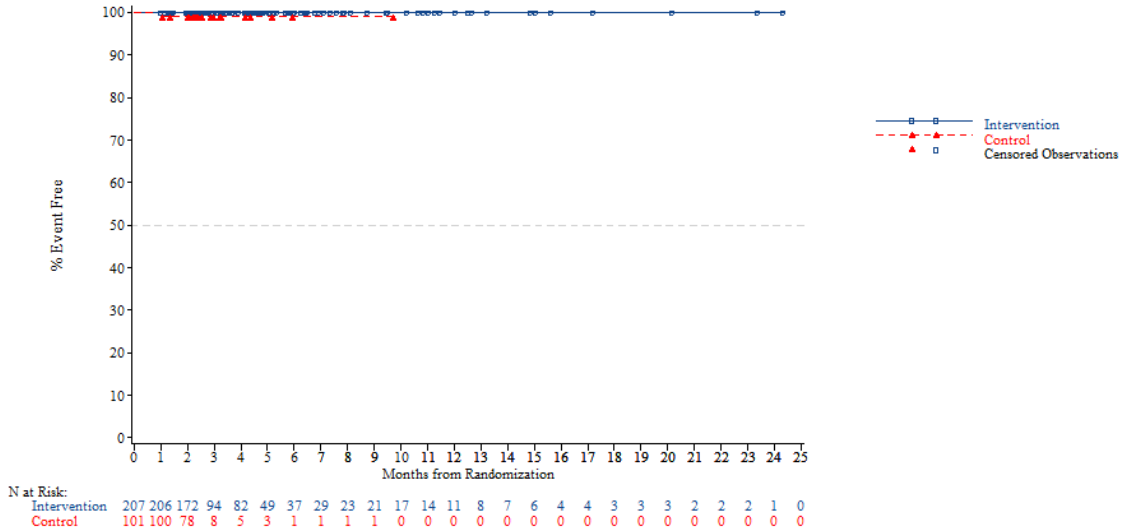


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

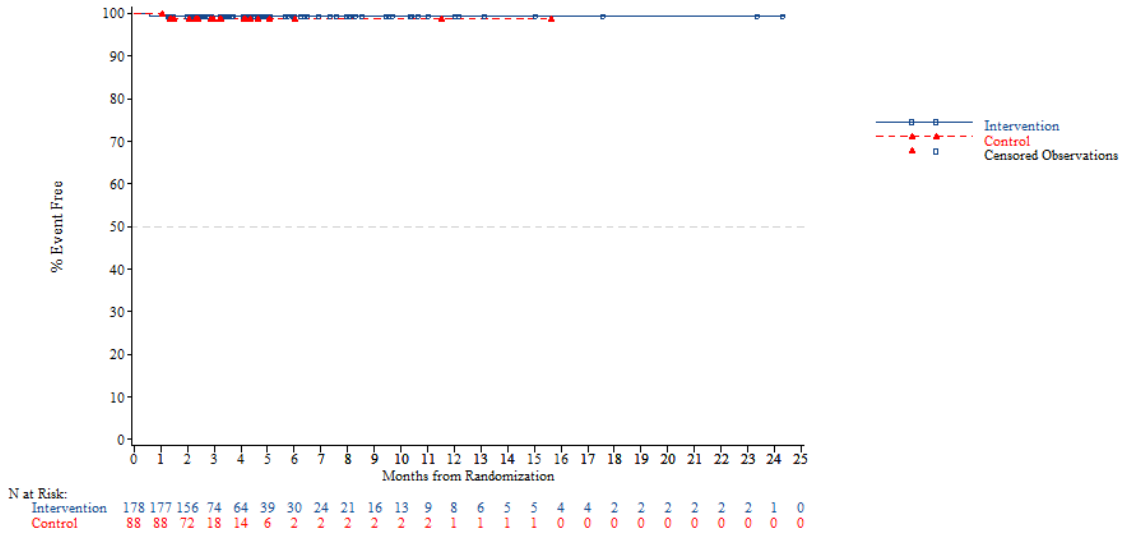
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

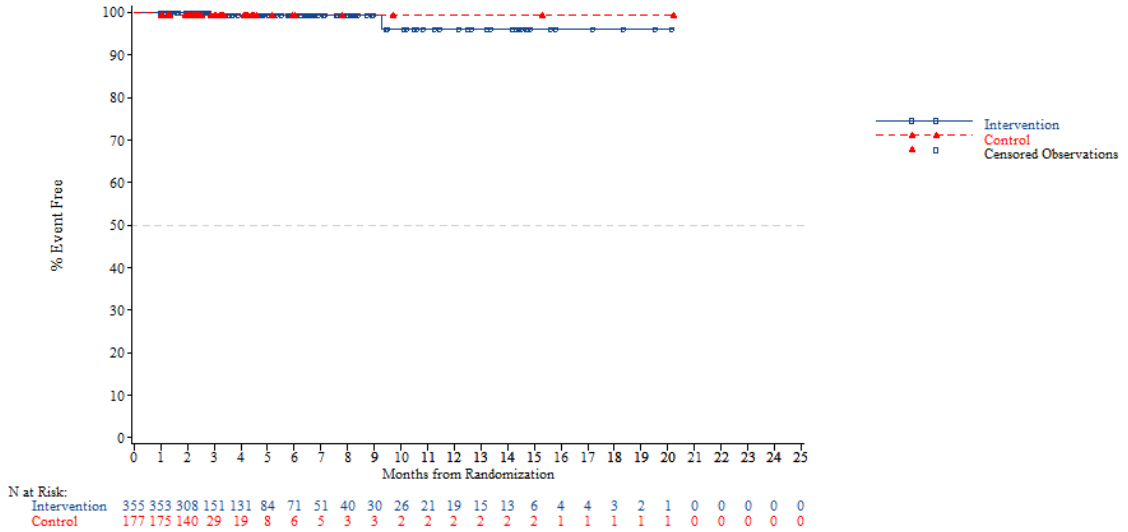


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

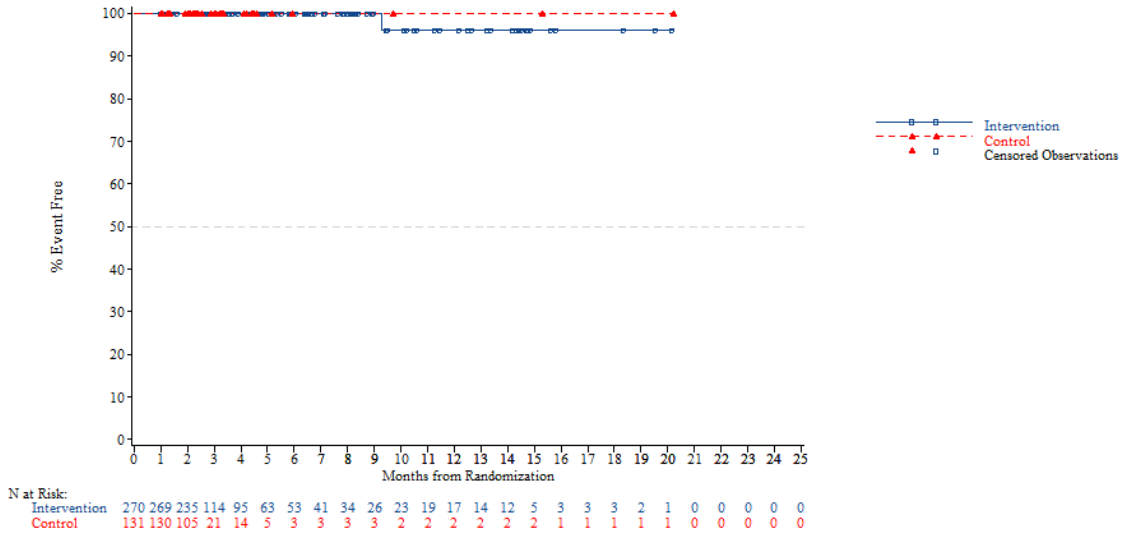
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

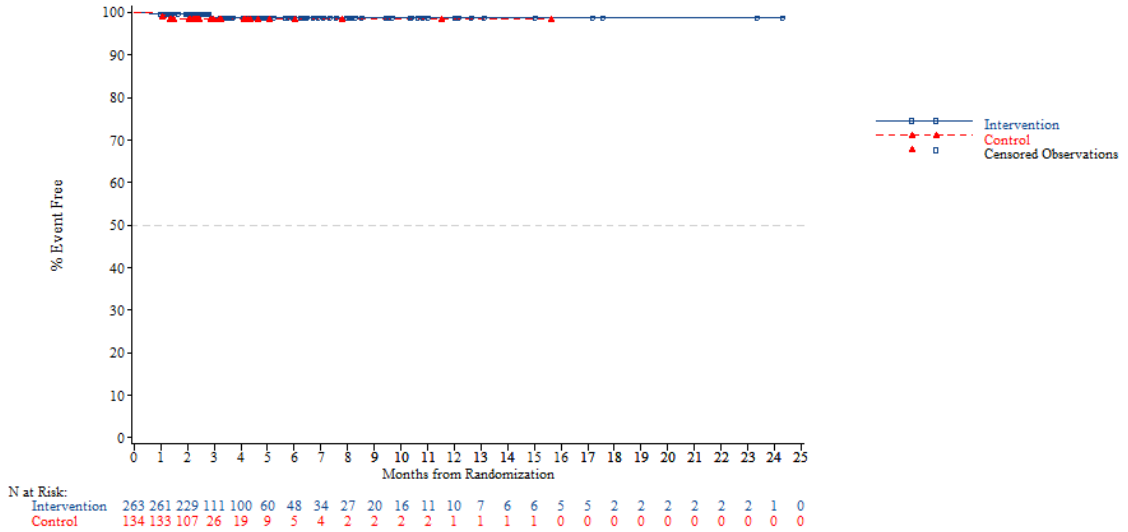


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

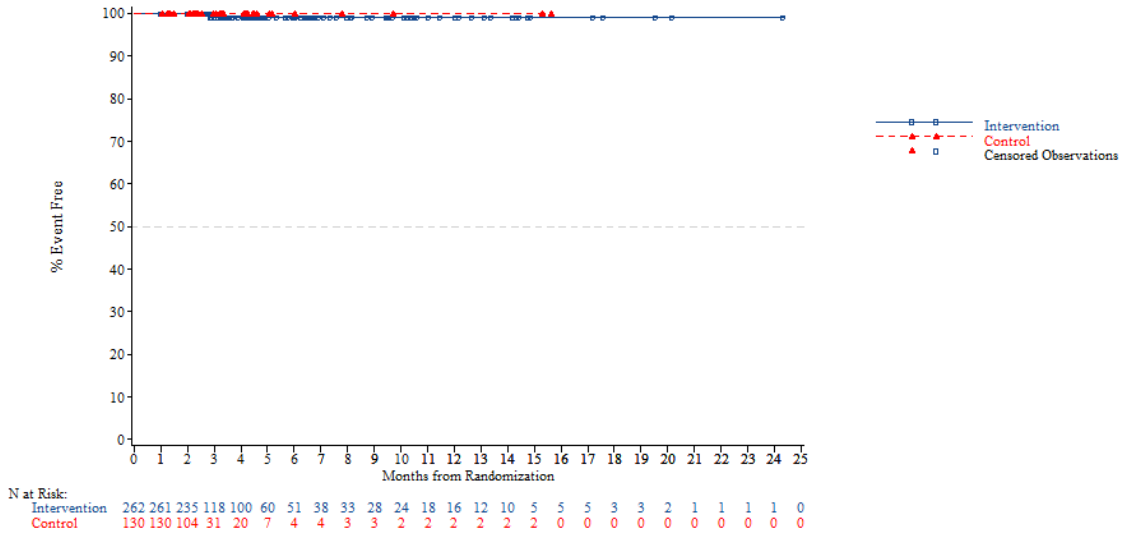
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

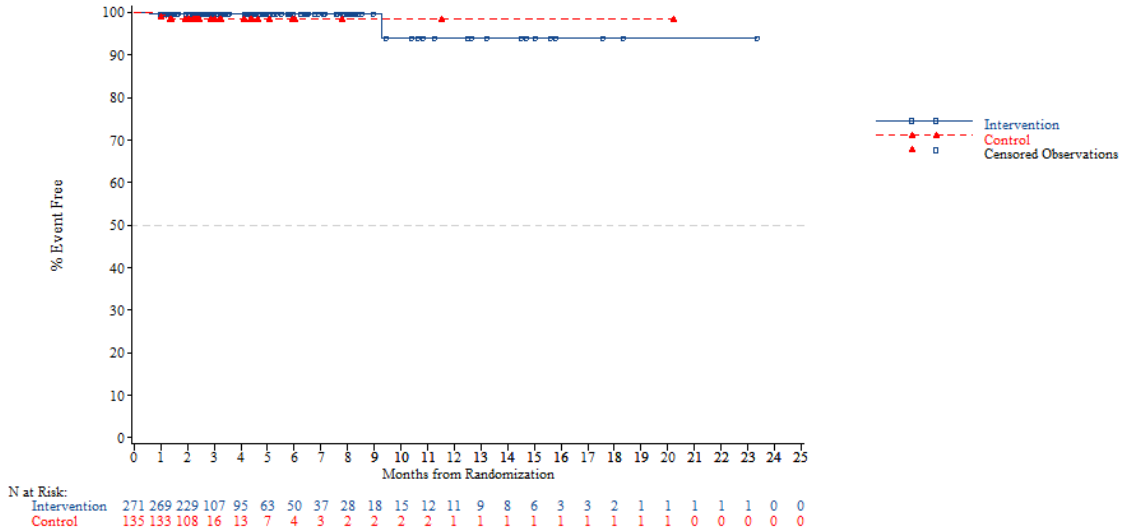


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

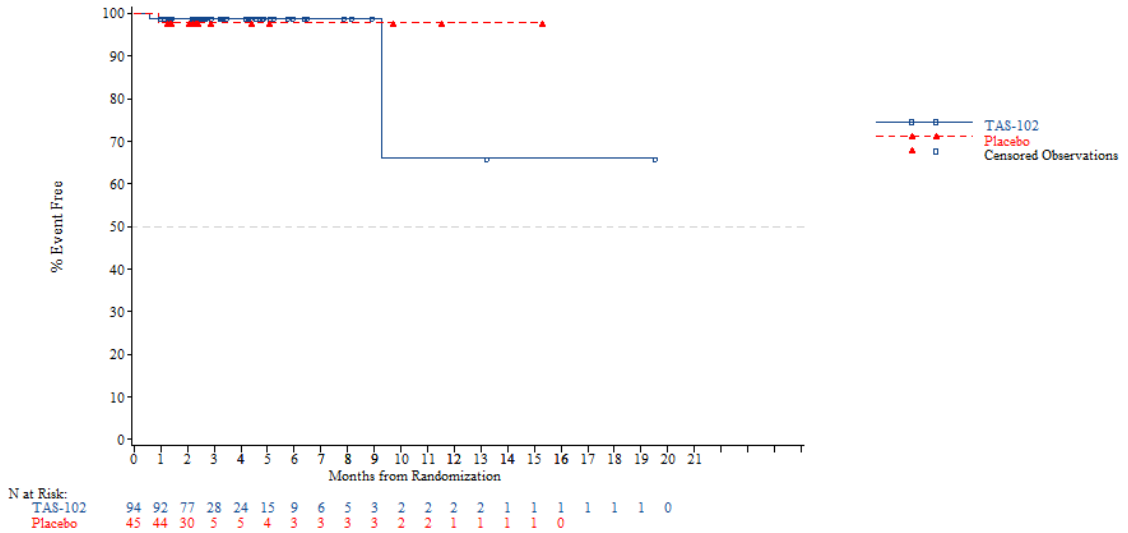
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

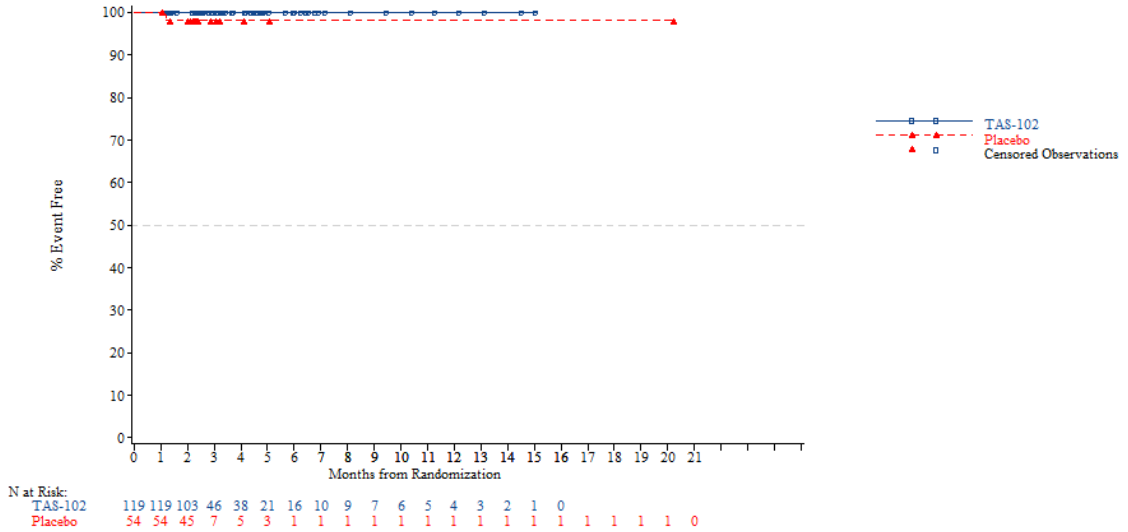


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

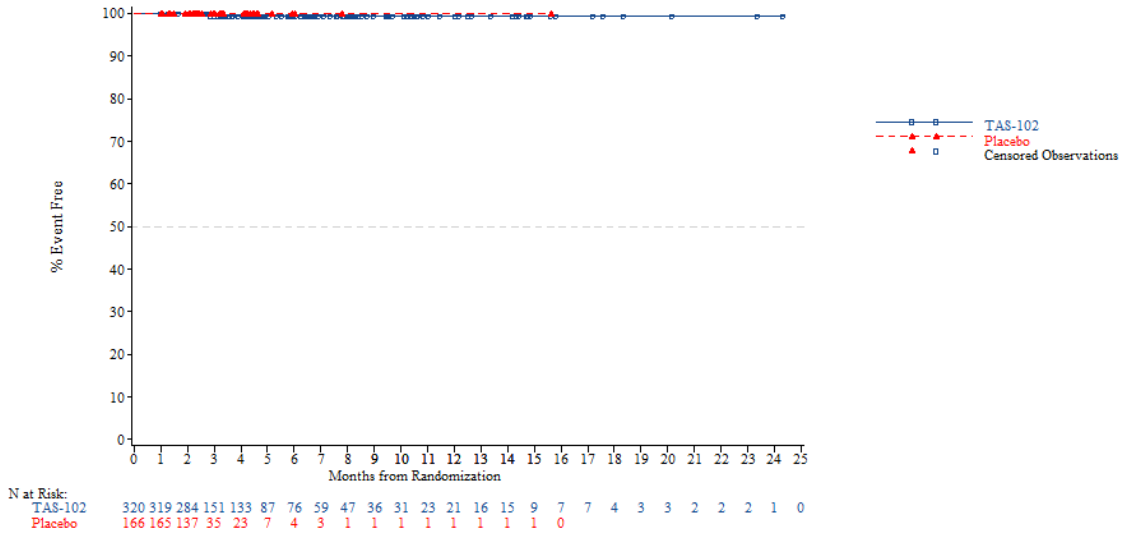
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

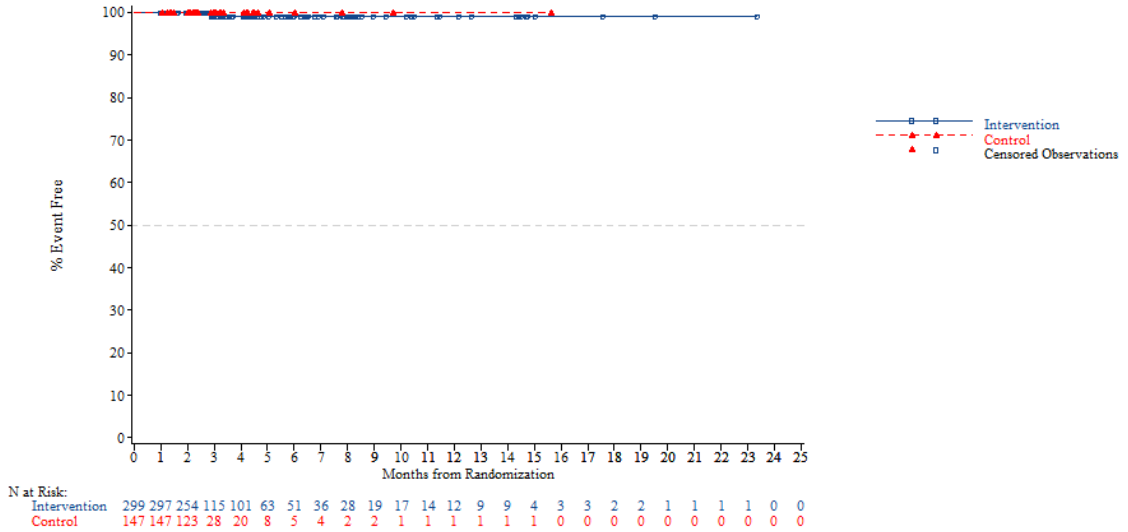


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

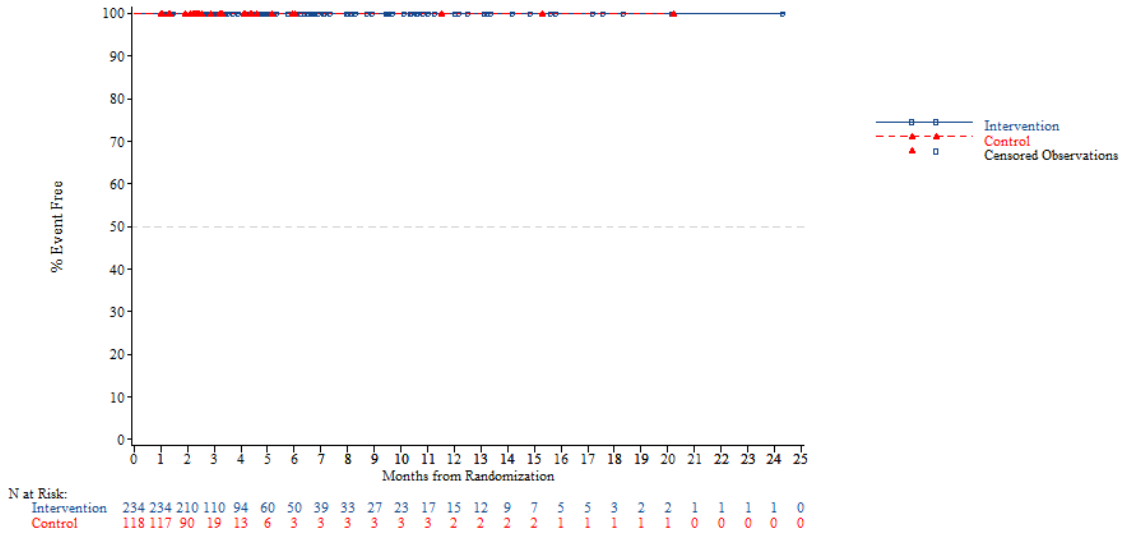
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Brain oedema
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

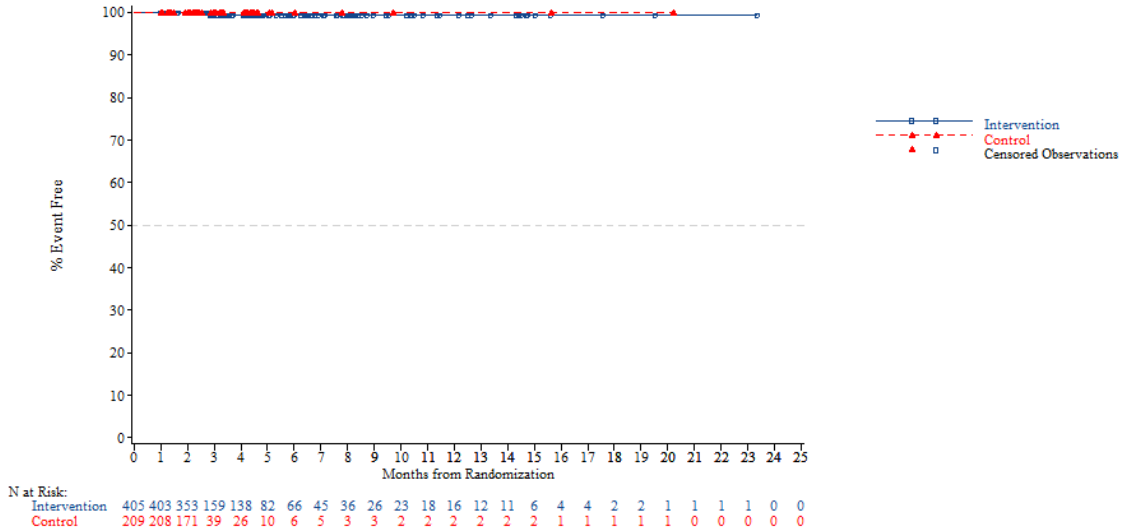


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Brain oedema
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

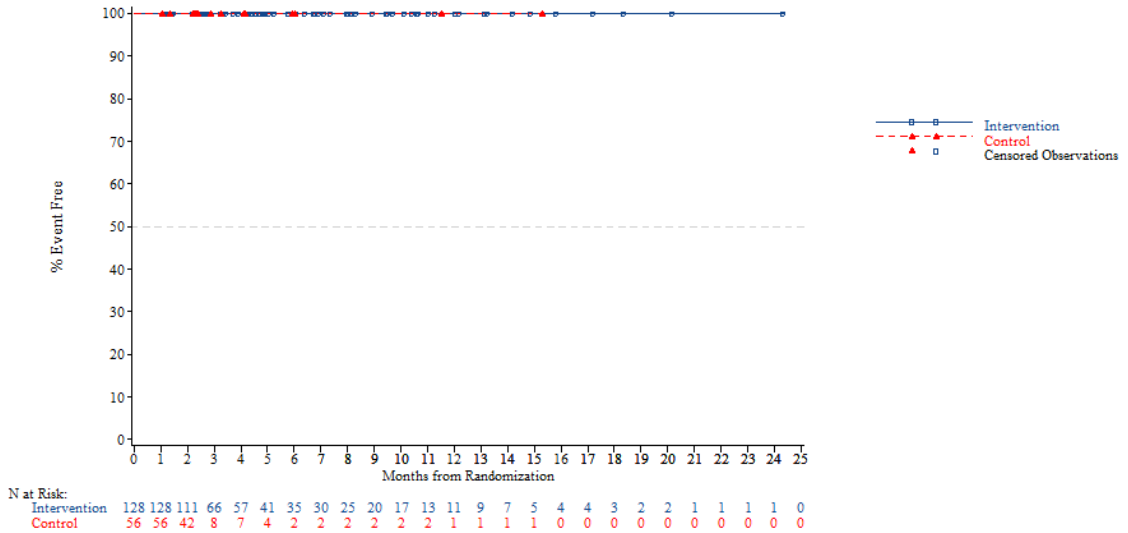
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Brain oedema
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

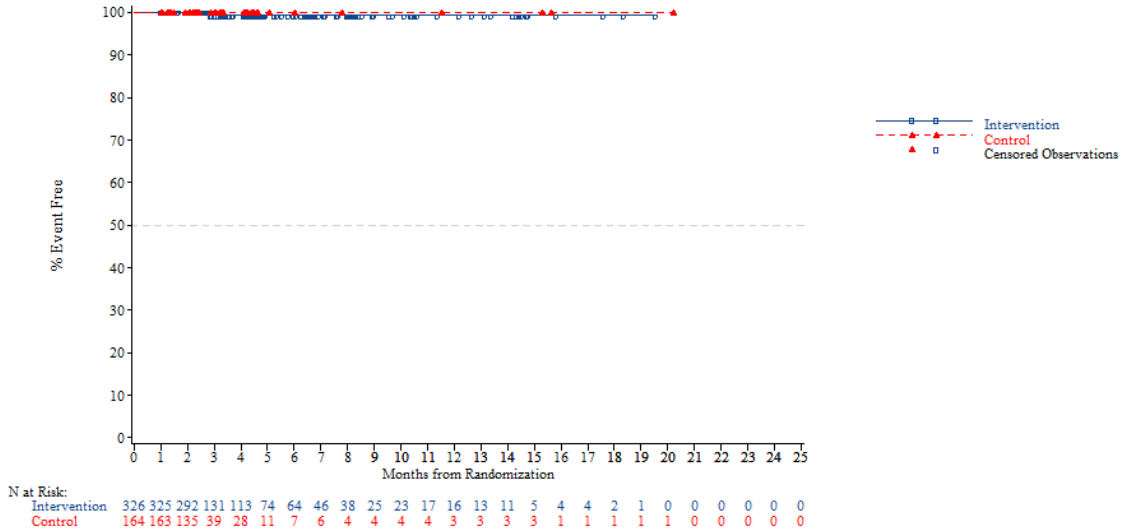


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Brain oedema
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

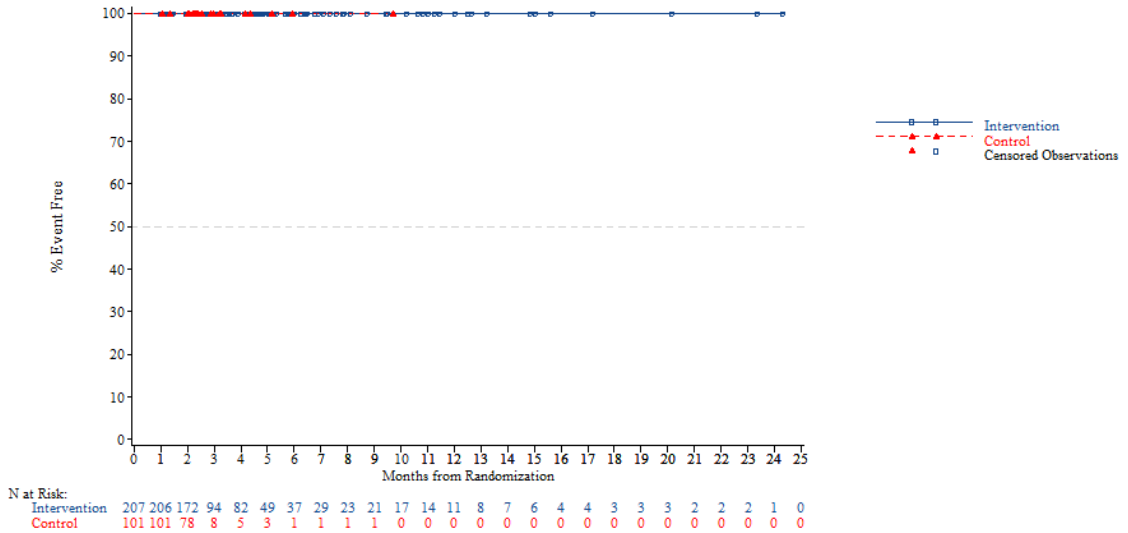
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Brain oedema
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

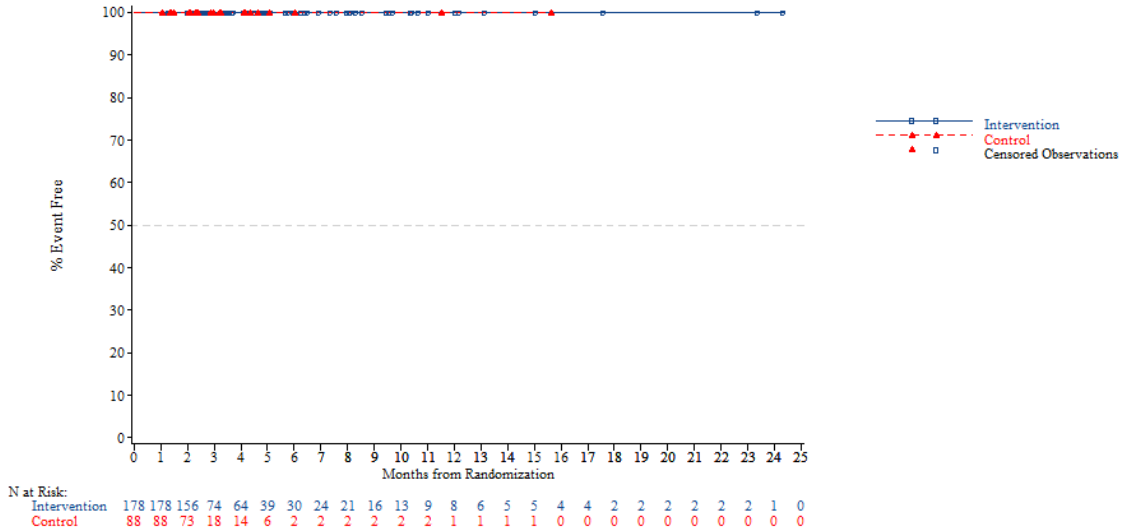


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Brain oedema
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

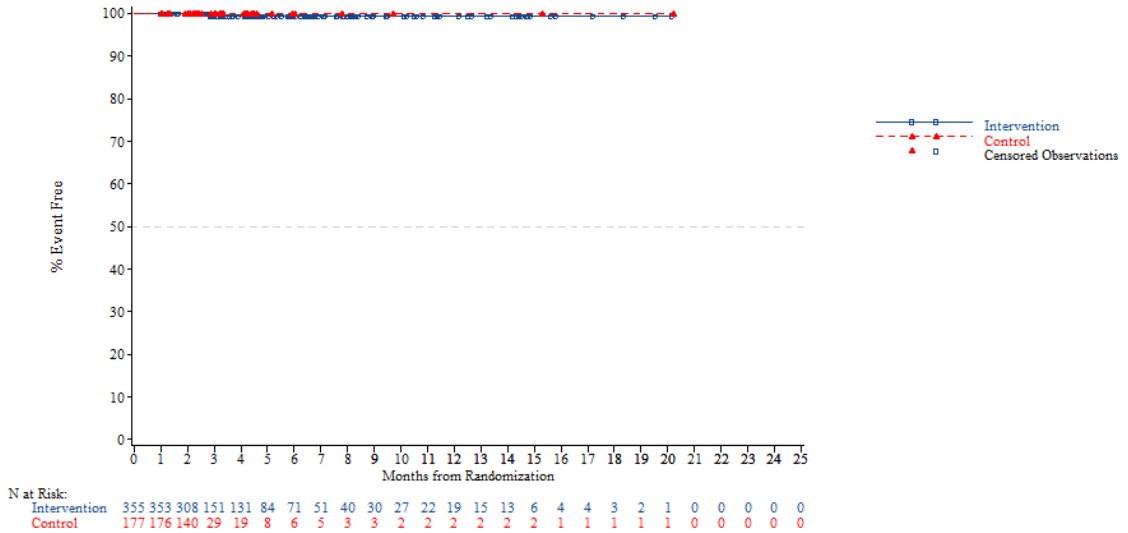
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Brain oedema
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

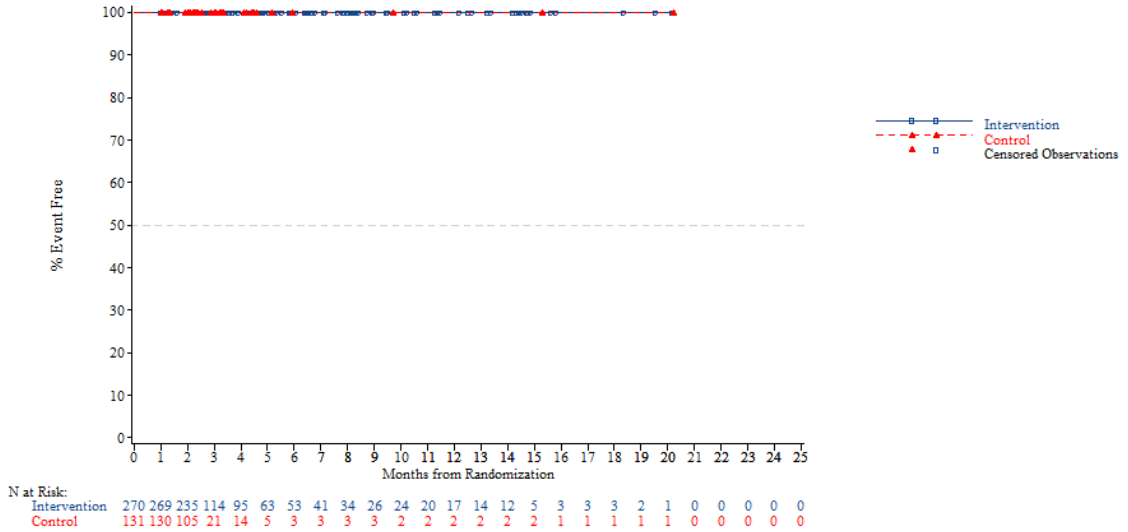


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Brain oedema
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

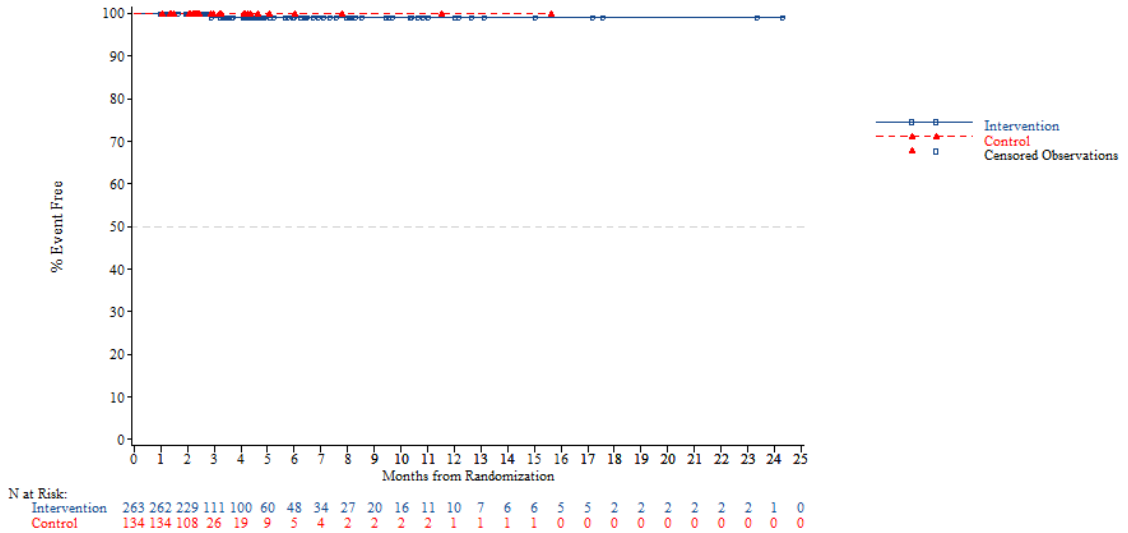
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Brain oedema
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

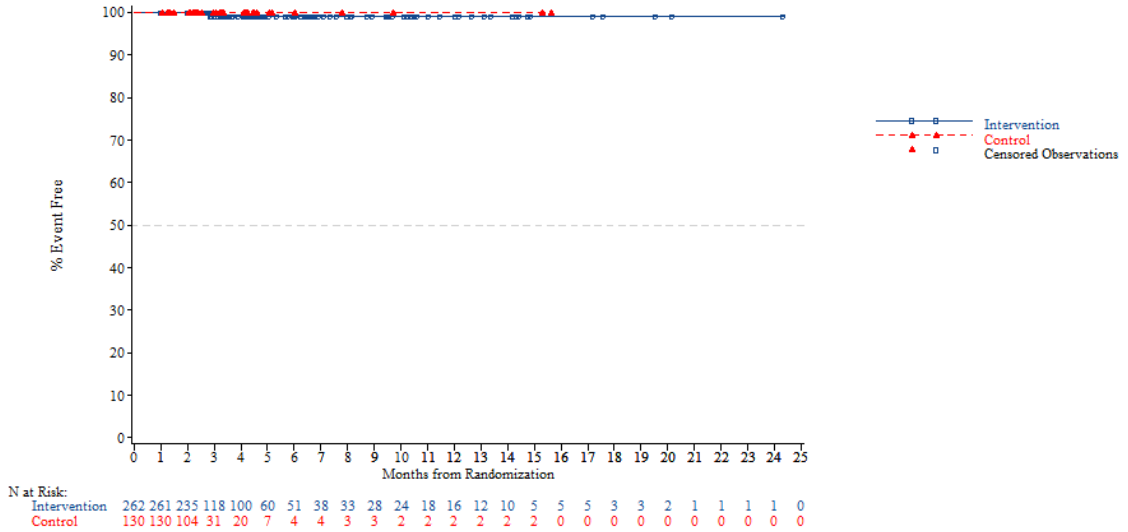


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Brain oedema
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

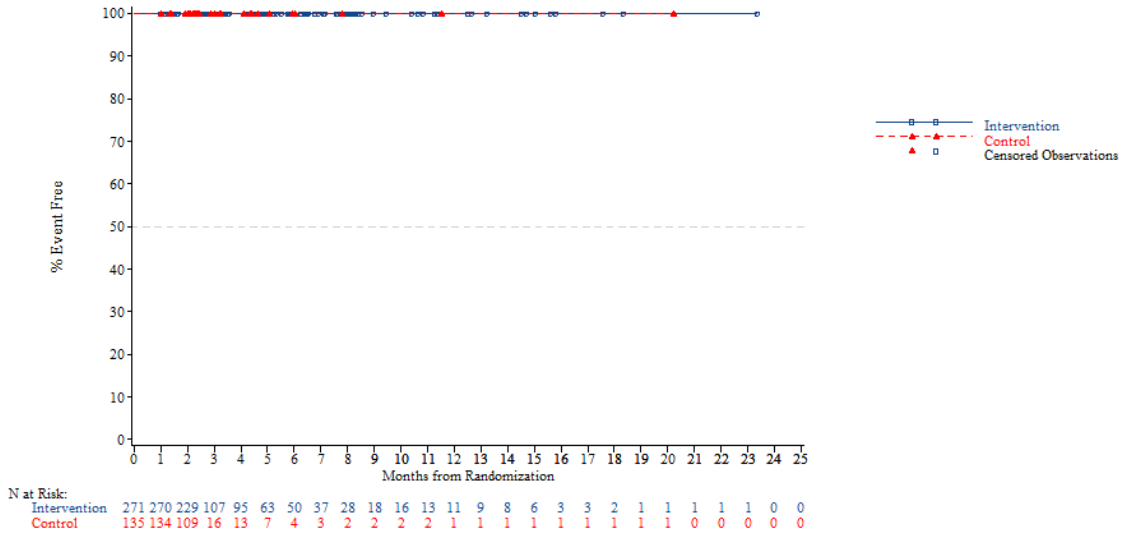
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Brain oedema
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

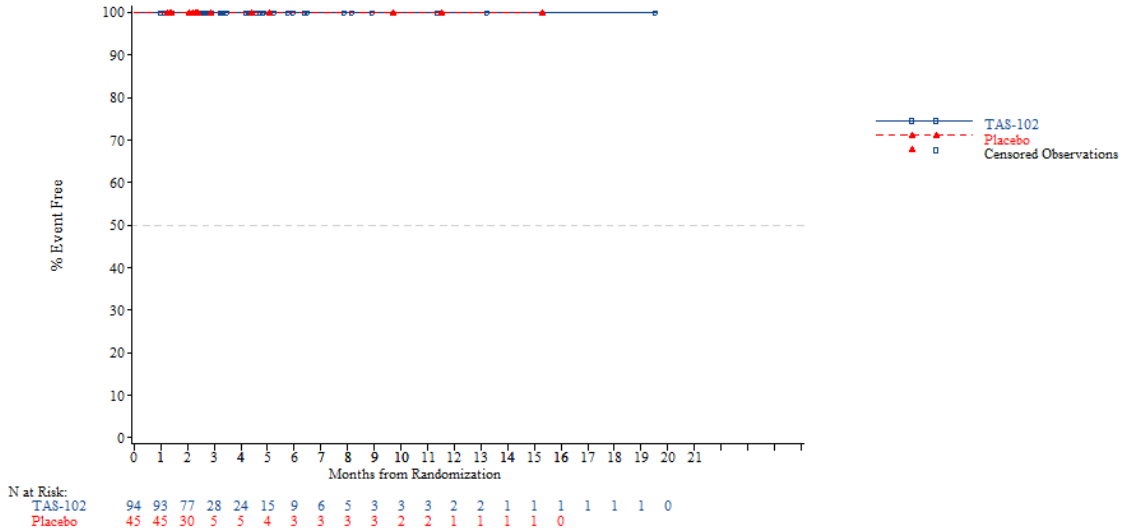


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Brain oedema
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

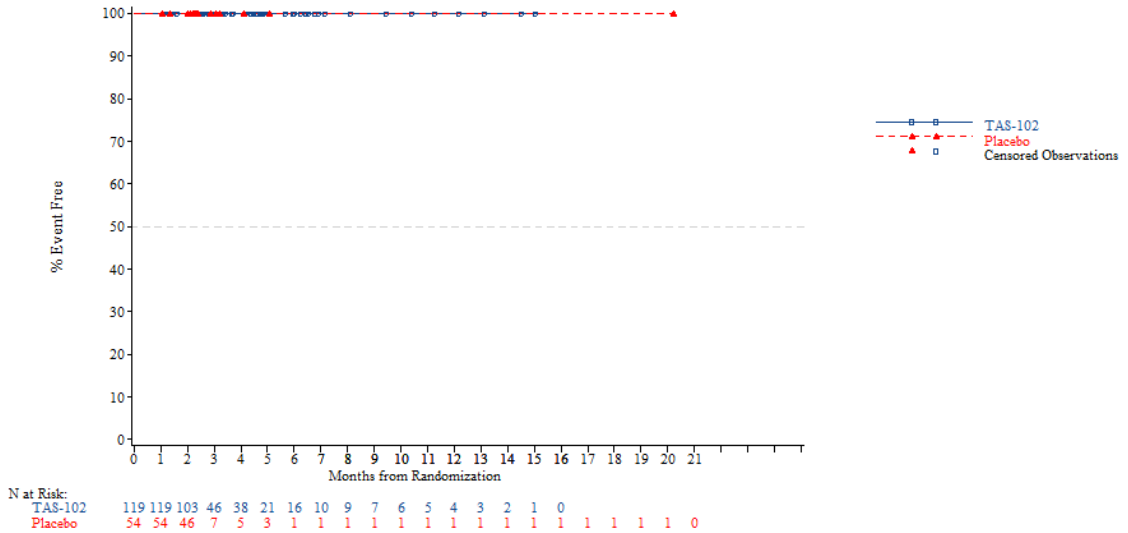
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Brain oedema
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

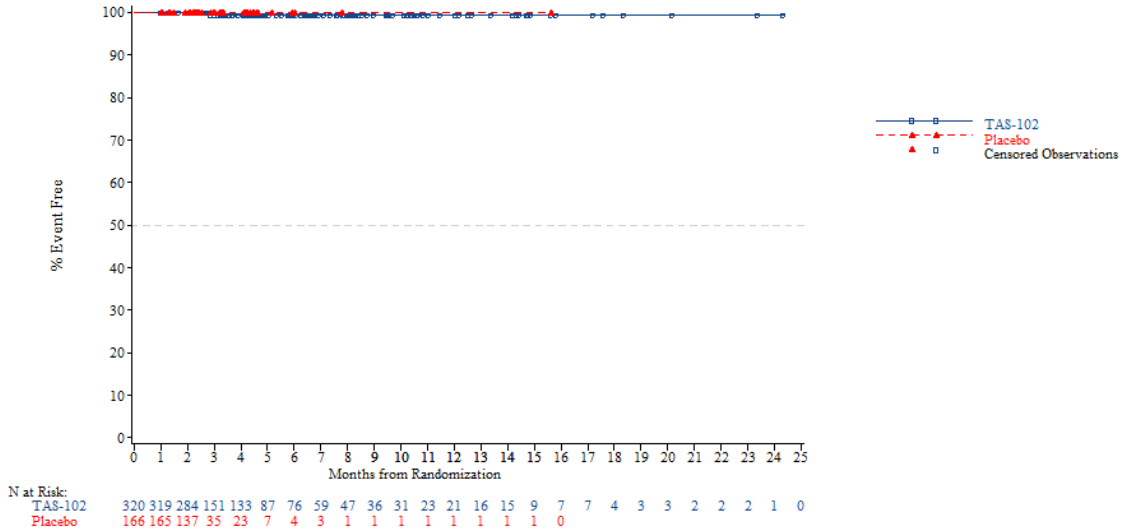


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Brain oedema
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

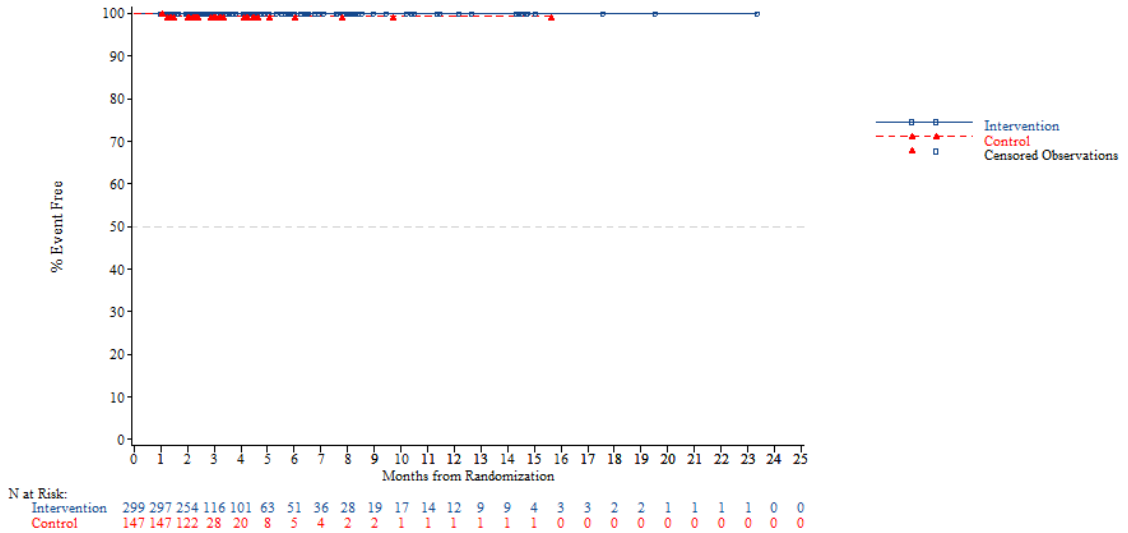
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Brain oedema
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

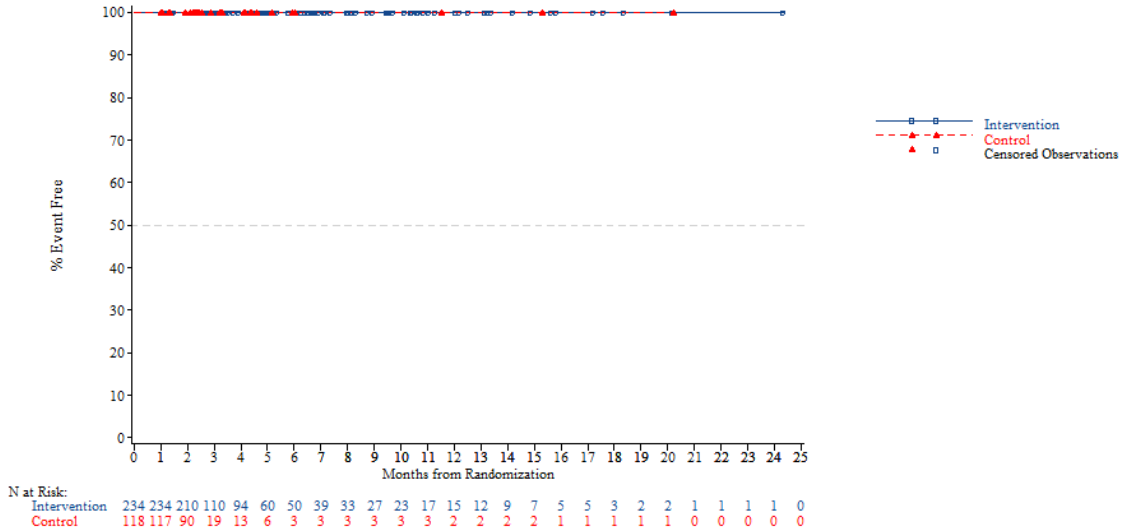


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Convulsion
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

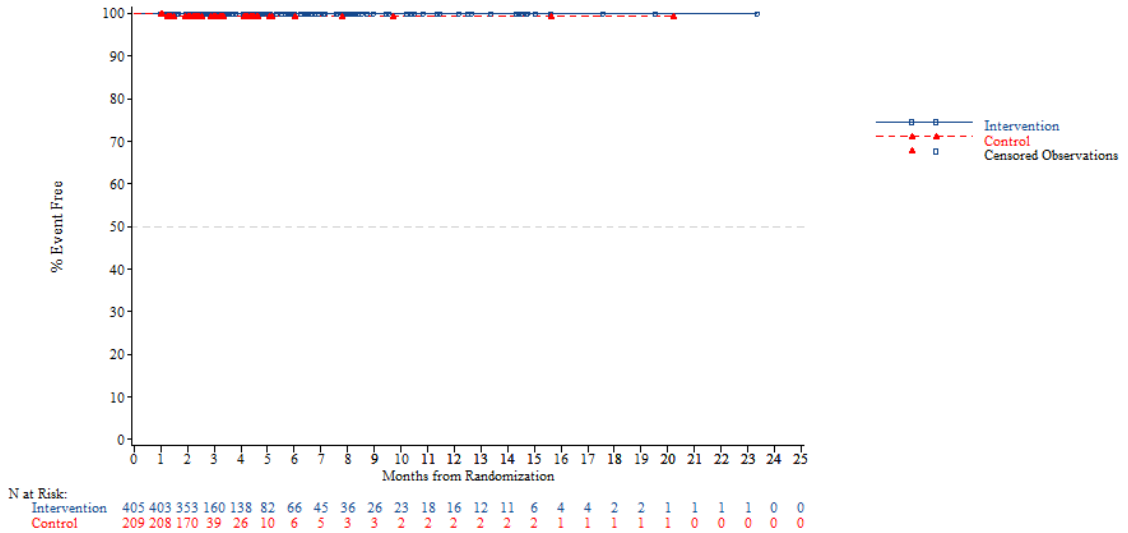
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Convulsion
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

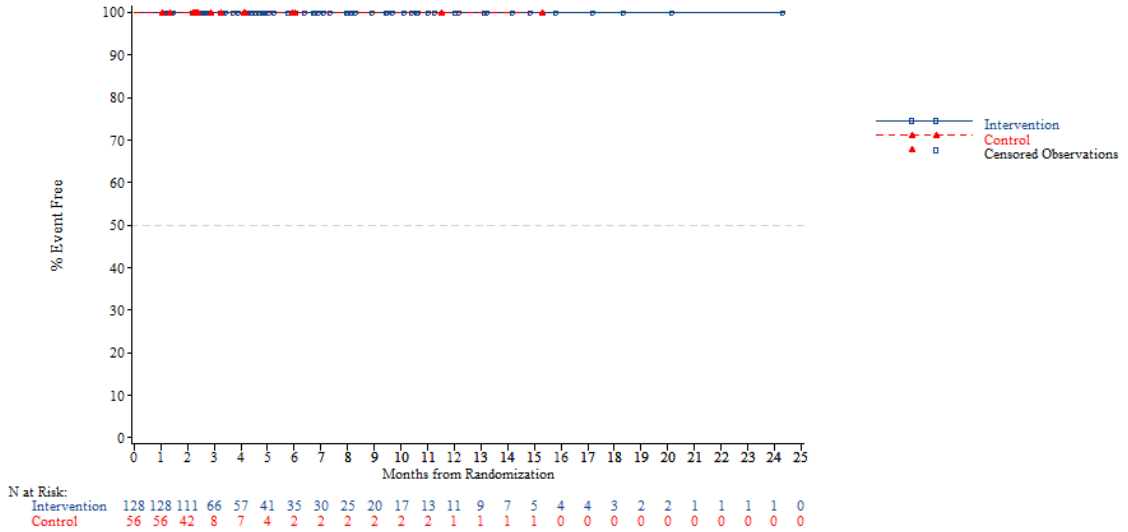


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Convulsion
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

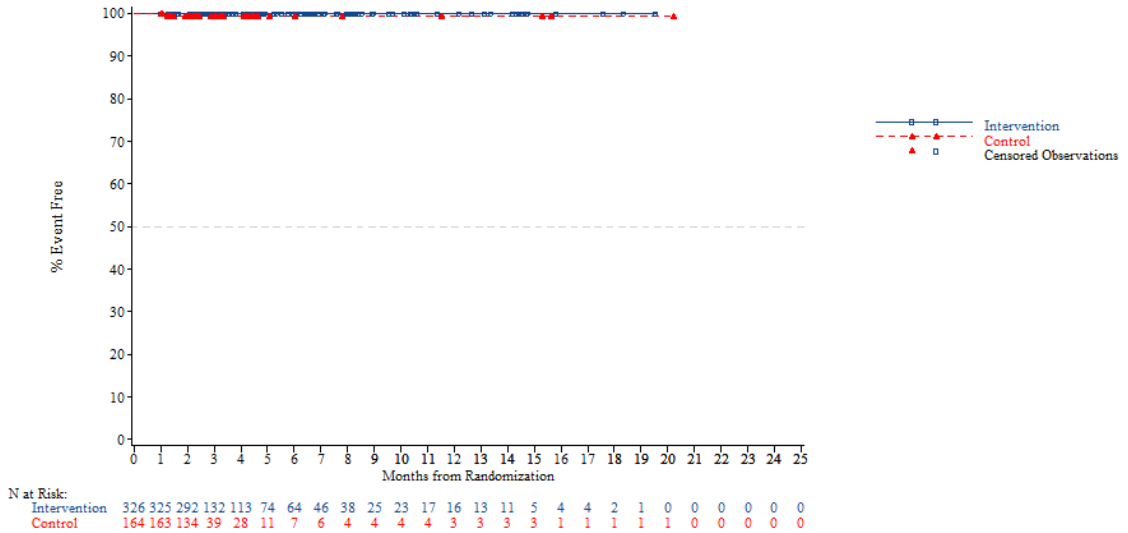
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Convulsion
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

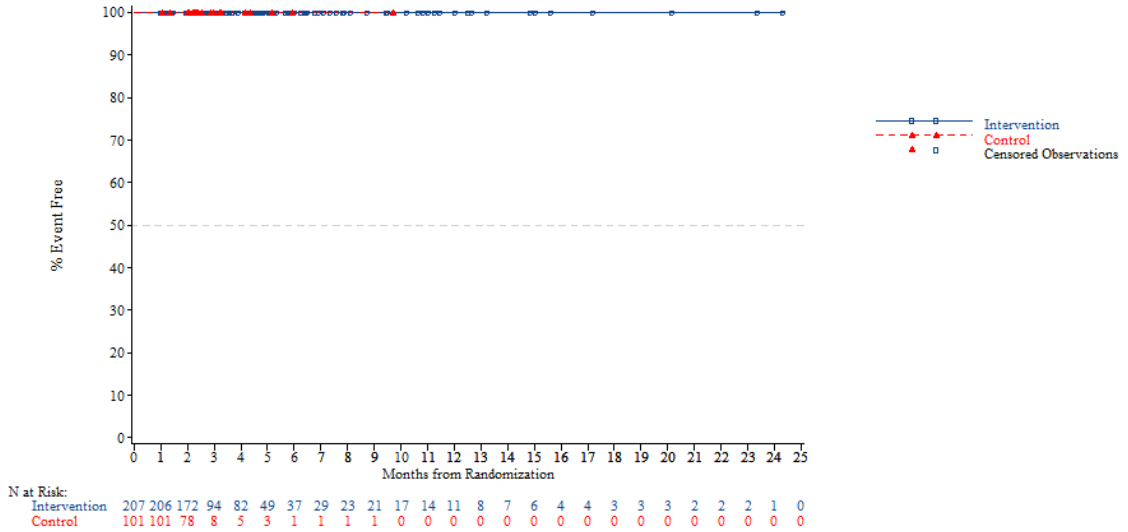


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Convulsion
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

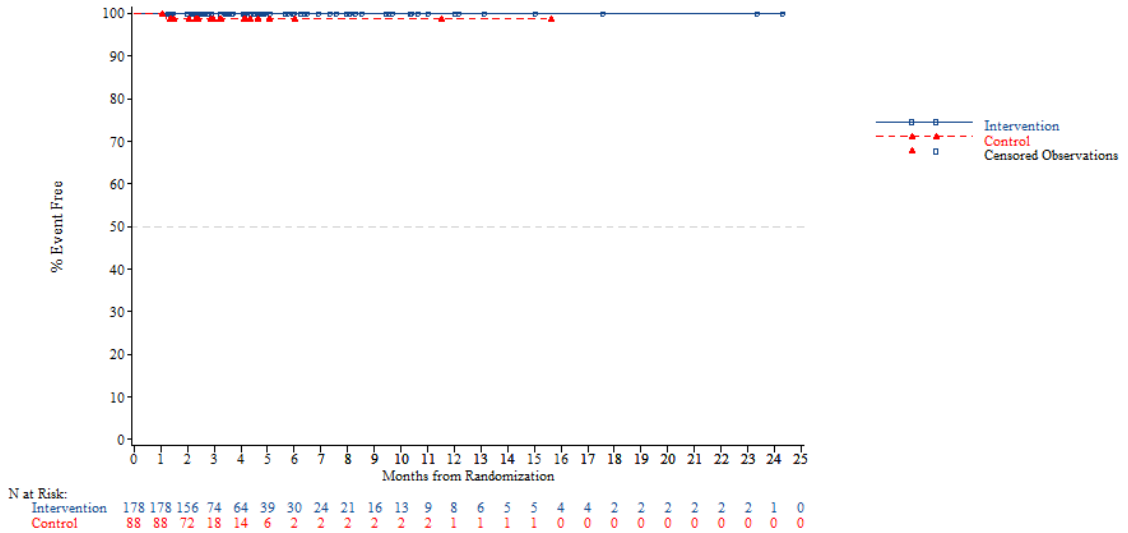
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Convulsion
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

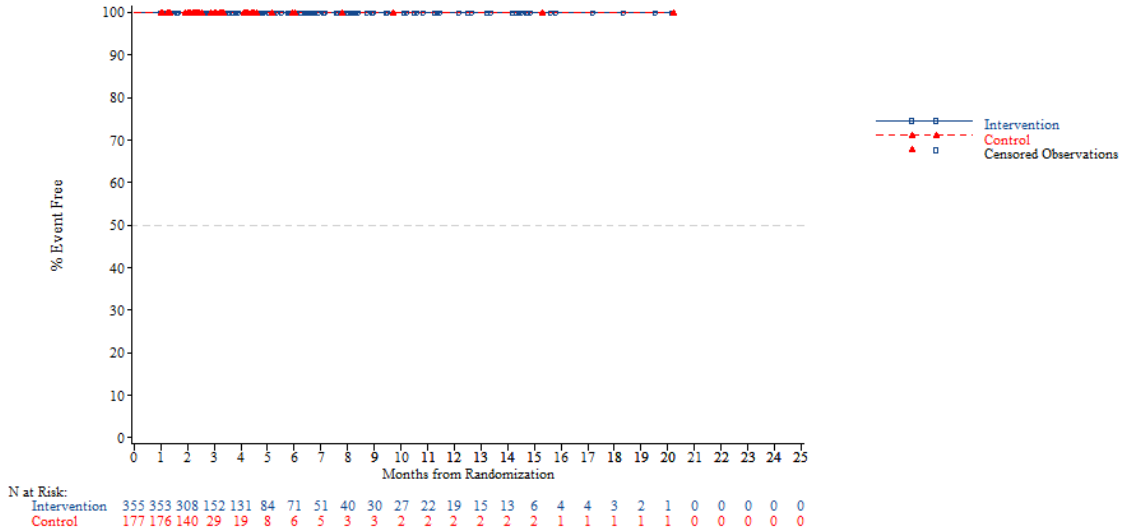


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Convulsion
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

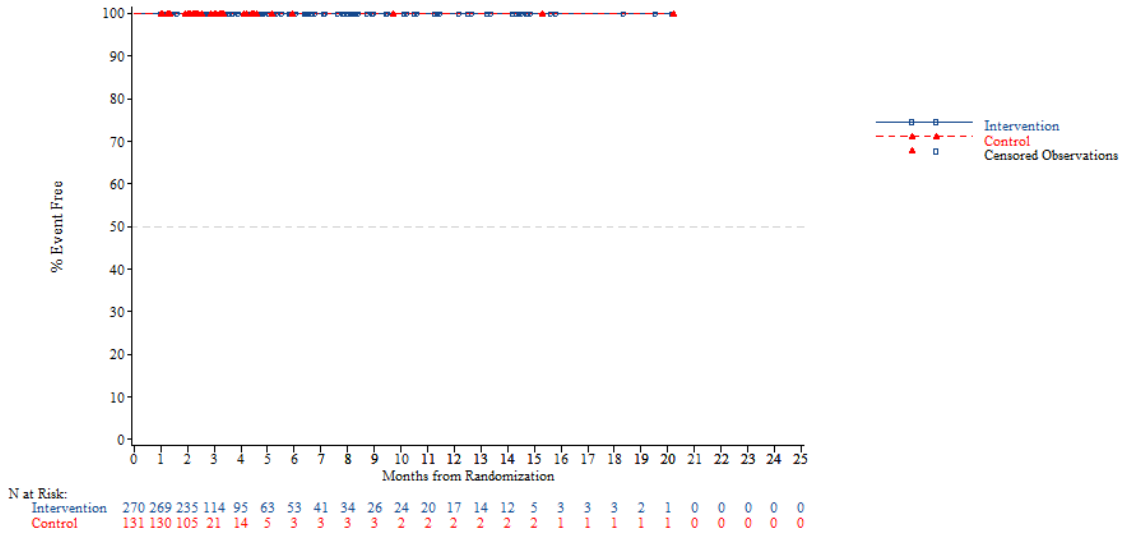
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Convulsion
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

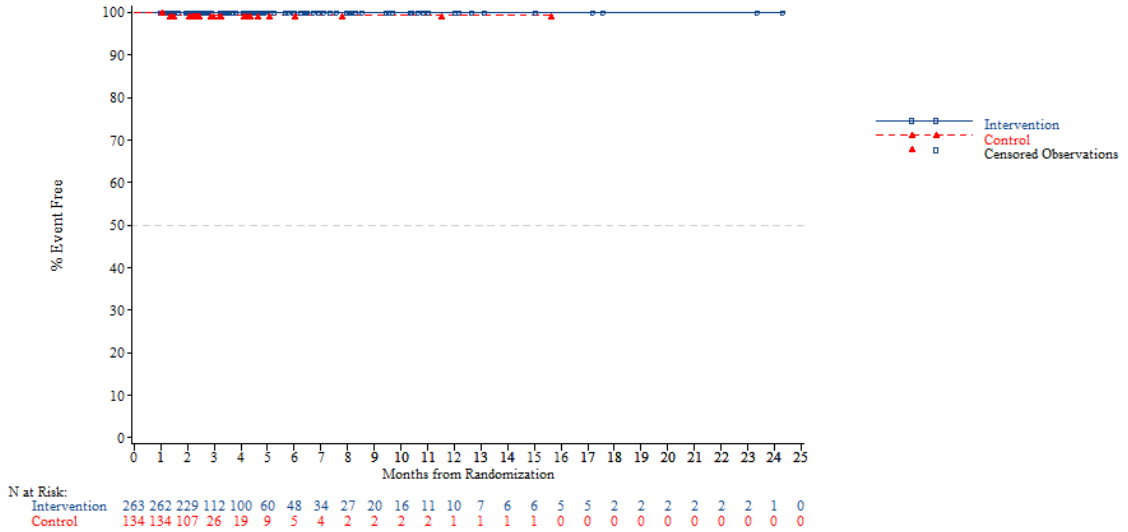


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Convulsion
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

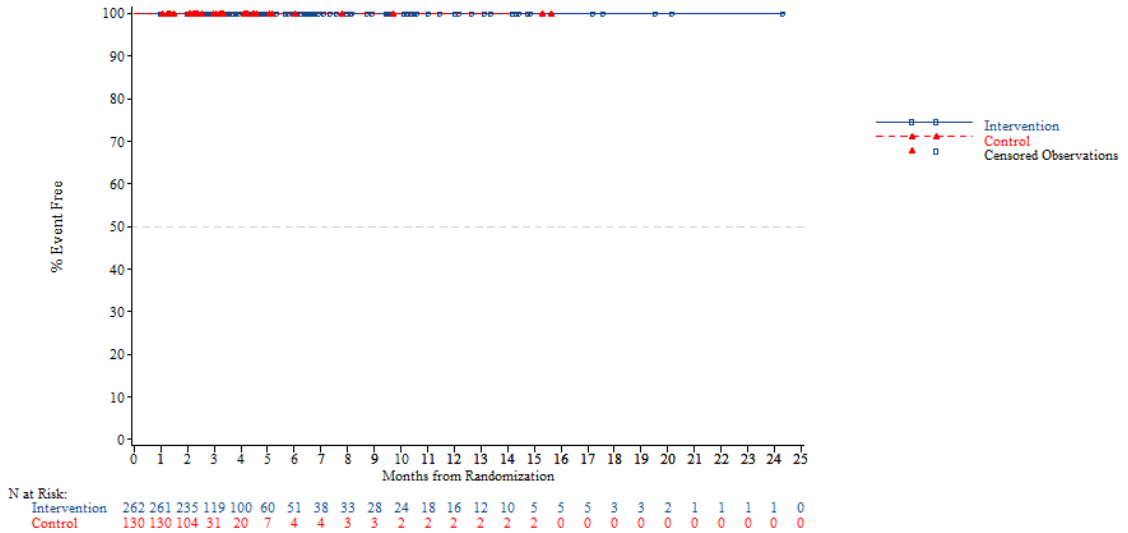
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Convulsion
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

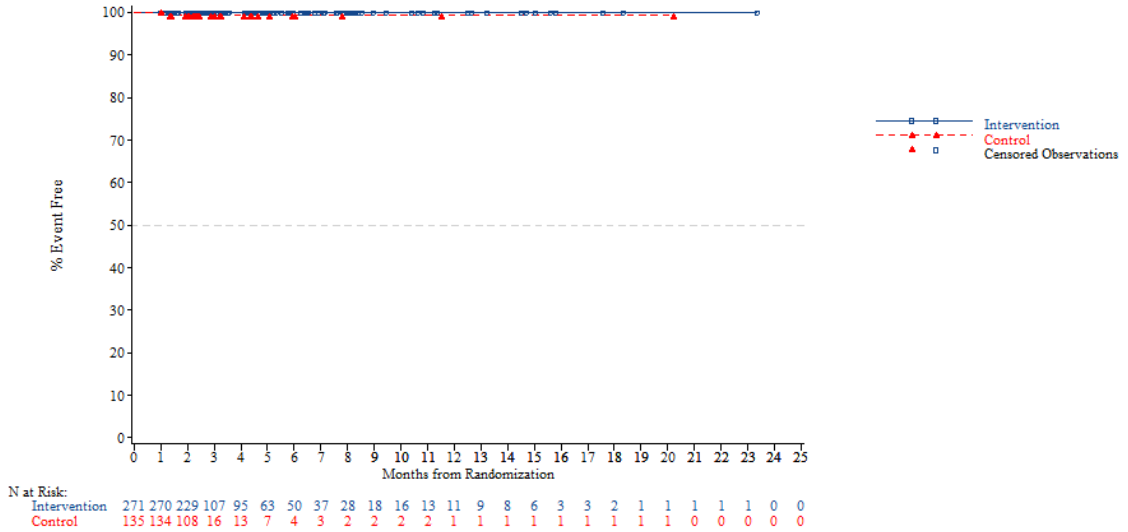


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Convulsion
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

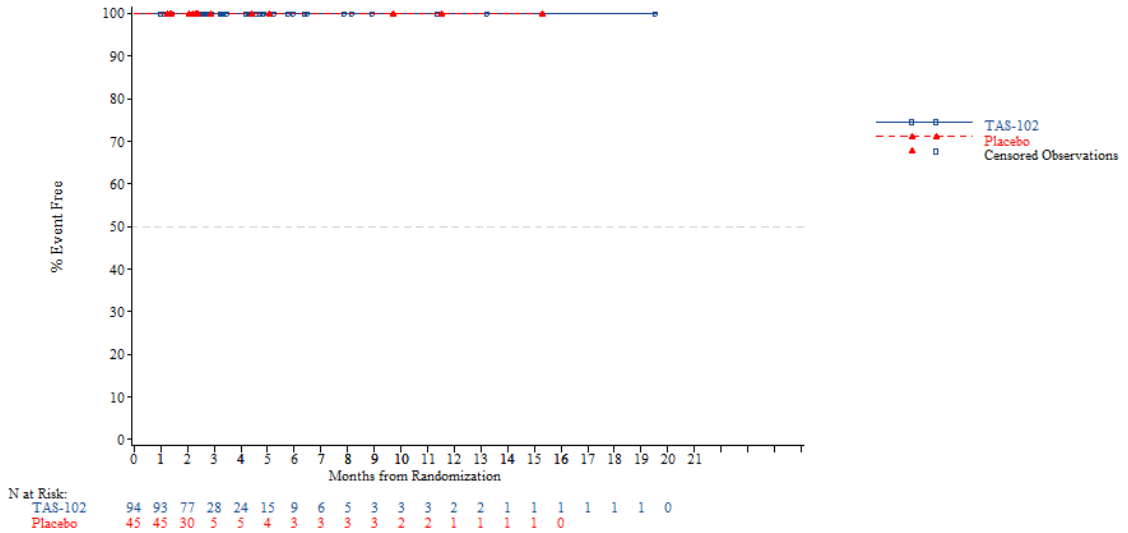
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Convulsion
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

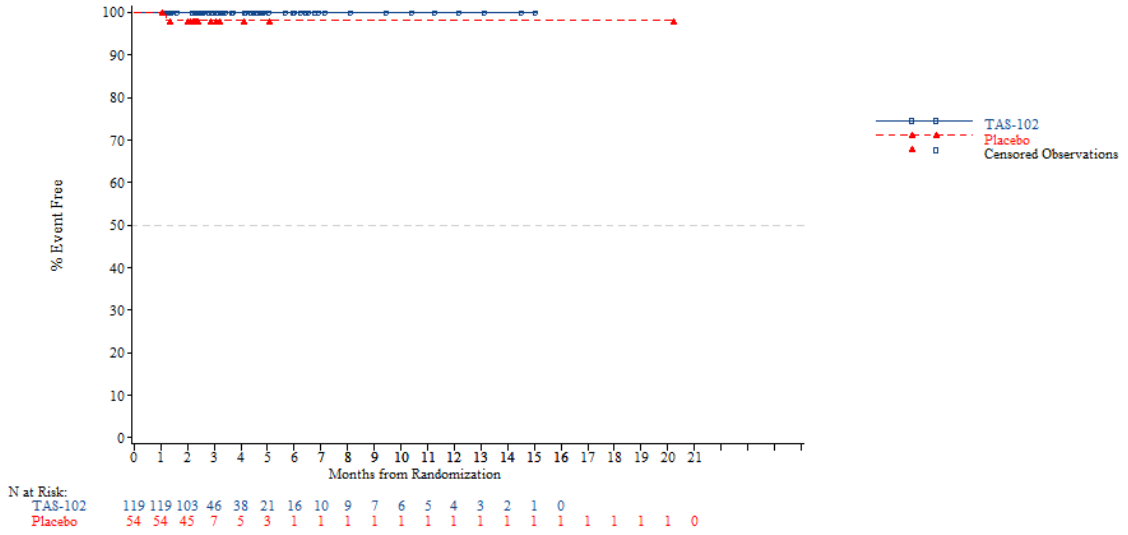


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Convulsion
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

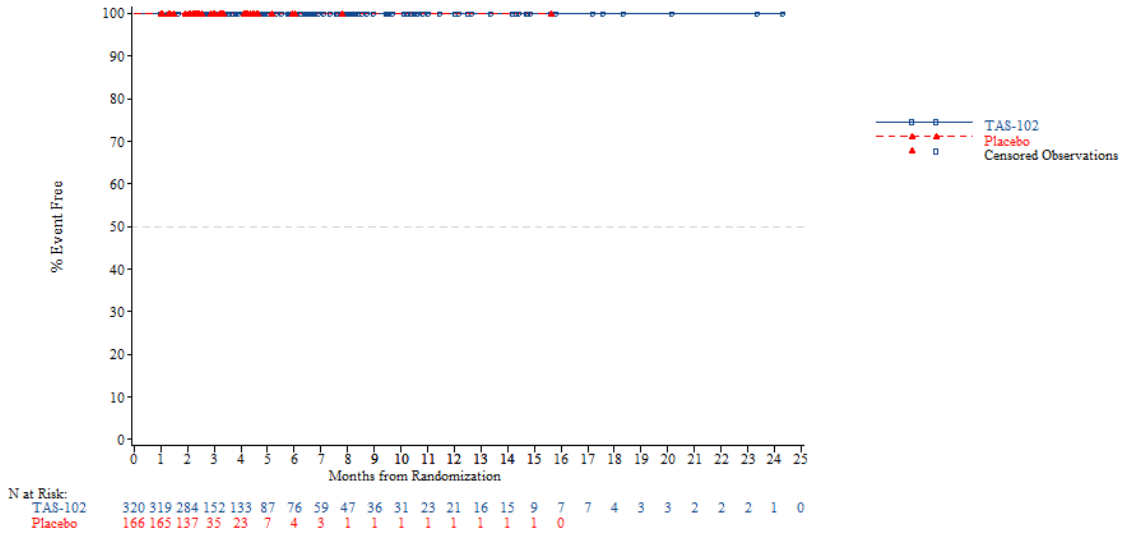
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Convulsion
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

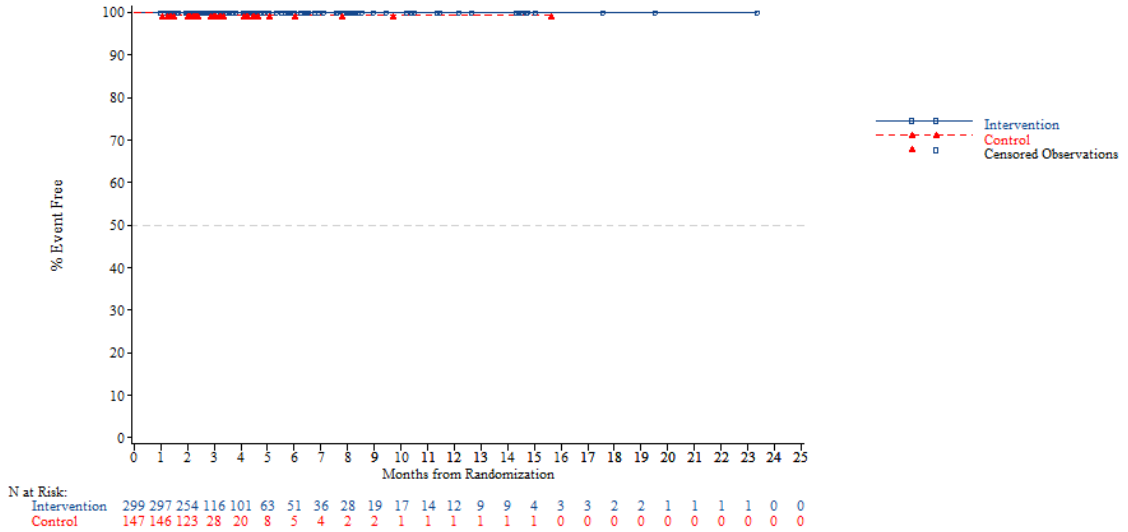


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Convulsion
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

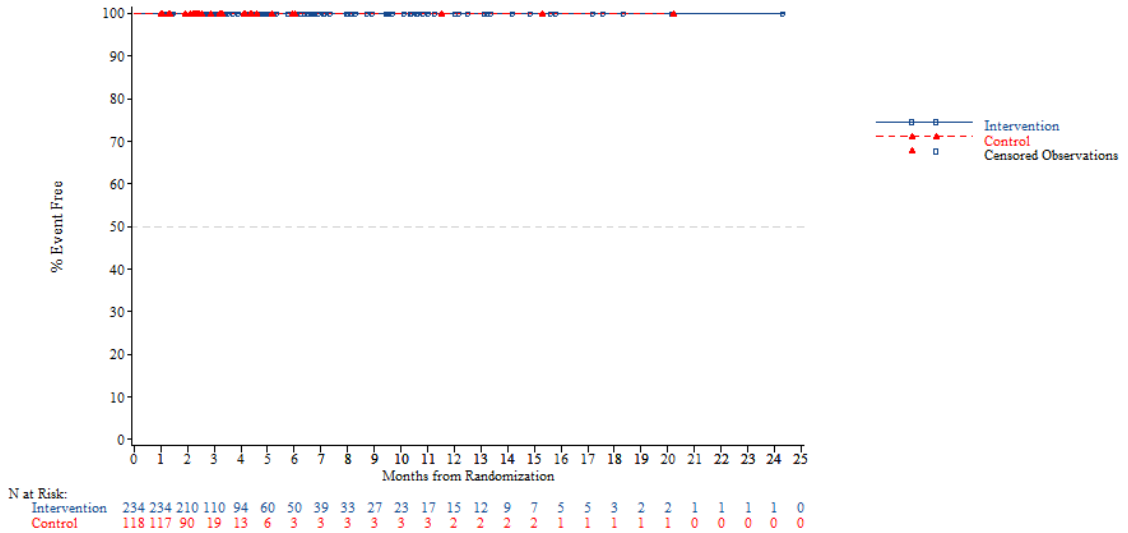
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Hepatic encephalopathy
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

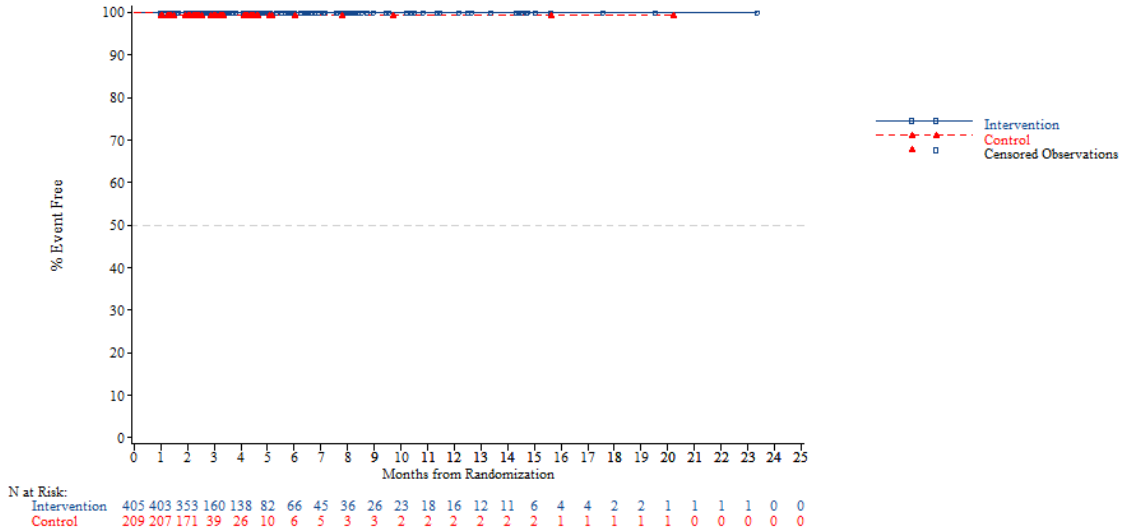


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Hepatic encephalopathy
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

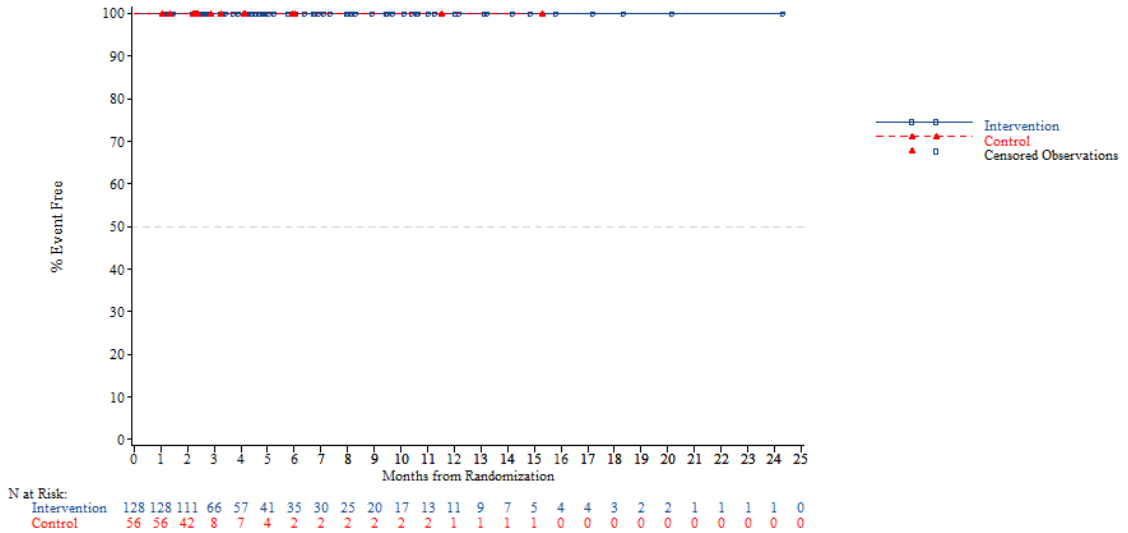
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Hepatic encephalopathy
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

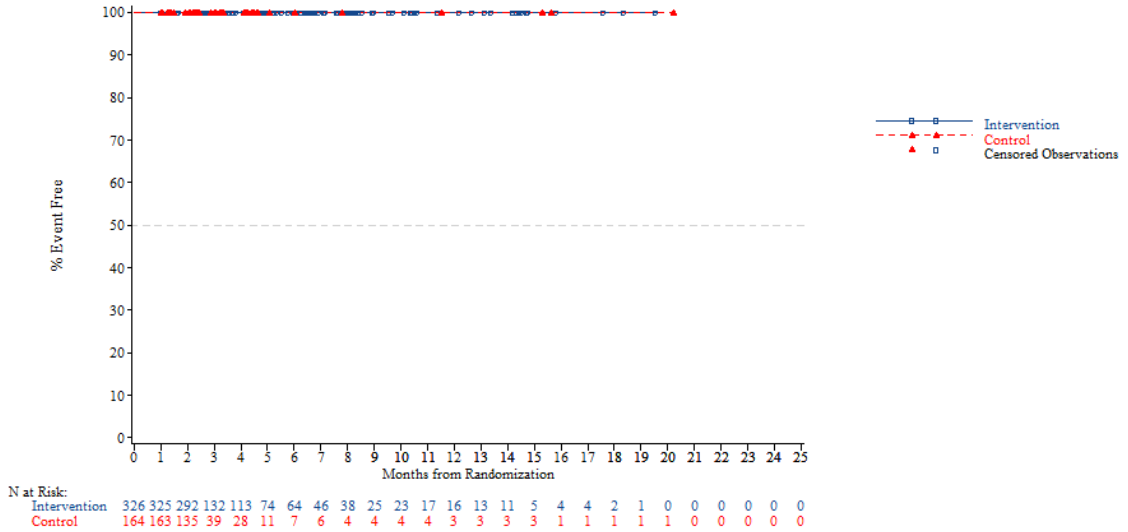


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Hepatic encephalopathy
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

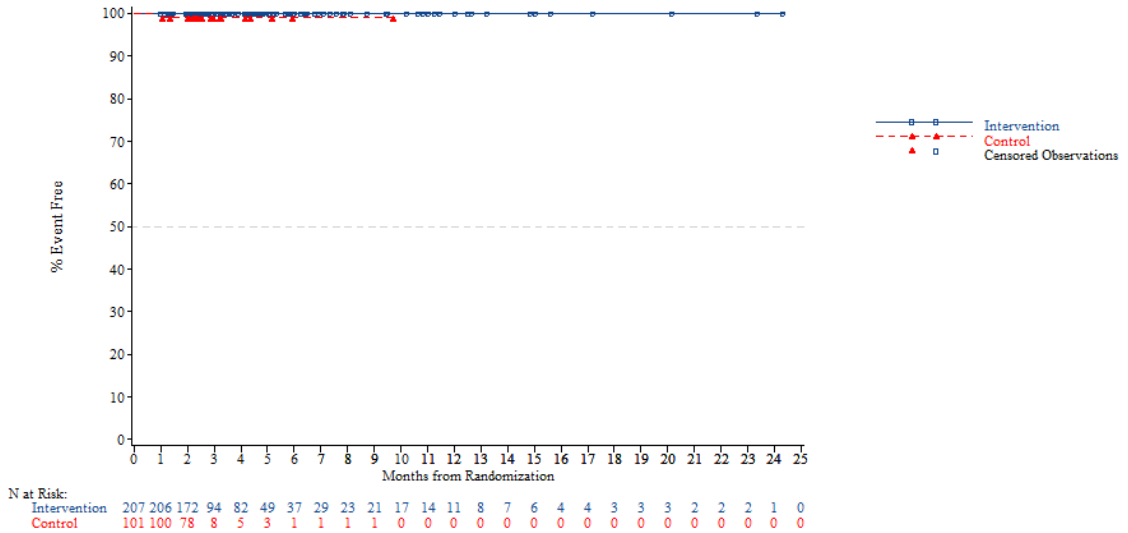
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Hepatic encephalopathy
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

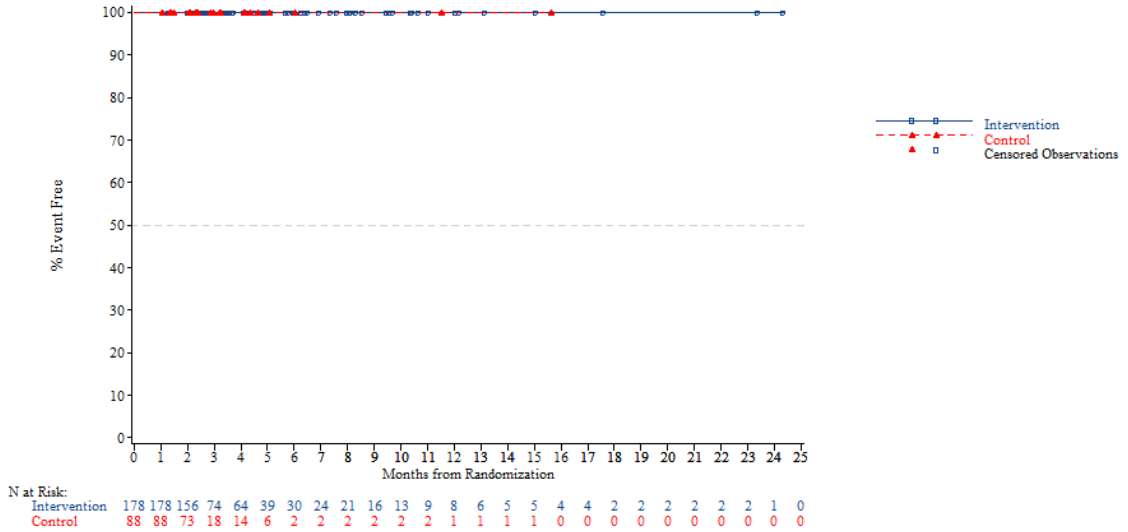


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Hepatic encephalopathy
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

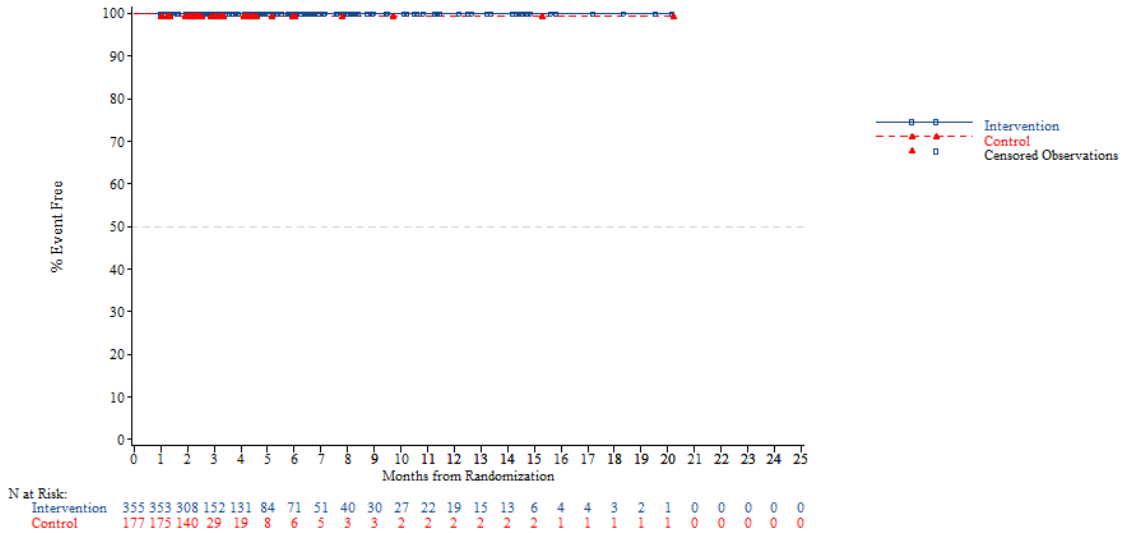
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Hepatic encephalopathy
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

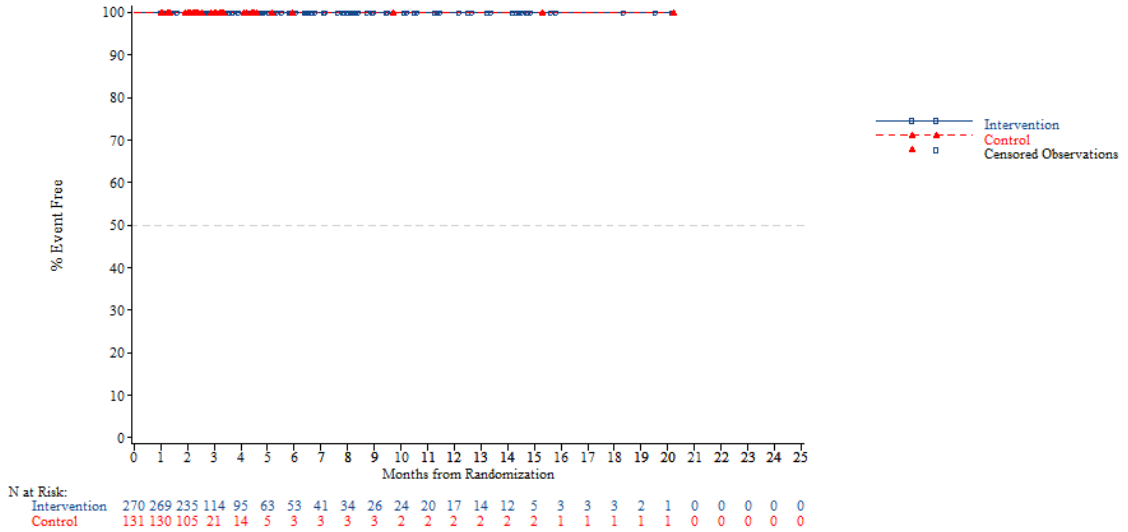


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Hepatic encephalopathy
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

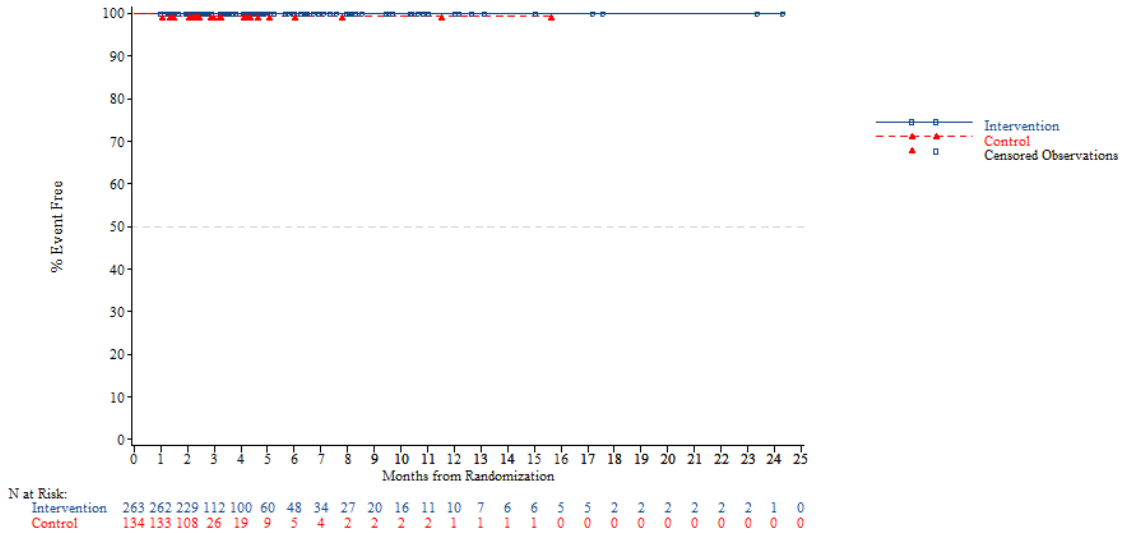
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Hepatic encephalopathy
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

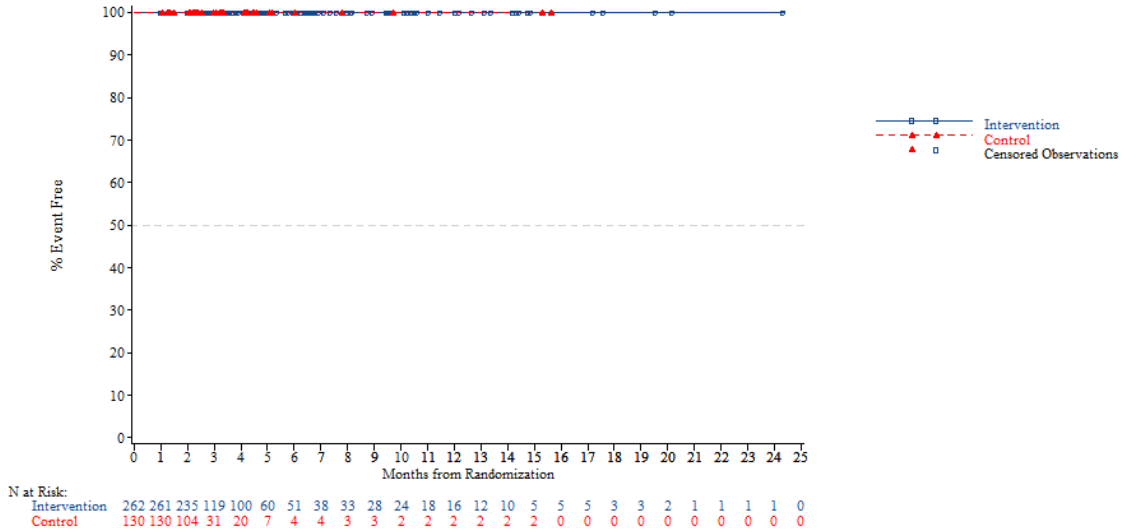


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Hepatic encephalopathy
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

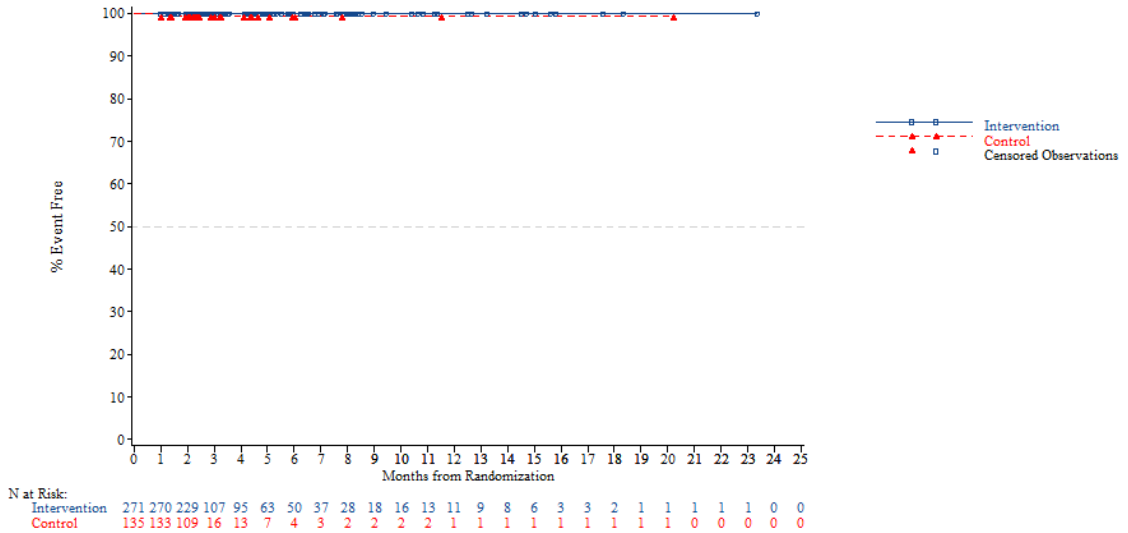
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Hepatic encephalopathy
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

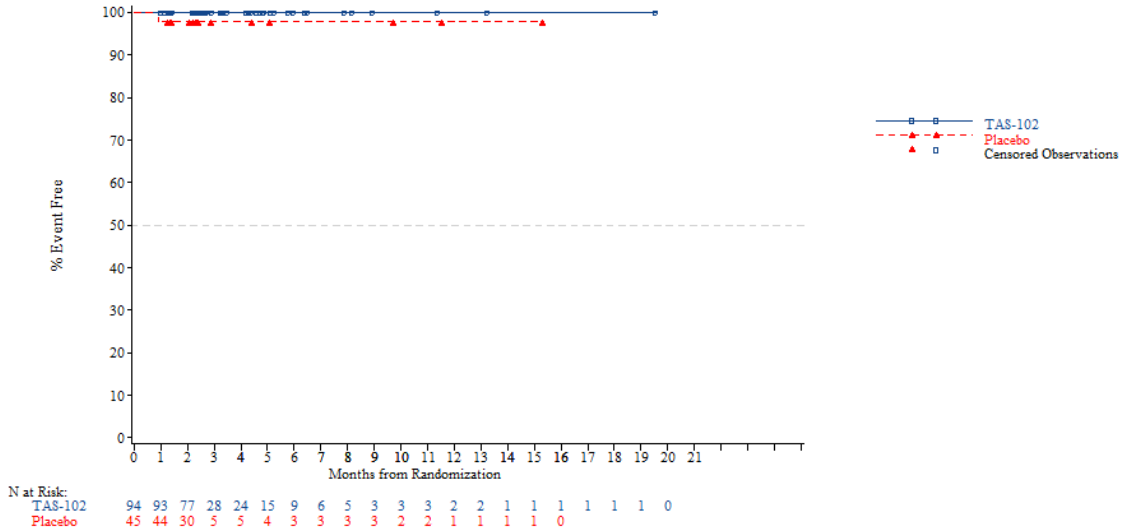


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Hepatic encephalopathy
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

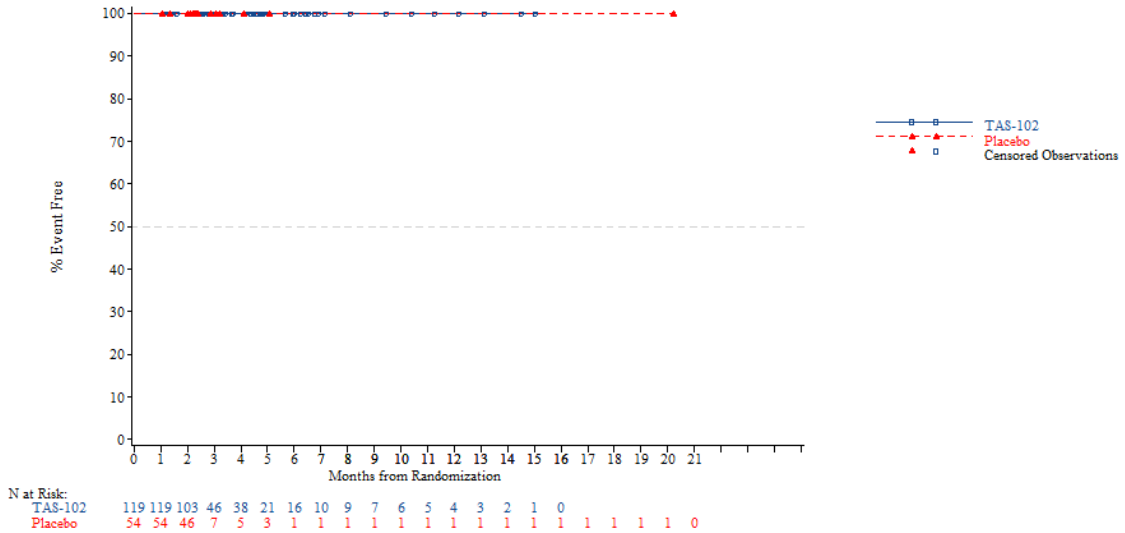
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Hepatic encephalopathy
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

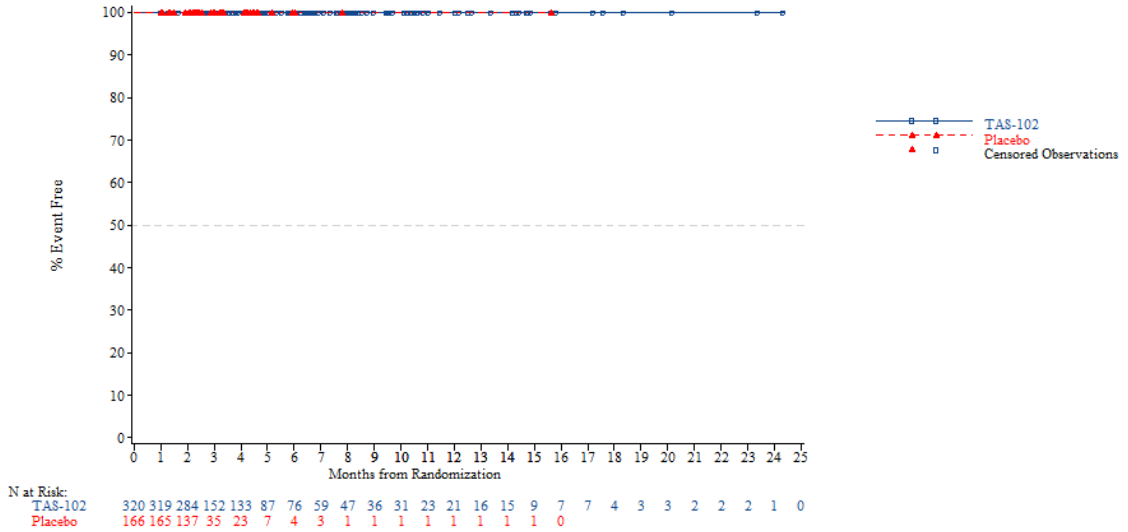


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Hepatic encephalopathy
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

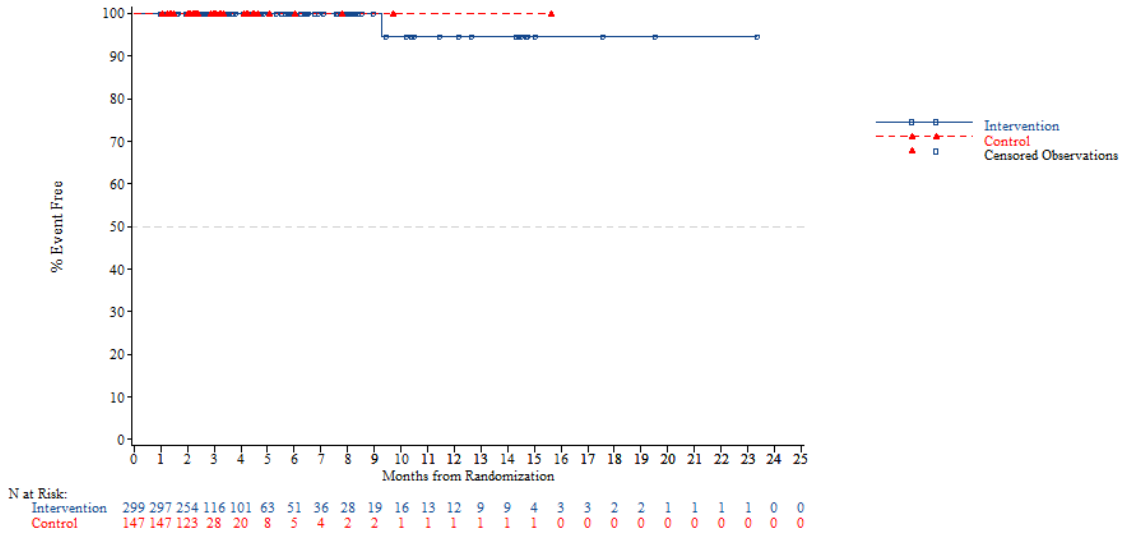
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Hepatic encephalopathy
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

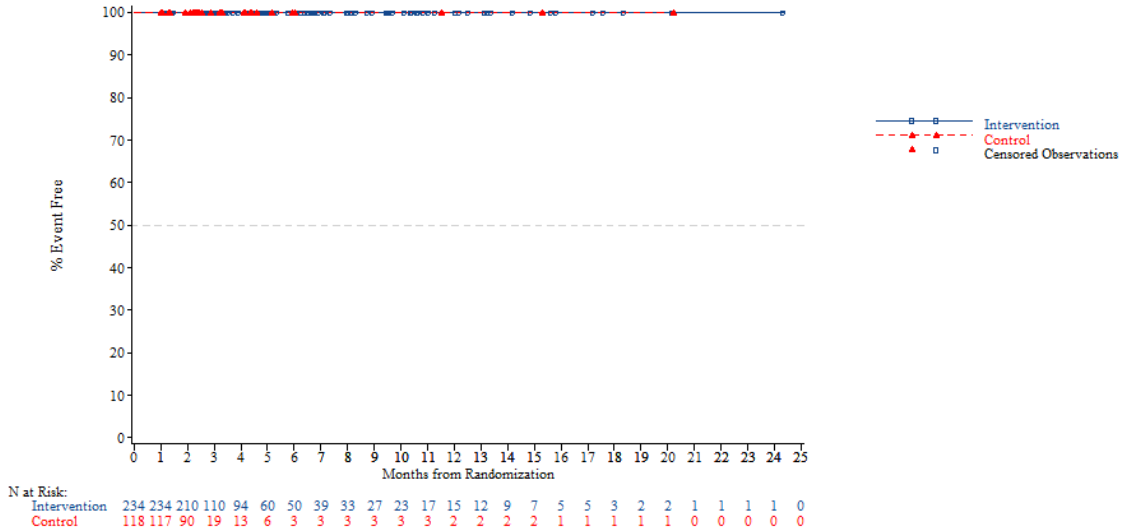


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Peripheral sensory neuropathy
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

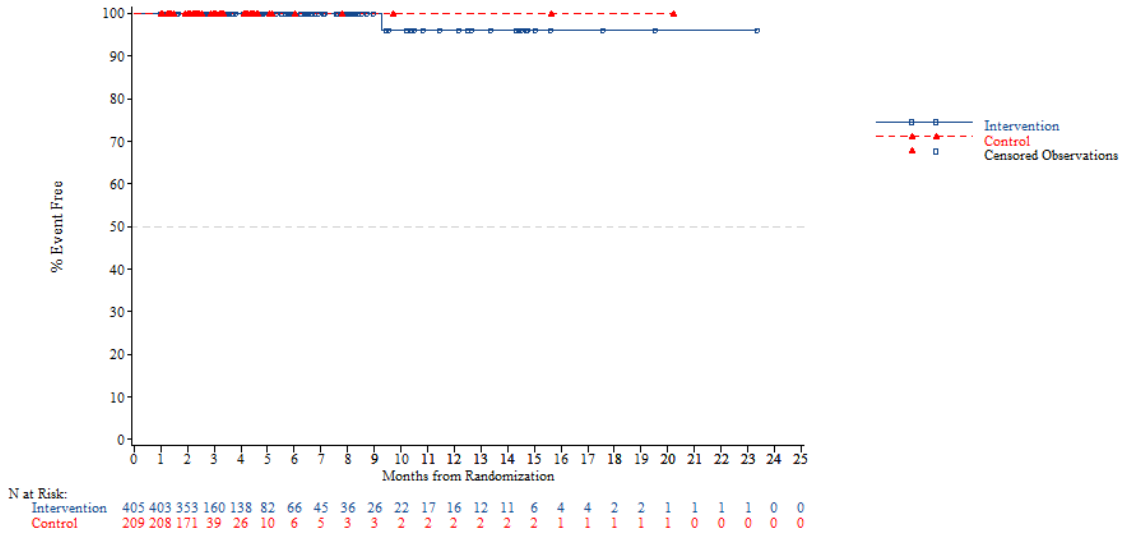
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Peripheral sensory neuropathy
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

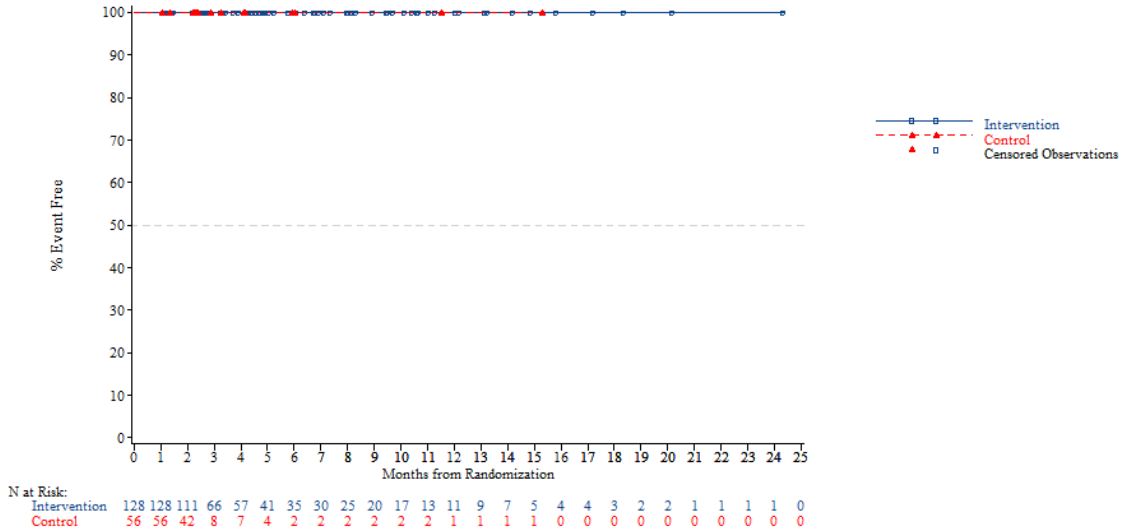


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Peripheral sensory neuropathy
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

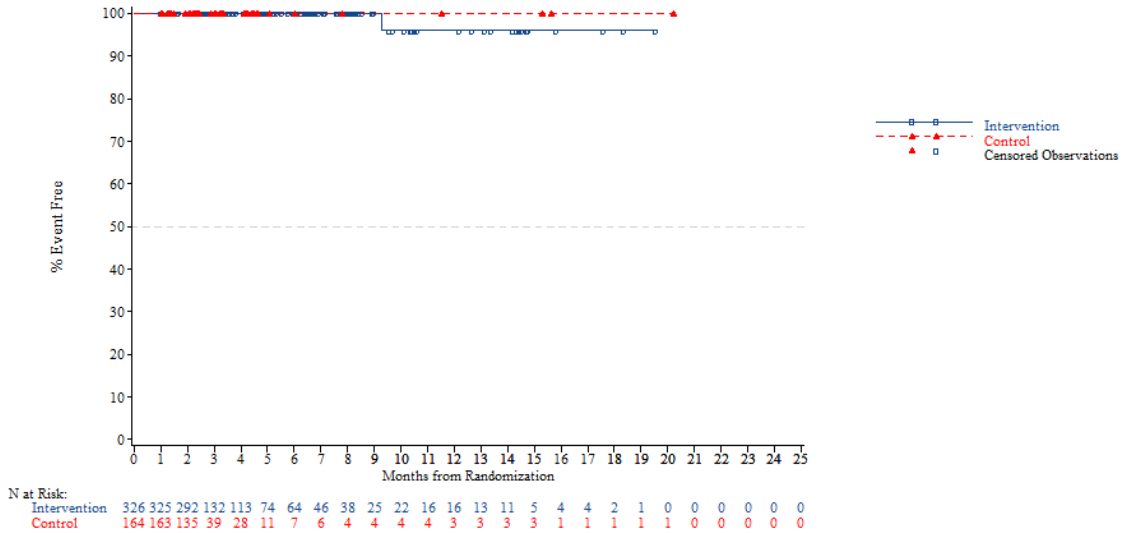
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Peripheral sensory neuropathy
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

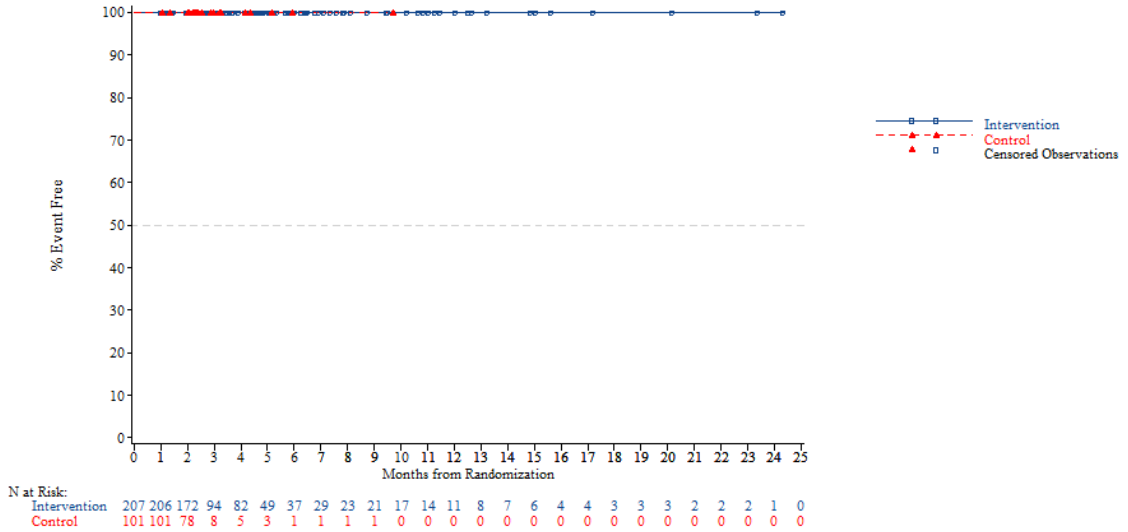


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Peripheral sensory neuropathy
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

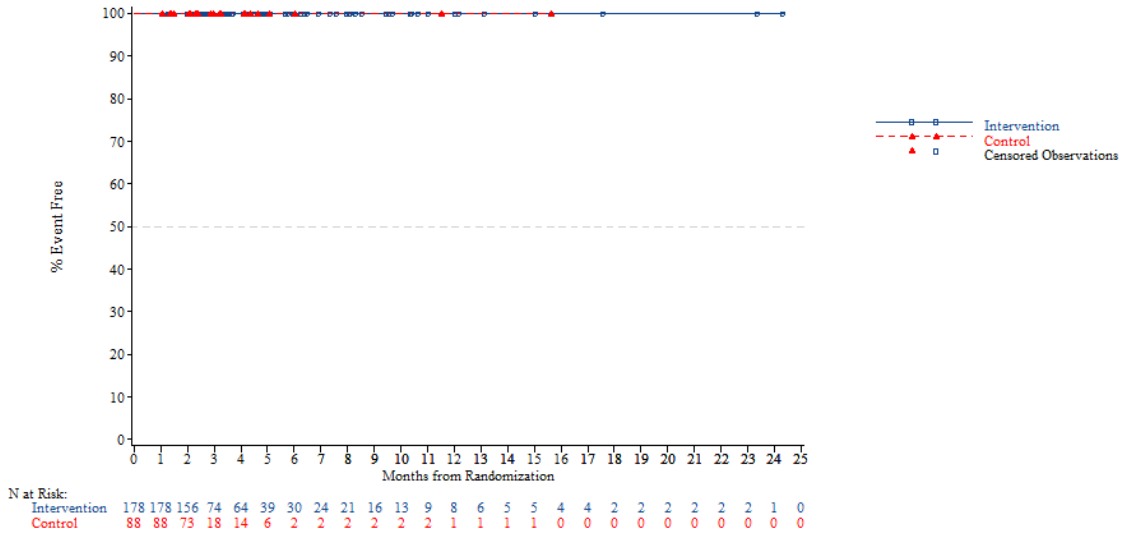
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Peripheral sensory neuropathy
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

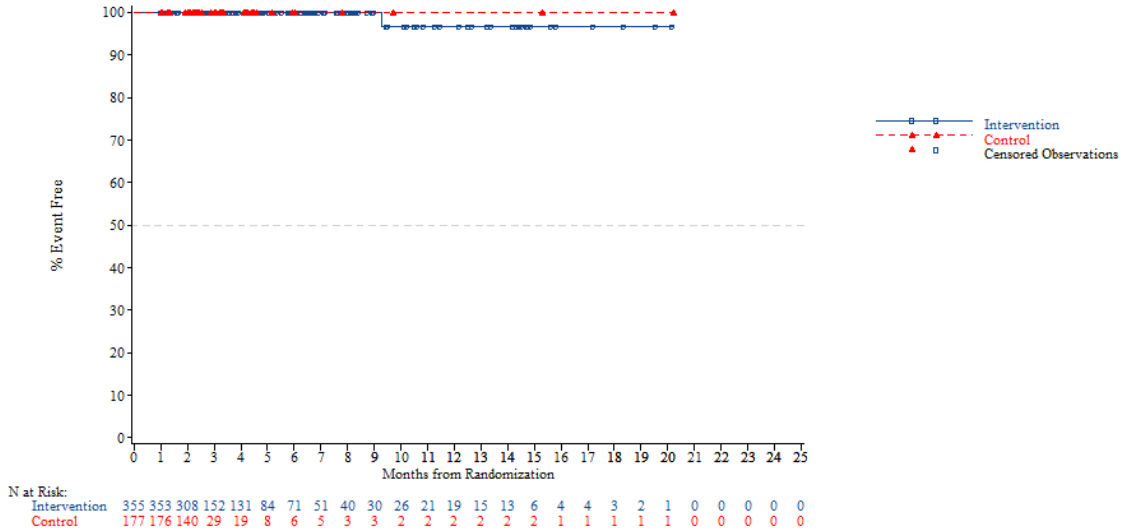


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Peripheral sensory neuropathy
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

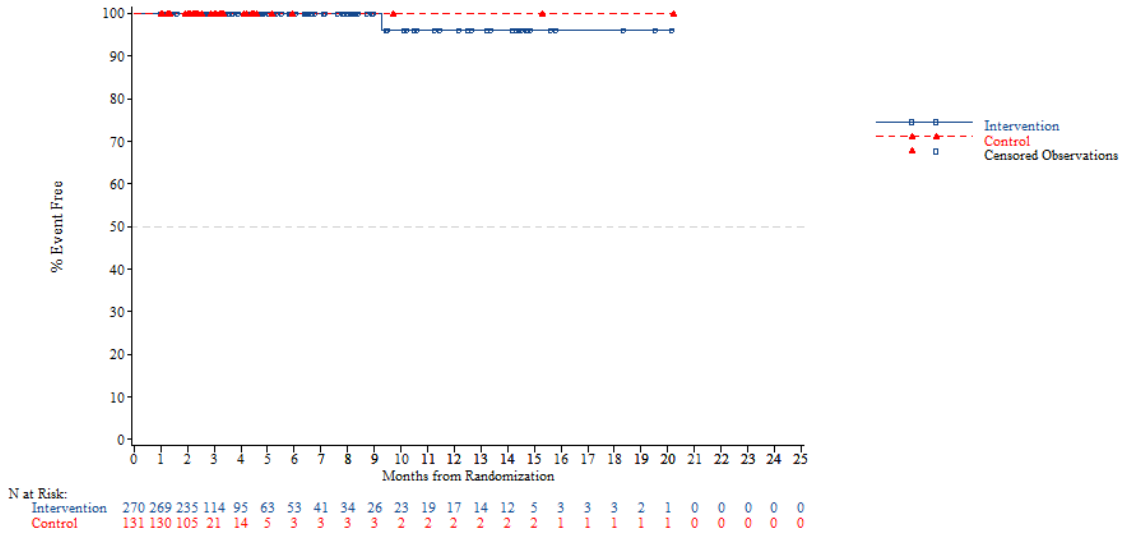
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Peripheral sensory neuropathy
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

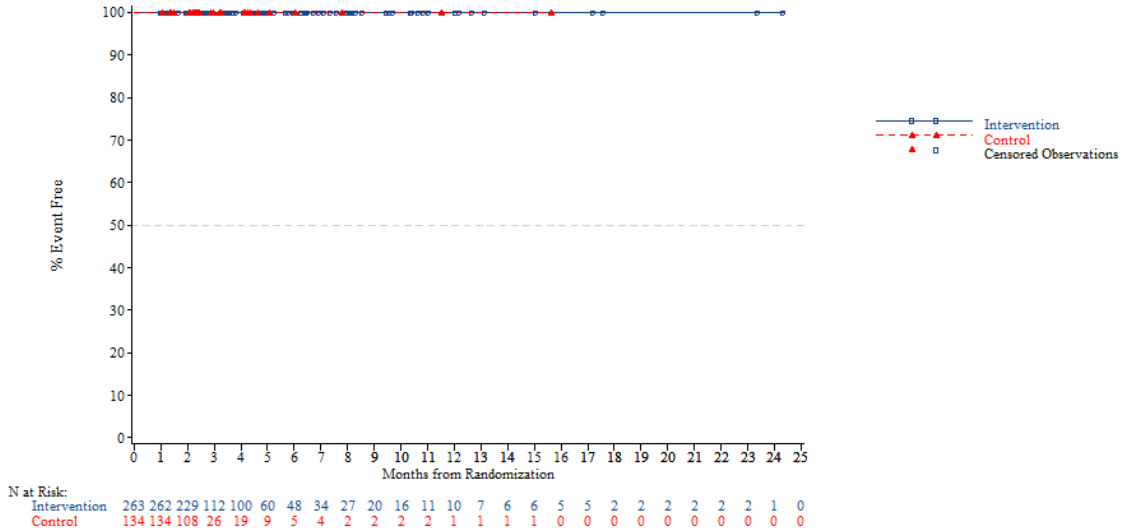


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Peripheral sensory neuropathy
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

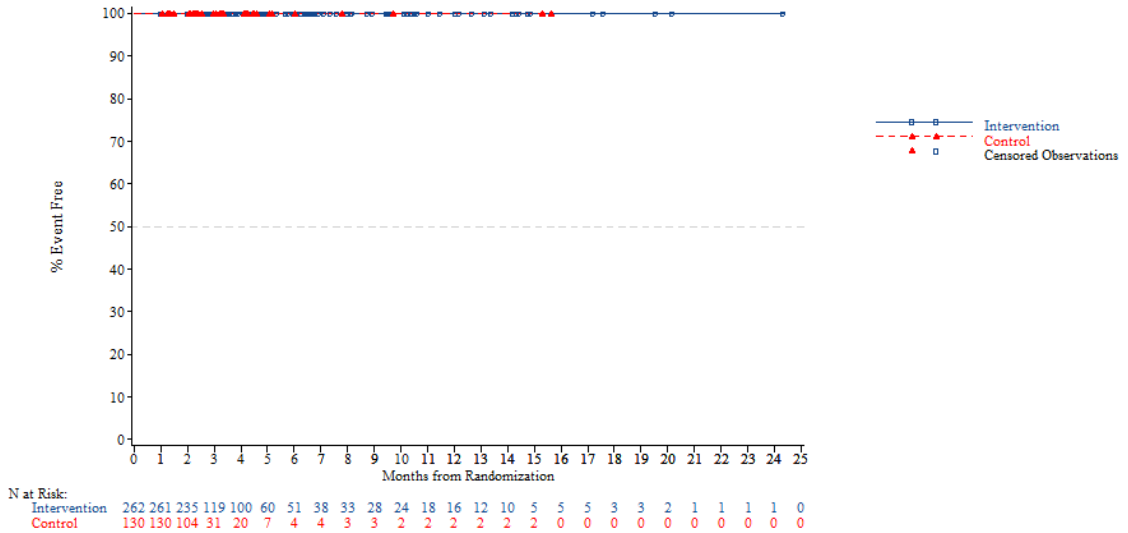
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Peripheral sensory neuropathy
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

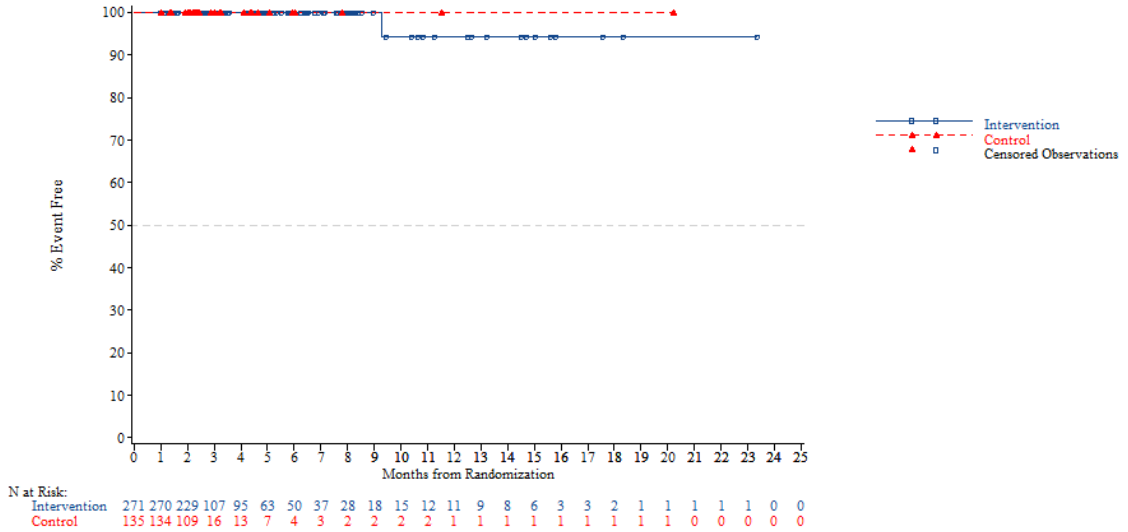


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Peripheral sensory neuropathy
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

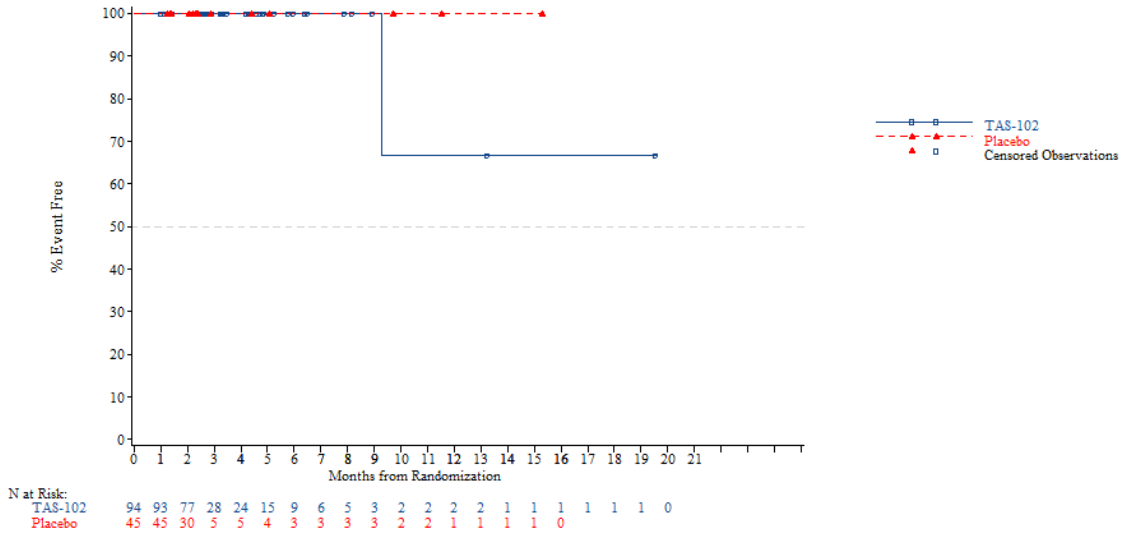
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Peripheral sensory neuropathy
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

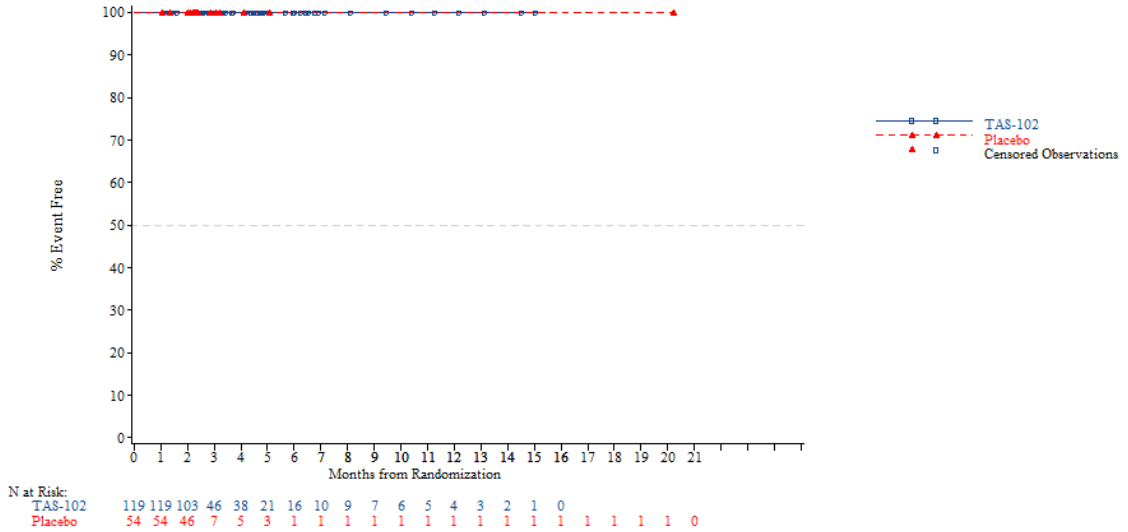


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Peripheral sensory neuropathy
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

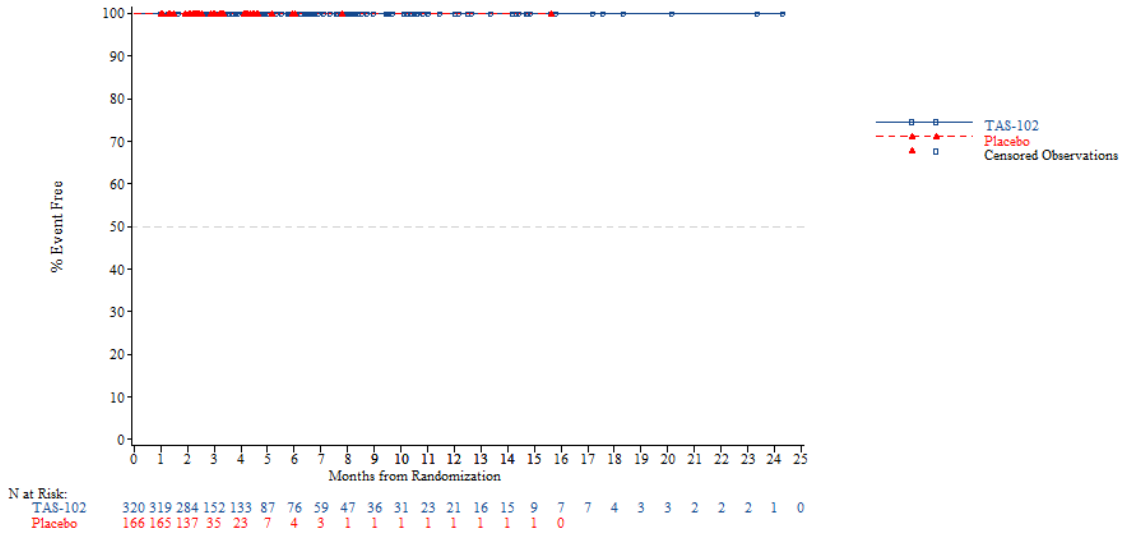
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Peripheral sensory neuropathy
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

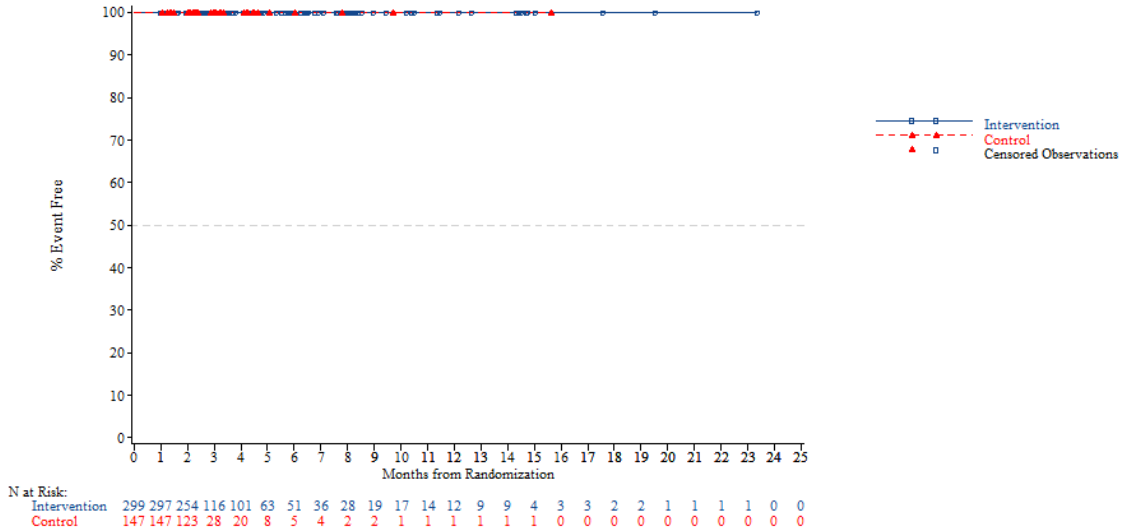


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Peripheral sensory neuropathy
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

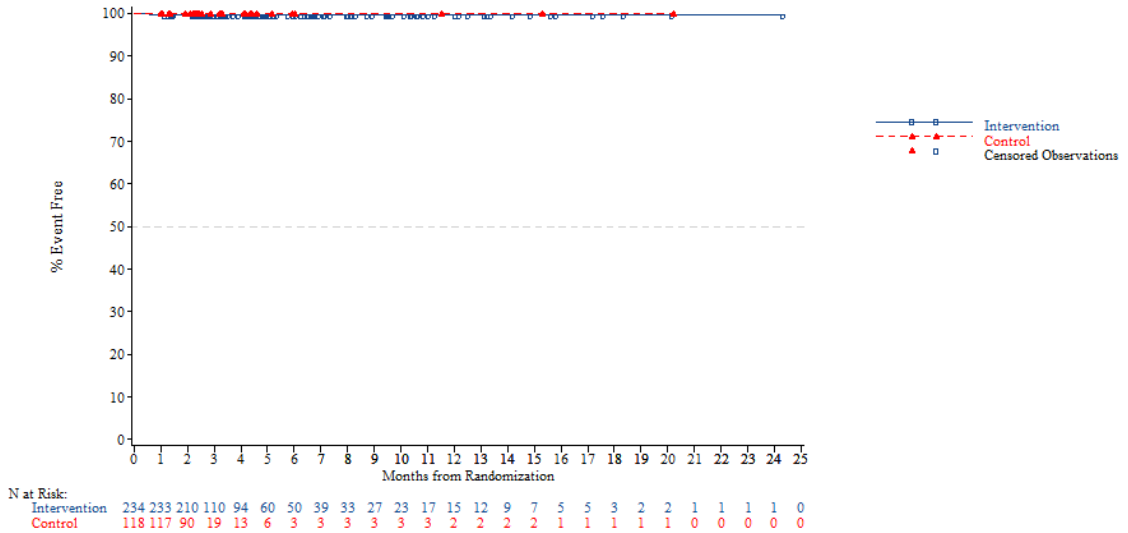
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Spinal cord compression
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

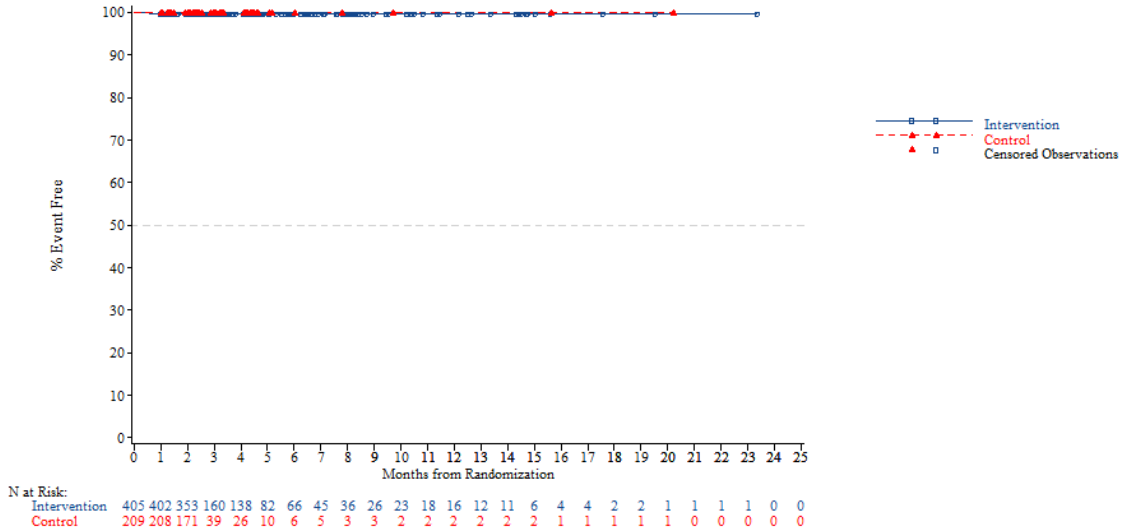


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Spinal cord compression
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

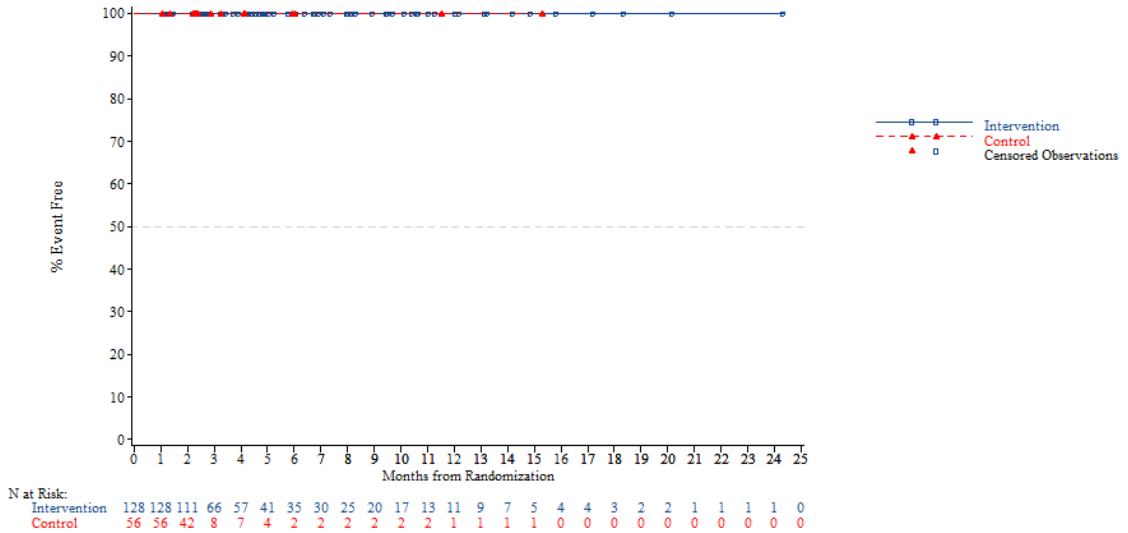
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Spinal cord compression
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

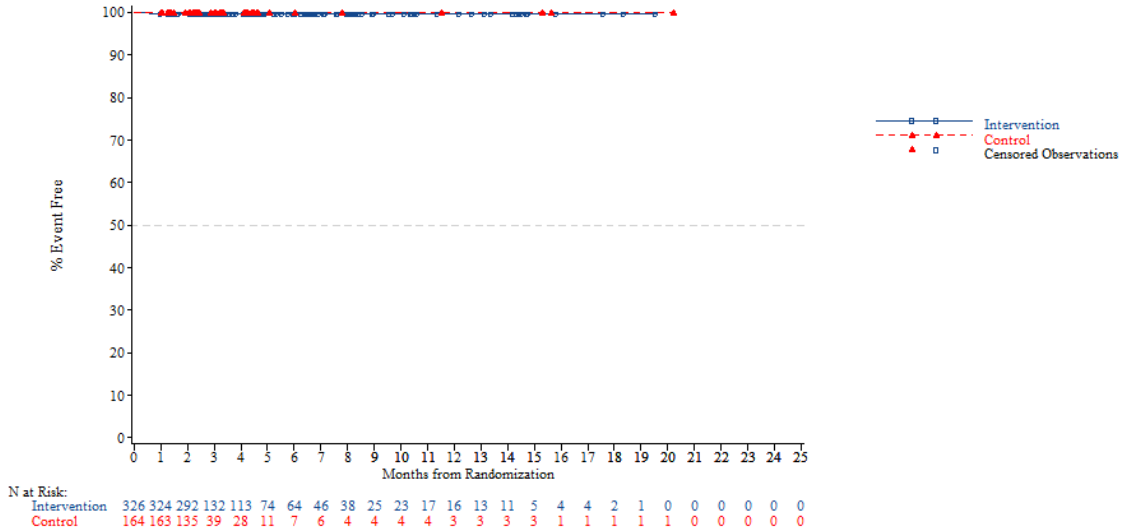


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Spinal cord compression
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

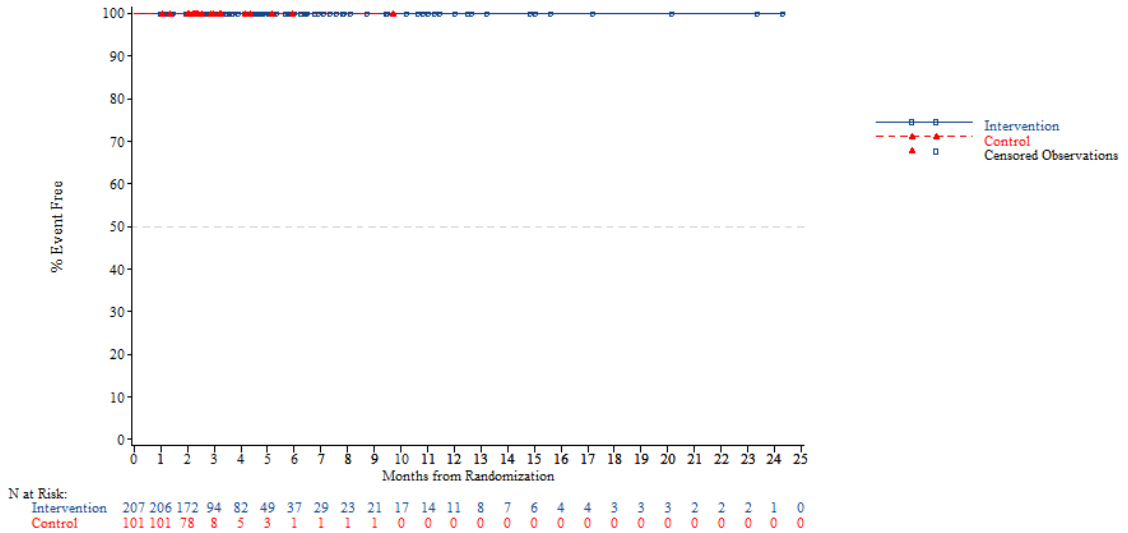
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Spinal cord compression
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

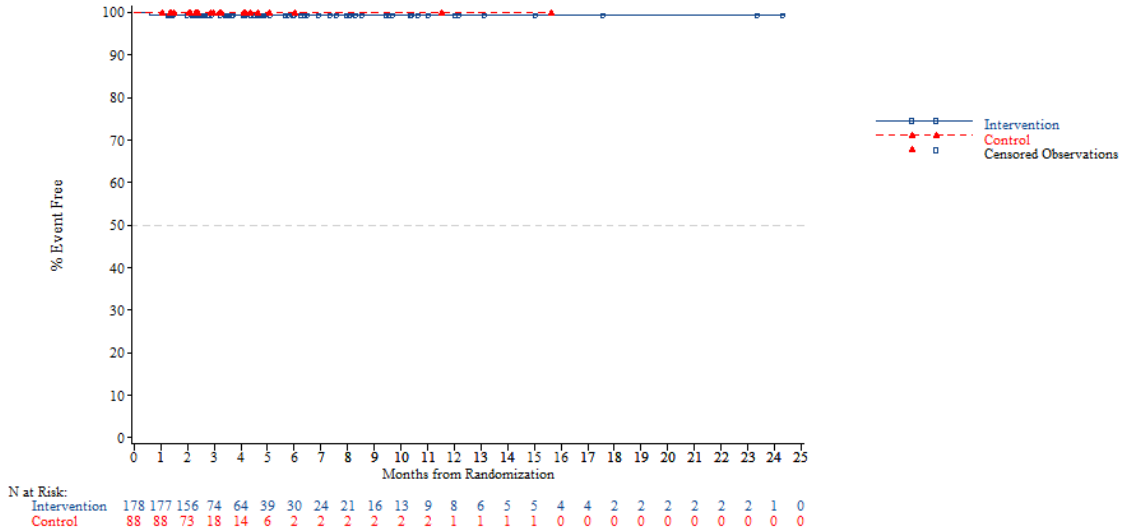


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Spinal cord compression
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

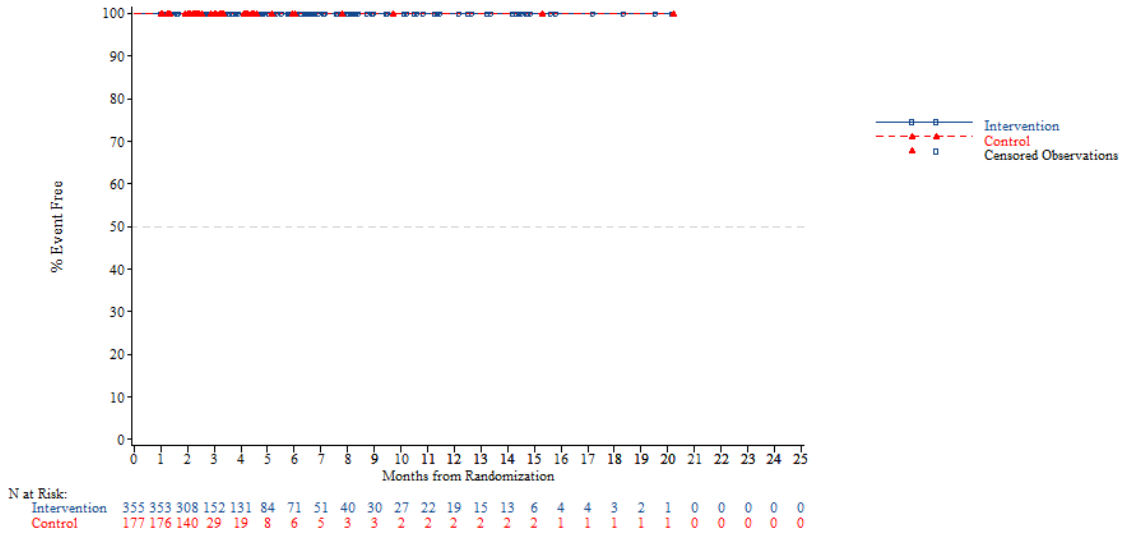
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Spinal cord compression
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

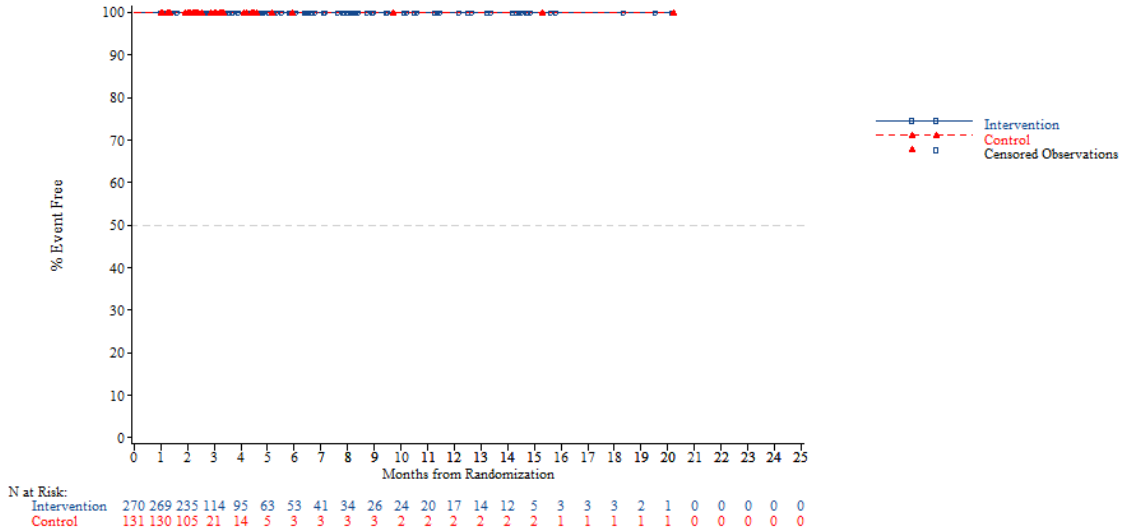


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Spinal cord compression
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

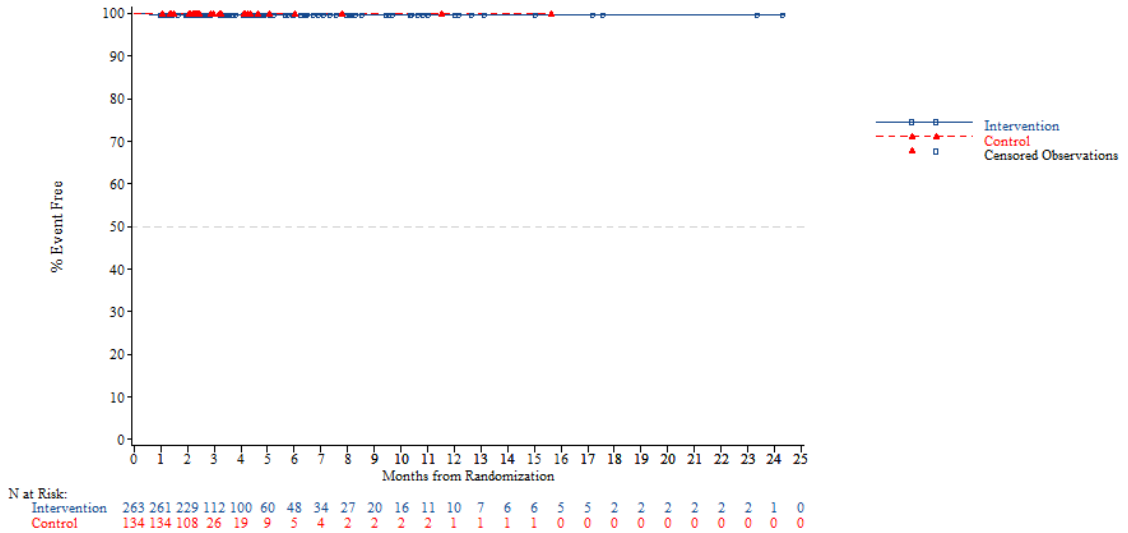
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Spinal cord compression
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

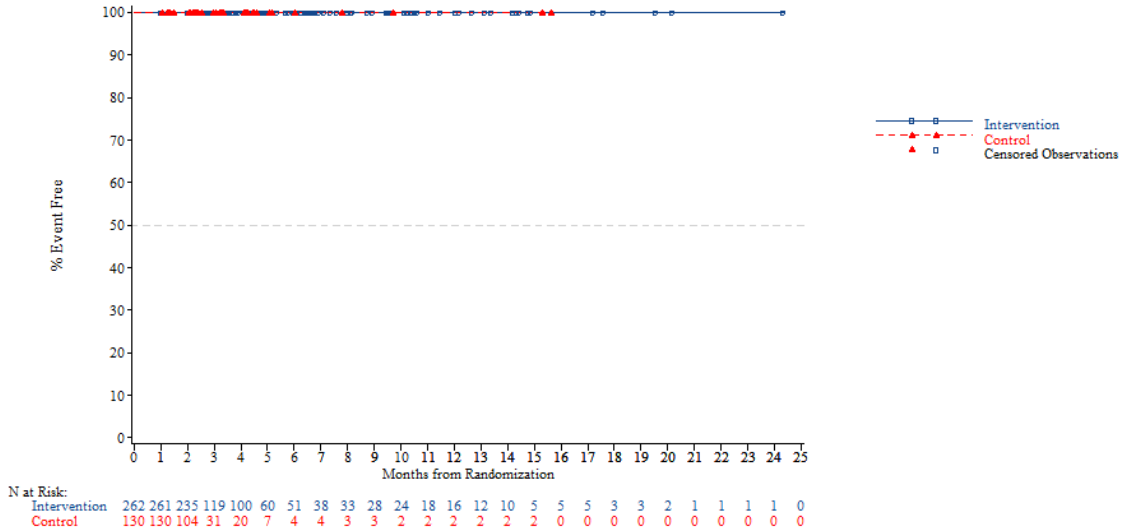


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Spinal cord compression
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

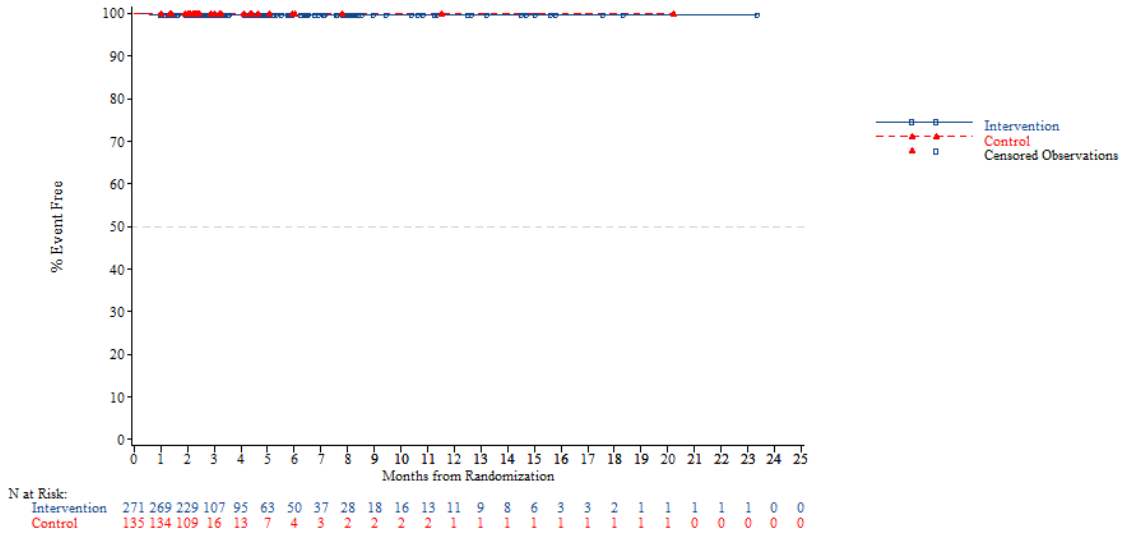
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Spinal cord compression
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

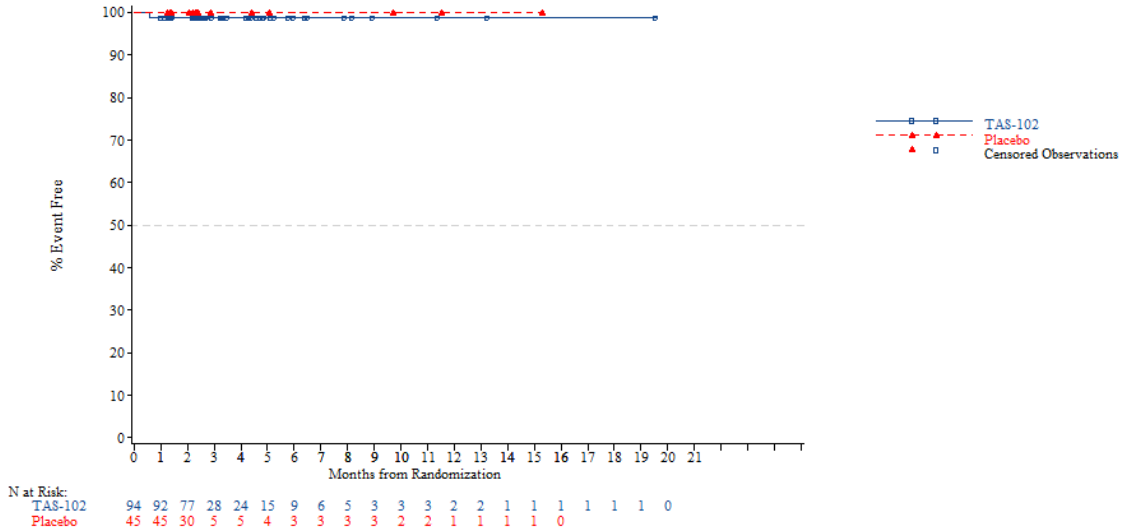


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Spinal cord compression
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

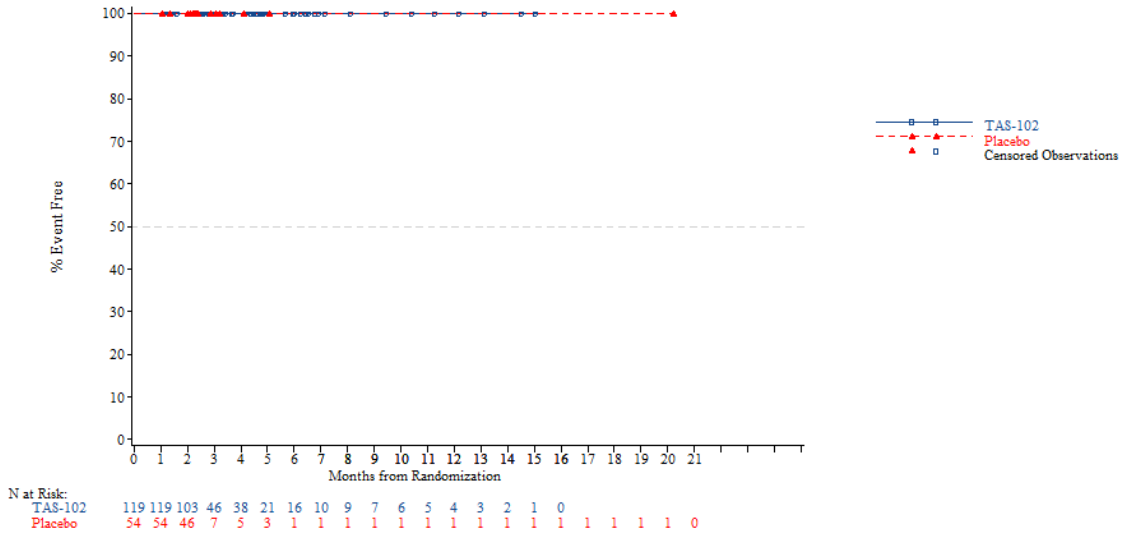
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Spinal cord compression
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

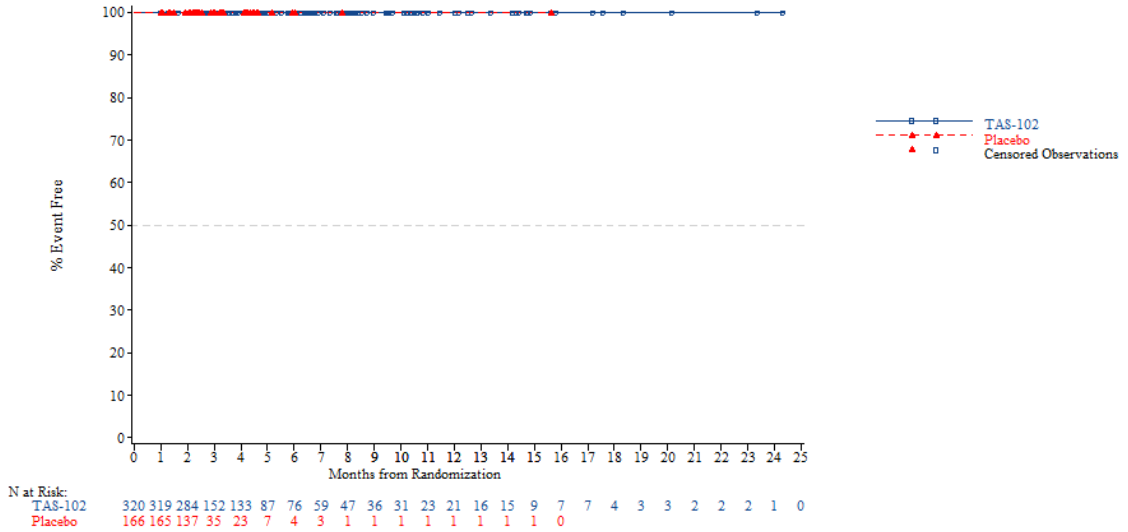


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Spinal cord compression
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

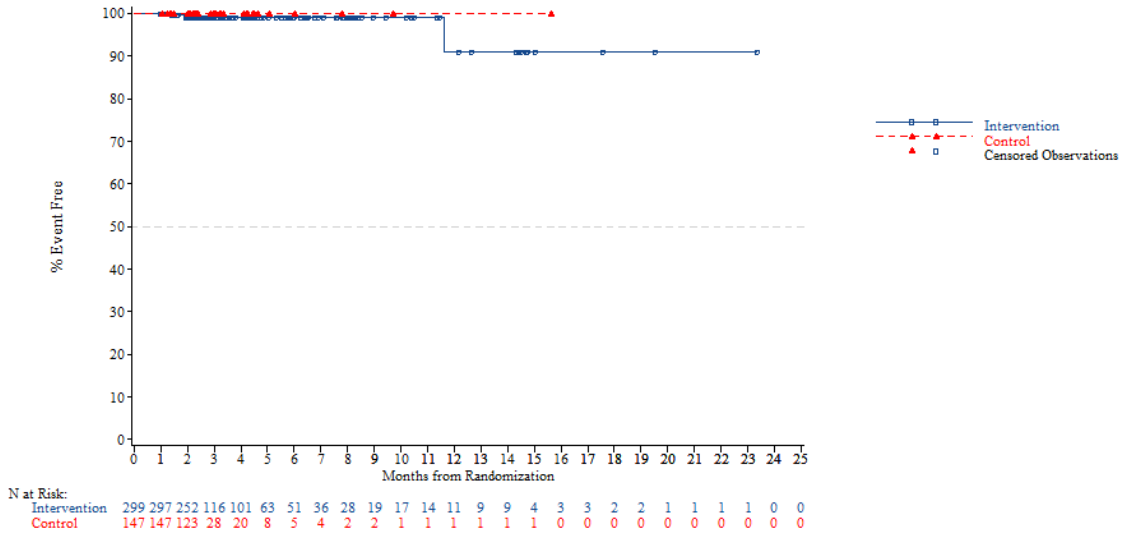
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Nervous system disorders - Spinal cord compression
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

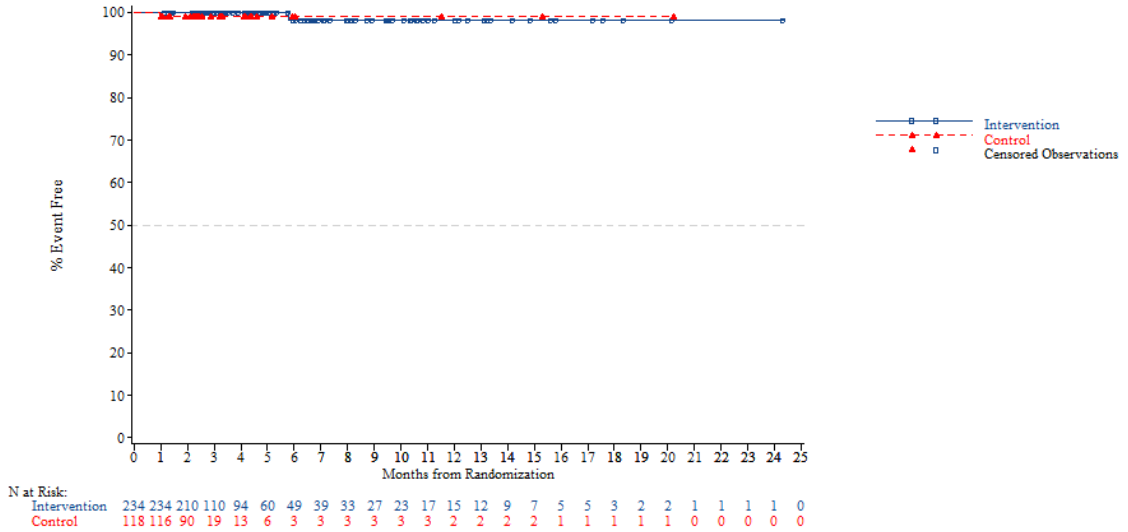


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

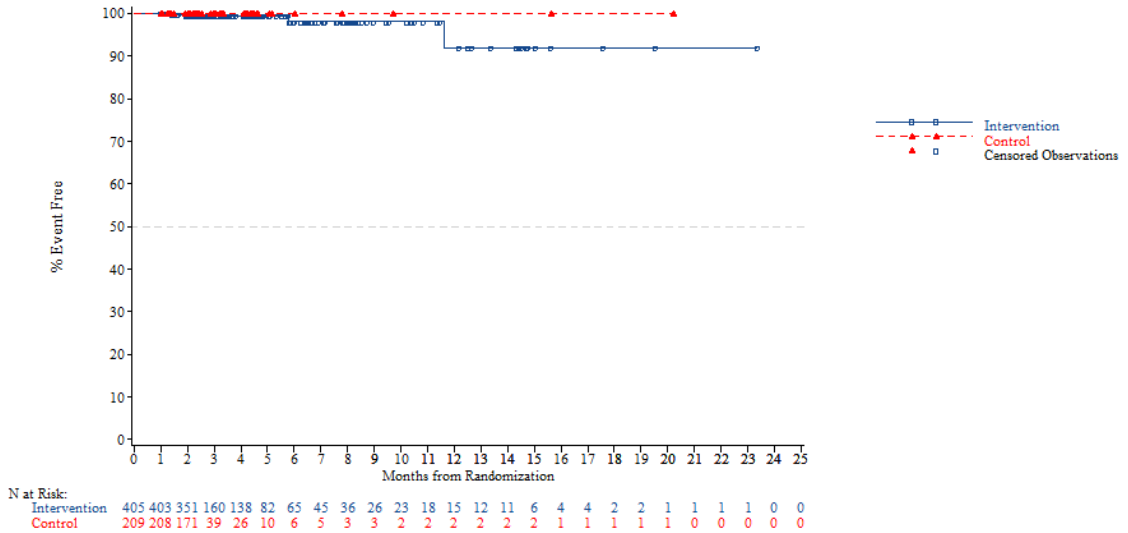
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

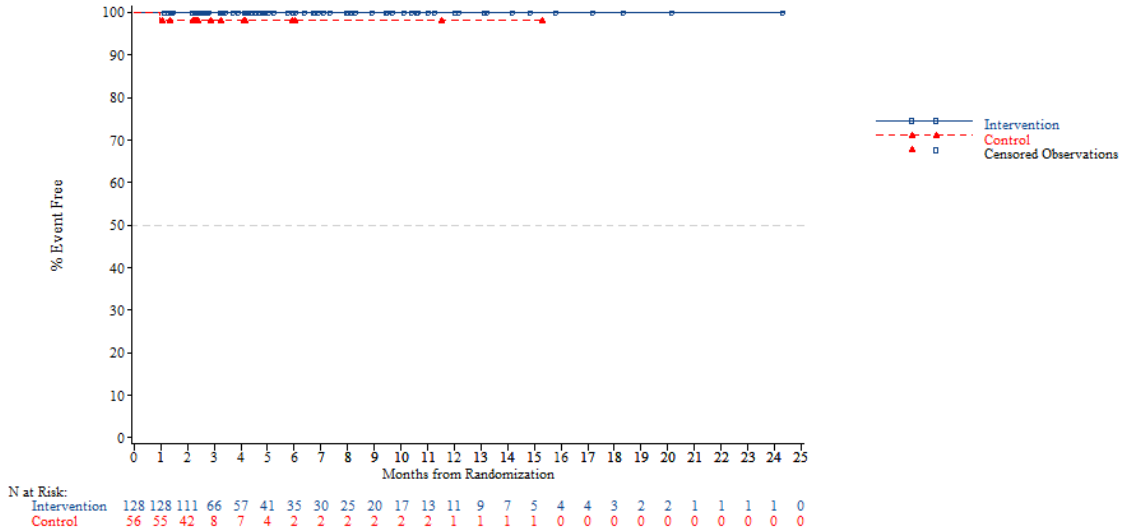


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

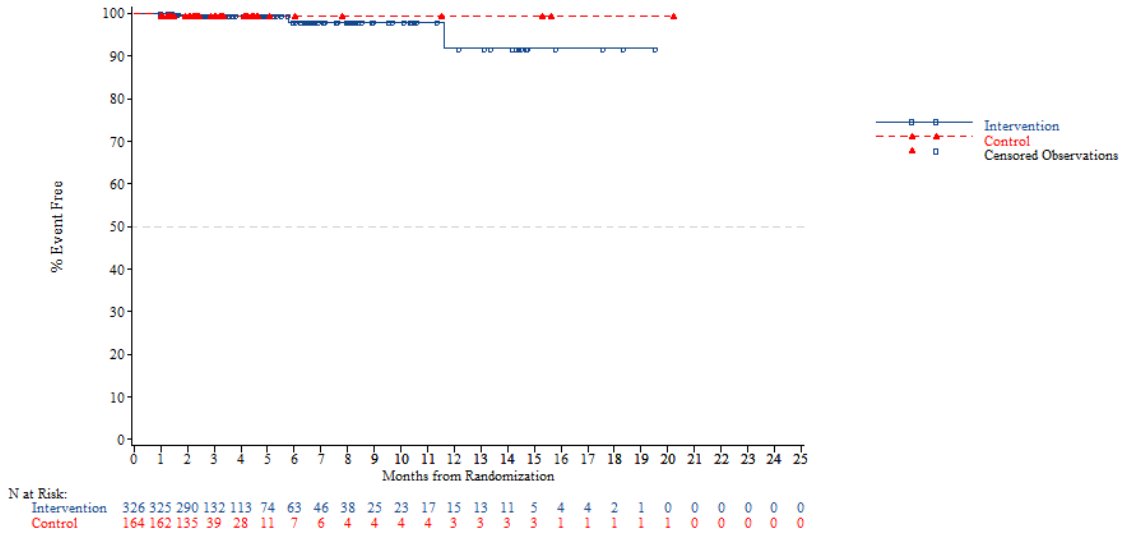
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

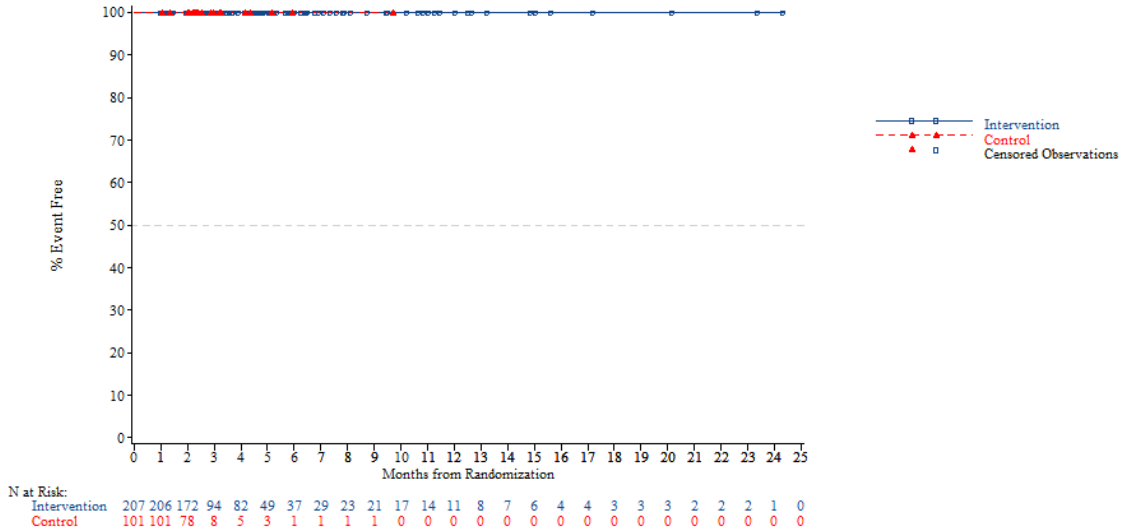


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

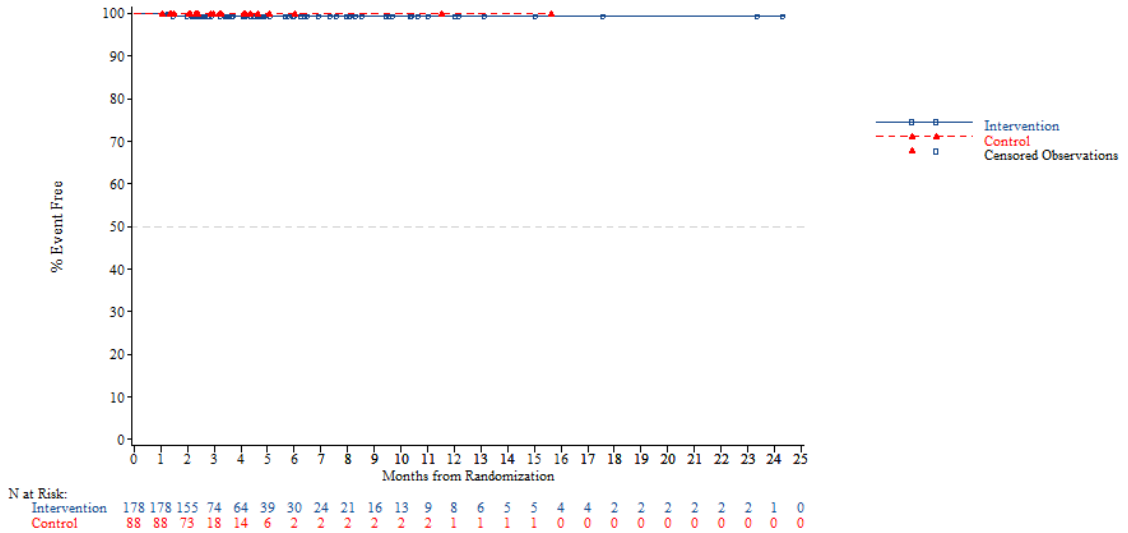
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

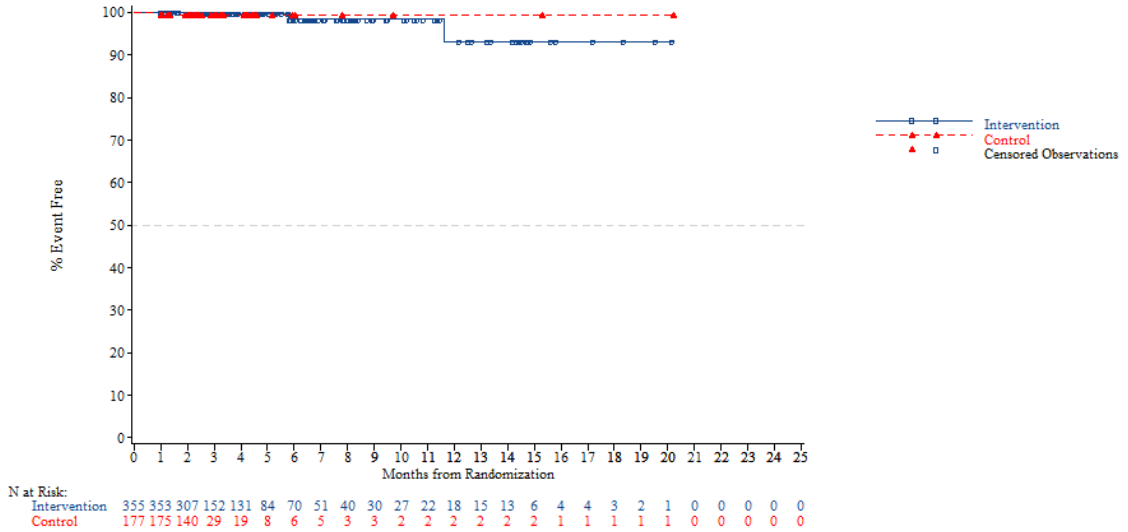


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

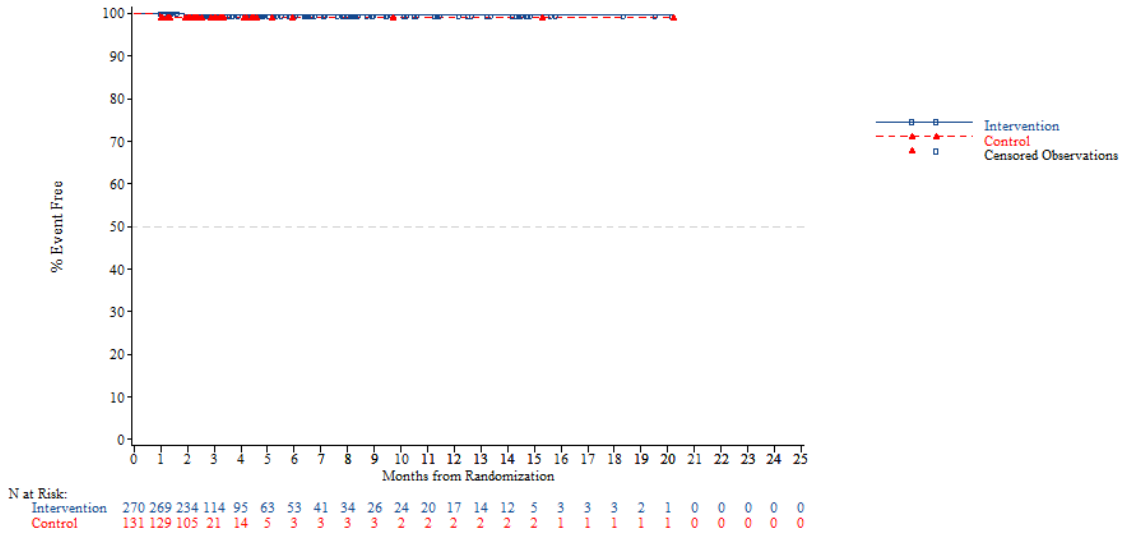
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

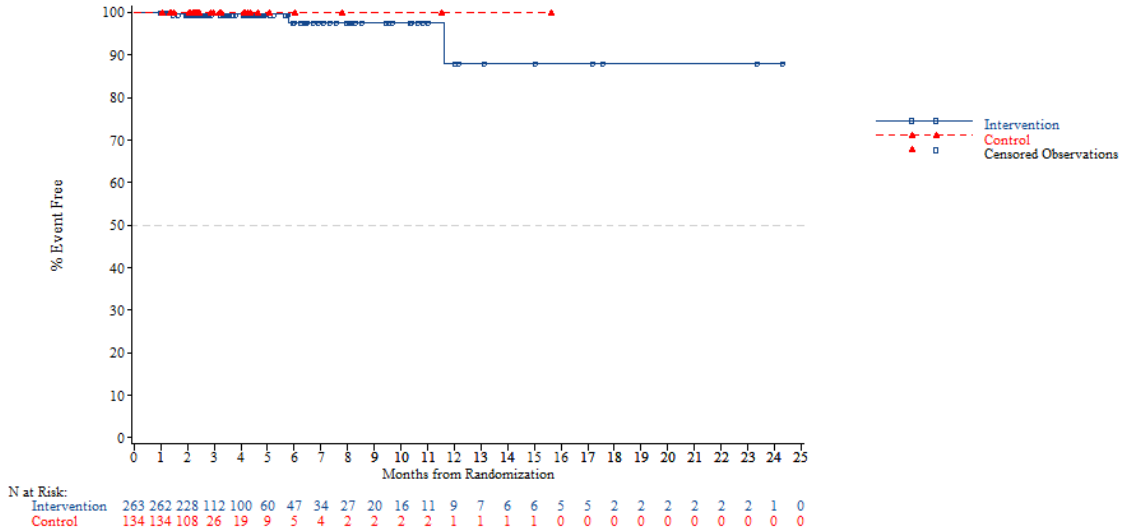


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

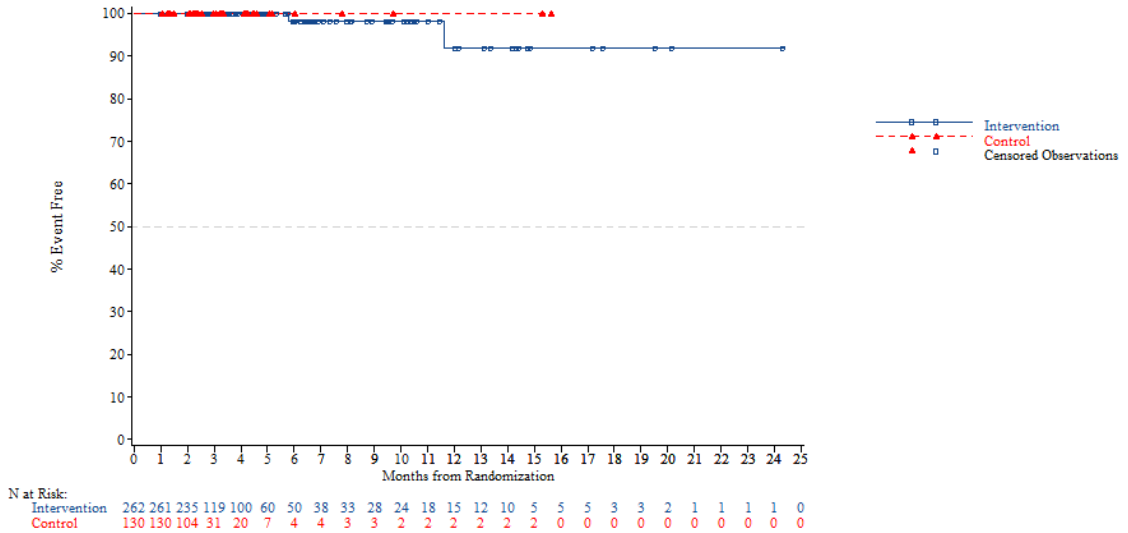
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

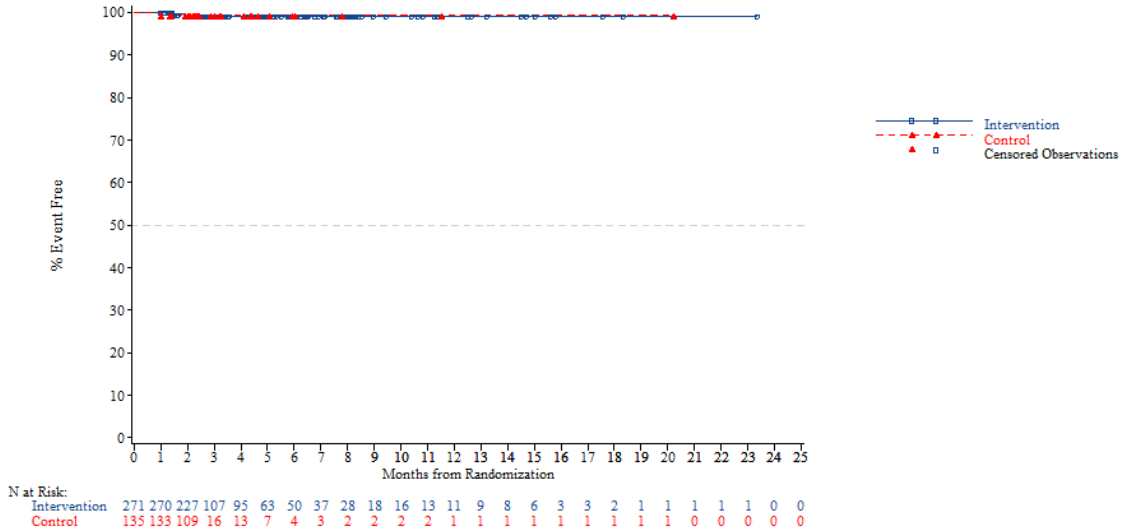


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

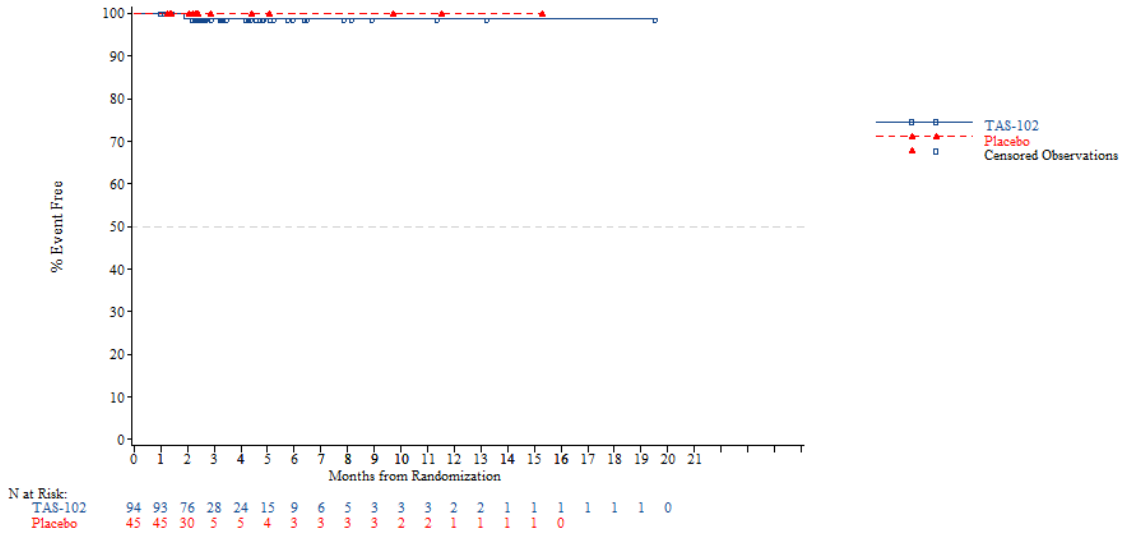
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

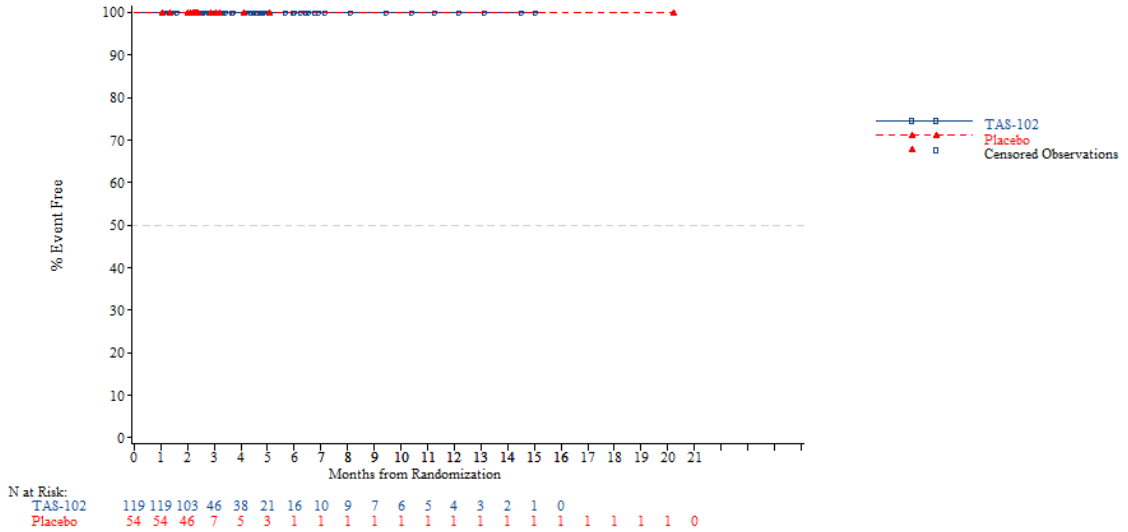


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

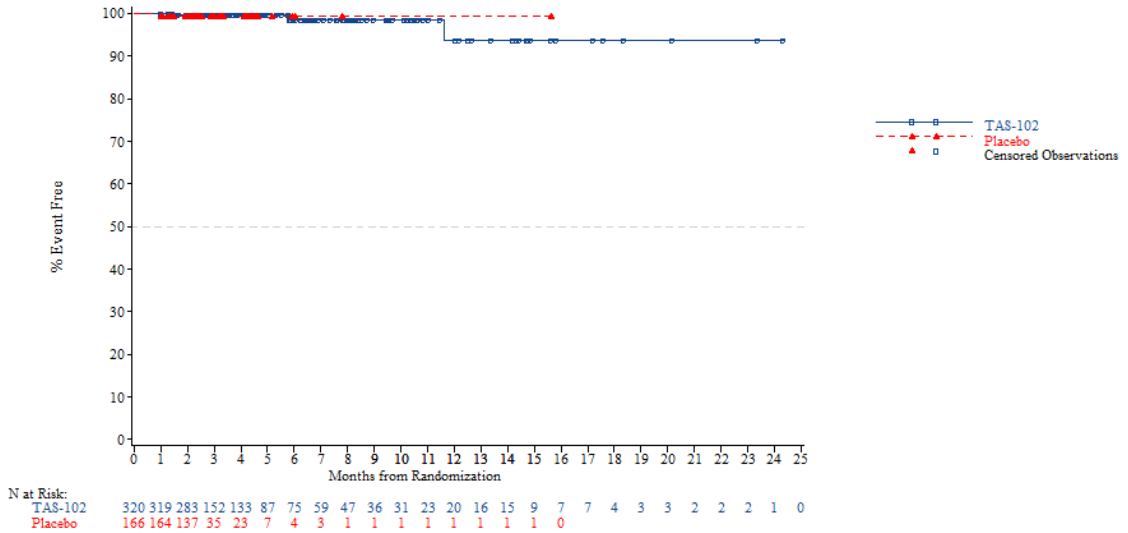
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

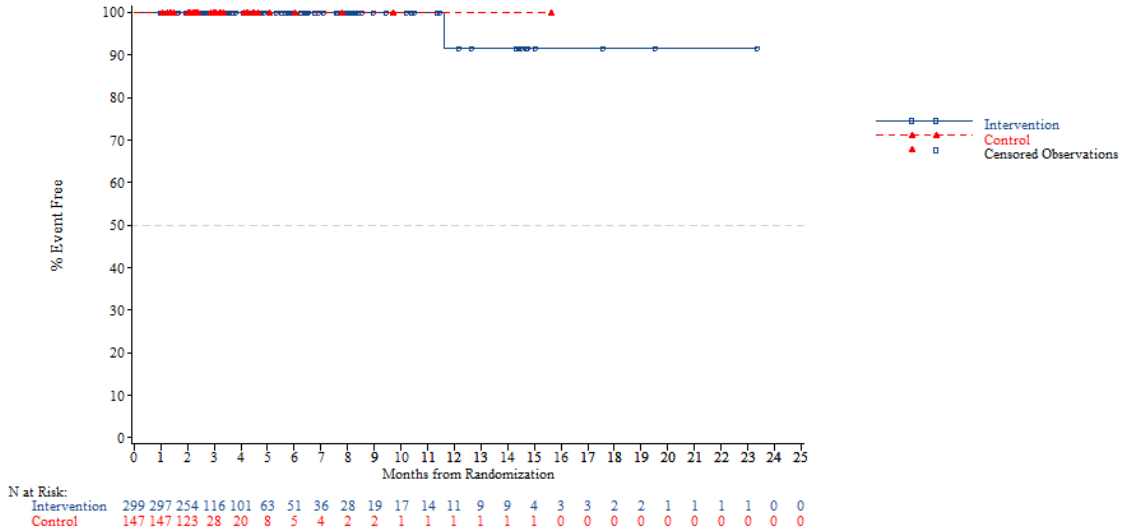


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

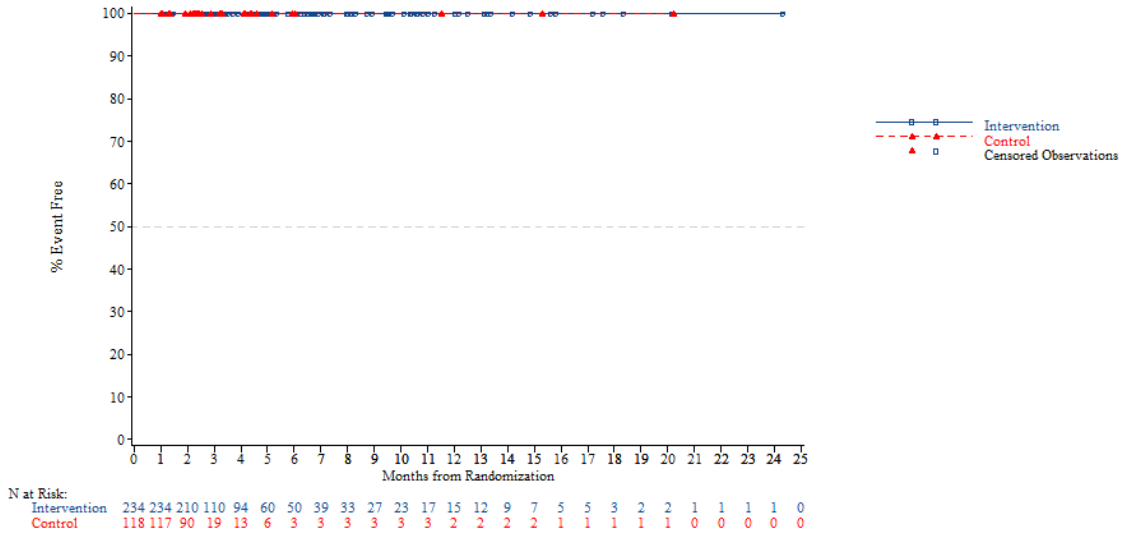
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Haematuria
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

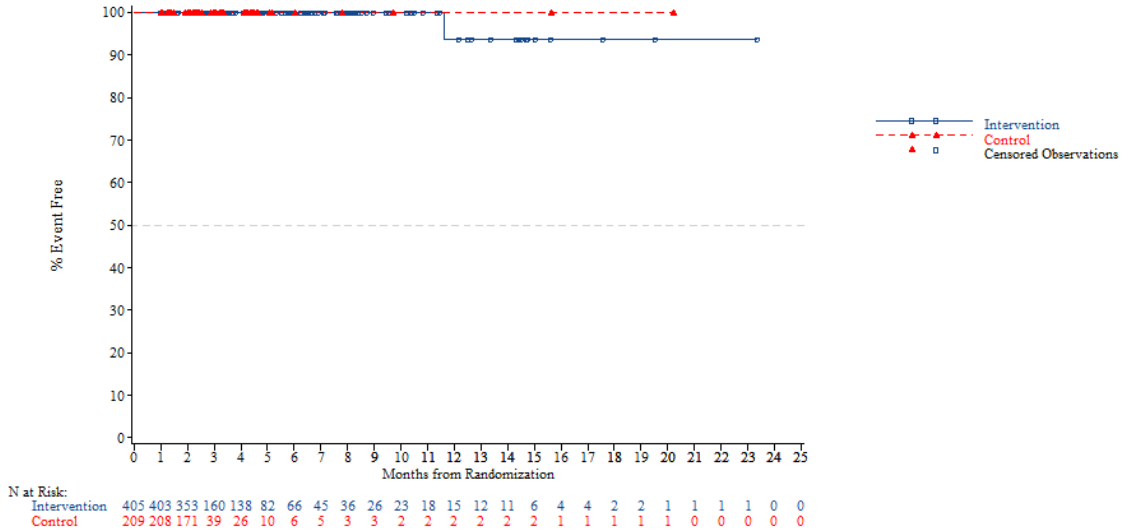


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Haematuria
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

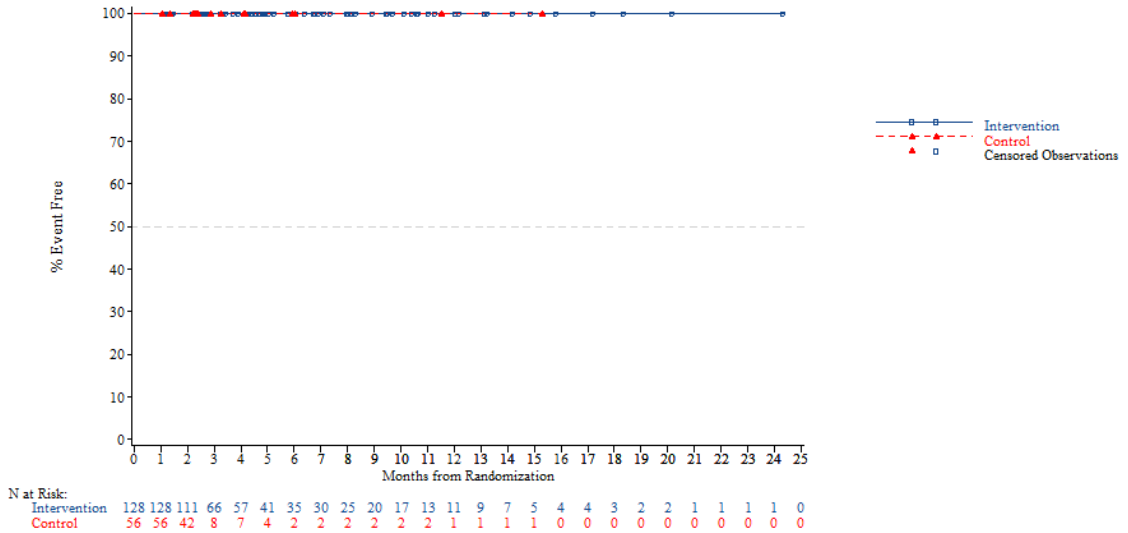
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Haematuria
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

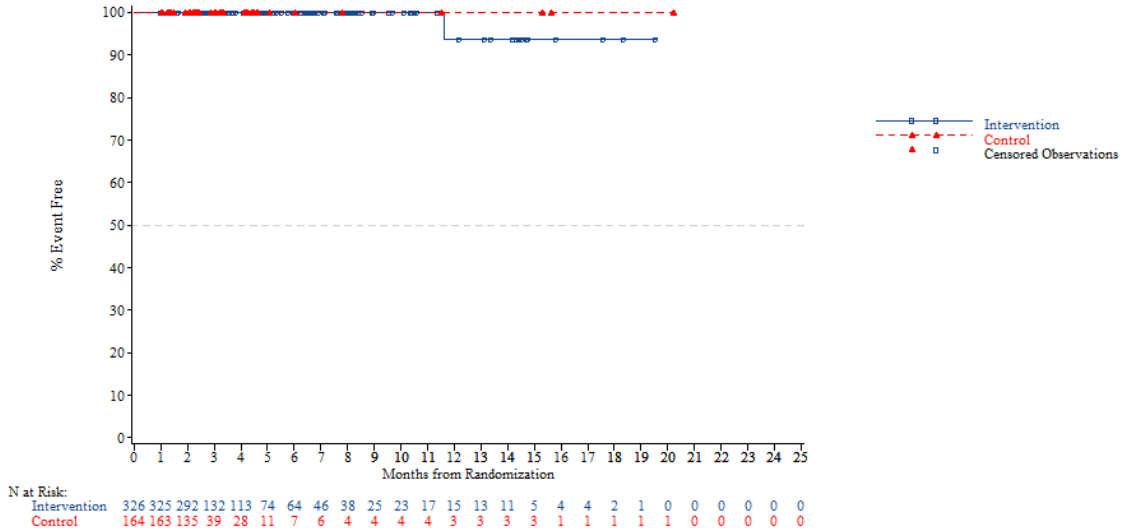


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Haematuria
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

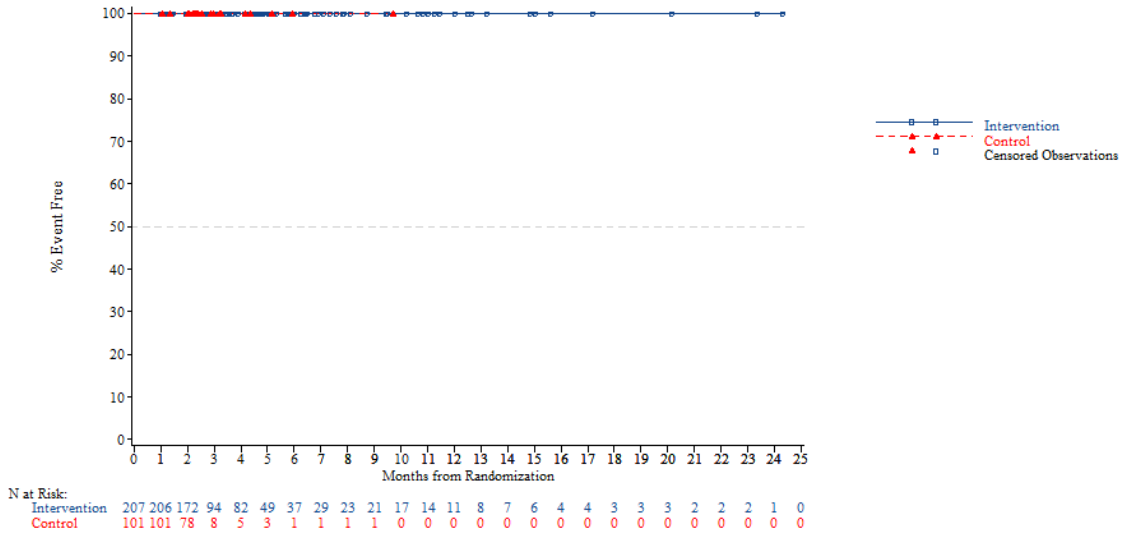
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Haematuria
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

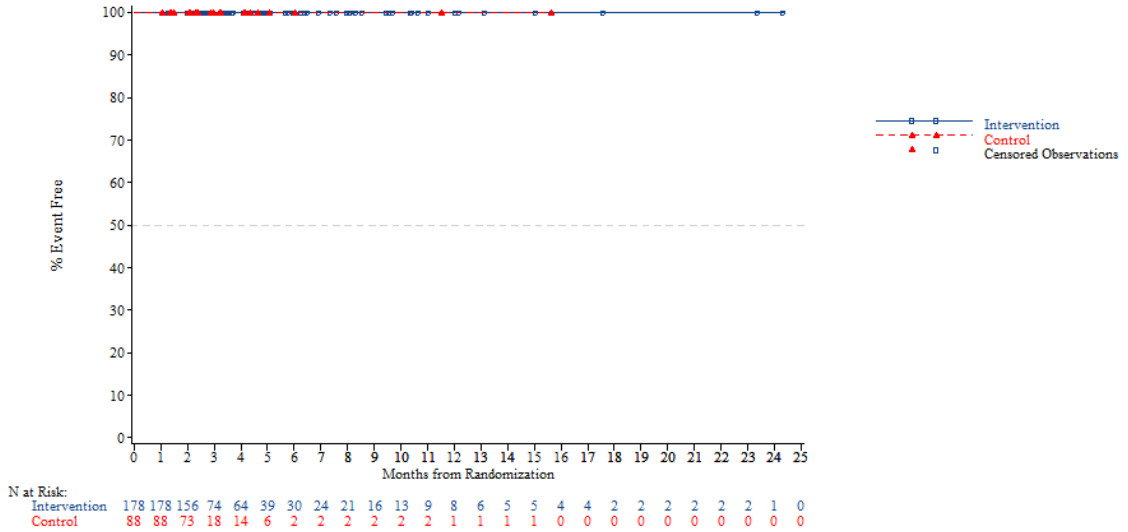


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Haematuria
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

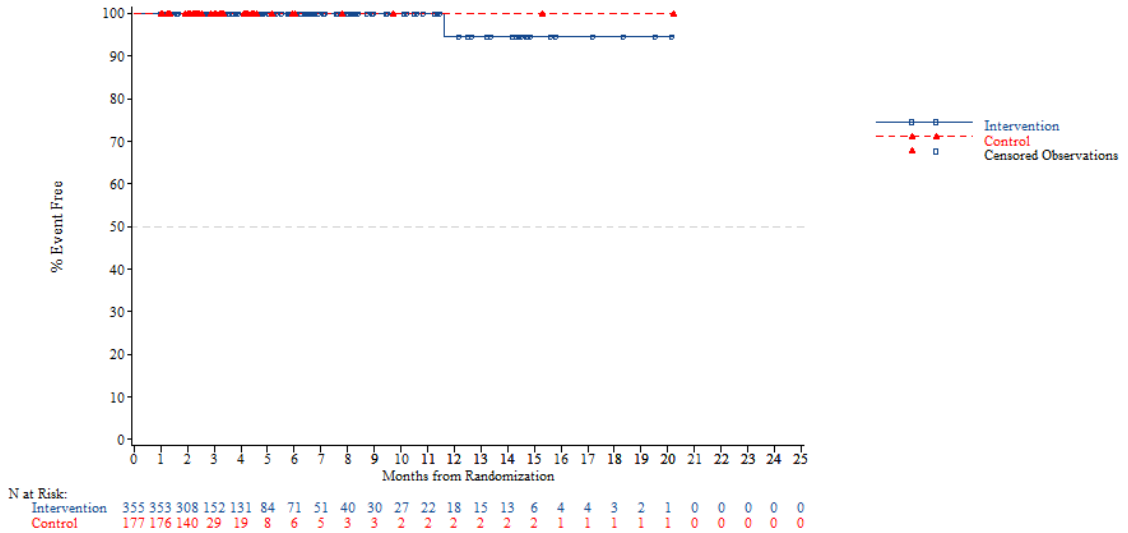
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Haematuria
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

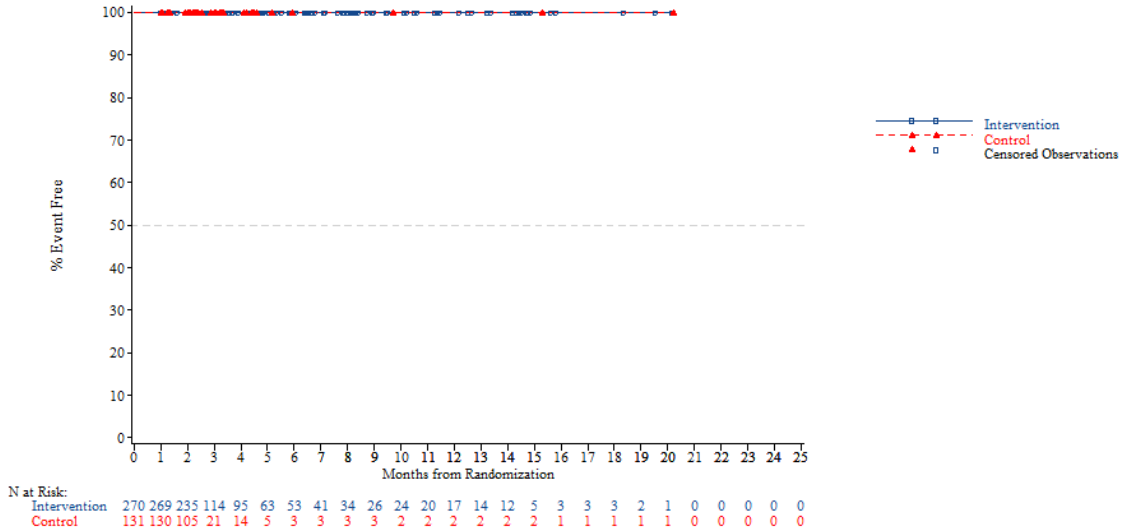


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Haematuria
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

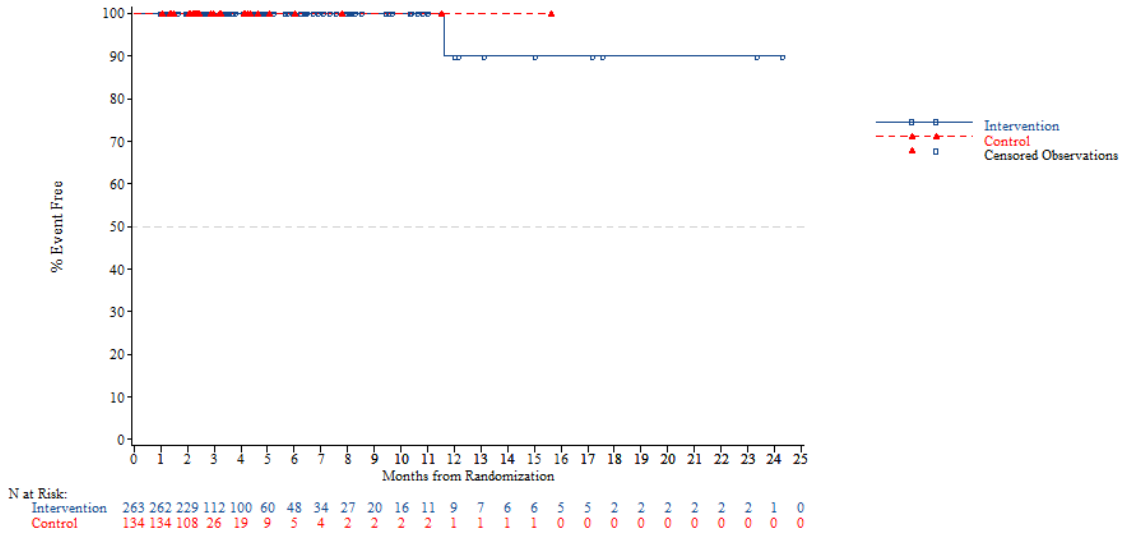
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Haematuria
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

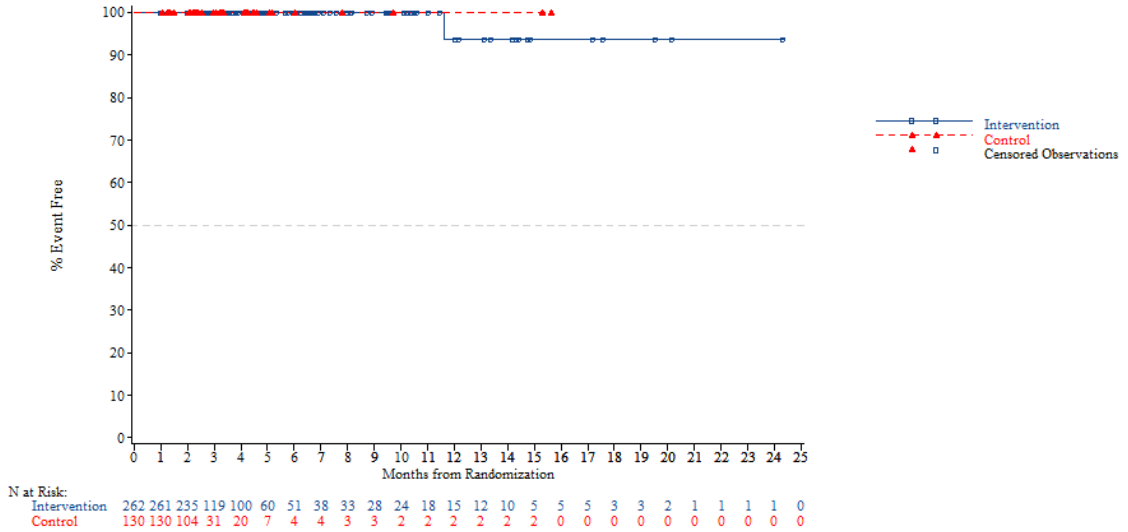


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Haematuria
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

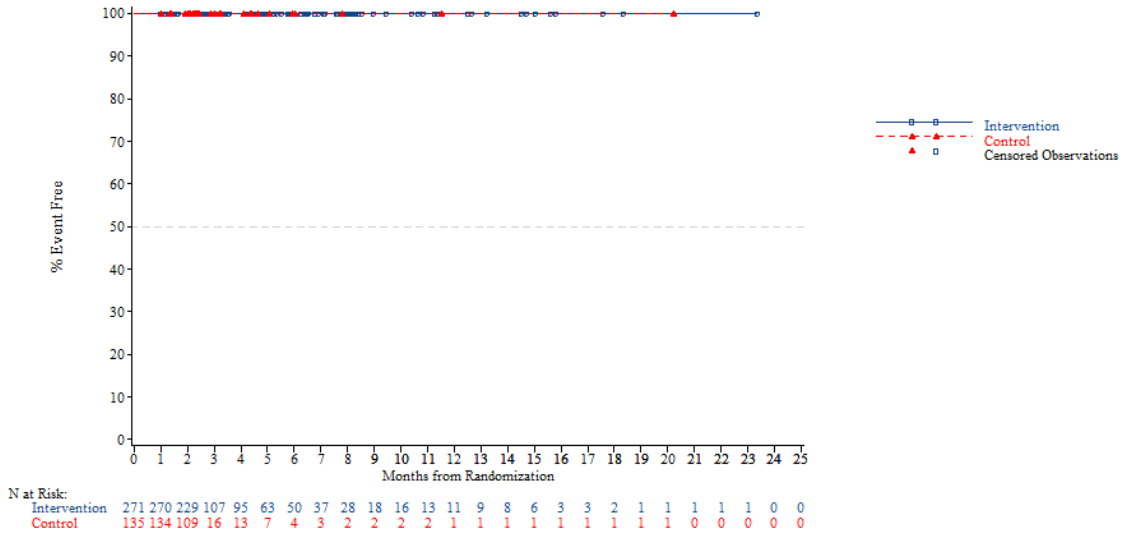
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Haematuria
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

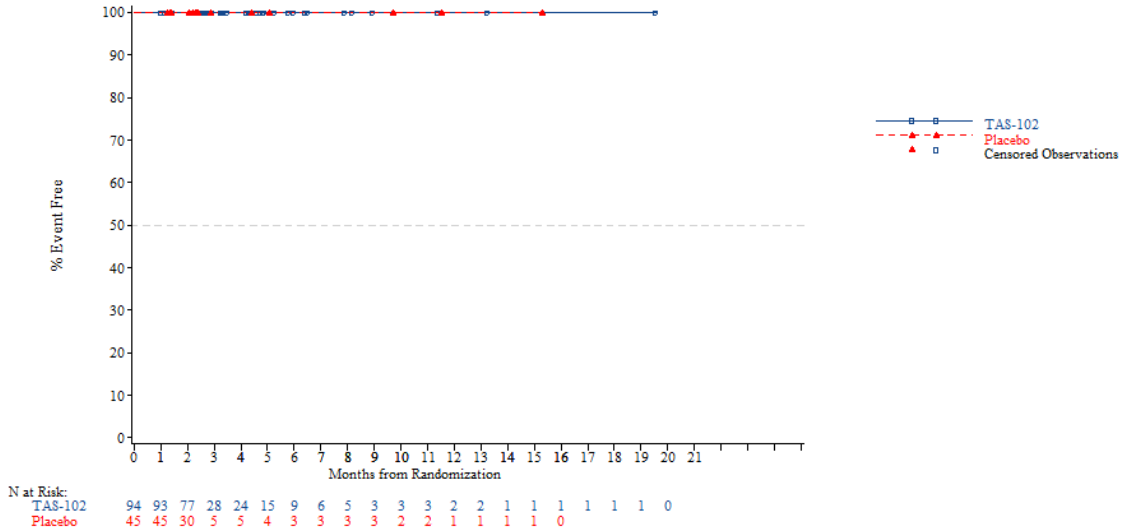


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Haematuria
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

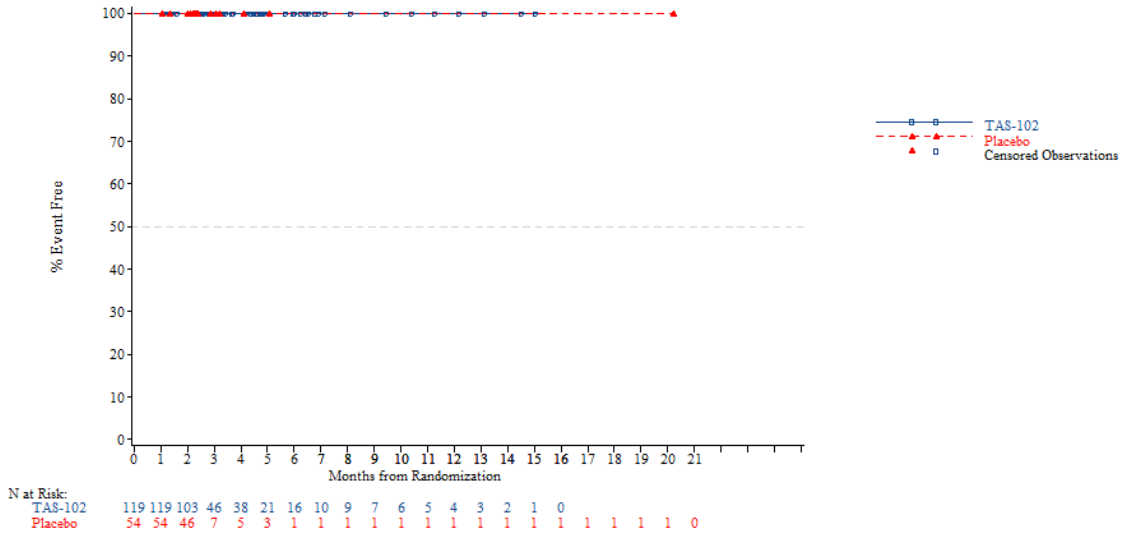
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Haematuria
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

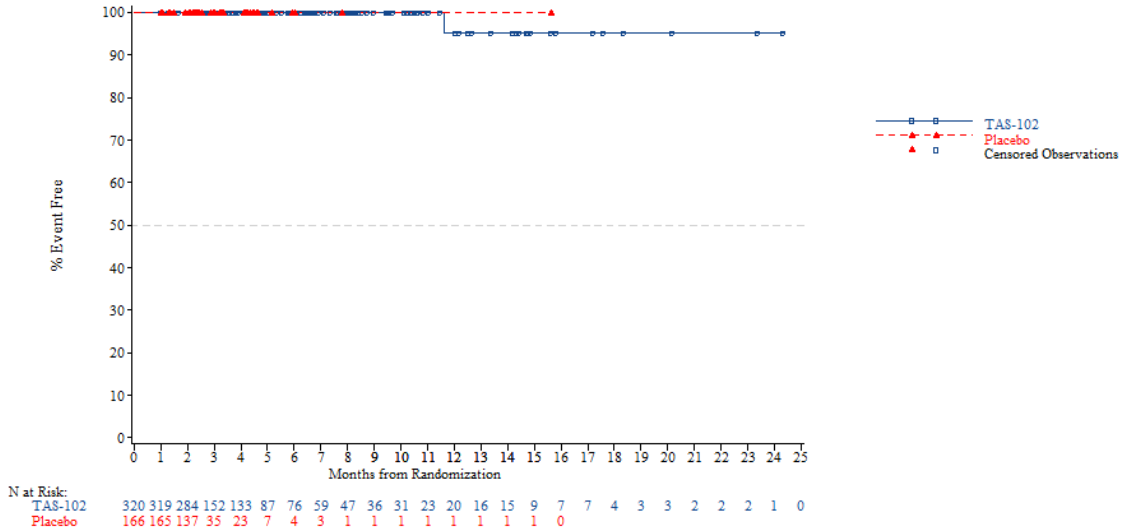


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Haematuria
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

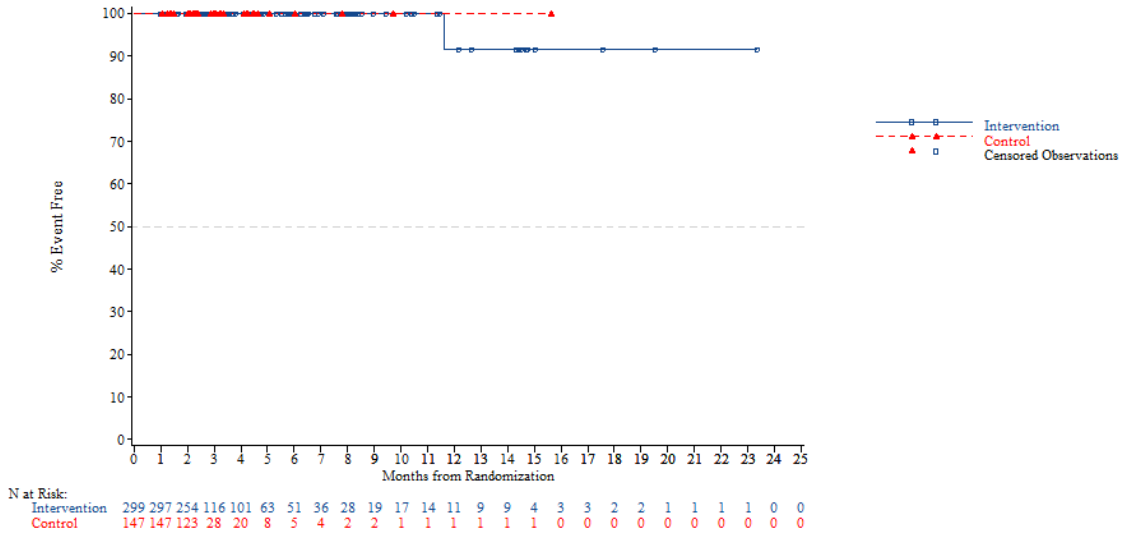
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Haematuria
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

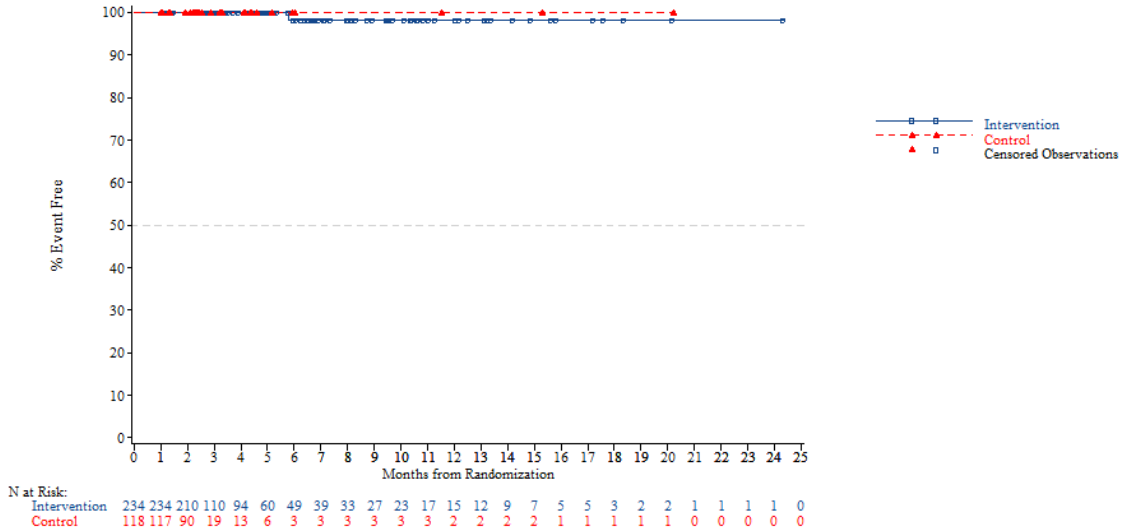


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Hydronephrosis
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

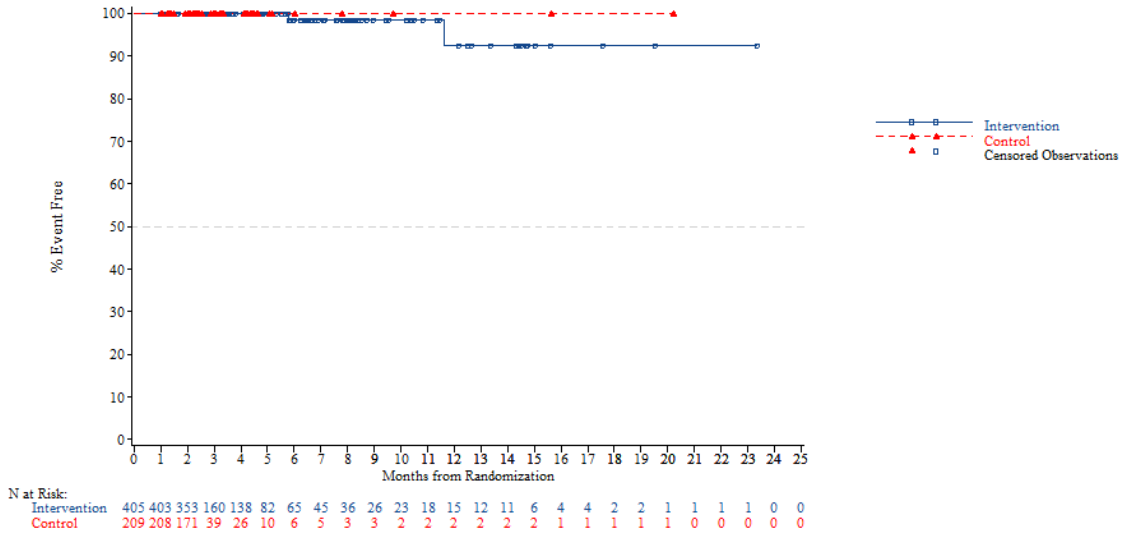
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Hydronephrosis
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

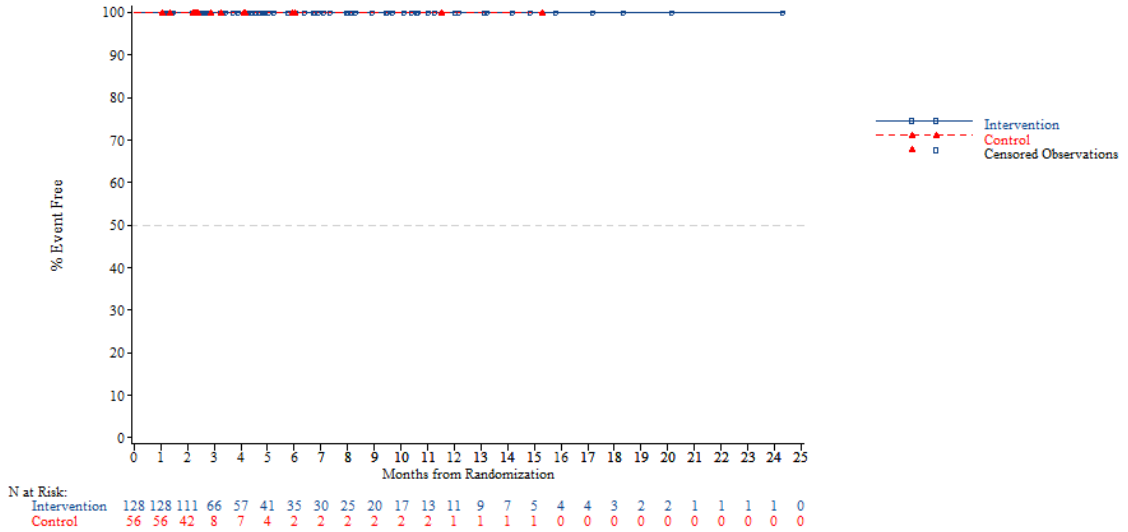


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Hydronephrosis
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

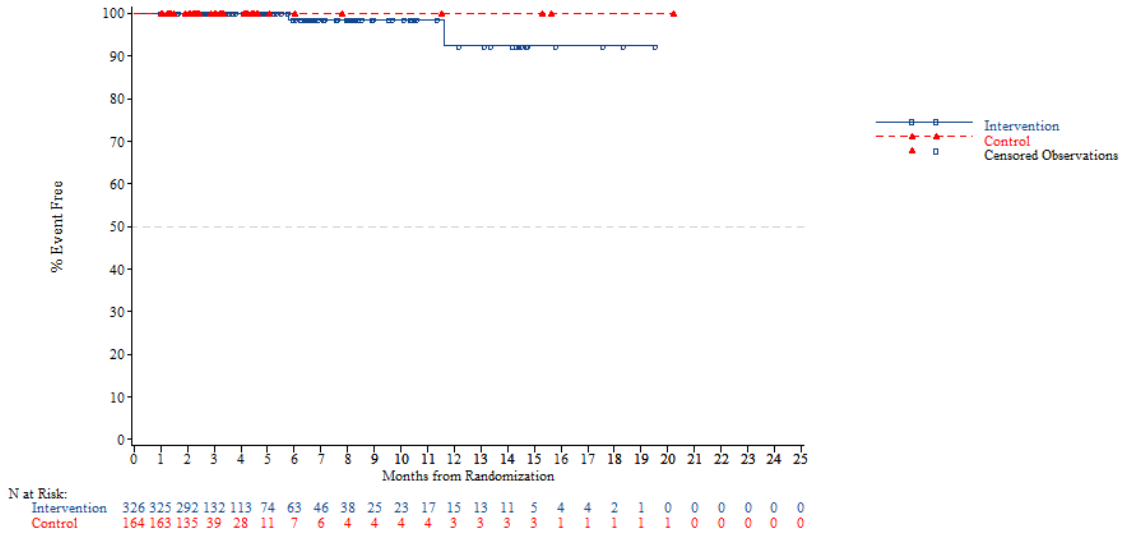
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Hydronephrosis
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

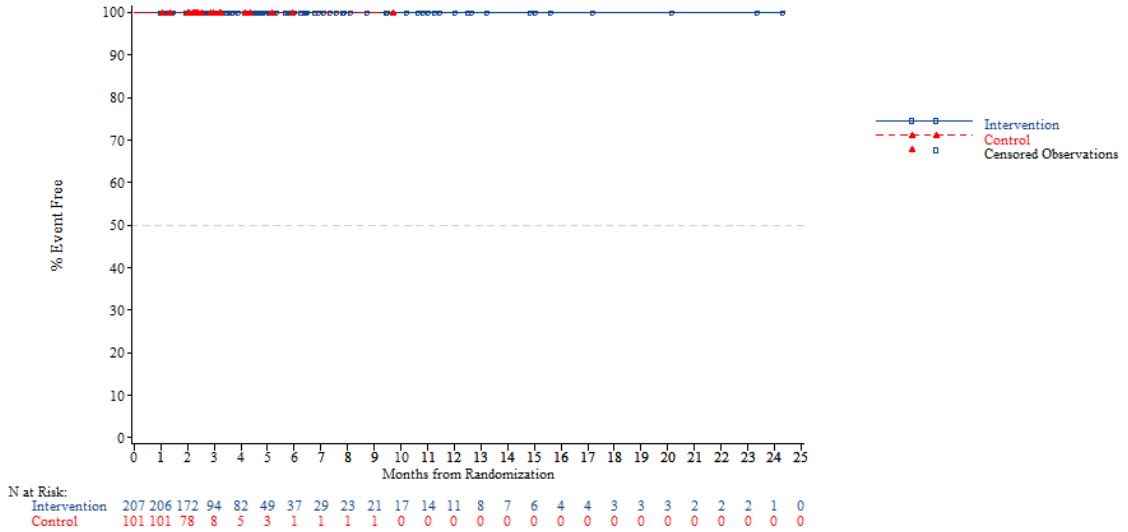


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Hydronephrosis
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

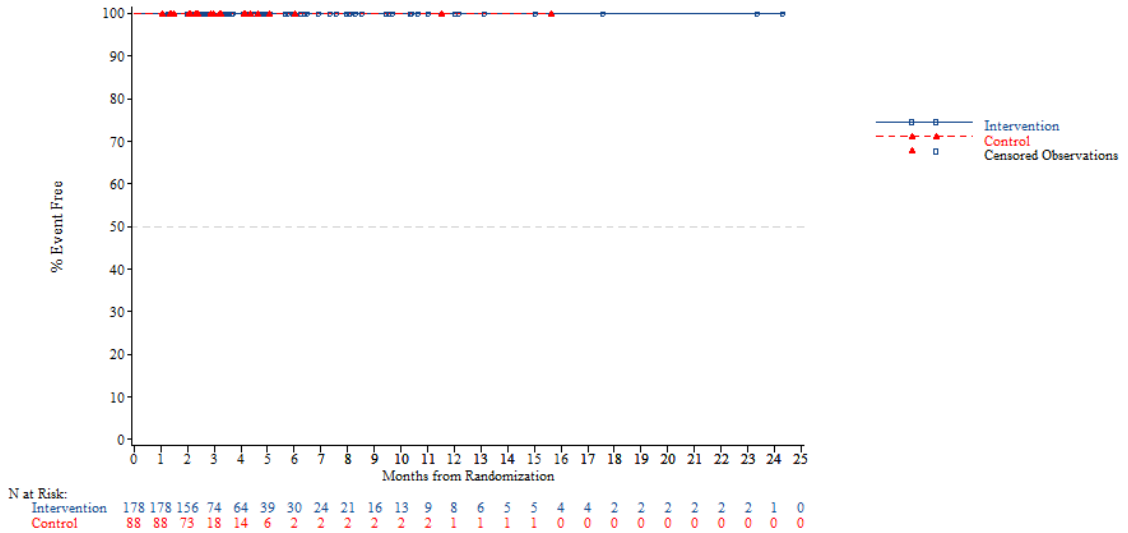
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Hydronephrosis
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

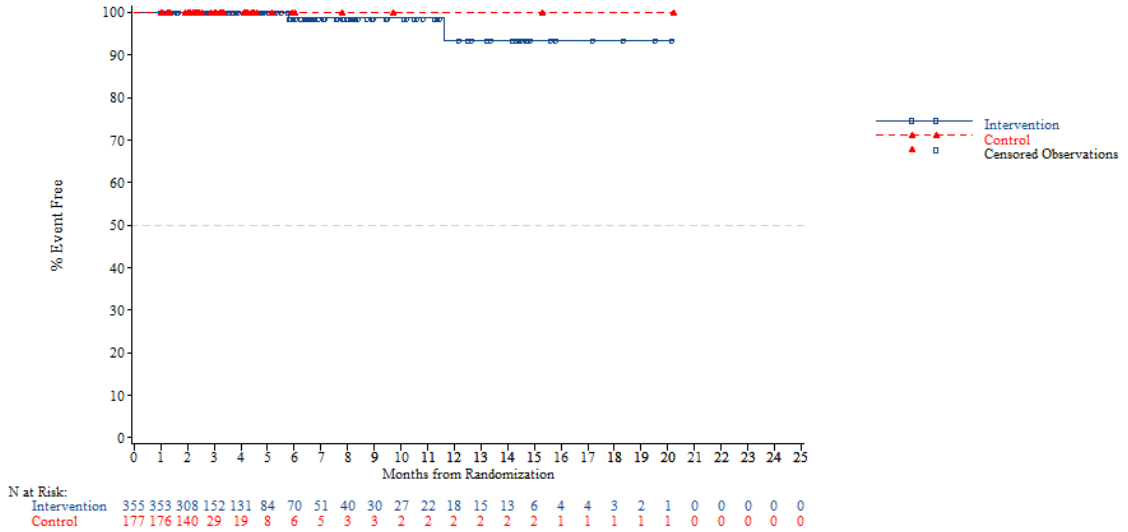


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Hydronephrosis
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

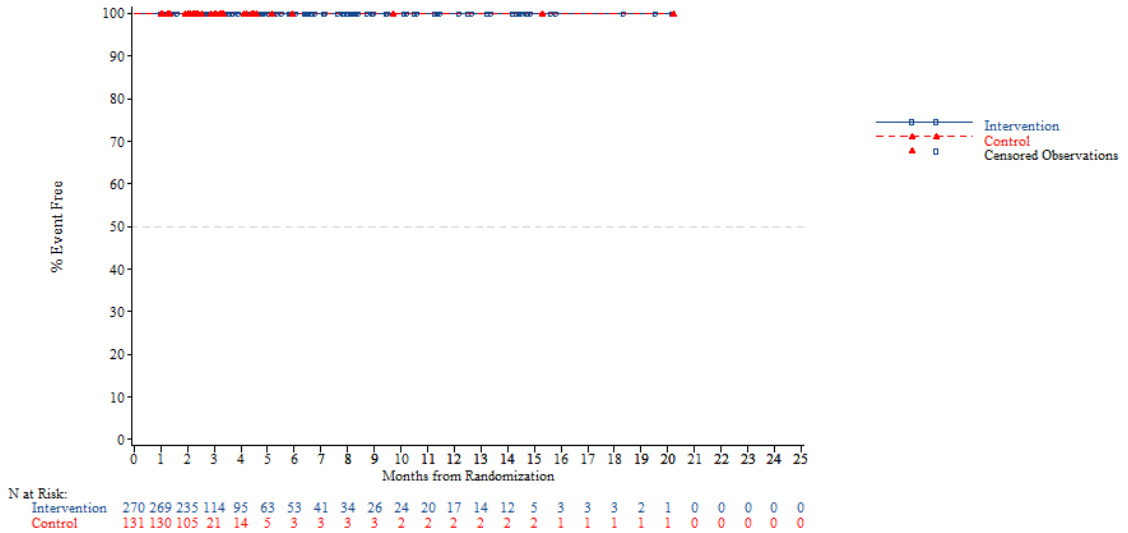
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Hydronephrosis
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

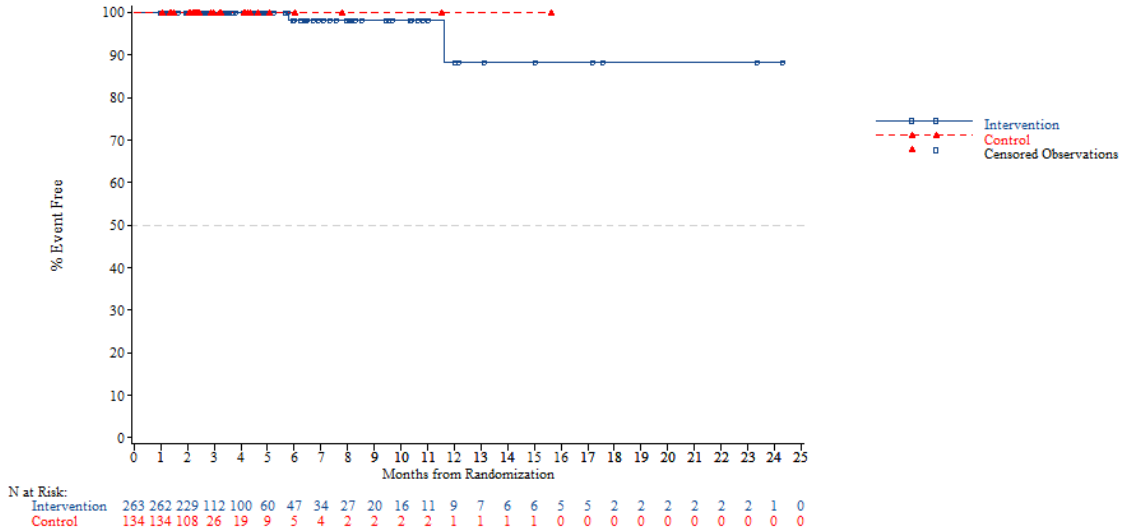


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Hydronephrosis
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

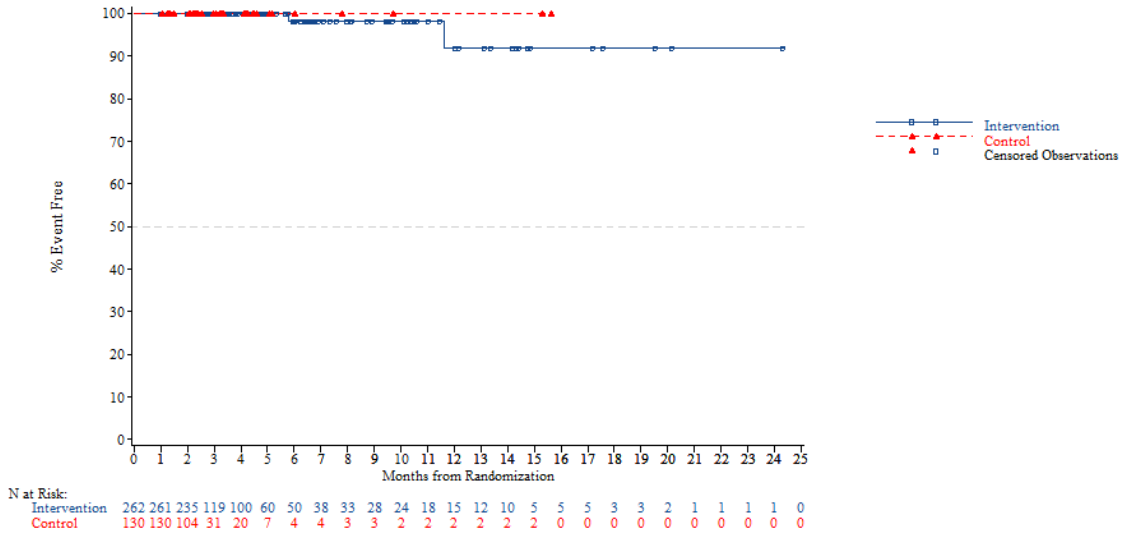
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Hydronephrosis
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

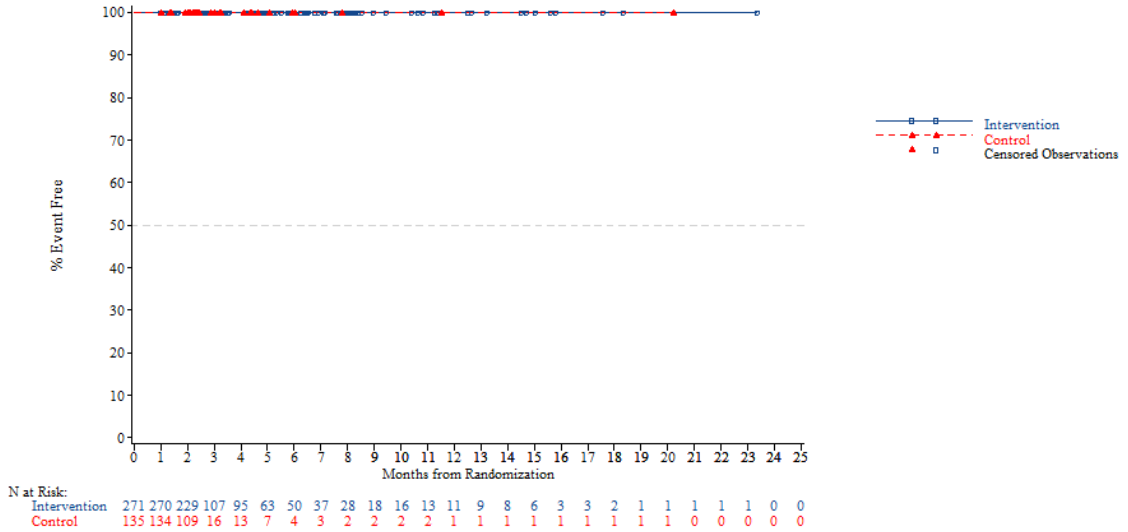


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Hydronephrosis
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

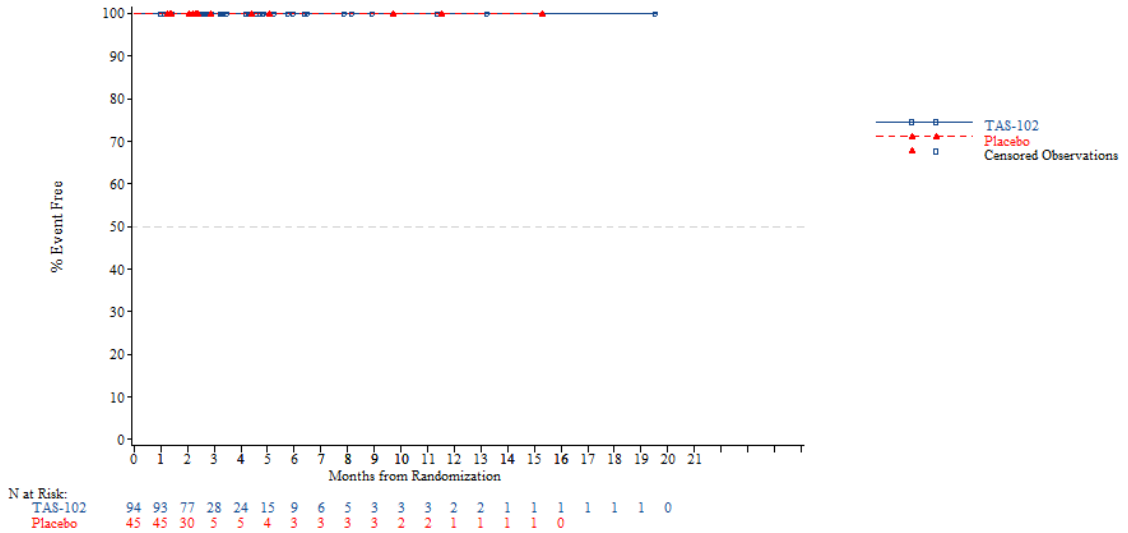
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Hydronephrosis
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

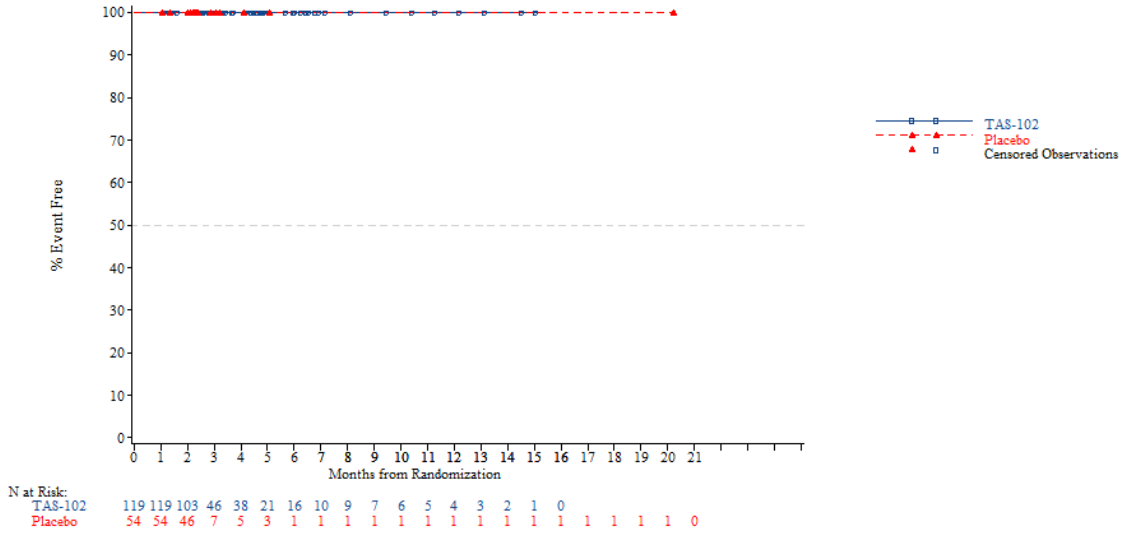


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Hydronephrosis
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

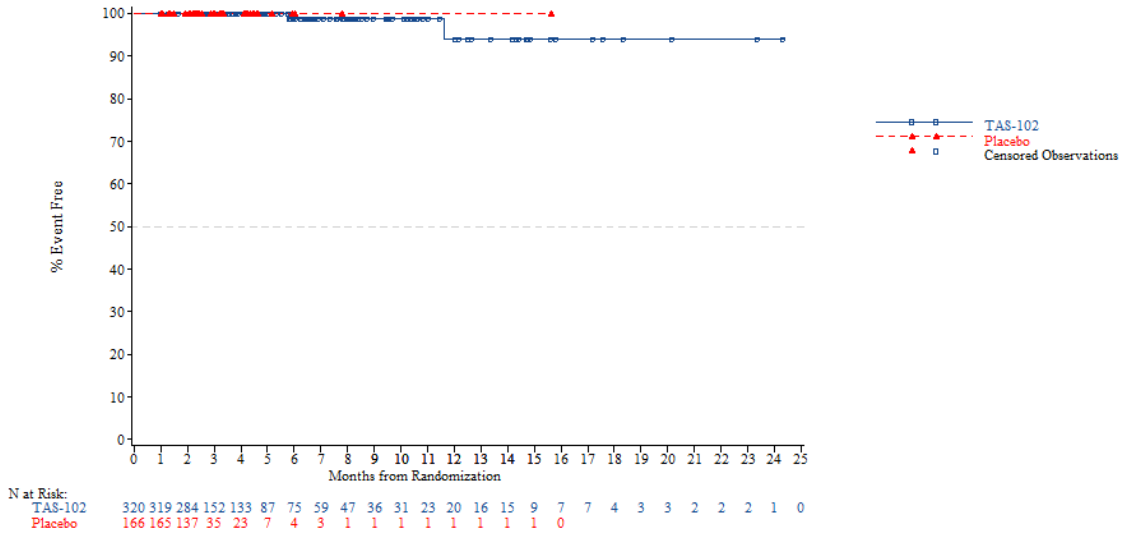
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Hydronephrosis
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

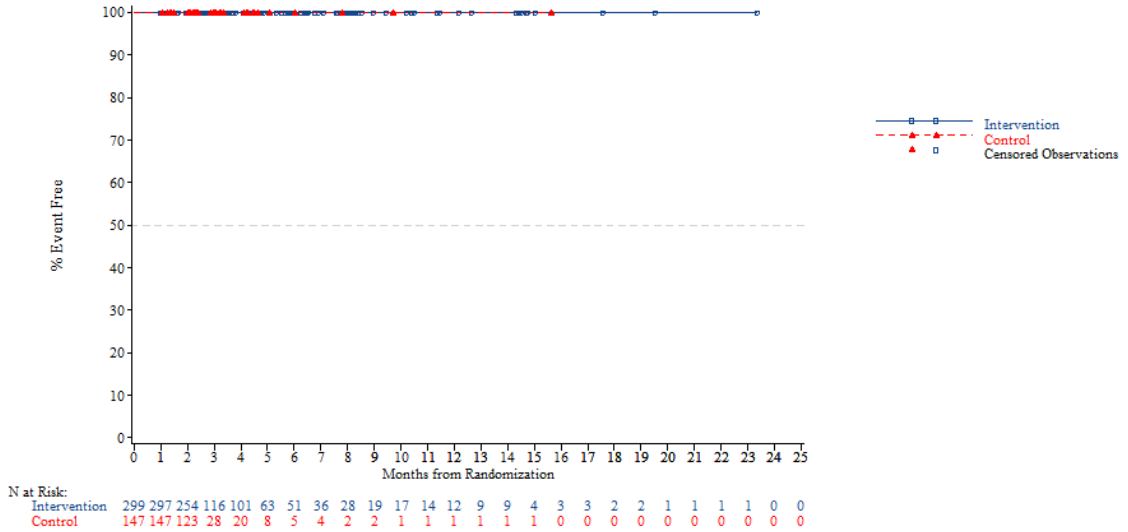


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Hydronephrosis
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

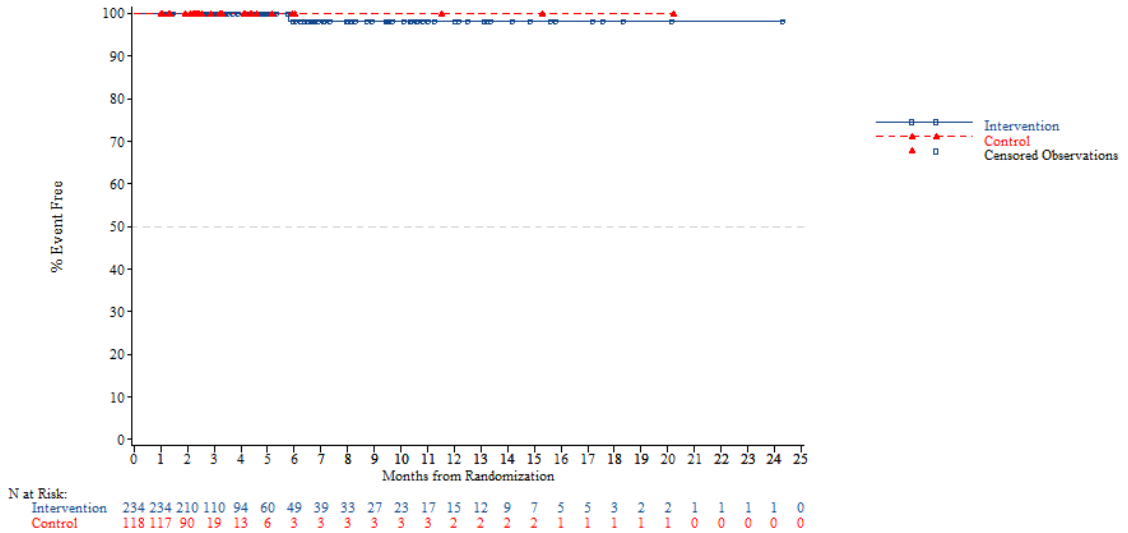
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Hydroureter
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

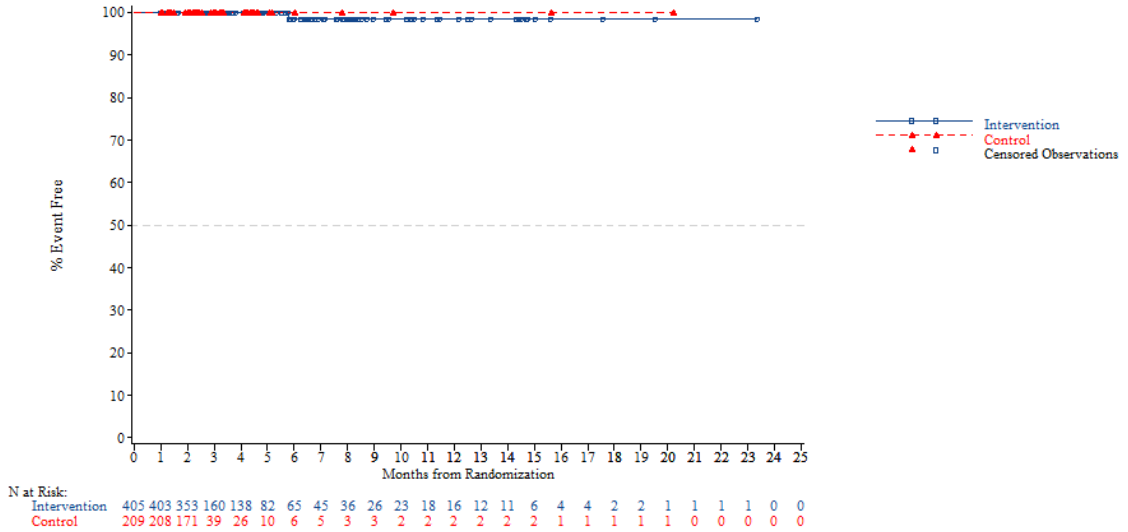


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Hydroureter
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

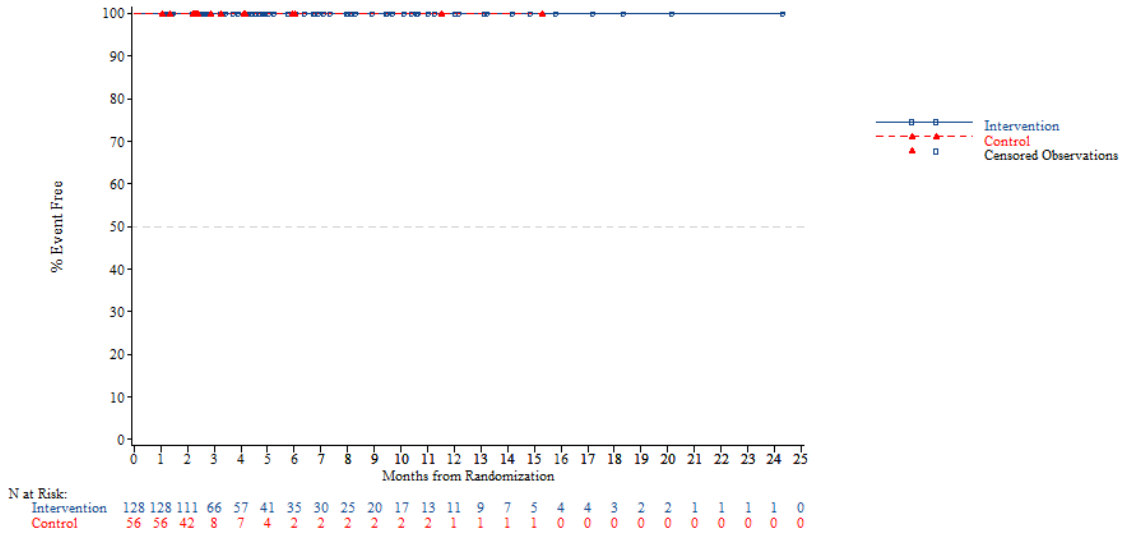
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Hydroureter
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

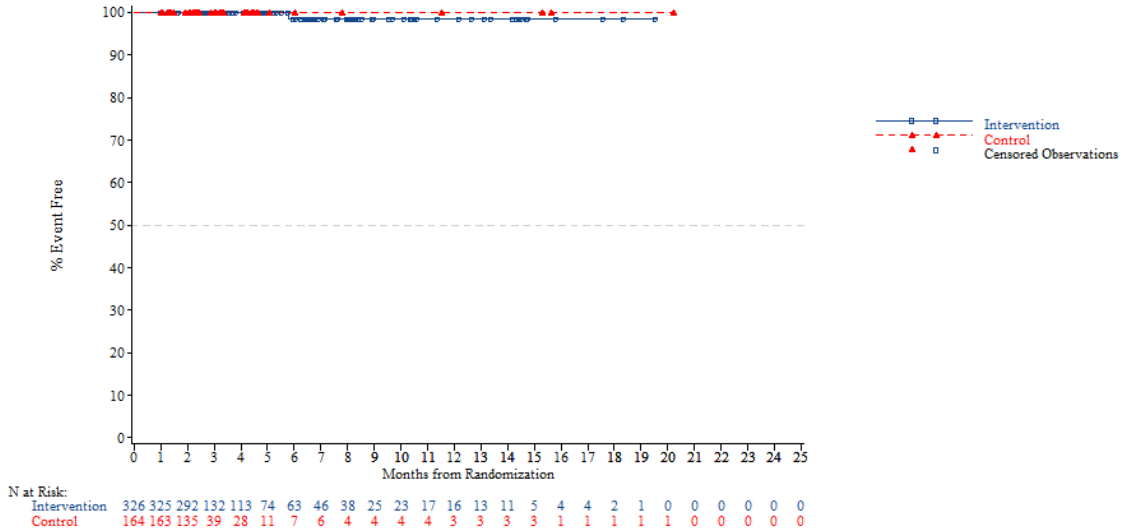


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Hydroureter
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

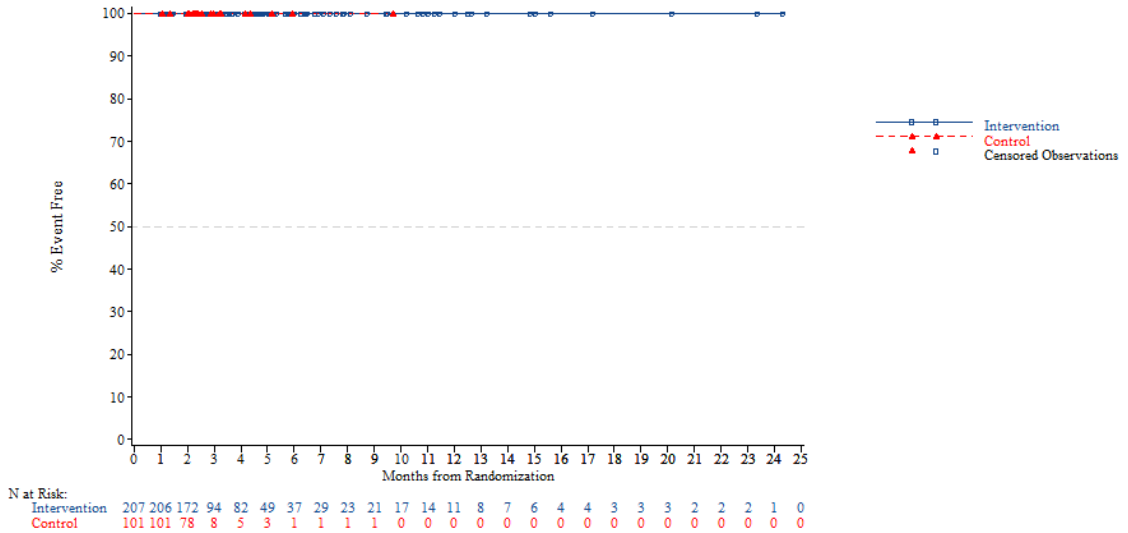
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Hydroureter
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

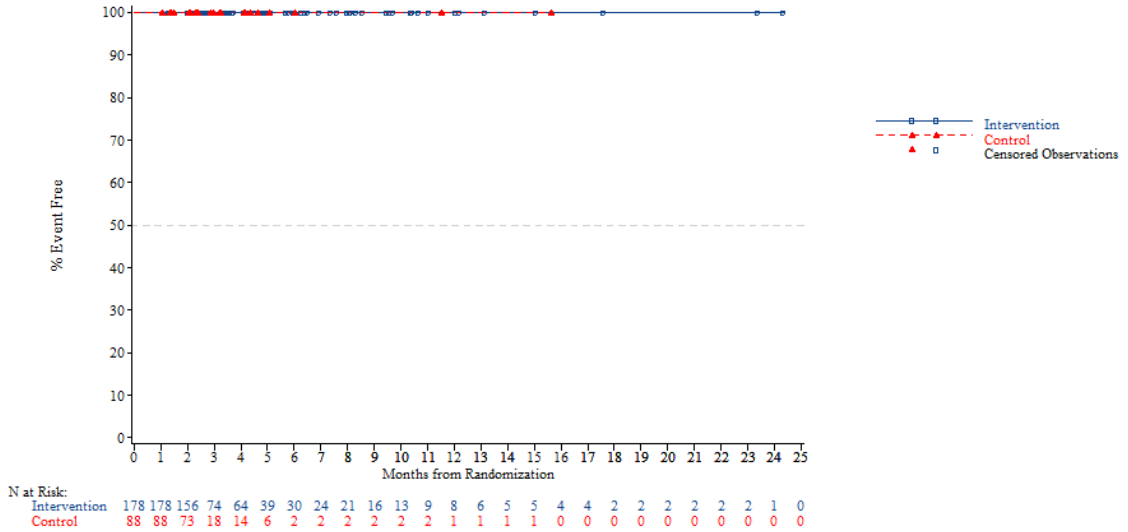


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Hydroureter
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

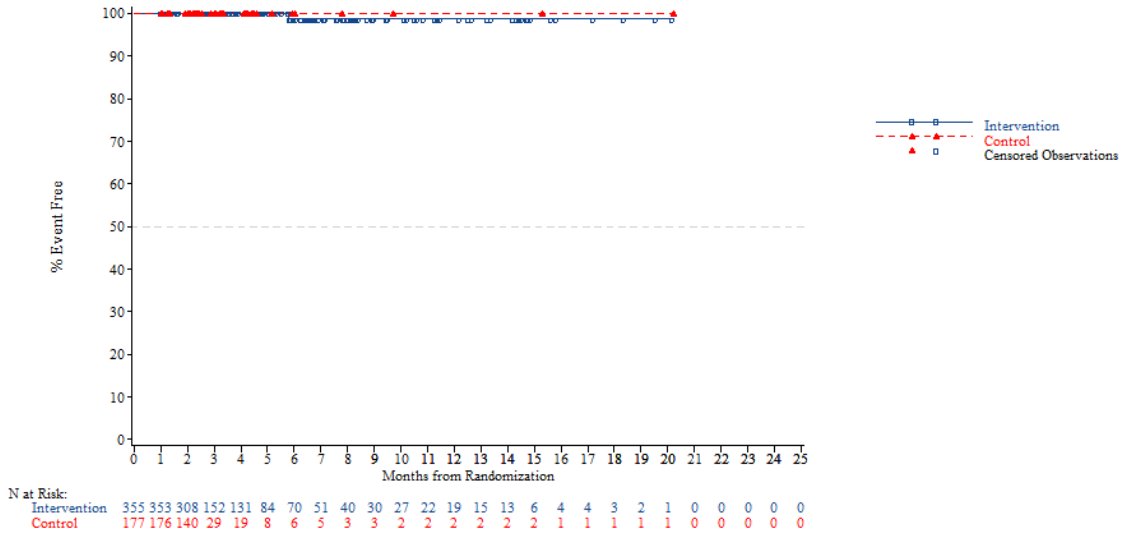
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Hydroureter
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

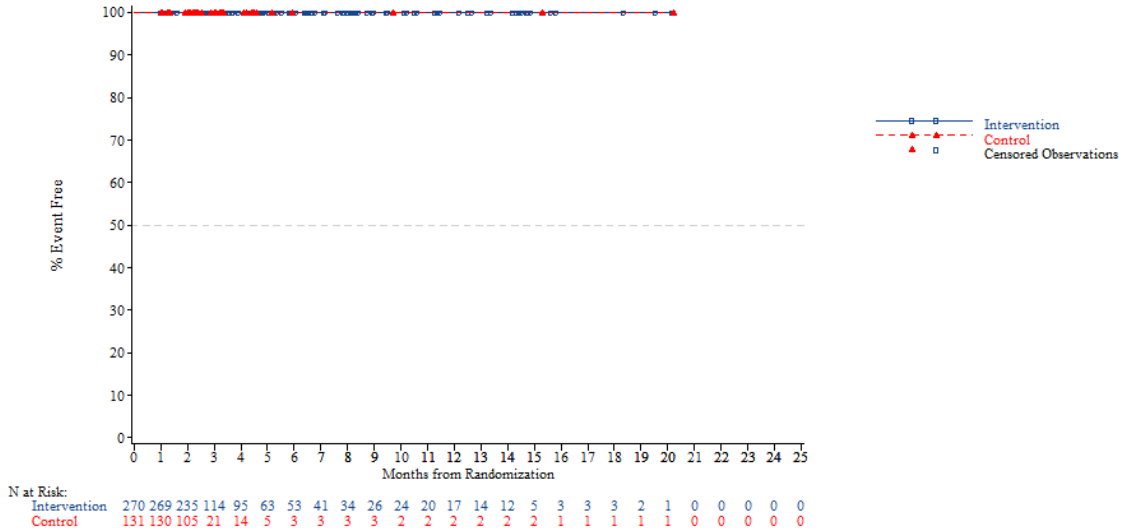


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Hydroureter
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

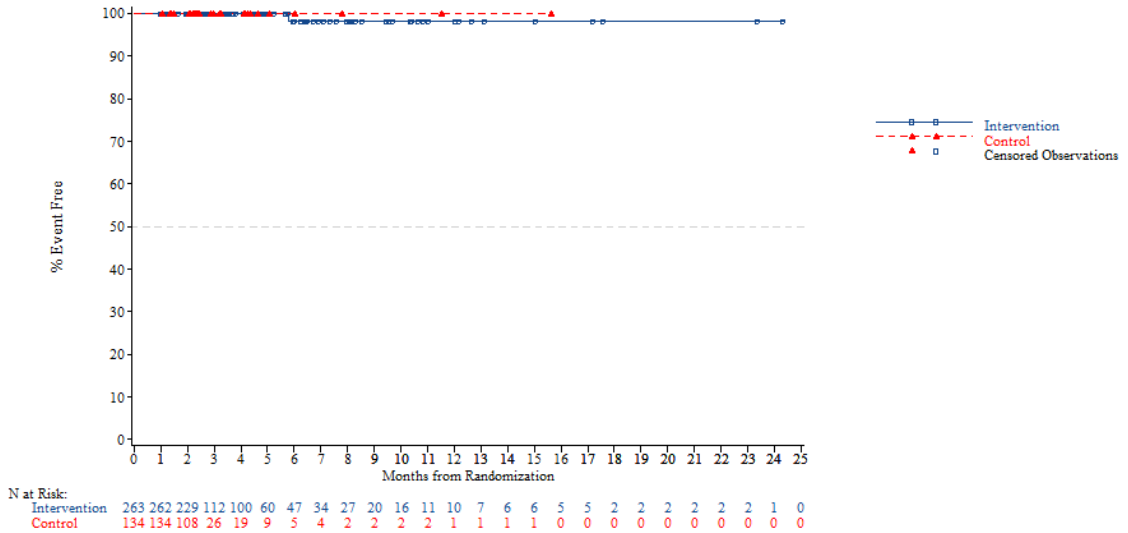
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Hydroureter
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

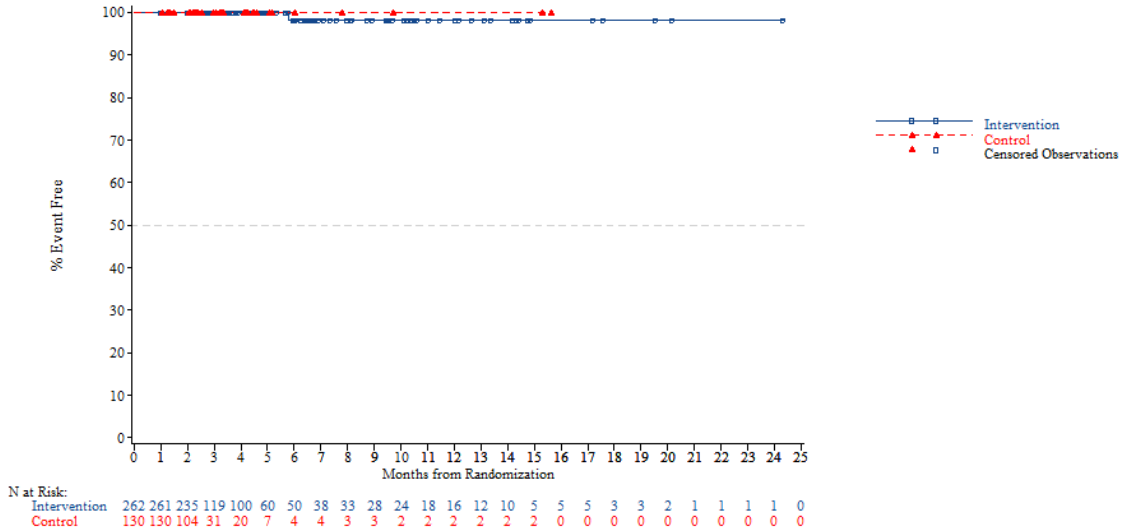


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Hydroureter
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

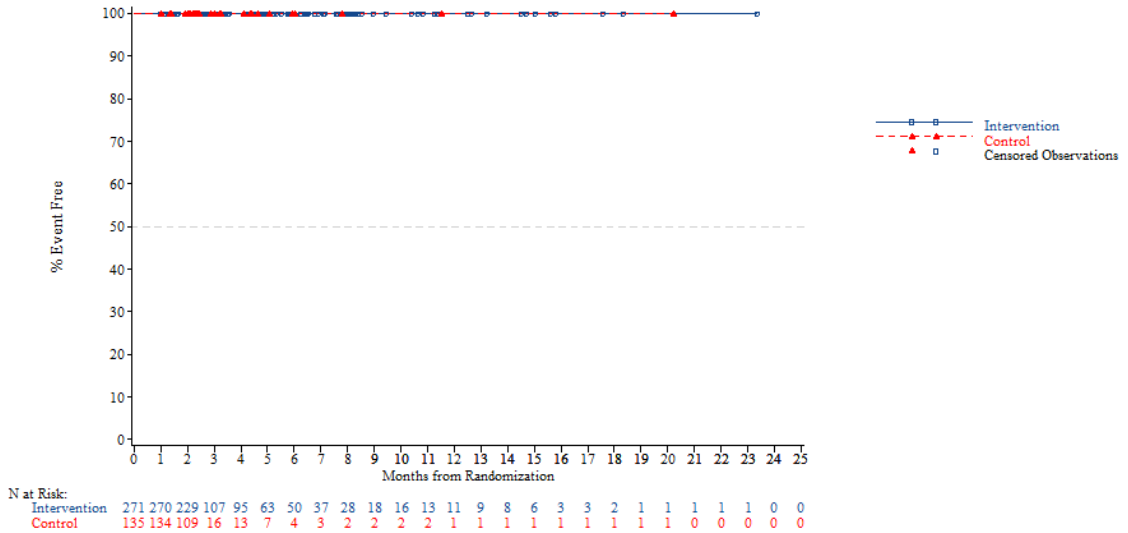
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Hydroureter
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

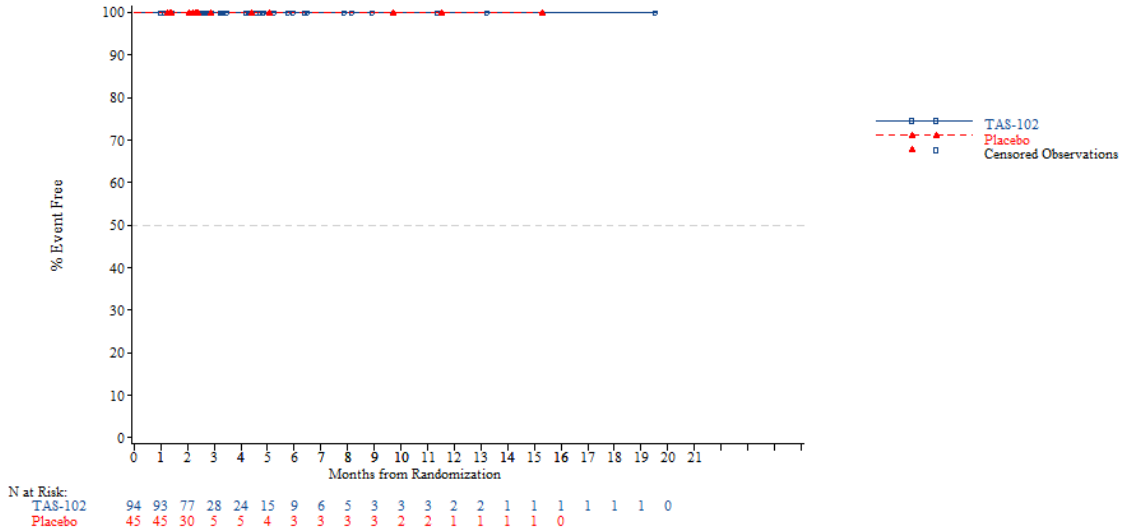


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Hydroureter
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

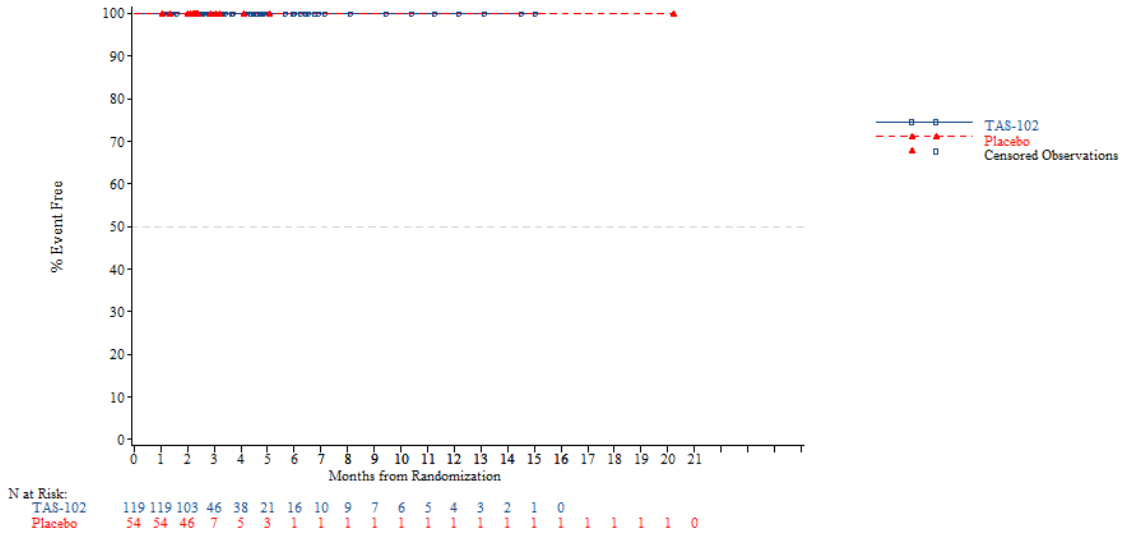
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Hydroureter
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

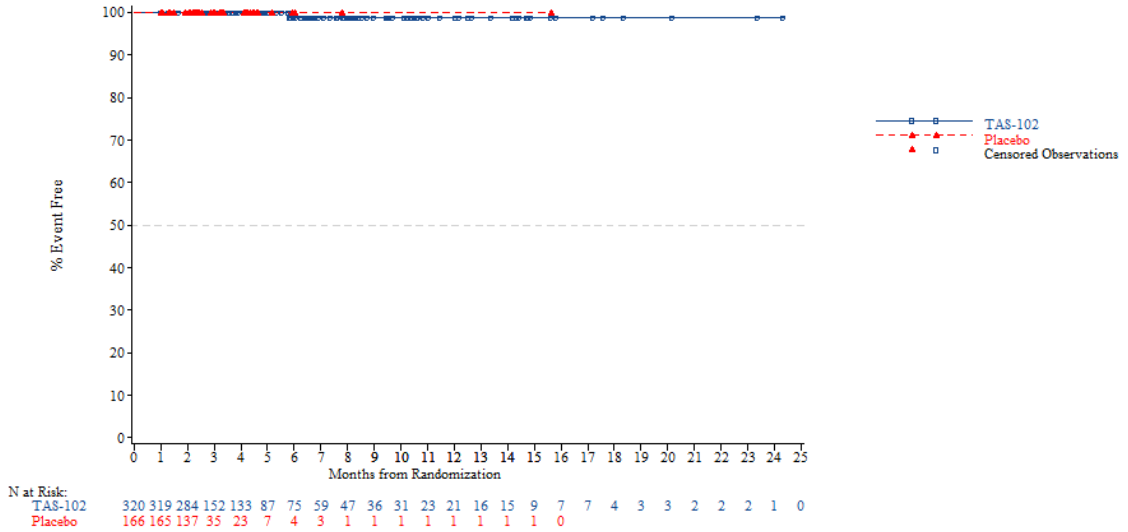


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Hydroureter
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

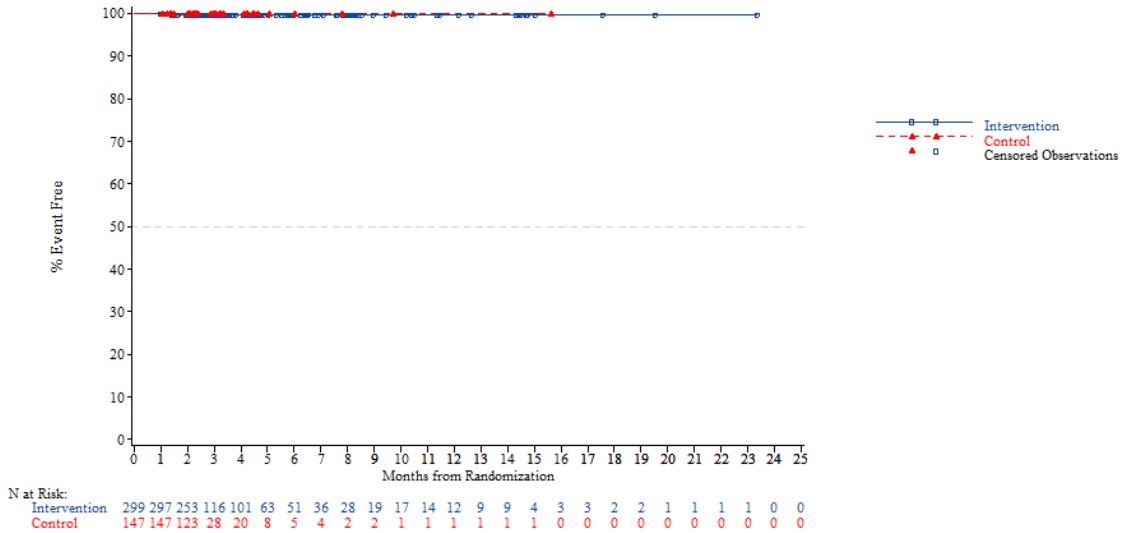
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Hydroureter
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

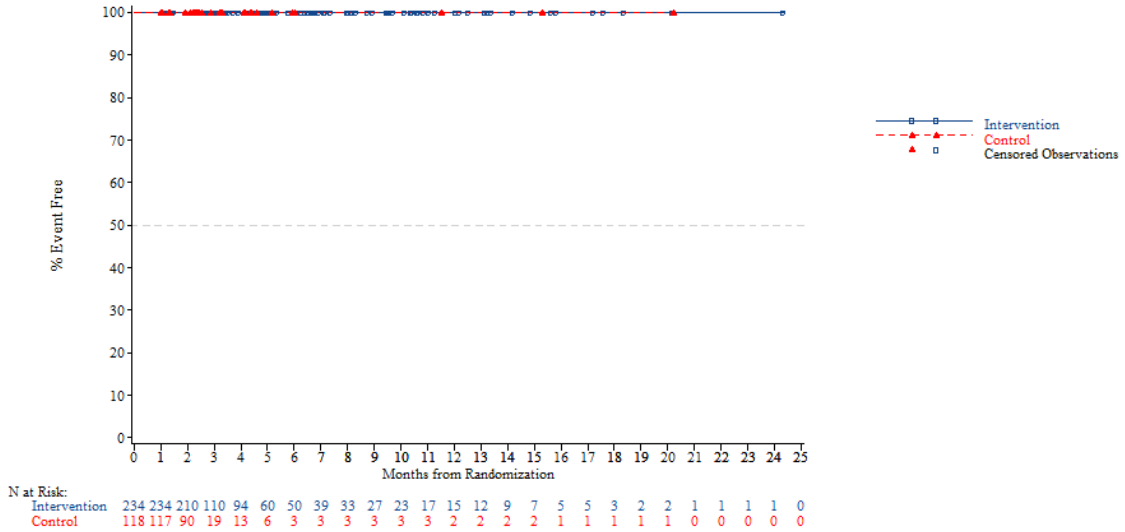


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Postrenal failure
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

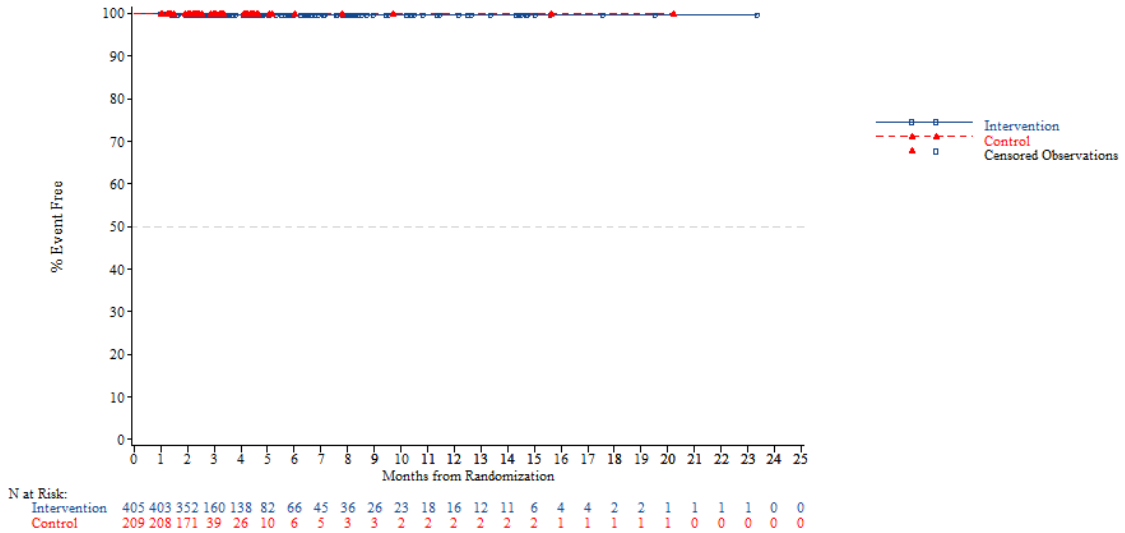
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Postrenal failure
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

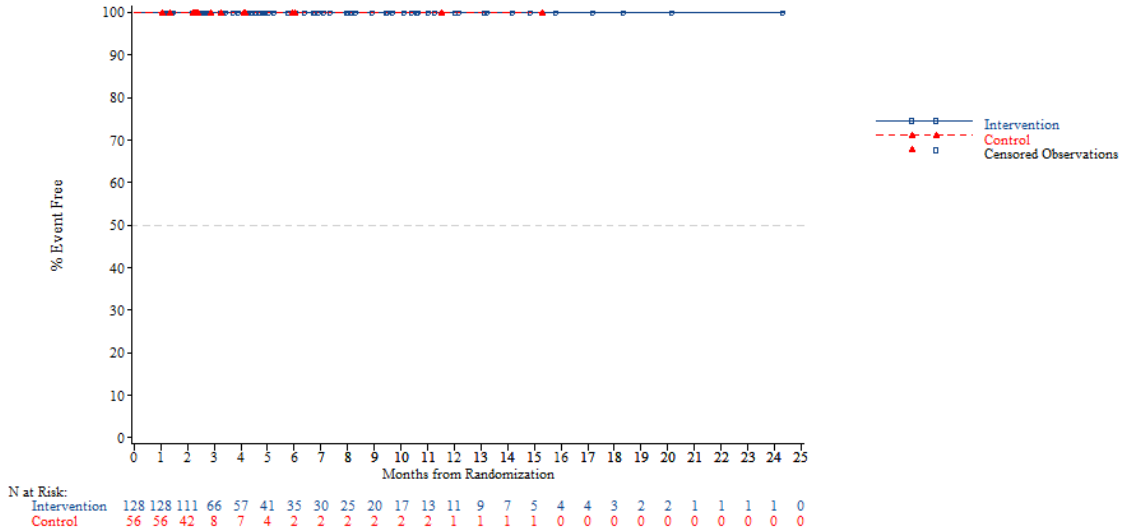


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Postrenal failure
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

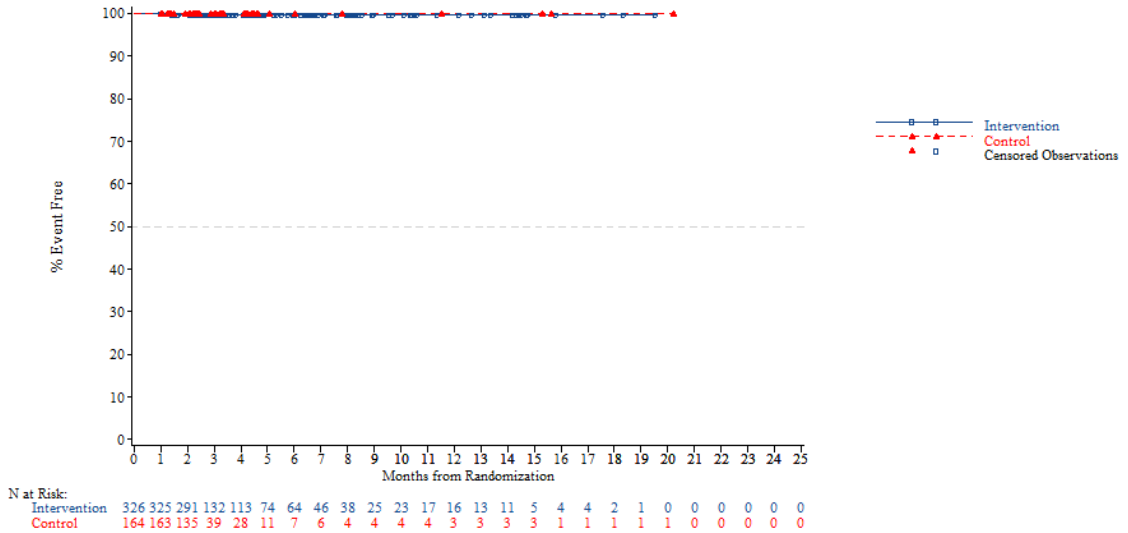
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Postrenal failure
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

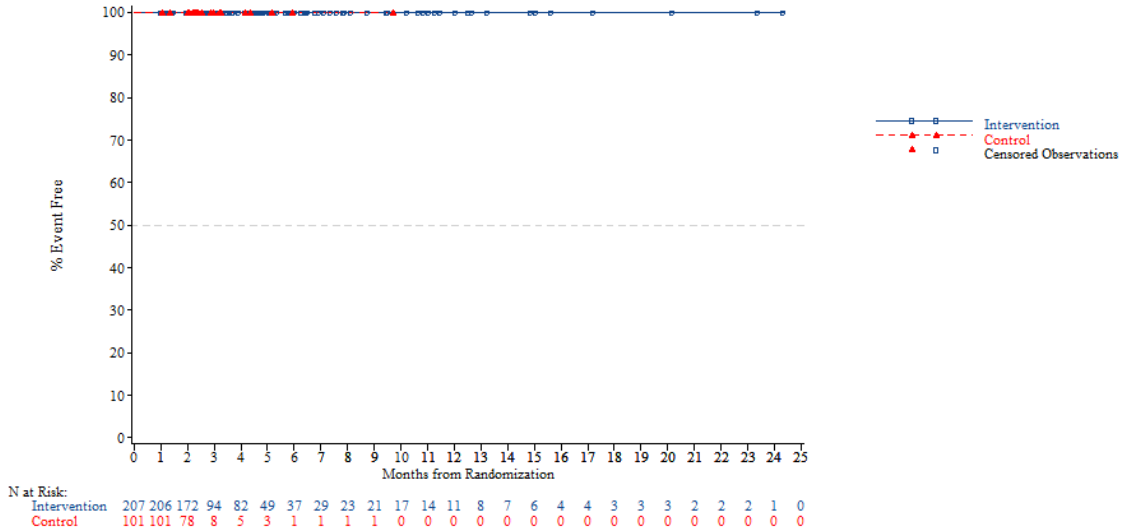


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Postrenal failure
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

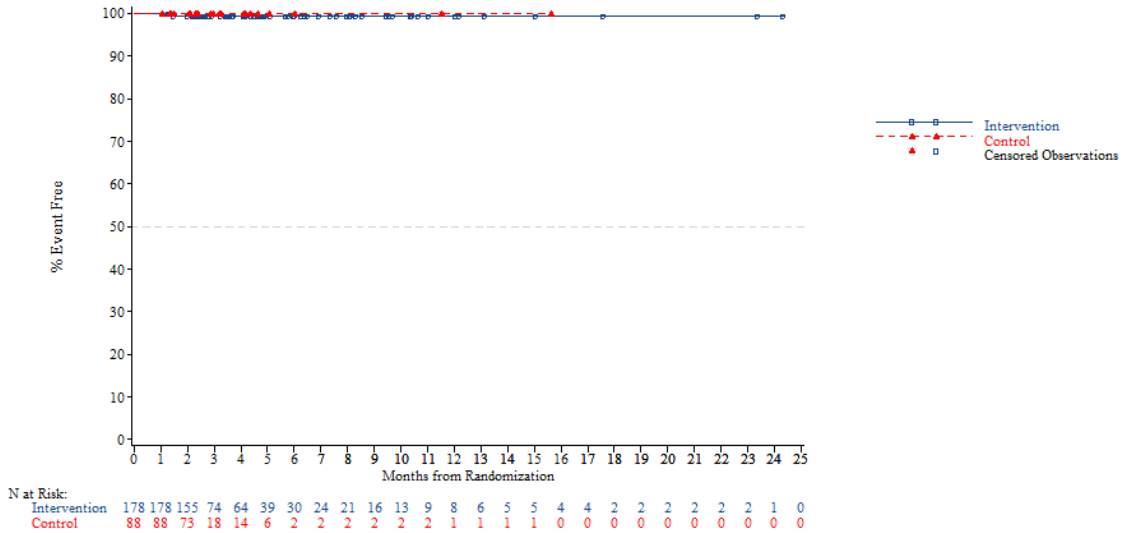
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Postrenal failure
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

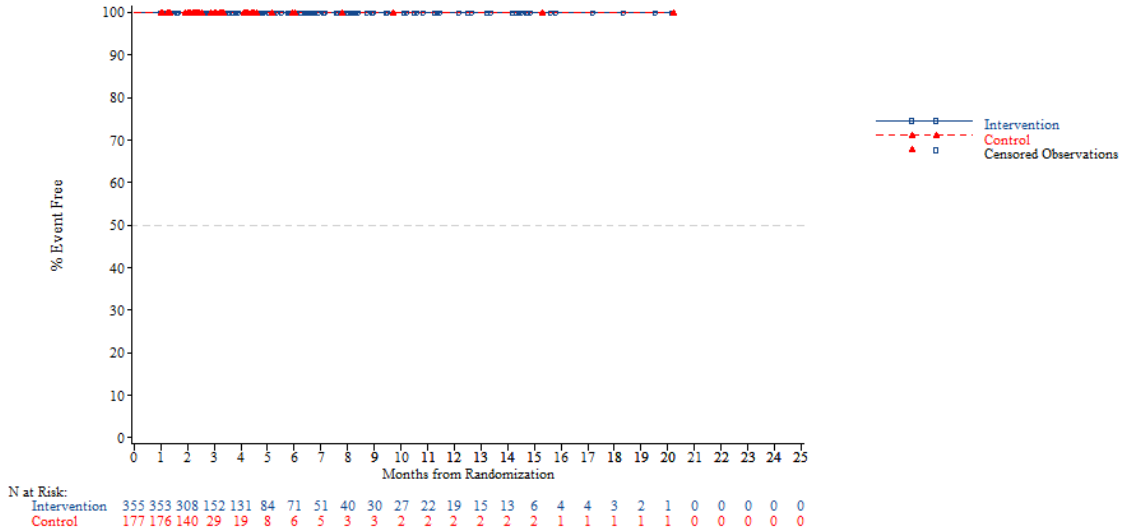


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Postrenal failure
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

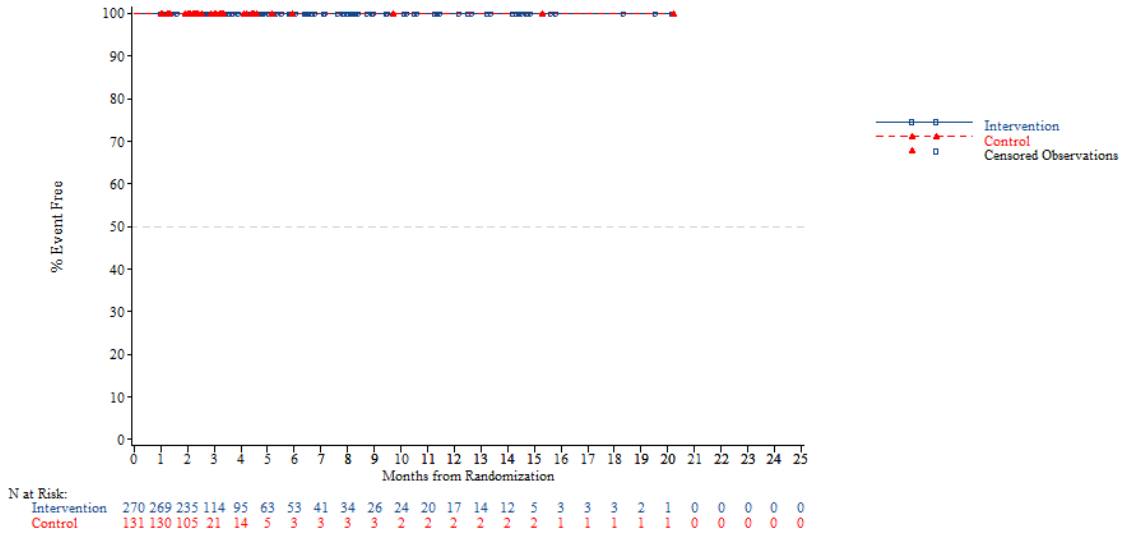
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Postrenal failure
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

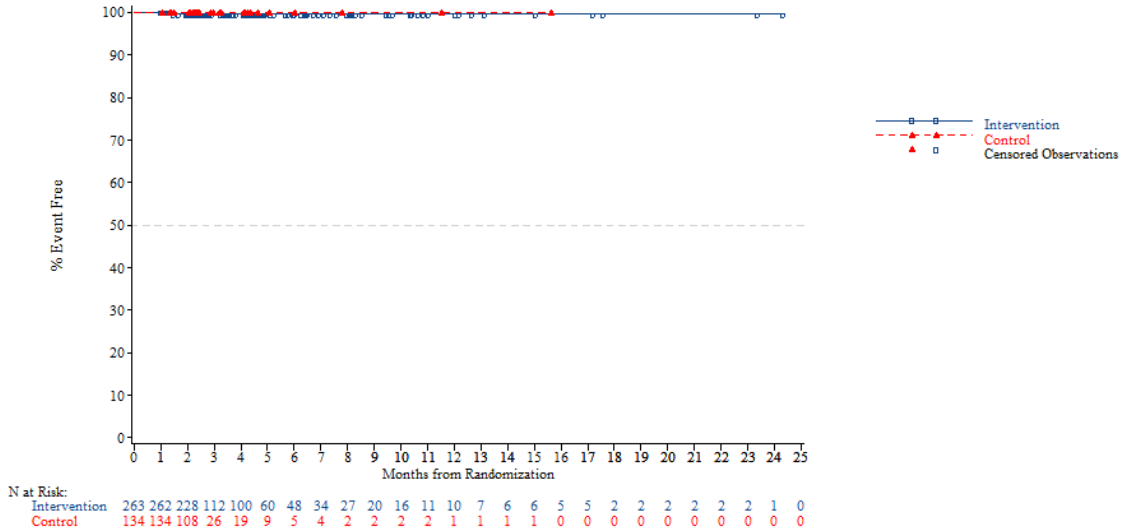


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Postrenal failure
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

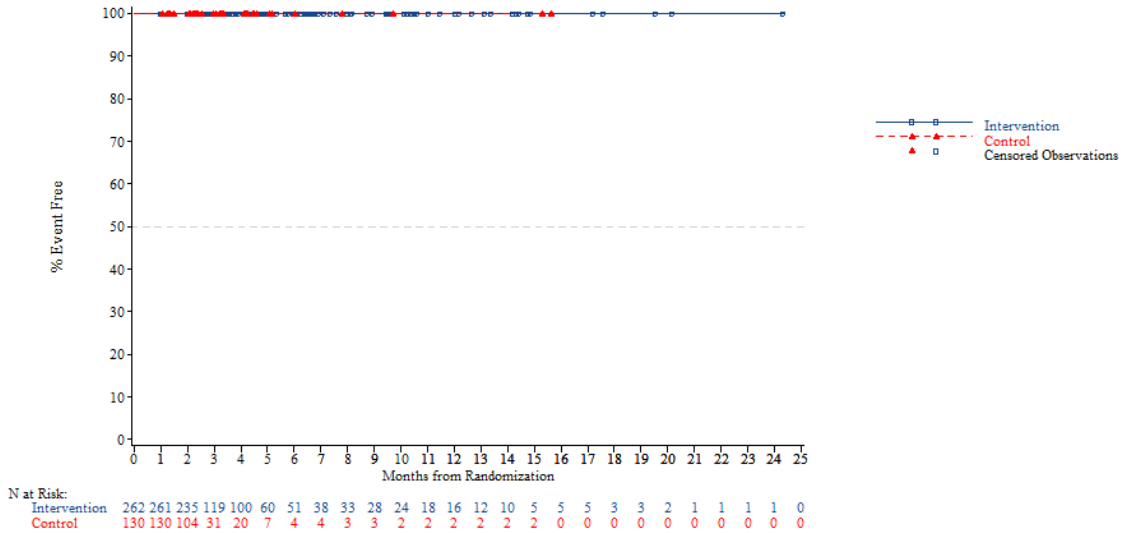
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Postrenal failure
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

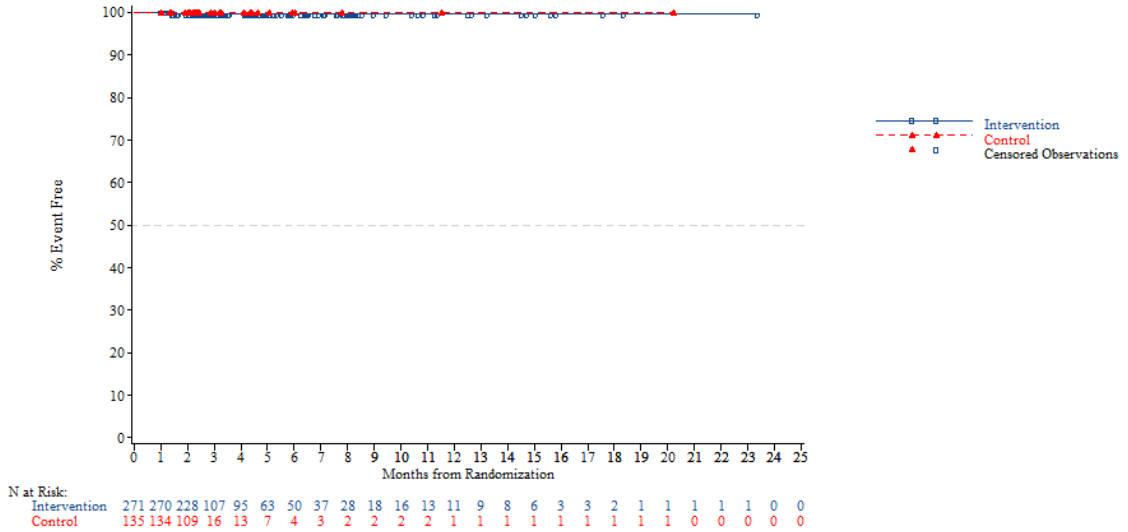


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Postrenal failure
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

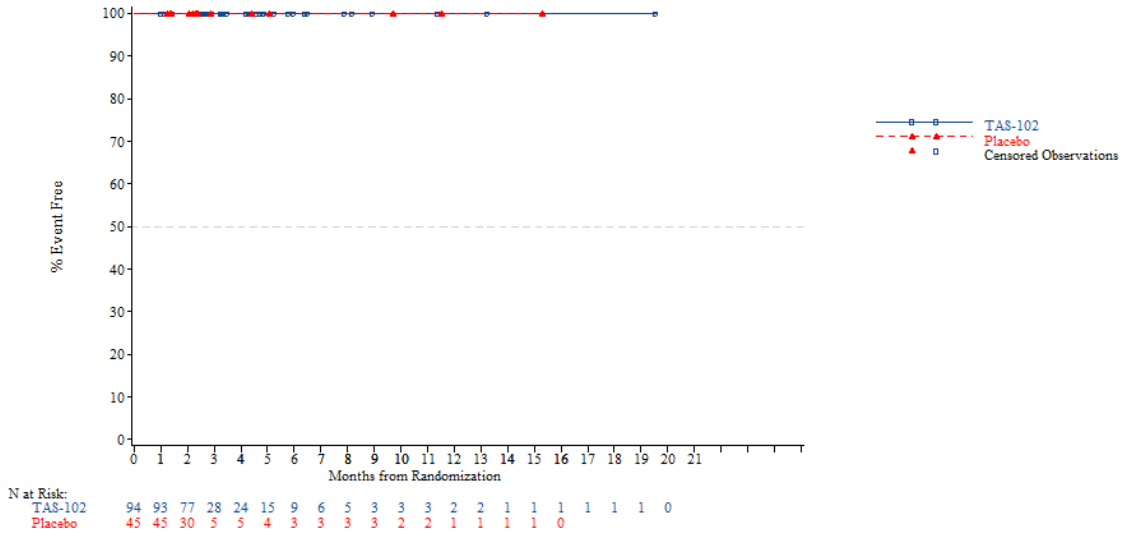
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Postrenal failure
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

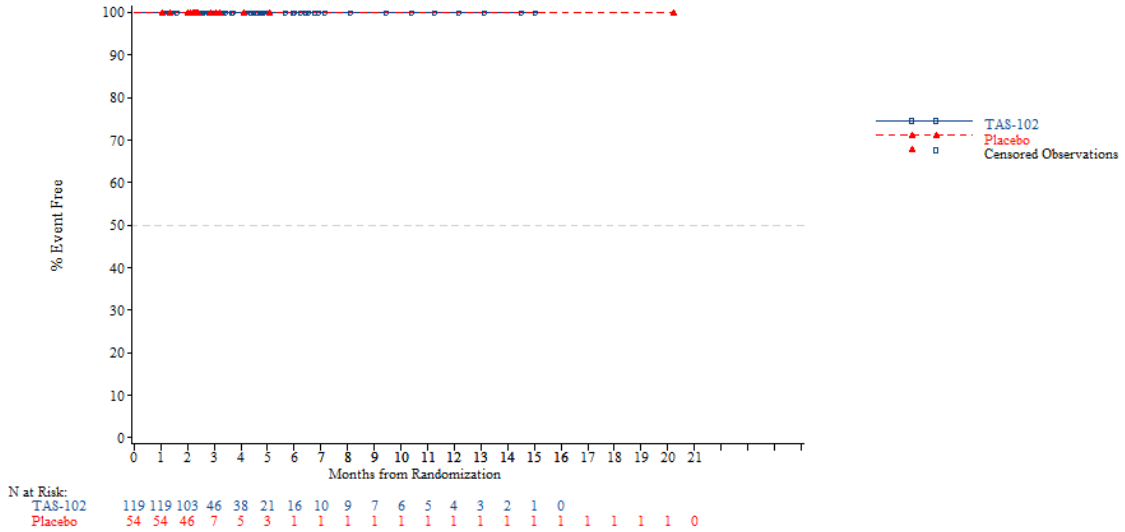


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Postrenal failure
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

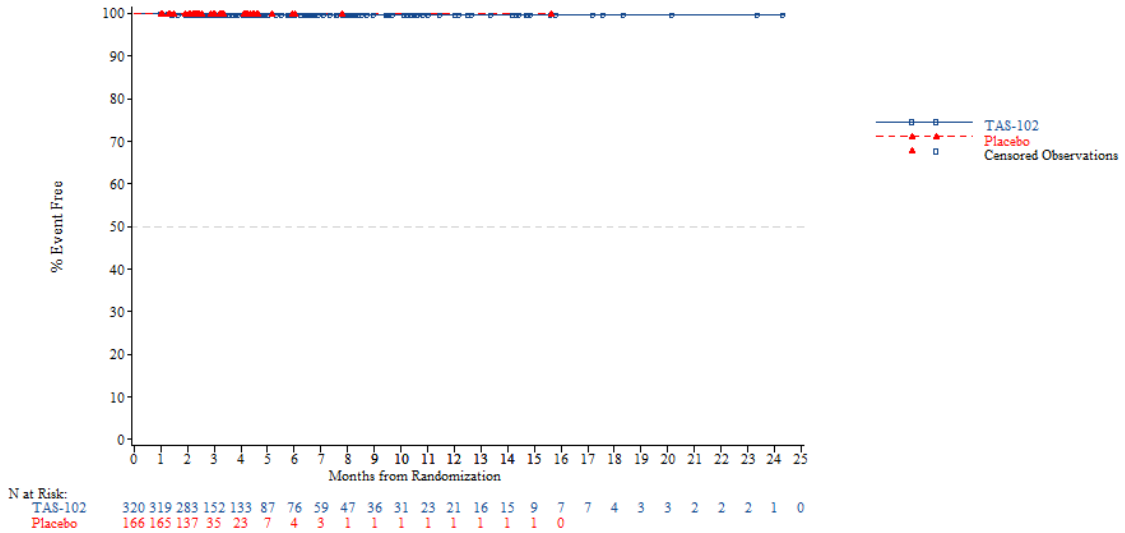
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Postrenal failure
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

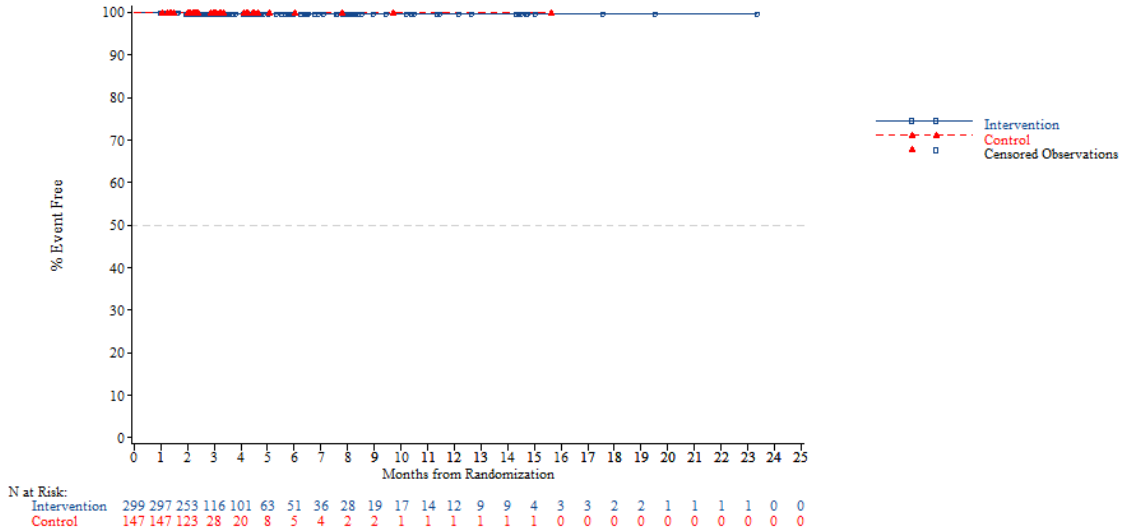


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Postrenal failure
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

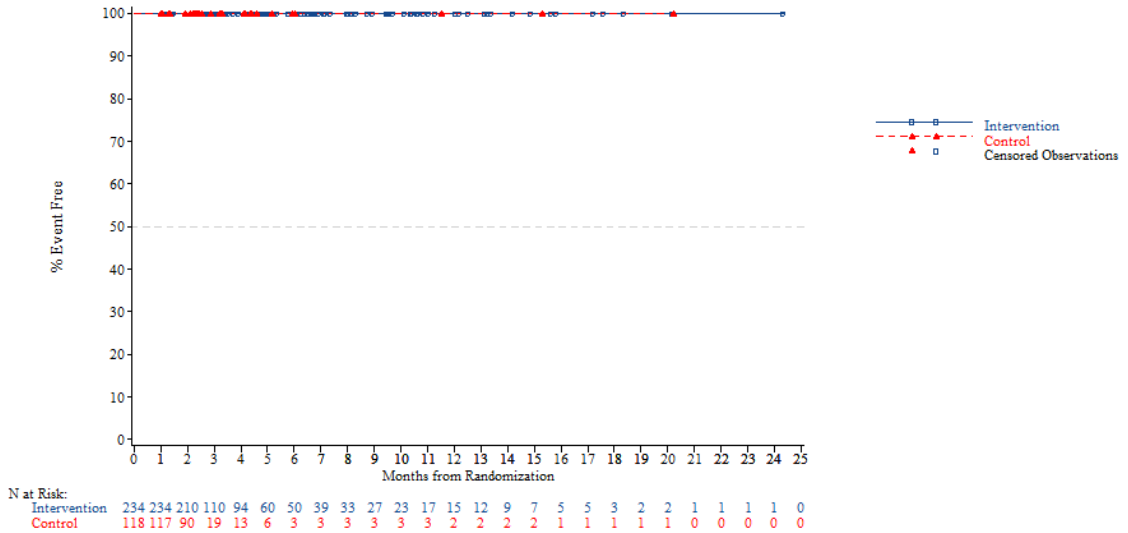
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Renal failure acute
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

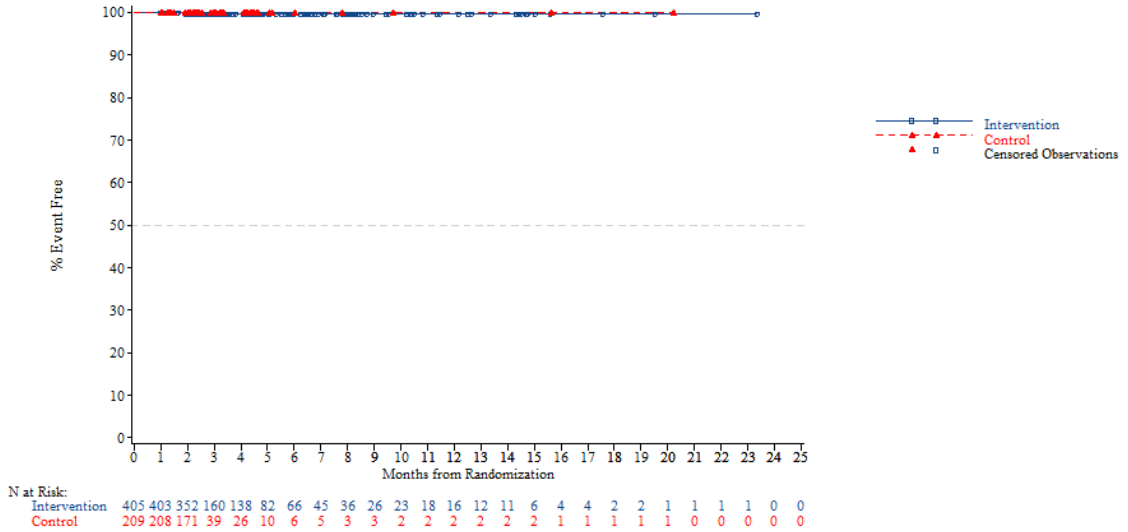


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Renal failure acute
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

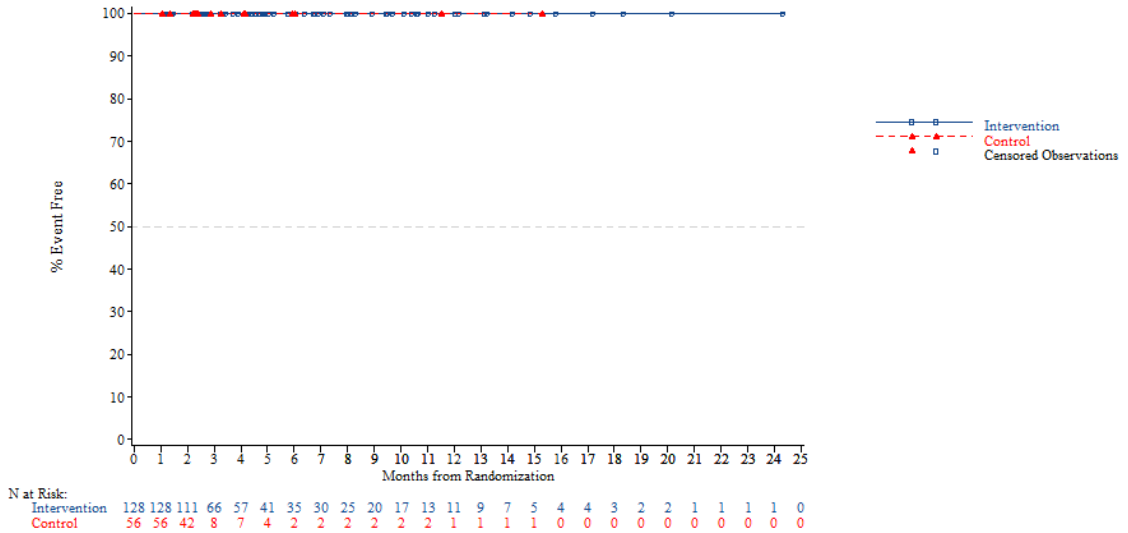
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Renal failure acute
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

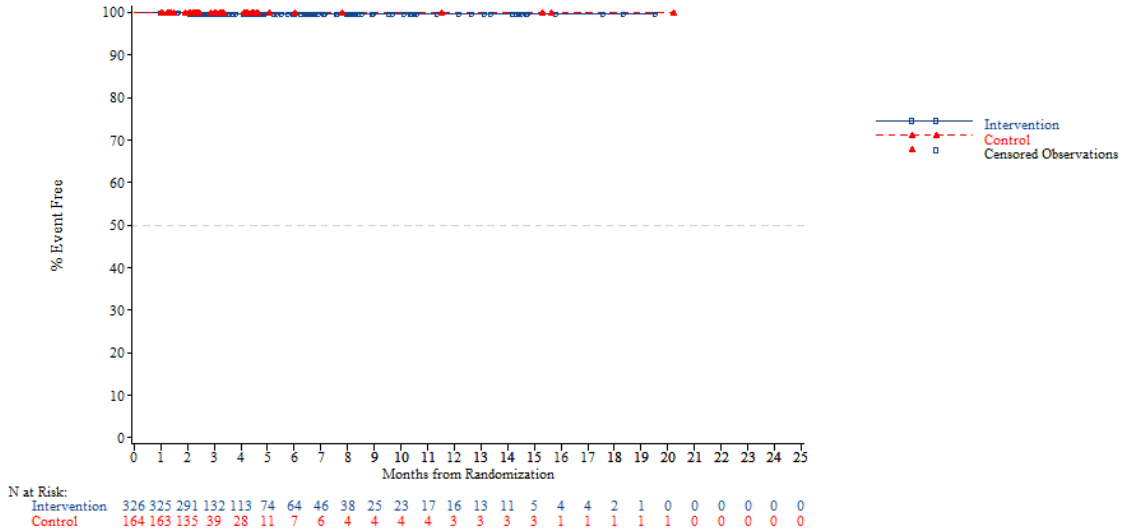


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Renal failure acute
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

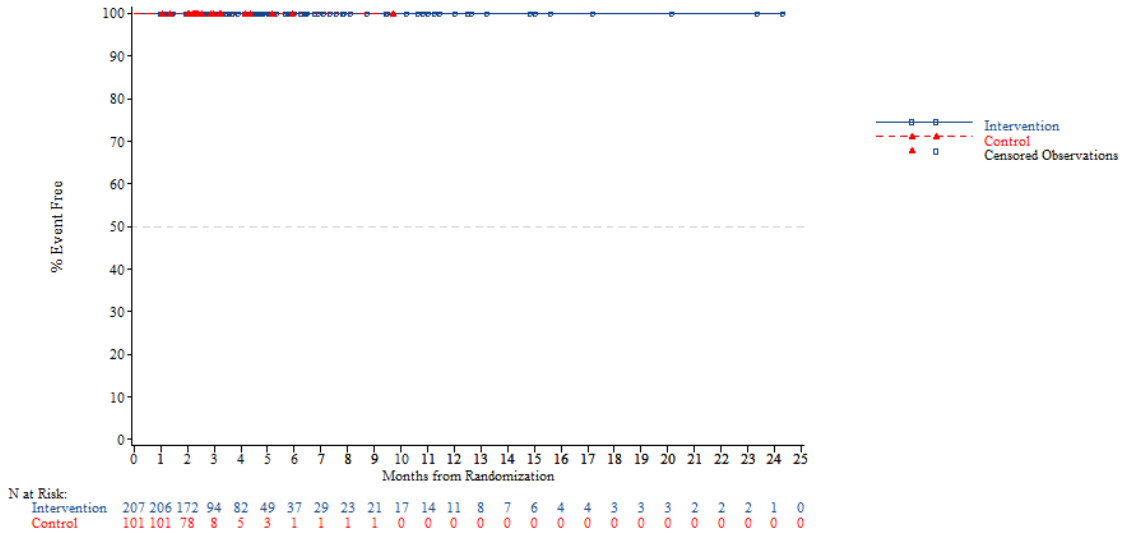
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Renal failure acute
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

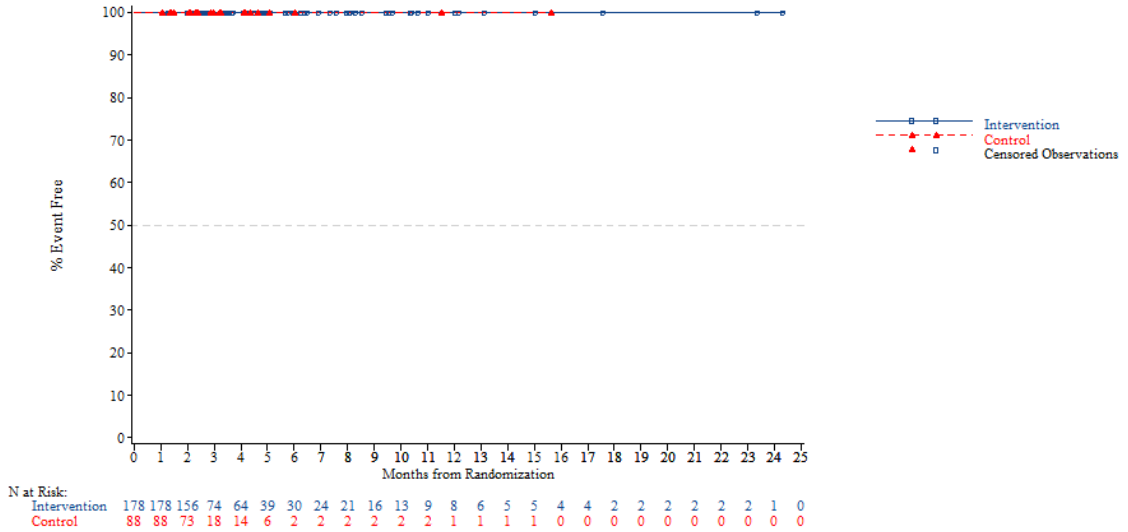


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Renal failure acute
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

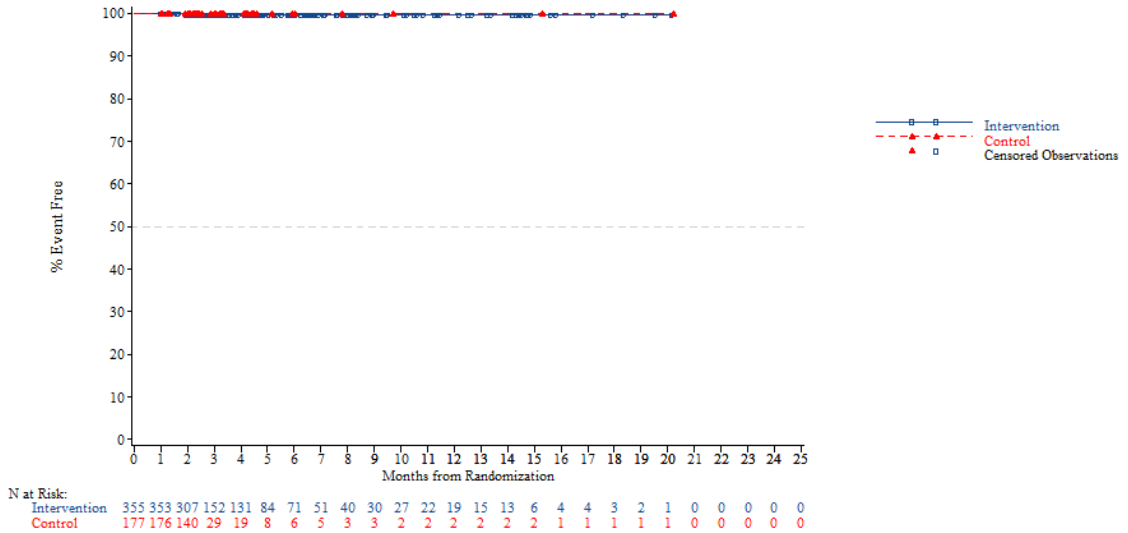
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Renal failure acute
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

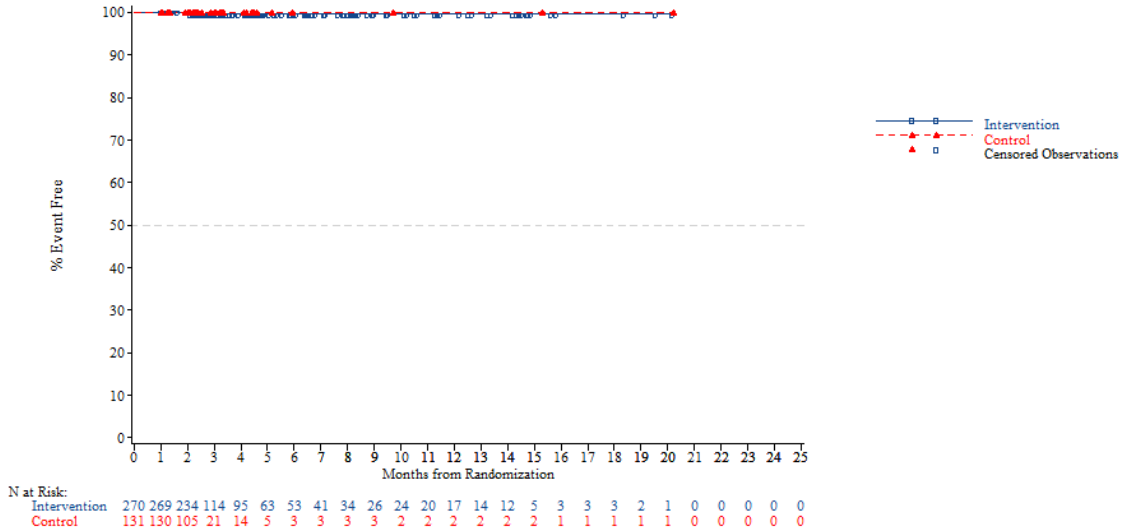


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Renal failure acute
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

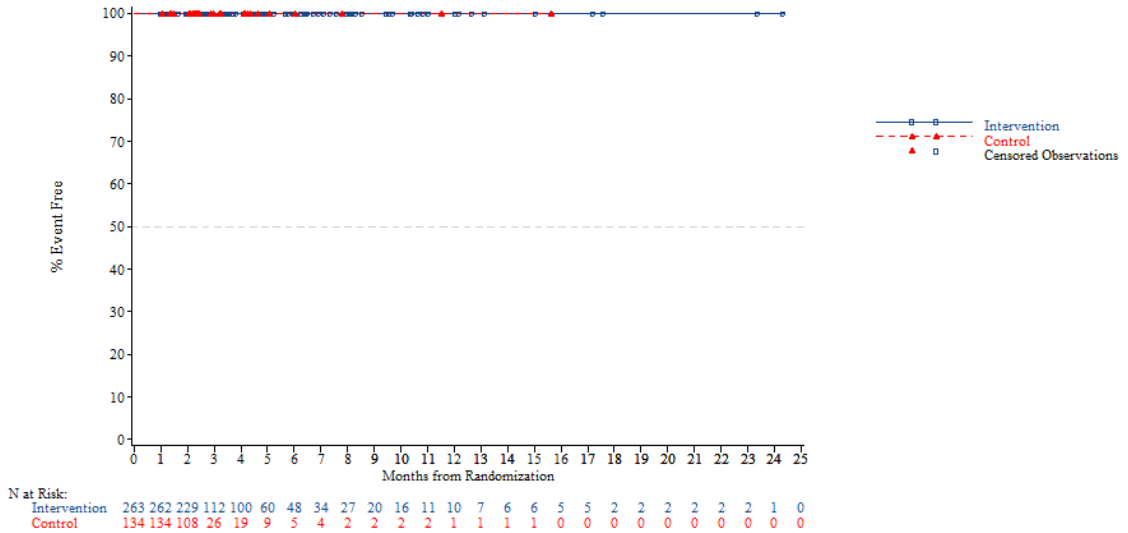
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Renal failure acute
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

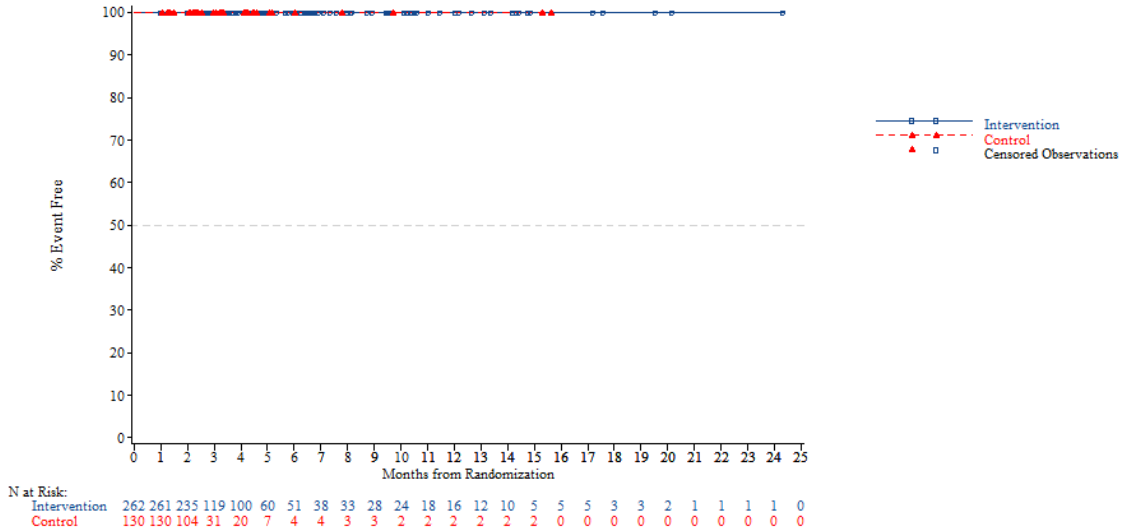


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Renal failure acute
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

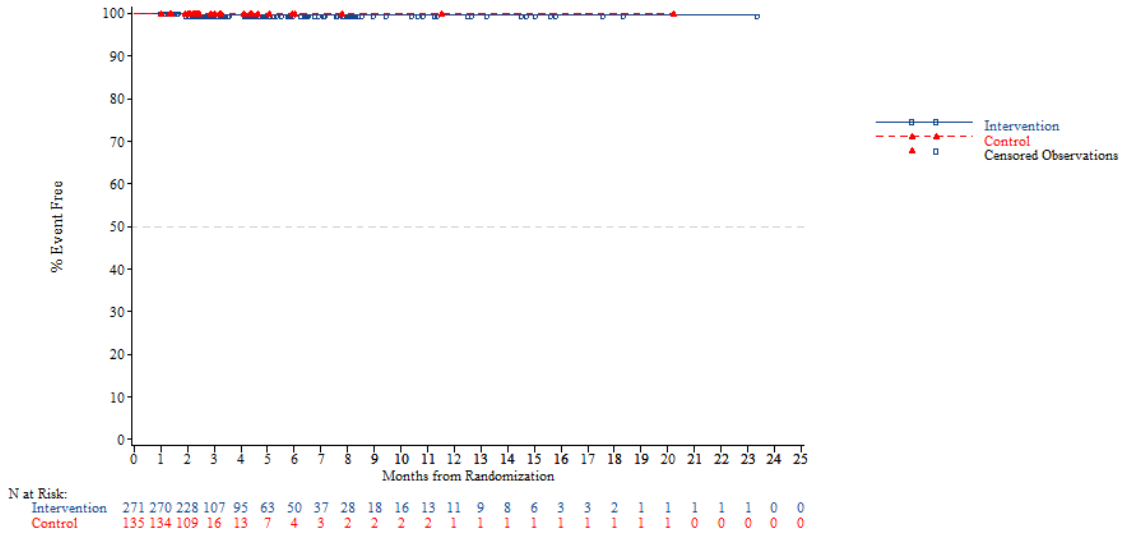
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Renal failure acute
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

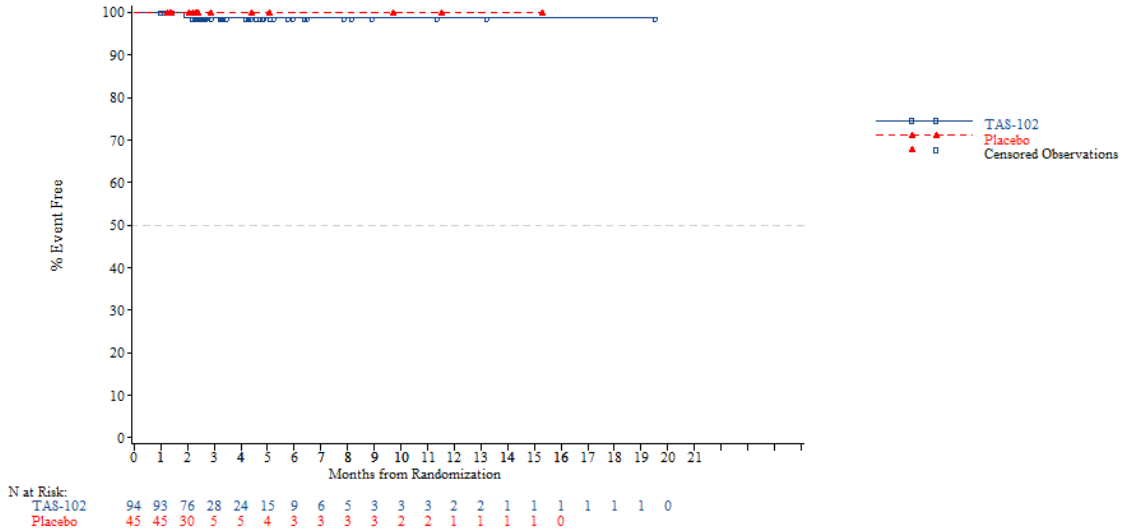


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Renal failure acute
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

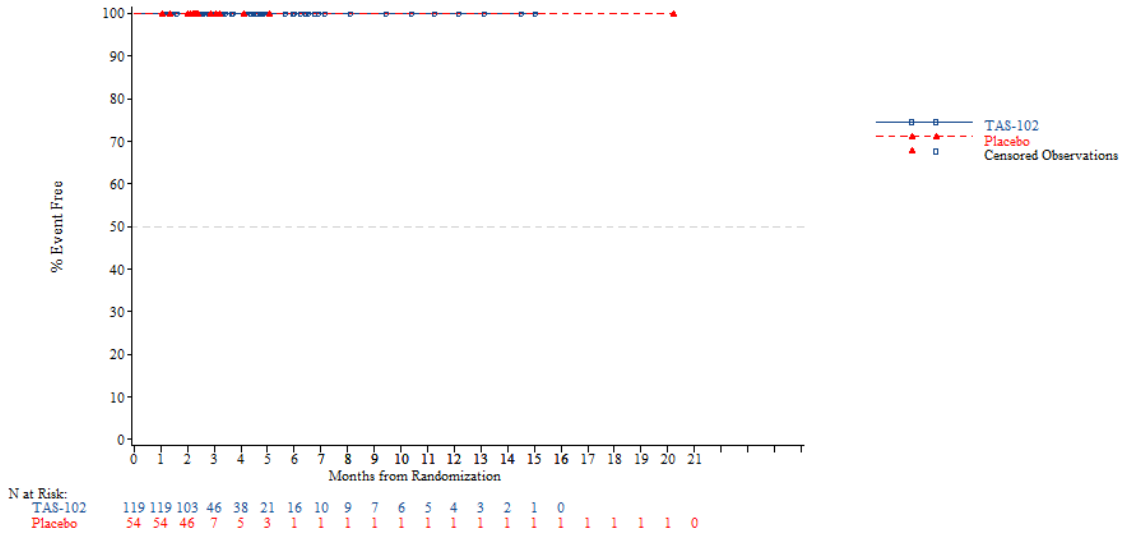
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Renal failure acute
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

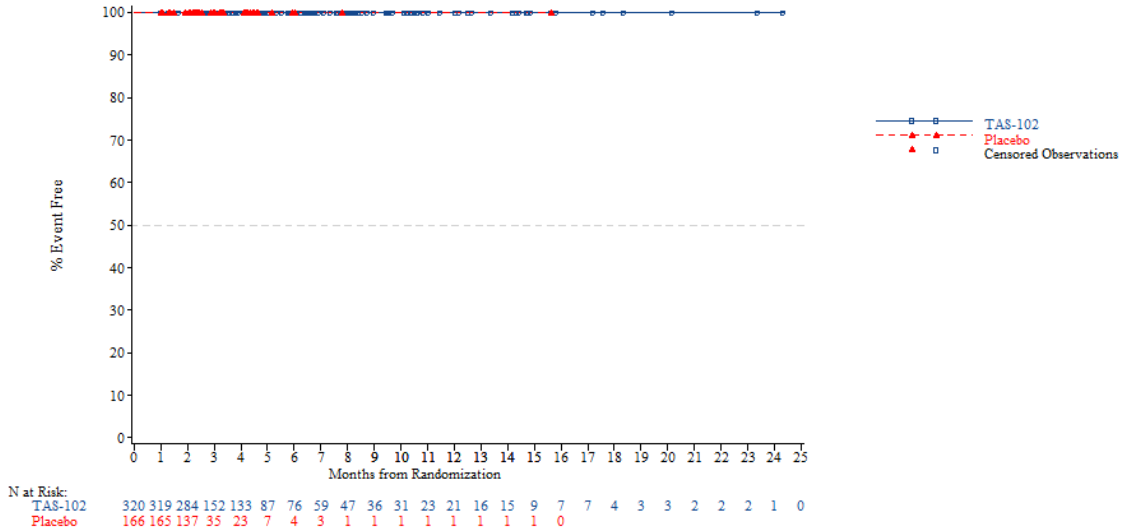


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Renal failure acute
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

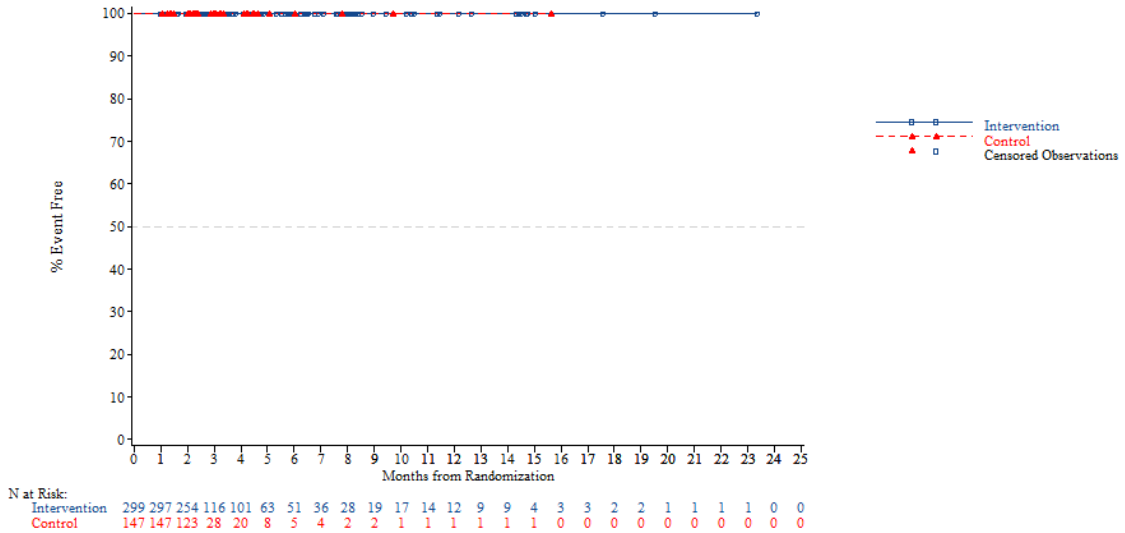
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Renal failure acute
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

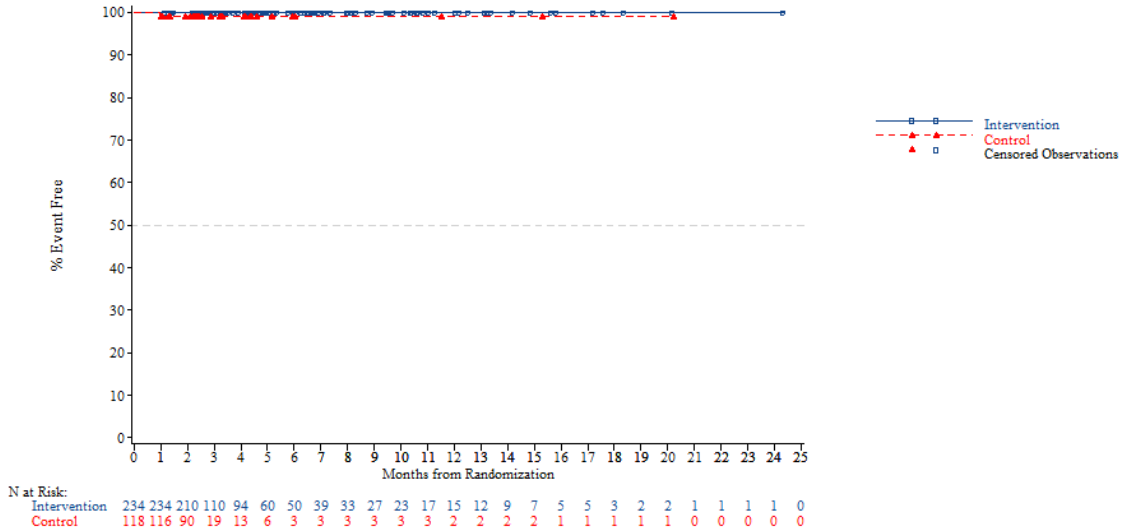


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Renal impairment
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

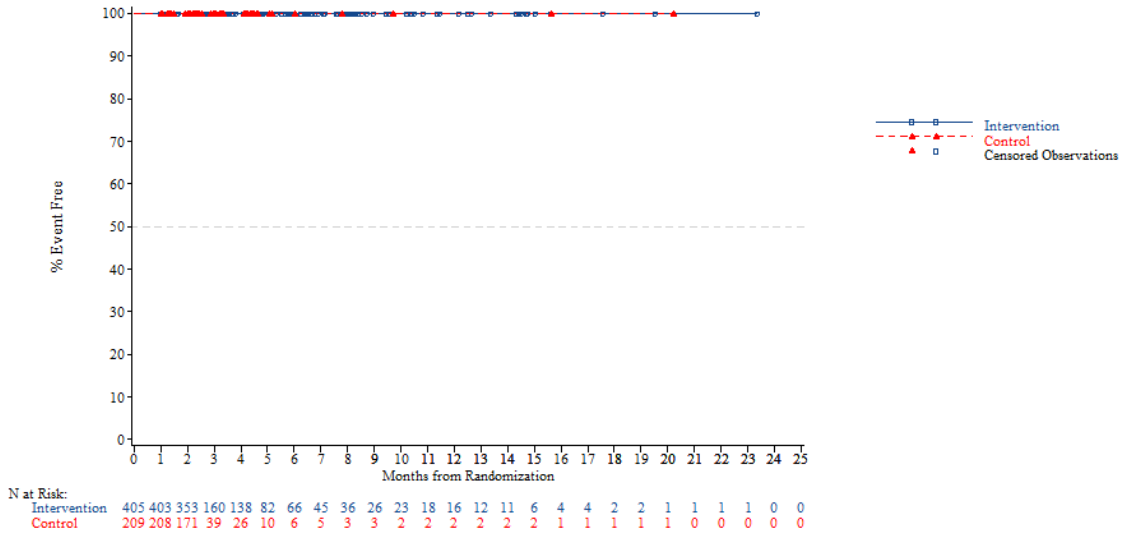
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Renal impairment
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

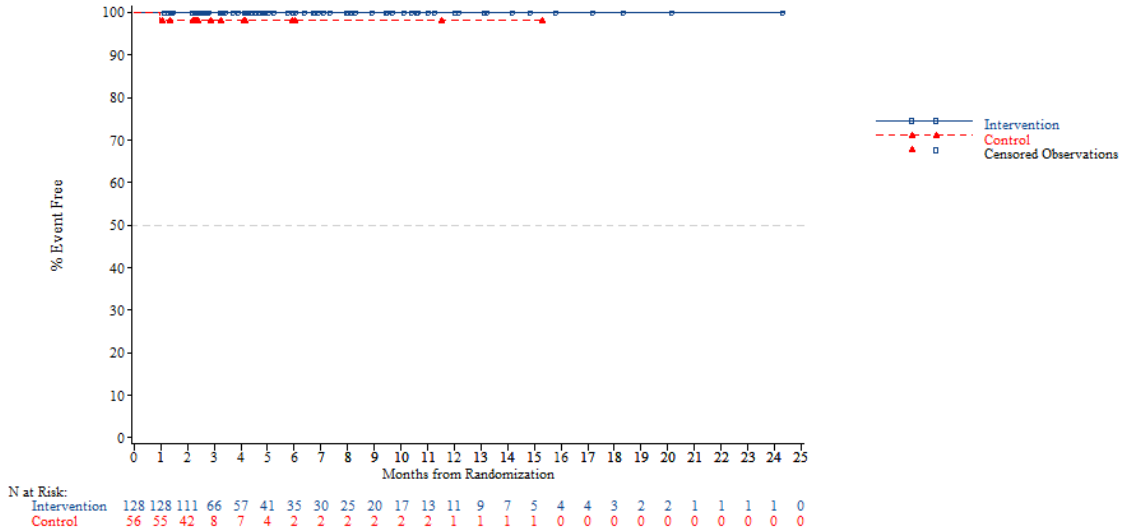


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Renal impairment
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

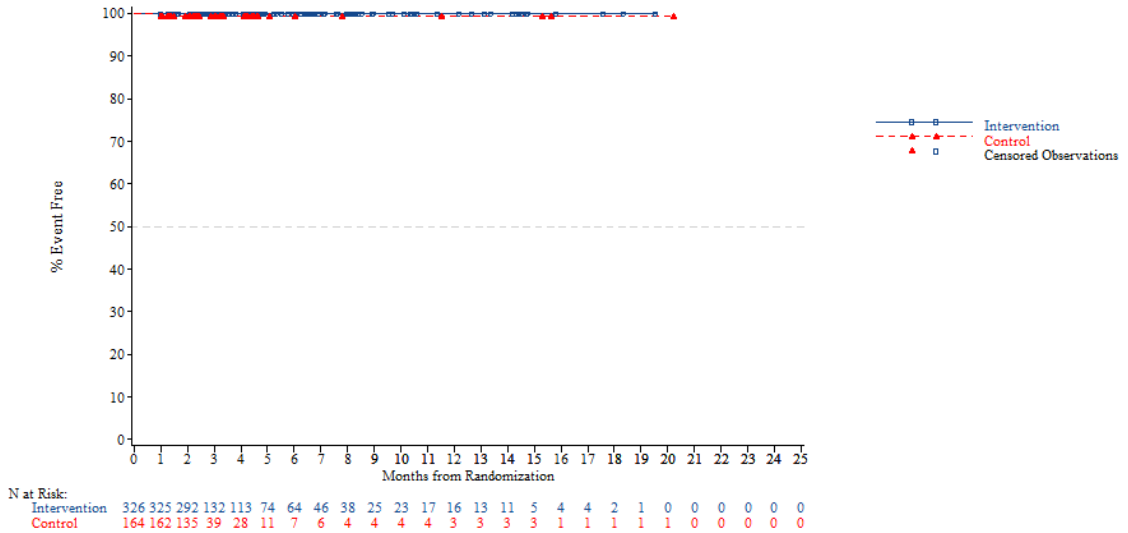
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Renal impairment
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

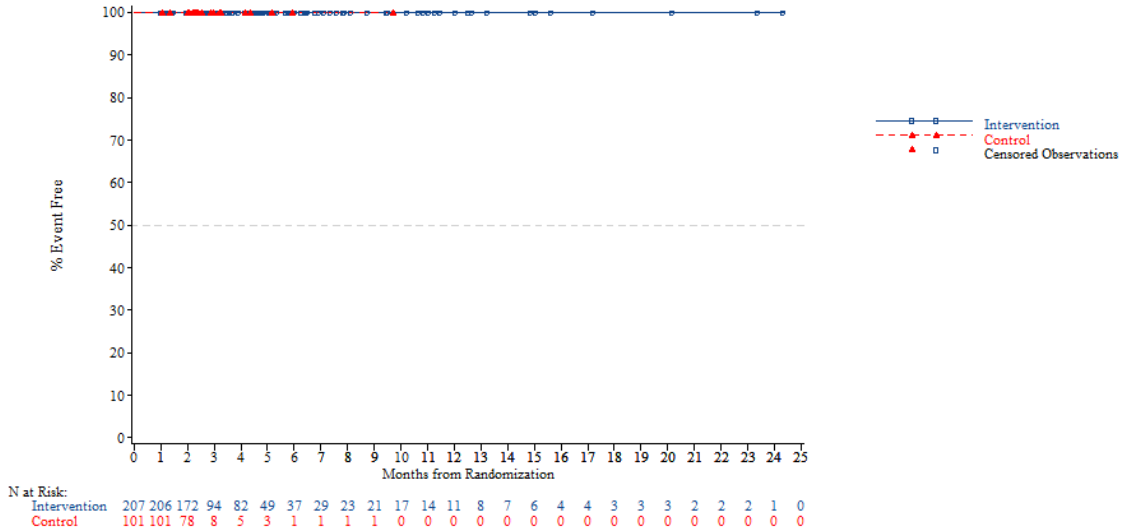


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Renal impairment
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

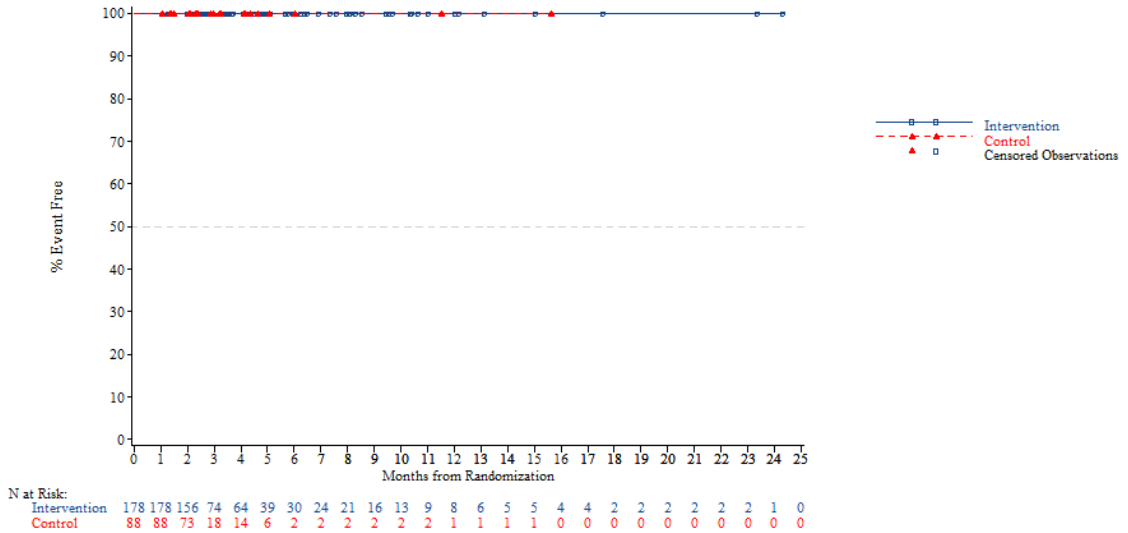
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Renal impairment
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

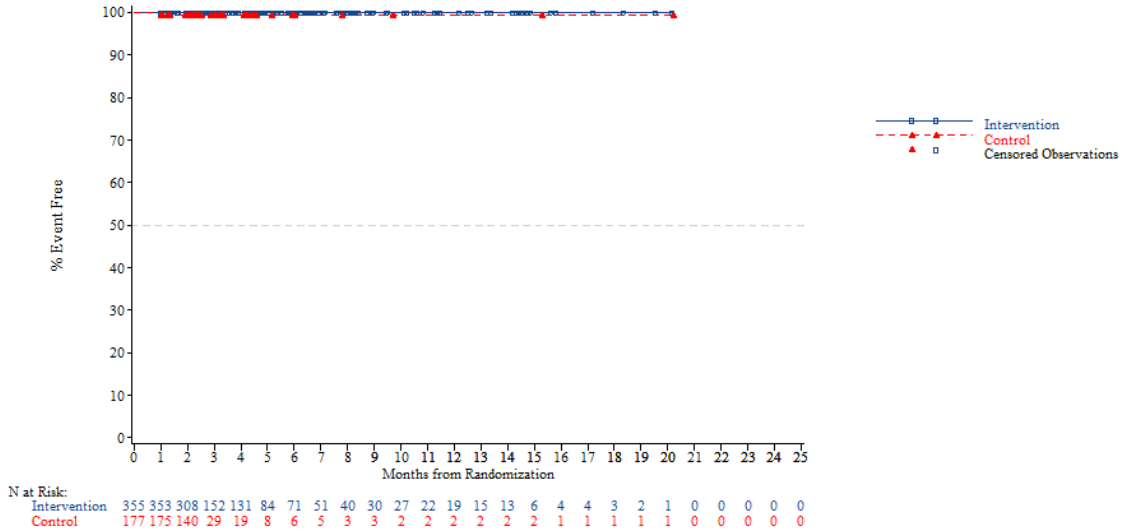


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Renal impairment
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

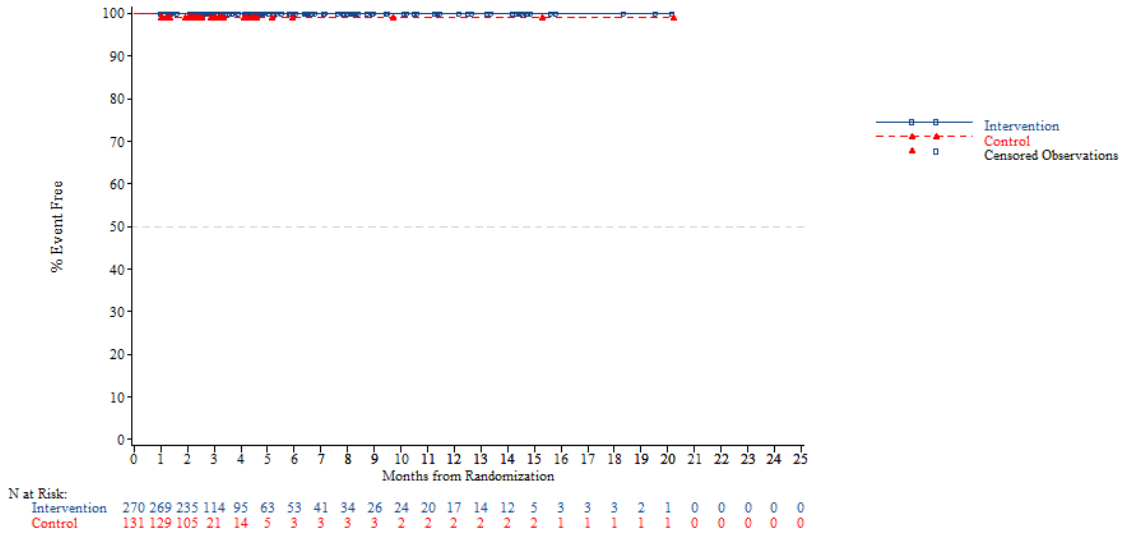
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Renal impairment
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

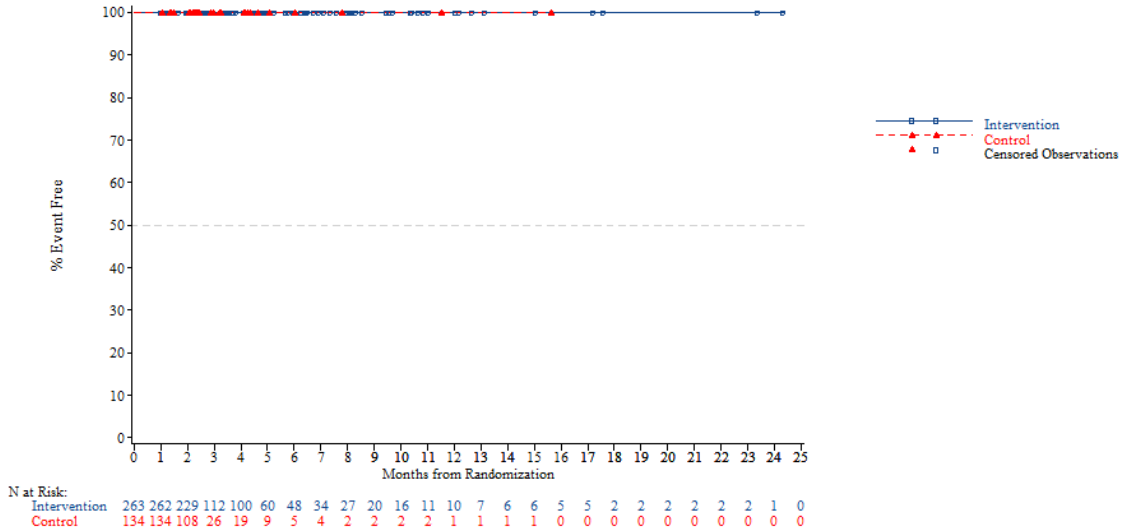


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Renal impairment
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

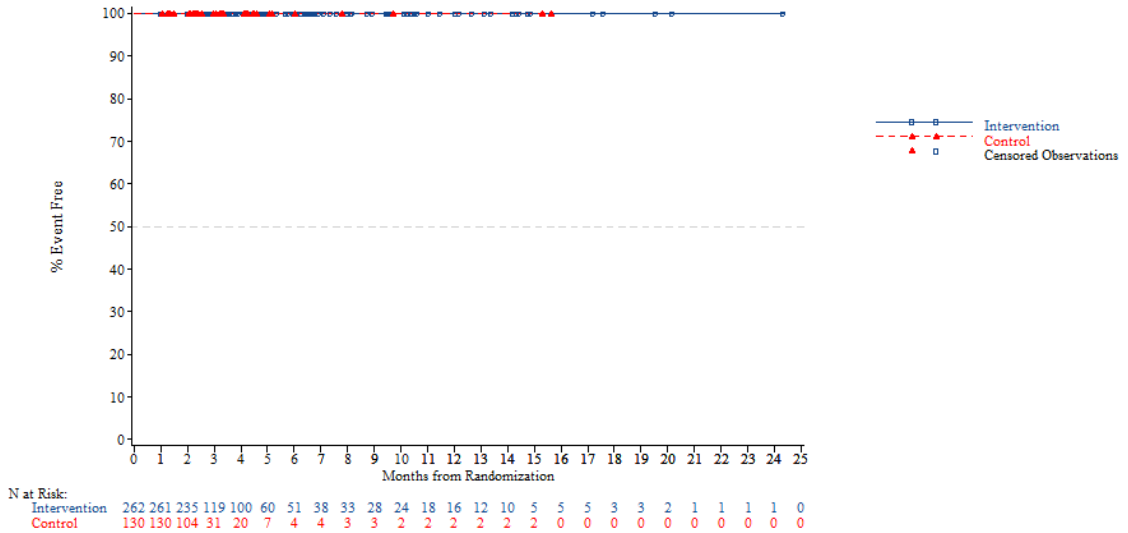
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Renal impairment
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

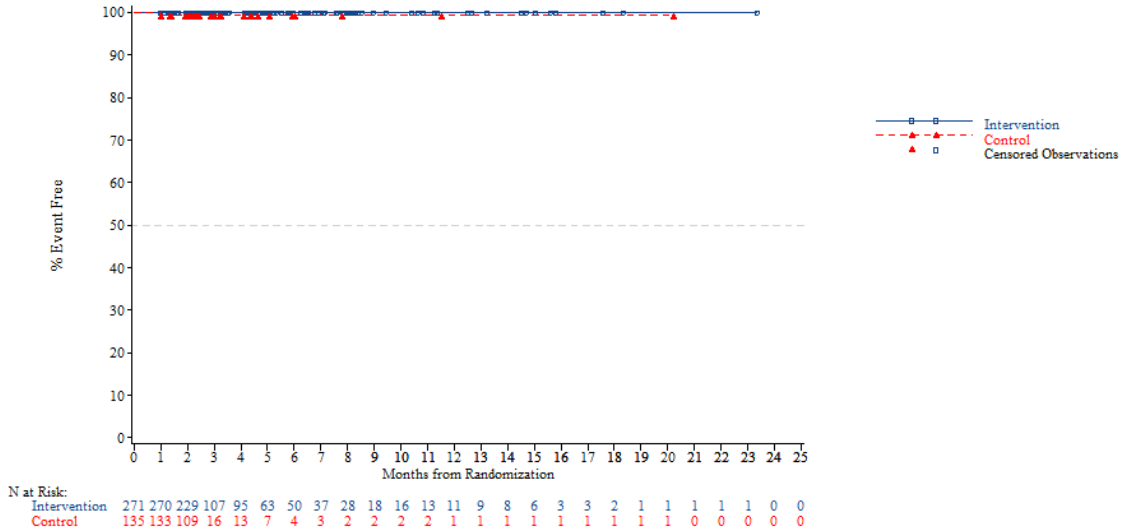


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Renal impairment
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

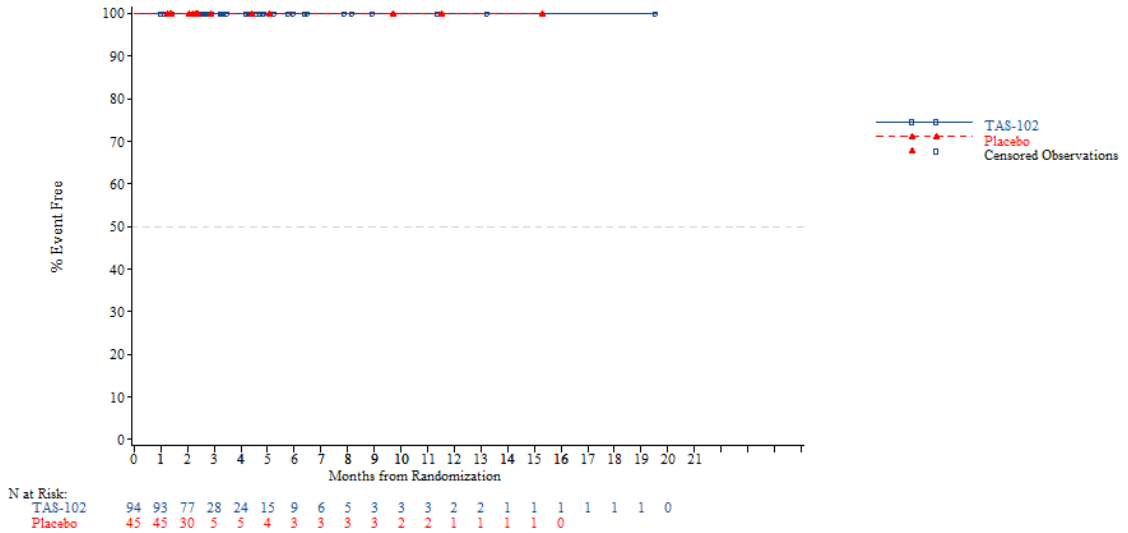
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Renal impairment
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

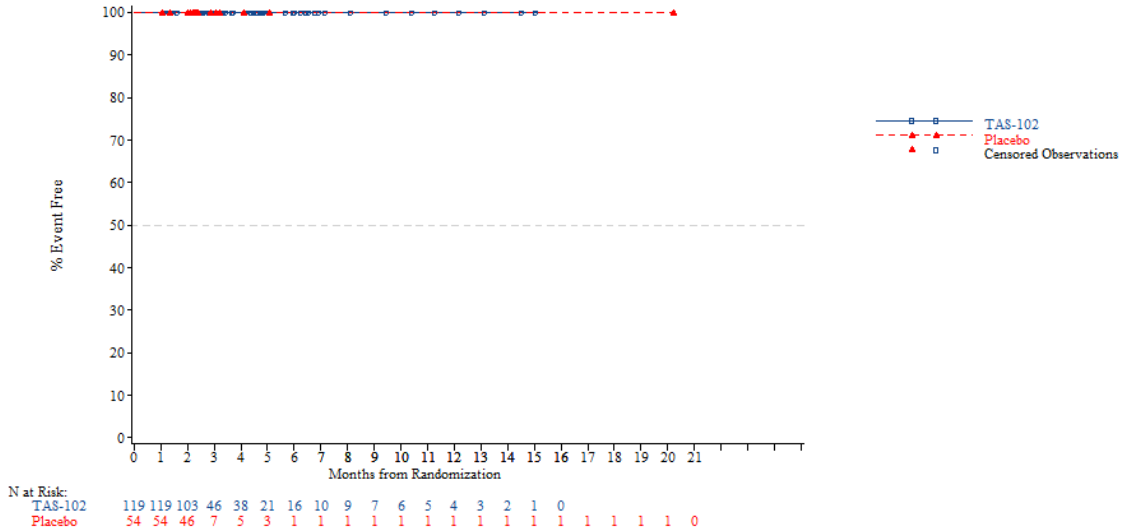


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Renal impairment
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

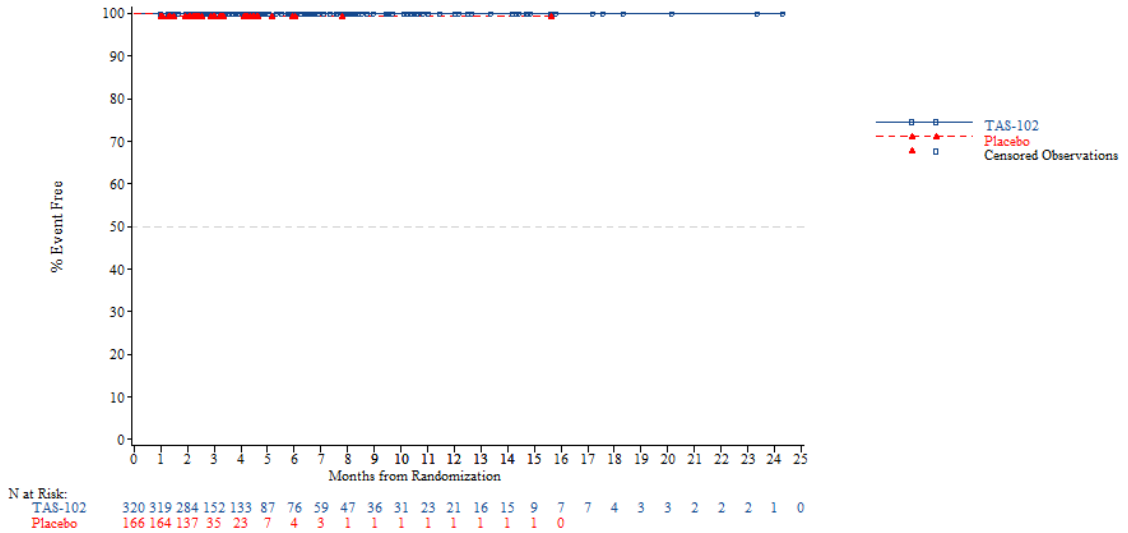
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Renal impairment
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

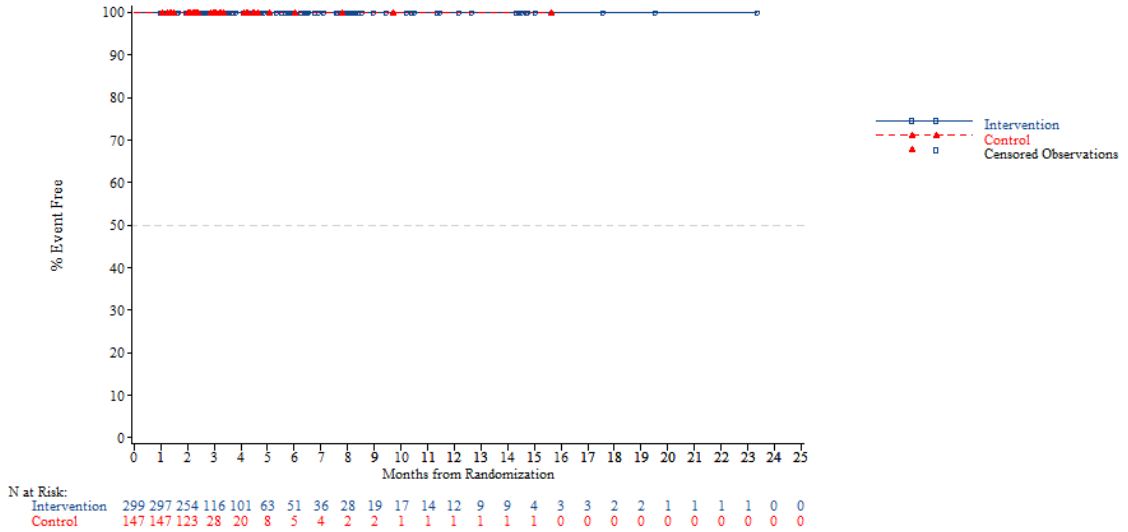


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Renal and urinary disorders - Renal impairment
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

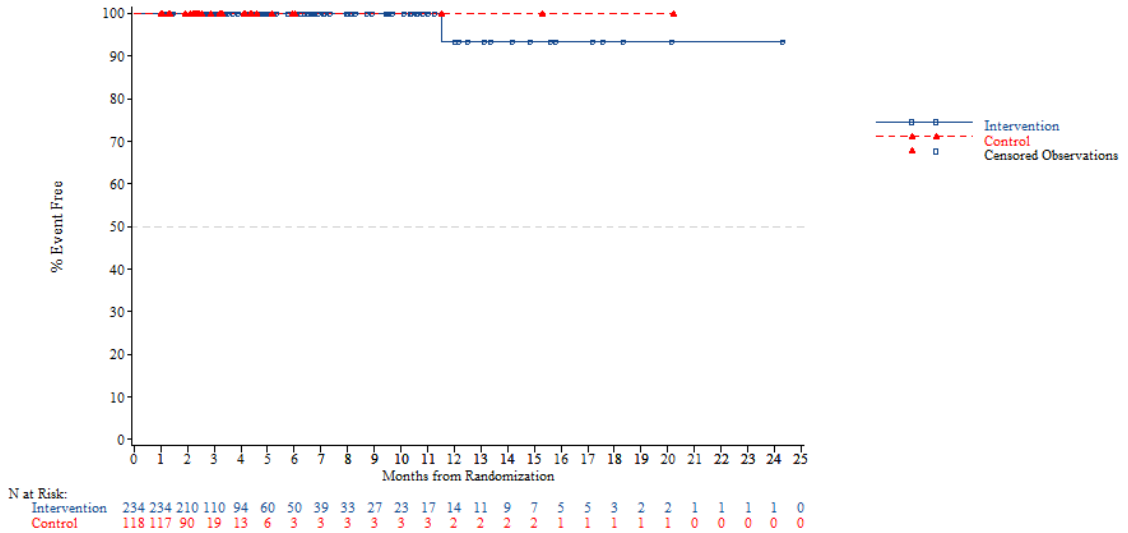
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Reproductive system and breast disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

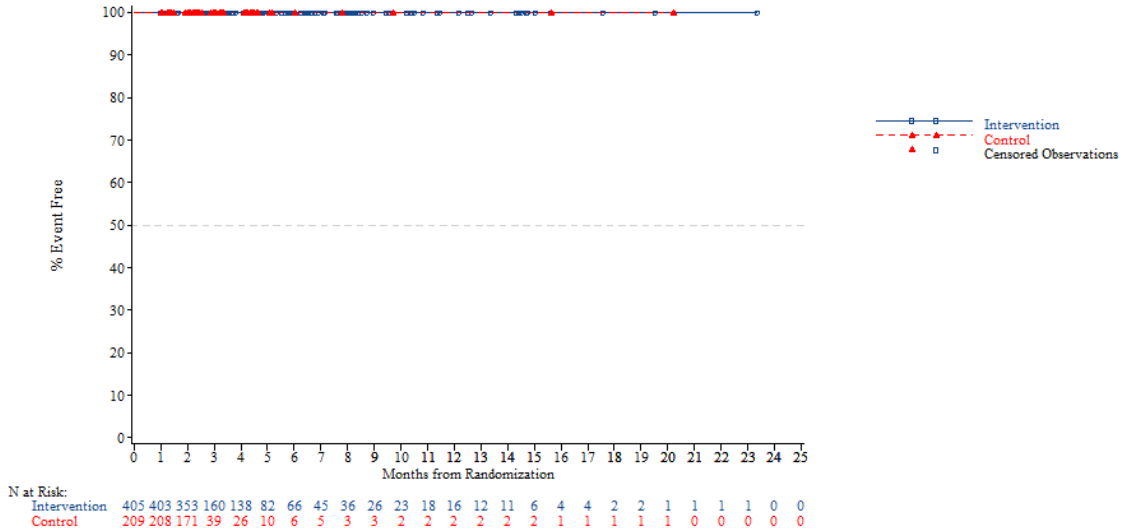


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Reproductive system and breast disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

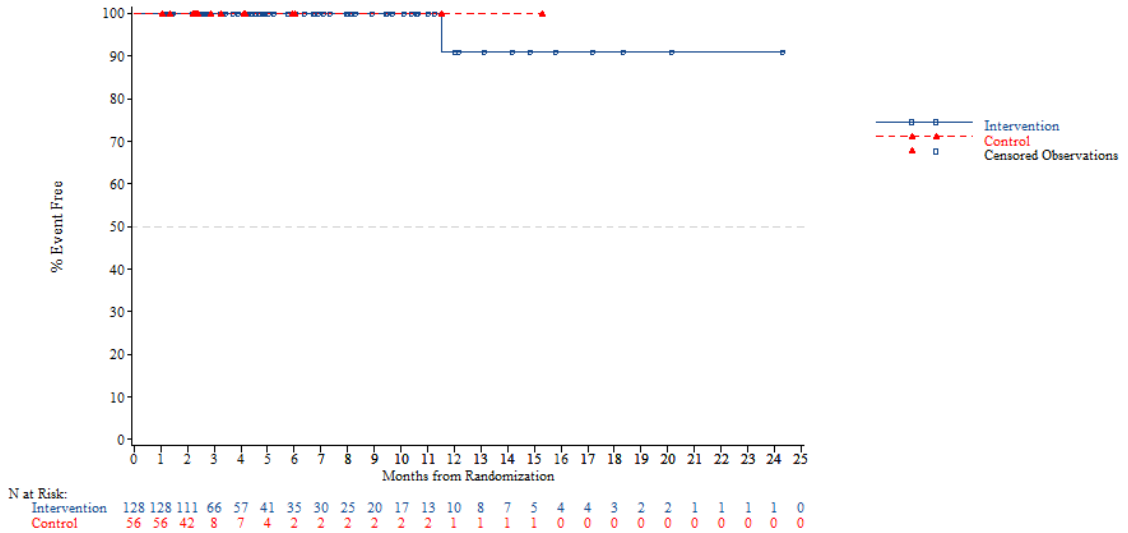
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Reproductive system and breast disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

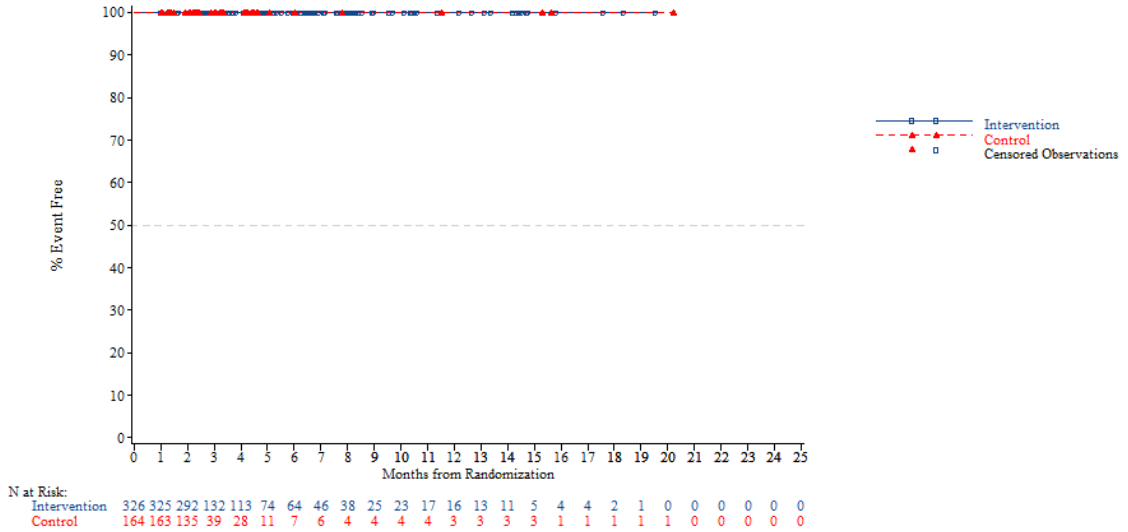


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Reproductive system and breast disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

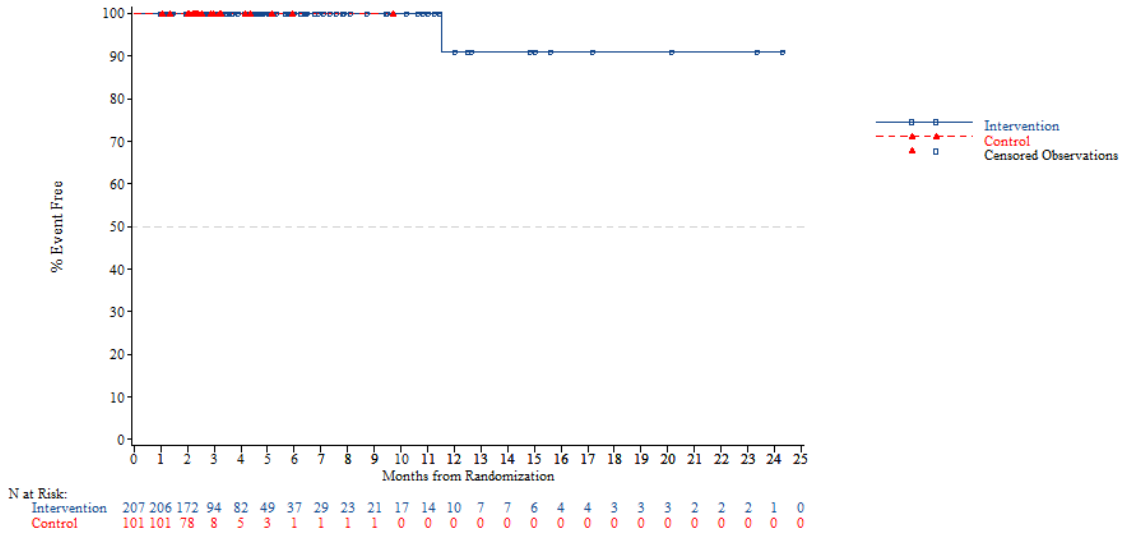
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Reproductive system and breast disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

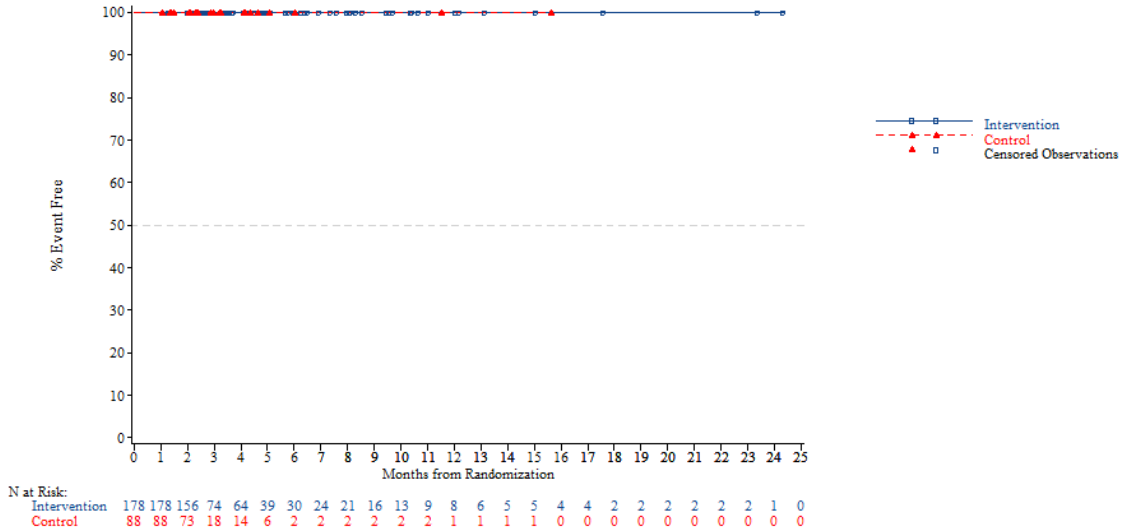


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Reproductive system and breast disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

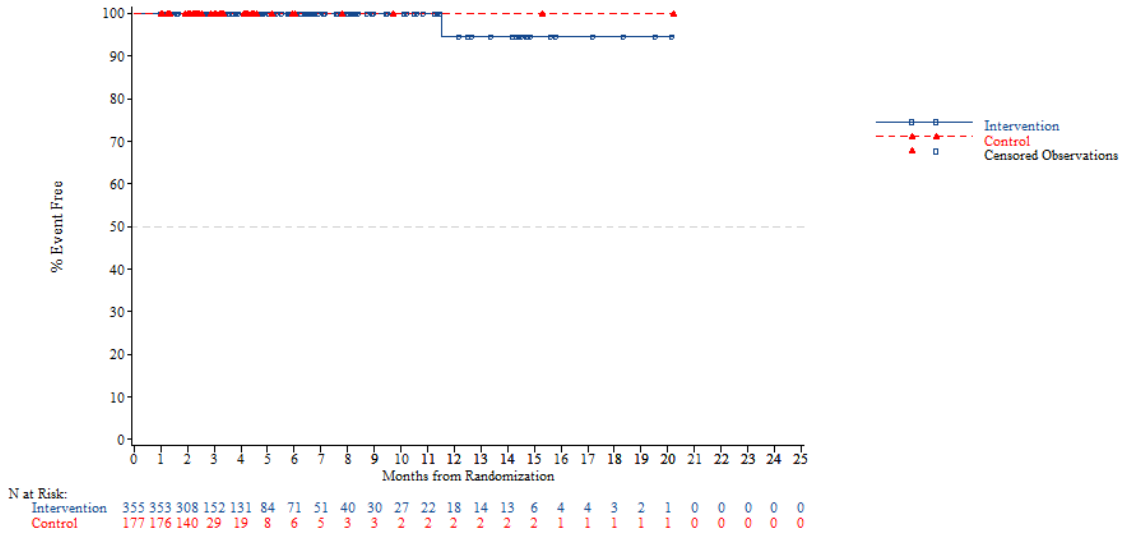
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Reproductive system and breast disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

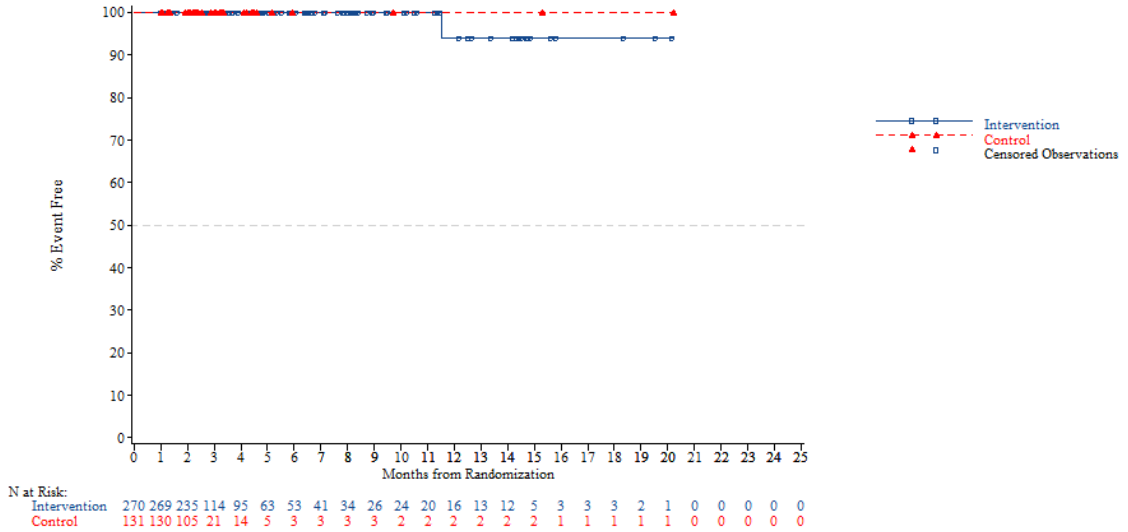


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Reproductive system and breast disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

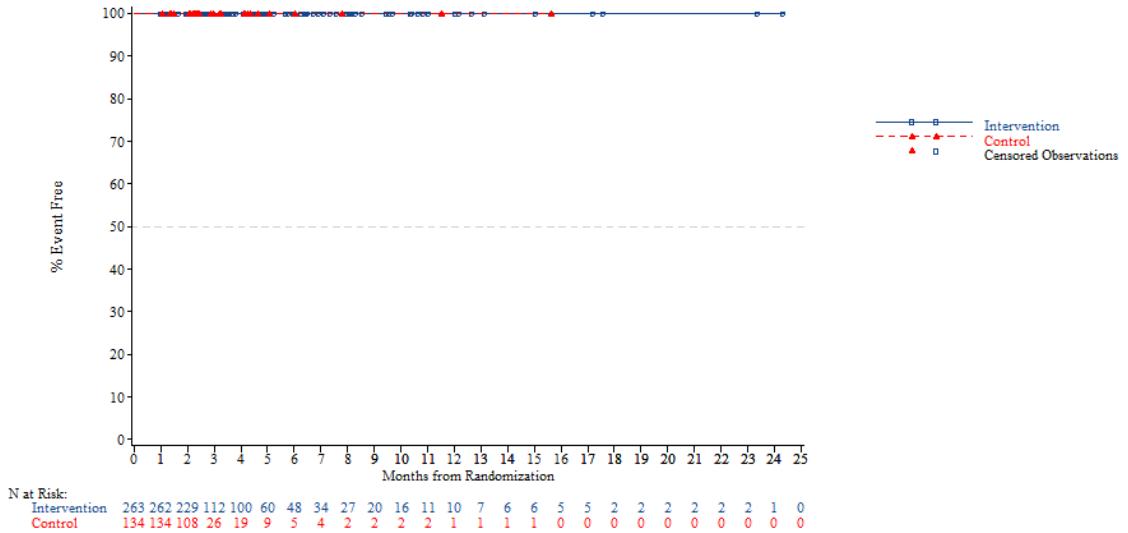
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Reproductive system and breast disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

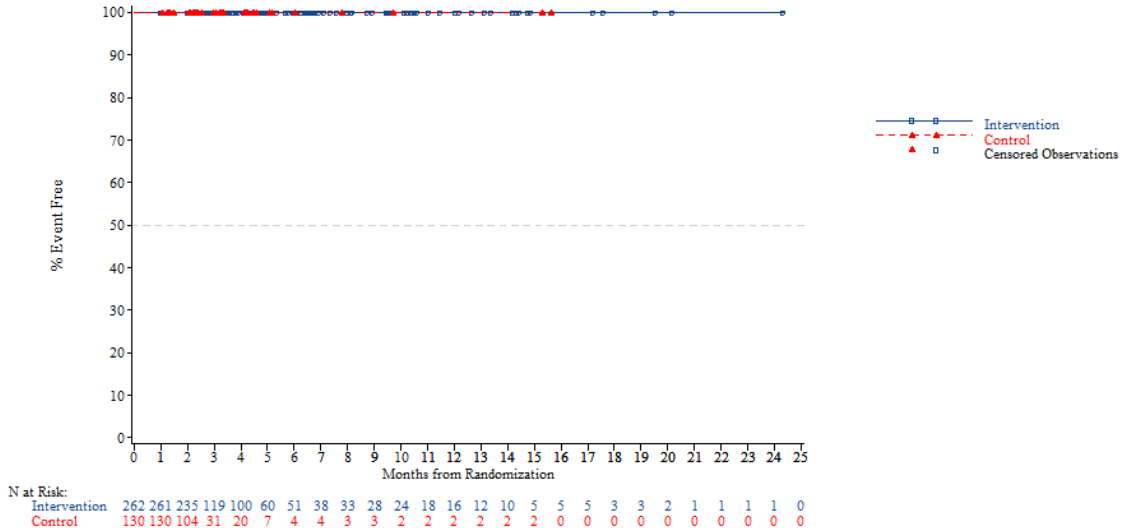


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Reproductive system and breast disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

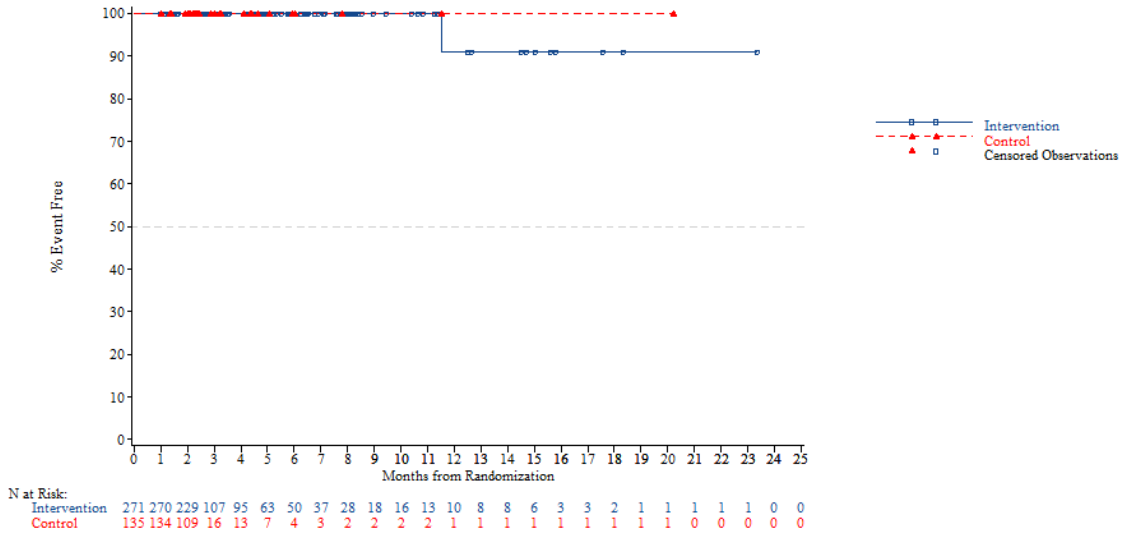
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Reproductive system and breast disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

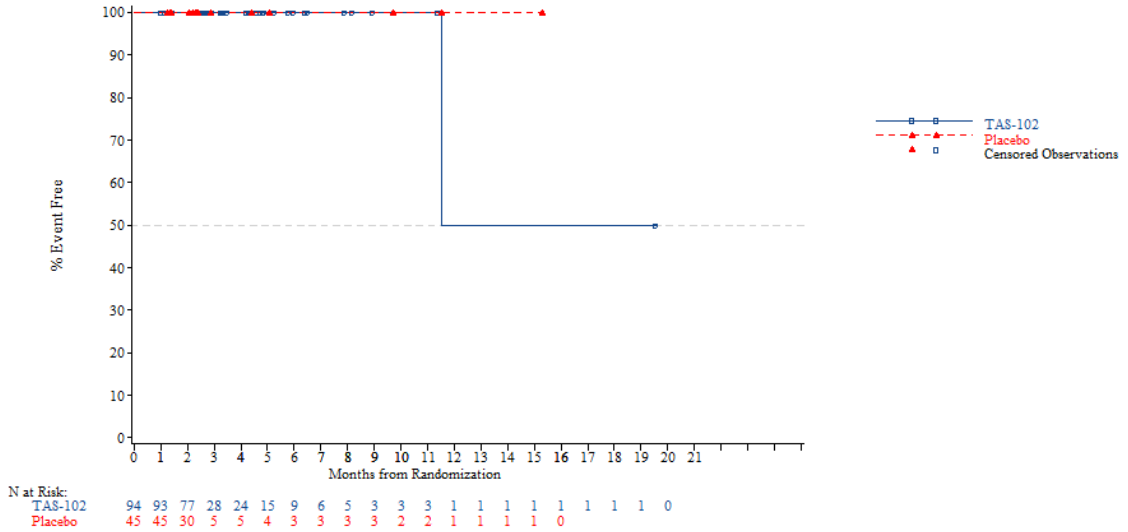


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Reproductive system and breast disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

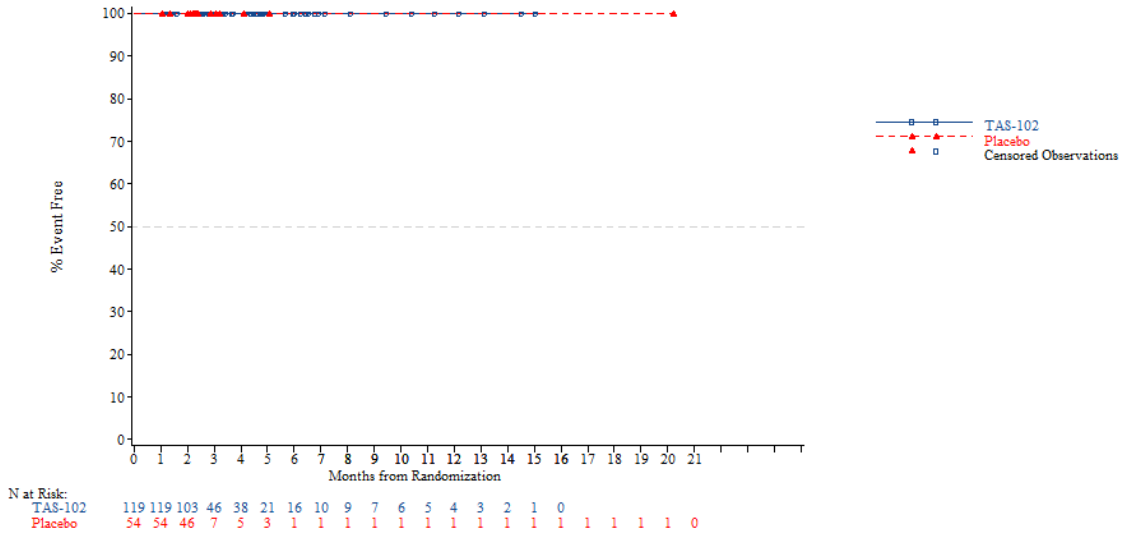
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Reproductive system and breast disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

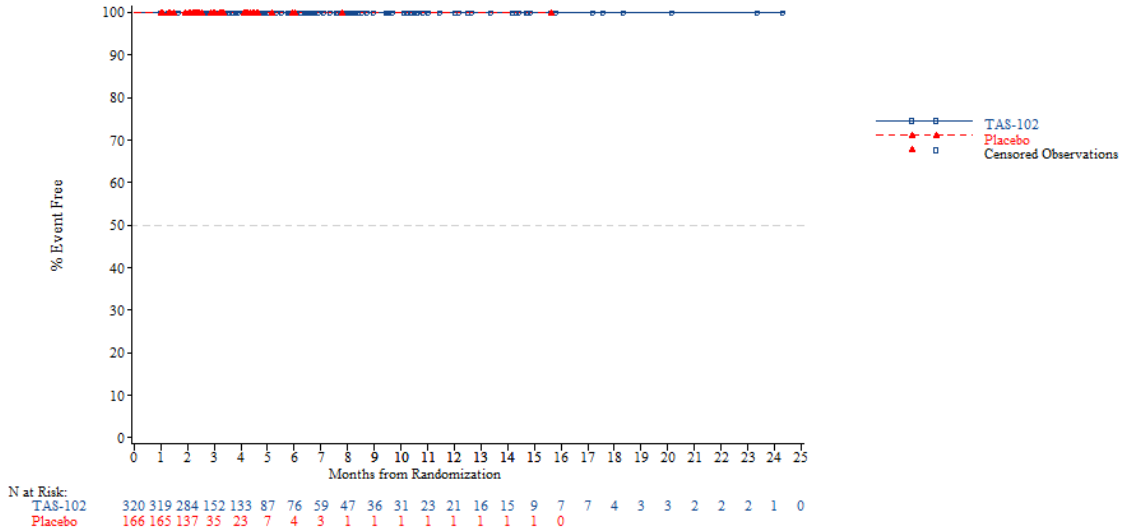


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Reproductive system and breast disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

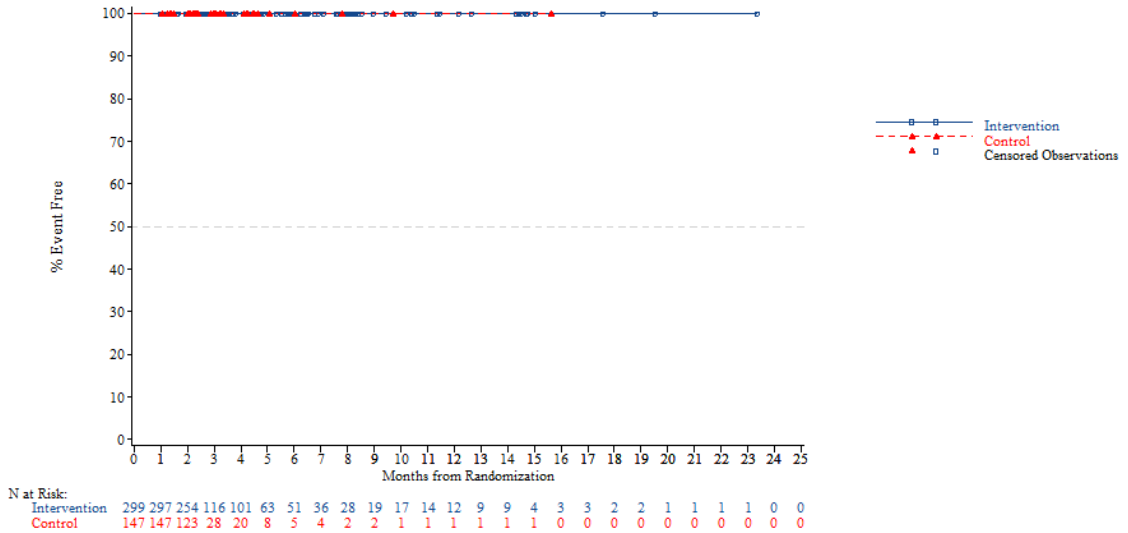
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Reproductive system and breast disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

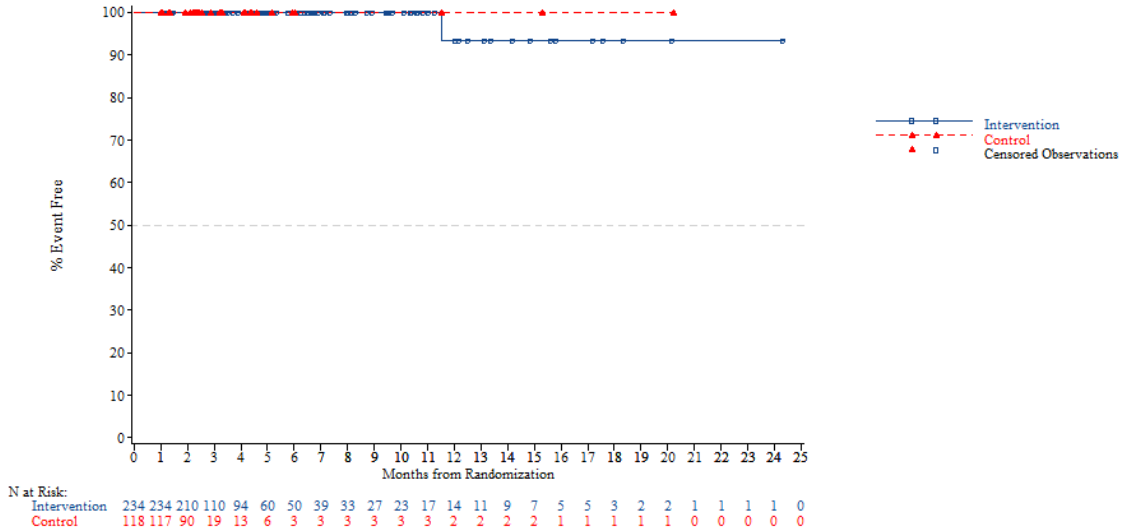


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Reproductive system and breast disorders - Perineal pain
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

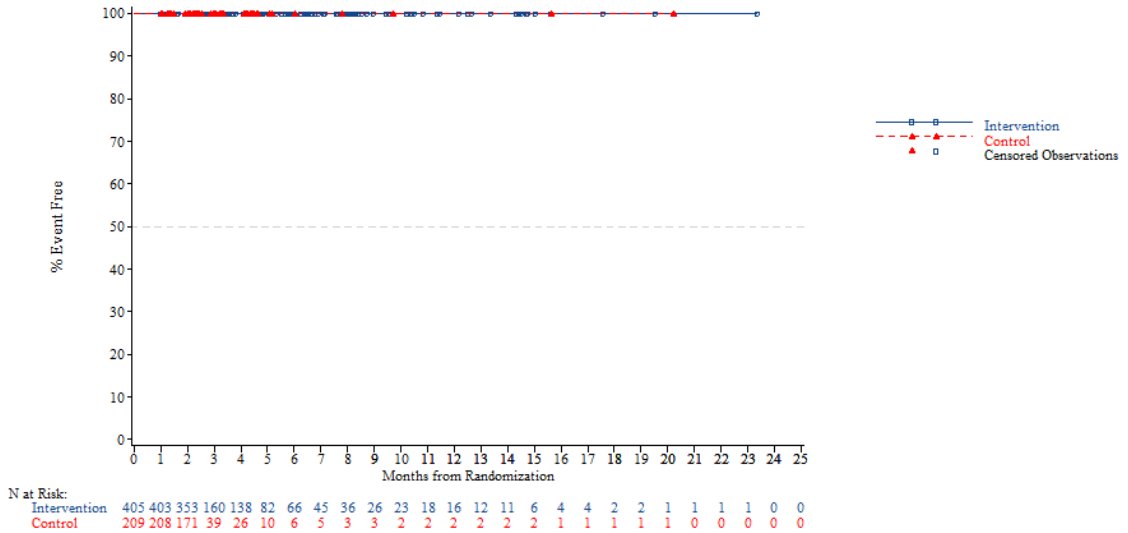
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Reproductive system and breast disorders - Perineal pain
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

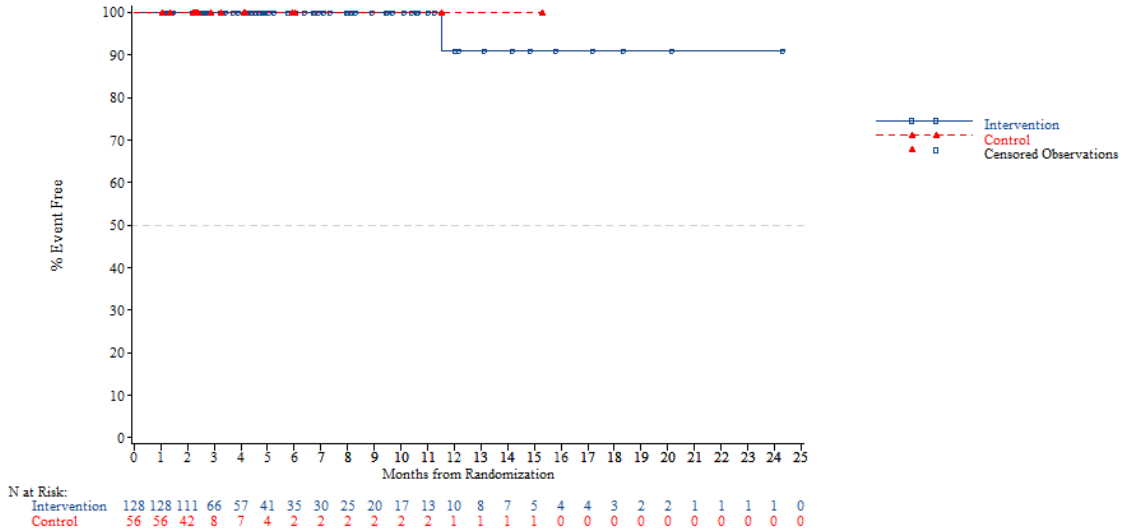


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Reproductive system and breast disorders - Perineal pain
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

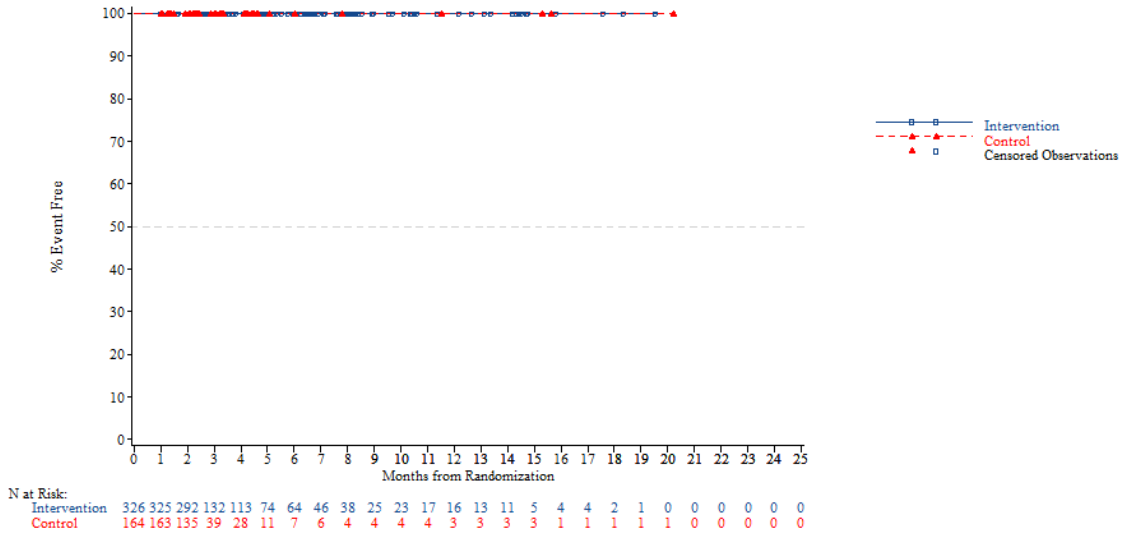
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Reproductive system and breast disorders - Perineal pain
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

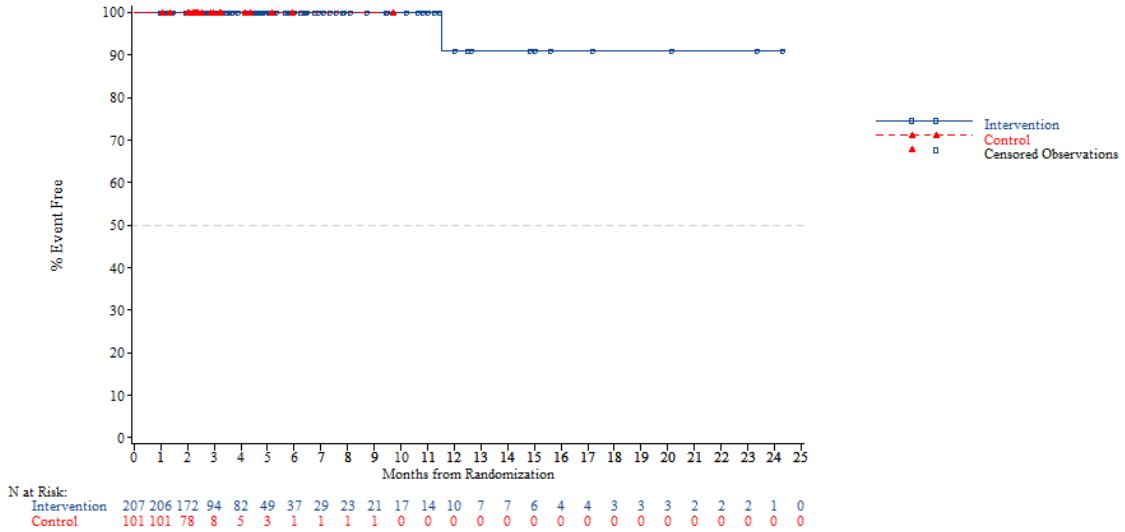


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Reproductive system and breast disorders - Perineal pain
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

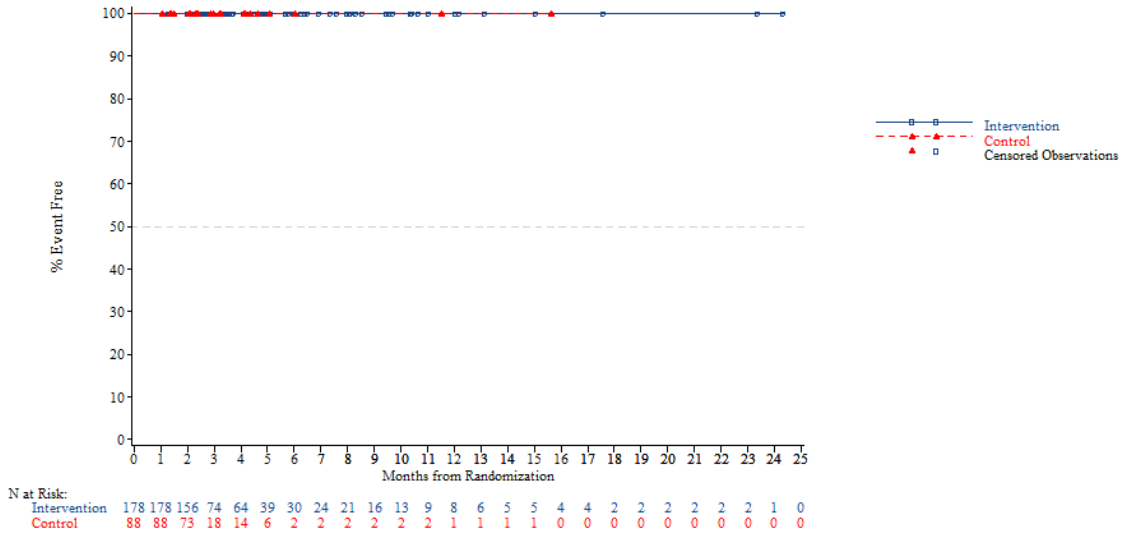
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Reproductive system and breast disorders - Perineal pain
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

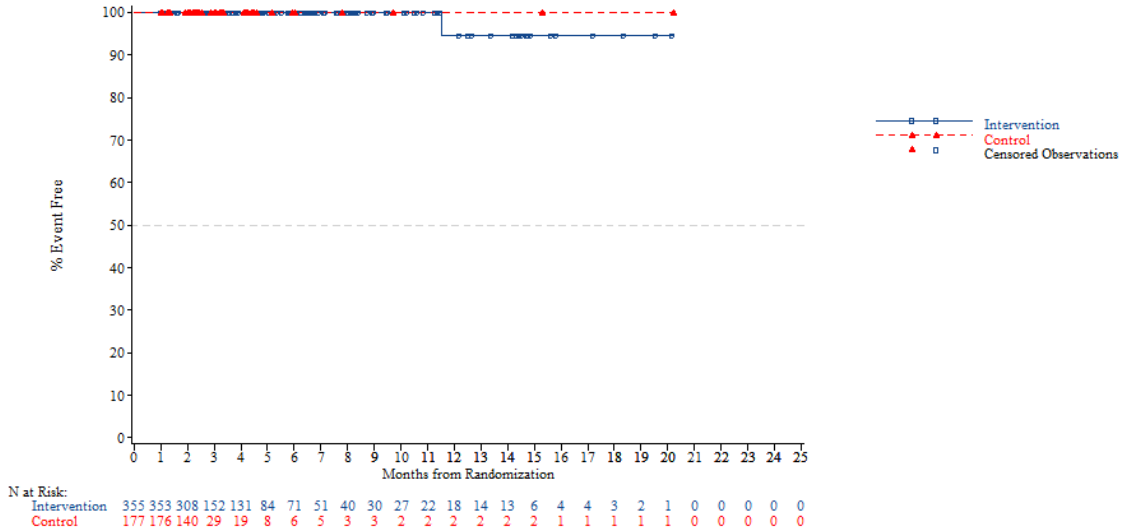


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Reproductive system and breast disorders - Perineal pain
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

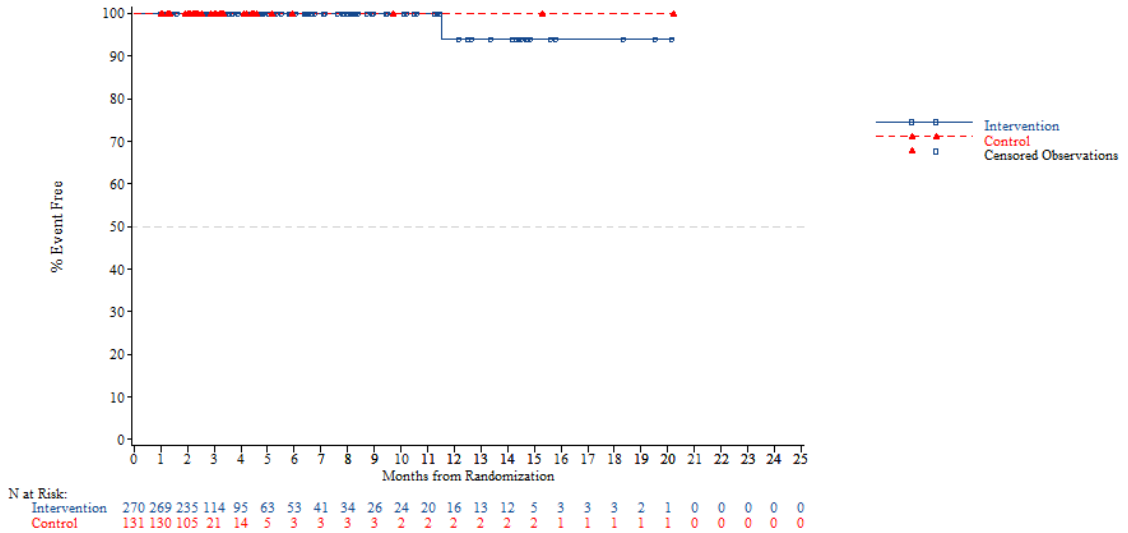
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Reproductive system and breast disorders - Perineal pain
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

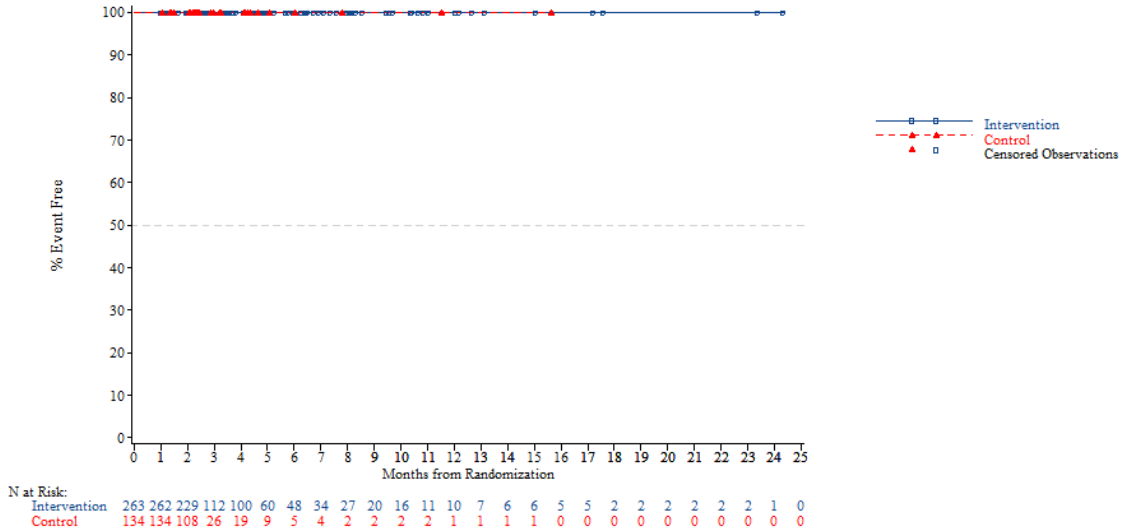


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Reproductive system and breast disorders - Perineal pain
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

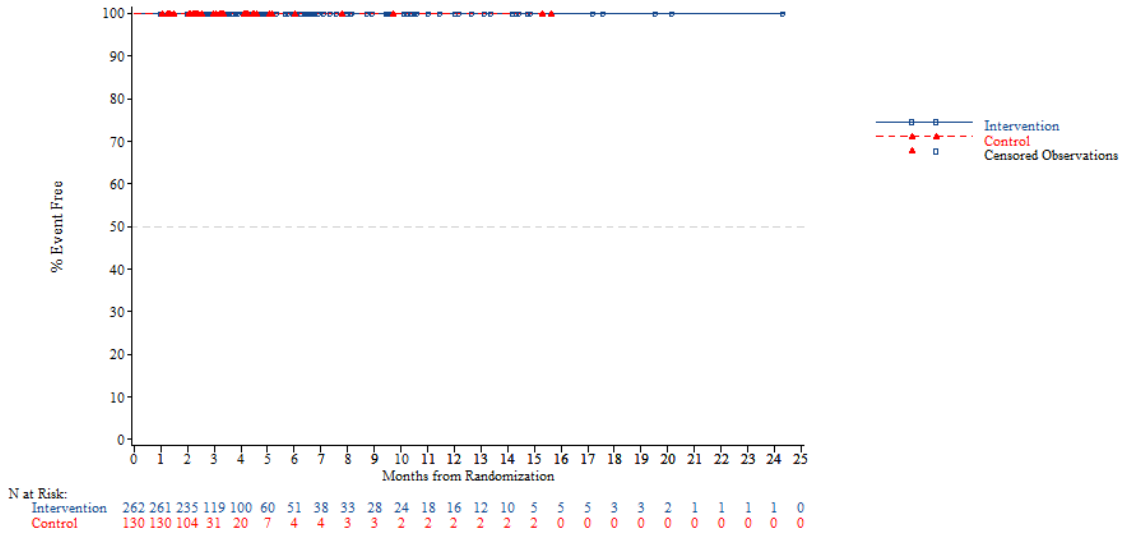
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Reproductive system and breast disorders - Perineal pain
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

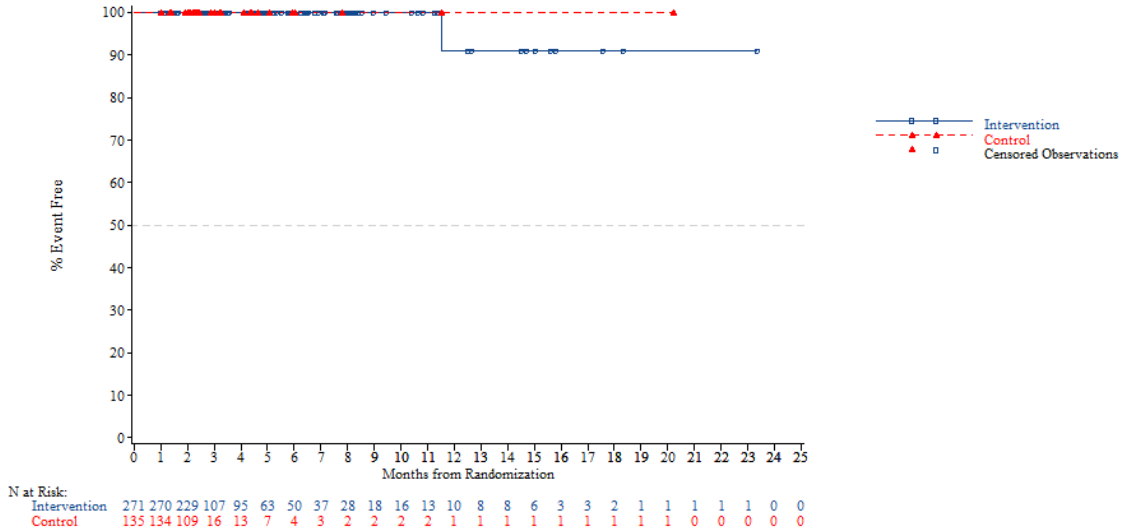


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Reproductive system and breast disorders - Perineal pain
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

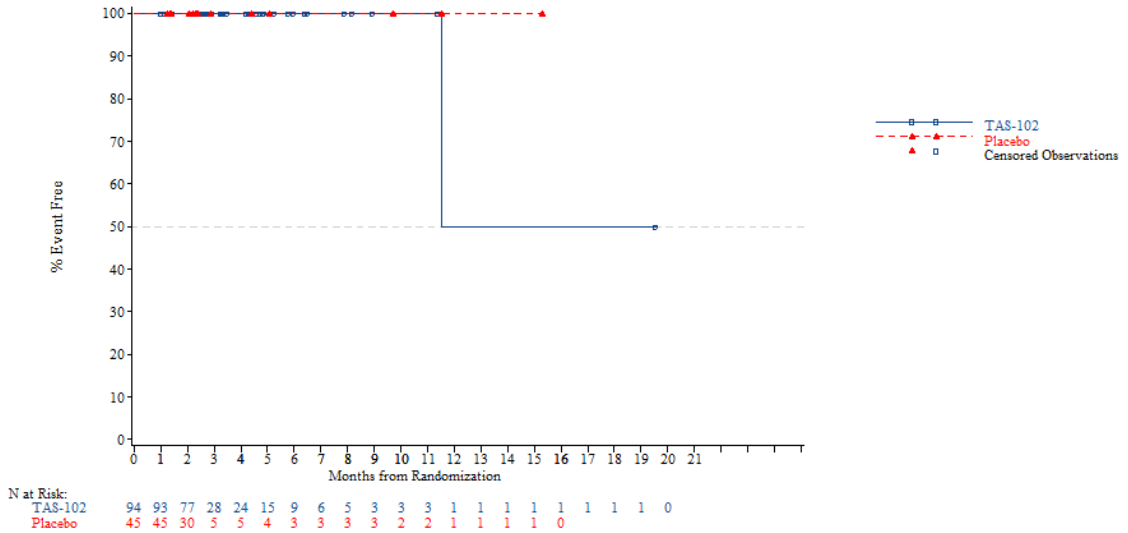
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Reproductive system and breast disorders - Perineal pain
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

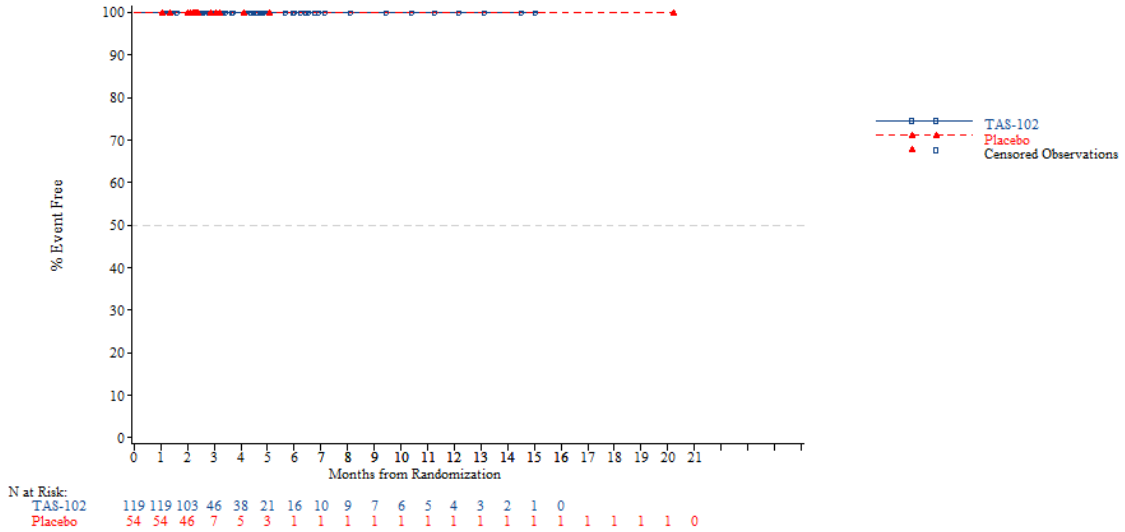


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Reproductive system and breast disorders - Perineal pain
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

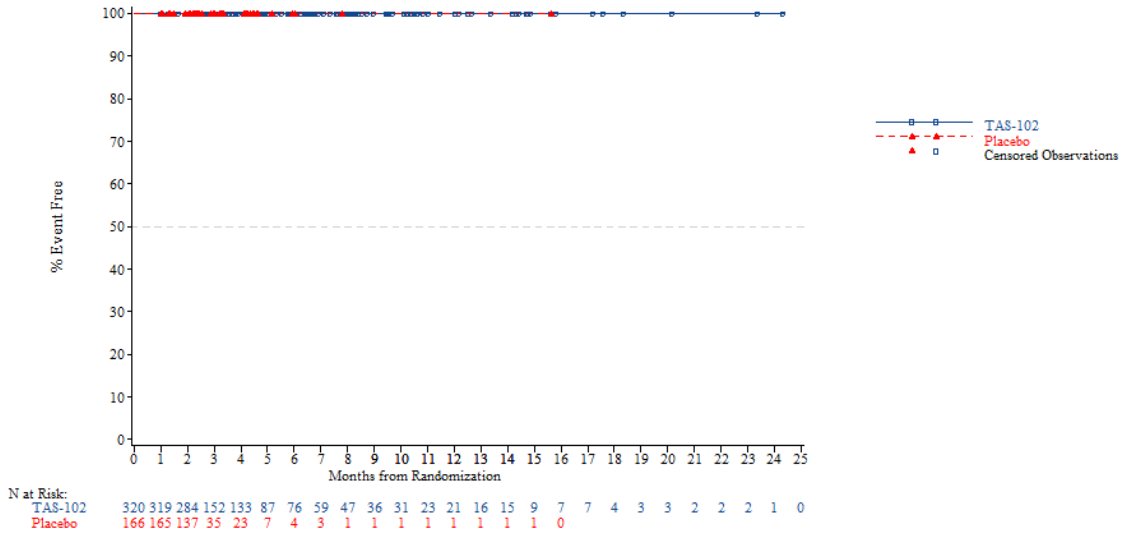
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Reproductive system and breast disorders - Perineal pain
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

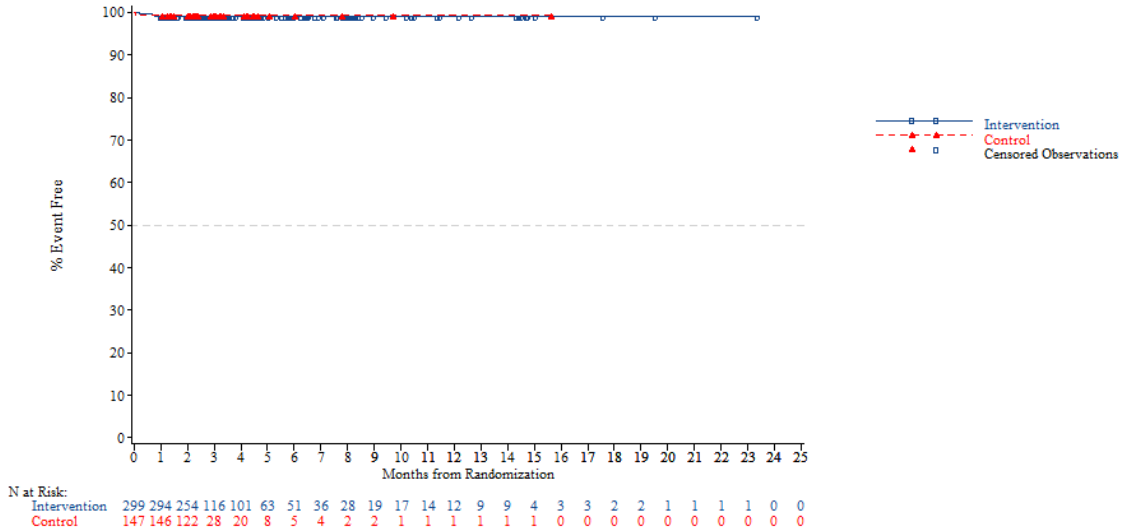


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Reproductive system and breast disorders - Perineal pain
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

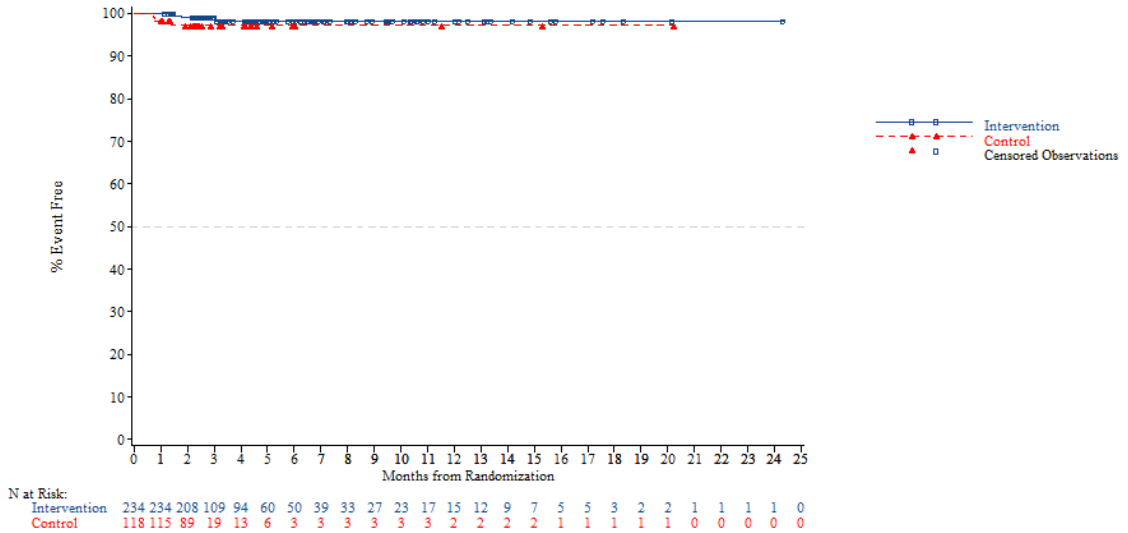
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

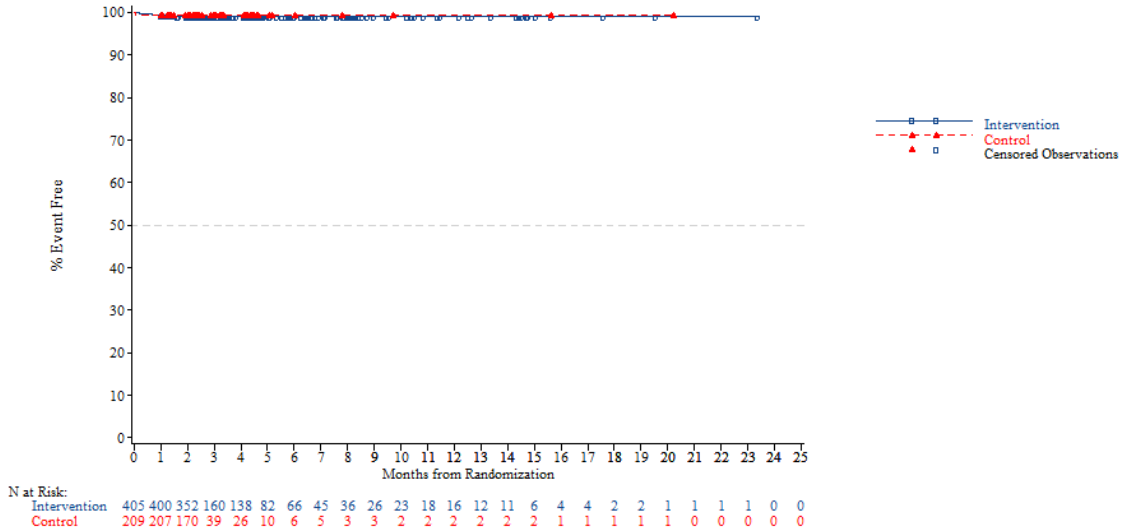


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

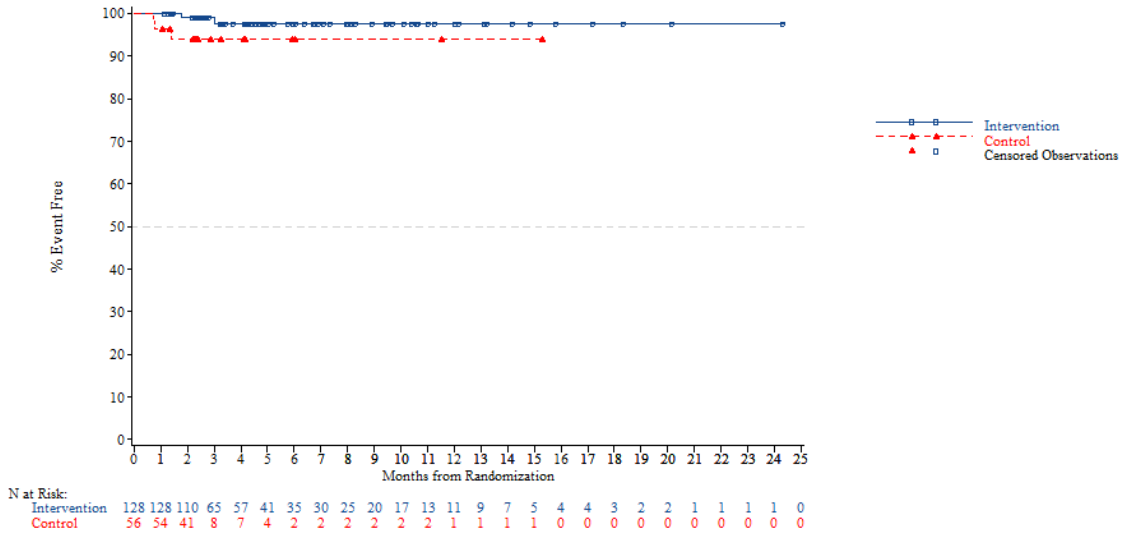
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

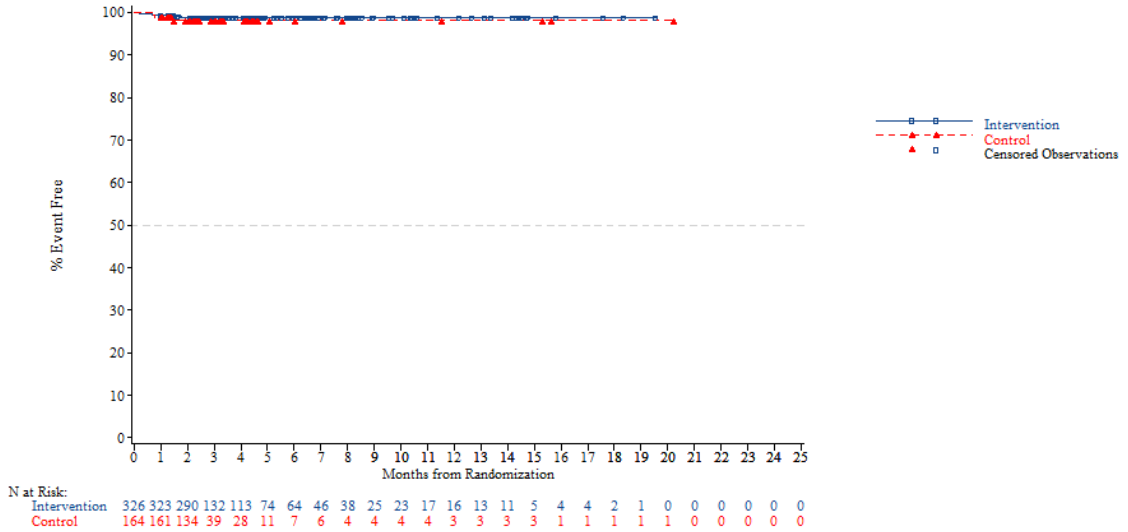


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

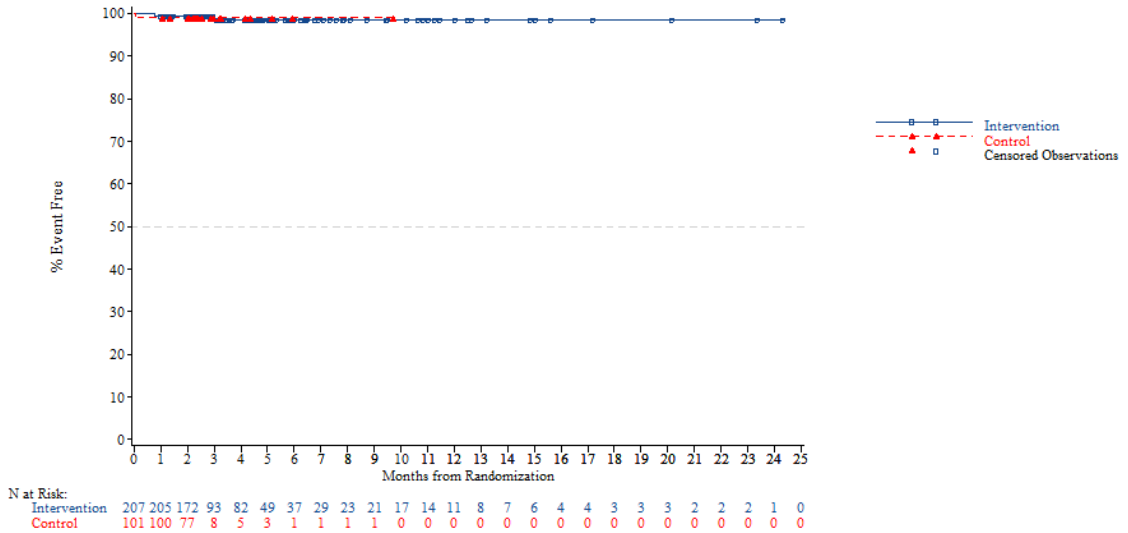
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

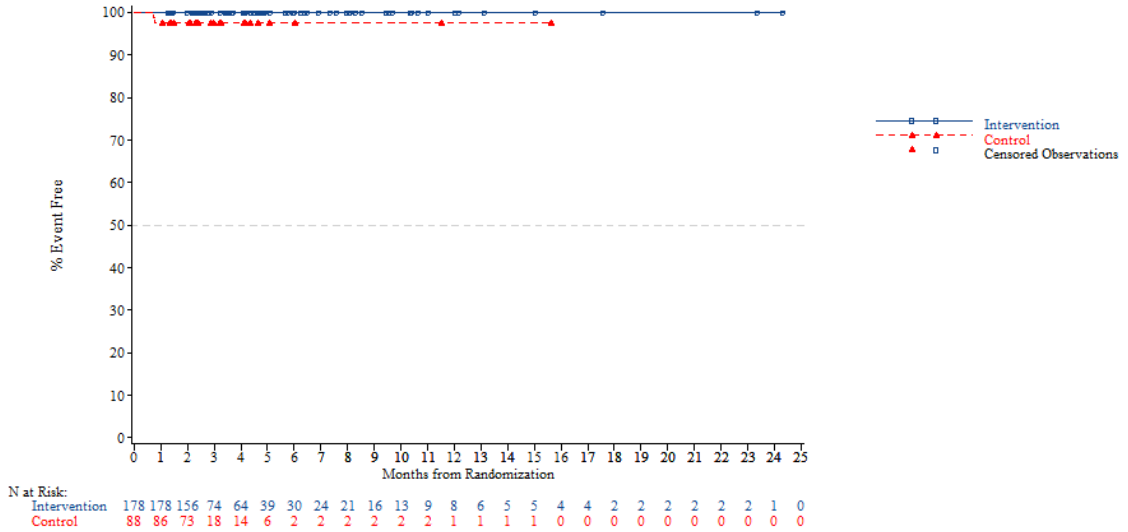


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

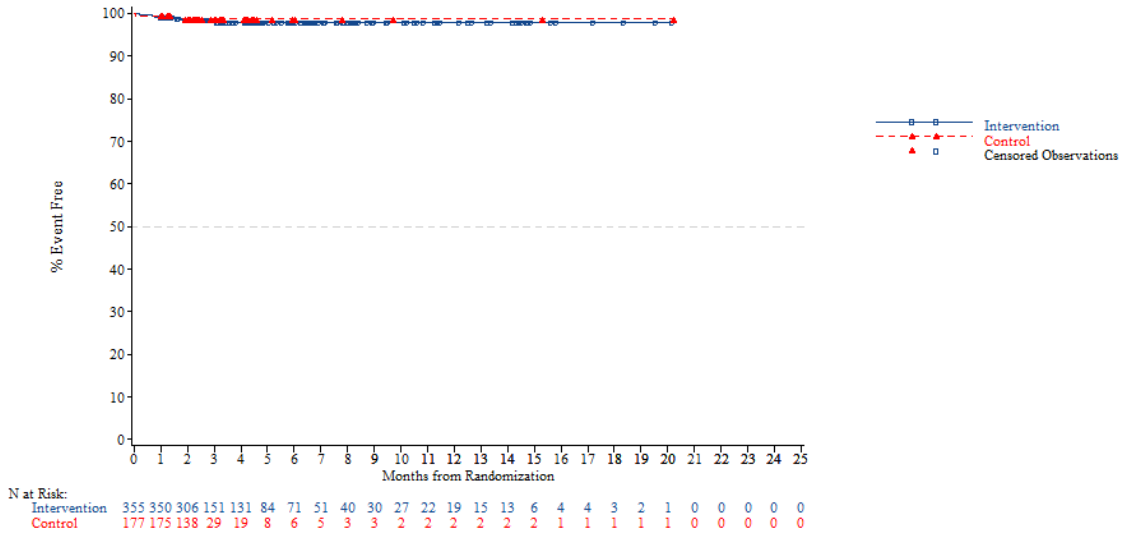
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

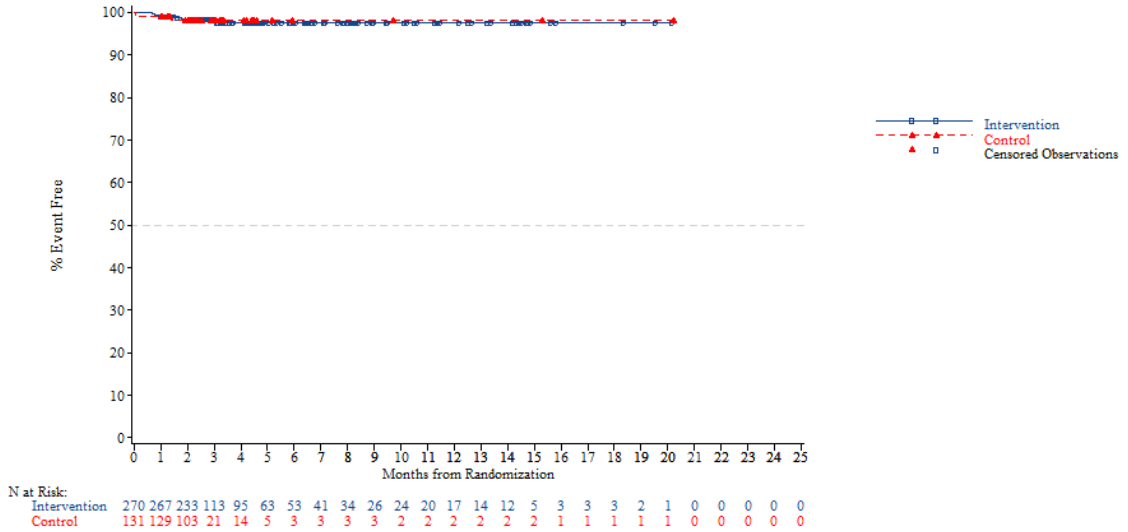


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

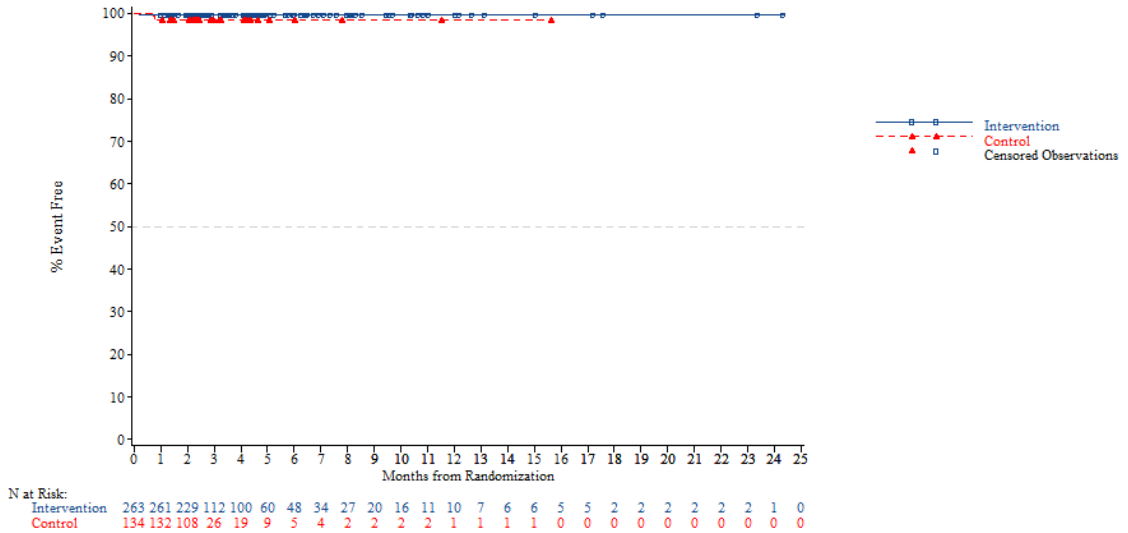
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

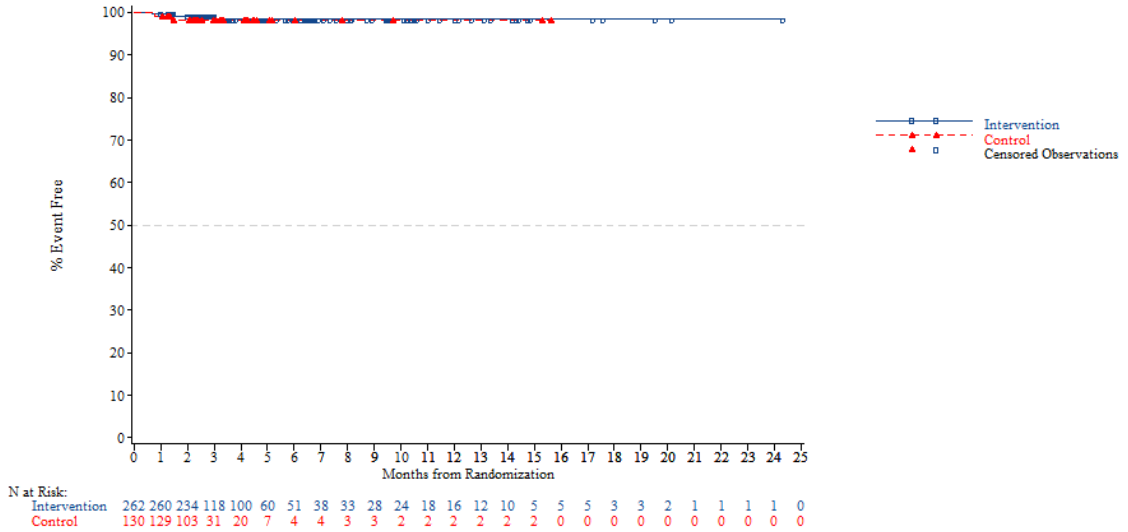


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

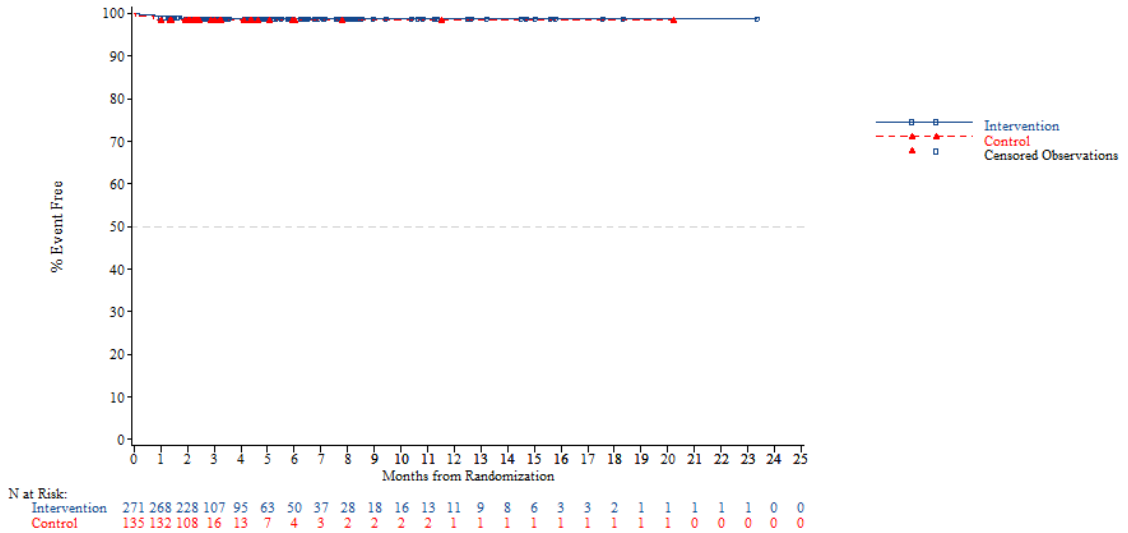
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

*Page 5589/5728*
*CL395005301 Metastatic Gastric Cancer - Date cut-off : OCT 2014*

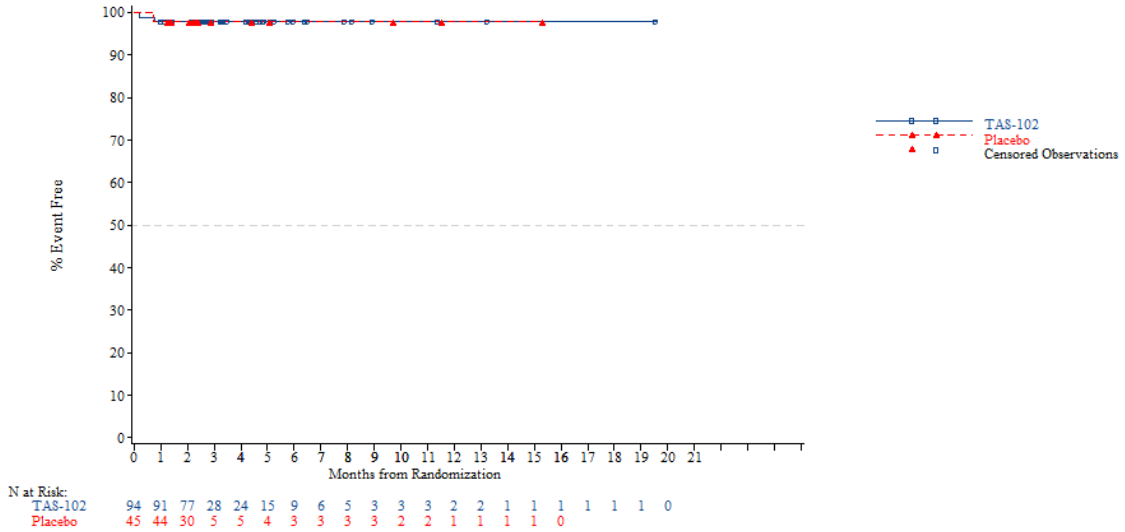
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

*Page 5590/5728*
*CL395005301 Metastatic Gastric Cancer - Date cut-off : OCT 2014*

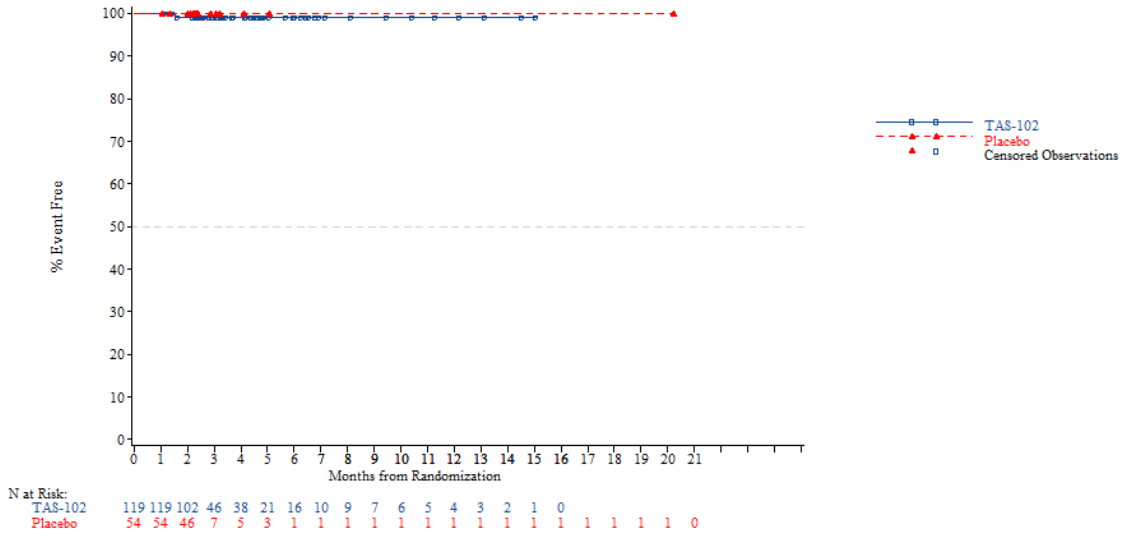
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

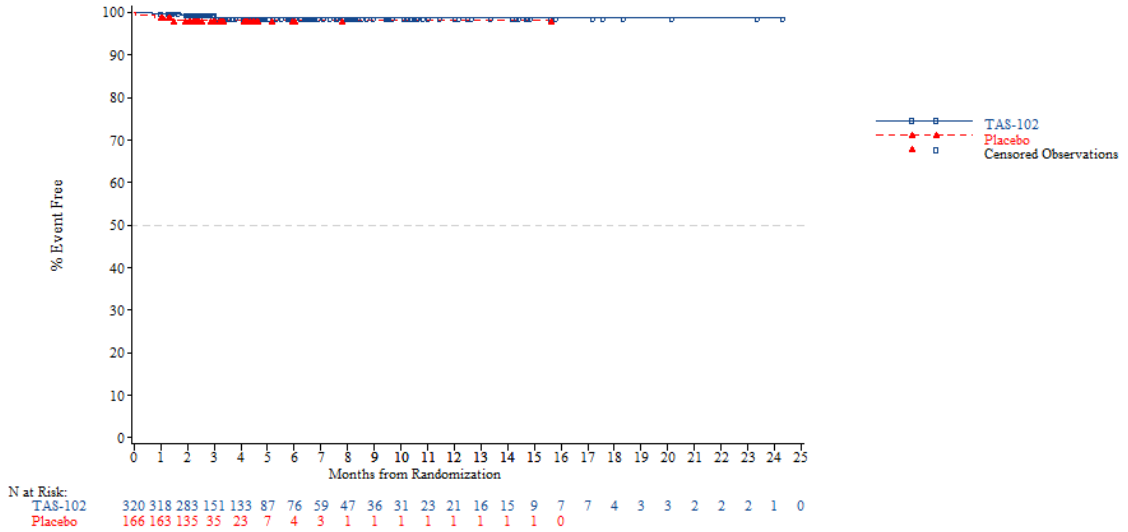


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

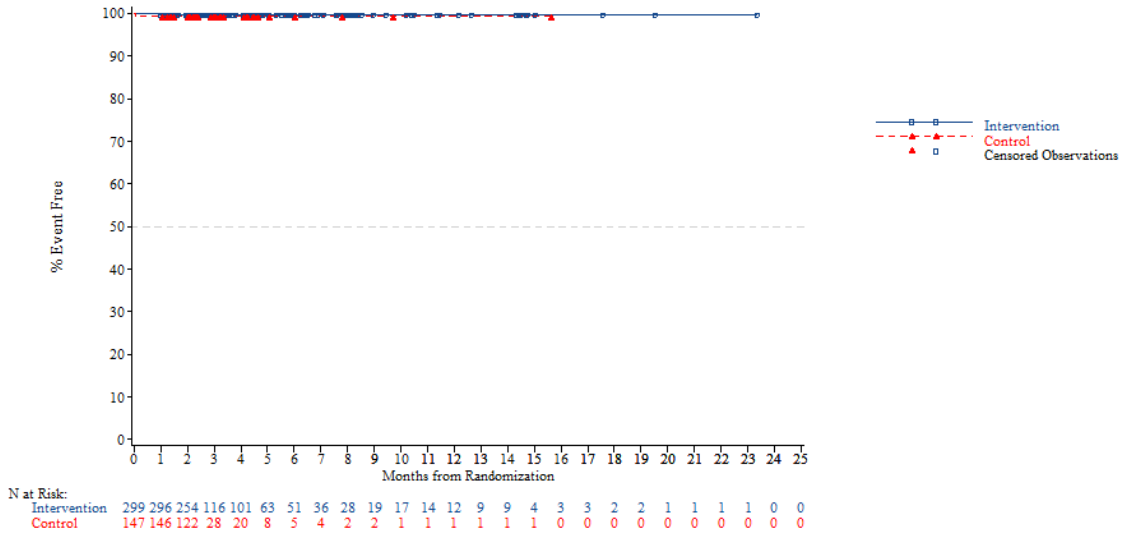
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

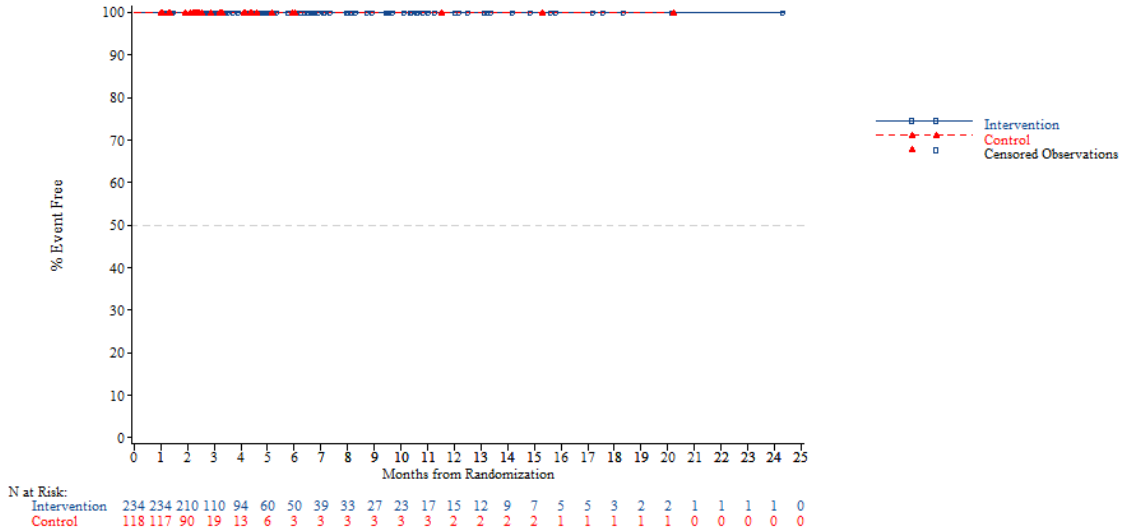


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

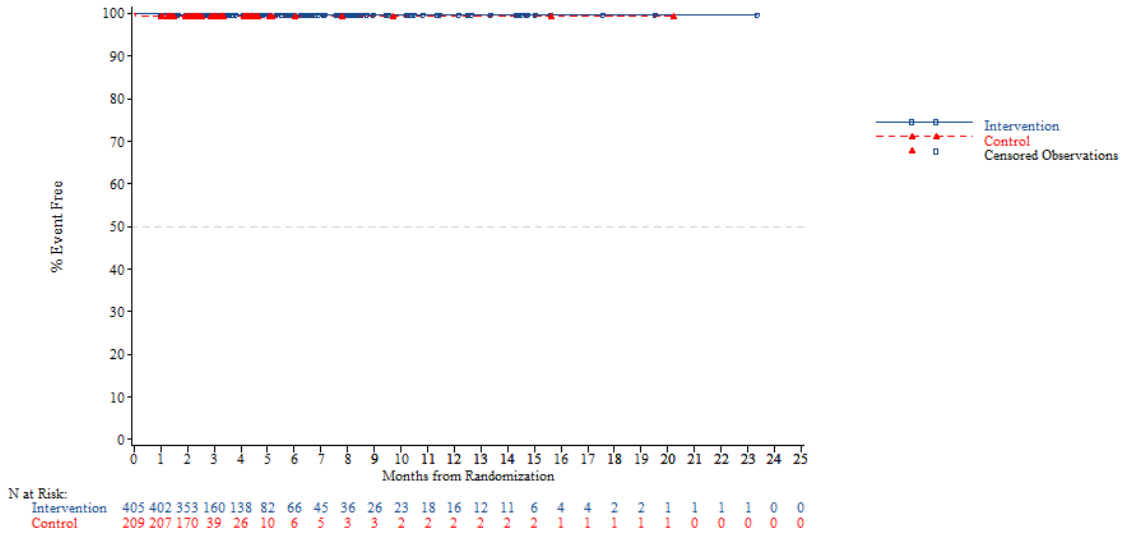
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

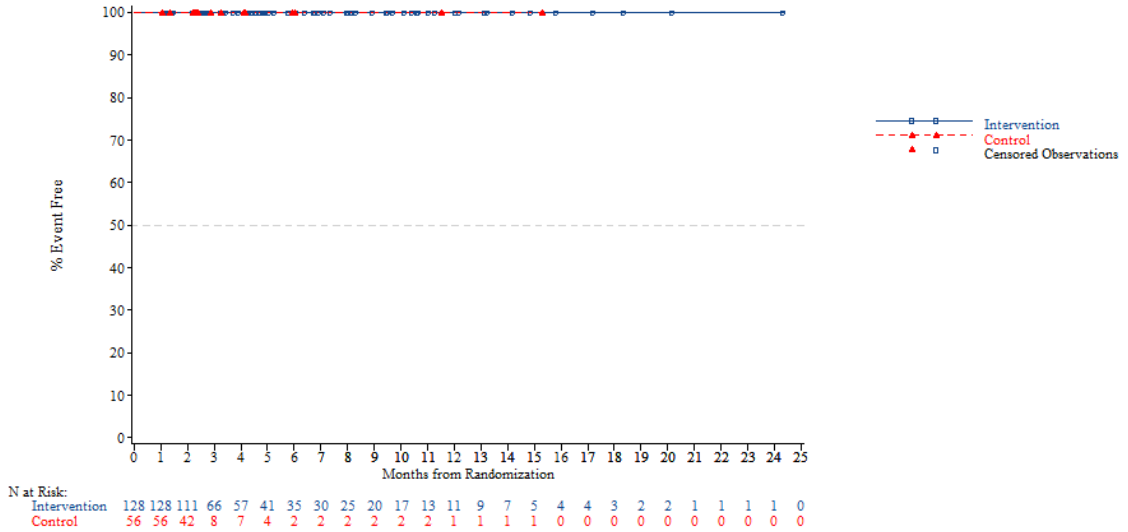


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

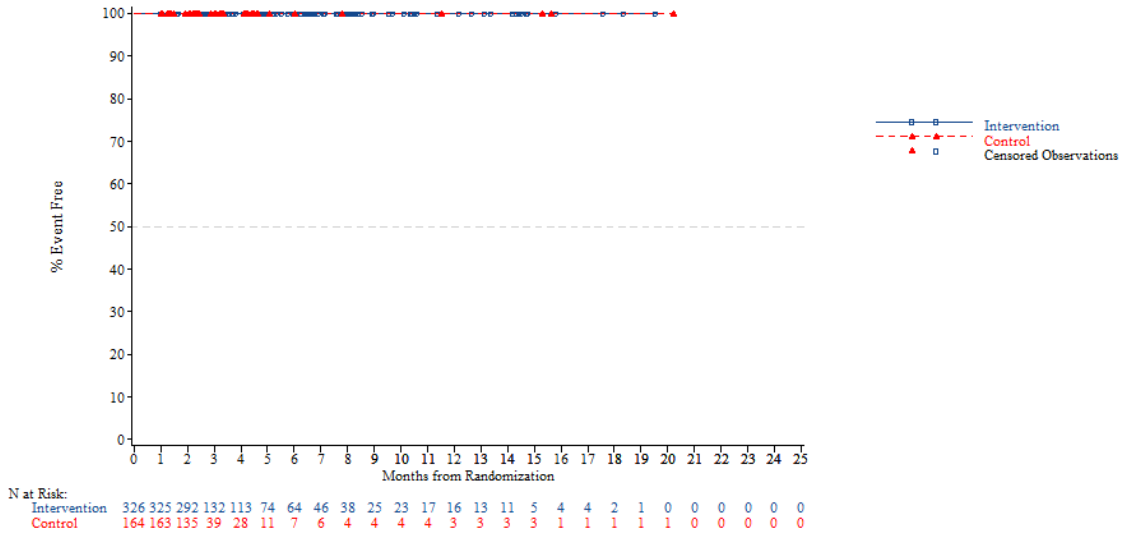
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

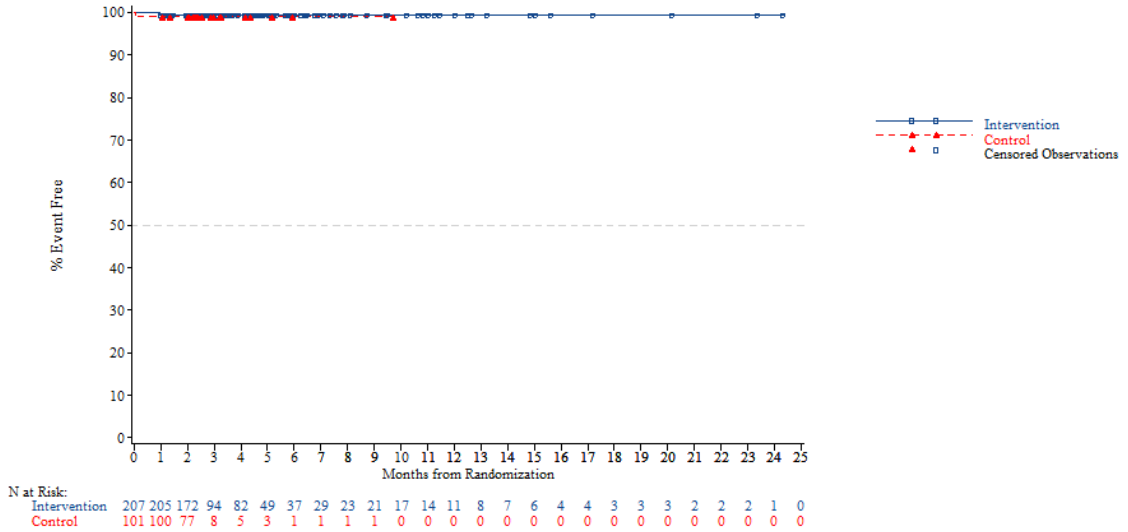


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

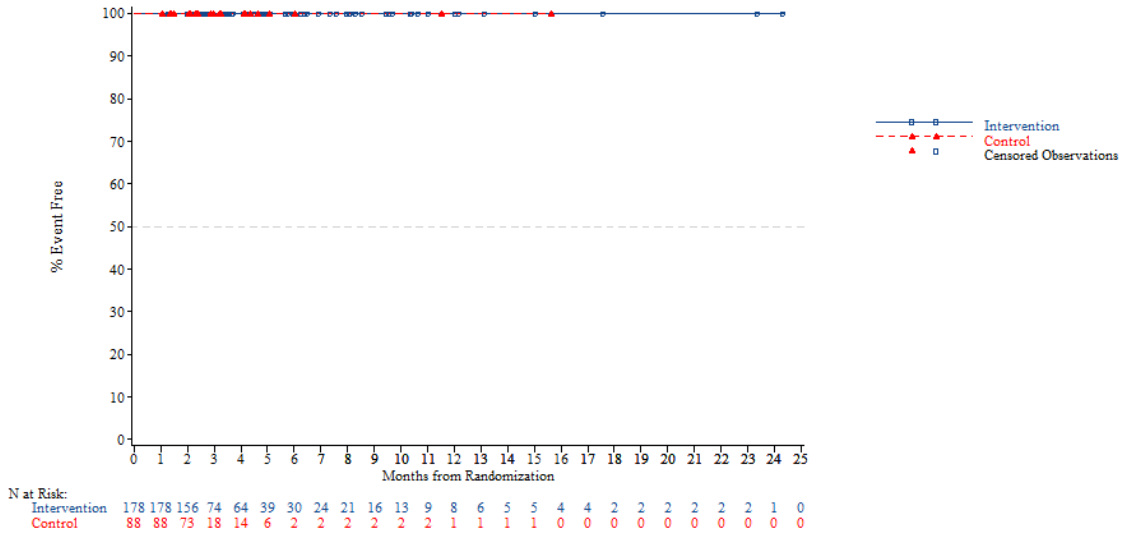
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

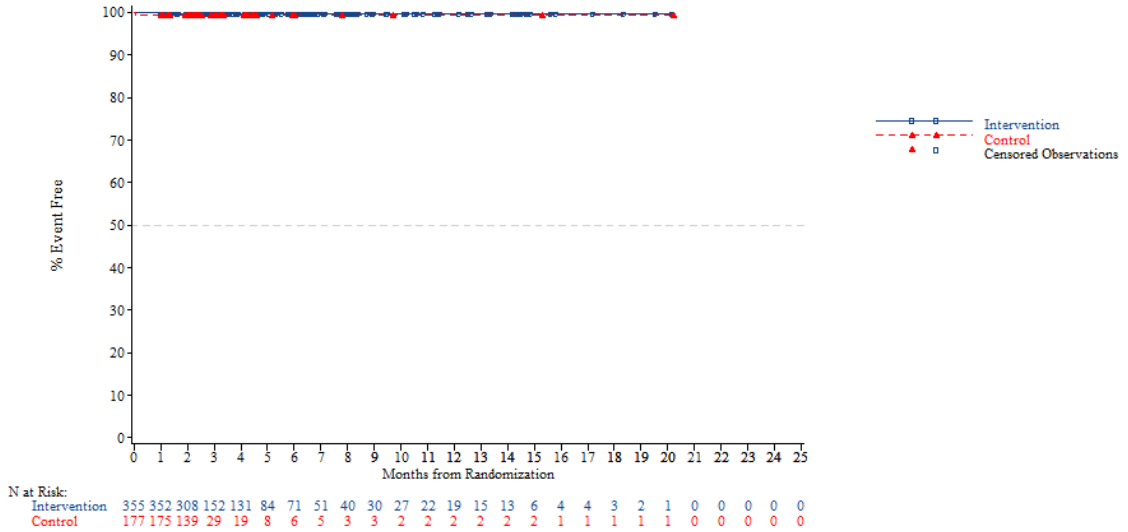


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

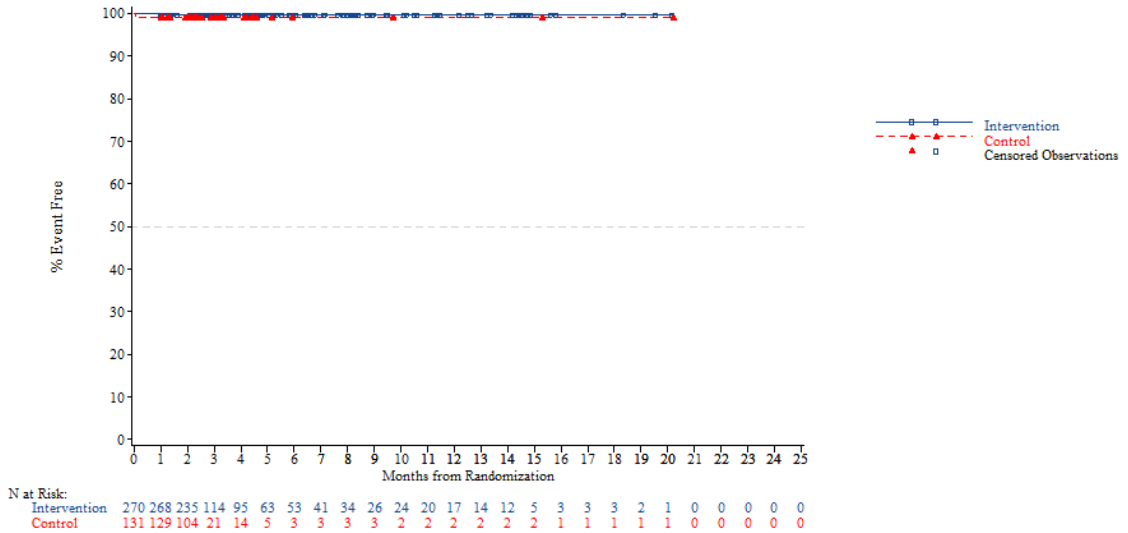
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

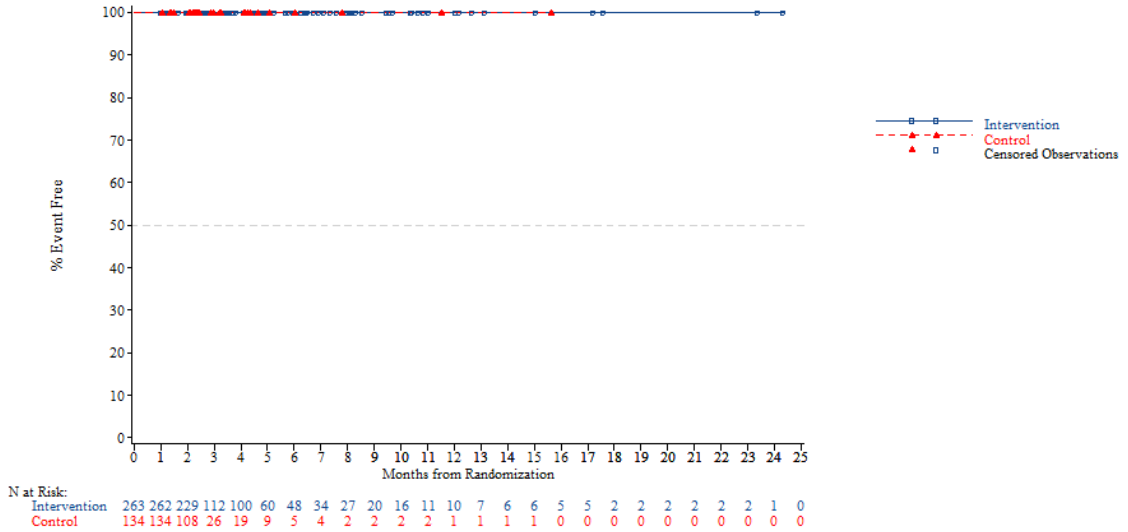


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

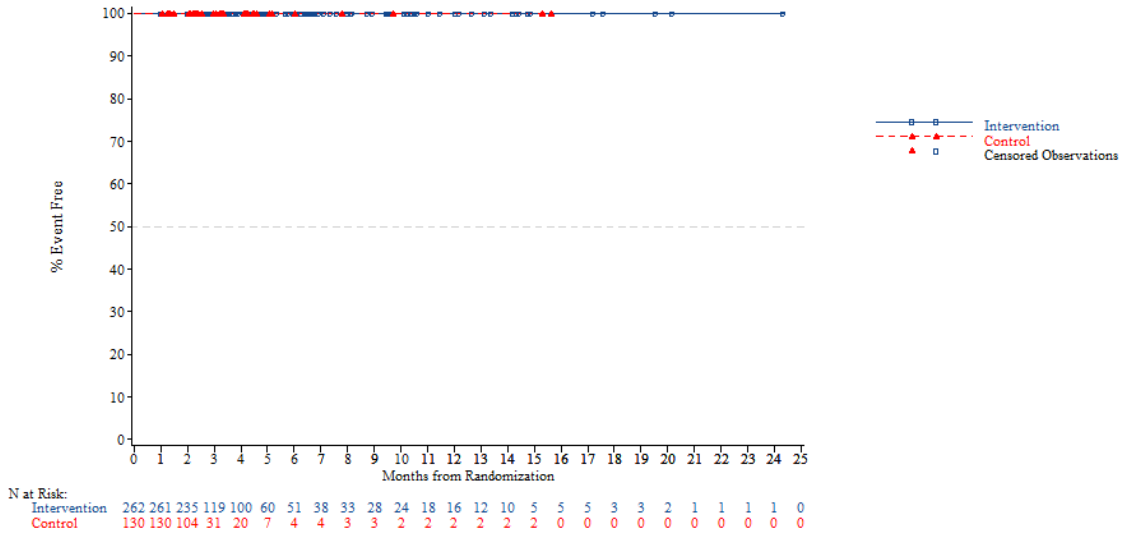
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

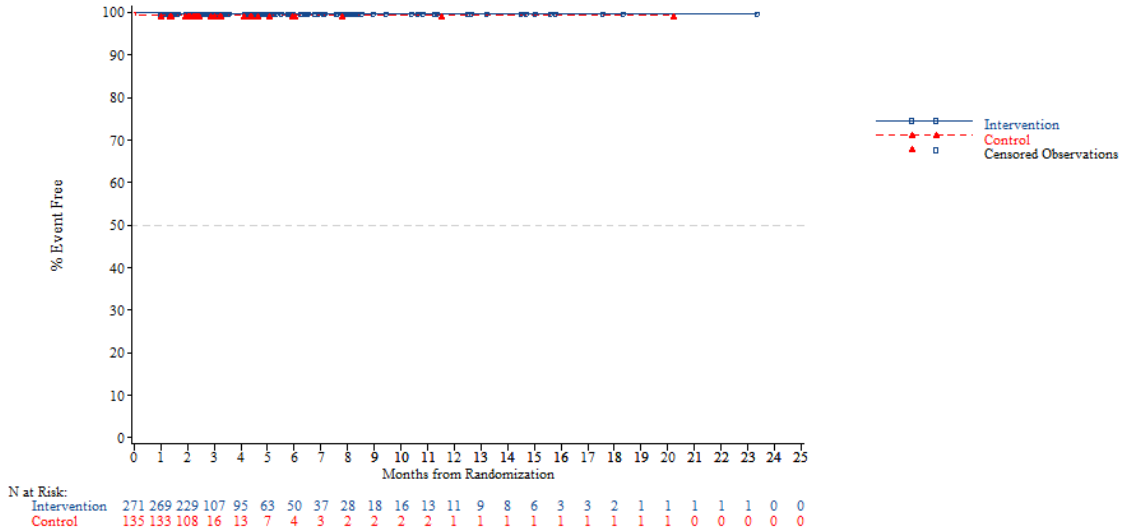


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

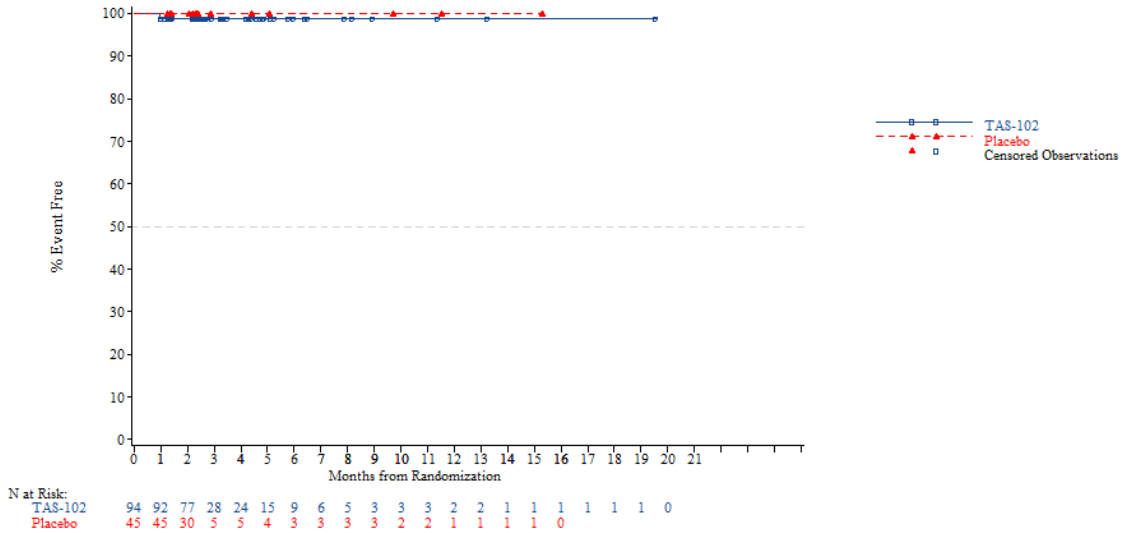
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

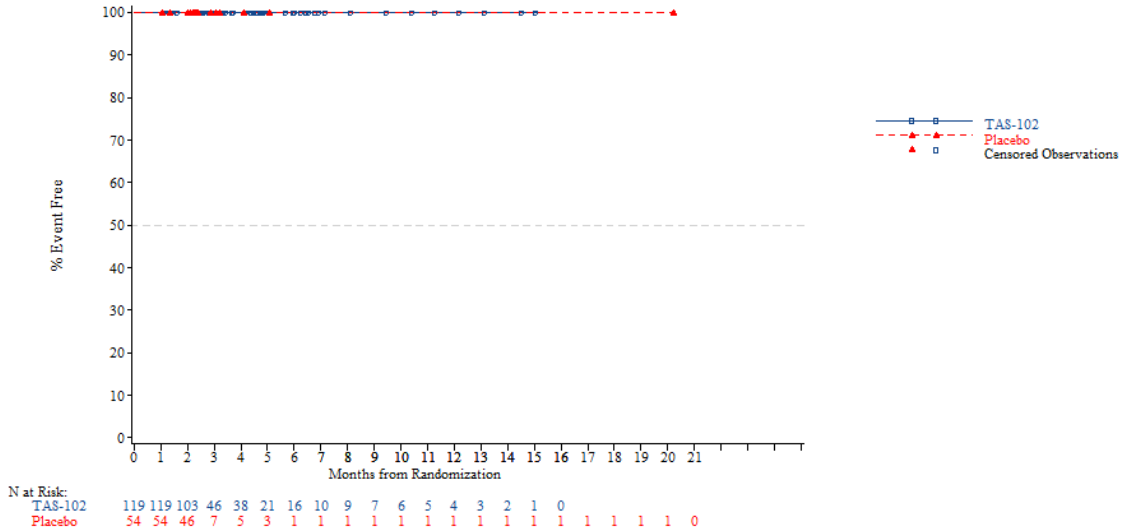


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

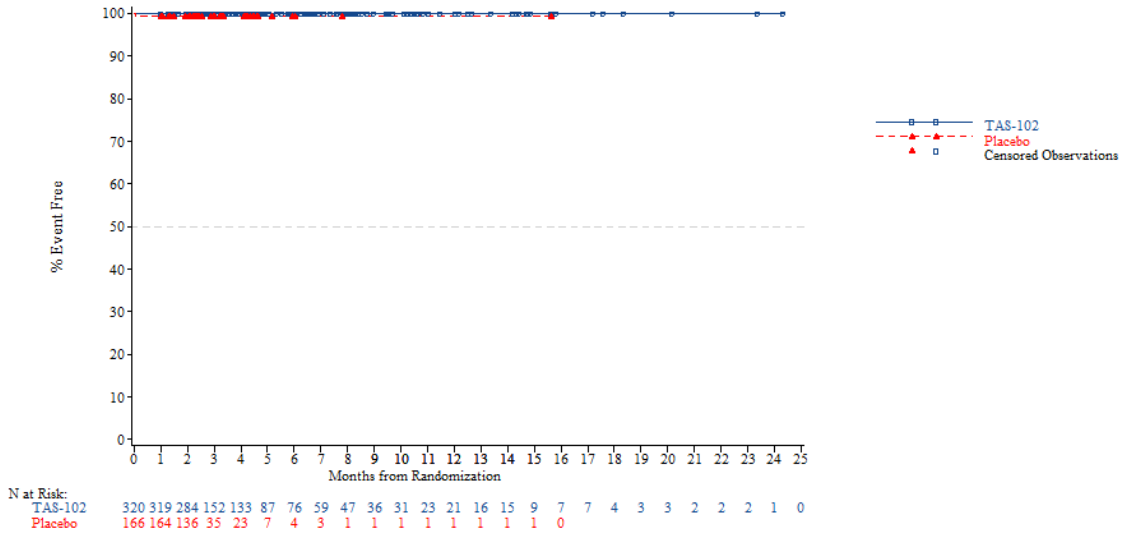
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

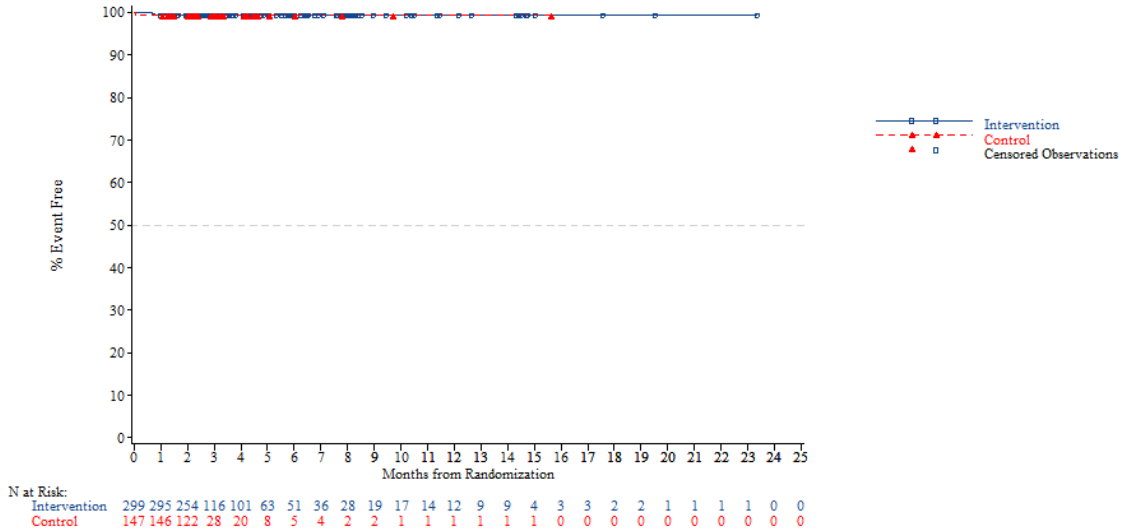


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

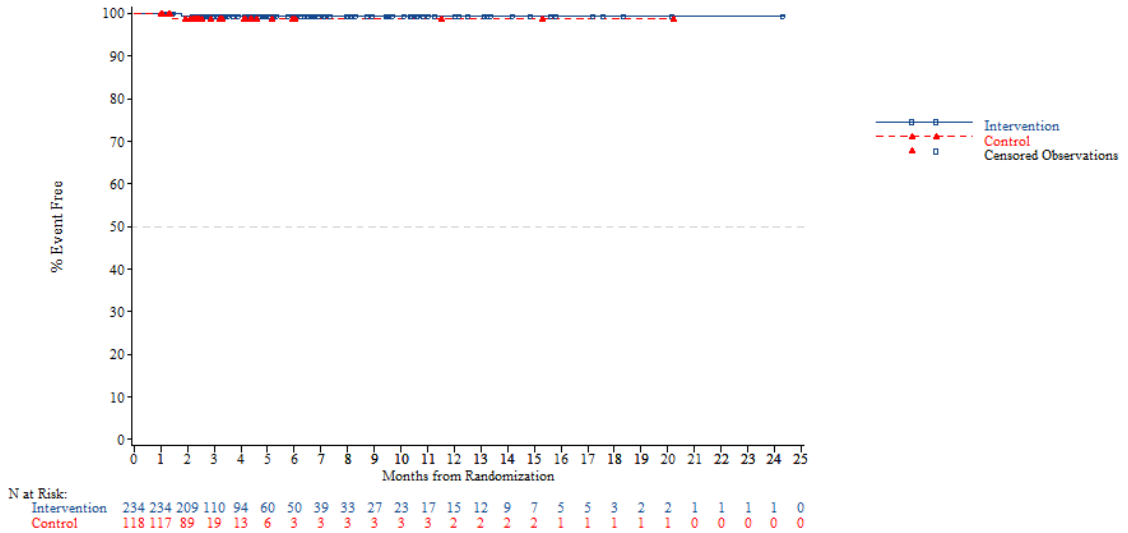
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

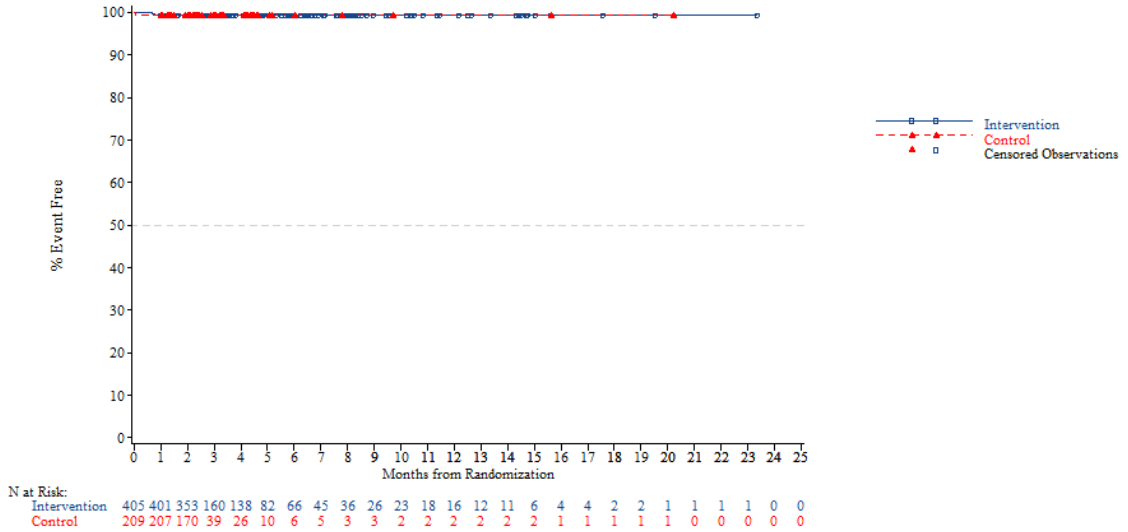


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

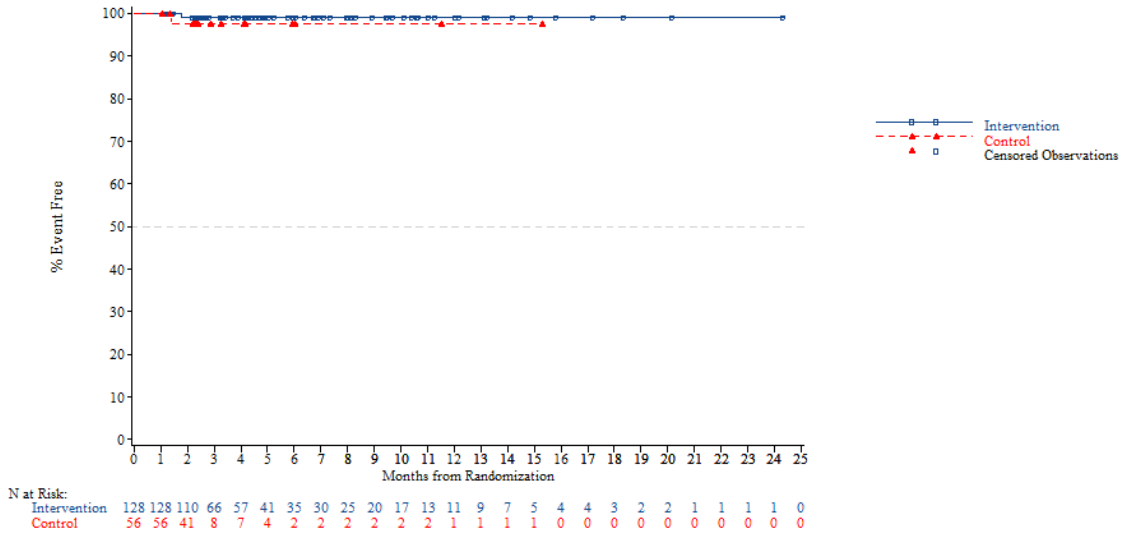
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

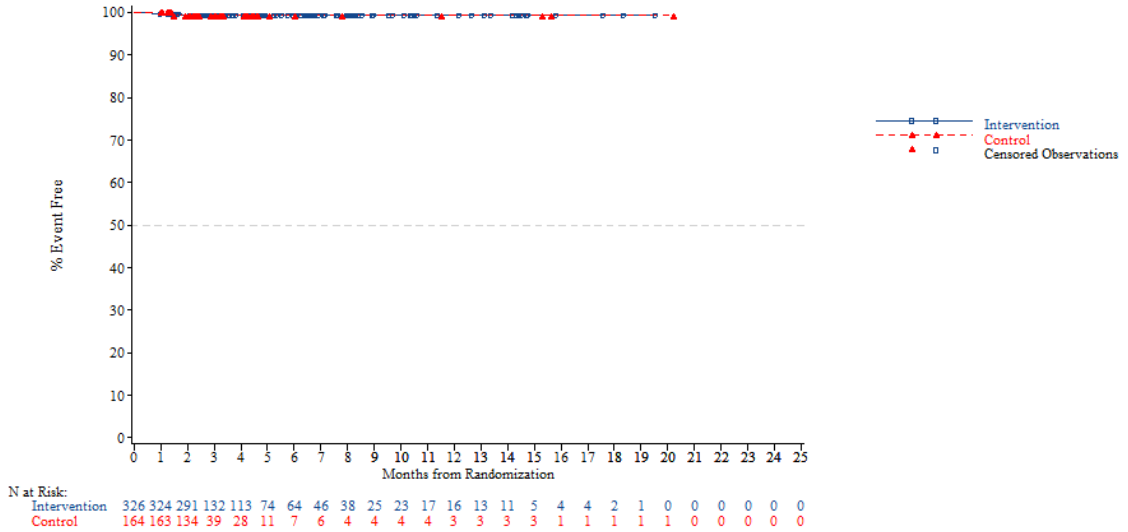


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

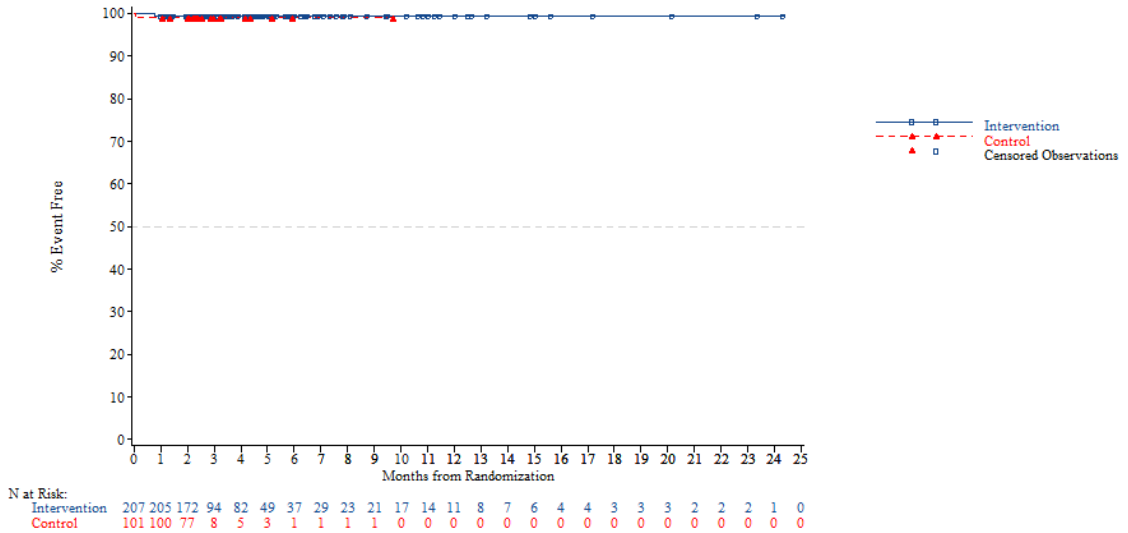
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

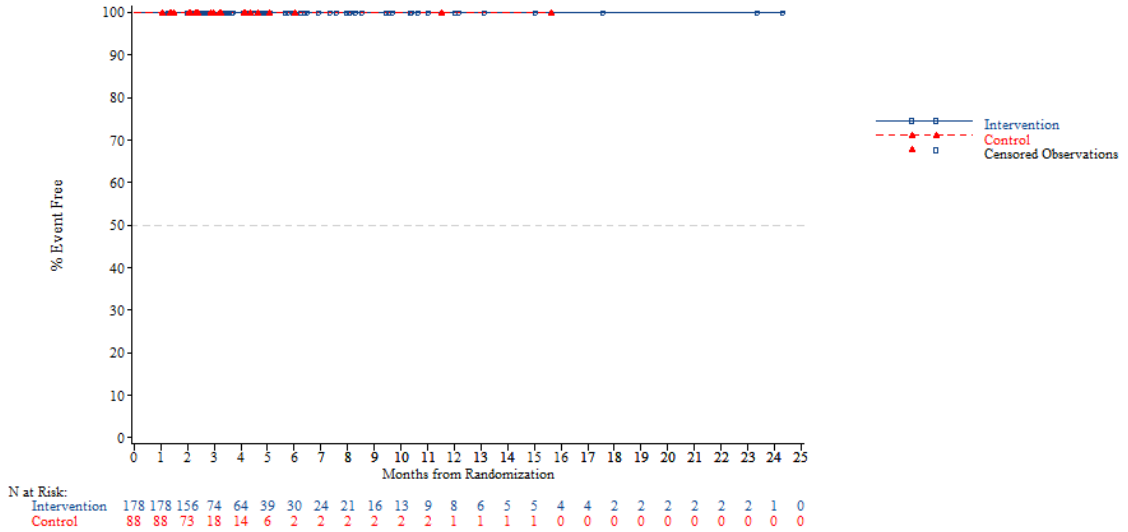


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

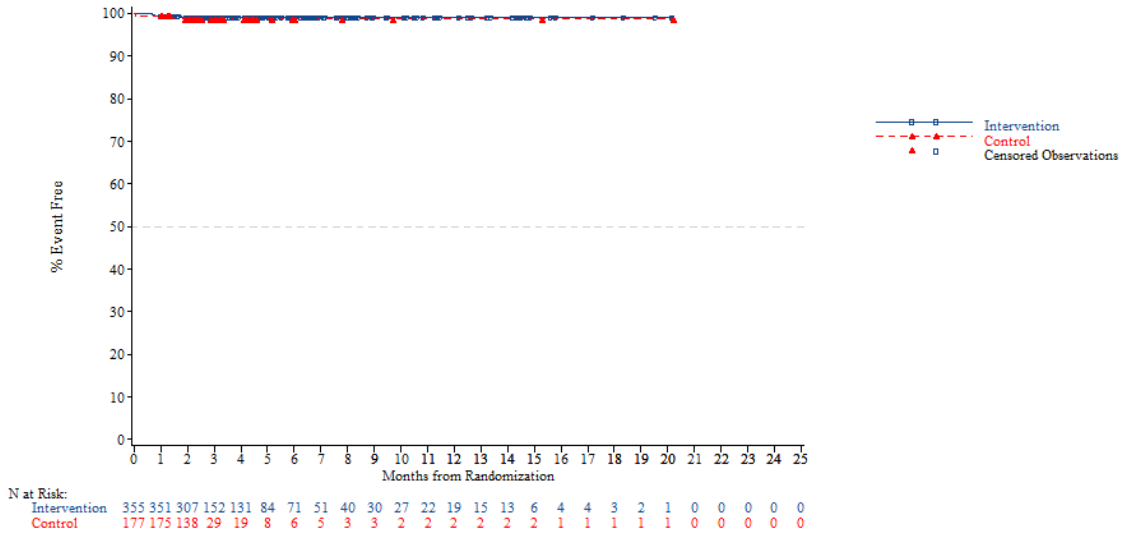
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

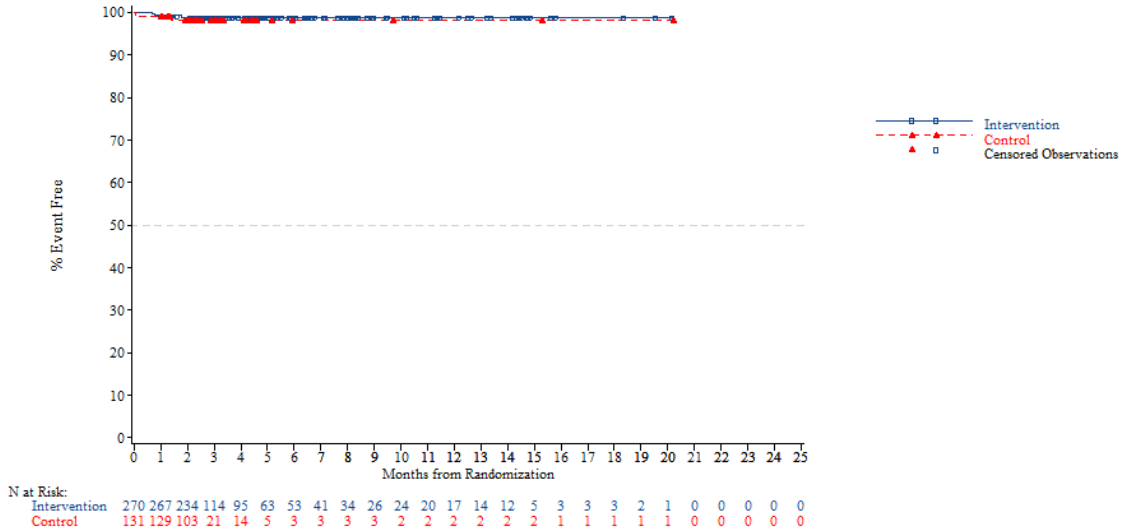


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

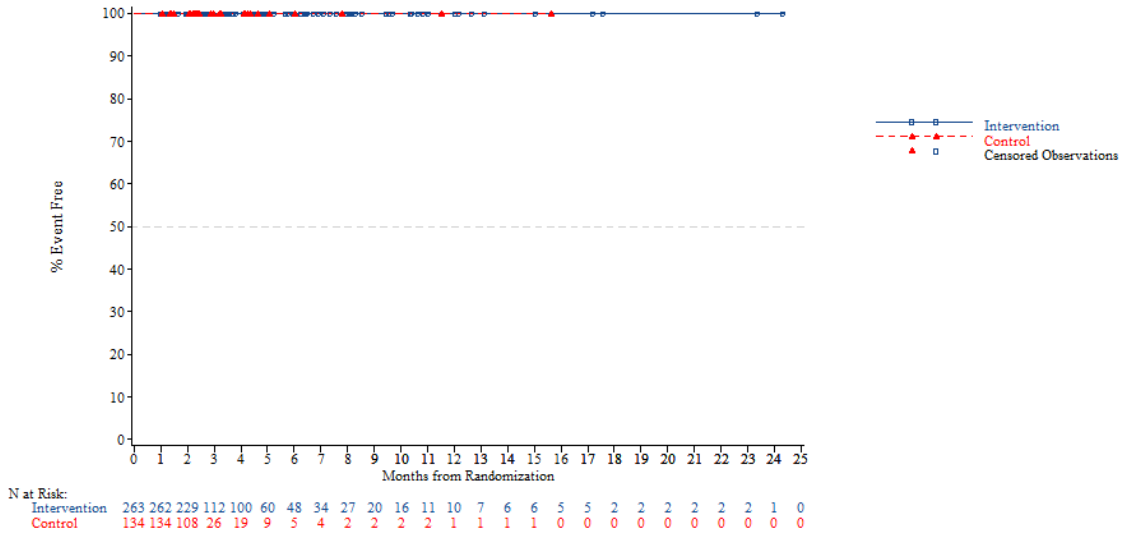
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

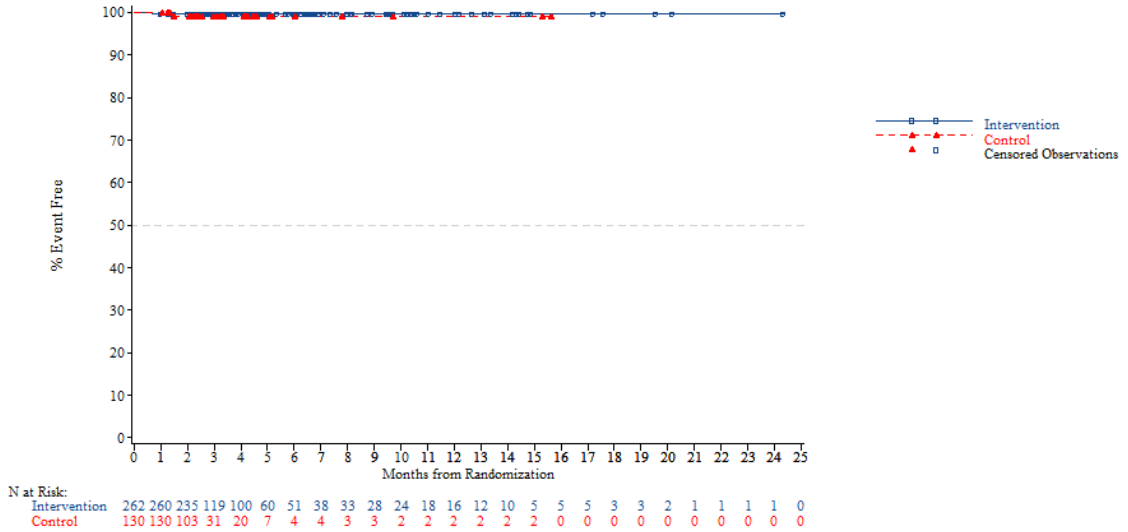


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

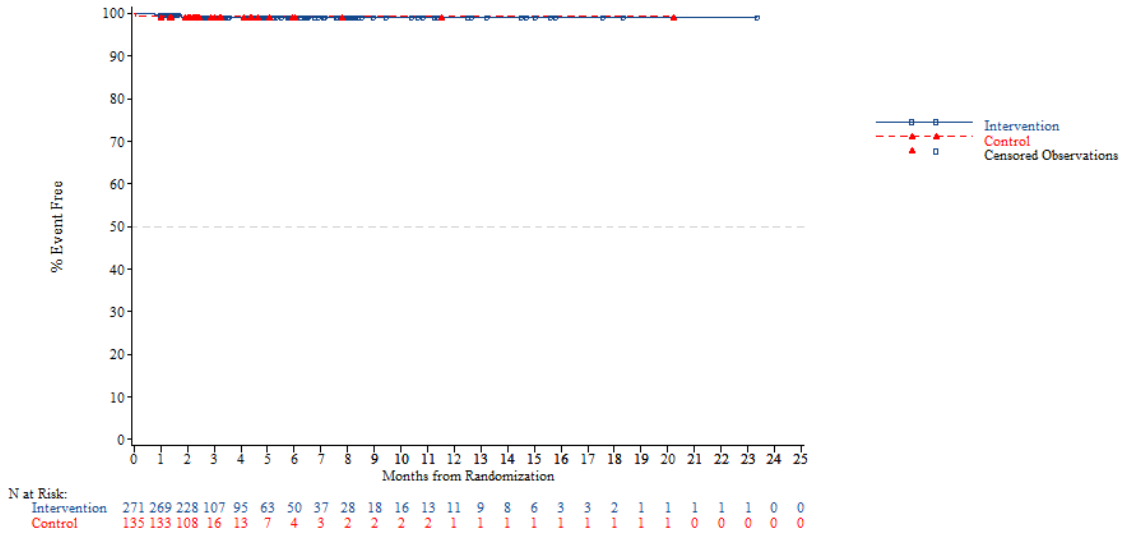
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

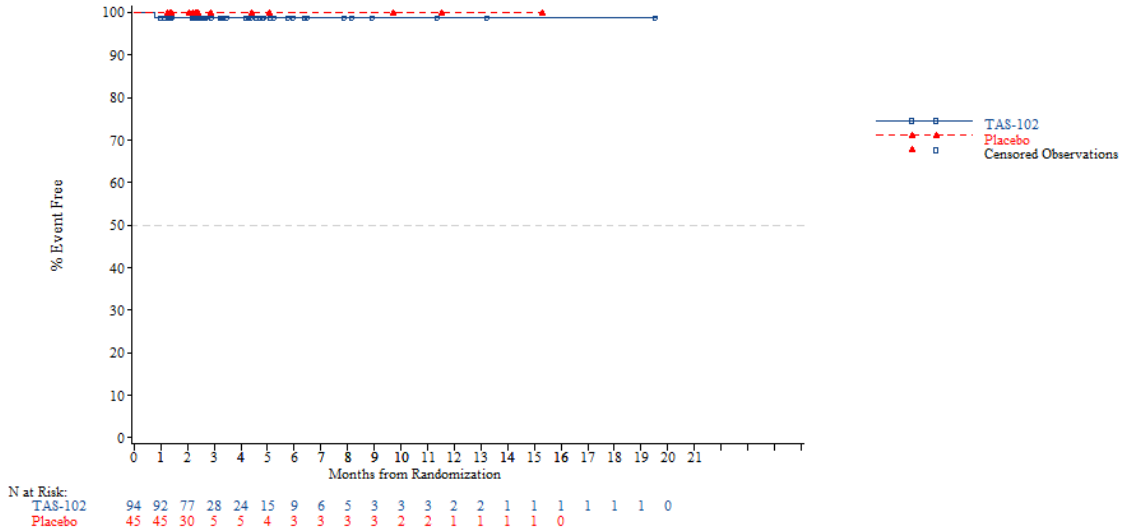


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

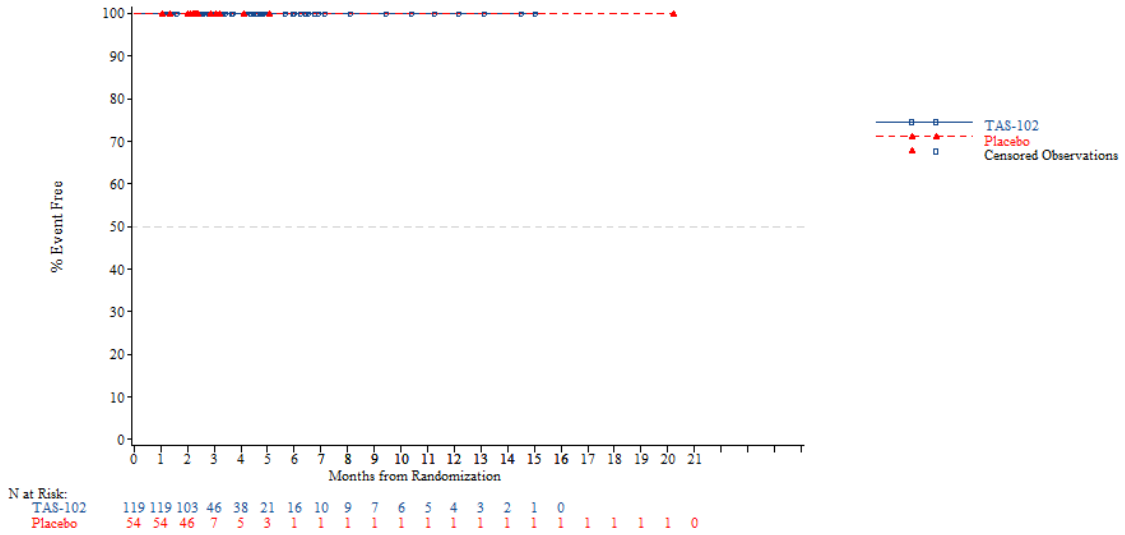
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

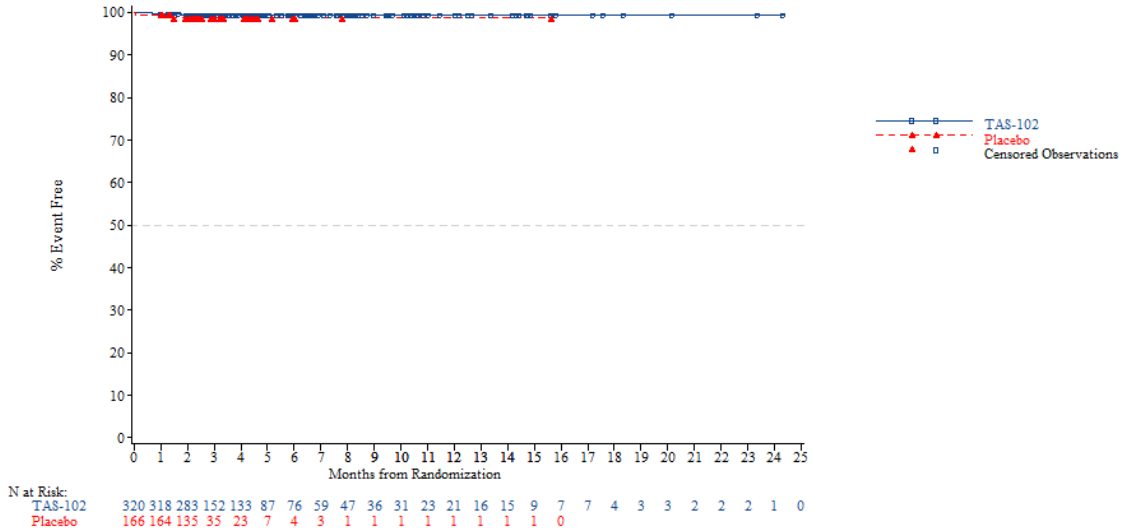


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

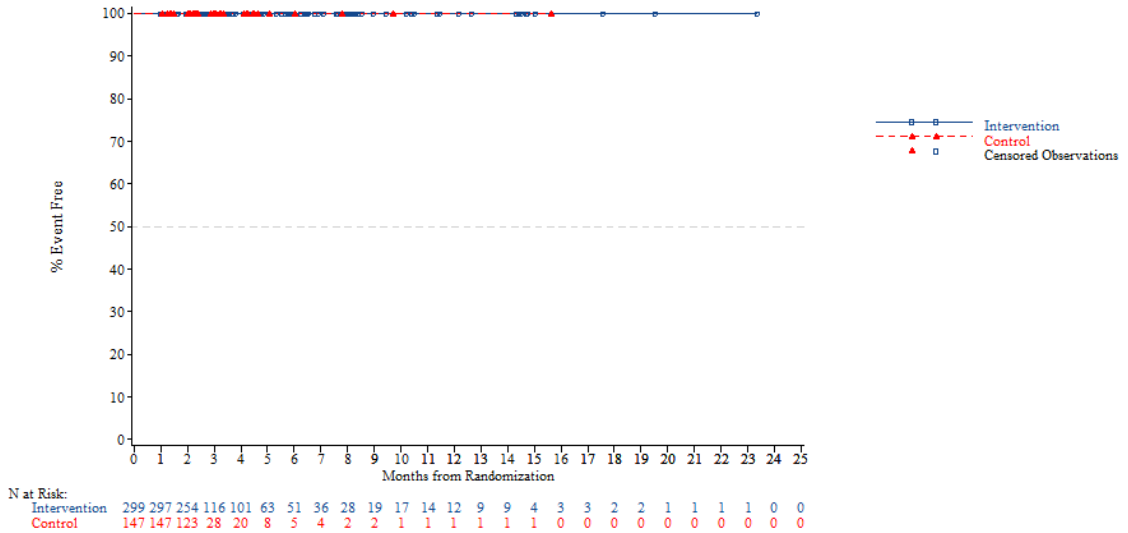
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

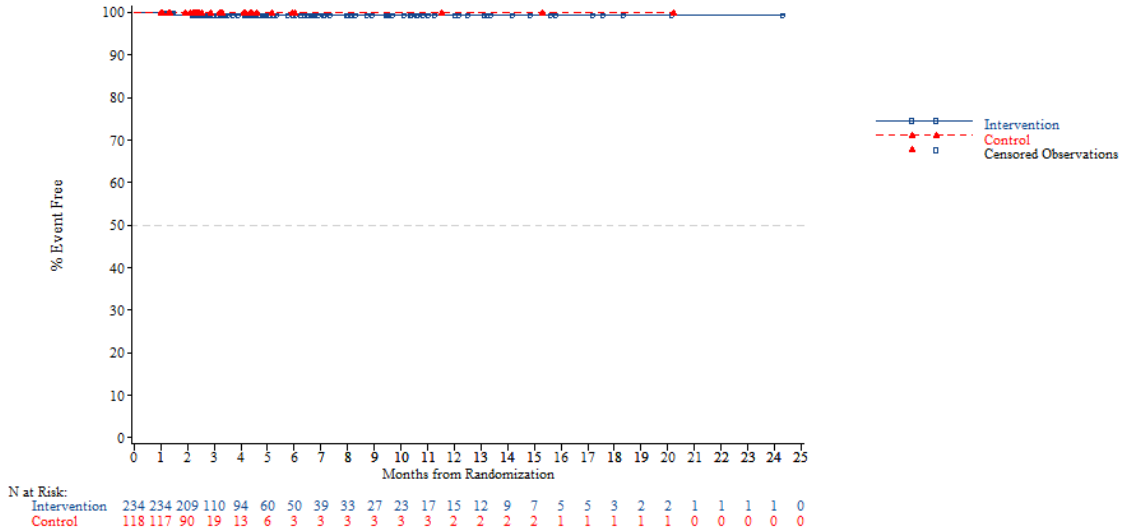


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Hiccups
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

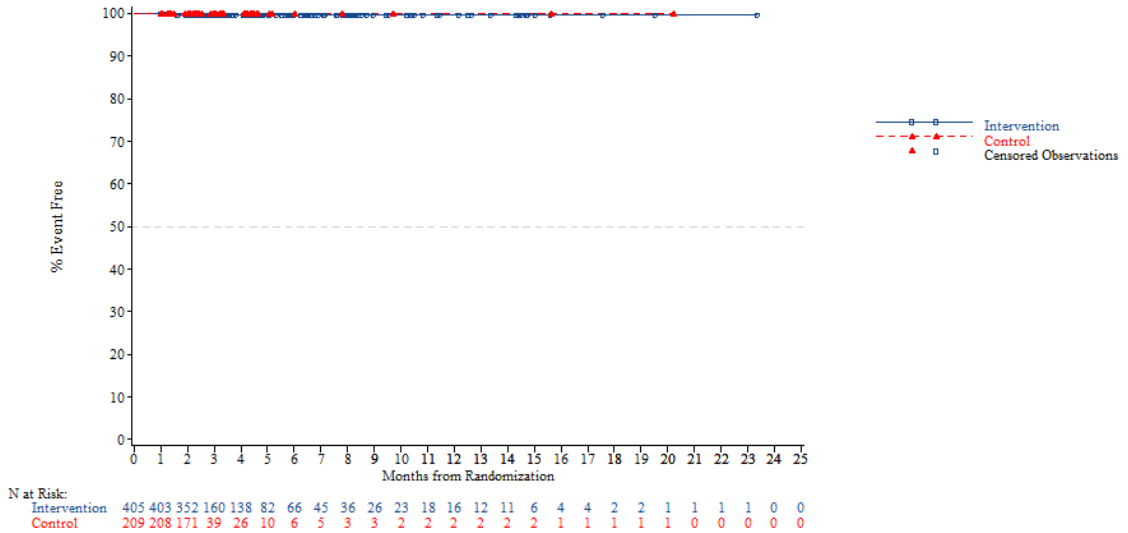
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Hiccups
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

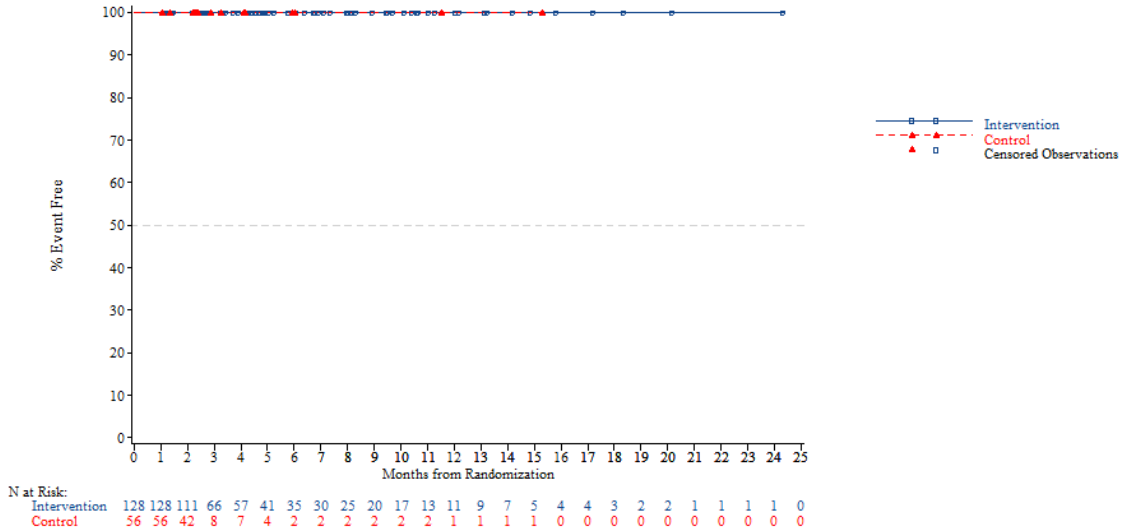


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Hiccups
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

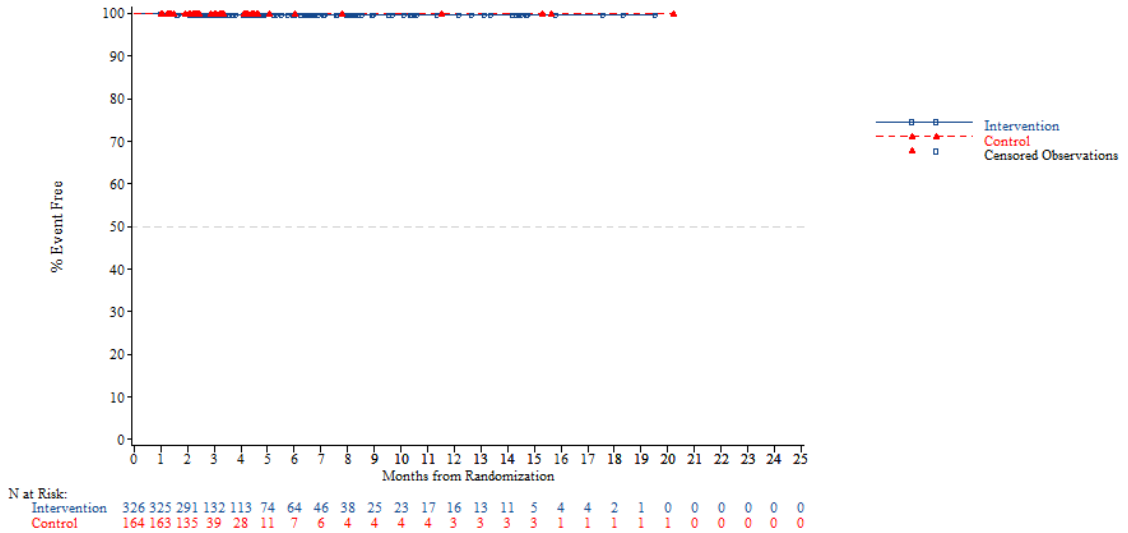
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Hiccups
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

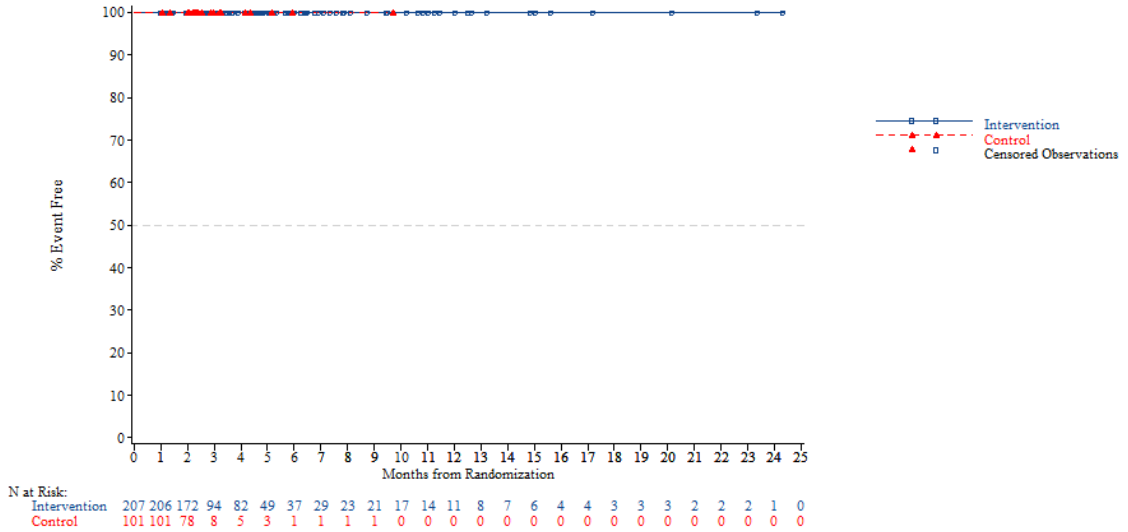


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Hiccups
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

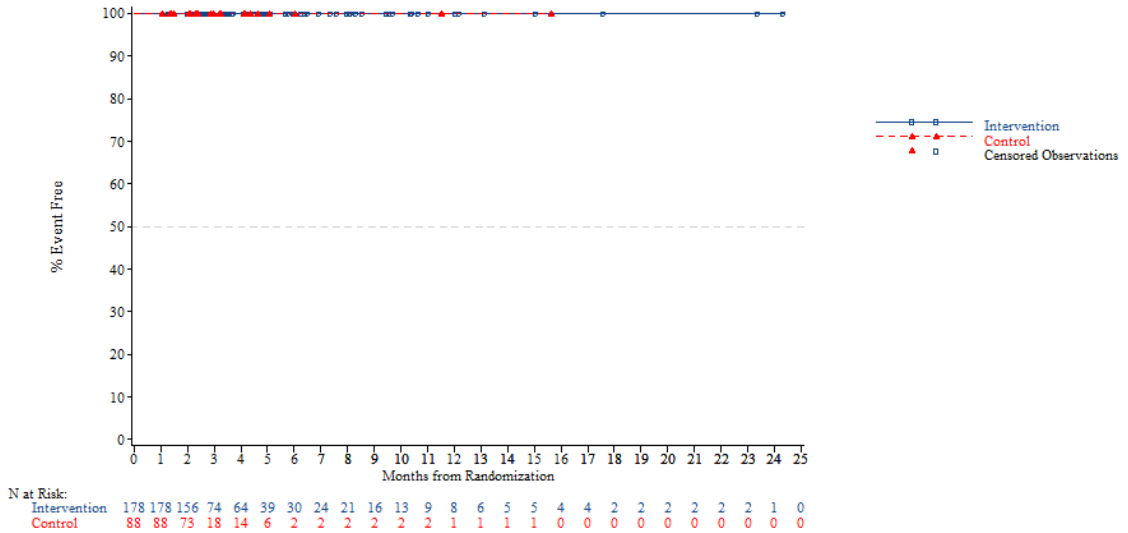
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Hiccups
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

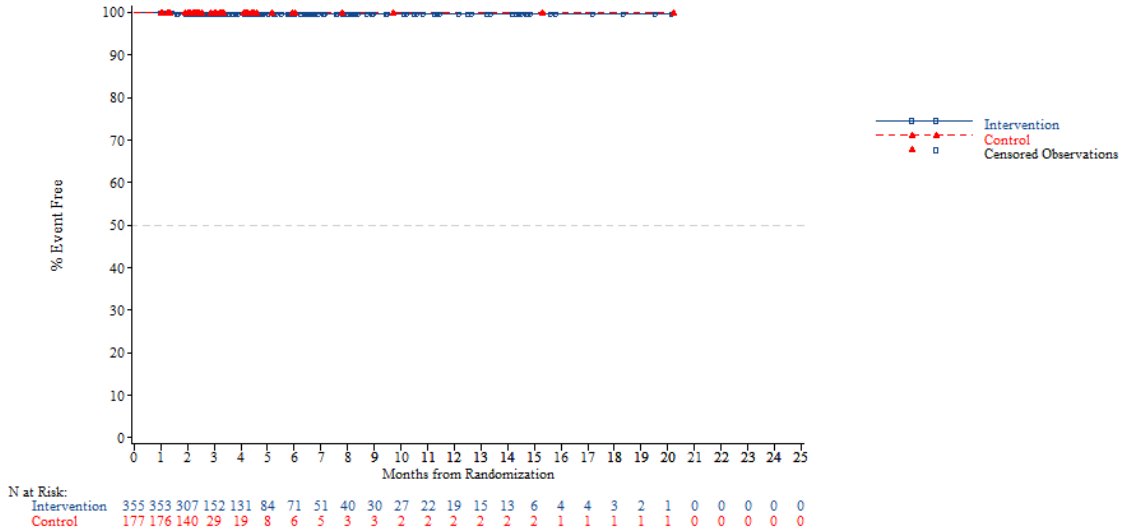


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Hiccups
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

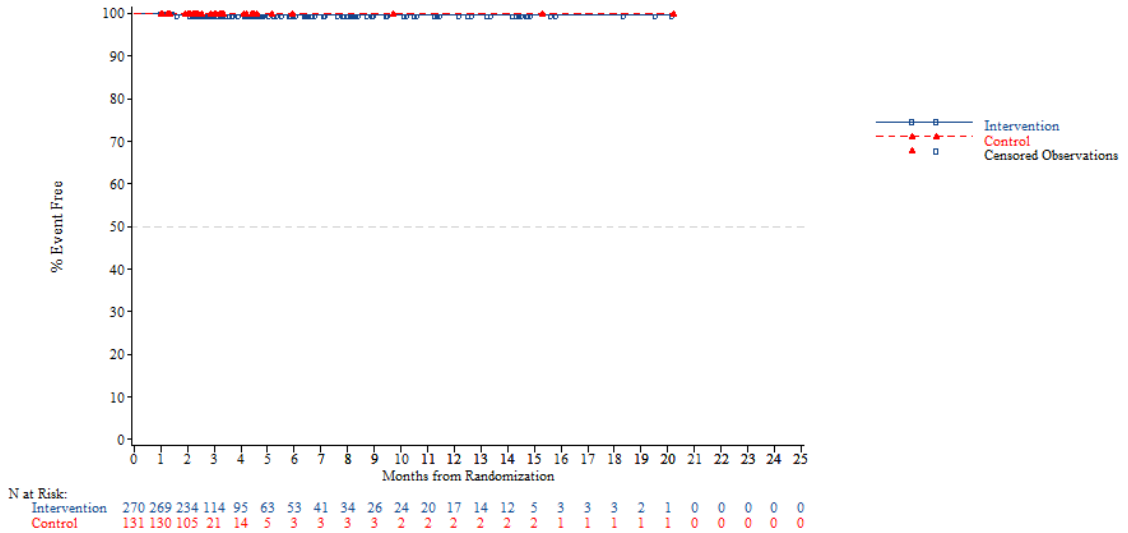
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Hiccups
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

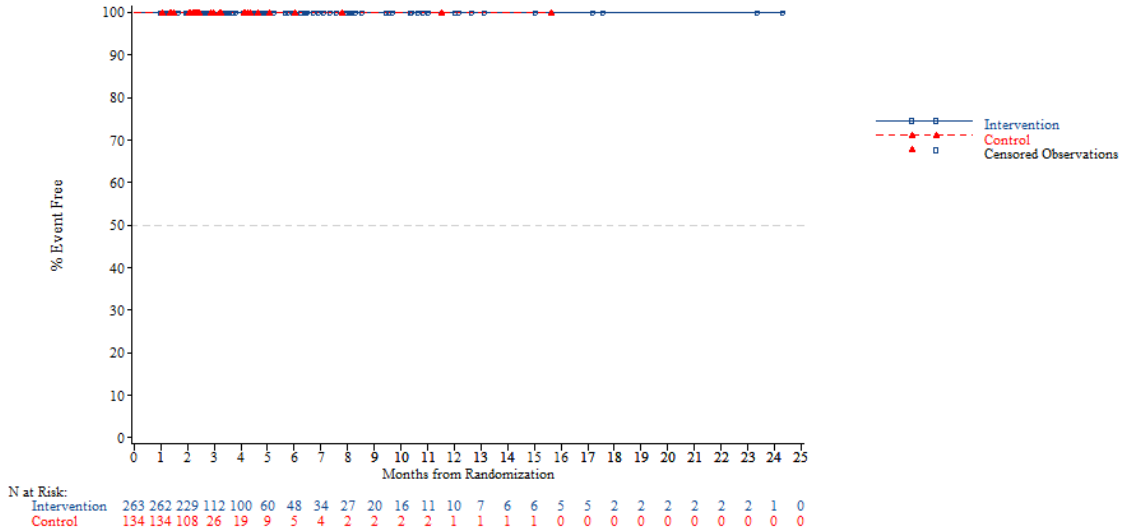


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Hiccups
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

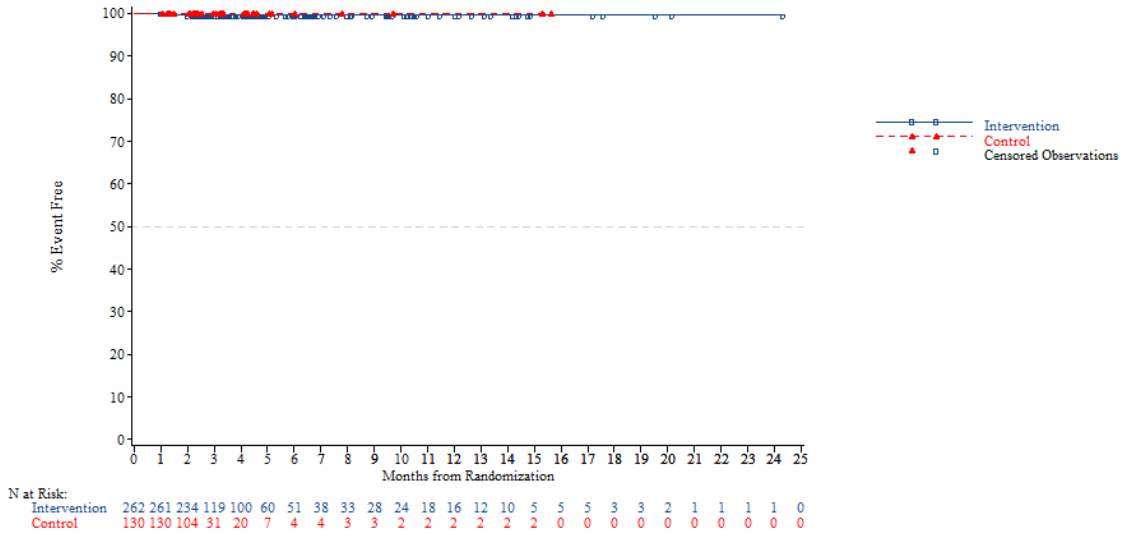
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Hiccups
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

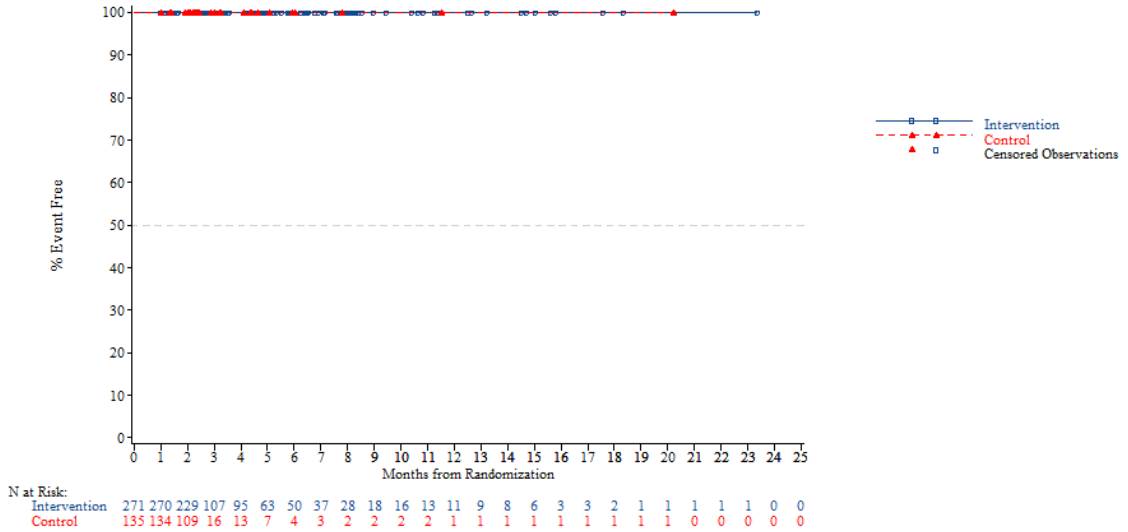


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Hiccups
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

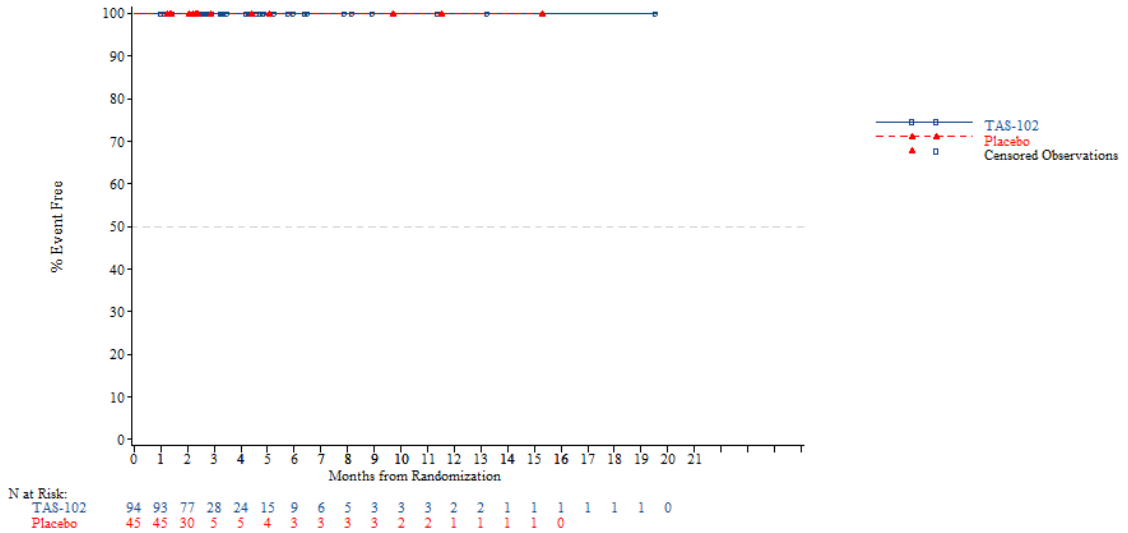
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Hiccups
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

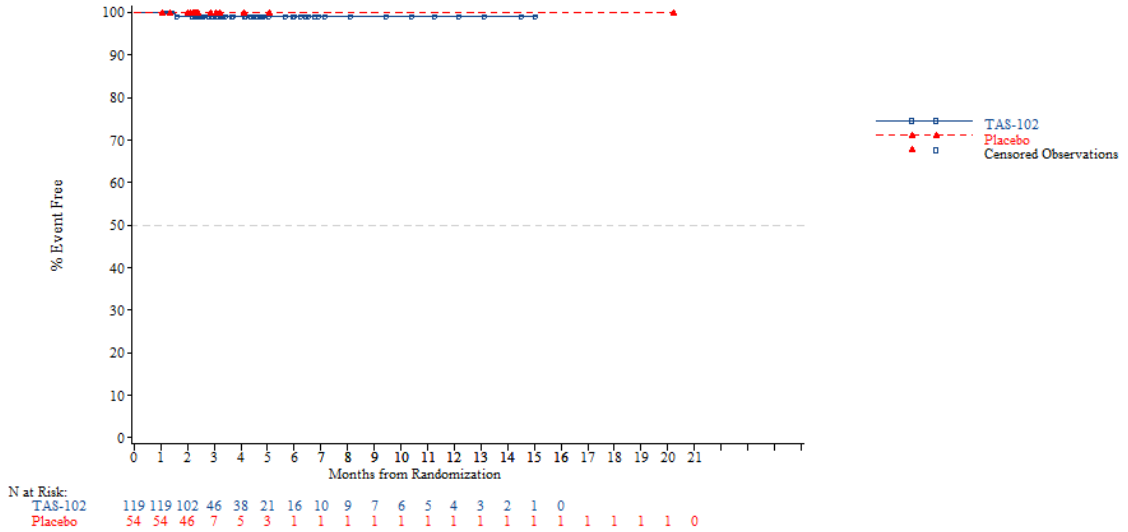


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Hiccups
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

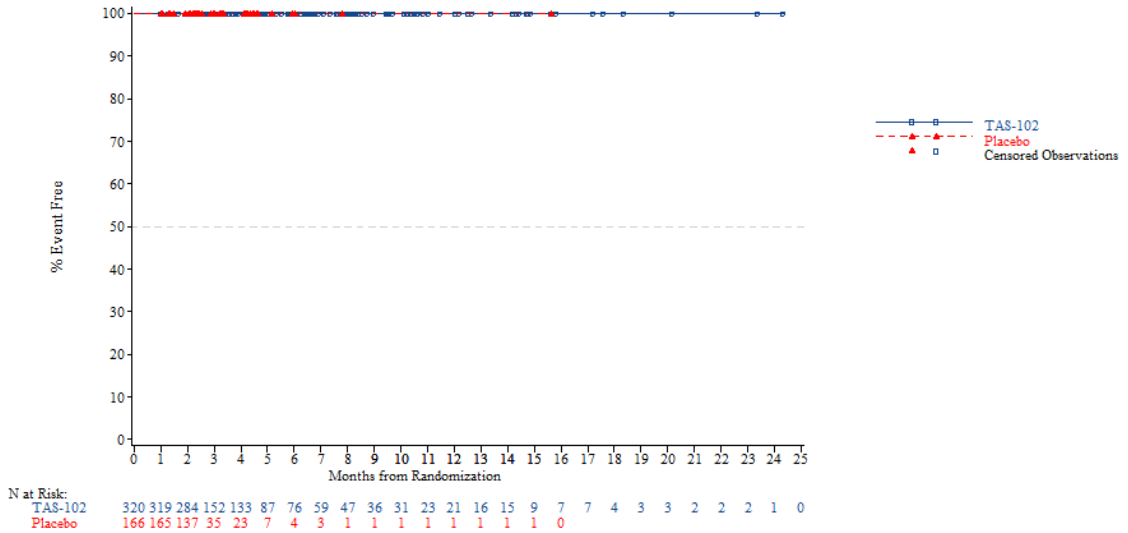
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Hiccups
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

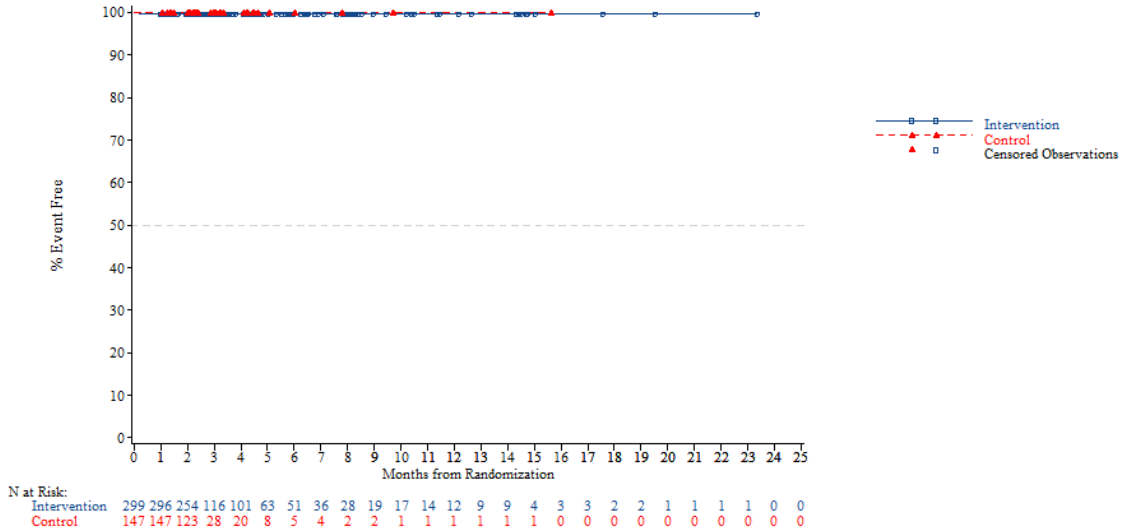


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Hiccups
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

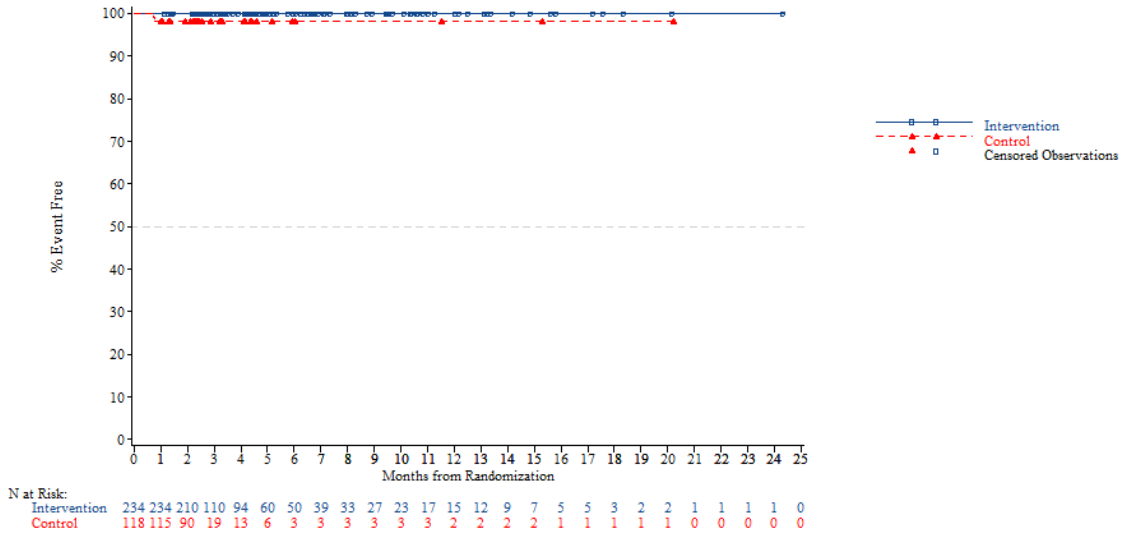
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pleural effusion
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

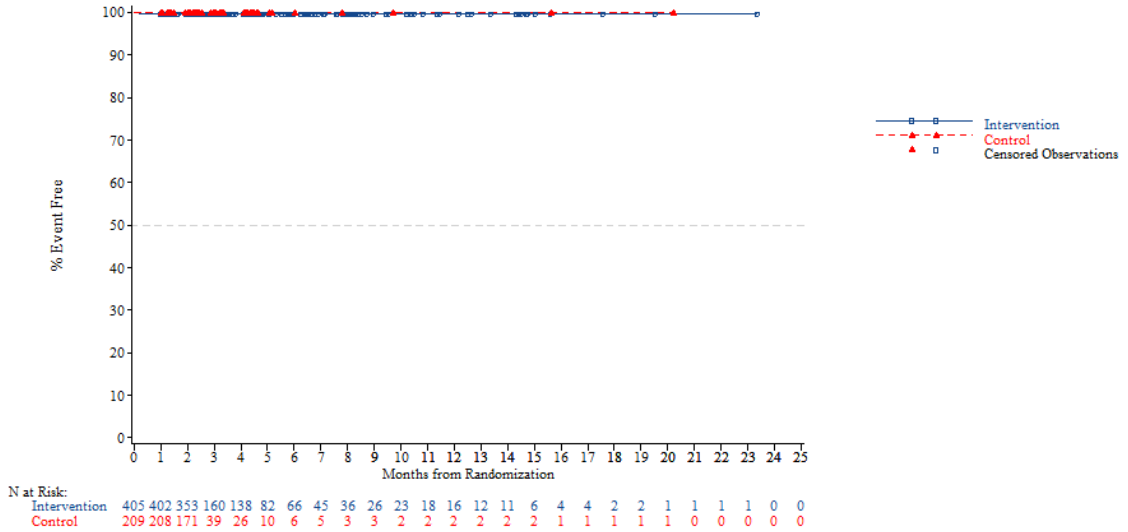


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pleural effusion
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

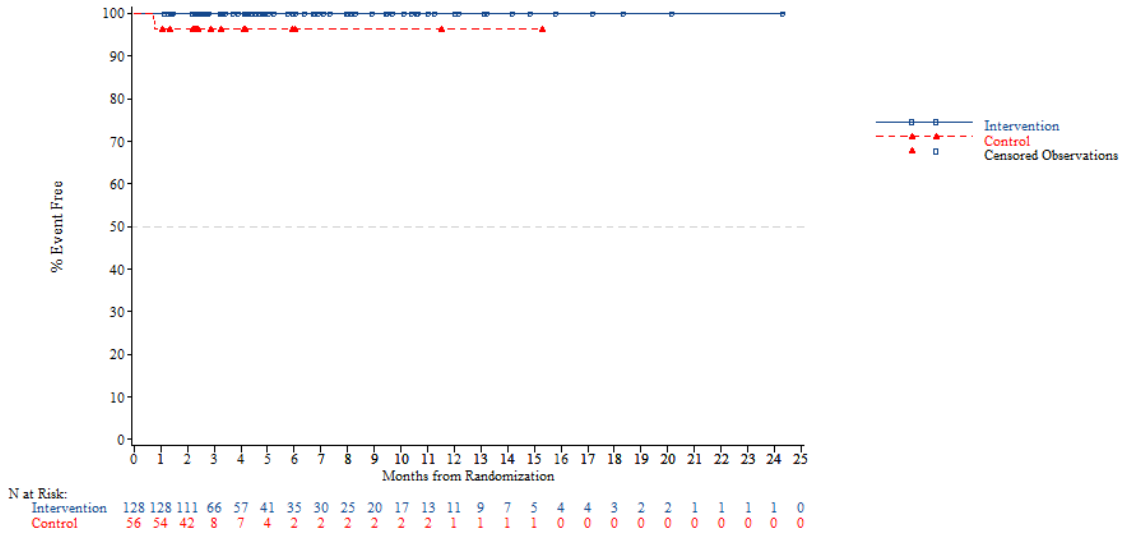
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pleural effusion
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

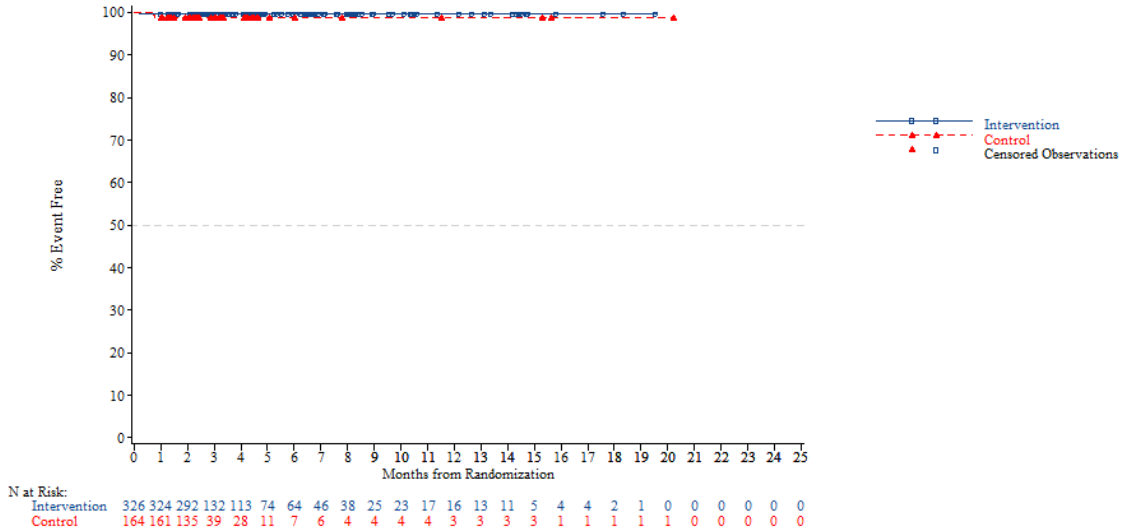


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pleural effusion
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

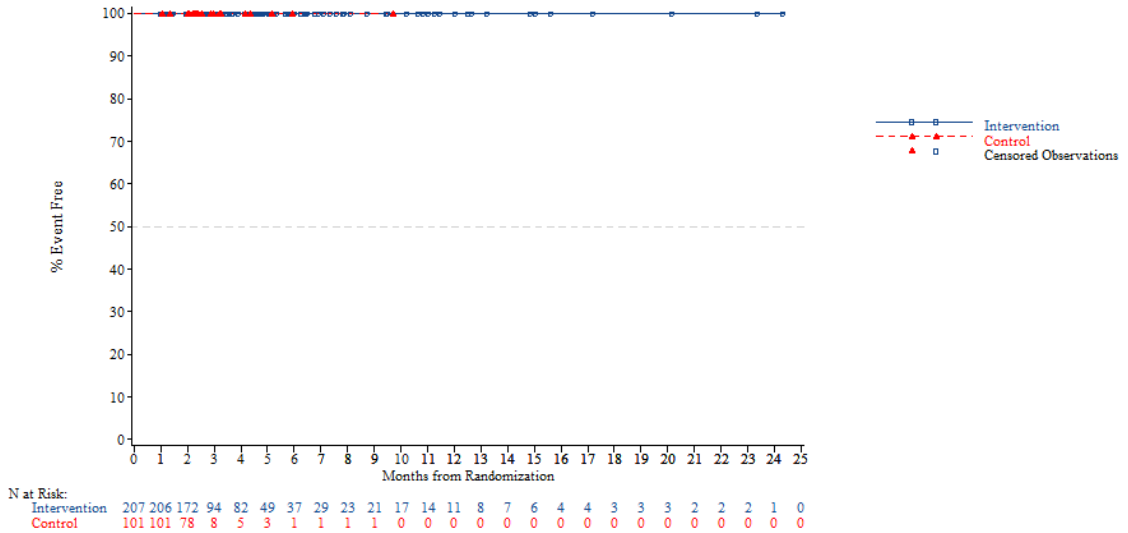
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pleural effusion
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

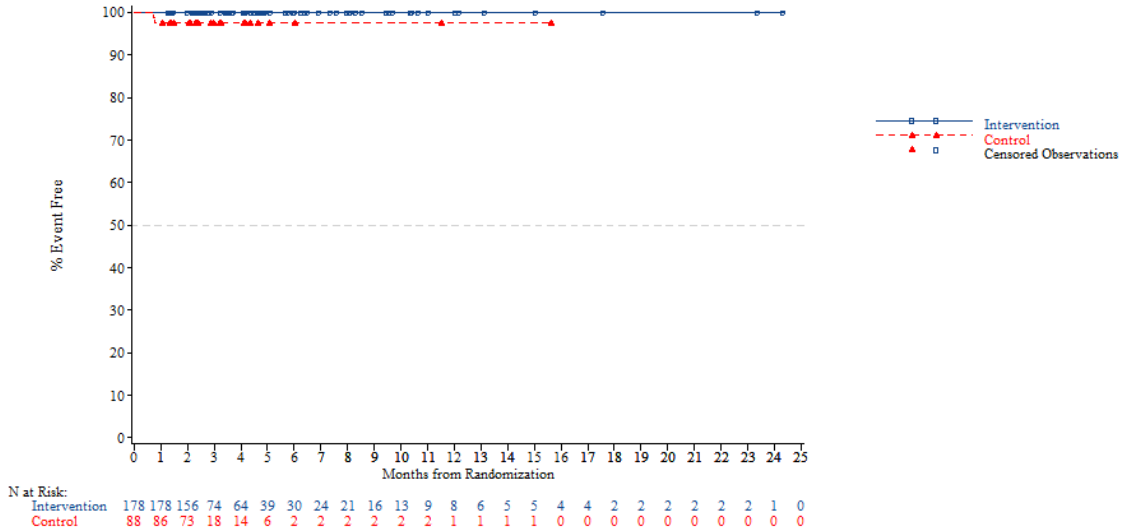


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pleural effusion
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

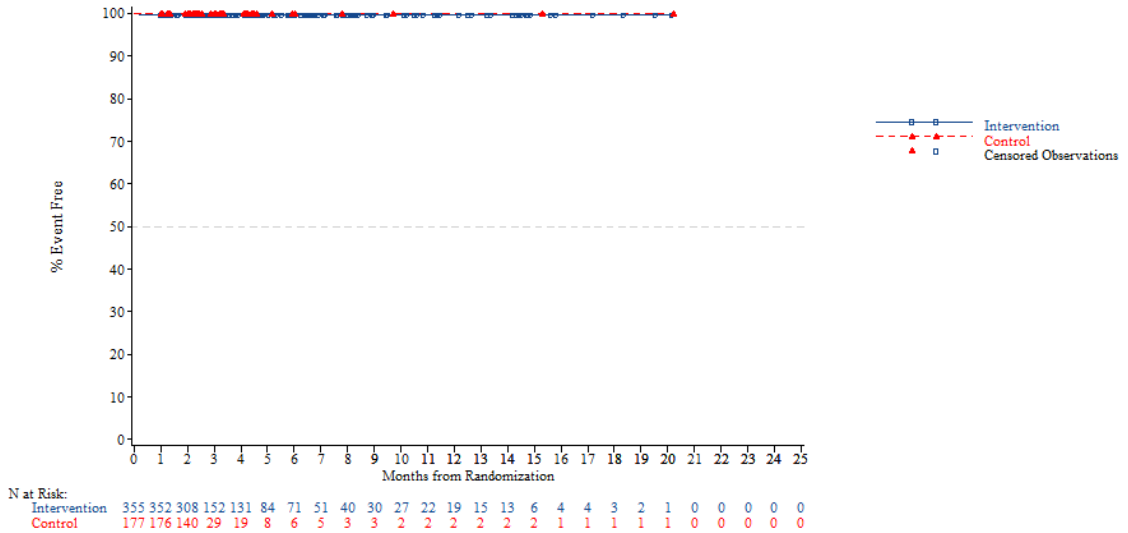
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pleural effusion
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

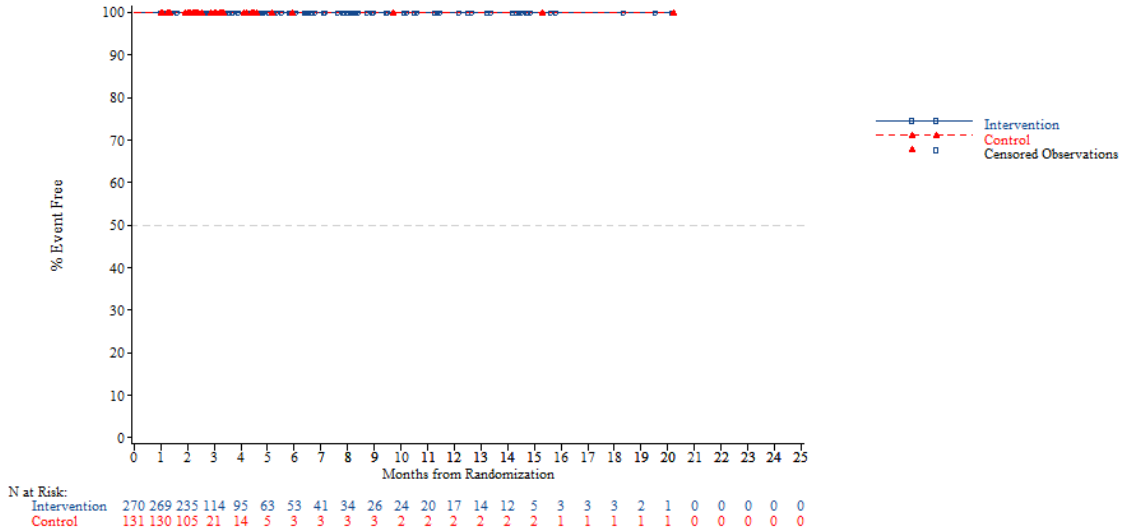


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pleural effusion
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

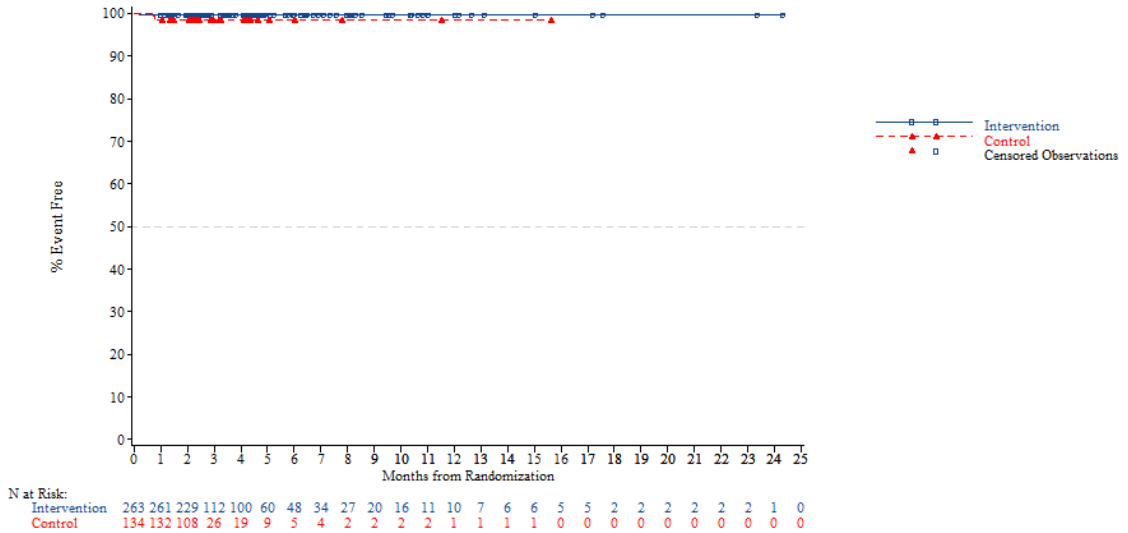
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pleural effusion
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

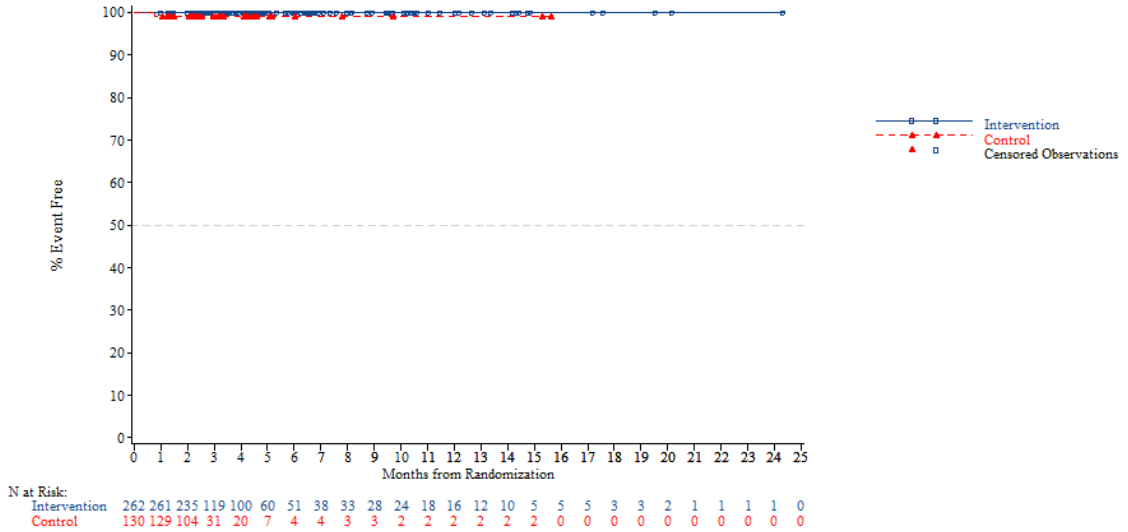


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pleural effusion
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

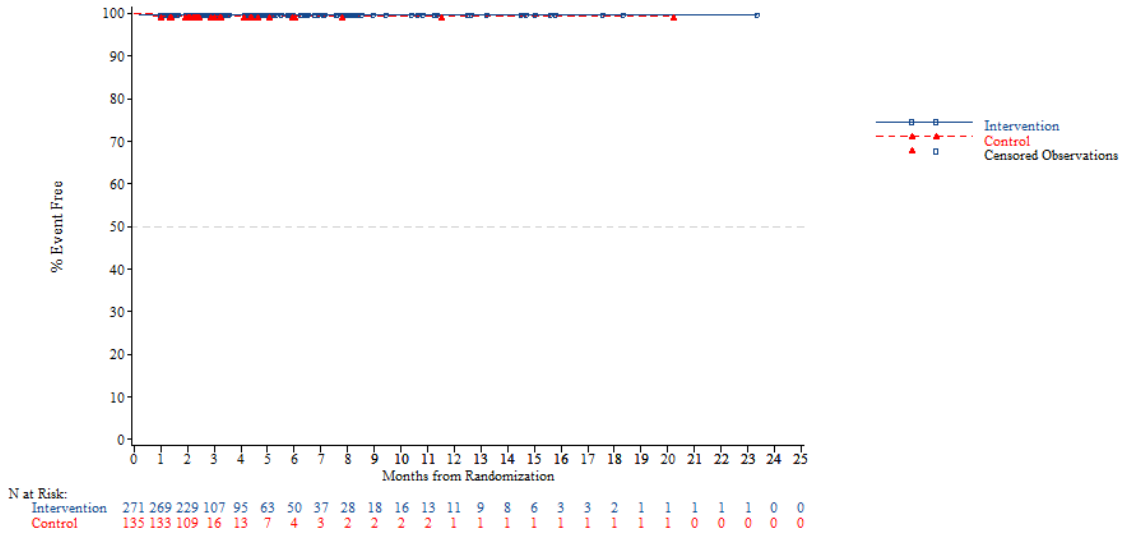
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pleural effusion
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

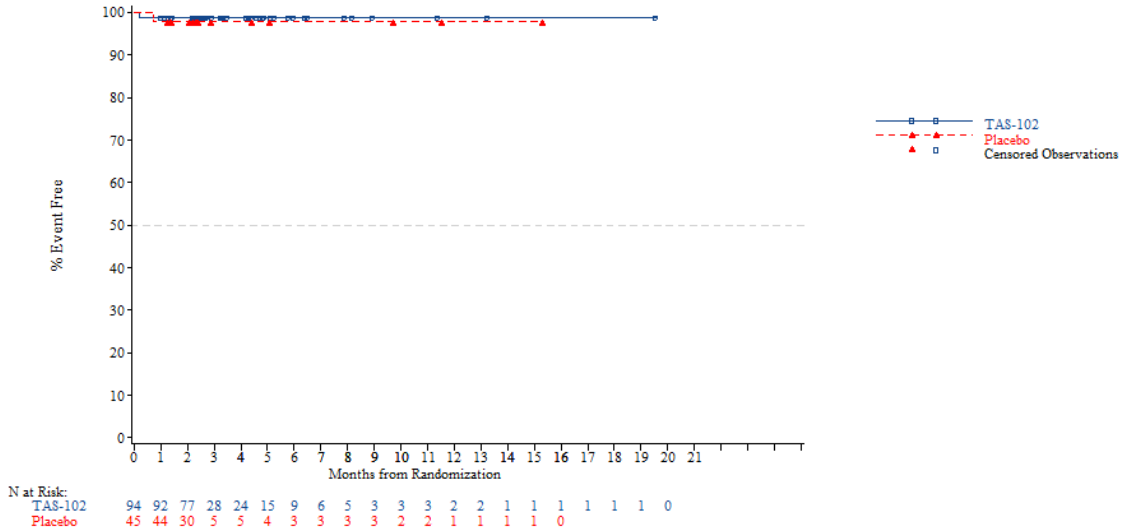


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pleural effusion
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

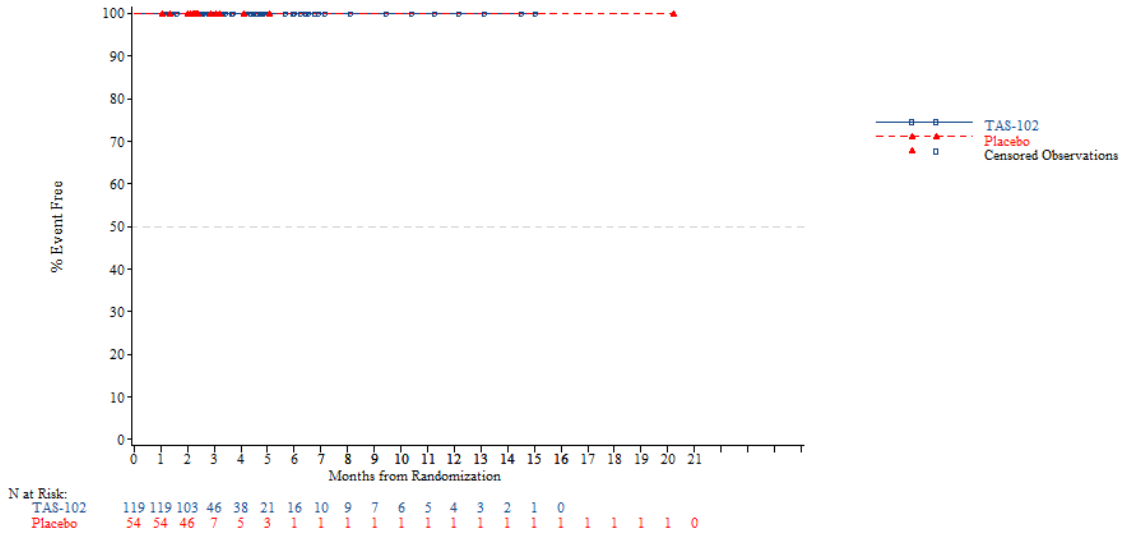
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pleural effusion
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

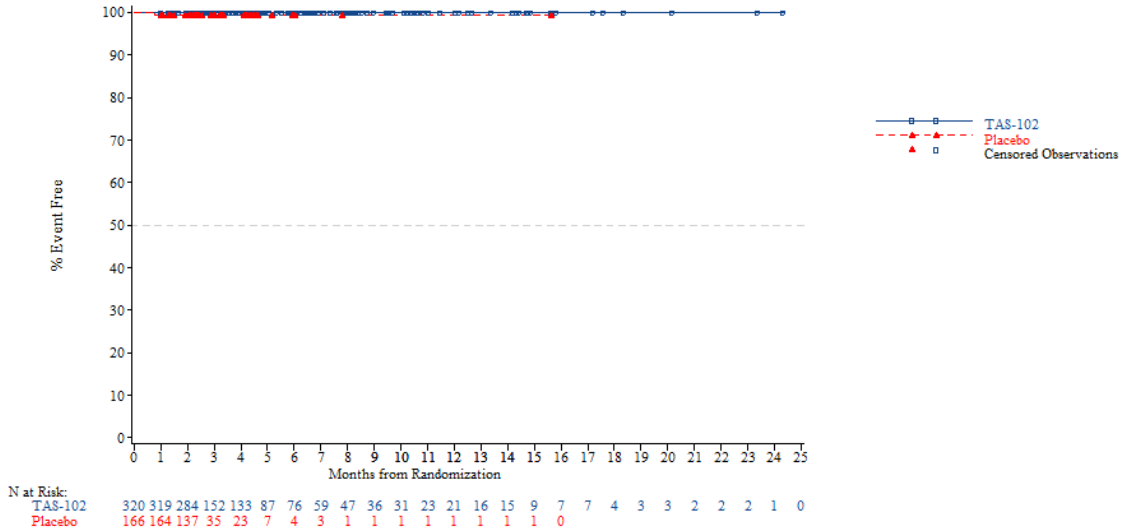


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pleural effusion
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

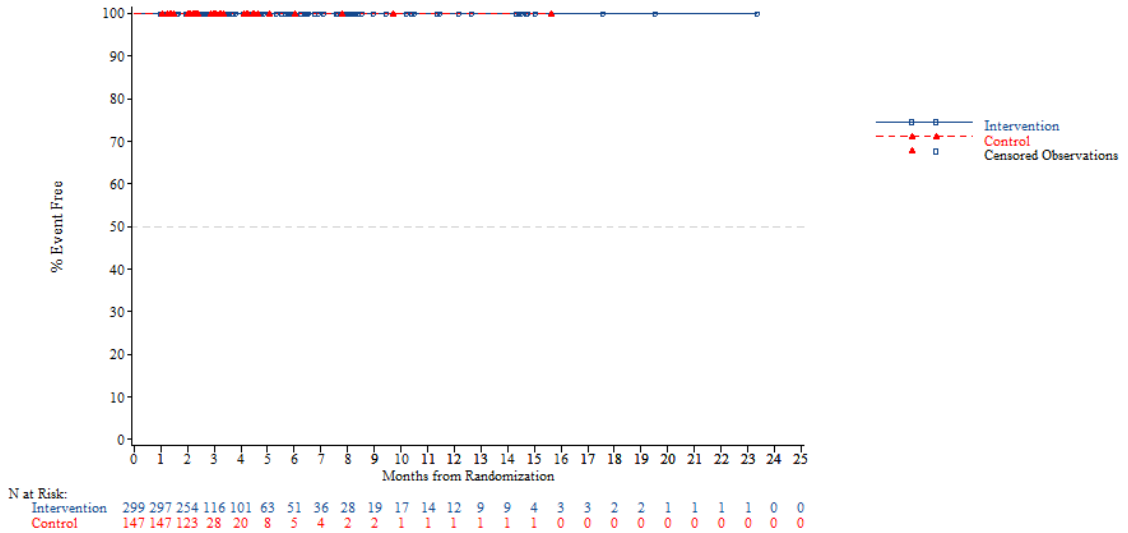
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pleural effusion
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

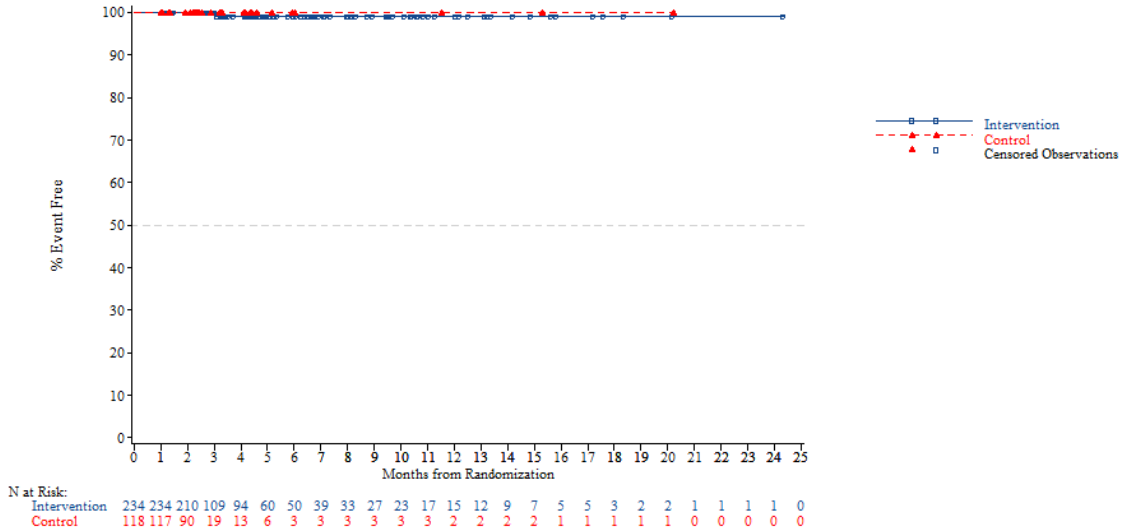


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pulmonary embolism
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

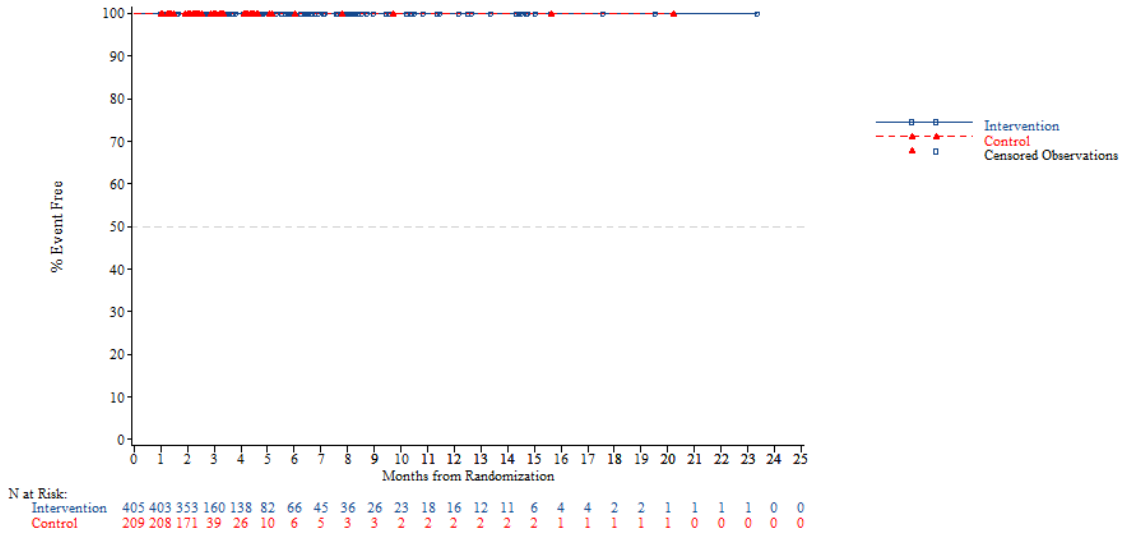
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pulmonary embolism
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

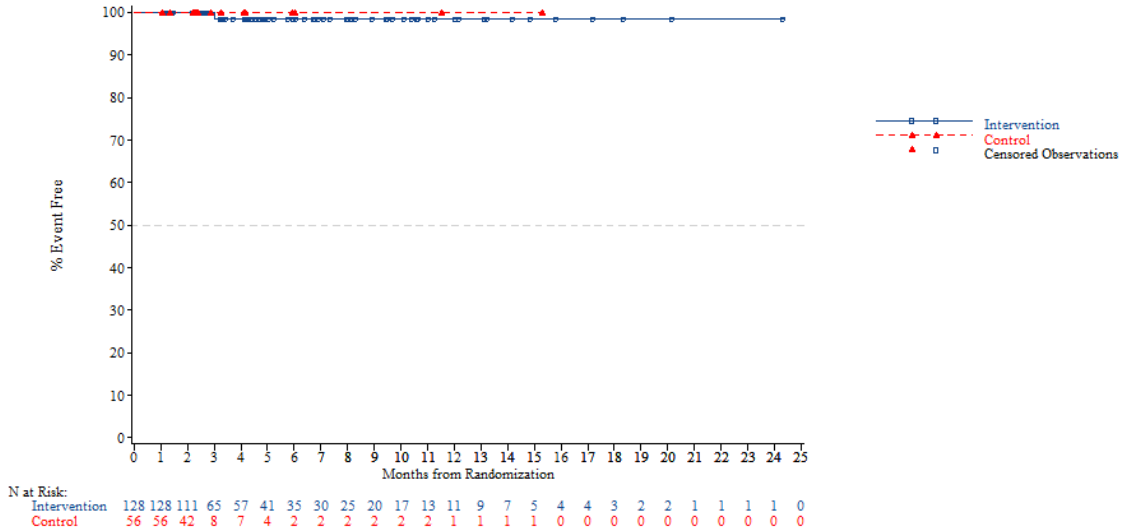


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pulmonary embolism
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

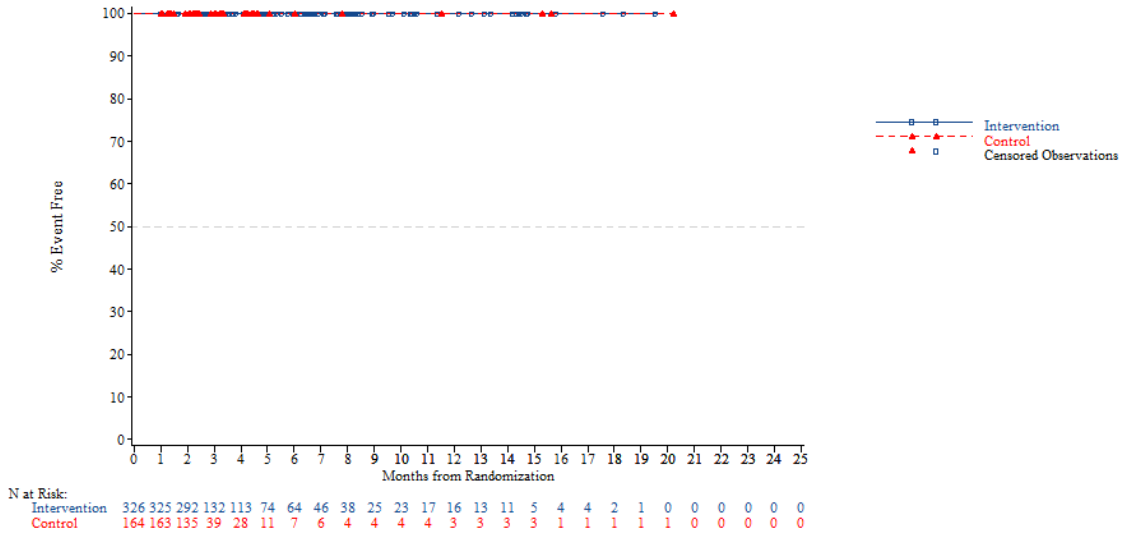
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pulmonary embolism
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

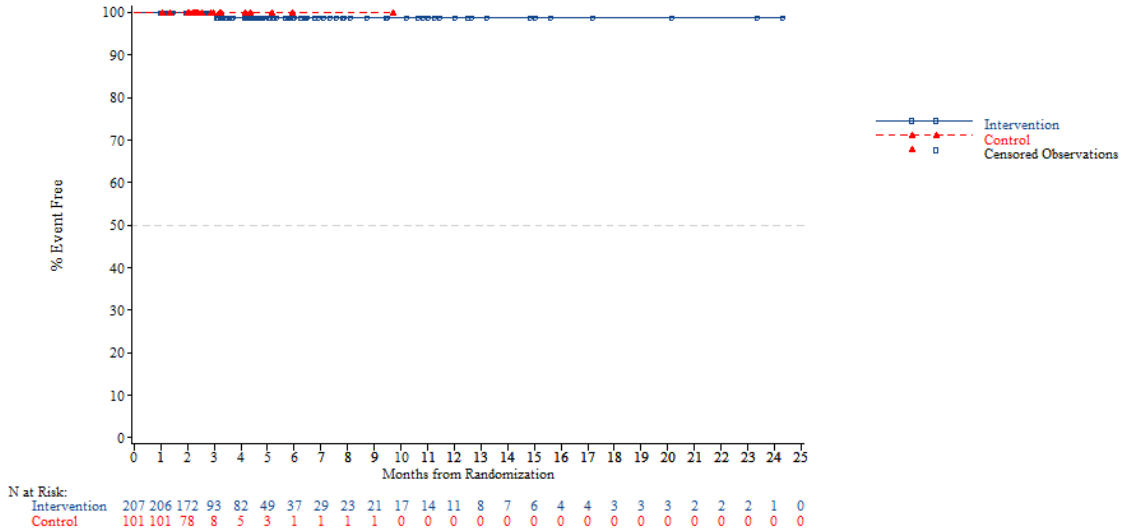


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pulmonary embolism
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

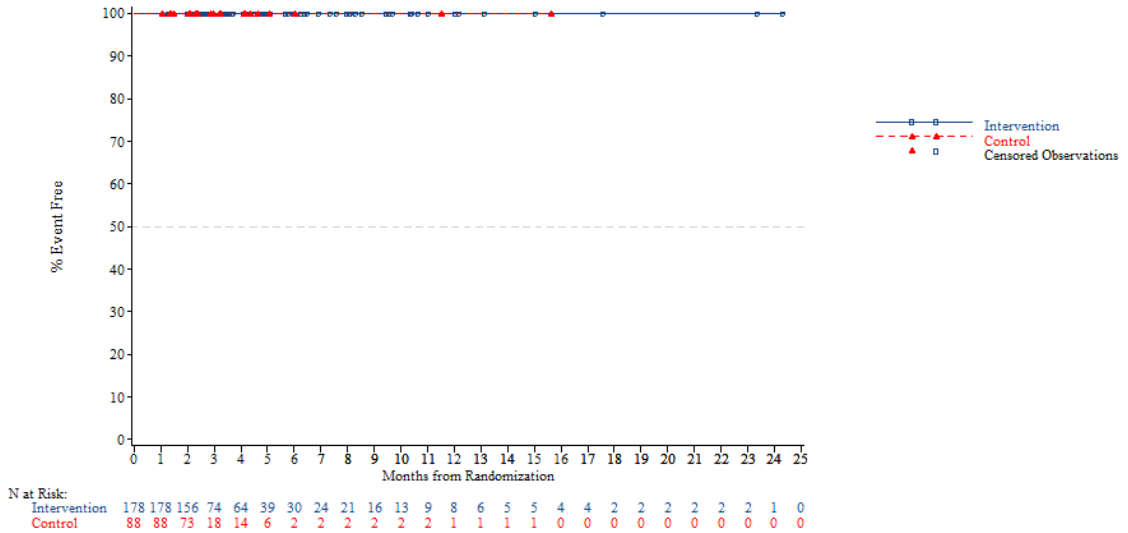
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pulmonary embolism
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

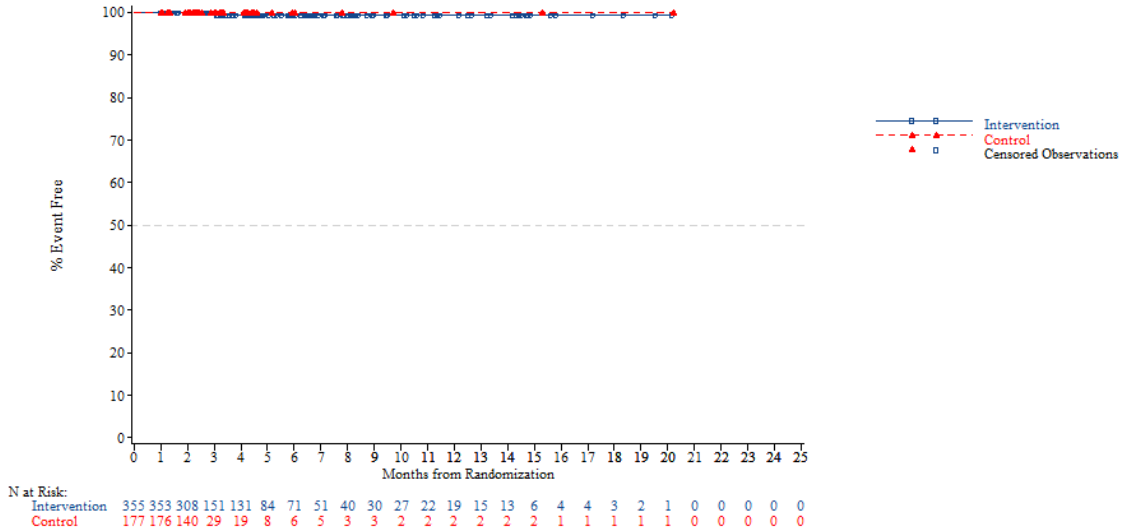


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pulmonary embolism
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

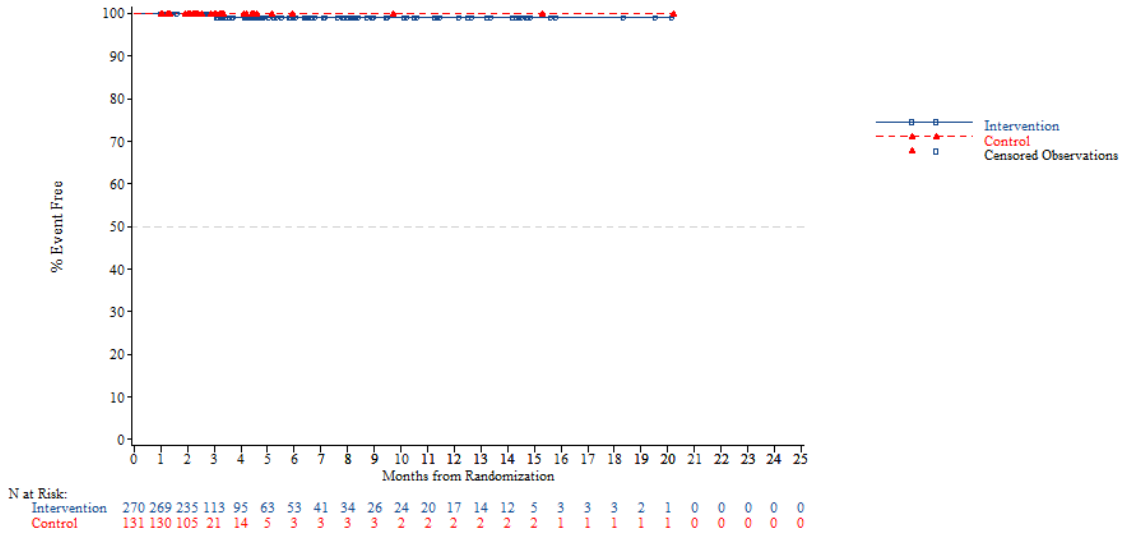
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pulmonary embolism
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

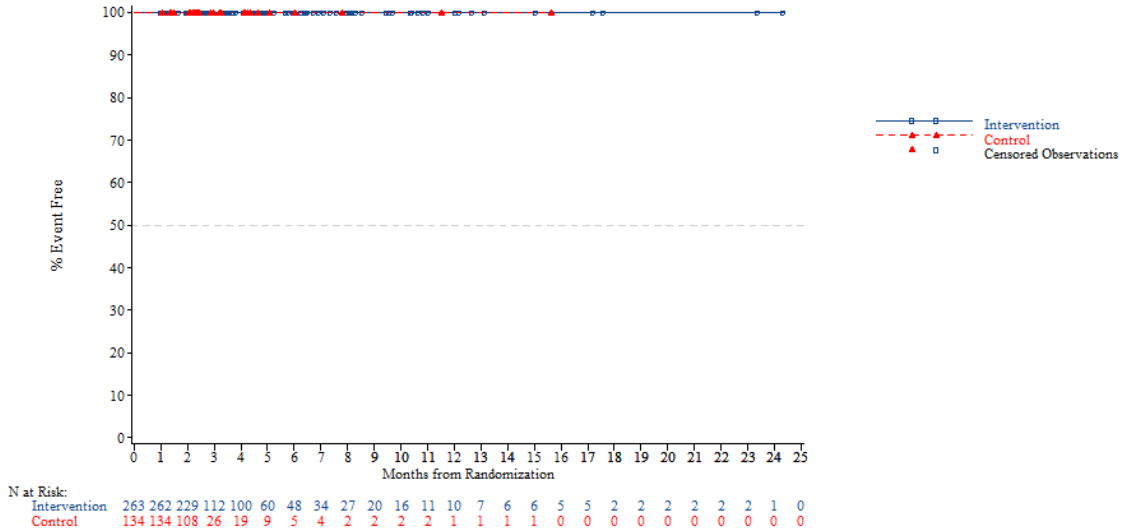


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pulmonary embolism
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

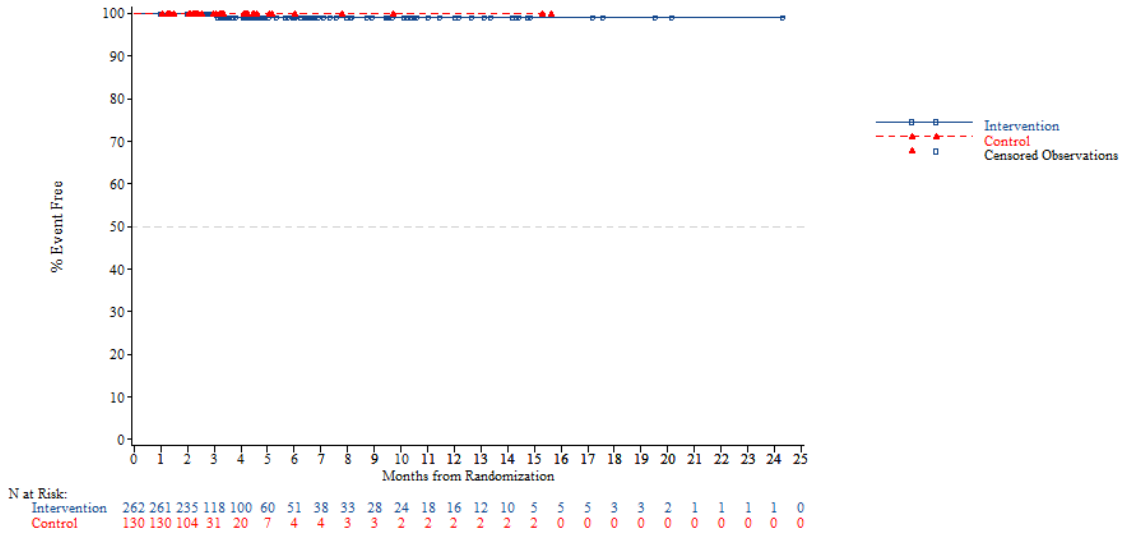
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pulmonary embolism
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

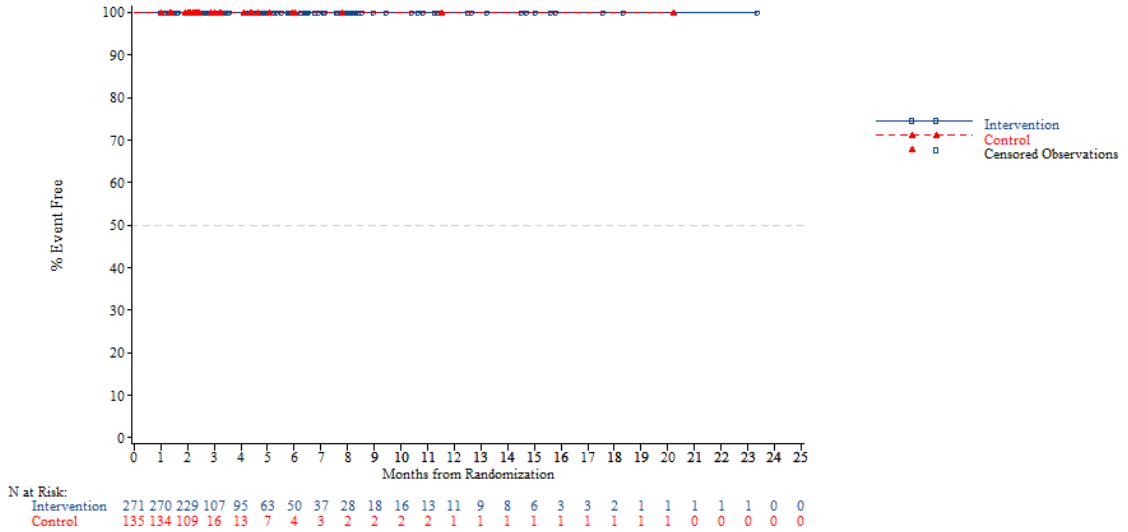


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pulmonary embolism
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

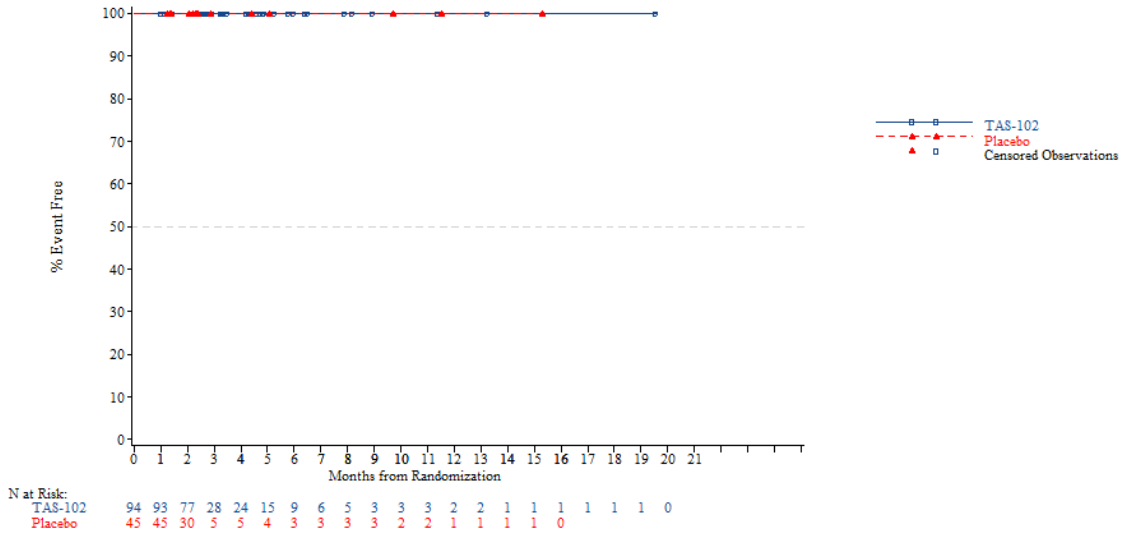
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pulmonary embolism
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

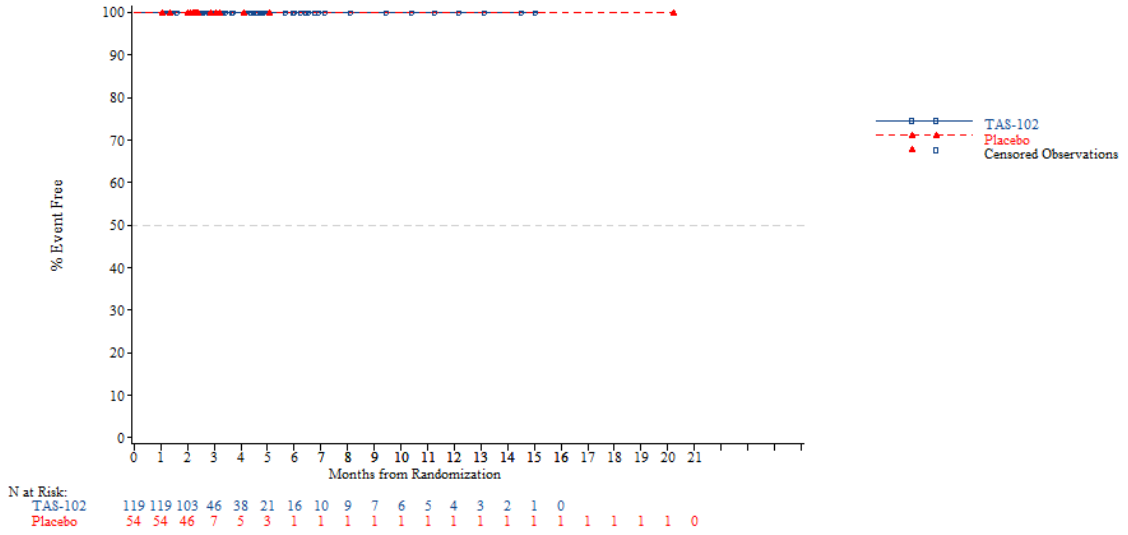


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pulmonary embolism
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

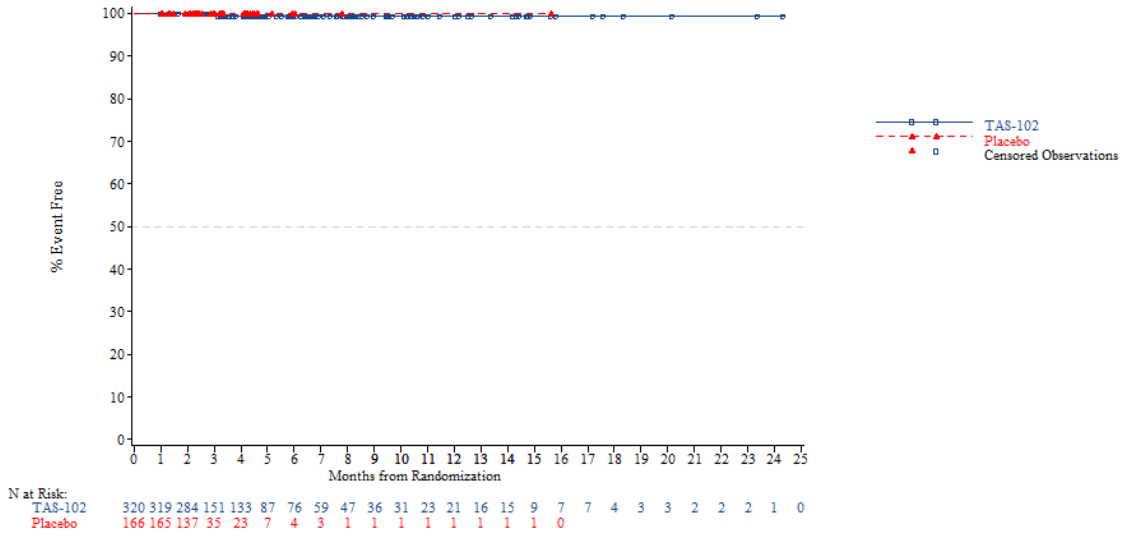
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pulmonary embolism
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

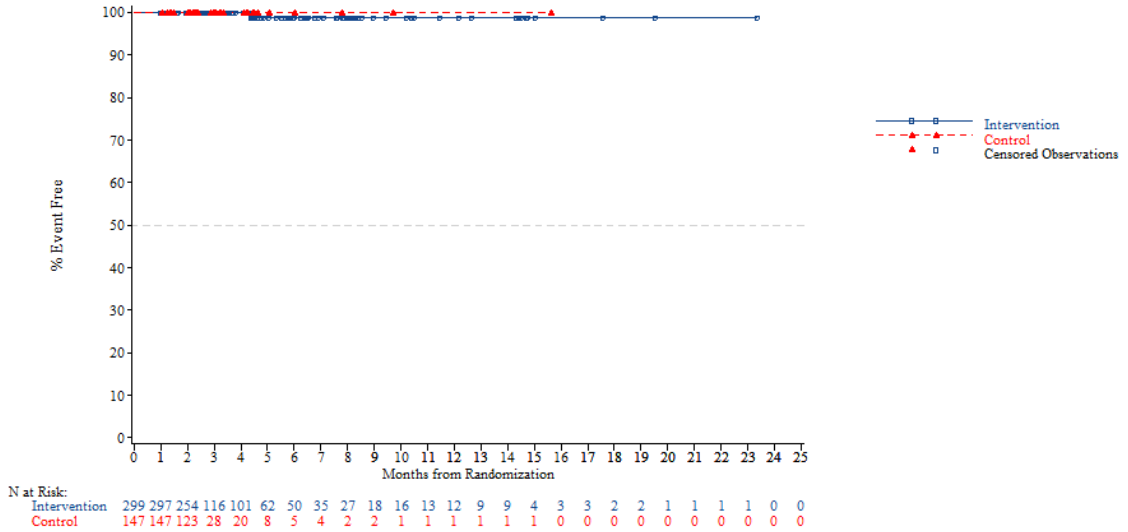


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pulmonary embolism
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

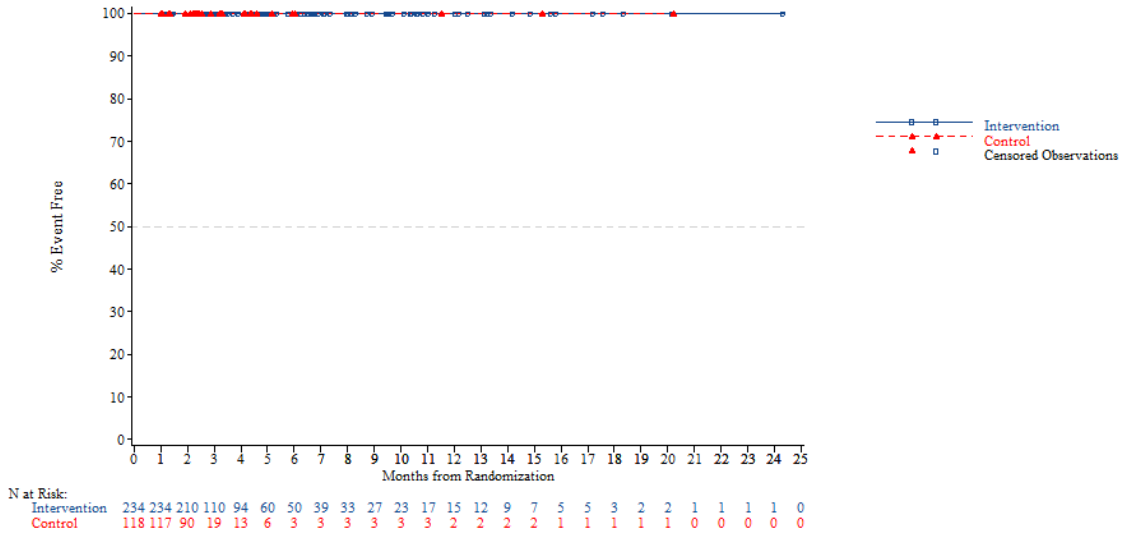
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Skin and subcutaneous tissue disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

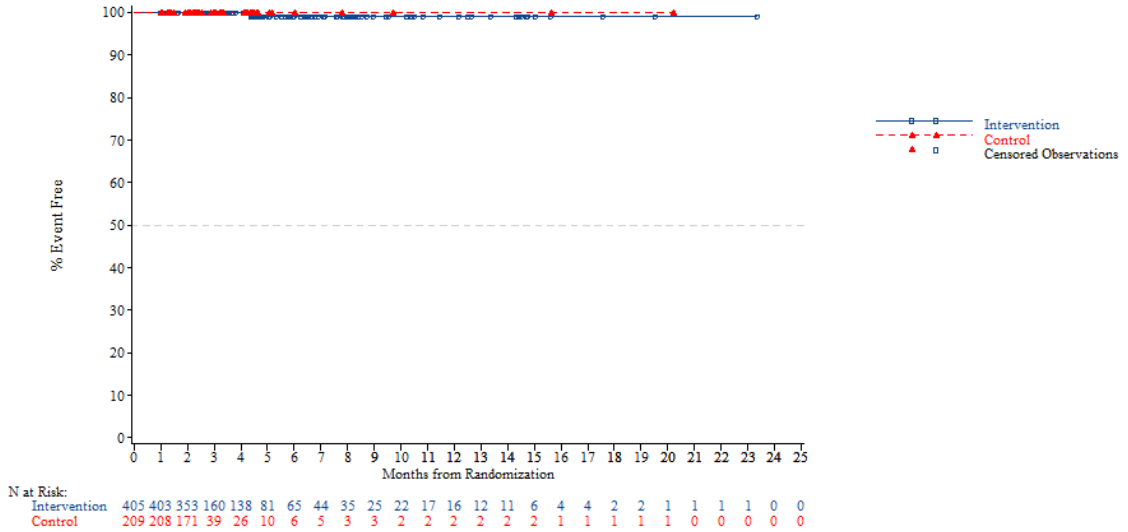


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Skin and subcutaneous tissue disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

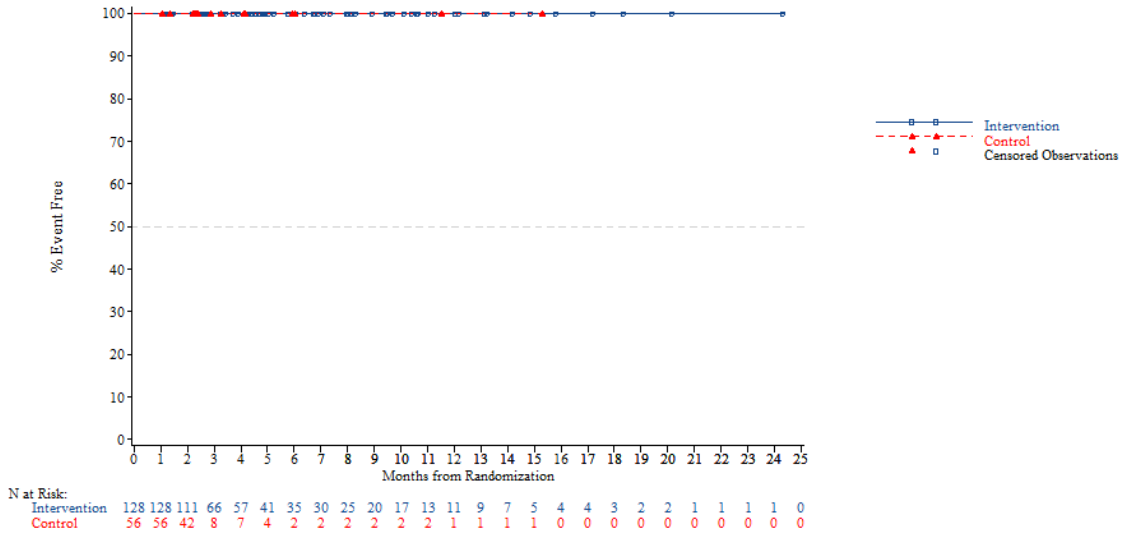
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Skin and subcutaneous tissue disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

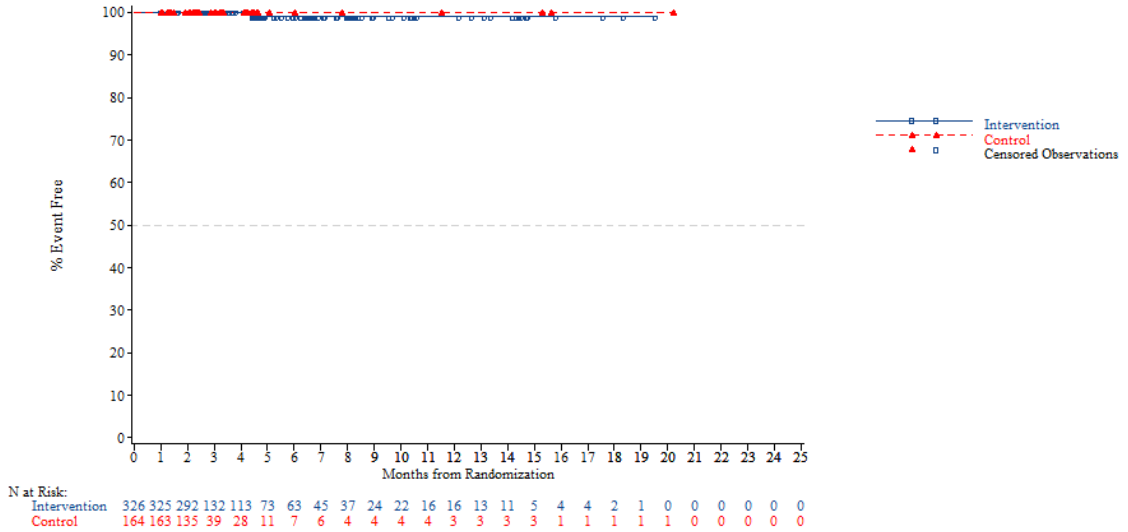


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Skin and subcutaneous tissue disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

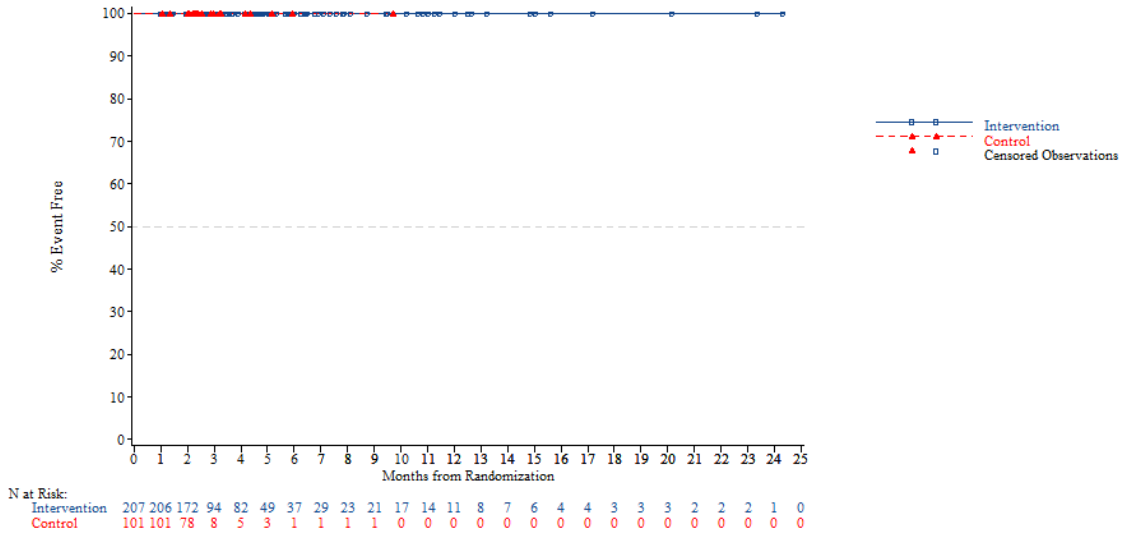
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Skin and subcutaneous tissue disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

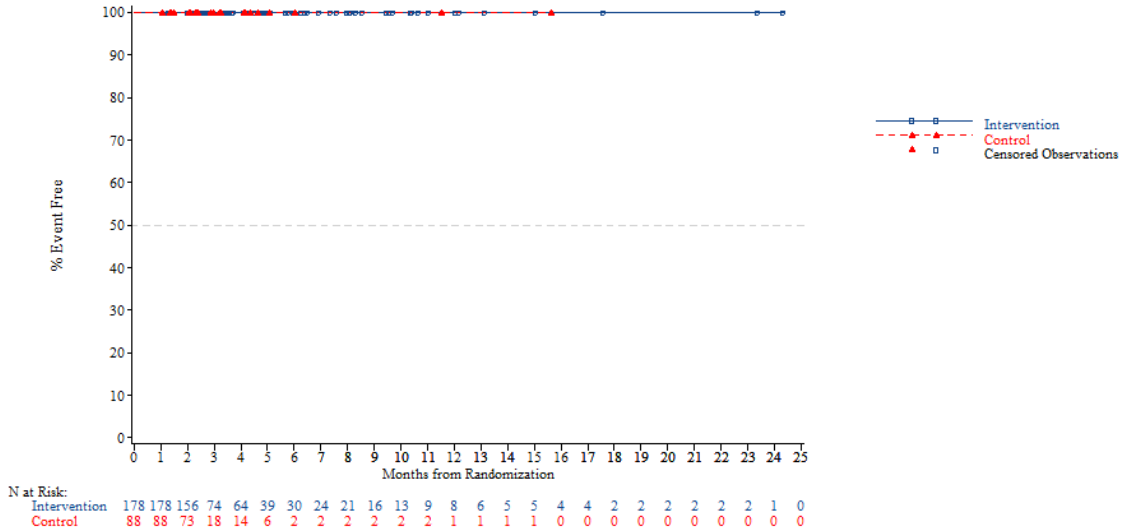


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Skin and subcutaneous tissue disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

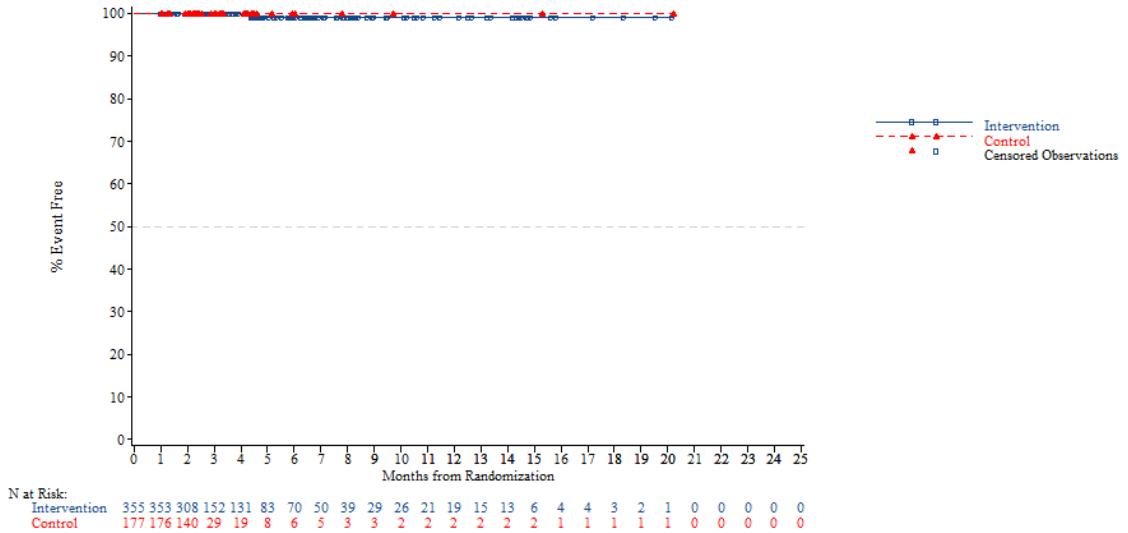
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Skin and subcutaneous tissue disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

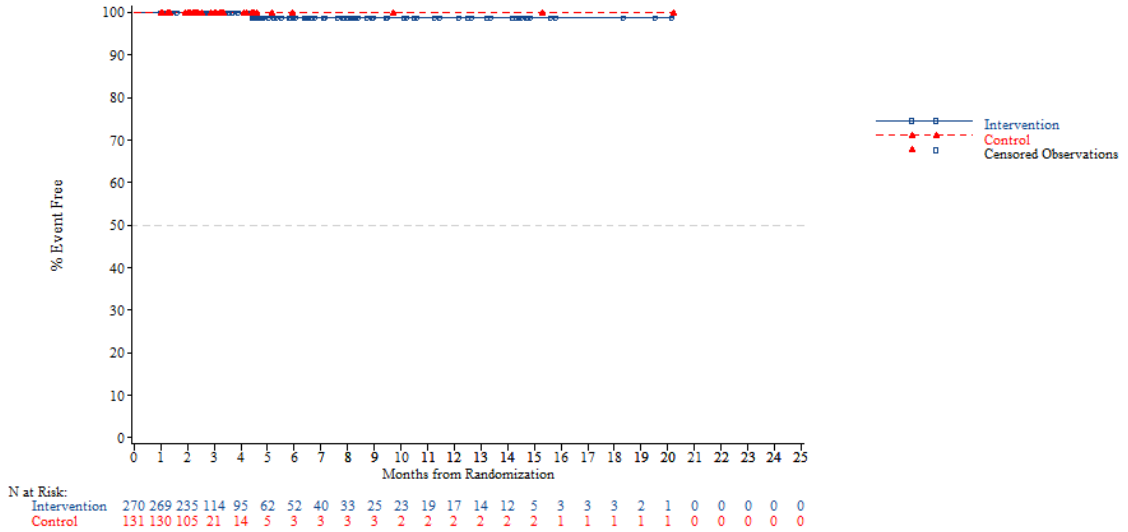


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Skin and subcutaneous tissue disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

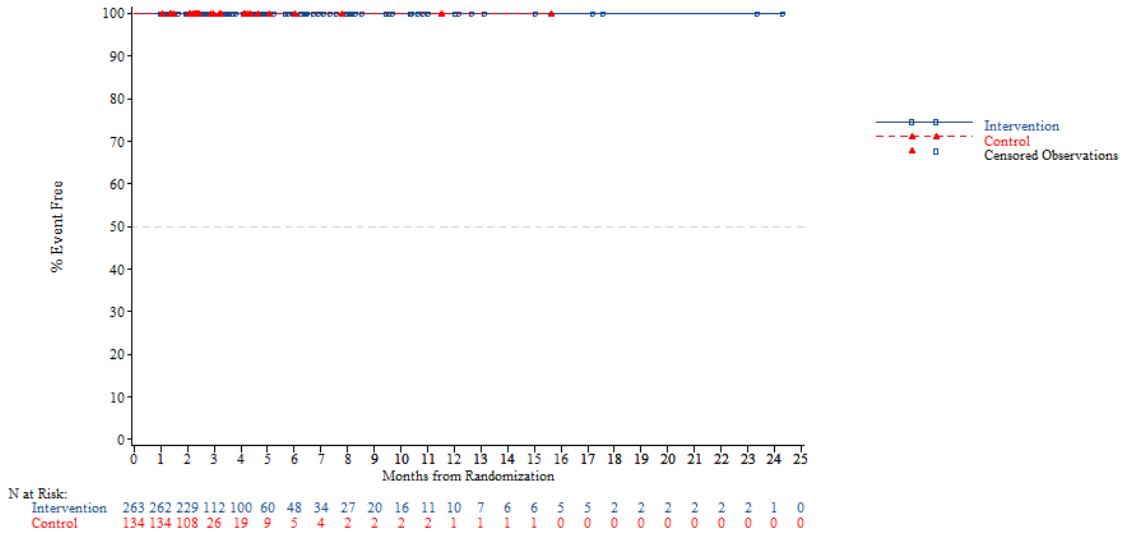
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Skin and subcutaneous tissue disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

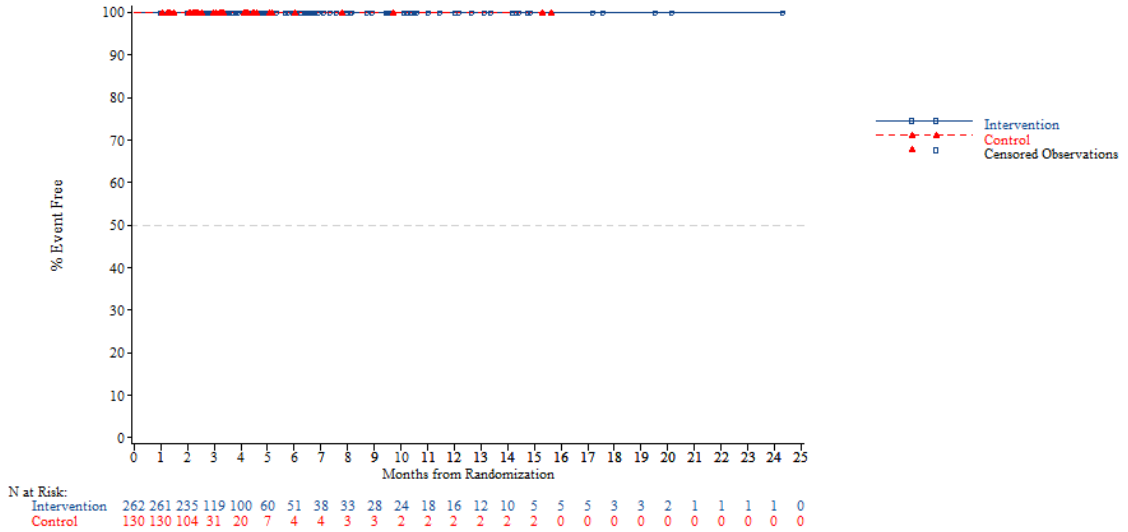


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Skin and subcutaneous tissue disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

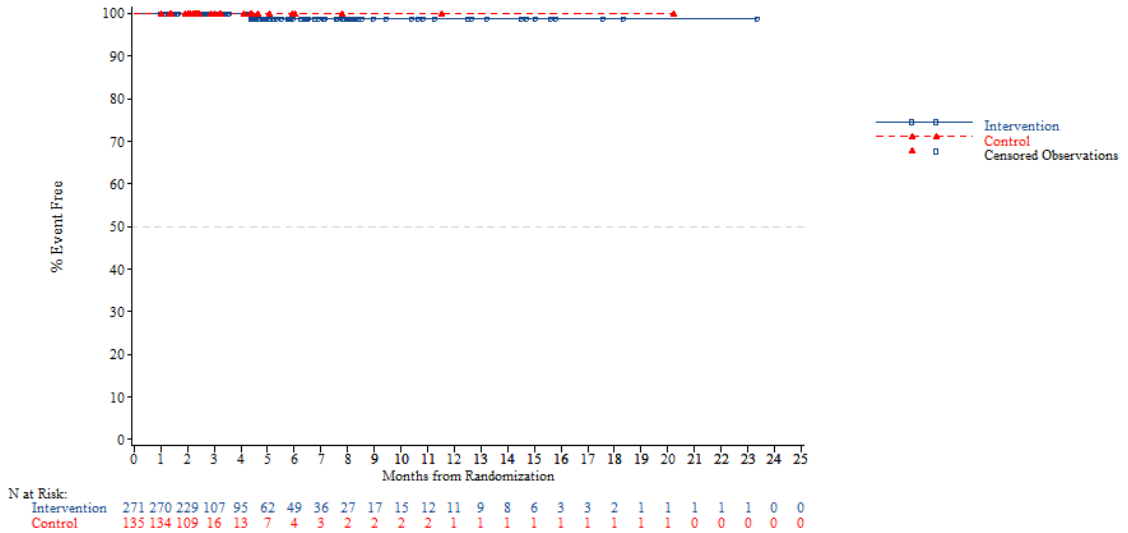
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Skin and subcutaneous tissue disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

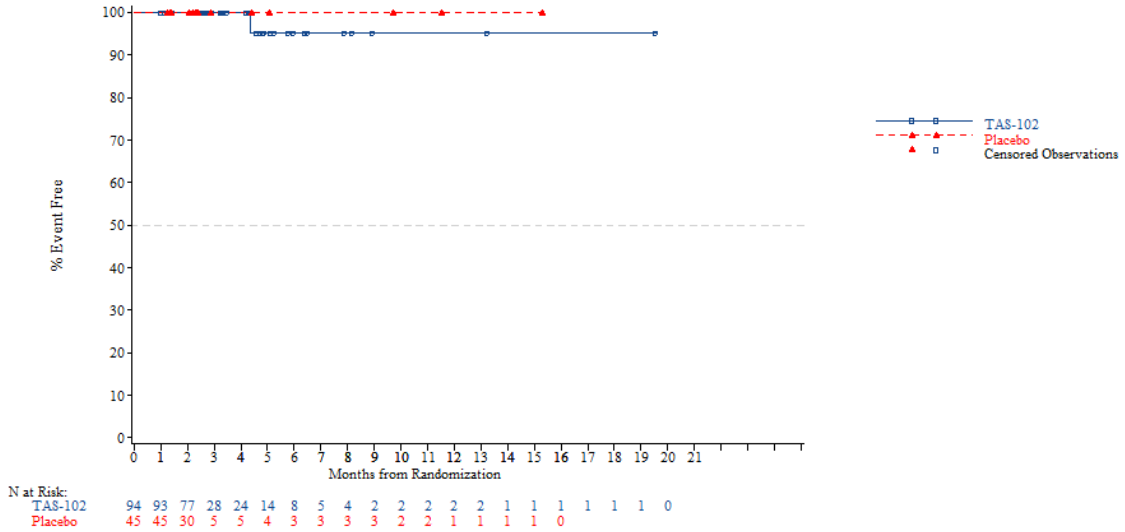


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Skin and subcutaneous tissue disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

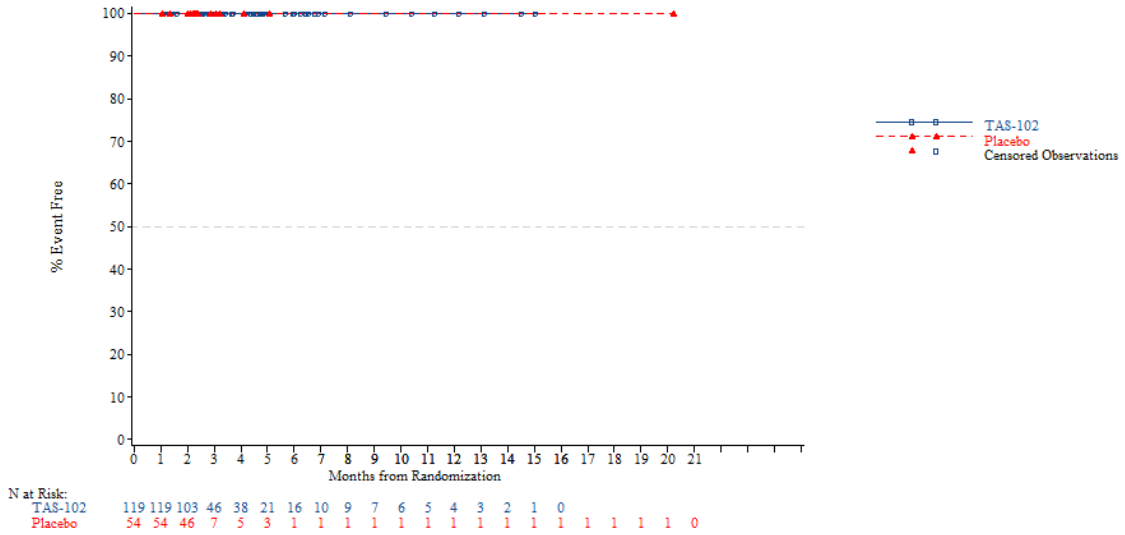
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Skin and subcutaneous tissue disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

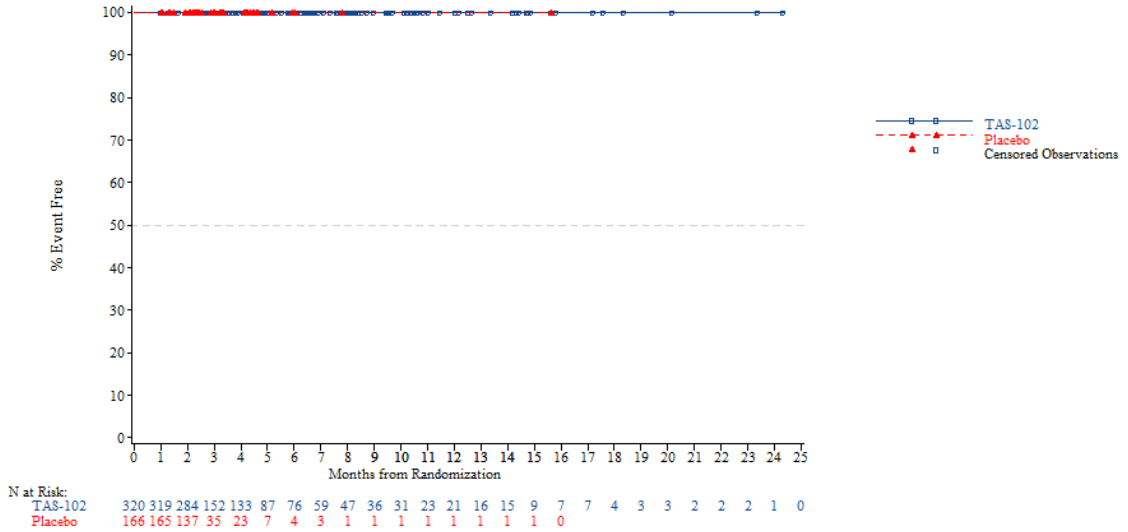


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Skin and subcutaneous tissue disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

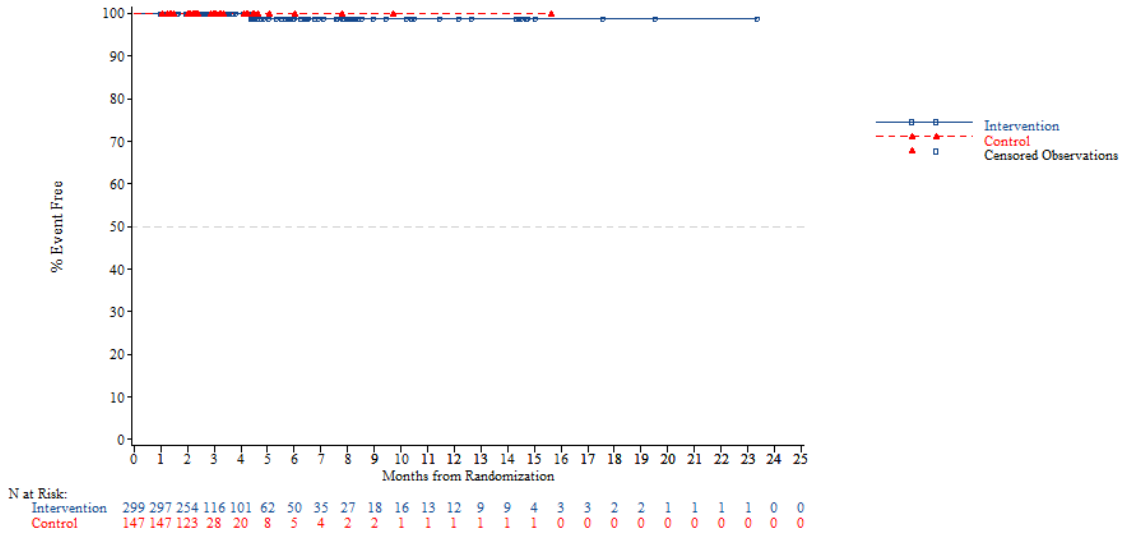
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Skin and subcutaneous tissue disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

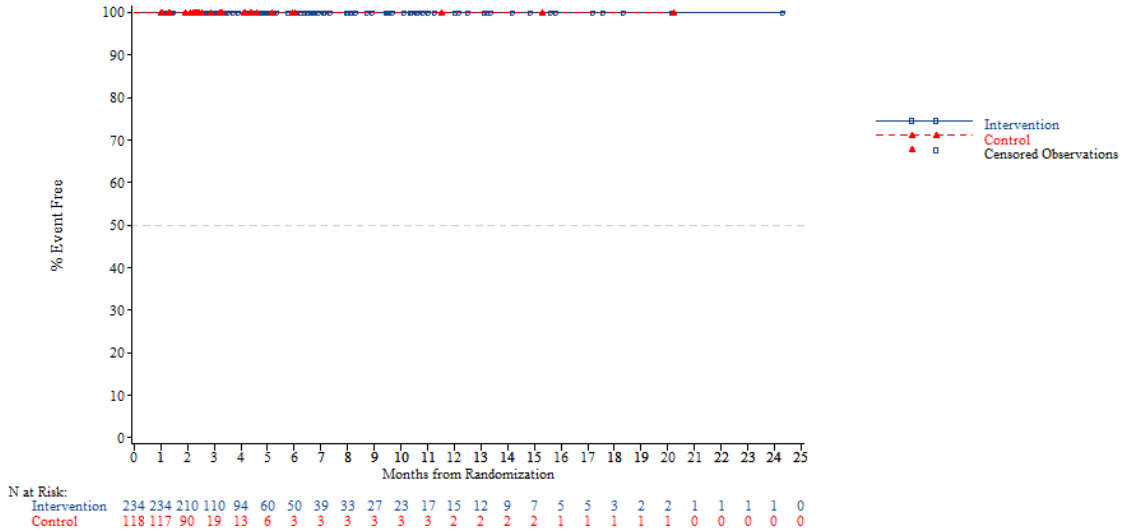


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Skin and subcutaneous tissue disorders - Photosensitivity reaction
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

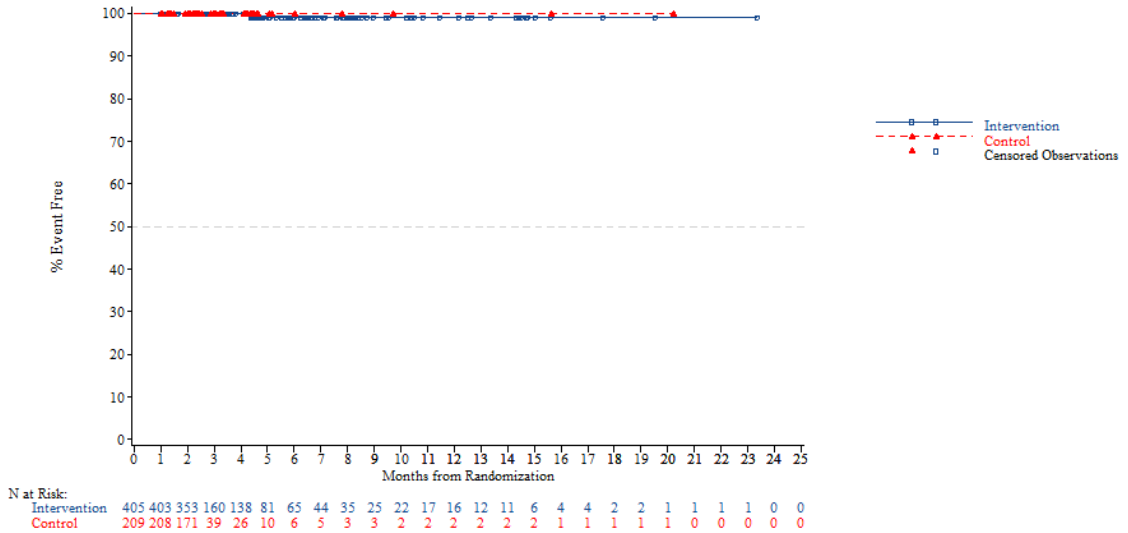
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Skin and subcutaneous tissue disorders - Photosensitivity reaction
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

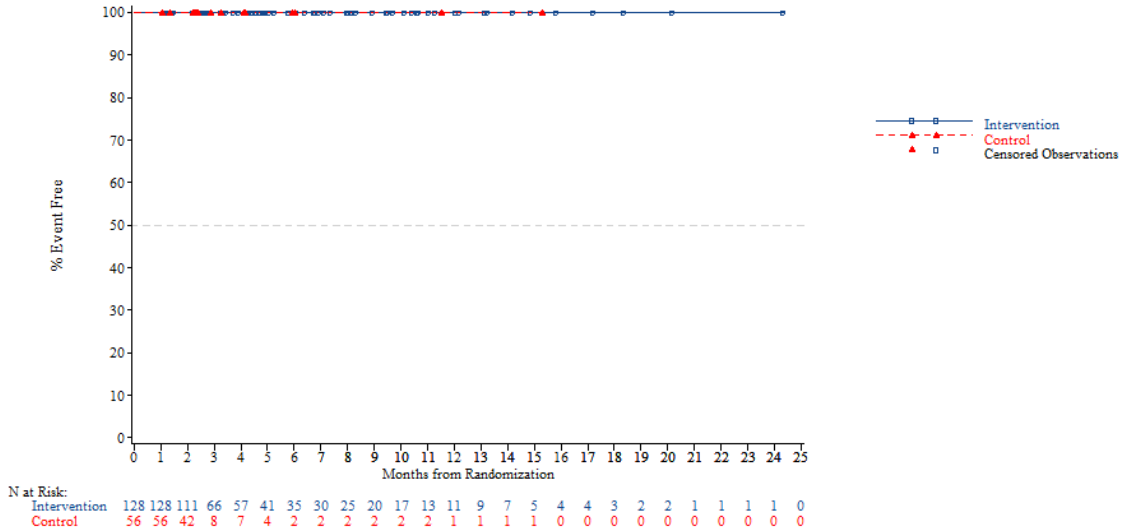


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Skin and subcutaneous tissue disorders - Photosensitivity reaction
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

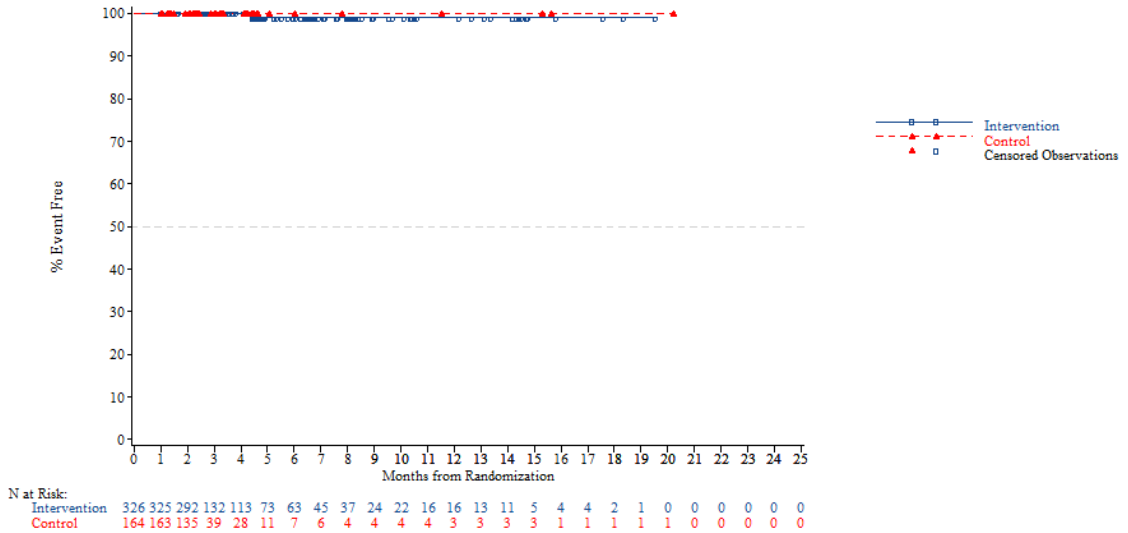
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Skin and subcutaneous tissue disorders - Photosensitivity reaction
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

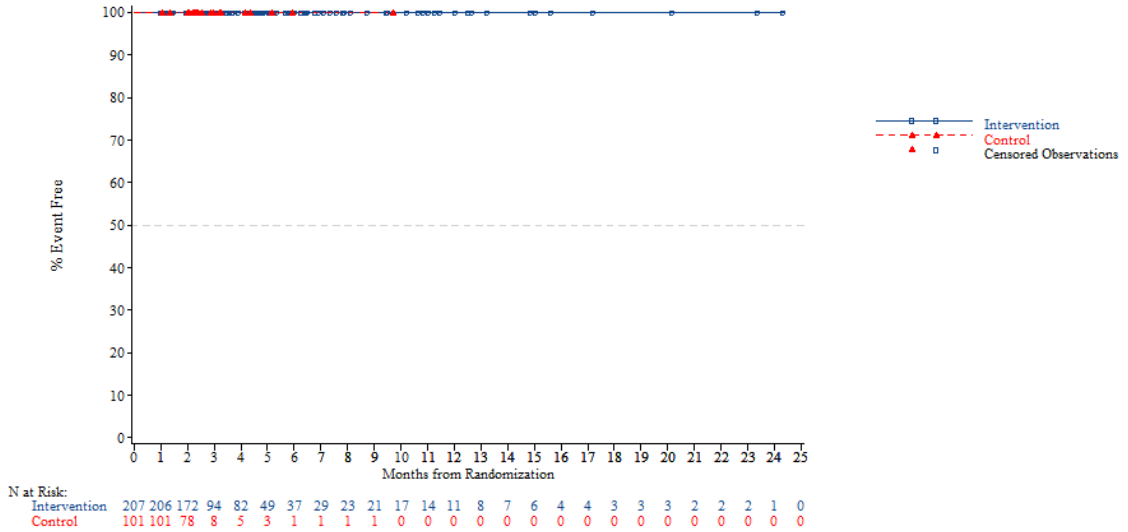


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Skin and subcutaneous tissue disorders - Photosensitivity reaction
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

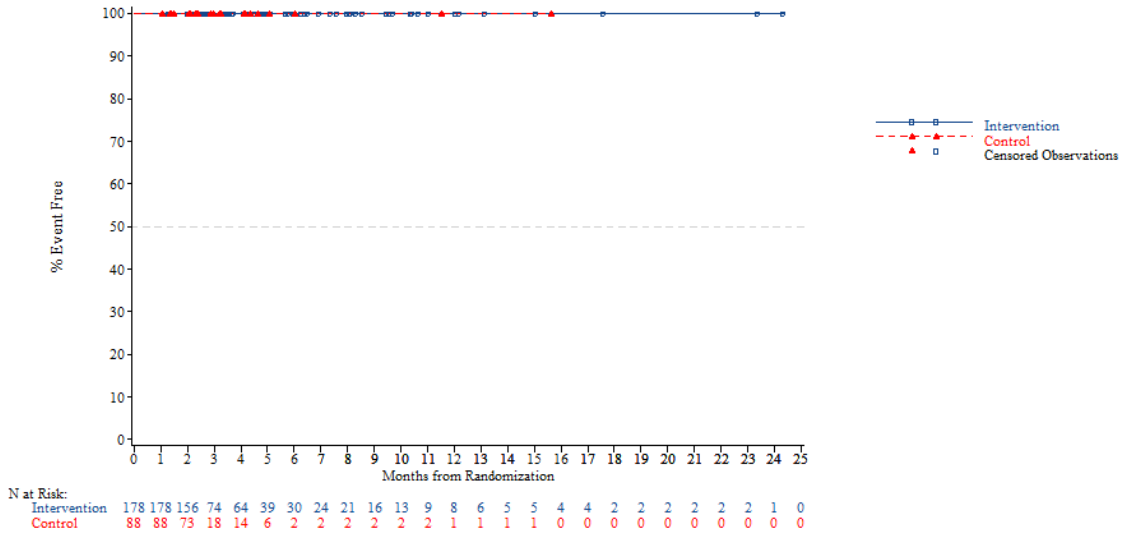
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Skin and subcutaneous tissue disorders - Photosensitivity reaction
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

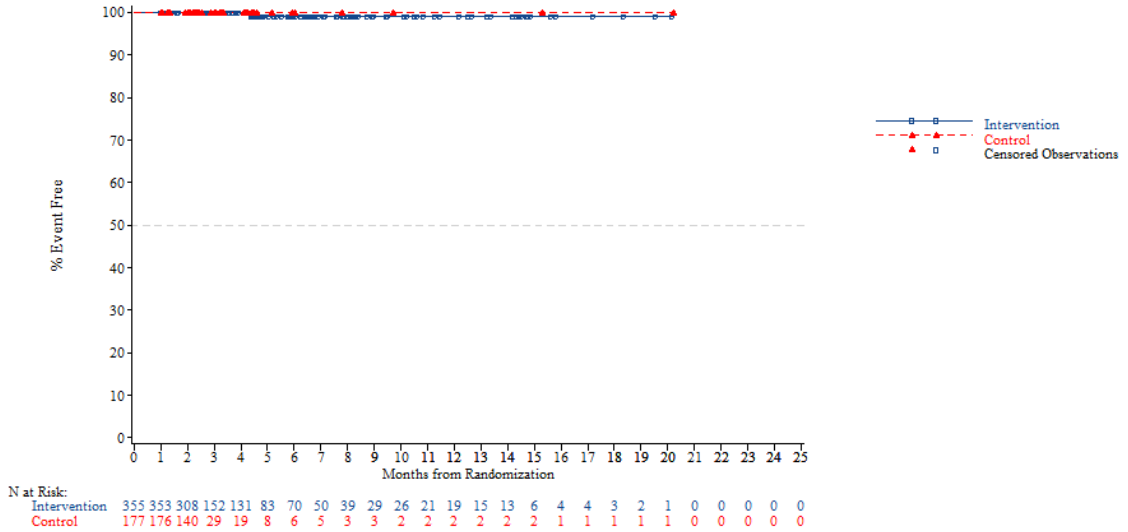


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Skin and subcutaneous tissue disorders - Photosensitivity reaction
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

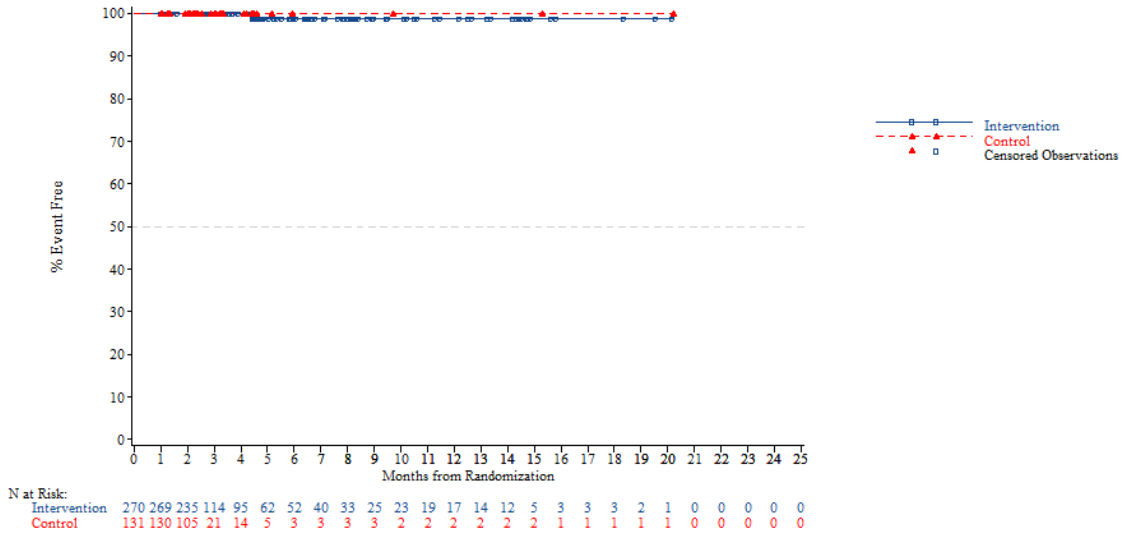
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Skin and subcutaneous tissue disorders - Photosensitivity reaction
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

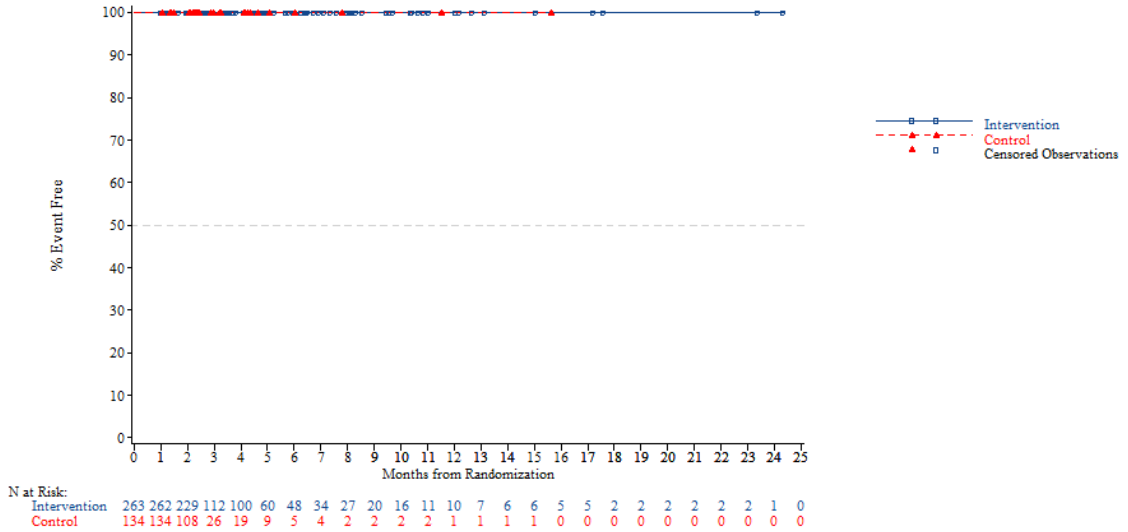


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Skin and subcutaneous tissue disorders - Photosensitivity reaction
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

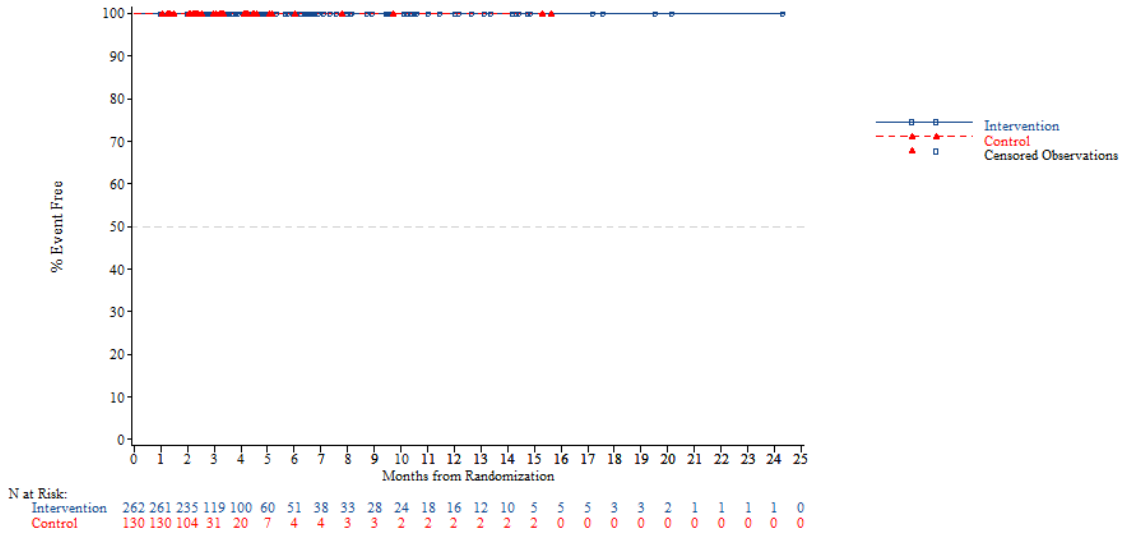
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Skin and subcutaneous tissue disorders - Photosensitivity reaction
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

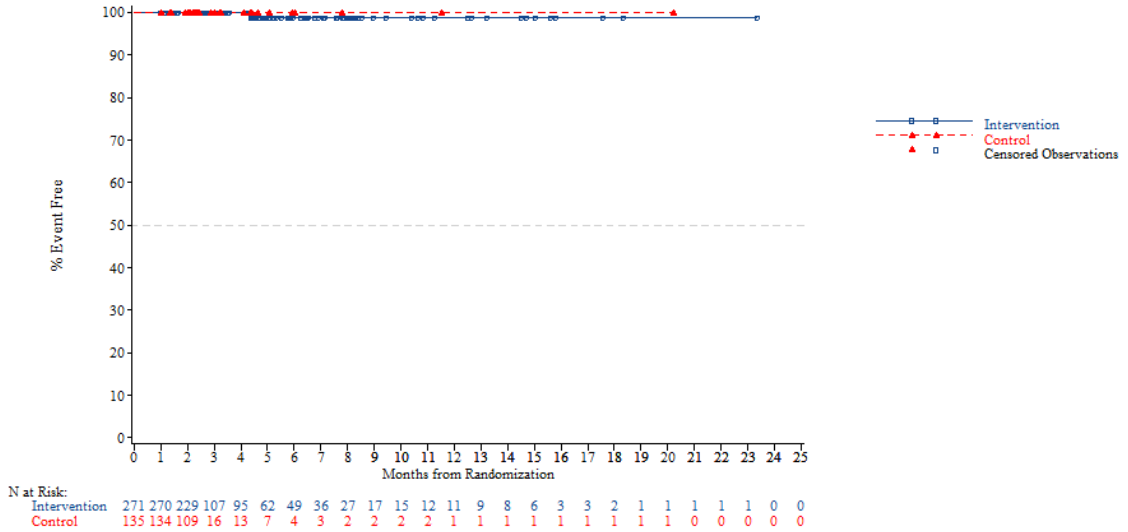


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Skin and subcutaneous tissue disorders - Photosensitivity reaction
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

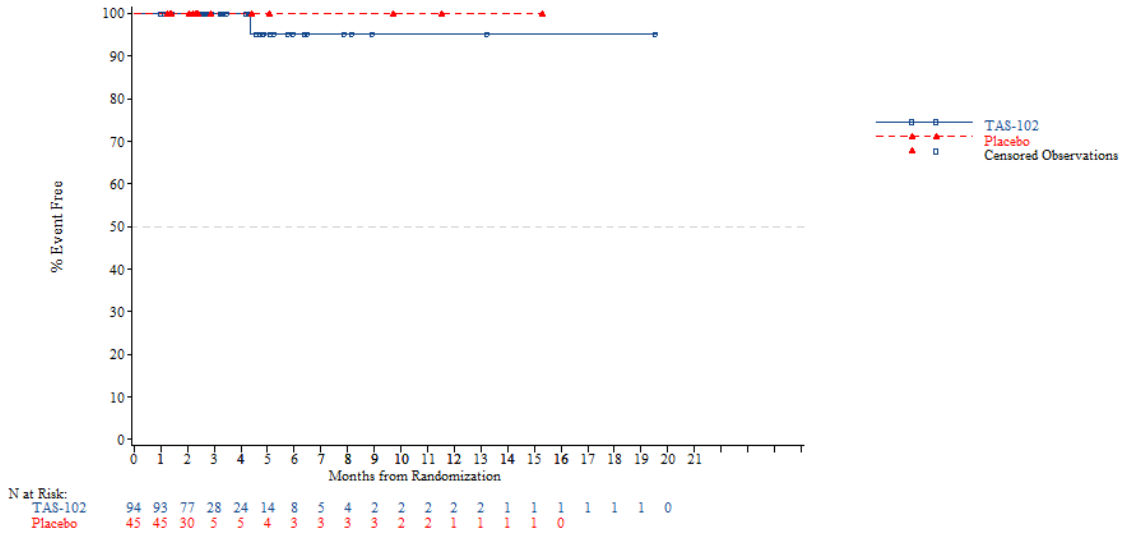
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Skin and subcutaneous tissue disorders - Photosensitivity reaction
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

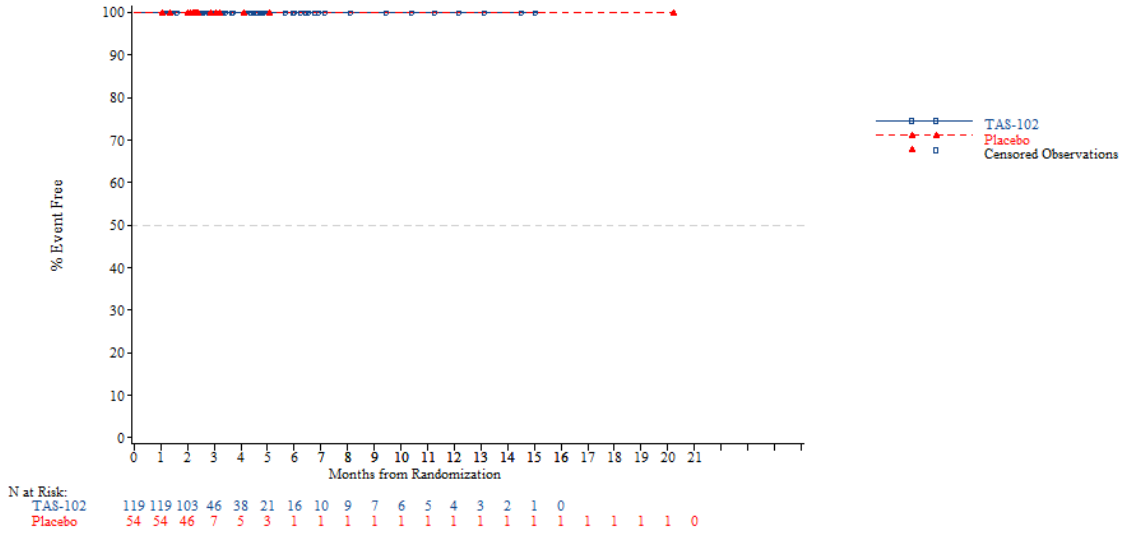


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Skin and subcutaneous tissue disorders - Photosensitivity reaction
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

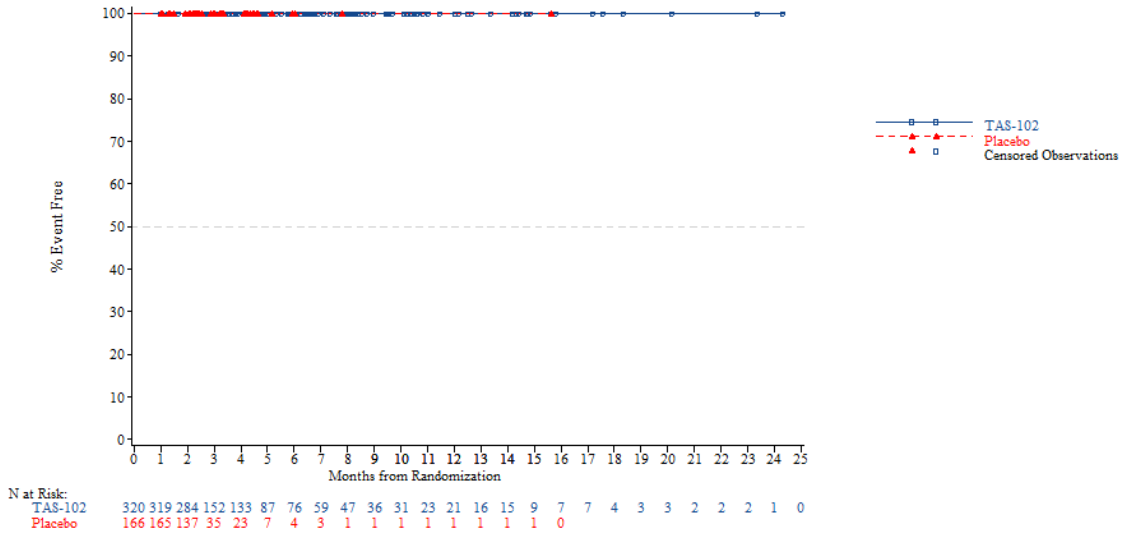
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Skin and subcutaneous tissue disorders - Photosensitivity reaction
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

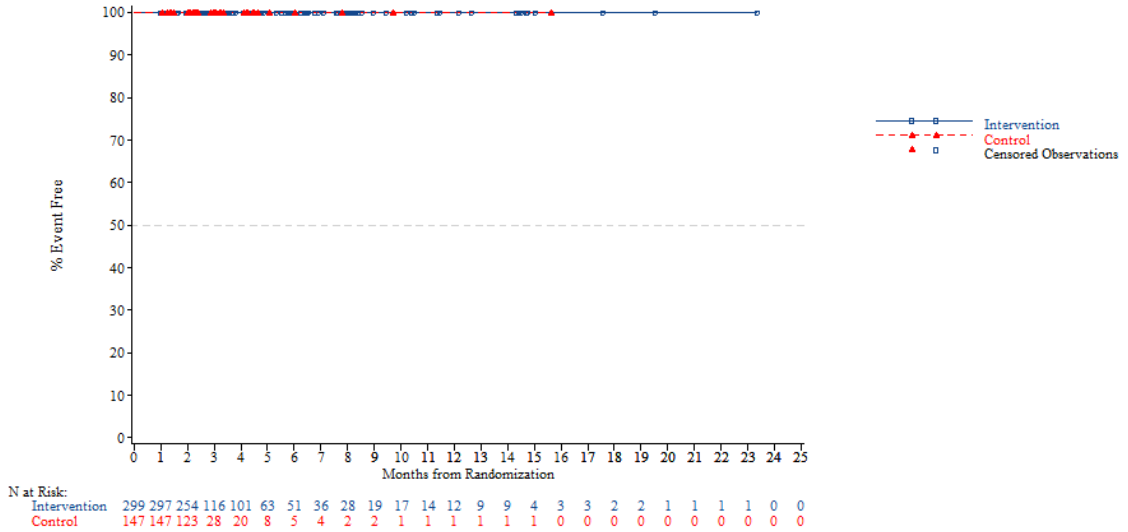


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Skin and subcutaneous tissue disorders - Photosensitivity reaction
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

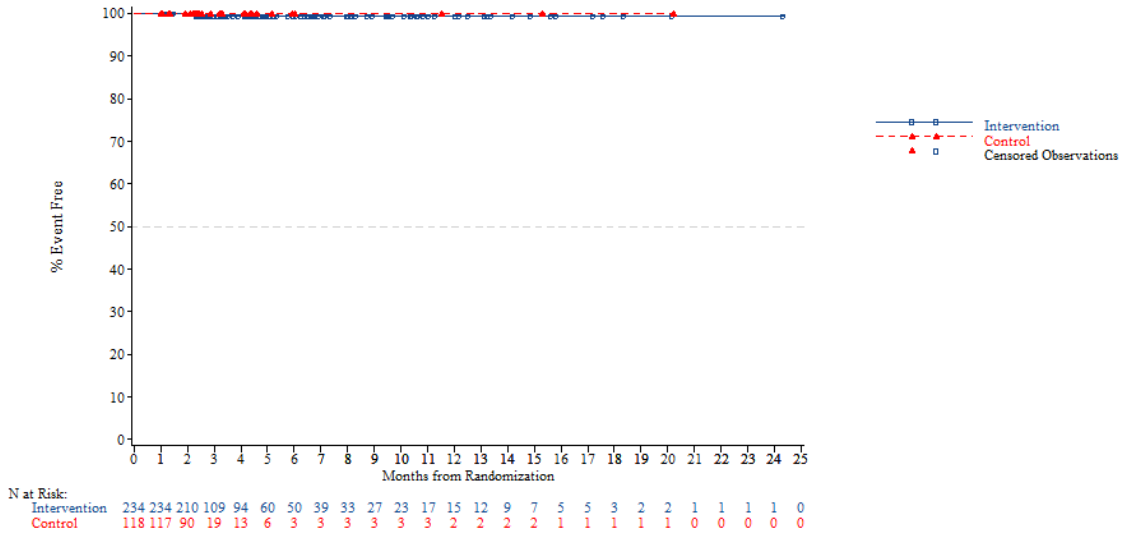
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Vascular disorders
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

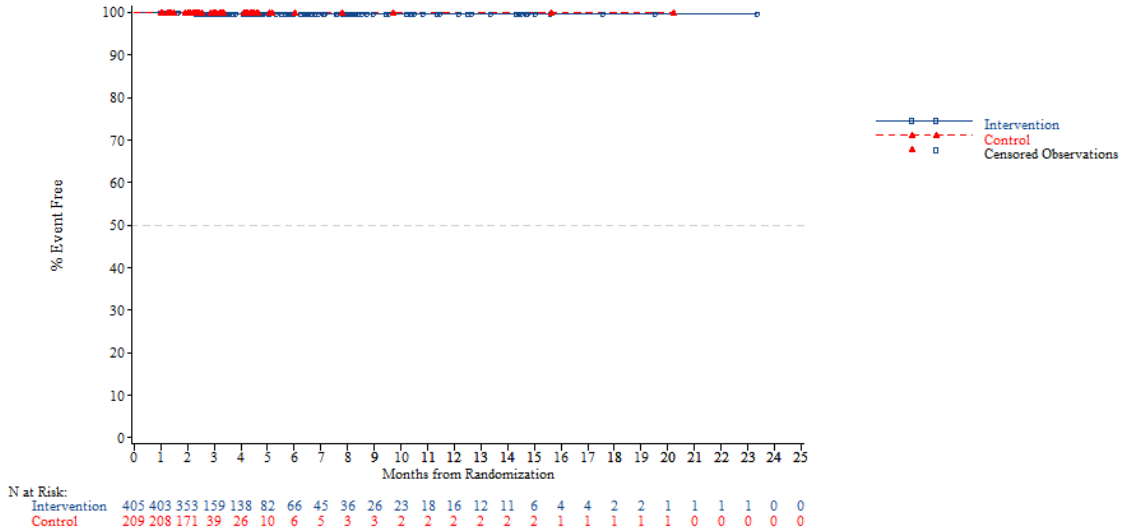


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Vascular disorders
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

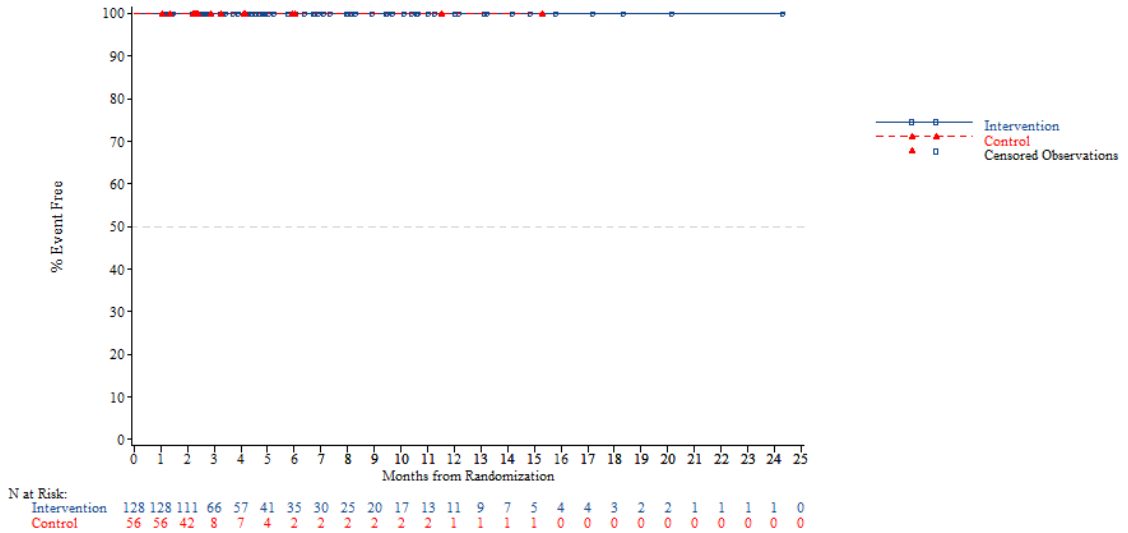
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Vascular disorders
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

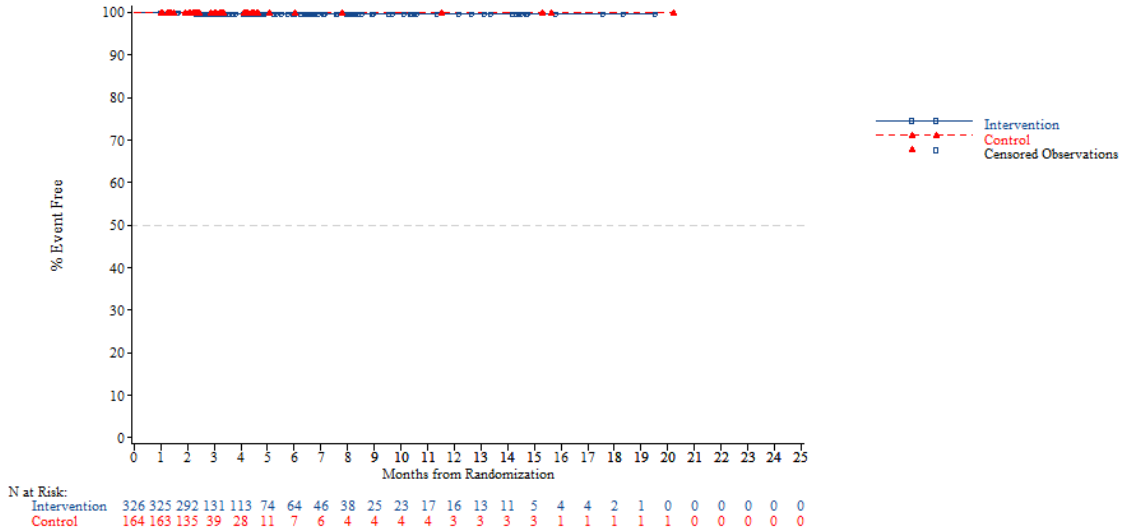


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Vascular disorders
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

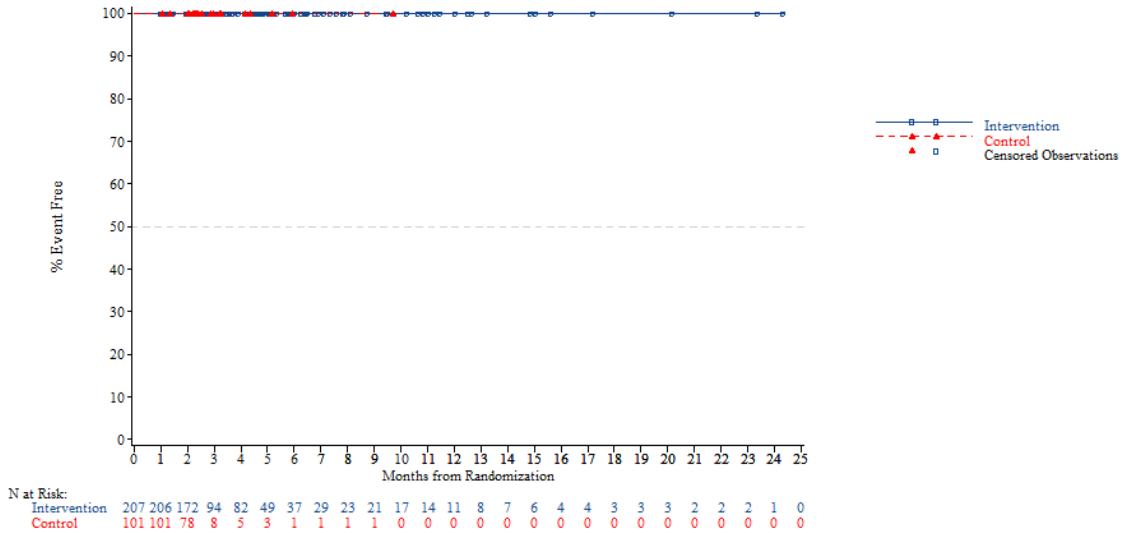
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Vascular disorders
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

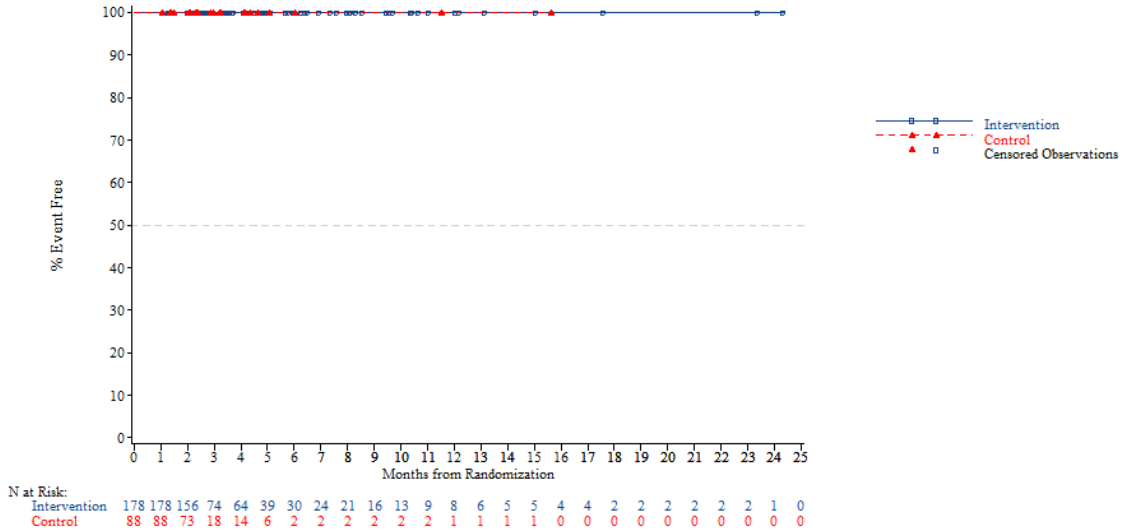


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Vascular disorders
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

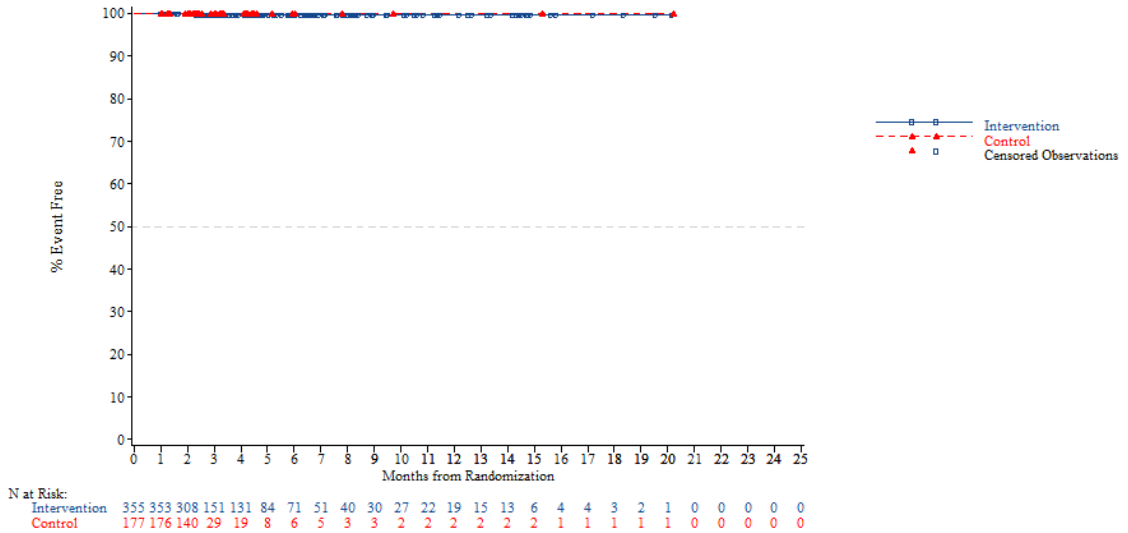
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Vascular disorders
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

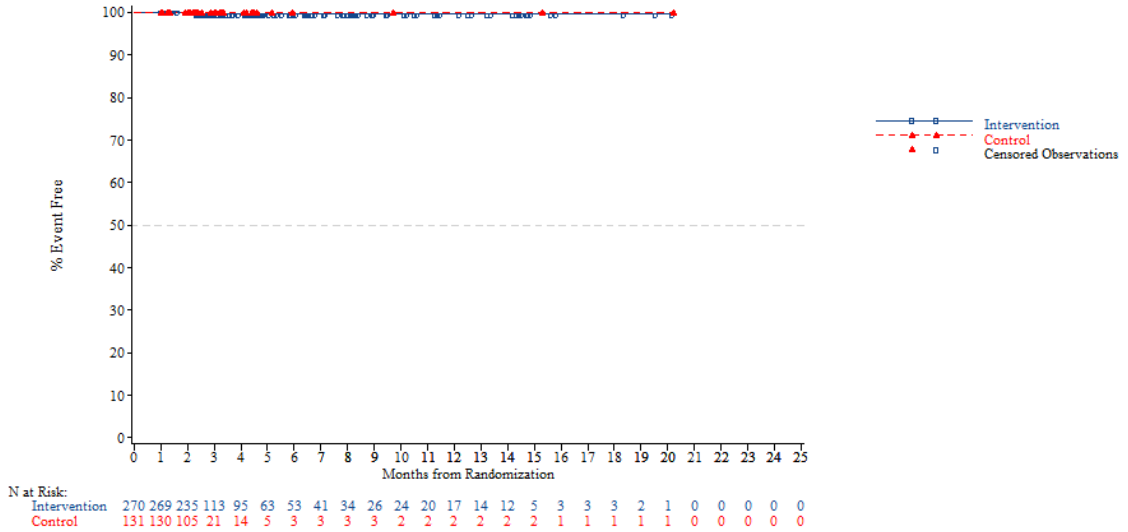


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Vascular disorders
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

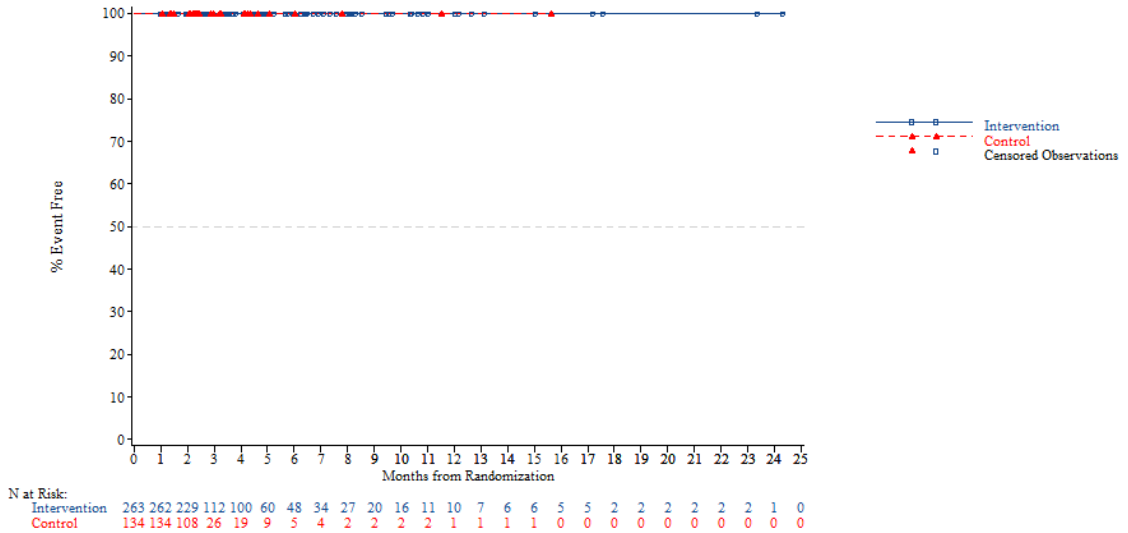
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Vascular disorders
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

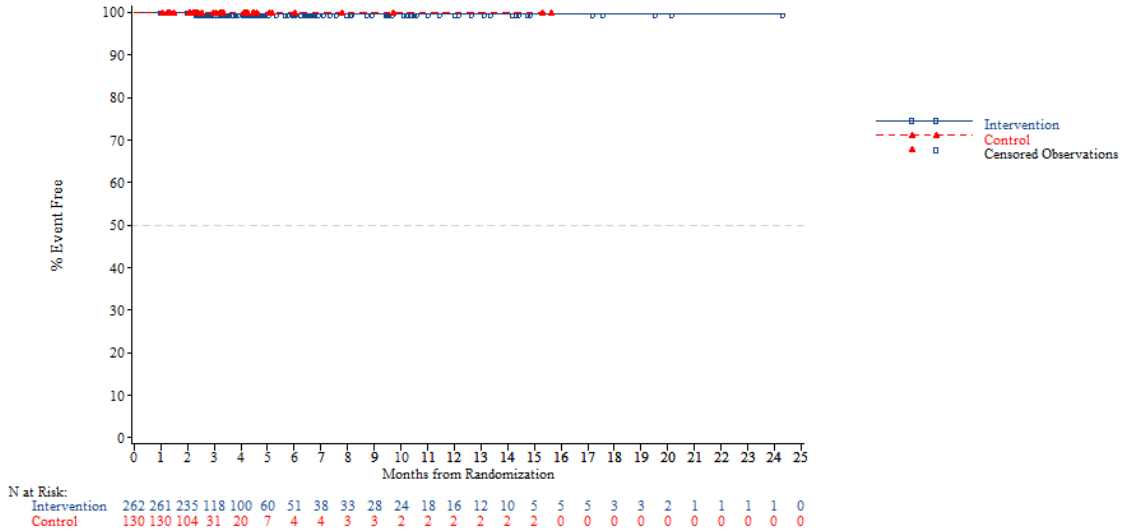


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Vascular disorders
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

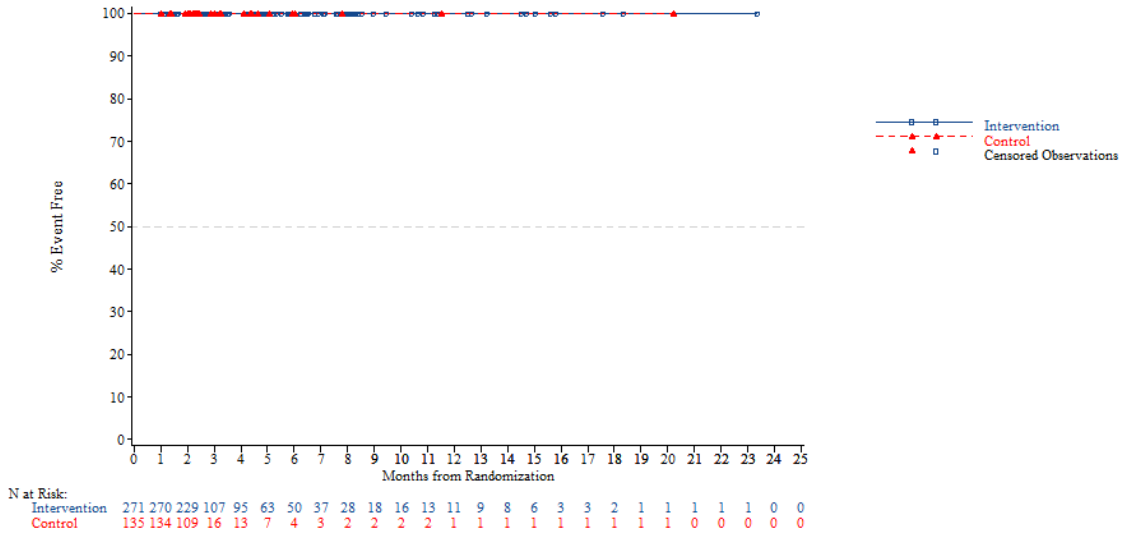
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Vascular disorders
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

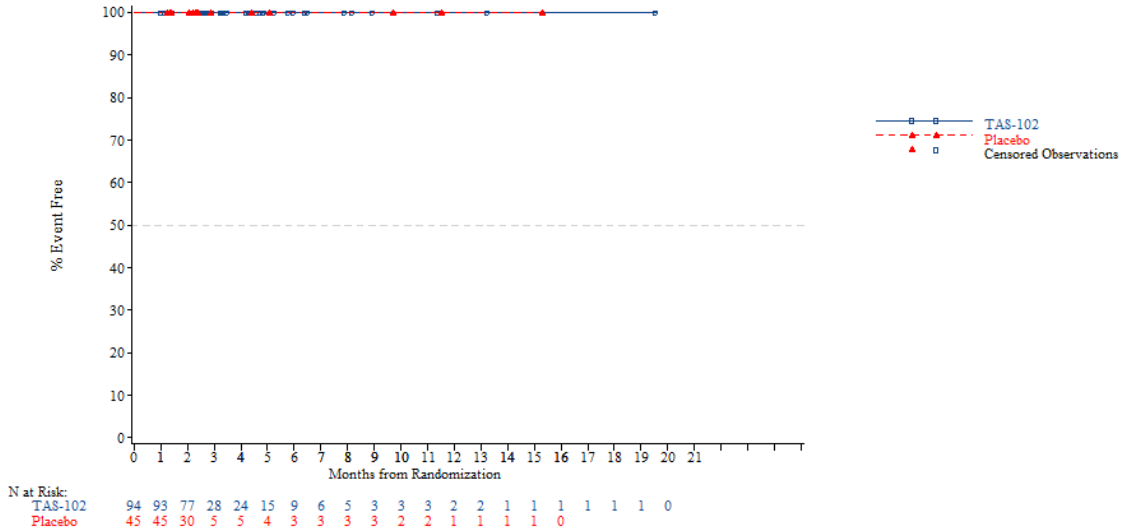


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Vascular disorders
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

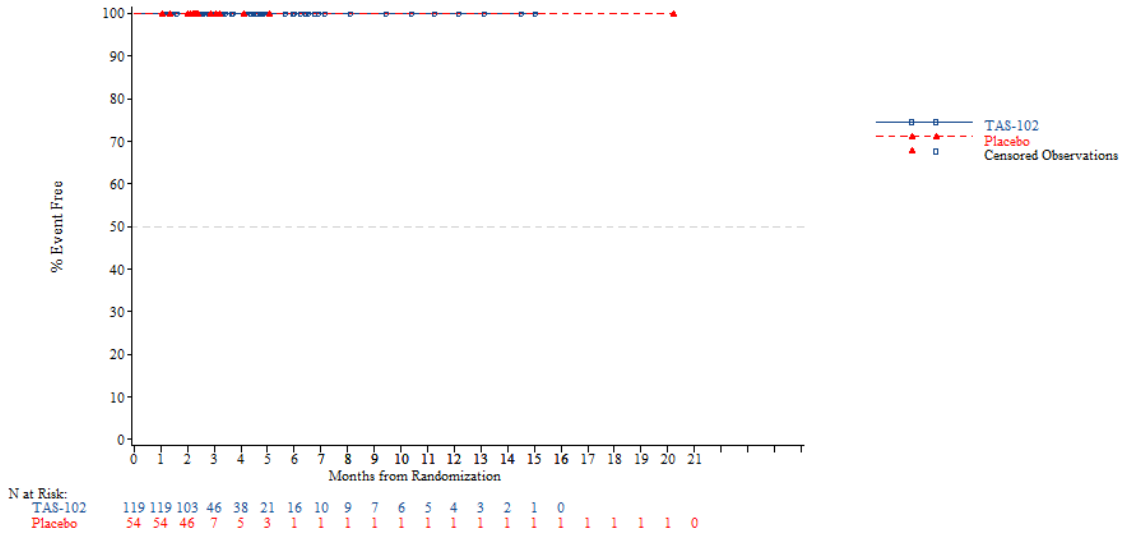
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Vascular disorders
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

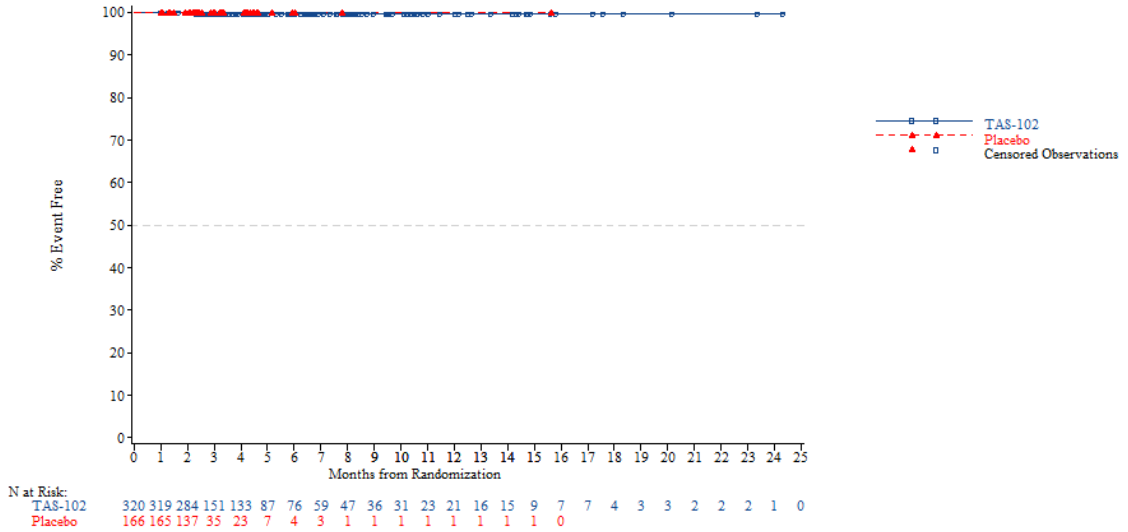


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Vascular disorders
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

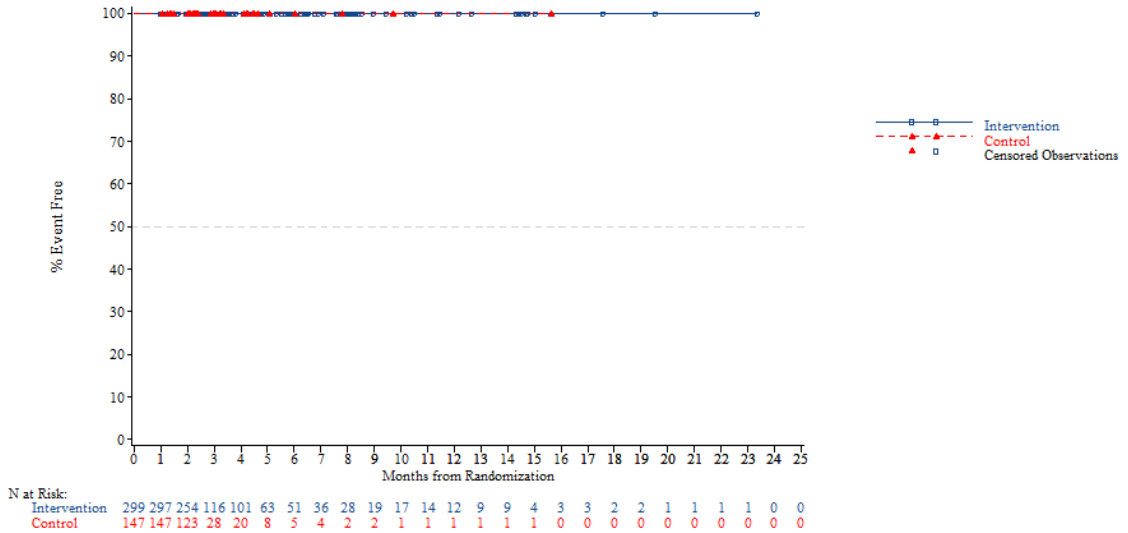
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Vascular disorders
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

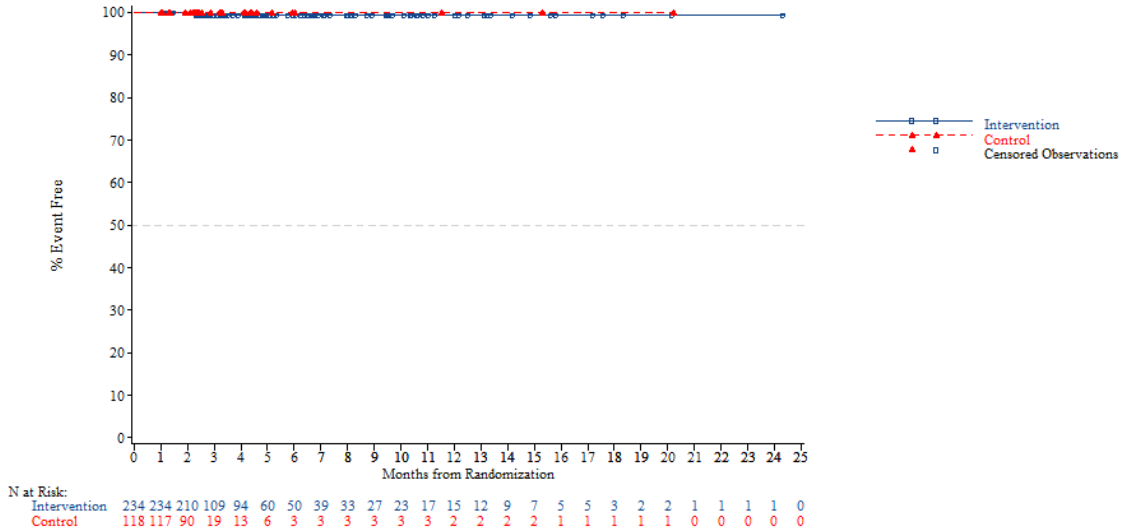


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Vascular disorders - Deep vein thrombosis
Age: <65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

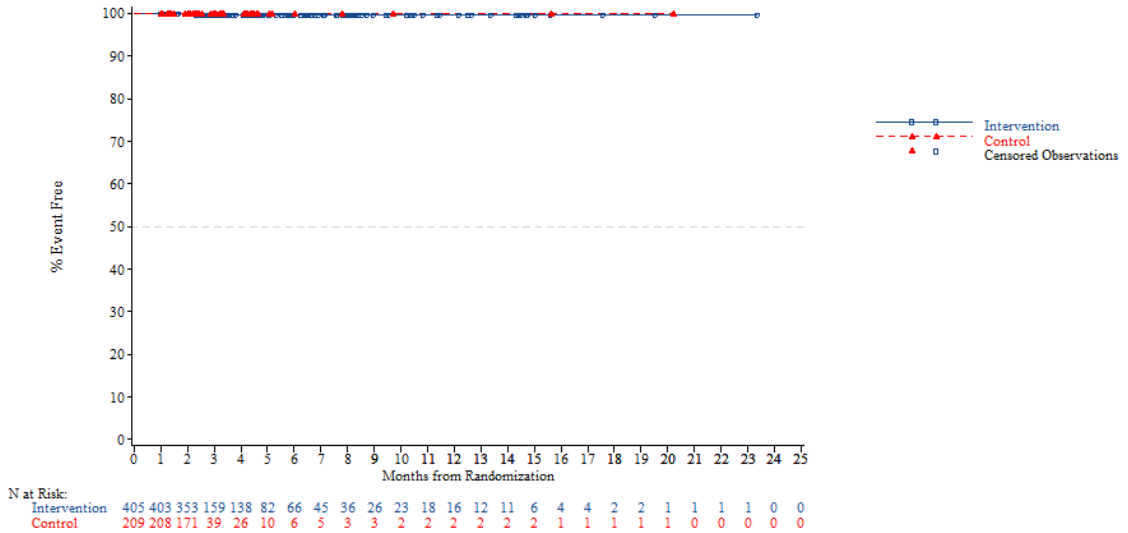
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Vascular disorders - Deep vein thrombosis
Age: >=65 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

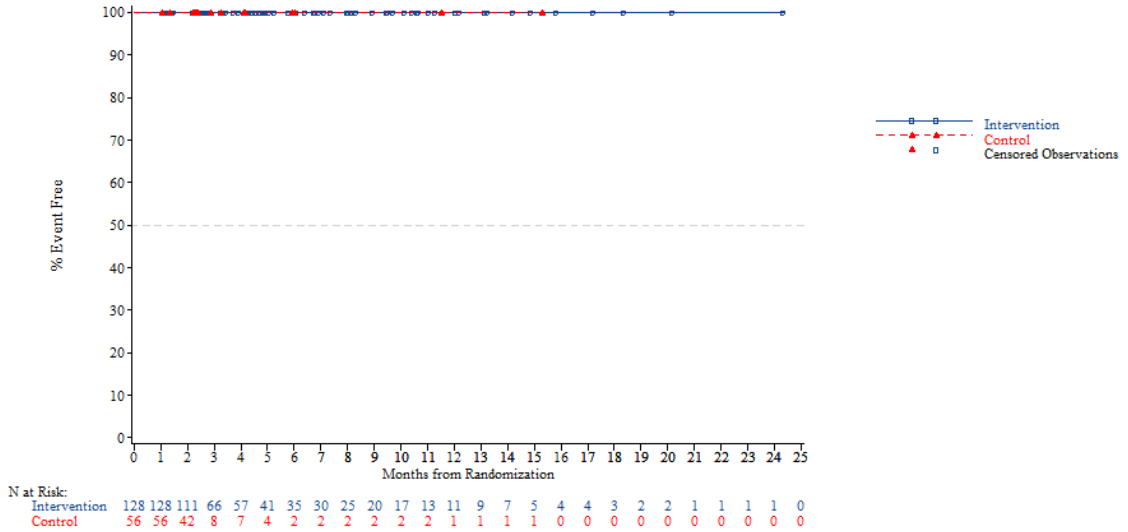


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Vascular disorders - Deep vein thrombosis
Age: <70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

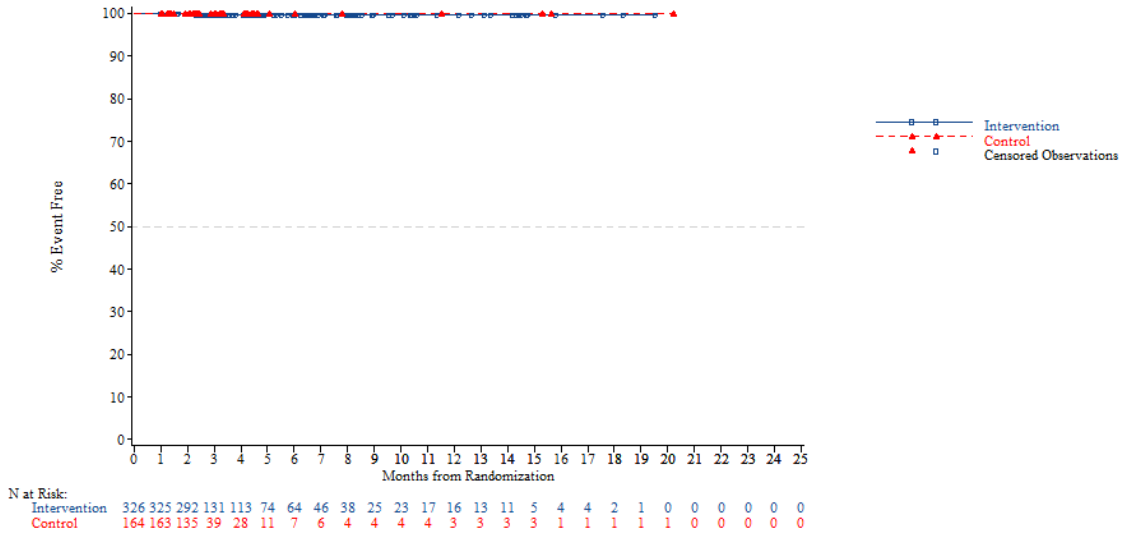
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Vascular disorders - Deep vein thrombosis
Age: >=70 years




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

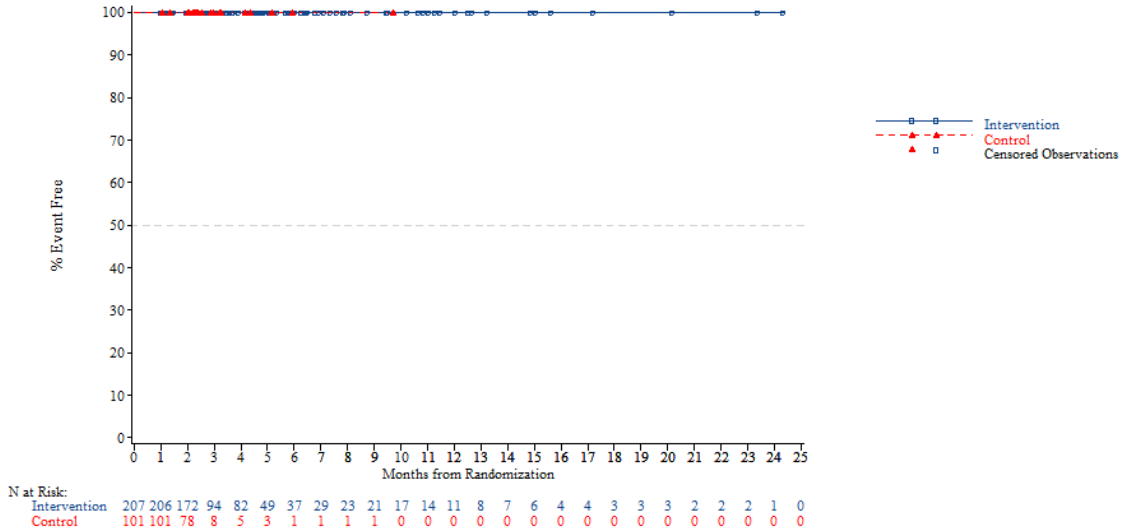


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Vascular disorders - Deep vein thrombosis
Gender: Male




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

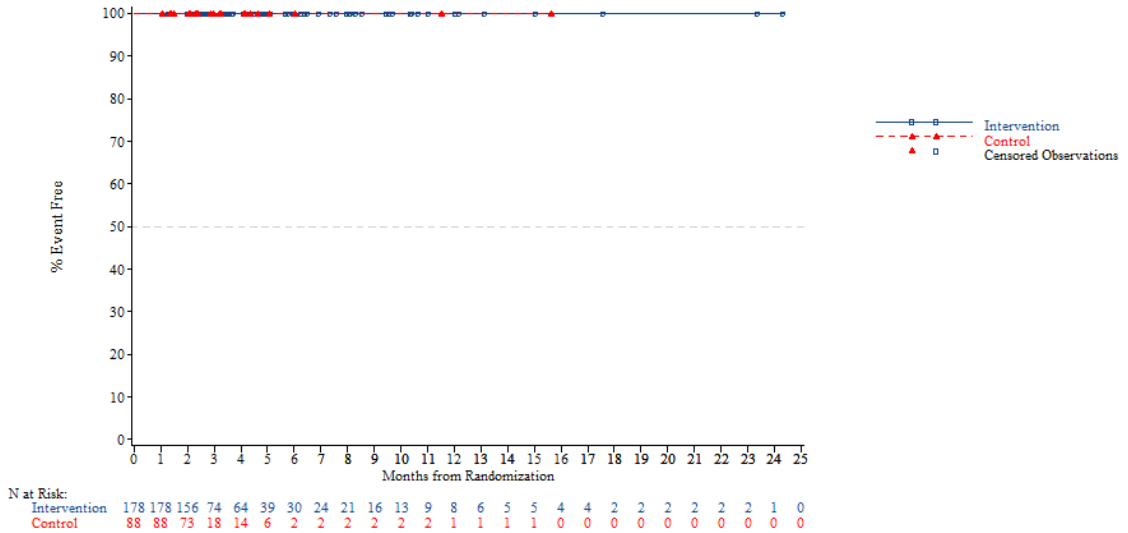
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Vascular disorders - Deep vein thrombosis
Gender: Female




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

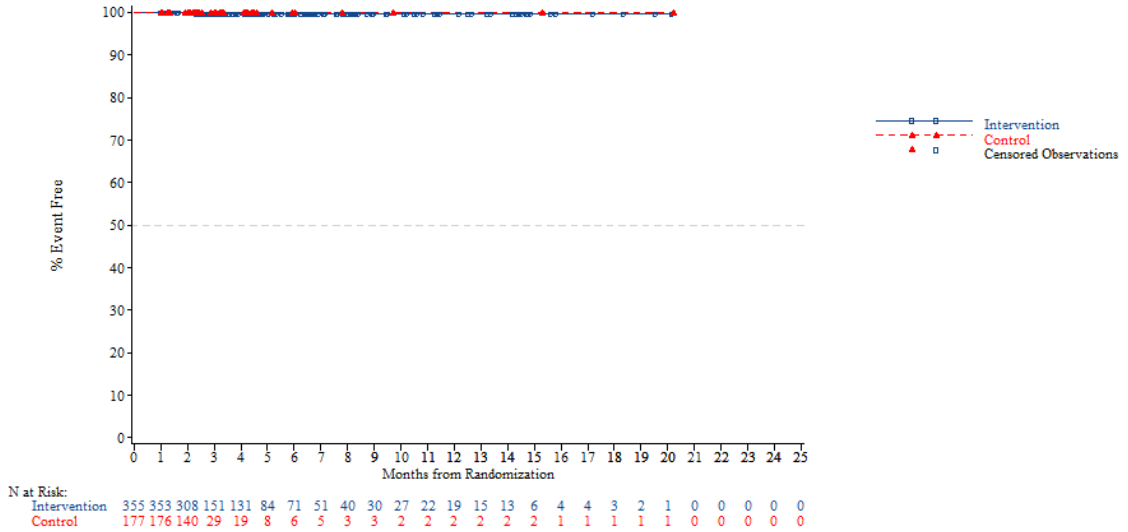


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Vascular disorders - Deep vein thrombosis
Region: Asia




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

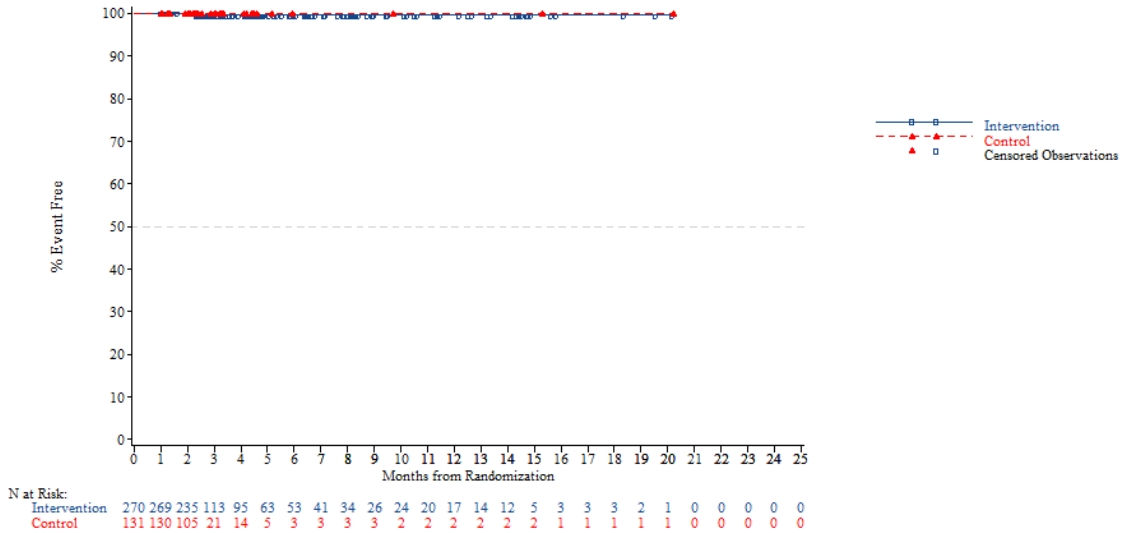
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Vascular disorders - Deep vein thrombosis
Region: Western




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

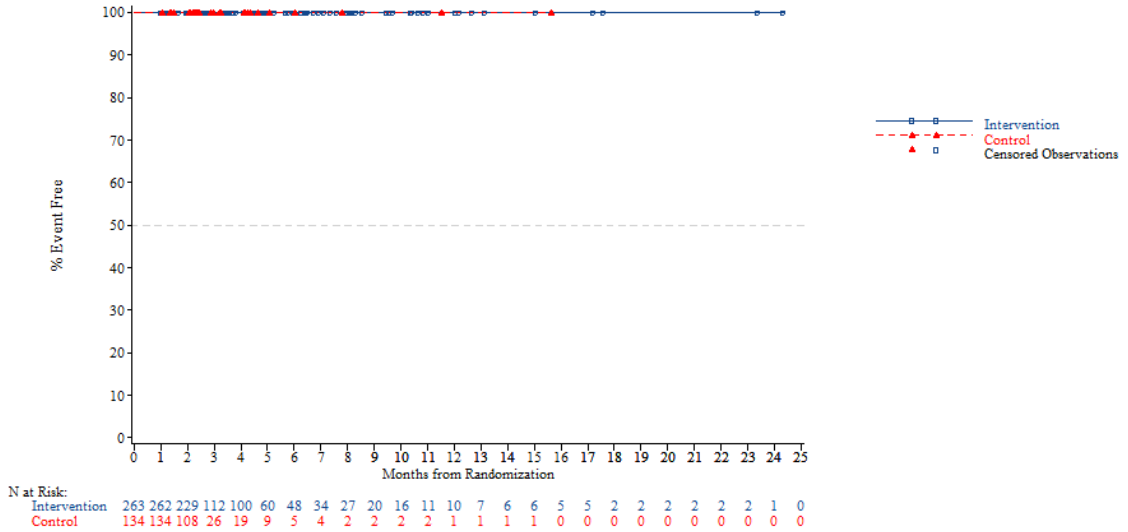


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Vascular disorders - Deep vein thrombosis
Region 2: Europe




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

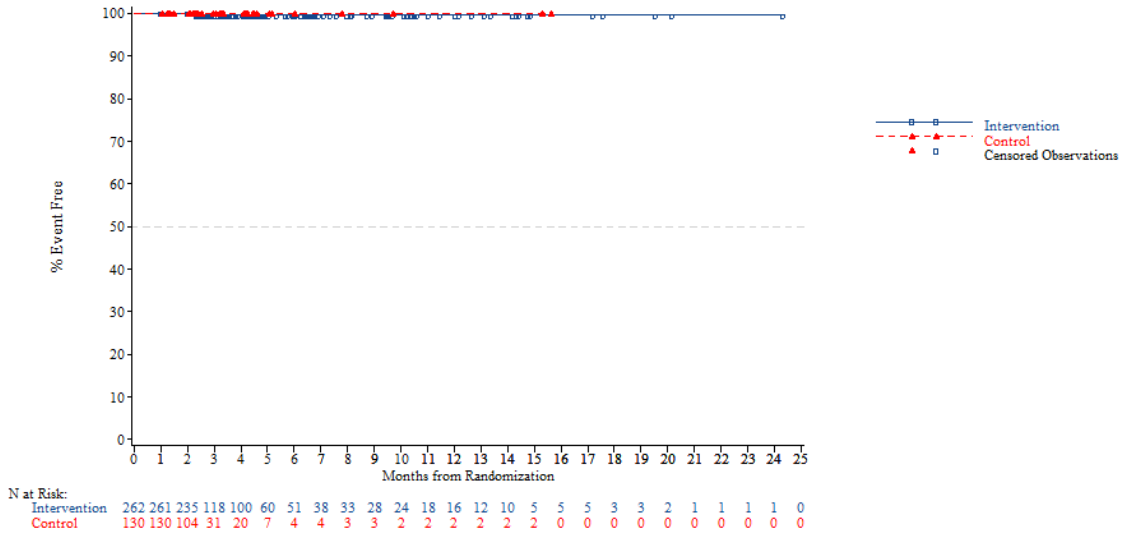
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Vascular disorders - Deep vein thrombosis
Region 2: Rest of the world




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

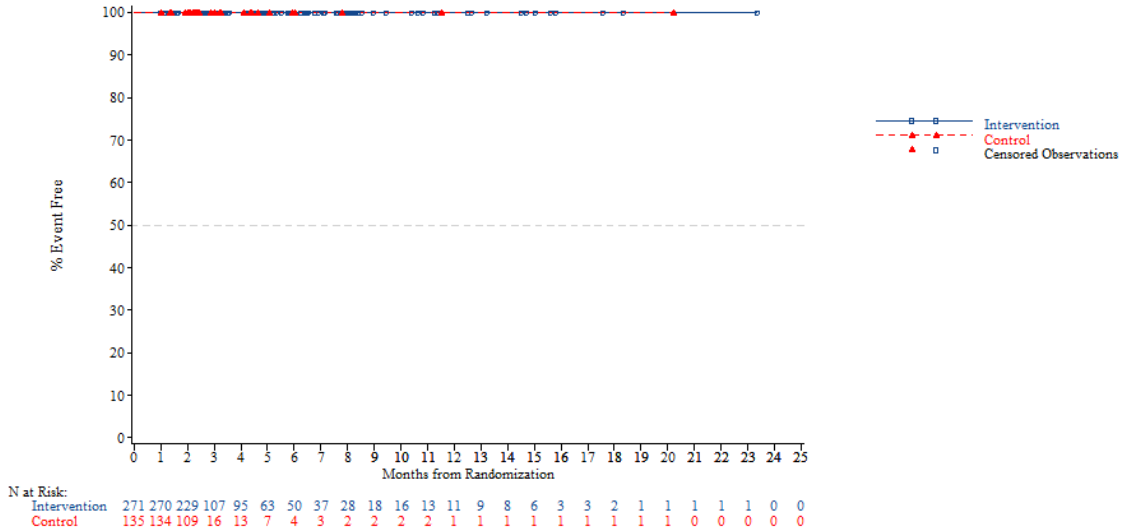


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Vascular disorders - Deep vein thrombosis
KRAS: Wild




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

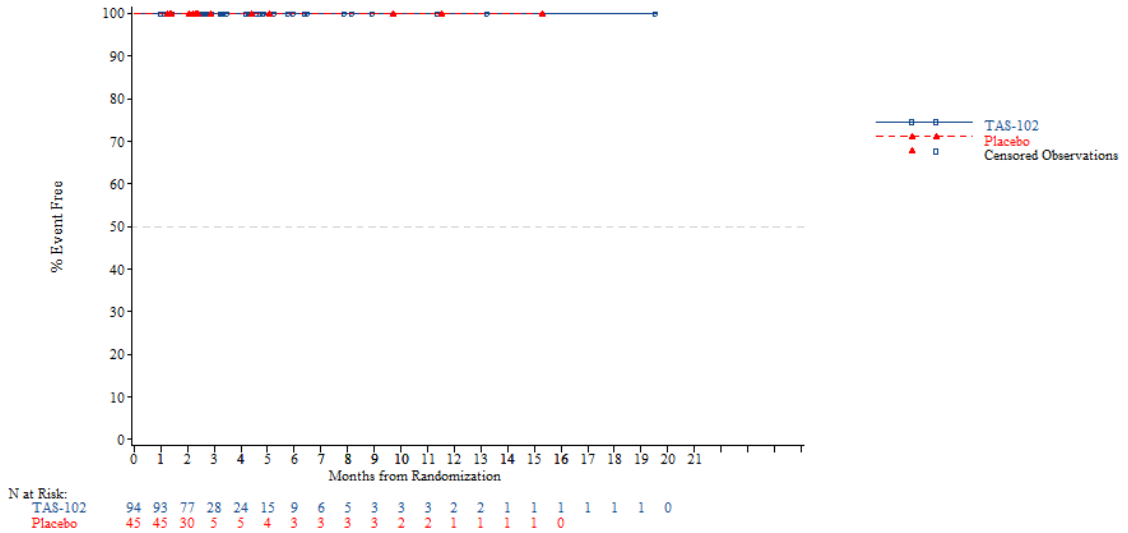
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Vascular disorders - Deep vein thrombosis
KRAS: Mutant




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

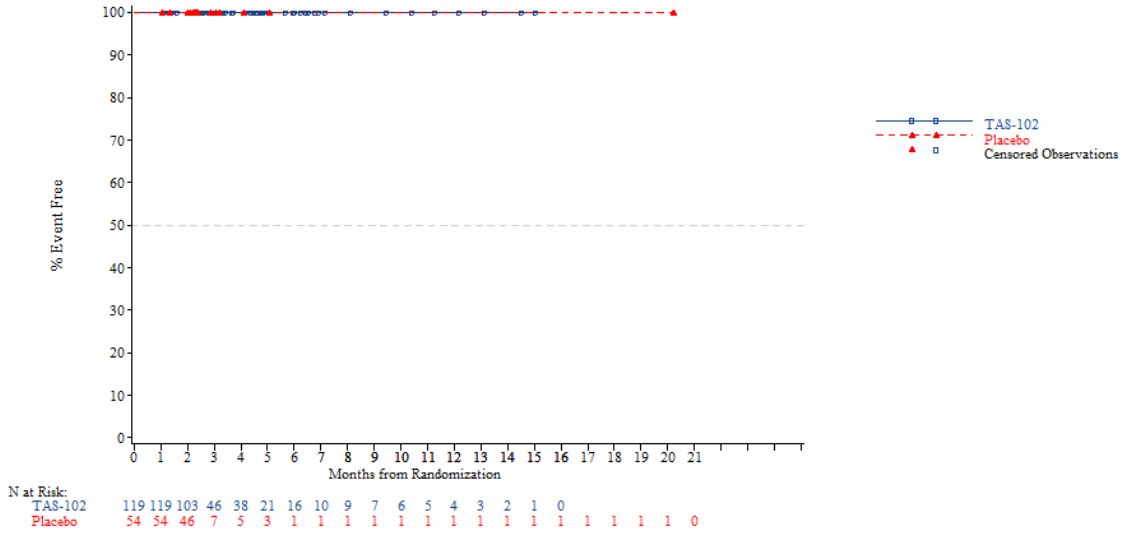


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Vascular disorders - Deep vein thrombosis
Nb of prior reg: 2




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

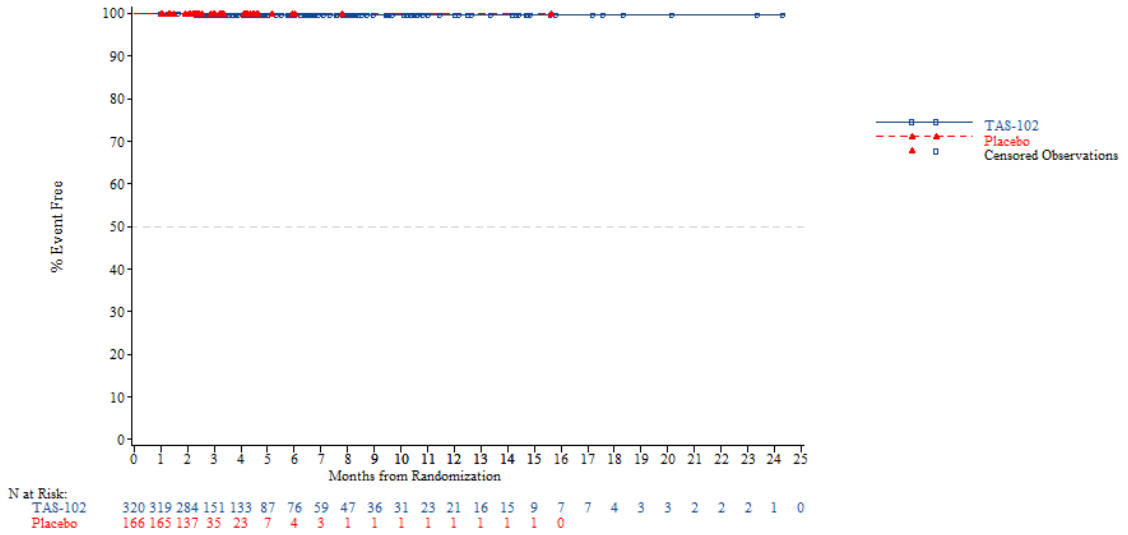
FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Vascular disorders - Deep vein thrombosis
Nb of prior reg: 3




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

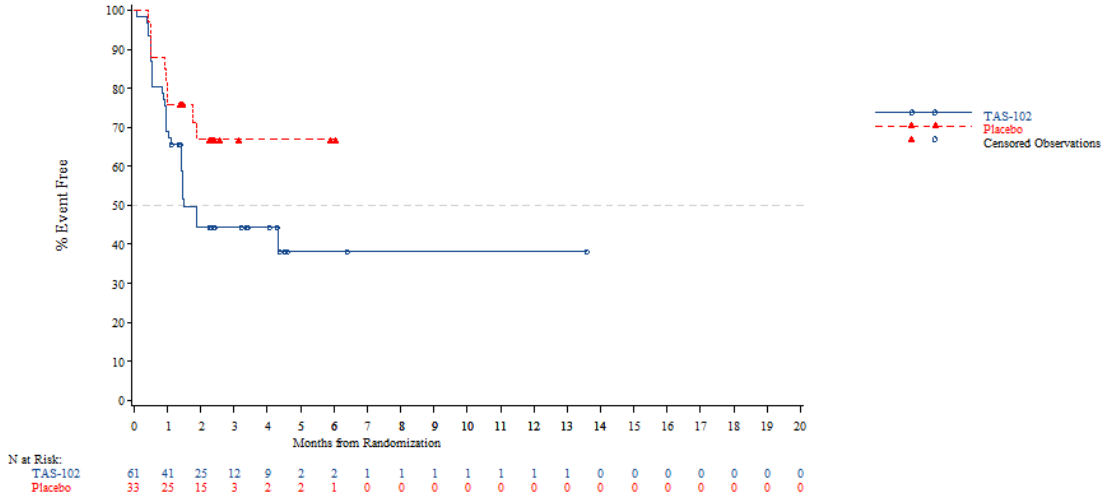


FORMCQ05 - Time to first adverse event - TPU-TAS-102-301 - AT Population (N=798)
Time to first AE resulting in treatment discontinuation - Vascular disorders - Deep vein thrombosis
Nb of prior reg: >=4




*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

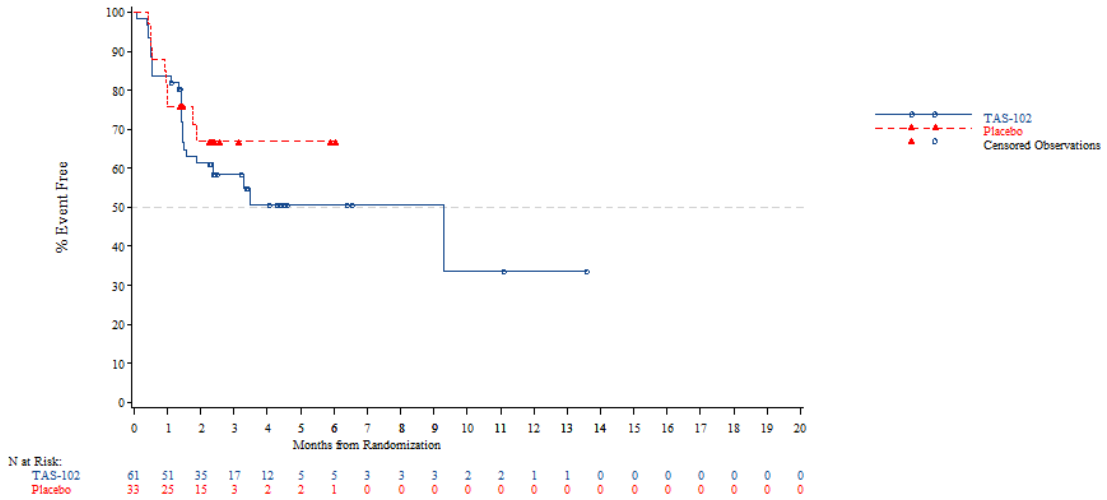
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

*27FEB2020 - Page 1/1381*
*TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : DECEMBER 22th 2015*

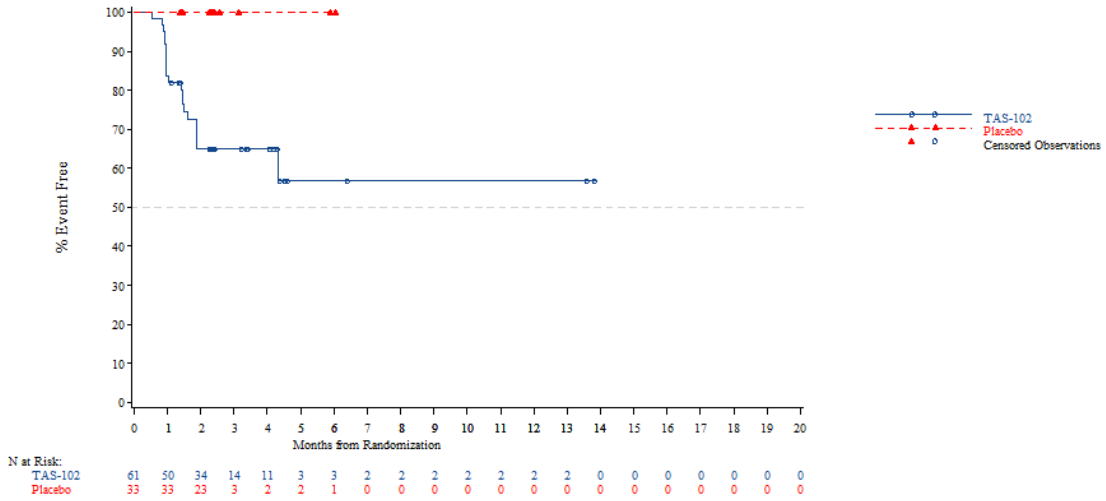
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

*27FEB2020 - Page 2/1381*
*TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : DECEMBER 22th 2015*

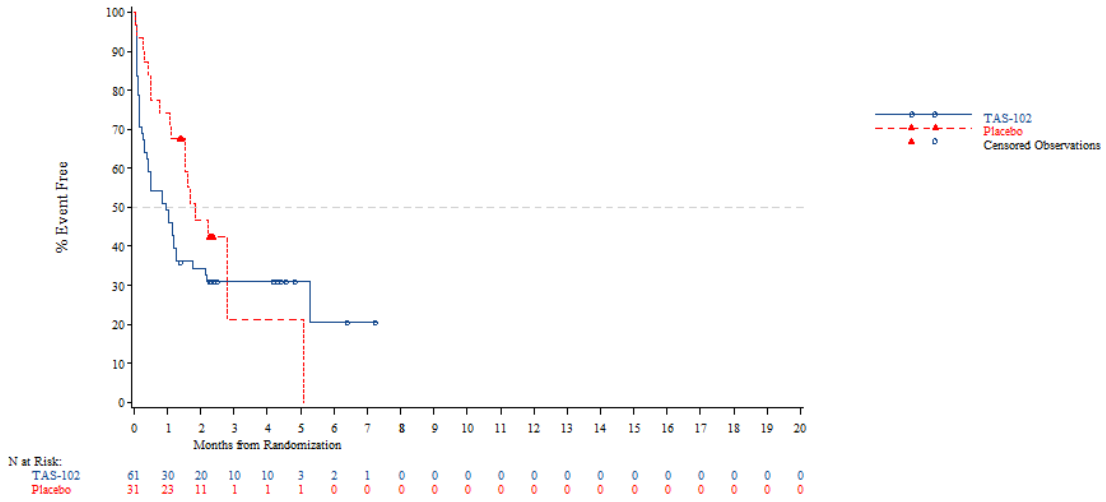
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

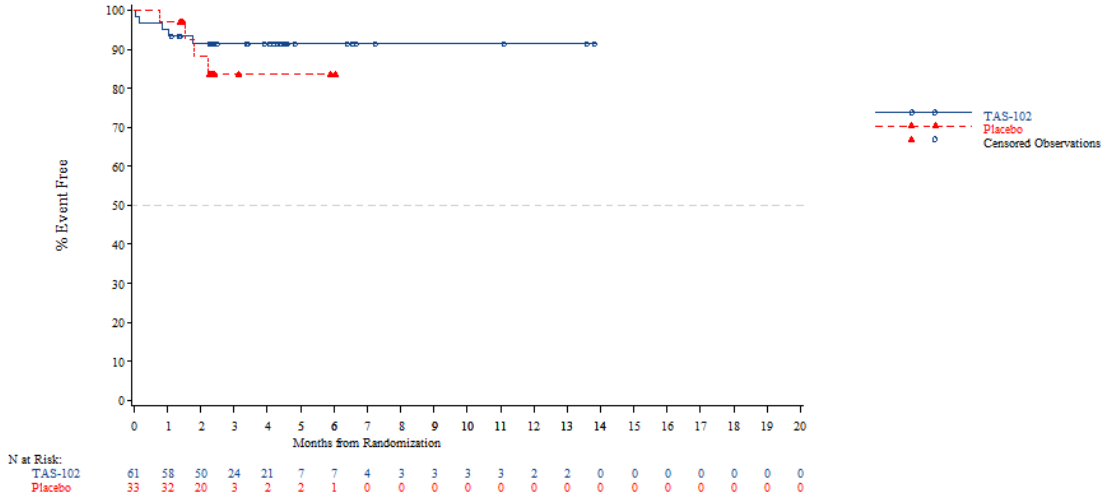


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

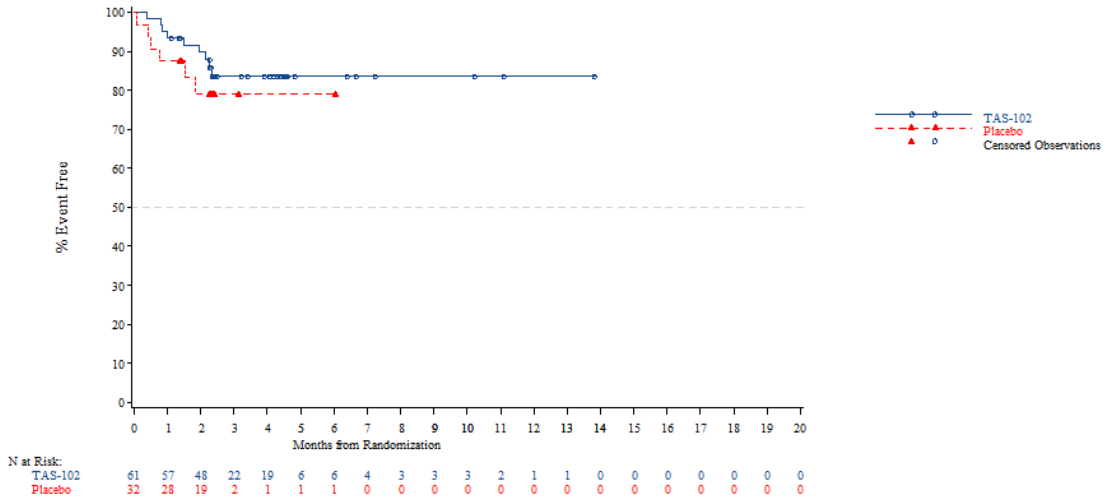
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

*27FEB2020 - Page 5/1381*
*TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : DECEMBER 22th 2015*

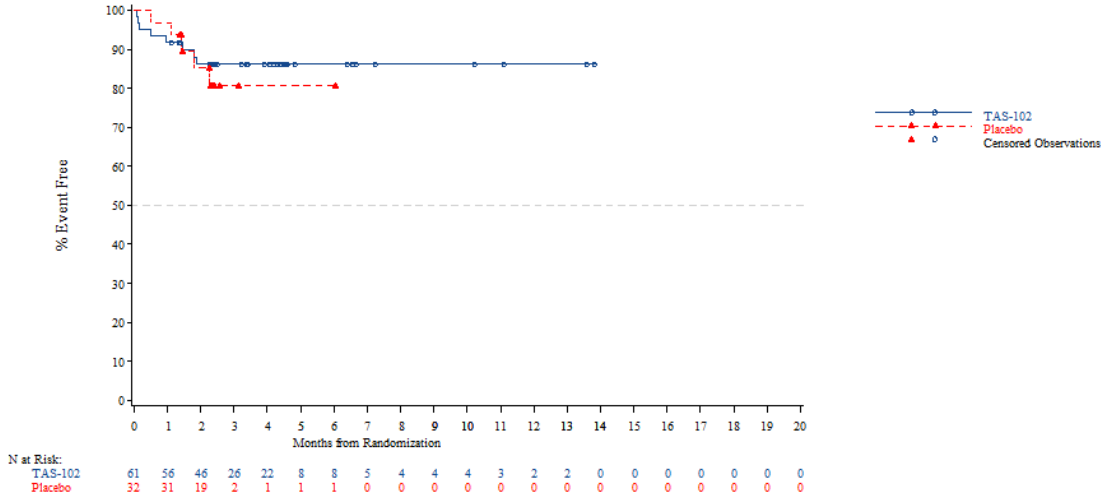
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

*27FEB2020 - Page 6/1381*
*TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : DECEMBER 22th 2015*

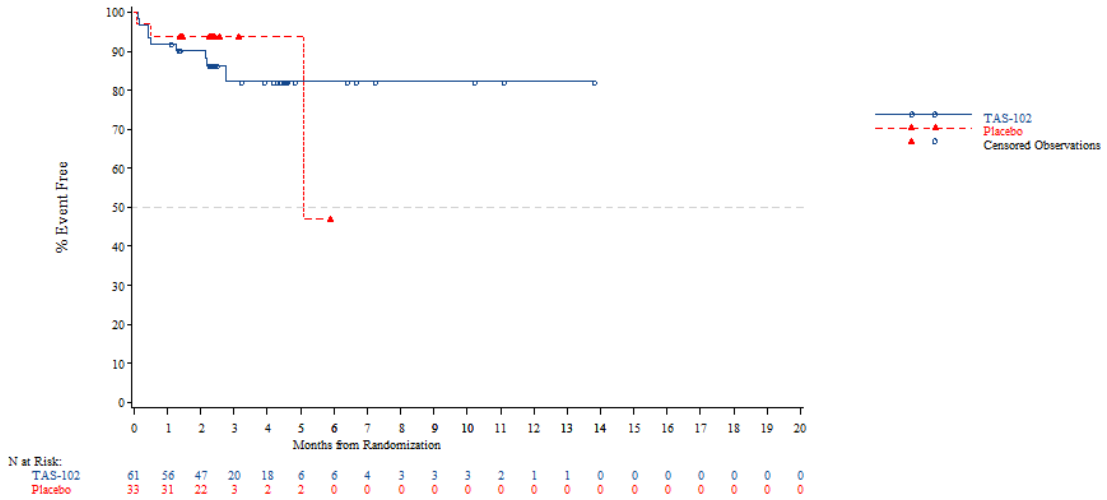
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

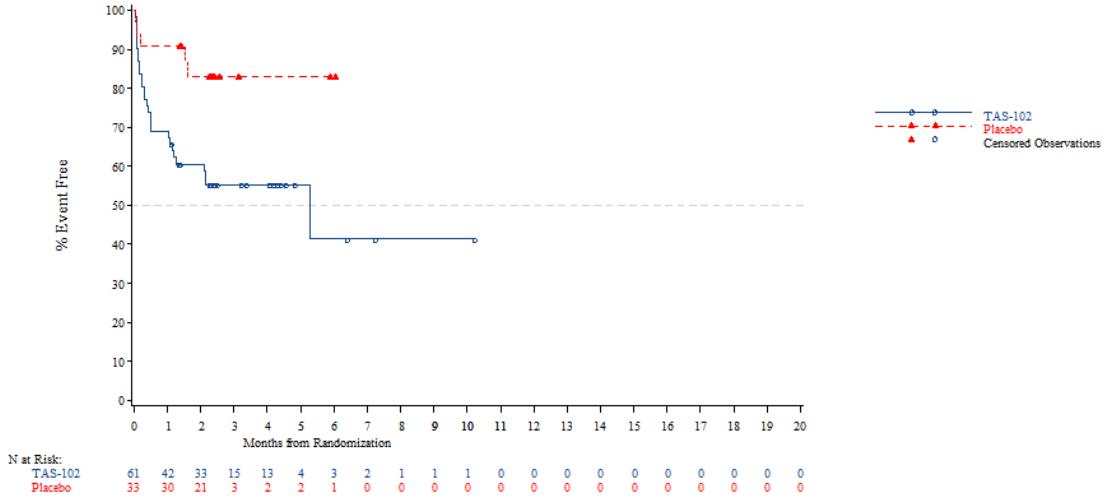


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

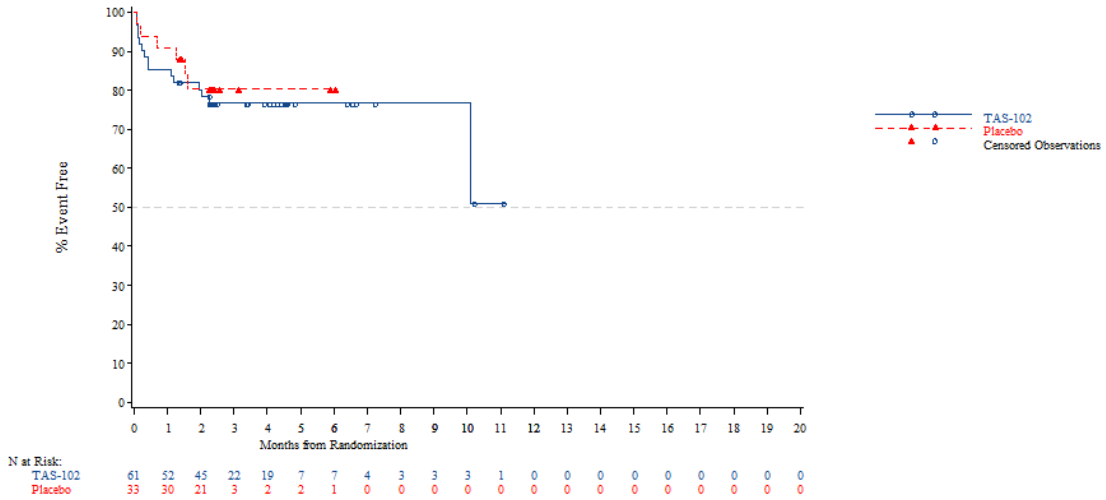
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

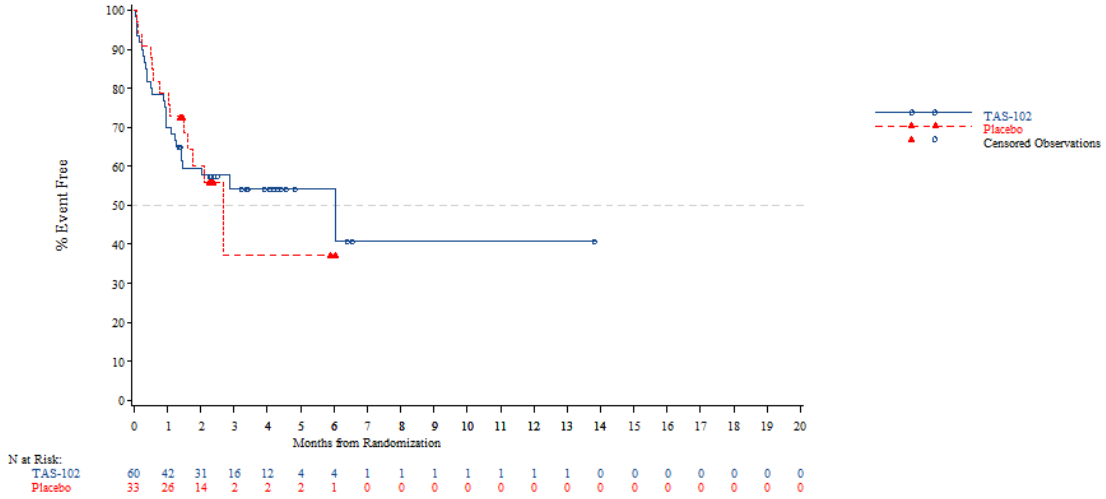


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

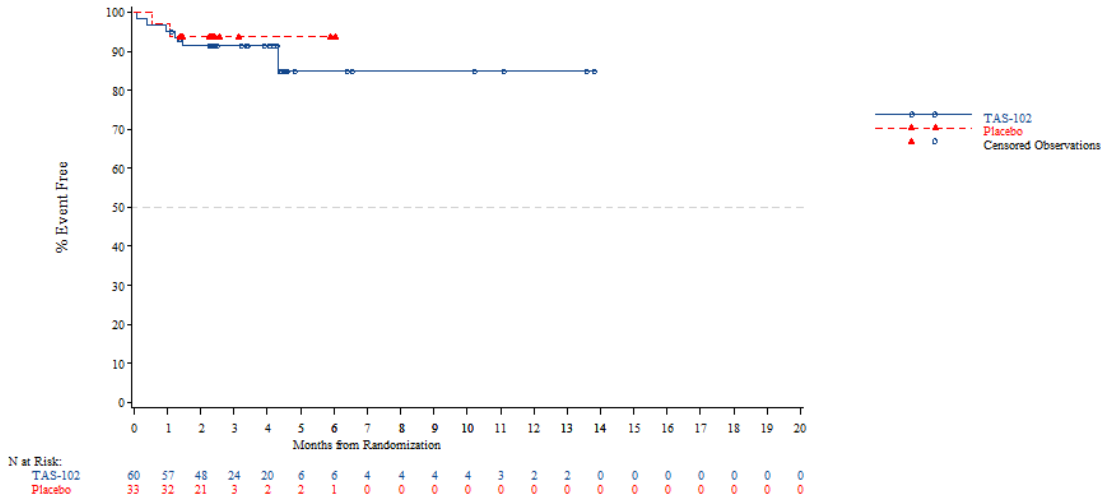
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

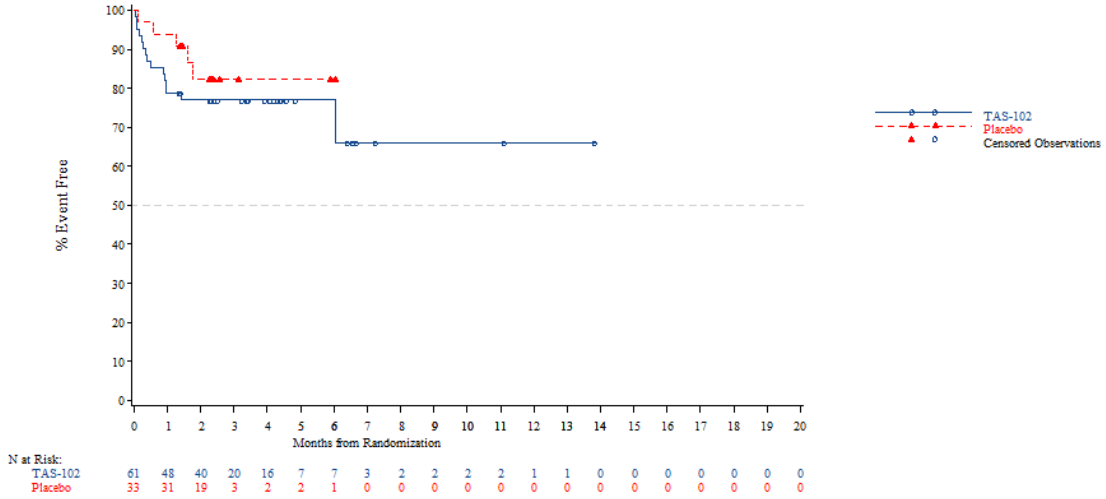


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

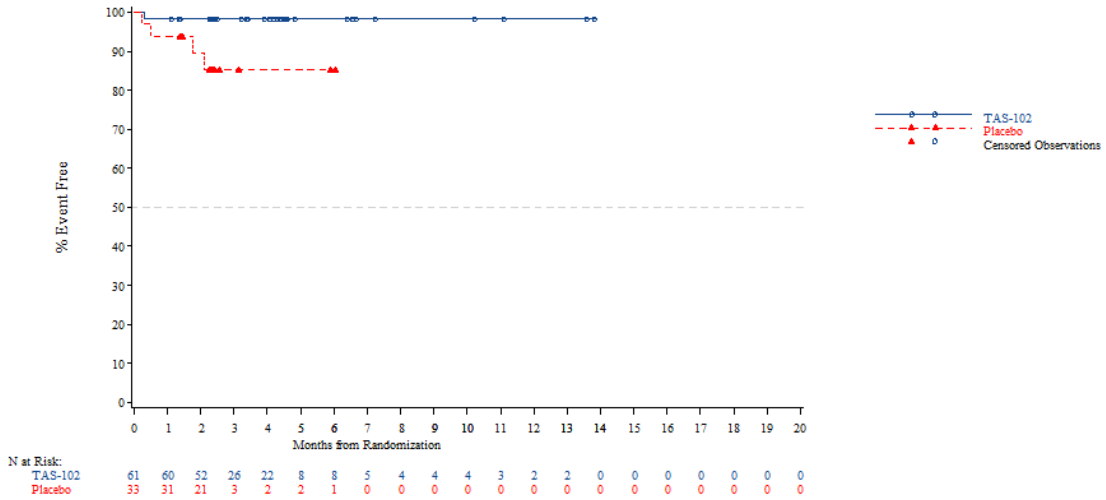
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

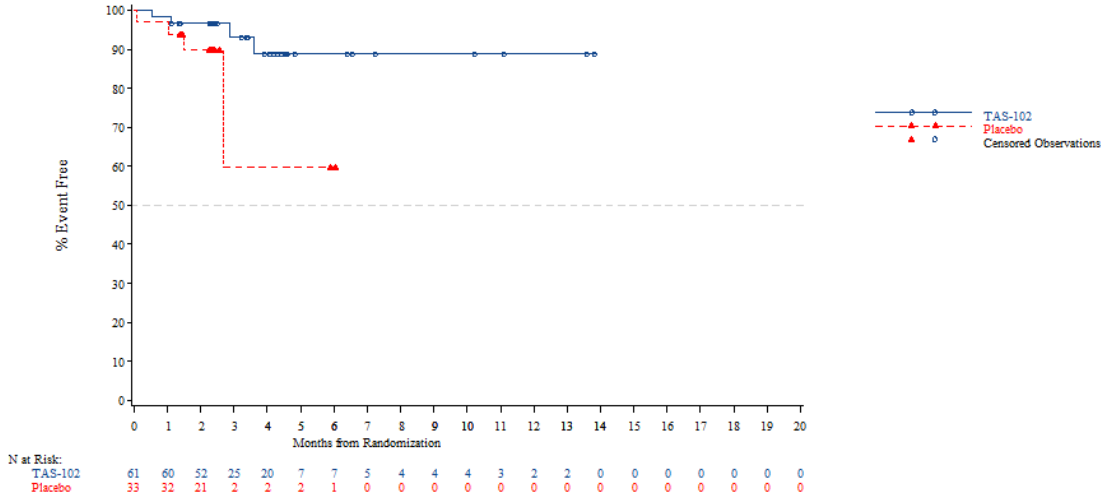


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

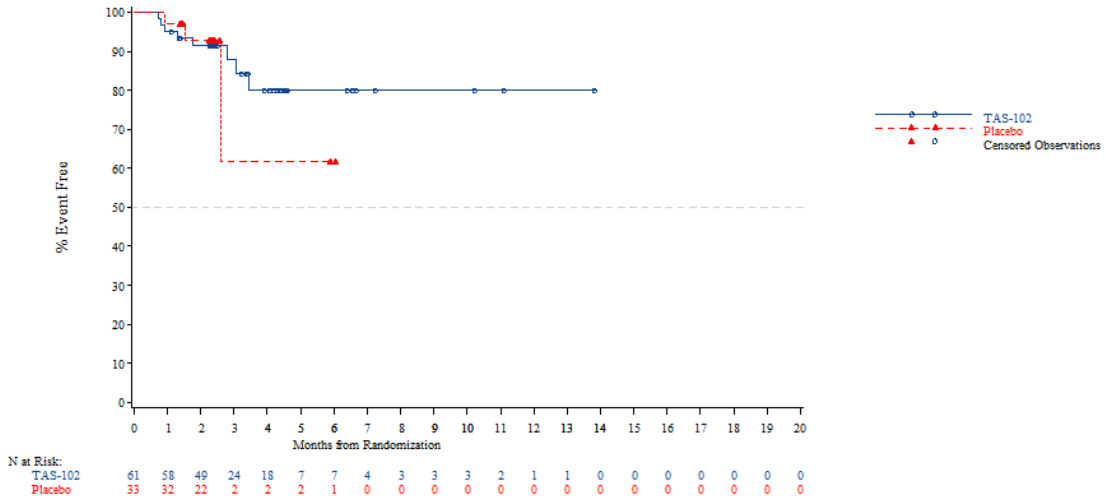
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

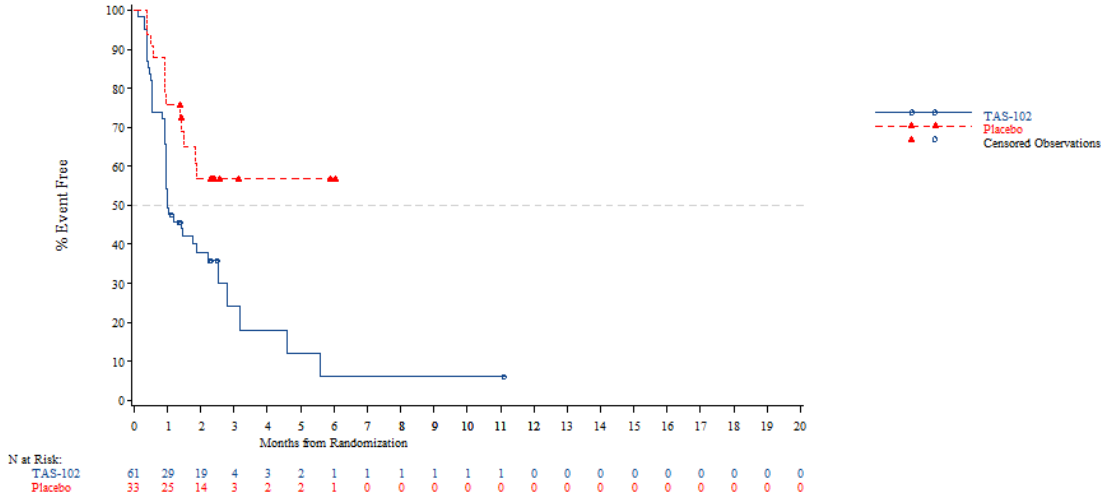


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Infections and infestations
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

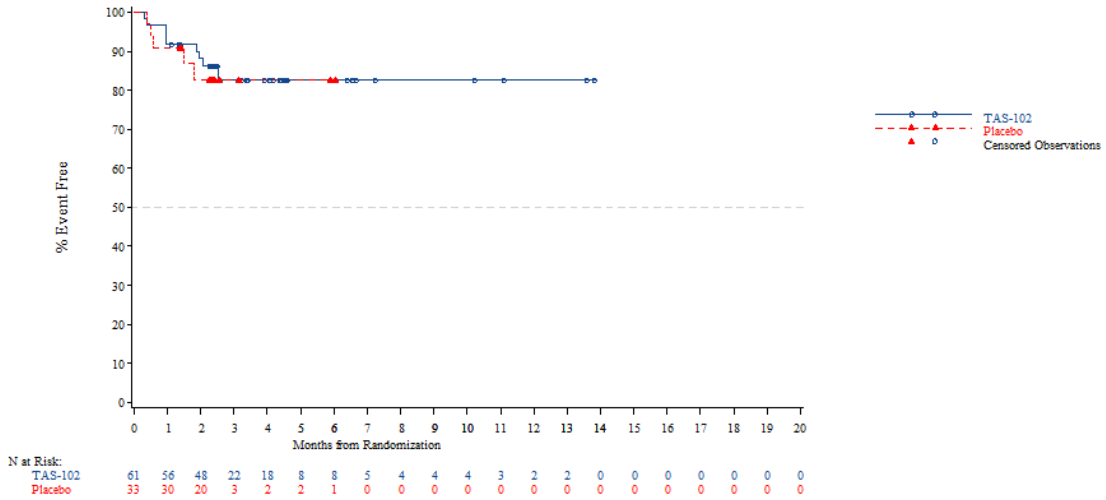
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

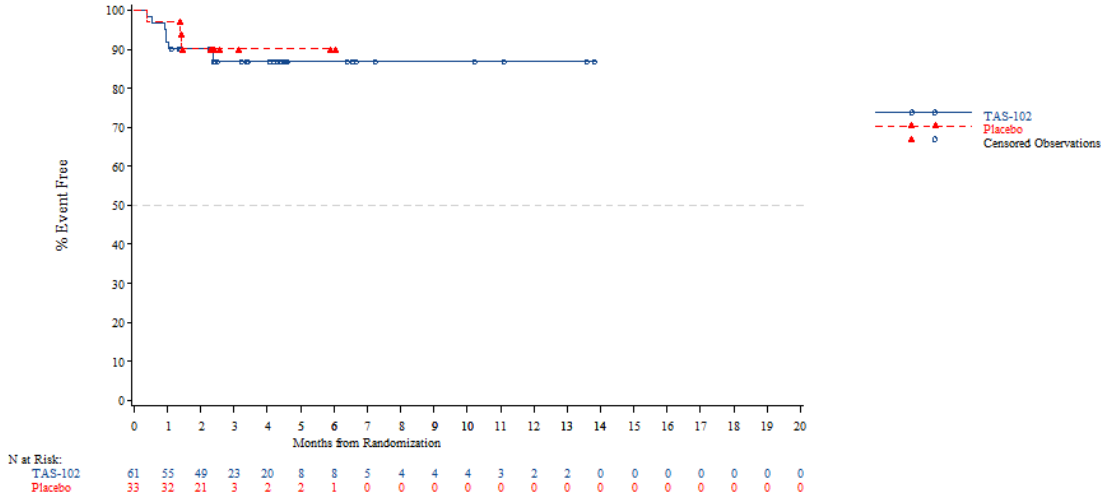


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

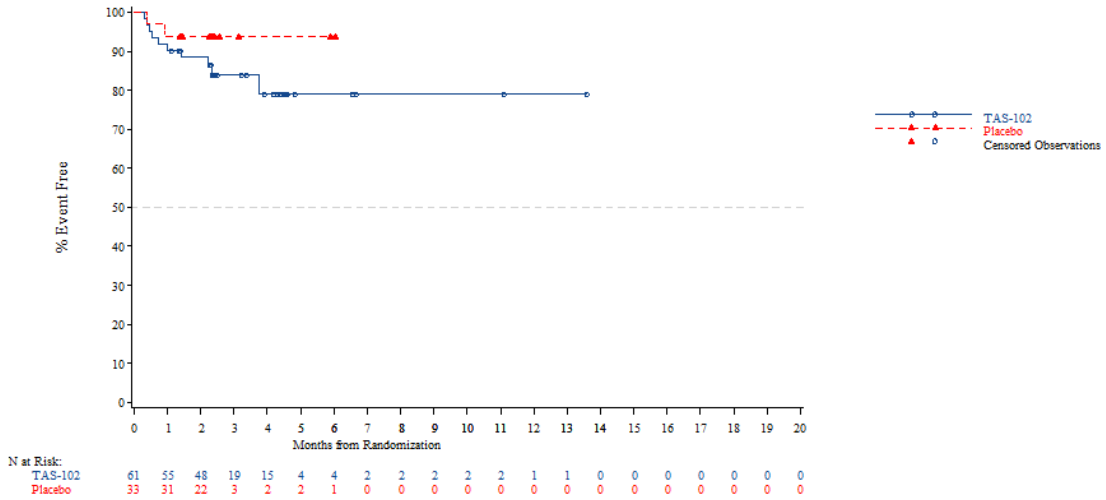
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

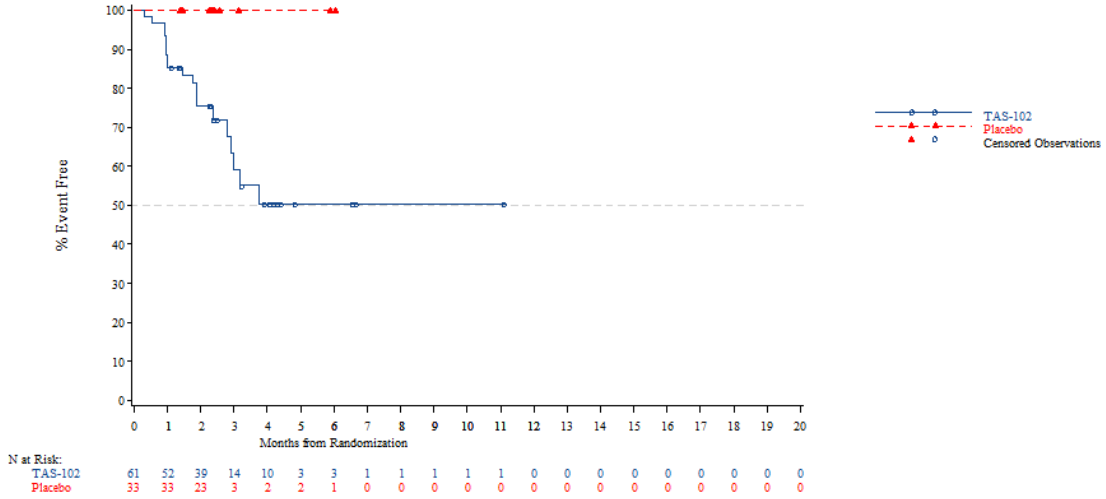


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

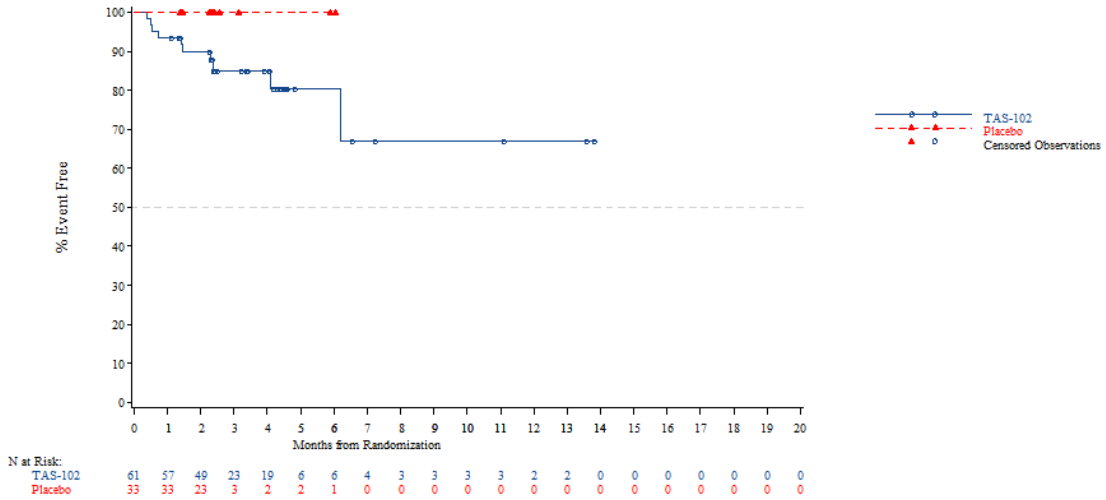
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

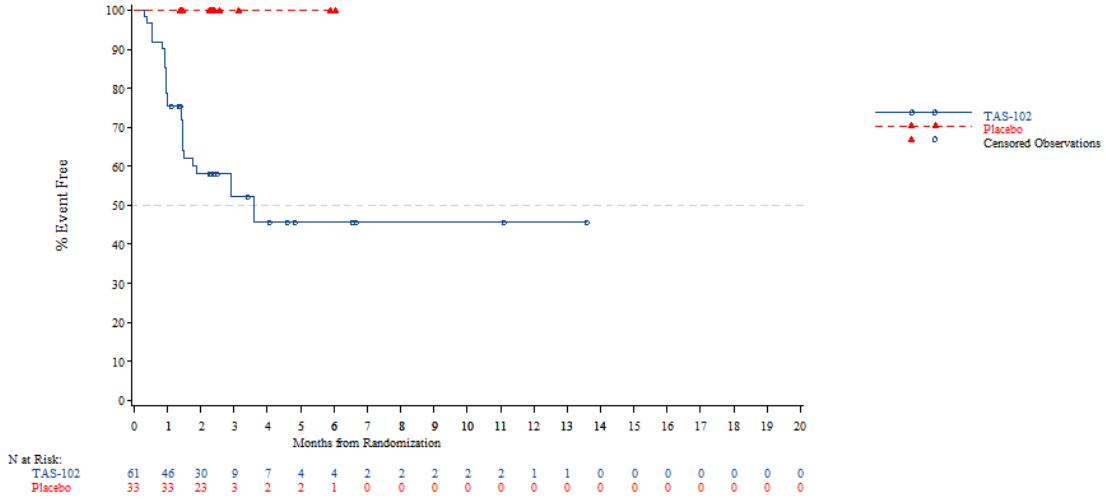


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

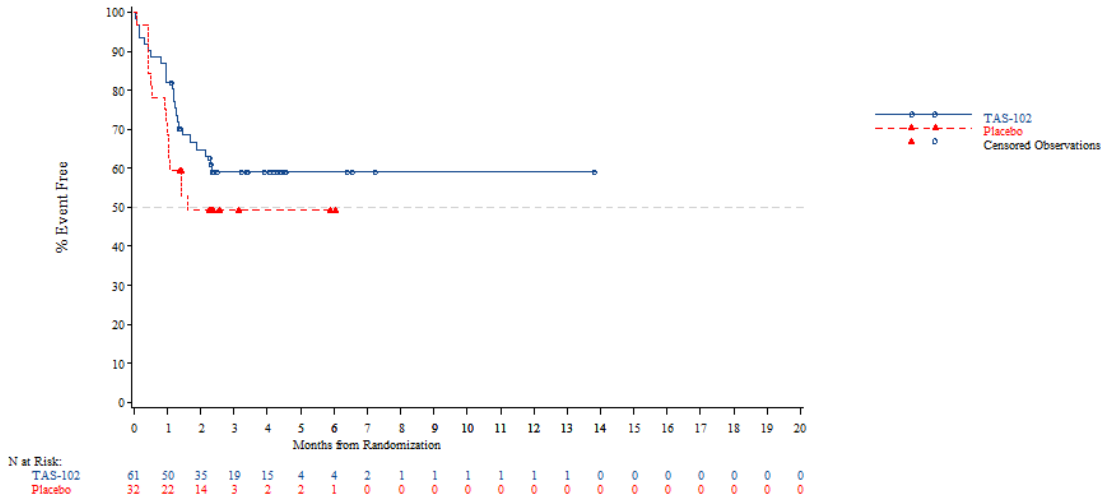
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

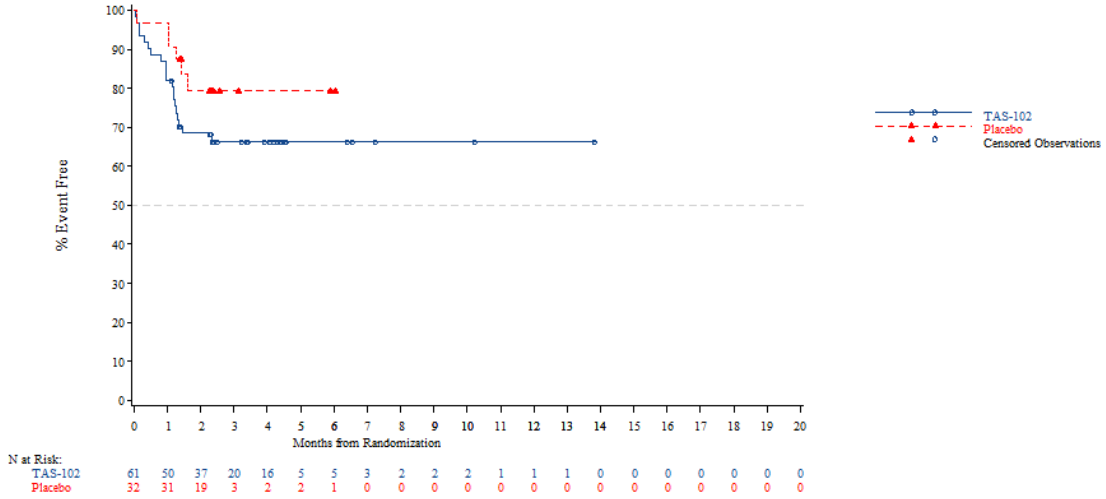


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

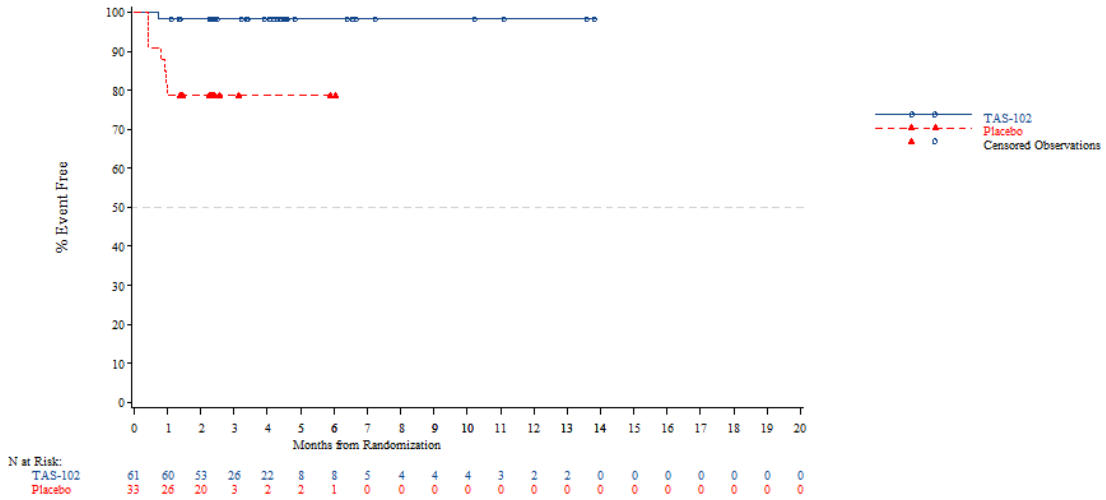
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

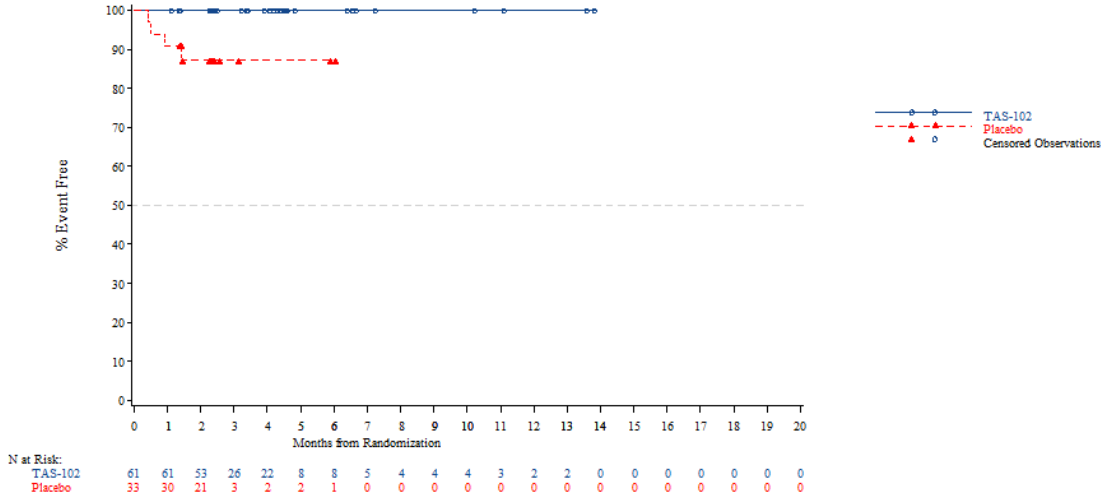


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

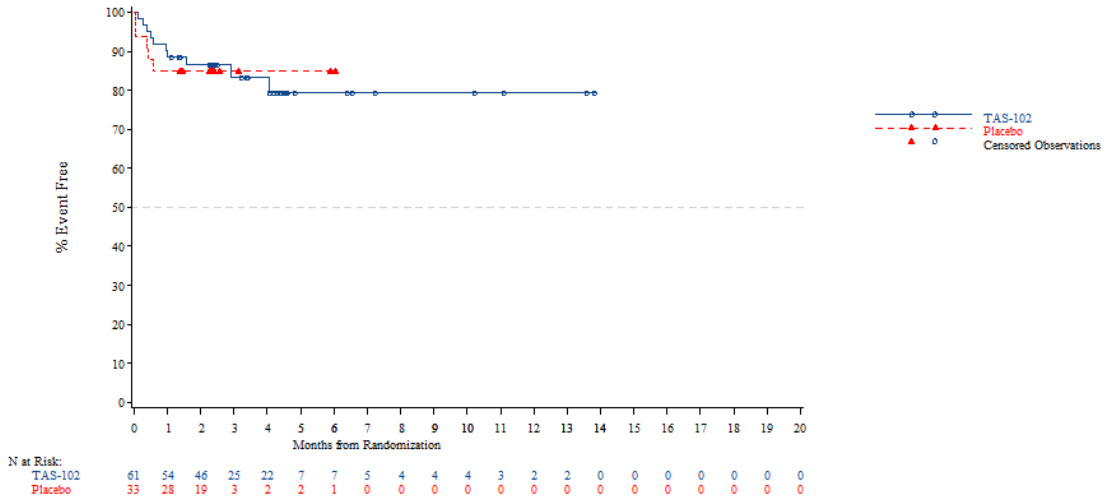
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

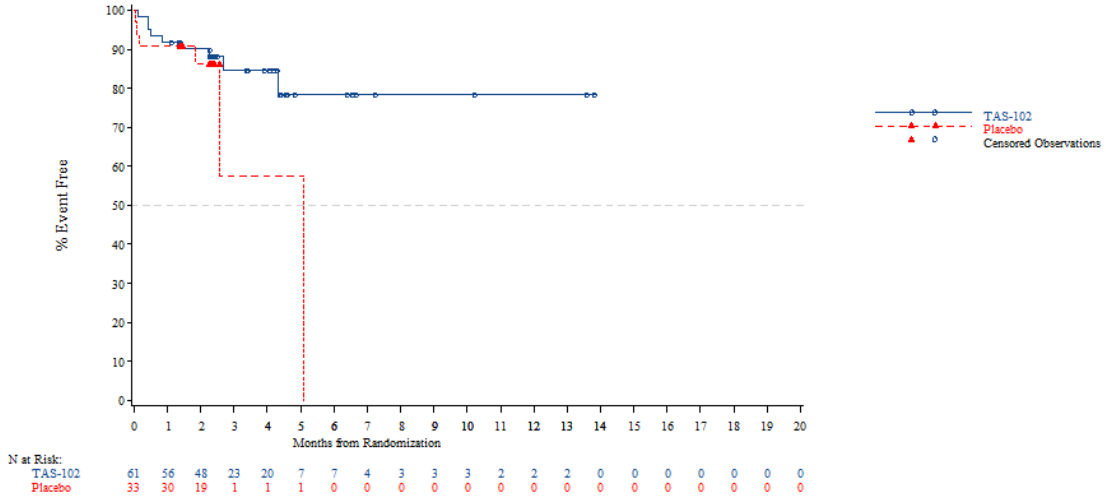


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

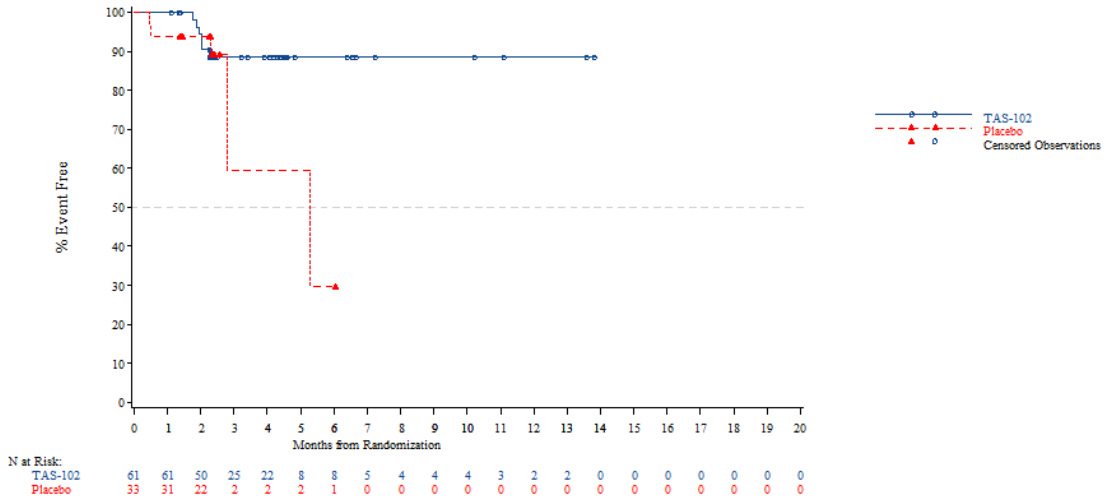
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Nervous system disorders
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

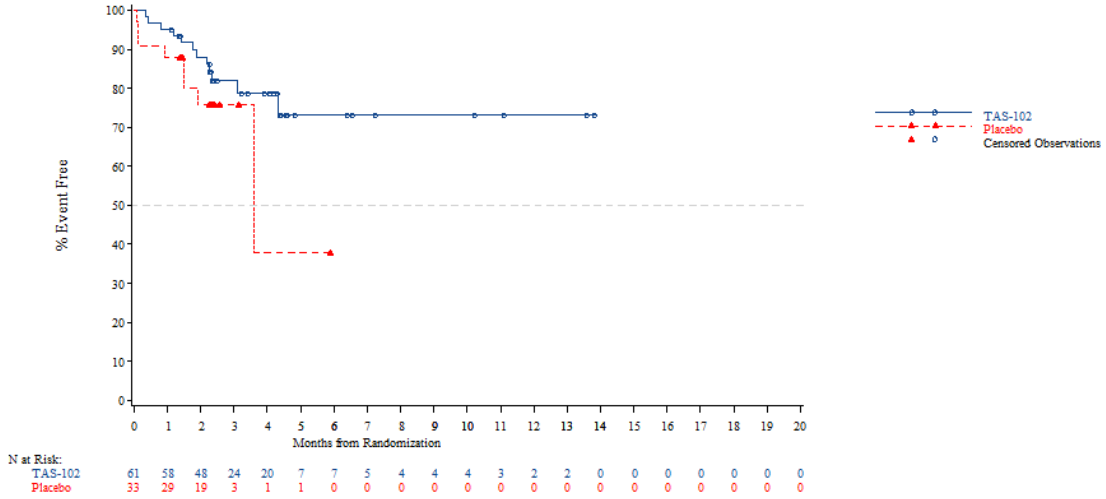


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

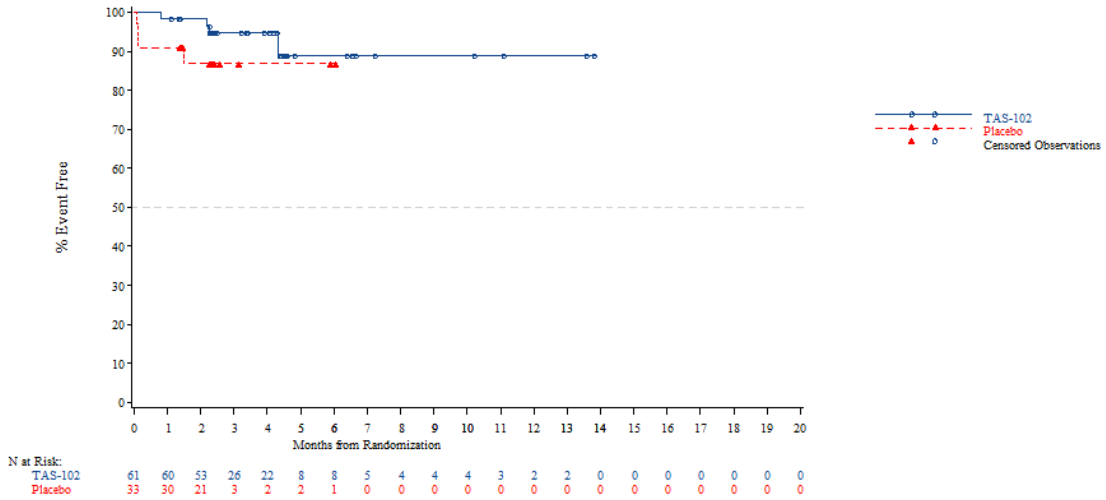
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

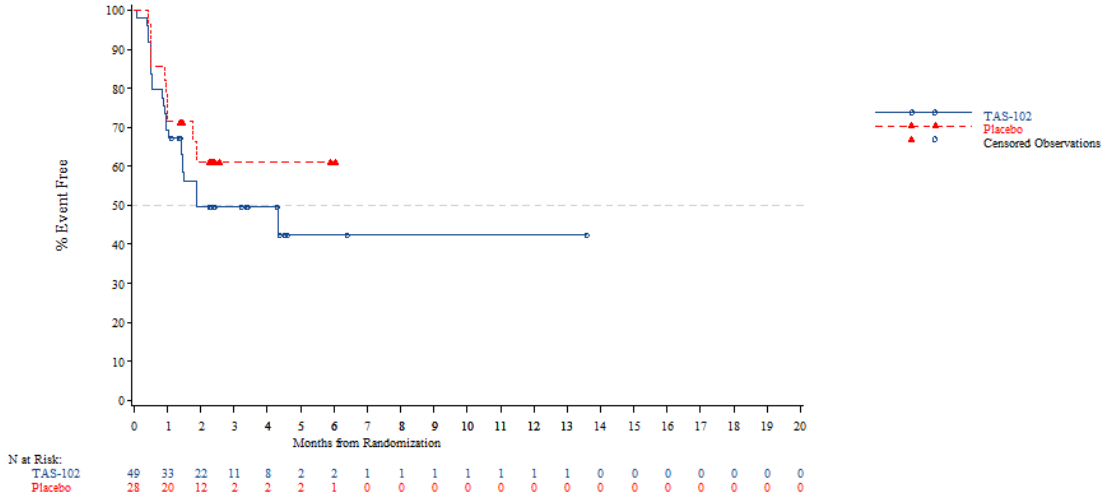


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

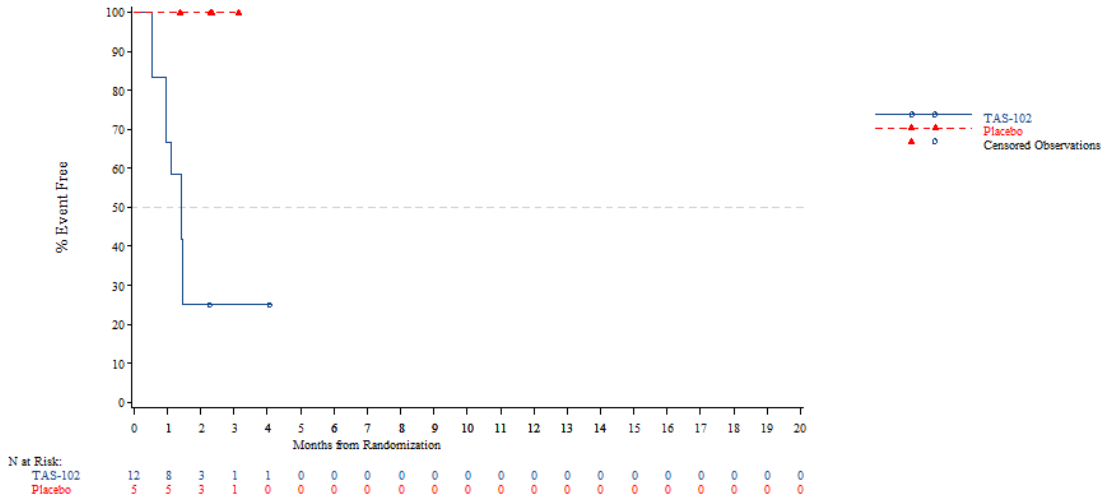
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

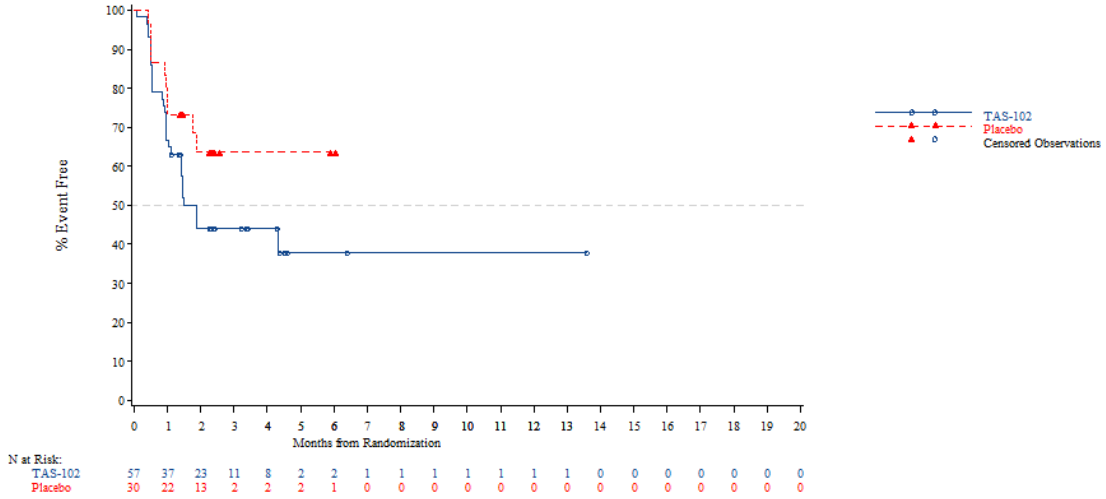


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

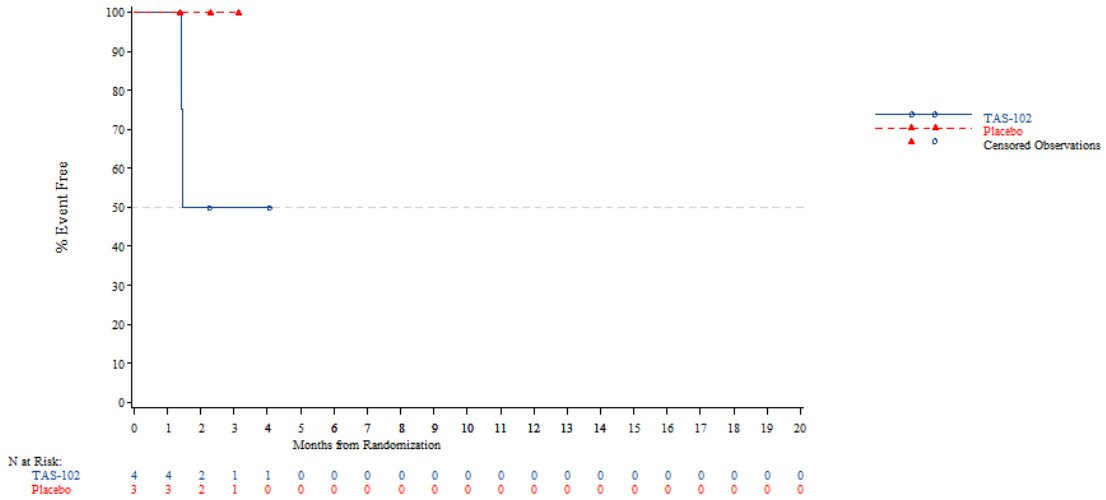
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

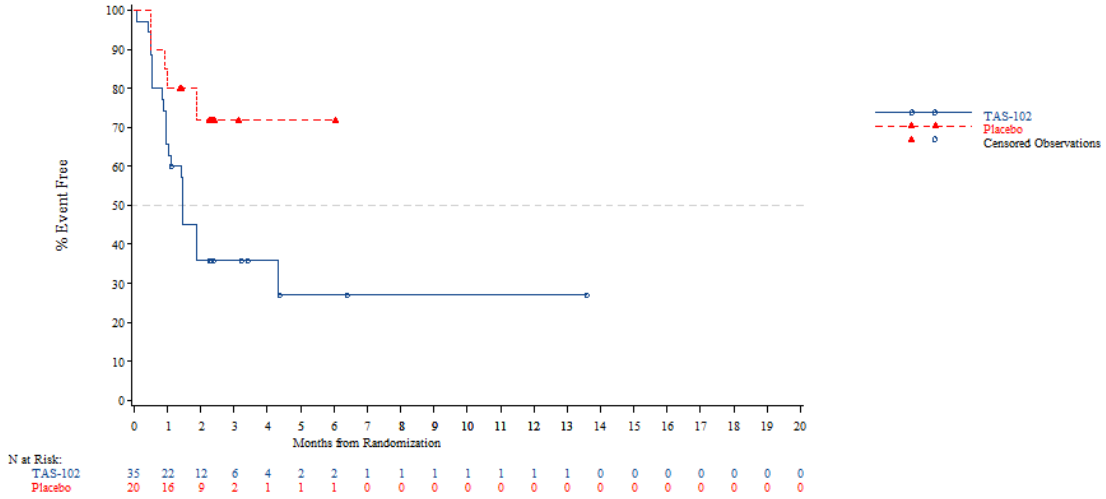


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

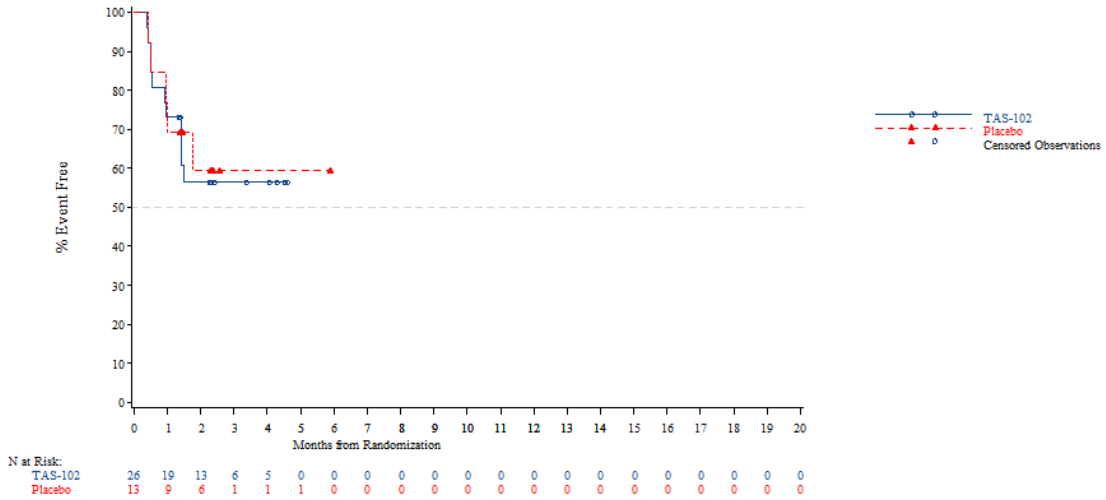
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

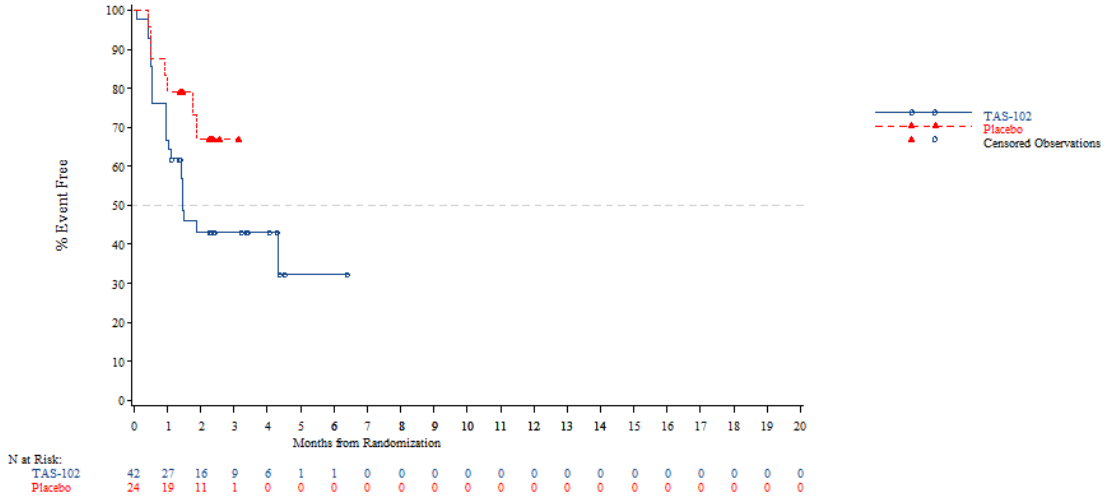


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

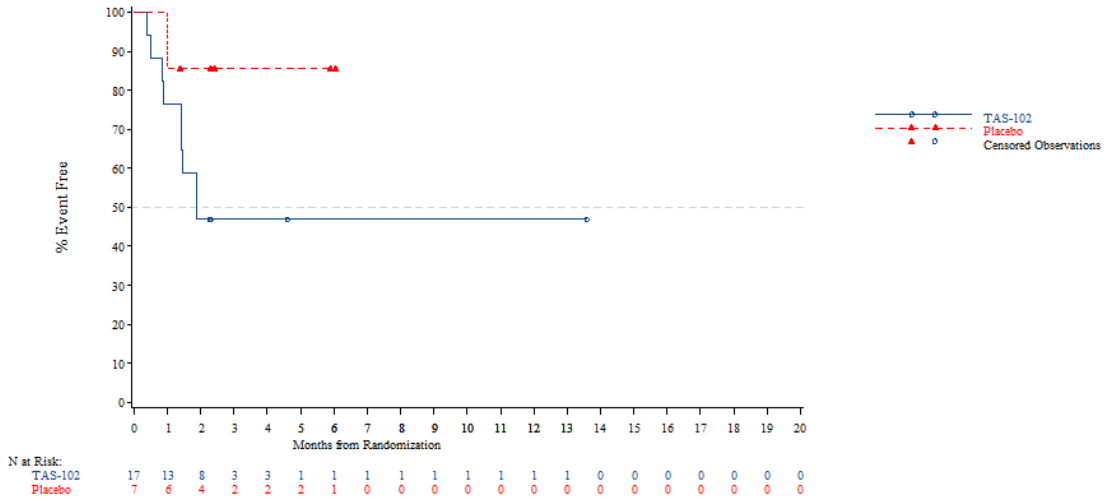
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

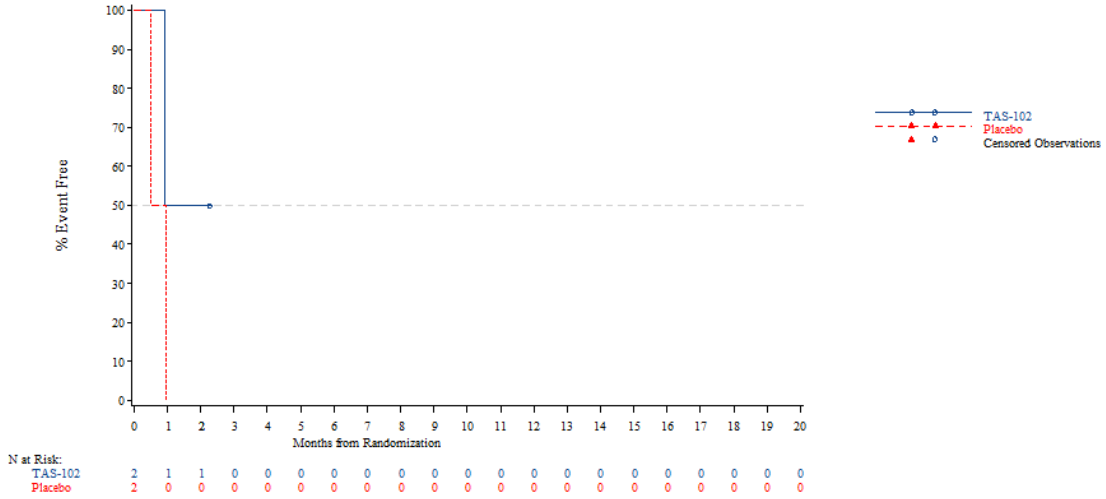


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

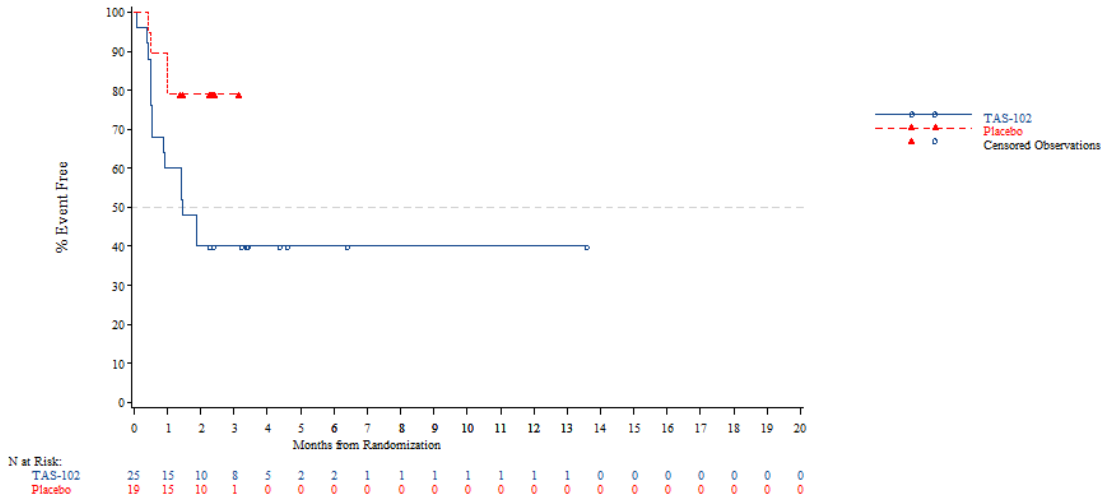
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

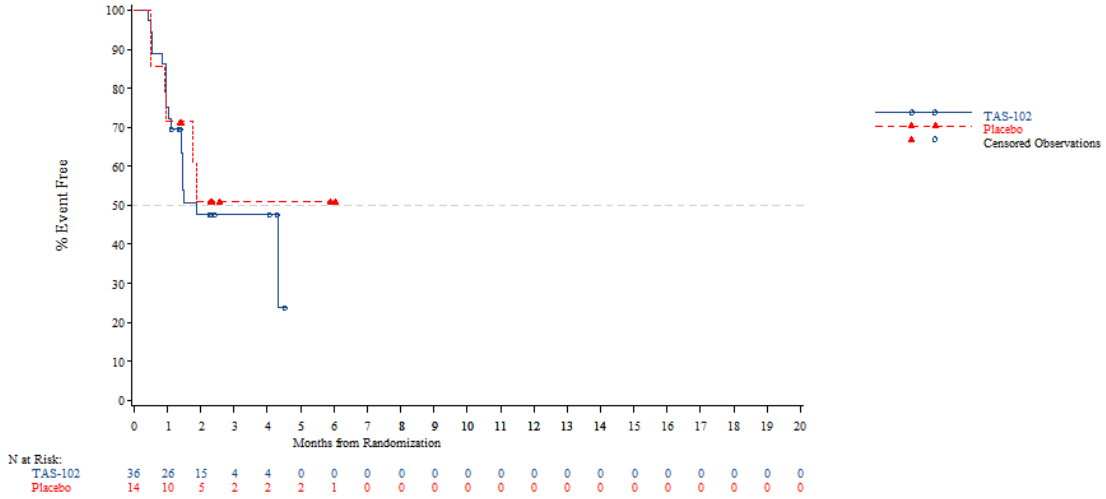


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

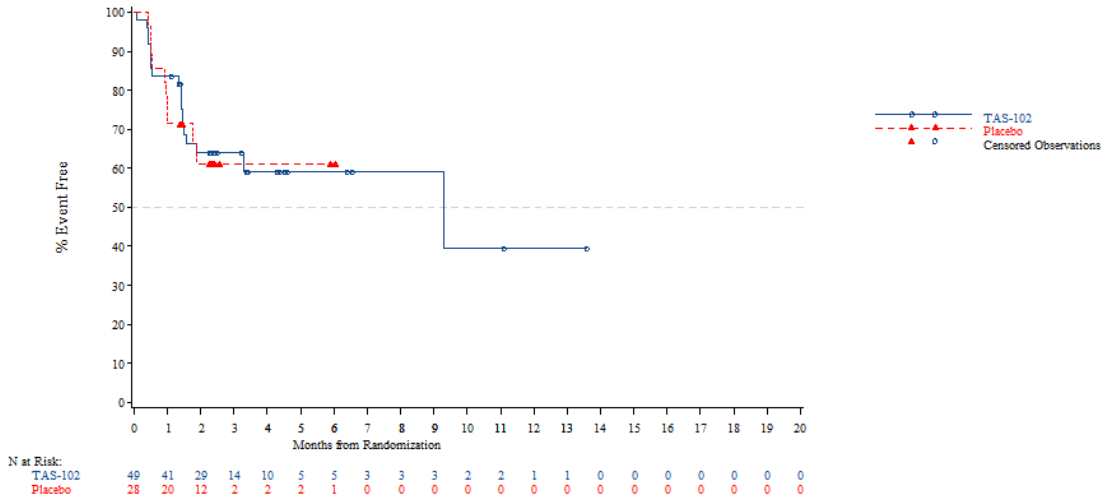
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

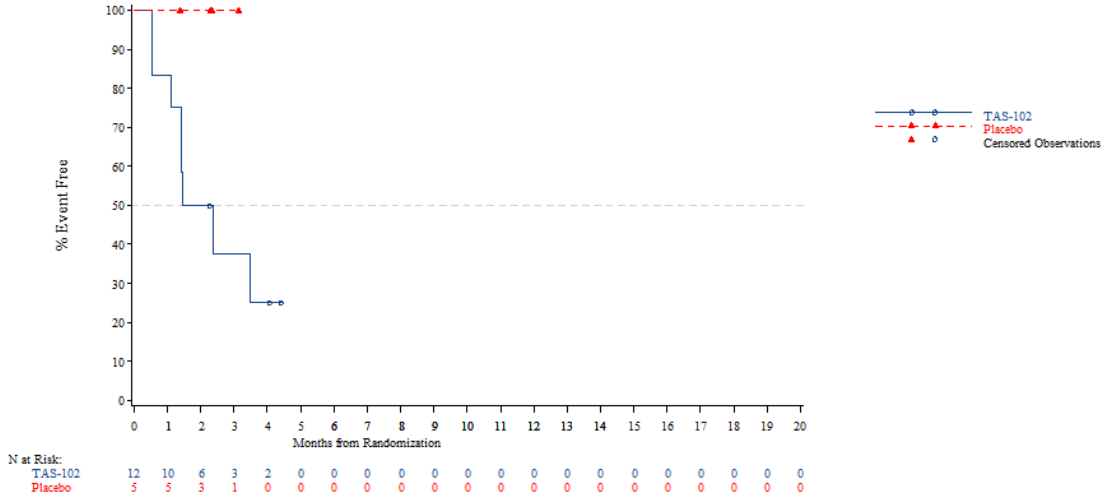


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

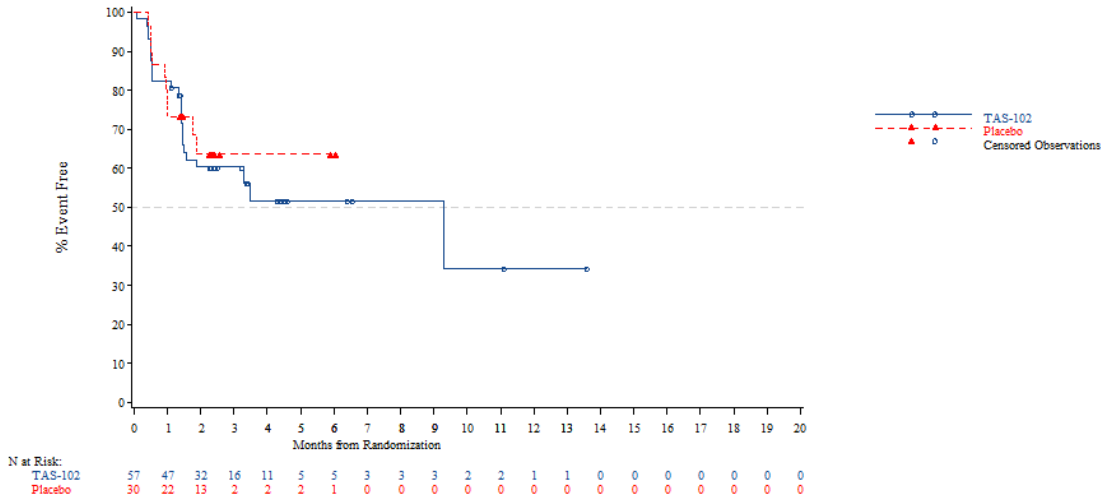
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

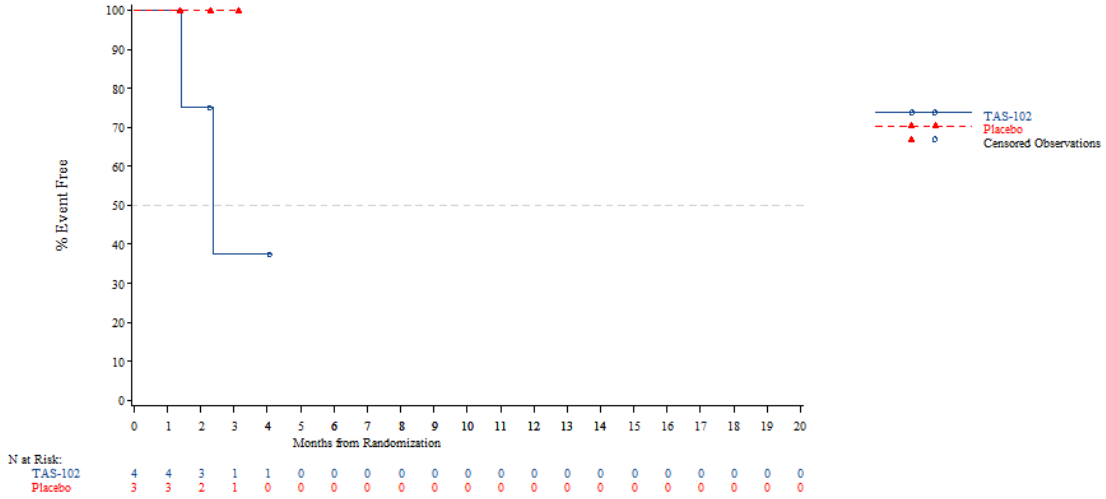


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

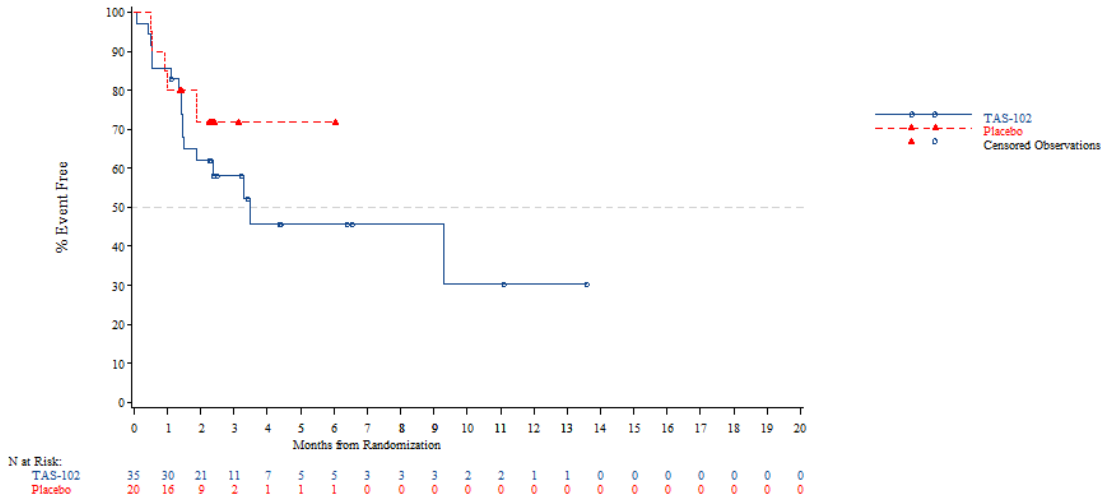
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

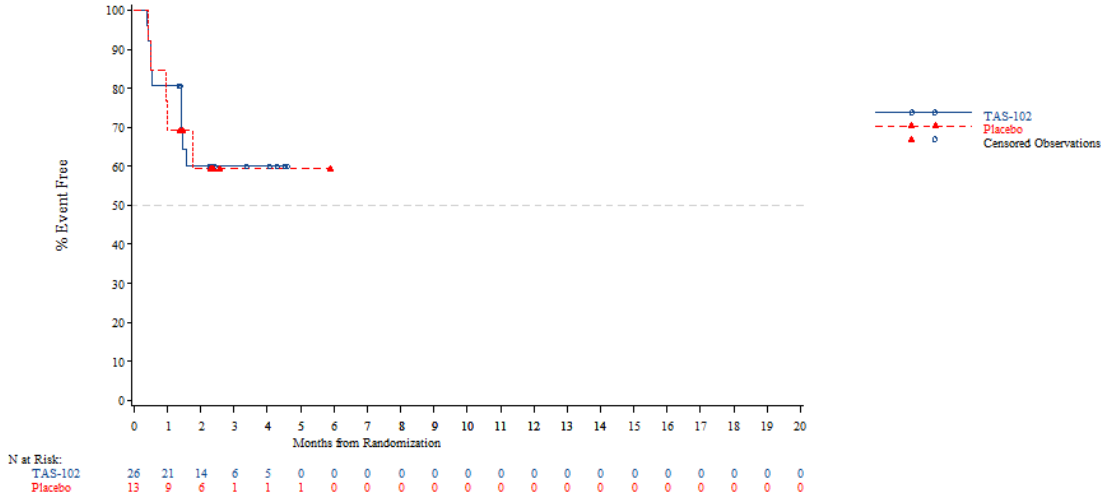


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

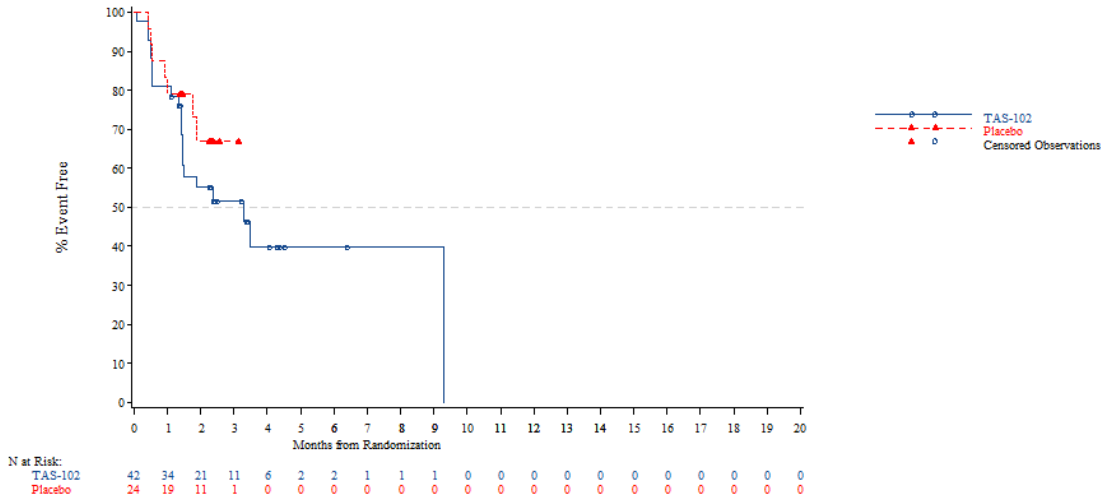
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

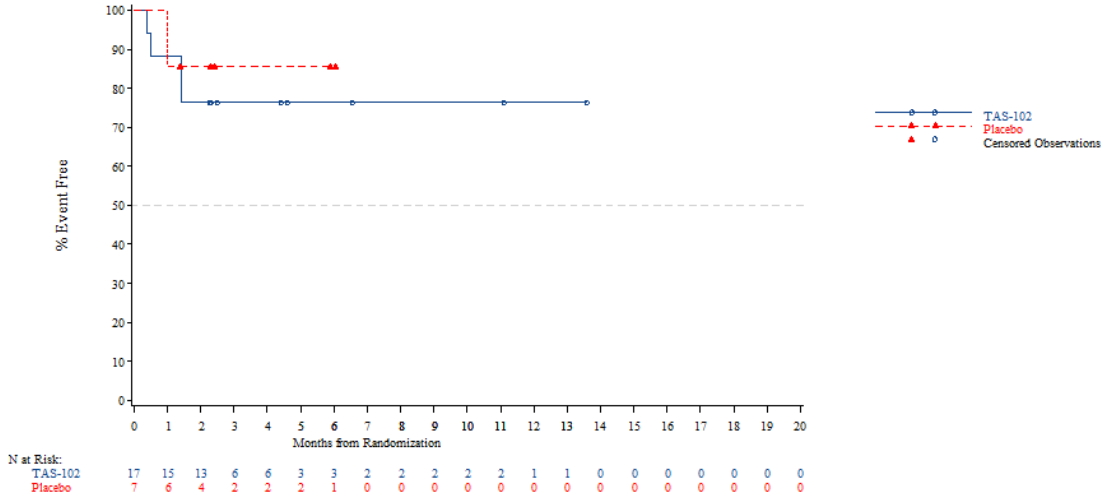


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

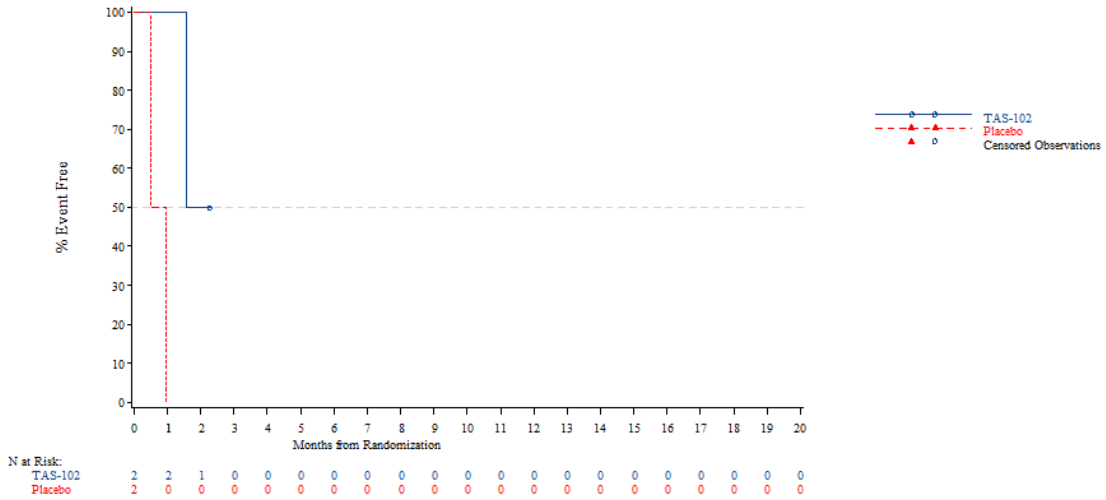
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

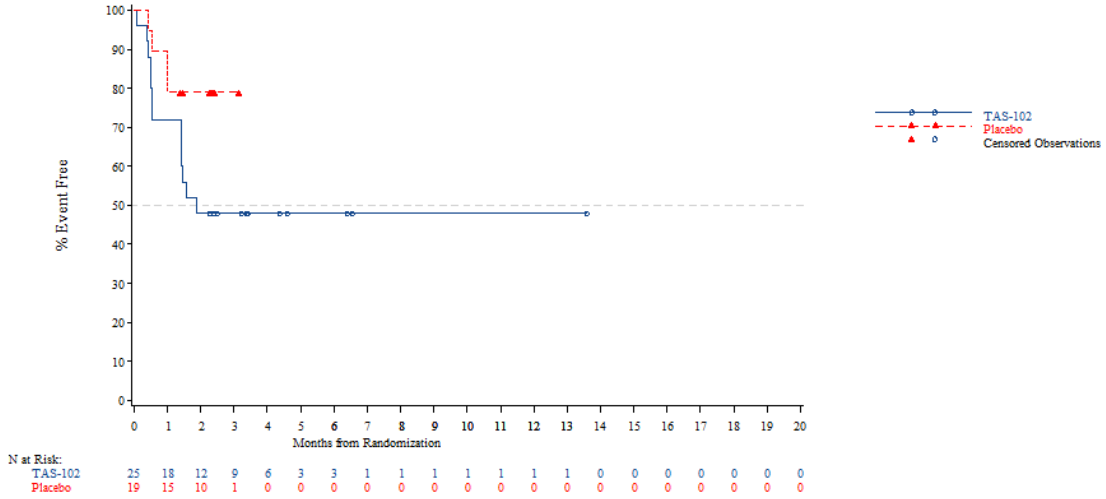


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

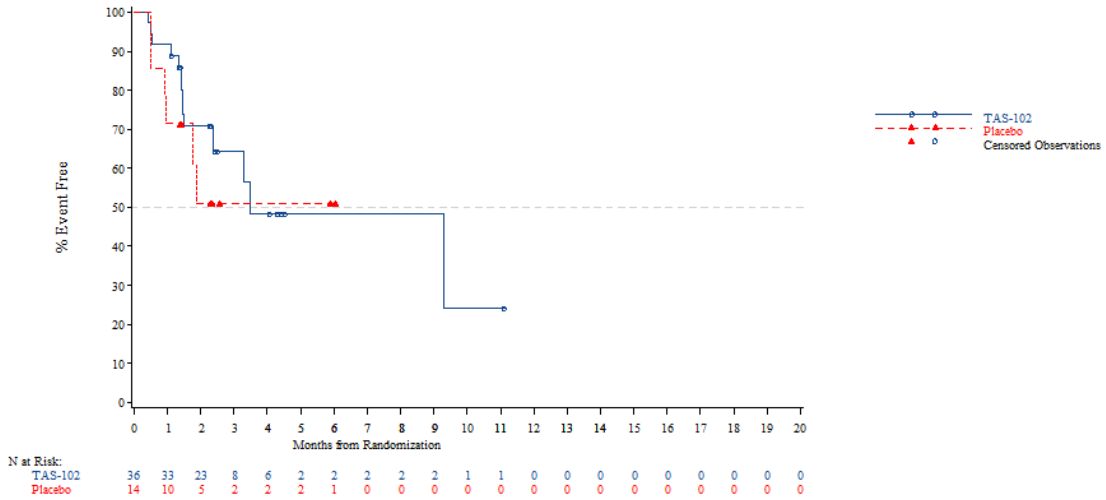
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

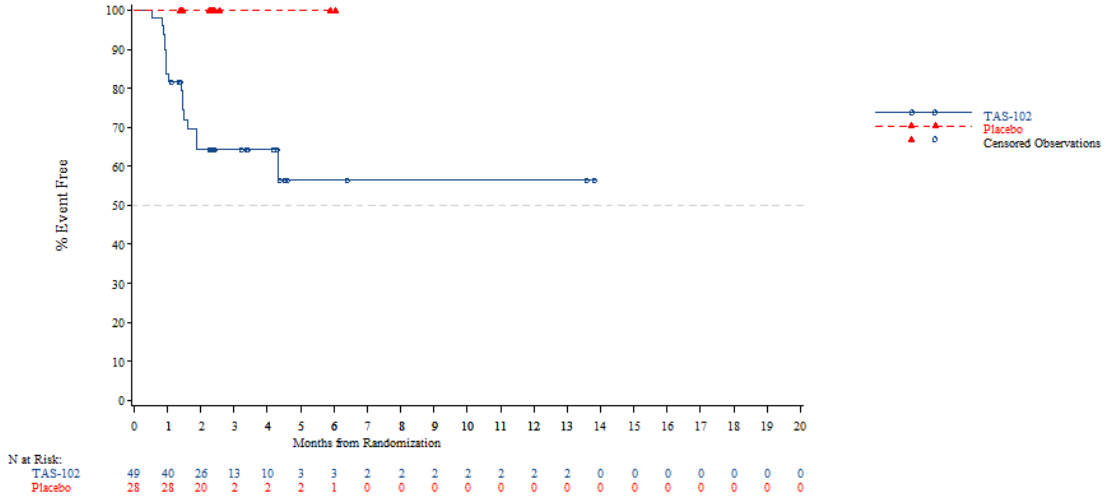


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

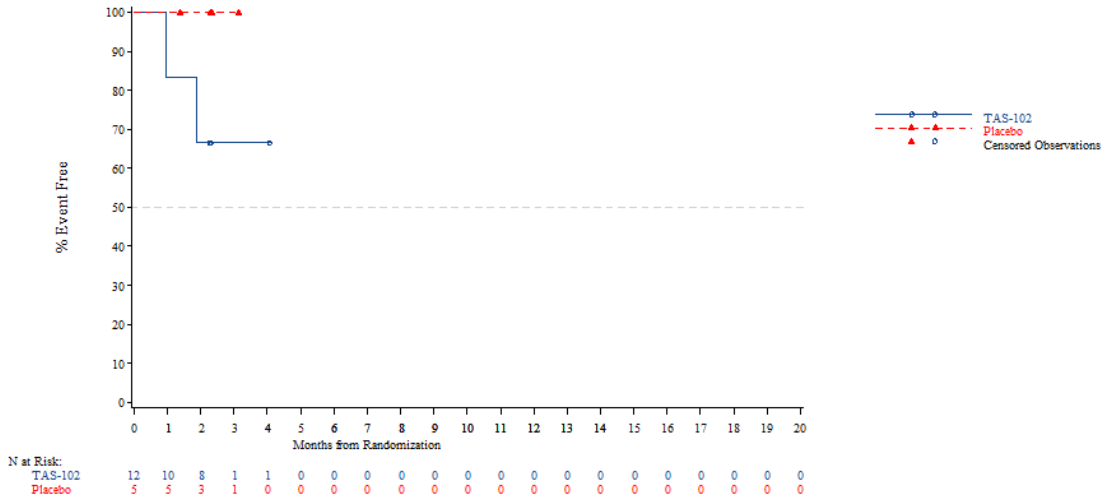
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

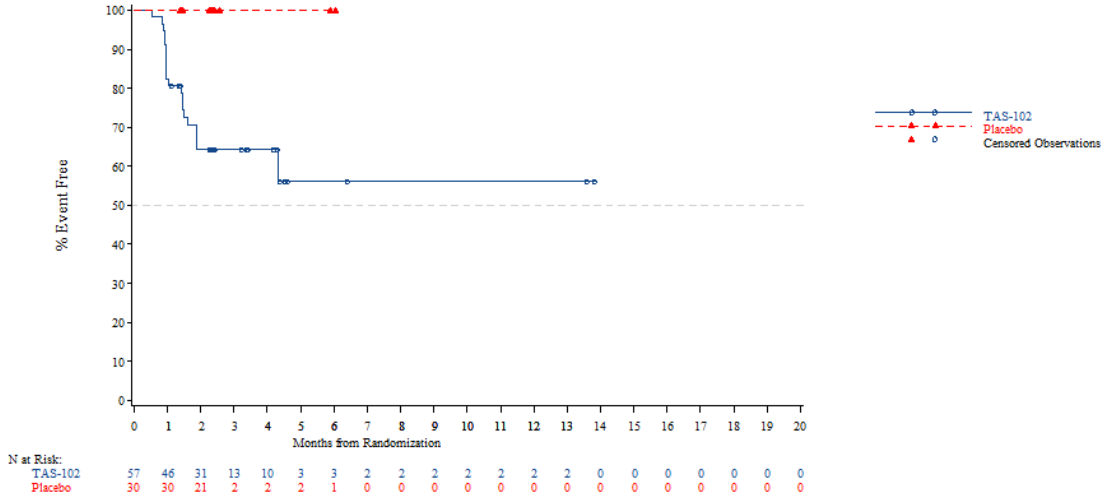


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

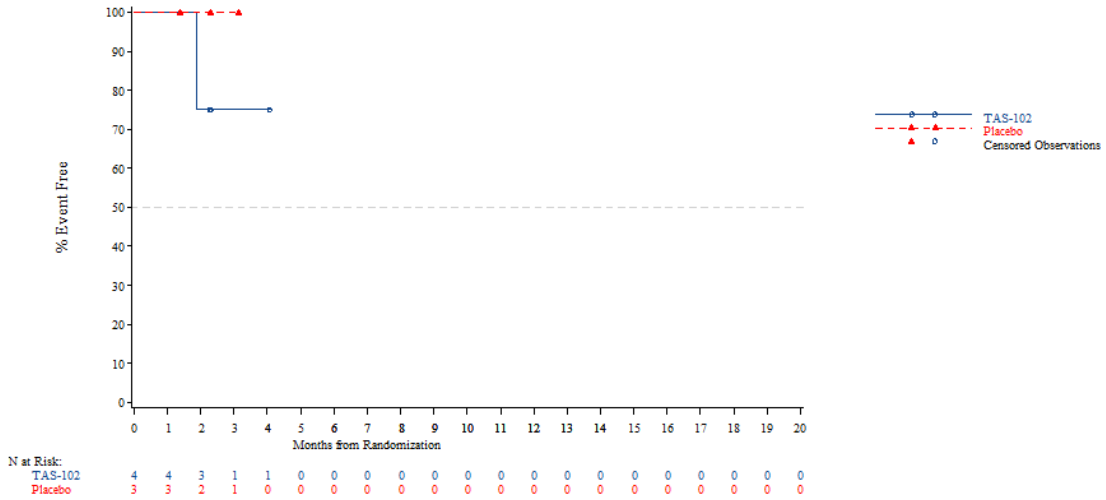
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

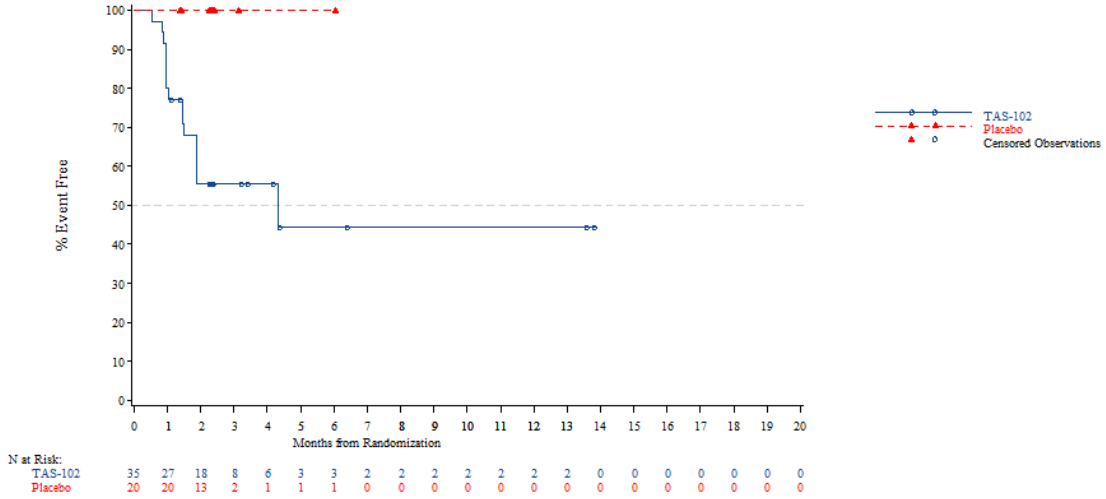


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

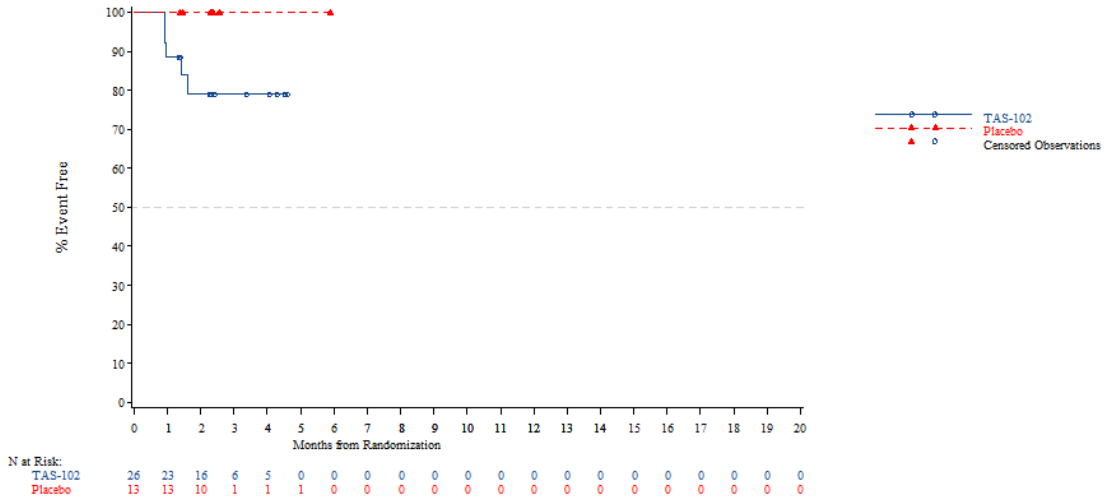
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

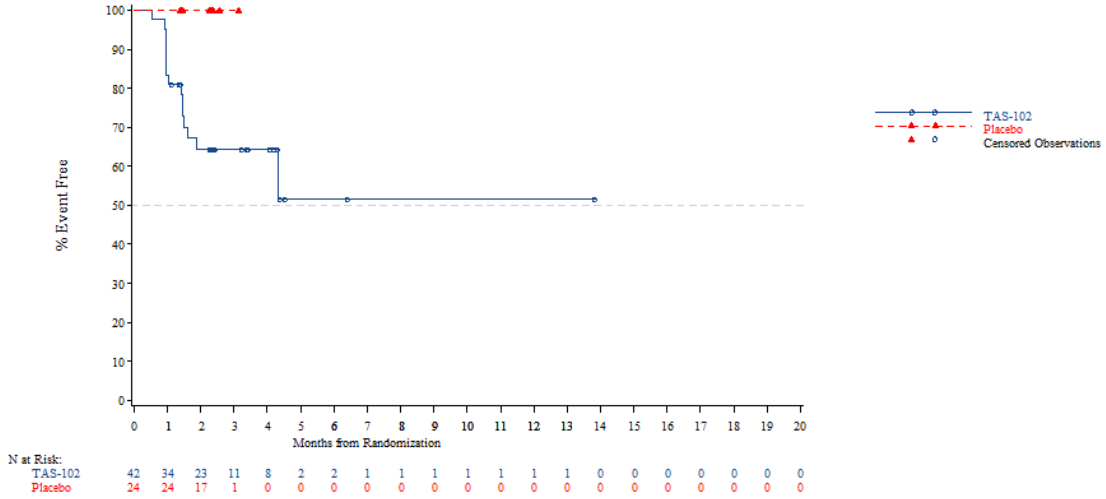


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

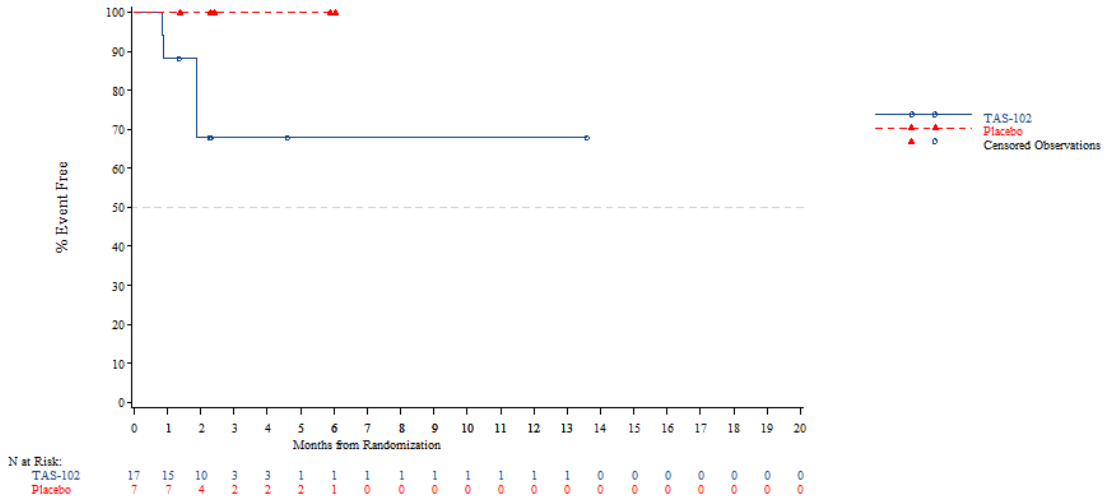
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

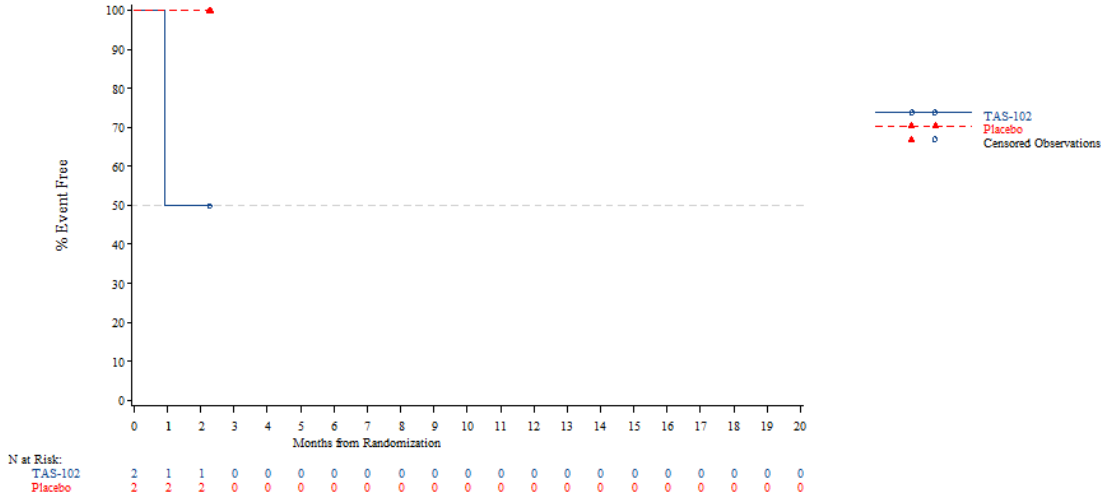


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

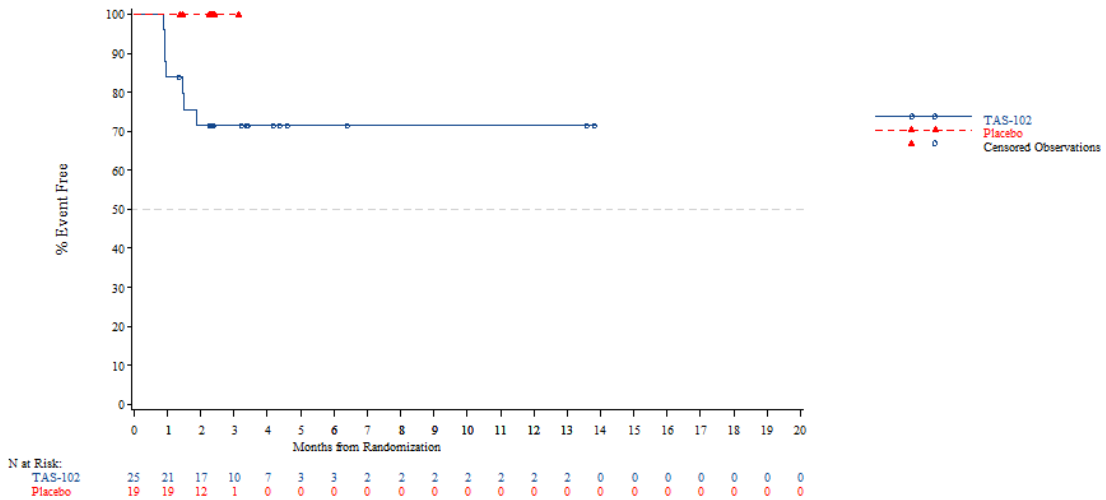
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

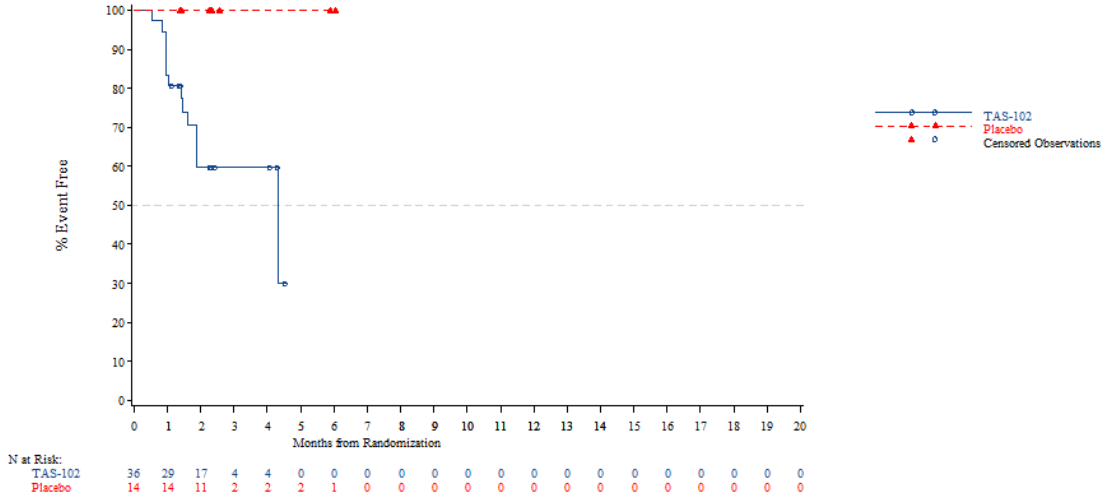


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

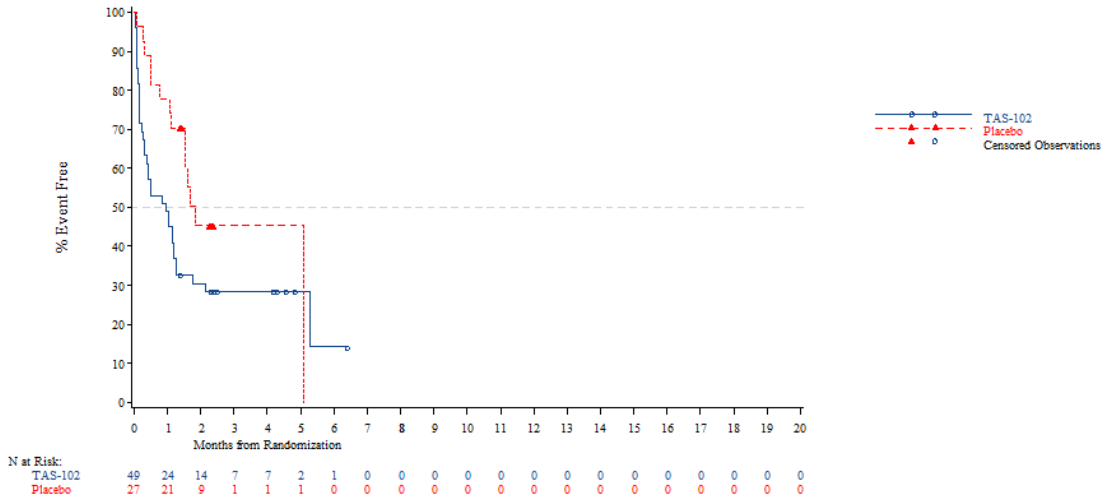
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

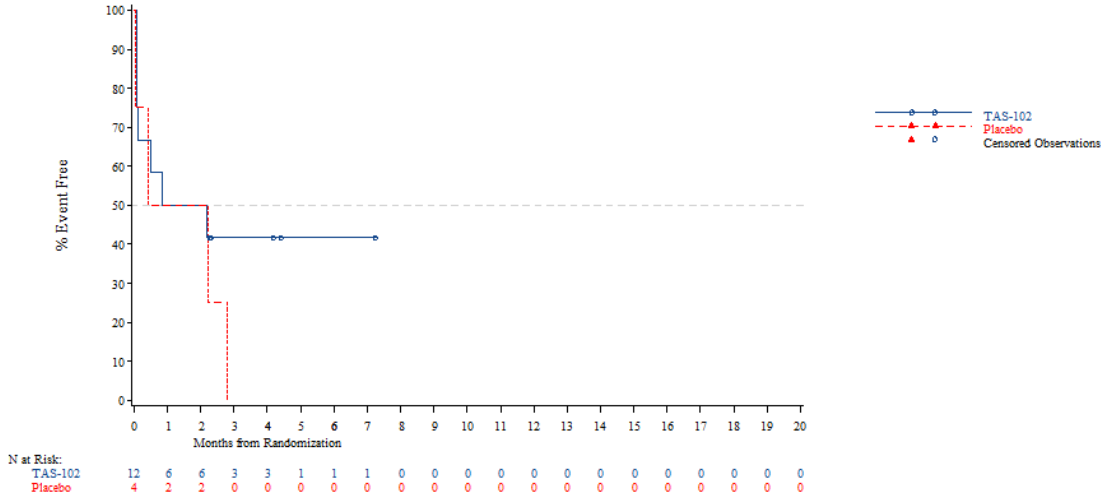


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

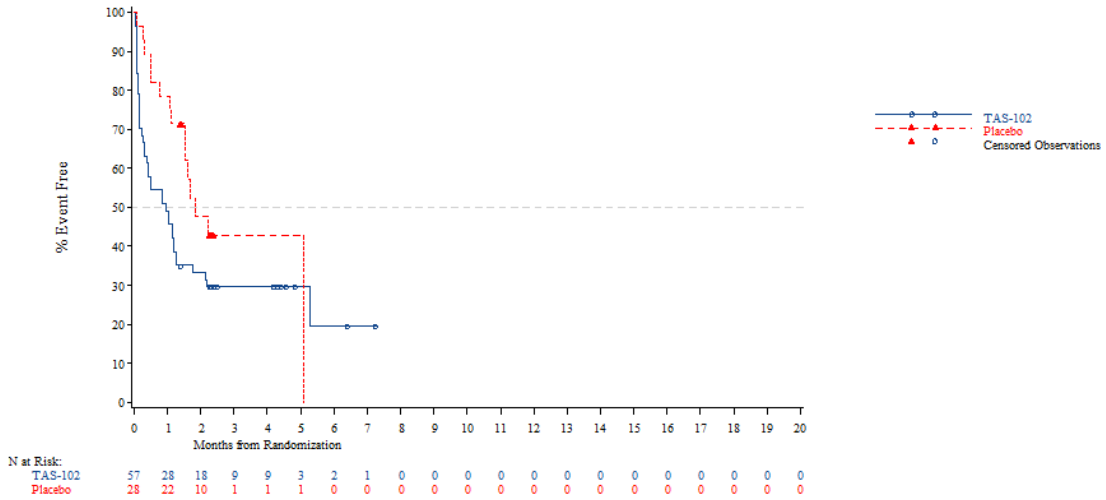
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

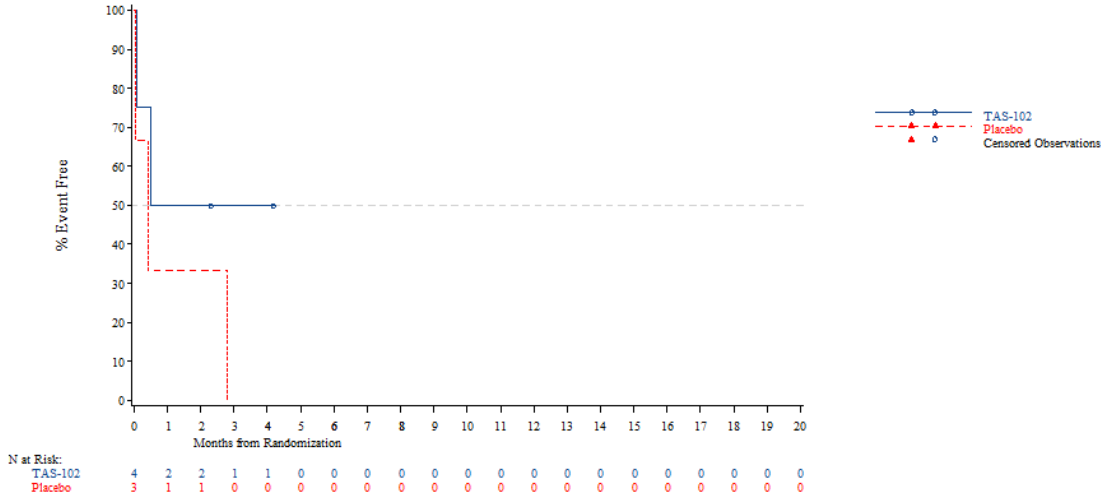


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

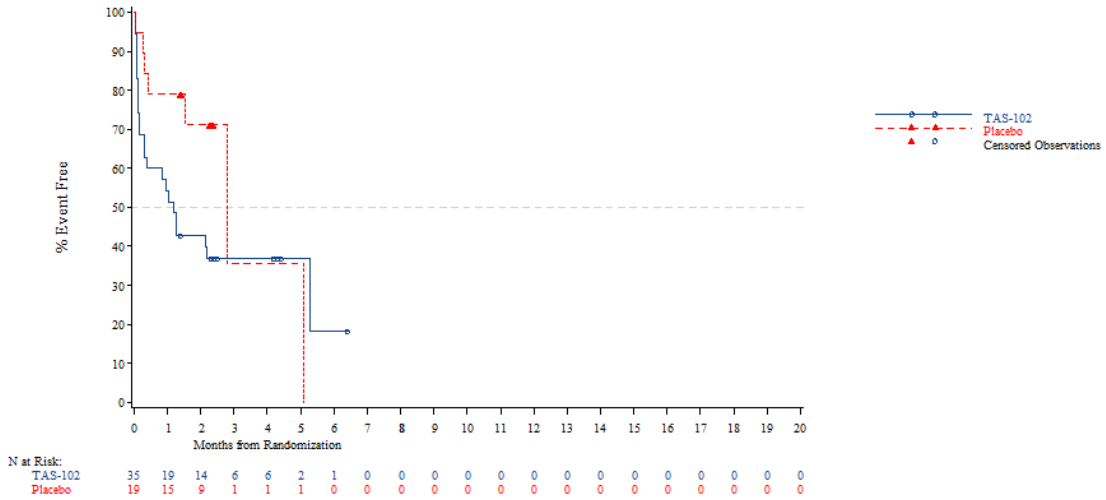
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

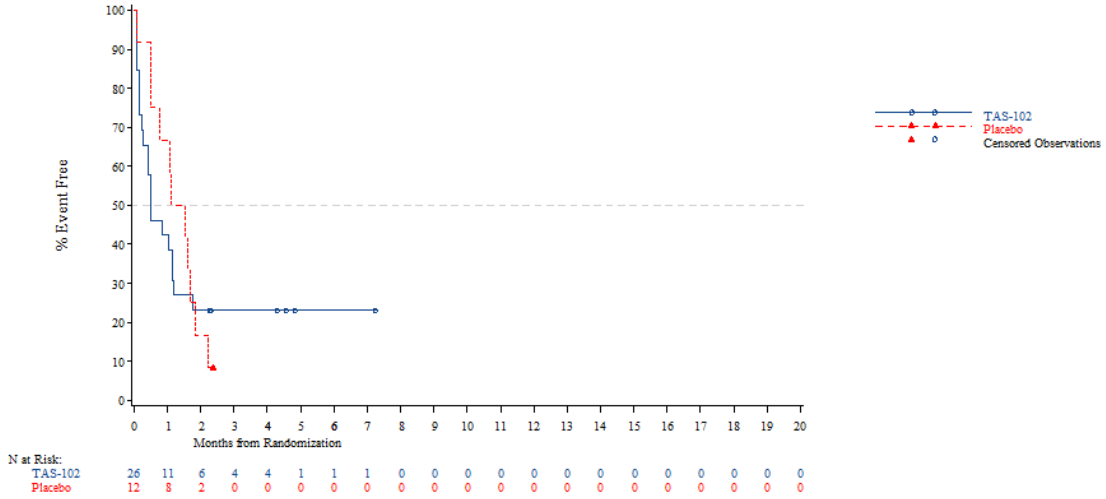


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

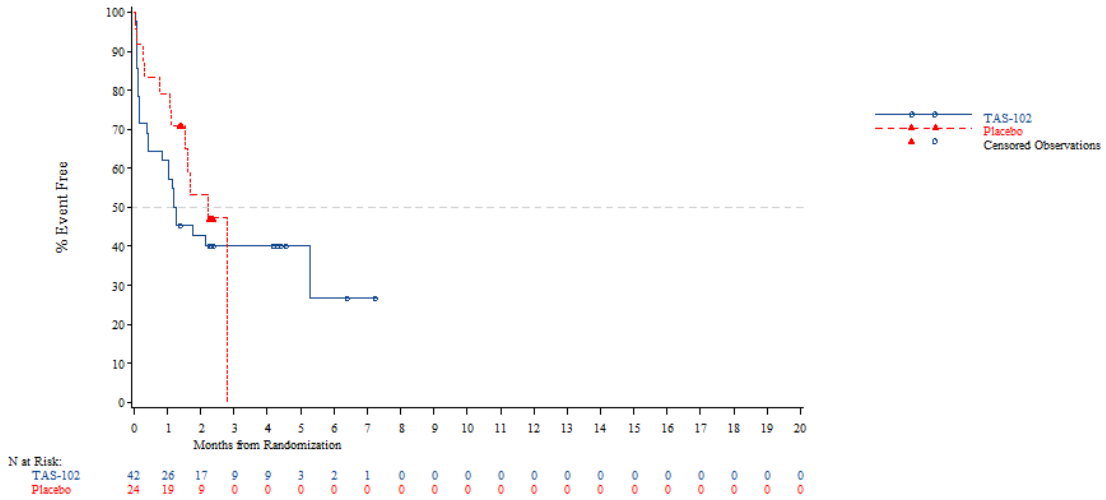
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

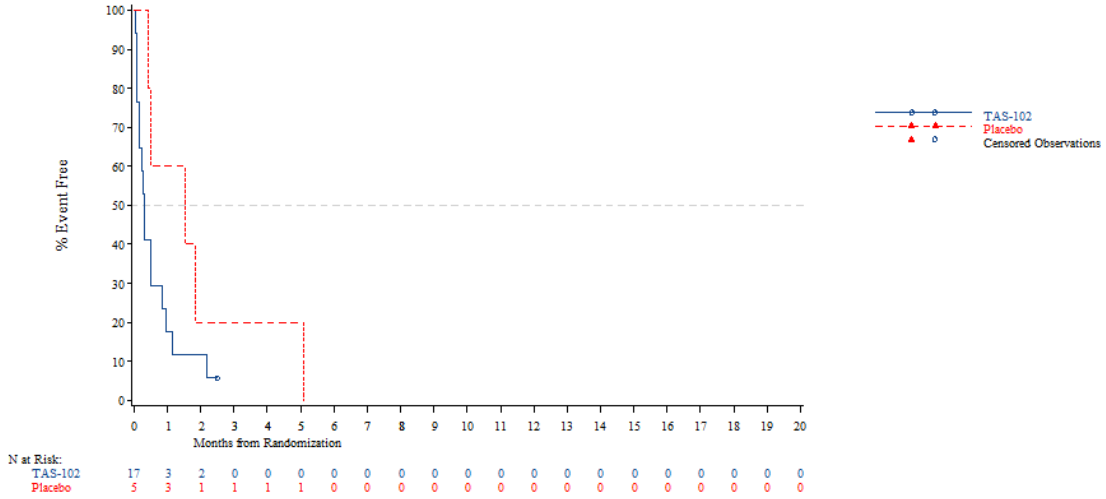


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

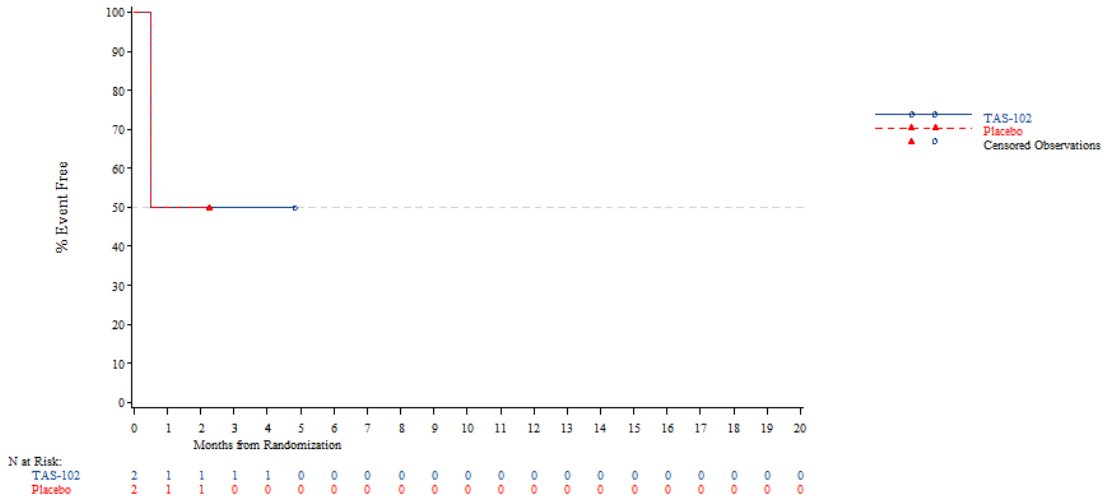
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

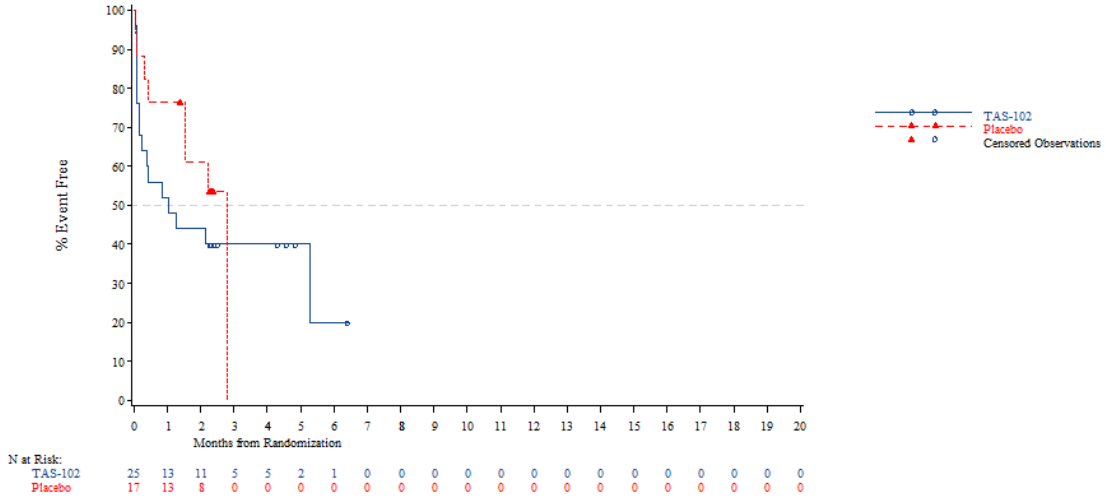


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

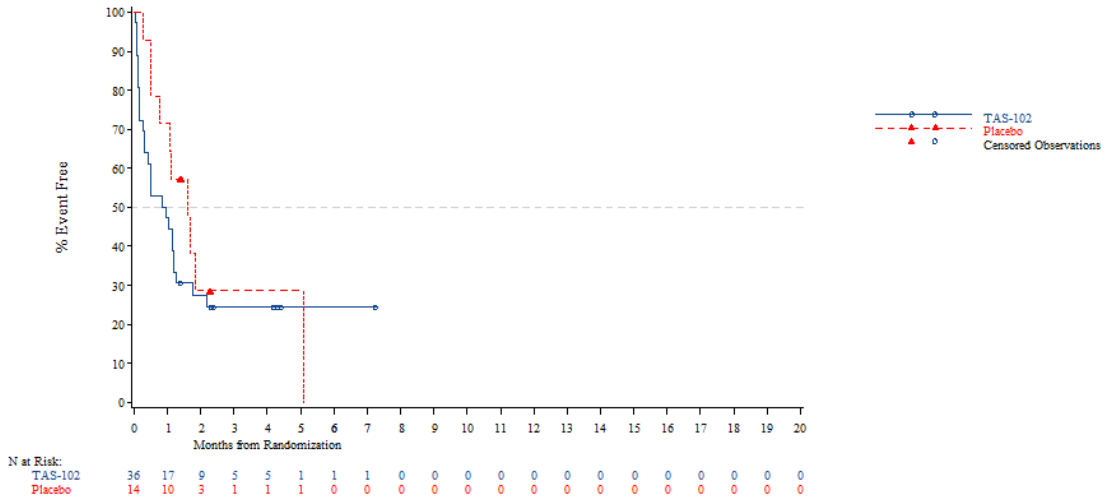
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

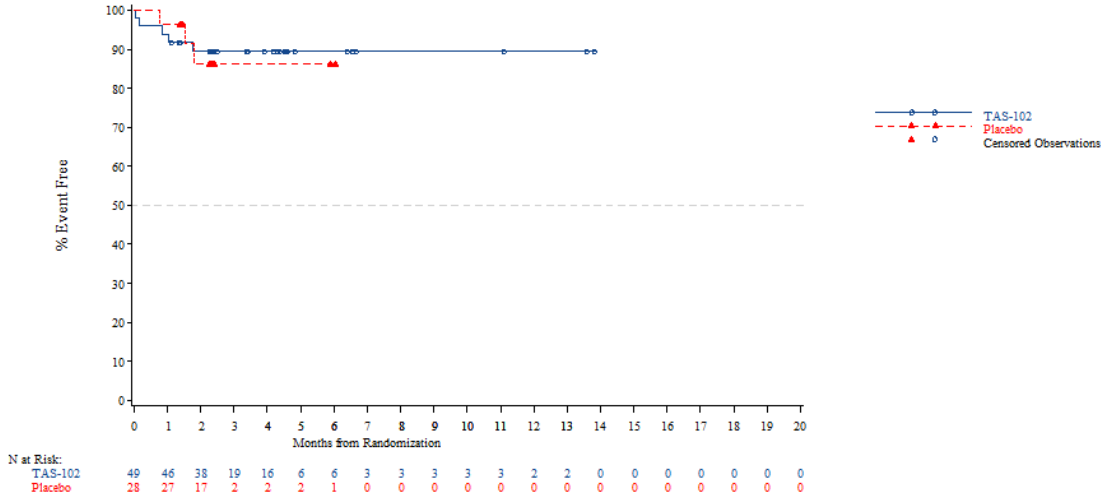


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

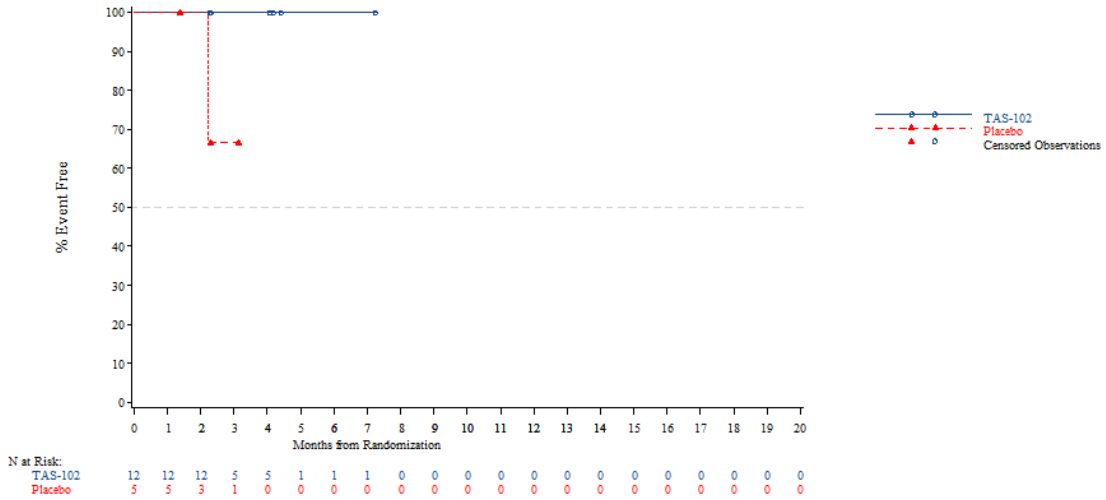
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

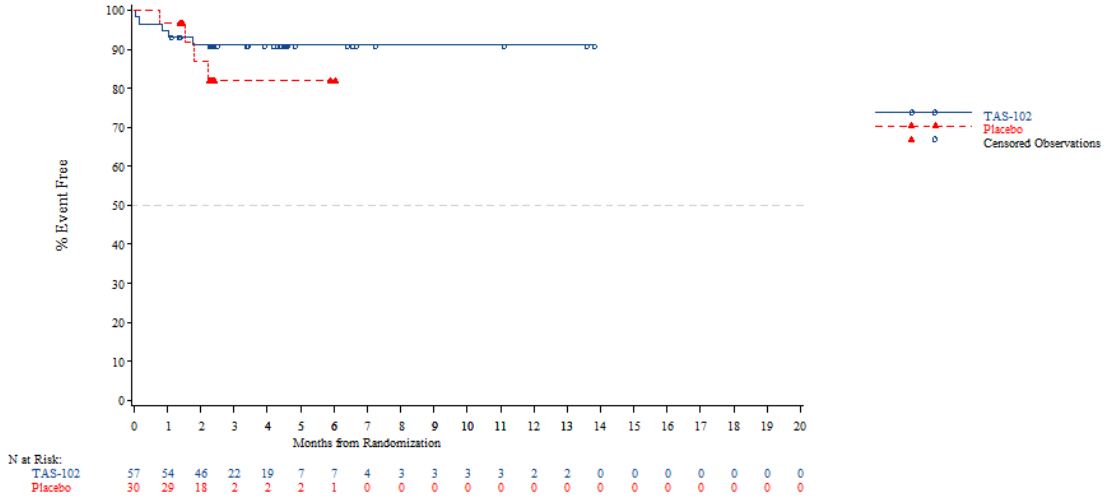


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

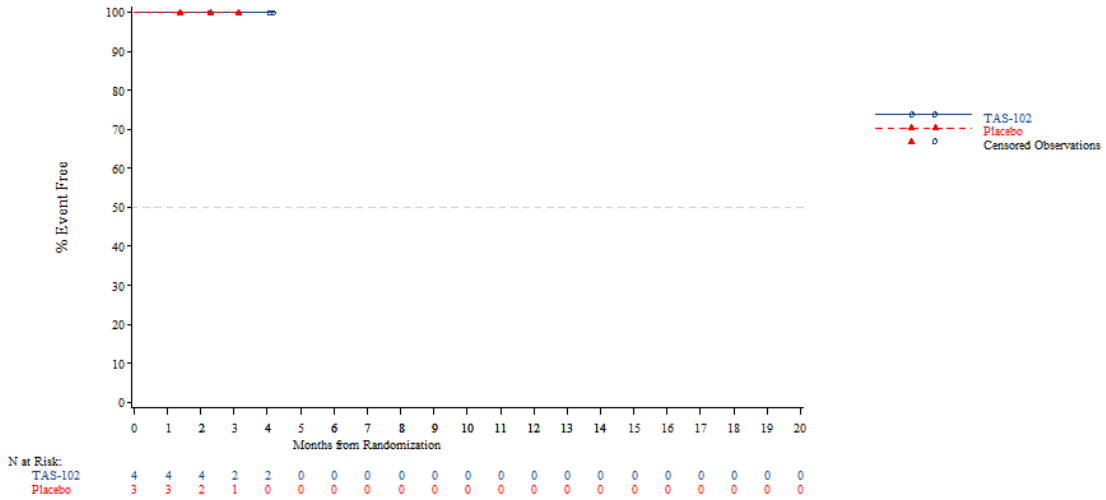
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

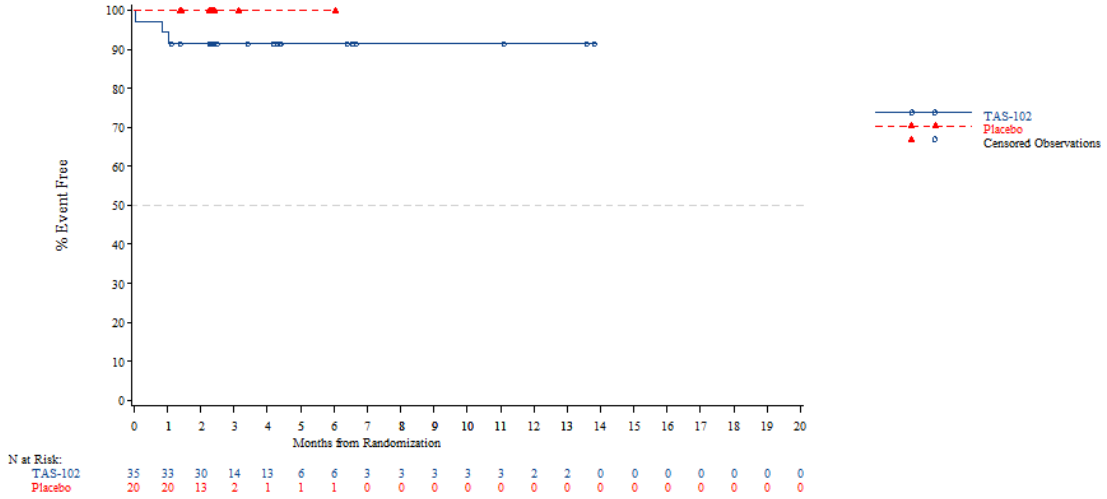


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

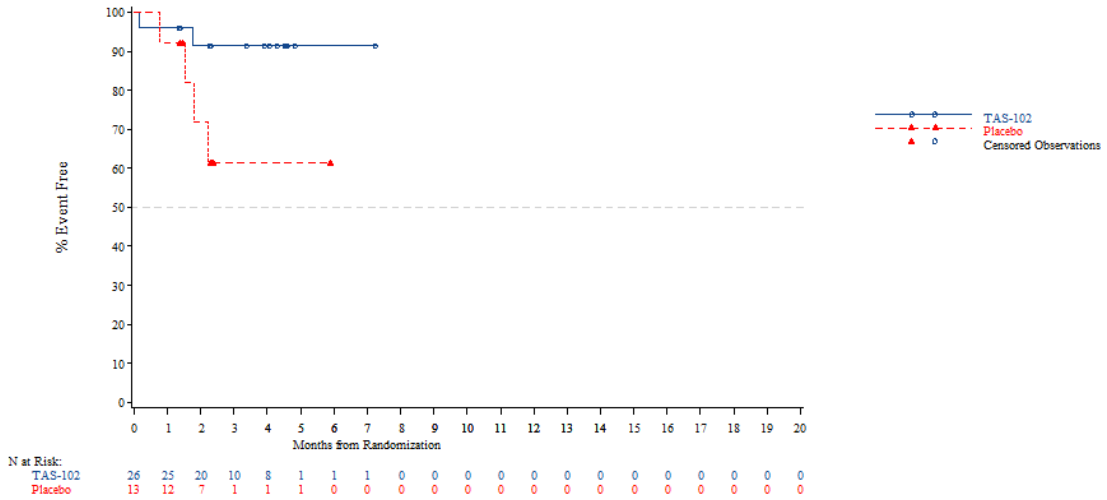
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

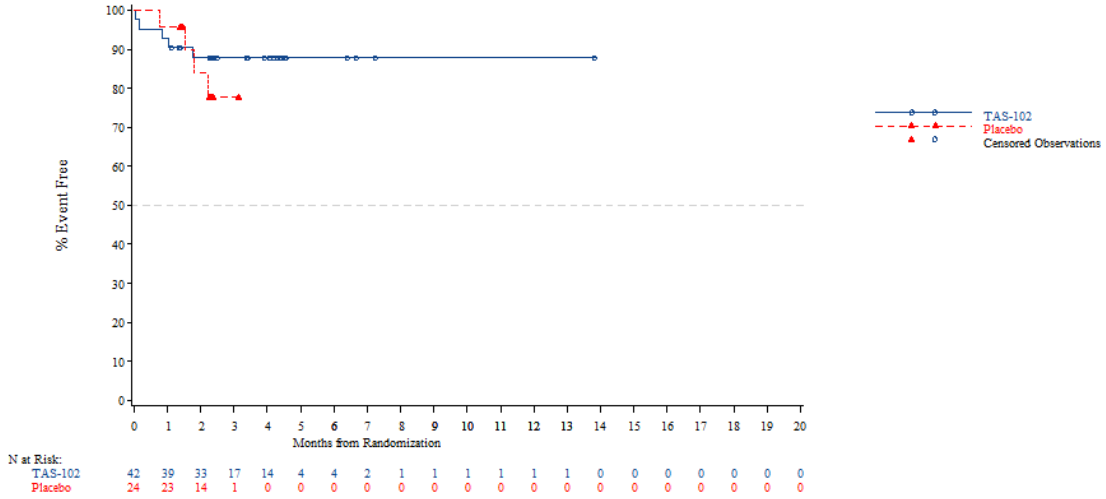


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

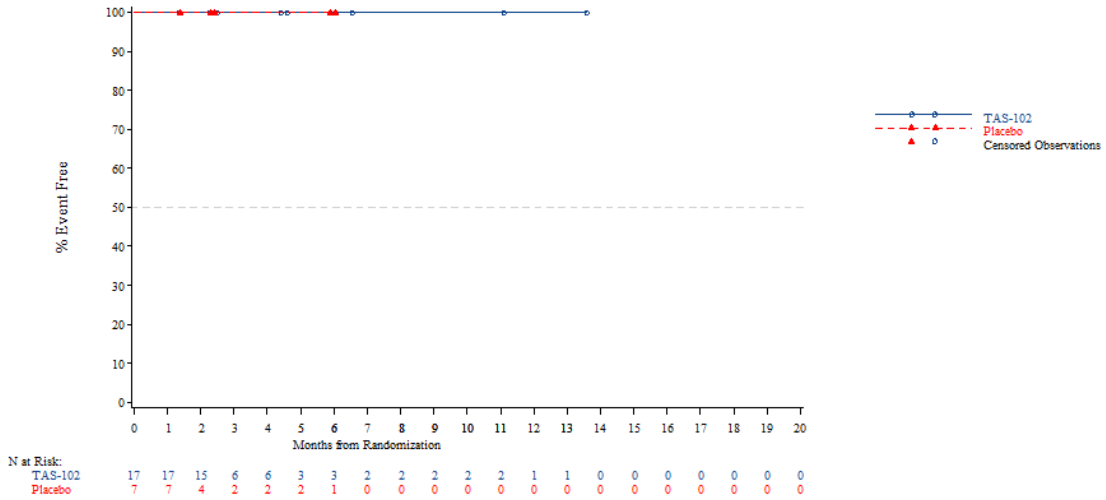
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

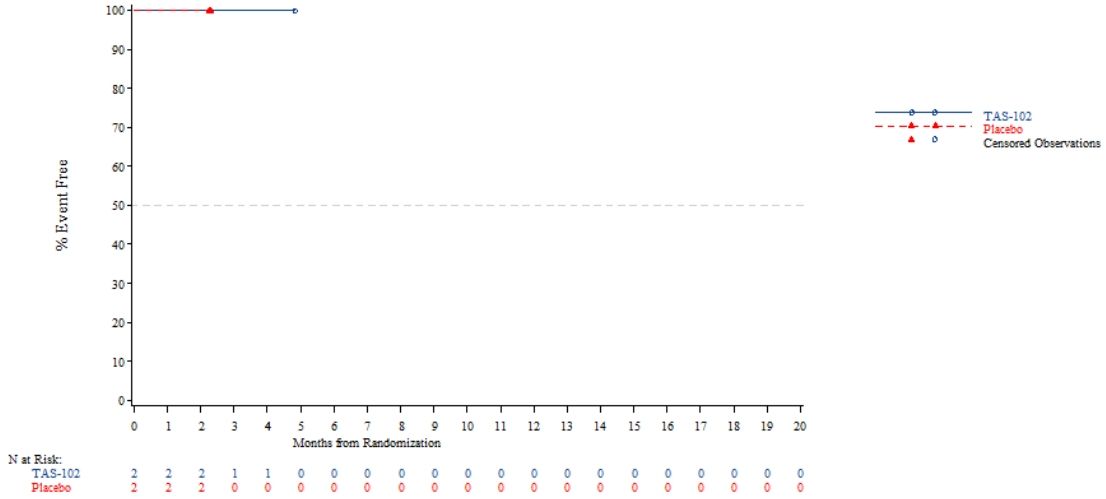


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

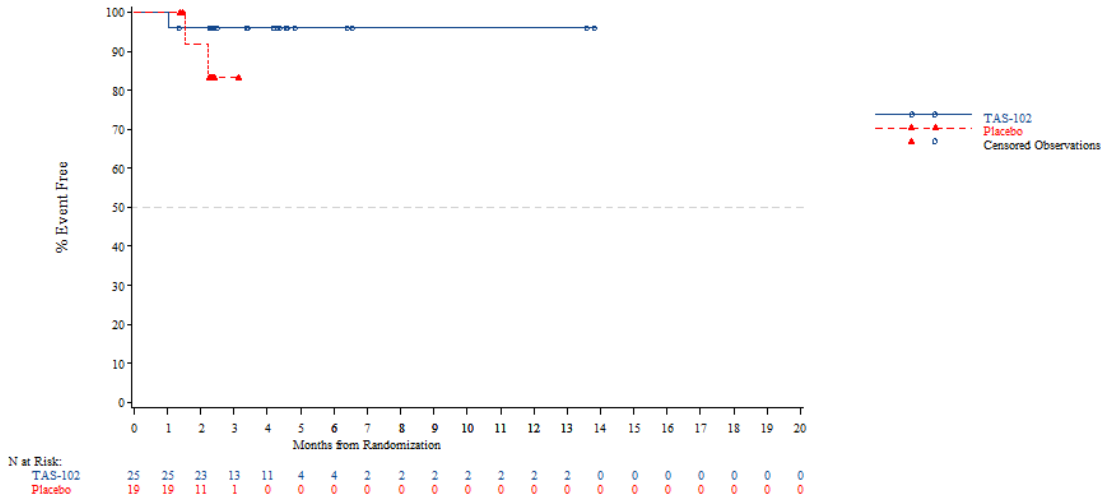
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

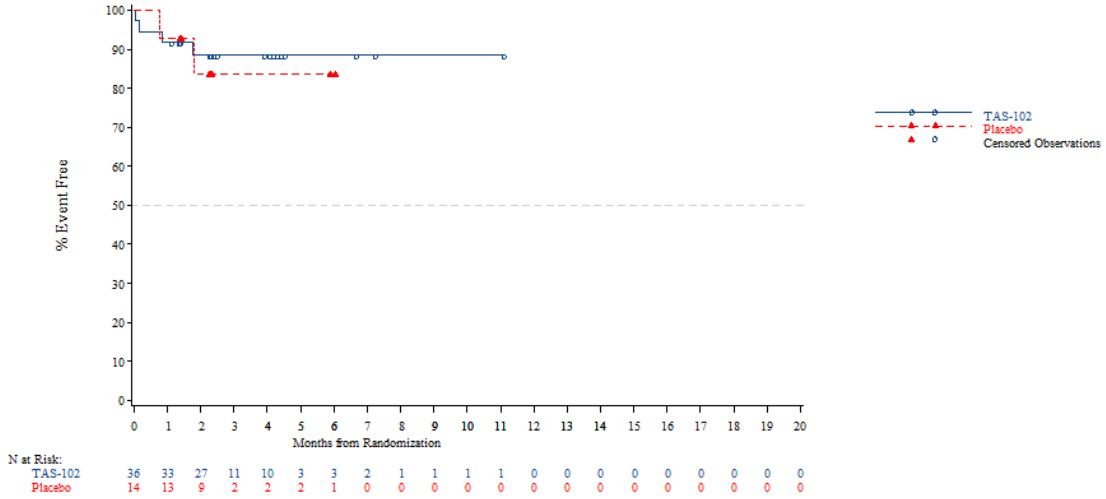


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

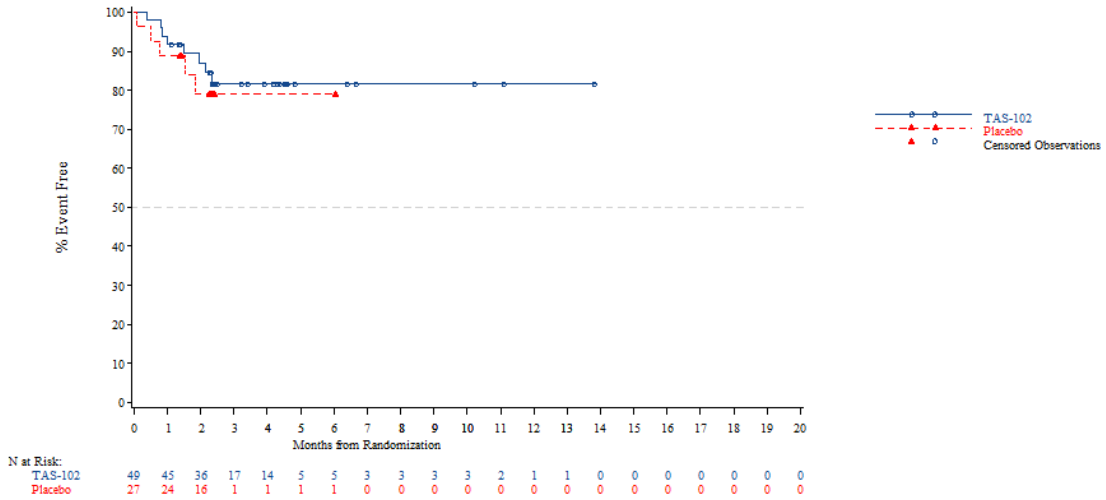
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal distension
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

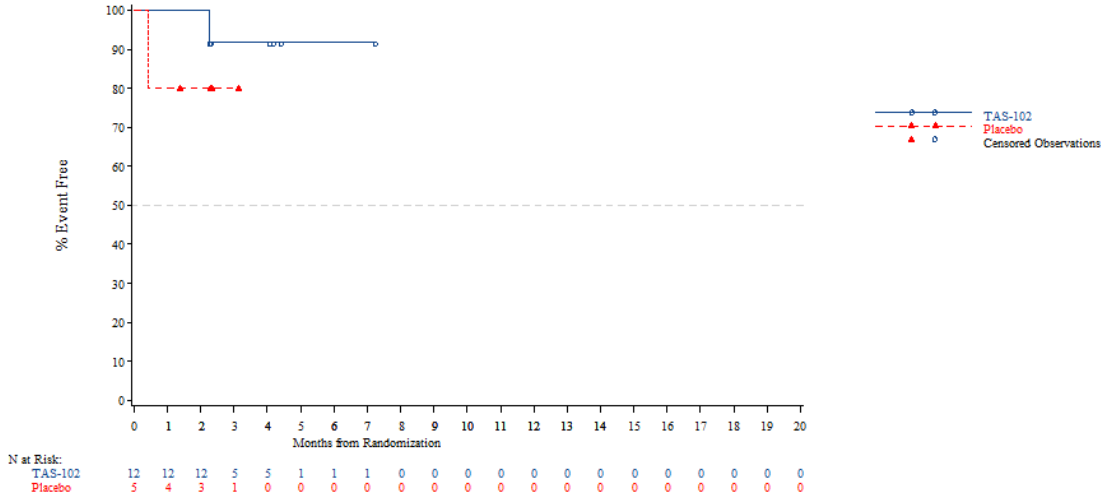


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

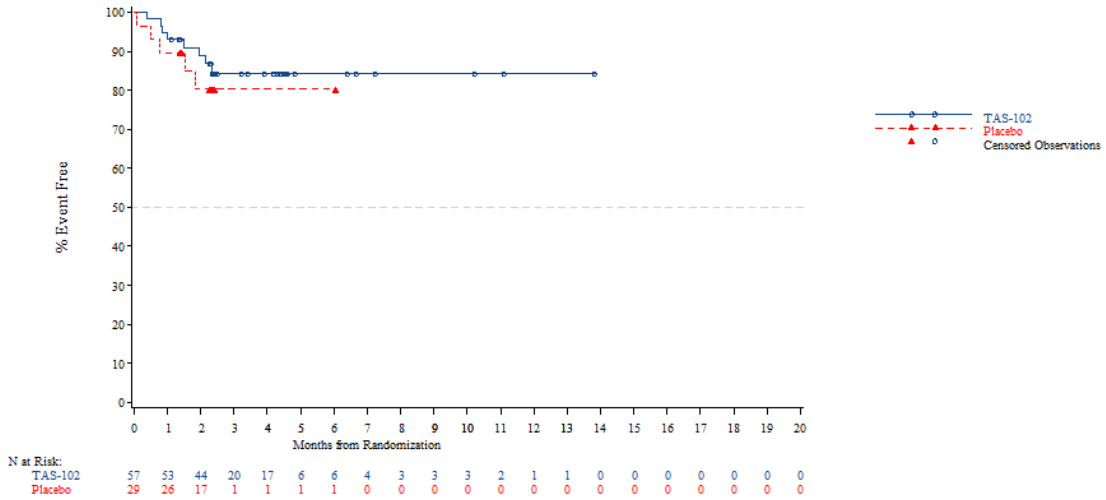
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

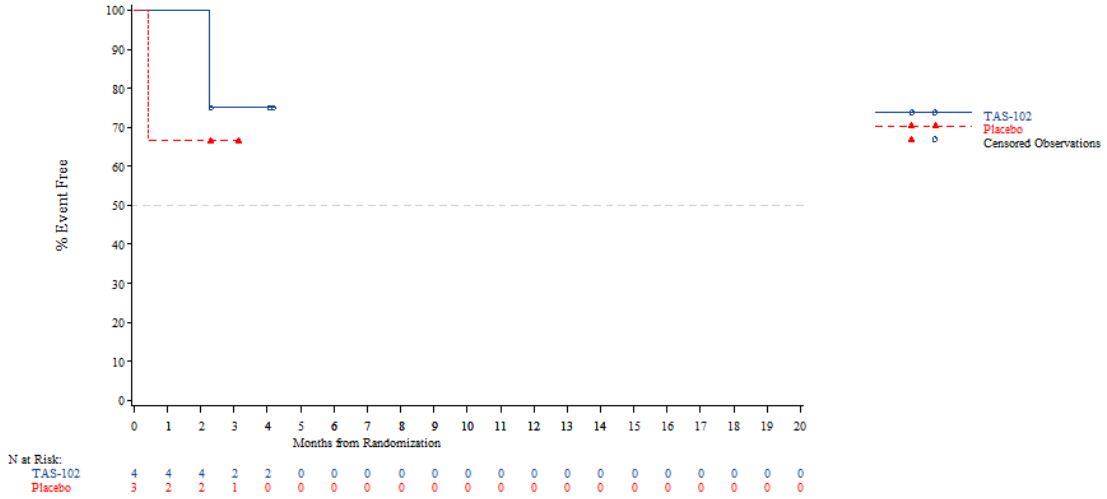


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

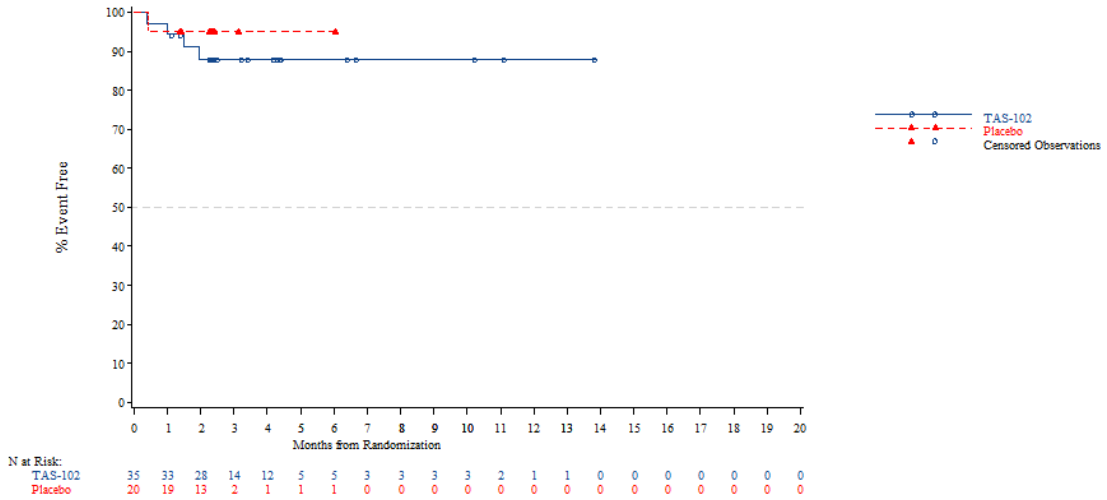
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

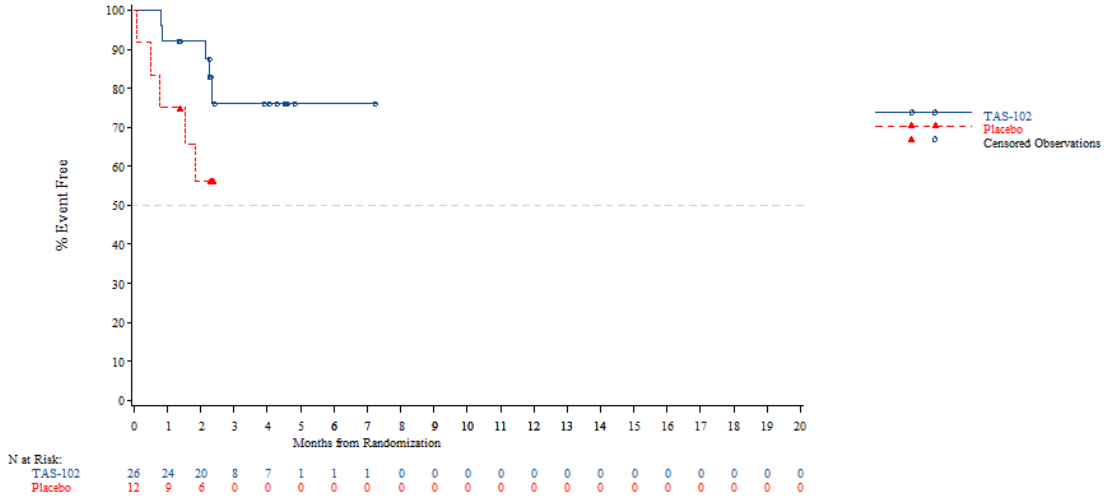


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

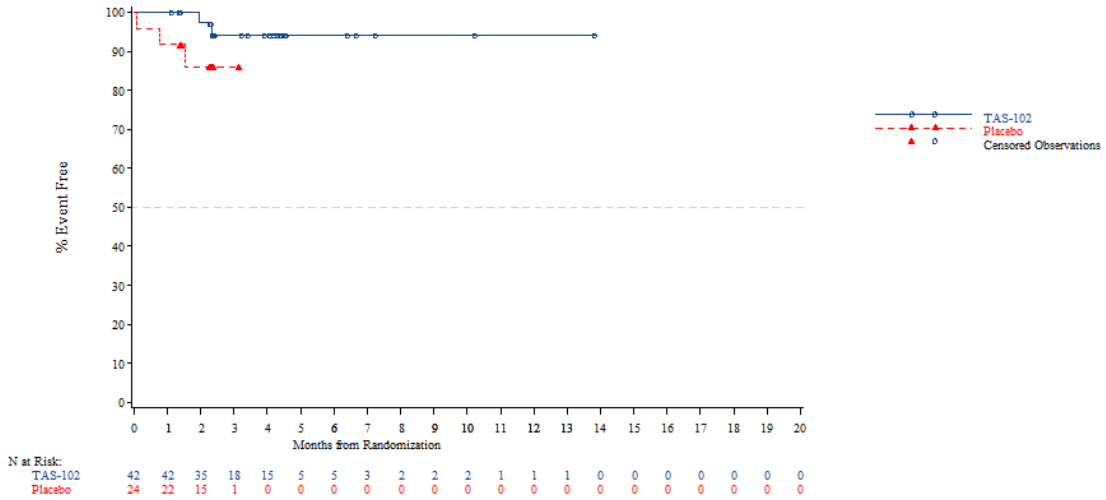
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

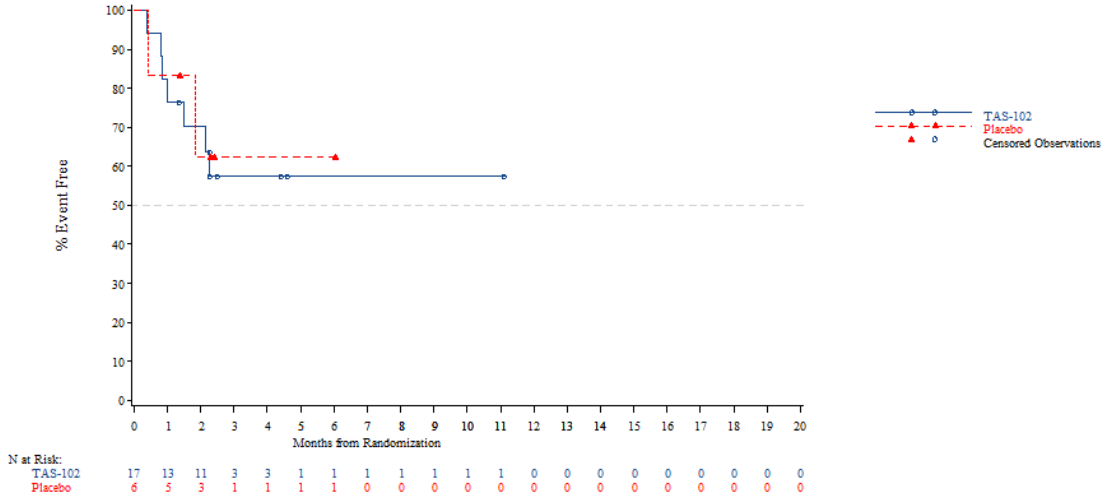


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

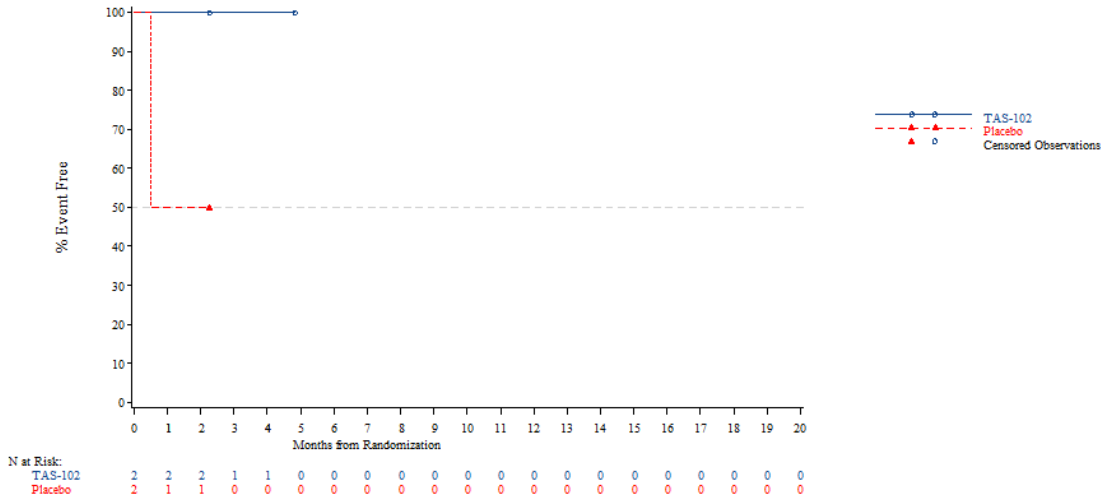
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

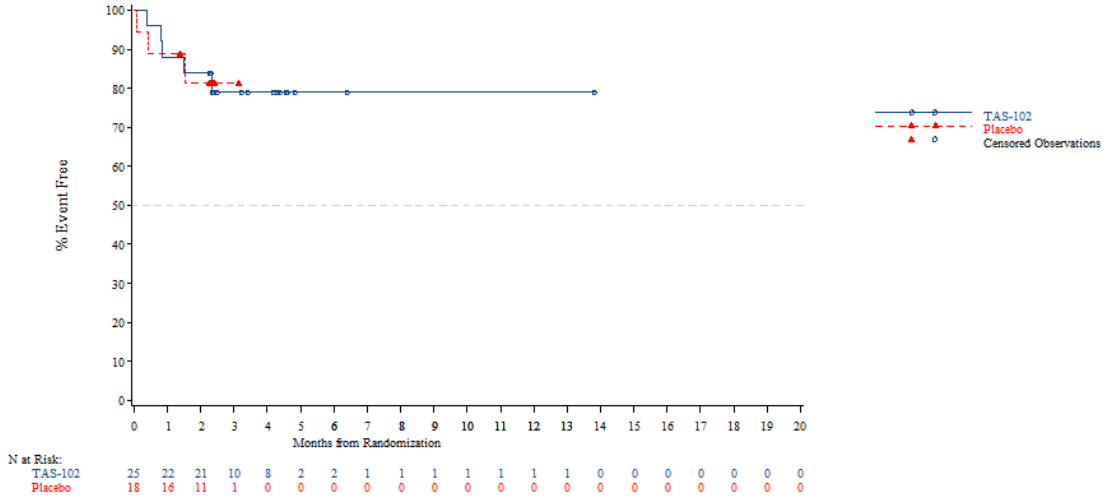


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

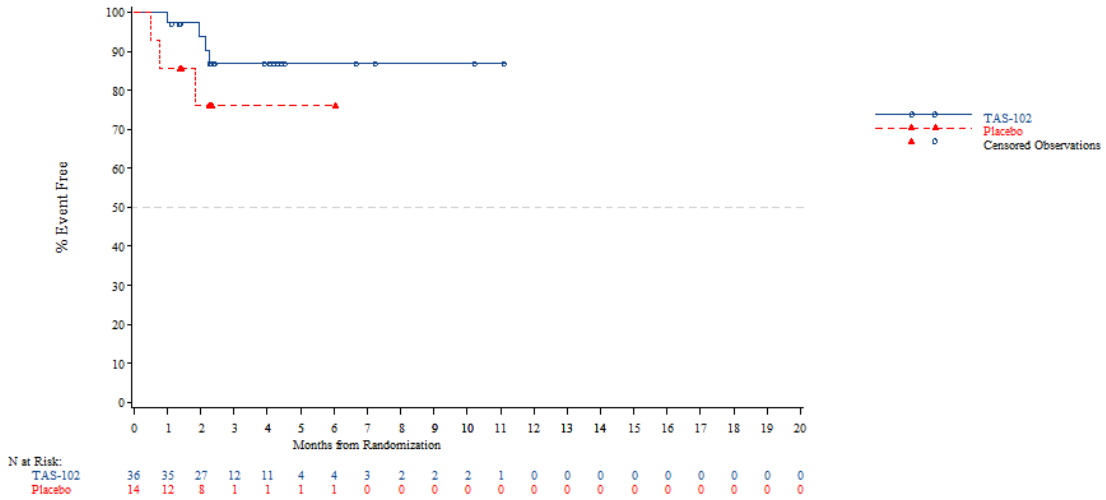
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

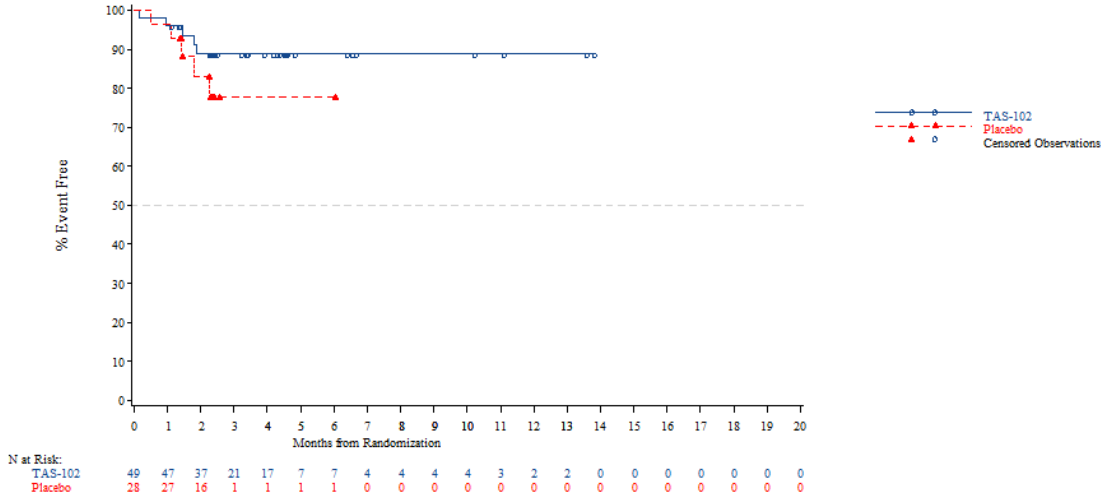


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Abdominal pain
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

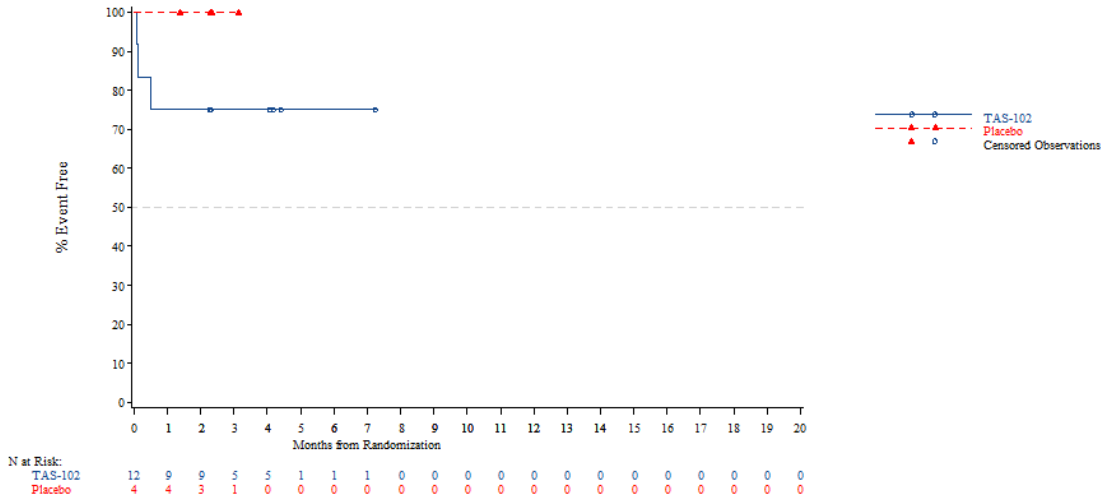
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

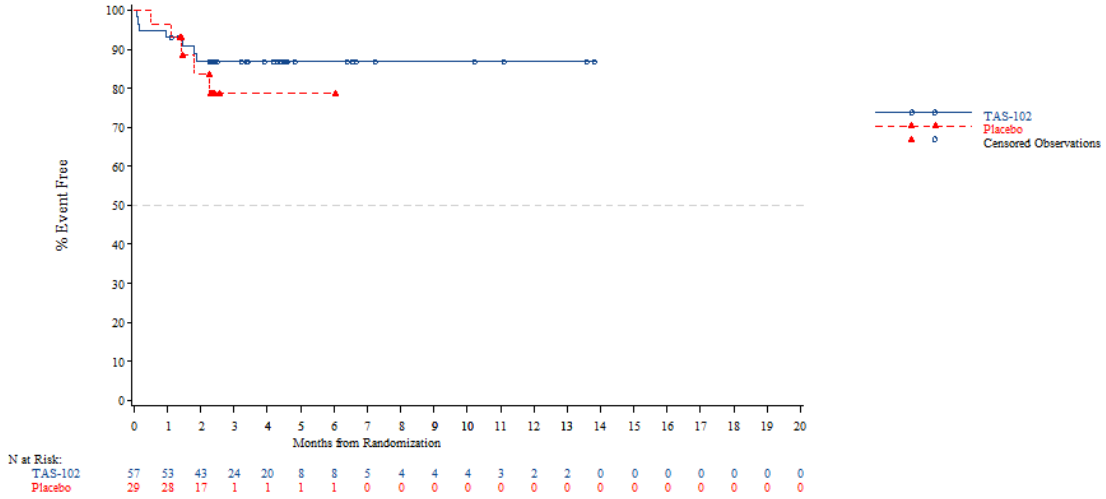


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

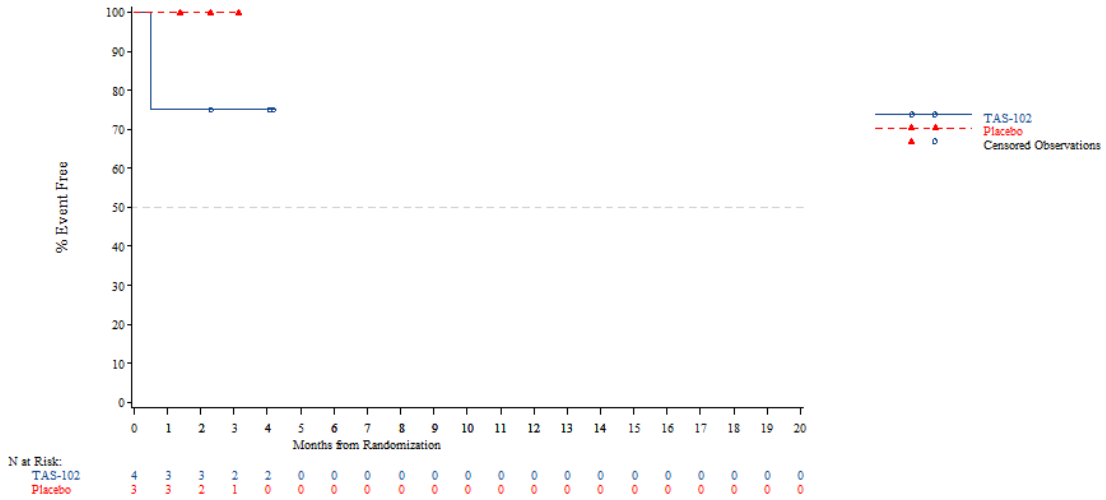
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

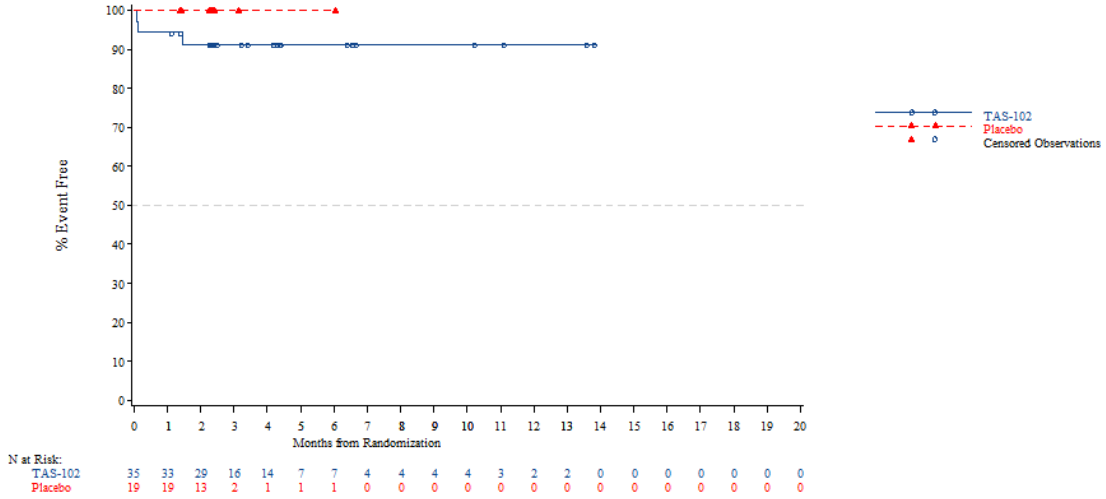


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

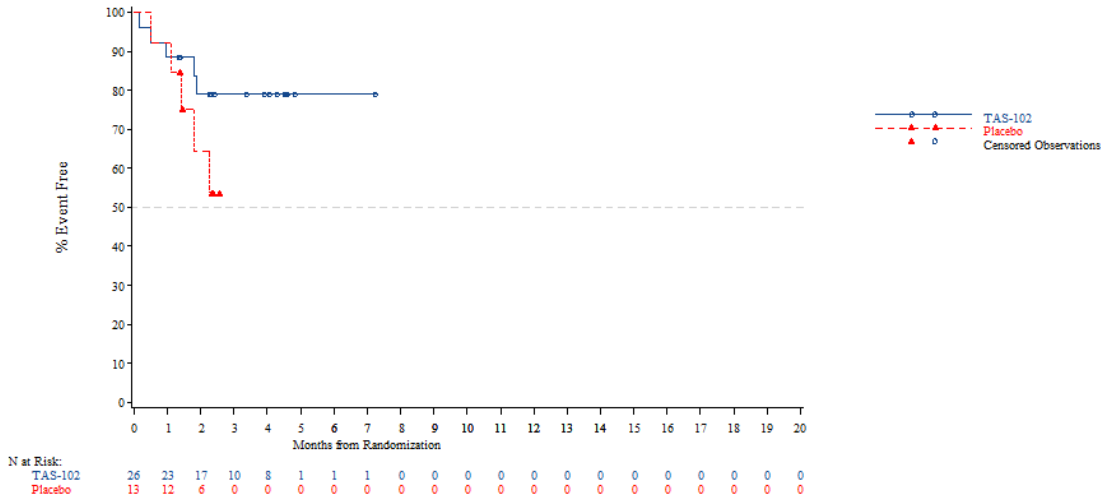
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

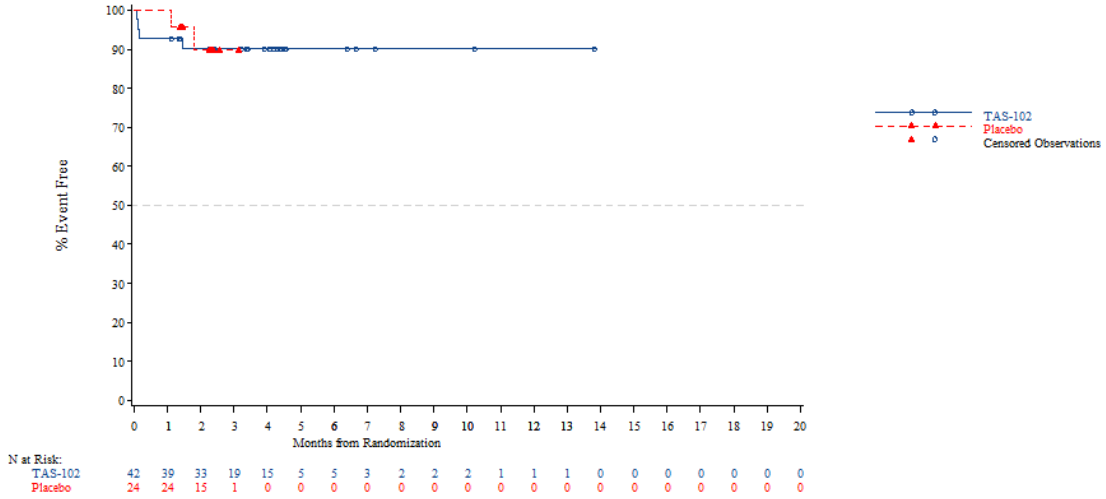


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

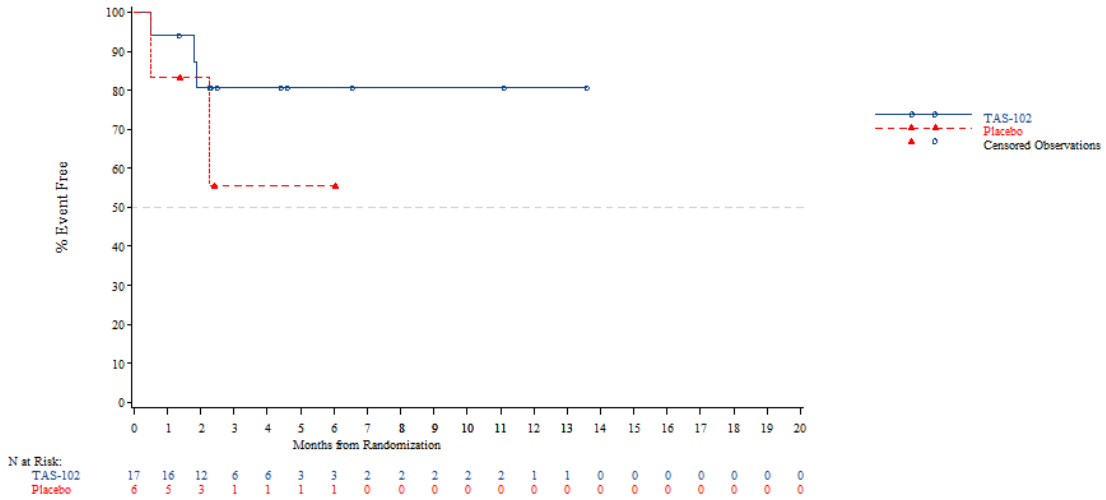
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

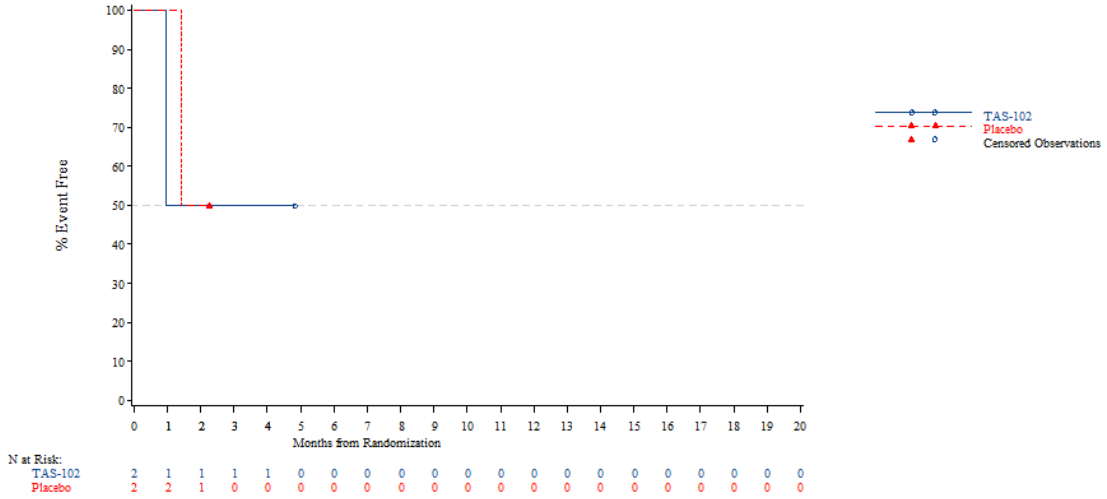


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

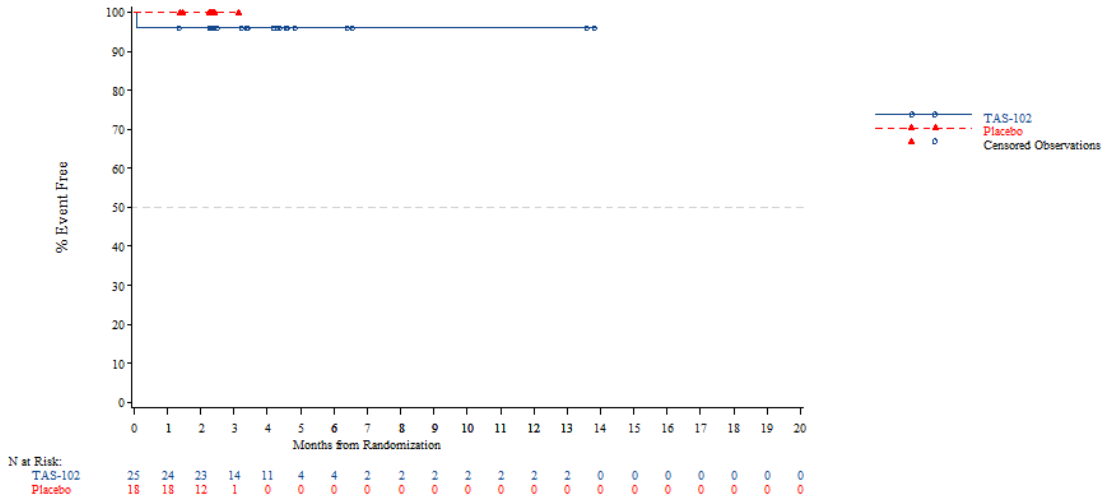
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

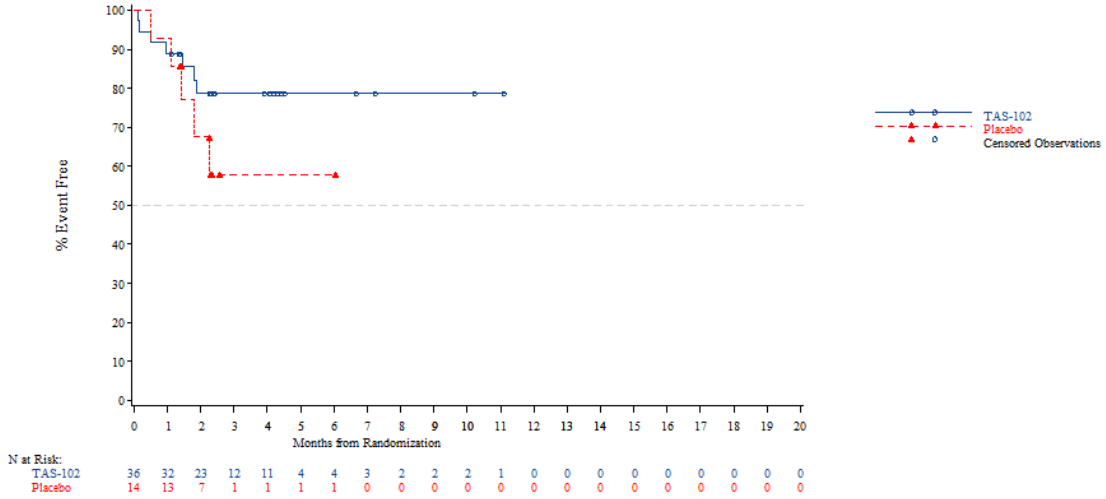


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

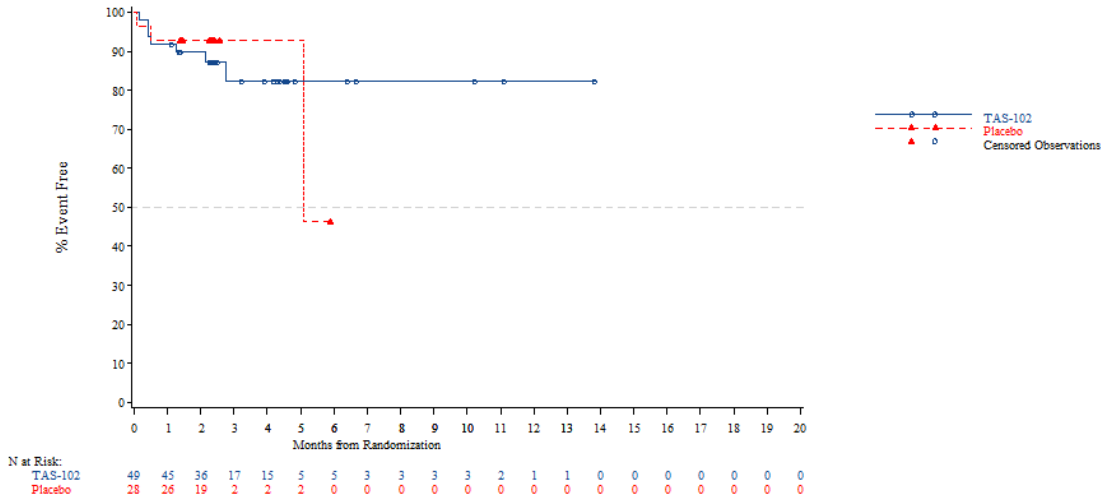
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Constipation
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

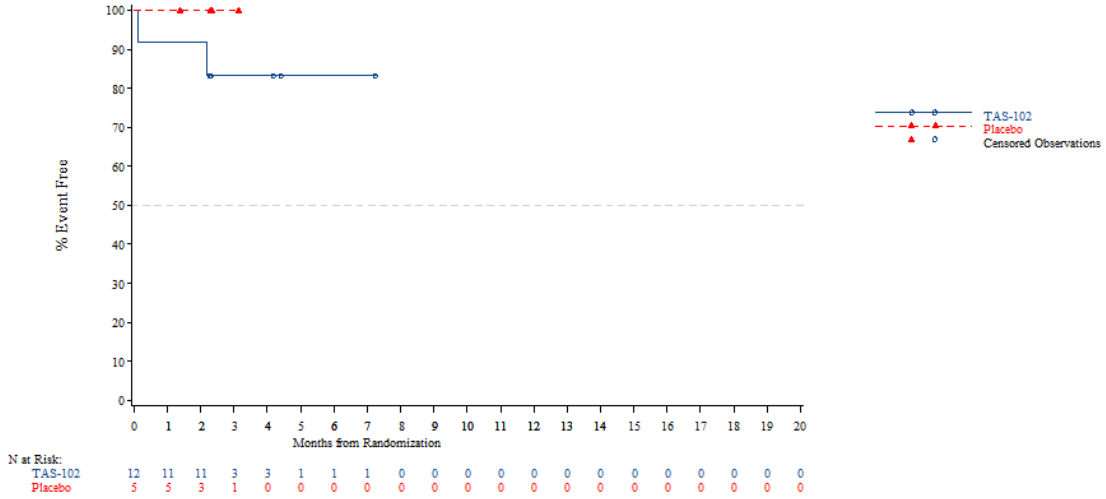


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

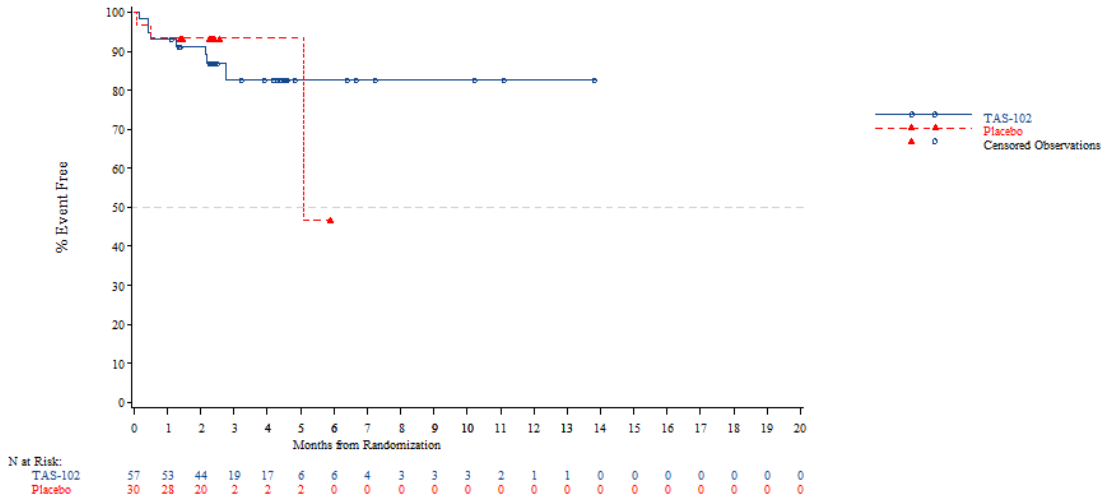
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

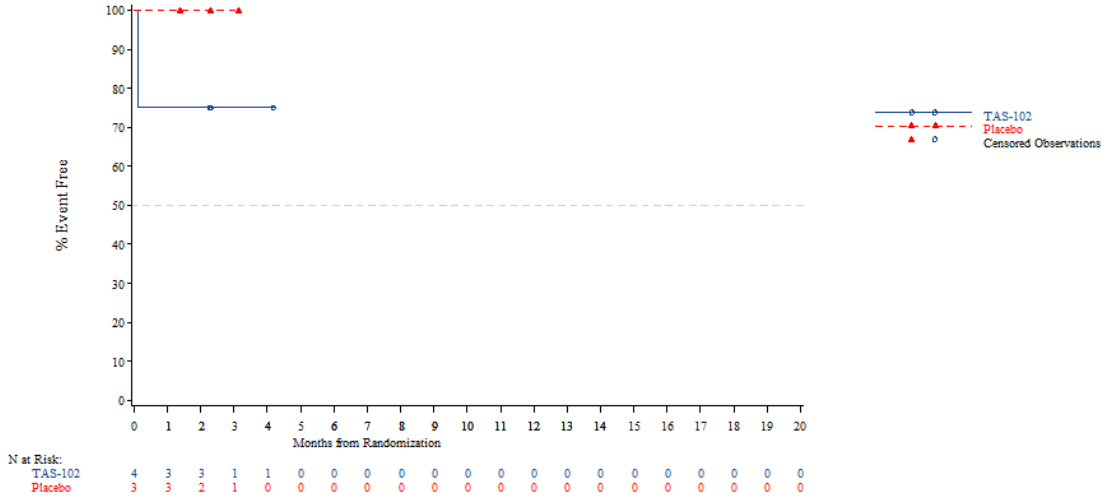


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

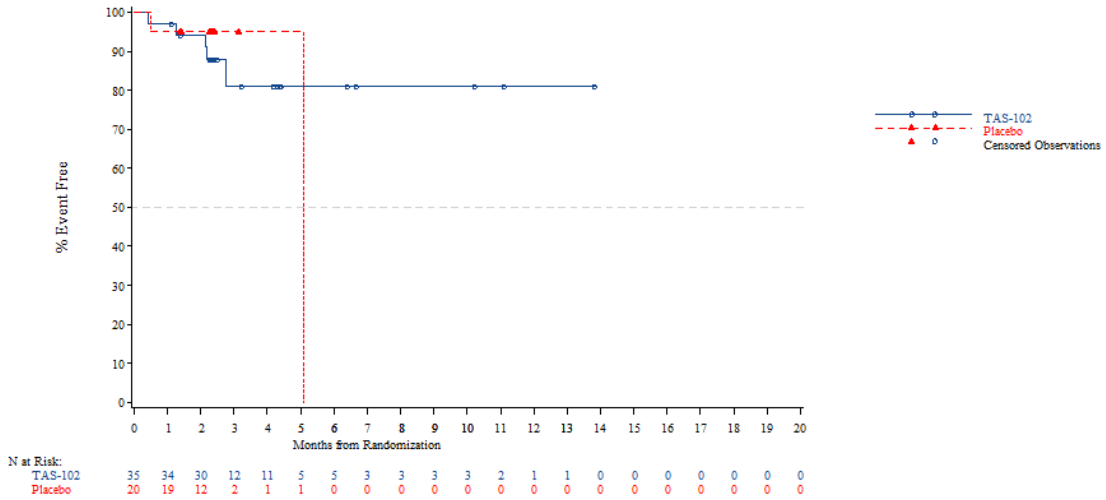
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

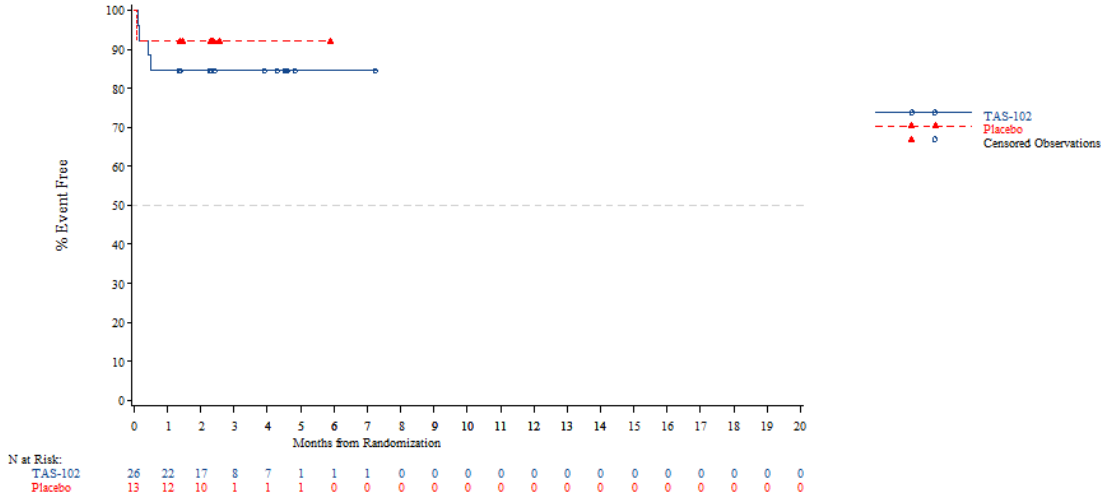


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

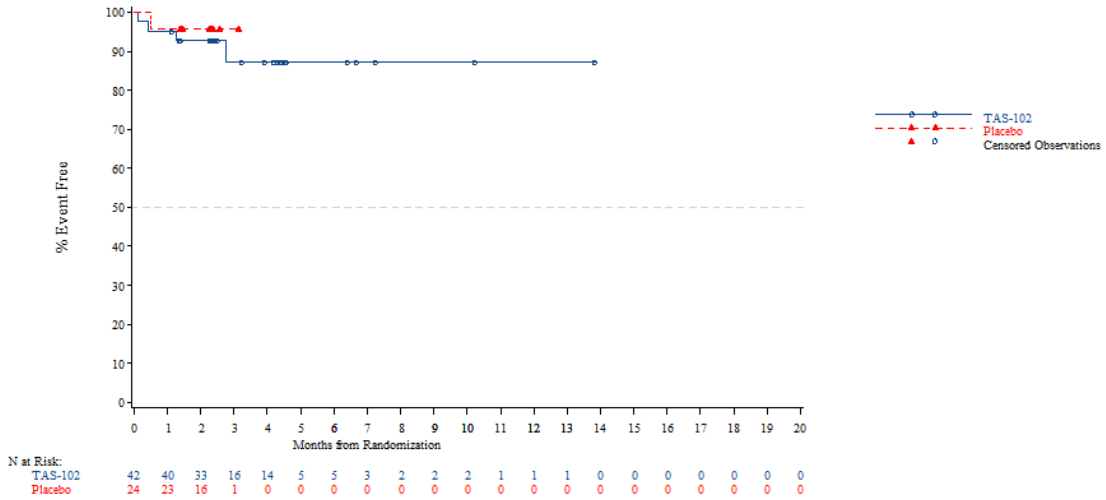
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

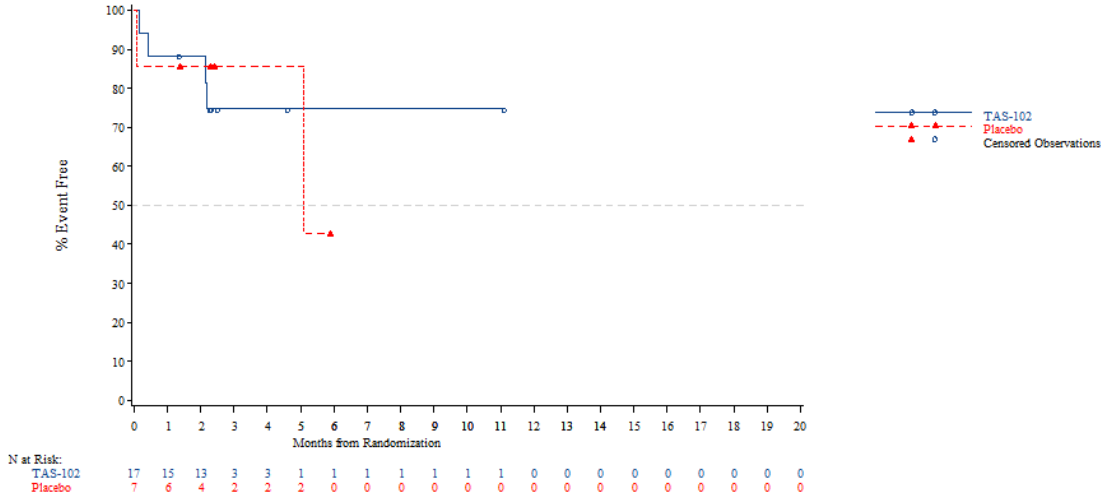


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

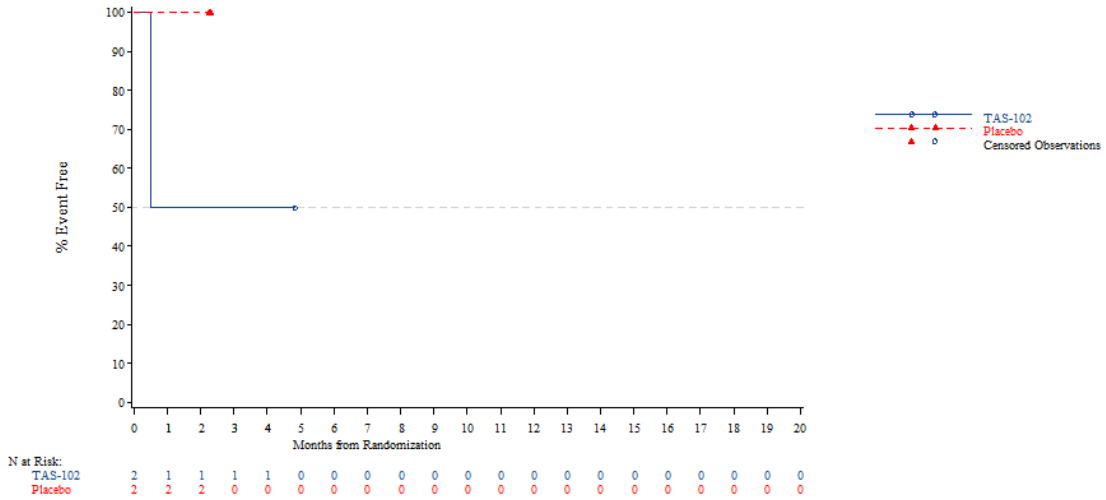
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

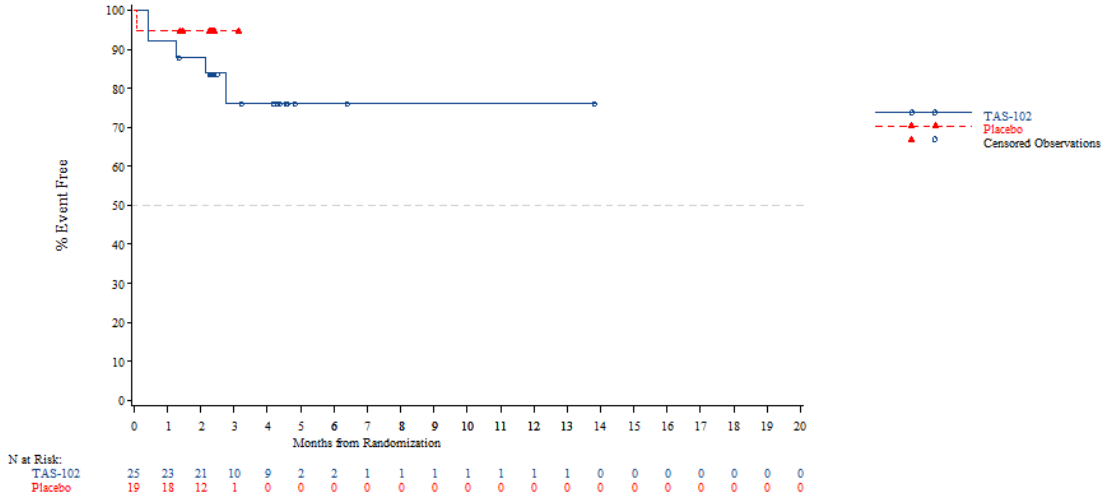


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

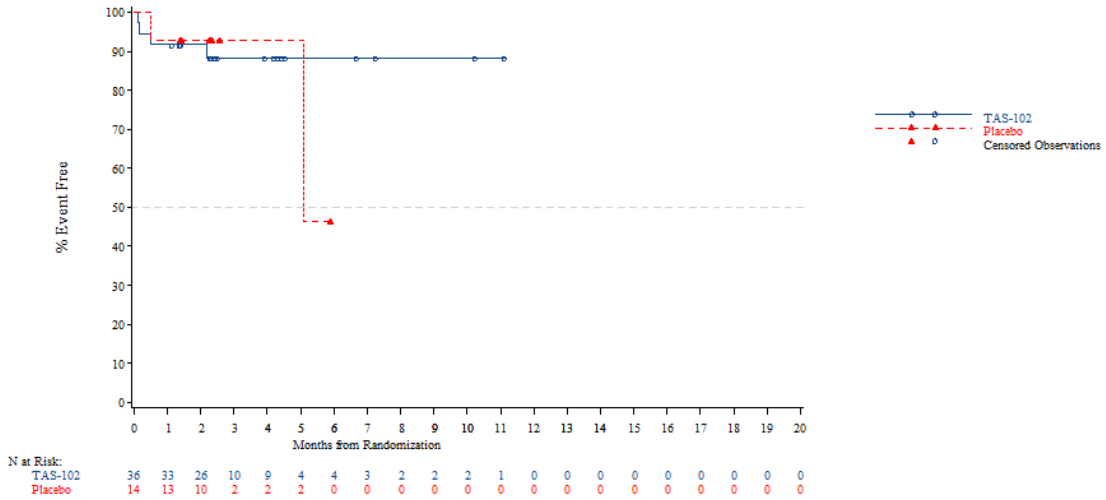
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

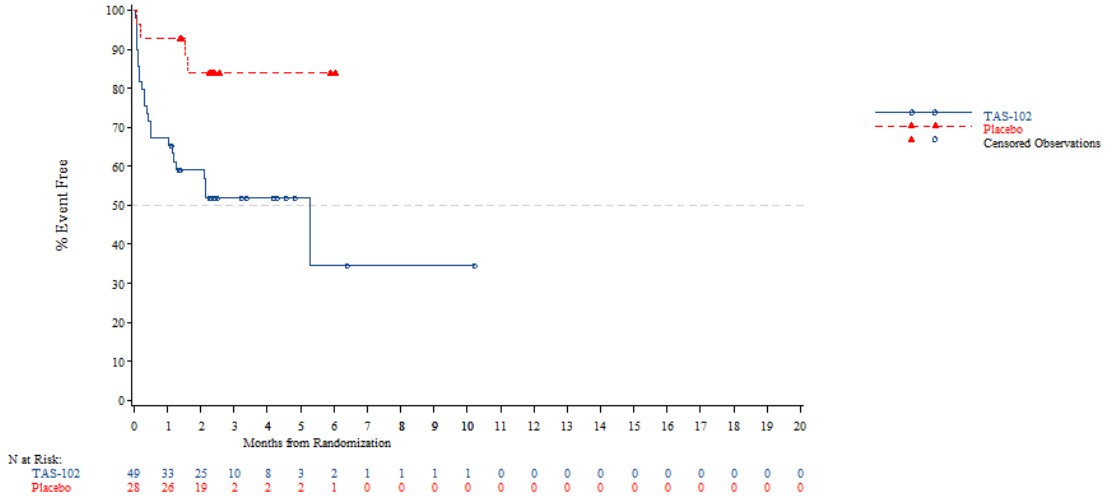


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Diarrhoea
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

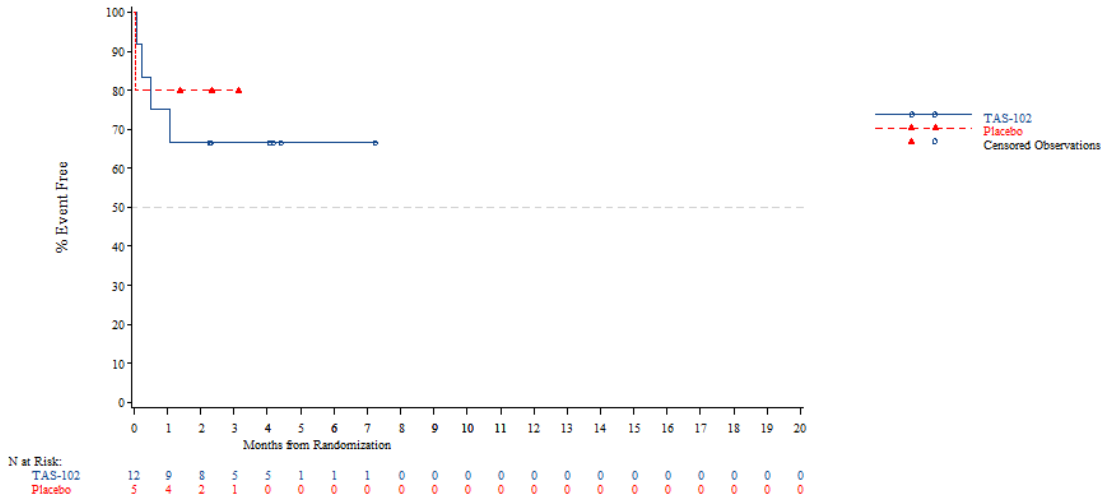
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

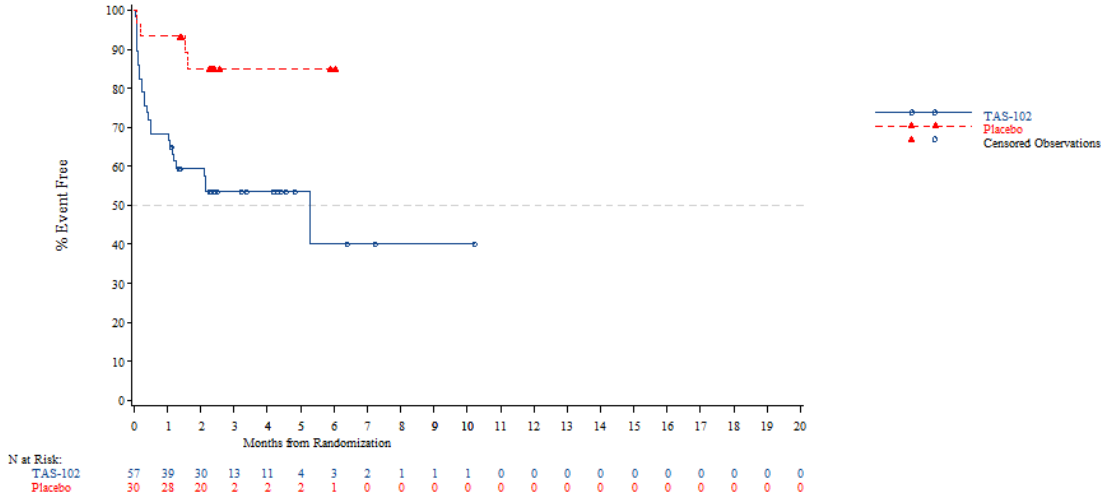


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

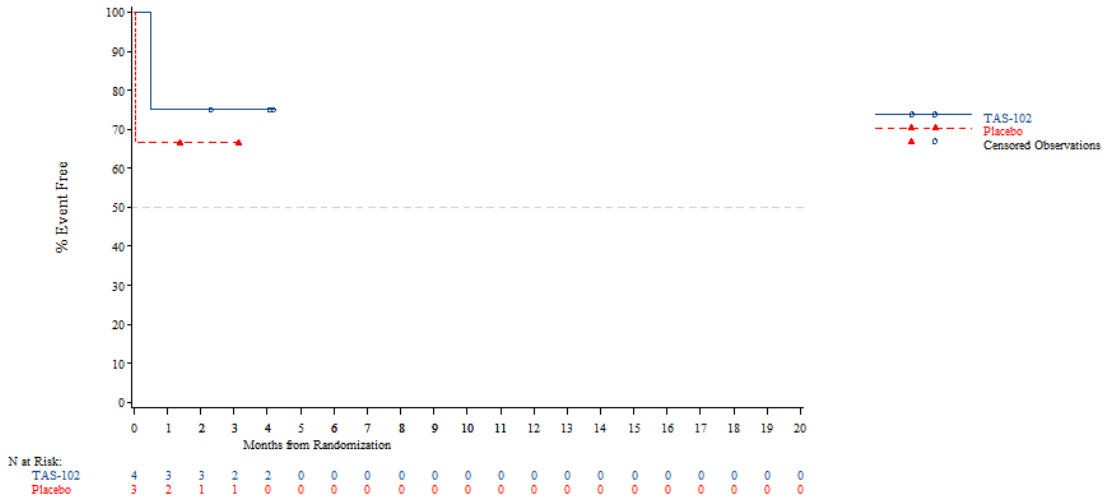
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

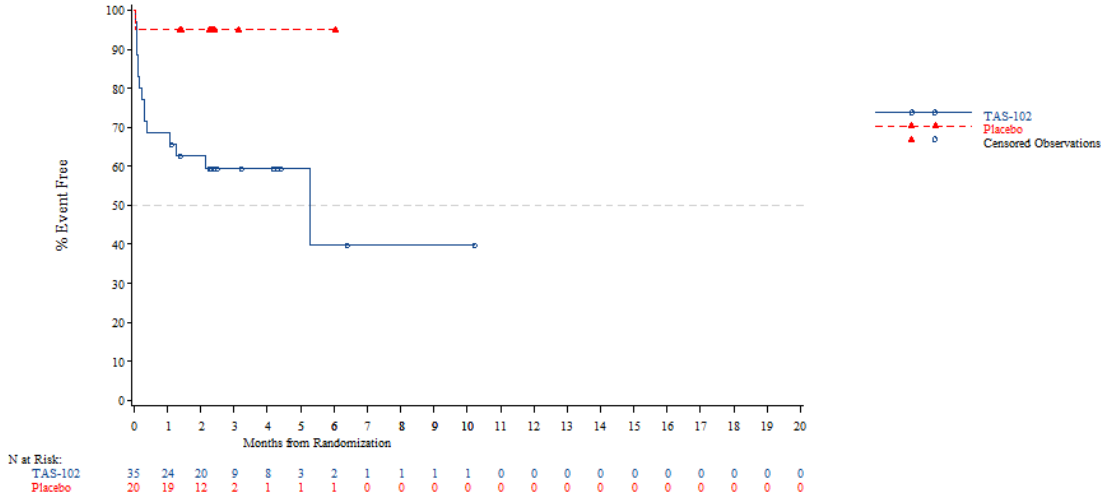


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

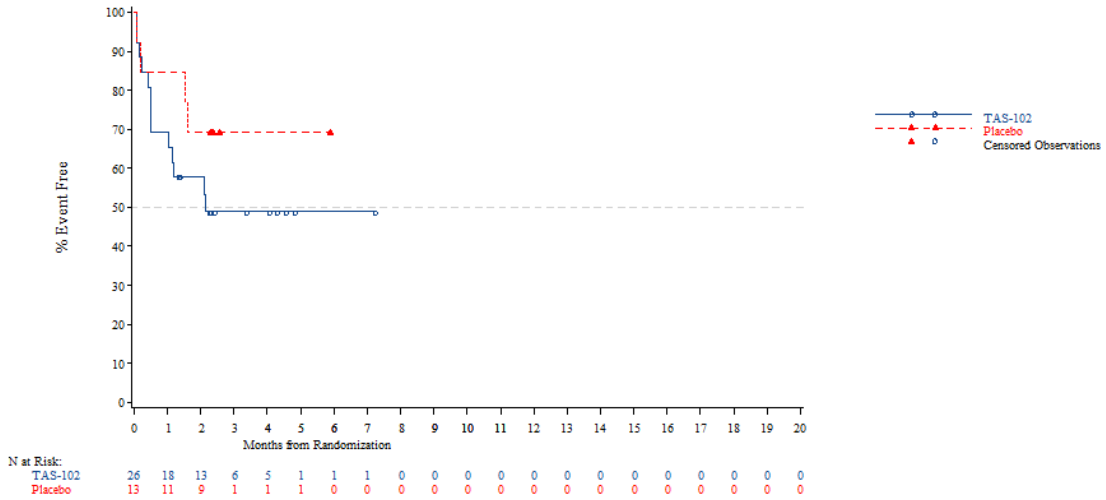
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

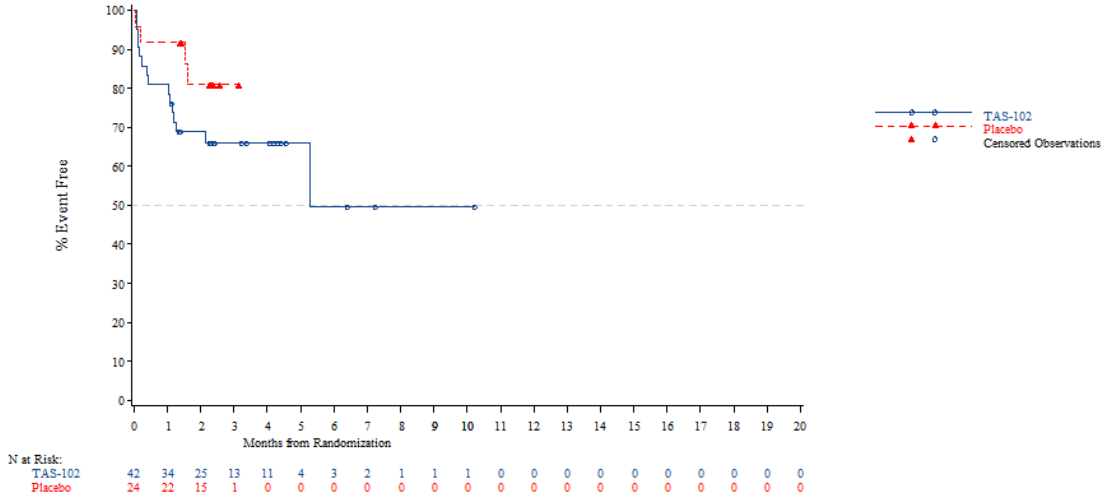


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

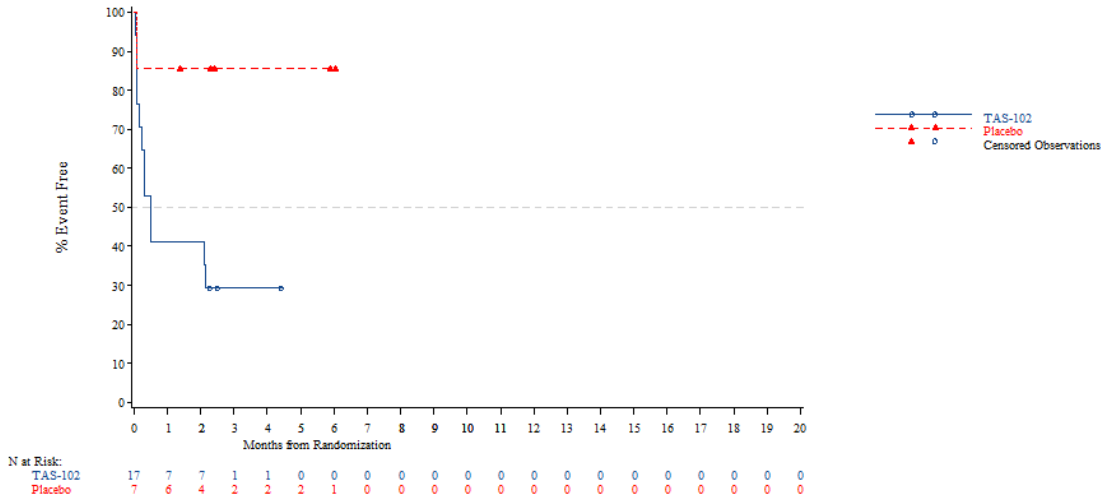
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

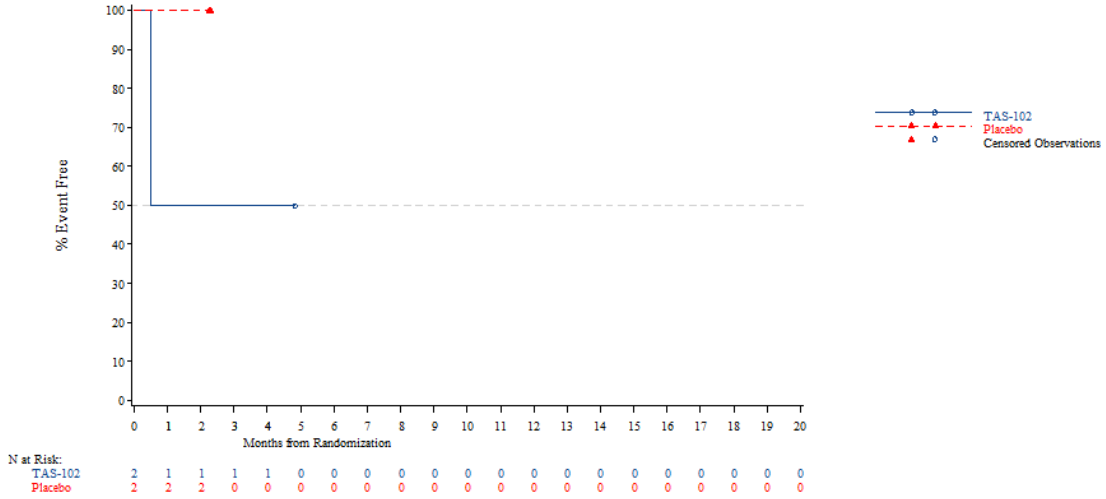


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

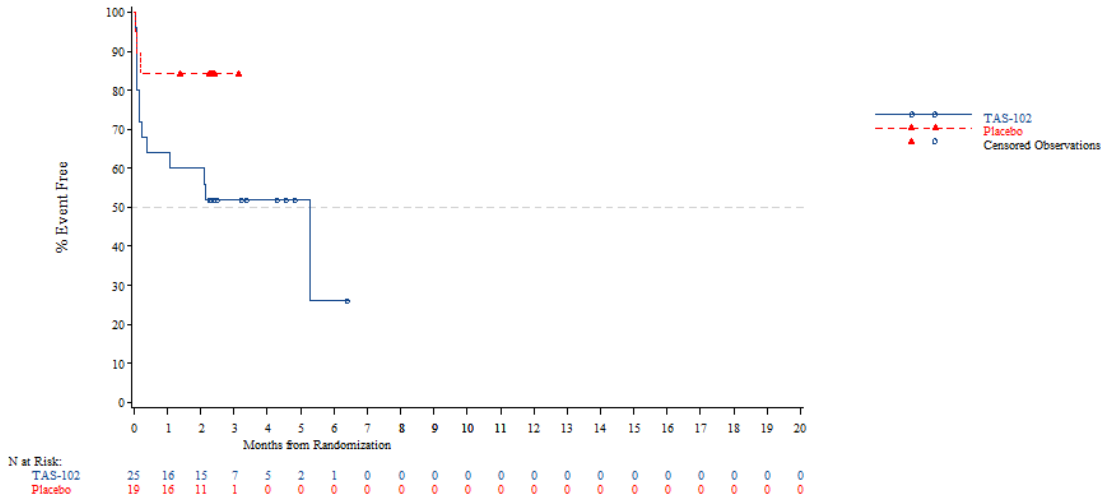
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

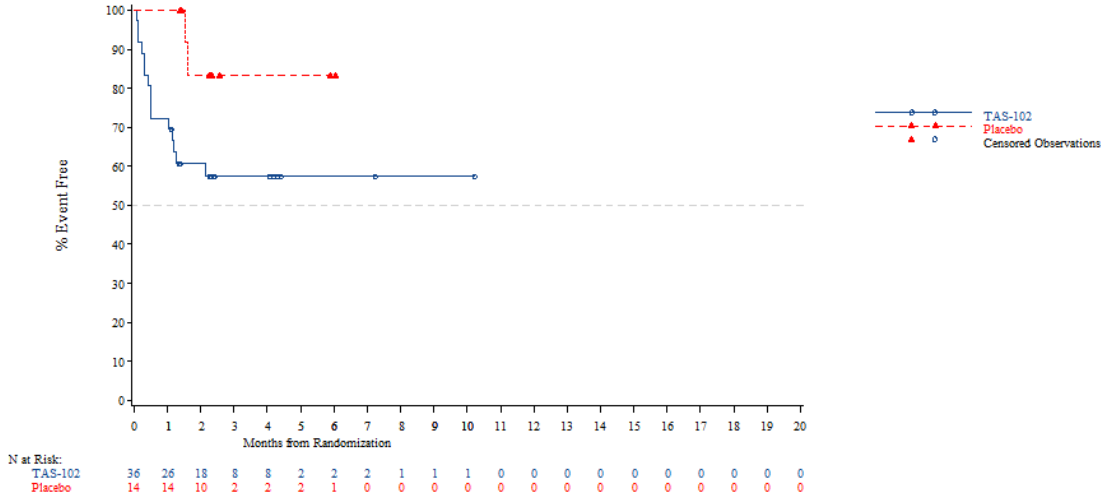


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

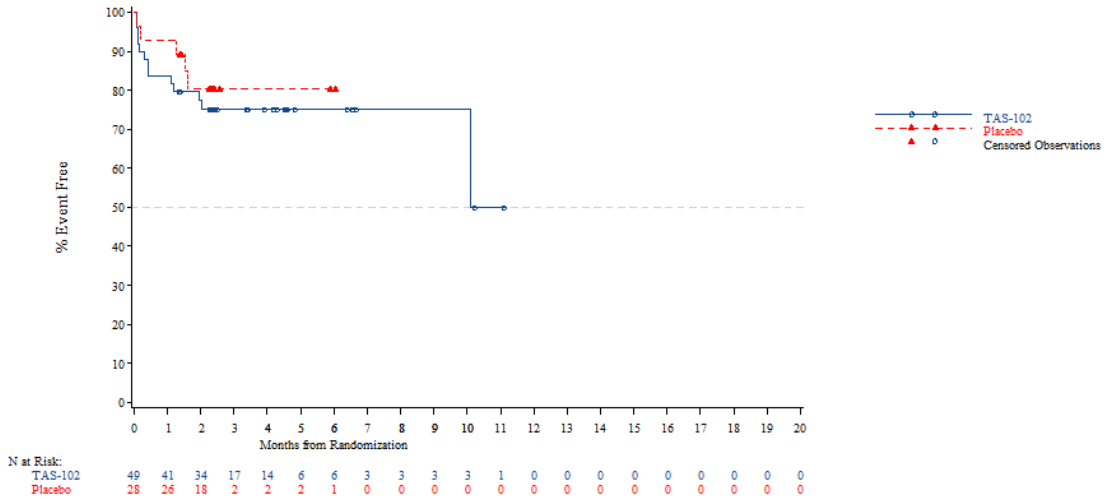
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

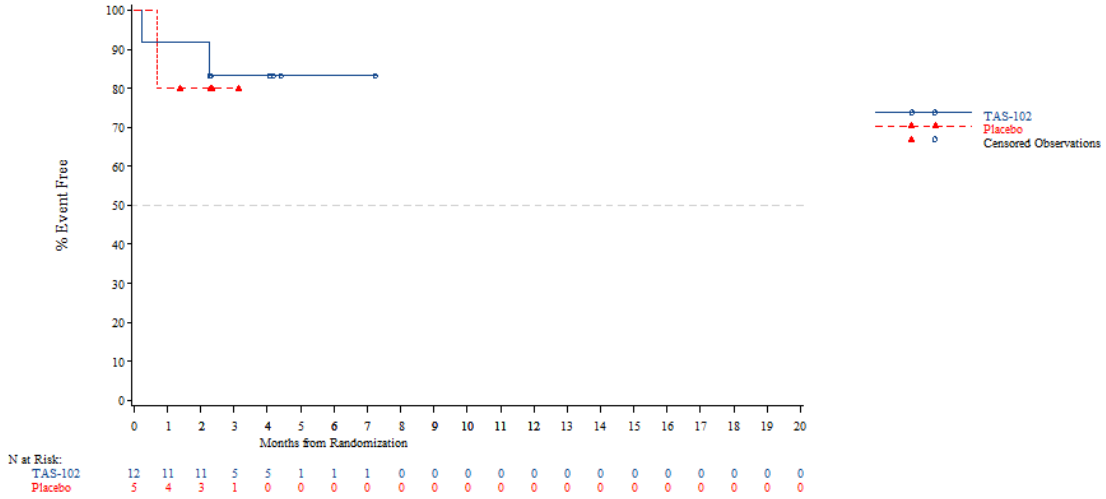


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

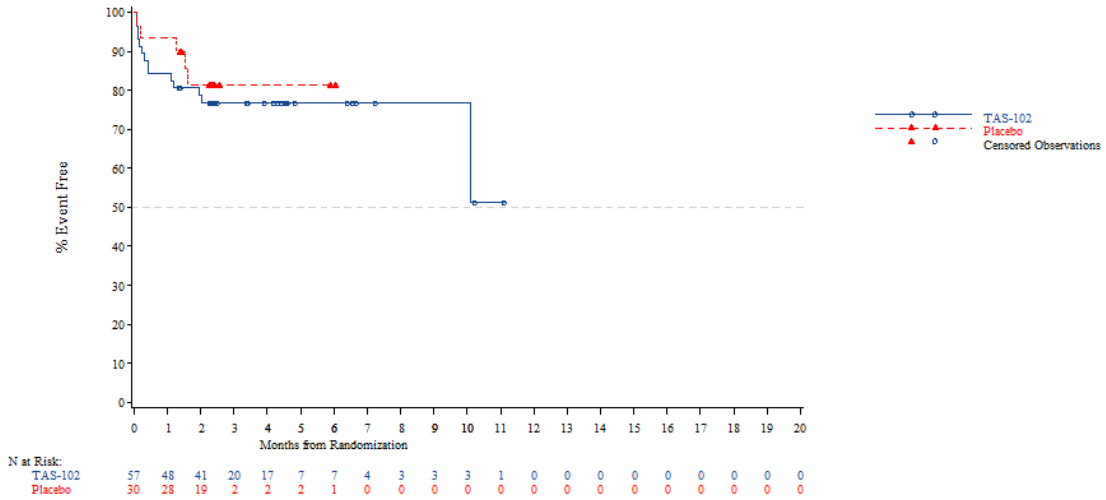
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

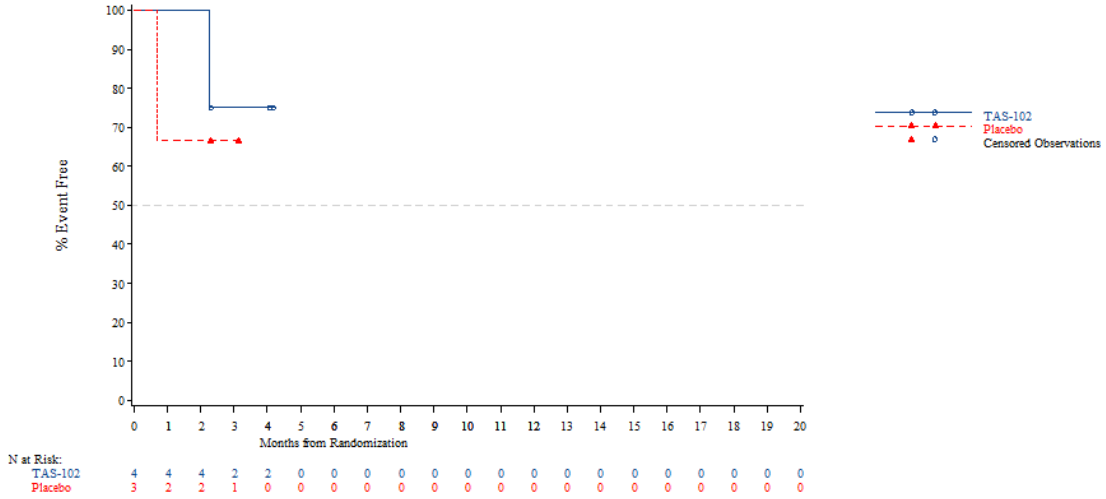


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

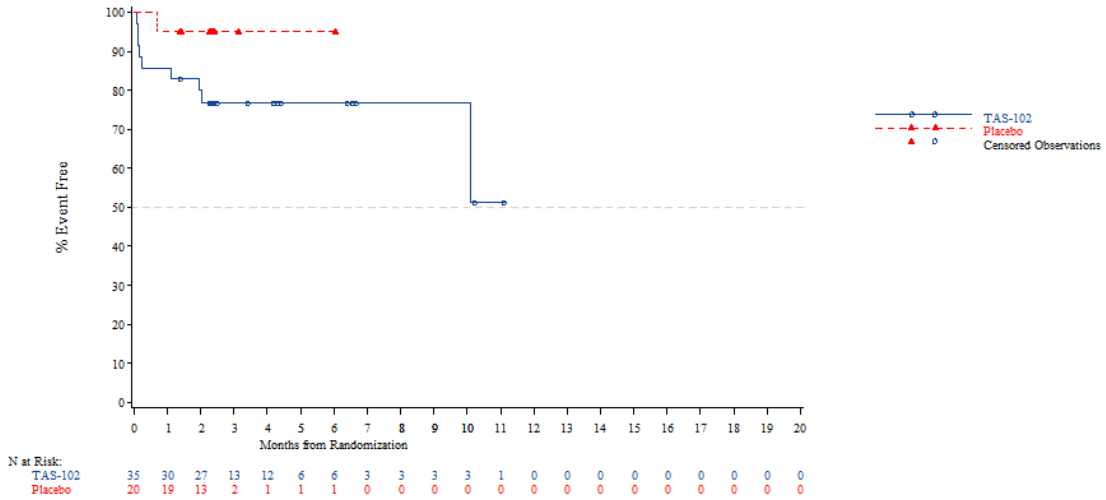
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

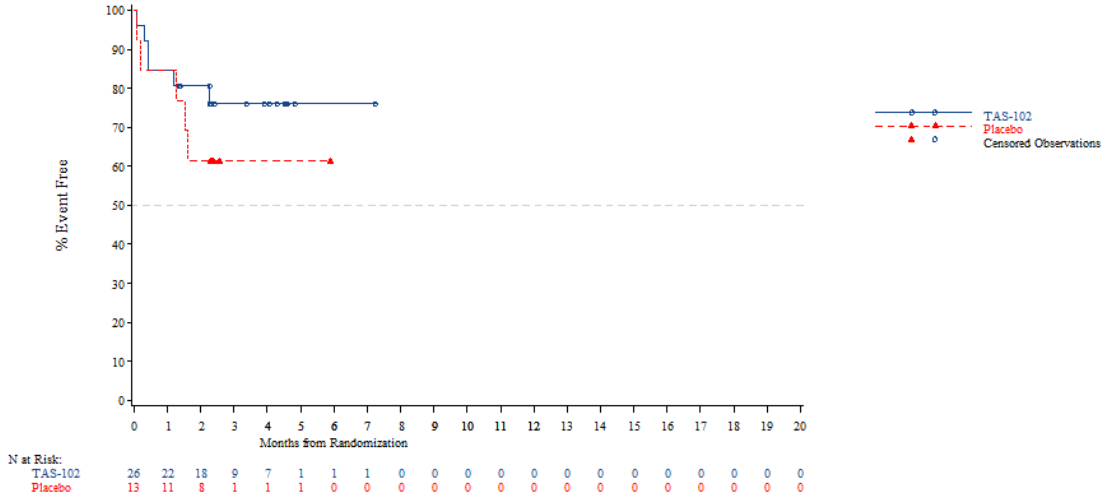


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

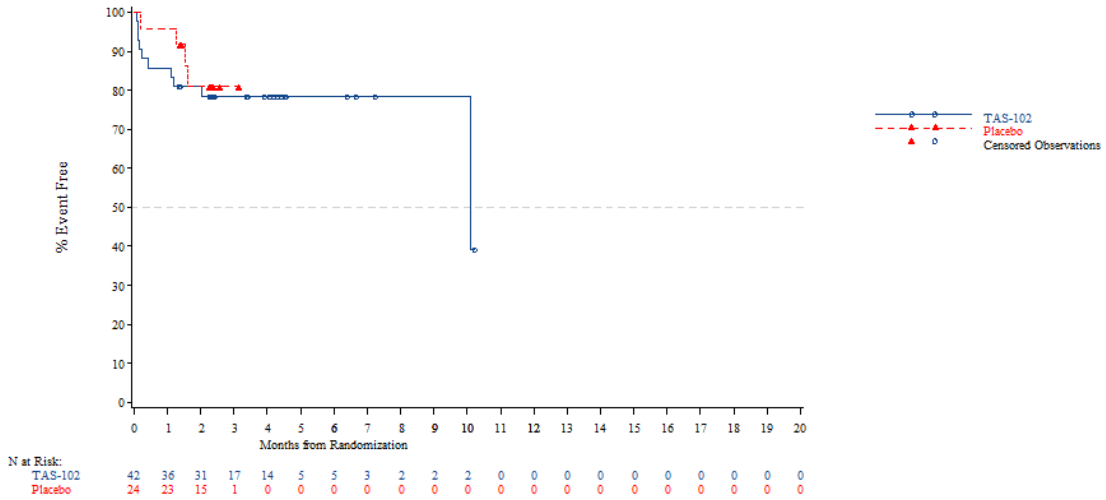
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

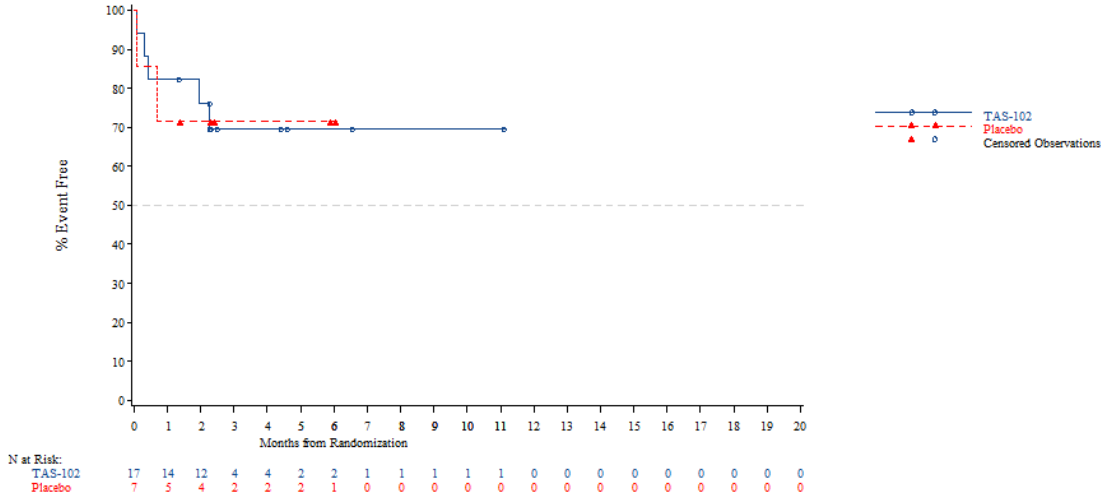


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

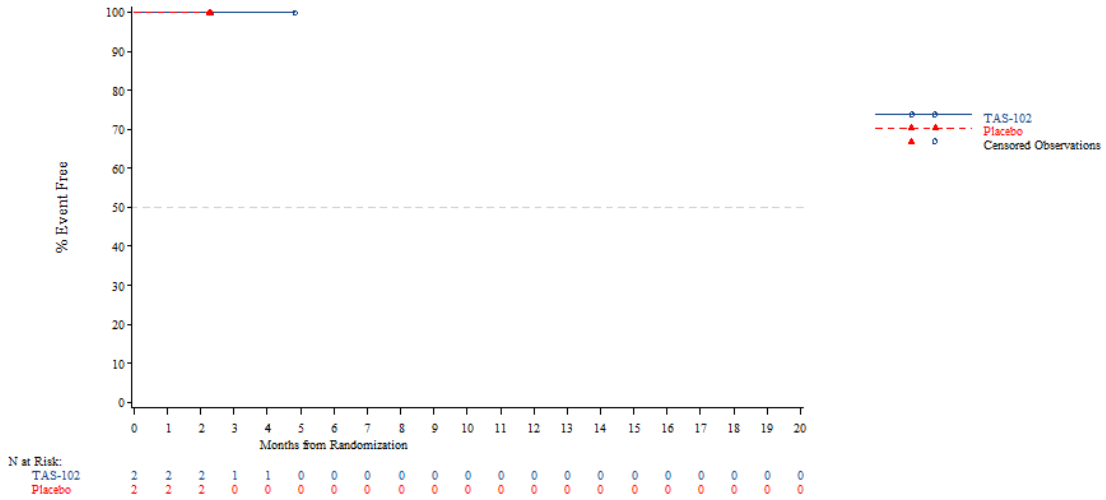
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

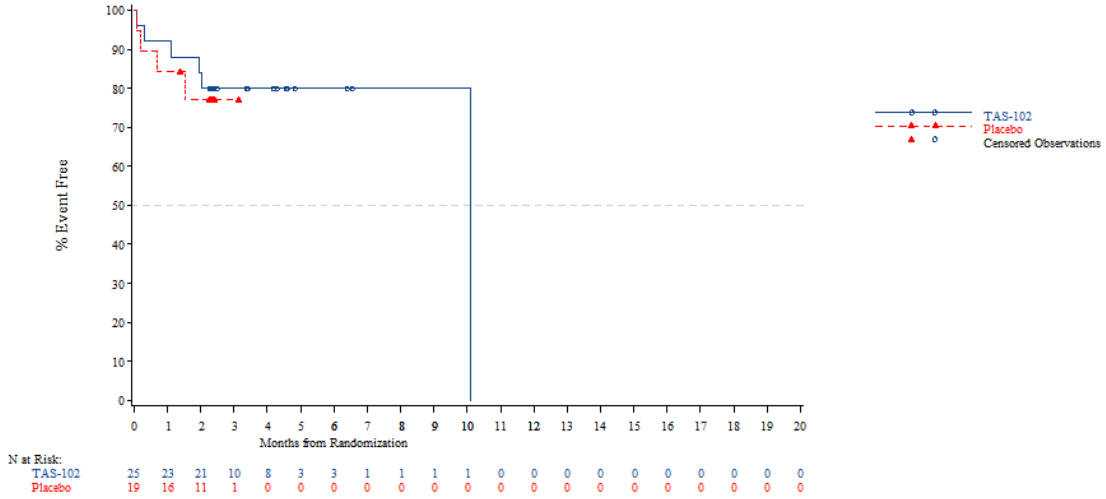


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

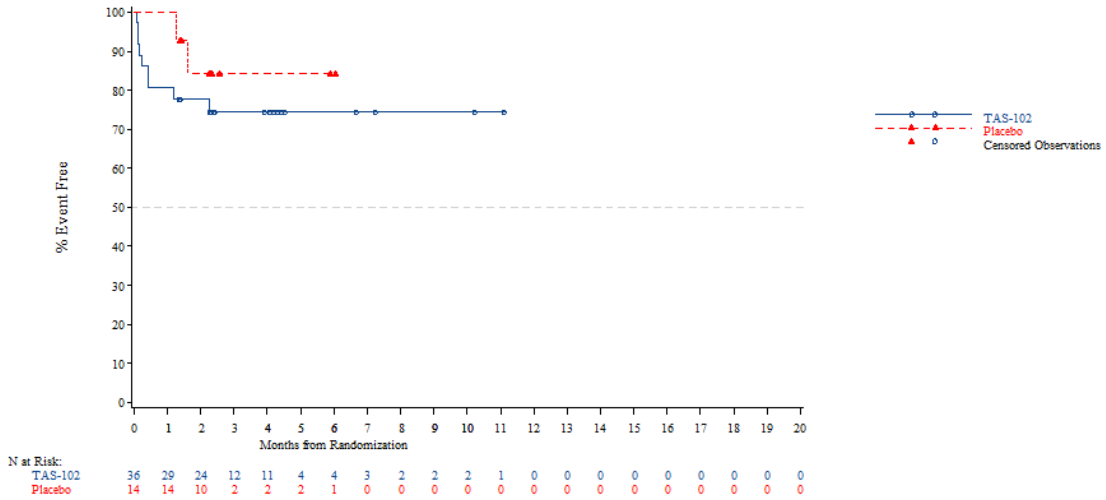
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

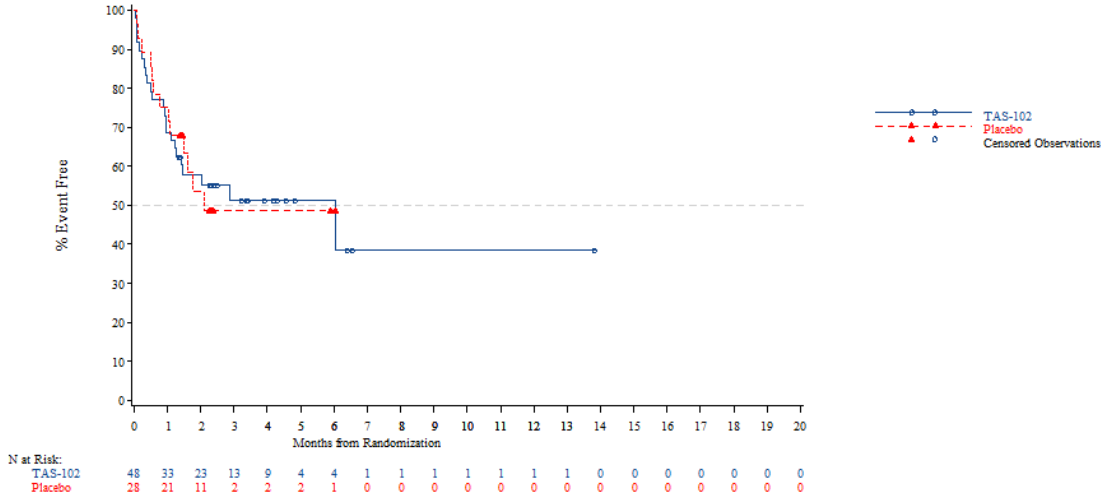


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

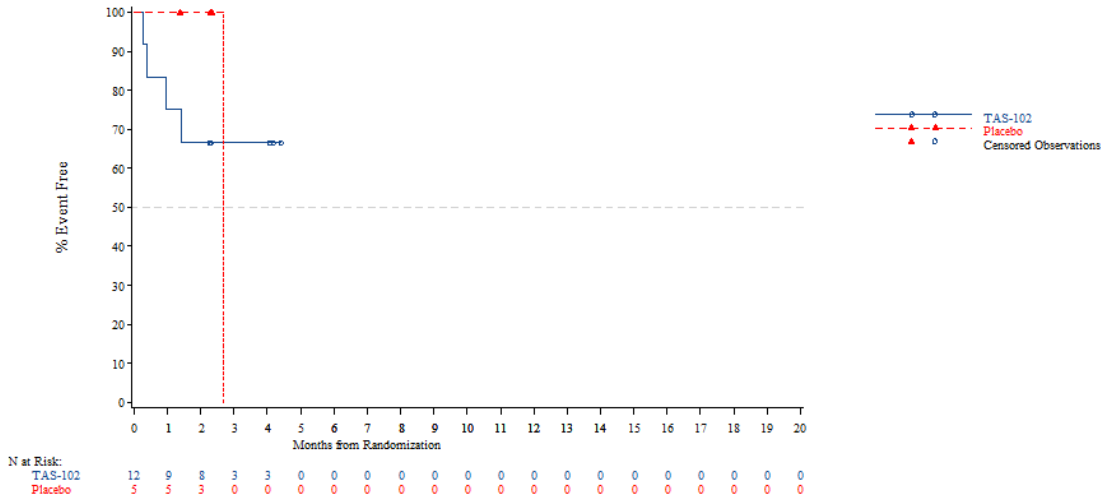
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

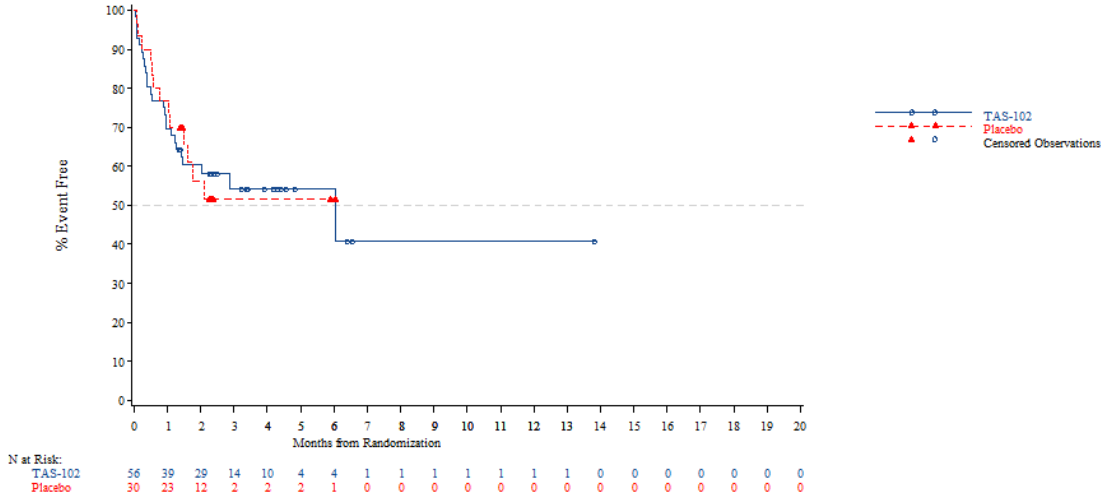


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

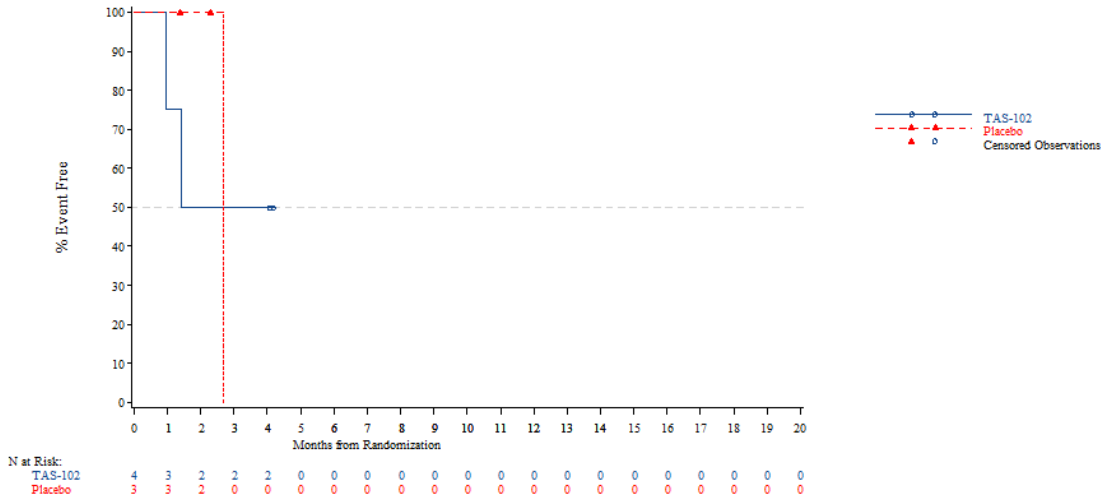
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

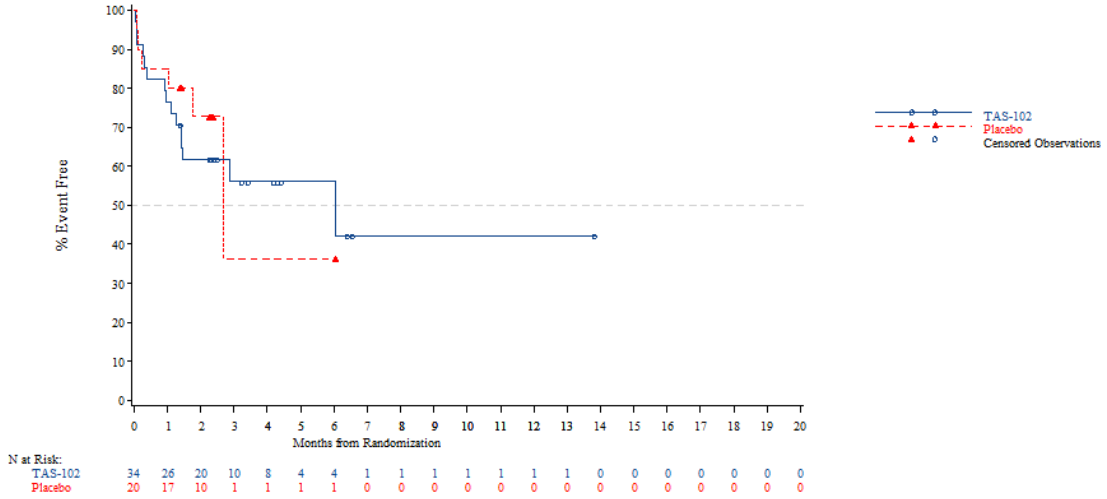


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

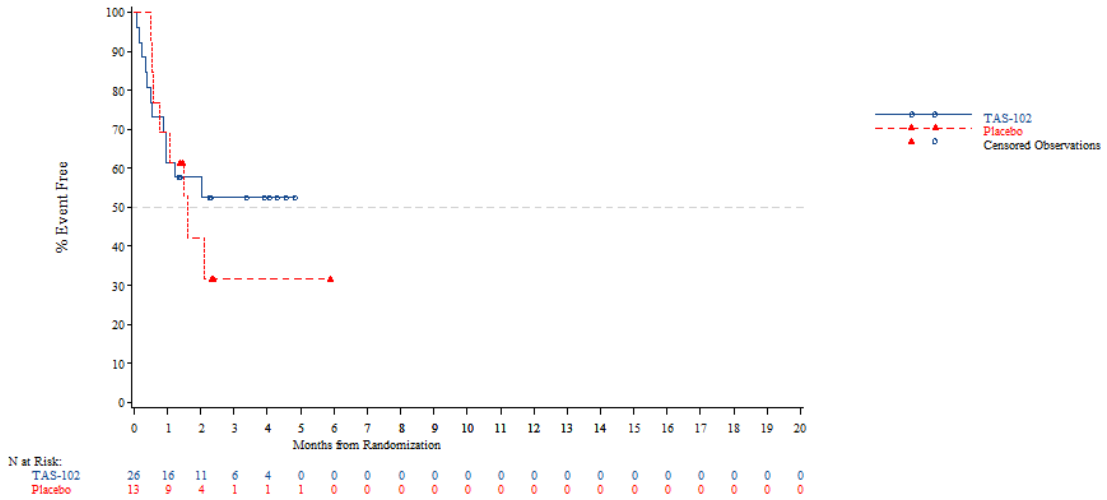
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

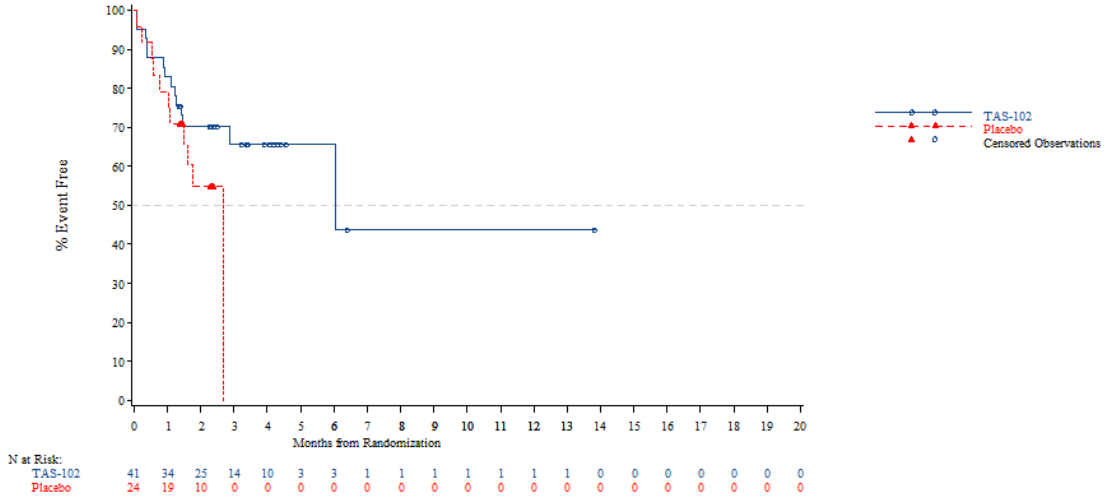


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

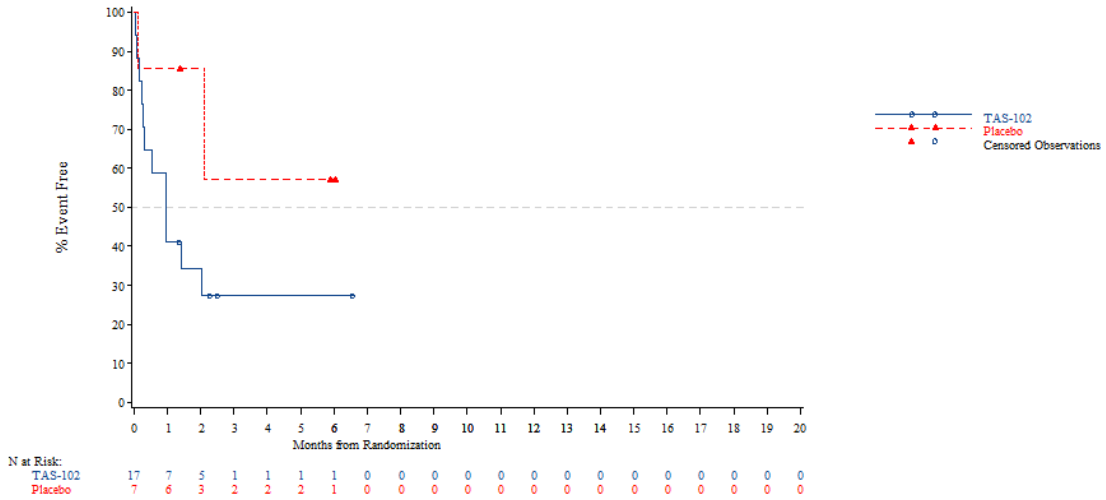
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

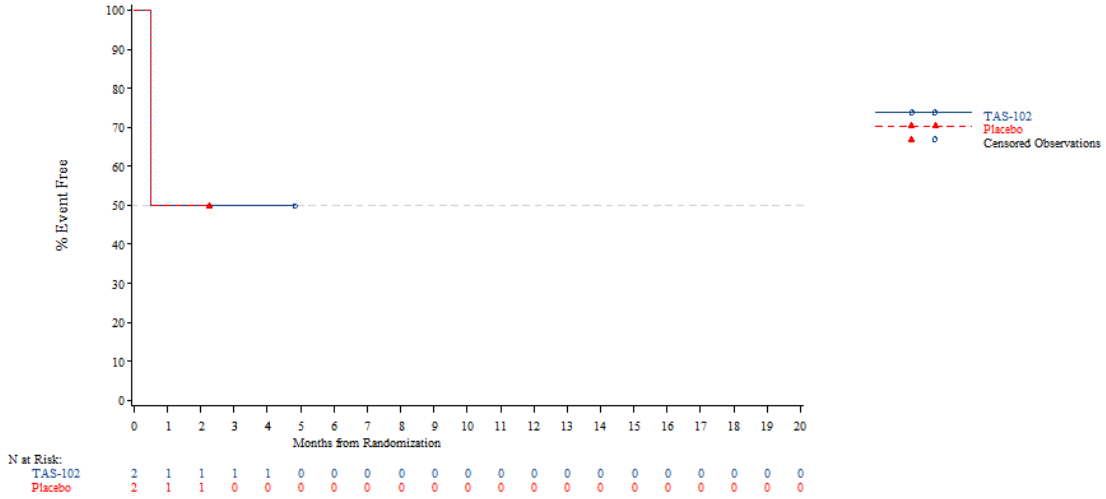


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

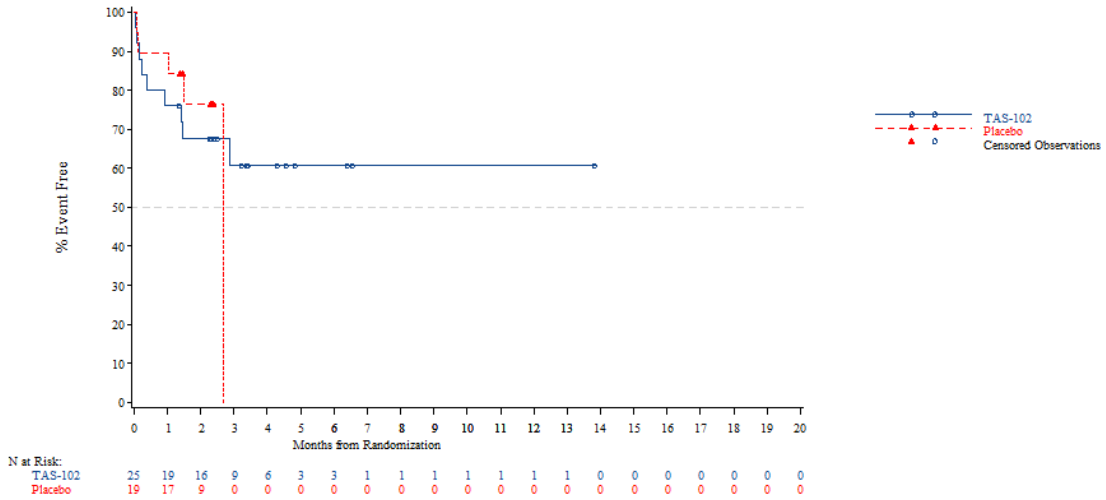
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

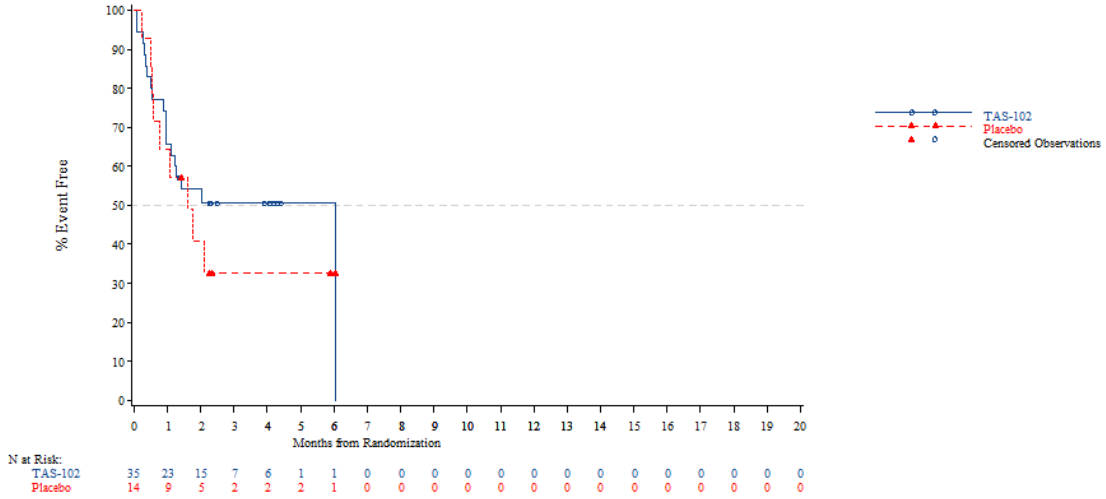


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

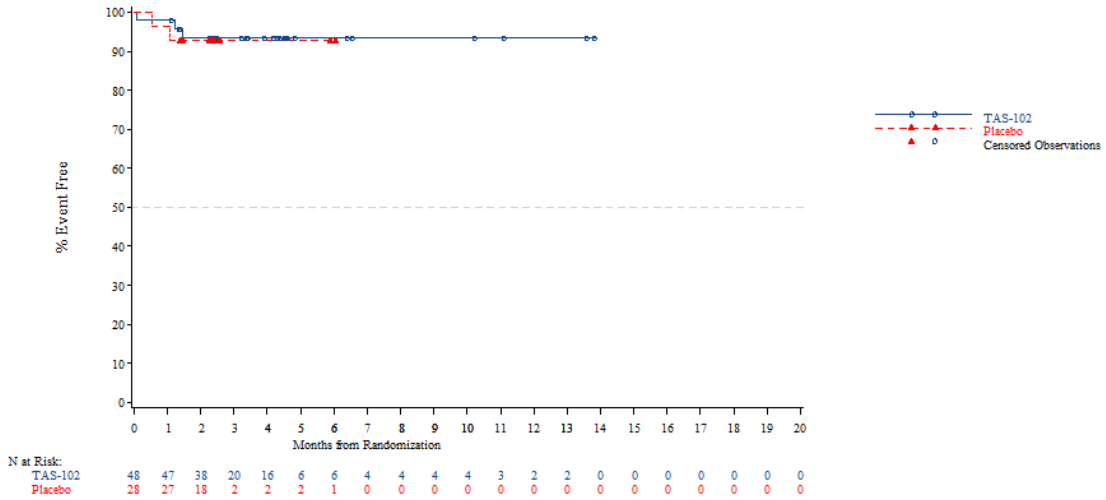
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

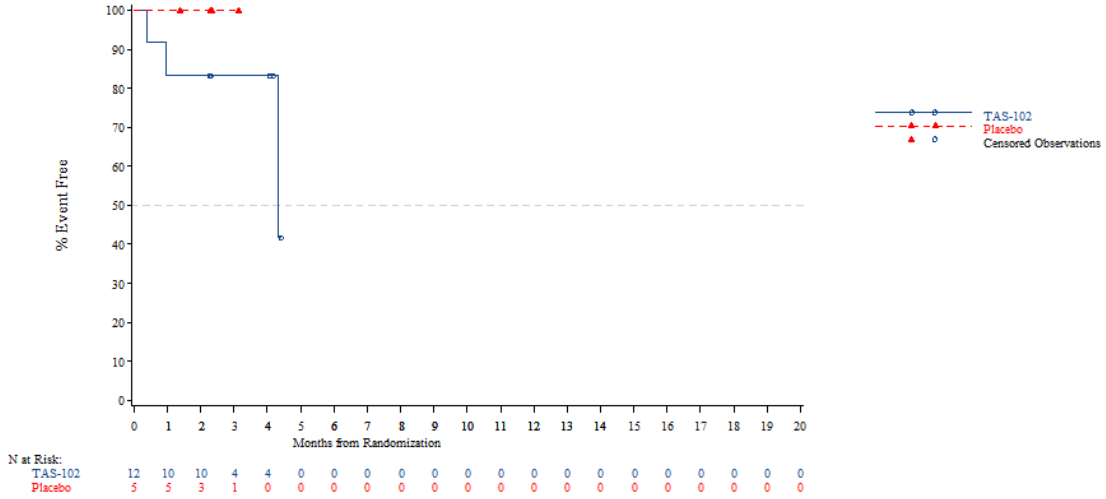


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

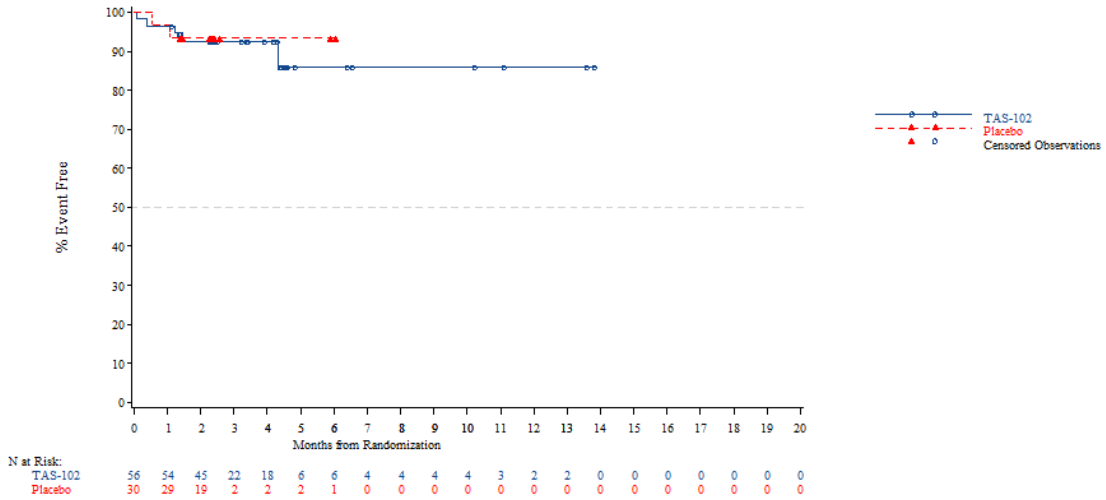
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

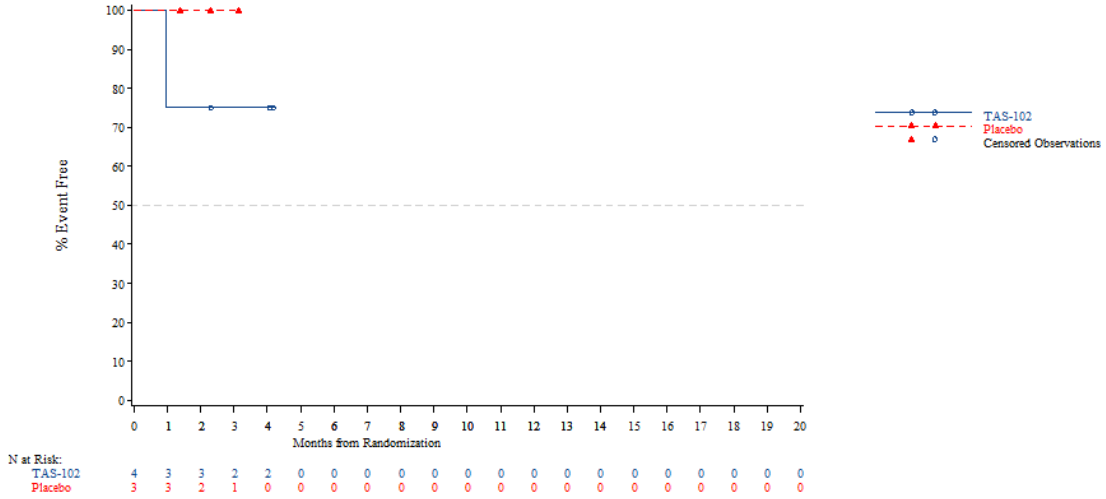


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

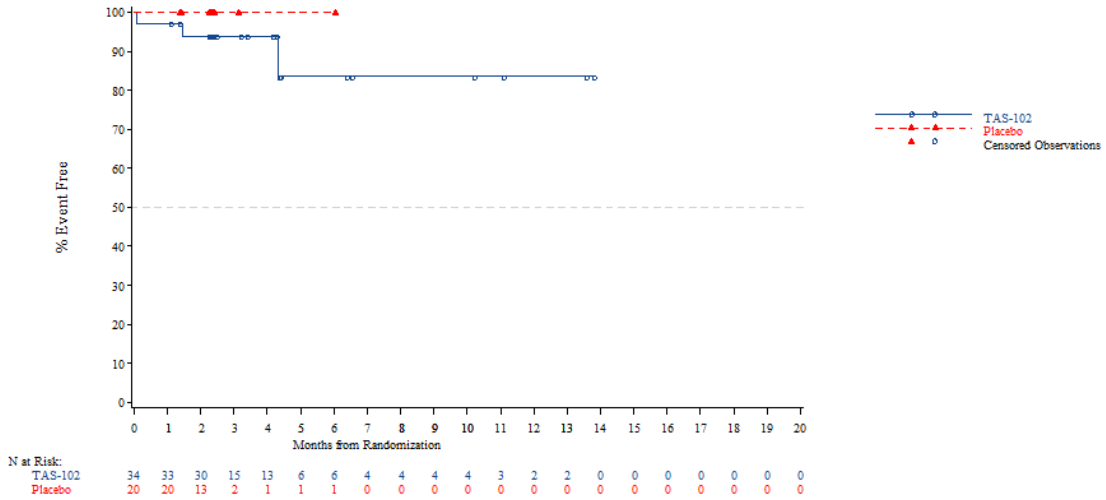
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

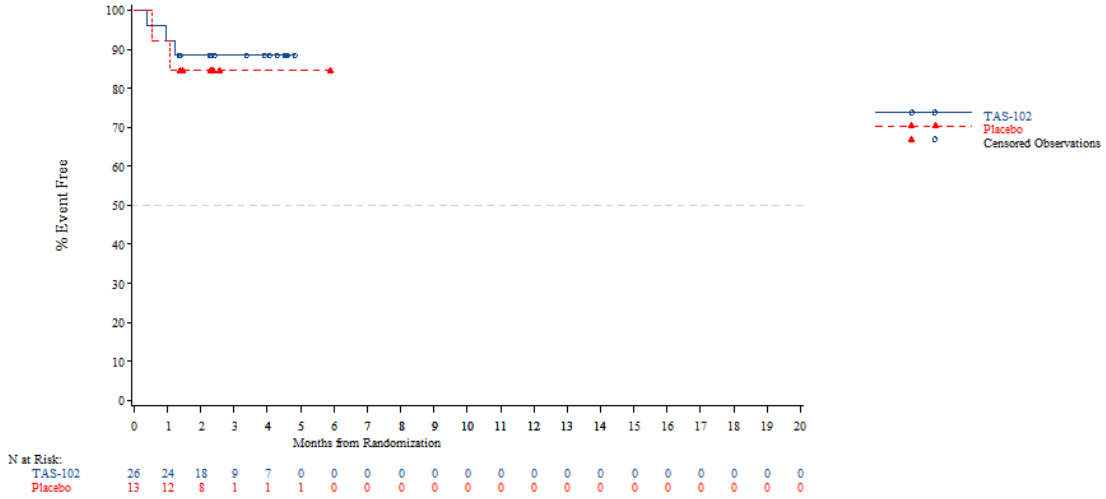


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

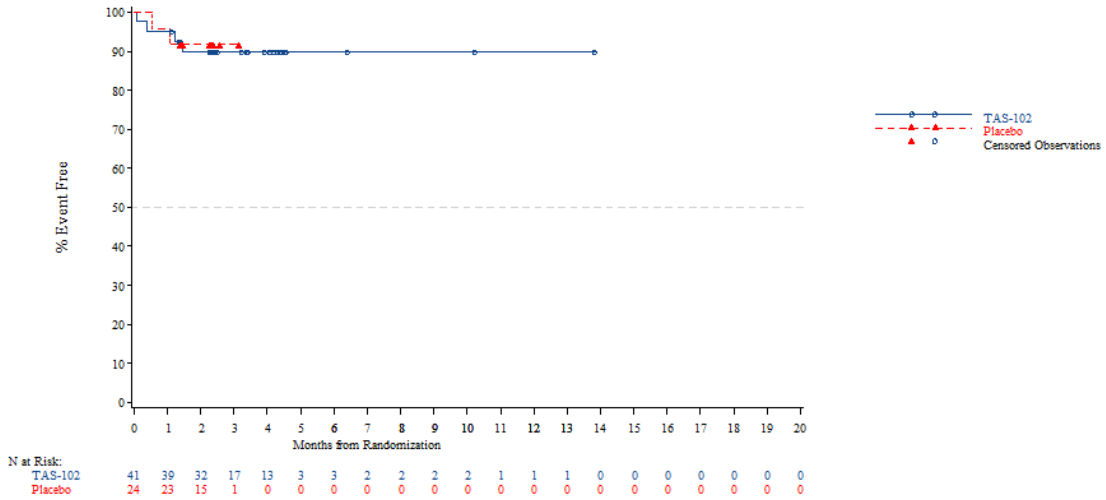
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

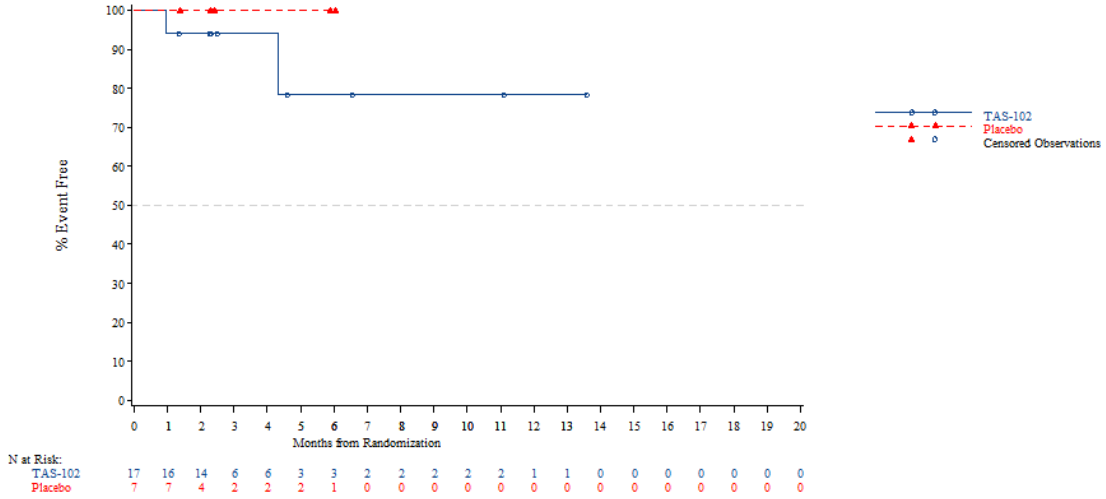


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

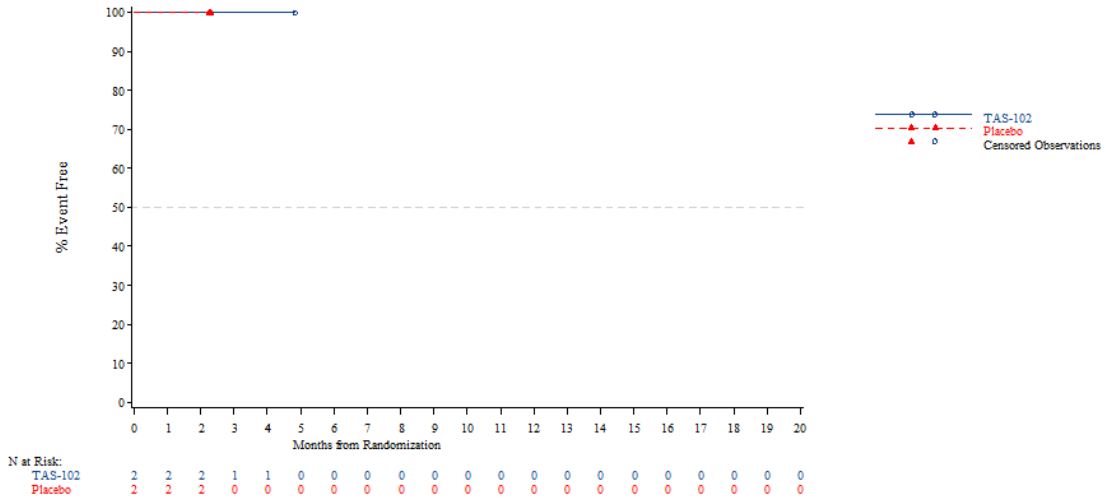
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

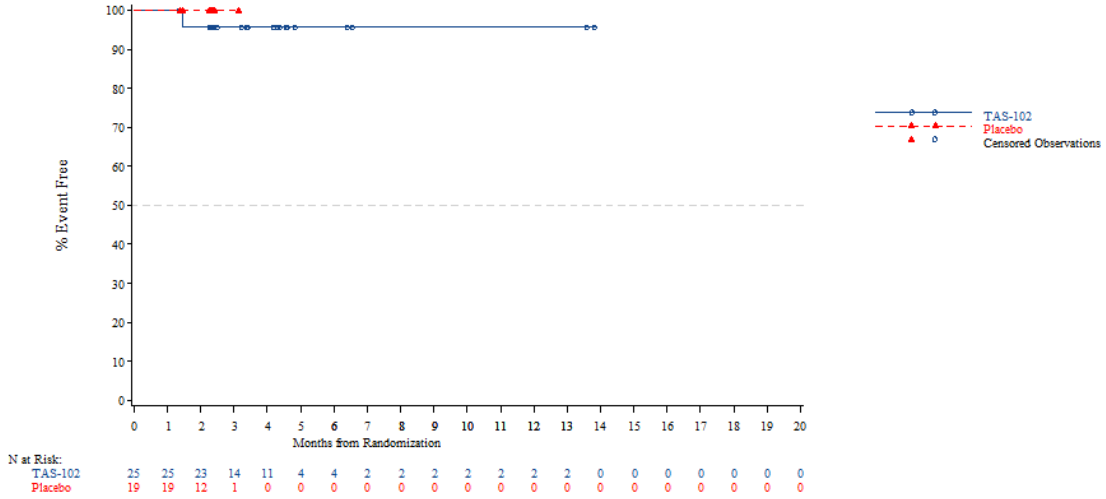


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

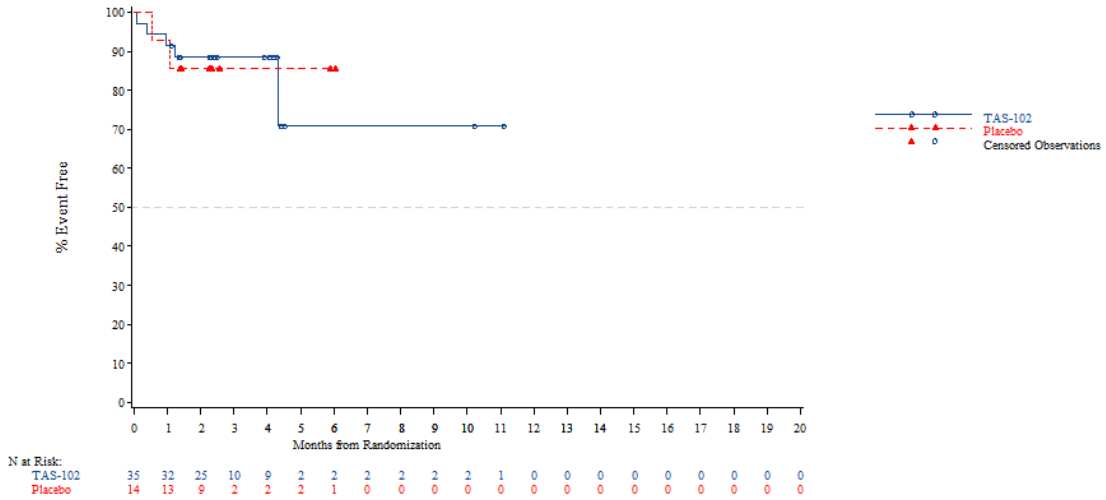
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

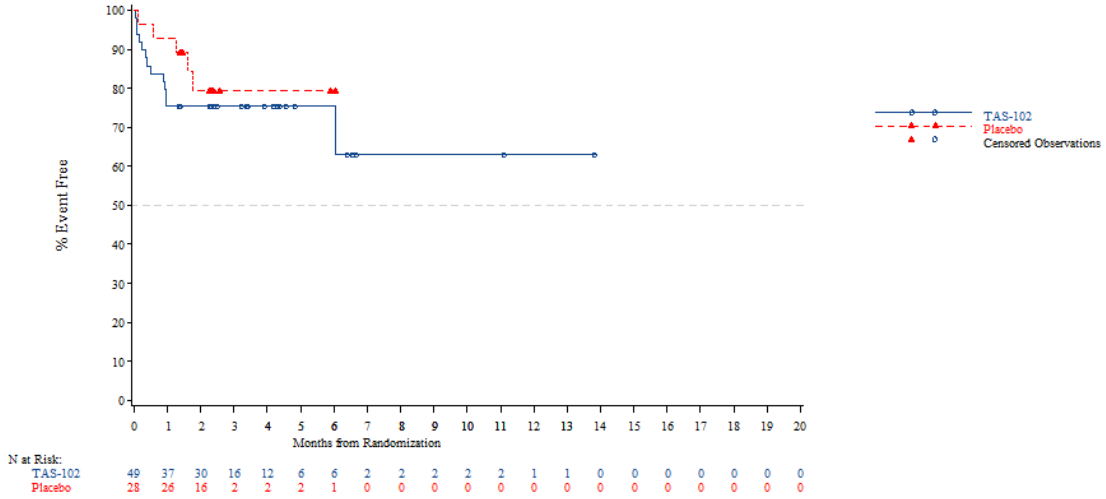


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Asthenia
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

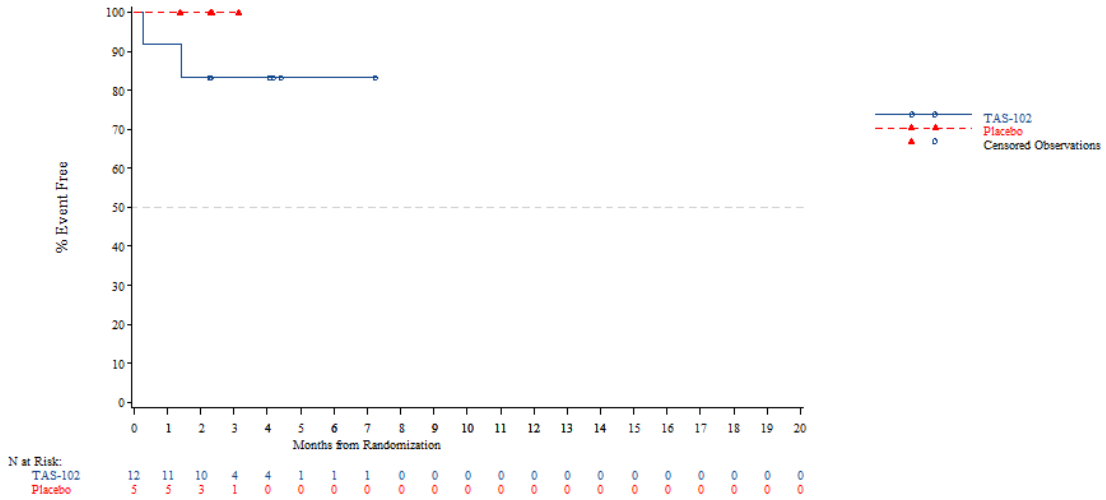
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

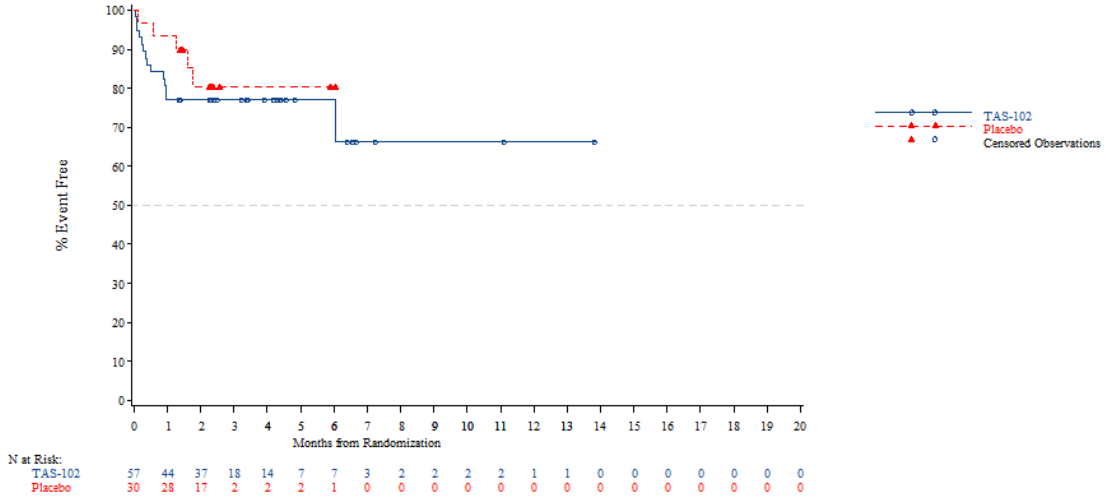


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

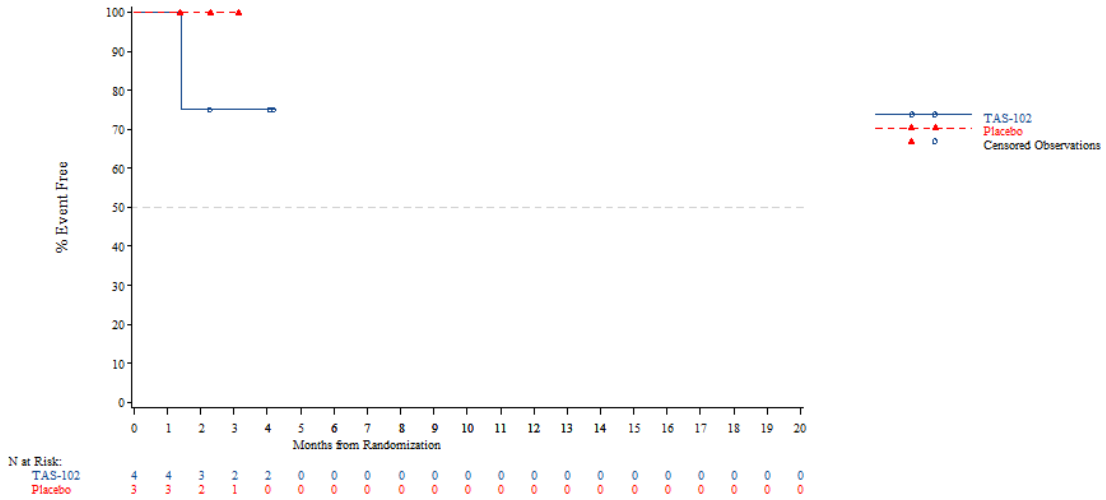
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

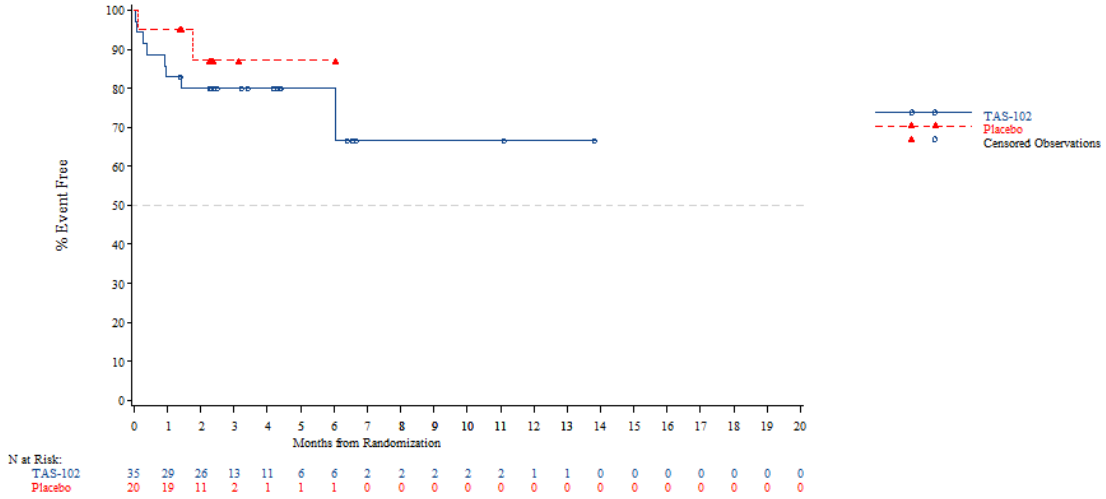


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

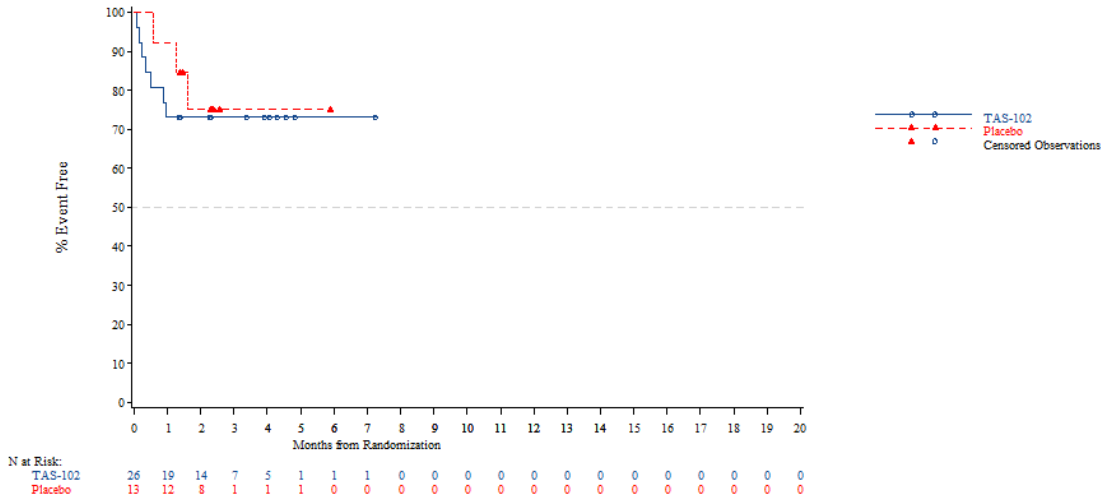
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

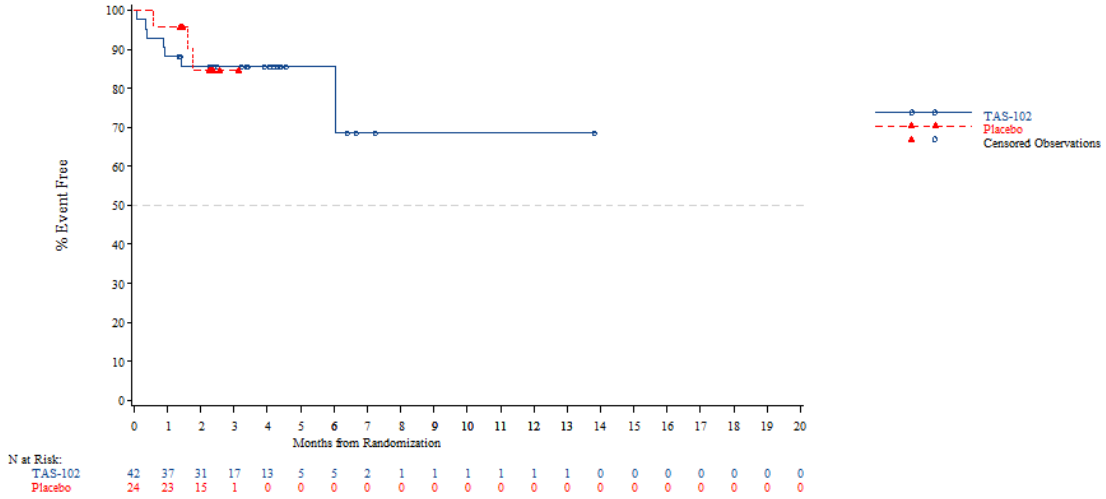


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

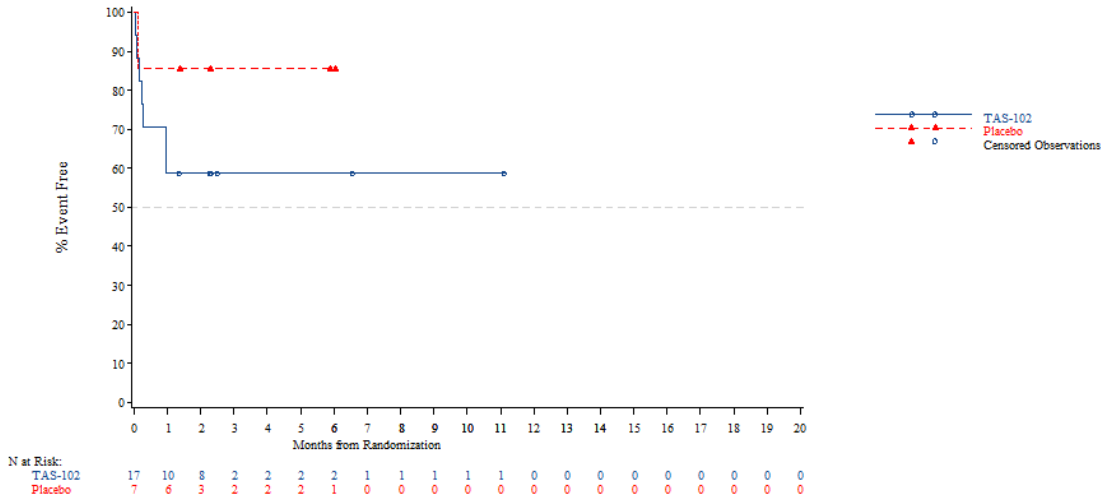
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

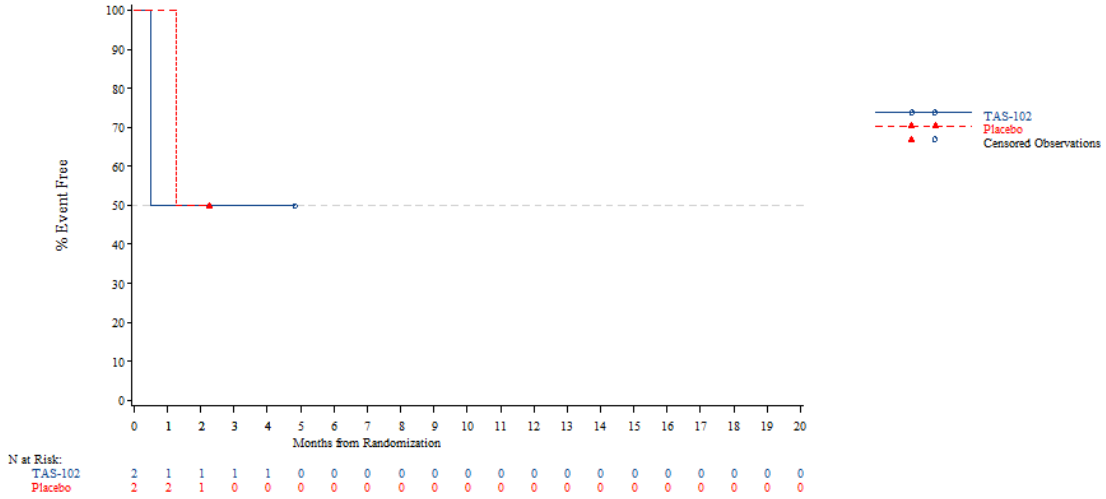


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

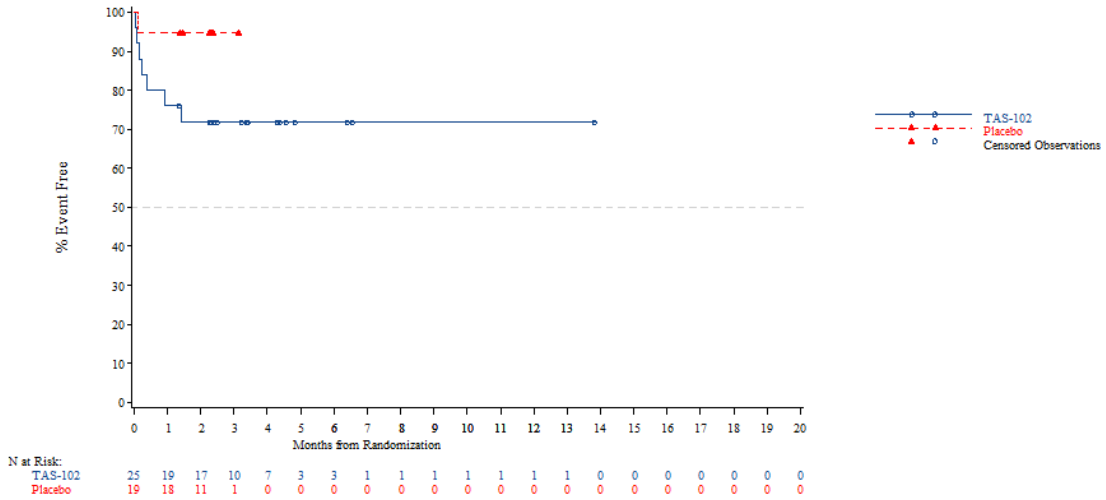
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

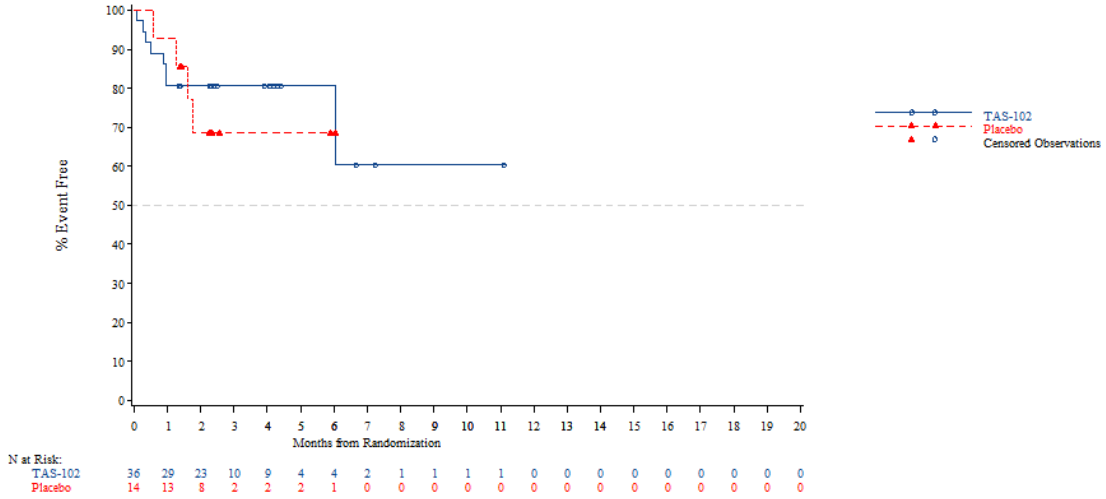


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

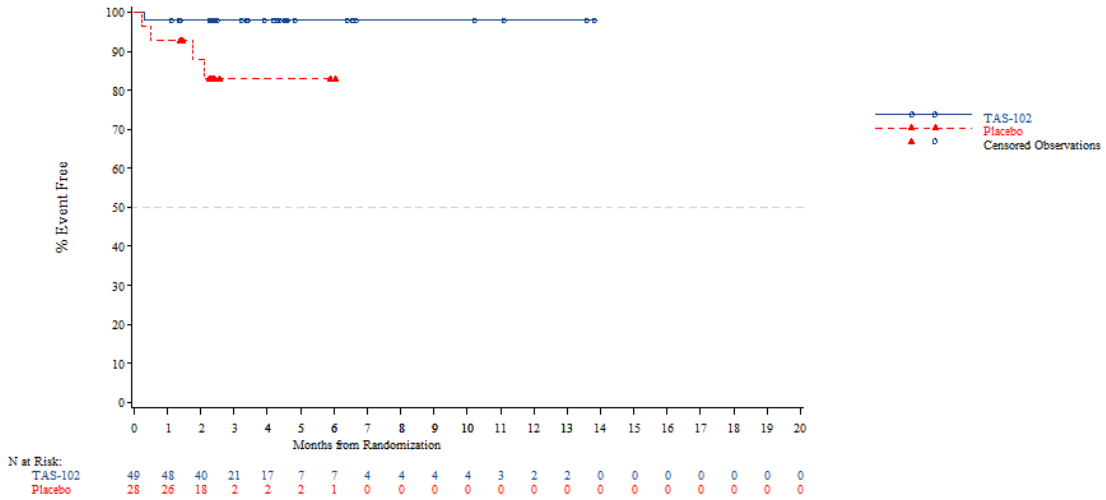
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

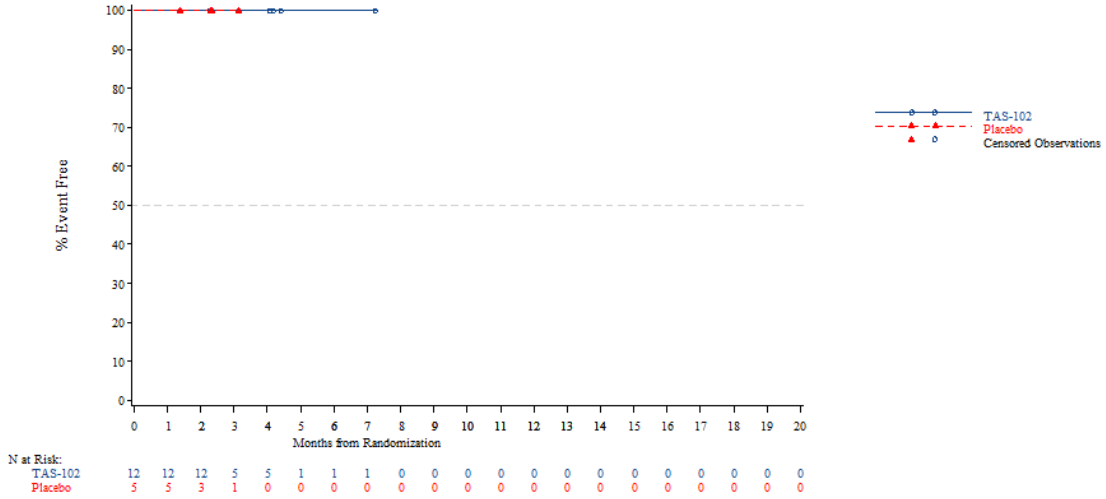


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

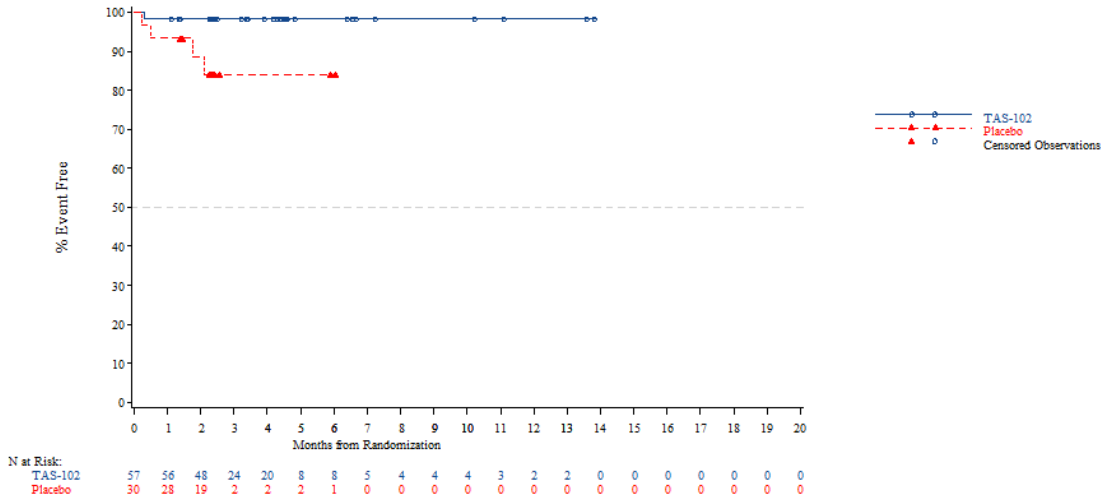
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

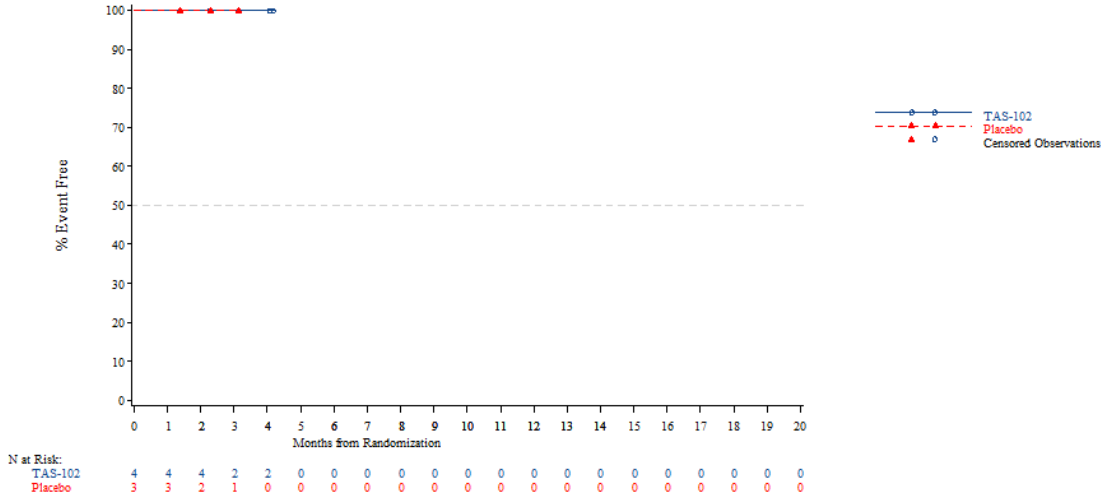


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

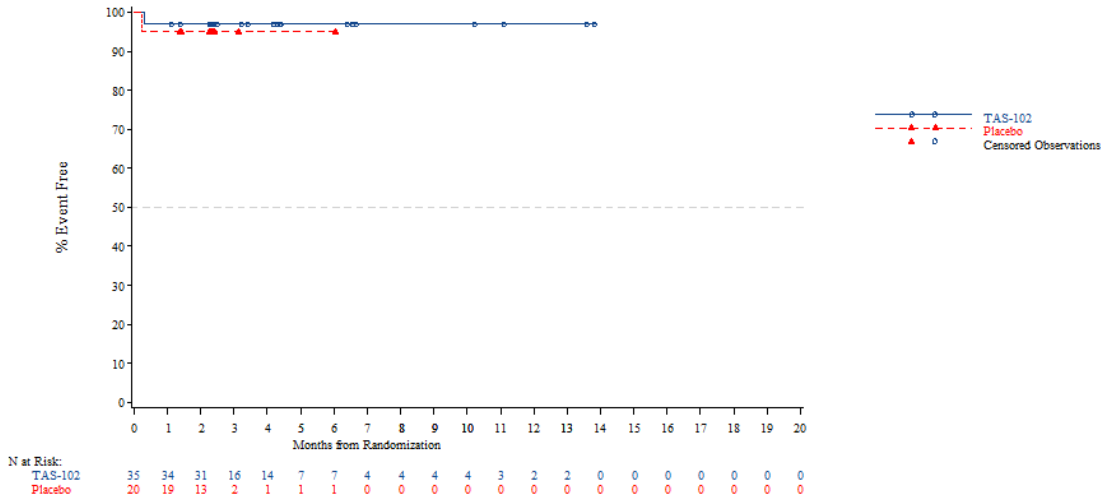
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

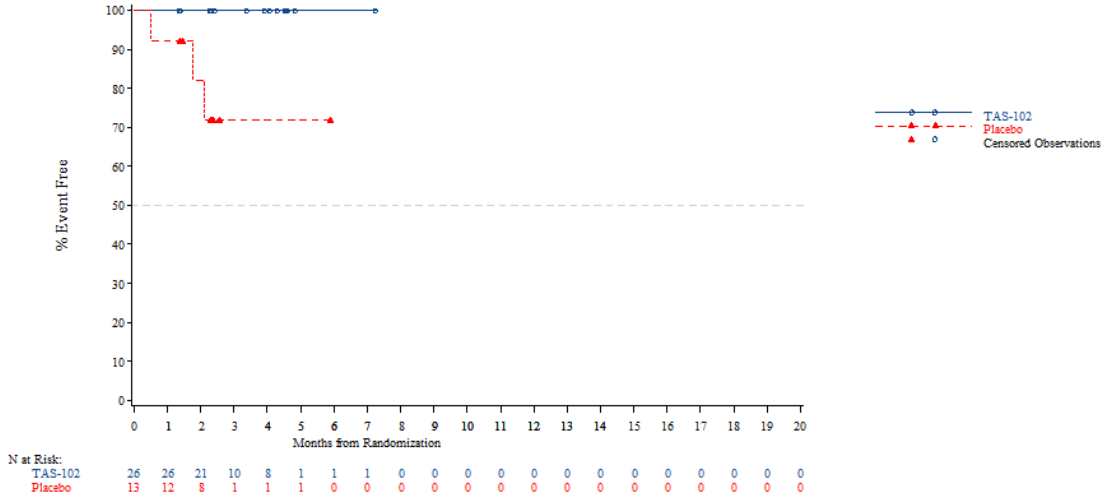


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

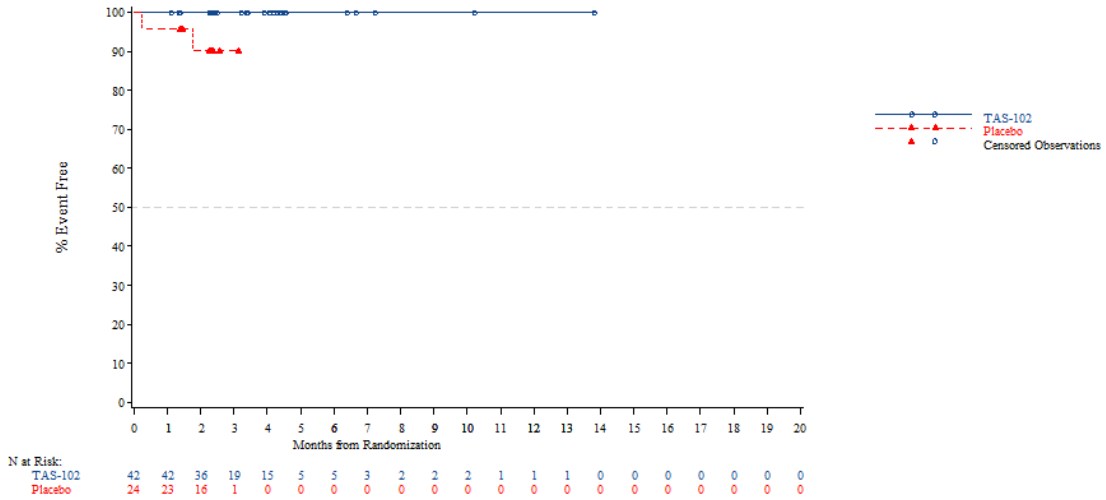
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

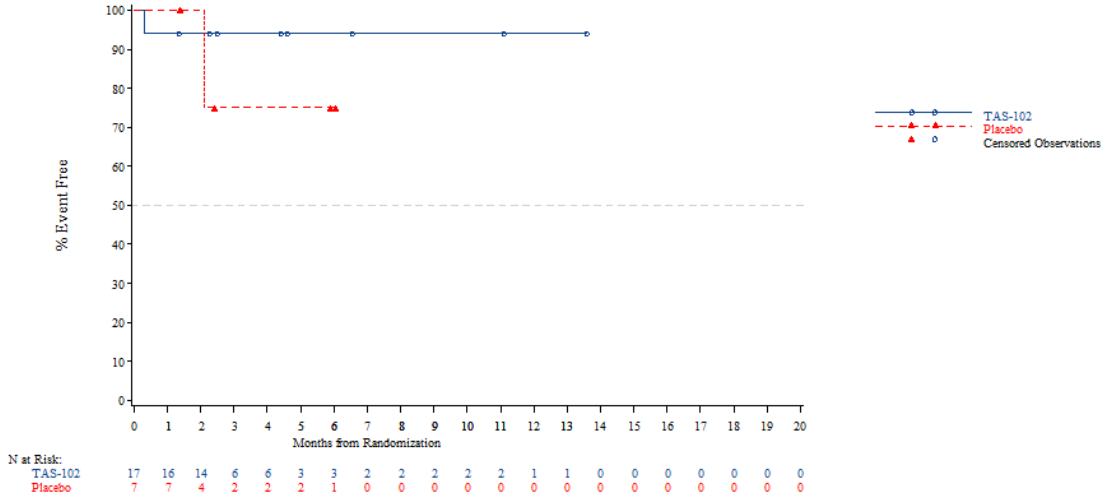


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

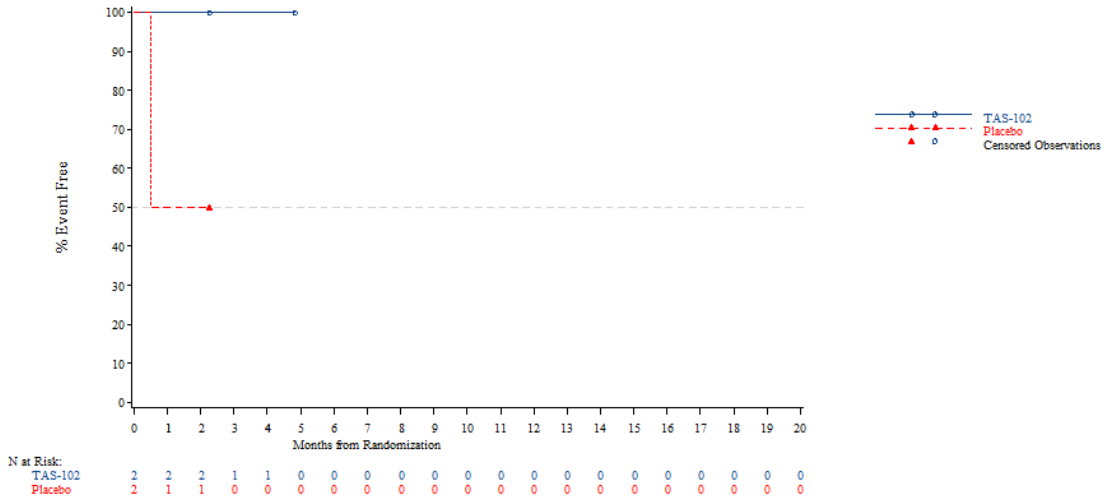
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

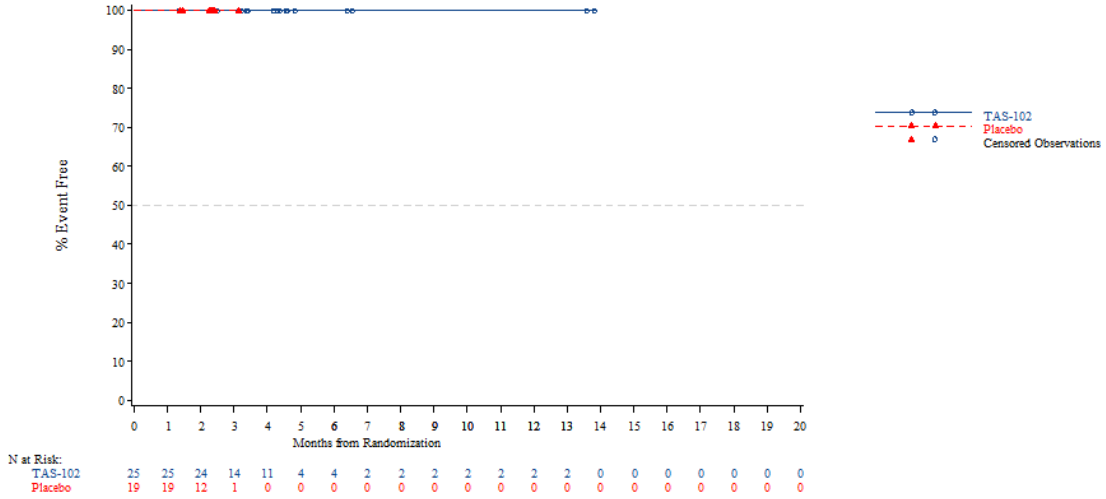


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

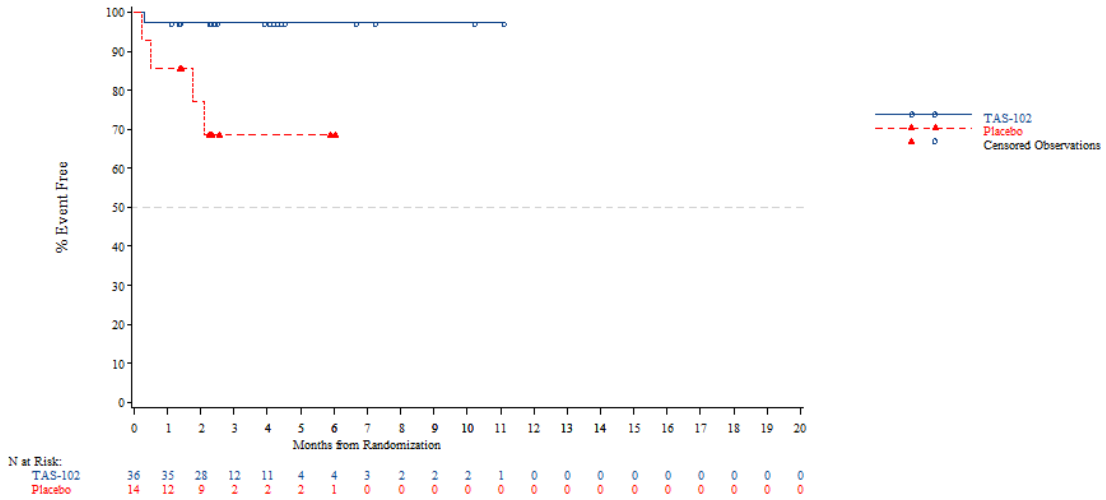
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

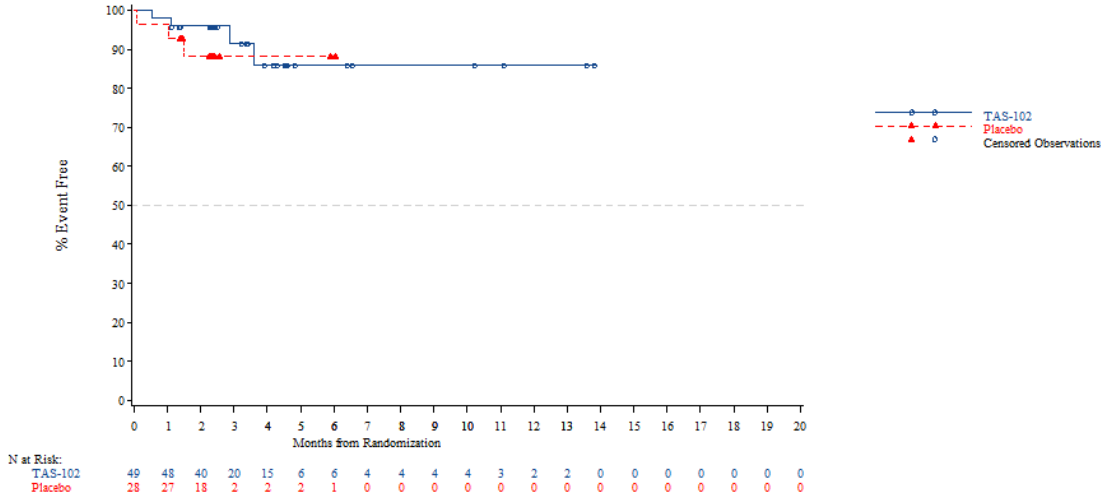


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

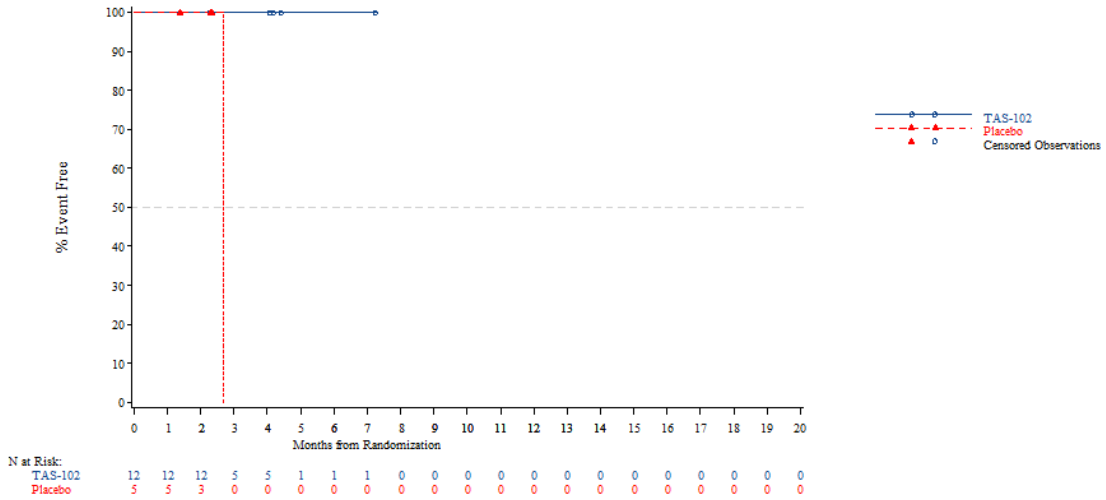
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

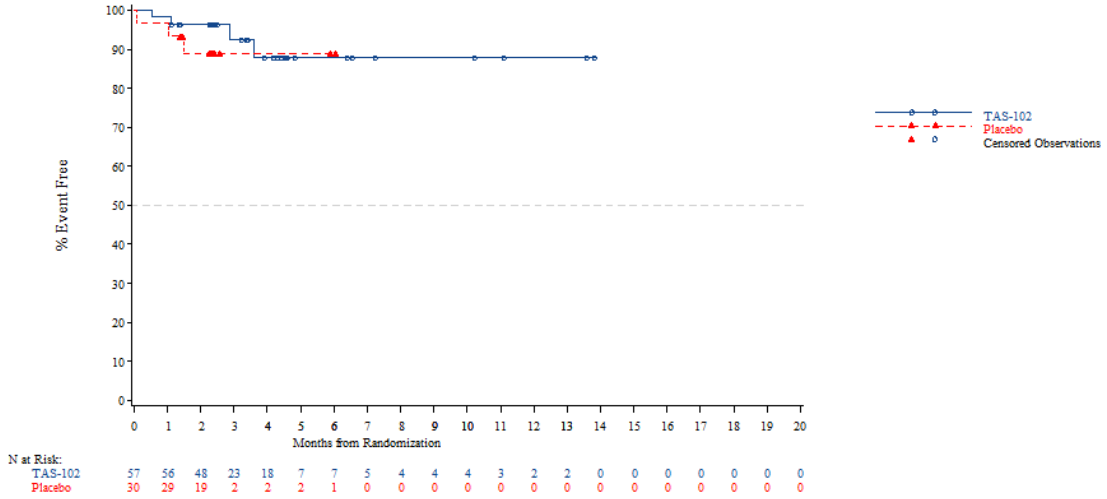


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

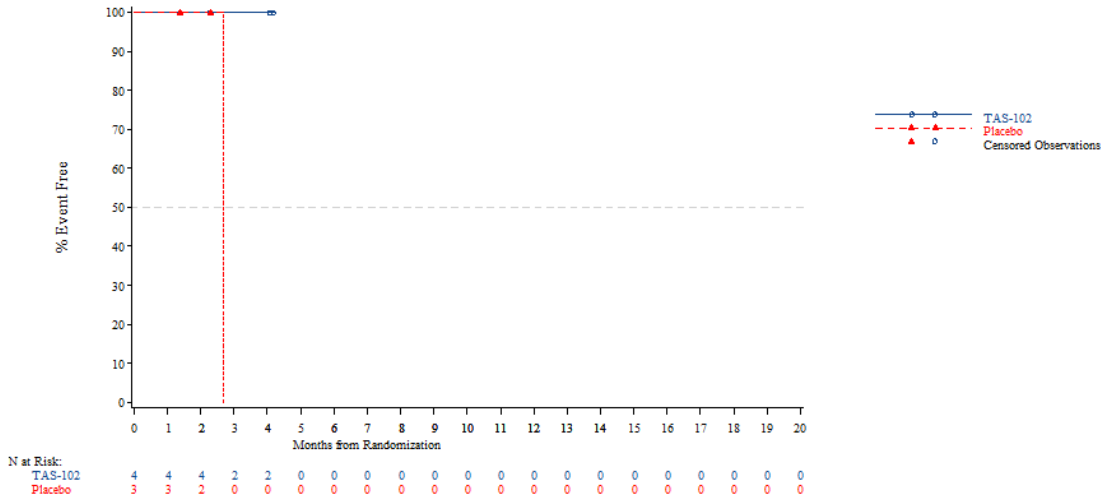
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

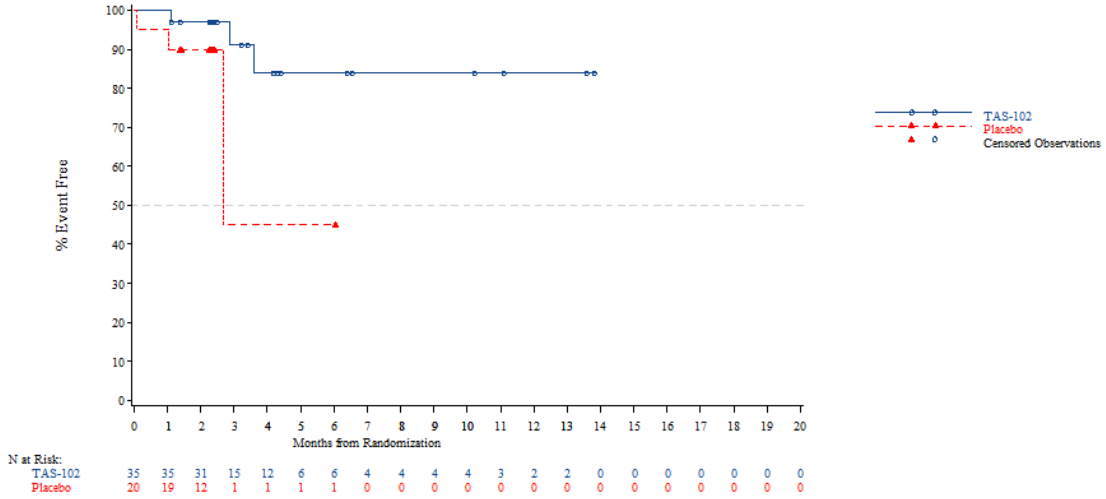


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

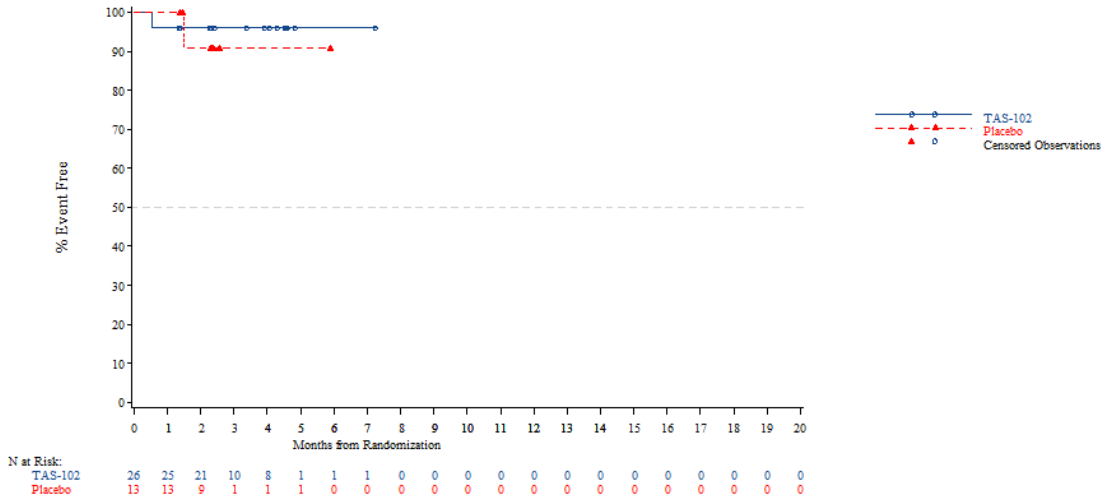
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

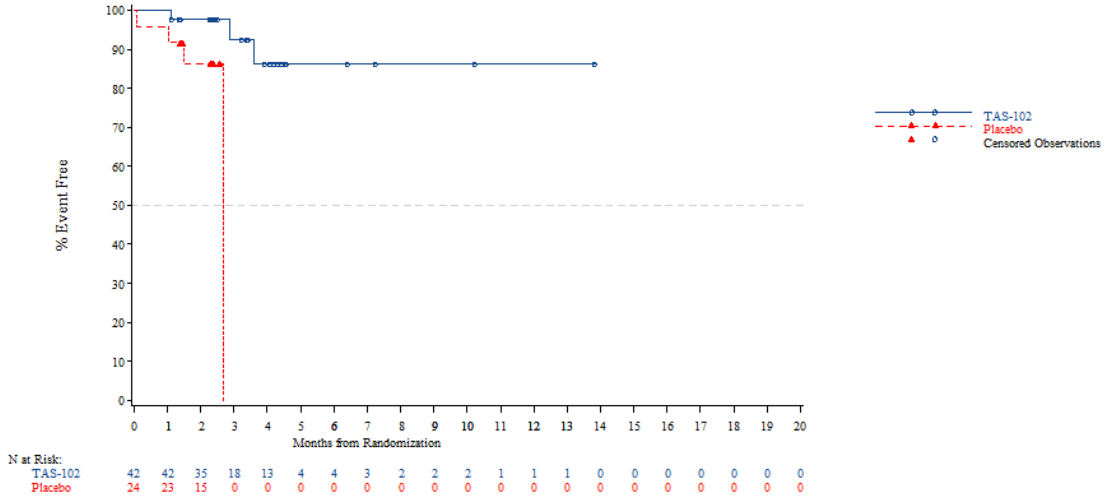


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

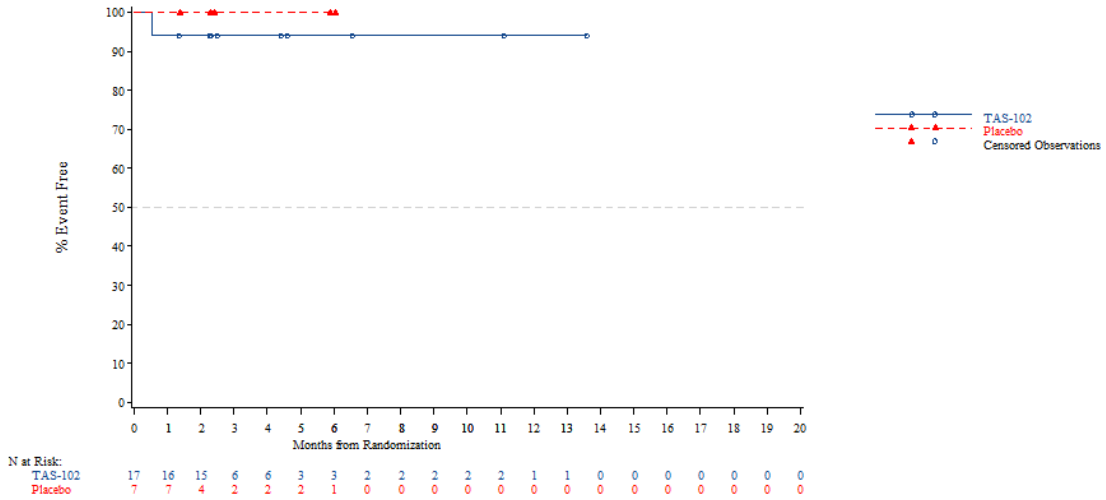
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

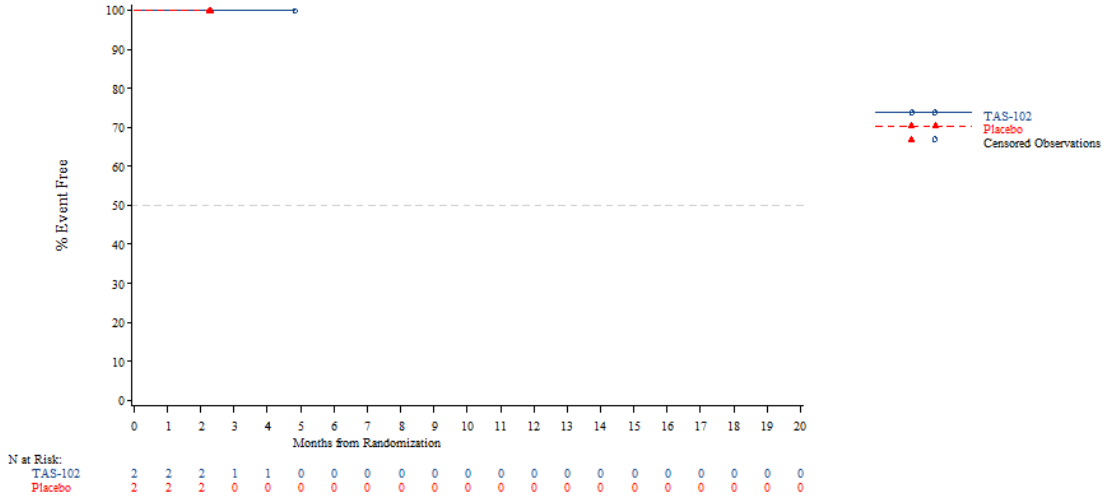


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

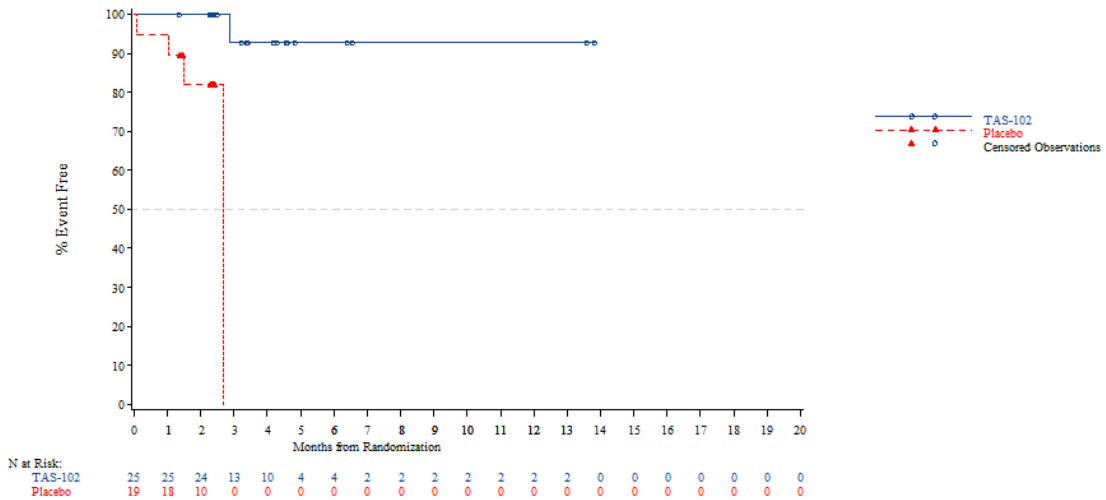
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

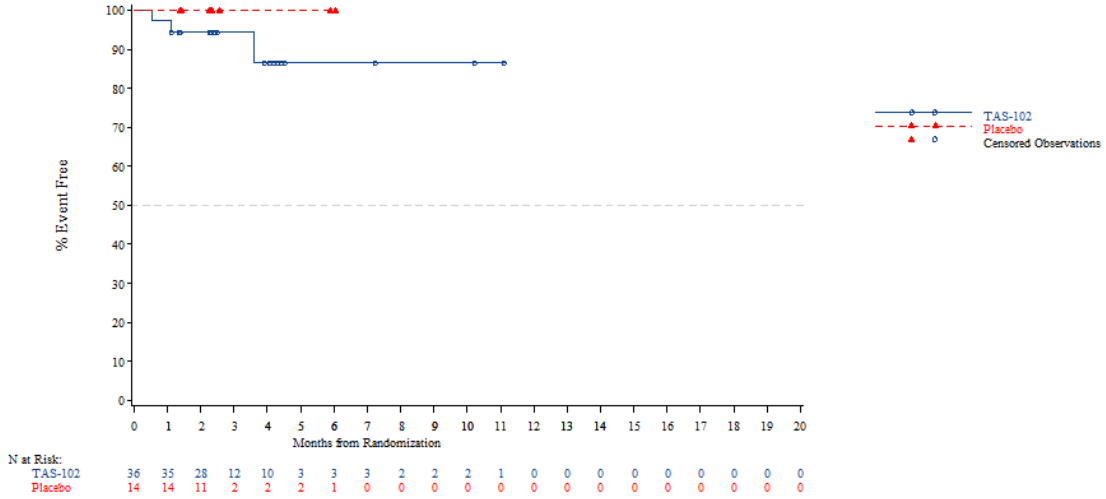


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

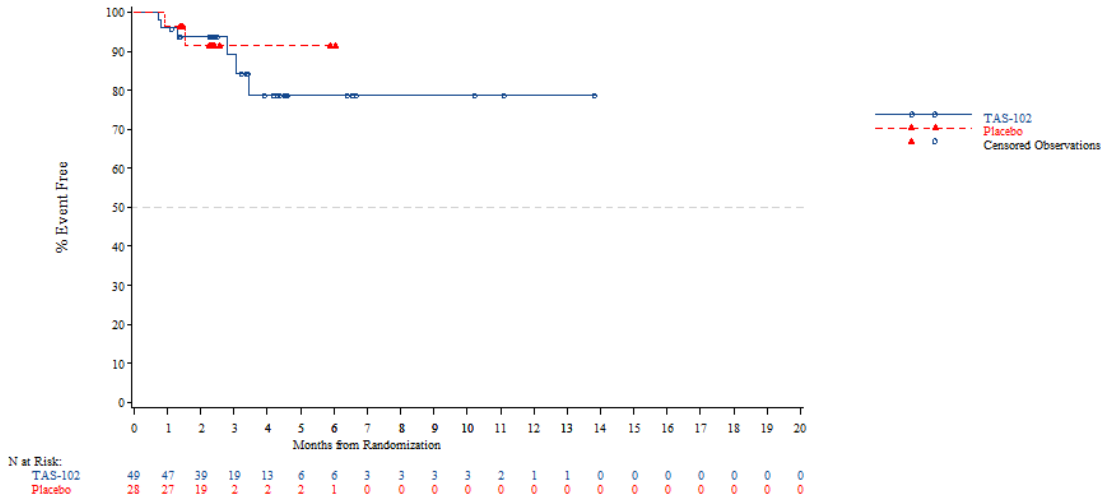
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Pyrexia
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

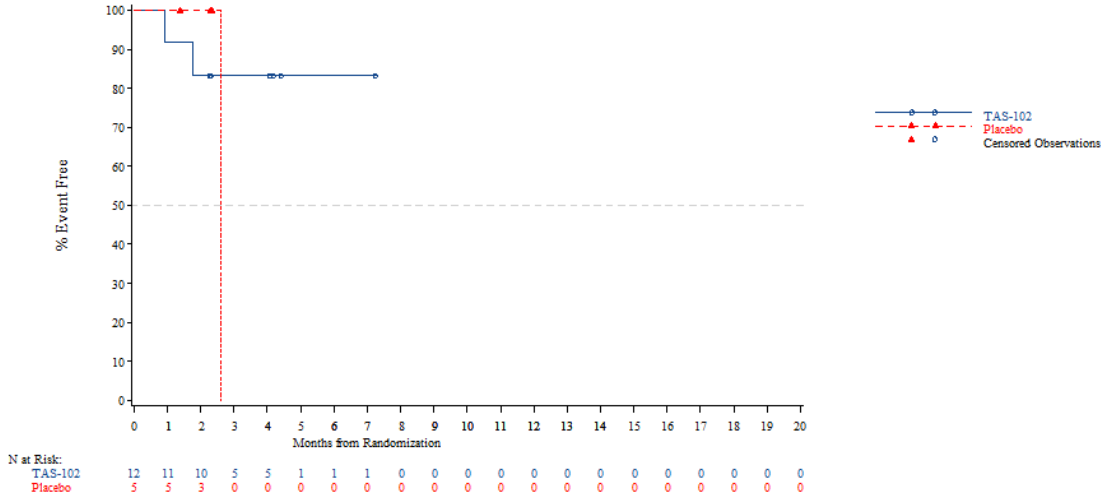


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Infections and infestations
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

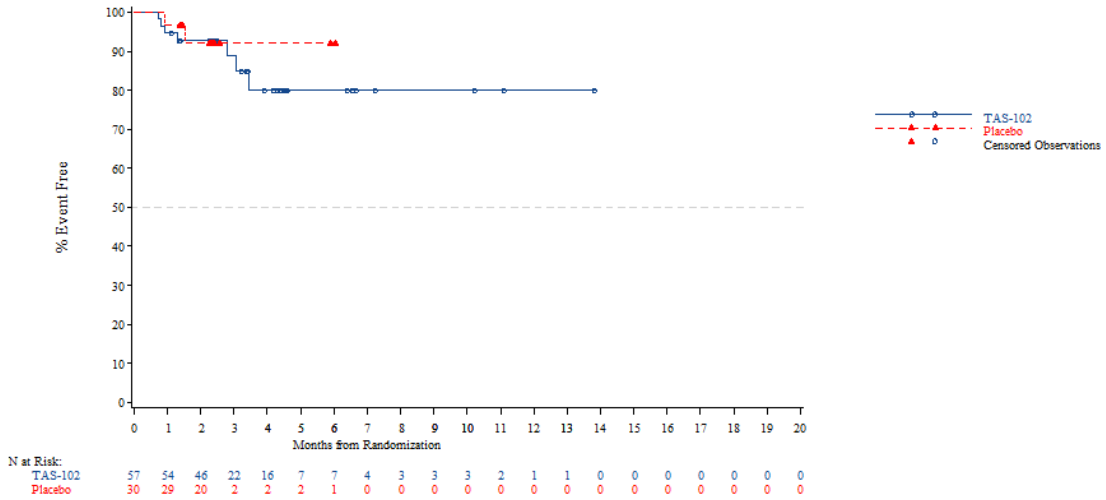
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Infections and infestations
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

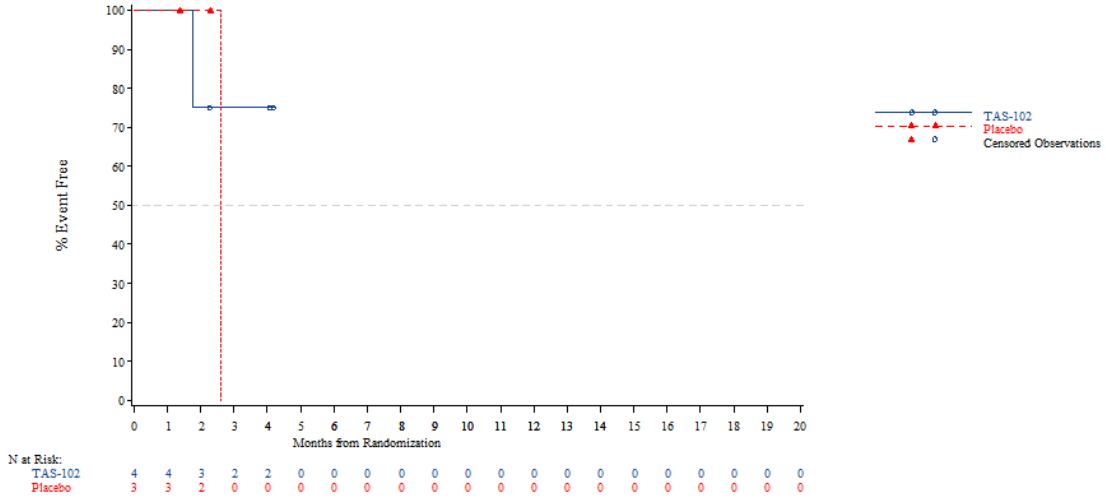


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Infections and infestations
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

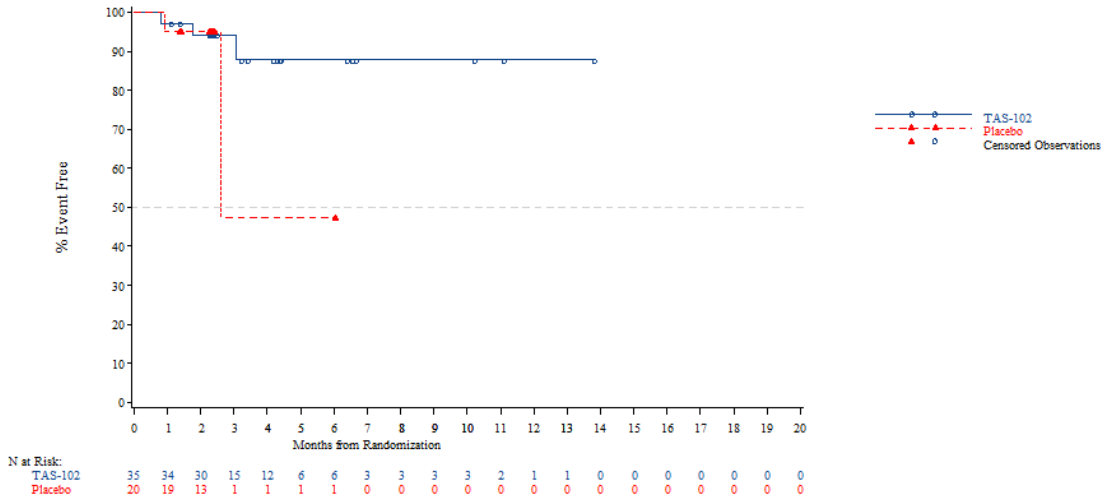
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Infections and infestations
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

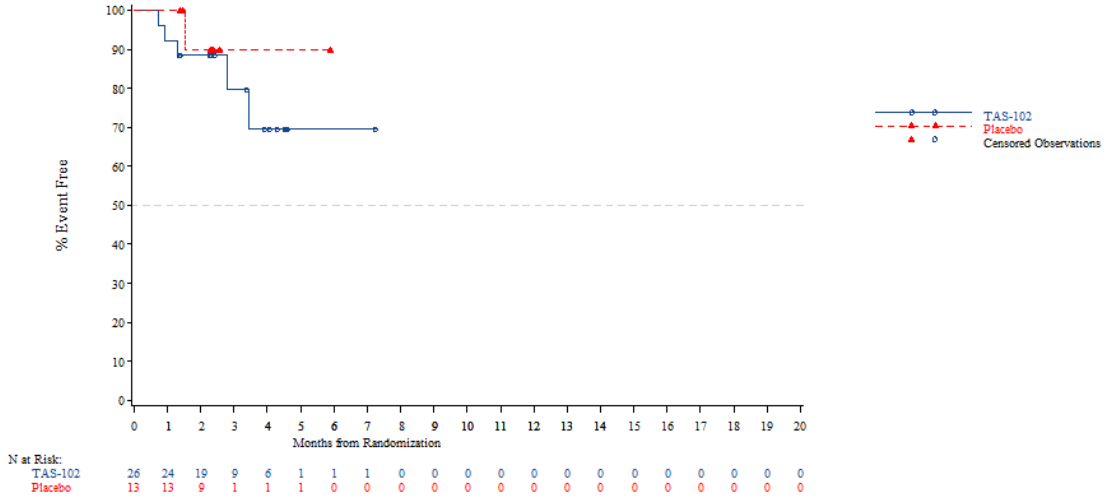


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Infections and infestations
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

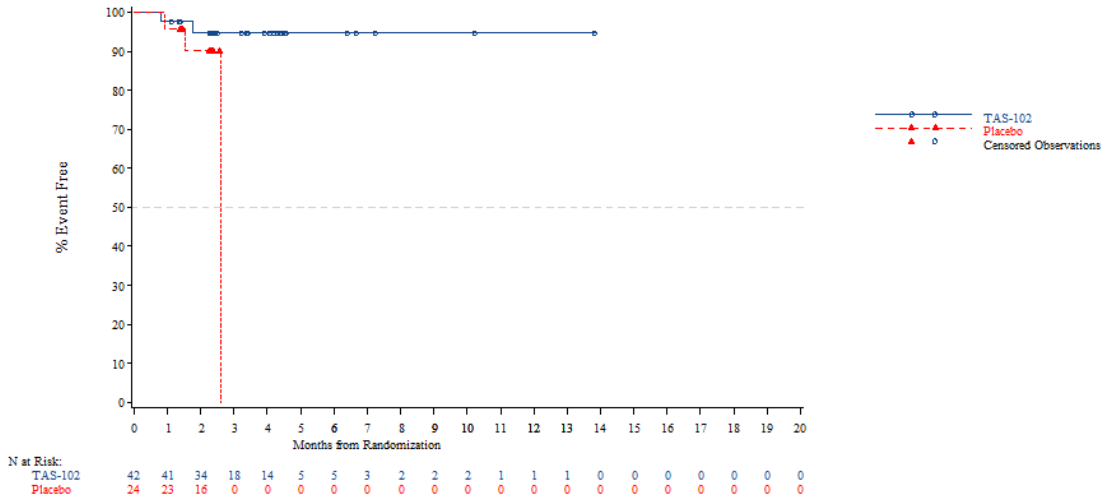
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Infections and infestations
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

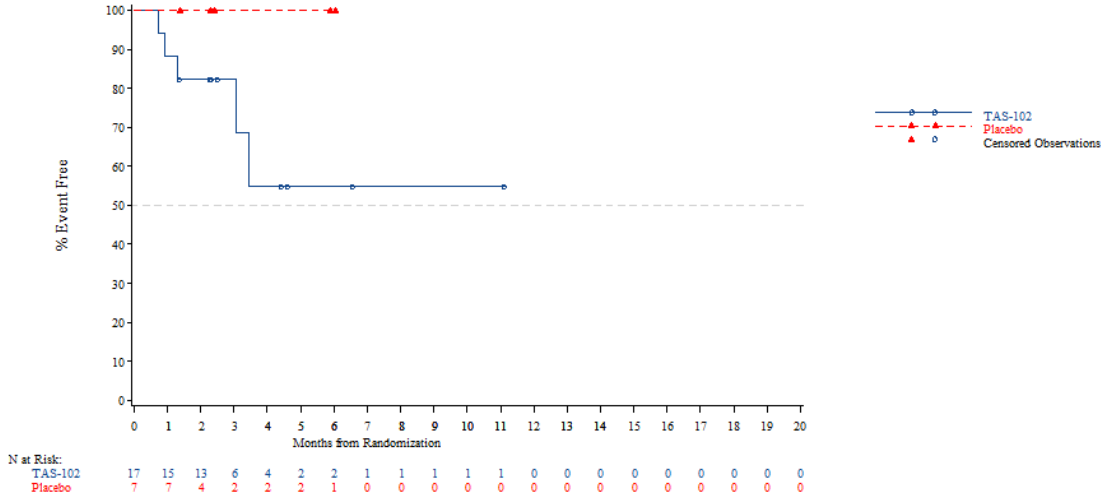


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Infections and infestations
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

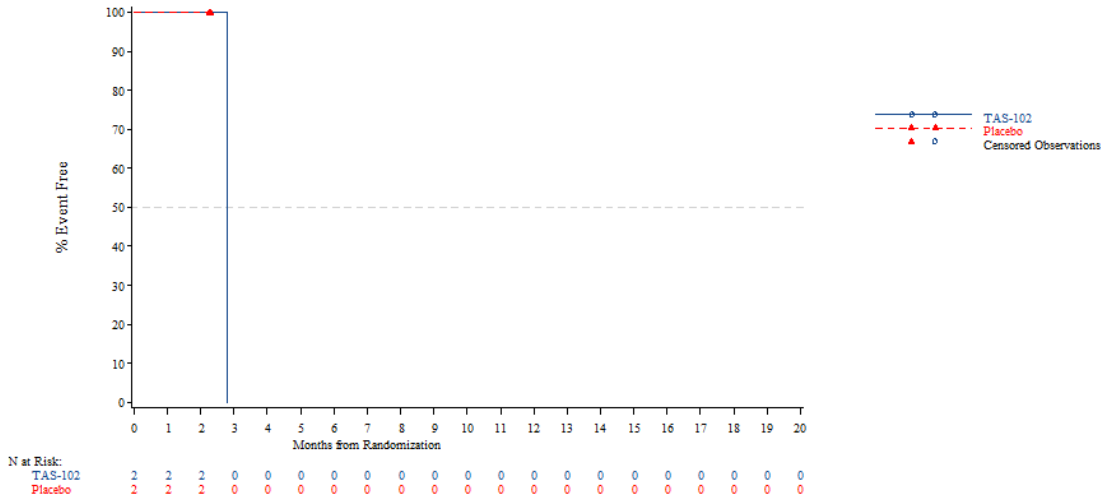
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Infections and infestations
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

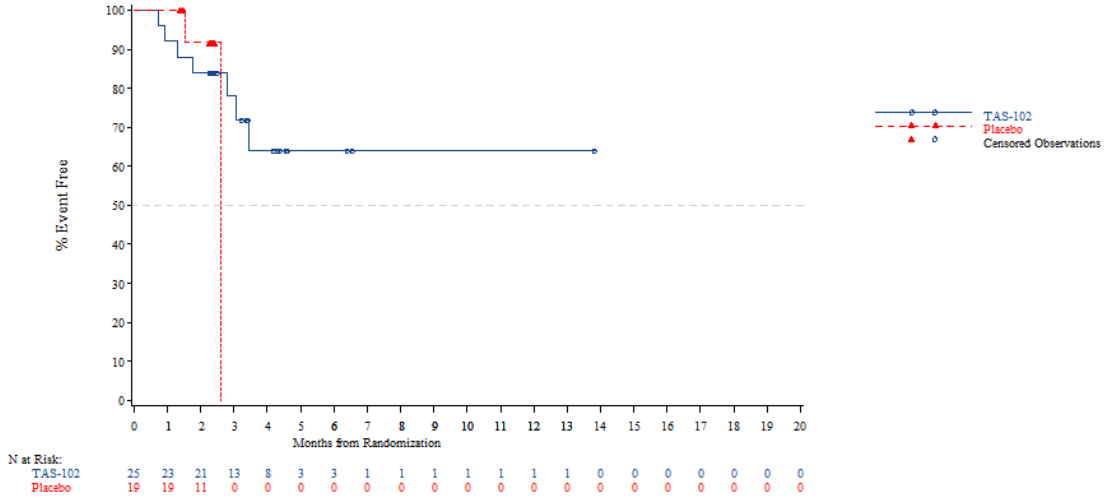


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Infections and infestations
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

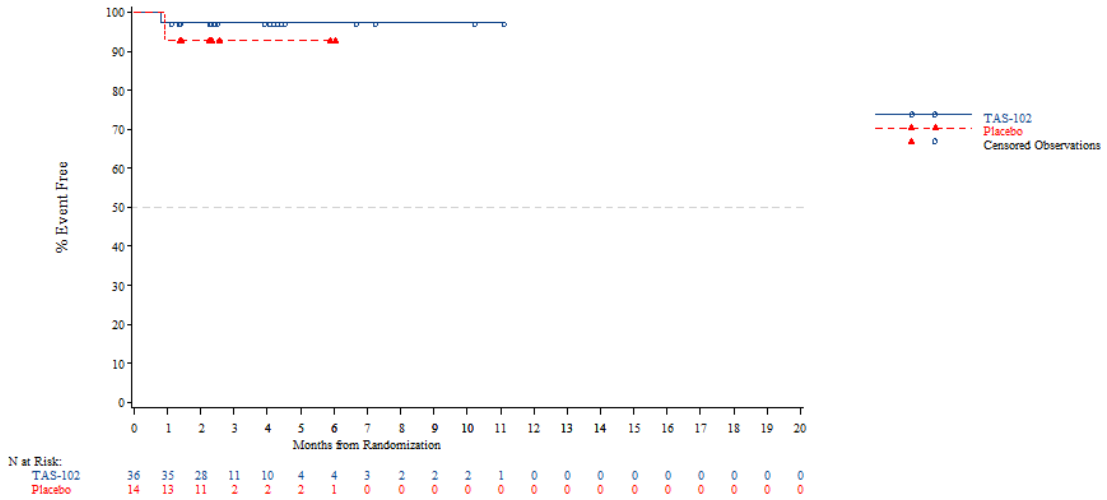
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Infections and infestations
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

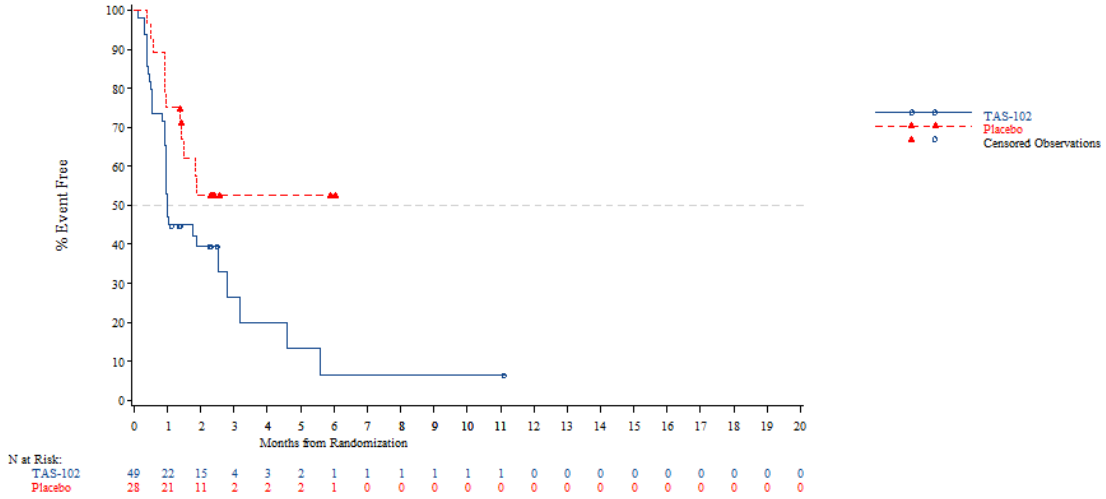


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Infections and infestations
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

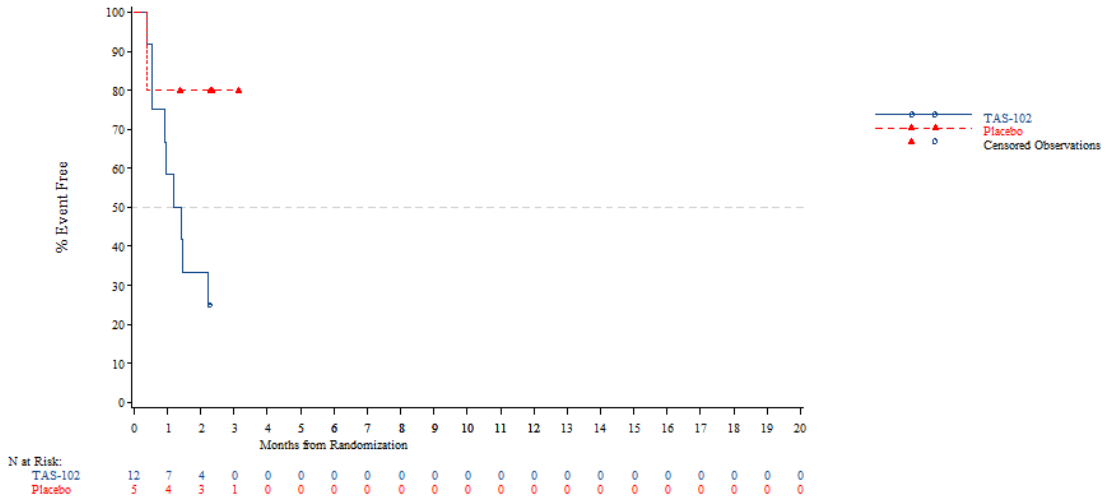
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

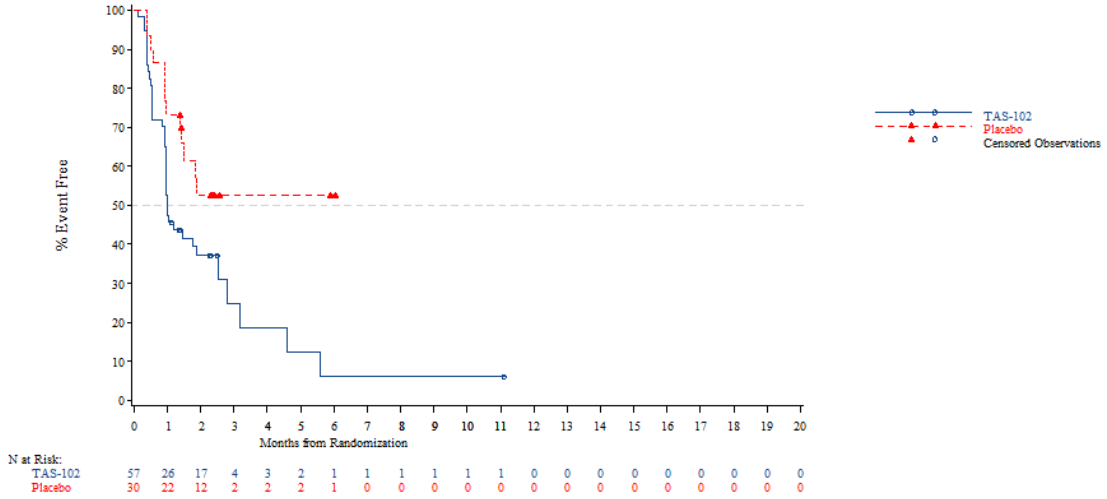


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

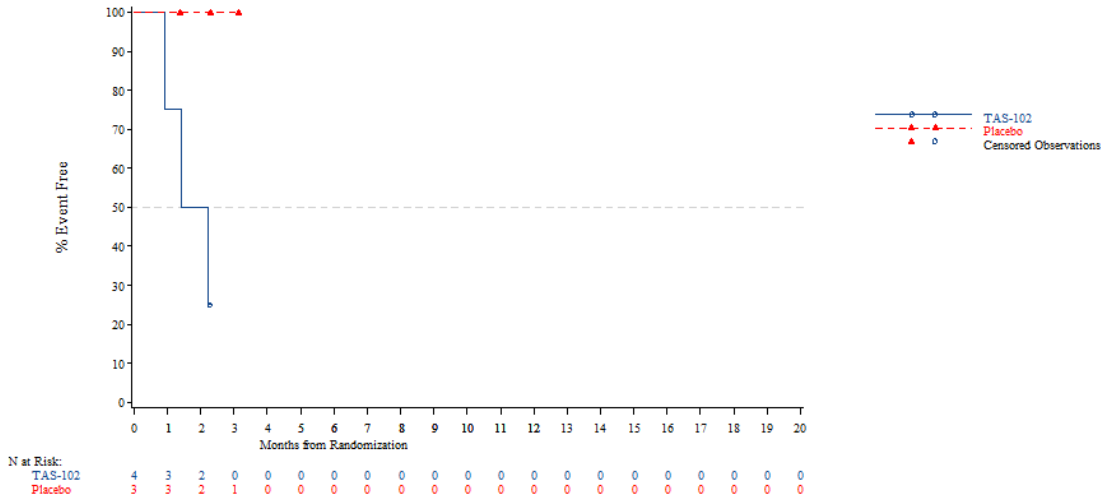
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

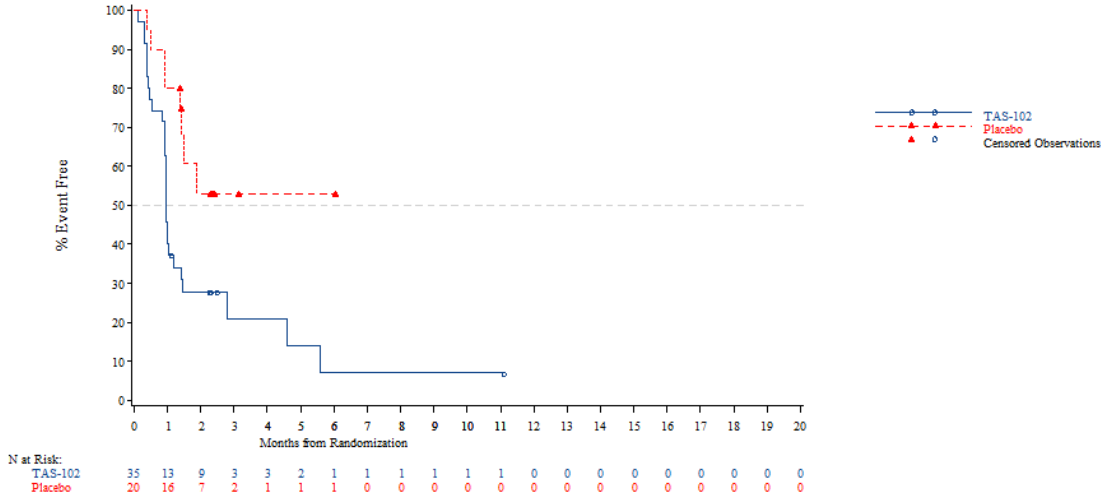


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

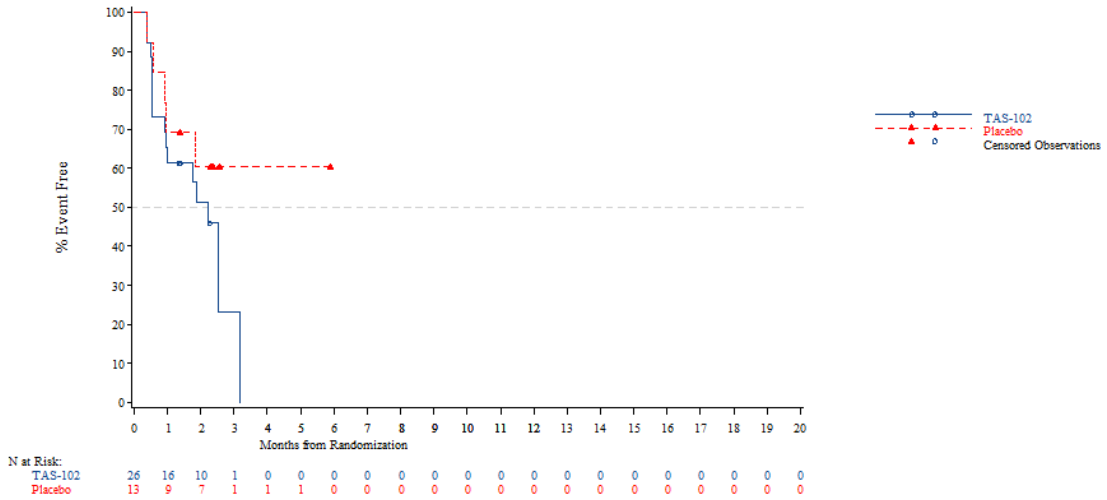
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

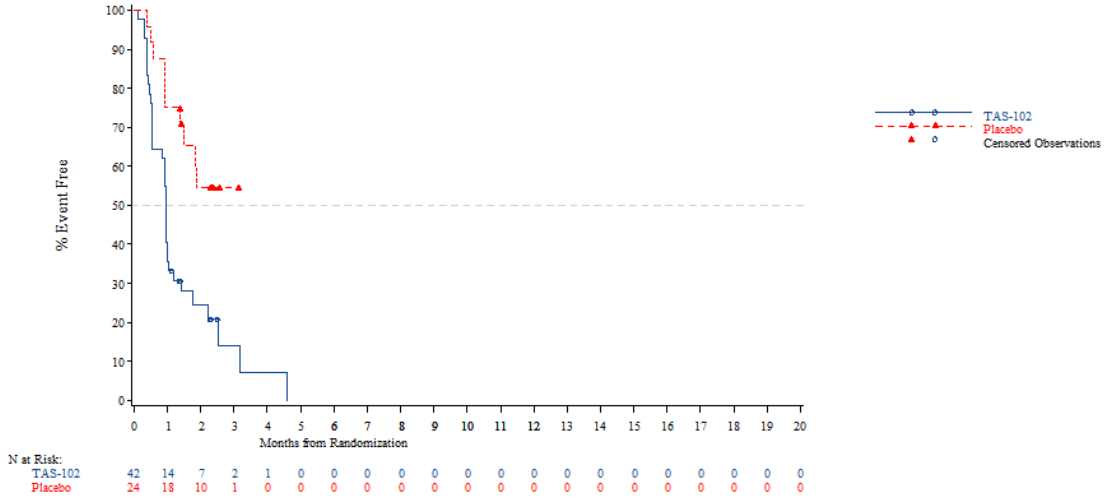


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

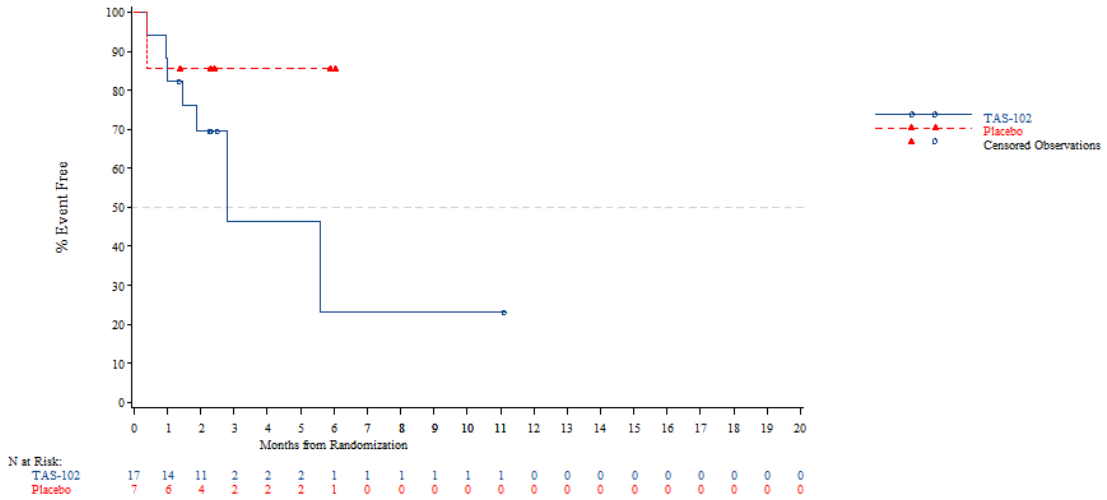
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

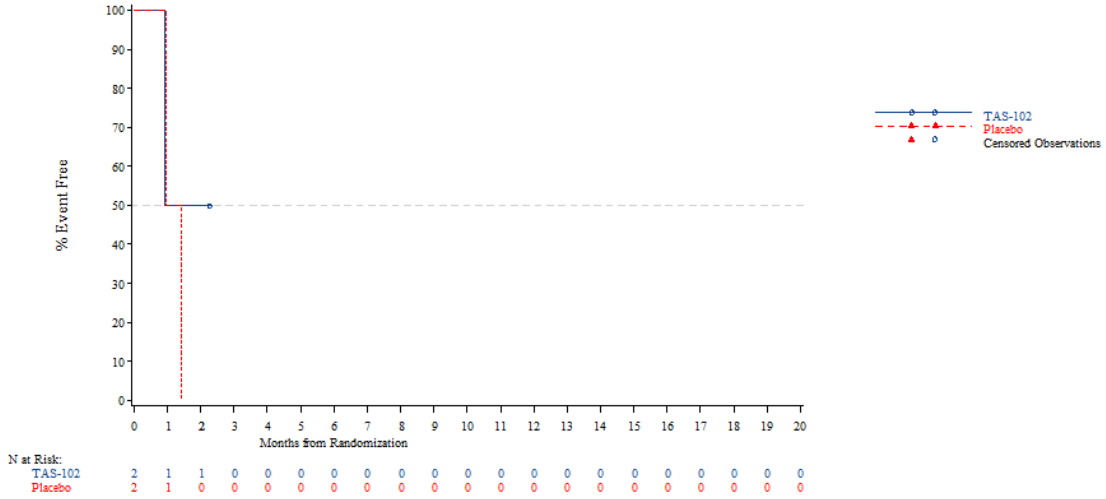


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

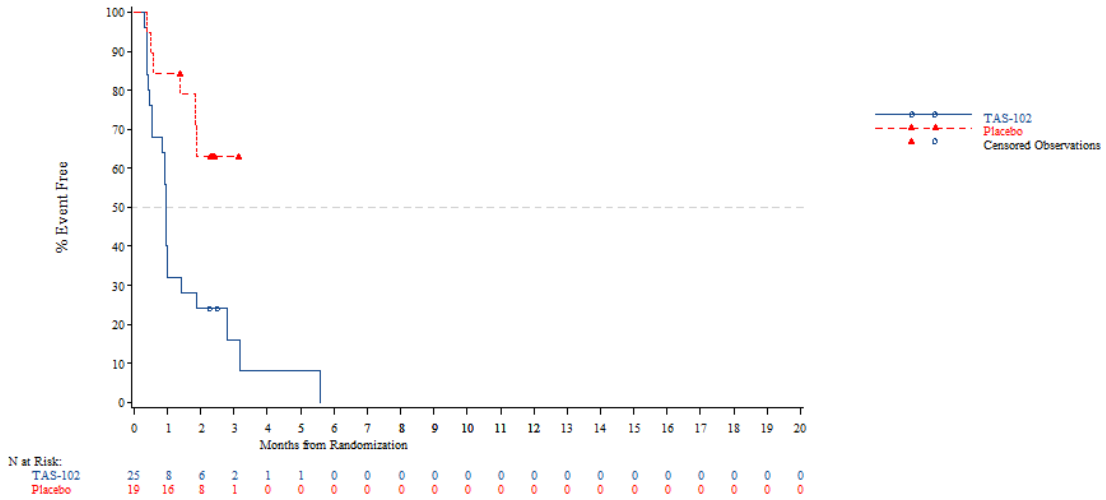
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

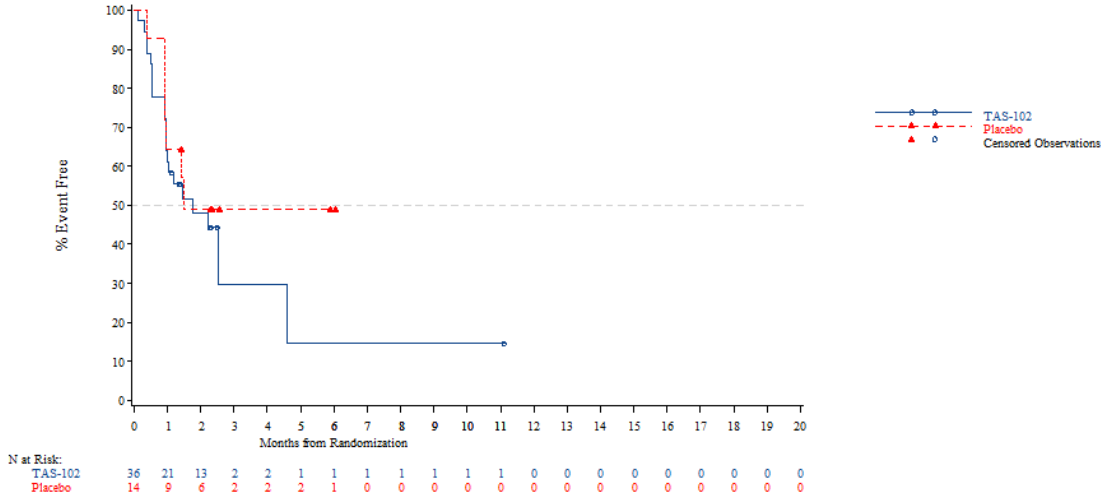


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

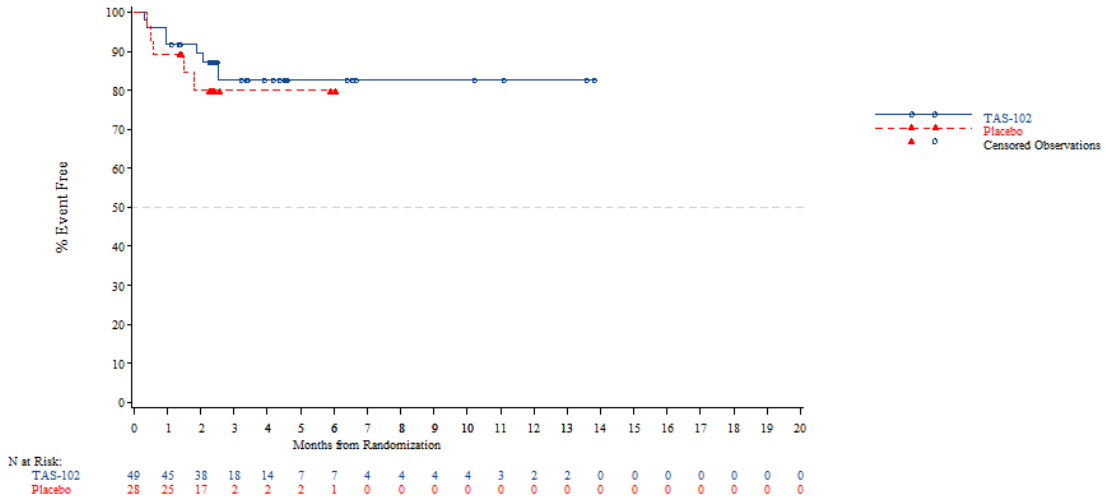
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

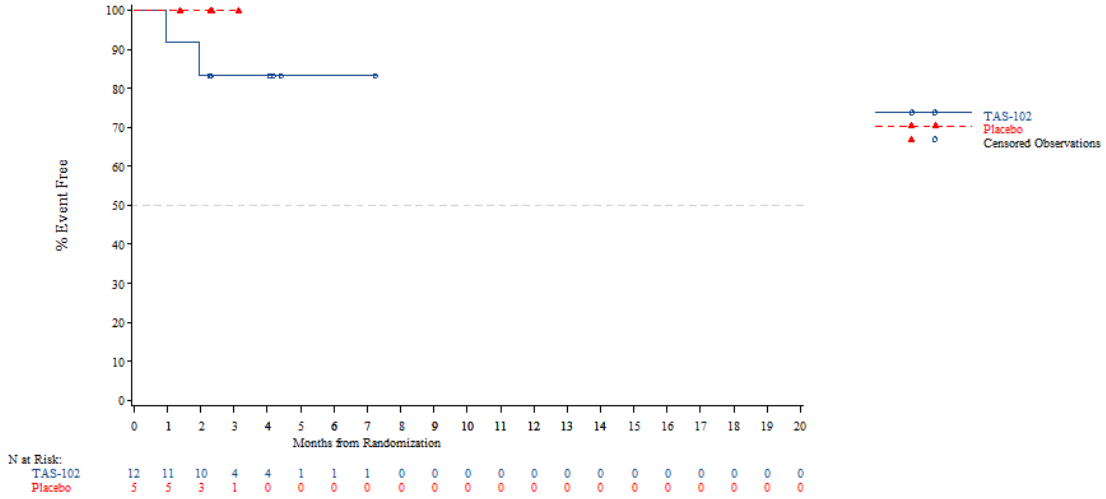


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

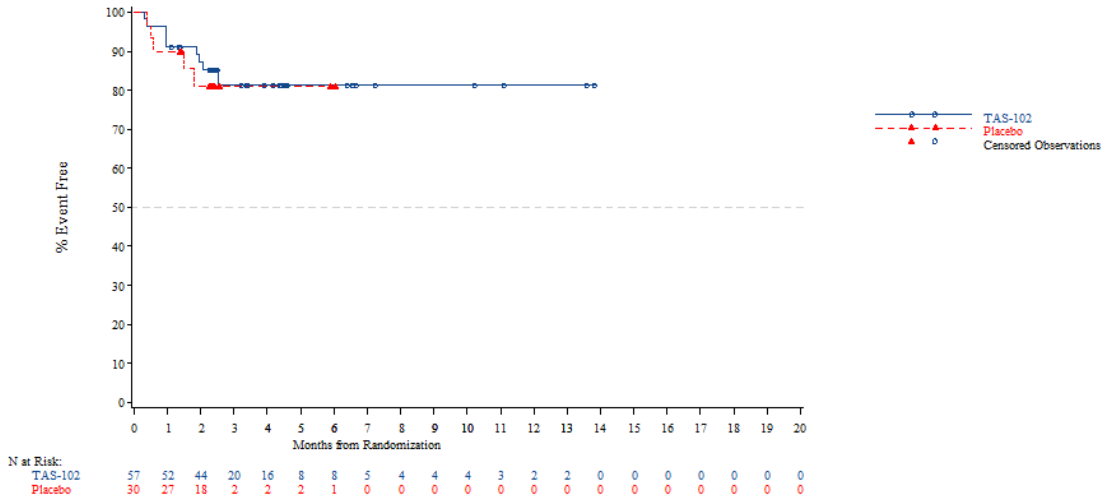
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

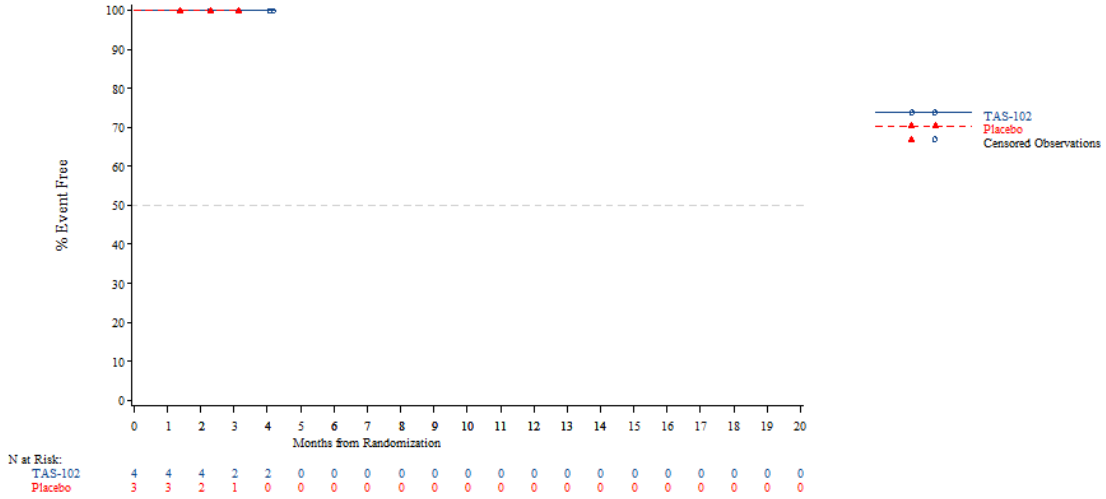


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

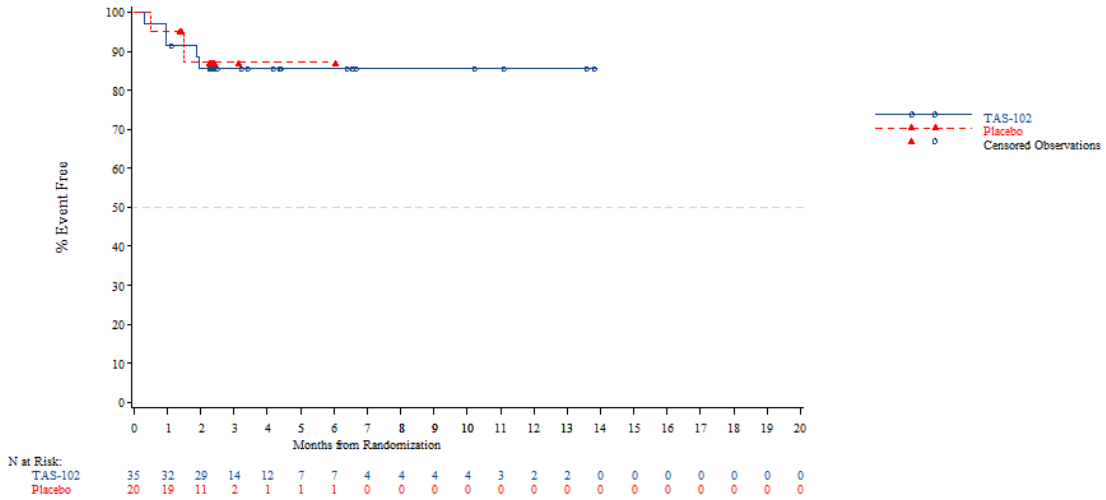
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

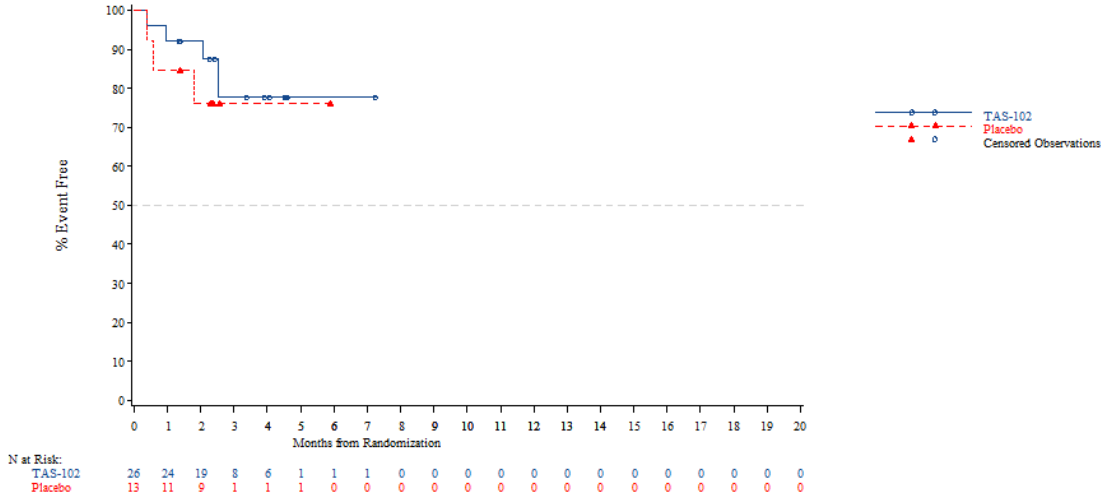


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

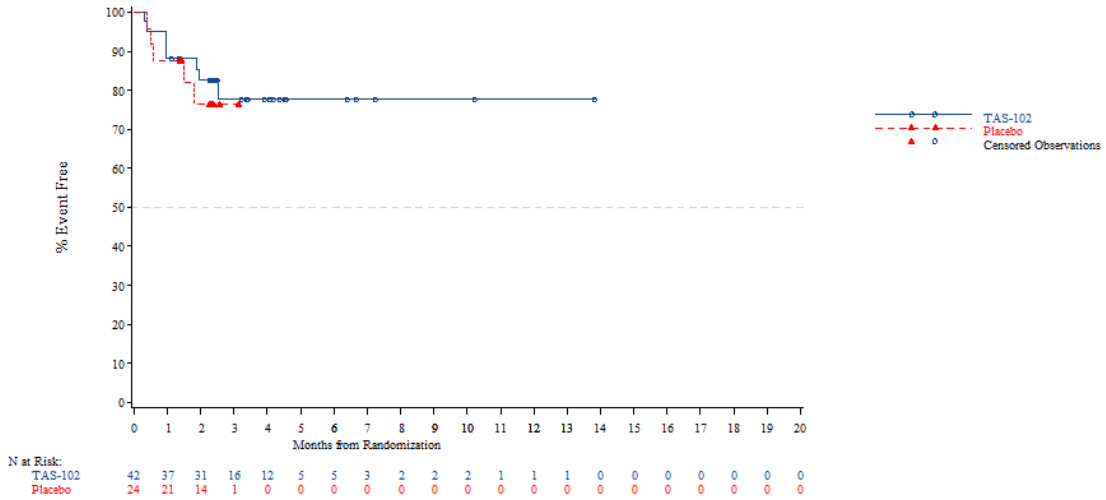
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

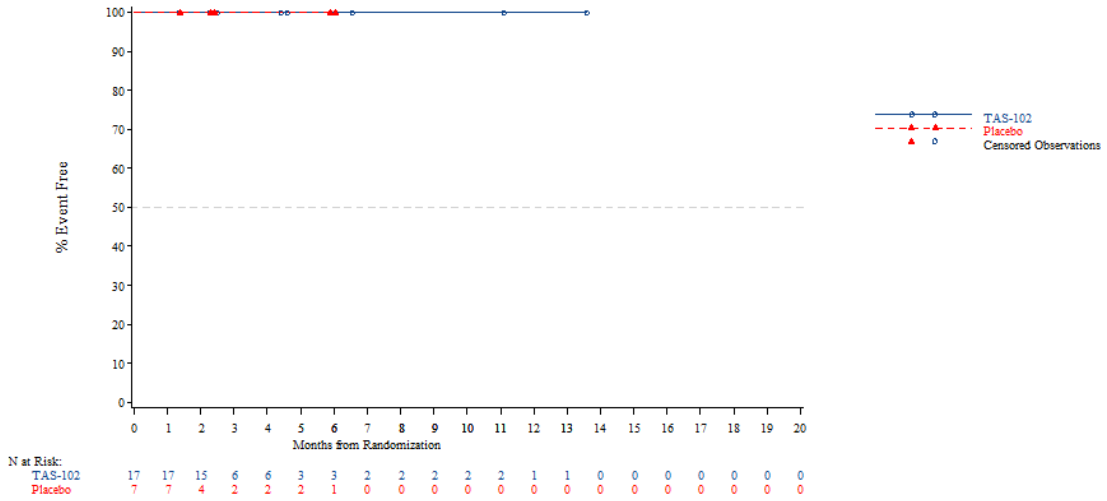


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

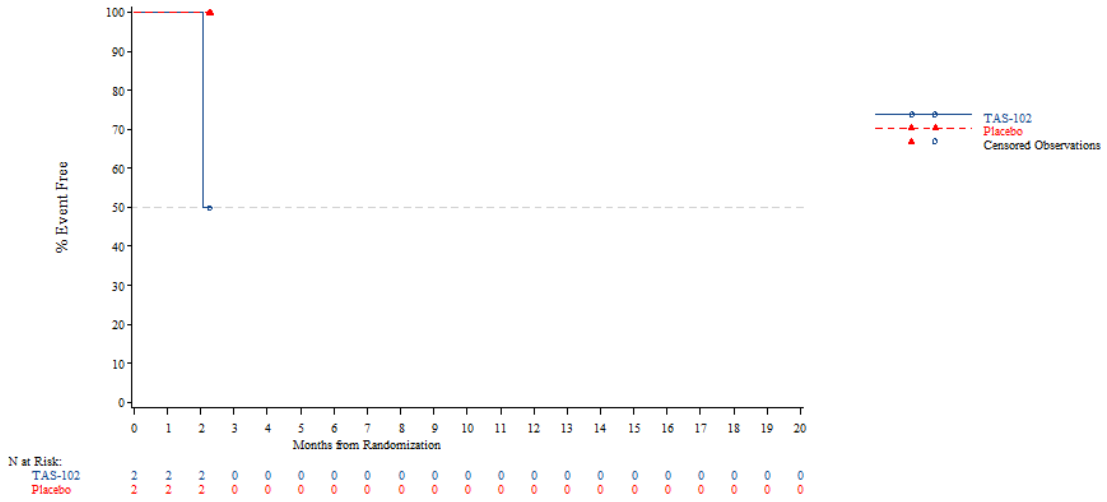
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

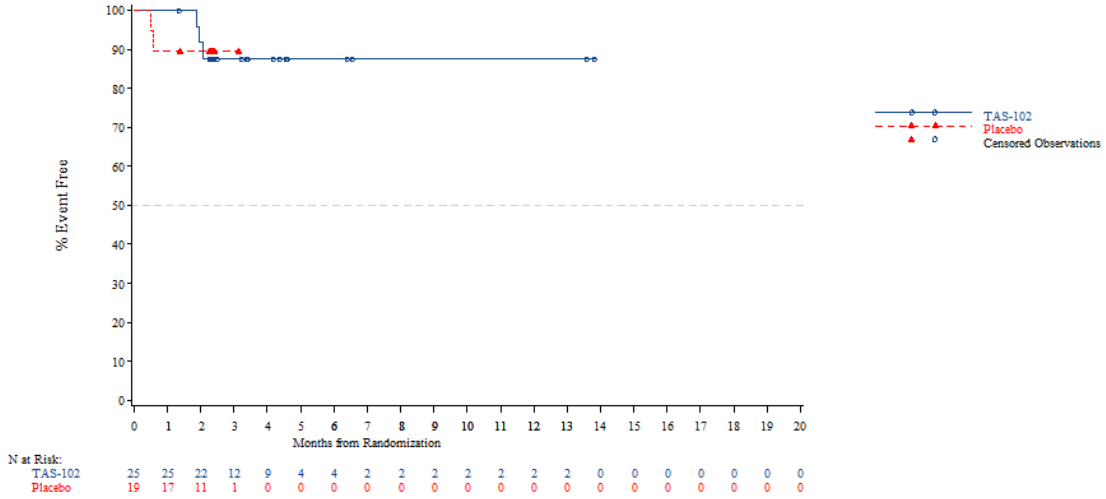


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

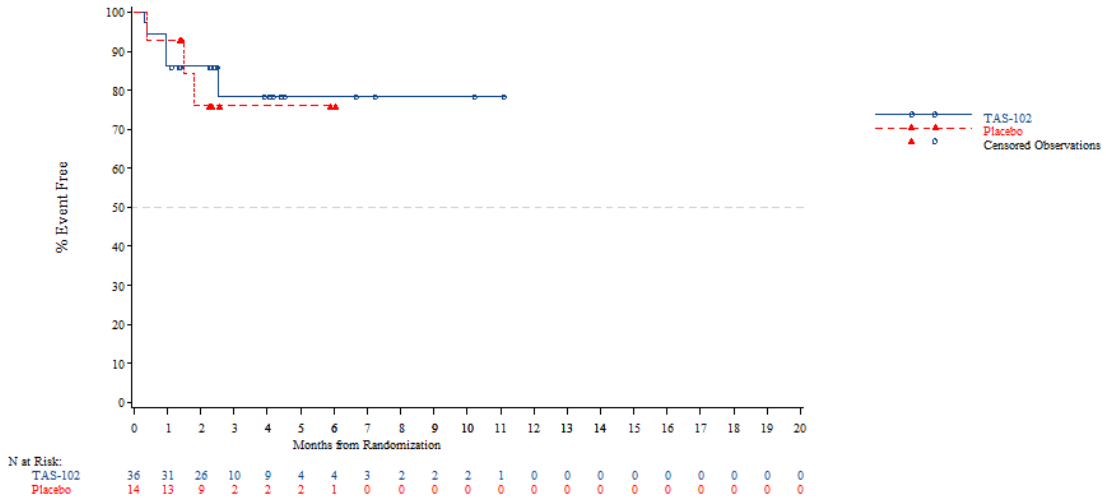
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

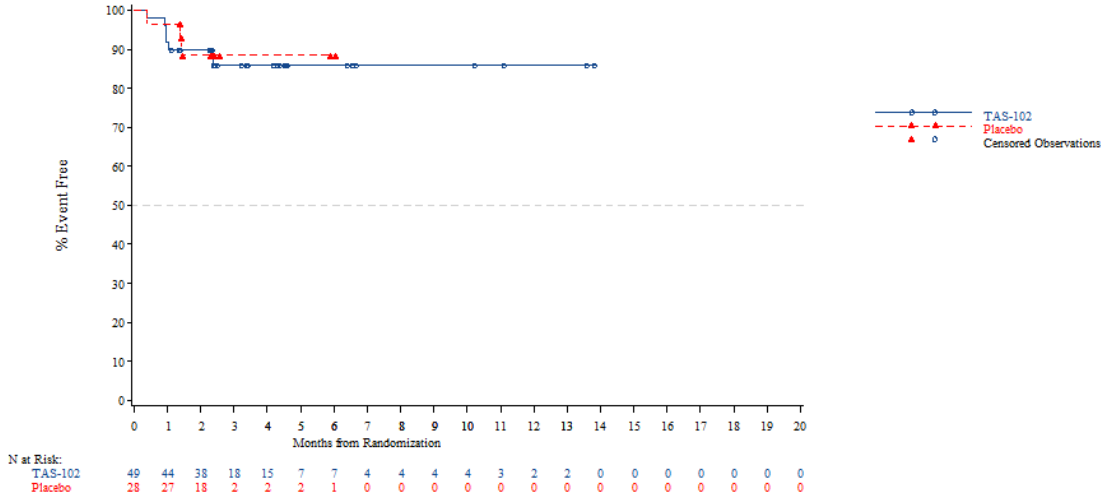


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

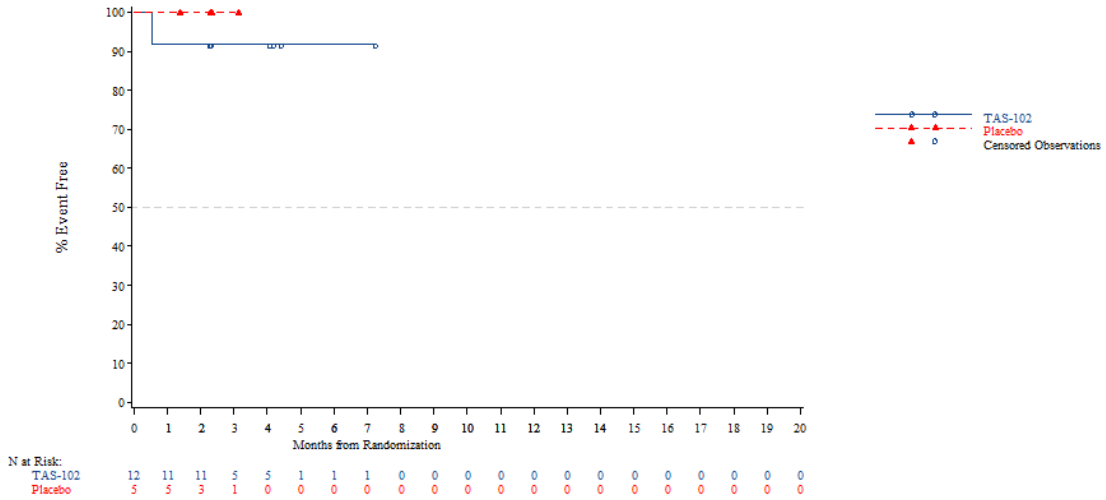
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

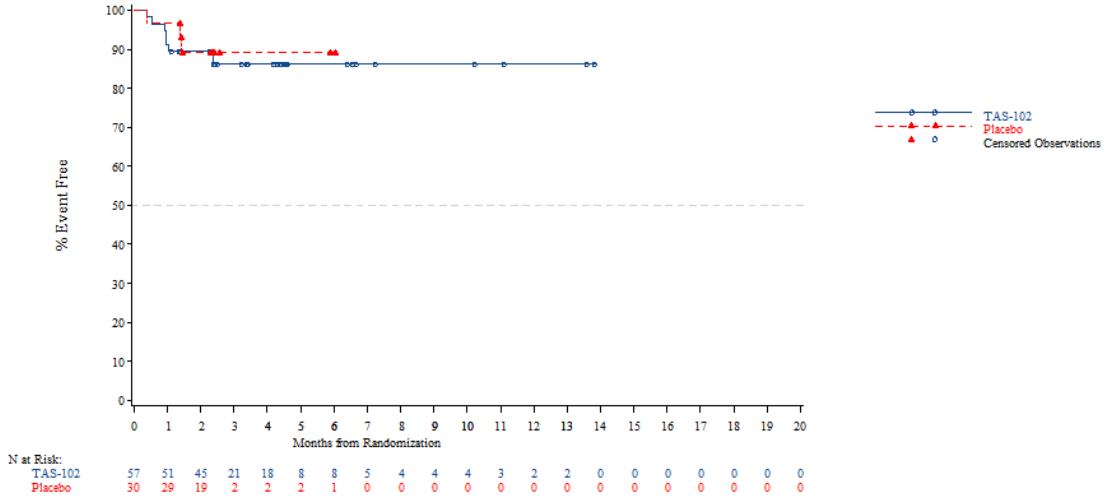


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

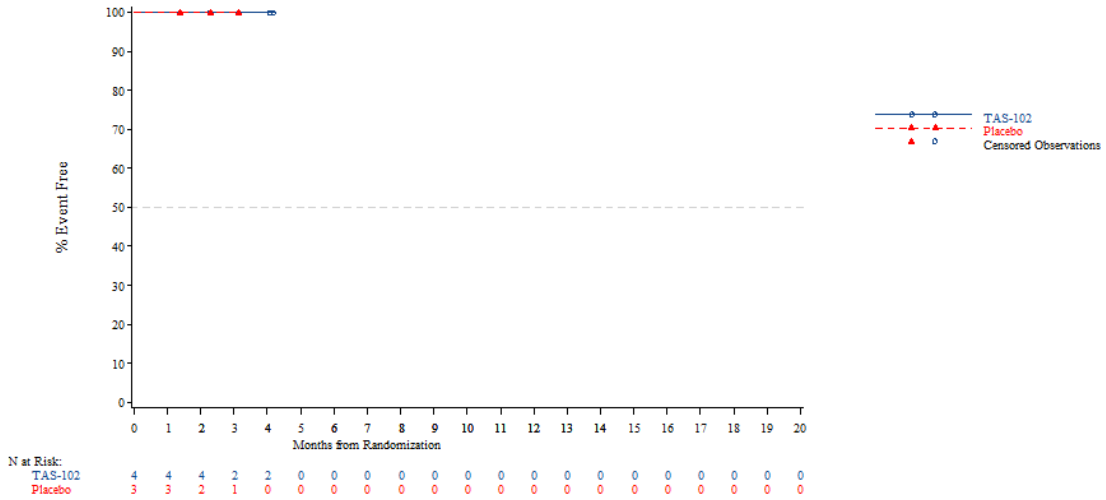
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

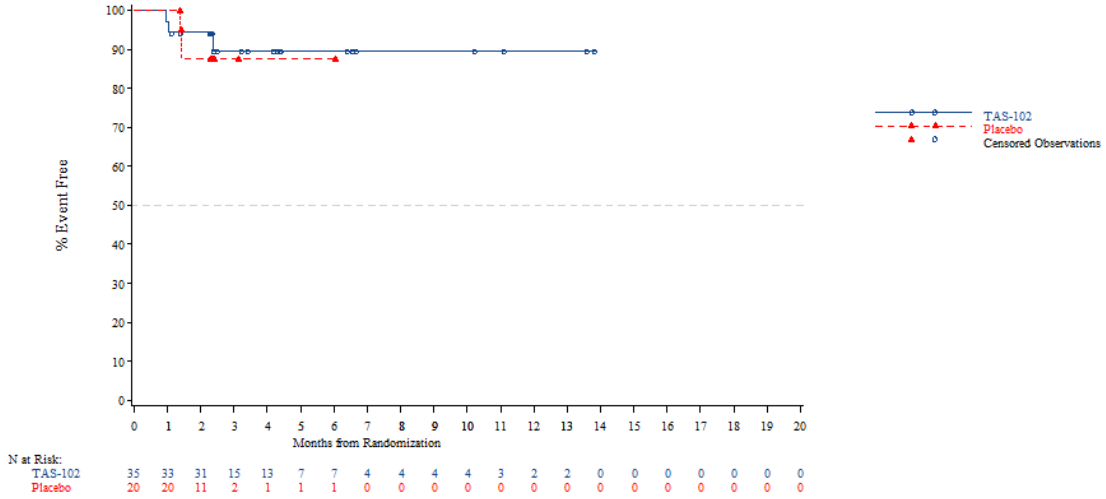


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

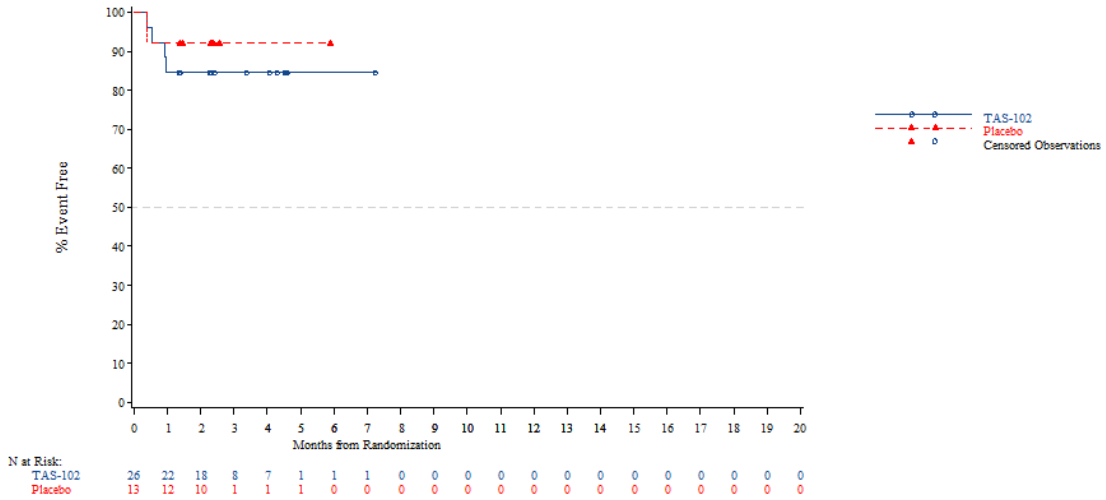
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

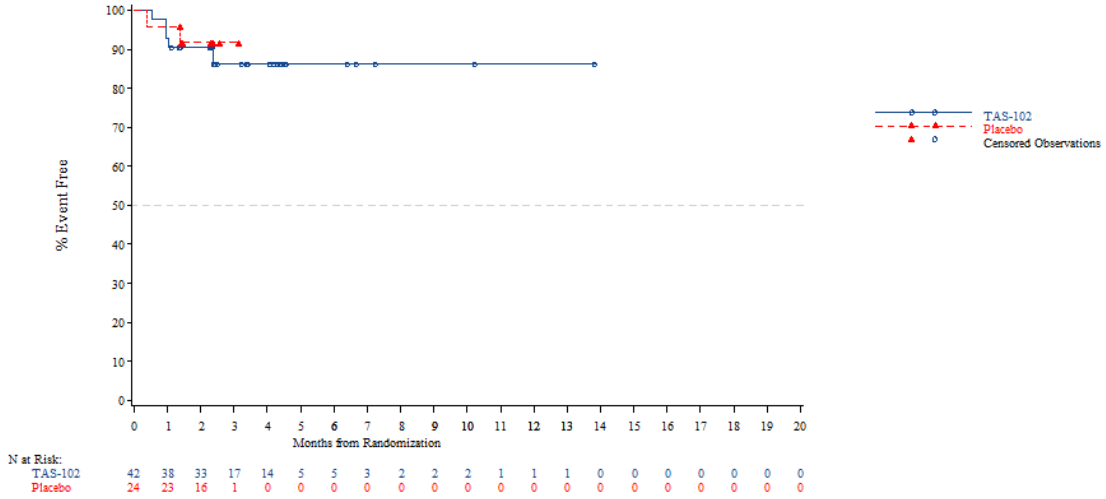


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

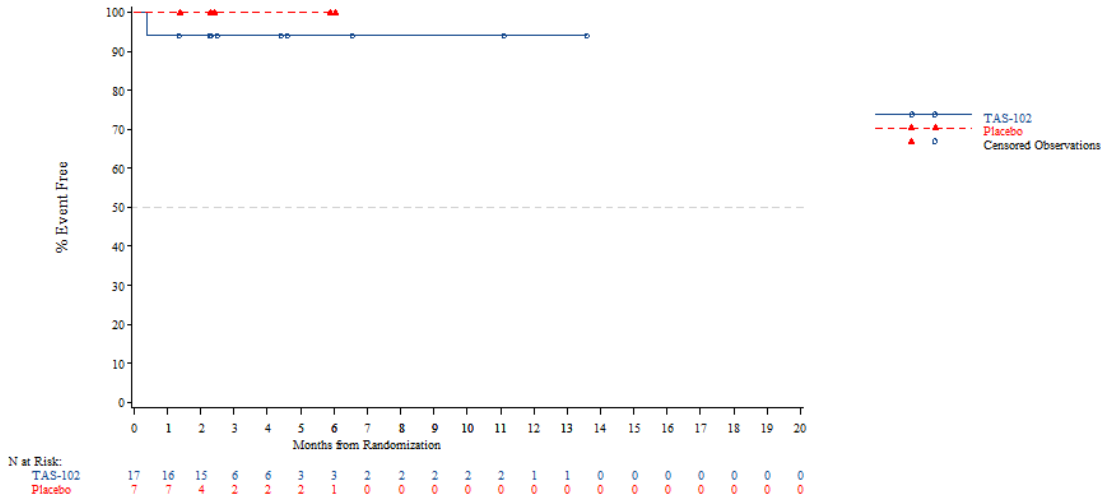
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

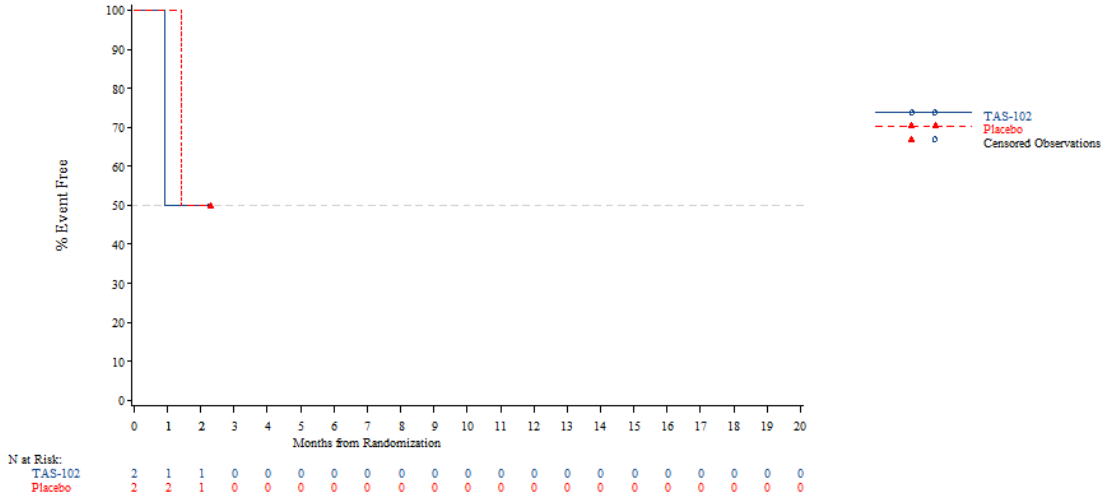


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

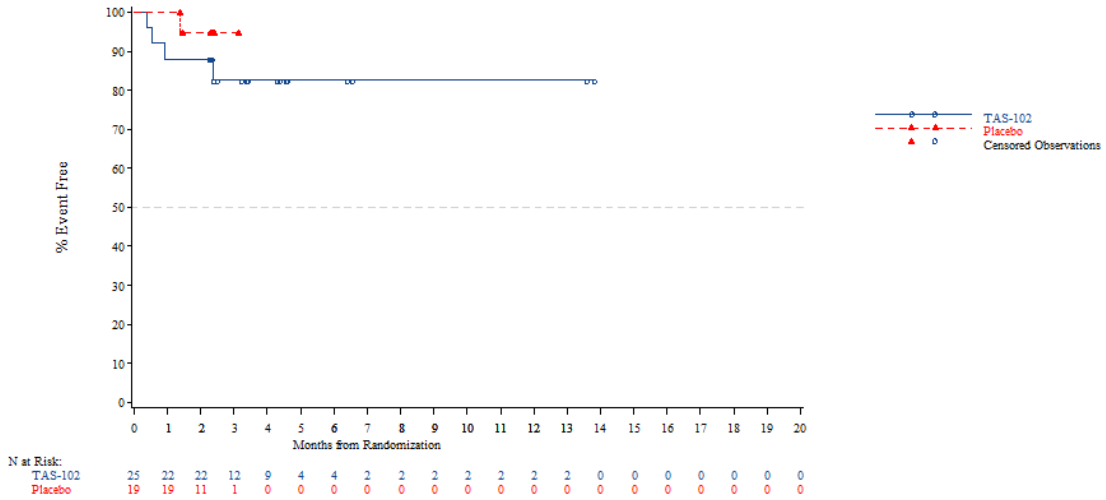
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

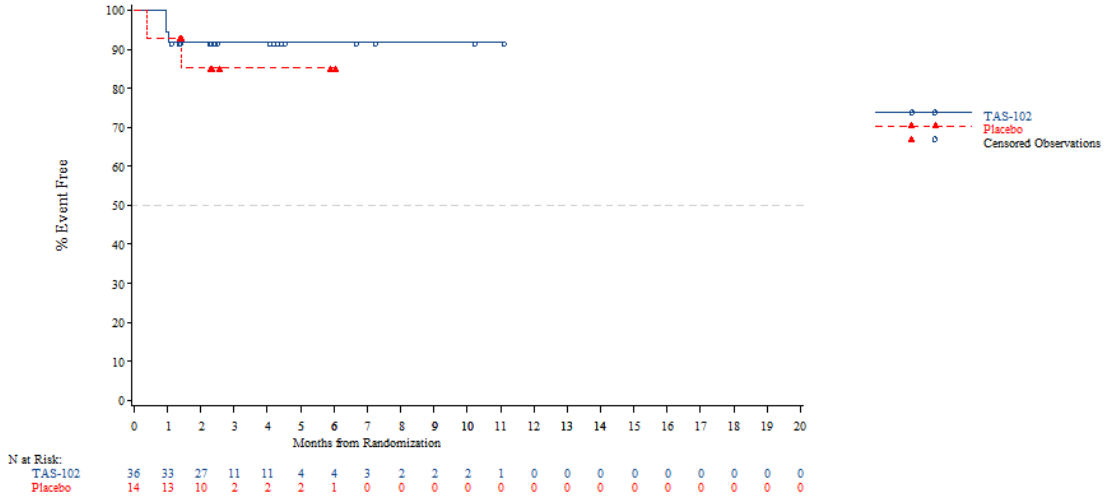


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

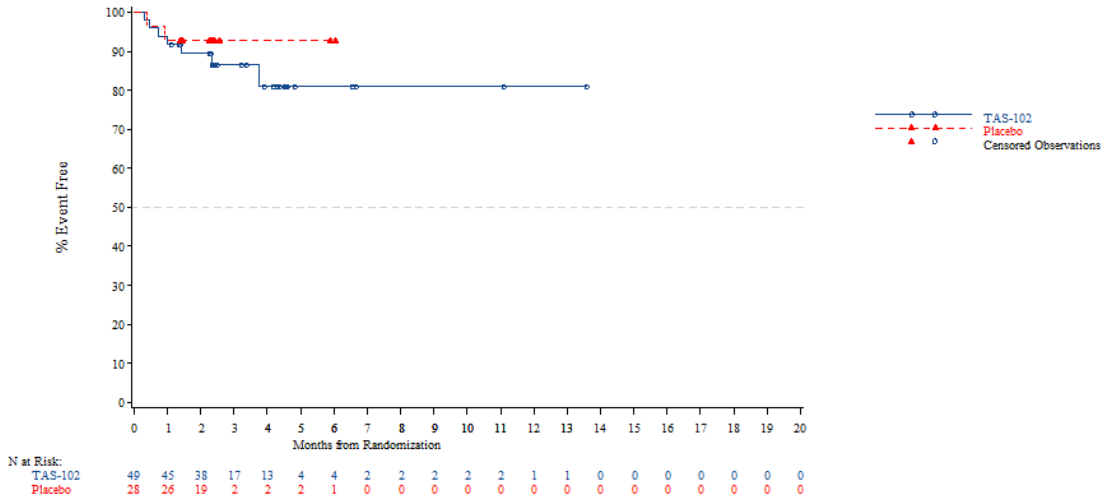
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

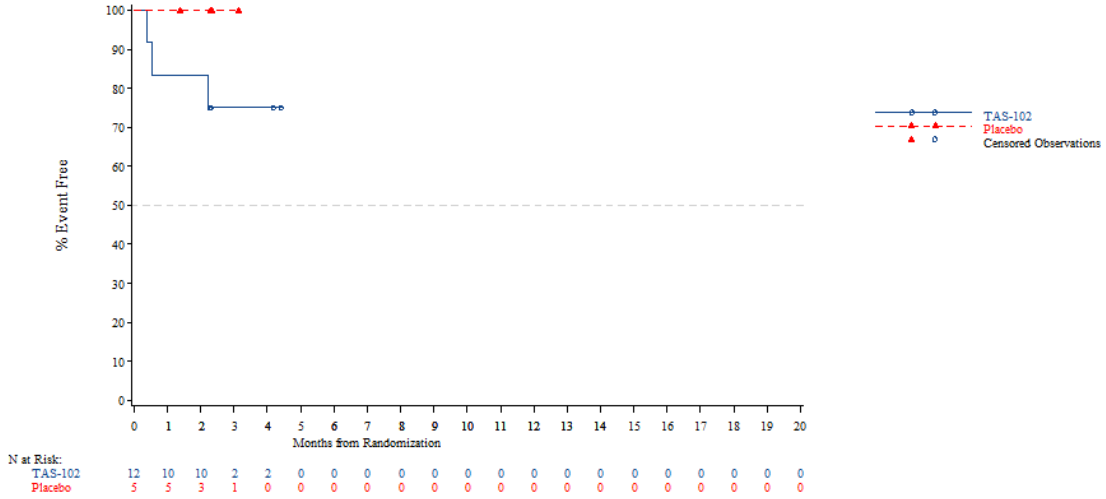


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

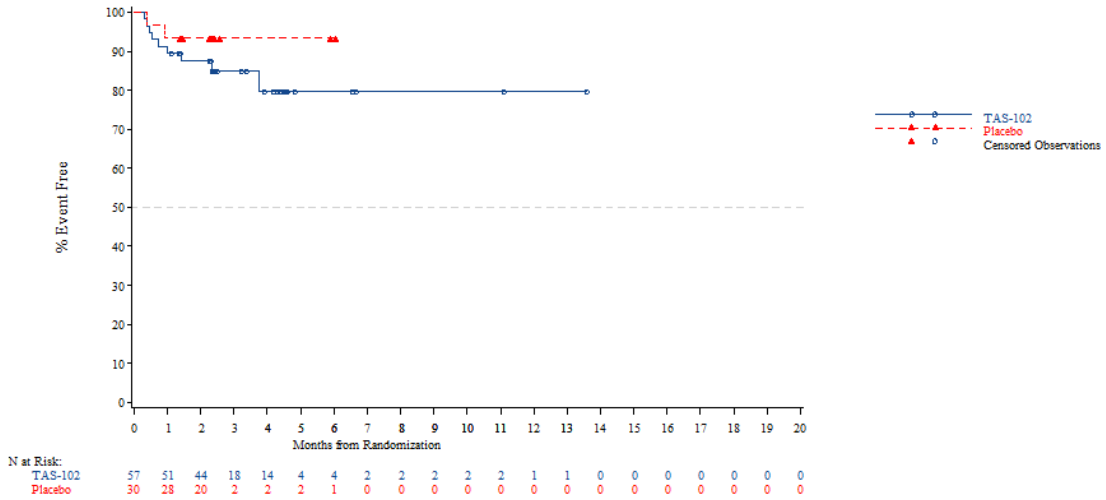
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

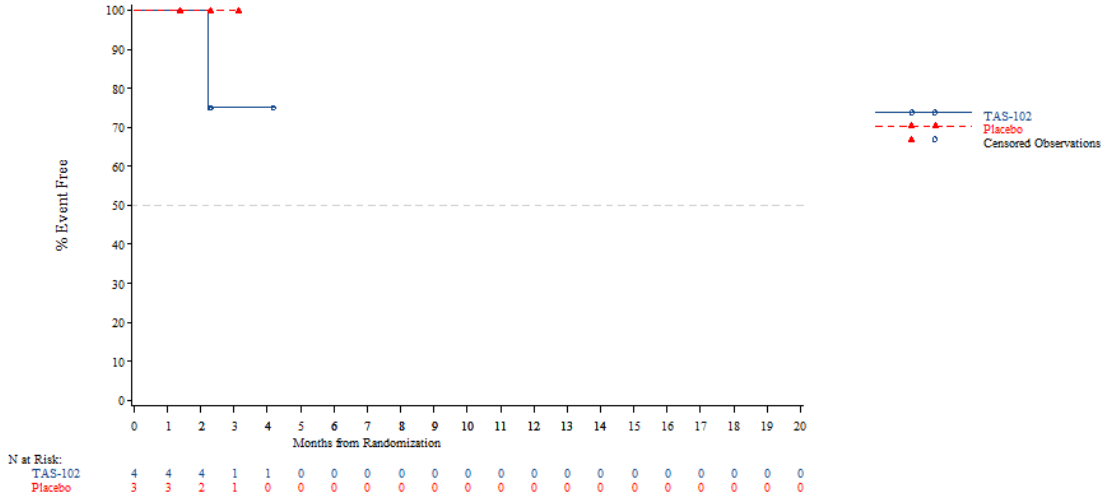


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

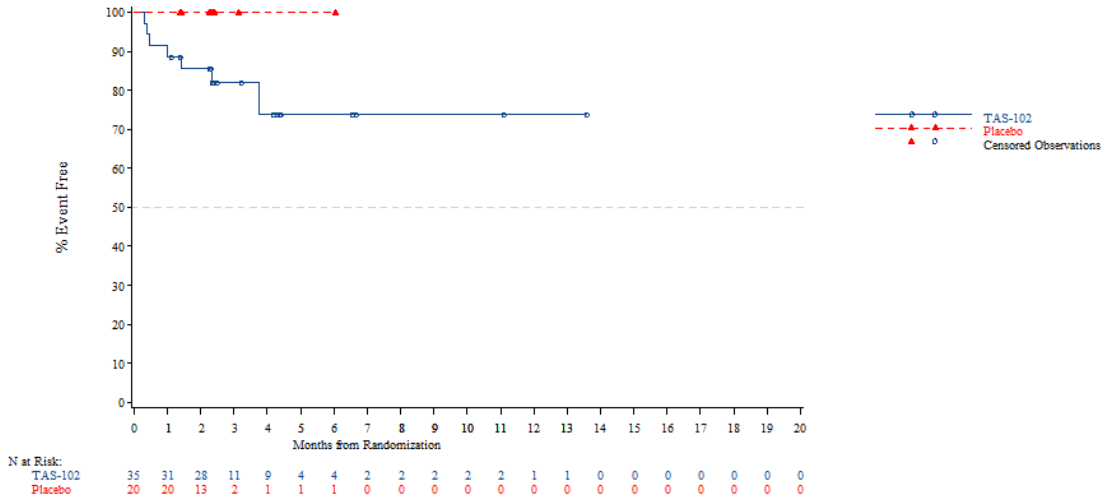
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

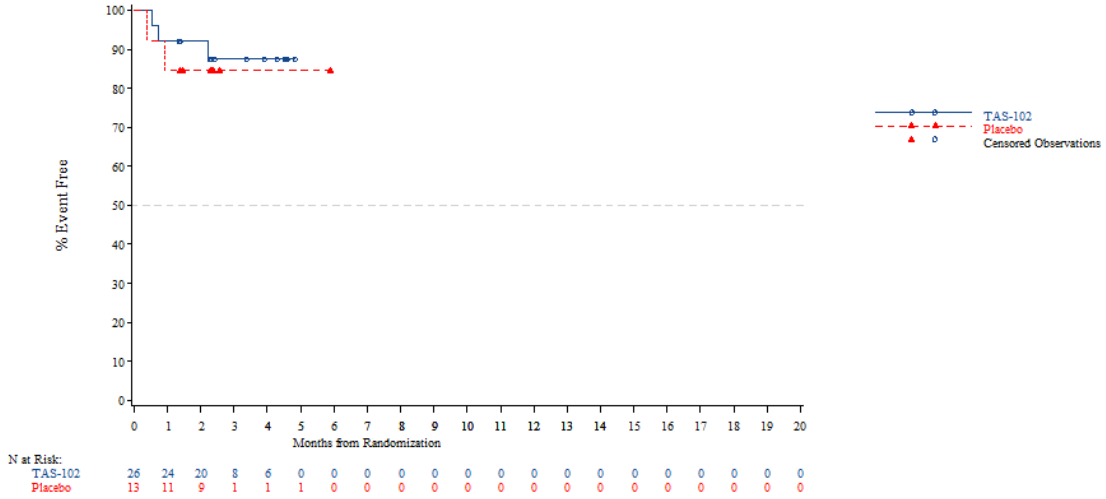


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

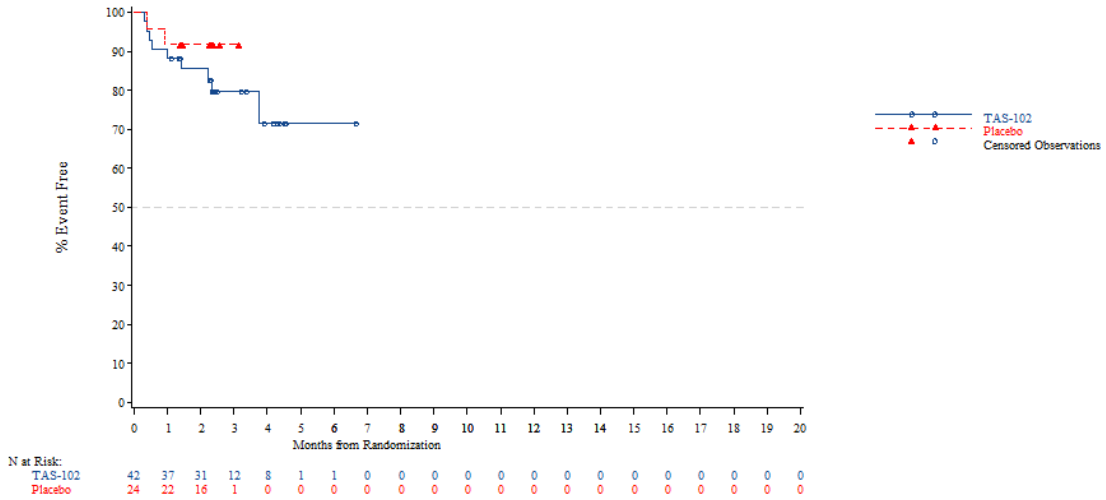
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

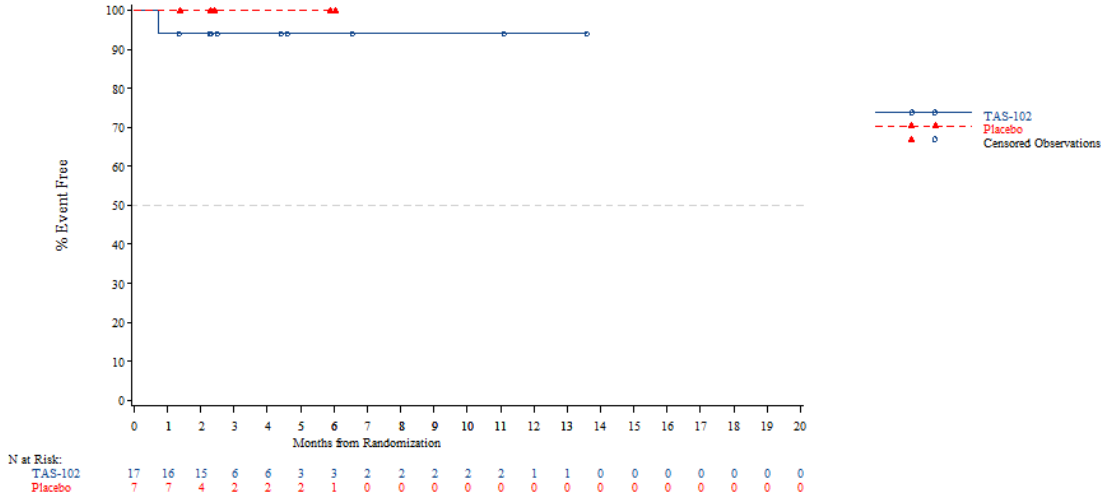


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

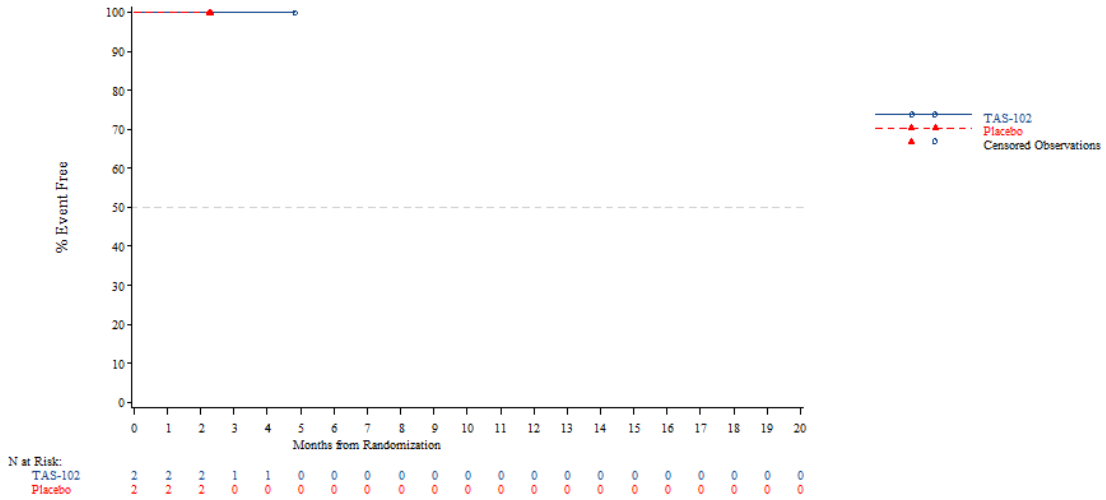
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

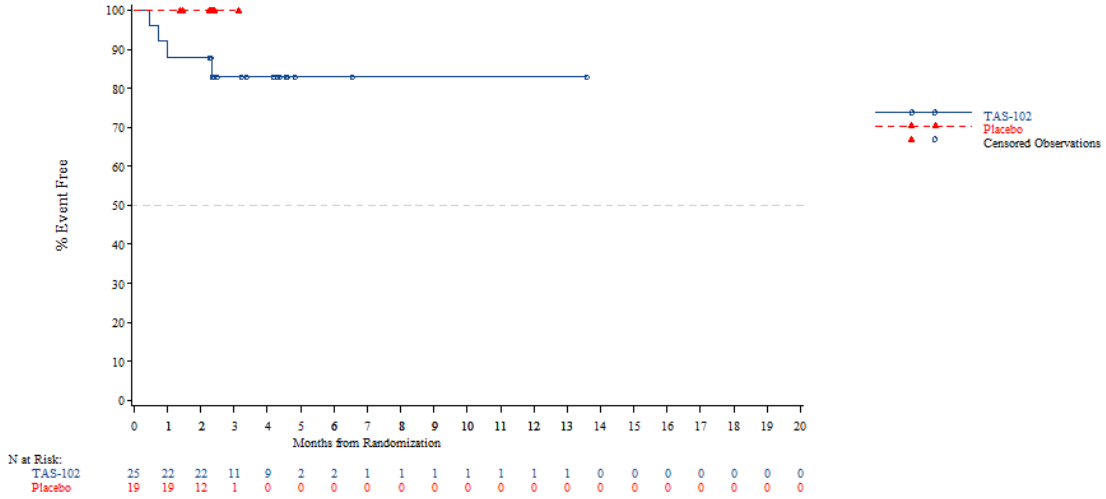


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

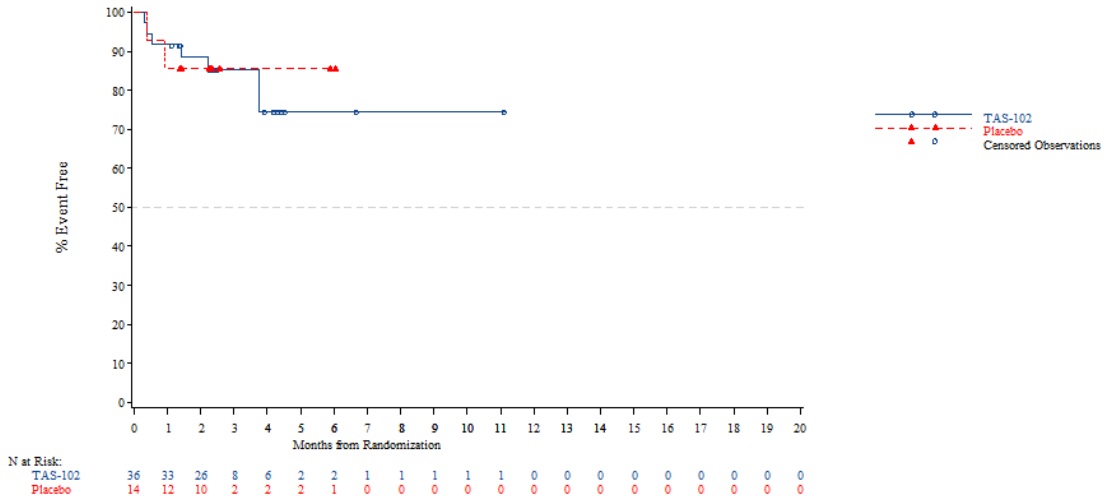
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

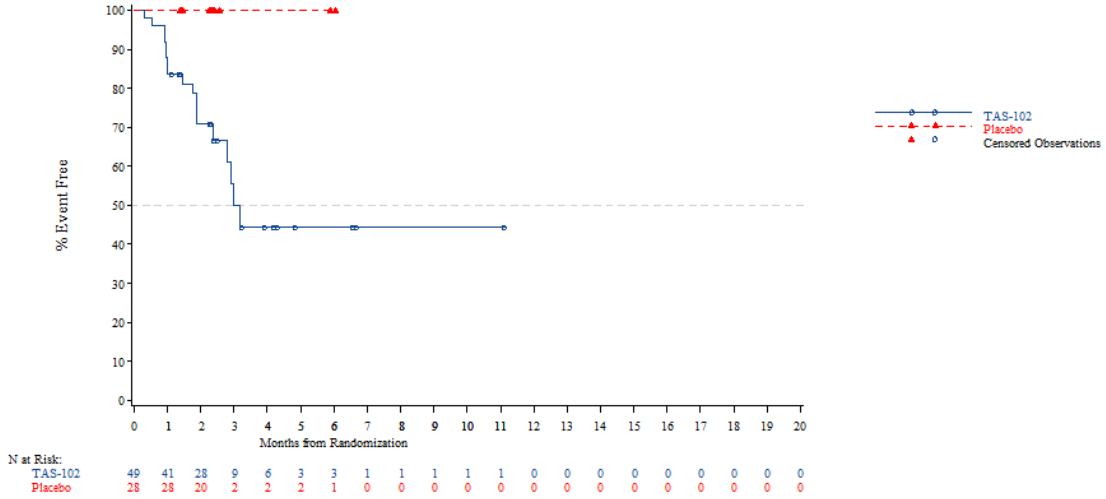


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

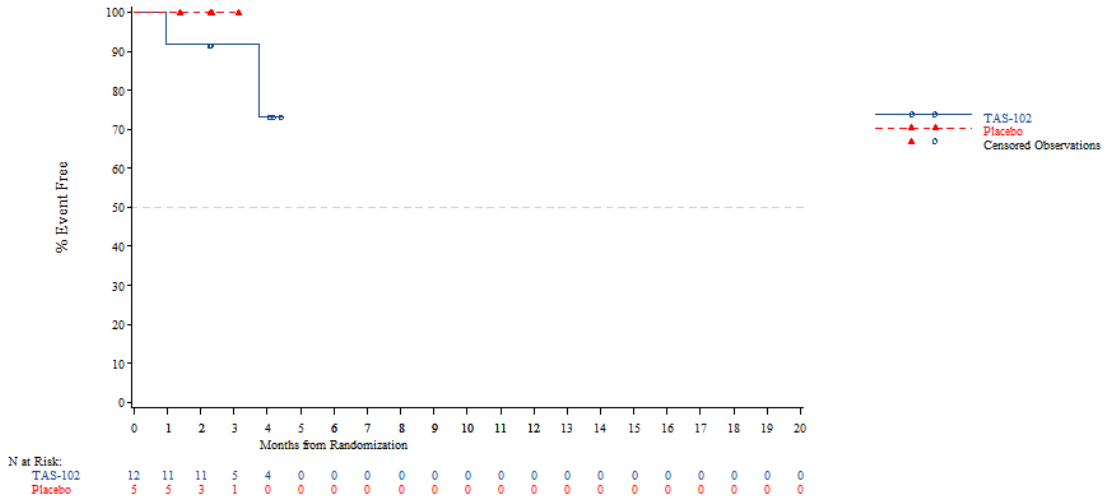
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

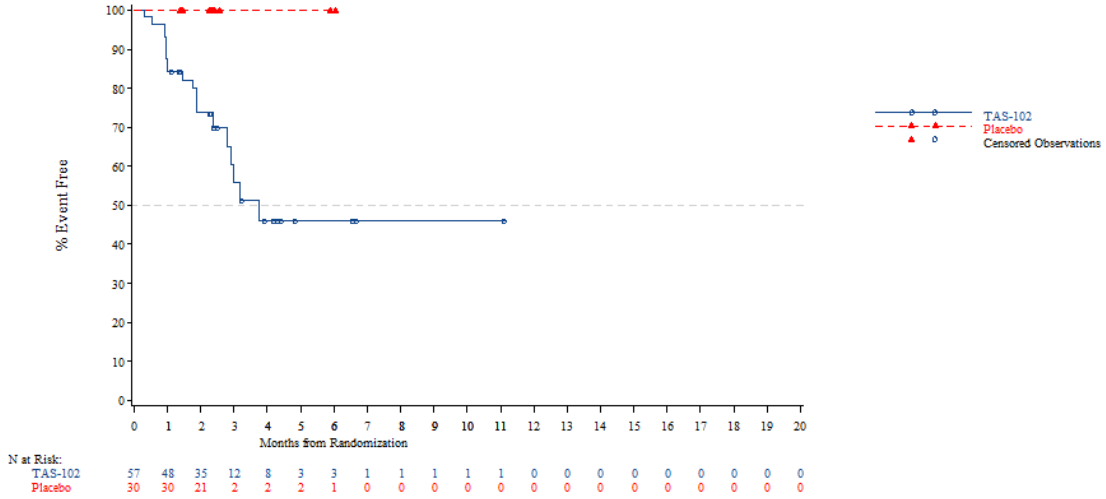


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

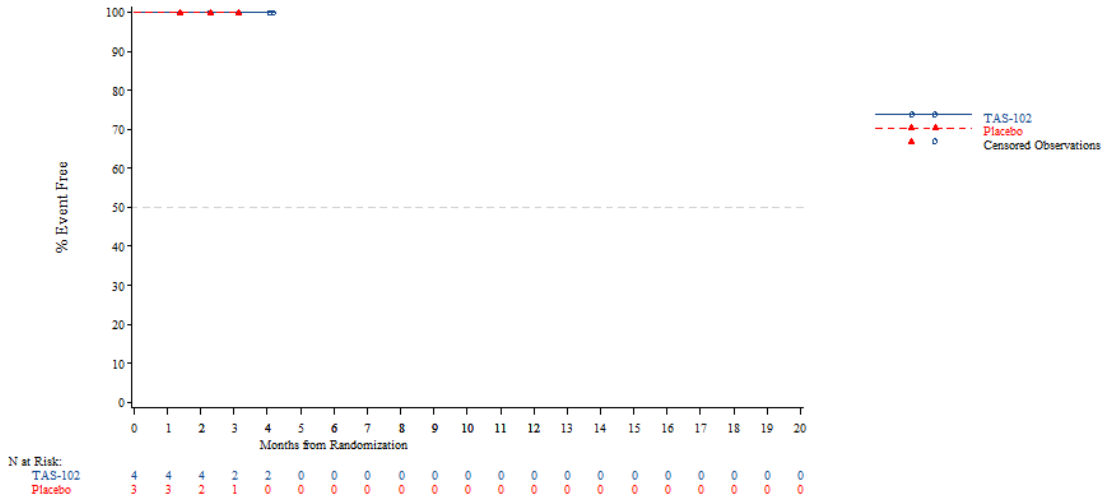
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

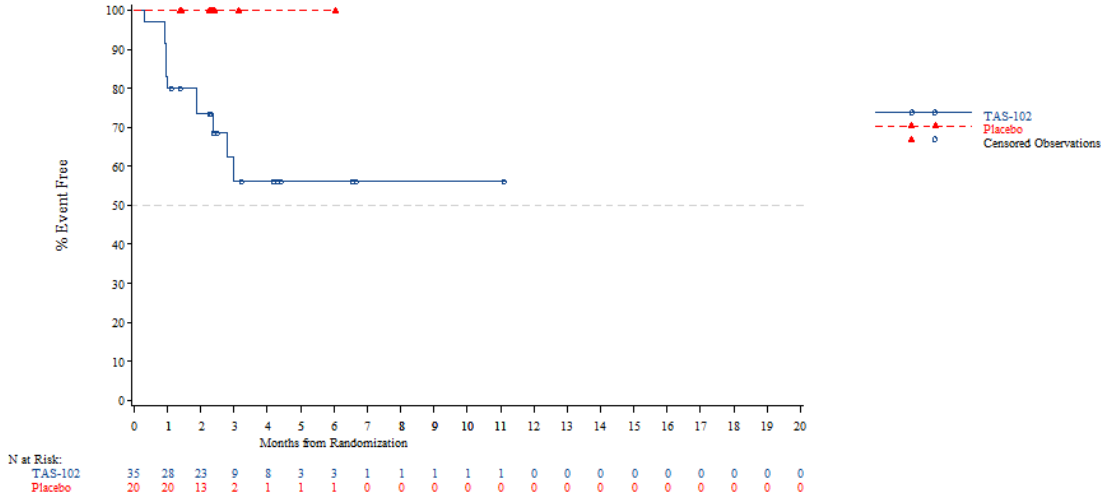


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

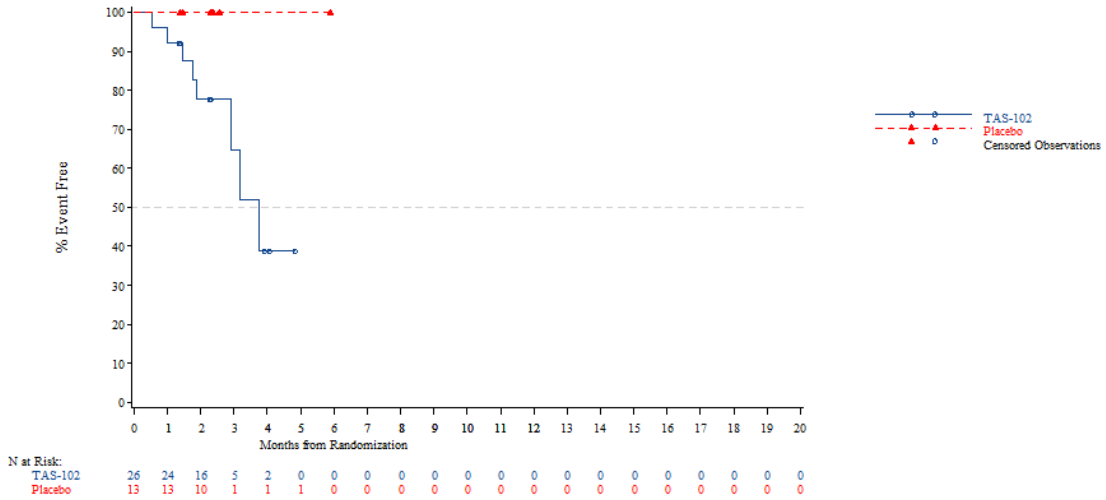
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

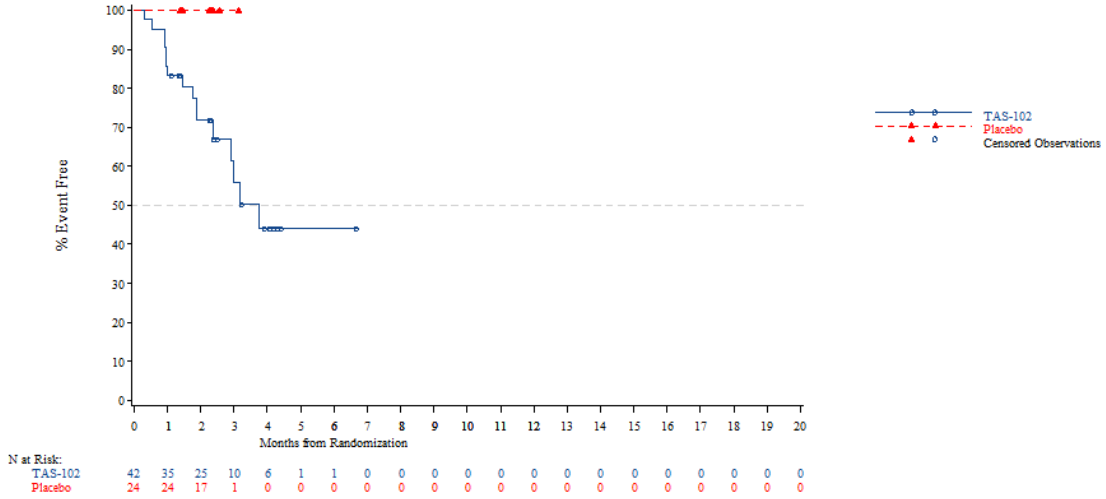


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

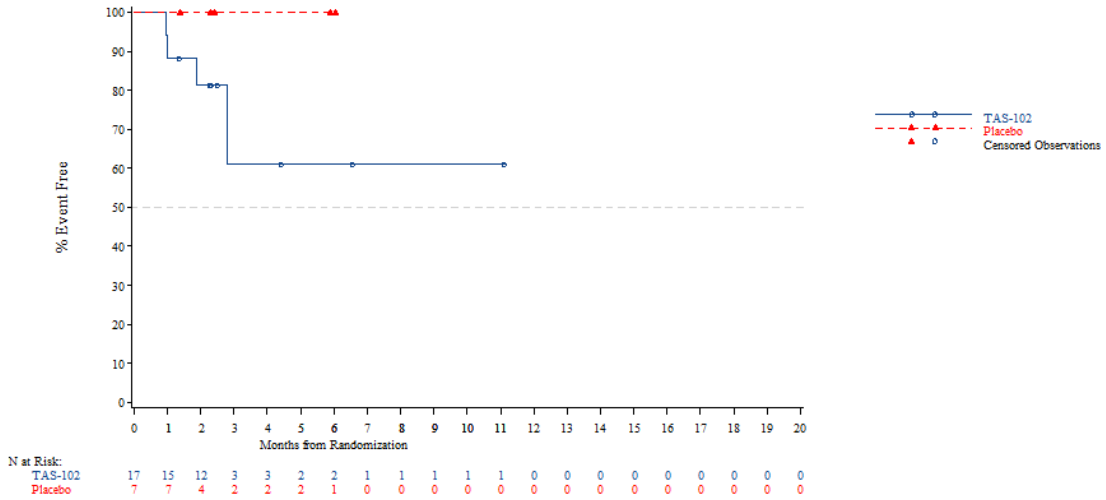
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

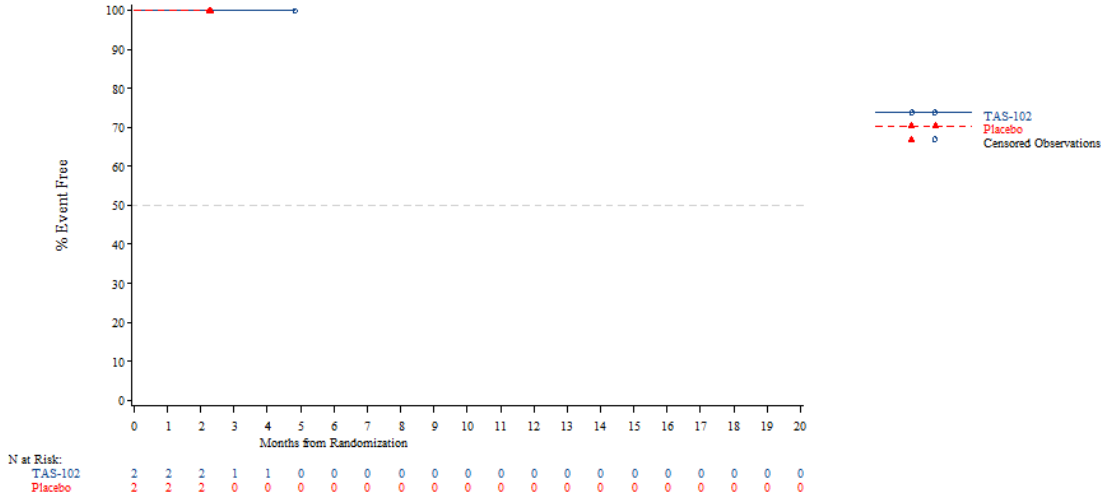


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

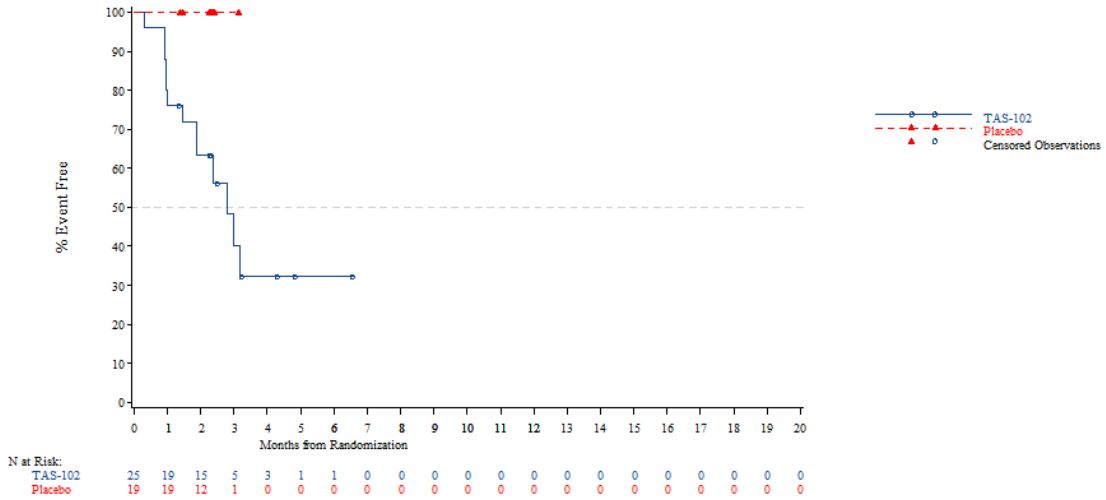
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

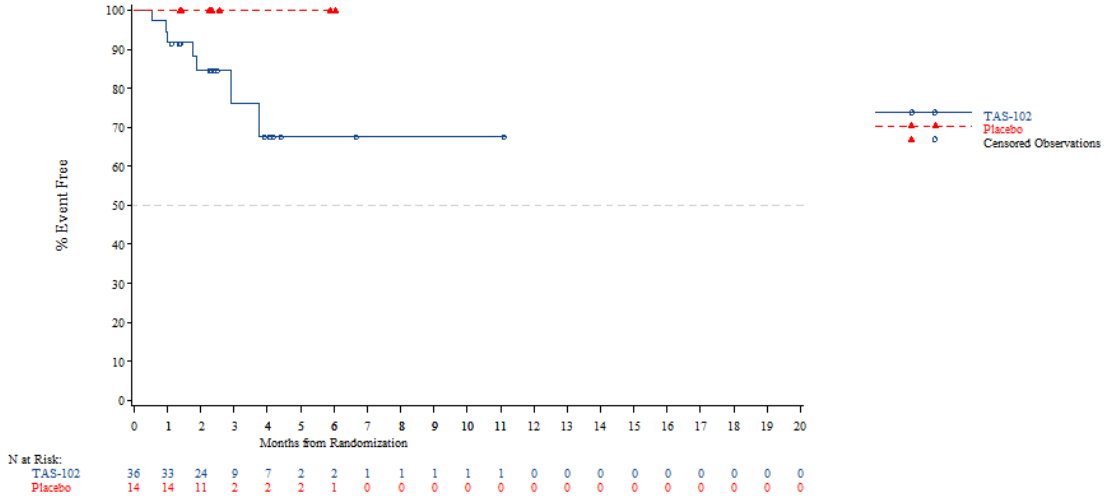


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

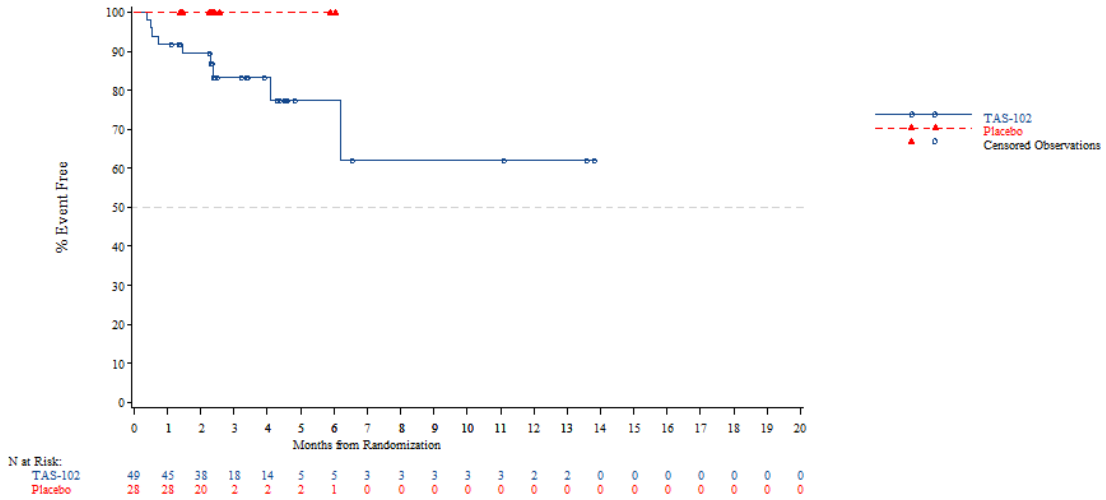
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

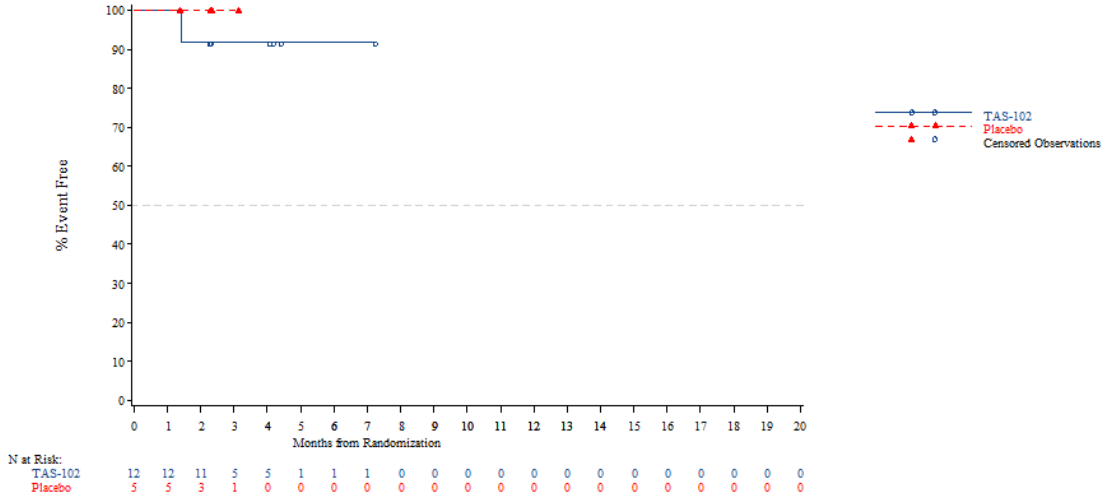


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

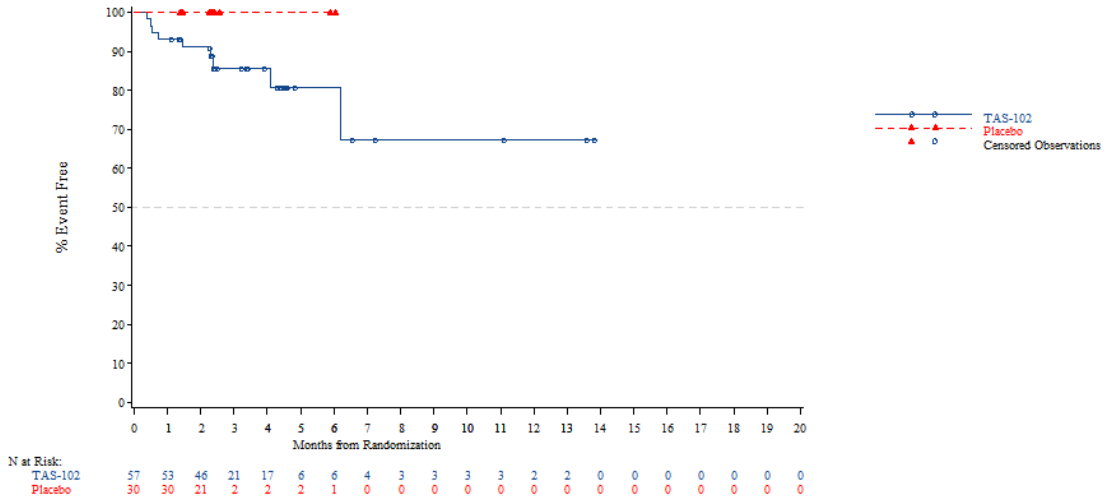
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

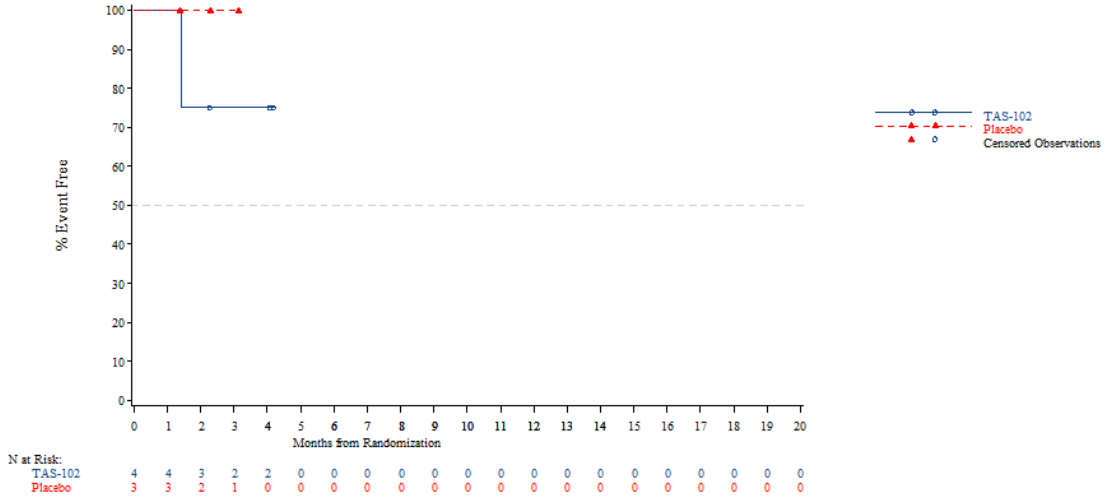


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

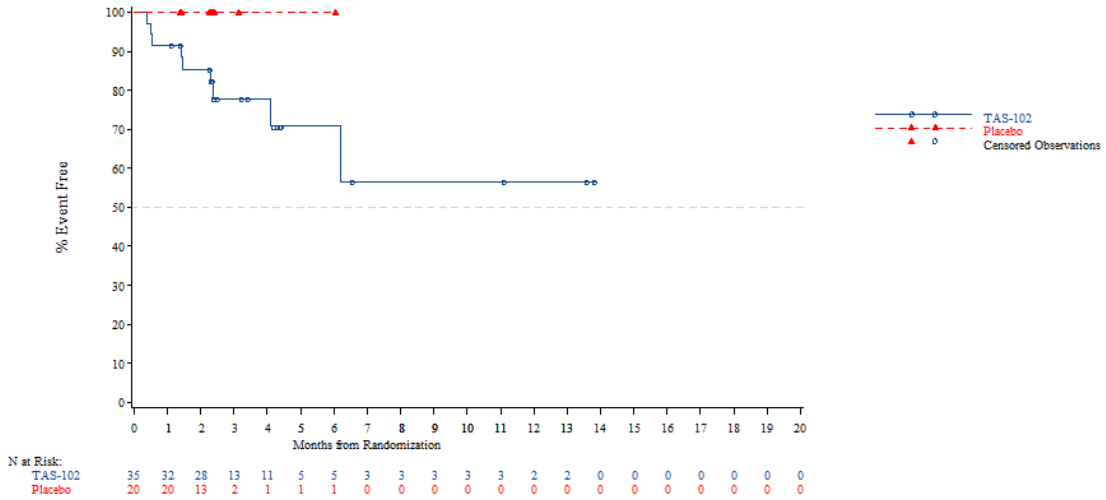
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

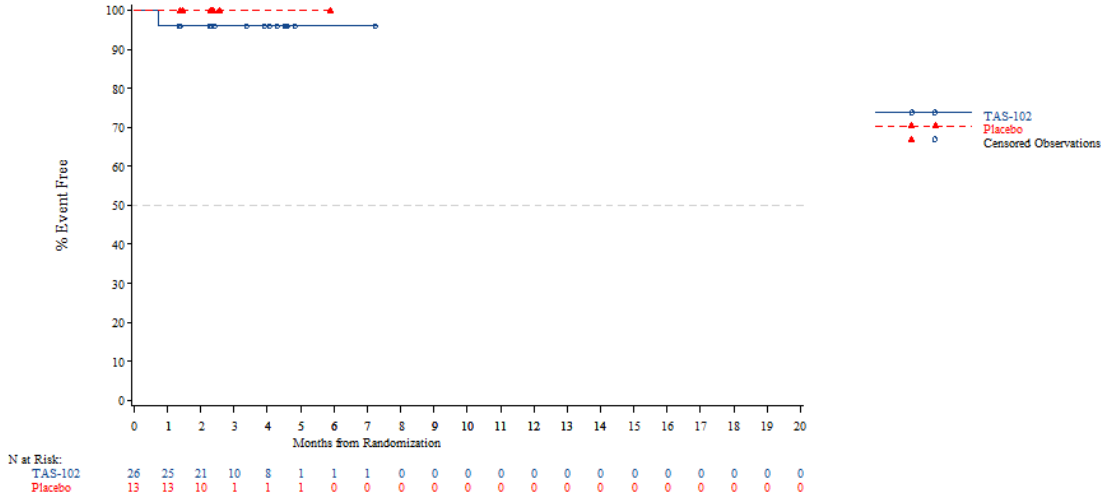


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

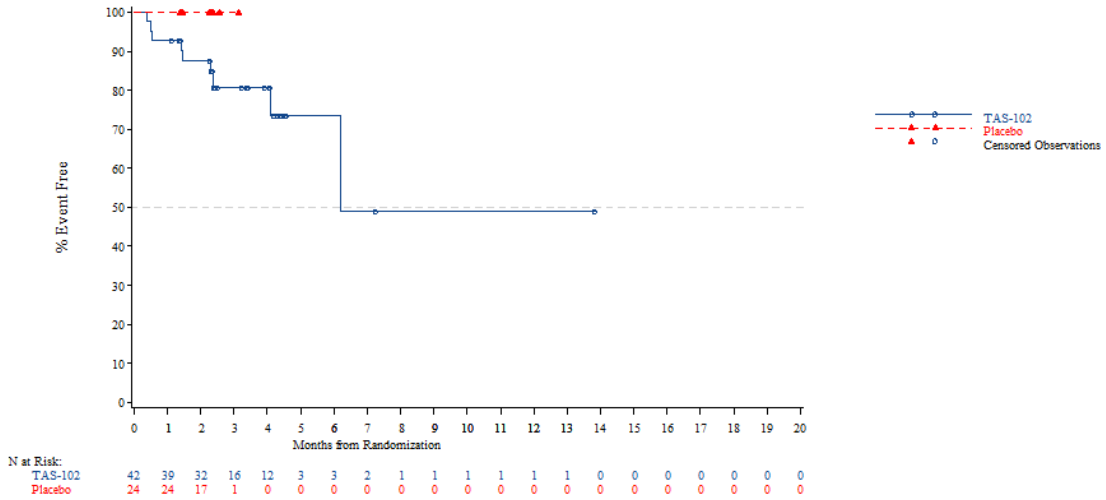
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

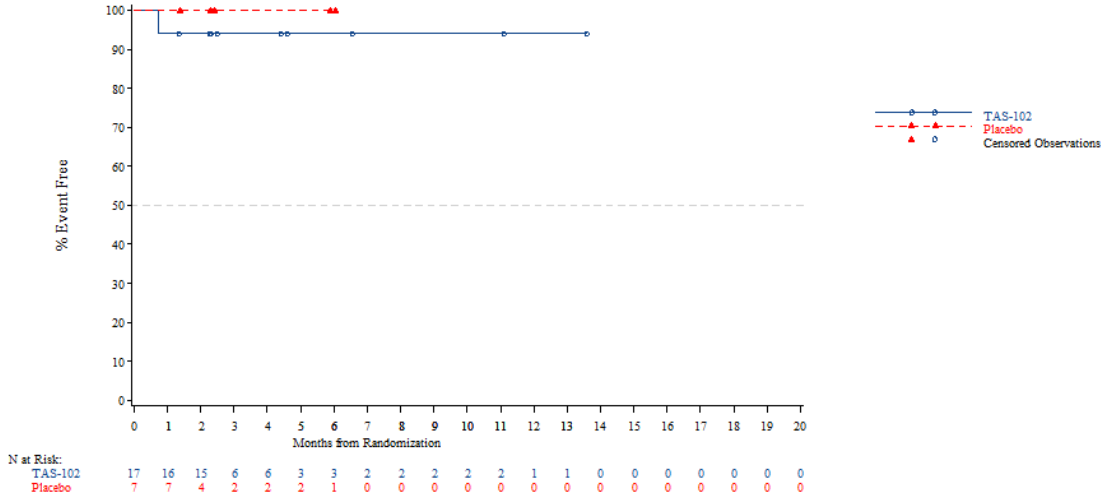


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

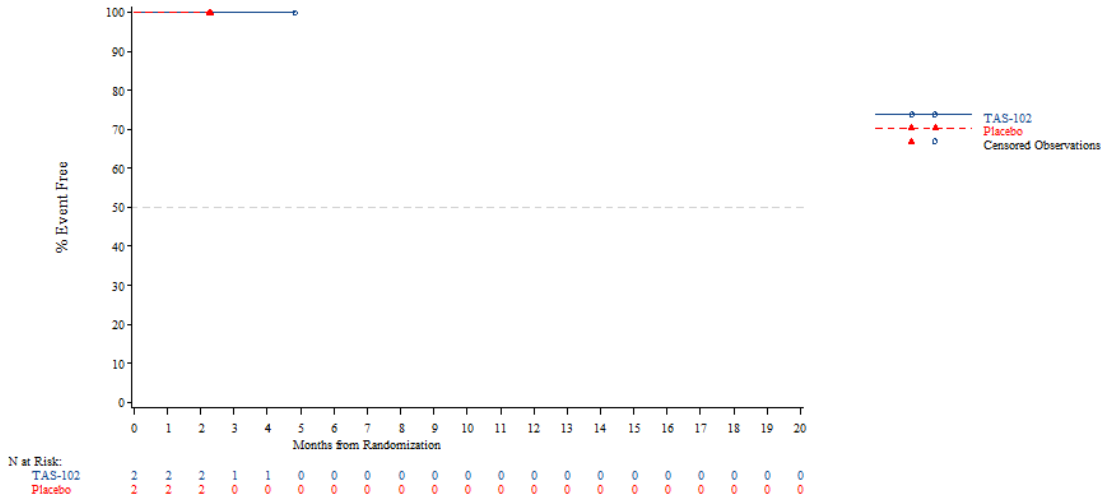
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

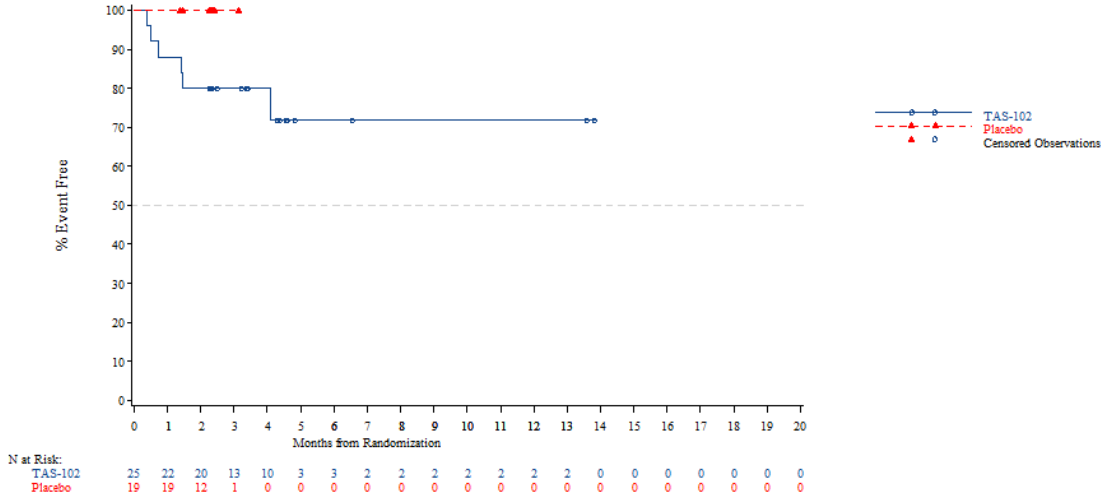


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

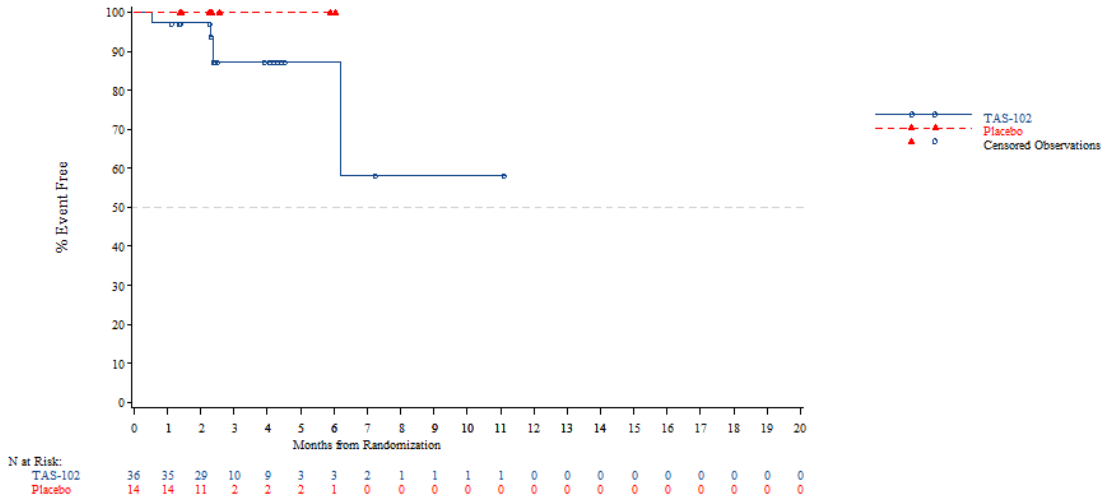
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

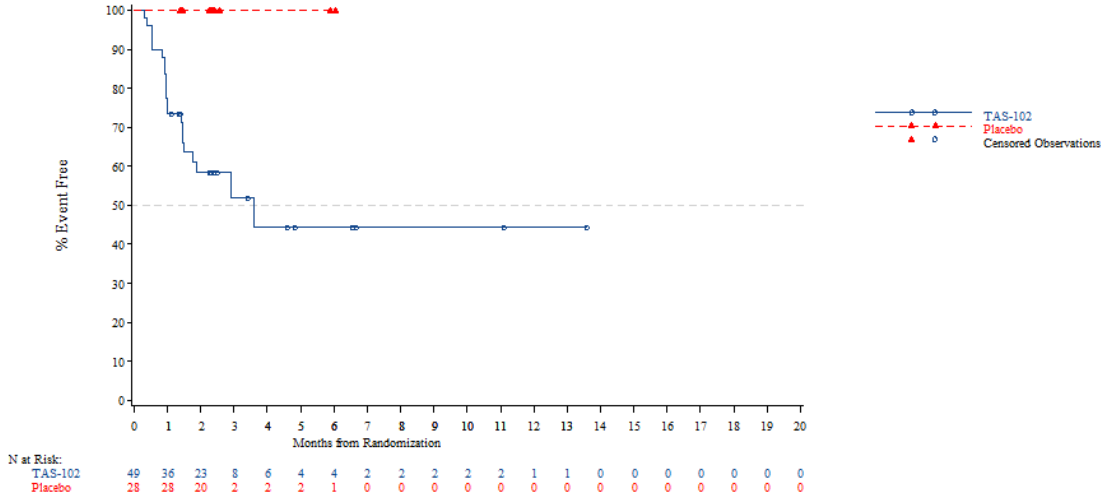


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

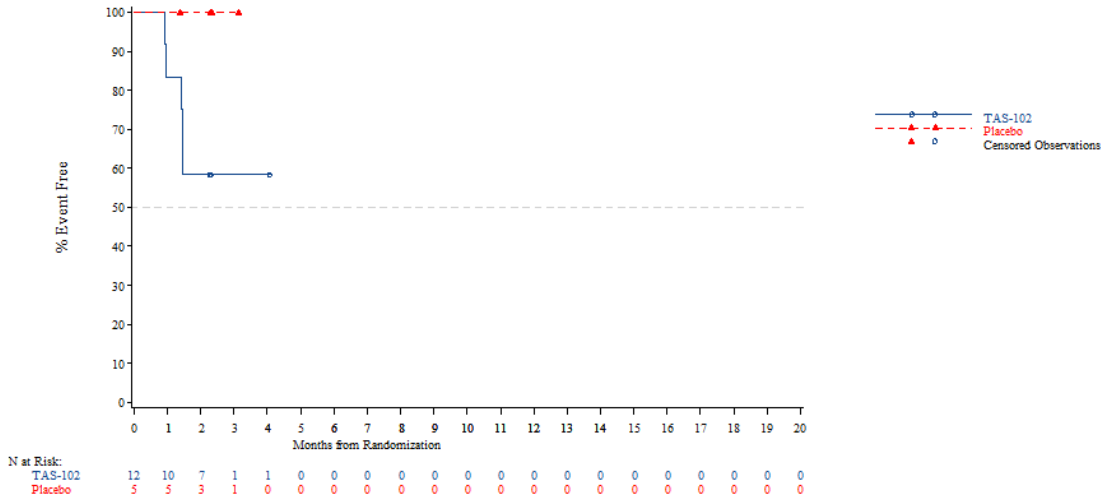
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

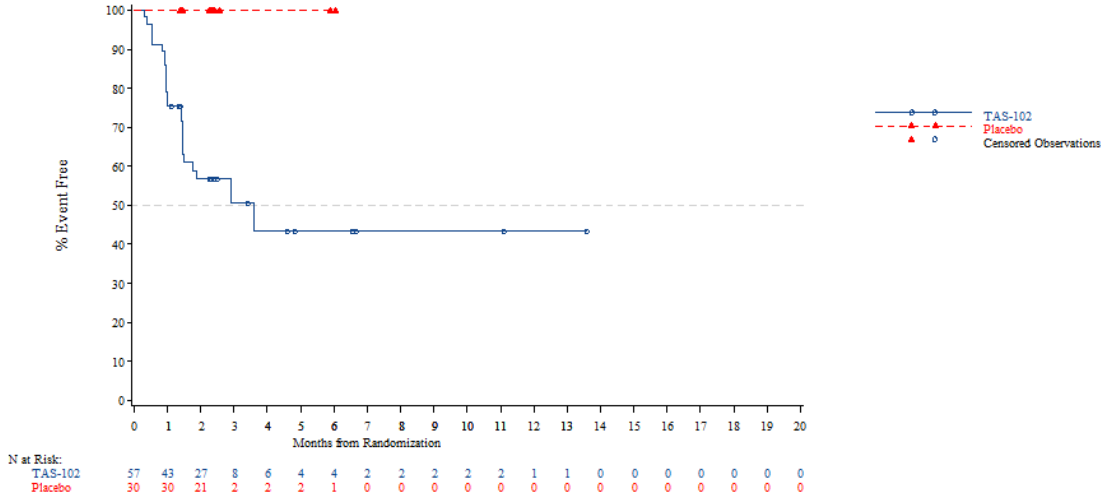


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

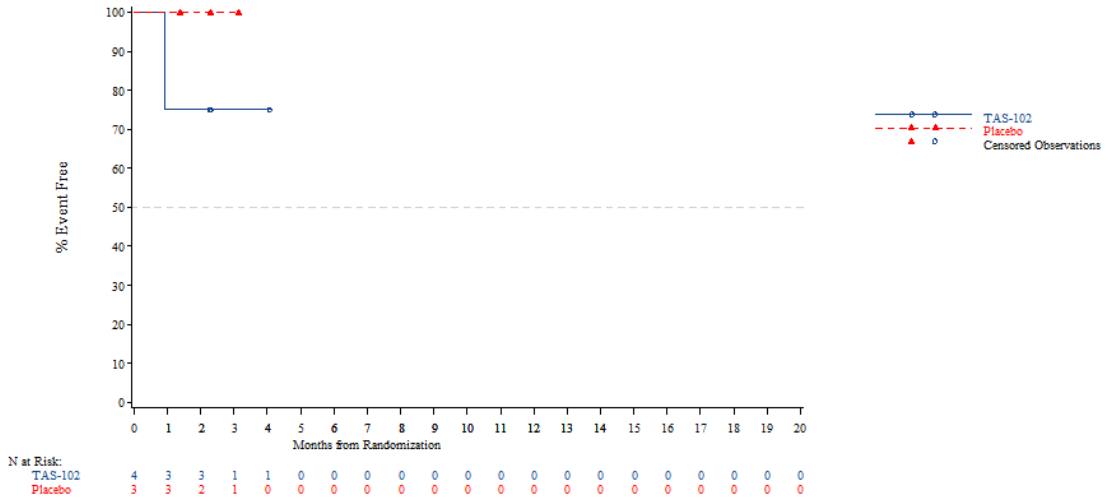
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

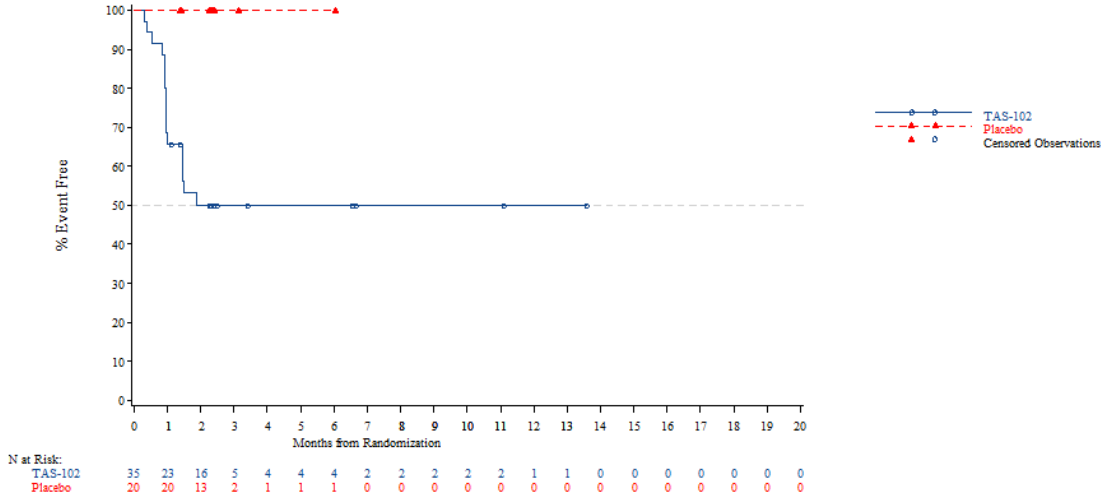


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

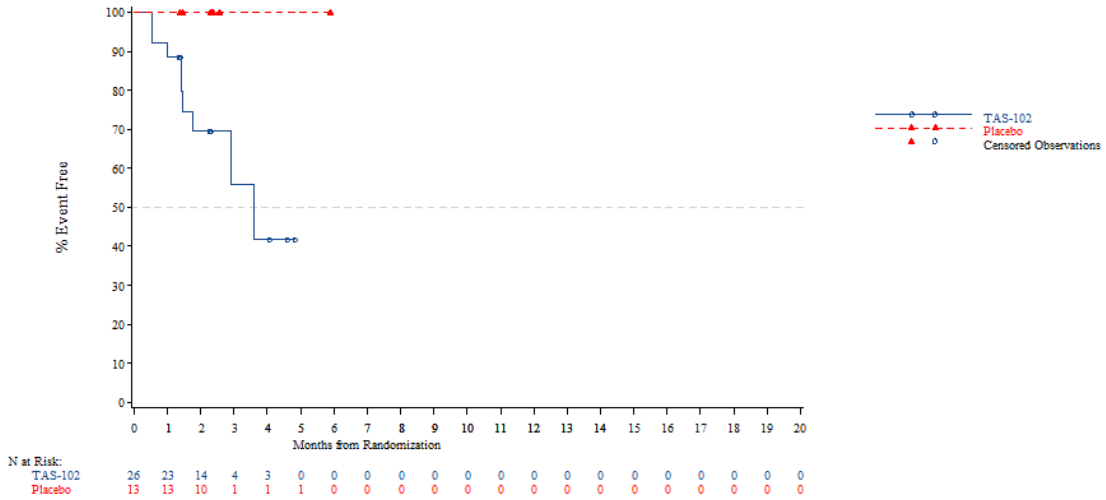
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

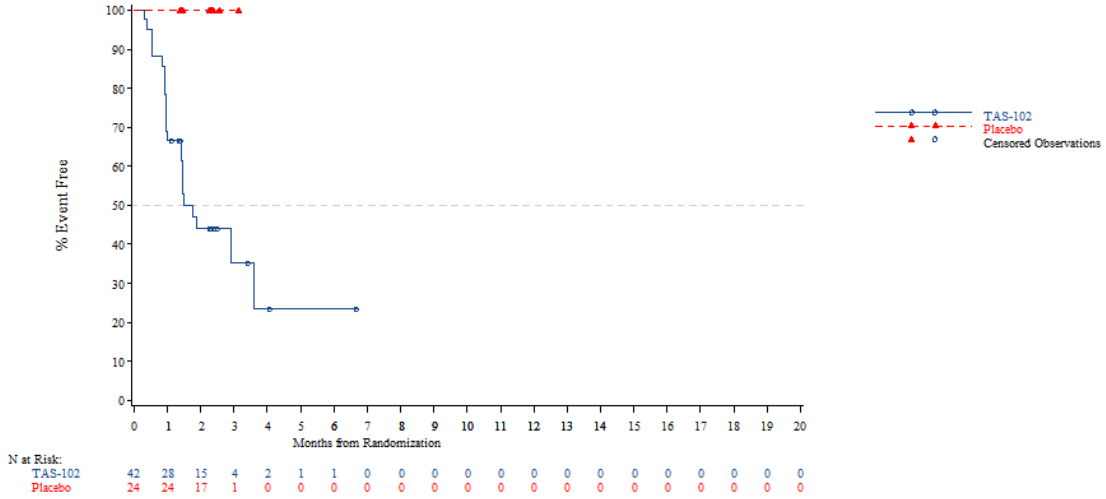


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

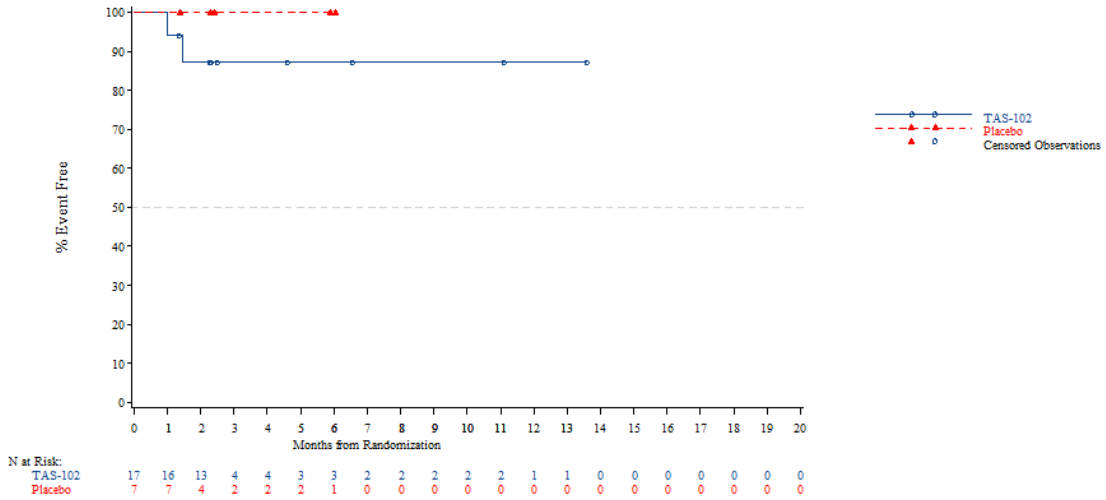
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

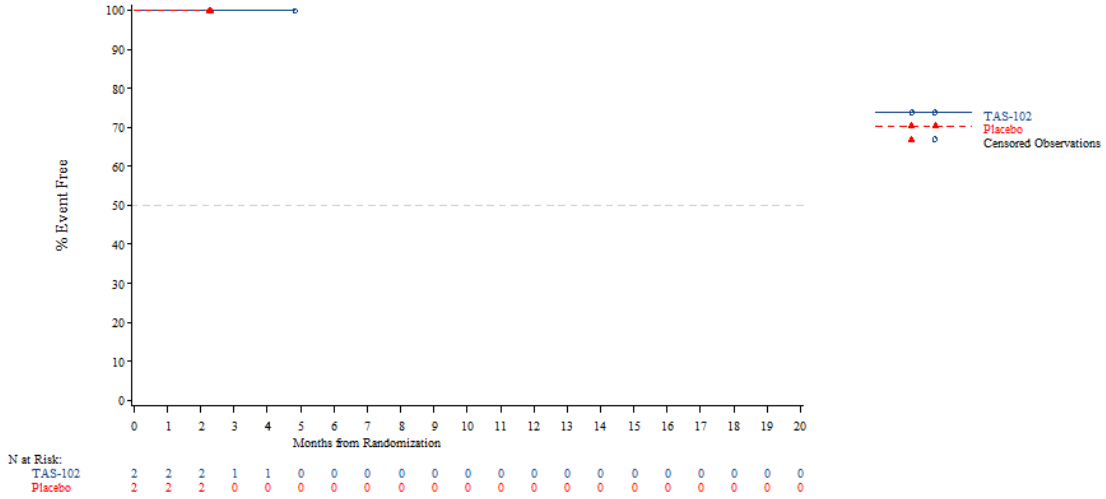


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

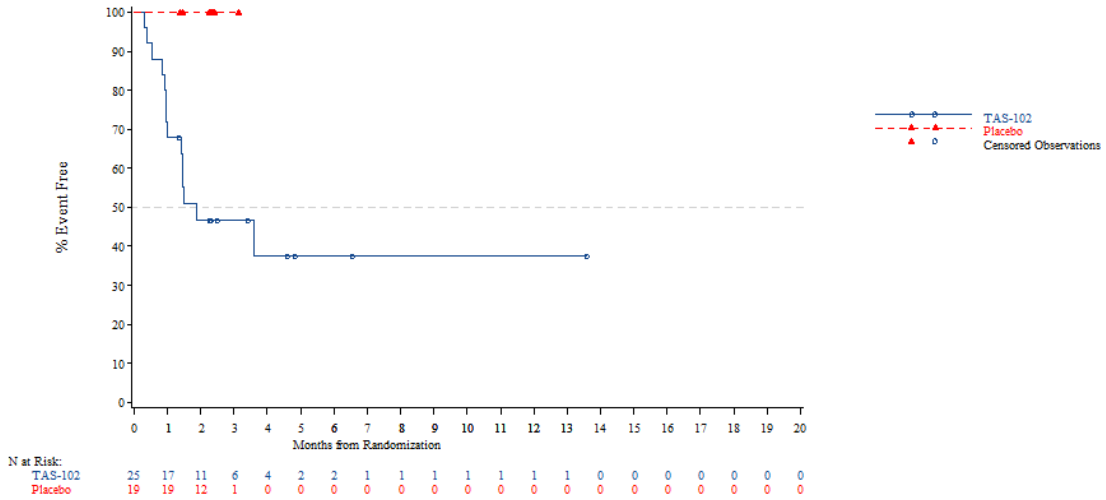
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

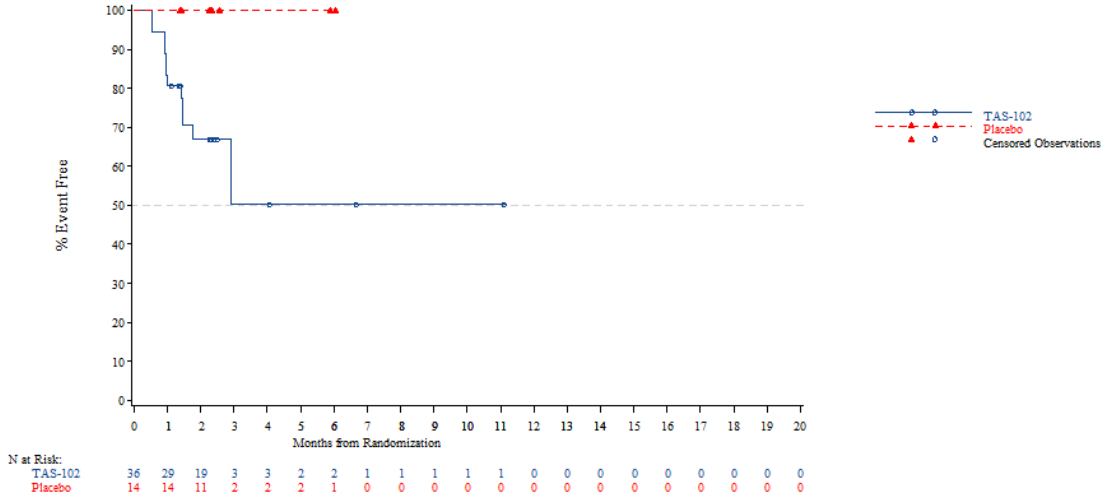


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

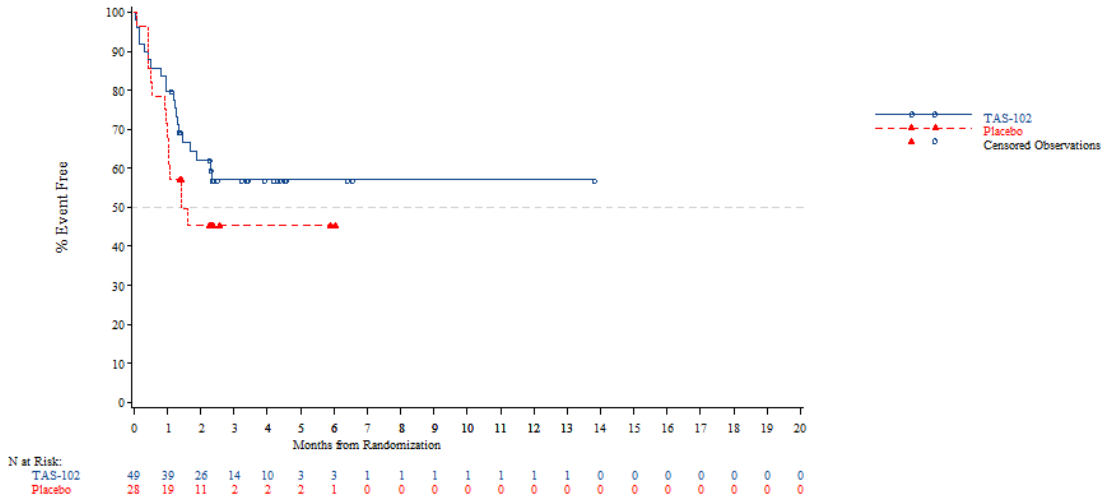
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

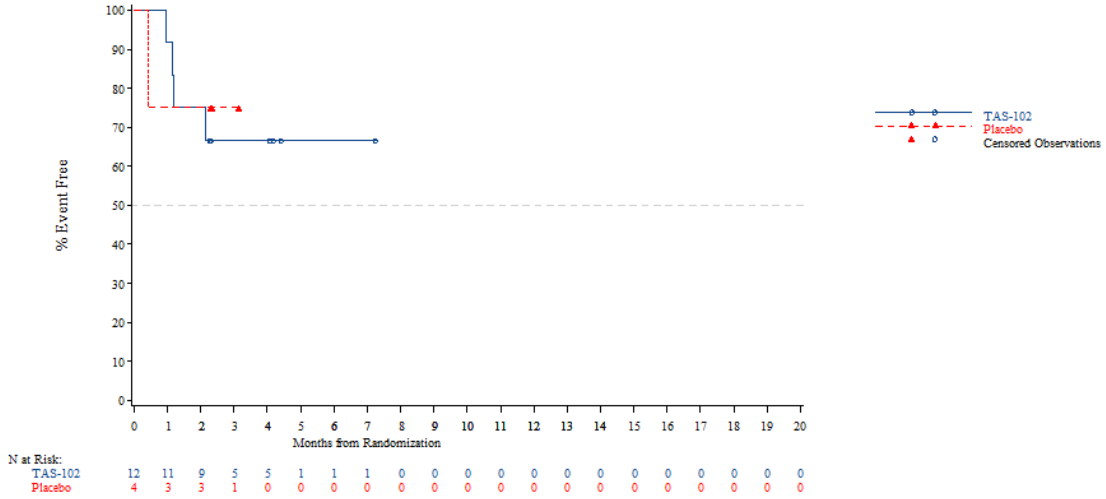


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

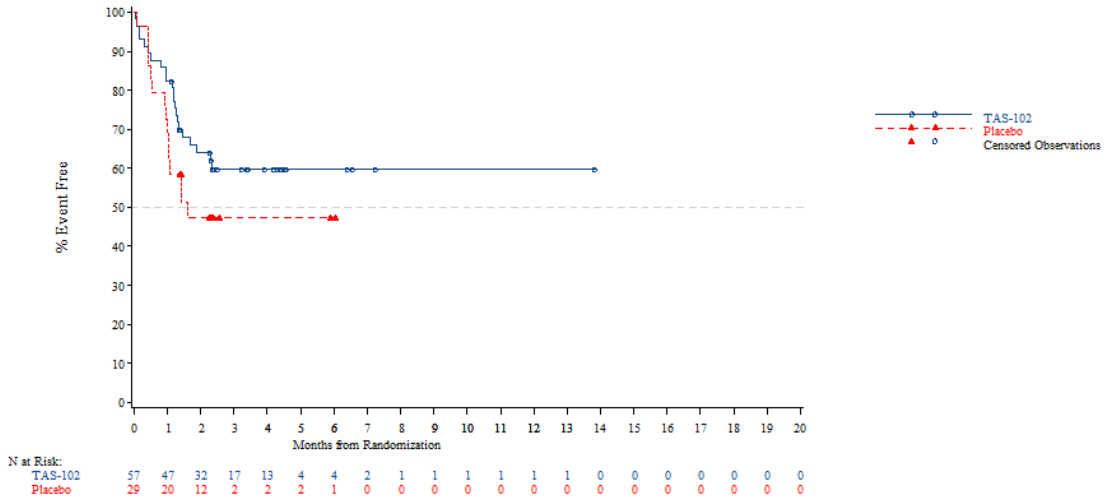
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

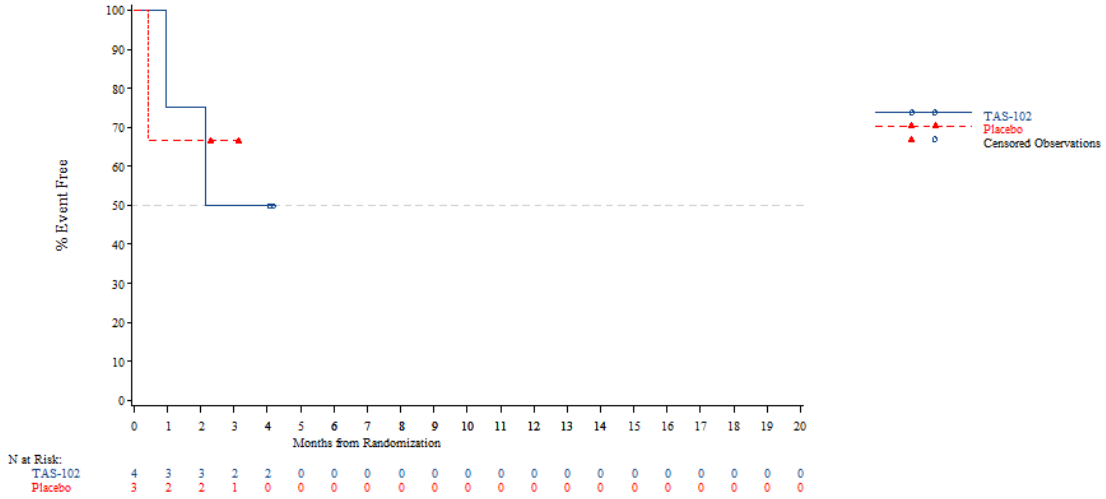


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

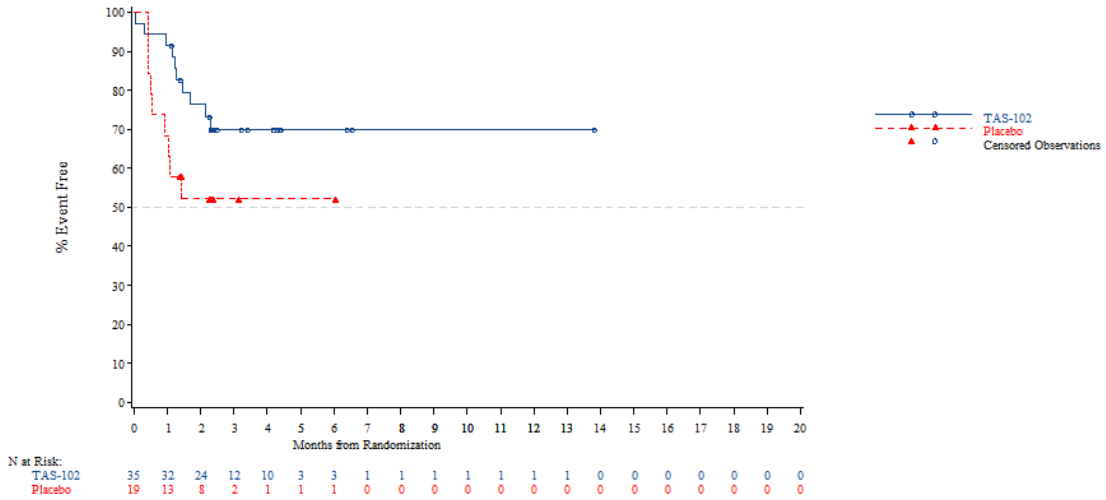
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

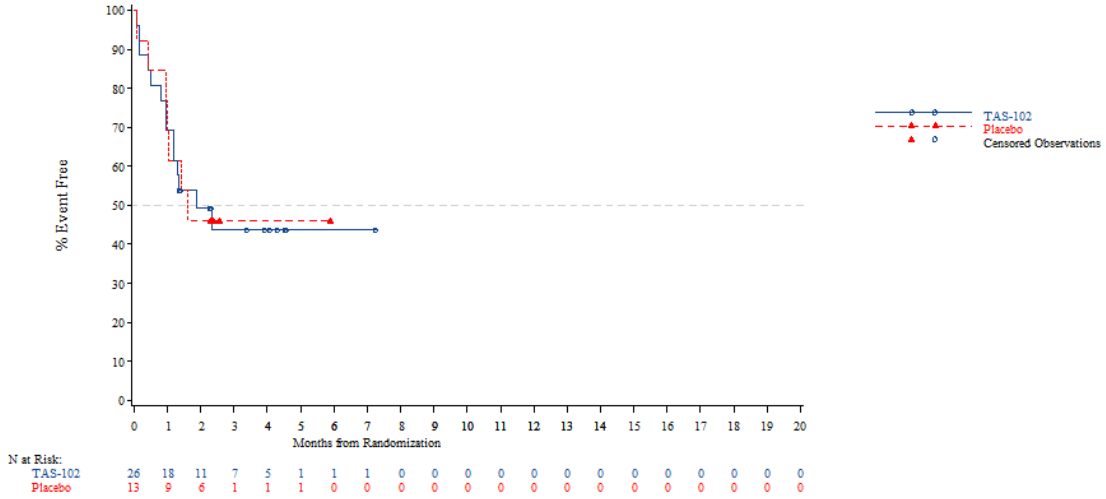


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

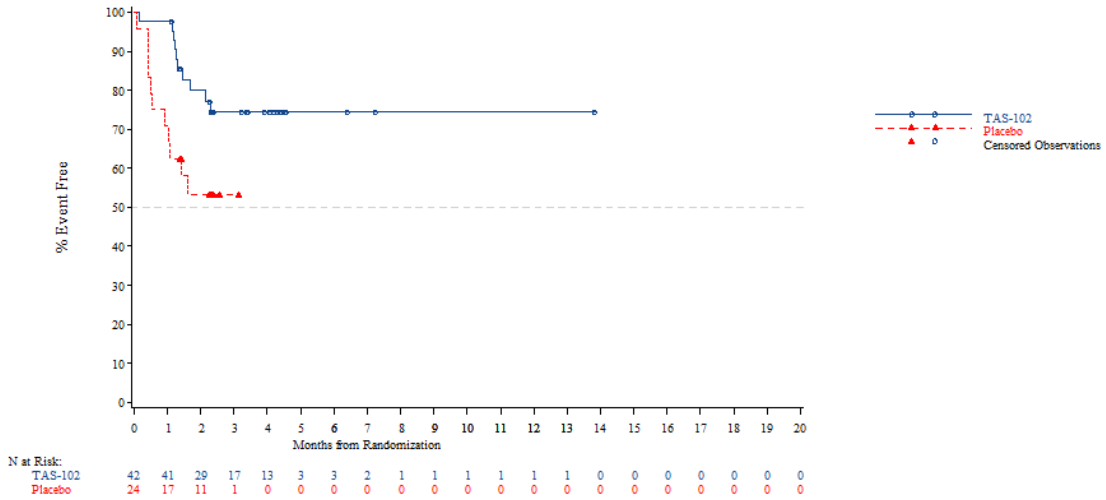
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

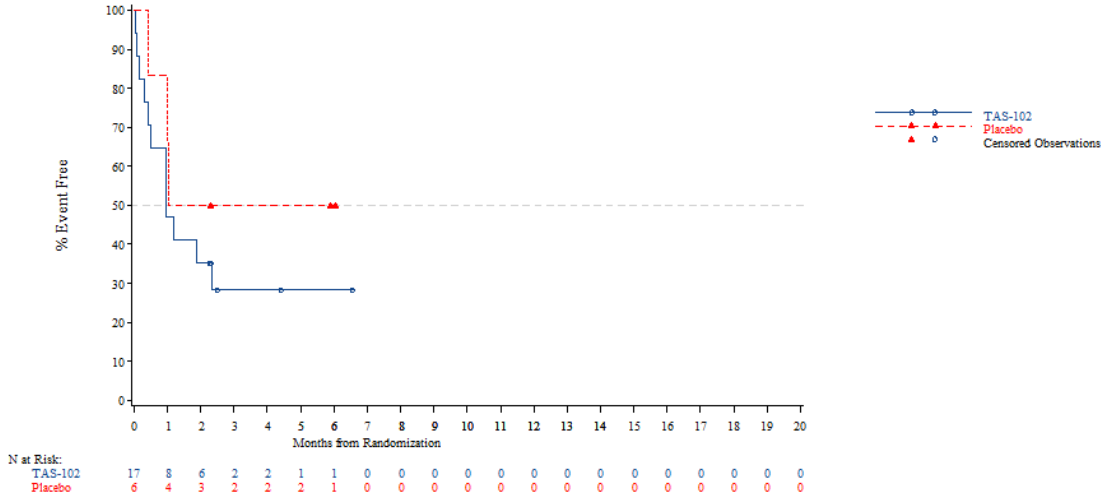


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

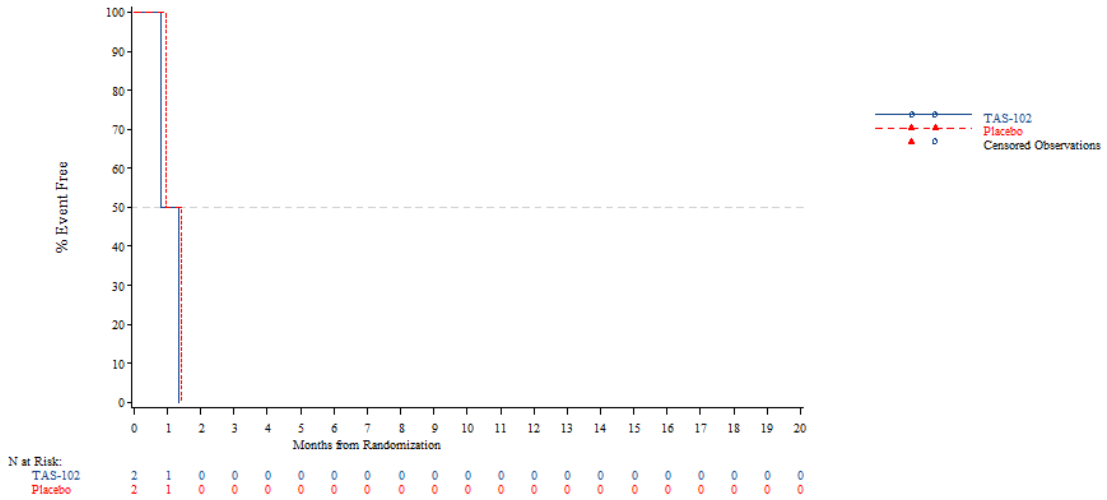
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

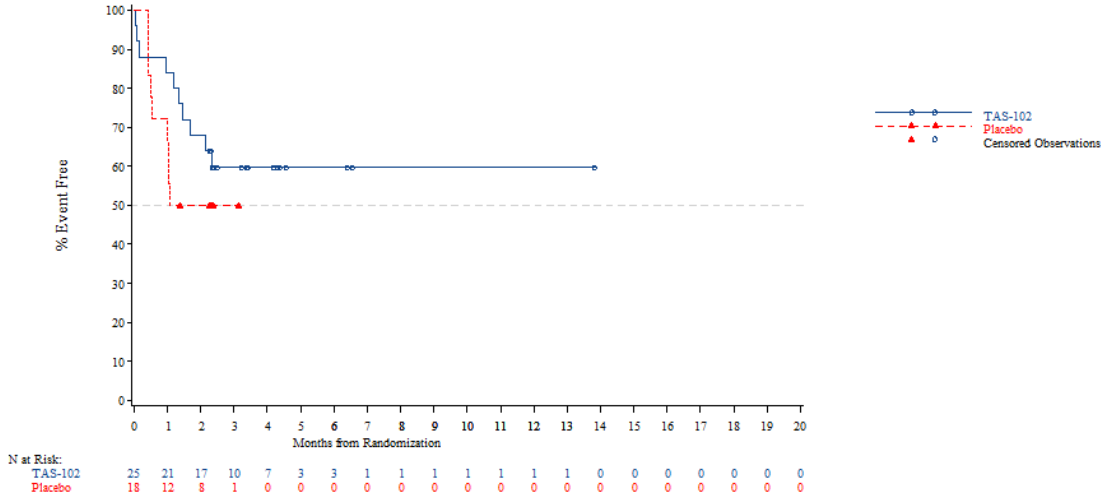


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

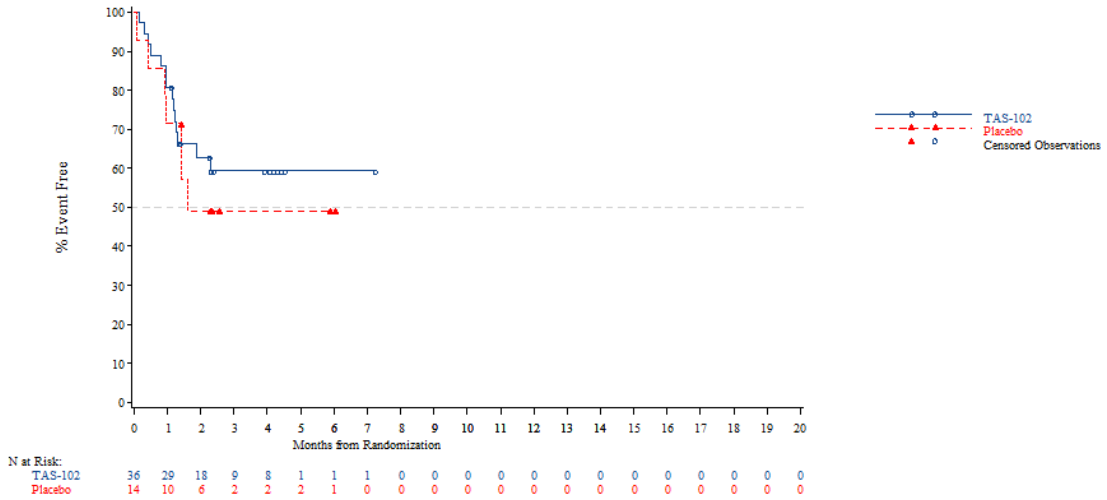
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

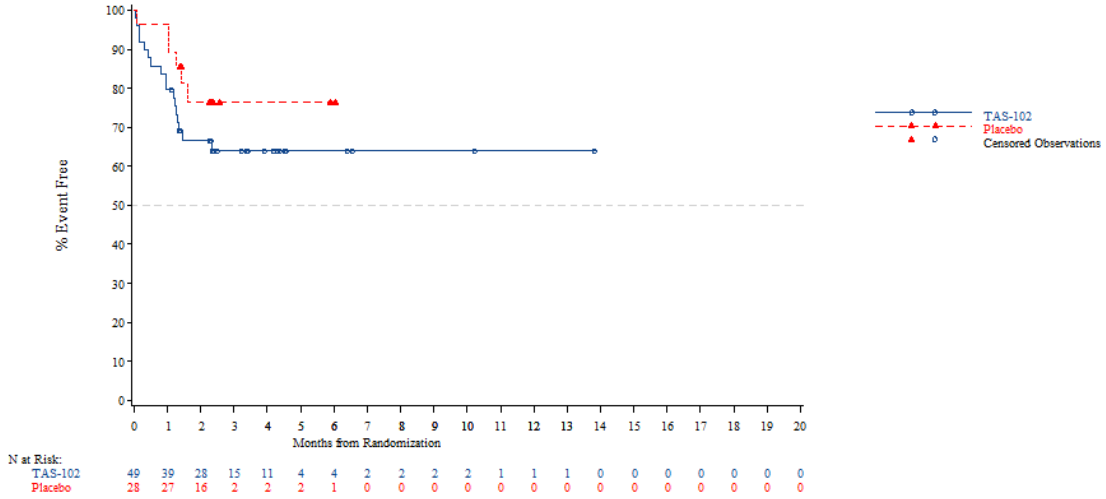


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

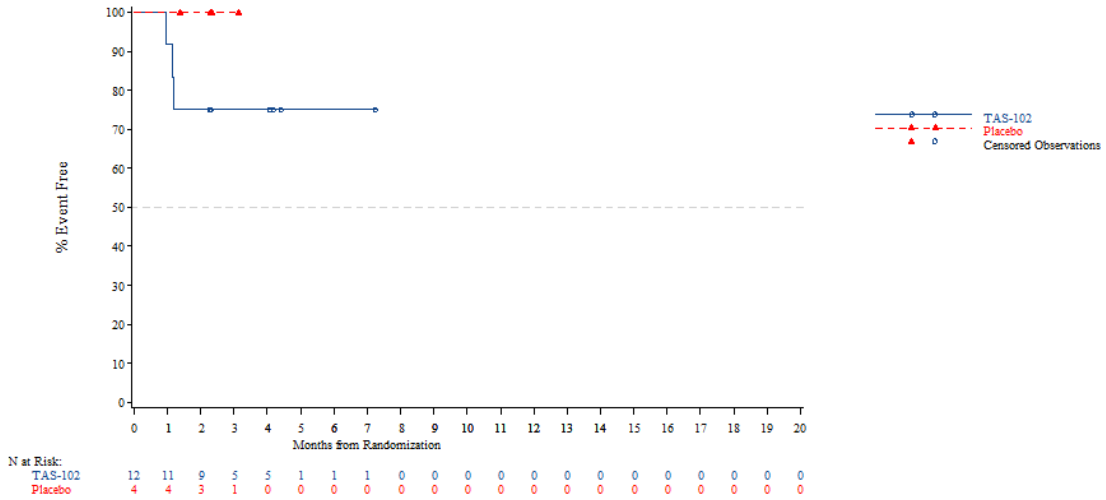
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

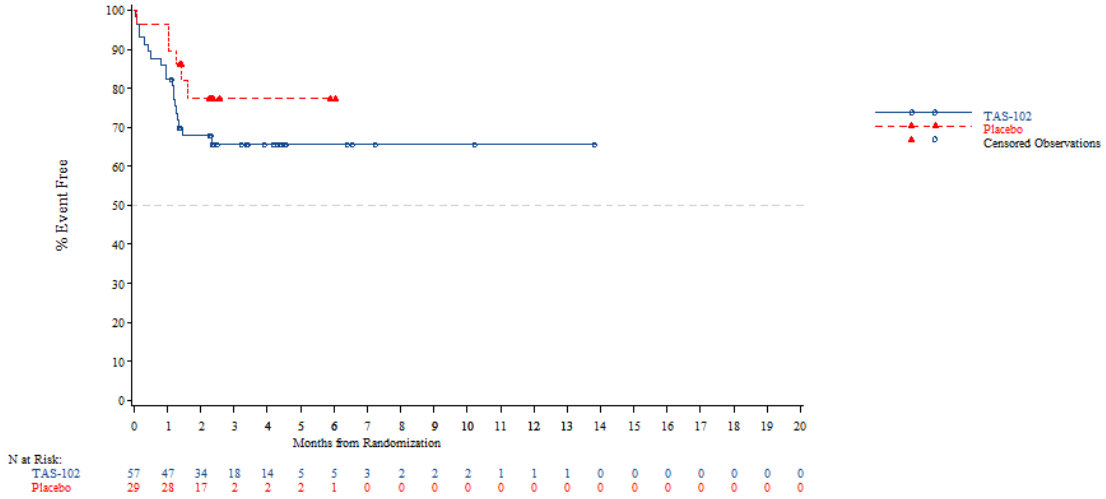


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

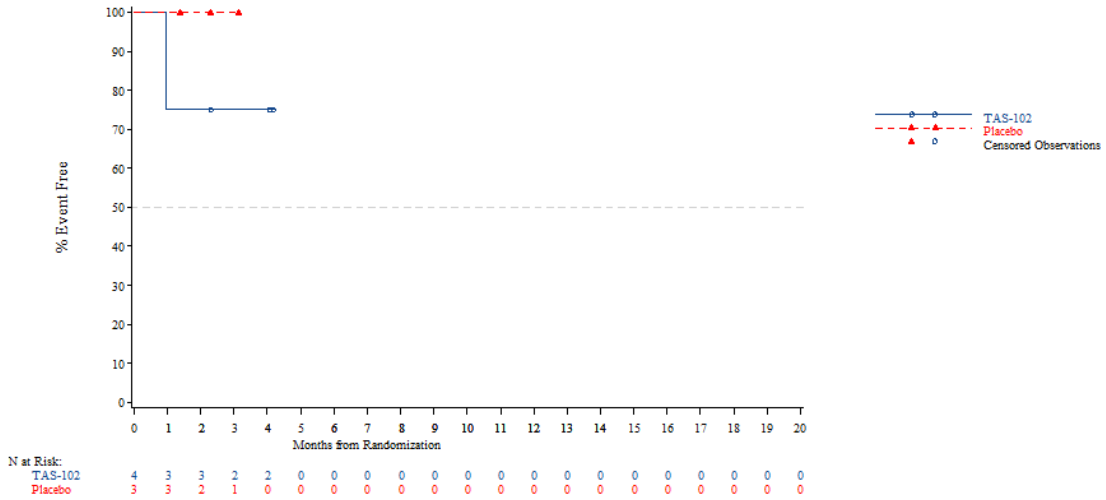
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

*27FEB2020 - Page 299/1381*
*TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : DECEMBER 22th 2015*

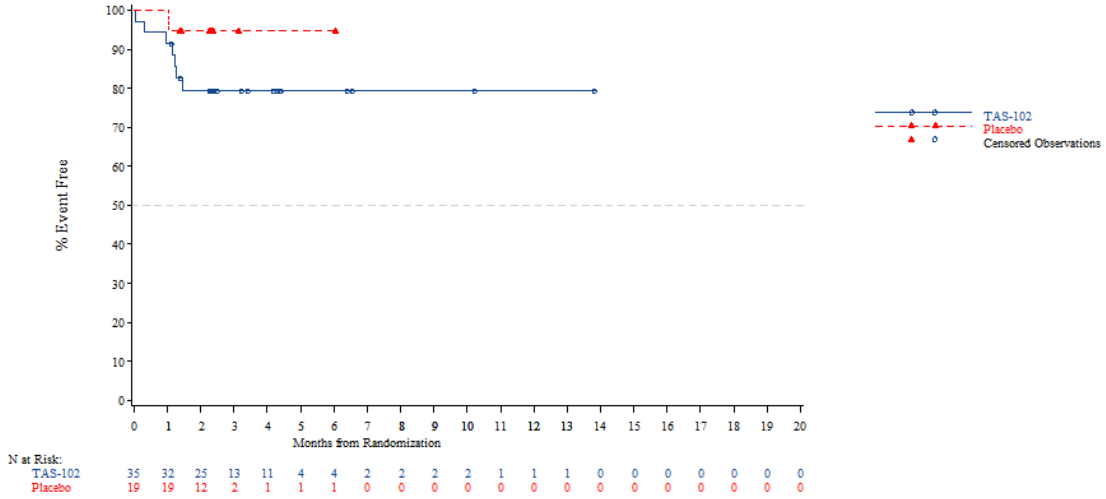
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

*27FEB2020 - Page 300/1381*
*TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : DECEMBER 22th 2015*

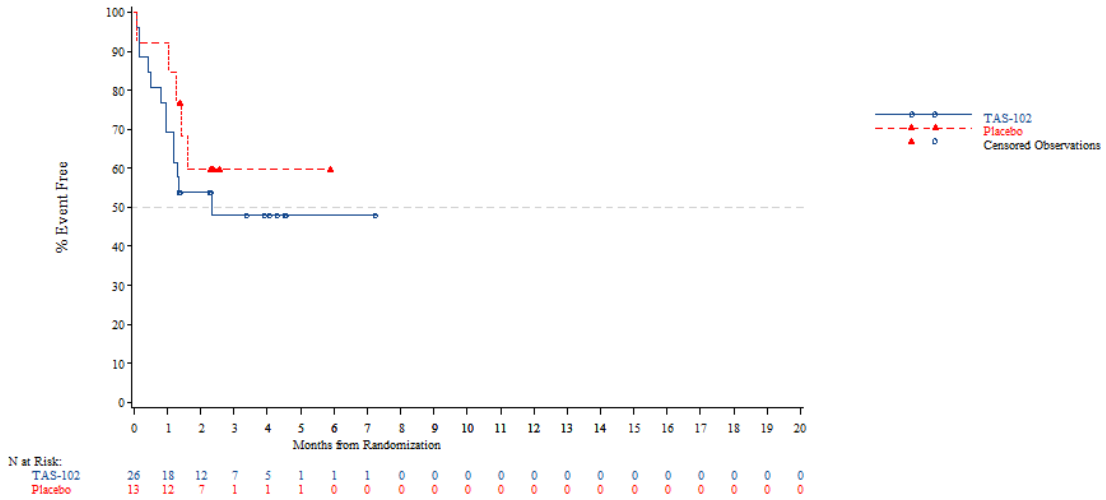
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

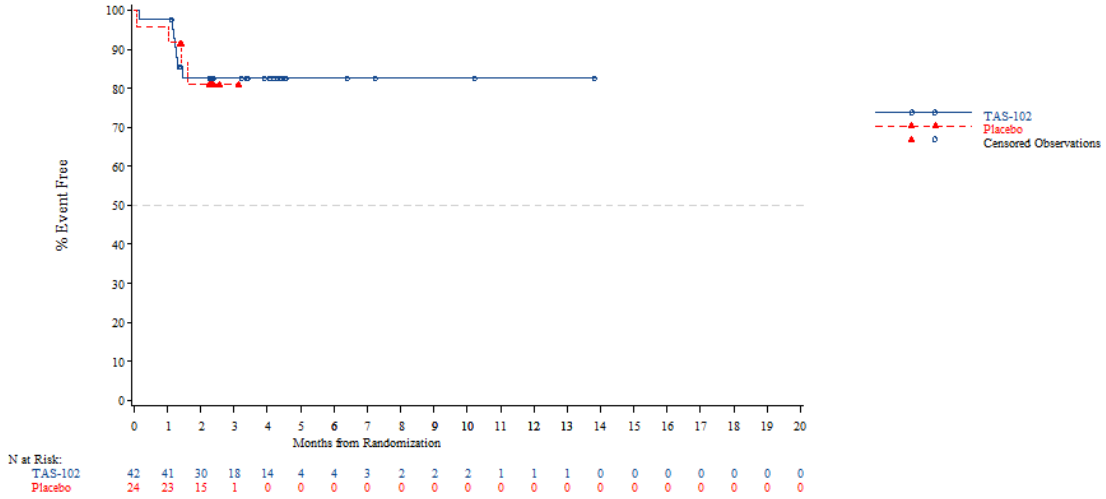


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

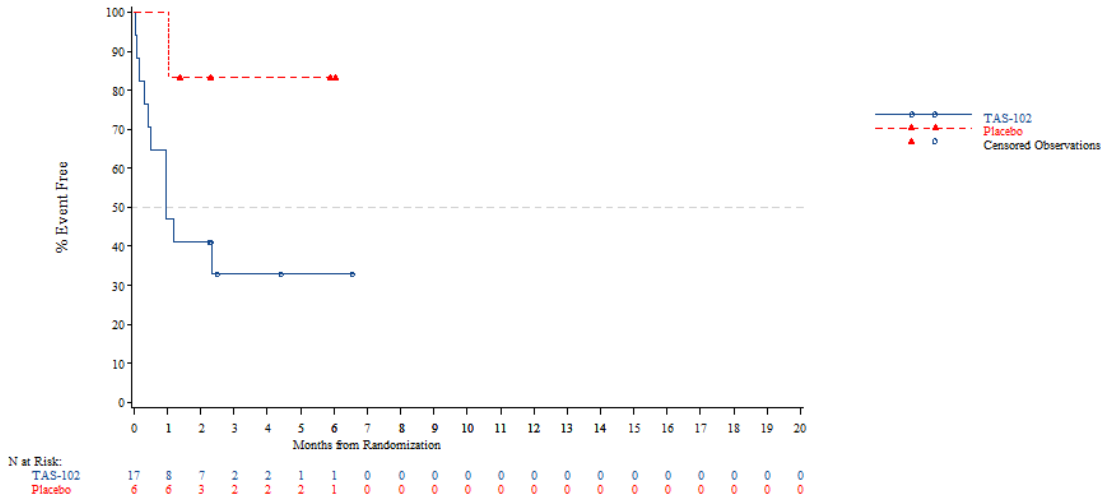
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

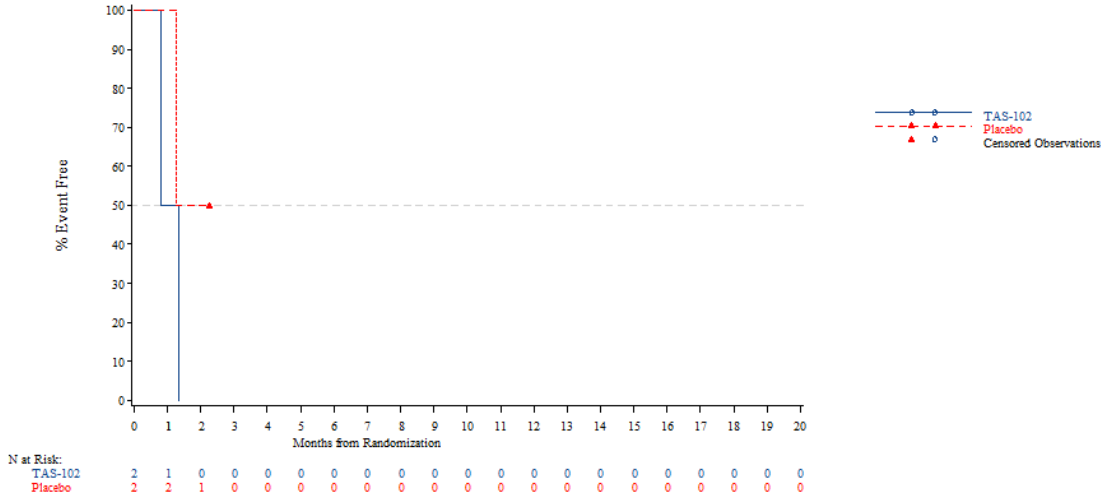


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

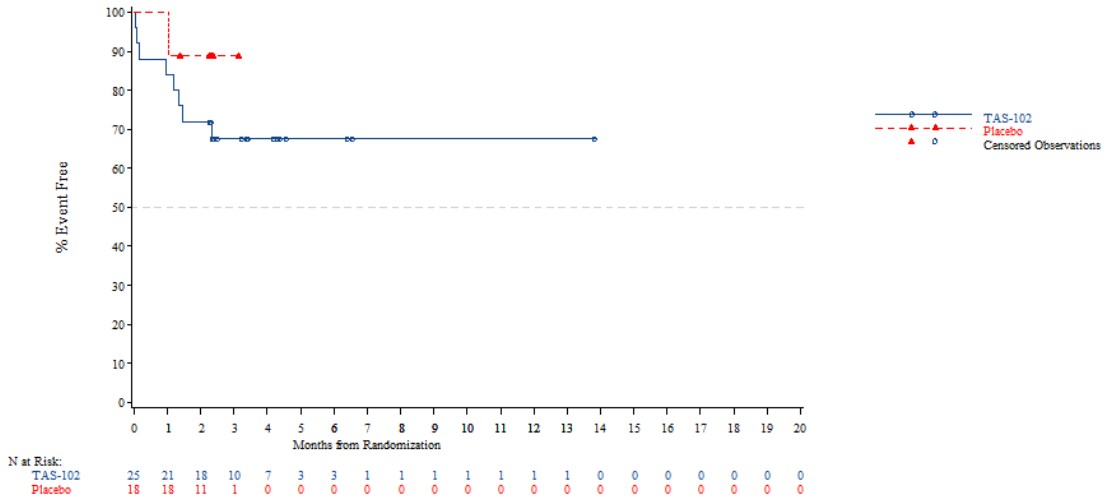
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

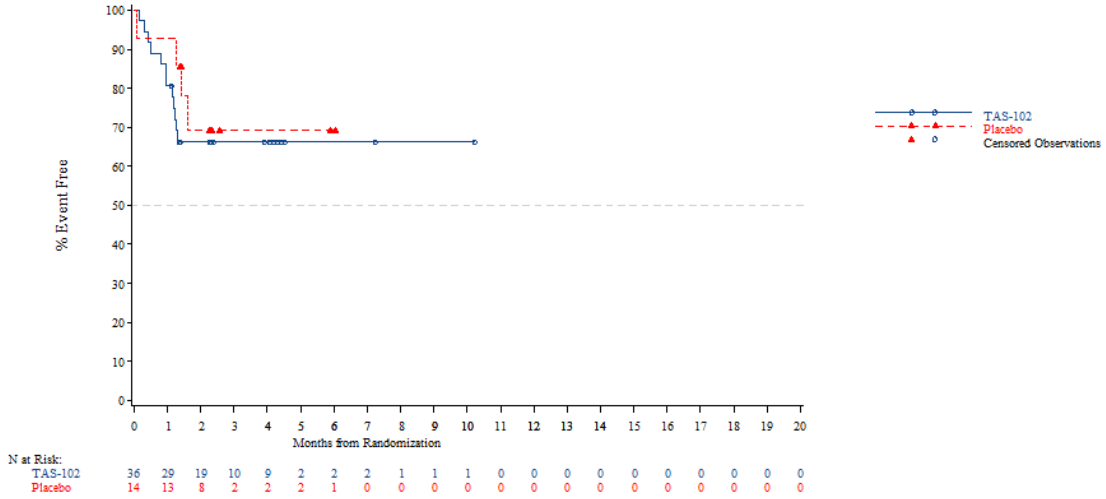


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

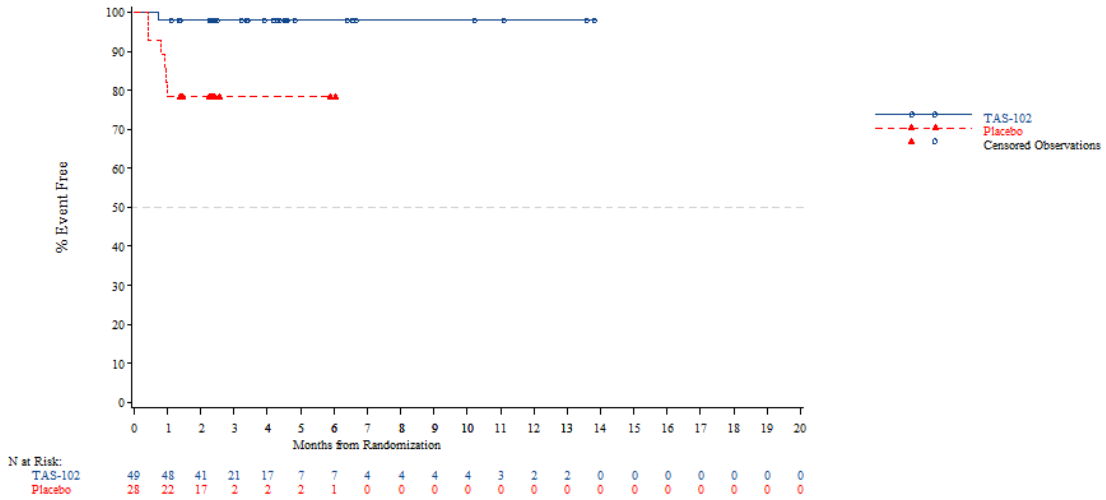
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

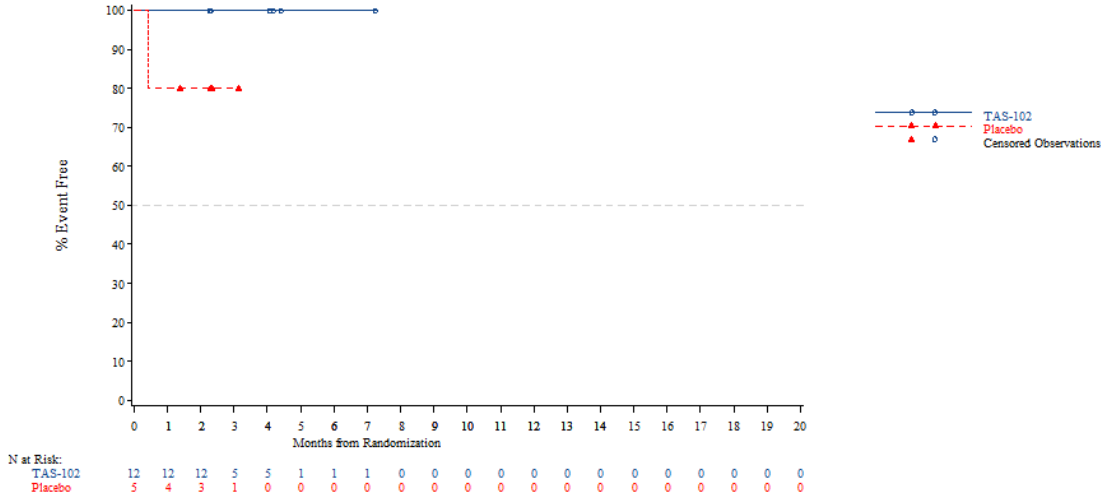


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

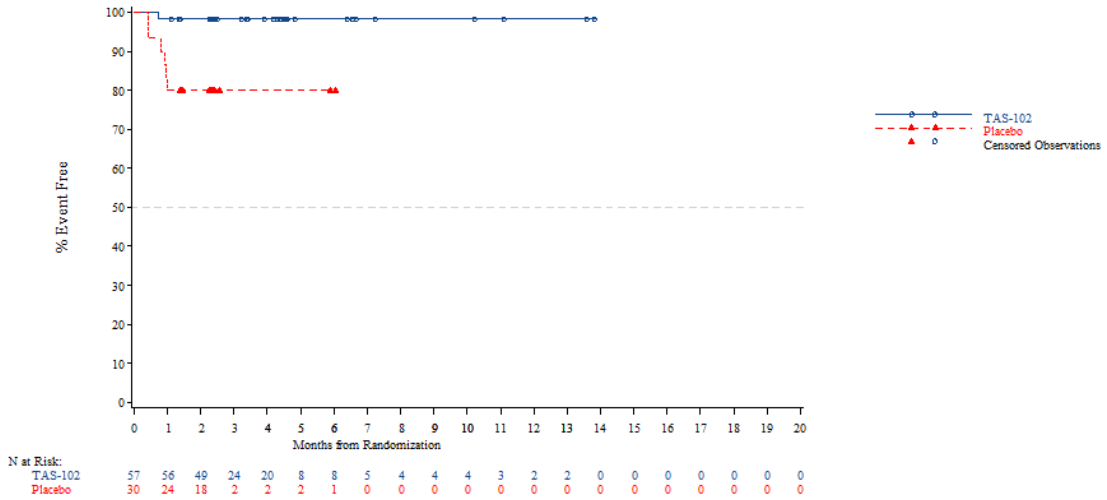
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

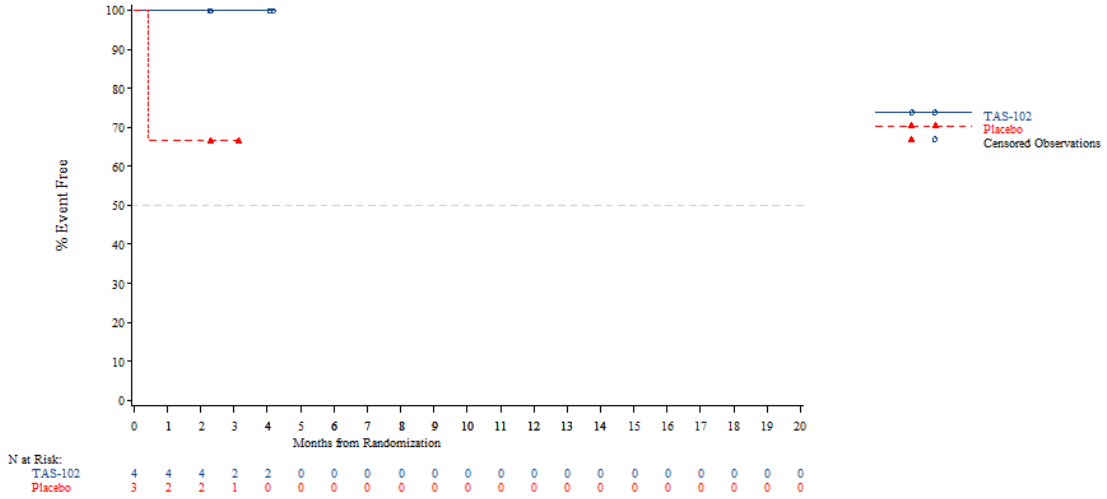


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

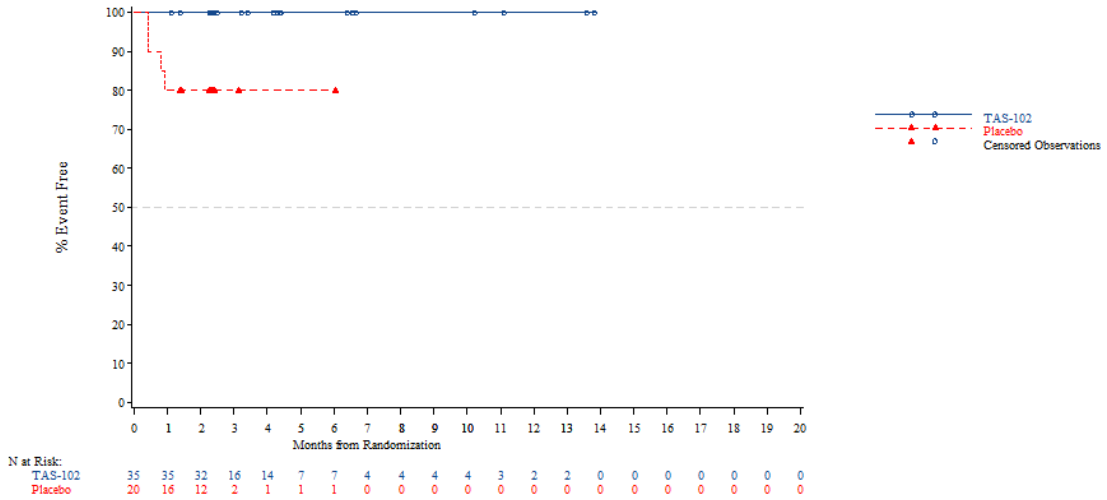
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

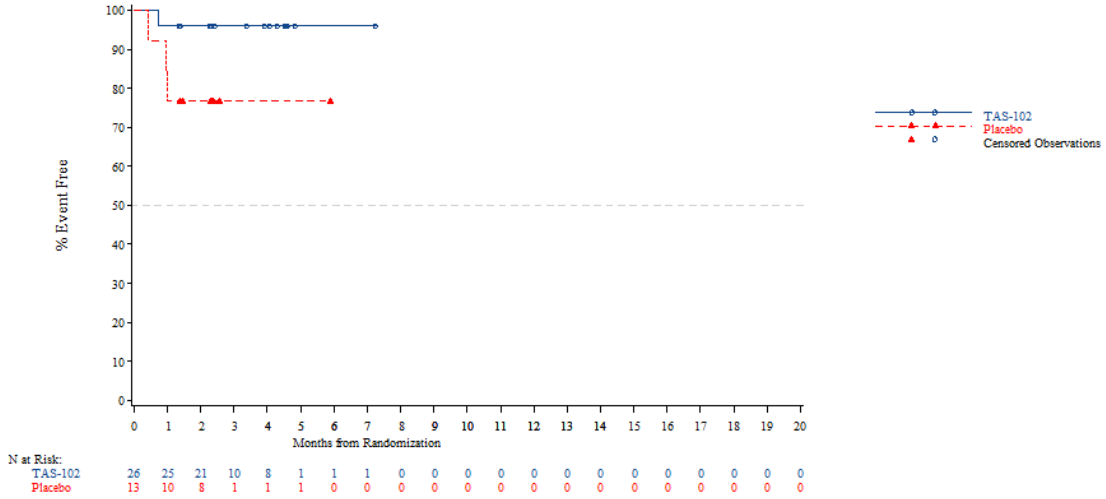


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

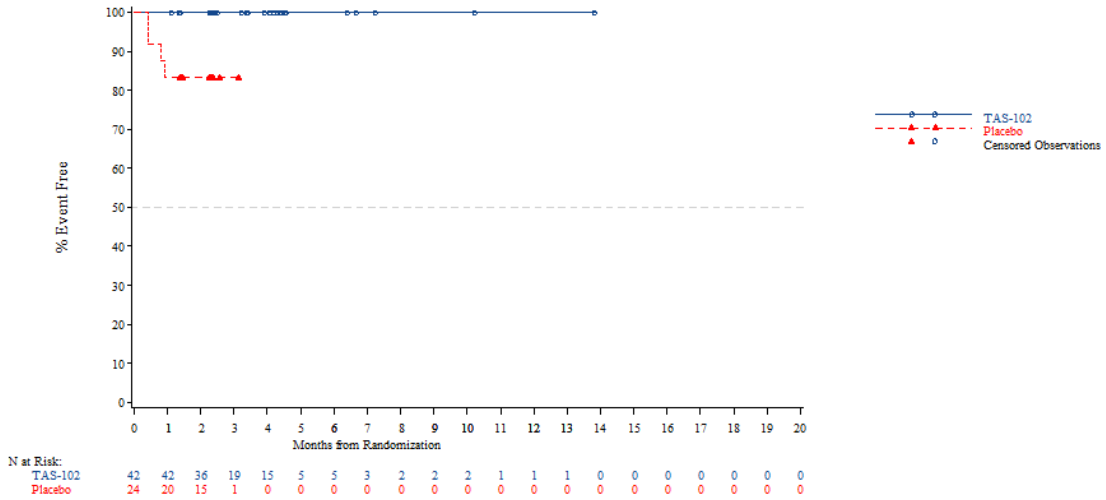
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

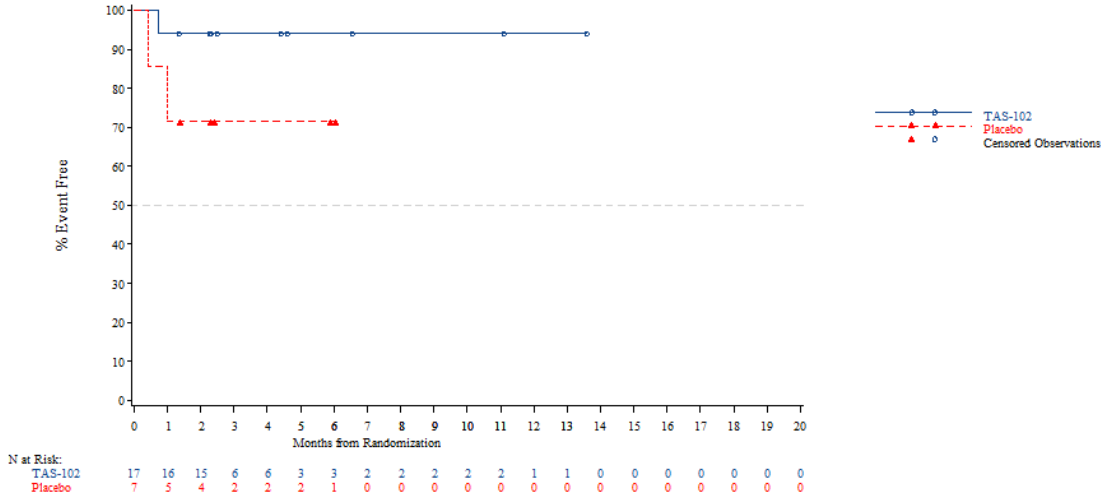


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

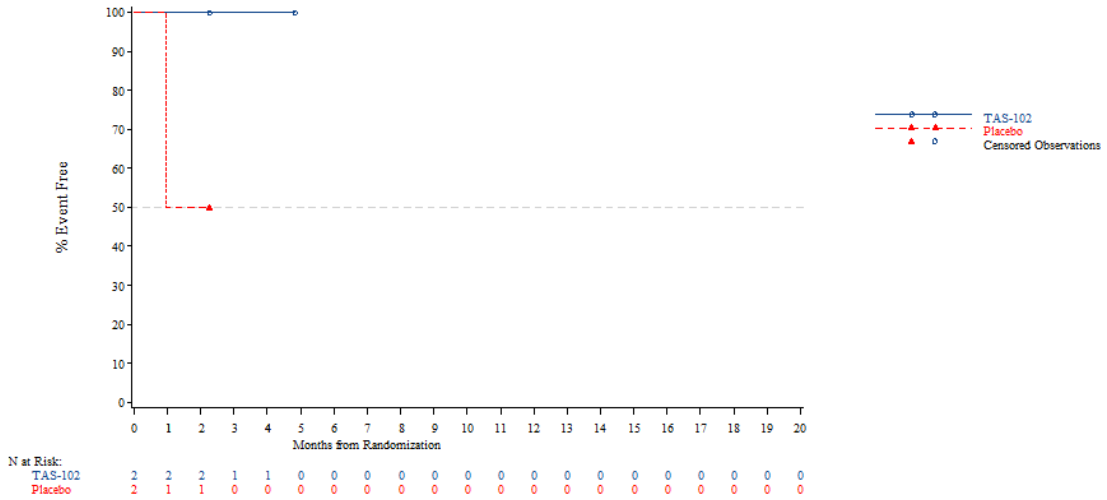
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

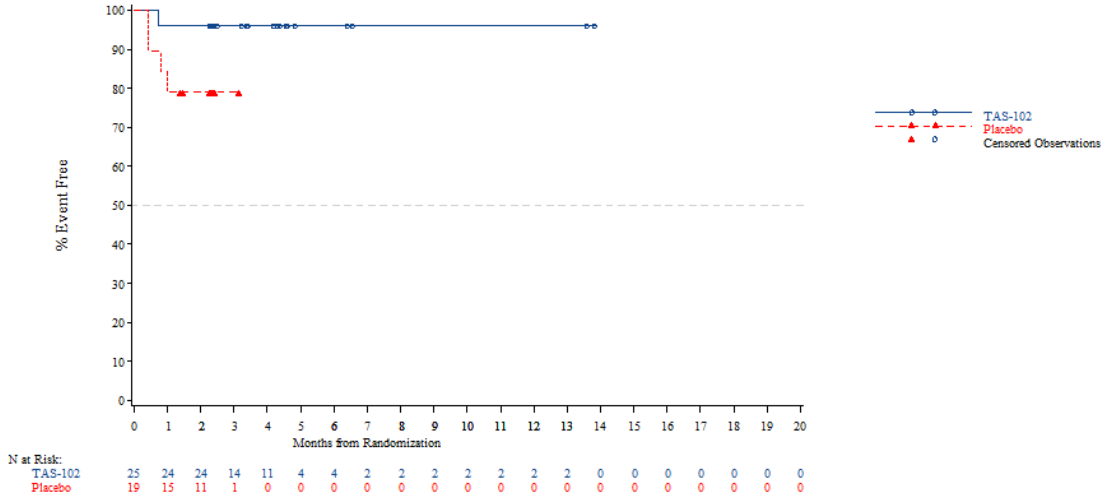


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

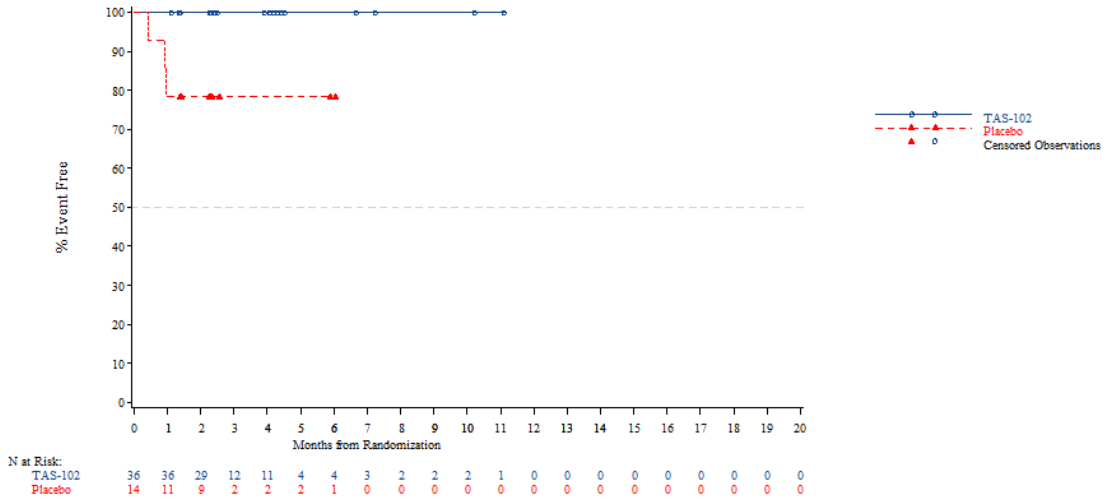
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

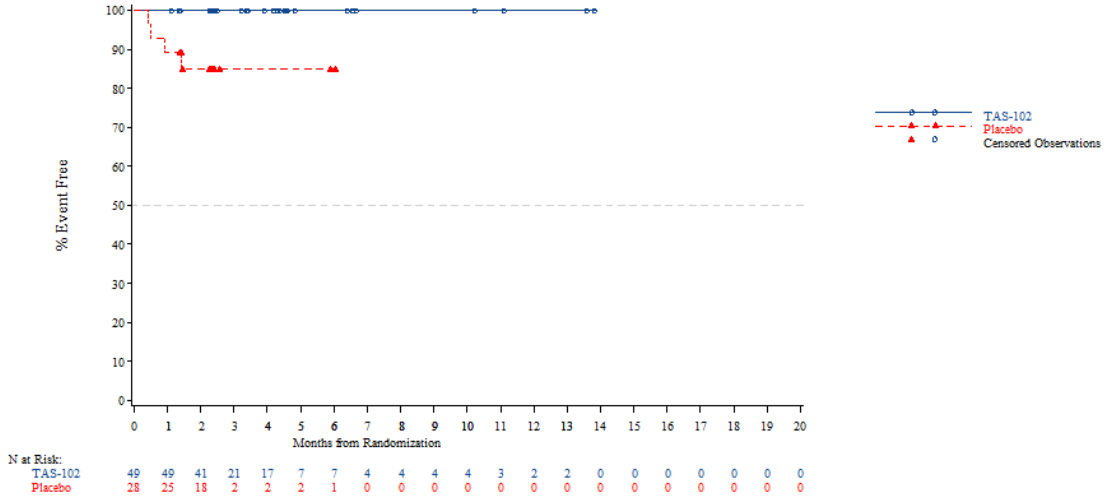


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

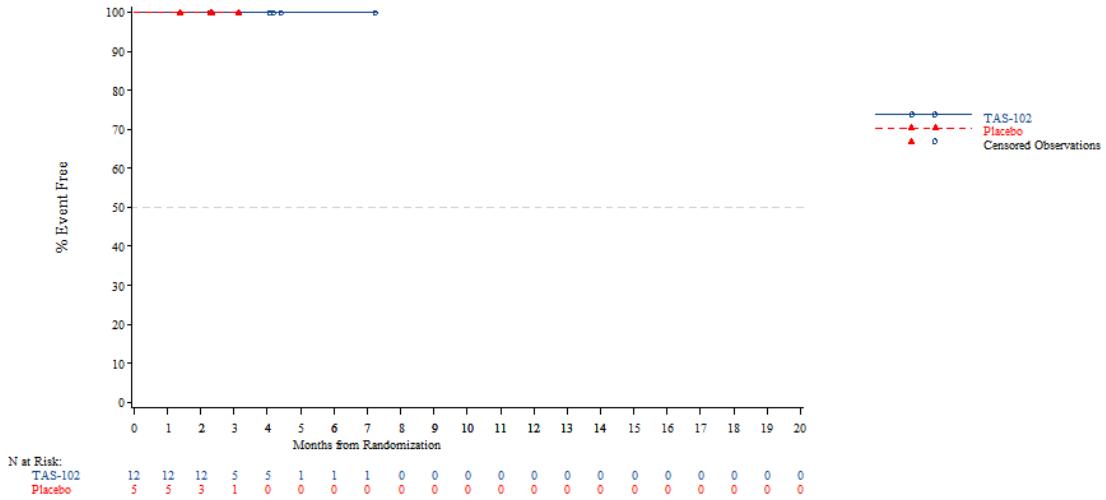
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

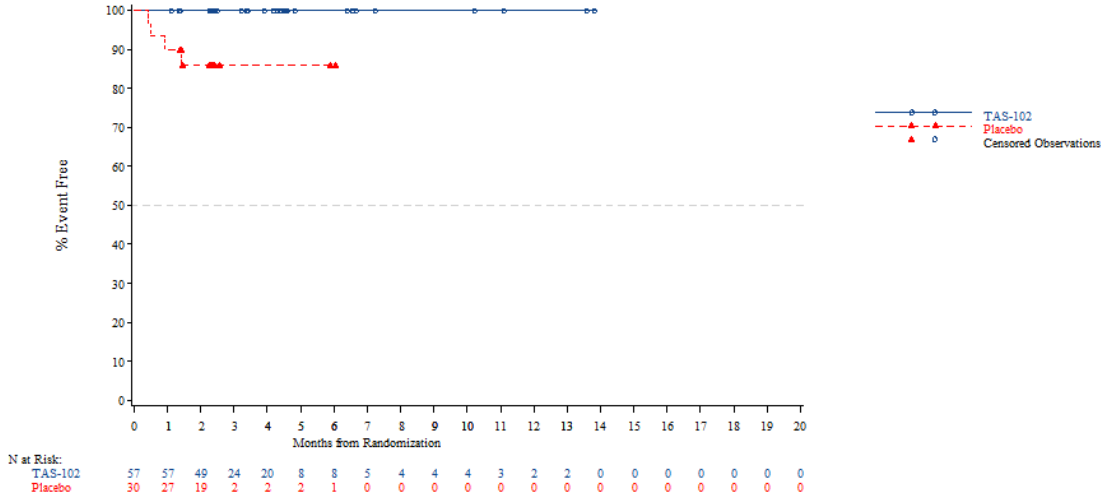


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

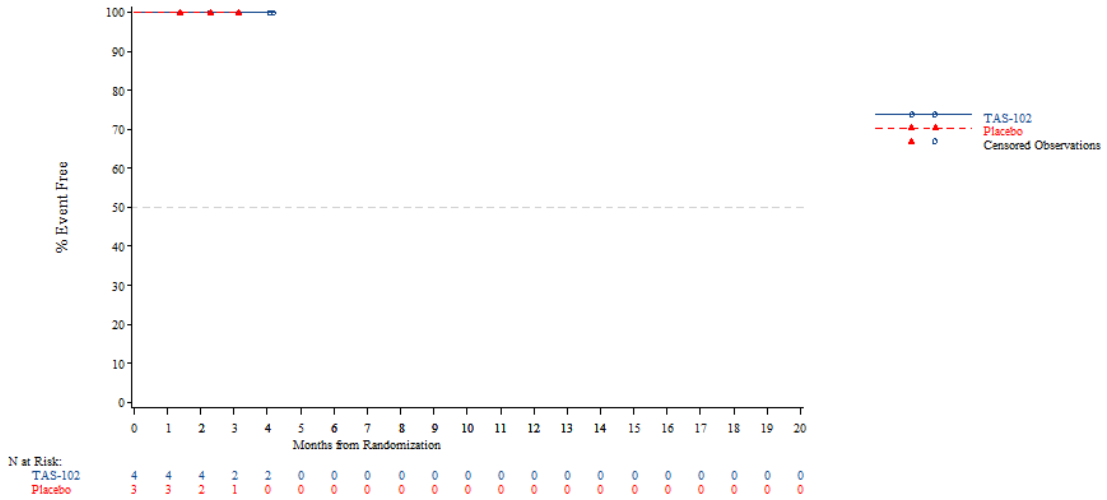
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

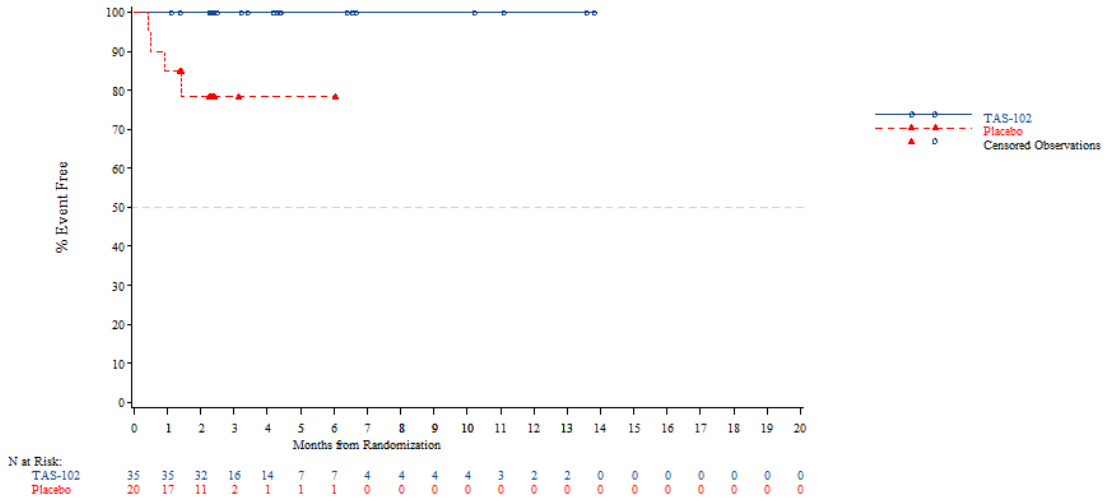


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

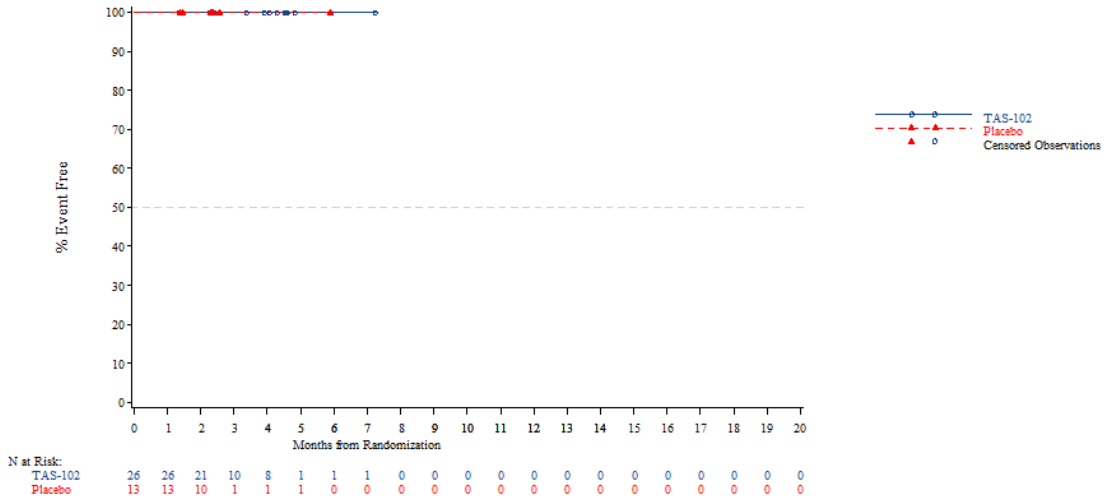
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

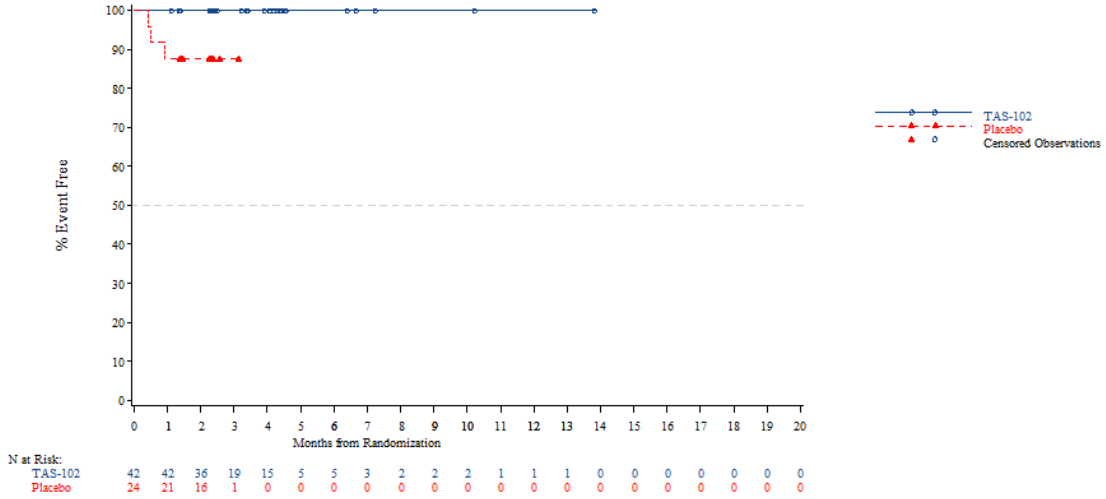


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

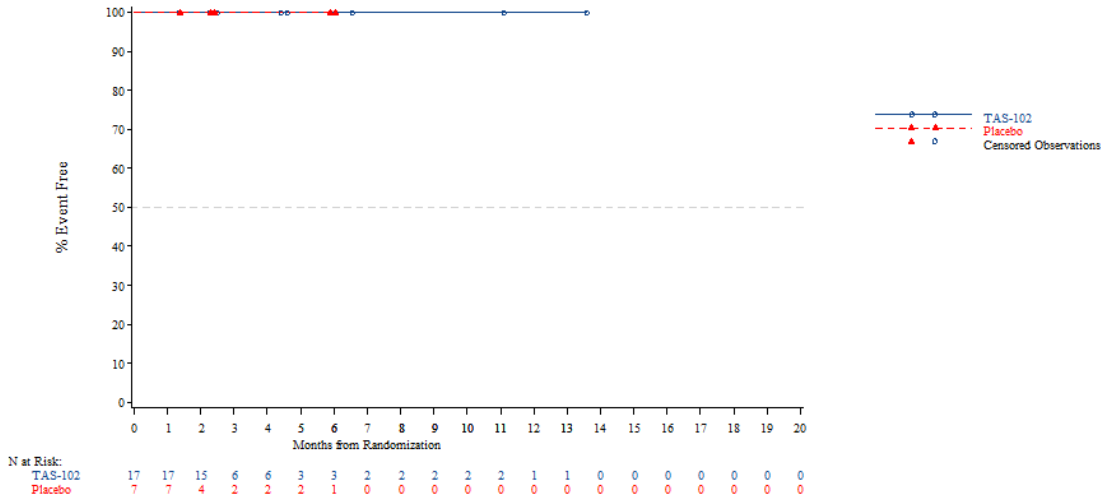
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

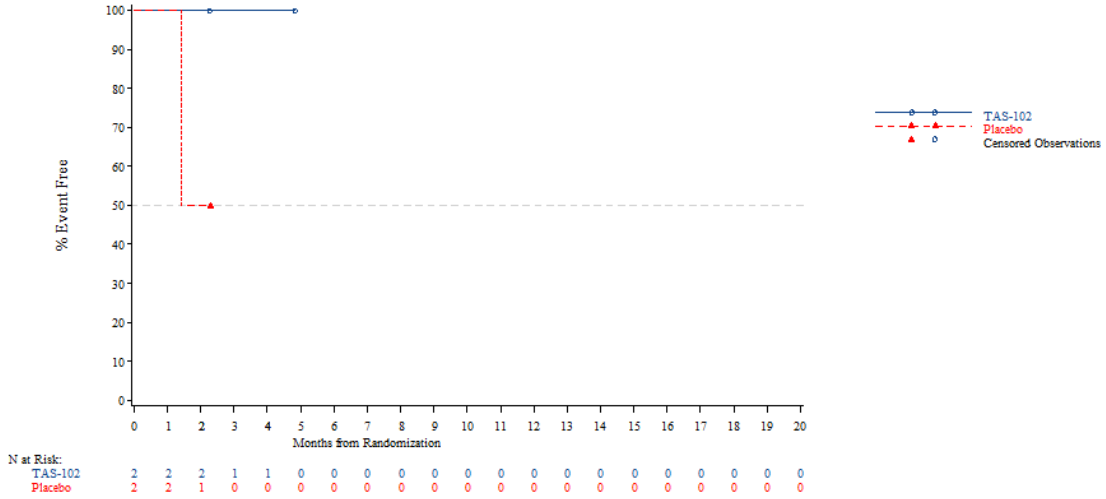


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

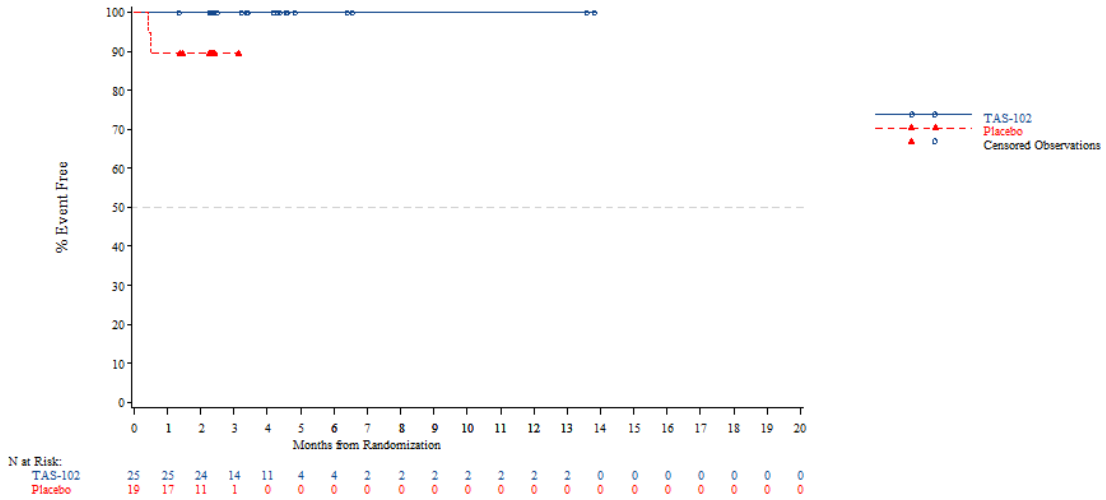
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

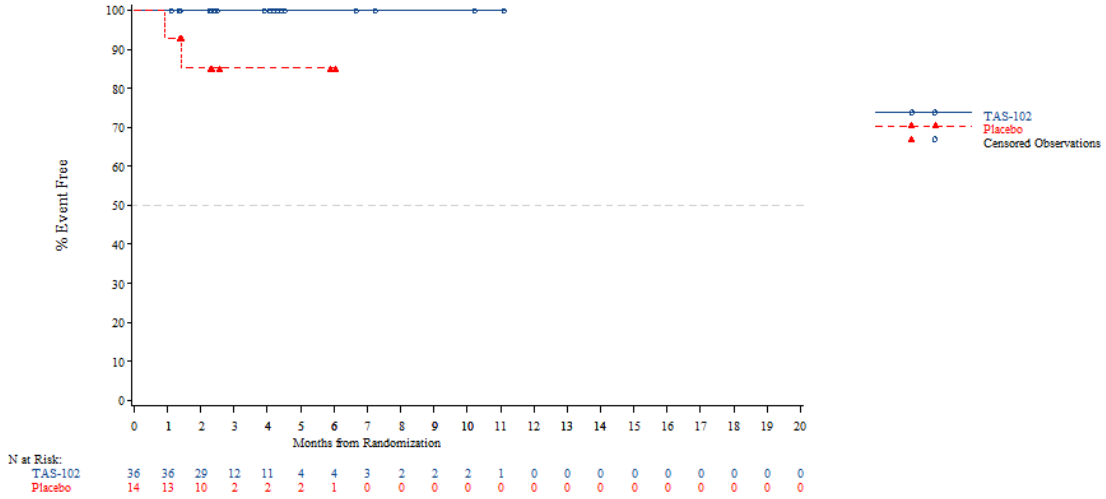


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

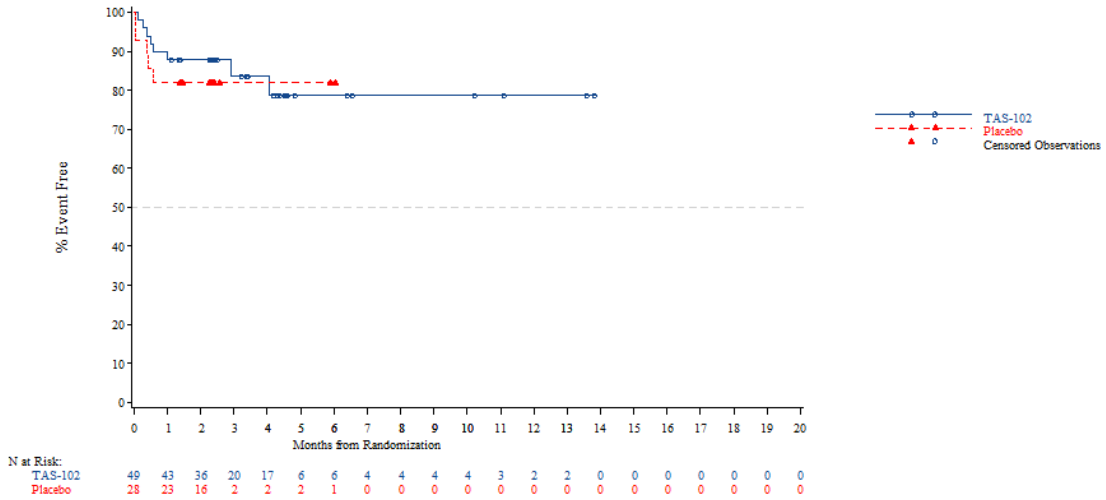
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

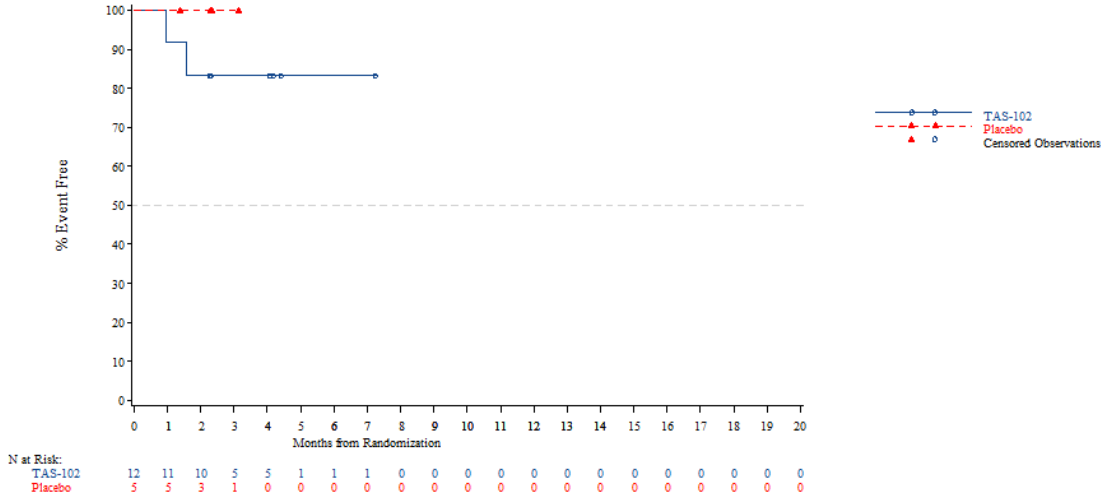


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

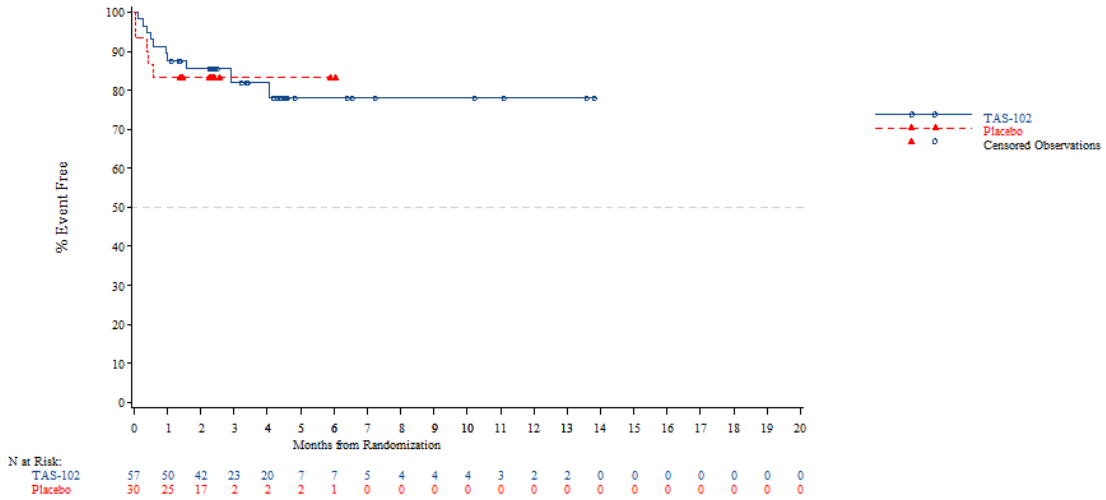
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

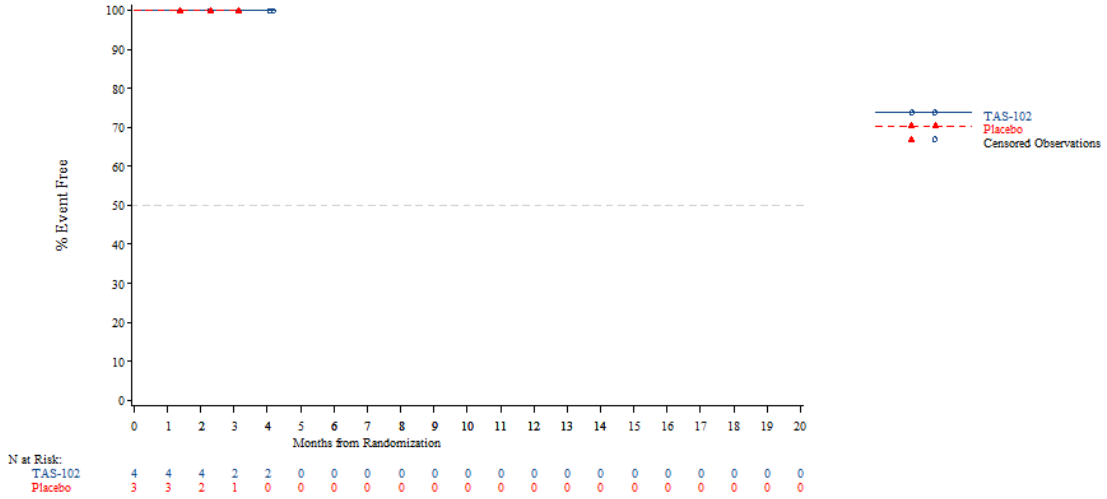


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

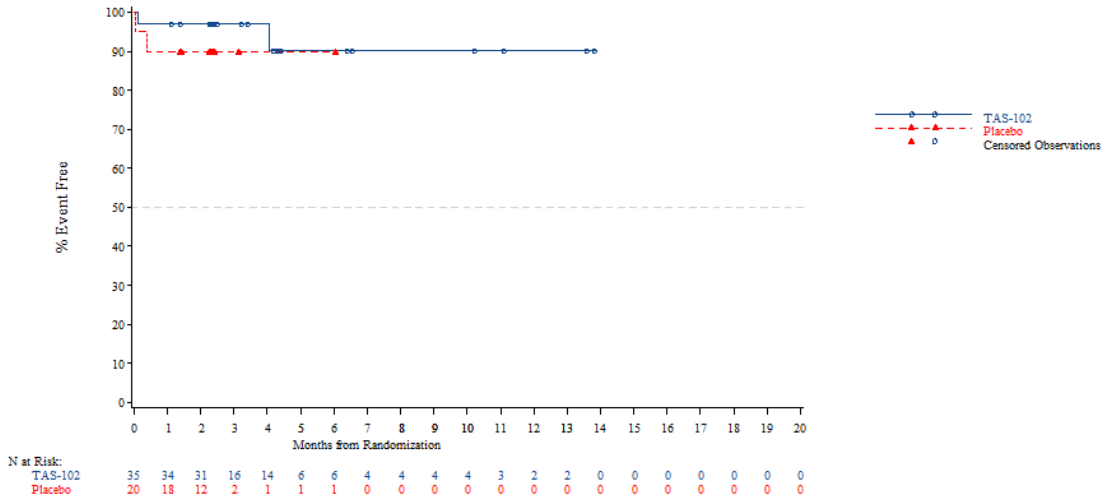
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

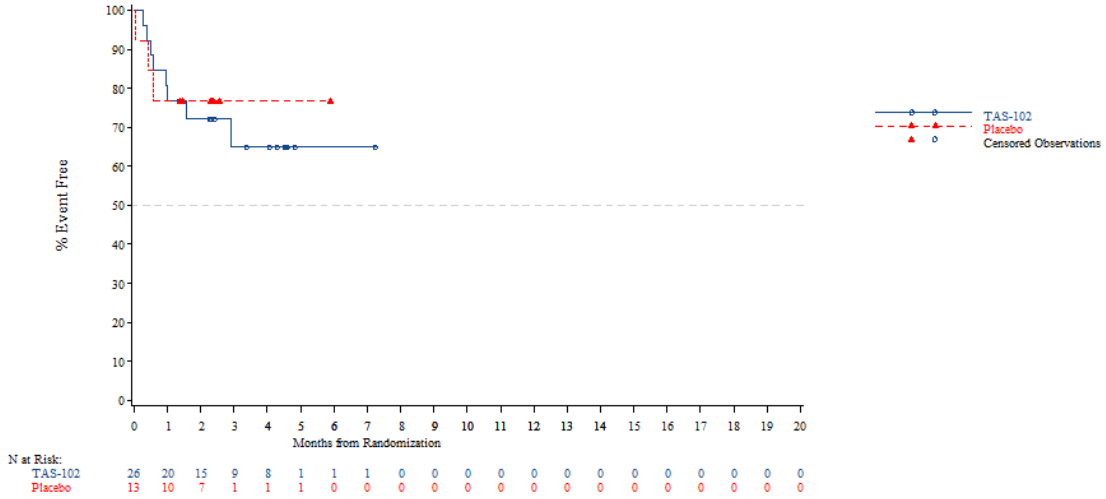


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

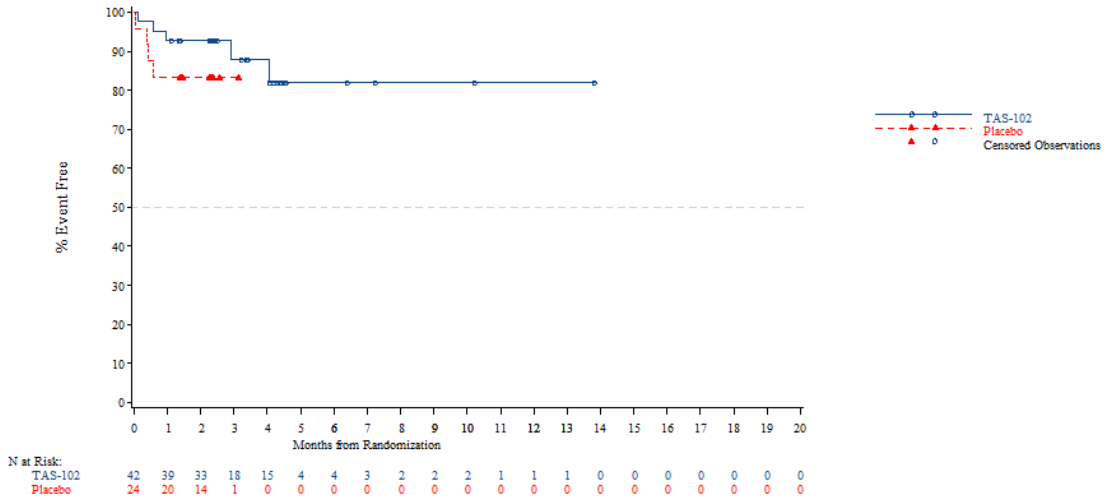
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

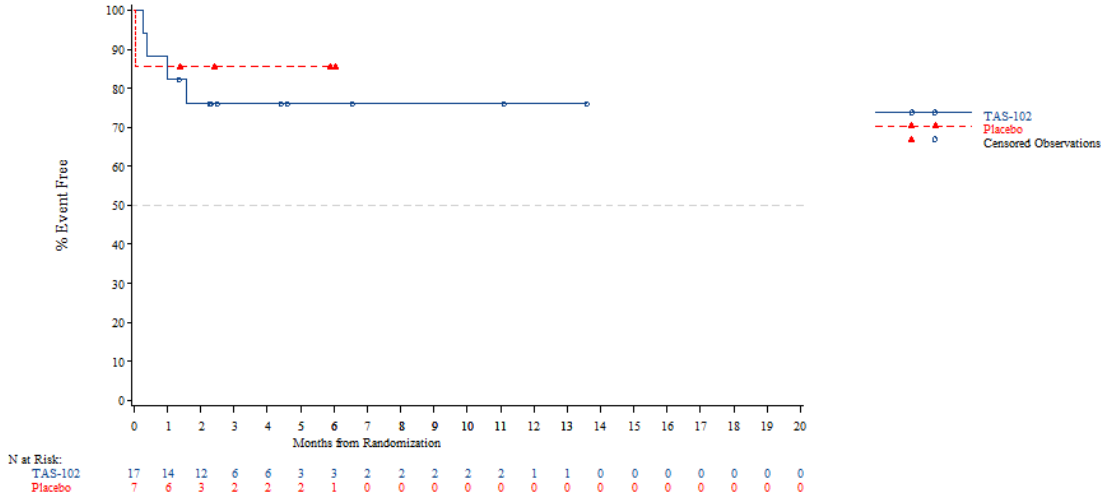


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

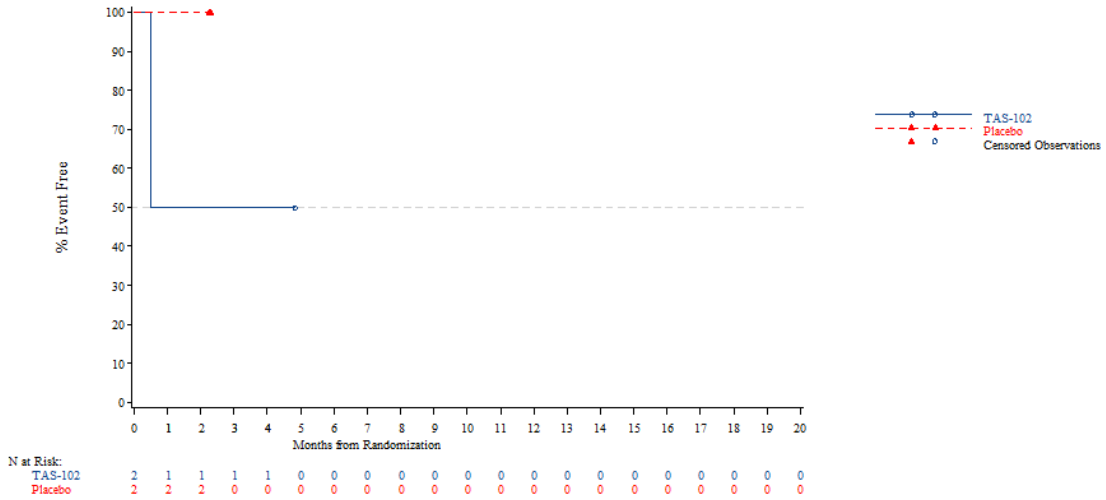
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

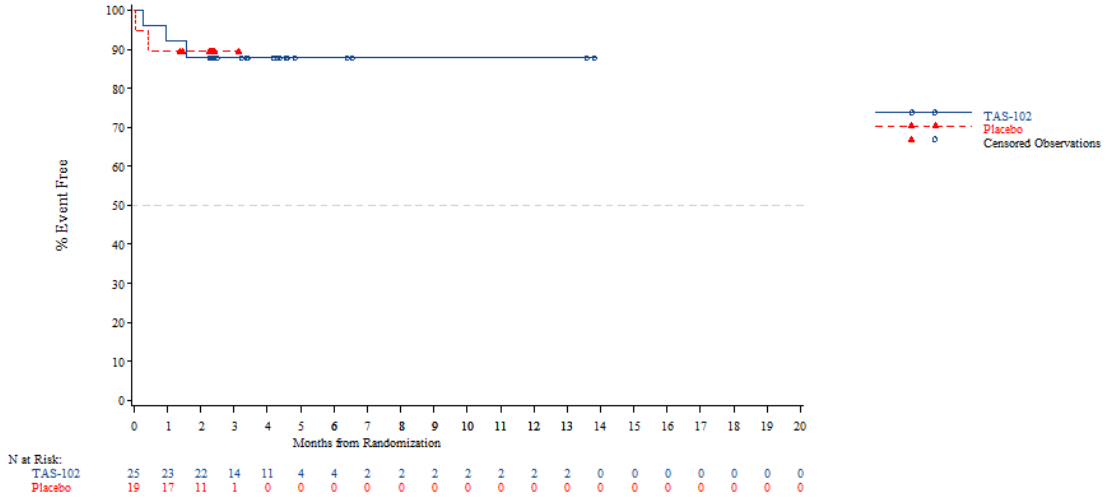


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

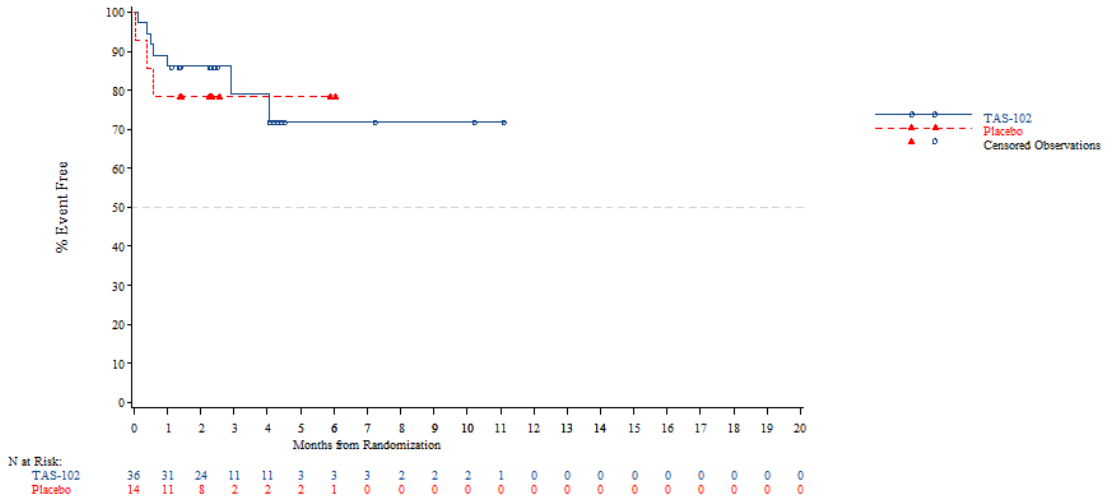
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

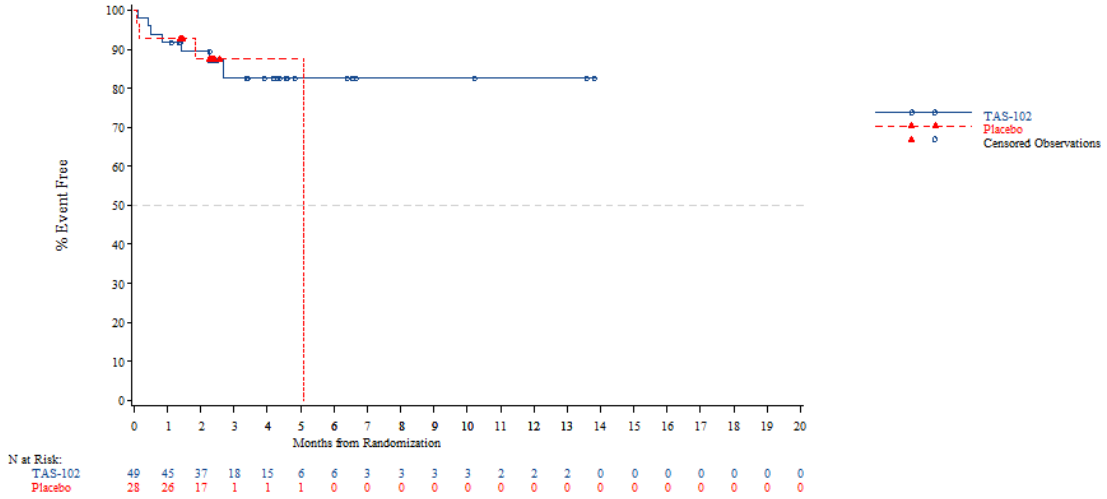


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

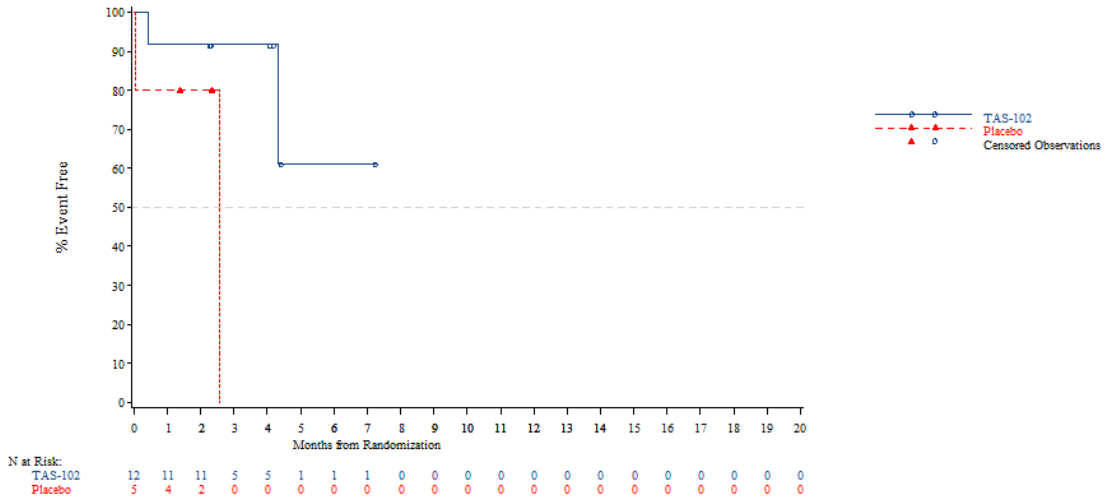
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Nervous system disorders
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

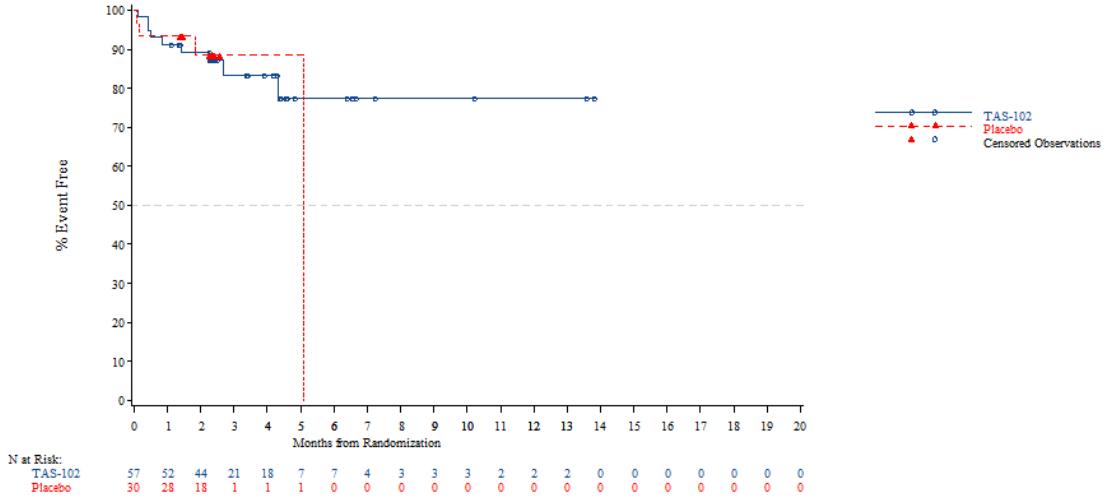


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Nervous system disorders
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

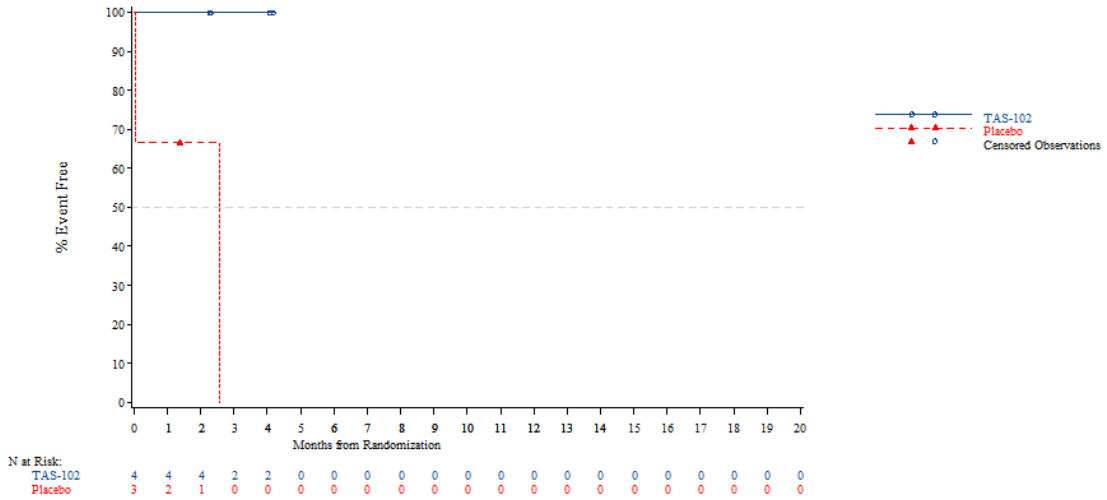
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Nervous system disorders
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

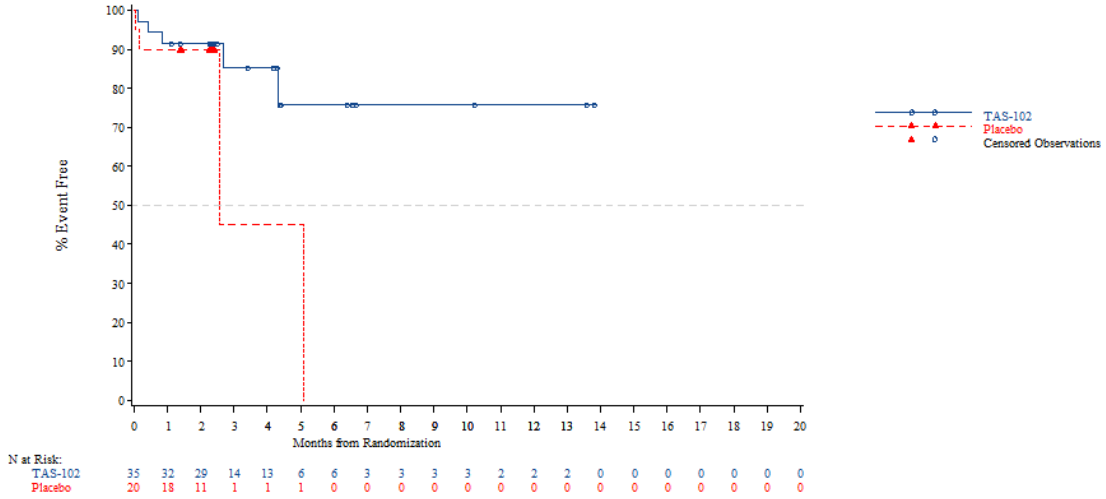


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Nervous system disorders
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

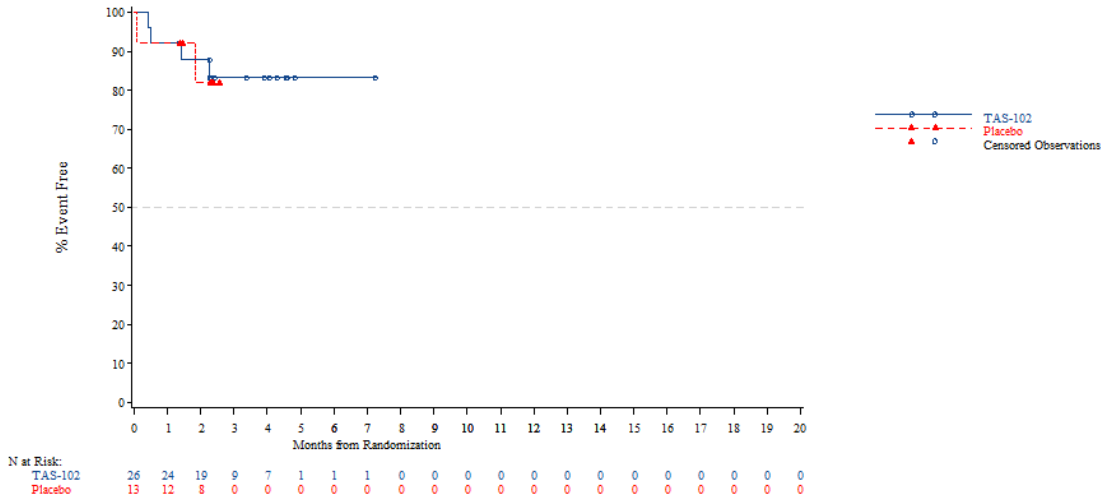
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Nervous system disorders
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

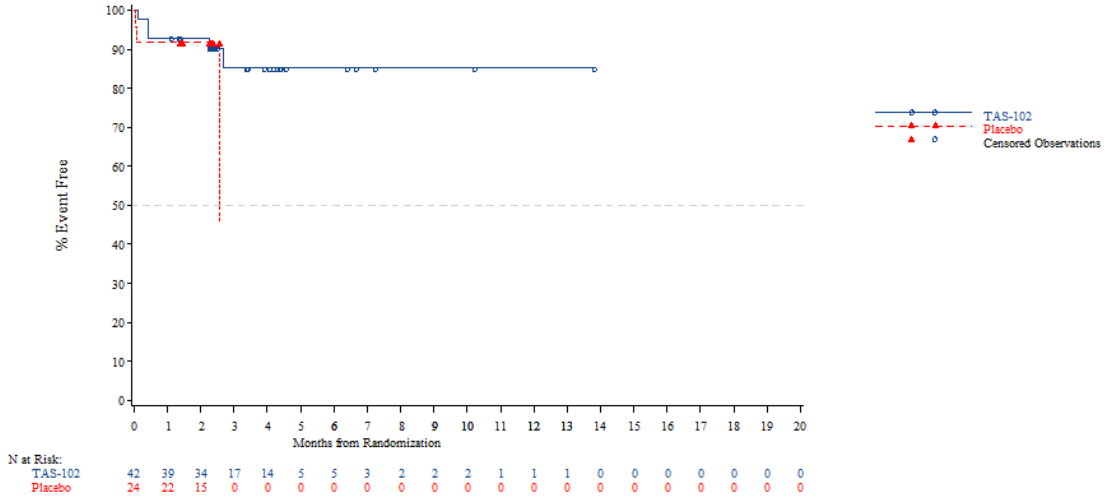


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Nervous system disorders
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

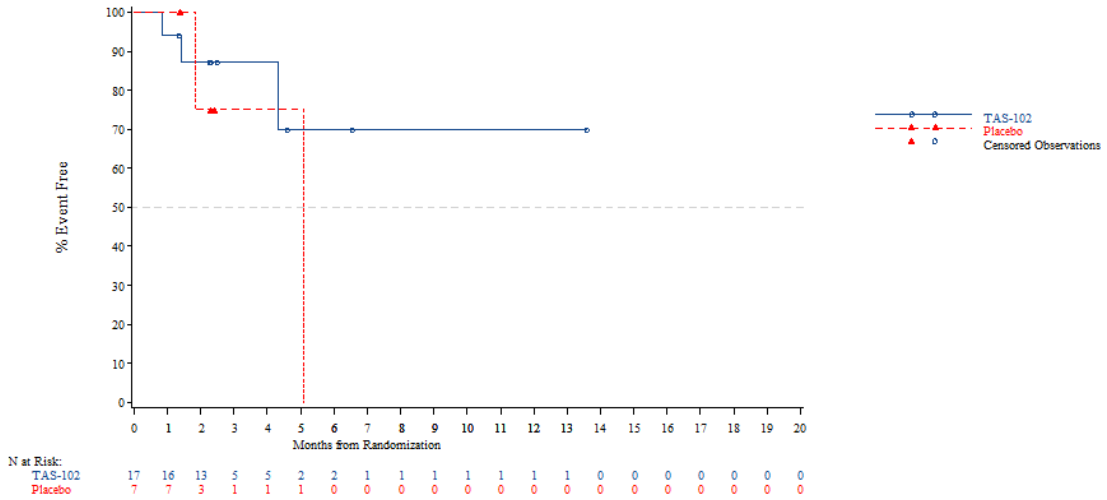
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Nervous system disorders
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

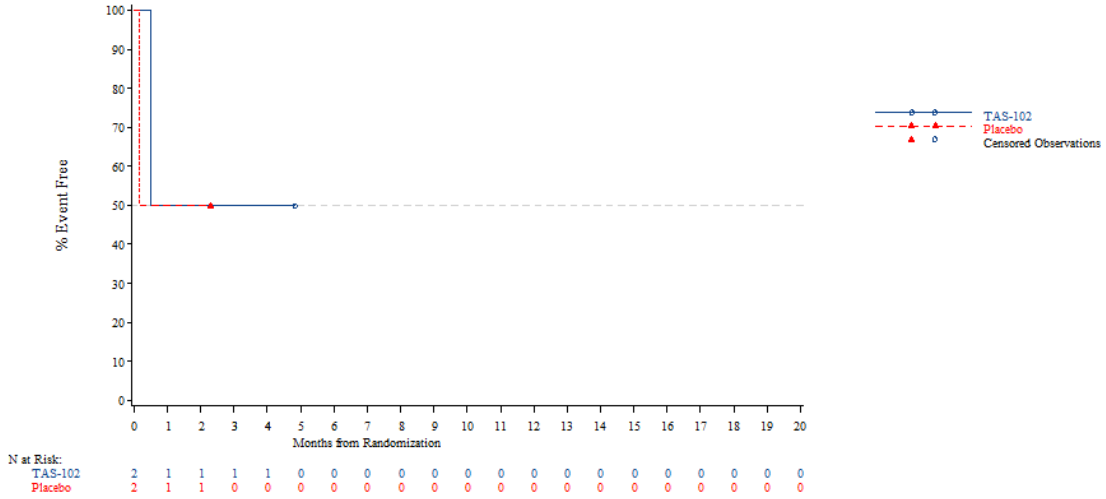


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Nervous system disorders
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

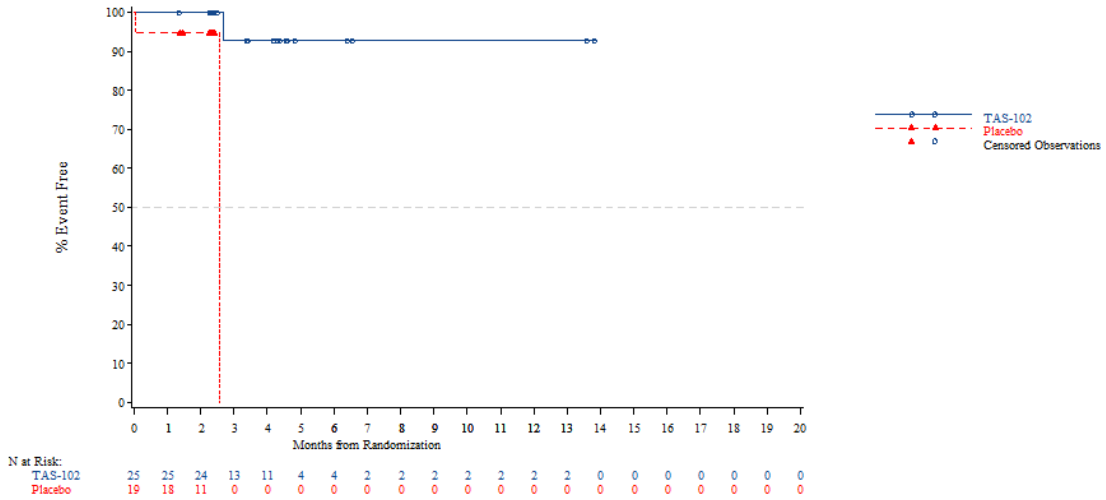
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Nervous system disorders
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

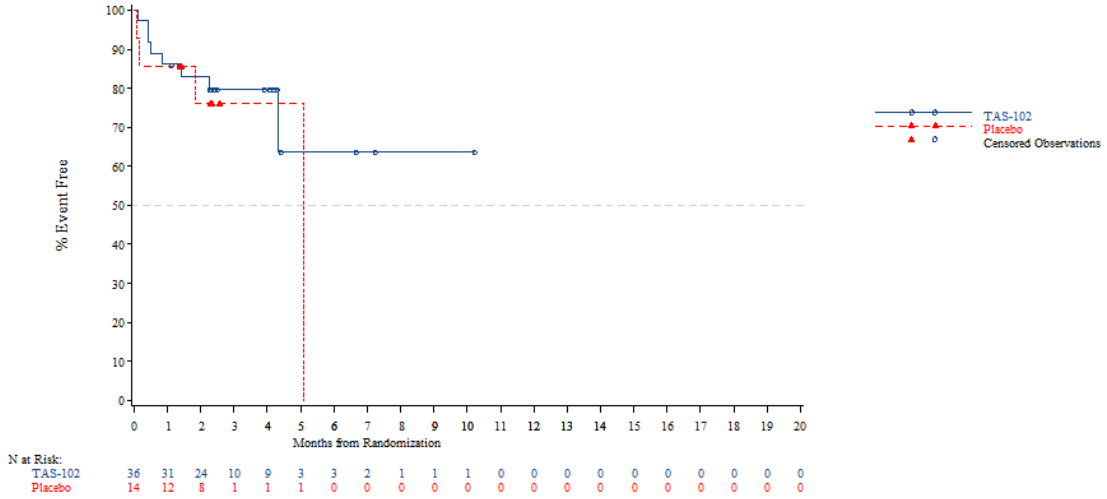


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Nervous system disorders
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

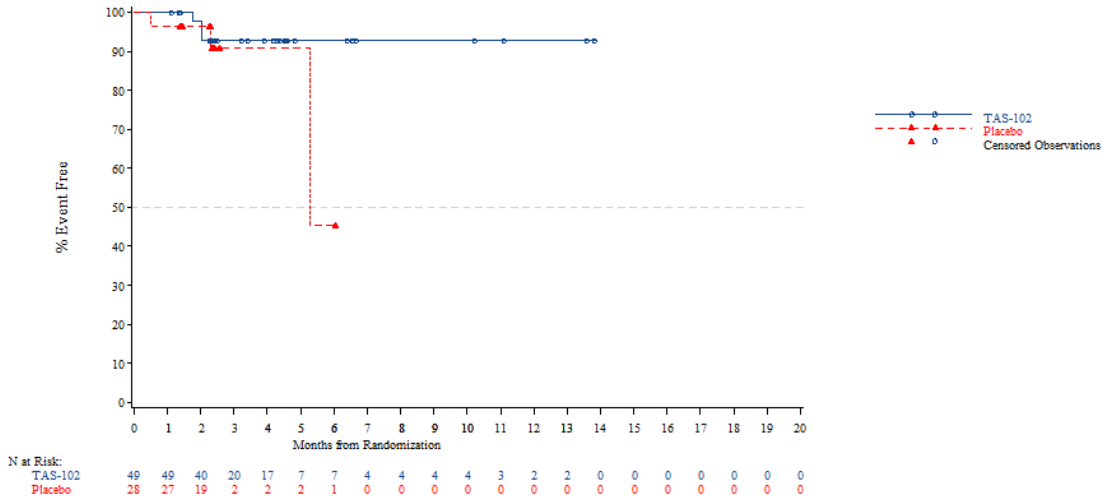
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Nervous system disorders
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

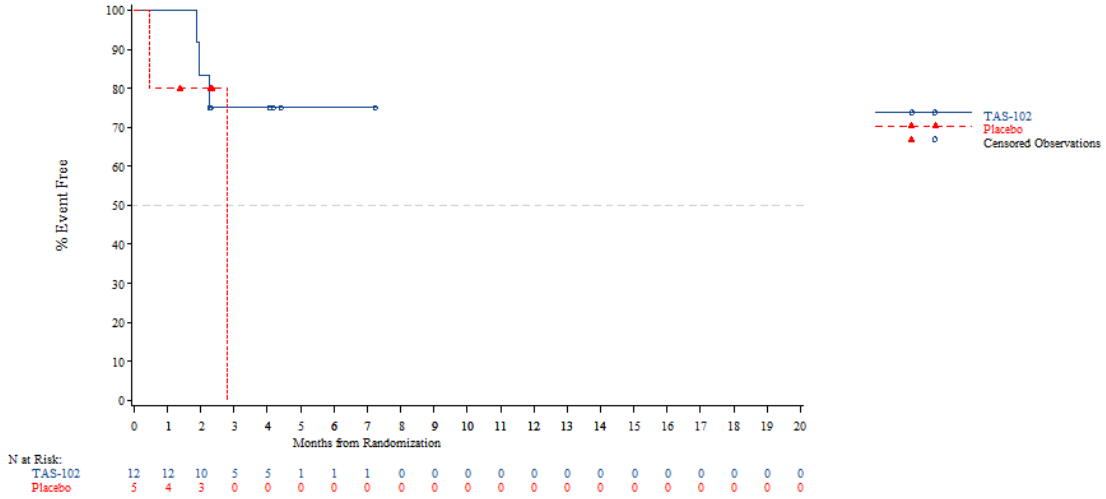


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

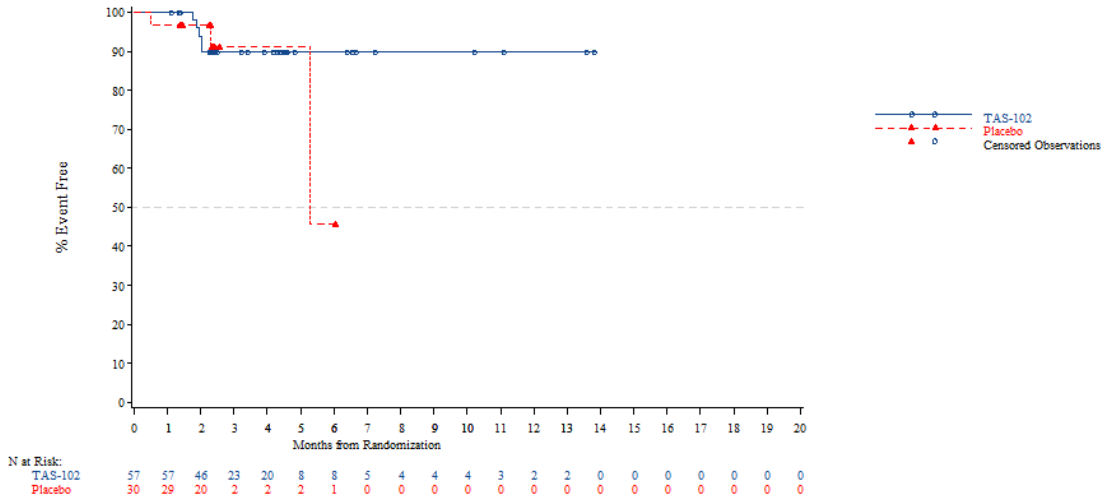
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

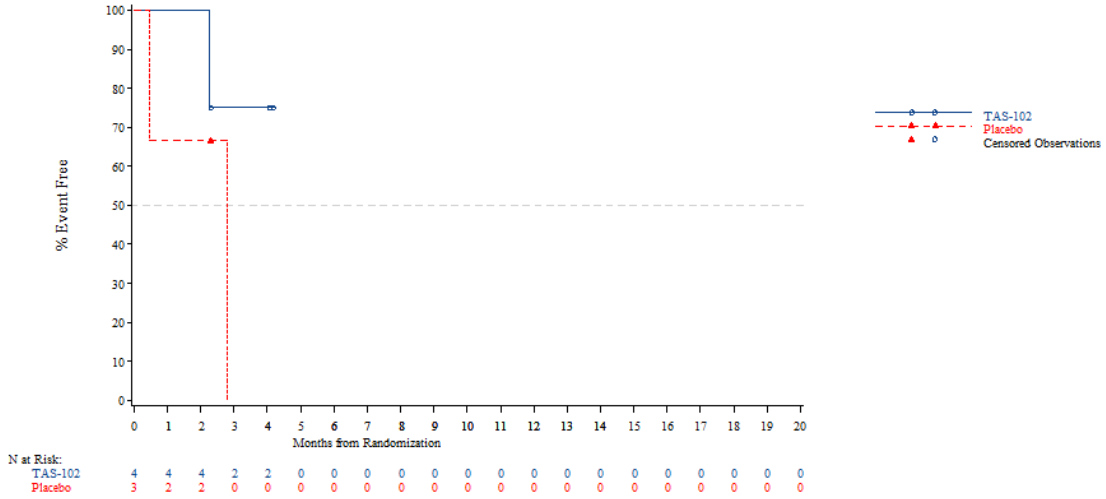


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

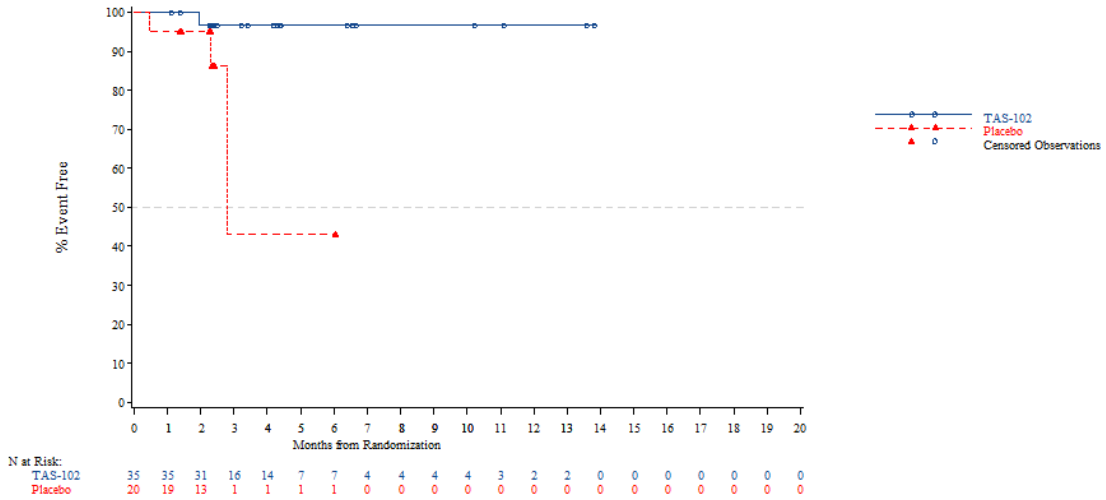
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

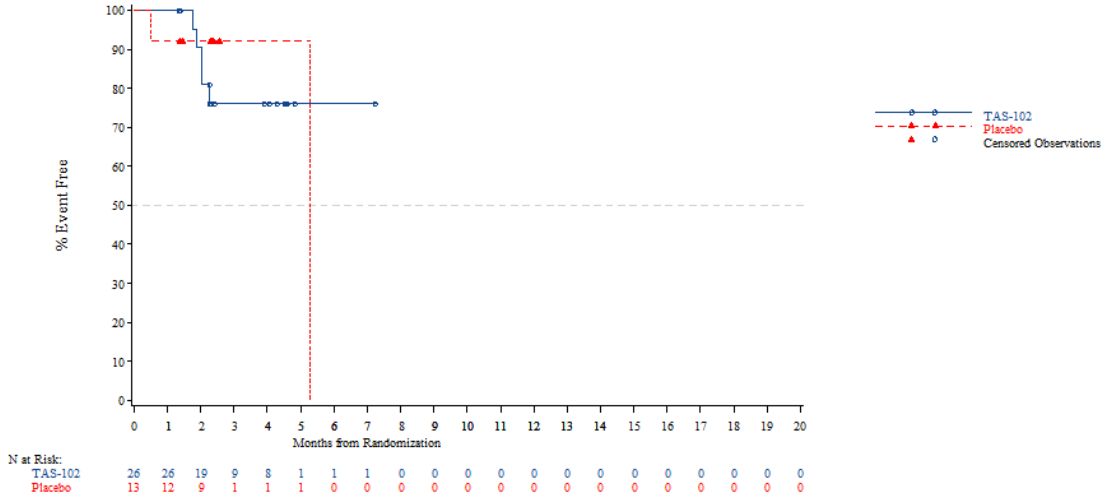


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

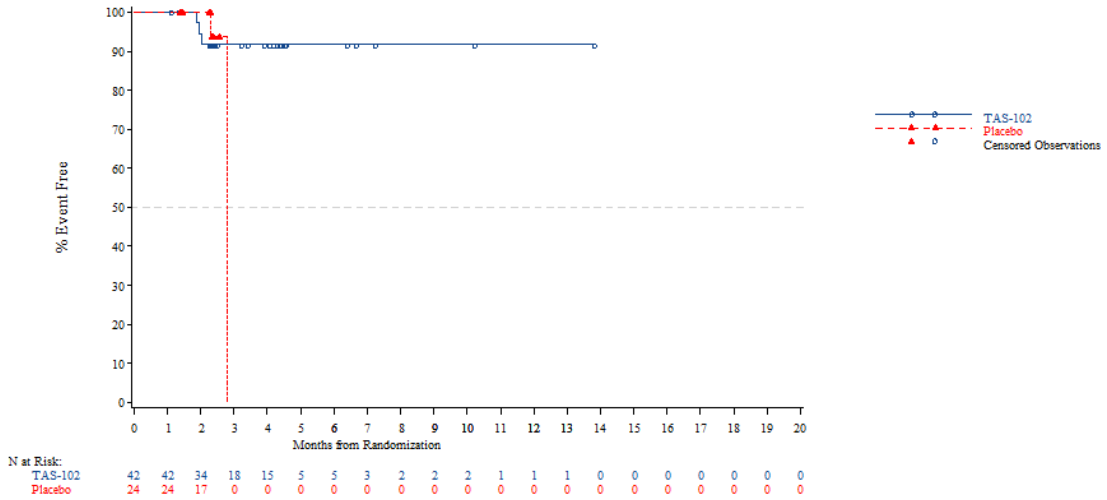
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

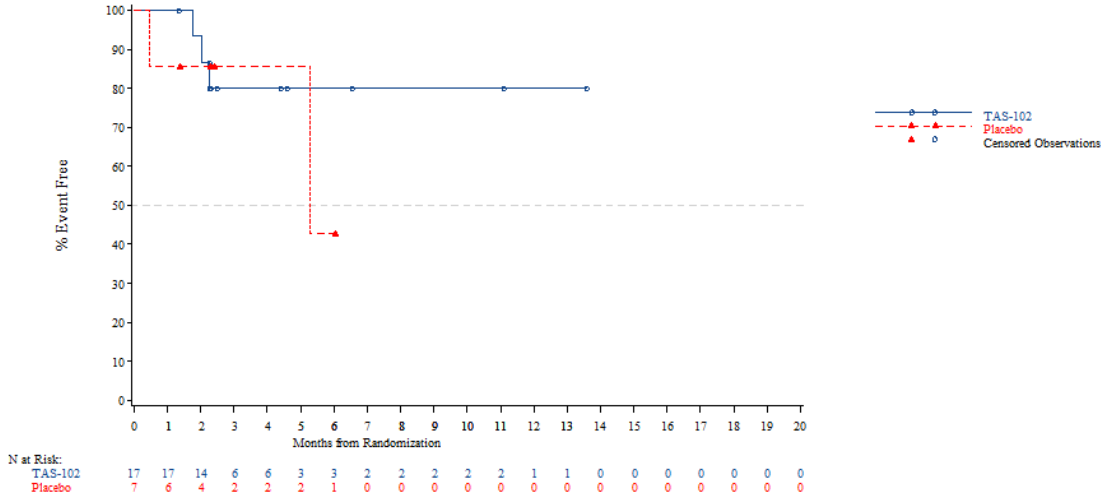


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

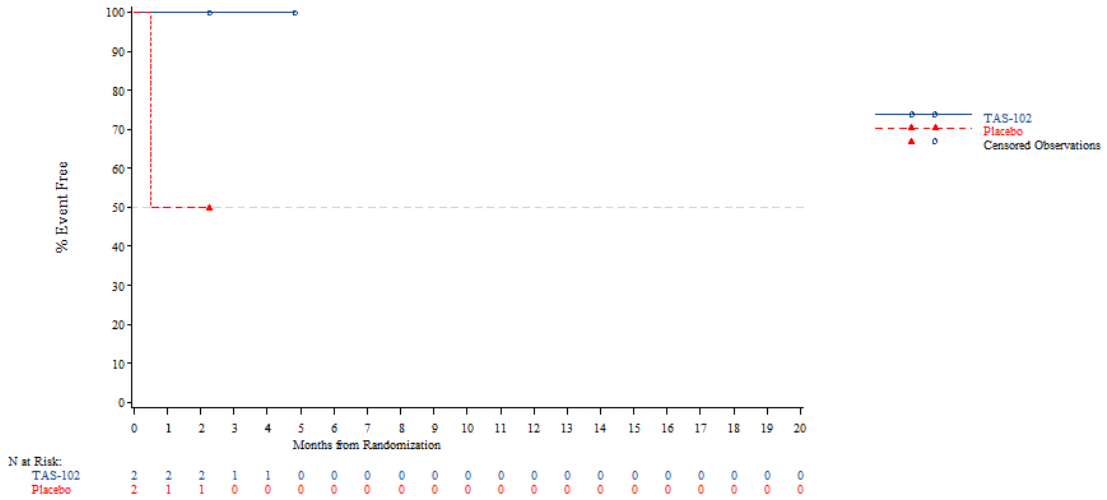
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

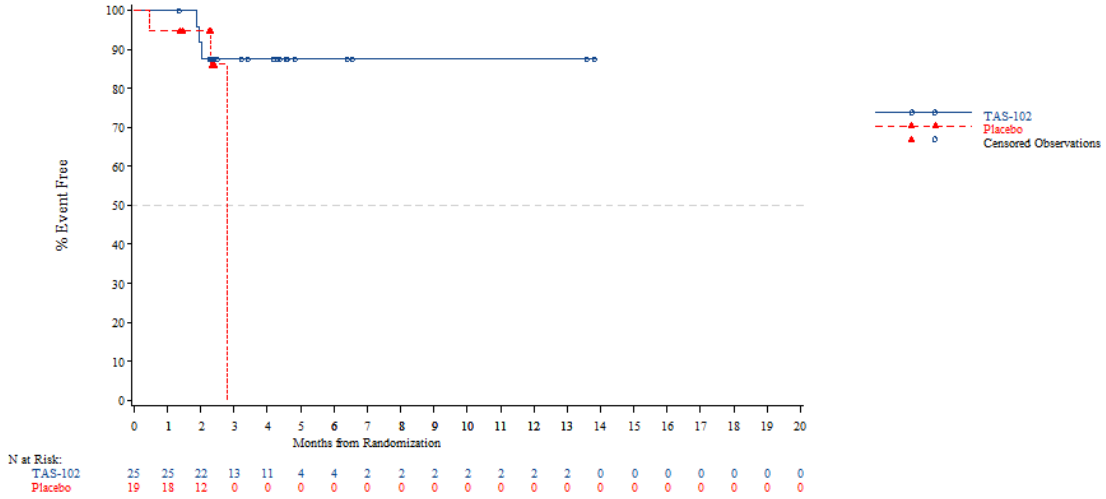


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

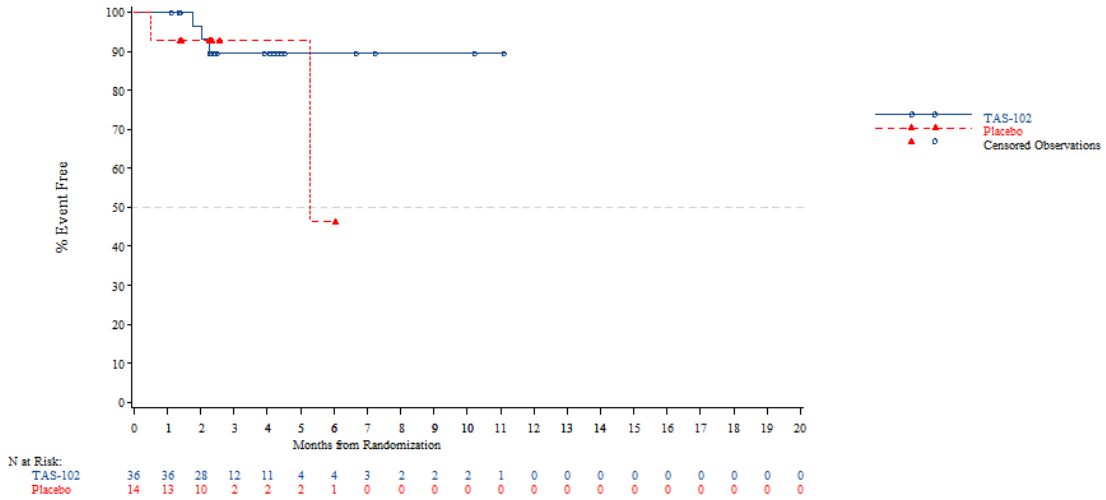
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

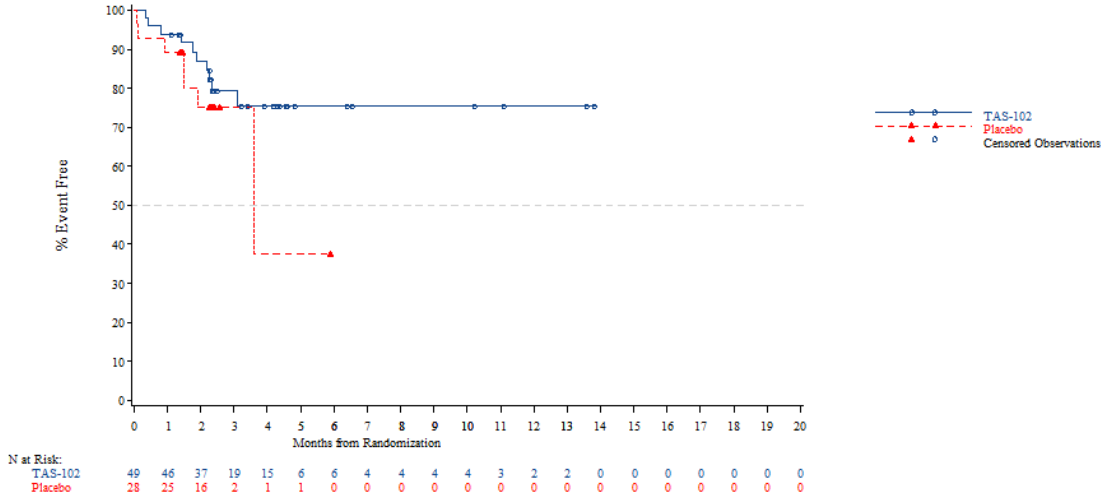


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Renal and urinary disorders
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

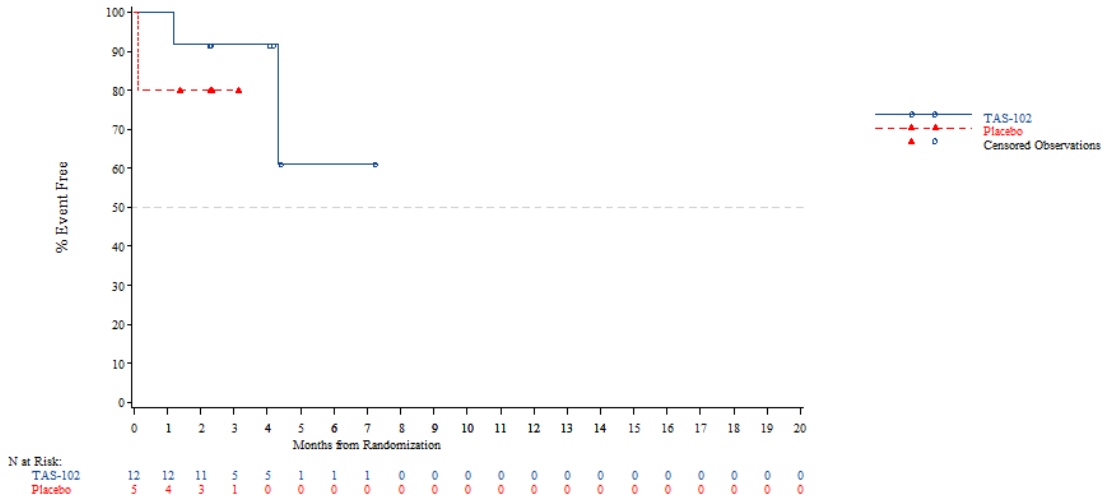
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

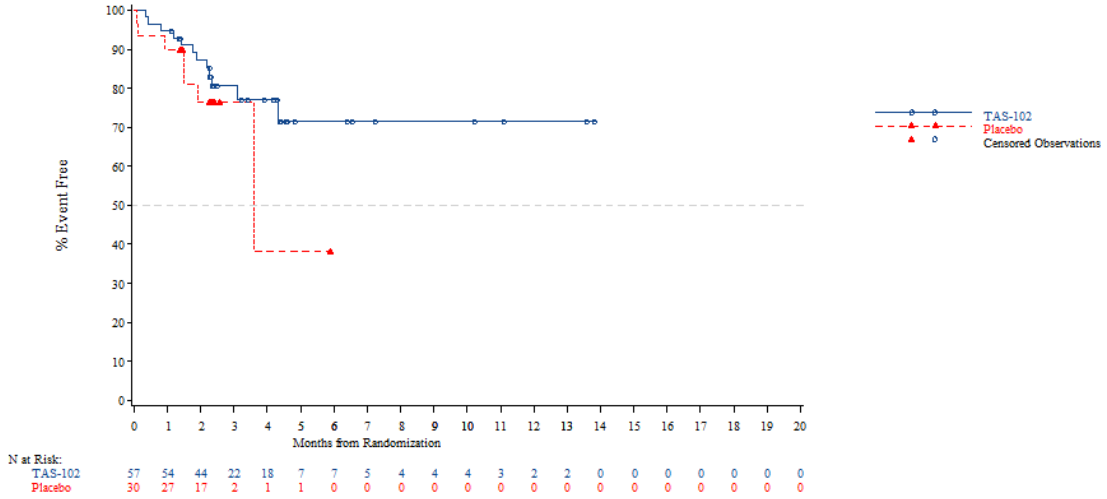


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

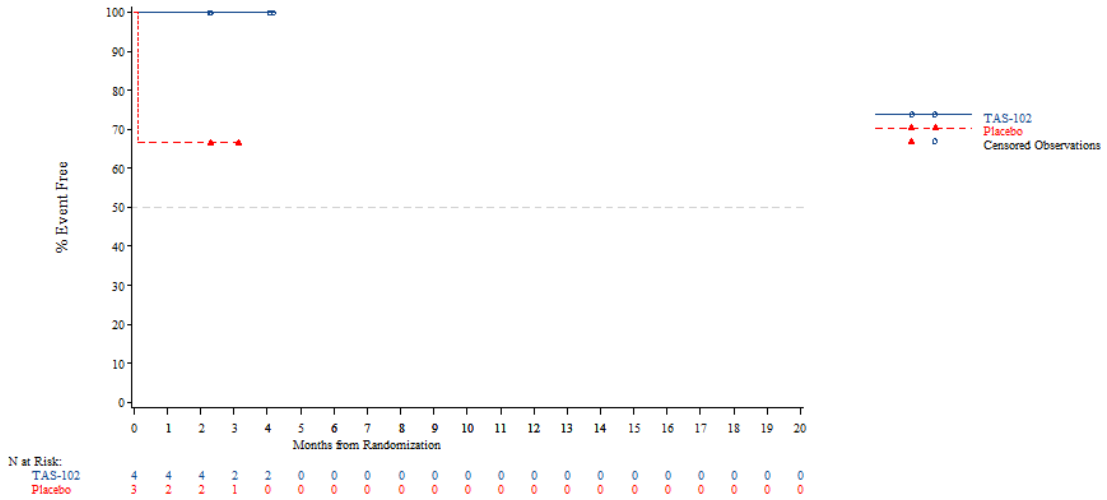
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

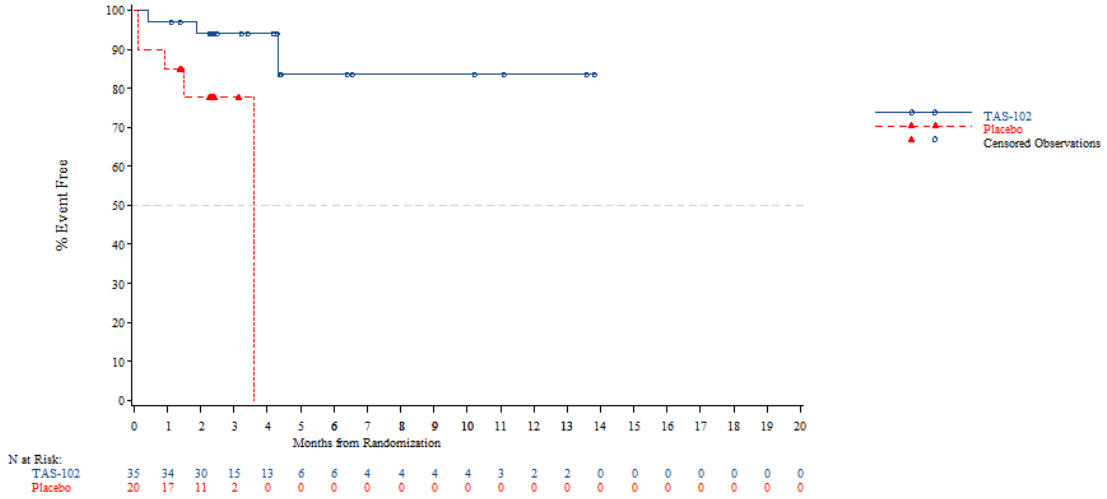


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

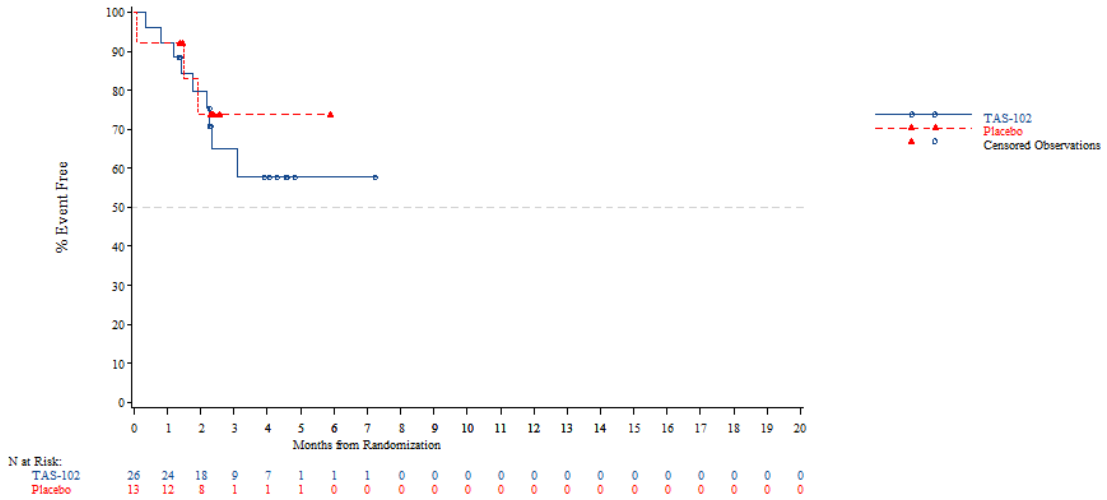
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

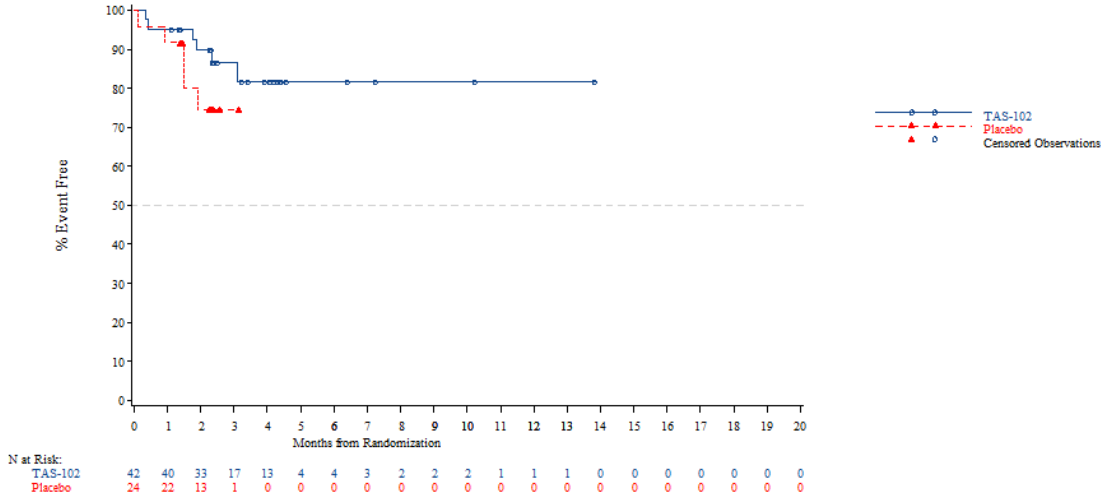


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

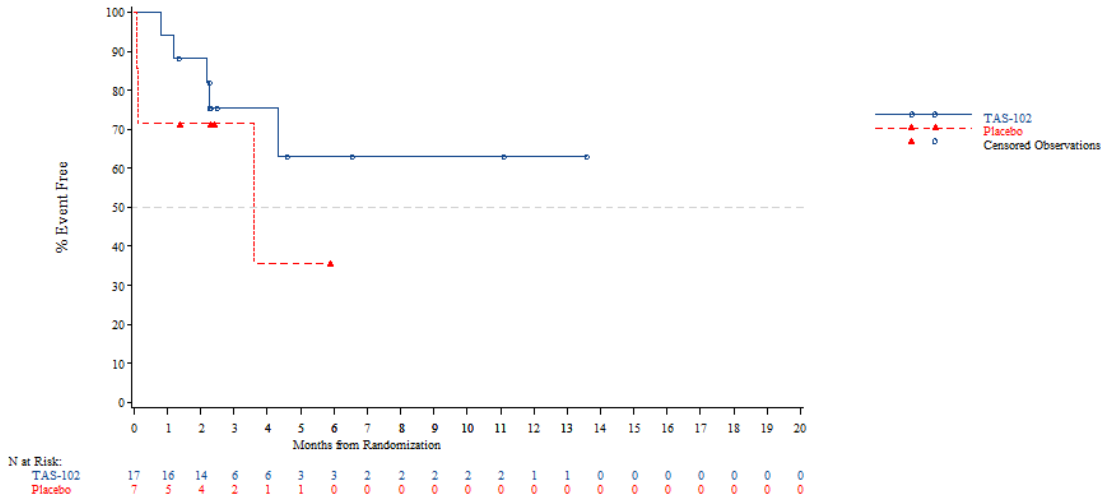
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

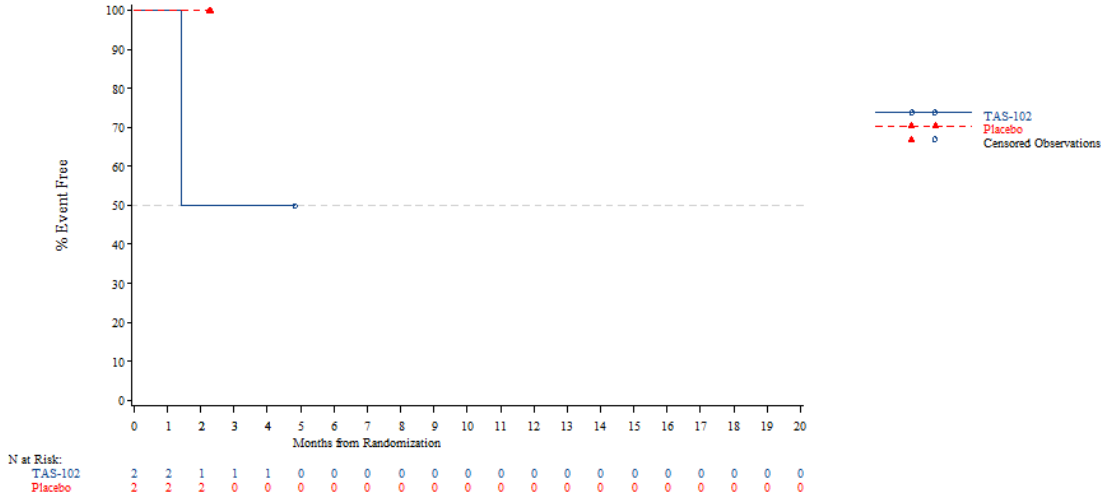


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

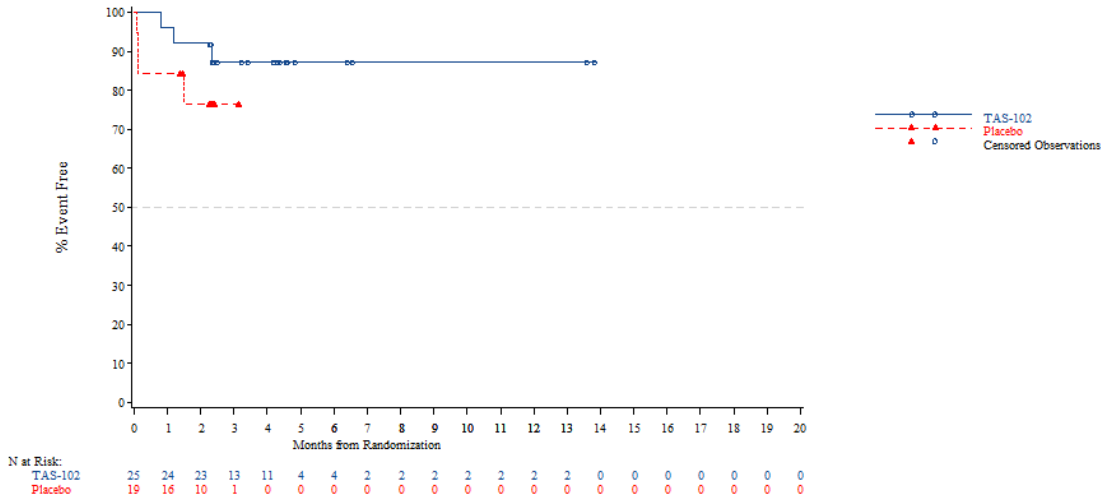
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

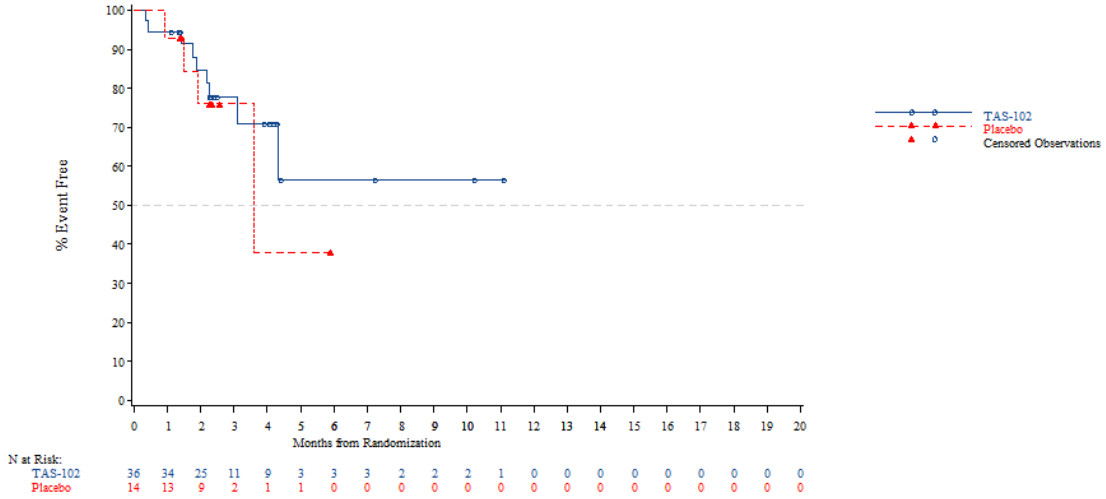


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

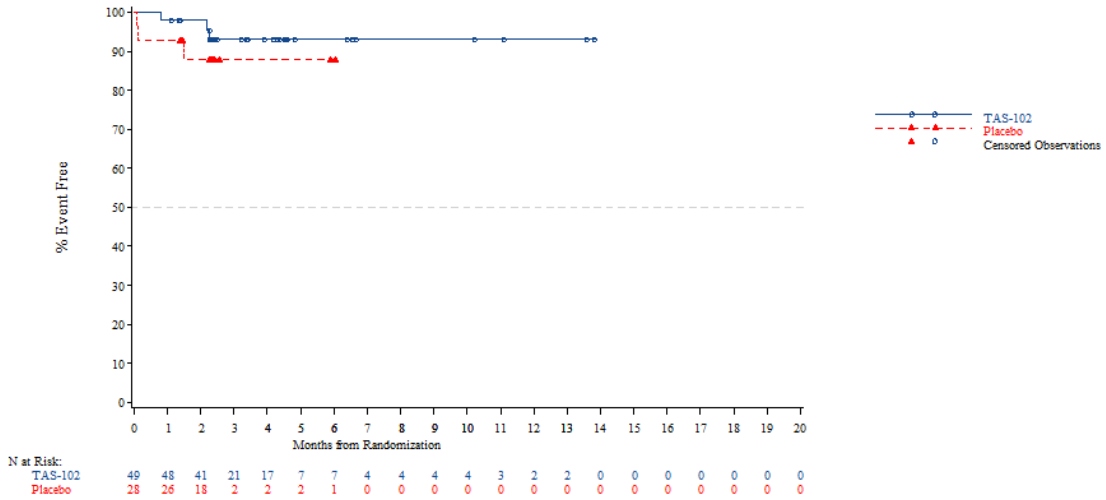
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

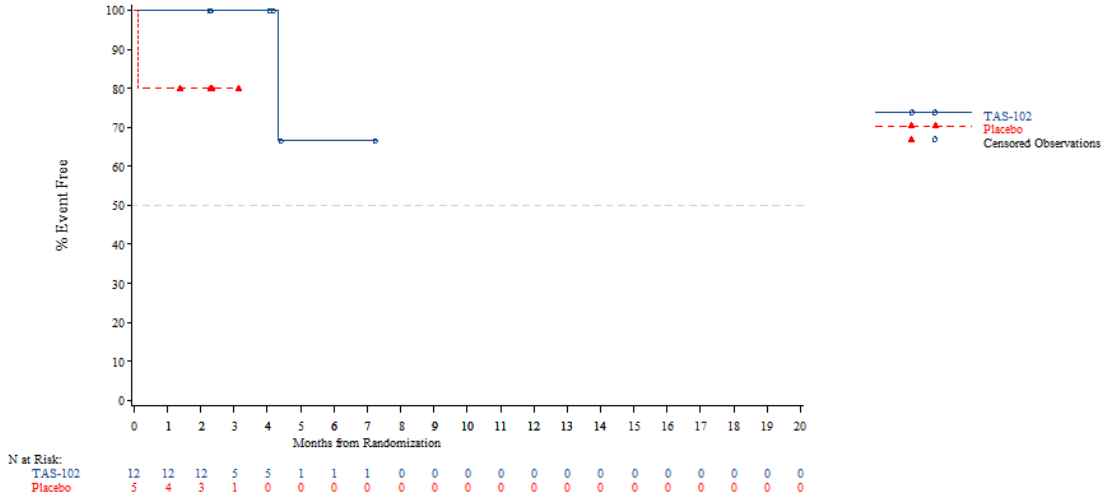


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

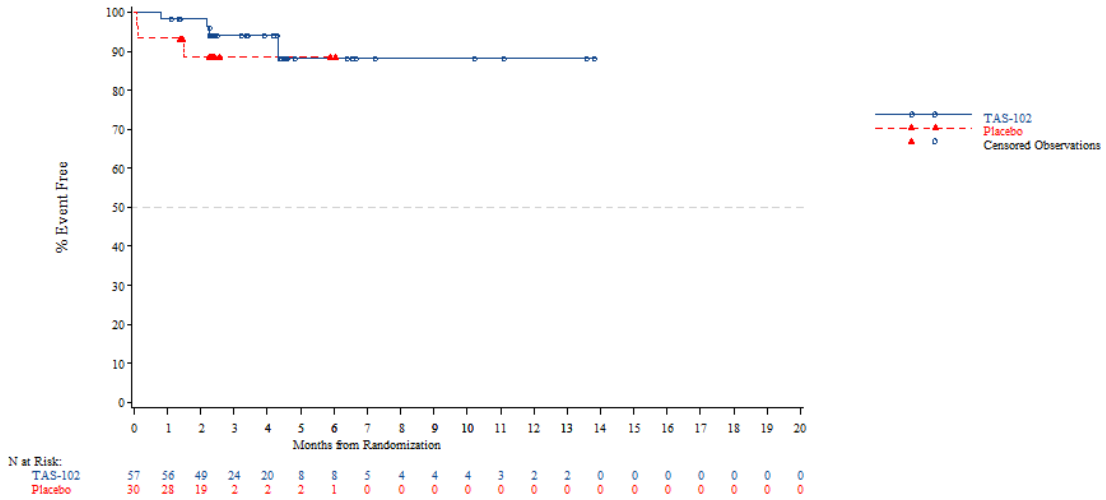
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

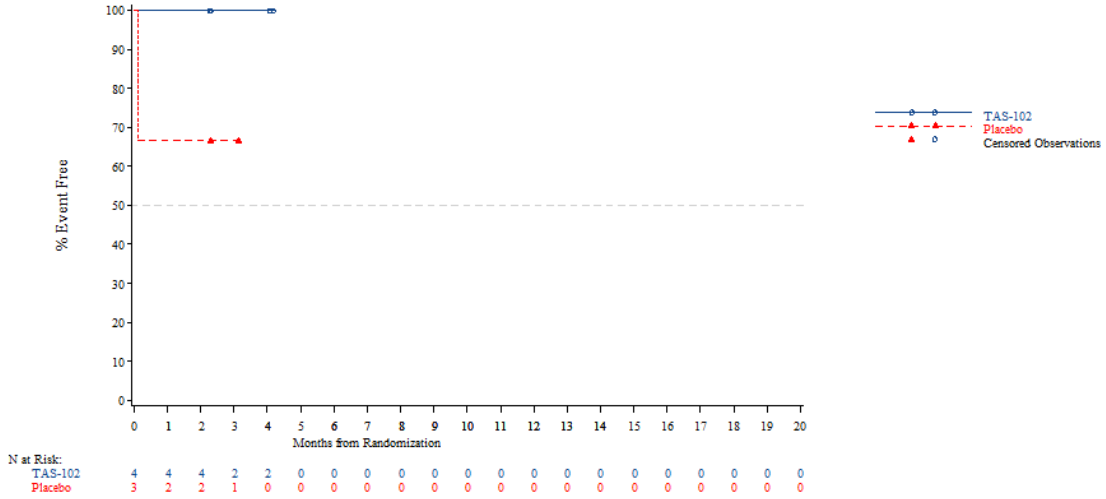


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

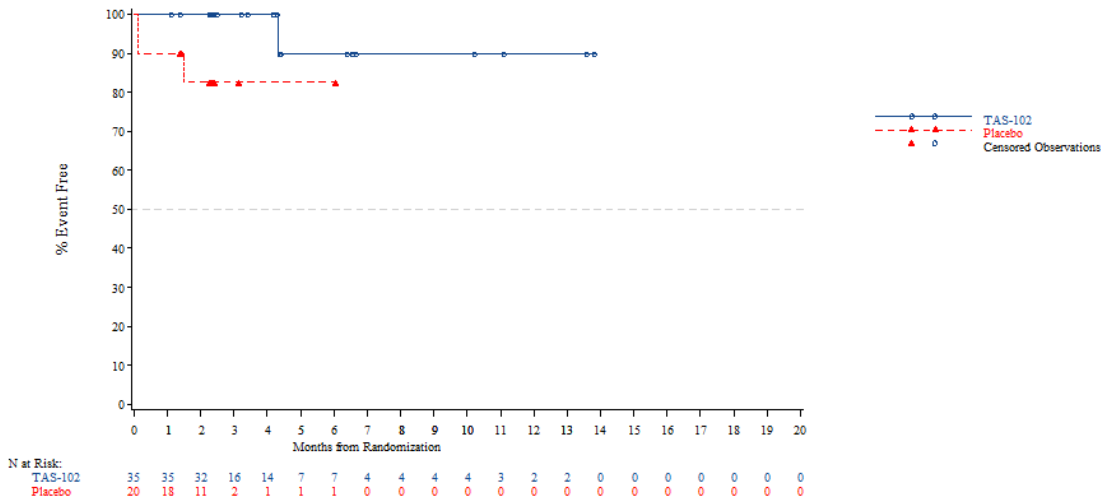
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

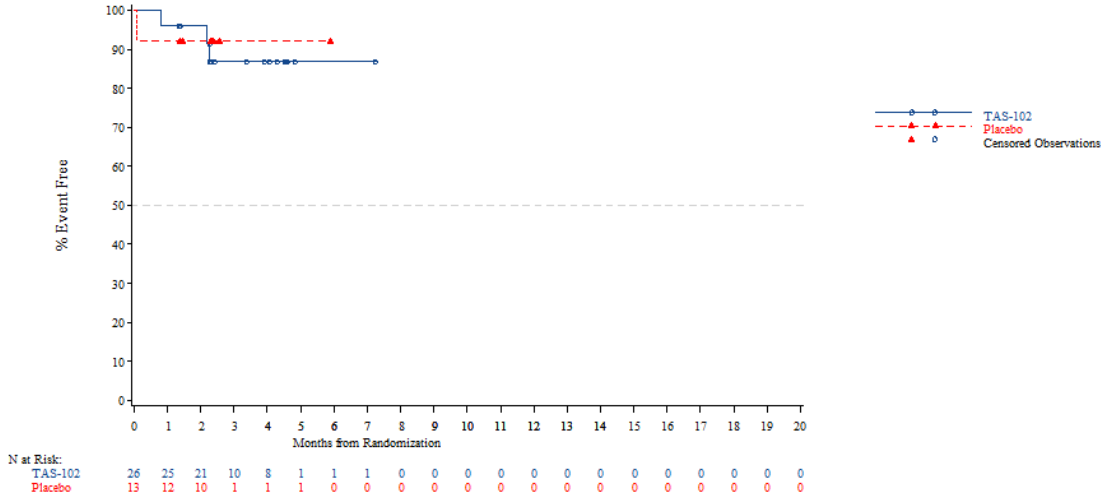


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

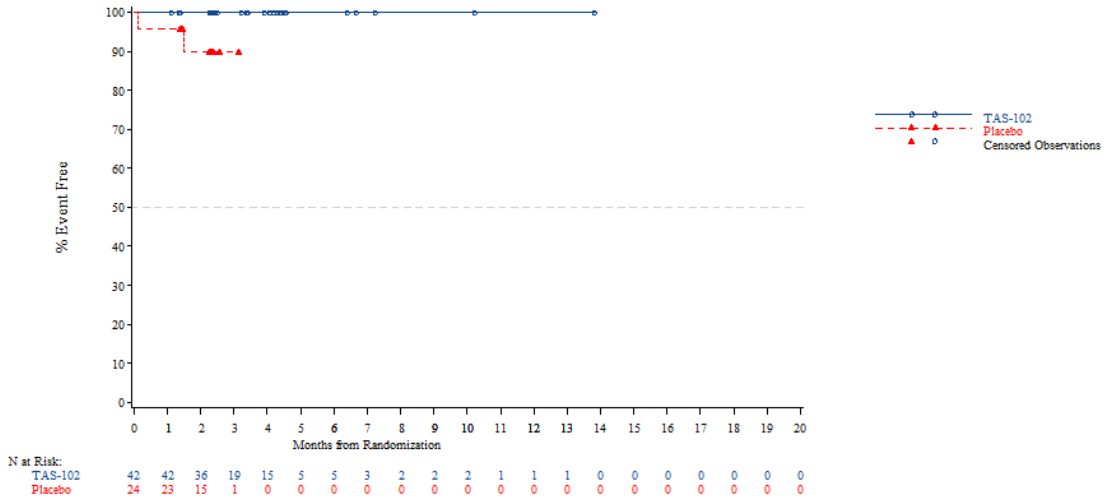
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

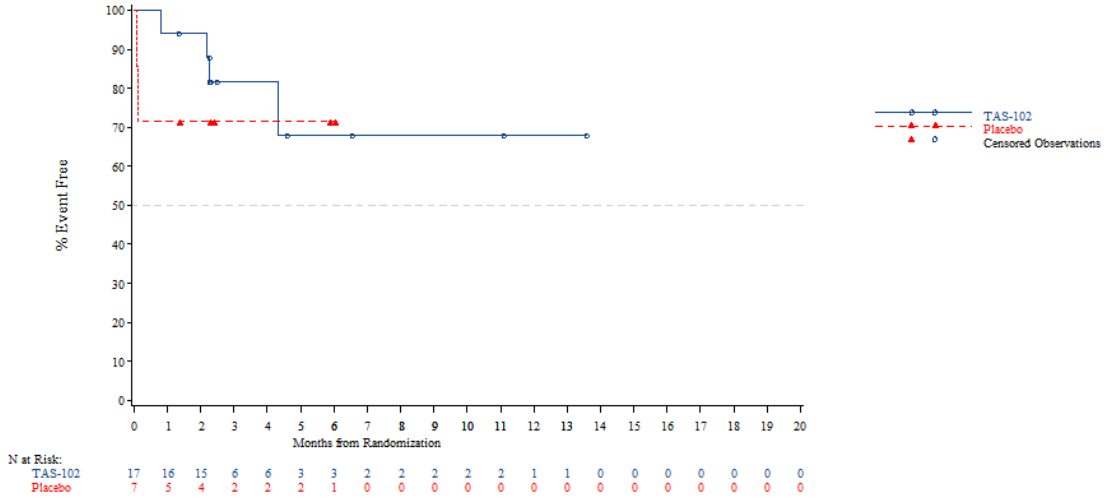


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

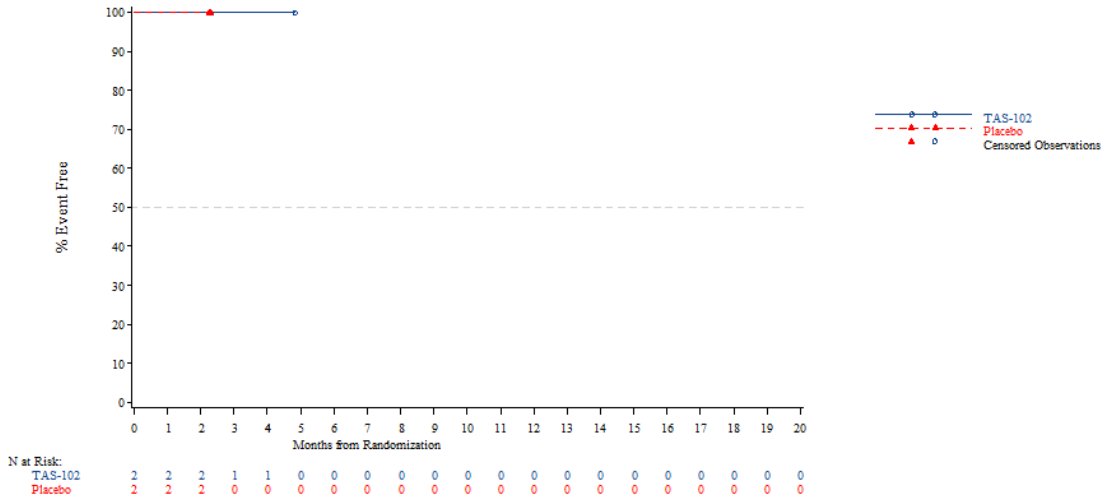
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

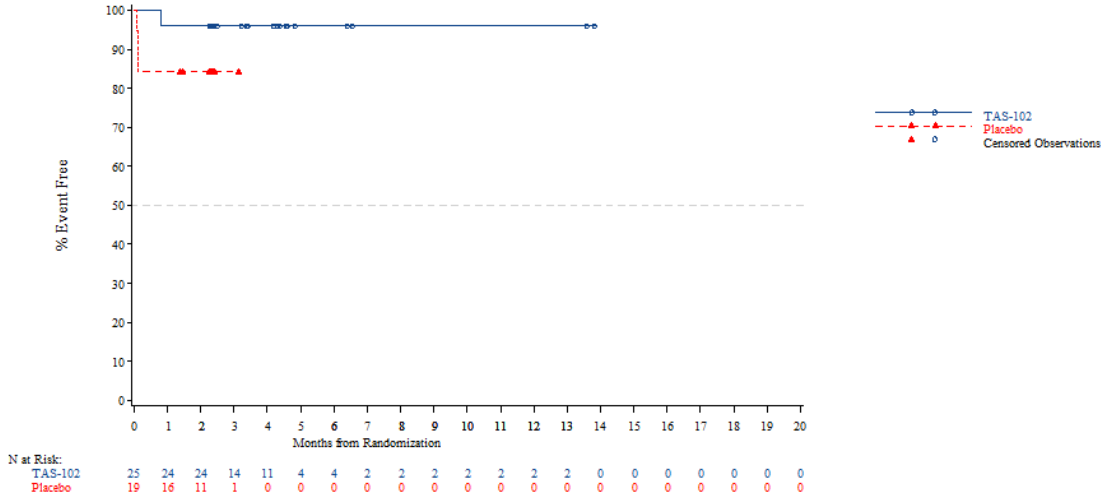


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

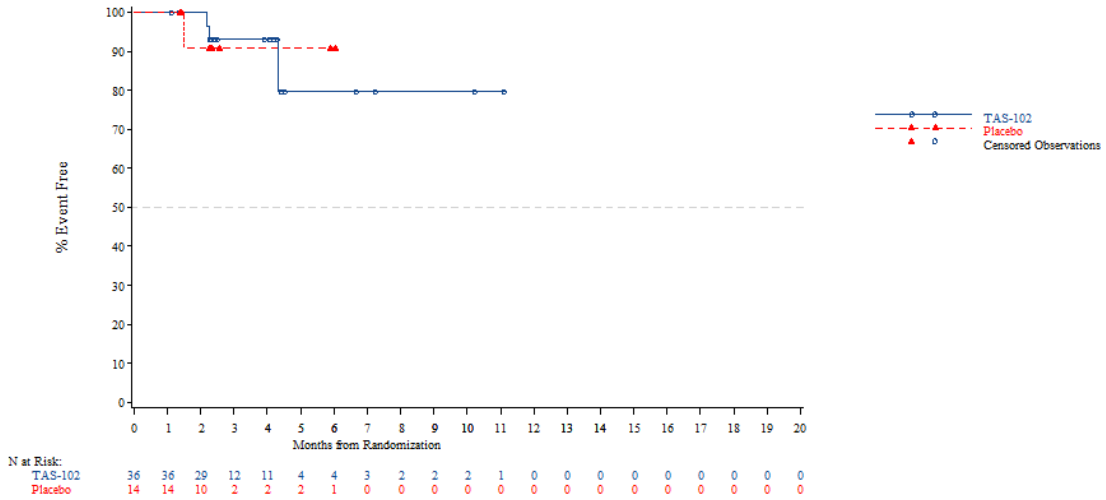
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

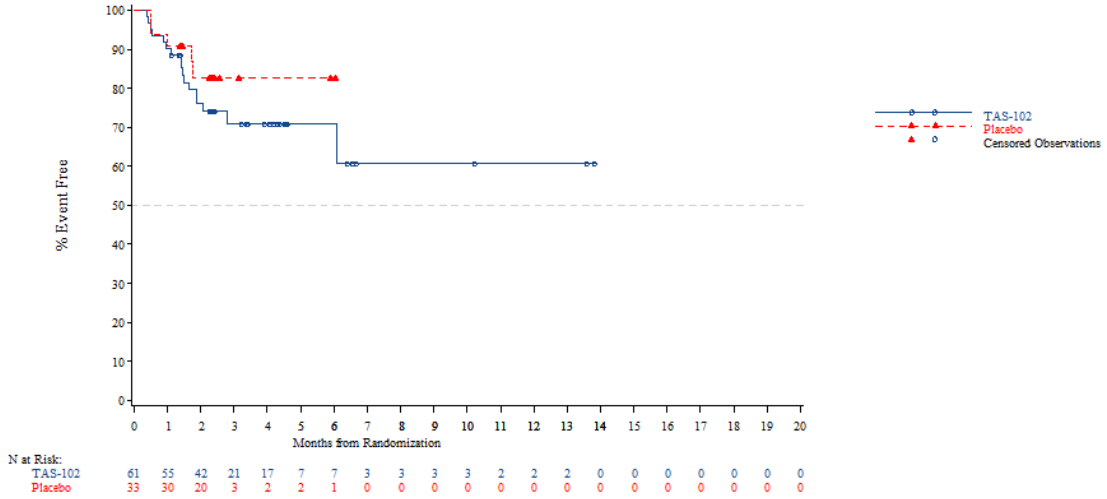


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

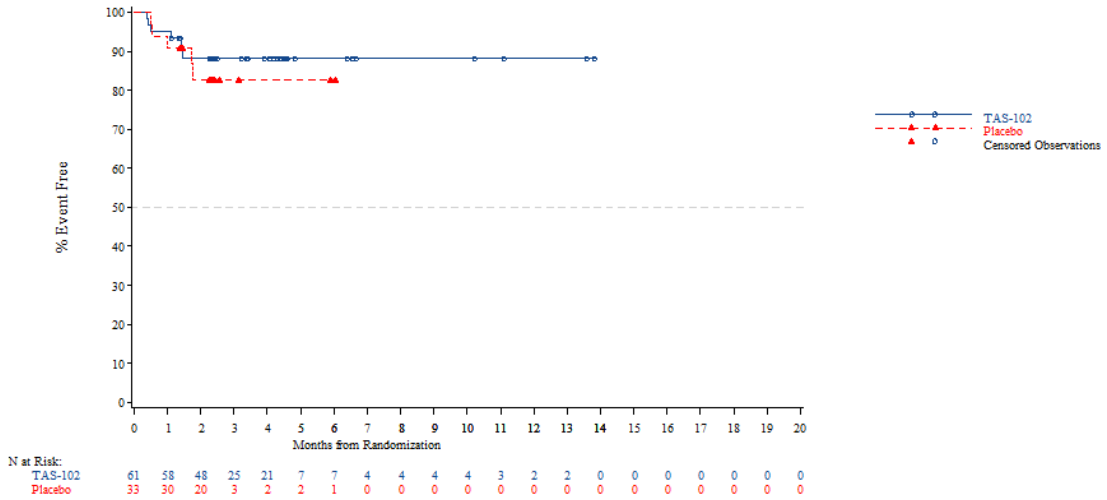
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

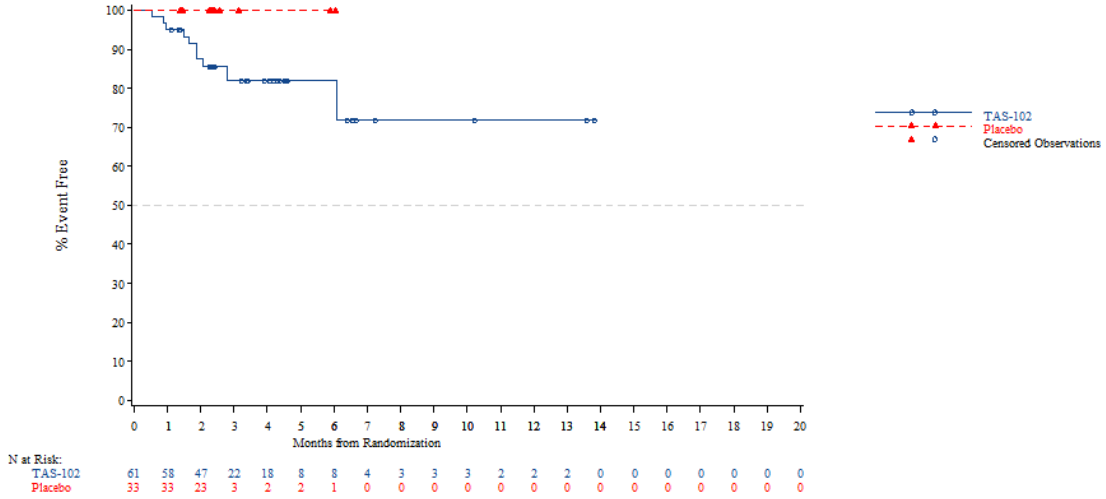


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

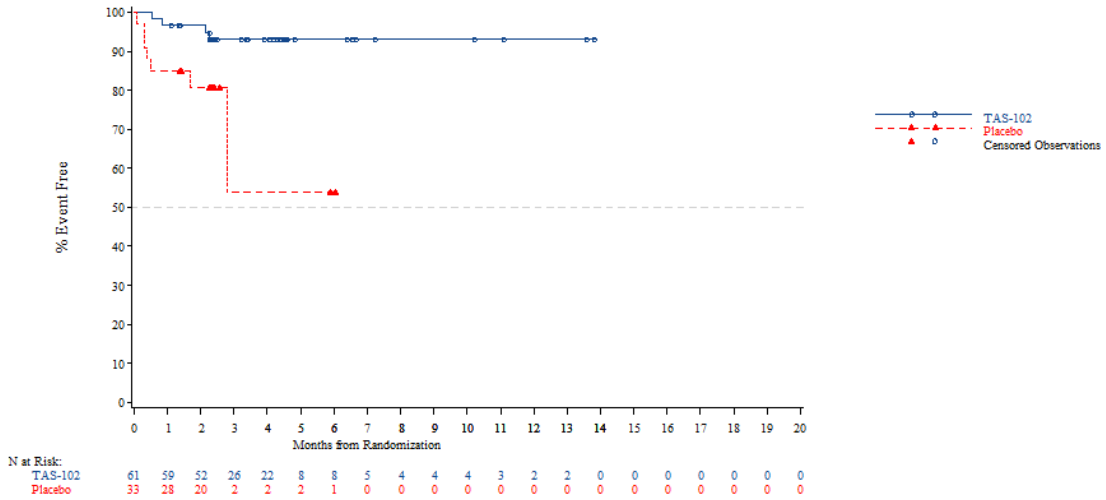
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

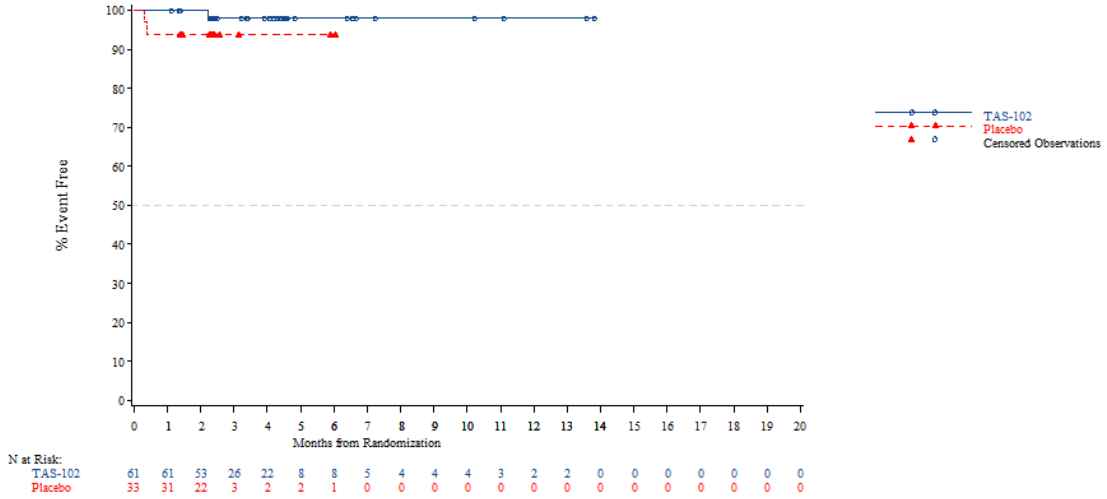


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

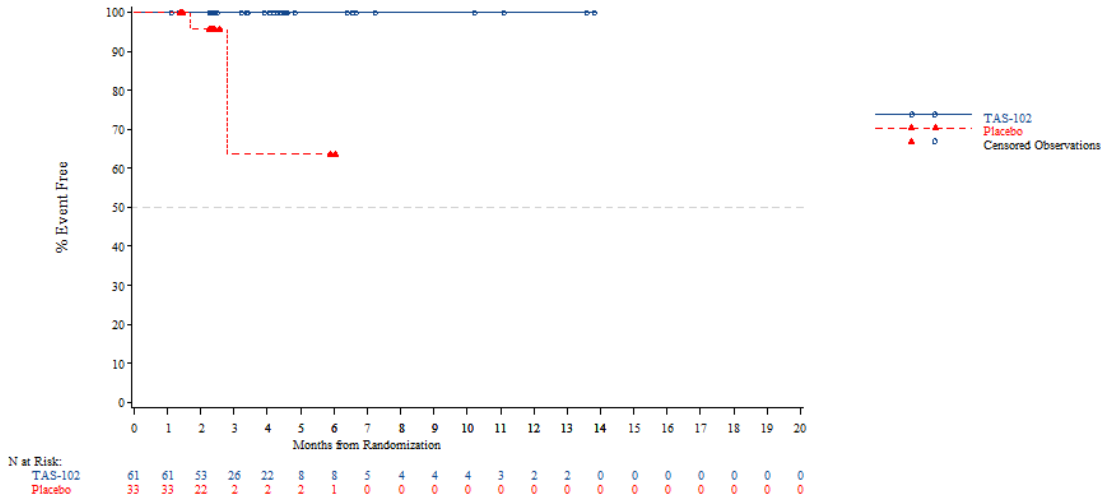
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ileus
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

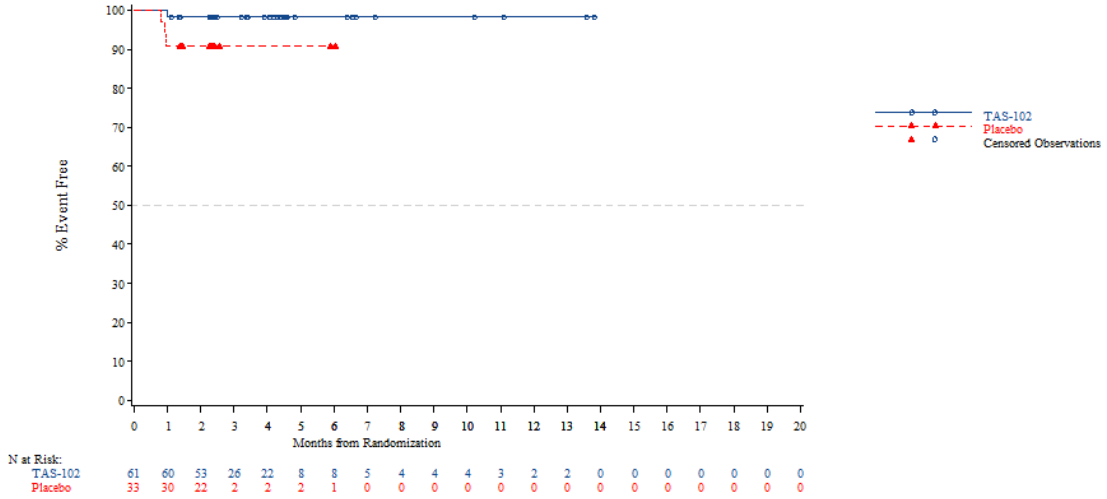


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Intestinal obstruction
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

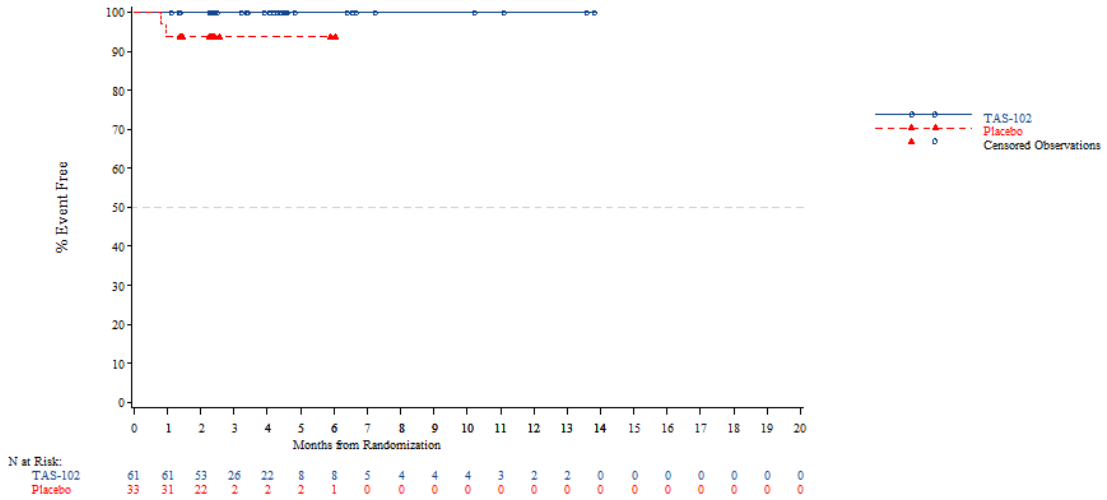
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

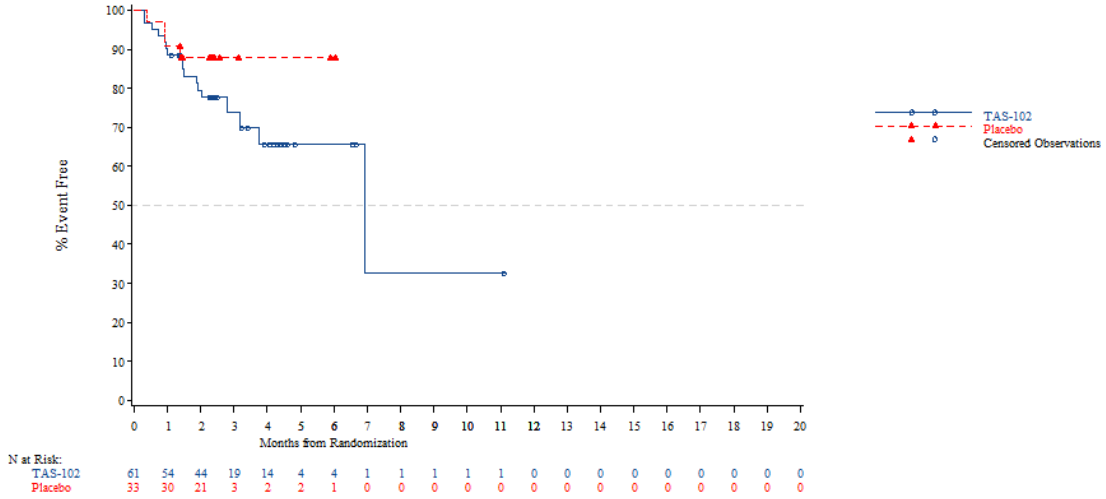


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

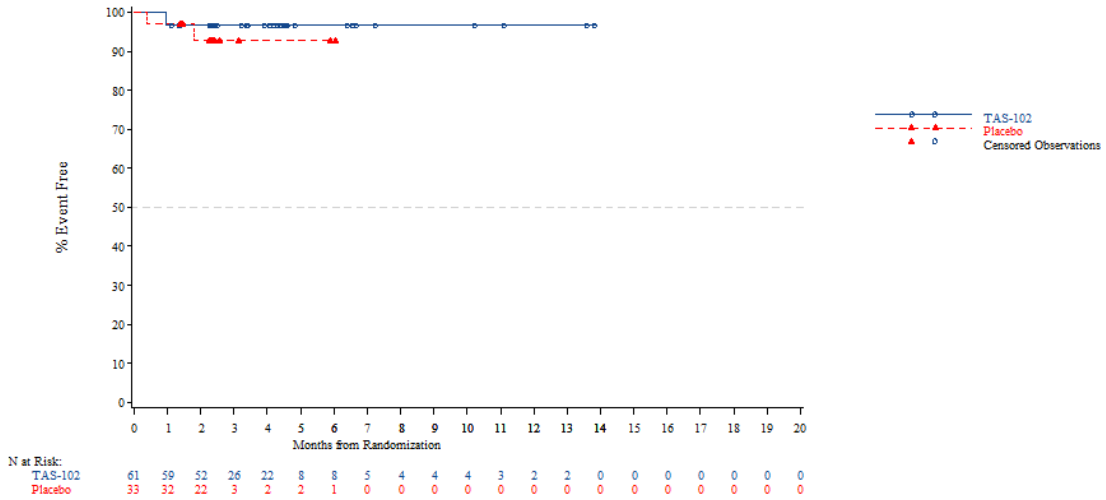
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

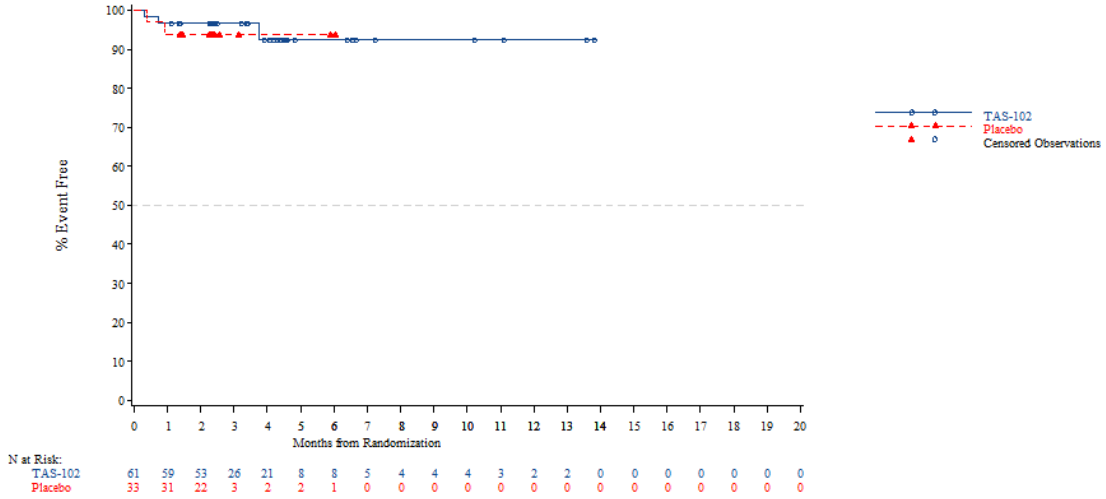


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

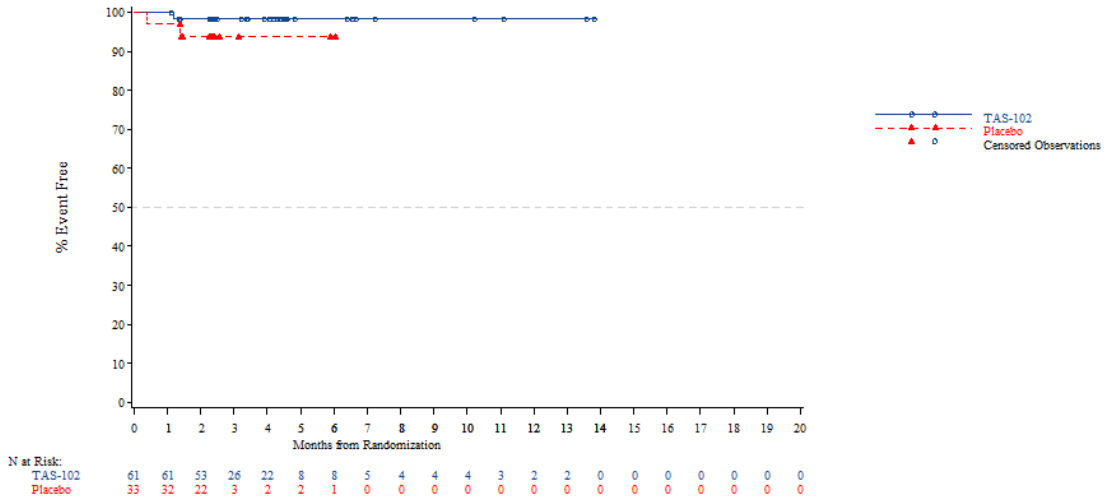
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

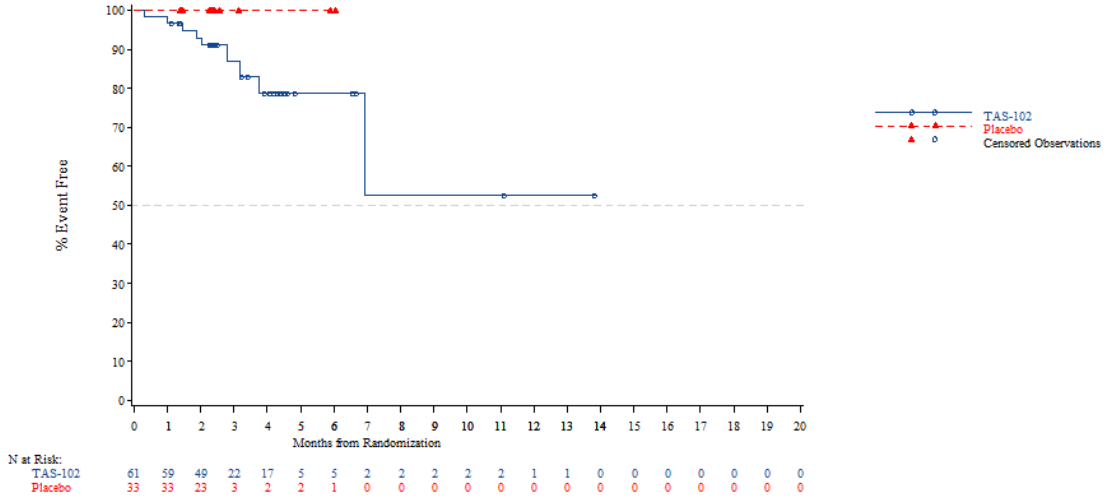


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Gamma glutamyltransferase increased
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

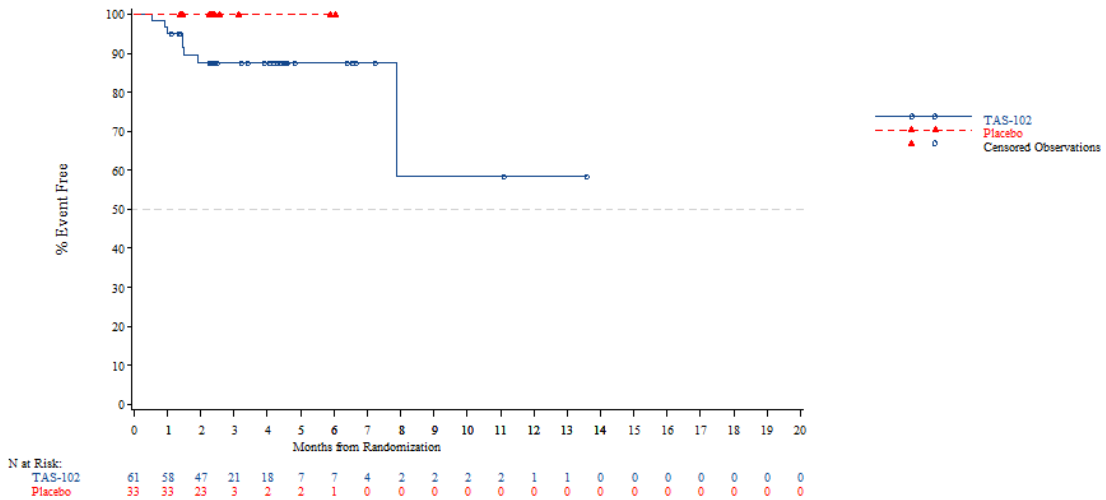
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

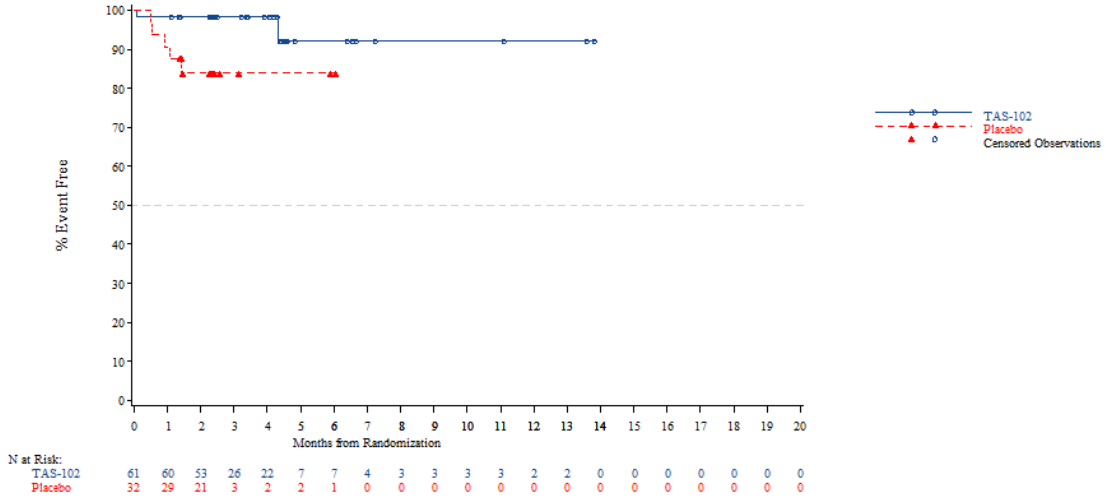


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

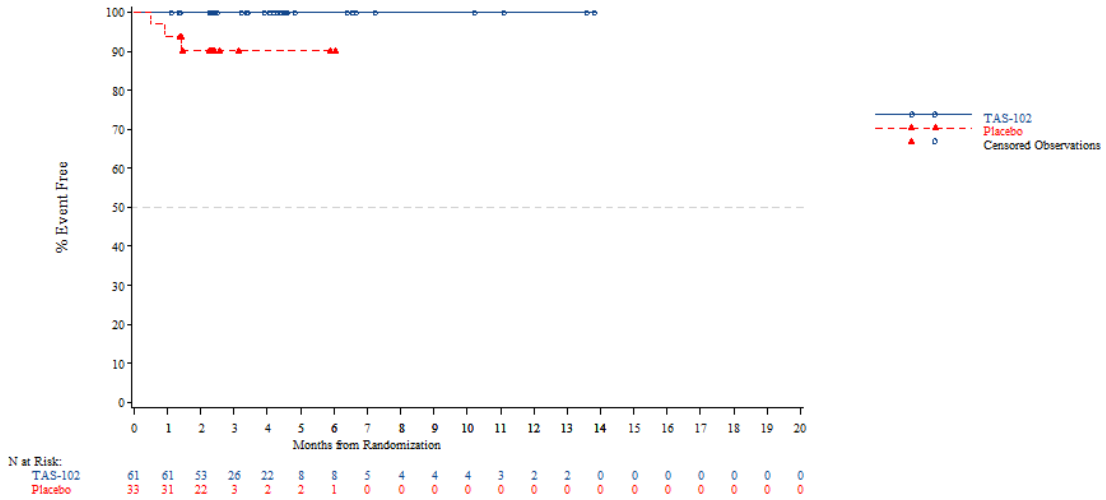
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

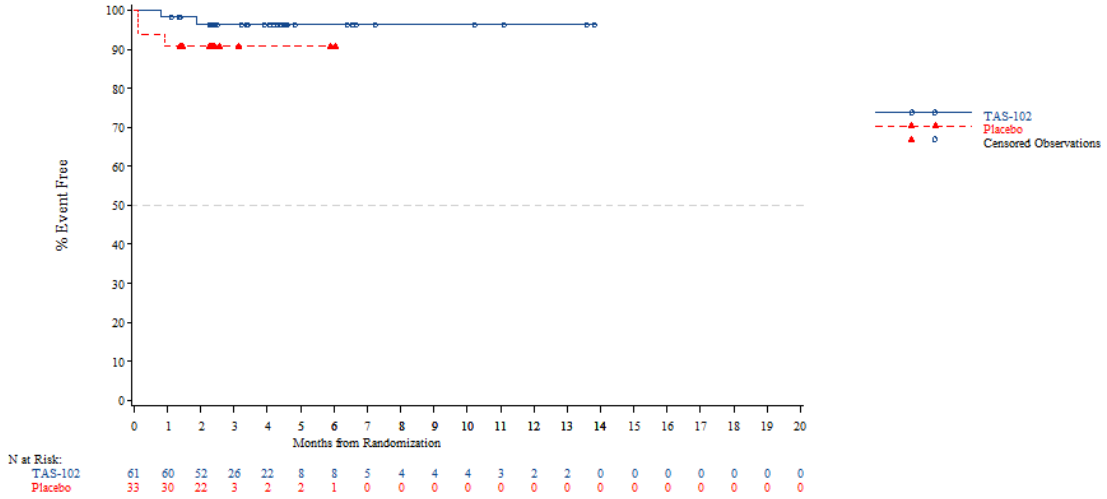


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

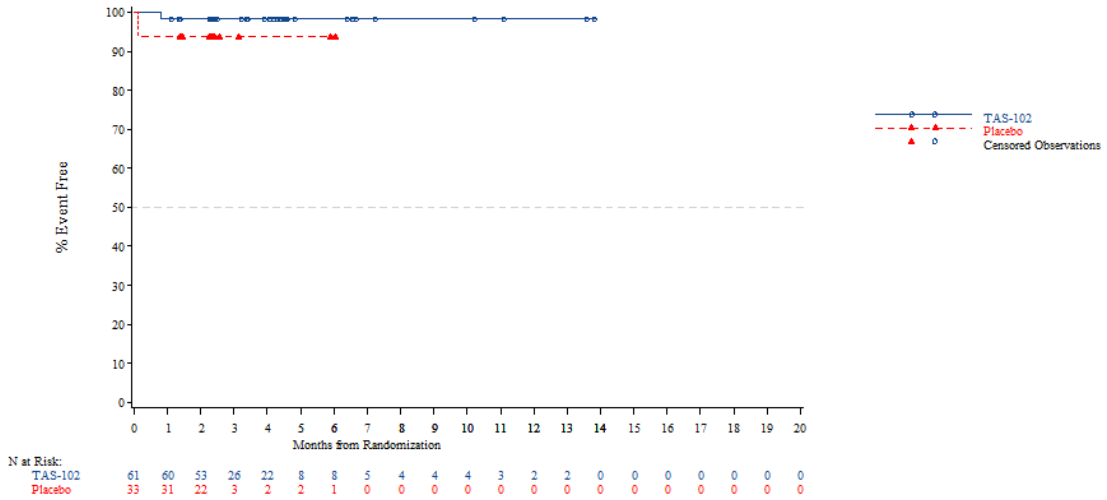
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

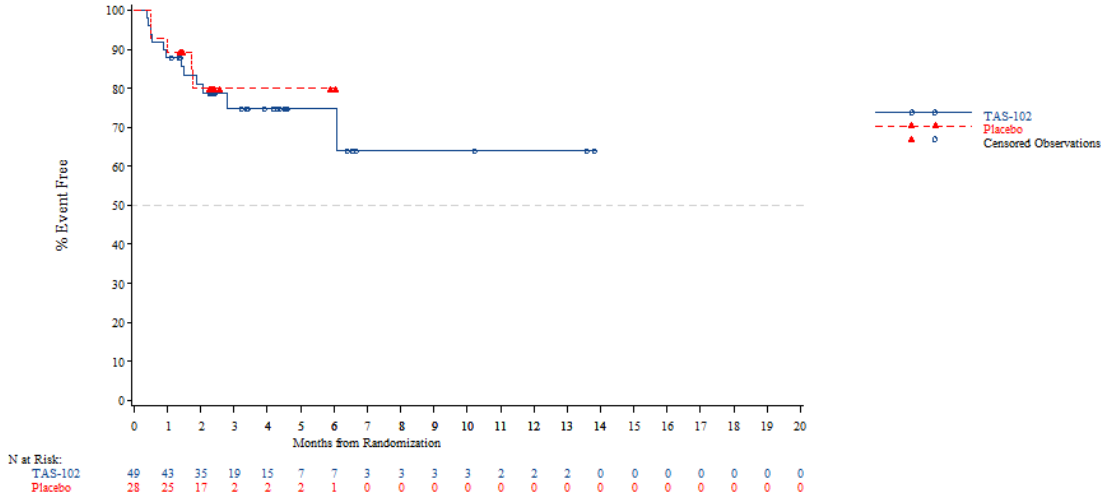


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

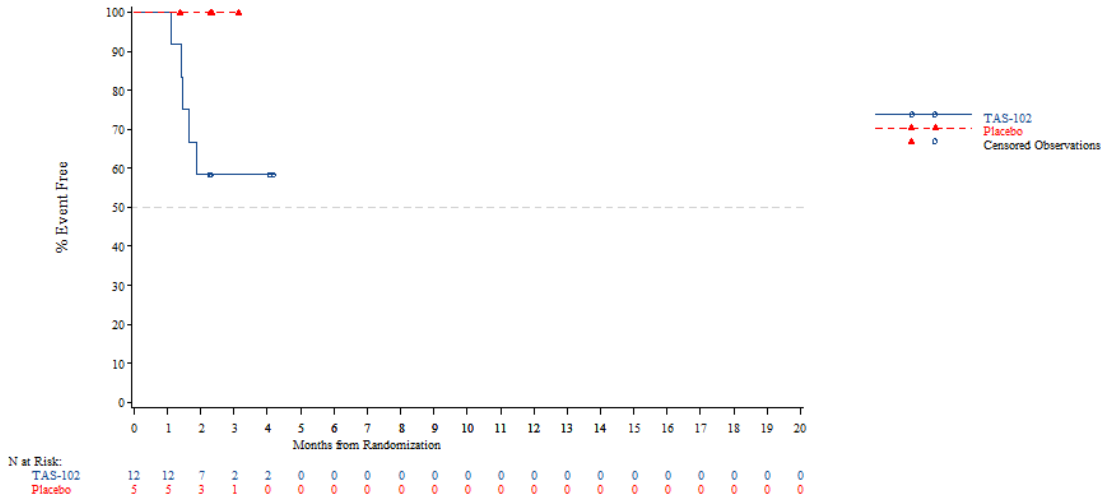
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

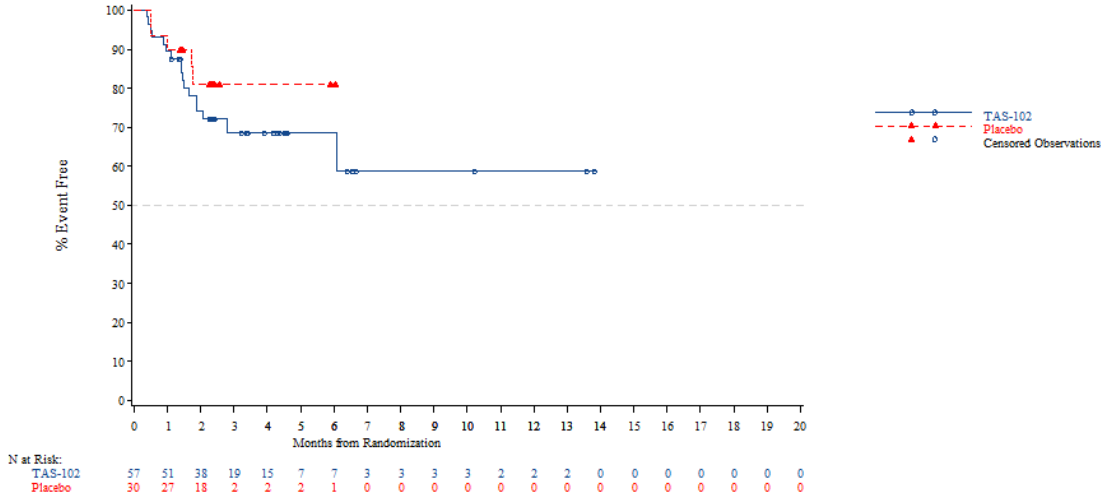


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

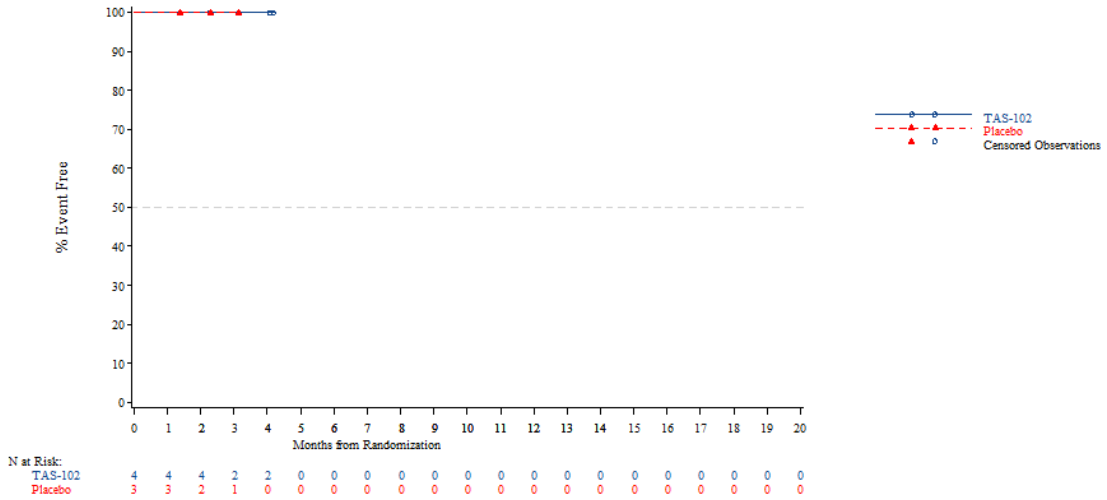
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

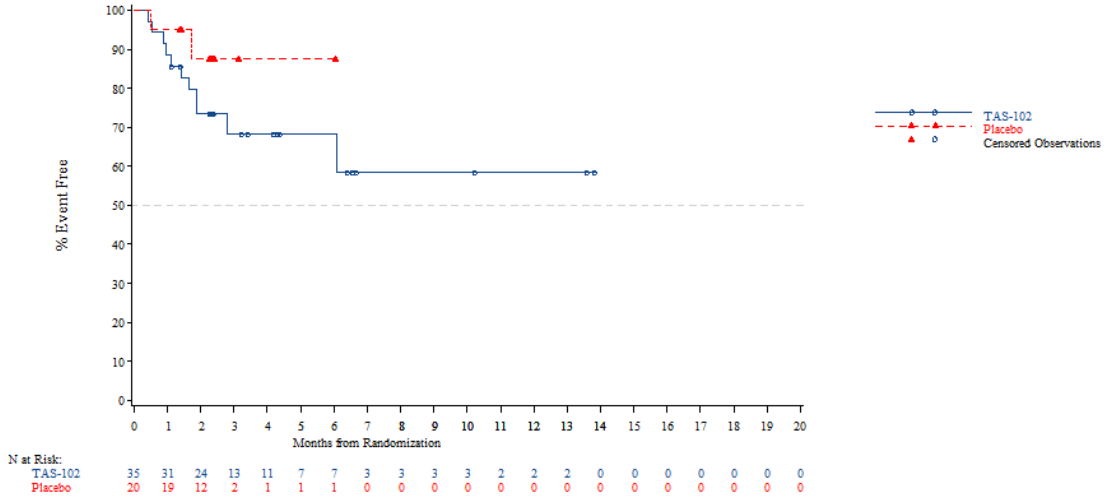


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

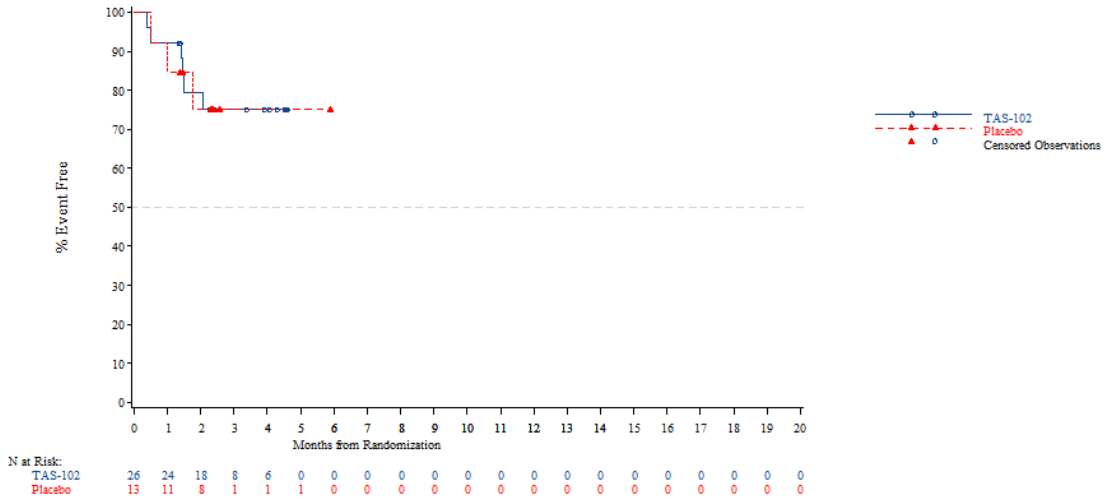
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

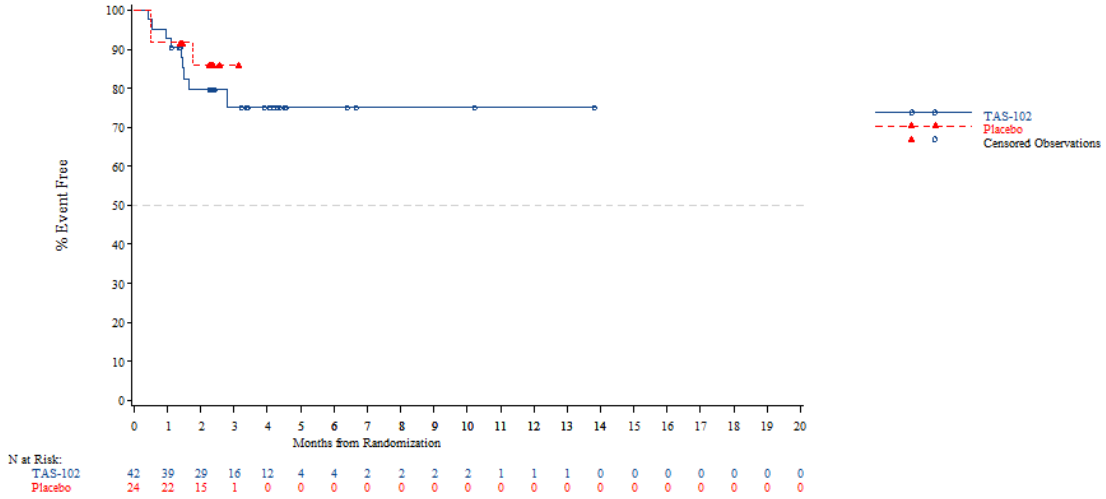


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

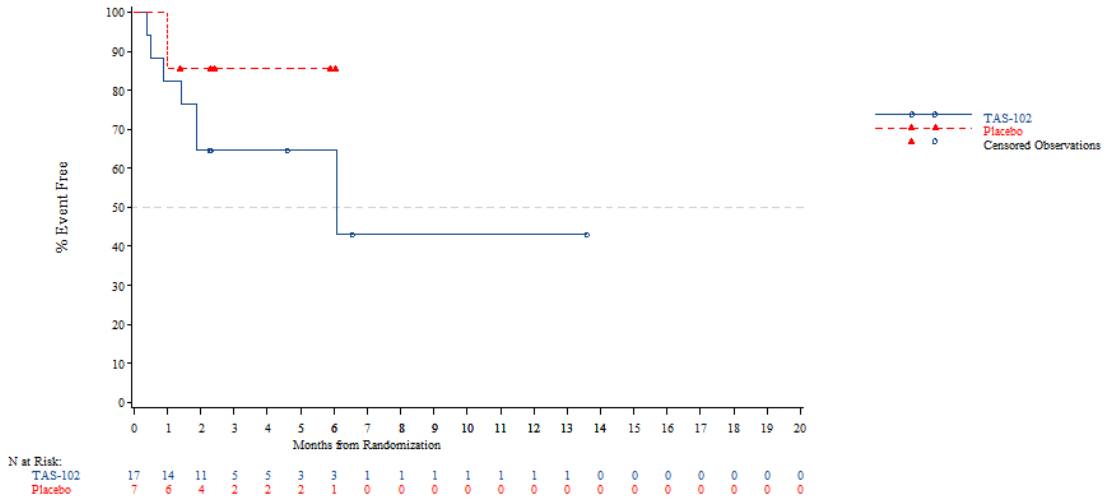
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

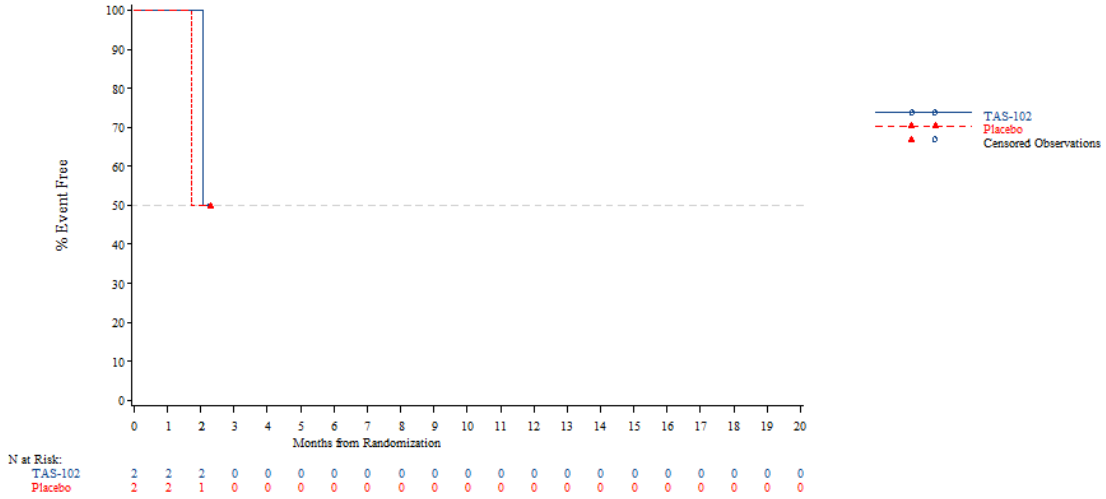


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

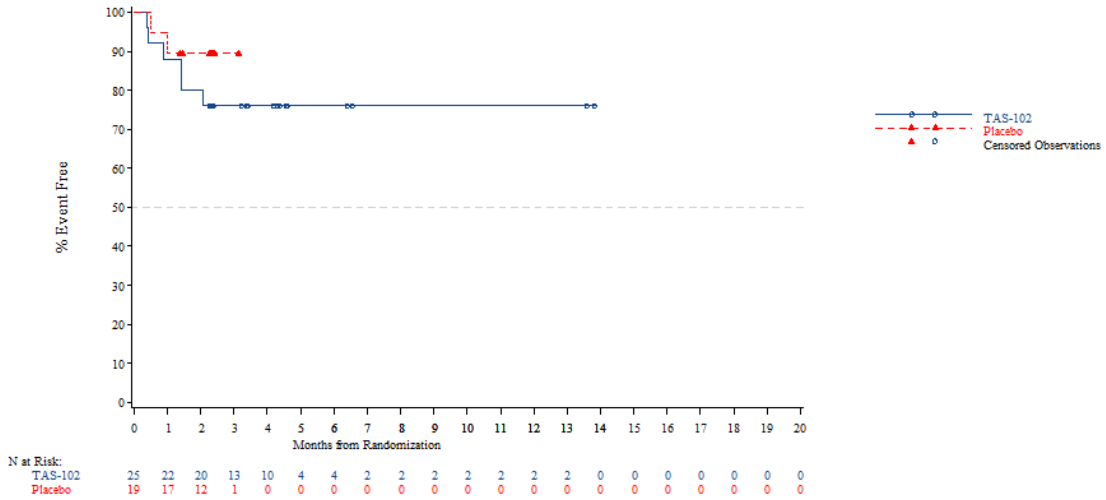
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

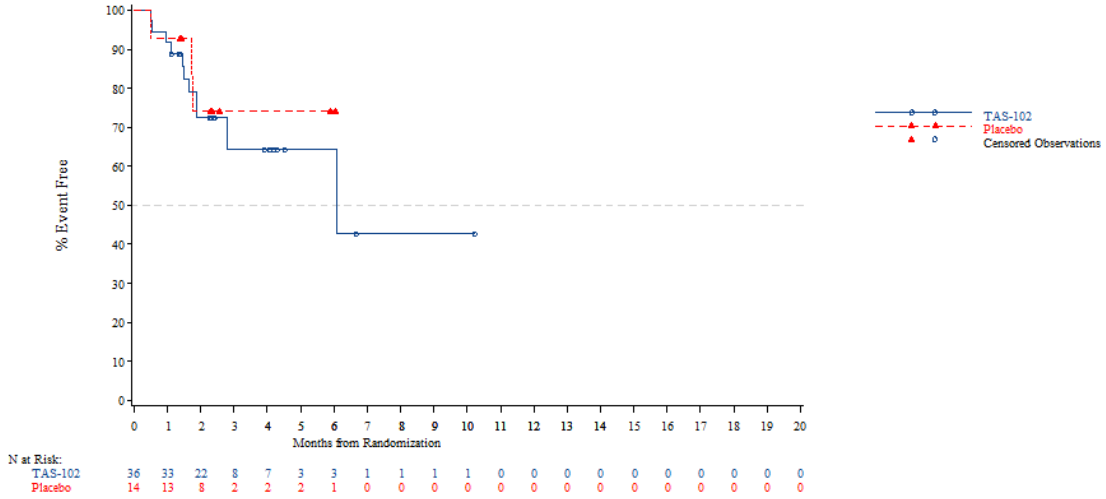


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

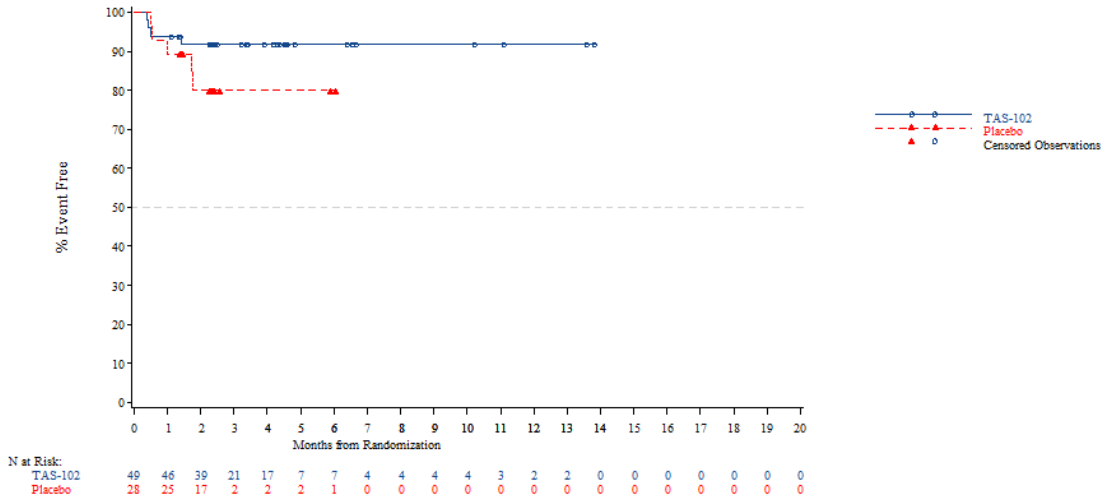
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

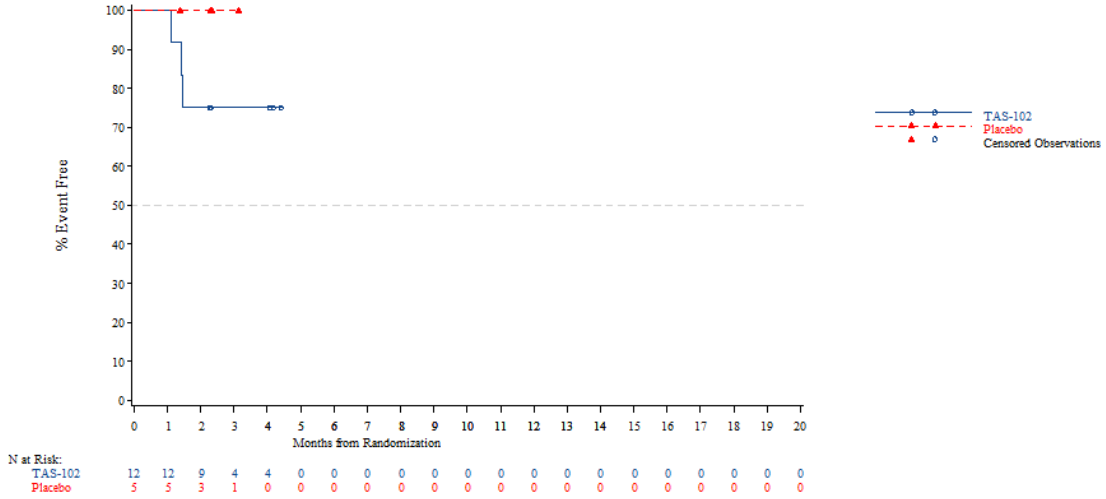


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

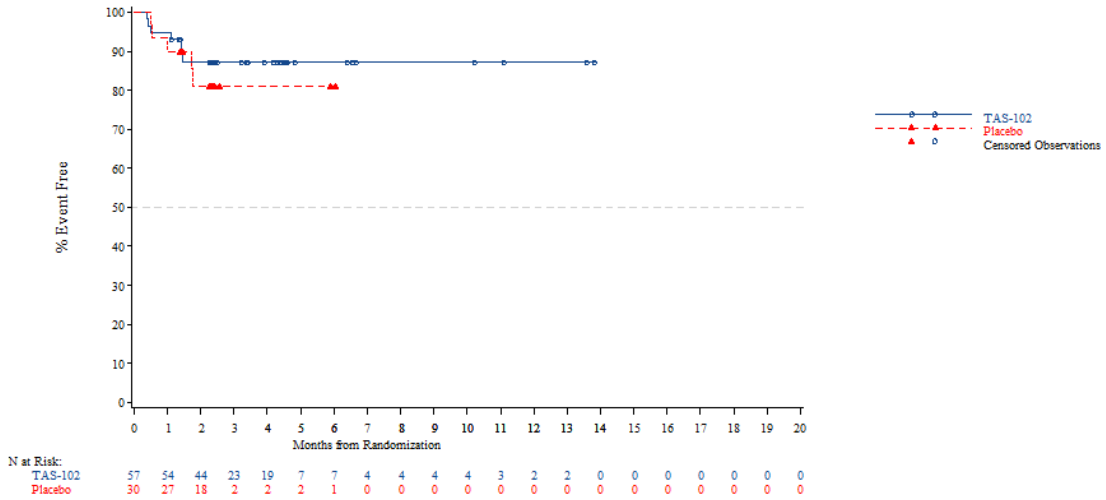
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

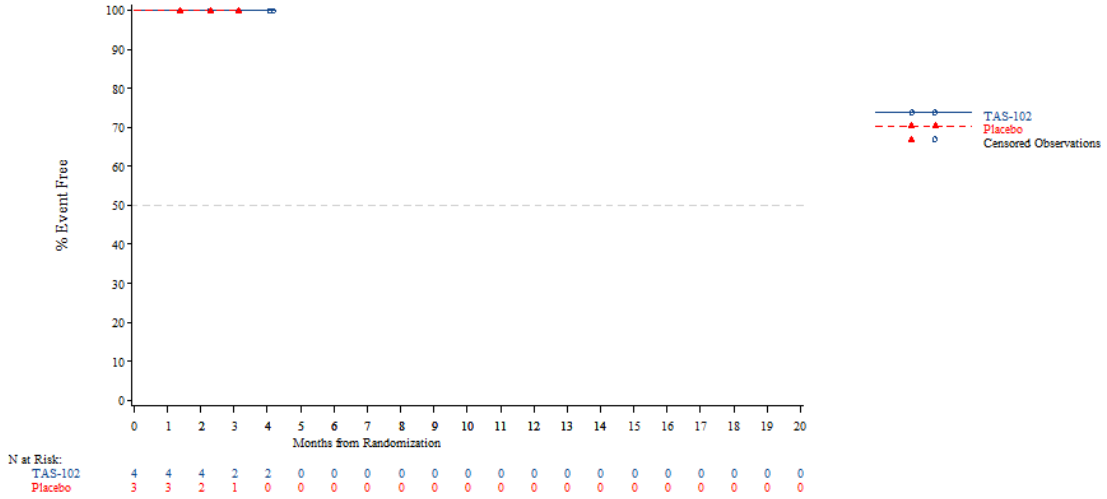


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

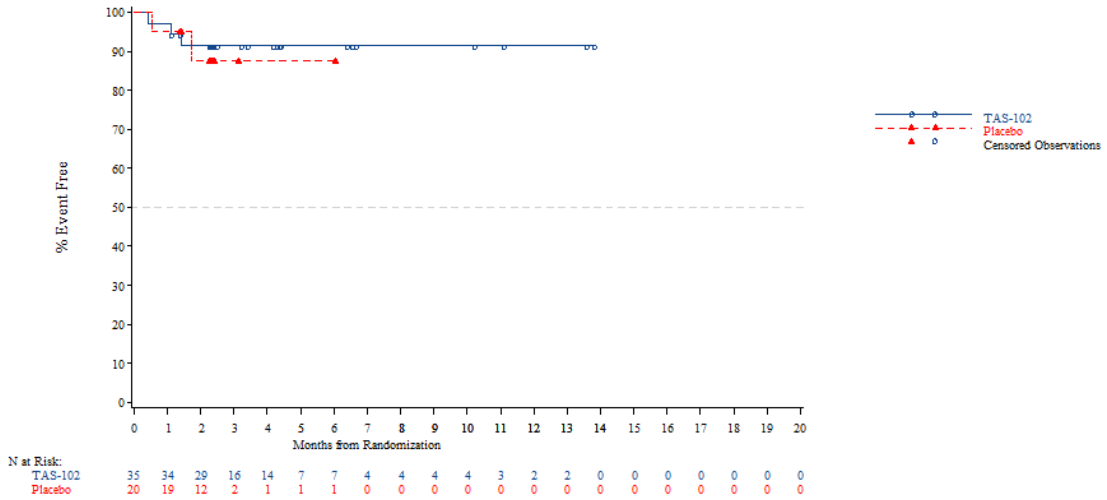
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

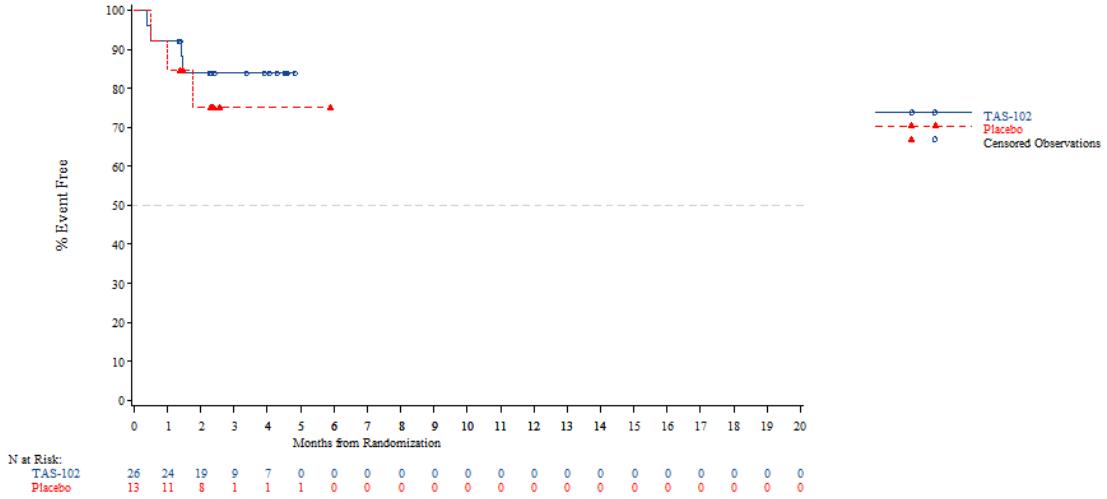


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

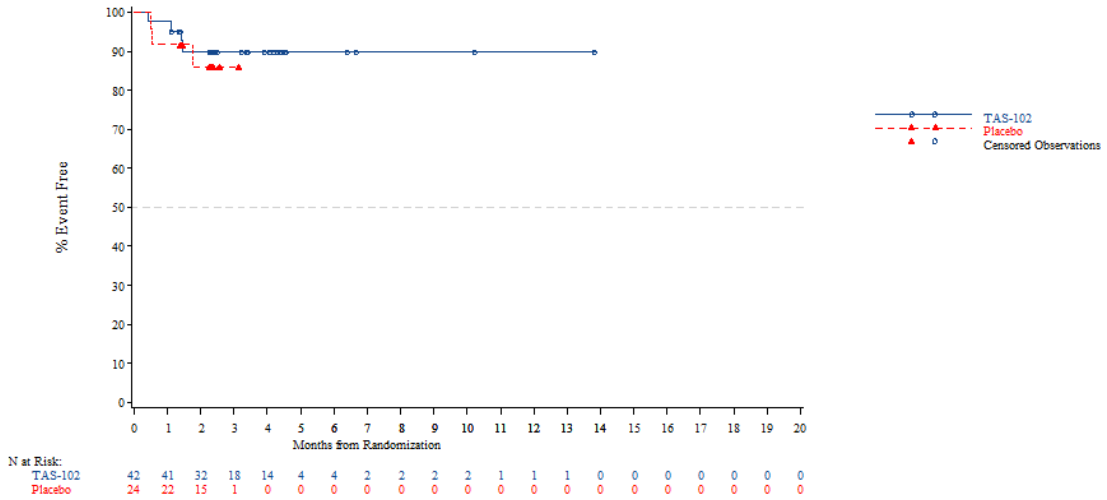
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

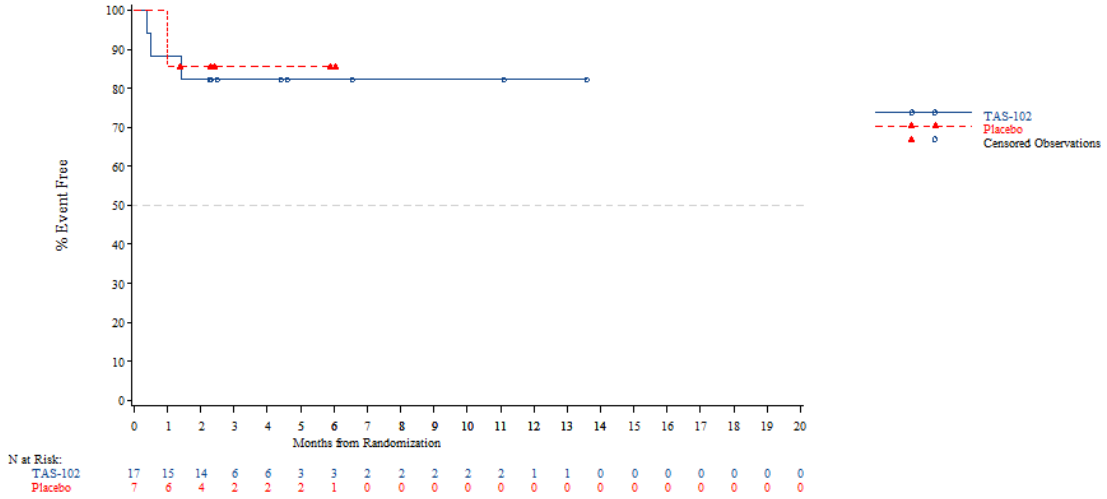


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

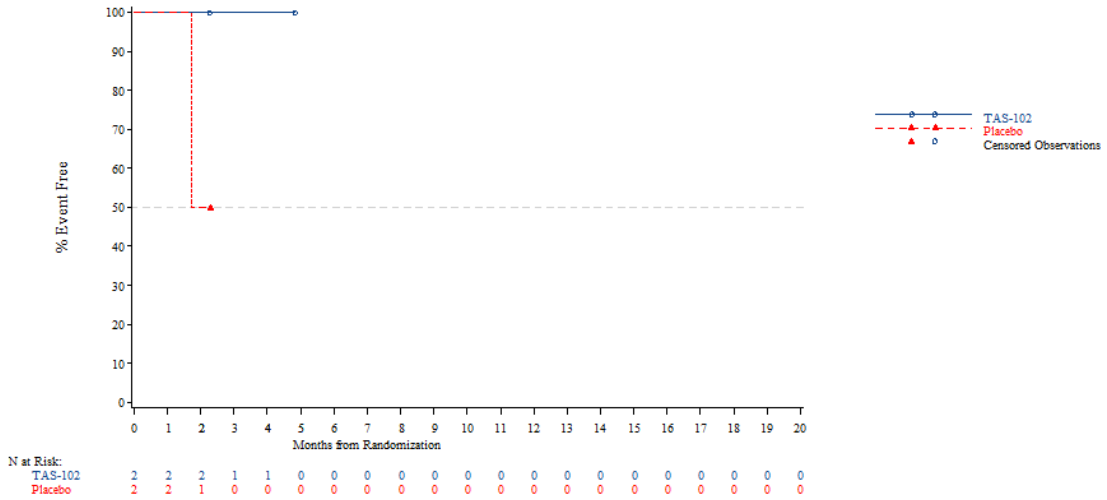
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

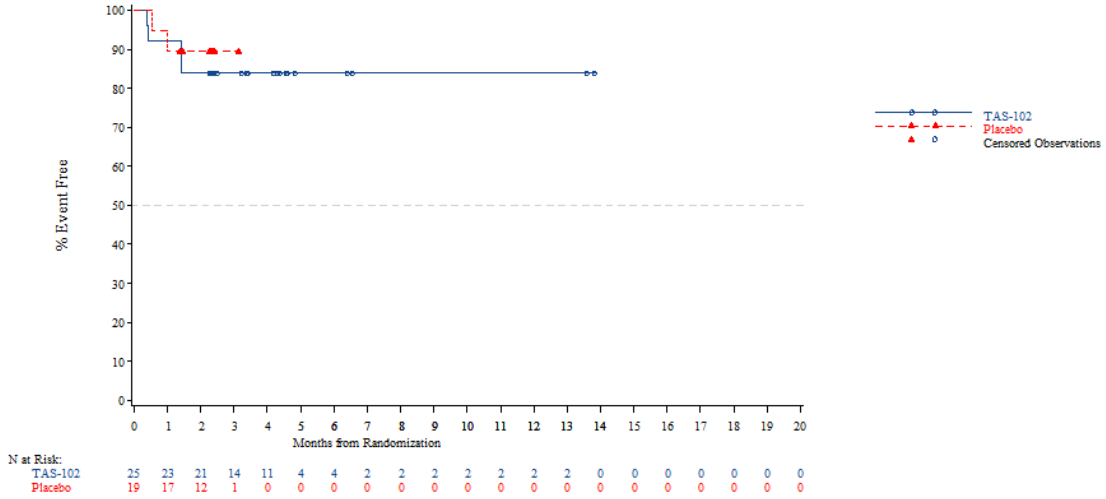


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

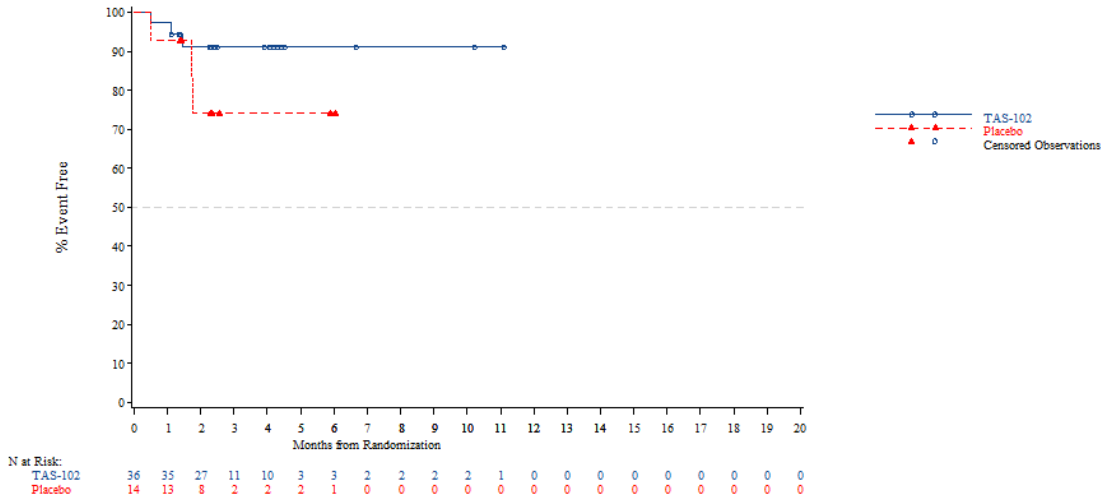
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

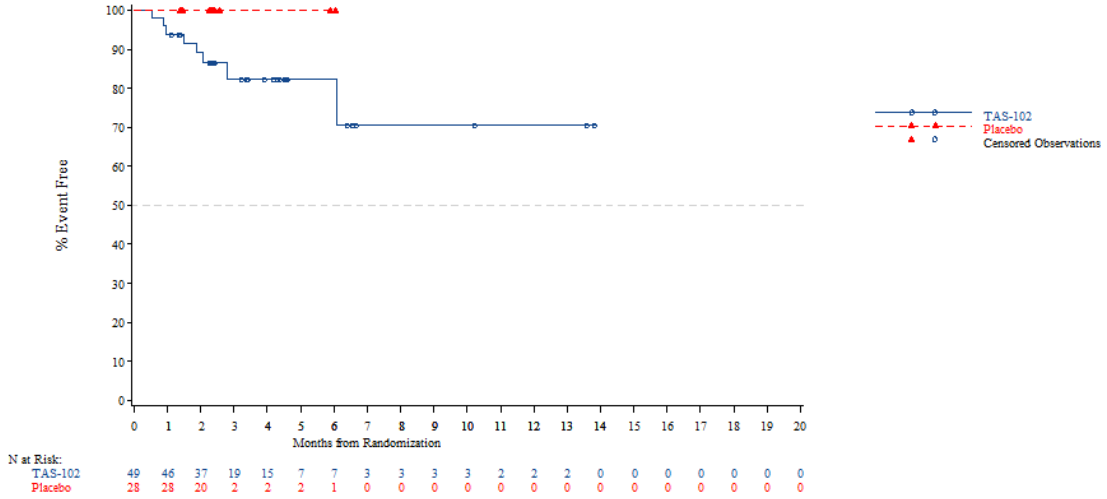


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

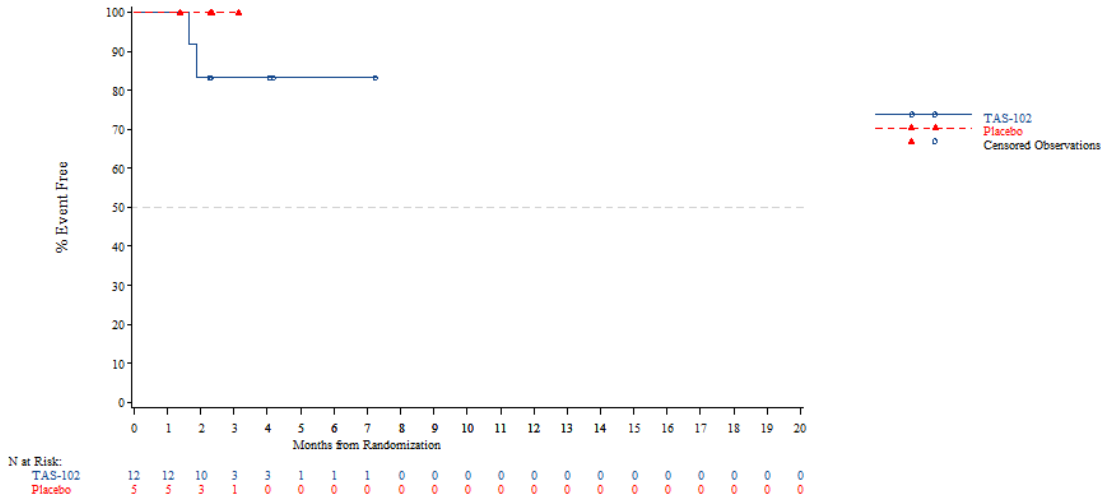
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

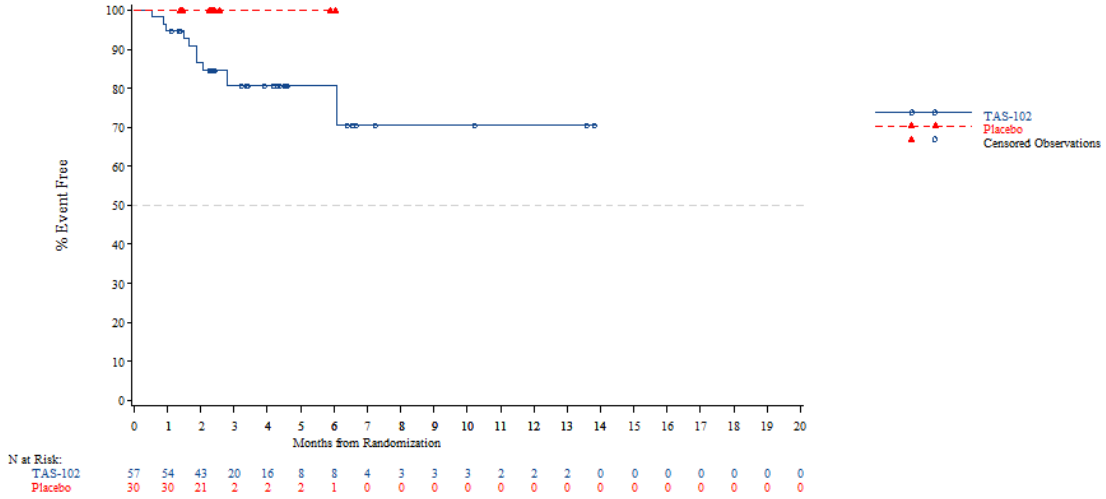


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

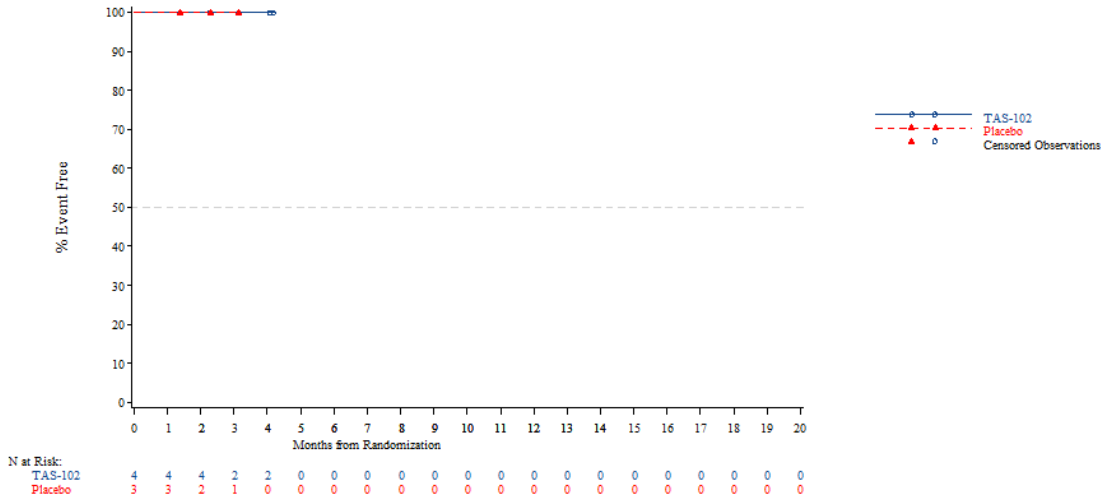
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

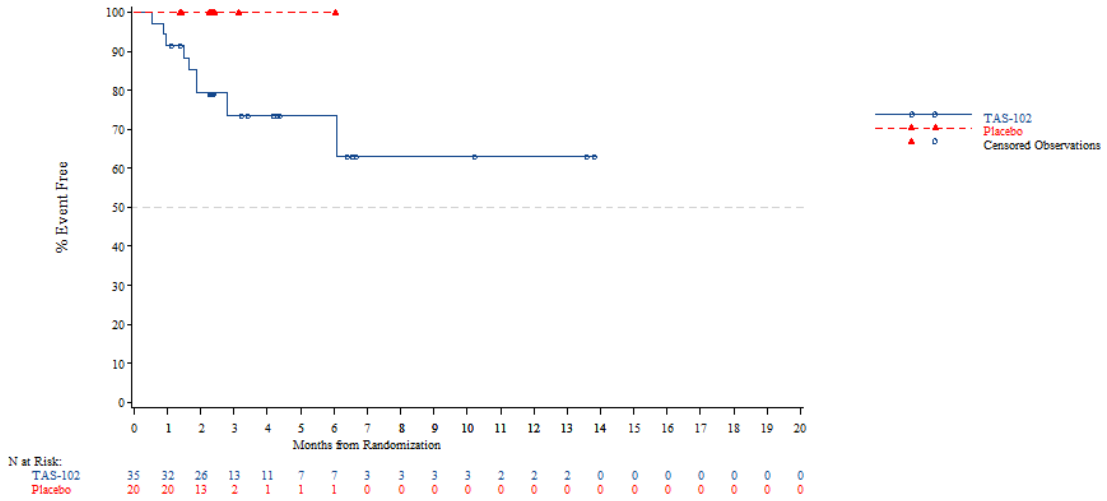


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

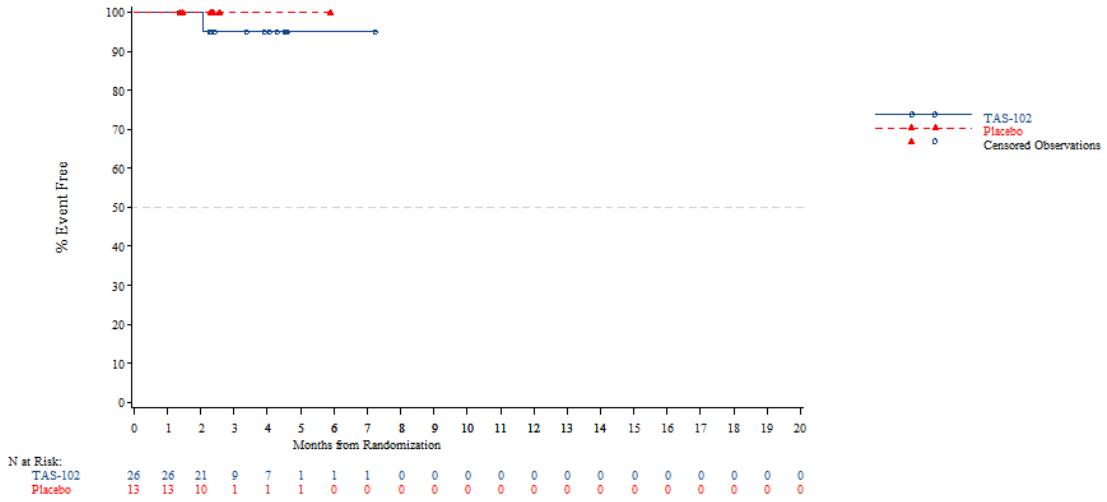
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

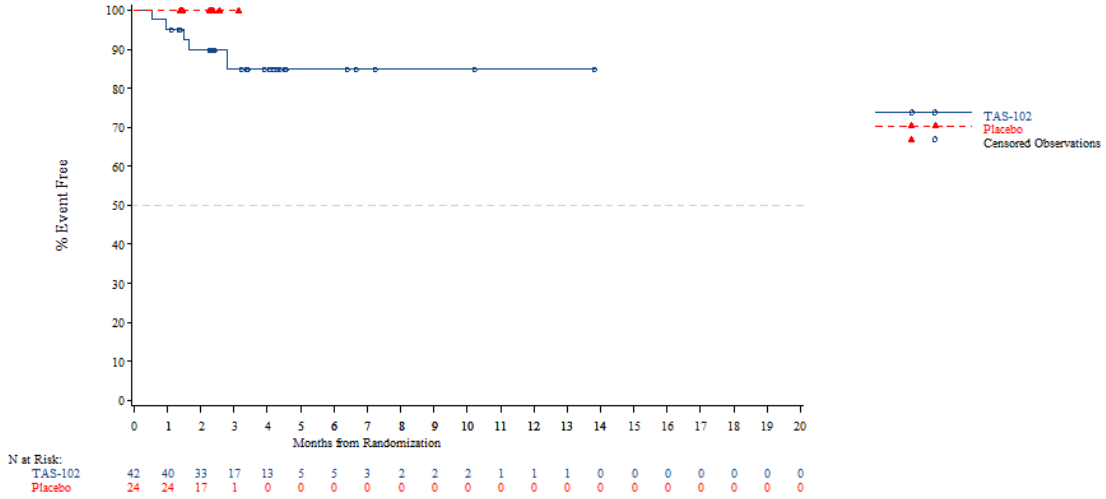


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

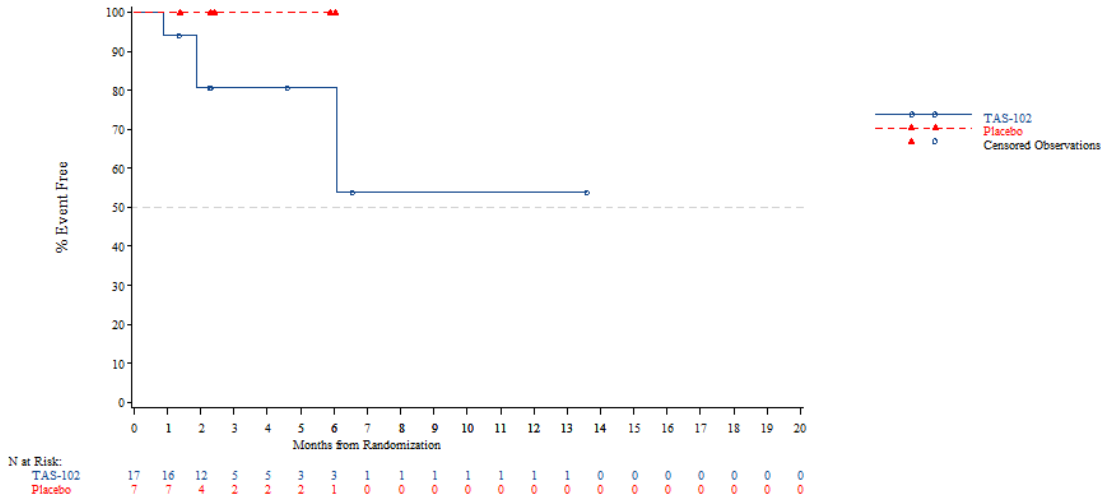
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

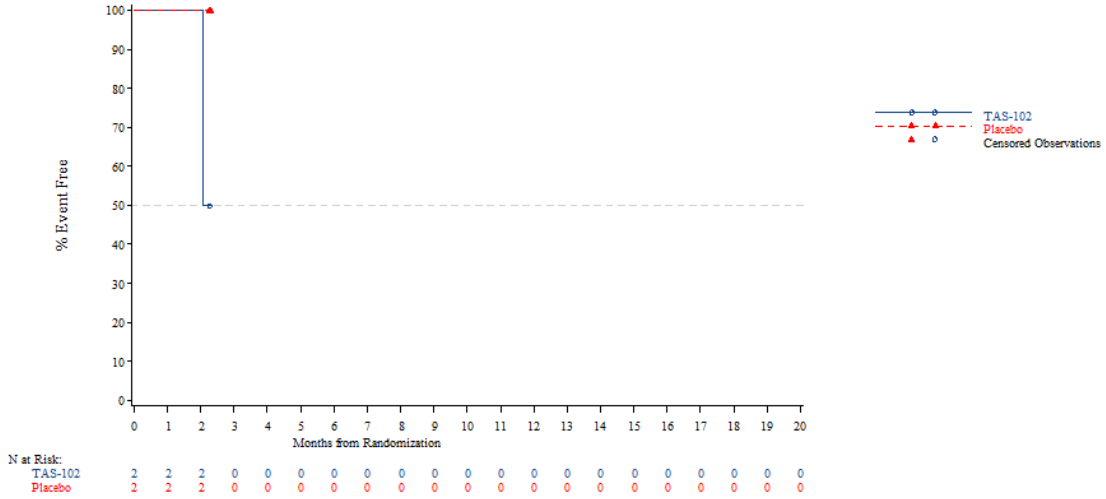


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

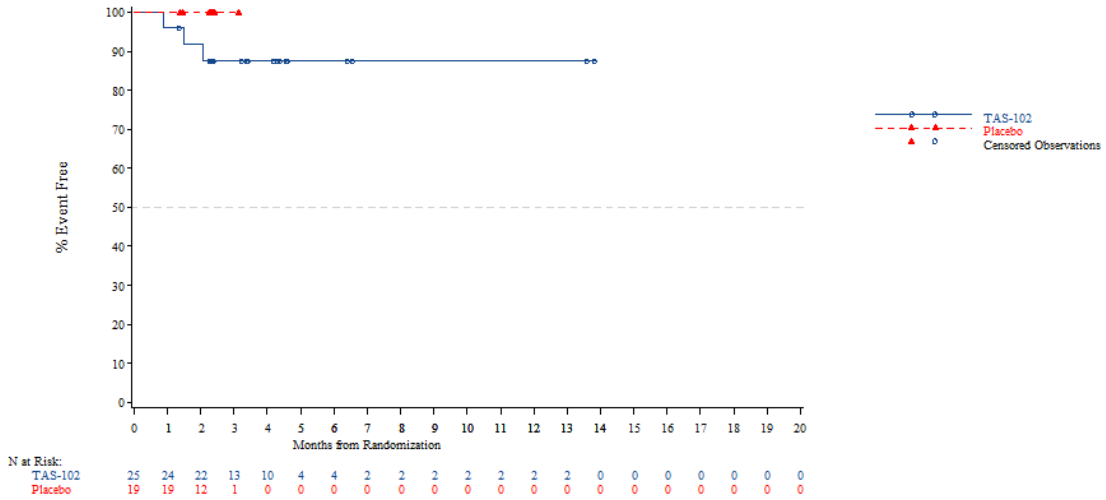
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

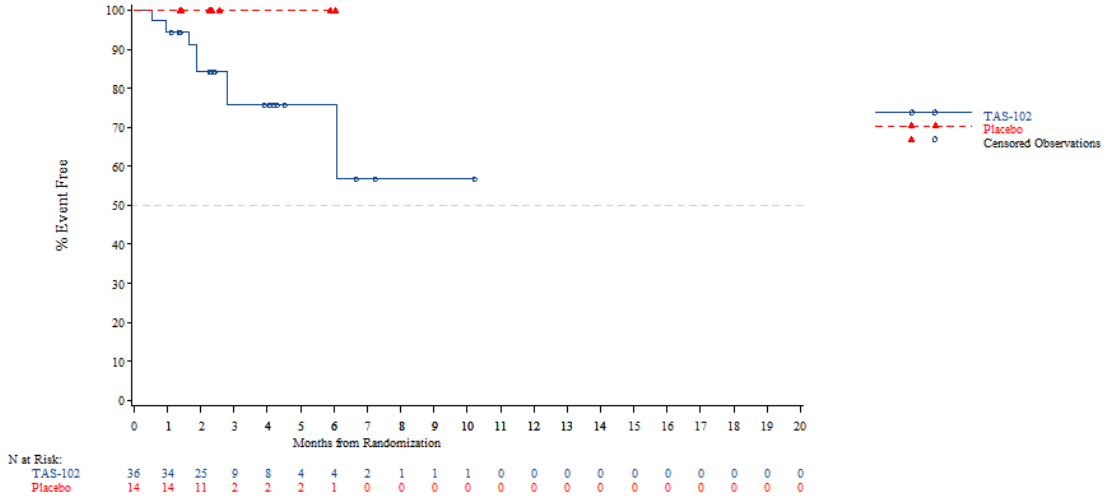


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

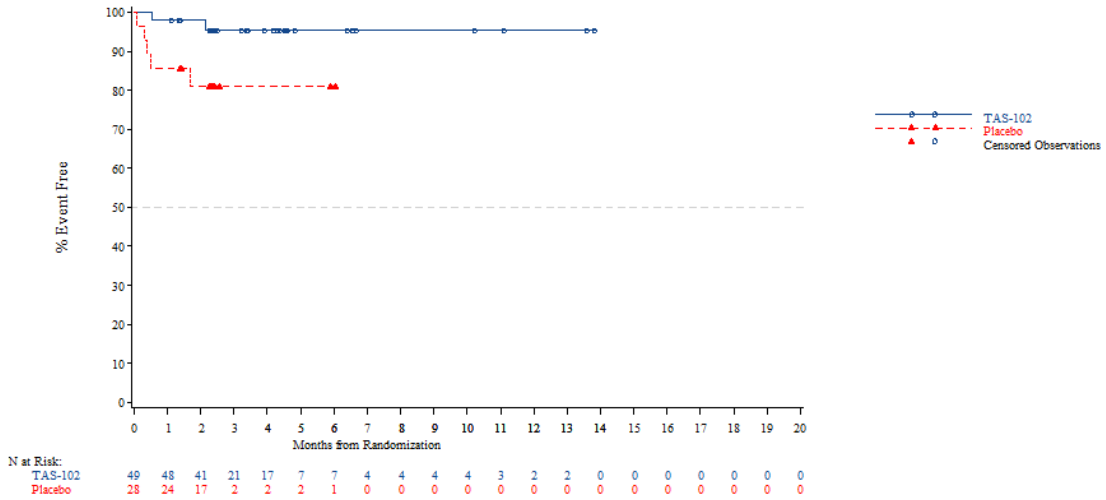
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

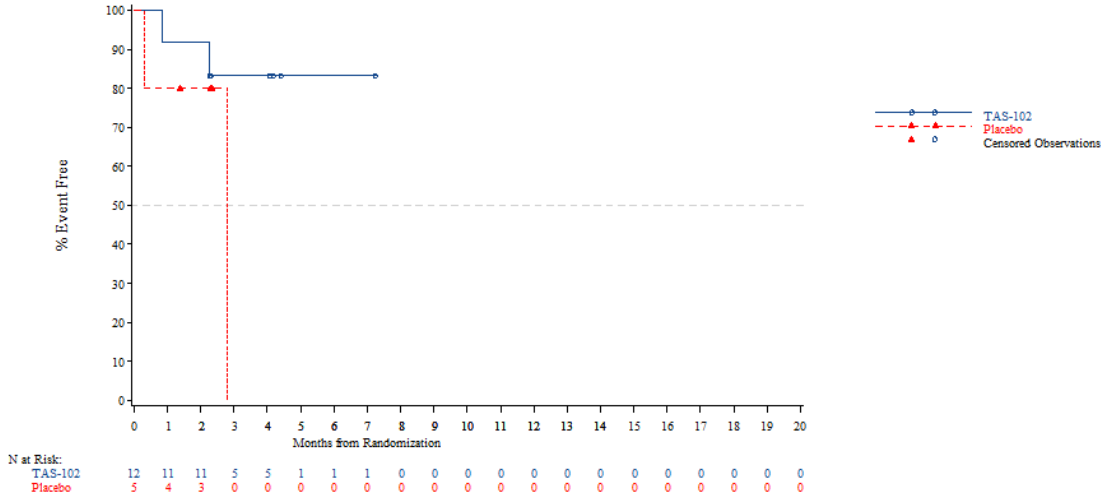


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

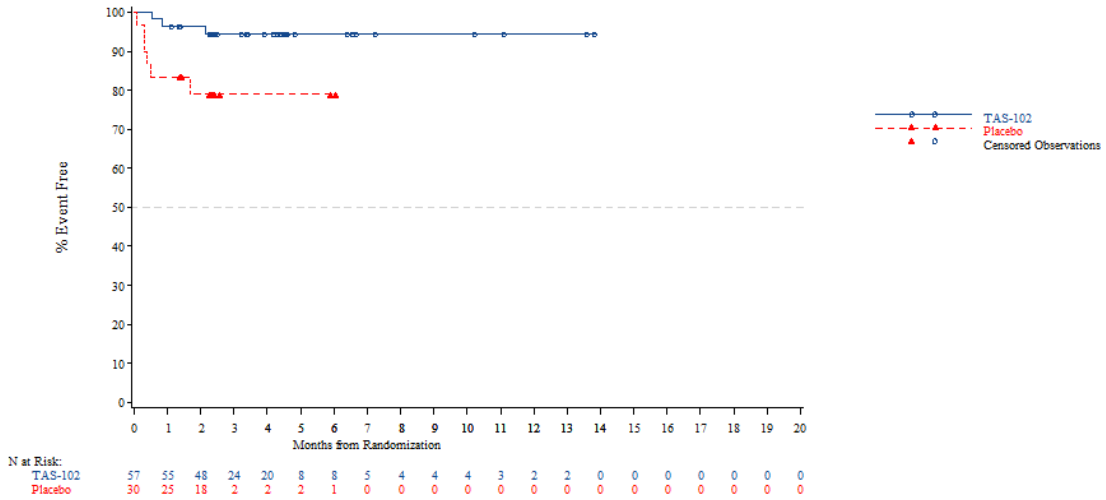
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

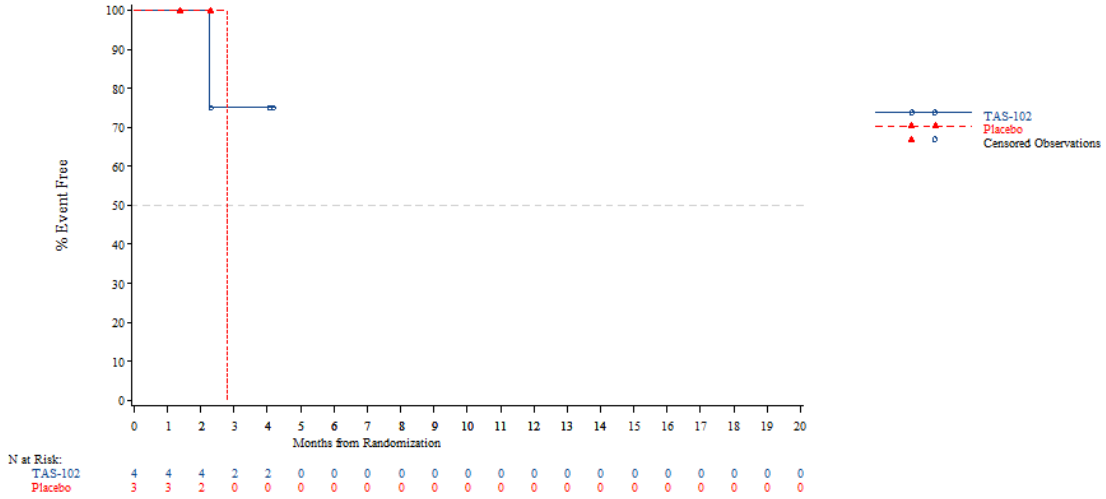


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

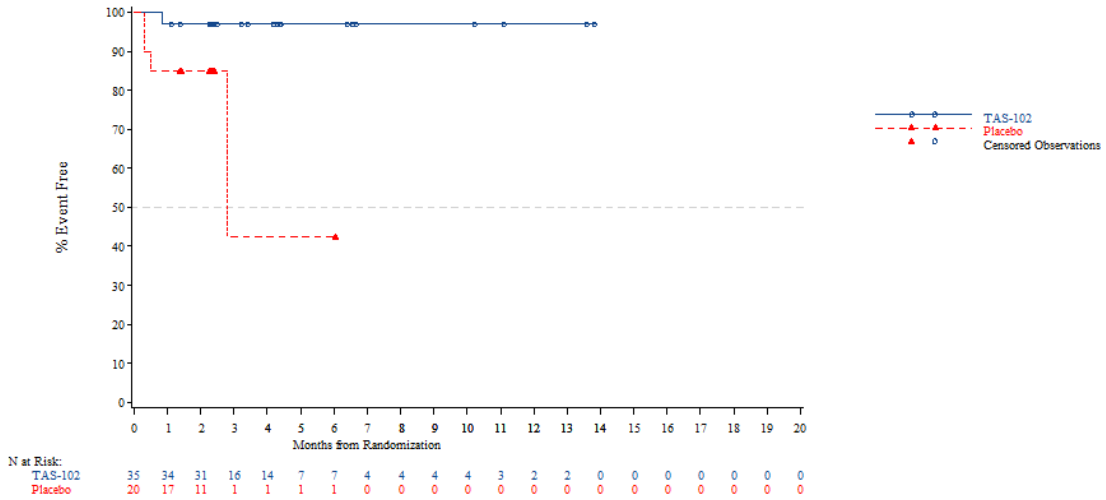
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

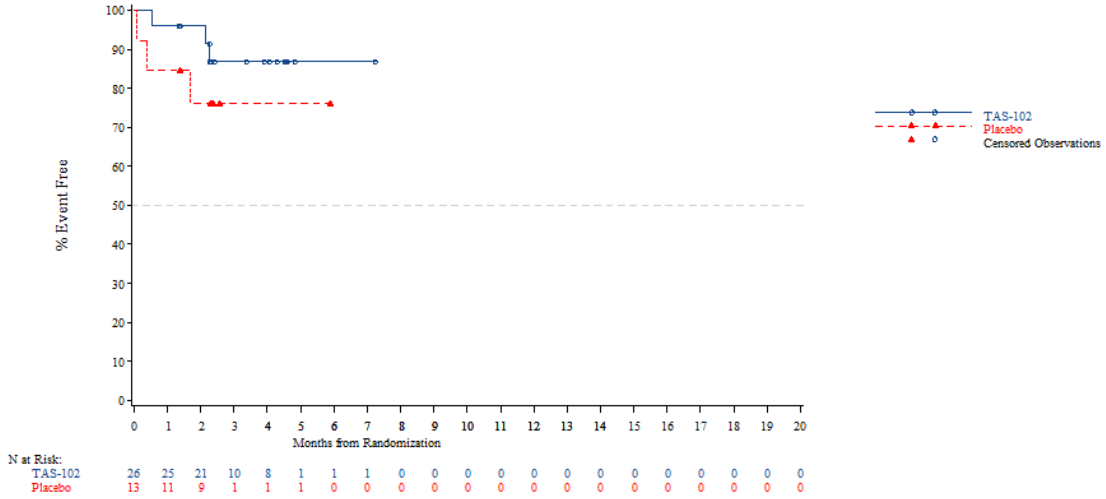


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

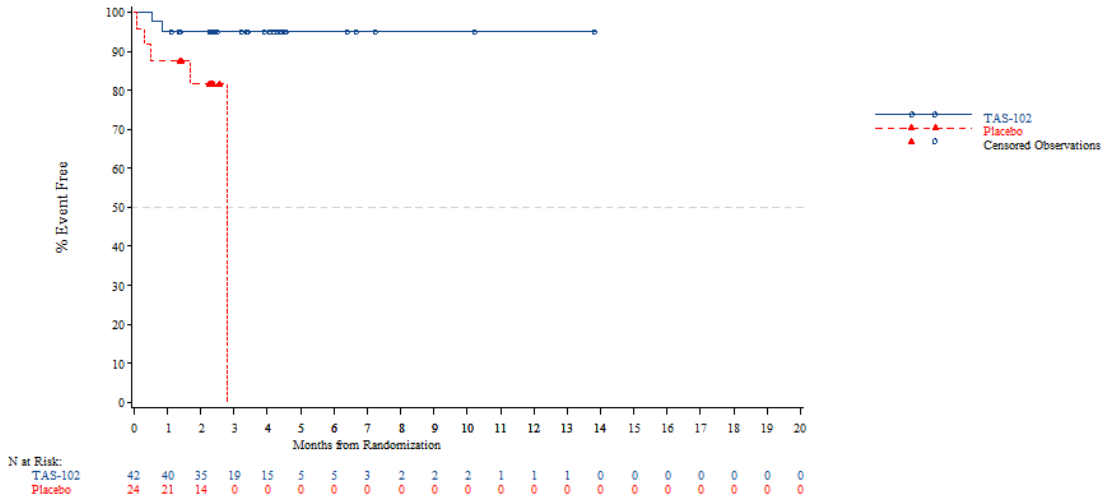
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

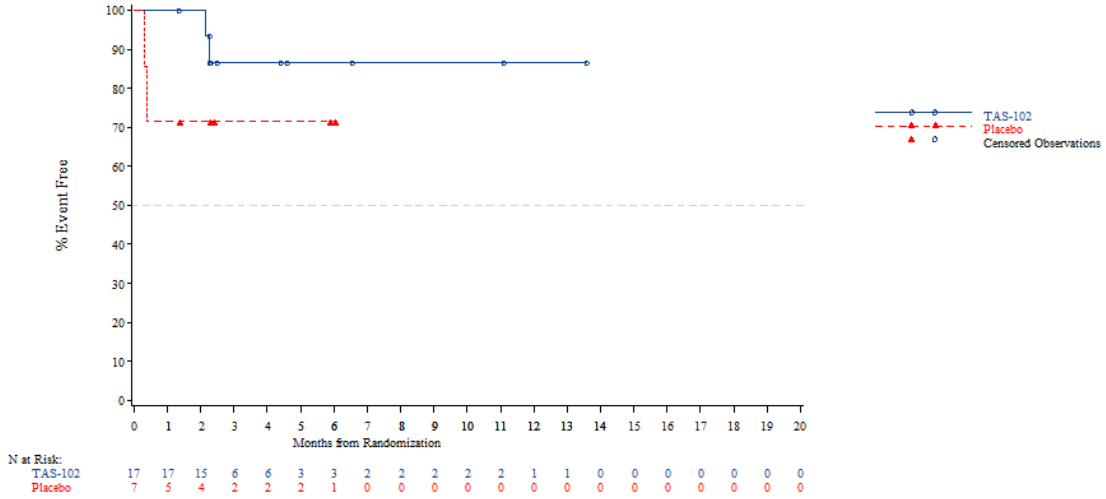


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

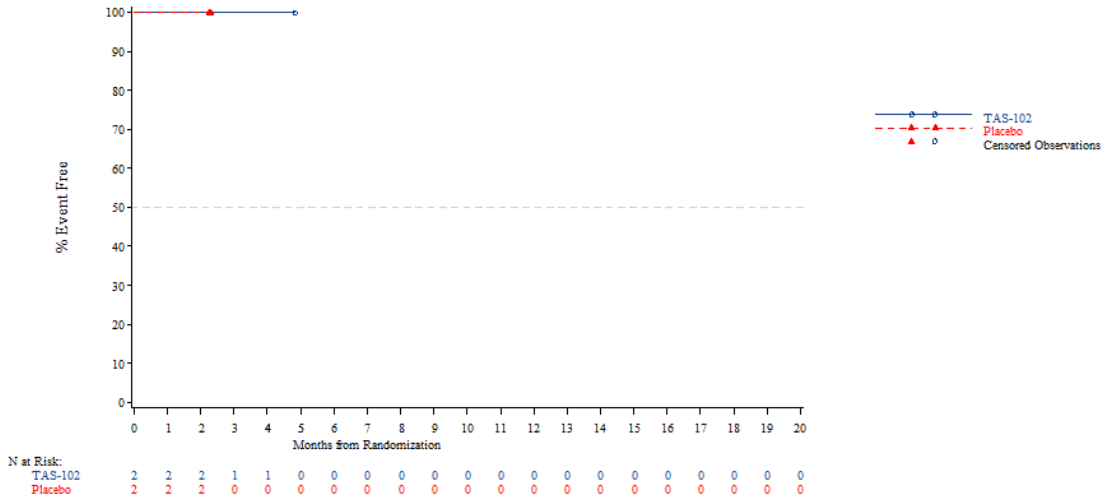
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

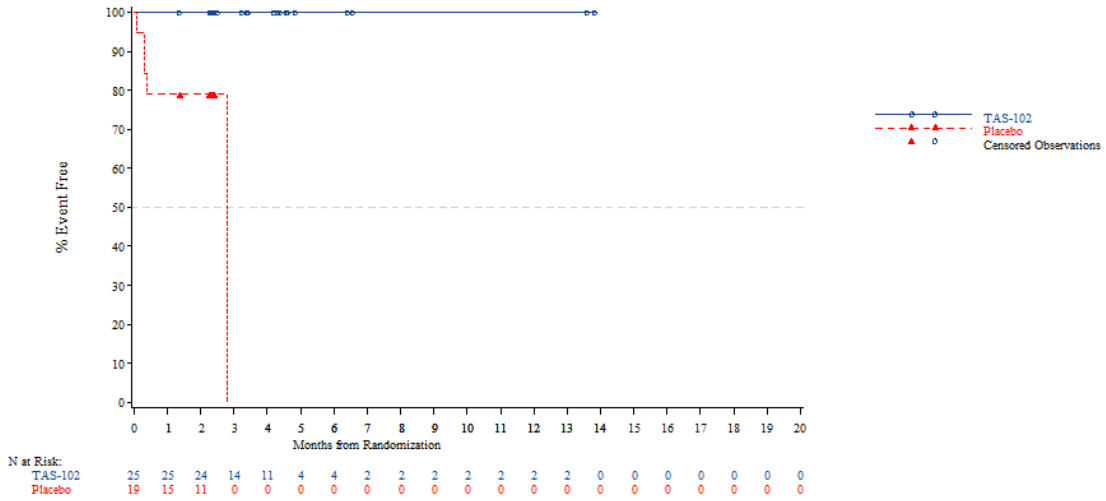


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

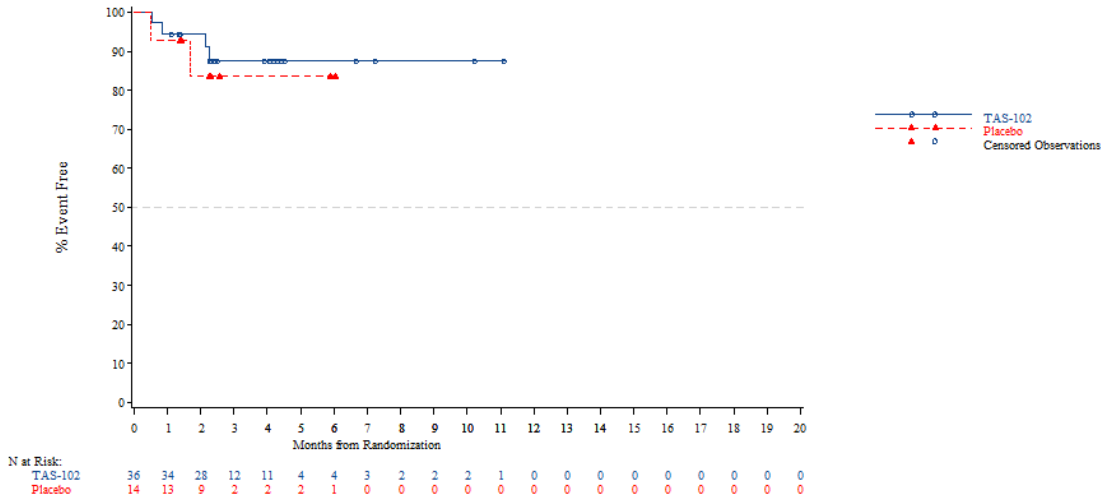
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

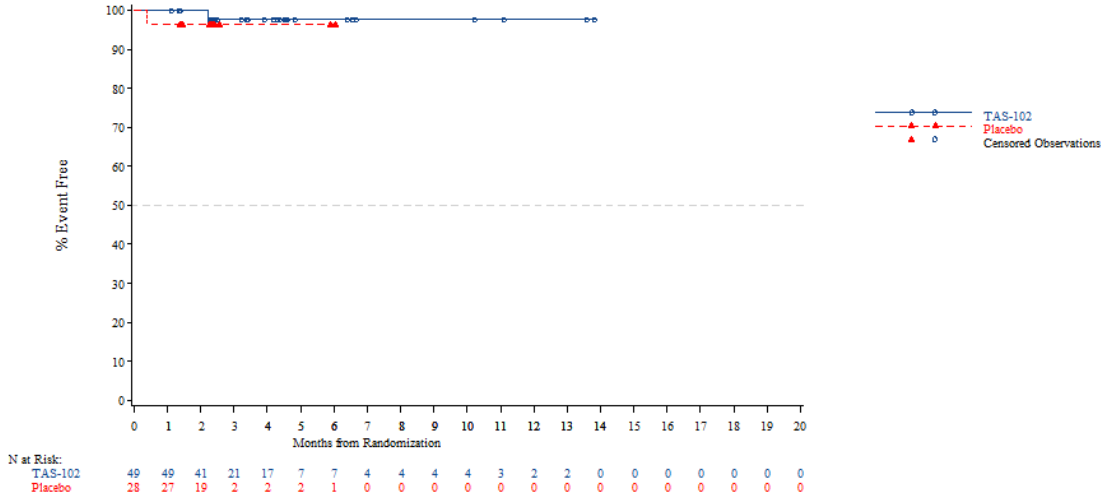


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

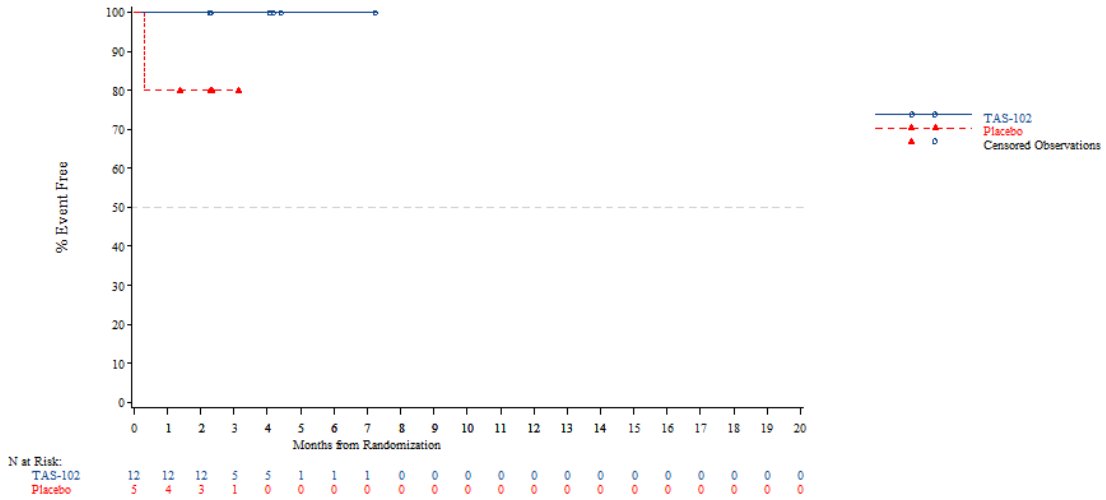
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ileus
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

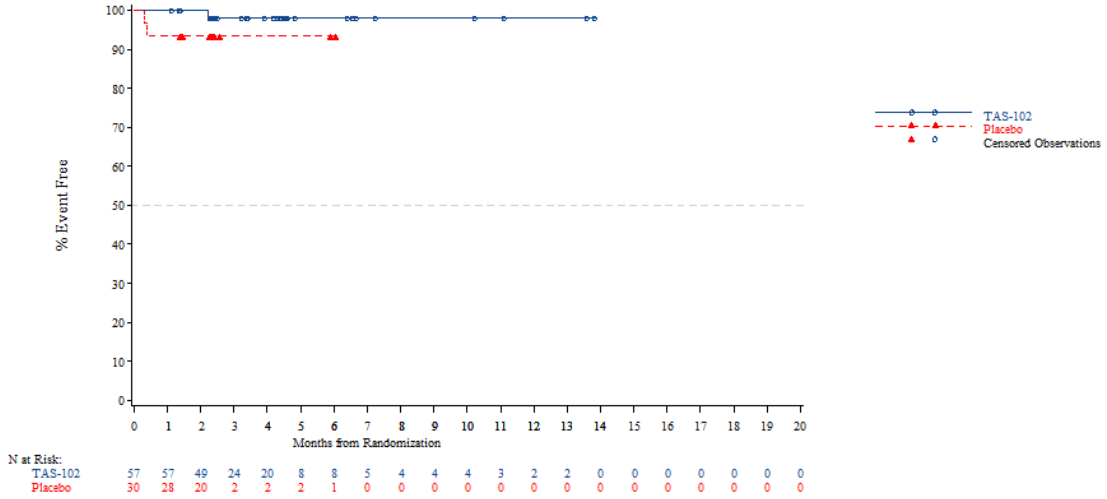


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ileus
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

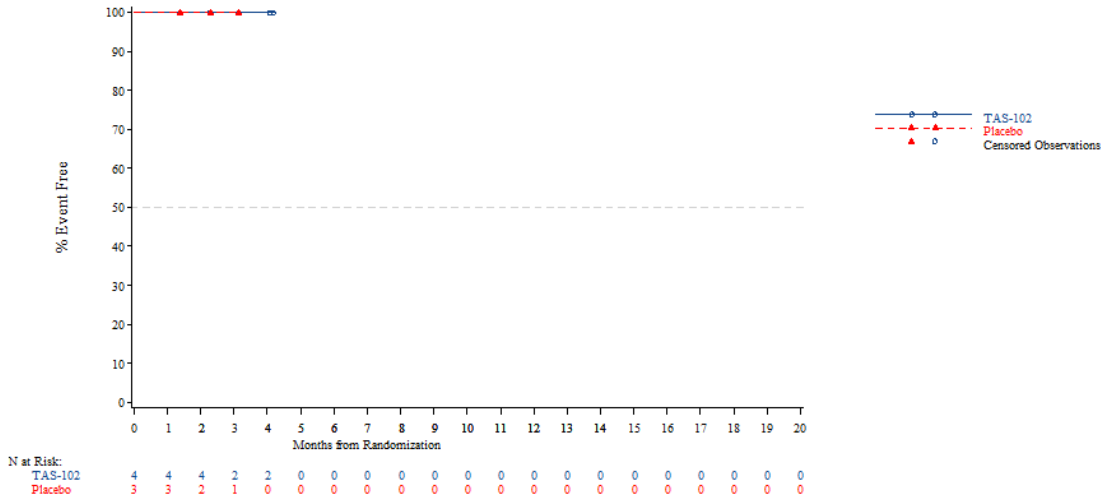
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ileus
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

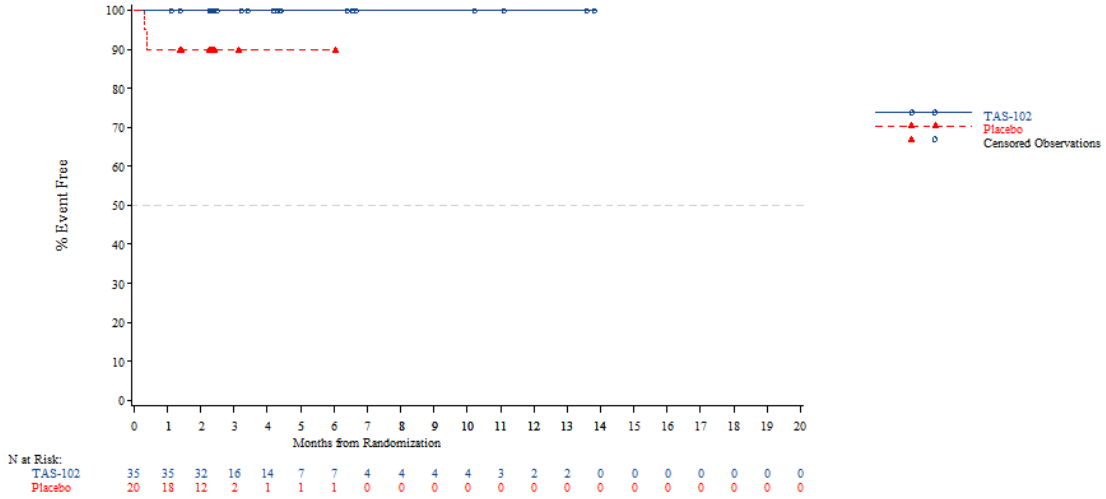


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ileus
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

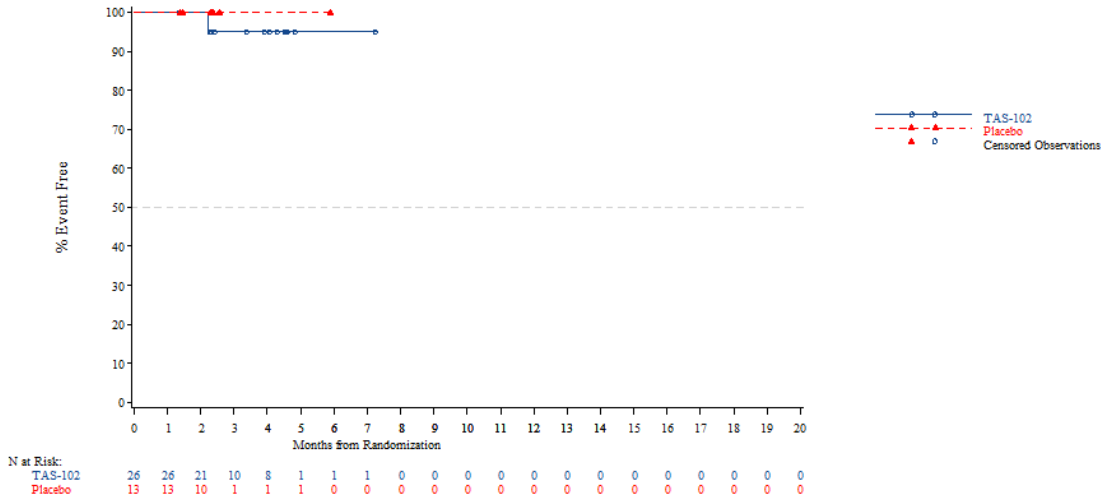
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ileus
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

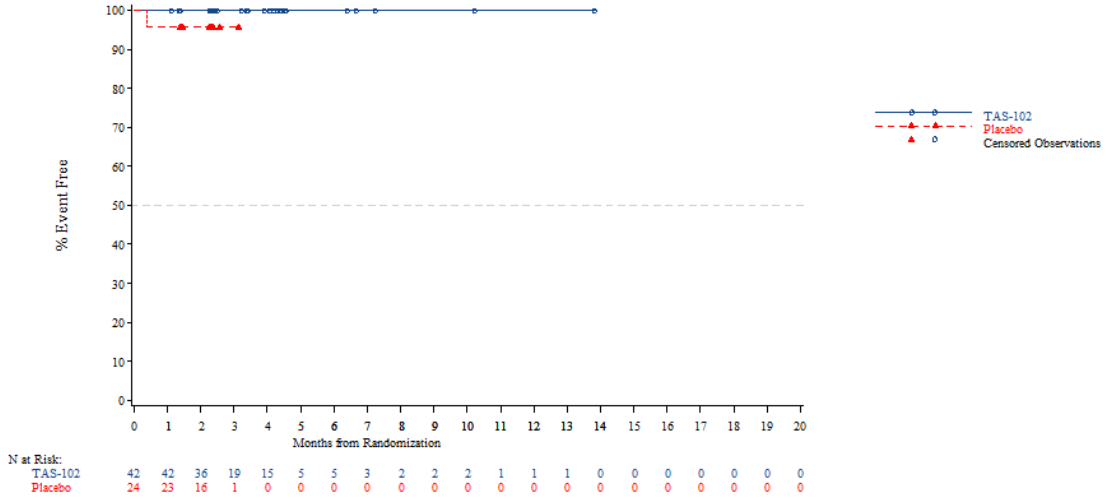


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ileus
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

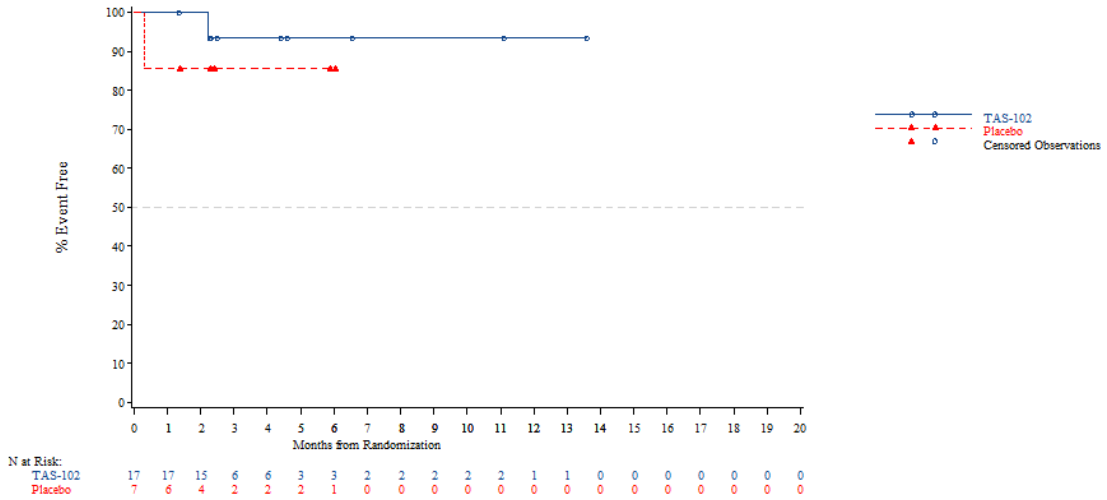
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ileus
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

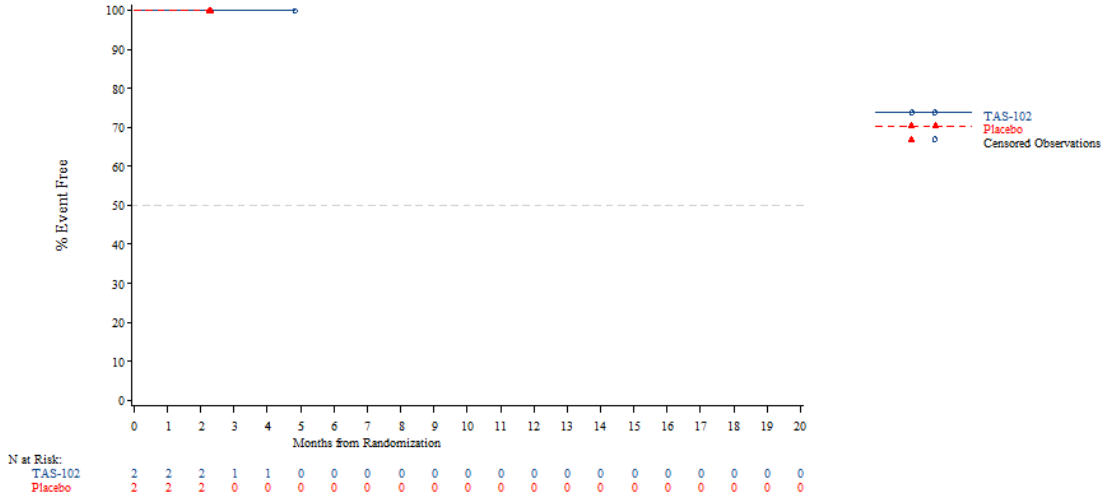


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ileus
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

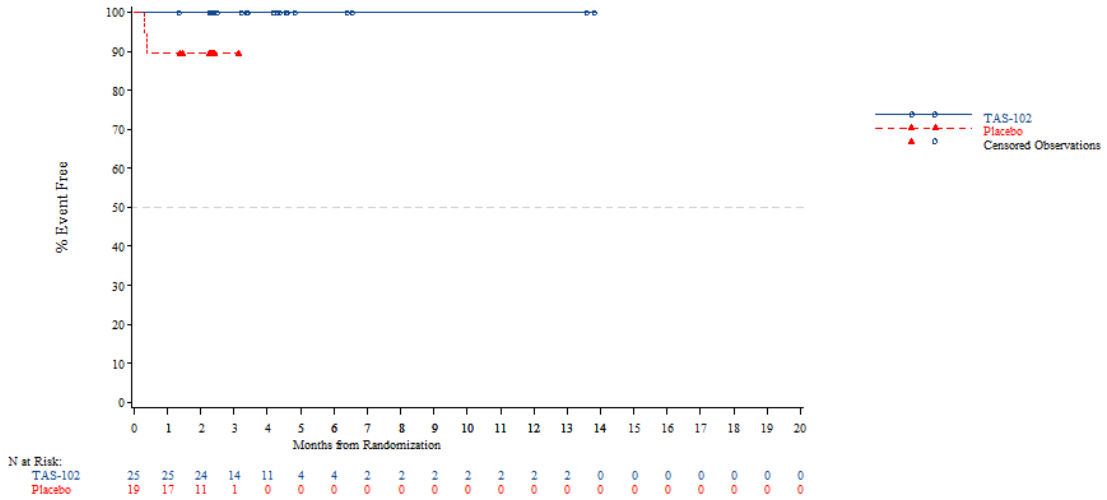
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ileus
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

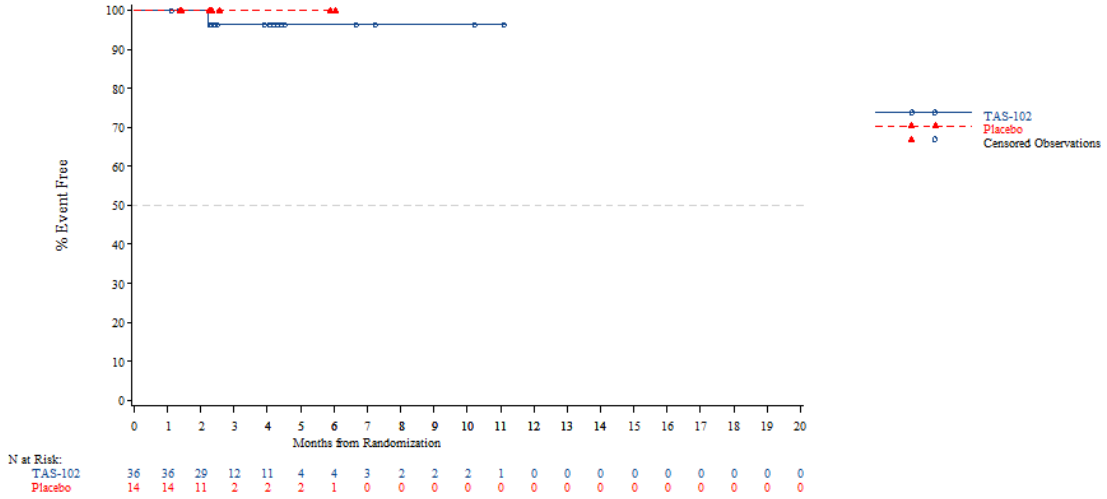


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ileus
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

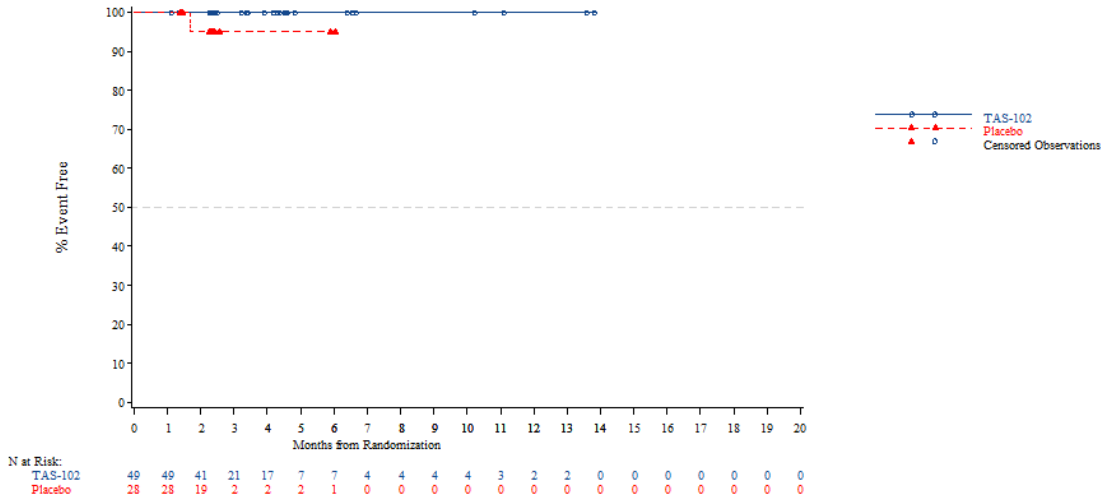
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ileus
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

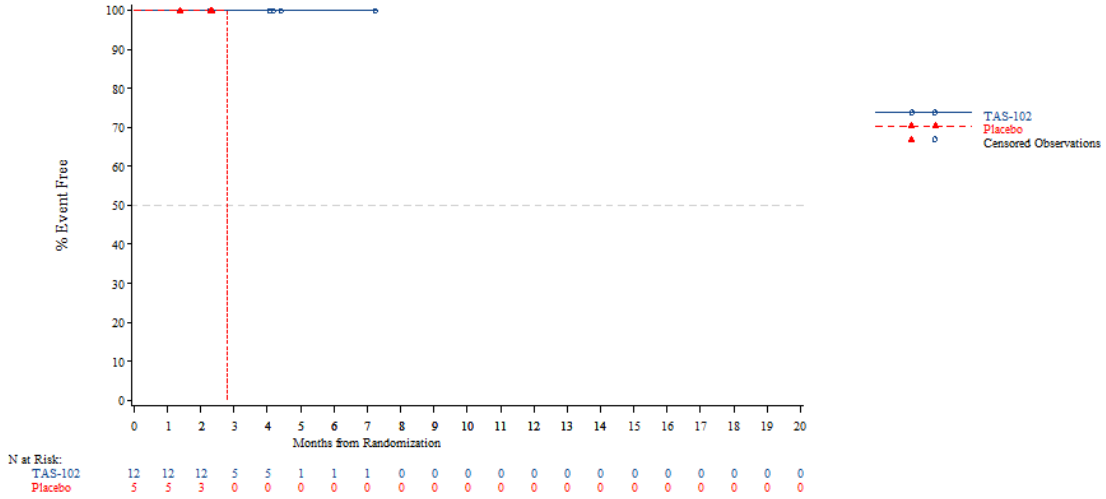


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Intestinal obstruction
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

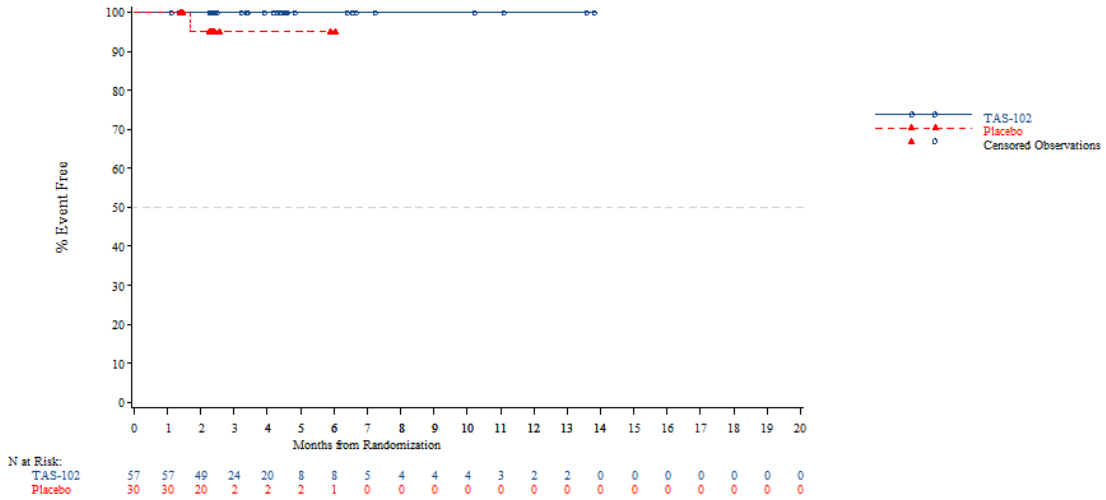
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Intestinal obstruction
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

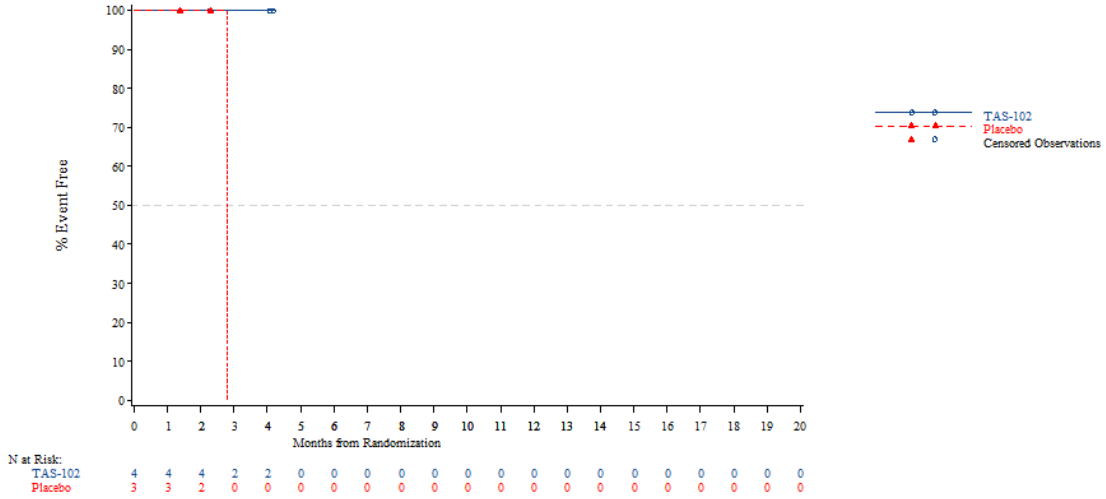


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Intestinal obstruction
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

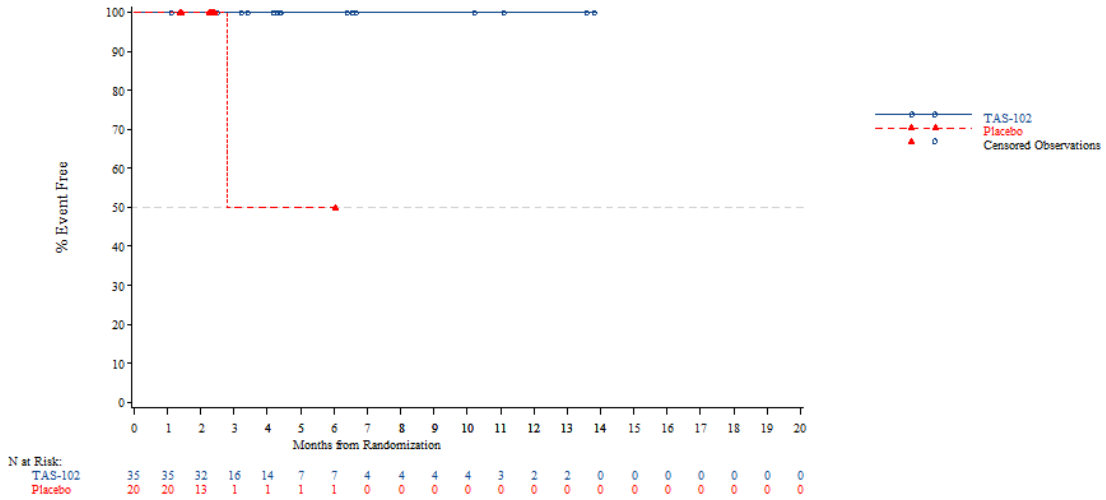
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Intestinal obstruction
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

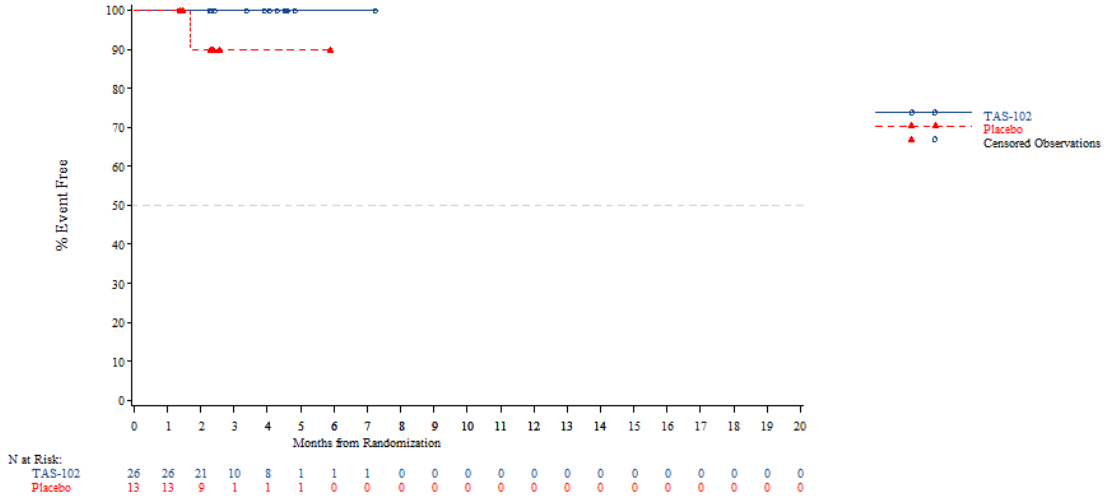


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Intestinal obstruction
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

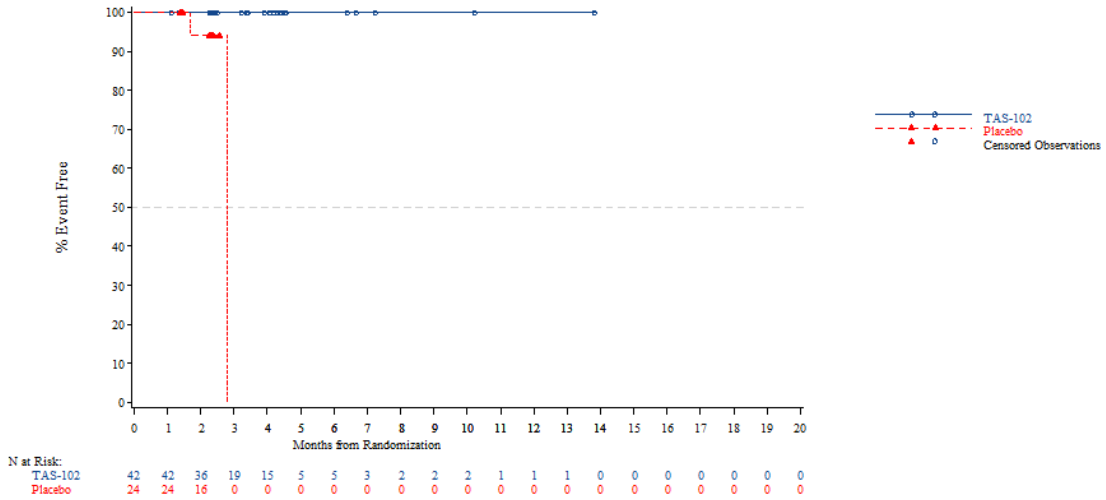
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Intestinal obstruction
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

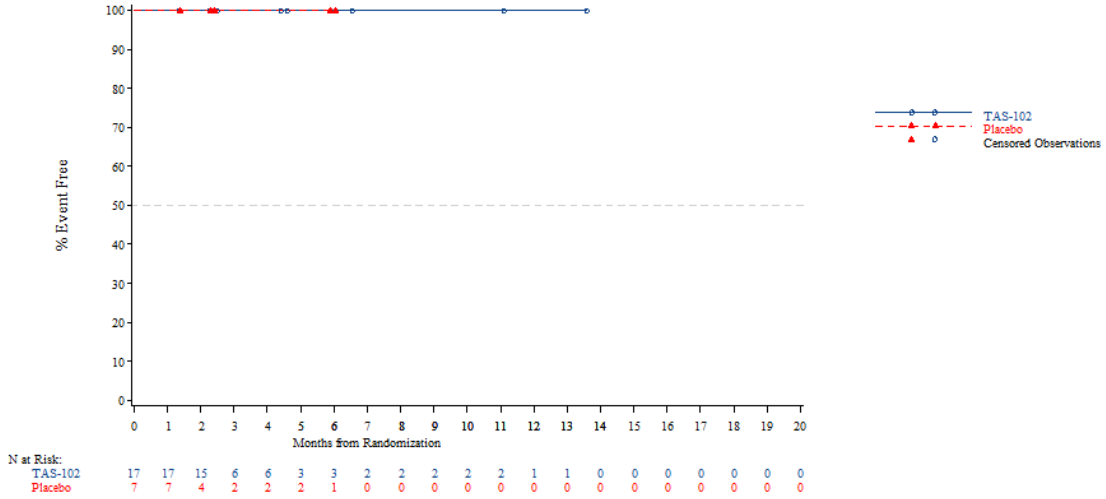


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Intestinal obstruction
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

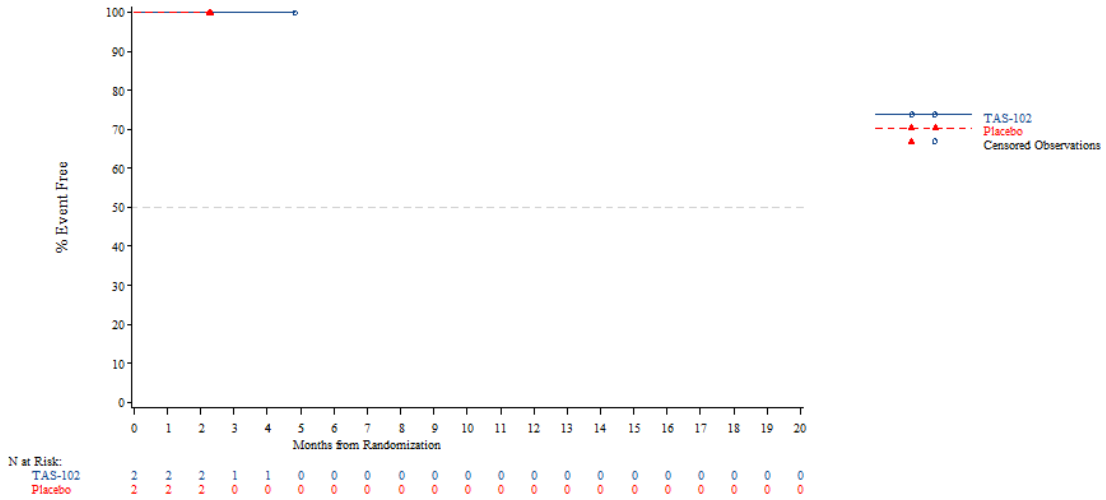
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Intestinal obstruction
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

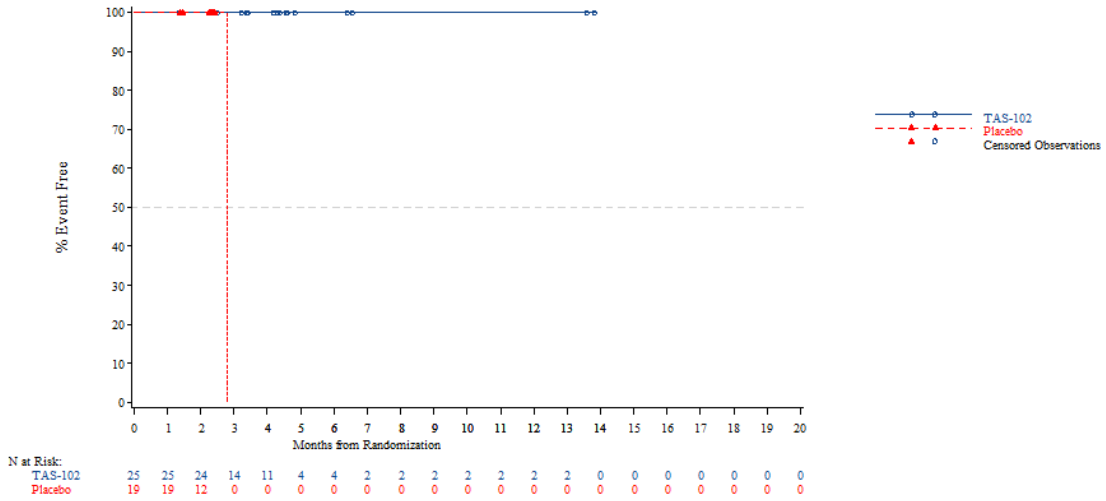


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Intestinal obstruction
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

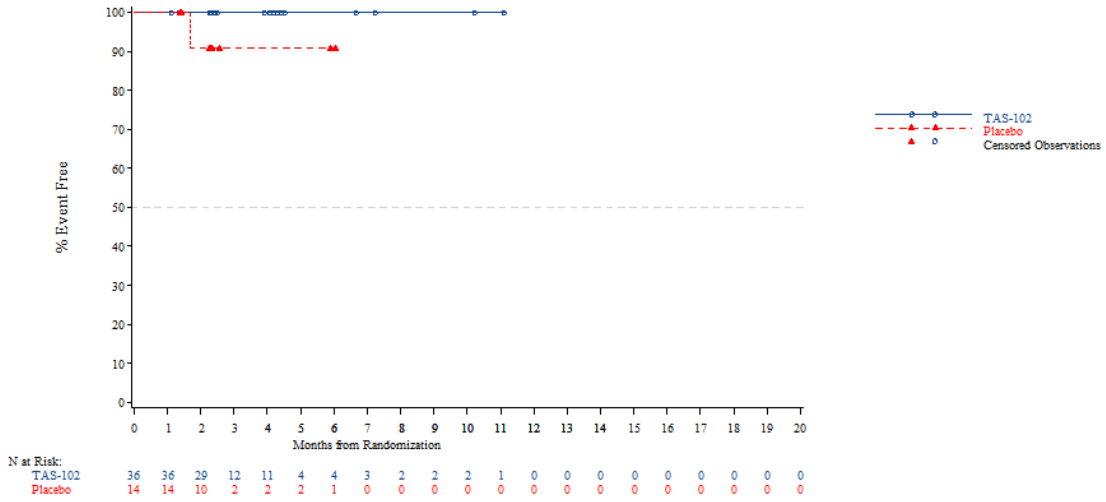
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Intestinal obstruction
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

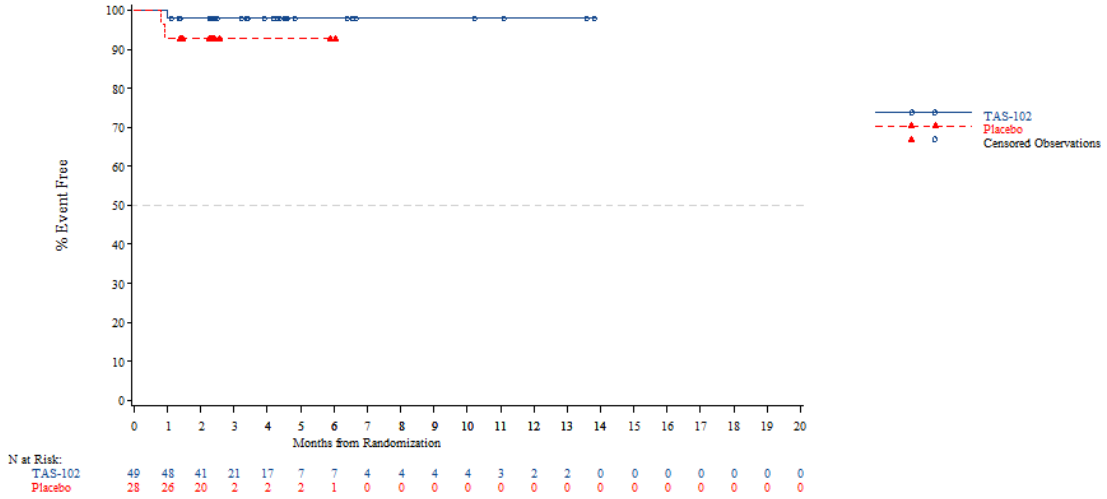


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Intestinal obstruction
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

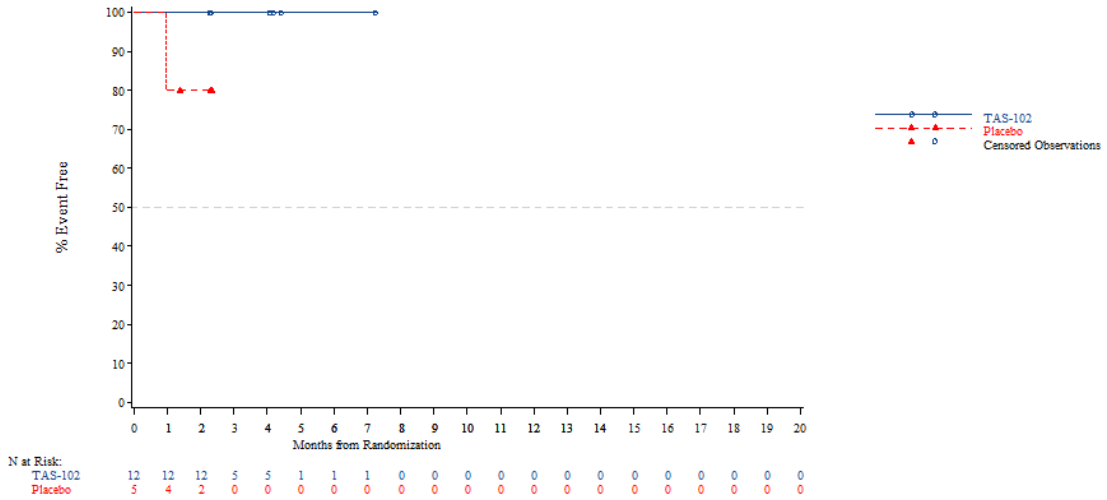
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

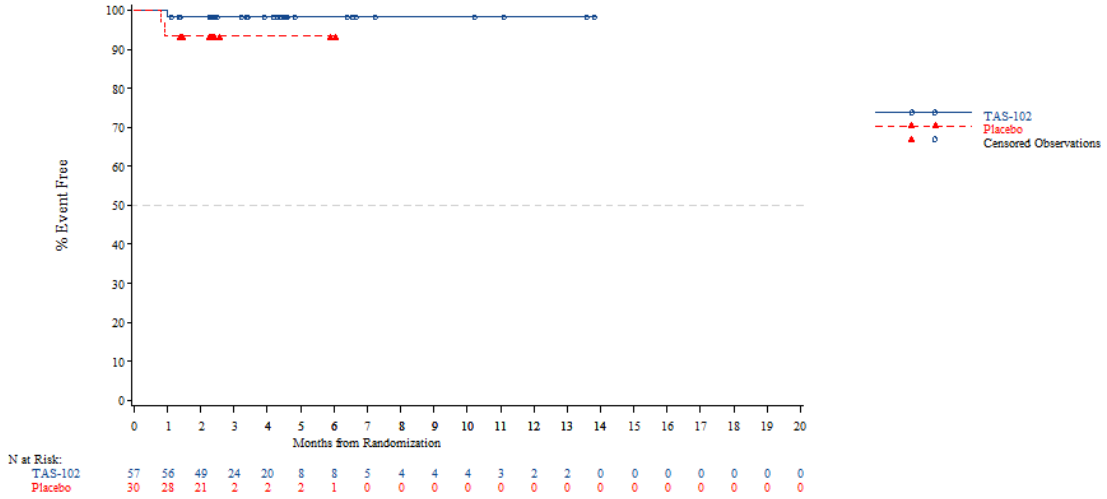


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

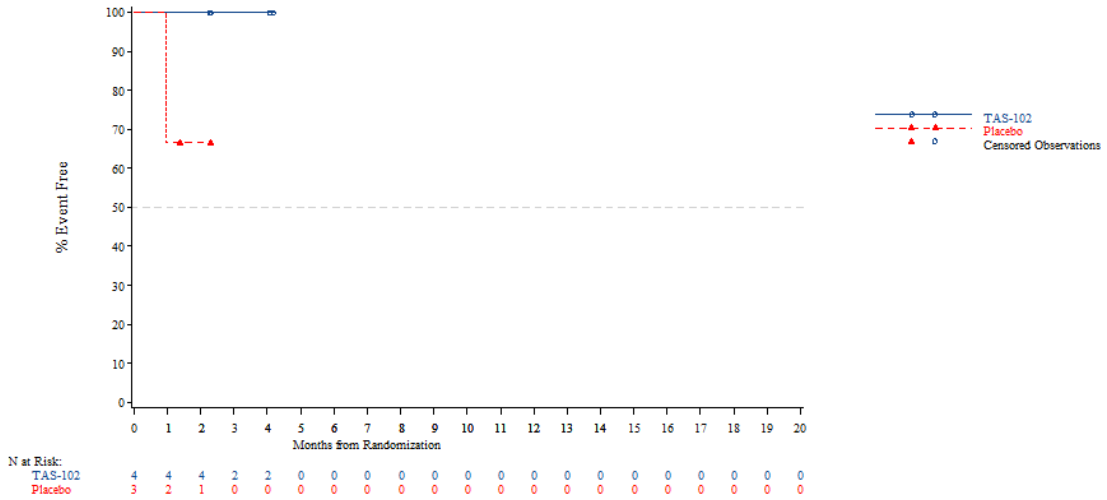
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

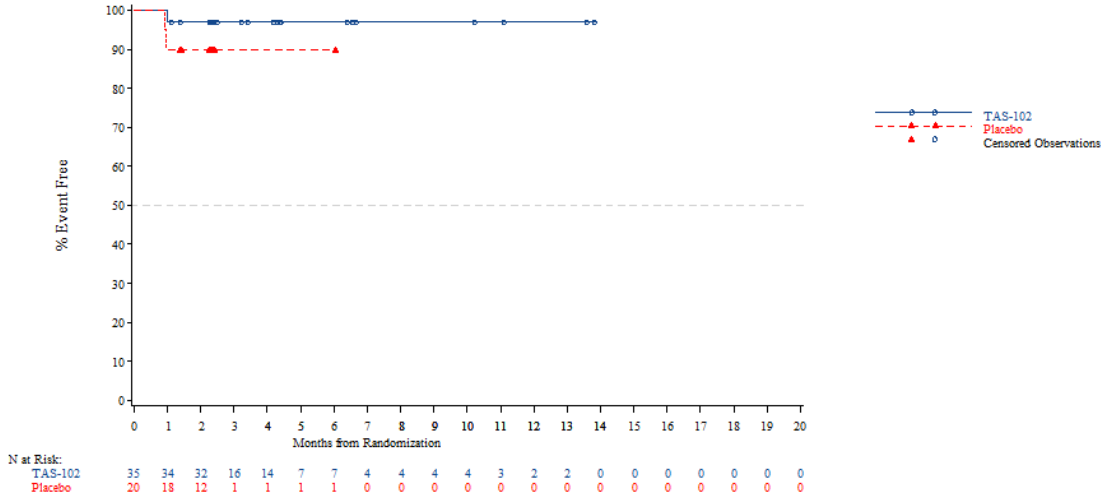


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

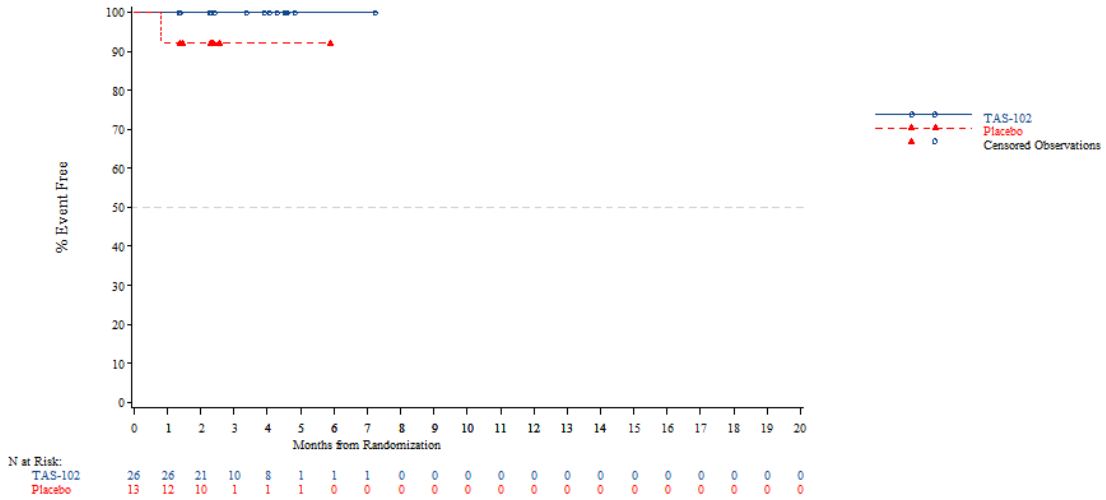
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

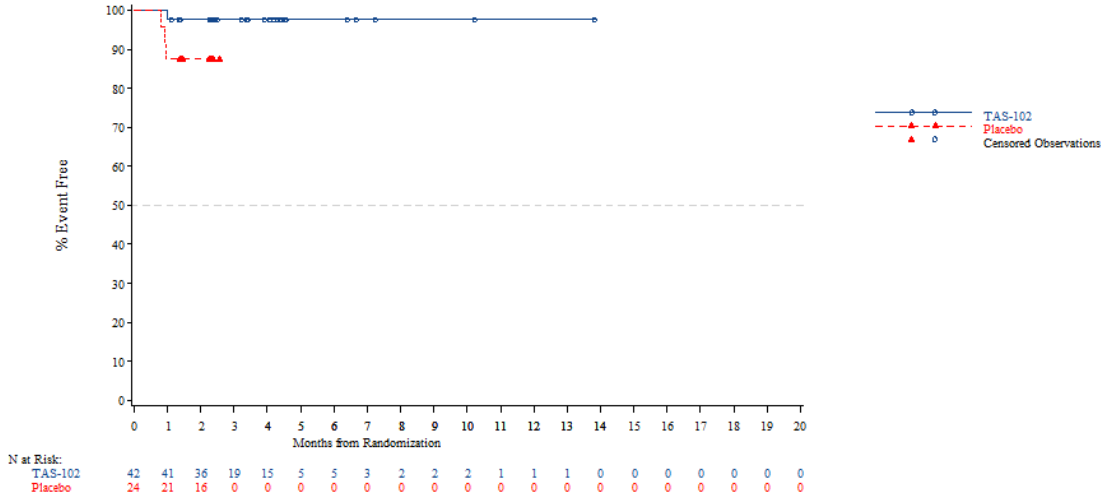


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

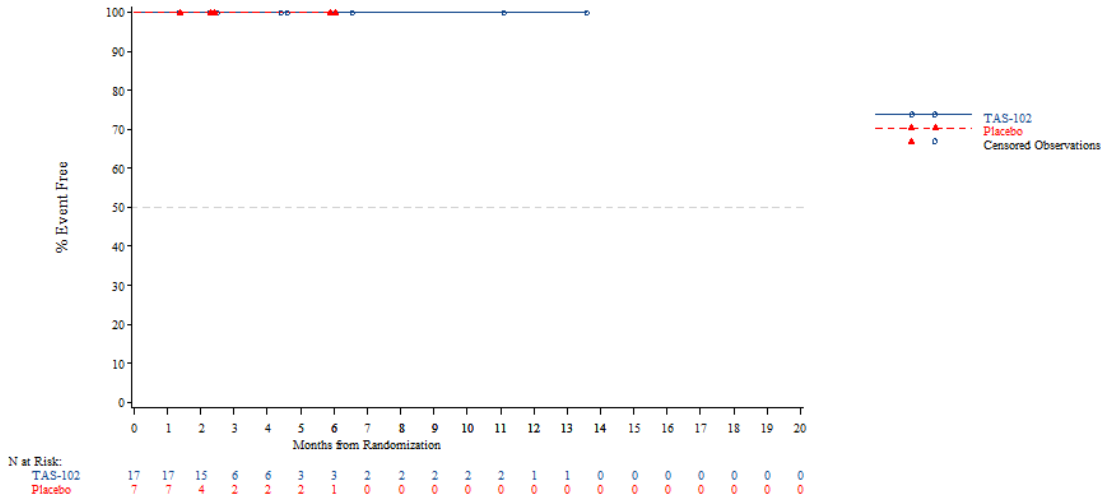
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

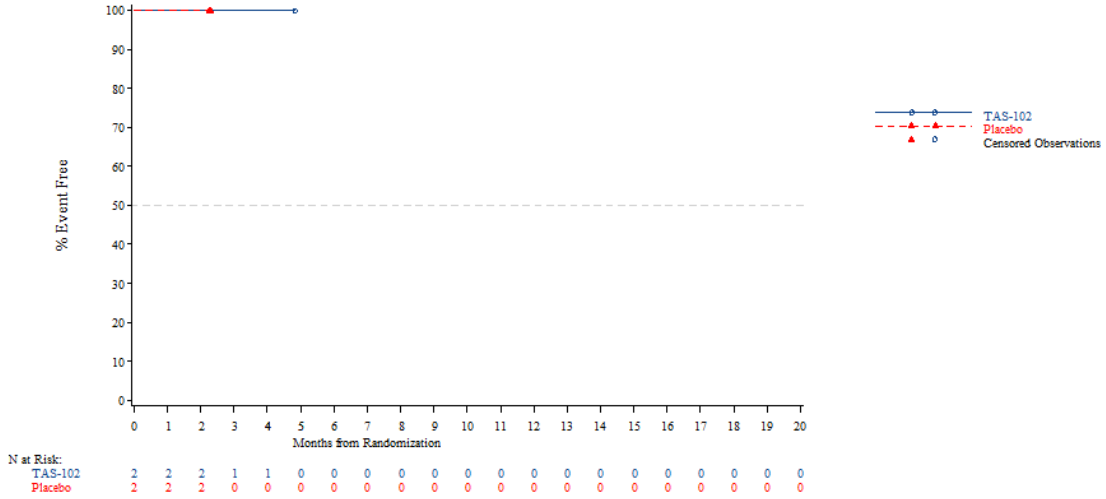


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

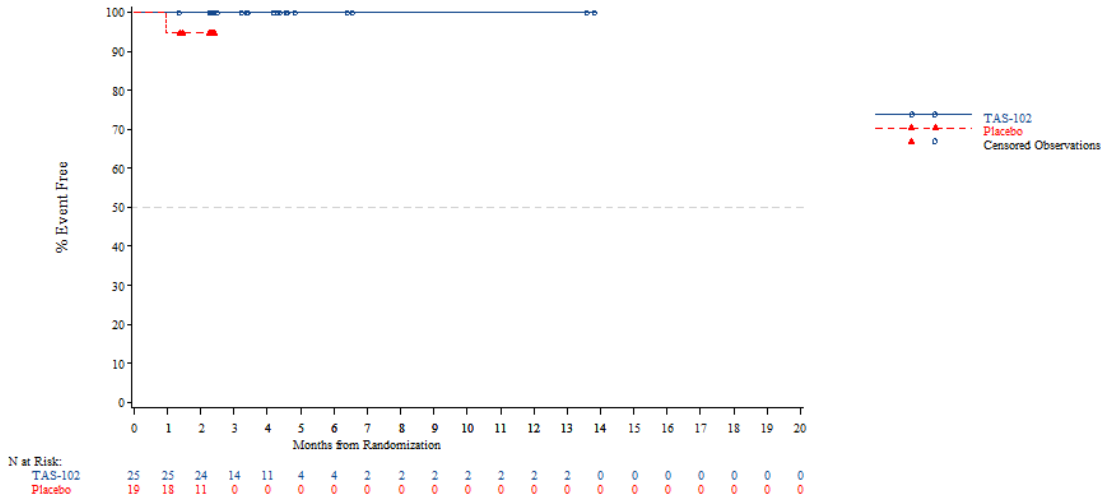
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

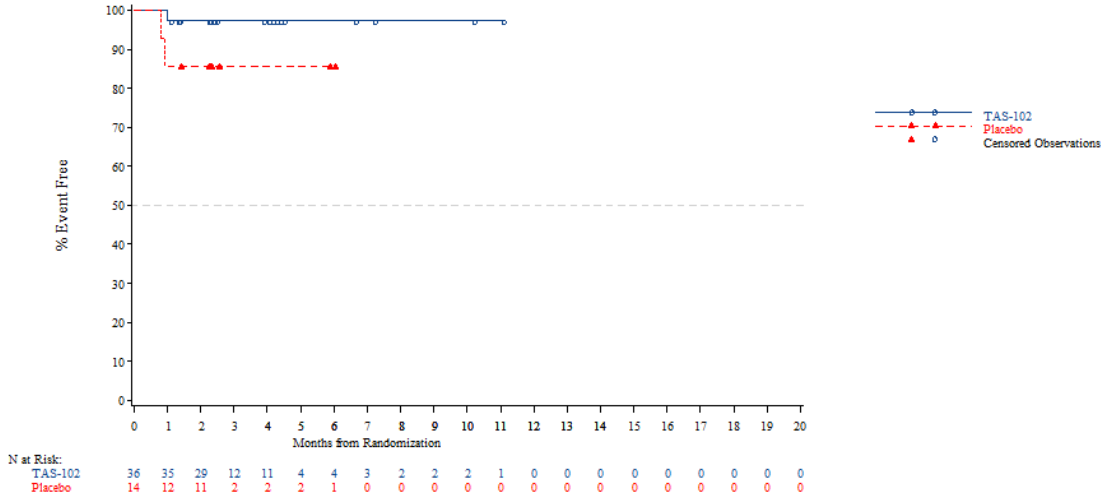


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

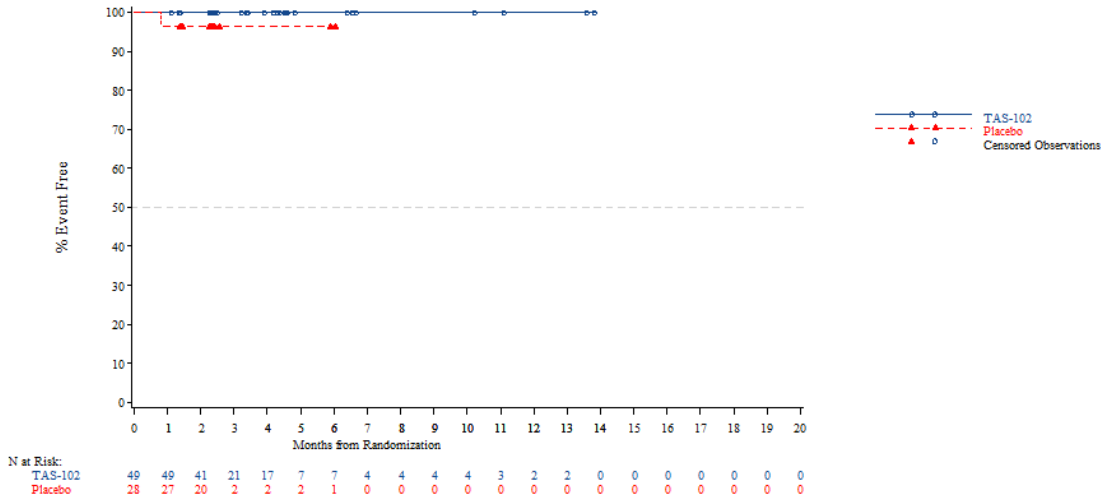
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

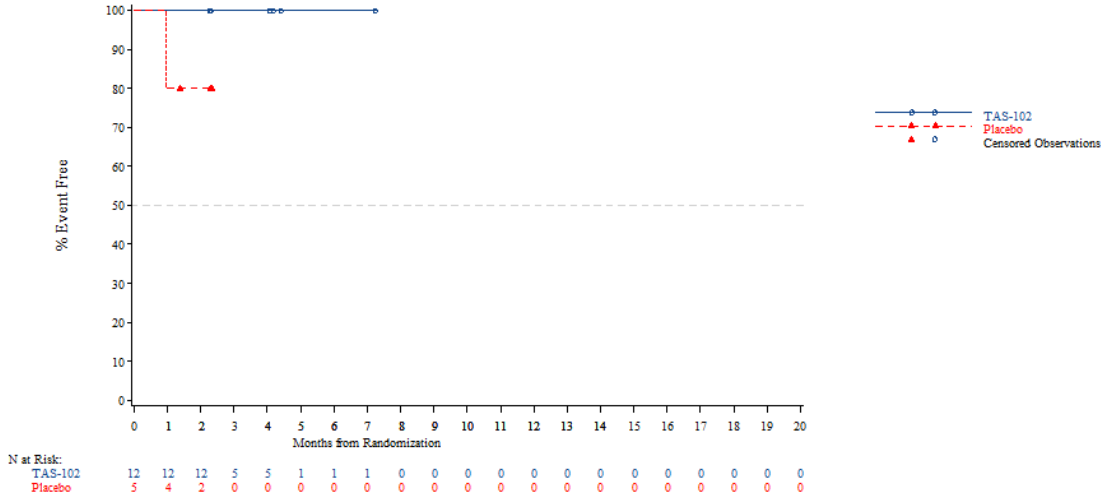


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

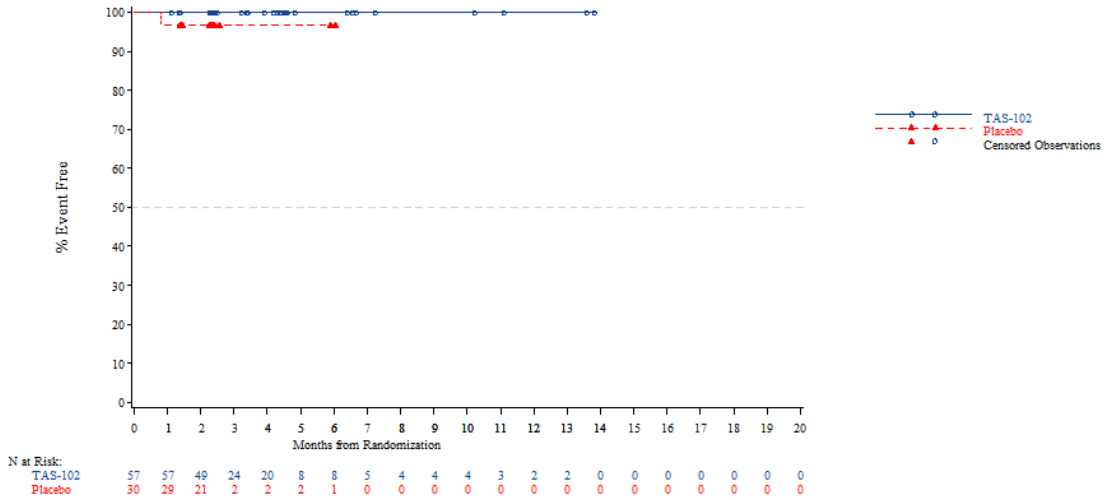
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

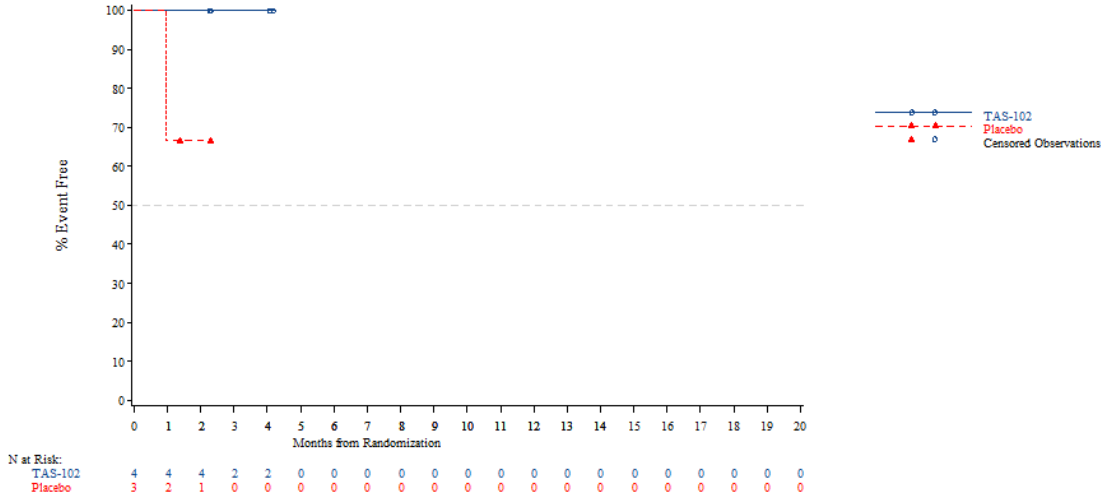


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

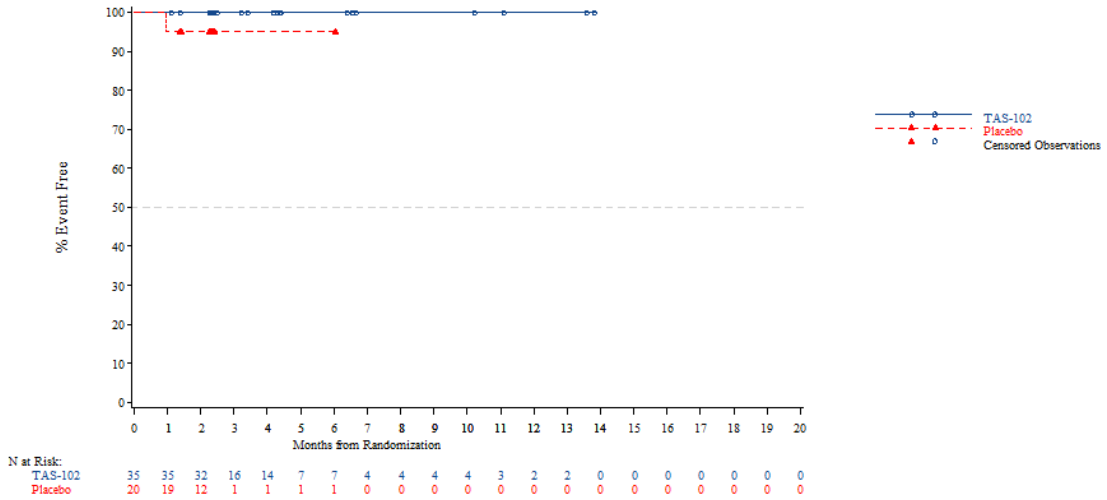
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

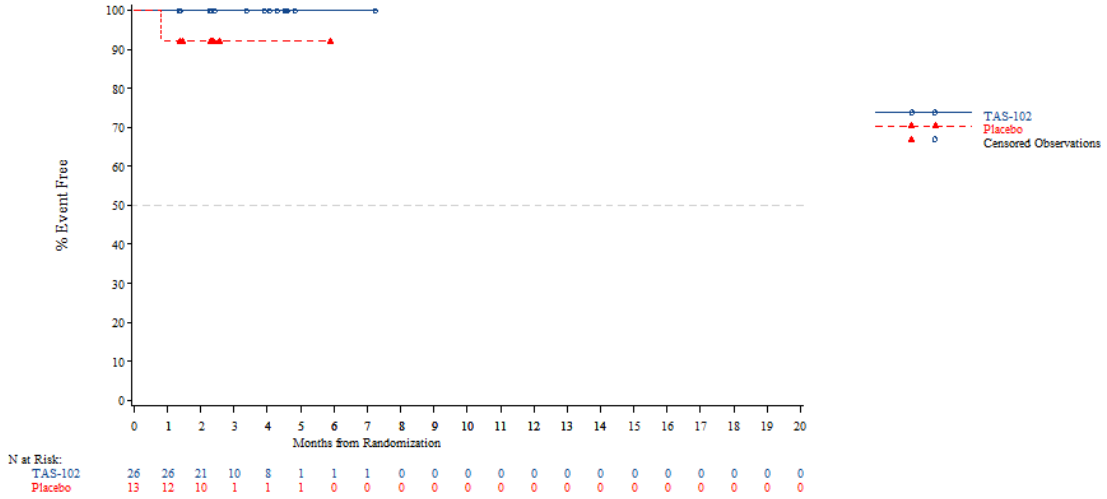


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

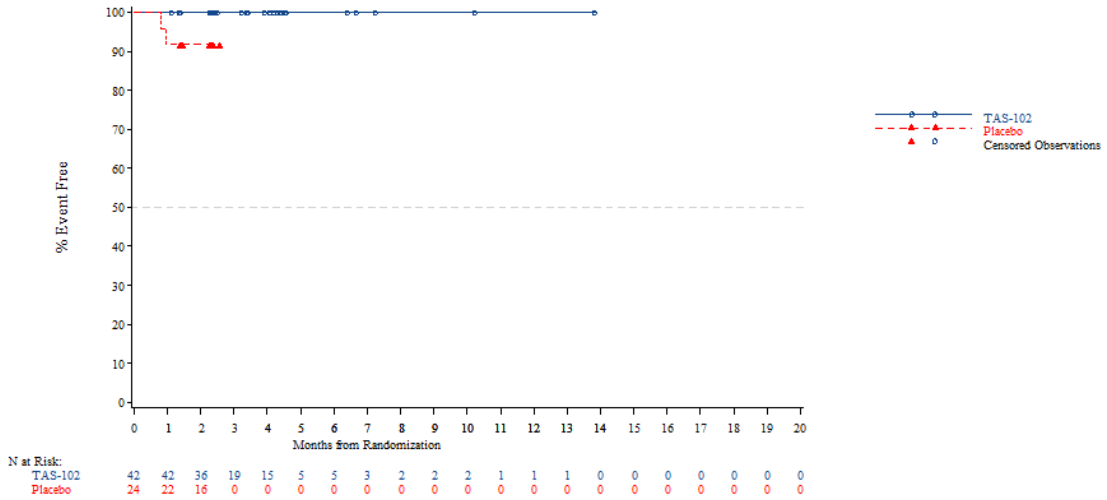
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

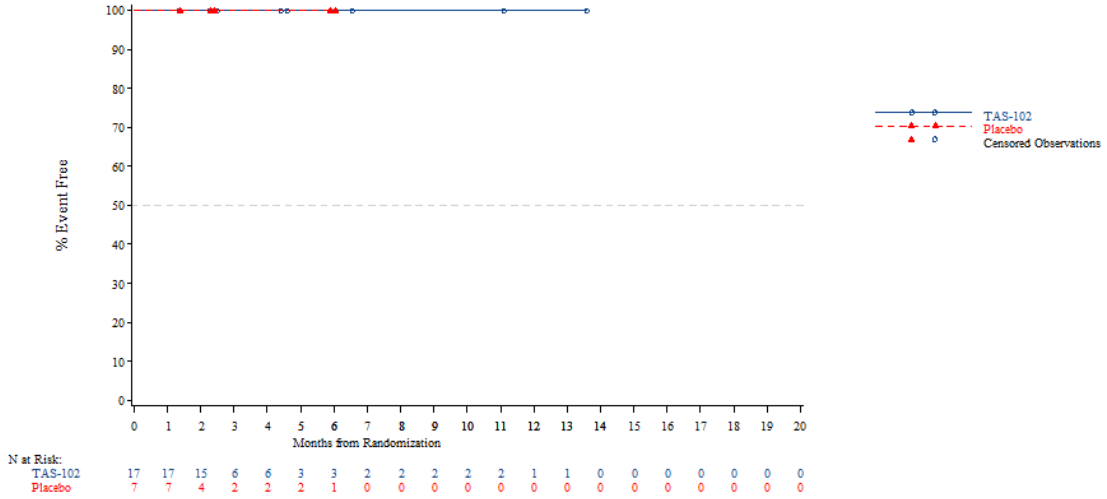


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

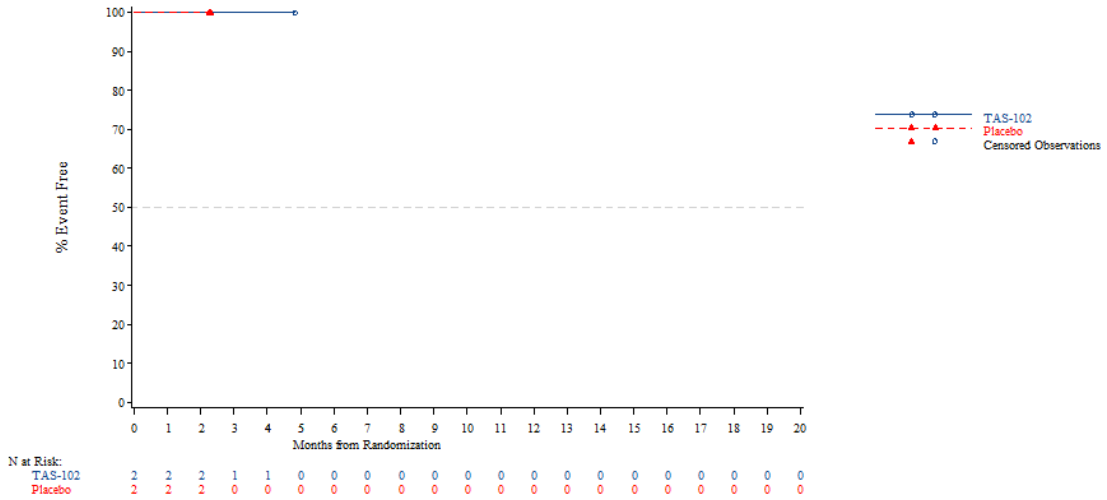
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

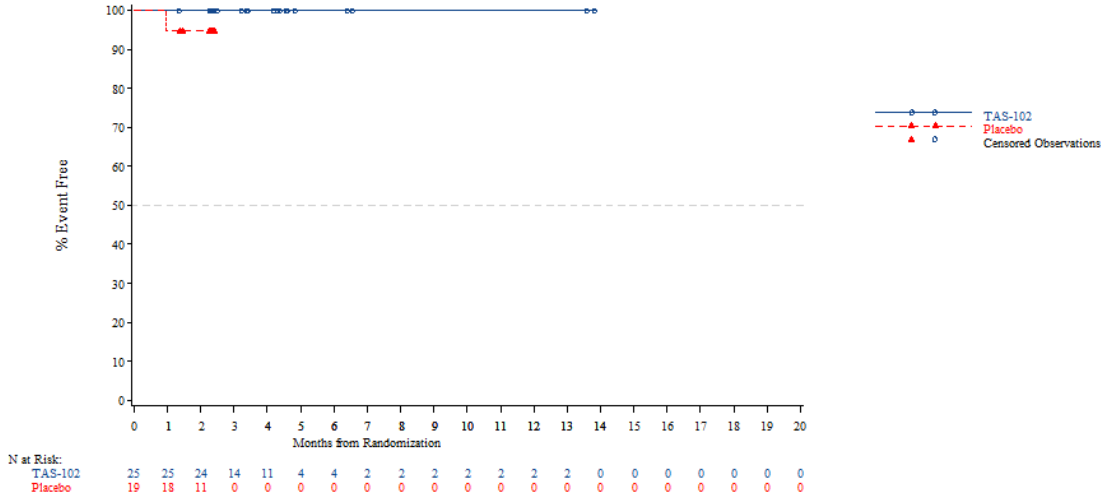


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

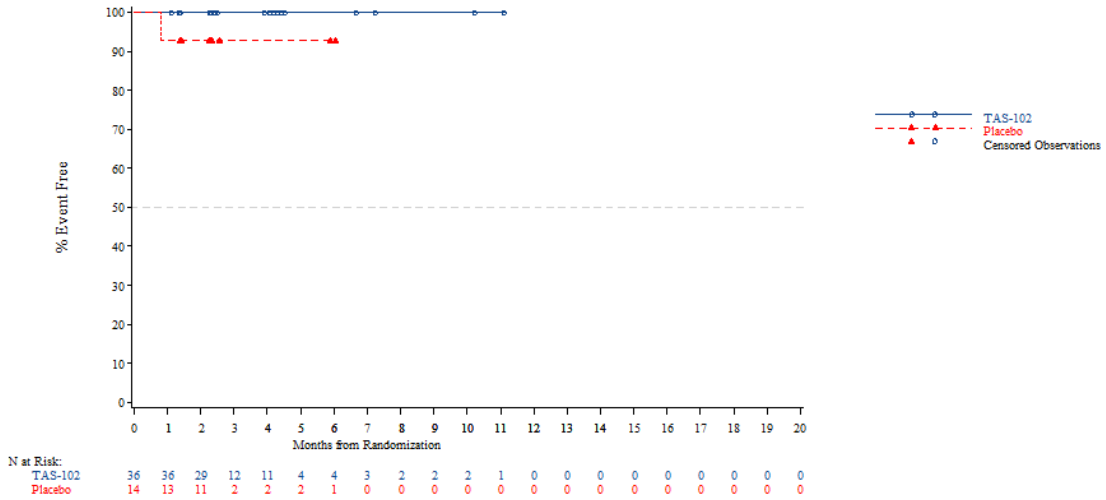
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

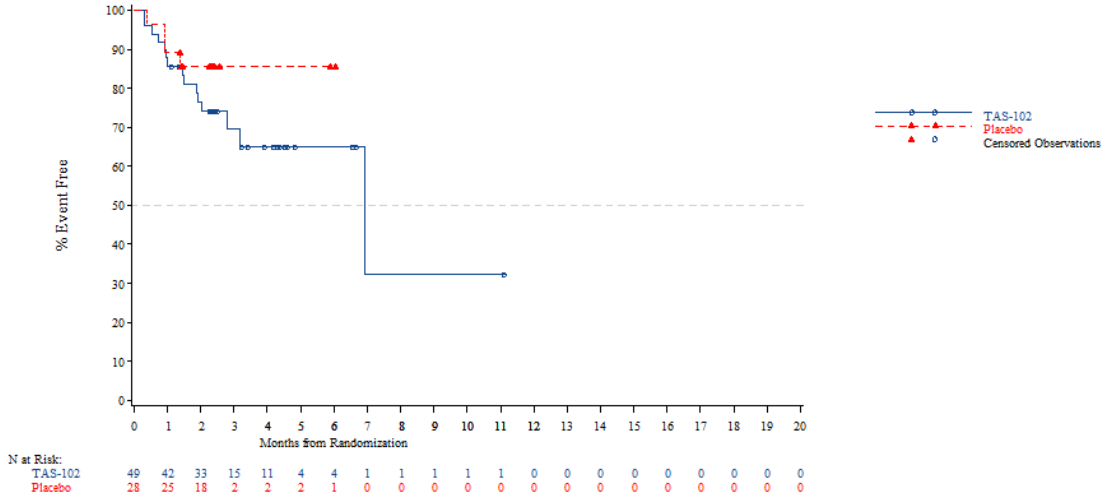


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

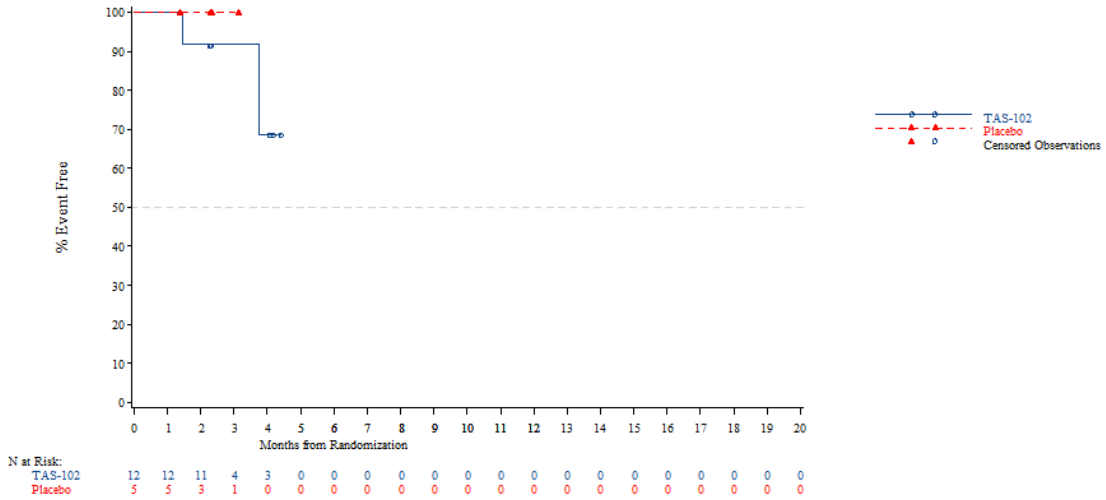
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

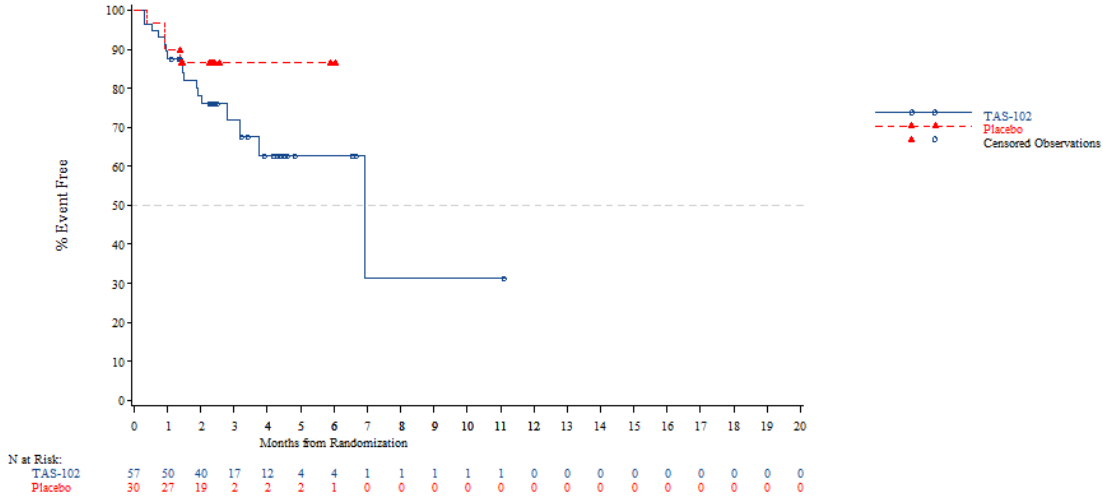


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

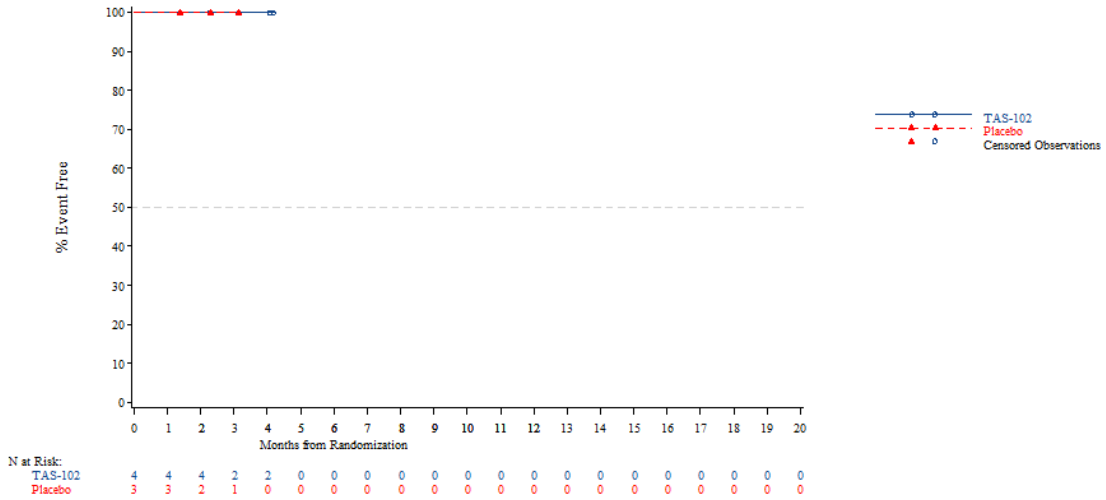
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

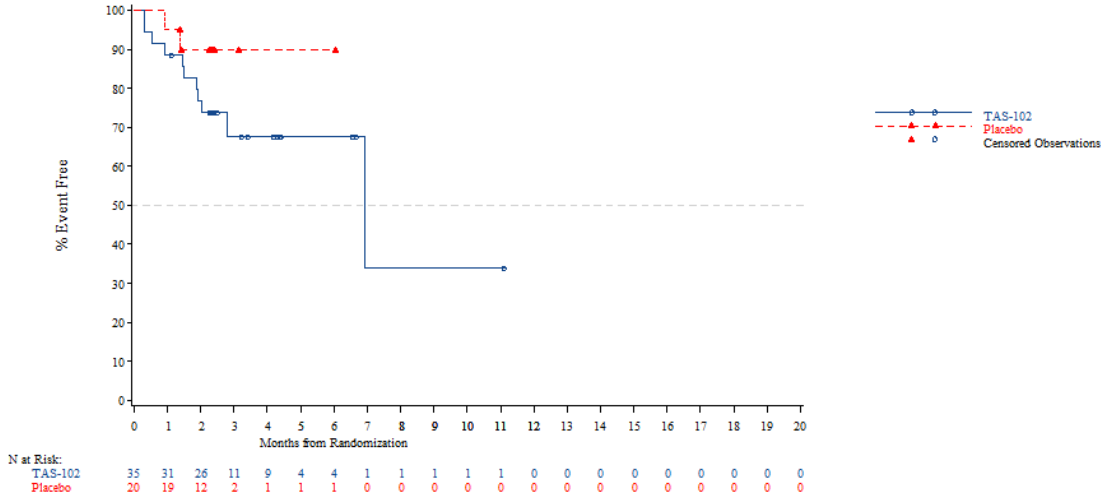


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

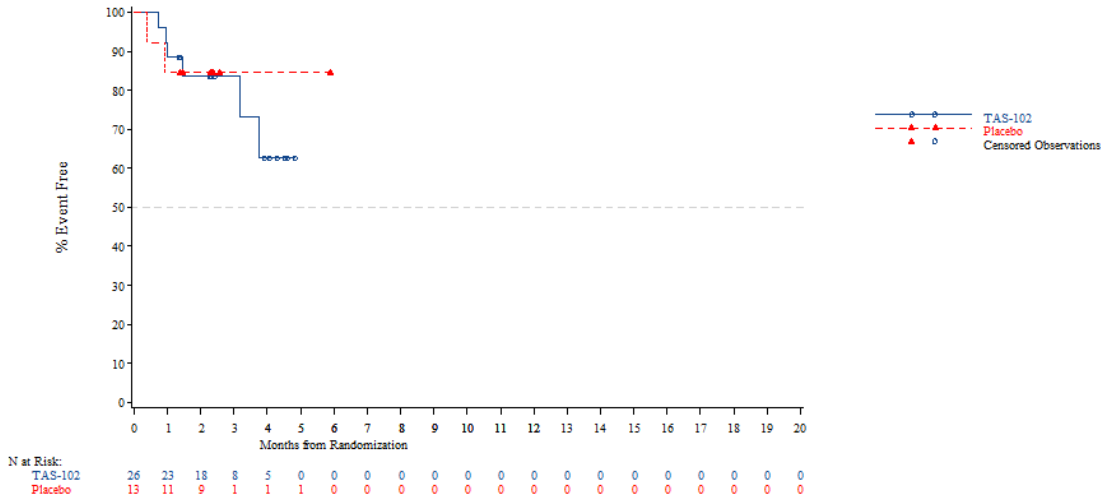
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

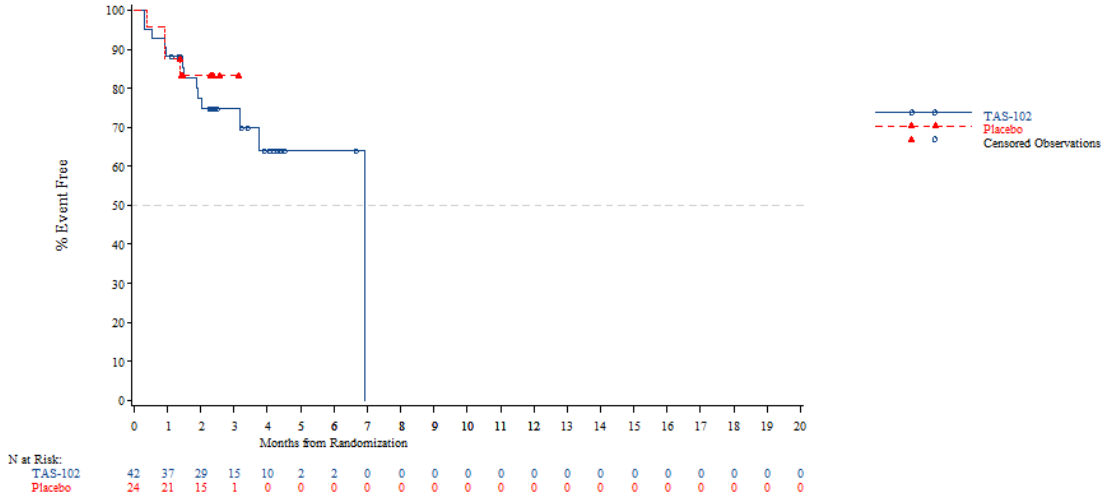


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

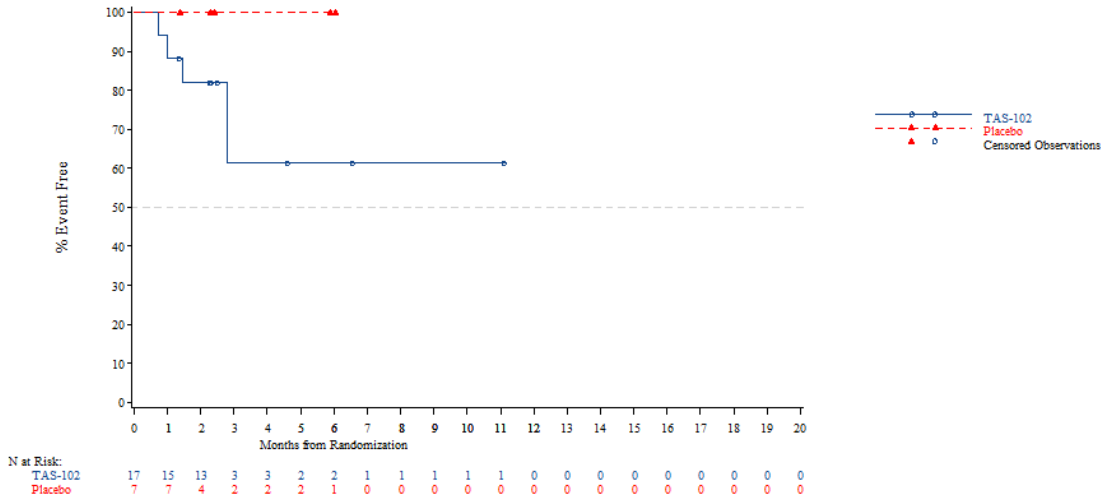
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

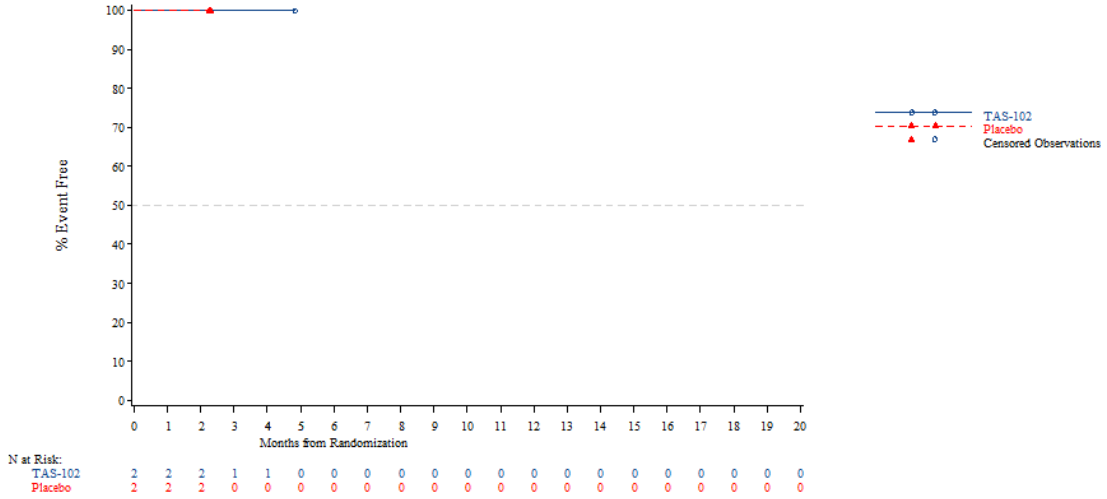


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

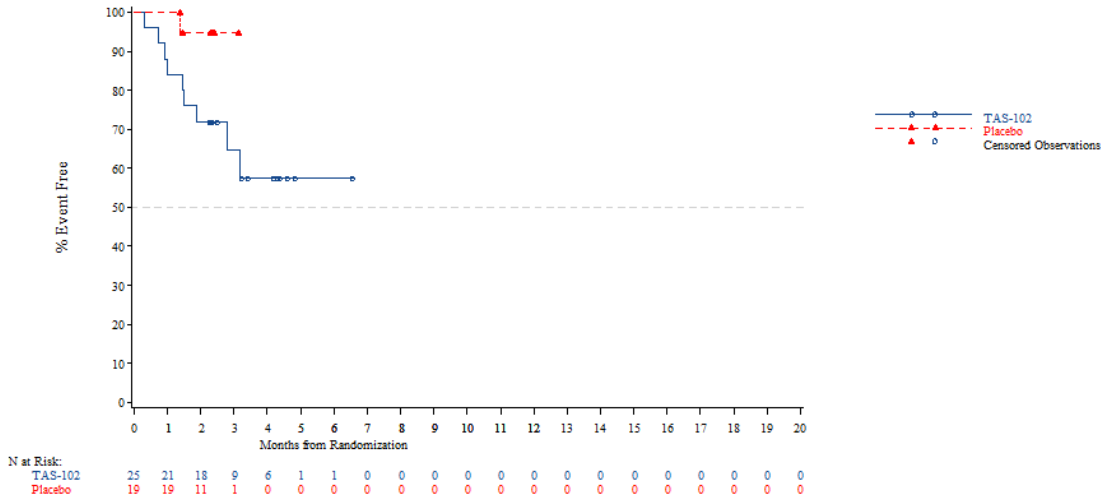
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

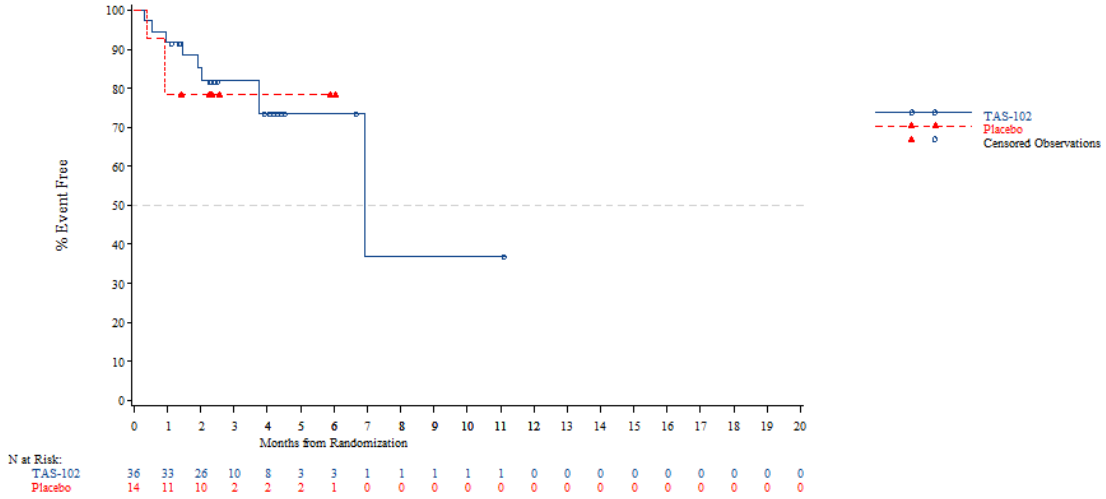


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

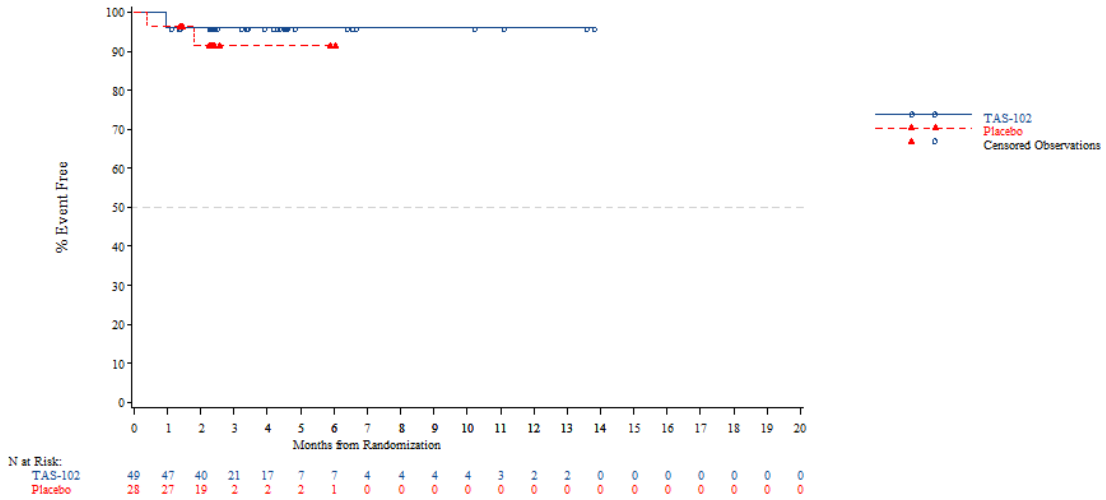
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

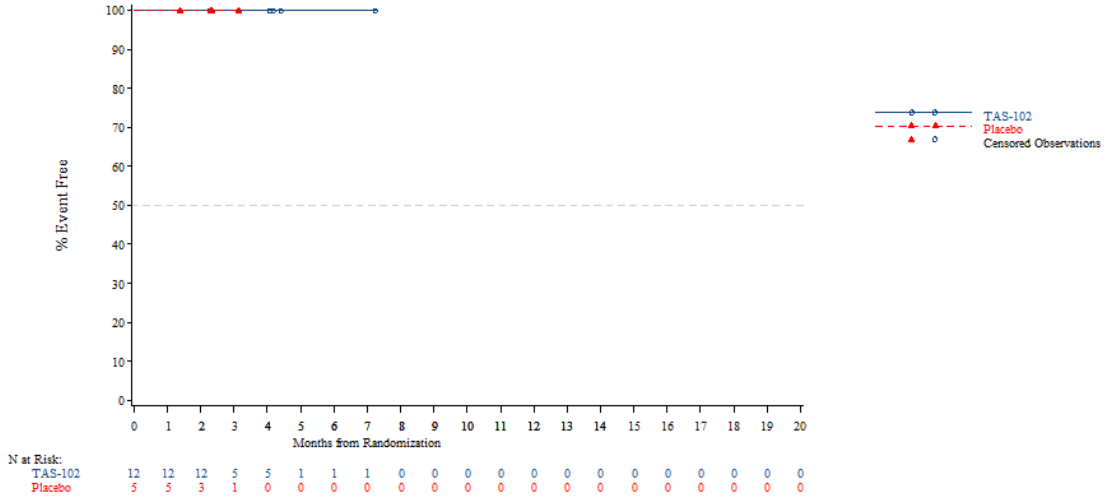


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

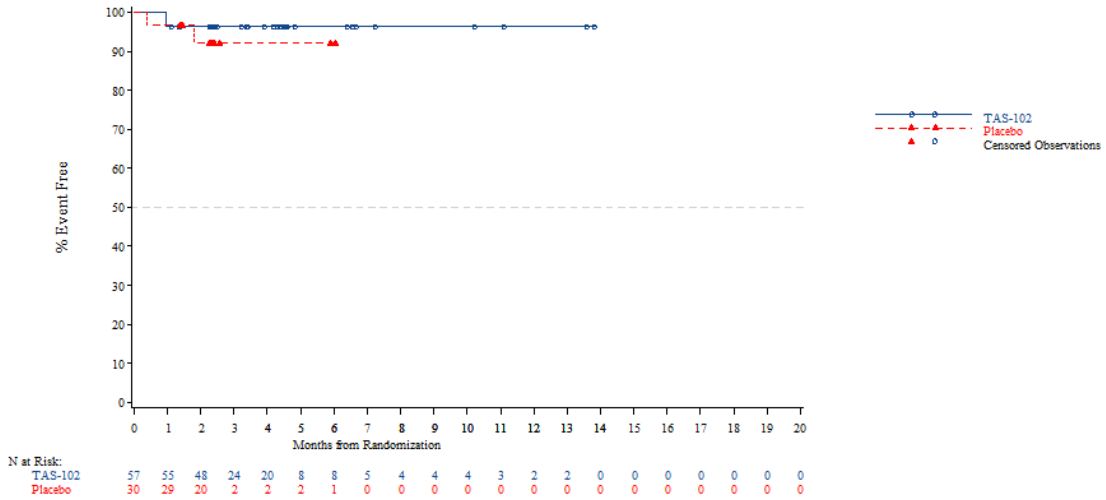
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

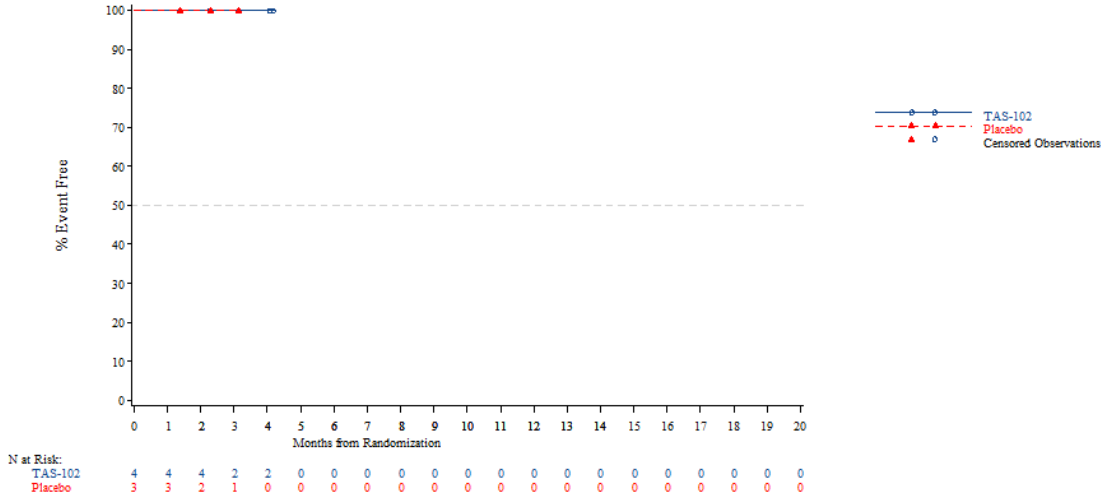


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

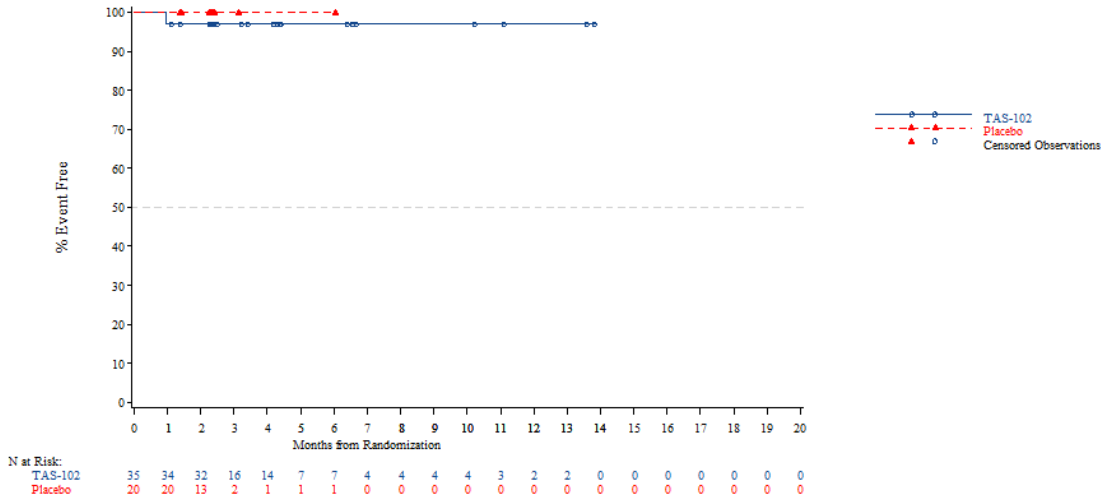
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

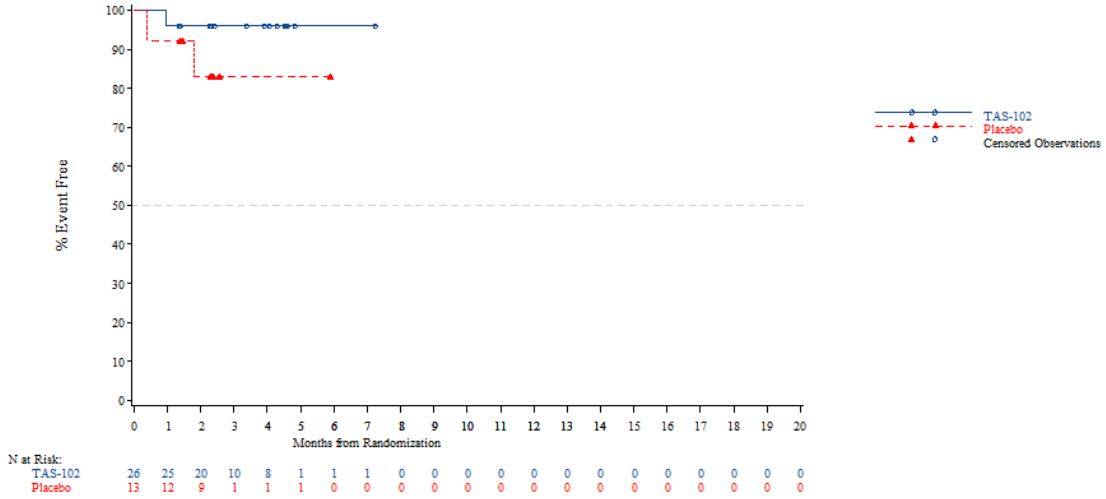


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

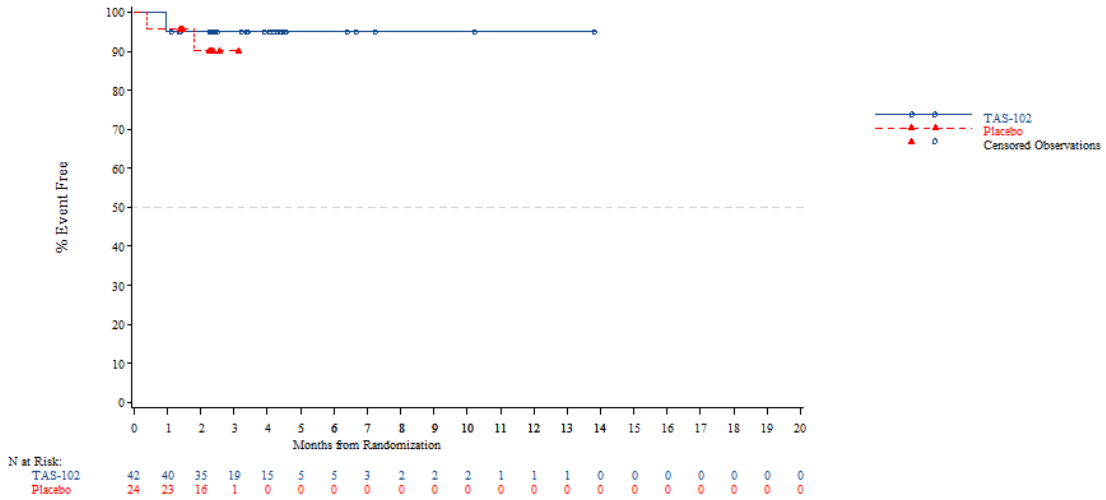
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

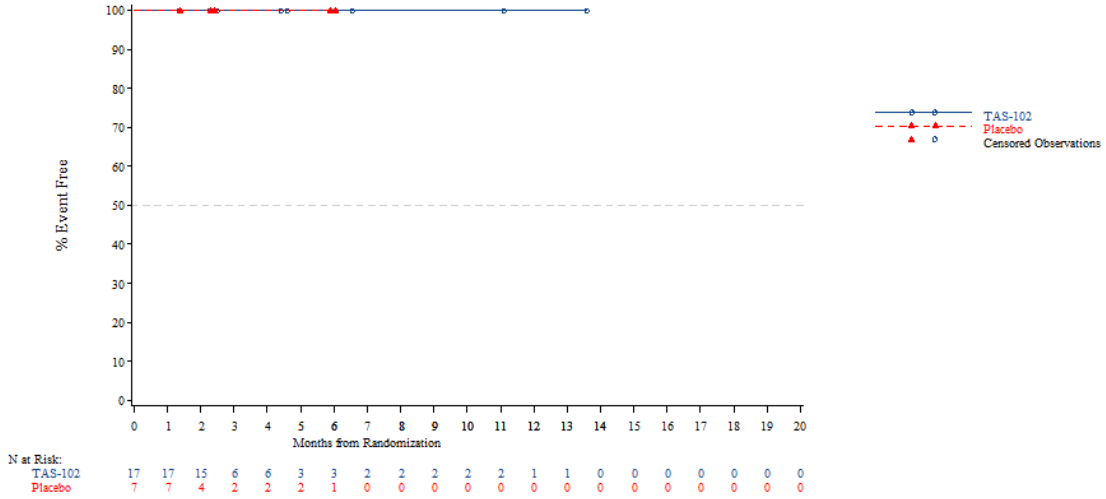


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

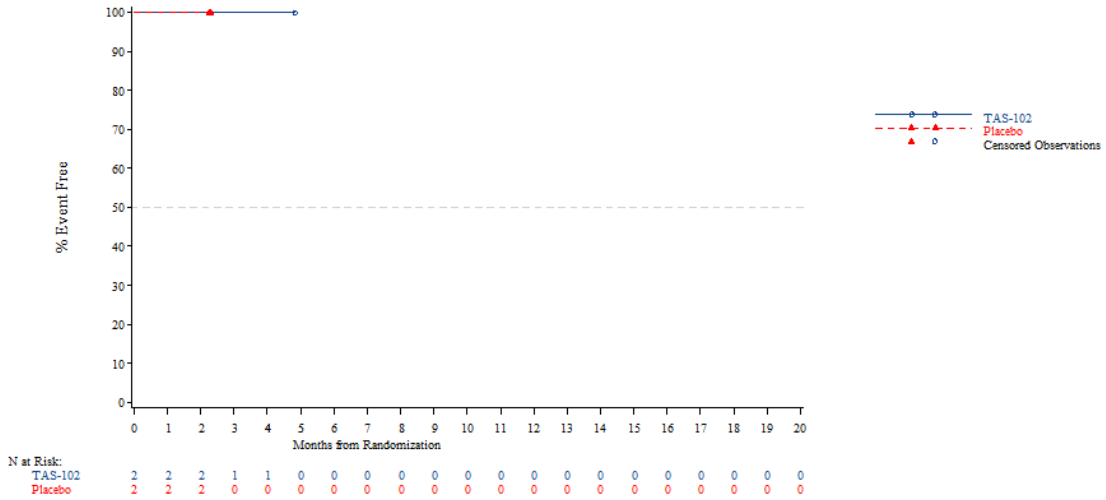
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

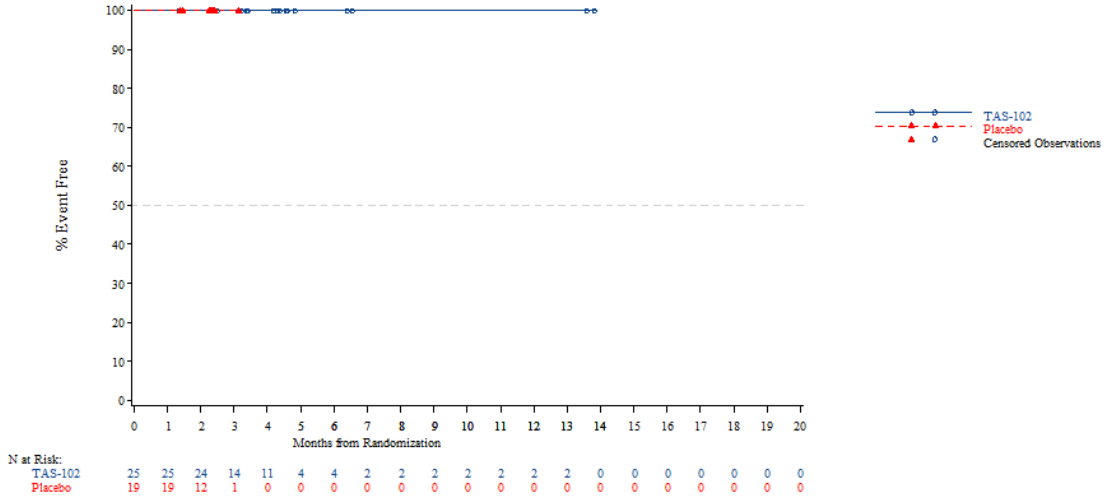


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

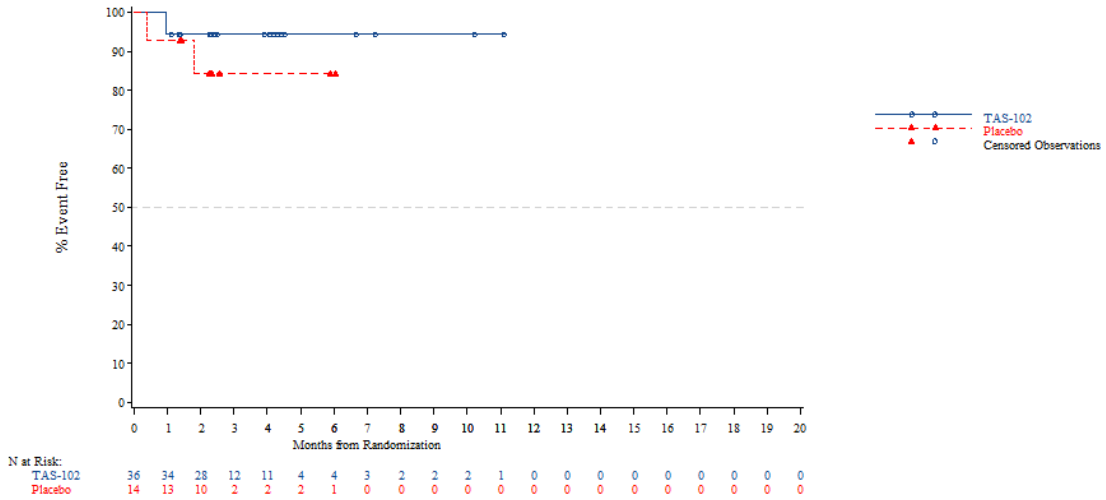
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

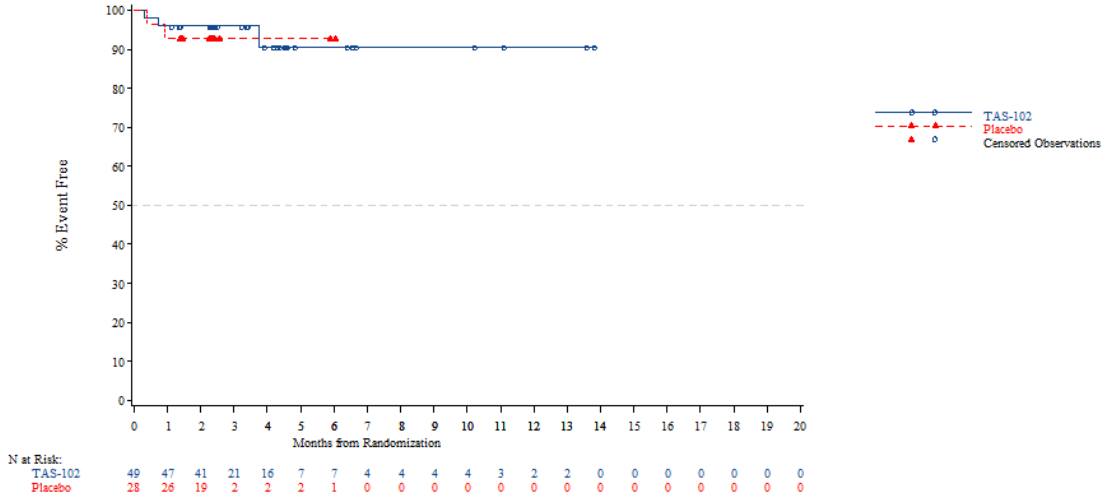


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

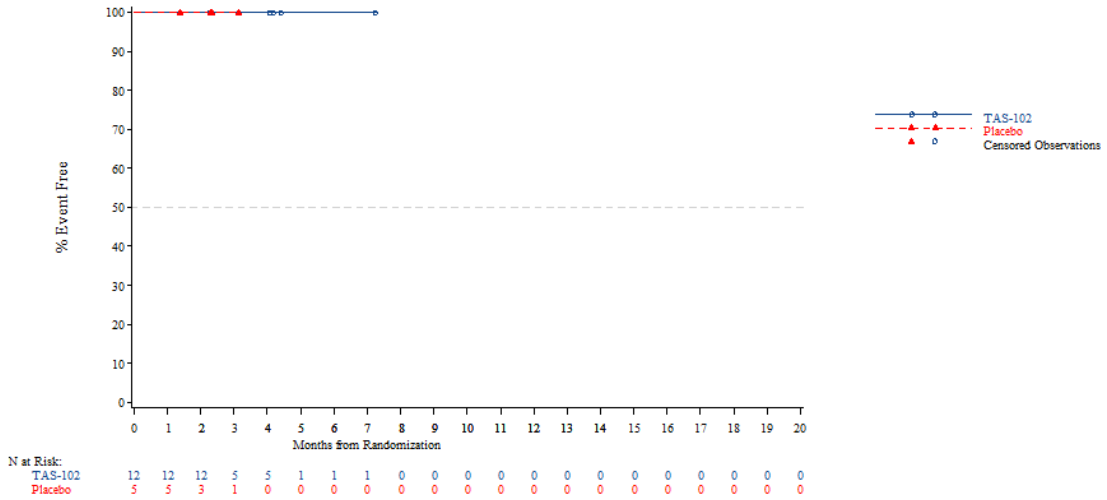
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

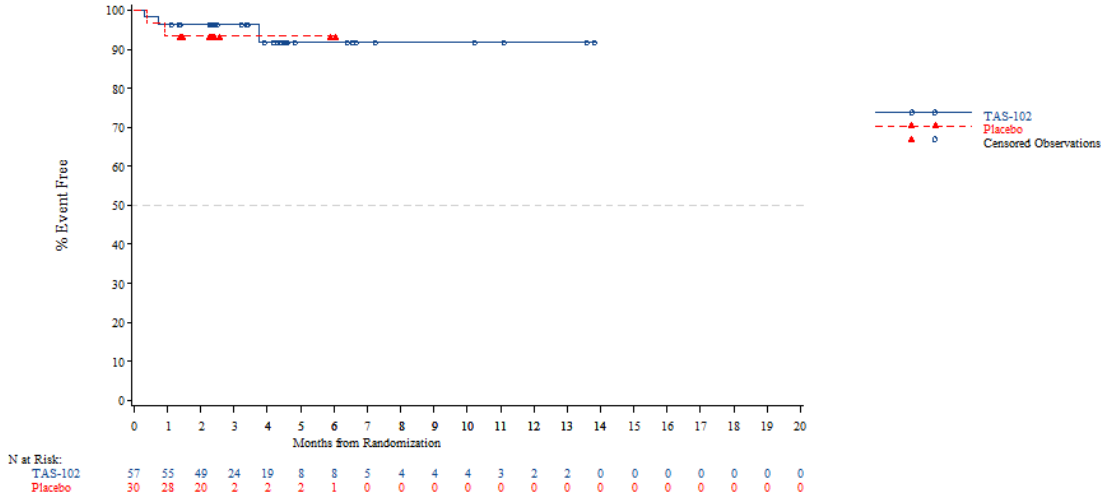


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

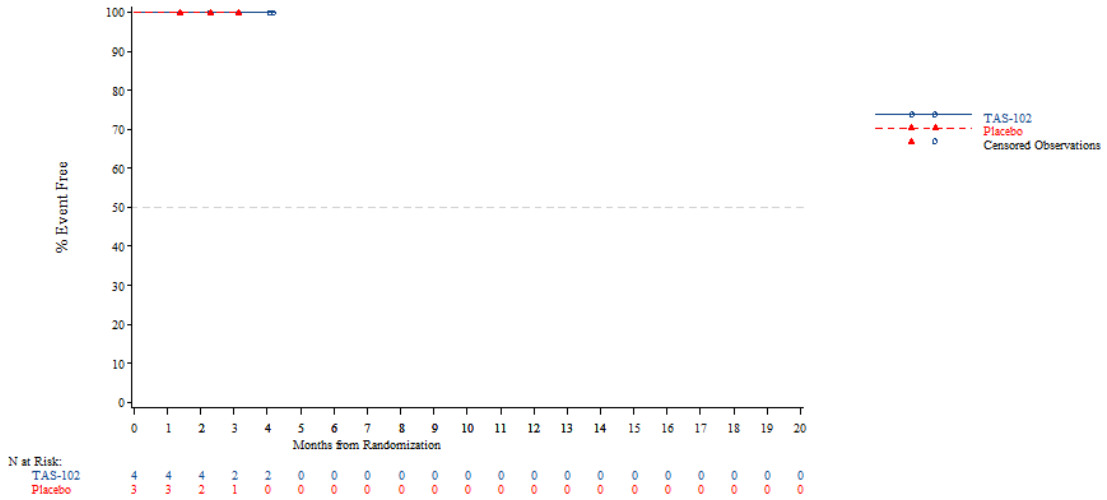
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

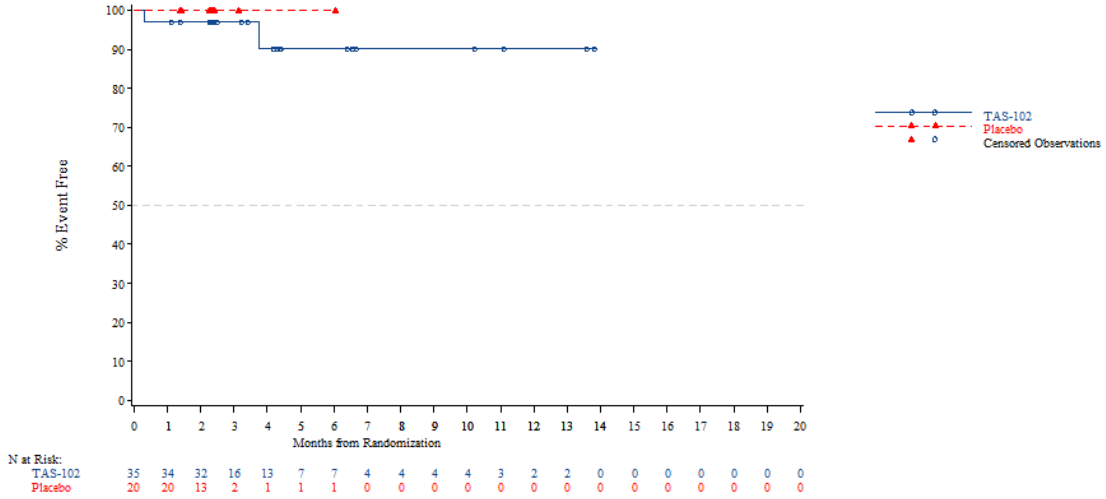


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

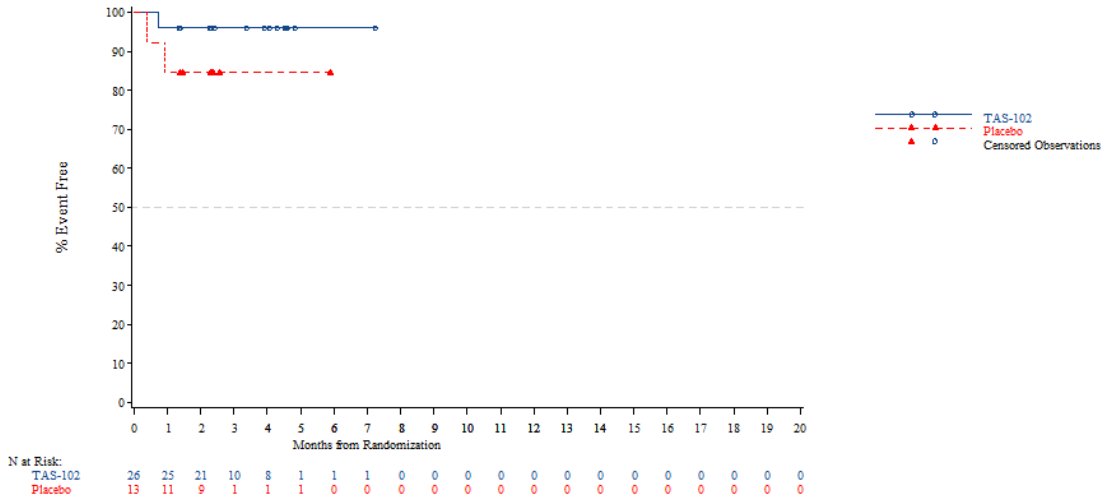
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

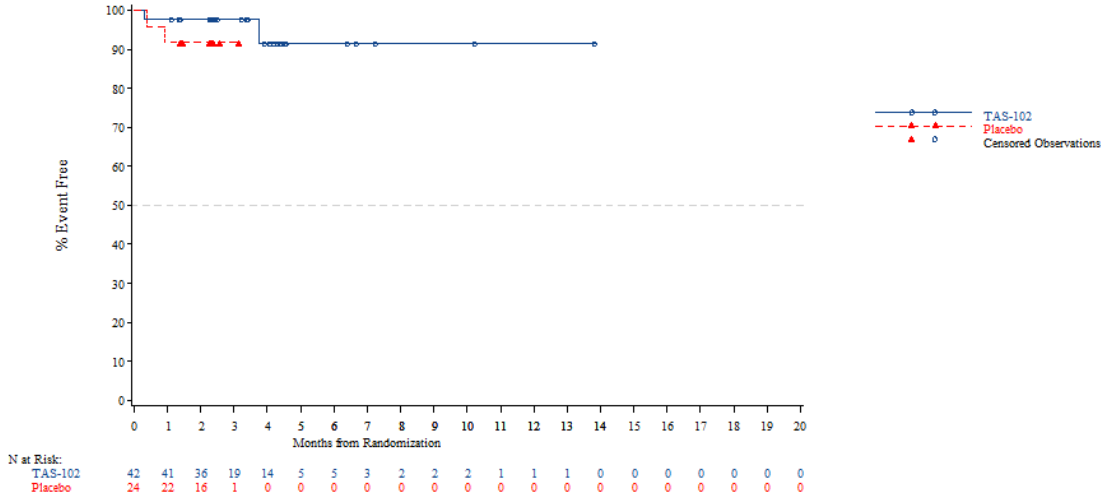


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

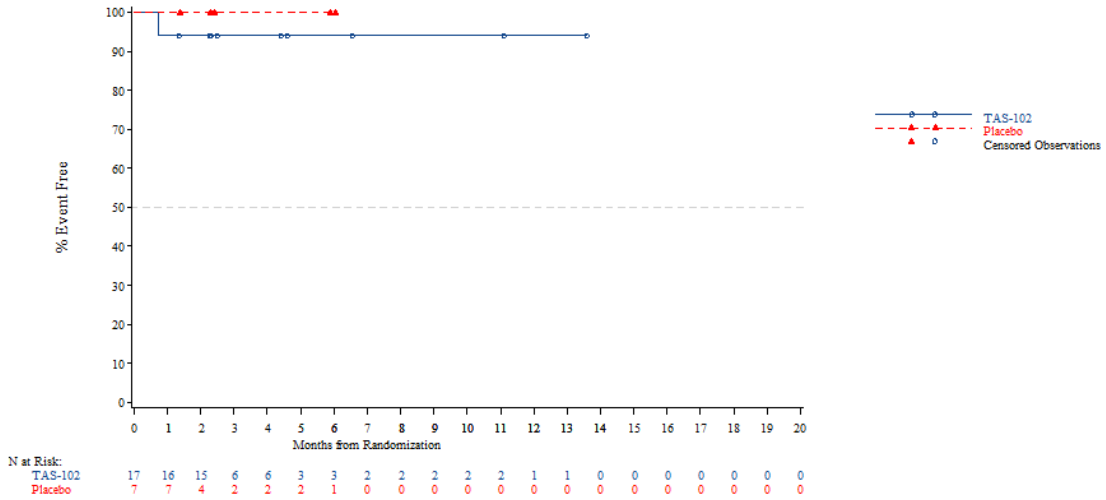
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

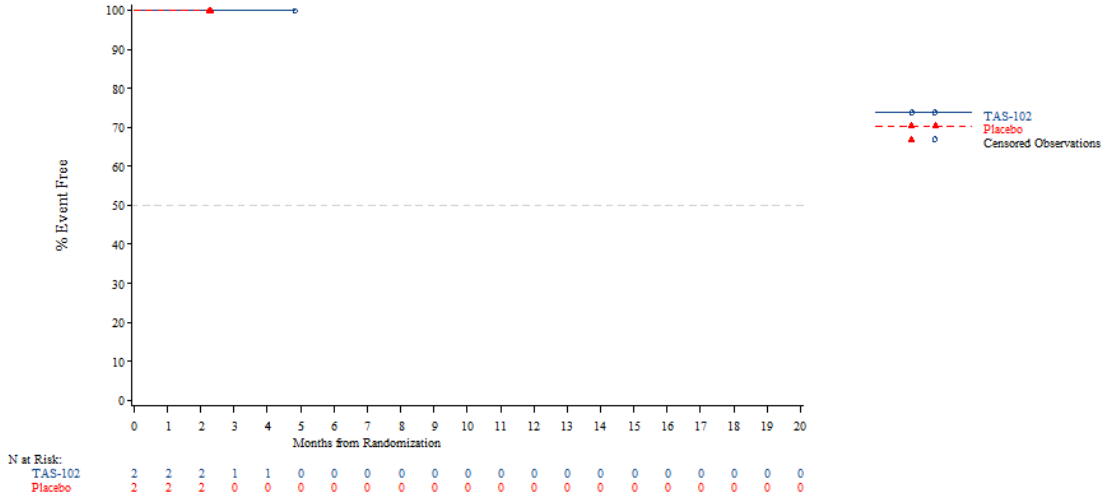


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

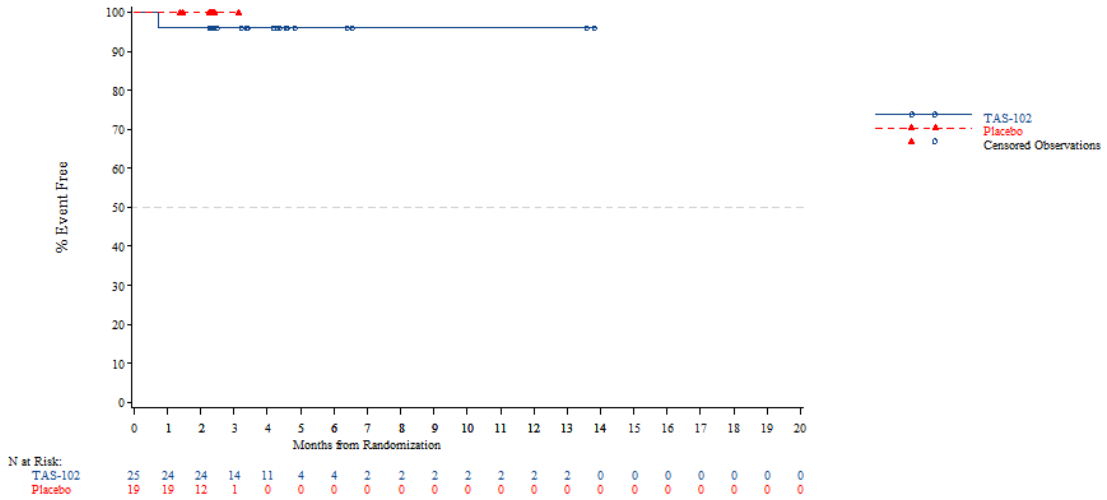
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

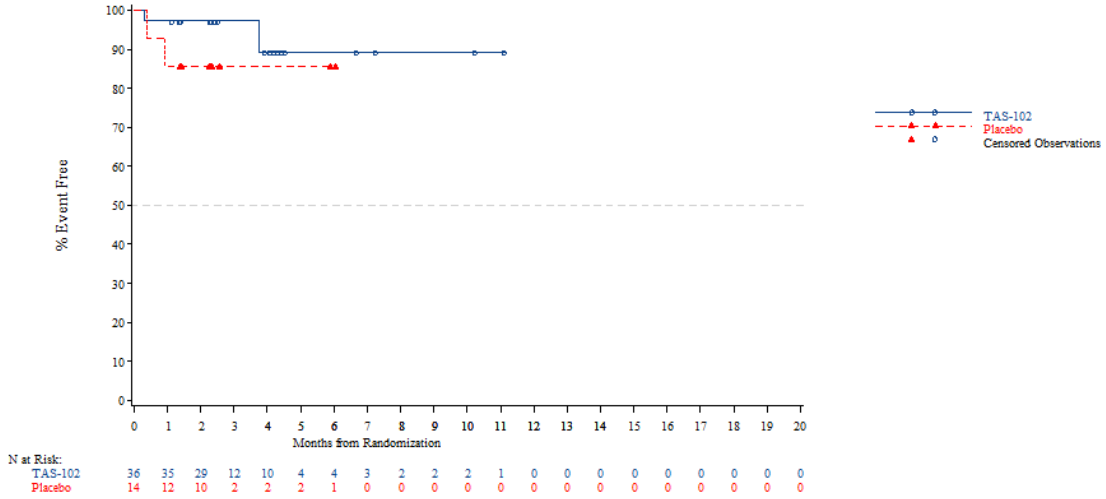


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

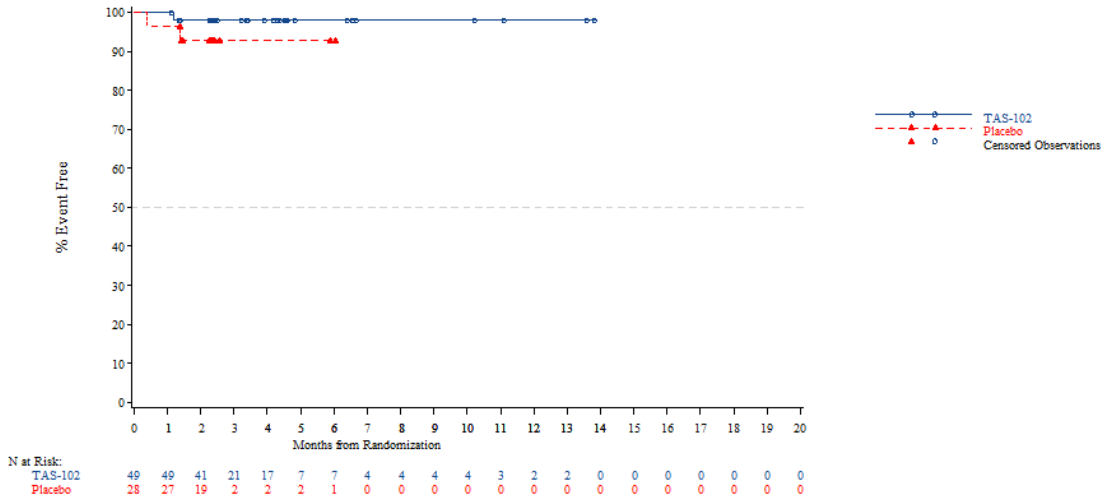
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

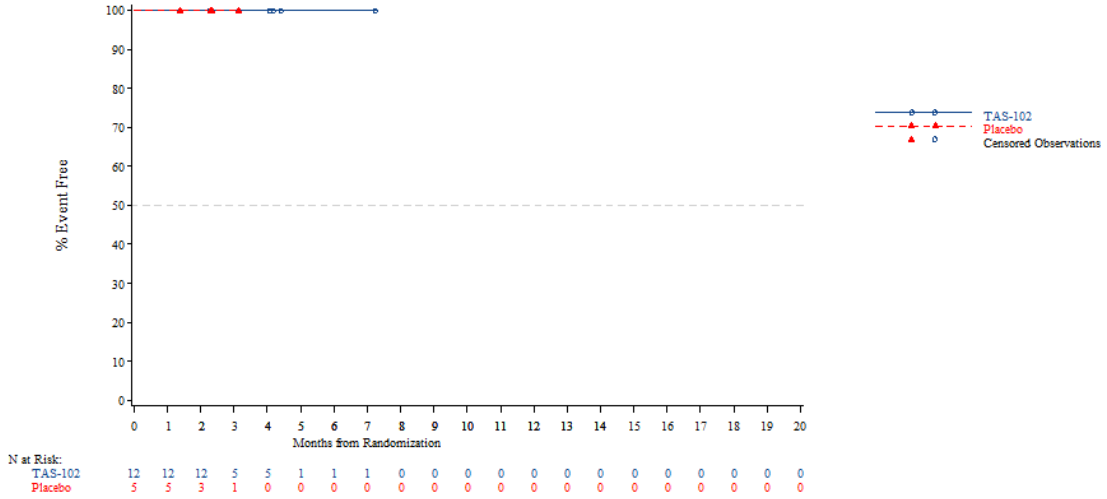


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Gamma glutamyltransferase increased
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

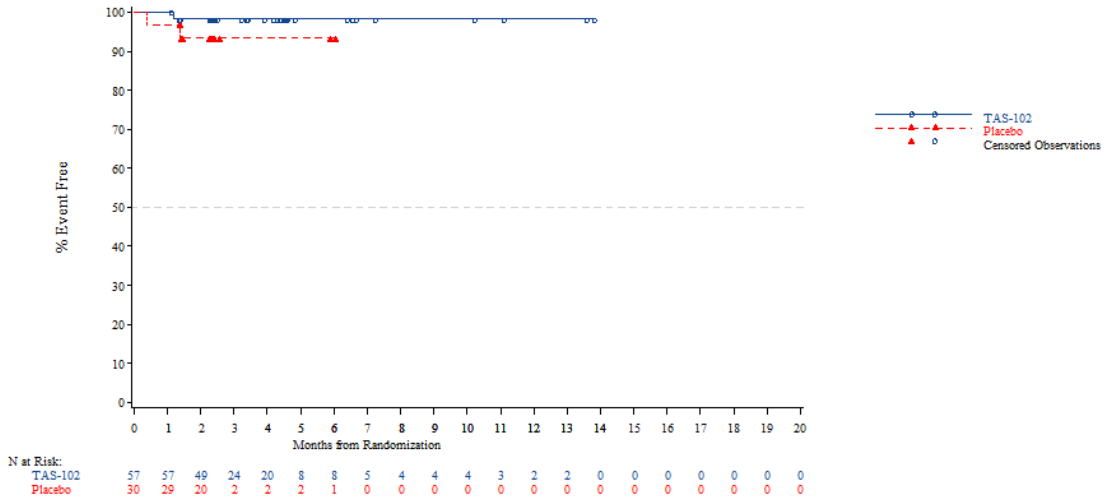
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Gamma glutamyltransferase increased
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

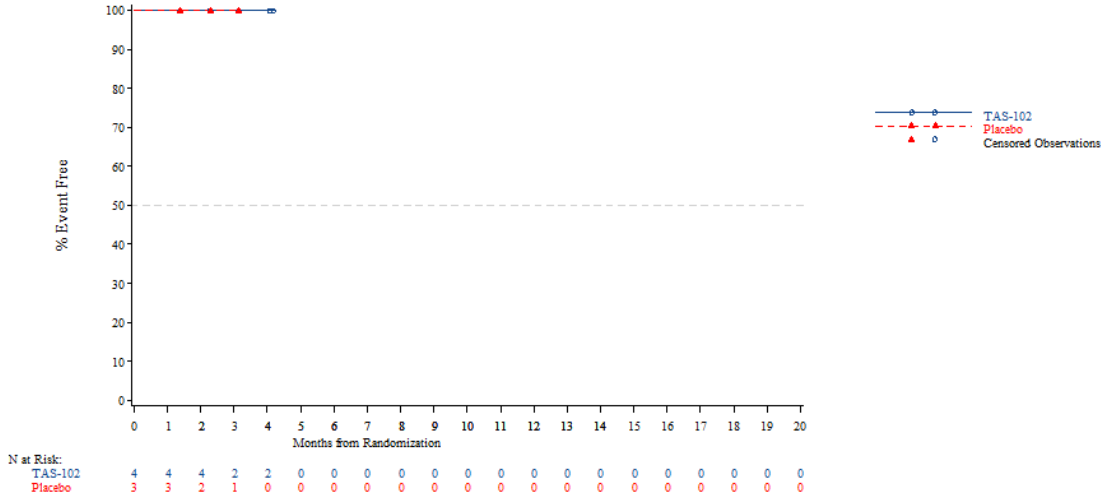


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Gamma glutamyltransferase increased
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

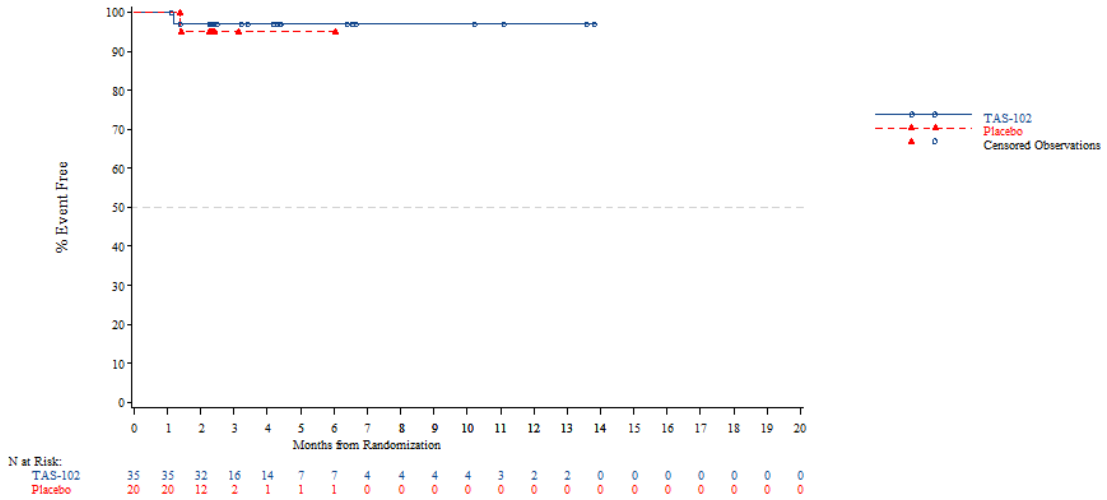
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Gamma glutamyltransferase increased
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

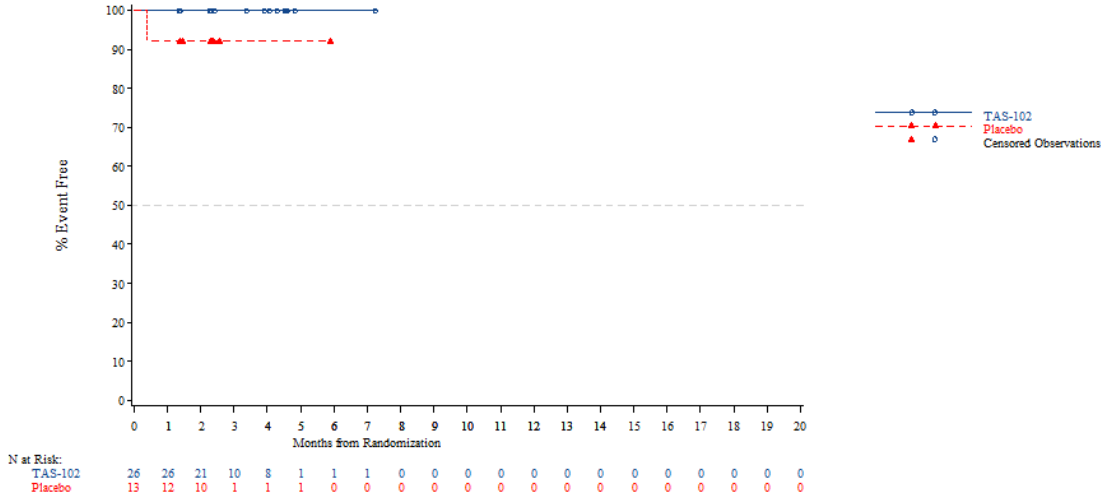


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Gamma glutamyltransferase increased
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

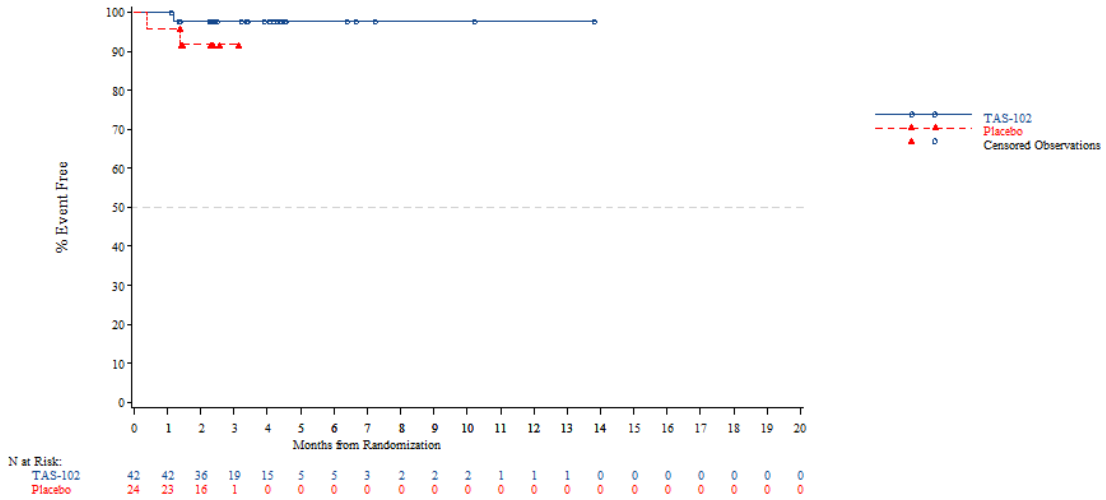
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Gamma glutamyltransferase increased
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

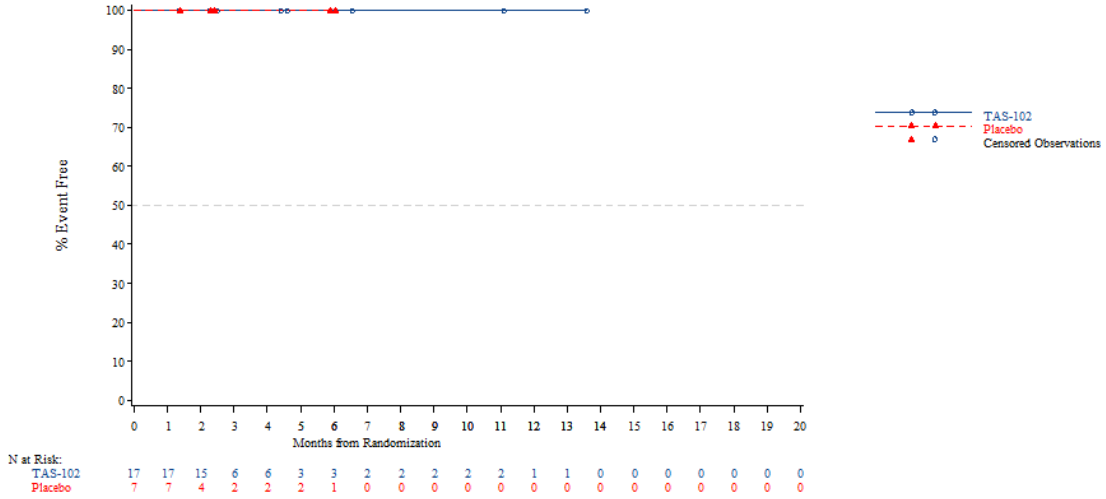


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Gamma glutamyltransferase increased
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

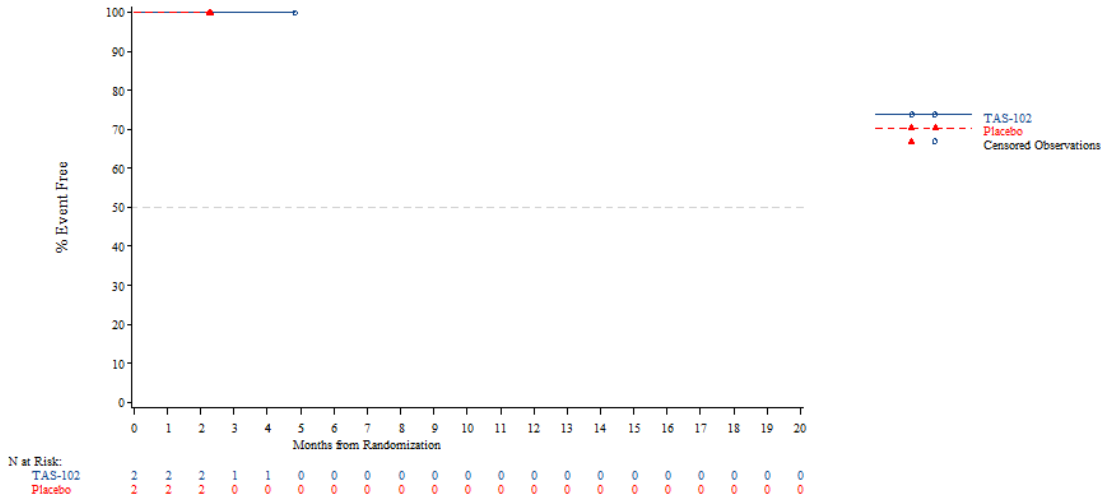
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Gamma glutamyltransferase increased
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

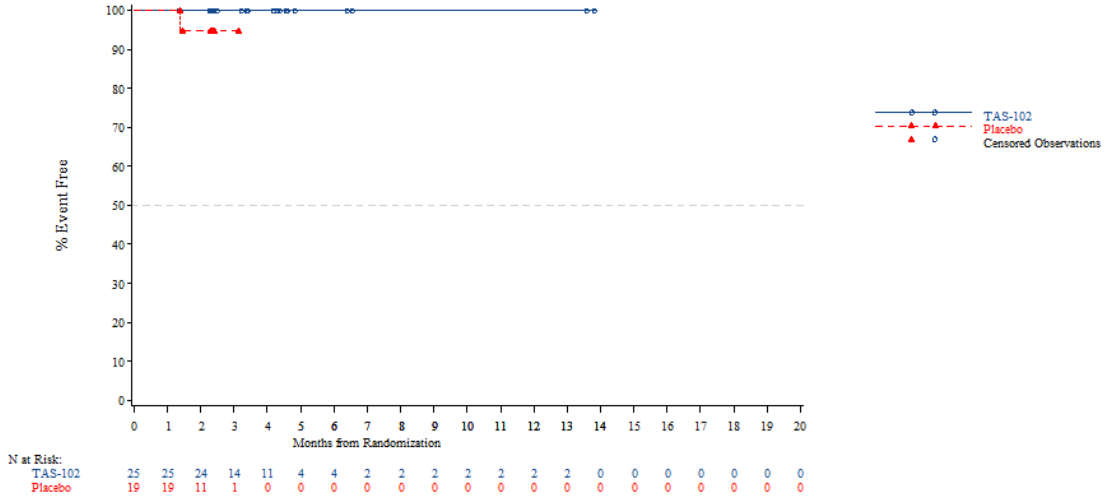


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Gamma glutamyltransferase increased
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

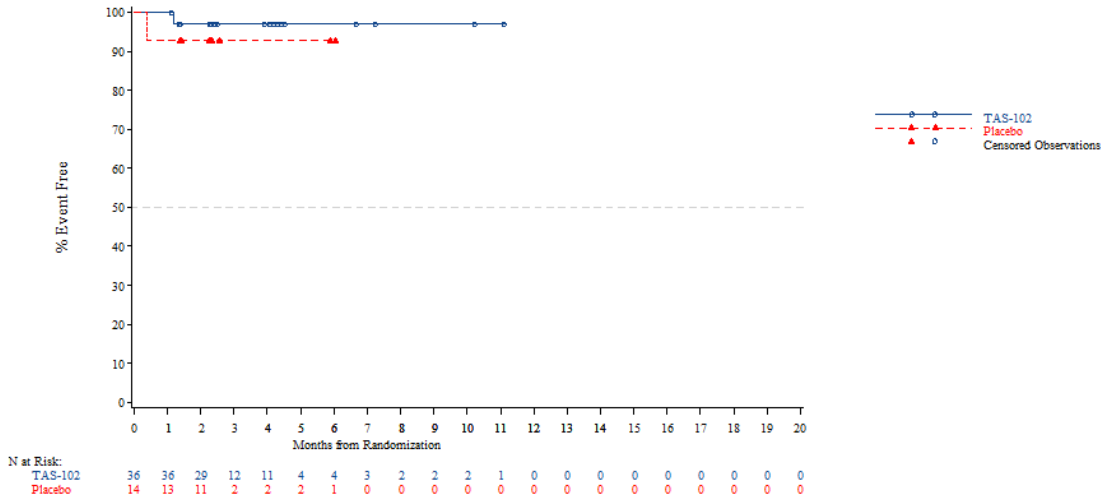
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Gamma glutamyltransferase increased
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

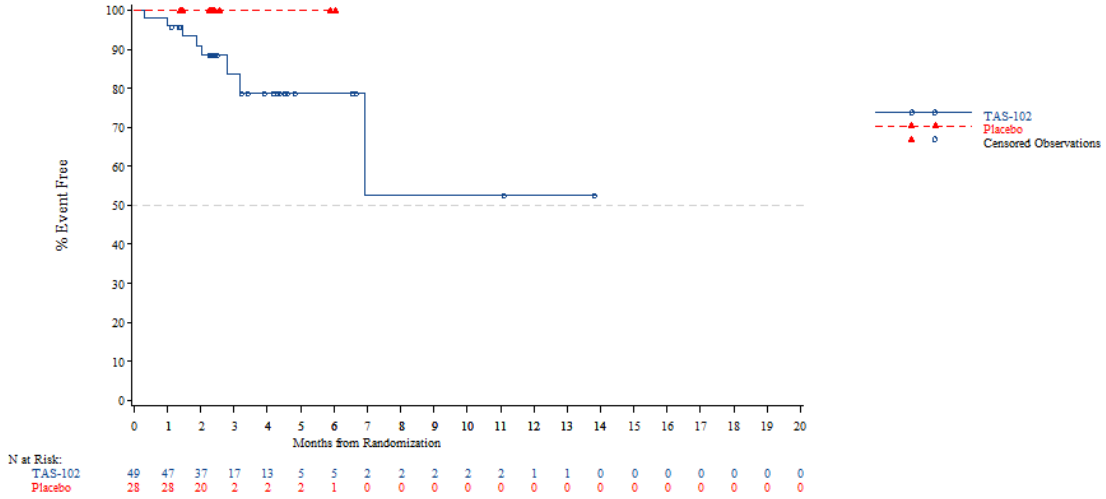


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Gamma glutamyltransferase increased
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

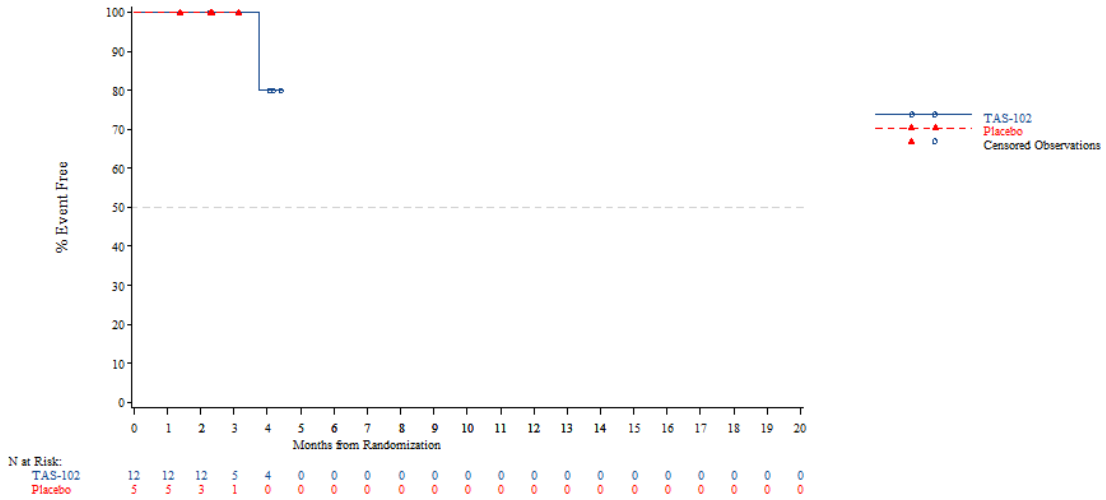
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

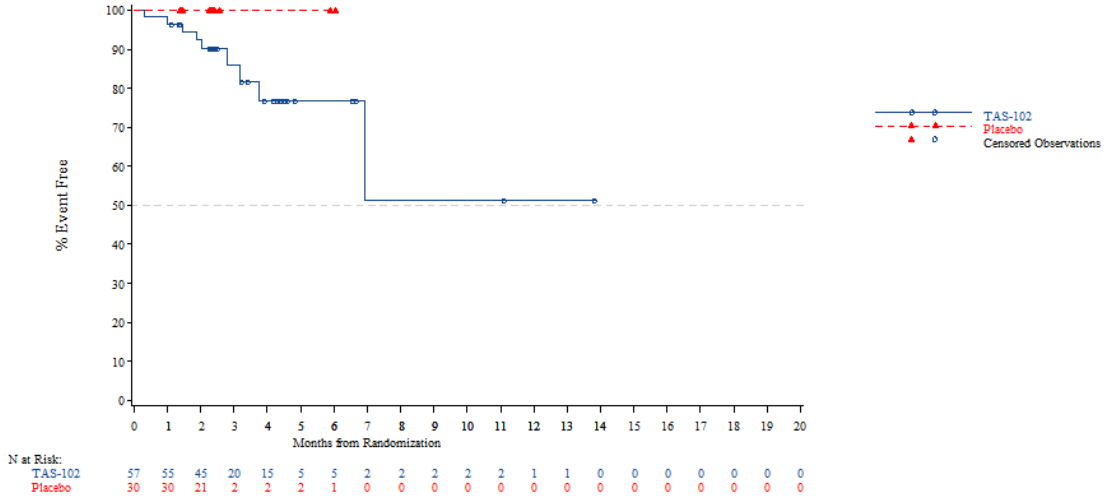


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

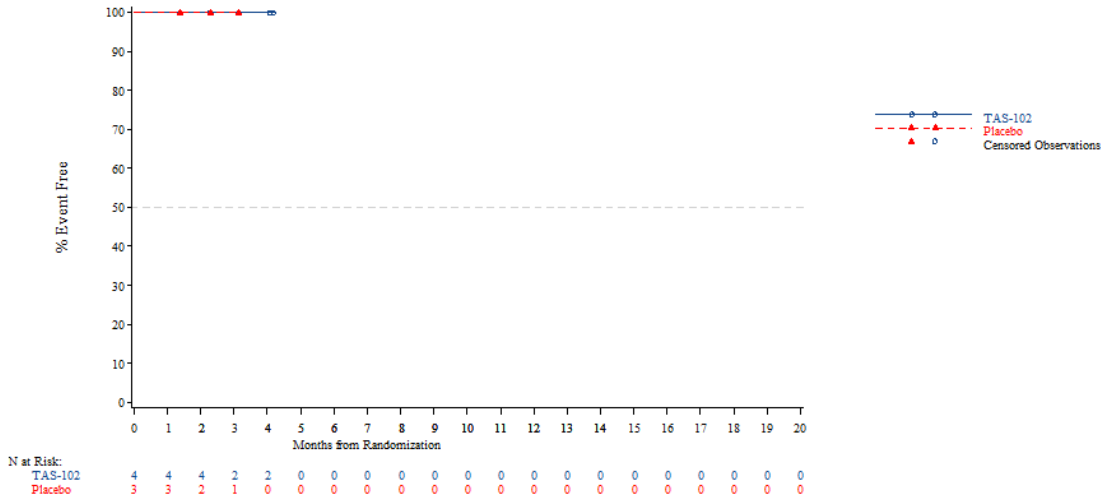
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

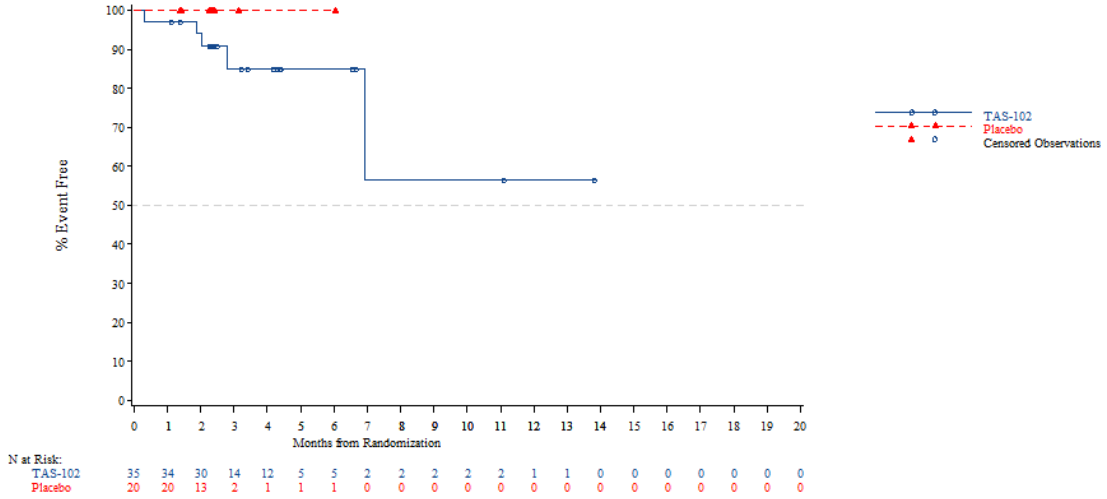


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

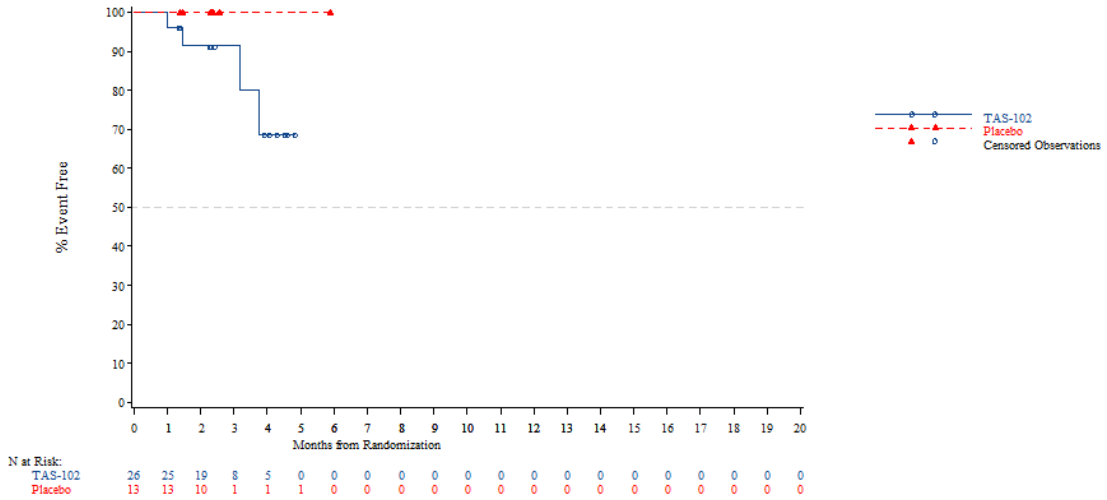
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

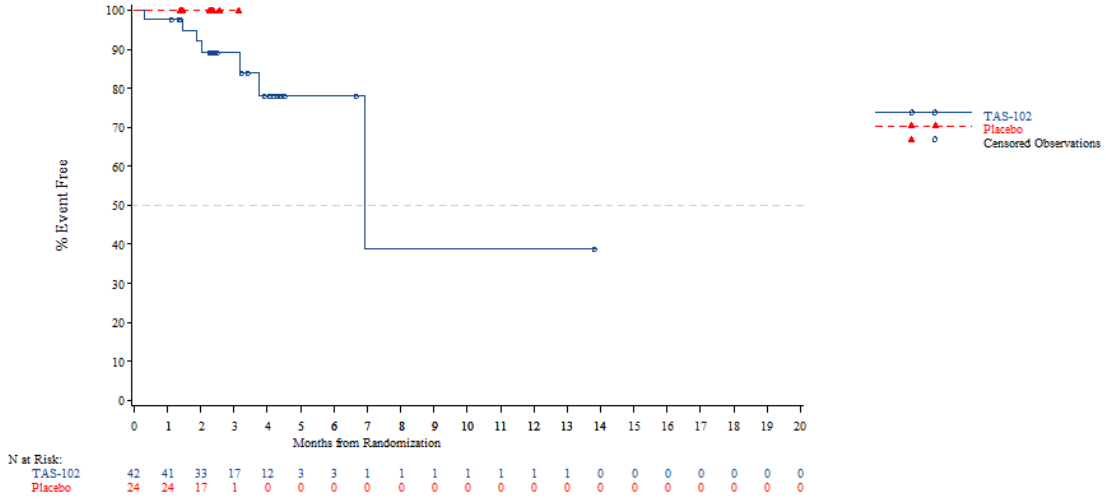


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

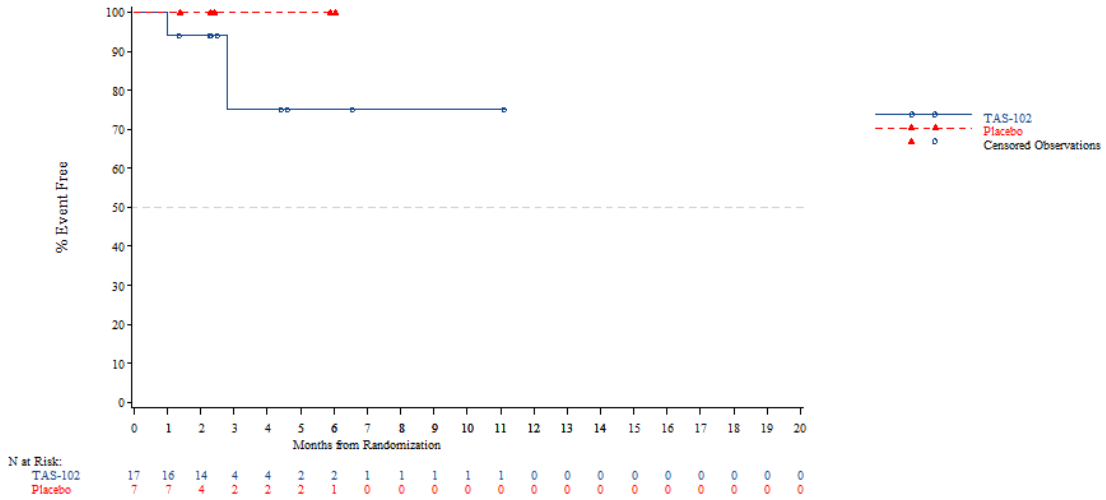
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

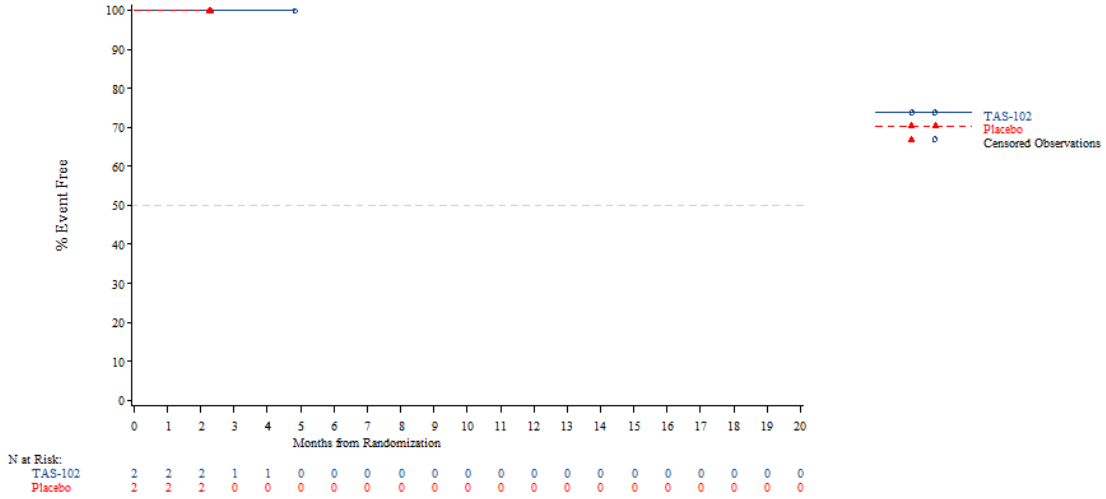


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

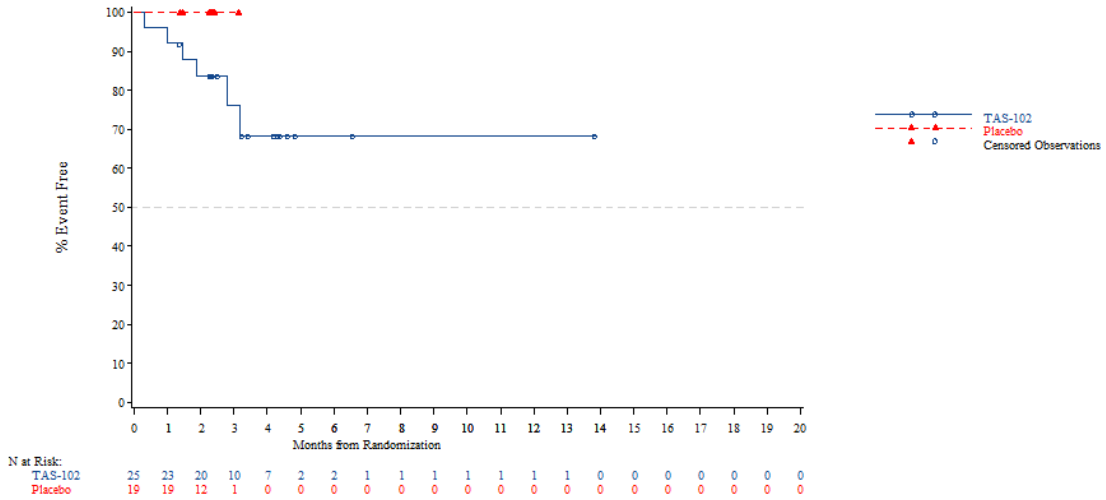
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

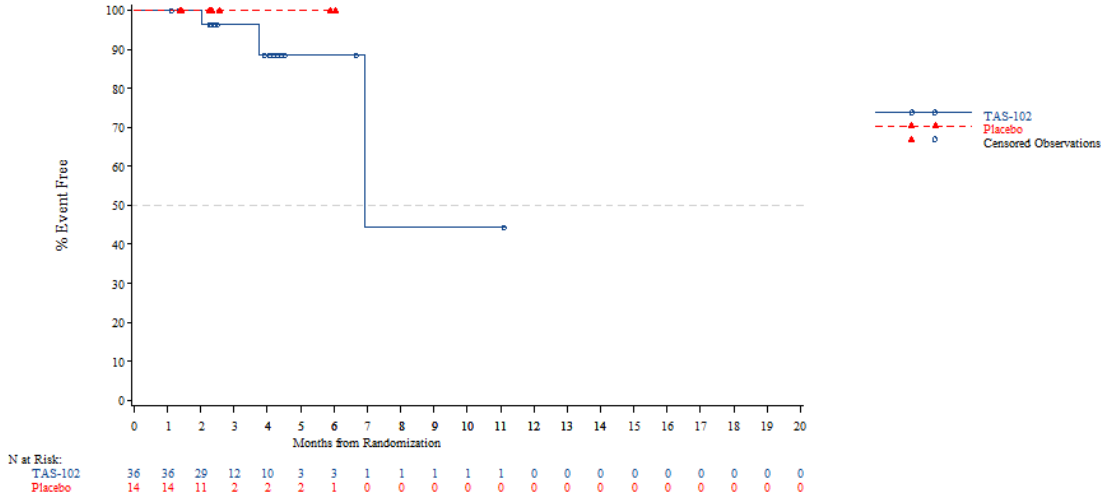


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

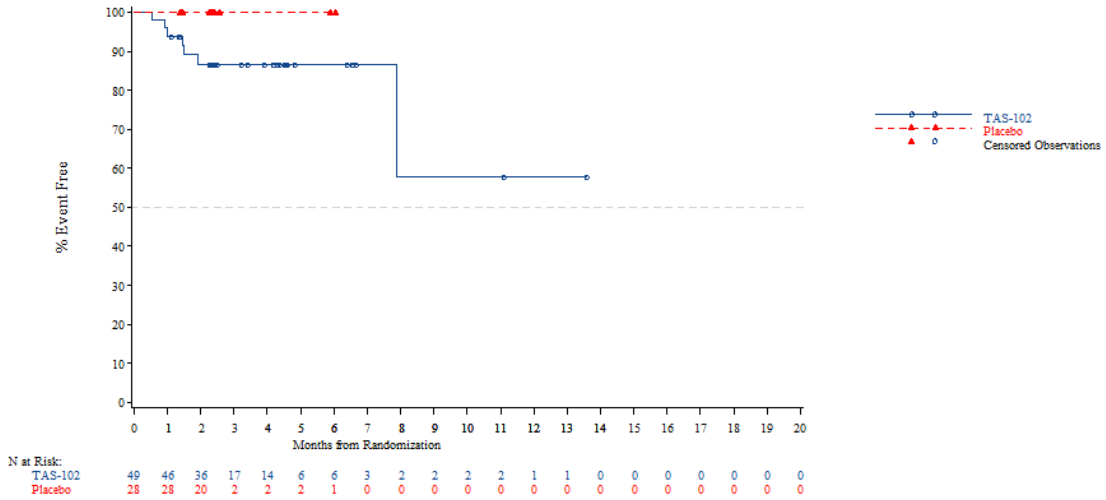
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

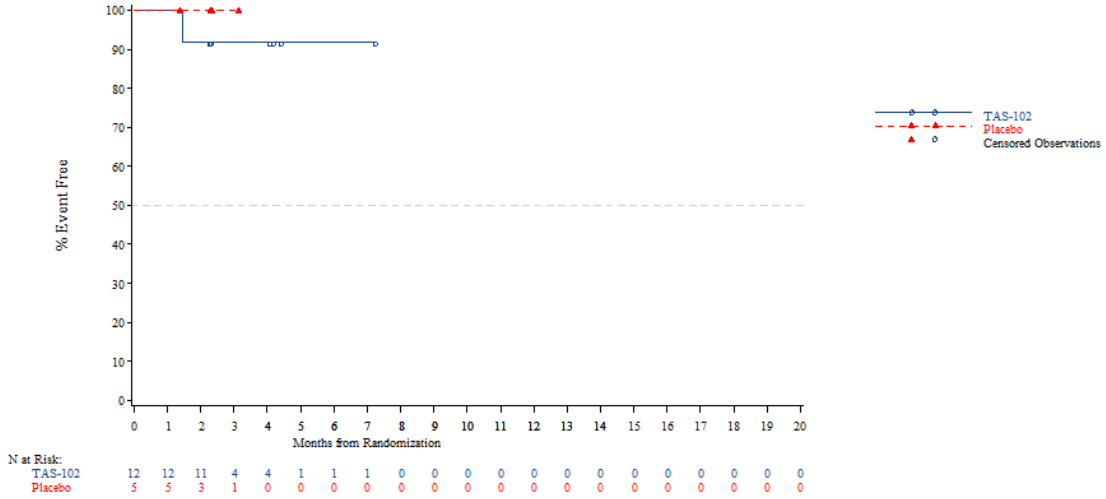


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

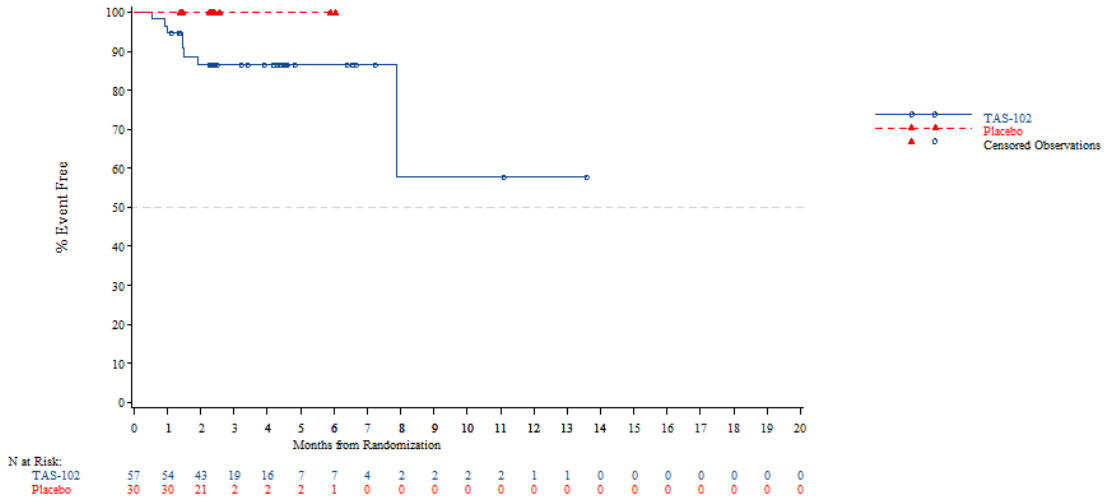
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

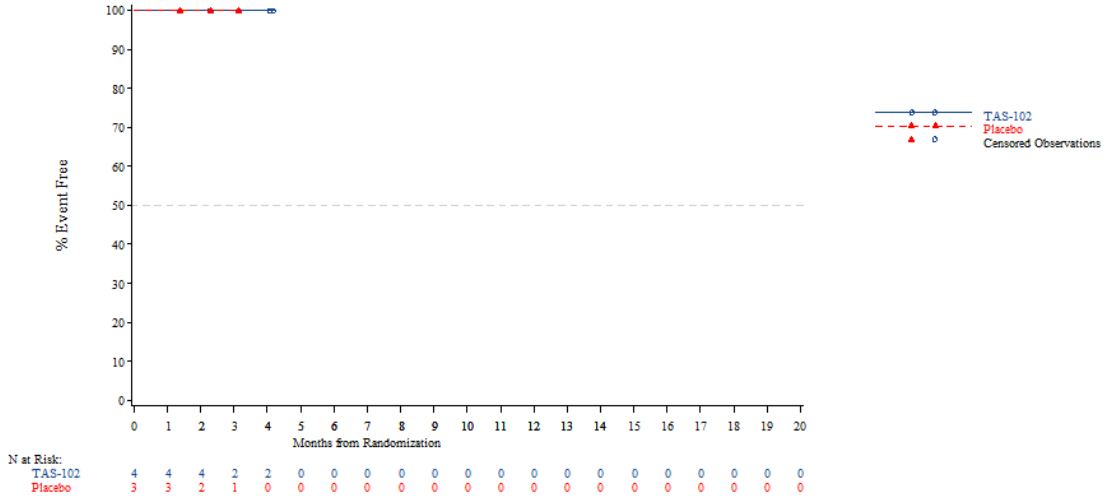


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

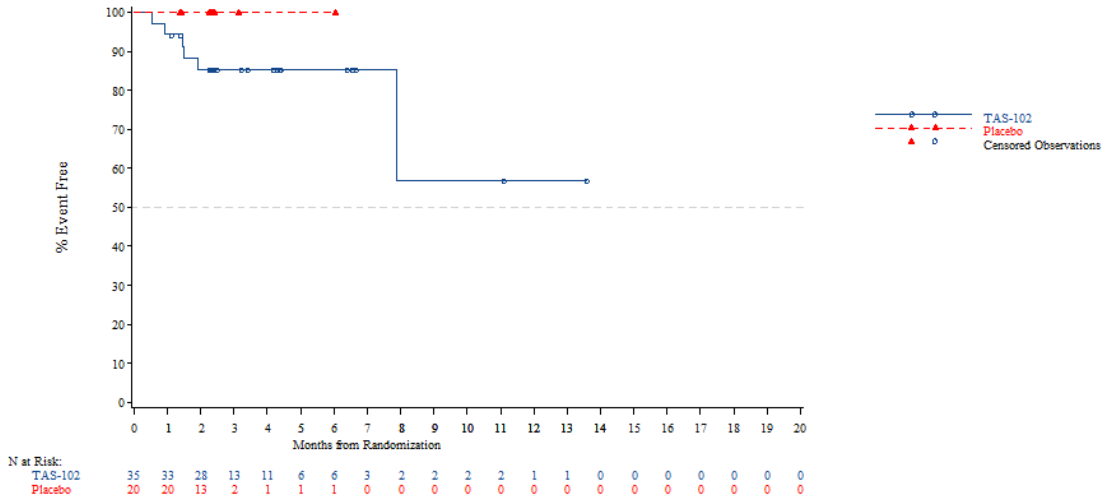
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

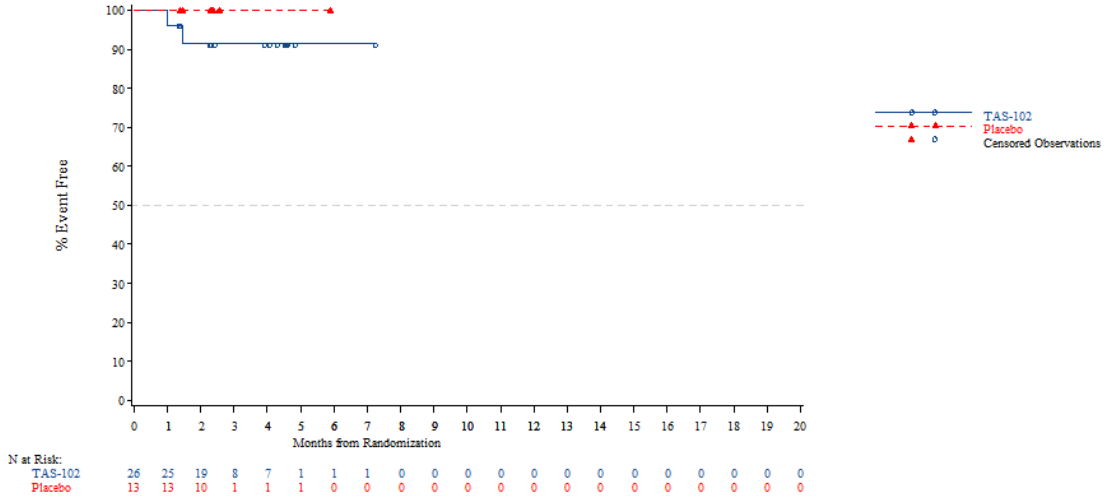


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

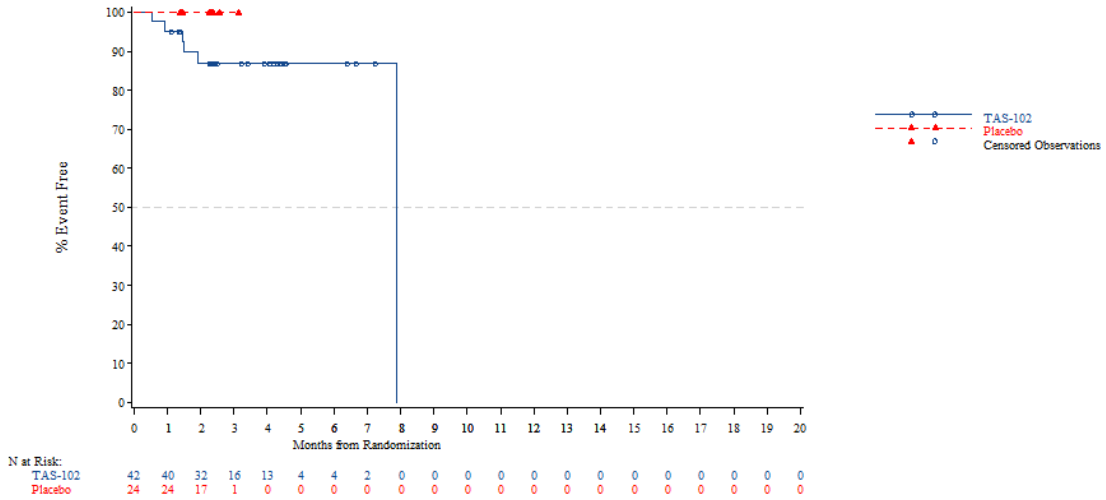
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

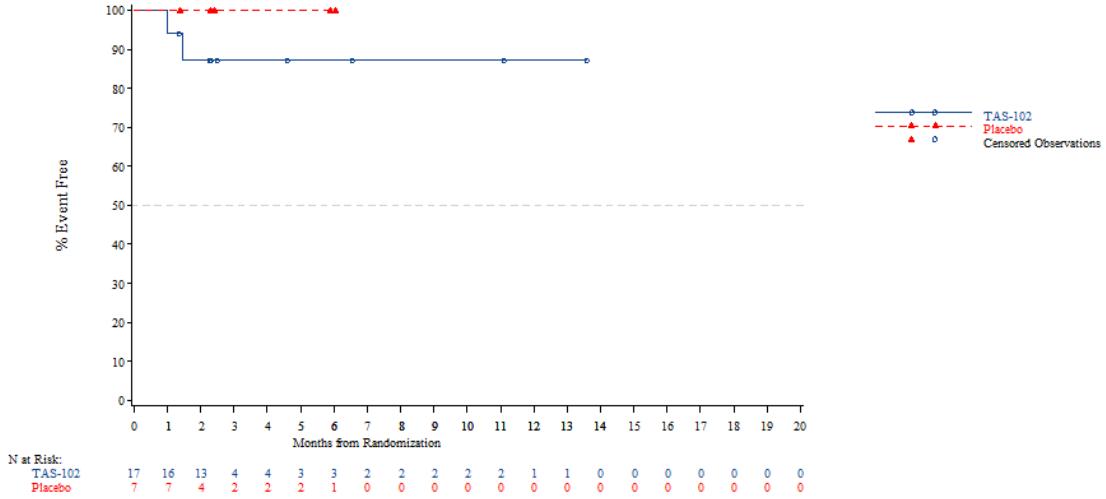


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

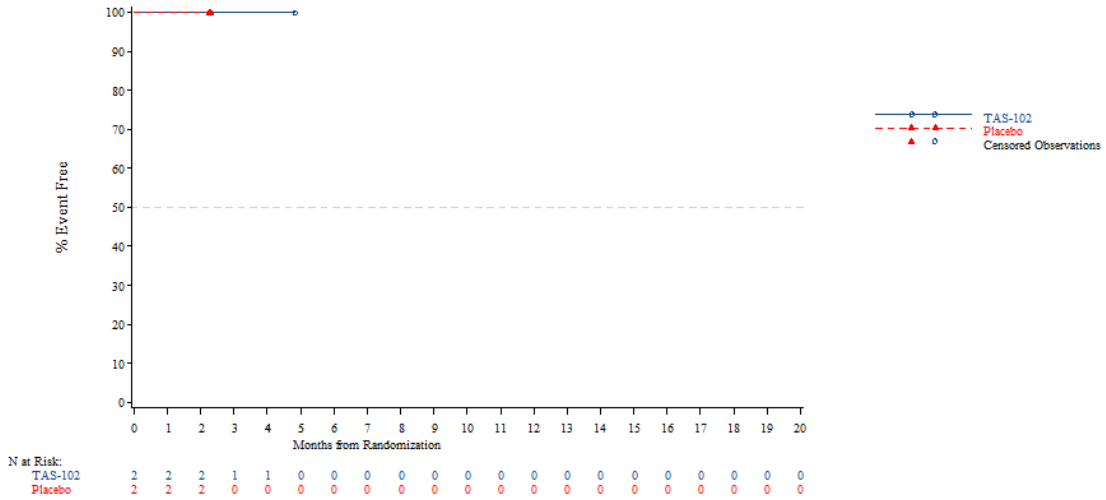
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

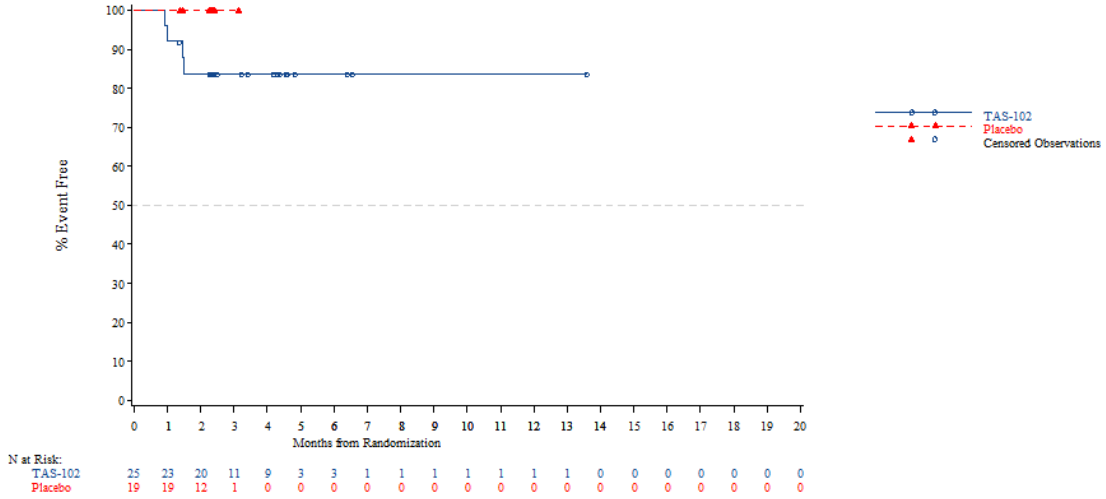


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

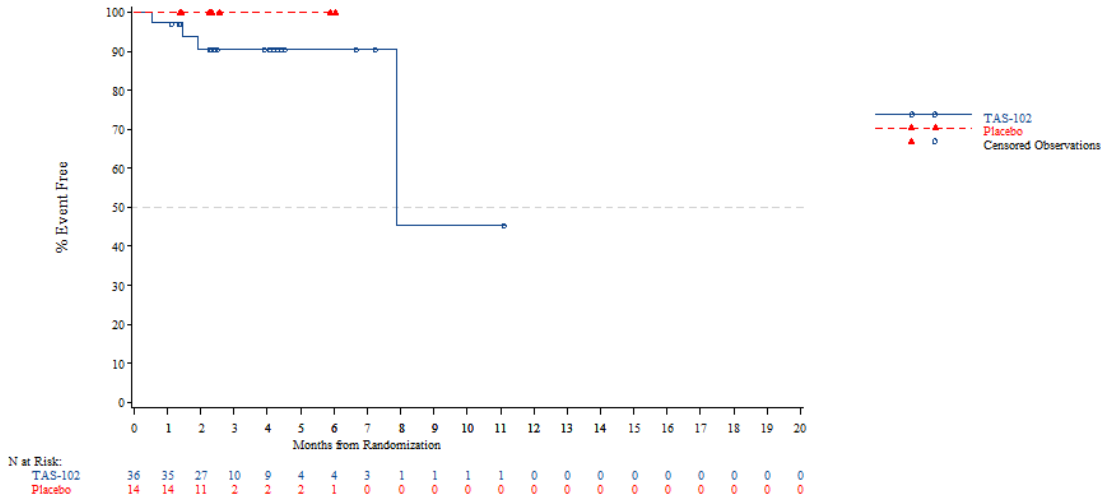
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

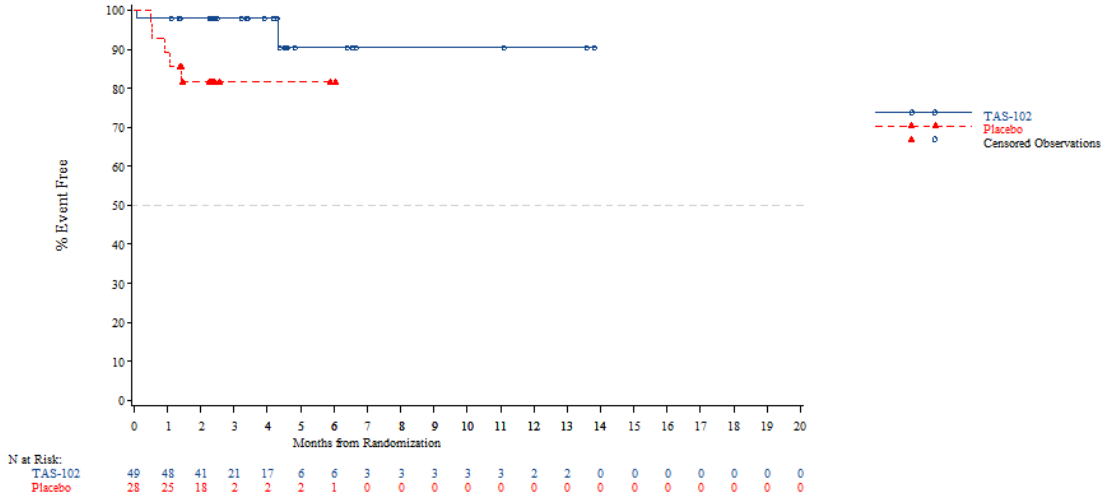


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

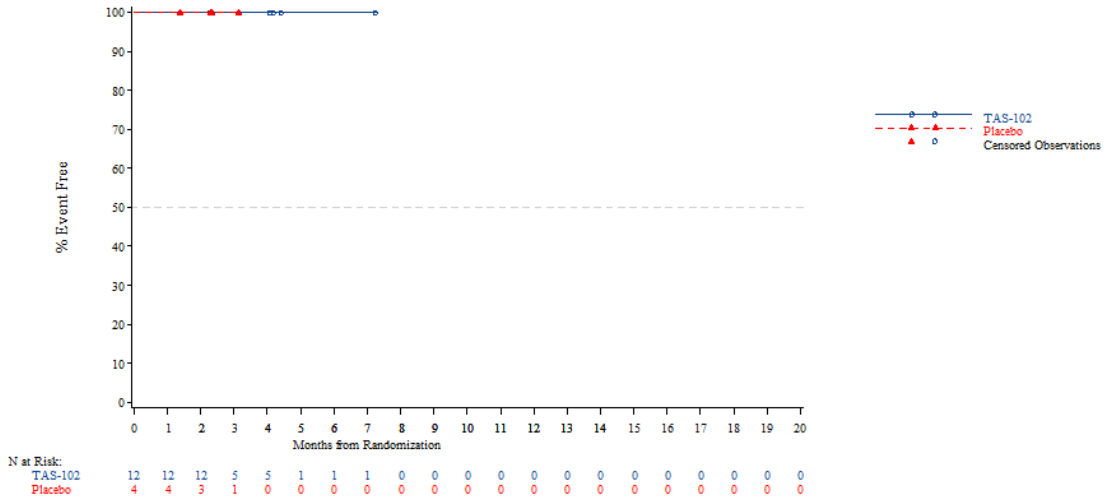
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

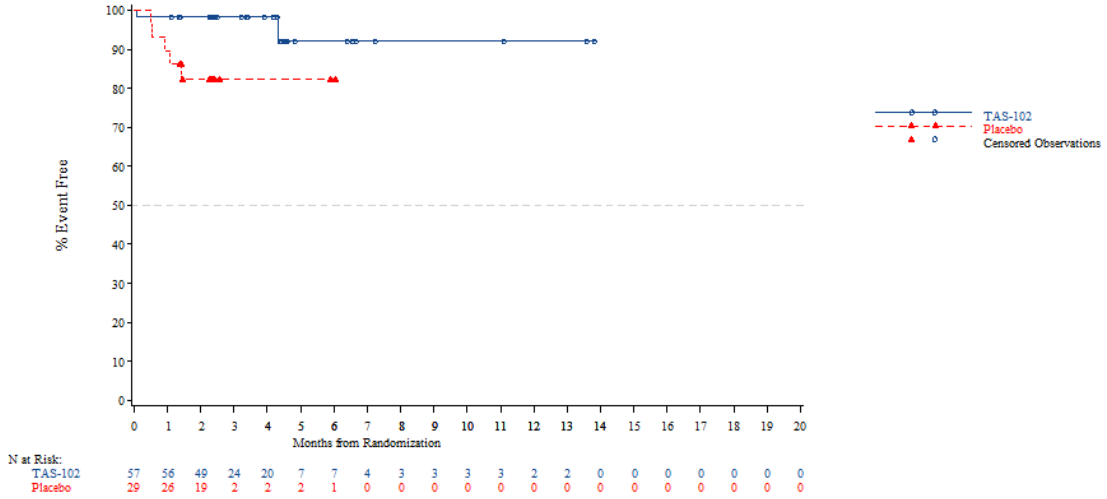


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

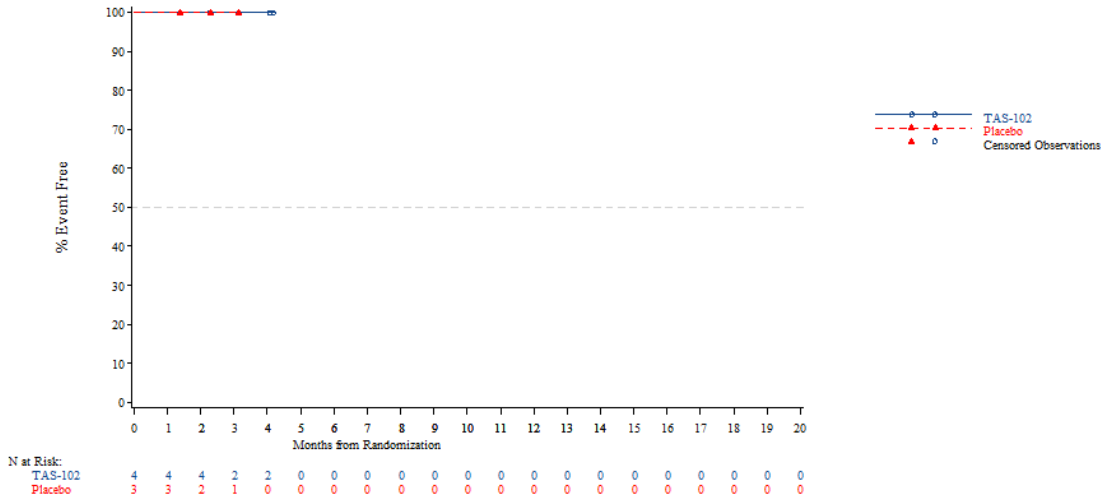
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

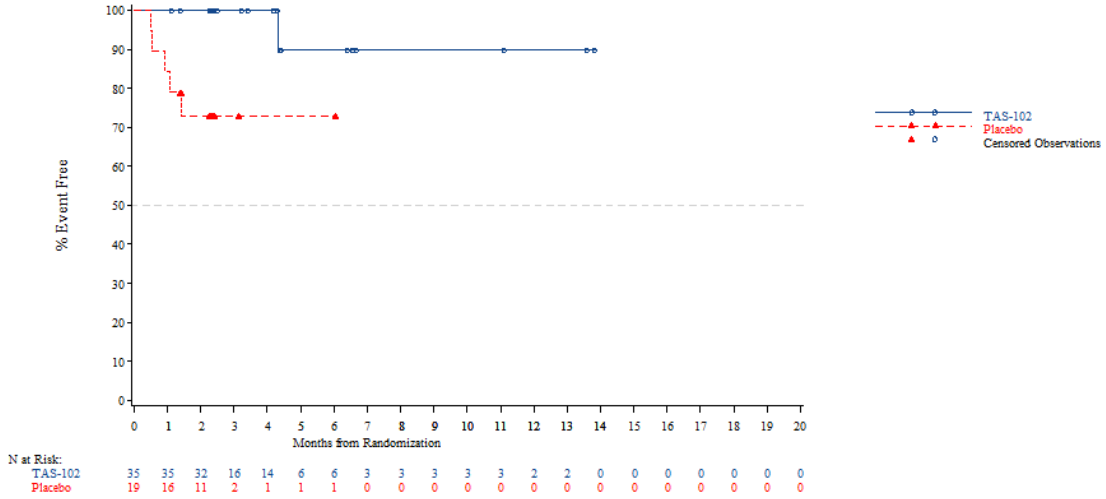


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

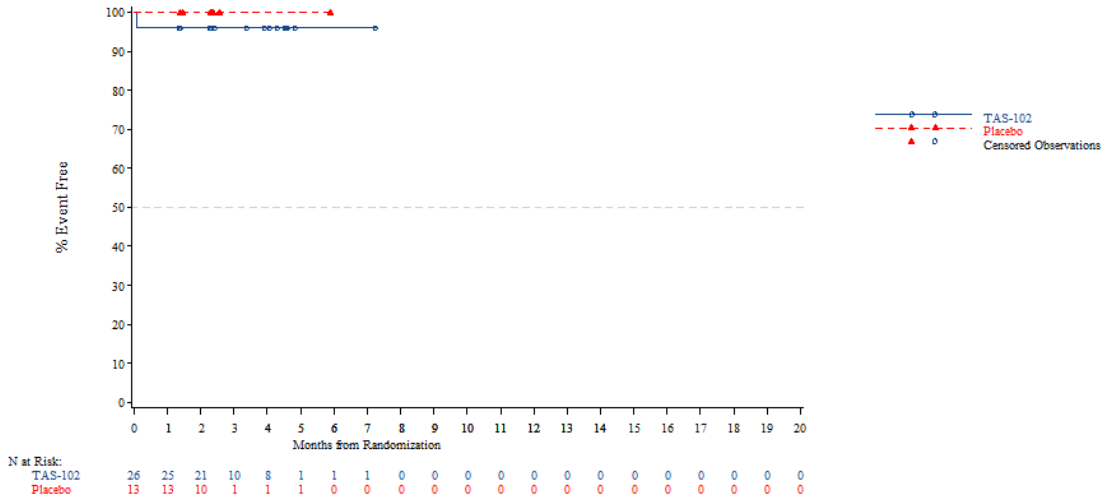
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

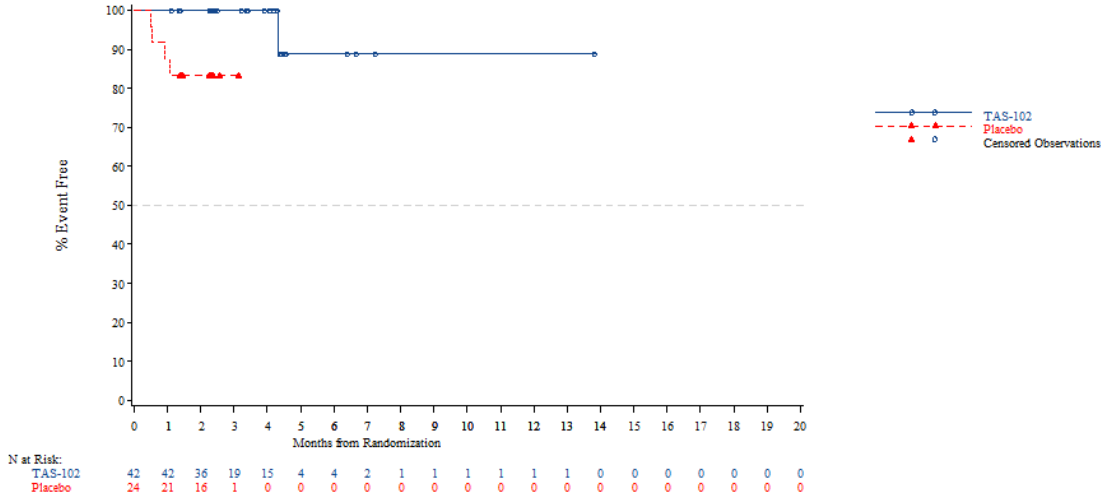


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

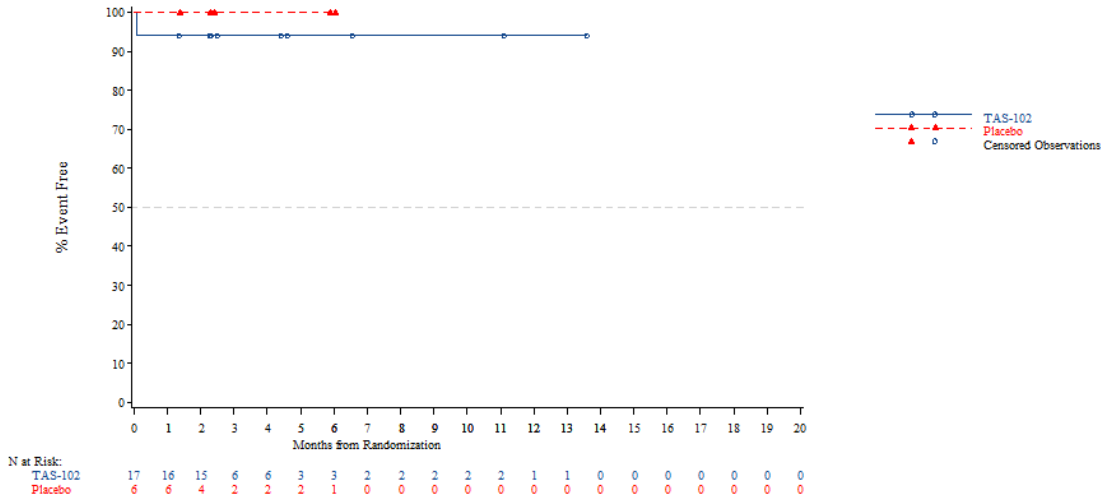
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

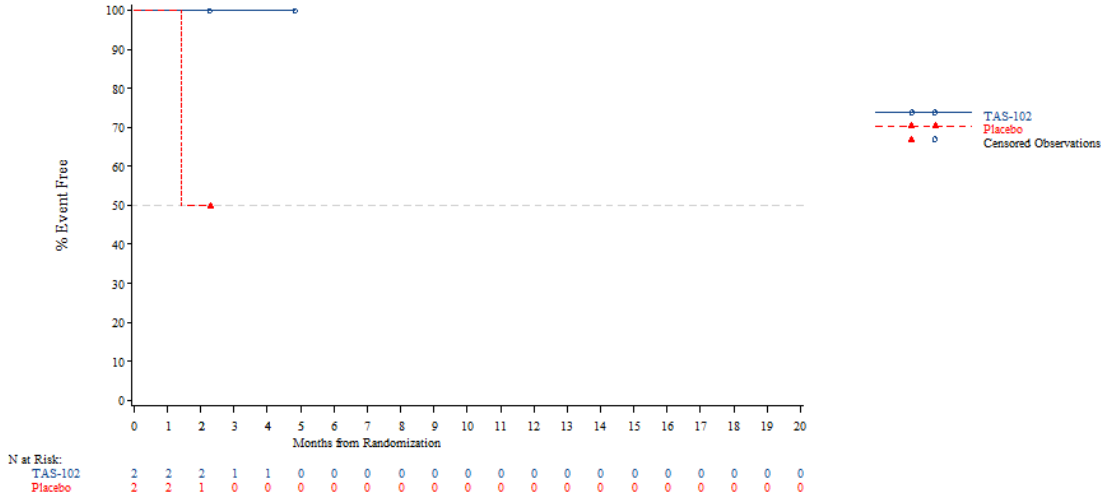


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

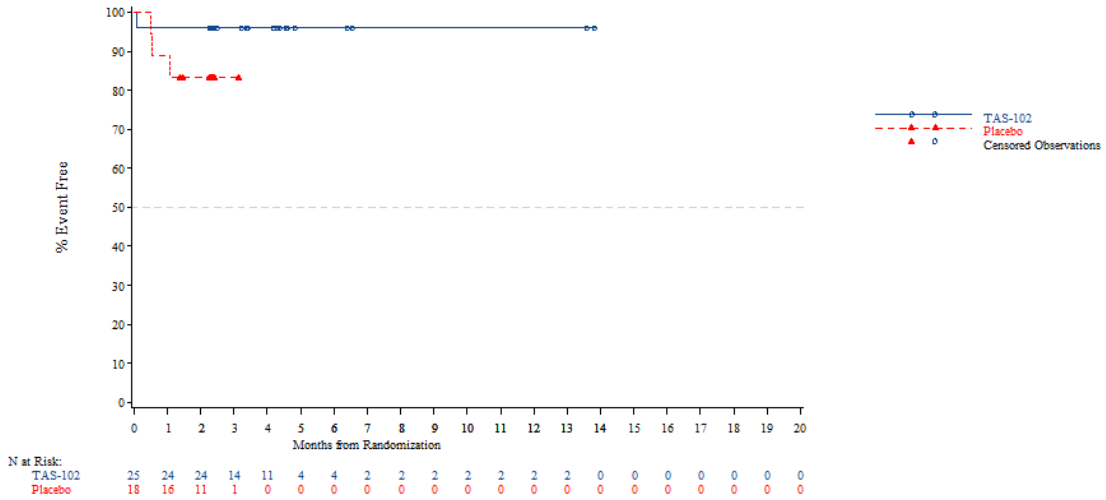
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

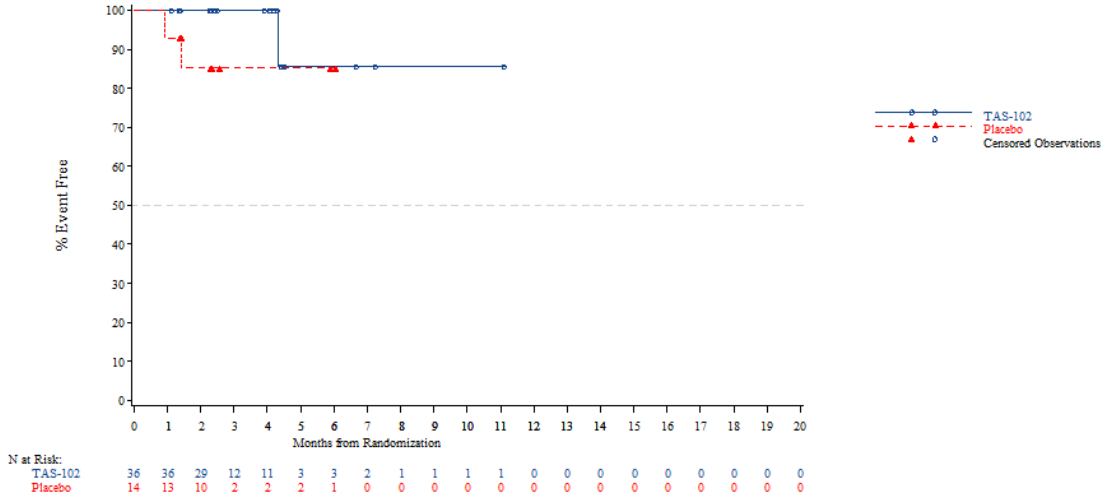


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

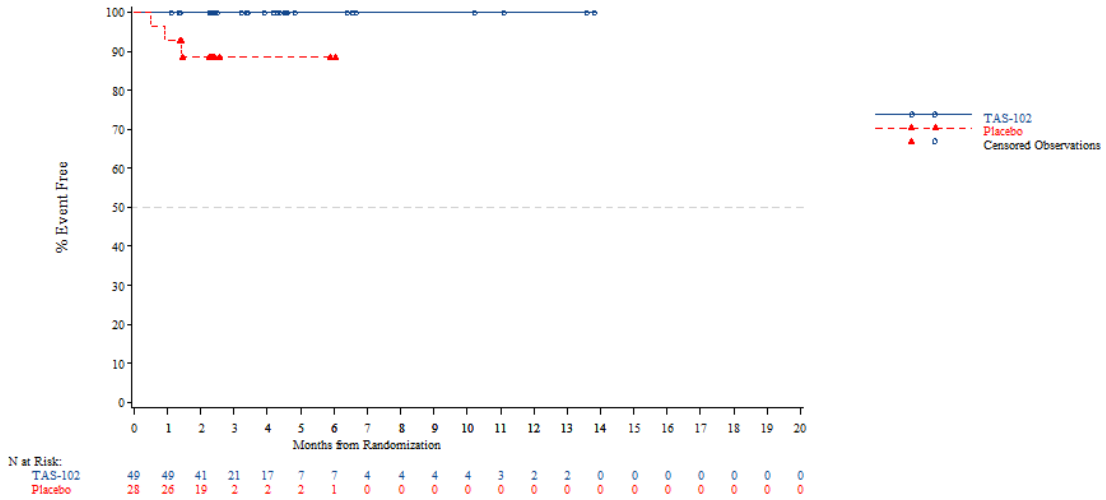
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

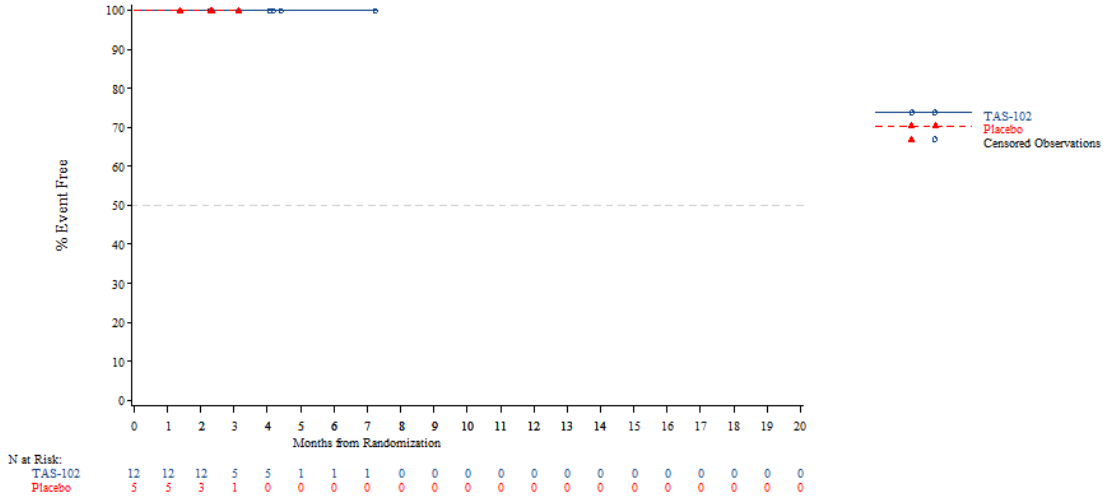


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

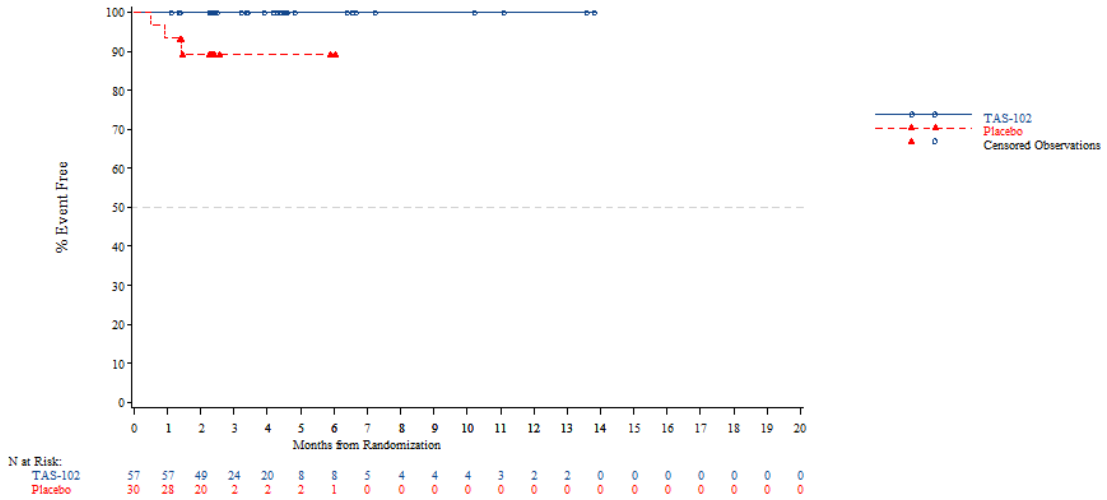
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

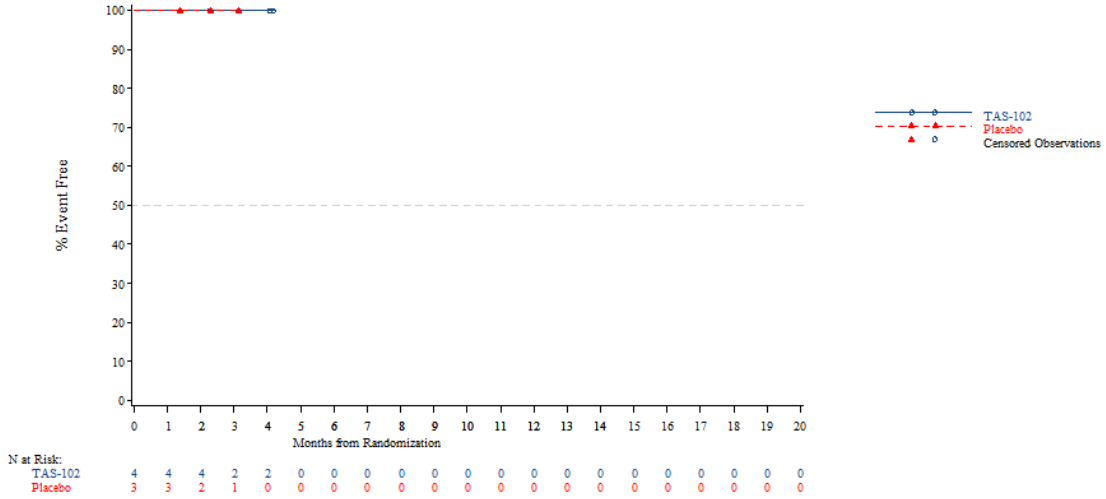


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

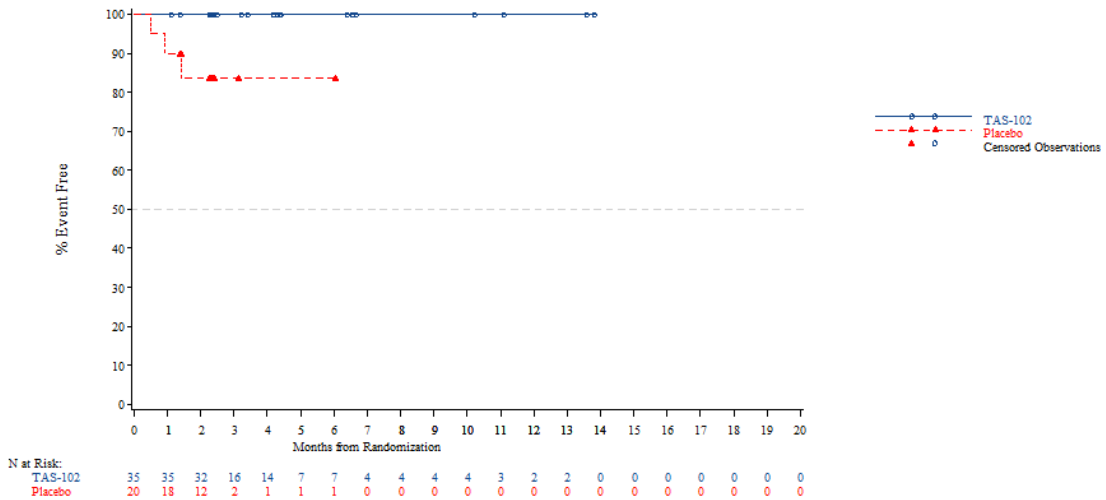
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

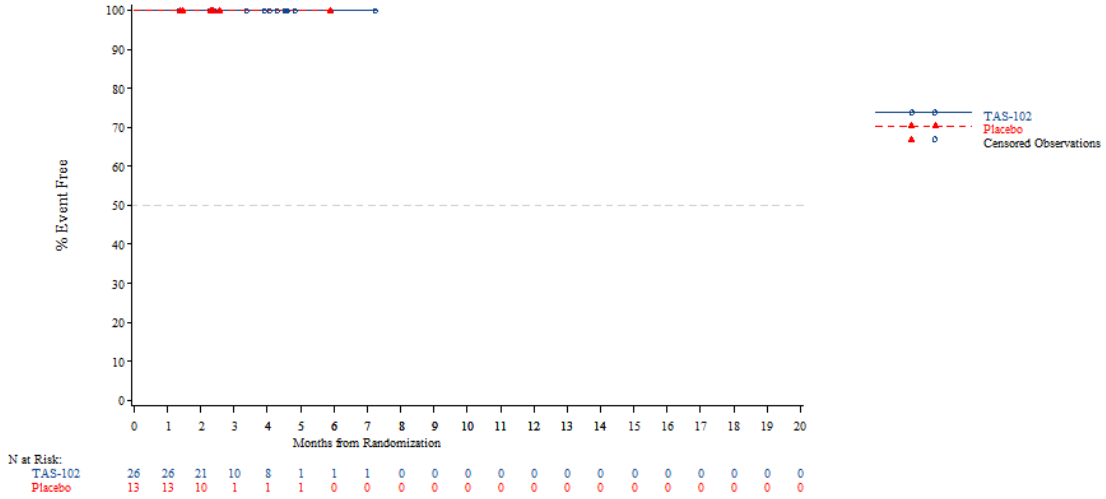


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

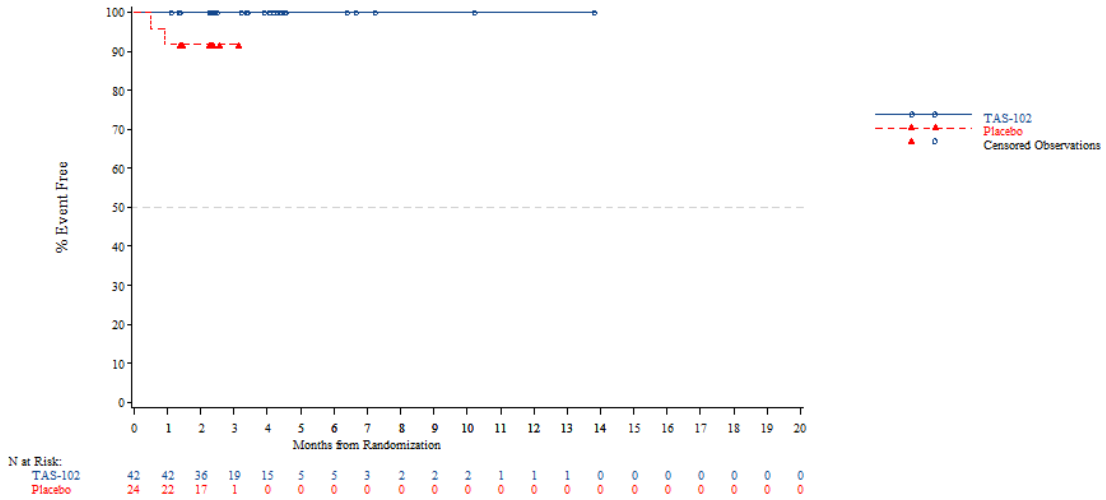
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

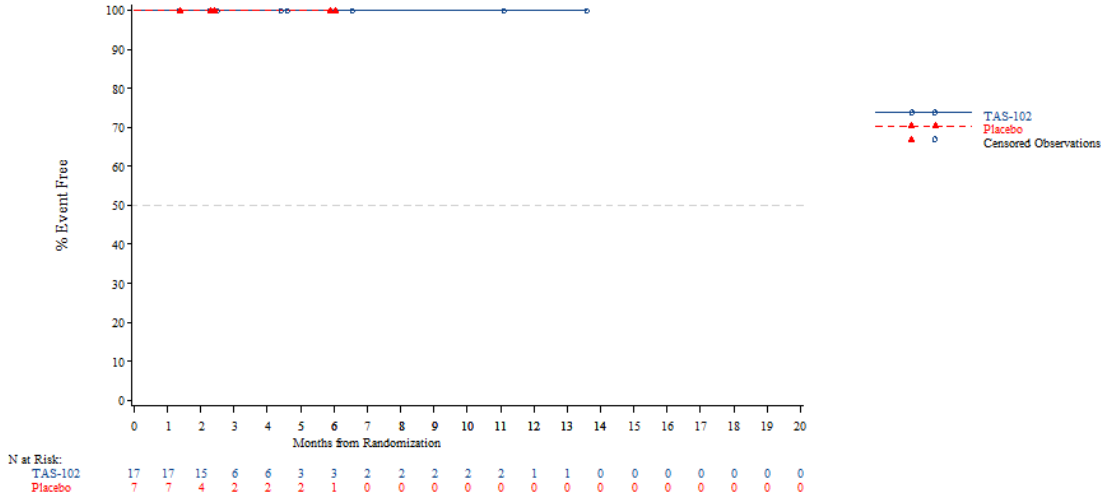


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

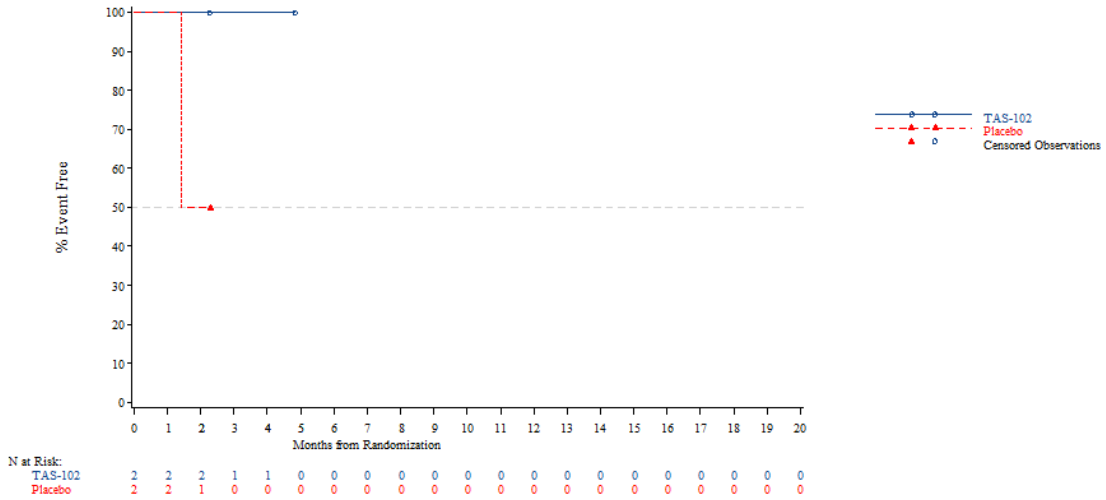
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

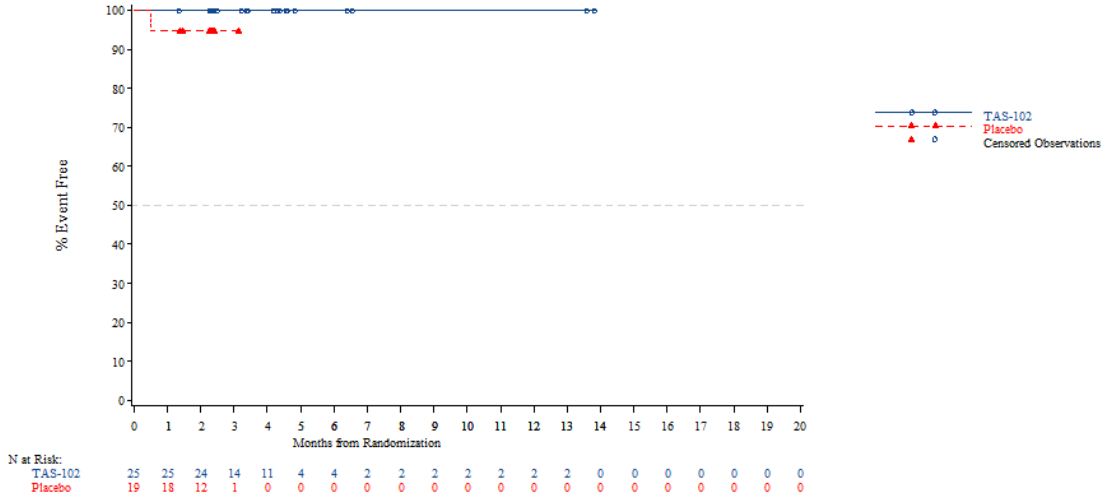


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

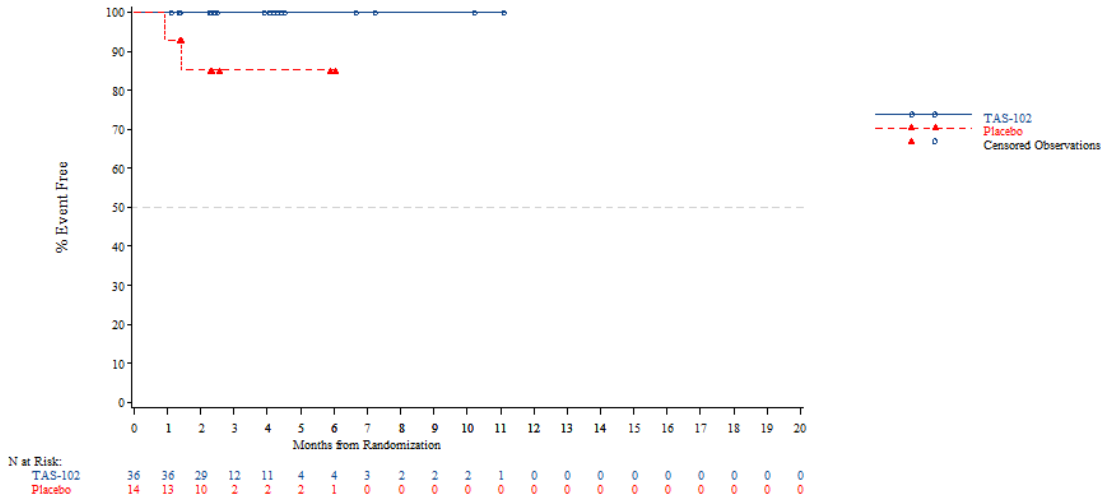
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

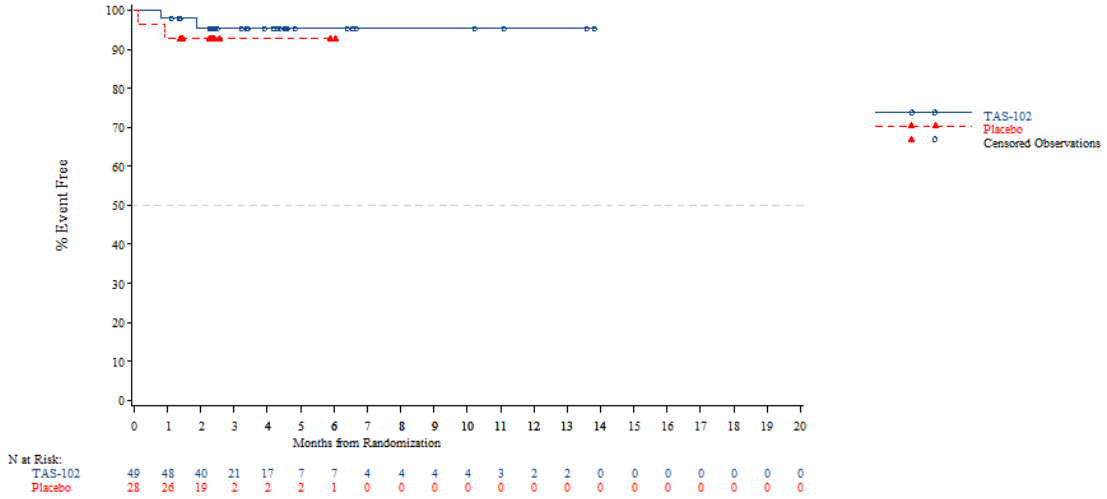


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

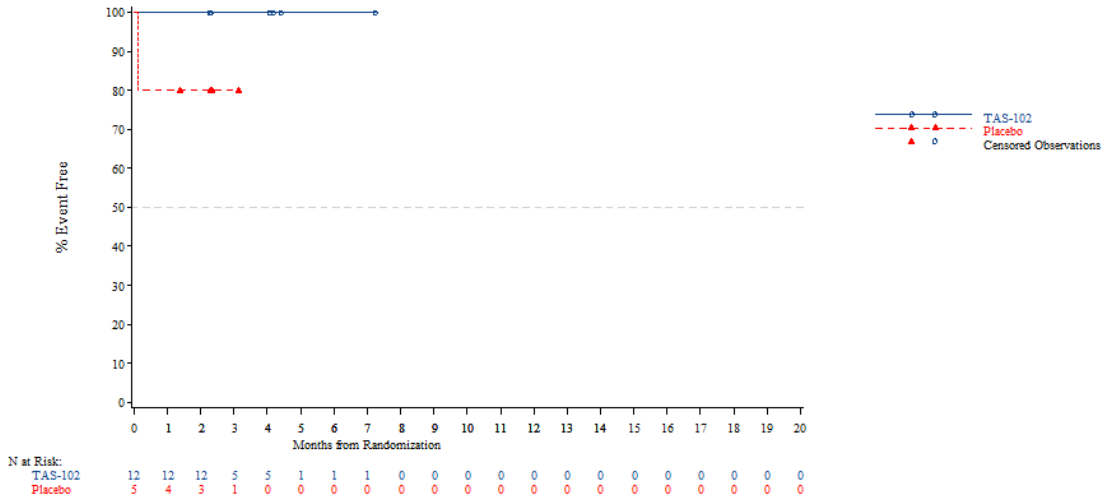
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

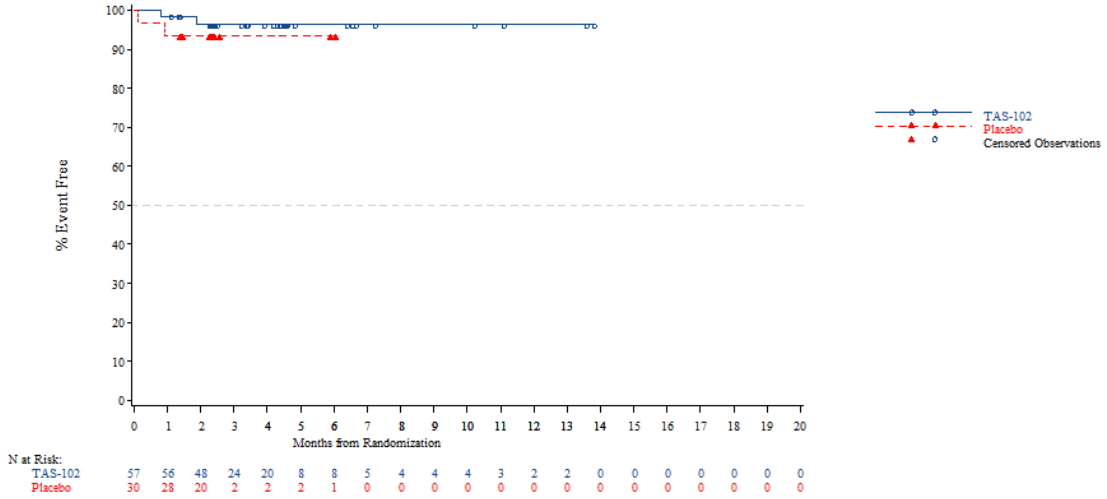


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

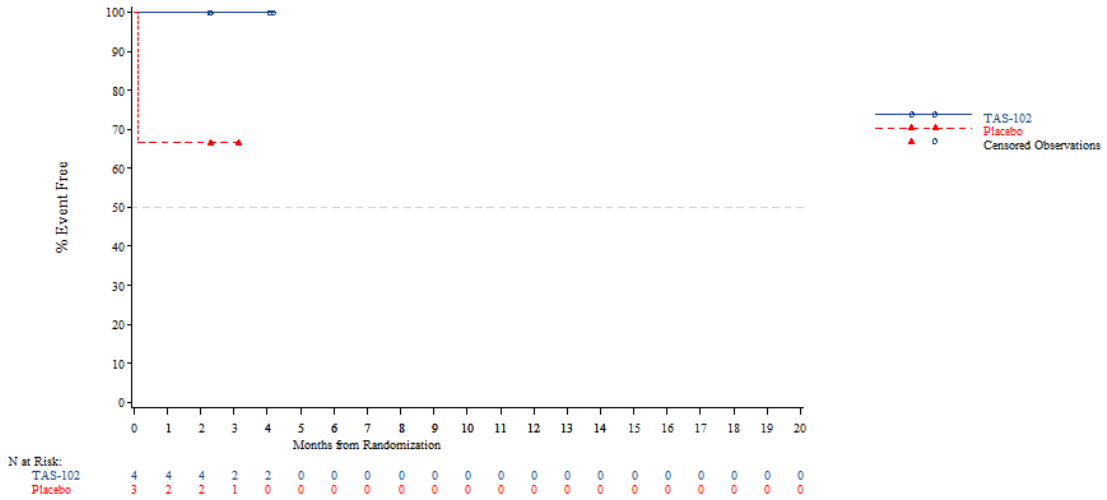
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

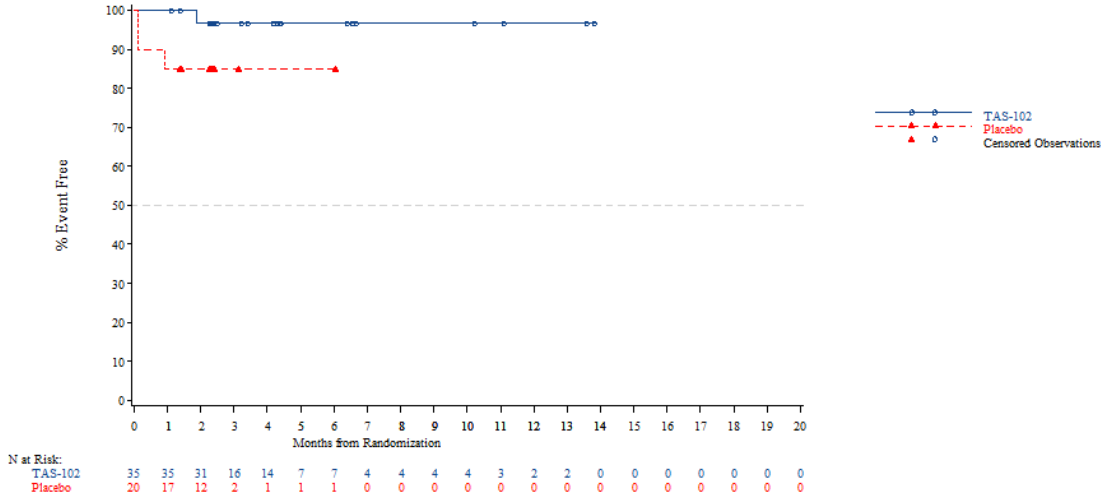


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

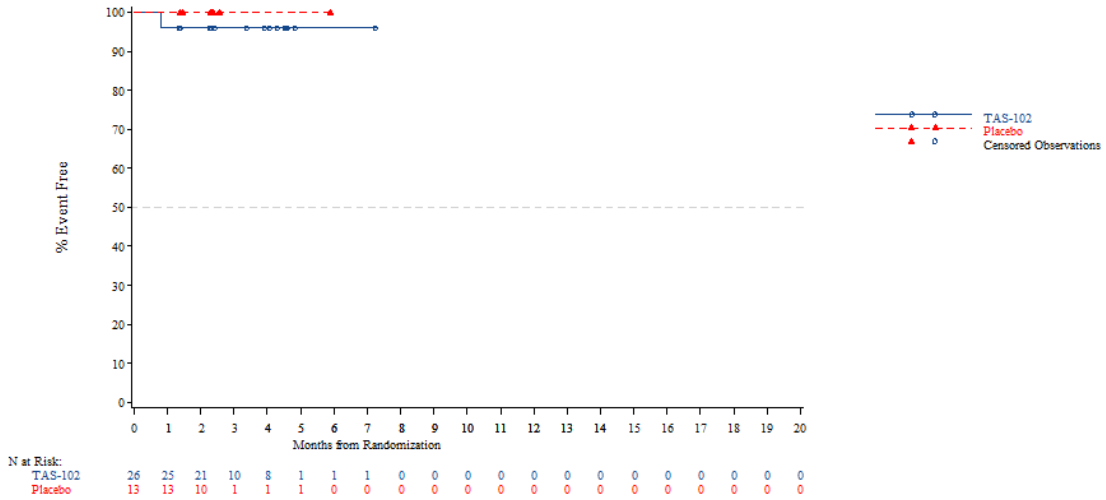
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

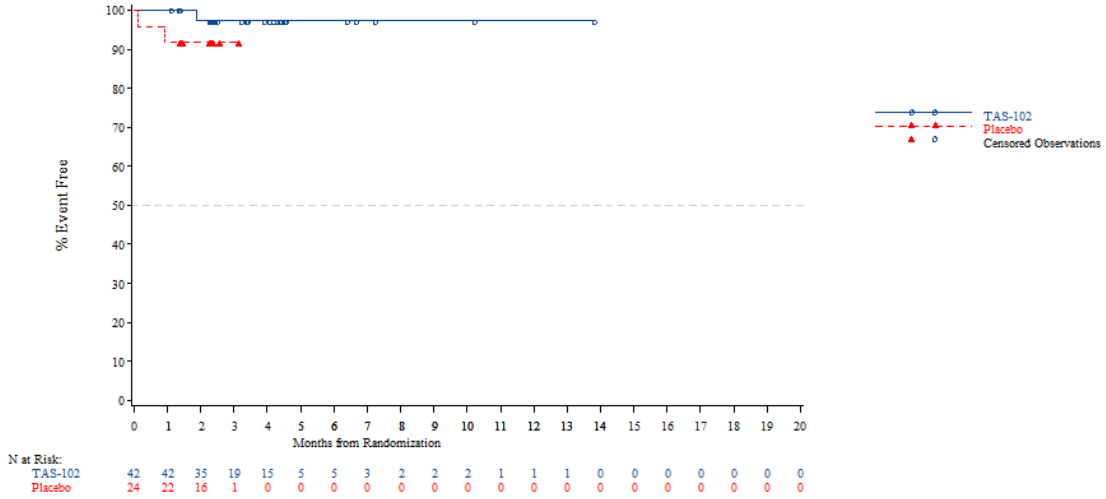


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

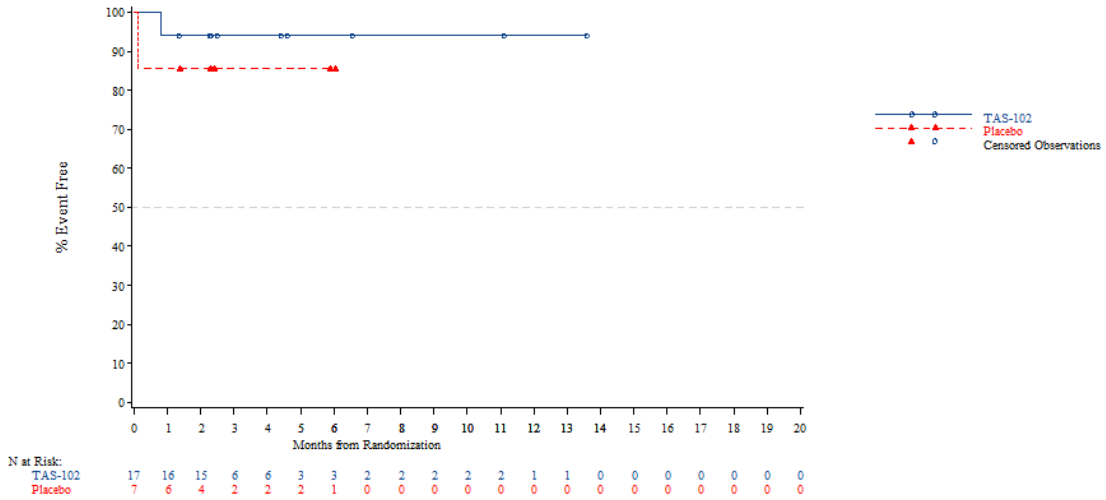
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

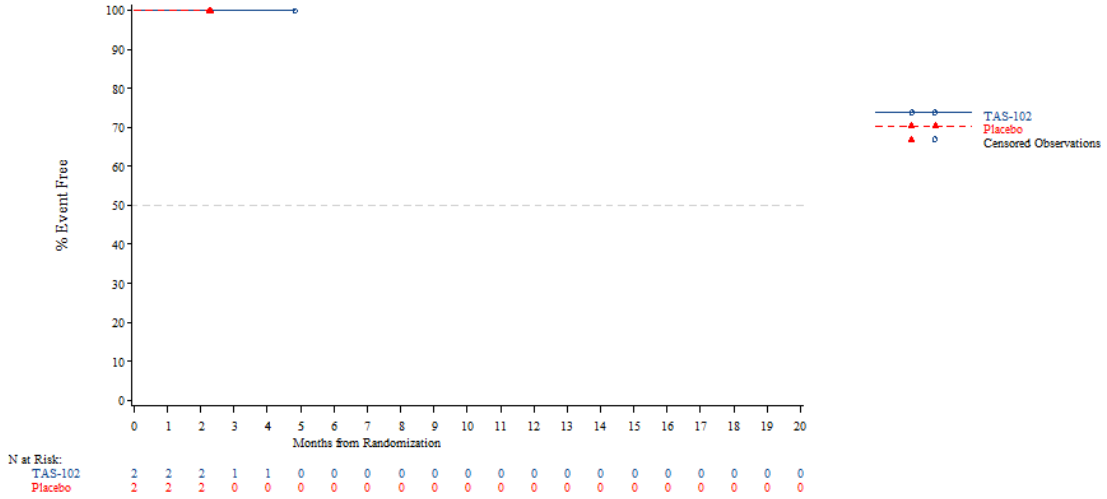


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

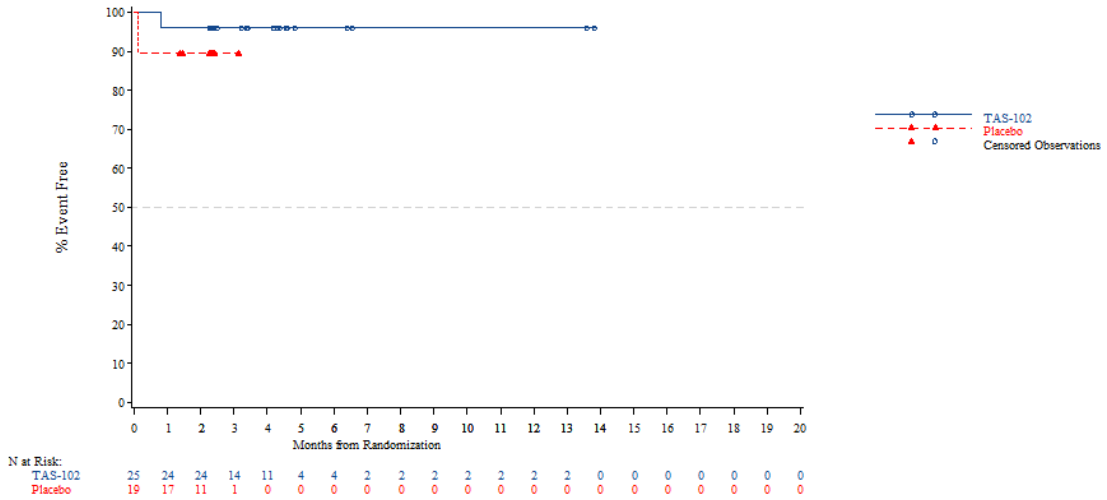
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

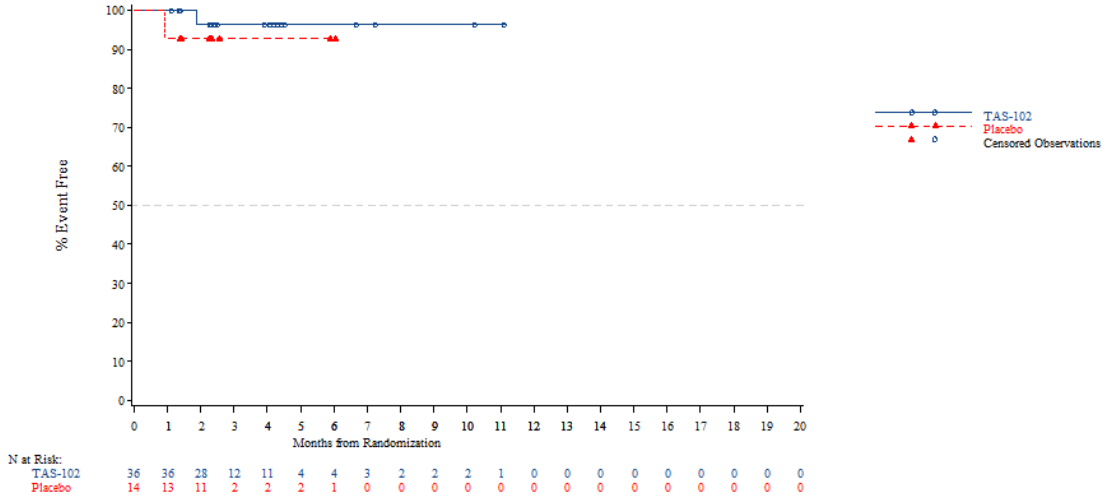


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

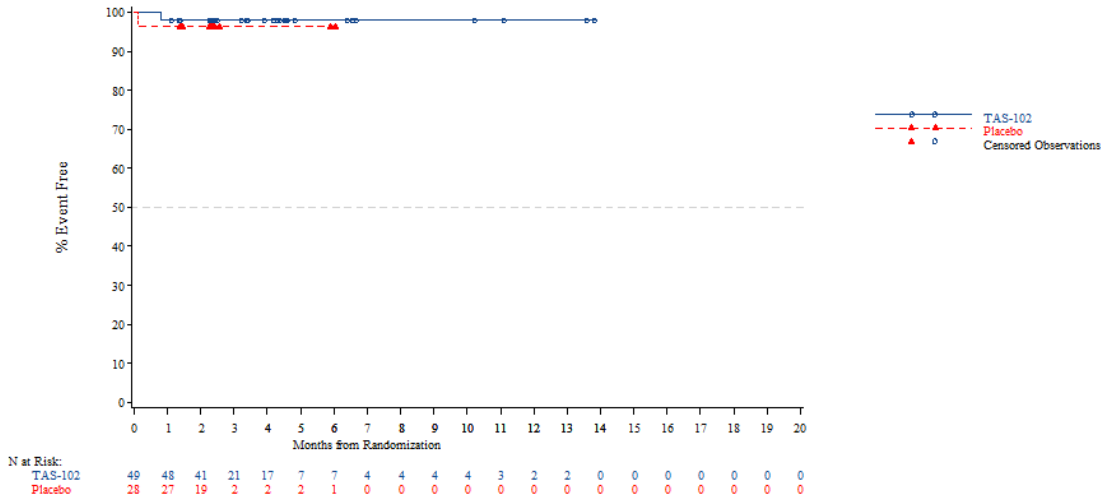
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

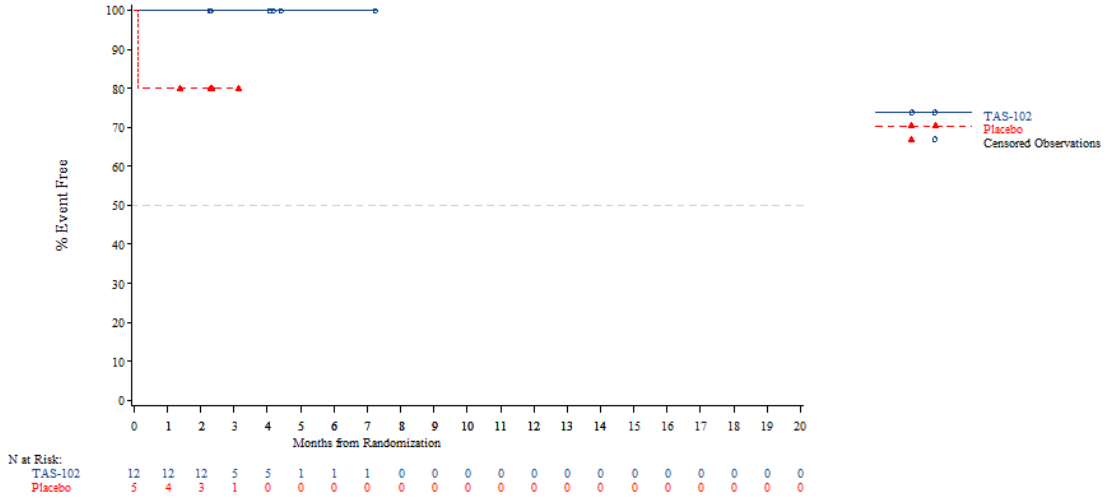


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

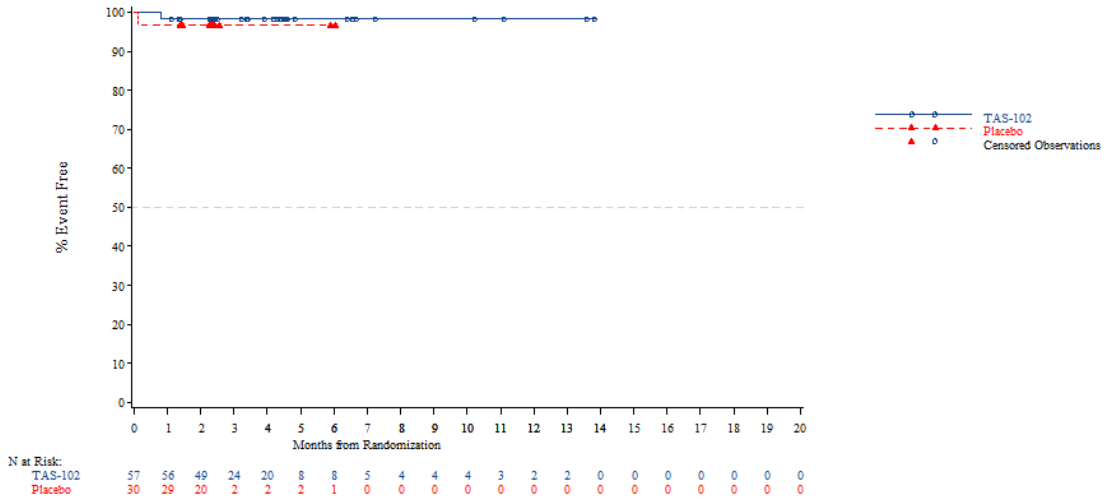
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

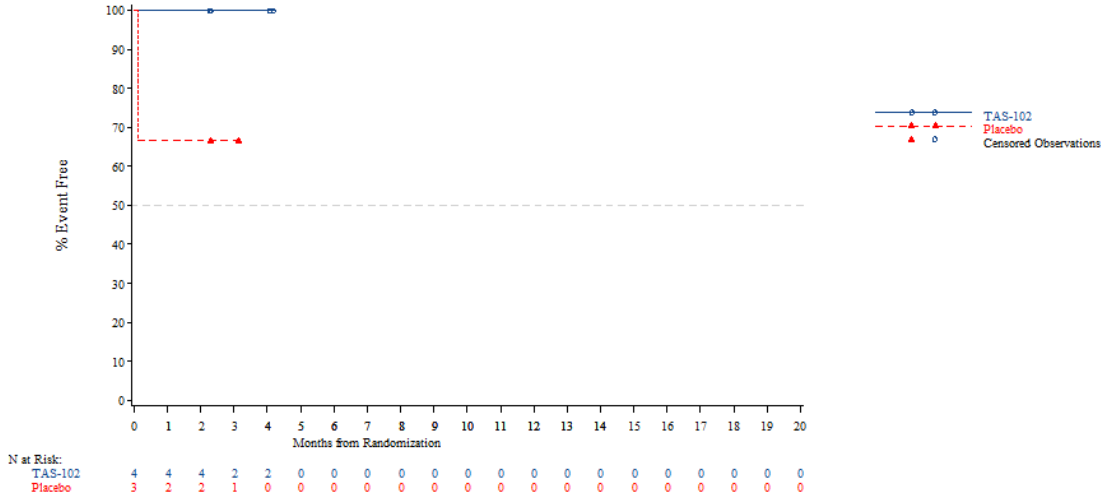


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

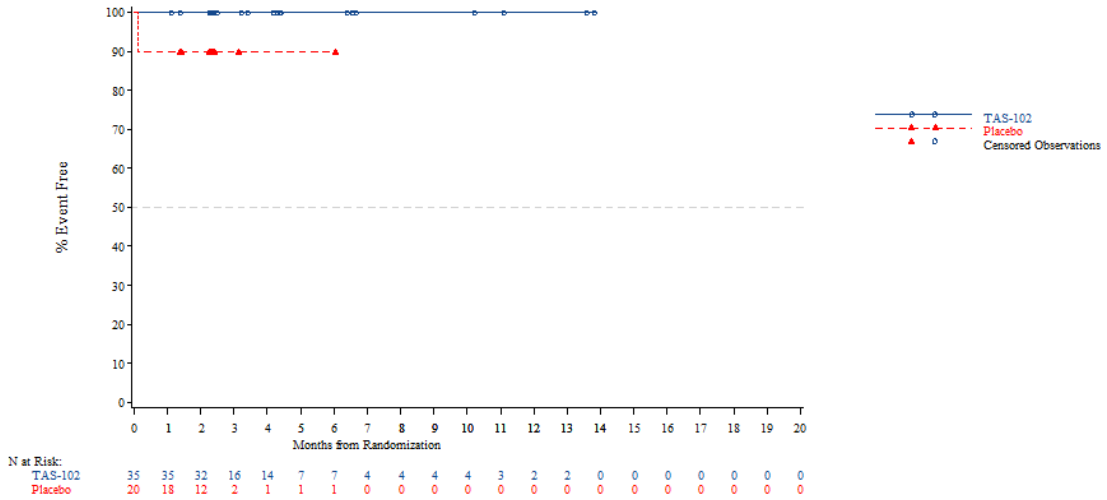
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

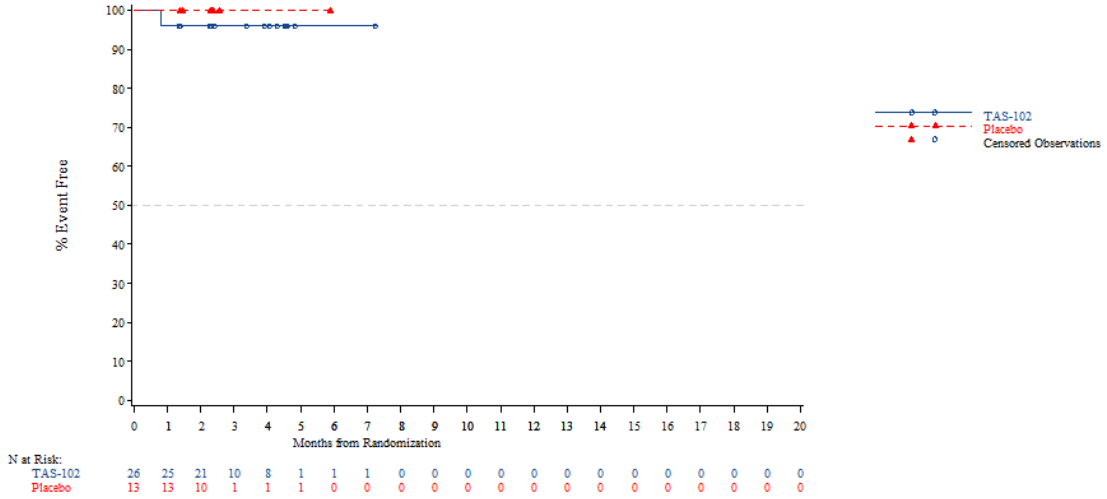


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

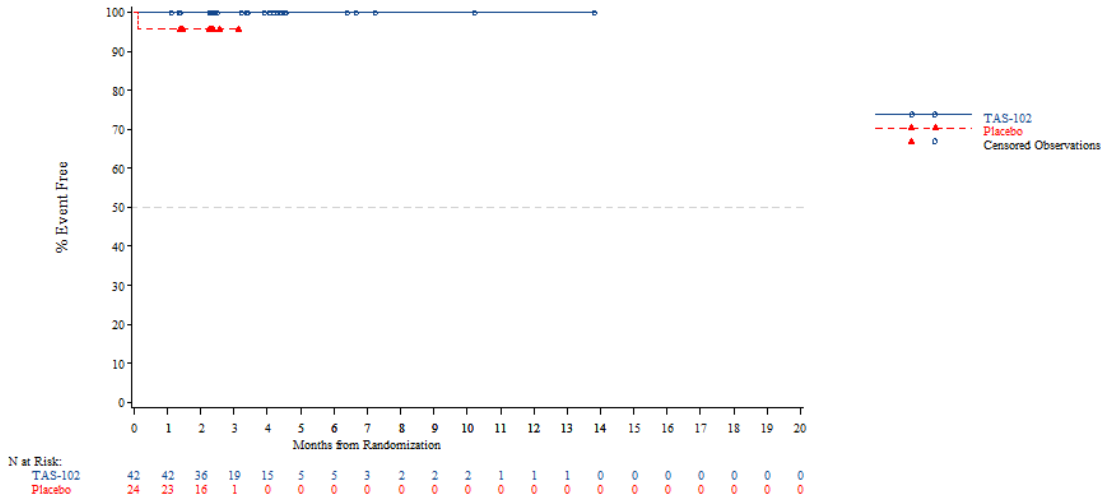
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

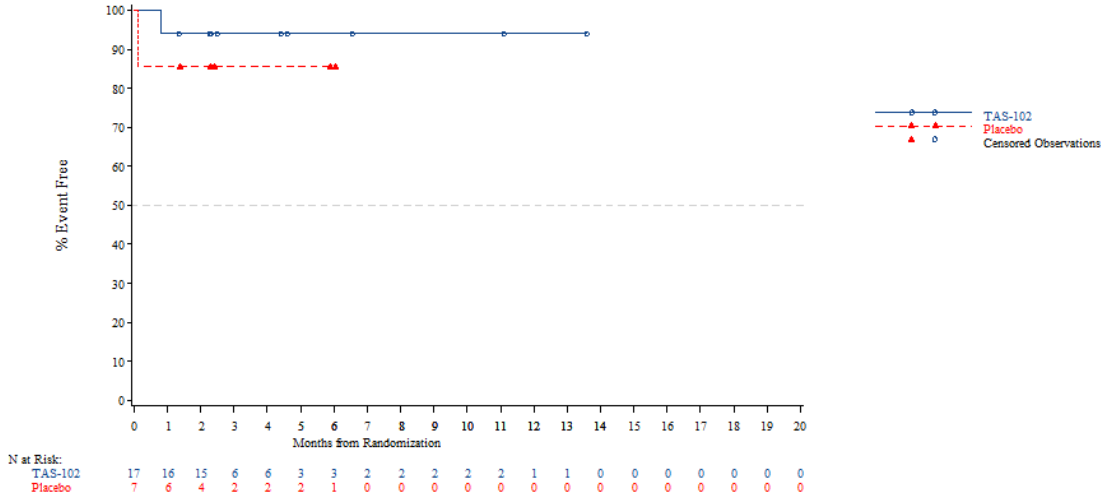


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

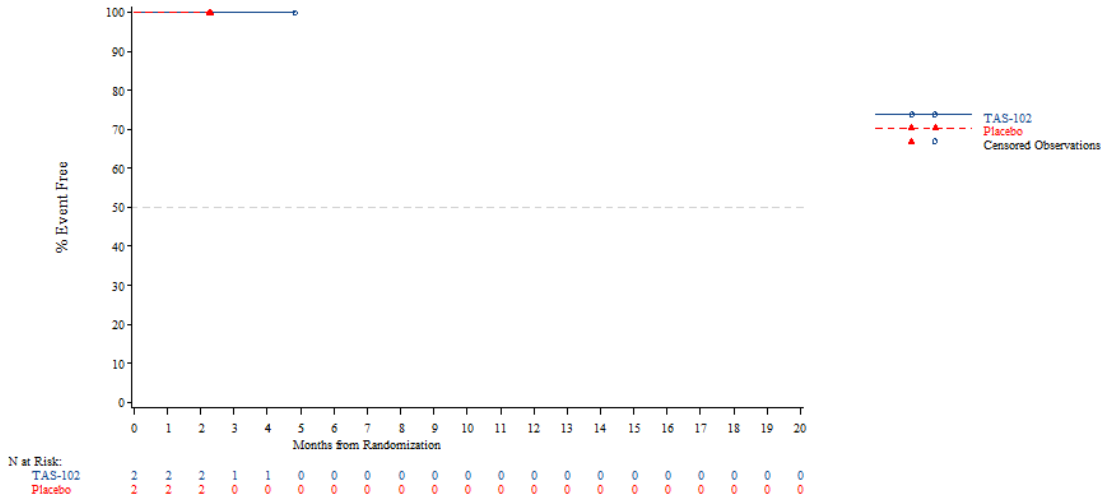
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

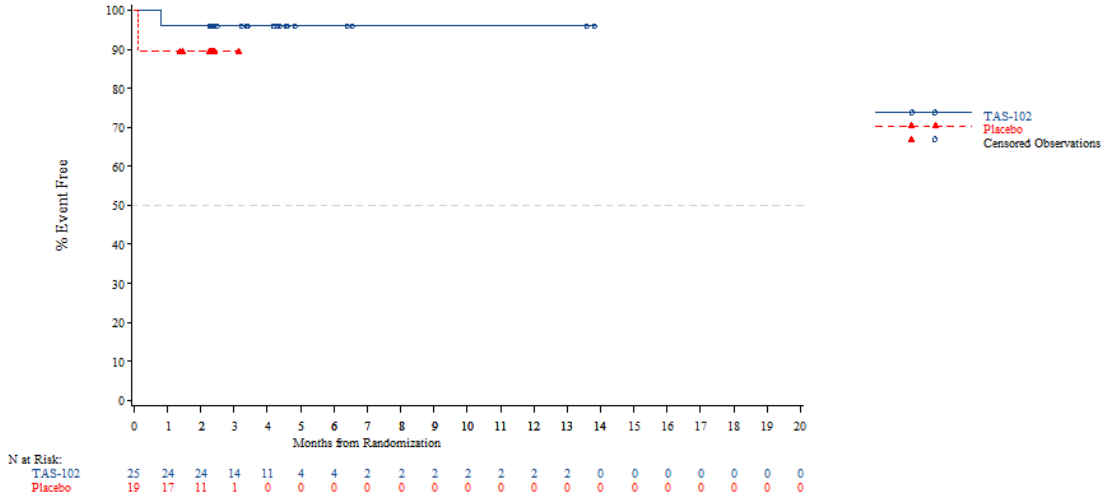


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

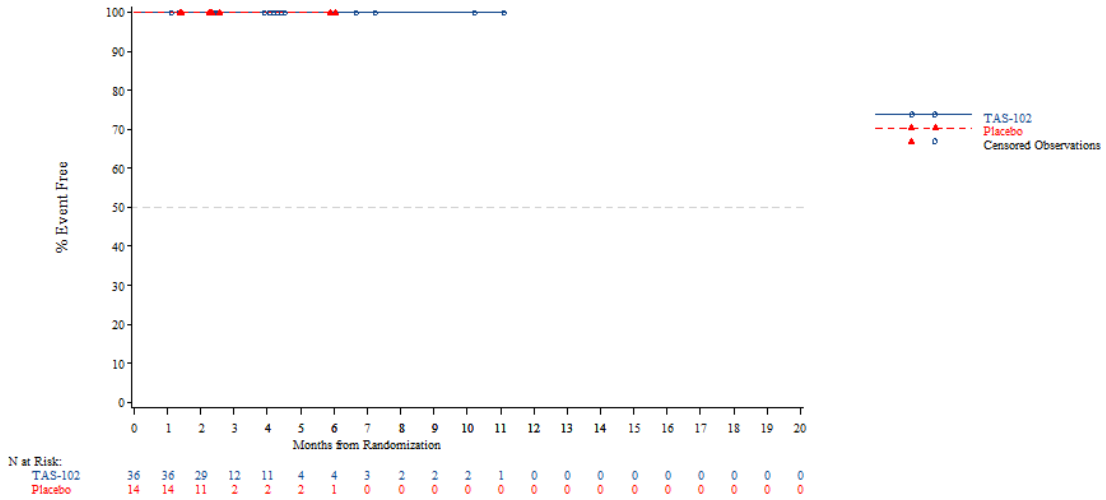
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

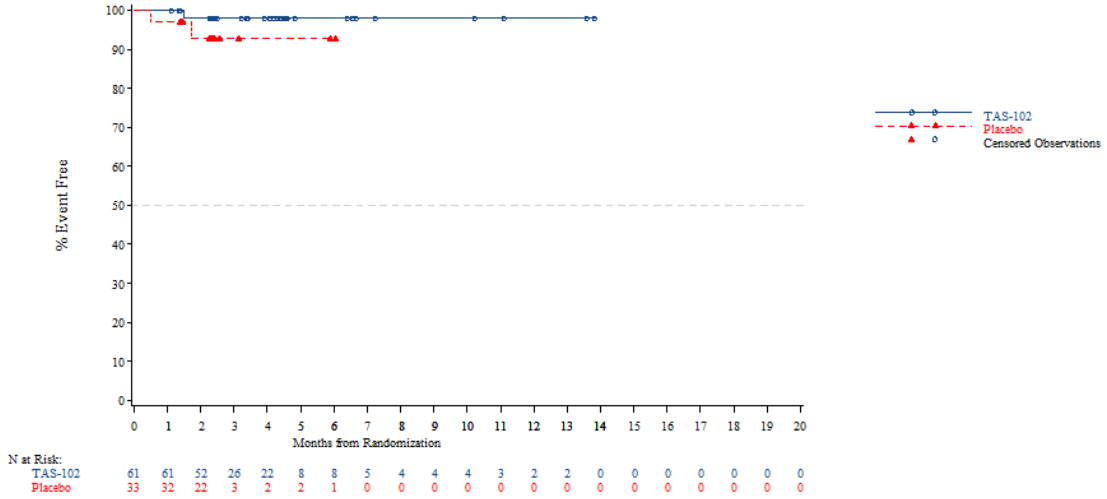


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

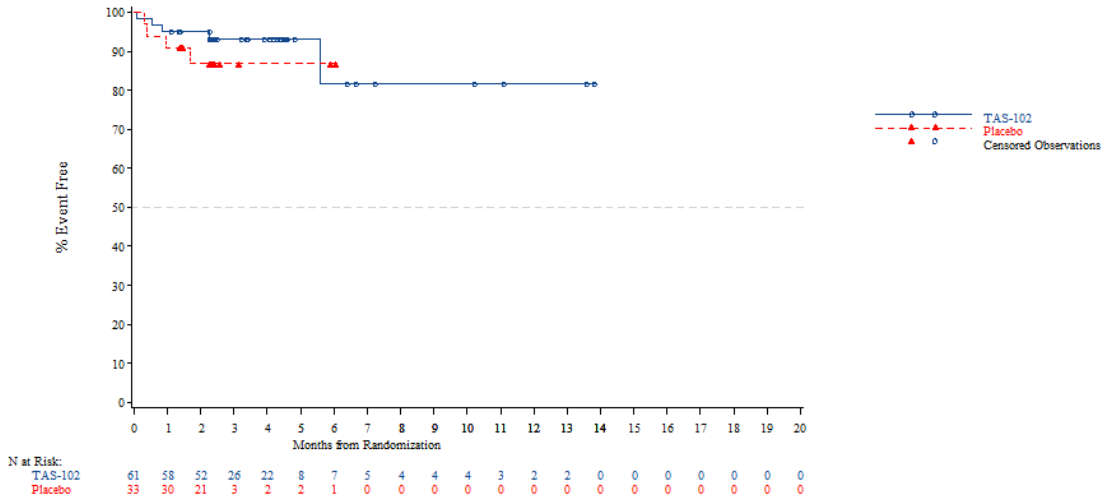
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

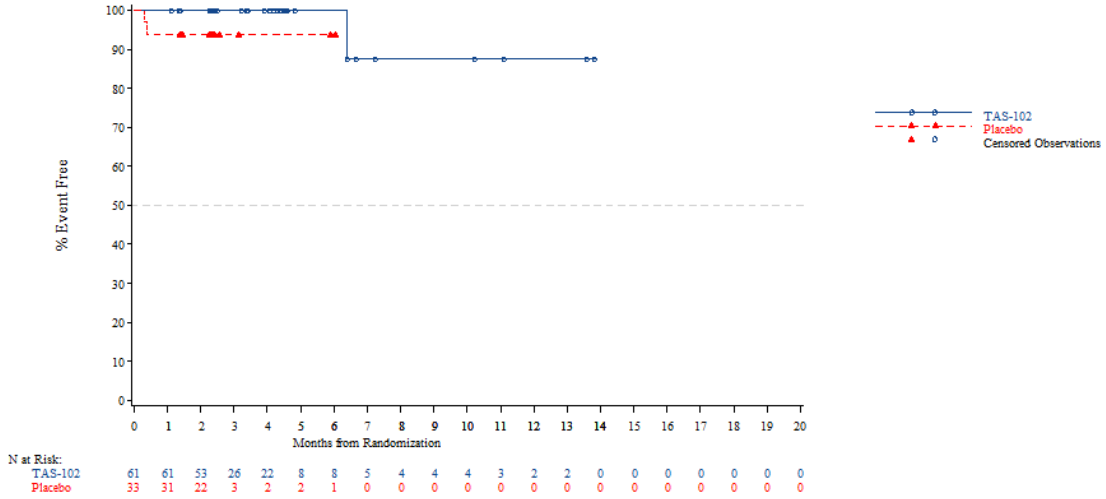


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

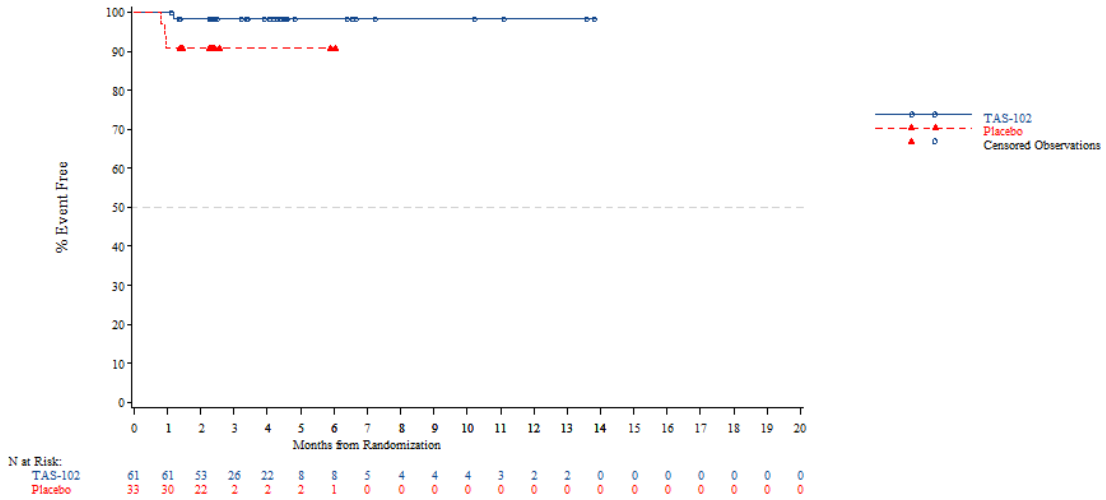
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ileus
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

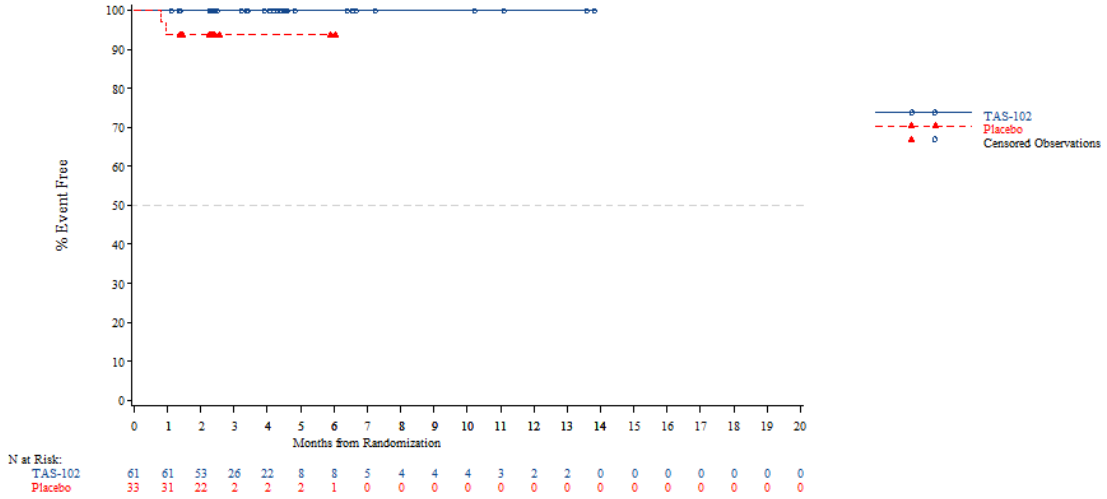


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

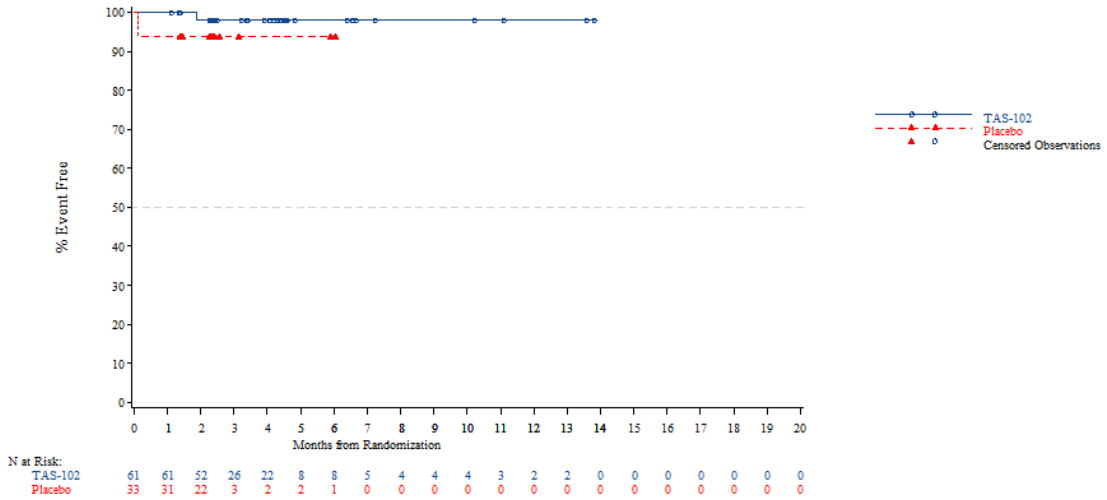
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

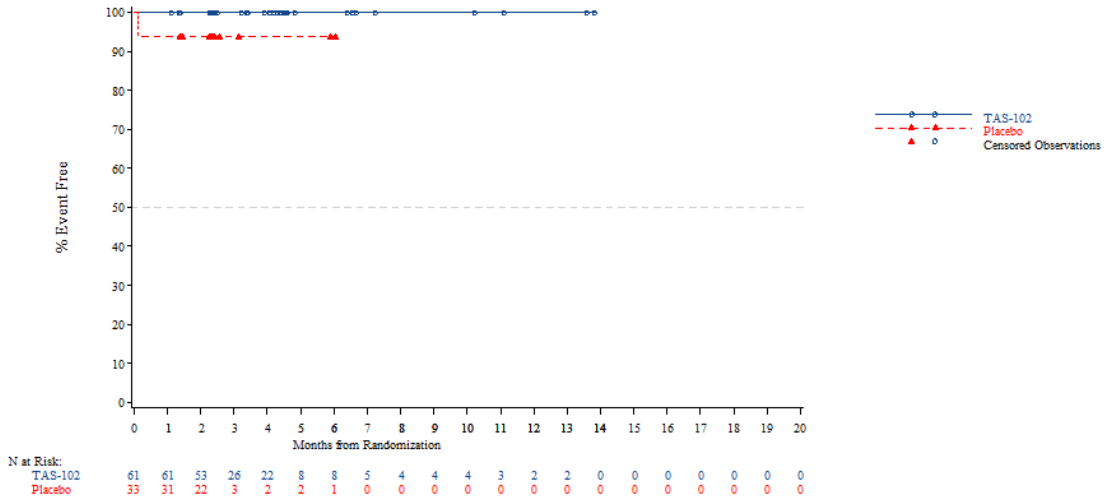


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

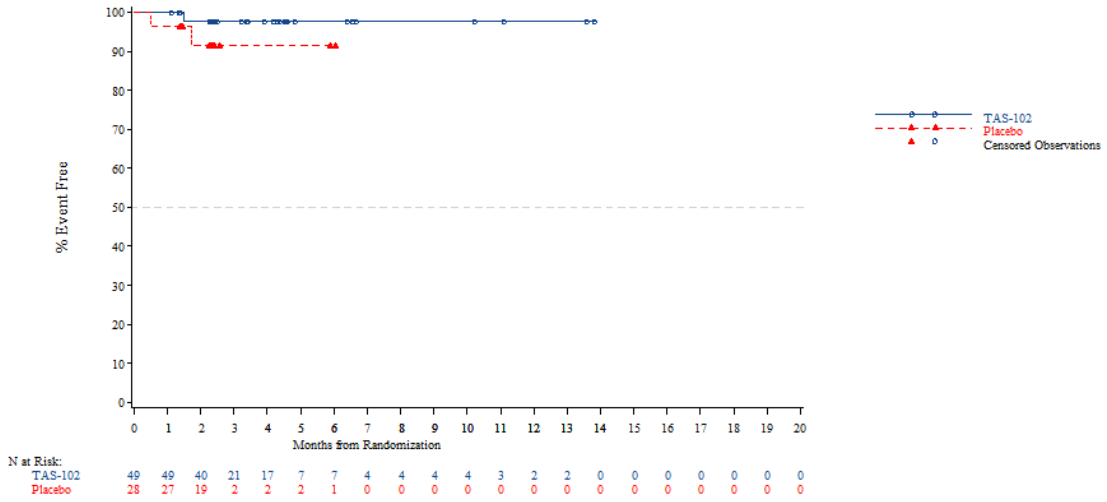
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

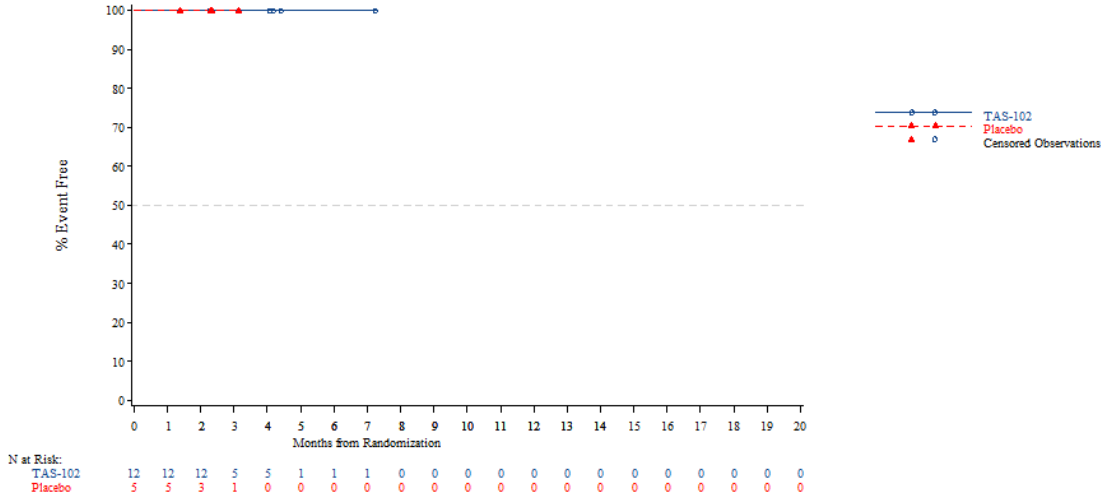


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

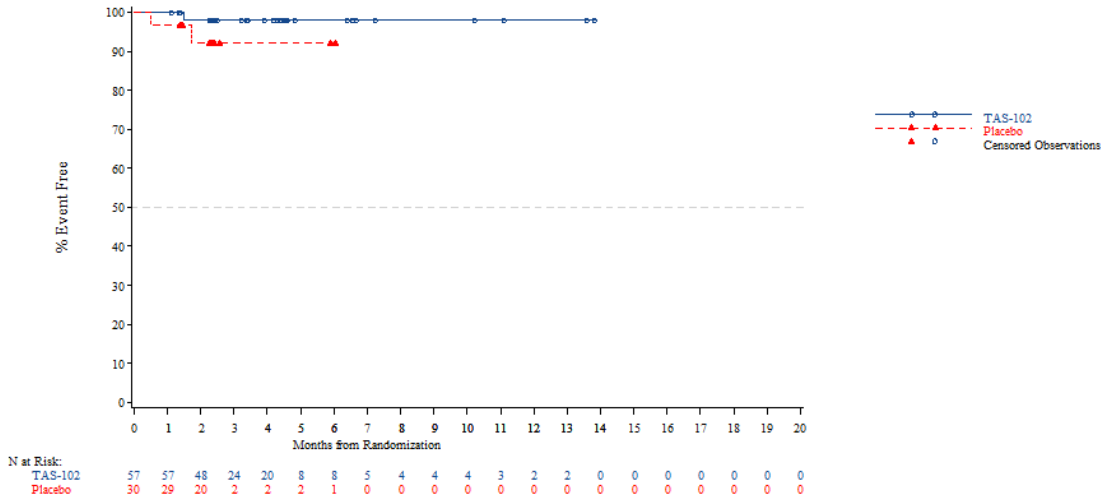
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

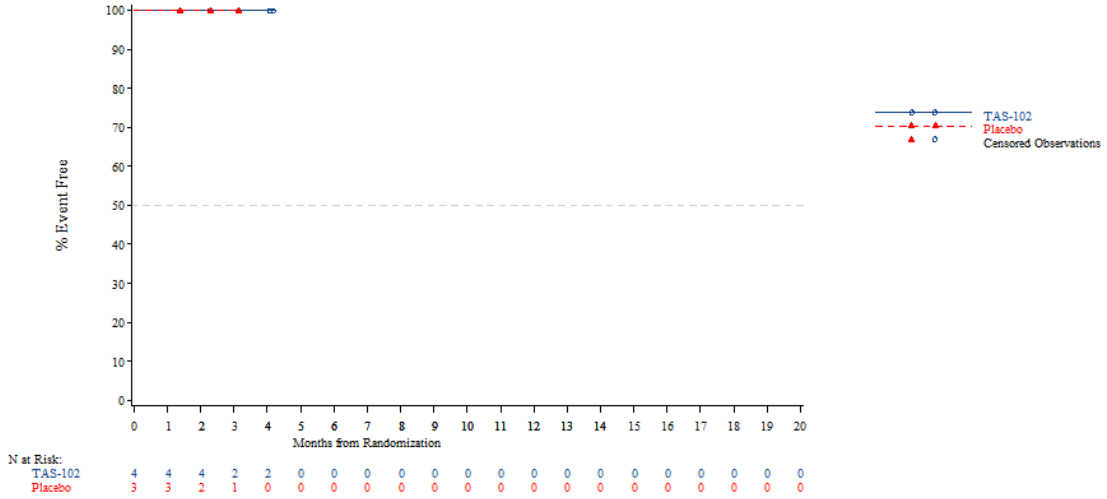


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

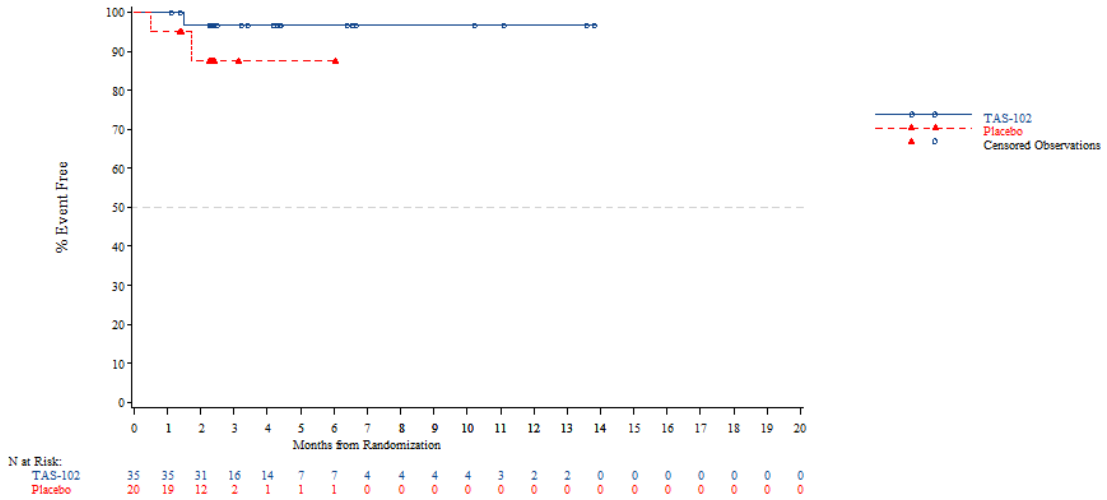
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

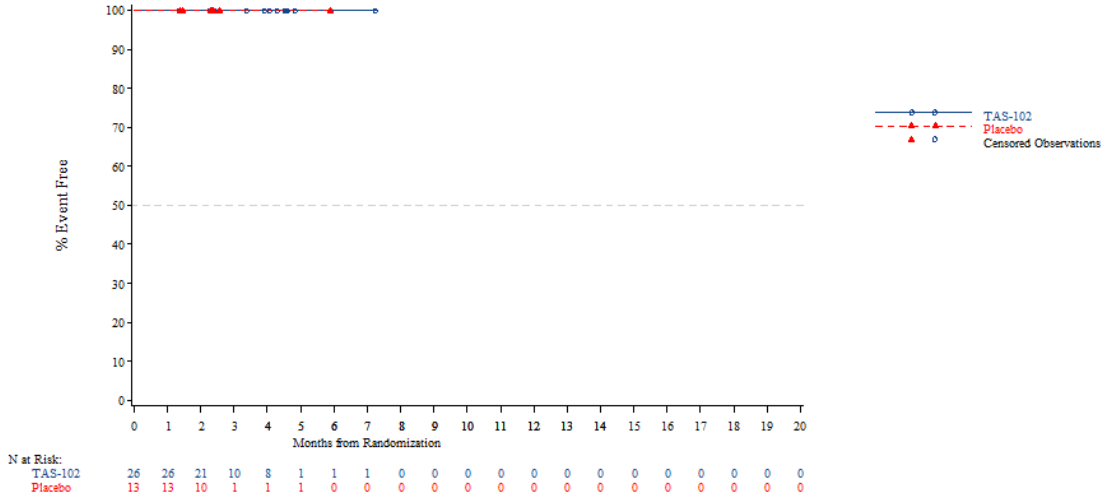


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

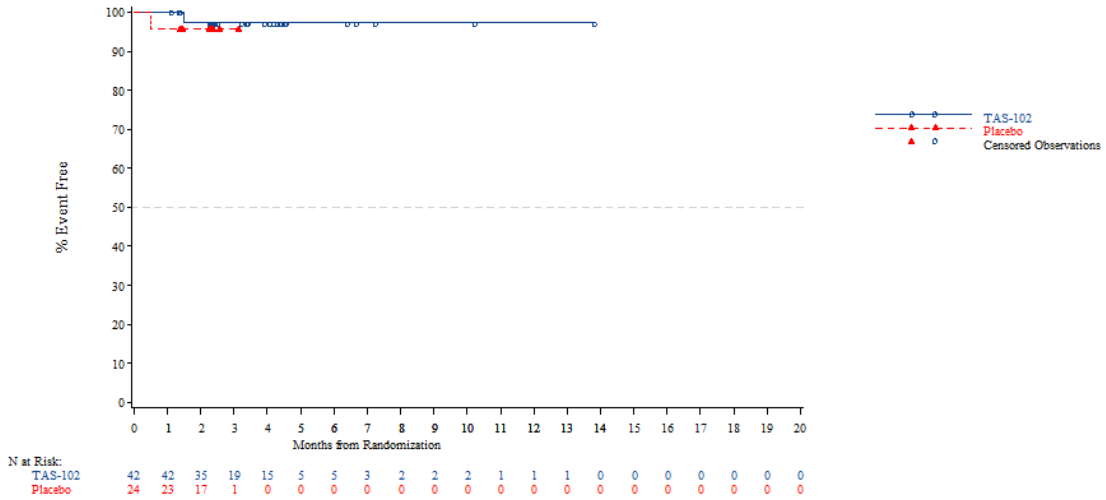
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

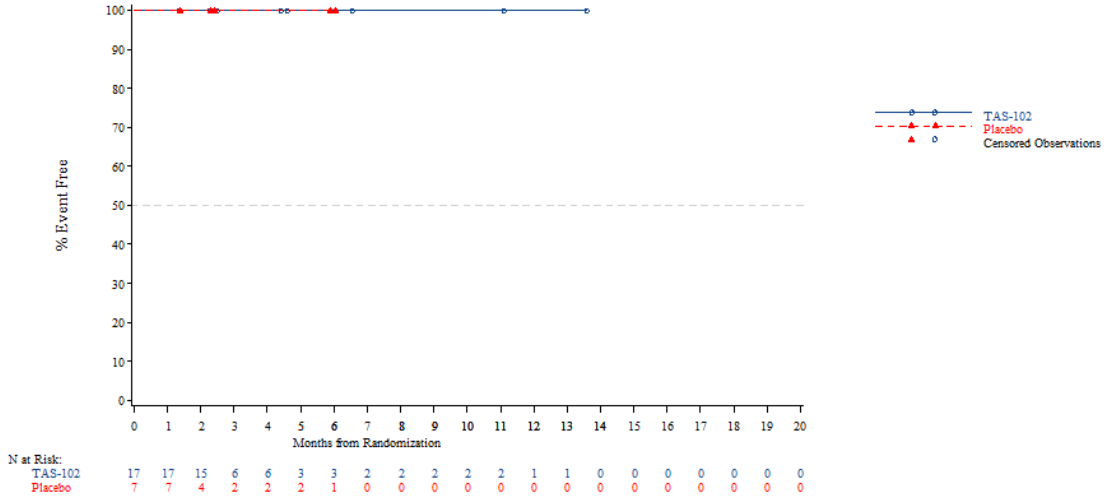


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

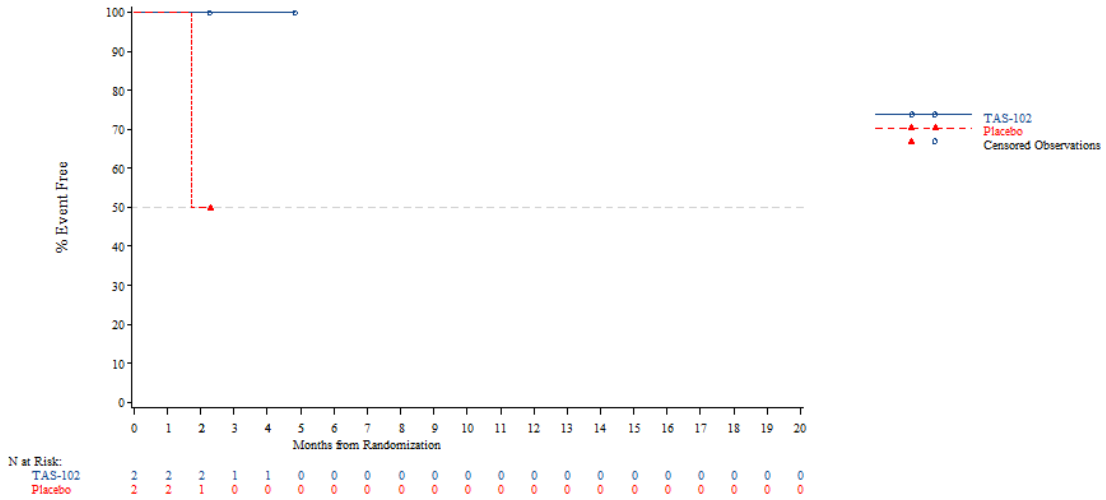
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

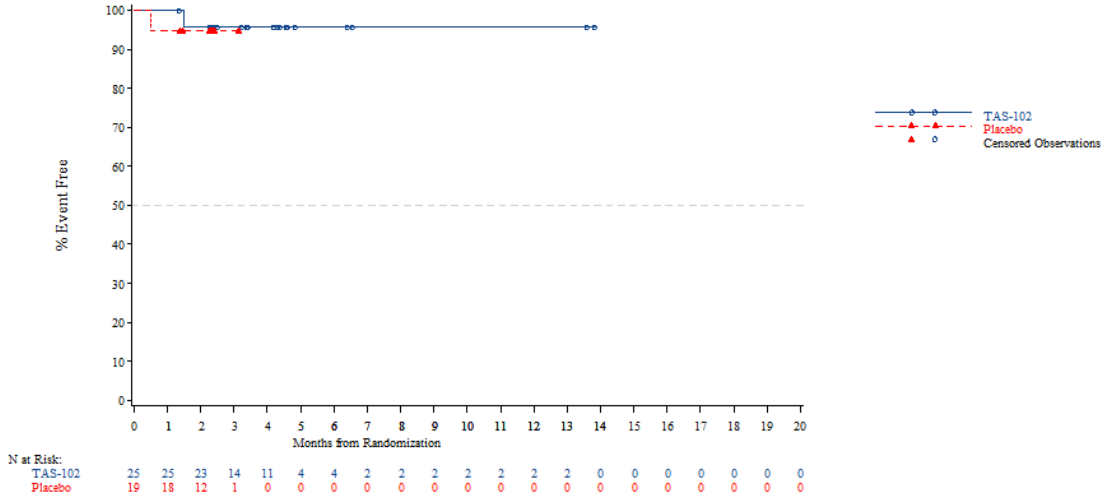


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

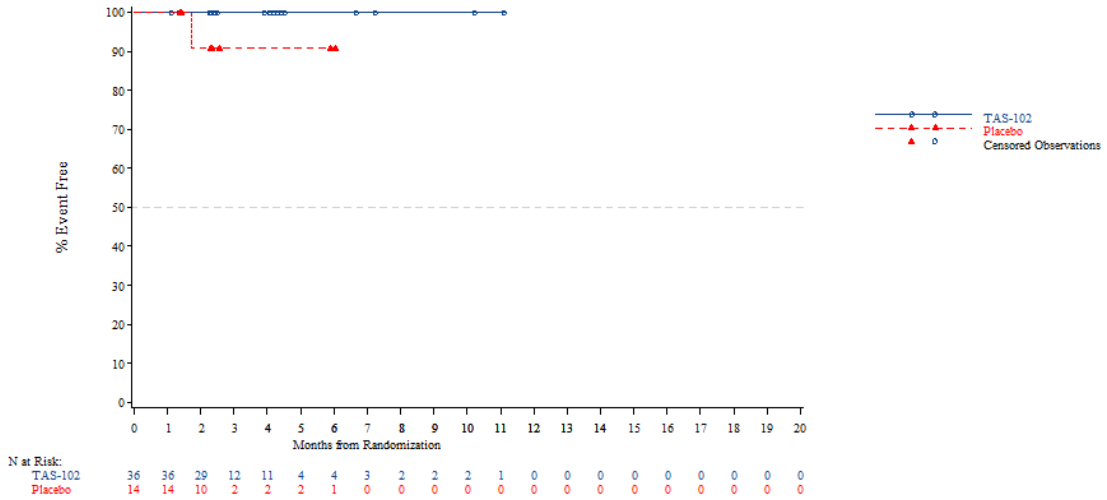
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

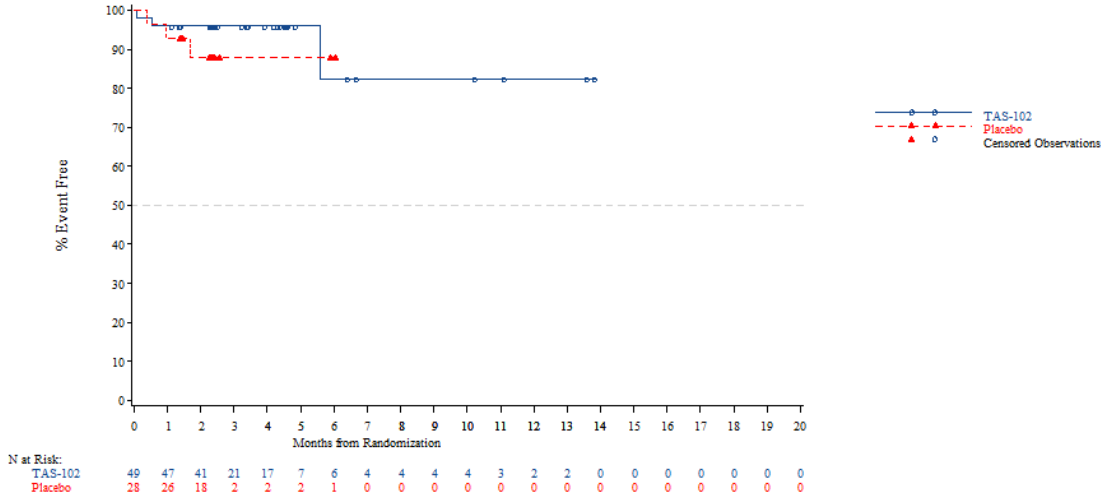


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

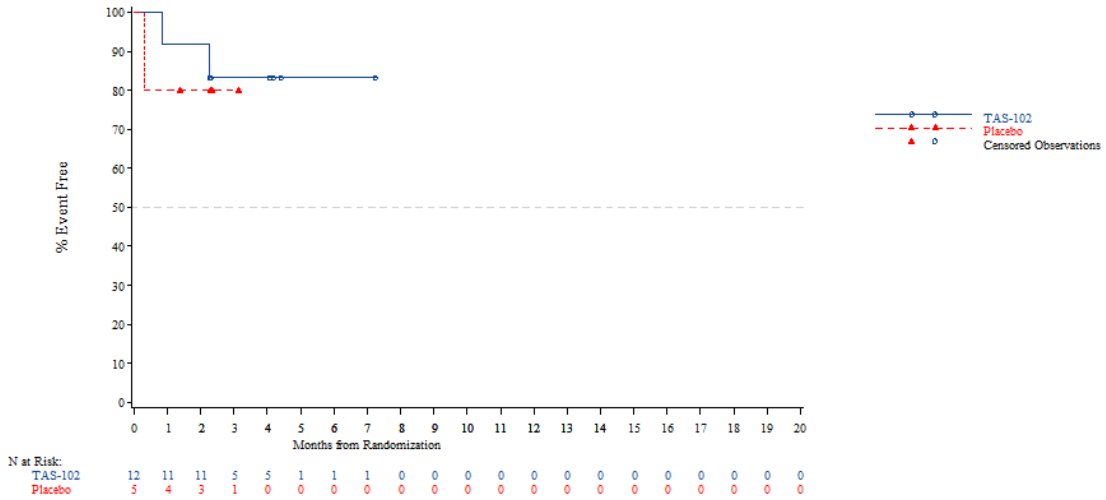
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

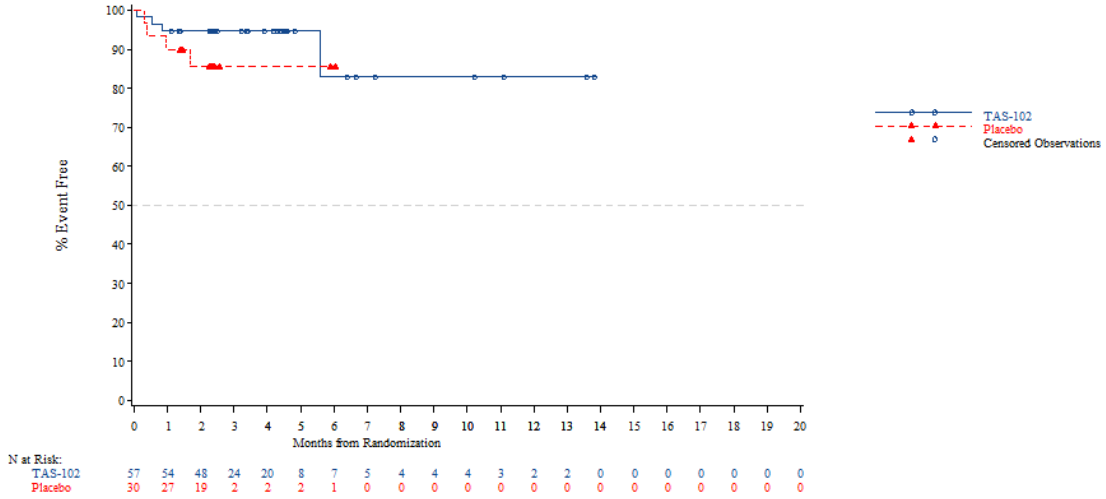


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

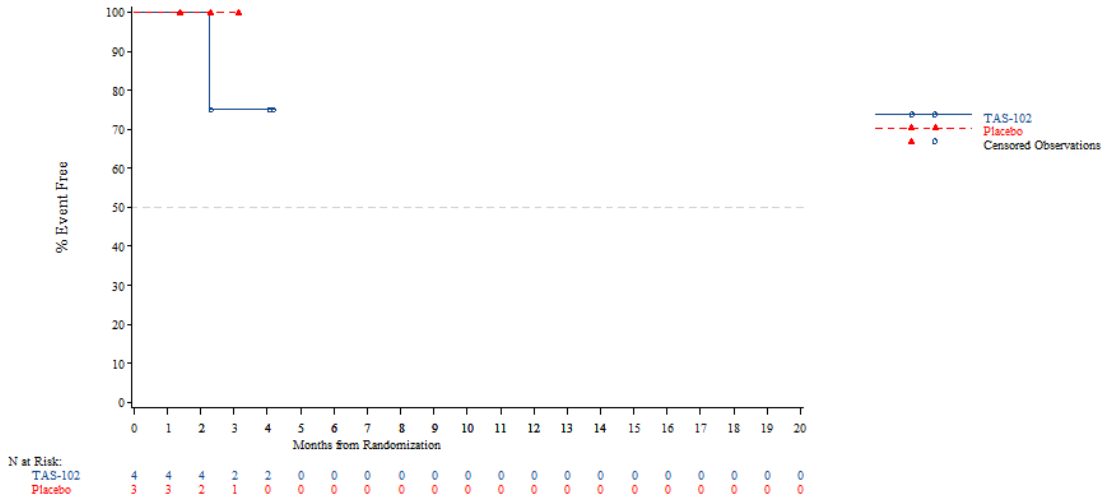
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

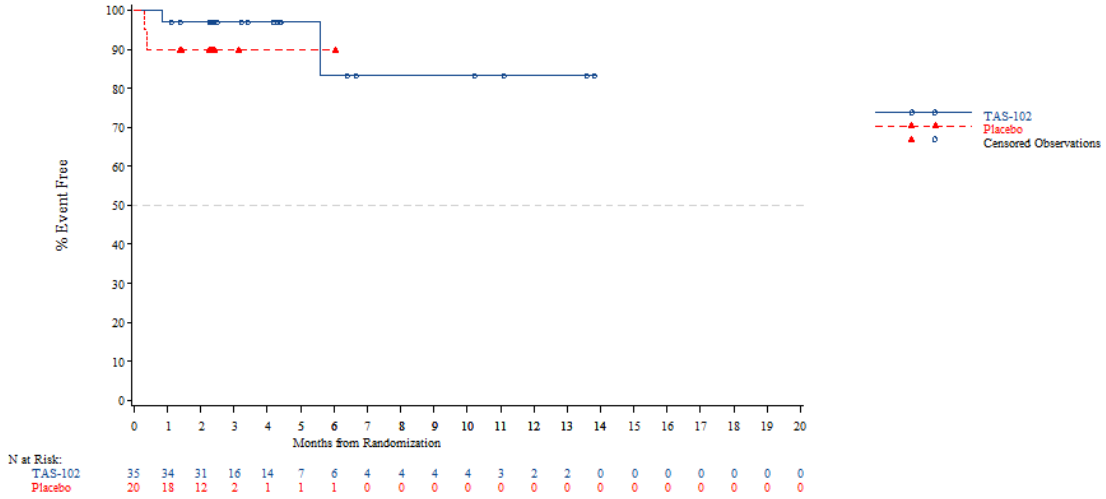


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

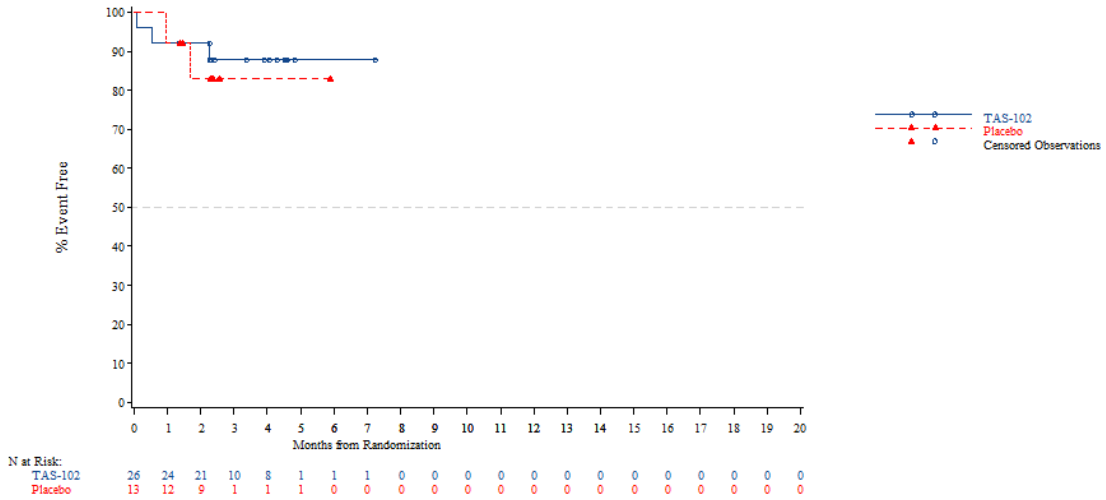
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

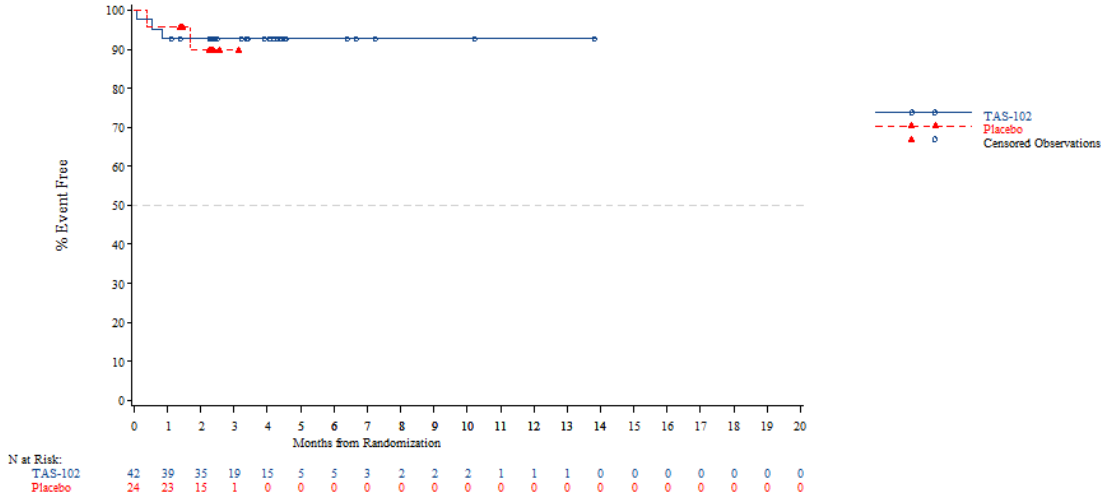


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

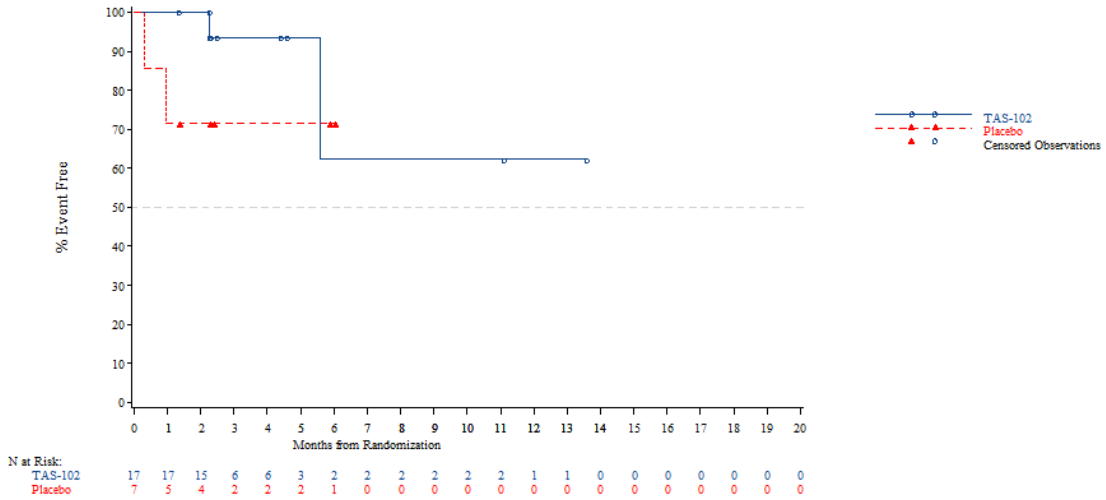
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

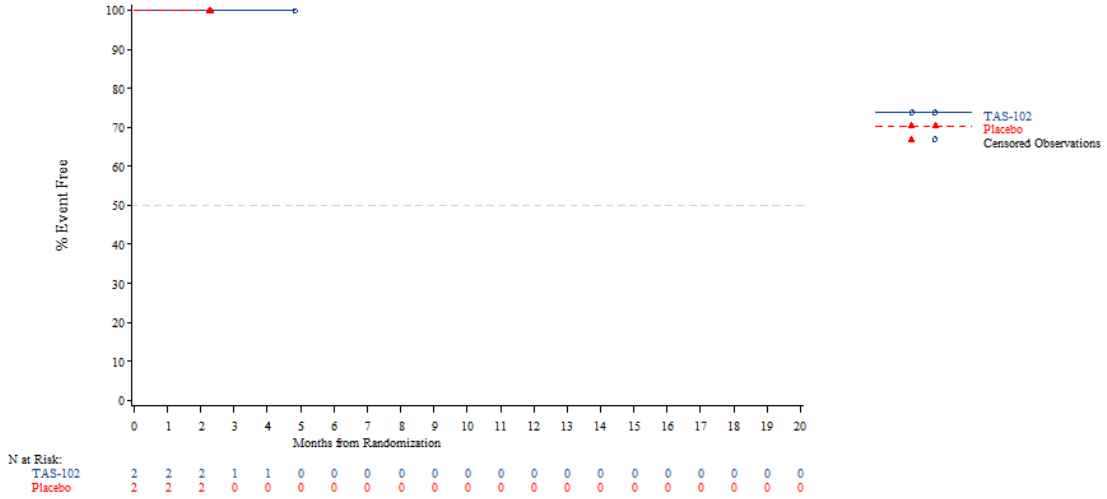


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

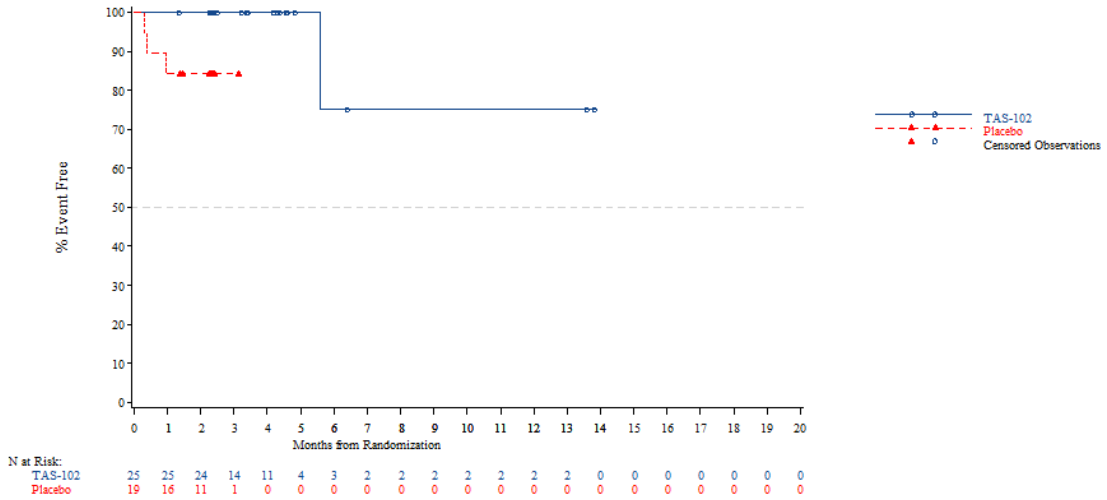
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

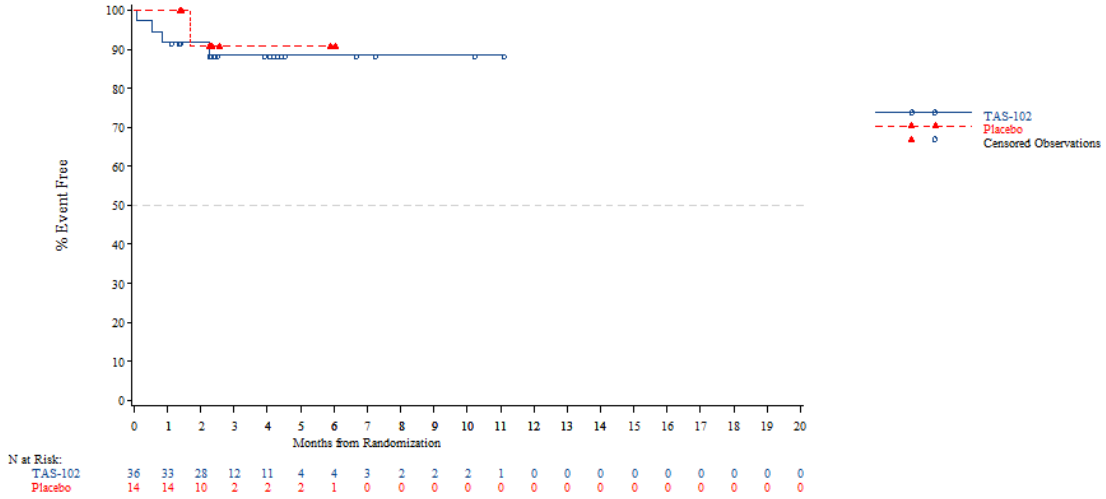


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

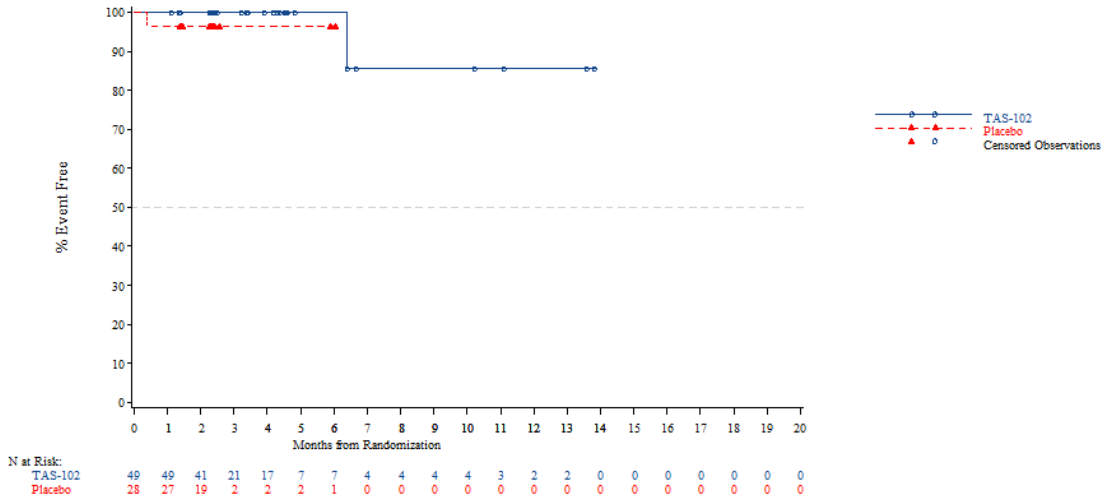
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

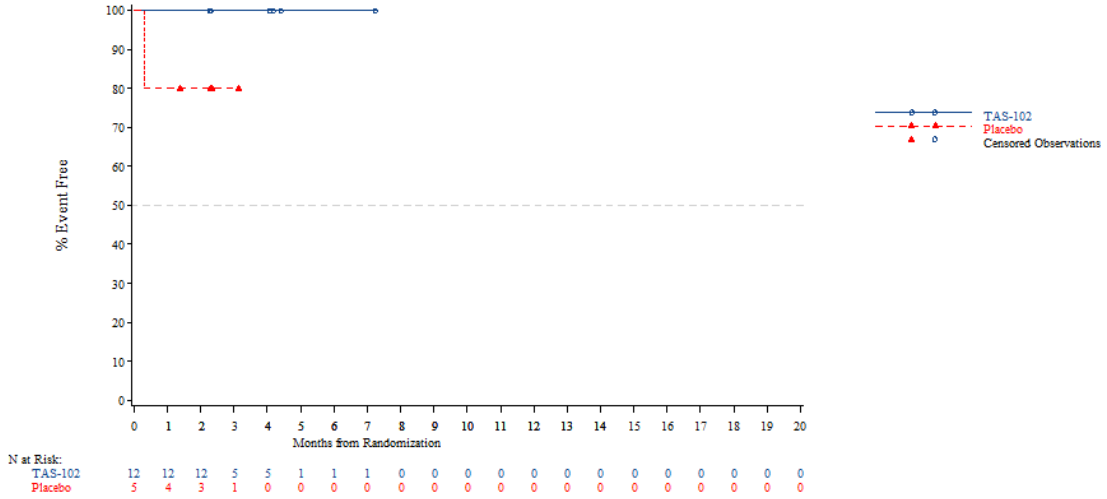


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ileus
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

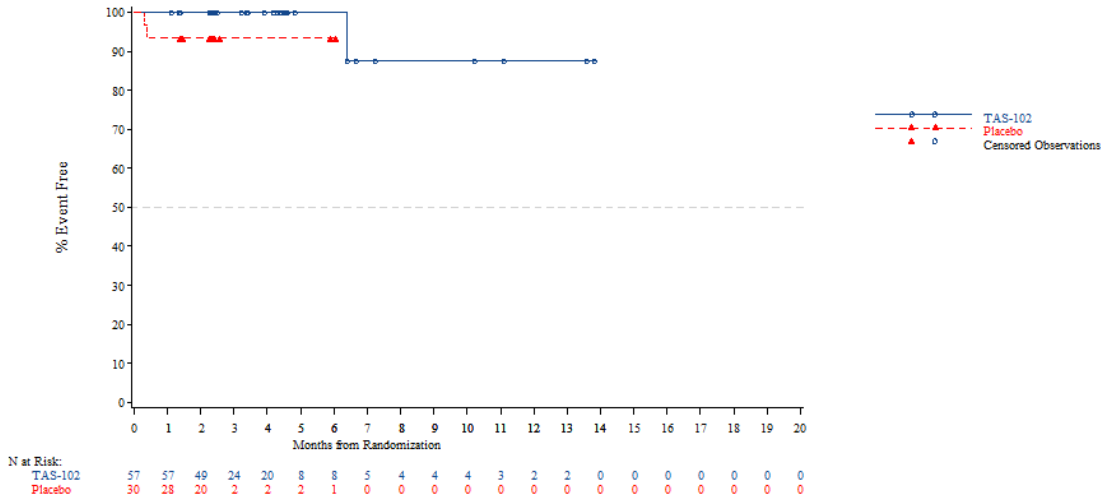
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ileus
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

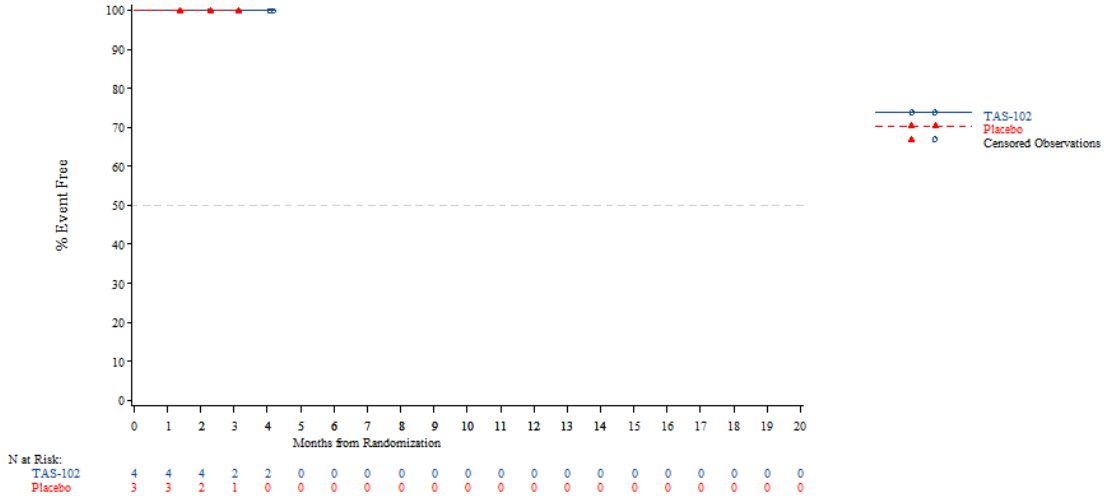


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ileus
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

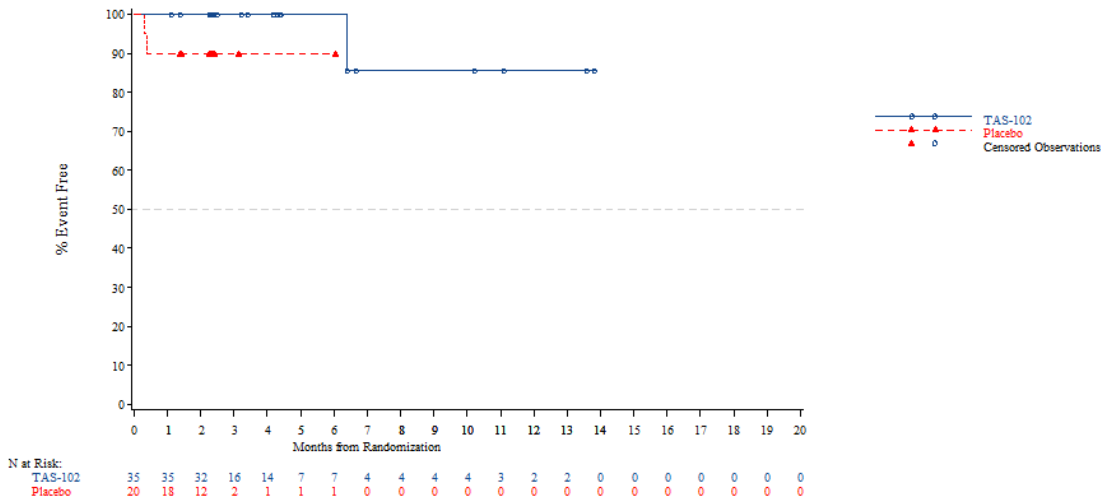
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ileus
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

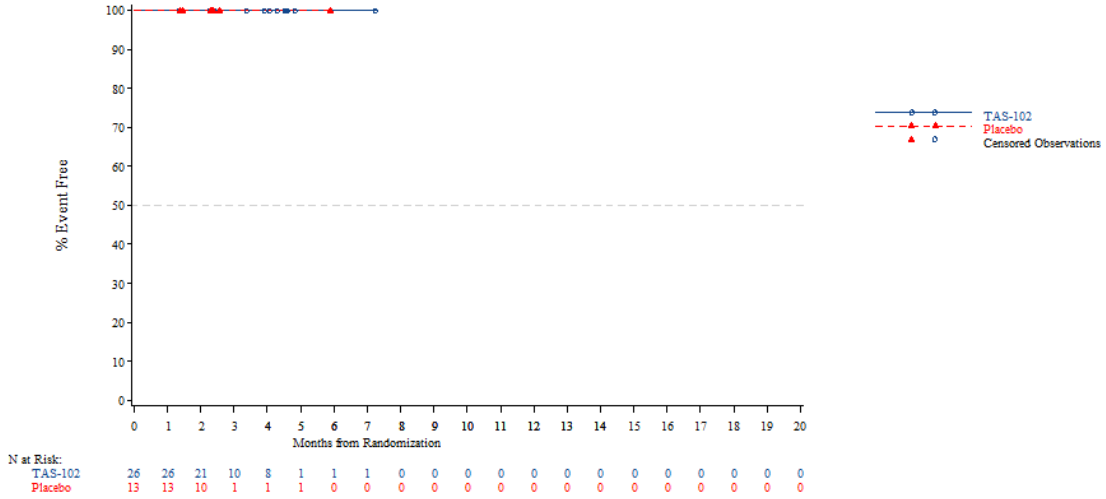


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ileus
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

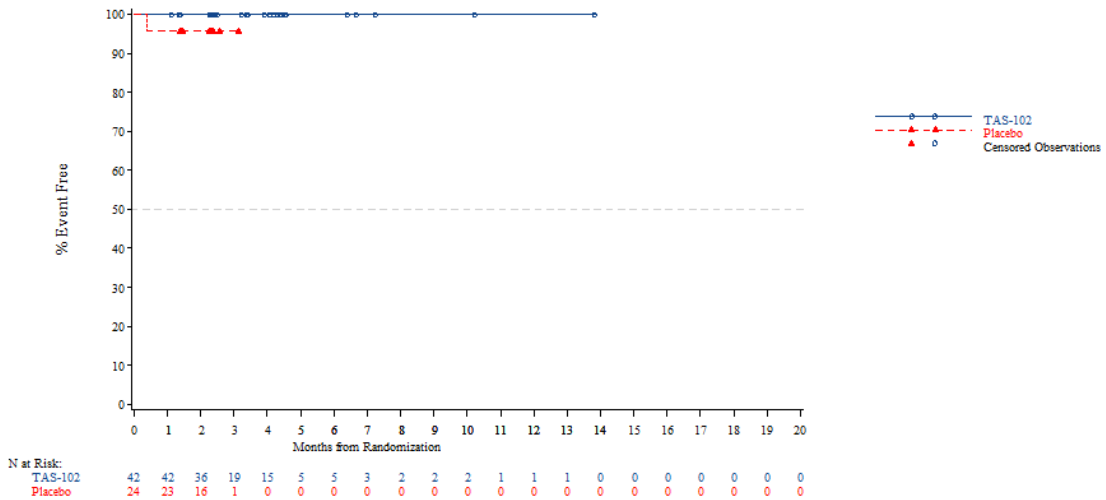
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ileus
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

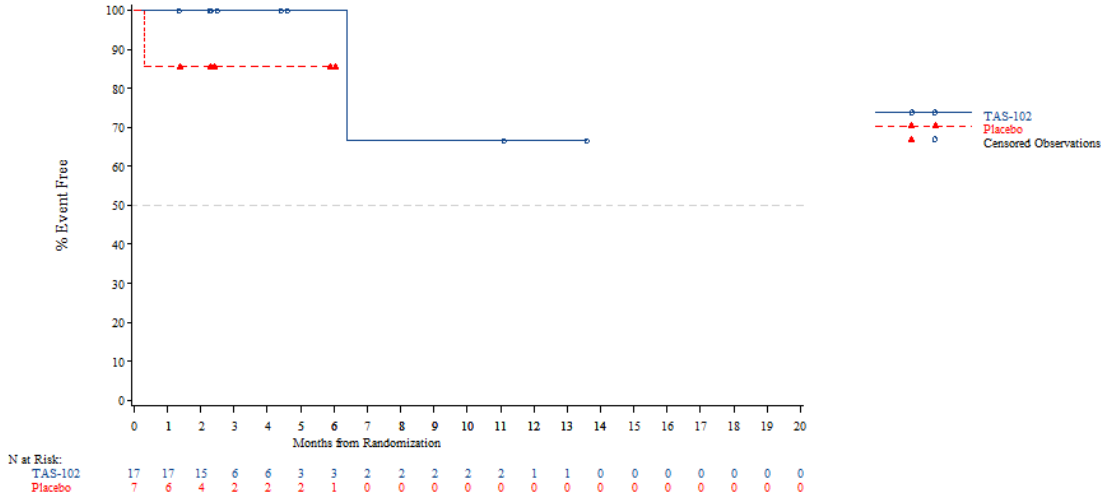


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ileus
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

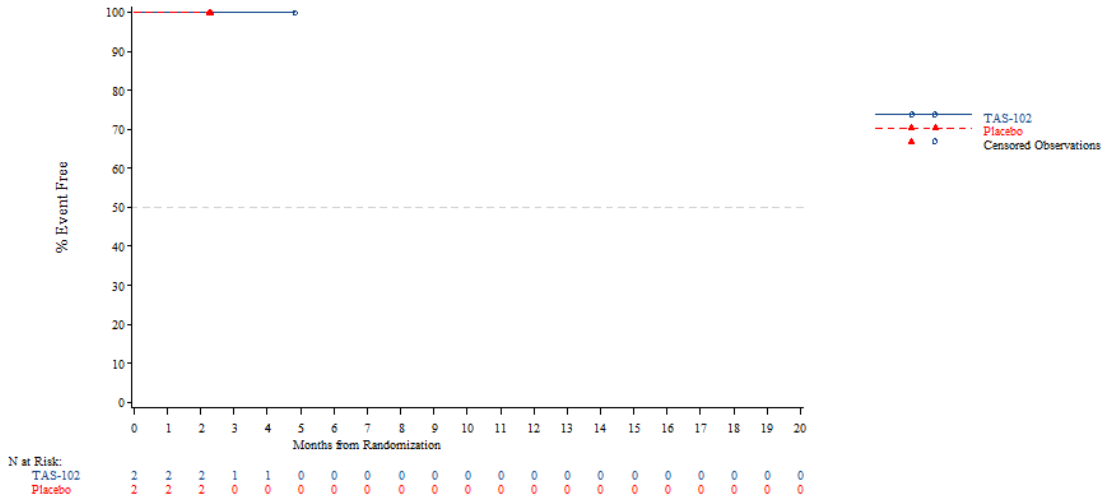
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ileus
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

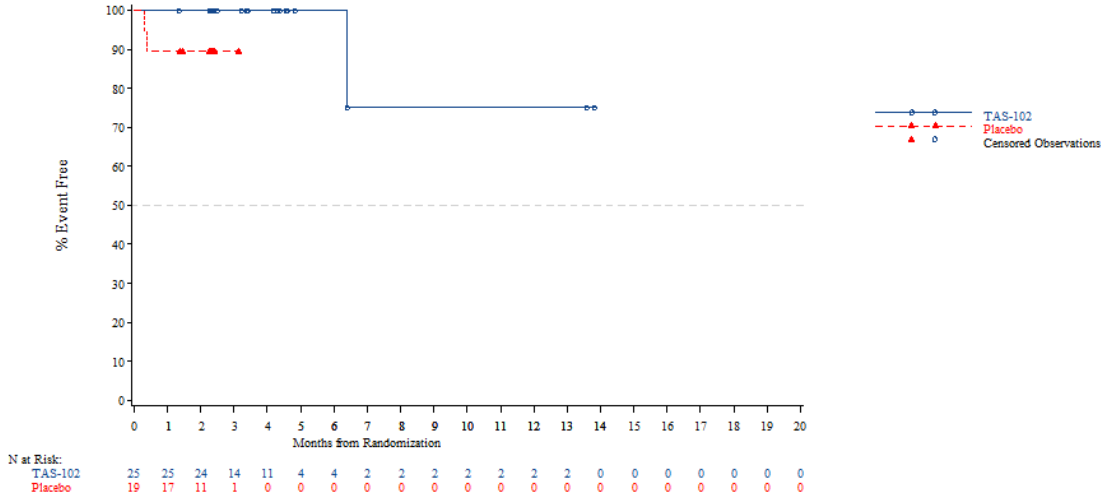


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ileus
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

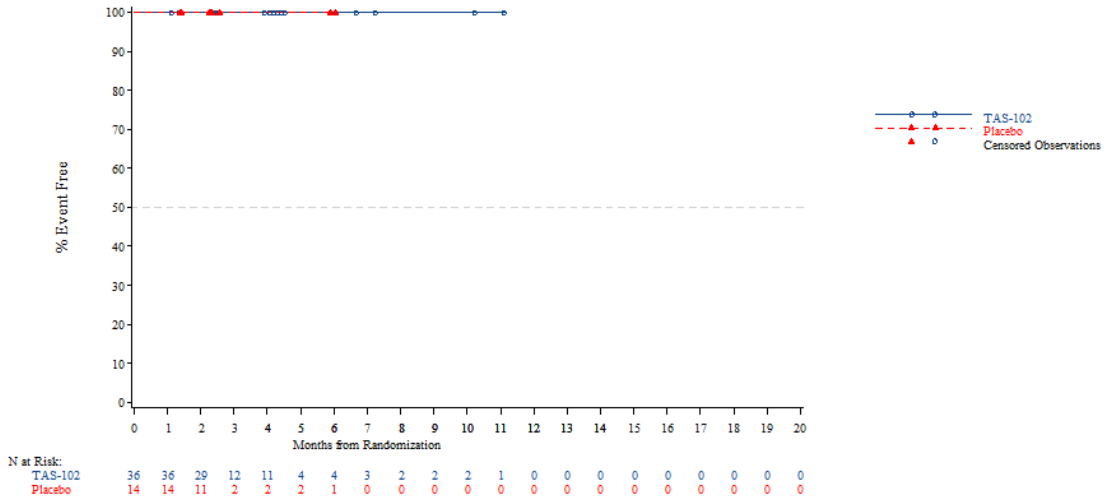
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ileus
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

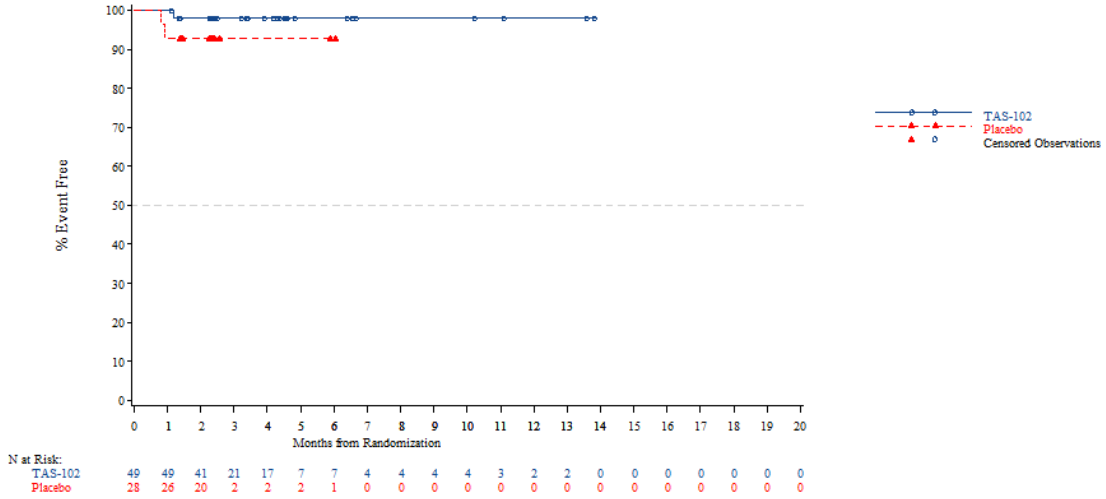


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Ileus
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

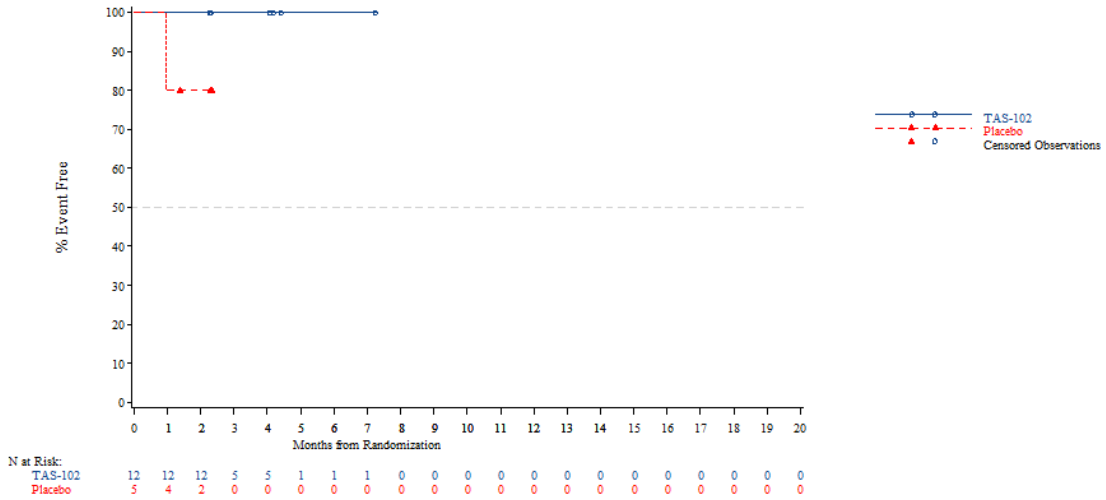
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

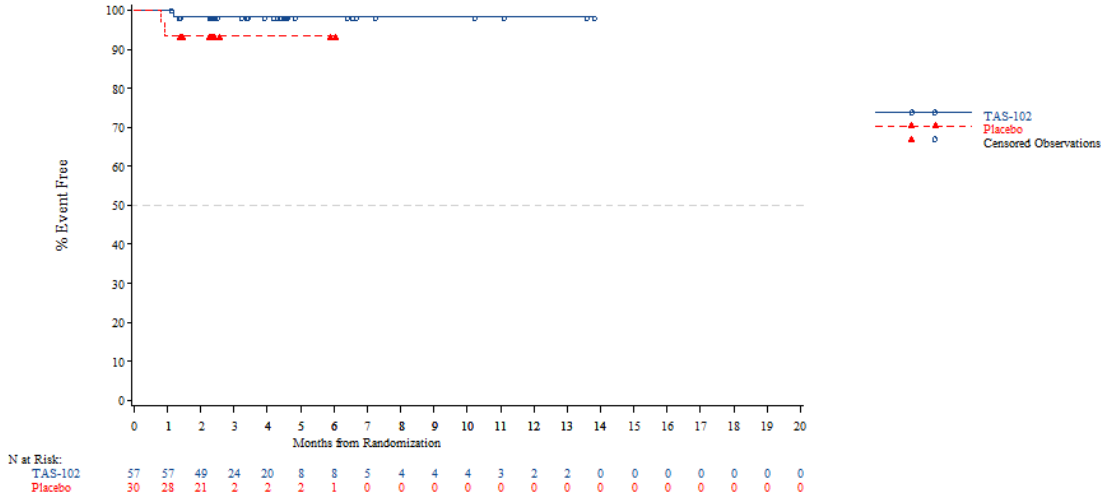


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

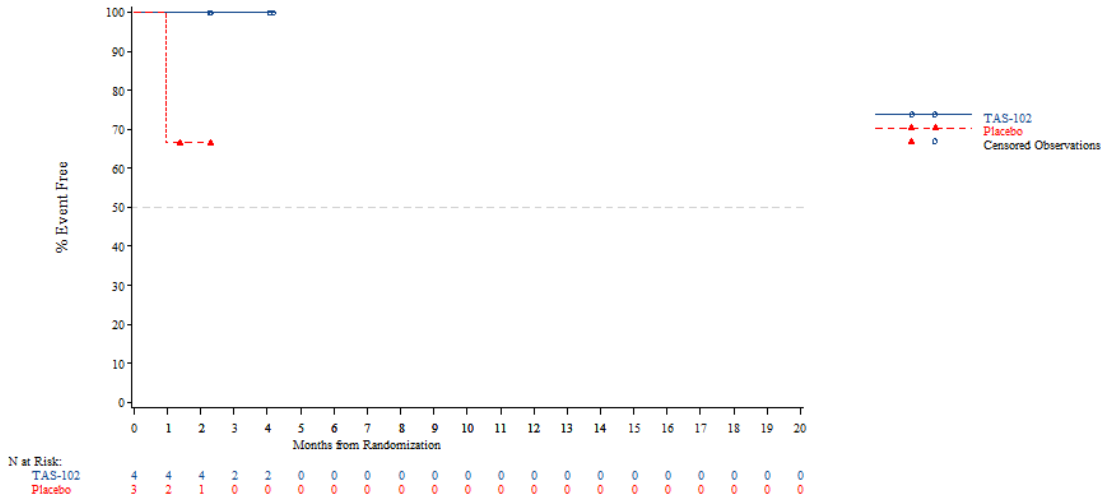
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

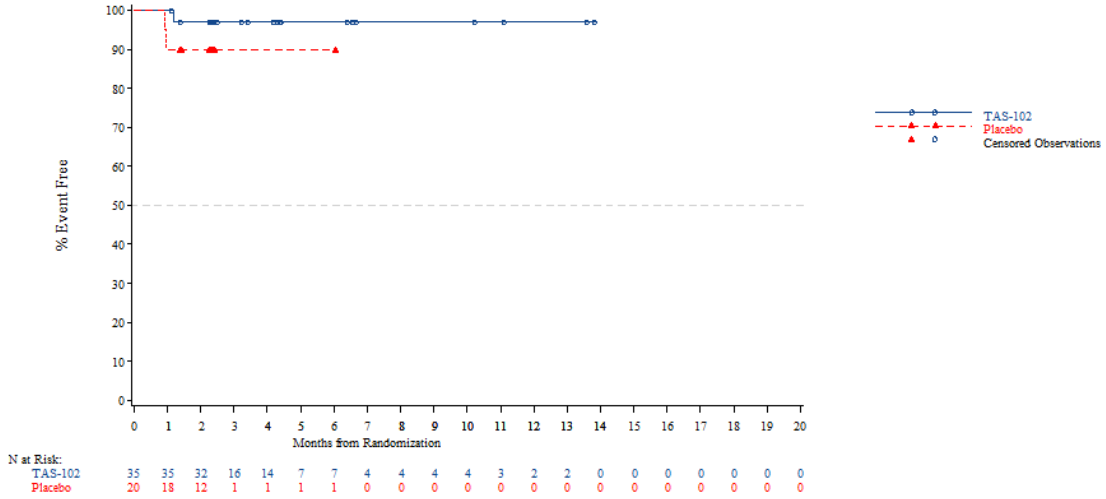


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

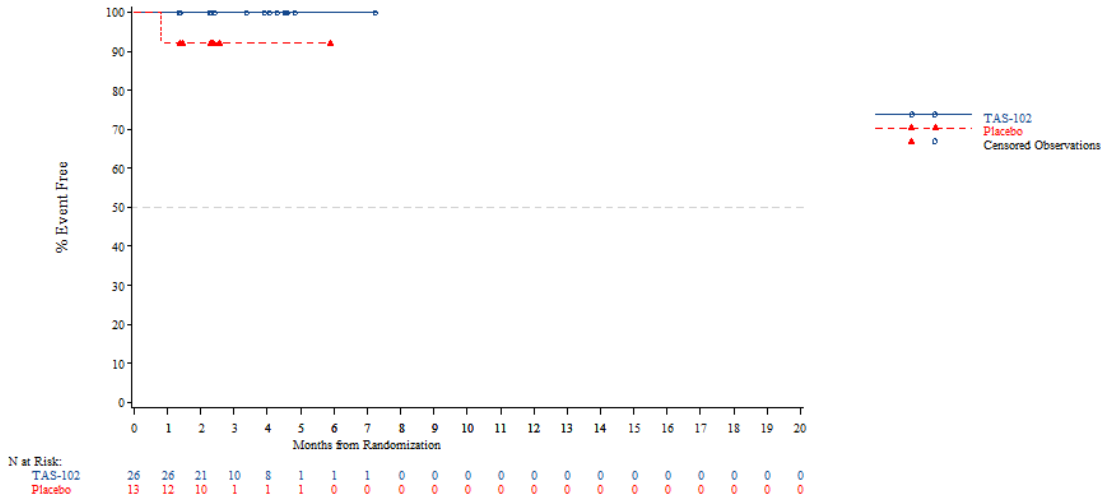
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

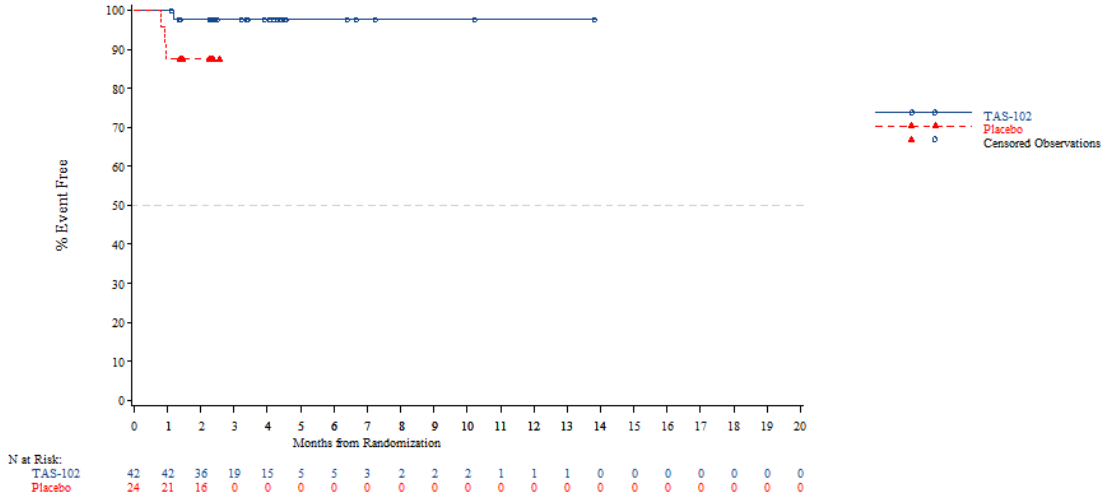


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

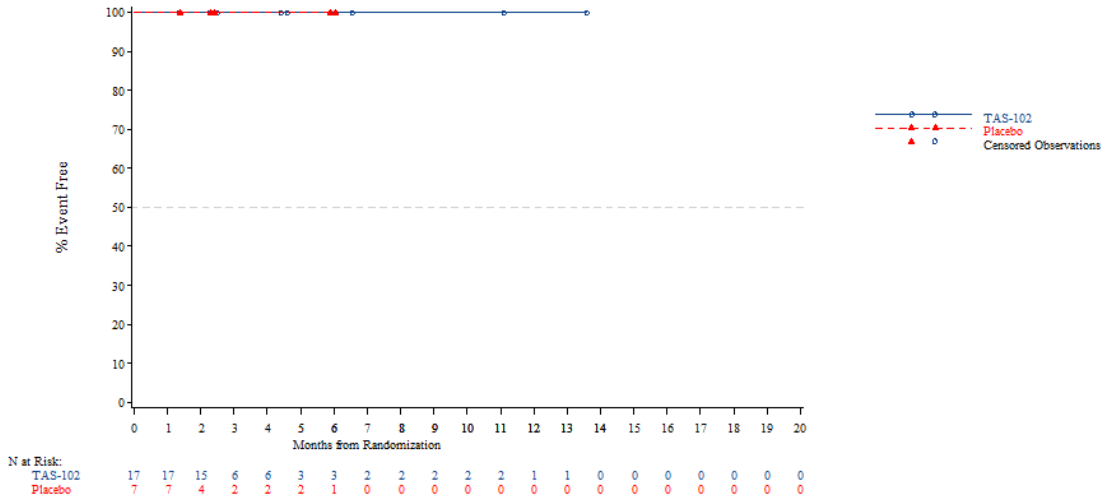
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

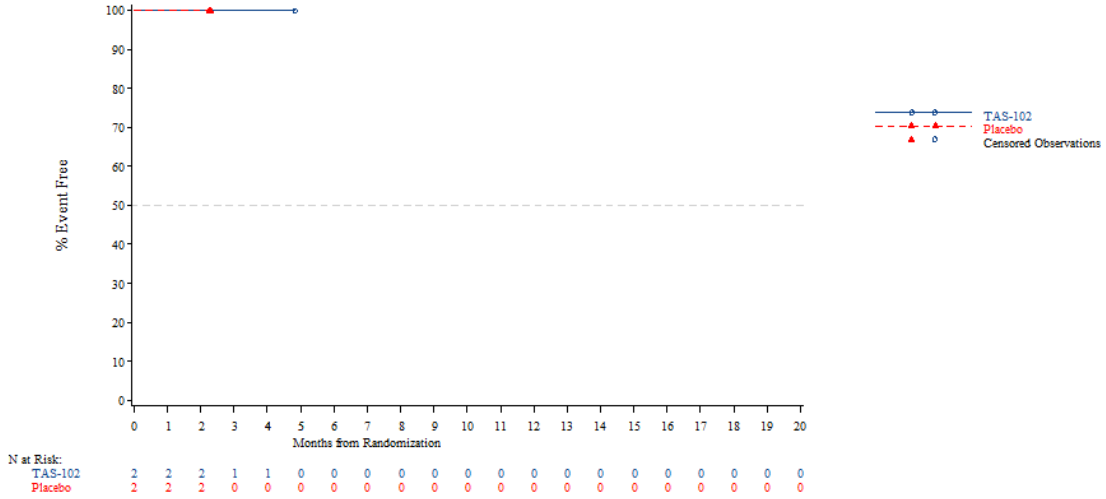


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

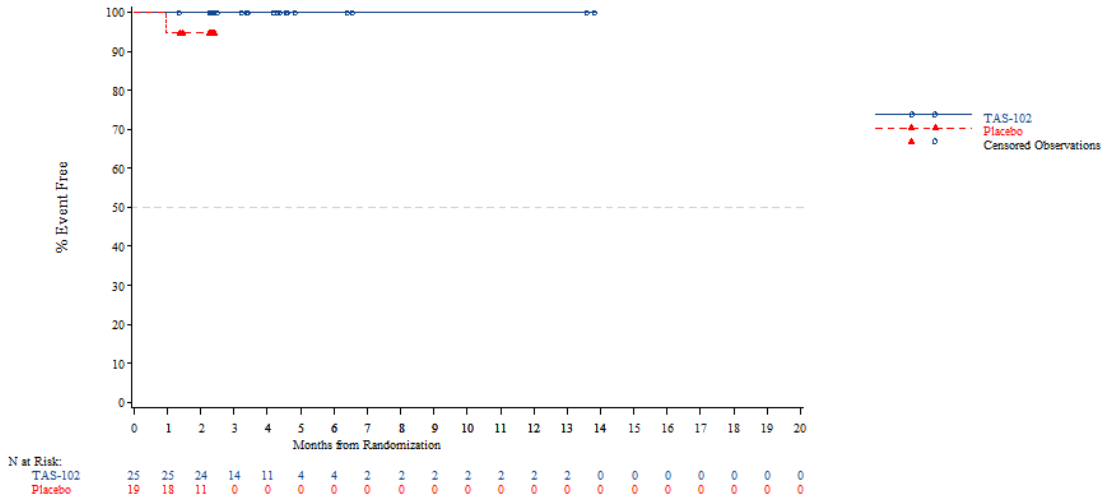
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

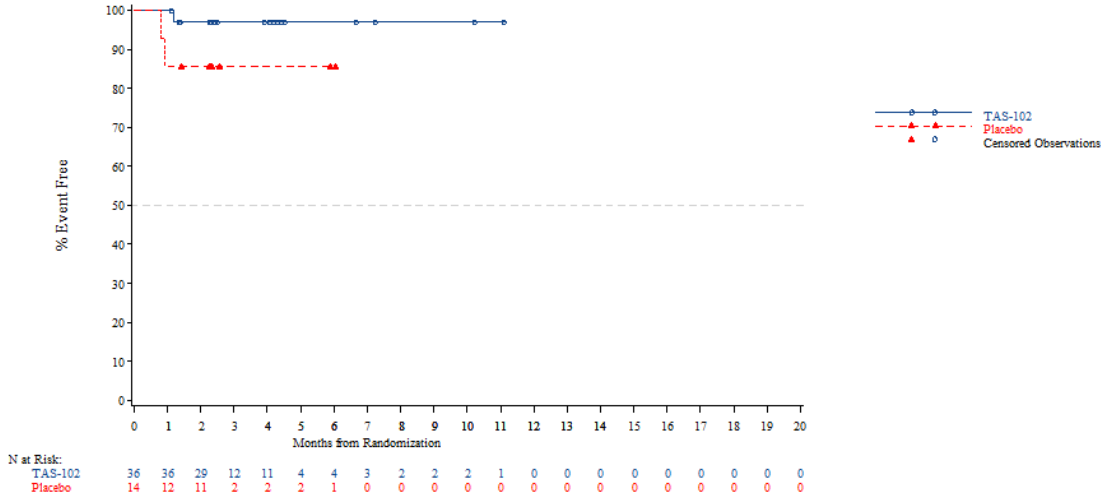


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

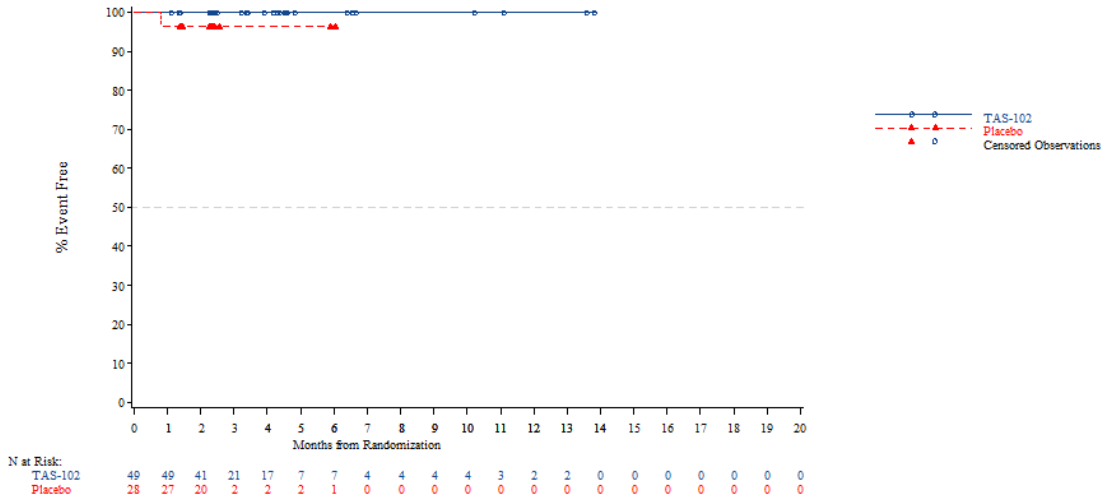
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

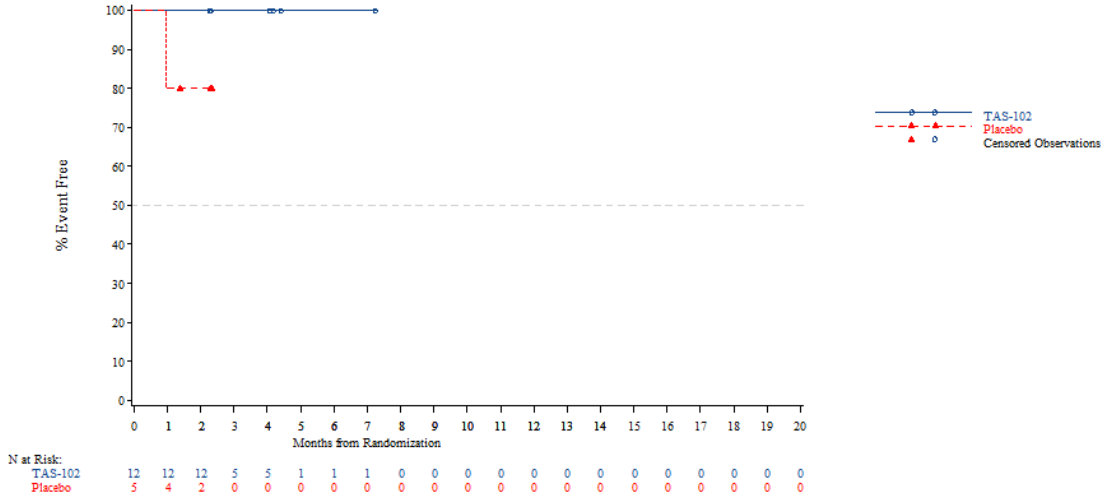


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

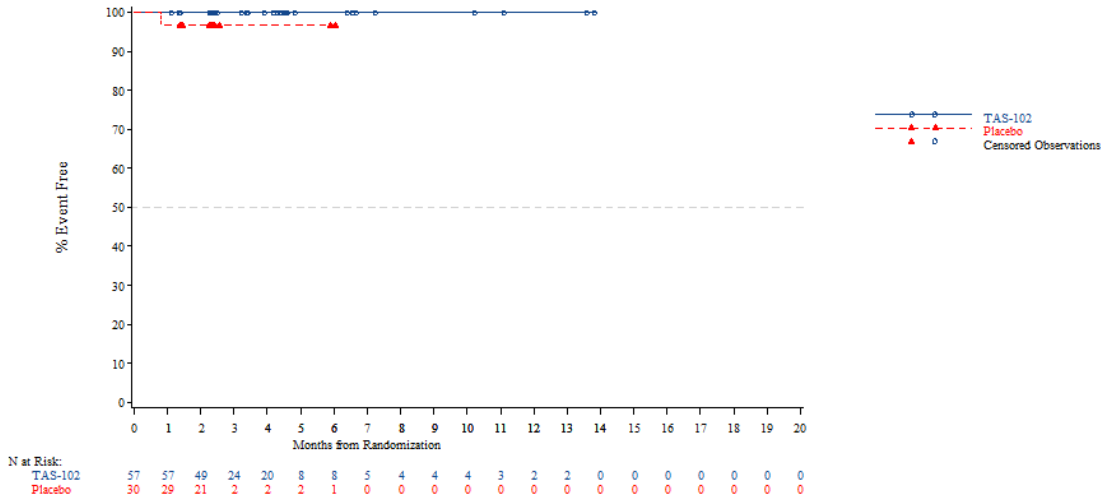
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

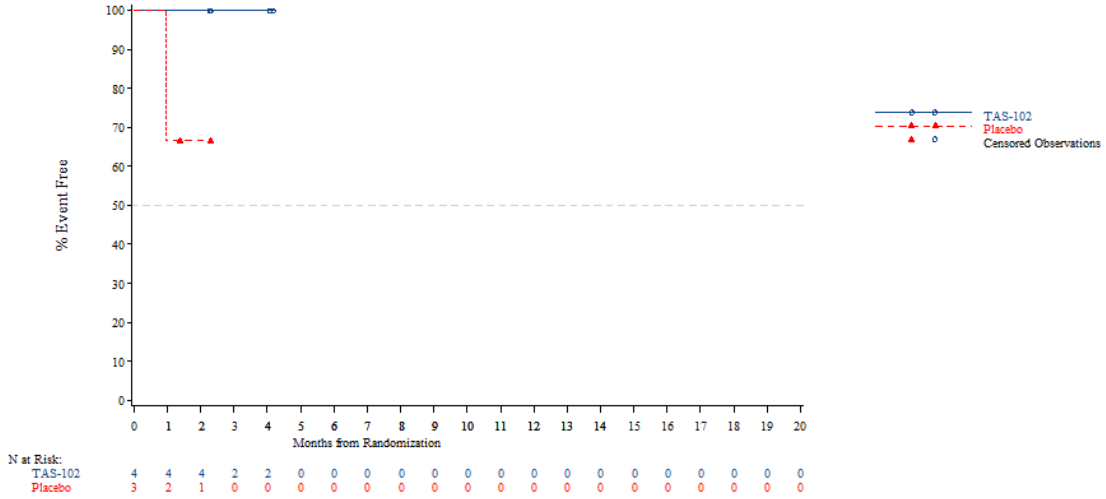


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

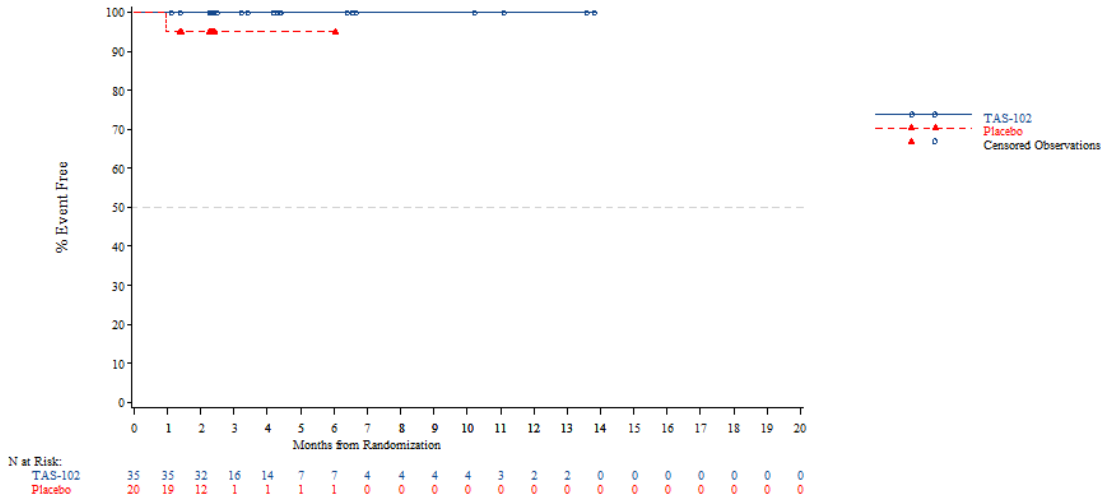
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

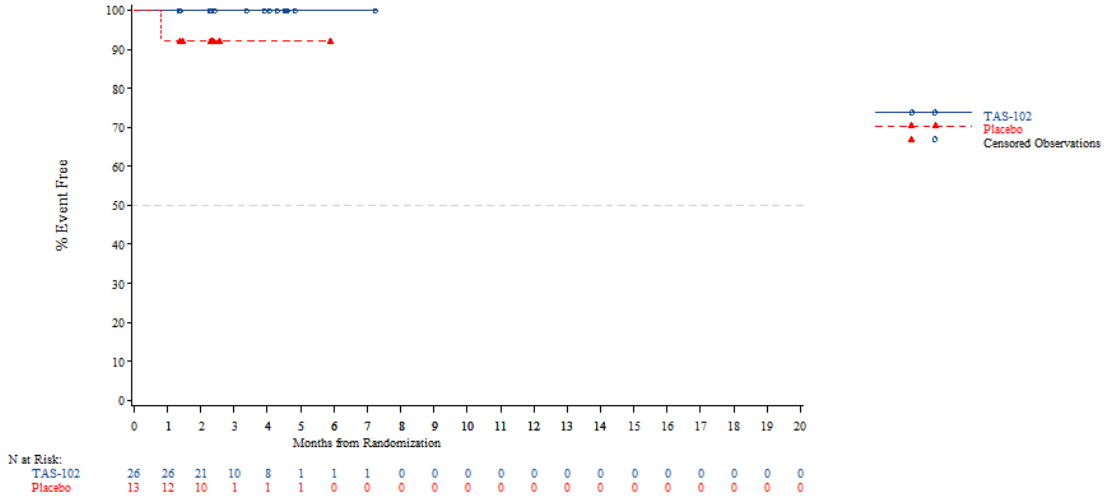


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

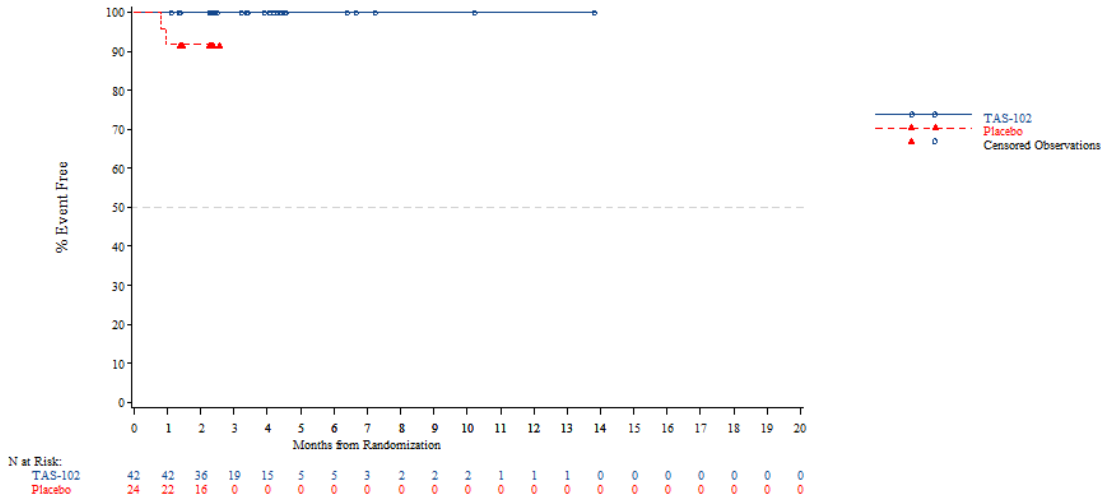
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

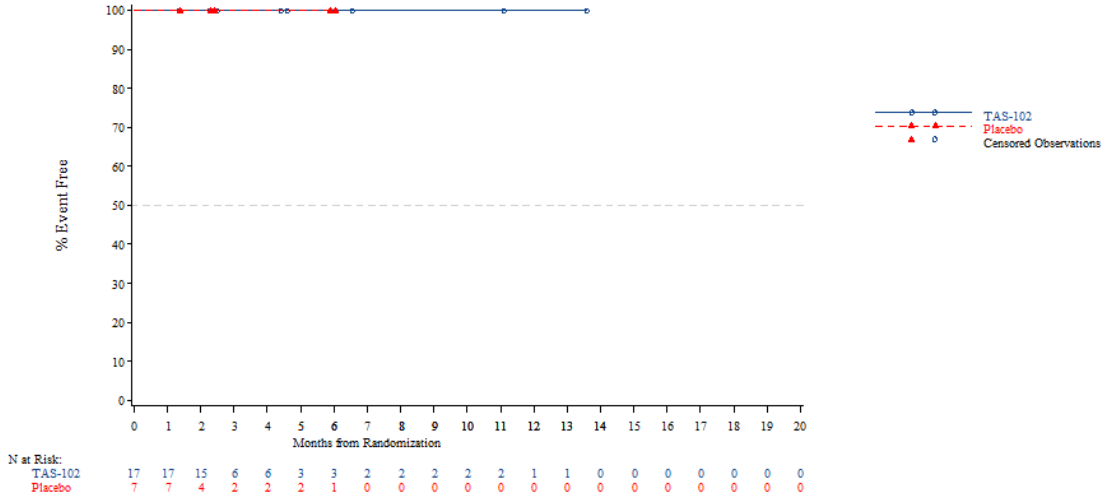


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

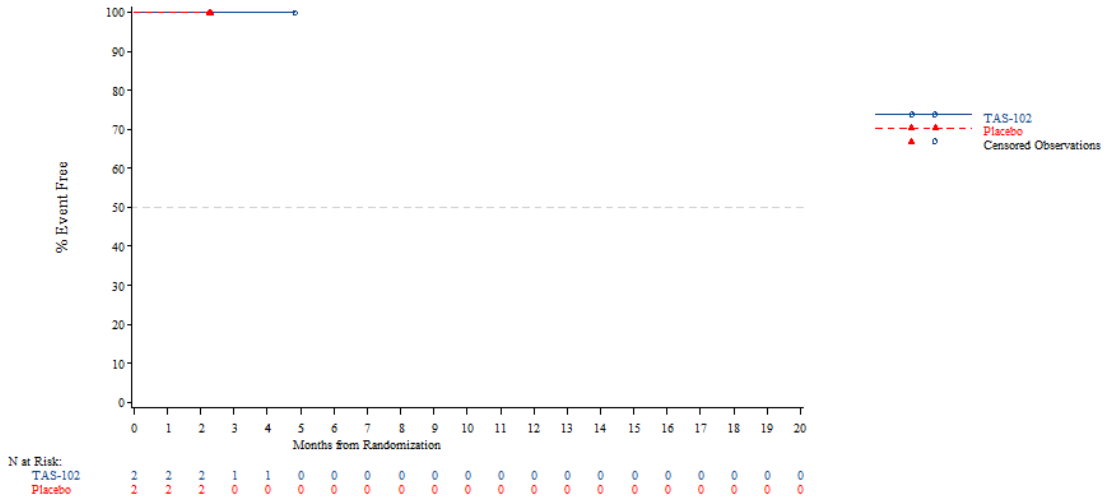
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

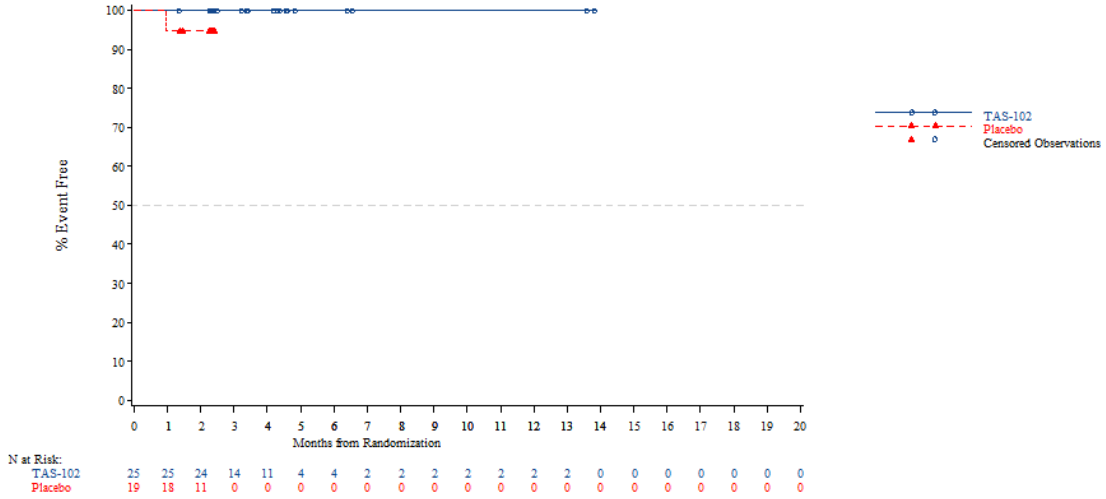


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

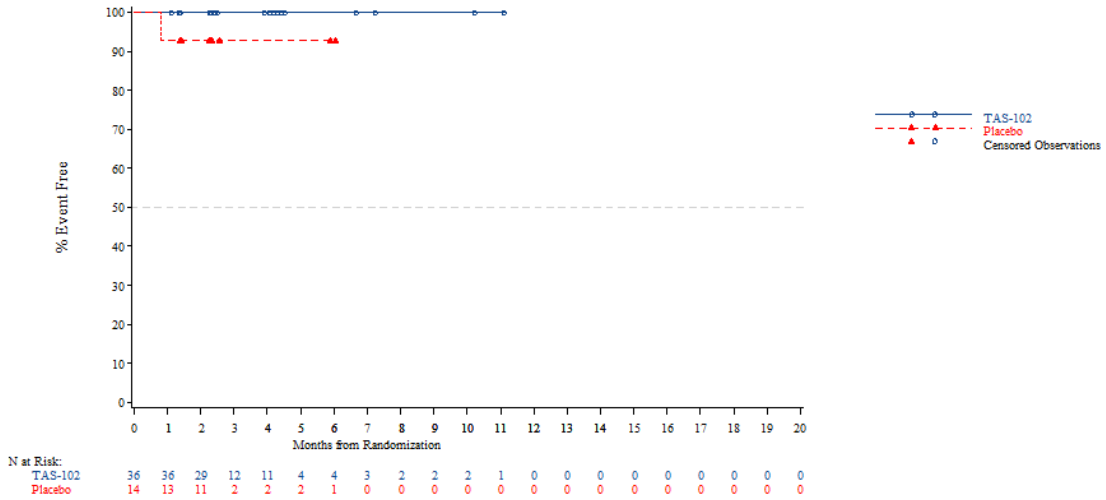
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

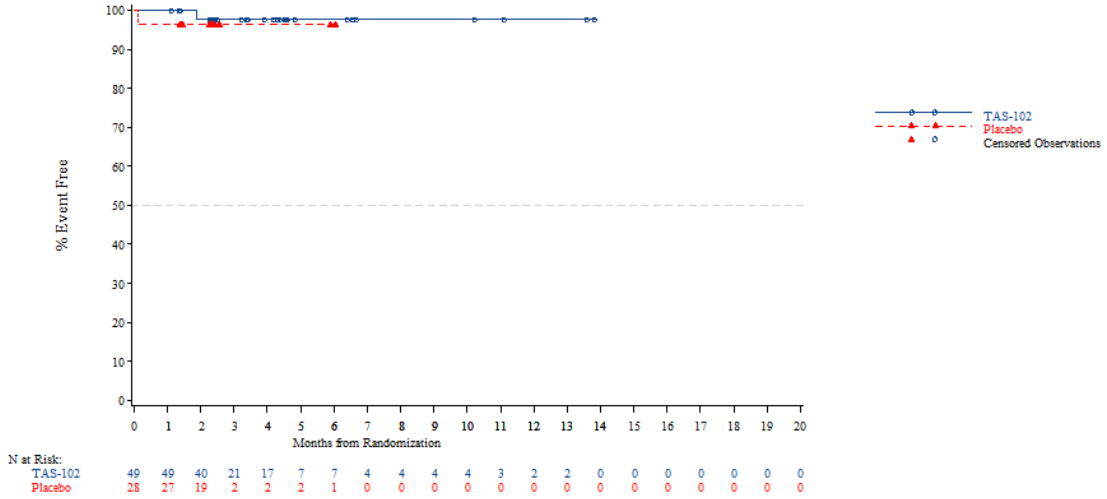


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

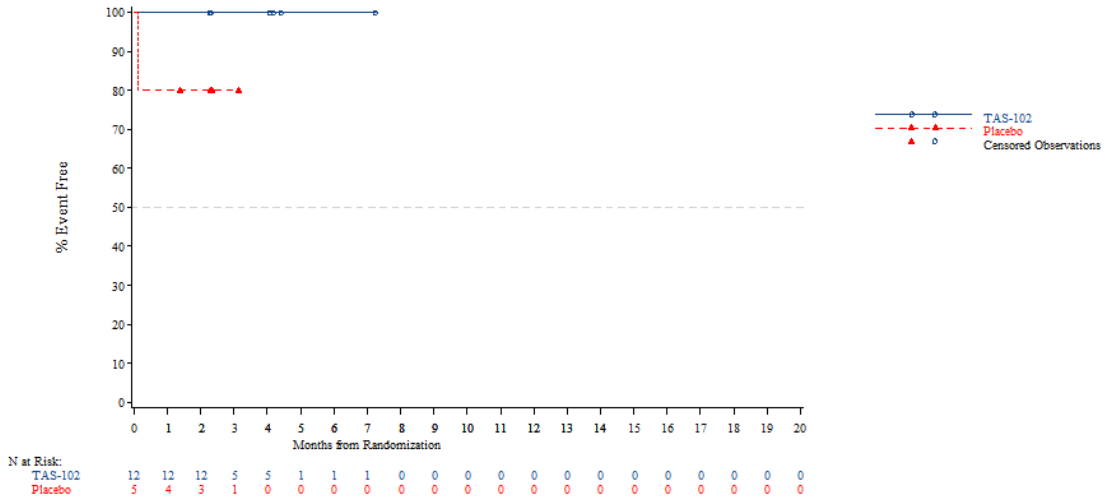
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

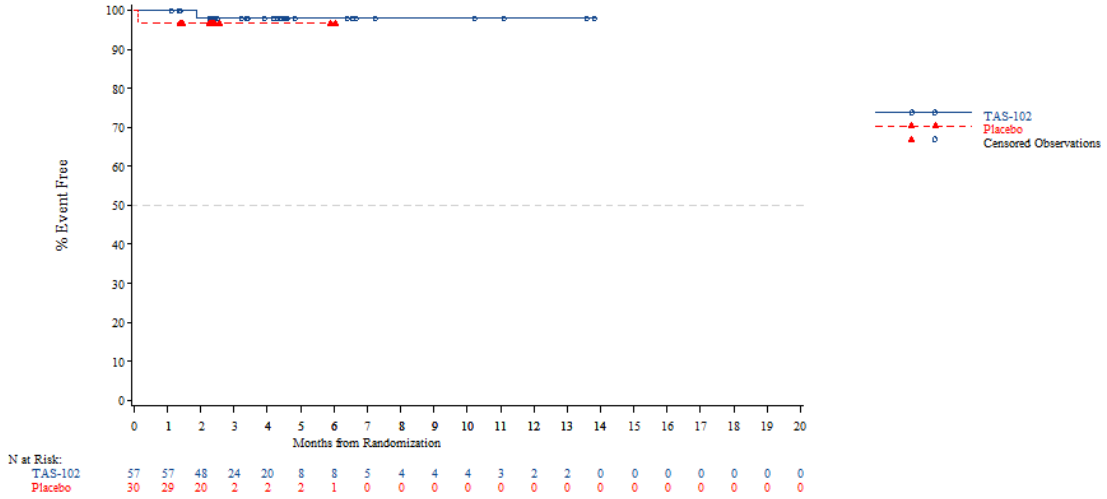


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

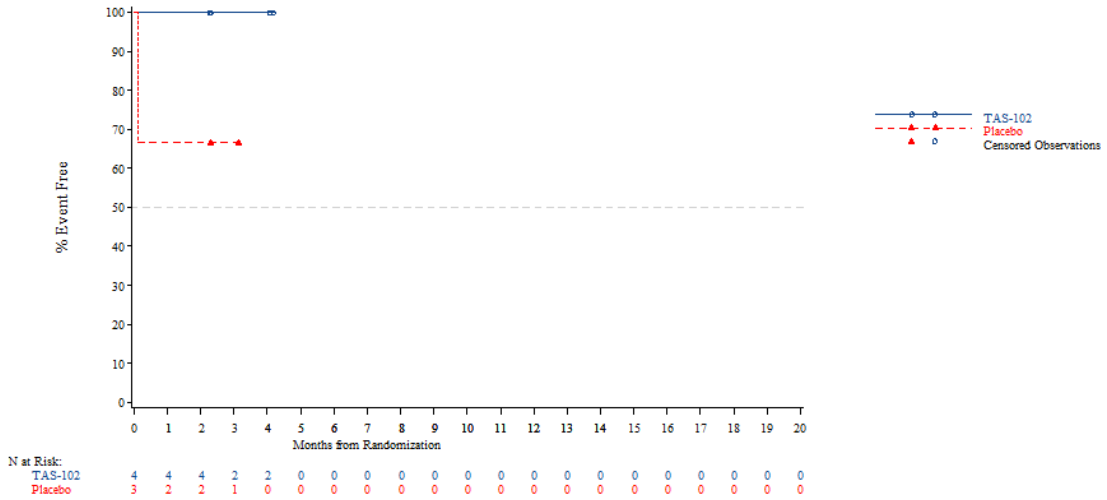
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

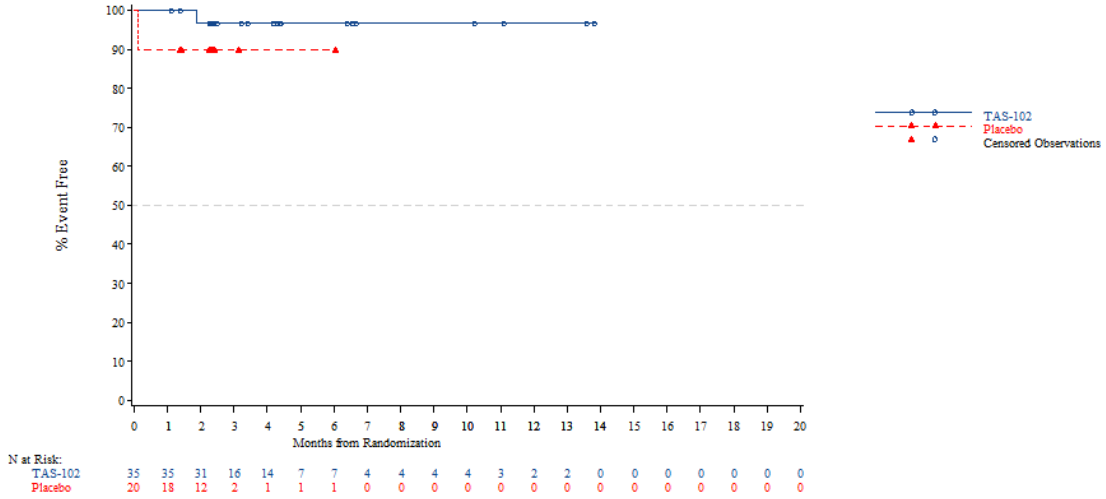


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

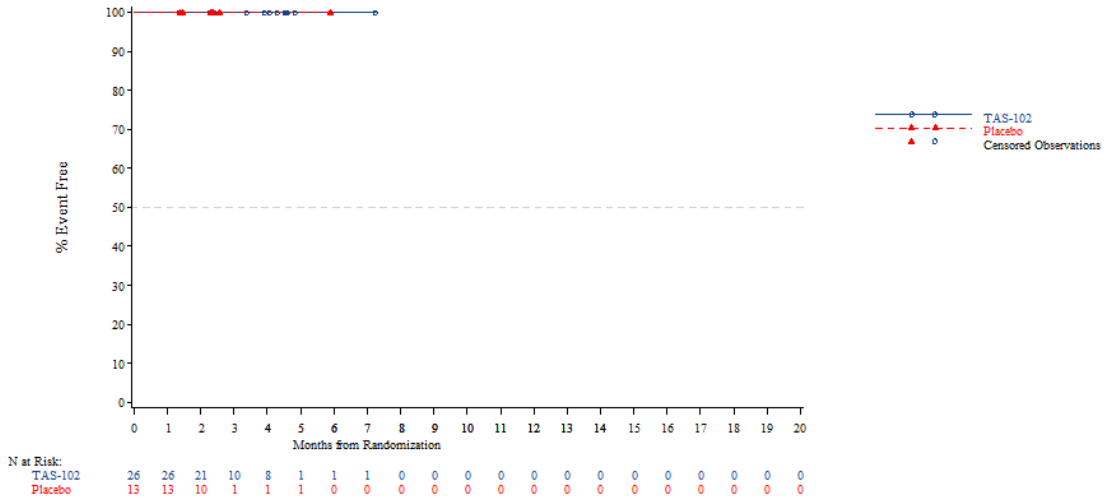
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

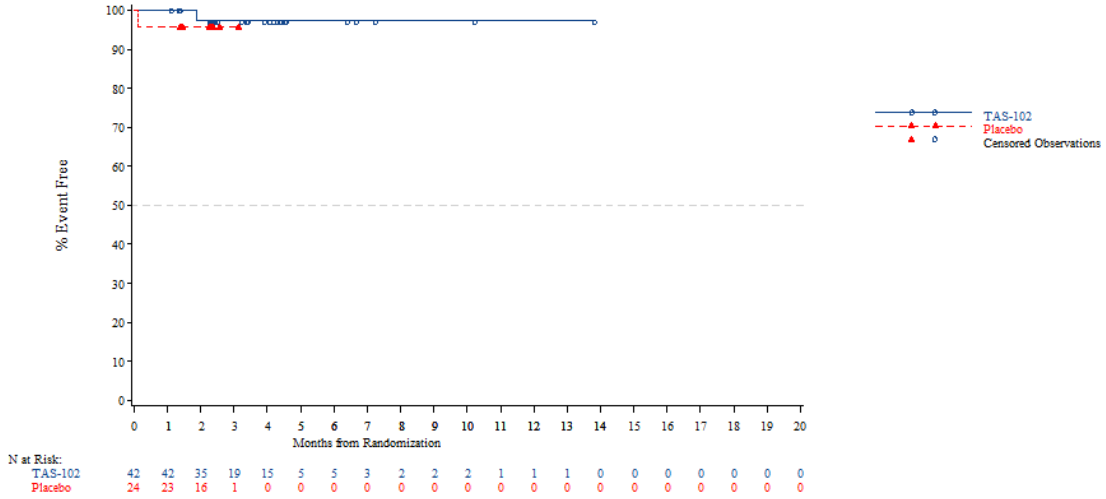


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

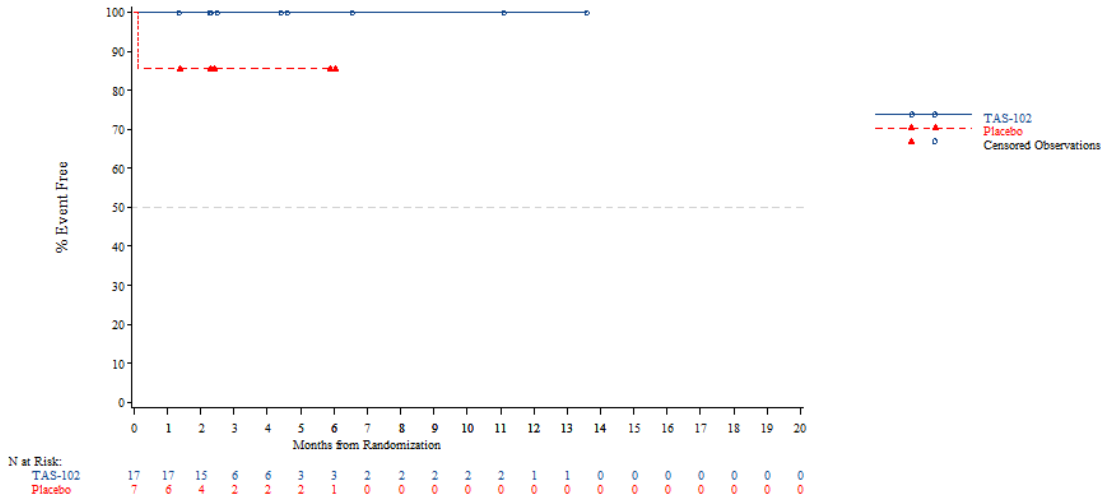
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

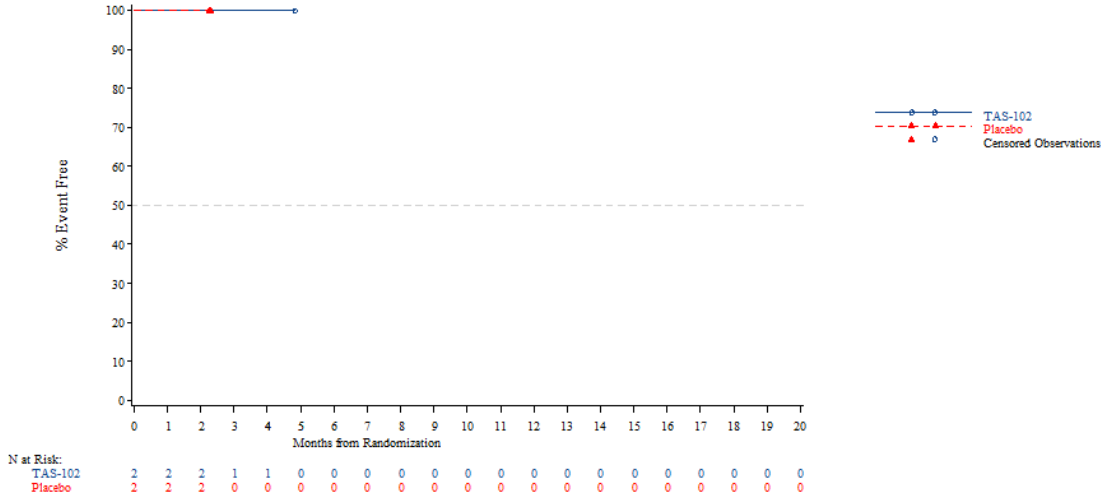


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

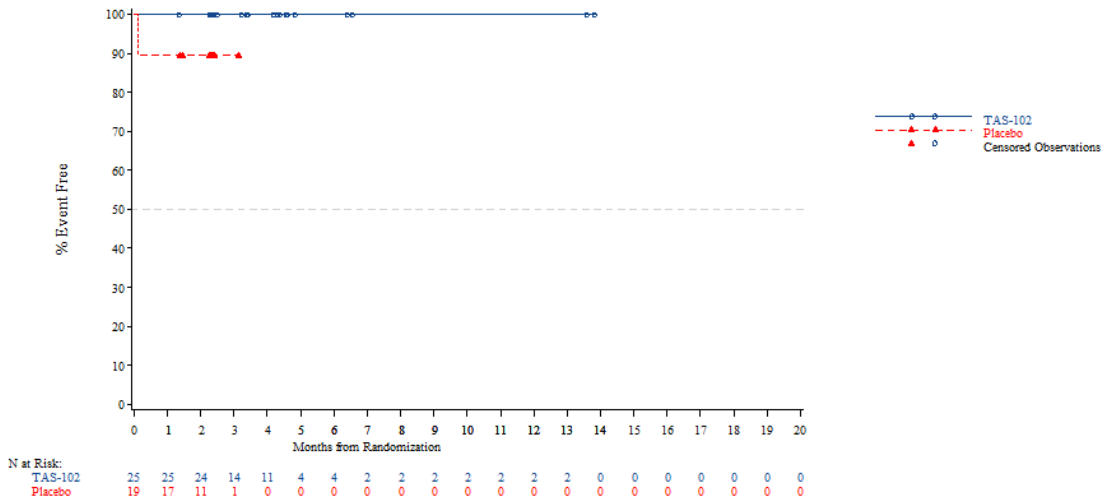
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

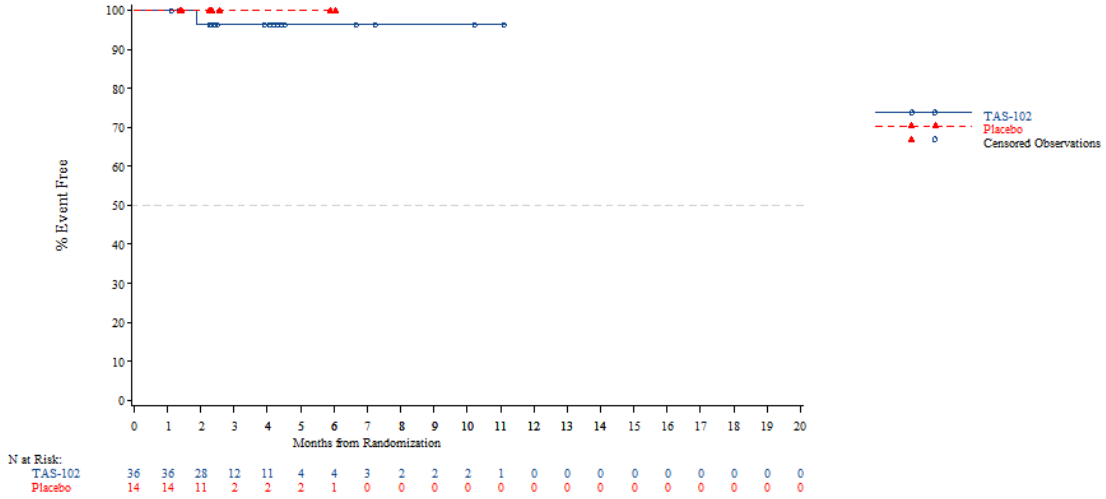


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

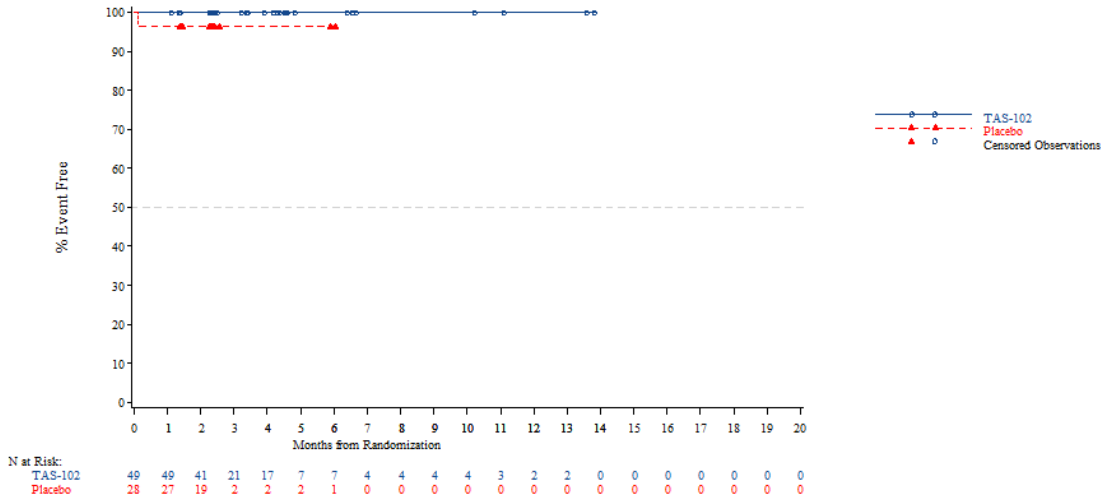
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

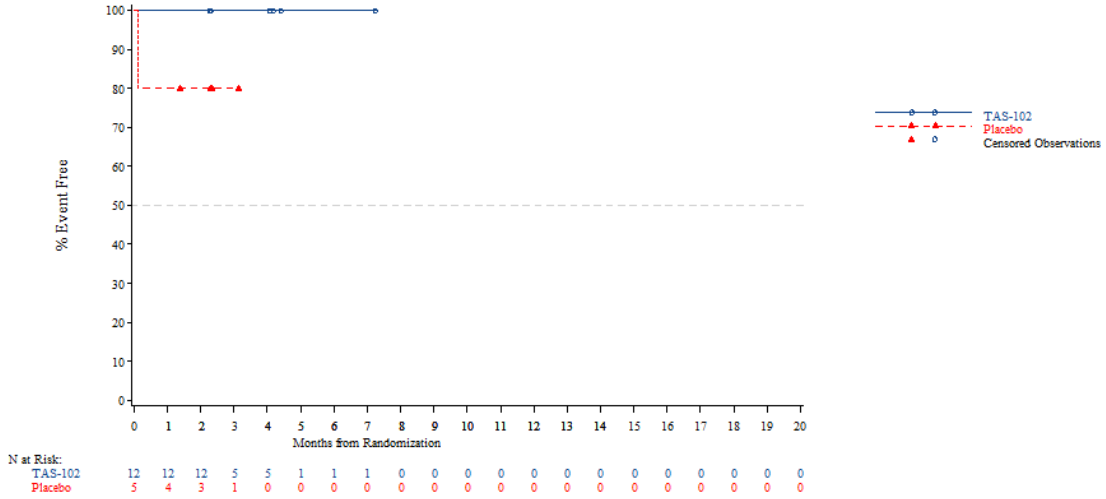


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

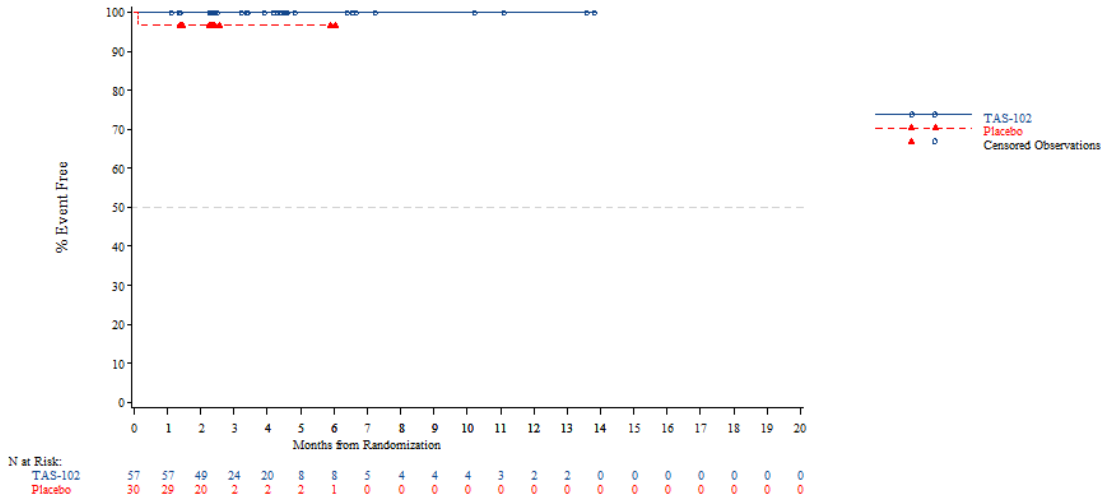
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

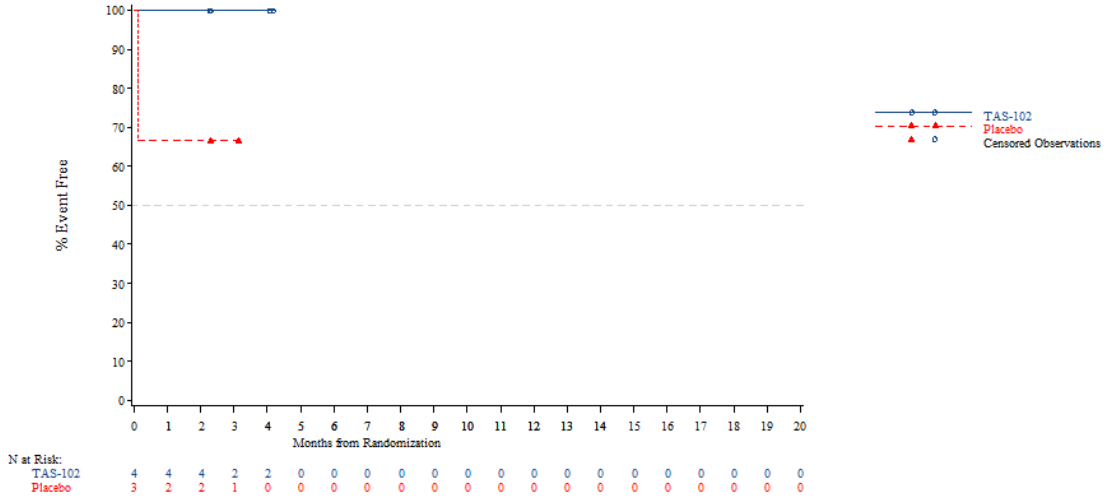


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

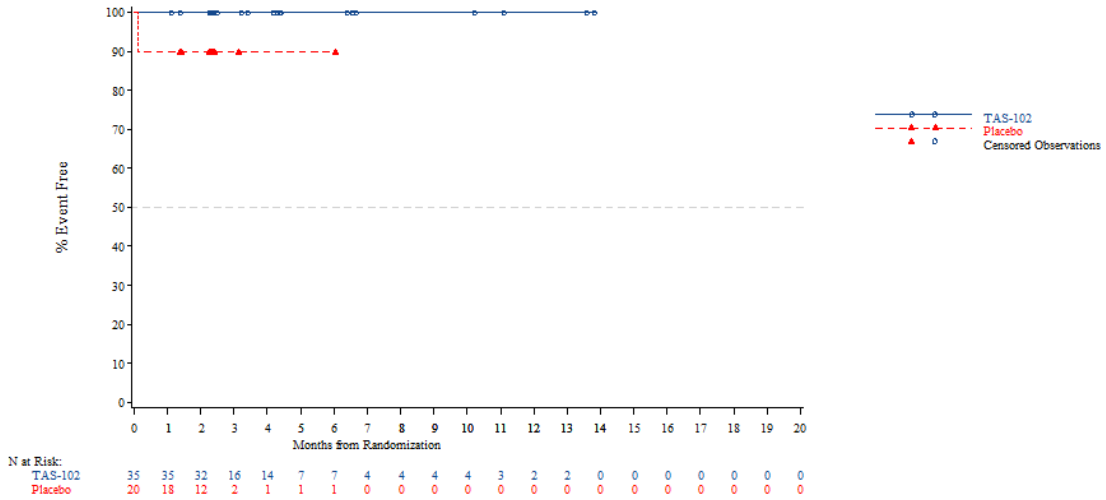
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

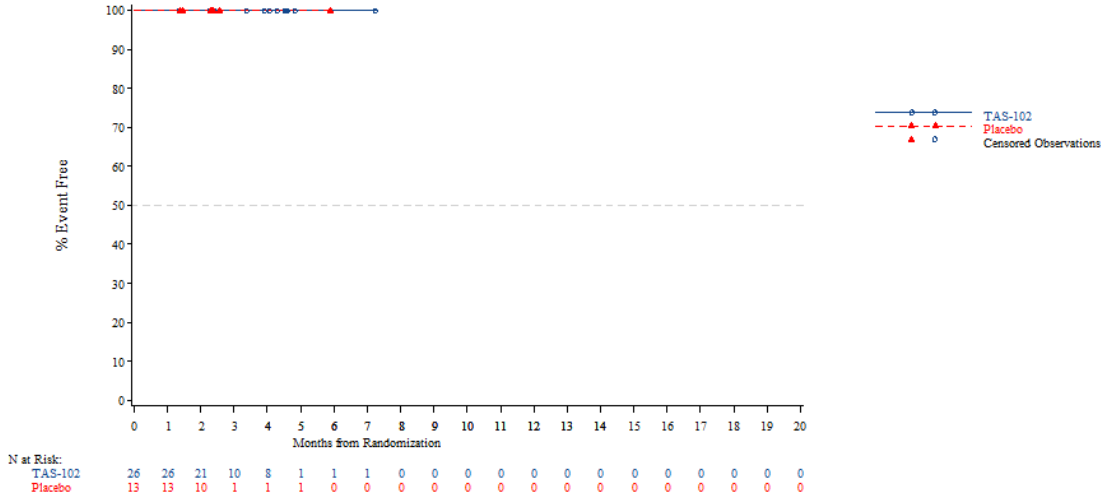


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

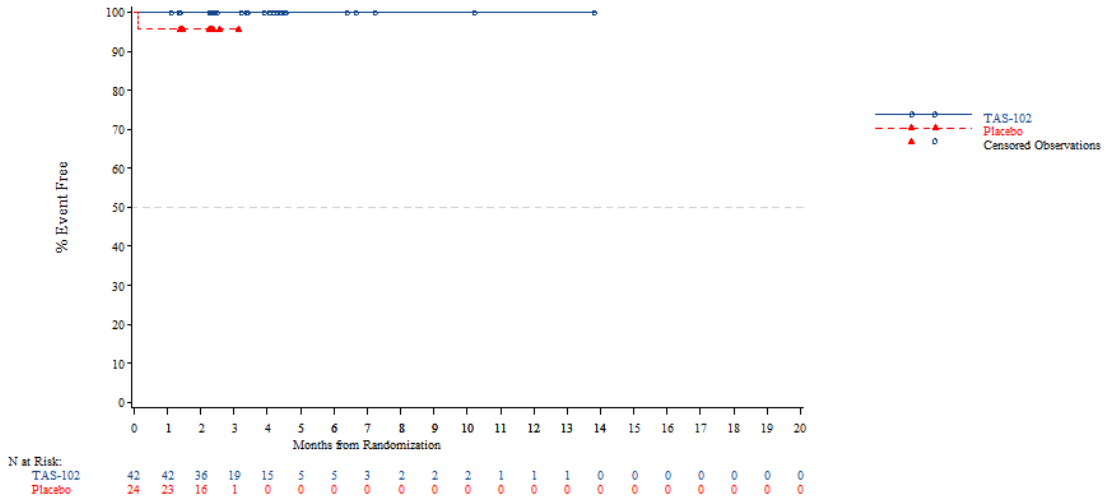
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

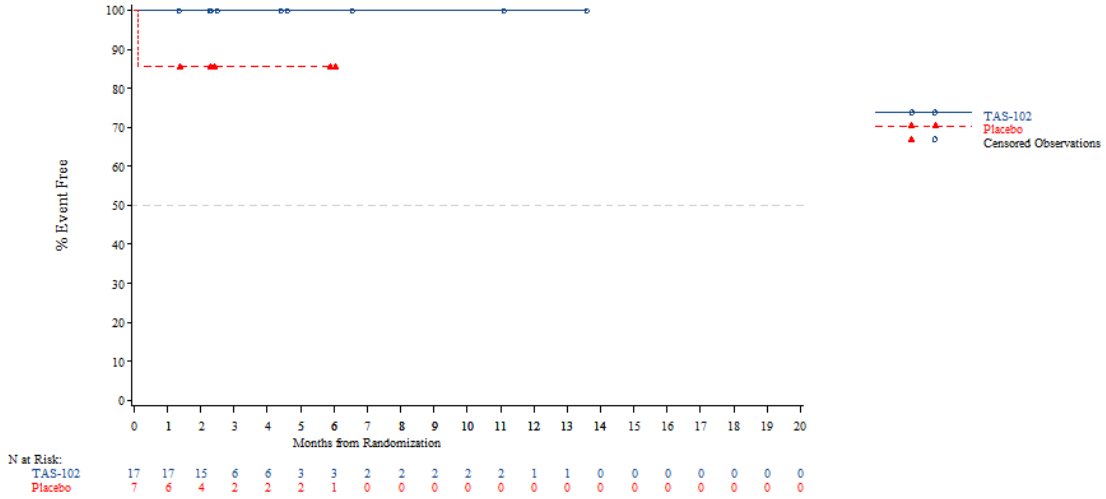


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

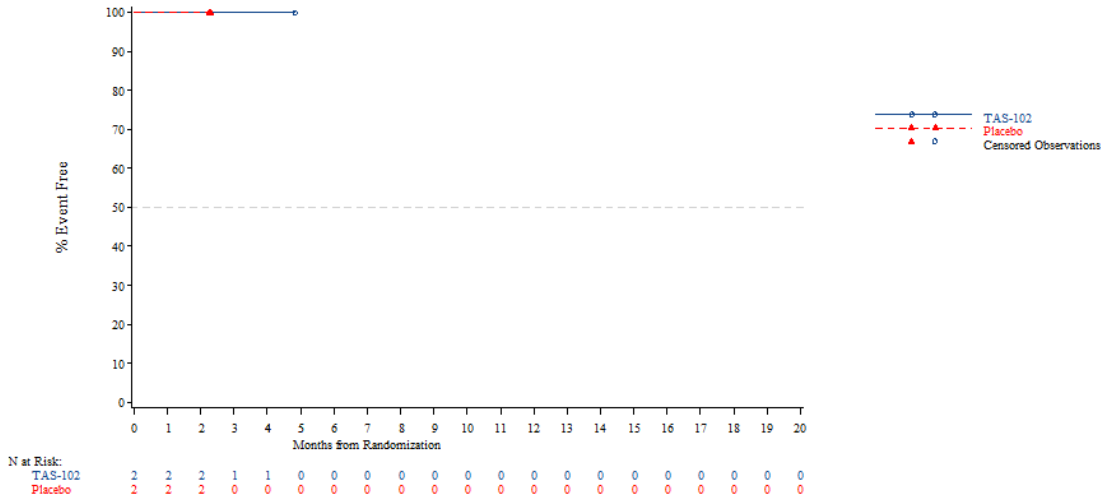
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

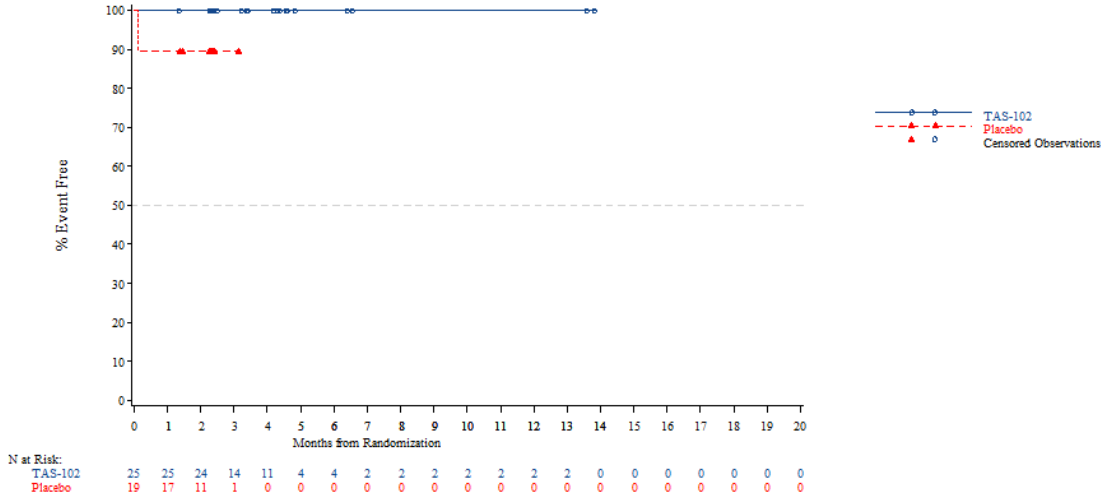


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

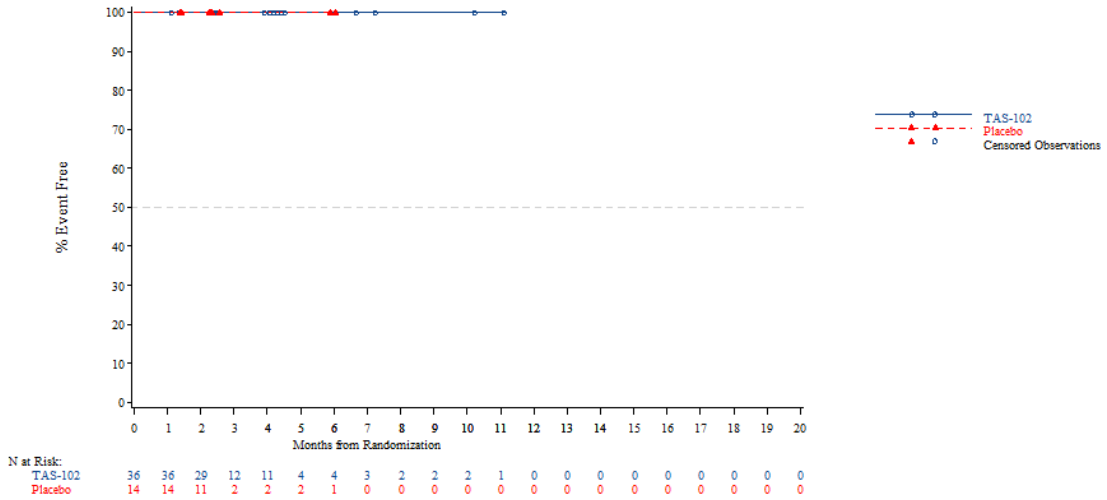
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

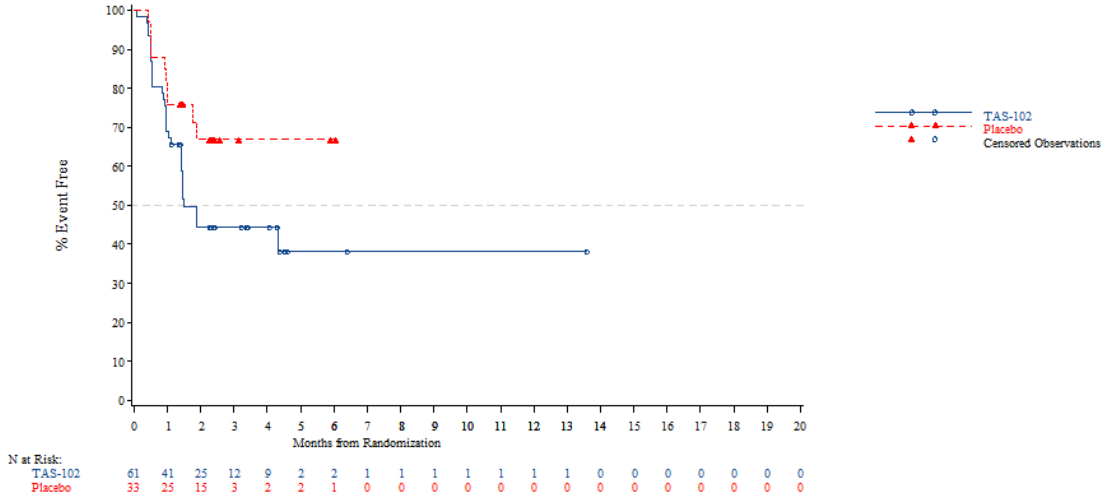


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

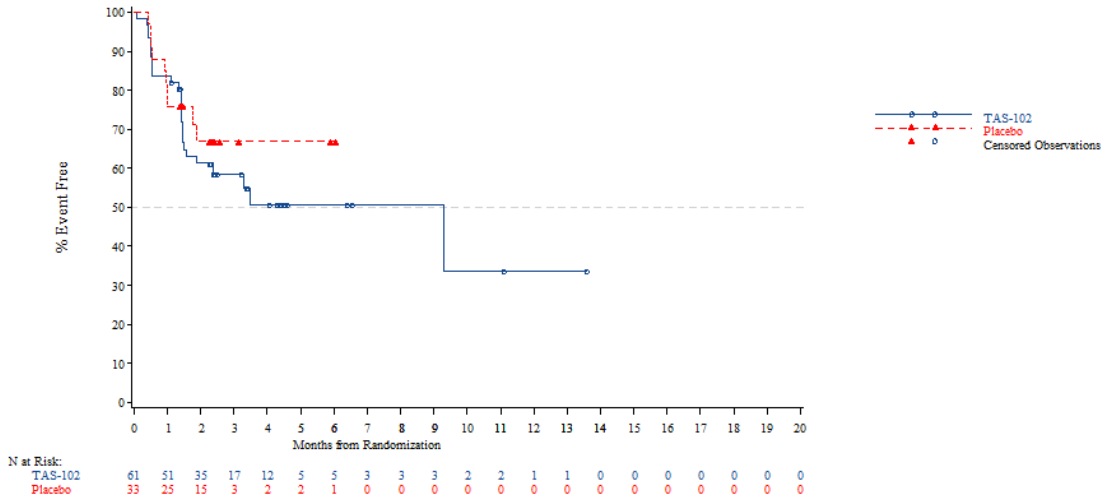
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

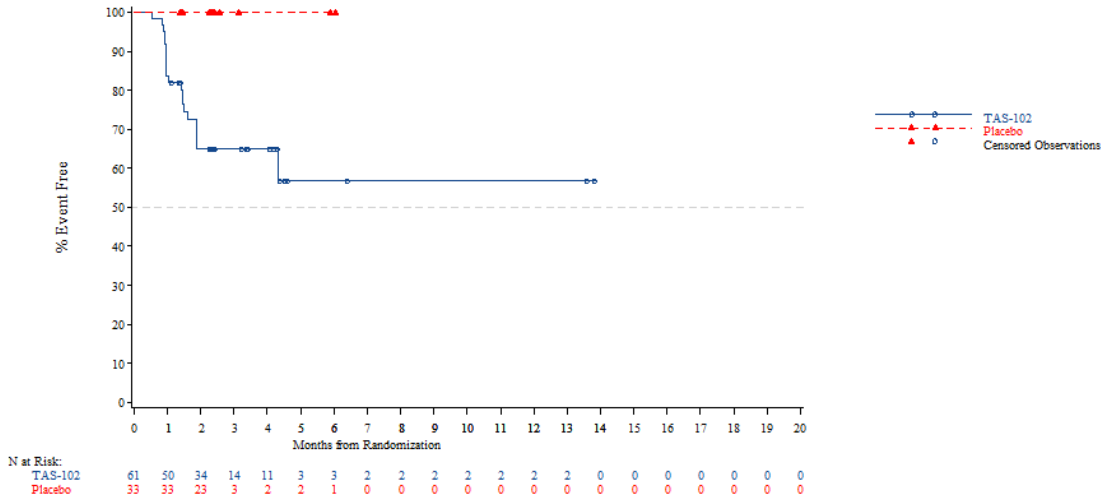


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

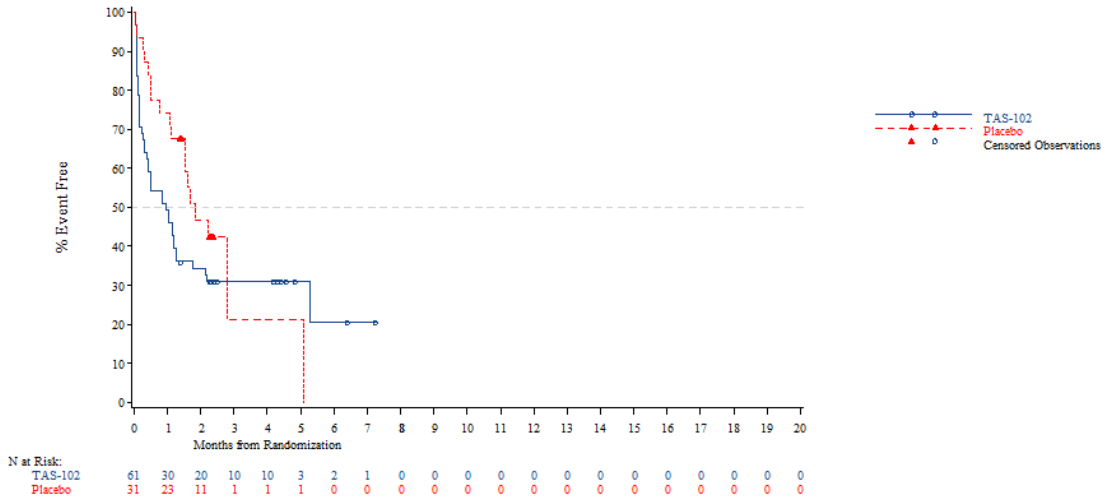
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

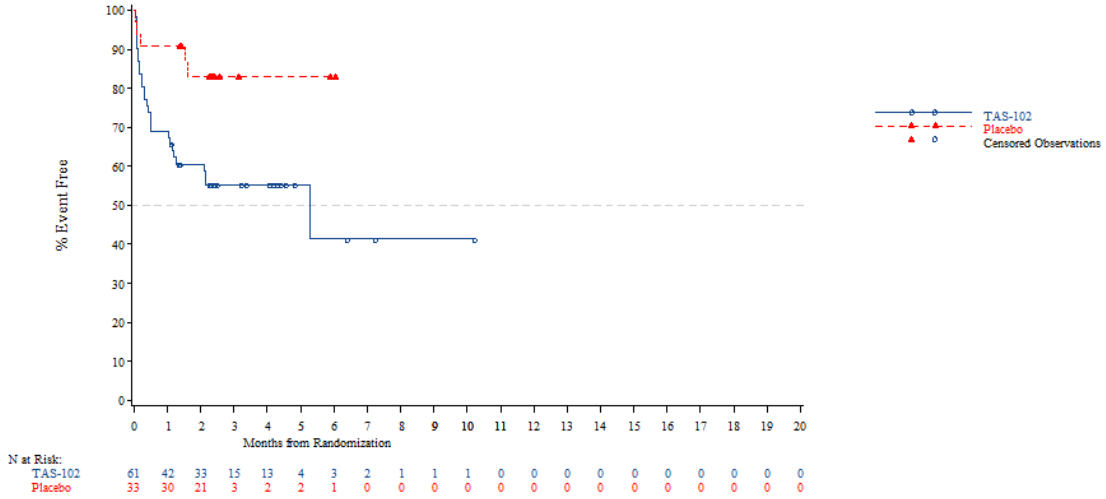


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

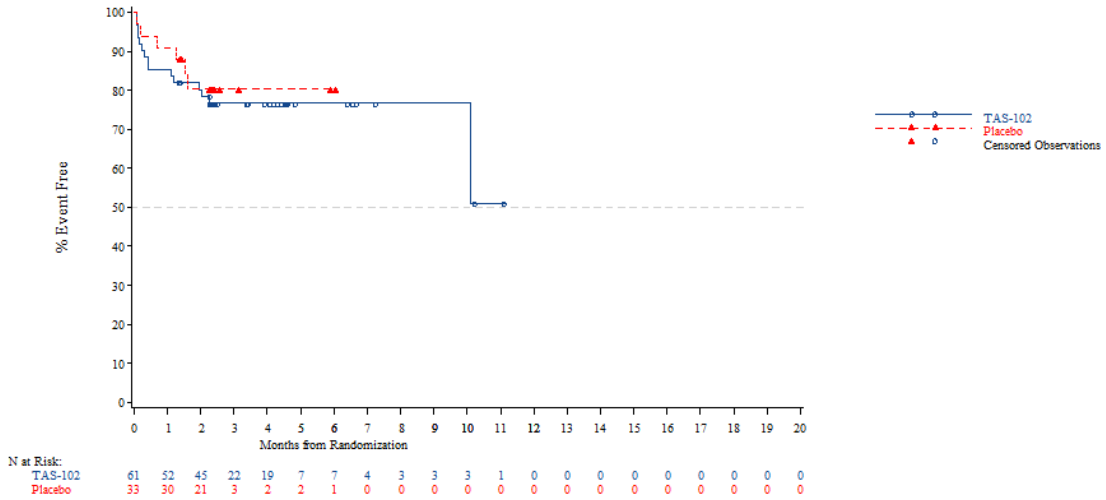
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

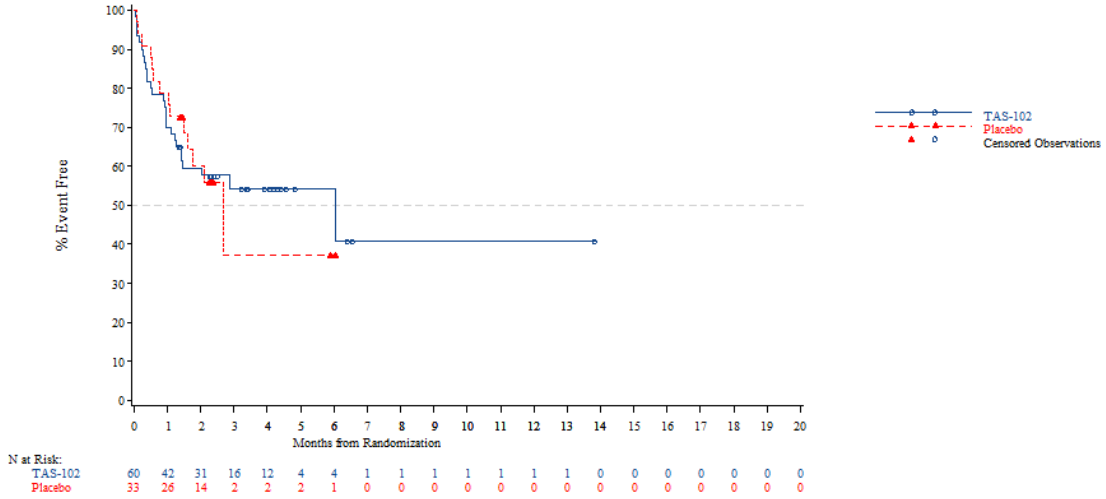


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

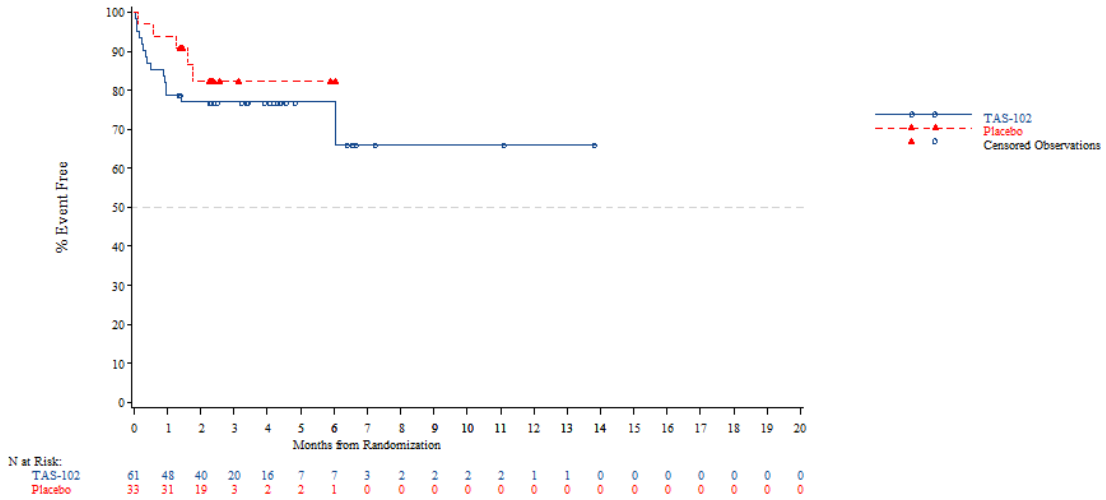
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

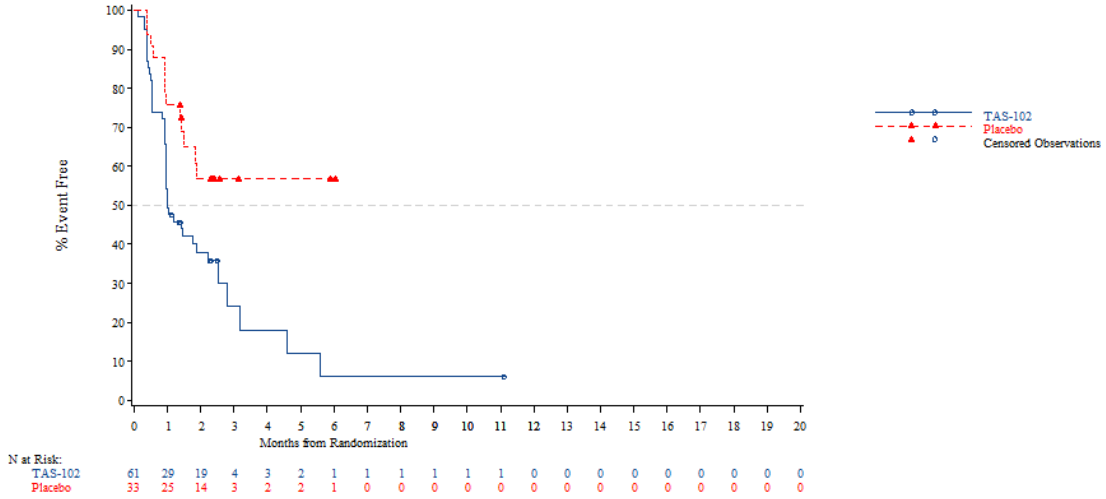


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

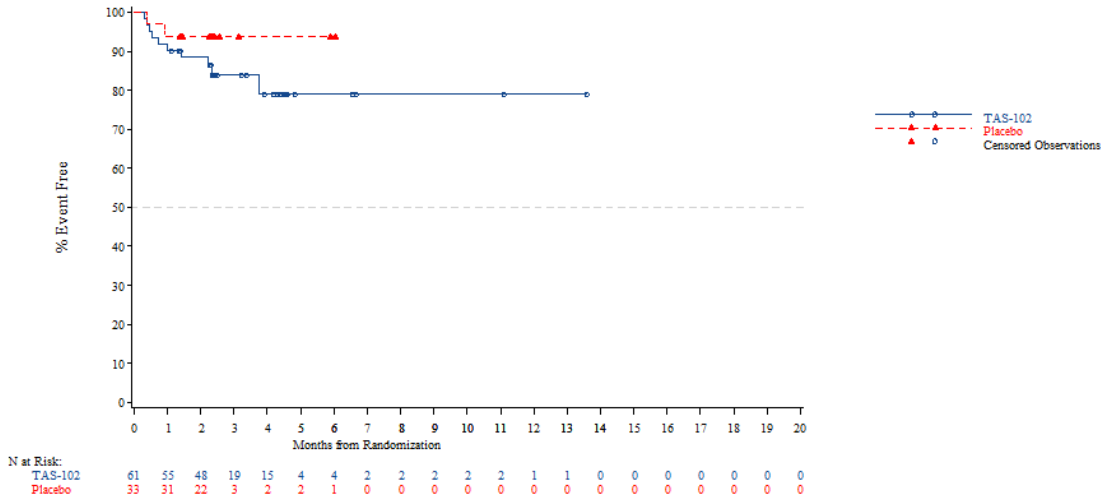
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

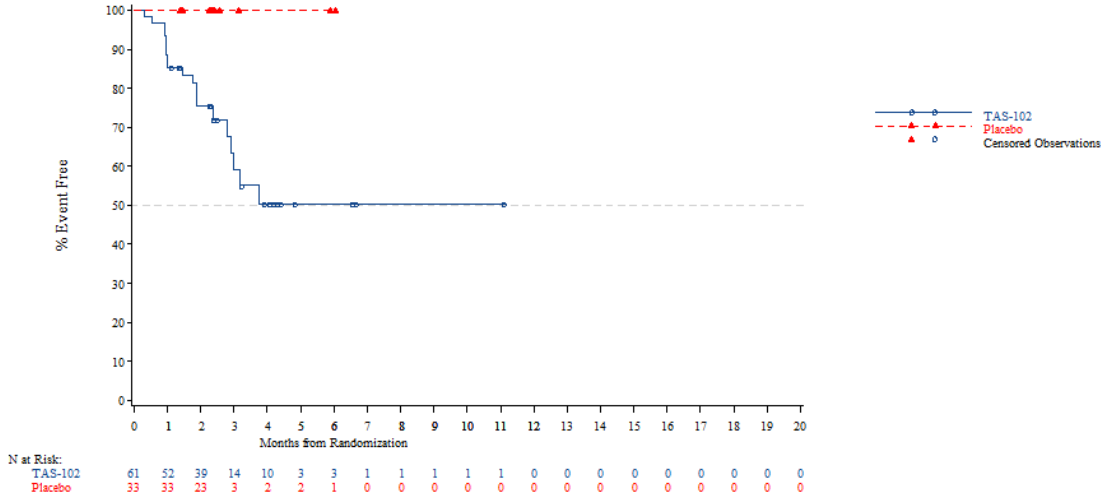


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

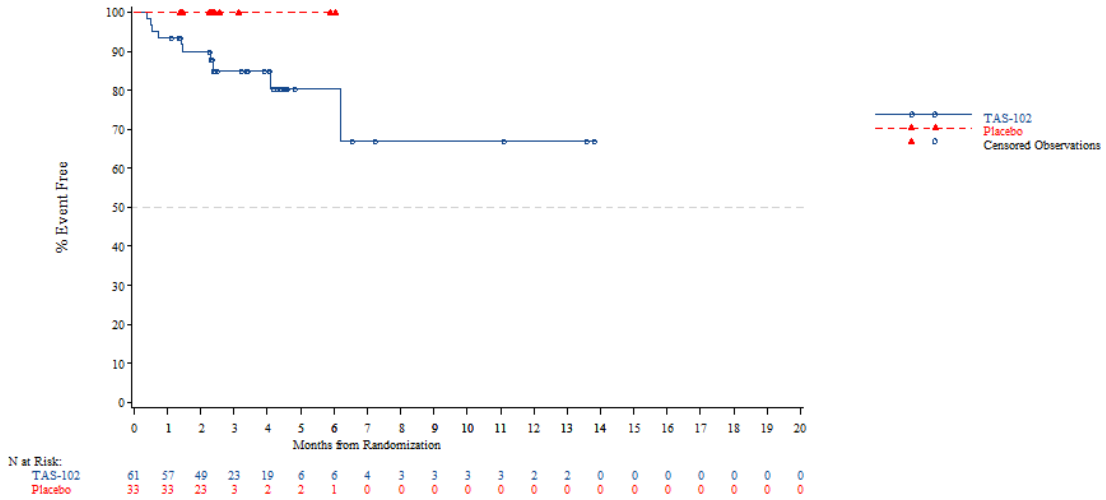
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

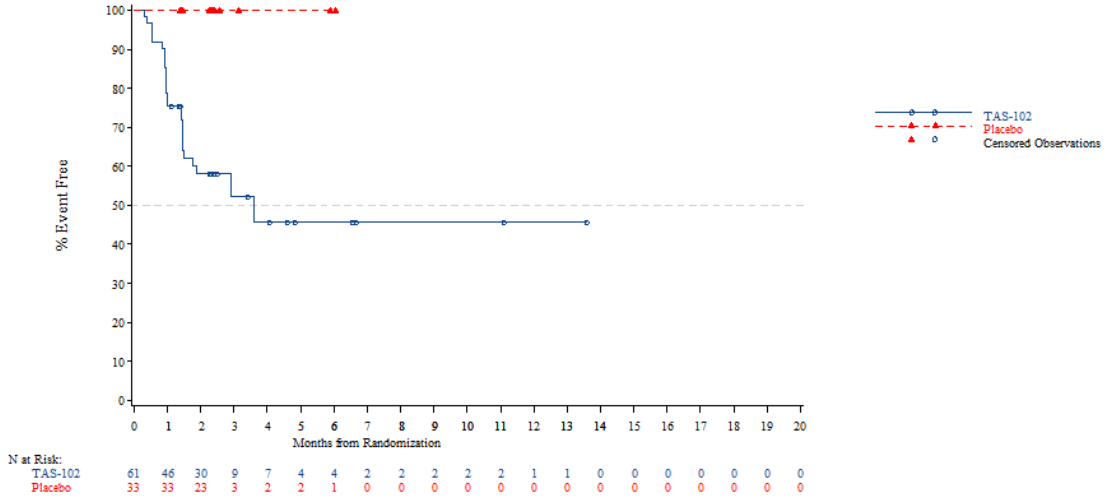


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

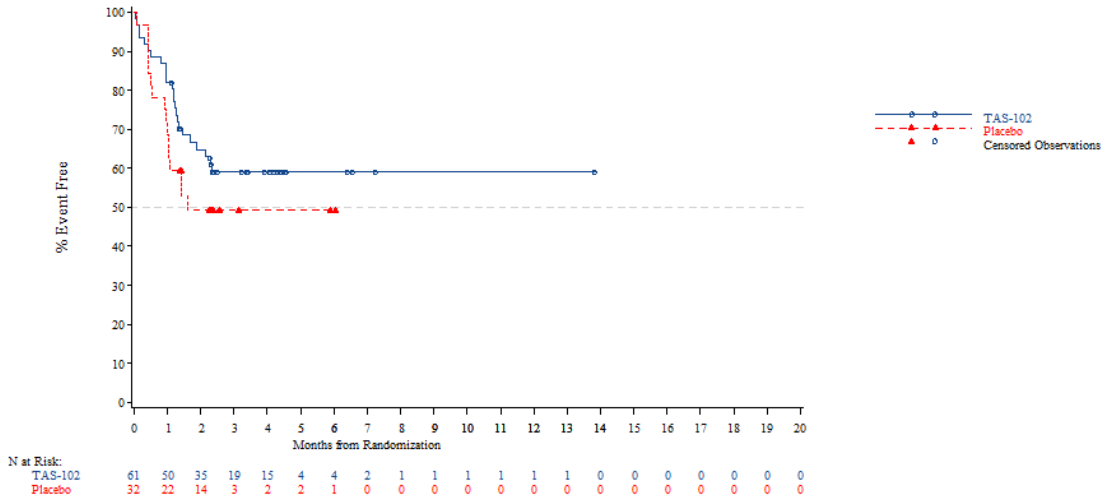
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

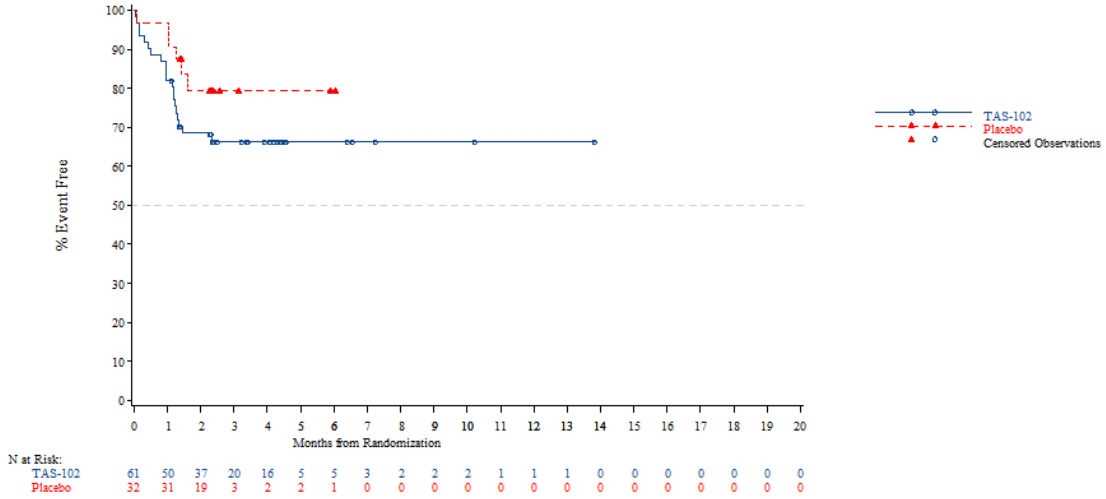


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

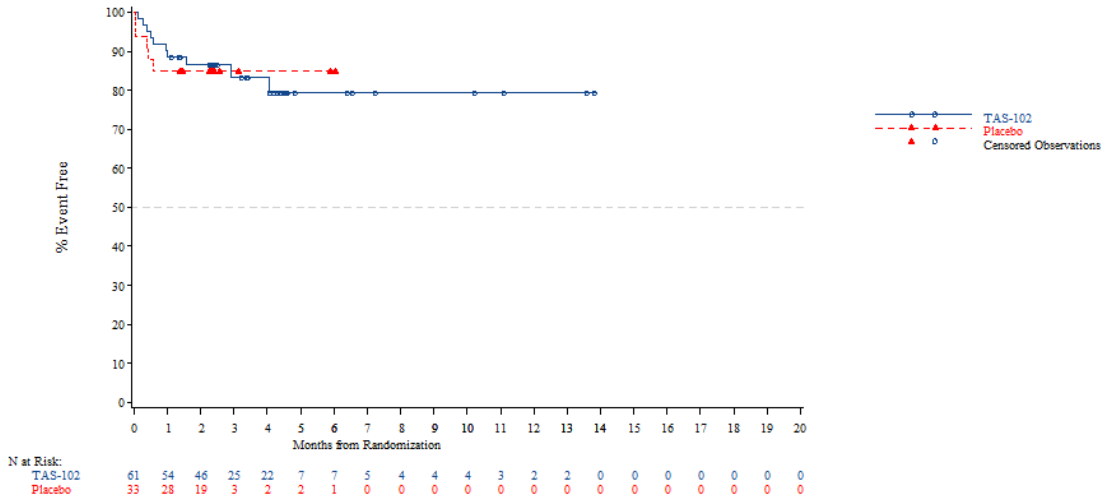
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

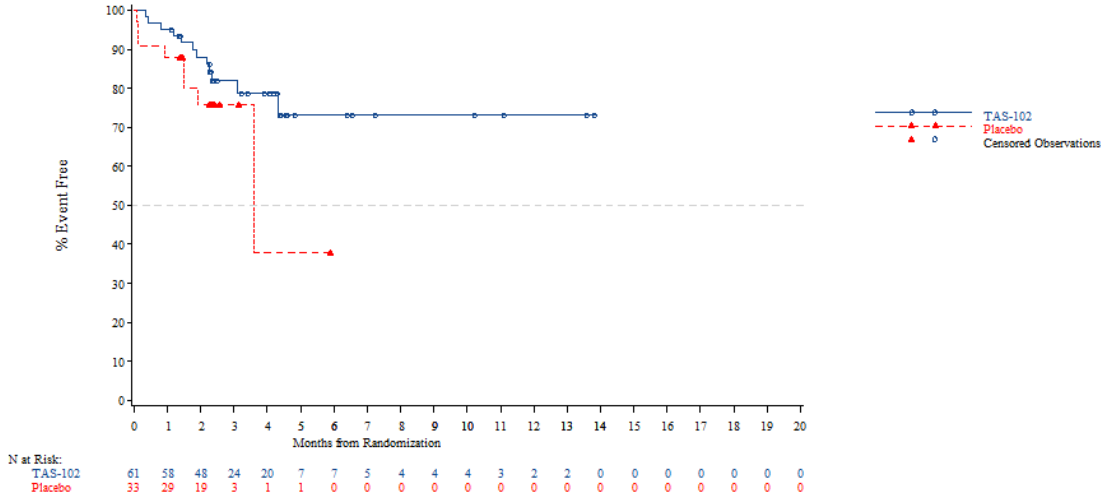


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

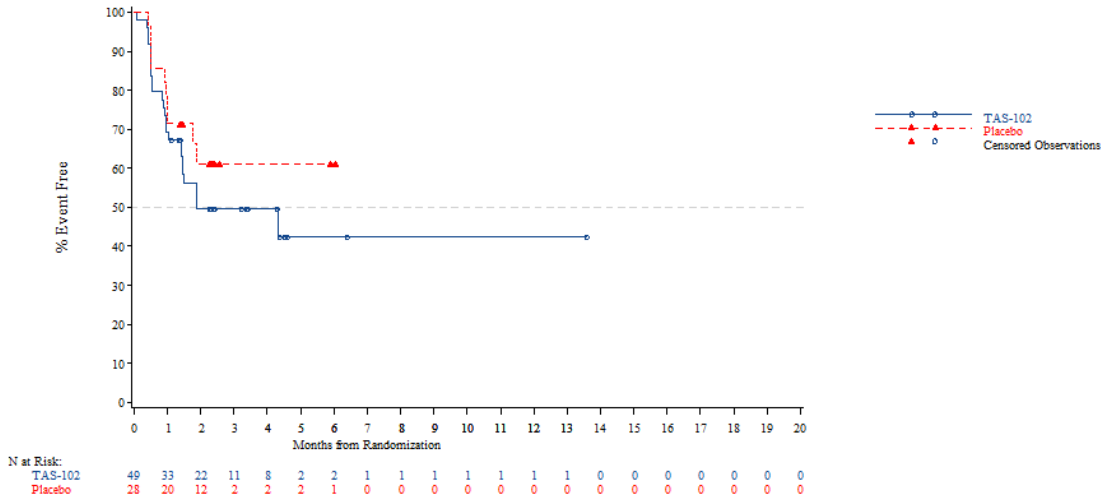
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

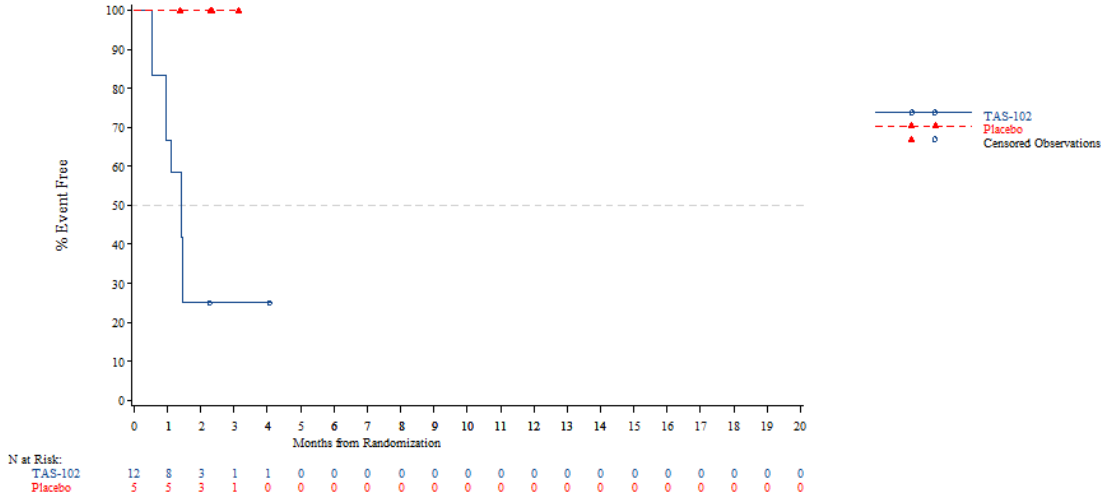


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

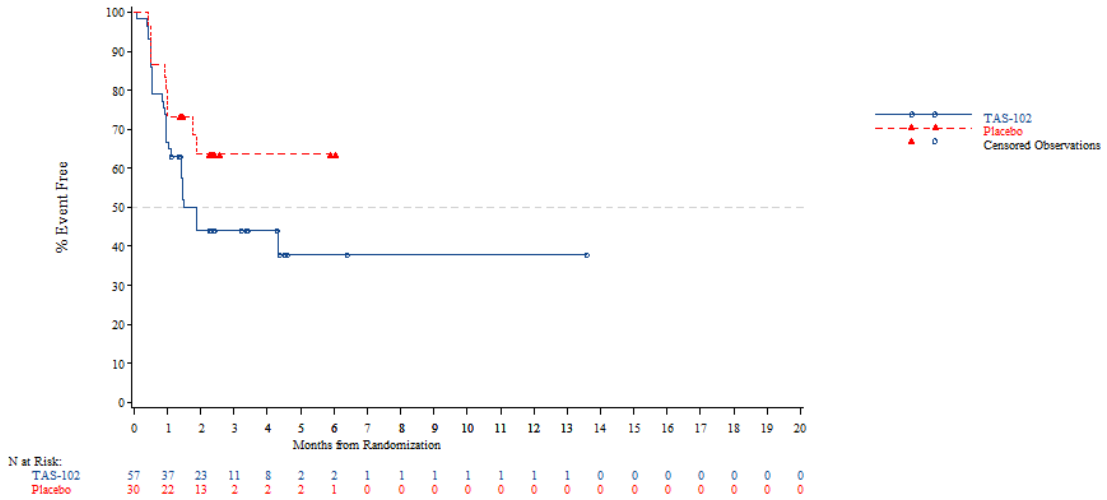
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

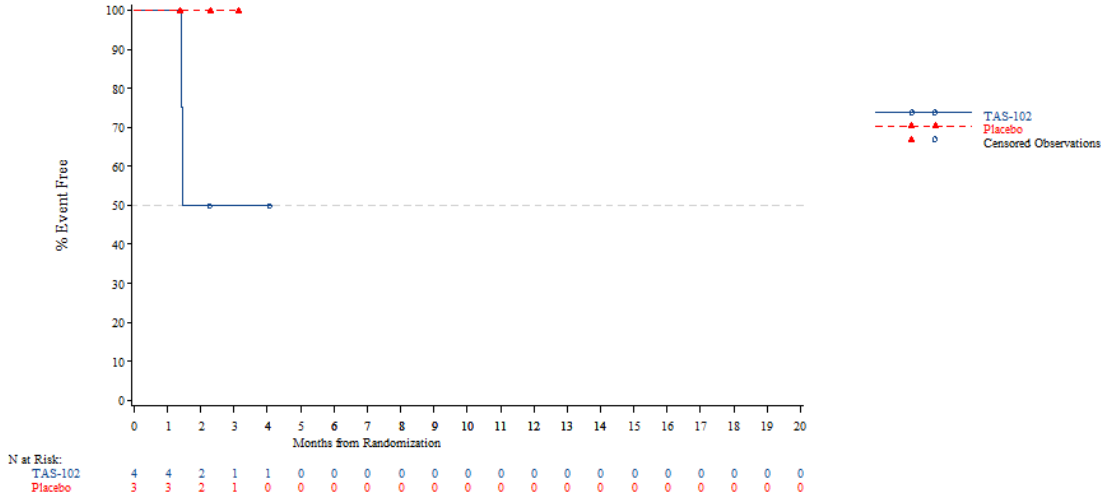


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

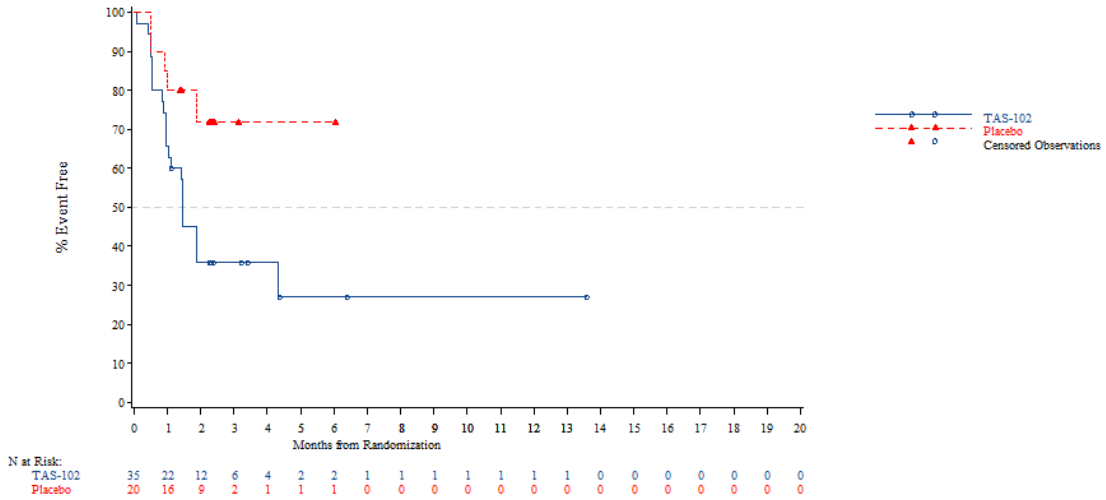
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

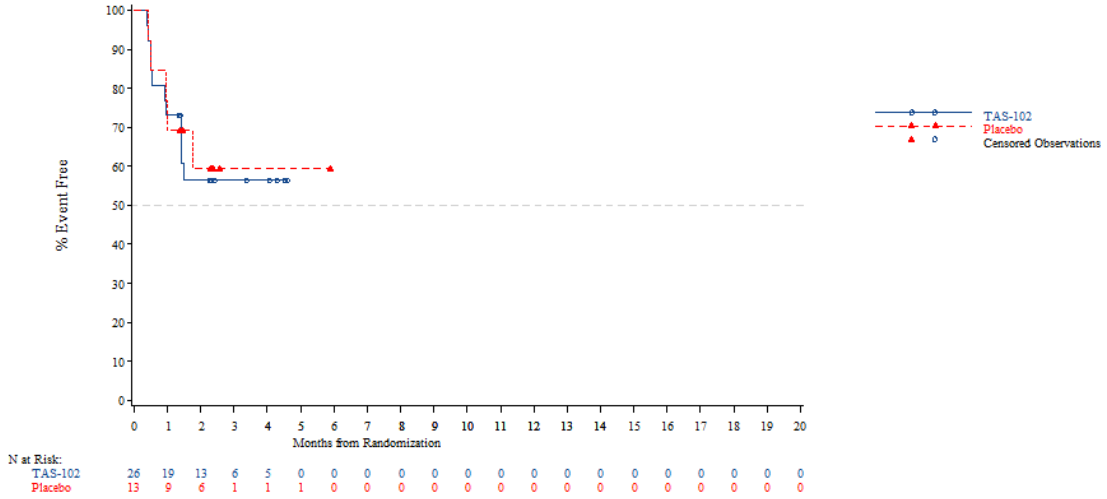


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

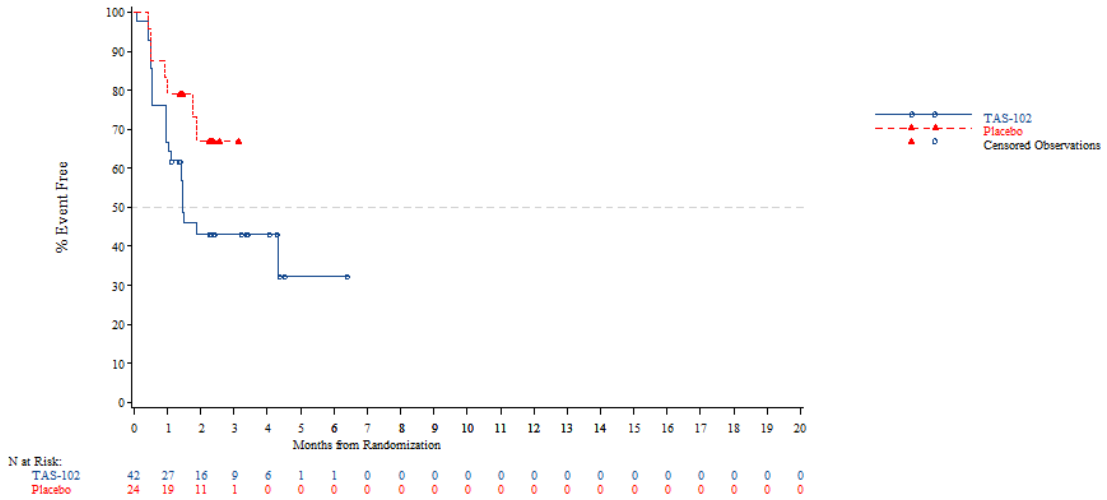
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

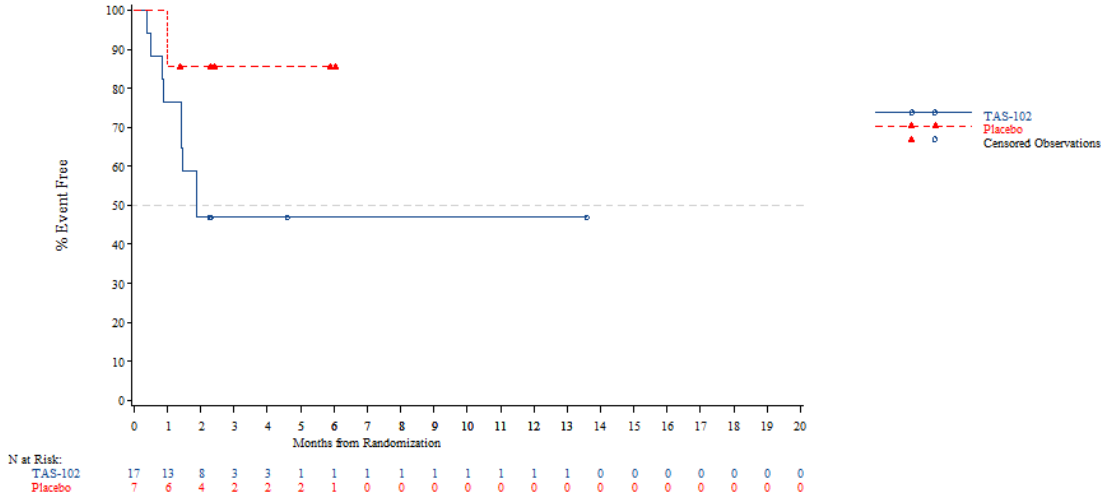


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

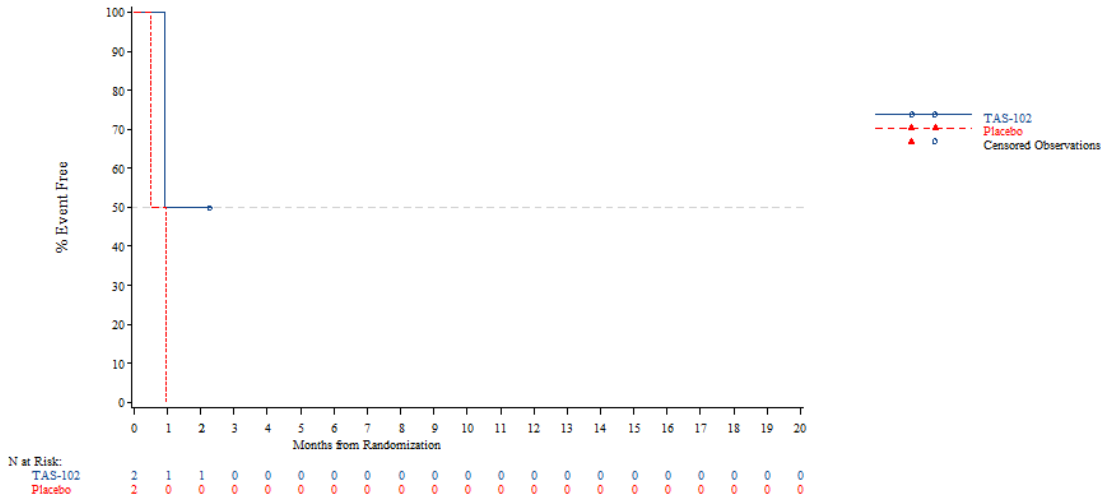
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

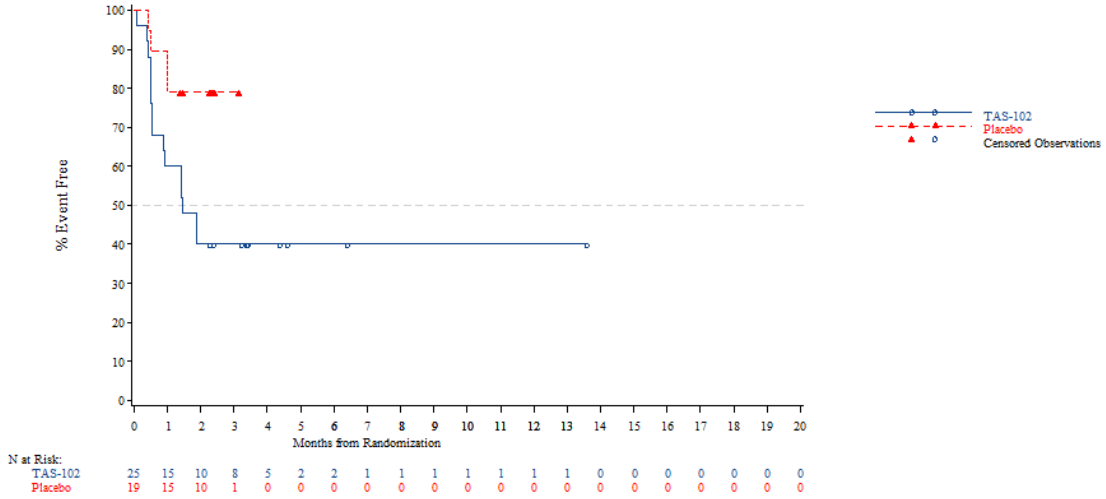


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

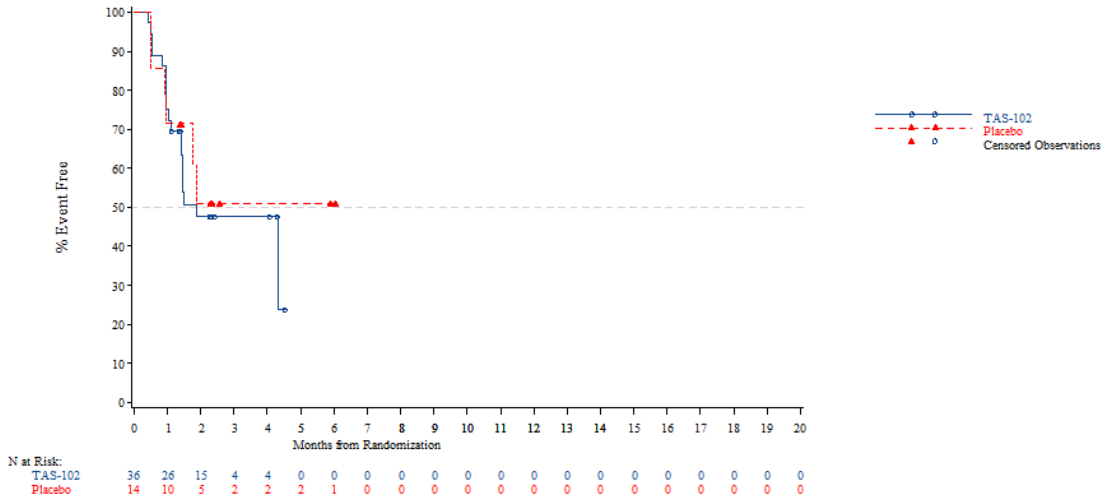
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

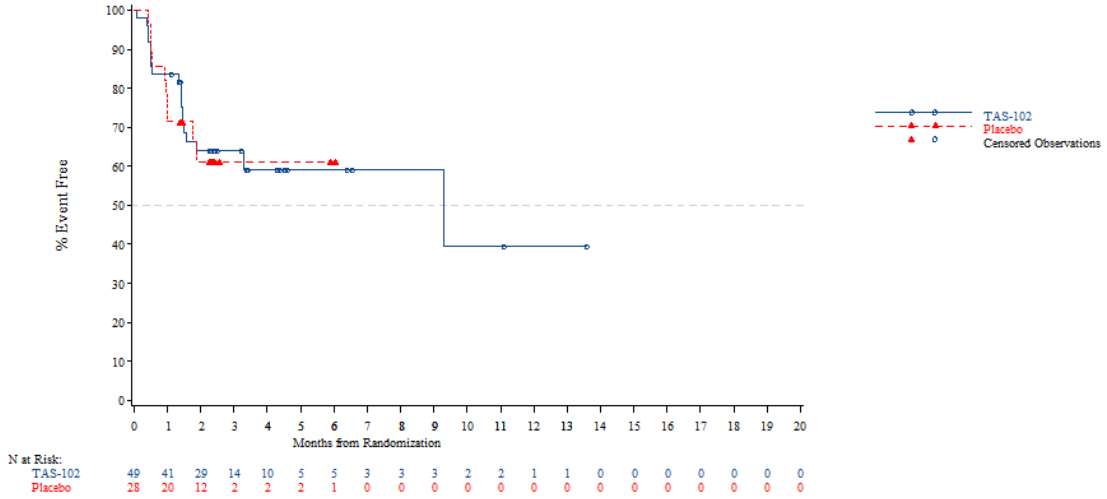


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

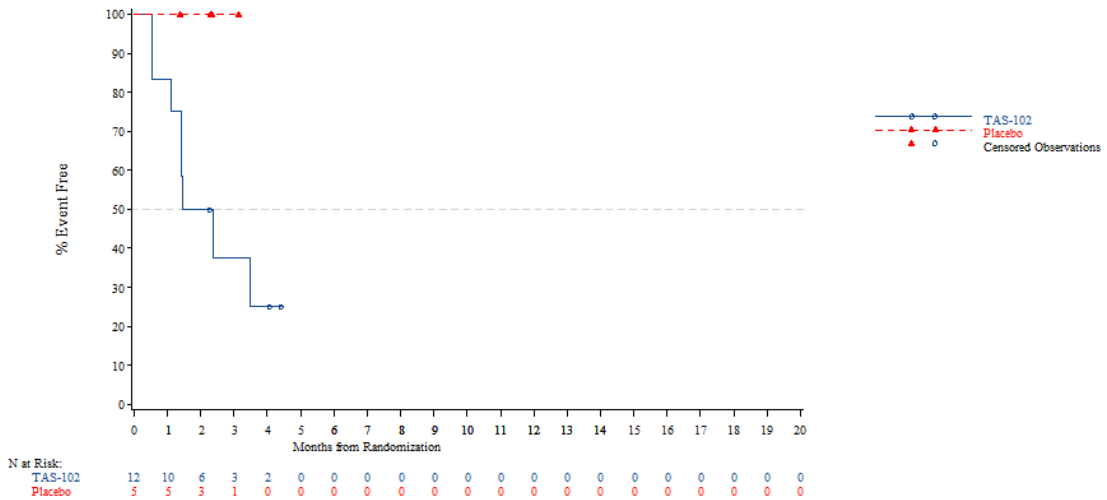
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

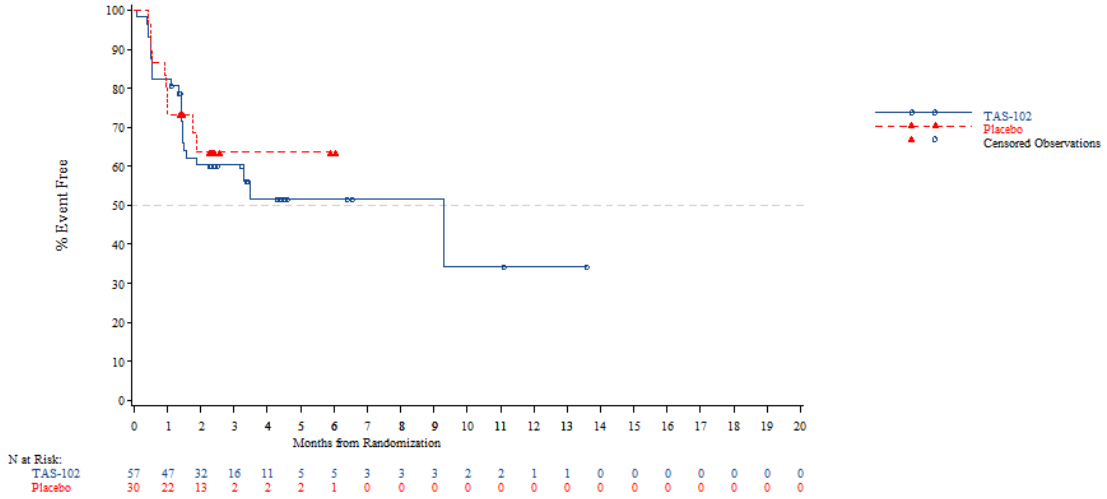


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

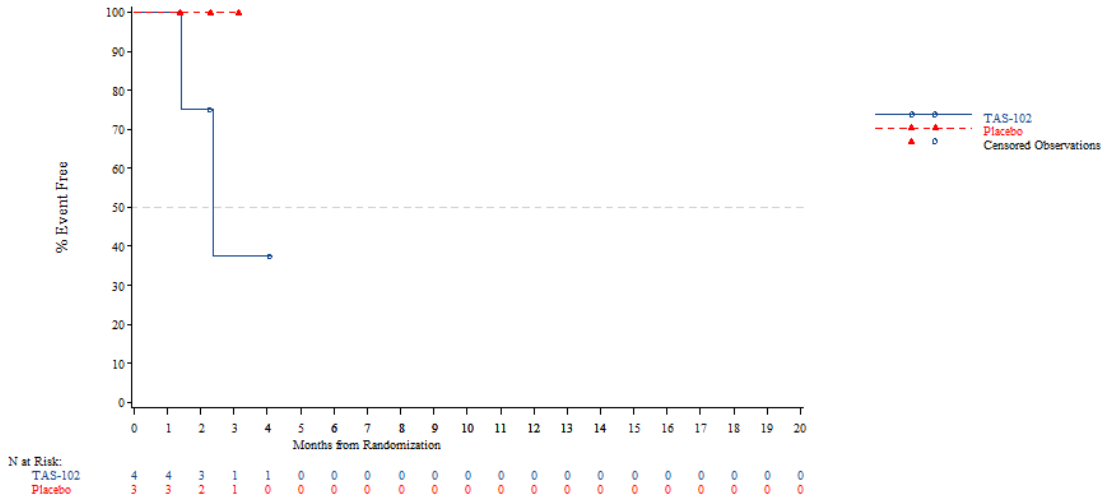
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

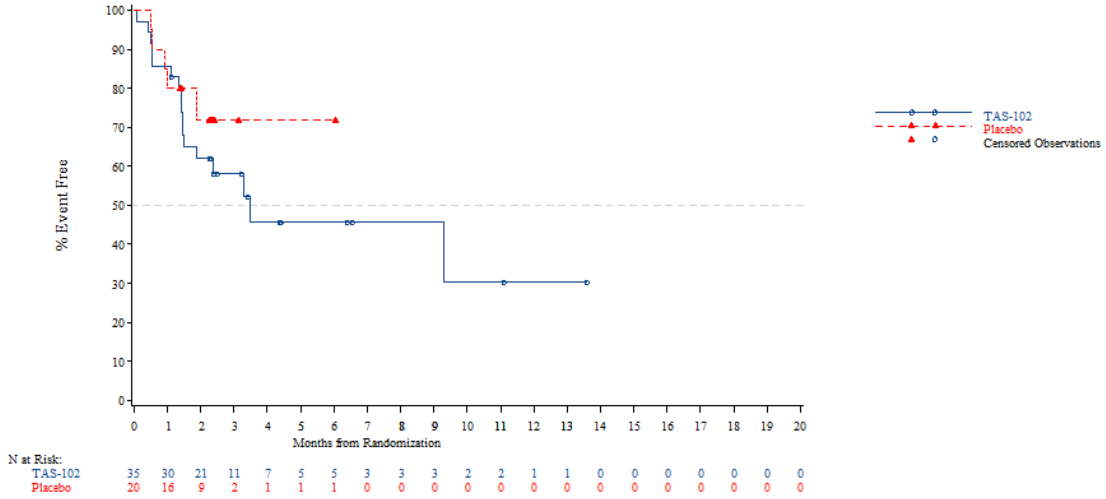


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

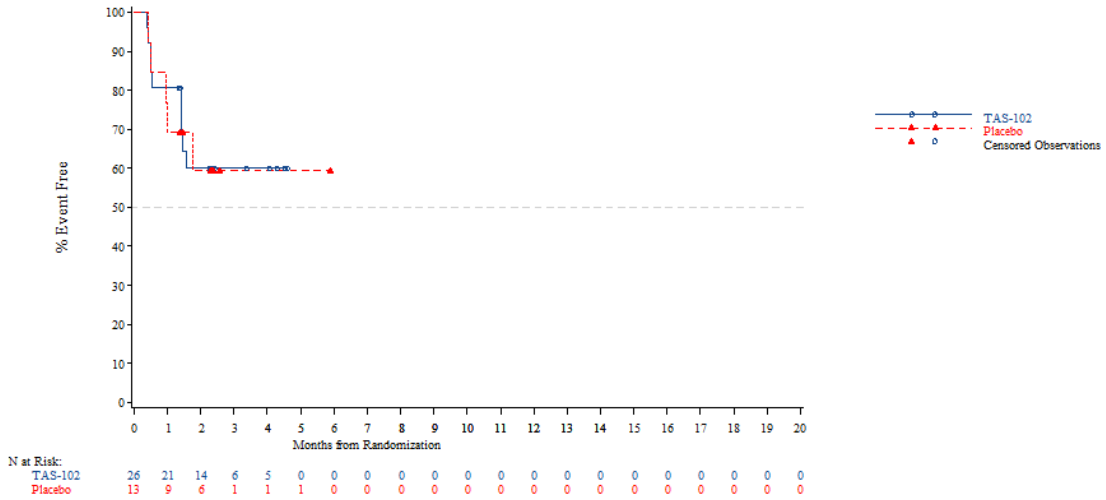
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

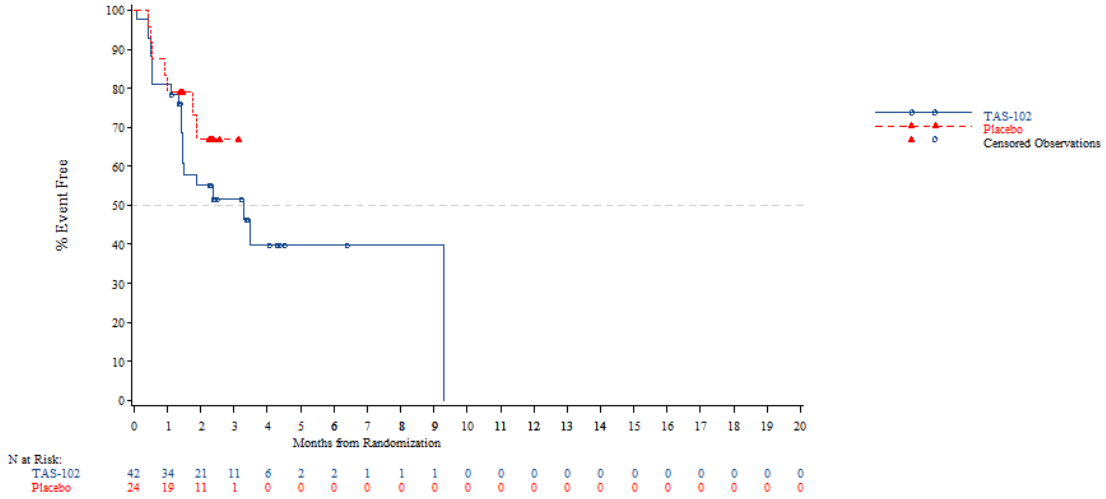


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

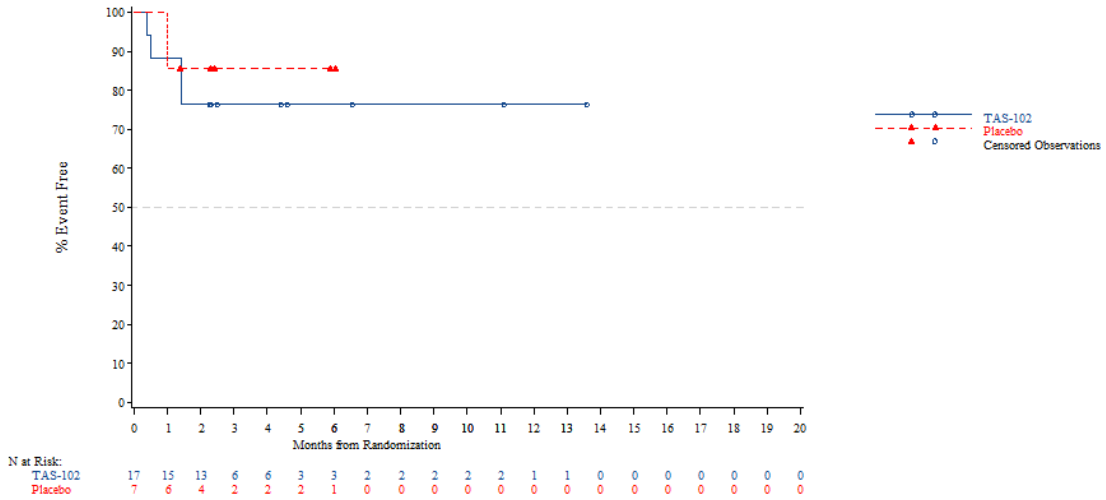
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

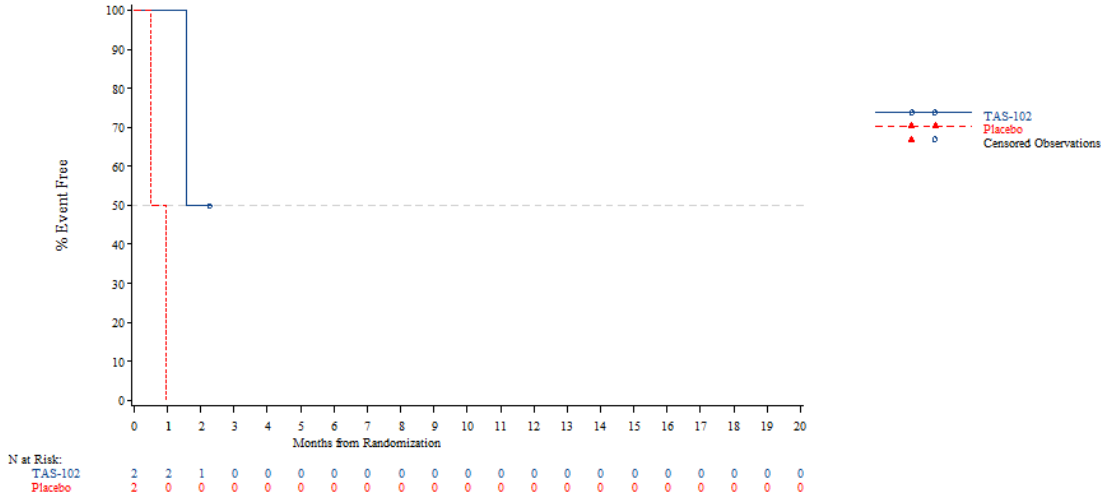


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

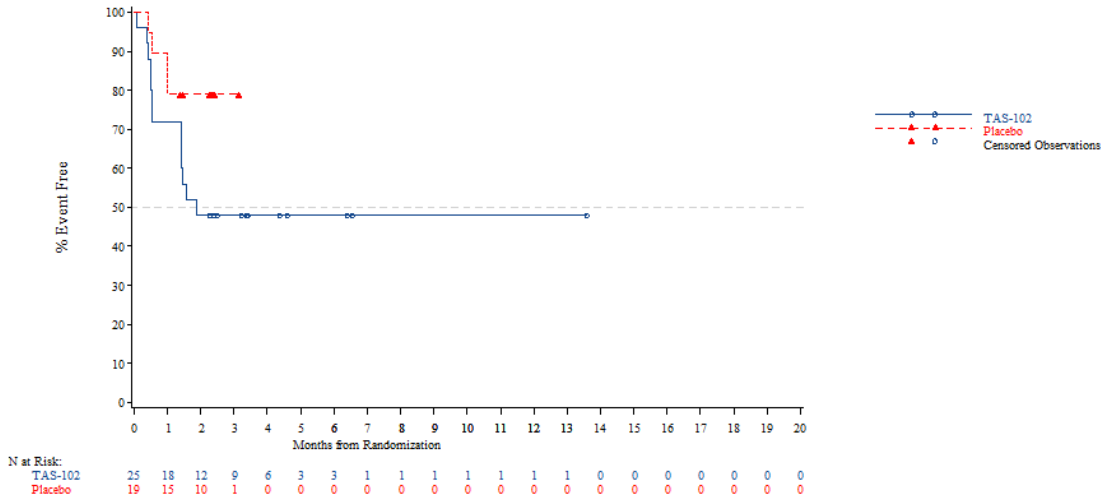
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

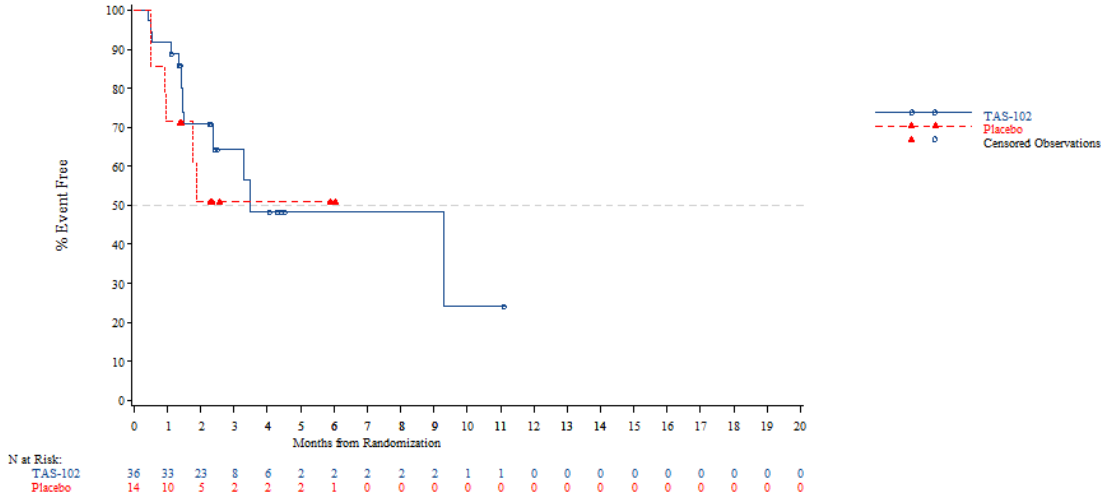


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

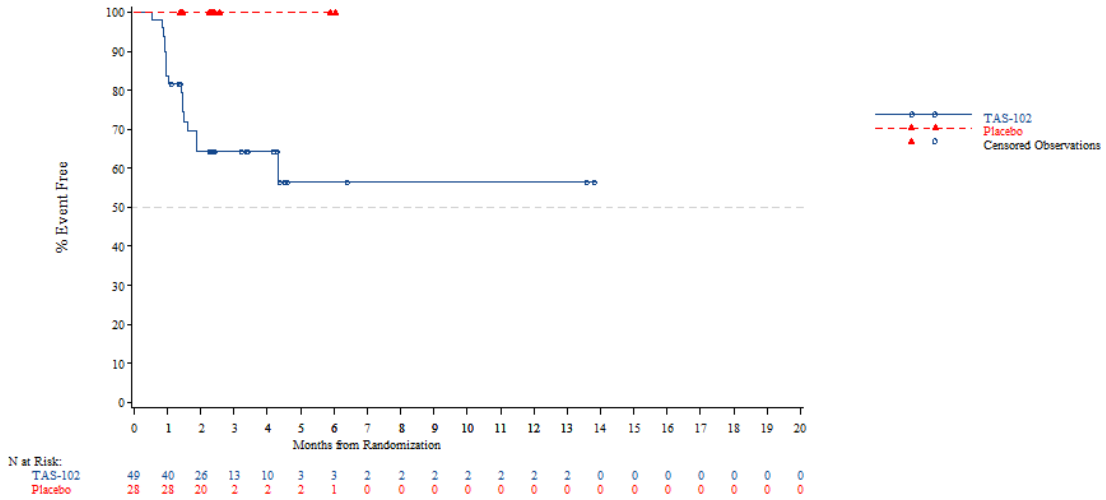
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

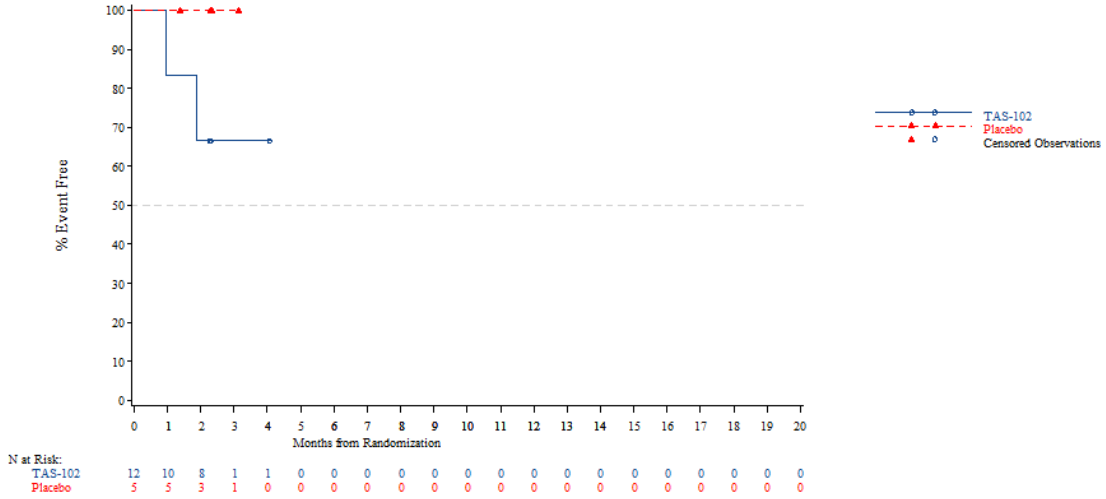


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

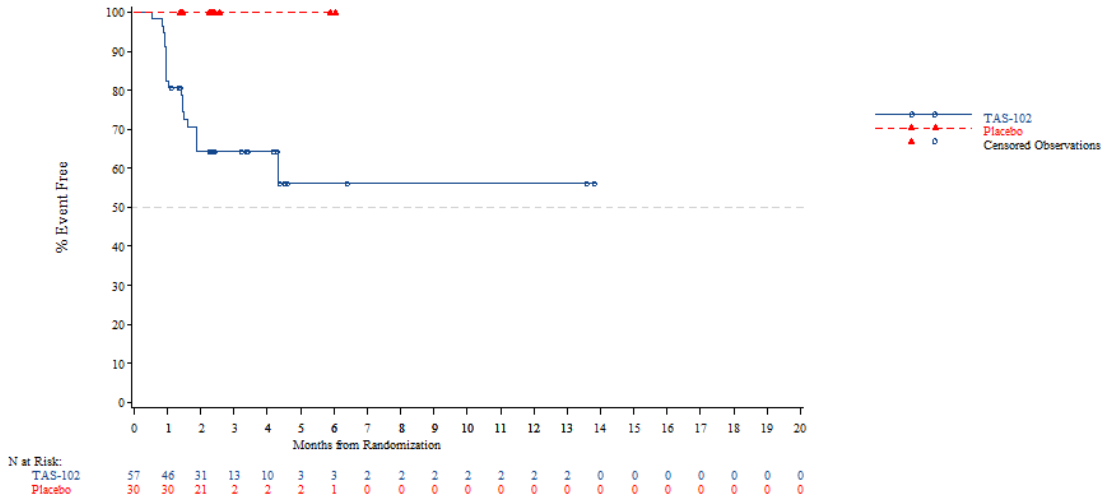
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

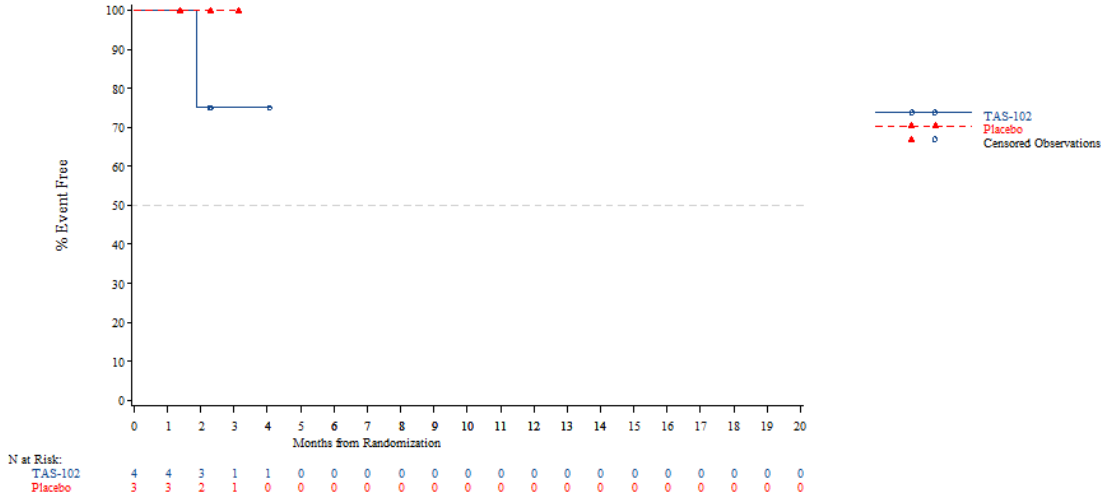


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

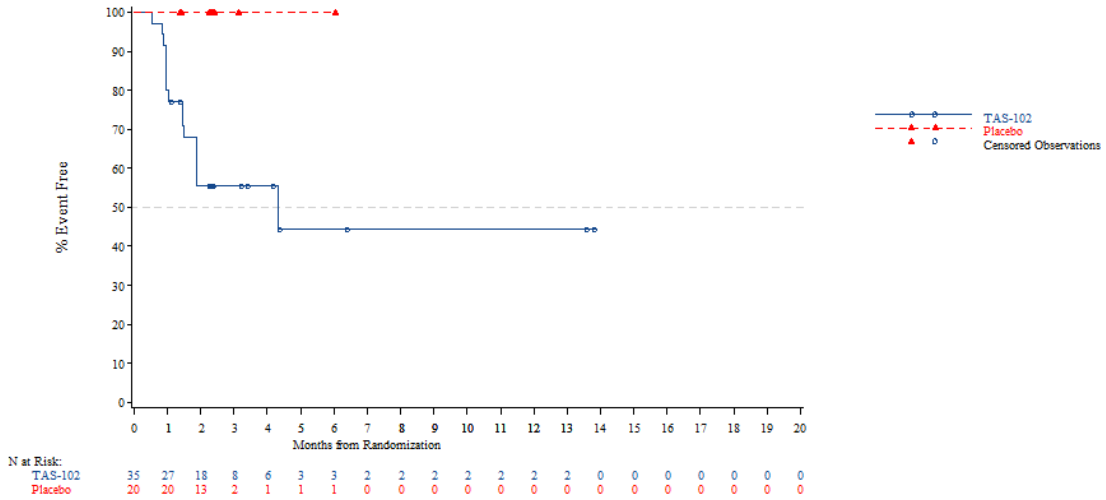
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

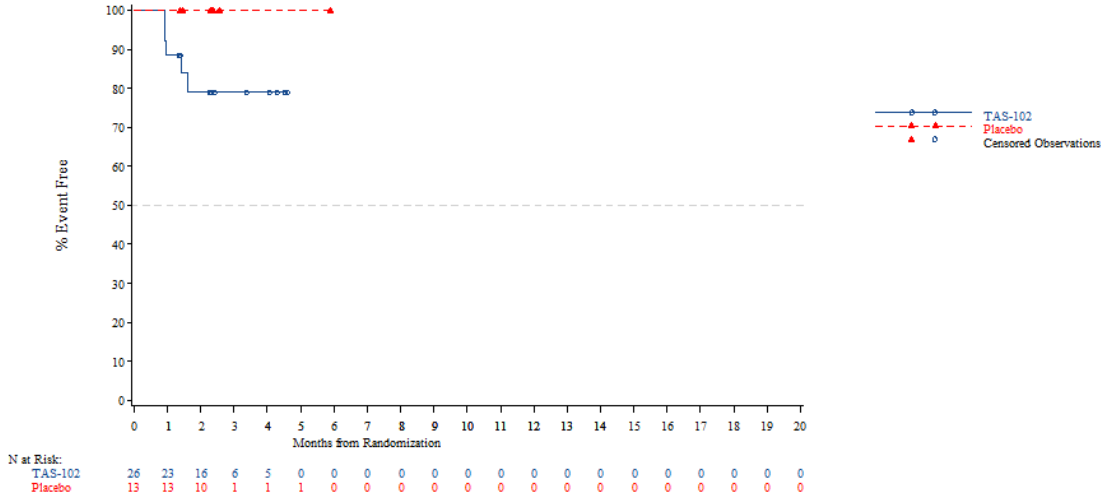


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

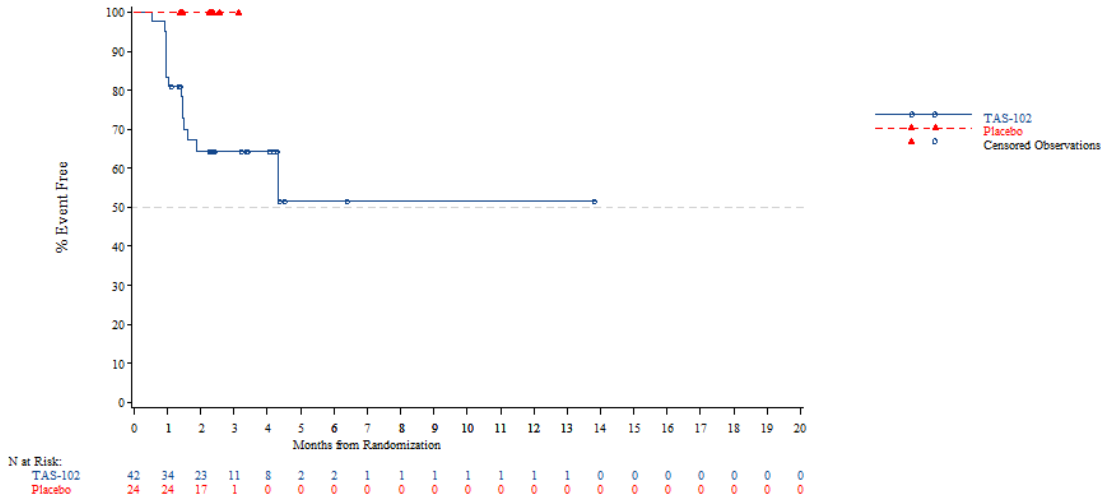
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

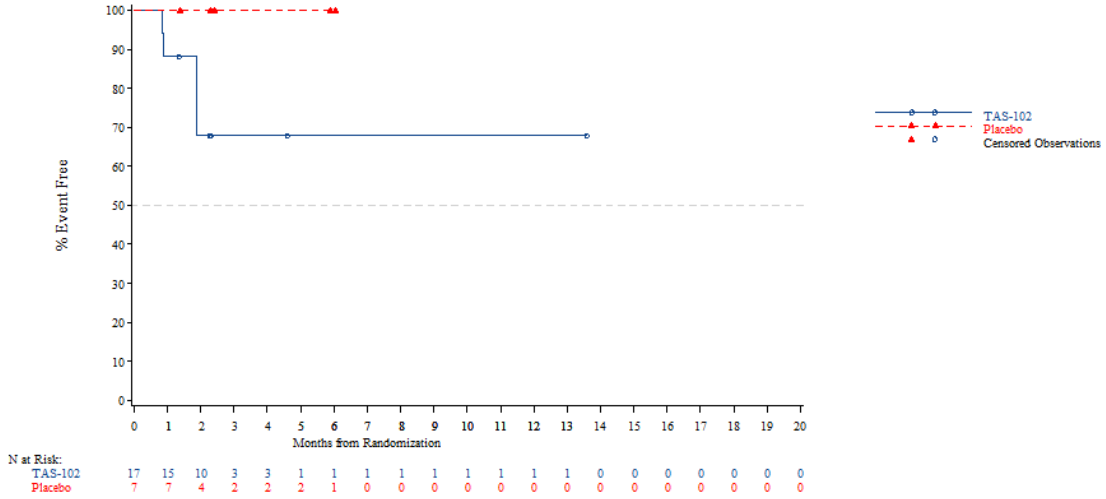


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

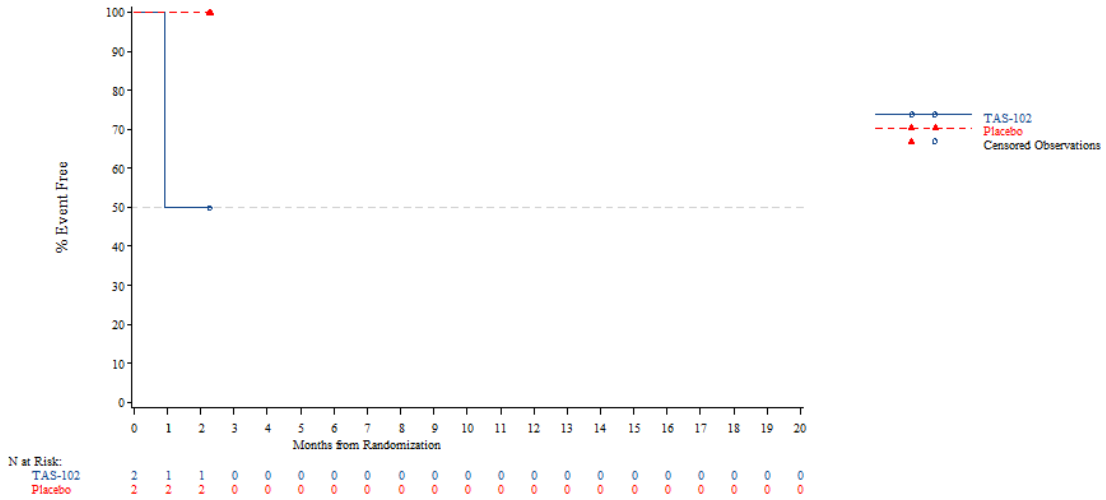
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

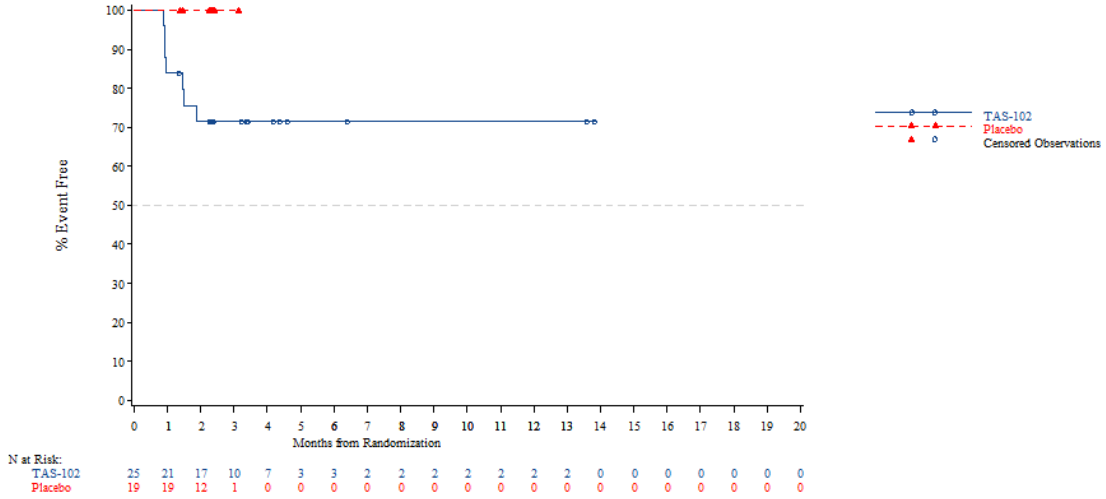


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

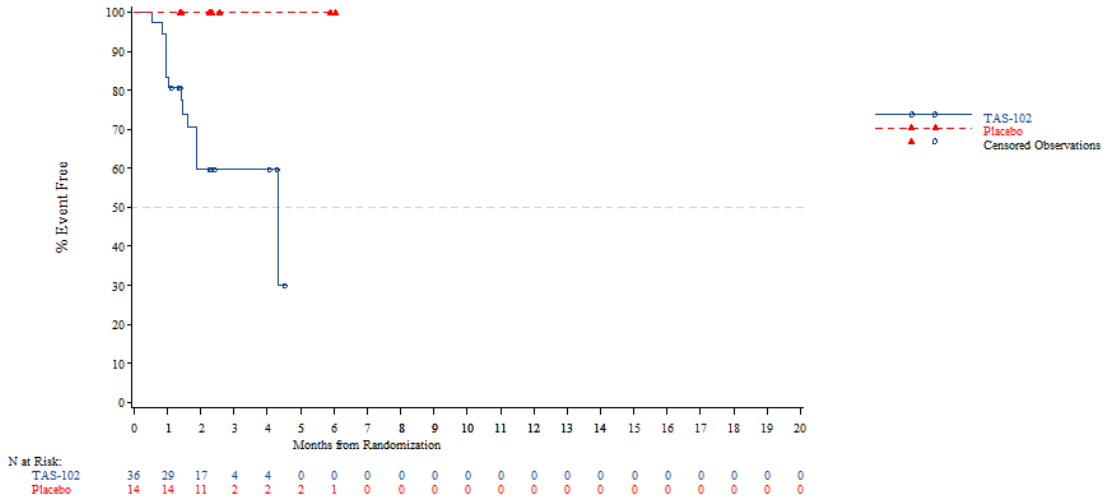
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

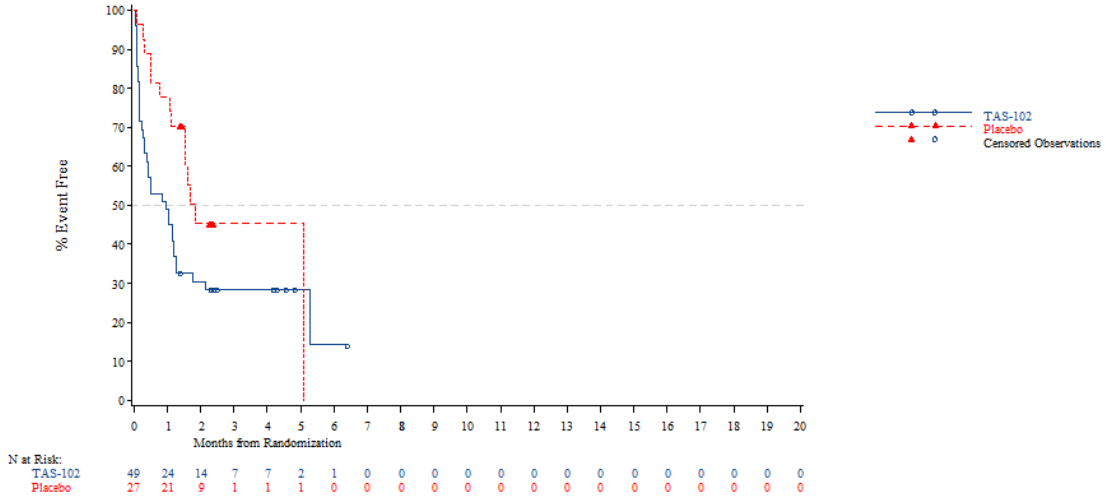


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

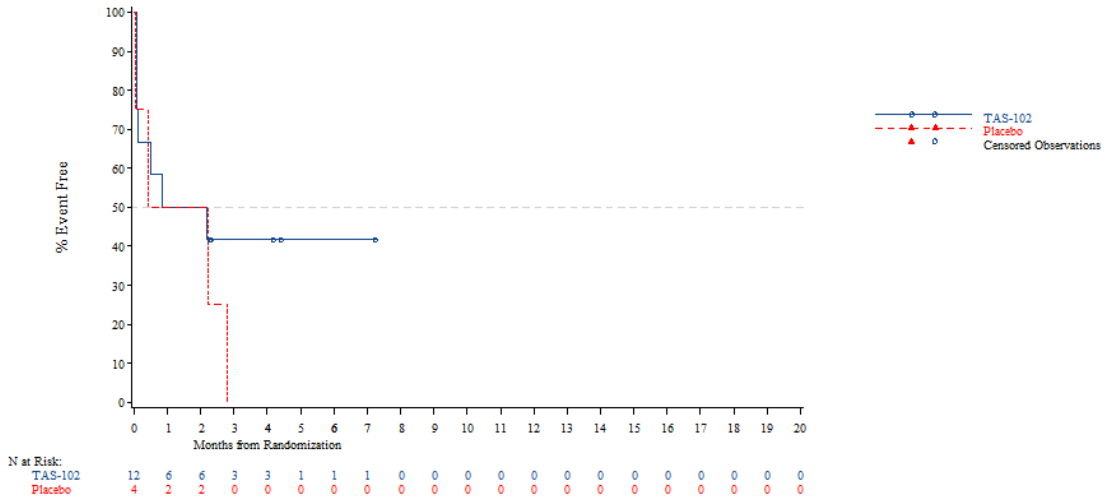
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

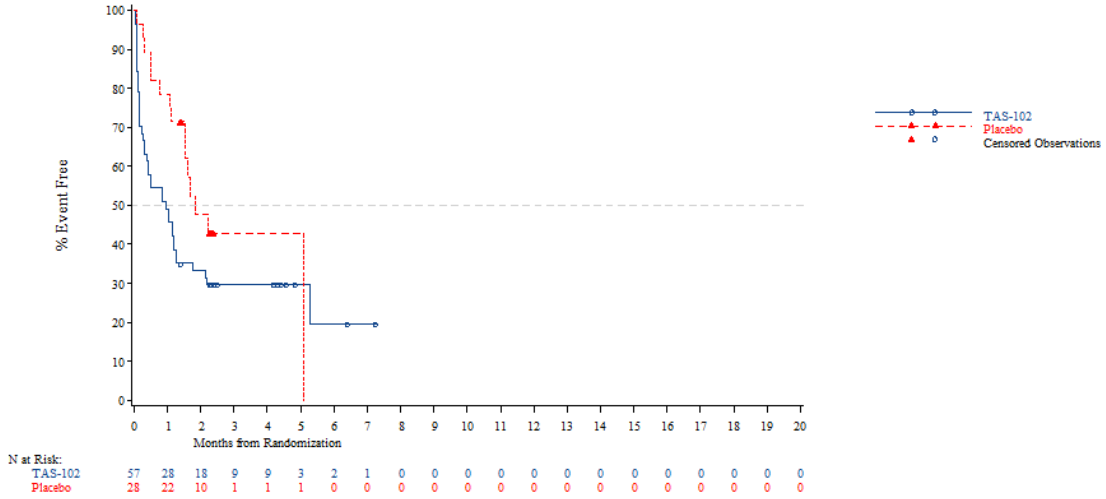


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

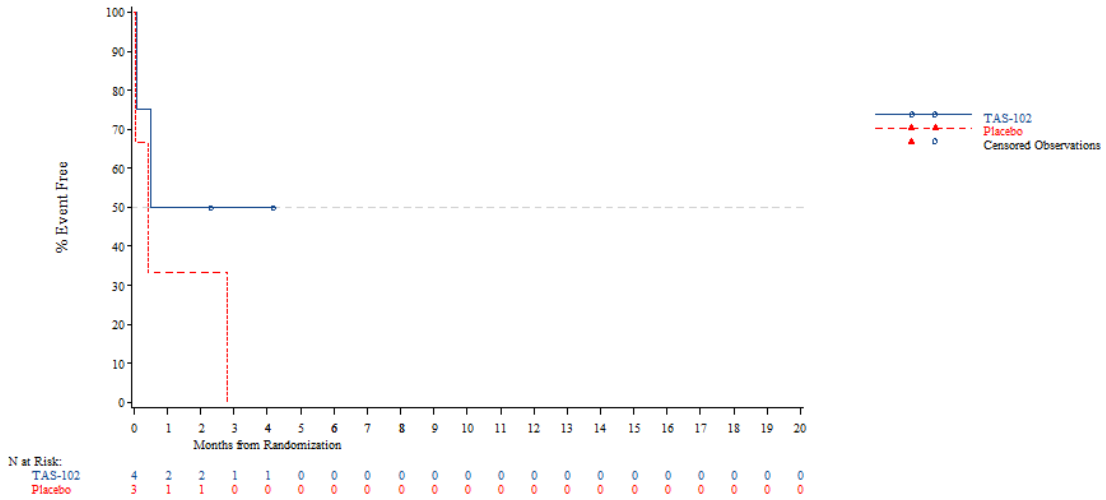
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

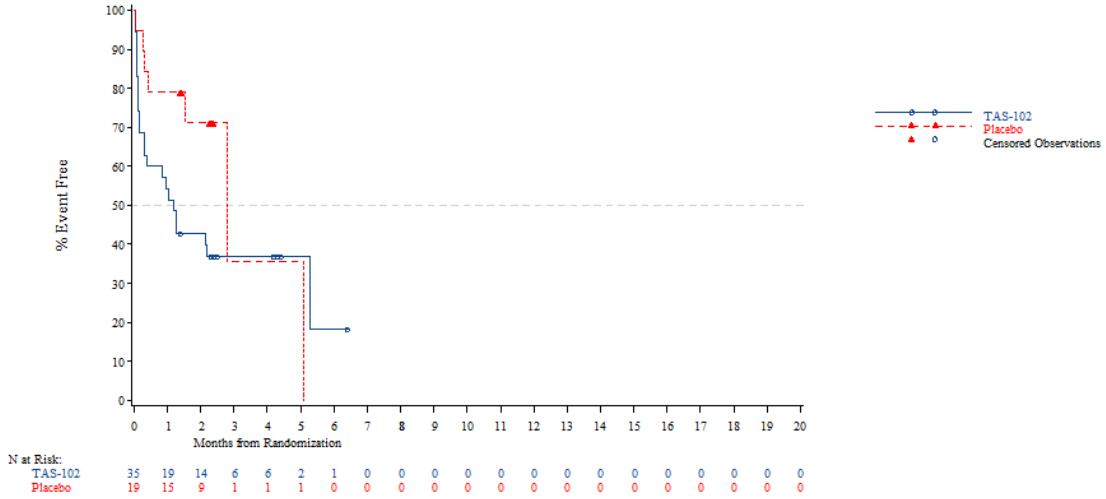


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

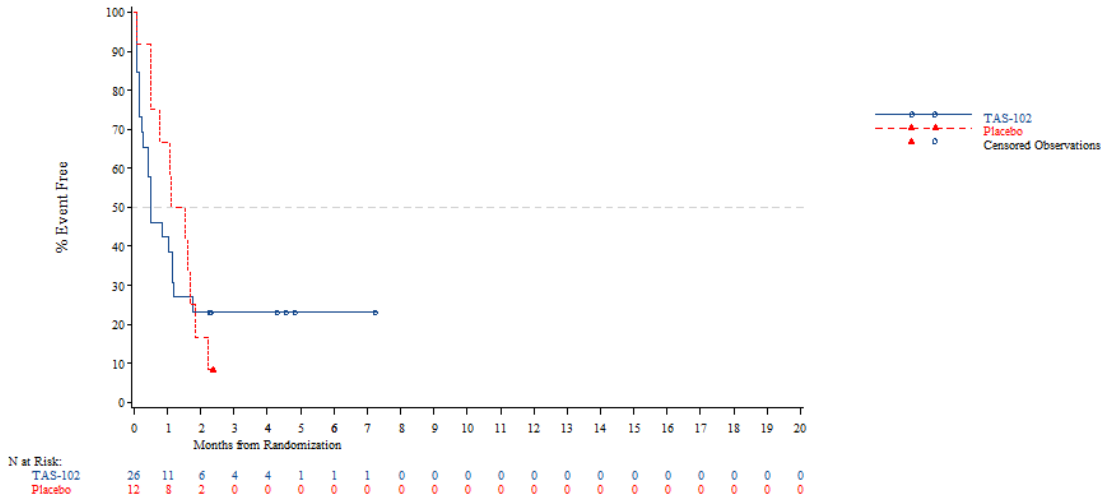
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

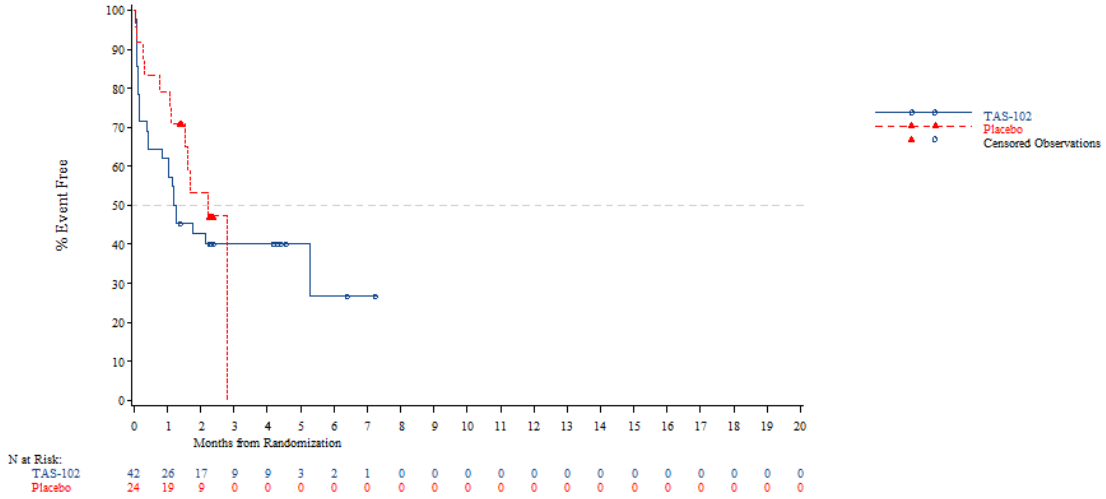


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

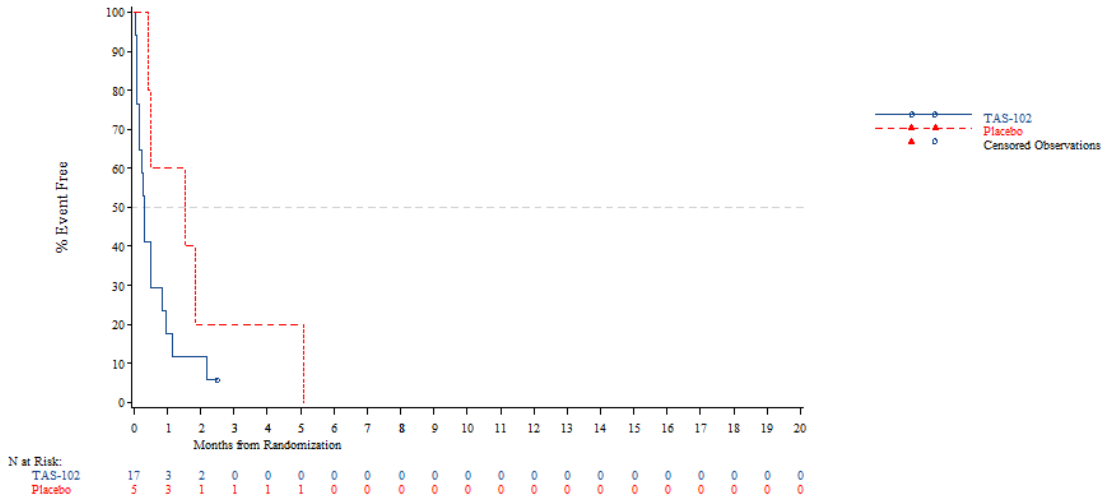
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

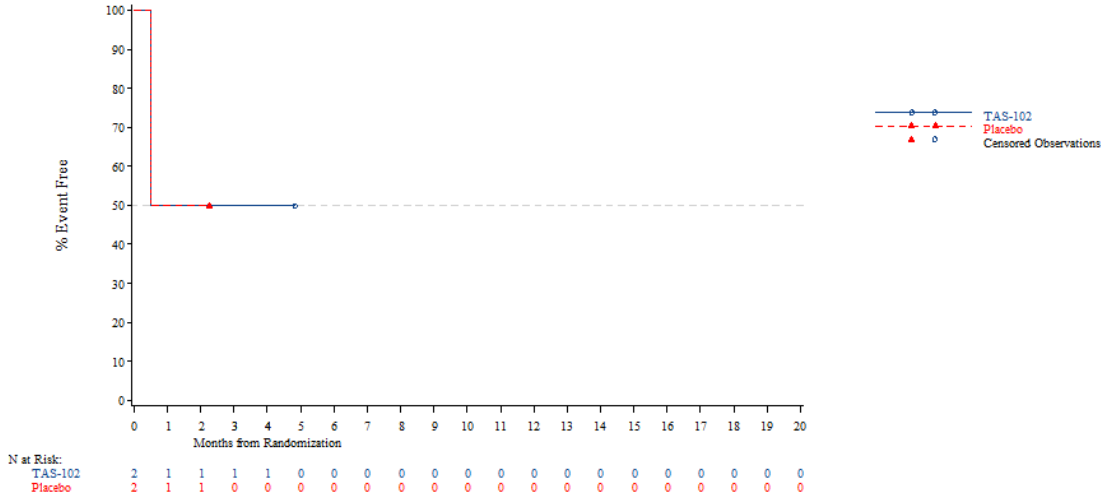


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

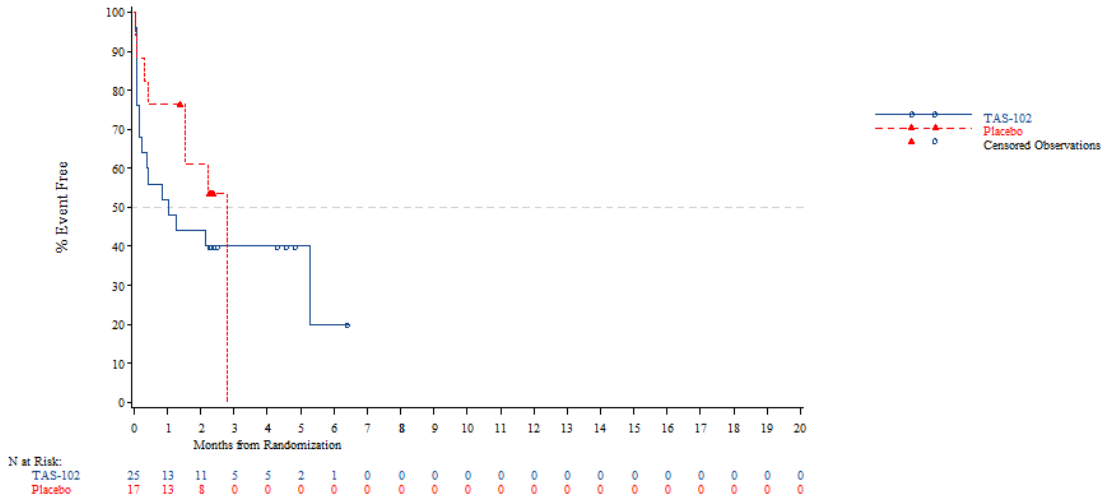
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

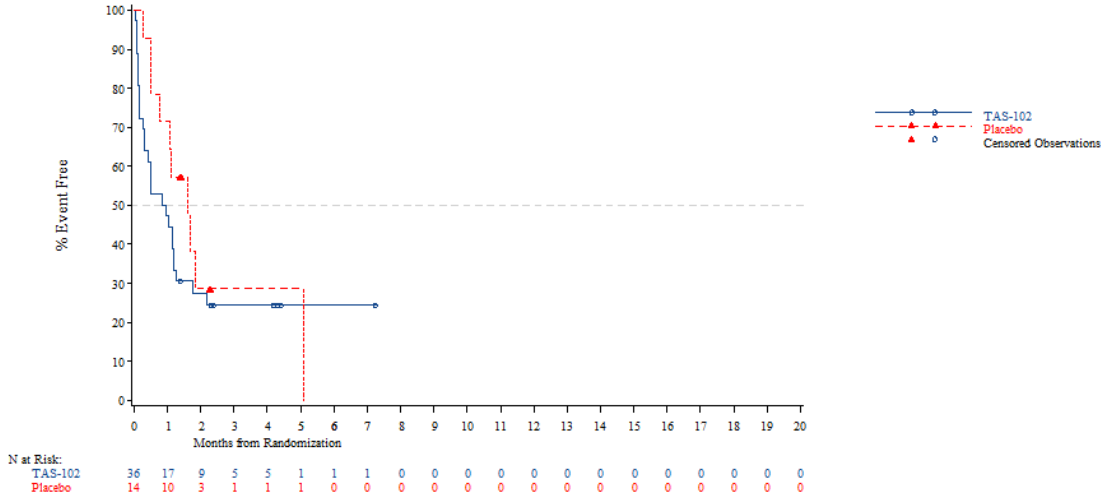


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

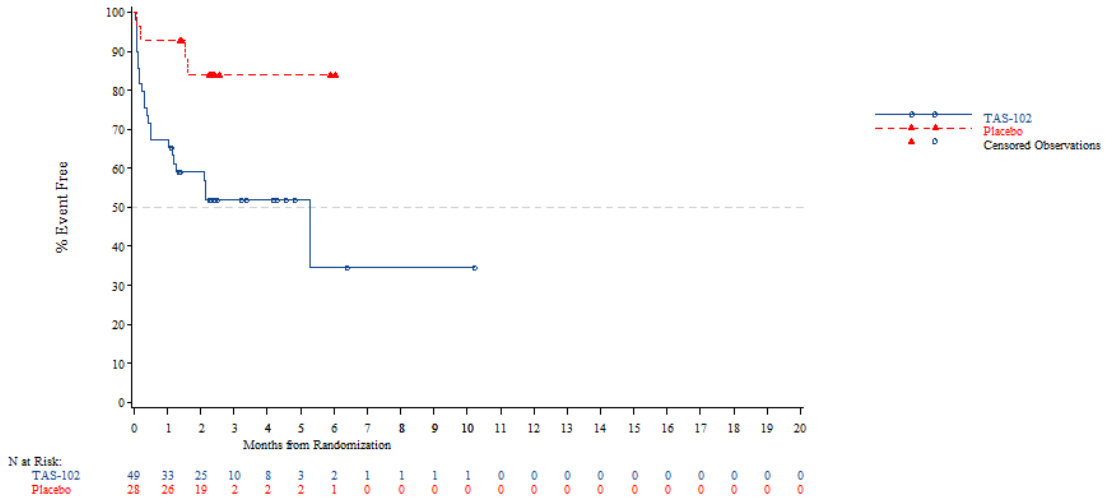
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

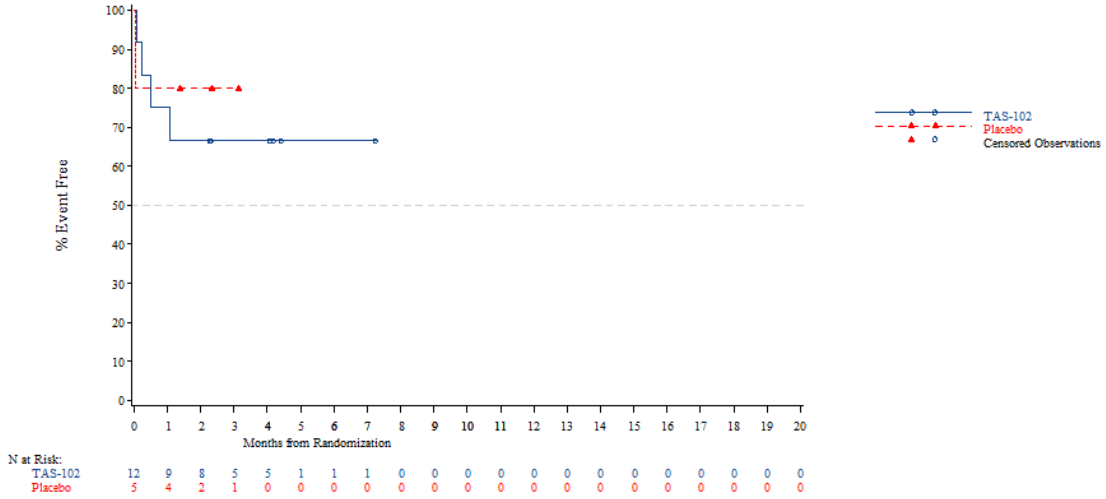


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

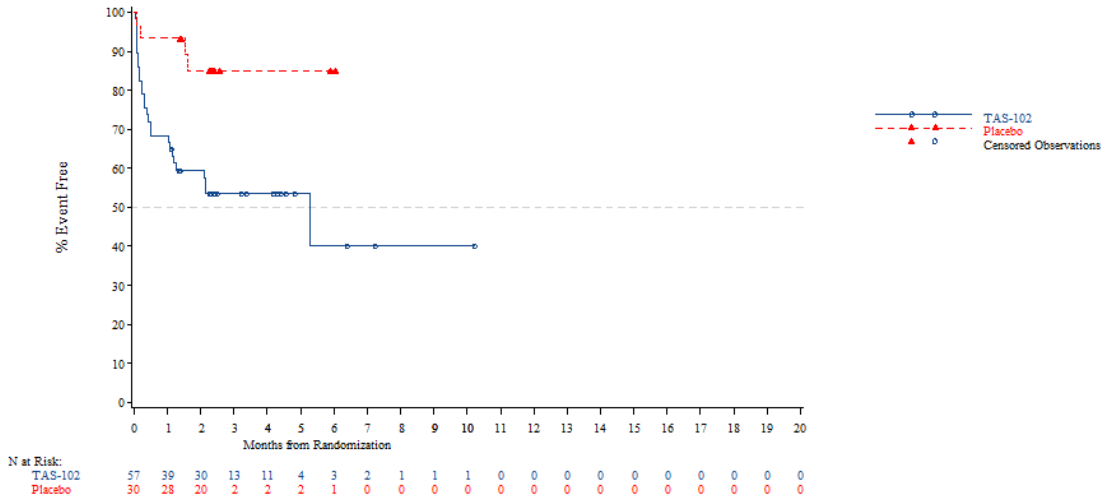
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

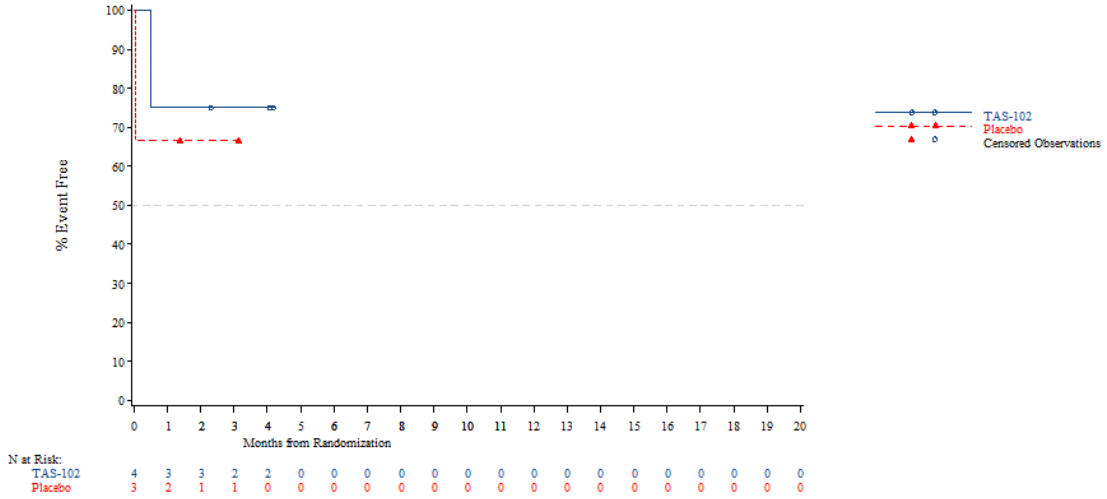


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

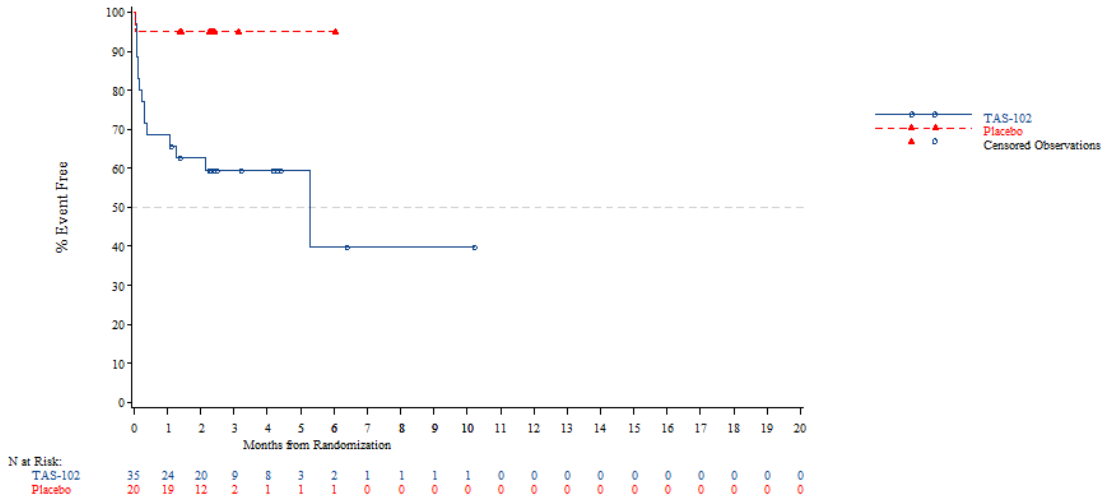
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

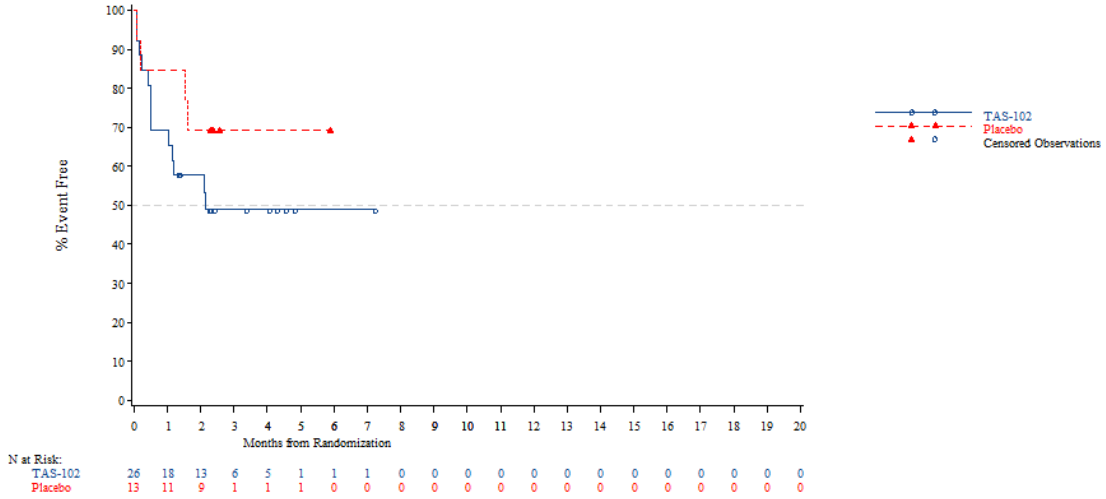


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

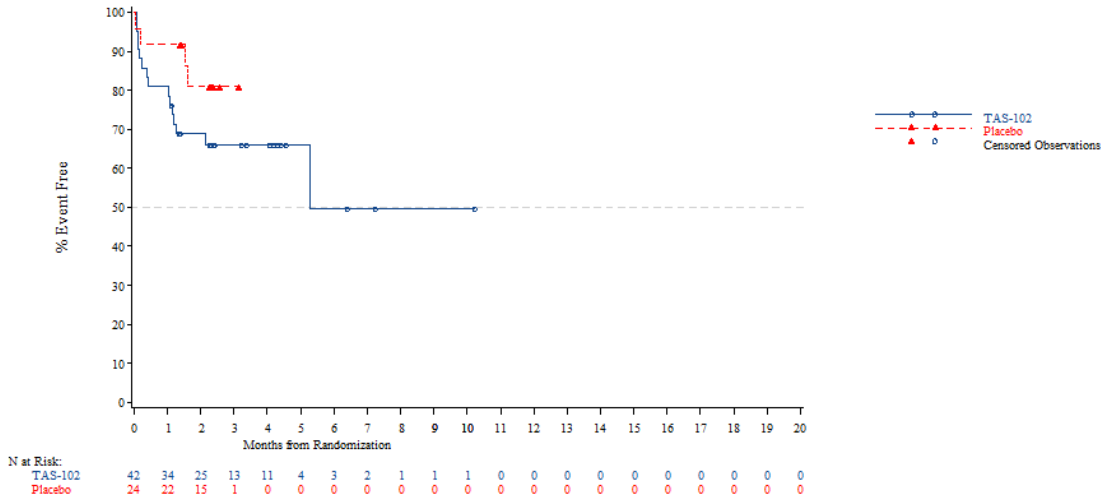
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

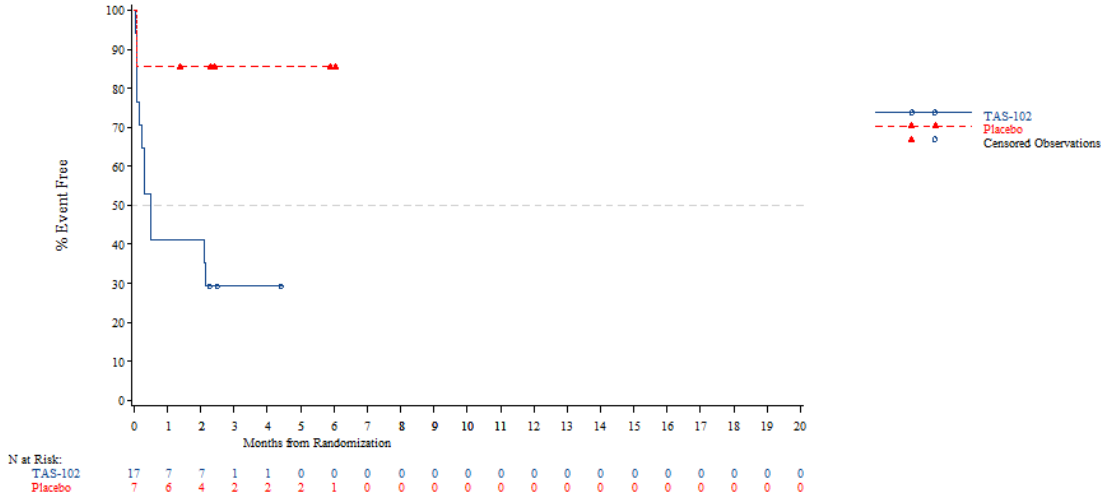


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

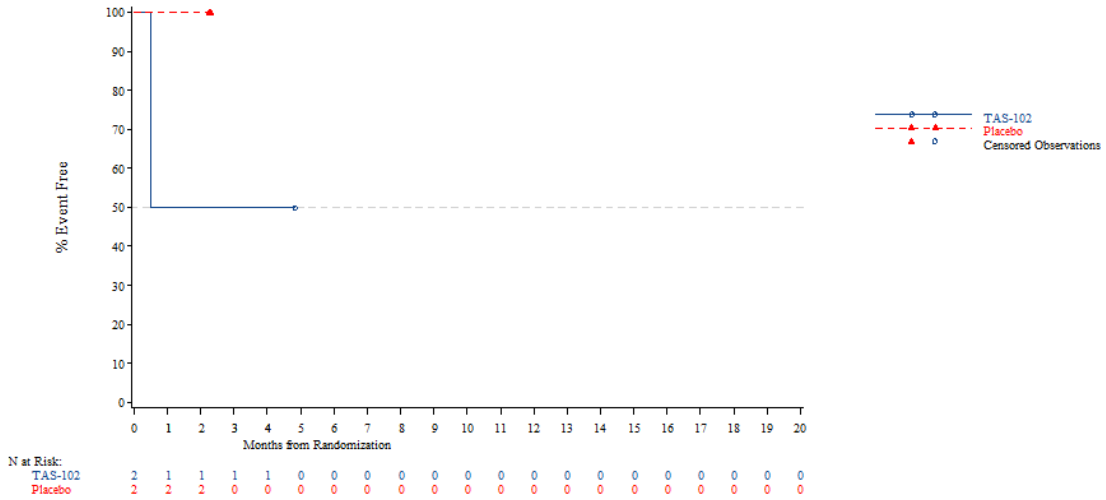
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

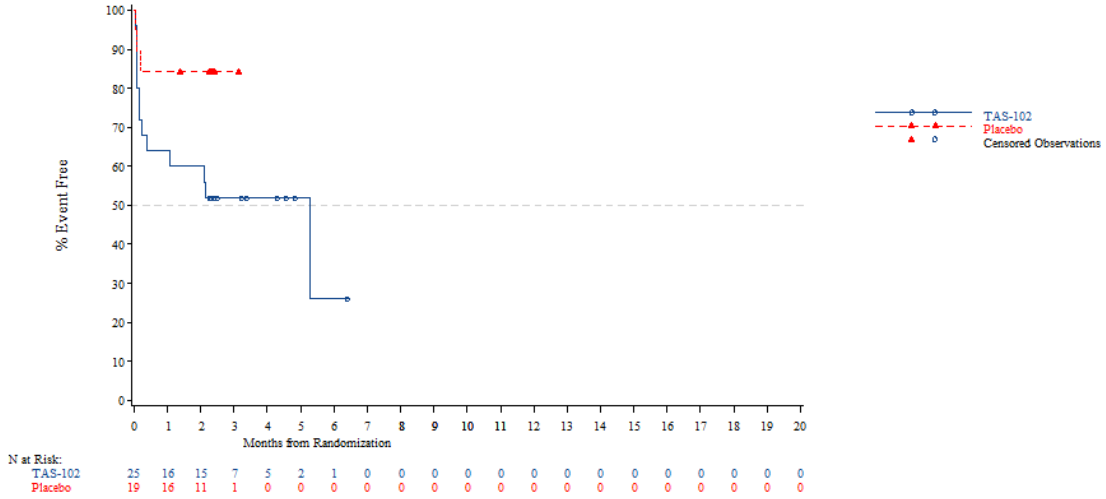


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

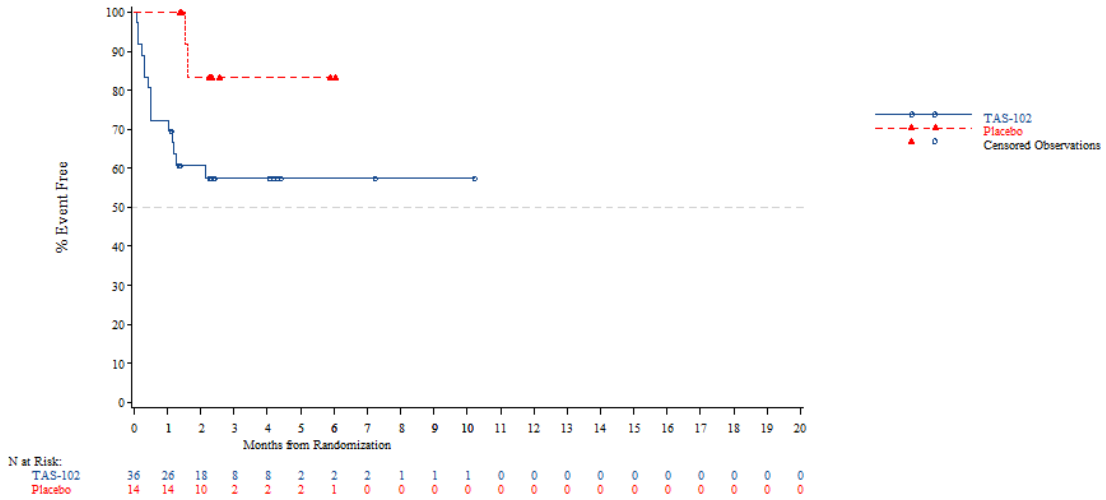
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

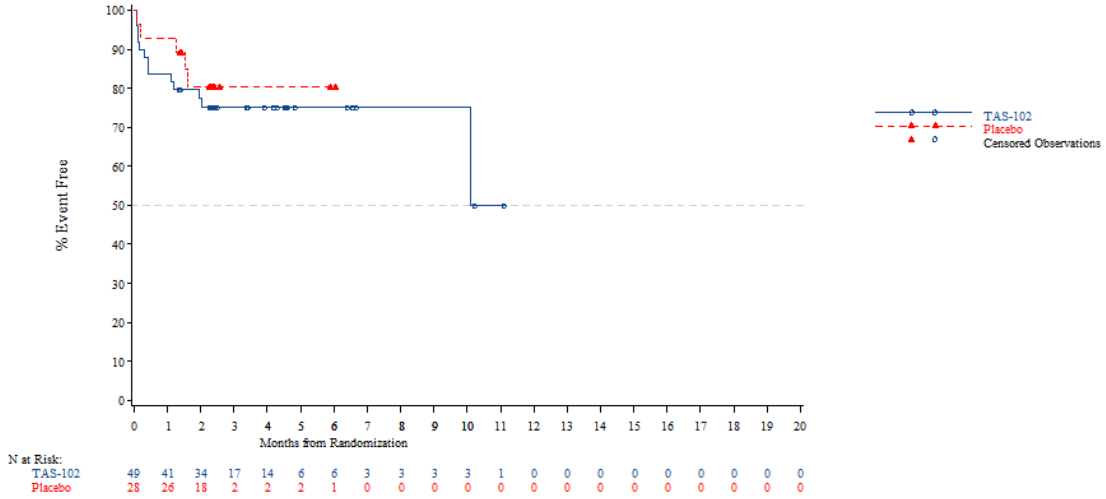


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

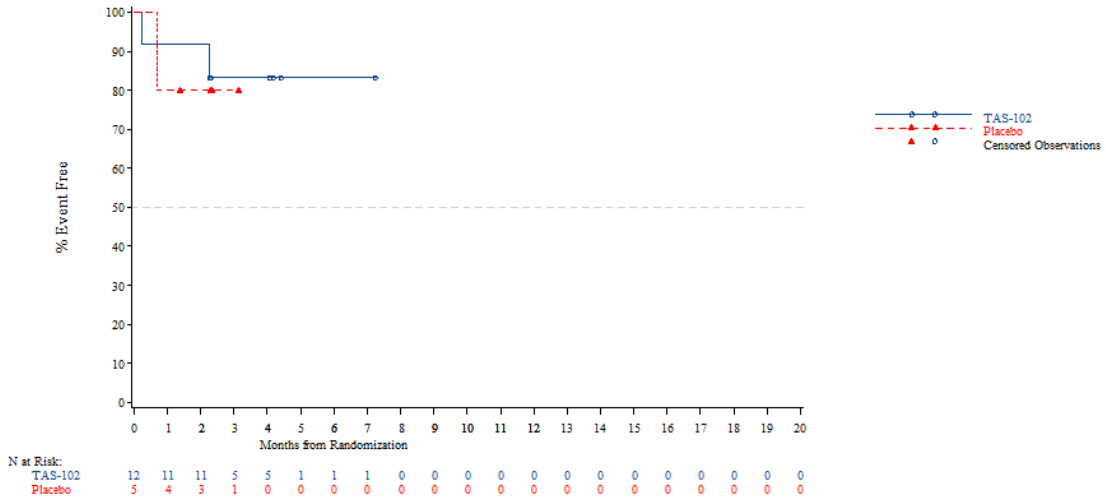
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

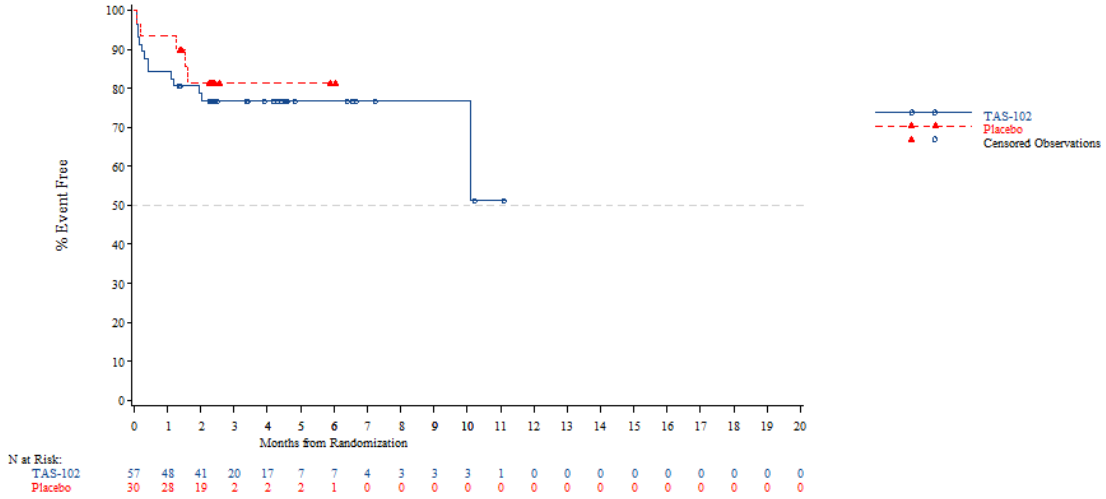


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

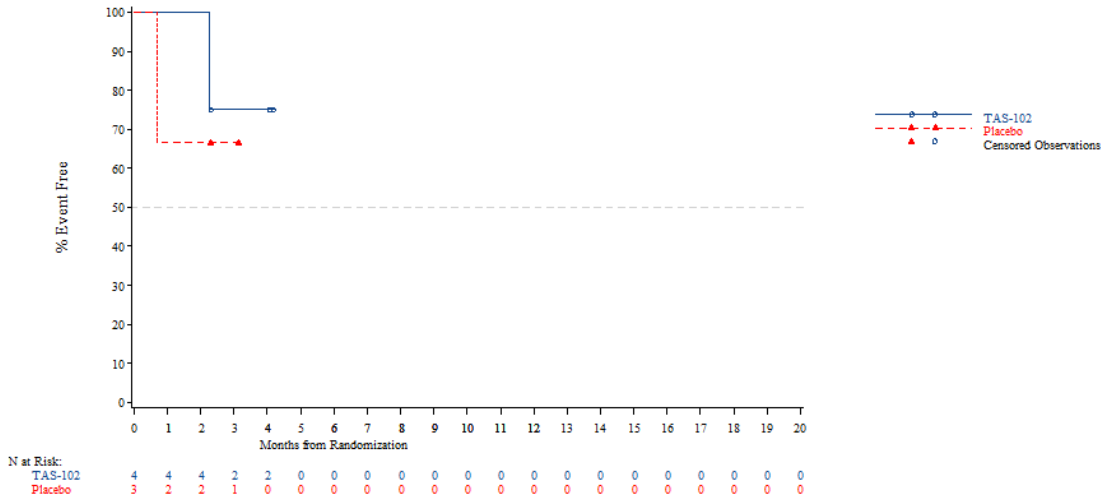
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

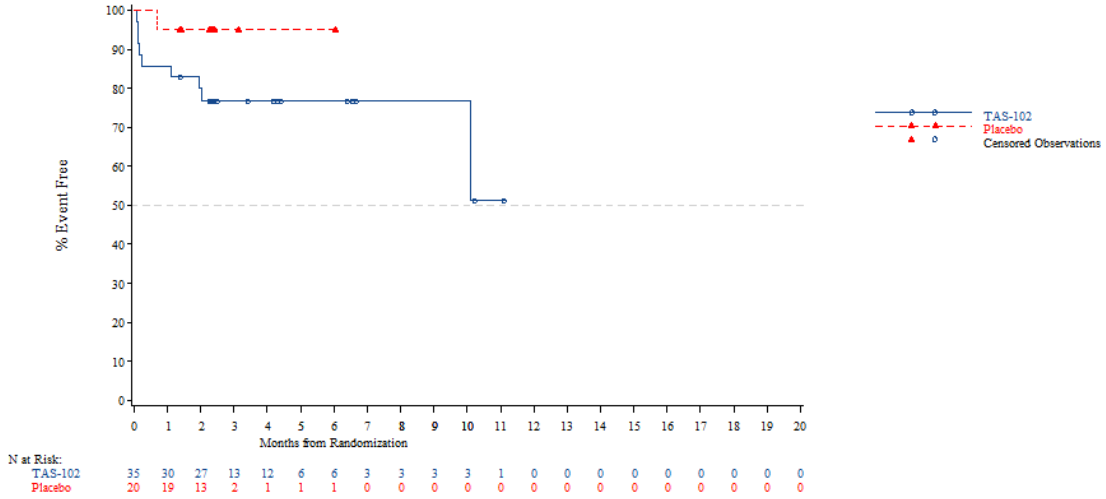


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

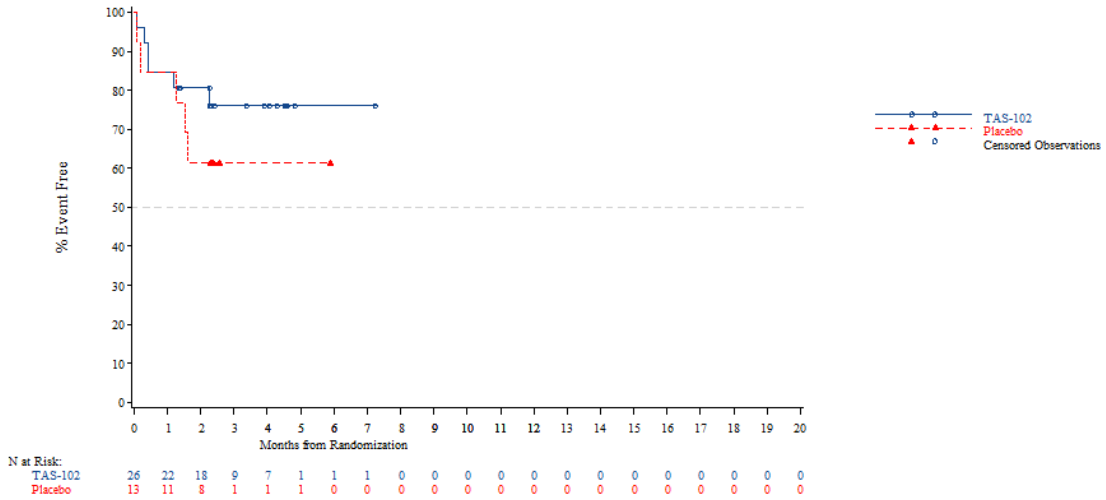
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

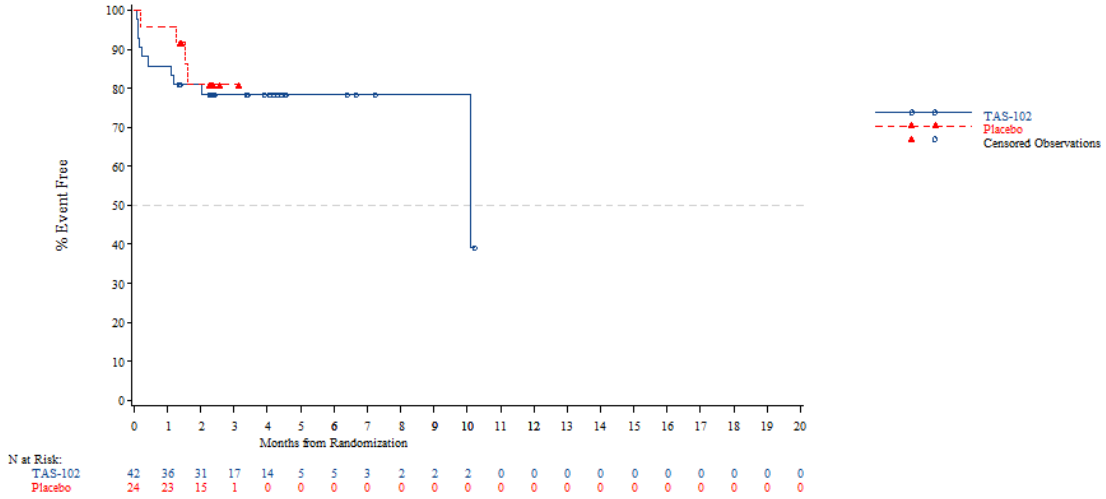


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

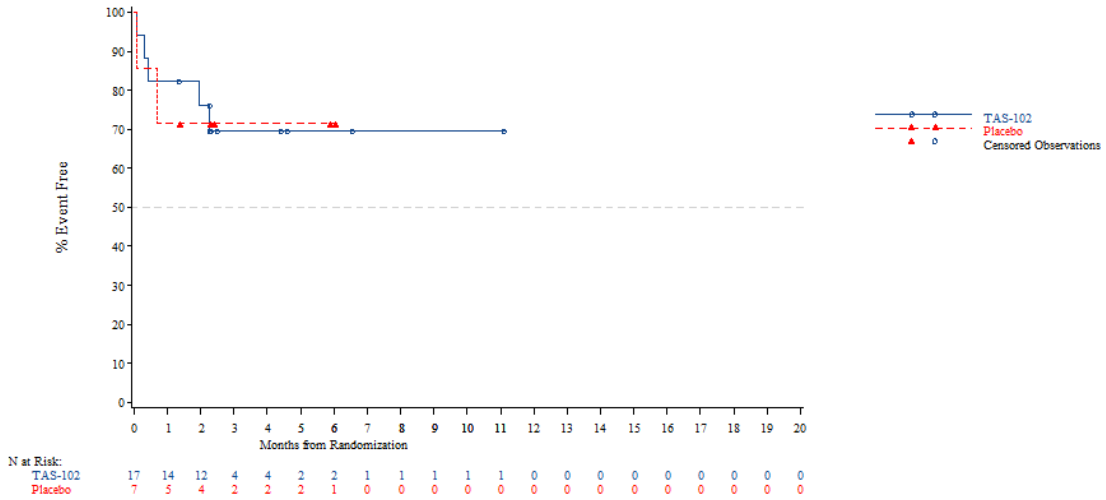
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

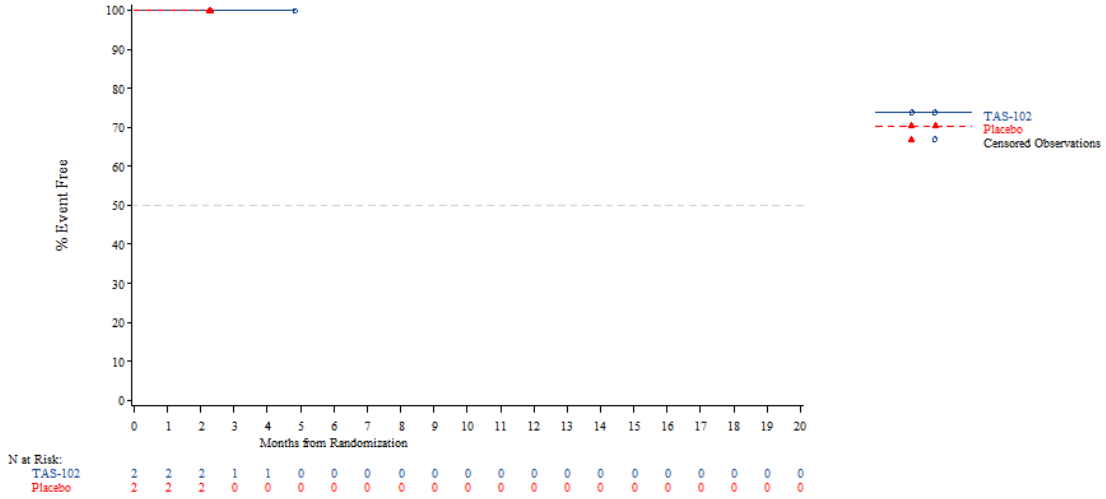


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

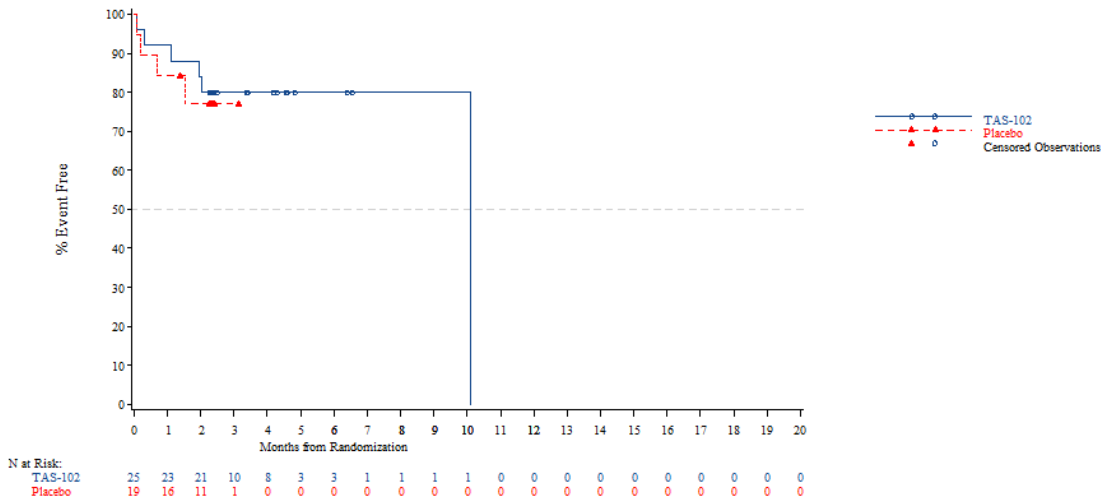
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

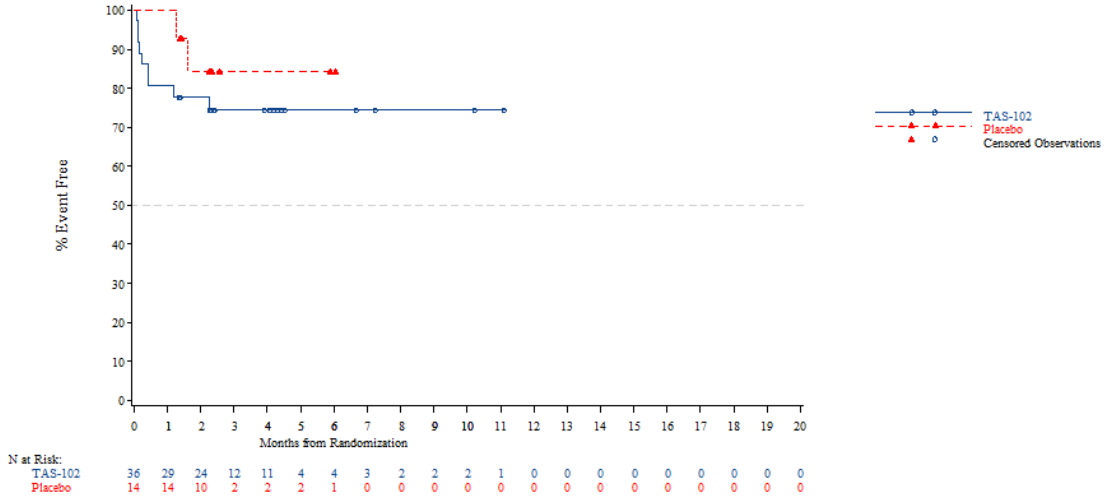


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

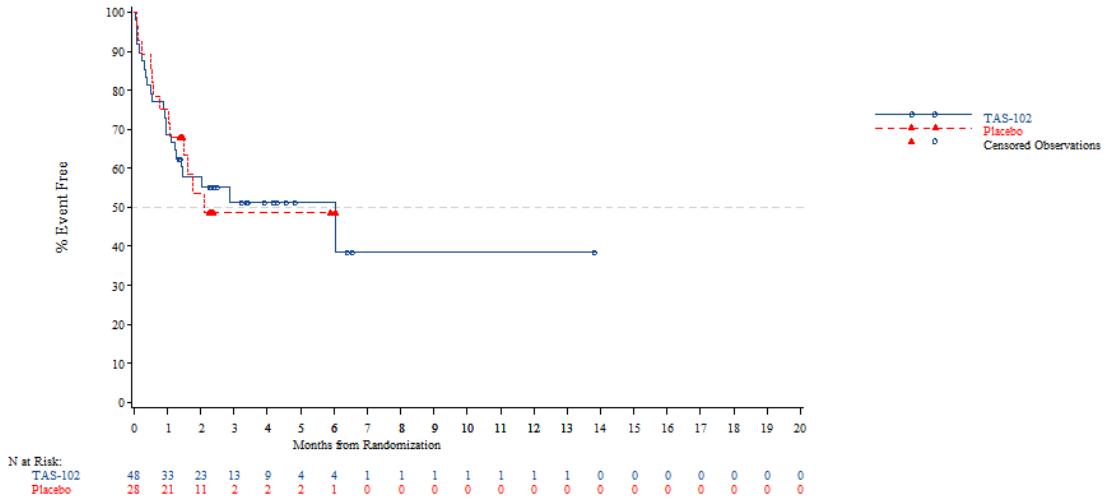
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

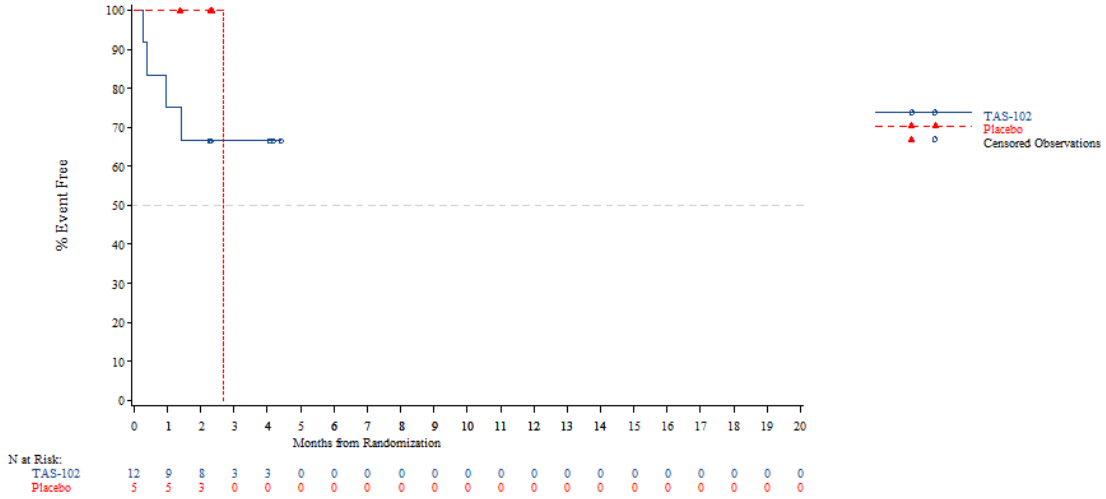


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

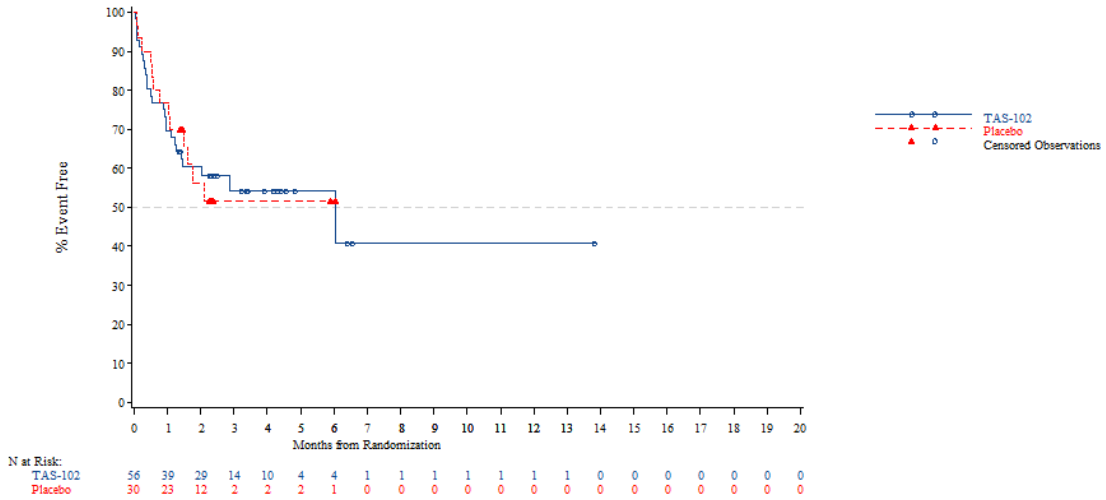
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

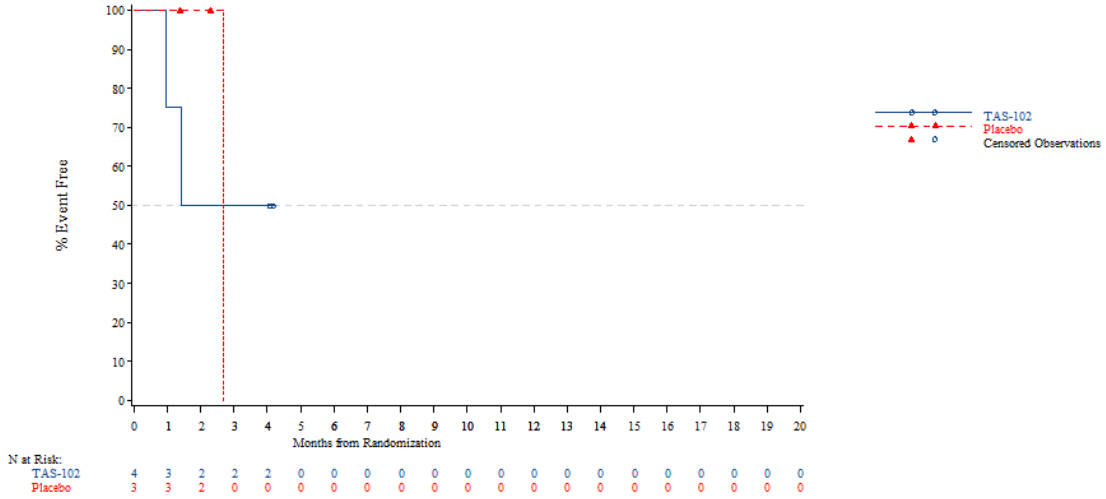


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

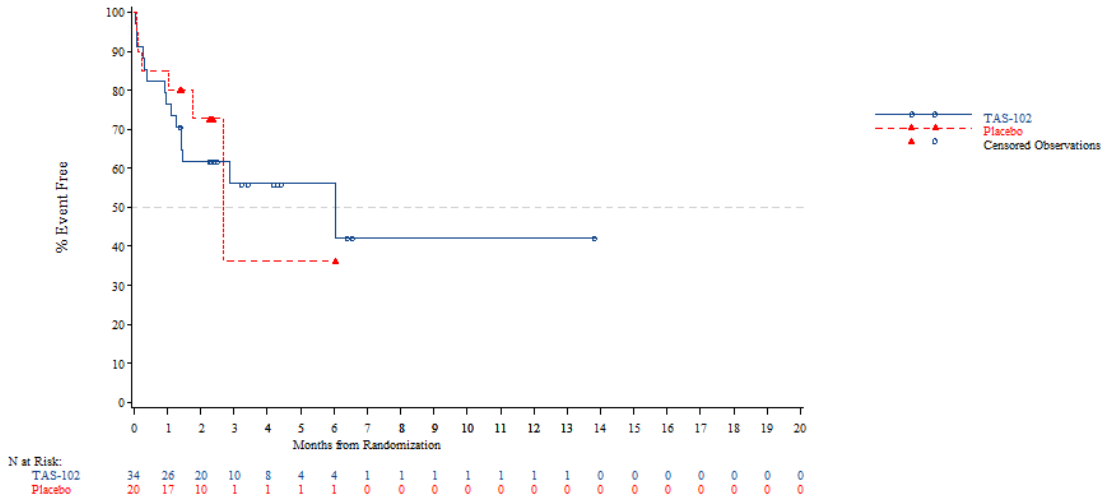
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

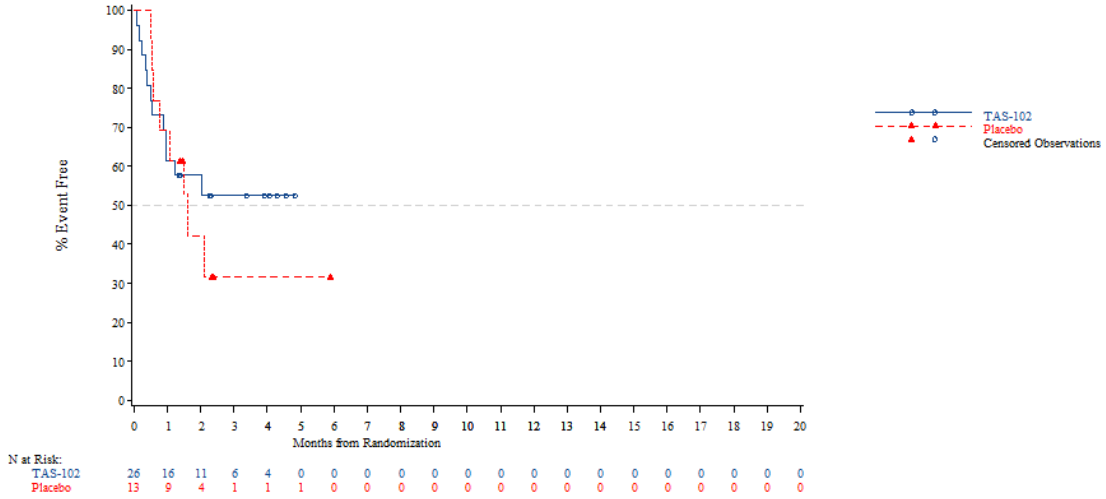


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

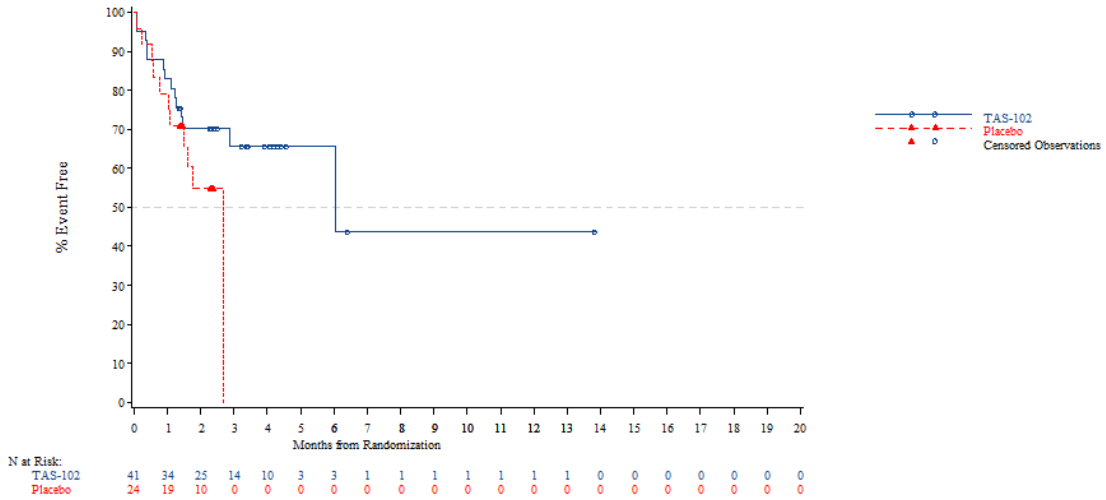
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

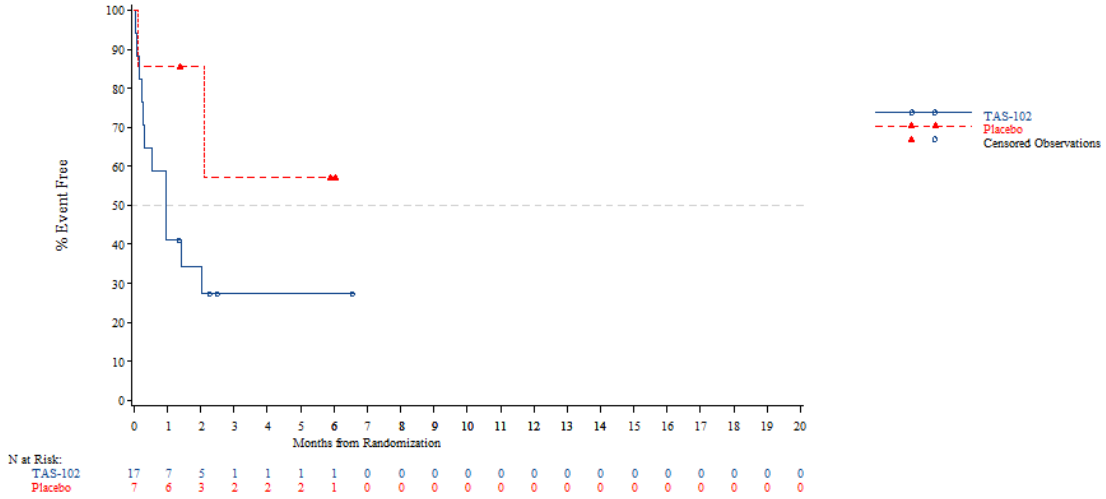


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

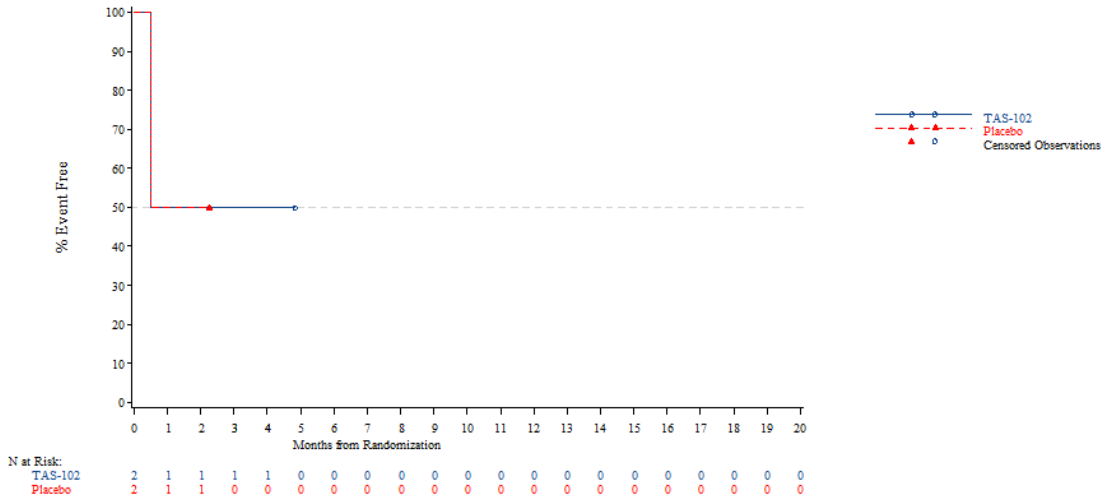
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

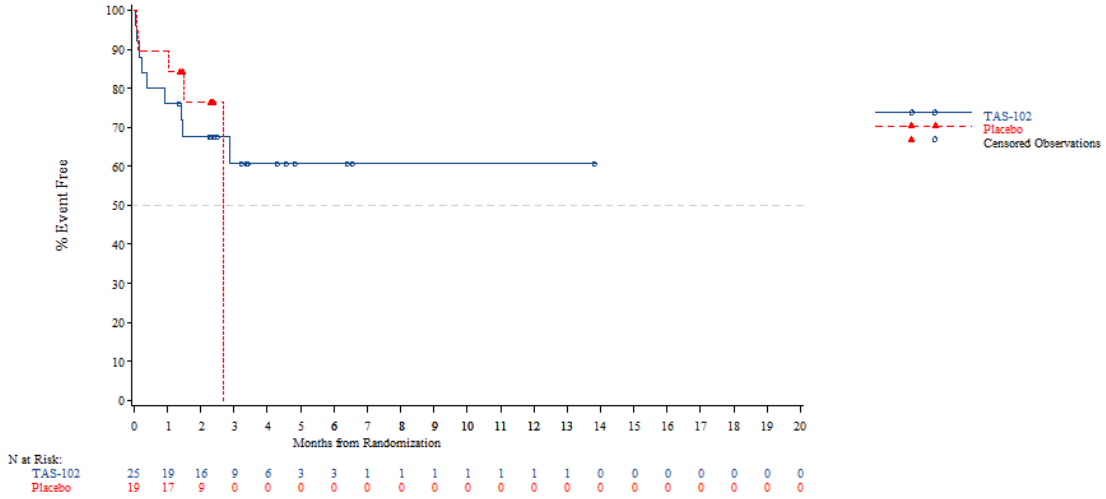


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

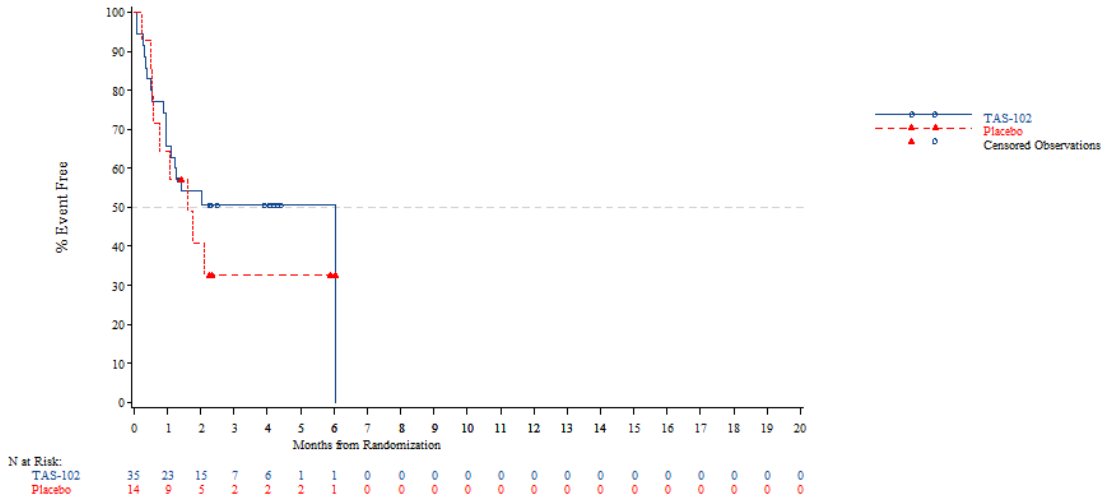
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

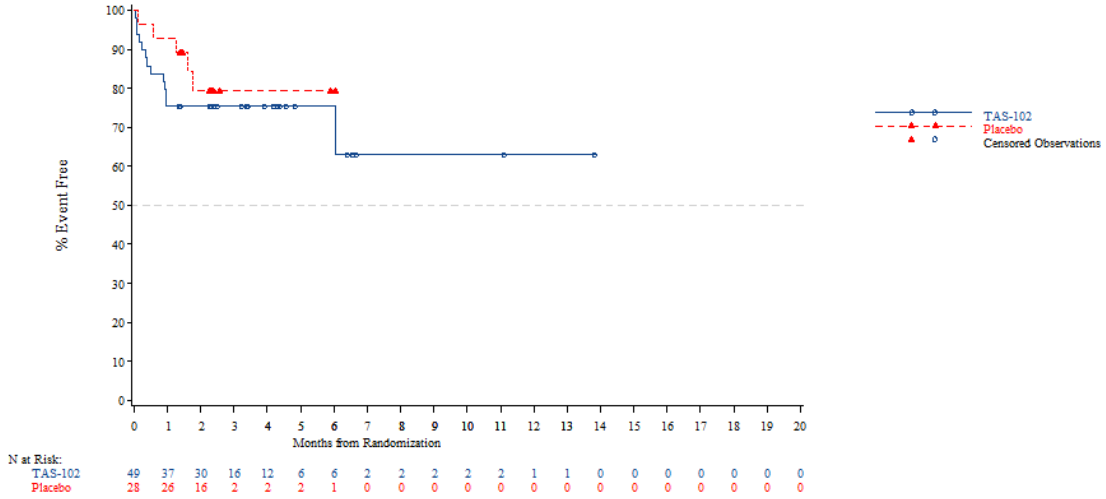


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

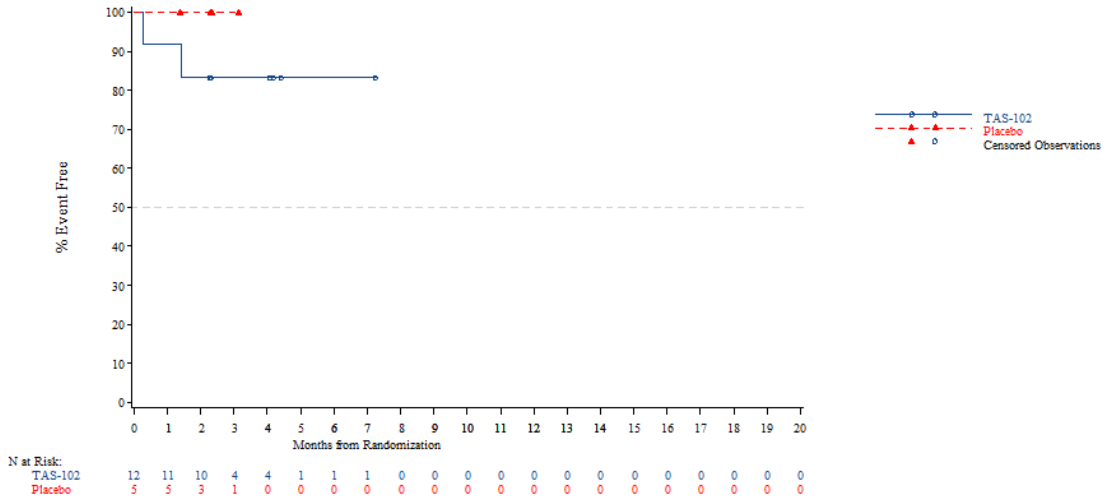
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

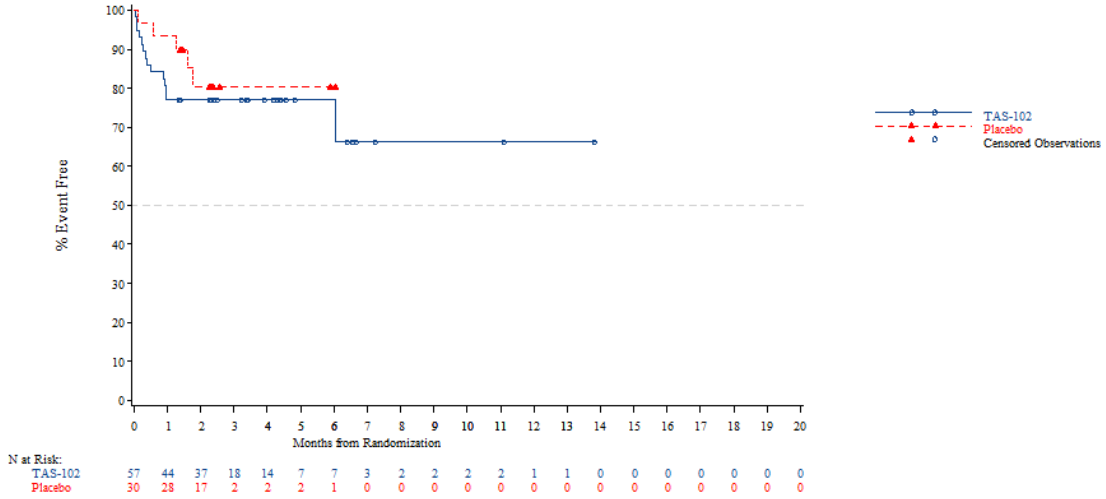


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

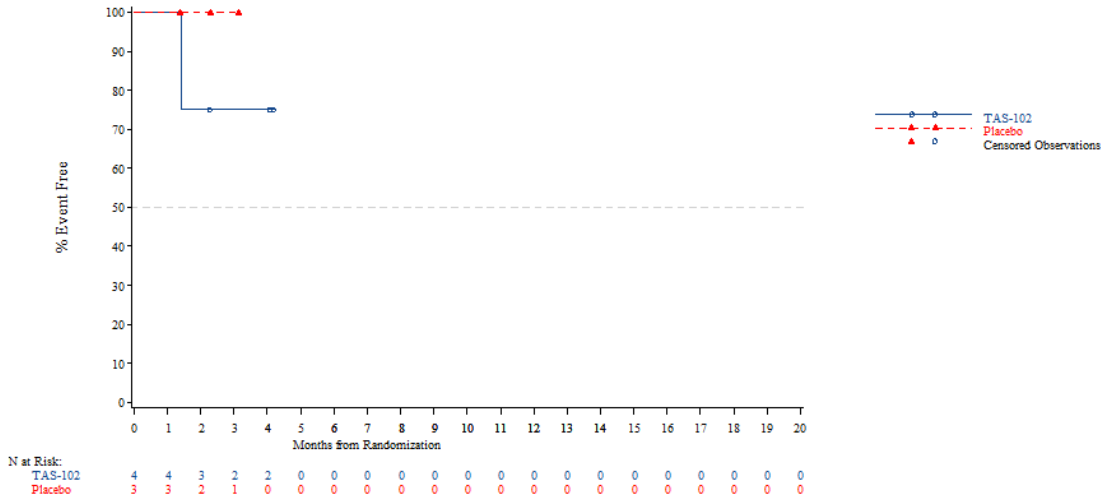
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

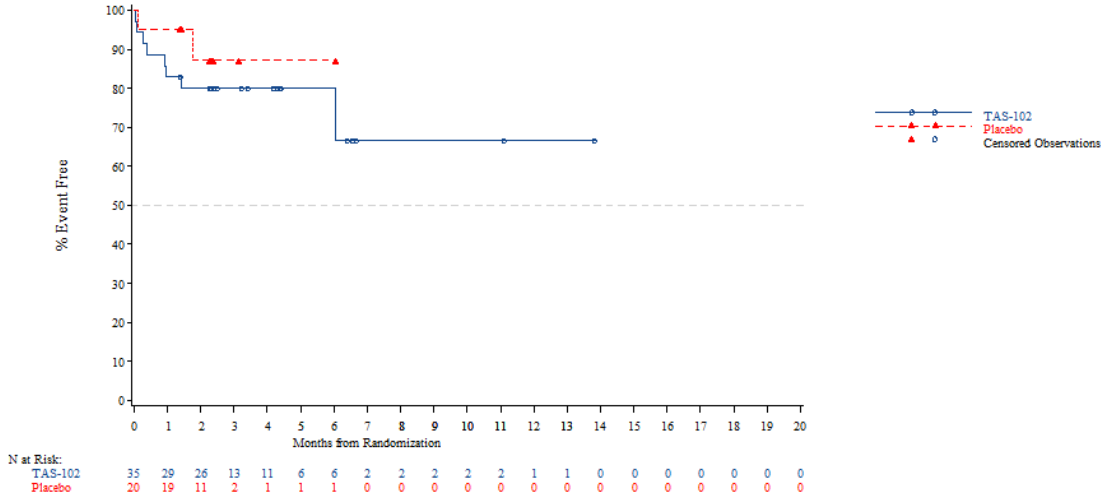


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

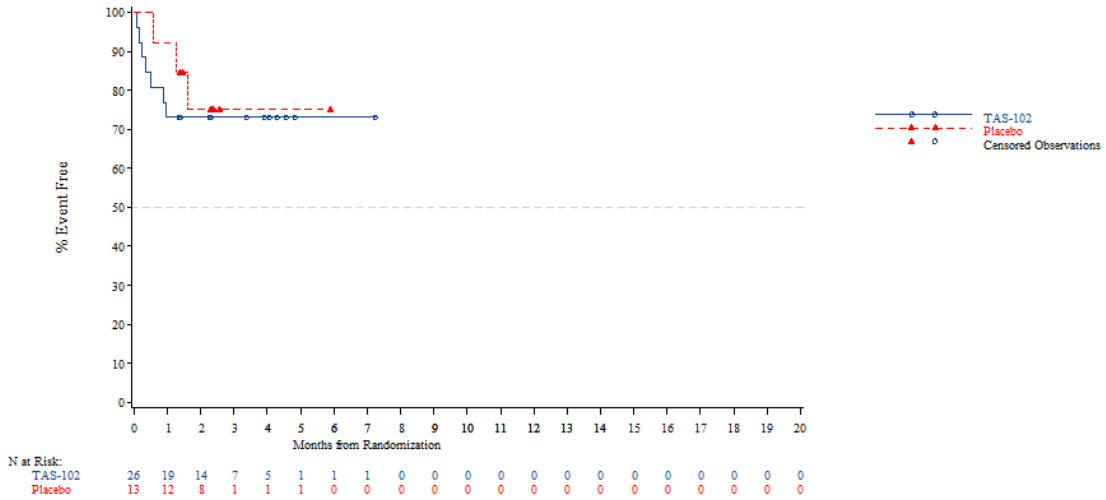
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

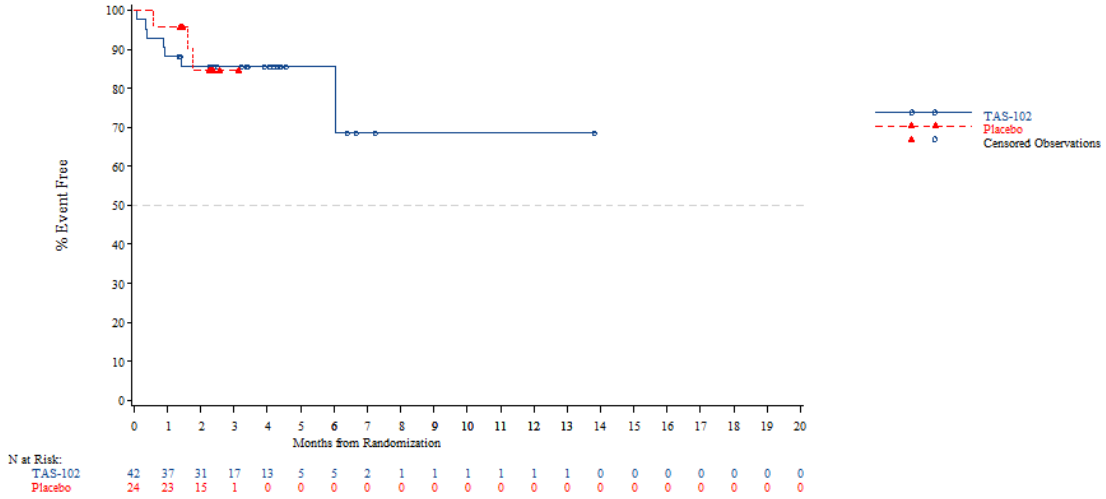


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

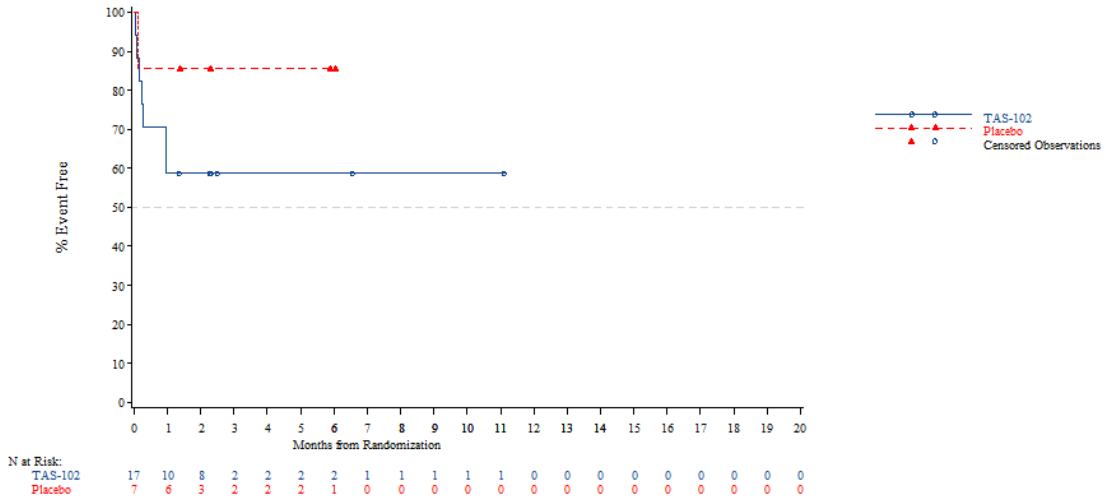
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

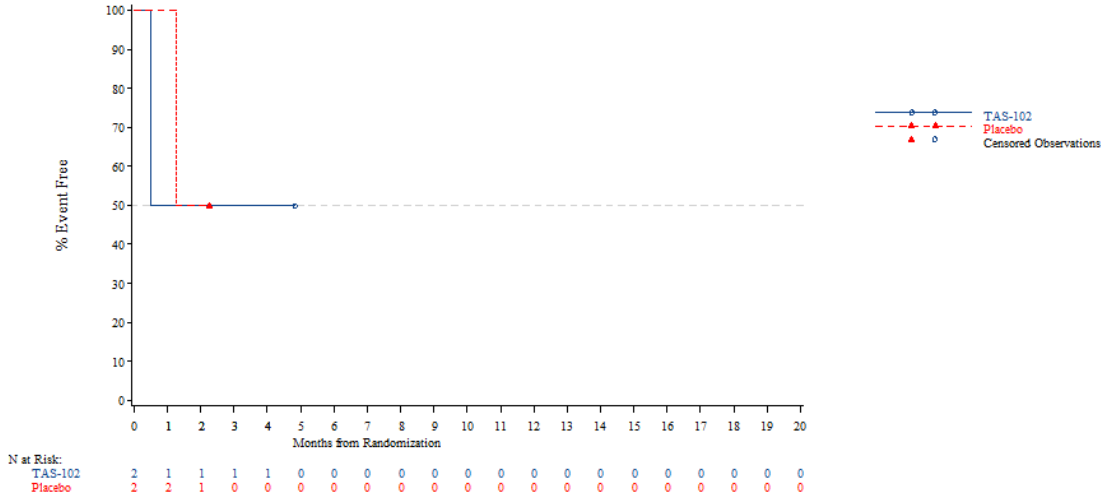


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

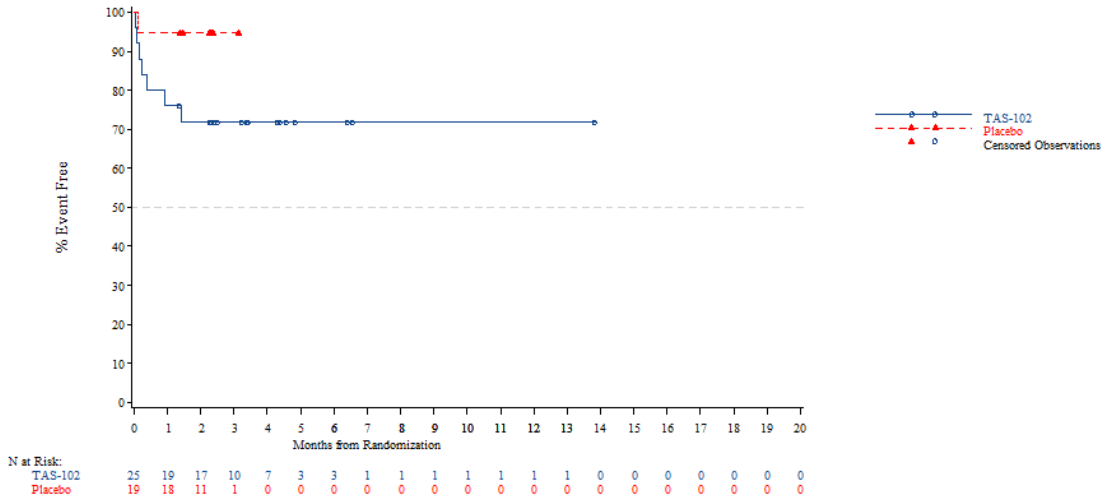
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

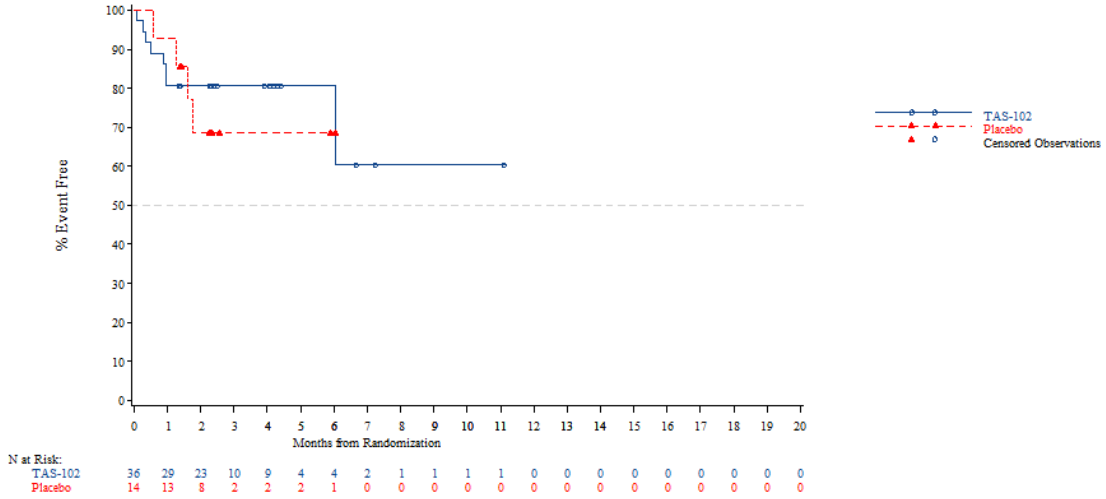


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

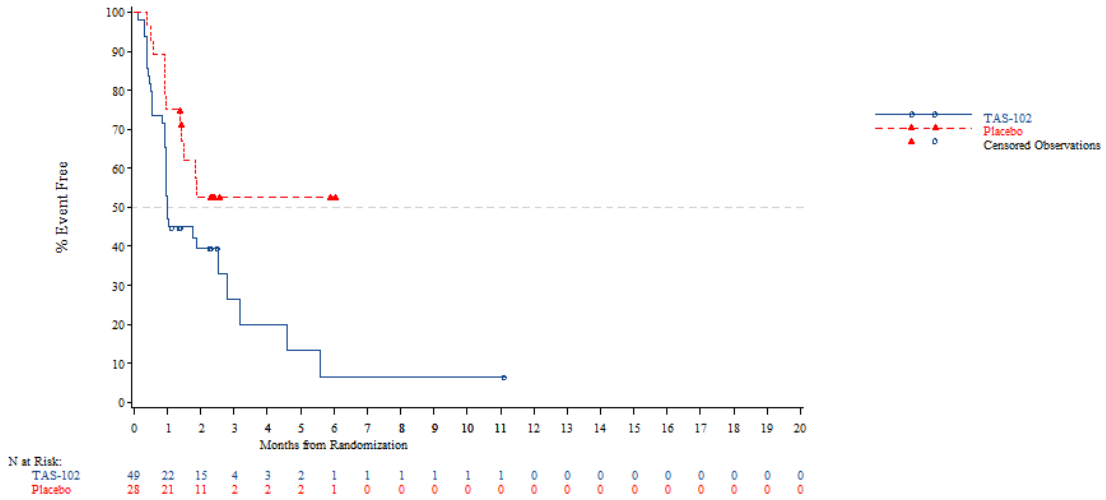
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

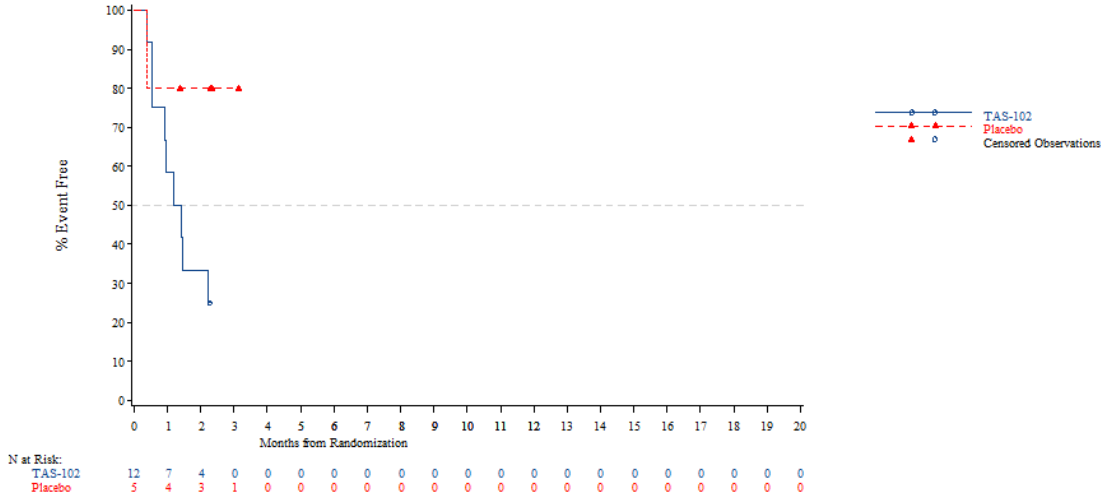


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

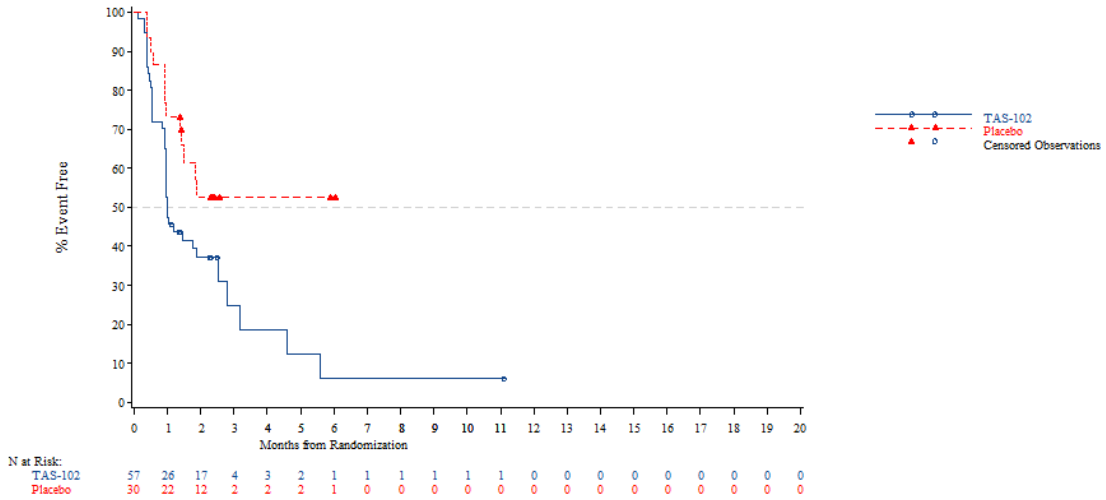
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

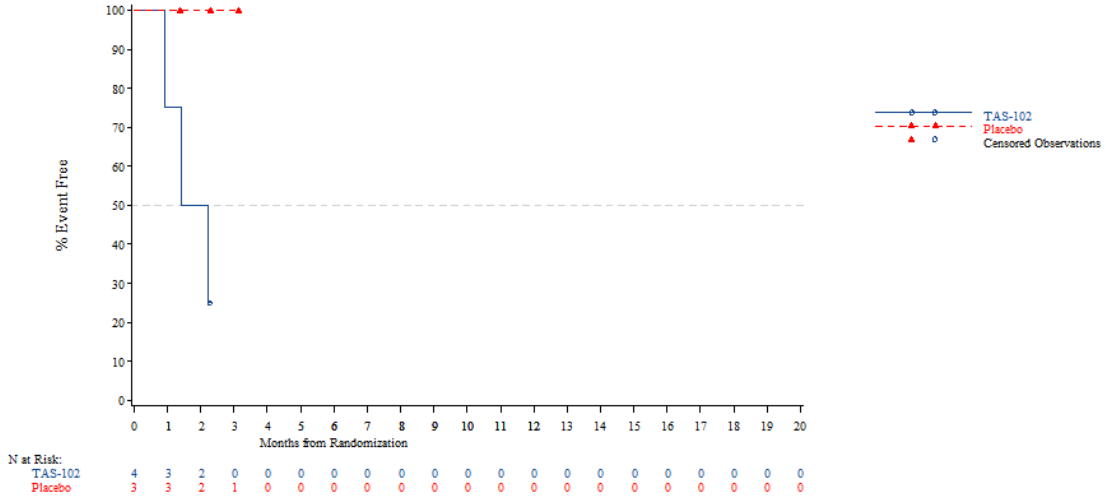


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

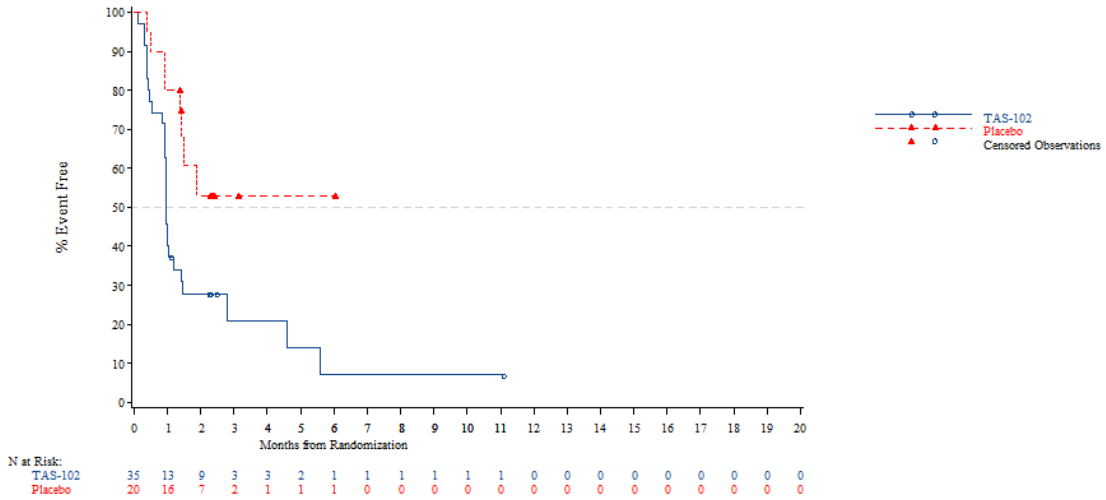
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

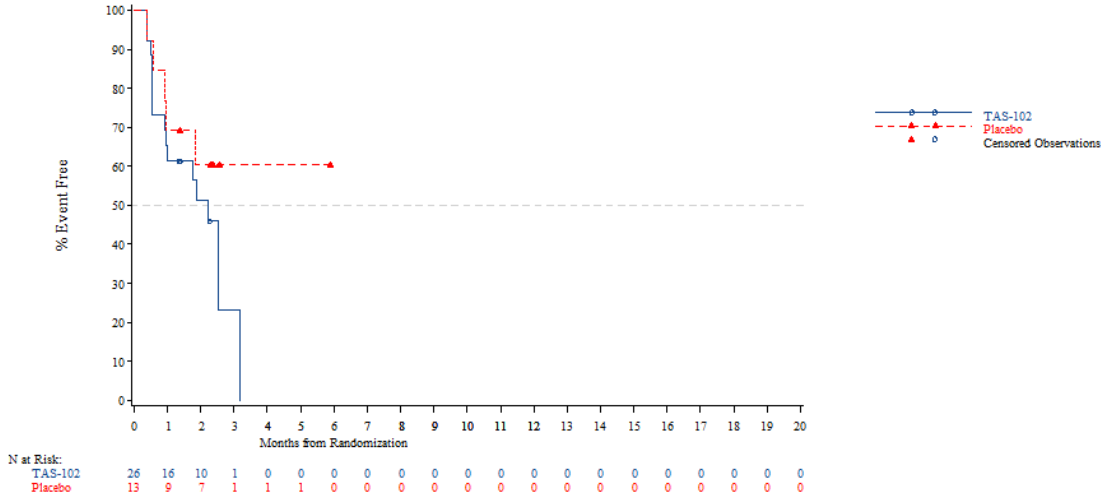


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

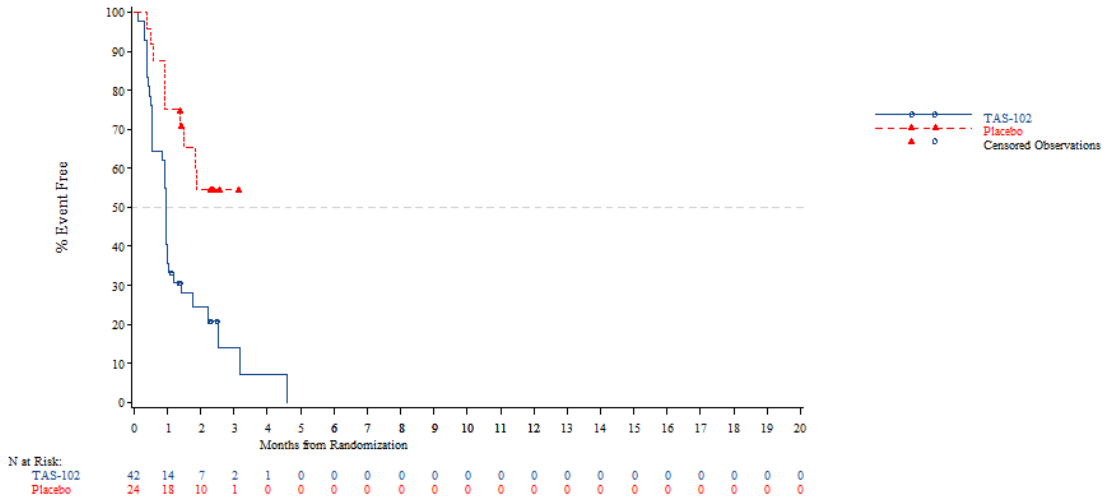
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

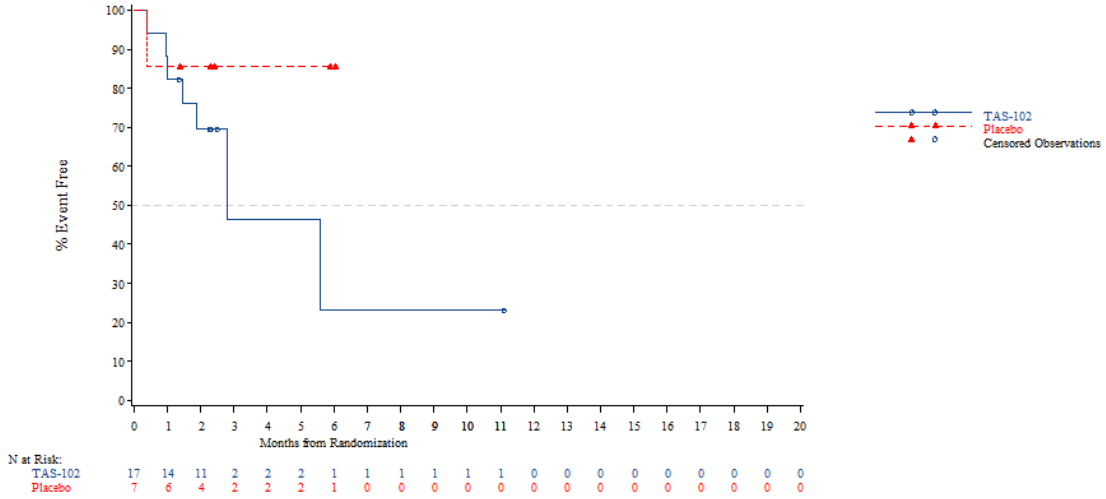


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

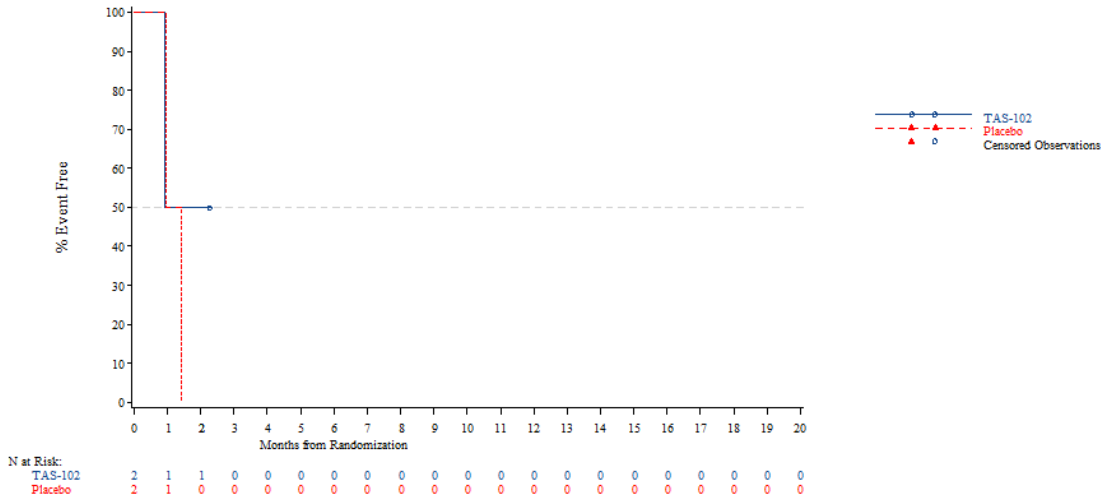
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

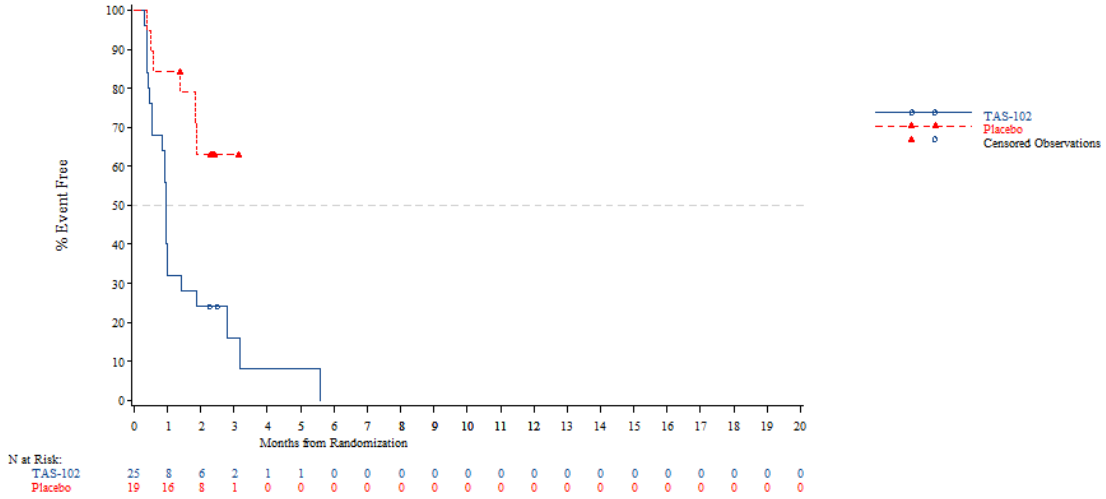


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

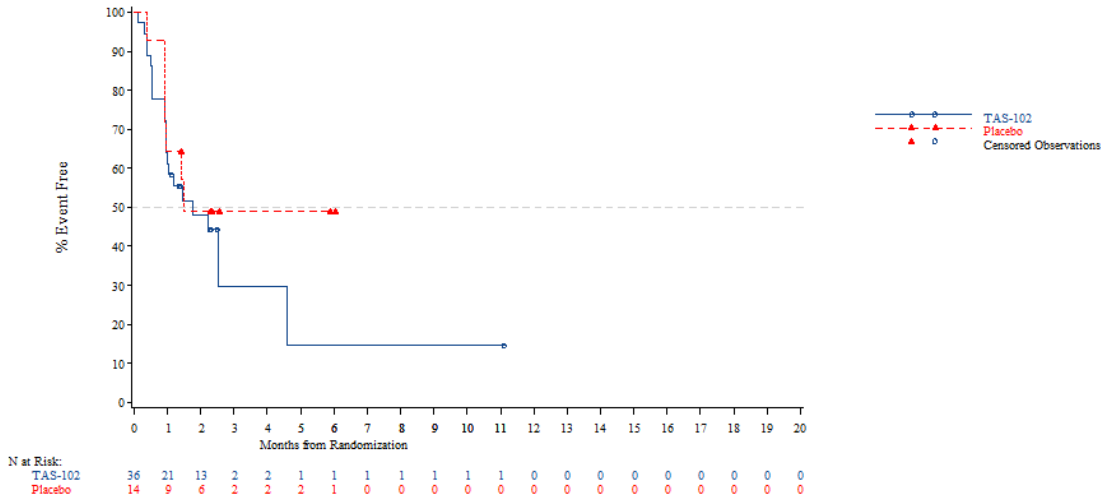
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

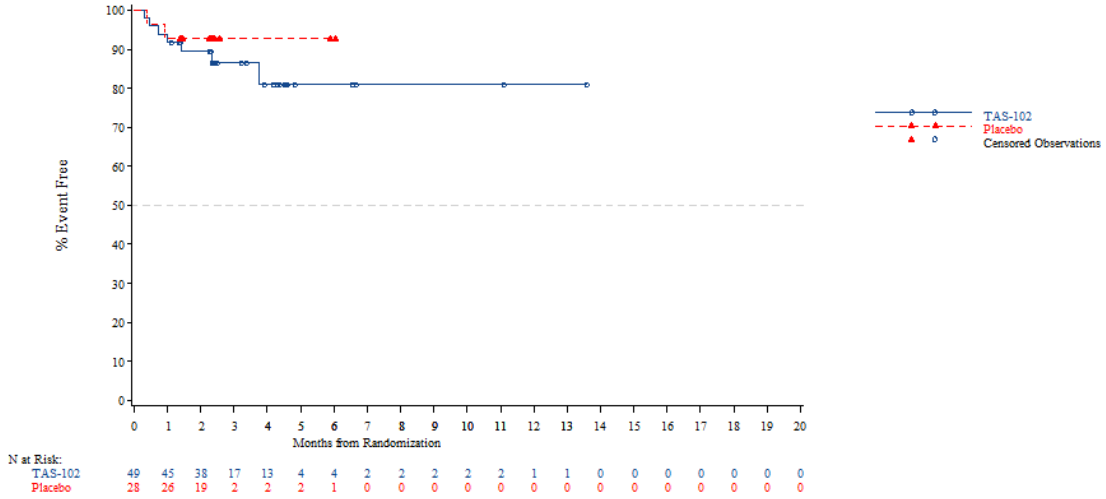


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

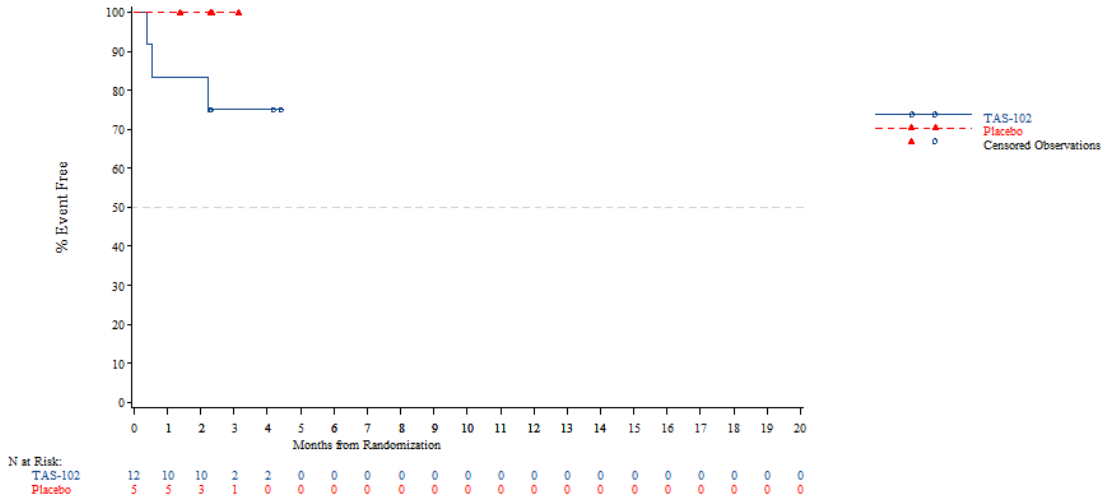
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

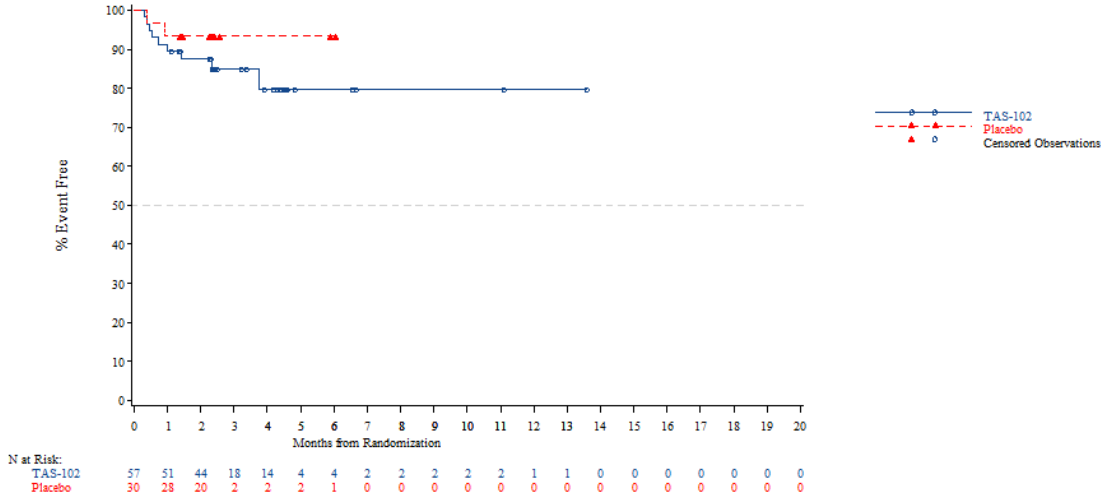


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

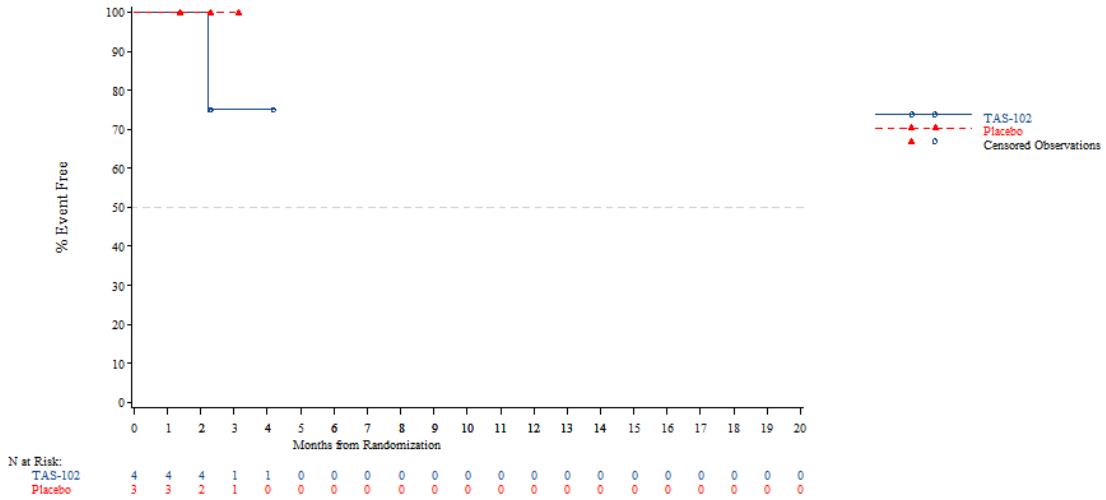
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

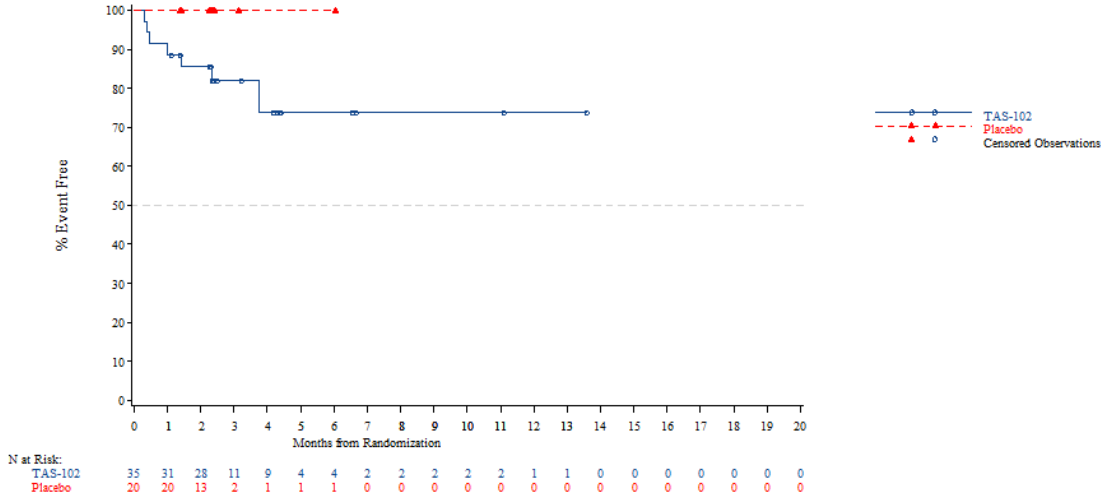


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

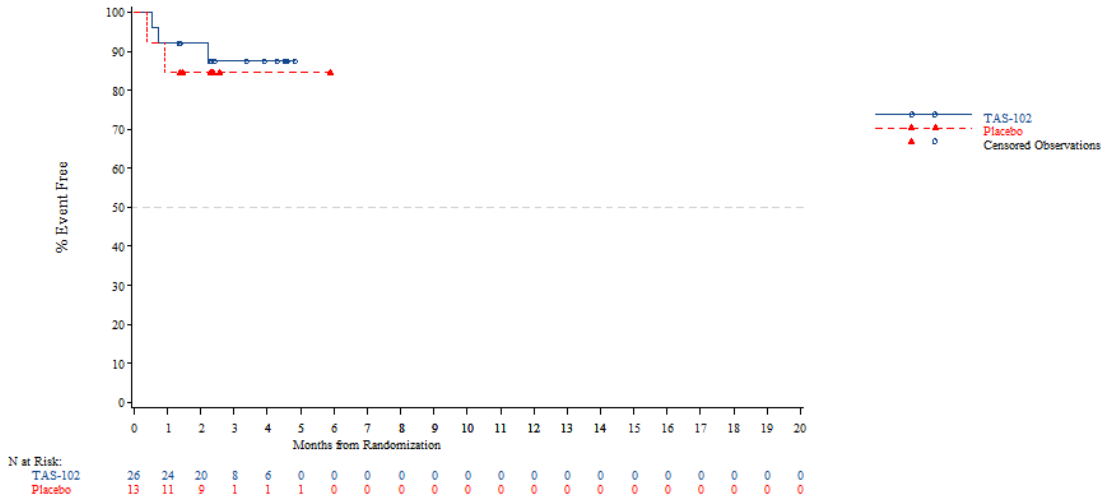
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

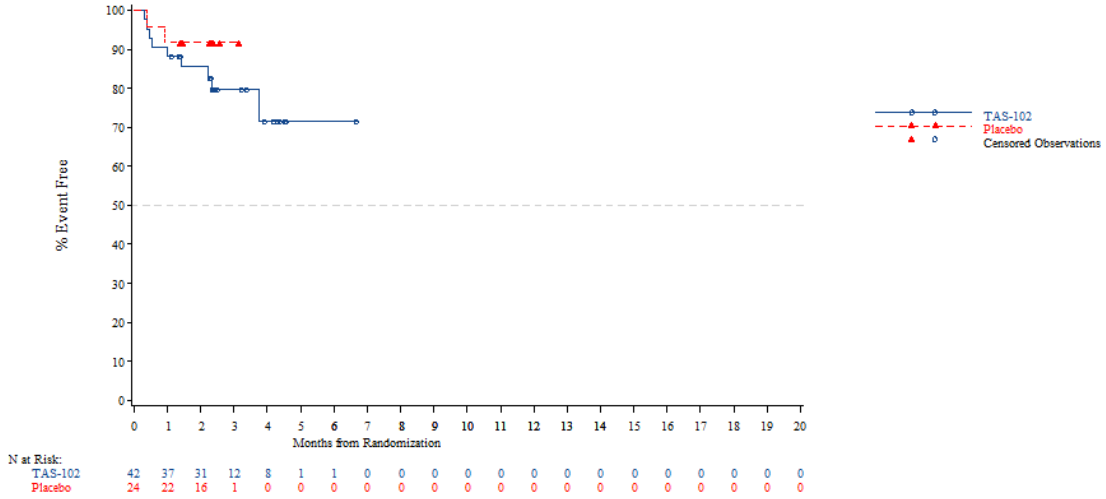


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

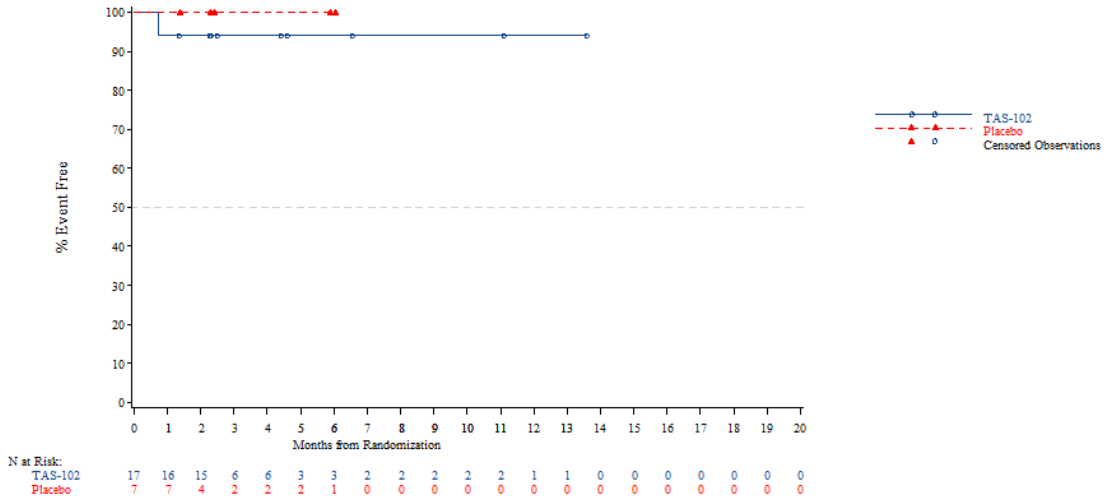
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

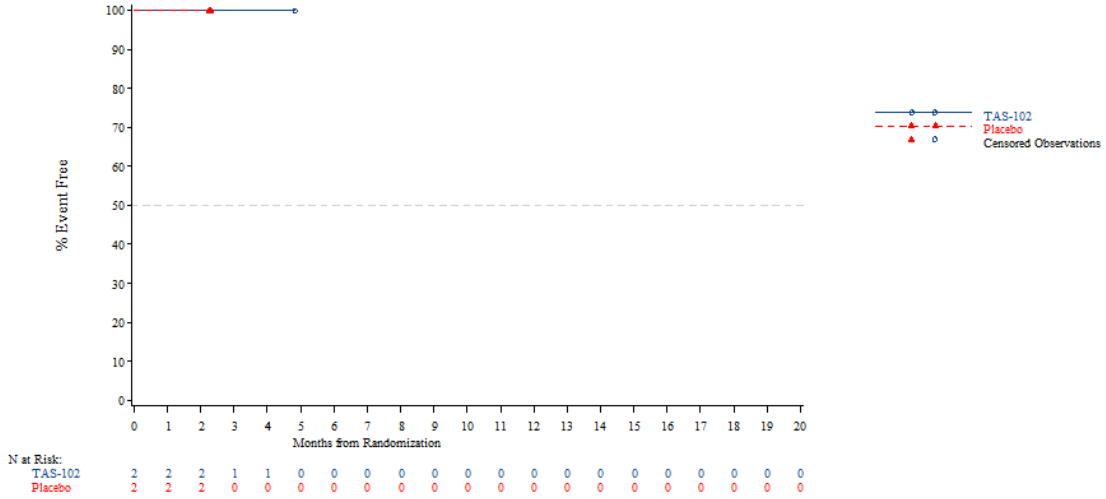


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

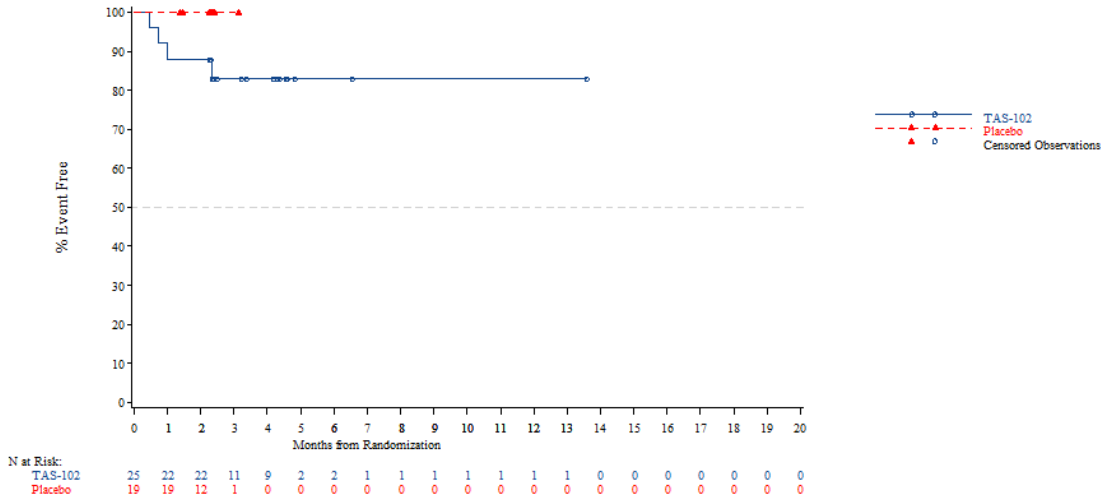
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

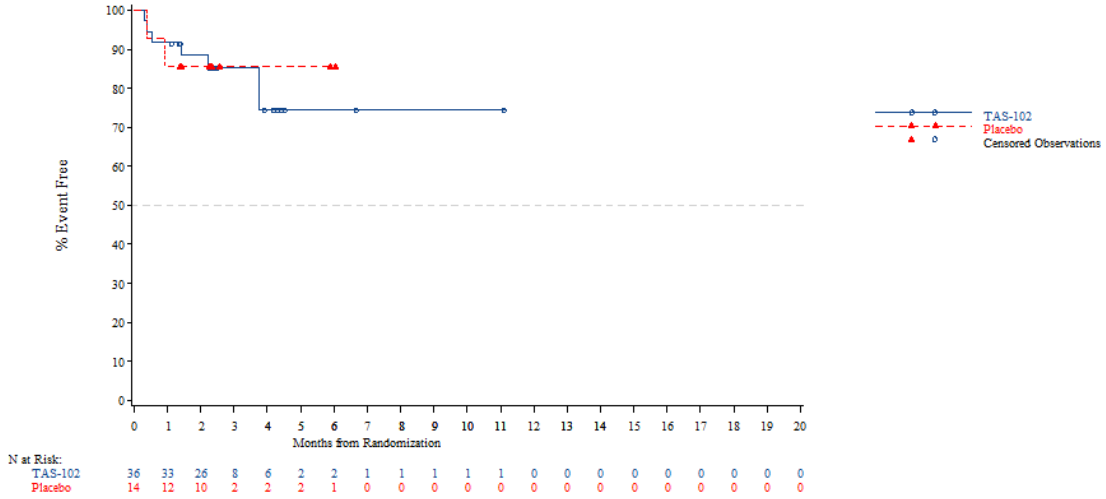


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

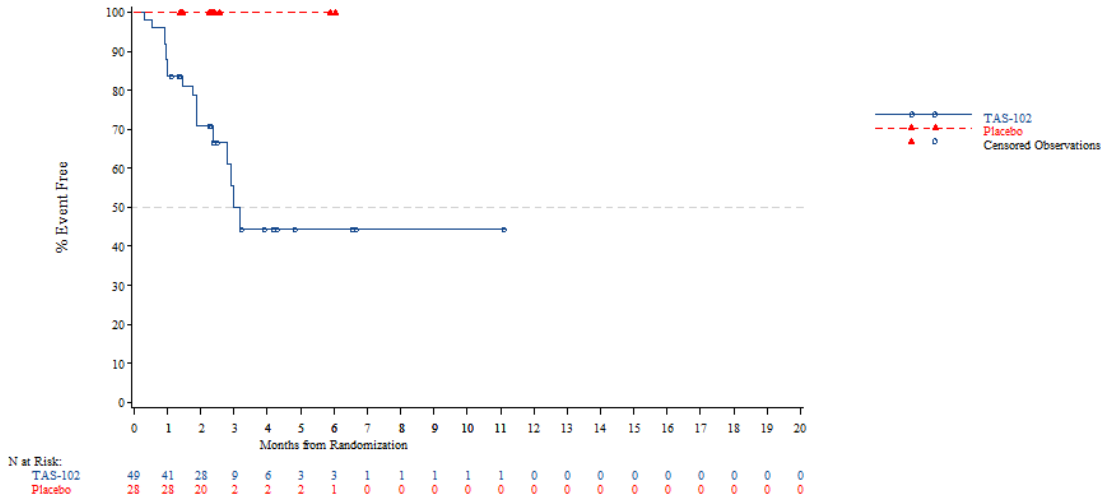
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Blood bilirubin increased
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

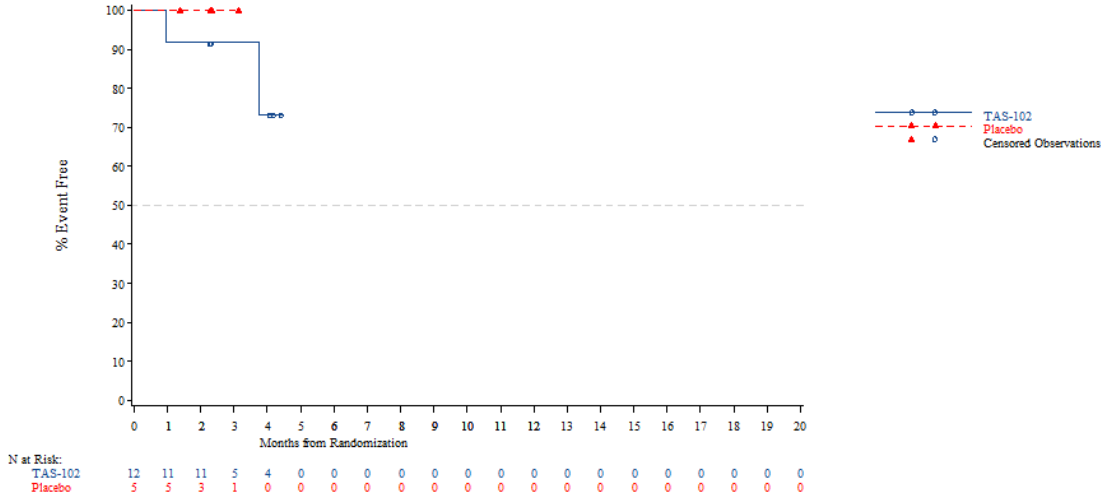


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

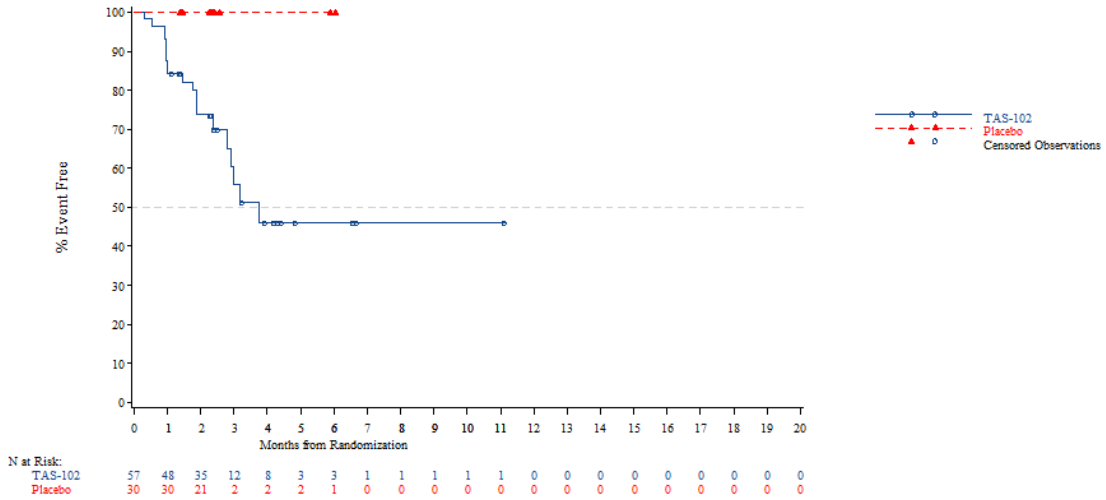
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

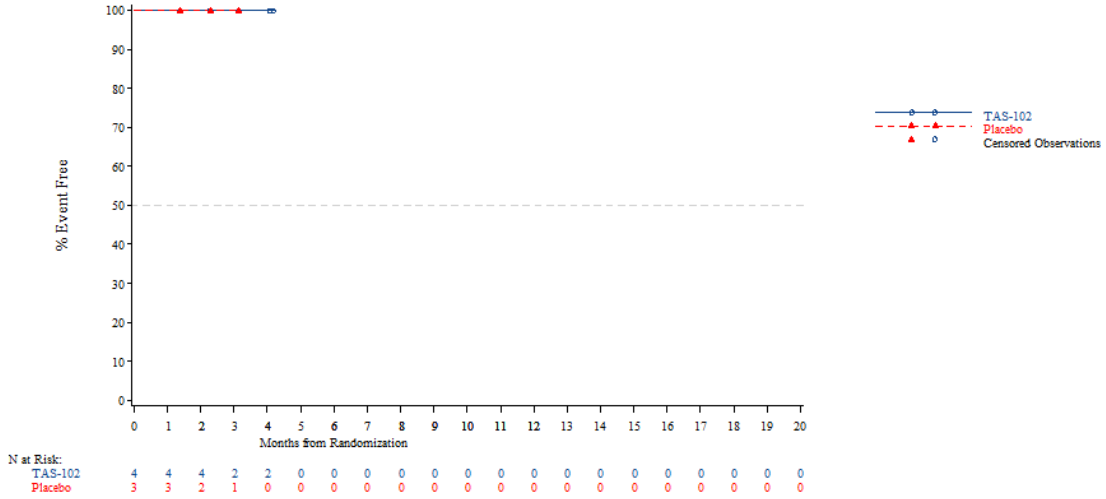


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

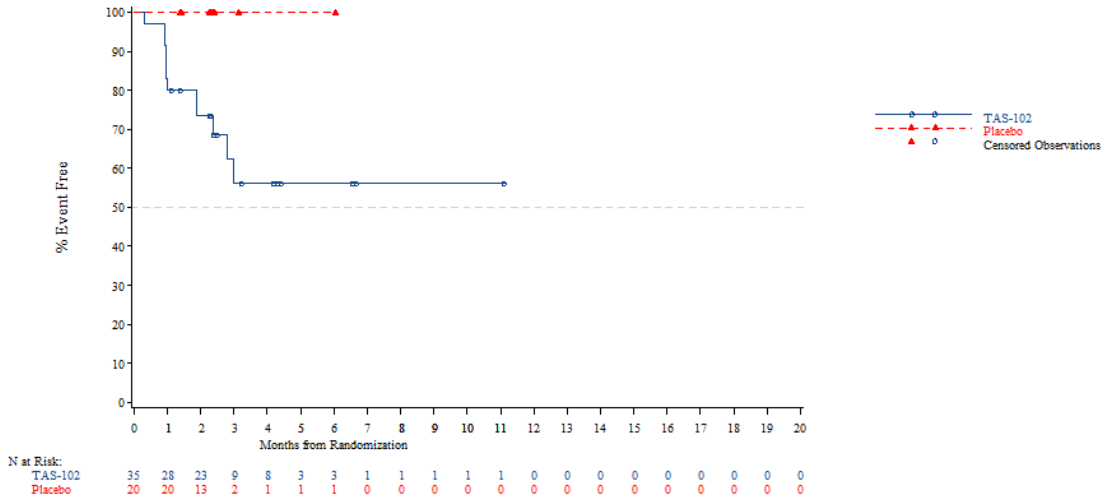
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

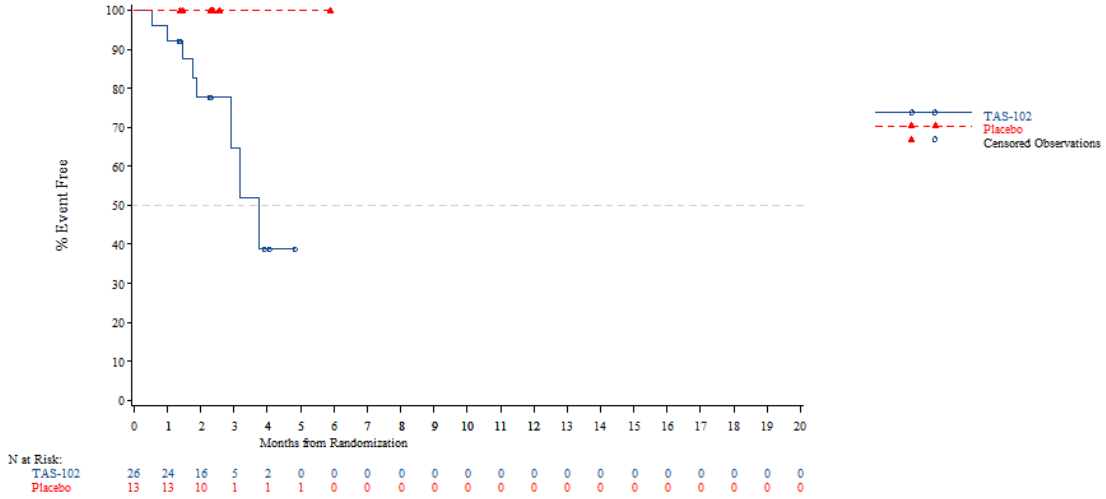


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

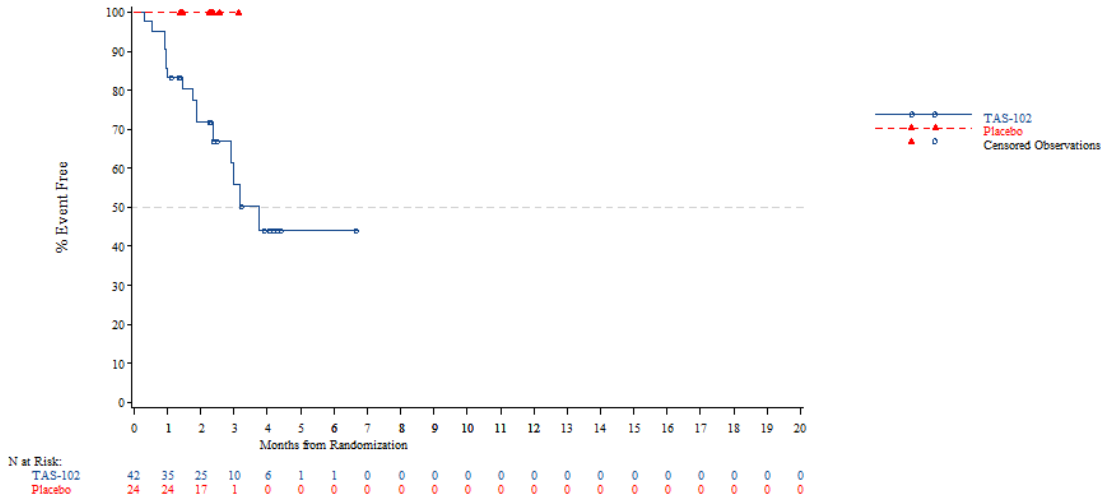
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

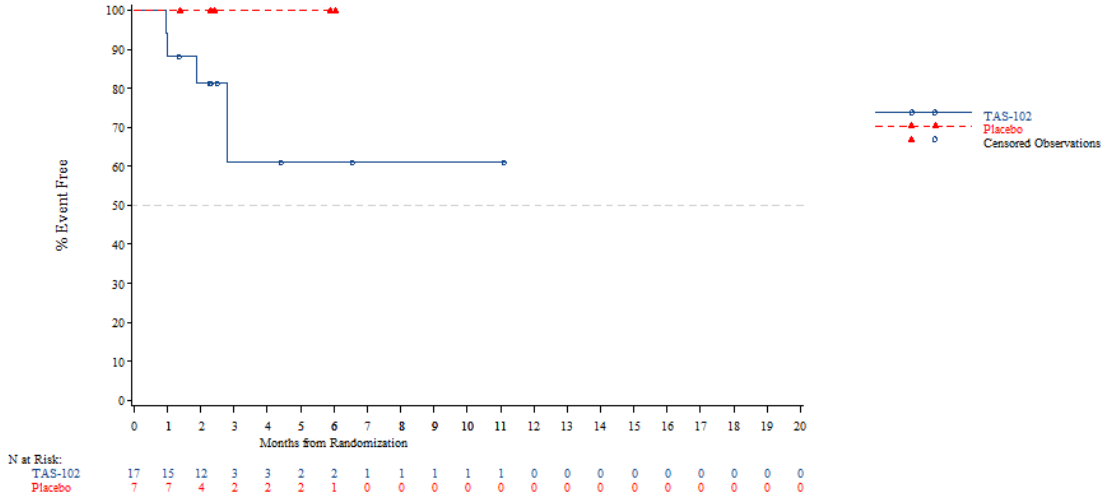


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

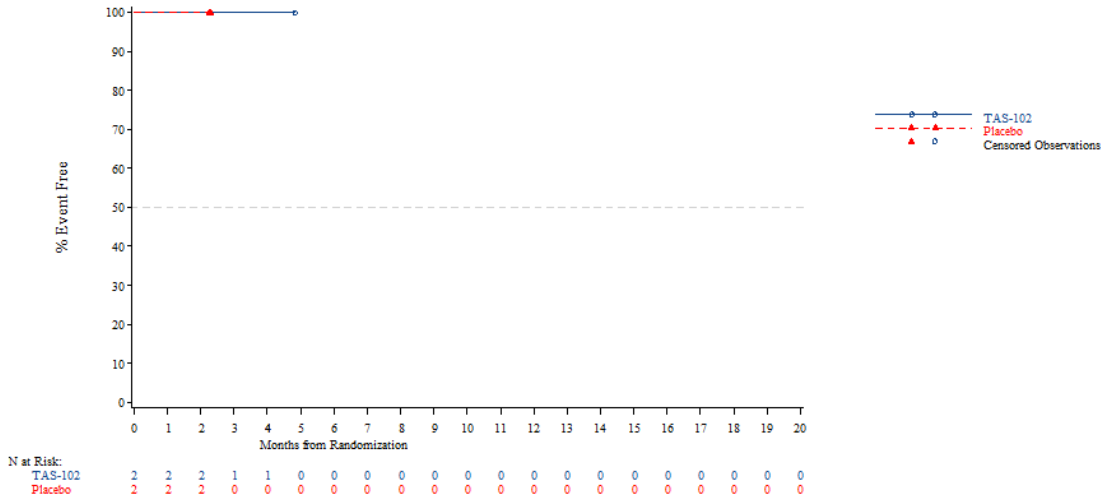
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

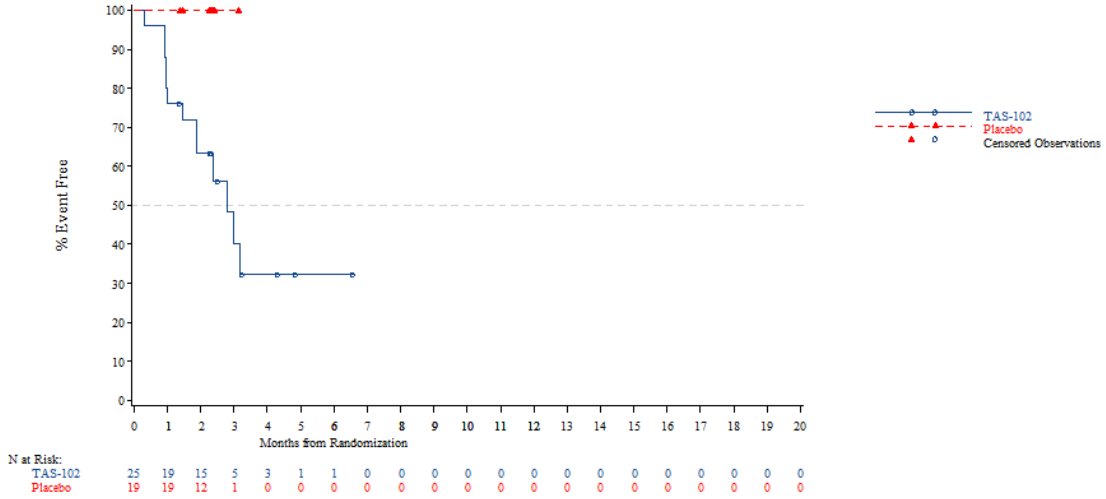


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

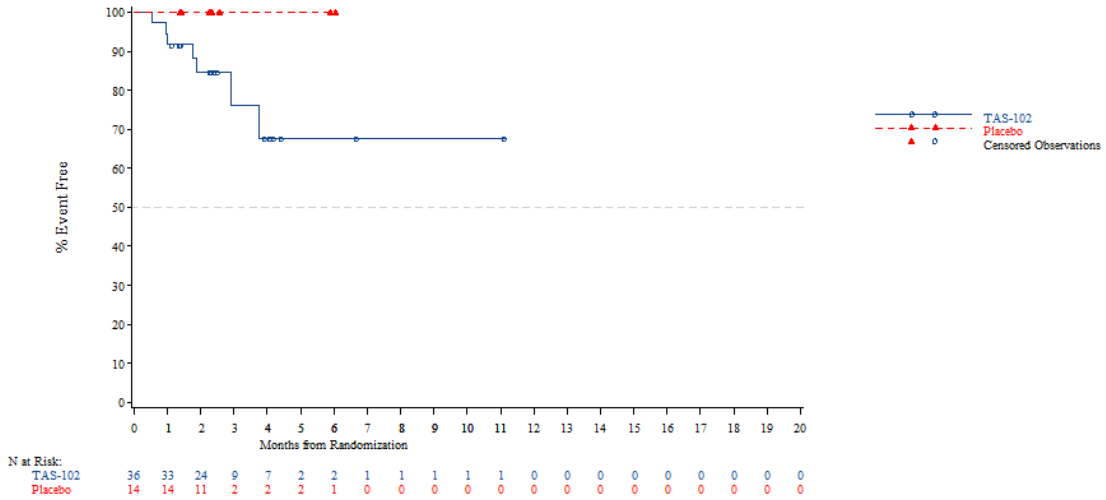
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

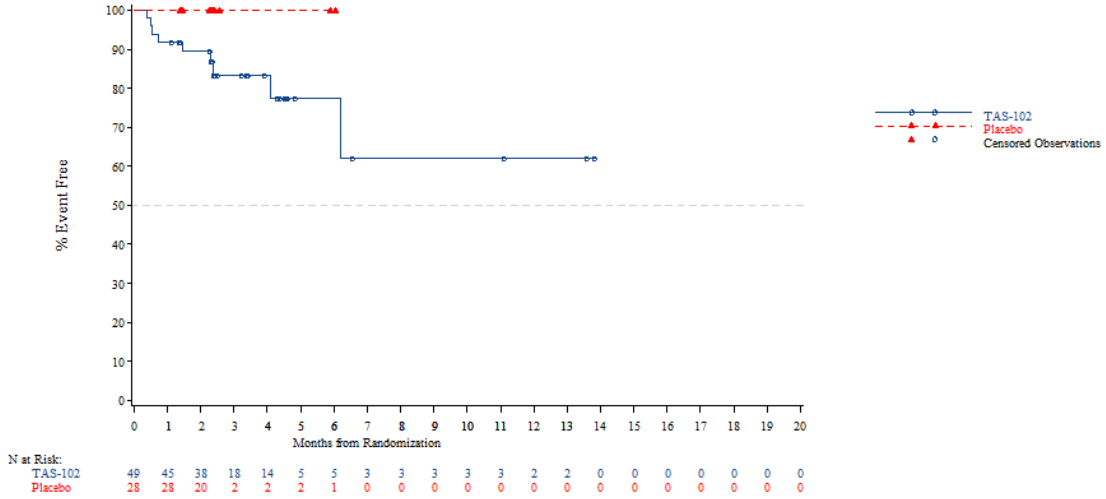


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

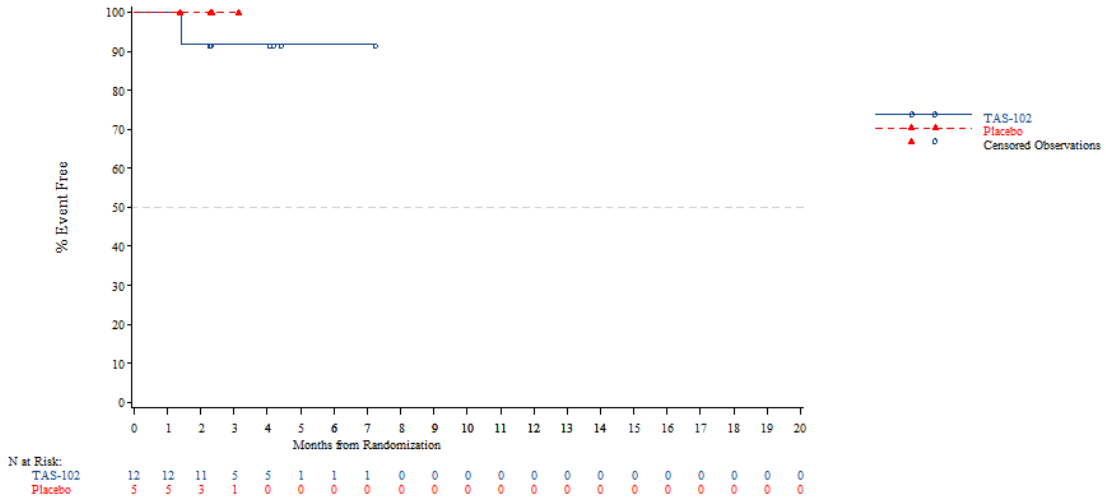
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

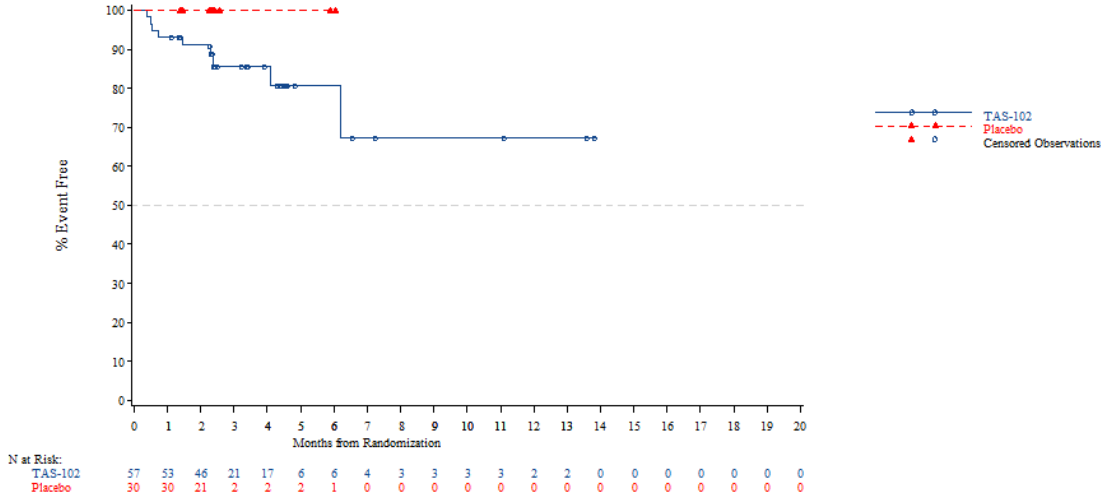


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

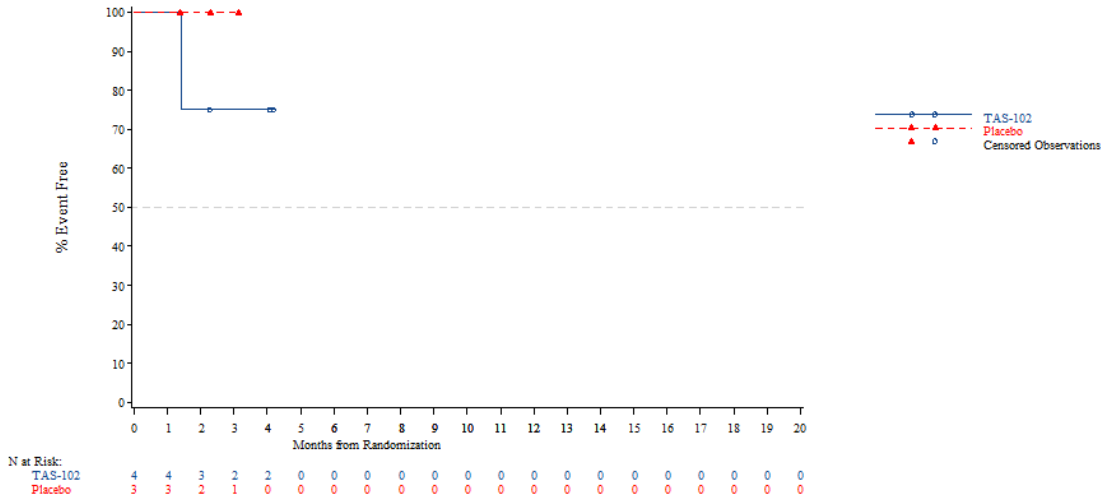
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

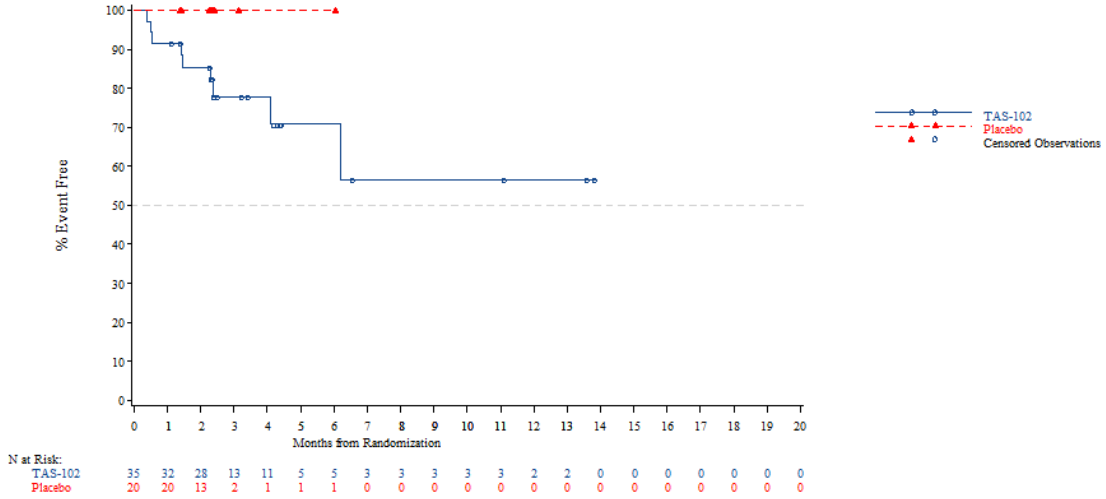


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

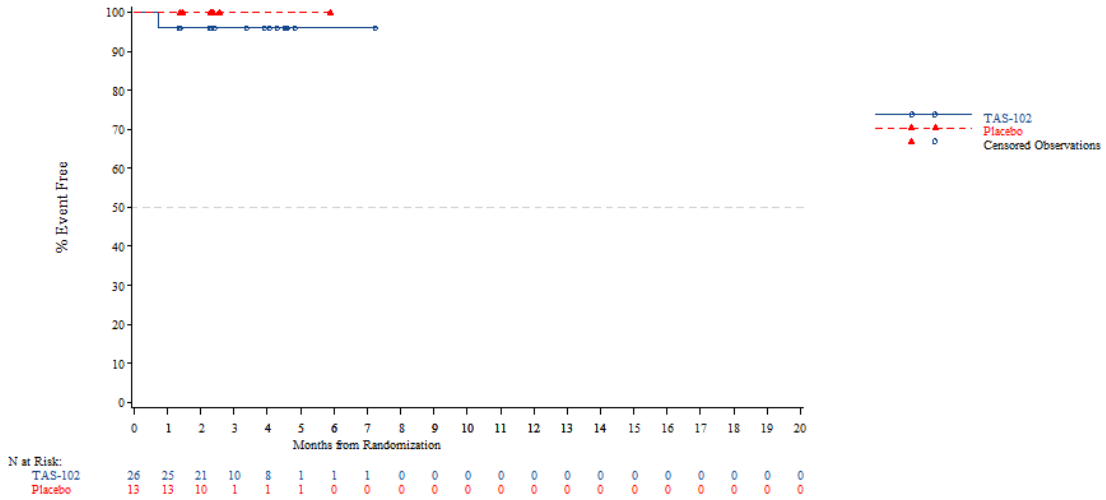
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

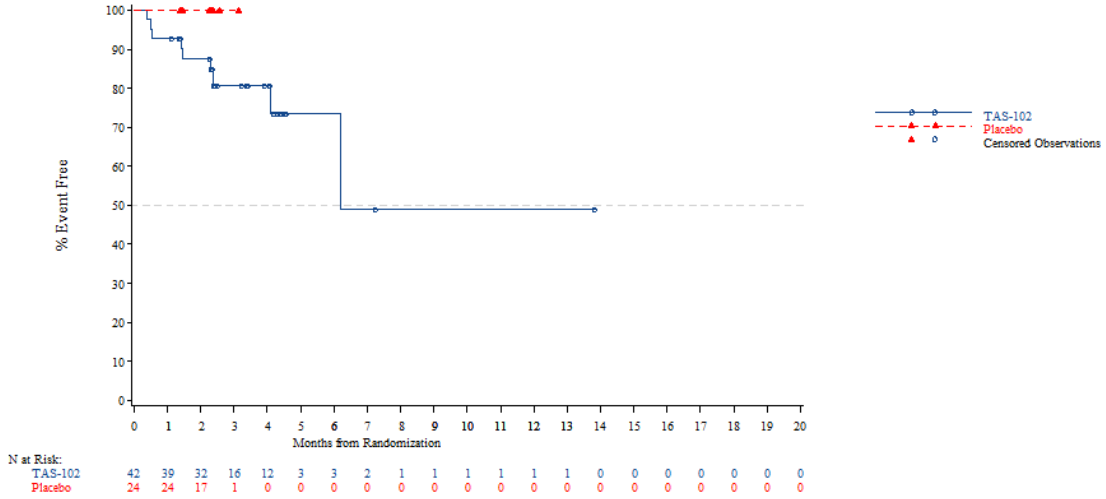


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

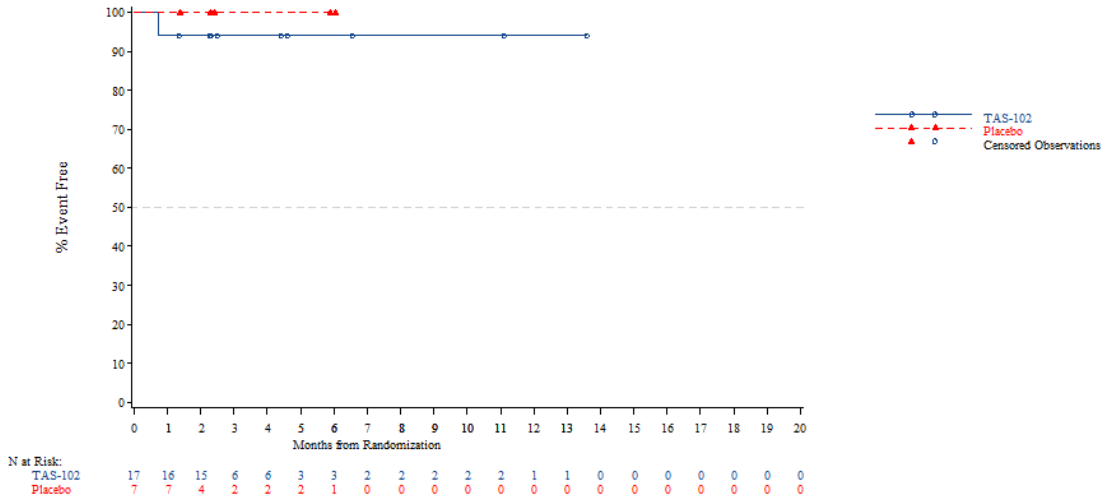
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

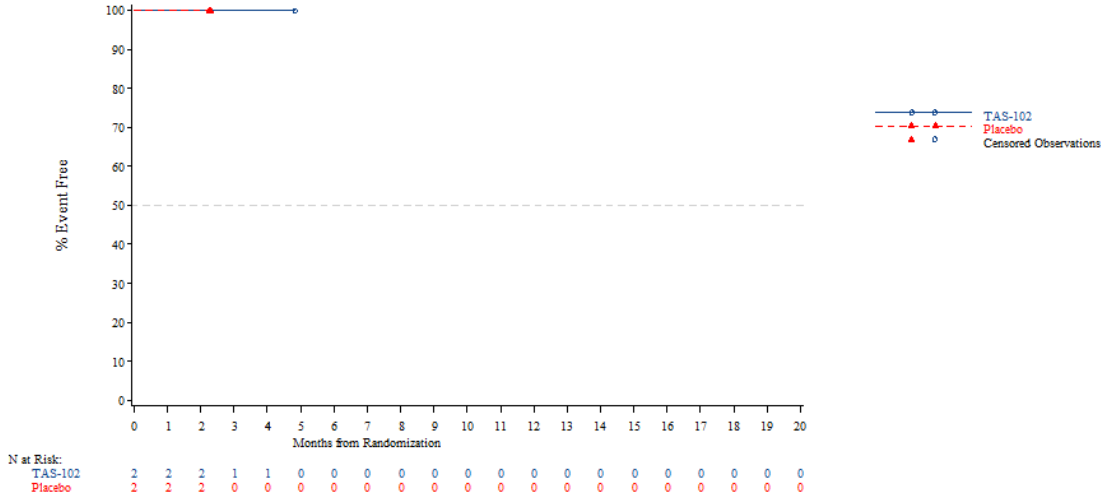


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

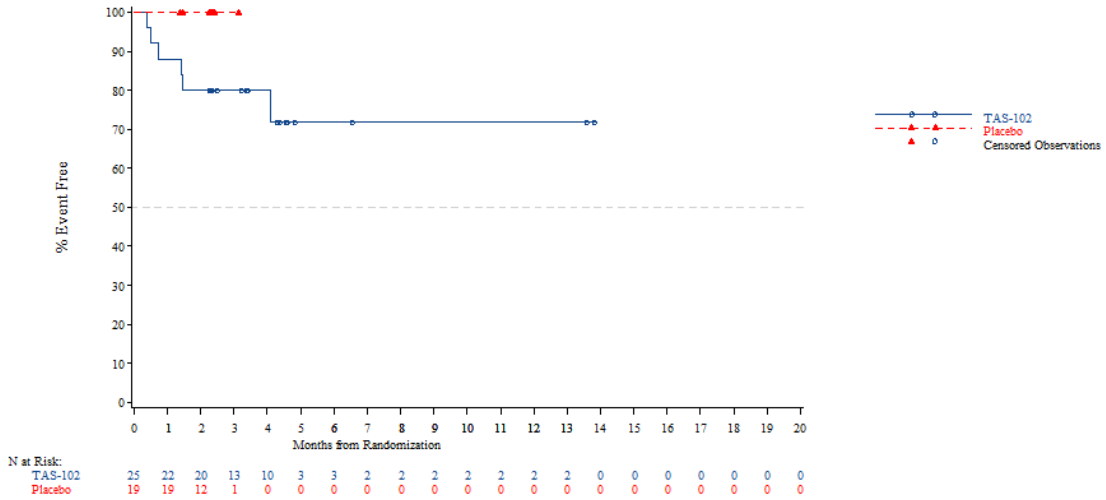
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

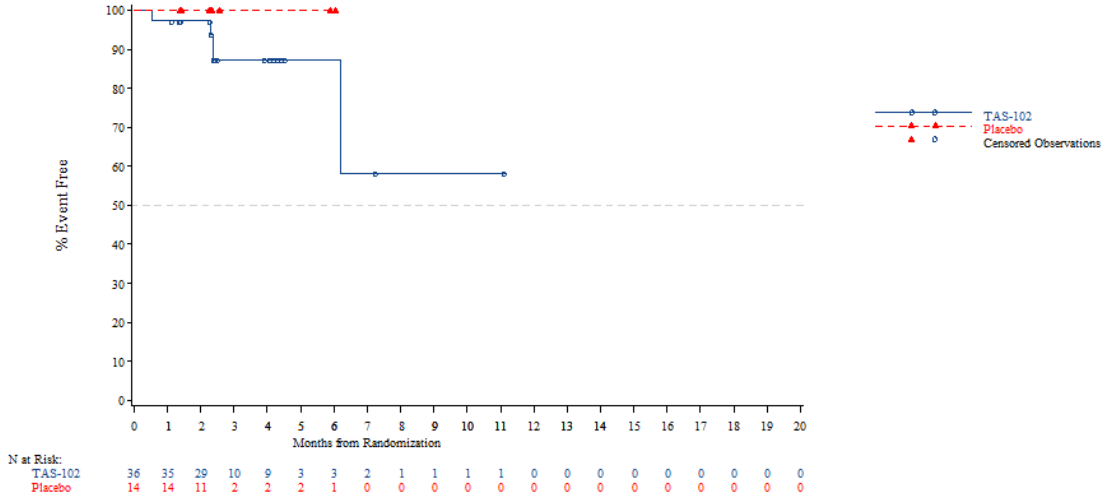


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

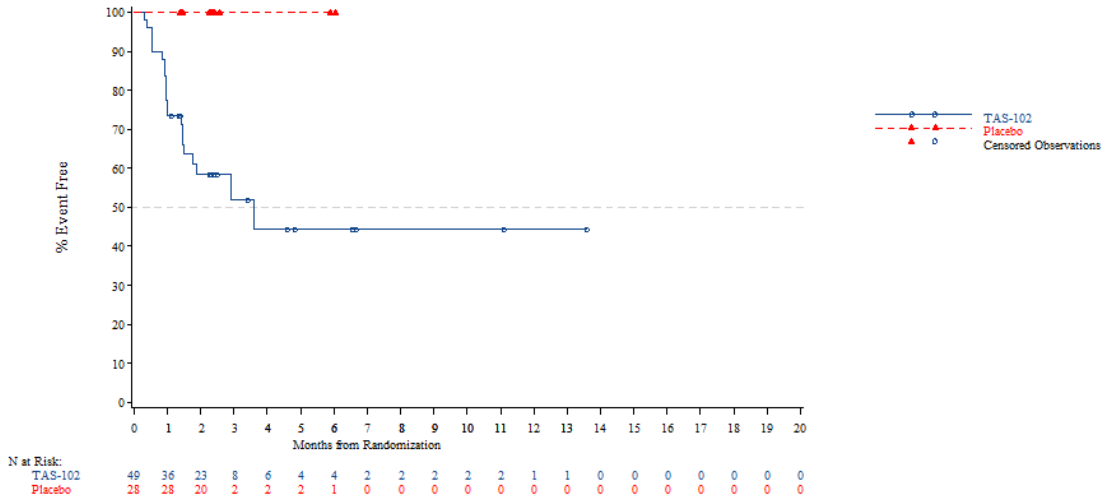
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Platelet count decreased
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

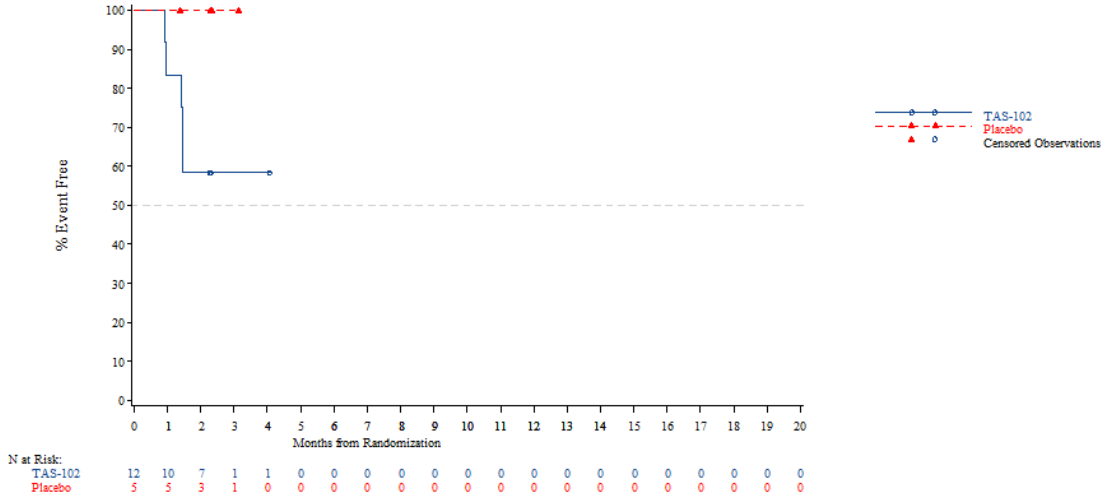


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

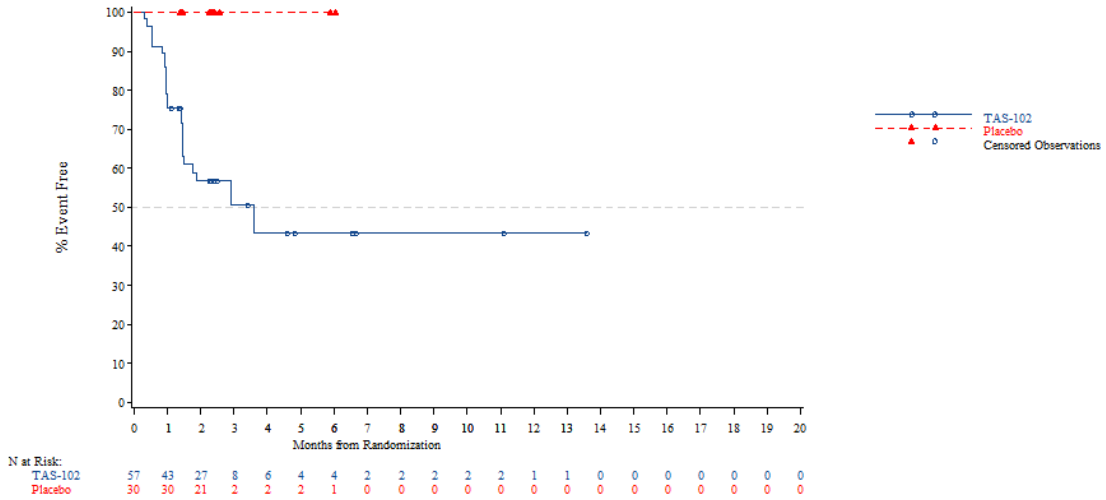
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

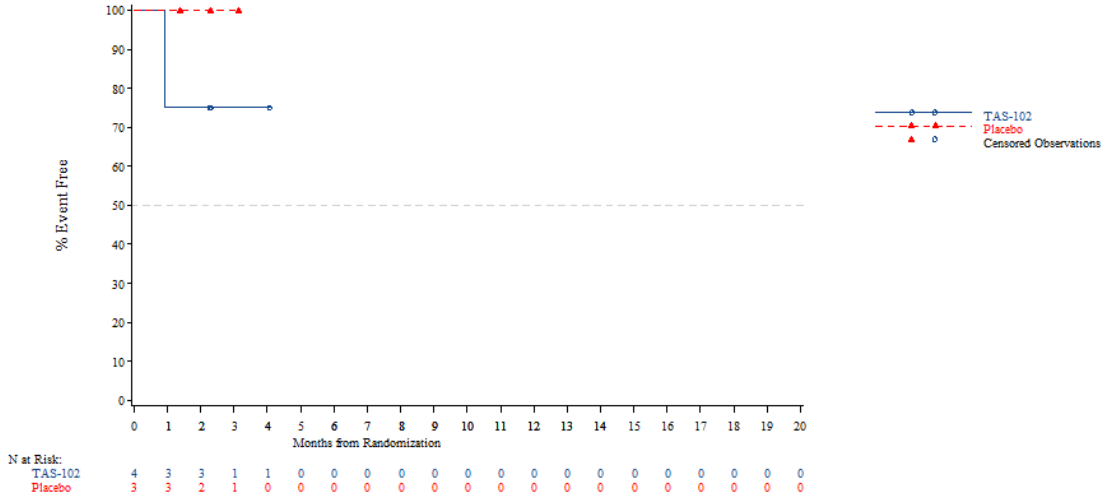


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

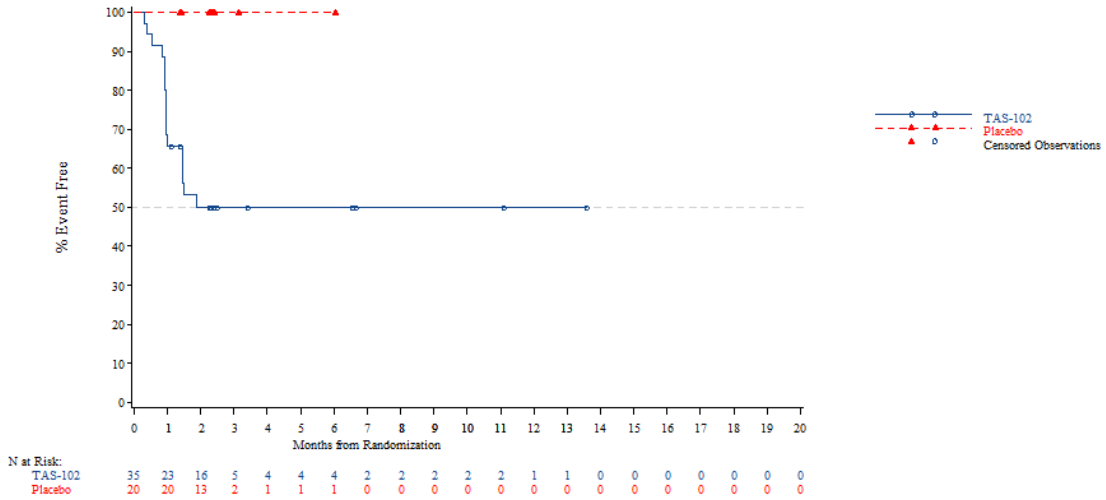
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

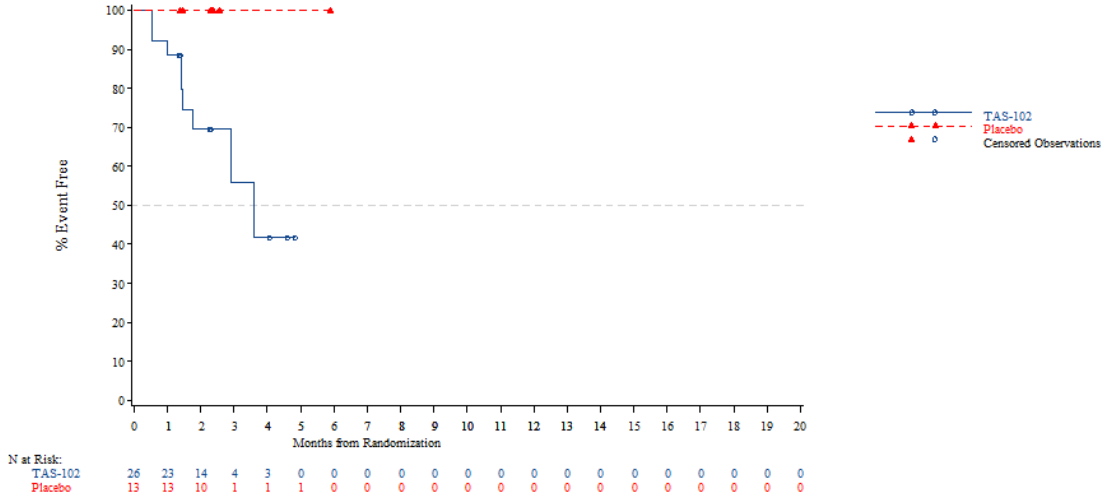


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

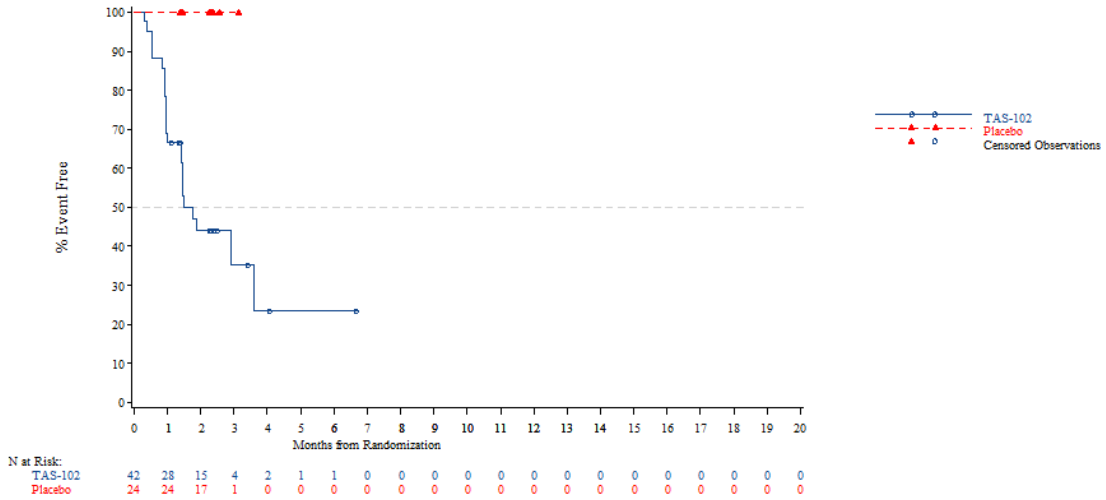
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

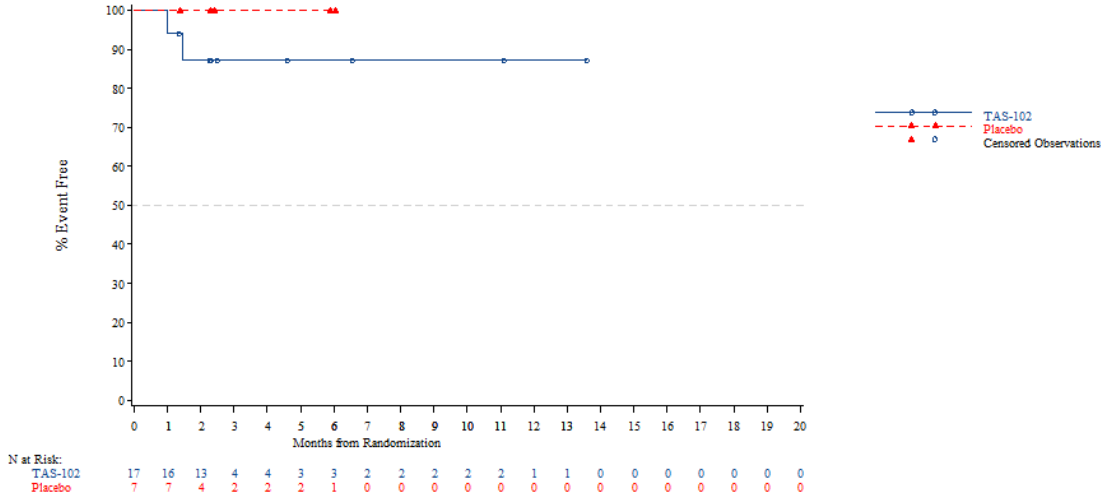


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

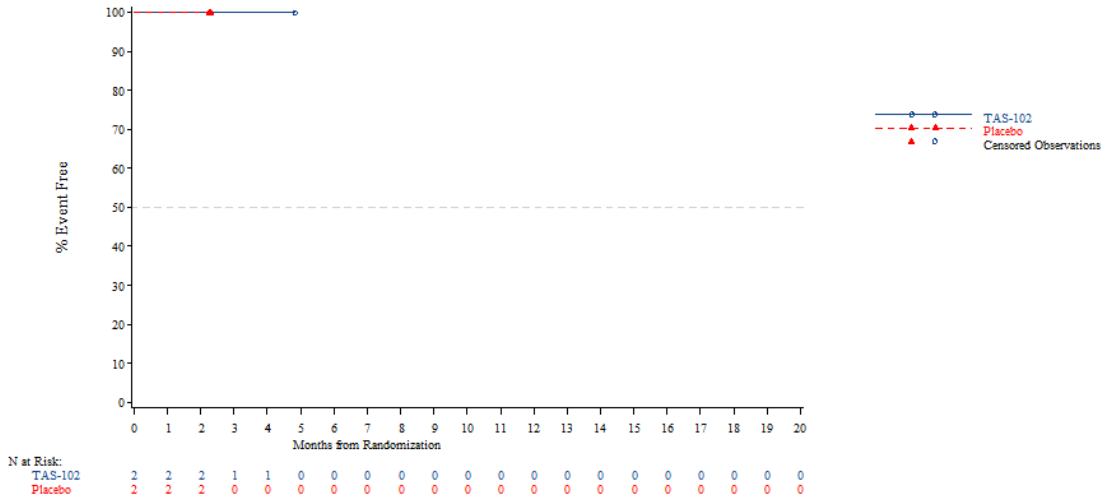
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

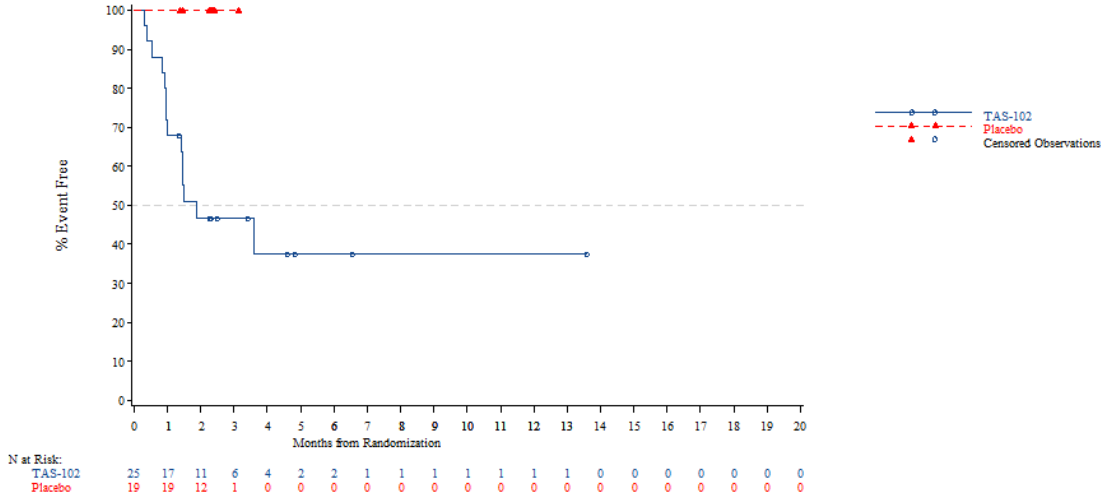


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

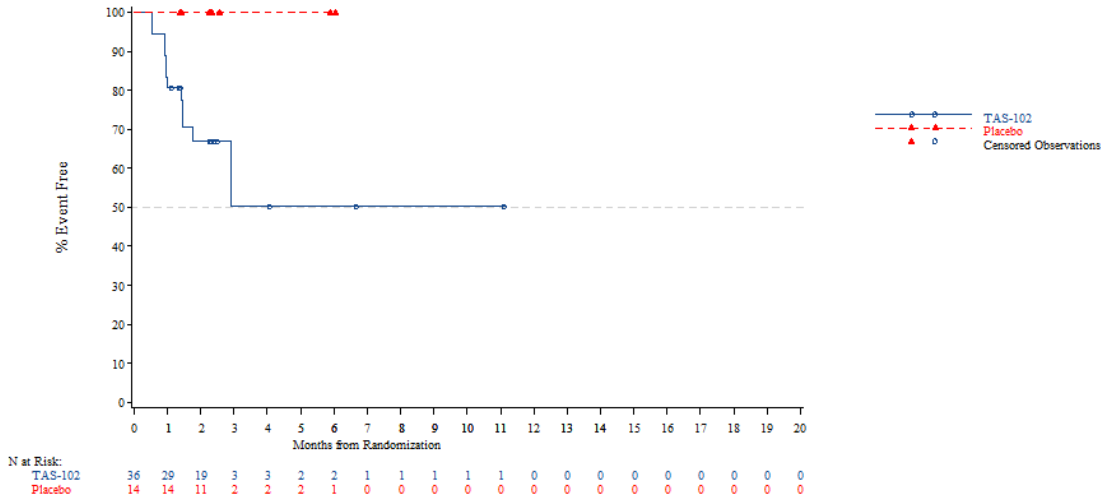
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

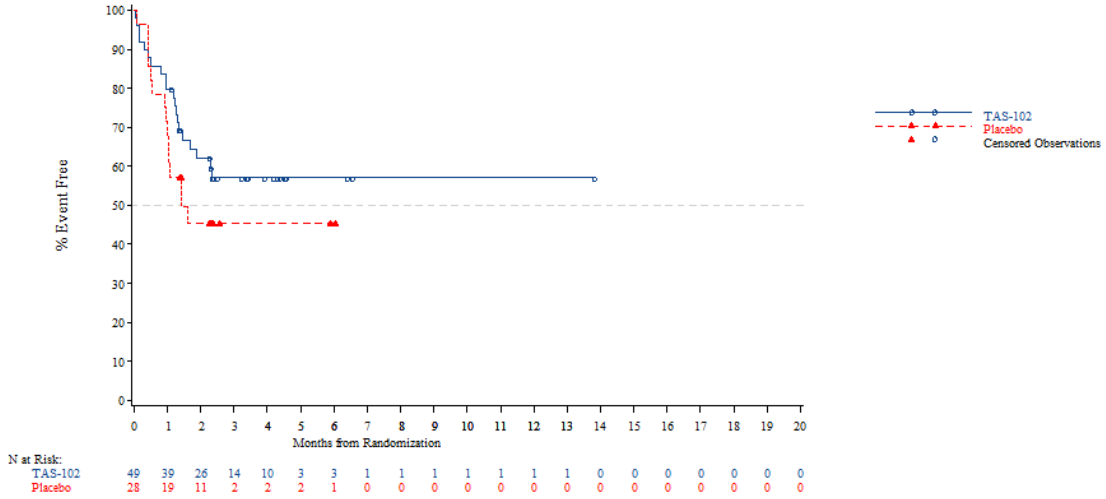


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

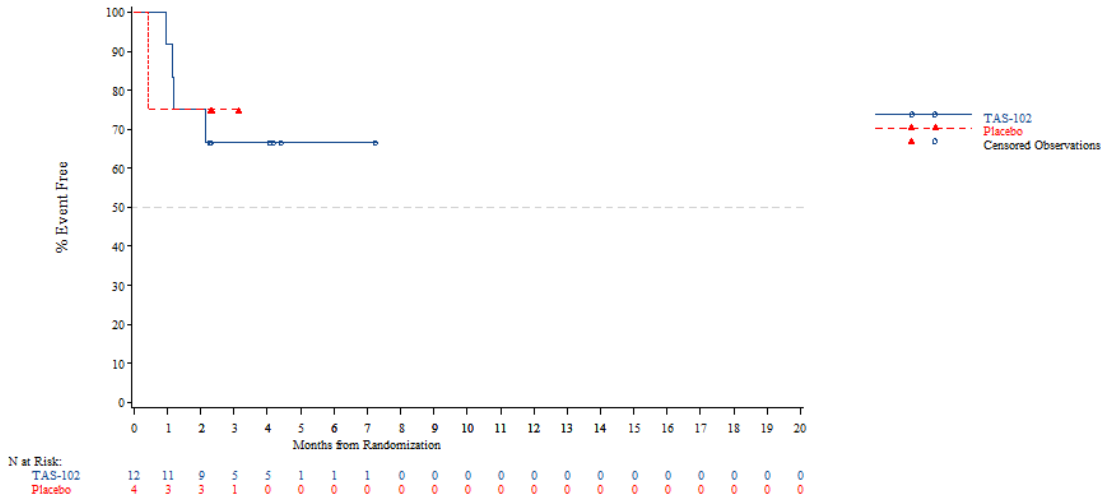
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

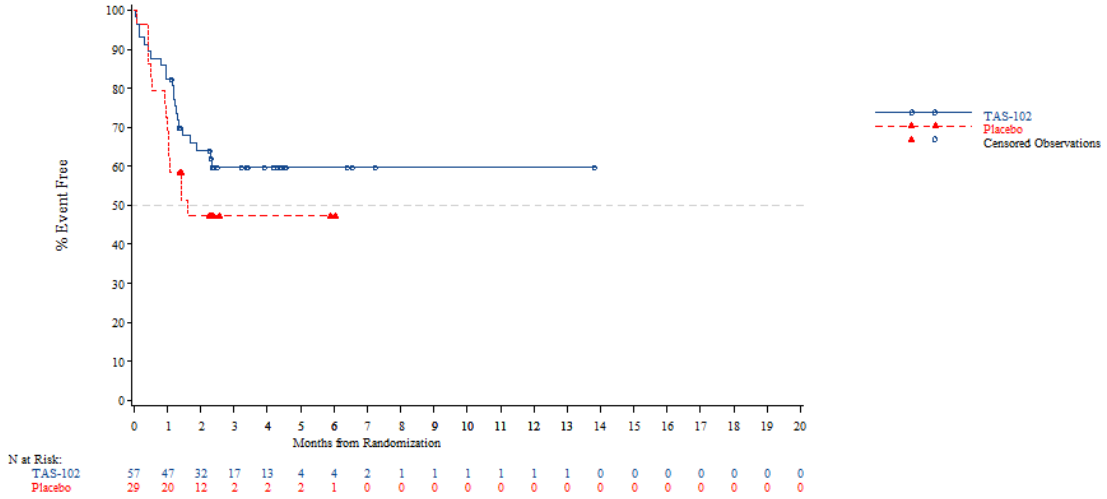


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

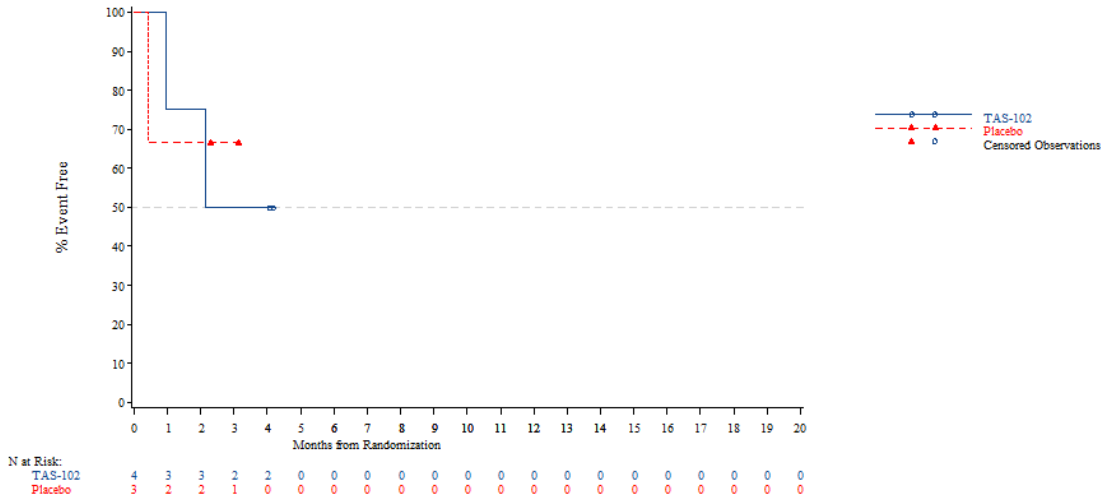
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

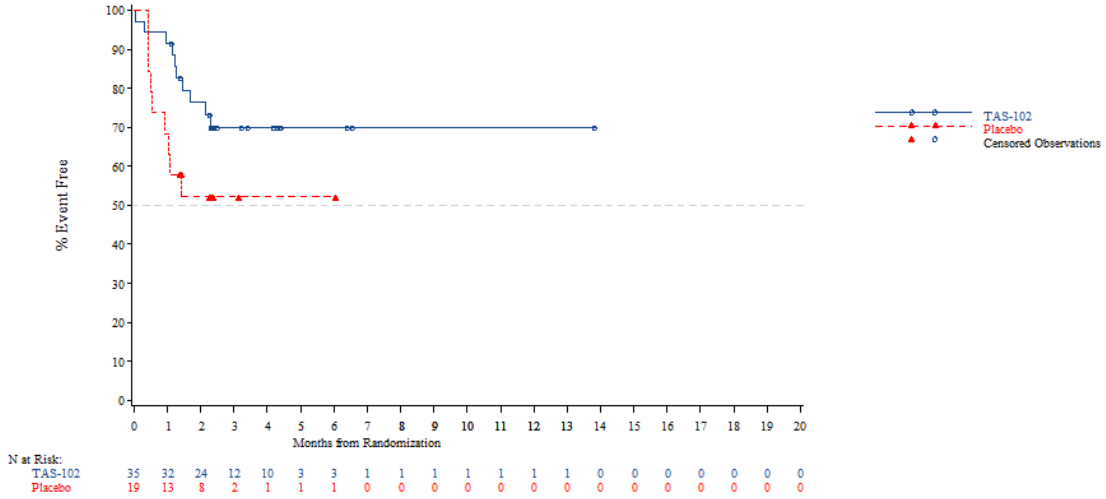


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

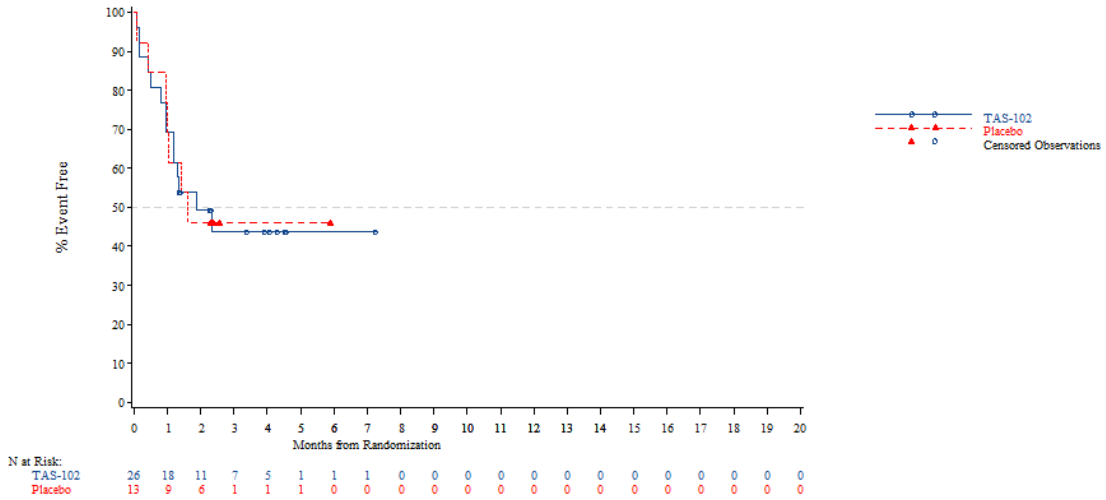
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

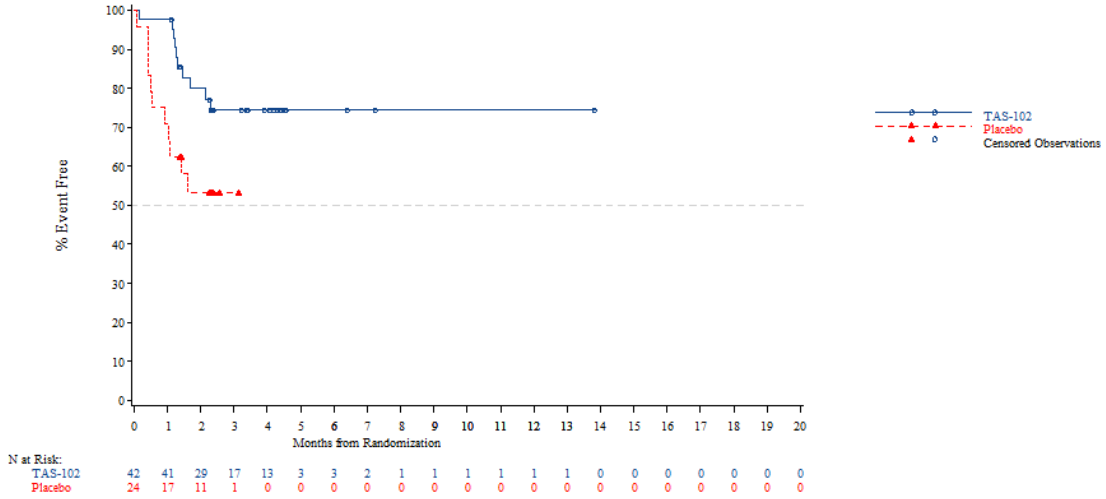


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

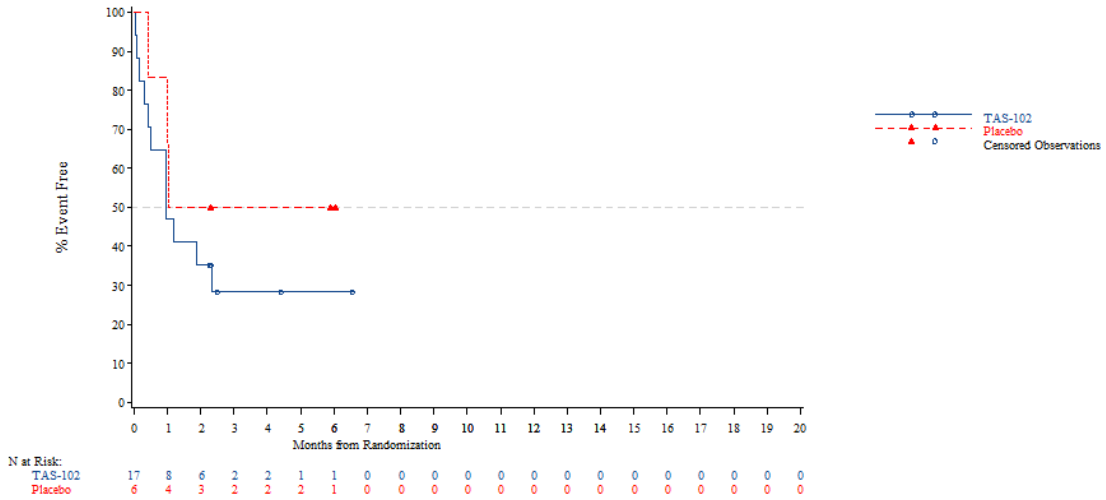
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

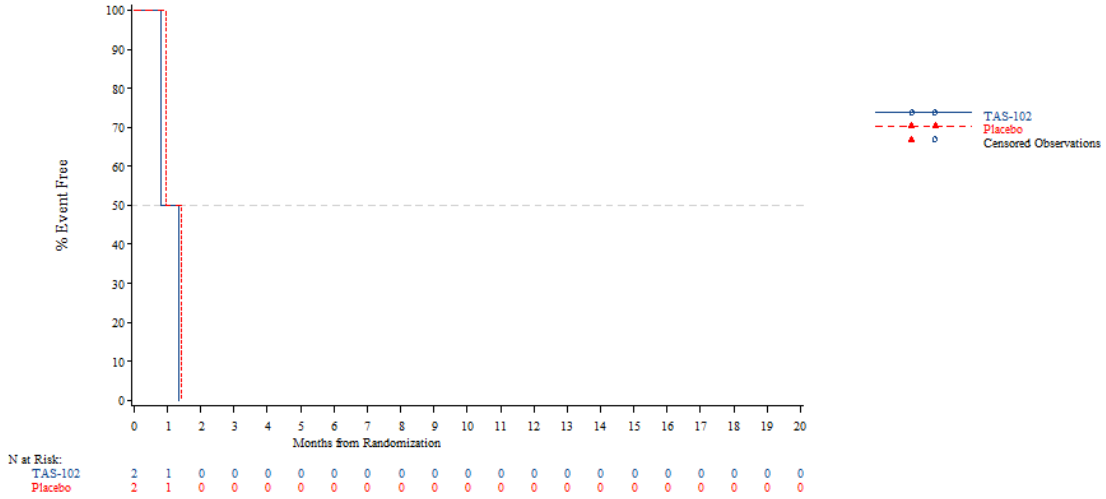


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

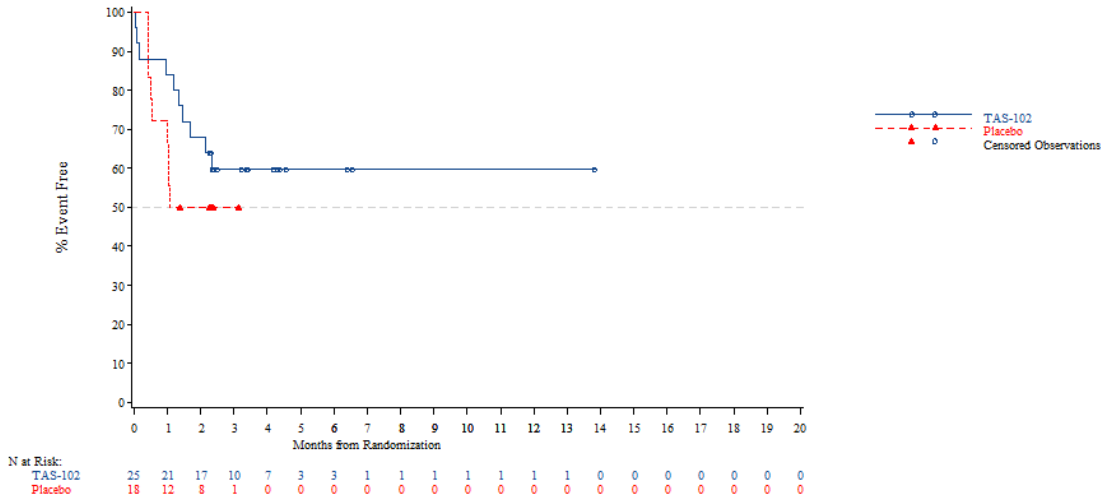
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

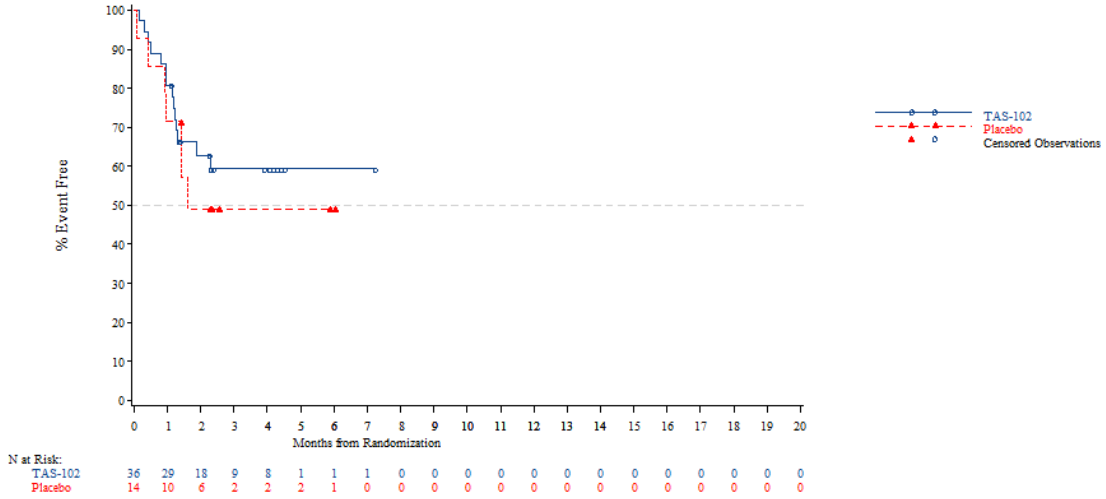


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

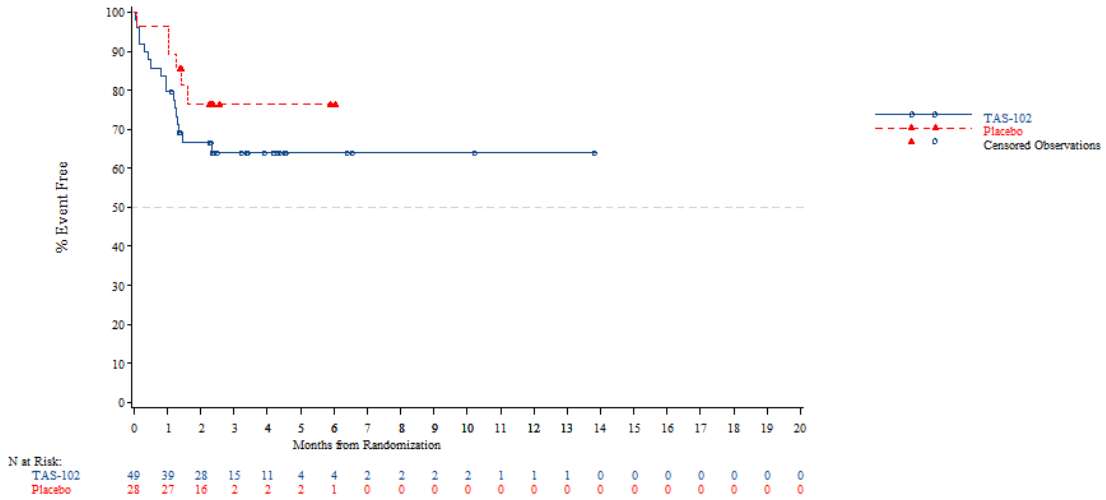
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

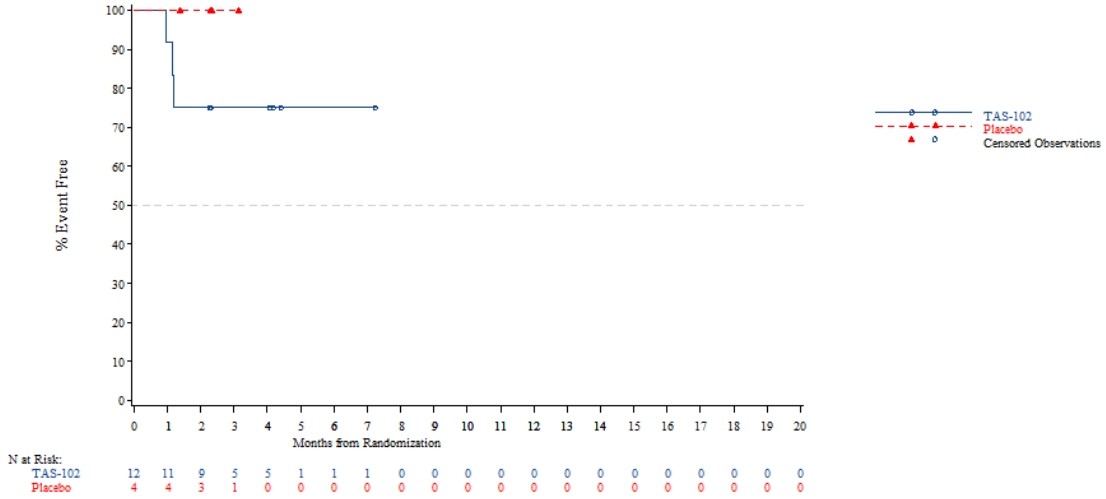


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

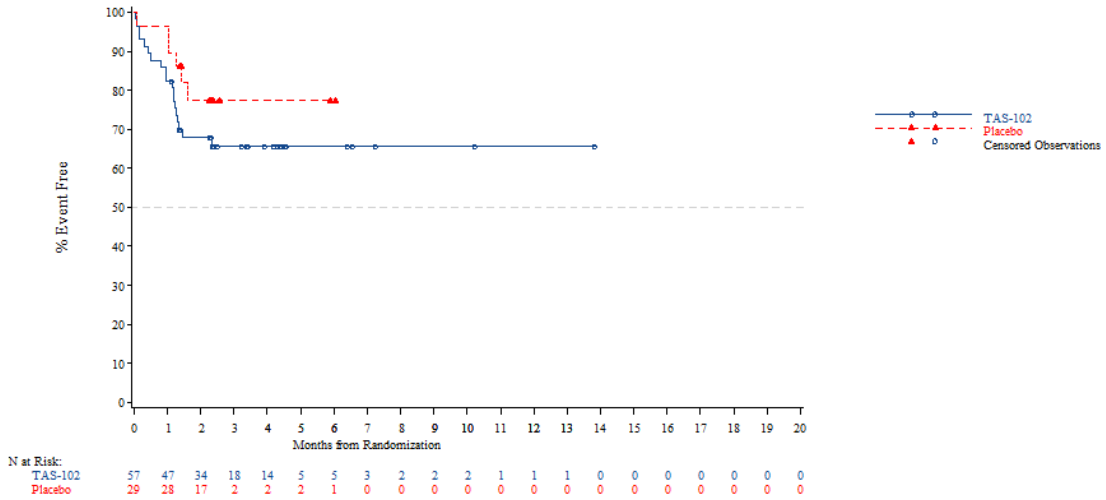
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

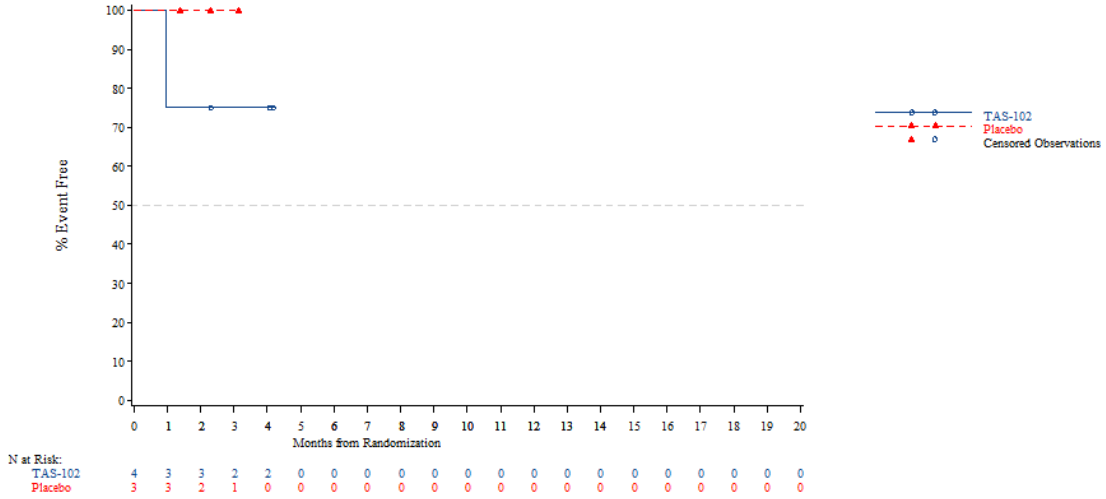


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

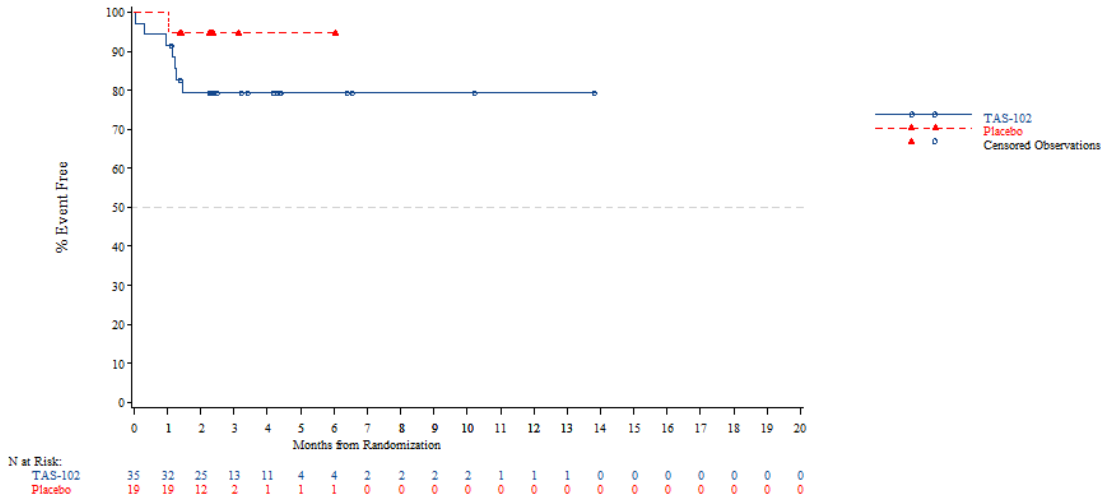
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

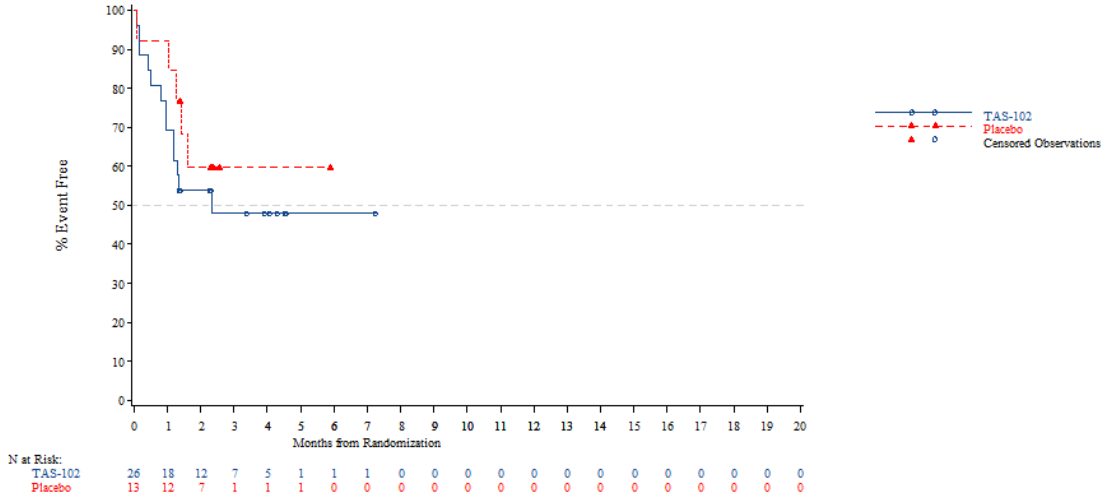


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

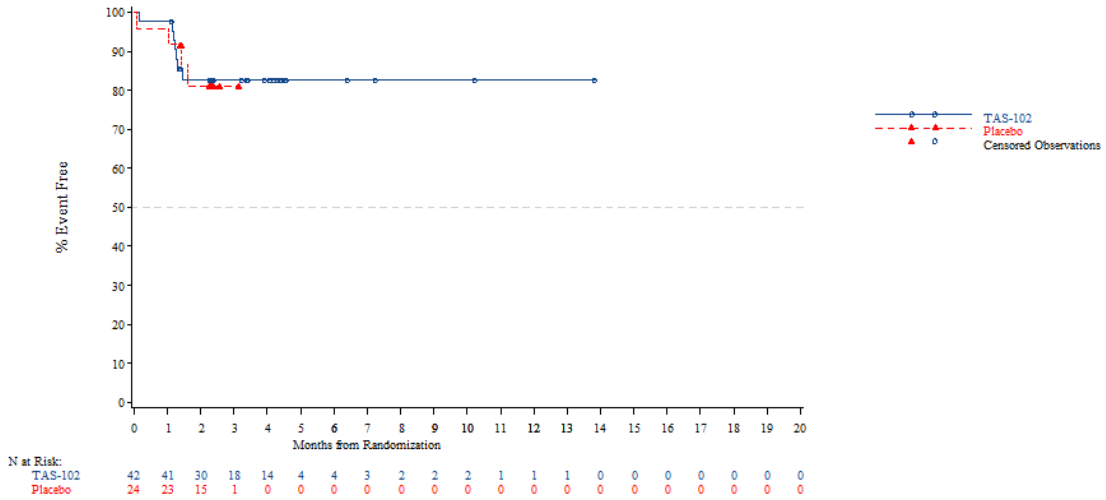
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

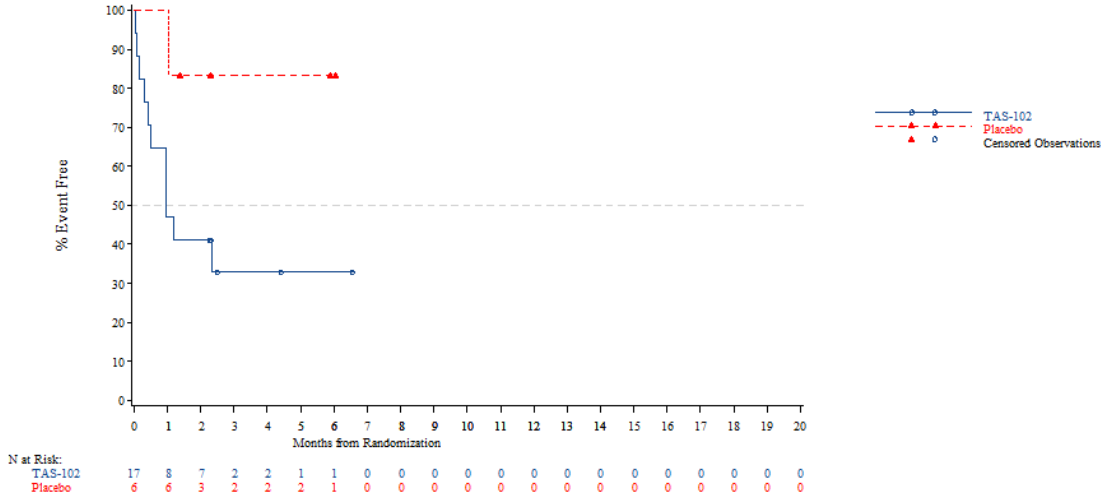


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

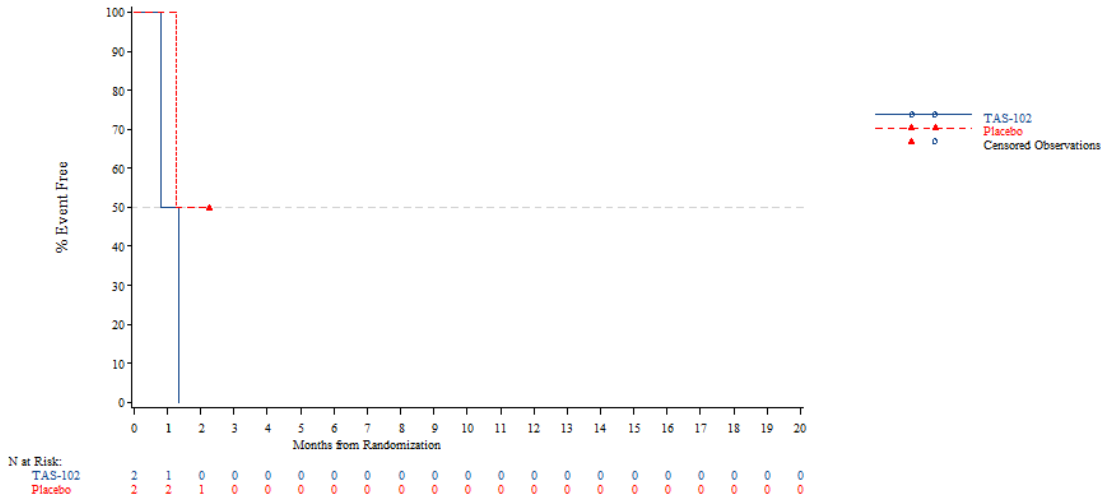
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

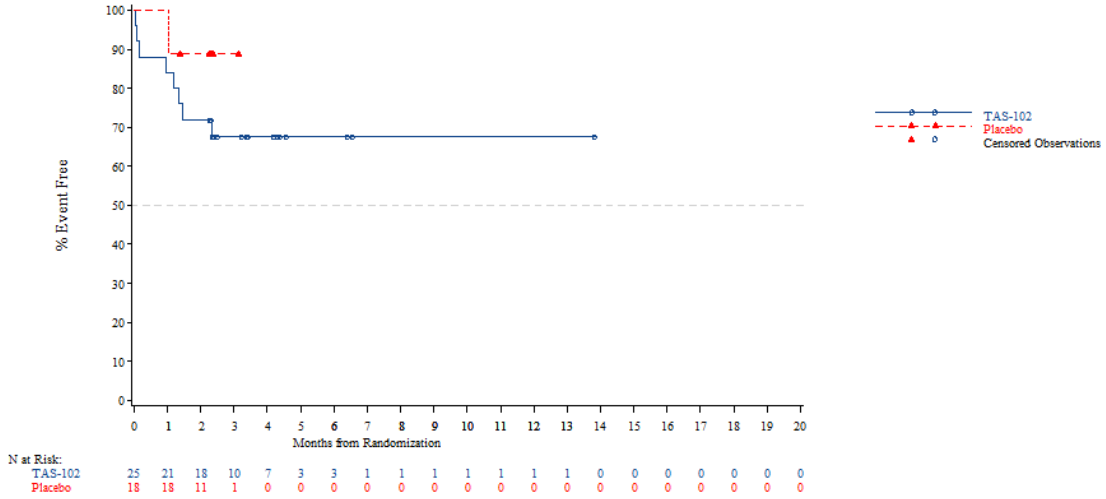


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

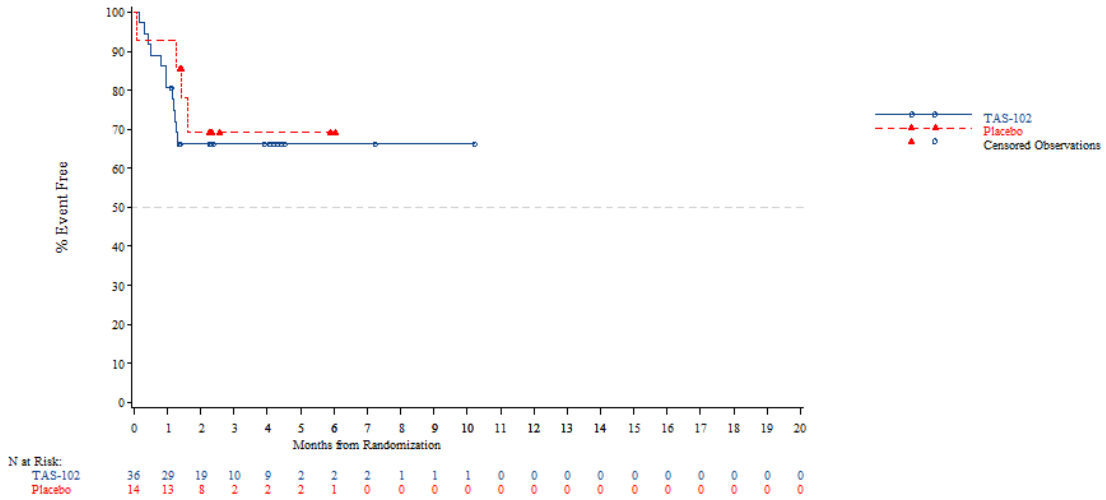
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

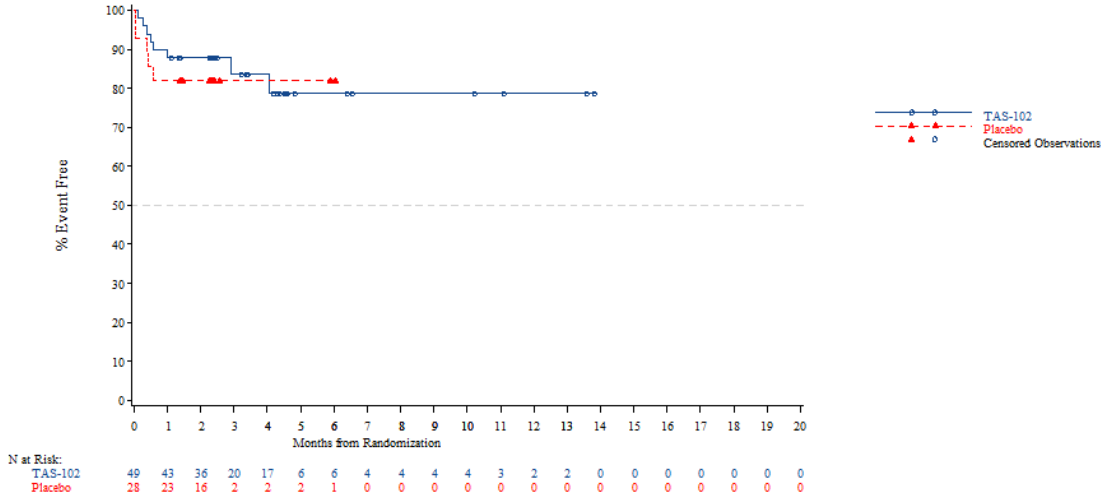


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

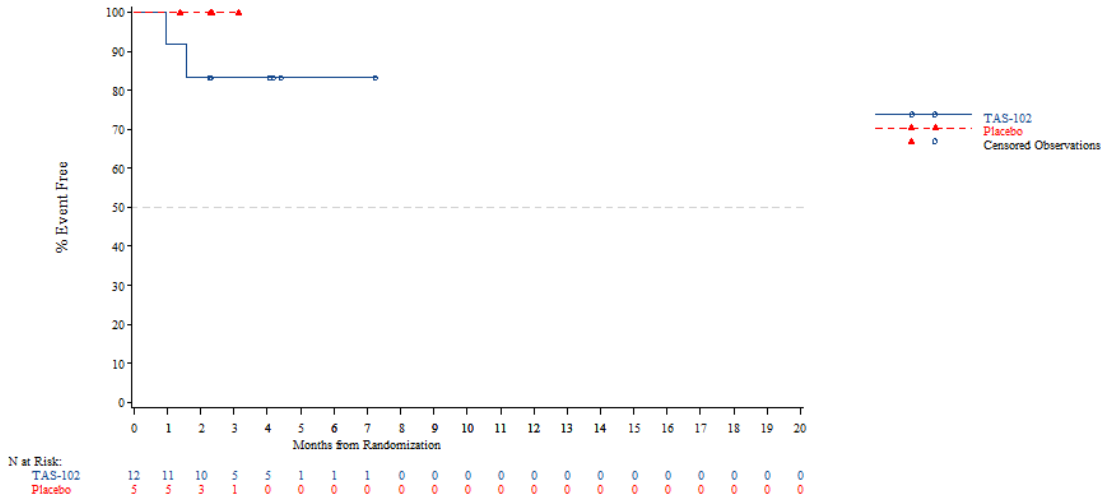
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

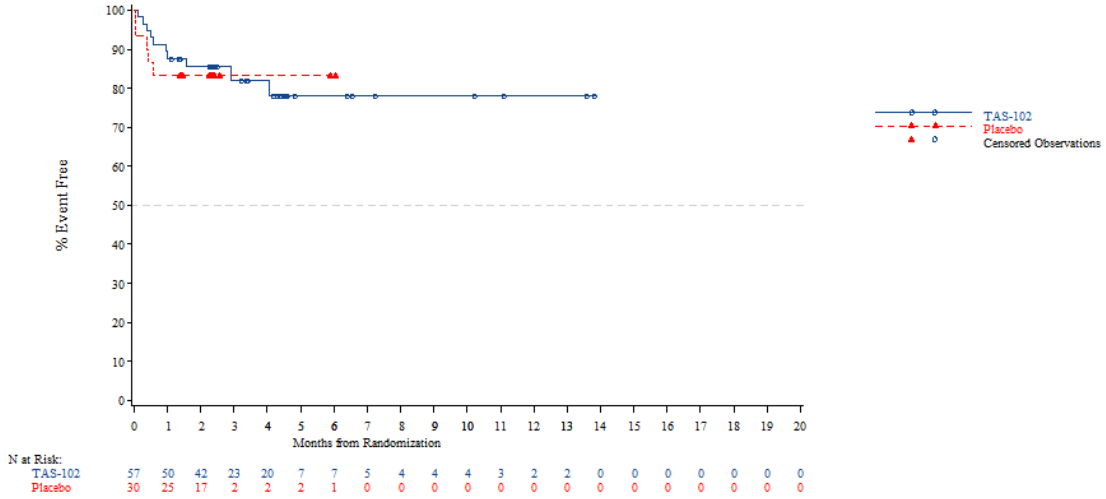


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

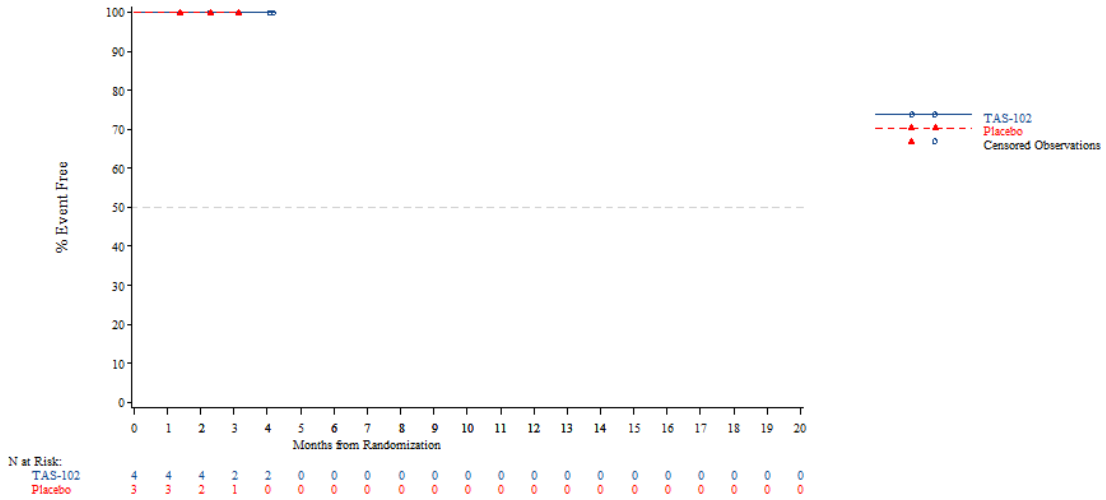
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

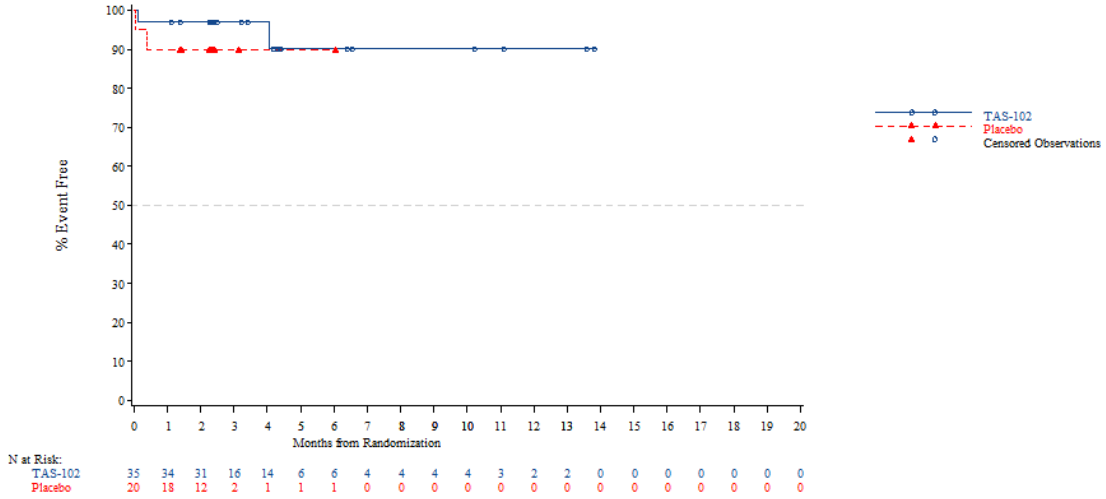


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

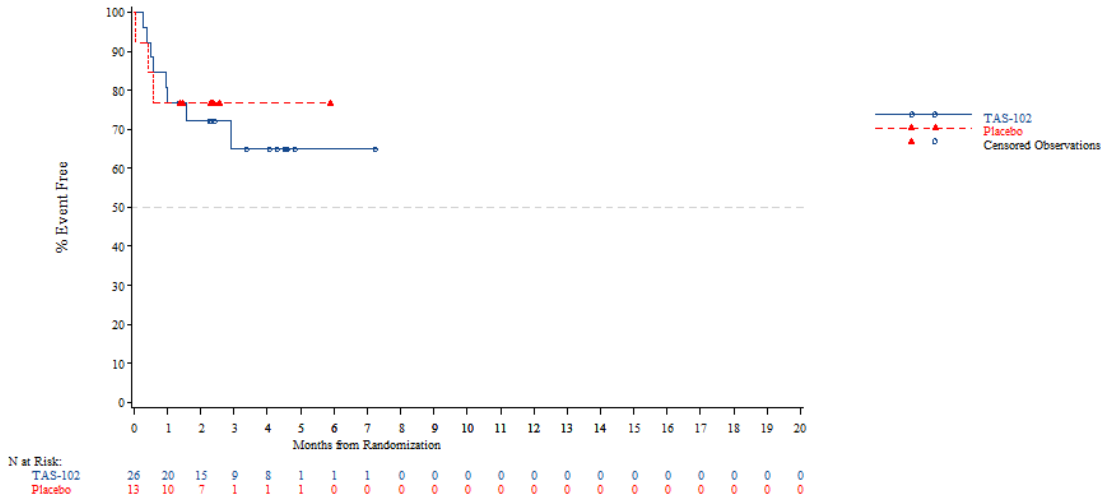
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

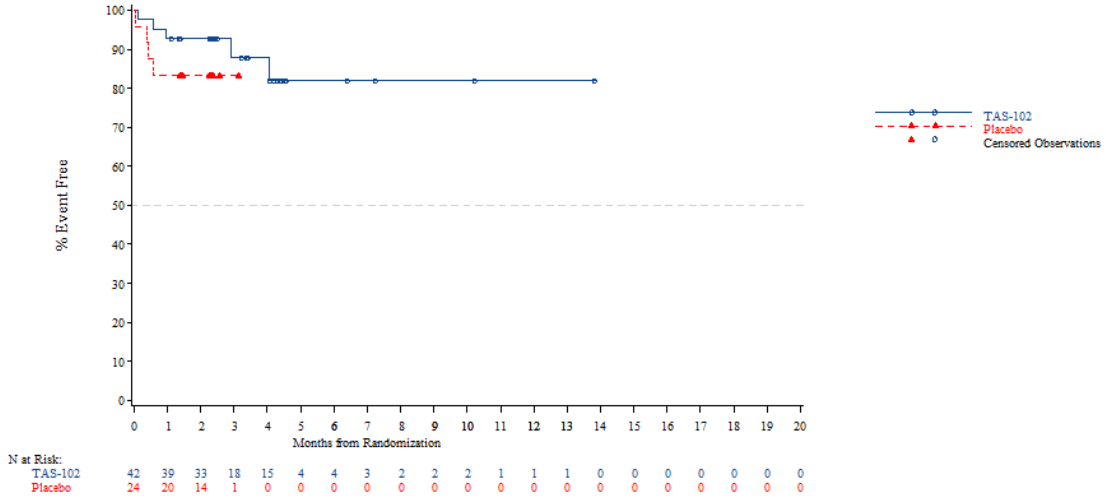


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

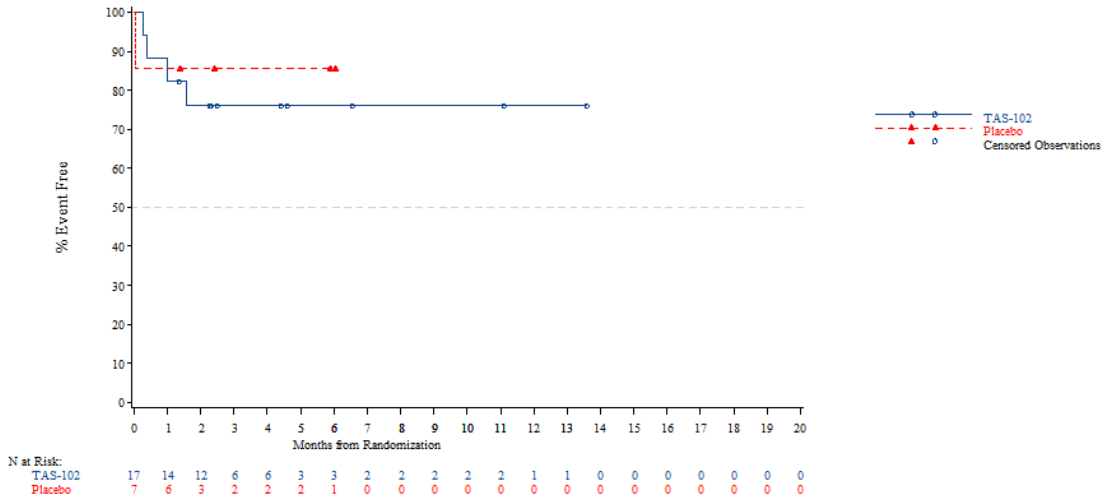
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

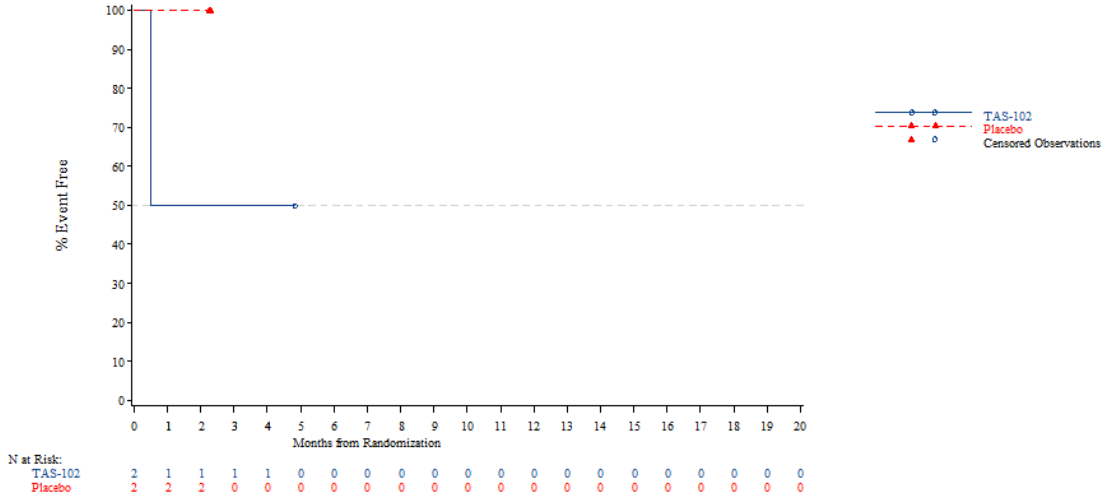


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

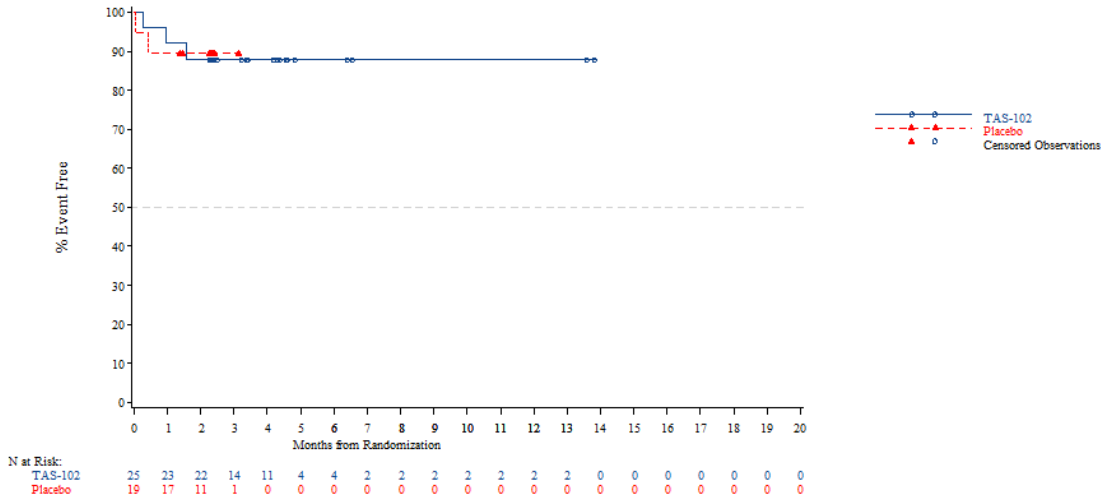
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

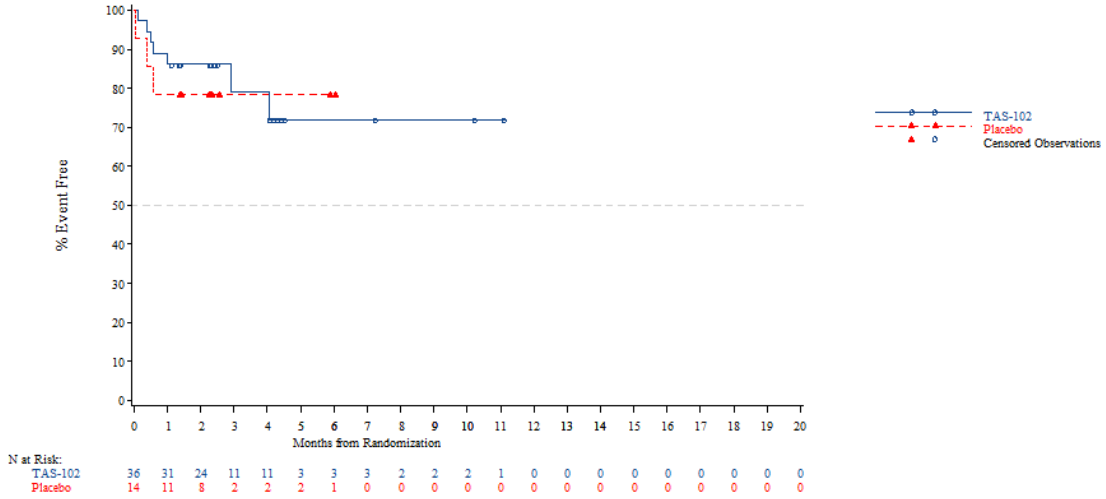


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

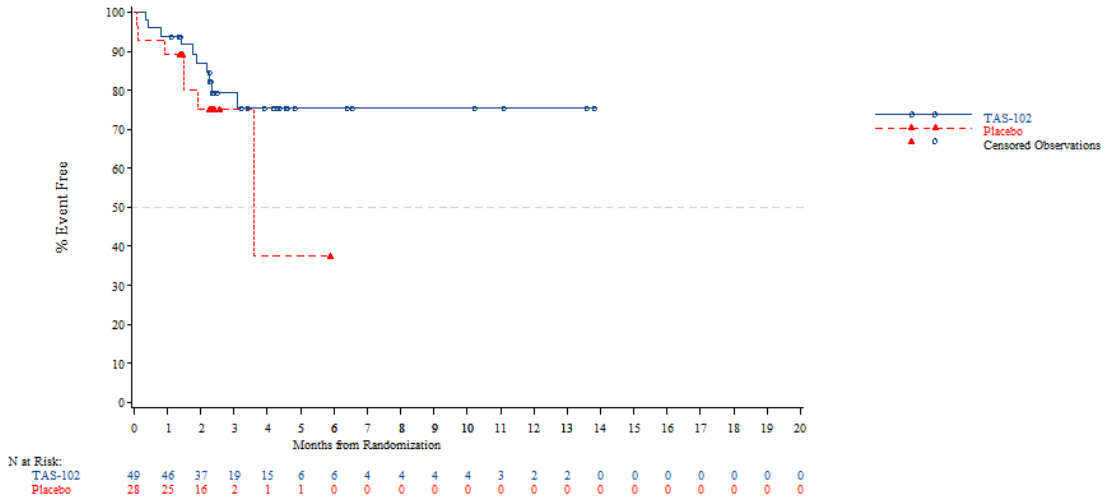
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

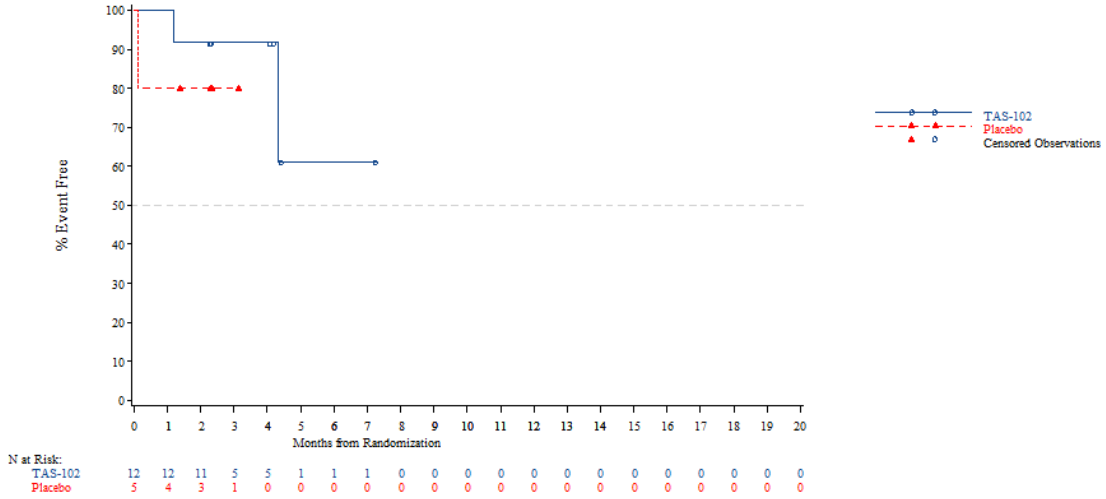


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

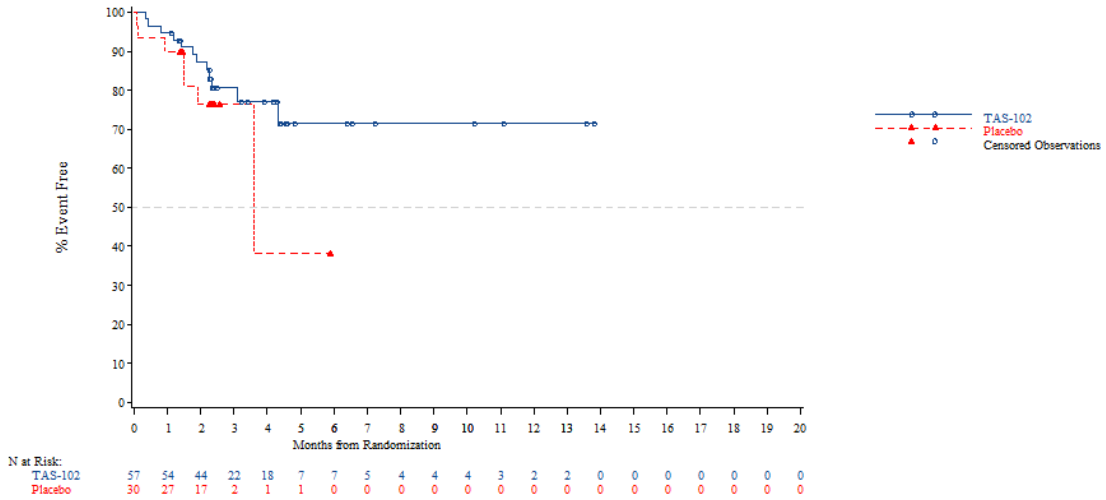
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

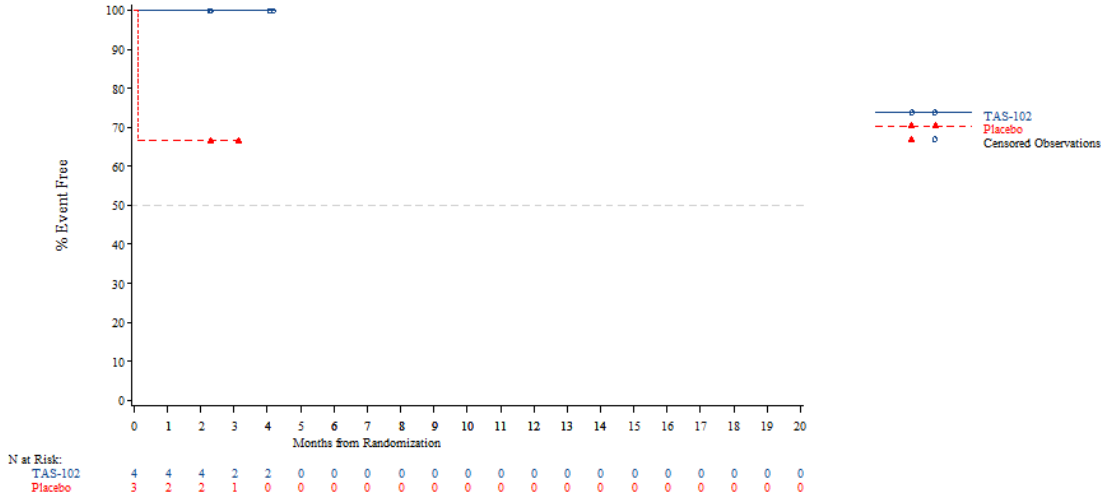


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

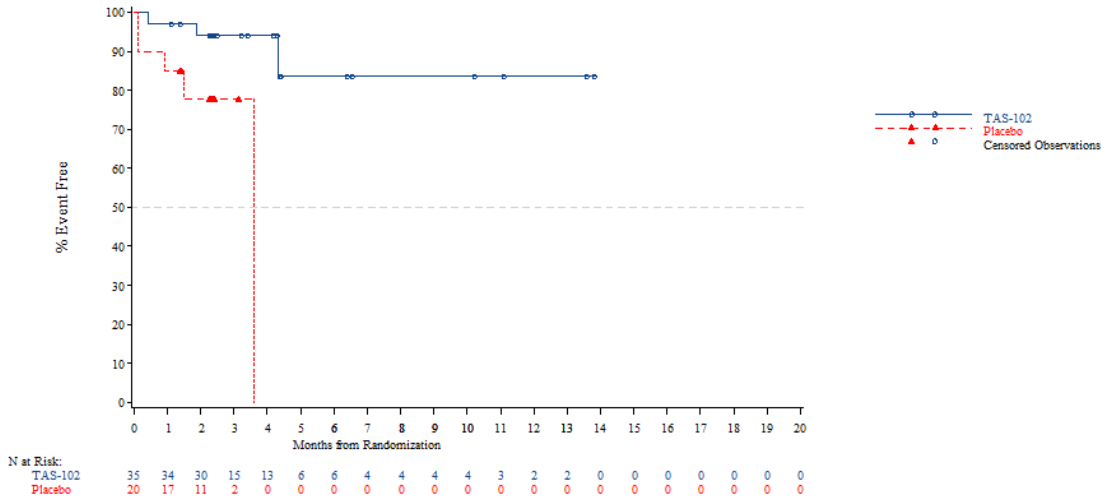
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

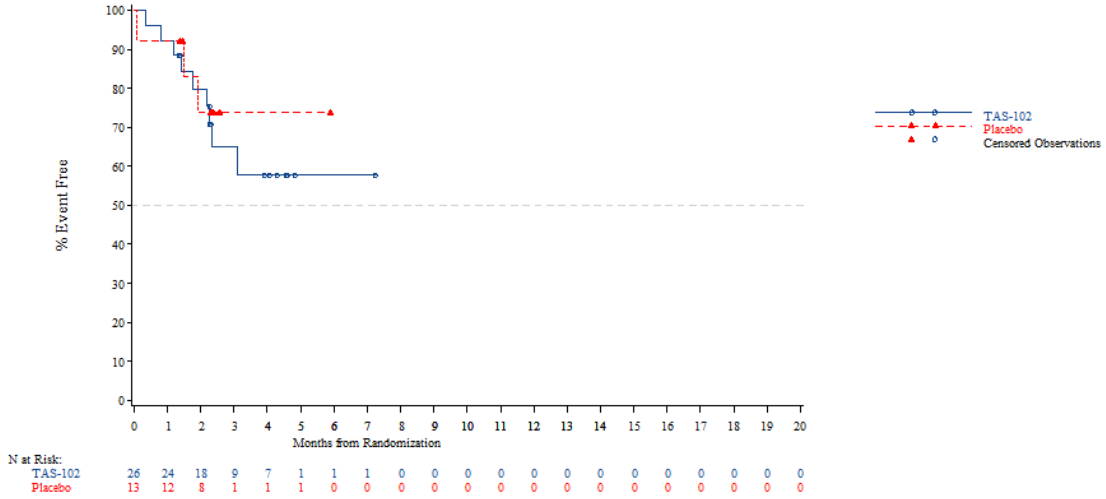


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

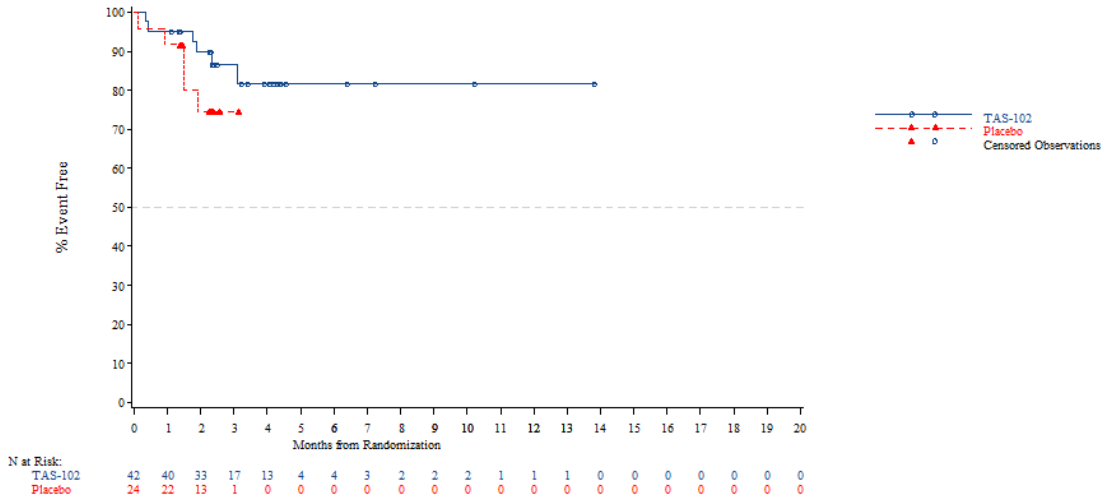
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

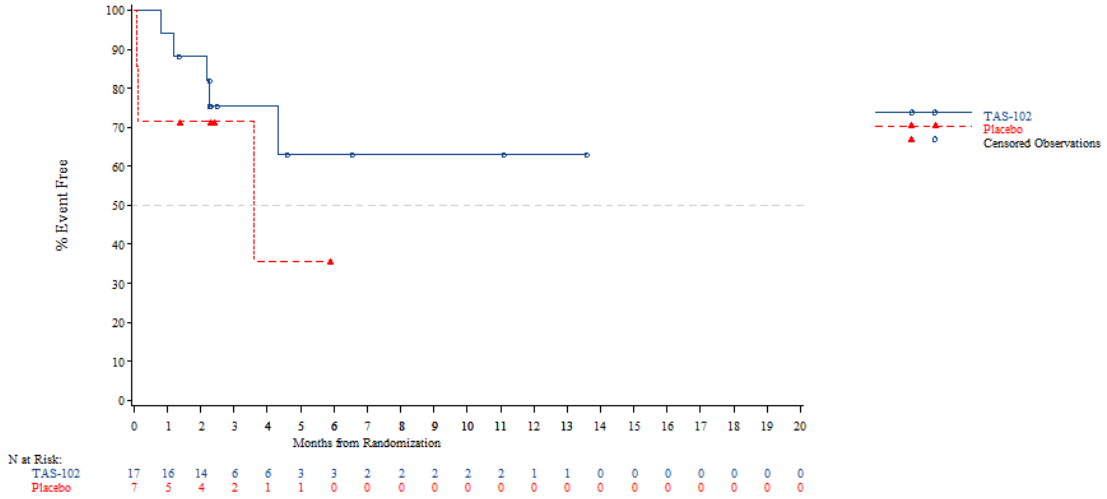


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

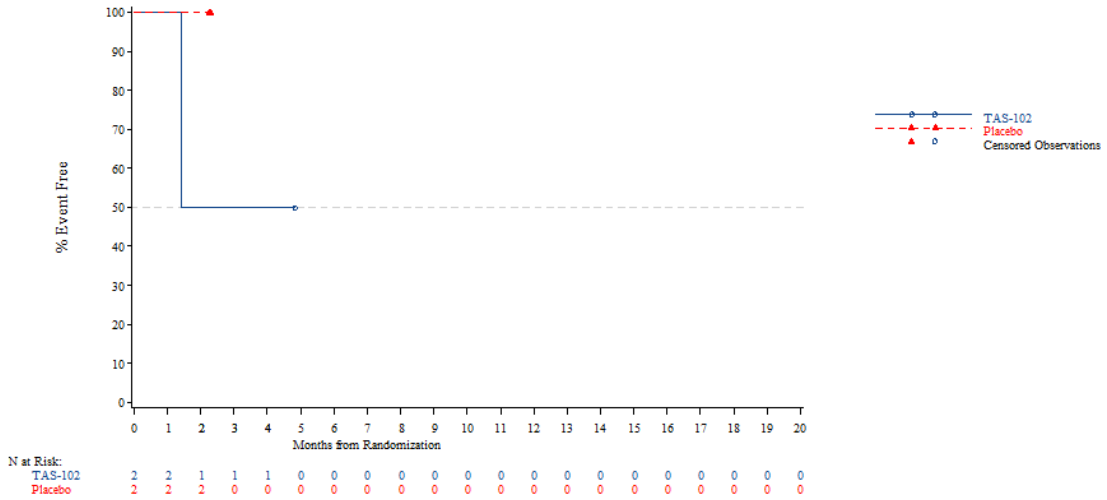
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

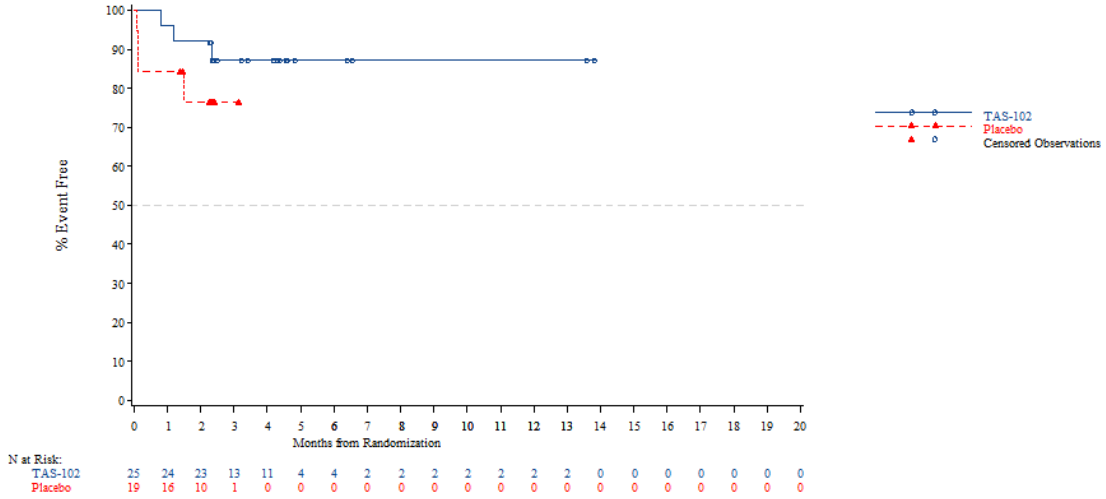


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

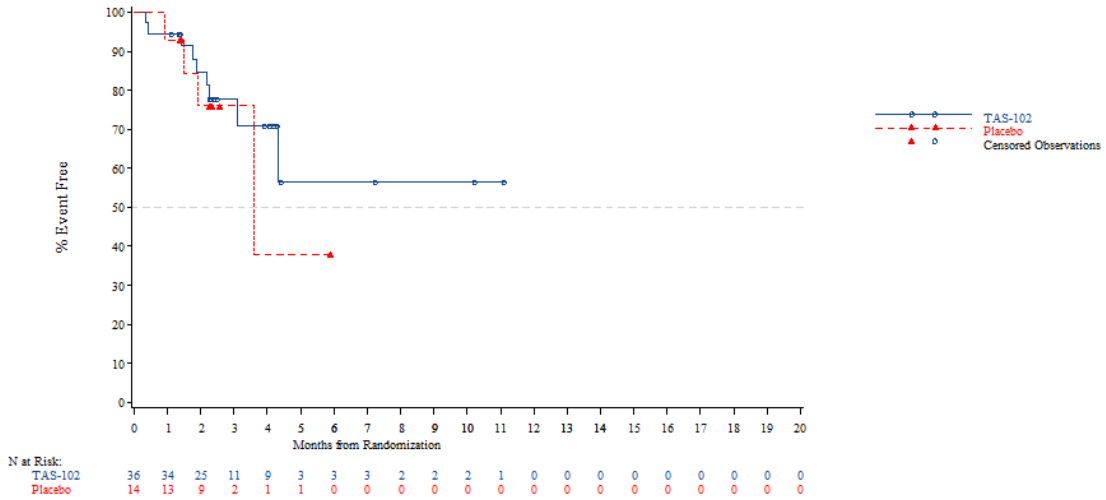
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

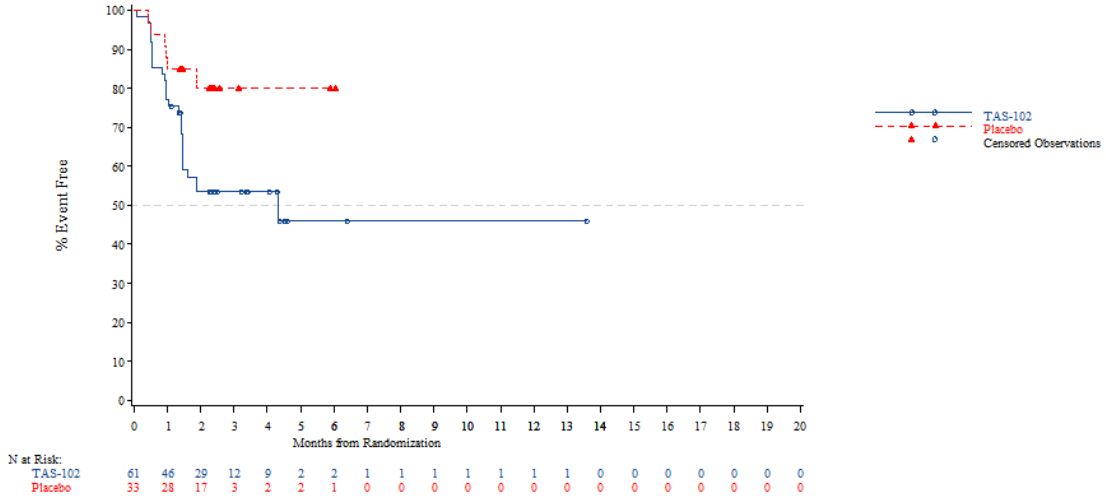


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

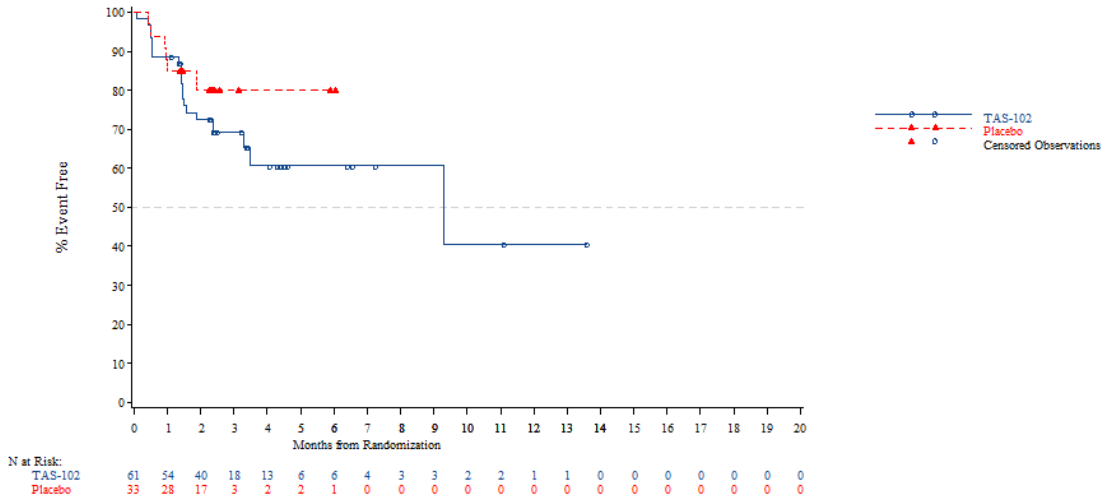
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

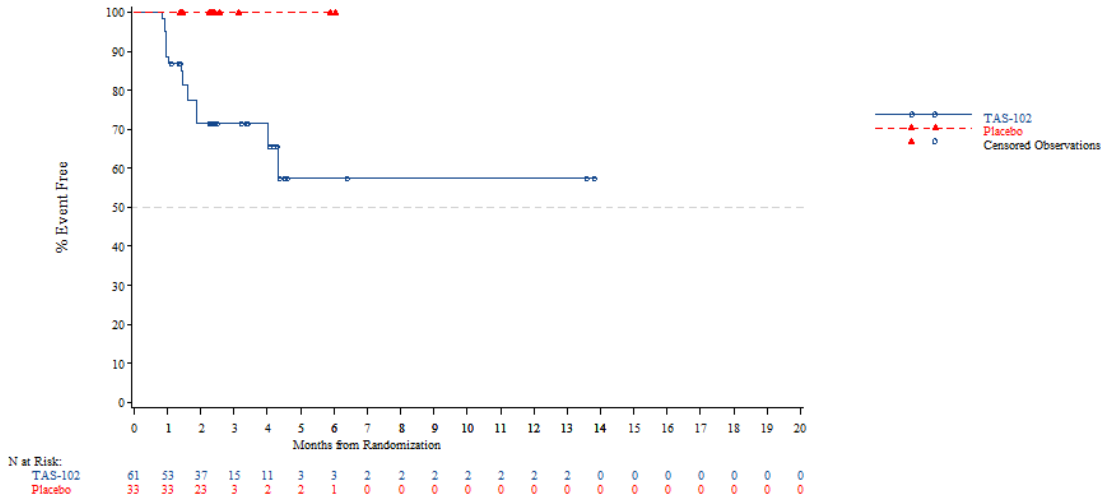


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

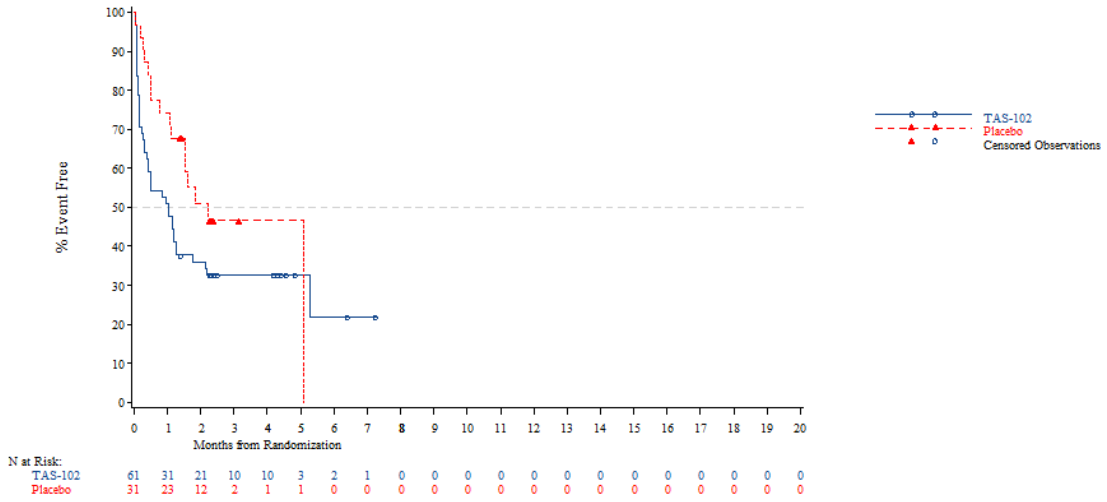
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

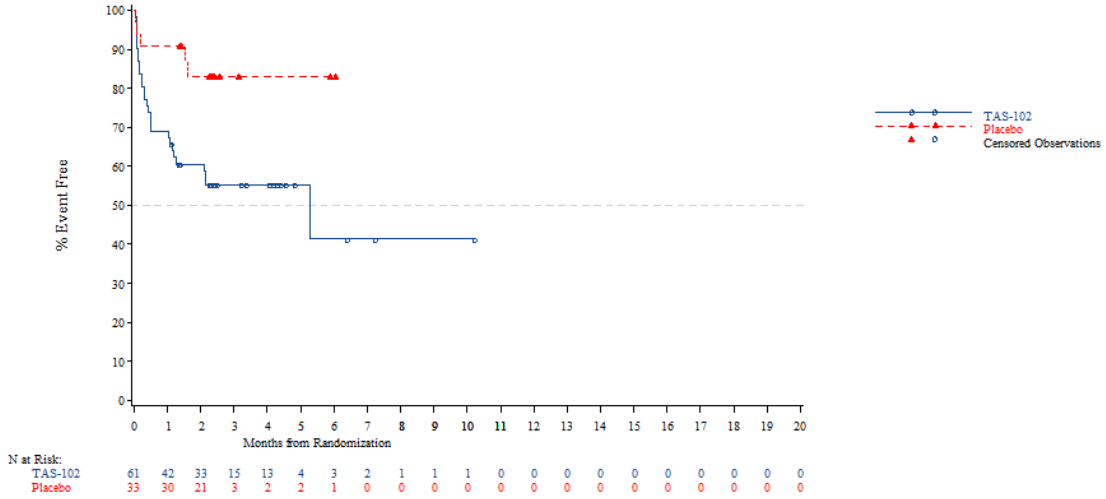


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

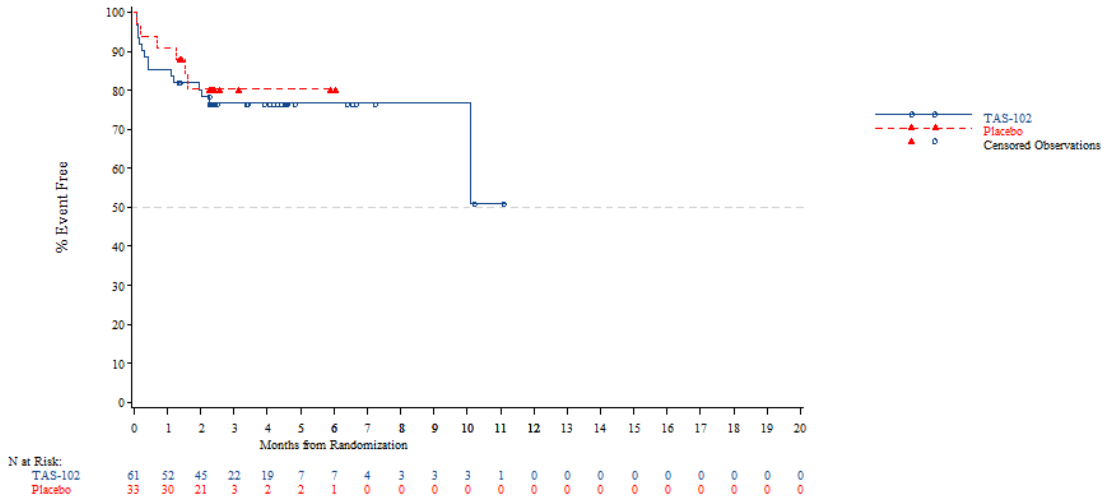
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

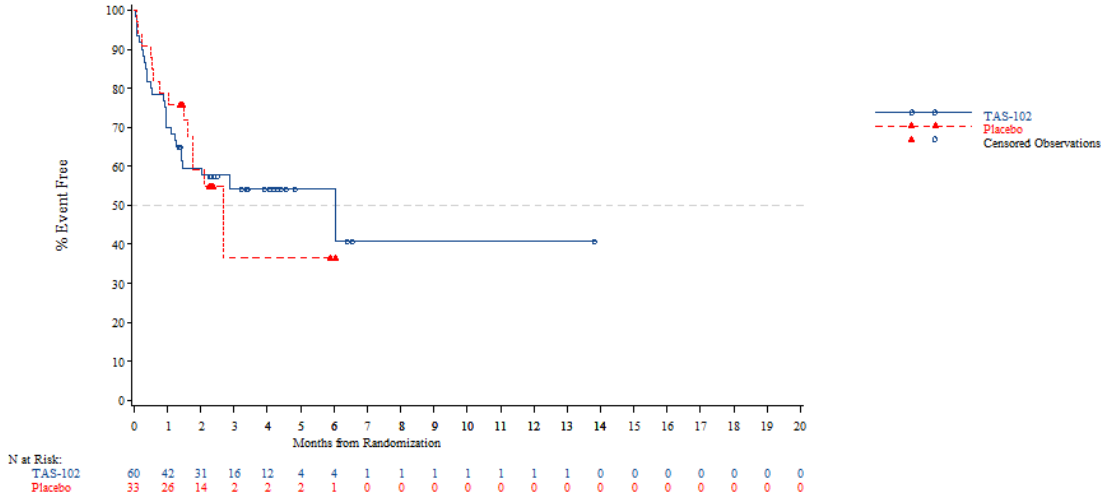


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

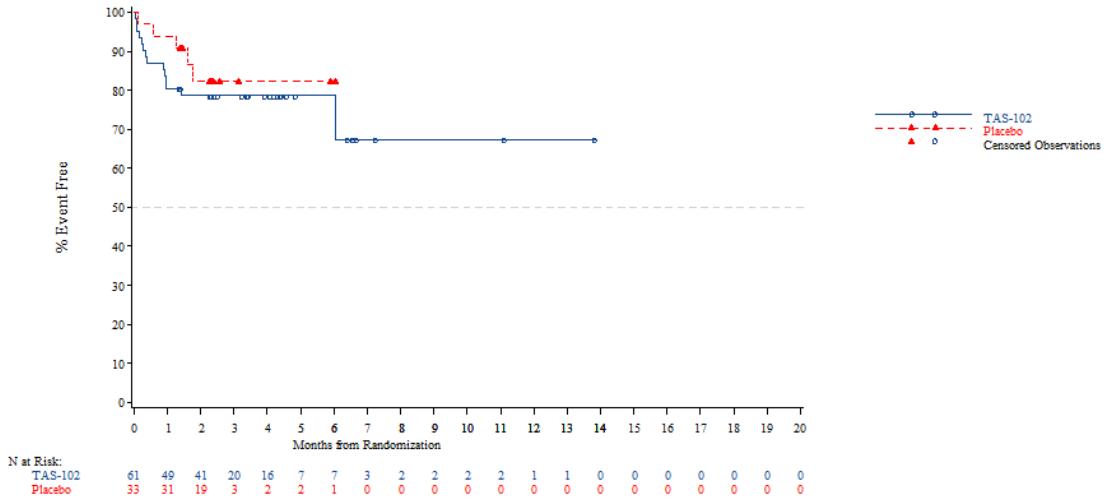
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

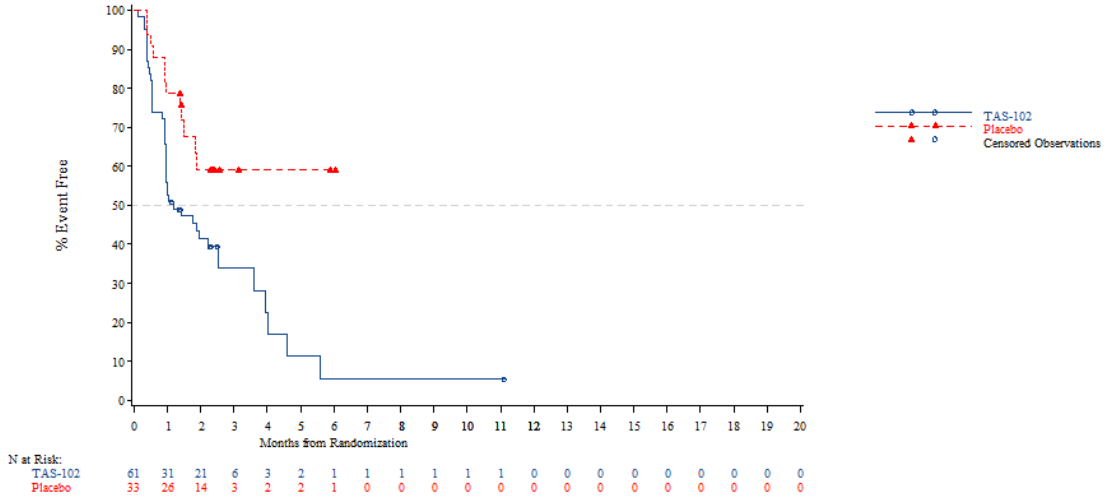


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

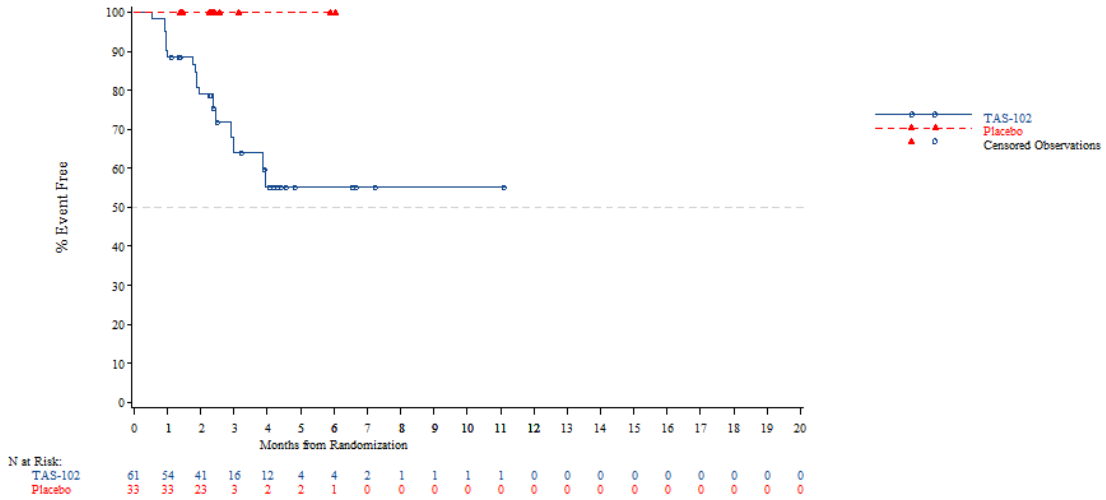
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

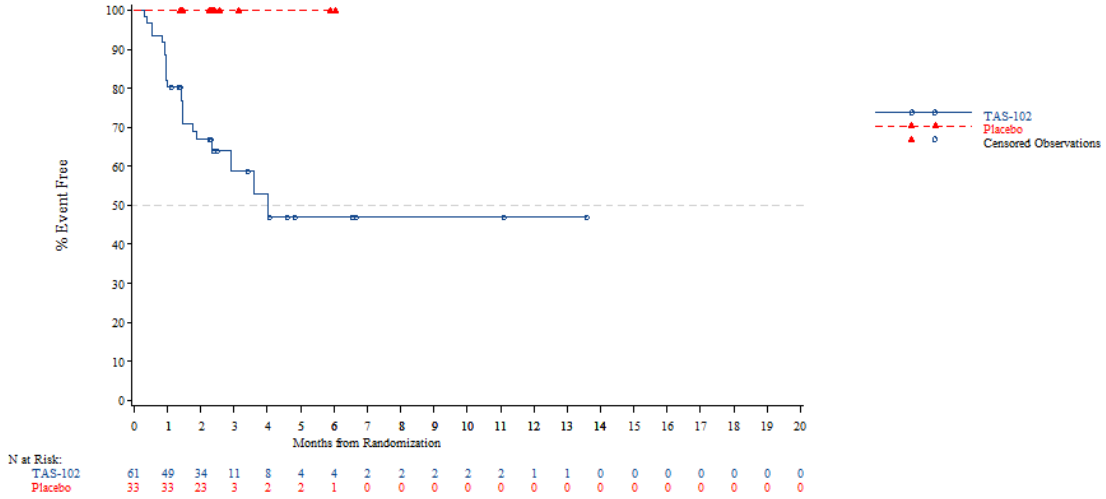


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

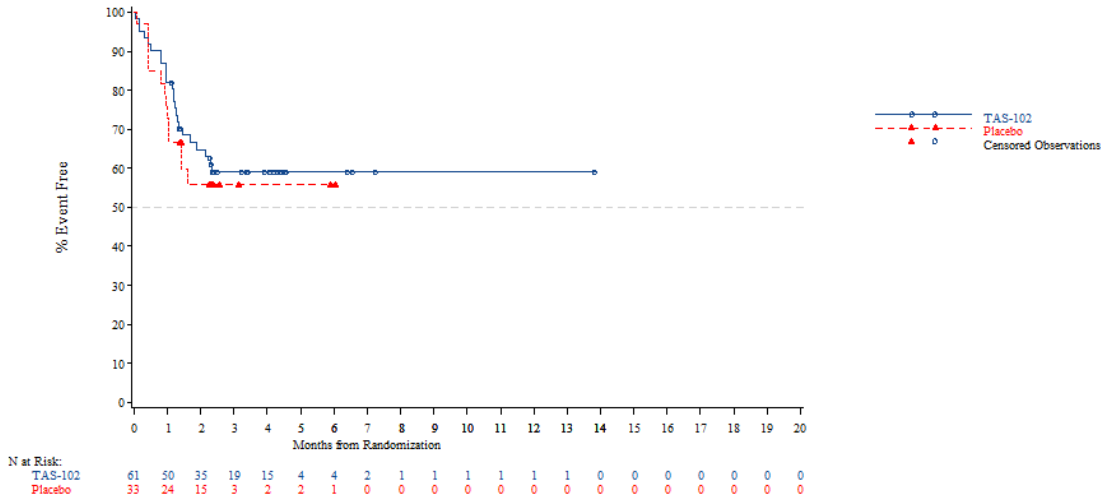
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

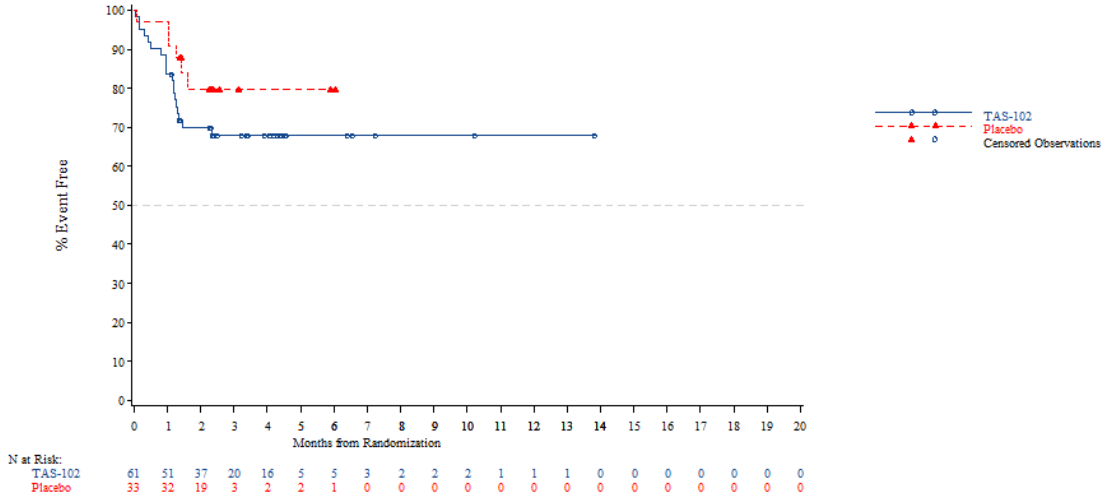


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

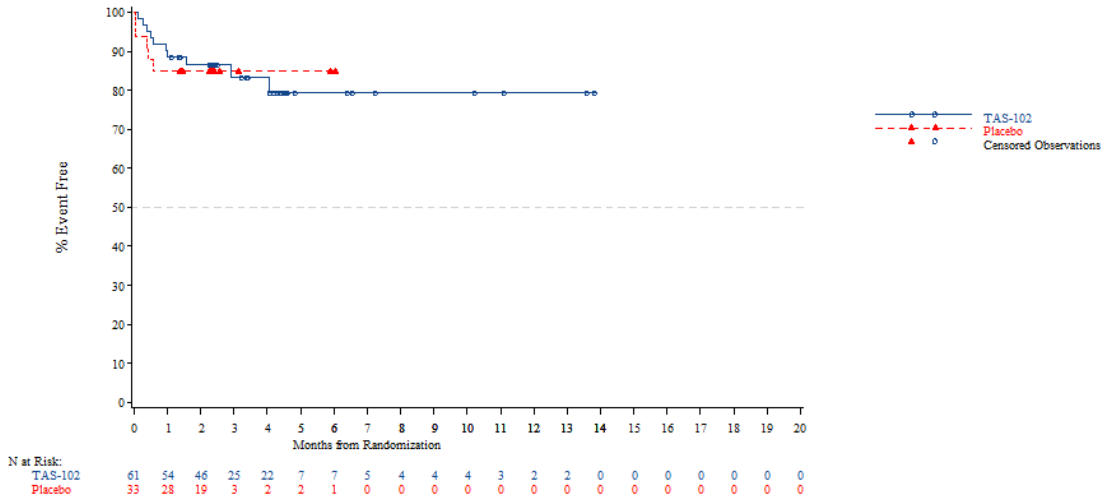
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

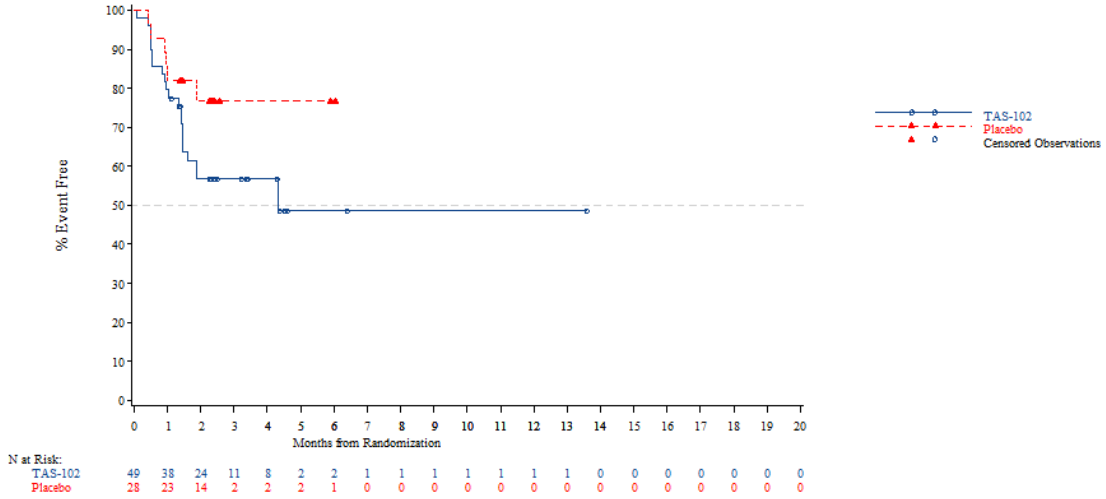


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

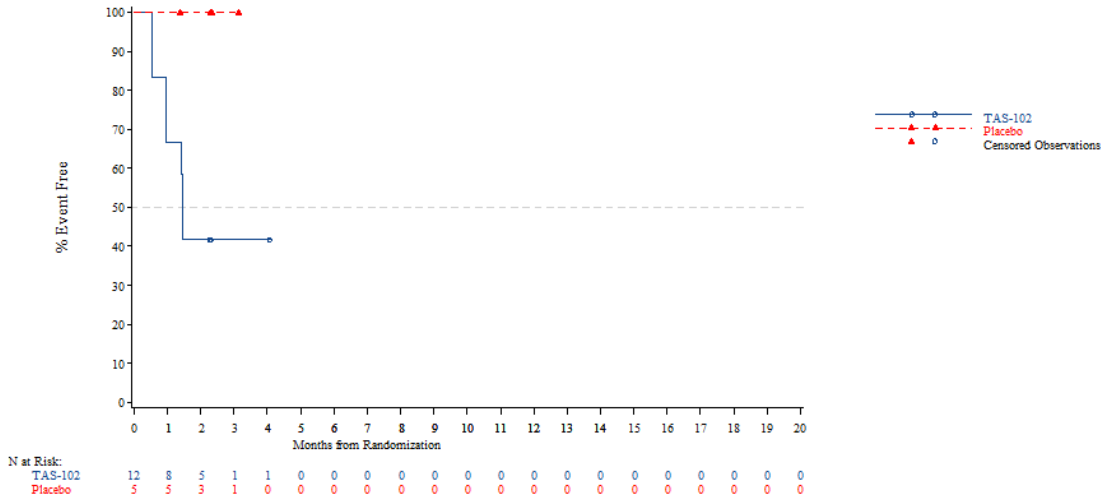
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

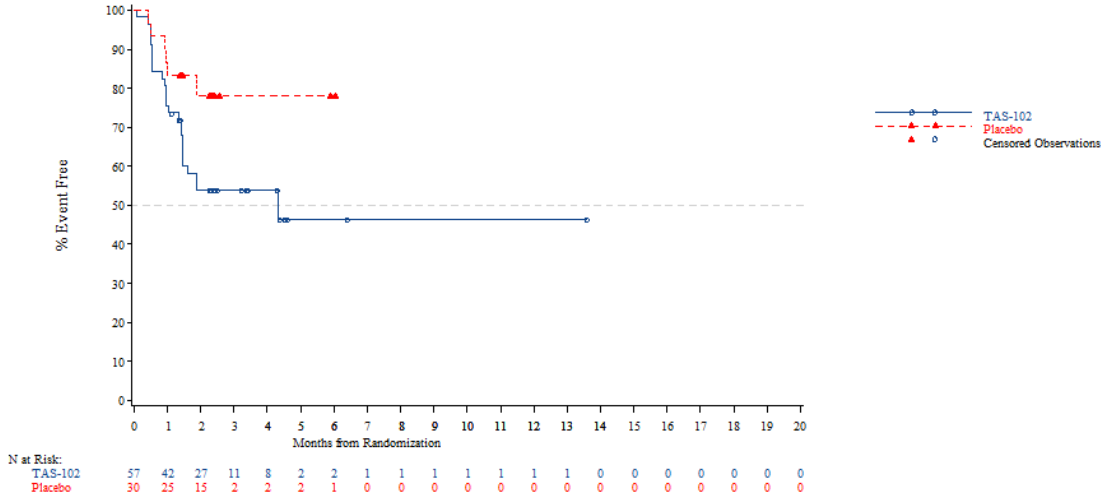


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

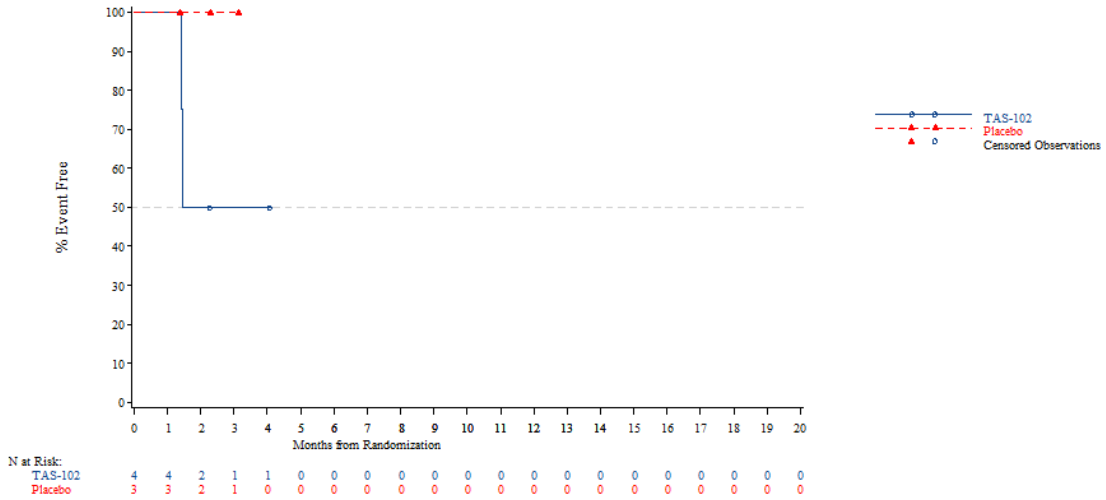
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

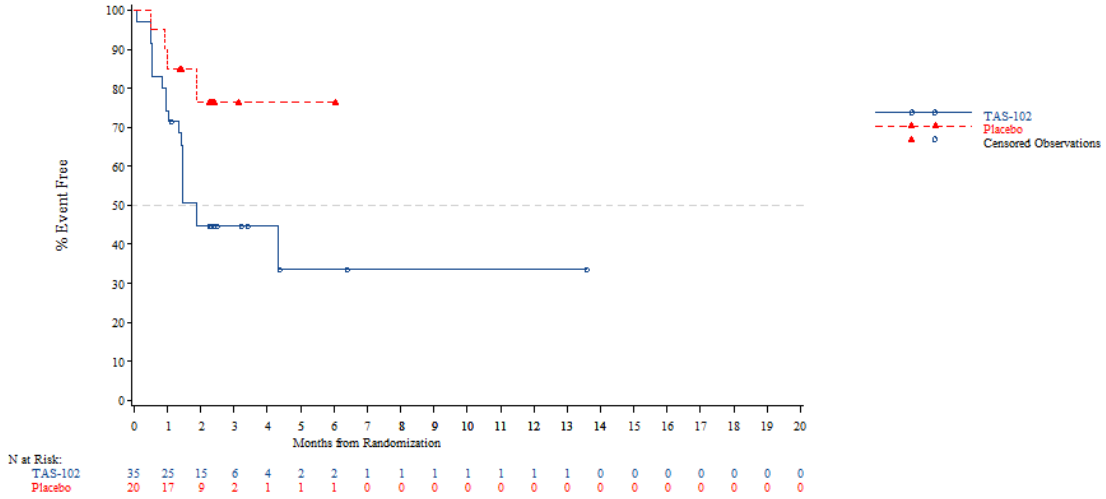


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

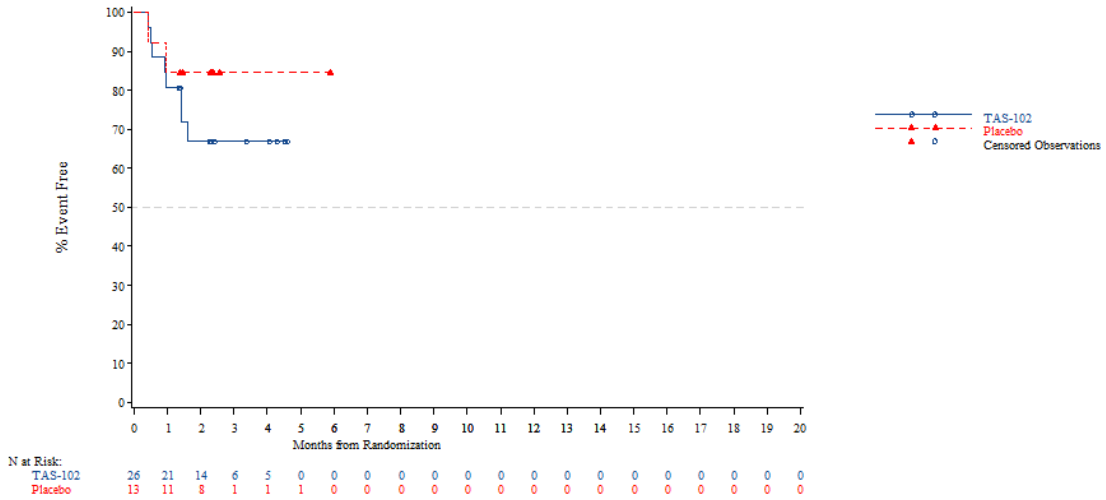
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

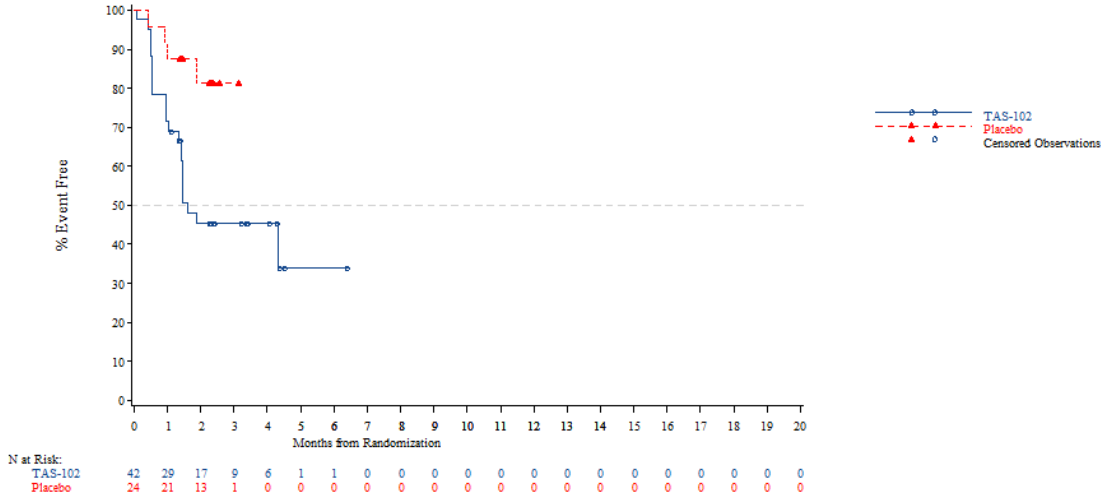


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

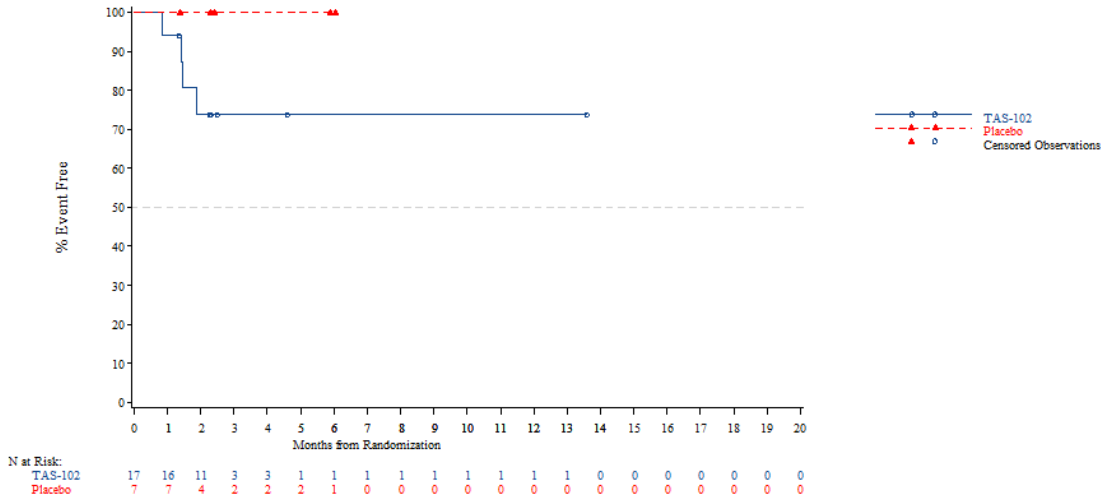
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

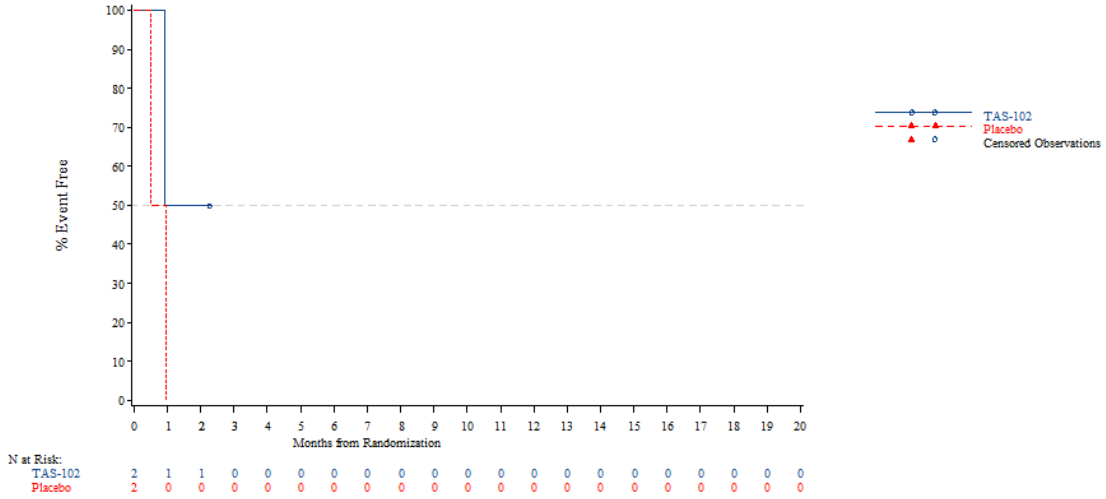


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

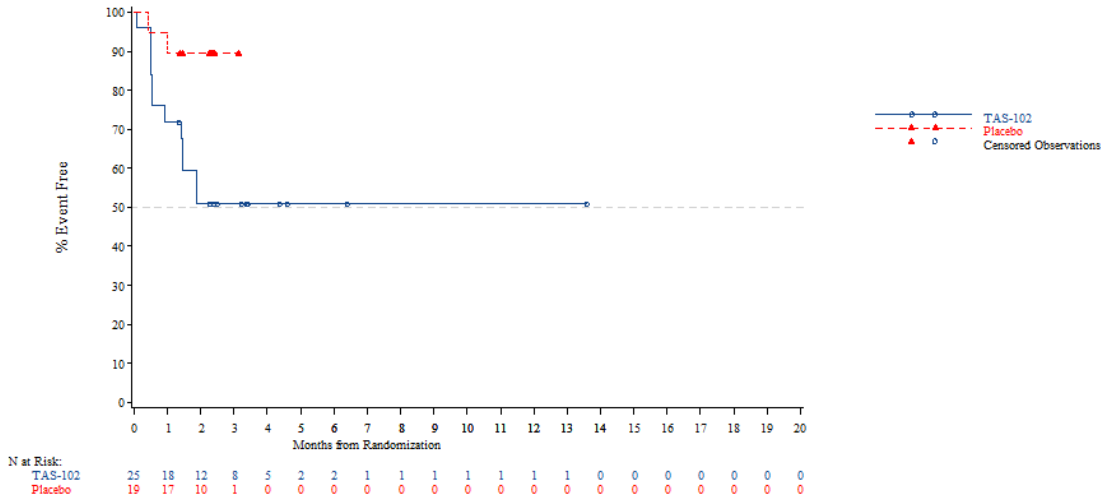
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

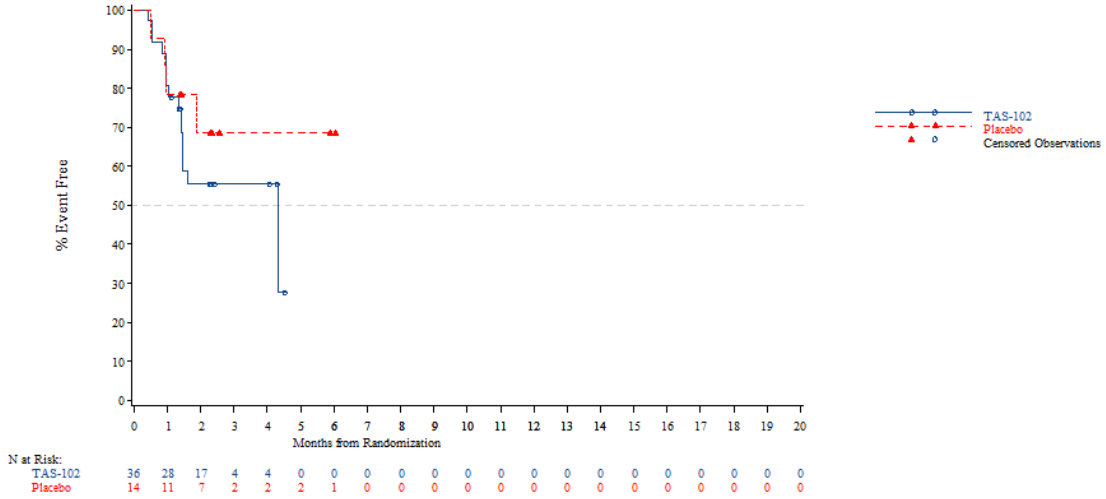


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

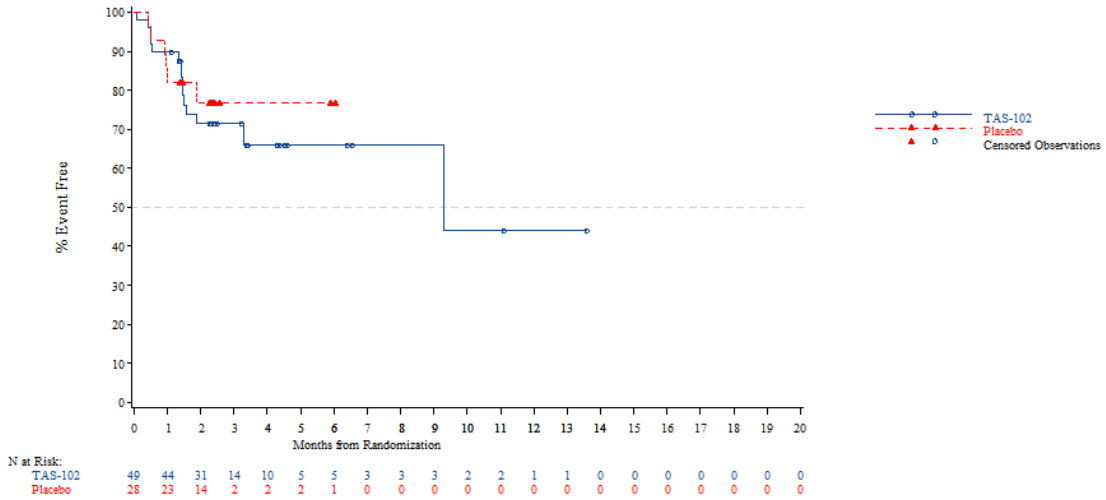
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

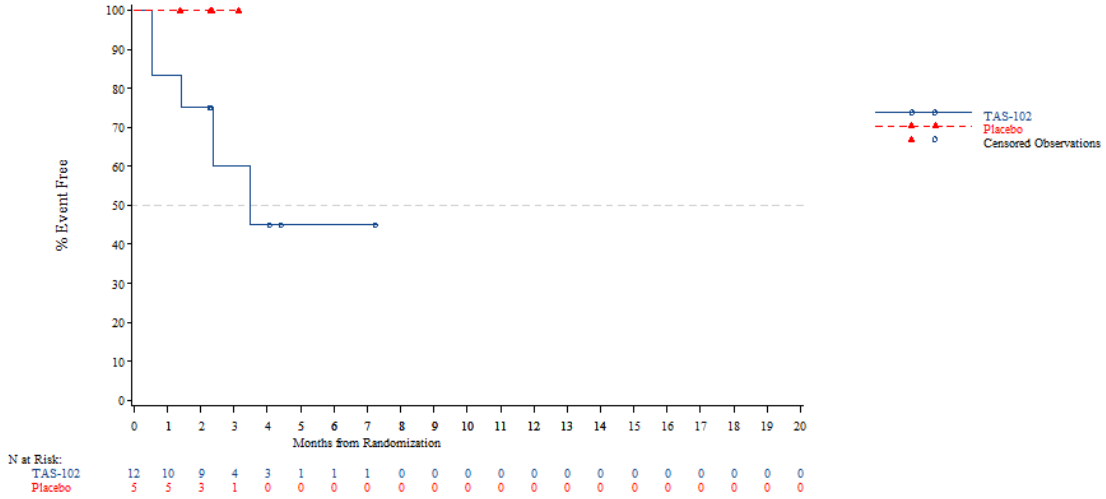


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

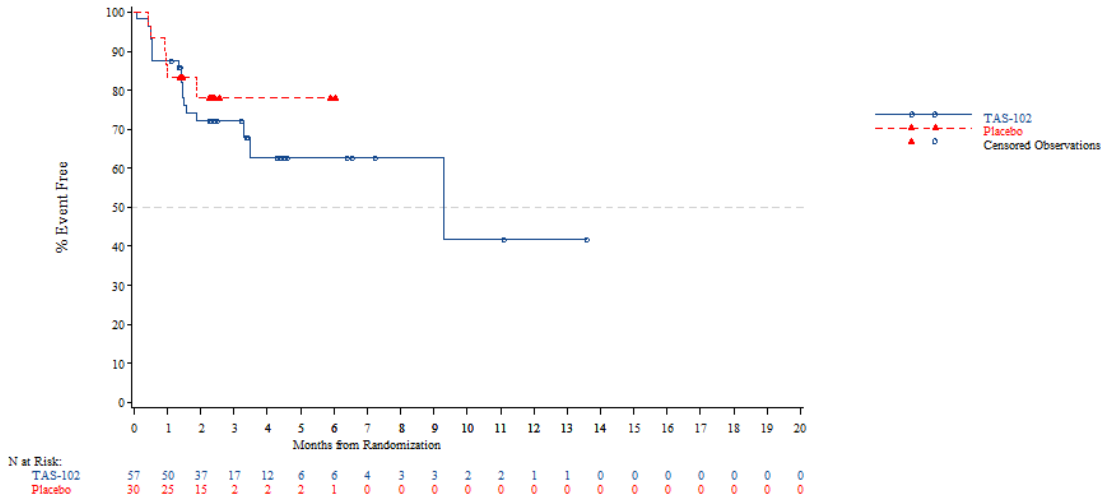
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

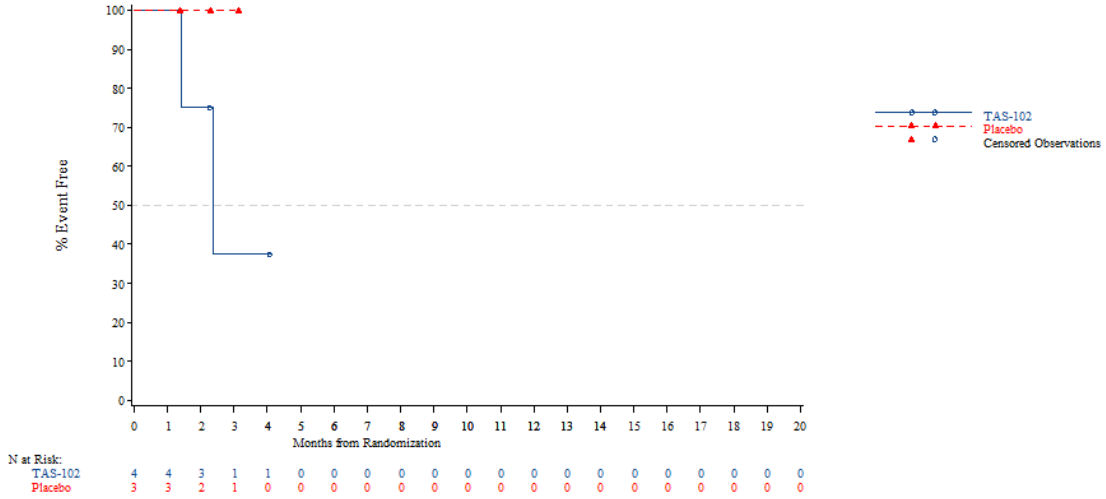


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

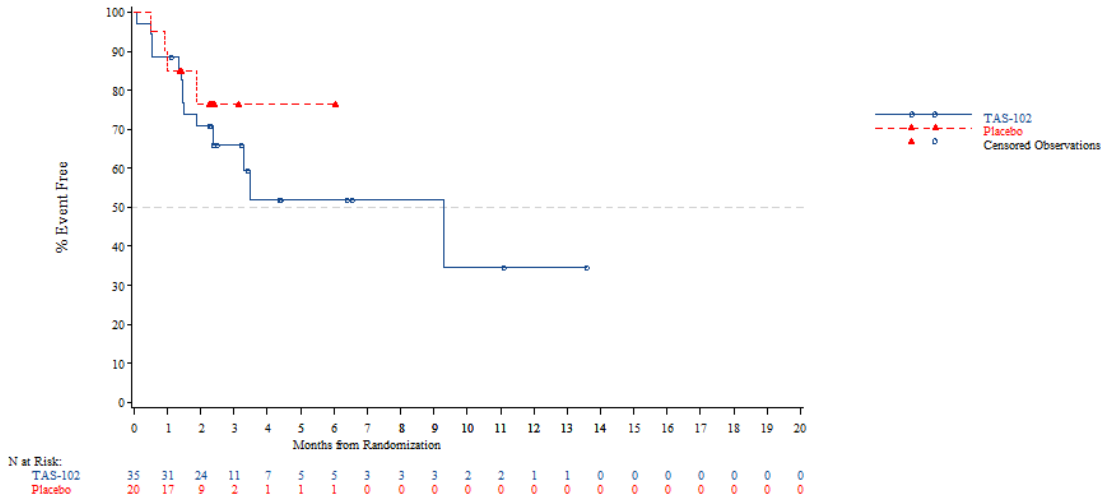
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

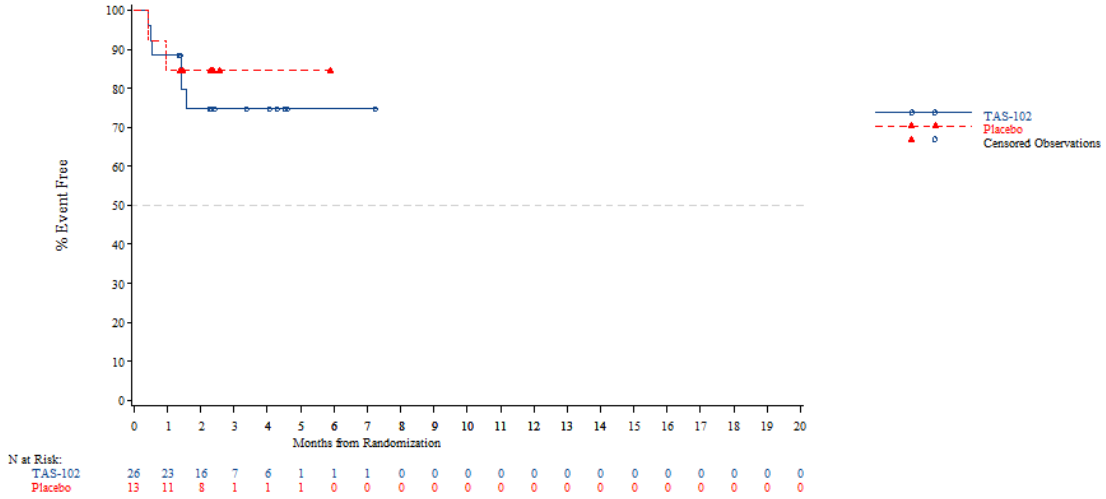


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

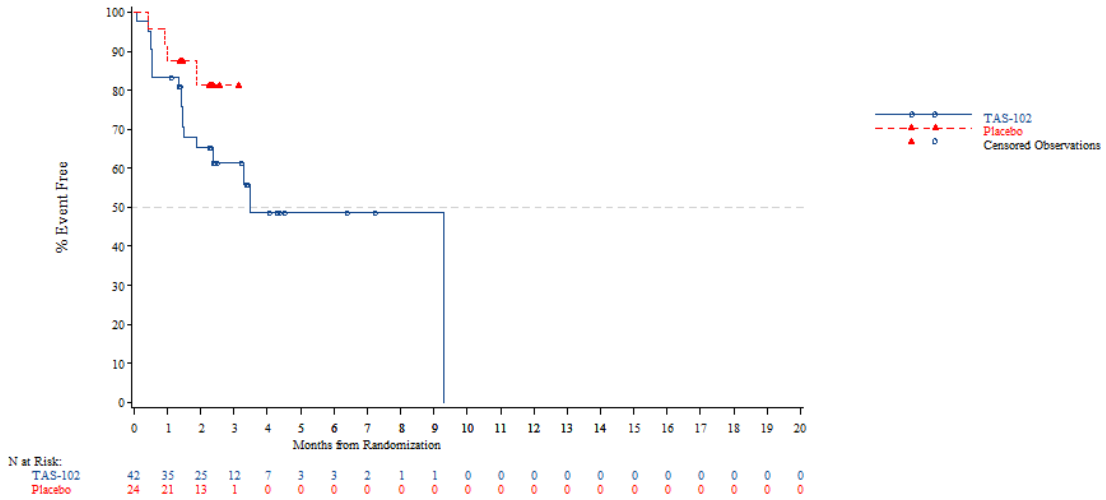
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

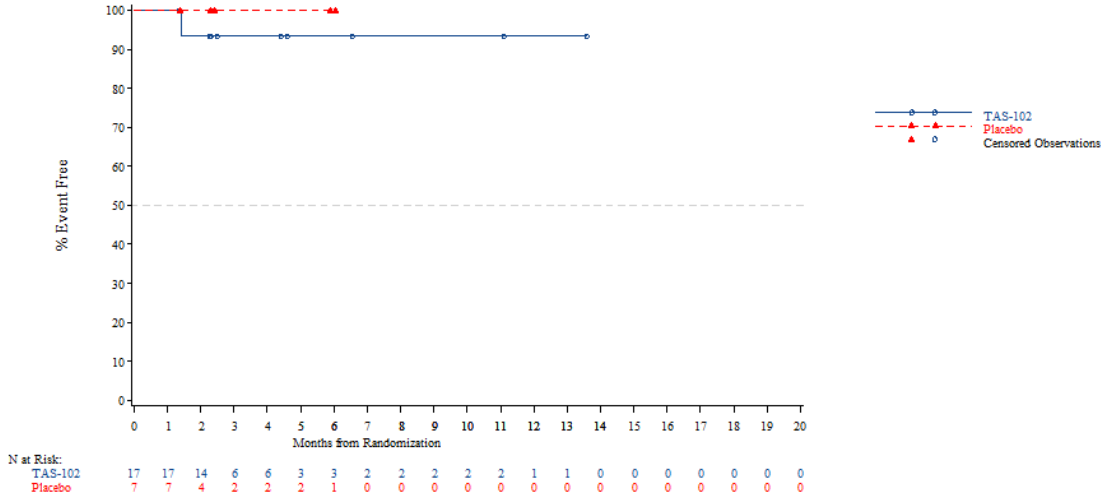


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

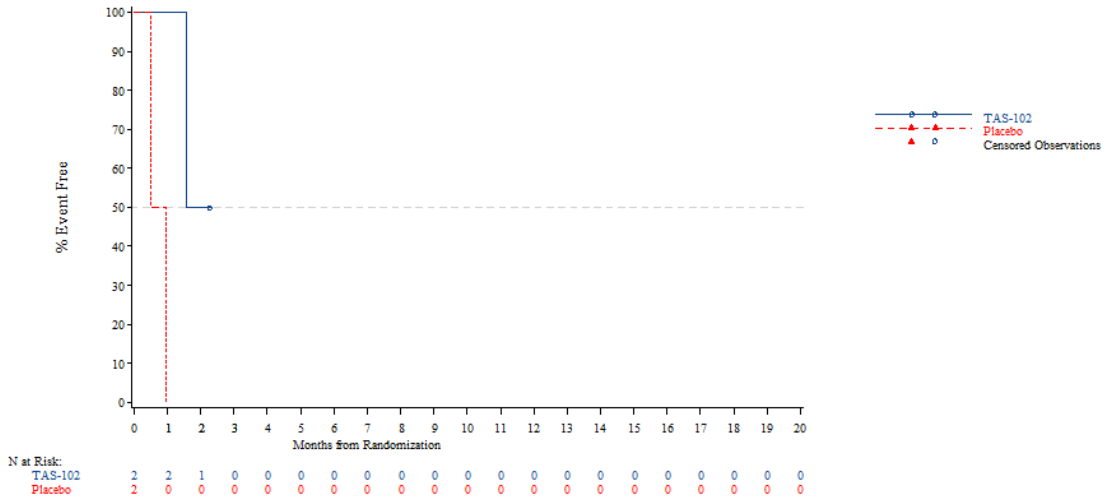
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

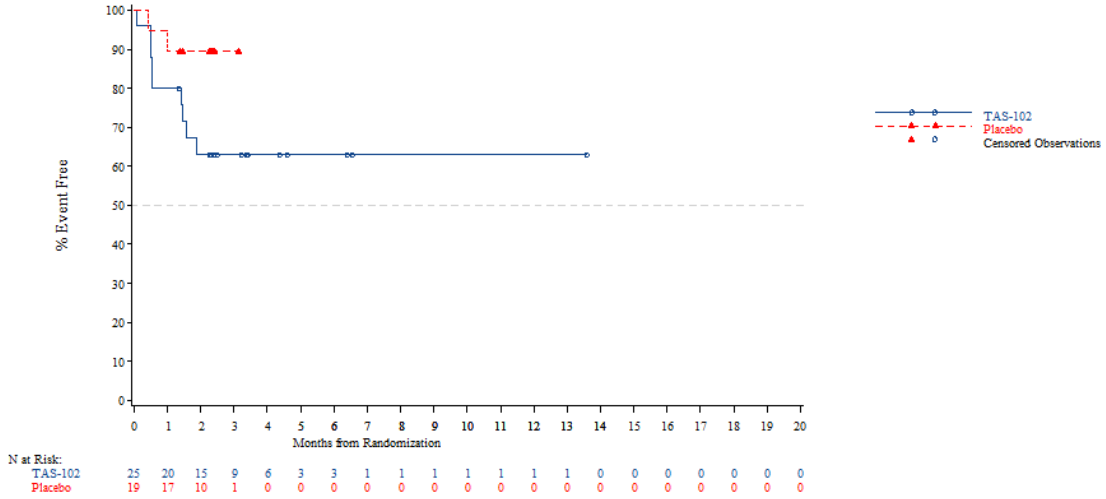


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

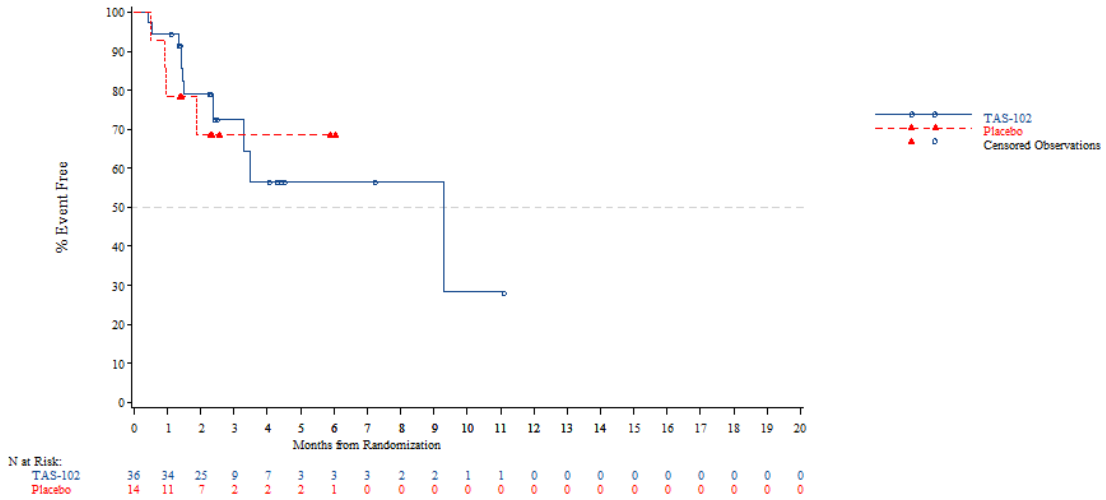
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

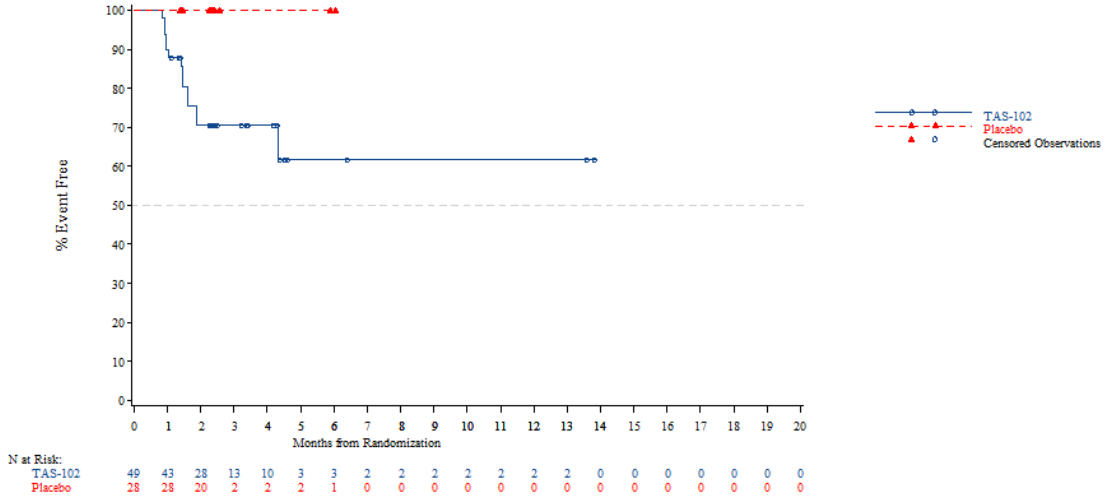


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Anaemia
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

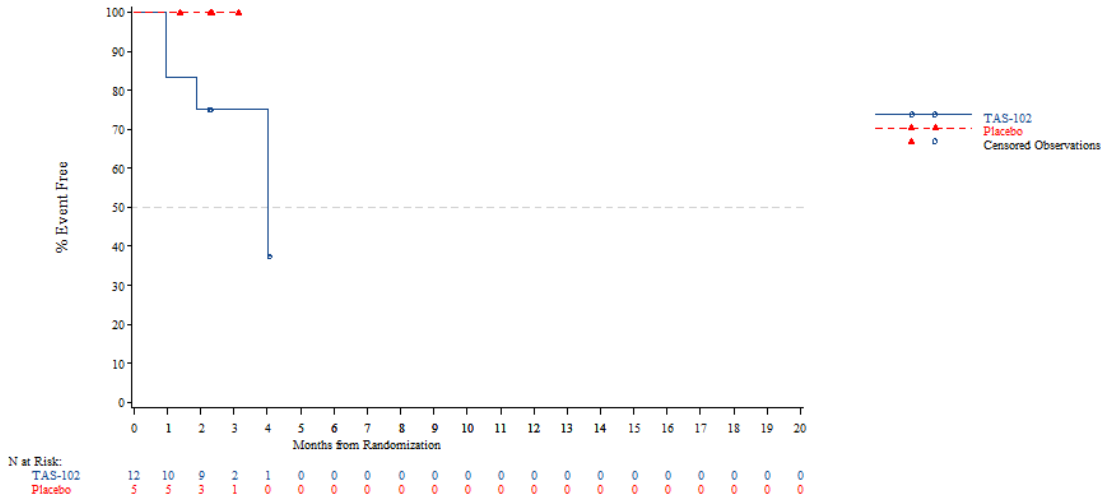
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

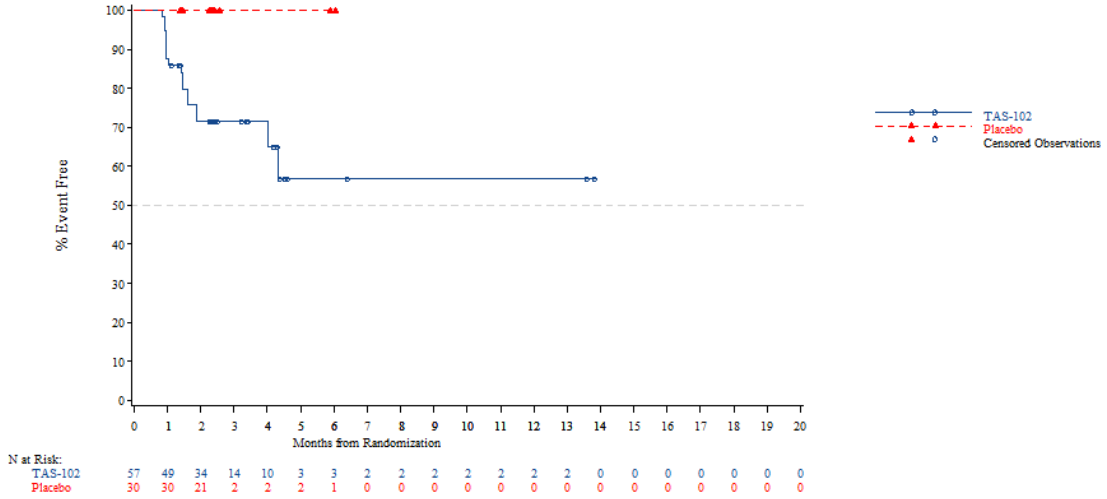


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

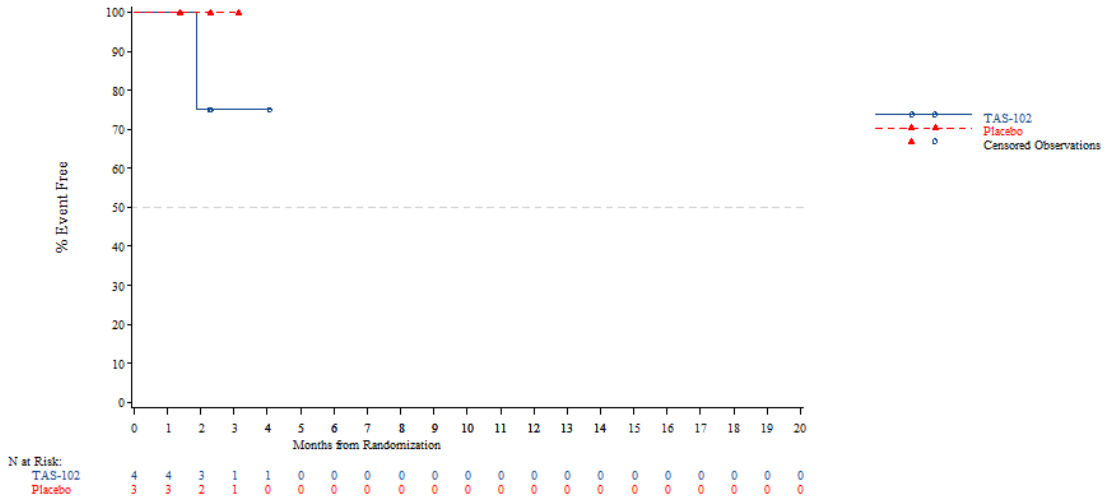
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

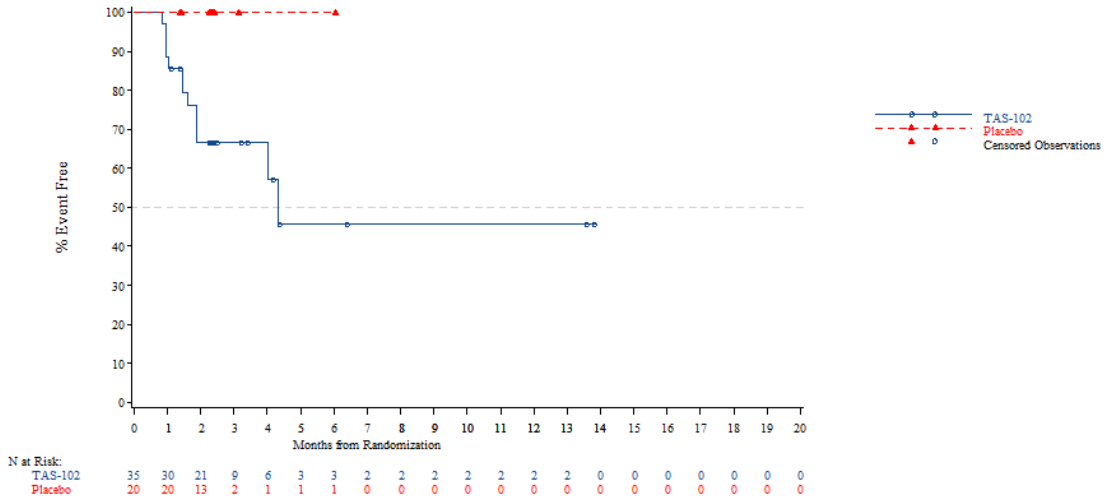


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

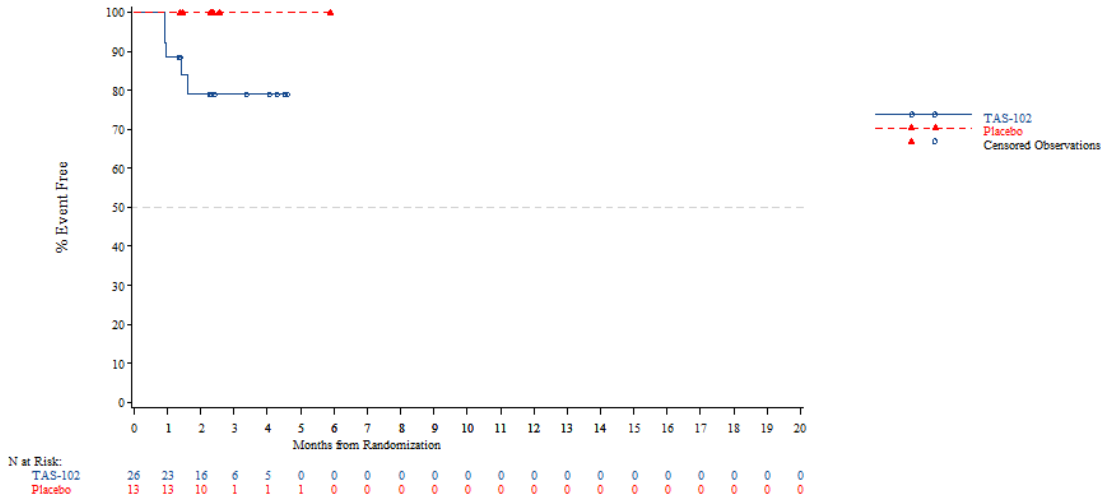
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

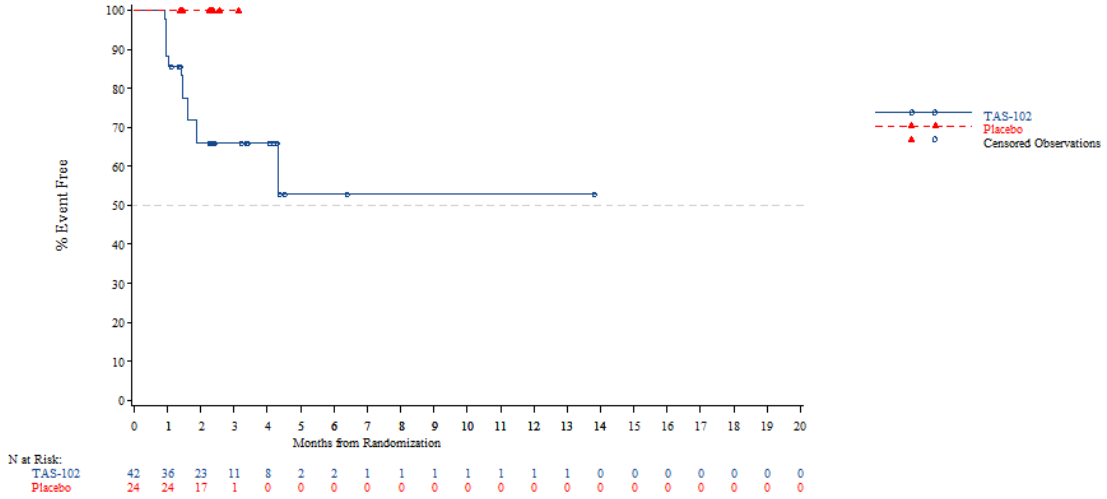


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

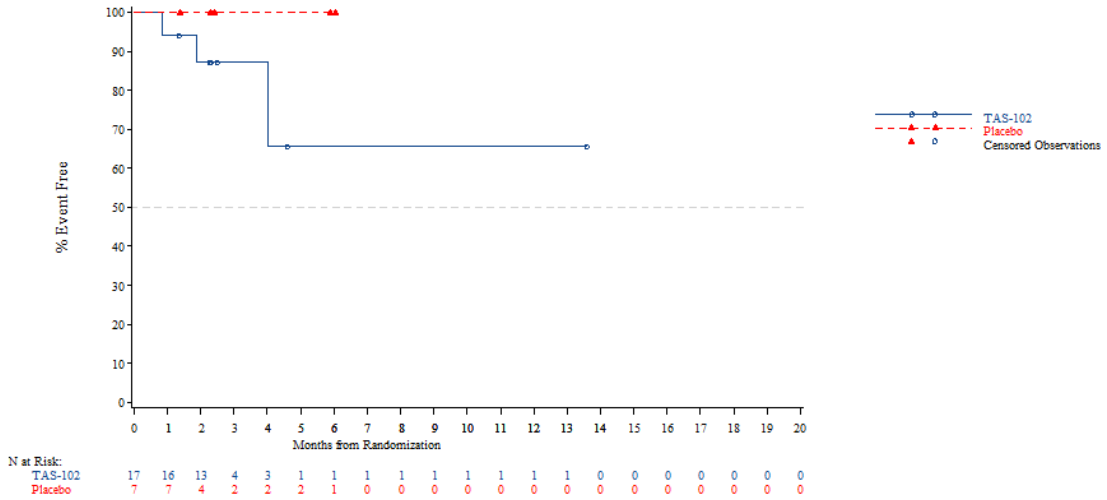
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

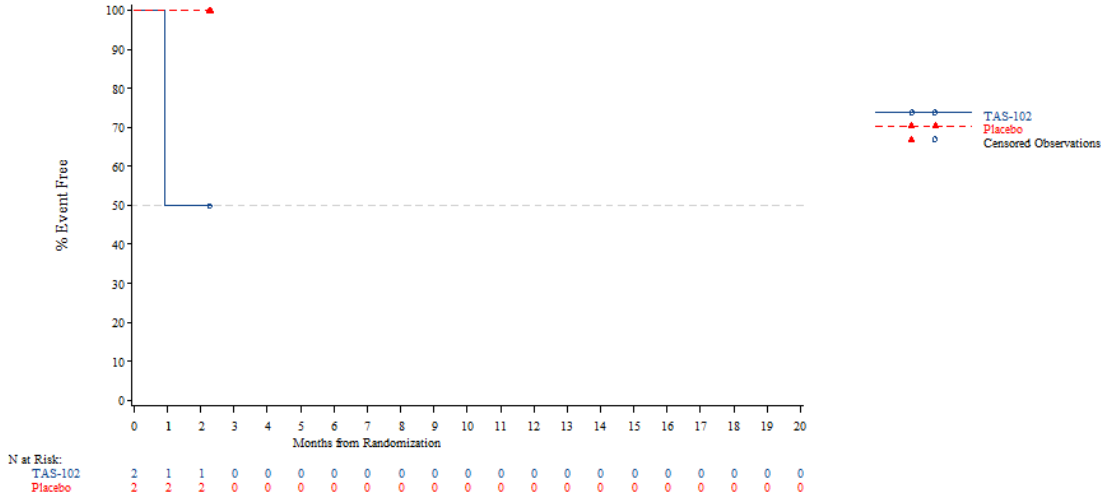


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

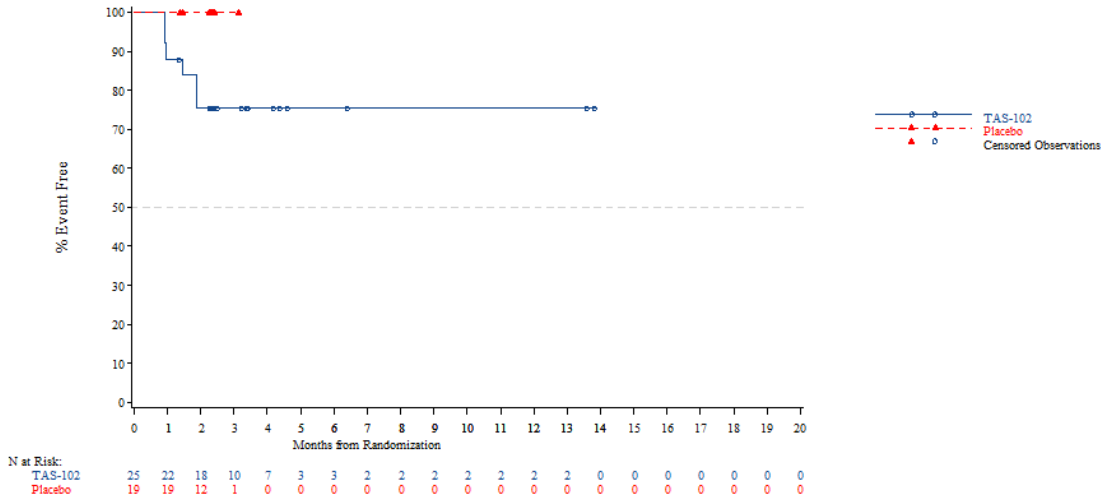
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

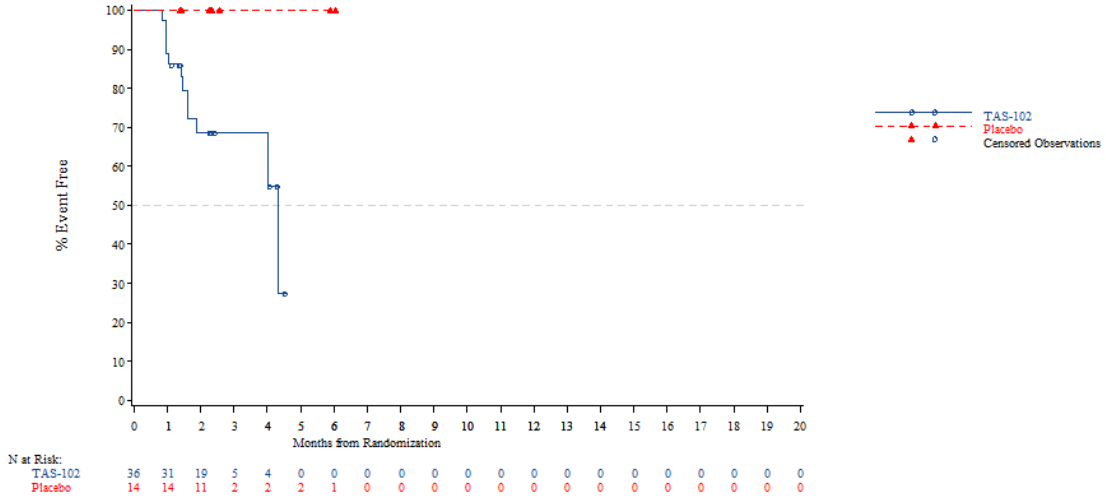


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

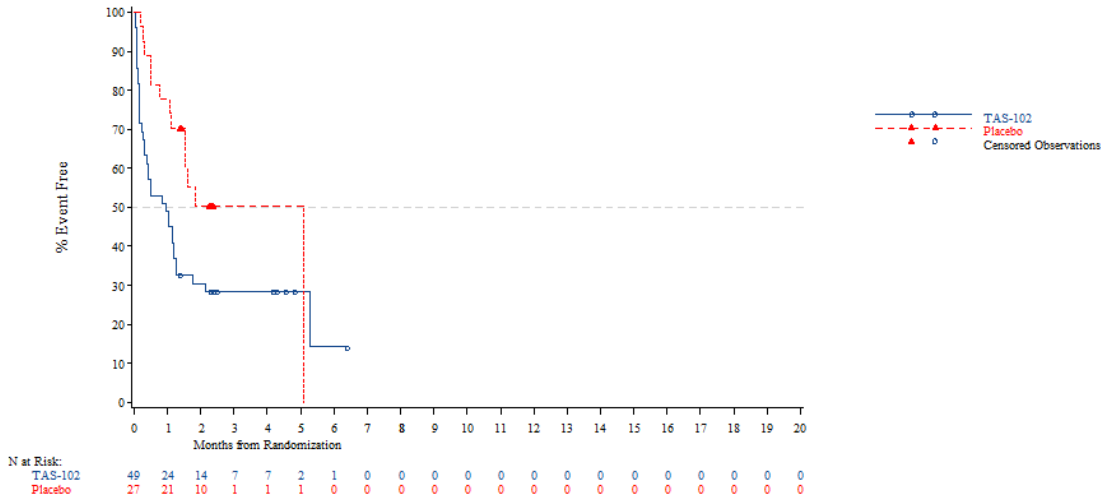
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

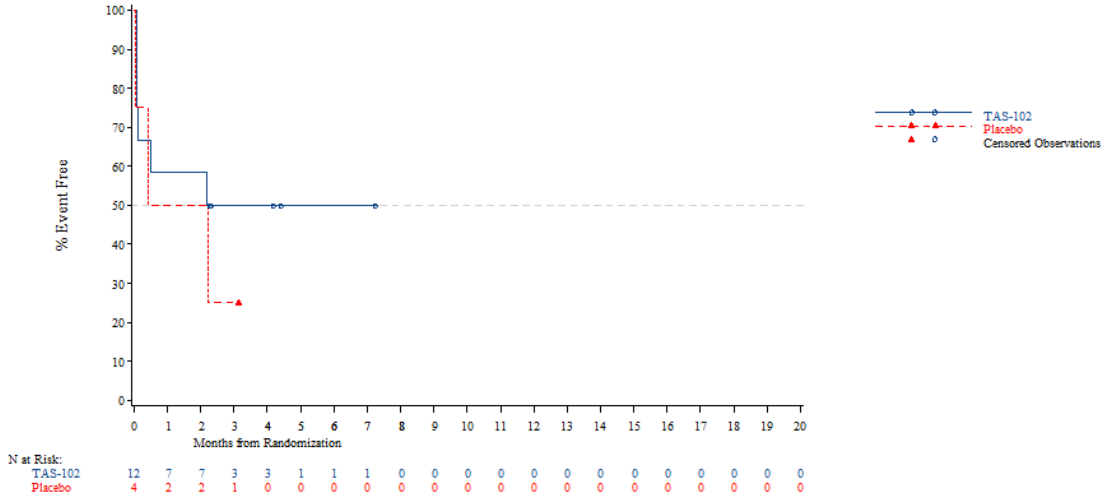


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

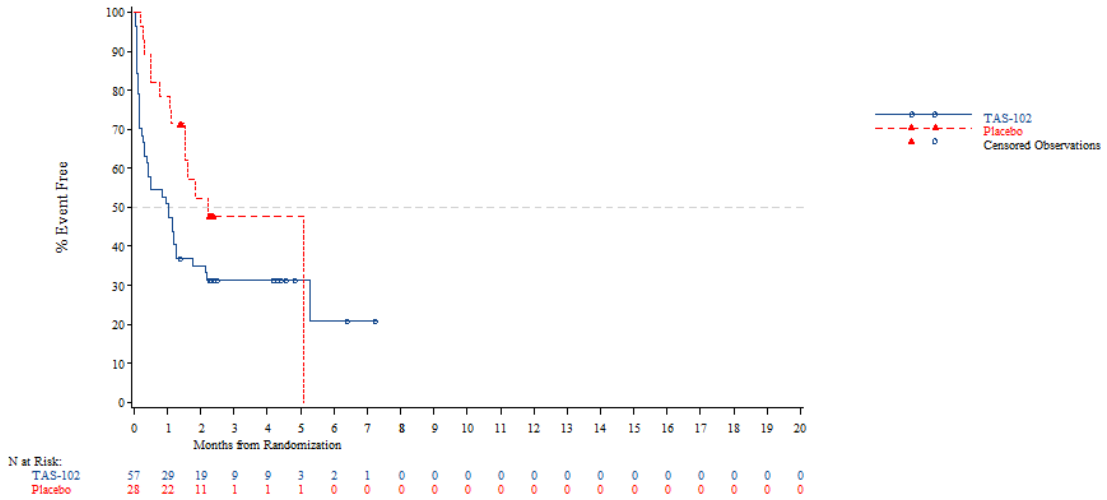
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

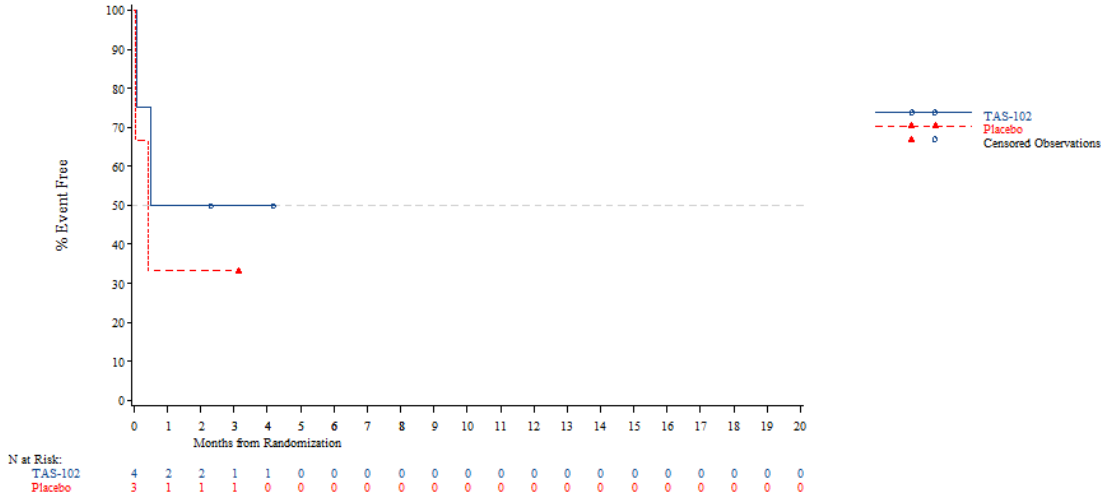


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

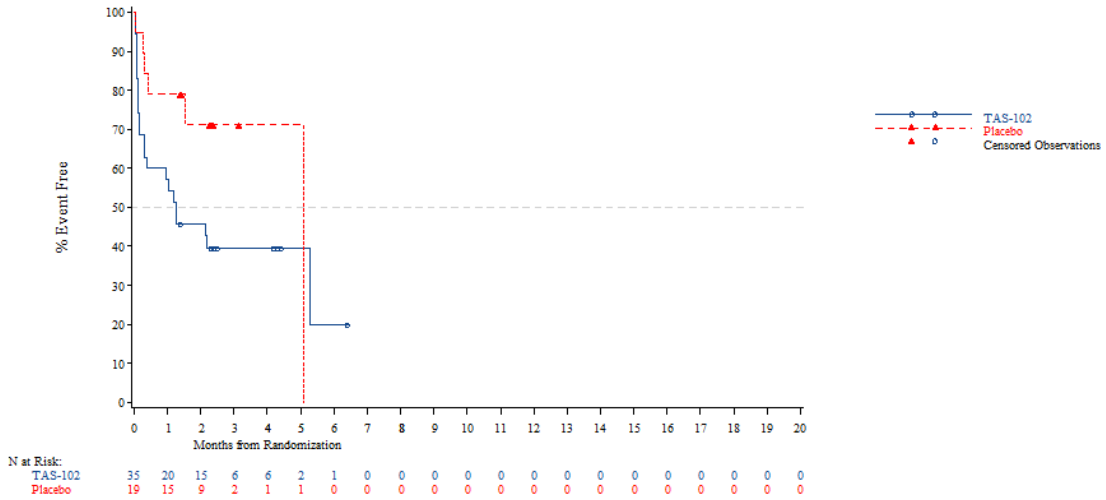
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

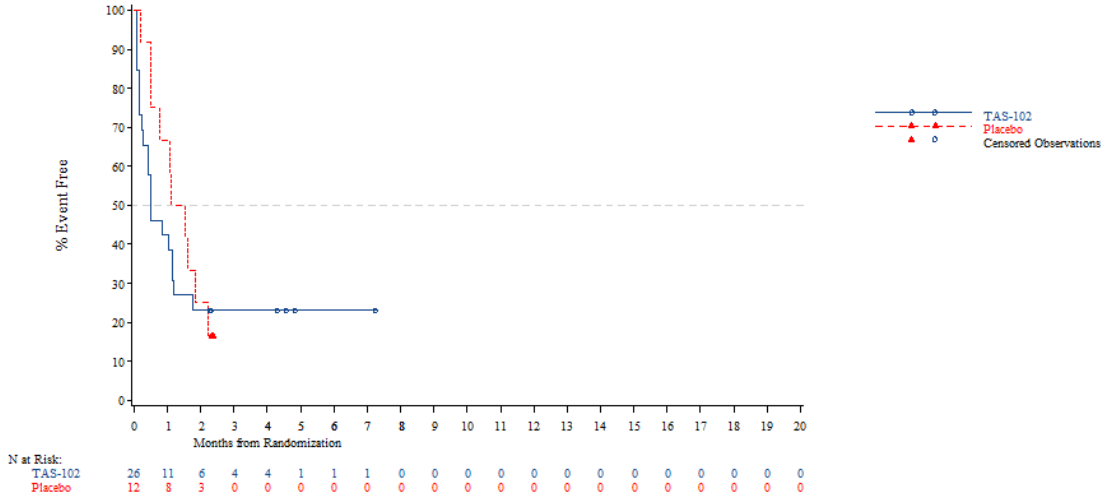


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

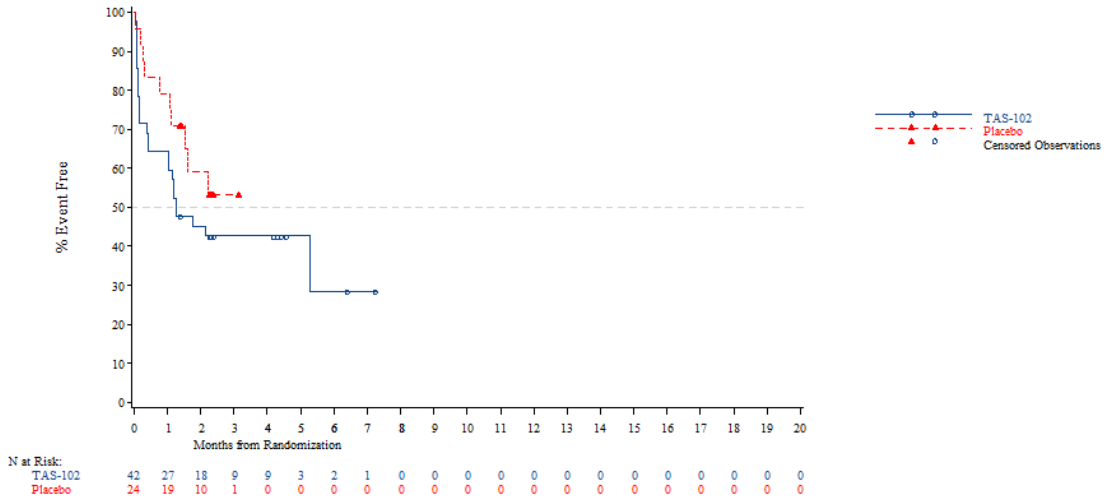
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

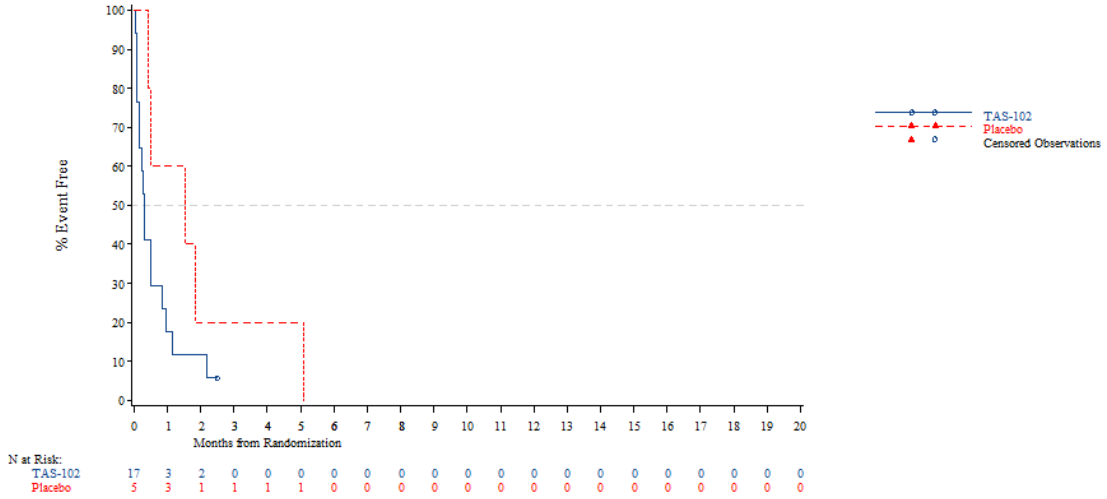


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

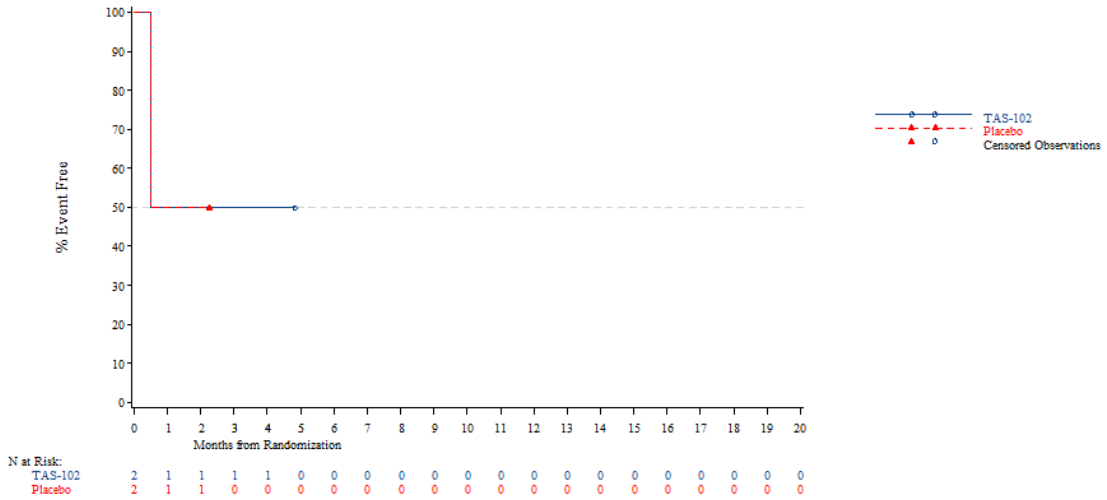
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

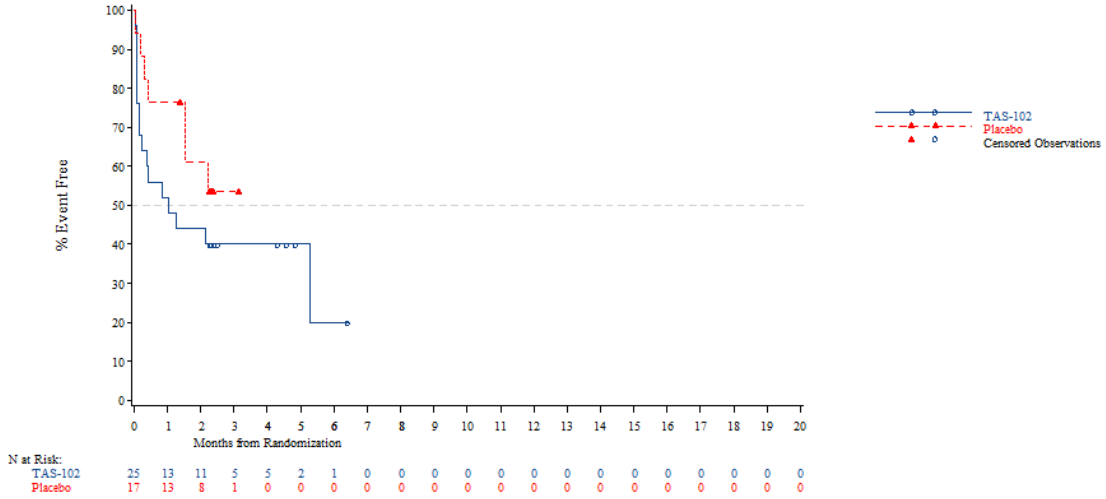


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

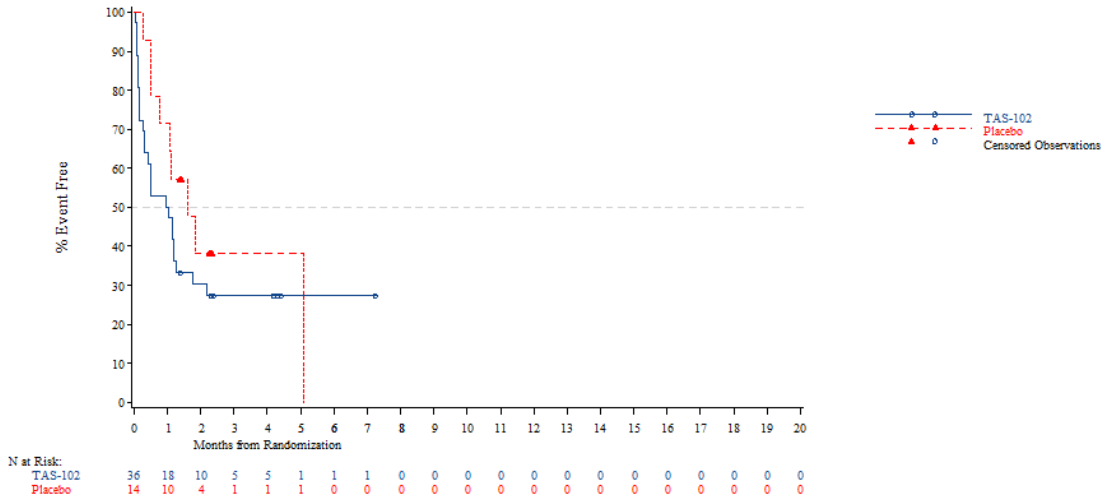
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

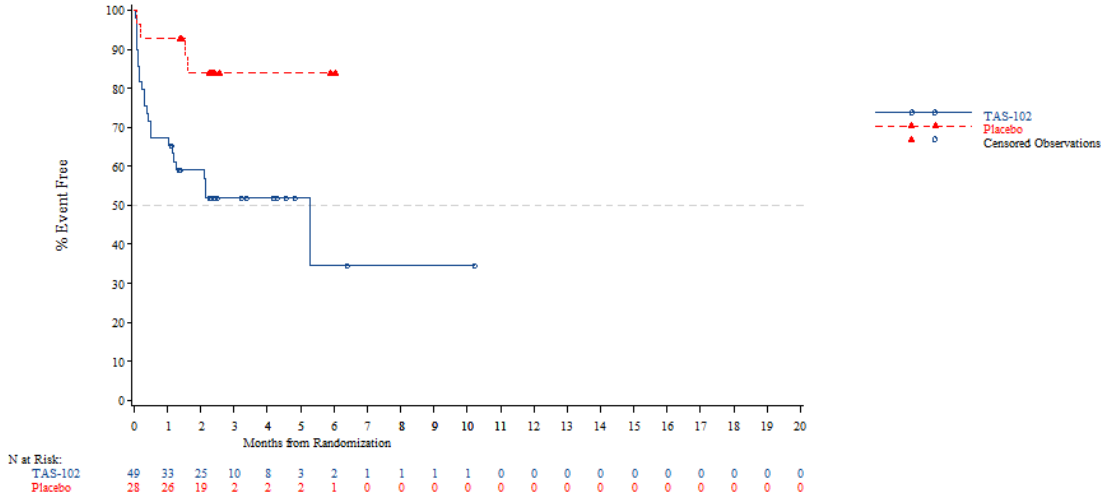


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

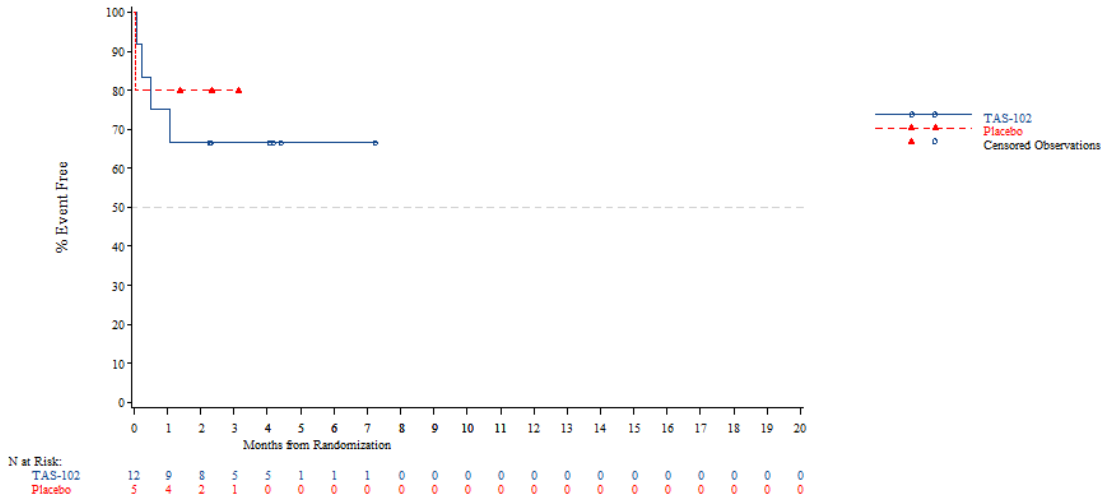
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

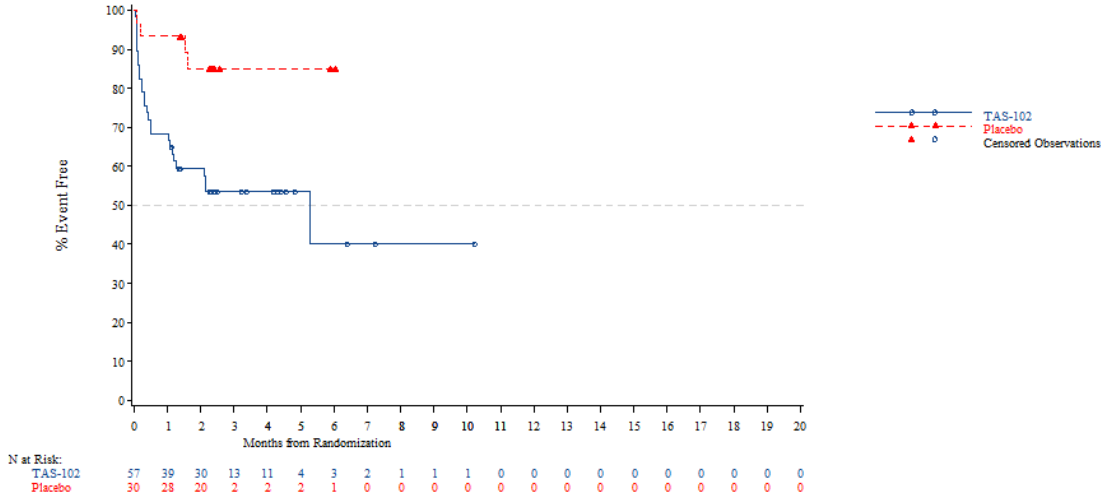


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

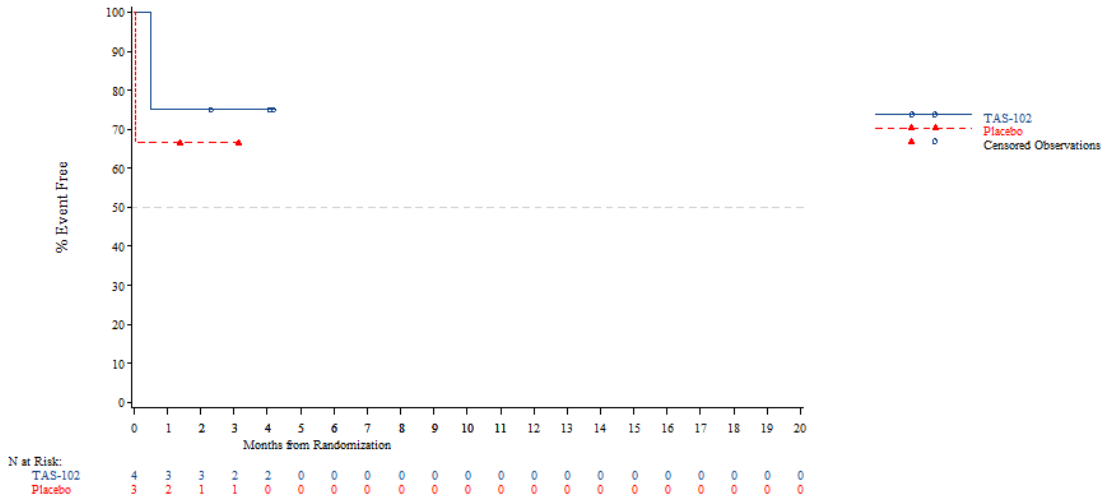
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

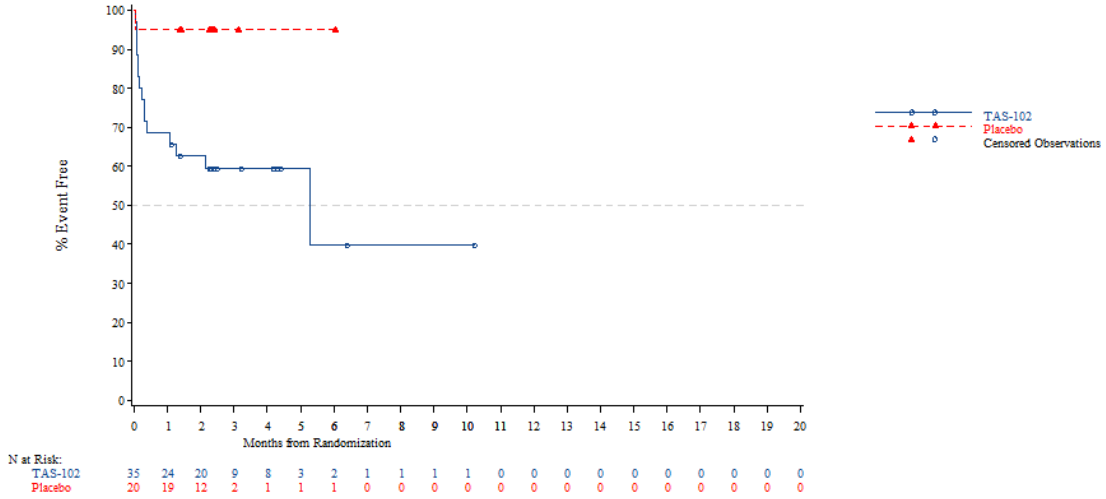


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

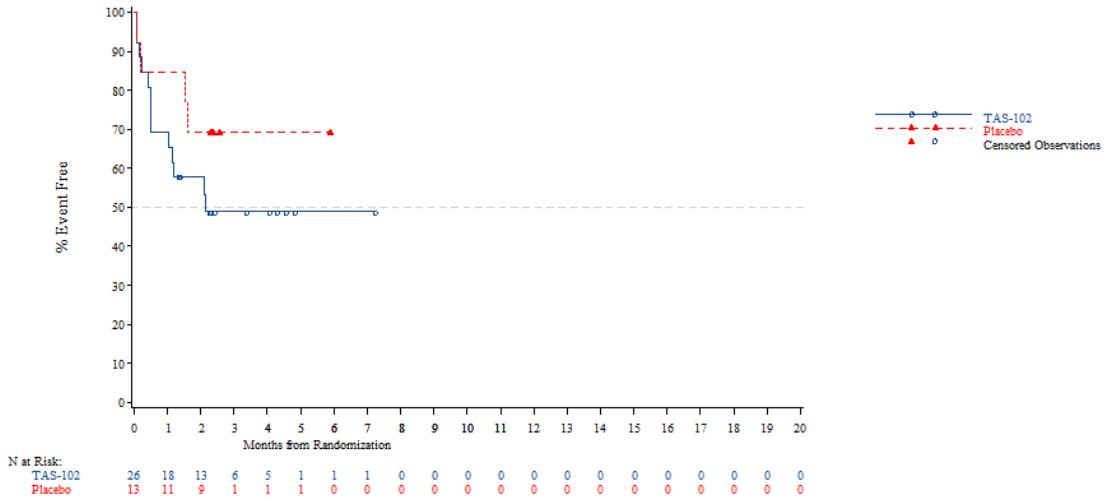
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

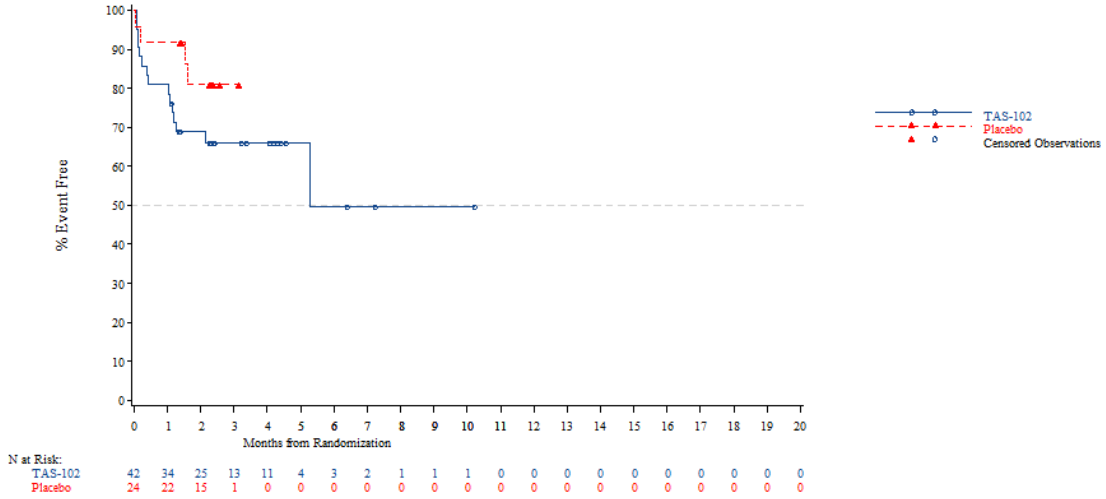


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

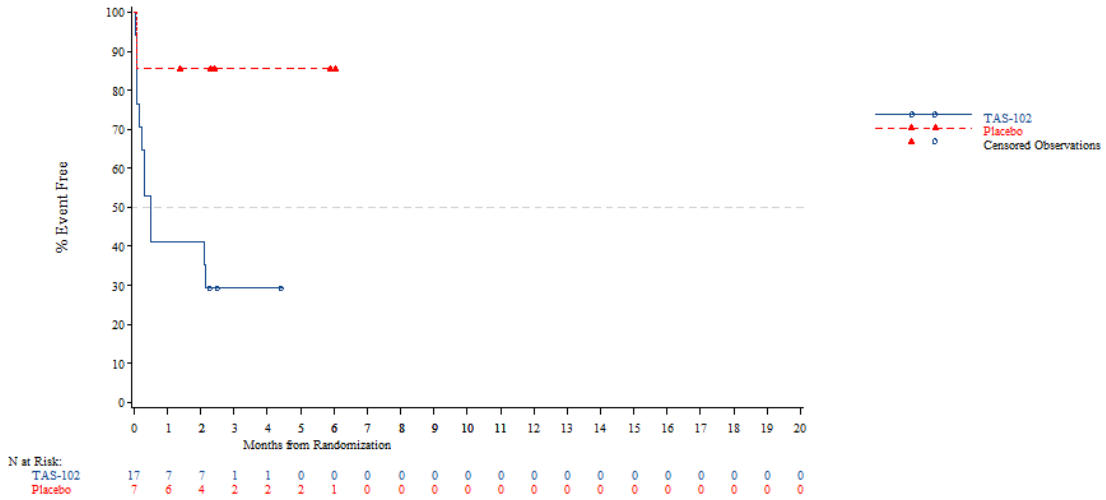
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

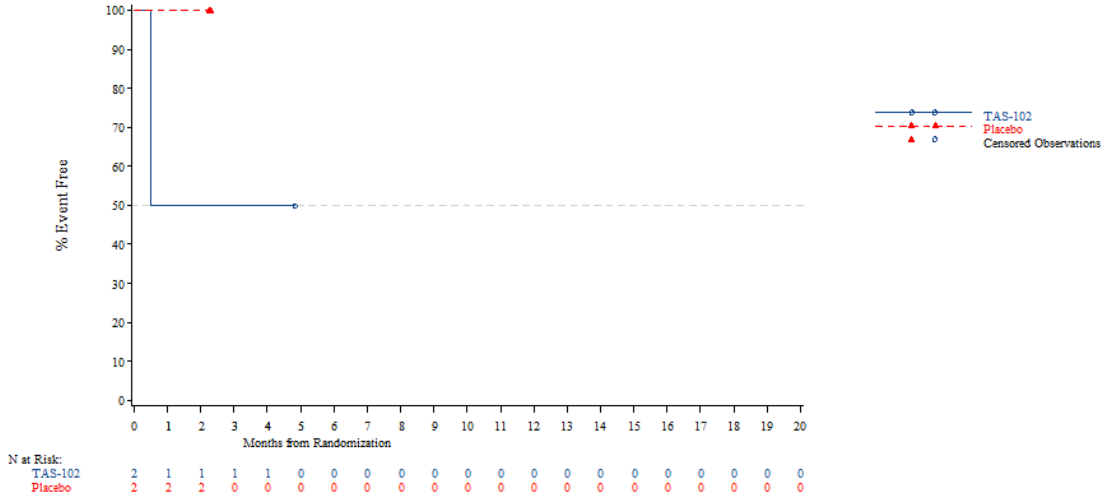


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

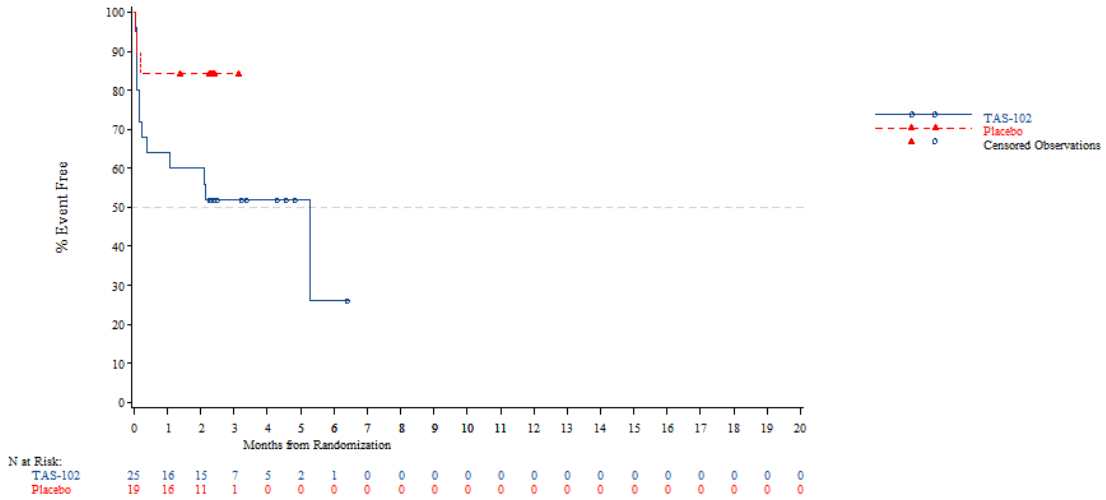
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

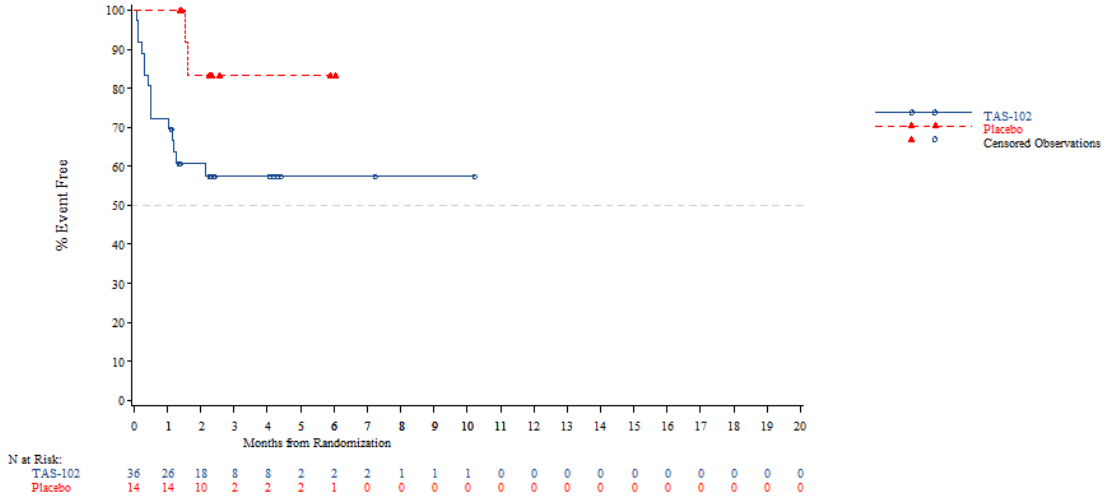


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

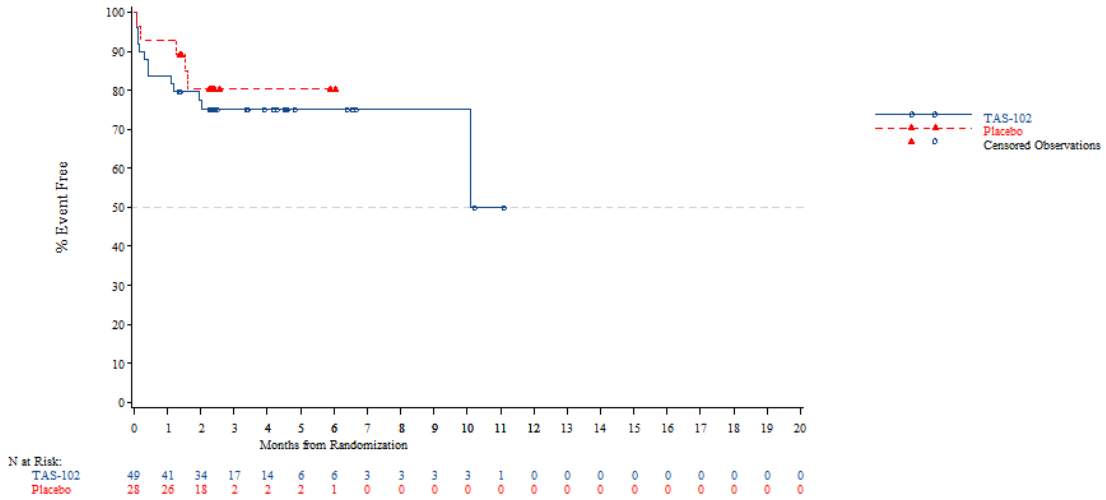
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Nausea
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

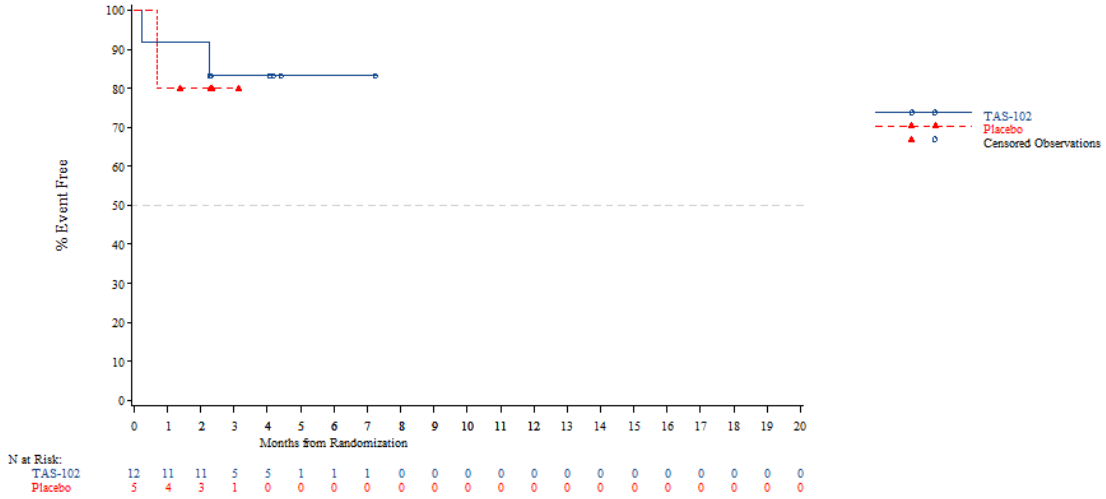


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

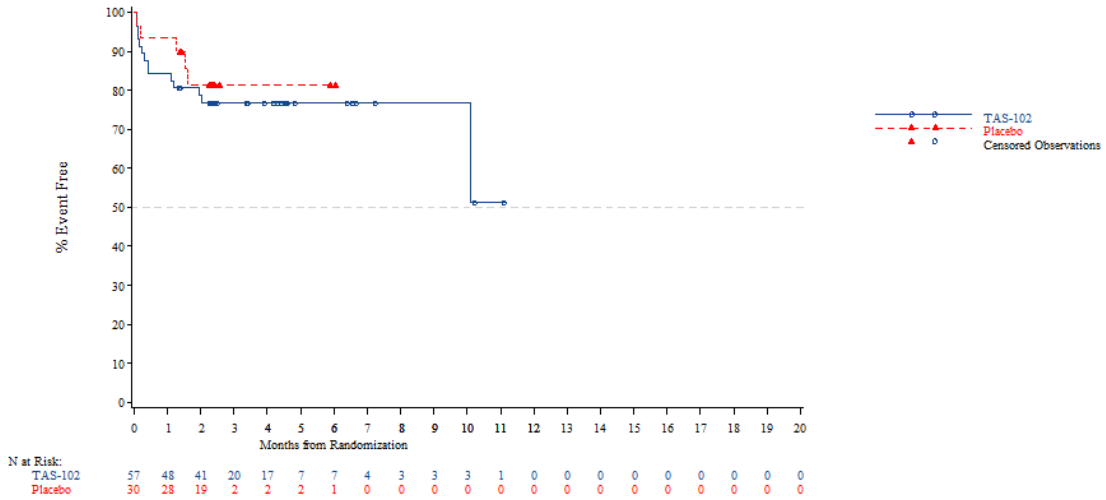
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

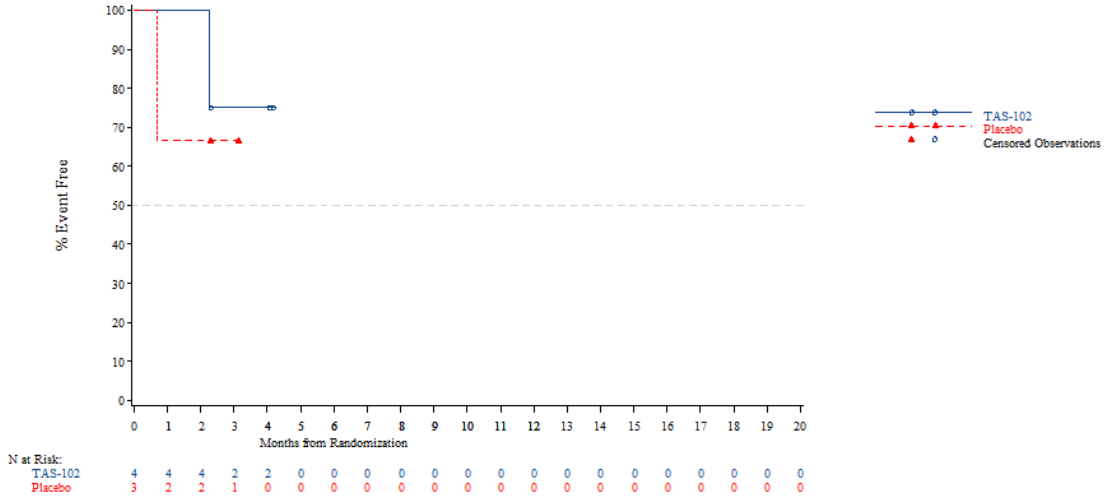


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

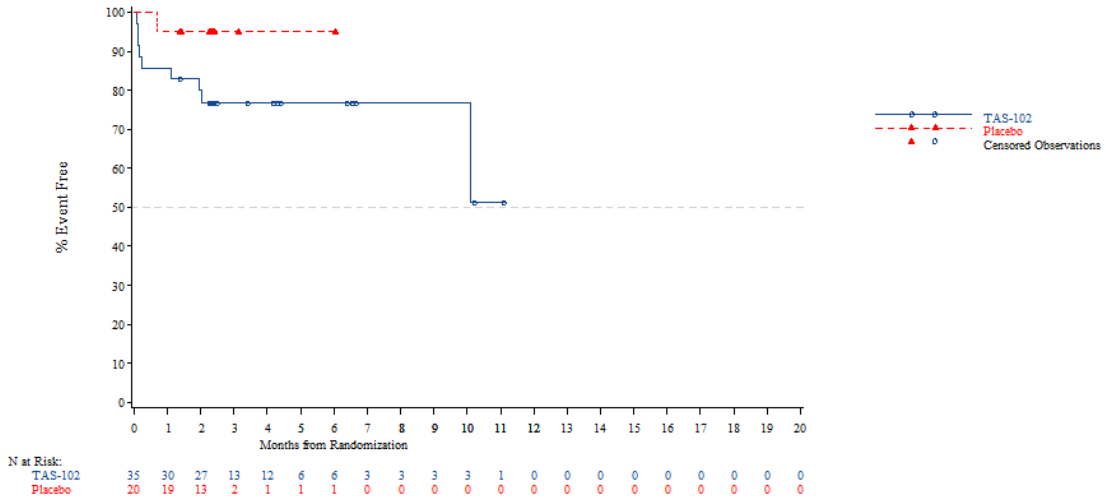
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

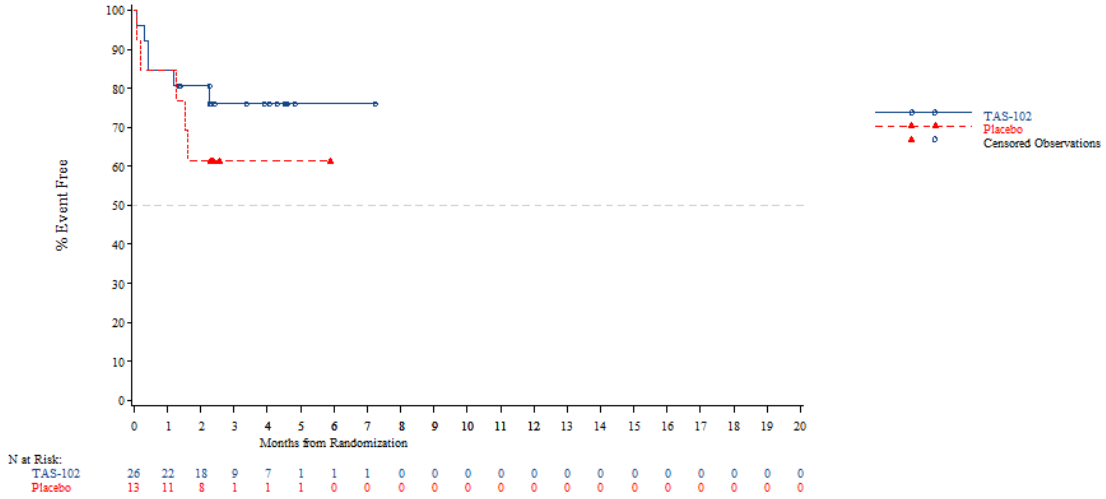


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

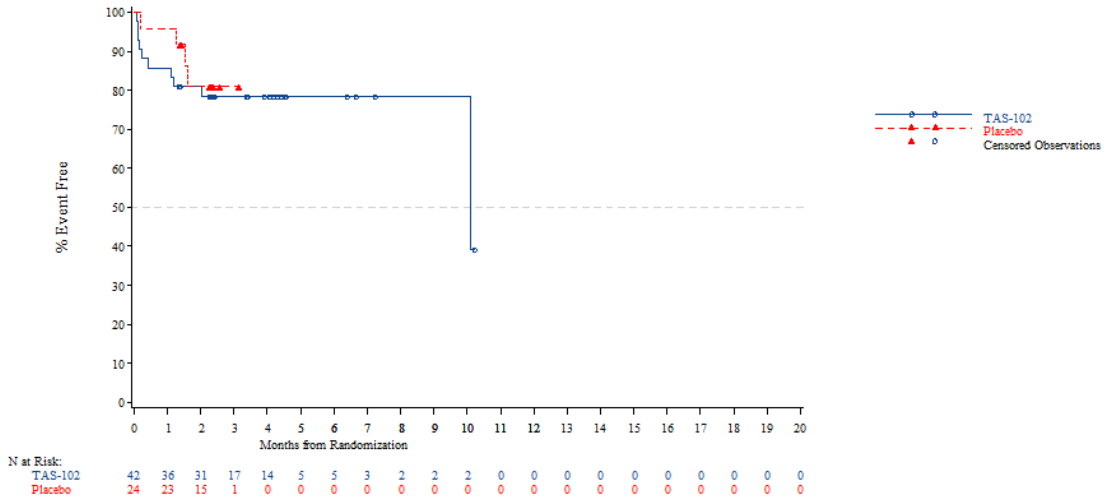
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

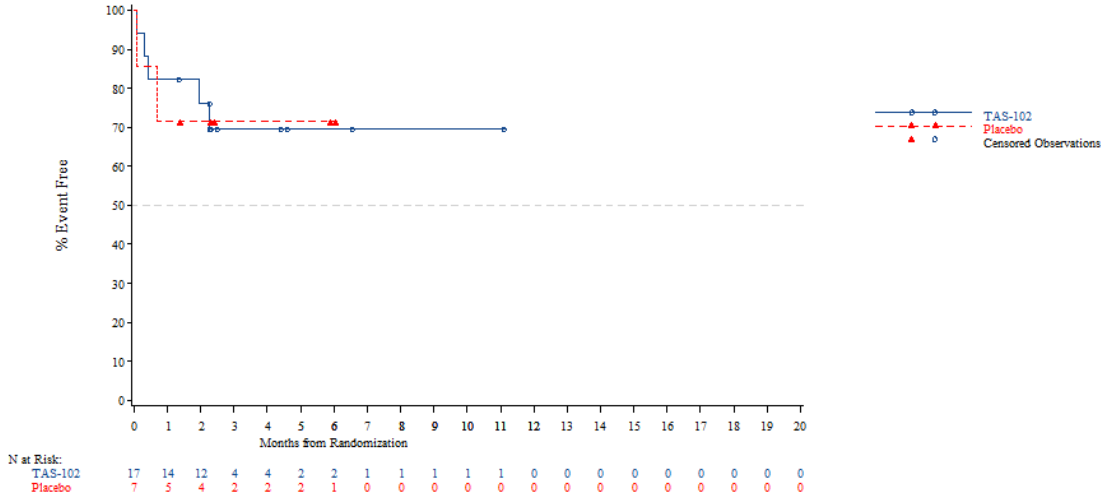


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

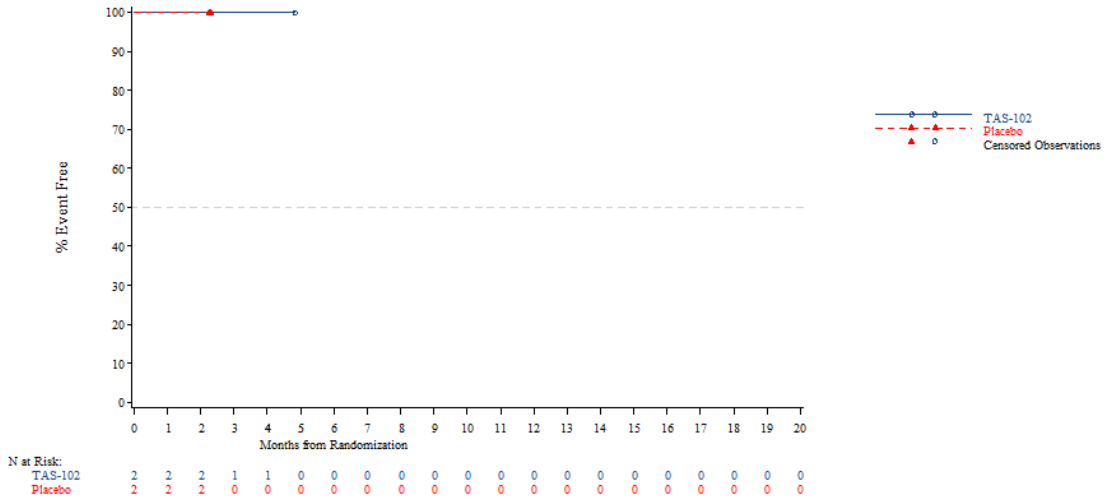
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

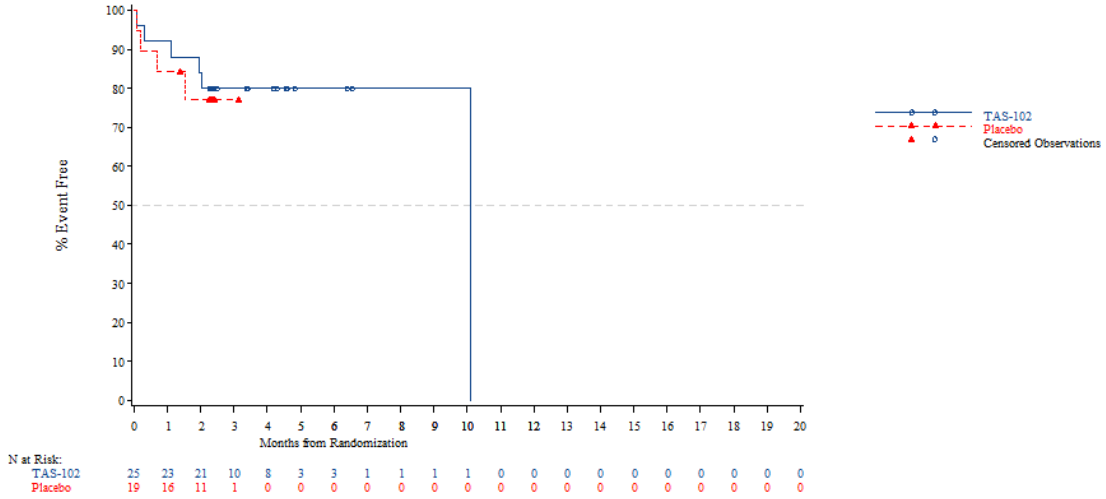


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

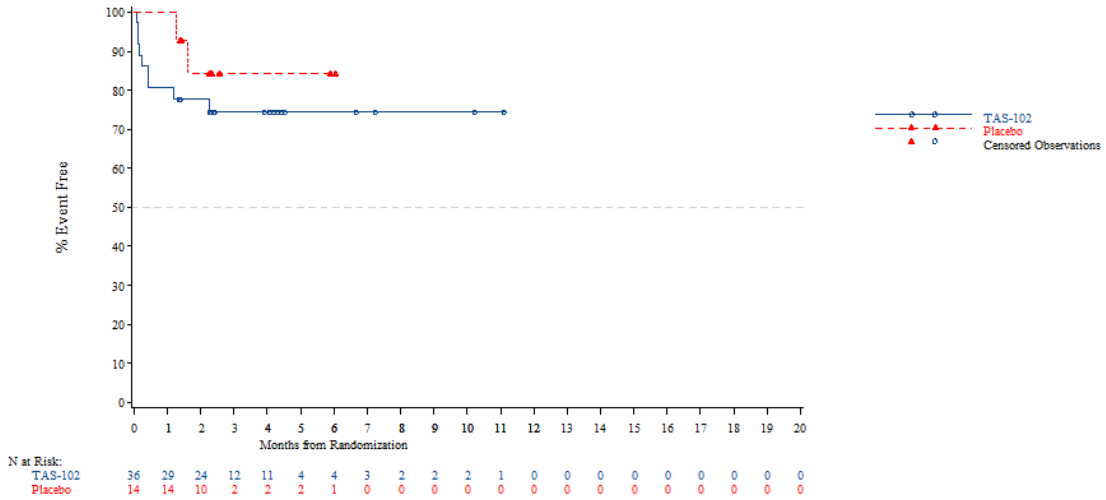
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

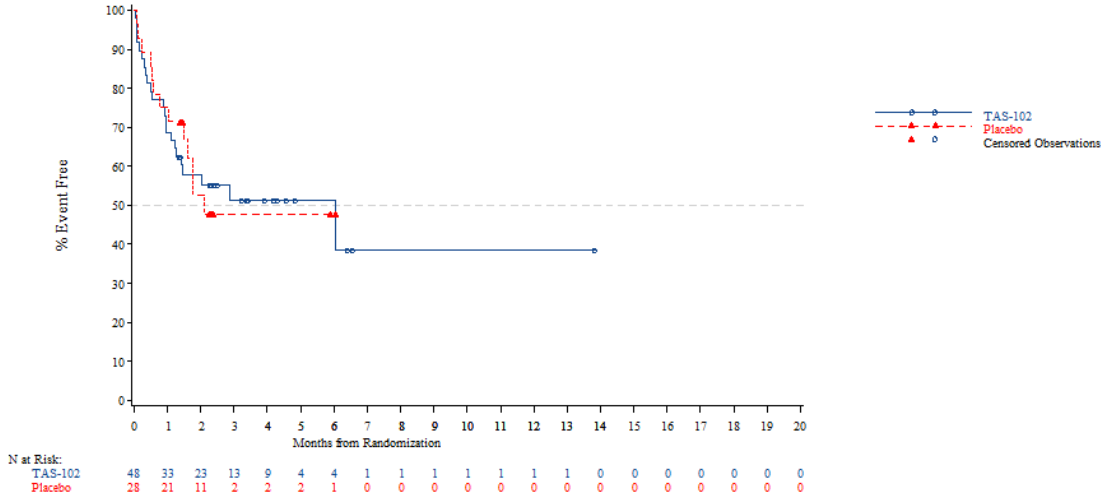


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Gastrointestinal disorders - Vomiting
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

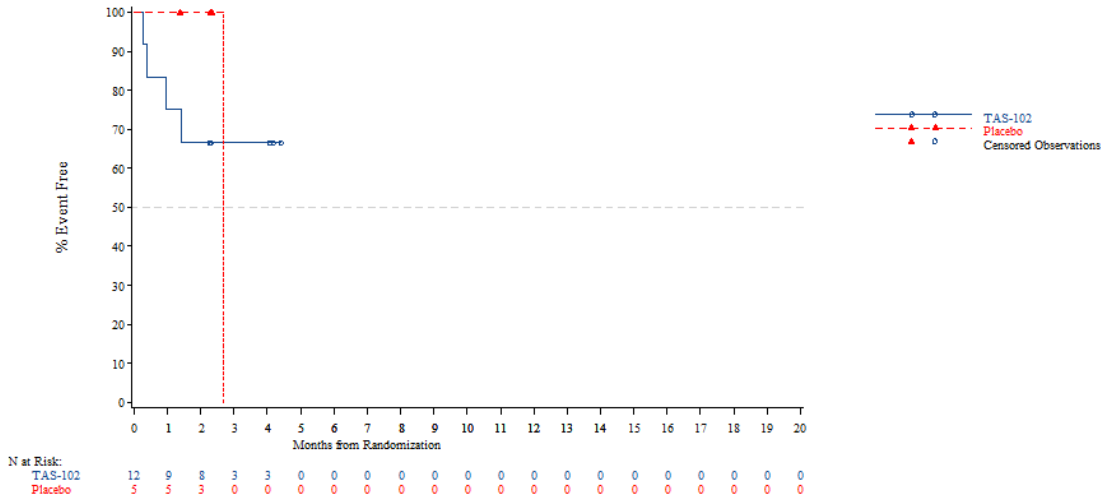
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

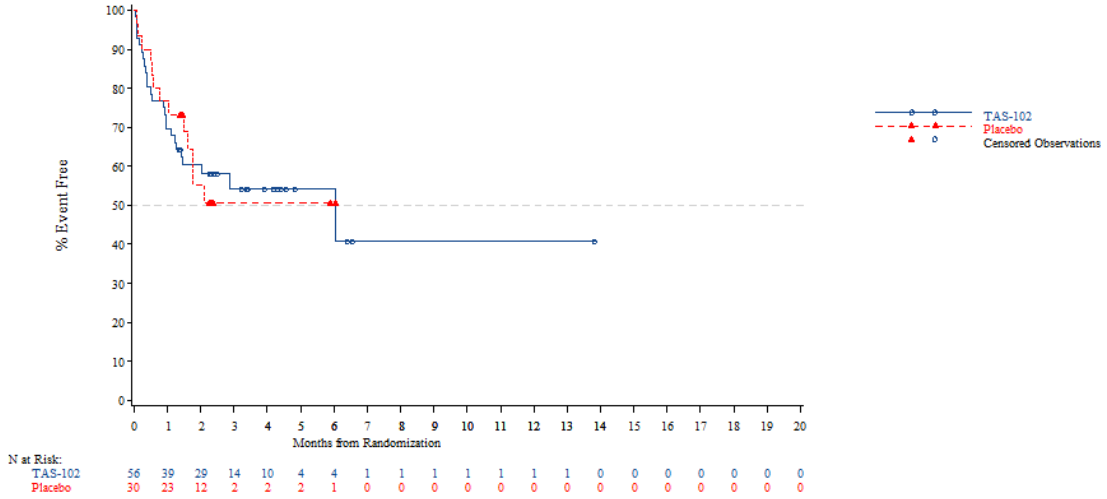


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

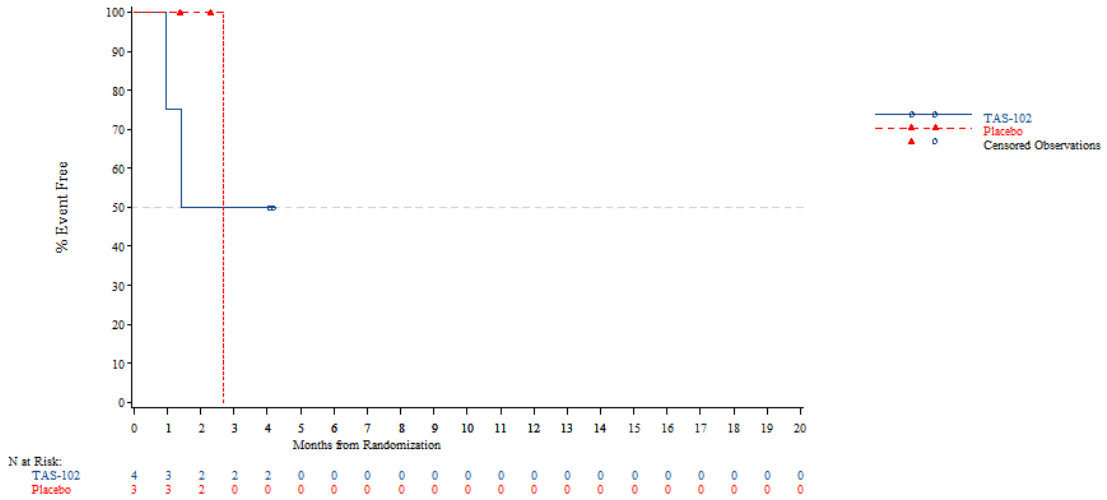
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

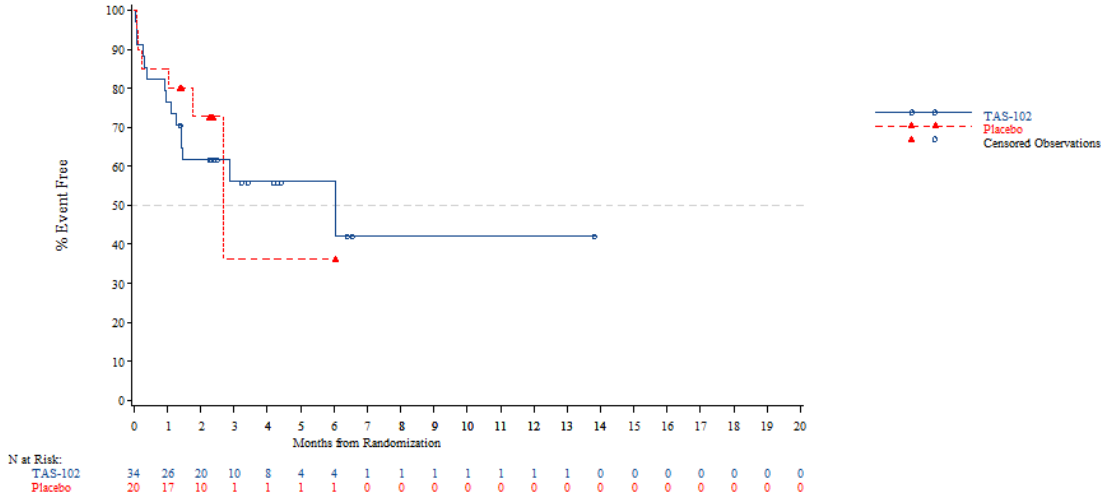


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

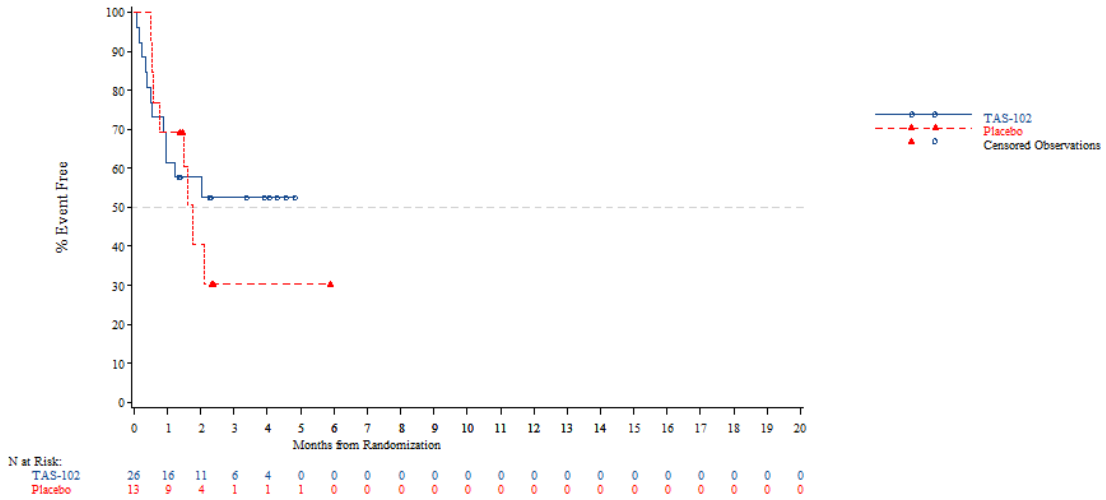
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

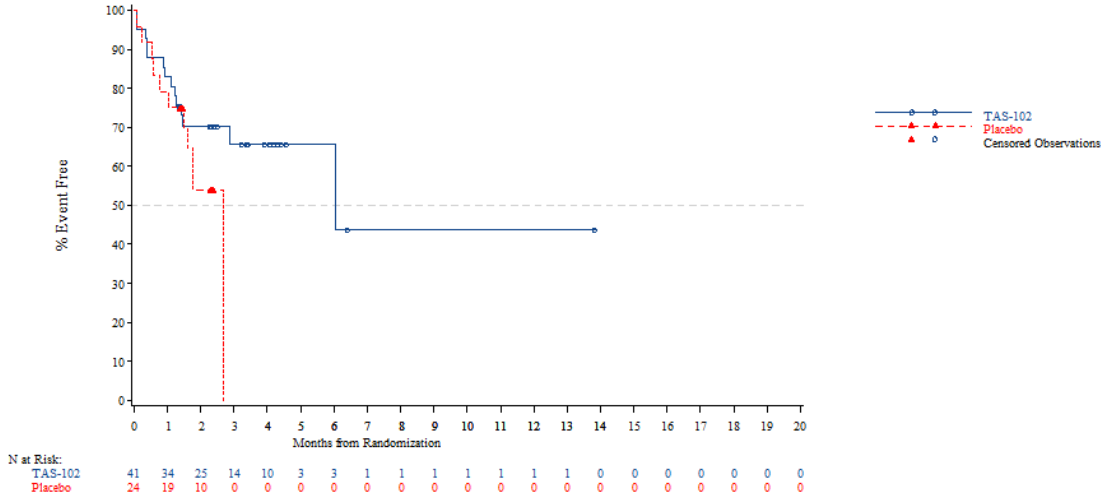


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

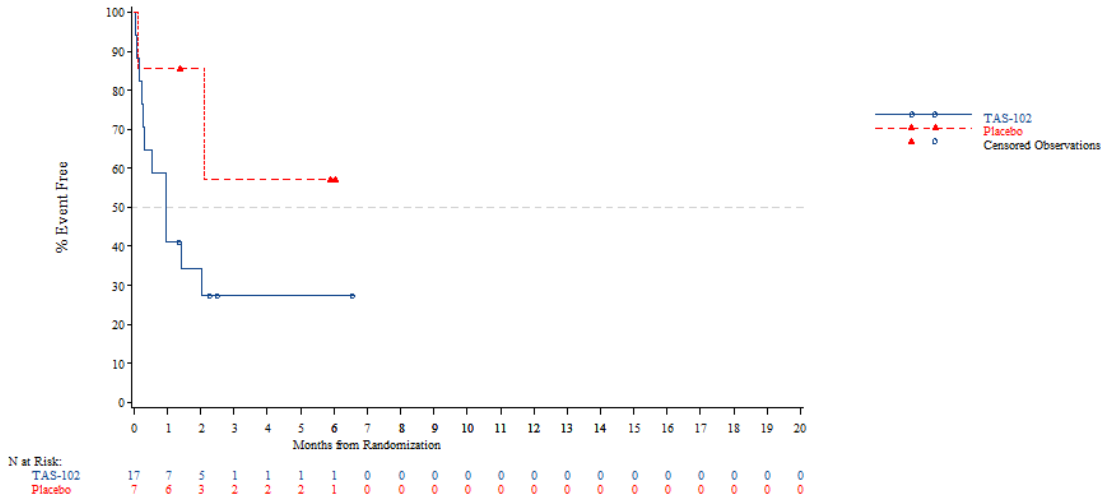
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

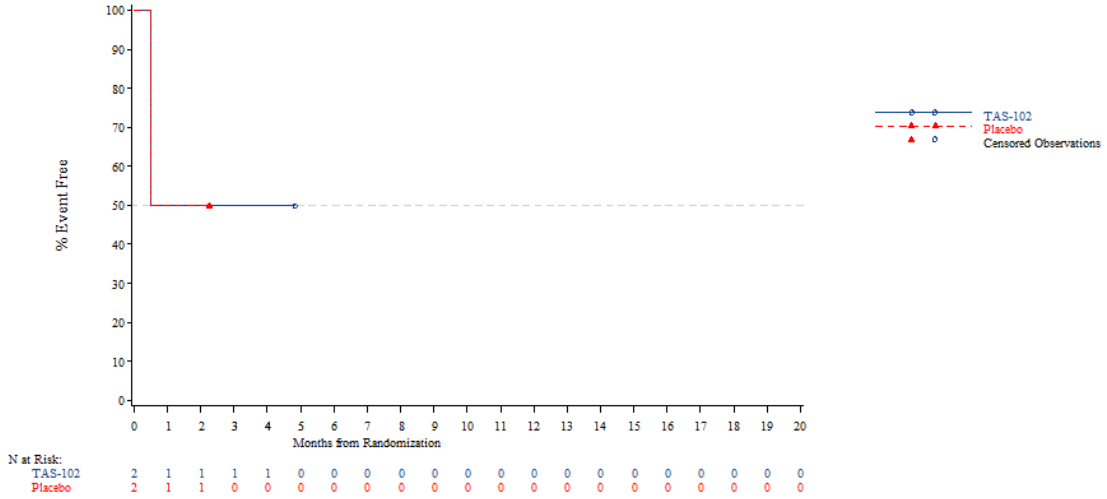


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

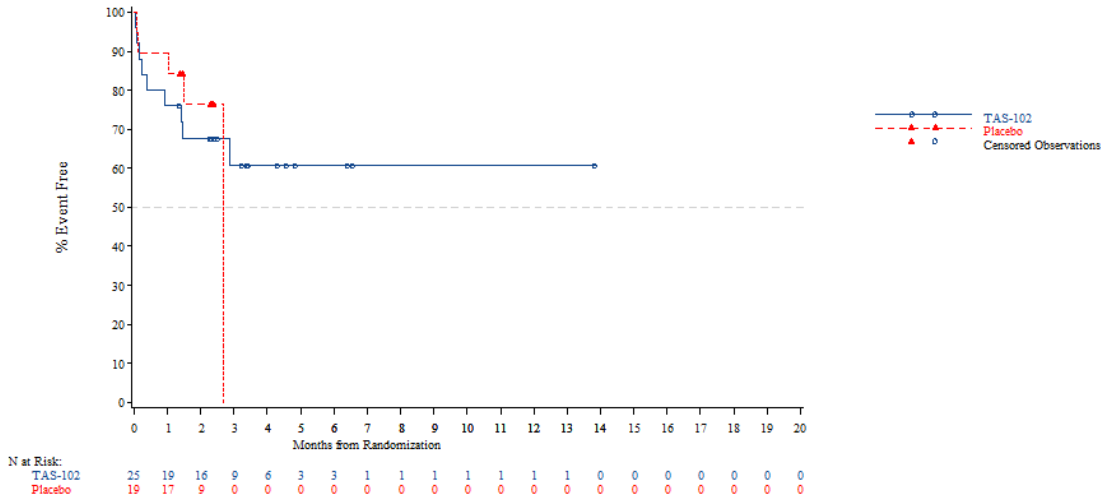
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

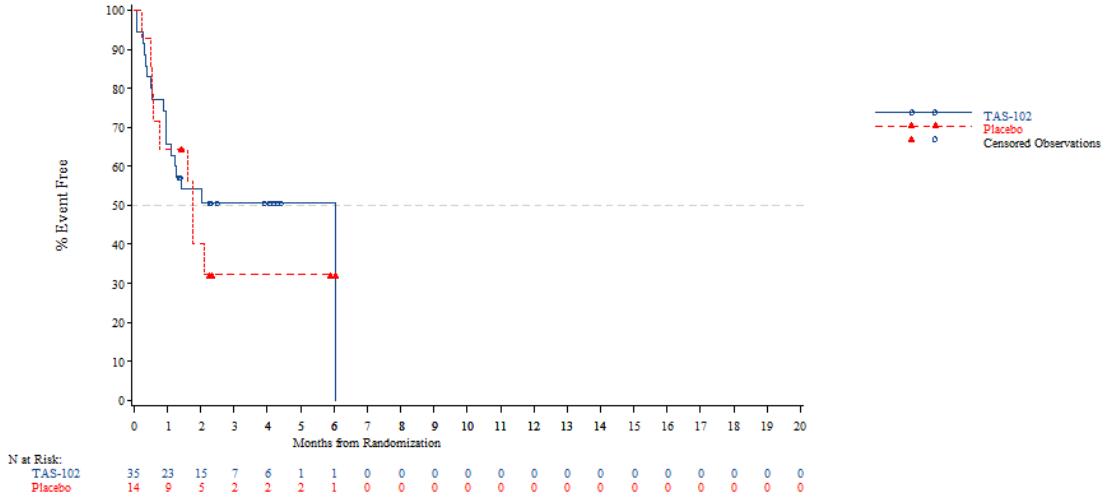


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

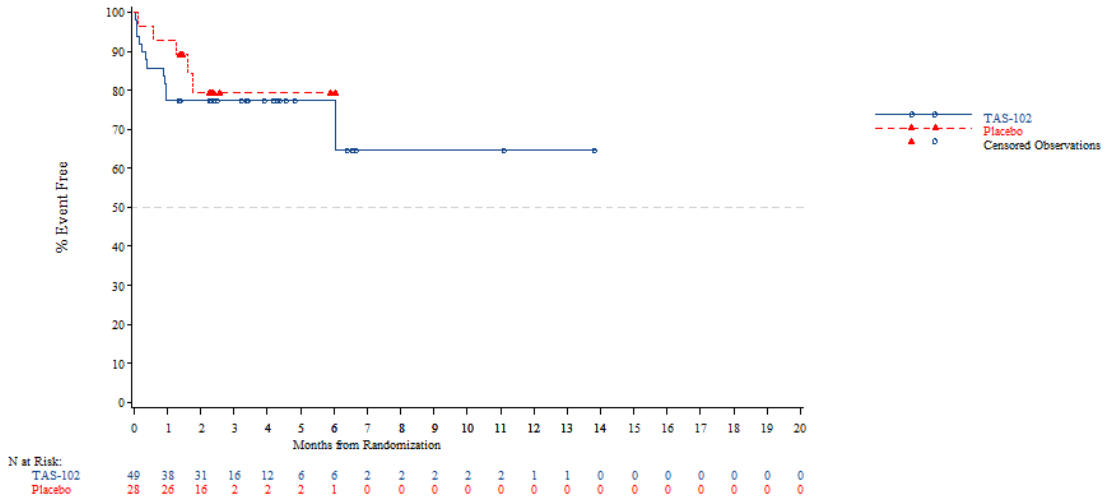
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

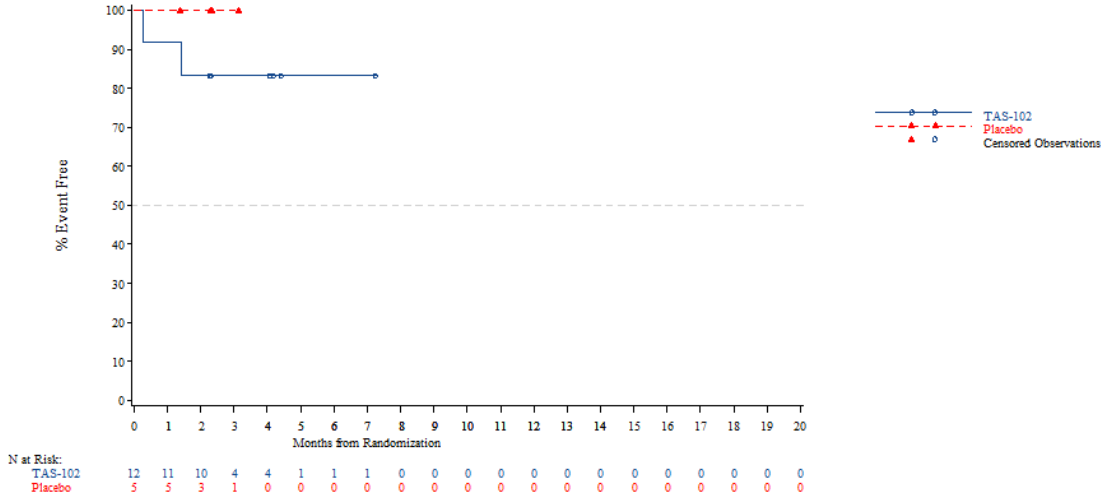


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

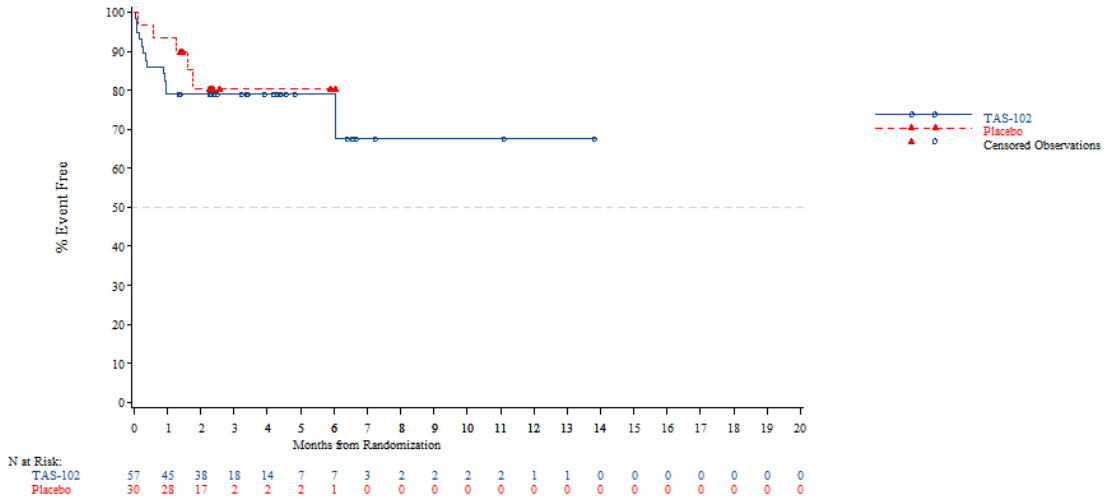
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

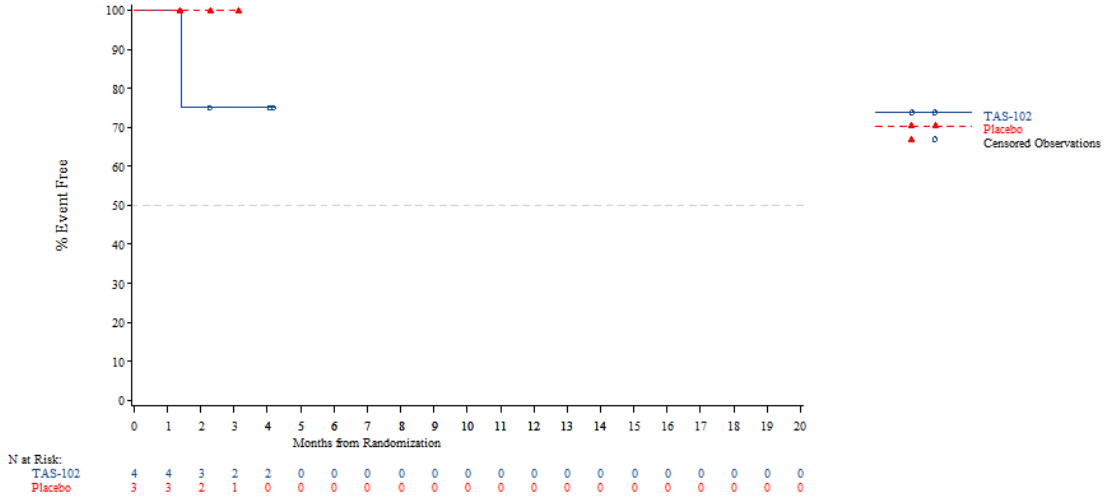


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

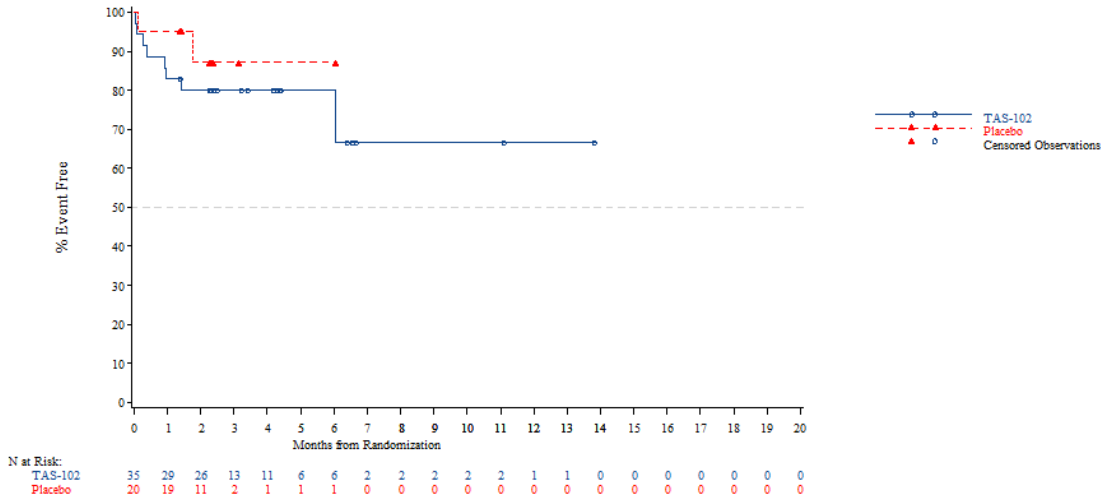
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

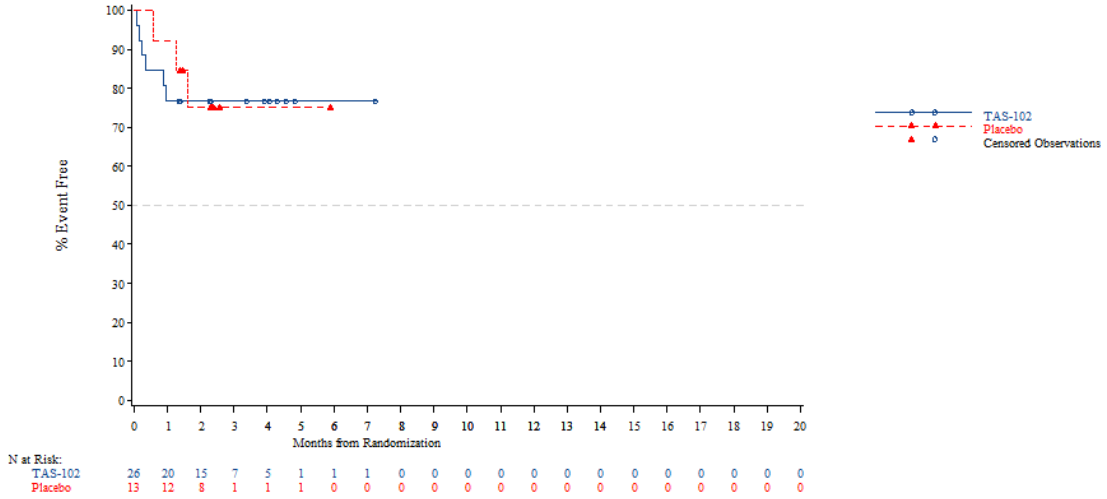


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

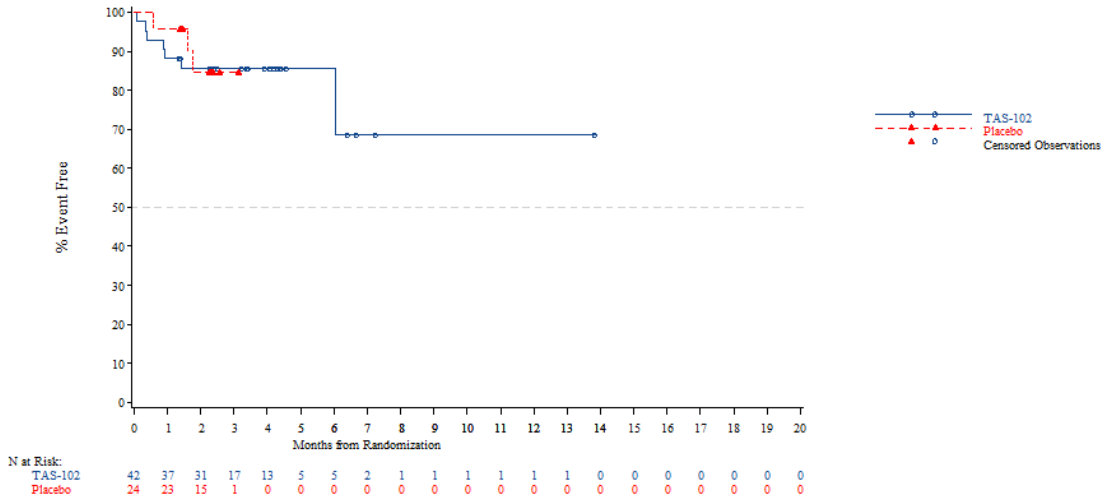
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

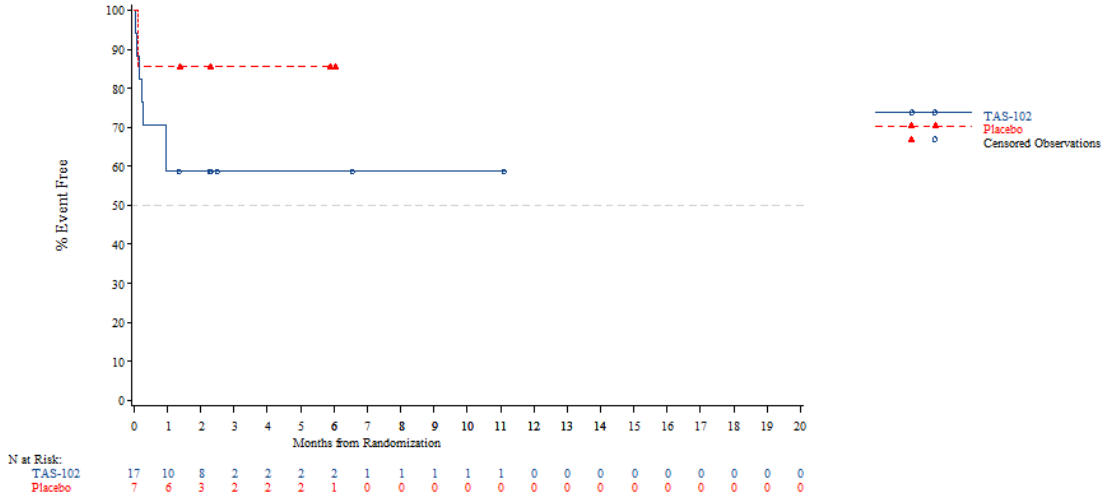


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

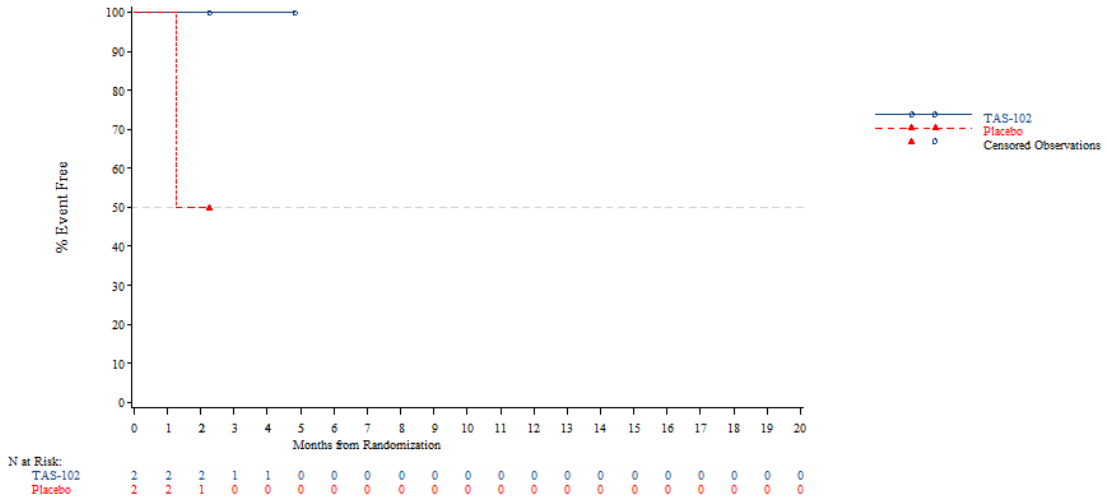
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

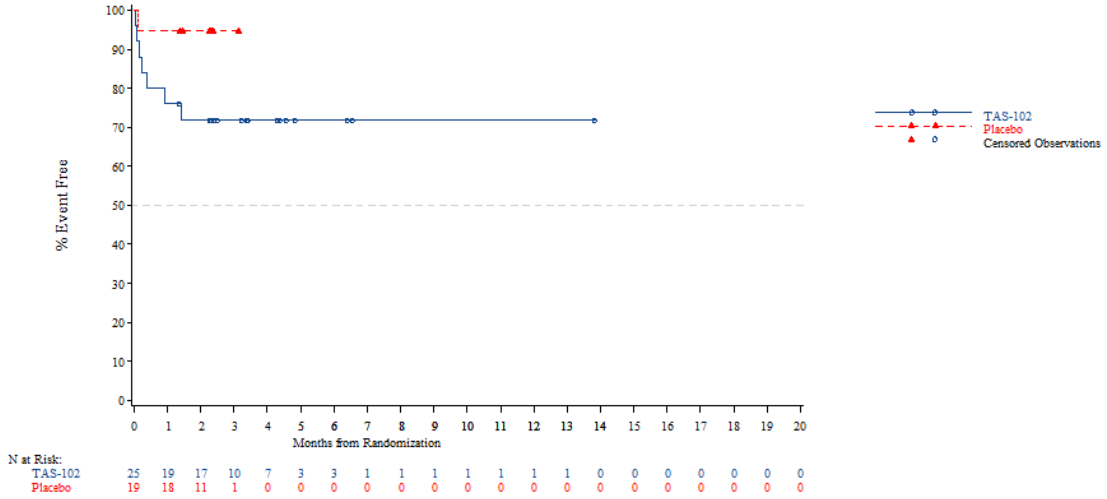


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

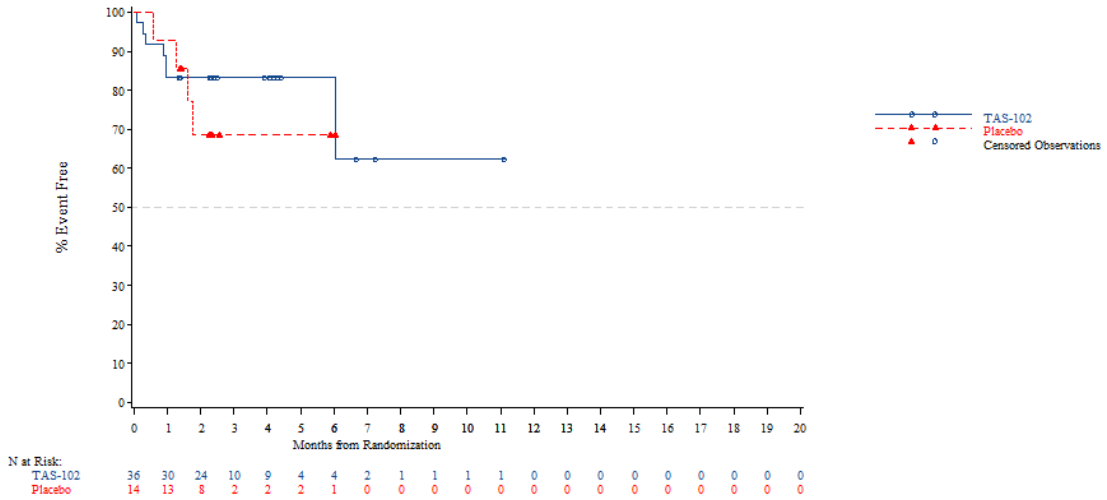
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

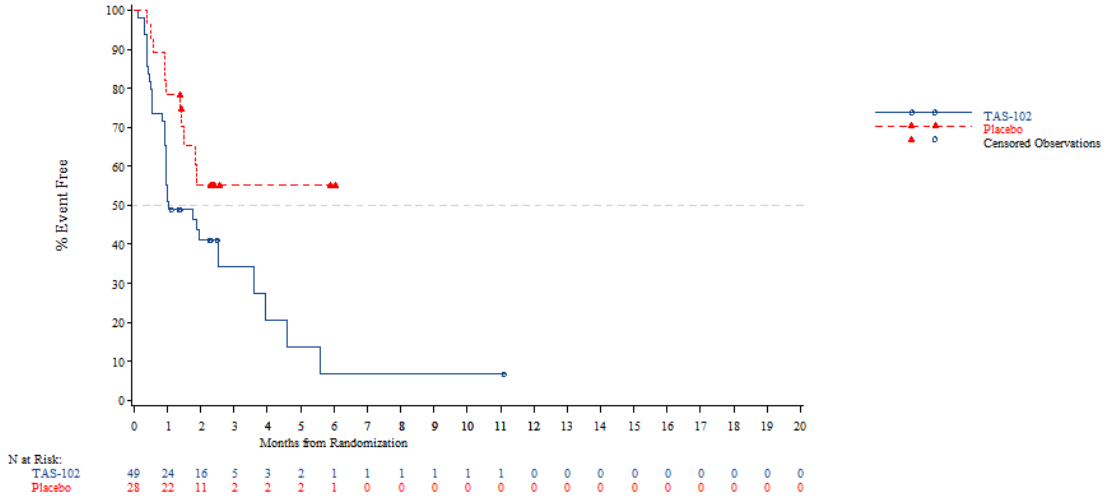


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - General disorders and administration site conditions - Fatigue
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

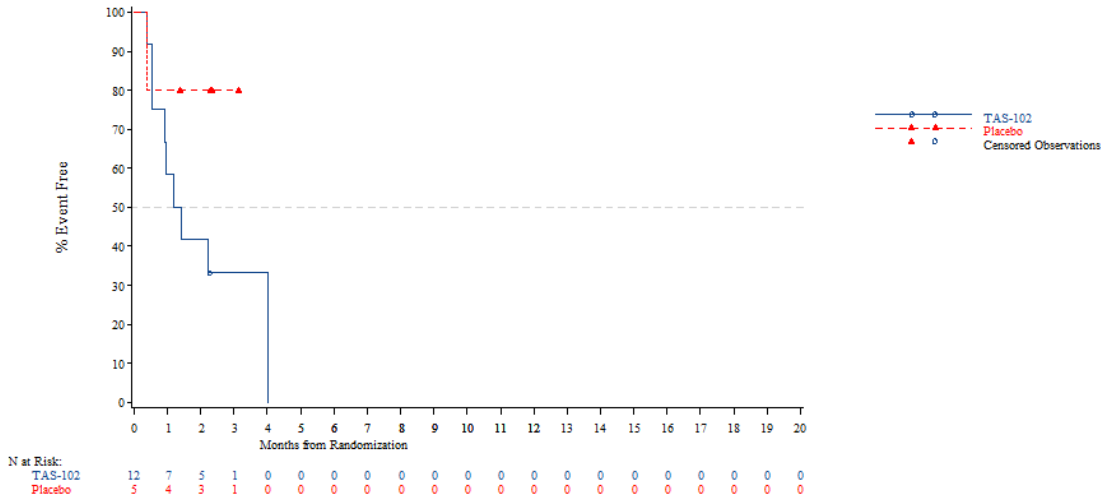
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

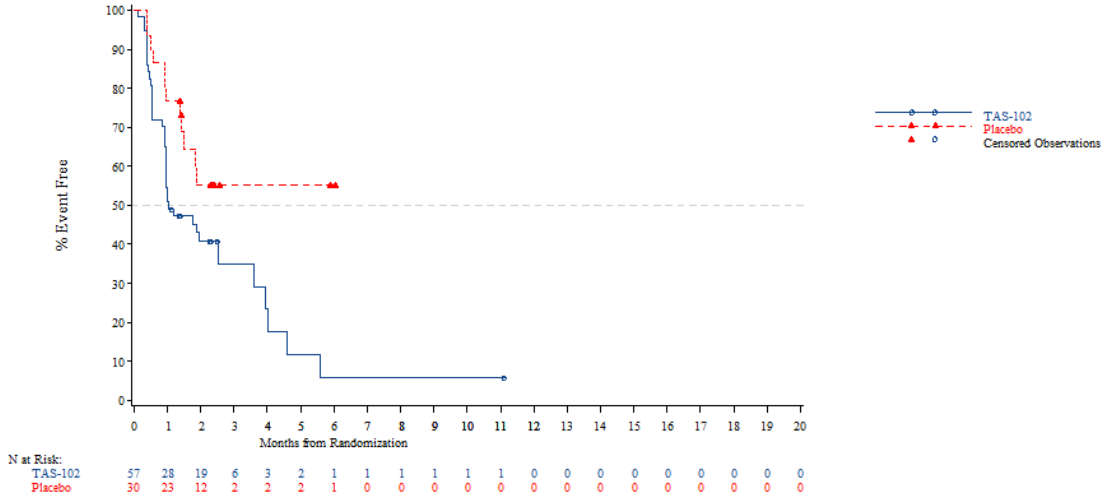


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

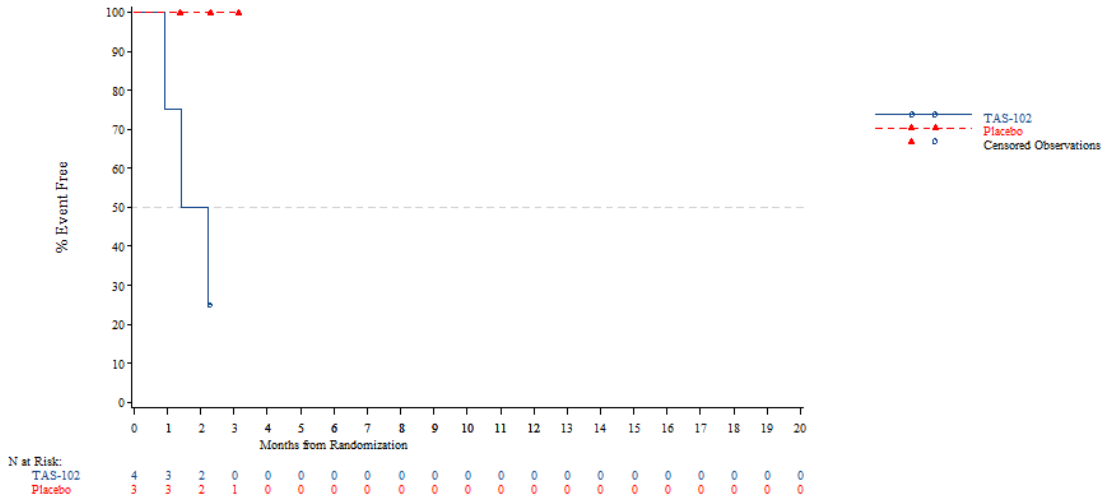
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

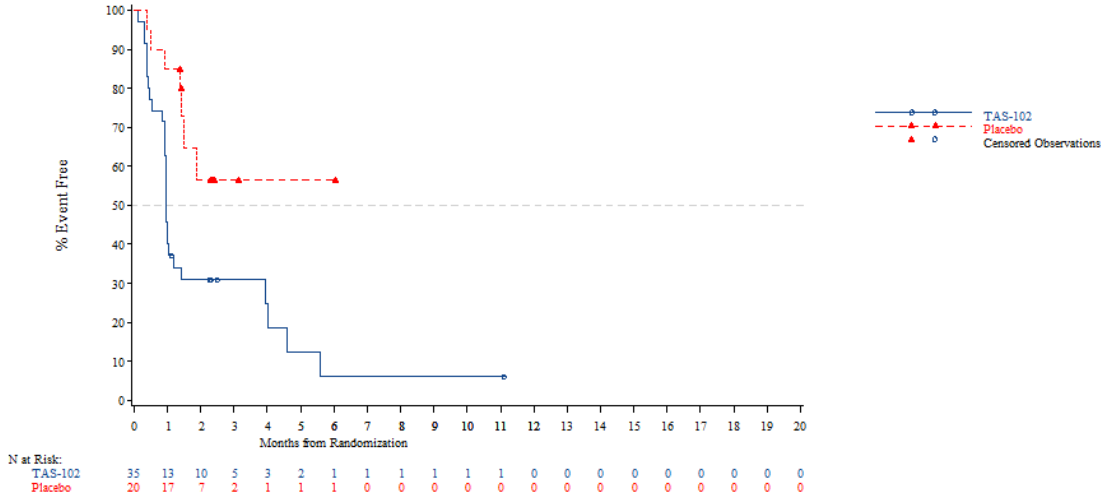


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

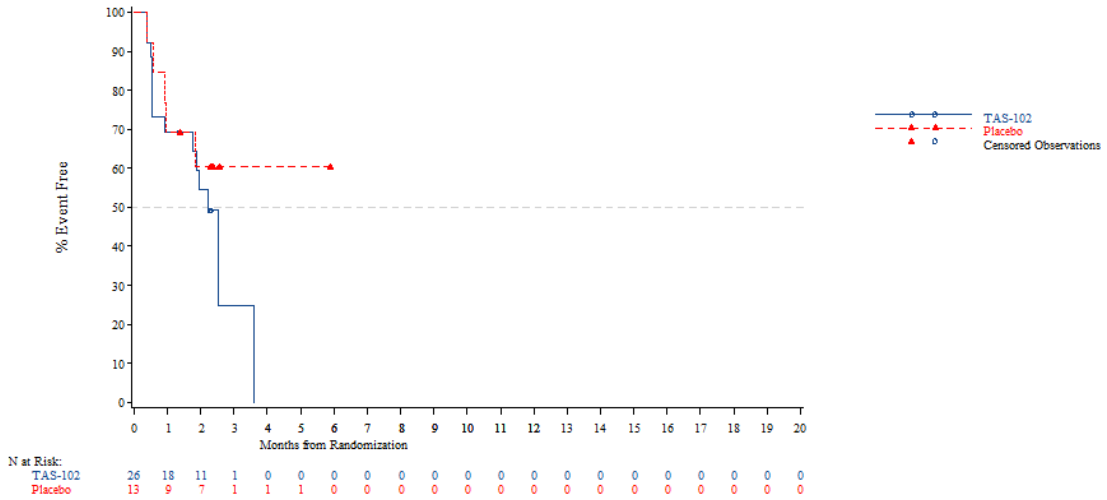
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

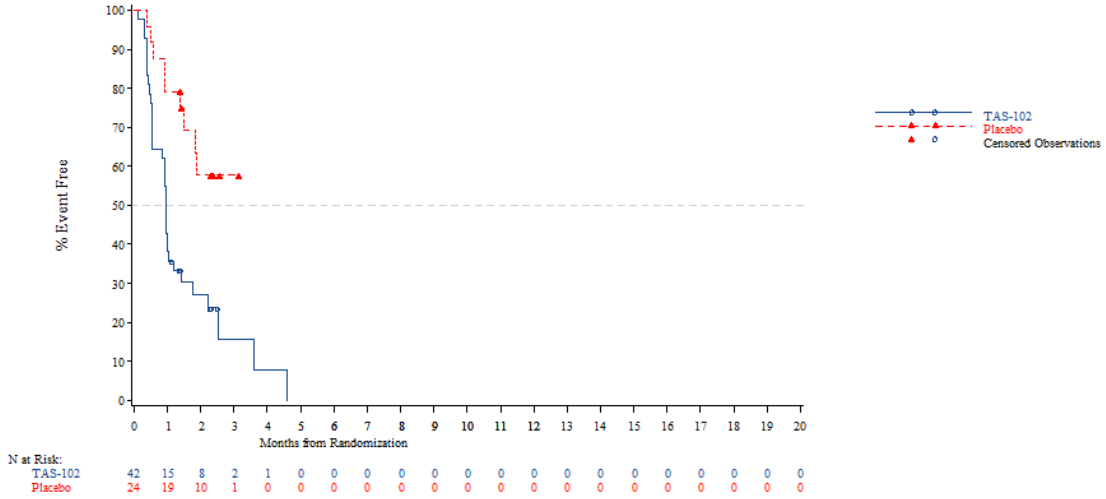


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

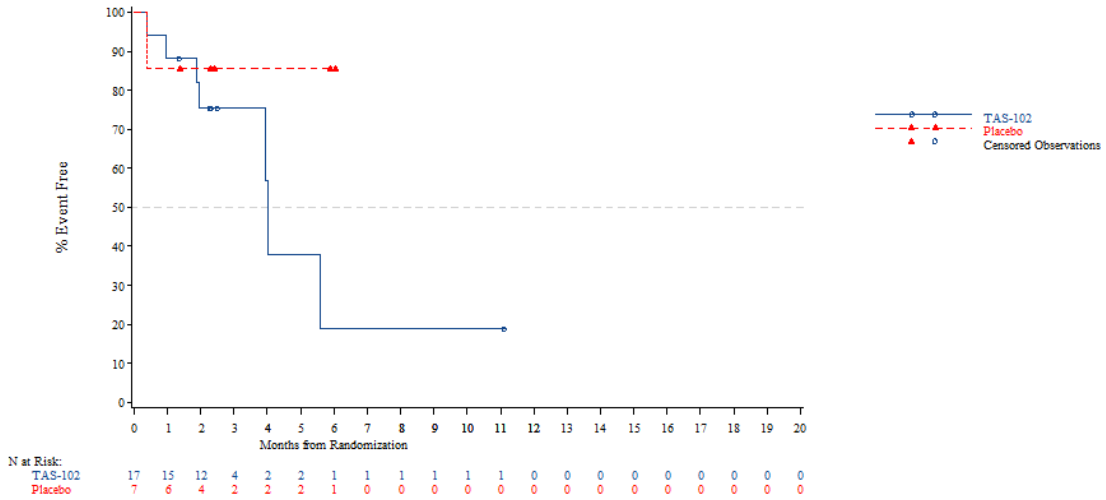
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

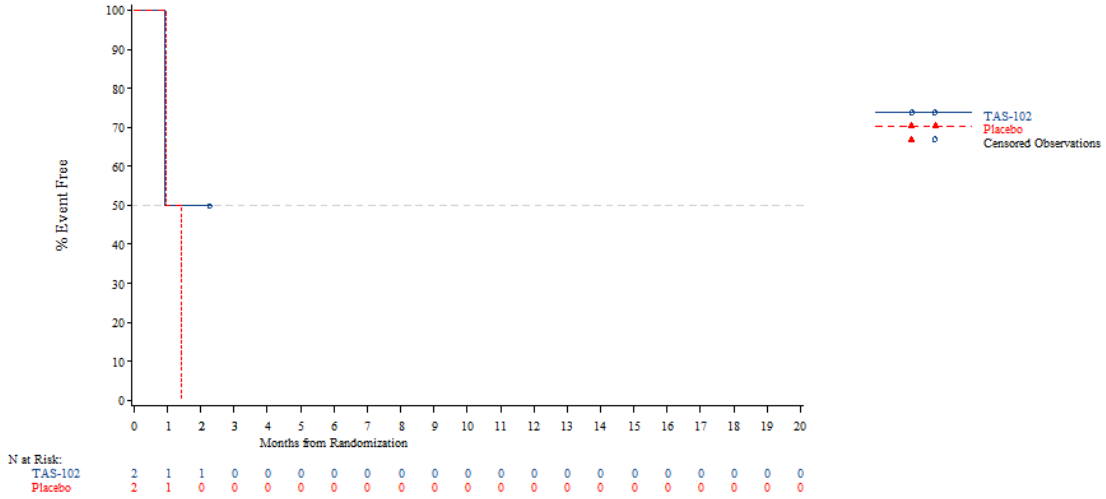


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

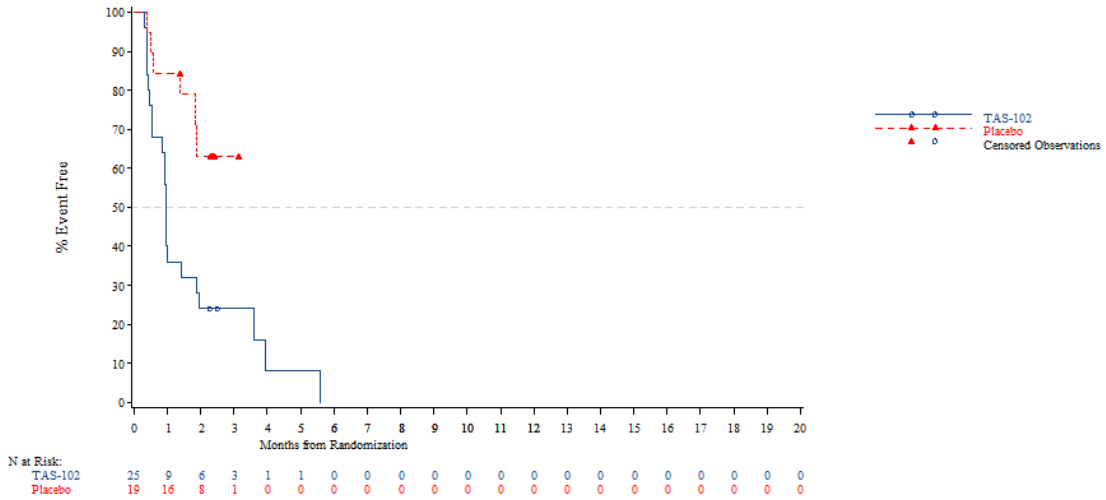
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

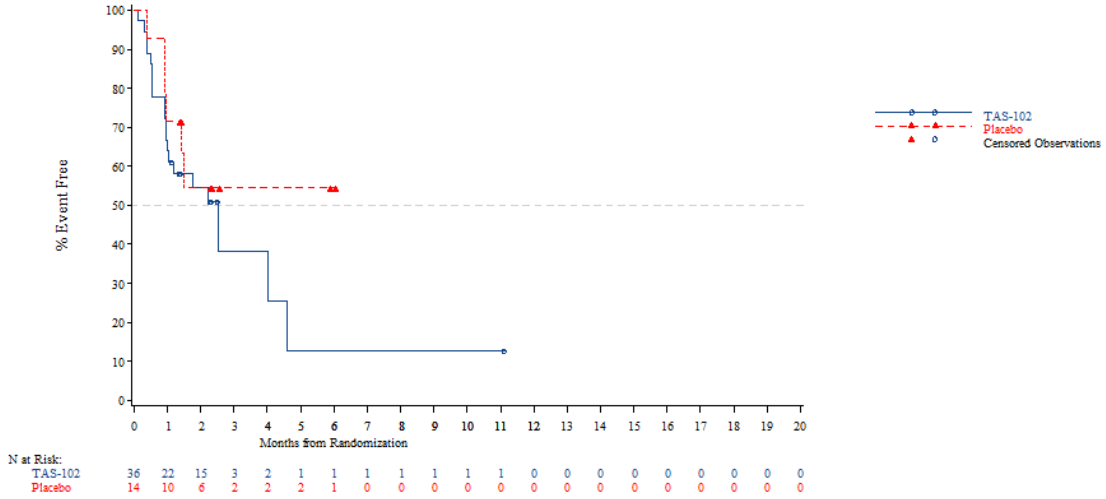


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

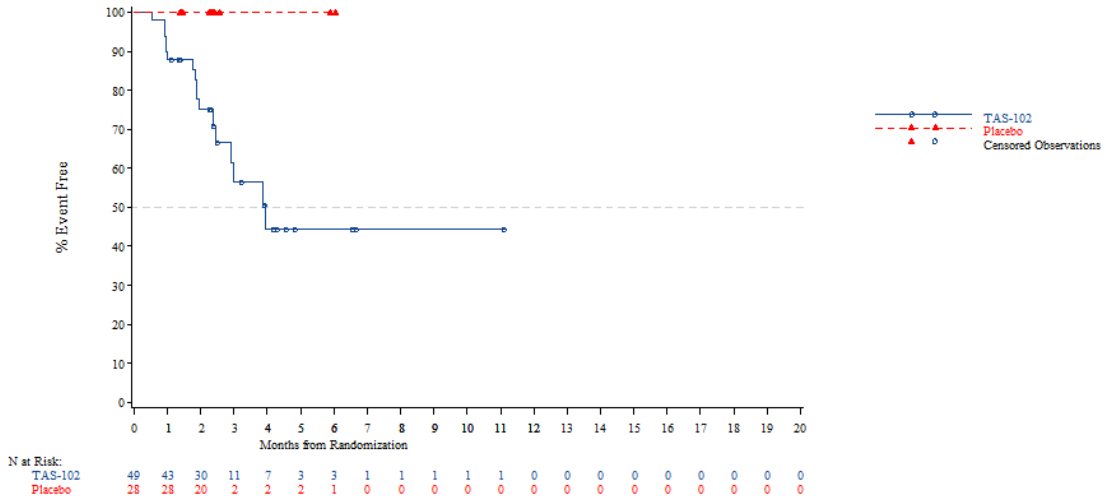
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

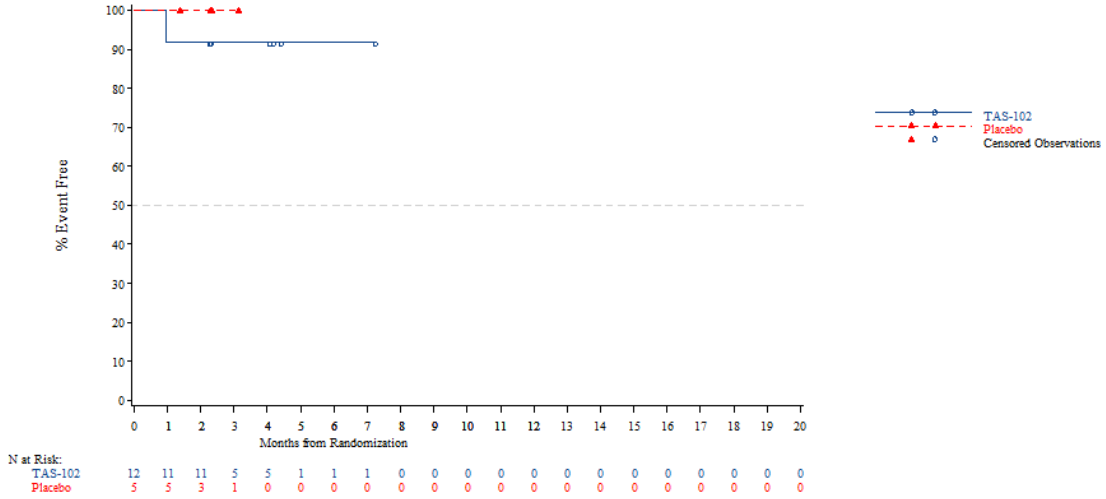


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

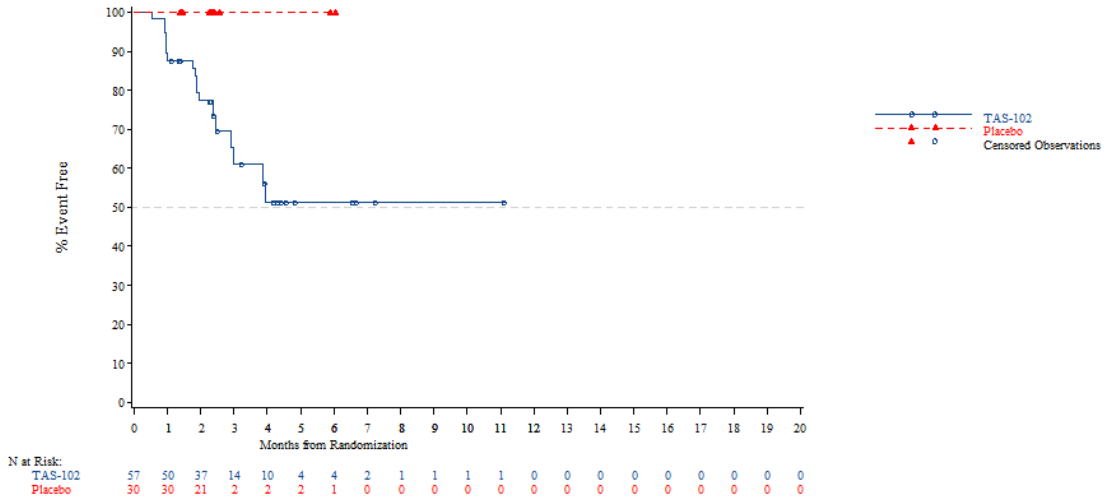
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

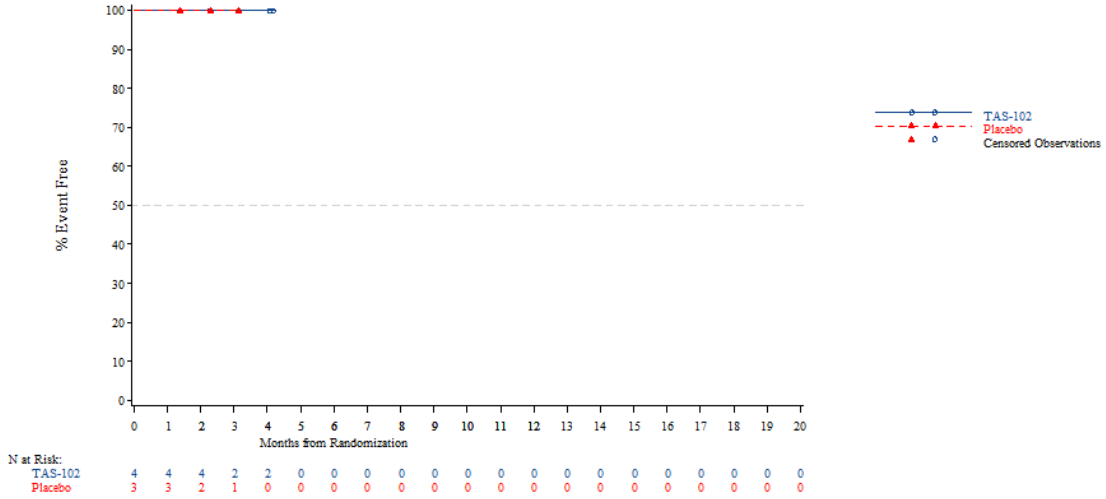


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

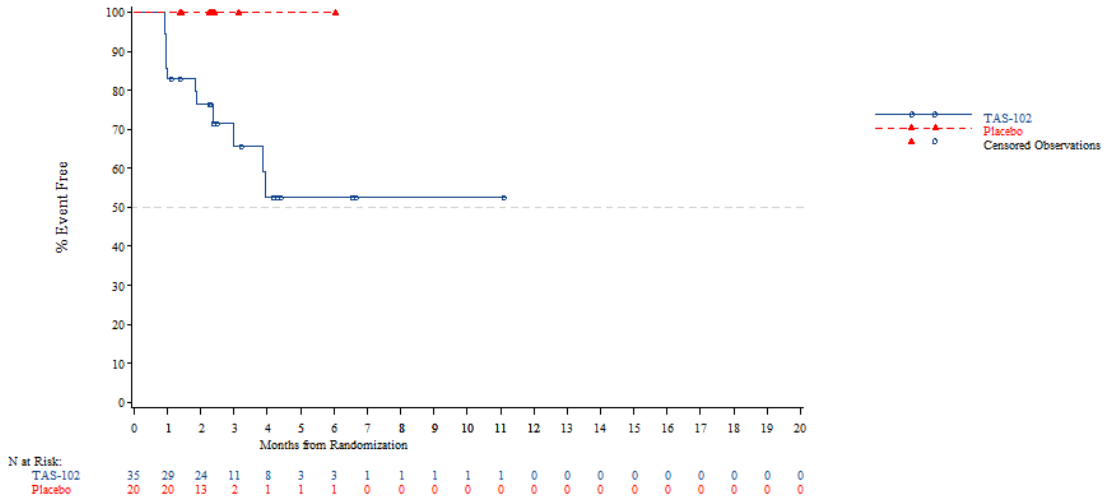
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

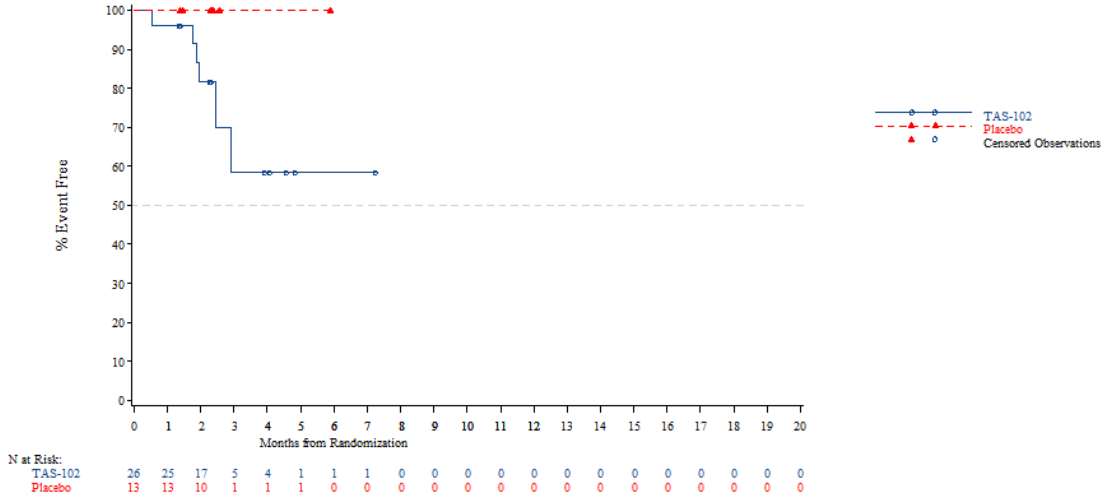


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

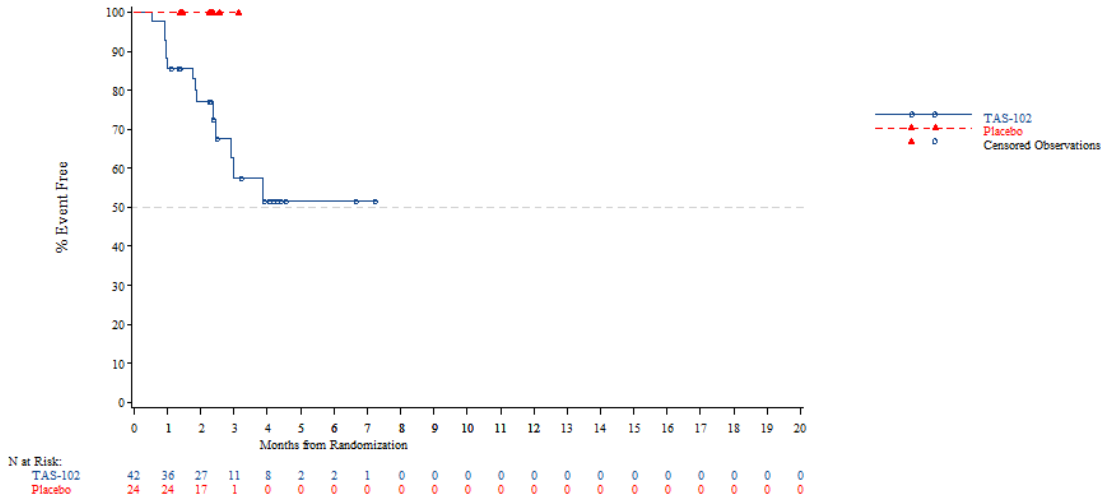
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

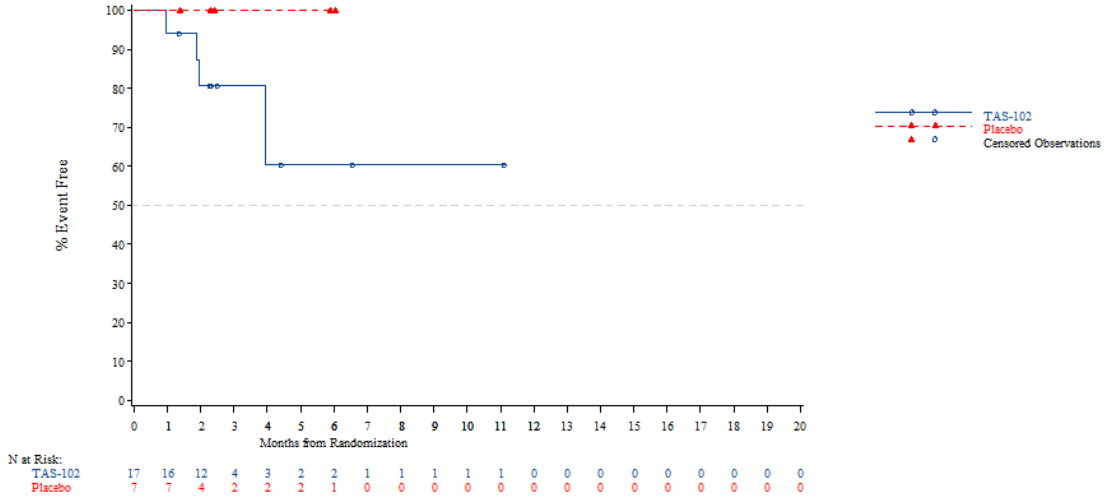


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

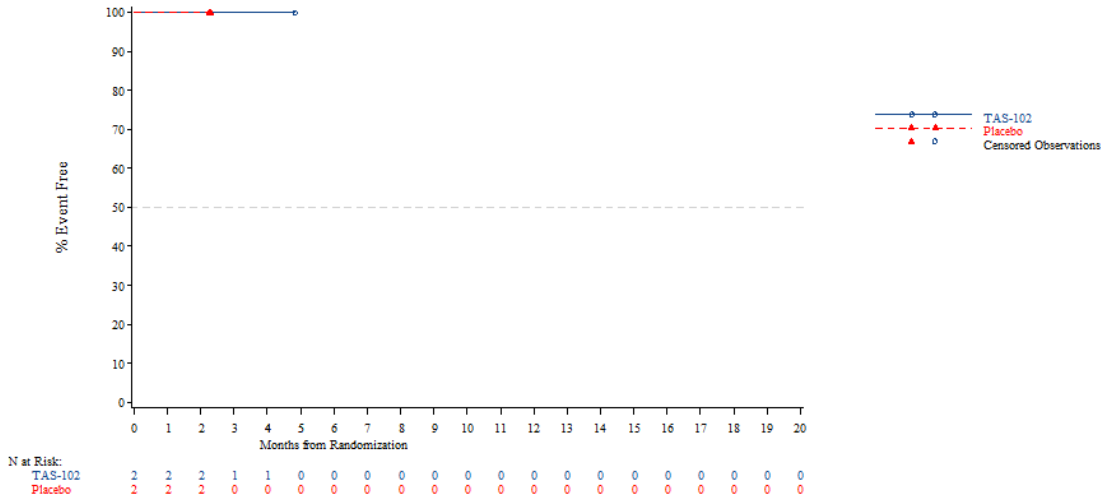
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

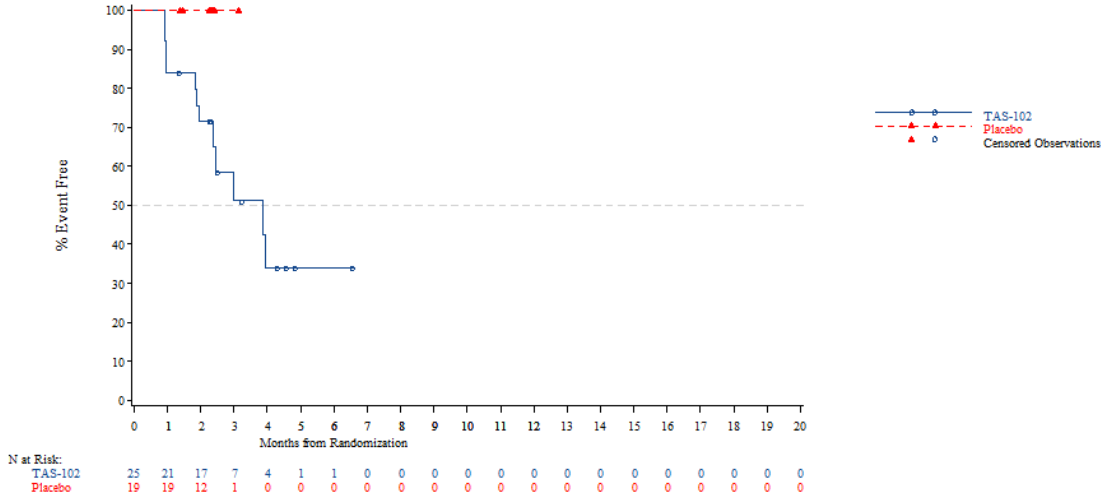


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

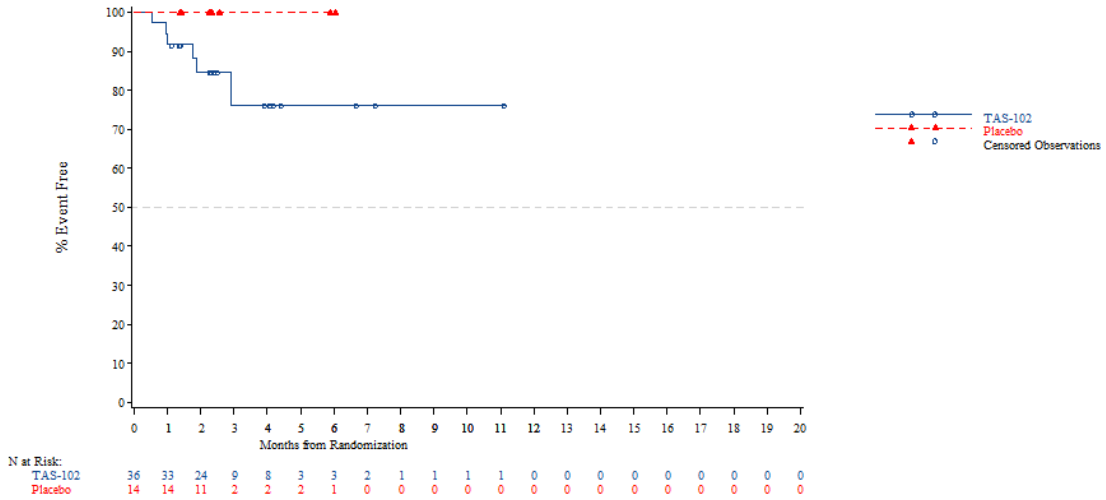
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

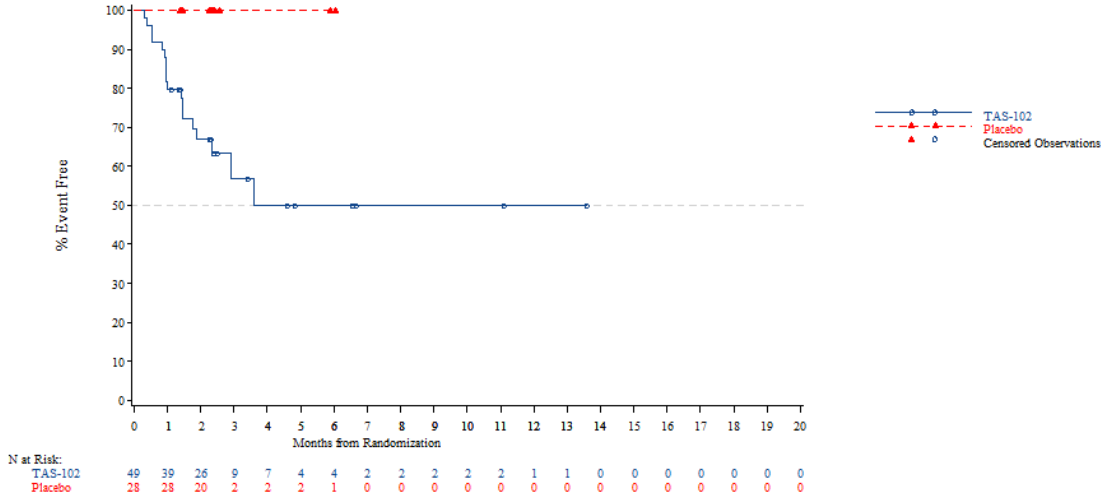


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - Neutrophil count decreased
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

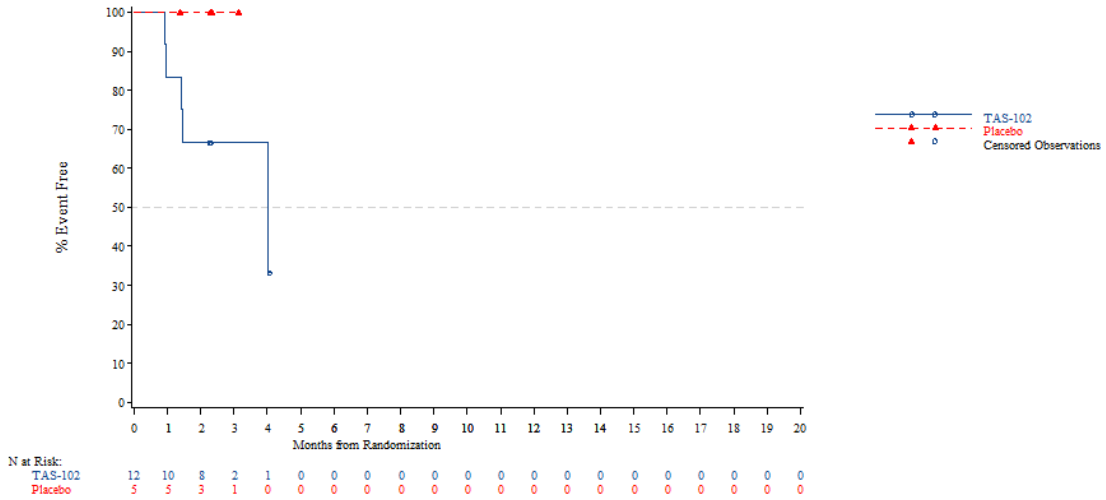
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

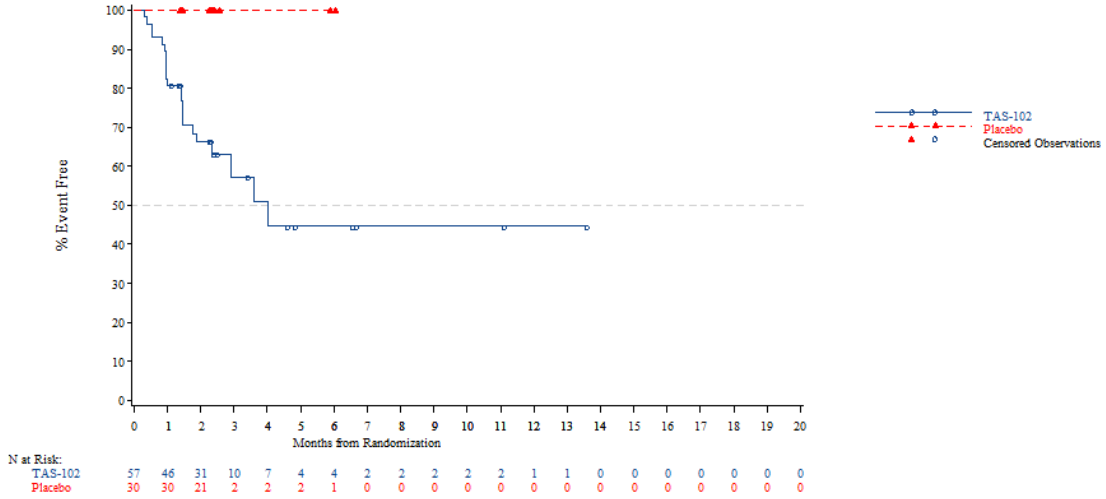


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

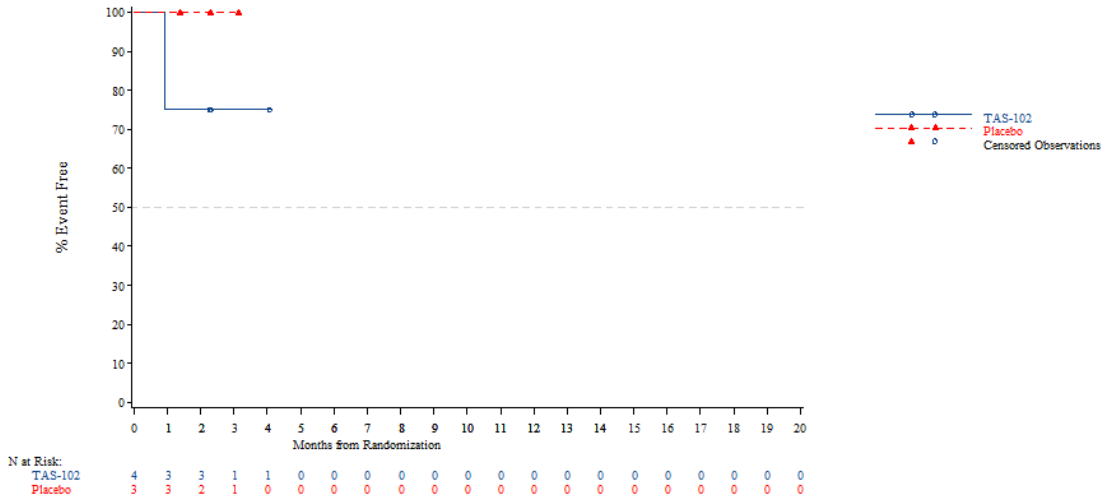
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

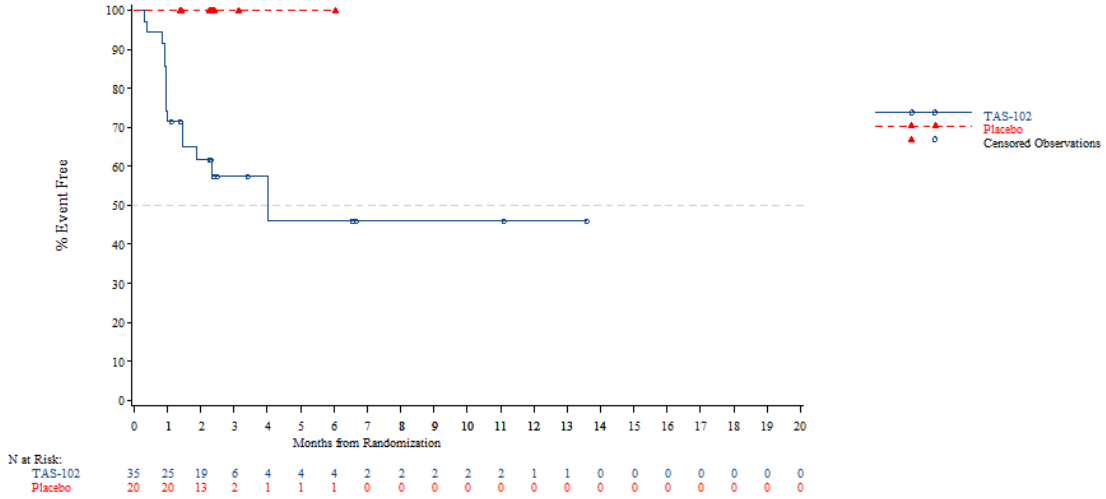


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

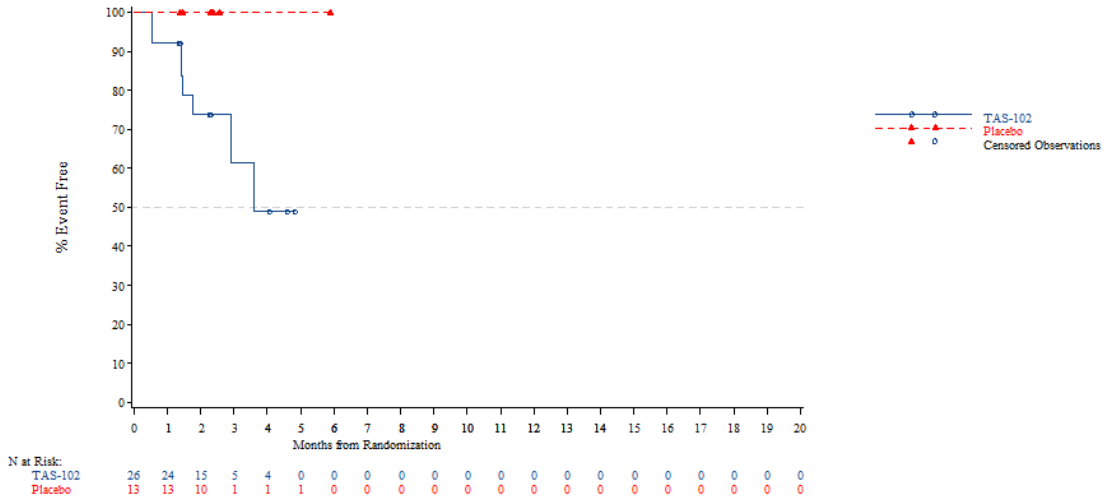
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

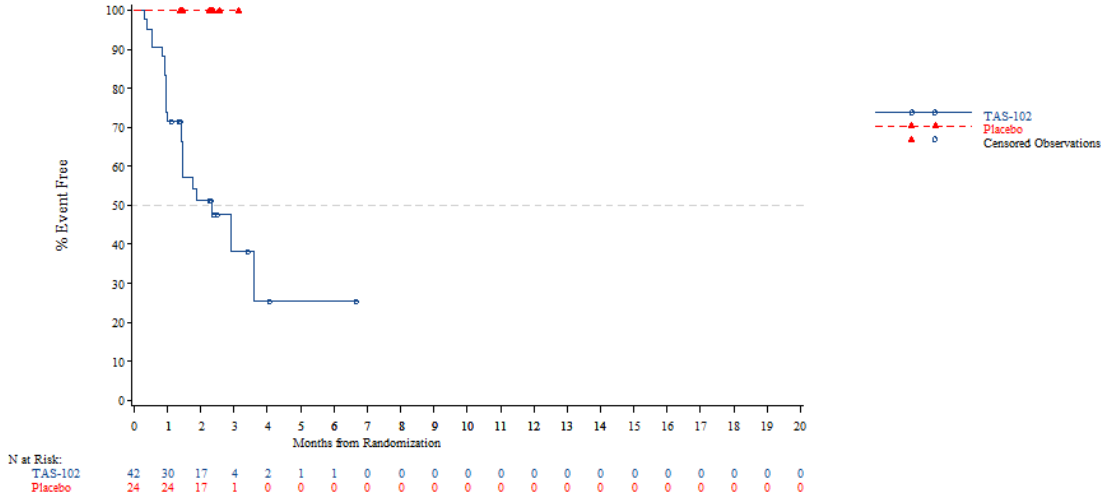


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

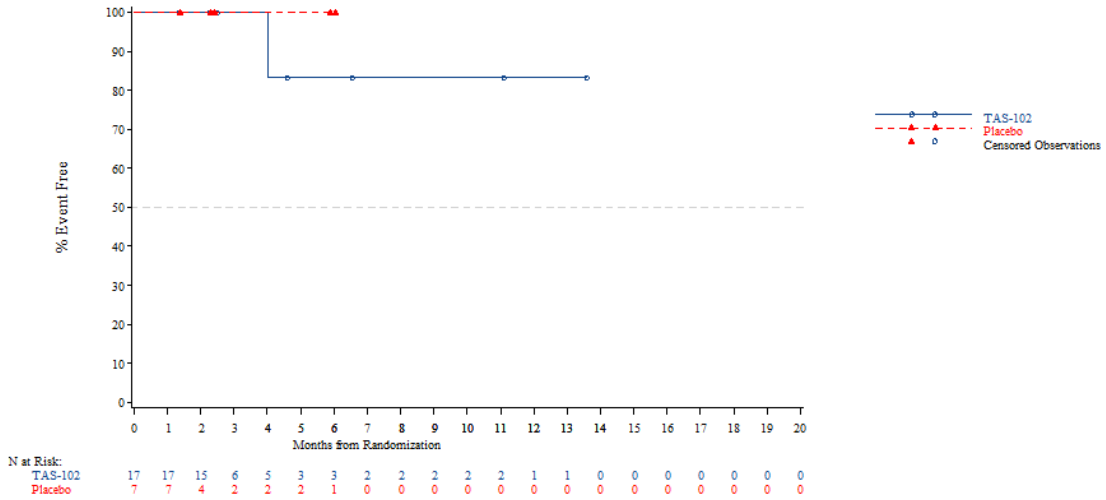
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

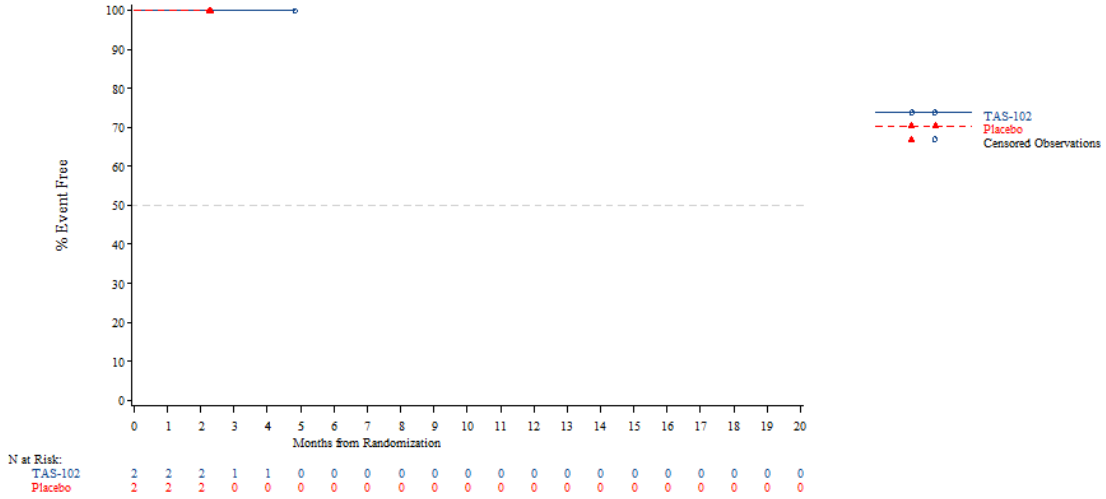


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

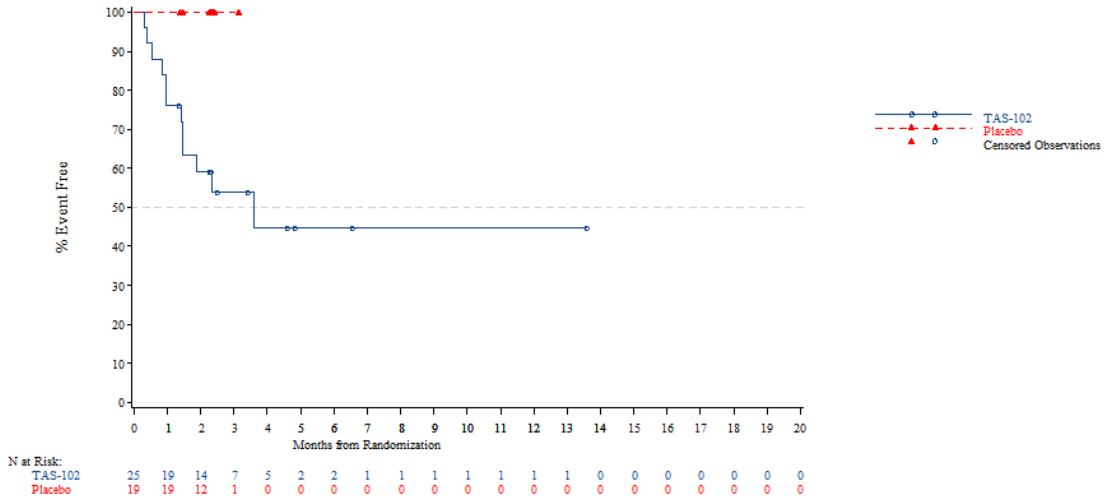
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

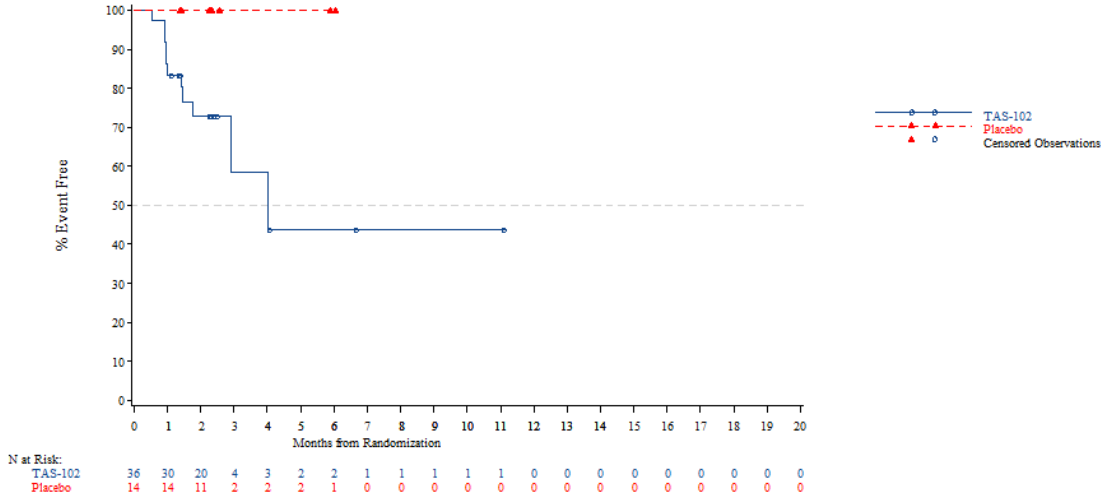


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

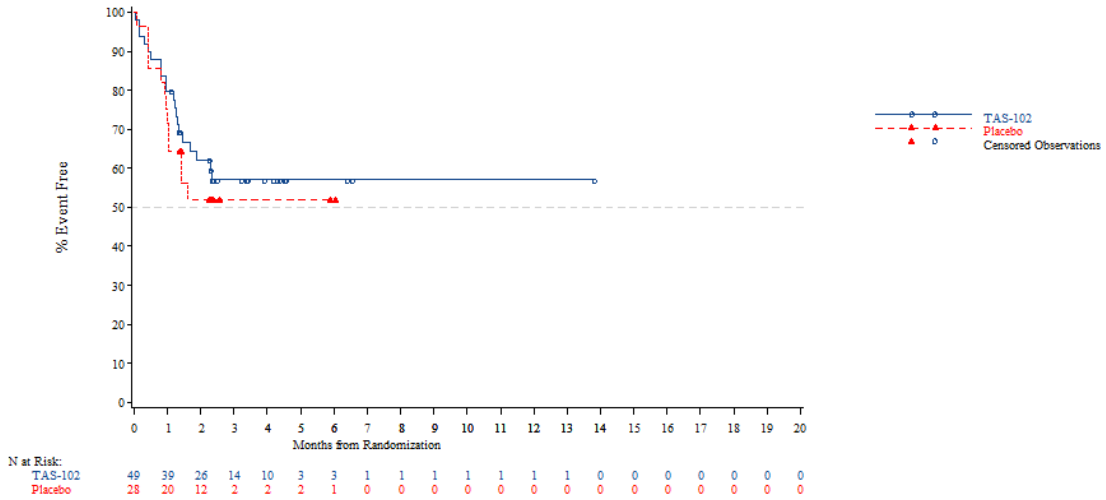
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations - White blood cell count decreased
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

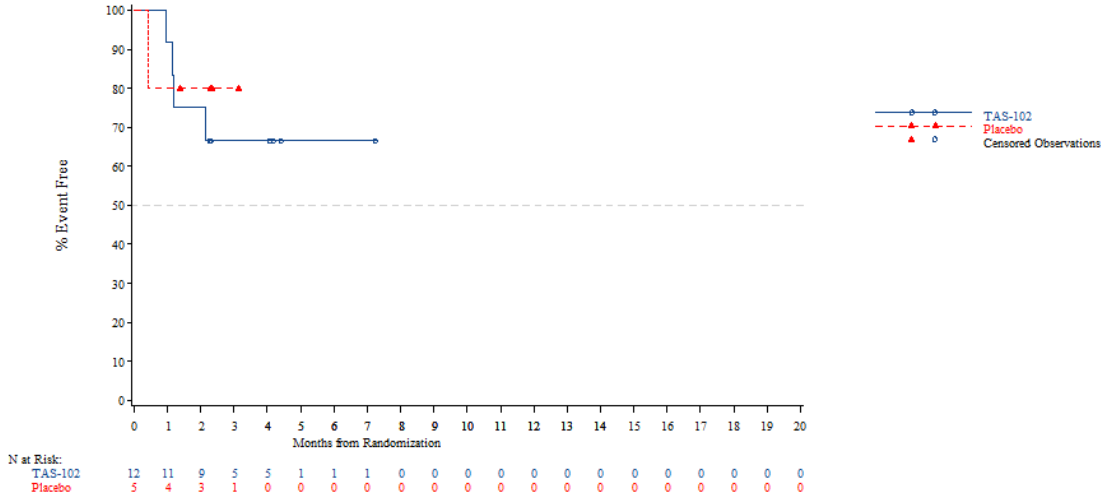


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

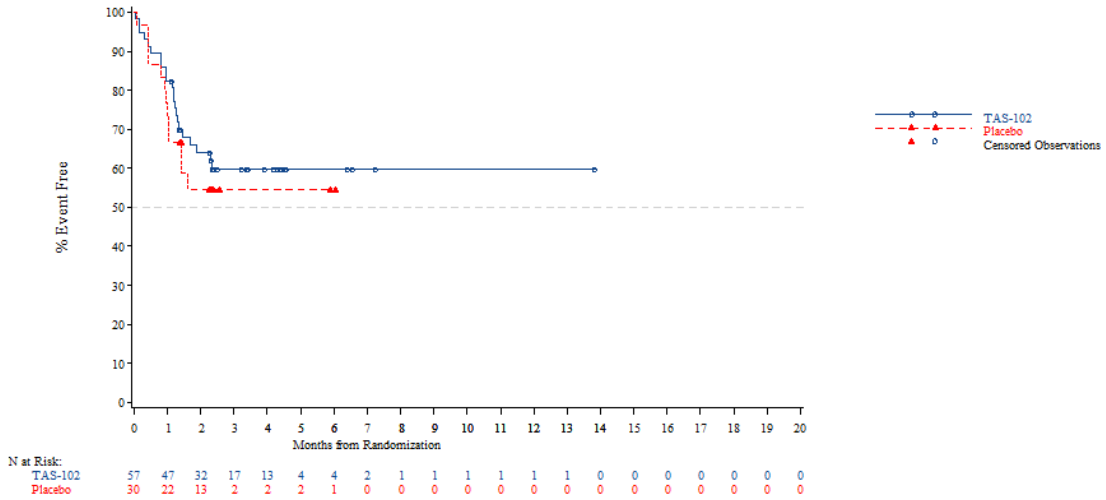
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

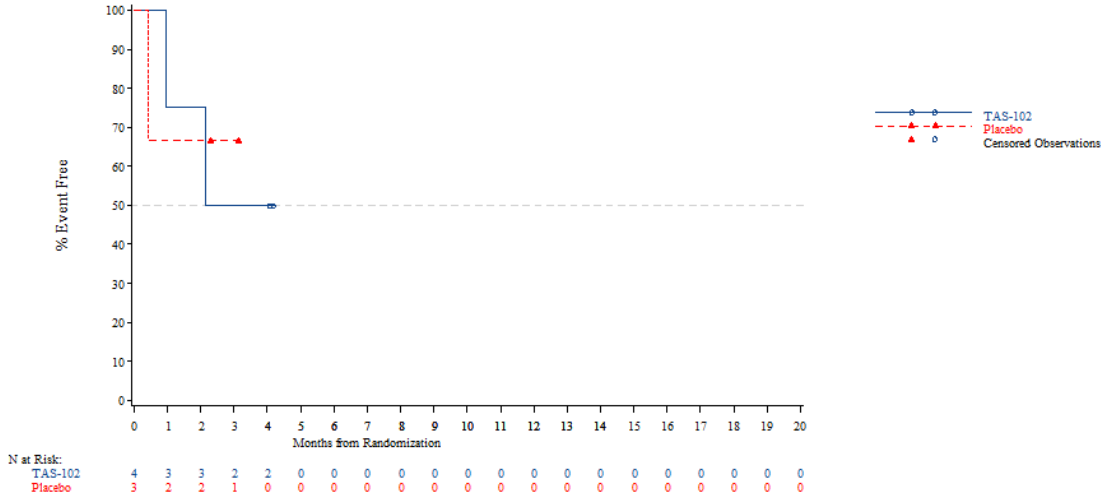


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

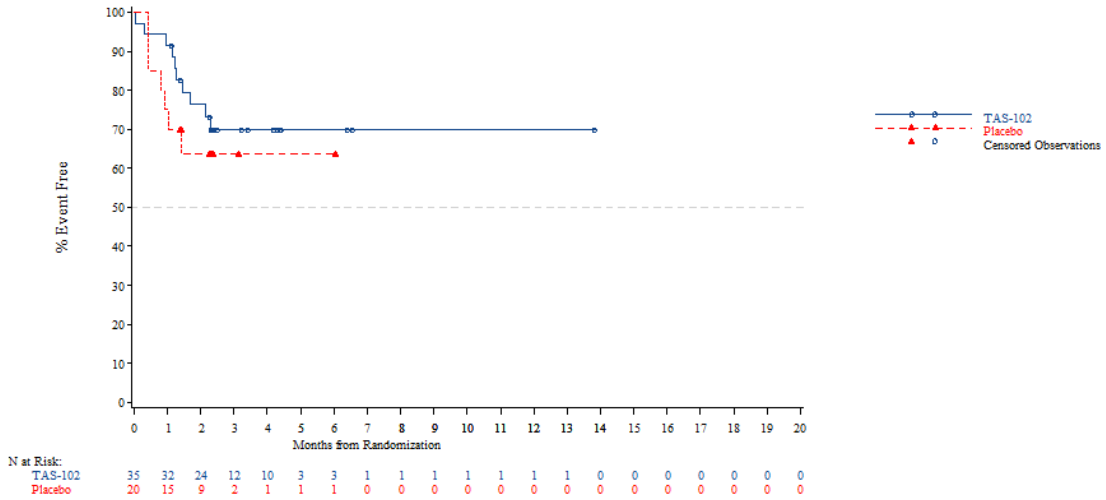
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

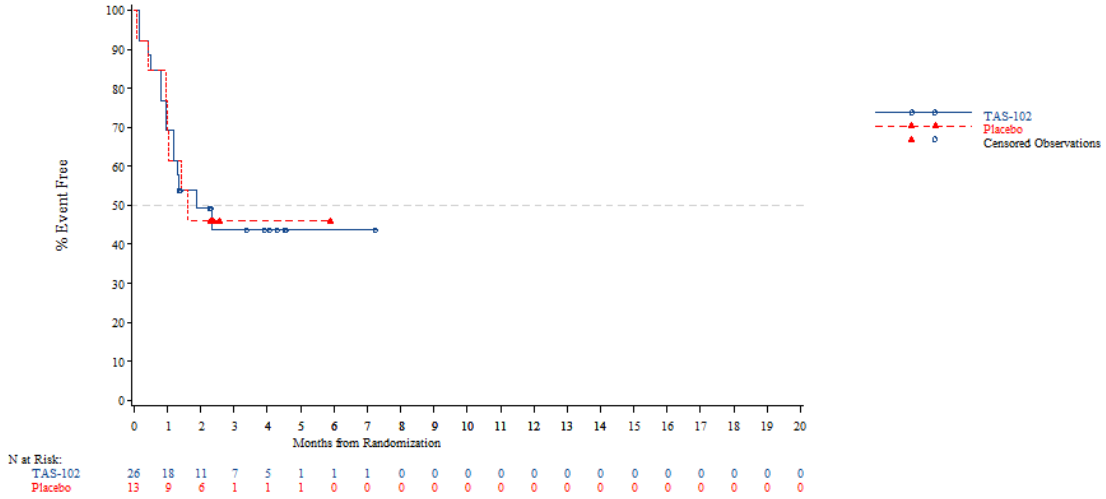


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

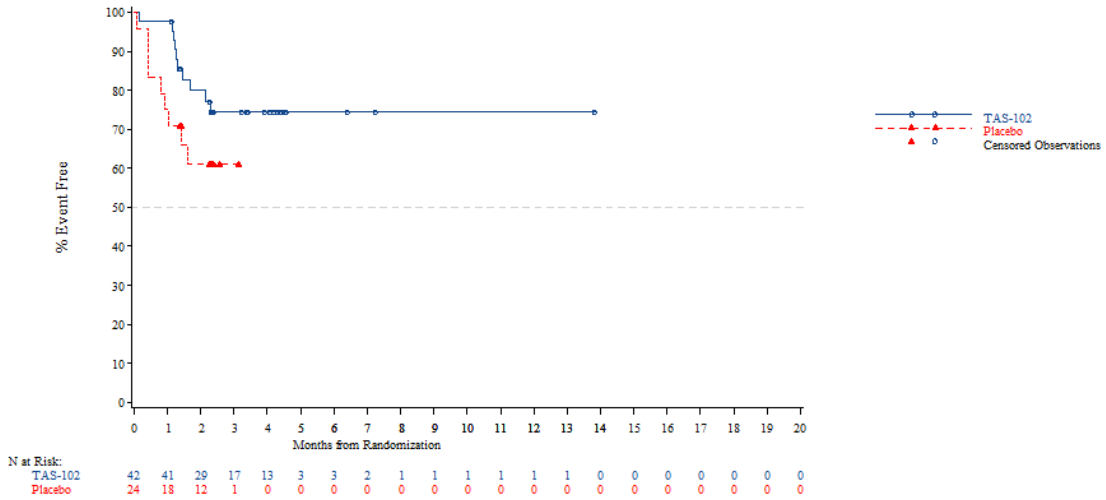
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

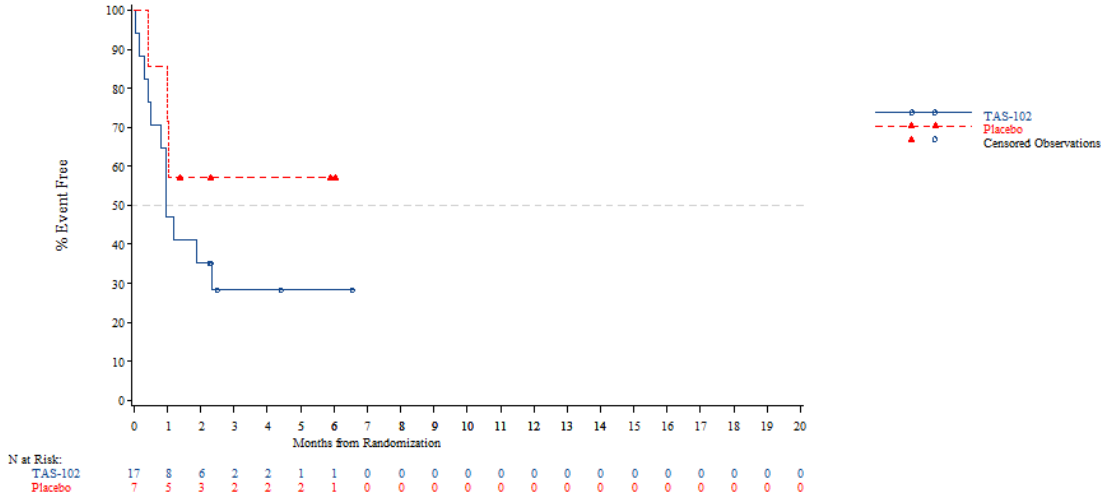


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

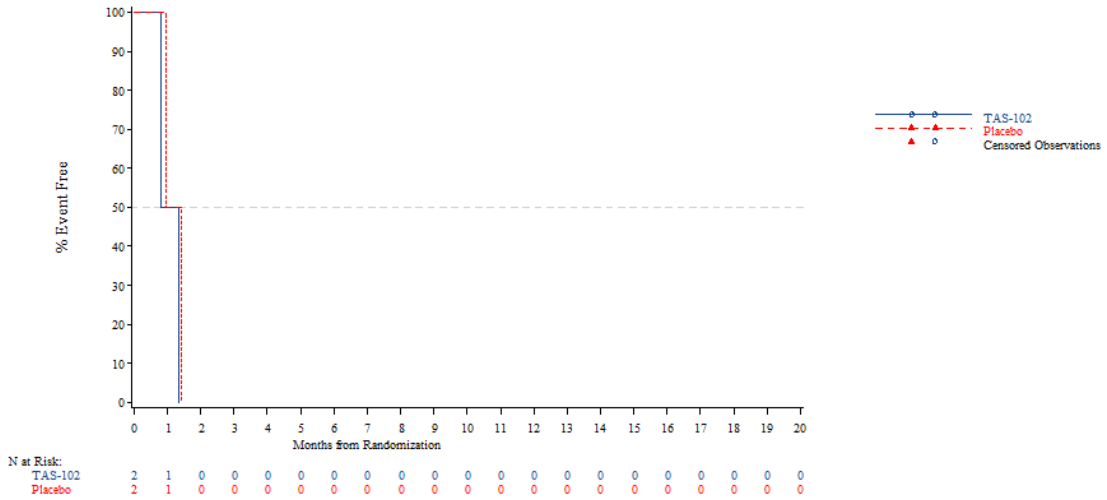
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

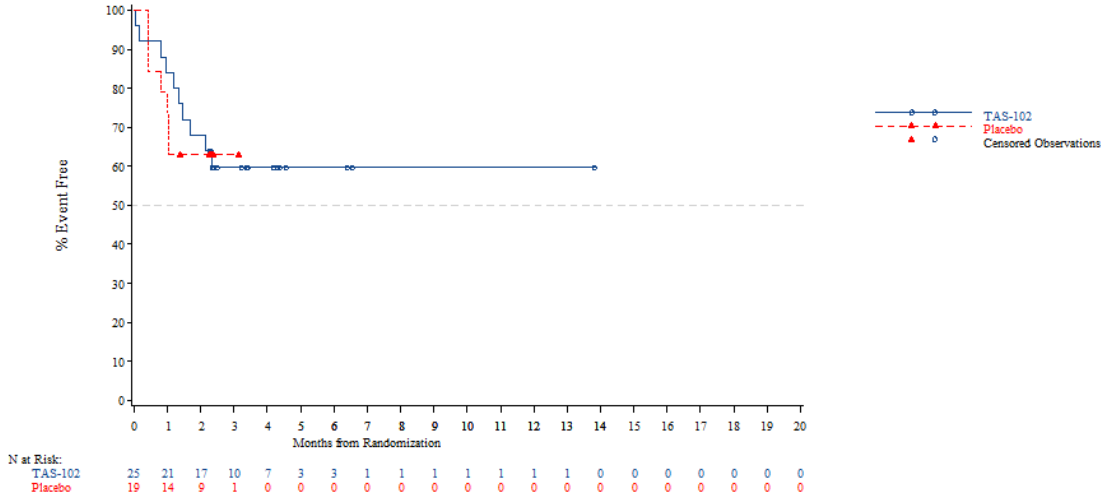


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

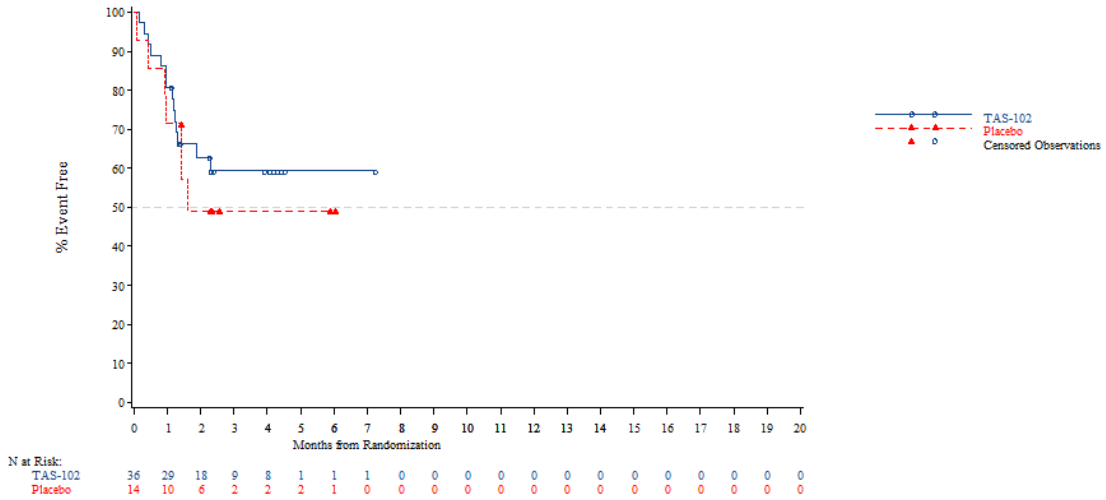
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

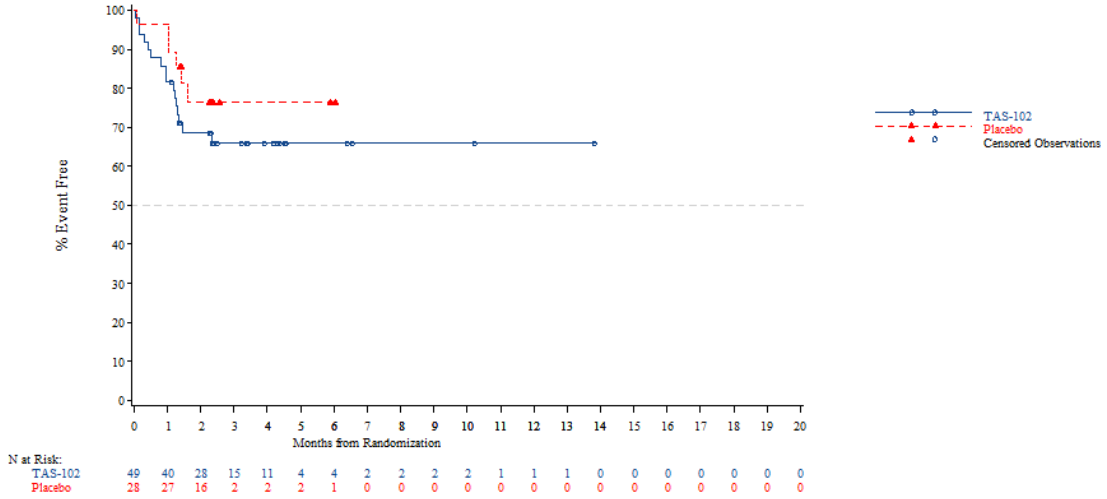


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

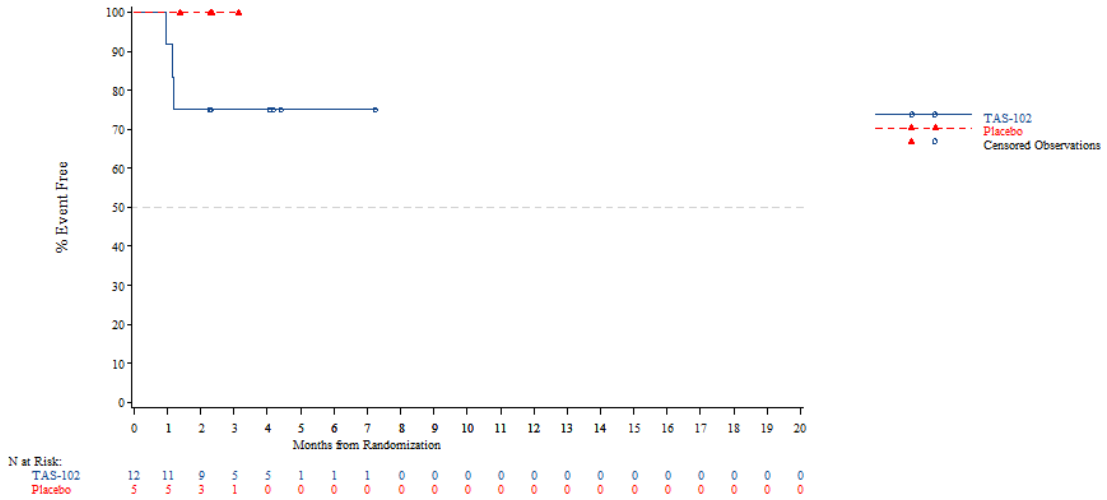
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

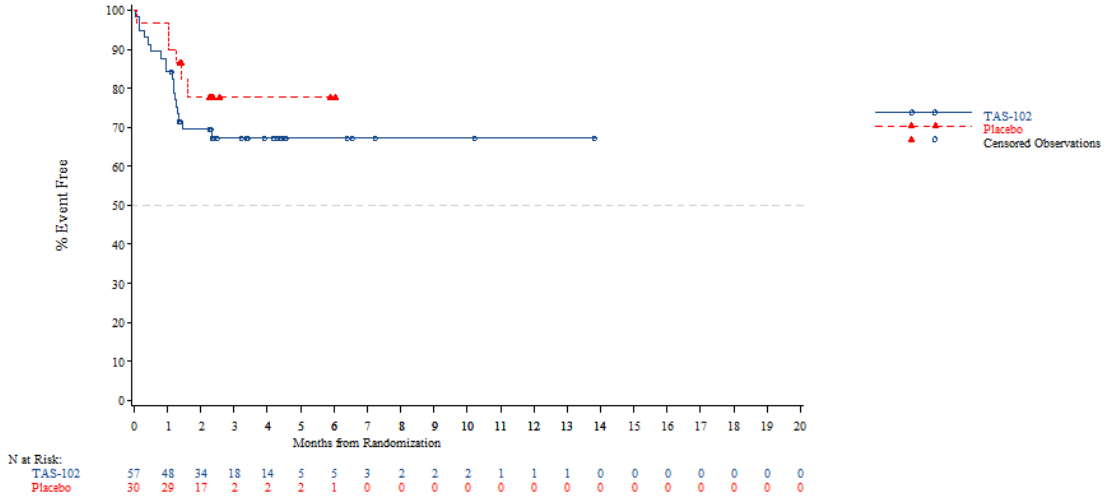


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

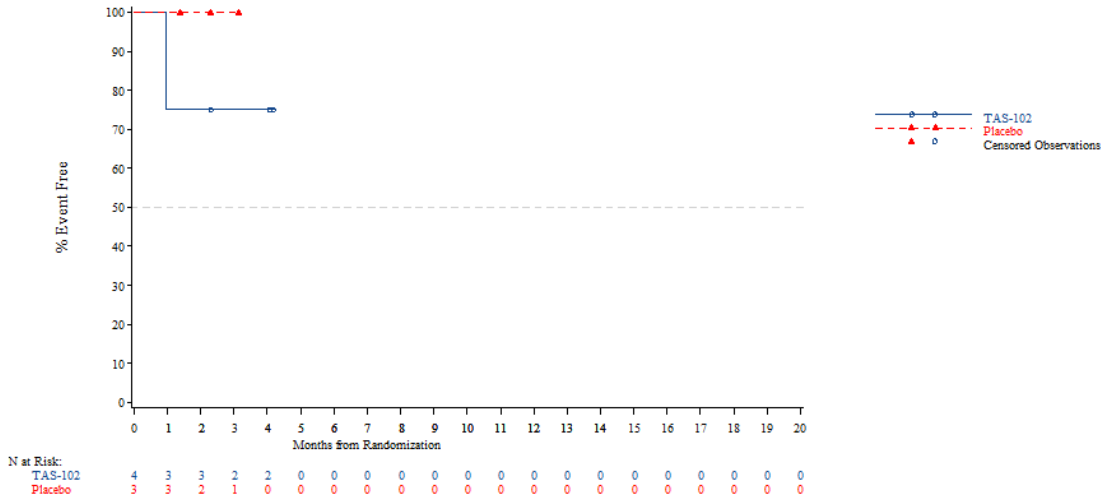
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

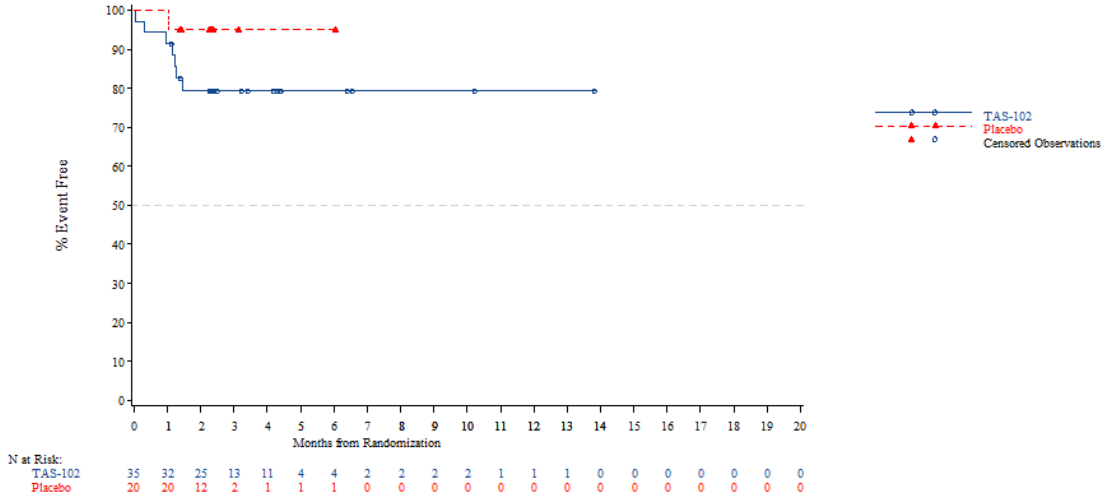


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

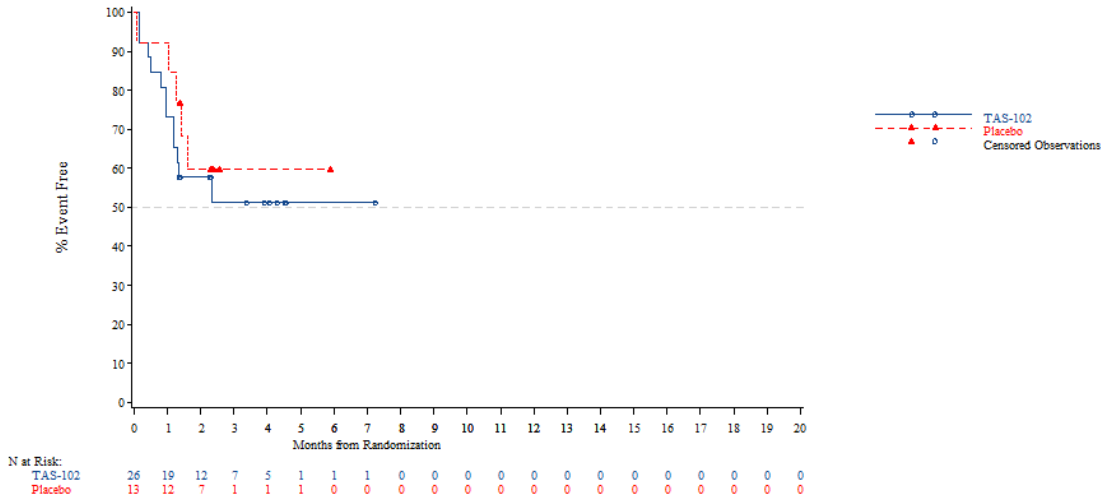
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

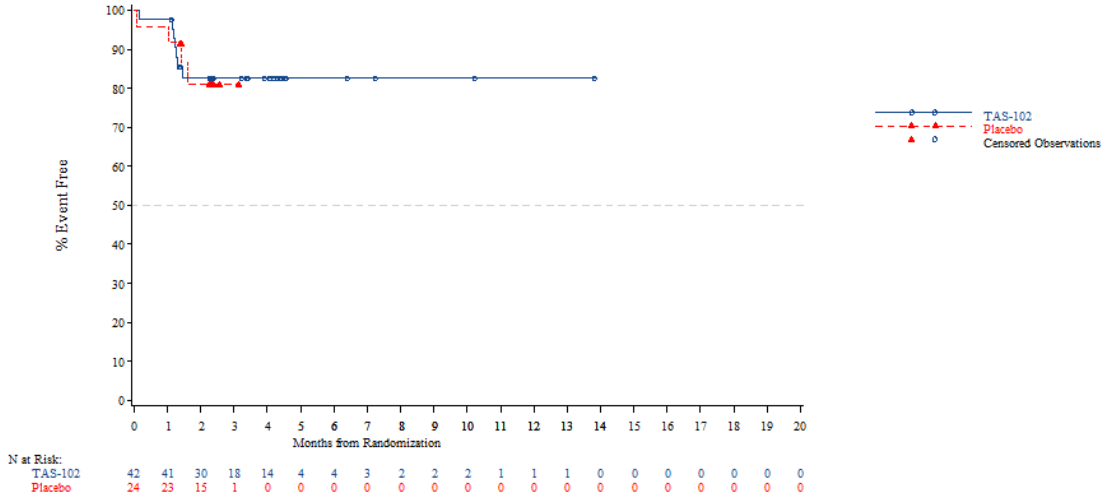


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

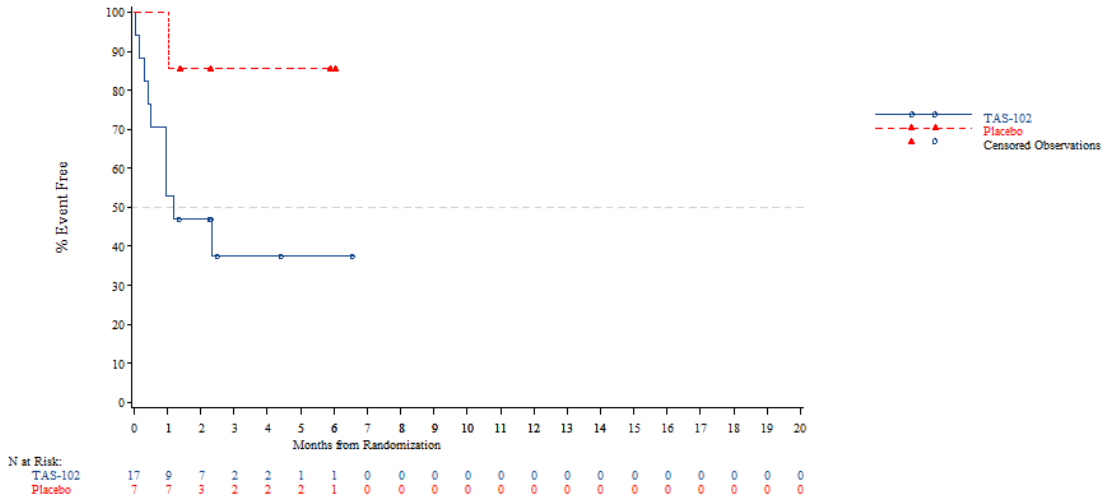
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

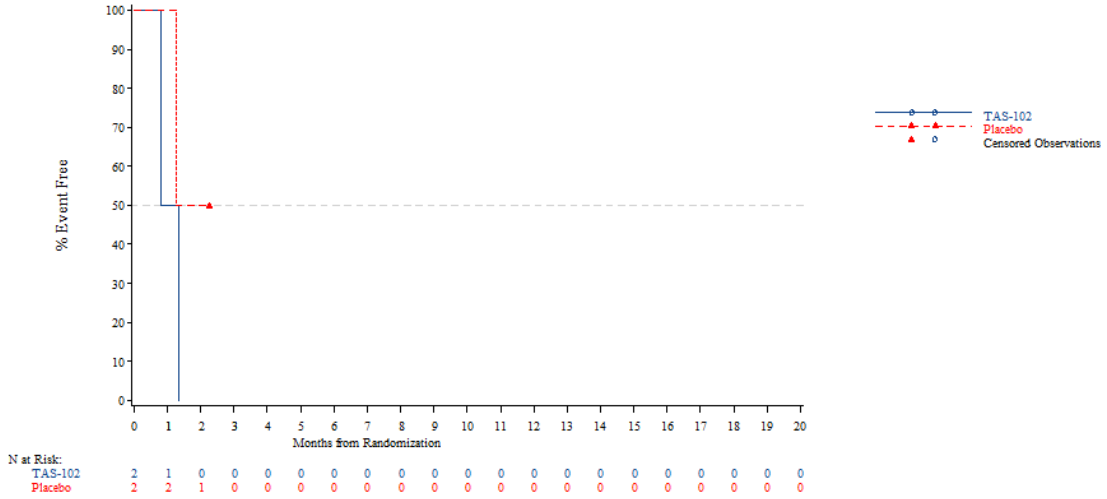


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

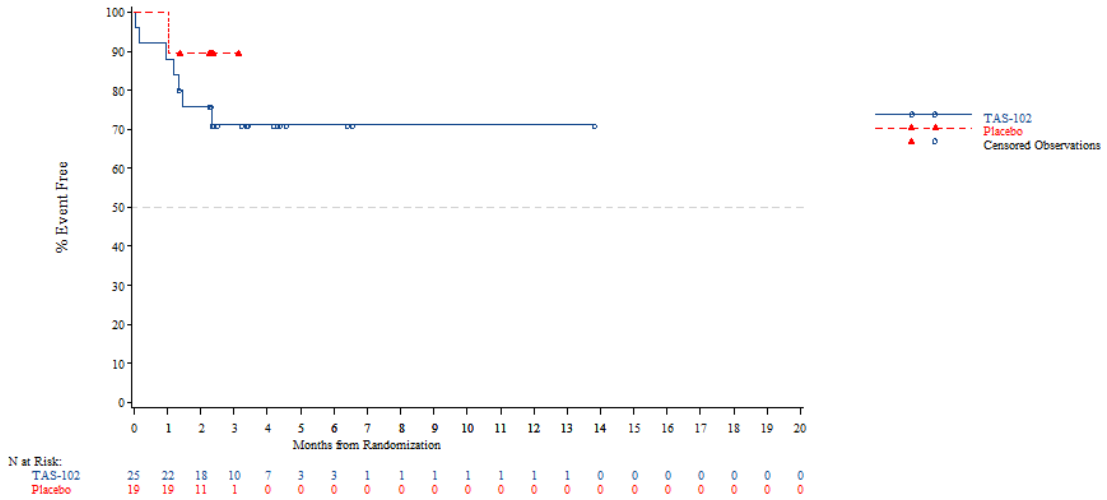
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

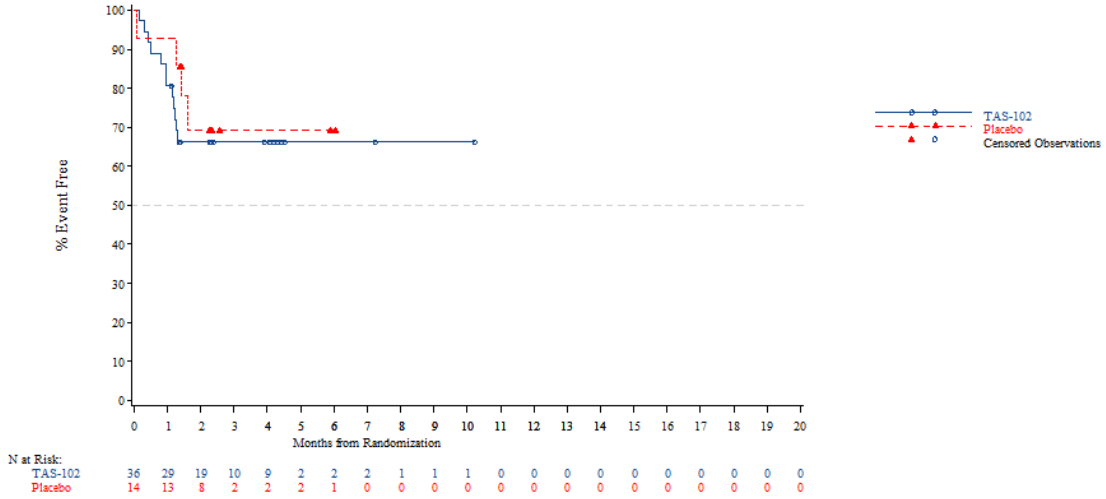


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

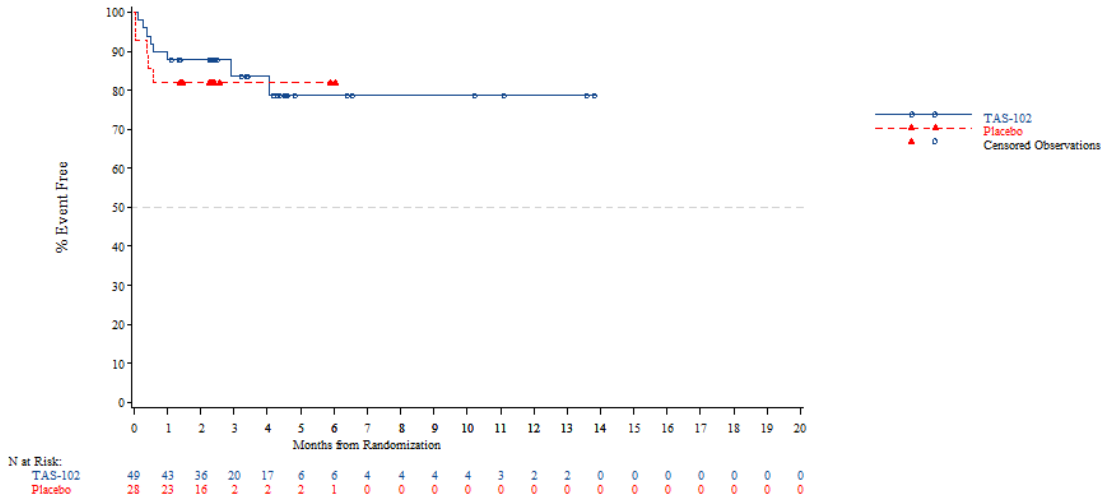
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

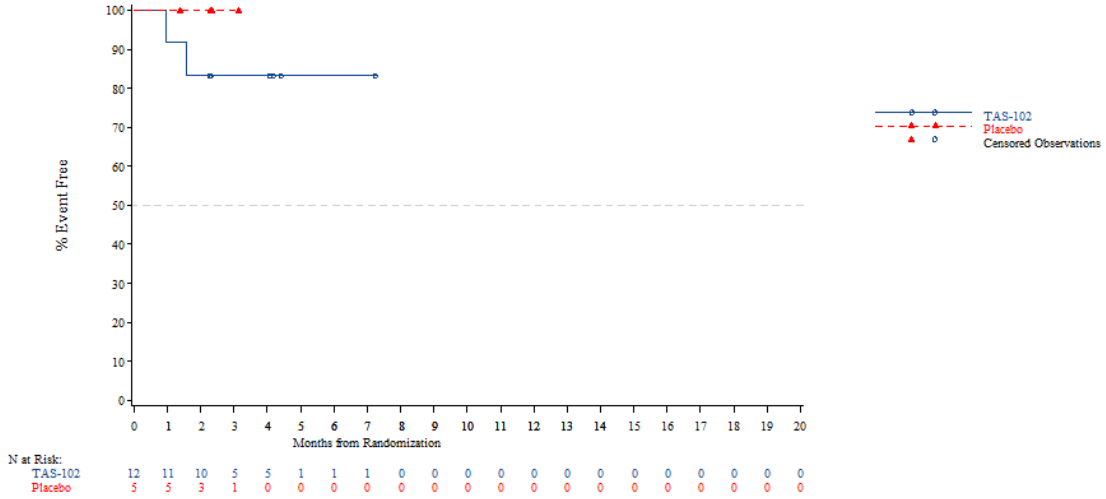


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

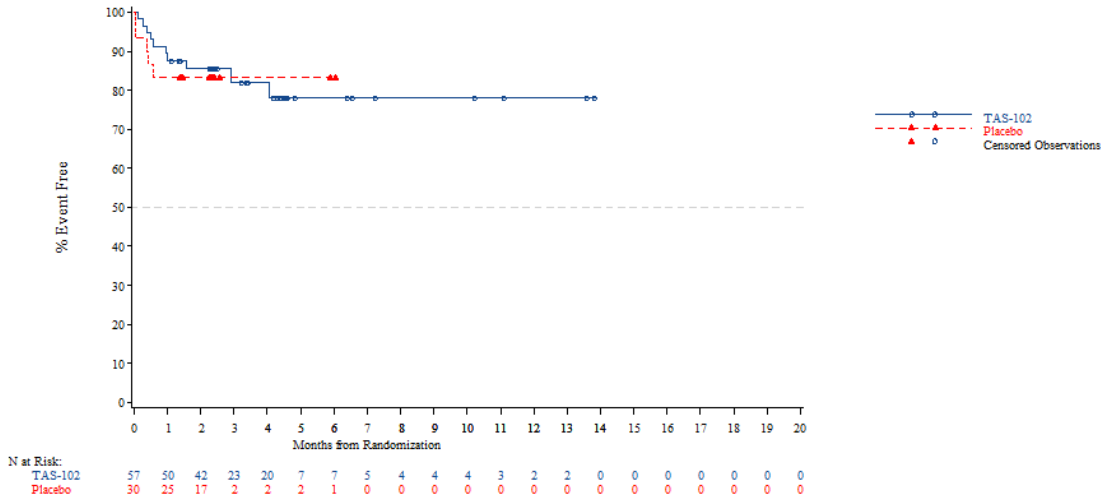
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

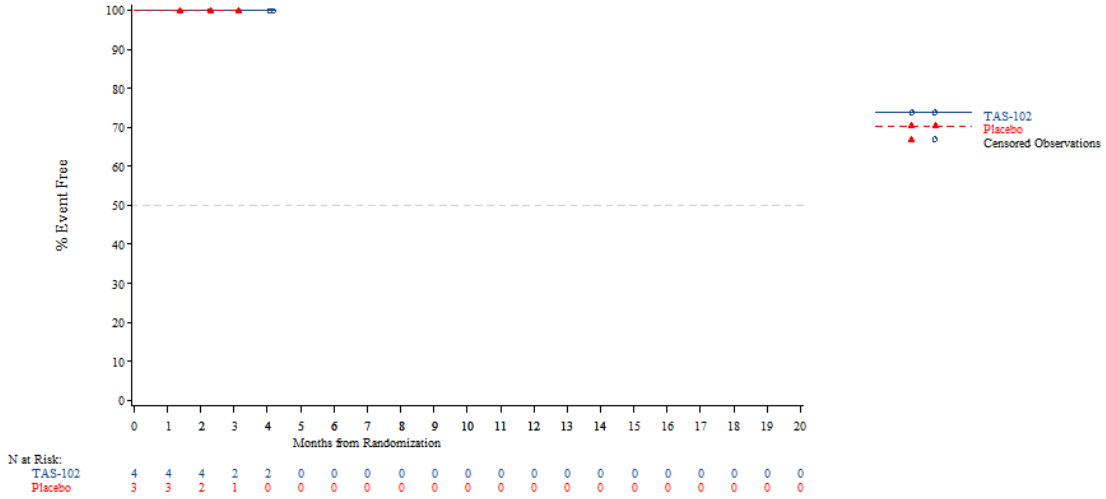


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

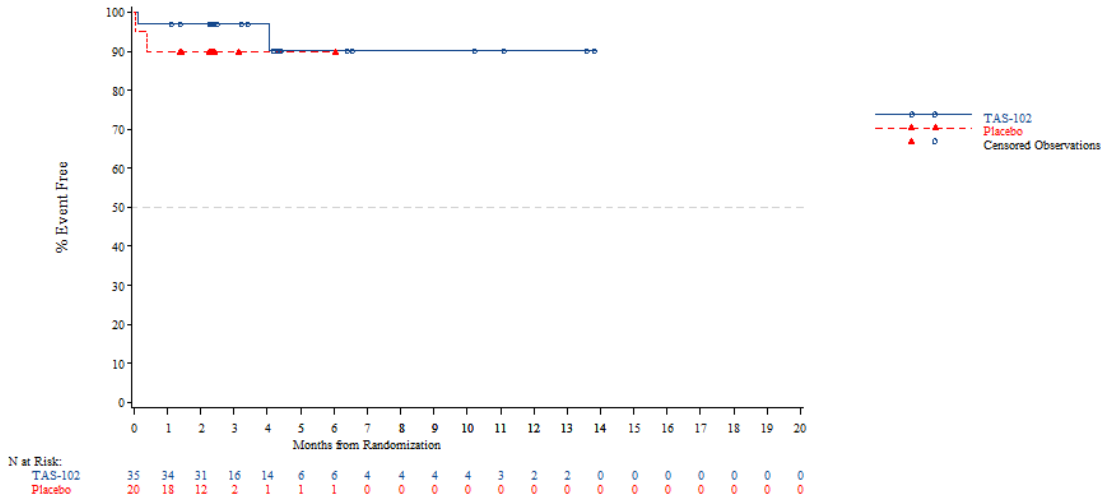
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

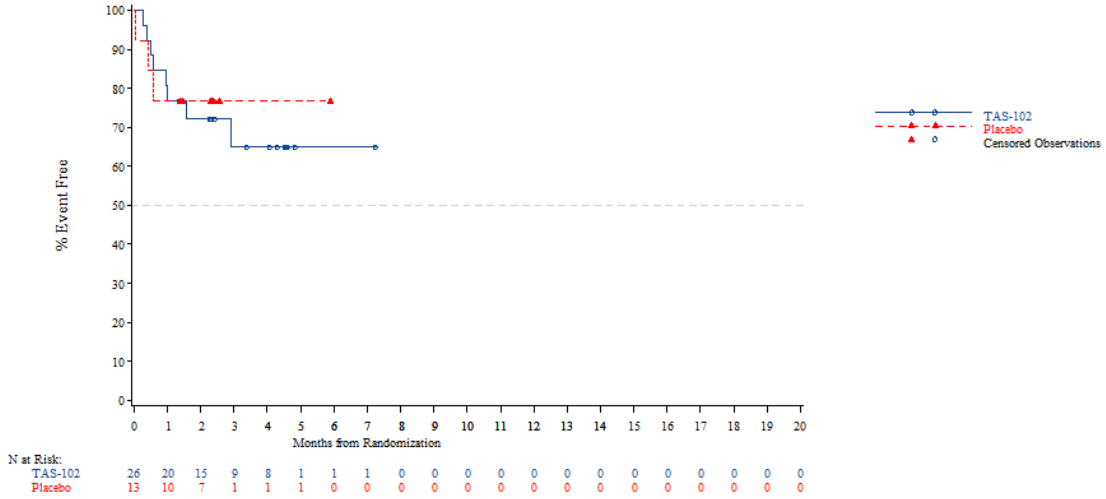


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

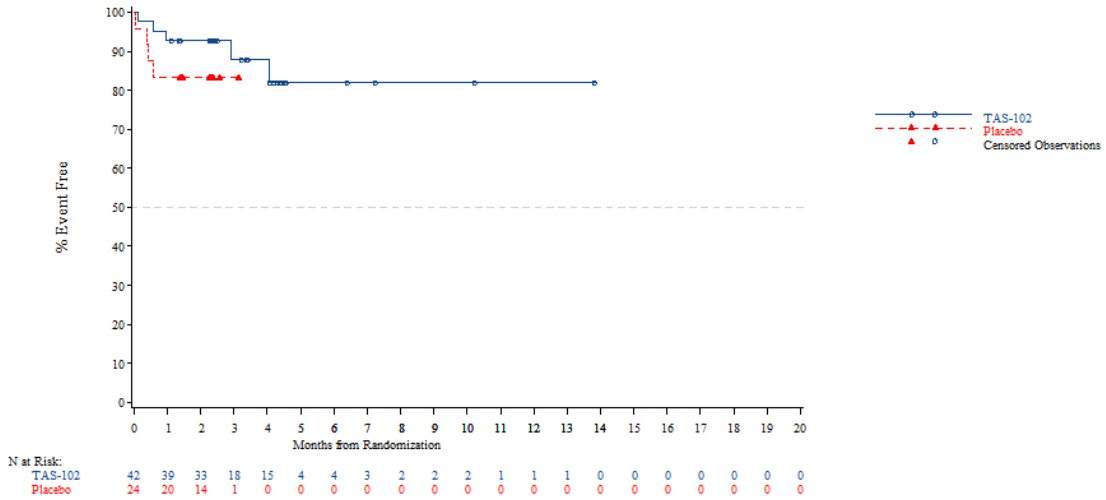
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

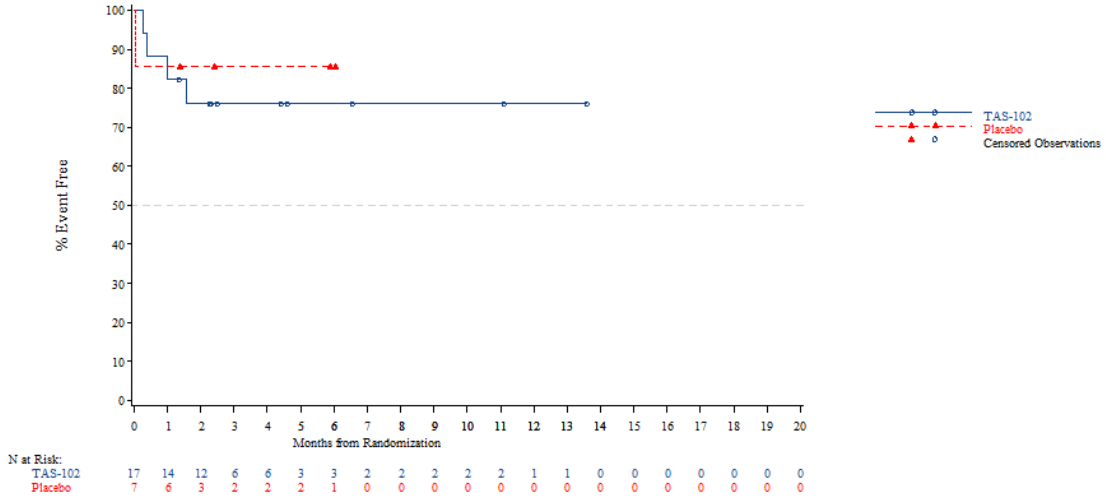


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

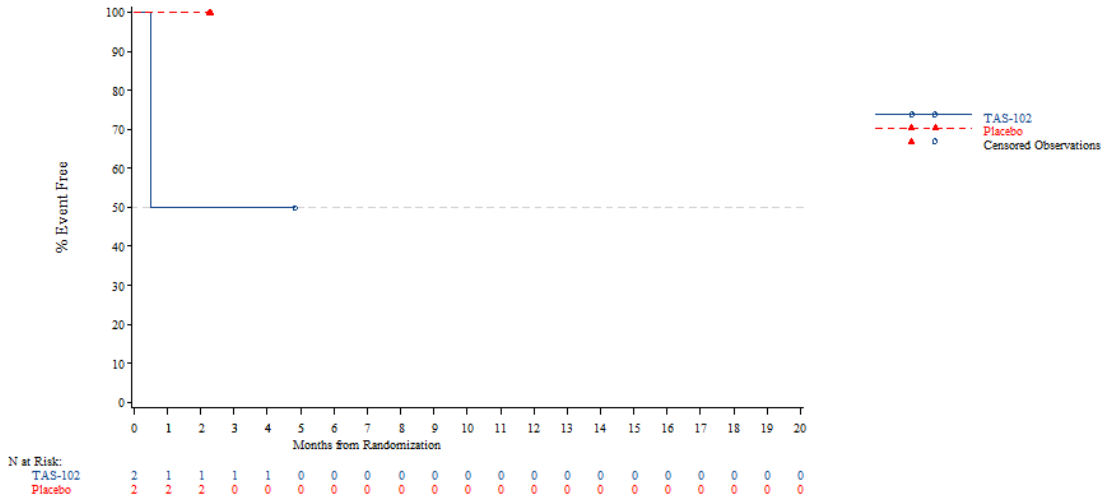
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

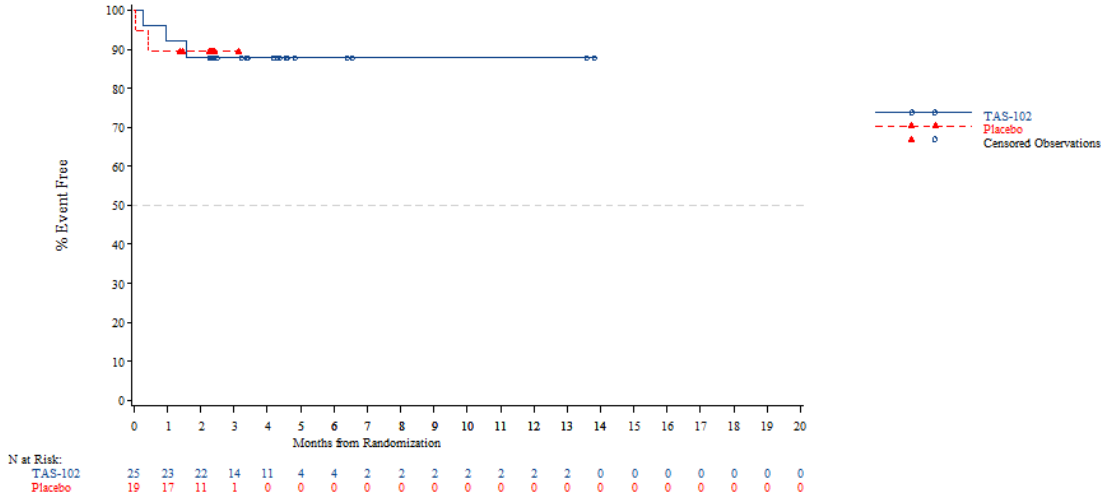


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

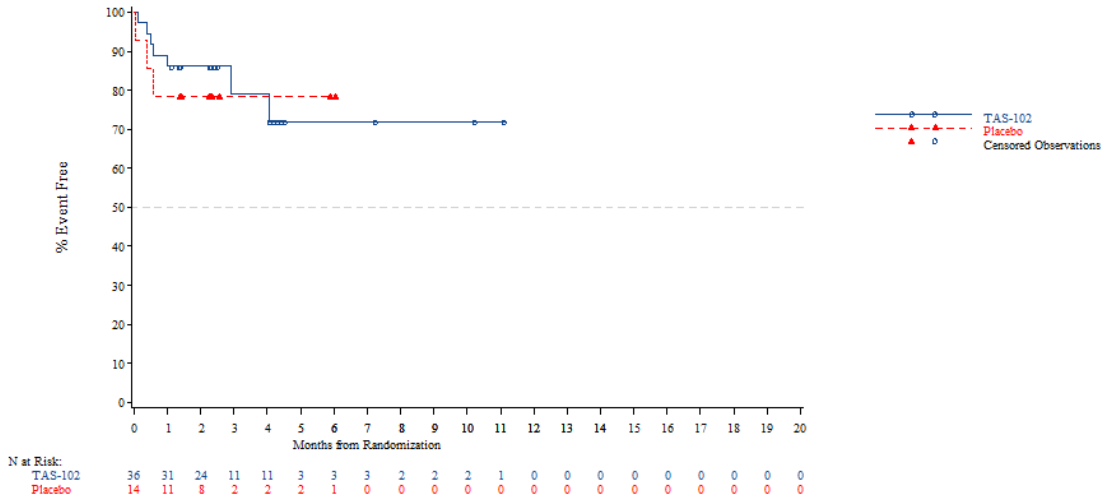
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

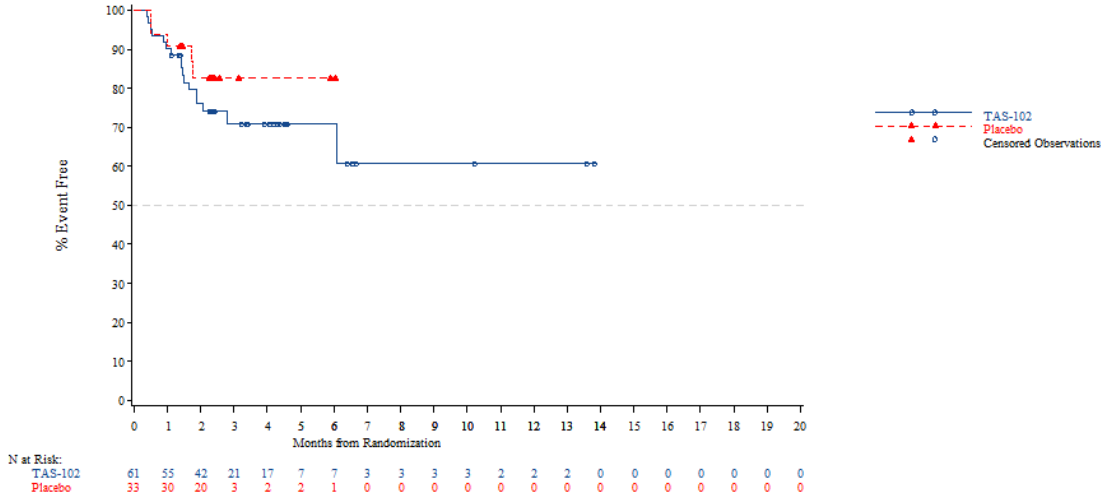


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Musculoskeletal and connective tissue disorders
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

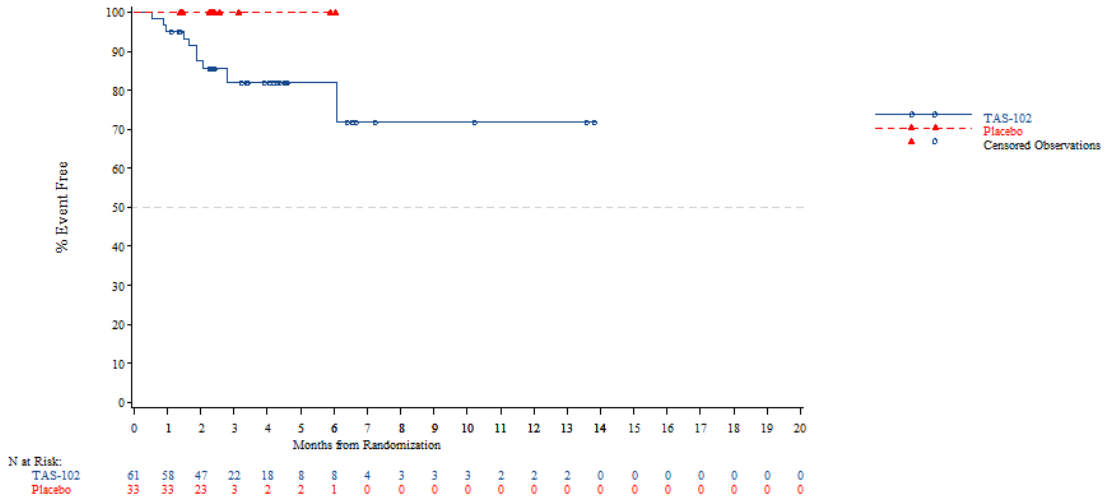
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1 in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

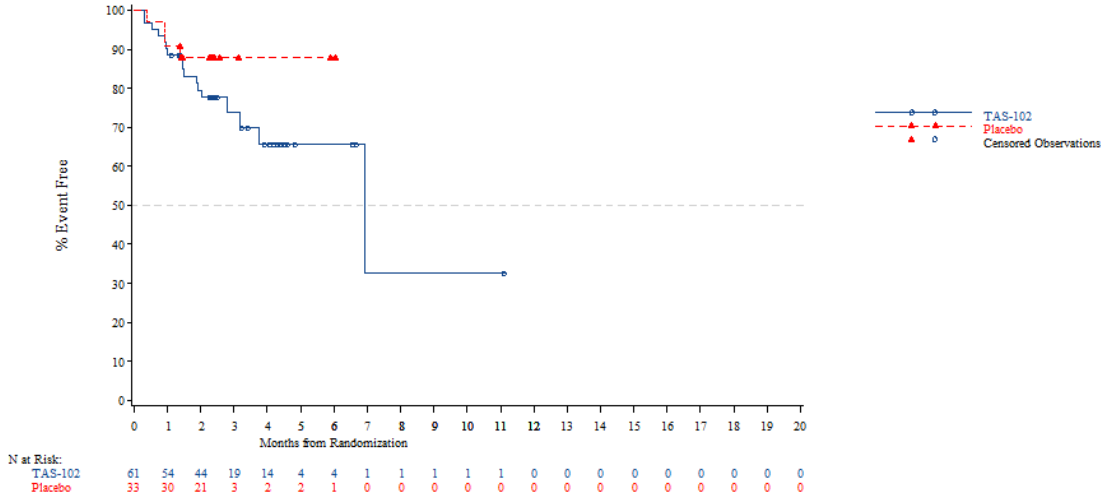


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1 in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

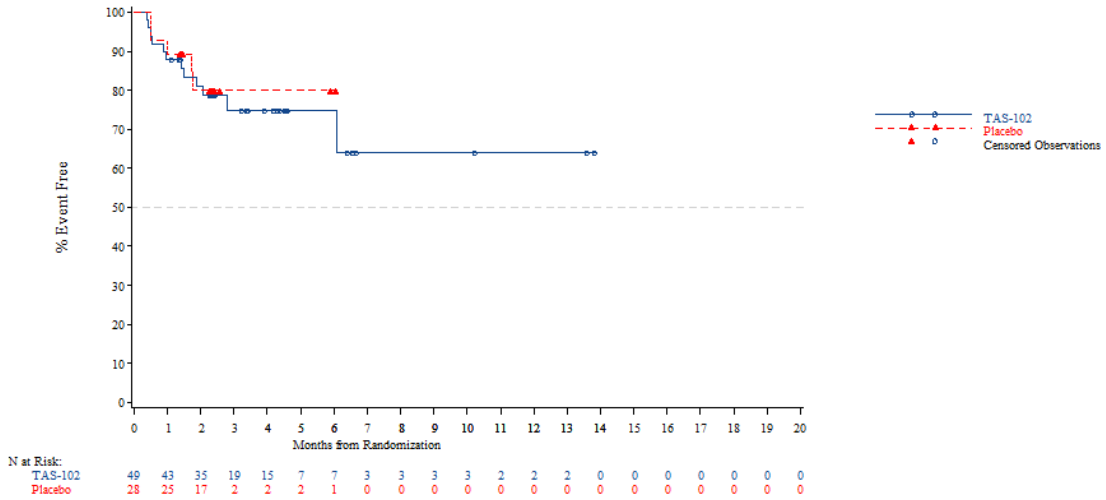
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1 in either treatment group) - Investigations
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

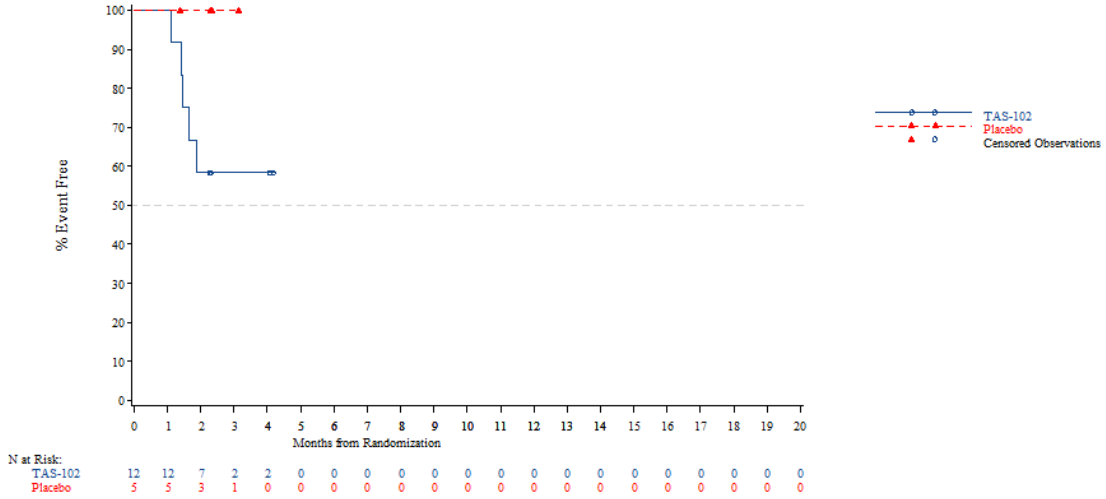


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

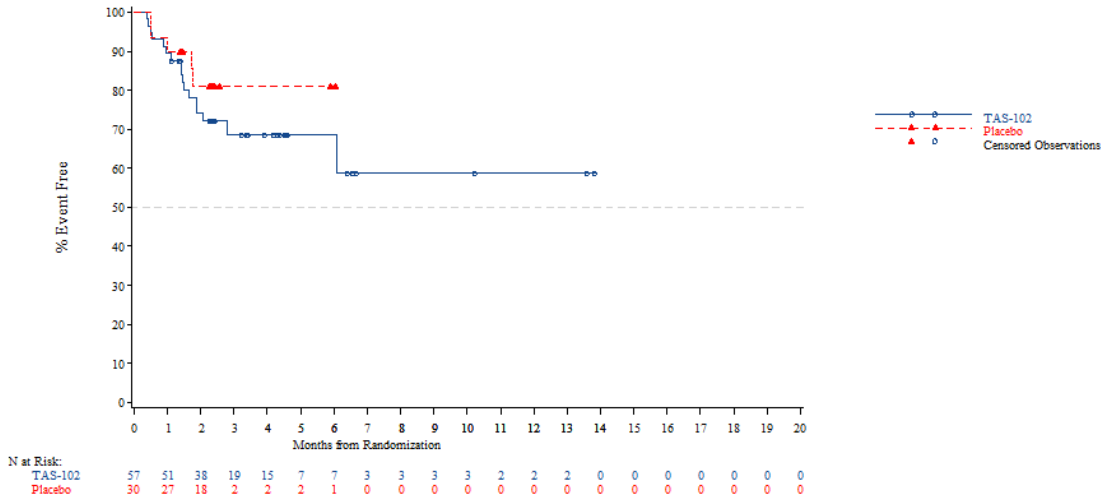
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

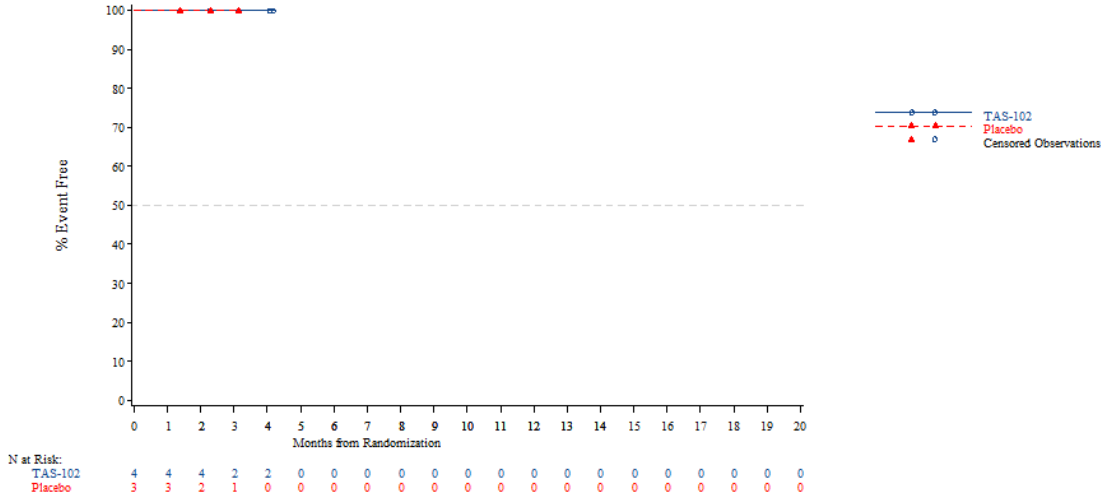


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

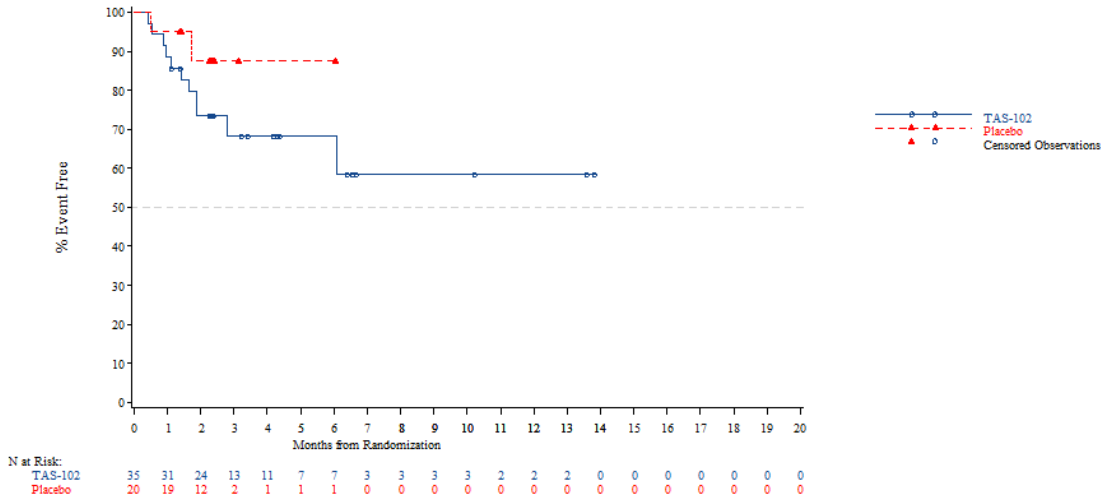
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

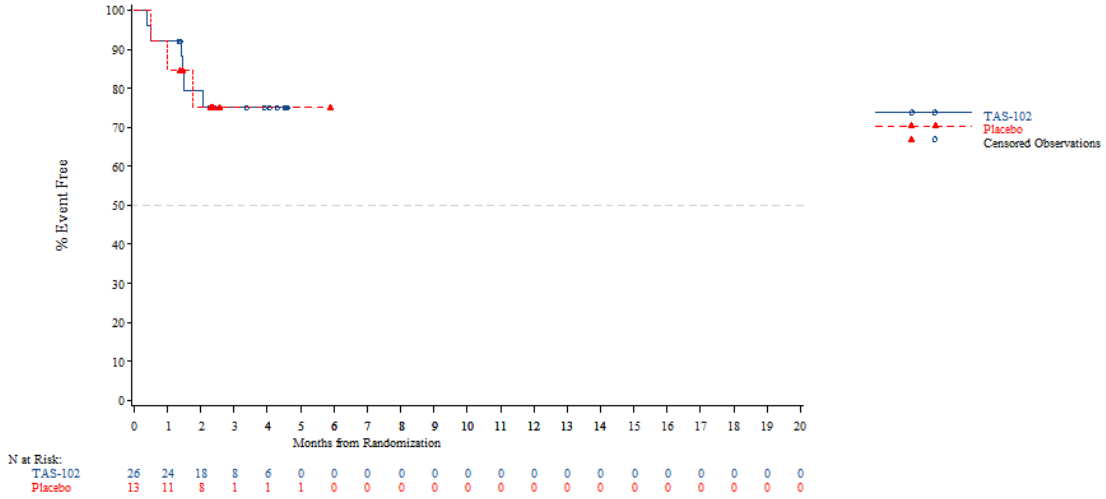


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

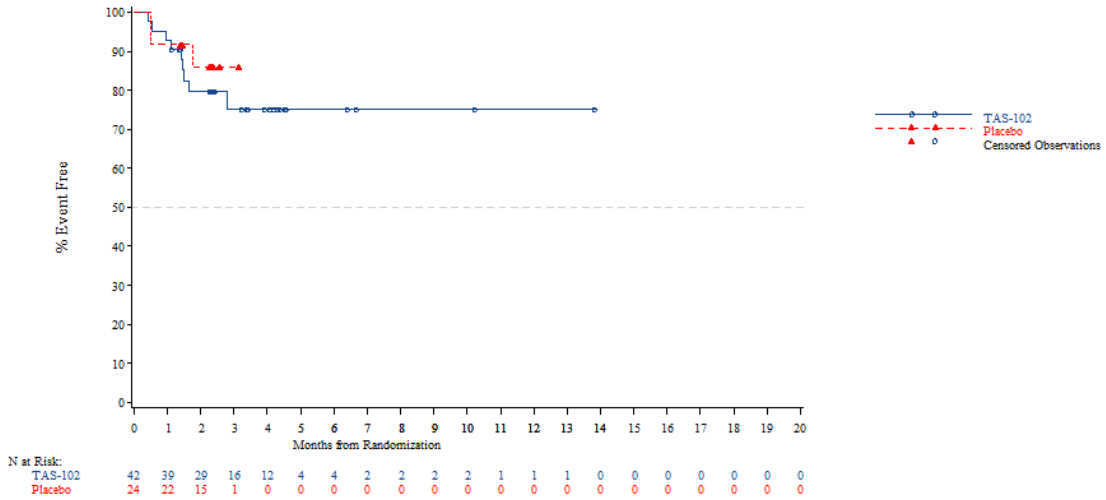
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

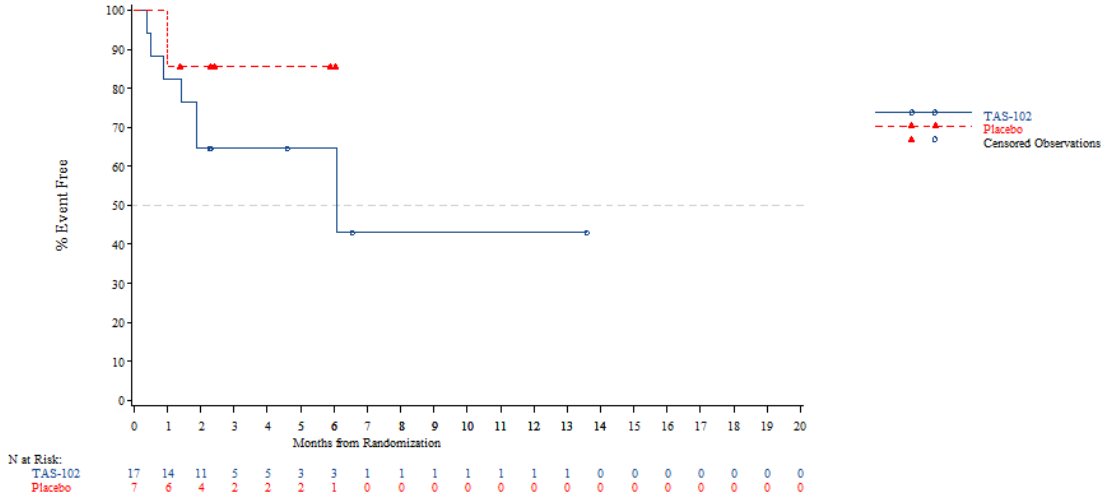


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

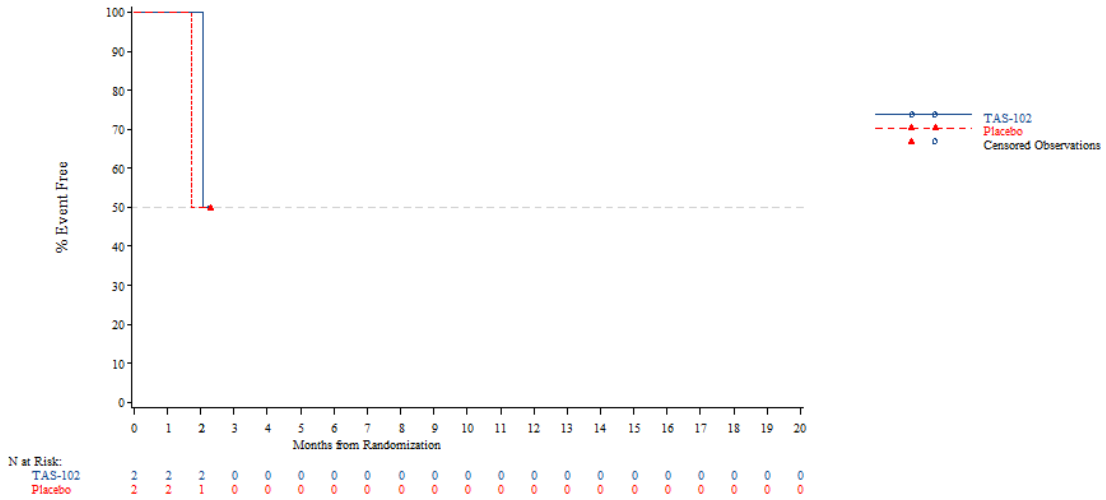
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

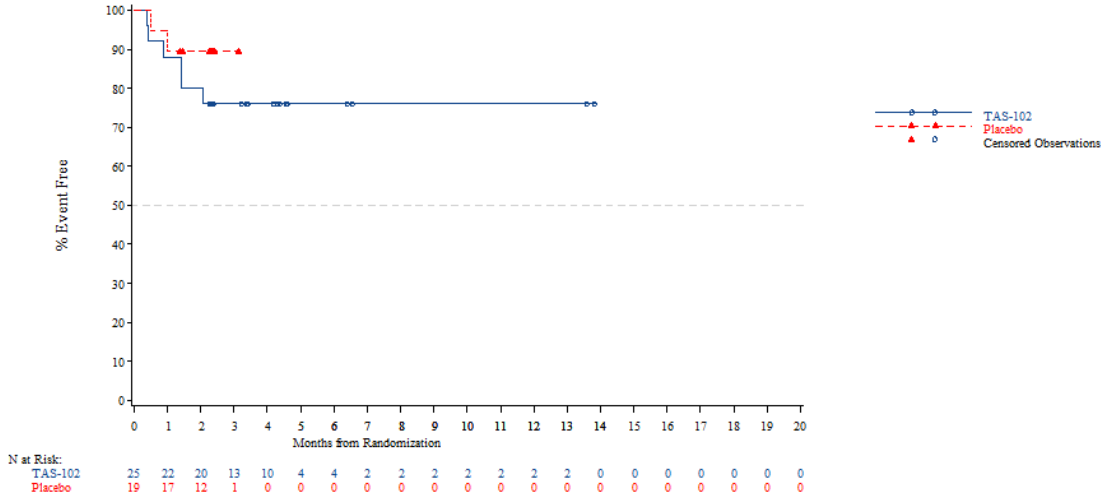


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

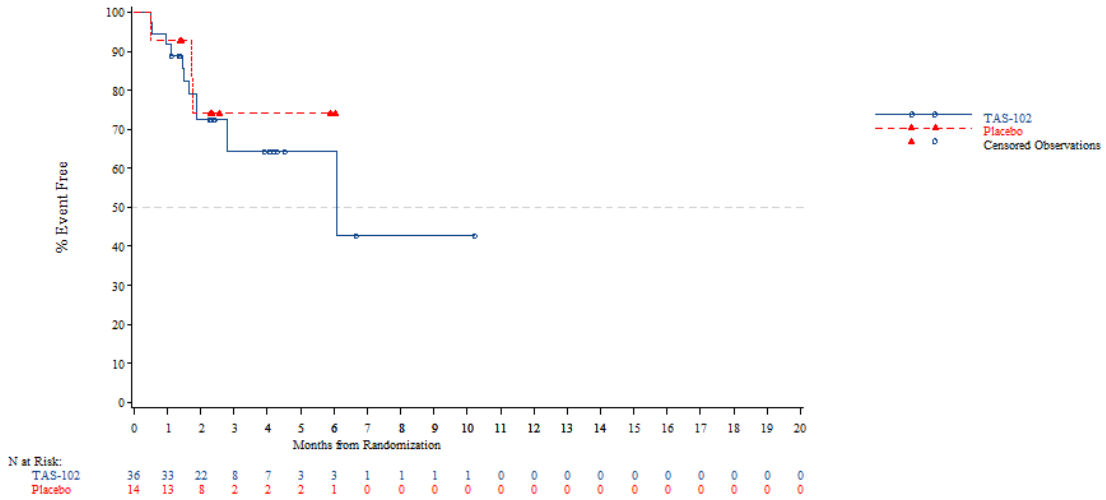
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

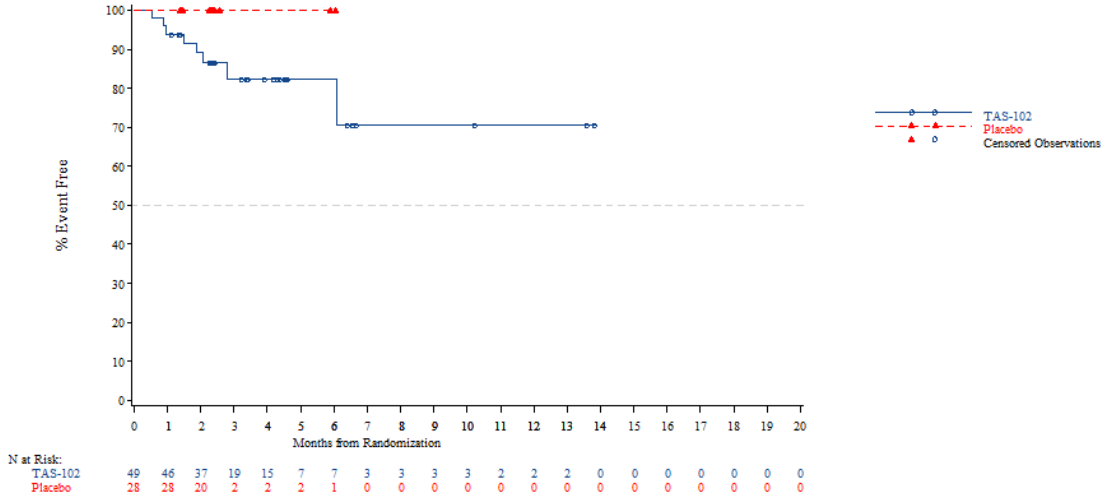


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

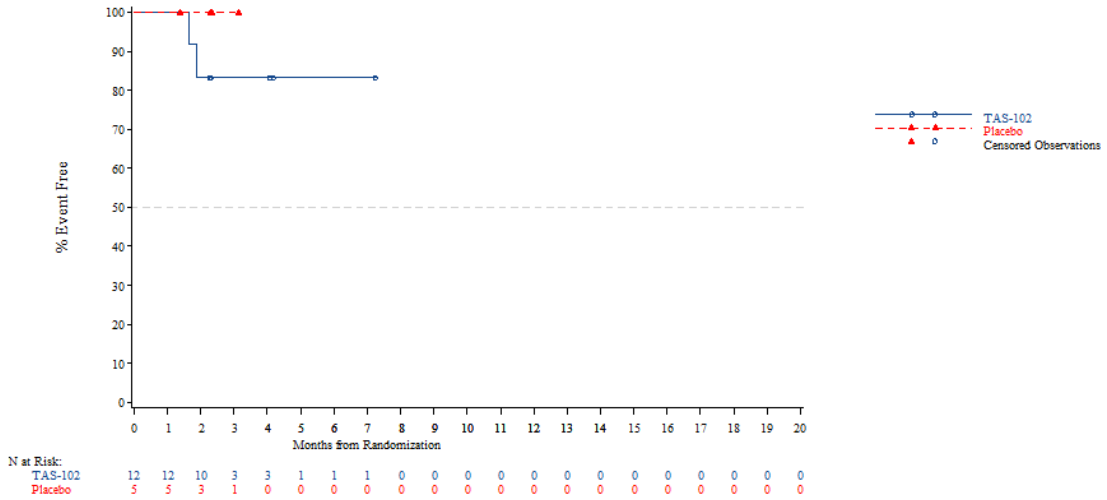
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

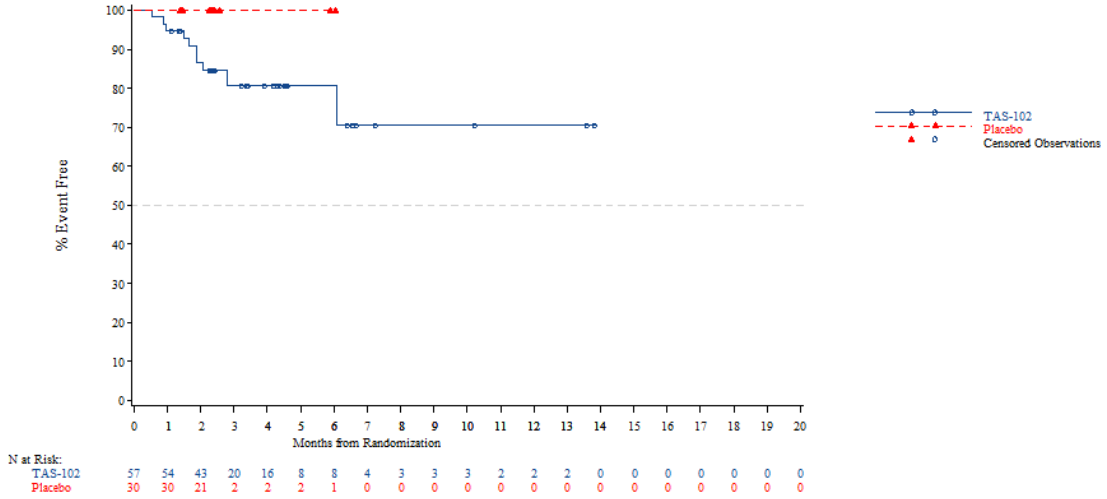


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

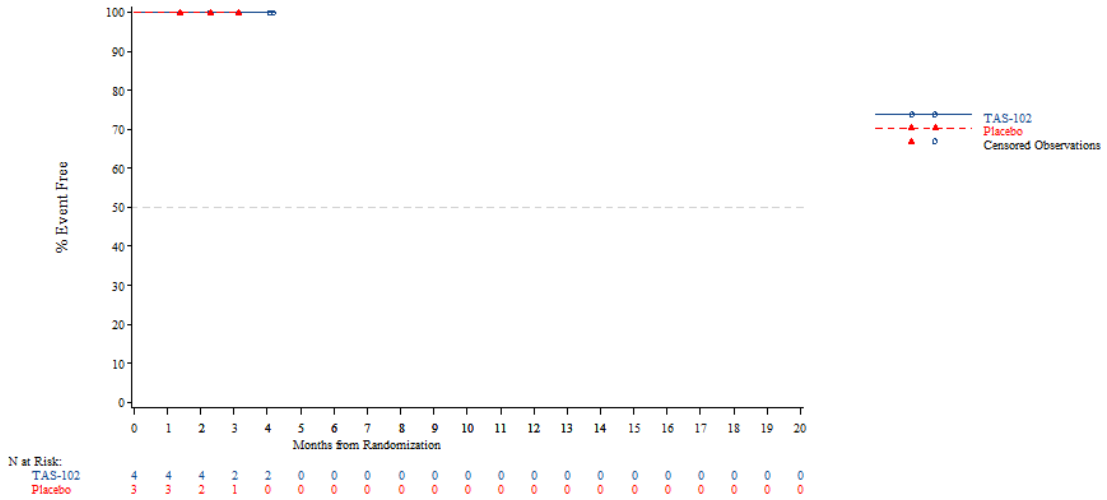
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

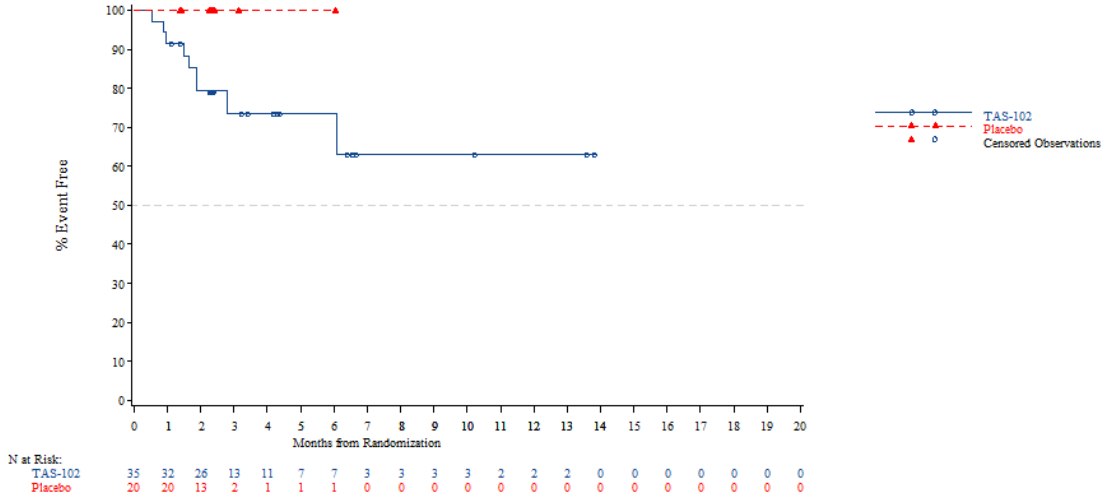


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

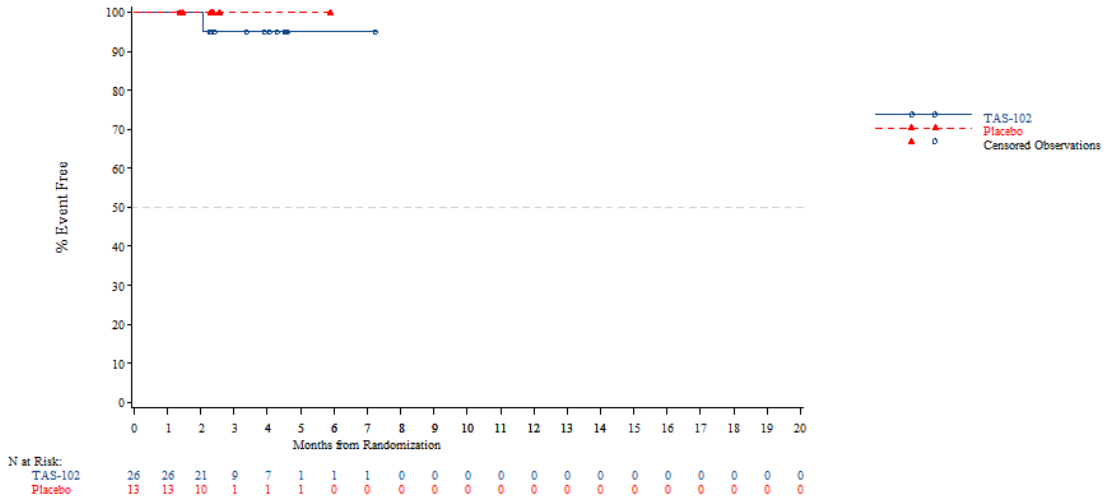
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

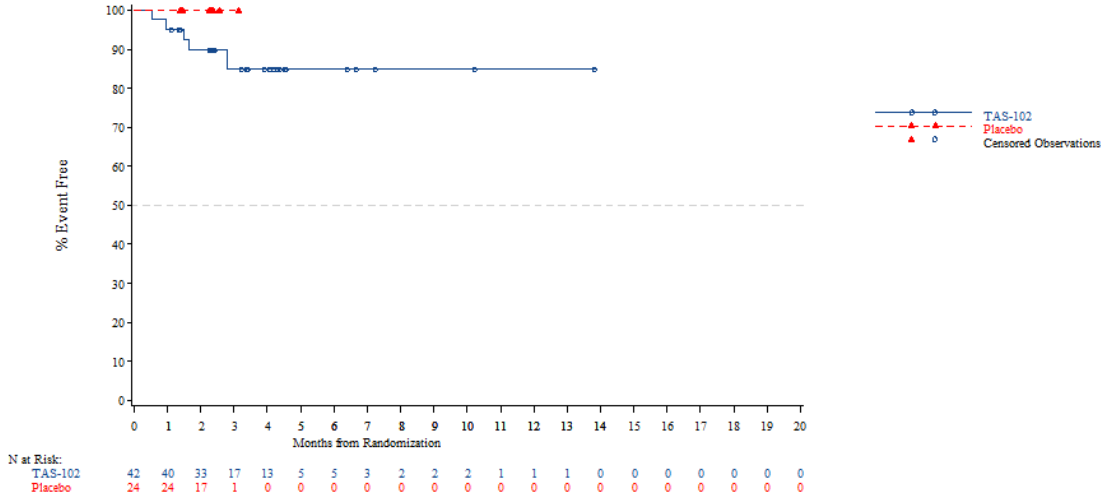


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

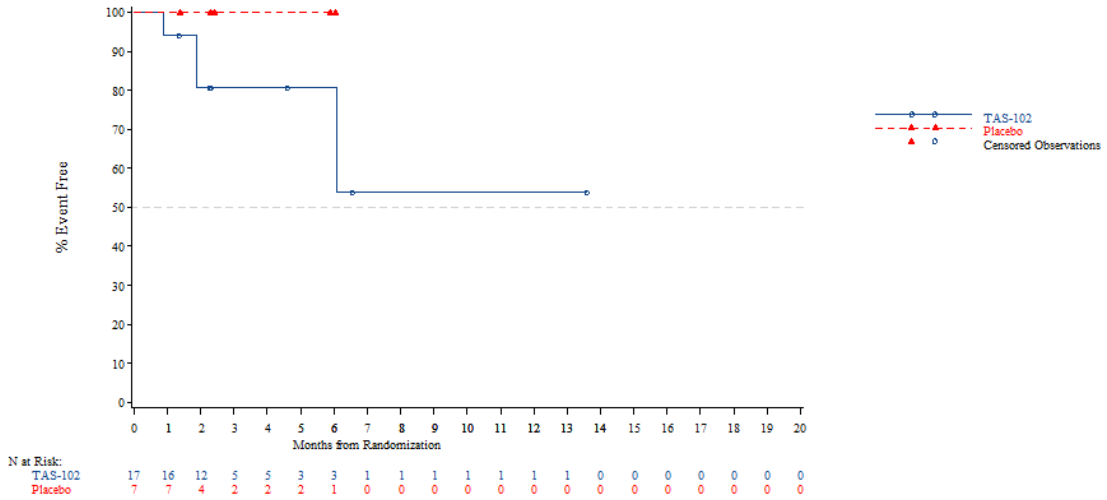
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

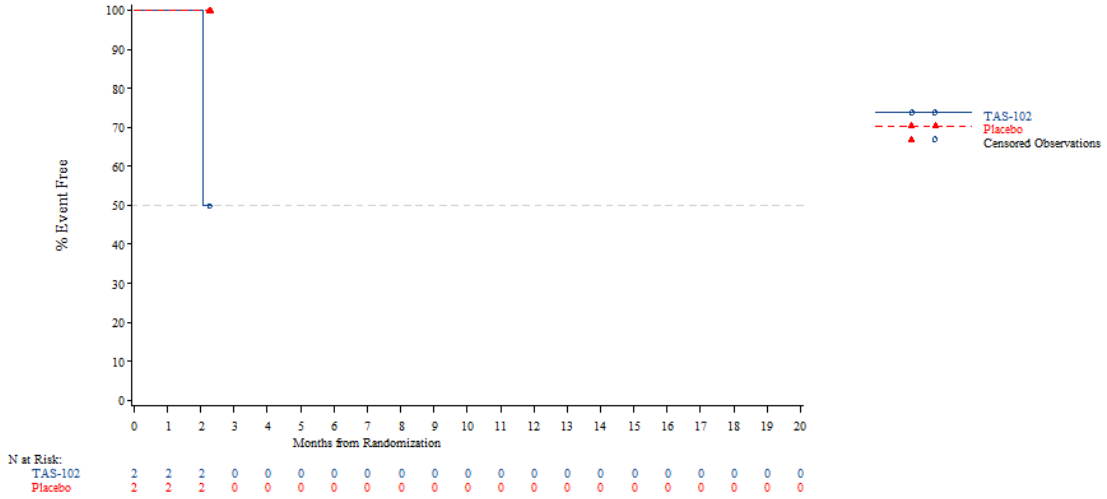


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

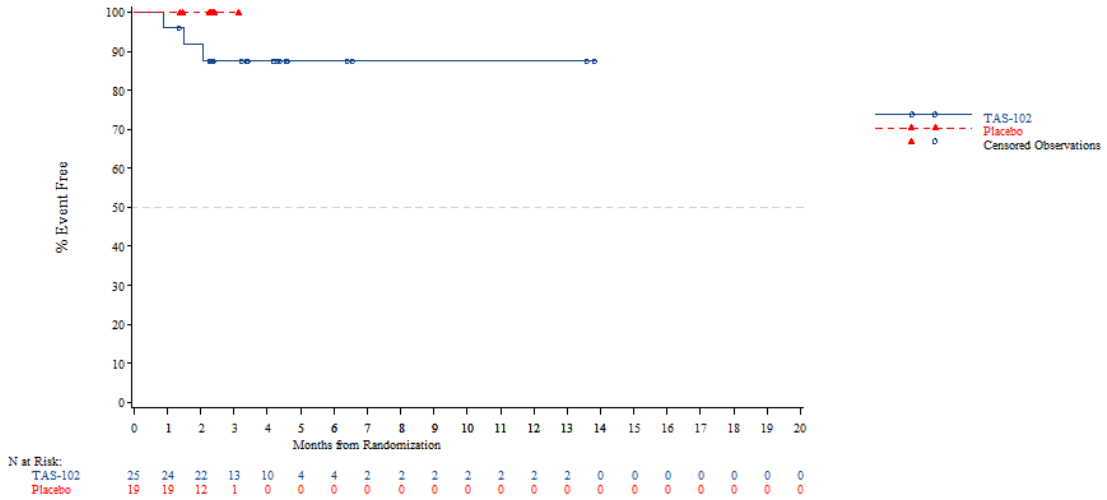
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

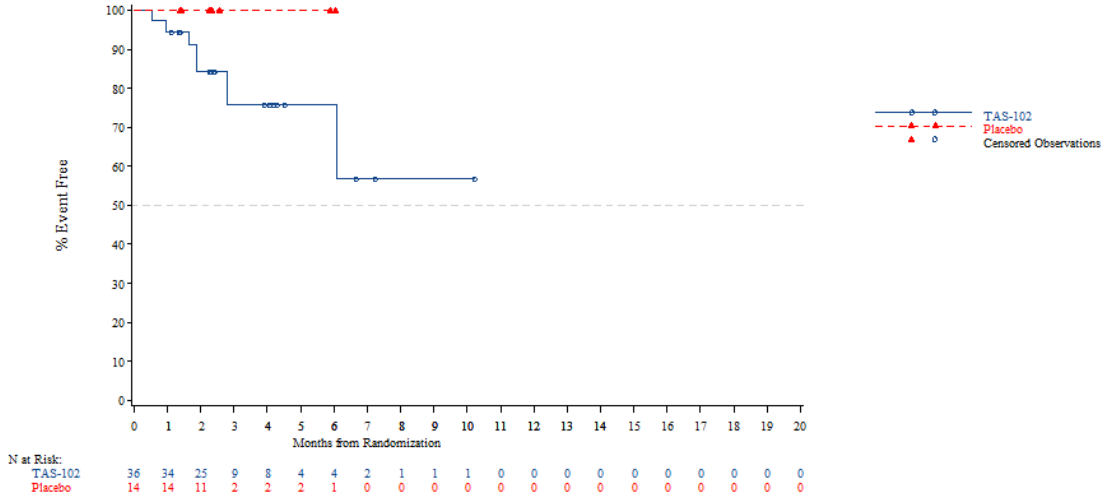


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

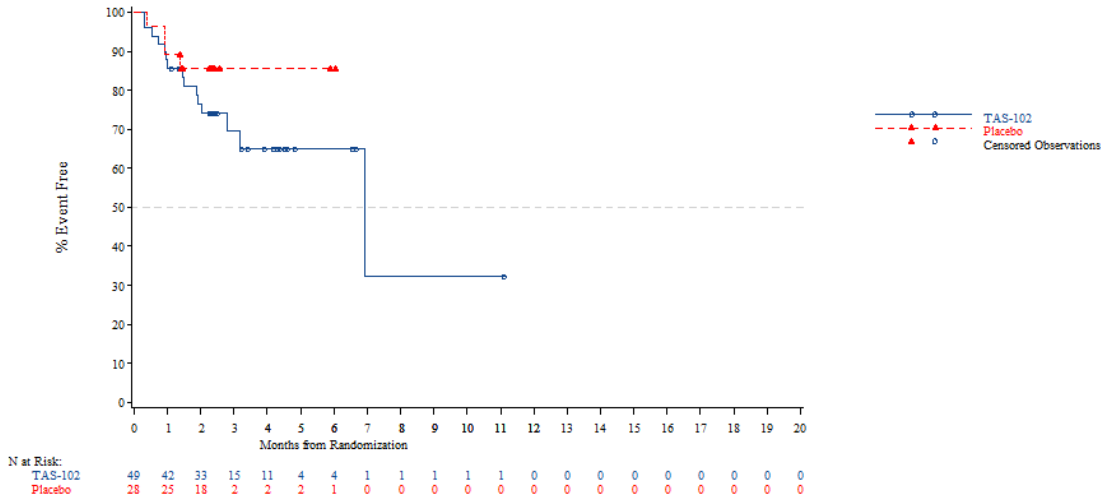
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

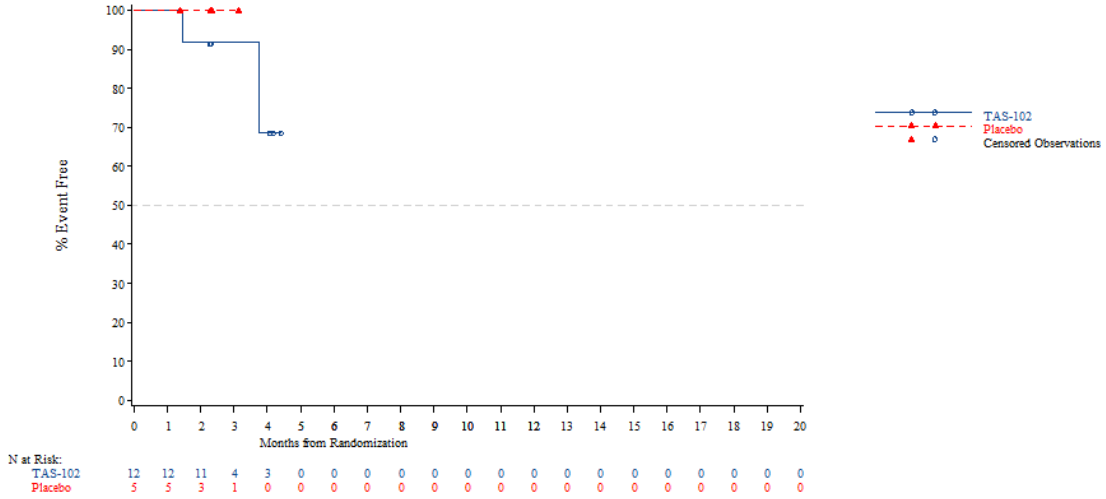


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

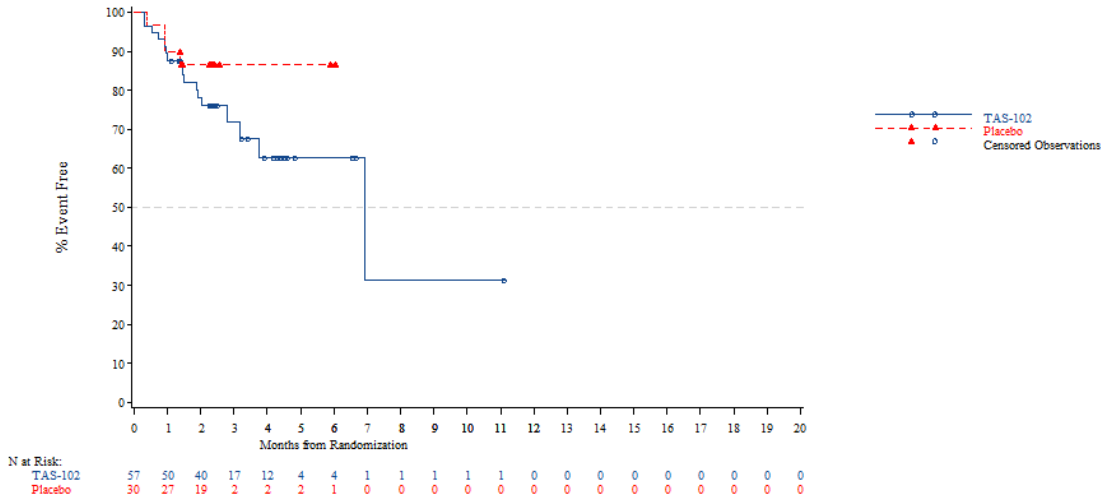
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

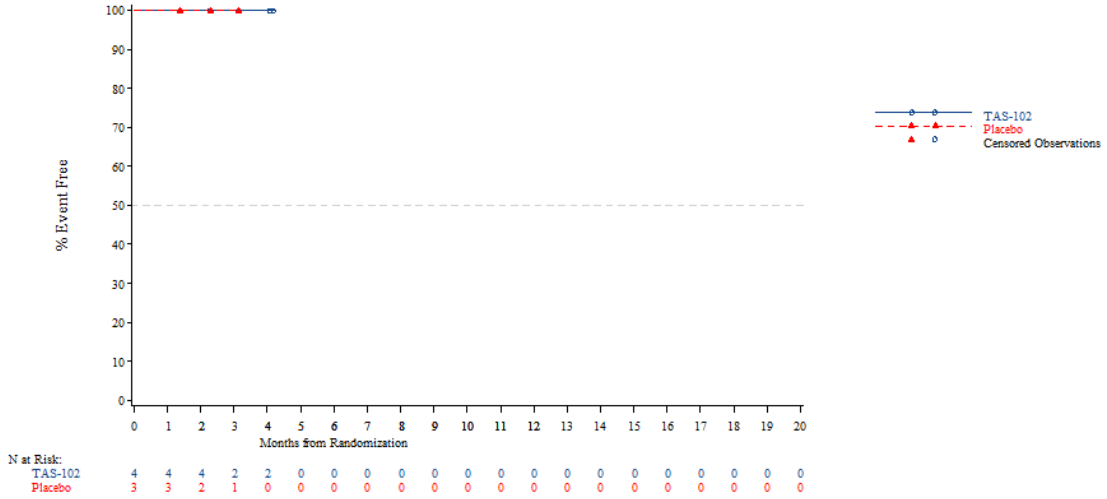


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

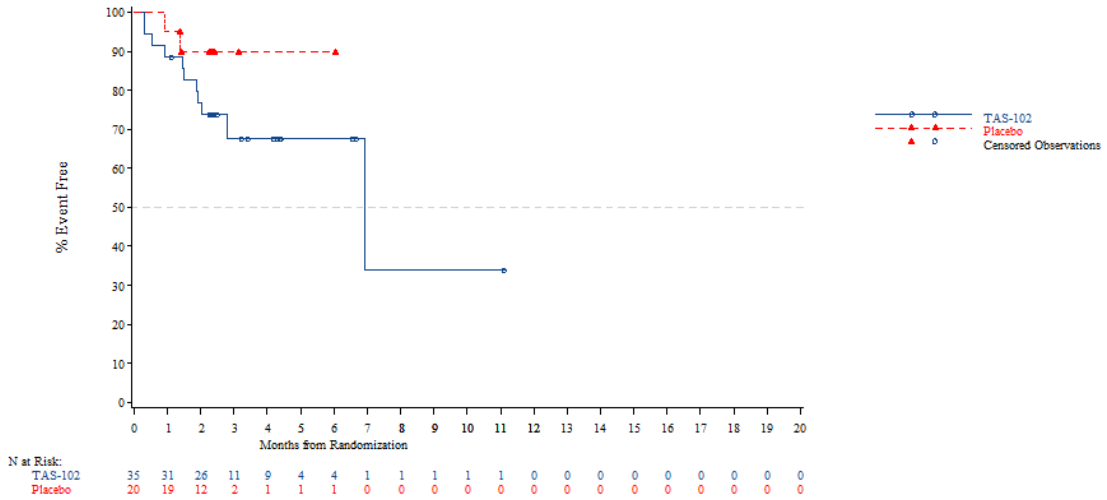
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

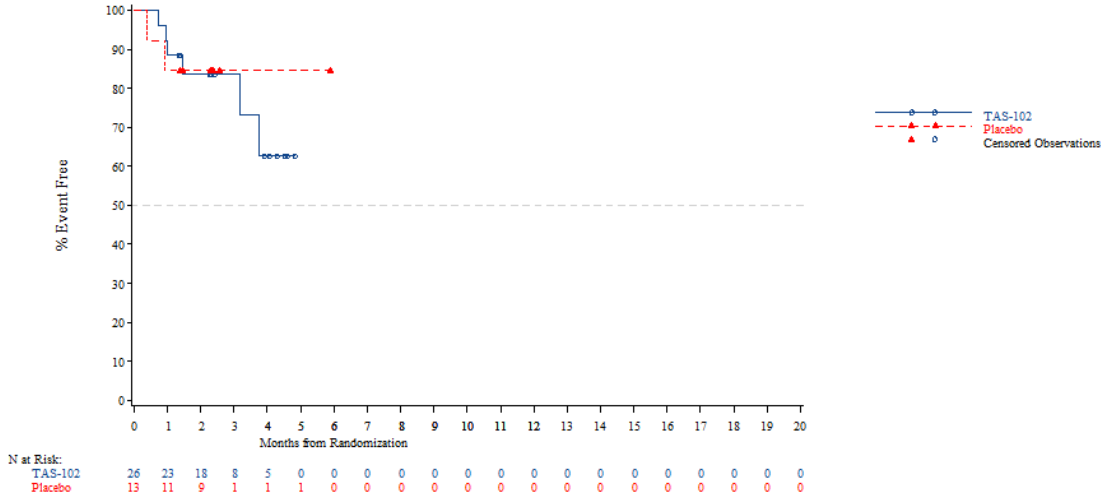


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

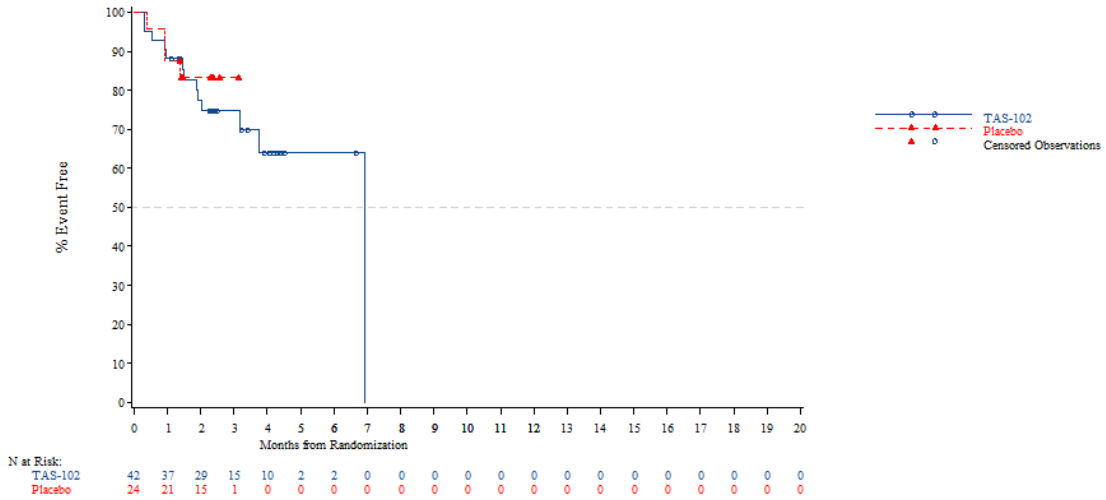
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

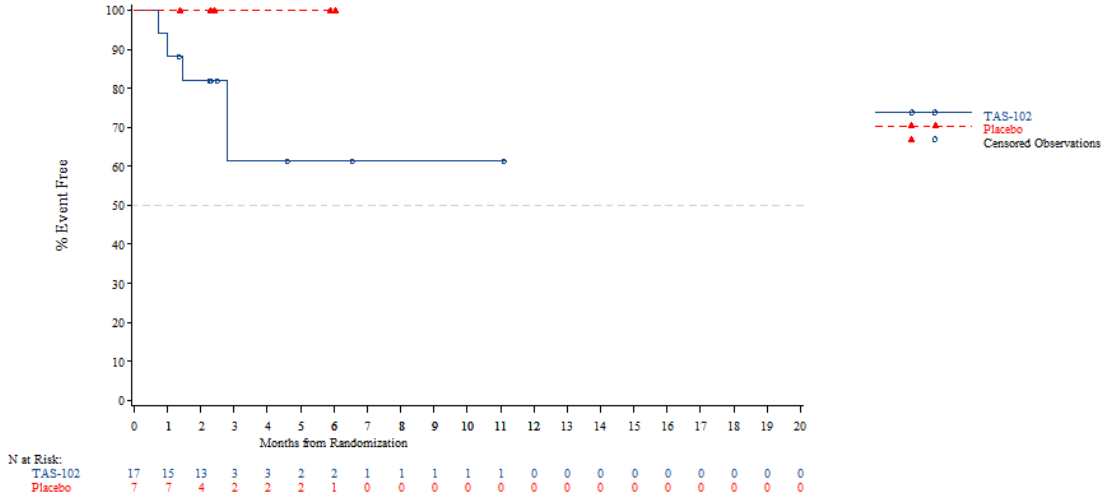


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

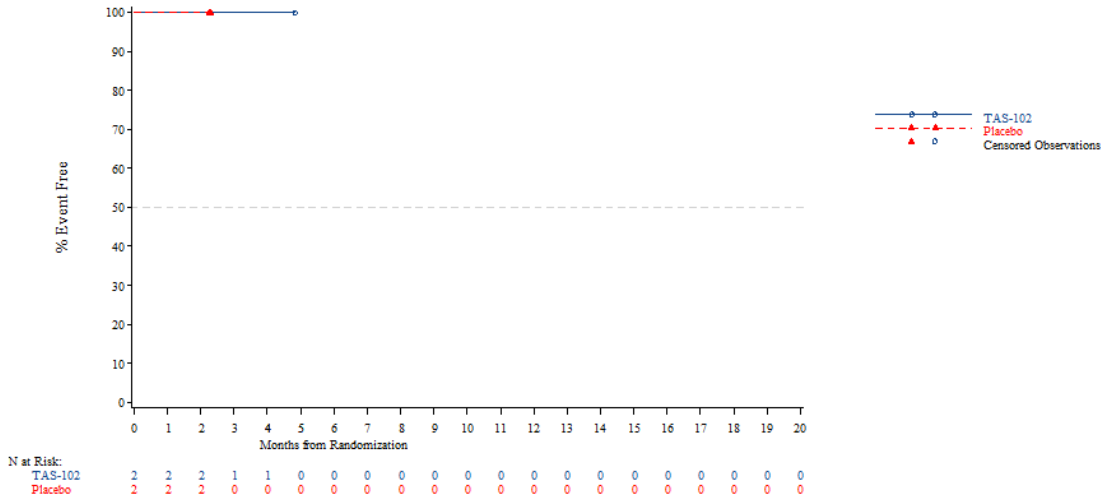
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

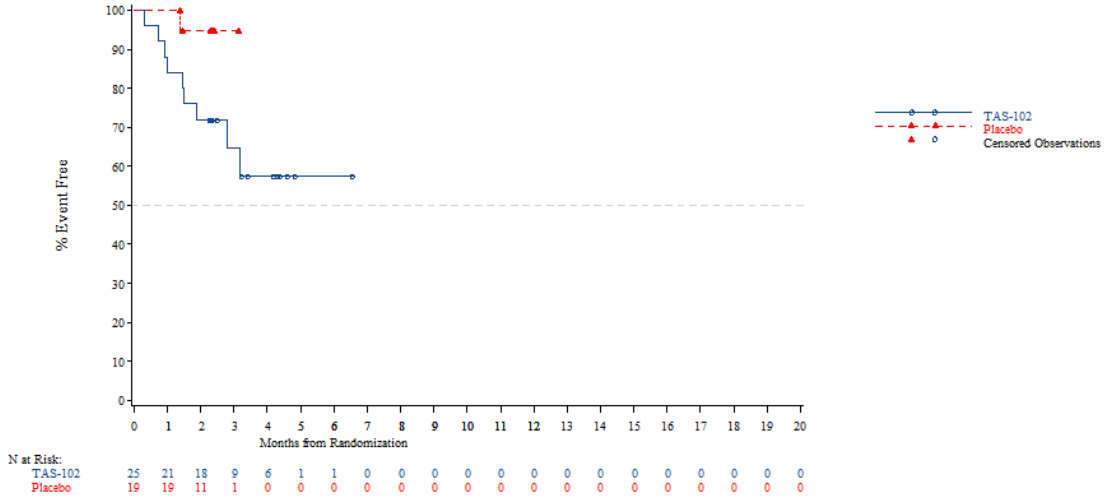


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

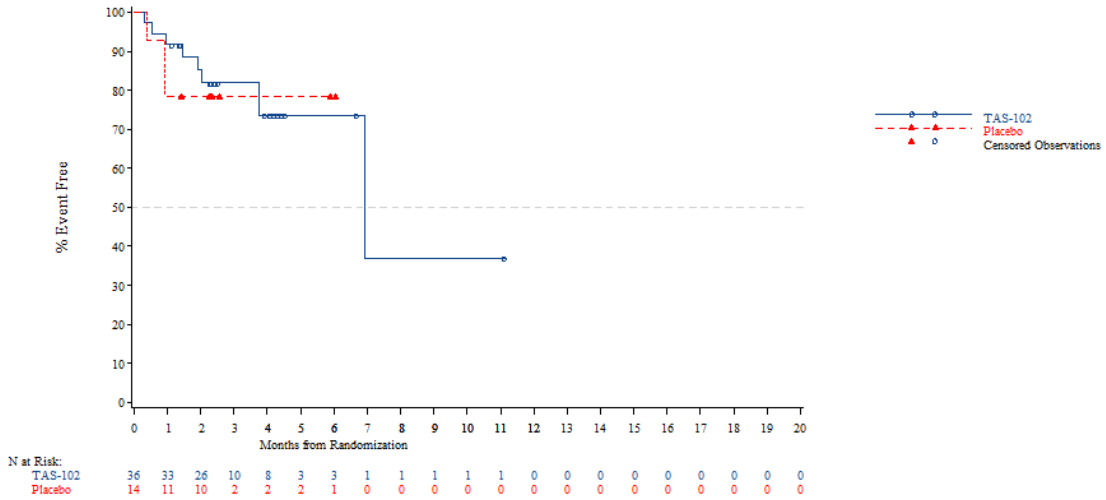
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*



Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) - Investigations
KRAS Stratus: Mutant Type



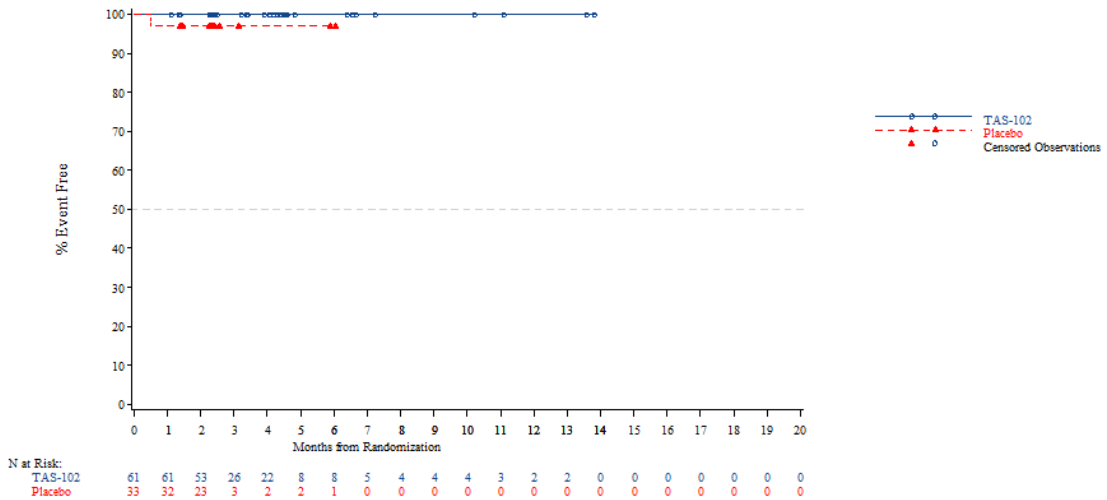

*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)

| No observation |
|---|

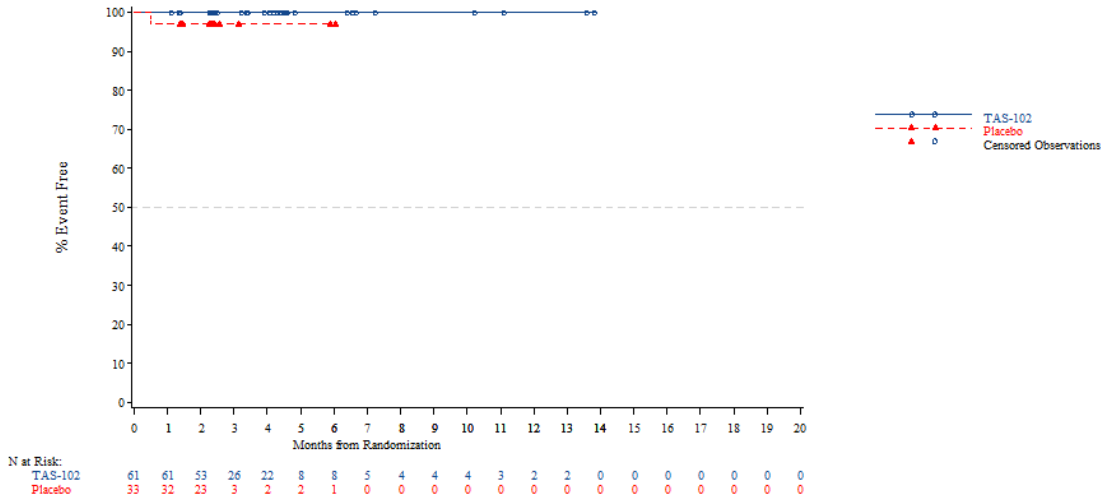


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Blood and lymphatic system disorders
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

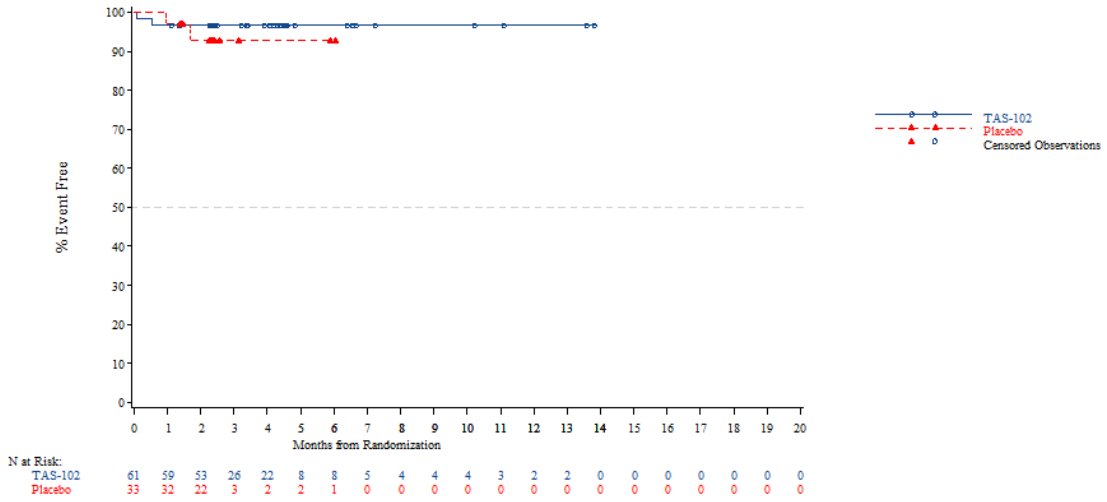
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

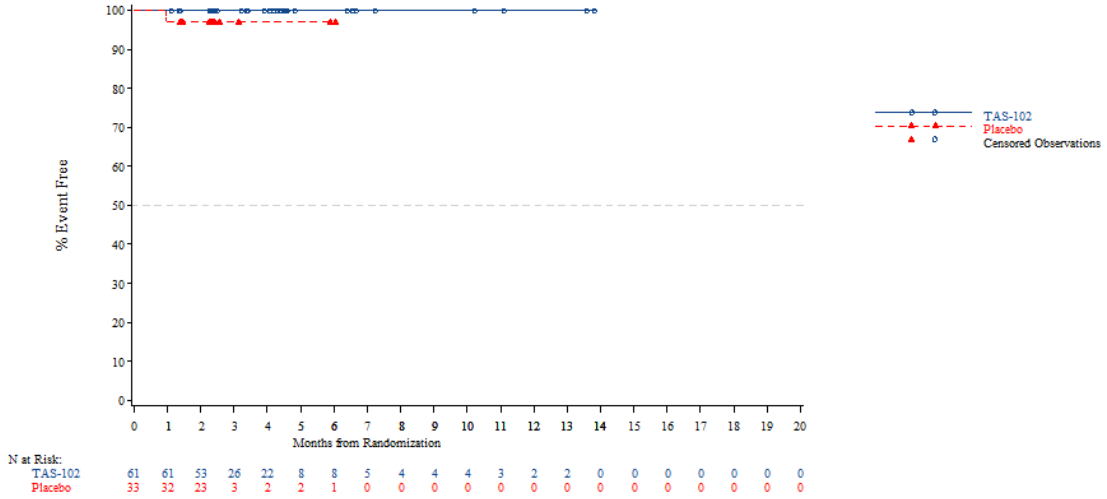


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

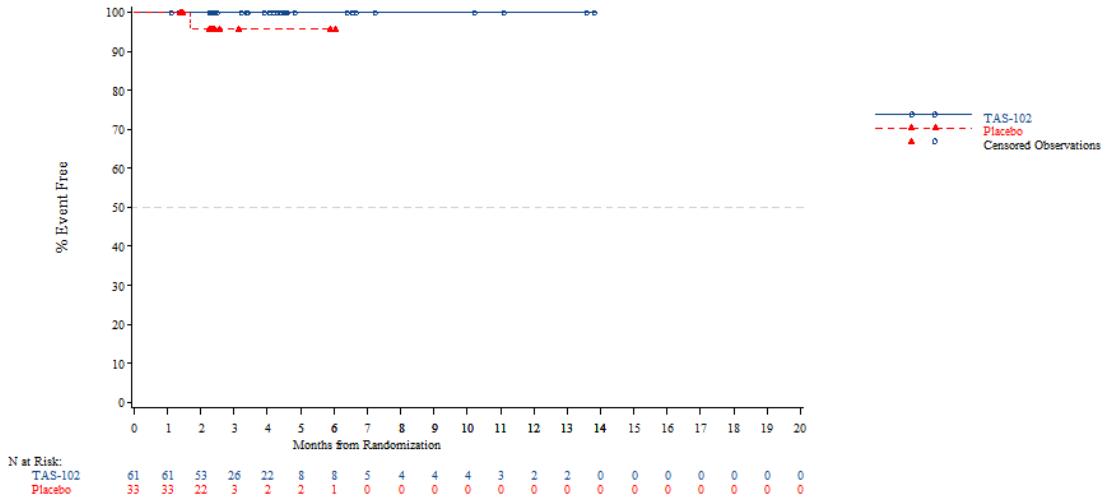
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Ascites
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

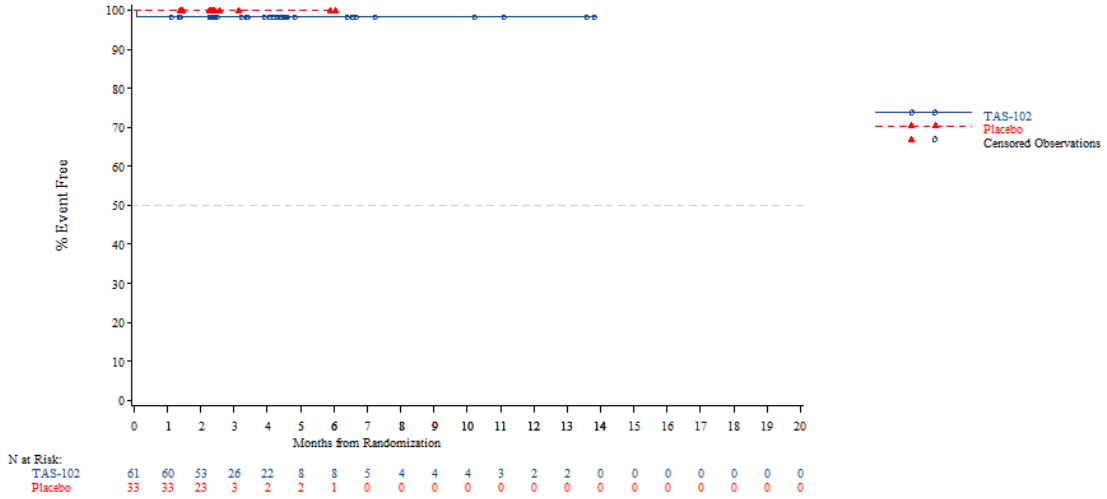


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Intestinal obstruction
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

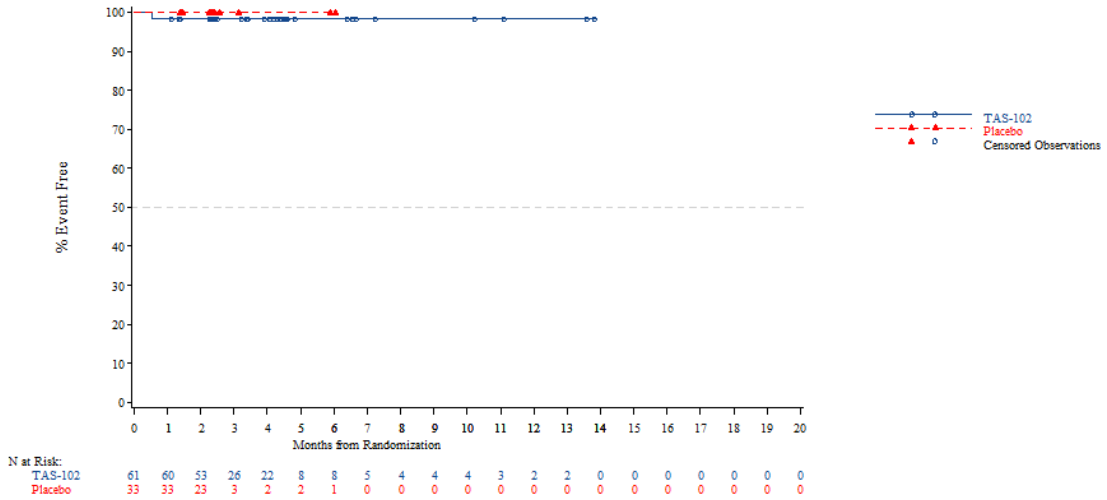
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Intestinal stenosis
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

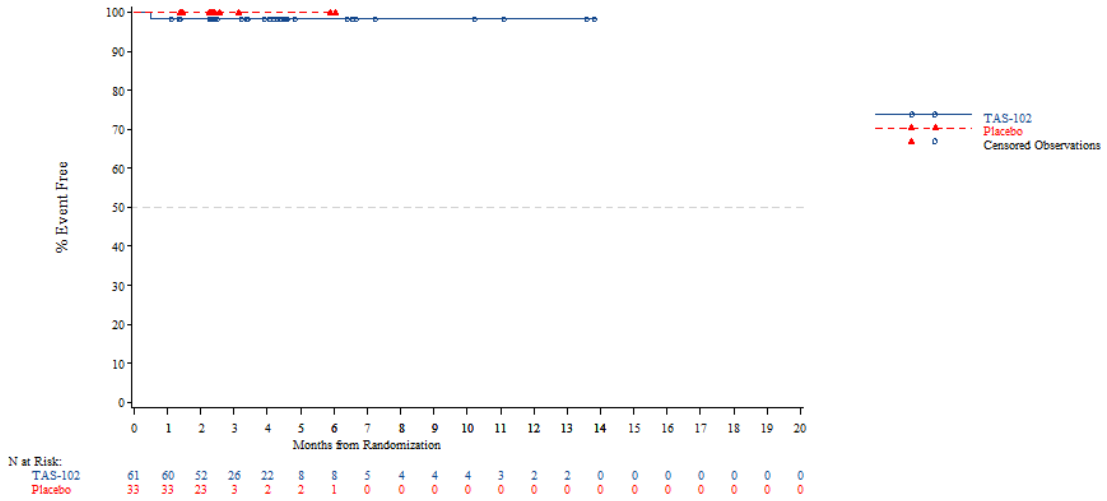


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Small intestinal obstruction
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

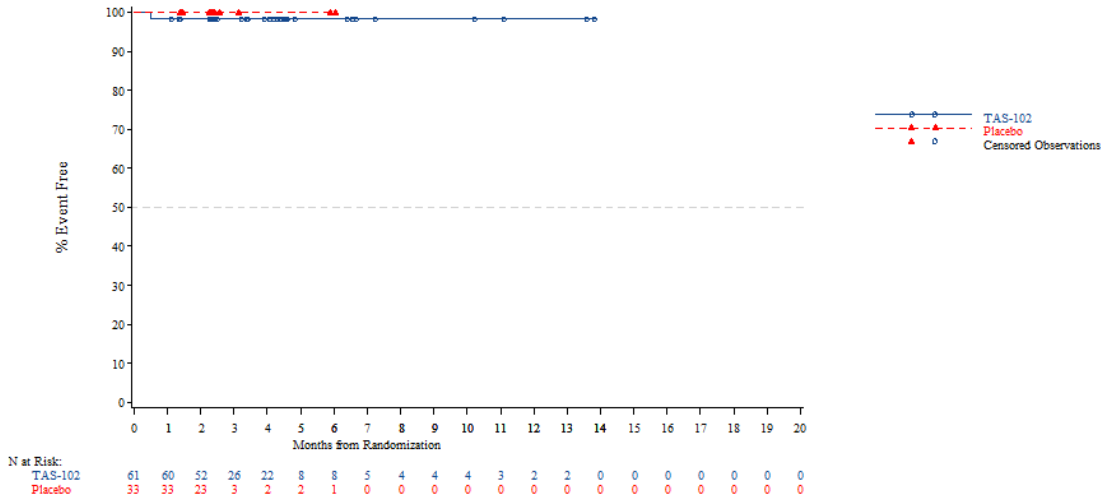
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - General disorders and administration site conditions
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

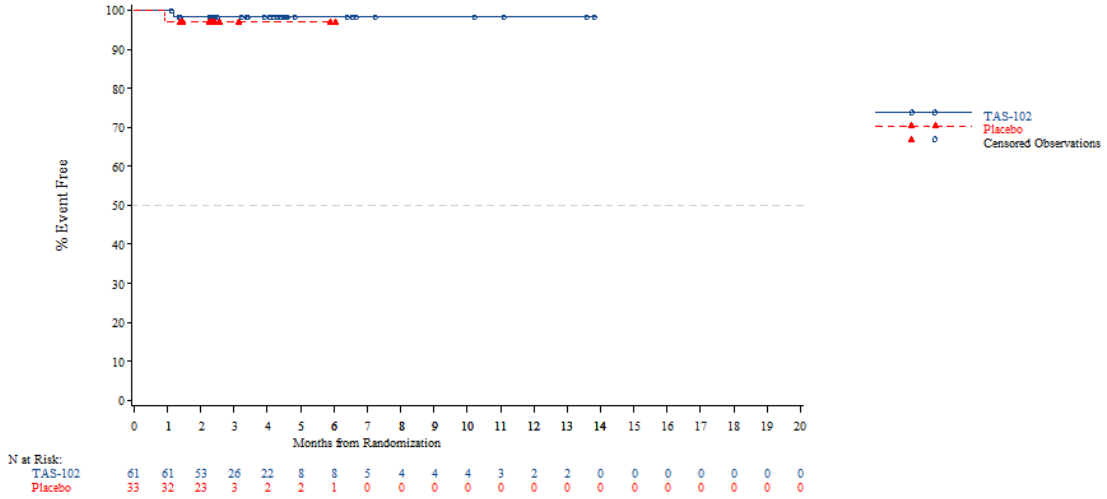


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

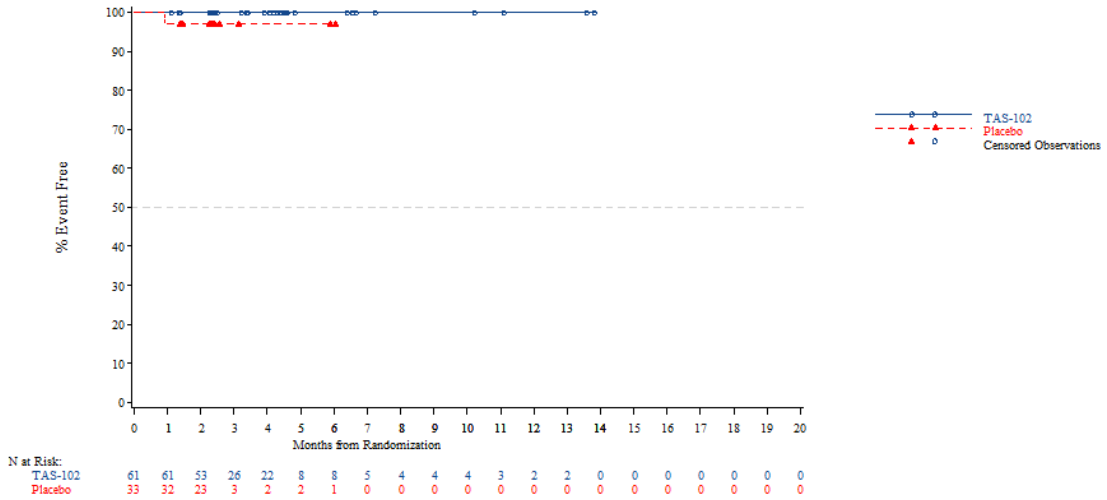
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Hepatobiliary disorders
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

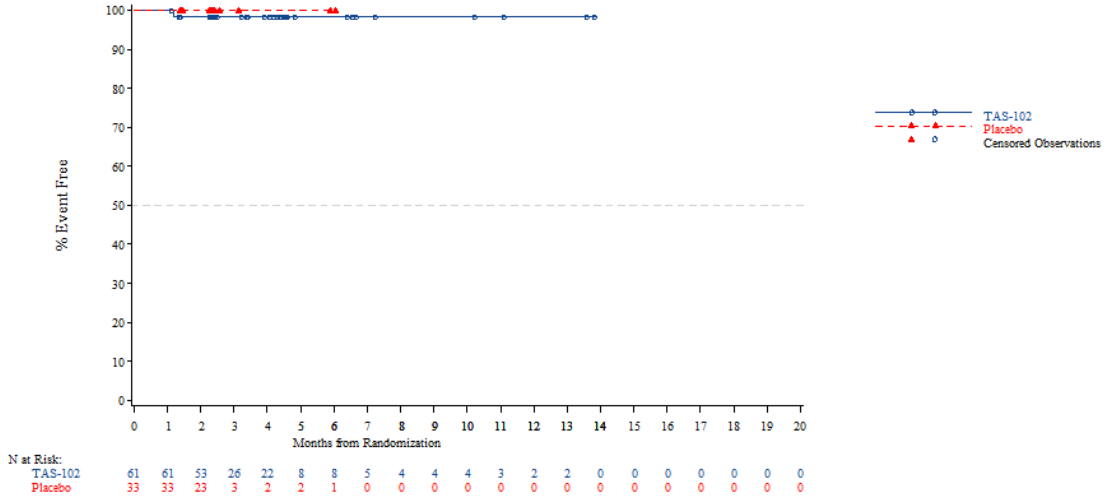


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Hepatobiliary disorders - Hepatic failure
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

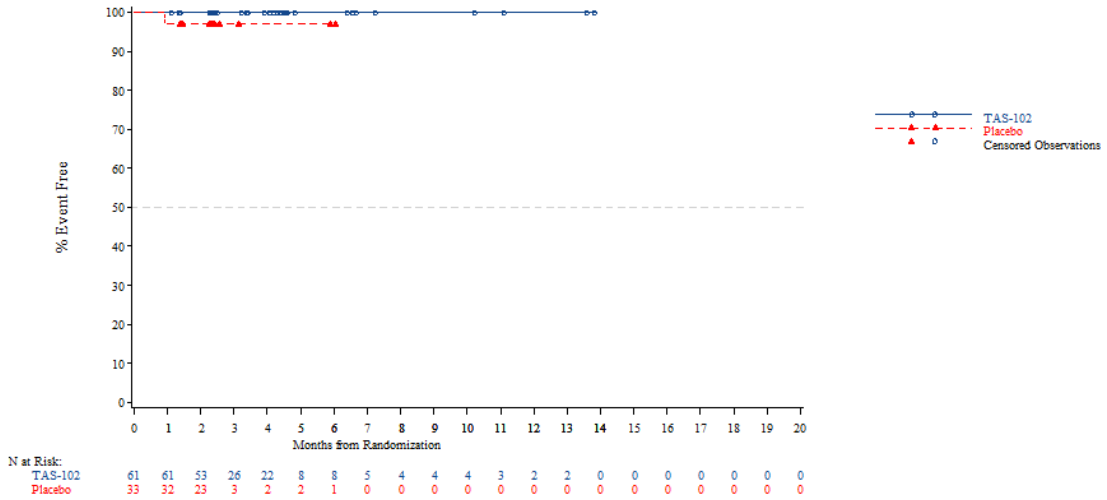
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Hepatobiliary disorders - Liver injury
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

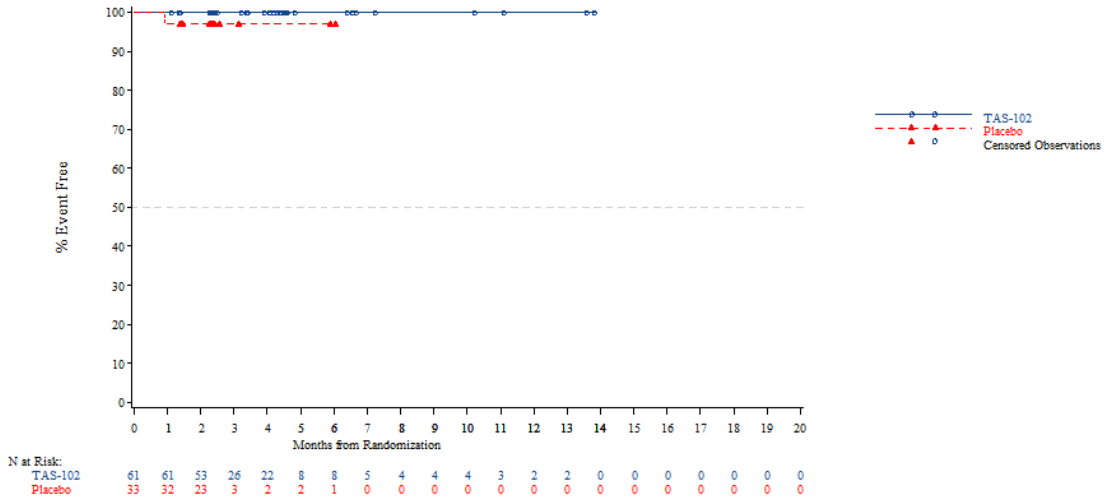


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Infections and infestations
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

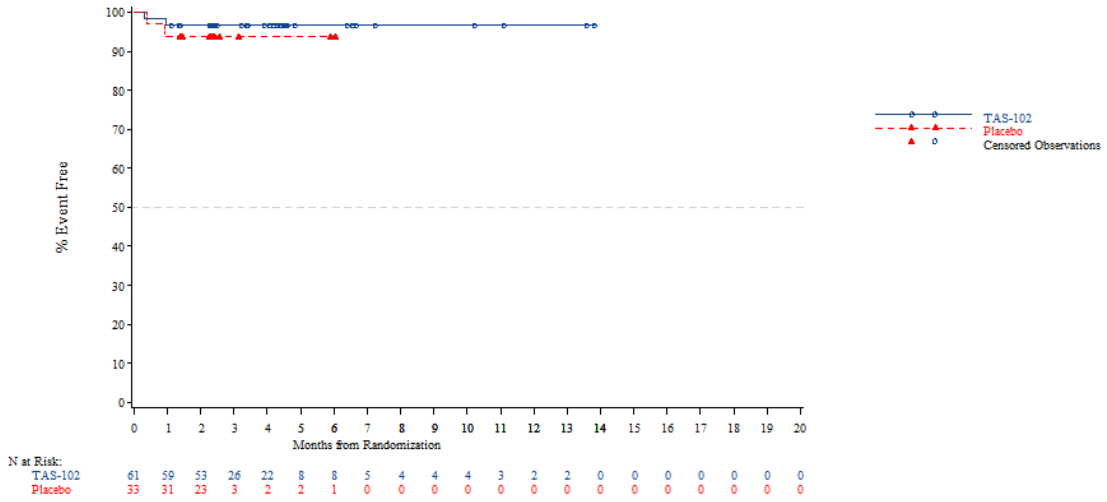
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Infections and infestations - Lung infection
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

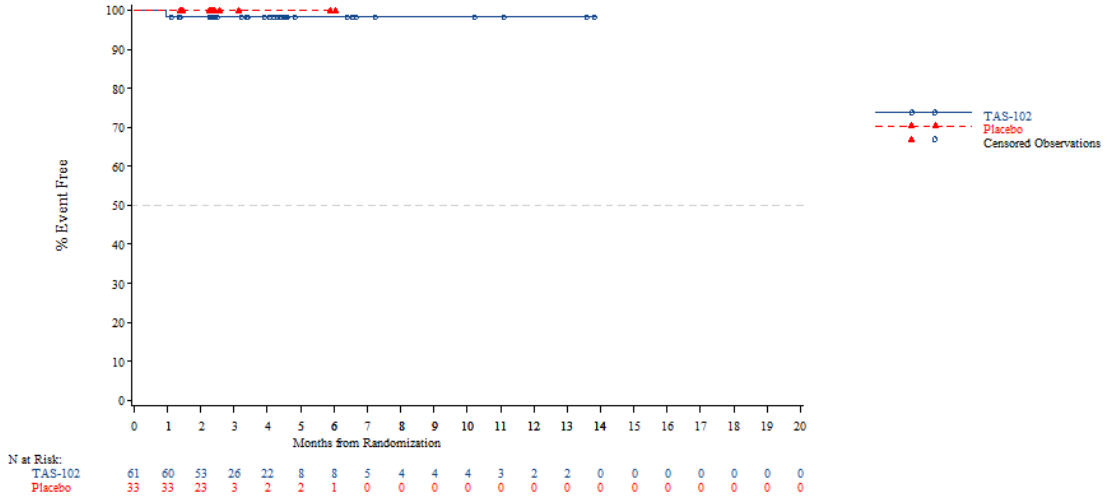


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

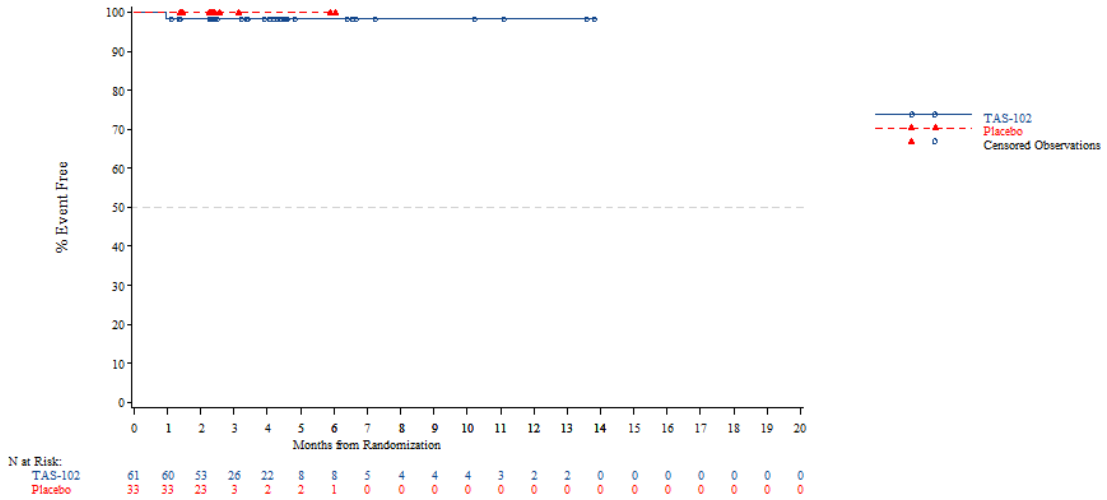
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

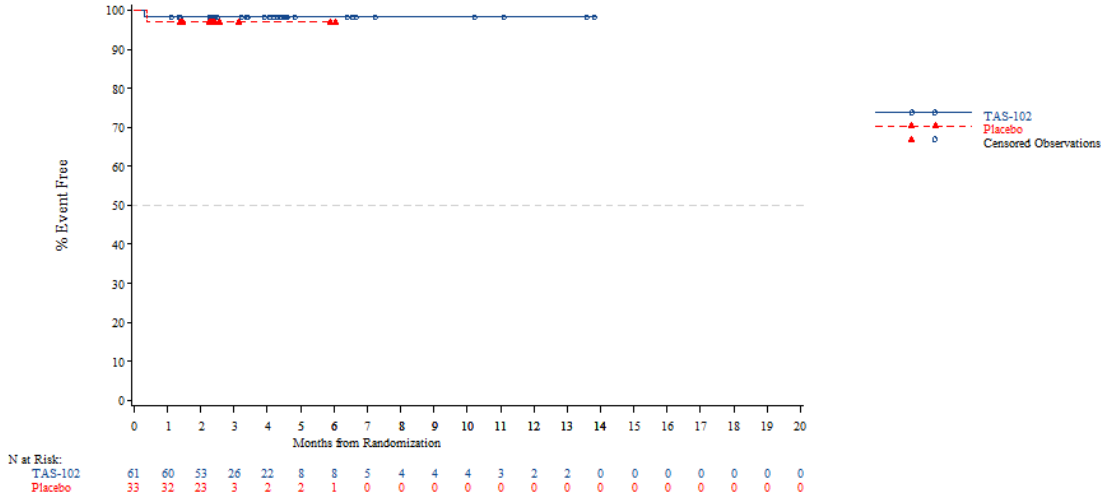


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

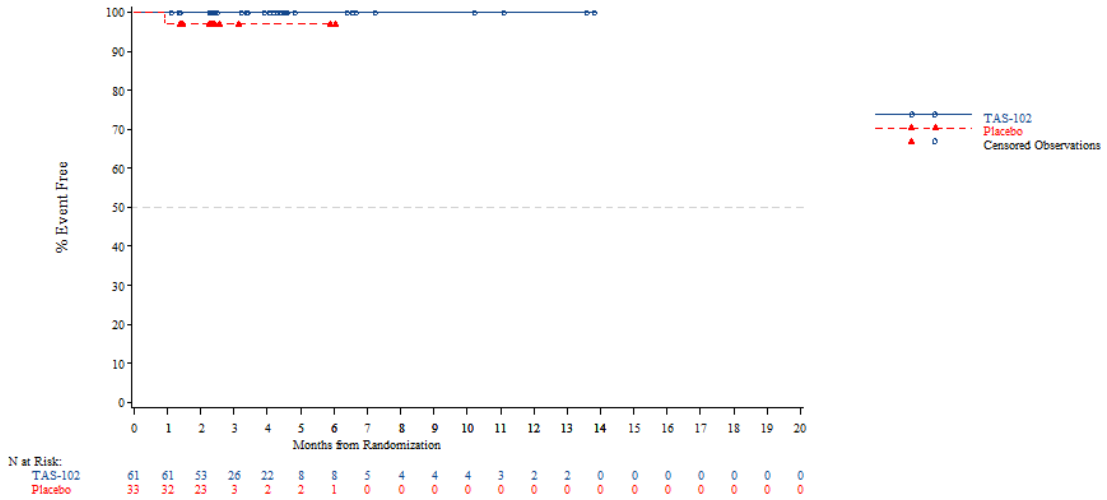
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Blood bilirubin increased
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

*27FEB2020 - Page 1111/1381*
*TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : DECEMBER 22th 2015*

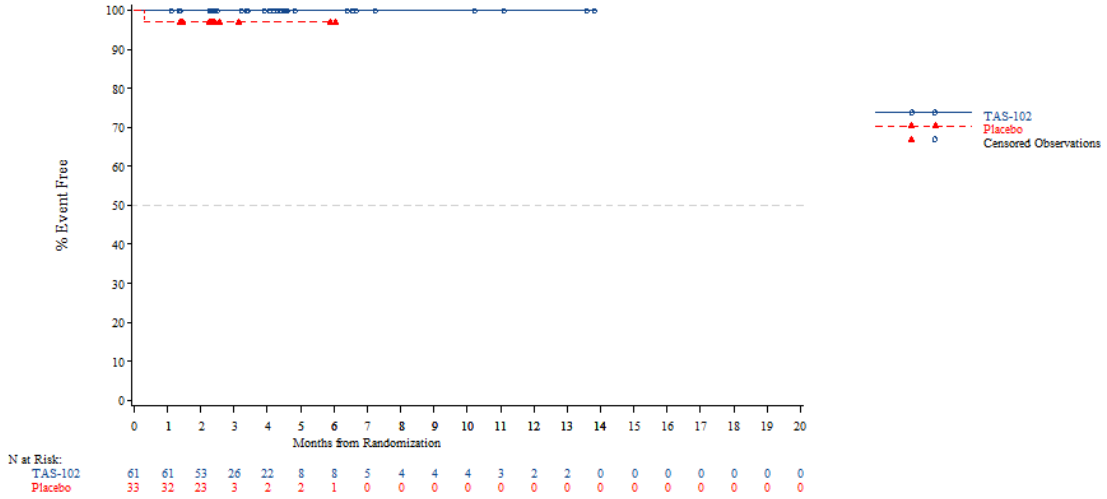
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Urine output decreased
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

*27FEB2020 - Page 1112/1381*
*TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : DECEMBER 22th 2015*

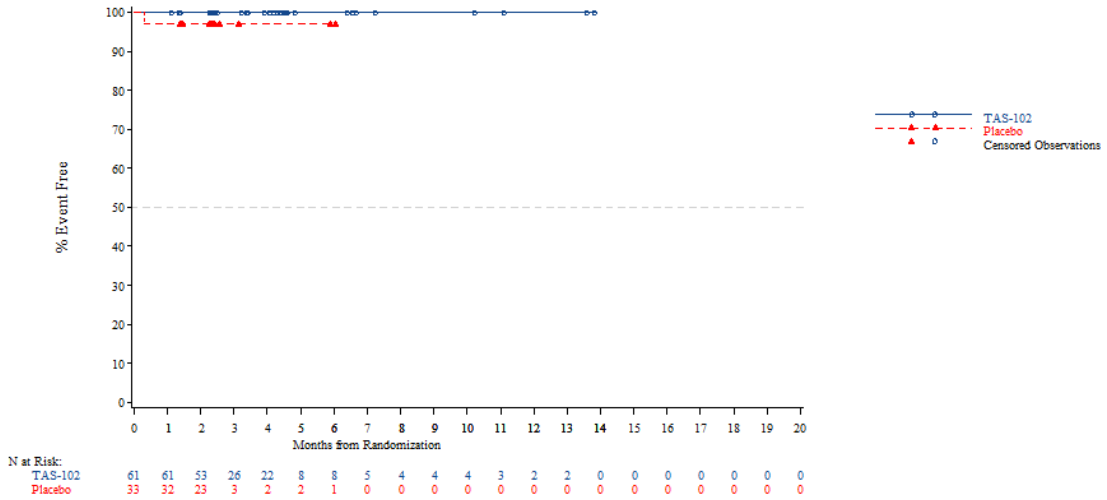
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Neoplasms benign malignant and unspecified incl cysts and polyps
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

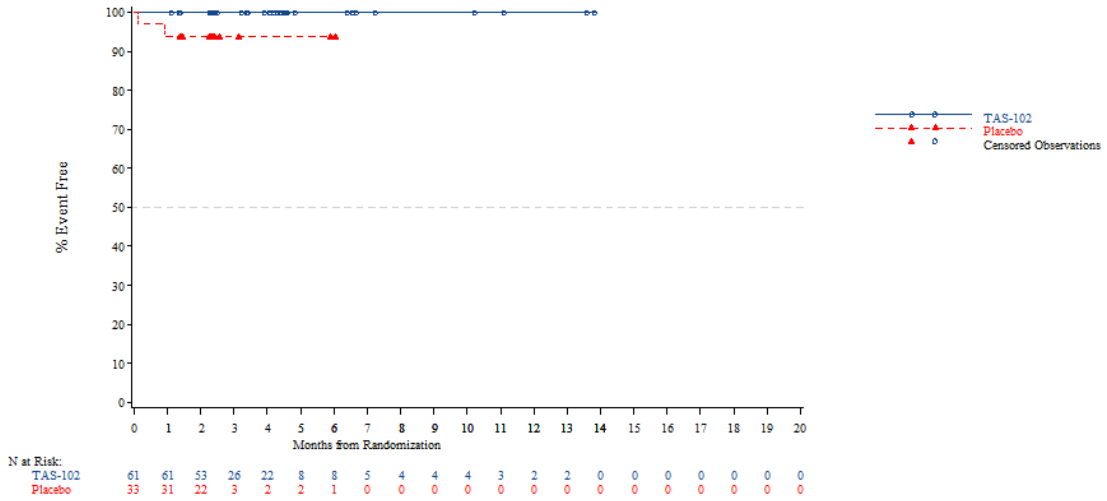


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Neoplasms benign malignant and unspecified incl cysts and polyps - Tumour compression
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

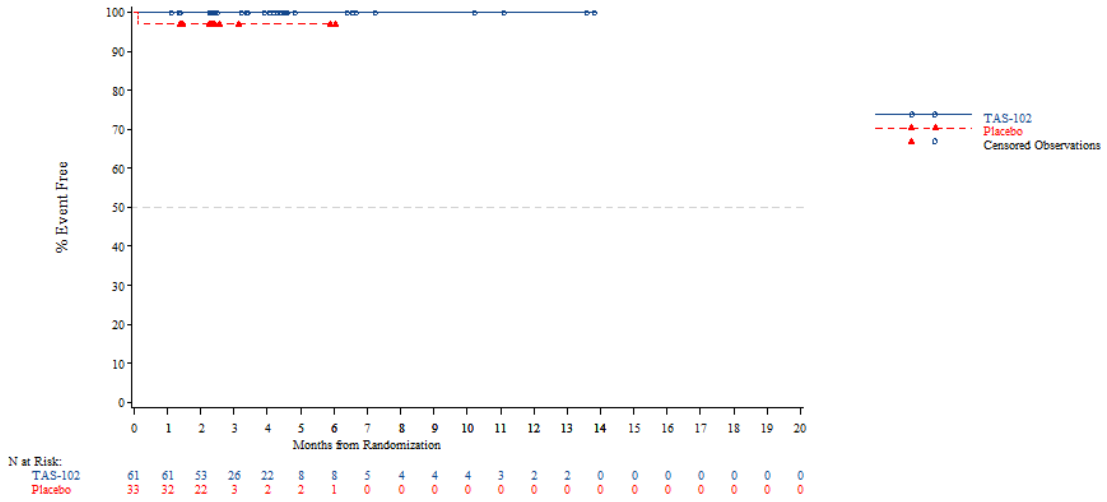
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

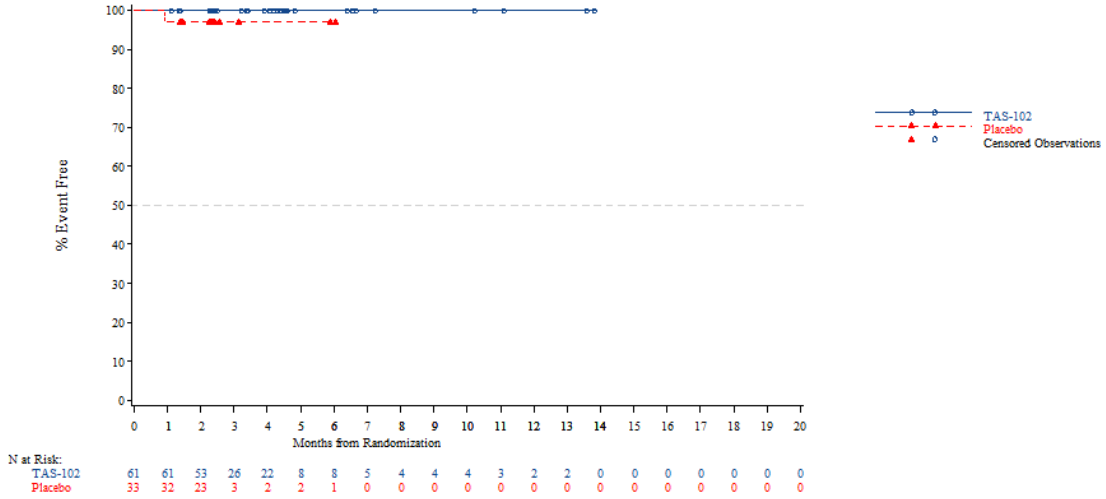


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

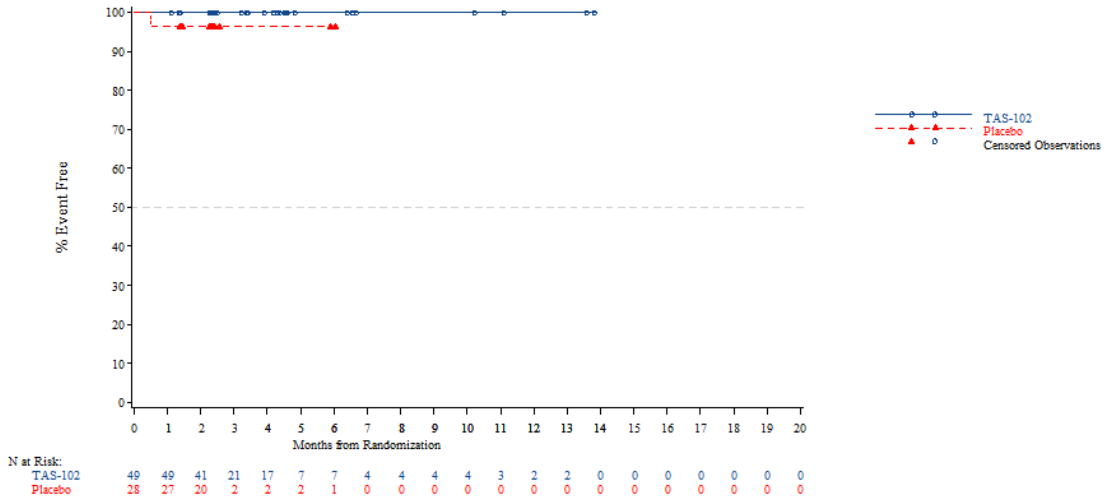
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Respiratory failure
Overall




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

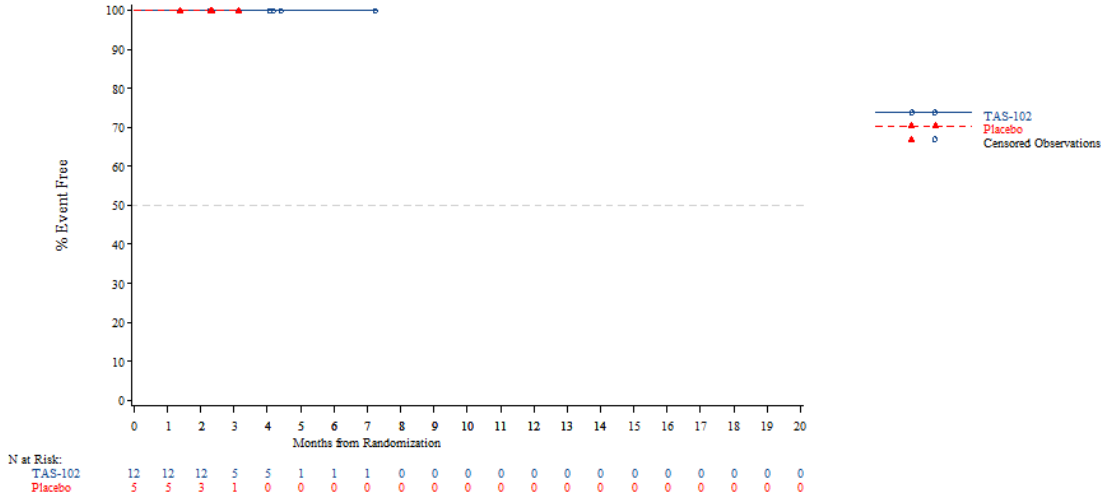


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Blood and lymphatic system disorders
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

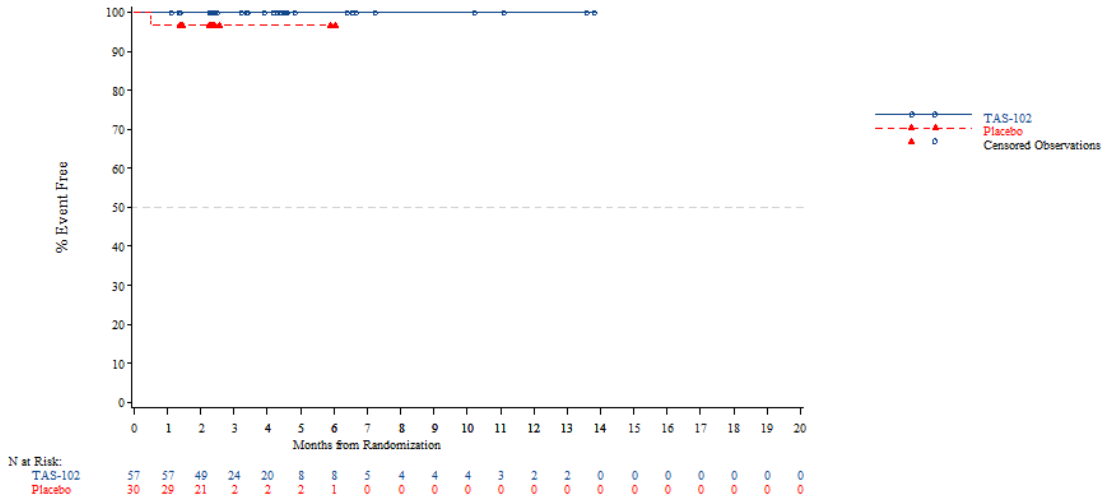
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Blood and lymphatic system disorders
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

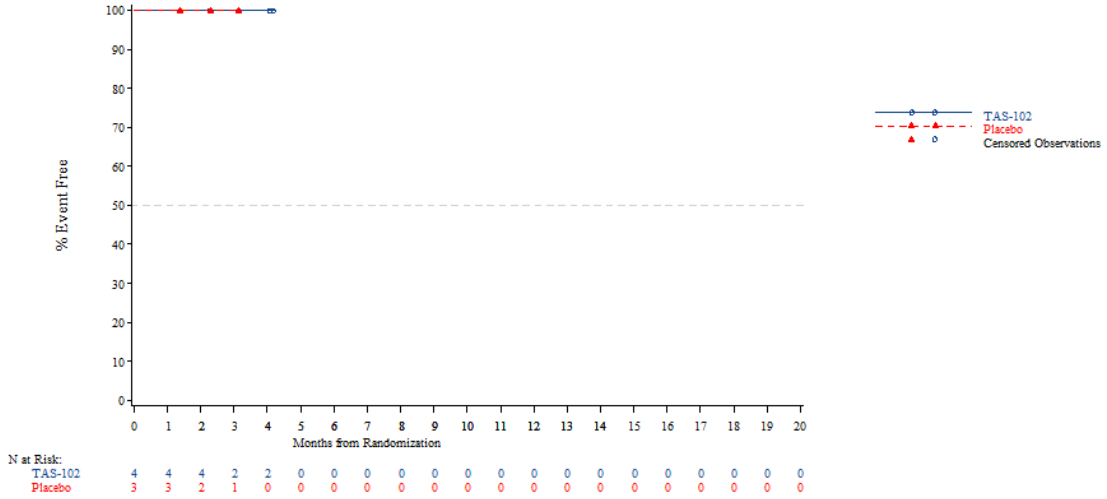


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Blood and lymphatic system disorders
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

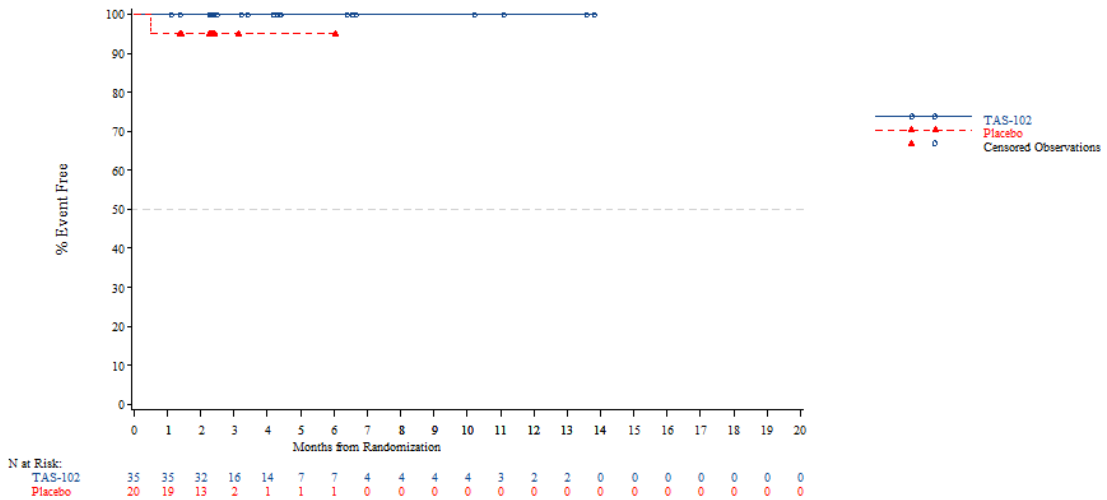
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Blood and lymphatic system disorders
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

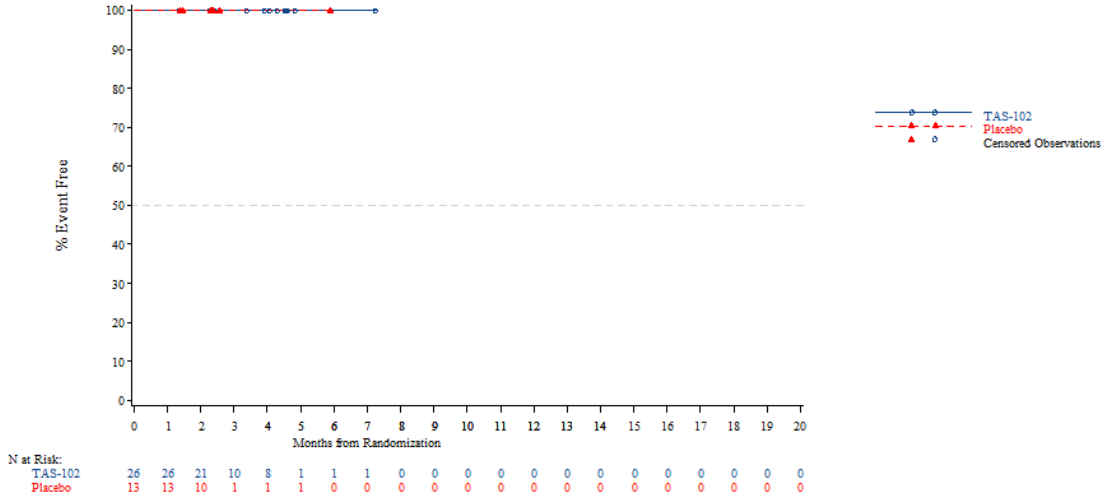


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Blood and lymphatic system disorders
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

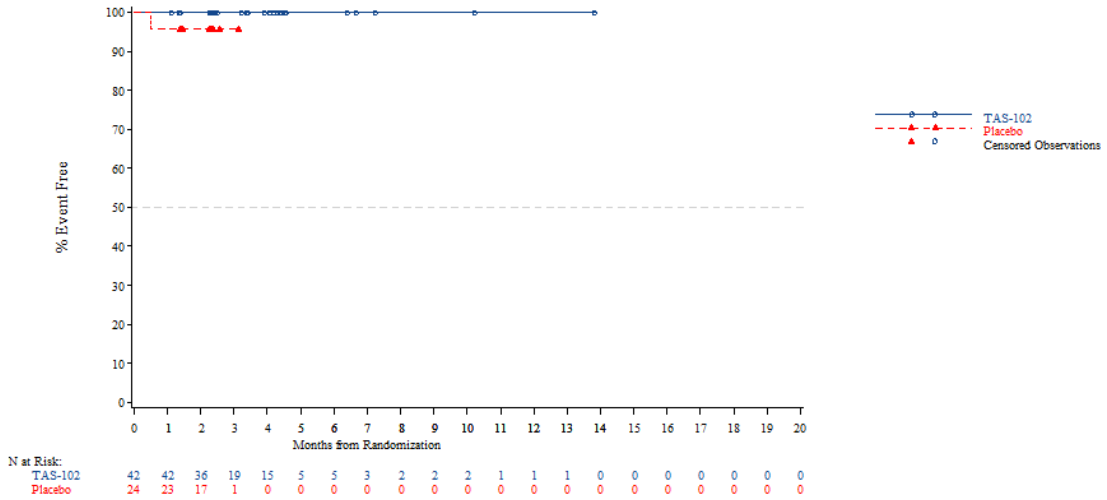
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Blood and lymphatic system disorders
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

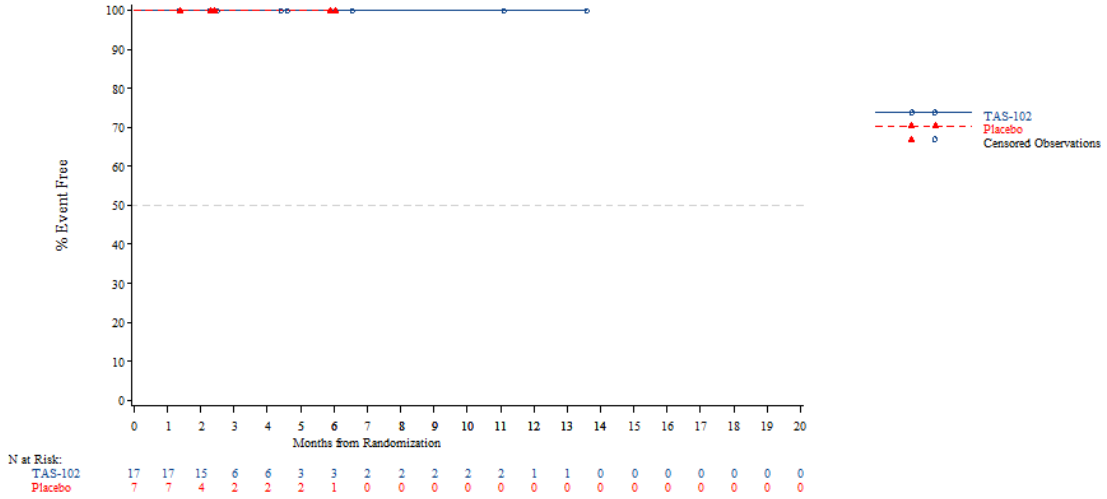


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Blood and lymphatic system disorders
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

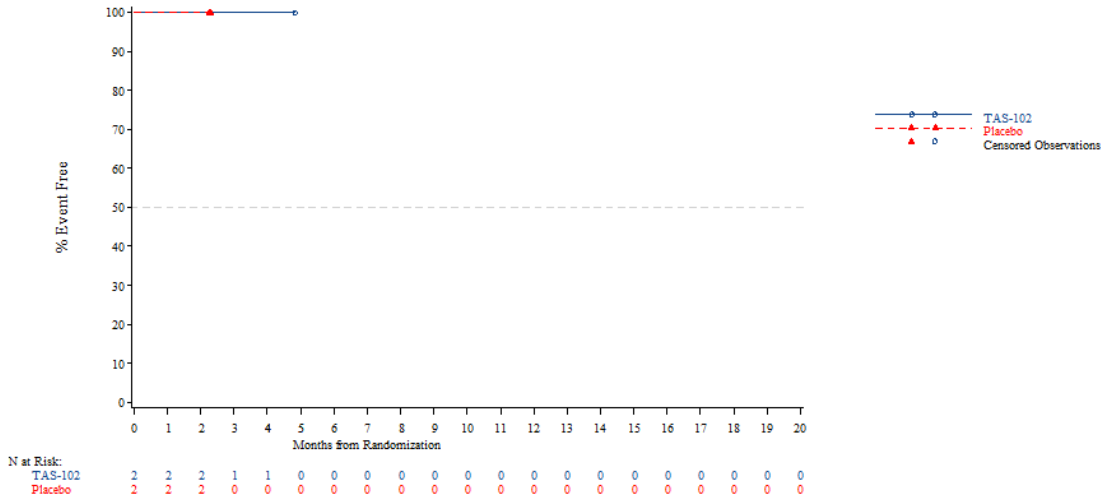
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Blood and lymphatic system disorders
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

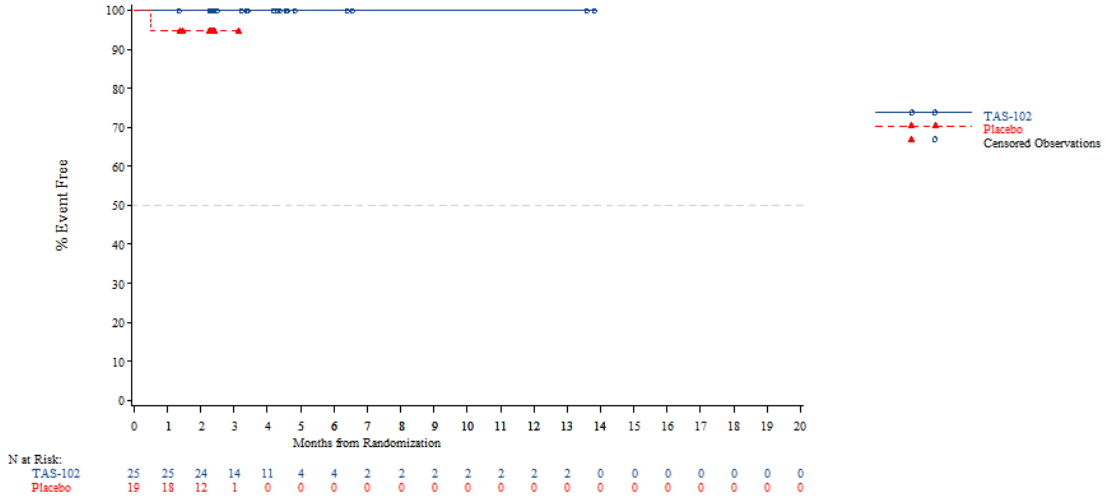


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Blood and lymphatic system disorders
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

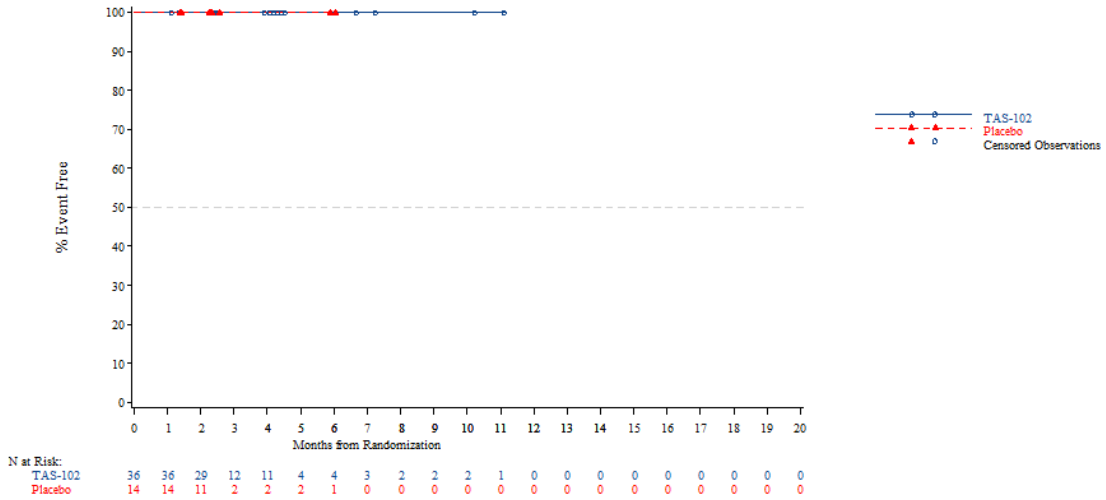
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Blood and lymphatic system disorders
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

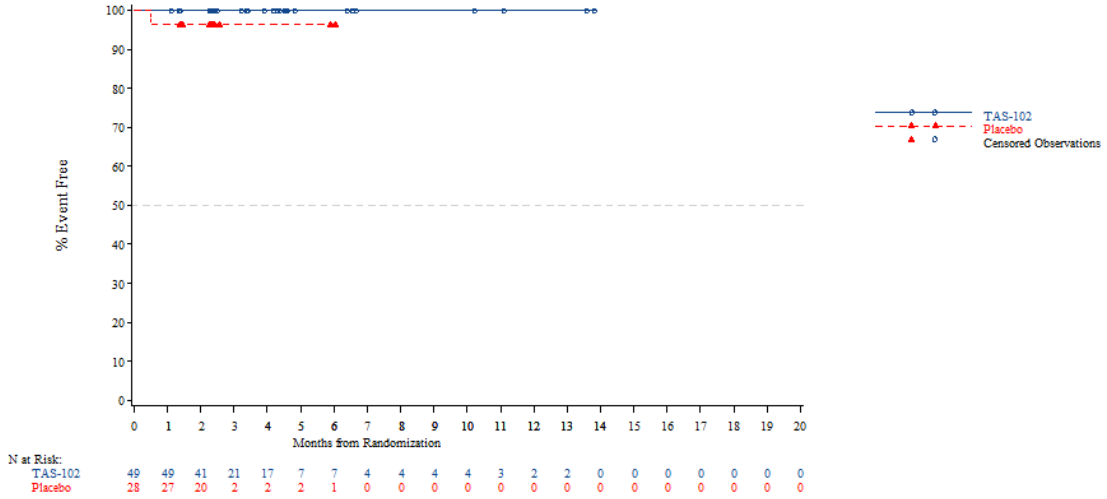


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Blood and lymphatic system disorders
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

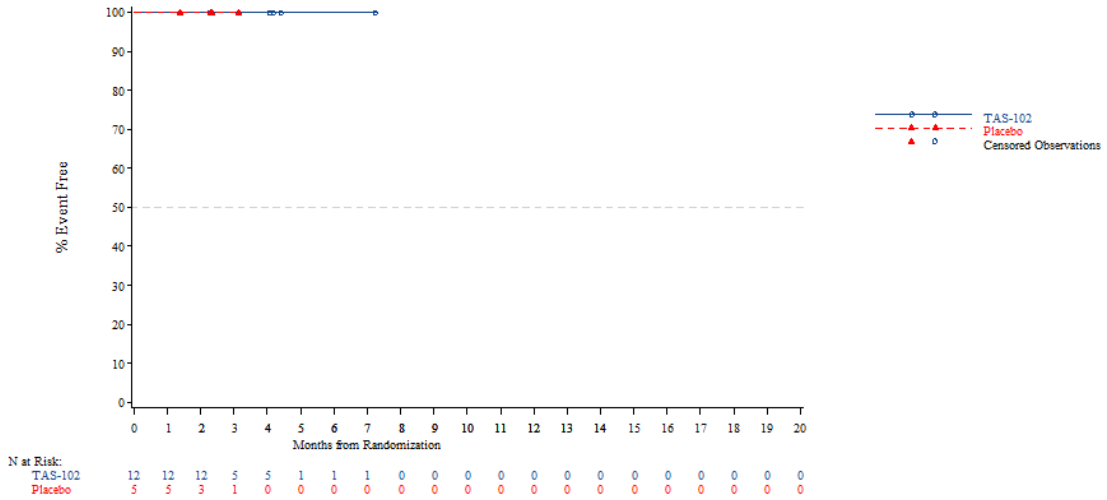
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

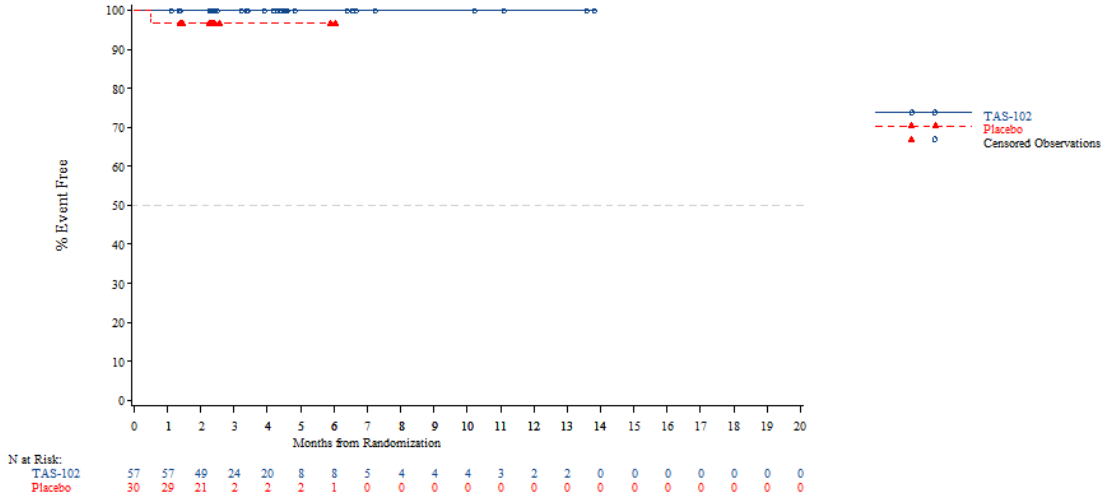


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

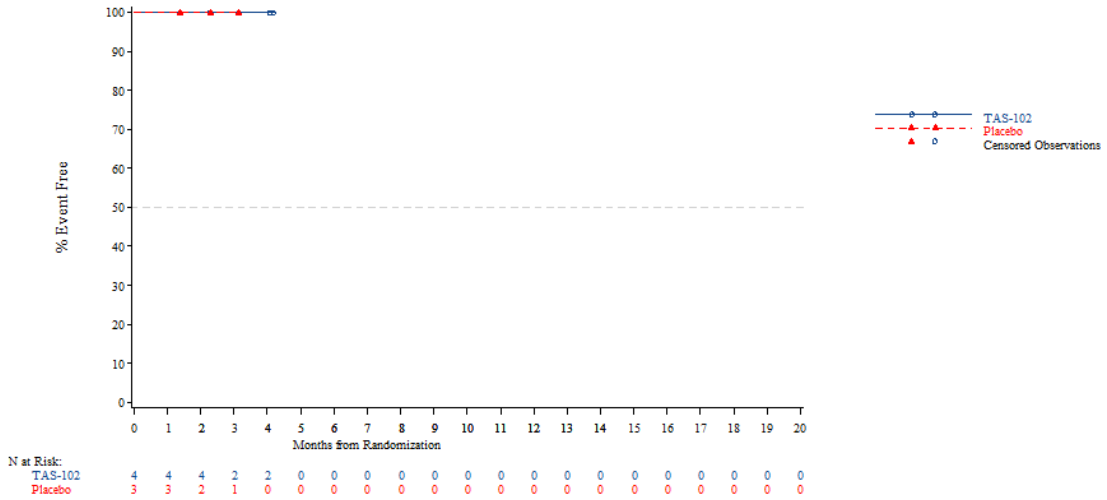
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

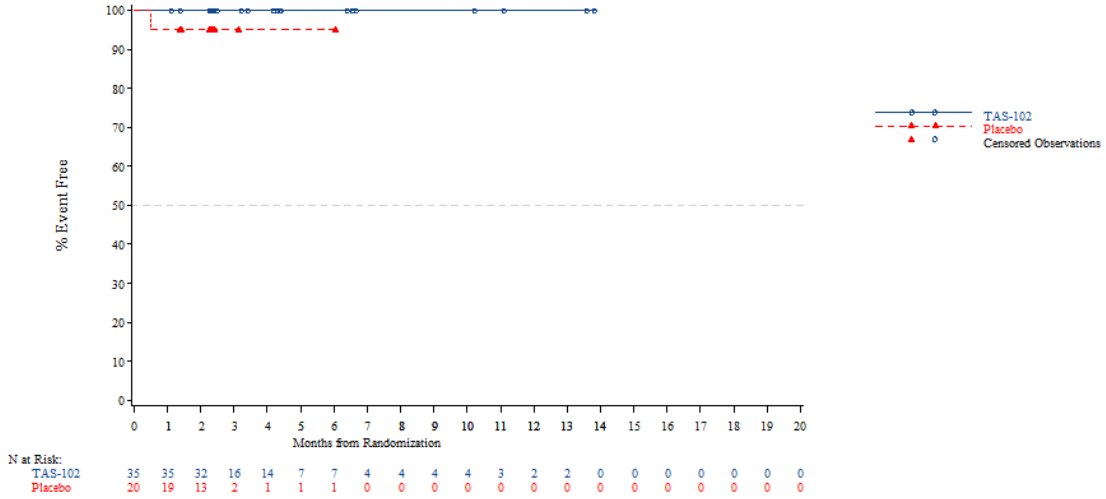


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

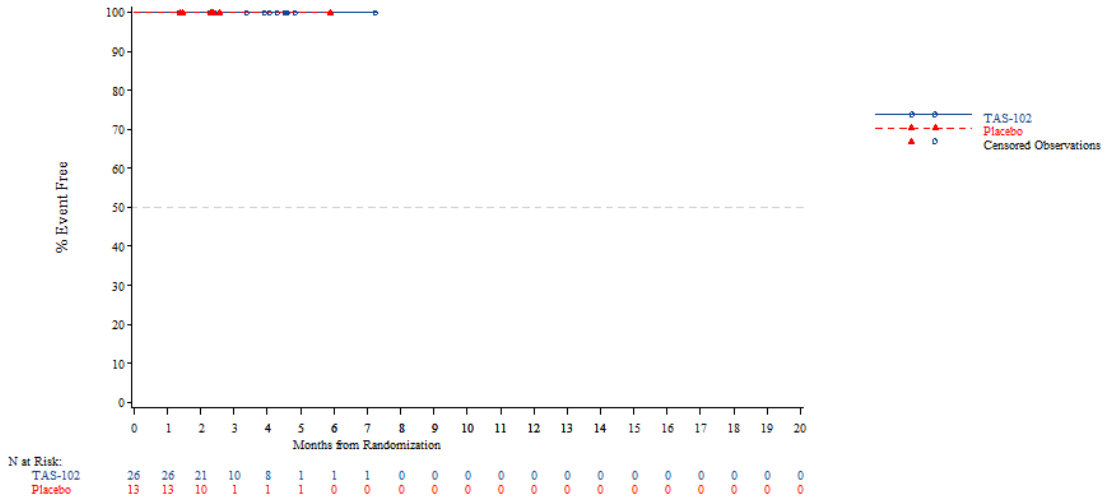
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

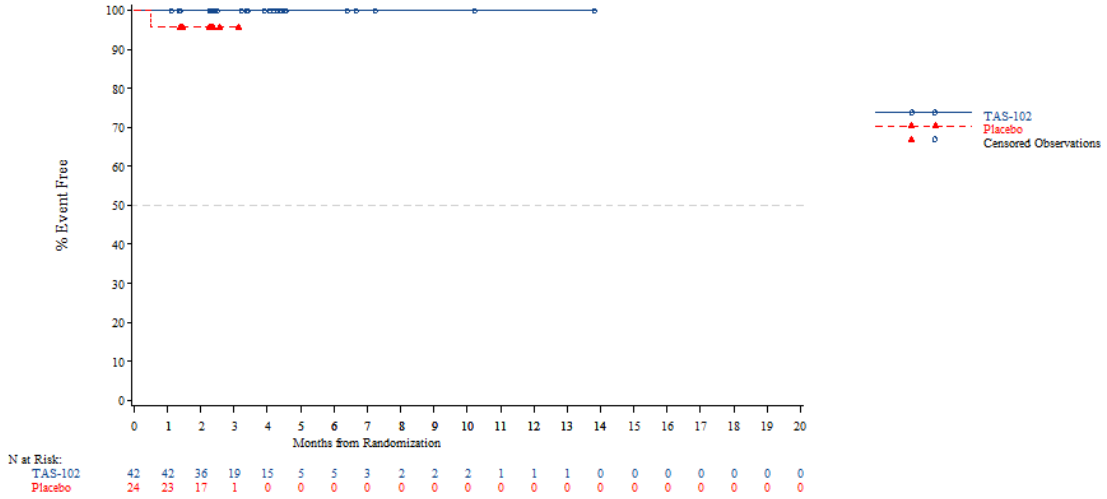


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

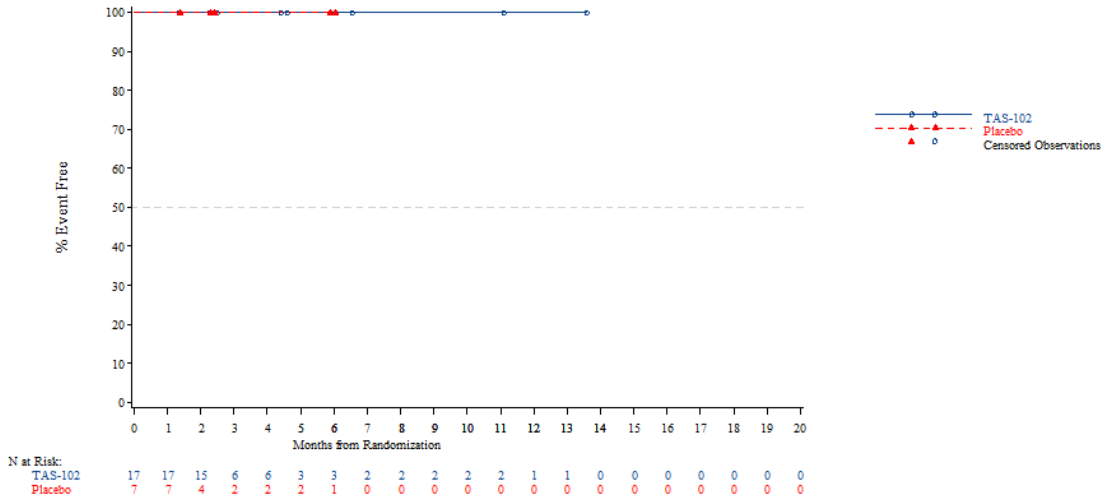
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

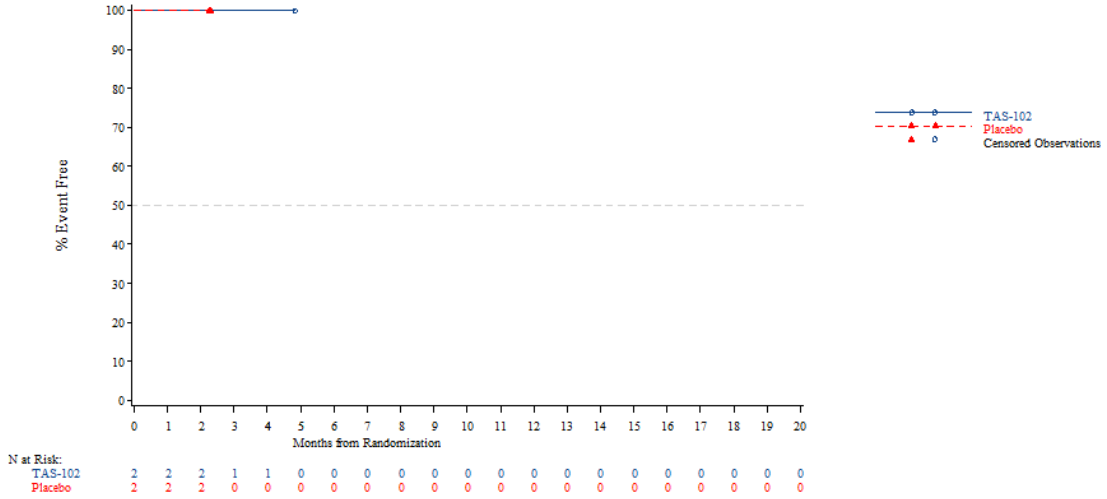


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

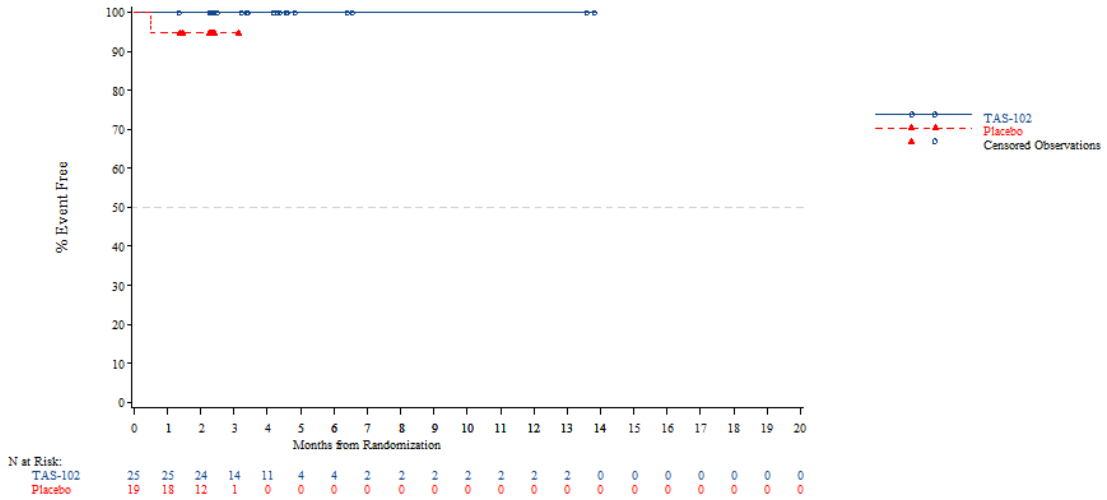
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

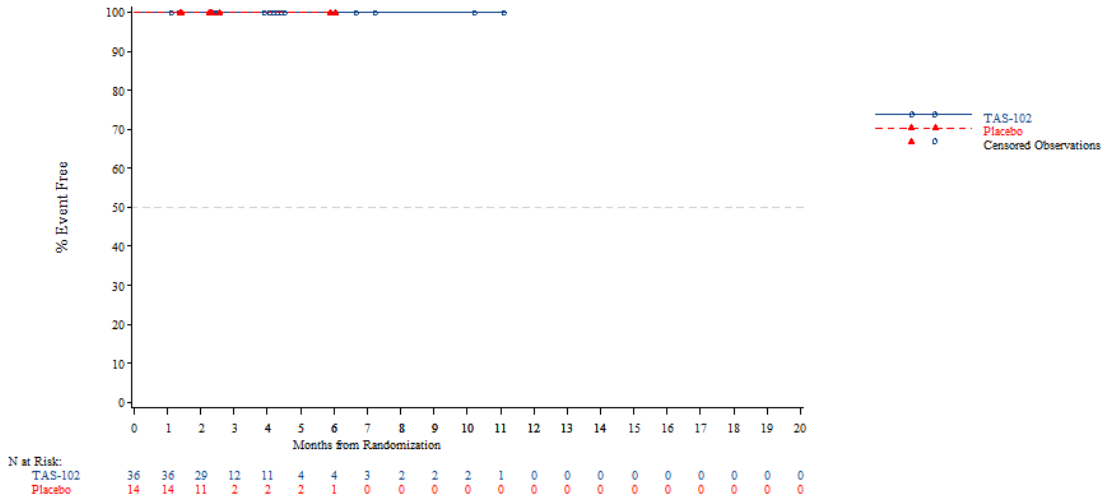


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

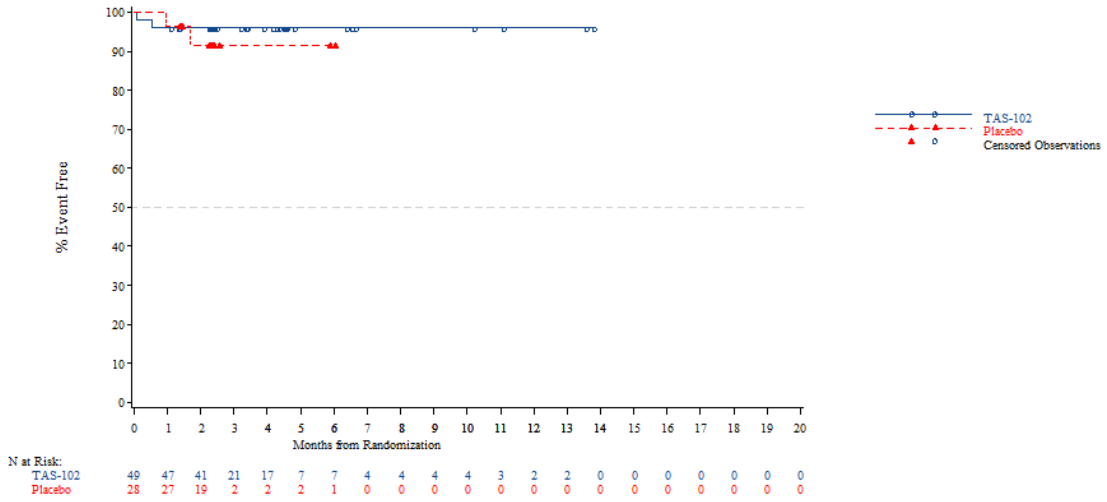
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

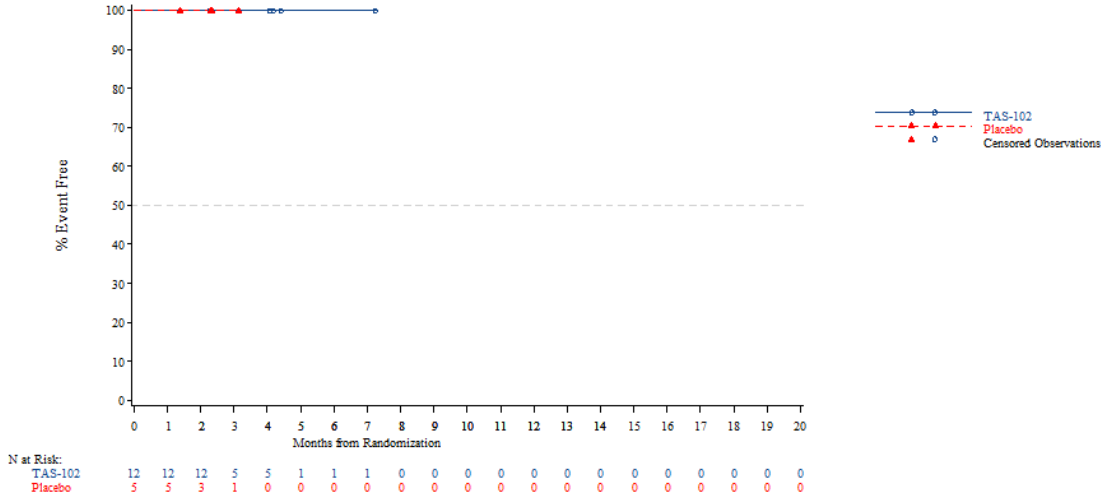


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

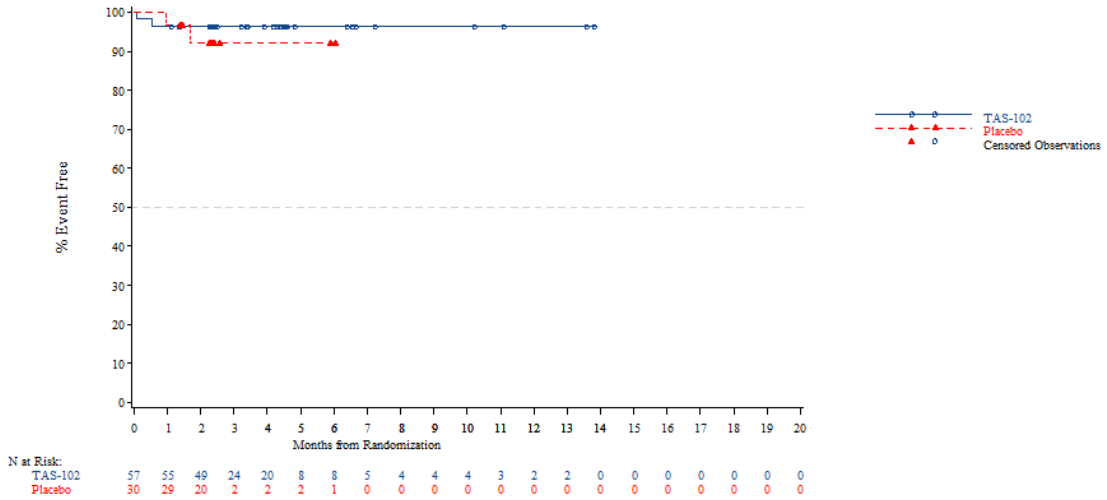
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

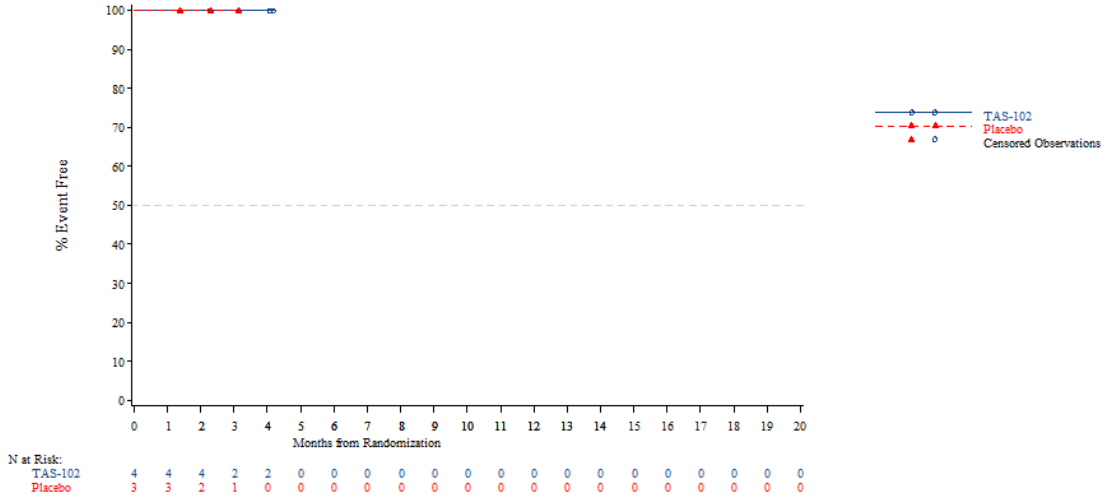


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

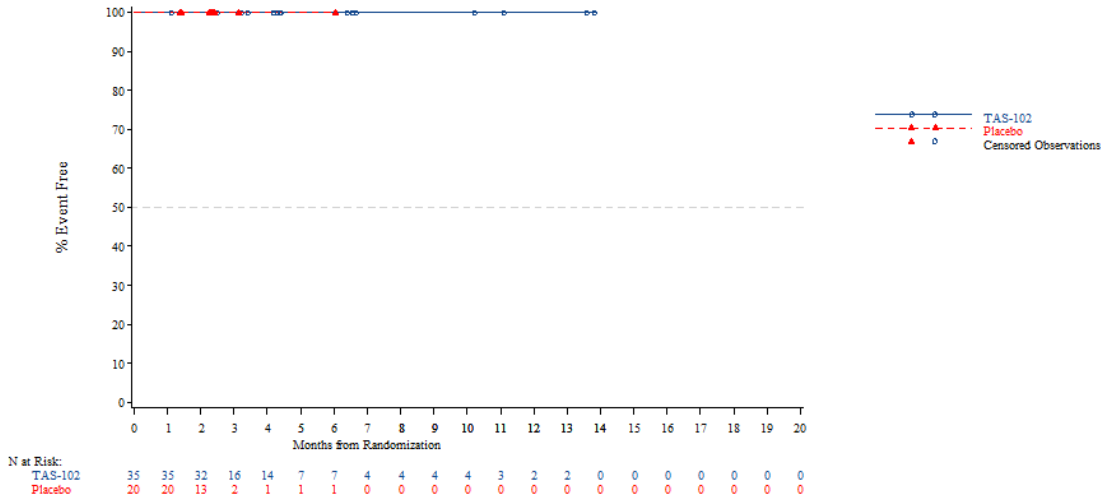
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

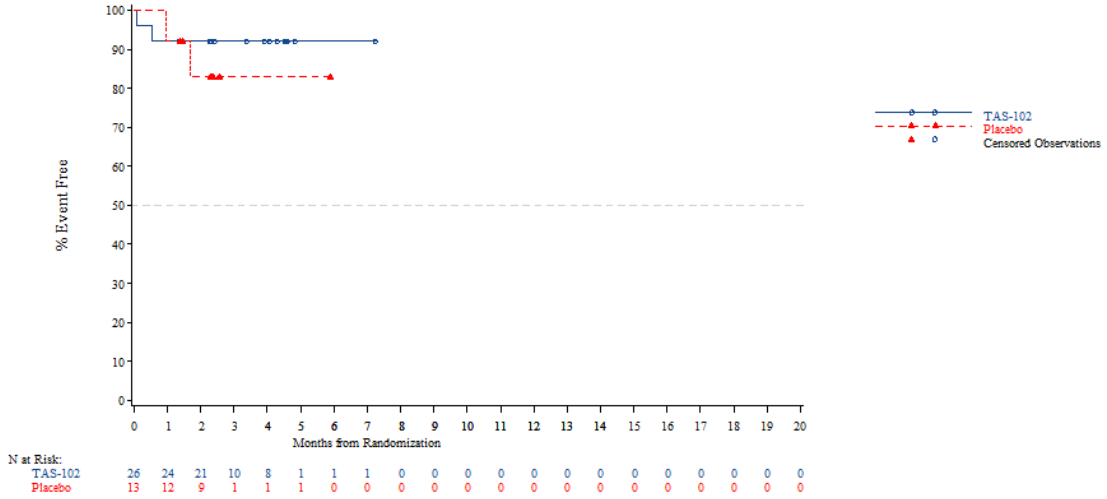


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

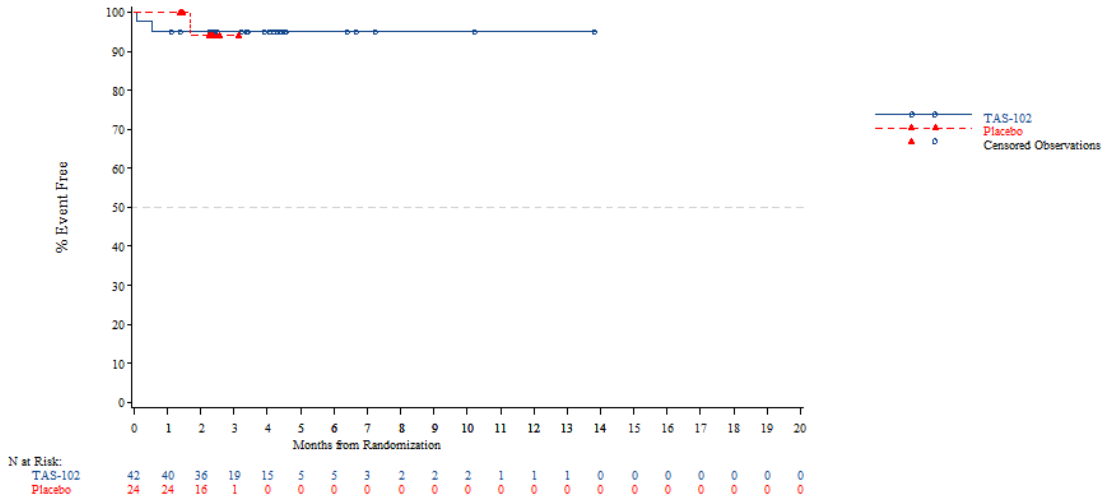
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

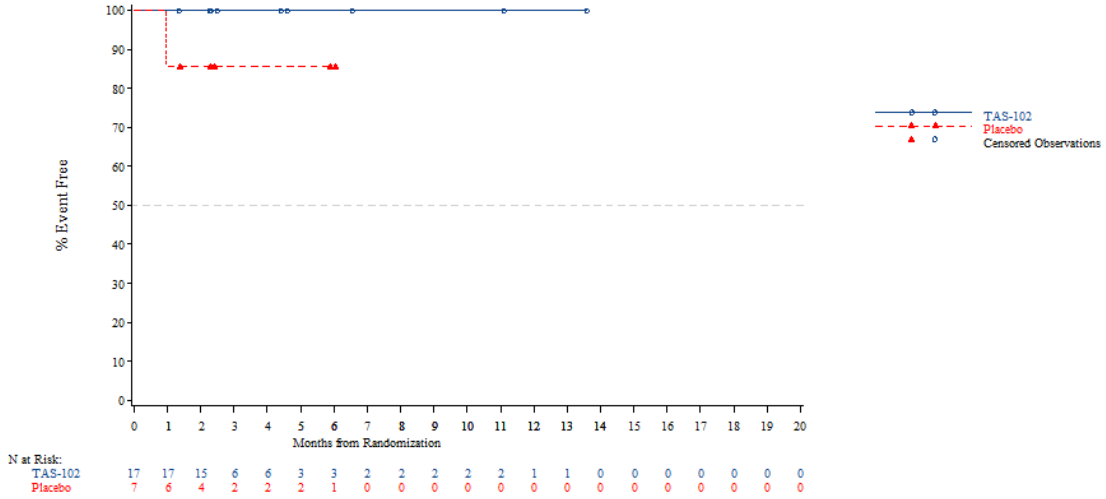


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

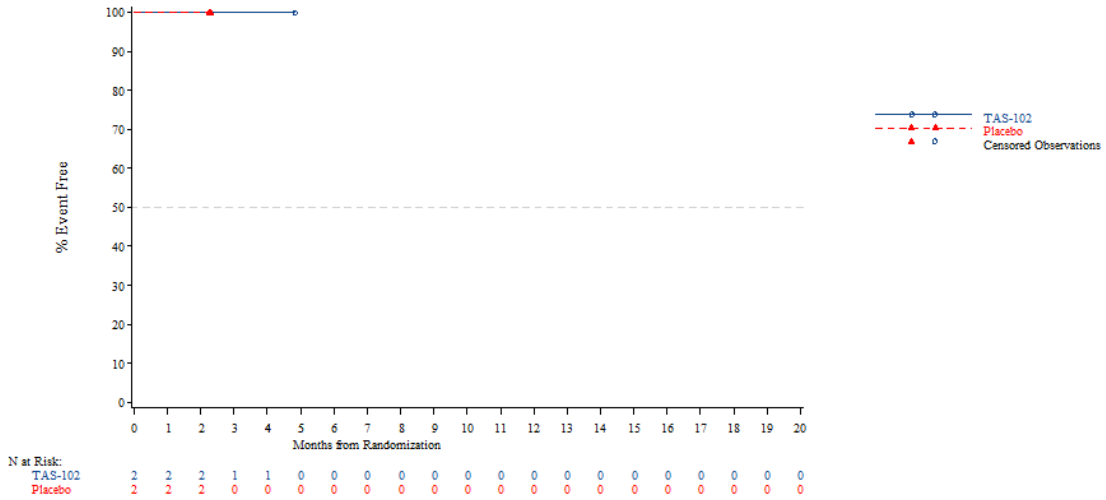
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

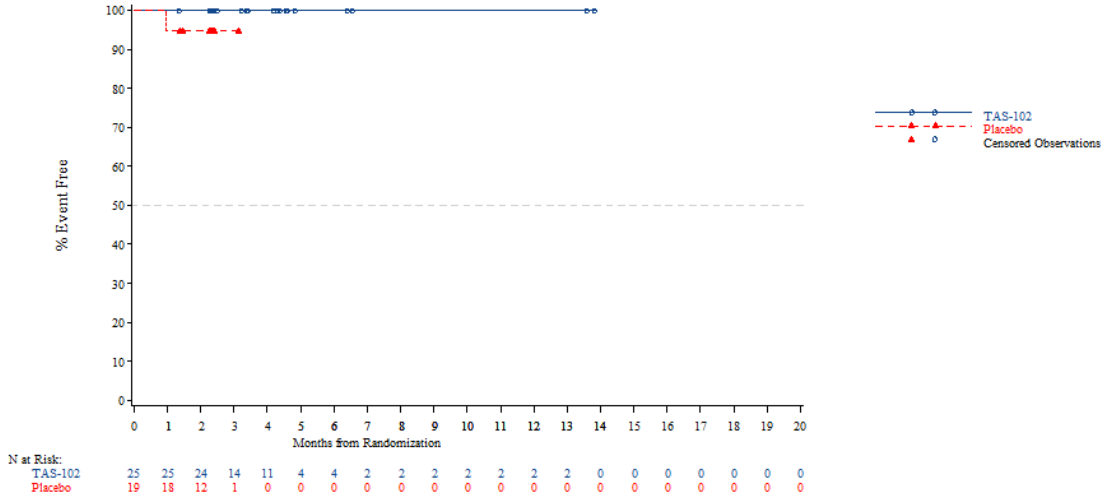


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

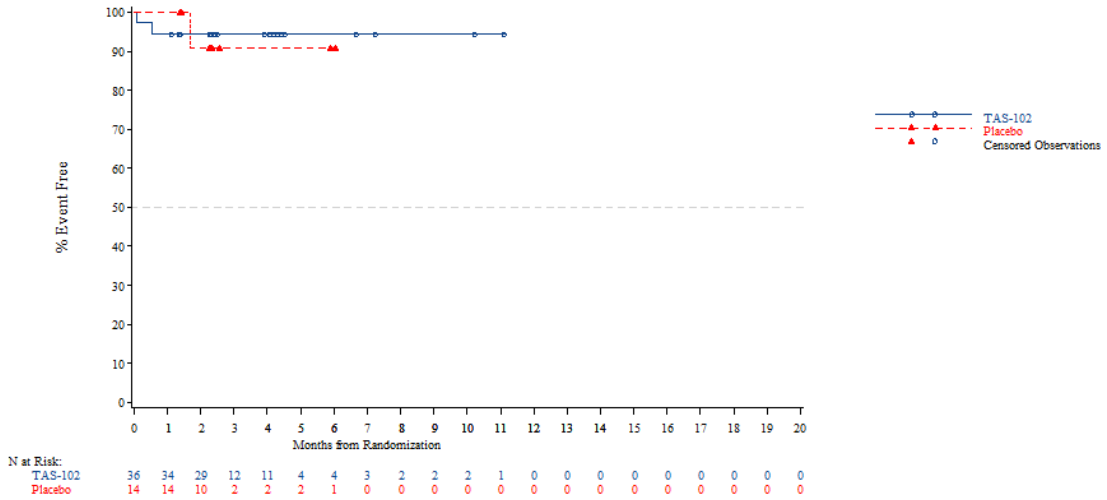
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

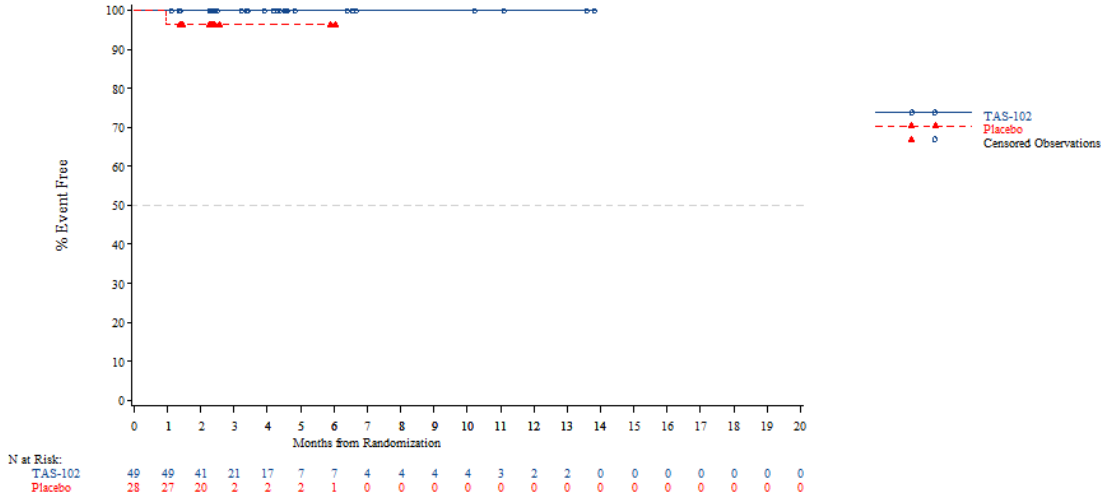


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

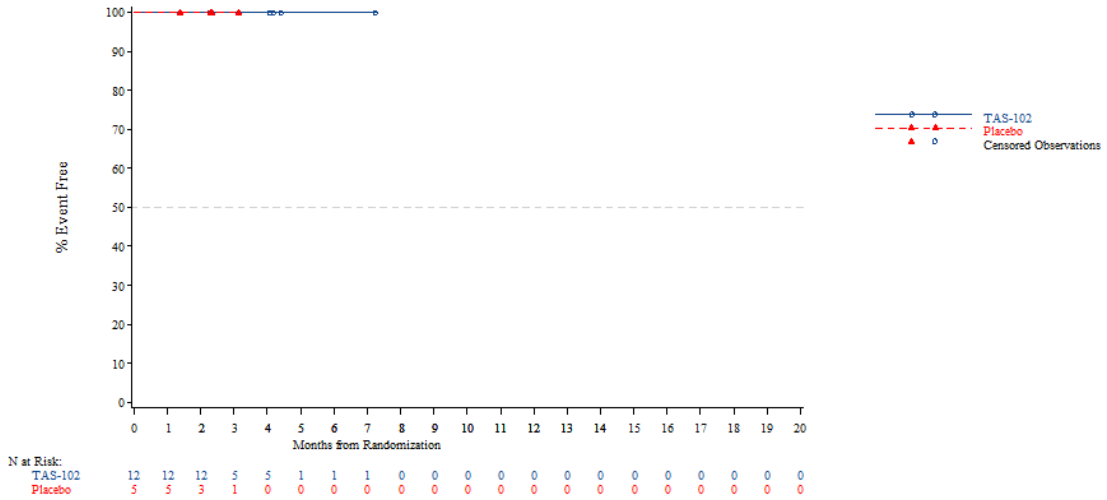
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Ascites
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

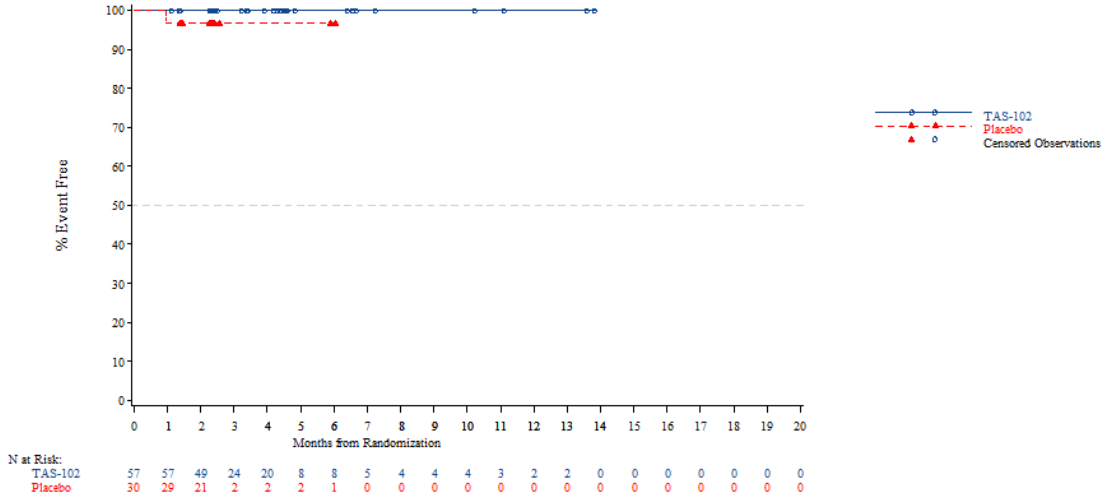


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Ascites
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

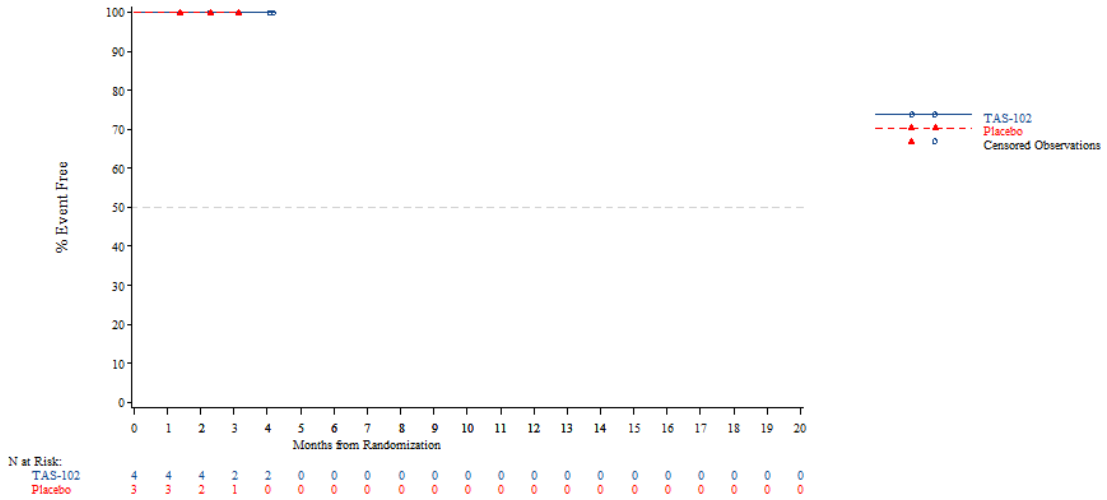
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Ascites
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

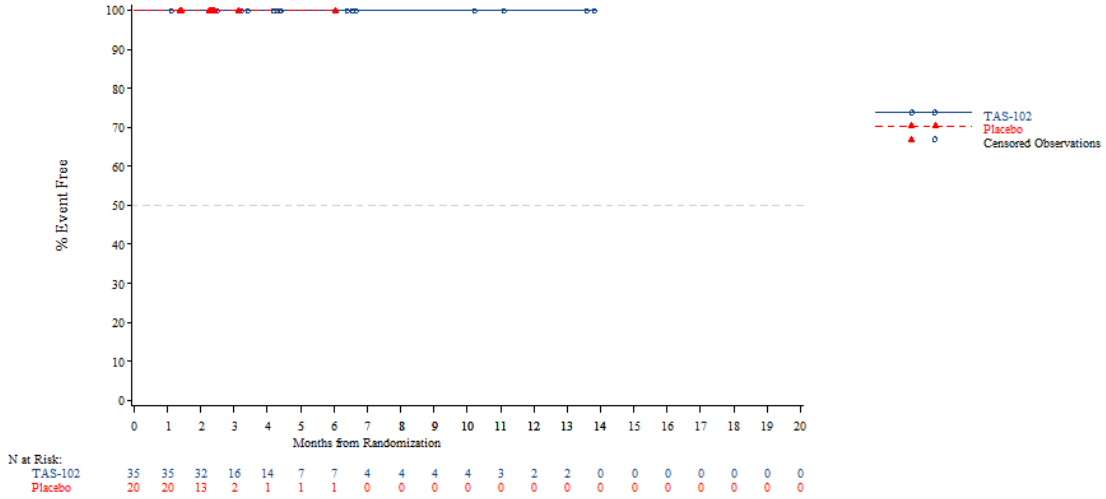


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Ascites
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

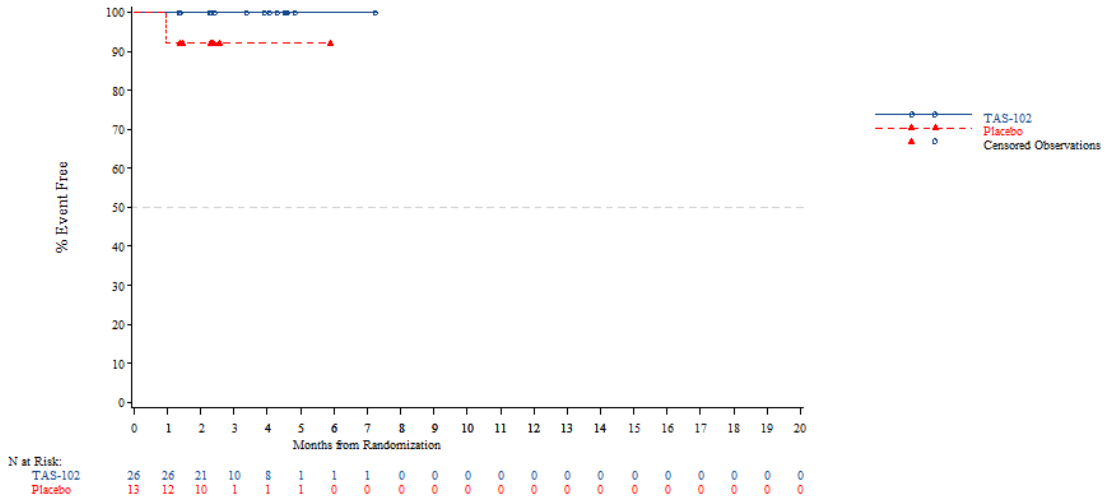
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Ascites
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

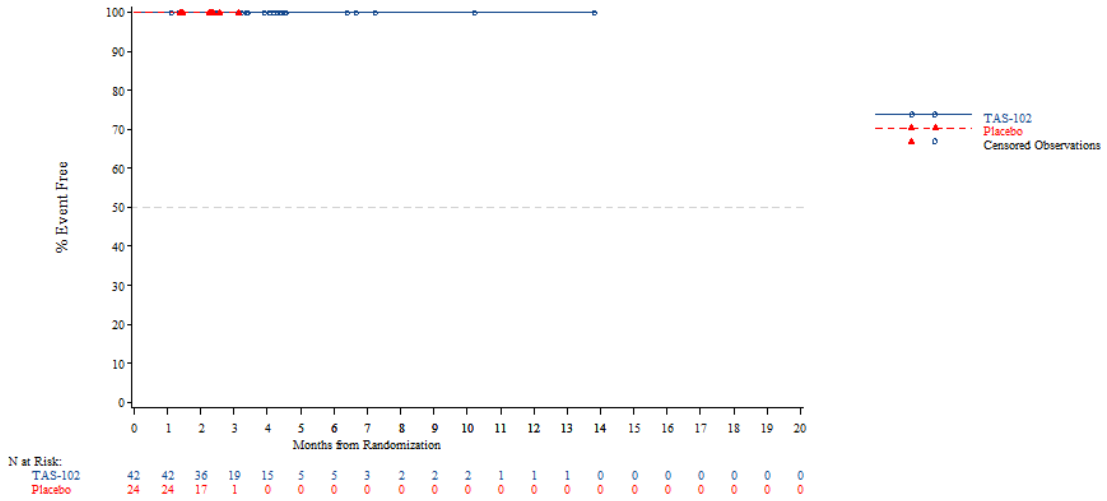


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Ascites
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

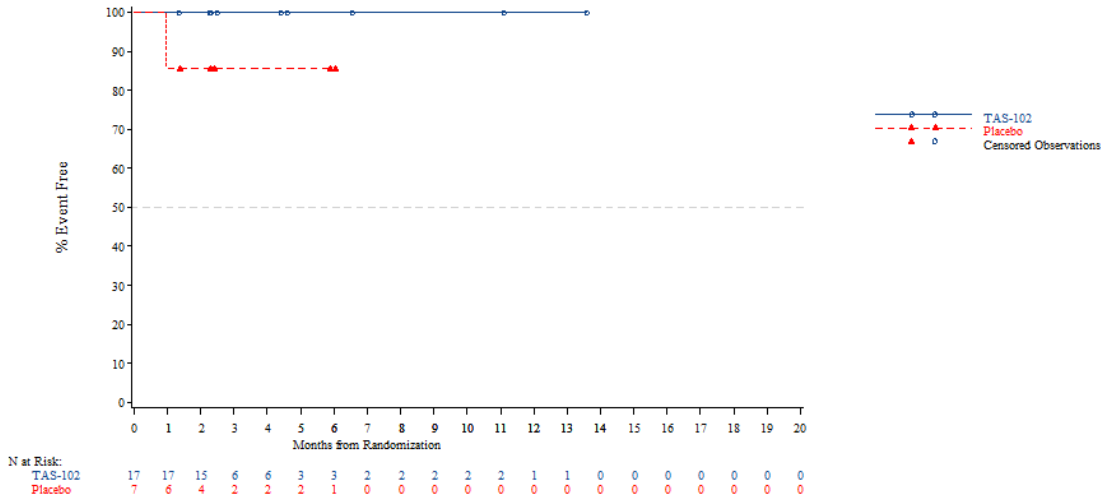
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Ascites
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

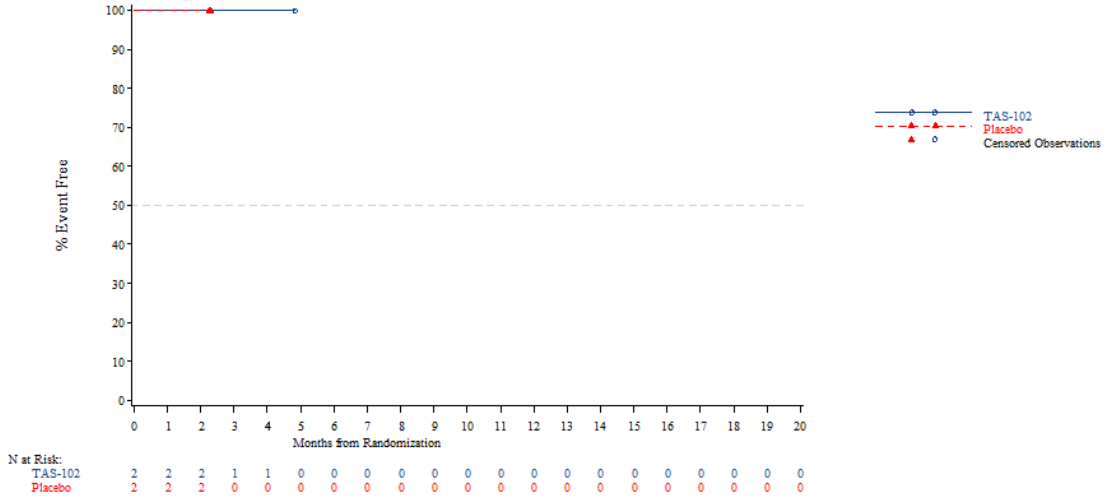


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Ascites
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

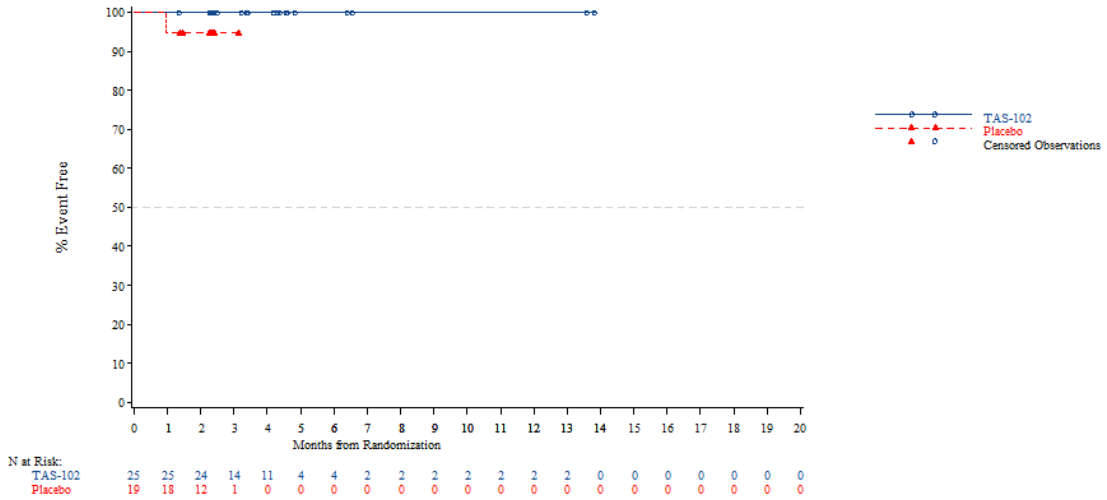
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Ascites
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

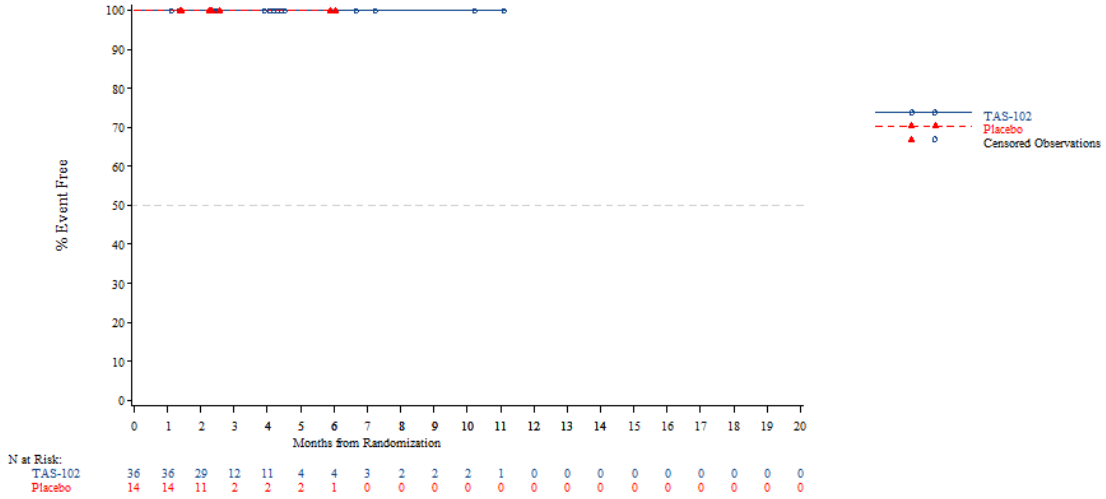


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Ascites
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

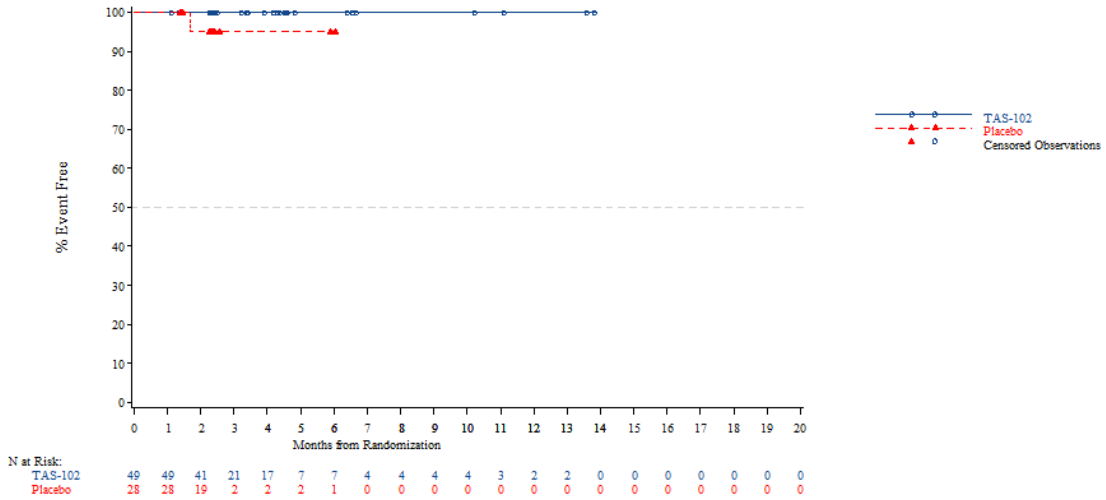
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Ascites
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

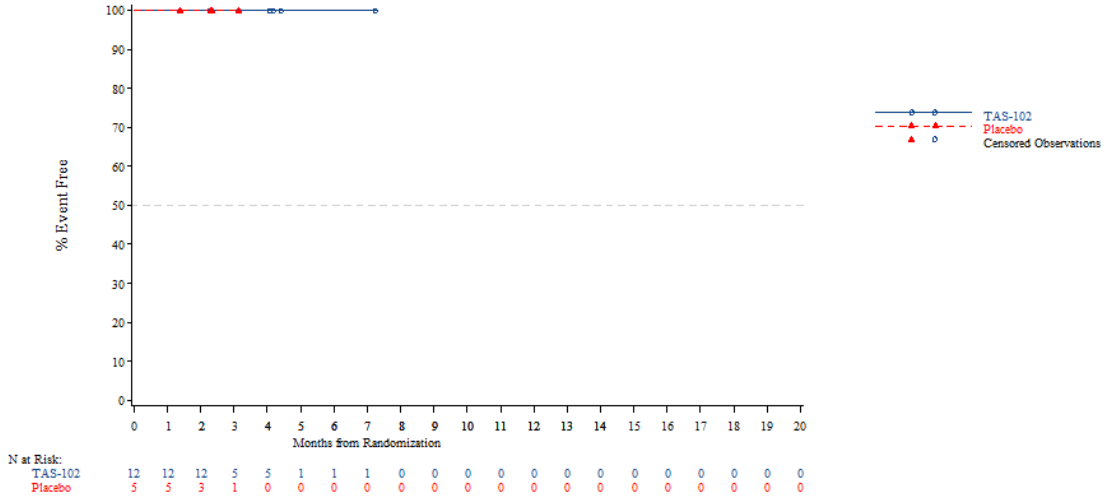


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Intestinal obstruction
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

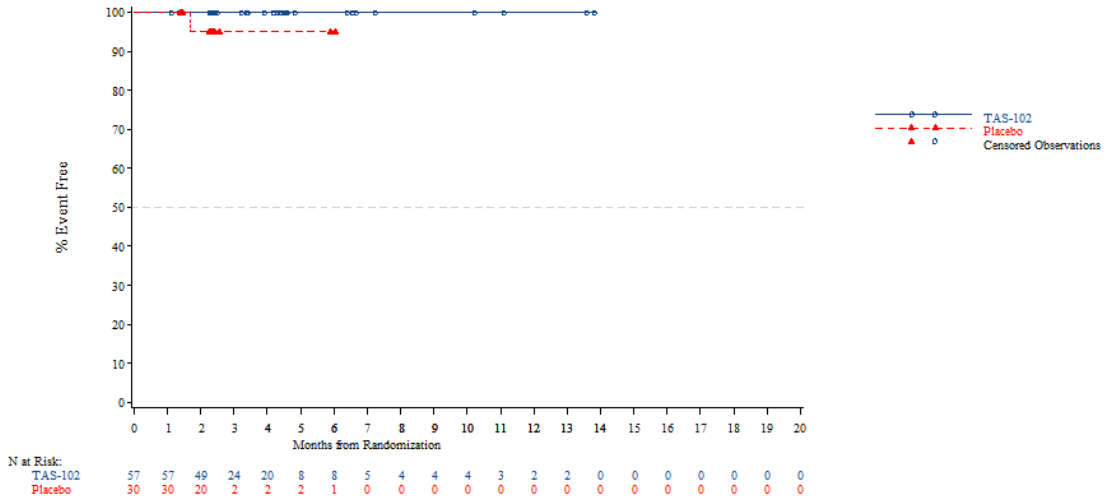
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Intestinal obstruction
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

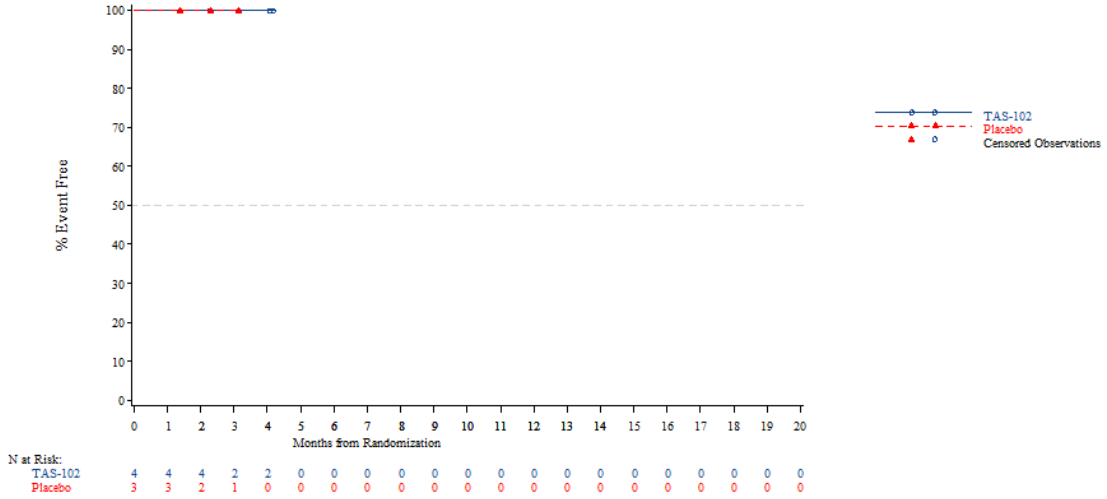


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Intestinal obstruction
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

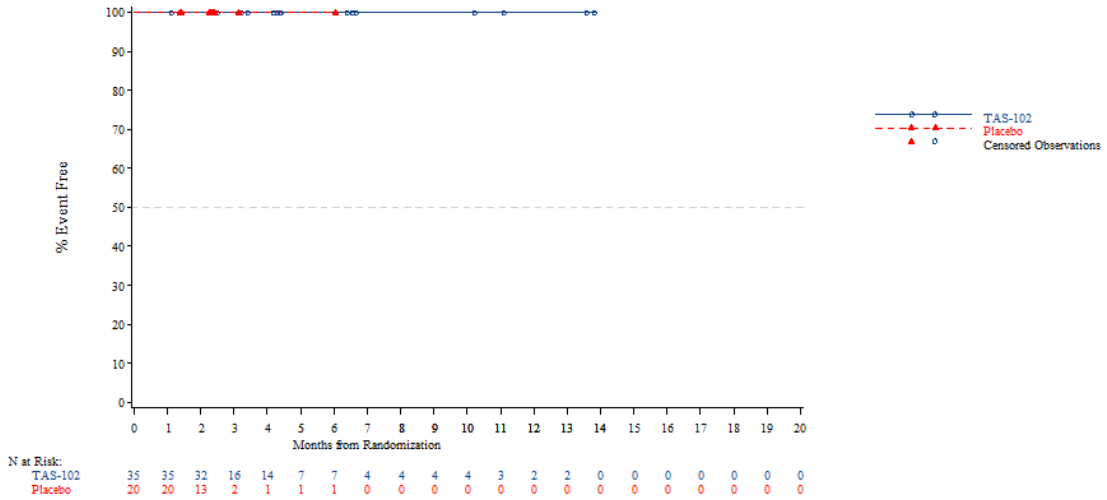
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Intestinal obstruction
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

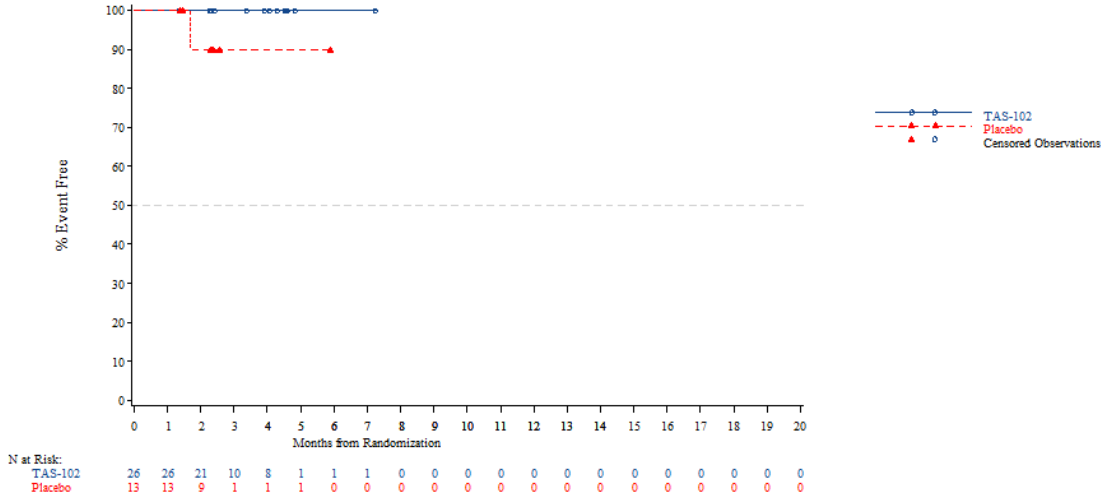


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Intestinal obstruction
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

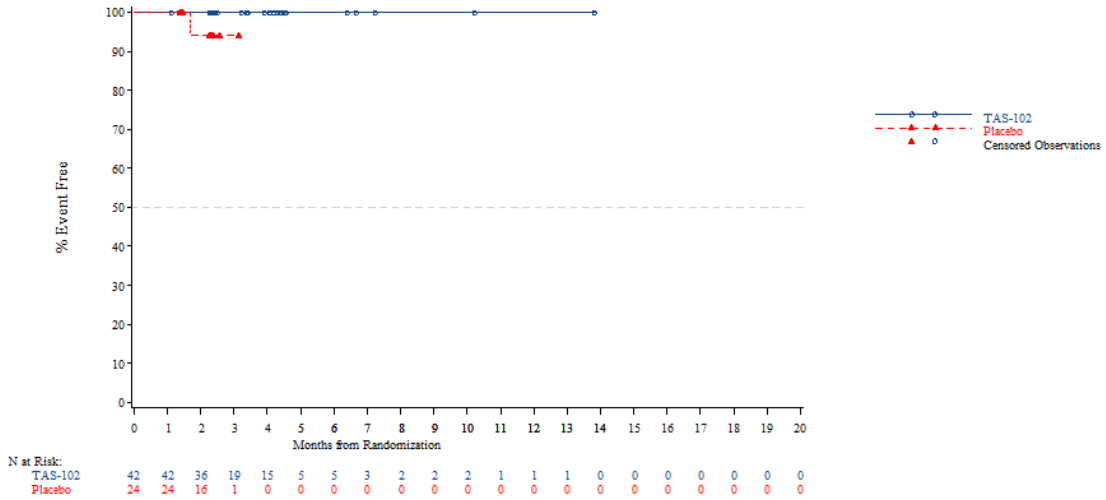
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Intestinal obstruction
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

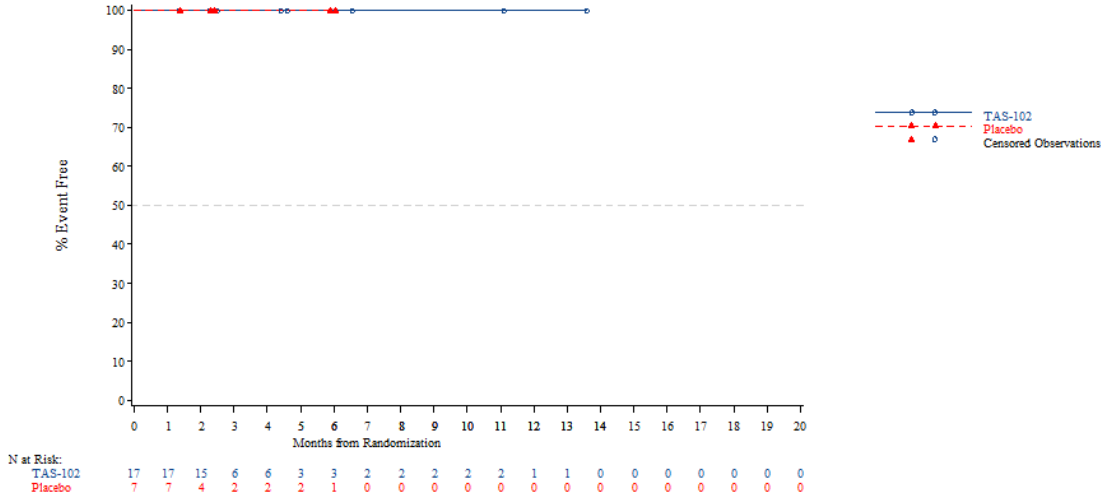


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Intestinal obstruction
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

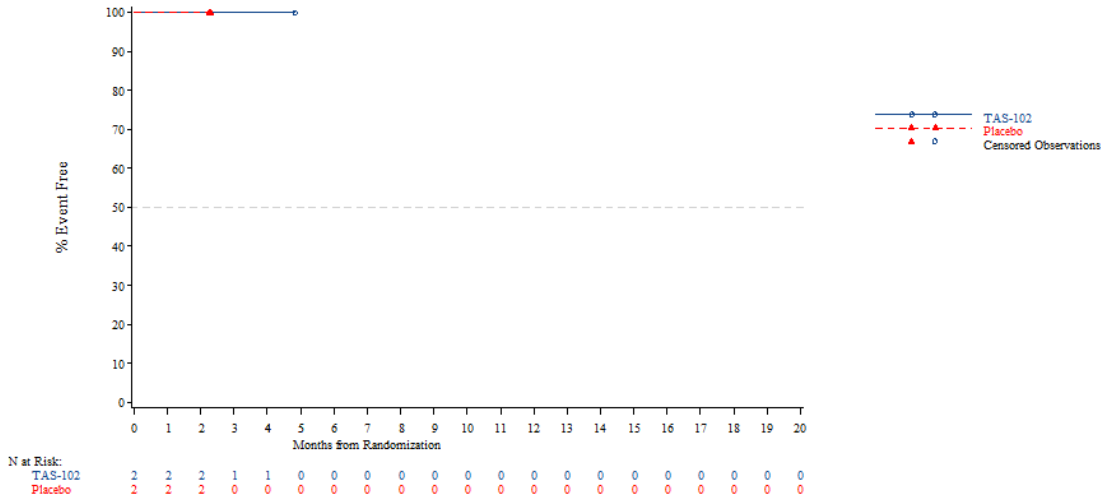
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Intestinal obstruction
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

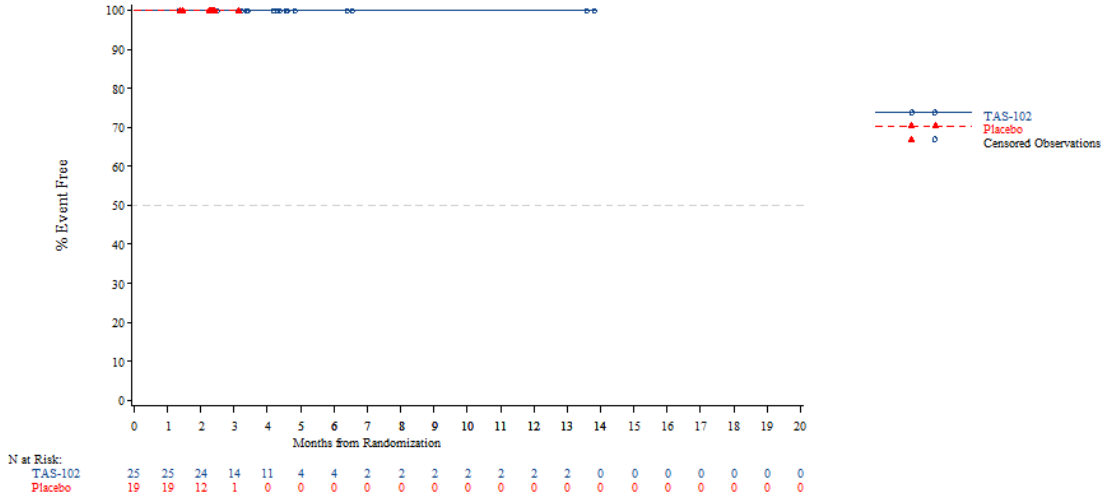


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Intestinal obstruction
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

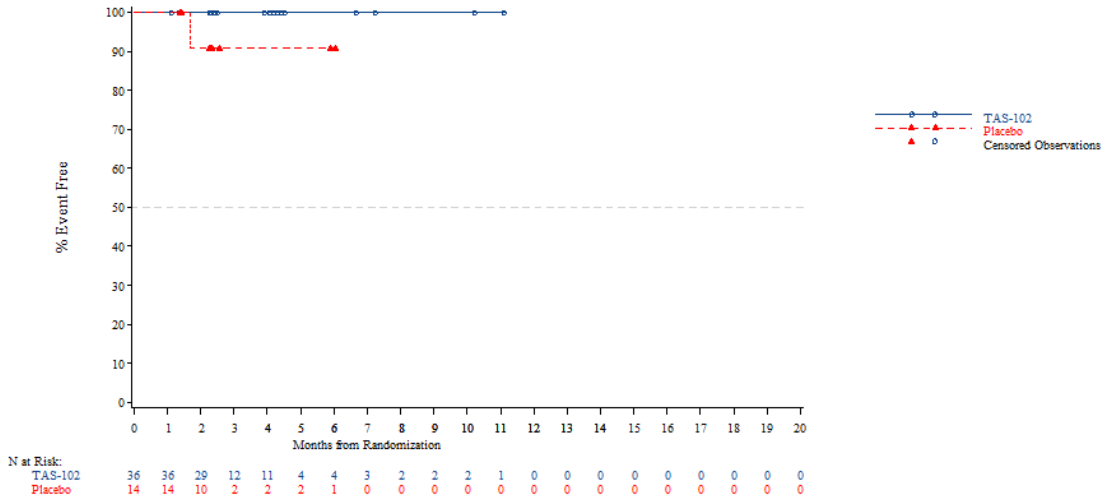
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Intestinal obstruction
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

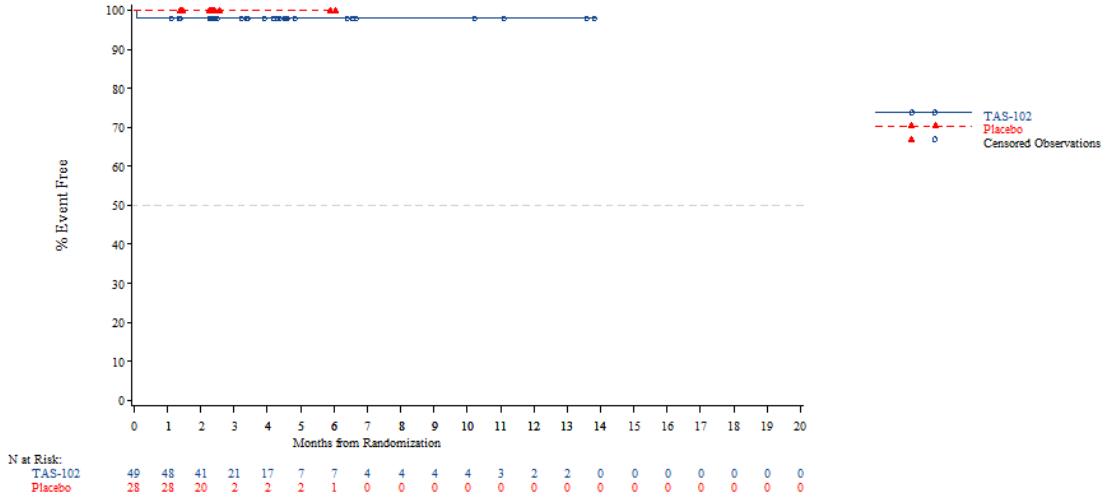


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Intestinal obstruction
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

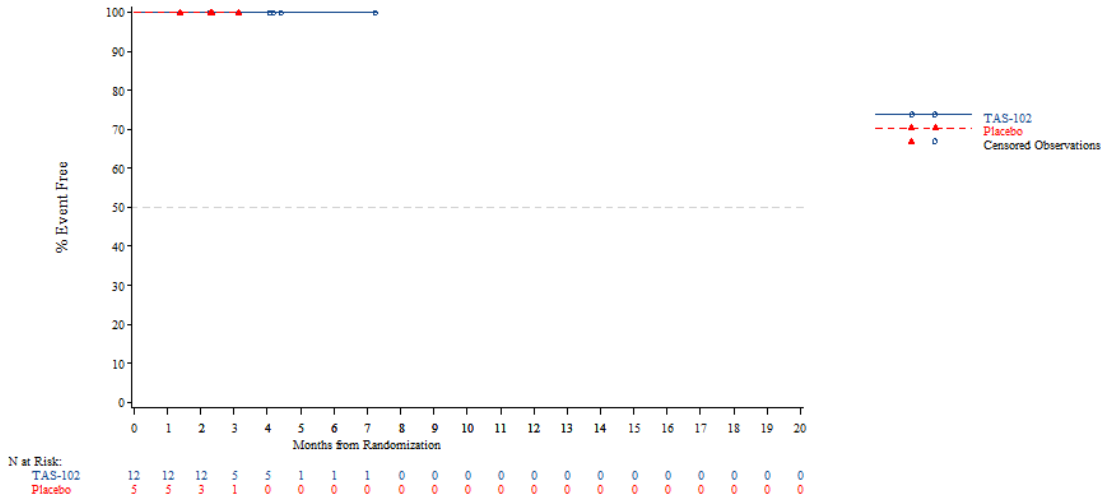
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Intestinal stenosis
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

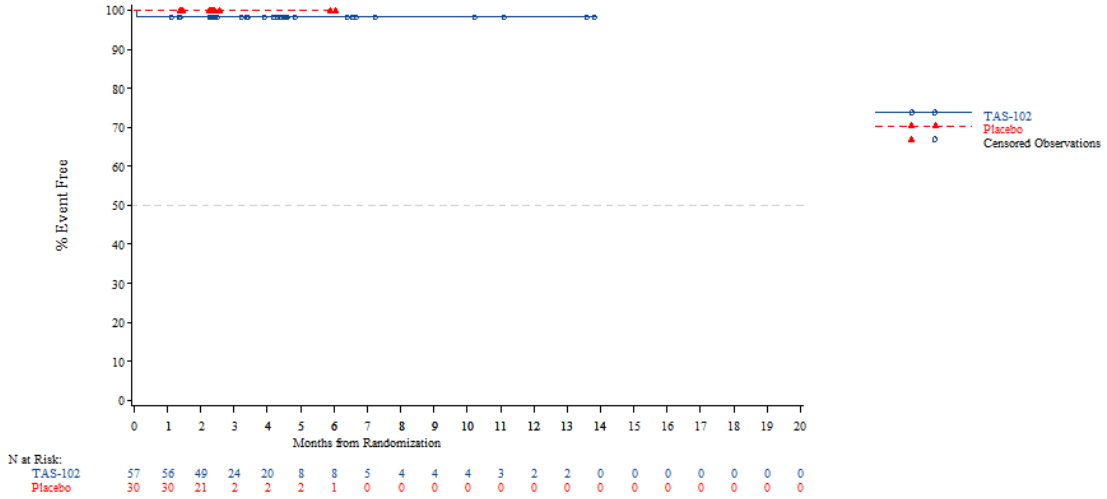


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Intestinal stenosis
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

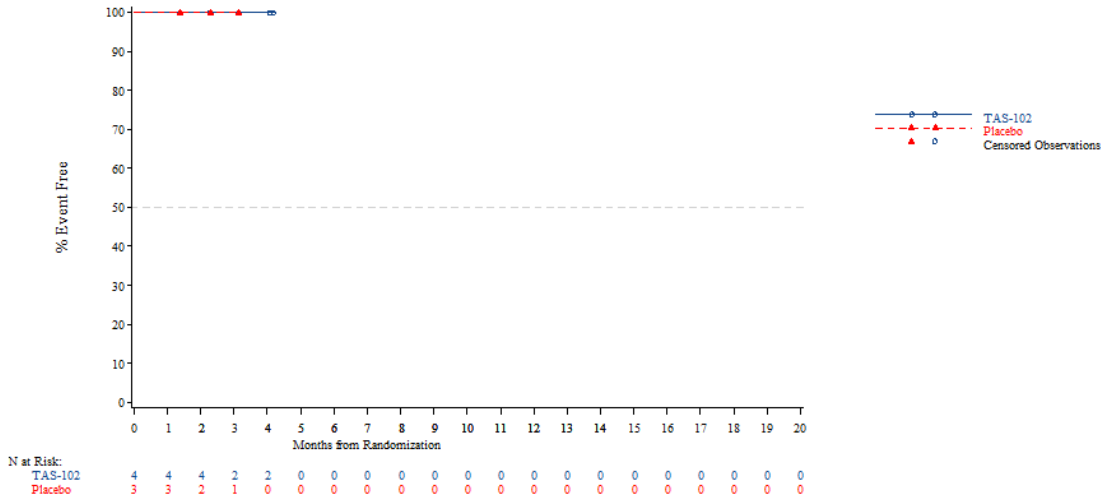
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Intestinal stenosis
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

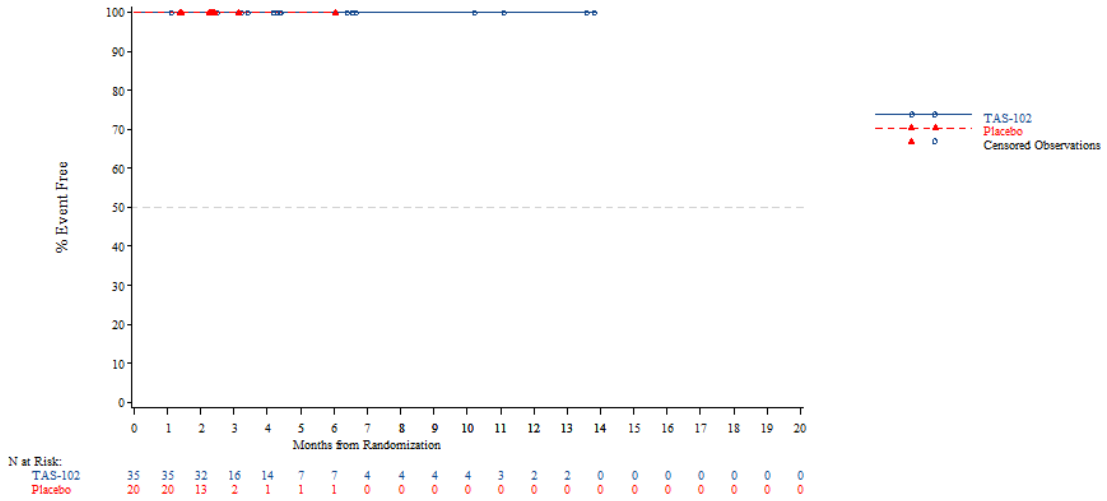


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Intestinal stenosis
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

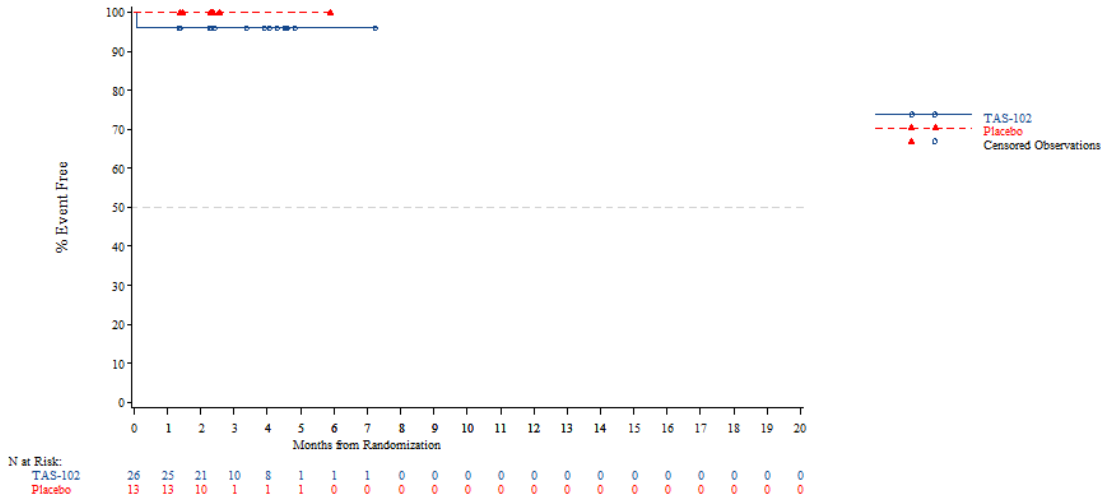
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Intestinal stenosis
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

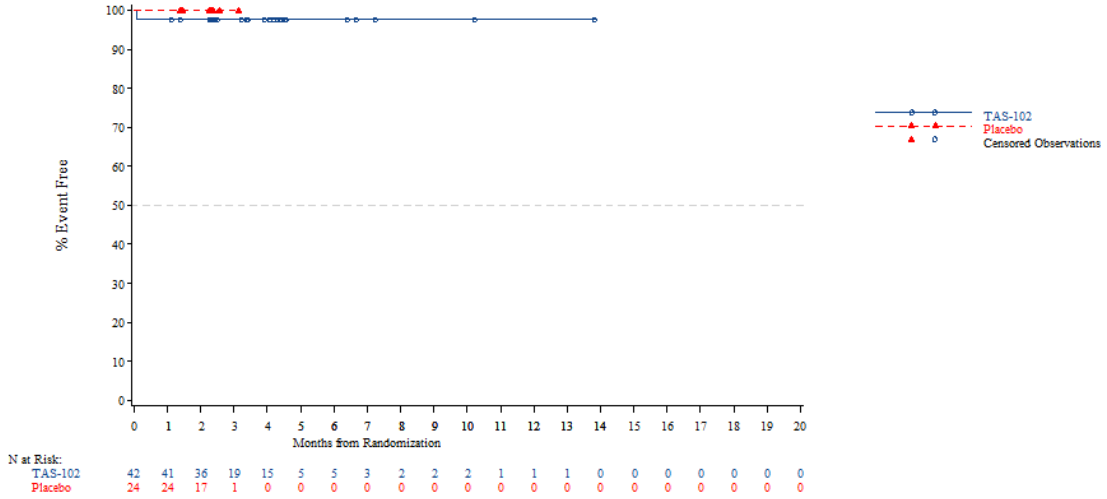


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Intestinal stenosis
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

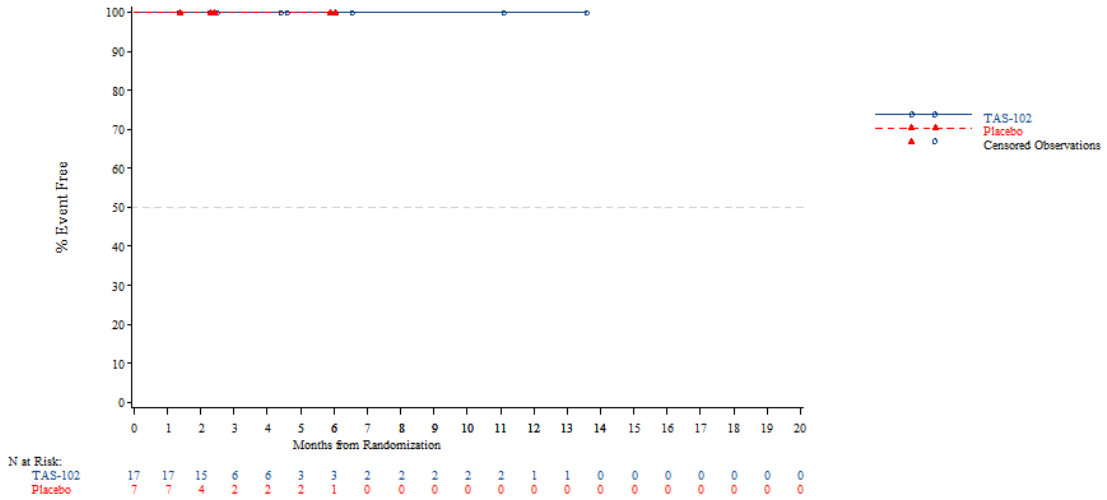
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Intestinal stenosis
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

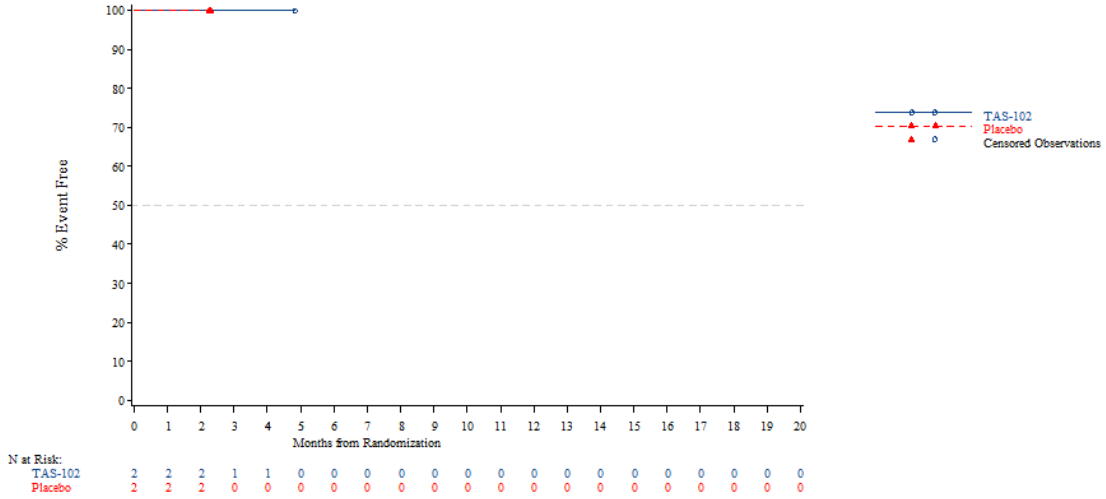


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Intestinal stenosis
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

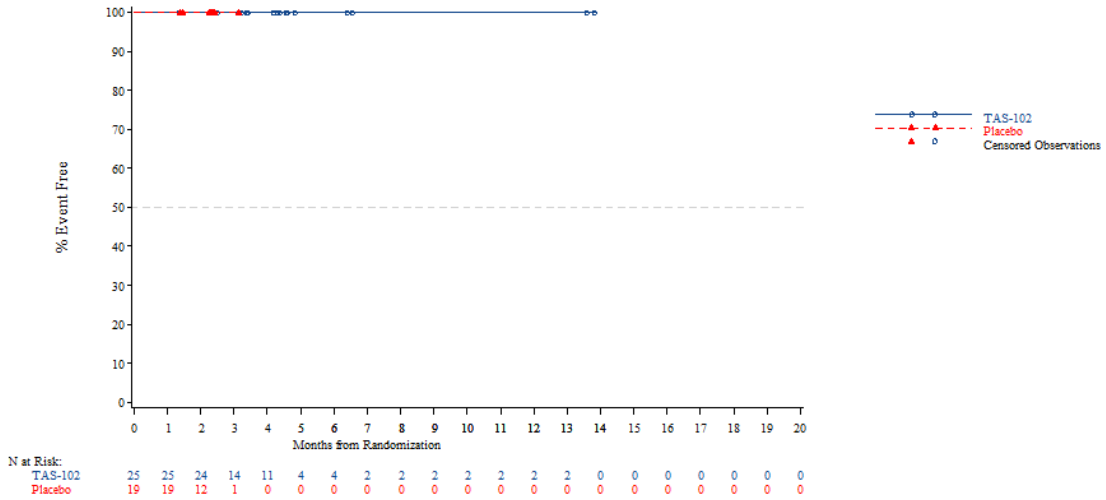
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Intestinal stenosis
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

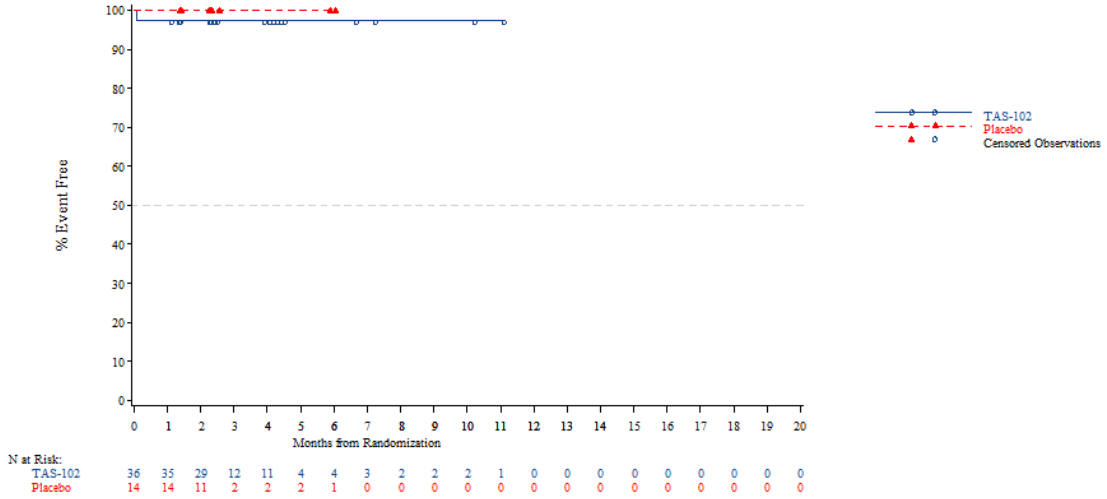


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Intestinal stenosis
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

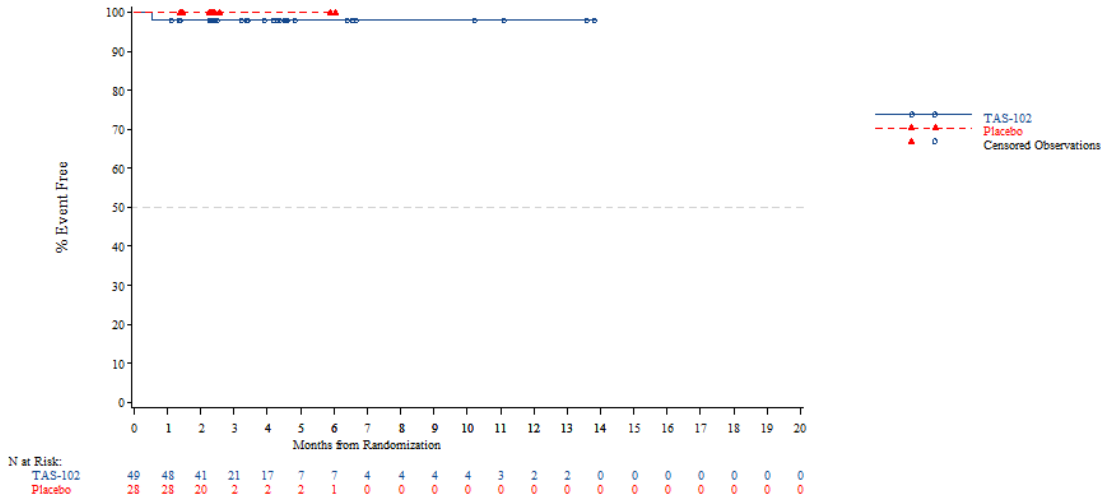
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Intestinal stenosis
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

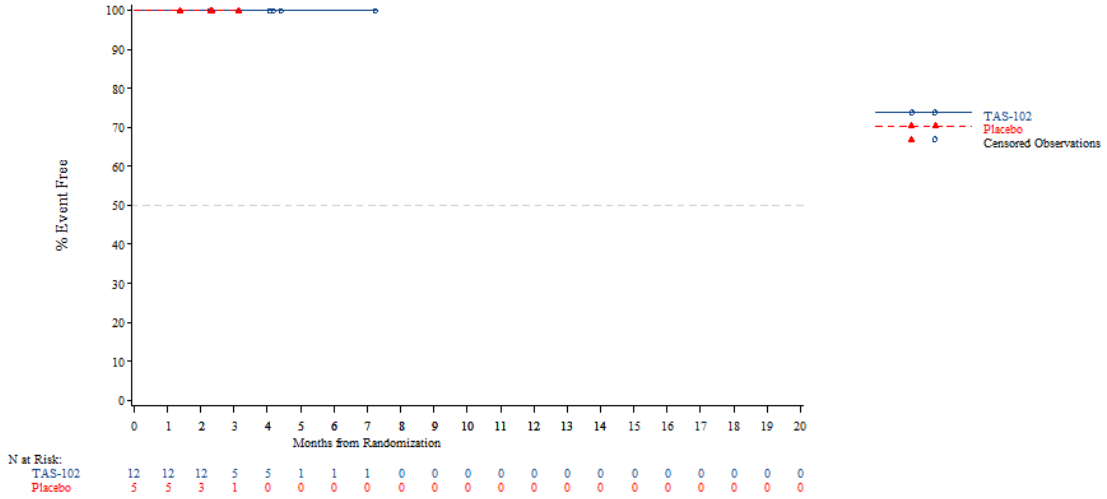


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Small intestinal obstruction
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

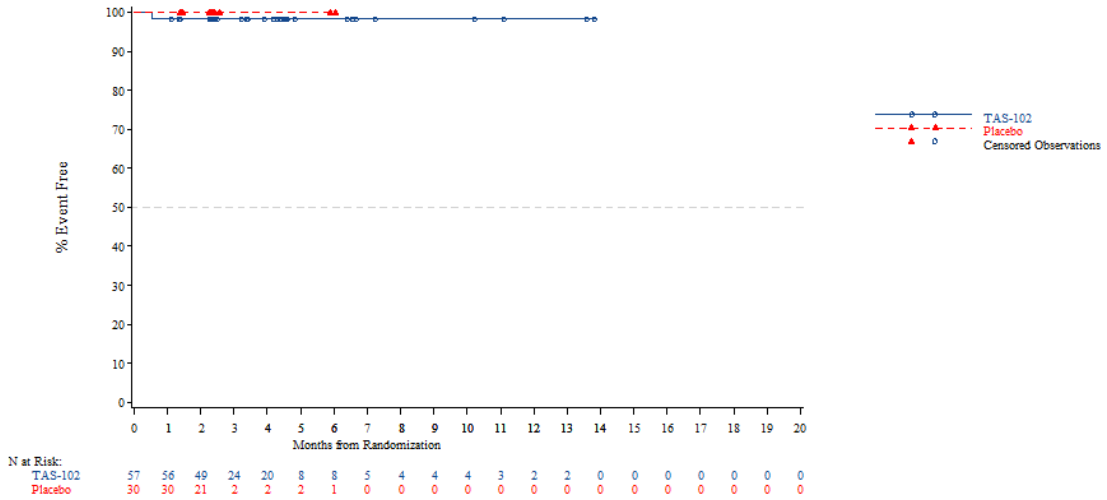
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Small intestinal obstruction
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

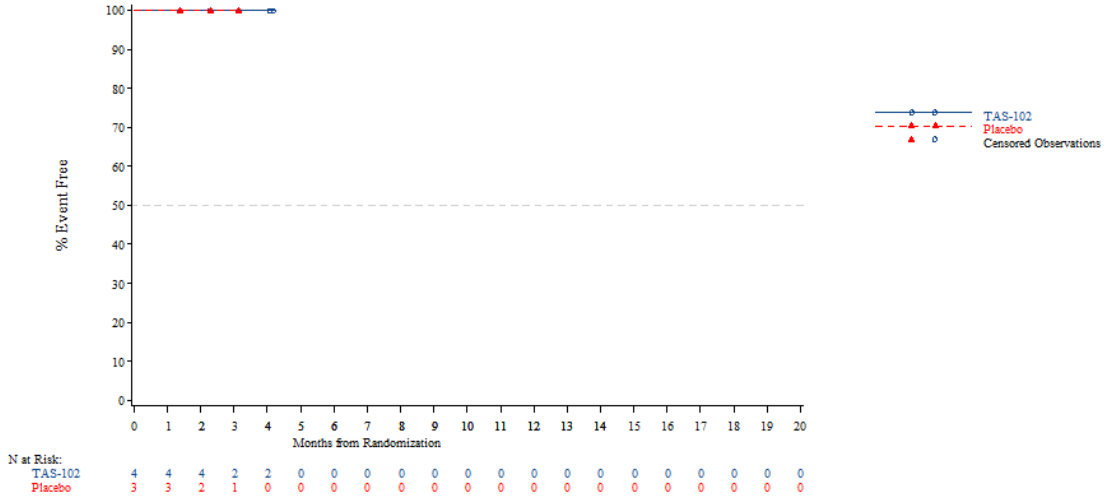


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Small intestinal obstruction
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

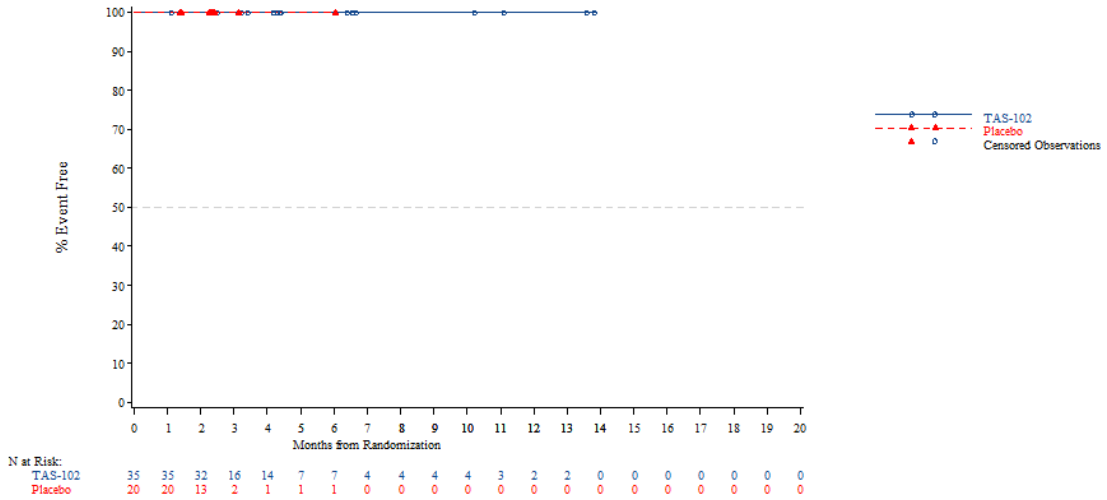
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Small intestinal obstruction
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

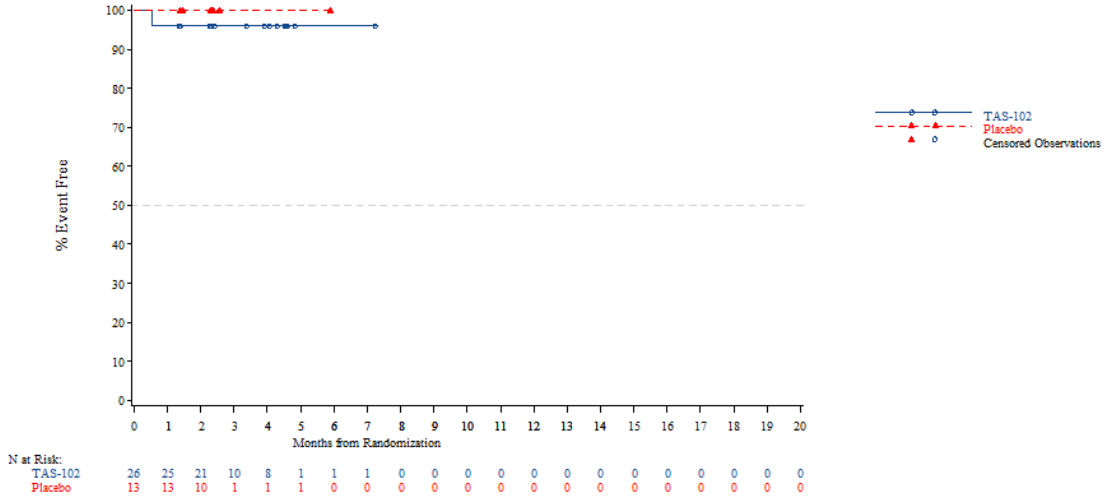


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Small intestinal obstruction
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

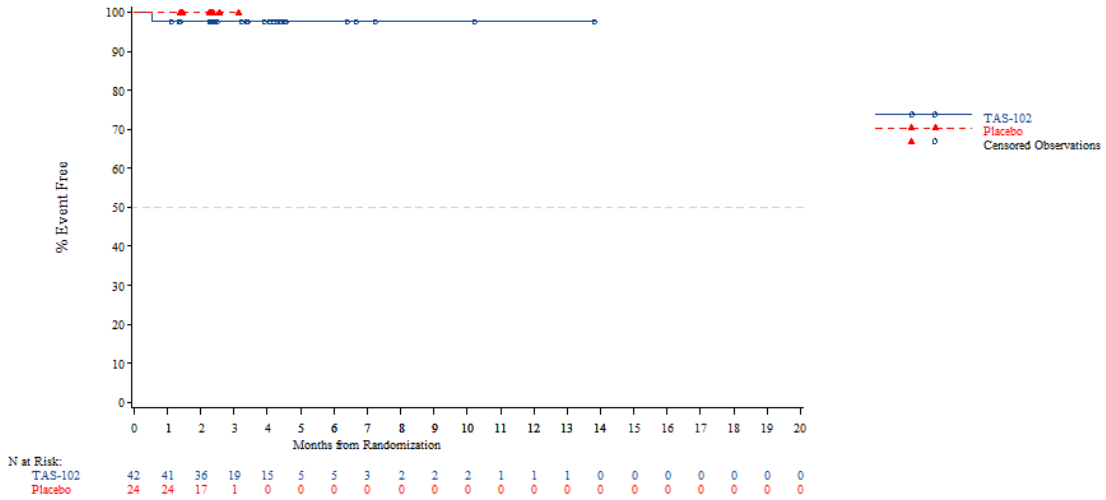
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Small intestinal obstruction
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

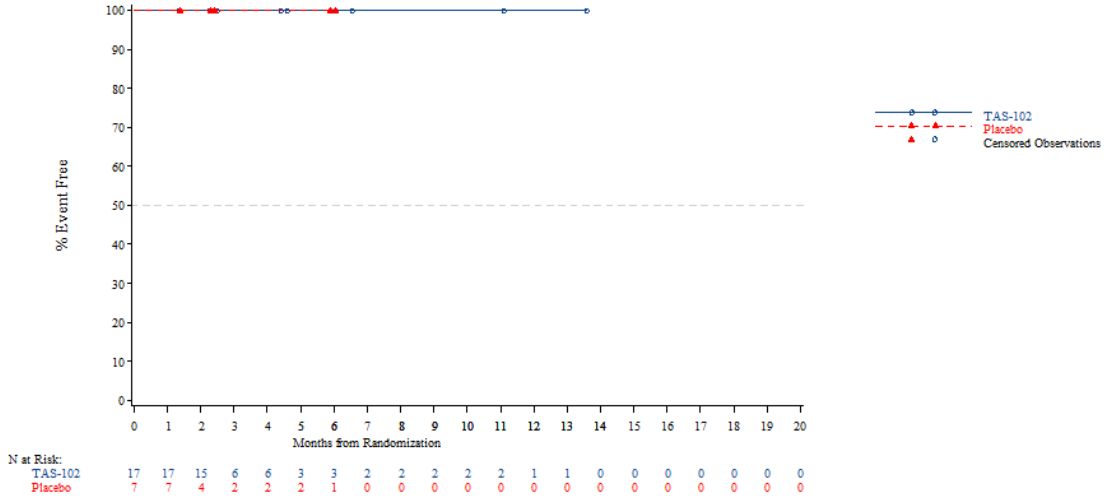


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Small intestinal obstruction
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

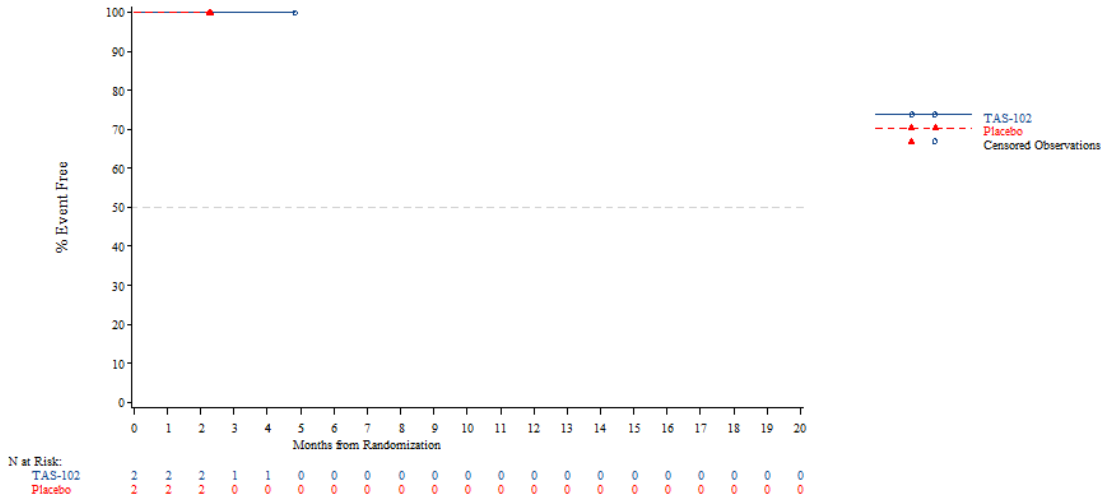
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Small intestinal obstruction
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

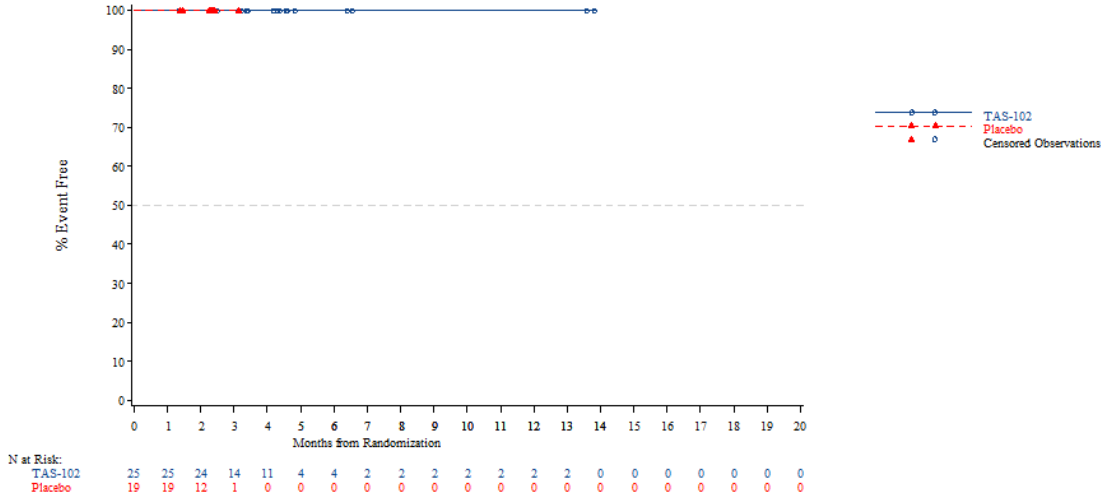


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Small intestinal obstruction
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

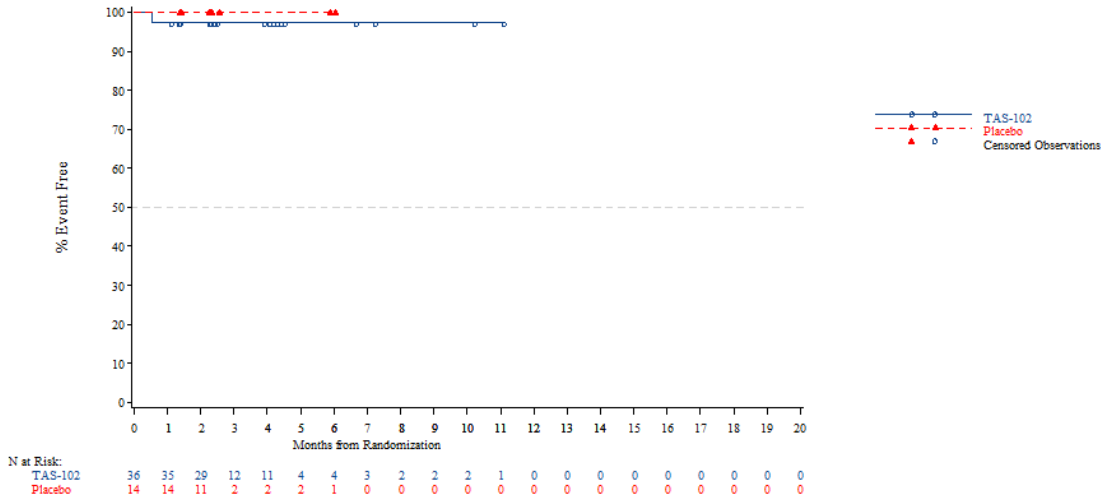
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Small intestinal obstruction
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

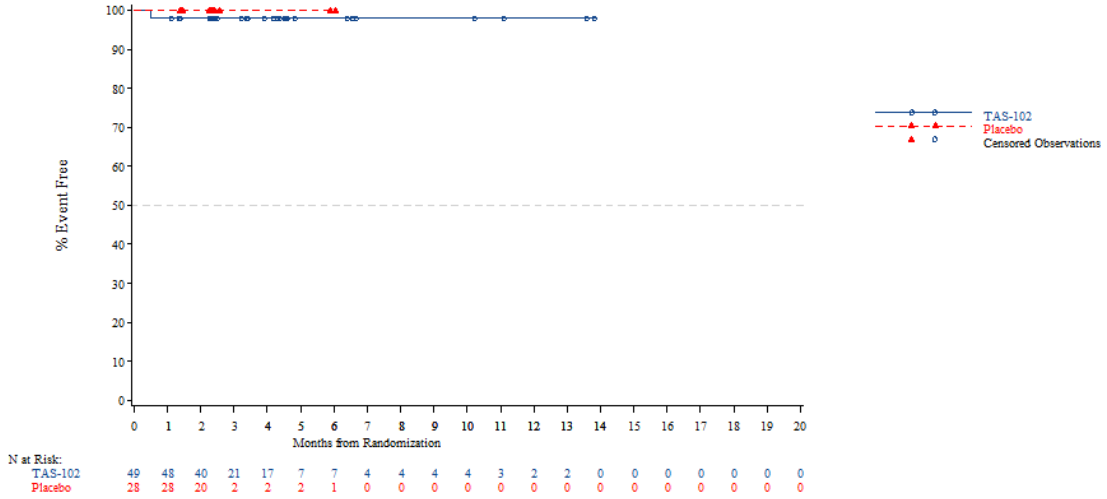


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Gastrointestinal disorders - Small intestinal obstruction
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

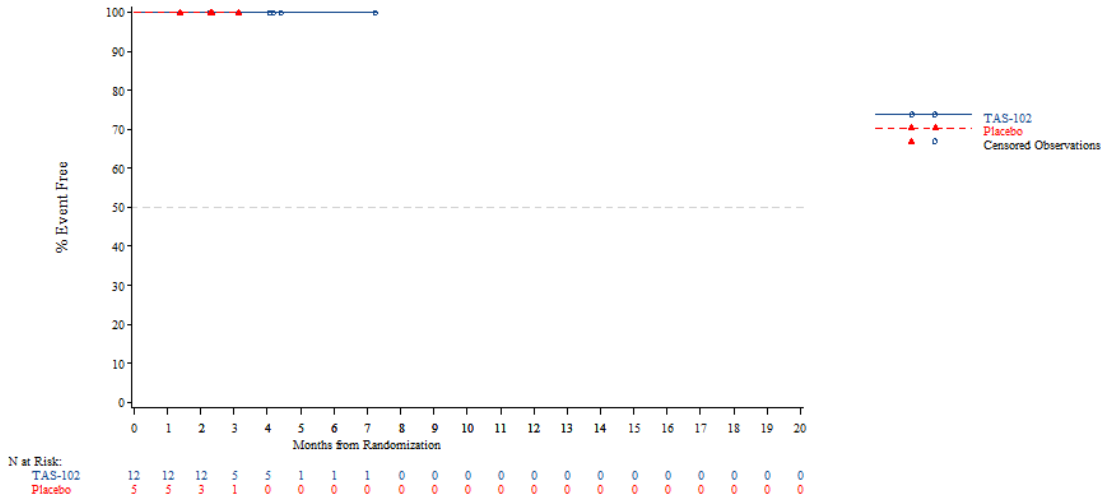
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - General disorders and administration site conditions
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

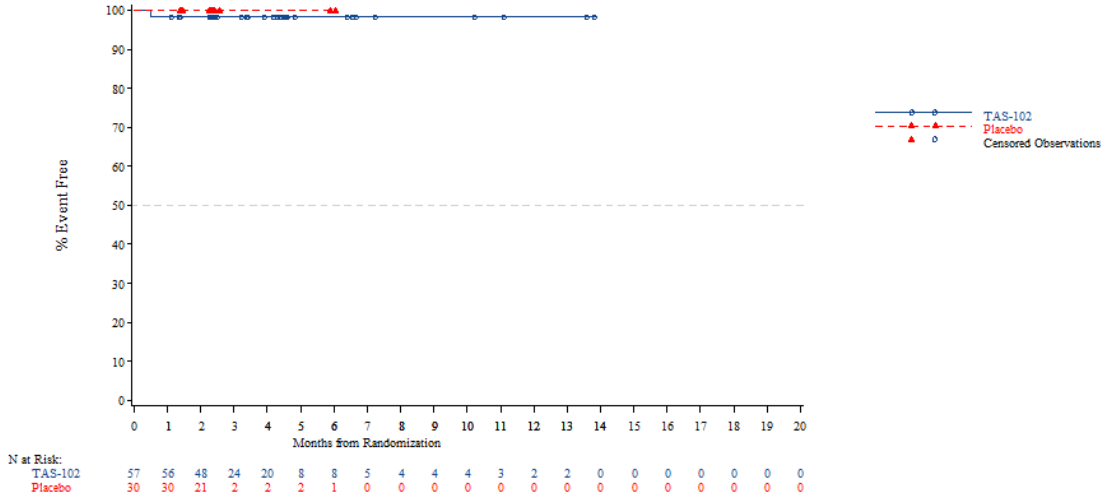


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - General disorders and administration site conditions
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

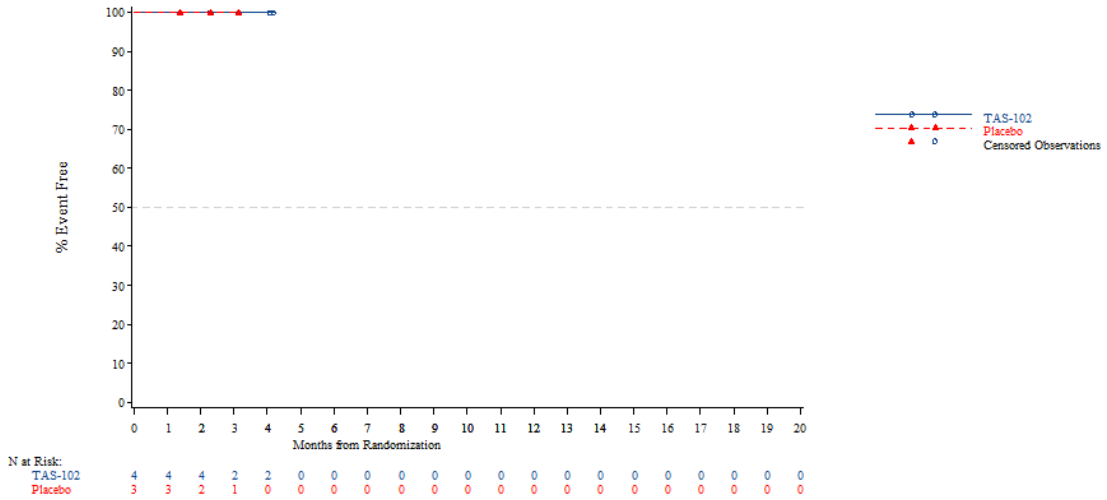
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - General disorders and administration site conditions
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

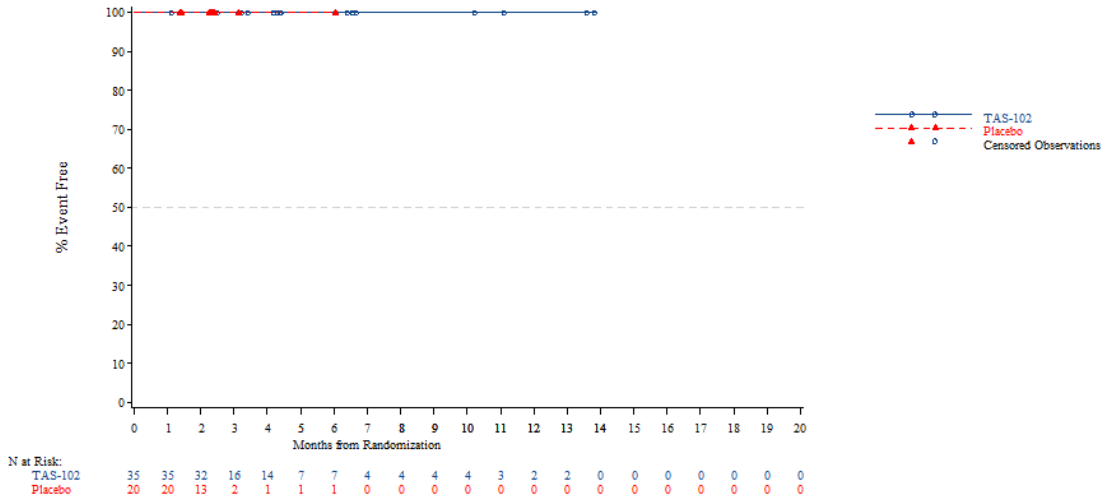


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - General disorders and administration site conditions
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

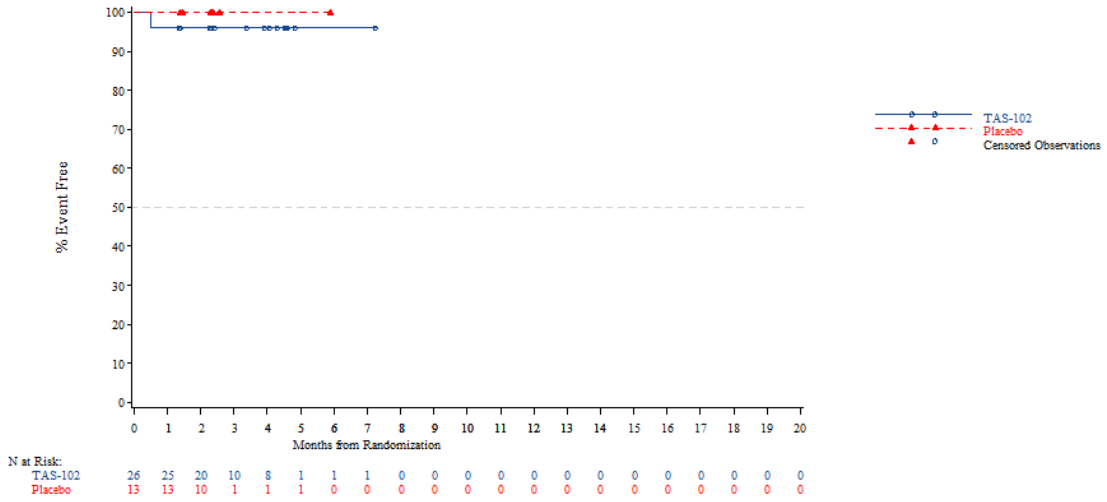
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - General disorders and administration site conditions
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

*27FEB2020 - Page 1199/1381*
*TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : DECEMBER 22th 2015*

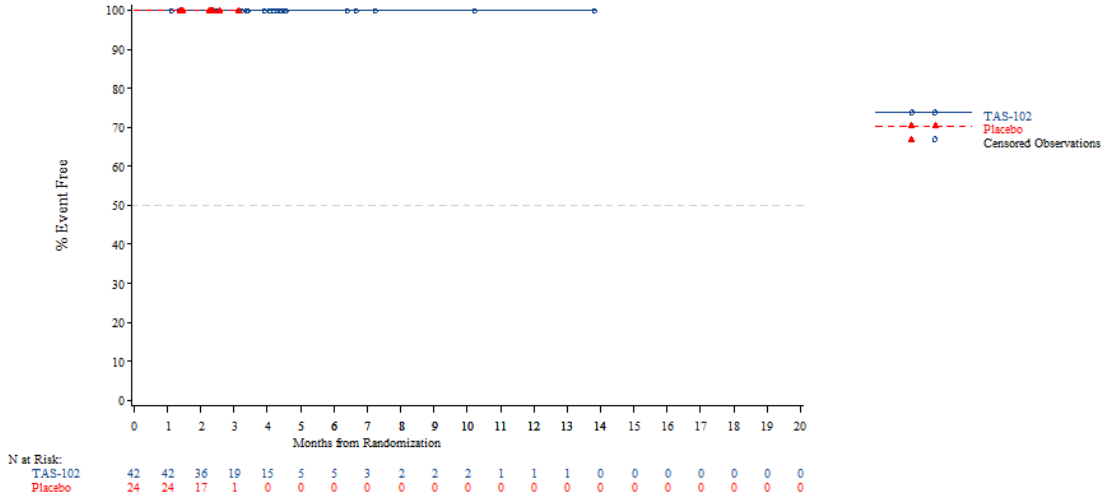
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - General disorders and administration site conditions
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

*27FEB2020 - Page 1200/1381*
*TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - Date cut-off : DECEMBER 22th 2015*

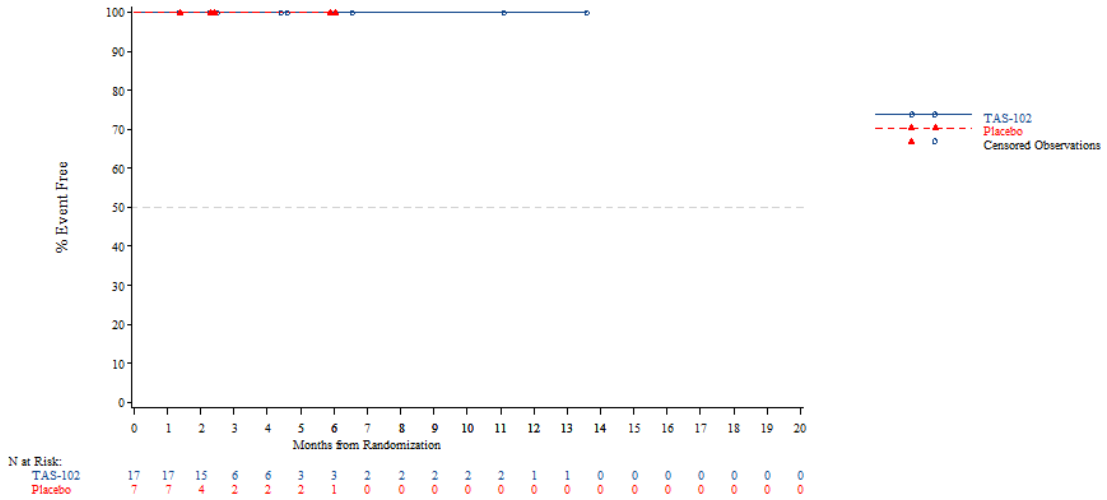
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - General disorders and administration site conditions
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

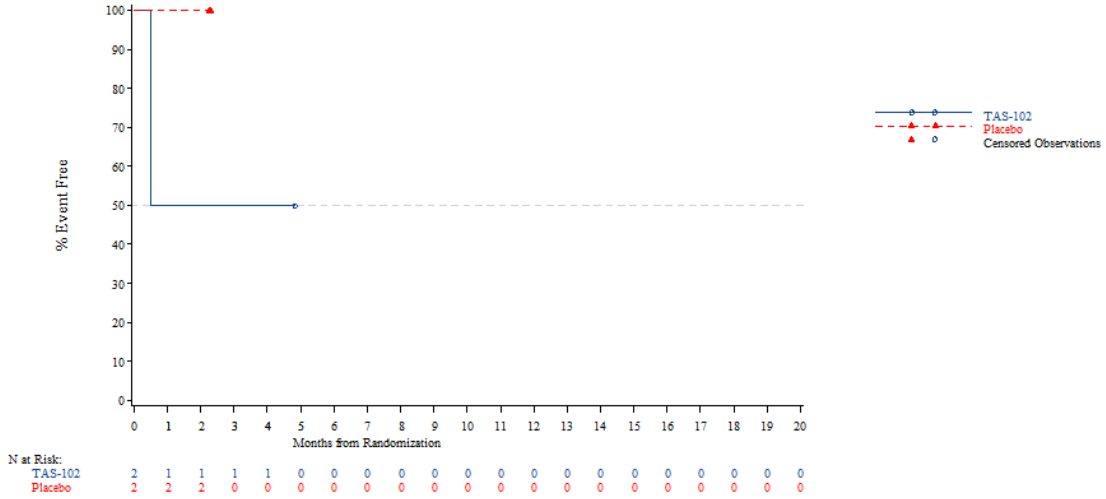


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - General disorders and administration site conditions
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

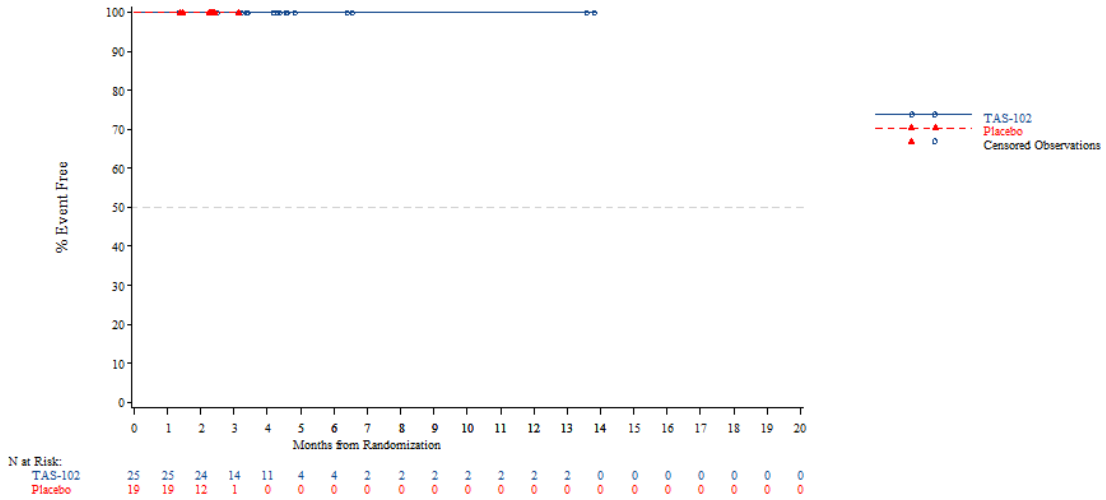
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - General disorders and administration site conditions
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

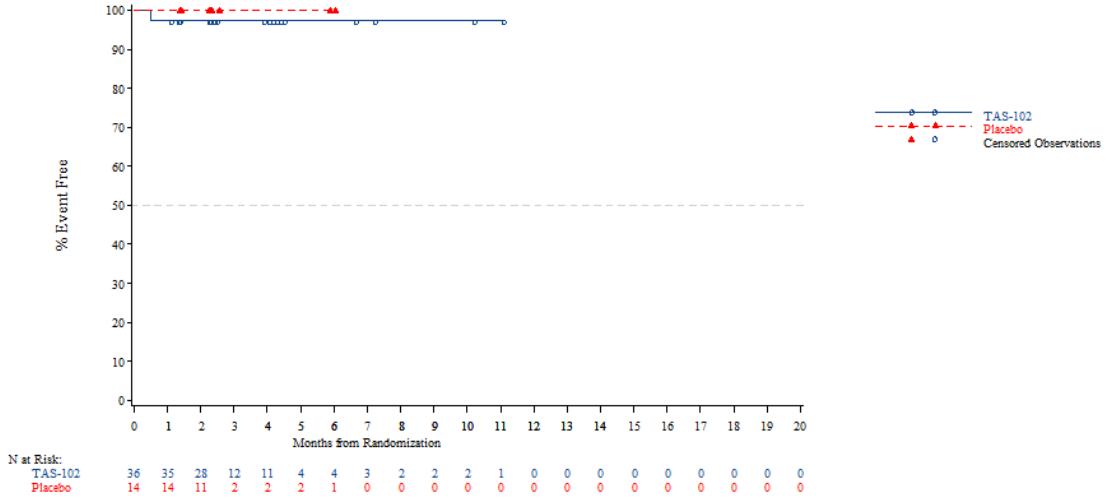


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - General disorders and administration site conditions
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

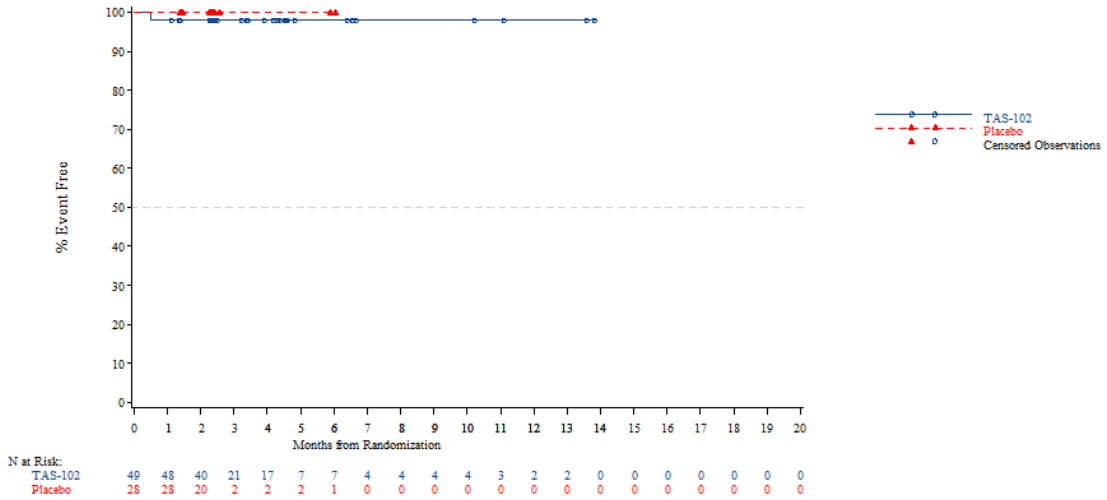
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - General disorders and administration site conditions
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

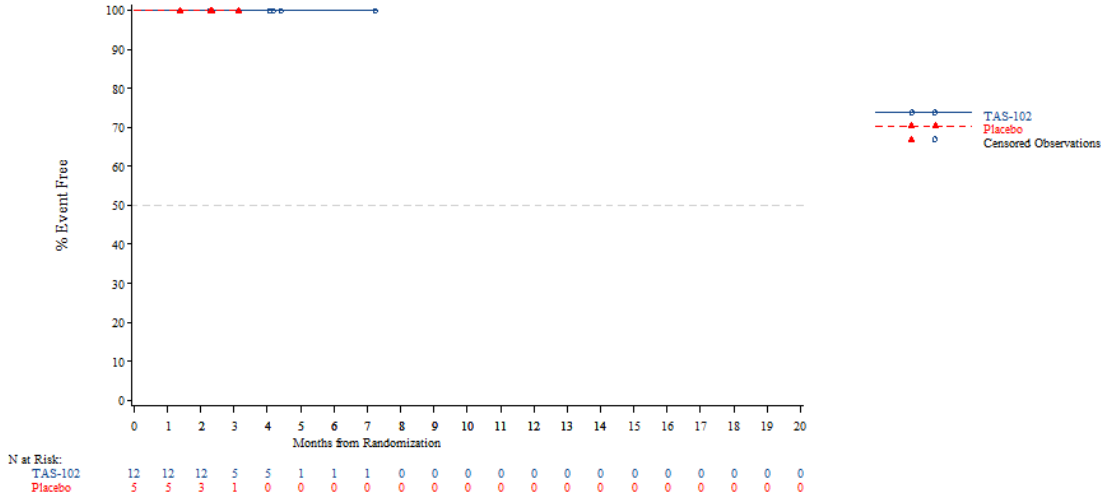


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

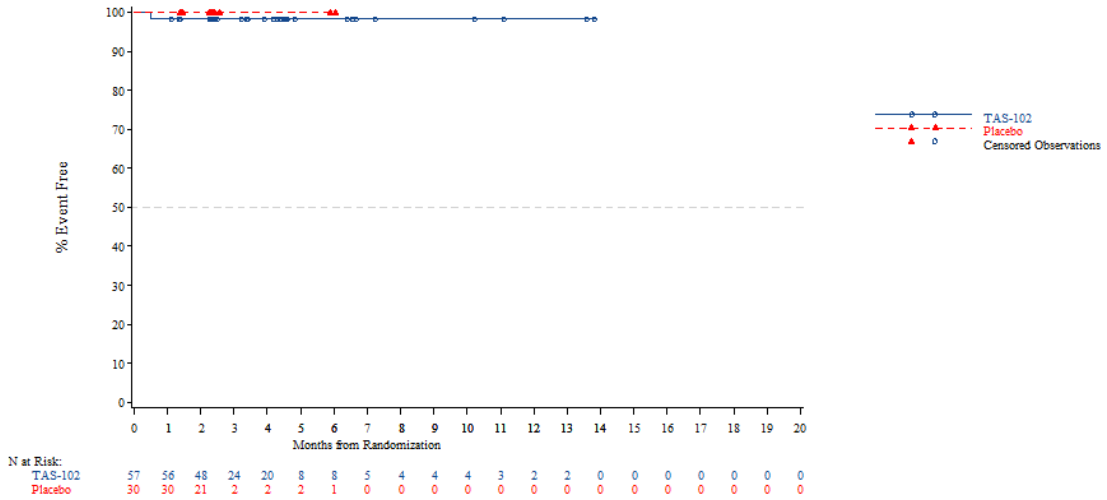
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

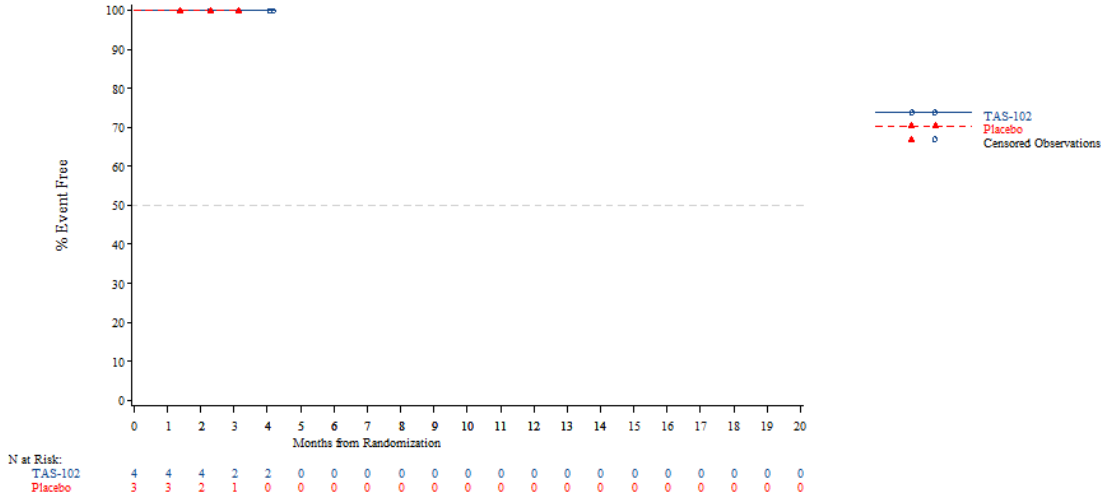


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

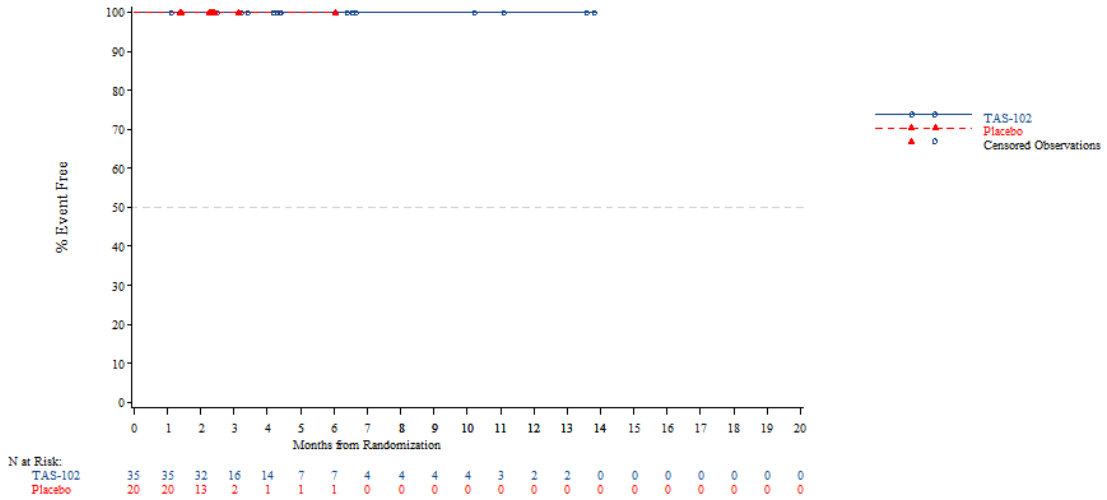
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

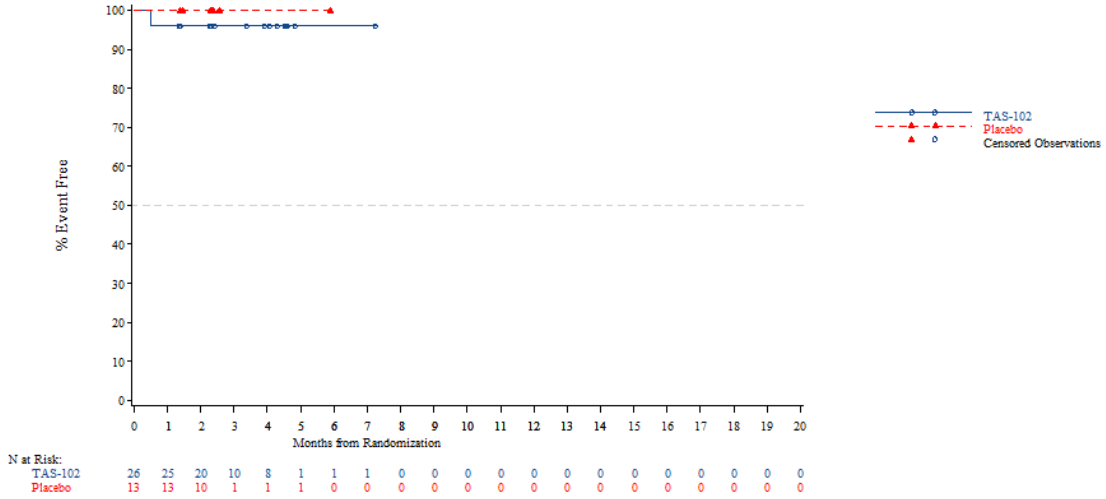


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

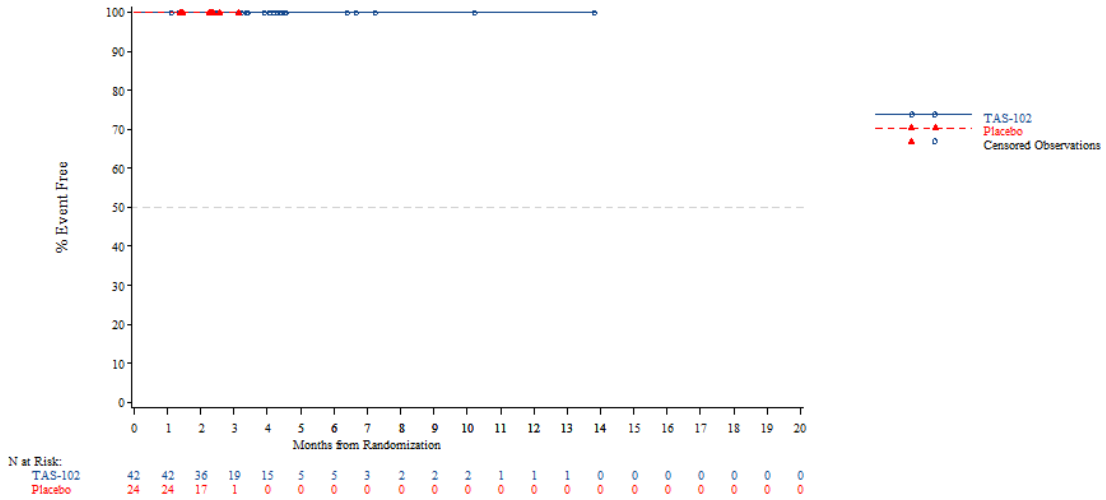
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

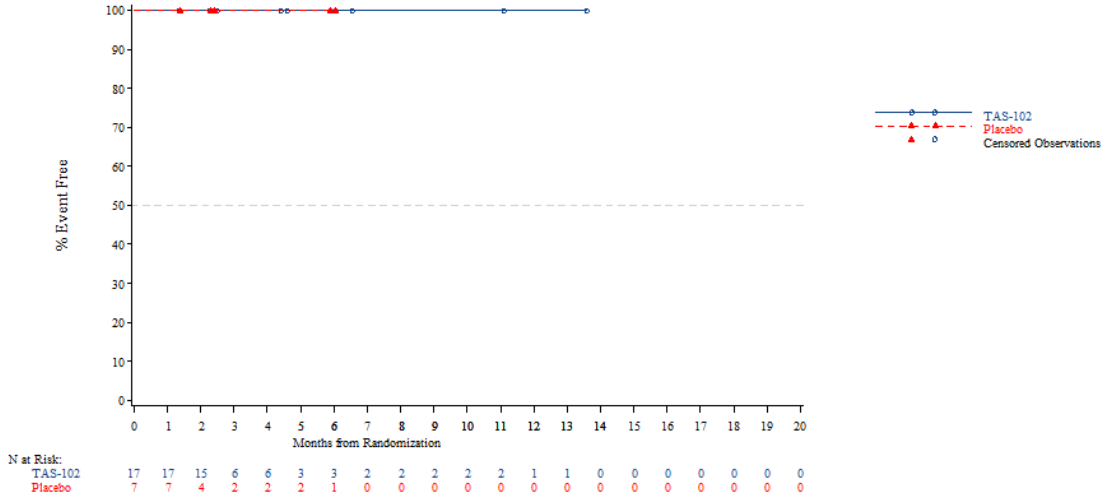


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

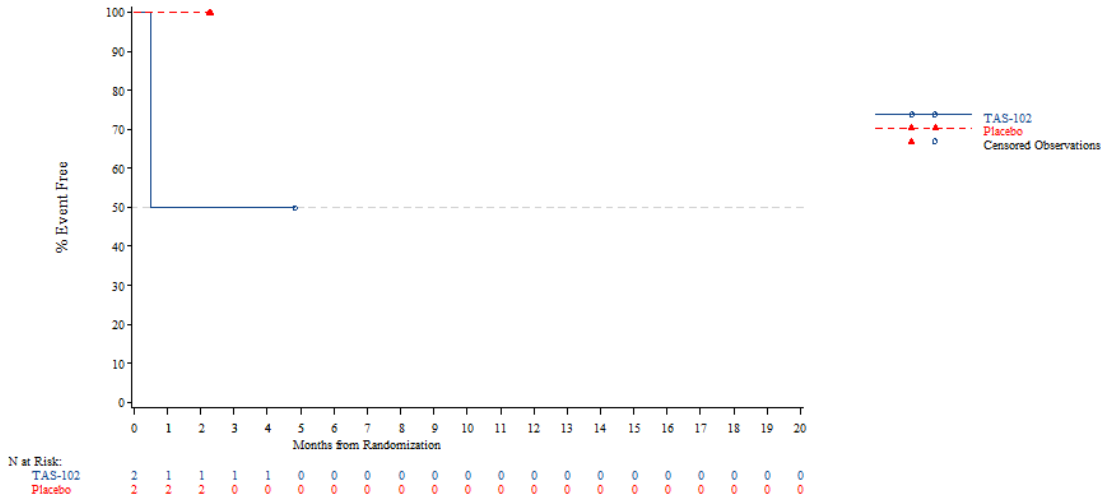
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

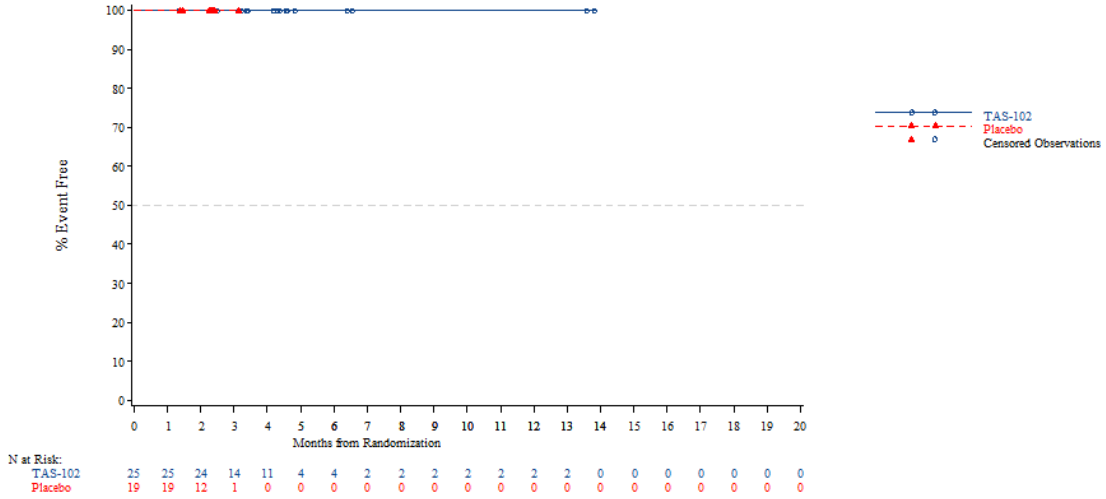


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - General disorders and administration site conditions - Fatigue
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

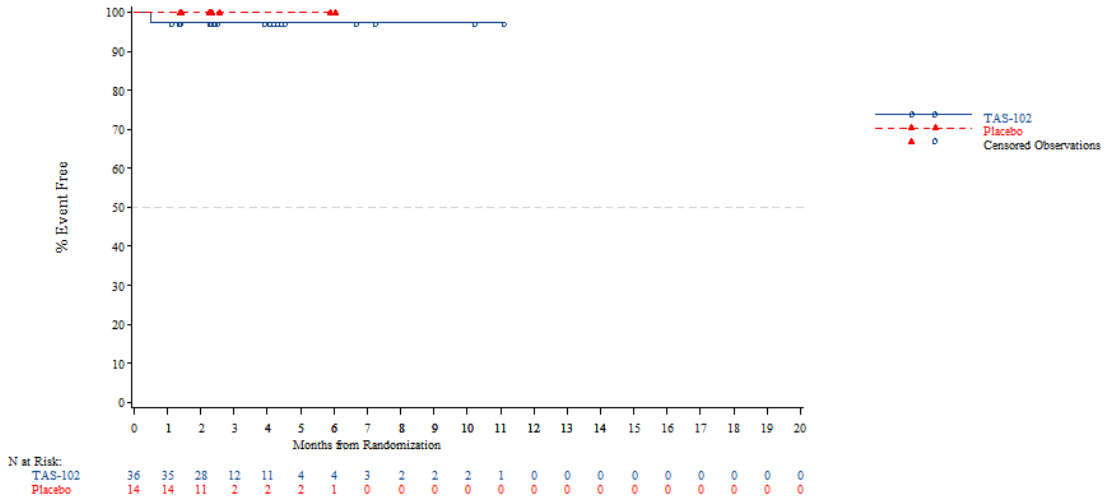
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - General disorders and administration site conditions - Fatigue
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

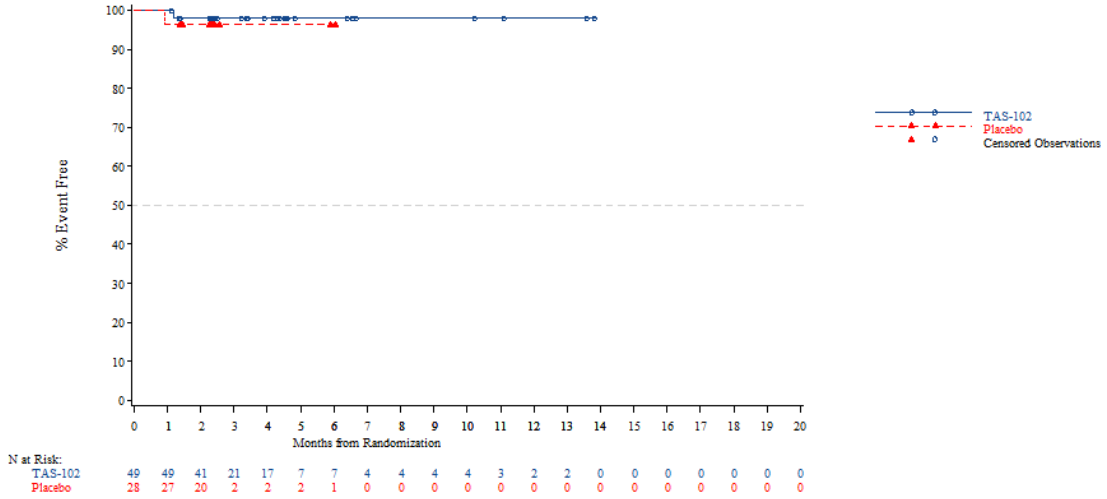


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - General disorders and administration site conditions - Fatigue
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

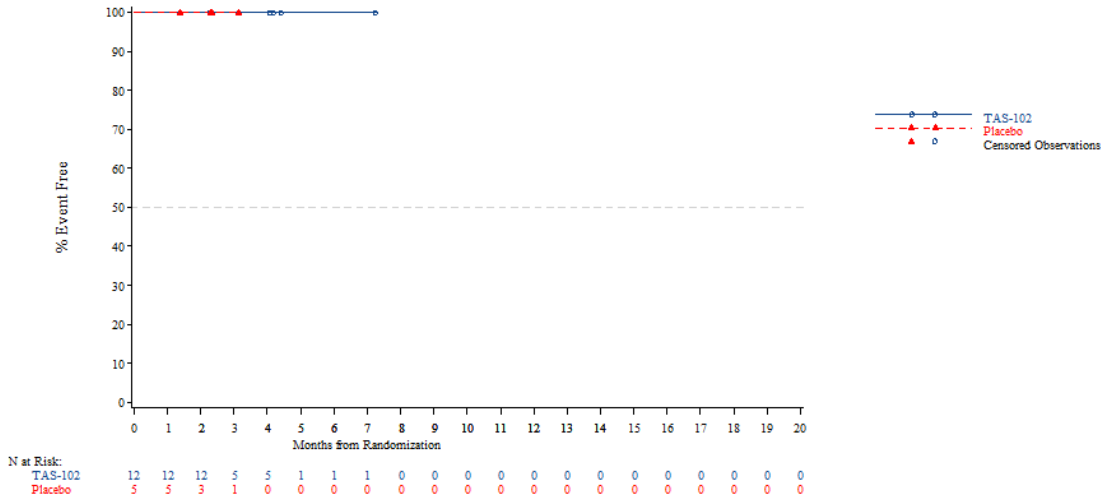
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Hepatobiliary disorders
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

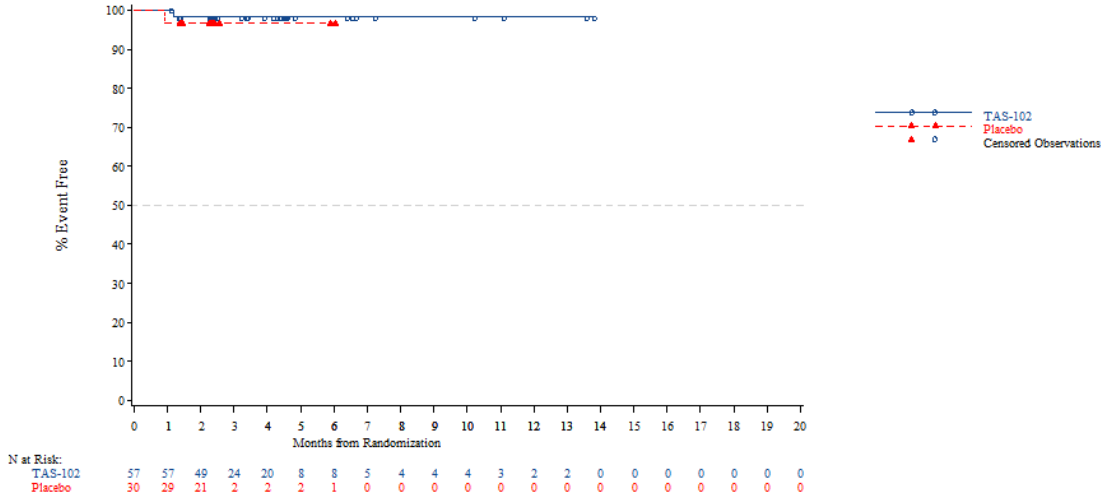


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Hepatobiliary disorders
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

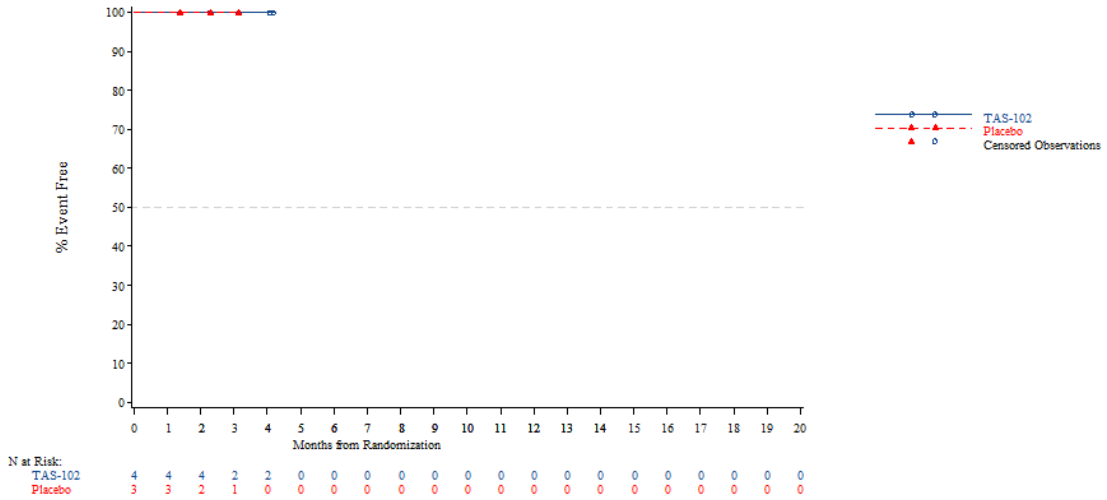
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Hepatobiliary disorders
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

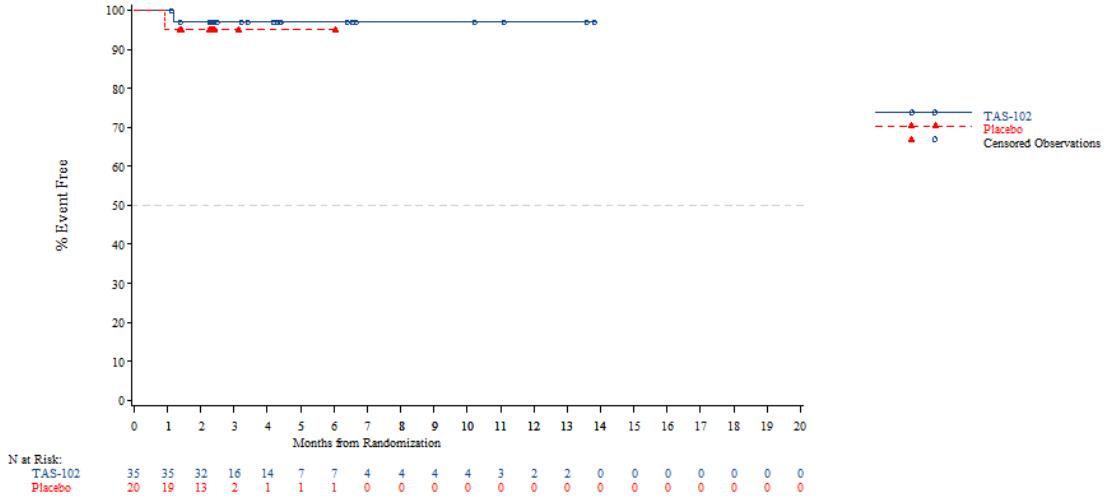


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Hepatobiliary disorders
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

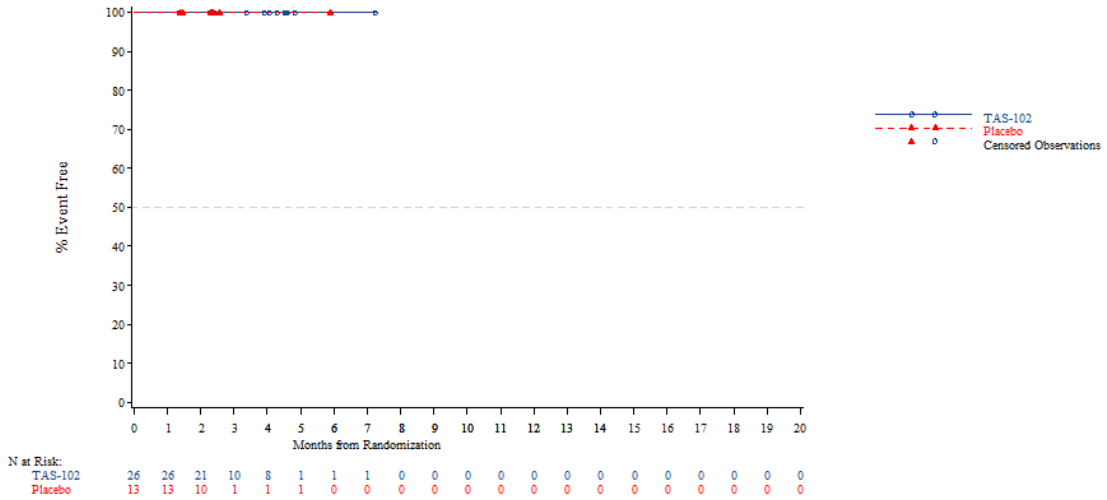
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Hepatobiliary disorders
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

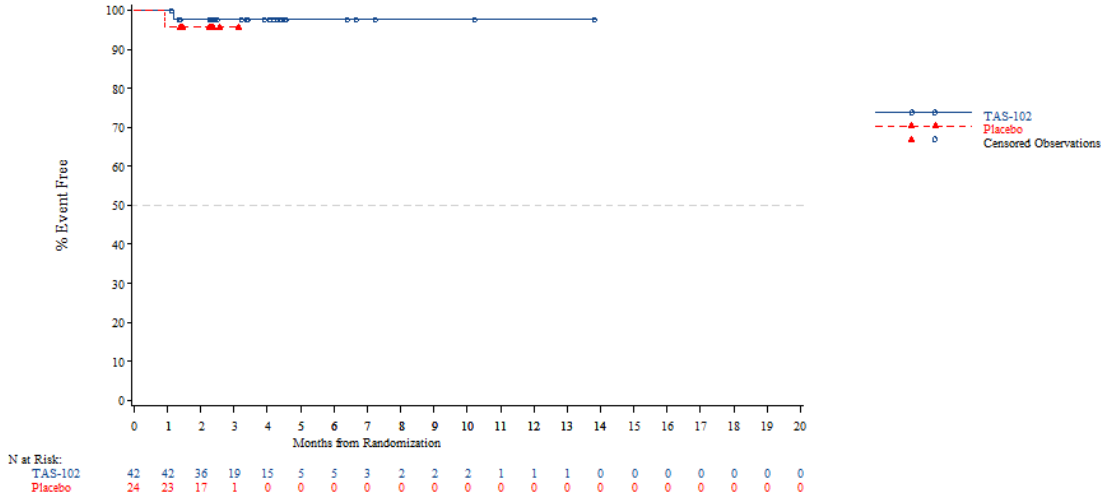


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Hepatobiliary disorders
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

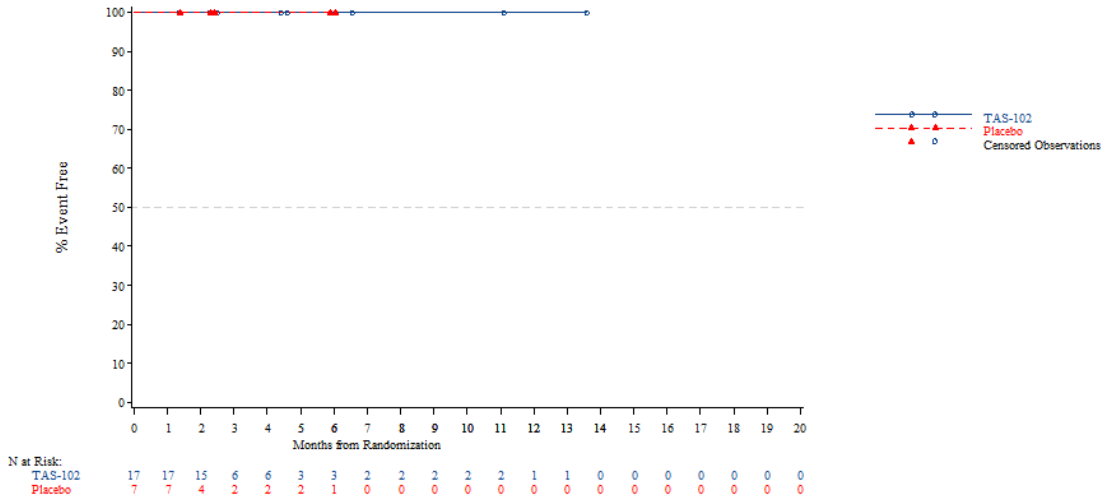
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Hepatobiliary disorders
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

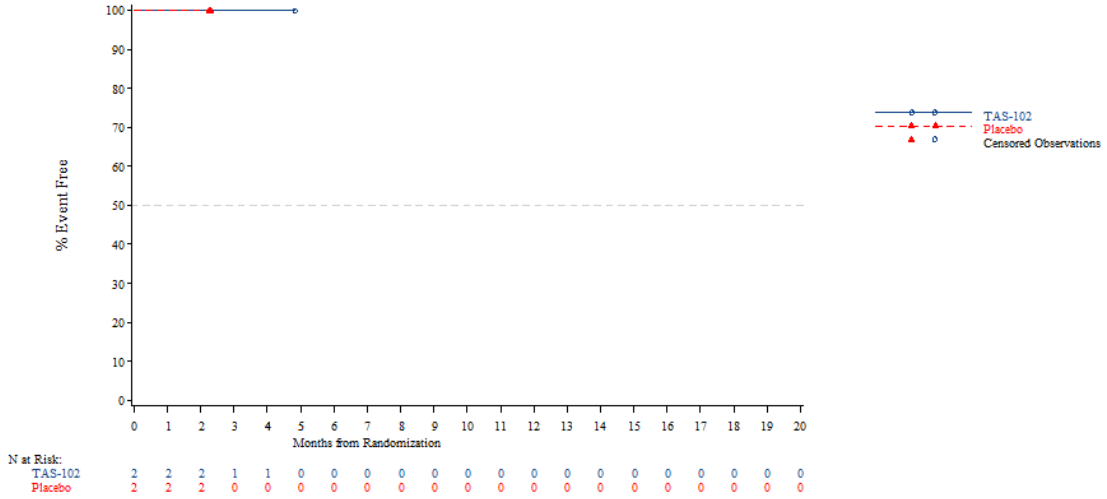


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Hepatobiliary disorders
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

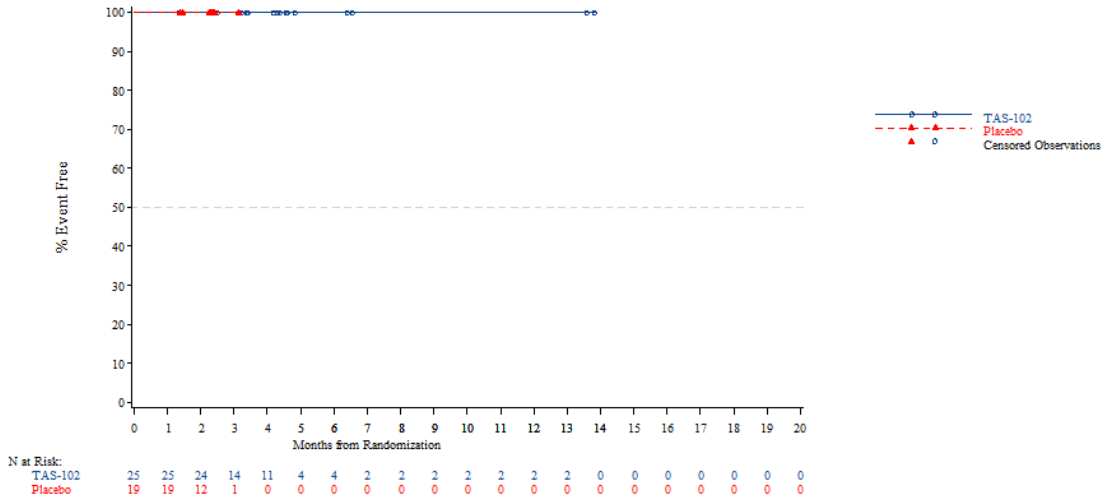
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Hepatobiliary disorders
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

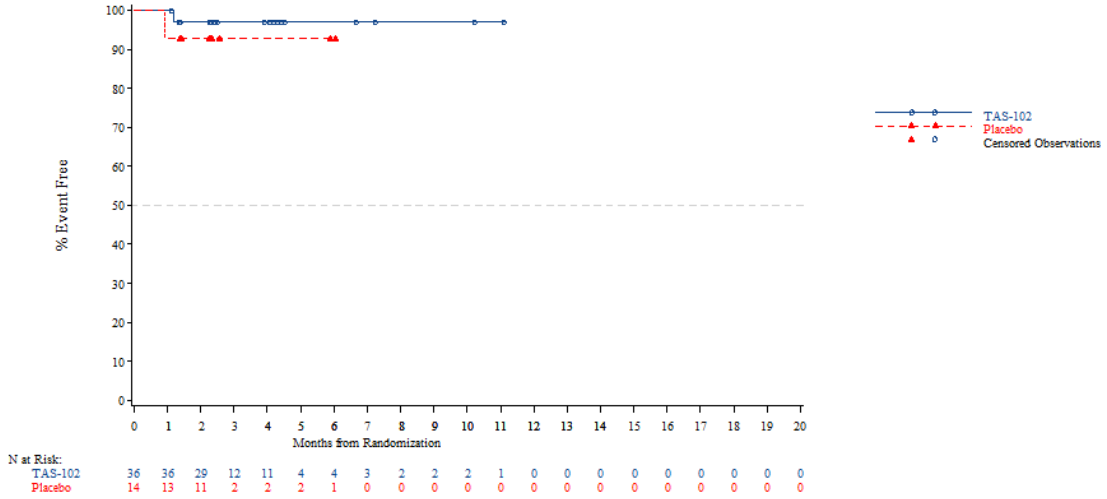


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Hepatobiliary disorders
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

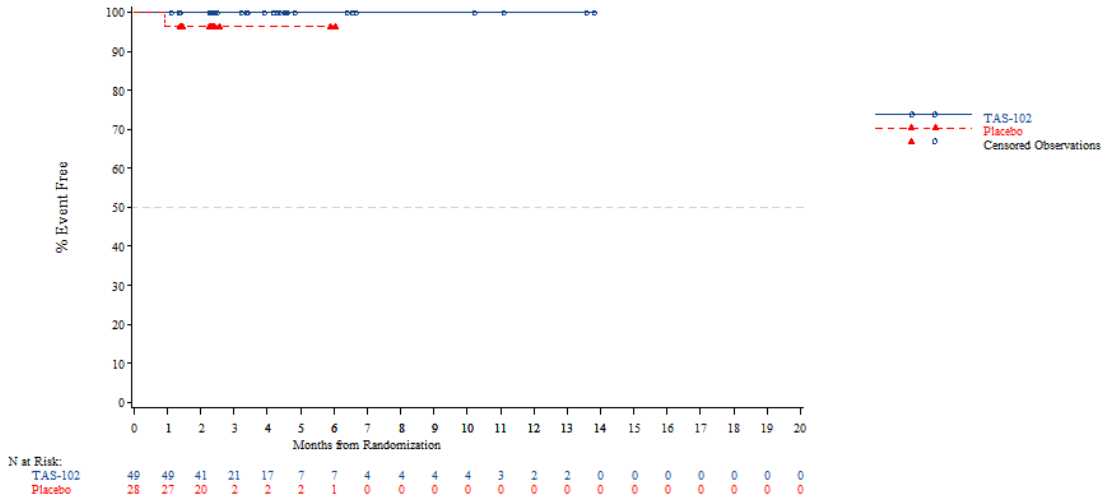
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Hepatobiliary disorders
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

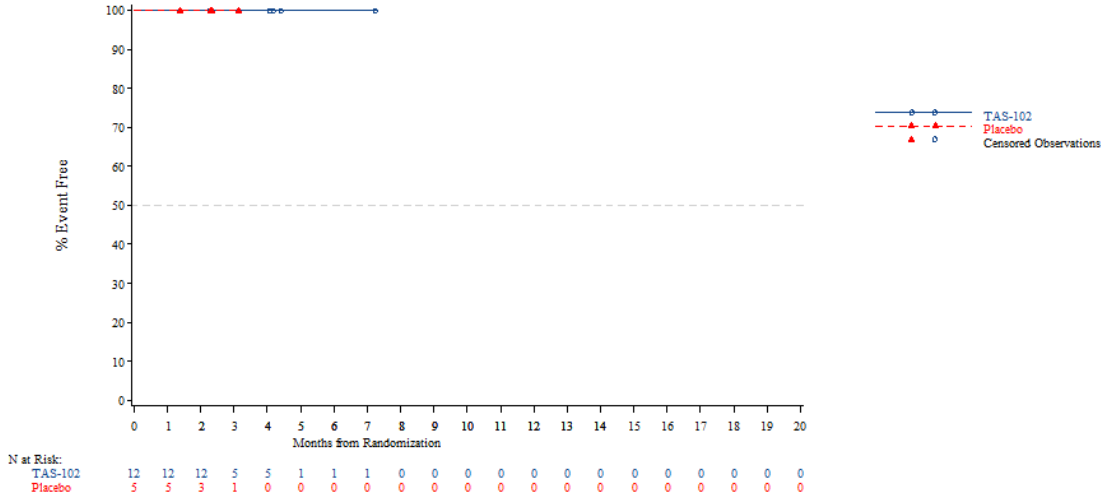


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Hepatobiliary disorders - Hepatic failure
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

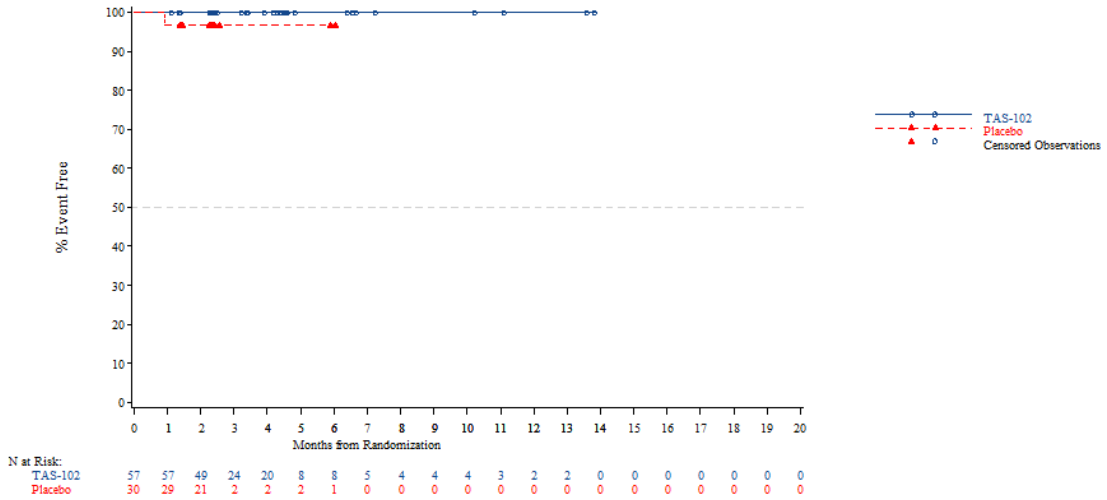
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Hepatobiliary disorders - Hepatic failure
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

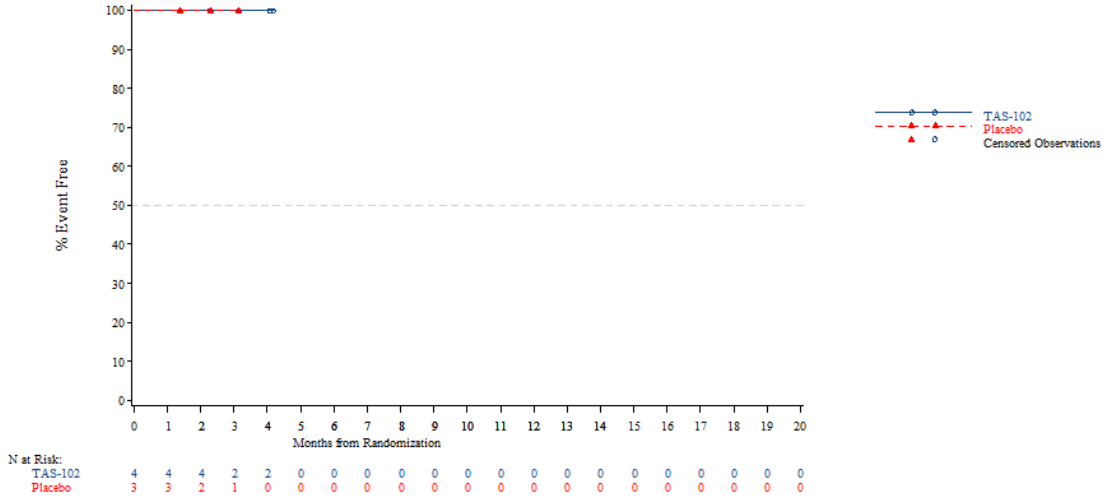


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Hepatobiliary disorders - Hepatic failure
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

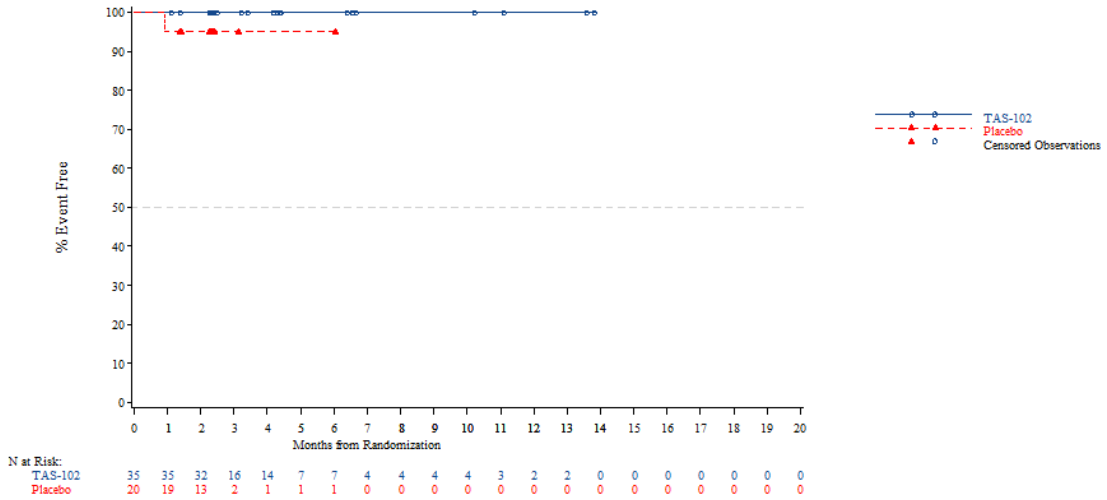
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Hepatobiliary disorders - Hepatic failure
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

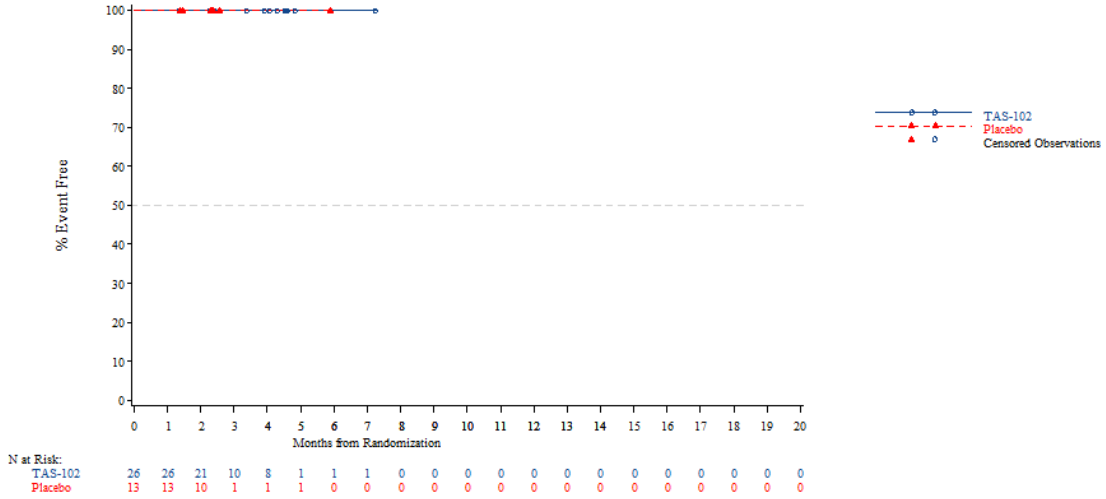


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Hepatobiliary disorders - Hepatic failure
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

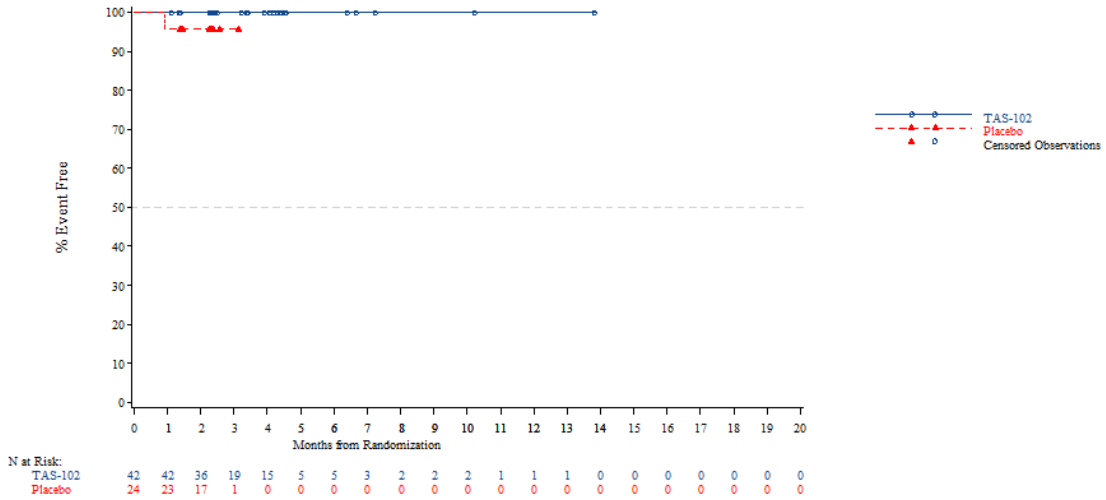
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Hepatobiliary disorders - Hepatic failure
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

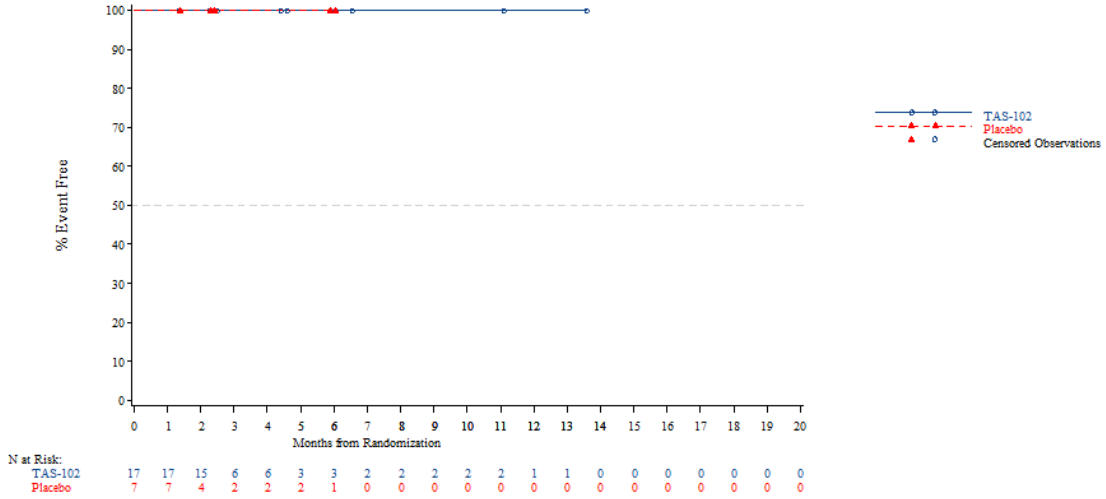


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Hepatobiliary disorders - Hepatic failure
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

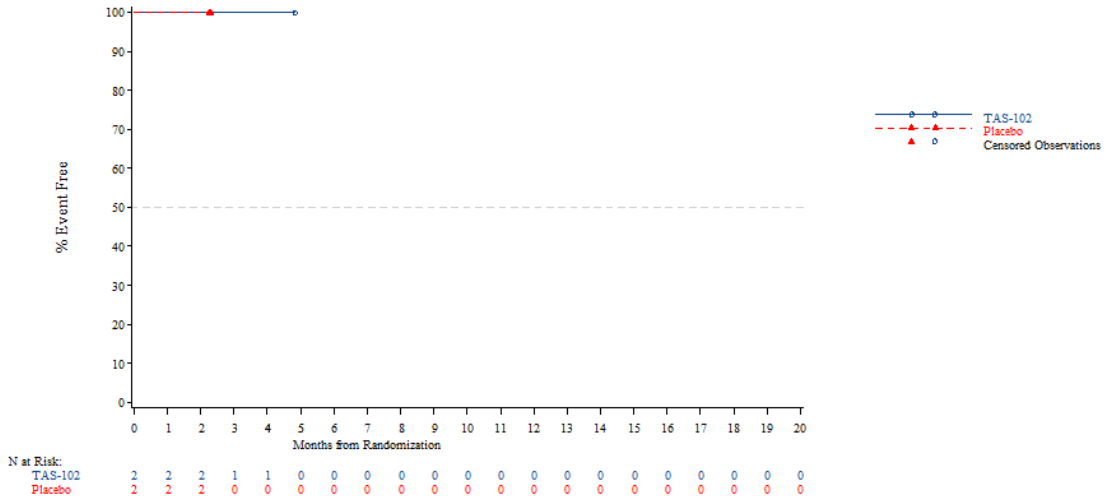
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Hepatobiliary disorders - Hepatic failure
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

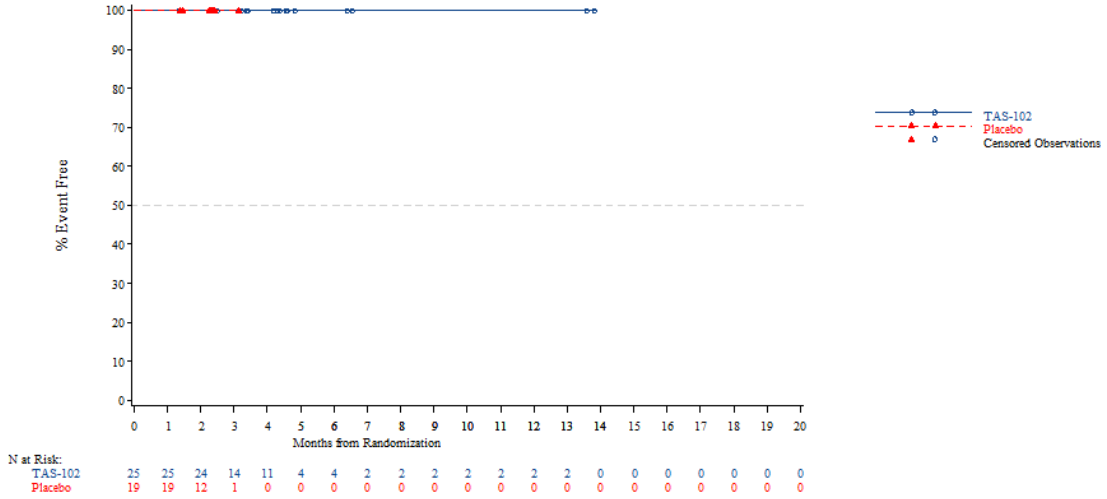


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Hepatobiliary disorders - Hepatic failure
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

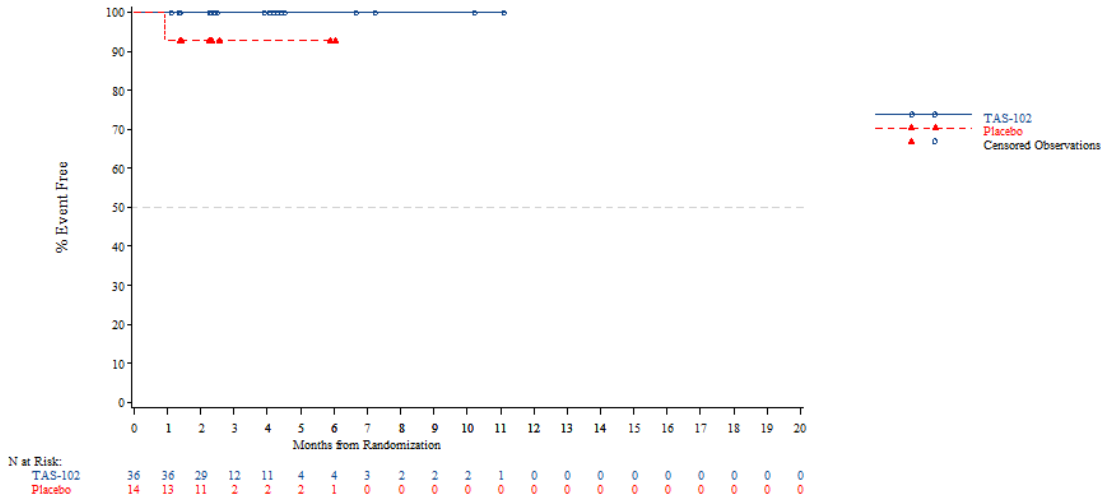
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Hepatobiliary disorders - Hepatic failure
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

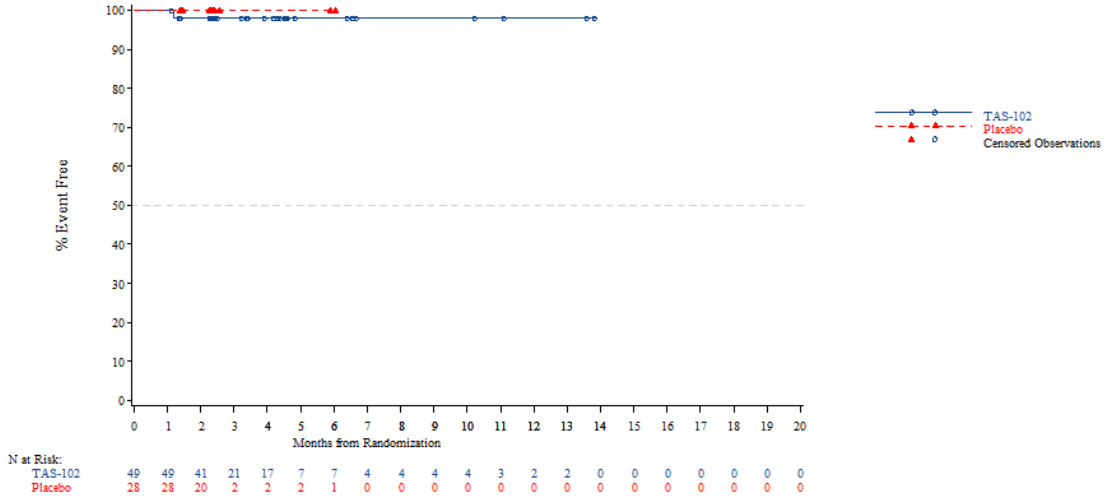


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Hepatobiliary disorders - Hepatic failure
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

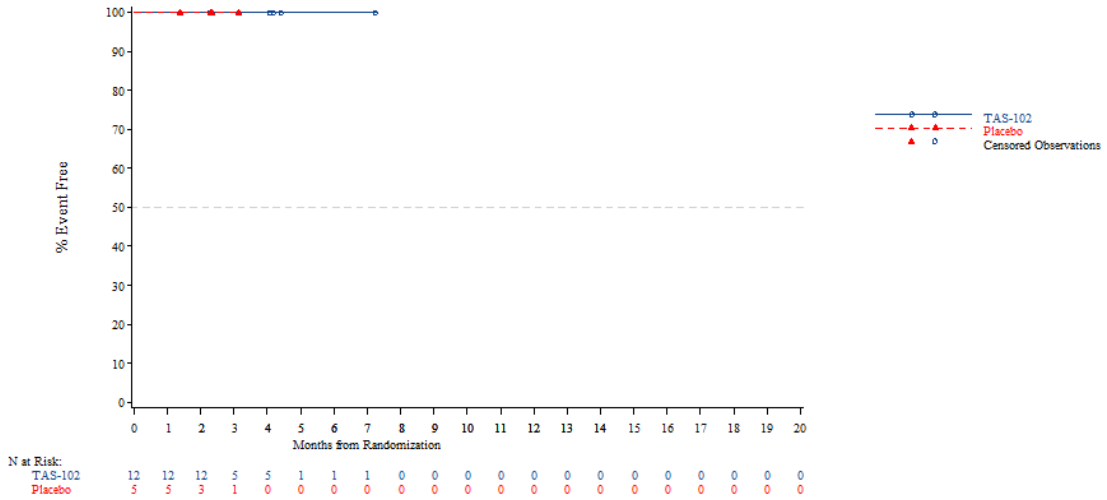
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Hepatobiliary disorders - Liver injury
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

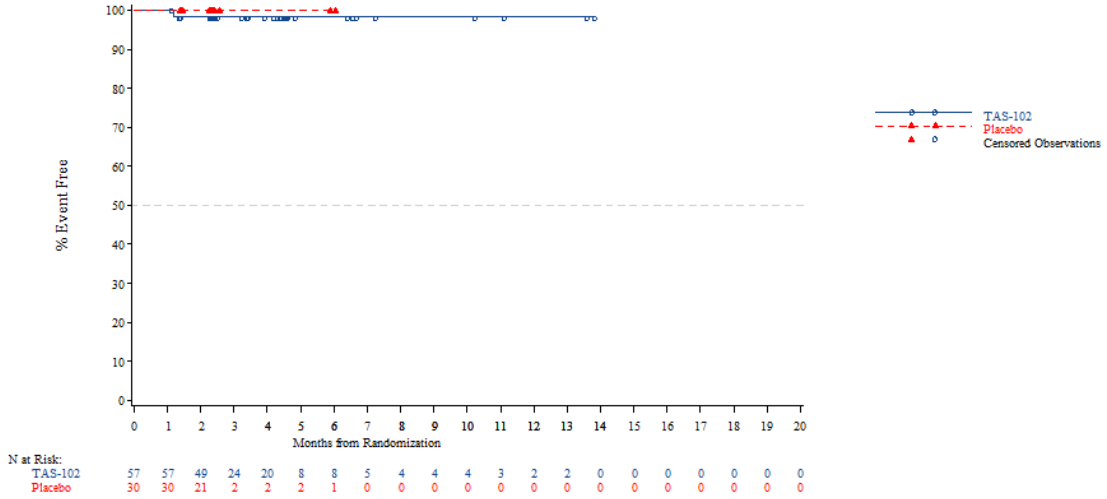


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Hepatobiliary disorders - Liver injury
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

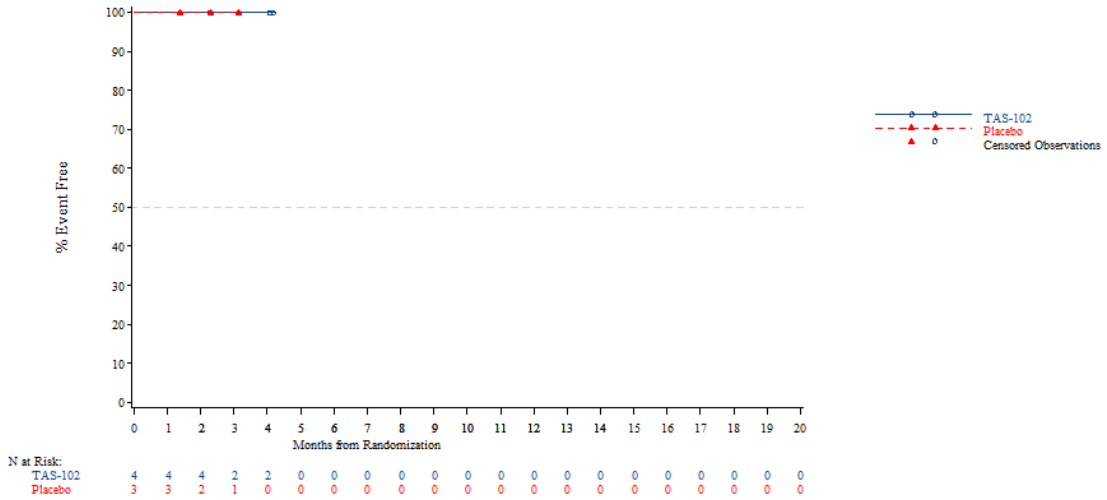
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Hepatobiliary disorders - Liver injury
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

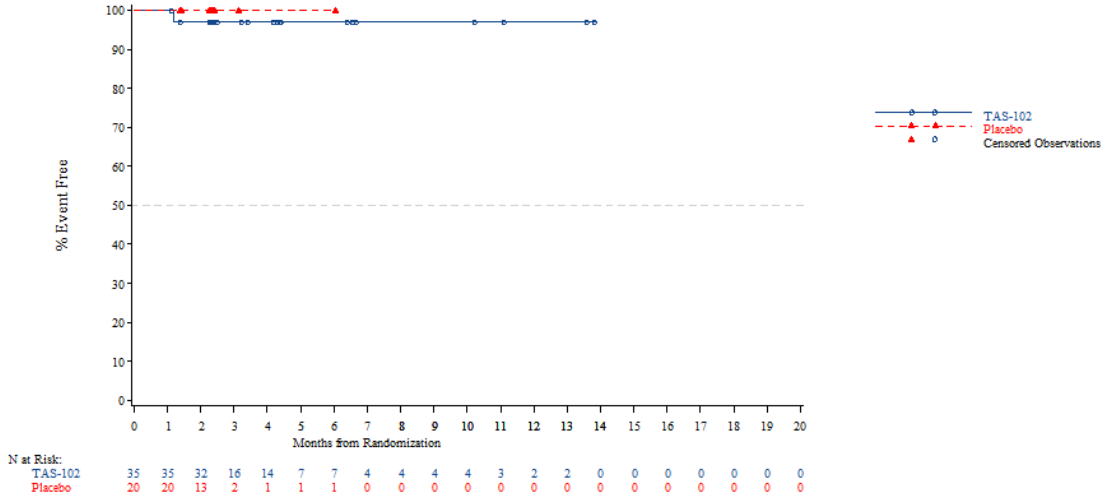


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Hepatobiliary disorders - Liver injury
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

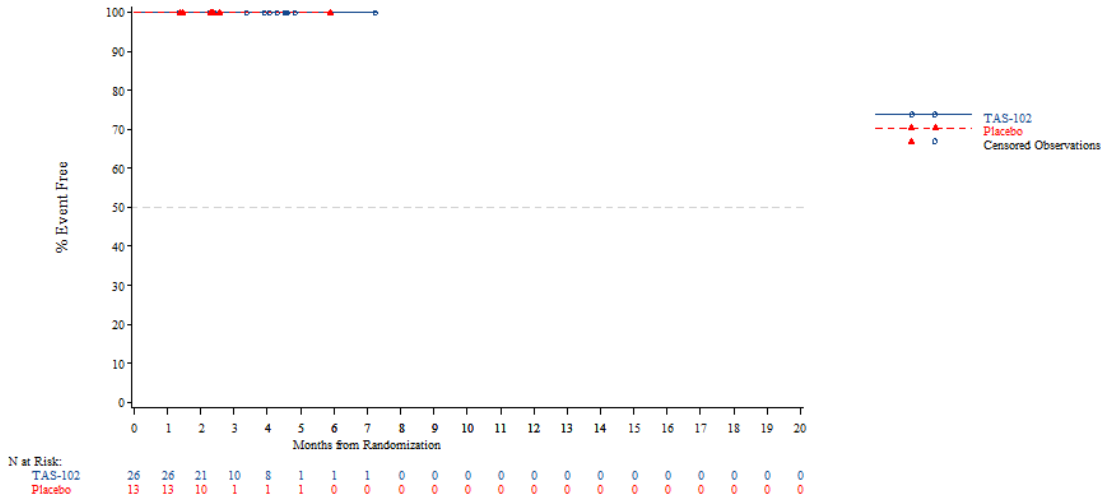
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Hepatobiliary disorders - Liver injury
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

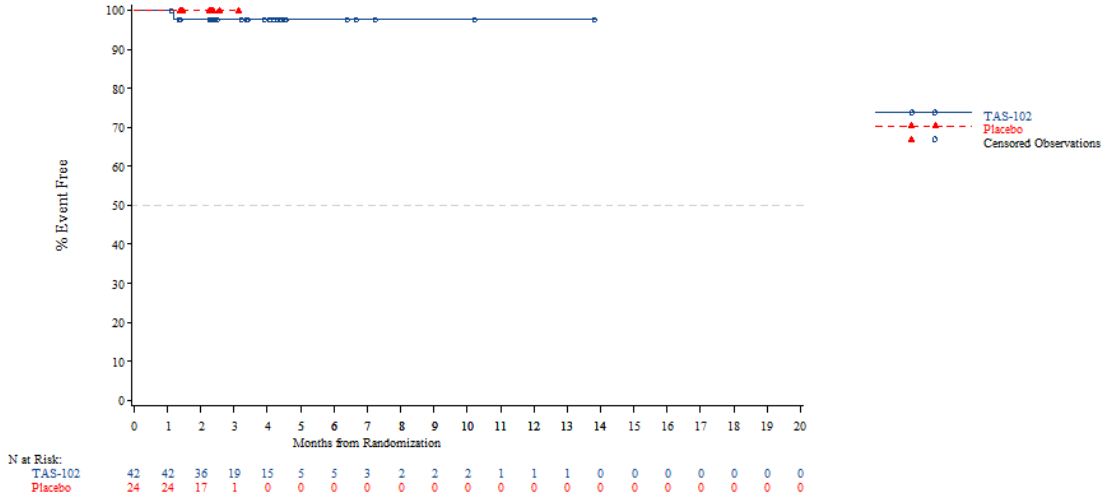


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Hepatobiliary disorders - Liver injury
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

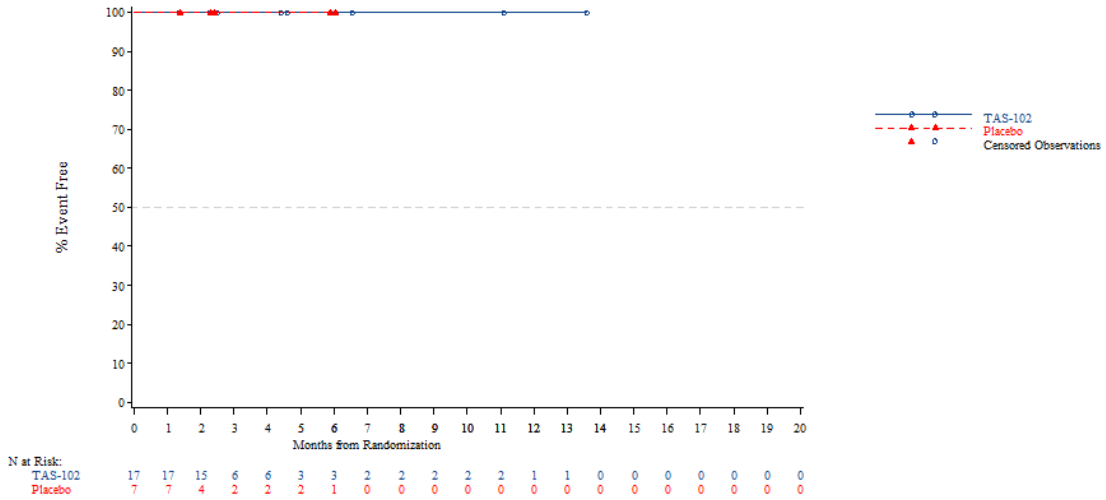
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Hepatobiliary disorders - Liver injury
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

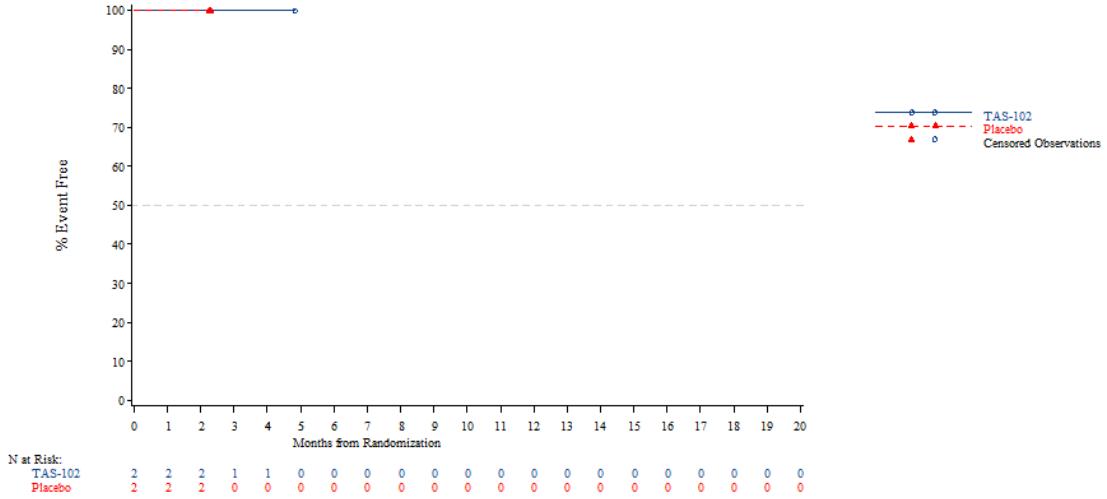


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Hepatobiliary disorders - Liver injury
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

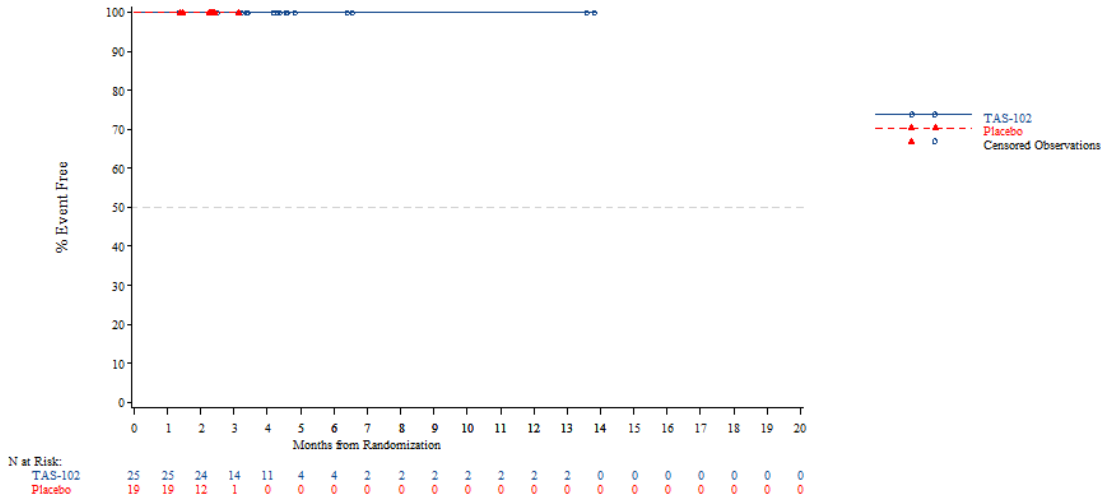
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Hepatobiliary disorders - Liver injury
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

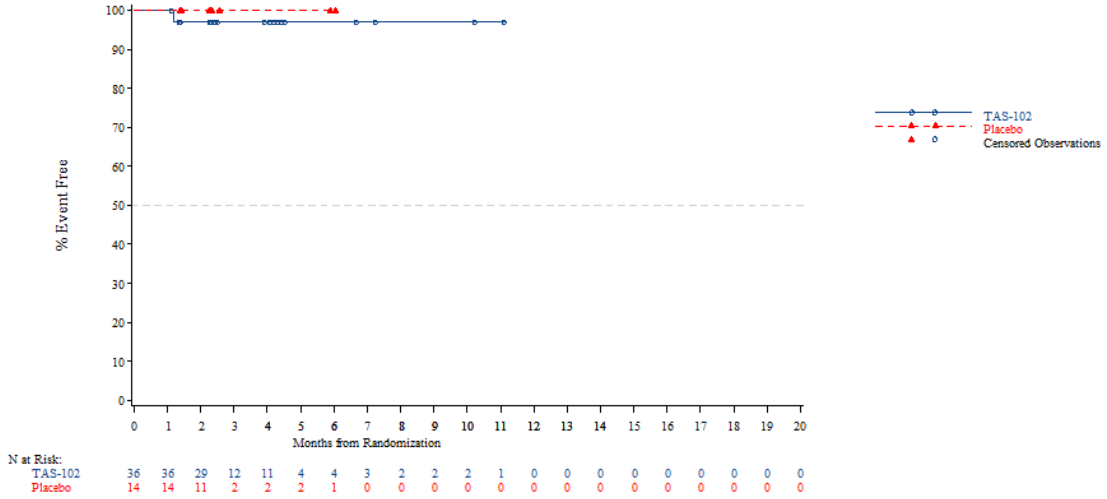


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Hepatobiliary disorders - Liver injury
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

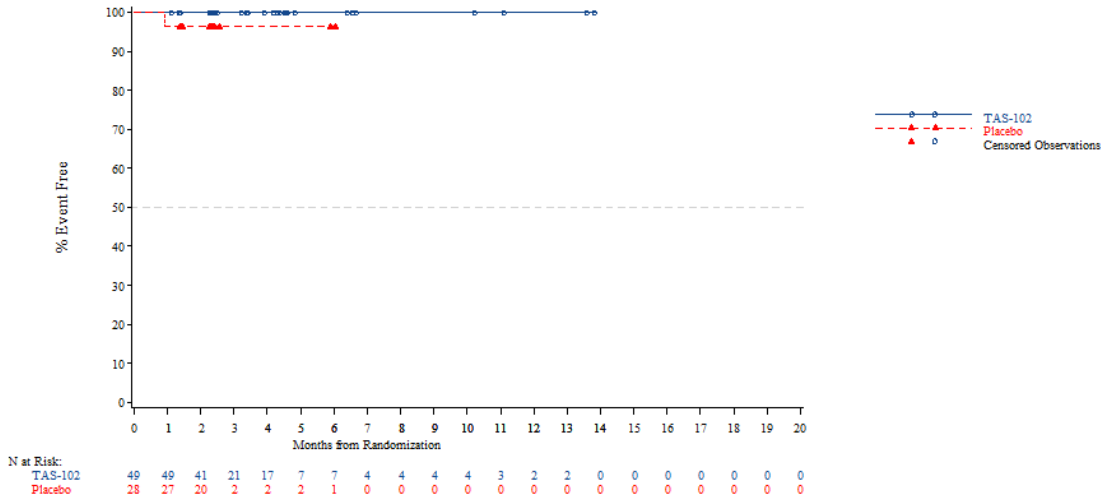
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Hepatobiliary disorders - Liver injury
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

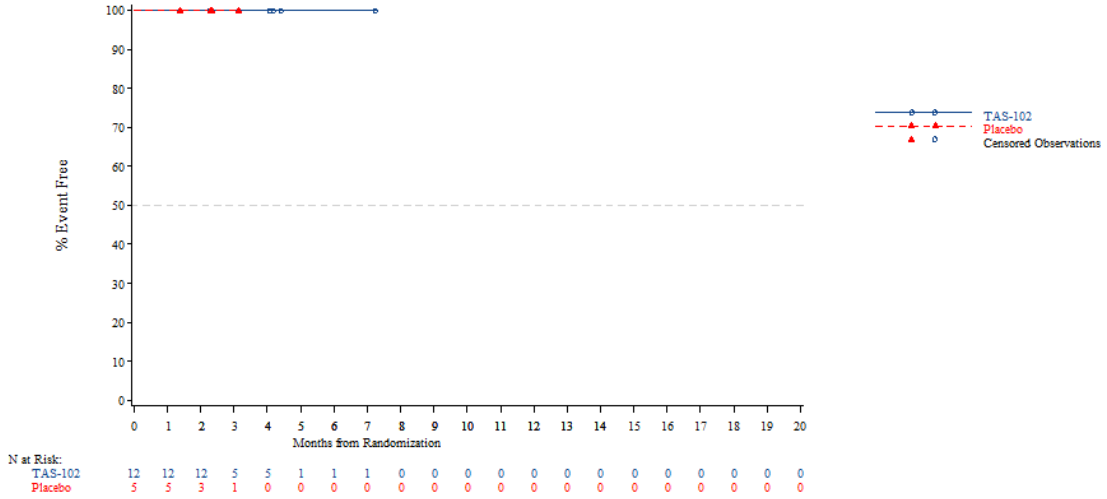


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Infections and infestations
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

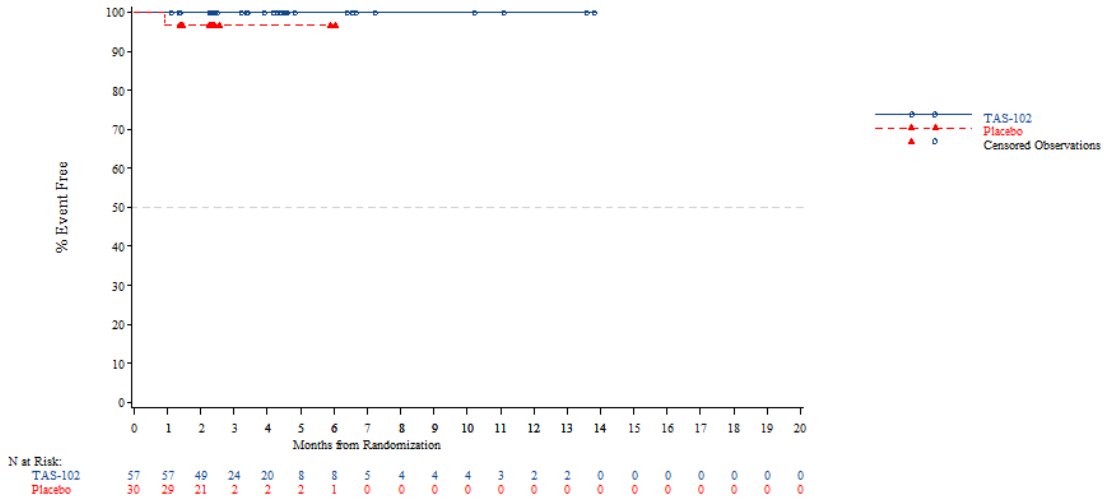
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Infections and infestations
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

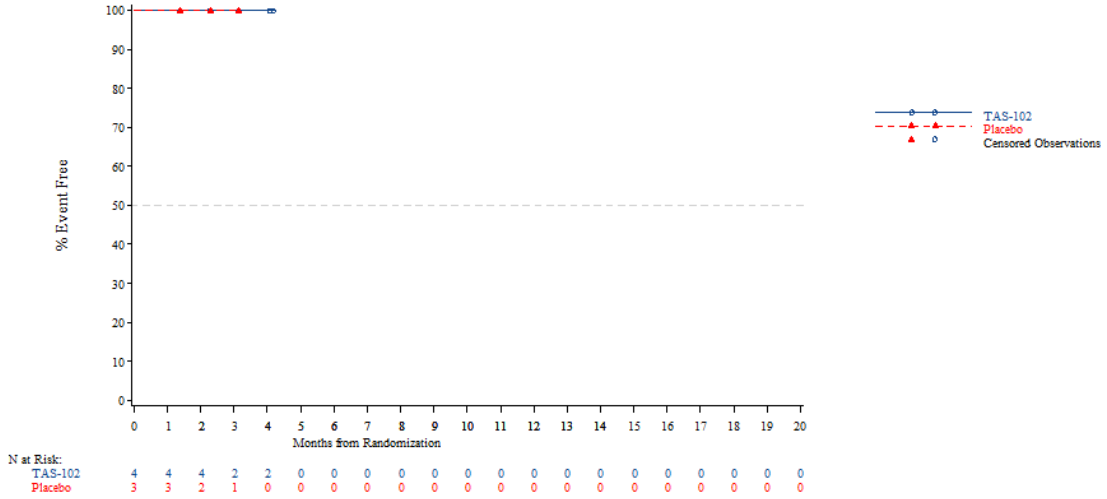


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Infections and infestations
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

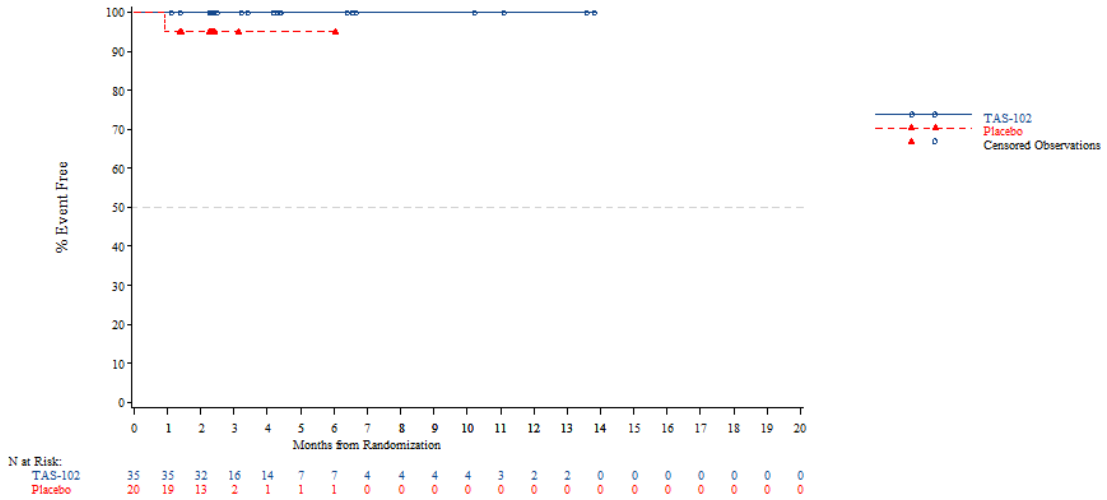
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Infections and infestations
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

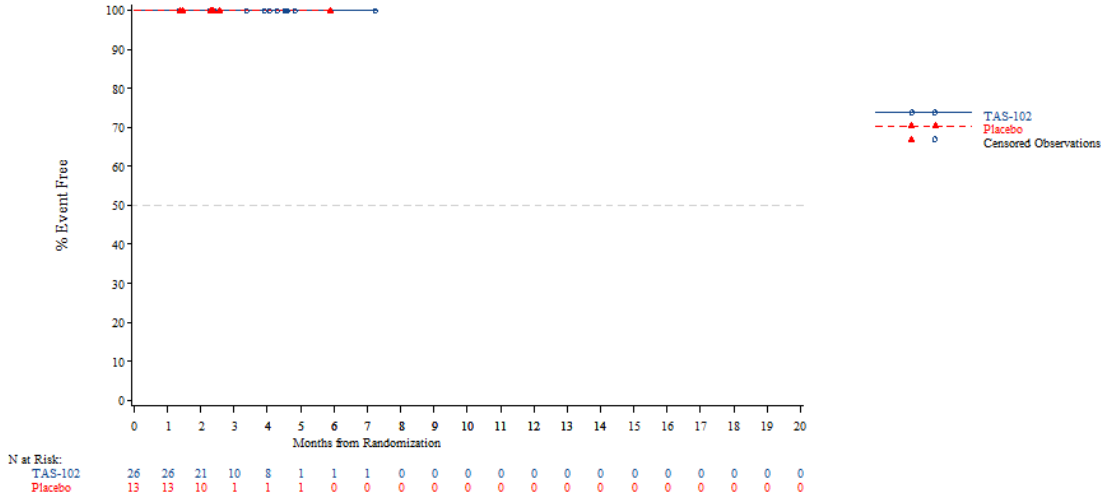


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Infections and infestations
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

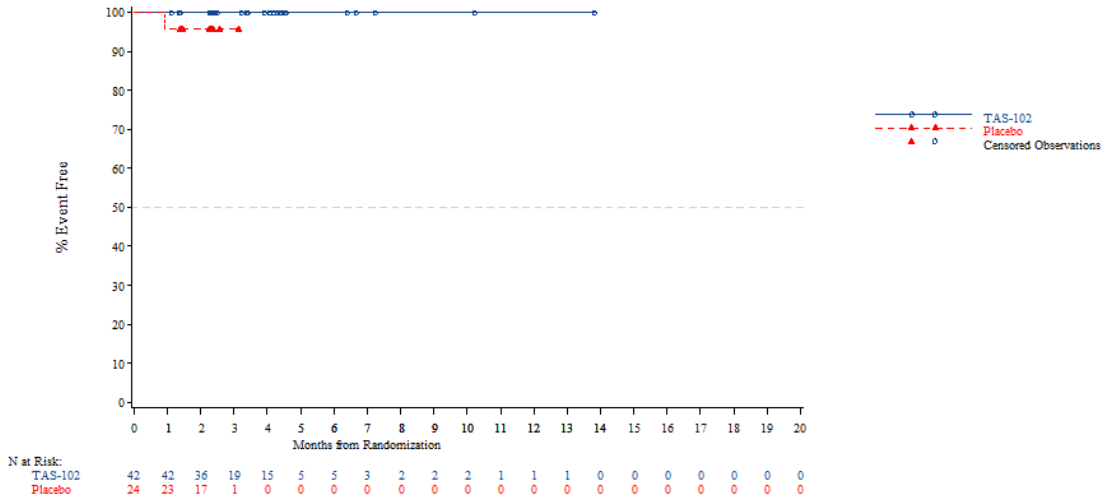
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Infections and infestations
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

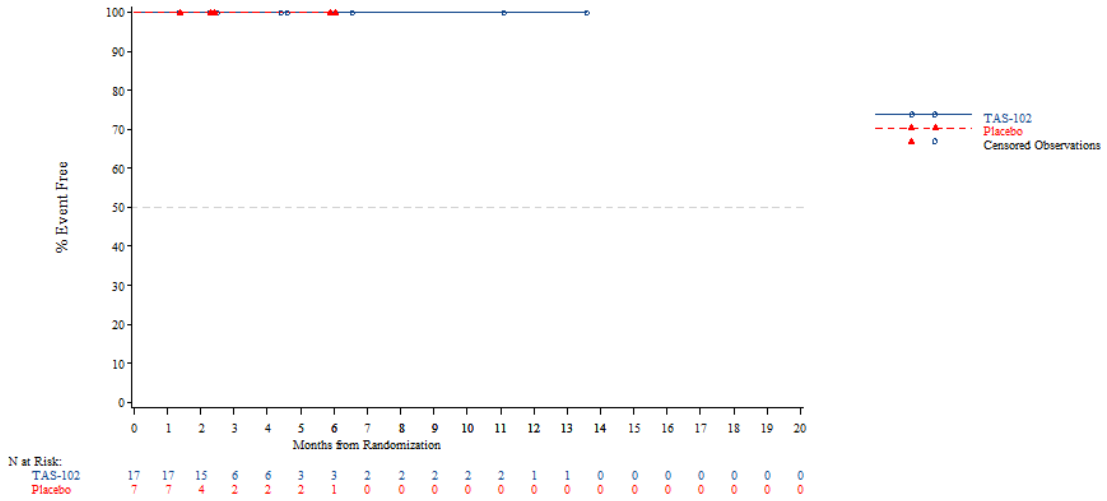


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Infections and infestations
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

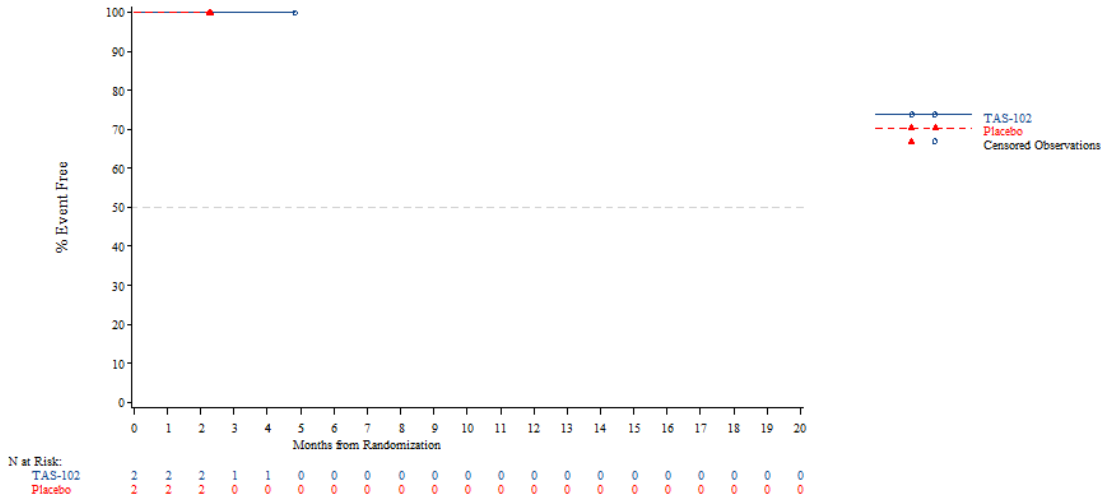
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Infections and infestations
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

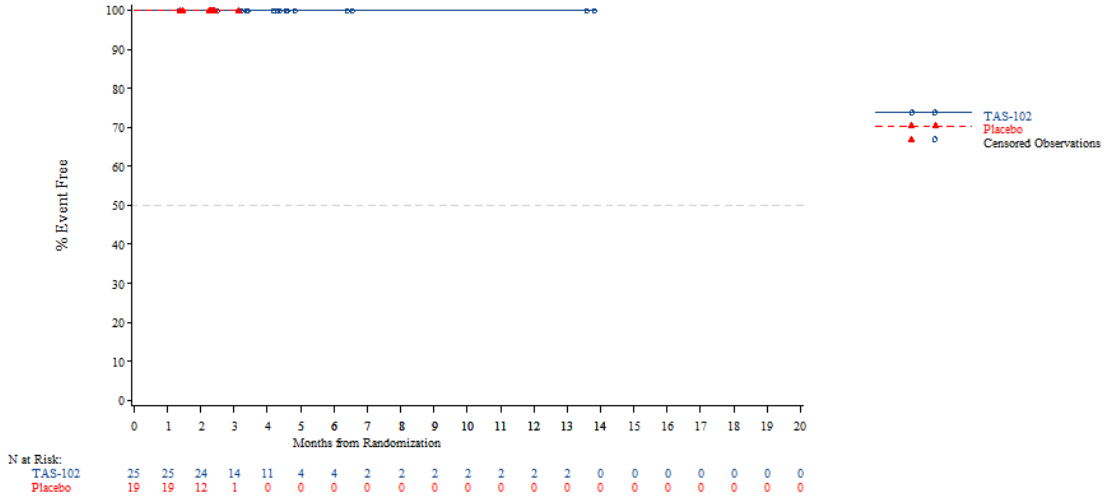


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Infections and infestations
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

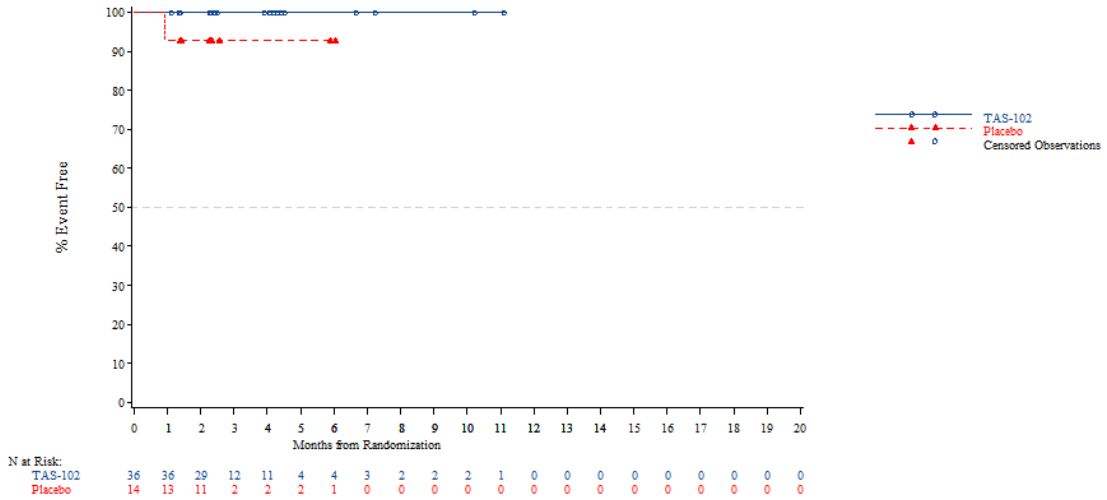
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Infections and infestations
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

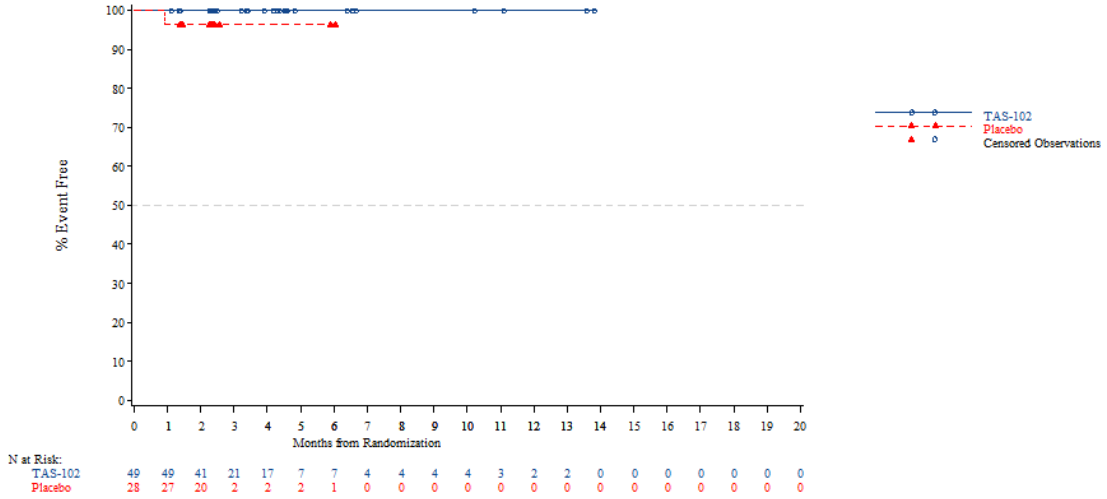


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Infections and infestations
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

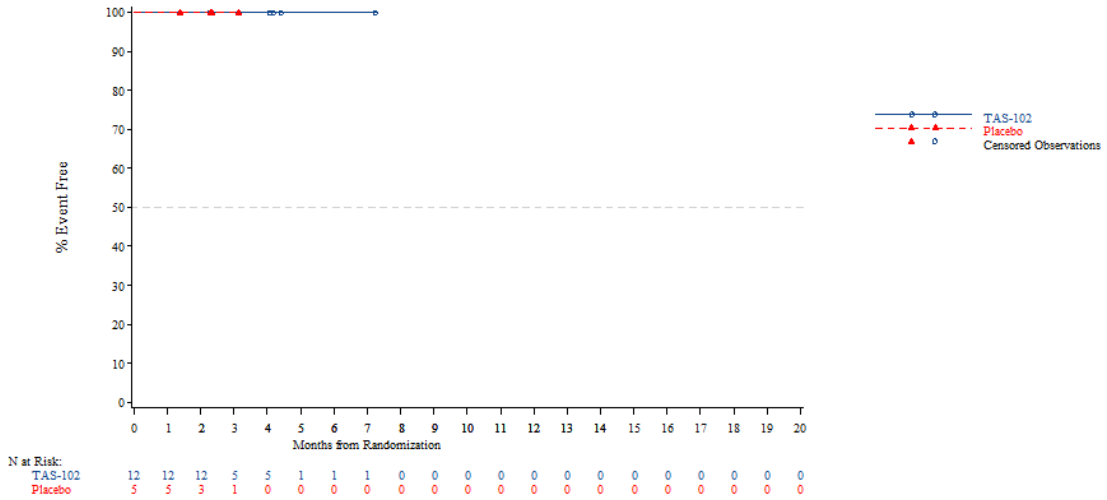
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Infections and infestations - Lung infection
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

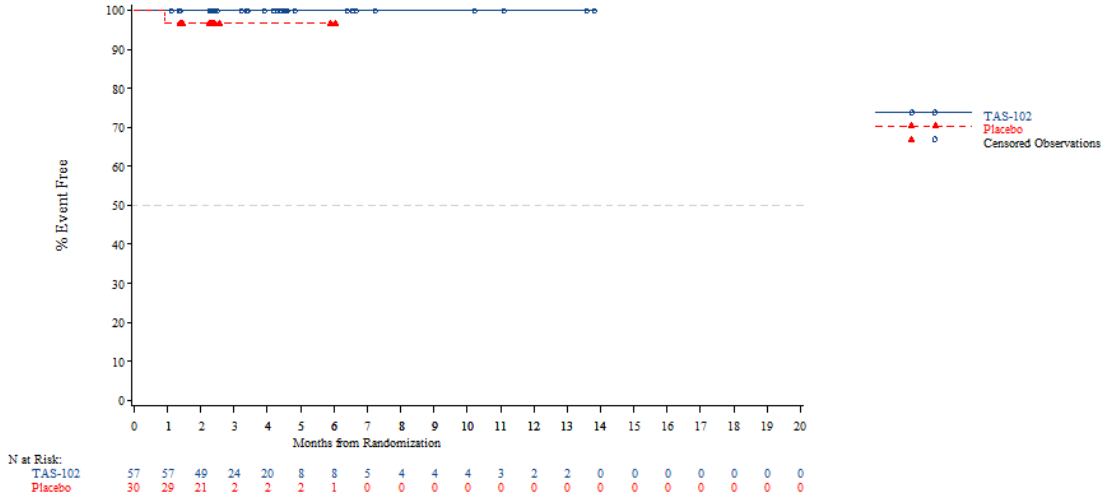


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Infections and infestations - Lung infection
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

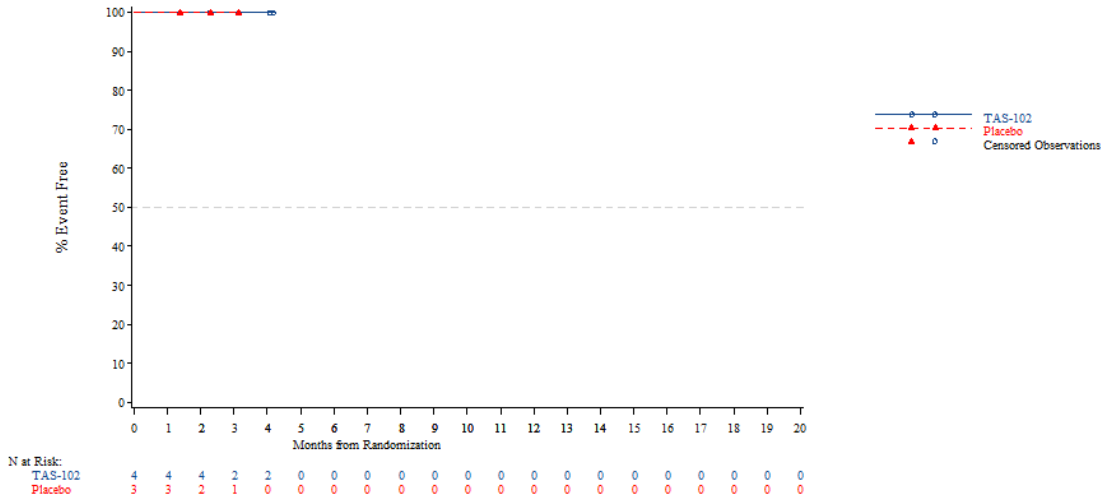
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Infections and infestations - Lung infection
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

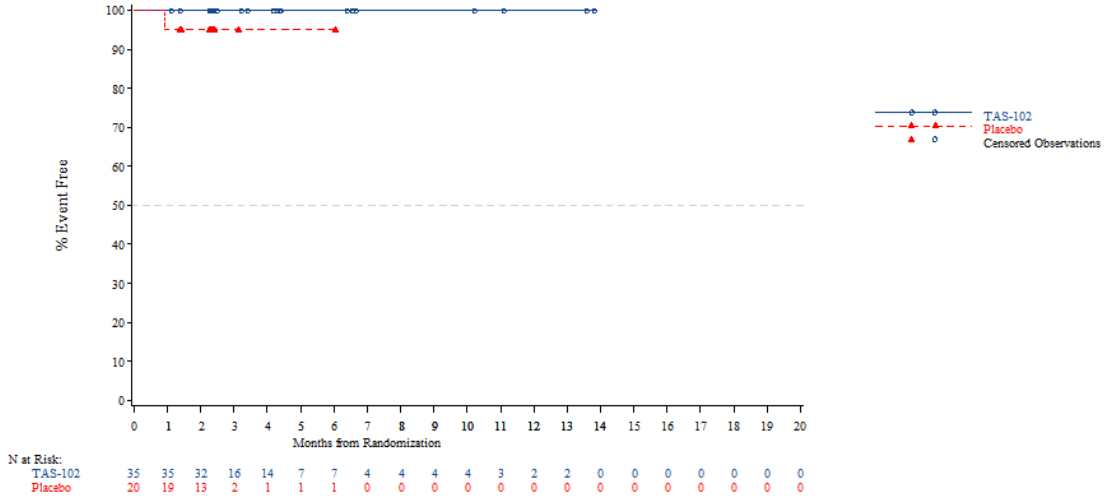


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Infections and infestations - Lung infection
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

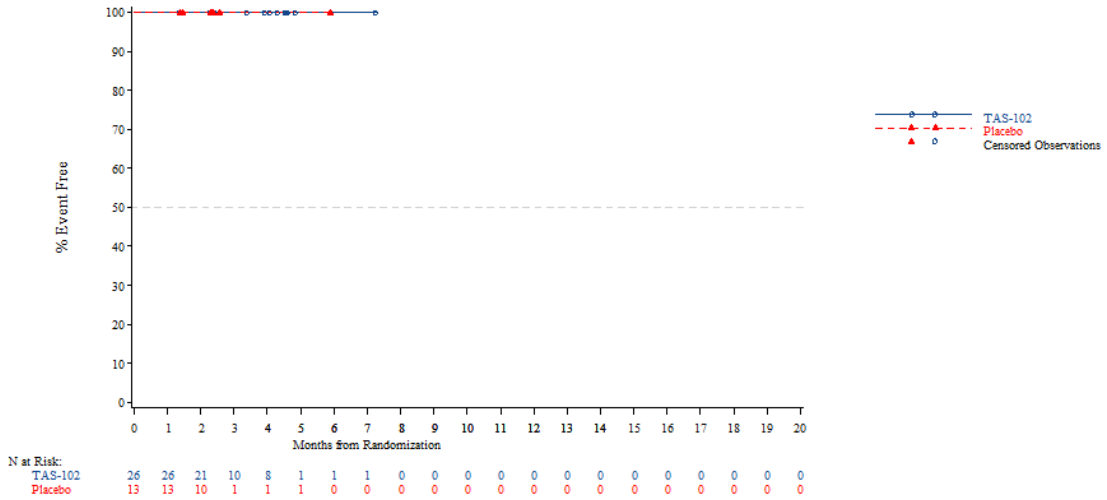
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Infections and infestations - Lung infection
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

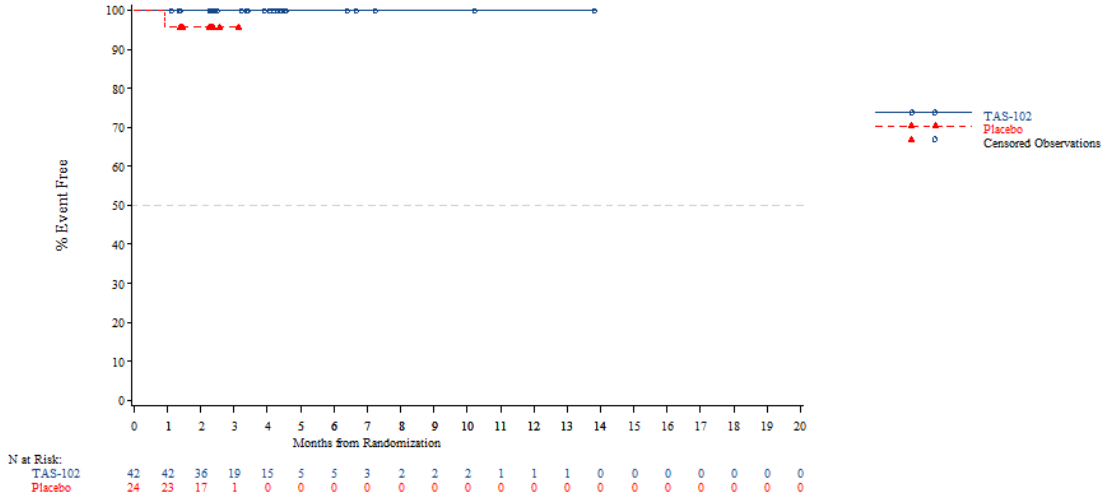


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Infections and infestations - Lung infection
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

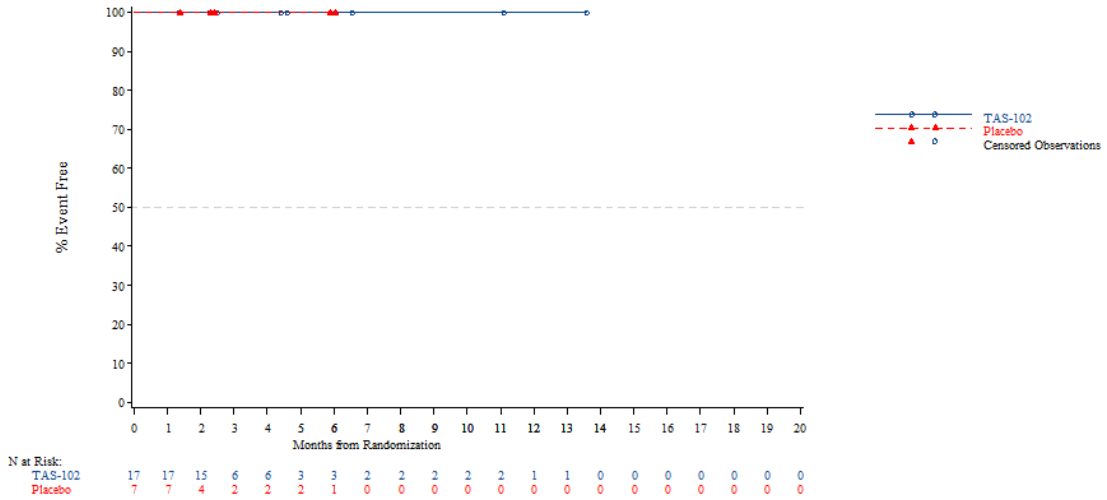
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Infections and infestations - Lung infection
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

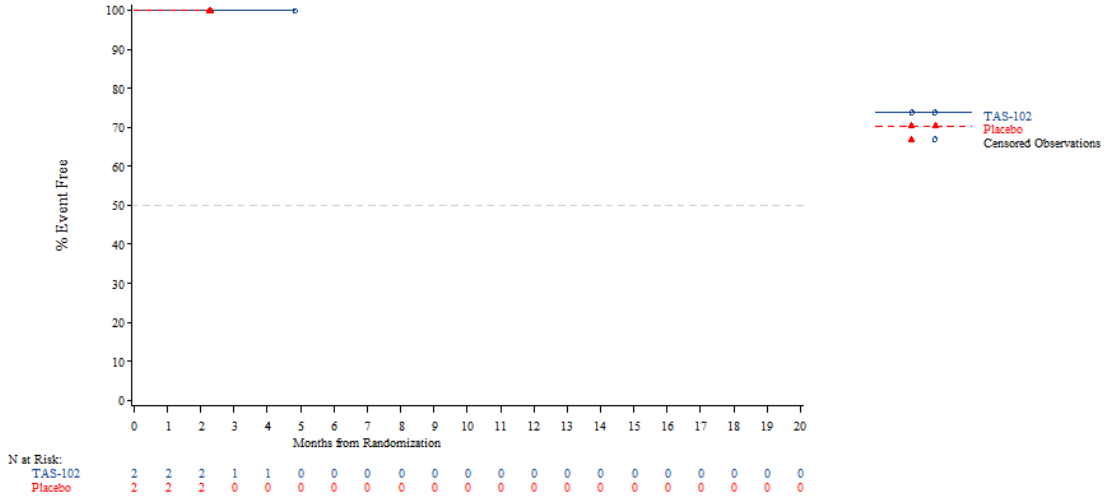


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Infections and infestations - Lung infection
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

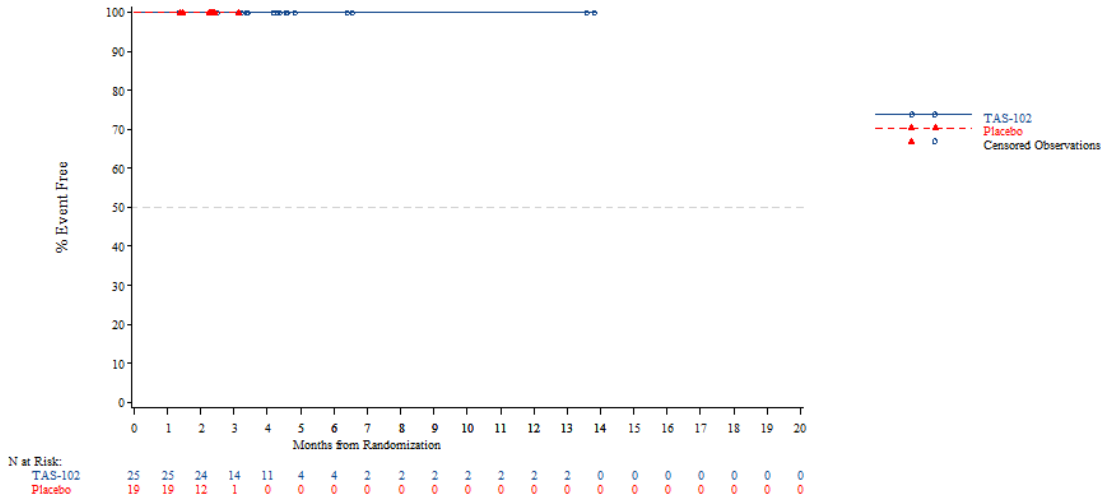
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Infections and infestations - Lung infection
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

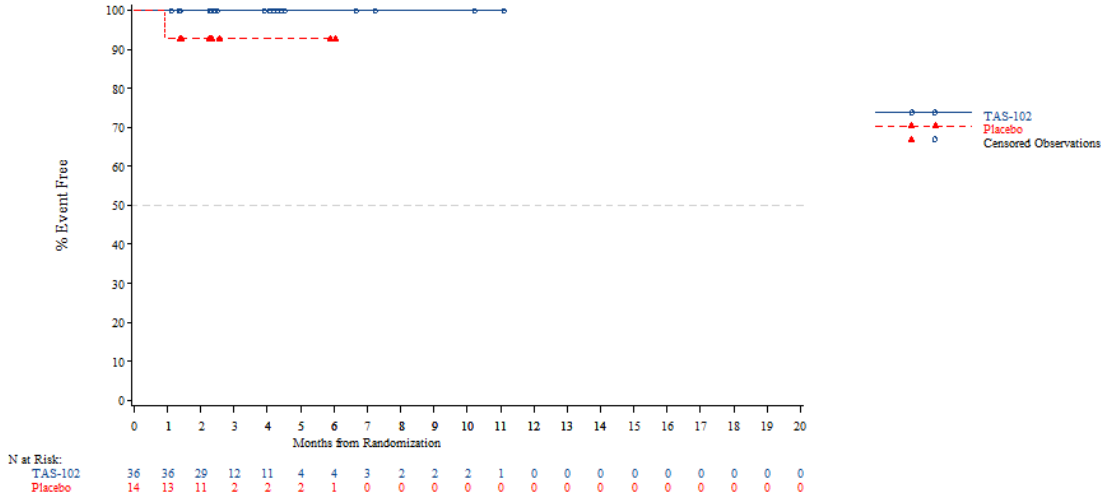


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Infections and infestations - Lung infection
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

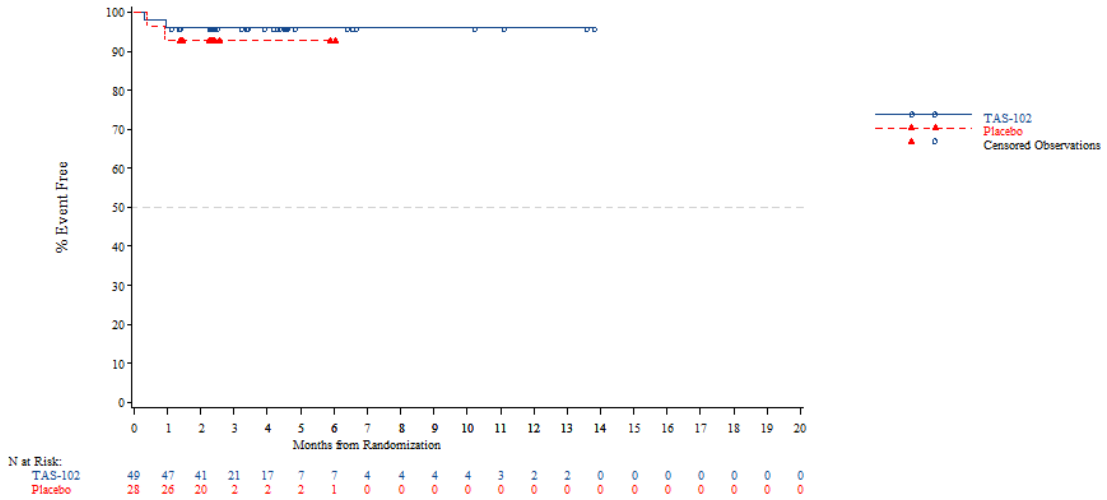
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Infections and infestations - Lung infection
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

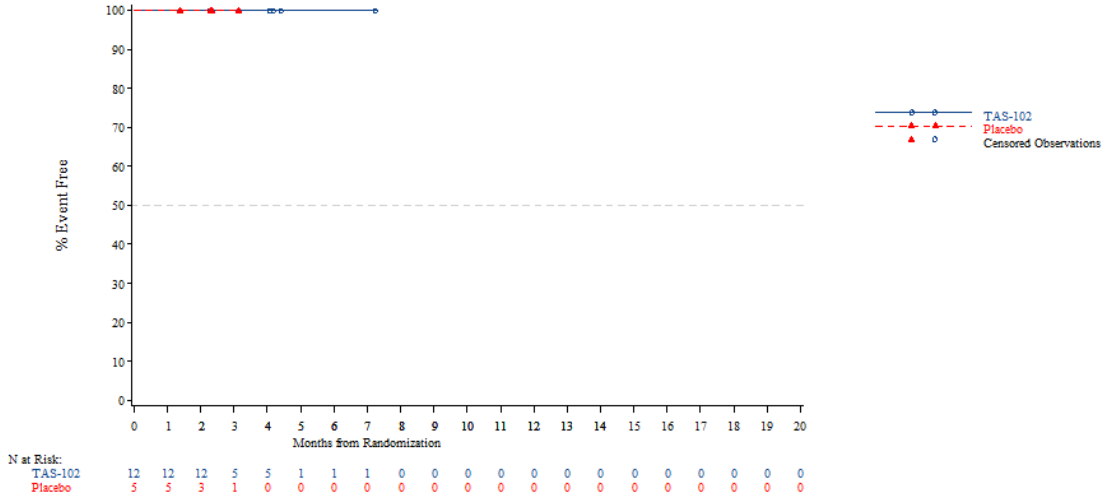


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

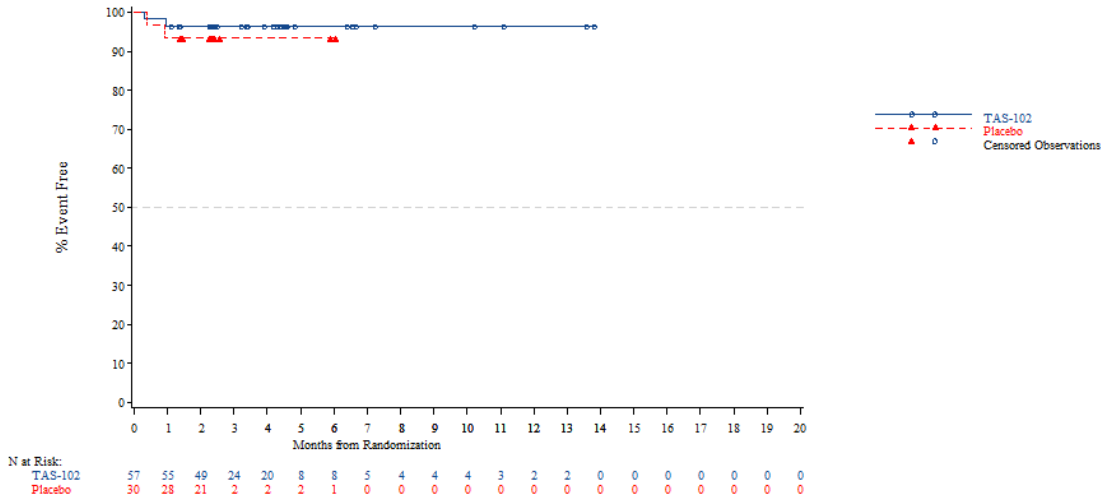
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

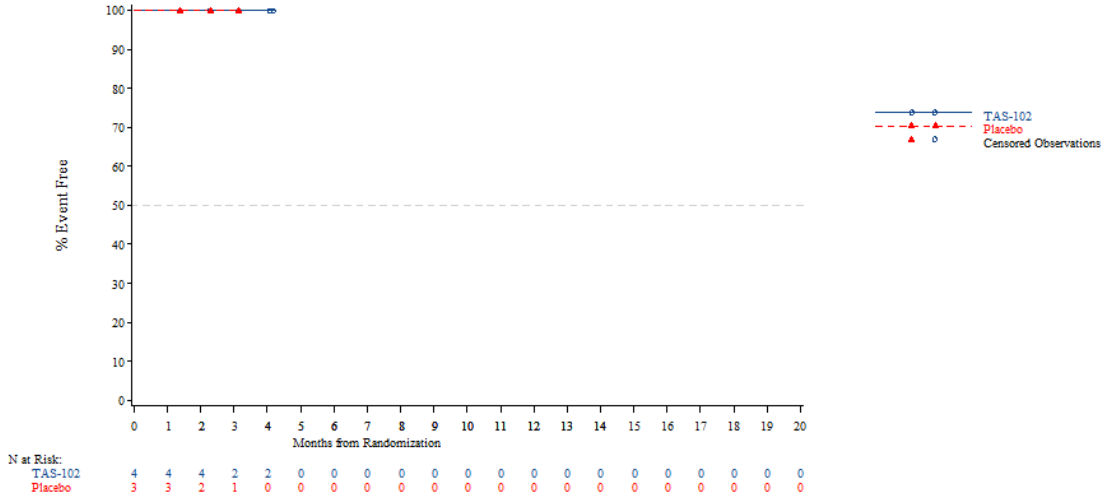


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

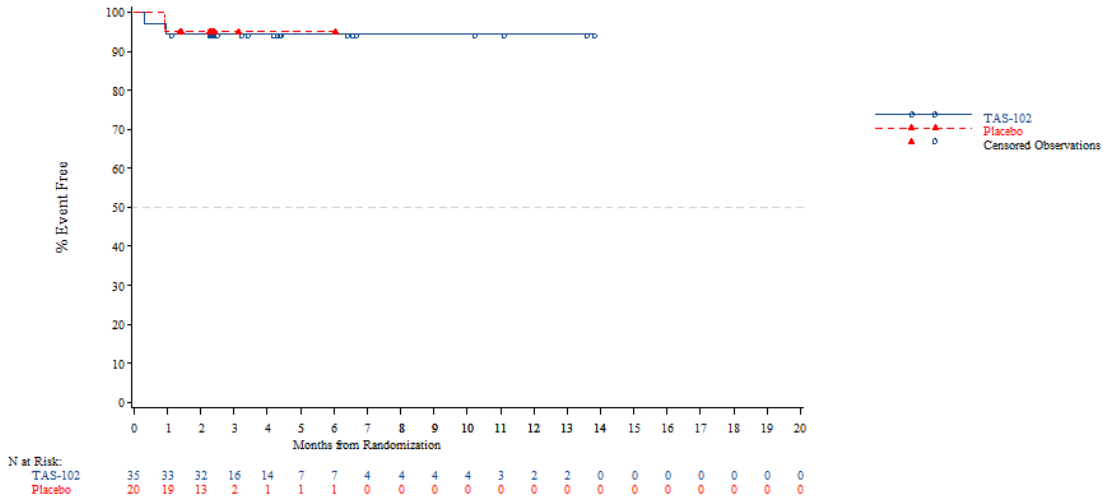
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

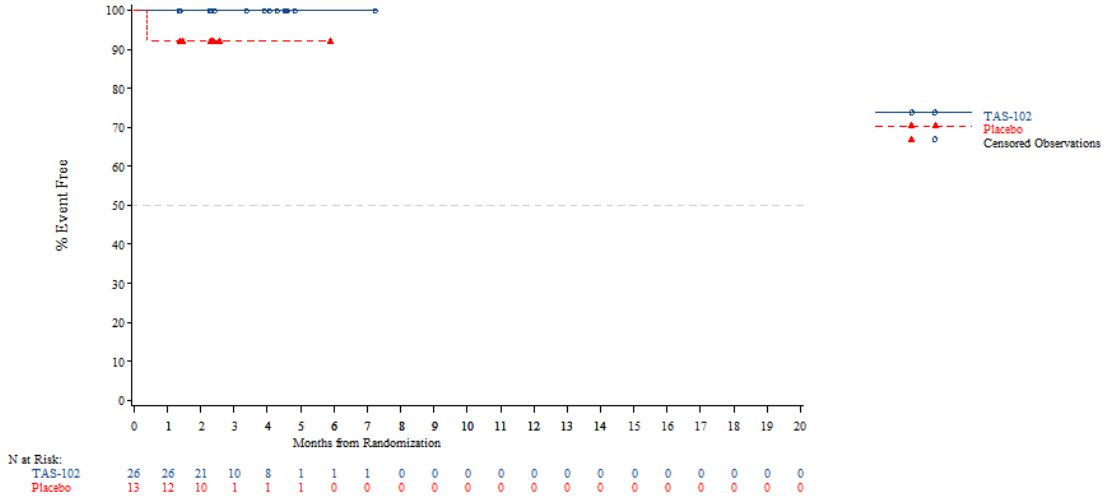


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

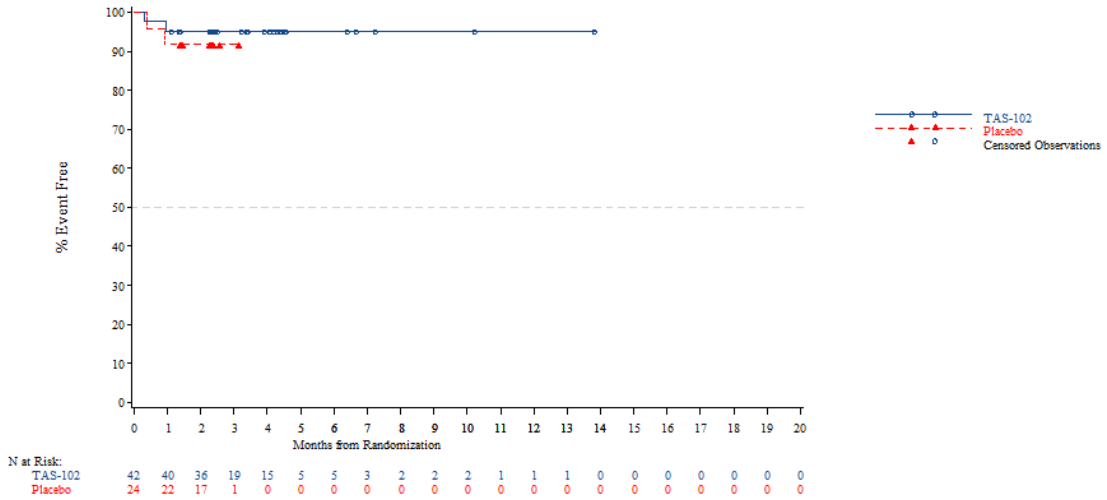
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

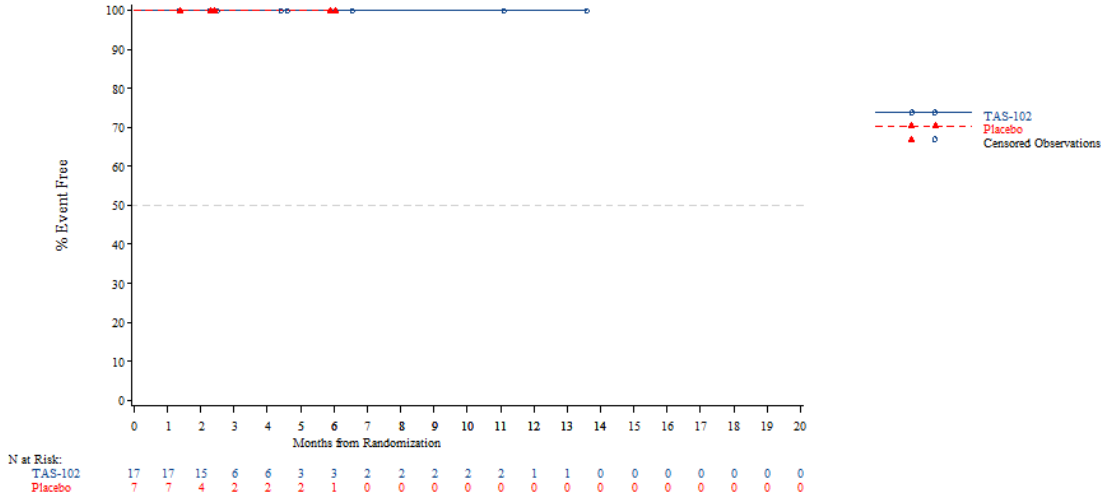


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

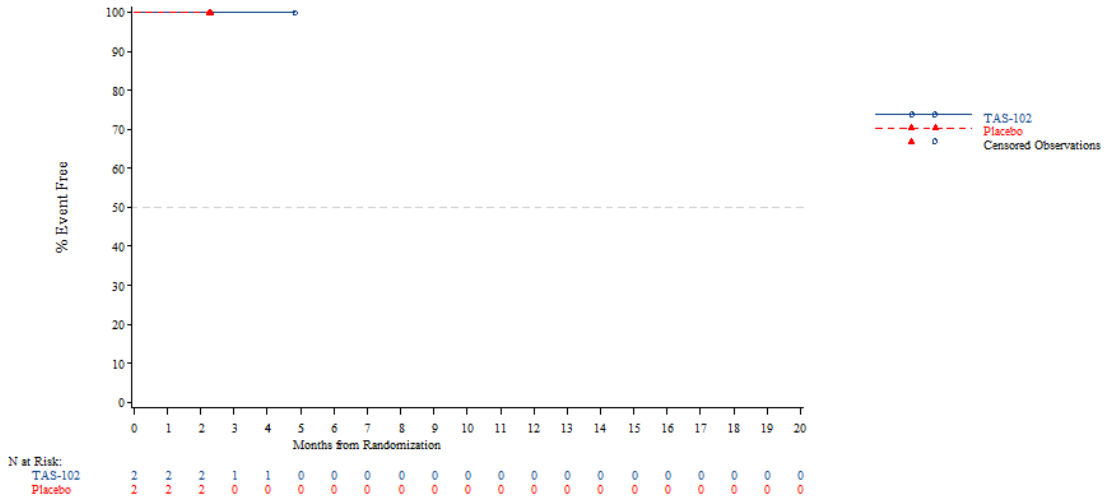
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

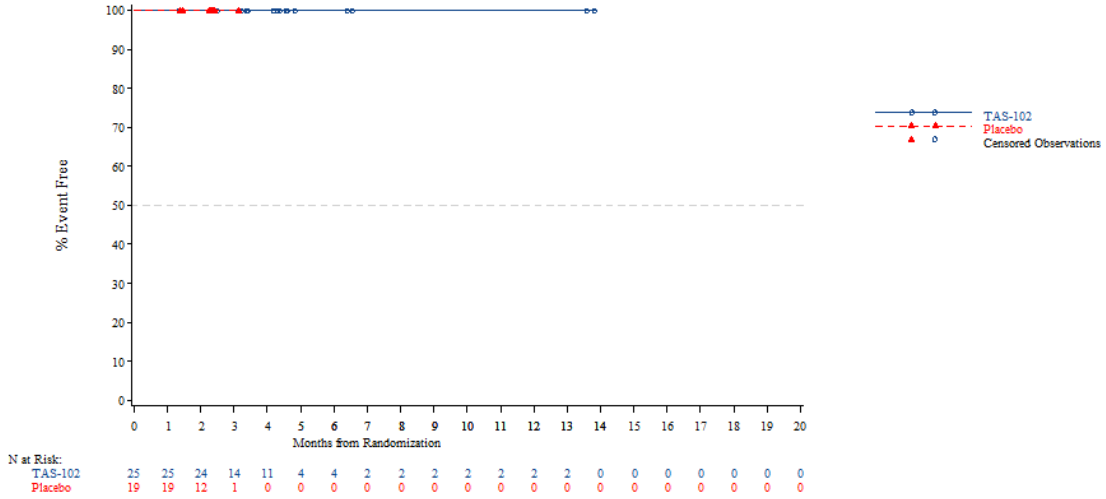


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

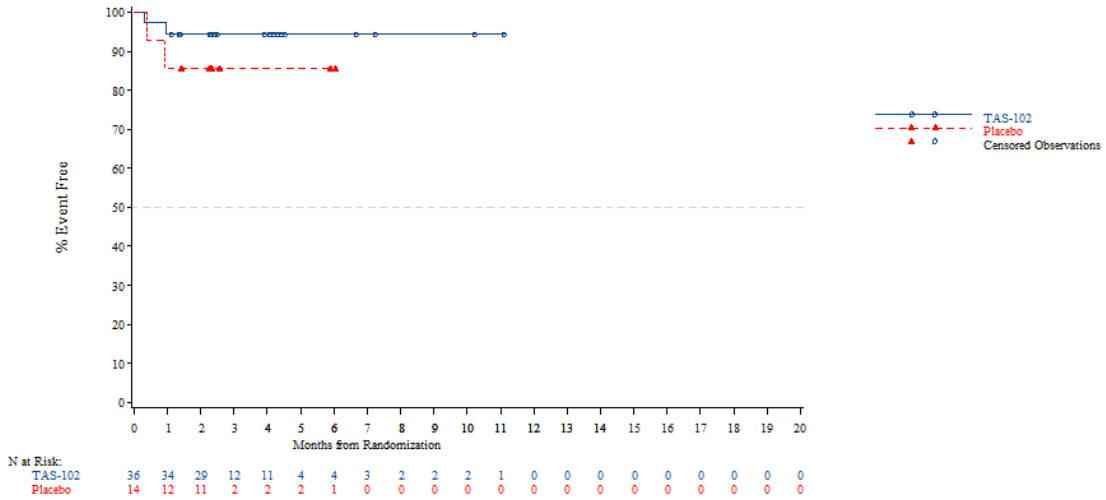
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

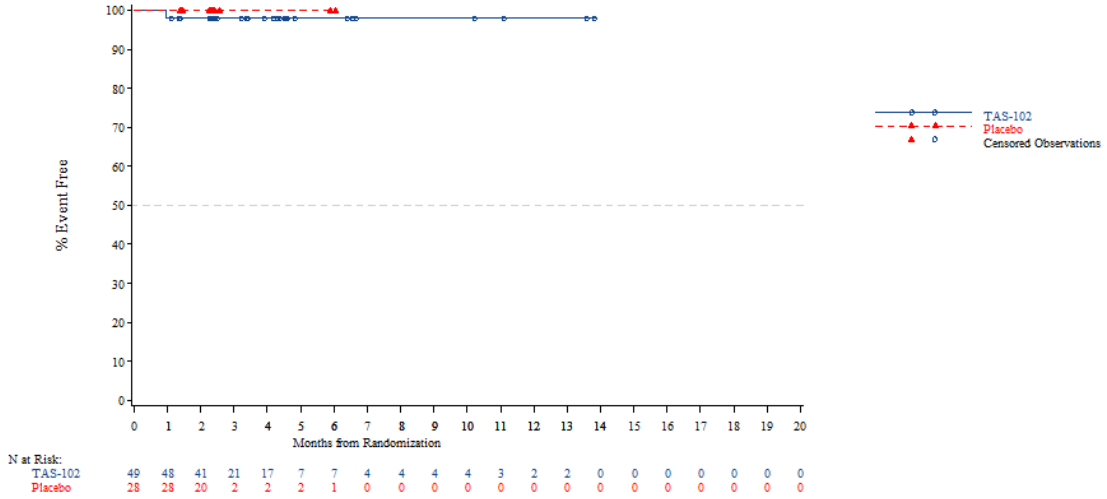


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

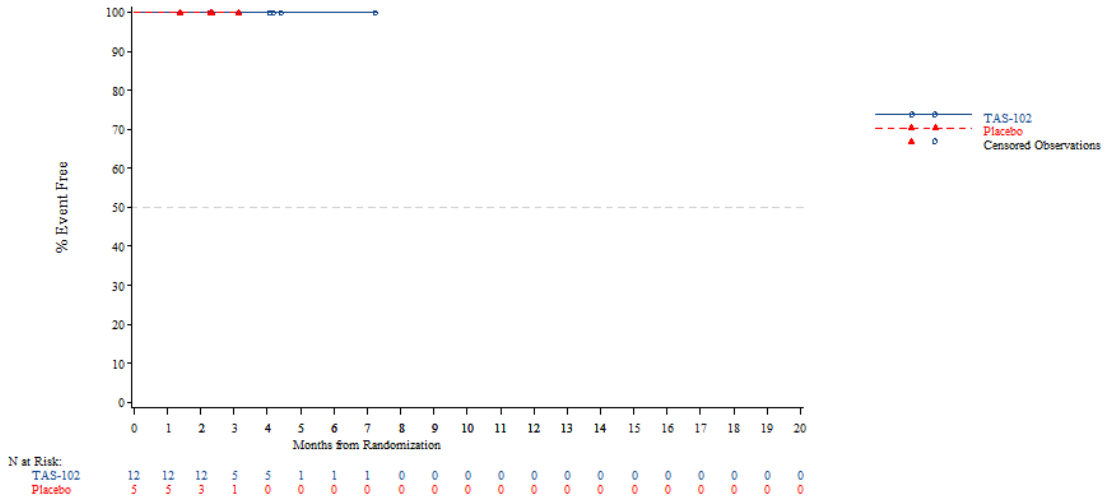
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

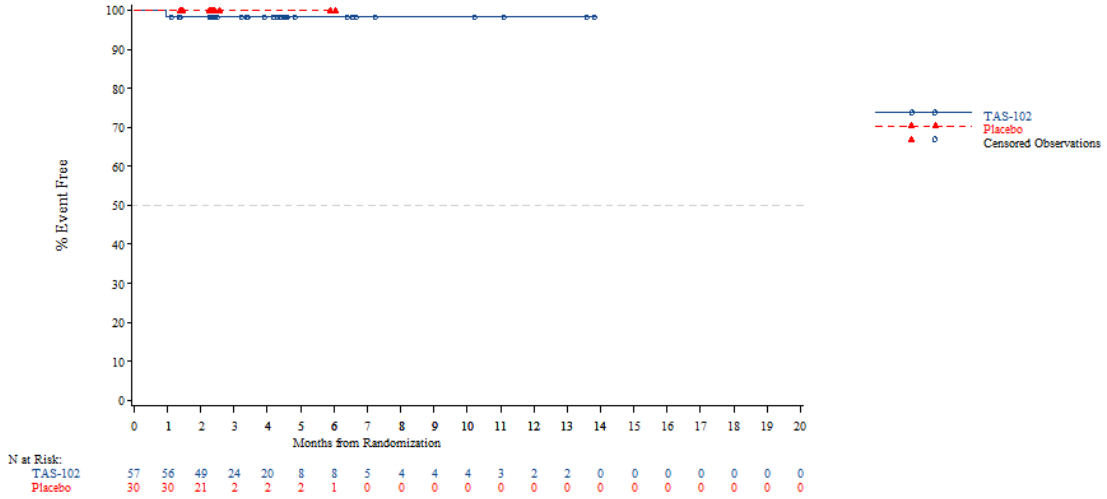


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

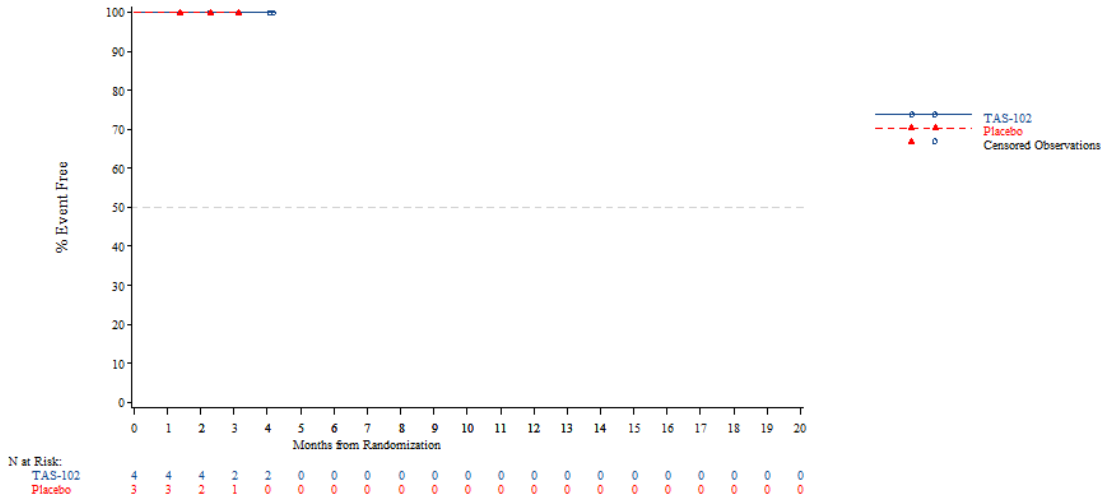
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

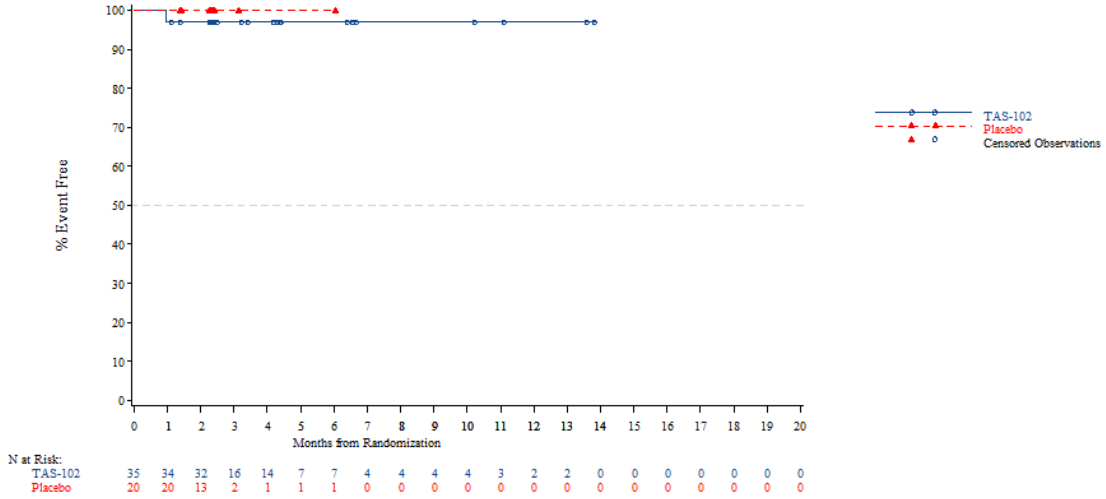


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

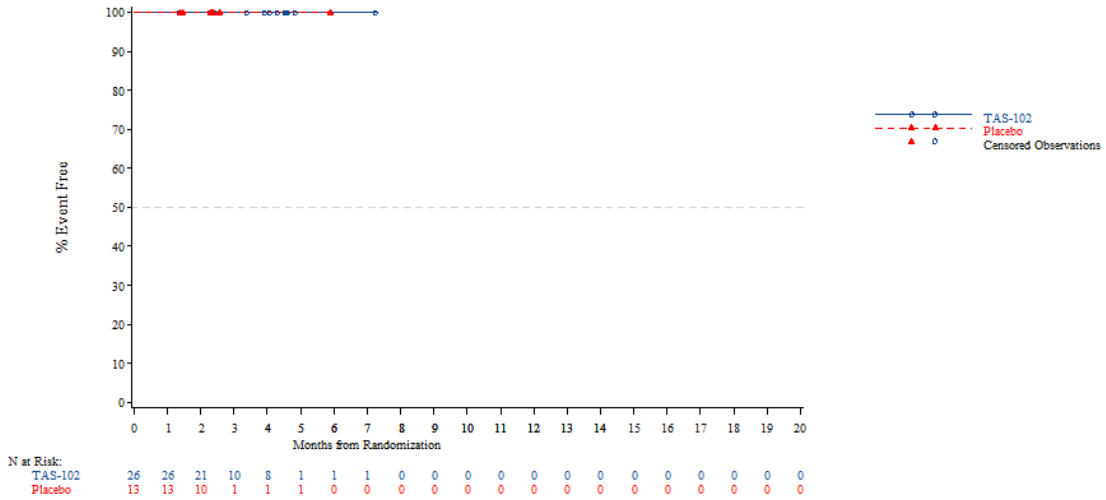
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

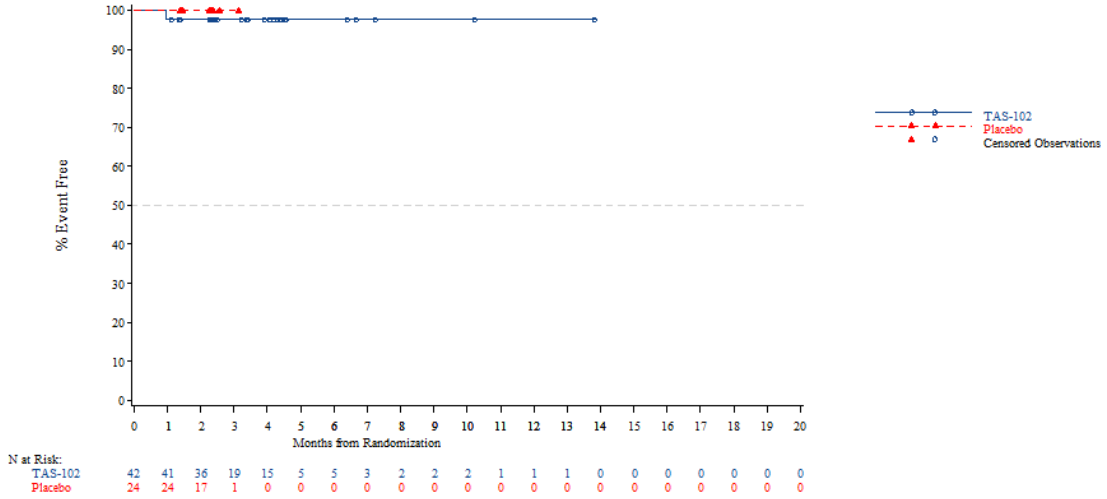


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

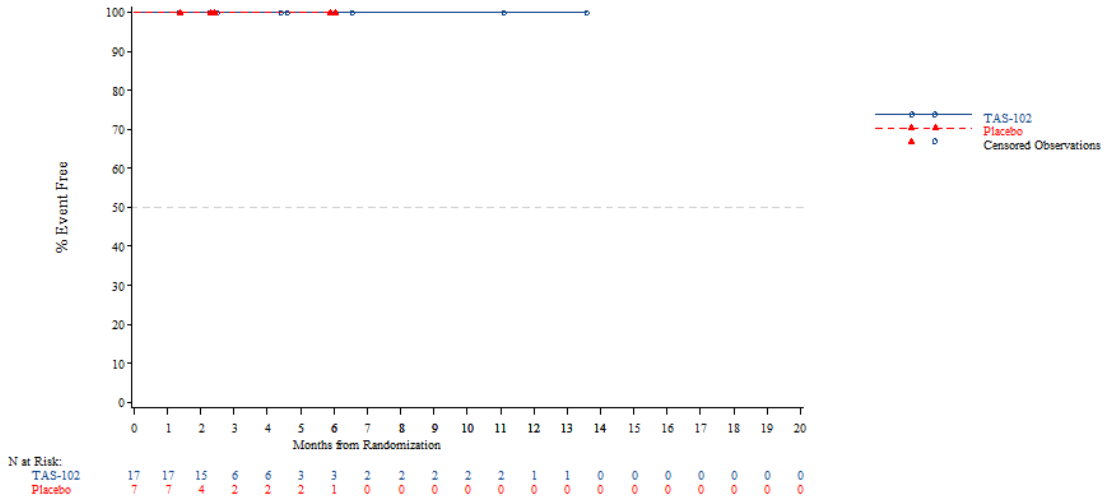
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

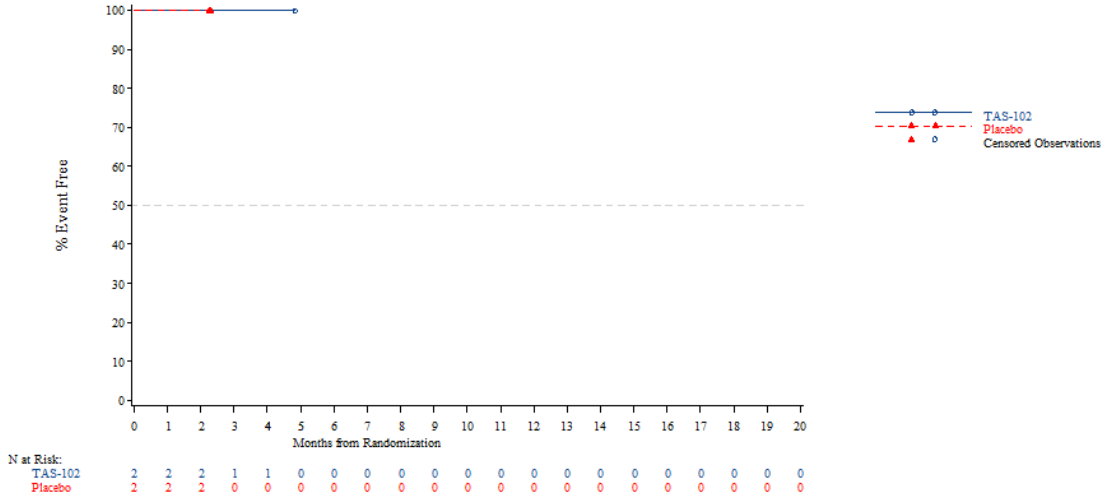


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

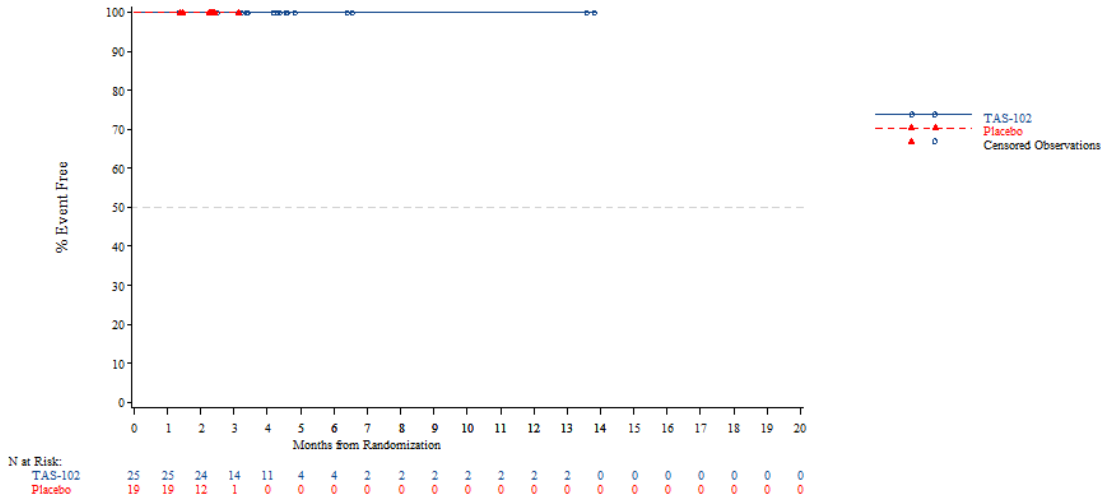
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

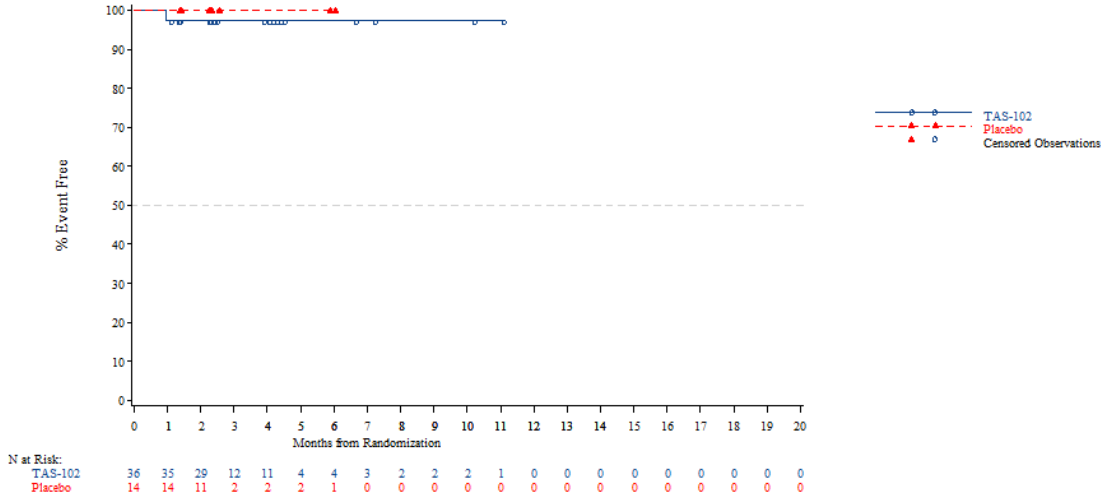


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

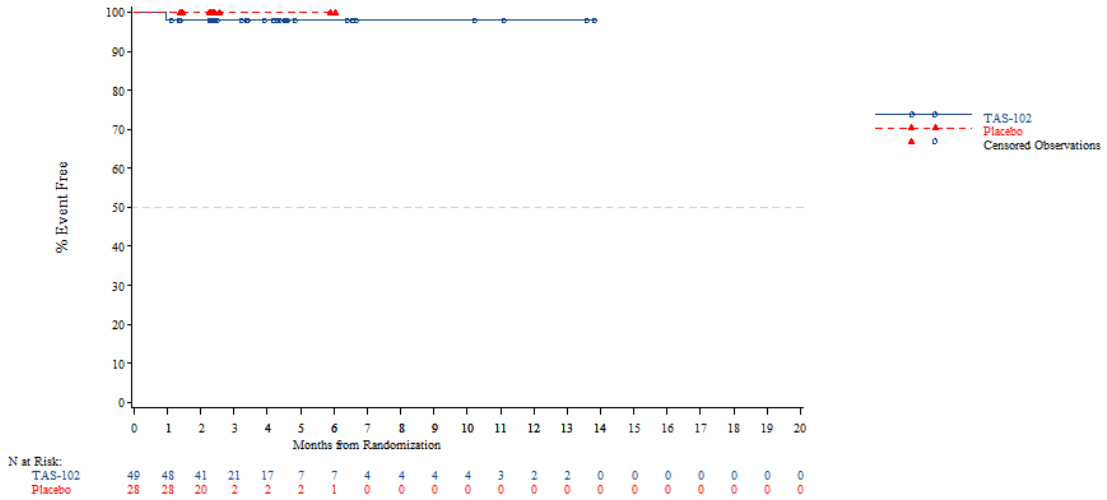
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Aspartate aminotransferase increased
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

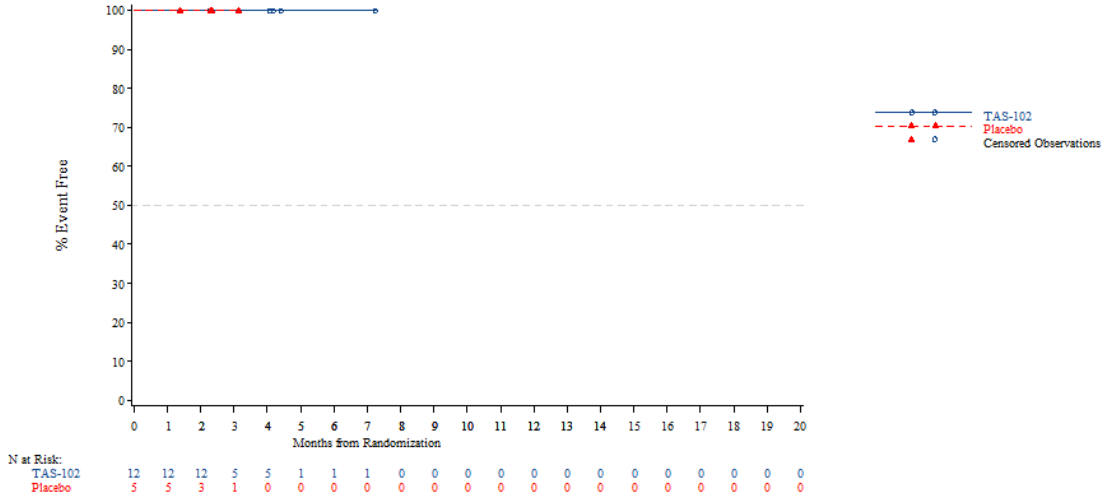


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

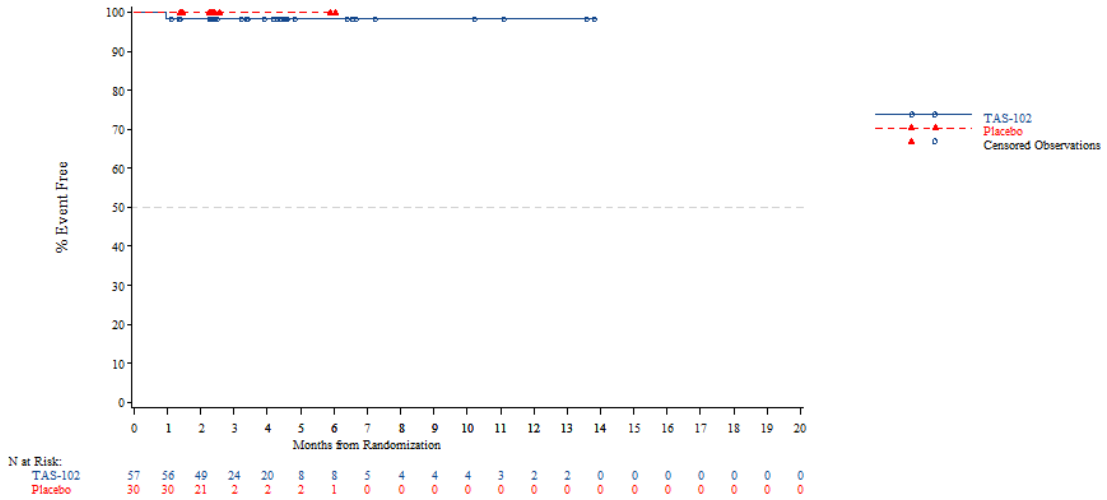
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

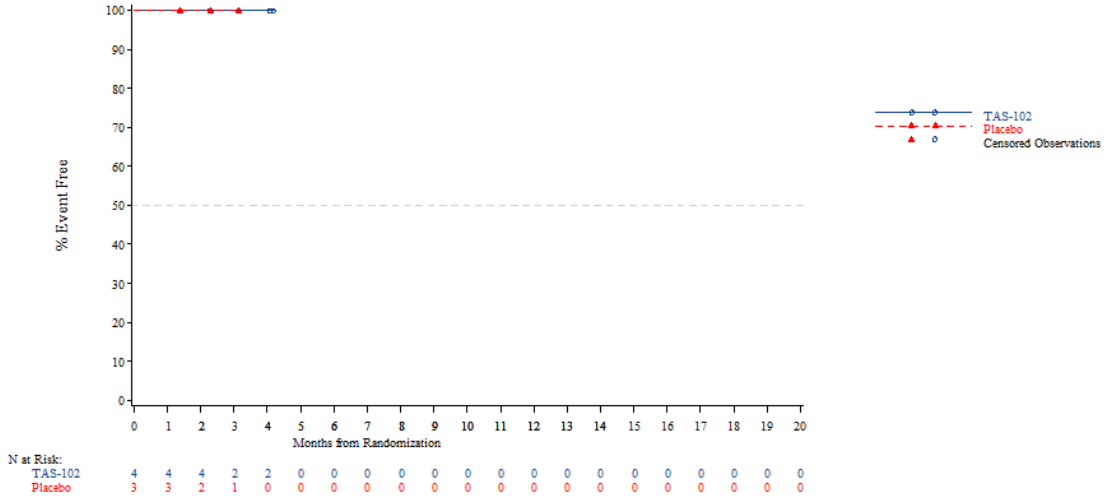


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

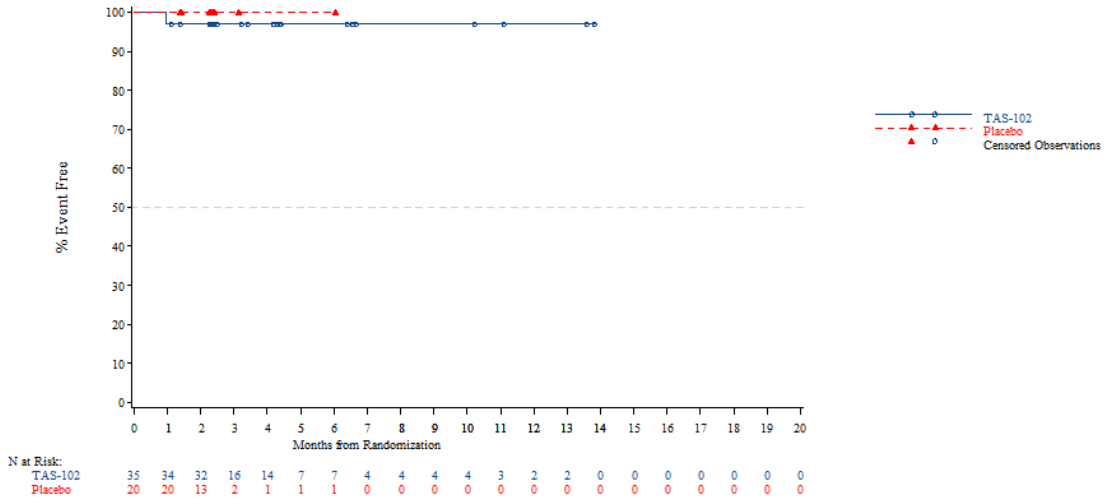
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

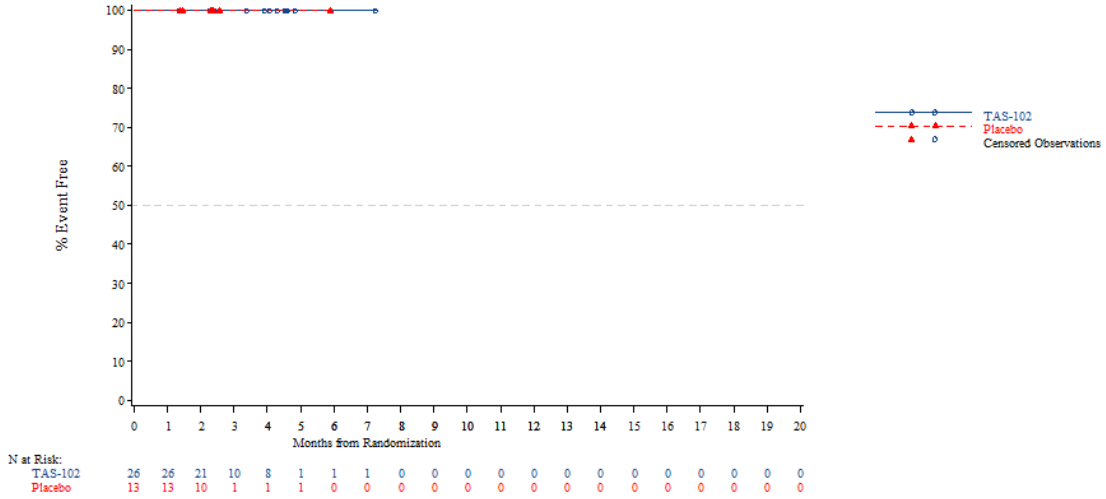


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

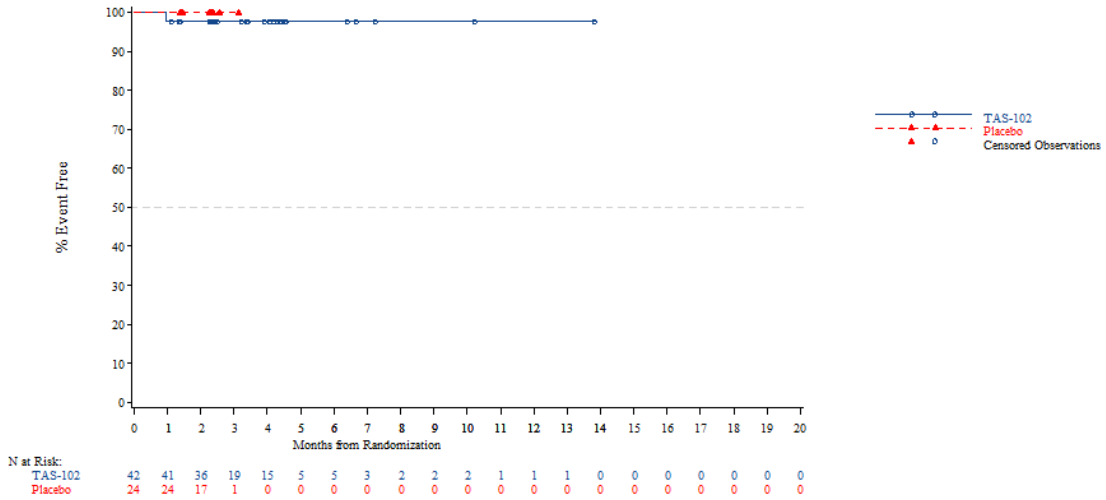
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

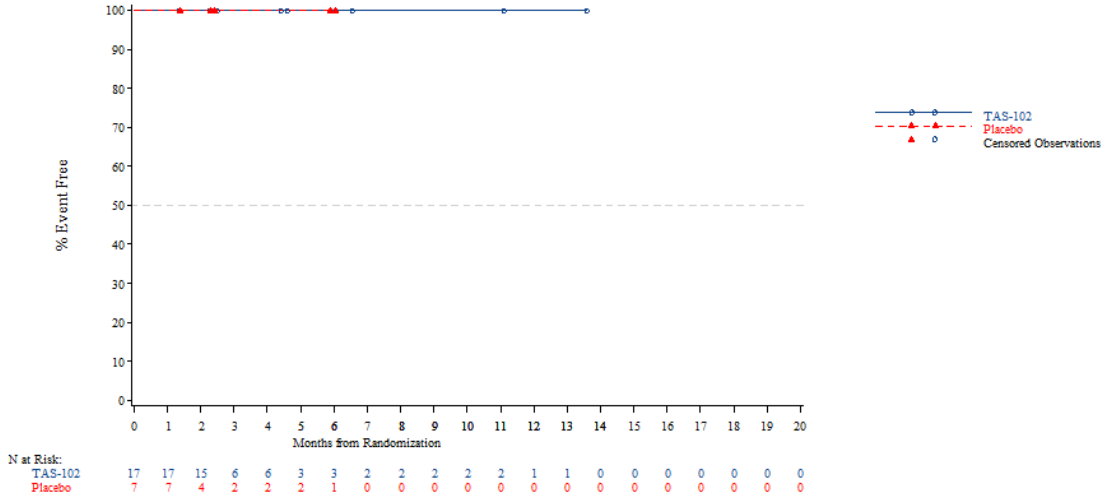


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

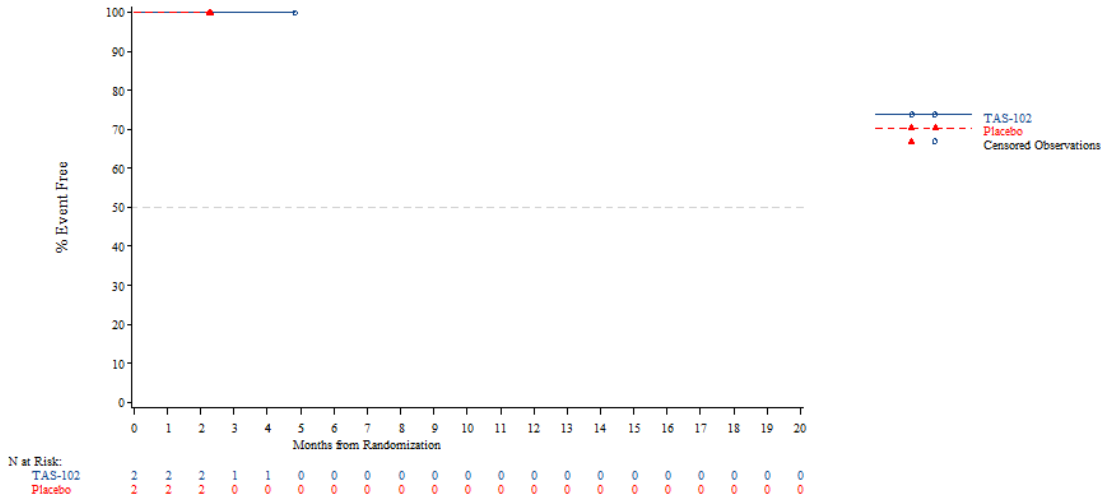
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

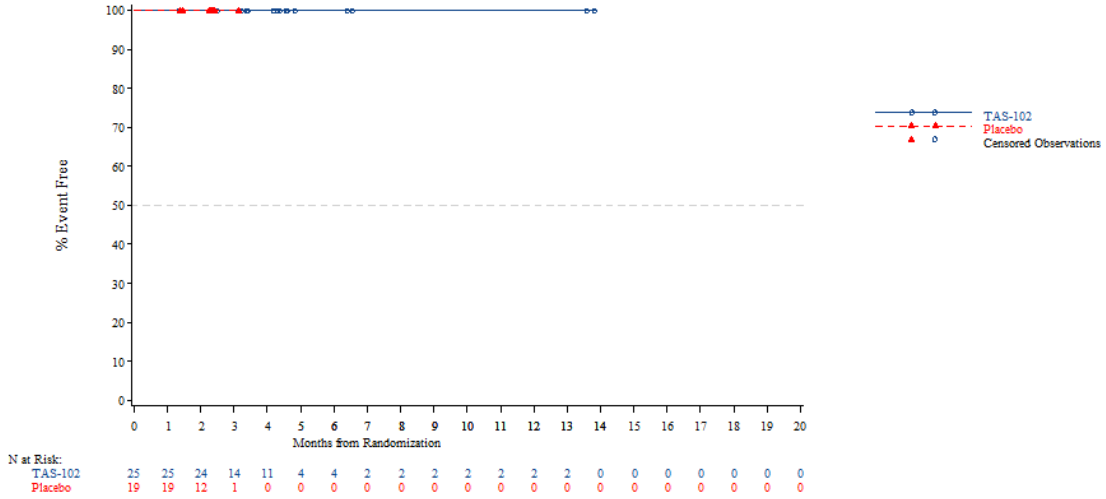


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

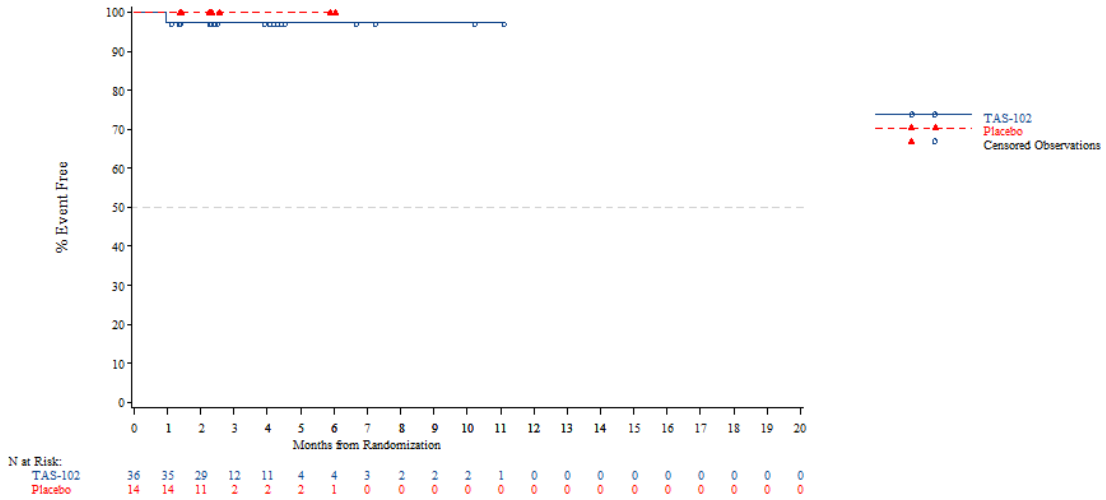
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

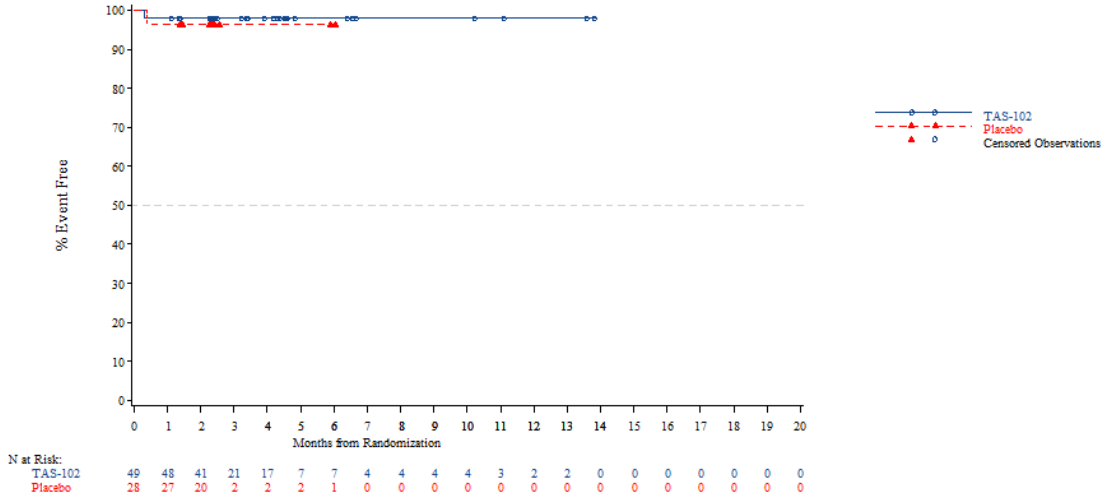


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Blood alkaline phosphatase increased
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

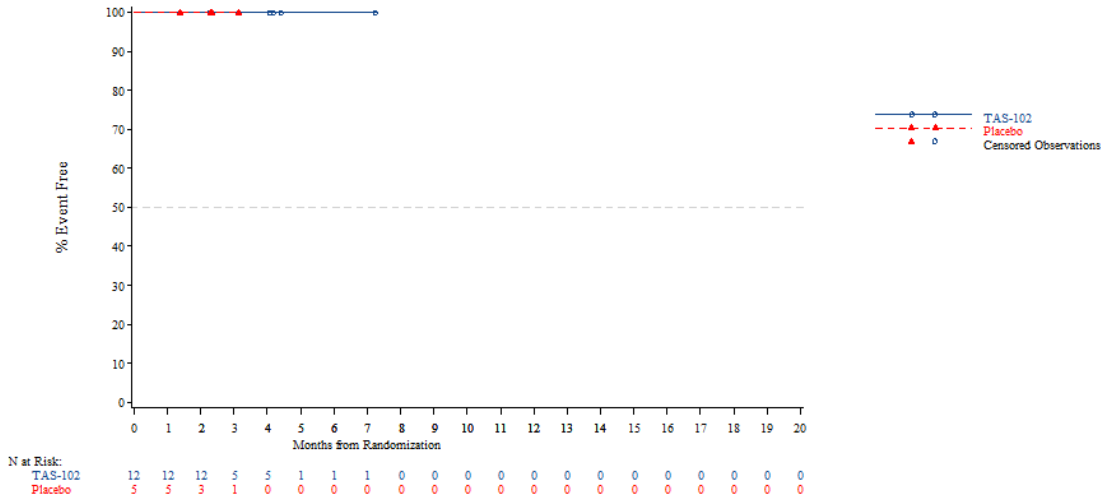
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Blood bilirubin increased
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

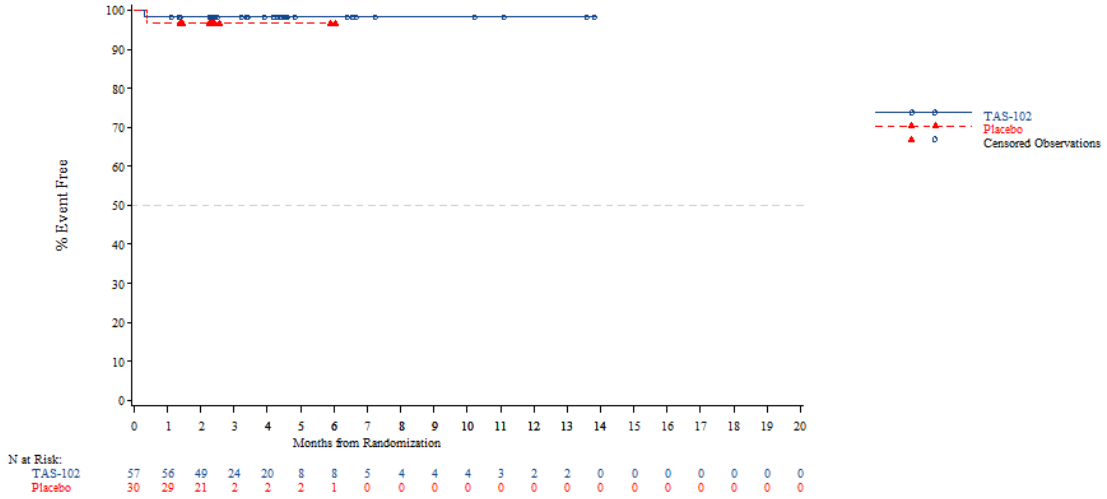


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Blood bilirubin increased
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

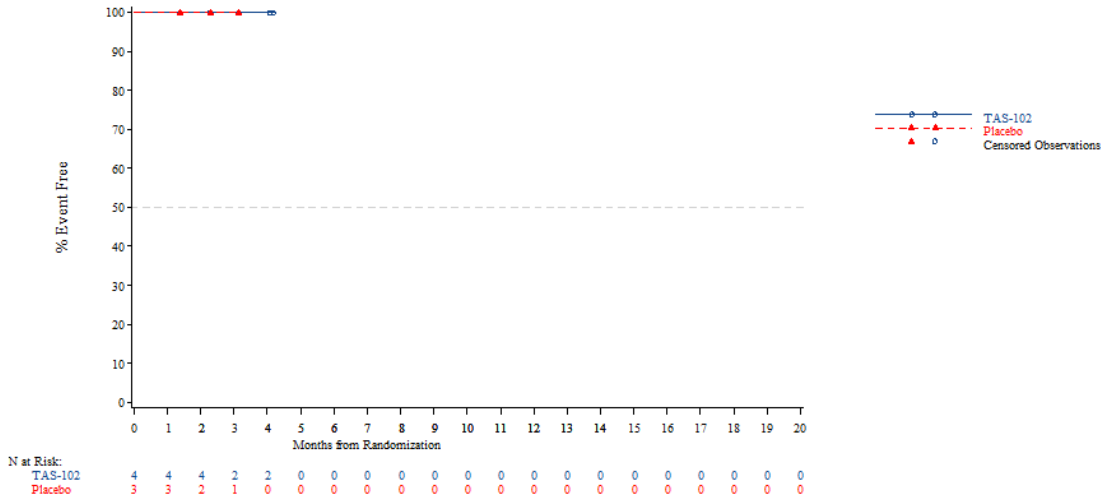
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Blood bilirubin increased
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

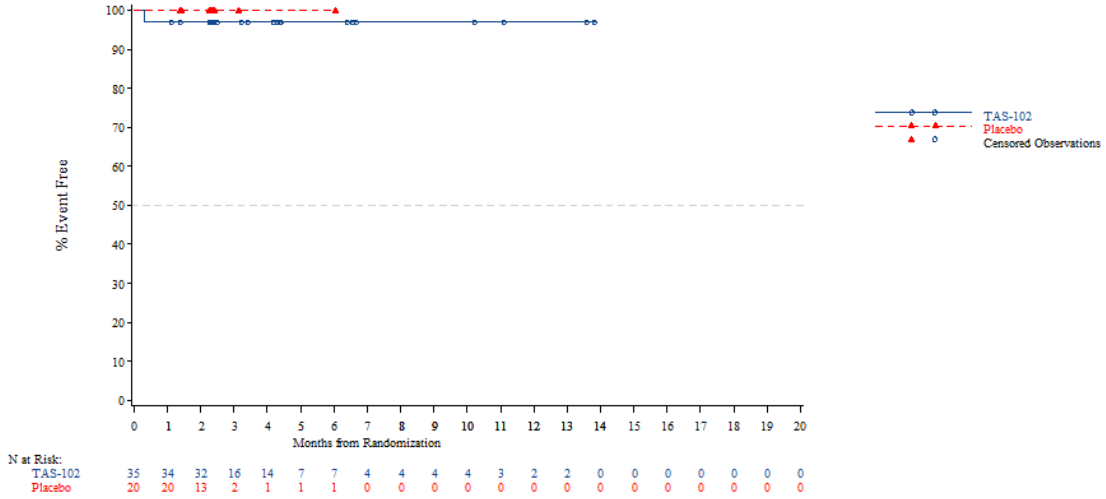


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Blood bilirubin increased
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

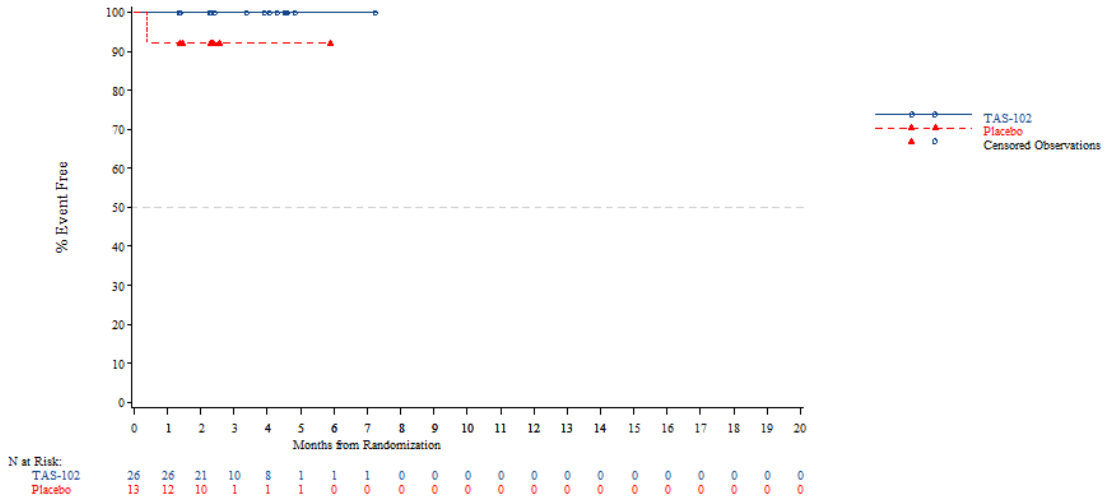
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Blood bilirubin increased
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

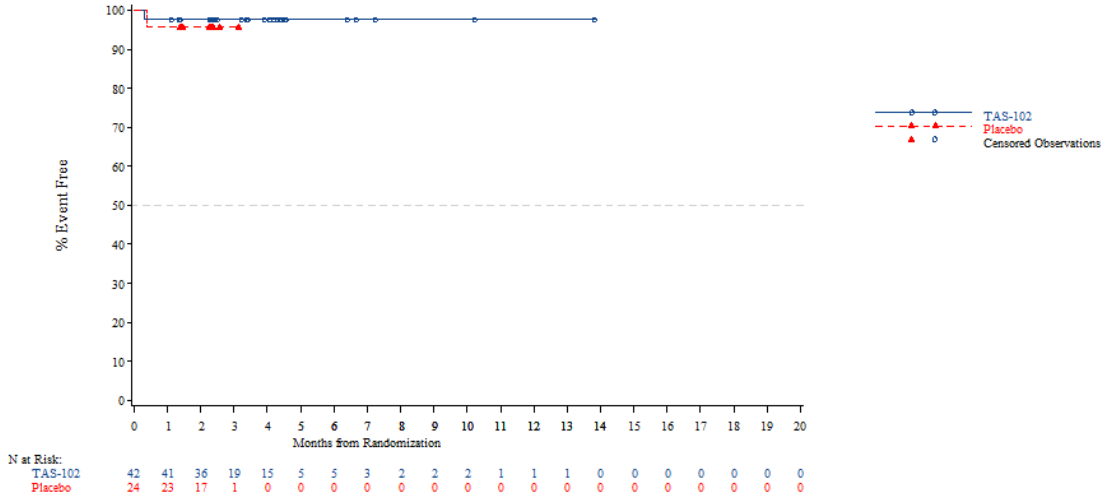


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Blood bilirubin increased
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

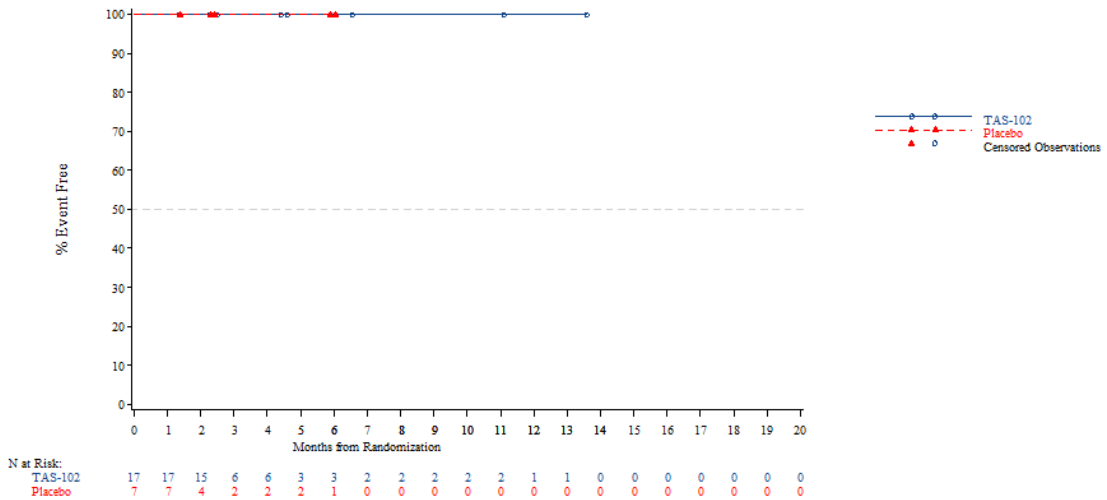
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Blood bilirubin increased
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

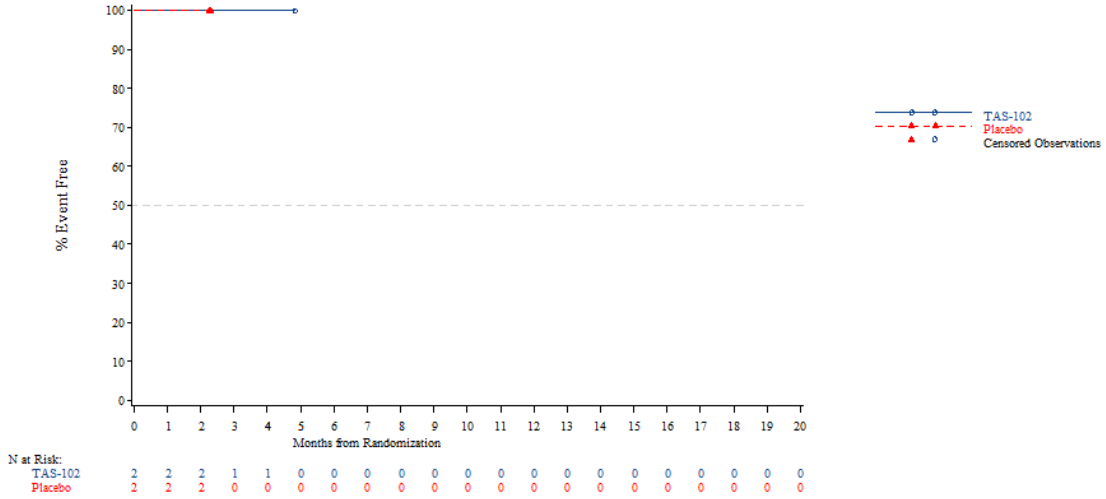


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Blood bilirubin increased
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

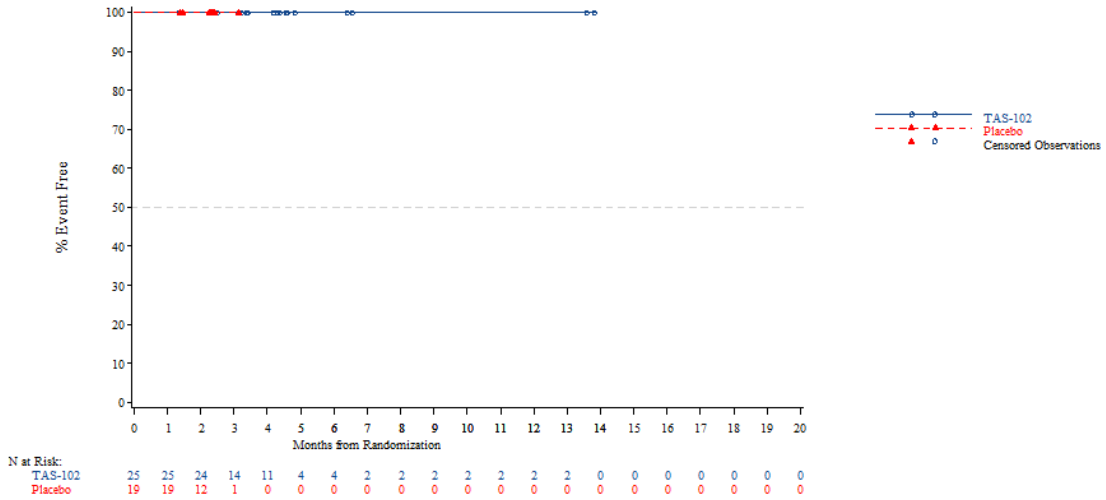
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Blood bilirubin increased
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

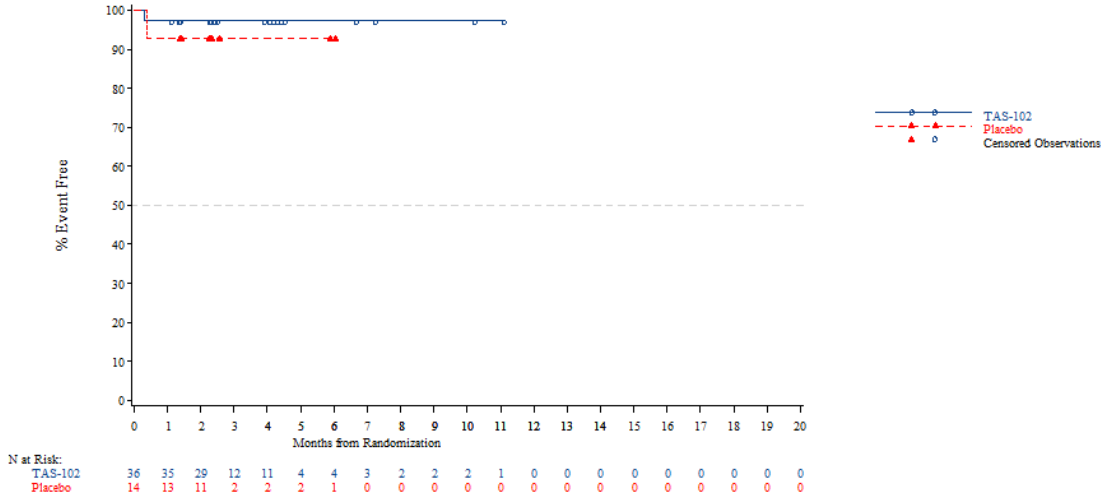


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Blood bilirubin increased
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

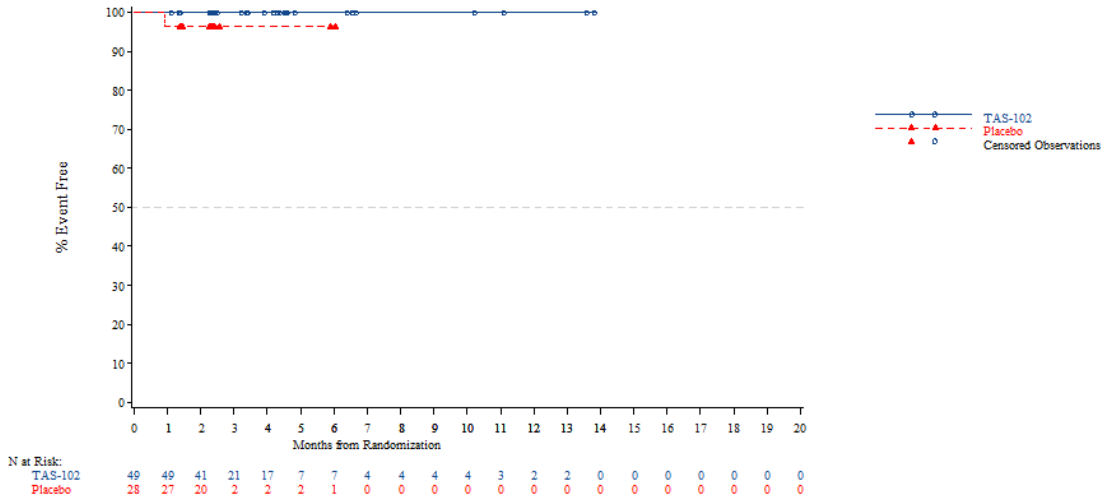
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Blood bilirubin increased
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

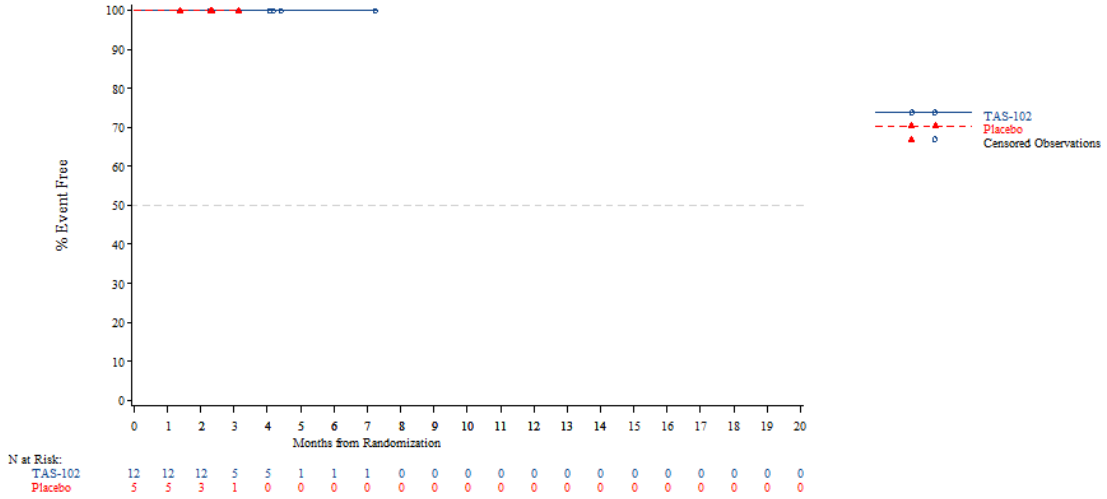


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Urine output decreased
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

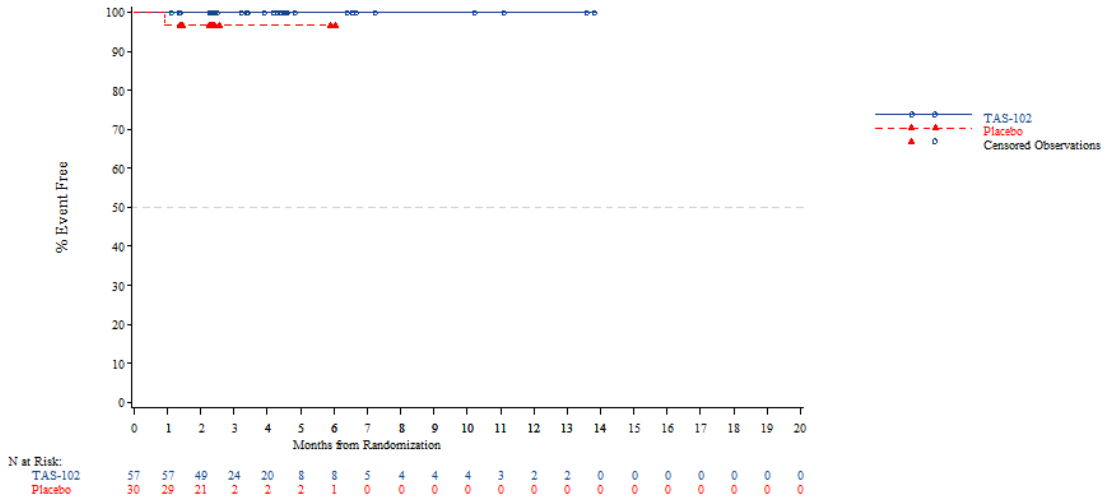
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Urine output decreased
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

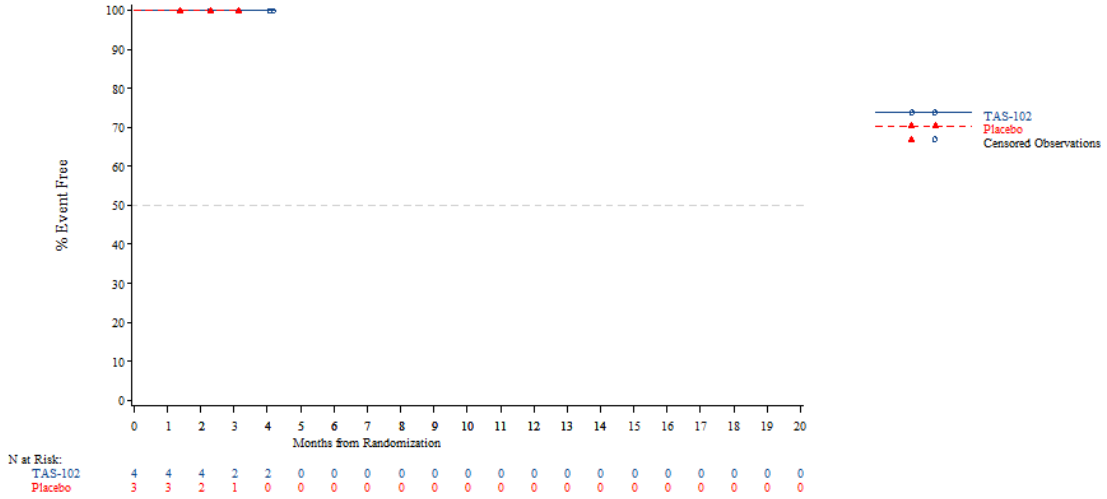


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Urine output decreased
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

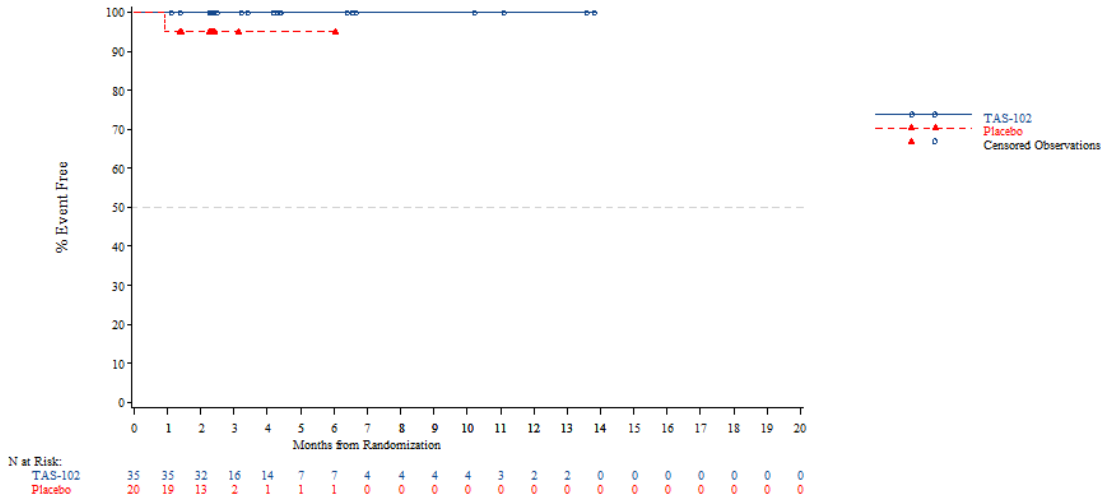
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Urine output decreased
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

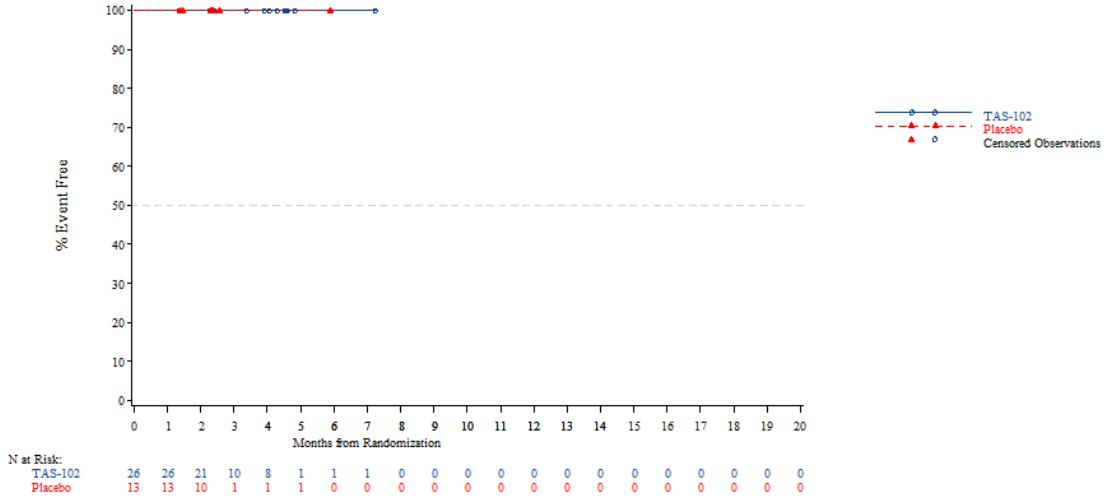


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Urine output decreased
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

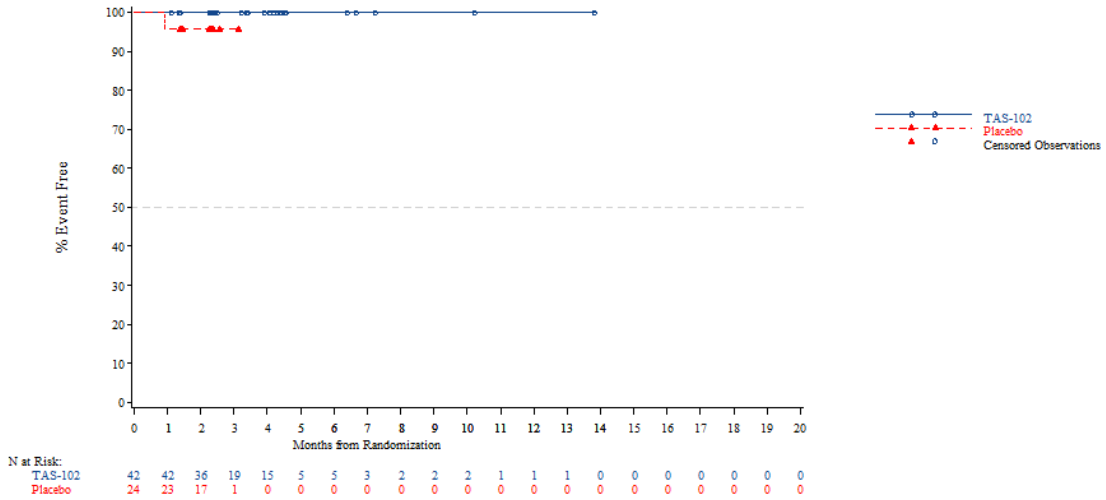
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Urine output decreased
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

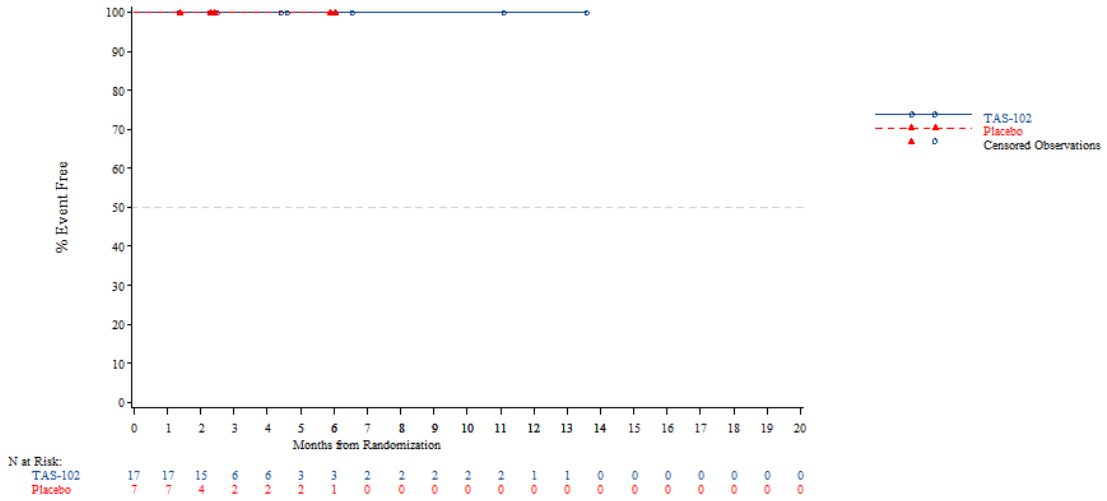


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Urine output decreased
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

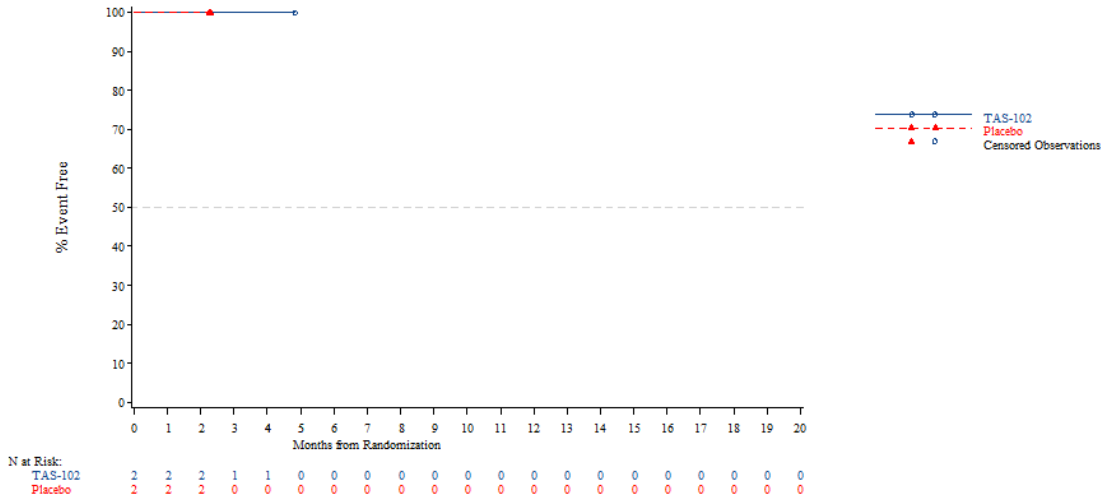
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Urine output decreased
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

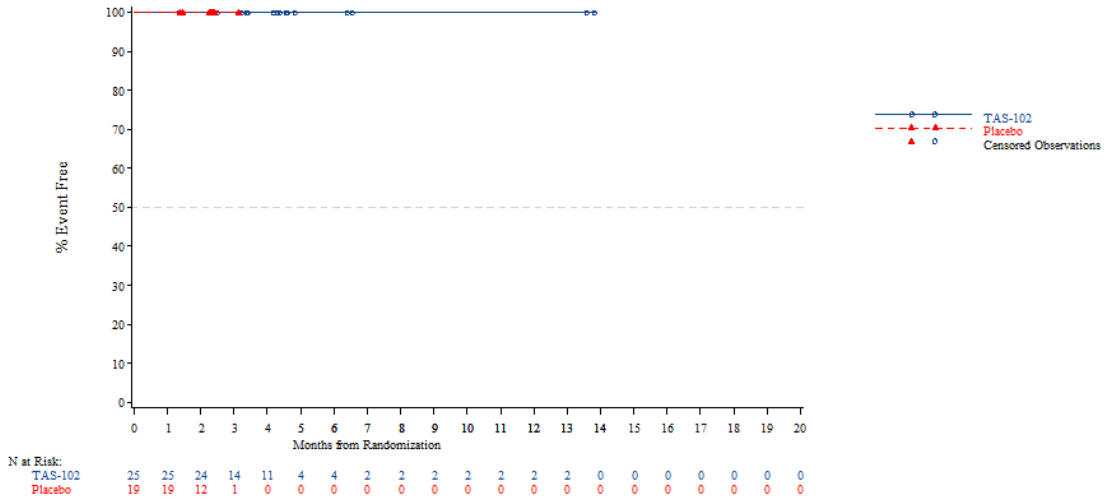


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Urine output decreased
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

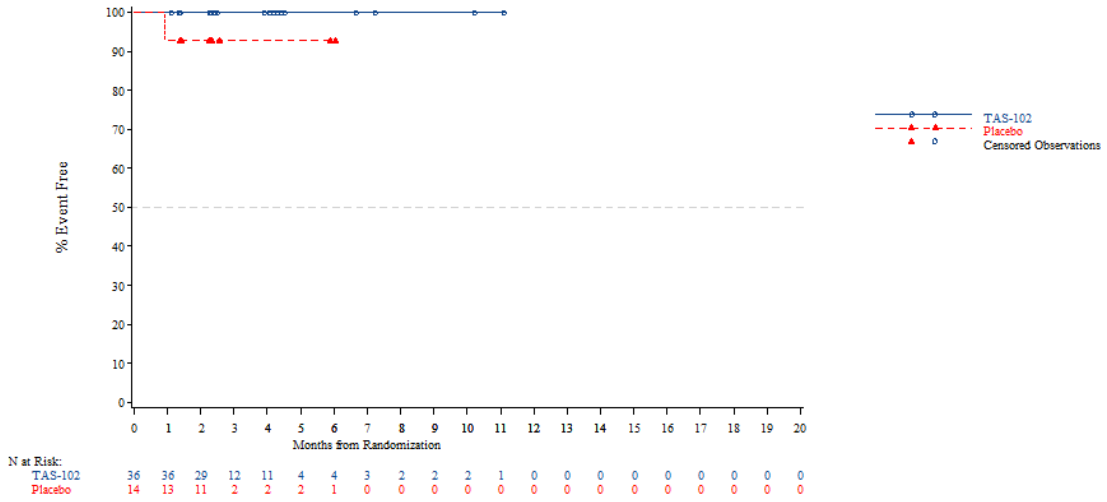
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Urine output decreased
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

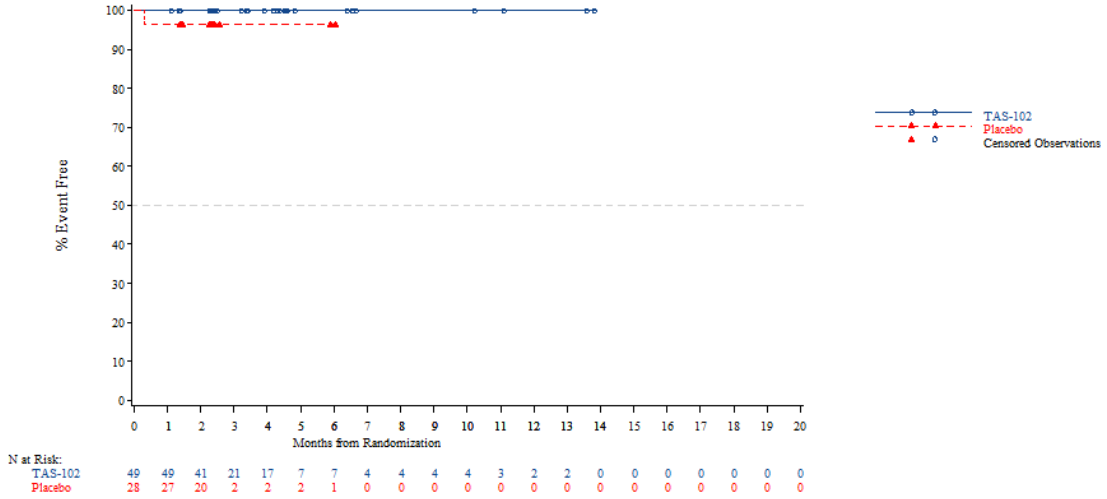


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Investigations - Urine output decreased
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

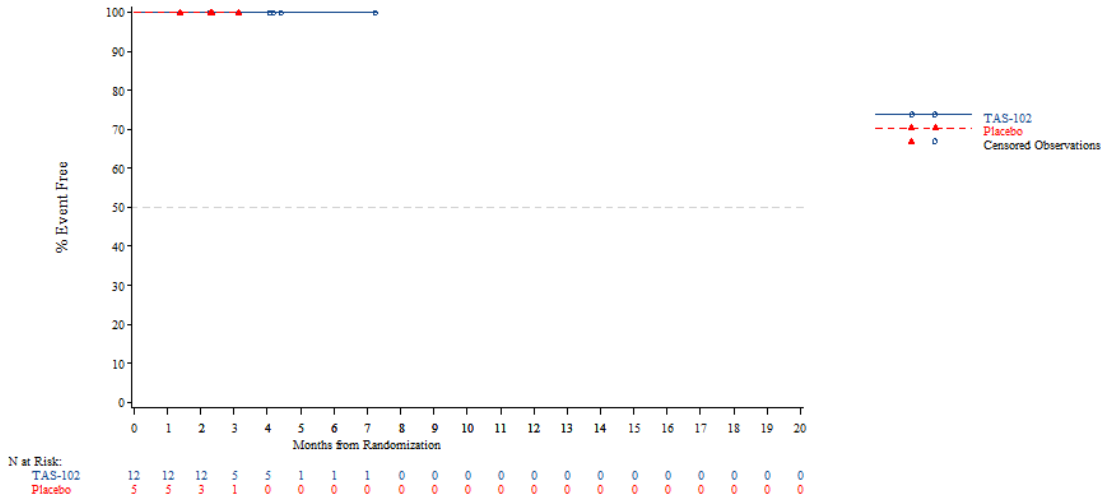
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Neoplasms benign malignant and unspecified incl cysts and polyps
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

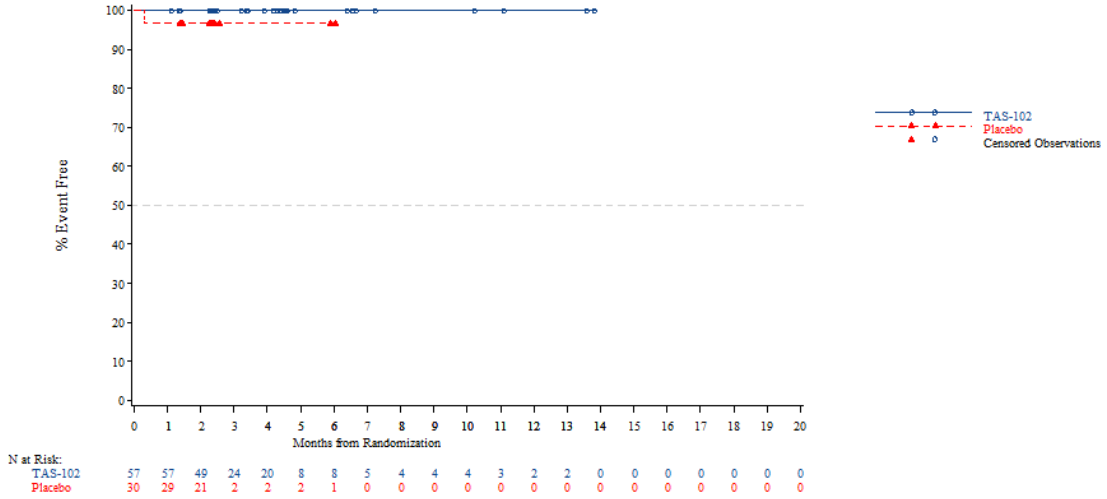


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Neoplasms benign malignant and unspecified incl cysts and polyps
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

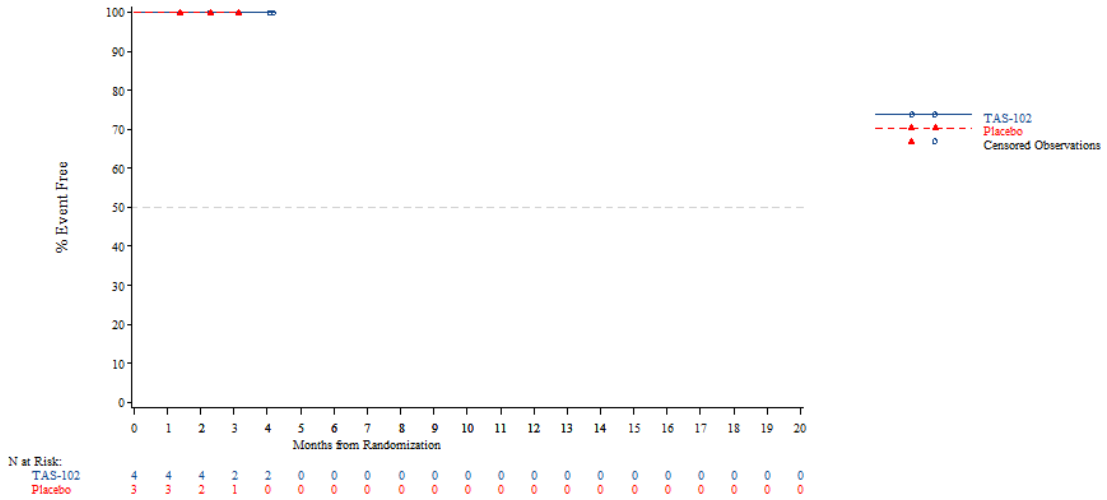
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Neoplasms benign malignant and unspecified incl cysts and polyps
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

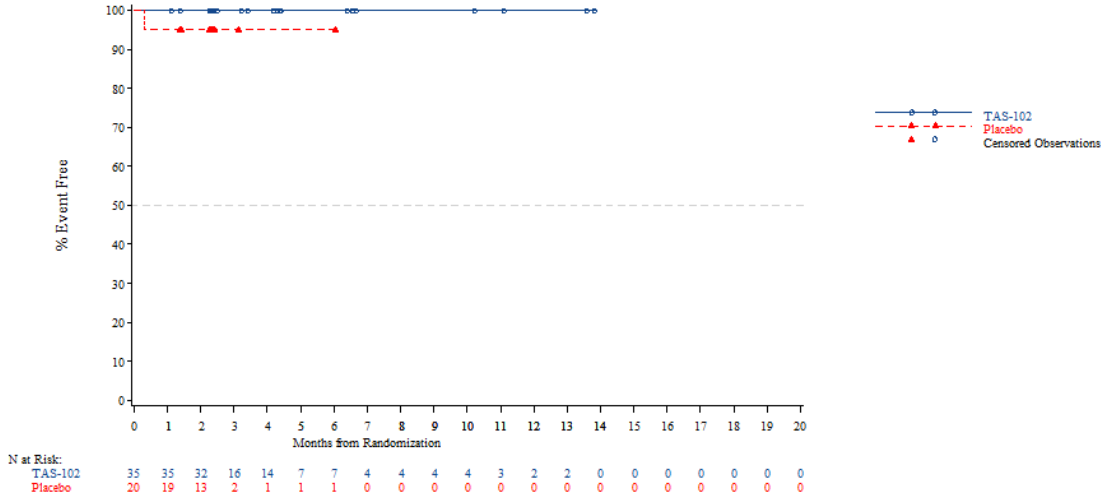


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Neoplasms benign malignant and unspecified incl cysts and polyps
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

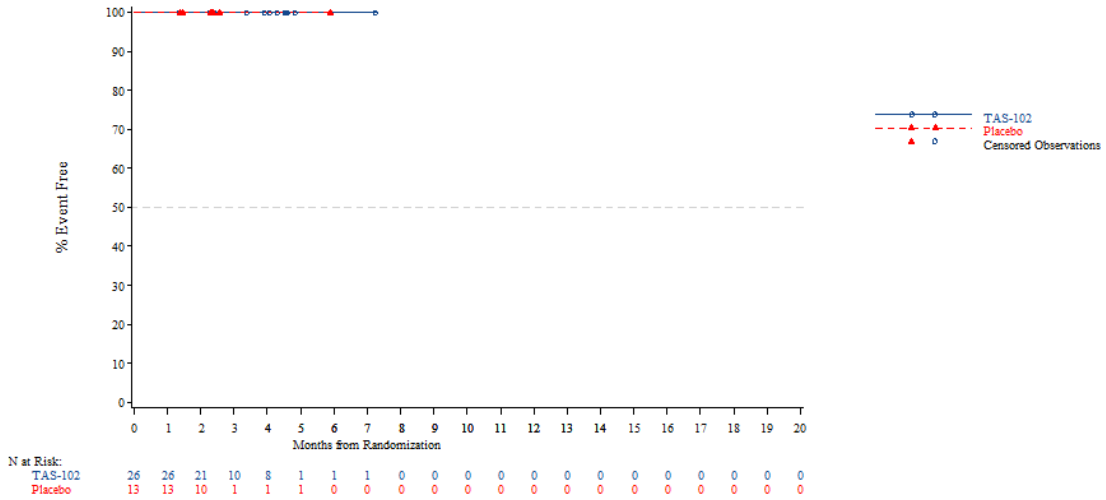
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Neoplasms benign malignant and unspecified incl cysts and polyps
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

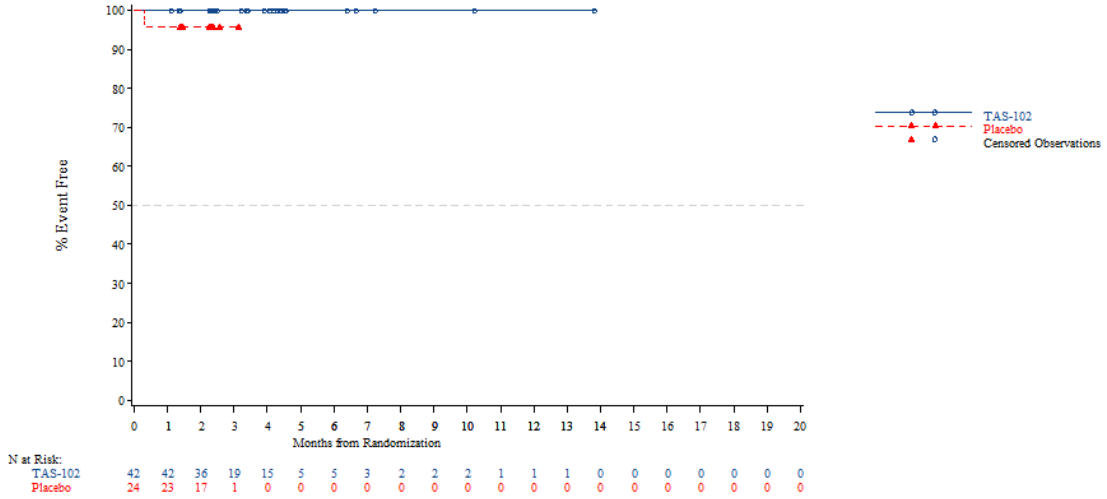


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Neoplasms benign malignant and unspecified incl cysts and polyps
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

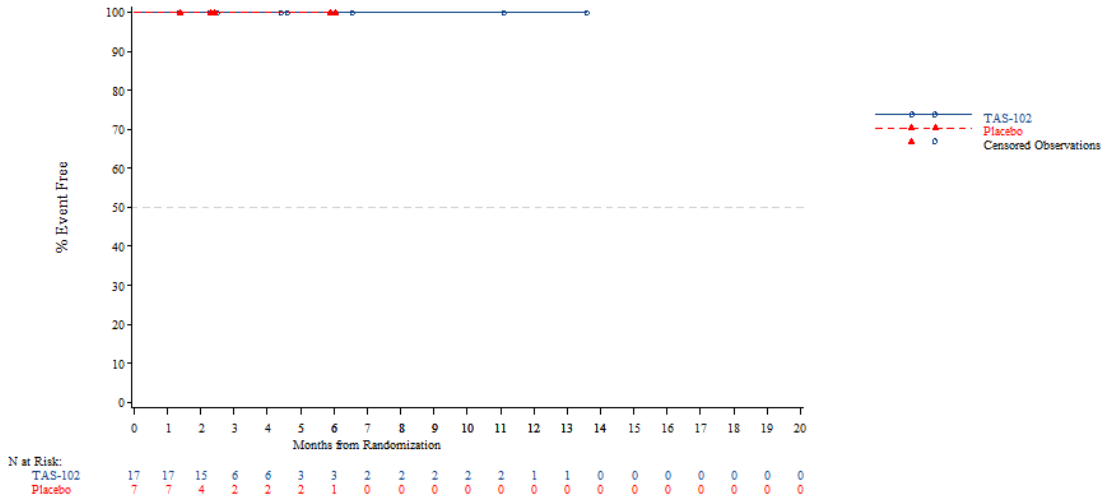
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Neoplasms benign malignant and unspecified incl cysts and polyps
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

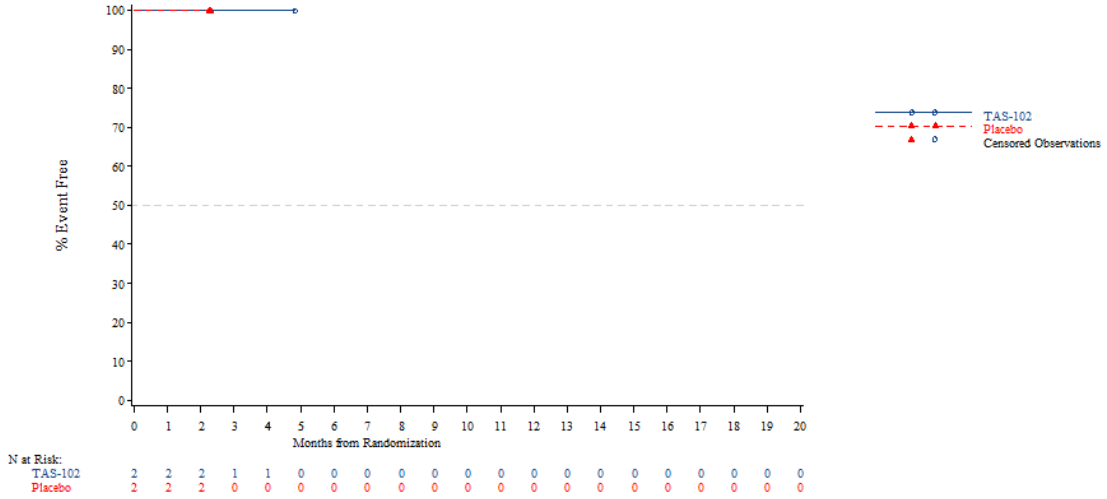


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Neoplasms benign malignant and unspecified incl cysts and polyps
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

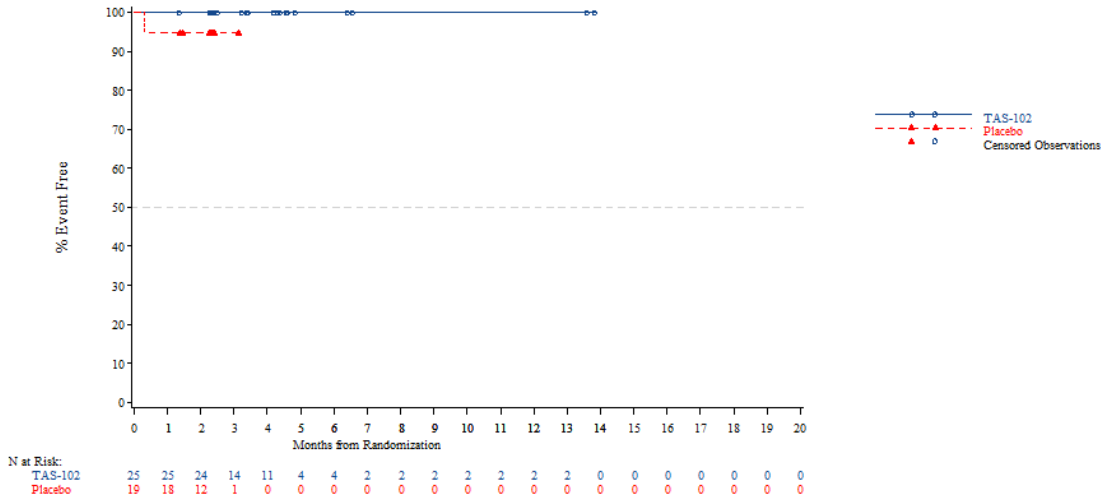
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Neoplasms benign malignant and unspecified incl cysts and polyps
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

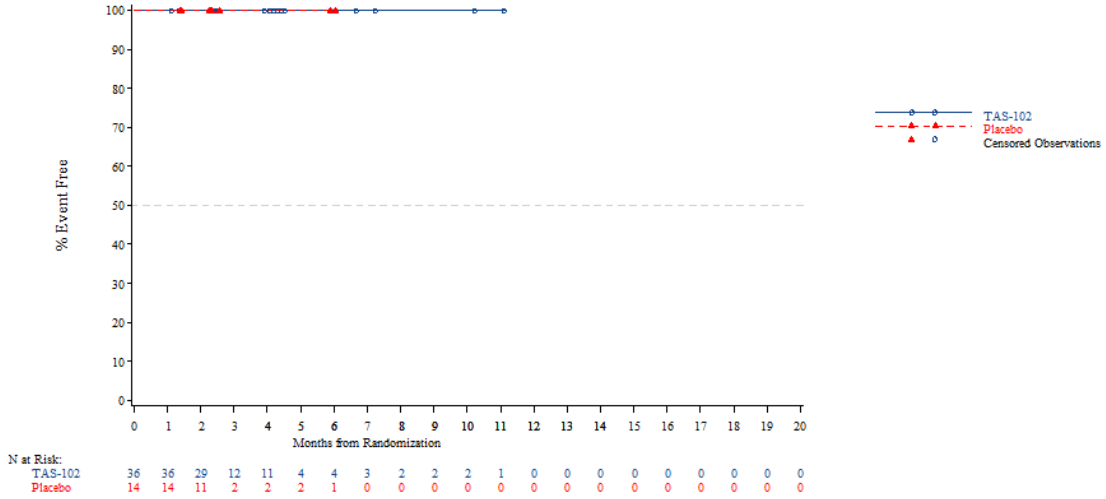


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Neoplasms benign malignant and unspecified incl cysts and polyps
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

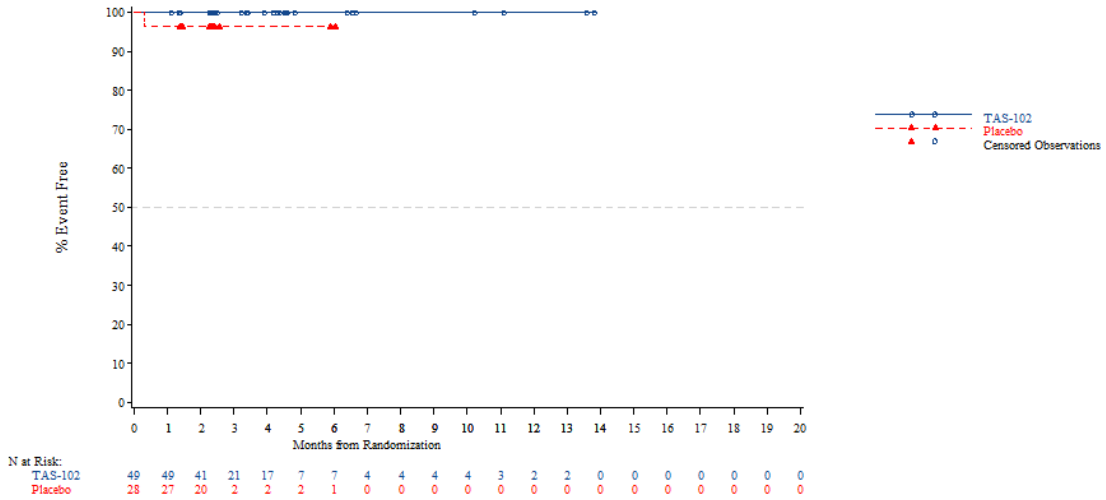
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Neoplasms benign malignant and unspecified incl cysts and polyps
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

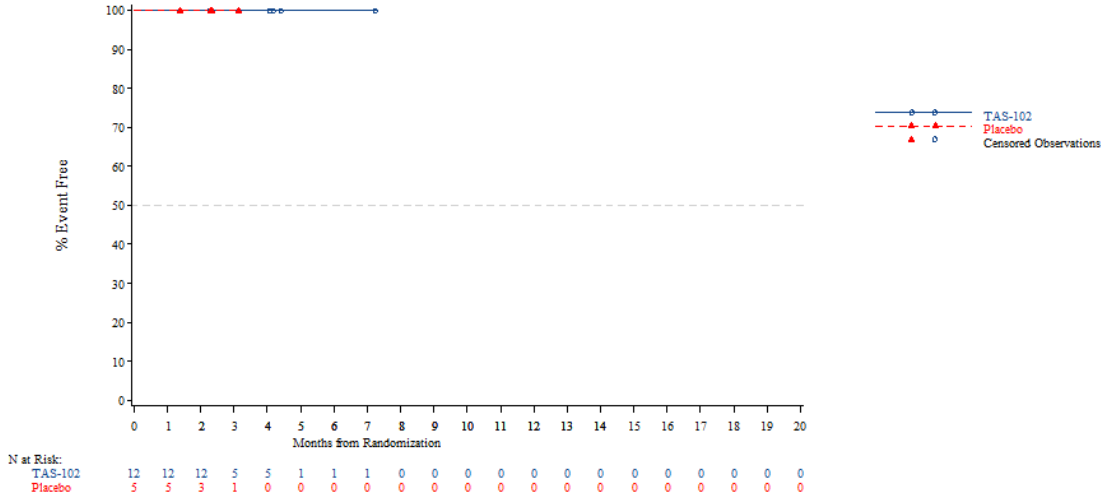


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Neoplasms benign malignant and unspecified incl cysts and polyps - Tumour compression
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

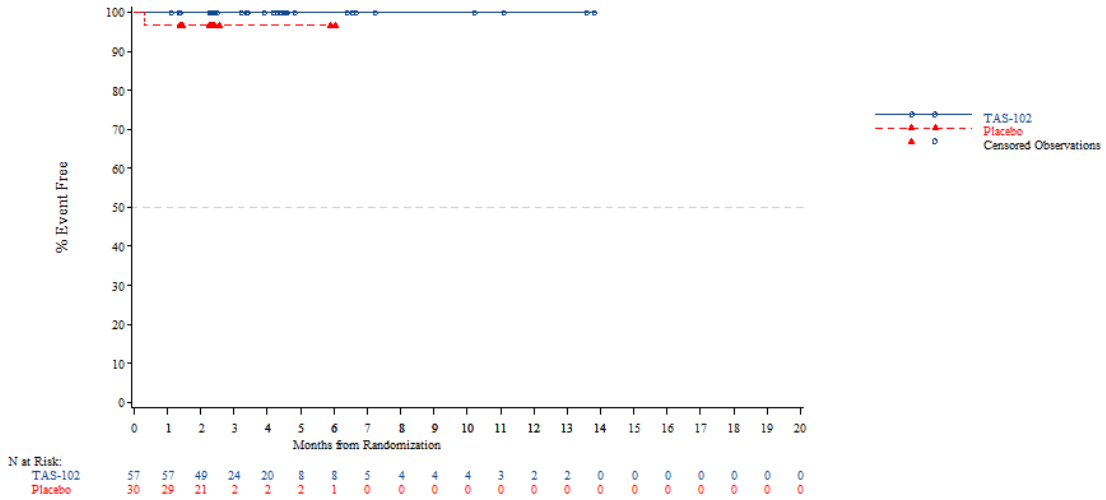
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Neoplasms benign malignant and unspecified incl cysts and polyps - Tumour compression
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

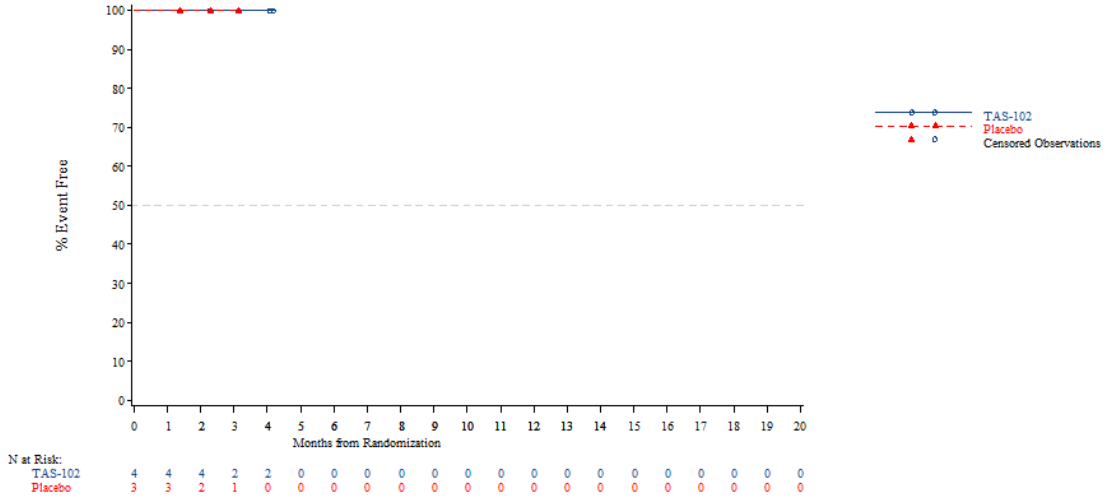


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Neoplasms benign malignant and unspecified incl cysts and polyps - Tumour compression
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

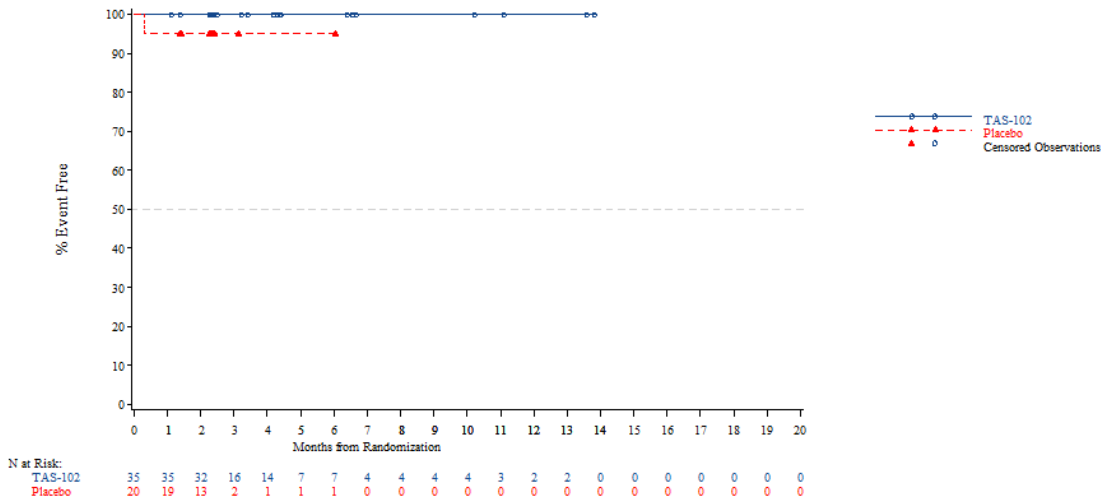
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Neoplasms benign malignant and unspecified incl cysts and polyps - Tumour compression
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

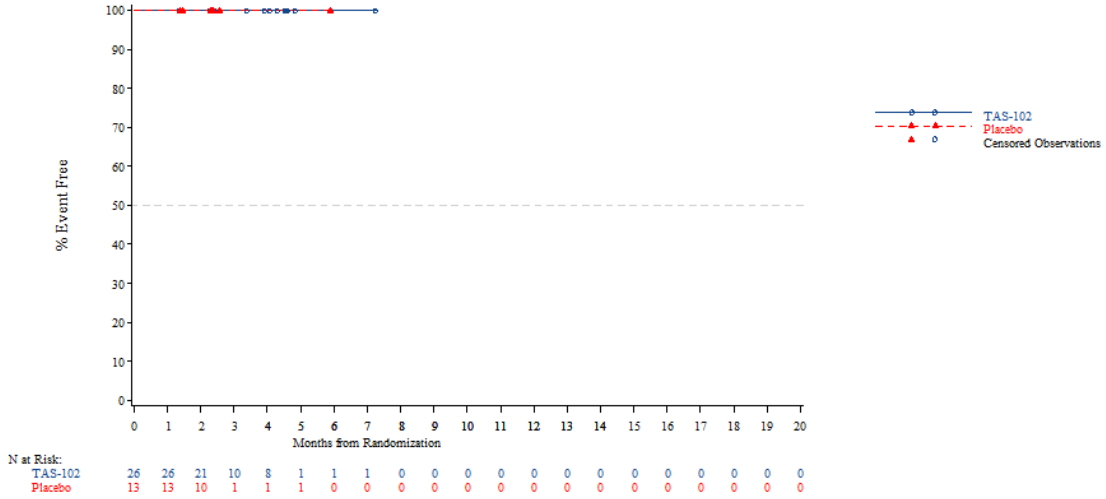


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Neoplasms benign malignant and unspecified incl cysts and polyps - Tumour compression
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

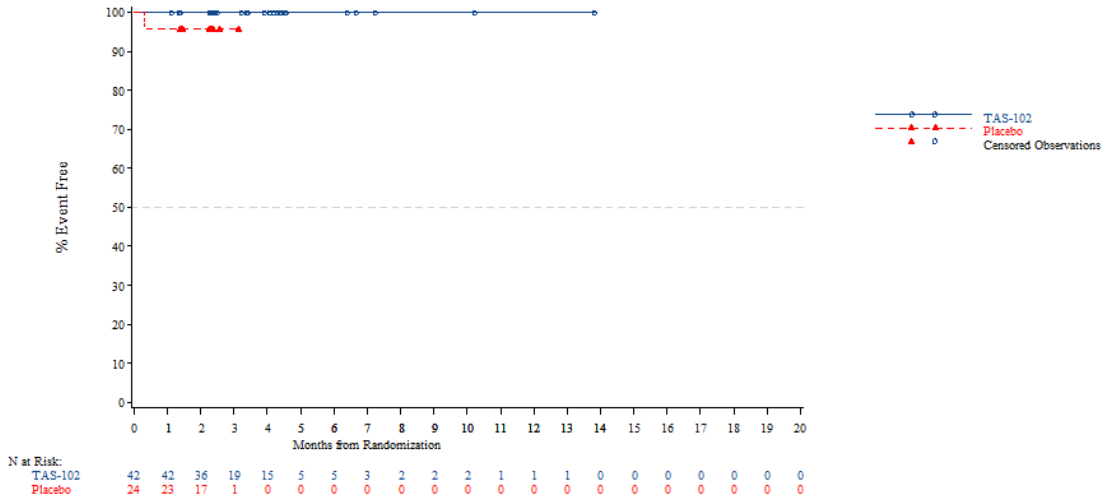
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Neoplasms benign malignant and unspecified incl cysts and polyps - Tumour compression
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

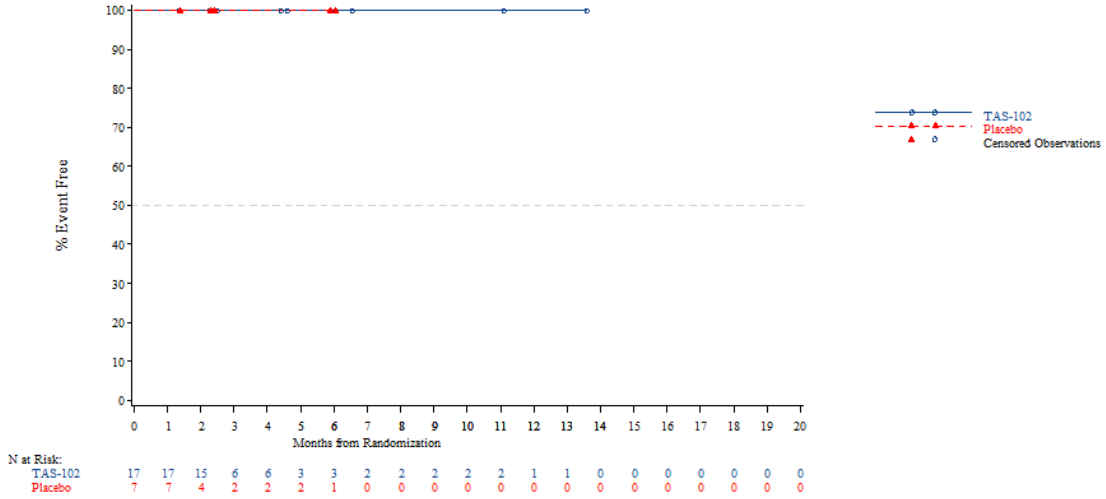


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Neoplasms benign malignant and unspecified incl cysts and polyps - Tumour compression
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

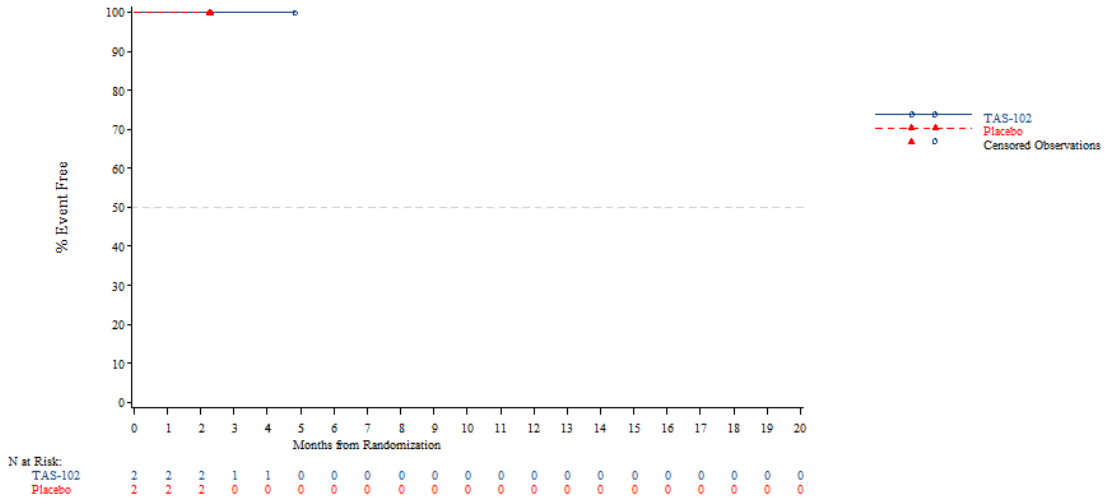
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Neoplasms benign malignant and unspecified incl cysts and polyps - Tumour compression
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

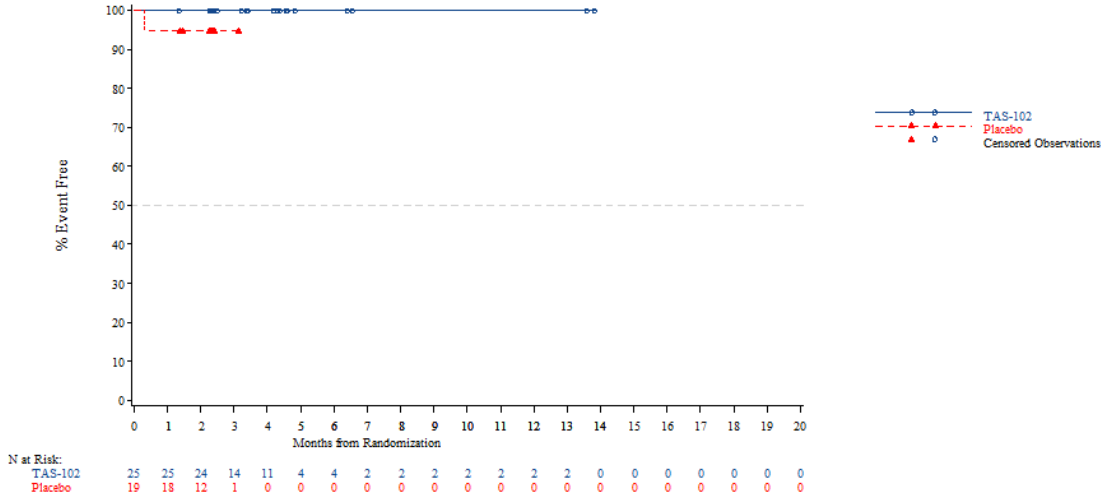


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Neoplasms benign malignant and unspecified incl cysts and polyps - Tumour compression
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

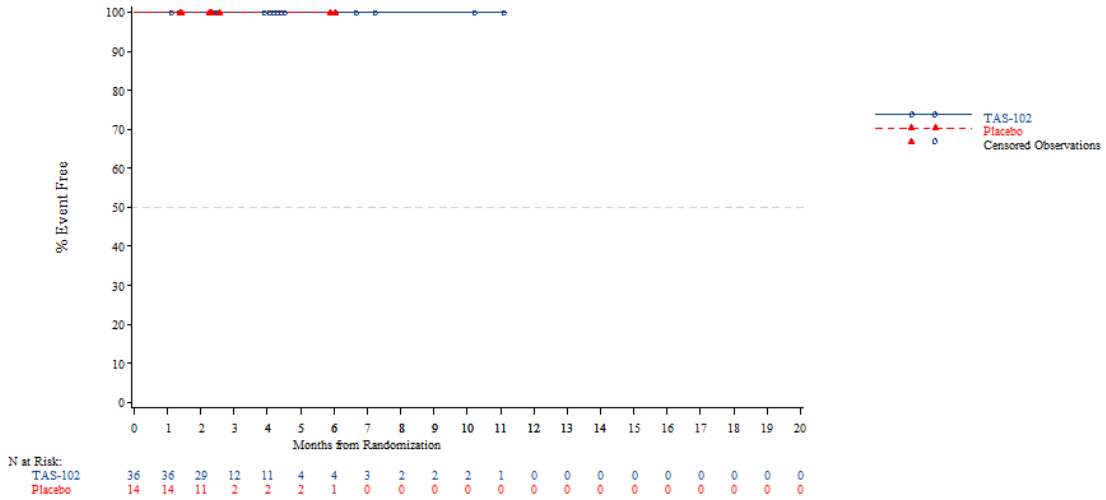
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Neoplasms benign malignant and unspecified incl cysts and polyps - Tumour compression
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

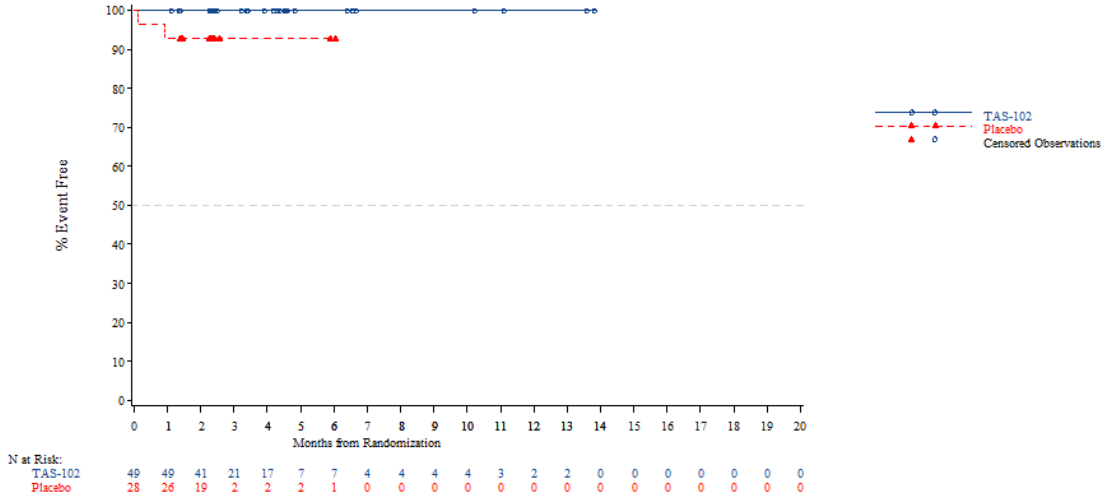


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Neoplasms benign malignant and unspecified incl cysts and polyps - Tumour compression
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

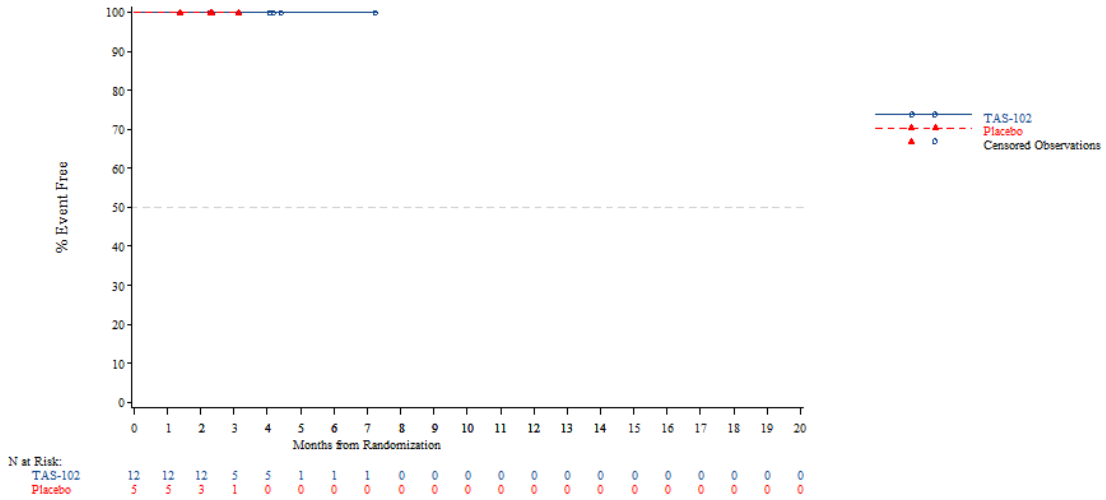
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

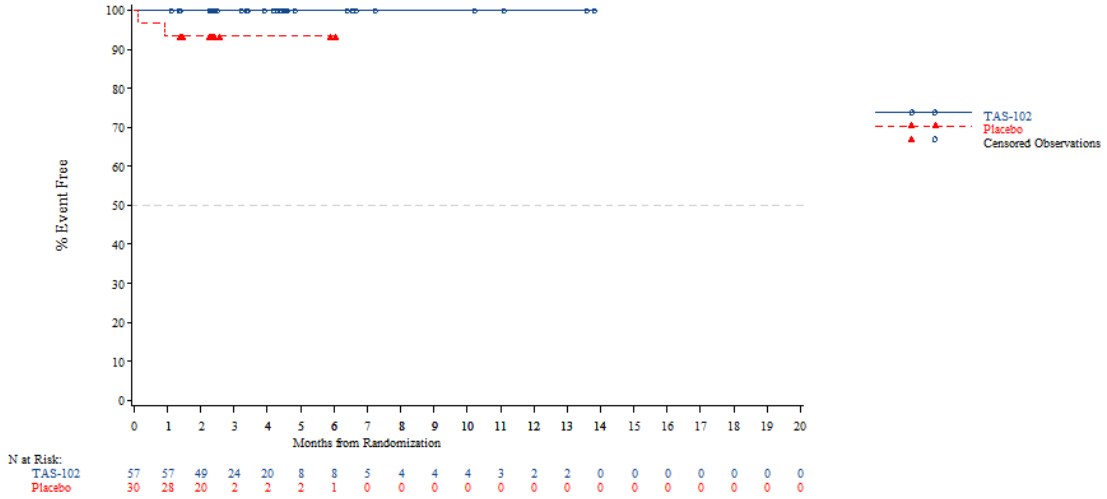


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

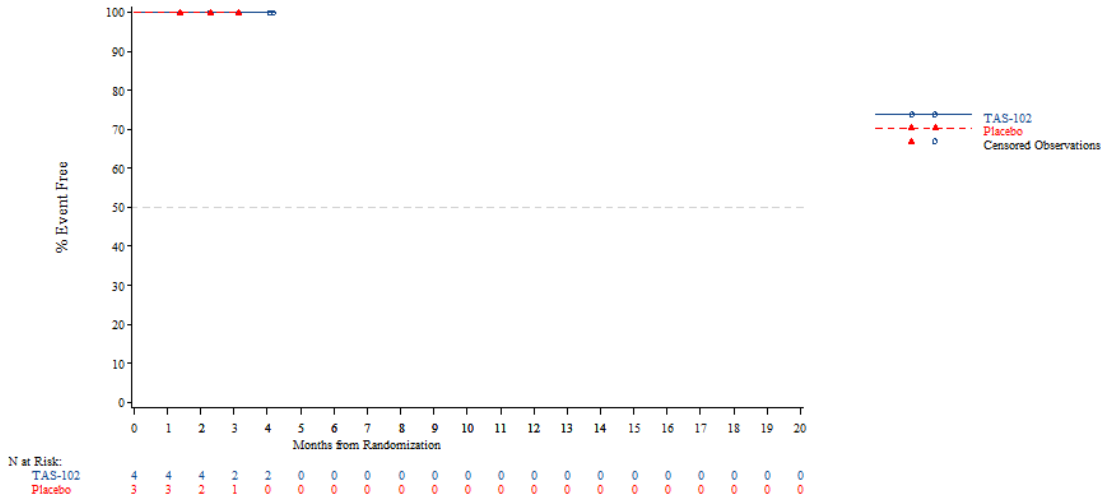
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

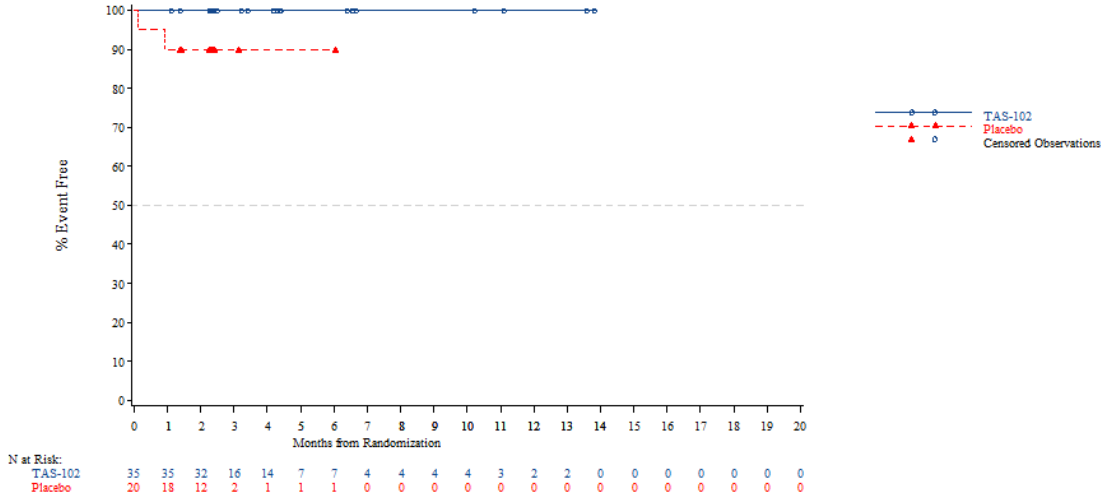


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

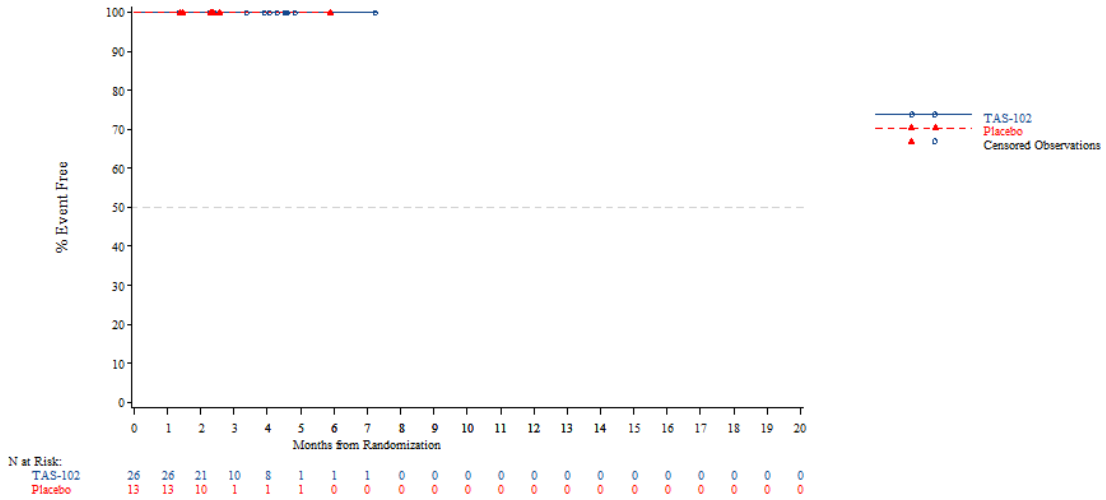
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

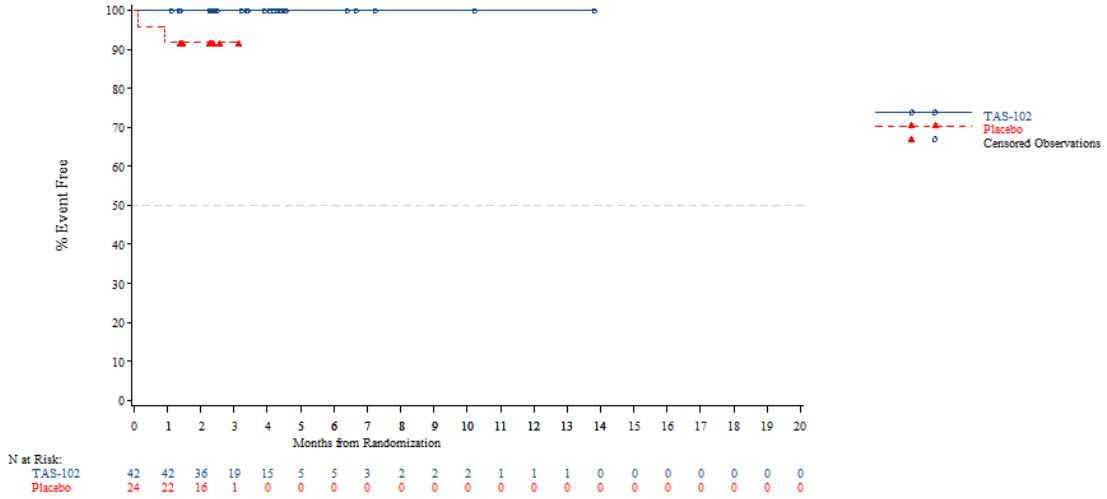


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

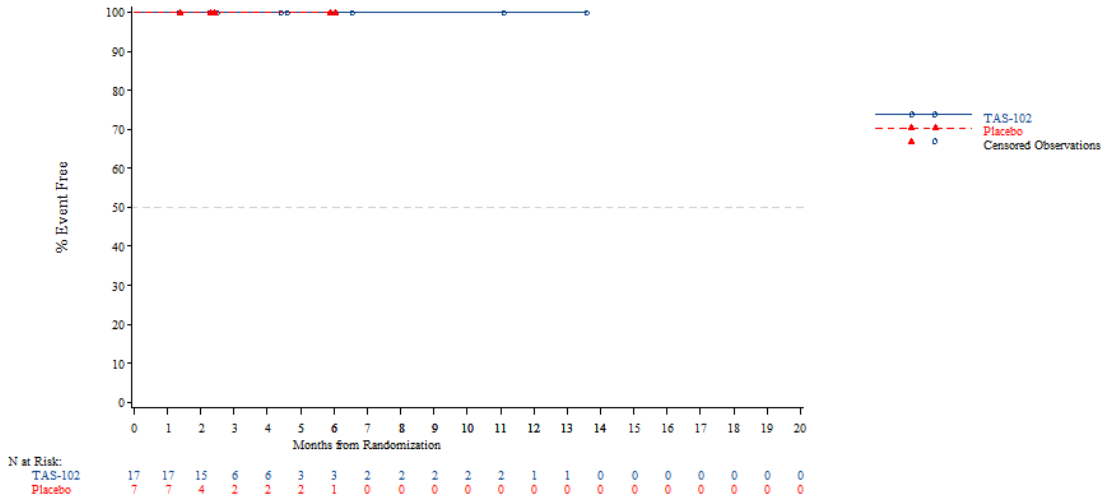
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

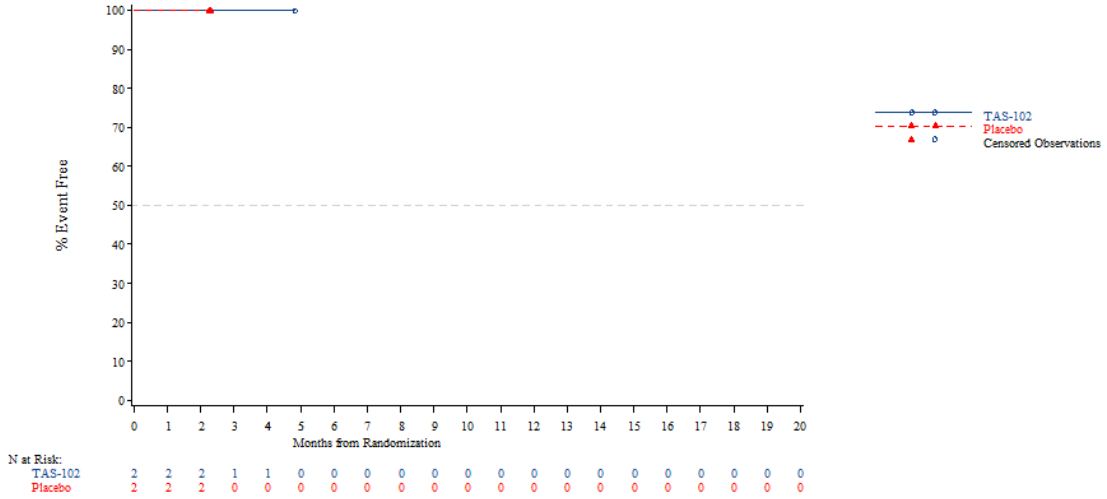


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

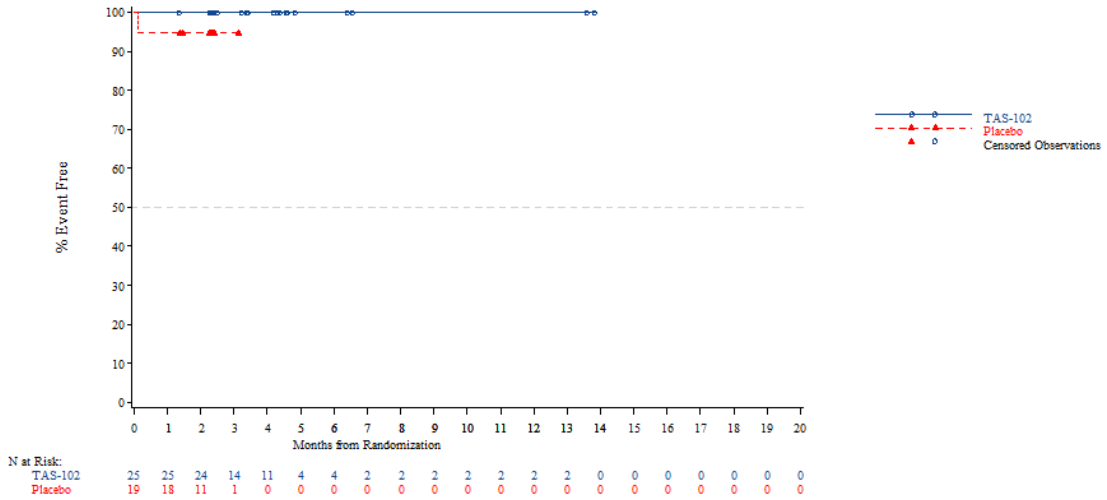
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

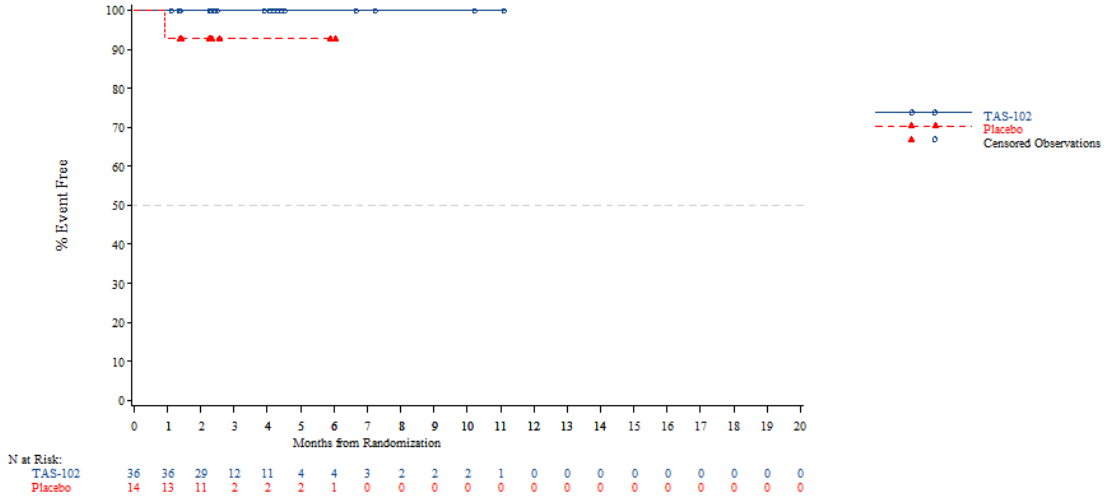


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

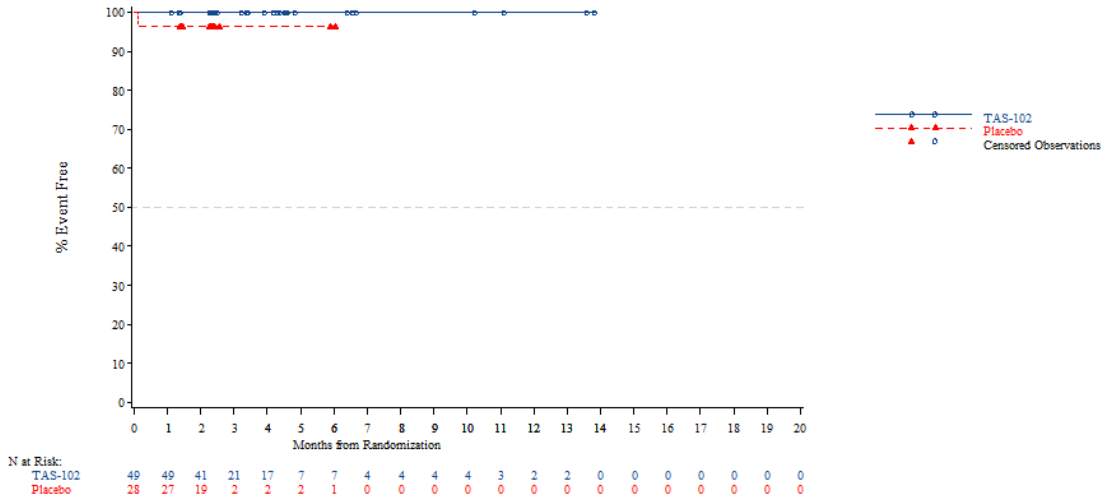
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Respiratory thoracic and mediastinal disorders
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

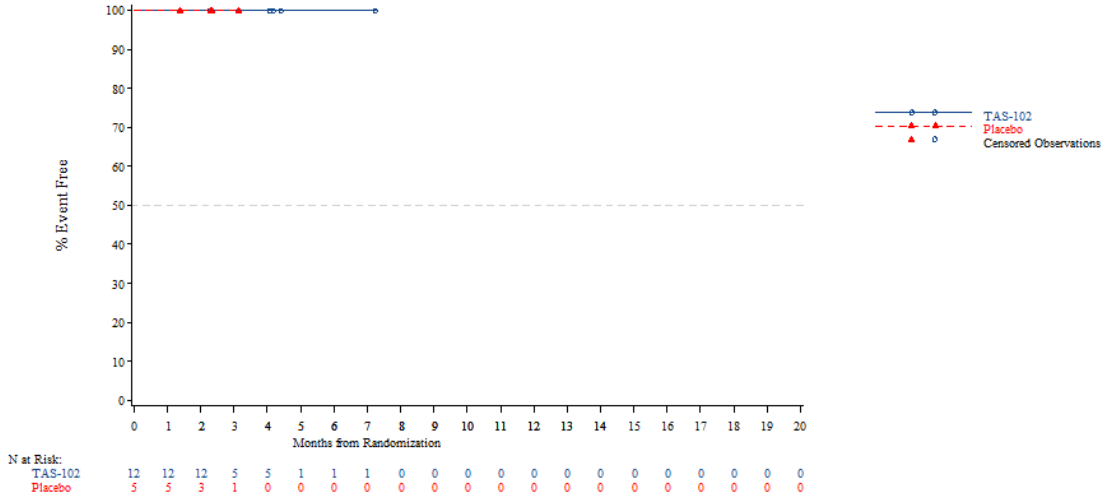


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

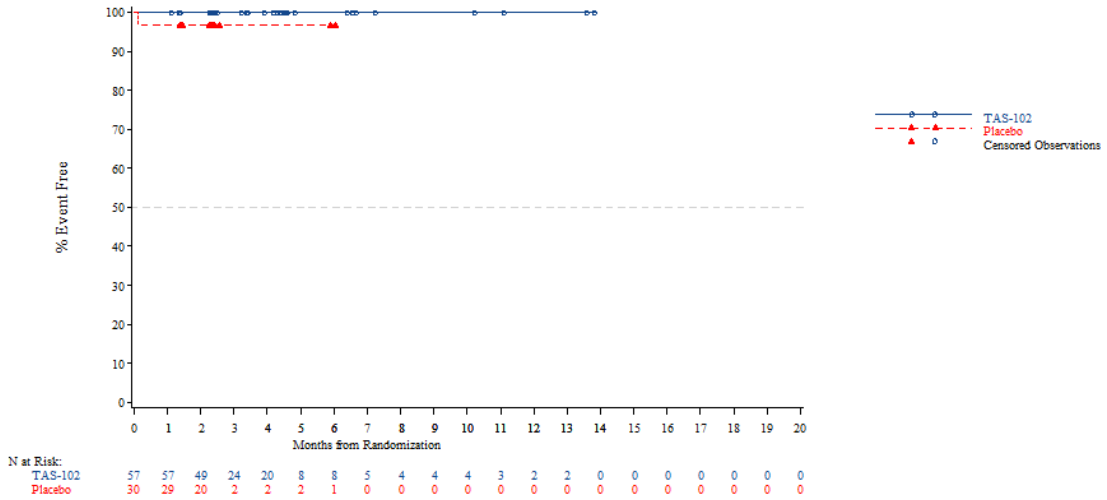
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

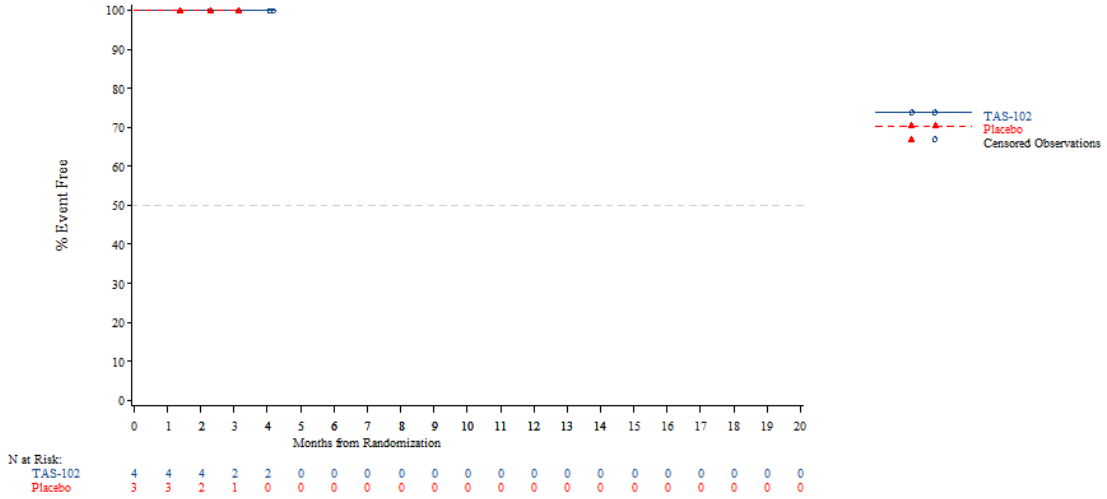


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

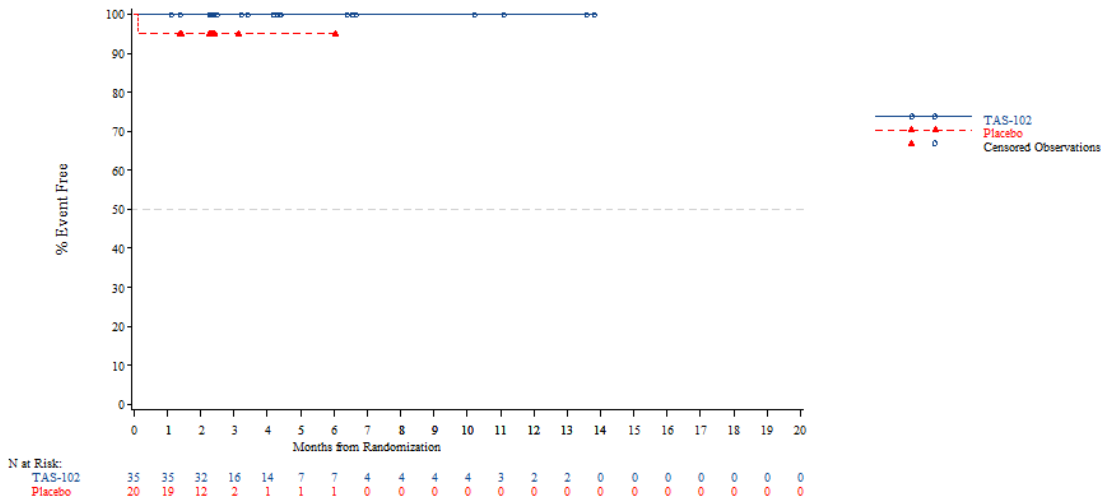
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

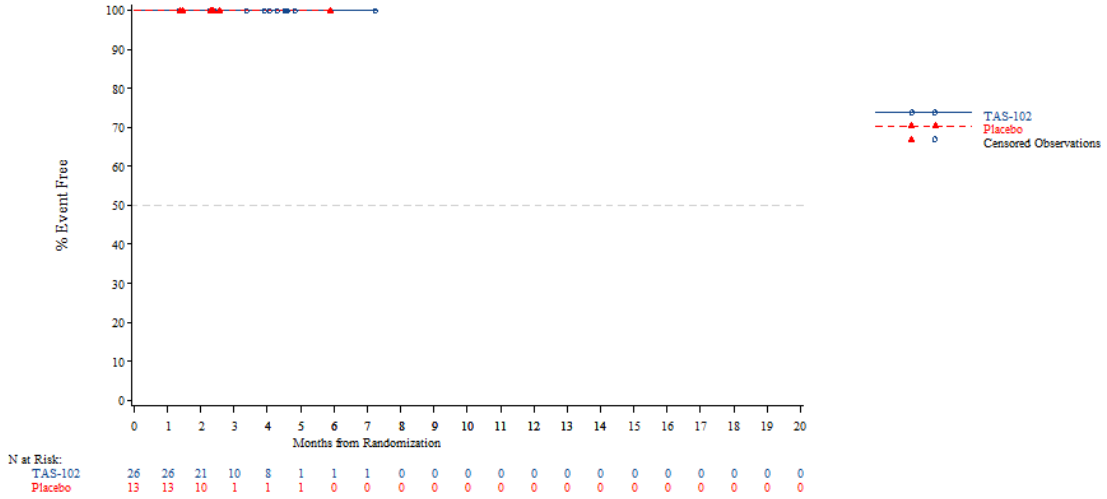


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

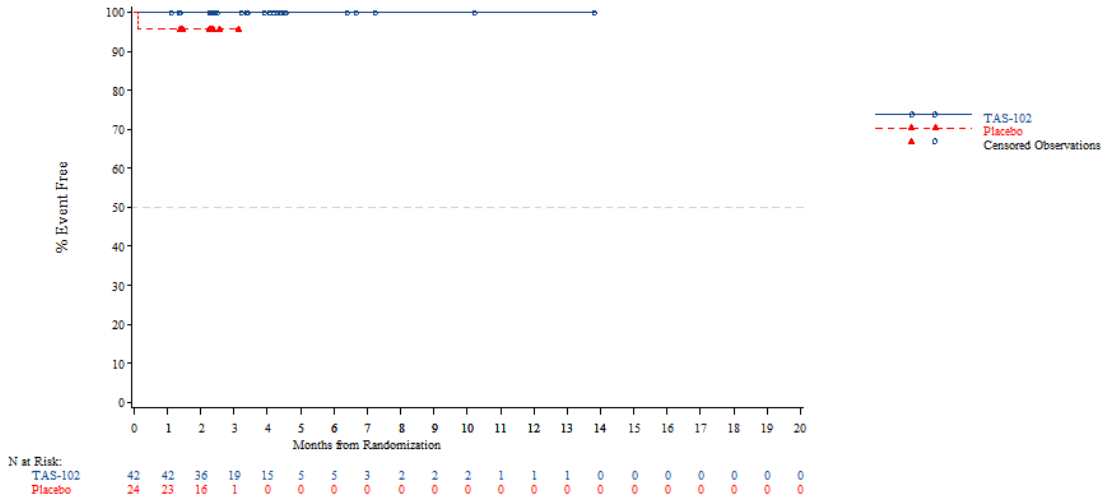
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

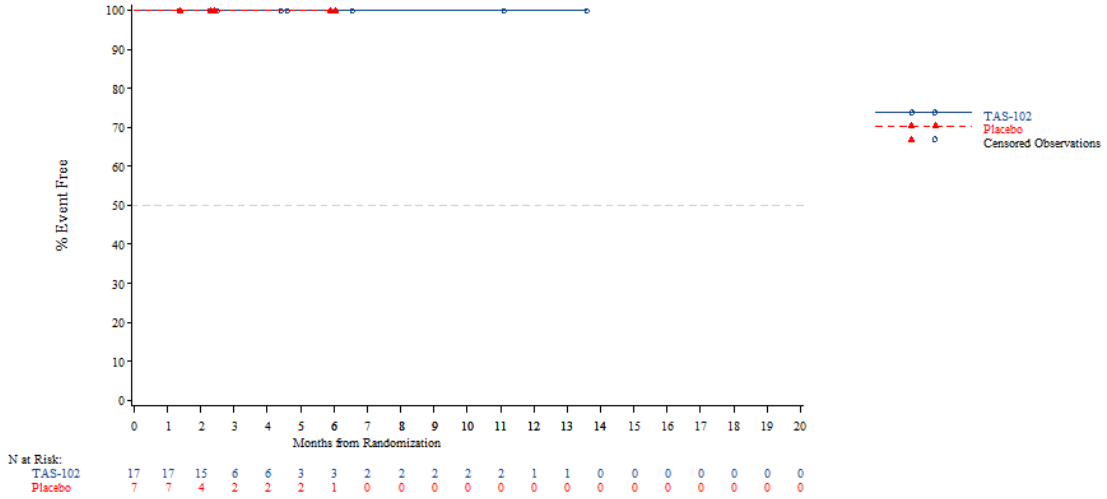


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

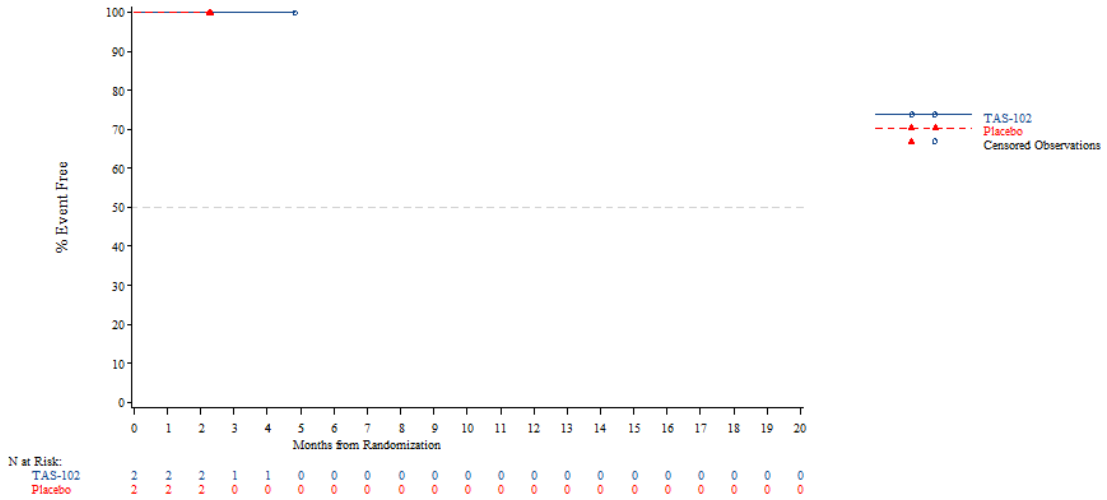
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

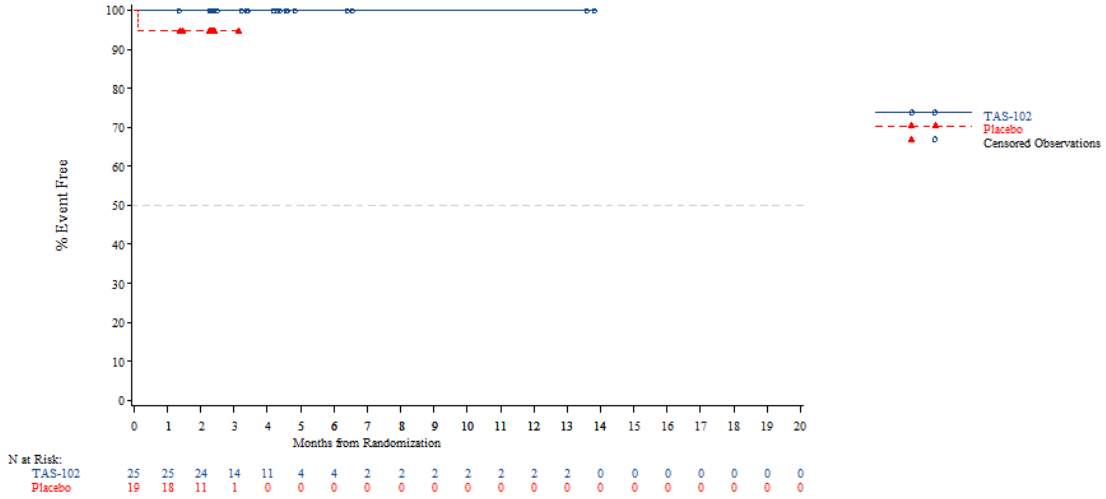


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

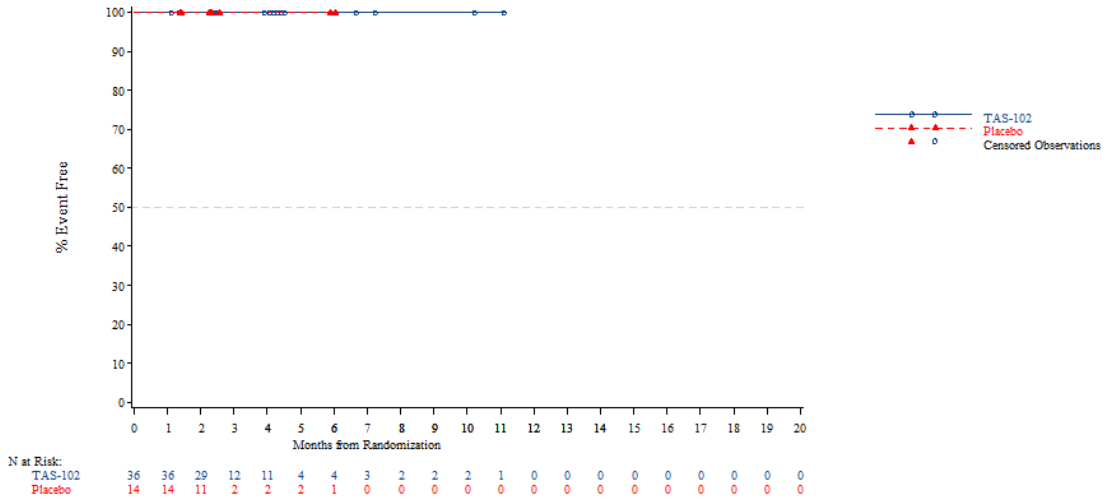
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

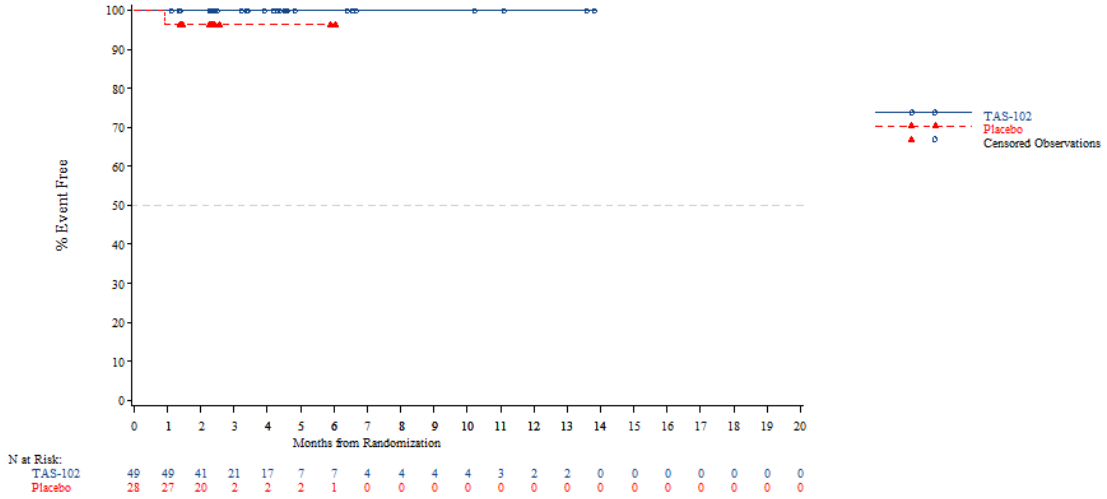


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

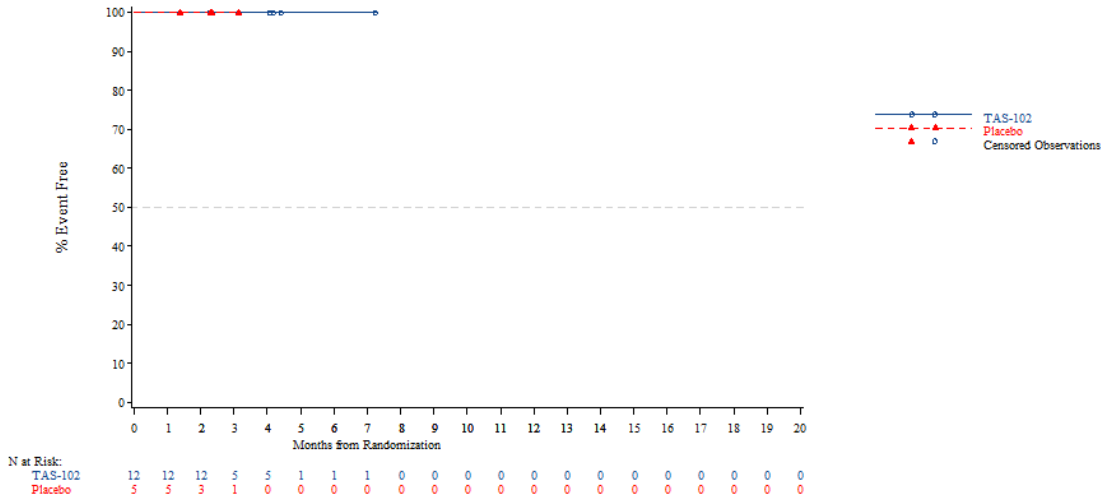
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Respiratory failure
Age: <65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

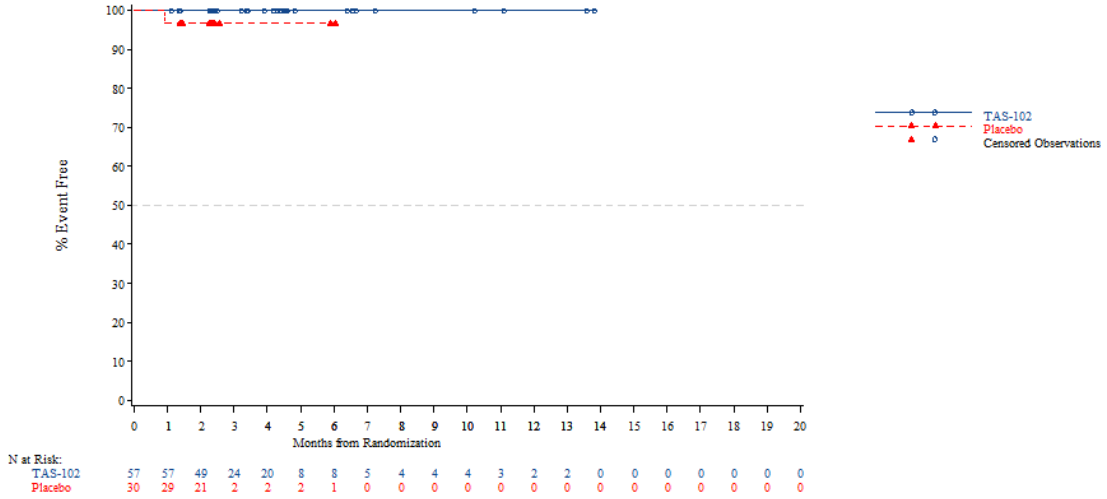


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Respiratory failure
Age: >=65 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

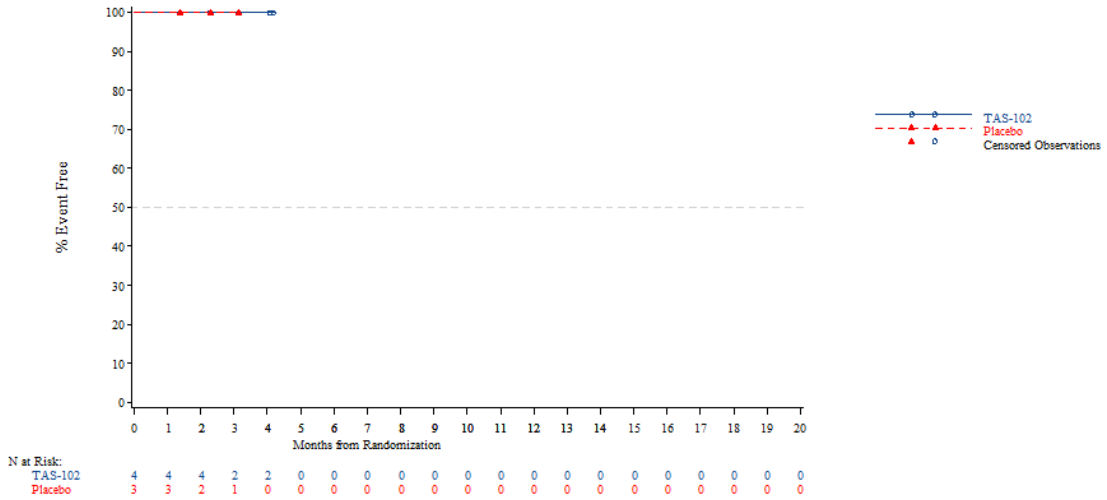
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Respiratory failure
Age: <70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

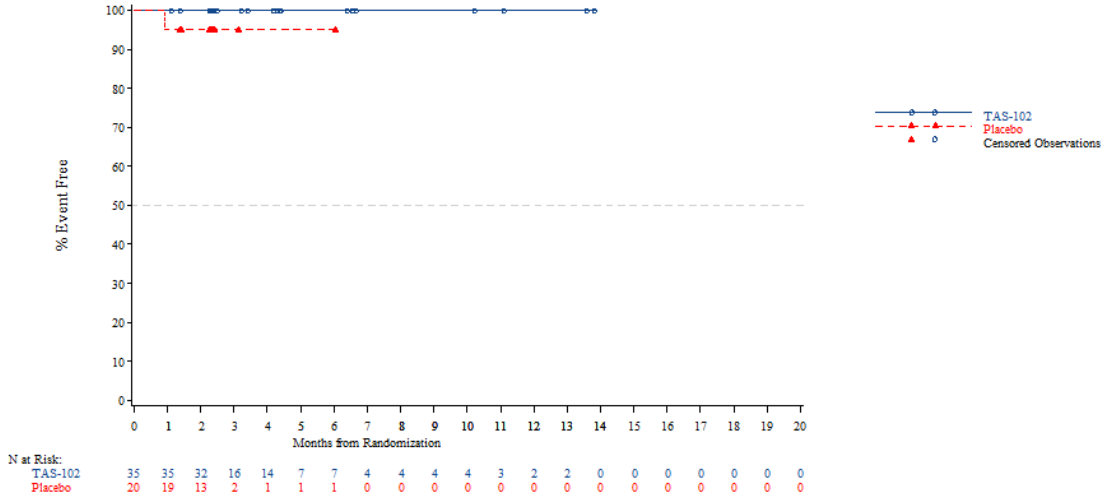


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Respiratory failure
Age: >=70 years




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

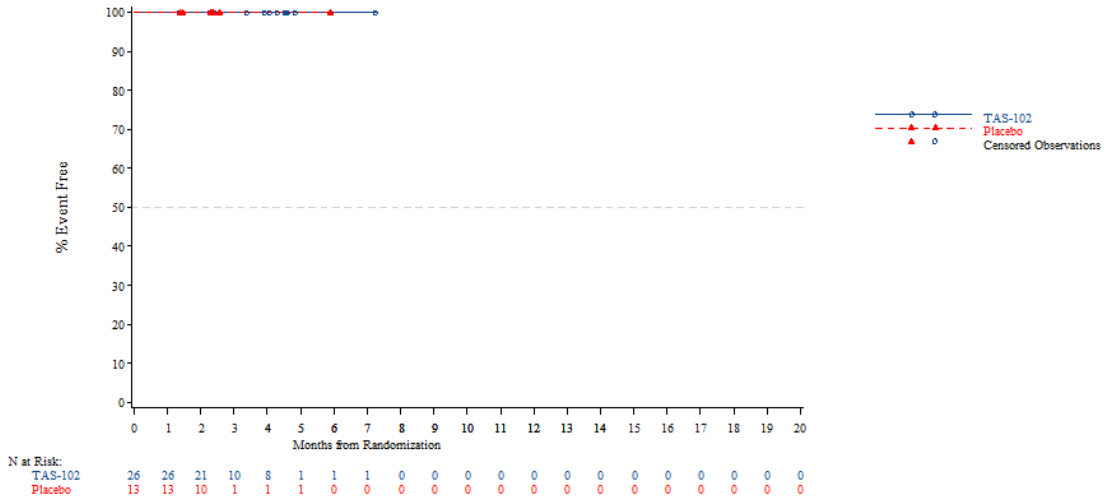
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Respiratory failure
Gender: Male




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

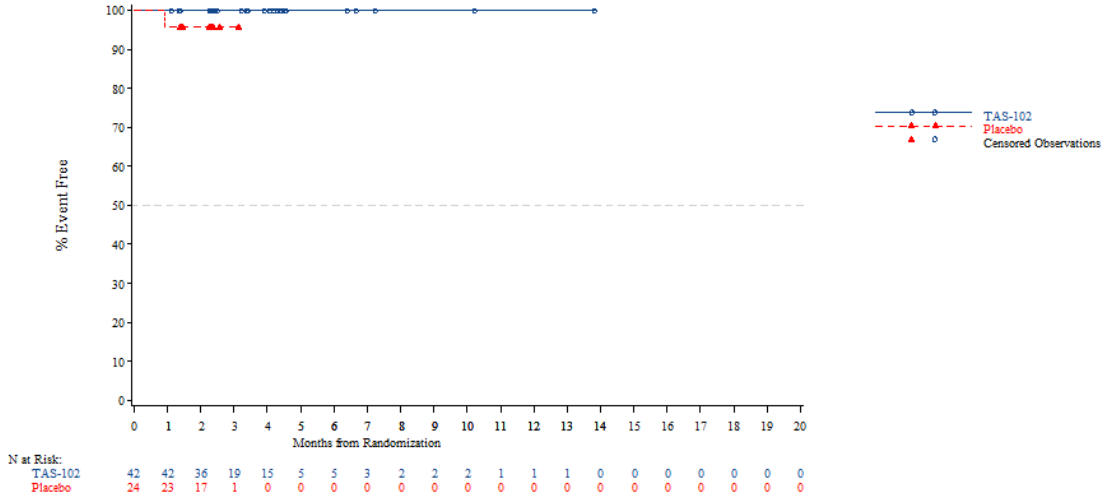


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Respiratory failure
Gender: Female




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

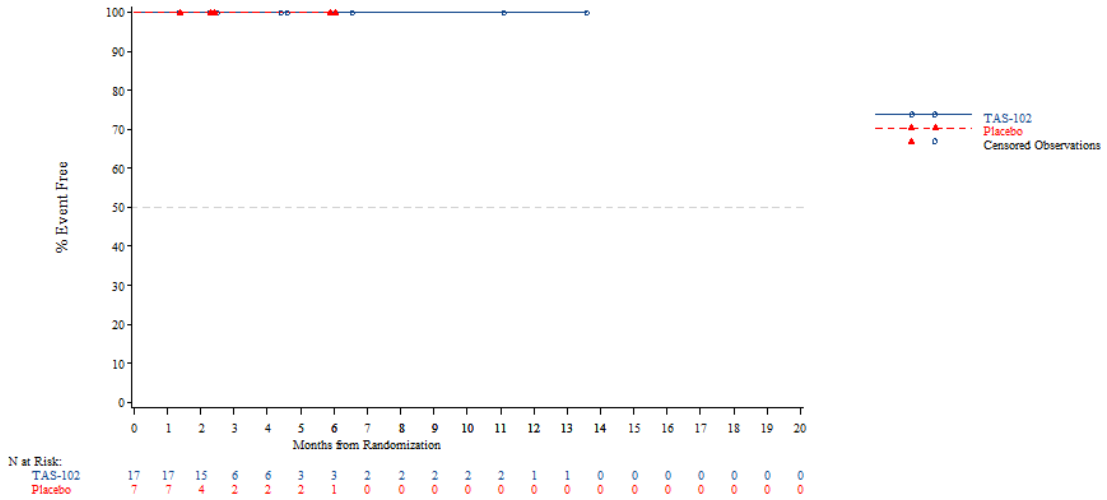
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Respiratory failure
Country: China




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

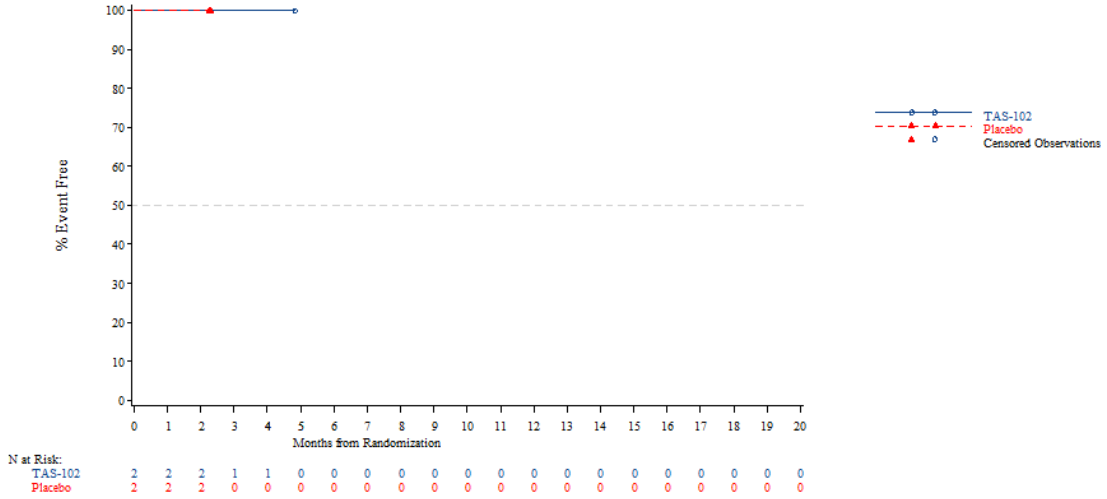


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Respiratory failure
Country: Korea




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

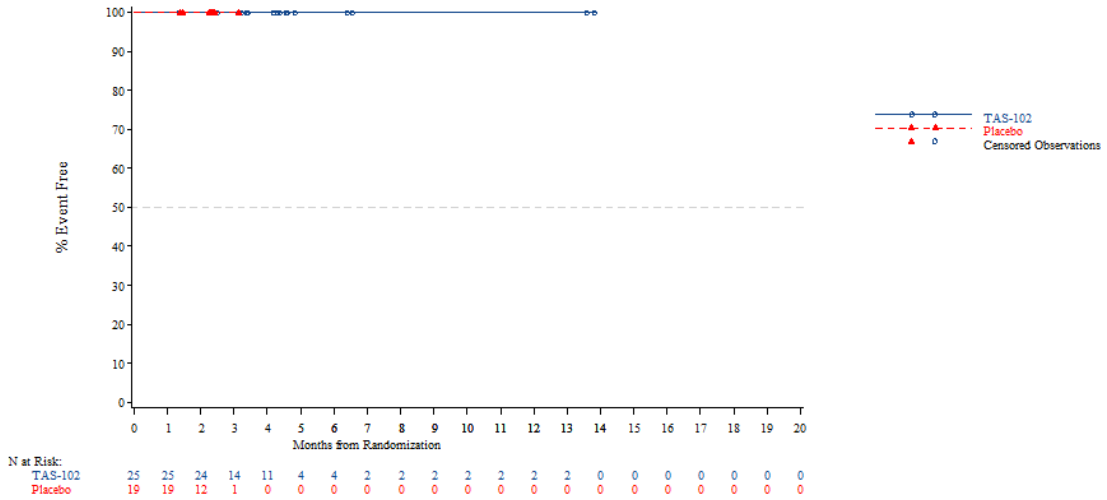
Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Respiratory failure
Country: Thailand




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

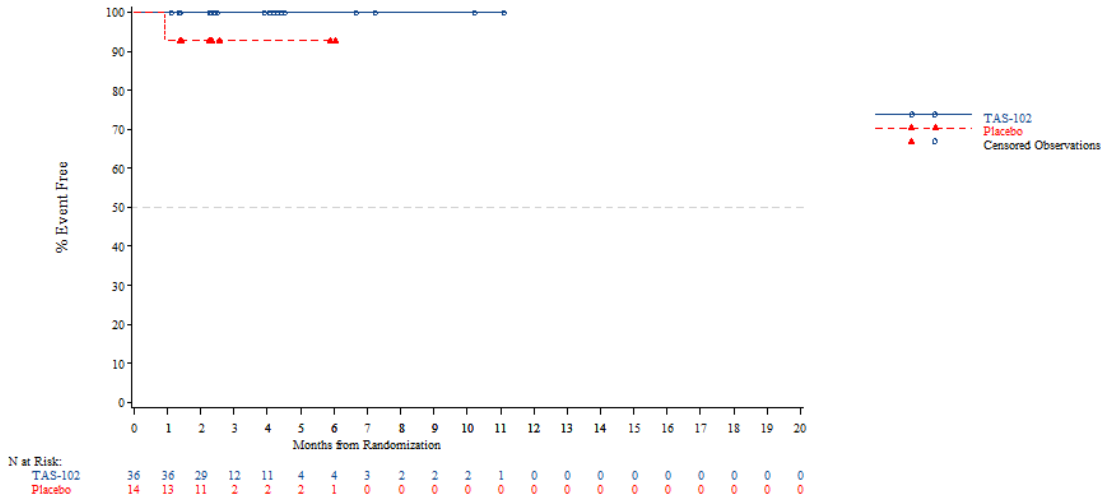


Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Respiratory failure
KRAS Stratus: Wild Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

Time to first adverse event - TA395005090 Metastatic Colorectal Cancer - AT Modified Population (N=94)
Time to discontinuation due to AE - Respiratory thoracic and mediastinal disorders - Respiratory failure
KRAS Stratus: Mutant Type




*The AT Modified population contains all subjects in the AT population who have:*
*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
*NOTE: Difference between tables and graphes can occur due to AEs with a date of onset before randomization*

**Anhang 4-G6.7: Liste zur Bestimmung krankheitsbezogener unerwünschter Ereignisse - RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)**

TERRA STUDY: LIST OF DISTINCT PEFERRED TERM CODES (FOR MEDICAL REVIEW)

| AE TERM | SOC | SOC CODE | PT | PT CODE | LLT | LLT CODE | AE RELATED TO PD (Y, |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ABDOMINAL DISCOMFORT | Gastrointestinal disorders | 10017947 | Abdominal discomfort | 10000059 | Abdominal discomfort | 10000059 | Y |
| ABDOMINAL DISTENSION | Gastrointestinal disorders | 10017947 | Abdominal distension | 10000060 | Abdominal distension | 10000060 | Y |
| ABDOMINAL PAIN | Gastrointestinal disorders | 10017947 | Abdominal pain | 10000081 | Abdominal pain | 10000081 | Y |
| PAIN IN FISTULA AND LOWER ABDOMINAL | Gastrointestinal disorders | 10017947 | Abdominal pain lower | 10000084 | Lower abdominal pain | 10024940 | Y |
| STOMACHACHE | Gastrointestinal disorders | 10017947 | Abdominal pain upper | 10000087 | Stomachache | 10042126 | Y |
| ACNE | Skin and subcutaneous tissue disorders | 10040785 | Acne | 10000496 | Acne | 10000496 | Y |
| APTT INCREASED | Investigations | 10022891 | Activated partial thromboplastin time prolonged | 10000636 | APTT increased | 10003066 | N |
| ADRENAL INSUFFICIENCY | Endocrine disorders | 10014698 | Adrenal insufficiency | 10001367 | Adrenal insufficiency | 10001367 | N |
| ALT INCREASED | Investigations | 10022891 | Alanine aminotransferase increased | 10001551 | ALT increased | 10001845 | Y |
| ALOPECIA | Skin and subcutaneous tissue disorders | 10040785 | Alopecia | 10001760 | Alopecia | 10001760 | N |
| ANEMIA | Blood and lymphatic system disorders | 10005329 | Anaemia | 10002034 | Anemia | 10002272 | N |
| ANAESTHESIA | Nervous system disorders | 10029205 | Anaesthesia | 10002091 | Anaesthesia | 10002091 | N |
| ANXIETY | Psychiatric disorders | 10037175 | Anxiety | 10002855 | Anxiety | 10002855 | N |
| MALIGNANT ARRHYTHMIA | Cardiac disorders | 10007541 | Arrhythmia | 10003119 | Arrhythmia | 10003119 | N |
| RIGHT JOINTS ACHE | Musculoskeletal and connective tissue disorders | 10028395 | Arthralgia | 10003239 | Joint ache | 10023197 | N |
| ASCITES | Gastrointestinal disorders | 10017947 | Ascites | 10003445 | Ascites | 10003445 | Y |
| ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED | Investigations | 10022891 | Aspartate aminotransferase increased | 10003481 | Aspartate aminotransferase increased | 10003481 | Y |
| WEAKNESS | General disorders and administration site conditions | 10018065 | Asthenia | 10003549 | Weakness | 10047862 | Y |
| ASTHMATIC SUFFOCATING | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 10038738 | Asthma | 10003553 | Asthma | 10003553 | Y |
| AZOTEMIA | Renal and urinary disorders | 10038359 | Azotaemia | 10003885 | Azotemia | 10003886 | N |
| BACK PAIN | Musculoskeletal and connective tissue disorders | 10028395 | Back pain | 10003988 | Back pain | 10003988 | Y |
| DIRECT BILIRUBIN INCREASE | Investigations | 10022891 | Bilirubin conjugated increased | 10004685 | Direct bilirubin increased | 10013038 | Y |
| BLADDER DISTENSION | Renal and urinary disorders | 10038359 | Bladder dilatation | 10005033 | Bladder distension | 10049731 | N |
| BLADDER NEOPLASM | Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 10029104 | Bladder neoplasm | 10005056 | Bladder neoplasm | 10005056 | N |
| ALBUMIN DECREASED | Investigations | 10022891 | Blood albumin decreased | 10005287 | Albumin decreased | 10001561 | Y |
| BLOOD BILIRUBIN INCREASED | Investigations | 10022891 | Blood bilirubin increased | 10005364 | Blood bilirubin increased | 10005364 | Y |
| INDIRECT BILIRUBIN INCREASE | Investigations | 10022891 | Blood bilirubin unconjugated increasec | 10005370 | Bilirubin indirect increased | 10004691 | Y |
| CHOLESTEROL HIGH | Investigations | 10022891 | Blood cholesterol increased | 10005425 | Cholesterol high | 10008661 | N |
| CREATINE KINASE INCREASED | Investigations | 10022891 | Blood creatine phosphokinase increased | 10005470 | Creatine kinase increased | 10011336 | Y |
| CREATINE KINASE ISOENZYME-MB INCREASED | Investigations | 10022891 | Blood creatine phosphokinase MB increased | 10005474 | Creatine kinase MB increased | 10011339 | Y |
| CREATININE INCREASED | Investigations | 10022891 | Blood creatinine increased | 10005483 | Creatinine increased | 10011368 | Y |
| BLOOD GLUCOSE INCREASED | Investigations | 10022891 | Blood glucose increased | 10005557 | Blood glucose increased | 10005557 | N |
| LACTATE DEHYDROGENASE INCREASED | Investigations | 10022891 | Blood lactate dehydrogenase increased | 10005630 | Lactate dehydrogenase increased | 10023654 | Y |
| POTASSIUM DECREASE | Investigations | 10022891 | Blood potassium decreased | 10005724 | Potassium decreased | 10036443 | N |
| BLOOD PRESSURE DECREASED | Investigations | 10022891 | Blood pressure decreased | 10005734 | Blood pressure decreased | 10005734 | N |
| BLOOD PRESSURE INCREASE | Investigations | 10022891 | Blood pressure increased | 10005750 | Blood pressure increased | 10005750 | N |
| TRIGLYCERIDE DECREASED | Investigations | 10022891 | Blood triglycerides decreased | 10005838 | Triglyceride decreased | 10044658 | N |
| TRIGLYCERIDE INCREASED | Investigations | 10022891 | Blood triglycerides increased | 10005839 | Triglyceride increased | 10044659 | N |
| UREA NITROGEN INCREASED | Investigations | 10022891 | Blood urea increased | 10005851 | Urea nitrogen increased | 10046356 | N |
| URIC ACID INCREASE | Investigations | 10022891 | Blood uric acid increased | 10005861 | Uric acid increased | 10066980 | N |
| OSTEODYNIA | Musculoskeletal and connective tissue disorders | 10028395 | Bone pain | 10006002 | Osteodynia | 10076740 | N |
| BRONCHIAL INFECTION | Infections and infestations | 10021881 | Bronchitis | 10006451 | Bronchial infection | 10055078 | N |
| BRONCHOSPASM | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 10038738 | Bronchospasm | 10006482 | Bronchospasm | 10006482 | Y |
| HIGH SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN INCREASE | Investigations | 10022891 | C-reactive protein increased | 10006825 | High-sensitivity C-reactive protein increased | 10067392 | Y |
| CARDIAC FUNCTION INJURY | Cardiac disorders | 10007541 | Cardiac failure | 10007554 | Cardiac function failure | 10007569 | N |
| CEREBRAL INFARCTION | Nervous system disorders | 10029205 | Cerebral infarction | 10008118 | Cerebral infarction | 10008118 | N |
| CHEST DISTRESS | General disorders and administration site conditions | 10018065 | Chest discomfort | 10008469 | Chest distressed feeling | 10008471 | N |
| CHEST PAIN | General disorders and administration site conditions | 10018065 | Chest pain | 10008479 | Chest pain | 10008479 | Y |
| CHOLECYSTITIS | Hepatobiliary disorders | 10019805 | Cholecystitis | 10008612 | Cholecystitis | 10008612 | N |
| CHRONIC GASTRITIS | Gastrointestinal disorders | 10017947 | Chronic gastritis | 10008882 | Chronic gastritis | 10008882 | N |
| COMA | Nervous system disorders | 10029205 | Coma | 10010071 | Coma | 10010071 | N |
| CONJUNCTIVITIS | Infections and infestations | 10021881 | Conjunctivitis | 10010741 | Conjunctivitis | 10010741 | N |
| CONSTIPATION | Gastrointestinal disorders | 10017947 | Constipation | 10010774 | Constipation | 10010774 | N |
| COUGH | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 10038738 | Cough | 10011224 | Cough | 10011224 | Y |
| DEATH(PATIENT FELL IN TO SLEEP,THEN PATIENT DIED.) | General disorders and administration site conditions | 10018065 | Death | 10011906 | Died in sleep | 10012771 | N |
| DELIRIUM | Psychiatric disorders | 10037175 | Delirium | 10012218 | Delirium | 10012218 | N |
| CLOUDING OF CONSCIOUSNESS | Nervous system disorders | 10029205 | Depressed level of consciousness | 10012373 | Consciousness clouding | 10010767 | N |
| DIABETES MELLITUS | Metabolism and nutrition disorders | 10027433 | Diabetes mellitus | 10012601 | Diabetes mellitus | 10012601 | N |
| DIARRHEA | Gastrointestinal disorders | 10017947 | Diarrhoea | 10012735 | Diarrhea | 10012727 | Y |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| DIZZINESS | Nervous system disorders | 10029205 | Dizziness | 10013573 Dizziness | 10013573 Y |
| DRY MOUTH | Gastrointestinal disorders | 10017947 | Dry mouth | 10013781 Dry mouth | 10013781 Y |
| DRY SKIN | Skin and subcutaneous tissue disorders | 10040785 | Dry skin | 10013786 Dry skin | 10013786 Y |
| DUODENAL OBSTRUCTION | Gastrointestinal disorders | 10017947 | Duodenal obstruction | 10013830 Duodenal obstruction | 10013830 Y |
| DYSESTHESIA | Nervous system disorders | 10029205 | Dysaesthesia | 10013886 Dysesthesia | 10062872 N |
| TASTE ALTERATION | Nervous system disorders | 10029205 | Dysgeusia | 10013911 Taste alteration | 10043125 N |
| INVOLUNTARY MOVEMENT | Nervous system disorders | 10029205 | Dyskinesia | 10013916 Movements involuntary | 10028041 N |
| SOUR REGURGITATION | Gastrointestinal disorders | 10017947 | Dyspepsia | 10013946 Heartburn | 10019326 N |
| HOARSENESS | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 10038738 | Dysphonia | 10013952 Hoarseness | 10020201 N |
| DYSPHORIA | Psychiatric disorders | 10037175 | Dysphoria | 10013954 Dysphoria | 10013954 N |
| DYSPNEA | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 10038738 | Dyspnoea | 10013968 Dyspnea | 10013963 Y |
| GASP AFTER ACTIVITY | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 10038738 | Dyspnoea exertional | 10013971 Dyspnoea exertional | 10013971 N |
| DYSURIA | Renal and urinary disorders | 10038359 | Dysuria | 10013990 Dysuria | 10013990 N |
| ENTEROCOLITIS | Gastrointestinal disorders | 10017947 | Enterocolitis | 10014893 Enterocolitis | 10014893 N |
| EOSINOPHILIC CELL COUNT DECREASED | Investigations | 10022891 | Eosinophil count decreased | 10014943 Eosinophil count decreased | 10014943 N |
| EPISTAXIS | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 10038738 | Epistaxis | 10015090 Epistaxis | 10015090 N |
| ERYTHEMA | Skin and subcutaneous tissue disorders | 10040785 | Erythema | 10015150 Erythema | 10015150 N |
| FACE EDEMA | General disorders and administration site conditions | 10018065 | Face oedema | 10016029 Face edema | 10016025 N |
| BLACK STOOL | Gastrointestinal disorders | 10017947 | Faeces discoloured | 10016100 Black stools | 10004977 Y |
| FATIGUE | General disorders and administration site conditions | 10018065 | Fatigue | 10016256 Fatigue | 10016256 Y |
| RIGHT FLANK PAIN | Musculoskeletal and connective tissue disorders | 10028395 | Flank pain | 10016750 Flank pain | 10016750 Y |
| FLATULENCE | Gastrointestinal disorders | 10017947 | Flatulence | 10016766 Flatulence | 10016766 Y |
| GGT INCREASED | Investigations | 10022891 | Gamma-glutamyltransferase increased | 10017693 GGT increased | 10056910 Y |
| GASTRIC ULCER | Gastrointestinal disorders | 10017947 | Gastric ulcer | 10017822 Gastric ulcer | 10017822 N |
| CHRONIC EROSIVE GASTRITIS | Gastrointestinal disorders | 10017947 | Gastritis erosive | 10017865 Gastritis erosive | 10017865 N |
| GASTROINTESTINAL FISTULA | Gastrointestinal disorders | 10017947 | Gastrointestinal fistula | 10017877 Gastrointestinal fistula | 10017877 Y |
| GASTROINTESTINAL SYMPTOMS | Gastrointestinal disorders | 10017947 | Gastrointestinal disorder | 10017944 Gastrointestinal symptom NOS | 10018011 Y |
| HEMORRHAGE OF DIGESTIVE TRACT | Gastrointestinal disorders | 10017947 | Gastrointestinal haemorrhage | 10017955 Hemorrhage of digestive tract | 10055270 Y |
| SORE GUMS | Gastrointestinal disorders | 10017947 | Gingival pain | 10018286 Sore gums | 10041359 N |
| GLOBULIN INCREASED | Investigations | 10022891 | Globulins increased | 10018350 Globulin increased | 10018347 N |
| URINE GLUCOSE | Investigations | 10022891 | Glucose urine present | 10018478 Glucose urine present | 10018478 N |
| GRANULOCYTOPENIA | Blood and lymphatic system disorders | 10005329 | Granulocytopenia | 10018687 Granulocytopenia | 10018687 N |
| HEMATEMESIS | Gastrointestinal disorders | 10017947 | Haematemesis | 10018830 Hematemesis | 10019418 Y |
| HEMATOCHEZIA | Gastrointestinal disorders | 10017947 | Haematochezia | 10018836 Hematochezia | 10060544 Y |
| HEMATOCRIT DECREASE | Investigations | 10022891 | Haematocrit decreased | 10018838 Hematocrit decreased | 10019423 Y |
| HEMATURIA | Renal and urinary disorders | 10038359 | Haematuria | 10018867 Hematuria | 10019450 Y |
| URINE LATENT BLOOD | Investigations | 10022891 | Blood urine present | 10018870 Urinary occult blood positive | 10052287 N |
| HEMOGLOBIN DECREASED | Investigations | 10022891 | Haemoglobin decreased | 10018884 Hemoglobin decreased | 10019483 Y |
| HEMOPTYSIS | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 10038738 | Haemoptysis | 10018964 Hemoptysis | 10019523 Y |
| HEMORRHOIDS | Gastrointestinal disorders | 10017947 | Haemorrhoids | 10019022 Hemorrhoids | 10019611 N |
| HEADACHE | Nervous system disorders | 10029205 | Headache | 10019211 Headache | 10019211 N |
| HEPATIC FAILURE | Hepatobiliary disorders | 10019805 | Hepatic failure | 10019663 Hepatic failure | 10019663 Y |
| DYSFUNCTION OF LIVER | Hepatobiliary disorders | 10019805 | Hepatic function abnormal | 10019670 Hepatic function disorder | 10019674 Y |
| HEPATALGIA | Hepatobiliary disorders | 10019805 | Hepatic pain | 10019705 Hepatic pain | 10019705 Y |
| HERPES | Infections and infestations | 10021881 | Herpes virus infection | 10019973 Herpes infection | 10019941 N |
| HICCUP | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 10038738 | Hiccups | 10020039 Hiccup | 10020038 N |
| HDL REDUCED | Investigations | 10022891 | High density lipoprotein decreased | 10020060 HDL decreased | 10019186 N |
| HIGH DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL INCREASED | Investigations | 10022891 | High density lipoprotein increased | 10020061 High density lipoprotein cholesterol increased | 10020056 N |
| HYDRONEPHROSIS | Renal and urinary disorders | 10038359 | Hydronephrosis | 10020524 Hydronephrosis | 10020524 N |
| HYPERBILIRUBINEMIA | Hepatobiliary disorders | 10019805 | Hyperbilirubinaemia | 10020578 Hyperbilirubinemia | 10020582 Y |
| HYPERCALCEMIA | Metabolism and nutrition disorders | 10027433 | Hypercalcaemia | 10020583 Hypercalcemia | 10020587 Y |
| HYPERCHOLESTEROLEMIA | Metabolism and nutrition disorders | 10027433 | Hypercholesterolaemia | 10020603 Hypercholesterolemia | 10020604 N |
| HYPERGLYCEMIA | Metabolism and nutrition disorders | 10027433 | Hyperglycaemia | 10020635 Hyperglycemia | 10020639 Y |
| SWEATING | Skin and subcutaneous tissue disorders | 10040785 | Hyperhidrosis | 10020642 Sweating | 10042661 Y |
| HYPERKALEMIA | Metabolism and nutrition disorders | 10027433 | Hyperkalaemia | 10020646 Hyperkalemia | 10020647 N |
| HYPERNATREMIA | Metabolism and nutrition disorders | 10027433 | Hypernatraemia | 10020679 Hypernatremia | 10020680 N |
| HYPERPYREXIA | General disorders and administration site conditions | 10018065 | Hyperpyrexia | 10020741 Hyperpyrexia | 10020741 N |
| HYPERTENSION | Vascular disorders | 10047065 | Hypertension | 10020772 Hypertension | 10020772 N |
| HYPERURICEMIA | Metabolism and nutrition disorders | 10027433 | Hyperuricaemia | 10020903 Hyperuricemia | 10020907 Y |
| NUMBNESS IN BUTTOCK AND DOUBLE LOWER LIMB | Nervous system disorders | 10029205 | Hypoaesthesia | 10020937 Numbness of lower extremities | 10029850 Y |
| HYPO-ALBUMINEMIA | Metabolism and nutrition disorders | 10027433 | Hypoalbuminaemia | 10020942 Hypoalbuminemia | 10020943 N |
| HYPOCALCAEMIA | Metabolism and nutrition disorders | 10027433 | Hypocalcaemia | 10020947 Hypocalcaemia | 10020947 N |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| HYPOCHLOREMIA | Metabolism and nutrition disorders | 10027433 | Hypochloraemia | 10020955 Hypochloremia | 10020957 N |
| HYPOKALEMIA | Metabolism and nutrition disorders | 10027433 | Hypokalaemia | 10021015 Hypokalemia | 10021018 N |
| HYPONATREMIA | Metabolism and nutrition disorders | 10027433 | Hyponatraemia | 10021036 Hyponatremia | 10021038 N |
| HYPOPHOSPHATEMIA | Metabolism and nutrition disorders | 10027433 | Hypophosphataemia | 10021058 Hypophosphatemia | 10021059 N |
| HYPOPROTEINEMIA | Metabolism and nutrition disorders | 10027433 | Hypoproteinaemia | 10021083 Hypoproteinemia | 10021084 Y |
| HYPOTENSION | Vascular disorders | 10047065 | Hypotension | 10021097 Hypotension | 10021097 N |
| HYPOTHERMIA | General disorders and administration site conditions | 10018065 | Hypothermia | 10021113 Hypothermia | 10021113 N |
| ILEUS | Gastrointestinal disorders | 10017947 | Ileus | 10021328 Ileus | 10021328 Y |
| INFECTION | Infections and infestations | 10021881 | Infection | 10021789 Infection | 10021789 N |
| INFLUENZA | Infections and infestations | 10021881 | Influenza | 10022000 Influenza | 10022000 N |
| FLU-LIKE SYMPTOMS | General disorders and administration site conditions | 10018065 | Influenza like illness | 10022004 Flu-like symptoms | 10016797 N |
| INSOMNIA | Psychiatric disorders | 10037175 | Insomnia | 10022437 Insomnia | 10022437 Y |
| INTESTINAL OBSTRUCTION | Gastrointestinal disorders | 10017947 | Intestinal obstruction | 10022687 Intestinal obstruction | 10022687 Y |
| ENTEROBROSIS | Gastrointestinal disorders | 10017947 | Intestinal perforation | 10022694 Intestinal perforation | 10022694 N |
| INCOMPLETE INTESTINAL OBSTRUCTION | Gastrointestinal disorders | 10017947 | Intestinal stenosis | 10022699 Intestinal stenosis | 10022699 Y |
| JAUNDICE | Hepatobiliary disorders | 10019805 | Jaundice | 10023126 Jaundice | 10023126 Y |
| BILE DUCT OBSTRUCTIVE JAUNDICE | Hepatobiliary disorders | 10019805 | Jaundice cholestatic | 10023129 Obstructive jaundice | 10029982 Y |
| LETHARGY | Nervous system disorders | 10029205 | Lethargy | 10024264 Lethargy | 10024264 Y |
| LEUKOCYTOSIS | Blood and lymphatic system disorders | 10005329 | Leukocytosis | 10024378 Leukocytosis | 10024378 Y |
| LEUKOPENIA | Blood and lymphatic system disorders | 10005329 | Leukopenia | 10024384 Leukopenia | 10024384 N |
| ABNORMAL LIVER FUNCTION | Investigations | 10022891 | Liver function test abnormal | 10024690 Abnormal liver function tests | 10000158 Y |
| LOW DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTERIN INCREASED | Investigations | 10022891 | Low density lipoprotein increased | 10024910 Low density lipoprotein cholesterol increased | 10024906 Y |
| LYMPH GLAND PAIN | Blood and lymphatic system disorders | 10005329 | Lymph node pain | 10025182 Lymph node pain | 10025182 Y |
| LYMPHNODITIS | Blood and lymphatic system disorders | 10005329 | Lymphadenitis | 10025188 Lymphadenitis | 10025188 N |
| LYMPHOCYTE COUNT DECREASED | Investigations | 10022891 | Lymphocyte count decreased | 10025256 Lymphocyte count decreased | 10025256 N |
| LYMPHOPENIA | Blood and lymphatic system disorders | 10005329 | Lymphopenia | 10025327 Lymphopenia | 10025327 N |
| MALAISE | General disorders and administration site conditions | 10018065 | Malaise | 10025482 Malaise | 10025482 Y |
| MONOCYTE COUNT DECREASED | Investigations | 10022891 | Monocyte count decreased | 10027878 Monocyte count decreased | 10027878 N |
| MONOPENIA | Blood and lymphatic system disorders | 10005329 | Monocytopenia | 10027905 Monocytopenia | 10027905 N |
| MOUTH ULCER | Gastrointestinal disorders | 10017947 | Mouth ulceration | 10028034 Mouth ulcer | 10028033 N |
| MUCOSITIS | General disorders and administration site conditions | 10018065 | Mucosal inflammation | 10028116 Mucositis | 10028127 N |
| LOWER LIMB WEAKNESS | Musculoskeletal and connective tissue disorders | 10028395 | Muscular weakness | 10028372 Muscle weakness lower limb | 10065776 Y |
| PAIN IN RIGHT SCAPULA | Musculoskeletal and connective tissue disorders | 10028395 | Musculoskeletal pain | 10028391 Scapula pain | 10070864 N |
| MYALGIA | Musculoskeletal and connective tissue disorders | 10028395 | Myalgia | 10028411 Myalgia | 10028411 Y |
| MYOCARDIAL INFARCTION | Cardiac disorders | 10007541 | Myocardial infarction | 10028596 Myocardial infarction | 10028596 N |
| COMMON COLD | Infections and infestations | 10021881 | Nasopharyngitis | 10028810 Common cold | 10010106 N |
| NAUSEA | Gastrointestinal disorders | 10017947 | Nausea | 10028813 Nausea | 10028813 N |
| LT. NECK PAIN | Musculoskeletal and connective tissue disorders | 10028395 | Neck pain | 10028836 Neck pain | 10028836 N |
| NEUROGENIC BLADDER | Renal and urinary disorders | 10038359 | Neurogenic bladder | 10029279 Neurogenic bladder | 10029279 N |
| NEUROPATHY | Nervous system disorders | 10029205 | Neuropathy peripheral | 10029331 Neuropathy | 10029328 Y |
| NEUTROPENIA | Blood and lymphatic system disorders | 10005329 | Neutropenia | 10029354 Neutropenia | 10029354 N |
| NEUTROPHIL COUNT DECREASED | Investigations | 10022891 | Neutrophil count decreased | 10029366 Neutrophil count decreased | 10029366 N |
| NEUTROPHILS INCREASE | Investigations | 10022891 | Neutrophil count increased | 10029368 Neutrophils increased | 10029381 N |
| NOCTURIA | Renal and urinary disorders | 10038359 | Nocturia | 10029446 Nocturia | 10029446 Y |
| EDEMA OF BOTH LOWER LIMBS AND GROIN, WAIST ABDOMEN | General disorders and administration site conditions | 10018065 | Oedema | 10030095 Edema | 10014210 Y |
| FOOT EDEMA | General disorders and administration site conditions | 10018065 | Oedema peripheral | 10030124 Foot edema | 10016968 Y |
| OLIGURIA | Renal and urinary disorders | 10038359 | Oliguria | 10030302 Oliguria | 10030302 N |
| PAIN | General disorders and administration site conditions | 10018065 | Pain | 10033371 Pain | 10033371 Y |
| ARM PAIN | Musculoskeletal and connective tissue disorders | 10028395 | Pain in extremity | 10033425 Pain in arm | 10033421 N |
| HAND-FOOT SYNDROME | Skin and subcutaneous tissue disorders | 10040785 | Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome | 10033553 Hand and foot syndrome | 10019111 N |
| PALPITATION | Cardiac disorders | 10007541 | Palpitations | 10033557 Palpitation | 10033556 N |
| PARESTHESIA | Nervous system disorders | 10029205 | Paraesthesia | 10033775 Paresthesia | 10033987 N |
| LT. PELVIC PAIN | Reproductive system and breast disorders | 10038604 | Pelvic pain | 10034263 Pelvic pain | 10034263 Y |
| PERIODONTITIS | Infections and infestations | 10021881 | Periodontitis | 10034539 Periodontitis | 10034539 N |
| PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY | Nervous system disorders | 10029205 | Peripheral sensory neuropathy | 10034620 Peripheral sensory neuropathy | 10034620 N |
| PLATELET COUNT DECREASED | Investigations | 10022891 | Platelet count decreased | 10035528 Platelet count decreased | 10035528 N |
| PLEURAL EFFUSION | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 10038738 | Pleural effusion | 10035598 Pleural effusion | 10035598 Y |
| PNEUMONIA | Infections and infestations | 10021881 | Pneumonia | 10035664 Pneumonia | 10035664 N |
| PERIANAL PAIN | Gastrointestinal disorders | 10017947 | Proctalgia | 10036772 Perianal pain | 10067119 Y |
| PERIPROCTITIS | Gastrointestinal disorders | 10017947 | Proctitis | 10036774 Periproctitis | 10034646 N |
| INTERMITTENT COUGH AND EXPECTORATION | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 10038738 | Productive cough | 10036790 Productive cough | 10036790 N |
| PROTEINURIA | Renal and urinary disorders | 10038359 | Proteinuria | 10037032 Proteinuria | 10037032 N |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| PRURITUS | Skin and subcutaneous tissue disorders | 10040785 | Pruritus | 10037087 | Pruritus | 10037087 | N |
| FEVER | General disorders and administration site conditions | 10018065 | Pyrexia | 10037660 | Fever | 10016558 | N |
| RADIATION PNEUMONIA | Injury, poisoning and procedural complications | 10022117 | Radiation pneumonitis | 10037765 | Radiation pneumonitis | 10037765 | N |
| RASH | Skin and subcutaneous tissue disorders | 10040785 | Rash | 10037844 | Rash | 10037844 | Y |
| MACULOPAPULE | Skin and subcutaneous tissue disorders | 10040785 | Rash maculo-papular | 10037868 | Maculopapular rash | 10025424 | N |
| RED BLOOD CELL DECREASED | Investigations | 10022891 | Red blood cell count decreased | 10038153 | Red blood cell count decreased | 10038153 | Y |
| RESPIRATORY FAILURE | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 10038738 | Respiratory failure | 10038695 | Respiratory failure | 10038695 | N |
| RUNNING NOSE | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 10038738 | Rhinorrhoea | 10039101 | Runny nose | 10039296 | N |
| SCIATICA | Nervous system disorders | 10029205 | Sciatica | 10039674 | Sciatica | 10039674 | Y |
| SEPTICEMIA | Infections and infestations | 10021881 | Sepsis | 10040047 | Septicemia | 10040089 | N |
| SINUS BRADYCARDIA | Cardiac disorders | 10007541 | Sinus bradycardia | 10040741 | Sinus bradycardia | 10040741 | N |
| SKIN HYPERPIGMENTATION | Skin and subcutaneous tissue disorders | 10040785 | Skin hyperpigmentation | 10040865 | Skin hyperpigmentation | 10040865 | N |
| SMALL BOWEL OBSTRUCTION | Gastrointestinal disorders | 10017947 | Small intestinal obstruction | 10041101 | Small bowel obstruction | 10041055 | Y |
| SOMNOLENCE | Nervous system disorders | 10029205 | Somnolence | 10041349 | Somnolence | 10041349 | N |
| MUCOSITIS ORAL | Gastrointestinal disorders | 10017947 | Stomatitis | 10042128 | Mucositis oral | 10028130 | N |
| RIGHT BUTTOCK PUS | Infections and infestations | 10021881 | Subcutaneous abscess | 10042343 | Abscess on buttock | 10000309 | N |
| SYNCOPE | Nervous system disorders | 10029205 | Syncope | 10042772 | Syncope | 10042772 | N |
| PAIN(TESTIS) | Reproductive system and breast disorders | 10038604 | Testicular pain | 10043345 | Pain in testis | 10033449 | N |
| THROMBOCYTOPENIA | Blood and lymphatic system disorders | 10005329 | Thrombocytopenia | 10043554 | Thrombocytopenia | 10043554 | N |
| THROMBOSIS | Vascular disorders | 10047065 | Thrombosis | 10043607 | Thrombosis | 10043607 | N |
| TINNITUS | Ear and labyrinth disorders | 10013993 | Tinnitus | 10043882 | Tinnitus | 10043882 | N |
| TOOTHACHE | Gastrointestinal disorders | 10017947 | Toothache | 10044055 | Toothache | 10044055 | N |
| UPPER GASTROINTESTINAL HEMORRHAGE | Gastrointestinal disorders | 10017947 | Upper gastrointestinal haemorrhage | 10046274 | Upper gastrointestinal hemorrhage | 10055356 | Y |
| UPPER RESPIRATORY INFECTION | Infections and infestations | 10021881 | Upper respiratory tract infection | 10046306 | Upper respiratory infection | 10046300 | N |
| LEFT URETERAL OBSTRUCTION | Renal and urinary disorders | 10038359 | Ureteric obstruction | 10046406 | Ureteric obstruction | 10046406 | N |
| URINARY INCONTINENCE | Renal and urinary disorders | 10038359 | Urinary incontinence | 10046543 | Urinary incontinence | 10046543 | N |
| URINE RETENTION | Renal and urinary disorders | 10038359 | Urinary retention | 10046555 | Retention urine | 10038784 | N |
| URINARY TRACT INFECTION | Infections and infestations | 10021881 | Urinary tract infection | 10046571 | Urinary tract infection | 10046571 | N |
| URTICARIA | Skin and subcutaneous tissue disorders | 10040785 | Urticaria | 10046735 | Urticaria | 10046735 | N |
| VAGINAL DISCHARGE | Reproductive system and breast disorders | 10038604 | Vaginal discharge | 10046901 | Vaginal discharge | 10046901 | N |
| VAGINAL HEMORRHAGE | Reproductive system and breast disorders | 10038604 | Vaginal haemorrhage | 10046910 | Vaginal hemorrhage | 10046912 | N |
| VERTIGO | Ear and labyrinth disorders | 10013993 | Vertigo | 10047340 | Vertigo | 10047340 | Y |
| FIELD OF VISION NARROWS | Nervous system disorders | 10029205 | Visual field defect | 10047555 | Visual field constriction | 10047554 | N |
| VOMITING | Gastrointestinal disorders | 10017947 | Vomiting | 10047700 | Vomiting | 10047700 | N |
| LOSS OF WEIGHT | Investigations | 10022891 | Weight decreased | 10047895 | Loss of weight | 10024883 | Y |
| WHEEZE | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 10038738 | Wheezing | 10047924 | Wheeze | 10047921 | N |
| WHITE BLOOD CELLS DECREASED | Investigations | 10022891 | White blood cell count decreased | 10047942 | White blood cell decreased | 10049182 | N |
| WHITE BLOOD CELL INCREASED | Investigations | 10022891 | White blood cell count increased | 10047943 | White blood cell increased | 10049183 | N |
| URINE WHITE BLOOD CELLS | Investigations | 10022891 | White blood cells urine positive | 10047967 | White blood cells urine positive | 10047967 | N |
| RIGHT KIDNEY SWELLING WITH EXPANSION OF URETER. | Renal and urinary disorders | 10038359 | Kidney enlargement | 10048469 | Kidney enlargement | 10048469 | N |
| RETINOL BINDING PROTEIN REDUCED | Investigations | 10022891 | Retinol binding protein decreased | 10048473 | Retinol binding protein decreased | 10048473 | N |
| RIGHT LOWER LIMB SWELLING | General disorders and administration site conditions | 10018065 | Peripheral swelling | 10048959 | Swelling of legs | 10042700 | N |
| MOUTH WOUND | Injury, poisoning and procedural complications | 10022117 | Mouth injury | 10049294 | Mouth injury | 10049294 | N |
| ANAL HEMORRHAGE | Gastrointestinal disorders | 10017947 | Anal haemorrhage | 10049555 | Anal hemorrhage | 10055226 | Y |
| INCOMPLETE ILEUS | Gastrointestinal disorders | 10017947 | Subileus | 10050396 | Subileus | 10050396 | Y |
| HBDH INCREASED | Investigations | 10022891 | Alpha hydroxybutyrate dehydrogenase increased | 10050716 | Alpha hydroxybutyrate dehydrogenase increased | 10050716 | N |
| URIC BILIRUBIN INCREASED | Investigations | 10022891 | Urine bilirubin increased | 10050792 | Urine bilirubin increased | 10050792 | Y |
| PAIN IN RIGHT RIB AREA | Musculoskeletal and connective tissue disorders | 10028395 | Musculoskeletal chest pain | 10050819 | Rib pain | 10048722 | N |
| LOWER GASTROINTESTINAL HEMORRHAGE | Gastrointestinal disorders | 10017947 | Lower gastrointestinal haemorrhage | 10050953 | Lower gastrointestinal hemorrhage | 10051746 | Y |
| DEEP VEIN THROMBOSIS | Vascular disorders | 10047065 | Deep vein thrombosis | 10051055 | Deep vein thrombosis | 10051055 | N |
| DYSCHESIA | Gastrointestinal disorders | 10017947 | Dyschezia | 10051244 | Dyschesia | 10050960 | N |
| THROMBOCYTOCRIT INCREASED | Investigations | 10022891 | Platelet count increased | 10051608 | Thrombocyte count increased | 10056923 | N |
| TUMOR FEVER | Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 10029104 | Tumour associated fever | 10052243 | Tumor associated fever | 10067569 | Y |
| URINE PROTEIN | Investigations | 10022891 | Protein urine present | 10053123 | Protein urine positive | 10037020 | N |
| UNCOMFORTABLE OF WAIST | Musculoskeletal and connective tissue disorders | 10028395 | Musculoskeletal discomfort | 10053156 | Back discomfort | 10003982 | N |
| WOUND PAIN | Injury, poisoning and procedural complications | 10022117 | Wound complication | 10053692 | Wound pain | 10049542 | N |
| LIPOPROTEIN A INCREASED | Investigations | 10022891 | Lipoprotein (a) increased | 10054009 | Lipoprotein (a) increased | 10054009 | N |
| AMINOTRANSFERASES INCREASE | Investigations | 10022891 | Transaminases increased | 10054889 | Transaminases increased | 10054889 | Y |
| BILIARY TRACT OBSTRUCTION | Hepatobiliary disorders | 10019805 | Bile duct obstruction | 10056375 | Bile duct obstruction | 10056375 | Y |
| HEAT INTOLERANCE | General disorders and administration site conditions | 10018065 | Temperature intolerance | 10057040 | Heat intolerance | 10019339 | N |
| RECTAL TENESMUS | Gastrointestinal disorders | 10017947 | Rectal tenesmus | 10057071 | Rectal tenesmus | 10057071 | Y |
| URINE ACETONE BODIES INCREASED | Investigations | 10022891 | Urine ketone body present | 10057597 | Urinary acetone present | 10046513 | N |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| CANCER PAIN | Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 10029104 | Cancer pain | 10058019 | Cancer pain | 10058019 | Y |
| BRAIN METASTASIS | Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 10029104 | Metastases to central nervous system | 10059282 | Brain metastases | 10006128 | Y |
| ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED | Investigations | 10022891 | Blood alkaline phosphatase increased | 10059570 | Alkaline phosphatase increased | 10001675 | Y |
| URINE VOLUME DECREASED | Investigations | 10022891 | Urine output decreased | 10059895 | Urine volume decreased | 10046681 | N |
| HEPATIC ENZYMES INCREASED | Investigations | 10022891 | Hepatic enzyme increased | 10060795 | Hepatic enzymes increased | 10019662 | Y |
| ABDOMINOPELVIC ABSCESS | Infections and infestations | 10021881 | Abdominal abscess | 10060921 | Intra-abdominal abscess | 10059621 | N |
| NONNEUROGENIC BLADDER | Renal and urinary disorders | 10038359 | Bladder disorder | 10061011 | Bladder disorder | 10061011 | N |
| PULMONARY INFECTION | Infections and infestations | 10021881 | Lung infection | 10061229 | Lung infection | 10061229 | N |
| ANOREXIA | Metabolism and nutrition disorders | 10027433 | Decreased appetite | 10061428 | Anorexia | 10002646 | Y |
| DIABETIC NEPHROPATHY | Renal and urinary disorders | 10038359 | Diabetic nephropathy | 10061835 | Diabetic nephropathy | 10061835 | N |
| DEFECATE OCCULT BLOOD TEST POSITIVE | Investigations | 10022891 | Occult blood positive | 10061880 | Occult blood positive | 10061880 | Y |
| HEPATOBILIARY DISORDERS | Hepatobiliary disorders | 10019805 | Hepatobiliary disease | 10062000 | Hepatobiliary disease | 10062000 | Y |
| HYPERLIPIDEMIA | Metabolism and nutrition disorders | 10027433 | Hyperlipidaemia | 10062060 | Hyperlipidemia | 10020667 | N |
| COLONIC OBSTRUCTION | Gastrointestinal disorders | 10017947 | Large intestinal obstruction | 10062062 | Colonic obstruction | 10010000 | Y |
| SKIN PIGMENTATION | Skin and subcutaneous tissue disorders | 10040785 | Pigmentation disorder | 10062080 | Skin pigmentation | 10040910 | N |
| METABOLIC ENCEPHALOPATHY | Nervous system disorders | 10029205 | Metabolic encephalopathy | 10062190 | Metabolic encephalopathy | 10062190 | N |
| RENAL INADEQUACY | Renal and urinary disorders | 10038359 | Renal impairment | 10062237 | Renal impairment | 10062237 | N |
| LIMB LEAD LOW VOLTAGE | Investigations | 10022891 | Electrocardiogram low voltage | 10062311 | Electrocardiogram low voltage | 10062311 | N |
| NON-CARDIAC CHEST PAIN | General disorders and administration site conditions | 10018065 | Non-cardiac chest pain | 10062501 | Non-cardiac chest pain | 10062501 | N |
| POOR SLEEP | Nervous system disorders | 10029205 | Poor quality sleep | 10062519 | Poor sleep | 10036160 | N |
| POOR ORAL INTAKE | Metabolism and nutrition disorders | 10027433 | Hypophagia | 10063743 | Oral intake reduced | 10063889 | Y |
| LEFT SIDE PAIN | Nervous system disorders | 10029205 | Central pain syndrome | 10064012 | Hemialgia | 10067356 | Y |
| BILE ACID INCREASED | Investigations | 10022891 | Total bile acids increased | 10064558 | Total bile acids increased | 10064558 | N |
| MYELOSUPPRESSION | Blood and lymphatic system disorders | 10005329 | Bone marrow failure | 10065553 | Myelosuppression | 10028584 | N |
| THE LEFT KIDNEY FISTULA LOOSE | Injury, poisoning and procedural complications | 10022117 | Urostomy complication | 10065816 | Urostomy complication | 10065816 | N |
| HEPATIC INJURY | Hepatobiliary disorders | 10019805 | Liver injury | 10067125 | Liver injury | 10067125 | N |
| ASTRICTION | Surgical and medical procedures | 10042613 | Haemostasis | 10067439 | Haemostasis | 10067439 | N |
| TUMOR PRESSING ON THE AIRWAY | Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 10029104 | Tumour compression | 10068268 | Tumour compression | 10068268 | N |
| LYMPH NODES UNDER JAW, LEFT SIDE OF SORE THROAT | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 10038738 | Oropharyngeal pain | 10068319 | Sore throat | 10041367 | N |
| ACUTE RENAL FAILURE | Renal and urinary disorders | 10038359 | Acute kidney injury | 10069339 | Acute renal failure | 10001041 | N |
| UROBILINOGEN URINE INCREASED | Investigations | 10022891 | Urobilinogen urine increased | 10070479 | Urobilinogen urine increased | 10070479 | N |
| SLOPPY SOFT STOOL | Gastrointestinal disorders | 10017947 | Faeces soft | 10074859 | Soft stools | 10048838 | N |
| SWOLLEN AND SORE GUMS | Gastrointestinal disorders | 10017947 | Noninfective gingivitis | 10074863 | Sores gum | 10049406 | N |

/N)

**Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen - Metaanalyse auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCT)**

**Inhaltsverzeichnis**

**Seite**

**Anhang 4-G1: Ergebnisse der Metaanalyse für Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte6164**
Anhang 4-G1.1: Ergebnisse für das Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Therapieversagen sowie Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS $\geq 2$ (Hauptanalyse mit festen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation) ..... 6164
Anhang 4-G1.2: Ergebnisse für das Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Therapieversagen sowie Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS $\geq 2$ (Sensitivitätsanalyse mit zufälligen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation) .... 6190
Anhang 4-G1.3: Ergebnisse für die Krankheitskontrollrate und die Gesamtansprechrate (Hauptanalyse mit festen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation) ..... 6216
Anhang 4-G1.4: Ergebnisse für die Krankheitskontrollrate und die Gesamtansprechrate (Sensitivitätsanalyse mit zufälligen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation) .... 6232
**Anhang 4-G2: Ergebnisse der Metaanalyse für Sicherheitsendpunkte ..... 6248**
Anhang 4-G2.1: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Hauptanalyse mit festen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation) ..... 6248
Anhang 4-G2.2: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Sensitivitätsanalyse mit zufälligen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)..... 6434
Anhang 4-G2.3: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse (Hauptanalyse mit festen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)..... 6620
Anhang 4-G2.4: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse (Sensitivitätsanalyse mit zufälligen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)..... 6646
Anhang 4-G2.5: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) (Hauptanalyse mit festen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)..... 6672

Anhang 4-G2.6: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) (Sensitivitätsanalyse mit zufälligen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)..... 6815
Anhang 4-G2.7: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von CTCAE-Grad $\geq 3$ nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) (Hauptanalyse mit festen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)..... 6958
Anhang 4-G2.8: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von CTCAE-Grad $\geq 3$ nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) (Sensitivitätsanalyse mit zufälligen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)..... 7020
Anhang 4-G2.9: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) (Hauptanalyse mit festen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)..... 7082
Anhang 4-G2.10: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) (Sensitivitätsanalyse mit zufälligen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)..... 7096
Anhang 4-G2.11: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) (Hauptanalyse mit festen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)..... 7110
Anhang 4-G2.12: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) (Sensitivitätsanalyse mit zufälligen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)..... 7246
Anhang 4-G2.13: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom CTCAE-Grad 1-2 nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) (Hauptanalyse mit festen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)..... 7382

Anhang 4-G2.14: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom CTCAE-Grad 1-2 nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) (Sensitivitätsanalyse mit zufälligen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)..... 7500
Anhang 4-G2.15: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von CTCAE-Grad $\geq$ 3 nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) (Hauptanalyse mit festen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation) ..... 7618
Anhang 4-G2.16: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von CTCAE-Grad $\geq$ 3 nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) (Sensitivitätsanalyse mit zufälligen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)..... 7655
Anhang 4-G2.17: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) (Hauptanalyse mit festen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation) 7692
Anhang 4-G2.18: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) (Sensitivitätsanalyse mit zufälligen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation) ..... 7694
Anhang 4-G2.19: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führte nach SOC und PT (alle Ereignisse) (Hauptanalyse mit festen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation) ..... 7696
Anhang 4-G2.20: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führte nach SOC und PT (alle Ereignisse) (Sensitivitätsanalyse mit zufälligen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation) .... 7837

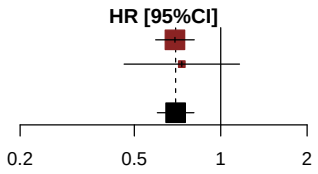
## Anhang 4-G1: Ergebnisse der Metaanalyse für Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte

### Anhang 4-G1.1: Ergebnisse für das Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Therapieversagen sowie Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS $\geq$ 2 (Hauptanalyse mit festen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)

Meta-analyses (fixed effects model) for Overall Survival

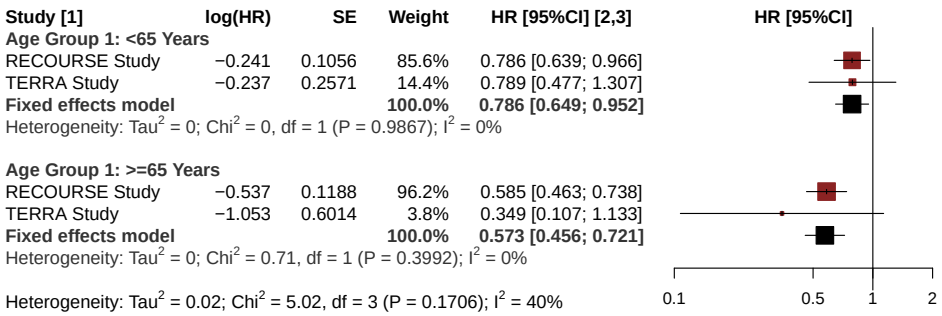
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.367 | 0.0790 | 89.9% | 0.693 [0.593; 0.809] |
| TERRA Study | −0.312 | 0.2362 | 10.1% | 0.732 [0.461; 1.163] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.696 [0.601; 0.807]** |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.05$, df = 1 (P = 0.8254); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = −4.83 (P < 0.0001)




*[1] Based on ITT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and ITT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

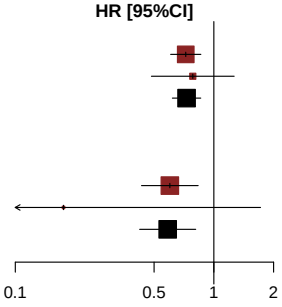
Meta-analyses (fixed effects model) for Overall Survival by Age Group 1




*[1] Based on ITT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and ITT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

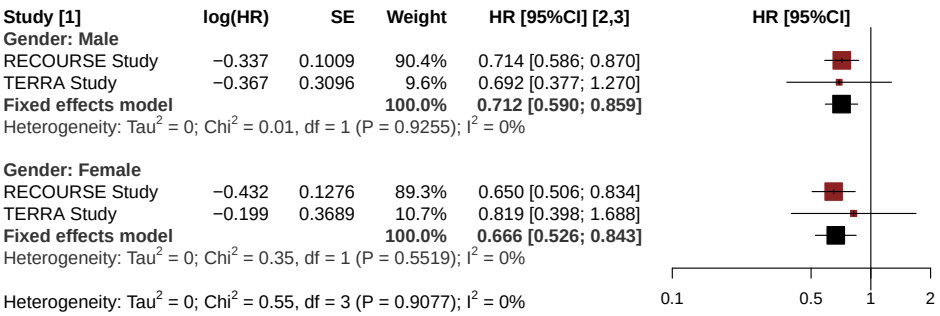
Meta-analyses (fixed effects model) for Overall Survival by Age Group 2

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.326 | 0.0894 | 88.2% | 0.722 [0.606; 0.860] |
| TERRA Study | −0.244 | 0.2448 | 11.8% | 0.783 [0.485; 1.266] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.729 [0.618; 0.859]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.1, df = 1 (P = 0.7540); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.510 | 0.1676 | 98.0% | 0.600 [0.432; 0.834] |
| TERRA Study | −1.744 | 1.1659 | 2.0% | 0.175 [0.018; 1.719] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.585 [0.423; 0.810]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.07; $Chi^2$ = 1.1, df = 1 (P = 0.2951); $I^2$ = 9% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.58, df = 3 (P = 0.4606); $I^2$ = 0% | | | | |



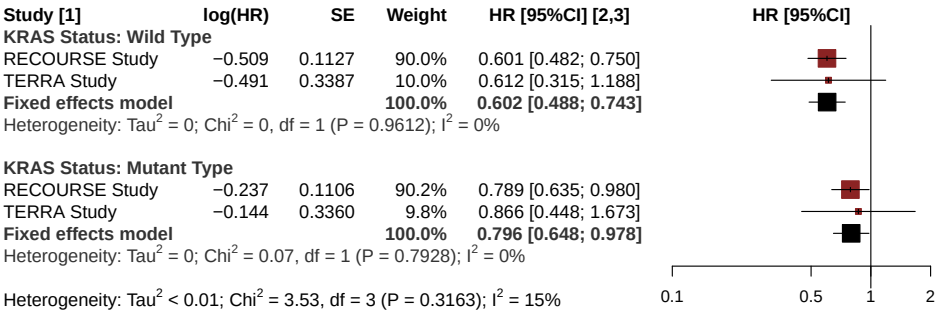

*[1] Based on ITT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and ITT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Overall Survival by Gender




*[1] Based on ITT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and ITT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Overall Survival by KRAS Status

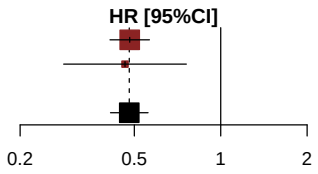



*[1] Based on ITT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and ITT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Progression-Free Survival

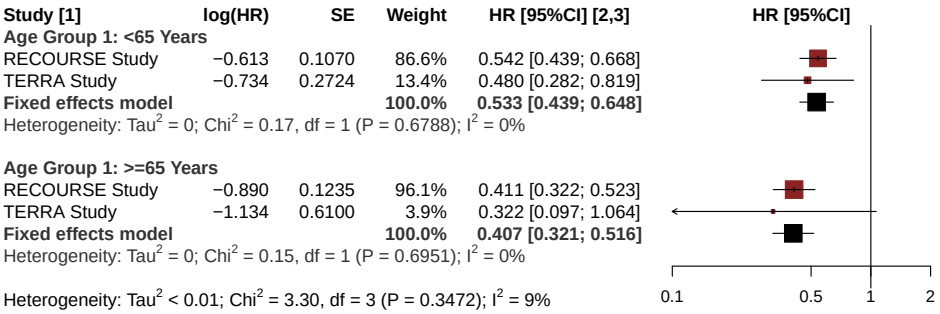
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.730 | 0.0808 | 90.6% | 0.482 [0.411; 0.564] |
| TERRA Study | −0.768 | 0.2511 | 9.4% | 0.464 [0.284; 0.759] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.480 [0.413; 0.558]** |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.02$, df = 1 (P = 0.8862); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = −9.54 (P < 0.0001)



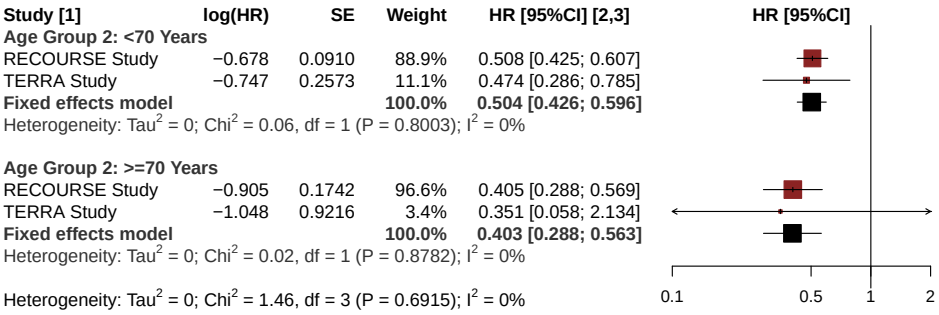

*[1] Based on ITT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and ITT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Progression-Free Survival by Age Group 1




*[1] Based on ITT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and ITT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

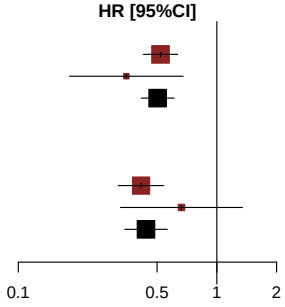
Meta-analyses (fixed effects model) for Progression-Free Survival by Age Group 2




*[1] Based on ITT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and ITT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Progression-Free Survival by Gender

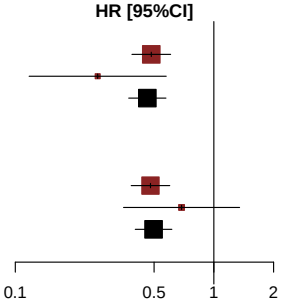
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.653 | 0.1015 | 91.6% | 0.520 [0.426; 0.635] |
| TERRA Study | −1.050 | 0.3361 | 8.4% | 0.350 [0.181; 0.676] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.503 [0.416; 0.609]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.02; $Chi^2$ = 1.27, df = 1 (P = 0.2589); $I^2$ = 22% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.879 | 0.1347 | 87.8% | 0.415 [0.319; 0.541] |
| TERRA Study | −0.410 | 0.3609 | 12.2% | 0.663 [0.327; 1.346] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.440 [0.343; 0.563]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.04; $Chi^2$ = 1.48, df = 1 (P = 0.2239); $I^2$ = 32% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ < 0.01; $Chi^2$ = 3.47, df = 3 (P = 0.3242); $I^2$ = 14% | | | | |




*[1] Based on ITT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and ITT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Progression-Free Survival by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.726 | 0.1145 | 92.6% | 0.484 [0.387; 0.606] |
| TERRA Study | −1.347 | 0.4056 | 7.4% | 0.260 [0.117; 0.576] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.462 [0.373; 0.574]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.10; $Chi^2$ = 2.18, df = 1 (P = 0.1402); $I^2$ = 54% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.735 | 0.1141 | 90.1% | 0.480 [0.383; 0.600] |
| TERRA Study | −0.374 | 0.3433 | 9.9% | 0.688 [0.351; 1.348] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.497 [0.402; 0.615]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.99, df = 1 (P = 0.3191); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.02; $Chi^2$ = 3.39, df = 3 (P = 0.3356); $I^2$ = 11% | | | | |

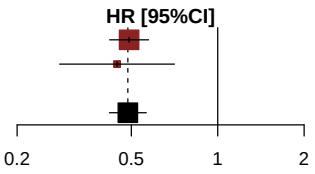



*[1] Based on ITT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and ITT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to Treatment Failure

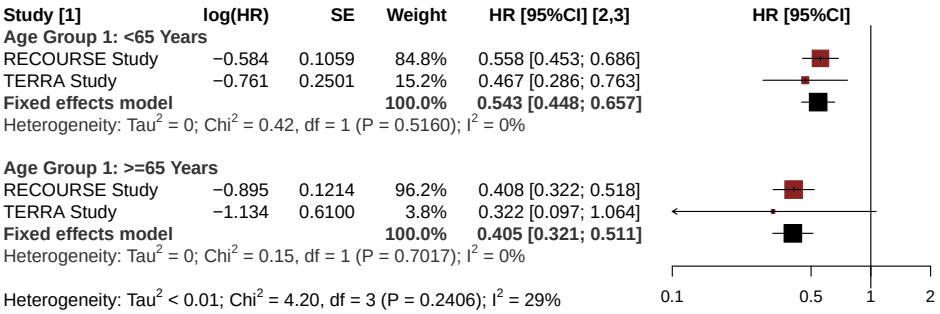
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.711 | 0.0797 | 89.7% | 0.491 [0.420; 0.574] |
| TERRA Study | −0.808 | 0.2349 | 10.3% | 0.446 [0.281; 0.707] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.486 [0.419; 0.564]** |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.15$, df = 1 (P = 0.6975); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = −9.55 (P < 0.0001)



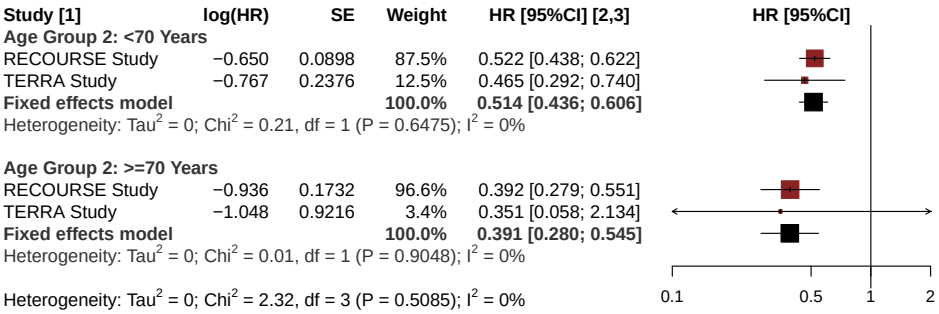

*[1] Based on ITT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and ITT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to Treatment Failure by Age Group 1




*[1] Based on ITT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and ITT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

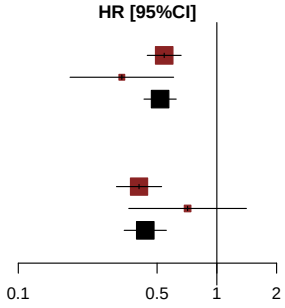
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to Treatment Failure by Age Group 2




*[1] Based on ITT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and ITT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

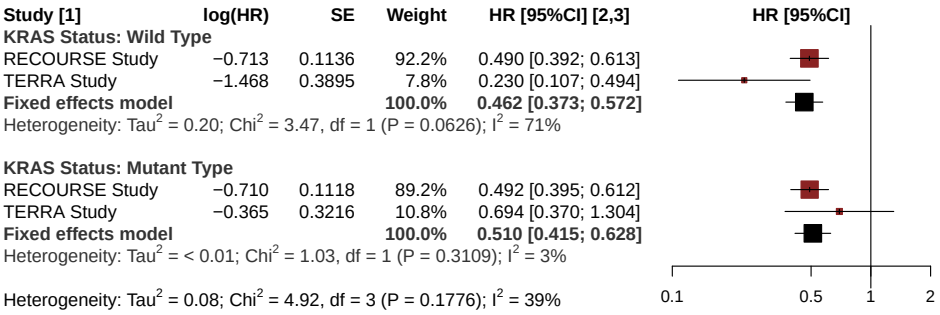
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to Treatment Failure by Gender

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.611 | 0.1002 | 90.3% | 0.543 [0.446; 0.661] |
| TERRA Study | −1.102 | 0.3064 | 9.7% | 0.332 [0.182; 0.606] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.518 [0.430; 0.624]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.07; $Chi^2$ = 2.32, df = 1 (P = 0.1275); $I^2$ = 57% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.902 | 0.1335 | 87.2% | 0.406 [0.312; 0.527] |
| TERRA Study | −0.339 | 0.3481 | 12.8% | 0.712 [0.360; 1.409] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.436 [0.342; 0.557]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.09; $Chi^2$ = 2.28, df = 1 (P = 0.1310); $I^2$ = 56% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.03; $Chi^2$ = 5.81, df = 3 (P = 0.1214); $I^2$ = 48% | | | | |




*[1] Based on ITT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and ITT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to Treatment Failure by KRAS Status

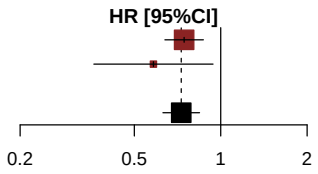



*[1] Based on ITT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and ITT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to ECOG-PS $\geq$ 2

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.294 | 0.0788 | 90.6% | 0.746 [0.639; 0.870] |
| TERRA Study | −0.540 | 0.2440 | 9.4% | 0.583 [0.361; 0.940] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.728 [0.629; 0.844]** |

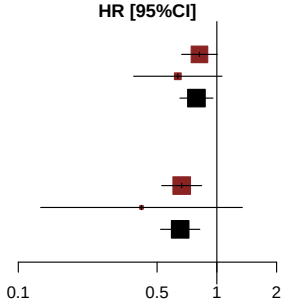
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.92$, df = 1 (P = 0.3368); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = −4.23 (P < 0.0001)




*[1] Based on ITT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and ITT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

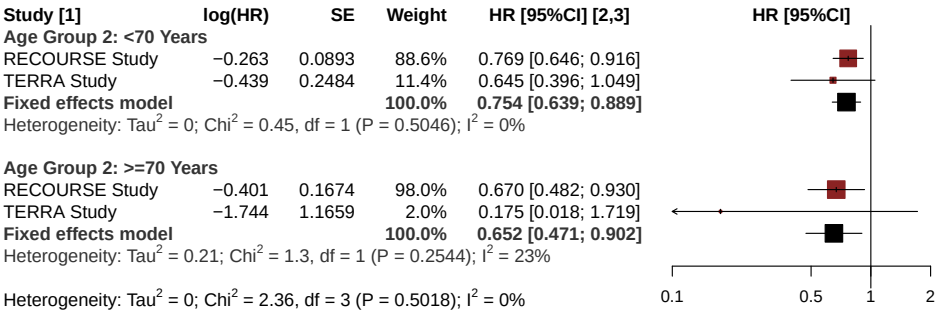
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to ECOG-PS $\geq$ 2 by Age Group 1

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.201 | 0.1055 | 86.0% | 0.818 [0.665; 1.005] |
| TERRA Study | −0.453 | 0.2614 | 14.0% | 0.636 [0.381; 1.062] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.789 [0.652; 0.956]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.79$, df = 1 (P = 0.3729); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.408 | 0.1184 | 96.2% | 0.665 [0.528; 0.839] |
| TERRA Study | −0.874 | 0.5966 | 3.8% | 0.417 [0.130; 1.344] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.654 [0.521; 0.821]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.59$, df = 1 (P = 0.4434); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 2.92$, df = 3 (P = 0.4035); $I^2 = 0\%$ | | | | |



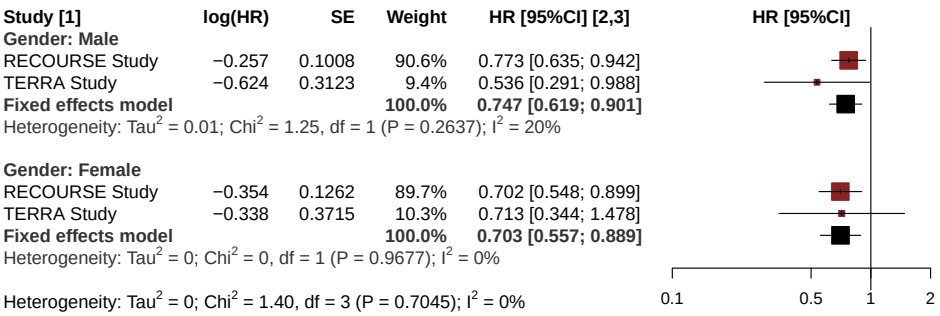

*[1] Based on ITT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and ITT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to ECOG-PS $\geq$ 2 by Age Group 2



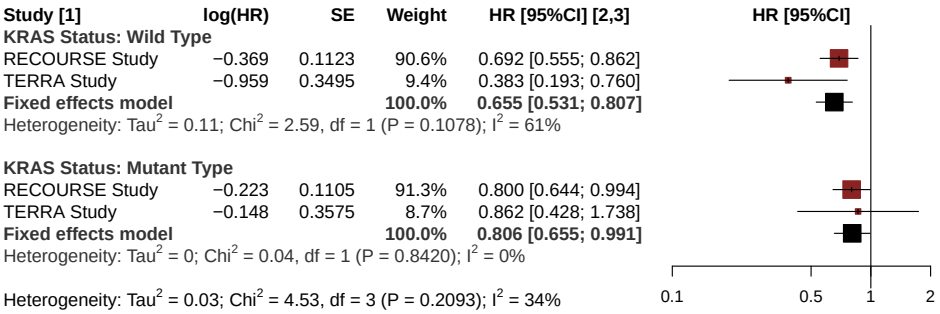

*[1] Based on ITT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and ITT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to ECOG-PS $\geq$ 2 by Gender




*[1] Based on ITT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and ITT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to ECOG-PS $\geq$ 2 by KRAS Status

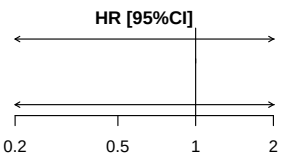



*[1] Based on ITT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and ITT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Duration of Response

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 17.716 | 4740.0000 | 100.0% | 49432566.211 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **49432566.211 [ 0; Inf]** |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 0 (P = NA); $I^2$ = NA%
Test for overall effect: Z = 0.00 (P = 0.9970)




*[1] Based on ITT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and ITT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Duration of Response by Age Group 1

*There is not enough observation for Meta-analyses*

Meta-analyses (fixed effects model) for Duration of Response by Age Group 2

*There is not enough observation for Meta-analyses*

Meta-analyses (fixed effects model) for Duration of Response by Gender

*There is not enough observation for Meta-analyses*

Meta-analyses (fixed effects model) for Duration of Response by KRAS Status

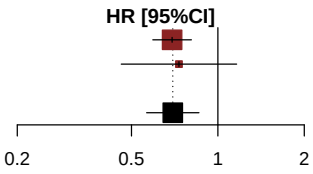
*There is not enough observation for Meta-analyses*

**Anhang 4-G1.2: Ergebnisse für das Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Therapieversagen sowie Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS $\geq$ 2 (Sensitivitätsanalyse mit zufälligen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)**

Meta-analyses (random effects model) for Overall Survival

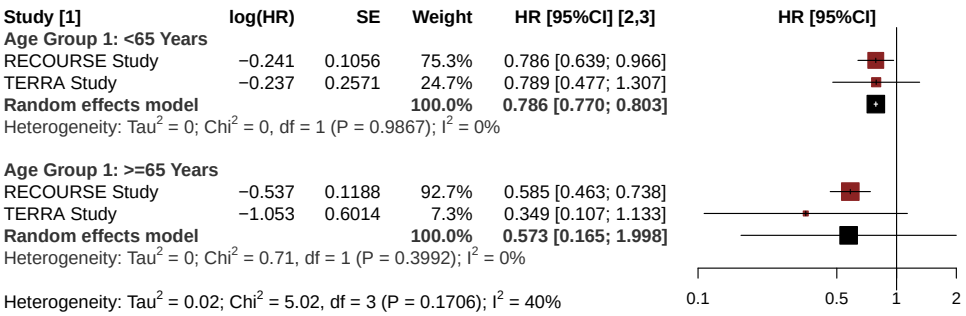
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.367 | 0.0790 | 89.9% | 0.693 [0.593; 0.809] |
| TERRA Study | −0.312 | 0.2362 | 10.1% | 0.732 [0.461; 1.163] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.696 [0.565; 0.859]** |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.05$, df = 1 (P = 0.8254); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = -21.89$ (P = 0.0291)




*[1] Based on ITT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and ITT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

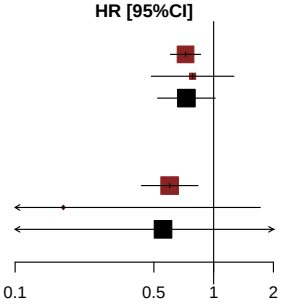
Meta-analyses (random effects model) for Overall Survival by Age Group 1




*[1] Based on ITT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and ITT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

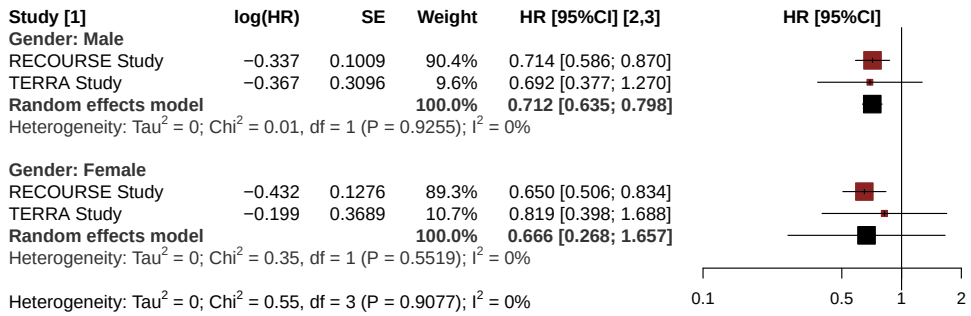
Meta-analyses (random effects model) for Overall Survival by Age Group 2

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.326 | 0.0894 | 88.2% | 0.722 [0.606; 0.860] |
| TERRA Study | −0.244 | 0.2448 | 11.8% | 0.783 [0.485; 1.266] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.729 [0.522; 1.018]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.1, df = 1 (P = 0.7540); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.510 | 0.1676 | 98.0% | 0.600 [0.432; 0.834] |
| TERRA Study | −1.744 | 1.1659 | 2.0% | 0.175 [0.018; 1.719] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.556 [0.013; 24.556]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.07; $Chi^2$ = 1.1, df = 1 (P = 0.2951); $I^2$ = 9% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.58, df = 3 (P = 0.4606); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on ITT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and ITT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

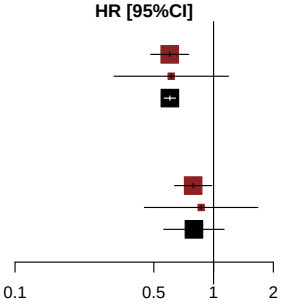
Meta-analyses (random effects model) for Overall Survival by Gender




*[1] Based on ITT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and ITT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Overall Survival by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.509 | 0.1127 | 88.4% | 0.601 [0.482; 0.750] |
| TERRA Study | −0.491 | 0.3387 | 11.6% | 0.612 [0.315; 1.188] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.602 [0.564; 0.644]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9612); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.237 | 0.1106 | 88.6% | 0.789 [0.635; 0.980] |
| TERRA Study | −0.144 | 0.3360 | 11.4% | 0.866 [0.448; 1.673] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.796 [0.561; 1.131]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.07$, df = 1 (P = 0.7928); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 < 0.01$; $Chi^2 = 3.53$, df = 3 (P = 0.3163); $I^2 = 15\%$ | | | | |

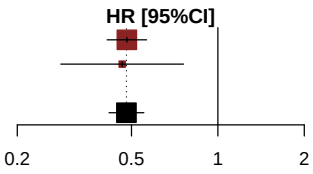



*[1] Based on ITT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and ITT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Progression-Free Survival

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.730 | 0.0808 | 90.6% | 0.482 [0.411; 0.564] |
| TERRA Study | −0.768 | 0.2511 | 9.4% | 0.464 [0.284; 0.759] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.480 [0.417; 0.552]** |

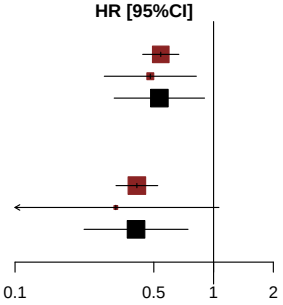
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.02$, df = 1 (P = 0.8862); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = -66.68$ (P = 0.0095)




*[1] Based on ITT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and ITT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

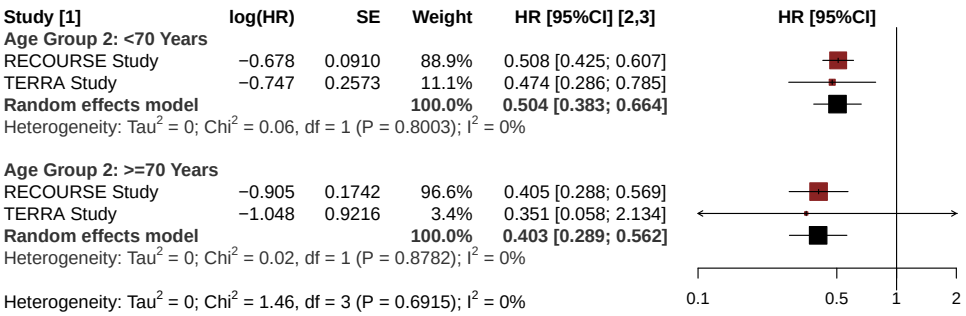
Meta-analyses (random effects model) for Progression-Free Survival by Age Group 1

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.613 | 0.1070 | 85.4% | 0.542 [0.439; 0.668] |
| TERRA Study | −0.734 | 0.2724 | 14.6% | 0.480 [0.282; 0.819] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.533 [0.316; 0.901]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.17$, df = 1 (P = 0.6788); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.890 | 0.1235 | 95.7% | 0.411 [0.322; 0.523] |
| TERRA Study | −1.134 | 0.6100 | 4.3% | 0.322 [0.097; 1.064] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.407 [0.223; 0.744]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.15$, df = 1 (P = 0.6951); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 < 0.01$; $Chi^2 = 3.30$, df = 3 (P = 0.3472); $I^2 = 9\%$ | | | | |



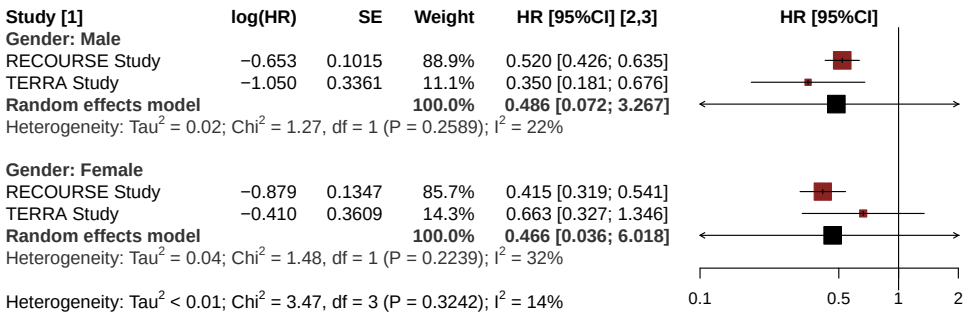

*[1] Based on ITT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and ITT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Progression-Free Survival by Age Group 2




*[1] Based on ITT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and ITT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

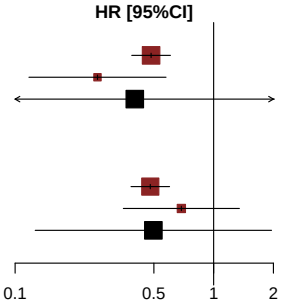
Meta-analyses (random effects model) for Progression-Free Survival by Gender




*[1] Based on ITT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and ITT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Progression-Free Survival by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.726 | 0.1145 | 85.2% | 0.484 [0.387; 0.606] |
| TERRA Study | −1.347 | 0.4056 | 14.8% | 0.260 [0.117; 0.576] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.401 [0.011; 15.175]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.10; $Chi^2$ = 2.18, df = 1 (P = 0.1402); $I^2$ = 54% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.735 | 0.1141 | 81.2% | 0.480 [0.383; 0.600] |
| TERRA Study | −0.374 | 0.3433 | 18.8% | 0.688 [0.351; 1.348] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.497 [0.126; 1.957]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.99, df = 1 (P = 0.3191); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.02; $Chi^2$ = 3.39, df = 3 (P = 0.3356); $I^2$ = 11% | | | | |

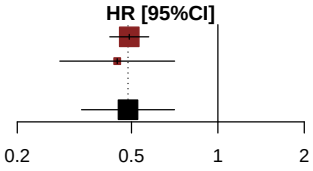



*[1] Based on ITT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and ITT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to Treatment Failure

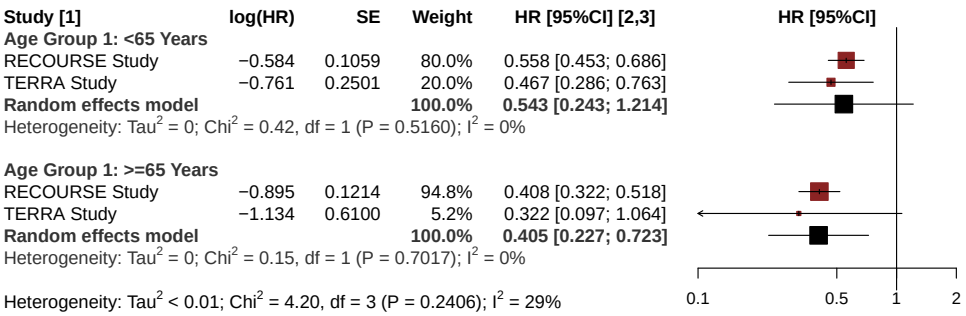
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.711 | 0.0797 | 89.7% | 0.491 [0.420; 0.574] |
| TERRA Study | −0.808 | 0.2349 | 10.3% | 0.446 [0.281; 0.707] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.486 [0.335; 0.706]** |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.15$, df = 1 (P = 0.6975); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = -24.58$ (P = 0.0259)



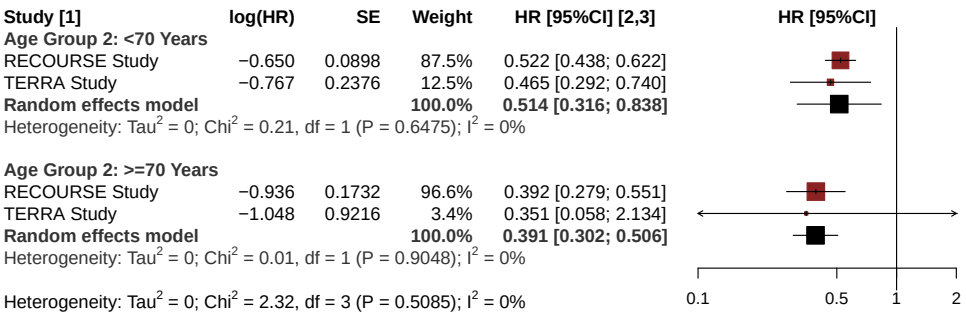

*[1] Based on ITT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and ITT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to Treatment Failure by Age Group 1



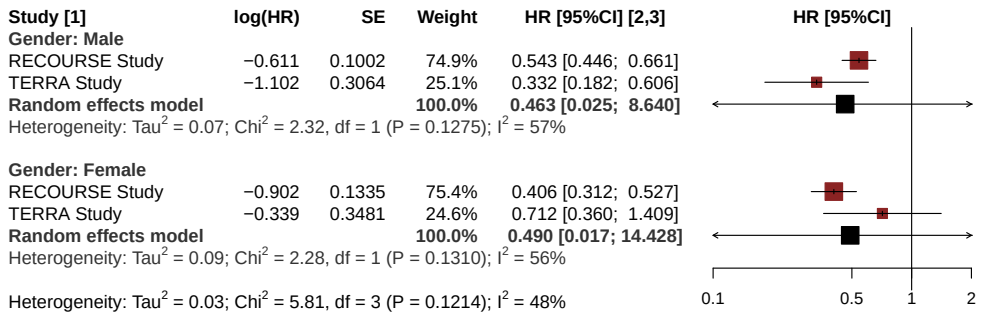

*[1] Based on ITT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and ITT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to Treatment Failure by Age Group 2



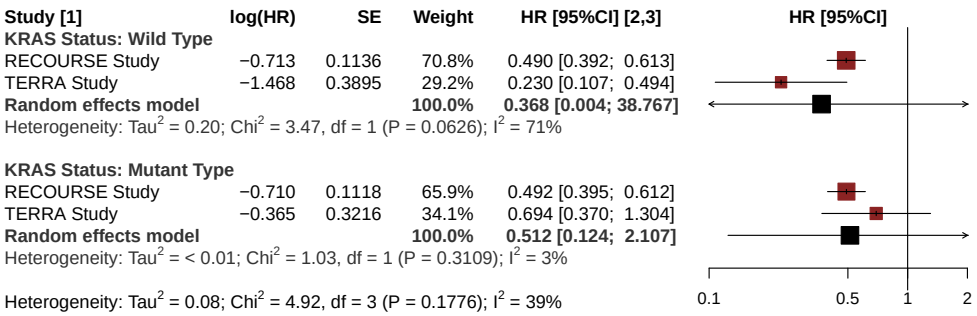

*[1] Based on ITT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and ITT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to Treatment Failure by Gender




*[1] Based on ITT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and ITT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to Treatment Failure by KRAS Status

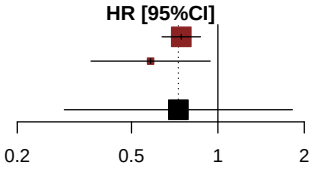



*[1] Based on ITT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and ITT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to ECOG-PS $\geq$ 2

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.294 | 0.0788 | 90.6% | 0.746 [0.639; 0.870] |
| TERRA Study | −0.540 | 0.2440 | 9.4% | 0.583 [0.361; 0.940] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.728 [0.292; 1.818]** |

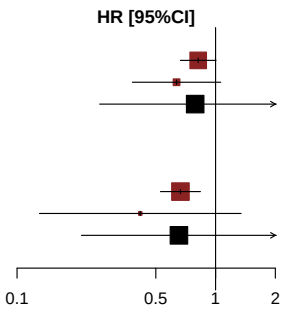
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.92$, df = 1 (P = 0.3368); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = -4.40$ (P = 0.1422)




*[1] Based on ITT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and ITT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to ECOG-PS $\geq$ 2 by Age Group 1

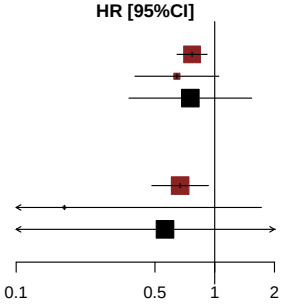
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.201 | 0.1055 | 86.0% | 0.818 [0.665; 1.005] |
| TERRA Study | −0.453 | 0.2614 | 14.0% | 0.636 [0.381; 1.062] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.789 [0.261; 2.389]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.79, df = 1 (P = 0.3729); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.408 | 0.1184 | 96.2% | 0.665 [0.528; 0.839] |
| TERRA Study | −0.874 | 0.5966 | 3.8% | 0.417 [0.130; 1.344] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.654 [0.211; 2.025]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.59, df = 1 (P = 0.4434); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.92, df = 3 (P = 0.4035); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on ITT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and ITT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

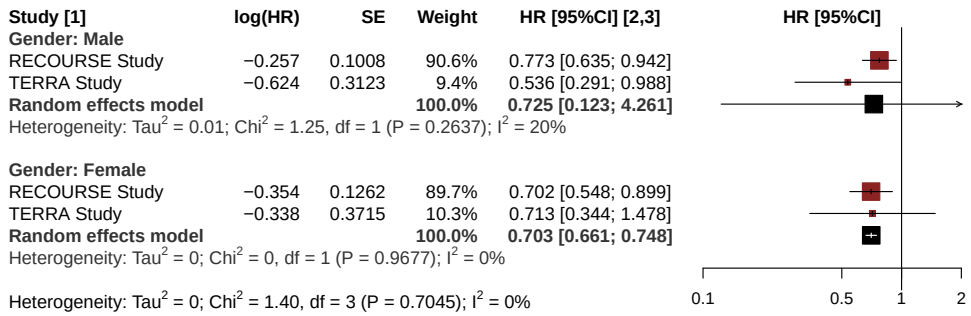
Meta-analyses (random effects model) for Time to ECOG-PS $\geq$ 2 by Age Group 2

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.263 | 0.0893 | 88.6% | 0.769 [0.646; 0.916] |
| TERRA Study | −0.439 | 0.2484 | 11.4% | 0.645 [0.396; 1.049] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.754 [0.370; 1.536]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.45, df = 1 (P = 0.5046); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.401 | 0.1674 | 98.0% | 0.670 [0.482; 0.930] |
| TERRA Study | −1.744 | 1.1659 | 2.0% | 0.175 [0.018; 1.719] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.562 [0.002; 176.560]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.21; $Chi^2$ = 1.3, df = 1 (P = 0.2544); $I^2$ = 23% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.36, df = 3 (P = 0.5018); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on ITT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and ITT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

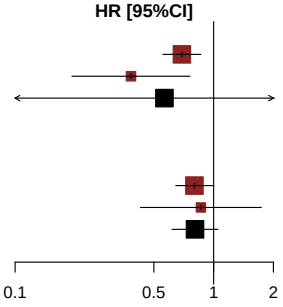
Meta-analyses (random effects model) for Time to ECOG-PS $\geq$ 2 by Gender




*[1] Based on ITT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and ITT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to ECOG-PS $\geq$ 2 by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.369 | 0.1123 | 77.2% | 0.692 [0.555; 0.862] |
| TERRA Study | −0.959 | 0.3495 | 22.8% | 0.383 [0.193; 0.760] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.565 [0.016; 19.865]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.11; $Chi^2$ = 2.59, df = 1 (P = 0.1078); $I^2$ = 61% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.223 | 0.1105 | 78.0% | 0.800 [0.644; 0.994] |
| TERRA Study | −0.148 | 0.3575 | 22.0% | 0.862 [0.428; 1.738] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.806 [0.617; 1.053]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.04, df = 1 (P = 0.8420); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.03; $Chi^2$ = 4.53, df = 3 (P = 0.2093); $I^2$ = 34% | | | | |

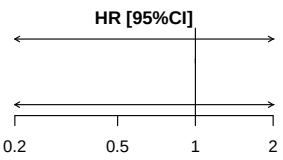



*[1] Based on ITT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and ITT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Duration of Response

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 17.716 | 4740.0000 | 100.0% | 49432566.211 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **49432566.211 [ 0; Inf]** |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 0 (P = NA); $I^2$ = NA%
Test for overall effect: Z = 0.00 (P = 0.9970)




*[1] Based on ITT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and ITT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Duration of Response by Age Group 1

*There is not enough observation for Meta-analyses*

Meta-analyses (random effects model) for Duration of Response by Age Group 2

*There is not enough observation for Meta-analyses*

Meta-analyses (random effects model) for Duration of Response by Gender

*There is not enough observation for Meta-analyses*

Meta-analyses (random effects model) for Duration of Response by KRAS Status

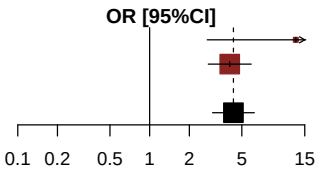
*There is not enough observation for Meta-analyses*

## Anhang 4-G1.3: Ergebnisse für die Krankheitskontrollrate und die Gesamtansprechrate (Hauptanalyse mit festen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)

Meta-analyses (fixed effects model) for Disease Control Rate

| Study [1] | log(OR) | SE | Weight | OR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| TERRA Study | 2.552 | 0.7896 | 5.6% | 12.828 [2.7; 60.3] |
| RECOURSE Study | 1.398 | 0.1914 | 94.4% | 4.049 [2.8; 5.9] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **4.317 [3.0; 6.2]** |

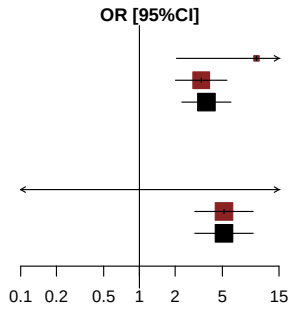
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.33$; $Chi^2 = 2.01$, df = 1 (P = 0.1558); $I^2 = 50\%$
Test for overall effect: Z = 7.86 (P < 0.0001)




*[1] Based on TR Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and TR Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Disease Control Rate by Age Group 1

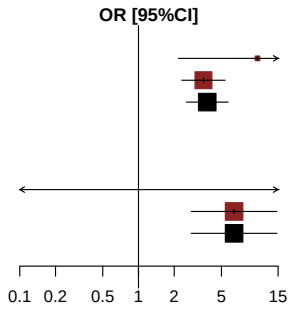
| Study [1] | log(OR) | SE | Weight | OR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65** | | | | |
| TERRA Study | 2.271 | 0.7923 | 9.4% | 9.692 [2.1; 45.8] |
| RECOURSE Study | 1.199 | 0.2551 | 90.6% | 3.317 [2.0; 5.5] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **3.669 [2.3; 5.9]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.23; $Chi^2$ = 1.66, df = 1 (P = 0.1977); $I^2$ = 40% | | | | |
| **Age Group 1: >=65** | | | | |
| TERRA Study | 18.230 | 2916.9591 | 0.0% | 82606280.709 [0.0; Inf] |
| RECOURSE Study | 1.641 | 0.2892 | 100.0% | 5.160 [2.9; 9.1] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **5.160 [2.9; 9.1]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9955); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.48, df = 3 (P = 0.4797); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on TR Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and TR Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Disease Control Rate by Age Group 2

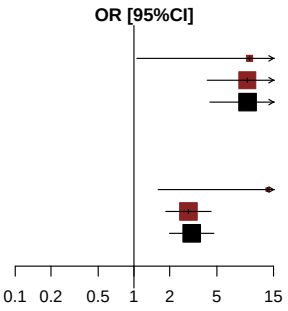
| Study [1] | log(OR) | SE | Weight | OR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70** | | | | |
| TERRA Study | 2.309 | 0.7825 | 7.0% | 10.065 [2.2; 46.7] |
| RECOURSE Study | 1.261 | 0.2147 | 93.0% | 3.528 [2.3; 5.4] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **3.797 [2.5; 5.7]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.22; $Chi^2$ = 1.67, df = 1 (P = 0.1964); $I^2$ = 40% | | | | |
| **Age Group 2: >=70** | | | | |
| TERRA Study | 19.566 | 6208.7183 | 0.0% | 314366015.195 [0.0; Inf] |
| RECOURSE Study | 1.855 | 0.4242 | 100.0% | 6.390 [2.8; 14.7] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **6.390 [2.8; 14.7]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9977); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.89, df = 3 (P = 0.4096); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on TR Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and TR Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

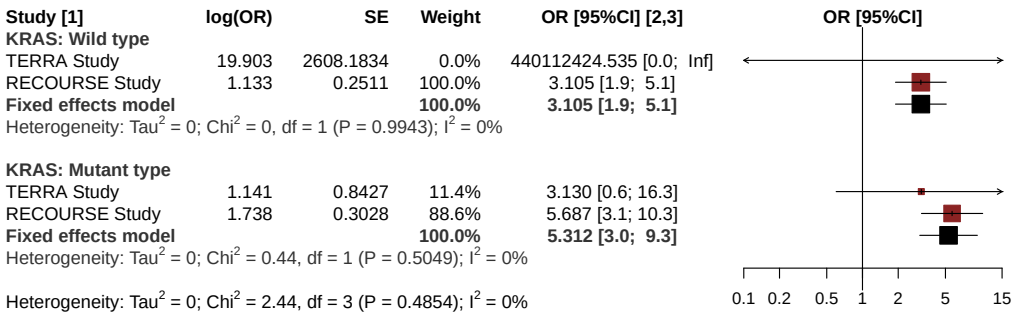
Meta-analyses (fixed effects model) for Disease Control Rate by Gender

| Study [1] | log(OR) | SE | Weight | OR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Female** | | | | |
| TERRA Study | 2.244 | 1.1161 | 11.2% | 9.429 [1.1; 84.0] |
| RECOURSE Study | 2.199 | 0.3966 | 88.8% | 9.014 [4.1; 19.6] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **9.060 [4.4; 18.8]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9697); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Male** | | | | |
| TERRA Study | 2.597 | 1.0854 | 4.1% | 13.421 [1.6; 112.6] |
| RECOURSE Study | 1.057 | 0.2246 | 95.9% | 2.878 [1.9; 4.5] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **3.066 [2.0; 4.7]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.57; $Chi^2$ = 1.93, df = 1 (P = 0.1648); $I^2$ = 48% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.22; $Chi^2$ = 8.17, df = 3 (P = 0.0425); $I^2$ = 63% | | | | |




*[1] Based on TR Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and TR Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Disease Control Rate by KRAS Status

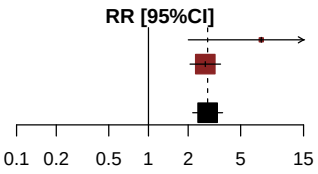



*[1] Based on TR Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and TR Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Disease Control Rate

| Study [1] | log(RR) | SE | Weight | RR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| TERRA Study | 1.969 | 0.6498 | 4.2% | 7.164 [2.0; 25.6] |
| RECOURSE Study | 0.992 | 0.1360 | 95.8% | 2.697 [2.1; 3.5] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.810 [2.2; 3.6]** |

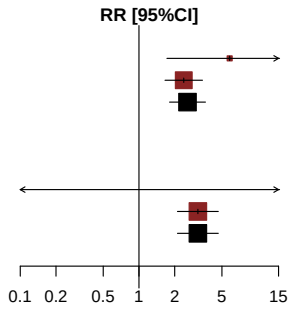
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.26$; $Chi^2 = 2.17$, df = 1 (P = 0.1412); $I^2 = 54\%$
Test for overall effect: Z = 7.76 (P < 0.0001)




*[1] Based on TR Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and TR Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Disease Control Rate by Age Group 1

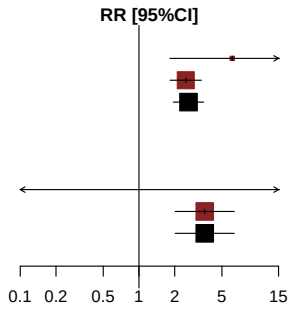
| Study [1] | log(RR) | SE | Weight | RR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65** | | | | |
| TERRA Study | 1.759 | 0.6210 | 8.2% | 5.809 [1.7; 19.6] |
| RECOURSE Study | 0.869 | 0.1854 | 91.8% | 2.384 [1.7; 3.4] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.564 [1.8; 3.6]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.19; $Chi^2$ = 1.89, df = 1 (P = 0.1693); $I^2$ = 47% | | | | |
| **Age Group 1: >=65** | | | | |
| TERRA Study | 18.427 | 2879.8261 | 0.0% | 100645636.479 [0.0; Inf] |
| RECOURSE Study | 1.143 | 0.2020 | 100.0% | 3.136 [2.1; 4.7] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **3.136 [2.1; 4.7]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9952); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.45, df = 3 (P = 0.4845); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on TR Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and TR Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Disease Control Rate by Age Group 2

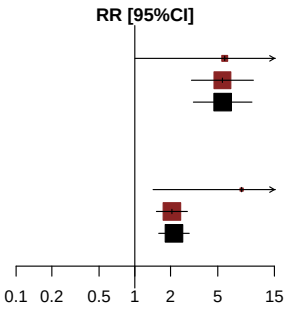
| Study [1] | log(RR) | SE | Weight | RR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70** | | | | |
| TERRA Study | 1.810 | 0.6174 | 5.9% | 6.109 [1.8; 20.5] |
| RECOURSE Study | 0.908 | 0.1550 | 94.1% | 2.479 [1.8; 3.4] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.615 [1.9; 3.5]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.20; $Chi^2$ = 2.01, df = 1 (P = 0.1564); $I^2$ = 50% | | | | |
| **Age Group 2: >=70** | | | | |
| TERRA Study | 19.609 | 5674.9820 | 0.0% | 328299845.699 [0.0; Inf] |
| RECOURSE Study | 1.276 | 0.2921 | 100.0% | 3.582 [2.0; 6.3] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **3.582 [2.0; 6.3]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9974); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.93, df = 3 (P = 0.4032); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on TR Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and TR Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Disease Control Rate by Gender

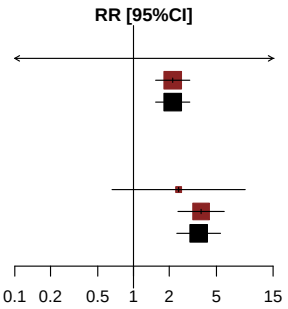
| Study [1] | log(RR) | SE | Weight | RR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Female** | | | | |
| TERRA Study | 1.744 | 0.8876 | 10.7% | 5.720 [1.0; 32.6] |
| RECOURSE Study | 1.699 | 0.3065 | 89.3% | 5.471 [3.0; 10.0] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **5.497 [3.1; 9.7]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9622); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Gender: Male** | | | | |
| TERRA Study | 2.072 | 0.8763 | 3.0% | 7.941 [1.4; 44.2] |
| RECOURSE Study | 0.720 | 0.1532 | 97.0% | 2.053 [1.5; 2.8] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.138 [1.6; 2.9]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0.52$; $Chi^2 = 2.31$, df = 1 (P = 0.1284); $I^2 = 57\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0.19$; $Chi^2 = 10.67$, df = 3 (P = 0.0136); $I^2 = 72\%$ | | | | |




*[1] Based on TR Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and TR Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Disease Control Rate by KRAS Status

| Study [1] | log(RR) | SE | Weight | RR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS: Wild type** | | | | |
| TERRA Study | 19.764 | 1908.7030 | 0.0% | 383016481.299 [0.00; Inf] |
| RECOURSE Study | 0.761 | 0.1691 | 100.0% | 2.140 [1.54; 3.0] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.140 [1.54; 3.0]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9921); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS: Mutant type** | | | | |
| TERRA Study | 0.875 | 0.6590 | 10.8% | 2.400 [0.66; 8.7] |
| RECOURSE Study | 1.311 | 0.2291 | 89.2% | 3.711 [2.37; 5.8] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **3.541 [2.32; 5.4]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.39, df = 1 (P = 0.5322); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ < 0.01; $Chi^2$ = 3.75, df = 3 (P = 0.2892); $I^2$ = 20% | | | | |




*[1] Based on TR Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and TR Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Overall Response

*There is not enough observation for Meta-analyses*

Meta-analyses (fixed effects model) for Overall Response by Age Group 1

*There is not enough observation for Meta-analyses*

Meta-analyses (fixed effects model) for Overall Response by Age Group 2

*There is not enough observation for Meta-analyses*

Meta-analyses (fixed effects model) for Overall Response by Gender

*There is not enough observation for Meta-analyses*

Meta-analyses (fixed effects model) for Overall Response by KRAS Status

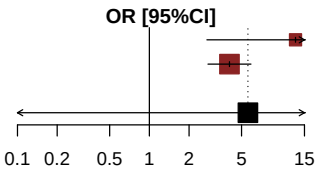
*There is not enough observation for Meta-analyses*

## Anhang 4-G1.4: Ergebnisse für die Krankheitskontrollrate und die Gesamtansprechrate (Sensitivitätsanalyse mit zufälligen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)

Meta-analyses (random effects model) for Disease Control Rate

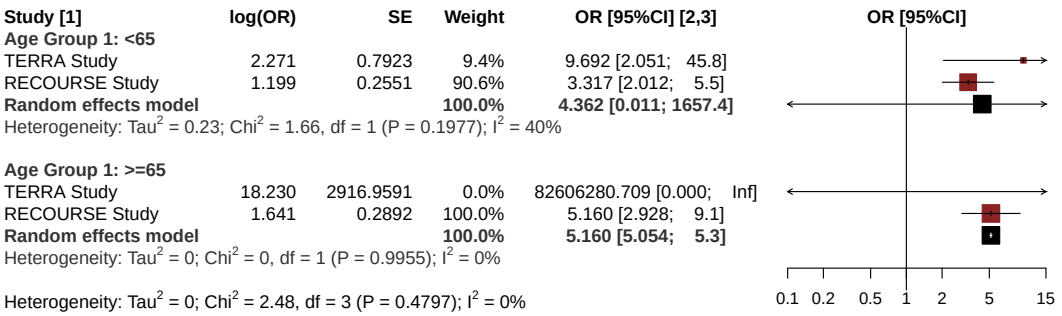
| Study [1] | log(OR) | SE | Weight | OR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| TERRA Study | 2.552 | 0.7896 | 27.9% | 12.828 [2.730; 60.3] |
| RECOURSE Study | 1.398 | 0.1914 | 72.1% | 4.049 [2.782; 5.9] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **5.588 [0.008; 4004.7]** |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.33$; $Chi^2 = 2.01$, df = 1 (P = 0.1558); $I^2 = 50\%$
Test for overall effect: $t_1 = 3.33$ (P = 0.1860)




*[1] Based on TR Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and TR Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

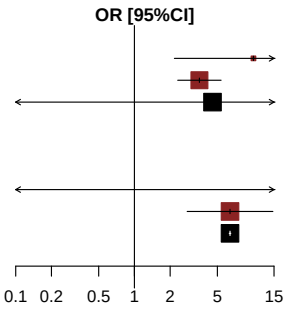
Meta-analyses (random effects model) for Disease Control Rate by Age Group 1




*[1] Based on TR Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and TR Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Disease Control Rate by Age Group 2

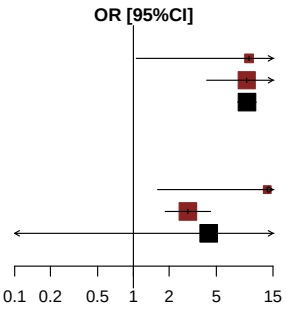
| Study [1] | log(OR) | SE | Weight | OR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70** | | | | |
| TERRA Study | 2.309 | 0.7825 | 7.0% | 10.065 [2.171; 46.7] |
| RECOURSE Study | 1.261 | 0.2147 | 93.0% | 3.528 [2.317; 5.4] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **4.548 [0.015; 1368.8]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.22; $Chi^2$ = 1.67, df = 1 (P = 0.1964); $I^2$ = 40% | | | | |
| **Age Group 2: >=70** | | | | |
| TERRA Study | 19.566 | 6208.7183 | 0.0% | 314366015.195 [0.000; Inf] |
| RECOURSE Study | 1.855 | 0.4242 | 100.0% | 6.390 [2.783; 14.7] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **6.390 [6.293; 6.5]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9977); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.89, df = 3 (P = 0.4096); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on TR Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and TR Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Disease Control Rate by Gender

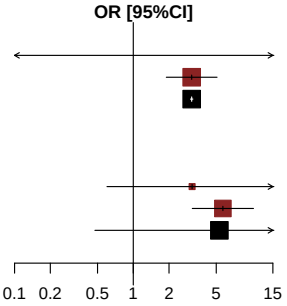
| Study [1] | log(OR) | SE | Weight | OR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Female** | | | | |
| TERRA Study | 2.244 | 1.1161 | 20.3% | 9.429 [1.058; 84.0] |
| RECOURSE Study | 2.199 | 0.3966 | 79.7% | 9.014 [4.143; 19.6] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **9.060 [7.566; 10.8]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9697); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Male** | | | | |
| TERRA Study | 2.597 | 1.0854 | 16.0% | 13.421 [1.599; 112.6] |
| RECOURSE Study | 1.057 | 0.2246 | 84.0% | 2.878 [1.853; 4.5] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **4.309 [0.001; 23505.5]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.57; $Chi^2$ = 1.93, df = 1 (P = 0.1648); $I^2$ = 48% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.22; $Chi^2$ = 8.17, df = 3 (P = 0.0425); $I^2$ = 63% | | | | |




*[1] Based on TR Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and TR Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Disease Control Rate by KRAS Status

| Study [1] | log(OR) | SE | Weight | OR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS: Wild type** | | | | |
| TERRA Study | 19.903 | 2608.1834 | 0.0% | 440112424.535 [0.00; Inf] |
| RECOURSE Study | 1.133 | 0.2511 | 100.0% | 3.105 [1.90; 5.1] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **3.105 [3.03; 3.2]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9943); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS: Mutant type** | | | | |
| TERRA Study | 1.141 | 0.8427 | 11.4% | 3.130 [0.60; 16.3] |
| RECOURSE Study | 1.738 | 0.3028 | 88.6% | 5.687 [3.14; 10.3] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **5.312 [0.47; 59.4]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.44, df = 1 (P = 0.5049); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.44, df = 3 (P = 0.4854); $I^2$ = 0% | | | | |

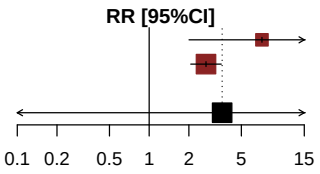



*[1] Based on TR Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and TR Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Disease Control Rate

| Study [1] | log(RR) | SE | Weight | RR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| TERRA Study | 1.969 | 0.6498 | 28.8% | 7.164 [2.005; 25.6] |
| RECOURSE Study | 0.992 | 0.1360 | 71.2% | 2.697 [2.066; 3.5] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **3.575 [0.013; 989.7]** |

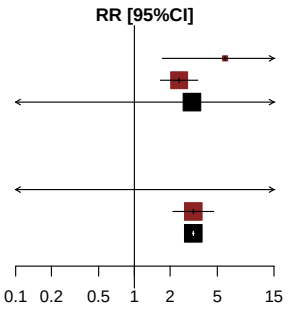
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.26$; $Chi^2 = 2.17$, df = 1 (P = 0.1412); $I^2 = 54\%$
Test for overall effect: $t_1 = 2.88$ (P = 0.2128)




*[1] Based on TR Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and TR Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Disease Control Rate by Age Group 1

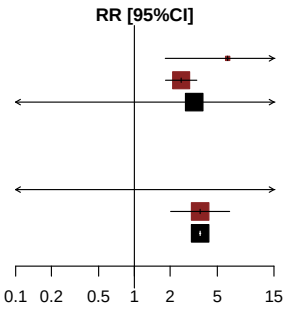
| Study [1] | log(RR) | SE | Weight | RR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65** | | | | |
| TERRA Study | 1.759 | 0.6210 | 8.2% | 5.809 [1.720; 19.6] |
| RECOURSE Study | 0.869 | 0.1854 | 91.8% | 2.384 [1.657; 3.4] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **3.055 [0.019; 488.0]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.19; $Chi^2$ = 1.89, df = 1 (P = 0.1693); $I^2$ = 47% | | | | |
| **Age Group 1: >=65** | | | | |
| TERRA Study | 18.427 | 2879.8261 | 0.0% | 100645636.479 [0.000; Inf] |
| RECOURSE Study | 1.143 | 0.2020 | 100.0% | 3.136 [2.111; 4.7] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **3.136 [3.088; 3.2]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9952); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.45, df = 3 (P = 0.4845); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on TR Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and TR Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Disease Control Rate by Age Group 2

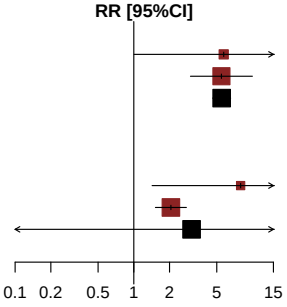
| Study [1] | log(RR) | SE | Weight | RR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70** | | | | |
| TERRA Study | 1.810 | 0.6174 | 5.9% | 6.109 [1.822; 20.5] |
| RECOURSE Study | 0.908 | 0.1550 | 94.1% | 2.479 [1.829; 3.4] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **3.192 [0.019; 550.2]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.20; $Chi^2$ = 2.01, df = 1 (P = 0.1564); $I^2$ = 50% | | | | |
| **Age Group 2: >=70** | | | | |
| TERRA Study | 19.609 | 5674.9820 | 0.0% | 328299845.699 [0.000; Inf] |
| RECOURSE Study | 1.276 | 0.2921 | 100.0% | 3.582 [2.021; 6.3] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **3.582 [3.539; 3.6]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9974); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.93, df = 3 (P = 0.4032); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on TR Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and TR Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Disease Control Rate by Gender

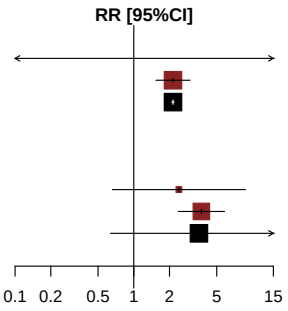
| Study [1] | log(RR) | SE | Weight | RR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Female** | | | | |
| TERRA Study | 1.744 | 0.8876 | 22.4% | 5.720 [1.004; 32.6] |
| RECOURSE Study | 1.699 | 0.3065 | 77.6% | 5.471 [3.000; 10.0] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **5.497 [4.617; 6.5]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9622); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Male** | | | | |
| TERRA Study | 2.072 | 0.8763 | 18.0% | 7.941 [1.425; 44.2] |
| RECOURSE Study | 0.720 | 0.1532 | 82.0% | 2.053 [1.521; 2.8] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **3.067 [0.001; 7860.6]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.52; $Chi^2$ = 2.31, df = 1 (P = 0.1284); $I^2$ = 57% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.19; $Chi^2$ = 10.67, df = 3 (P = 0.0136); $I^2$ = 72% | | | | |




*[1] Based on TR Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and TR Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Disease Control Rate by KRAS Status

| Study [1] | log(RR) | SE | Weight | RR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS: Wild type** | | | | |
| TERRA Study | 19.764 | 1908.7030 | 0.0% | 383016481.299 [0.00; Inf] |
| RECOURSE Study | 0.761 | 0.1691 | 100.0% | 2.140 [1.54; 3.0] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.140 [2.09; 2.2]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9921); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **KRAS: Mutant type** | | | | |
| TERRA Study | 0.875 | 0.6590 | 10.8% | 2.400 [0.66; 8.7] |
| RECOURSE Study | 1.311 | 0.2291 | 89.2% | 3.711 [2.37; 5.8] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **3.541 [0.64; 19.7]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.39$, df = 1 (P = 0.5322); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 < 0.01$; $Chi^2 = 3.75$, df = 3 (P = 0.2892); $I^2 = 20\%$ | | | | |




*[1] Based on TR Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and TR Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Overall Response

*There is not enough observation for Meta-analyses*

Meta-analyses (random effects model) for Overall Response by Age Group 1

*There is not enough observation for Meta-analyses*

Meta-analyses (random effects model) for Overall Response by Age Group 2

*There is not enough observation for Meta-analyses*

Meta-analyses (random effects model) for Overall Response by Gender

*There is not enough observation for Meta-analyses*

Meta-analyses (random effects model) for Overall Response by KRAS Status

*There is not enough observation for Meta-analyses*

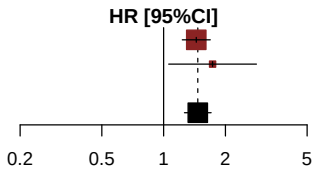
## Anhang 4-G2: Ergebnisse der Metaanalyse für Sicherheitsendpunkte

### Anhang 4-G2.1: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Hauptanalyse mit festen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.366 | 0.0802 | 90.7% | 1.442 [1.233; 1.688] |
| TERRA Study | 0.549 | 0.2512 | 9.3% | 1.732 [1.058; 2.833] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.467 [1.263; 1.704]** |

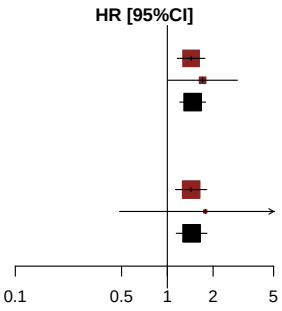
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.48$, df = 1 (P = 0.4882); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 5.02 (P < 0.0001)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event by Age Group 1

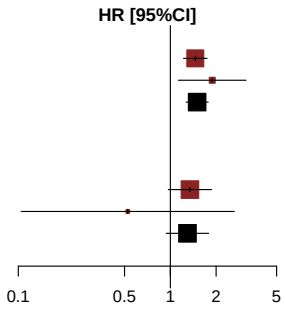
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.360 | 0.1069 | 86.3% | 1.433 [1.162; 1.767] |
| TERRA Study | 0.534 | 0.2688 | 13.7% | 1.706 [1.008; 2.889] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.467 [1.208; 1.783]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.36$, df = 1 (P = 0.5461); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.361 | 0.1206 | 96.8% | 1.434 [1.132; 1.817] |
| TERRA Study | 0.575 | 0.6622 | 3.2% | 1.778 [0.486; 6.508] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.444 [1.144; 1.822]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.1$, df = 1 (P = 0.7498); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.48$, df = 3 (P = 0.9239); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event by Age Group 2

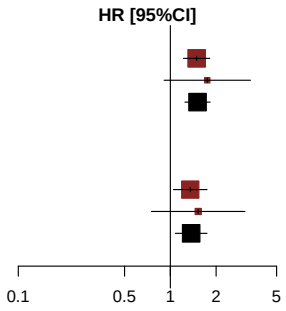
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.378 | 0.0910 | 89.2% | 1.460 [1.221; 1.744] |
| TERRA Study | 0.635 | 0.2616 | 10.8% | 1.887 [1.130; 3.150] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.501 [1.268; 1.776]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.86$, df = 1 (P = 0.3541); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.297 | 0.1673 | 96.0% | 1.345 [0.969; 1.867] |
| TERRA Study | −0.645 | 0.8232 | 4.0% | 0.525 [0.105; 2.634] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.296 [0.940; 1.787]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0.09$; $Chi^2 = 1.26$, df = 1 (P = 0.2624); $I^2 = 20\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 2.74$, df = 3 (P = 0.4333); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event by Gender

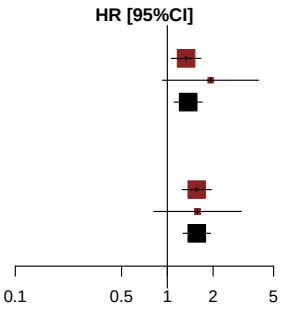
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.398 | 0.1018 | 91.5% | 1.489 [1.220; 1.818] |
| TERRA Study | 0.559 | 0.3338 | 8.5% | 1.750 [0.910; 3.365] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.510 [1.248; 1.827]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.21, df = 1 (P = 0.6443); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.302 | 0.1297 | 88.6% | 1.352 [1.049; 1.744] |
| TERRA Study | 0.422 | 0.3615 | 11.4% | 1.525 [0.751; 3.098] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.371 [1.079; 1.741]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.1, df = 1 (P = 0.7539); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.69, df = 3 (P = 0.8747); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.284 | 0.1138 | 91.4% | 1.328 [1.063; 1.660] |
| TERRA Study | 0.655 | 0.3711 | 8.6% | 1.926 [0.930; 3.985] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.371 [1.108; 1.697]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.92$, df = 1 (P = 0.3385); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.445 | 0.1127 | 90.1% | 1.560 [1.251; 1.946] |
| TERRA Study | 0.457 | 0.3392 | 9.9% | 1.579 [0.812; 3.069] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.562 [1.267; 1.926]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9738); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 1.65$, df = 3 (P = 0.6487); $I^2 = 0\%$ | | | | |

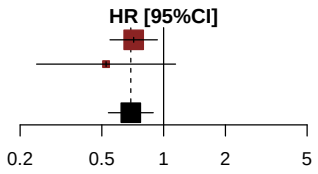



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.336 | 0.1356 | 89.6% | 0.715 [0.548; 0.932] |
| TERRA Study | −0.645 | 0.3976 | 10.4% | 0.524 [0.241; 1.143] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.692 [0.538; 0.890]** |

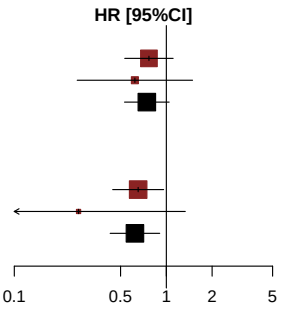
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.54$, df = 1 (P = 0.4610); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = −2.87 (P = 0.0041)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

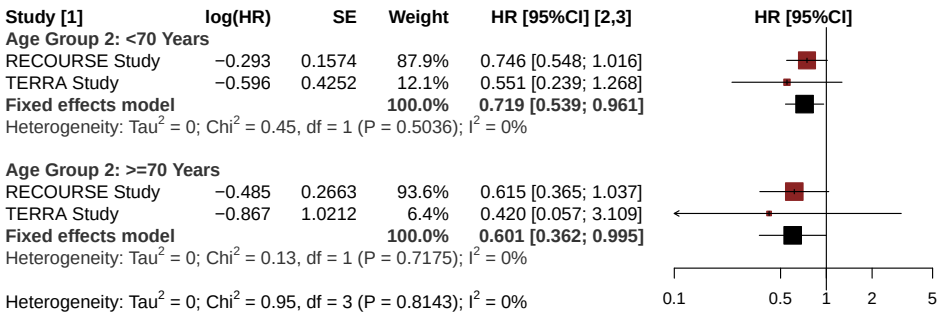
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event by Age Group 1

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.264 | 0.1871 | 85.0% | 0.768 [0.532; 1.109] |
| TERRA Study | −0.476 | 0.4458 | 15.0% | 0.621 [0.259; 1.488] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.744 [0.531; 1.044]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.19, df = 1 (P = 0.6598); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.427 | 0.1969 | 94.6% | 0.653 [0.444; 0.960] |
| TERRA Study | −1.329 | 0.8246 | 5.4% | 0.265 [0.053; 1.332] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.622 [0.427; 0.905]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.05; $Chi^2$ = 1.13, df = 1 (P = 0.2871); $I^2$ = 12% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.82, df = 3 (P = 0.6116); $I^2$ = 0% | | | | |



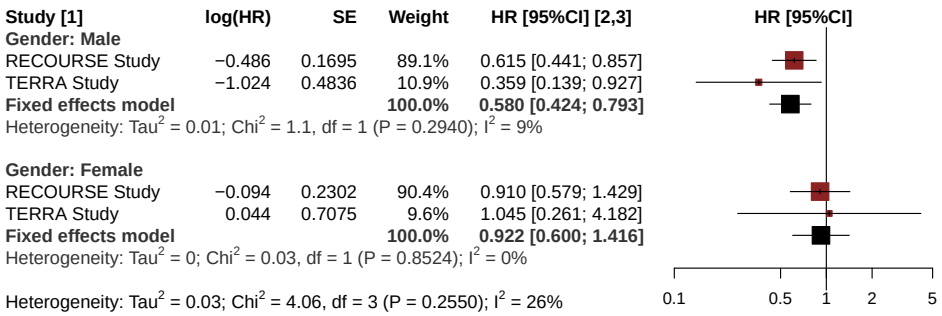

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event by Age Group 2



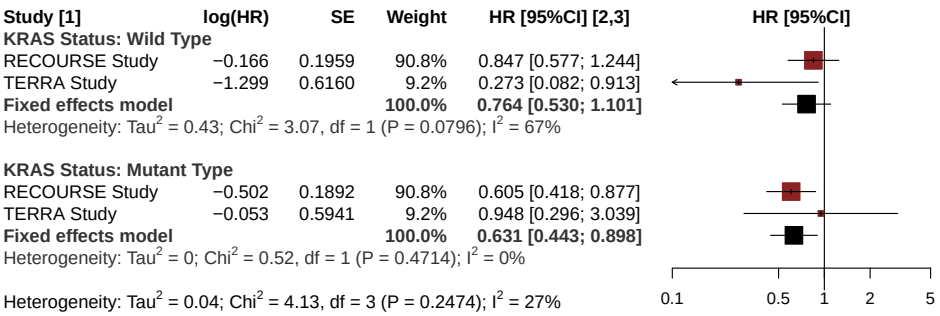

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event by Gender




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event by KRAS Status

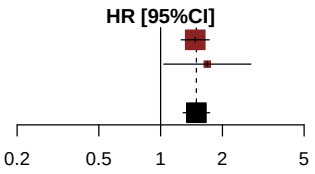



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event (CTCAE grade 1-2)

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.388 | 0.0802 | 90.6% | 1.474 [1.260; 1.725] |
| TERRA Study | 0.523 | 0.2490 | 9.4% | 1.688 [1.036; 2.750] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.493 [1.286; 1.734]** |

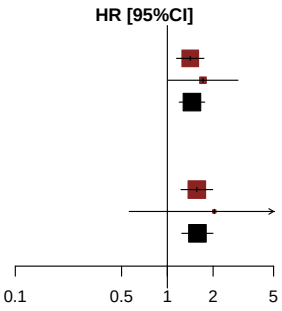
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.27$, df = 1 (P = 0.6050); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 5.25 (P < 0.0001)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

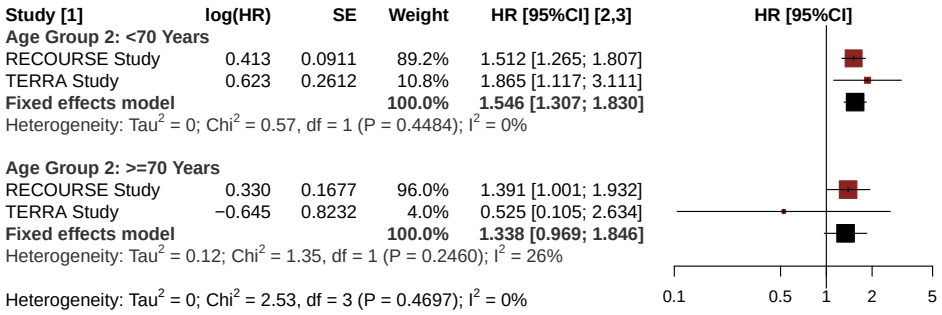
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event (CTCAE grade 1-2) by Age Group 1

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.347 | 0.1056 | 86.8% | 1.415 [1.150; 1.741] |
| TERRA Study | 0.540 | 0.2705 | 13.2% | 1.716 [1.010; 2.915] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.452 [1.197; 1.760]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.44$, df = 1 (P = 0.5073); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.447 | 0.1226 | 96.6% | 1.563 [1.229; 1.988] |
| TERRA Study | 0.711 | 0.6578 | 3.4% | 2.036 [0.561; 7.391] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.577 [1.245; 1.997]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.16$, df = 1 (P = 0.6929); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.88$, df = 3 (P = 0.8304); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

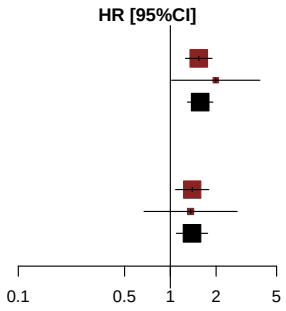
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event (CTCAE grade 1-2) by Age Group 2




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event (CTCAE grade 1-2) by Gender

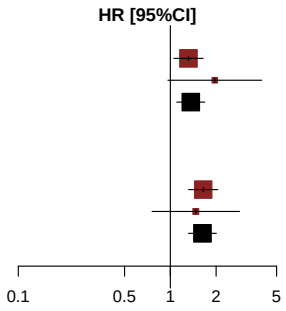
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.430 | 0.1029 | 91.7% | 1.538 [1.257; 1.882] |
| TERRA Study | 0.688 | 0.3411 | 8.3% | 1.989 [1.019; 3.882] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.571 [1.295; 1.906]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.52, df = 1 (P = 0.4703); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.331 | 0.1284 | 88.7% | 1.392 [1.082; 1.791] |
| TERRA Study | 0.307 | 0.3599 | 11.3% | 1.359 [0.671; 2.751] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.388 [1.095; 1.760]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9494); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.15, df = 3 (P = 0.7638); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event (CTCAE grade 1-2) by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.274 | 0.1132 | 91.1% | 1.316 [1.054; 1.642] |
| TERRA Study | 0.673 | 0.3623 | 8.9% | 1.961 [0.964; 3.989] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.363 [1.103; 1.685]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = < 0.01; $Chi^2$ = 1.1, df = 1 (P = 0.2932); $I^2$ = 9% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.498 | 0.1132 | 89.9% | 1.645 [1.318; 2.054] |
| TERRA Study | 0.386 | 0.3381 | 10.1% | 1.471 [0.758; 2.853] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.626 [1.318; 2.007]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.1, df = 1 (P = 0.7533); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.55, df = 3 (P = 0.4665); $I^2$ = 0% | | | | |

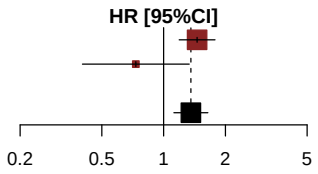



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event (CTCAE grade >=3)

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.375 | 0.1026 | 89.9% | 1.456 [1.190; 1.780] |
| TERRA Study | −0.312 | 0.3055 | 10.1% | 0.732 [0.402; 1.332] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.358 [1.122; 1.643]** |

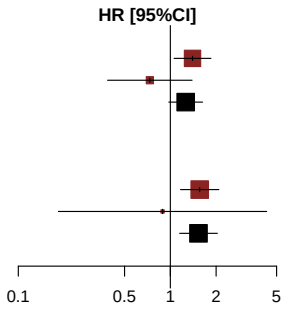
Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.18; $Chi^2$ = 4.55, df = 1 (P = 0.0330); $I^2$ = 78%
Test for overall effect: Z = 3.14 (P = 0.0017)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event (CTCAE grade >=3) by Age Group 1

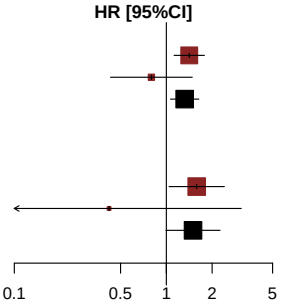
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.336 | 0.1424 | 84.0% | 1.399 [1.058; 1.850] |
| TERRA Study | −0.310 | 0.3264 | 16.0% | 0.733 [0.387; 1.390] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.262 [0.977; 1.630]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.15; $Chi^2$ = 3.29, df = 1 (P = 0.0696); $I^2$ = 70% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.445 | 0.1481 | 96.7% | 1.560 [1.167; 2.086] |
| TERRA Study | −0.118 | 0.8048 | 3.3% | 0.889 [0.184; 4.303] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.532 [1.151; 2.038]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.47, df = 1 (P = 0.4916); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.04; $Chi^2$ = 4.75, df = 3 (P = 0.1912); $I^2$ = 37% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

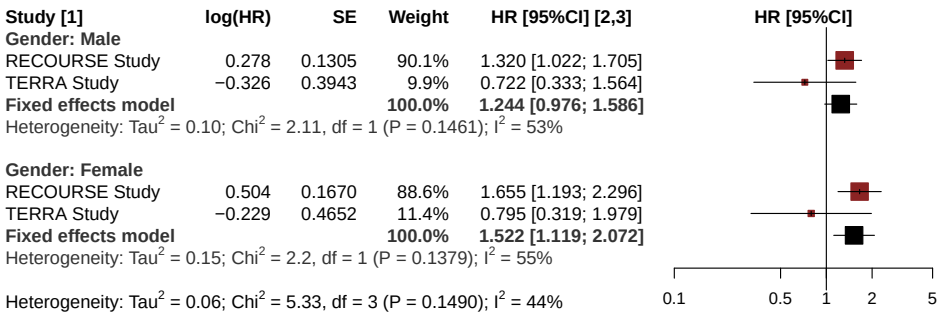
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event (CTCAE grade >=3) by Age Group 2

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.347 | 0.1171 | 87.9% | 1.415 [1.125; 1.780] |
| TERRA Study | −0.226 | 0.3160 | 12.1% | 0.797 [0.429; 1.481] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.320 [1.065; 1.637]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.11; $Chi^2$ = 2.9, df = 1 (P = 0.0888); $I^2$ = 65% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.460 | 0.2137 | 95.8% | 1.584 [1.042; 2.408] |
| TERRA Study | −0.867 | 1.0212 | 4.2% | 0.420 [0.057; 3.109] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.498 [0.994; 2.257]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.34; $Chi^2$ = 1.62, df = 1 (P = 0.2034); $I^2$ = 38% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.07; $Chi^2$ = 4.80, df = 3 (P = 0.1870); $I^2$ = 38% | | | | |



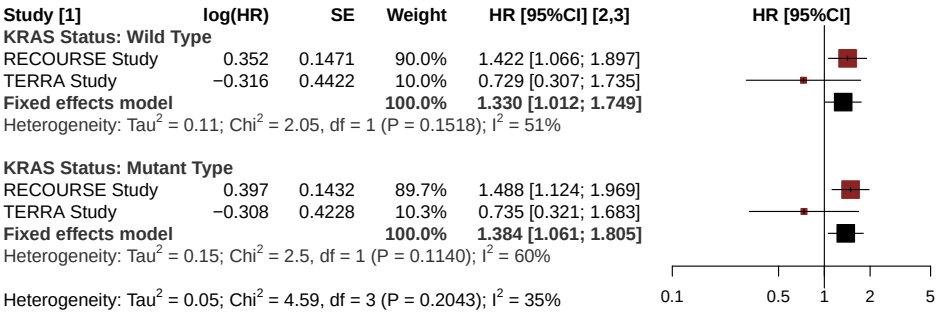

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event (CTCAE grade >=3) by Gender




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event (CTCAE grade >=3) by KRAS Status

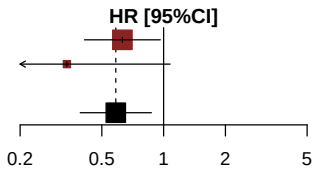



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event resulting in treatment discontinuation

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.462 | 0.2171 | 88.1% | 0.630 [0.412; 0.964] |
| TERRA Study | −1.085 | 0.5907 | 11.9% | 0.338 [0.106; 1.076] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.585 [0.392; 0.872]** |

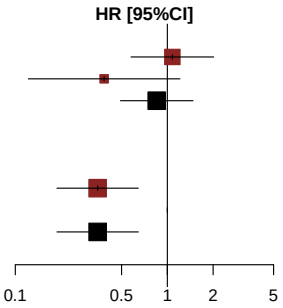
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.98$, df = 1 (P = 0.3226); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = −2.63 (P = 0.0085)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

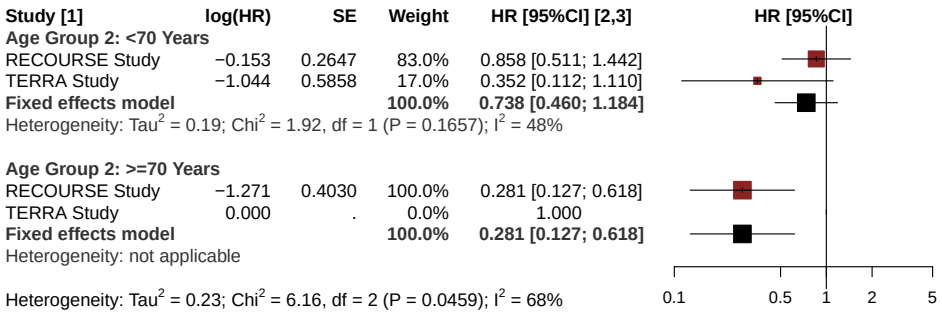
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event resulting in treatment discontinuation by Age Group 1

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.076 | 0.3194 | 77.1% | 1.079 [0.577; 2.018] |
| TERRA Study | −0.957 | 0.5858 | 22.9% | 0.384 [0.122; 1.210] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.852 [0.491; 1.475]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.31; $Chi^2$ = 2.4, df = 1 (P = 0.1213); $I^2$ = 58% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −1.056 | 0.3142 | 100.0% | 0.348 [0.188; 0.644] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.348 [0.188; 0.644]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.27; $Chi^2$ = 6.92, df = 2 (P = 0.0315); $I^2$ = 71% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

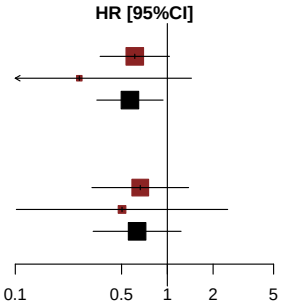
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event resulting in treatment discontinuation by Age Group 2




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

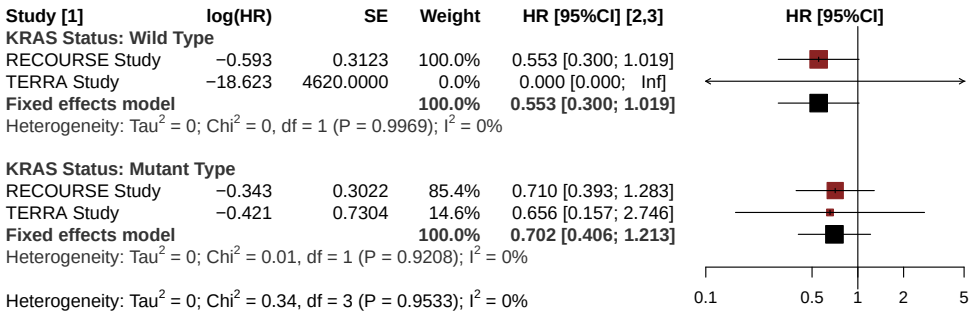
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event resulting in treatment discontinuation by Gender

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.493 | 0.2678 | 91.3% | 0.611 [0.361; 1.032] |
| TERRA Study | −1.333 | 0.8664 | 8.7% | 0.264 [0.048; 1.441] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.568 [0.344; 0.937]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.86, df = 1 (P = 0.3544); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.410 | 0.3736 | 82.7% | 0.664 [0.319; 1.380] |
| TERRA Study | −0.686 | 0.8166 | 17.3% | 0.503 [0.102; 2.495] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.633 [0.325; 1.231]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.09, df = 1 (P = 0.7584); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.02, df = 3 (P = 0.7970); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event resulting in treatment discontinuation by KRAS Status

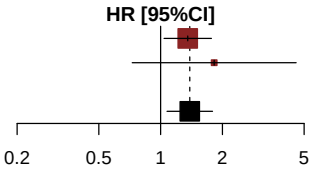



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Decreased Appetite related (CTCAE-grade 1-5)

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.304 | 0.1355 | 92.3% | 1.355 [1.039; 1.768] |
| TERRA Study | 0.601 | 0.4690 | 7.7% | 1.823 [0.727; 4.571] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.387 [1.074; 1.790]** |

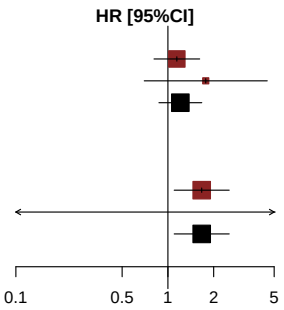
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.37$, df = 1 (P = 0.5437); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 2.51 (P = 0.0120)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Decreased Appetite related (CTCAE-grade 1-5) by Age Group 1

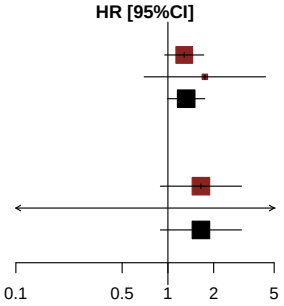
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.135 | 0.1766 | 87.9% | 1.145 [0.810; 1.619] |
| TERRA Study | 0.573 | 0.4753 | 12.1% | 1.774 [0.699; 4.503] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.207 [0.873; 1.670]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.75$, df = 1 (P = 0.3880); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.512 | 0.2126 | 100.0% | 1.668 [1.100; 2.530] |
| TERRA Study | 17.509 | 6053.0000 | 0.0% | 40196078.537 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.668 [1.100; 2.530]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9978); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 2.19$, df = 3 (P = 0.5349); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Decreased Appetite related (CTCAE-grade 1-5) by Age Group 2

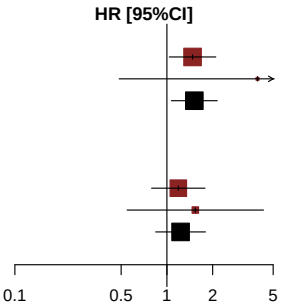
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.248 | 0.1506 | 90.6% | 1.281 [0.953; 1.721] |
| TERRA Study | 0.560 | 0.4686 | 9.4% | 1.750 [0.699; 4.385] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.319 [0.996; 1.747]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.4$, df = 1 (P = 0.5260); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.500 | 0.3132 | 100.0% | 1.649 [0.892; 3.046] |
| TERRA Study | 17.946 | 9106.0000 | 0.0% | 62193434.657 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.649 [0.892; 3.046]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9985); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.82$, df = 3 (P = 0.8442); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Decreased Appetite related (CTCAE-grade 1-5) by Gender

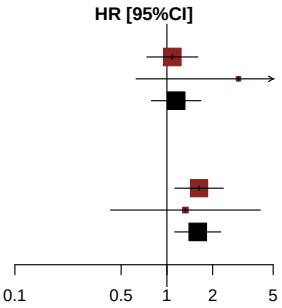
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.389 | 0.1797 | 97.3% | 1.475 [1.037; 2.097] |
| TERRA Study | 1.373 | 1.0692 | 2.7% | 3.946 [0.485; 32.082] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.515 [1.071; 2.144]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.82, df = 1 (P = 0.3640); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.173 | 0.2064 | 86.7% | 1.189 [0.793; 1.781] |
| TERRA Study | 0.430 | 0.5270 | 13.3% | 1.538 [0.547; 4.320] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.230 [0.844; 1.793]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.21, df = 1 (P = 0.6491); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.67, df = 3 (P = 0.6443); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Decreased Appetite related (CTCAE-grade 1-5) by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.082 | 0.1971 | 94.2% | 1.085 [0.738; 1.597] |
| TERRA Study | 1.084 | 0.7921 | 5.8% | 2.957 [0.626; 13.964] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.151 [0.791; 1.674]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.17; $Chi^2$ = 1.51, df = 1 (P = 0.2195); $I^2$ = 34% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.487 | 0.1872 | 90.5% | 1.627 [1.127; 2.349] |
| TERRA Study | 0.280 | 0.5782 | 9.5% | 1.324 [0.426; 4.110] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.596 [1.125; 2.262]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.12, df = 1 (P = 0.7339); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ < 0.01; $Chi^2$ = 3.19, df = 3 (P = 0.3634); $I^2$ = 6% | | | | |

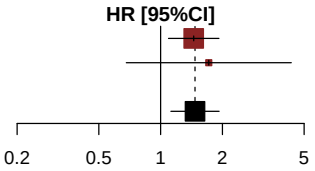



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Decreased Appetite related (CTCAE-grade 1-2)

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.371 | 0.1443 | 91.5% | 1.449 [1.092; 1.923] |
| TERRA Study | 0.540 | 0.4721 | 8.5% | 1.716 [0.680; 4.329] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.470 [1.122; 1.927]** |

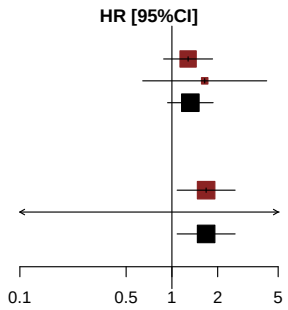
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.12$, df = 1 (P = 0.7322); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 2.79 (P = 0.0052)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Decreased Appetite related (CTCAE-grade 1-2) by Age Group 1

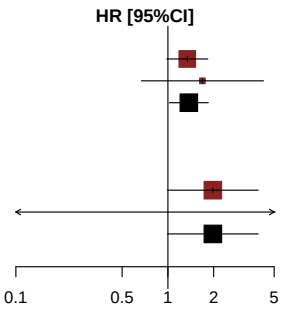
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.245 | 0.1891 | 86.5% | 1.278 [0.882; 1.852] |
| TERRA Study | 0.497 | 0.4790 | 13.5% | 1.644 [0.643; 4.203] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.322 [0.937; 1.866]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.24$, df = 1 (P = 0.6254); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.518 | 0.2240 | 100.0% | 1.679 [1.083; 2.605] |
| TERRA Study | 17.620 | 5722.0000 | 0.0% | 44900073.963 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.679 [1.083; 2.605]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9976); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.94$, df = 3 (P = 0.8150); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Decreased Appetite related (CTCAE-grade 1-2) by Age Group 2

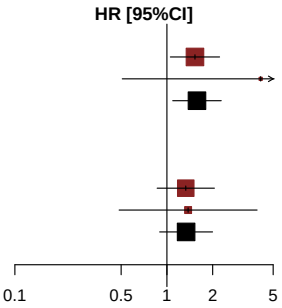
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.294 | 0.1589 | 89.8% | 1.341 [0.982; 1.831] |
| TERRA Study | 0.523 | 0.4718 | 10.2% | 1.687 [0.669; 4.252] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.373 [1.022; 1.844]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.21$, df = 1 (P = 0.6454); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.681 | 0.3510 | 100.0% | 1.976 [0.993; 3.931] |
| TERRA Study | 17.946 | 9106.0000 | 0.0% | 62193434.657 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.976 [0.993; 3.931]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9985); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 1.12$, df = 3 (P = 0.7721); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Decreased Appetite related (CTCAE-grade 1-2) by Gender

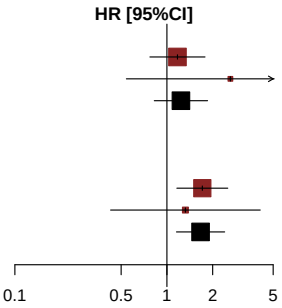
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.425 | 0.1903 | 96.9% | 1.529 [1.053; 2.221] |
| TERRA Study | 1.420 | 1.0696 | 3.1% | 4.138 [0.509; 33.668] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.577 [1.092; 2.277]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.84, df = 1 (P = 0.3596); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.286 | 0.2212 | 85.3% | 1.331 [0.863; 2.053] |
| TERRA Study | 0.321 | 0.5331 | 14.7% | 1.379 [0.485; 3.920] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.338 [0.896; 1.997]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9511); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.20, df = 3 (P = 0.7541); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

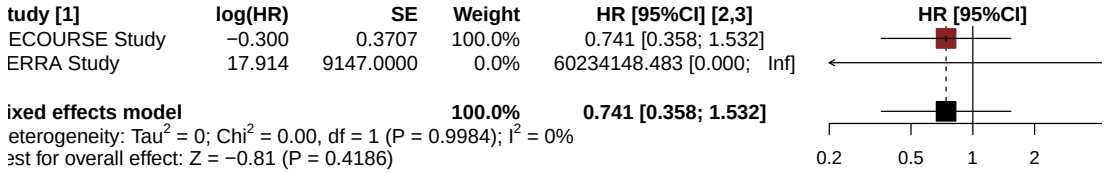
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Decreased Appetite related (CTCAE-grade 1-2) by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.160 | 0.2129 | 93.4% | 1.173 [0.773; 1.781] |
| TERRA Study | 0.962 | 0.8037 | 6.6% | 2.616 [0.541; 12.639] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.237 [0.826; 1.851]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.93, df = 1 (P = 0.3349); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.536 | 0.1967 | 89.6% | 1.710 [1.163; 2.514] |
| TERRA Study | 0.280 | 0.5782 | 10.4% | 1.324 [0.426; 4.110] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.665 [1.156; 2.398]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.18, df = 1 (P = 0.6750); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.25, df = 3 (P = 0.5216); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

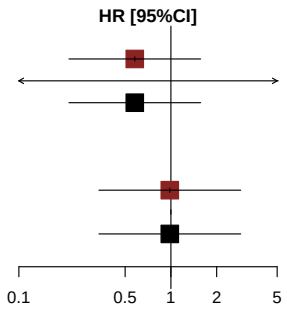
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Decreased Appetite related (CTCAE-grade >=3)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Decreased Appetite related (CTCAE-grade >=3) by Age Group 1

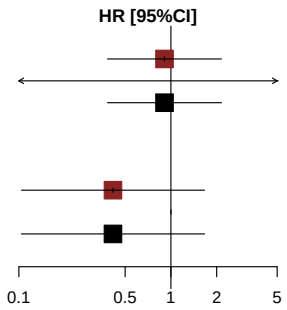
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.547 | 0.5089 | 100.0% | 0.579 [0.213; 1.569] |
| TERRA Study | 16.751 | 5739.0000 | 0.0% | 18821492.633 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.579 [0.213; 1.569]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9976); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.017 | 0.5479 | 100.0% | 0.983 [0.336; 2.878] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.983 [0.336; 2.878]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.50, df = 2 (P = 0.7776); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Decreased Appetite related (CTCAE-grade >=3) by Age Group 2

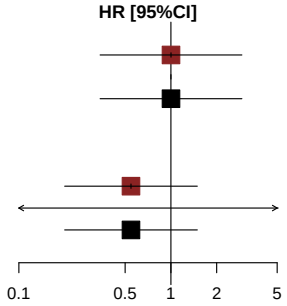
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.097 | 0.4404 | 100.0% | 0.908 [0.383; 2.152] |
| TERRA Study | 16.679 | 5868.0000 | 0.0% | 17521337.817 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.908 [0.383; 2.152]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9977); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.877 | 0.7074 | 100.0% | 0.416 [0.104; 1.664] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.416 [0.104; 1.664]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.88, df = 2 (P = 0.6448); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Decreased Appetite related (CTCAE-grade >=3) by Gender

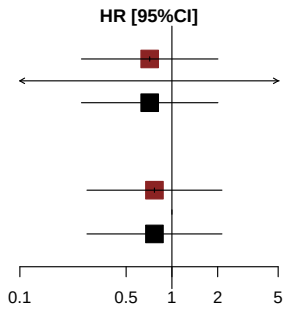
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.001 | 0.5477 | 100.0% | 1.001 [0.342; 2.930] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.001 [0.342; 2.930]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.605 | 0.5124 | 100.0% | 0.546 [0.200; 1.492] |
| TERRA Study | 16.669 | 5890.0000 | 0.0% | 17344048.854 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.546 [0.200; 1.492]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9977); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.65$, df = 2 (P = 0.7216); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Decreased Appetite related (CTCAE-grade >=3) by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.336 | 0.5272 | 100.0% | 0.714 [0.254; 2.007] |
| TERRA Study | 17.914 | 9147.0000 | 0.0% | 60234148.483 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.714 [0.254; 2.007]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9984); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.264 | 0.5214 | 100.0% | 0.768 [0.276; 2.133] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.768 [0.276; 2.133]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.01, df = 2 (P = 0.9953); $I^2$ = 0% | | | | |

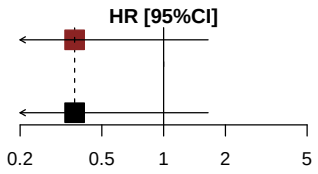



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event Decreased Appetite related

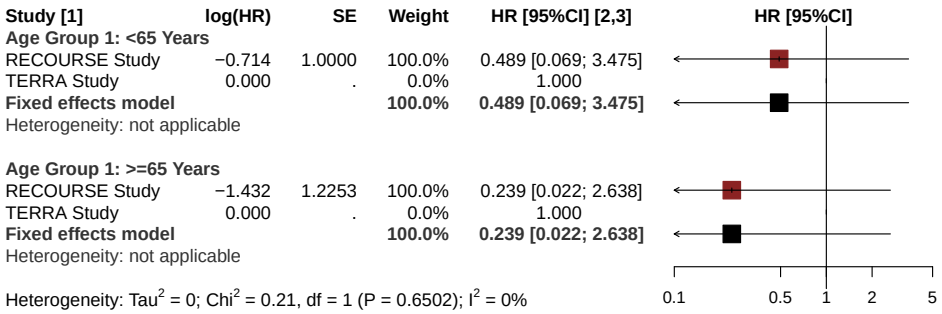
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.998 | 0.7638 | 100.0% | 0.369 [0.082; 1.647] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.369 [0.082; 1.647]** |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 0 (P = NA); $I^2$ = NA%
Test for overall effect: Z = −1.31 (P = 0.1913)



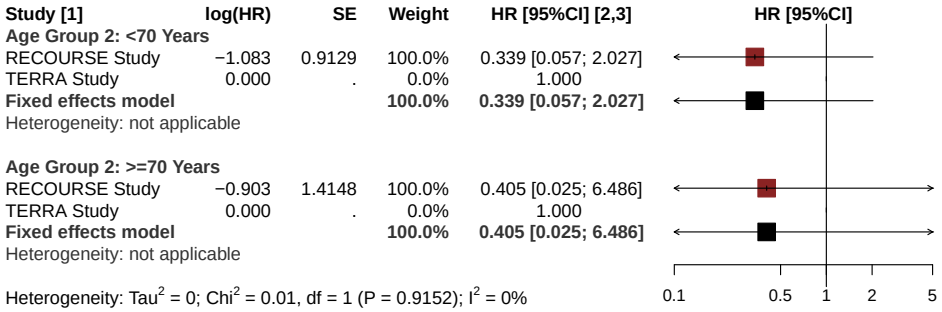

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event Decreased Appetite related by Age Group 1



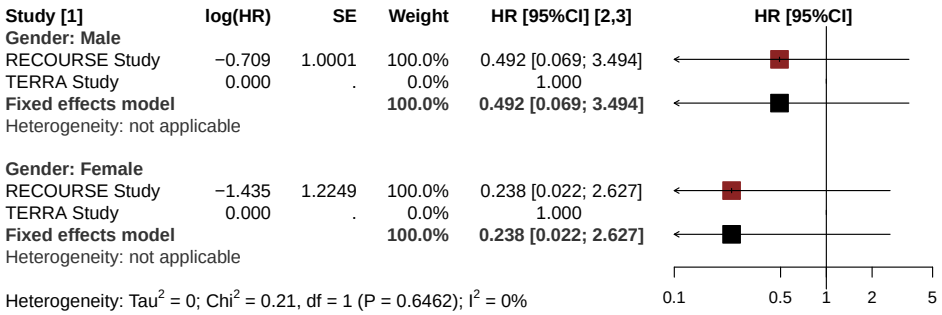

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event Decreased Appetite related by Age Group 2




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event Decreased Appetite related by Gender

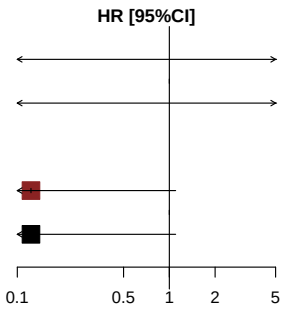



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event Decreased Appetite related by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.658 | 4182.0000 | 100.0% | 17151565.325 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **17151565.325 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −2.096 | 1.1180 | 100.0% | 0.123 [0.014; 1.1] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.123 [0.014; 1.1]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9964); $I^2 = 0\%$

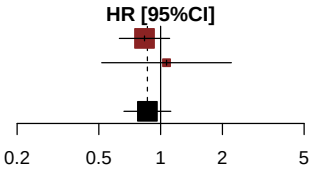



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Hepatobiliary Infection related (CTCAE-grade 1-5)

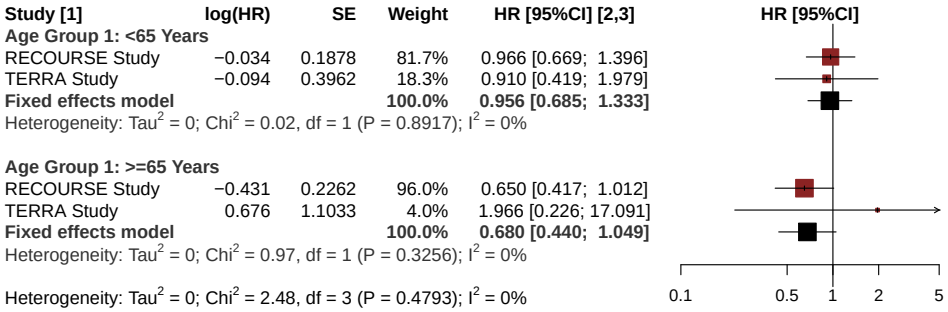
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.181 | 0.1438 | 86.9% | 0.835 [0.630; 1.106] |
| TERRA Study | 0.066 | 0.3709 | 13.1% | 1.069 [0.517; 2.211] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.862 [0.663; 1.121]** |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.39$, df = 1 (P = 0.5344); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = −1.11 (P = 0.2681)



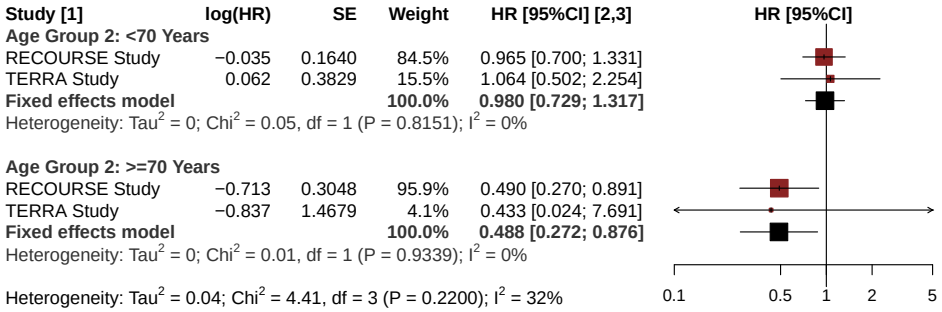

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Hepatobiliary Infection related (CTCAE-grade 1-5) by Age Group 1



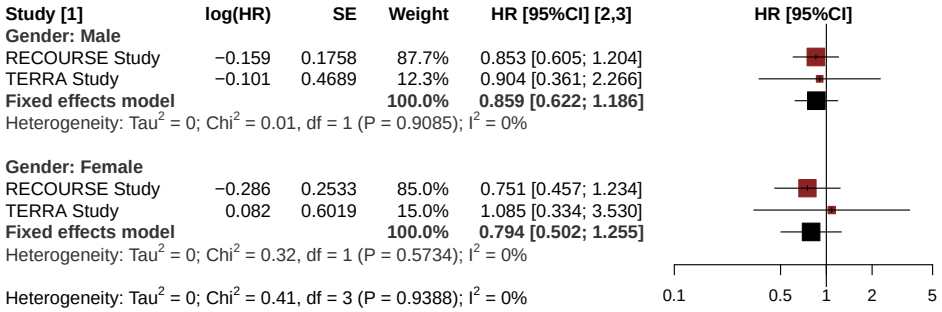

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Hepatobiliary Infection related (CTCAE-grade 1-5) by Age Group 2




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

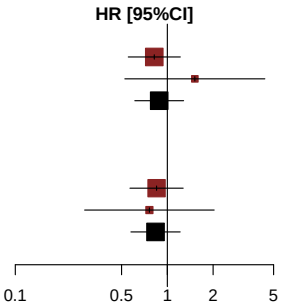
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Hepatobiliary Infection related (CTCAE-grade 1-5) by Gender




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Hepatobiliary Infection related (CTCAE-grade 1-5) by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.198 | 0.2011 | 87.9% | 0.821 [0.553; 1.217] |
| TERRA Study | 0.417 | 0.5410 | 12.1% | 1.517 [0.525; 4.380] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.884 [0.611; 1.279]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.02; $Chi^2$ = 1.13, df = 1 (P = 0.2872); $I^2$ = 12% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.163 | 0.2057 | 85.5% | 0.849 [0.568; 1.271] |
| TERRA Study | −0.272 | 0.5005 | 14.5% | 0.762 [0.286; 2.033] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.836 [0.576; 1.214]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.04, df = 1 (P = 0.8412); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.22, df = 3 (P = 0.7491); $I^2$ = 0% | | | | |

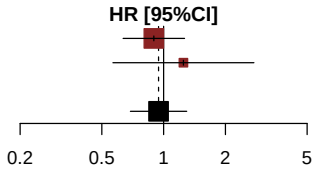



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Hepatobiliary Infection related (CTCAE-grade 1-2)

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.110 | 0.1758 | 84.0% | 0.896 [0.635; 1.265] |
| TERRA Study | 0.222 | 0.4034 | 16.0% | 1.249 [0.566; 2.753] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.945 [0.689; 1.296]** |

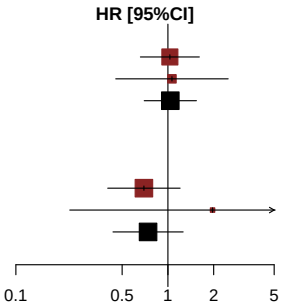
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.57$, df = 1 (P = 0.4509); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = −0.35 (P = 0.7244)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

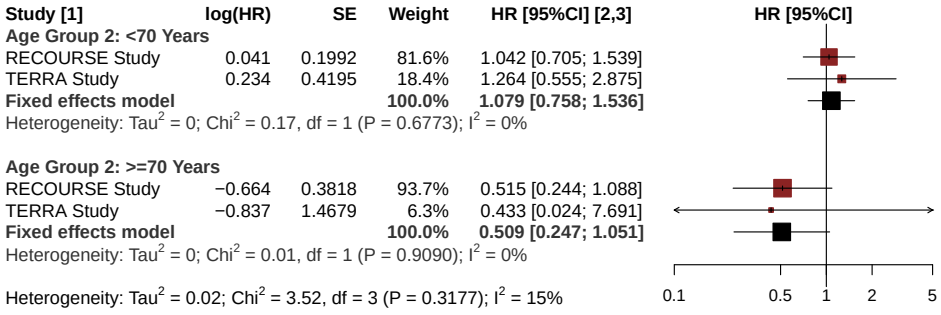
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Hepatobiliary Infection related (CTCAE-grade 1-2) by Age Group 1

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.030 | 0.2277 | 78.4% | 1.030 [0.659; 1.610] |
| TERRA Study | 0.061 | 0.4344 | 21.6% | 1.063 [0.454; 2.491] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.037 [0.699; 1.540]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9485); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.363 | 0.2797 | 94.0% | 0.695 [0.402; 1.203] |
| TERRA Study | 0.676 | 1.1033 | 6.0% | 1.966 [0.226; 17.091] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.740 [0.435; 1.260]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.83, df = 1 (P = 0.3611); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.83, df = 3 (P = 0.6078); $I^2$ = 0% | | | | |



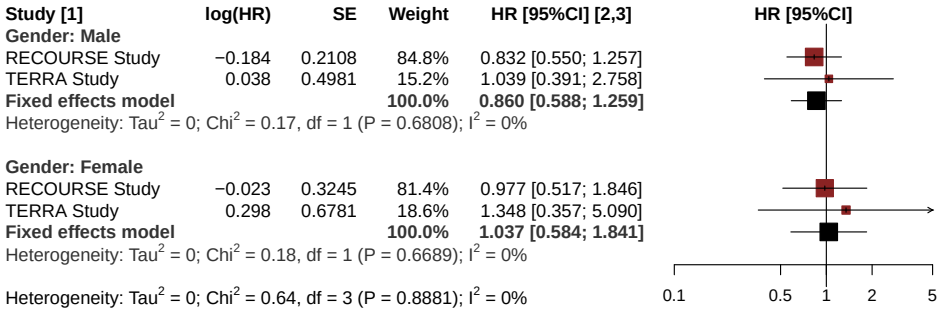

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Hepatobiliary Infection related (CTCAE-grade 1-2) by Age Group 2




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

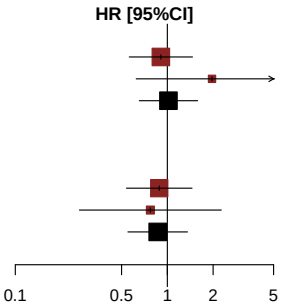
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Hepatobiliary Infection related (CTCAE-grade 1-2) by Gender




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Hepatobiliary Infection related (CTCAE-grade 1-2) by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.098 | 0.2442 | 85.2% | 0.907 [0.562; 1.463] |
| TERRA Study | 0.677 | 0.5860 | 14.8% | 1.968 [0.624; 6.205] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.017 [0.654; 1.582]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.10; $Chi^2$ = 1.49, df = 1 (P = 0.2223); $I^2$ = 33% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.123 | 0.2535 | 82.4% | 0.885 [0.538; 1.454] |
| TERRA Study | −0.257 | 0.5481 | 17.6% | 0.773 [0.264; 2.264] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.864 [0.550; 1.356]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.05, df = 1 (P = 0.8237); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.80, df = 3 (P = 0.6160); $I^2$ = 0% | | | | |

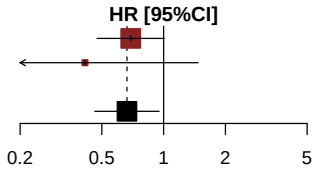



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Hepatobiliary Infection related (CTCAE-grade >=3)

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.370 | 0.1923 | 91.9% | 0.691 [0.474; 1.007] |
| TERRA Study | −0.882 | 0.6478 | 8.1% | 0.414 [0.116; 1.473] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.663 [0.462; 0.951]** |

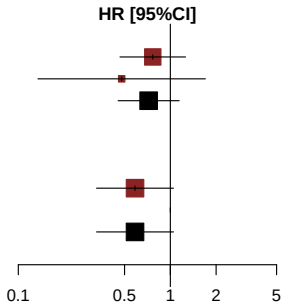
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.58$, df = 1 (P = 0.4479); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = −2.23 (P = 0.0257)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

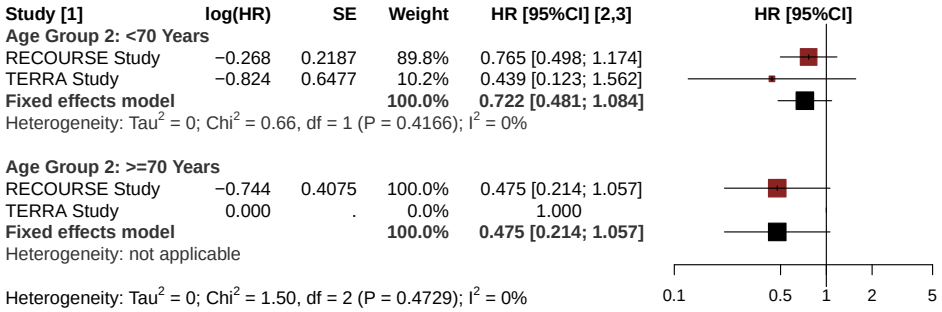
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Hepatobiliary Infection related (CTCAE-grade >=3) by Age Group 1

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.266 | 0.2534 | 86.7% | 0.766 [0.466; 1.259] |
| TERRA Study | −0.737 | 0.6467 | 13.3% | 0.479 [0.135; 1.700] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.720 [0.453; 1.143]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.46, df = 1 (P = 0.4977); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.535 | 0.2972 | 100.0% | 0.586 [0.327; 1.049] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.586 [0.327; 1.049]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.75, df = 2 (P = 0.6857); $I^2$ = 0% | | | | |



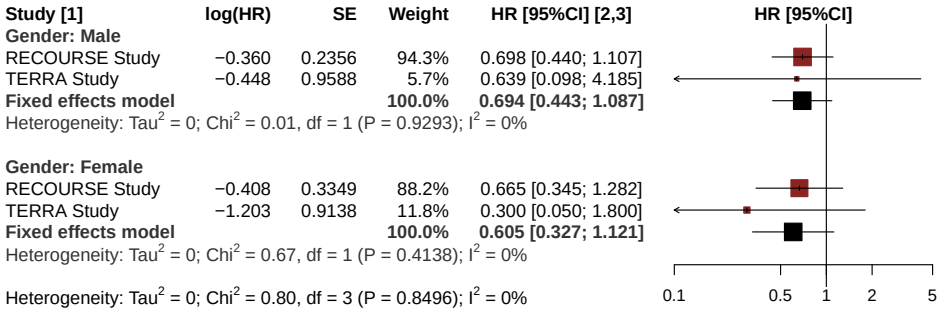

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Hepatobiliary Infection related (CTCAE-grade >=3) by Age Group 2



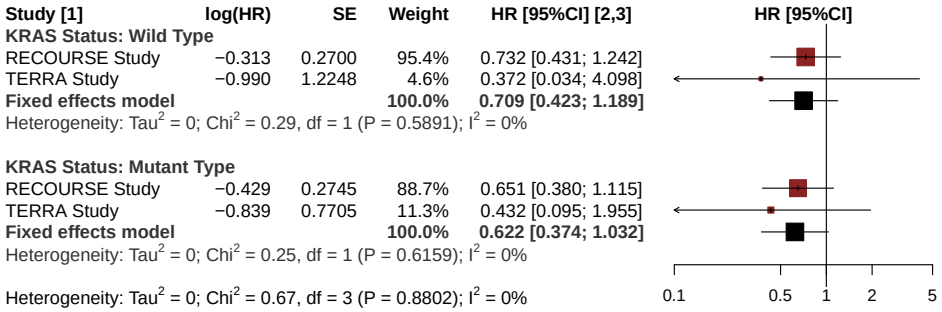

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Hepatobiliary Infection related (CTCAE-grade >=3) by Gender




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Hepatobiliary Infection related (CTCAE-grade >=3) by KRAS Status

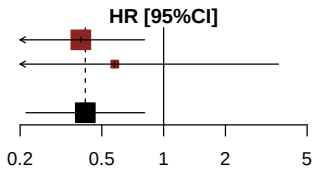



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event Hepatobiliary Infection related

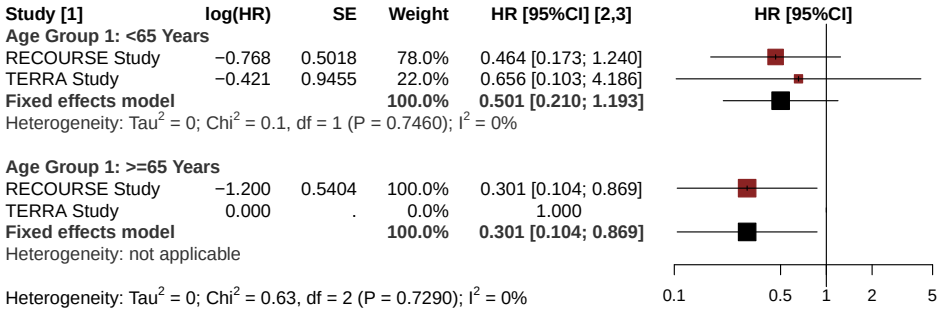
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.929 | 0.3647 | 86.8% | 0.395 [0.193; 0.807] |
| TERRA Study | −0.547 | 0.9363 | 13.2% | 0.578 [0.092; 3.624] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.415 [0.213; 0.809]** |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.14$, df = 1 (P = 0.7043); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = −2.59 (P = 0.0097)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

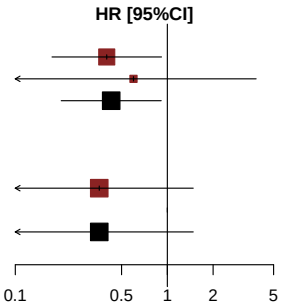
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event Hepatobiliary Infection related by Age Group 1




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event Hepatobiliary Infection related by Age Group 2

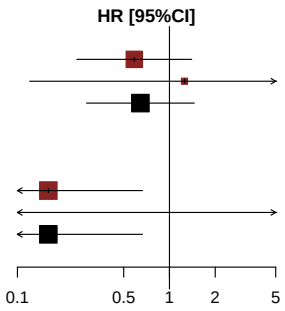
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.918 | 0.4231 | 83.4% | 0.399 [0.174; 0.915] |
| TERRA Study | −0.512 | 0.9476 | 16.6% | 0.599 [0.093; 3.838] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.427 [0.200; 0.911]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.15, df = 1 (P = 0.6962); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −1.031 | 0.7261 | 100.0% | 0.357 [0.086; 1.480] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.357 [0.086; 1.480]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.20, df = 2 (P = 0.9045); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

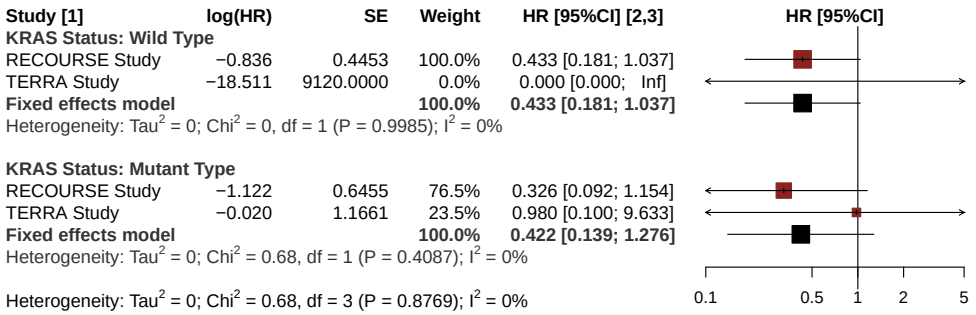
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event Hepatobiliary Infection related by Gender

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.532 | 0.4440 | 87.9% | 0.587 [0.246; 1.402] |
| TERRA Study | 0.228 | 1.1964 | 12.1% | 1.256 [0.120; 13.098] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.644 [0.285; 1.456]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.35, df = 1 (P = 0.5515); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −1.835 | 0.7281 | 100.0% | 0.160 [0.038; 0.665] |
| TERRA Study | −19.151 | 10189.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.160 [0.038; 0.665]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9986); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.02; $Chi^2$ = 3.12, df = 3 (P = 0.3736); $I^2$ = 4% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event Hepatobiliary Infection related by KRAS Status

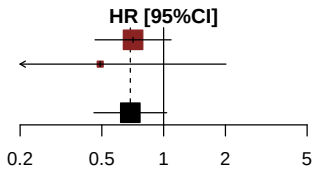



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Dyspnoe related (CTCAE-grade 1-5)

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.343 | 0.2176 | 91.6% | 0.710 [0.463; 1.087] |
| TERRA Study | −0.711 | 0.7197 | 8.4% | 0.491 [0.120; 2.012] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.688 [0.458; 1.035]** |

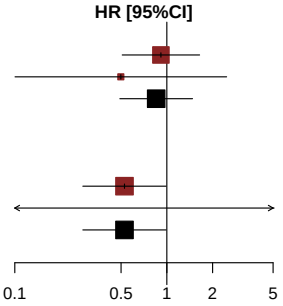
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.24$, df = 1 (P = 0.6240); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = −1.79 (P = 0.0728)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

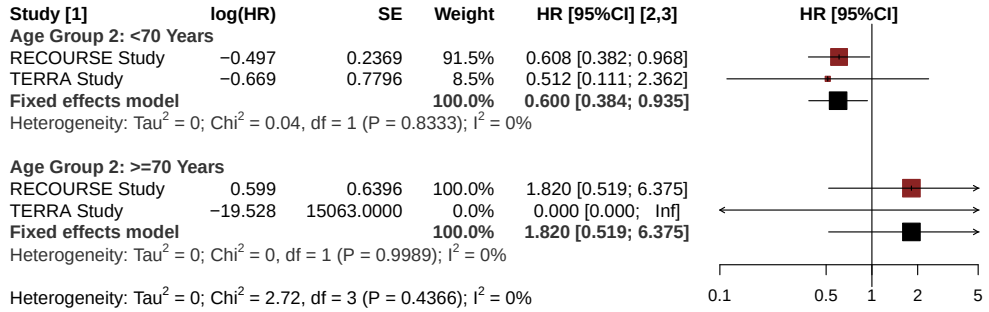
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Dyspnoe related (CTCAE-grade 1-5) by Age Group 1

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.090 | 0.2990 | 88.2% | 0.914 [0.509; 1.643] |
| TERRA Study | −0.697 | 0.8176 | 11.8% | 0.498 [0.100; 2.474] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.851 [0.491; 1.476]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.49$, df = 1 (P = 0.4856); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.641 | 0.3219 | 100.0% | 0.527 [0.280; 0.990] |
| TERRA Study | −18.523 | 6793.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.527 [0.280; 0.990]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9979); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 1.75$, df = 3 (P = 0.6260); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

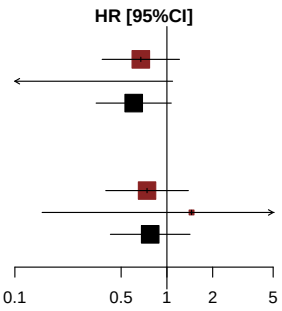
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Dyspnoe related (CTCAE-grade 1-5) by Age Group 2




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

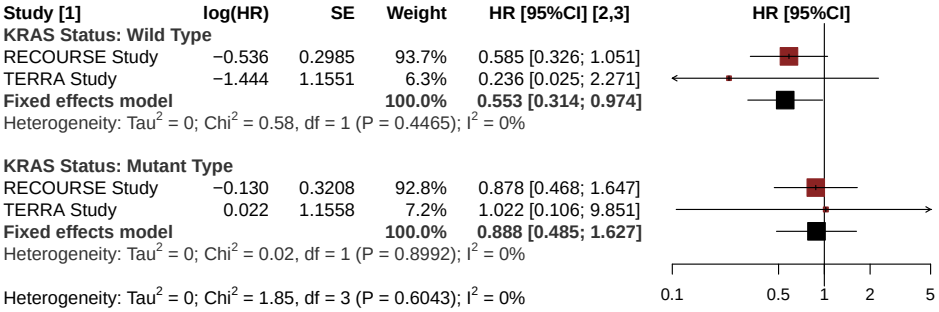
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Dyspnoe related (CTCAE-grade 1-5) by Gender

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.395 | 0.2988 | 94.4% | 0.674 [0.375; 1.210] |
| TERRA Study | −2.315 | 1.2251 | 5.6% | 0.099 [0.009; 1.090] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.605 [0.342; 1.068]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.05; $Chi^2$ = 2.32, df = 1 (P = 0.1278); $I^2$ = 57% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.301 | 0.3192 | 92.9% | 0.740 [0.396; 1.384] |
| TERRA Study | 0.373 | 1.1548 | 7.1% | 1.453 [0.151; 13.967] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.777 [0.425; 1.419]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.32, df = 1 (P = 0.5737); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.98, df = 3 (P = 0.3941); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Dyspnoe related (CTCAE-grade 1-5) by KRAS Status

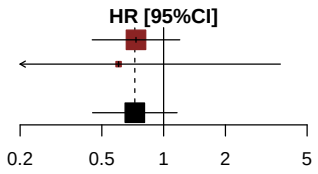



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Dyspnoe related (CTCAE-grade 1-2)

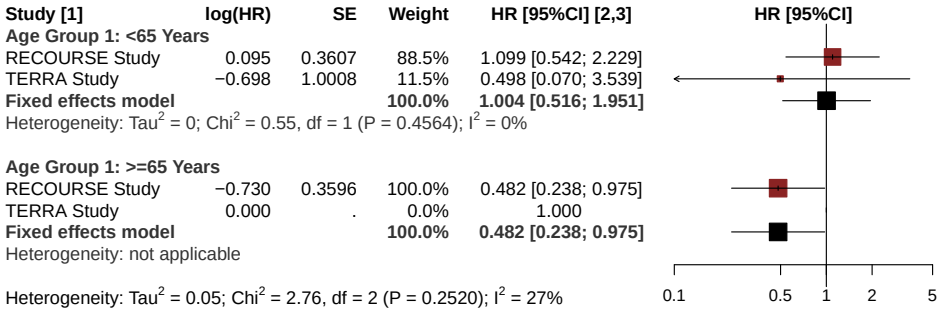
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.310 | 0.2505 | 93.2% | 0.734 [0.449; 1.199] |
| TERRA Study | −0.505 | 0.9258 | 6.8% | 0.603 [0.098; 3.704] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.724 [0.451; 1.163]** |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.04$, df = 1 (P = 0.8386); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = −1.34 (P = 0.1815)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

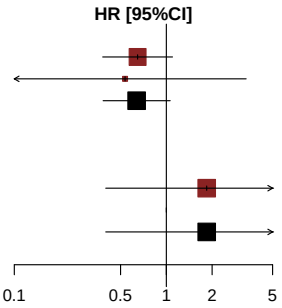
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Dyspnoe related (CTCAE-grade 1-2) by Age Group 1




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

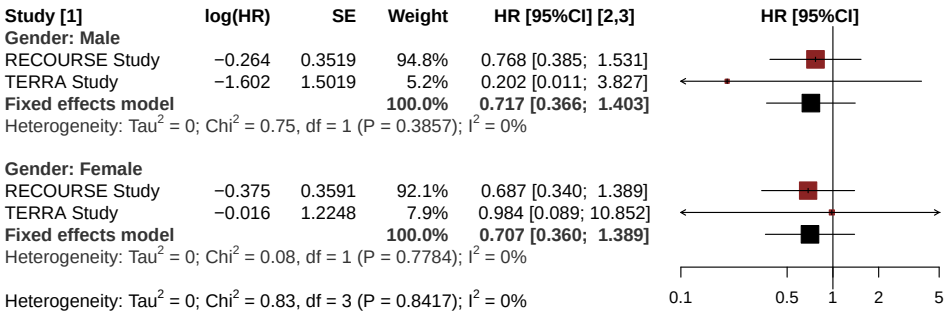
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Dyspnoe related (CTCAE-grade 1-2) by Age Group 2

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.435 | 0.2697 | 92.3% | 0.647 [0.381; 1.098] |
| TERRA Study | −0.625 | 0.9358 | 7.7% | 0.535 [0.085; 3.349] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.638 [0.384; 1.060]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.04, df = 1 (P = 0.8453); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.611 | 0.7802 | 100.0% | 1.843 [0.399; 8.503] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.843 [0.399; 8.503]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.70, df = 2 (P = 0.4266); $I^2$ = 0% | | | | |



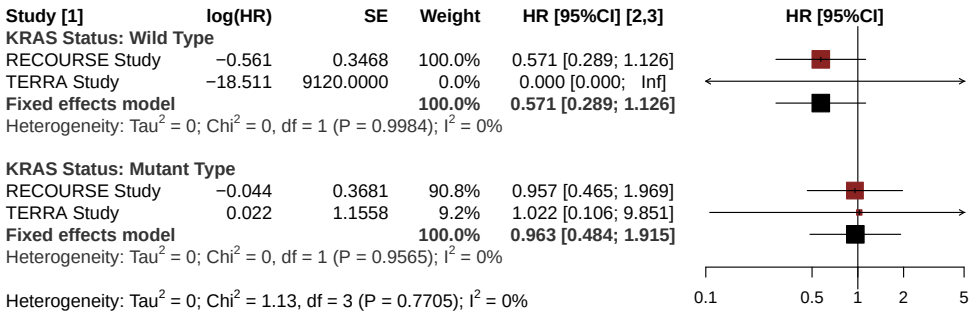

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Dyspnoe related (CTCAE-grade 1-2) by Gender




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Dyspnoe related (CTCAE-grade 1-2) by KRAS Status

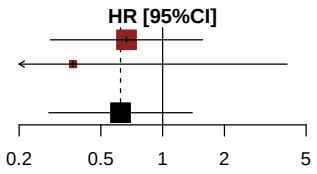



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Dyspnoe related (CTCAE-grade >=3)

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.405 | 0.4357 | 88.8% | 0.667 [0.284; 1.567] |
| TERRA Study | −1.005 | 1.2251 | 11.2% | 0.366 [0.033; 4.039] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.624 [0.279; 1.394]** |

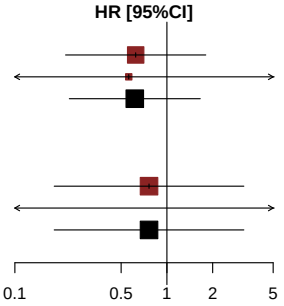
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.21$, df = 1 (P = 0.6444); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = −1.15 (P = 0.2499)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

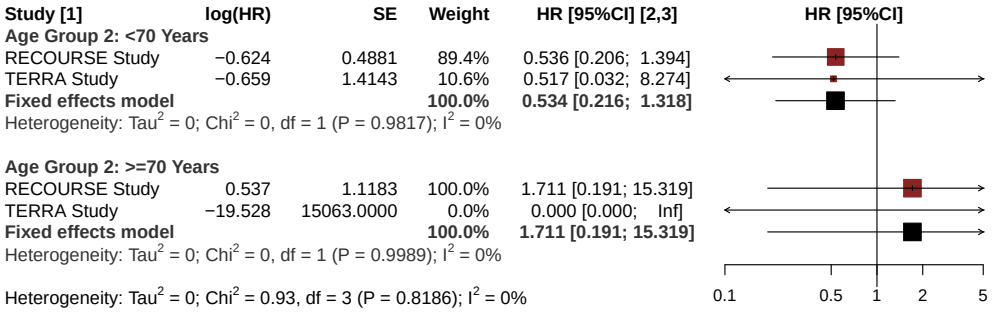
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Dyspnoe related (CTCAE-grade >=3) by Age Group 1

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.473 | 0.5416 | 87.2% | 0.623 [0.216; 1.802] |
| TERRA Study | −0.578 | 1.4143 | 12.8% | 0.561 [0.035; 8.972] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.615 [0.228; 1.657]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9448); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.271 | 0.7327 | 100.0% | 0.763 [0.181; 3.207] |
| TERRA Study | −19.523 | 11199.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.763 [0.181; 3.207]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9986); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.06, df = 3 (P = 0.9958); $I^2$ = 0% | | | | |



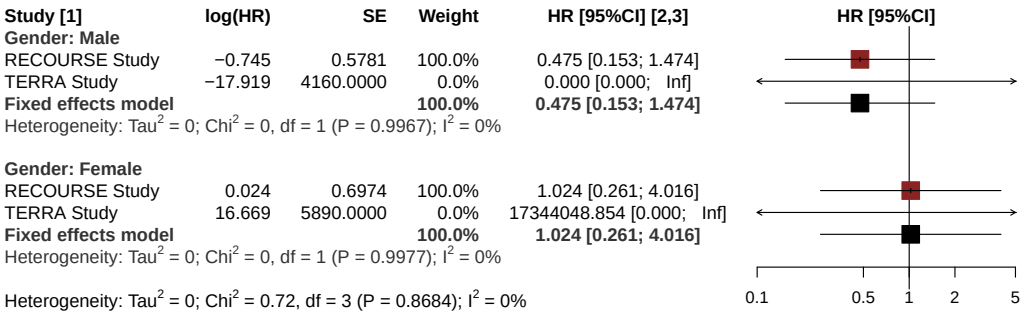

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Dyspnoe related (CTCAE-grade >=3) by Age Group 2




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

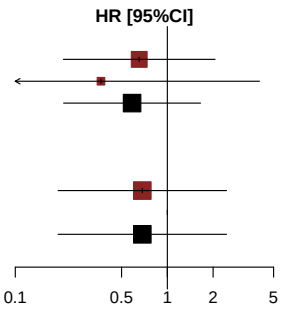
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Dyspnoe related (CTCAE-grade >=3) by Gender




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Dyspnoe related (CTCAE-grade >=3) by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.426 | 0.5866 | 81.4% | 0.653 [0.207; 2.062] |
| TERRA Study | −1.005 | 1.2251 | 18.6% | 0.366 [0.033; 4.039] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.586 [0.208; 1.654]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.18, df = 1 (P = 0.6698); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.379 | 0.6509 | 100.0% | 0.684 [0.191; 2.451] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.684 [0.191; 2.451]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.22, df = 2 (P = 0.8977); $I^2$ = 0% | | | | |

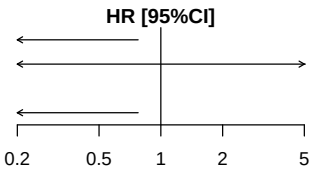



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event Dyspnoe related

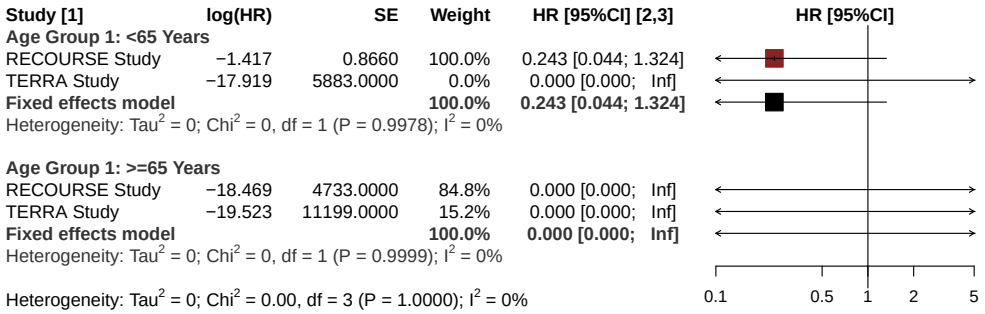
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −1.856 | 0.8168 | 100.0% | 0.156 [0.032; 0.775] |
| TERRA Study | −18.511 | 6449.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.156 [0.032; 0.775]** |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9979); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = −2.27 (P = 0.0231)



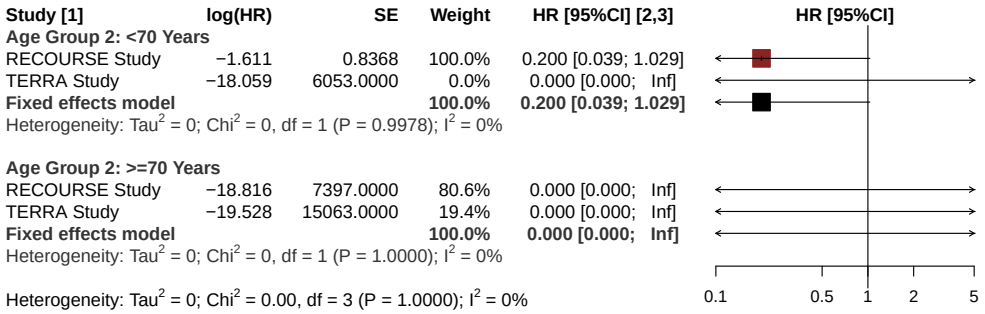

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event Dyspnoe related by Age Group 1



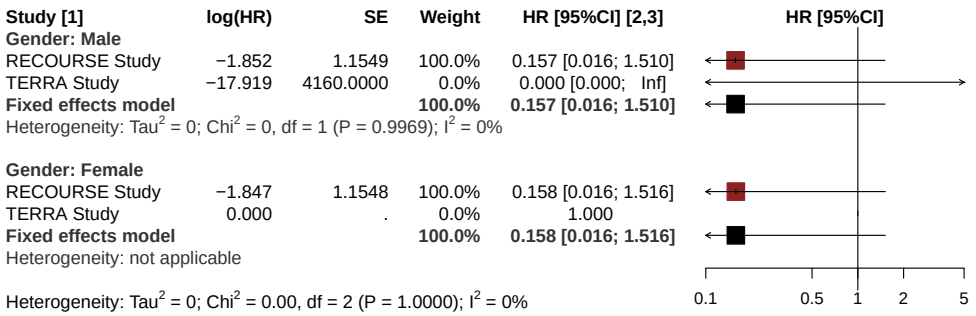

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event Dyspnoe related by Age Group 2




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

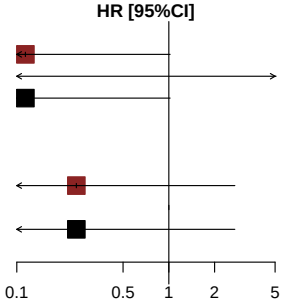
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event Dyspnoe related by Gender




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event Dyspnoe related by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −2.173 | 1.1184 | 100.0% | 0.114 [0.013; 1.020] |
| TERRA Study | −18.511 | 6449.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.114 [0.013; 1.020]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9980); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −1.401 | 1.2248 | 100.0% | 0.246 [0.022; 2.718] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.246 [0.022; 2.718]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.22$, df = 2 (P = 0.8974); $I^2 = 0\%$ | | | | |

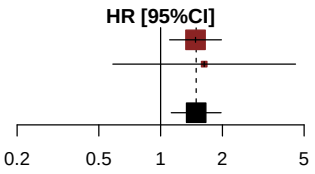



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Fatigue related (CTCAE-grade 1-5)

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.391 | 0.1482 | 92.6% | 1.479 [1.106; 1.978] |
| TERRA Study | 0.489 | 0.5227 | 7.4% | 1.630 [0.585; 4.541] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.490 [1.127; 1.970]** |

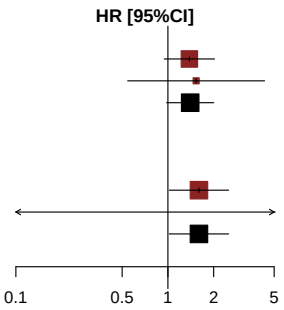
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.03$, df = 1 (P = 0.8580); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 2.80 (P = 0.0052)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Fatigue related (CTCAE-grade 1-5) by Age Group 1

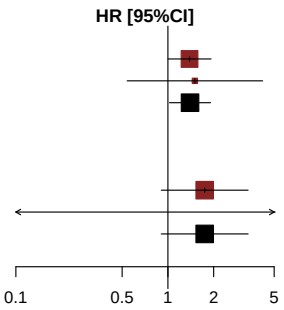
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.325 | 0.1948 | 88.1% | 1.384 [0.945; 2.028] |
| TERRA Study | 0.428 | 0.5289 | 11.9% | 1.534 [0.544; 4.324] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.401 [0.979; 2.005]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.03$, df = 1 (P = 0.8559); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.470 | 0.2290 | 100.0% | 1.600 [1.022; 2.507] |
| TERRA Study | 16.493 | 4595.0000 | 0.0% | 14552742.183 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.600 [1.022; 2.507]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9972); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.24$, df = 3 (P = 0.9712); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Fatigue related (CTCAE-grade 1-5) by Age Group 2

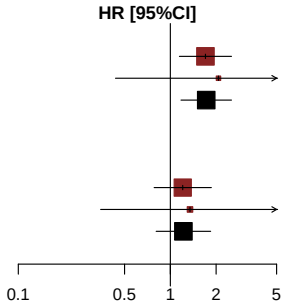
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.328 | 0.1661 | 90.9% | 1.388 [1.002; 1.922] |
| TERRA Study | 0.409 | 0.5235 | 9.1% | 1.505 [0.539; 4.198] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.398 [1.025; 1.907]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.02$, df = 1 (P = 0.8830); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.557 | 0.3355 | 100.0% | 1.746 [0.905; 3.370] |
| TERRA Study | 17.669 | 9710.0000 | 0.0% | 47146012.832 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.746 [0.905; 3.370]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9986); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.38$, df = 3 (P = 0.9442); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Fatigue related (CTCAE-grade 1-5) by Gender

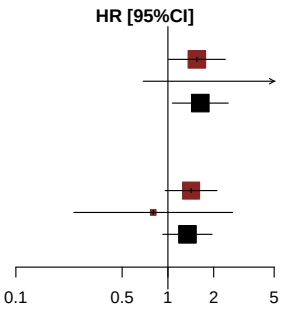
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.532 | 0.2013 | 94.0% | 1.702 [1.147; 2.525] |
| TERRA Study | 0.729 | 0.7957 | 6.0% | 2.073 [0.436; 9.861] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.722 [1.175; 2.525]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.06$, df = 1 (P = 0.8101); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.188 | 0.2211 | 90.7% | 1.206 [0.782; 1.861] |
| TERRA Study | 0.298 | 0.6905 | 9.3% | 1.347 [0.348; 5.213] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.219 [0.807; 1.842]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.02$, df = 1 (P = 0.8794); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 1.53$, df = 3 (P = 0.6753); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Fatigue related (CTCAE-grade 1-5) by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.439 | 0.2202 | 95.9% | 1.551 [1.007; 2.387] |
| TERRA Study | 1.722 | 1.0694 | 4.1% | 5.597 [0.688; 45.530] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.634 [1.070; 2.493]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.23; $Chi^2$ = 1.38, df = 1 (P = 0.2397); $I^2$ = 28% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.351 | 0.2006 | 90.3% | 1.421 [0.959; 2.105] |
| TERRA Study | −0.222 | 0.6136 | 9.7% | 0.801 [0.241; 2.666] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.344 [0.925; 1.954]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.79, df = 1 (P = 0.3744); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.63, df = 3 (P = 0.4524); $I^2$ = 0% | | | | |

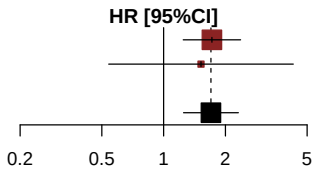



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Fatigue related (CTCAE-grade 1-2)

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.542 | 0.1642 | 91.2% | 1.719 [1.246; 2.371] |
| TERRA Study | 0.419 | 0.5281 | 8.8% | 1.521 [0.540; 4.281] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.700 [1.250; 2.312]** |

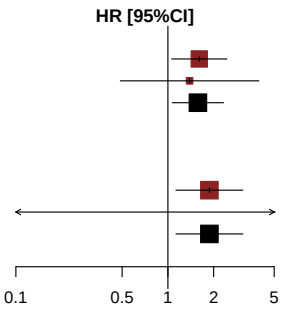
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.05$, df = 1 (P = 0.8249); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 3.38 (P = 0.0007)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Fatigue related (CTCAE-grade 1-2) by Age Group 1

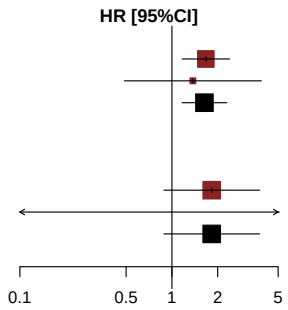
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.475 | 0.2131 | 86.3% | 1.608 [1.059; 2.441] |
| TERRA Study | 0.328 | 0.5353 | 13.7% | 1.389 [0.486; 3.965] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.576 [1.069; 2.323]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.06$, df = 1 (P = 0.7995); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.628 | 0.2584 | 100.0% | 1.875 [1.130; 3.110] |
| TERRA Study | 16.493 | 4595.0000 | 0.0% | 14552742.183 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.875 [1.130; 3.110]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9972); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.35$, df = 3 (P = 0.9505); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Fatigue related (CTCAE-grade 1-2) by Age Group 2

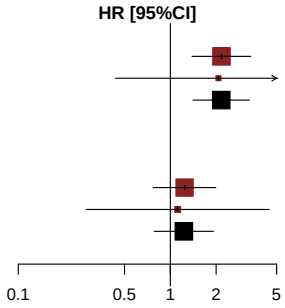
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.514 | 0.1838 | 89.2% | 1.672 [1.166; 2.397] |
| TERRA Study | 0.318 | 0.5291 | 10.8% | 1.374 [0.487; 3.876] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.637 [1.165; 2.301]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.12$, df = 1 (P = 0.7261); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.603 | 0.3693 | 100.0% | 1.827 [0.886; 3.769] |
| TERRA Study | 17.669 | 9710.0000 | 0.0% | 47146012.832 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.827 [0.886; 3.769]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9986); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.20$, df = 3 (P = 0.9783); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Fatigue related (CTCAE-grade 1-2) by Gender

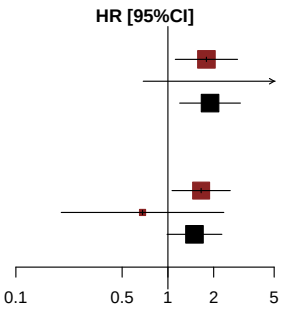
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.774 | 0.2272 | 92.5% | 2.169 [1.390; 3.386] |
| TERRA Study | 0.729 | 0.7957 | 7.5% | 2.073 [0.436; 9.861] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.162 [1.409; 3.317]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9562); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.216 | 0.2415 | 89.6% | 1.241 [0.773; 1.991] |
| TERRA Study | 0.111 | 0.7074 | 10.4% | 1.117 [0.279; 4.471] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.227 [0.784; 1.920]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.02$, df = 1 (P = 0.8888); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 < 0.01$; $Chi^2 = 3.23$, df = 3 (P = 0.3574); $I^2 = 7\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

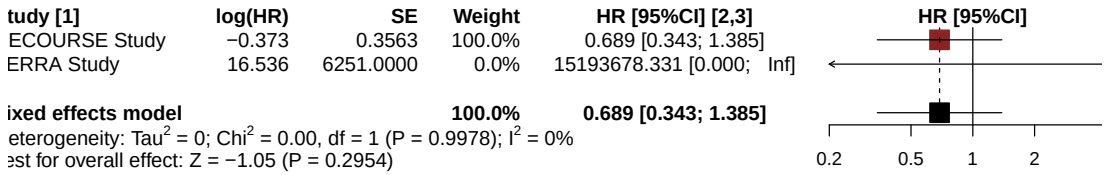
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Fatigue related (CTCAE-grade 1-2) by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.584 | 0.2404 | 95.2% | 1.792 [1.119; 2.871] |
| TERRA Study | 1.722 | 1.0694 | 4.8% | 5.597 [0.688; 45.530] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.893 [1.196; 2.998]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.05; $Chi^2$ = 1.08, df = 1 (P = 0.2988); $I^2$ = 7% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.503 | 0.2250 | 88.6% | 1.654 [1.064; 2.571] |
| TERRA Study | −0.384 | 0.6281 | 11.4% | 0.681 [0.199; 2.332] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.495 [0.987; 2.265]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.17; $Chi^2$ = 1.77, df = 1 (P = 0.1834); $I^2$ = 44% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.06; $Chi^2$ = 3.41, df = 3 (P = 0.3331); $I^2$ = 12% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

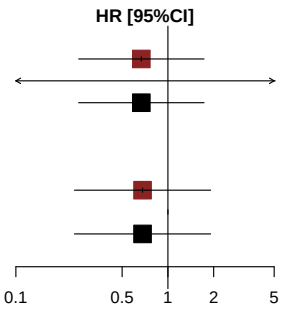
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Fatigue related (CTCAE-grade >=3)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Fatigue related (CTCAE-grade >=3) by Age Group 1

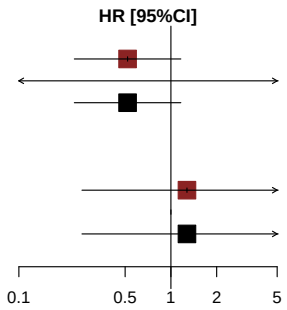
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.402 | 0.4844 | 100.0% | 0.669 [0.259; 1.728] |
| TERRA Study | 16.751 | 5739.0000 | 0.0% | 18821492.633 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.669 [0.259; 1.728]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9976); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.384 | 0.5264 | 100.0% | 0.681 [0.243; 1.911] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.681 [0.243; 1.911]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 0.9997); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Fatigue related (CTCAE-grade >=3) by Age Group 2

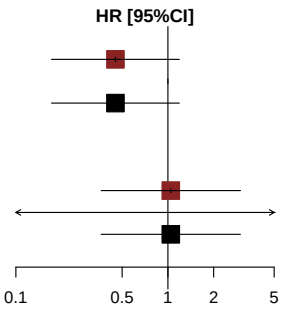
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.656 | 0.4115 | 100.0% | 0.519 [0.232; 1.162] |
| TERRA Study | 16.699 | 5828.0000 | 0.0% | 17879404.110 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.519 [0.232; 1.162]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9976); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.243 | 0.8114 | 100.0% | 1.275 [0.260; 6.256] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.275 [0.260; 6.256]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.98, df = 2 (P = 0.6134); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Fatigue related (CTCAE-grade >=3) by Gender

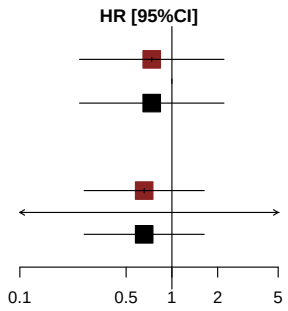
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.795 | 0.4938 | 100.0% | 0.452 [0.172; 1.189] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.452 [0.172; 1.189]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.044 | 0.5380 | 100.0% | 1.045 [0.364; 2.998] |
| TERRA Study | 16.669 | 5890.0000 | 0.0% | 17344048.854 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.045 [0.364; 2.998]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9977); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 1.32$, df = 2 (P = 0.5175); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Fatigue related (CTCAE-grade >=3) by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.305 | 0.5582 | 100.0% | 0.737 [0.247; 2.200] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.737 [0.247; 2.200]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.420 | 0.4640 | 100.0% | 0.657 [0.265; 1.631] |
| TERRA Study | 16.536 | 6251.0000 | 0.0% | 15193678.331 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.657 [0.265; 1.631]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9978); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.02$, df = 2 (P = 0.9876); $I^2 = 0\%$ | | | | |

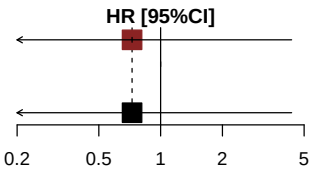



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event Fatigue related

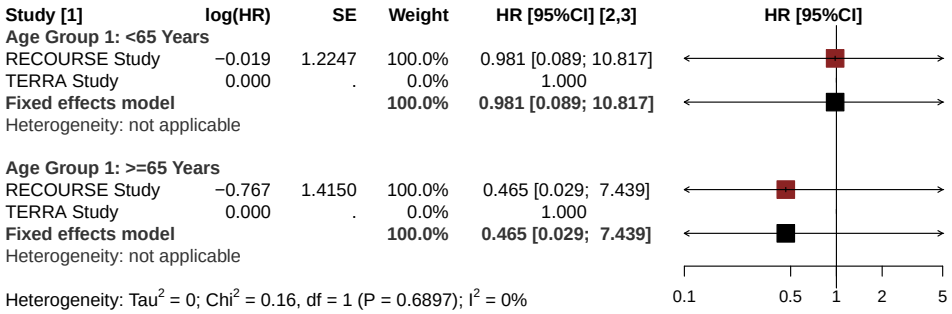
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.320 | 0.9131 | 100.0% | 0.726 [0.121; 4.346] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.726 [0.121; 4.346]** |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 0 (P = NA); $I^2$ = NA%
Test for overall effect: Z = −0.35 (P = 0.7258)



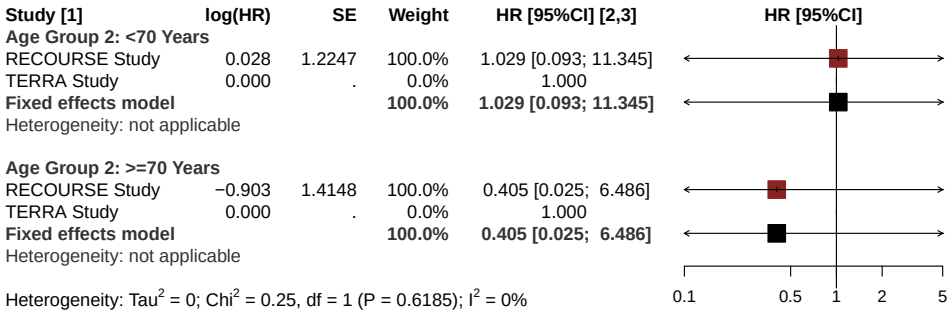

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event Fatigue related by Age Group 1




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

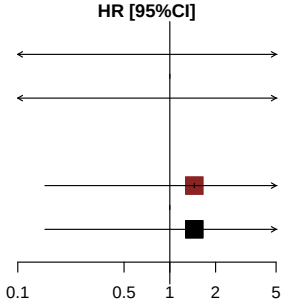
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event Fatigue related by Age Group 2




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event Fatigue related by Gender

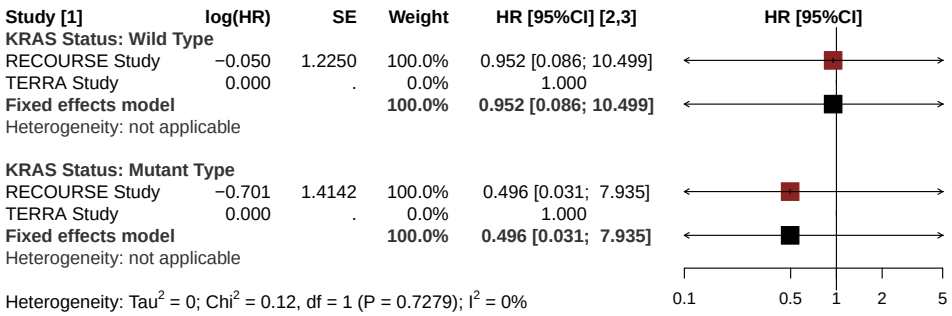
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −18.140 | 6164.0000 | 100.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.000 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.371 | 1.1547 | 100.0% | 1.449 [0.151; 13.93] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.449 [0.151; 13.93]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |




Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9976); $I^2 = 0\%$

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event Fatigue related by KRAS Status

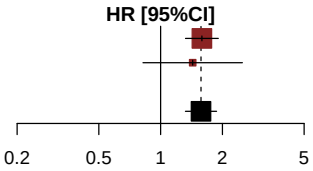



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Gastrointestinal Disorders related (CTCAE-grade 1-5)

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.463 | 0.0938 | 90.2% | 1.589 [1.322; 1.910] |
| TERRA Study | 0.359 | 0.2844 | 9.8% | 1.433 [0.820; 2.502] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.573 [1.321; 1.873]** |

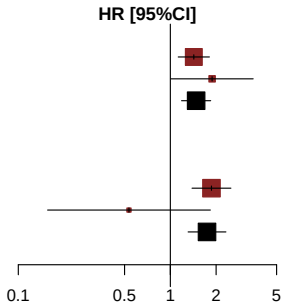
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.12$, df = 1 (P = 0.7297); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 5.08 (P < 0.0001)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

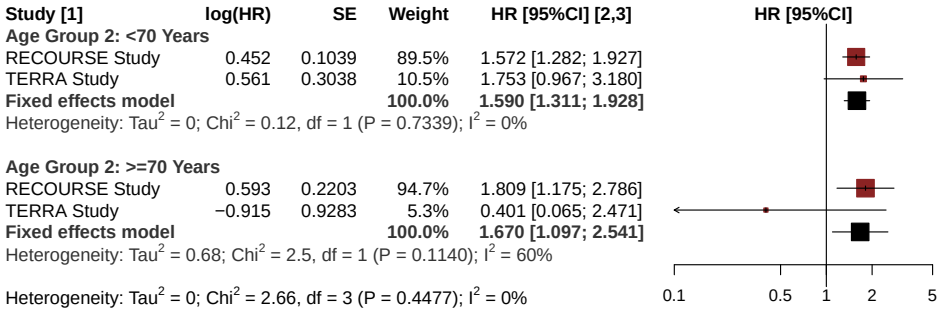
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Gastrointestinal Disorders related (CTCAE-grade 1-5) by Age Group 1

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.356 | 0.1205 | 87.4% | 1.427 [1.127; 1.807] |
| TERRA Study | 0.633 | 0.3173 | 12.6% | 1.882 [1.011; 3.506] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.478 [1.185; 1.843]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.67$, df = 1 (P = 0.4143); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.623 | 0.1502 | 94.6% | 1.864 [1.389; 2.502] |
| TERRA Study | −0.627 | 0.6288 | 5.4% | 0.534 [0.156; 1.833] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.743 [1.309; 2.321]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0.57$; $Chi^2 = 3.73$, df = 1 (P = 0.0533); $I^2 = 73\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0.08$; $Chi^2 = 5.20$, df = 3 (P = 0.1576); $I^2 = 42\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

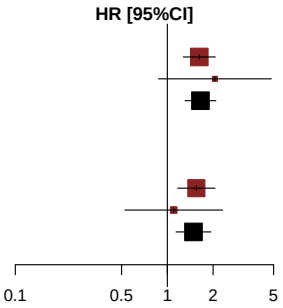
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Gastrointestinal Disorders related (CTCAE-grade 1-5) by Age Group 2




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

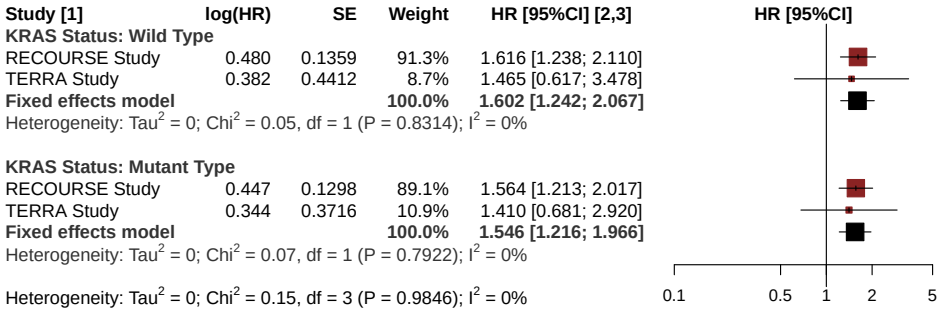
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Gastrointestinal Disorders related (CTCAE-grade 1-5) by Gender

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.484 | 0.1237 | 92.5% | 1.623 [1.273; 2.068] |
| TERRA Study | 0.720 | 0.4354 | 7.5% | 2.055 [0.875; 4.824] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.651 [1.308; 2.085]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.27$, df = 1 (P = 0.6018); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.440 | 0.1442 | 87.3% | 1.552 [1.170; 2.059] |
| TERRA Study | 0.097 | 0.3773 | 12.7% | 1.102 [0.526; 2.308] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.486 [1.141; 1.934]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.72$, df = 1 (P = 0.3960); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 1.34$, df = 3 (P = 0.7198); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Gastrointestinal Disorders related (CTCAE-grade 1-5) by KRAS Status

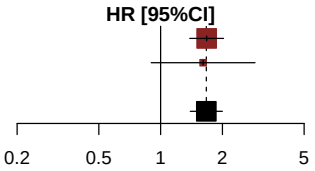



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Gastrointestinal Disorders related (CTCAE-grade 1-2)

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.516 | 0.0966 | 90.4% | 1.676 [1.387; 2.025] |
| TERRA Study | 0.476 | 0.2972 | 9.6% | 1.610 [0.899; 2.883] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.669 [1.394; 1.999]** |

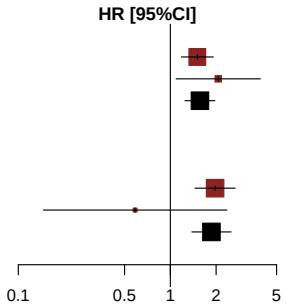
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.02$, df = 1 (P = 0.8987); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 5.58 (P < 0.0001)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

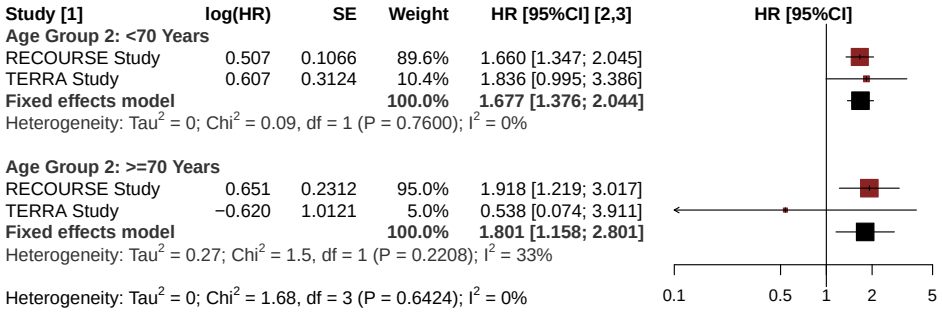
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Gastrointestinal Disorders related (CTCAE-grade 1-2) by Age Group 1

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.409 | 0.1237 | 87.4% | 1.505 [1.181; 1.918] |
| TERRA Study | 0.726 | 0.3258 | 12.6% | 2.066 [1.091; 3.912] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.566 [1.249; 1.964]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.83, df = 1 (P = 0.3631); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.678 | 0.1554 | 95.4% | 1.970 [1.453; 2.671] |
| TERRA Study | −0.533 | 0.7090 | 4.6% | 0.587 [0.146; 2.354] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.863 [1.384; 2.509]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.47; $Chi^2$ = 2.79, df = 1 (P = 0.0951); $I^2$ = 64% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.04; $Chi^2$ = 4.44, df = 3 (P = 0.2174); $I^2$ = 32% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

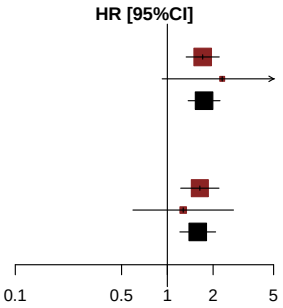
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Gastrointestinal Disorders related (CTCAE-grade 1-2) by Age Group 2




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

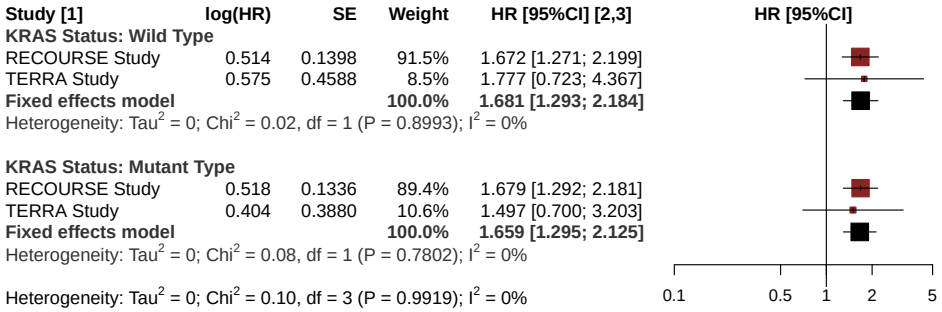
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Gastrointestinal Disorders related (CTCAE-grade 1-2) by Gender

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.536 | 0.1277 | 93.0% | 1.708 [1.330; 2.194] |
| TERRA Study | 0.831 | 0.4638 | 7.0% | 2.296 [0.925; 5.698] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.744 [1.370; 2.221]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.38$, df = 1 (P = 0.5391); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.492 | 0.1478 | 87.3% | 1.636 [1.224; 2.186] |
| TERRA Study | 0.240 | 0.3884 | 12.7% | 1.272 [0.594; 2.723] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.585 [1.209; 2.078]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.37$, df = 1 (P = 0.5445); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 1.01$, df = 3 (P = 0.7980); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Gastrointestinal Disorders related (CTCAE-grade 1-2) by KRAS Status

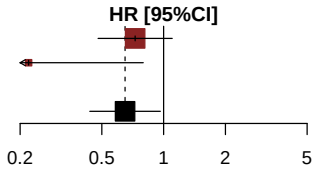



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Gastrointestinal Disorders related (CTCAE-grade >=3)

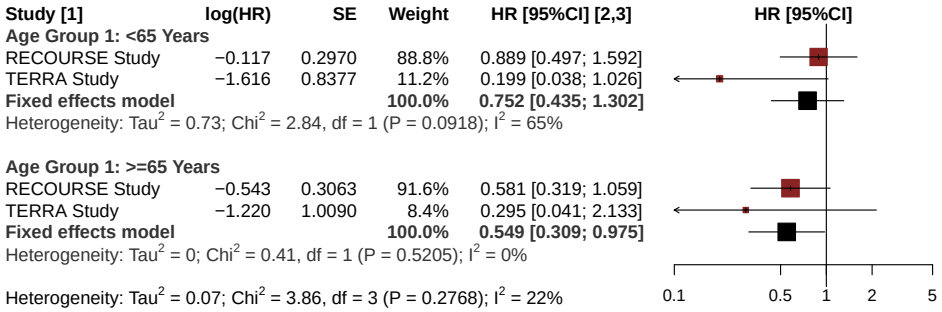
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.319 | 0.2121 | 90.5% | 0.727 [0.479; 1.101] |
| TERRA Study | −1.514 | 0.6559 | 9.5% | 0.220 [0.061; 0.796] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.649 [0.437; 0.964]** |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.48$; $Chi^2 = 3.00$, df = 1 (P = 0.0831); $I^2 = 67\%$
Test for overall effect: Z = −2.14 (P = 0.0321)



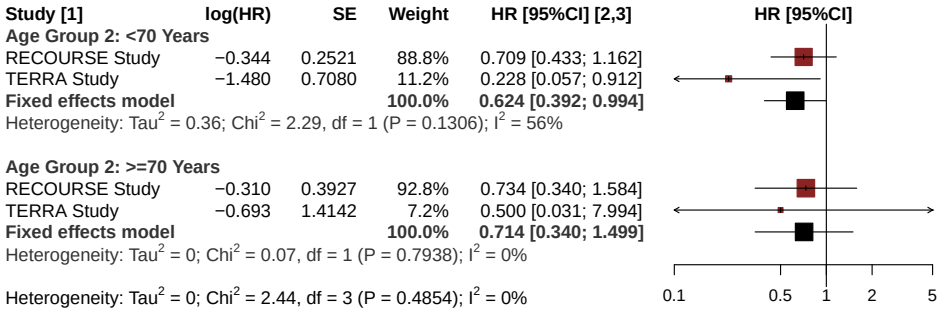

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Gastrointestinal Disorders related (CTCAE-grade >=3) by Age Group 1



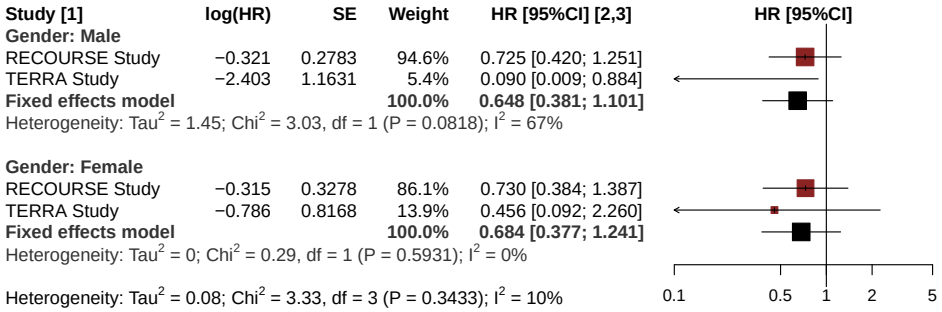

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Gastrointestinal Disorders related (CTCAE-grade >=3) by Age Group 2



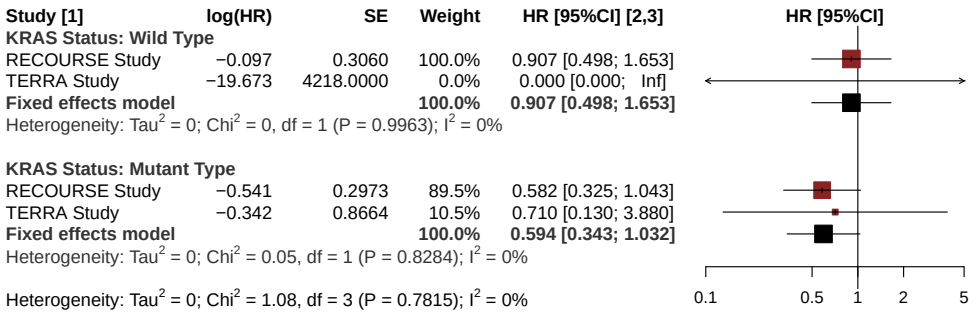

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Gastrointestinal Disorders related (CTCAE-grade >=3) by Gender




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Gastrointestinal Disorders related (CTCAE-grade >=3) by KRAS Status

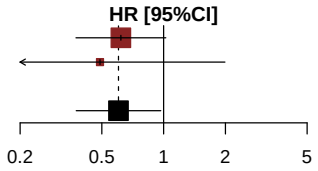



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event Gastrointestinal Disorders related

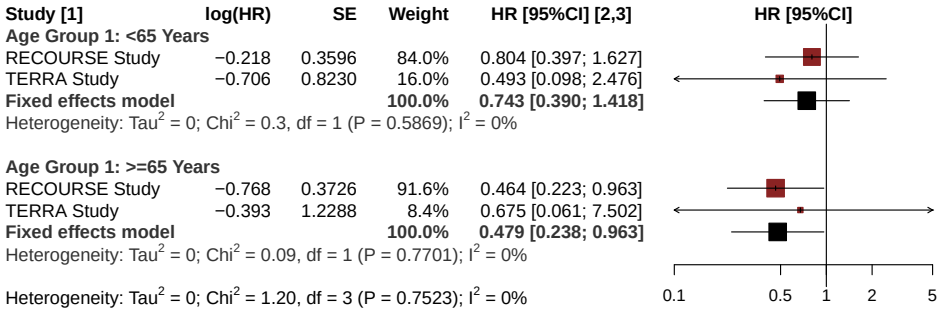
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.479 | 0.2571 | 88.6% | 0.619 [0.374; 1.025] |
| TERRA Study | −0.714 | 0.7150 | 11.4% | 0.490 [0.121; 1.989] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.603 [0.375; 0.968]** |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.10$, df = 1 (P = 0.7579); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = −2.09 (P = 0.0364)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

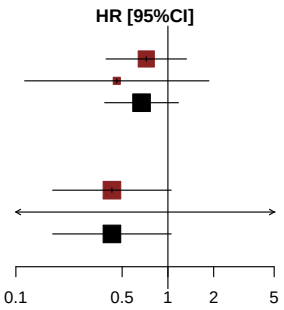
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event Gastrointestinal Disorders related by Age Group 1




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event Gastrointestinal Disorders related by Age Group 2

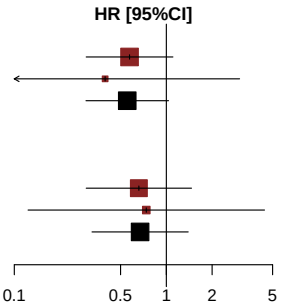
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.328 | 0.3107 | 84.0% | 0.721 [0.392; 1.325] |
| TERRA Study | −0.774 | 0.7121 | 16.0% | 0.461 [0.114; 1.862] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.671 [0.384; 1.172]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.33$, df = 1 (P = 0.5657); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.848 | 0.4580 | 100.0% | 0.428 [0.175; 1.051] |
| TERRA Study | 17.669 | 9710.0000 | 0.0% | 47146012.832 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.428 [0.175; 1.051]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9985); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 1.02$, df = 3 (P = 0.7960); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event Gastrointestinal Disorders related by Gender

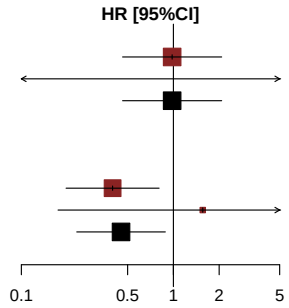
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.557 | 0.3351 | 90.6% | 0.573 [0.297; 1.105] |
| TERRA Study | −0.927 | 1.0391 | 9.4% | 0.396 [0.052; 3.032] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.553 [0.296; 1.034]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.11, df = 1 (P = 0.7347); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.416 | 0.4068 | 83.4% | 0.660 [0.297; 1.464] |
| TERRA Study | −0.304 | 0.9136 | 16.6% | 0.738 [0.123; 4.423] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.672 [0.324; 1.392]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.01, df = 1 (P = 0.9105); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.29, df = 3 (P = 0.9628); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event Gastrointestinal Disorders related by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.019 | 0.3829 | 100.0% | 0.981 [0.463; 2.078] |
| TERRA Study | −17.583 | 3219.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.981 [0.463; 2.078]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9956); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.921 | 0.3595 | 90.6% | 0.398 [0.197; 0.805] |
| TERRA Study | 0.445 | 1.1182 | 9.4% | 1.560 [0.174; 13.961] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.452 [0.231; 0.885]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.24; $Chi^2$ = 1.35, df = 1 (P = 0.2450); $I^2$ = 26% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.03; $Chi^2$ = 3.62, df = 3 (P = 0.3052); $I^2$ = 17% | | | | |

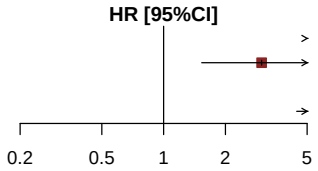



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Haematologic Impairment related (CTCAE-grade 1-5)

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 1.944 | 0.1654 | 81.1% | 6.985 [5.052; 9.659] |
| TERRA Study | 1.099 | 0.3428 | 18.9% | 3.002 [1.533; 5.877] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **5.956 [4.448; 7.975]** |

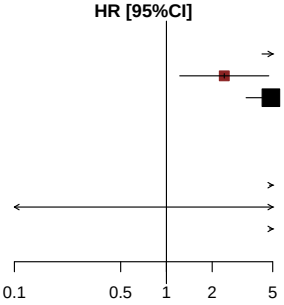
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.28$; $Chi^2 = 4.92$, df = 1 (P = 0.0265); $I^2 = 80\%$
Test for overall effect: Z = 11.98 (P < 0.0001)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Haematologic Impairment related (CTCAE-grade 1-5) by Age Group 1

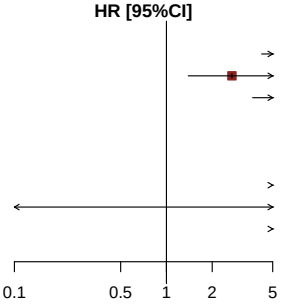
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.900 | 0.2307 | 69.0% | 6.685 [4.253; 10.507] |
| TERRA Study | 0.876 | 0.3440 | 31.0% | 2.401 [1.224; 4.712] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **4.865 [3.342; 7.083]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.44; $Chi^2$ = 6.11, df = 1 (P = 0.0134); $I^2$ = 84% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.025 | 0.2372 | 100.0% | 7.577 [4.759; 12.062] |
| TERRA Study | 17.678 | 3246.0000 | 0.0% | 47579854.270 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **7.577 [4.759; 12.062]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9962); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.17; $Chi^2$ = 8.22, df = 3 (P = 0.0417); $I^2$ = 64% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

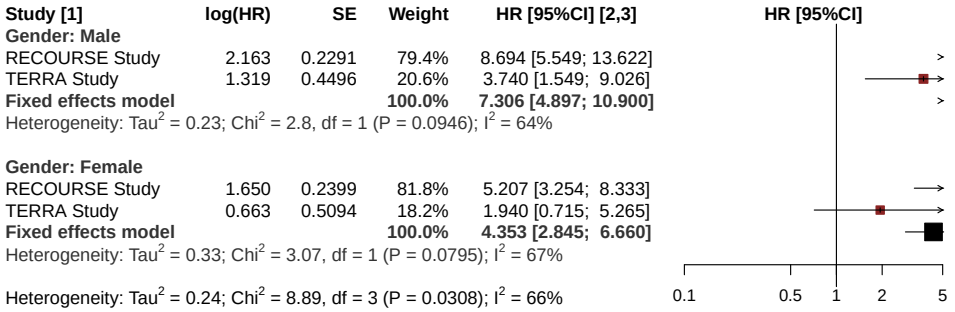
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Haematologic Impairment related (CTCAE-grade 1-5) by Age Group 2

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.796 | 0.1804 | 77.8% | 6.025 [4.230; 8.581] |
| TERRA Study | 0.992 | 0.3378 | 22.2% | 2.697 [1.391; 5.228] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **5.040 [3.689; 6.885]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.25; $Chi^2$ = 4.41, df = 1 (P = 0.0358); $I^2$ = 77% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.537 | 0.4220 | 100.0% | 12.648 [5.531; 28.922] |
| TERRA Study | 17.770 | 6685.0000 | 0.0% | 52144538.126 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **12.648 [5.531; 28.922]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9982); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.25; $Chi^2$ = 8.57, df = 3 (P = 0.0356); $I^2$ = 65% | | | | |



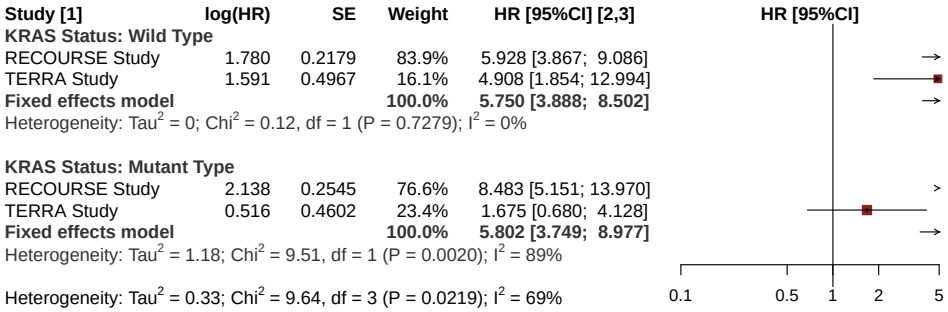

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Haematologic Impairment related (CTCAE-grade 1-5) by Gender




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Haematologic Impairment related (CTCAE-grade 1-5) by KRAS Status

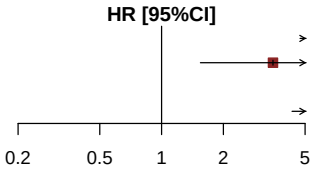



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Haematologic Impairment related (CTCAE-grade 1-2)

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 1.941 | 0.1977 | 81.5% | 6.965 [4.727; 10.262] |
| TERRA Study | 1.249 | 0.4153 | 18.5% | 3.488 [1.546; 7.872] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **6.129 [4.320; 8.697]** |

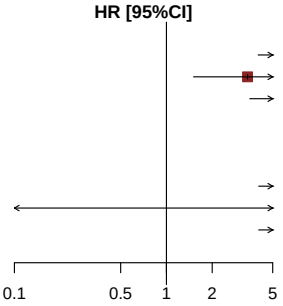
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.13$; $Chi^2 = 2.26$, df = 1 (P = 0.1327); $I^2 = 56\%$
Test for overall effect: Z = 10.16 (P < 0.0001)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Haematologic Impairment related (CTCAE-grade 1-2) by Age Group 1

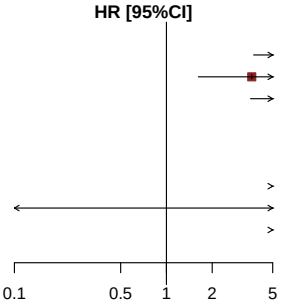
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.936 | 0.2793 | 69.1% | 6.934 [4.011; 11.987] |
| TERRA Study | 1.228 | 0.4172 | 30.9% | 3.416 [1.508; 7.738] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **5.570 [3.534; 8.778]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.12; $Chi^2$ = 1.99, df = 1 (P = 0.1585); $I^2$ = 50% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.947 | 0.2803 | 100.0% | 7.008 [4.046; 12.138] |
| TERRA Study | 17.598 | 3786.0000 | 0.0% | 43935359.086 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **7.008 [4.046; 12.138]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9967); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.39, df = 3 (P = 0.4960); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Haematologic Impairment related (CTCAE-grade 1-2) by Age Group 2

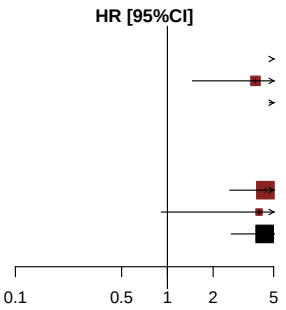
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.734 | 0.2114 | 79.2% | 5.665 [3.744; 8.573] |
| TERRA Study | 1.292 | 0.4125 | 20.8% | 3.641 [1.622; 8.172] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **5.168 [3.574; 7.472]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.91, df = 1 (P = 0.3401); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.840 | 0.5880 | 100.0% | 17.124 [5.409; 54.214] |
| TERRA Study | 17.770 | 6685.0000 | 0.0% | 52144538.126 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **17.124 [5.409; 54.214]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9982); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.15; $Chi^2$ = 4.68, df = 3 (P = 0.1971); $I^2$ = 36% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Haematologic Impairment related (CTCAE-grade 1-2) by Gender

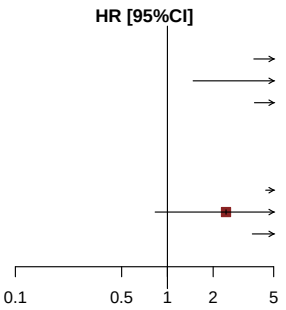
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.269 | 0.2871 | 74.3% | 9.673 [5.510; 16.982] |
| TERRA Study | 1.334 | 0.4878 | 25.7% | 3.798 [1.460; 9.879] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **7.605 [4.682; 12.351]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.28; $Chi^2$ = 2.73, df = 1 (P = 0.0986); $I^2$ = 63% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.484 | 0.2755 | 88.3% | 4.411 [2.571; 7.568] |
| TERRA Study | 1.389 | 0.7565 | 11.7% | 4.009 [0.910; 17.660] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **4.362 [2.626; 7.244]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.01, df = 1 (P = 0.9057); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.07; $Chi^2$ = 5.15, df = 3 (P = 0.1610); $I^2$ = 42% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Haematologic Impairment related (CTCAE-grade 1-2) by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.824 | 0.2629 | 85.1% | 6.198 [3.703; 10.376] |
| TERRA Study | 1.619 | 0.6273 | 14.9% | 5.049 [1.476; 17.265] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **6.011 [3.738; 9.668]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.09, df = 1 (P = 0.7630); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.078 | 0.3005 | 76.9% | 7.988 [4.433; 14.395] |
| TERRA Study | 0.888 | 0.5477 | 23.1% | 2.430 [0.831; 7.109] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **6.066 [3.620; 10.165]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.51; $Chi^2$ = 3.63, df = 1 (P = 0.0568); $I^2$ = 72% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.05; $Chi^2$ = 3.72, df = 3 (P = 0.2932); $I^2$ = 19% | | | | |

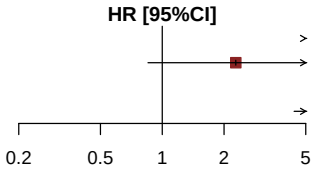



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Haematologic Impairment related (CTCAE-grade >=3)

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 2.252 | 0.2660 | 78.1% | 9.508 [5.645; 16.014] |
| TERRA Study | 0.825 | 0.5024 | 21.9% | 2.281 [0.852; 6.107] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **6.957 [4.388; 11.028]** |

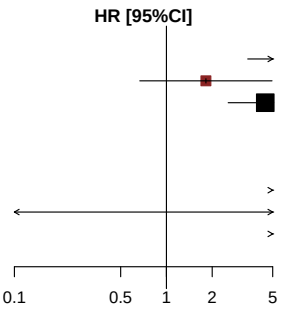
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.86$; $Chi^2 = 6.30$, df = 1 (P = 0.0120); $I^2 = 84\%$
Test for overall effect: Z = 8.25 (P < 0.0001)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Haematologic Impairment related (CTCAE-grade >=3) by Age Group 1

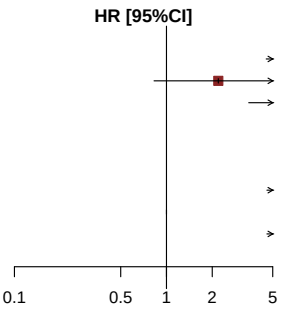
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.910 | 0.3463 | 68.5% | 6.752 [3.425; 13.312] |
| TERRA Study | 0.598 | 0.5110 | 31.5% | 1.818 [0.668; 4.950] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **4.468 [2.547; 7.837]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.67; $Chi^2$ = 4.52, df = 1 (P = 0.0336); $I^2$ = 78% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.643 | 0.4175 | 100.0% | 14.062 [6.204; 31.871] |
| TERRA Study | 17.481 | 4798.0000 | 0.0% | 39084635.744 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **14.062 [6.204; 31.871]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9975); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.49; $Chi^2$ = 9.64, df = 3 (P = 0.0219); $I^2$ = 69% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Haematologic Impairment related (CTCAE-grade >=3) by Age Group 2

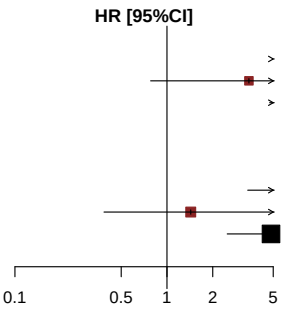
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.096 | 0.2988 | 73.4% | 8.133 [4.528; 14.608] |
| TERRA Study | 0.785 | 0.4967 | 26.6% | 2.193 [0.828; 5.805] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **5.741 [3.476; 9.483]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.69; $Chi^2$ = 5.11, df = 1 (P = 0.0237); $I^2$ = 80% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.675 | 0.5888 | 100.0% | 14.518 [4.578; 46.037] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **14.518 [4.578; 46.037]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.66; $Chi^2$ = 7.20, df = 2 (P = 0.0273); $I^2$ = 72% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Haematologic Impairment related (CTCAE-grade >=3) by Gender

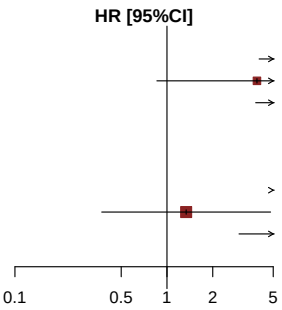
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.414 | 0.3629 | 81.4% | 11.181 [5.491; 22.770] |
| TERRA Study | 1.241 | 0.7596 | 18.6% | 3.460 [0.781; 15.333] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **8.992 [4.733; 17.082]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.33; $Chi^2$ = 1.94, df = 1 (P = 0.1635); $I^2$ = 48% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.992 | 0.3921 | 74.5% | 7.328 [3.398; 15.803] |
| TERRA Study | 0.360 | 0.6703 | 25.5% | 1.434 [0.385; 5.333] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **4.834 [2.490; 9.384]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.03; $Chi^2$ = 4.41, df = 1 (P = 0.0356); $I^2$ = 77% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.50; $Chi^2$ = 8.09, df = 3 (P = 0.0441); $I^2$ = 63% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Haematologic Impairment related (CTCAE-grade >=3) by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.039 | 0.3280 | 84.7% | 7.681 [4.038; 14.609] |
| TERRA Study | 1.363 | 0.7733 | 15.3% | 3.907 [0.858; 17.784] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **6.928 [3.833; 12.522]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.65, df = 1 (P = 0.4210); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.578 | 0.4570 | 67.1% | 13.172 [5.378; 32.263] |
| TERRA Study | 0.291 | 0.6523 | 32.9% | 1.337 [0.372; 4.802] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **6.202 [2.978; 12.917]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 2.30; $Chi^2$ = 8.25, df = 1 (P = 0.0041); $I^2$ = 88% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.64; $Chi^2$ = 8.95, df = 3 (P = 0.0300); $I^2$ = 66% | | | | |

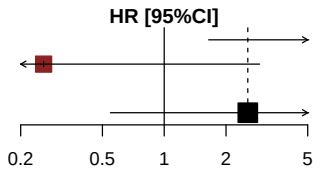



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event Haematologic Impairment related

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 2.496 | 1.0192 | 59.5% | 12.133 [1.646; 89.431] |
| TERRA Study | −1.353 | 1.2355 | 40.5% | 0.259 [0.023; 2.912] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.554 [0.547; 11.922]** |

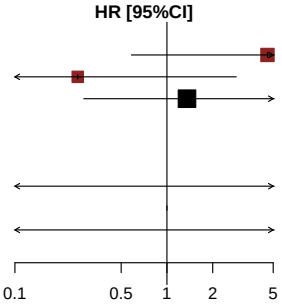
Heterogeneity: $Tau^2$ = 6.12; $Chi^2$ = 5.77, df = 1 (P = 0.0163); $I^2$ = 83%
Test for overall effect: Z = 1.19 (P = 0.2331)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event Haematologic Impairment related by Age Group 1

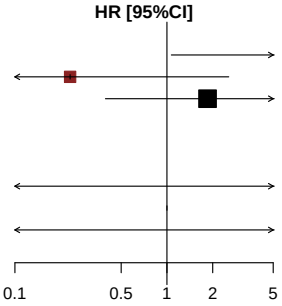
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.523 | 1.0517 | 57.6% | 4.584 [0.584; 36.015] |
| TERRA Study | −1.351 | 1.2254 | 42.4% | 0.259 [0.023; 2.860] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.355 [0.284; 6.475]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 2.82; $Chi^2$ = 3.17, df = 1 (P = 0.0752); $I^2$ = 68% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.608 | 1492.0000 | 100.0% | 16317521.058 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **16317521.058 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.76; $Chi^2$ = 3.17, df = 2 (P = 0.2053); $I^2$ = 37% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event Haematologic Impairment related by Age Group 2

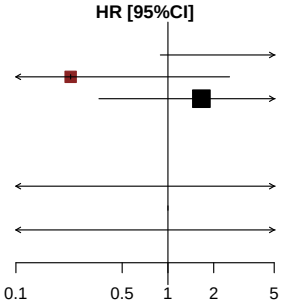
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.087 | 1.0310 | 58.6% | 8.063 [1.069; 60.821] |
| TERRA Study | −1.467 | 1.2259 | 41.4% | 0.231 [0.021; 2.550] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.850 [0.394; 8.684]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 5.03; $Chi^2$ = 4.92, df = 1 (P = 0.0265); $I^2$ = 80% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.503 | 2020.0000 | 100.0% | 14689154.642 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **14689154.642 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.87; $Chi^2$ = 4.92, df = 2 (P = 0.0853); $I^2$ = 59% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event Haematologic Impairment related by Gender

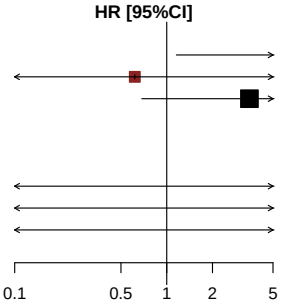
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.915 | 1.0354 | 58.4% | 6.784 [0.892; 51.619] |
| TERRA Study | −1.474 | 1.2279 | 41.6% | 0.229 [0.021; 2.542] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.659 [0.352; 7.829]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 4.45; $Chi^2$ = 4.45, df = 1 (P = 0.0349); $I^2$ = 78% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.603 | 1843.0000 | 100.0% | 16241658.307 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **16241658.307 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.58; $Chi^2$ = 4.45, df = 2 (P = 0.1080); $I^2$ = 55% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event Haematologic Impairment related by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.157 | 1.0259 | 65.8% | 8.642 [1.157; 64.545] |
| TERRA Study | −0.484 | 1.4220 | 34.2% | 0.616 [0.038; 10.006] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **3.500 [0.685; 17.875]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.95; $Chi^2$ = 2.27, df = 1 (P = 0.1321); $I^2$ = 56% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.668 | 2226.0000 | 91.4% | 17338673.032 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | −18.743 | 7236.0000 | 8.6% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **811779.574 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9963); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.27, df = 3 (P = 0.5187); $I^2$ = 0% | | | | |

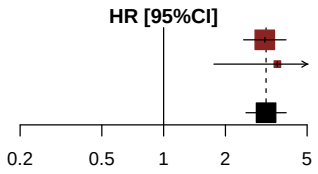



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Infection related (CTCAE-grade 1-5)

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 1.135 | 0.1213 | 90.0% | 3.110 [2.452; 3.945] |
| TERRA Study | 1.276 | 0.3632 | 10.0% | 3.583 [1.758; 7.301] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **3.155 [2.518; 3.953]** |

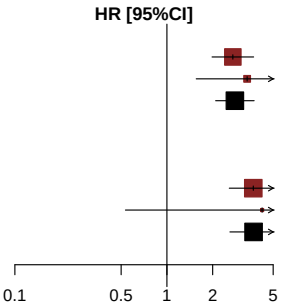
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.14$, df = 1 (P = 0.7117); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 9.98 (P < 0.0001)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Infection related (CTCAE-grade 1-5) by Age Group 1

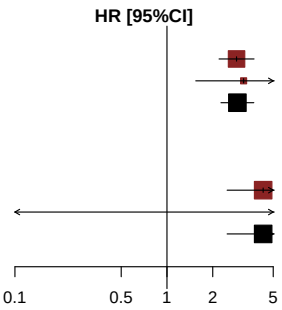
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.999 | 0.1607 | 85.7% | 2.715 [1.981; 3.720] |
| TERRA Study | 1.215 | 0.3935 | 14.3% | 3.371 [1.559; 7.291] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.800 [2.092; 3.749]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.26, df = 1 (P = 0.6104); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.309 | 0.1856 | 97.0% | 3.701 [2.572; 5.324] |
| TERRA Study | 1.442 | 1.0562 | 3.0% | 4.229 [0.534; 33.514] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **3.716 [2.597; 5.316]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.02, df = 1 (P = 0.9010); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.71, df = 3 (P = 0.6337); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Infection related (CTCAE-grade 1-5) by Age Group 2

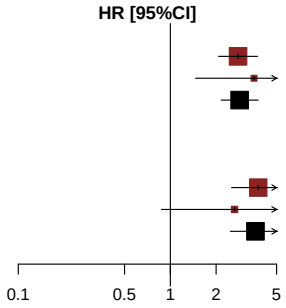
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.054 | 0.1353 | 88.2% | 2.869 [2.200; 3.740] |
| TERRA Study | 1.161 | 0.3698 | 11.8% | 3.193 [1.547; 6.590] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.905 [2.265; 3.726]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.07, df = 1 (P = 0.7858); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.457 | 0.2785 | 100.0% | 4.293 [2.487; 7.410] |
| TERRA Study | 18.936 | 8792.0000 | 0.0% | 167475896.938 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **4.293 [2.487; 7.410]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9984); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.70, df = 3 (P = 0.6367); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Infection related (CTCAE-grade 1-5) by Gender

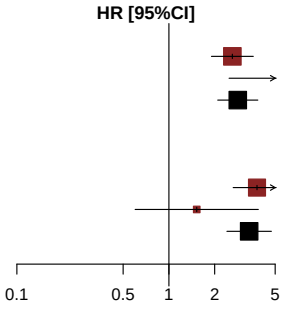
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.025 | 0.1508 | 90.0% | 2.788 [2.075; 3.746] |
| TERRA Study | 1.268 | 0.4519 | 10.0% | 3.552 [1.465; 8.614] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.856 [2.158; 3.781]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.26$, df = 1 (P = 0.6110); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.331 | 0.2061 | 88.3% | 3.786 [2.528; 5.670] |
| TERRA Study | 0.972 | 0.5653 | 11.7% | 2.644 [0.873; 8.007] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **3.630 [2.484; 5.305]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.36$, df = 1 (P = 0.5508); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 1.61$, df = 3 (P = 0.6581); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Infection related (CTCAE-grade 1-5) by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.961 | 0.1616 | 92.0% | 2.615 [1.905; 3.589] |
| TERRA Study | 1.983 | 0.5470 | 8.0% | 7.266 [2.487; 21.226] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.838 [2.095; 3.846]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.36; $Chi^2$ = 3.21, df = 1 (P = 0.0731); $I^2$ = 69% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.335 | 0.1843 | 87.0% | 3.798 [2.647; 5.451] |
| TERRA Study | 0.421 | 0.4760 | 13.0% | 1.524 [0.600; 3.874] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **3.372 [2.408; 4.722]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.29; $Chi^2$ = 3.2, df = 1 (P = 0.0736); $I^2$ = 69% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.19; $Chi^2$ = 6.96, df = 3 (P = 0.0730); $I^2$ = 57% | | | | |

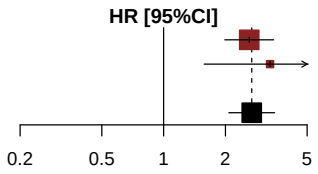



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Infection related (CTCAE-grade 1-2)

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.960 | 0.1398 | 87.9% | 2.612 [1.986; 3.435] |
| TERRA Study | 1.194 | 0.3772 | 12.1% | 3.300 [1.575; 6.911] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.686 [2.078; 3.473]** |

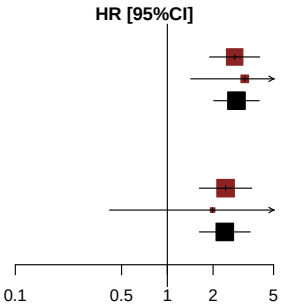
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.34$, df = 1 (P = 0.5610); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 7.54 (P < 0.0001)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Infection related (CTCAE-grade 1-2) by Age Group 1

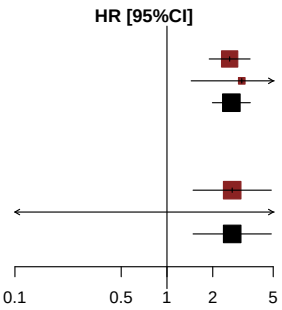
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.020 | 0.1938 | 82.3% | 2.773 [1.896; 4.054] |
| TERRA Study | 1.173 | 0.4182 | 17.7% | 3.232 [1.424; 7.335] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.849 [2.018; 4.021]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.11$, df = 1 (P = 0.7396); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.882 | 0.2025 | 93.9% | 2.417 [1.625; 3.594] |
| TERRA Study | 0.685 | 0.7967 | 6.1% | 1.984 [0.416; 9.458] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.388 [1.625; 3.508]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.06$, df = 1 (P = 0.8105); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.62$, df = 3 (P = 0.8928); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Infection related (CTCAE-grade 1-2) by Age Group 2

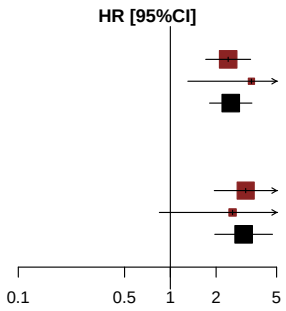
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.949 | 0.1579 | 86.0% | 2.584 [1.896; 3.522] |
| TERRA Study | 1.133 | 0.3910 | 14.0% | 3.105 [1.443; 6.682] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.652 [1.990; 3.533]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.19$, df = 1 (P = 0.6633); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.988 | 0.3022 | 100.0% | 2.686 [1.485; 4.856] |
| TERRA Study | 18.936 | 8792.0000 | 0.0% | 167475896.938 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.686 [1.485; 4.856]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9984); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.19$, df = 3 (P = 0.9790); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Infection related (CTCAE-grade 1-2) by Gender

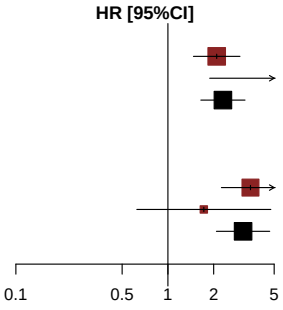
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.876 | 0.1734 | 88.9% | 2.401 [1.709; 3.373] |
| TERRA Study | 1.228 | 0.4913 | 11.1% | 3.415 [1.304; 8.945] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.497 [1.812; 3.440]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.46, df = 1 (P = 0.4990); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.141 | 0.2426 | 84.5% | 3.130 [1.946; 5.035] |
| TERRA Study | 0.942 | 0.5657 | 15.5% | 2.566 [0.847; 7.777] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **3.035 [1.961; 4.698]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.1, df = 1 (P = 0.7470); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.06, df = 3 (P = 0.7868); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Infection related (CTCAE-grade 1-2) by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.739 | 0.1798 | 90.3% | 2.094 [1.472; 2.979] |
| TERRA Study | 1.706 | 0.5472 | 9.7% | 5.504 [1.883; 16.088] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.301 [1.646; 3.216]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.30; $Chi^2$ = 2.81, df = 1 (P = 0.0934); $I^2$ = 64% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.250 | 0.2246 | 84.2% | 3.492 [2.249; 5.423] |
| TERRA Study | 0.544 | 0.5178 | 15.8% | 1.723 [0.625; 4.753] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **3.122 [2.085; 4.676]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.09; $Chi^2$ = 1.57, df = 1 (P = 0.2107); $I^2$ = 36% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.08; $Chi^2$ = 5.68, df = 3 (P = 0.1281); $I^2$ = 47% | | | | |

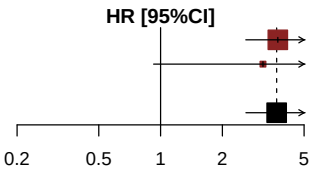



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Infection related (CTCAE-grade >=3)

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 1.315 | 0.1834 | 92.1% | 3.725 [2.600; 5.336] |
| TERRA Study | 1.148 | 0.6258 | 7.9% | 3.153 [0.925; 10.750] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **3.676 [2.604; 5.190]** |

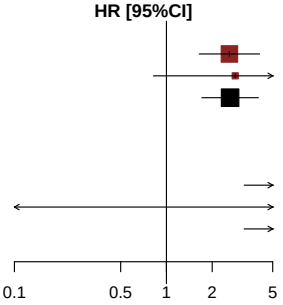
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.07$, df = 1 (P = 0.7982); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 7.40 (P < 0.0001)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Infection related (CTCAE-grade >=3) by Age Group 1

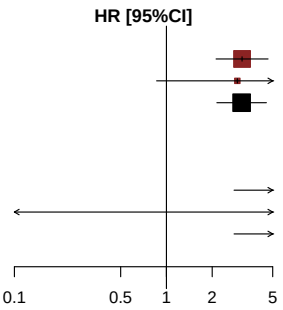
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.954 | 0.2328 | 88.0% | 2.596 [1.645; 4.096] |
| TERRA Study | 1.041 | 0.6315 | 12.0% | 2.833 [0.822; 9.768] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.623 [1.710; 4.024]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.02, df = 1 (P = 0.8964); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.770 | 0.3025 | 100.0% | 5.870 [3.244; 10.619] |
| TERRA Study | 16.393 | 4000.0000 | 0.0% | 13166022.290 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **5.870 [3.244; 10.619]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9971); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.04; $Chi^2$ = 4.68, df = 3 (P = 0.1969); $I^2$ = 36% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Infection related (CTCAE-grade >=3) by Age Group 2

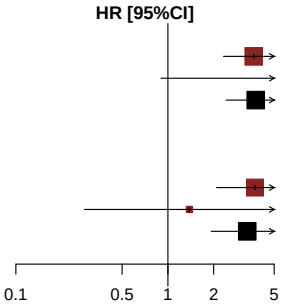
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.145 | 0.2010 | 90.6% | 3.144 [2.120; 4.662] |
| TERRA Study | 1.074 | 0.6239 | 9.4% | 2.927 [0.862; 9.944] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **3.123 [2.146; 4.544]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.01$, df = 1 (P = 0.9132); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.932 | 0.4634 | 100.0% | 6.906 [2.785; 17.127] |
| TERRA Study | 17.669 | 9710.0000 | 0.0% | 47146012.832 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **6.906 [2.785; 17.127]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9987); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 2.52$, df = 3 (P = 0.4720); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Infection related (CTCAE-grade >=3) by Gender

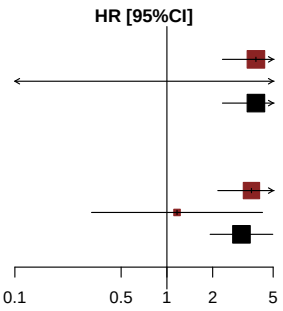
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.300 | 0.2338 | 95.2% | 3.669 [2.320; 5.801] |
| TERRA Study | 1.928 | 1.0381 | 4.8% | 6.879 [0.899; 52.623] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **3.782 [2.419; 5.913]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.35, df = 1 (P = 0.5547); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.319 | 0.2964 | 88.2% | 3.738 [2.091; 6.682] |
| TERRA Study | 0.326 | 0.8119 | 11.8% | 1.385 [0.282; 6.800] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **3.326 [1.927; 5.740]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.12; $Chi^2$ = 1.32, df = 1 (P = 0.2506); $I^2$ = 24% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.80, df = 3 (P = 0.6158); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

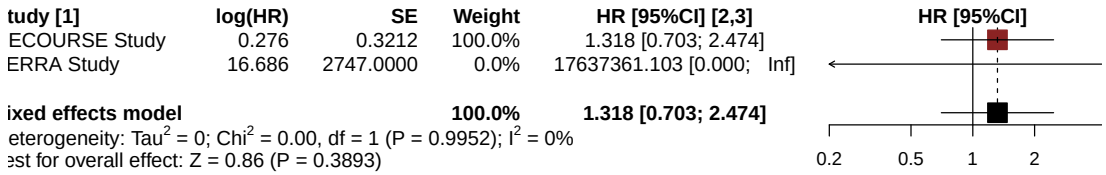
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Infection related (CTCAE-grade >=3) by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.348 | 0.2586 | 100.0% | 3.851 [2.319; 6.393] |
| TERRA Study | 16.895 | 1820.0000 | 0.0% | 21736860.109 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **3.851 [2.319; 6.393]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9932); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.281 | 0.2601 | 86.6% | 3.599 [2.162; 5.991] |
| TERRA Study | 0.153 | 0.6605 | 13.4% | 1.166 [0.319; 4.255] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **3.093 [1.925; 4.971]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0.38$; $Chi^2 = 2.52$, df = 1 (P = 0.1123); $I^2 = 60\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 2.90$, df = 3 (P = 0.4067); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

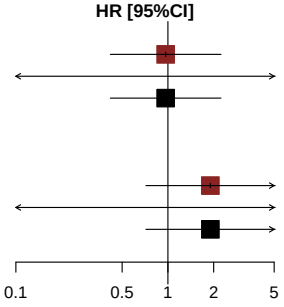
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event Infection related




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event Infection related by Age Group 1

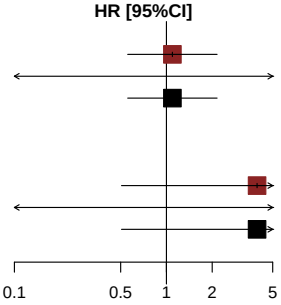
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.034 | 0.4274 | 100.0% | 0.966 [0.418; 2.233] |
| TERRA Study | 16.673 | 3151.0000 | 0.0% | 17415827.898 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.966 [0.418; 2.233]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9958); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.643 | 0.4982 | 100.0% | 1.903 [0.717; 5.053] |
| TERRA Study | 16.360 | 7138.0000 | 0.0% | 12737105.698 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.903 [0.717; 5.053]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9982); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 1.07$, df = 3 (P = 0.7854); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event Infection related by Age Group 2

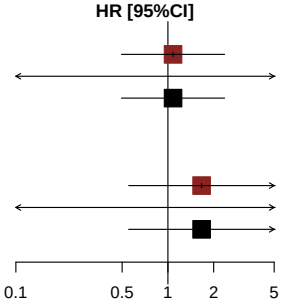
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.090 | 0.3454 | 100.0% | 1.095 [0.556; 2.154] |
| TERRA Study | 16.623 | 3232.0000 | 0.0% | 16560816.314 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.095 [0.556; 2.154]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9959); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.373 | 1.0475 | 100.0% | 3.946 [0.506; 30.746] |
| TERRA Study | 17.669 | 9710.0000 | 0.0% | 47146012.832 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **3.946 [0.506; 30.746]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9987); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 1.35$, df = 3 (P = 0.7168); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event Infection related by Gender

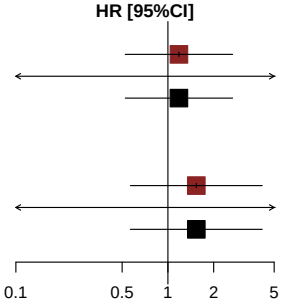
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.078 | 0.3985 | 100.0% | 1.081 [0.495; 2.361] |
| TERRA Study | 16.598 | 3318.0000 | 0.0% | 16163885.152 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.081 [0.495; 2.361]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9960); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.510 | 0.5636 | 100.0% | 1.666 [0.552; 5.028] |
| TERRA Study | 16.669 | 5890.0000 | 0.0% | 17344048.854 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.666 [0.552; 5.028]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9978); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.39$, df = 3 (P = 0.9419); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event Infection related by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.167 | 0.4147 | 100.0% | 1.182 [0.524; 2.664] |
| TERRA Study | 16.786 | 3308.0000 | 0.0% | 19495807.492 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.182 [0.524; 2.664]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9960); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.430 | 0.5092 | 100.0% | 1.538 [0.567; 4.172] |
| TERRA Study | 16.437 | 4975.0000 | 0.0% | 13752758.773 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.538 [0.567; 4.172]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9974); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.16$, df = 3 (P = 0.9837); $I^2 = 0\%$ | | | | |

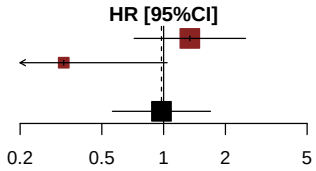



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Renal Abnormality related (CTCAE-grade 1-5)

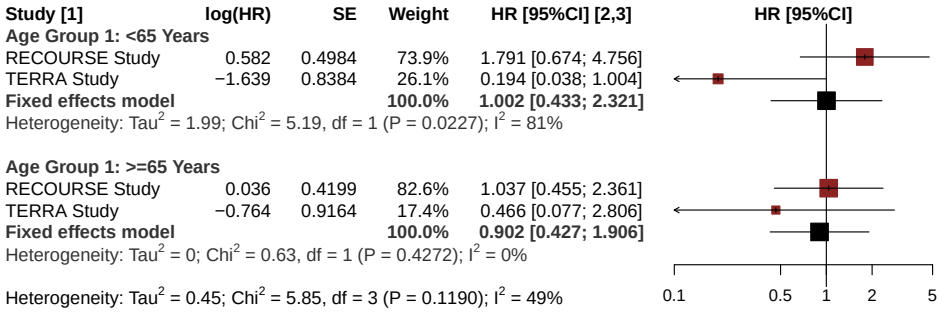
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.294 | 0.3188 | 77.5% | 1.342 [0.718; 2.506] |
| TERRA Study | −1.120 | 0.5918 | 22.5% | 0.326 [0.102; 1.040] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.976 [0.563; 1.692]** |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.77$; $Chi^2 = 4.43$, df = 1 (P = 0.0354); $I^2 = 77\%$
Test for overall effect: Z = −0.09 (P = 0.9312)



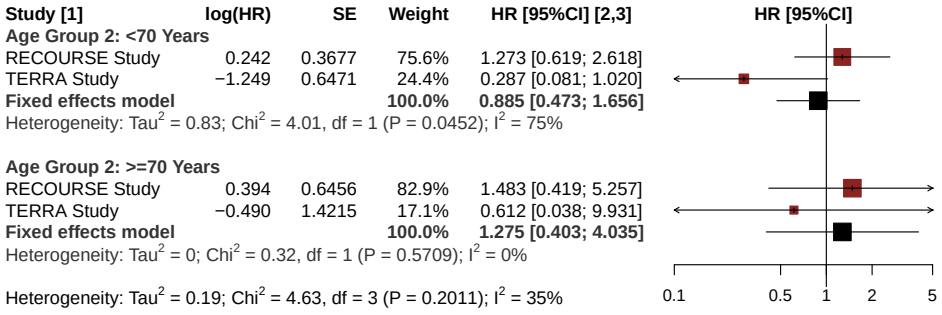

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Renal Abnormality related (CTCAE-grade 1-5) by Age Group 1



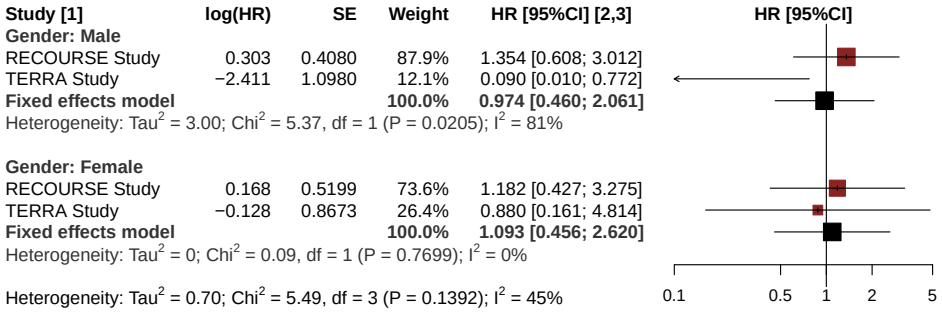

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Renal Abnormality related (CTCAE-grade 1-5) by Age Group 2



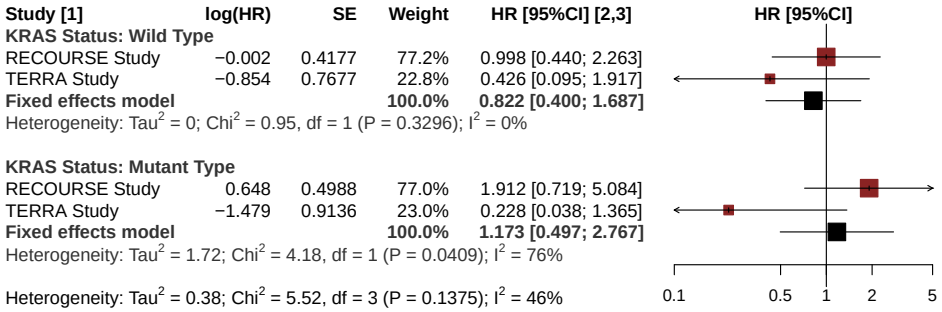

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Renal Abnormality related (CTCAE-grade 1-5) by Gender




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Renal Abnormality related (CTCAE-grade 1-5) by KRAS Status

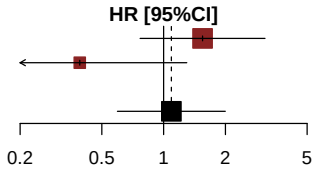



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Renal Abnormality related (CTCAE-grade 1-2)

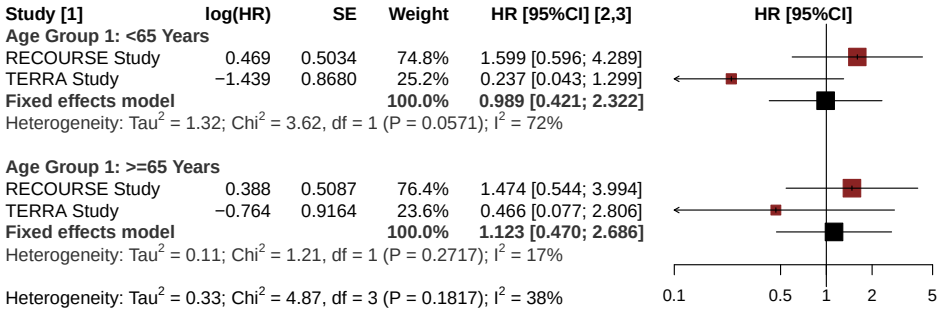
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.437 | 0.3574 | 74.6% | 1.548 [0.768; 3.118] |
| TERRA Study | −0.941 | 0.6124 | 25.4% | 0.390 [0.118; 1.297] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.091 [0.596; 1.997]** |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.70$; $Chi^2 = 3.77$, df = 1 (P = 0.0521); $I^2 = 73\%$
Test for overall effect: Z = 0.28 (P = 0.7786)



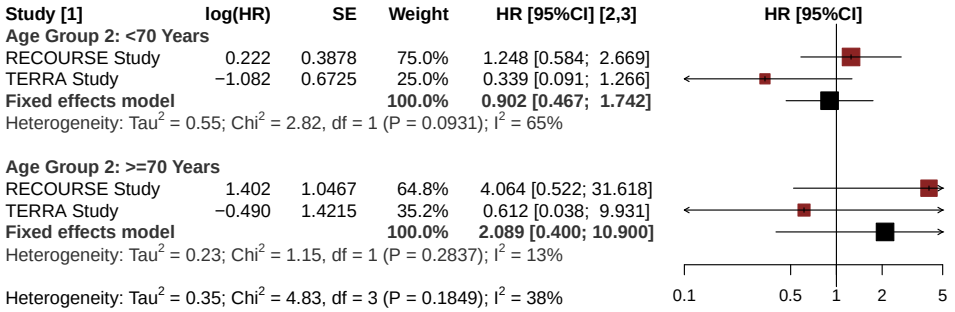

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Renal Abnormality related (CTCAE-grade 1-2) by Age Group 1



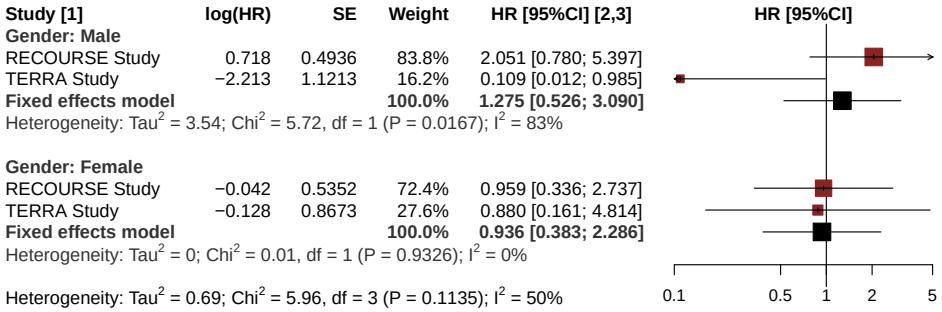

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Renal Abnormality related (CTCAE-grade 1-2) by Age Group 2



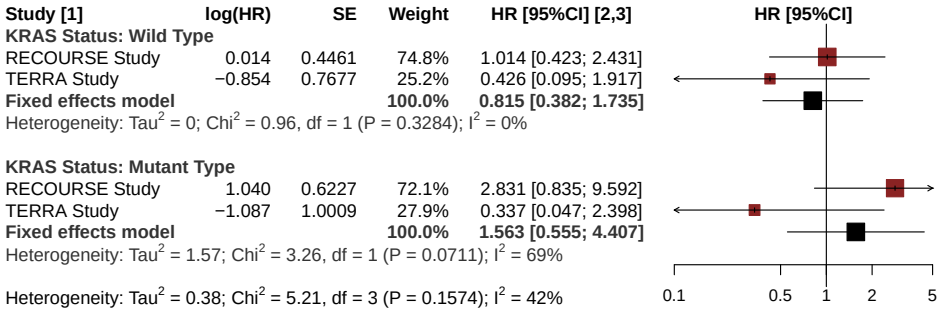

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Renal Abnormality related (CTCAE-grade 1-2) by Gender




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Renal Abnormality related (CTCAE-grade 1-2) by KRAS Status

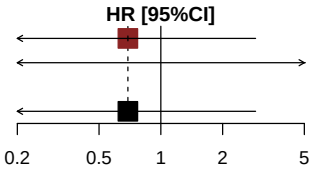



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Renal Abnormality related (CTCAE-grade >=3)

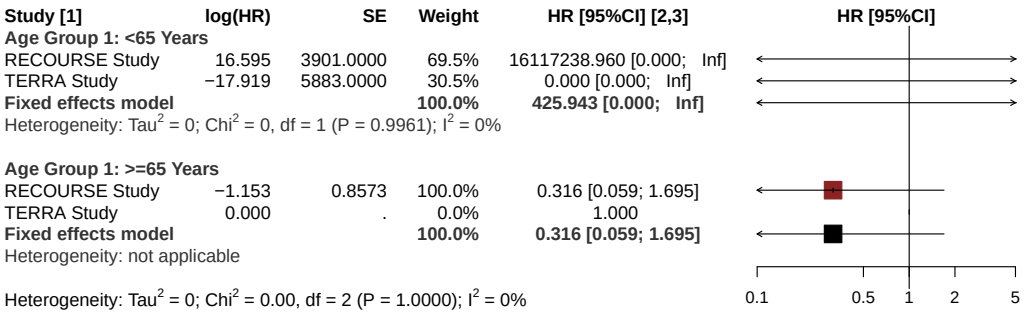
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.369 | 0.7308 | 100.0% | 0.691 [0.165; 2.895] |
| TERRA Study | −18.682 | 7108.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.691 [0.165; 2.895]** |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9979); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = −0.51 (P = 0.6132)



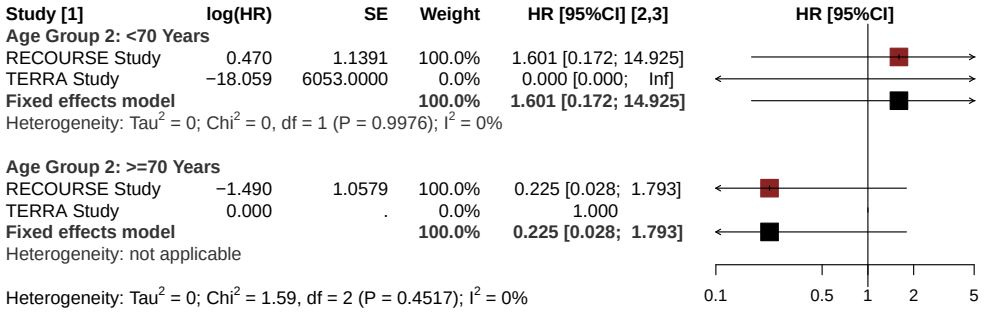

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Renal Abnormality related (CTCAE-grade >=3) by Age Group 1




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

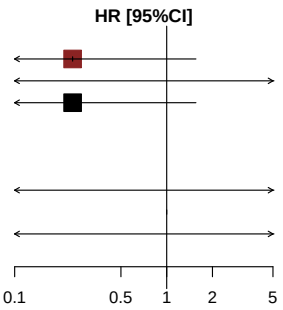
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Renal Abnormality related (CTCAE-grade >=3) by Age Group 2




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

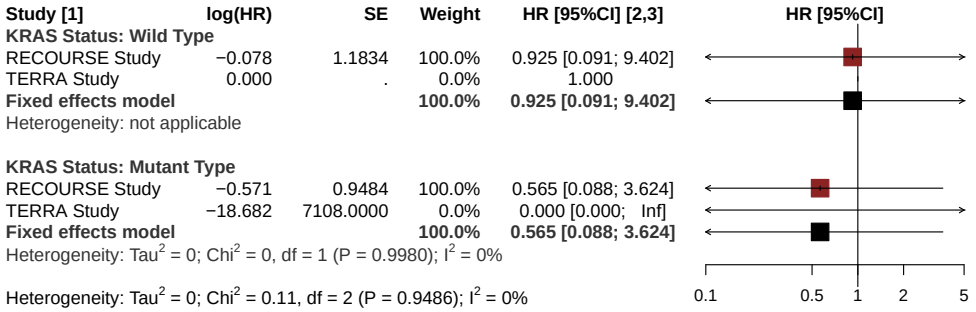
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Renal Abnormality related (CTCAE-grade >=3) by Gender

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −1.425 | 0.9530 | 100.0% | 0.241 [0.037; 1.557] |
| TERRA Study | −17.919 | 5883.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.241 [0.037; 1.557]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9978); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.535 | 3688.0000 | 100.0% | 15167264.317 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **15167264.317 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event Renal Abnormality related (CTCAE-grade >=3) by KRAS Status

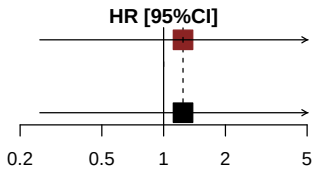



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event Renal Abnormality related

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.218 | 0.8194 | 100.0% | 1.243 [0.249; 6.194] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.243 [0.249; 6.194]** |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 0 (P = NA); $I^2$ = NA%
Test for overall effect: Z = 0.27 (P = 0.7906)

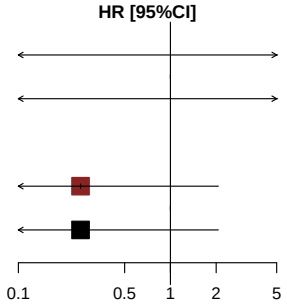



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event Renal Abnormality related by Age Group 1

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.619 | 2858.0000 | 100.0% | 16496189.949 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **16496189.949 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −1.361 | 1.0651 | 100.0% | 0.256 [0.032; 2.067] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.256 [0.032; 2.067]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9950); $I^2 = 0\%$

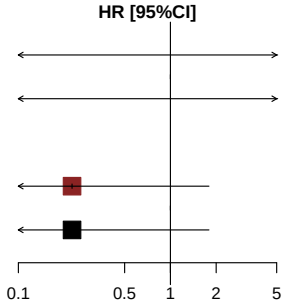



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event Renal Abnormality related by Age Group 2

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.627 | 2856.0000 | 100.0% | 16641664.194 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **16641664.194 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −1.490 | 1.0579 | 100.0% | 0.225 [0.028; 1.793] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.225 [0.028; 1.793]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9949); $I^2 = 0\%$

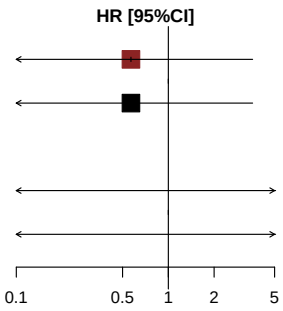



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event Renal Abnormality related by Gender

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.566 | 0.9403 | 100.0% | 0.568 [0.09; 3.584] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.568 [0.09; 3.584]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.533 | 3691.0000 | 100.0% | 15138928.036 [0.00; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **15138928.036 [0.00; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9963); $I^2 = 0\%$

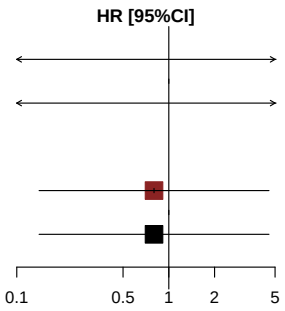



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event Renal Abnormality related by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.451 | 4134.0000 | 100.0% | 13945396.336 [0.00; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **13945396.336 [0.00; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.224 | 0.8883 | 100.0% | 0.799 [0.14; 4.56] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.799 [0.14; 4.56]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9968); $I^2 = 0\%$



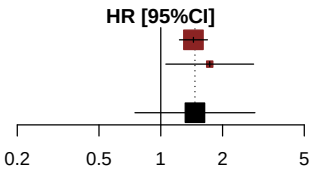

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

## Anhang 4-G2.2: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Sensitivitätsanalyse mit zufälligen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.366 | 0.0802 | 90.7% | 1.442 [1.233; 1.688] |
| TERRA Study | 0.549 | 0.2512 | 9.3% | 1.732 [1.058; 2.833] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.467 [0.748; 2.875]** |

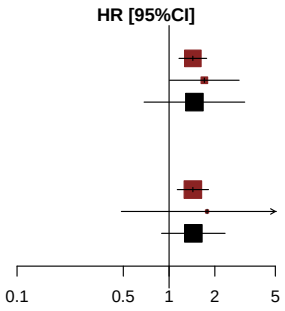
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.48$, df = 1 (P = 0.4882); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = 7.24$ (P = 0.0874)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event by Age Group 1

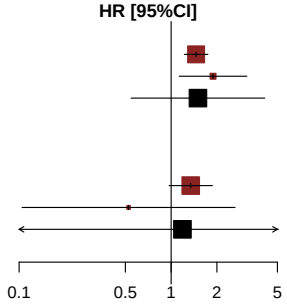
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.360 | 0.1069 | 86.3% | 1.433 [1.162; 1.767] |
| TERRA Study | 0.534 | 0.2688 | 13.7% | 1.706 [1.008; 2.889] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.467 [0.685; 3.145]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.36$, df = 1 (P = 0.5461); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.361 | 0.1206 | 96.8% | 1.434 [1.132; 1.817] |
| TERRA Study | 0.575 | 0.6622 | 3.2% | 1.778 [0.486; 6.508] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.444 [0.893; 2.336]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.1$, df = 1 (P = 0.7498); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.48$, df = 3 (P = 0.9239); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event by Age Group 2

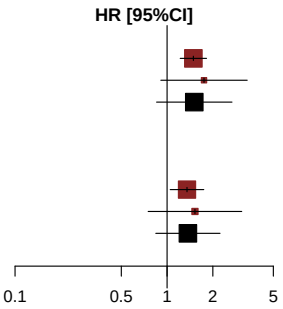
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.378 | 0.0910 | 89.2% | 1.460 [1.221; 1.744] |
| TERRA Study | 0.635 | 0.2616 | 10.8% | 1.887 [1.130; 3.150] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.501 [0.546; 4.127]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.86, df = 1 (P = 0.3541); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.297 | 0.1673 | 96.0% | 1.345 [0.969; 1.867] |
| TERRA Study | −0.645 | 0.8232 | 4.0% | 0.525 [0.105; 2.634] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.187 [0.020; 69.359]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.09; $Chi^2$ = 1.26, df = 1 (P = 0.2624); $I^2$ = 20% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.74, df = 3 (P = 0.4333); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event by Gender

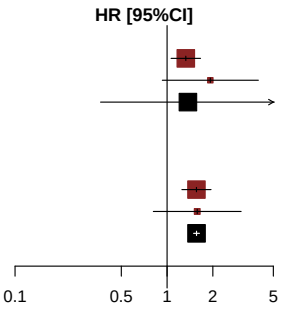
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.398 | 0.1018 | 91.5% | 1.489 [1.220; 1.818] |
| TERRA Study | 0.559 | 0.3338 | 8.5% | 1.750 [0.910; 3.365] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.510 [0.853; 2.673]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.21, df = 1 (P = 0.6443); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.302 | 0.1297 | 88.6% | 1.352 [1.049; 1.744] |
| TERRA Study | 0.422 | 0.3615 | 11.4% | 1.525 [0.751; 3.098] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.371 [0.843; 2.230]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.1, df = 1 (P = 0.7539); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.69, df = 3 (P = 0.8747); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.284 | 0.1138 | 91.4% | 1.328 [1.063; 1.660] |
| TERRA Study | 0.655 | 0.3711 | 8.6% | 1.926 [0.930; 3.985] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.371 [0.365; 5.150]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.92$, df = 1 (P = 0.3385); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.445 | 0.1127 | 90.1% | 1.560 [1.251; 1.946] |
| TERRA Study | 0.457 | 0.3392 | 9.9% | 1.579 [0.812; 3.069] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.562 [1.494; 1.633]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9738); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 1.65$, df = 3 (P = 0.6487); $I^2 = 0\%$ | | | | |

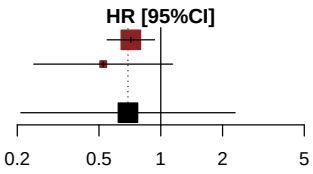



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.336 | 0.1356 | 89.6% | 0.715 [0.548; 0.932] |
| TERRA Study | −0.645 | 0.3976 | 10.4% | 0.524 [0.241; 1.143] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.692 [0.208; 2.302]** |

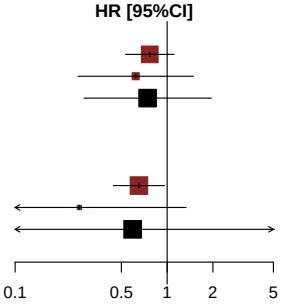
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.54$, df = 1 (P = 0.4610); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = -3.89$ (P = 0.1601)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event by Age Group 1

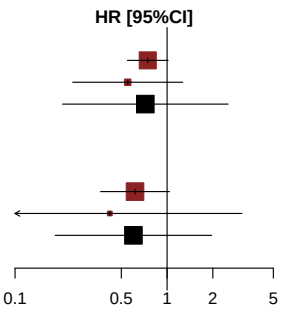
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.264 | 0.1871 | 85.0% | 0.768 [0.532; 1.109] |
| TERRA Study | −0.476 | 0.4458 | 15.0% | 0.621 [0.259; 1.488] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.744 [0.284; 1.953]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.19, df = 1 (P = 0.6598); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.427 | 0.1969 | 94.6% | 0.653 [0.444; 0.960] |
| TERRA Study | −1.329 | 0.8246 | 5.4% | 0.265 [0.053; 1.332] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.593 [0.017; 20.334]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.05; $Chi^2$ = 1.13, df = 1 (P = 0.2871); $I^2$ = 12% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.82, df = 3 (P = 0.6116); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

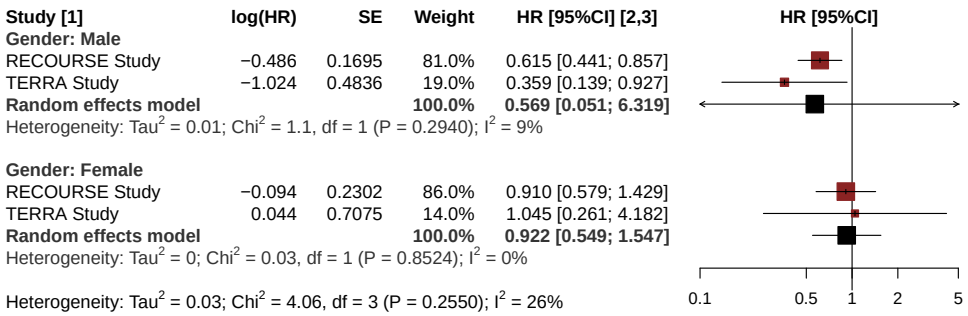
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event by Age Group 2

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.293 | 0.1574 | 87.9% | 0.746 [0.548; 1.016] |
| TERRA Study | −0.596 | 0.4252 | 12.1% | 0.551 [0.239; 1.268] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.719 [0.205; 2.522]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.45, df = 1 (P = 0.5036); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.485 | 0.2663 | 93.6% | 0.615 [0.365; 1.037] |
| TERRA Study | −0.867 | 1.0212 | 6.4% | 0.420 [0.057; 3.109] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.601 [0.184; 1.964]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.13, df = 1 (P = 0.7175); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.95, df = 3 (P = 0.8143); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

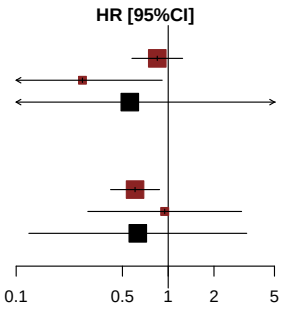
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event by Gender




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.166 | 0.1959 | 83.7% | 0.847 [0.577; 1.244] |
| TERRA Study | −1.299 | 0.6160 | 16.3% | 0.273 [0.082; 0.913] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.559 [0.001; 577.794]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.43; $Chi^2$ = 3.07, df = 1 (P = 0.0796); $I^2$ = 67% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.502 | 0.1892 | 83.2% | 0.605 [0.418; 0.877] |
| TERRA Study | −0.053 | 0.5941 | 16.8% | 0.948 [0.296; 3.039] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.631 [0.121; 3.285]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.52, df = 1 (P = 0.4714); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.04; $Chi^2$ = 4.13, df = 3 (P = 0.2474); $I^2$ = 27% | | | | |

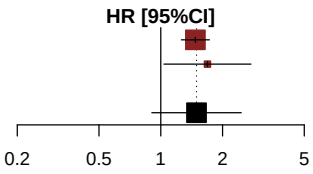



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event (CTCAE grade 1-2)

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.388 | 0.0802 | 90.6% | 1.474 [1.260; 1.725] |
| TERRA Study | 0.523 | 0.2490 | 9.4% | 1.688 [1.036; 2.750] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.493 [0.904; 2.466]** |

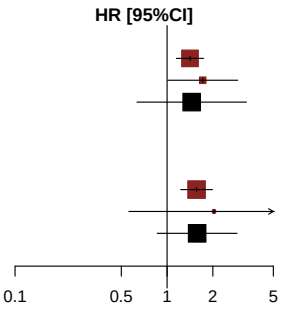
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.27$, df = 1 (P = 0.6050); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = 10.15$ (P = 0.0625)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

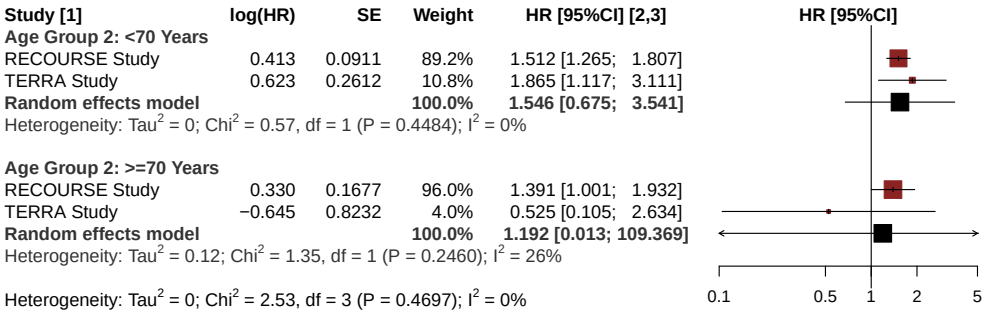
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event (CTCAE grade 1-2) by Age Group 1

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.347 | 0.1056 | 86.8% | 1.415 [1.150; 1.741] |
| TERRA Study | 0.540 | 0.2705 | 13.2% | 1.716 [1.010; 2.915] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.452 [0.634; 3.326]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.44$, df = 1 (P = 0.5073); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.447 | 0.1226 | 96.6% | 1.563 [1.229; 1.988] |
| TERRA Study | 0.711 | 0.6578 | 3.4% | 2.036 [0.561; 7.391] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.577 [0.861; 2.888]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.16$, df = 1 (P = 0.6929); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.88$, df = 3 (P = 0.8304); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

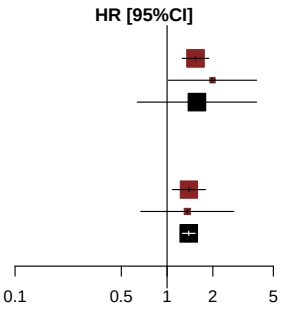
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event (CTCAE grade 1-2) by Age Group 2




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event (CTCAE grade 1-2) by Gender

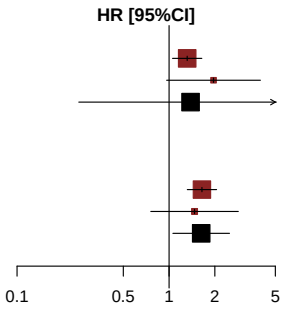
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.430 | 0.1029 | 91.7% | 1.538 [1.257; 1.882] |
| TERRA Study | 0.688 | 0.3411 | 8.3% | 1.989 [1.019; 3.882] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.571 [0.636; 3.880]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.52, df = 1 (P = 0.4703); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.331 | 0.1284 | 88.7% | 1.392 [1.082; 1.791] |
| TERRA Study | 0.307 | 0.3599 | 11.3% | 1.359 [0.671; 2.751] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.388 [1.259; 1.531]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9494); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.15, df = 3 (P = 0.7638); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event (CTCAE grade 1-2) by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.274 | 0.1132 | 91.1% | 1.316 [1.054; 1.642] |
| TERRA Study | 0.673 | 0.3623 | 8.9% | 1.961 [0.964; 3.989] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.384 [0.255; 7.524]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = < 0.01; $Chi^2$ = 1.1, df = 1 (P = 0.2932); $I^2$ = 9% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.498 | 0.1132 | 89.9% | 1.645 [1.318; 2.054] |
| TERRA Study | 0.386 | 0.3381 | 10.1% | 1.471 [0.758; 2.853] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.626 [1.059; 2.497]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.1, df = 1 (P = 0.7533); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.55, df = 3 (P = 0.4665); $I^2$ = 0% | | | | |

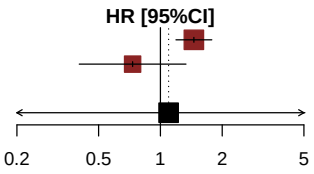



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event (CTCAE grade >=3)

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.375 | 0.1026 | 58.8% | 1.456 [1.190; 1.780] |
| TERRA Study | −0.312 | 0.3055 | 41.2% | 0.732 [0.402; 1.332] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.096 [0.015; 80.611]** |

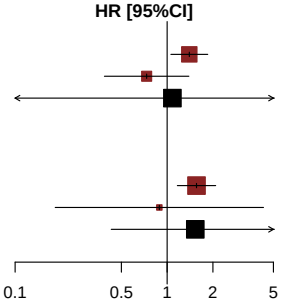
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.18$; $Chi^2 = 4.55$, df = 1 (P = 0.0330); $I^2 = 78\%$
Test for overall effect: $t_1 = 0.27$ (P = 0.8308)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

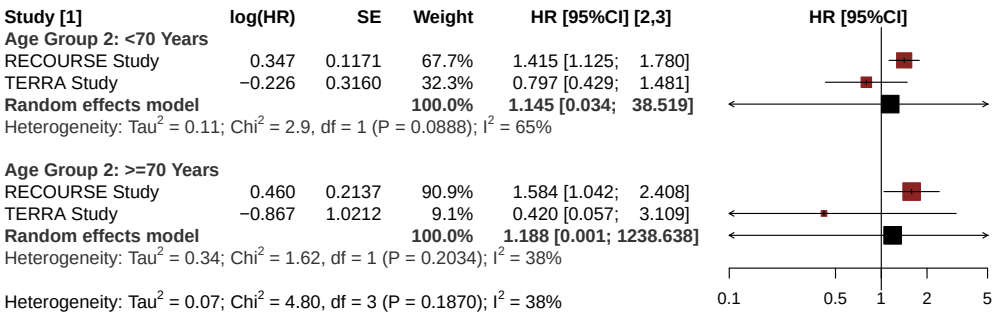
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event (CTCAE grade >=3) by Age Group 1

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.336 | 0.1424 | 70.3% | 1.399 [1.058; 1.850] |
| TERRA Study | −0.310 | 0.3264 | 29.7% | 0.733 [0.387; 1.390] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.083 [0.019; 60.149]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.15; $Chi^2$ = 3.29, df = 1 (P = 0.0696); $I^2$ = 70% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.445 | 0.1481 | 91.4% | 1.560 [1.167; 2.086] |
| TERRA Study | −0.118 | 0.8048 | 8.6% | 0.889 [0.184; 4.303] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.532 [0.429; 5.471]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.47, df = 1 (P = 0.4916); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.04; $Chi^2$ = 4.75, df = 3 (P = 0.1912); $I^2$ = 37% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

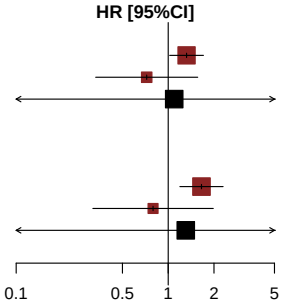
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event (CTCAE grade >=3) by Age Group 2




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event (CTCAE grade >=3) by Gender

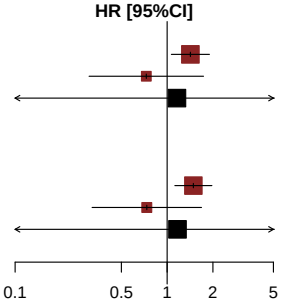
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.278 | 0.1305 | 73.1% | 1.320 [1.022; 1.705] |
| TERRA Study | −0.326 | 0.3943 | 26.9% | 0.722 [0.333; 1.564] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.095 [0.032; 38.051]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.10; $Chi^2$ = 2.11, df = 1 (P = 0.1461); $I^2$ = 53% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.504 | 0.1670 | 75.4% | 1.655 [1.193; 2.296] |
| TERRA Study | −0.229 | 0.4652 | 24.6% | 0.795 [0.319; 1.979] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.305 [0.017; 102.512]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.15; $Chi^2$ = 2.2, df = 1 (P = 0.1379); $I^2$ = 55% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.06; $Chi^2$ = 5.33, df = 3 (P = 0.1490); $I^2$ = 44% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event (CTCAE grade >=3) by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.352 | 0.1471 | 76.7% | 1.422 [1.066; 1.897] |
| TERRA Study | −0.316 | 0.4422 | 23.3% | 0.729 [0.307; 1.735] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.160 [0.023; 57.684]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.11; $Chi^2$ = 2.05, df = 1 (P = 0.1518); $I^2$ = 51% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.397 | 0.1432 | 75.8% | 1.488 [1.124; 1.969] |
| TERRA Study | −0.308 | 0.4228 | 24.2% | 0.735 [0.321; 1.683] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.170 [0.017; 81.878]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.15; $Chi^2$ = 2.5, df = 1 (P = 0.1140); $I^2$ = 60% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.05; $Chi^2$ = 4.59, df = 3 (P = 0.2043); $I^2$ = 35% | | | | |

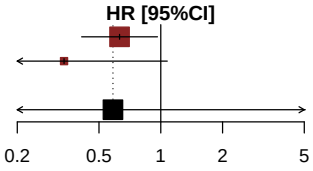



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event resulting in treatment discontinuation

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.462 | 0.2171 | 88.1% | 0.630 [0.412; 0.964] |
| TERRA Study | −1.085 | 0.5907 | 11.9% | 0.338 [0.106; 1.076] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.585 [0.045; 7.573]** |

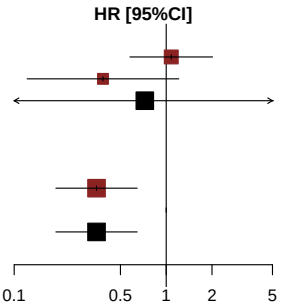
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.98$, df = 1 (P = 0.3226); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = -2.66$ (P = 0.2288)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

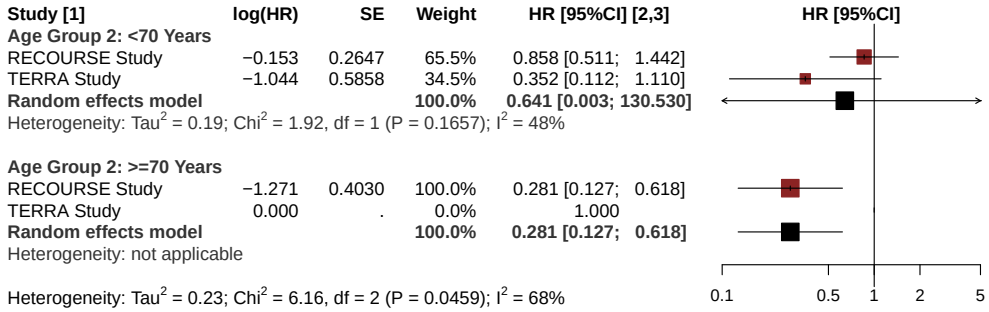
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event resulting in treatment discontinuation by Age Group 1

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.076 | 0.3194 | 62.2% | 1.079 [0.577; 2.018] |
| TERRA Study | −0.957 | 0.5858 | 37.8% | 0.384 [0.122; 1.210] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.723 [0.001; 433.922]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.31; $Chi^2$ = 2.4, df = 1 (P = 0.1213); $I^2$ = 58% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −1.056 | 0.3142 | 100.0% | 0.348 [0.188; 0.644] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.348 [0.188; 0.644]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.27; $Chi^2$ = 6.92, df = 2 (P = 0.0315); $I^2$ = 71% | | | | |



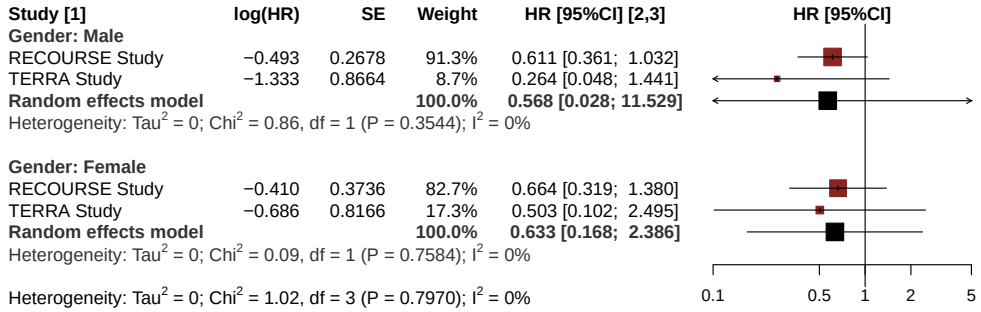

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event resulting in treatment discontinuation by Age Group 2



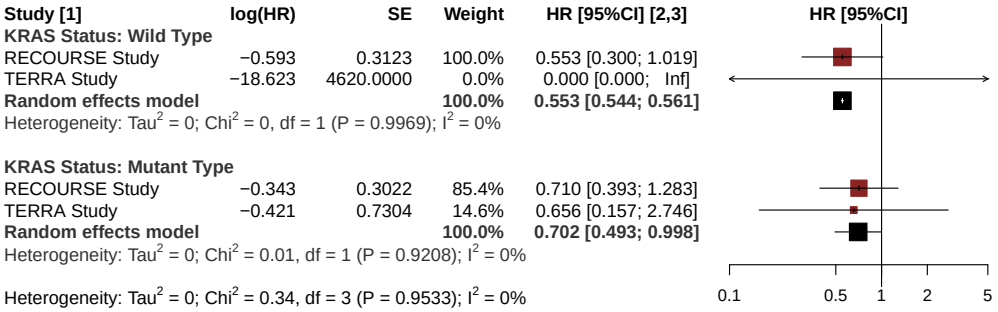

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event resulting in treatment discontinuation by Gender




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event resulting in treatment discontinuation by KRAS Status

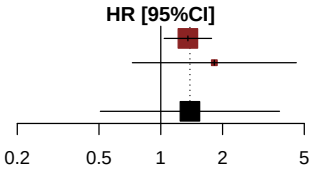



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Decreased Appetite related (CTCAE-grade 1-5)

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.304 | 0.1355 | 92.3% | 1.355 [1.039; 1.768] |
| TERRA Study | 0.601 | 0.4690 | 7.7% | 1.823 [0.727; 4.571] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.387 [0.508; 3.787]** |

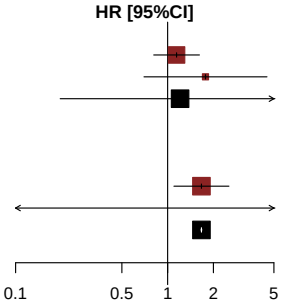
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.37$, df = 1 (P = 0.5437); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = 4.14$ (P = 0.1511)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Decreased Appetite related (CTCAE-grade 1-5) by Age Group 1

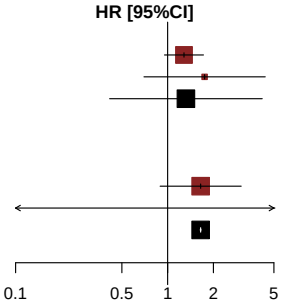
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.135 | 0.1766 | 87.9% | 1.145 [0.810; 1.619] |
| TERRA Study | 0.573 | 0.4753 | 12.1% | 1.774 [0.699; 4.503] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.207 [0.196; 7.422]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.75, df = 1 (P = 0.3880); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.512 | 0.2126 | 100.0% | 1.668 [1.100; 2.530] |
| TERRA Study | 17.509 | 6053.0000 | 0.0% | 40196078.537 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.668 [1.656; 1.681]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9978); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.19, df = 3 (P = 0.5349); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

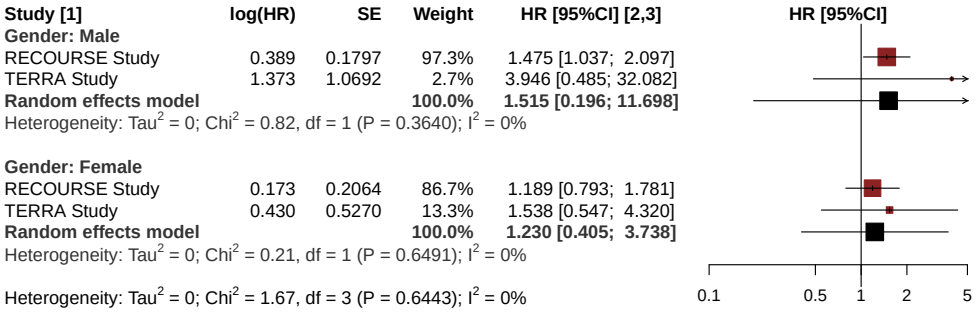
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Decreased Appetite related (CTCAE-grade 1-5) by Age Group 2

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.248 | 0.1506 | 90.6% | 1.281 [0.953; 1.721] |
| TERRA Study | 0.560 | 0.4686 | 9.4% | 1.750 [0.699; 4.385] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.319 [0.415; 4.189]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.4, df = 1 (P = 0.5260); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.500 | 0.3132 | 100.0% | 1.649 [0.892; 3.046] |
| TERRA Study | 17.946 | 9106.0000 | 0.0% | 62193434.657 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.649 [1.636; 1.661]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9985); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.82, df = 3 (P = 0.8442); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

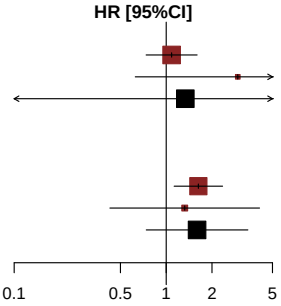
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Decreased Appetite related (CTCAE-grade 1-5) by Gender




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Decreased Appetite related (CTCAE-grade 1-5) by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.082 | 0.1971 | 93.7% | 1.085 [0.738; 1.597] |
| TERRA Study | 1.084 | 0.7921 | 6.3% | 2.957 [0.626; 13.964] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.335 [0.008; 232.302]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.17; $Chi^2$ = 1.51, df = 1 (P = 0.2195); $I^2$ = 34% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.487 | 0.1872 | 89.8% | 1.627 [1.127; 2.349] |
| TERRA Study | 0.280 | 0.5782 | 10.2% | 1.324 [0.426; 4.110] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.596 [0.739; 3.444]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.12, df = 1 (P = 0.7339); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ < 0.01; $Chi^2$ = 3.19, df = 3 (P = 0.3634); $I^2$ = 6% | | | | |

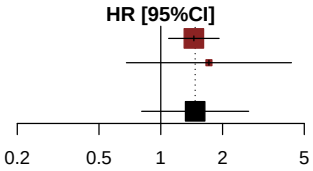



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Decreased Appetite related (CTCAE-grade 1-2)

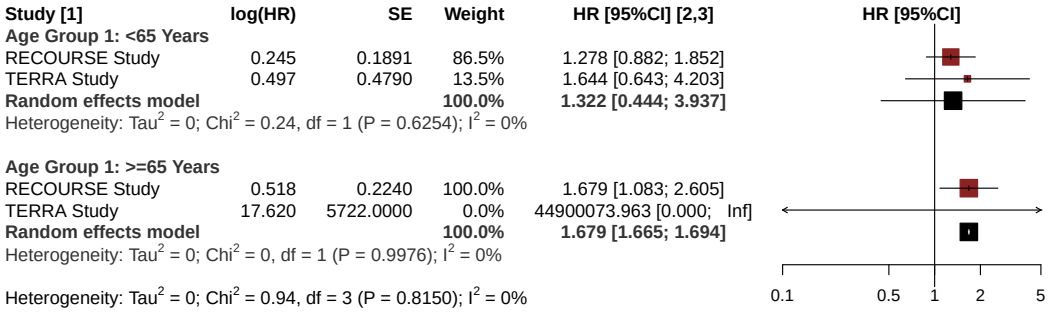
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.371 | 0.1443 | 91.5% | 1.449 [1.092; 1.923] |
| TERRA Study | 0.540 | 0.4721 | 8.5% | 1.716 [0.680; 4.329] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.470 [0.807; 2.680]** |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.12$, df = 1 (P = 0.7322); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = 8.16$ (P = 0.0776)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

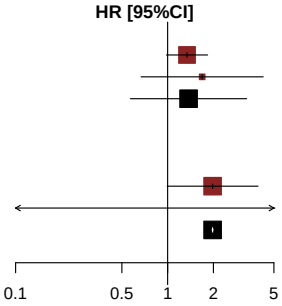
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Decreased Appetite related (CTCAE-grade 1-2) by Age Group 1




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

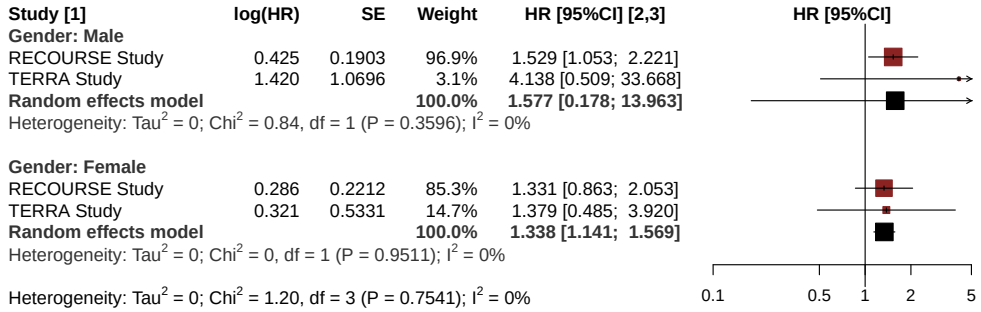
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Decreased Appetite related (CTCAE-grade 1-2) by Age Group 2

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.294 | 0.1589 | 89.8% | 1.341 [0.982; 1.831] |
| TERRA Study | 0.523 | 0.4718 | 10.2% | 1.687 [0.669; 4.252] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.373 [0.569; 3.312]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.21, df = 1 (P = 0.6454); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.681 | 0.3510 | 100.0% | 1.976 [0.993; 3.931] |
| TERRA Study | 17.946 | 9106.0000 | 0.0% | 62193434.657 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.976 [1.959; 1.993]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9985); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.12, df = 3 (P = 0.7721); $I^2$ = 0% | | | | |



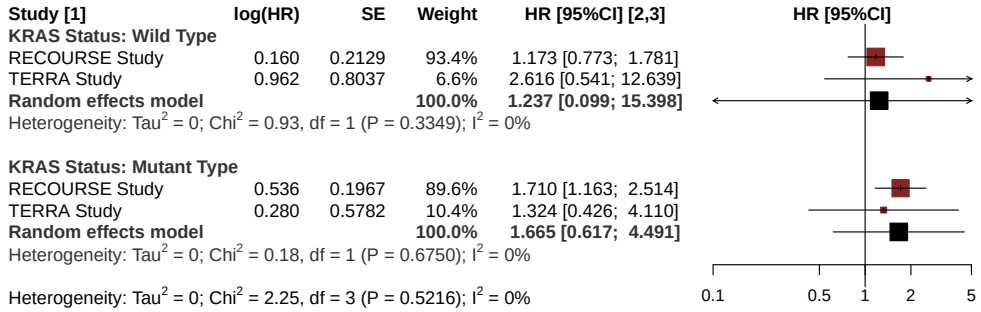

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Decreased Appetite related (CTCAE-grade 1-2) by Gender




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Decreased Appetite related (CTCAE-grade 1-2) by KRAS Status

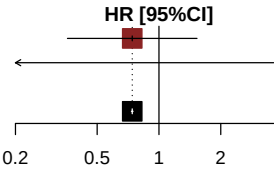



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Decreased Appetite related (CTCAE-grade >=3)

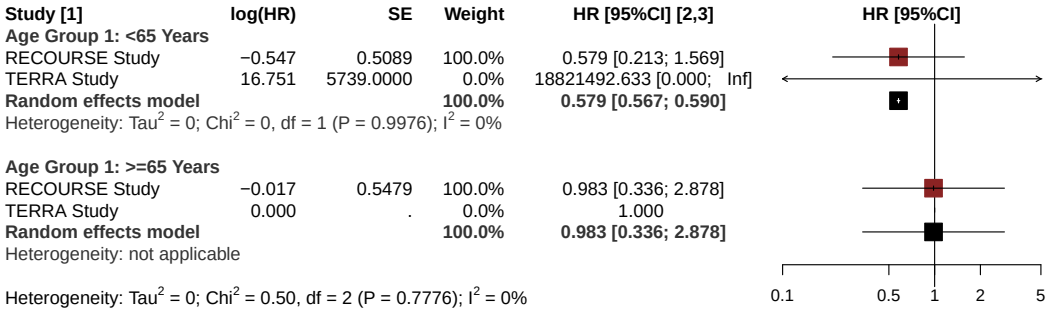
| ıdy [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| COURSE Study | −0.300 | 0.3707 | 100.0% | 0.741 [0.358; 1.532] |
| RRA Study | 17.914 | 9147.0000 | 0.0% | 60234148.483 [0.000; Inf] |
| **ndom effects model** | | | **100.0%** | **0.741 [0.734; 0.748]** |

terogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9984); $I^2 = 0\%$
t for overall effect: $t_1 = -406.18$ (P = 0.0016)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

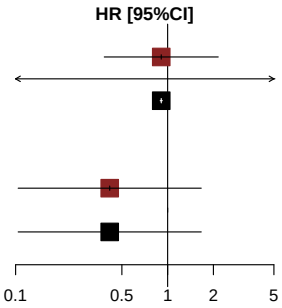
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Decreased Appetite related (CTCAE-grade >=3) by Age Group 1




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Decreased Appetite related (CTCAE-grade >=3) by Age Group 2

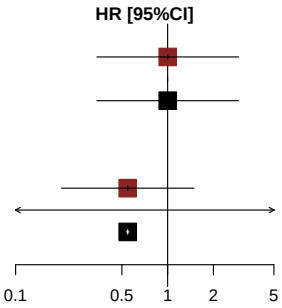
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.097 | 0.4404 | 100.0% | 0.908 [0.383; 2.152] |
| TERRA Study | 16.679 | 5868.0000 | 0.0% | 17521337.817 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.908 [0.893; 0.922]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9977); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.877 | 0.7074 | 100.0% | 0.416 [0.104; 1.664] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.416 [0.104; 1.664]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.88, df = 2 (P = 0.6448); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

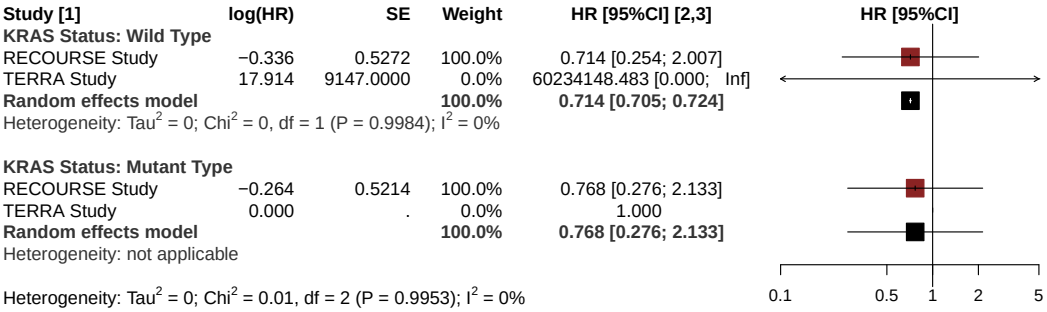
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Decreased Appetite related (CTCAE-grade >=3) by Gender

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.001 | 0.5477 | 100.0% | 1.001 [0.342; 2.930] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.001 [0.342; 2.930]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.605 | 0.5124 | 100.0% | 0.546 [0.200; 1.492] |
| TERRA Study | 16.669 | 5890.0000 | 0.0% | 17344048.854 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.546 [0.536; 0.557]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9977); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.65, df = 2 (P = 0.7216); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Decreased Appetite related (CTCAE-grade >=3) by KRAS Status

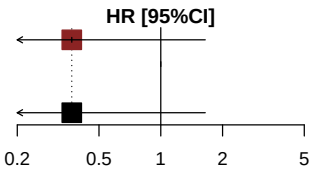



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event Decreased Appetite related

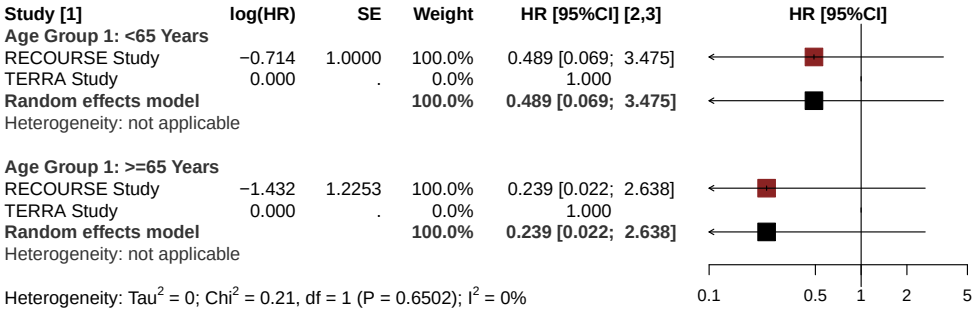
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.998 | 0.7638 | 100.0% | 0.369 [0.082; 1.647] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.369 [0.082; 1.647]** |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 0 (P = NA); $I^2$ = NA%
Test for overall effect: Z = −1.31 (P = 0.1913)



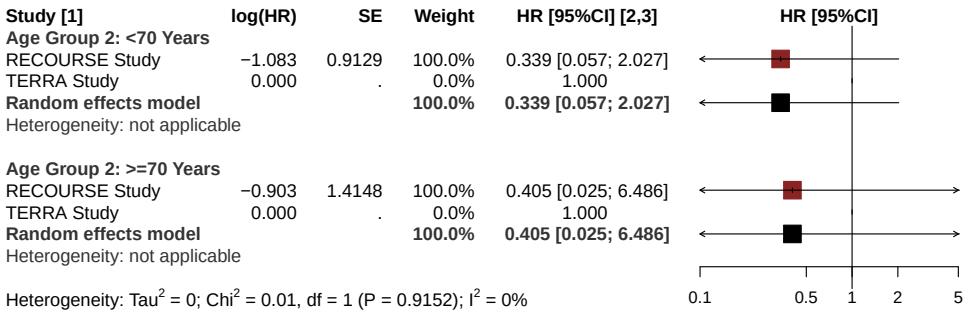

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event Decreased Appetite related by Age Group 1



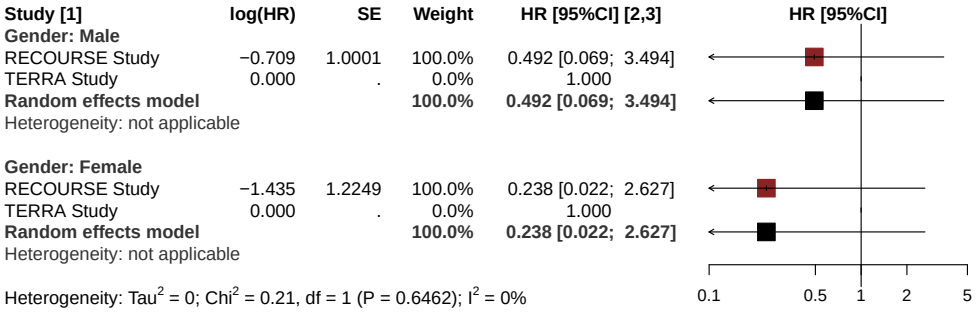

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event Decreased Appetite related by Age Group 2



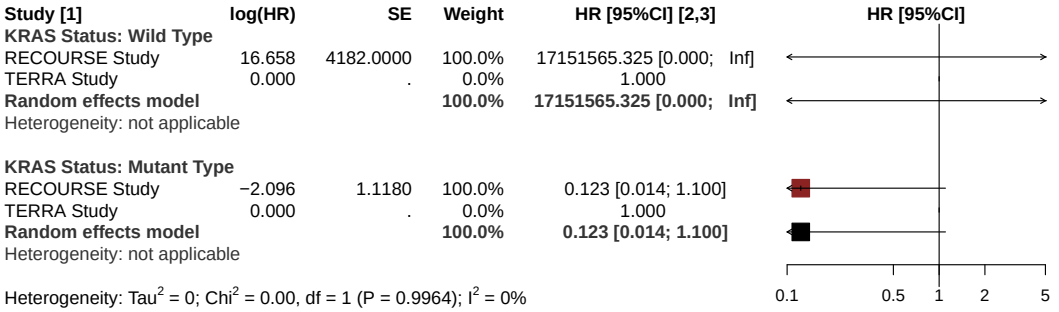

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event Decreased Appetite related by Gender




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event Decreased Appetite related by KRAS Status

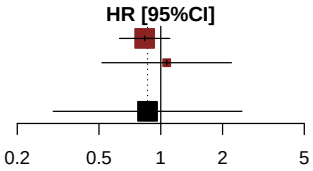



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Hepatobiliary Infection related (CTCAE-grade 1-5)

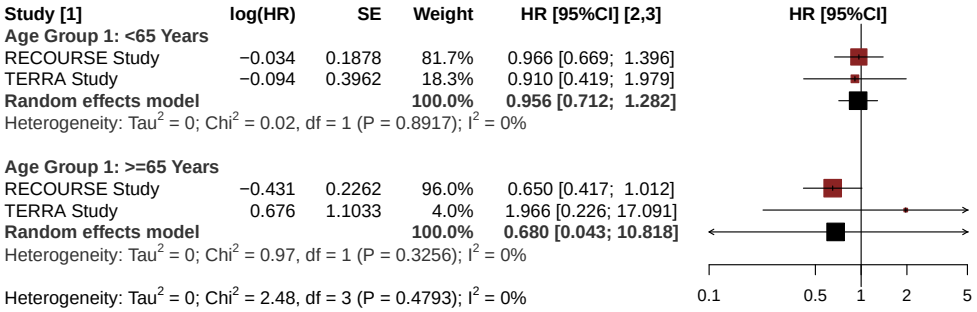
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.181 | 0.1438 | 86.9% | 0.835 [0.630; 1.106] |
| TERRA Study | 0.066 | 0.3709 | 13.1% | 1.069 [0.517; 2.211] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.862 [0.299; 2.485]** |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.39$, df = 1 (P = 0.5344); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = -1.78$ (P = 0.3255)



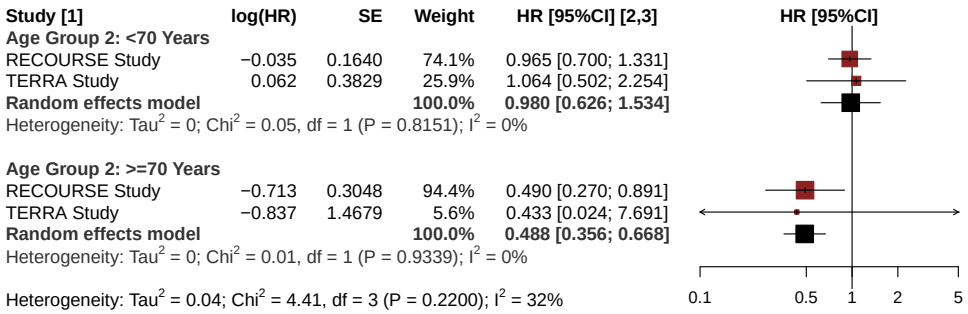

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Hepatobiliary Infection related (CTCAE-grade 1-5) by Age Group 1



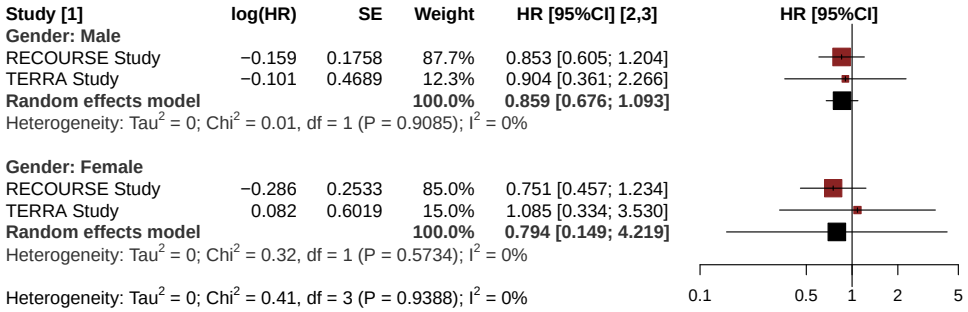

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Hepatobiliary Infection related (CTCAE-grade 1-5) by Age Group 2



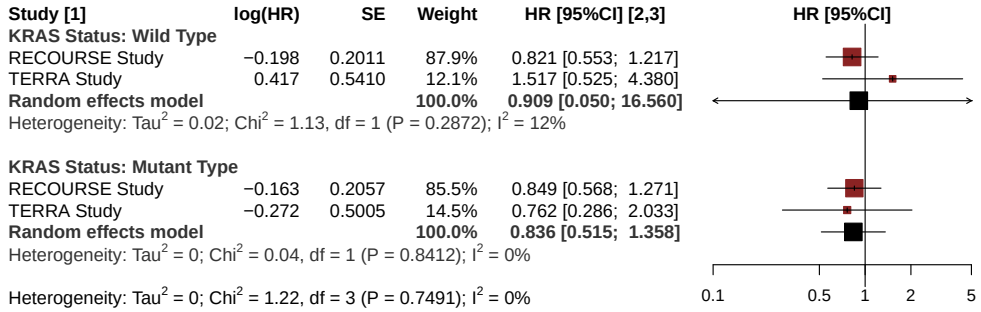

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Hepatobiliary Infection related (CTCAE-grade 1-5) by Gender




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Hepatobiliary Infection related (CTCAE-grade 1-5) by KRAS Status

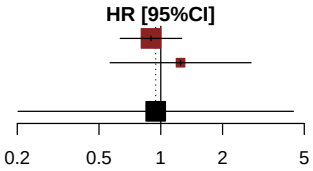



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Hepatobiliary Infection related (CTCAE-grade 1-2)

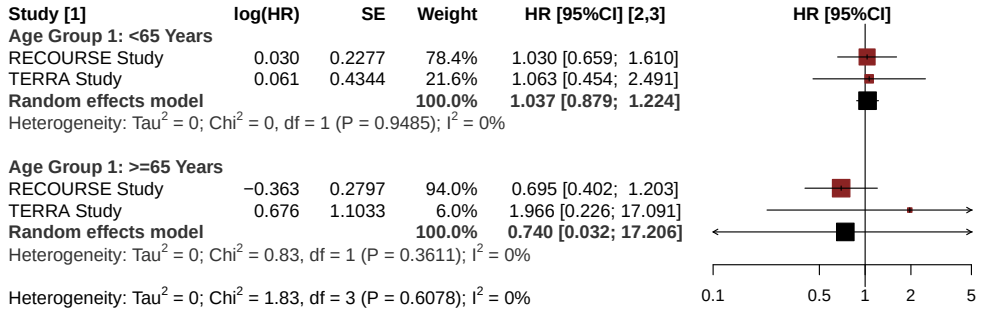
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.110 | 0.1758 | 84.0% | 0.896 [0.635; 1.265] |
| TERRA Study | 0.222 | 0.4034 | 16.0% | 1.249 [0.566; 2.753] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.945 [0.202; 4.425]** |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.57$, df = 1 (P = 0.4509); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = -0.47$ (P = 0.7215)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

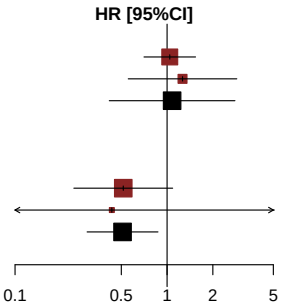
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Hepatobiliary Infection related (CTCAE-grade 1-2) by Age Group 1




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Hepatobiliary Infection related (CTCAE-grade 1-2) by Age Group 2

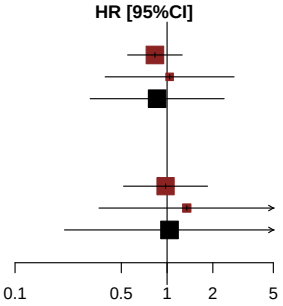
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.041 | 0.1992 | 76.0% | 1.042 [0.705; 1.539] |
| TERRA Study | 0.234 | 0.4195 | 24.0% | 1.264 [0.555; 2.875] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.079 [0.417; 2.795]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.17, df = 1 (P = 0.6773); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.664 | 0.3818 | 92.8% | 0.515 [0.244; 1.088] |
| TERRA Study | −0.837 | 1.4679 | 7.2% | 0.433 [0.024; 7.691] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.509 [0.298; 0.871]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.01, df = 1 (P = 0.9090); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.02; $Chi^2$ = 3.52, df = 3 (P = 0.3177); $I^2$ = 15% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

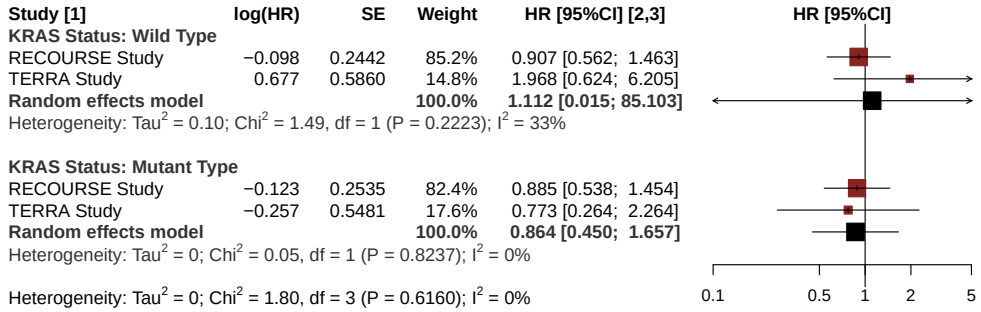
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Hepatobiliary Infection related (CTCAE-grade 1-2) by Gender

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.184 | 0.2108 | 84.8% | 0.832 [0.550; 1.257] |
| TERRA Study | 0.038 | 0.4981 | 15.2% | 1.039 [0.391; 2.758] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.860 [0.312; 2.373]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.17$, df = 1 (P = 0.6808); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.023 | 0.3245 | 81.4% | 0.977 [0.517; 1.846] |
| TERRA Study | 0.298 | 0.6781 | 18.6% | 1.348 [0.357; 5.090] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.037 [0.211; 5.091]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.18$, df = 1 (P = 0.6689); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.64$, df = 3 (P = 0.8881); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Hepatobiliary Infection related (CTCAE-grade 1-2) by KRAS Status

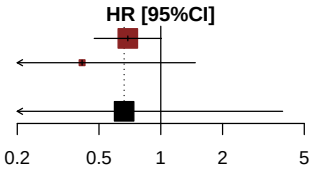



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Hepatobiliary Infection related (CTCAE-grade >=3)

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.370 | 0.1923 | 91.9% | 0.691 [0.474; 1.007] |
| TERRA Study | −0.882 | 0.6478 | 8.1% | 0.414 [0.116; 1.473] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.663 [0.112; 3.922]** |

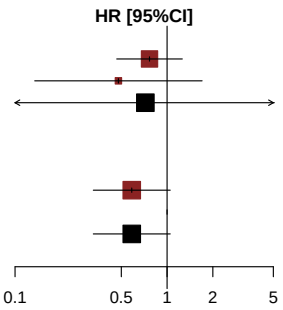
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.58$, df = 1 (P = 0.4479); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = -2.94$ (P = 0.2088)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Hepatobiliary Infection related (CTCAE-grade >=3) by Age Group 1

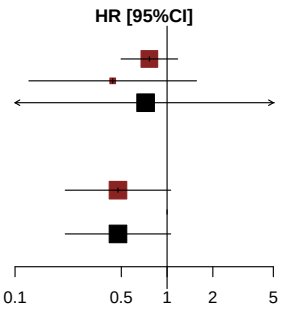
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.266 | 0.2534 | 86.7% | 0.766 [0.466; 1.259] |
| TERRA Study | −0.737 | 0.6467 | 13.3% | 0.479 [0.135; 1.700] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.720 [0.094; 5.495]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.46, df = 1 (P = 0.4977); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.535 | 0.2972 | 100.0% | 0.586 [0.327; 1.049] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.586 [0.327; 1.049]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.75, df = 2 (P = 0.6857); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

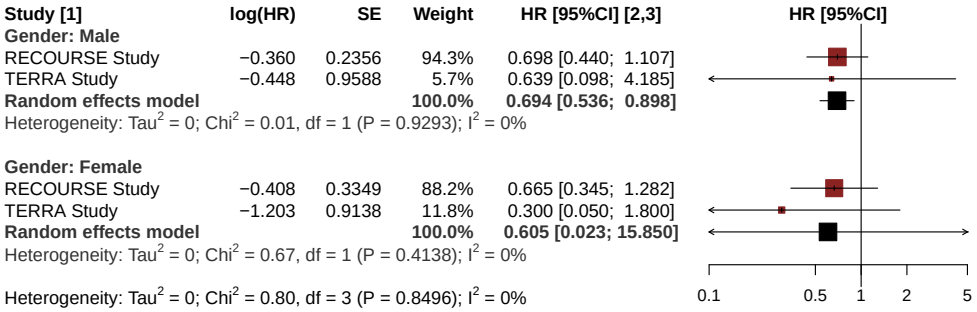
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Hepatobiliary Infection related (CTCAE-grade >=3) by Age Group 2

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.268 | 0.2187 | 89.8% | 0.765 [0.498; 1.174] |
| TERRA Study | −0.824 | 0.6477 | 10.2% | 0.439 [0.123; 1.562] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.722 [0.085; 6.133]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.66, df = 1 (P = 0.4166); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.744 | 0.4075 | 100.0% | 0.475 [0.214; 1.057] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.475 [0.214; 1.057]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.50, df = 2 (P = 0.4729); $I^2$ = 0% | | | | |



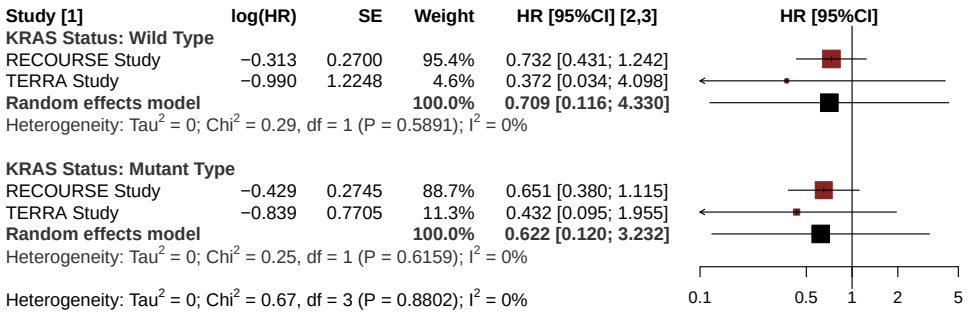

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Hepatobiliary Infection related (CTCAE-grade >=3) by Gender




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Hepatobiliary Infection related (CTCAE-grade >=3) by KRAS Status

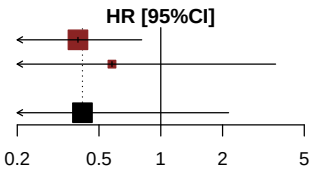



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event Hepatobiliary Infection related

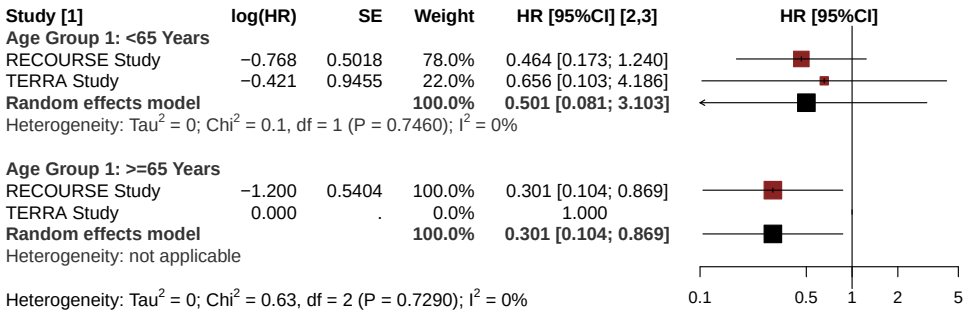
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.929 | 0.3647 | 86.8% | 0.395 [0.193; 0.807] |
| TERRA Study | −0.547 | 0.9363 | 13.2% | 0.578 [0.092; 3.624] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.415 [0.081; 2.139]** |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.14$, df = 1 (P = 0.7043); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = -6.81$ (P = 0.0928)



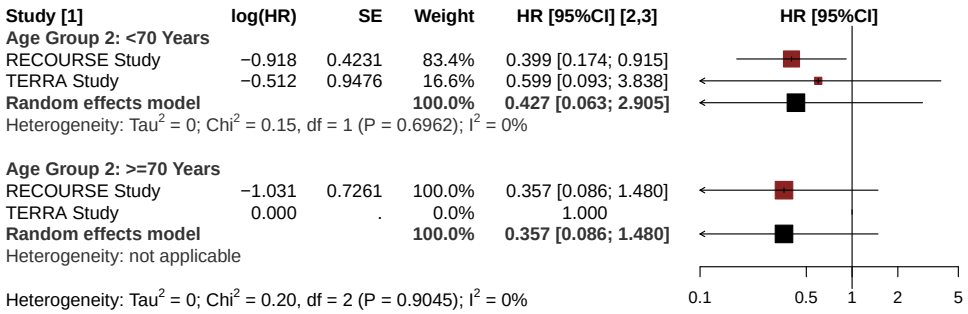

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event Hepatobiliary Infection related by Age Group 1




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

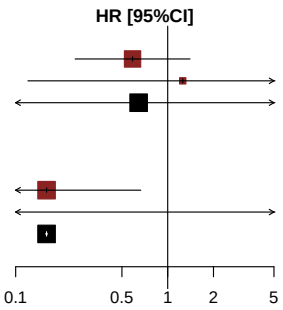
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event Hepatobiliary Infection related by Age Group 2




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

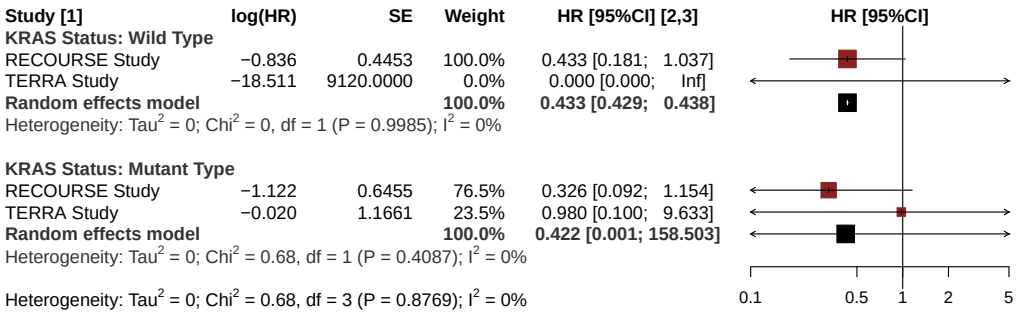
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event Hepatobiliary Infection related by Gender

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.532 | 0.4440 | 87.0% | 0.587 [0.246; 1.402] |
| TERRA Study | 0.228 | 1.1964 | 13.0% | 1.256 [0.120; 13.098] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.644 [0.028; 15.018]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.35, df = 1 (P = 0.5515); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −1.835 | 0.7281 | 100.0% | 0.160 [0.038; 0.665] |
| TERRA Study | −19.151 | 10189.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.160 [0.157; 0.162]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9986); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.02; $Chi^2$ = 3.12, df = 3 (P = 0.3736); $I^2$ = 4% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event Hepatobiliary Infection related by KRAS Status

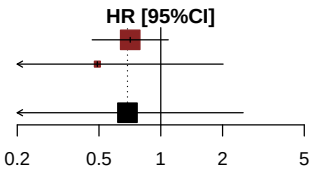



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Dyspnoe related (CTCAE-grade 1-5)

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.343 | 0.2176 | 91.6% | 0.710 [0.463; 1.087] |
| TERRA Study | −0.711 | 0.7197 | 8.4% | 0.491 [0.120; 2.012] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.688 [0.188; 2.519]** |

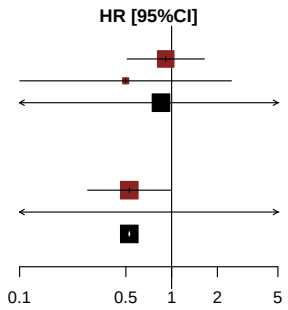
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.24$, df = 1 (P = 0.6240); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = -3.66$ (P = 0.1698)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Dyspnoe related (CTCAE-grade 1-5) by Age Group 1

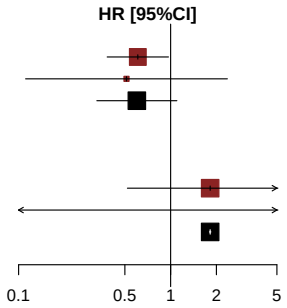
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.090 | 0.2990 | 88.2% | 0.914 [0.509; 1.643] |
| TERRA Study | −0.697 | 0.8176 | 11.8% | 0.498 [0.100; 2.474] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.851 [0.071; 10.243]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.49, df = 1 (P = 0.4856); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.641 | 0.3219 | 100.0% | 0.527 [0.280; 0.990] |
| TERRA Study | −18.523 | 6793.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.527 [0.521; 0.532]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9979); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.75, df = 3 (P = 0.6260); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

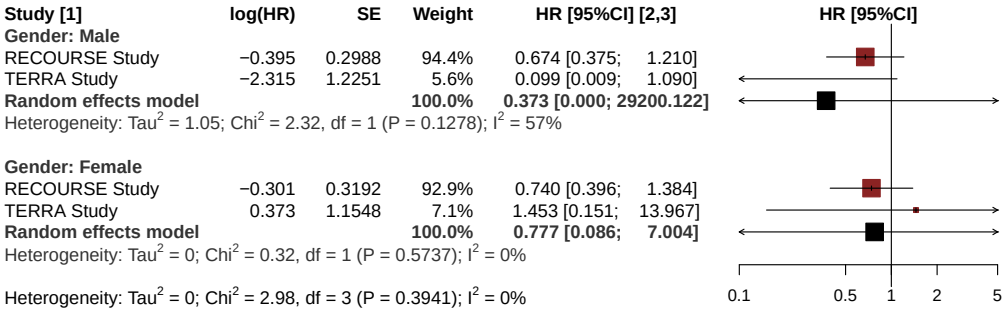
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Dyspnoe related (CTCAE-grade 1-5) by Age Group 2

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.497 | 0.2369 | 91.5% | 0.608 [0.382; 0.968] |
| TERRA Study | −0.669 | 0.7796 | 8.5% | 0.512 [0.111; 2.362] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.600 [0.327; 1.099]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.04, df = 1 (P = 0.8333); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.599 | 0.6396 | 100.0% | 1.820 [0.519; 6.375] |
| TERRA Study | −19.528 | 15063.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.820 [1.800; 1.840]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9989); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.72, df = 3 (P = 0.4366); $I^2$ = 0% | | | | |



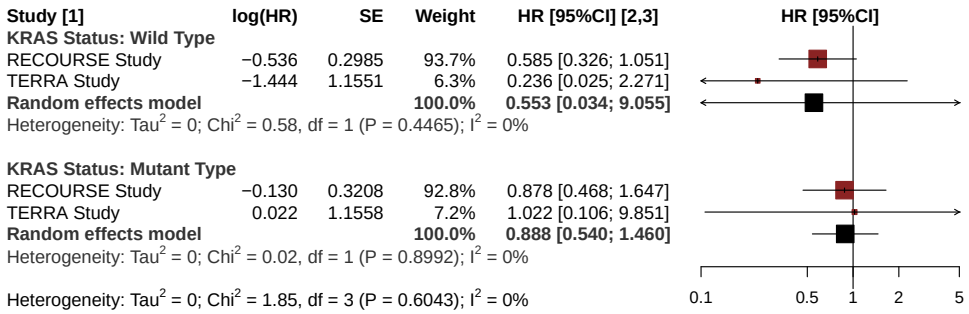

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Dyspnoe related (CTCAE-grade 1-5) by Gender




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Dyspnoe related (CTCAE-grade 1-5) by KRAS Status

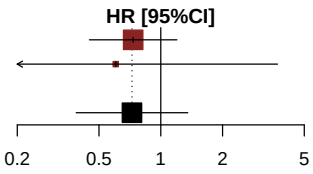



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Dyspnoe related (CTCAE-grade 1-2)

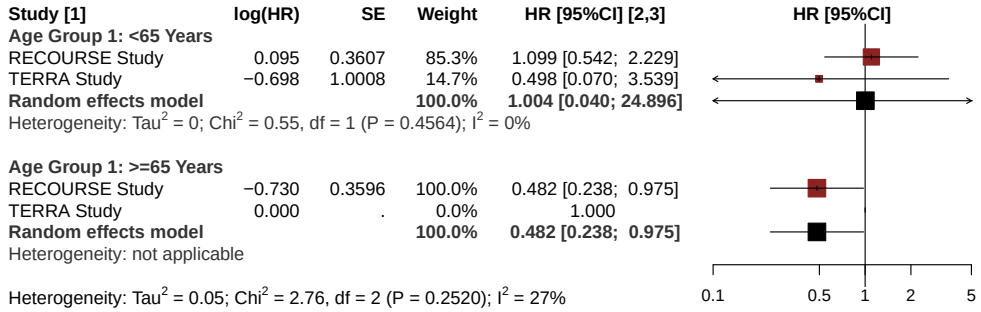
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.310 | 0.2505 | 93.2% | 0.734 [0.449; 1.199] |
| TERRA Study | −0.505 | 0.9258 | 6.8% | 0.603 [0.098; 3.704] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.724 [0.387; 1.354]** |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.04$, df = 1 (P = 0.8386); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = -6.56$ (P = 0.0963)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

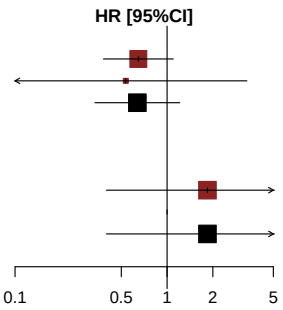
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Dyspnoe related (CTCAE-grade 1-2)
by Age Group 1




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

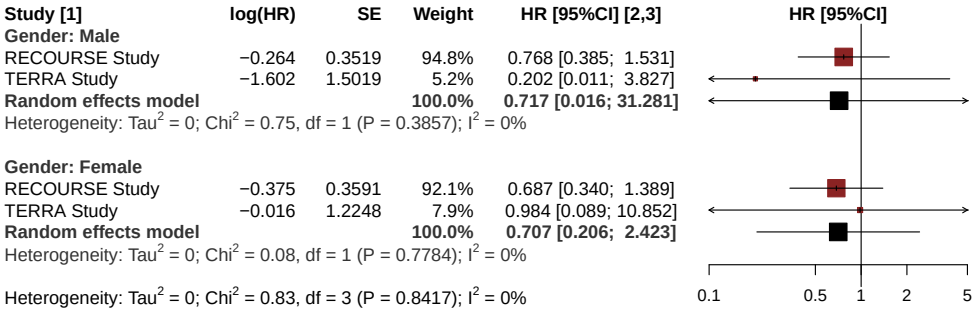
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Dyspnoe related (CTCAE-grade 1-2) by Age Group 2

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.435 | 0.2697 | 92.3% | 0.647 [0.381; 1.098] |
| TERRA Study | −0.625 | 0.9358 | 7.7% | 0.535 [0.085; 3.349] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.638 [0.335; 1.213]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.04, df = 1 (P = 0.8453); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.611 | 0.7802 | 100.0% | 1.843 [0.399; 8.503] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.843 [0.399; 8.503]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.70, df = 2 (P = 0.4266); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

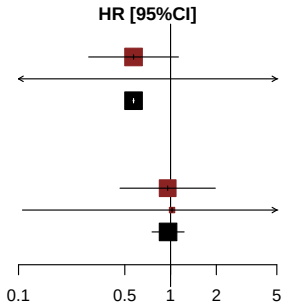
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Dyspnoe related (CTCAE-grade 1-2) by Gender




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Dyspnoe related (CTCAE-grade 1-2) by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.561 | 0.3468 | 100.0% | 0.571 [0.289; 1.126] |
| TERRA Study | −18.511 | 9120.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.571 [0.566; 0.576]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9984); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.044 | 0.3681 | 90.8% | 0.957 [0.465; 1.969] |
| TERRA Study | 0.022 | 1.1558 | 9.2% | 1.022 [0.106; 9.851] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.963 [0.755; 1.228]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9565); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.13, df = 3 (P = 0.7705); $I^2$ = 0% | | | | |

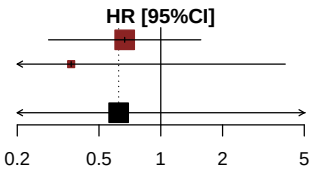



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Dyspnoe related (CTCAE-grade >=3)

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.405 | 0.4357 | 88.8% | 0.667 [0.284; 1.567] |
| TERRA Study | −1.005 | 1.2251 | 11.2% | 0.366 [0.033; 4.039] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.624 [0.056; 6.927]** |

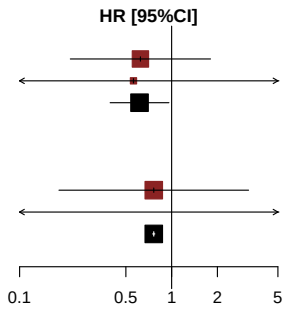
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.21$, df = 1 (P = 0.6444); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = -2.49$ (P = 0.2429)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Dyspnoe related (CTCAE-grade >=3) by Age Group 1

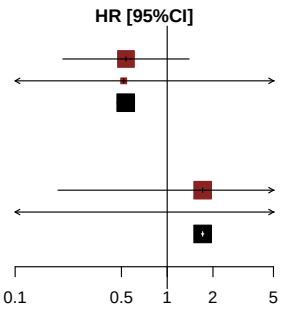
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.473 | 0.5416 | 87.2% | 0.623 [0.216; 1.802] |
| TERRA Study | −0.578 | 1.4143 | 12.8% | 0.561 [0.035; 8.972] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.615 [0.394; 0.960]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9448); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.271 | 0.7327 | 100.0% | 0.763 [0.181; 3.207] |
| TERRA Study | −19.523 | 11199.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.763 [0.751; 0.775]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9986); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.06, df = 3 (P = 0.9958); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Dyspnoe related (CTCAE-grade >=3) by Age Group 2

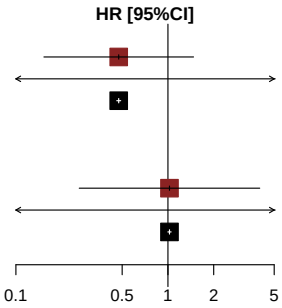
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.624 | 0.4881 | 89.4% | 0.536 [0.206; 1.394] |
| TERRA Study | −0.659 | 1.4143 | 10.6% | 0.517 [0.032; 8.274] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.534 [0.466; 0.610]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9817); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.537 | 1.1183 | 100.0% | 1.711 [0.191; 15.319] |
| TERRA Study | −19.528 | 15063.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.711 [1.679; 1.744]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9989); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.93, df = 3 (P = 0.8186); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Dyspnoe related (CTCAE-grade >=3) by Gender

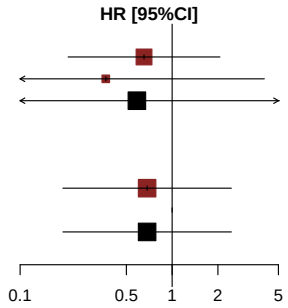
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.745 | 0.5781 | 100.0% | 0.475 [0.153; 1.474] |
| TERRA Study | −17.919 | 4160.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.475 [0.460; 0.489]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9967); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.024 | 0.6974 | 100.0% | 1.024 [0.261; 4.016] |
| TERRA Study | 16.669 | 5890.0000 | 0.0% | 17344048.854 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.024 [0.999; 1.050]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9977); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.72, df = 3 (P = 0.8684); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Dyspnoe related (CTCAE-grade >=3) by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.426 | 0.5866 | 81.4% | 0.653 [0.207; 2.062] |
| TERRA Study | −1.005 | 1.2251 | 18.6% | 0.366 [0.033; 4.039] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.586 [0.033; 10.300]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.18, df = 1 (P = 0.6698); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.379 | 0.6509 | 100.0% | 0.684 [0.191; 2.451] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.684 [0.191; 2.451]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.22, df = 2 (P = 0.8977); $I^2$ = 0% | | | | |

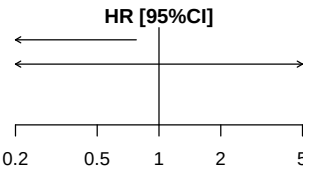



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event Dyspnoe related

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −1.856 | 0.8168 | 100.0% | 0.156 [0.032; 0.775] |
| TERRA Study | −18.511 | 6449.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.156 [0.152; 0.161]** |

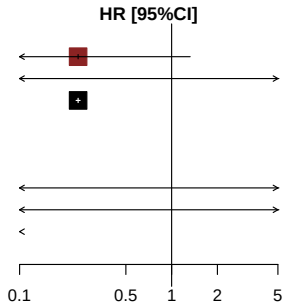
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9979); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = -879.61$ (P = 0.0007)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

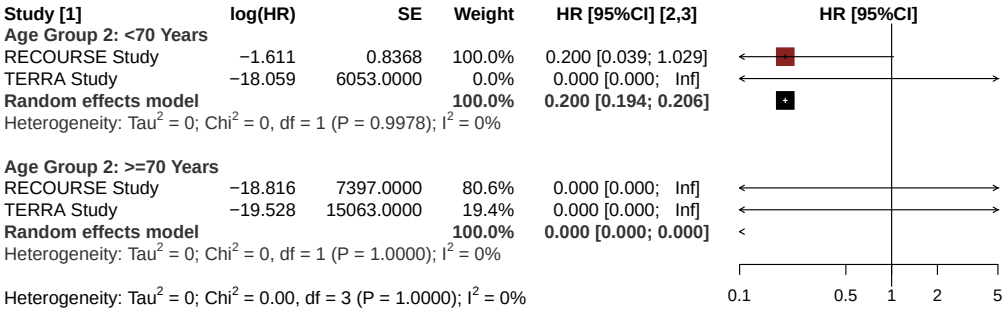
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event Dyspnoe related by Age Group 1

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −1.417 | 0.8660 | 100.0% | 0.243 [0.044; 1.324] |
| TERRA Study | −17.919 | 5883.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.243 [0.235; 0.250]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9978); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −18.469 | 4733.0000 | 84.8% | 0.000 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | −19.523 | 11199.0000 | 15.2% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.000 [0.000; 0.000]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |



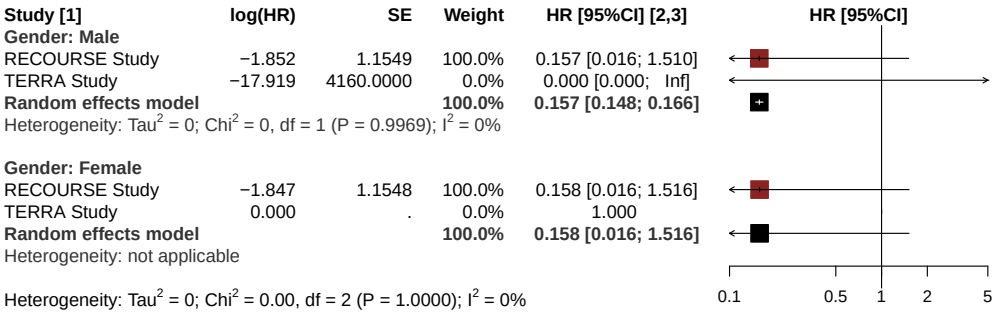

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event Dyspnoe related by Age Group 2



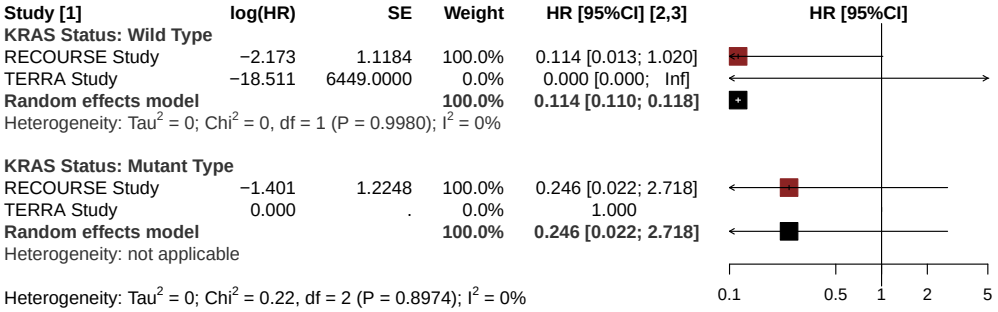

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event Dyspnoe related by Gender




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event Dyspnoe related by KRAS Status

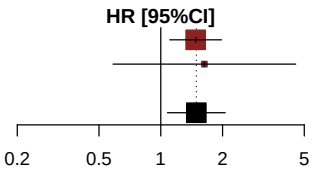



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Fatigue related (CTCAE-grade 1-5)

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.391 | 0.1482 | 92.6% | 1.479 [1.106; 1.978] |
| TERRA Study | 0.489 | 0.5227 | 7.4% | 1.630 [0.585; 4.541] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.490 [1.077; 2.060]** |

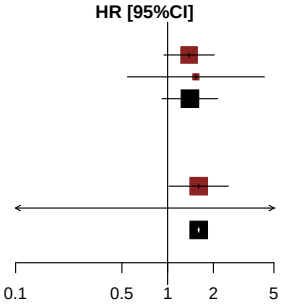
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.03$, df = 1 (P = 0.8580); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = 15.62$ (P = 0.0407)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Fatigue related (CTCAE-grade 1-5) by Age Group 1

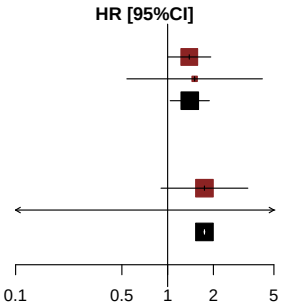
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.325 | 0.1948 | 88.1% | 1.384 [0.945; 2.028] |
| TERRA Study | 0.428 | 0.5289 | 11.9% | 1.534 [0.544; 4.324] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.401 [0.919; 2.136]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.03, df = 1 (P = 0.8559); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.470 | 0.2290 | 100.0% | 1.600 [1.022; 2.507] |
| TERRA Study | 16.493 | 4595.0000 | 0.0% | 14552742.183 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.600 [1.584; 1.617]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9972); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.24, df = 3 (P = 0.9712); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Fatigue related (CTCAE-grade 1-5) by Age Group 2

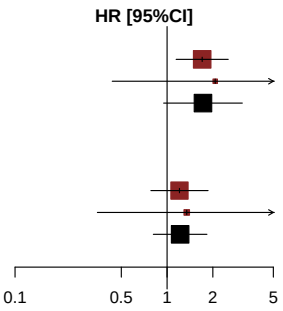
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.328 | 0.1661 | 90.9% | 1.388 [1.002; 1.922] |
| TERRA Study | 0.409 | 0.5235 | 9.1% | 1.505 [0.539; 4.198] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.398 [1.040; 1.880]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.02, df = 1 (P = 0.8830); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.557 | 0.3355 | 100.0% | 1.746 [0.905; 3.370] |
| TERRA Study | 17.669 | 9710.0000 | 0.0% | 47146012.832 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.746 [1.733; 1.759]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9986); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.38, df = 3 (P = 0.9442); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Fatigue related (CTCAE-grade 1-5) by Gender

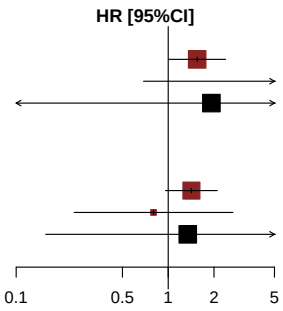
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.532 | 0.2013 | 94.0% | 1.702 [1.147; 2.525] |
| TERRA Study | 0.729 | 0.7957 | 6.0% | 2.073 [0.436; 9.861] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.722 [0.949; 3.125]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.06$, df = 1 (P = 0.8101); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.188 | 0.2211 | 90.7% | 1.206 [0.782; 1.861] |
| TERRA Study | 0.298 | 0.6905 | 9.3% | 1.347 [0.348; 5.213] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.219 [0.812; 1.829]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.02$, df = 1 (P = 0.8794); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 1.53$, df = 3 (P = 0.6753); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Fatigue related (CTCAE-grade 1-5) by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.439 | 0.2202 | 95.9% | 1.551 [1.007; 2.387] |
| TERRA Study | 1.722 | 1.0694 | 4.1% | 5.597 [0.688; 45.530] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.923 [0.004; 852.055]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.23; $Chi^2$ = 1.38, df = 1 (P = 0.2397); $I^2$ = 28% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.351 | 0.2006 | 90.3% | 1.421 [0.959; 2.105] |
| TERRA Study | −0.222 | 0.6136 | 9.7% | 0.801 [0.241; 2.666] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.344 [0.156; 11.565]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.79, df = 1 (P = 0.3744); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.63, df = 3 (P = 0.4524); $I^2$ = 0% | | | | |

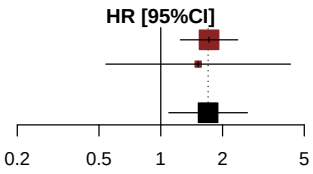



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Fatigue related (CTCAE-grade 1-2)

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.542 | 0.1642 | 91.2% | 1.719 [1.246; 2.371] |
| TERRA Study | 0.419 | 0.5281 | 8.8% | 1.521 [0.540; 4.281] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.700 [1.094; 2.642]** |

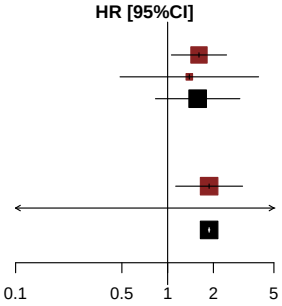
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.05$, df = 1 (P = 0.8249); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = 15.30$ (P = 0.0416)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Fatigue related (CTCAE-grade 1-2) by Age Group 1

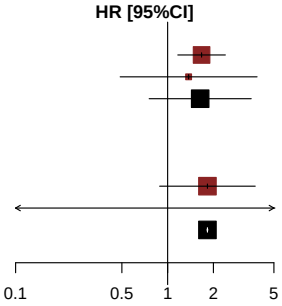
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.475 | 0.2131 | 86.3% | 1.608 [1.059; 2.441] |
| TERRA Study | 0.328 | 0.5353 | 13.7% | 1.389 [0.486; 3.965] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.576 [0.832; 2.985]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.06, df = 1 (P = 0.7995); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.628 | 0.2584 | 100.0% | 1.875 [1.130; 3.110] |
| TERRA Study | 16.493 | 4595.0000 | 0.0% | 14552742.183 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.875 [1.853; 1.896]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9972); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.35, df = 3 (P = 0.9505); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Fatigue related (CTCAE-grade 1-2) by Age Group 2

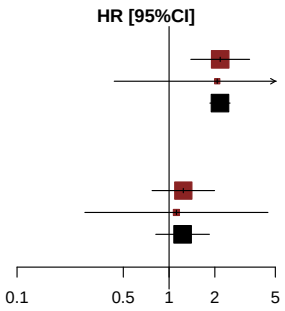
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.514 | 0.1838 | 89.2% | 1.672 [1.166; 2.397] |
| TERRA Study | 0.318 | 0.5291 | 10.8% | 1.374 [0.487; 3.876] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.637 [0.756; 3.546]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.12, df = 1 (P = 0.7261); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.603 | 0.3693 | 100.0% | 1.827 [0.886; 3.769] |
| TERRA Study | 17.669 | 9710.0000 | 0.0% | 47146012.832 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.827 [1.812; 1.842]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9986); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.20, df = 3 (P = 0.9783); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Fatigue related (CTCAE-grade 1-2) by Gender

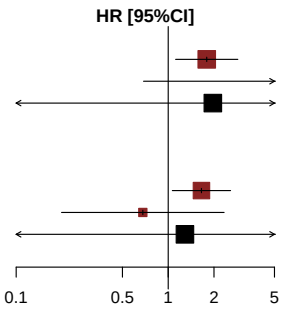
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.774 | 0.2272 | 91.9% | 2.169 [1.390; 3.386] |
| TERRA Study | 0.729 | 0.7957 | 8.1% | 2.073 [0.436; 9.861] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.162 [1.856; 2.518]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9562); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.216 | 0.2415 | 88.9% | 1.241 [0.773; 1.991] |
| TERRA Study | 0.111 | 0.7074 | 11.1% | 1.117 [0.279; 4.471] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.227 [0.818; 1.842]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.02$, df = 1 (P = 0.8888); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 < 0.01$; $Chi^2 = 3.23$, df = 3 (P = 0.3574); $I^2 = 7\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Fatigue related (CTCAE-grade 1-2) by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.584 | 0.2404 | 90.9% | 1.792 [1.119; 2.871] |
| TERRA Study | 1.722 | 1.0694 | 9.1% | 5.597 [0.688; 45.530] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.966 [0.038; 102.607]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.05; $Chi^2$ = 1.08, df = 1 (P = 0.2988); $I^2$ = 7% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.503 | 0.2250 | 80.0% | 1.654 [1.064; 2.571] |
| TERRA Study | −0.384 | 0.6281 | 20.0% | 0.681 [0.199; 2.332] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.288 [0.008; 205.802]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.17; $Chi^2$ = 1.77, df = 1 (P = 0.1834); $I^2$ = 44% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.06; $Chi^2$ = 3.41, df = 3 (P = 0.3331); $I^2$ = 12% | | | | |

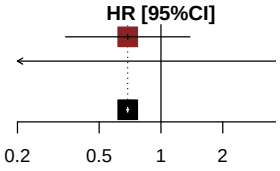



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Fatigue related (CTCAE-grade >=3)

| ıdy [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| COURSE Study | −0.373 | 0.3563 | 100.0% | 0.689 [0.343; 1.385] |
| RRA Study | 16.536 | 6251.0000 | 0.0% | 15193678.331 [0.000; Inf] |
| **ndom effects model** | | | **100.0%** | **0.689 [0.680; 0.697]** |

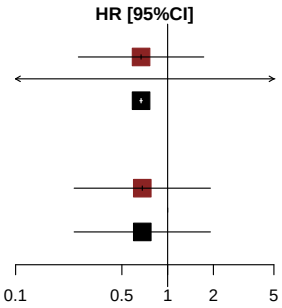
terogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9978); $I^2 = 0\%$
t for overall effect: $t_1 = -386.81$ (P = 0.0016)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

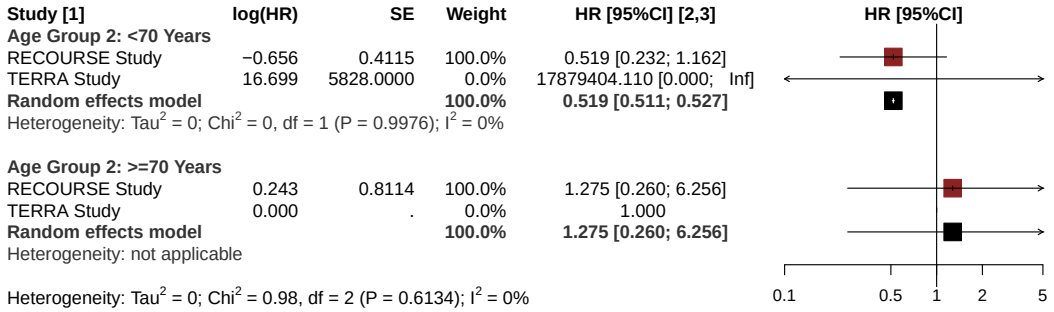
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Fatigue related (CTCAE-grade >=3) by Age Group 1

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.402 | 0.4844 | 100.0% | 0.669 [0.259; 1.728] |
| TERRA Study | 16.751 | 5739.0000 | 0.0% | 18821492.633 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.669 [0.656; 0.681]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9976); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.384 | 0.5264 | 100.0% | 0.681 [0.243; 1.911] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.681 [0.243; 1.911]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 0.9997); $I^2$ = 0% | | | | |



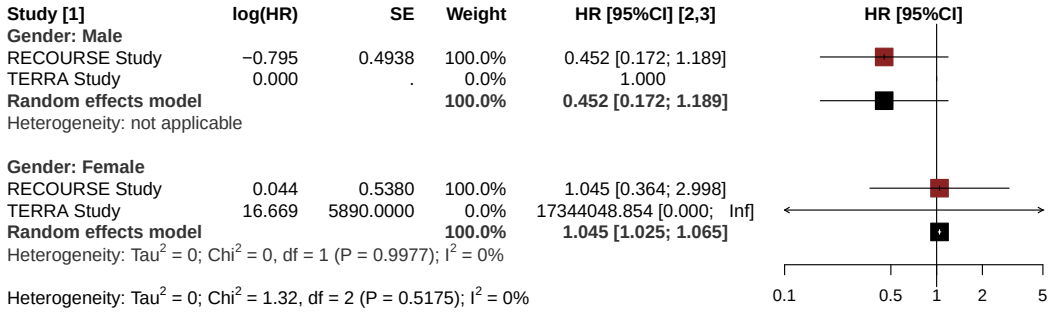

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Fatigue related (CTCAE-grade >=3) by Age Group 2



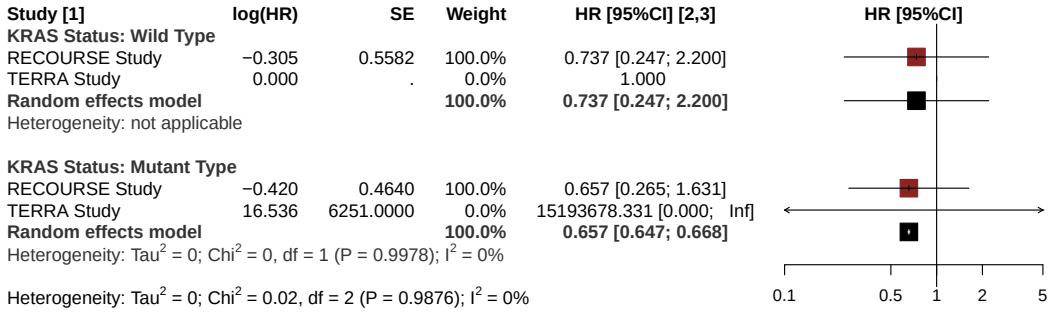

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Fatigue related (CTCAE-grade >=3) by Gender




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Fatigue related (CTCAE-grade >=3) by KRAS Status

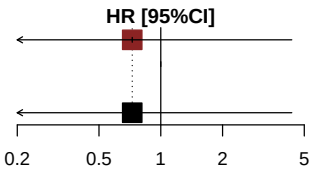



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event Fatigue related

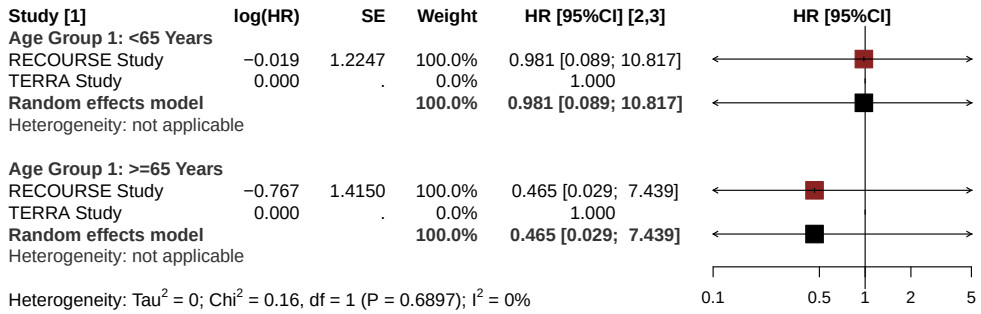
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.320 | 0.9131 | 100.0% | 0.726 [0.121; 4.346] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.726 [0.121; 4.346]** |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 0 (P = NA); $I^2$ = NA%
Test for overall effect: Z = −0.35 (P = 0.7258)



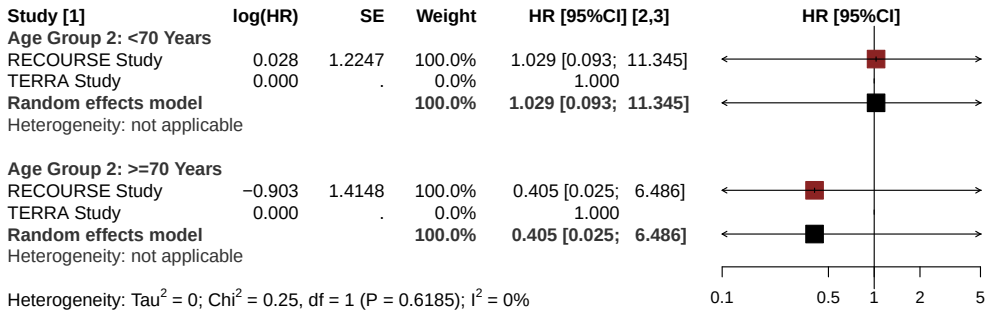

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event Fatigue related by Age Group 1



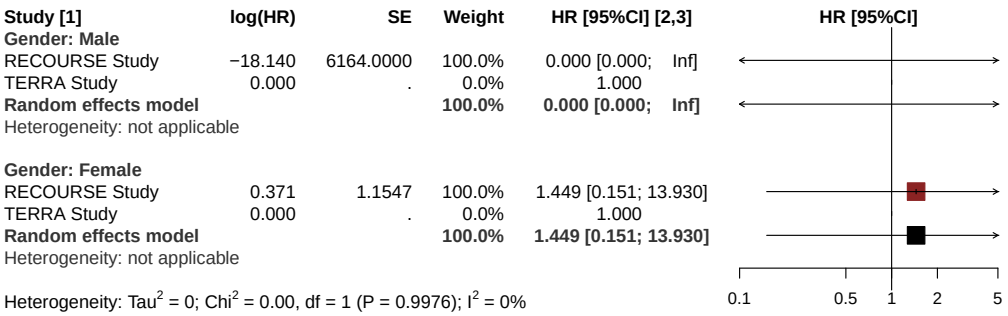

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event Fatigue related by Age Group 2




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

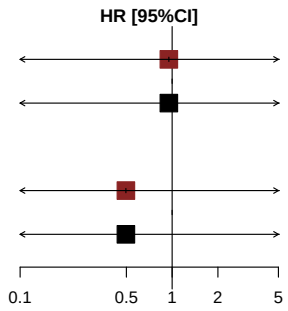
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event Fatigue related by Gender




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event Fatigue related by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.050 | 1.2250 | 100.0% | 0.952 [0.086; 10.499] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.952 [0.086; 10.499]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.701 | 1.4142 | 100.0% | 0.496 [0.031; 7.935] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.496 [0.031; 7.935]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |



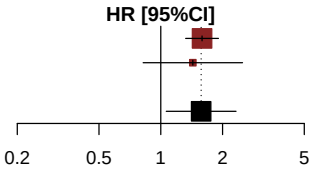

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.12$, df = 1 (P = 0.7279); $I^2 = 0\%$

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Gastrointestinal Disorders related (CTCAE-grade 1-5)

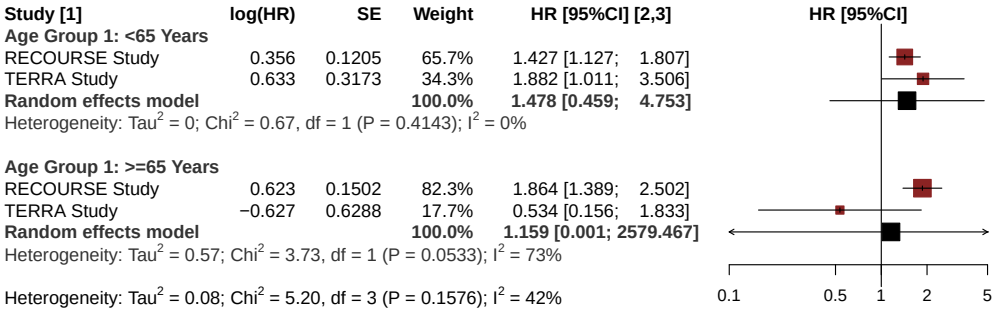
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.463 | 0.0938 | 90.2% | 1.589 [1.322; 1.910] |
| TERRA Study | 0.359 | 0.2844 | 9.8% | 1.433 [0.820; 2.502] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.573 [1.063; 2.326]** |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.12$, df = 1 (P = 0.7297); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = 14.70$ (P = 0.0432)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

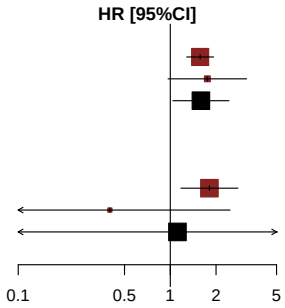
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Gastrointestinal Disorders related (CTCAE-grade 1-5) by Age Group 1




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Gastrointestinal Disorders related (CTCAE-grade 1-5) by Age Group 2

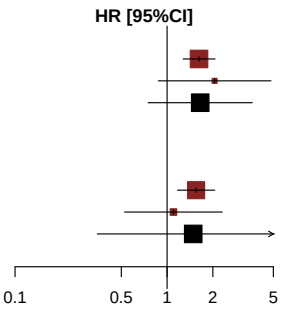
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.452 | 0.1039 | 89.5% | 1.572 [1.282; 1.927] |
| TERRA Study | 0.561 | 0.3038 | 10.5% | 1.753 [0.967; 3.180] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.590 [1.040; 2.431]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.12, df = 1 (P = 0.7339); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.593 | 0.2203 | 94.7% | 1.809 [1.175; 2.786] |
| TERRA Study | −0.915 | 0.9283 | 5.3% | 0.401 [0.065; 2.471] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.115 [0.000; 8551.495]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.68; $Chi^2$ = 2.5, df = 1 (P = 0.1140); $I^2$ = 60% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.66, df = 3 (P = 0.4477); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Gastrointestinal Disorders related (CTCAE-grade 1-5) by Gender

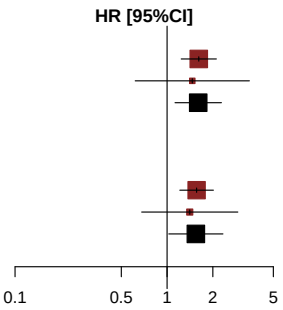
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.484 | 0.1237 | 92.5% | 1.623 [1.273; 2.068] |
| TERRA Study | 0.720 | 0.4354 | 7.5% | 2.055 [0.875; 4.824] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.651 [0.750; 3.636]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.27, df = 1 (P = 0.6018); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.440 | 0.1442 | 87.3% | 1.552 [1.170; 2.059] |
| TERRA Study | 0.097 | 0.3773 | 12.7% | 1.102 [0.526; 2.308] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.486 [0.348; 6.349]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.72, df = 1 (P = 0.3960); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.34, df = 3 (P = 0.7198); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Gastrointestinal Disorders related (CTCAE-grade 1-5) by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.480 | 0.1359 | 91.3% | 1.616 [1.238; 2.110] |
| TERRA Study | 0.382 | 0.4412 | 8.7% | 1.465 [0.617; 3.478] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.602 [1.128; 2.277]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.05$, df = 1 (P = 0.8314); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.447 | 0.1298 | 89.1% | 1.564 [1.213; 2.017] |
| TERRA Study | 0.344 | 0.3716 | 10.9% | 1.410 [0.681; 2.920] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.546 [1.026; 2.330]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.07$, df = 1 (P = 0.7922); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.15$, df = 3 (P = 0.9846); $I^2 = 0\%$ | | | | |

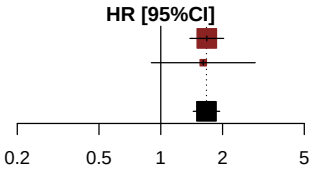



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Gastrointestinal Disorders related (CTCAE-grade 1-2)

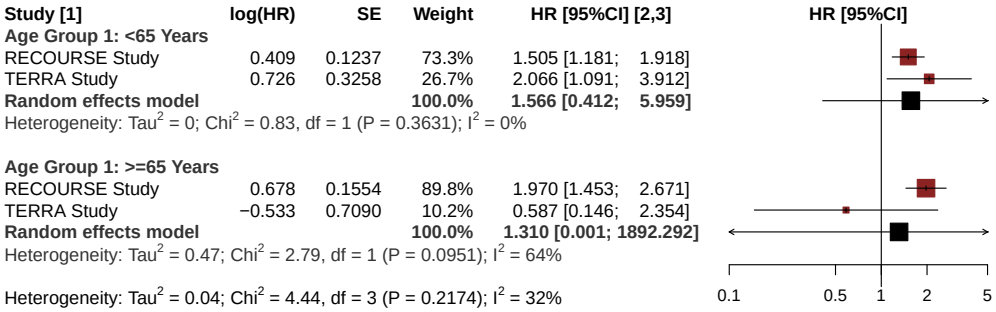
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.516 | 0.0966 | 90.4% | 1.676 [1.387; 2.025] |
| TERRA Study | 0.476 | 0.2972 | 9.6% | 1.610 [0.899; 2.883] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.669 [1.439; 1.937]** |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.02$, df = 1 (P = 0.8987); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = 43.82$ (P = 0.0145)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

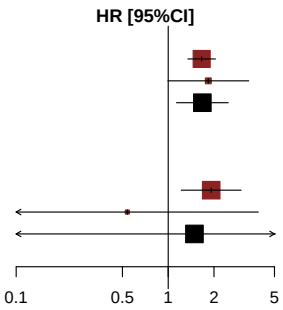
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Gastrointestinal Disorders related (CTCAE-grade 1-2) by Age Group 1




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Gastrointestinal Disorders related (CTCAE-grade 1-2) by Age Group 2

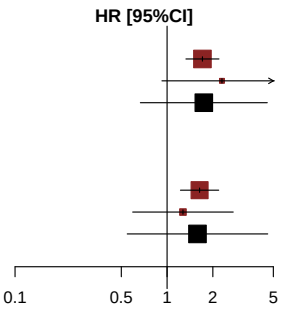
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.507 | 0.1066 | 89.6% | 1.660 [1.347; 2.045] |
| TERRA Study | 0.607 | 0.3124 | 10.4% | 1.836 [0.995; 3.386] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.677 [1.134; 2.481]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.09, df = 1 (P = 0.7600); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.651 | 0.2312 | 95.0% | 1.918 [1.219; 3.017] |
| TERRA Study | −0.620 | 1.0121 | 5.0% | 0.538 [0.074; 3.911] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.488 [0.002; 946.797]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.27; $Chi^2$ = 1.5, df = 1 (P = 0.2208); $I^2$ = 33% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.68, df = 3 (P = 0.6424); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Gastrointestinal Disorders related (CTCAE-grade 1-2) by Gender

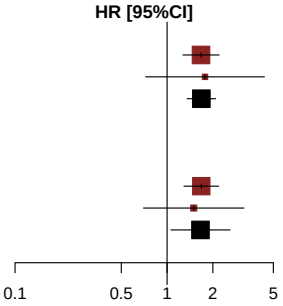
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.536 | 0.1277 | 93.0% | 1.708 [1.330; 2.194] |
| TERRA Study | 0.831 | 0.4638 | 7.0% | 2.296 [0.925; 5.698] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.744 [0.667; 4.561]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.38$, df = 1 (P = 0.5391); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.492 | 0.1478 | 87.3% | 1.636 [1.224; 2.186] |
| TERRA Study | 0.240 | 0.3884 | 12.7% | 1.272 [0.594; 2.723] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.585 [0.547; 4.592]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.37$, df = 1 (P = 0.5445); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 1.01$, df = 3 (P = 0.7980); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Gastrointestinal Disorders related (CTCAE-grade 1-2) by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.514 | 0.1398 | 91.5% | 1.672 [1.271; 2.199] |
| TERRA Study | 0.575 | 0.4588 | 8.5% | 1.777 [0.723; 4.367] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.681 [1.356; 2.084]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.02$, df = 1 (P = 0.8993); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.518 | 0.1336 | 89.4% | 1.679 [1.292; 2.181] |
| TERRA Study | 0.404 | 0.3880 | 10.6% | 1.497 [0.700; 3.203] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.659 [1.060; 2.596]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.08$, df = 1 (P = 0.7802); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.10$, df = 3 (P = 0.9919); $I^2 = 0\%$ | | | | |

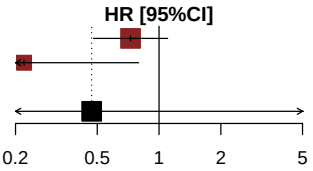



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Gastrointestinal Disorders related (CTCAE-grade >=3)

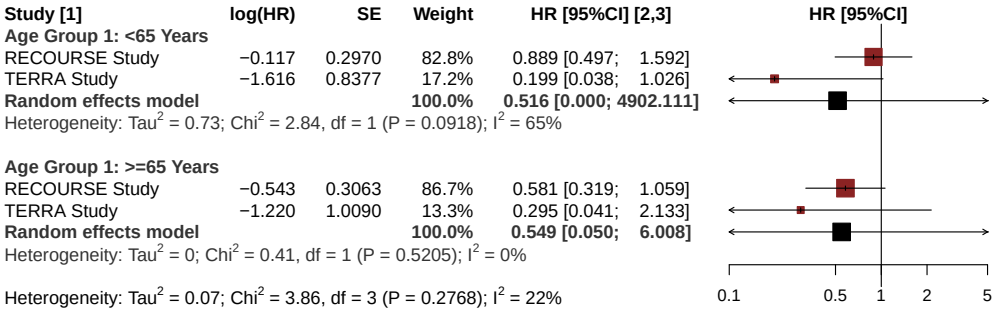
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.319 | 0.2121 | 63.5% | 0.727 [0.479; 1.101] |
| TERRA Study | −1.514 | 0.6559 | 36.5% | 0.220 [0.061; 0.796] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.470 [0.000; 701.784]** |

Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.48; $Chi^2$ = 3.00, df = 1 (P = 0.0831); $I^2$ = 67%
Test for overall effect: $t_1$ = −1.31 (P = 0.4142)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

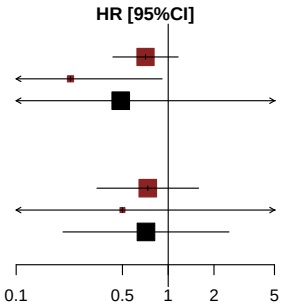
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Gastrointestinal Disorders related (CTCAE-grade >=3) by Age Group 1




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

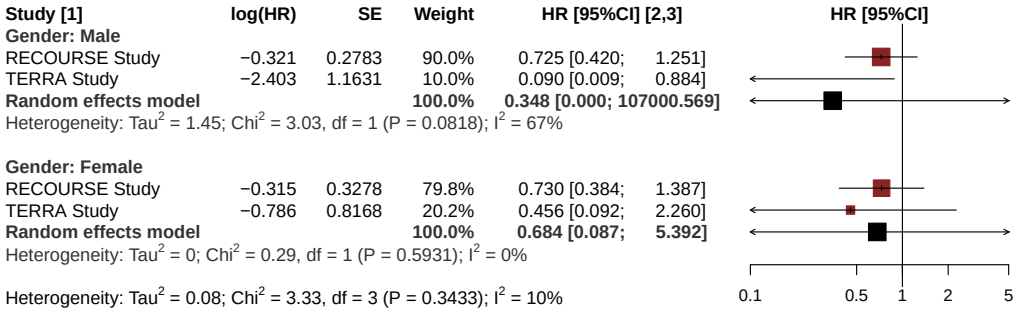
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Gastrointestinal Disorders related (CTCAE-grade >=3) by Age Group 2

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.344 | 0.2521 | 88.8% | 0.709 [0.433; 1.162] |
| TERRA Study | −1.480 | 0.7080 | 11.2% | 0.228 [0.057; 0.912] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.487 [0.001; 433.277]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.36; $Chi^2$ = 2.29, df = 1 (P = 0.1306); $I^2$ = 56% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.310 | 0.3927 | 92.8% | 0.734 [0.340; 1.584] |
| TERRA Study | −0.693 | 1.4142 | 7.2% | 0.500 [0.031; 7.994] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.714 [0.203; 2.508]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.07, df = 1 (P = 0.7938); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.44, df = 3 (P = 0.4854); $I^2$ = 0% | | | | |



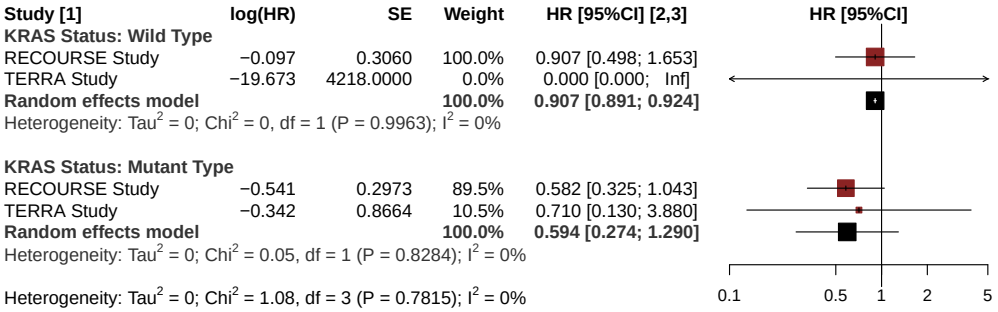

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Gastrointestinal Disorders related (CTCAE-grade >=3) by Gender




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Gastrointestinal Disorders related (CTCAE-grade >=3) by KRAS Status

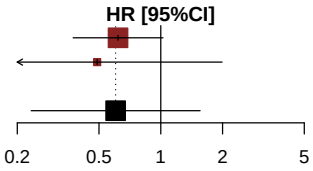



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event Gastrointestinal Disorders related

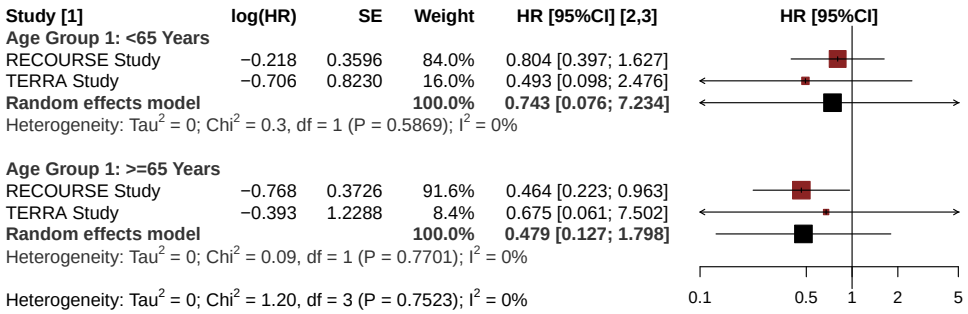
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.479 | 0.2571 | 88.6% | 0.619 [0.374; 1.025] |
| TERRA Study | −0.714 | 0.7150 | 11.4% | 0.490 [0.121; 1.989] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.603 [0.234; 1.555]** |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.10$, df = 1 (P = 0.7579); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = -6.79$ (P = 0.0931)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

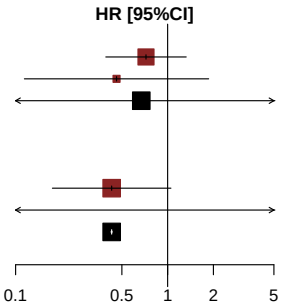
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event Gastrointestinal Disorders related by Age Group 1




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event Gastrointestinal Disorders related by Age Group 2

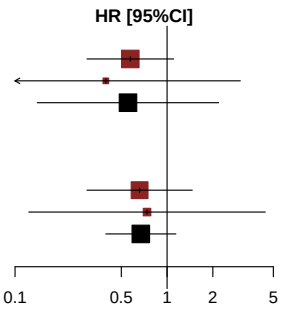
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.328 | 0.3107 | 84.0% | 0.721 [0.392; 1.325] |
| TERRA Study | −0.774 | 0.7121 | 16.0% | 0.461 [0.114; 1.862] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.671 [0.084; 5.362]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.33, df = 1 (P = 0.5657); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.848 | 0.4580 | 100.0% | 0.428 [0.175; 1.051] |
| TERRA Study | 17.669 | 9710.0000 | 0.0% | 47146012.832 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.428 [0.424; 0.433]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9985); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.02, df = 3 (P = 0.7960); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event Gastrointestinal Disorders related by Gender

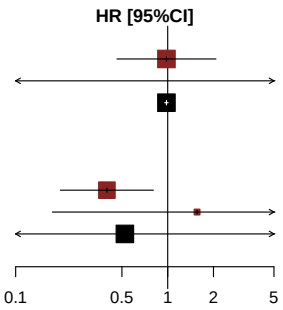
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.557 | 0.3351 | 90.6% | 0.573 [0.297; 1.105] |
| TERRA Study | −0.927 | 1.0391 | 9.4% | 0.396 [0.052; 3.032] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.553 [0.140; 2.184]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.11, df = 1 (P = 0.7347); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.416 | 0.4068 | 83.4% | 0.660 [0.297; 1.464] |
| TERRA Study | −0.304 | 0.9136 | 16.6% | 0.738 [0.123; 4.423] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.672 [0.395; 1.142]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.01, df = 1 (P = 0.9105); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.29, df = 3 (P = 0.9628); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event Gastrointestinal Disorders related by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.019 | 0.3829 | 100.0% | 0.981 [0.463; 2.078] |
| TERRA Study | −17.583 | 3219.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.981 [0.955; 1.007]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9956); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.921 | 0.3595 | 89.1% | 0.398 [0.197; 0.805] |
| TERRA Study | 0.445 | 1.1182 | 10.9% | 1.560 [0.174; 13.961] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.523 [0.001; 534.889]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.24; $Chi^2$ = 1.35, df = 1 (P = 0.2450); $I^2$ = 26% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.03; $Chi^2$ = 3.62, df = 3 (P = 0.3052); $I^2$ = 17% | | | | |

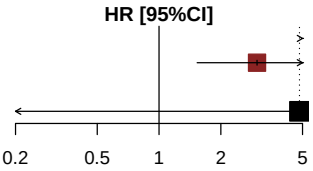



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Haematologic Impairment related (CTCAE-grade 1-5)

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 1.944 | 0.1654 | 56.3% | 6.985 [5.052; 9.659] |
| TERRA Study | 1.099 | 0.3428 | 43.7% | 3.002 [1.533; 5.877] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **4.830 [0.024; 990.178]** |

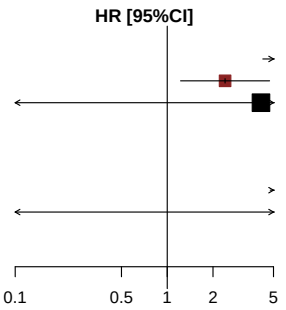
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.28$; $Chi^2 = 4.92$, df = 1 (P = 0.0265); $I^2 = 80\%$
Test for overall effect: $t_1 = 3.76$ (P = 0.1655)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Haematologic Impairment related (CTCAE-grade 1-5) by Age Group 1

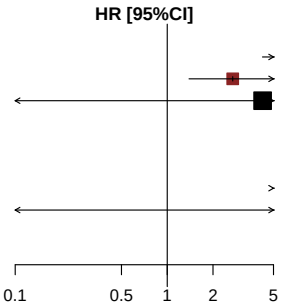
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.900 | 0.2307 | 56.6% | 6.685 [4.253; 10.507] |
| TERRA Study | 0.876 | 0.3440 | 43.4% | 2.401 [1.224; 4.712] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **4.136 [0.006; 2728.798]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.44; $Chi^2$ = 6.11, df = 1 (P = 0.0134); $I^2$ = 84% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.025 | 0.2372 | 100.0% | 7.577 [4.759; 12.062] |
| TERRA Study | 17.678 | 3246.0000 | 0.0% | 47579854.270 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **7.577 [7.467; 7.688]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9962); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.17; $Chi^2$ = 8.22, df = 3 (P = 0.0417); $I^2$ = 64% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

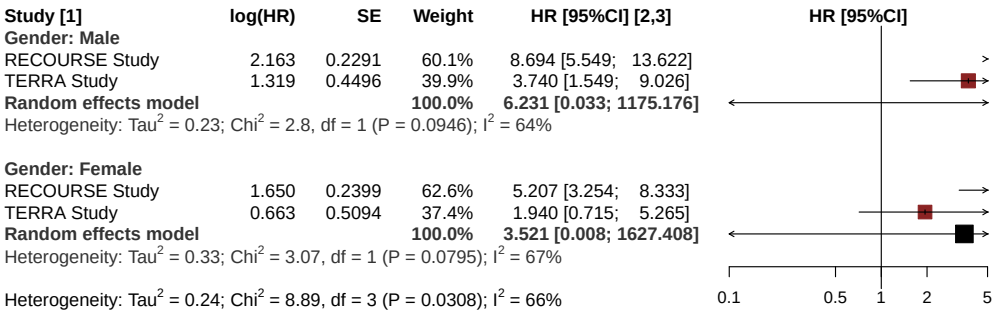
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Haematologic Impairment related (CTCAE-grade 1-5) by Age Group 2

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.796 | 0.1804 | 56.2% | 6.025 [ 4.230; 8.581] |
| TERRA Study | 0.992 | 0.3378 | 43.8% | 2.697 [ 1.391; 5.228] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **4.240 [ 0.027; 672.508]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.25; $Chi^2$ = 4.41, df = 1 (P = 0.0358); $I^2$ = 77% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.537 | 0.4220 | 100.0% | 12.648 [ 5.531; 28.922] |
| TERRA Study | 17.770 | 6685.0000 | 0.0% | 52144538.126 [ 0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **12.648 [12.494; 12.803]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9982); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.25; $Chi^2$ = 8.57, df = 3 (P = 0.0356); $I^2$ = 65% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

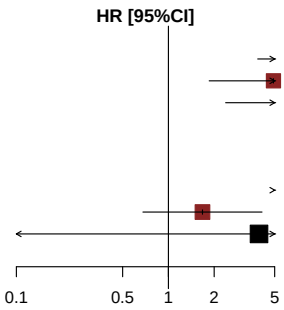
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Haematologic Impairment related (CTCAE-grade 1-5) by Gender




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Haematologic Impairment related (CTCAE-grade 1-5) by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.780 | 0.2179 | 60.5% | 5.928 [3.867; 9.086] |
| TERRA Study | 1.591 | 0.4967 | 39.5% | 4.908 [1.854; 12.994] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **5.750 [2.379; 13.895]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.12, df = 1 (P = 0.7279); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.138 | 0.2545 | 57.9% | 8.483 [5.151; 13.970] |
| TERRA Study | 0.516 | 0.4602 | 42.1% | 1.675 [0.680; 4.128] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **3.944 [0.000; 116083.579]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.18; $Chi^2$ = 9.51, df = 1 (P = 0.0020); $I^2$ = 89% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.33; $Chi^2$ = 9.64, df = 3 (P = 0.0219); $I^2$ = 69% | | | | |

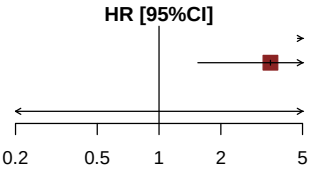



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Haematologic Impairment related (CTCAE-grade 1-2)

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 1.941 | 0.1977 | 63.9% | 6.965 [4.727; 10.262] |
| TERRA Study | 1.249 | 0.4153 | 36.1% | 3.488 [1.546; 7.872] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **5.428 [0.080; 368.888]** |

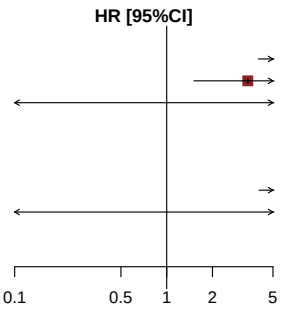
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.13$; $Chi^2 = 2.26$, df = 1 (P = 0.1327); $I^2 = 56\%$
Test for overall effect: $t_1 = 5.09$ (P = 0.1234)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Haematologic Impairment related (CTCAE-grade 1-2) by Age Group 1

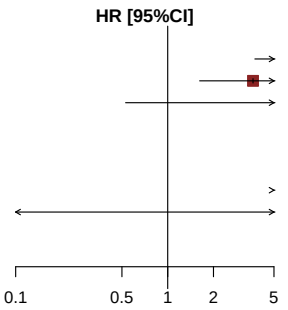
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.936 | 0.2793 | 69.1% | 6.934 [4.011; 11.987] |
| TERRA Study | 1.228 | 0.4172 | 30.9% | 3.416 [1.508; 7.738] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **5.208 [0.063; 430.627]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.12; $Chi^2$ = 1.99, df = 1 (P = 0.1585); $I^2$ = 50% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.947 | 0.2803 | 100.0% | 7.008 [4.046; 12.138] |
| TERRA Study | 17.598 | 3786.0000 | 0.0% | 43935359.086 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **7.008 [6.905; 7.112]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9967); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.39, df = 3 (P = 0.4960); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

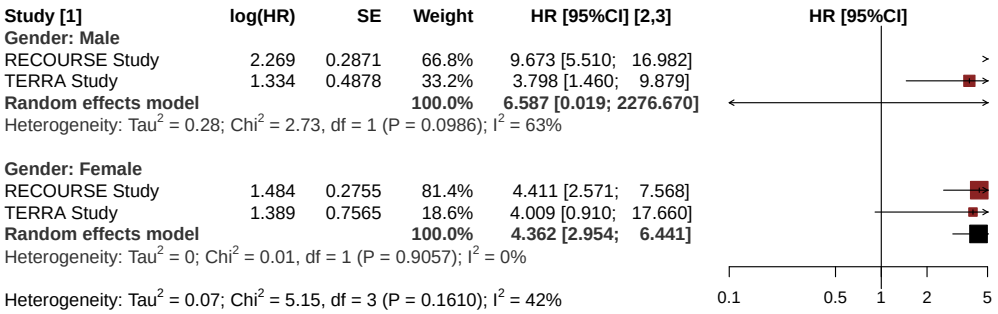
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Haematologic Impairment related (CTCAE-grade 1-2) by Age Group 2

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.734 | 0.2114 | 62.5% | 5.665 [ 3.744; 8.573] |
| TERRA Study | 1.292 | 0.4125 | 37.5% | 3.641 [ 1.622; 8.172] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **5.168 [ 0.529; 50.523]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.91, df = 1 (P = 0.3401); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.840 | 0.5880 | 100.0% | 17.124 [ 5.409; 54.214] |
| TERRA Study | 17.770 | 6685.0000 | 0.0% | 52144538.126 [ 0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **17.124 [16.841; 17.412]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9982); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.15; $Chi^2$ = 4.68, df = 3 (P = 0.1971); $I^2$ = 36% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

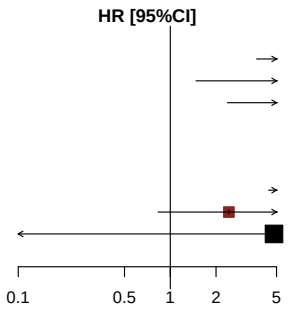
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Haematologic Impairment related (CTCAE-grade 1-2) by Gender




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Haematologic Impairment related (CTCAE-grade 1-2) by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.824 | 0.2629 | 79.1% | 6.198 [3.703; 10.376] |
| TERRA Study | 1.619 | 0.6273 | 20.9% | 5.049 [1.476; 17.265] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **6.011 [2.374; 15.221]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.09, df = 1 (P = 0.7630); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.078 | 0.3005 | 71.6% | 7.988 [4.433; 14.395] |
| TERRA Study | 0.888 | 0.5477 | 28.4% | 2.430 [0.831; 7.109] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **4.811 [0.003; 8506.370]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.51; $Chi^2$ = 3.63, df = 1 (P = 0.0568); $I^2$ = 72% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.05; $Chi^2$ = 3.72, df = 3 (P = 0.2932); $I^2$ = 19% | | | | |

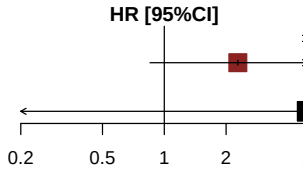



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Haematologic Impairment related (CTCAE-grade >=3)

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 2.252 | 0.2660 | 54.5% | 9.508 [5.645; 16.014] |
| TERRA Study | 0.825 | 0.5024 | 45.5% | 2.281 [0.852; 6.107] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **4.963 [0.001; 41551.452]** |

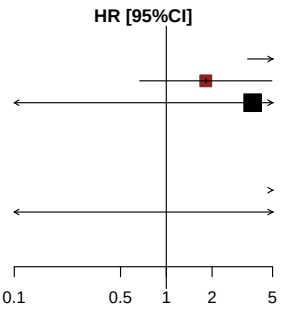
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.86$; $Chi^2 = 6.30$, df = 1 (P = 0.0120); $I^2 = 84\%$
Test for overall effect: $t_1 = 2.25$ (P = 0.2659)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Haematologic Impairment related (CTCAE-grade >=3) by Age Group 1

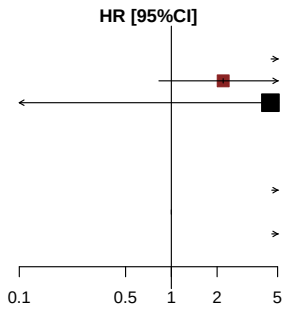
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.910 | 0.3463 | 55.2% | 6.752 [ 3.425; 13.312] |
| TERRA Study | 0.598 | 0.5110 | 44.8% | 1.818 [ 0.668; 4.950] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **3.698 [ 0.001; 14986.416]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.67; $Chi^2$ = 4.52, df = 1 (P = 0.0336); $I^2$ = 78% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.643 | 0.4175 | 100.0% | 14.062 [ 6.204; 31.871] |
| TERRA Study | 17.481 | 4798.0000 | 0.0% | 39084635.744 [ 0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **14.062 [13.833; 14.294]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9975); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.49; $Chi^2$ = 9.64, df = 3 (P = 0.0219); $I^2$ = 69% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Haematologic Impairment related (CTCAE-grade >=3) by Age Group 2

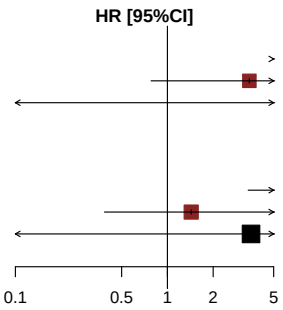
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.096 | 0.2988 | 54.7% | 8.133 [4.528; 14.608] |
| TERRA Study | 0.785 | 0.4967 | 45.3% | 2.193 [0.828; 5.805] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **4.484 [0.001; 17914.622]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.69; $Chi^2$ = 5.11, df = 1 (P = 0.0237); $I^2$ = 80% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.675 | 0.5888 | 100.0% | 14.518 [4.578; 46.037] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **14.518 [4.578; 46.037]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.66; $Chi^2$ = 7.20, df = 2 (P = 0.0273); $I^2$ = 72% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Haematologic Impairment related (CTCAE-grade >=3) by Gender

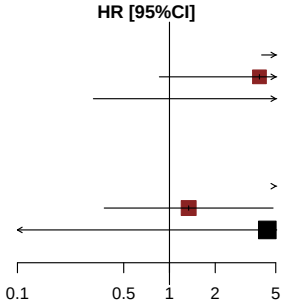
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.414 | 0.3629 | 63.0% | 11.181 [5.491; 22.770] |
| TERRA Study | 1.241 | 0.7596 | 37.0% | 3.460 [0.781; 15.333] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **7.520 [0.007; 8680.841]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.33; $Chi^2$ = 1.94, df = 1 (P = 0.1635); $I^2$ = 48% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.992 | 0.3921 | 59.2% | 7.328 [3.398; 15.803] |
| TERRA Study | 0.360 | 0.6703 | 40.8% | 1.434 [0.385; 5.333] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **3.548 [0.000; 105639.802]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.03; $Chi^2$ = 4.41, df = 1 (P = 0.0356); $I^2$ = 77% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.50; $Chi^2$ = 8.09, df = 3 (P = 0.0441); $I^2$ = 63% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

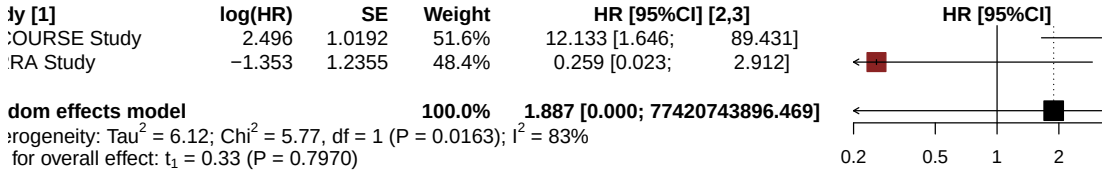
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Haematologic Impairment related (CTCAE-grade >=3) by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.039 | 0.3280 | 62.3% | 7.681 [4.038; 14.609] |
| TERRA Study | 1.363 | 0.7733 | 37.7% | 3.907 [0.858; 17.784] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **6.928 [0.316; 151.951]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.65, df = 1 (P = 0.4210); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.578 | 0.4570 | 55.6% | 13.172 [5.378; 32.263] |
| TERRA Study | 0.291 | 0.6523 | 44.4% | 1.337 [0.372; 4.802] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **4.401 [0.000; 8903800.147]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 2.30; $Chi^2$ = 8.25, df = 1 (P = 0.0041); $I^2$ = 88% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.64; $Chi^2$ = 8.95, df = 3 (P = 0.0300); $I^2$ = 66% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

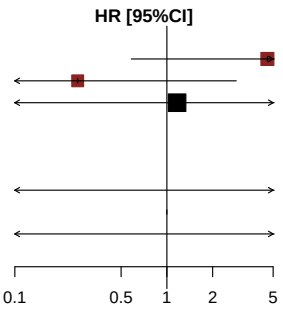
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event Haematologic Impairment related




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event Haematologic Impairment related by Age Group 1

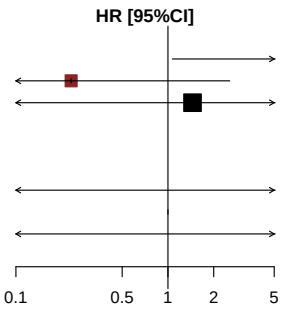
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.523 | 1.0517 | 54.8% | 4.584 [0.584; 36.015] |
| TERRA Study | −1.351 | 1.2254 | 45.2% | 0.259 [0.023; 2.860] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.167 [0.000; 96909865.360]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 2.82; $Chi^2$ = 3.17, df = 1 (P = 0.0752); $I^2$ = 68% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.608 | 1492.0000 | 100.0% | 16317521.058 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **16317521.058 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.76; $Chi^2$ = 3.17, df = 2 (P = 0.2053); $I^2$ = 37% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event Haematologic Impairment related by Age Group 2

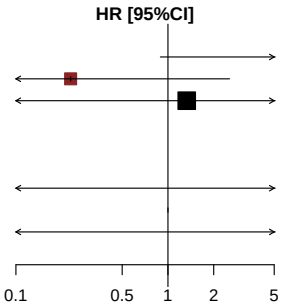
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.087 | 1.0310 | 53.5% | 8.063 [1.069; 60.821] |
| TERRA Study | −1.467 | 1.2259 | 46.5% | 0.231 [0.021; 2.550] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.451 [0.000; 9141912691.002]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 5.03; $Chi^2$ = 4.92, df = 1 (P = 0.0265); $I^2$ = 80% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.503 | 2020.0000 | 100.0% | 14689154.642 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **14689154.642 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.87; $Chi^2$ = 4.92, df = 2 (P = 0.0853); $I^2$ = 59% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event Haematologic Impairment related by Gender

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.915 | 1.0354 | 53.8% | 6.784 [0.892; 51.619] |
| TERRA Study | −1.474 | 1.2279 | 46.2% | 0.229 [0.021; 2.542] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.329 [0.000; 2921515797.364]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 4.45; $Chi^2$ = 4.45, df = 1 (P = 0.0349); $I^2$ = 78% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.603 | 1843.0000 | 100.0% | 16241658.307 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **16241658.307 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.58; $Chi^2$ = 4.45, df = 2 (P = 0.1080); $I^2$ = 55% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event Haematologic Impairment related by KRAS Status

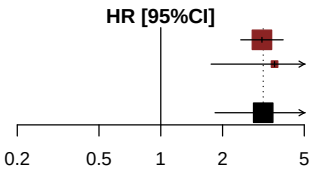
| R) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|
| 57 | 1.0259 | 65.8% | 8.642 [1.157; 64.545] |
| 34 | 1.4220 | 34.2% | 0.616 [0.038; 10.006] |
| | | **100.0%** | **2.773 [0.000; 45457413.865]** |
| : 2.27, df = 1 (P = 0.1321); $I^2$ = 56% | | | |
| 58 | 2226.0000 | 91.4% | 17338673.032 [0.000; Inf] |
| 43 | 7236.0000 | 8.6% | 0.000 [0.000; Inf] |
| | | **100.0%** | **811779.574 [0.000; 669814772516551568522684424286248824648480800062064024844022 8.000]** |
| df = 1 (P = 0.9963); $I^2$ = 0% | | | |
| 27, df = 3 (P = 0.5187); $I^2$ = 0% | | | |

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Infection related (CTCAE-grade 1-5)

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 1.135 | 0.1213 | 90.0% | 3.110 [2.452; 3.945] |
| TERRA Study | 1.276 | 0.3632 | 10.0% | 3.583 [1.758; 7.301] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **3.155 [1.838; 5.416]** |

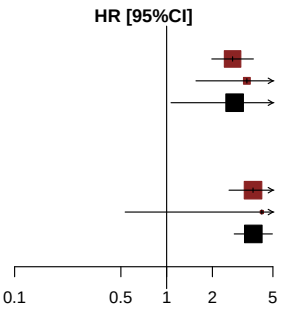
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.14$, df = 1 (P = 0.7117); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = 27.01$ (P = 0.0236)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Infection related (CTCAE-grade 1-5) by Age Group 1

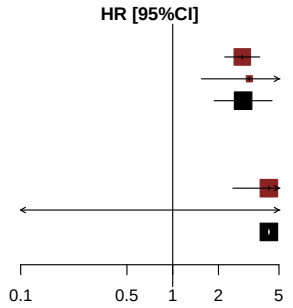
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.999 | 0.1607 | 85.7% | 2.715 [1.981; 3.720] |
| TERRA Study | 1.215 | 0.3935 | 14.3% | 3.371 [1.559; 7.291] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.800 [1.069; 7.338]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.26, df = 1 (P = 0.6104); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.309 | 0.1856 | 97.0% | 3.701 [2.572; 5.324] |
| TERRA Study | 1.442 | 1.0562 | 3.0% | 4.229 [0.534; 33.514] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **3.716 [2.784; 4.959]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.02, df = 1 (P = 0.9010); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.71, df = 3 (P = 0.6337); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Infection related (CTCAE-grade 1-5) by Age Group 2

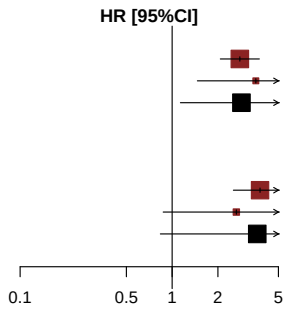
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.054 | 0.1353 | 88.2% | 2.869 [2.200; 3.740] |
| TERRA Study | 1.161 | 0.3698 | 11.8% | 3.193 [1.547; 6.590] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.905 [1.873; 4.505]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.07, df = 1 (P = 0.7858); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.457 | 0.2785 | 100.0% | 4.293 [2.487; 7.410] |
| TERRA Study | 18.936 | 8792.0000 | 0.0% | 167475896.938 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **4.293 [4.263; 4.323]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9984); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.70, df = 3 (P = 0.6367); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

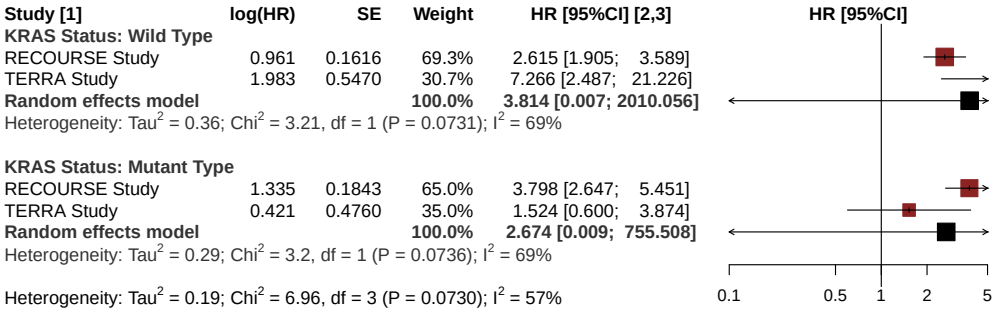
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Infection related (CTCAE-grade 1-5) by Gender

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.025 | 0.1508 | 90.0% | 2.788 [2.075; 3.746] |
| TERRA Study | 1.268 | 0.4519 | 10.0% | 3.552 [1.465; 8.614] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.856 [1.133; 7.199]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.26, df = 1 (P = 0.6110); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.331 | 0.2061 | 88.3% | 3.786 [2.528; 5.670] |
| TERRA Study | 0.972 | 0.5653 | 11.7% | 2.644 [0.873; 8.007] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **3.630 [0.836; 15.751]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.36, df = 1 (P = 0.5508); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.61, df = 3 (P = 0.6581); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Infection related (CTCAE-grade 1-5) by KRAS Status

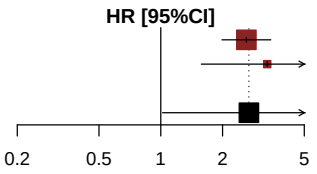



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Infection related (CTCAE-grade 1-2)

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.960 | 0.1398 | 87.9% | 2.612 [1.986; 3.435] |
| TERRA Study | 1.194 | 0.3772 | 12.1% | 3.300 [1.575; 6.911] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.686 [1.020; 7.075]** |

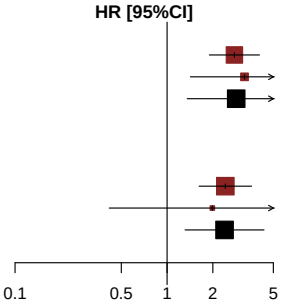
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.34$, df = 1 (P = 0.5610); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = 12.97$ (P = 0.0490)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Infection related (CTCAE-grade 1-2) by Age Group 1

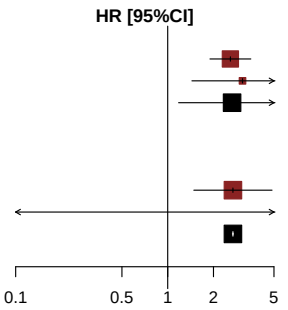
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.020 | 0.1938 | 82.3% | 2.773 [1.896; 4.054] |
| TERRA Study | 1.173 | 0.4182 | 17.7% | 3.232 [1.424; 7.335] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.849 [1.355; 5.987]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.11$, df = 1 (P = 0.7396); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.882 | 0.2025 | 93.9% | 2.417 [1.625; 3.594] |
| TERRA Study | 0.685 | 0.7967 | 6.1% | 1.984 [0.416; 9.458] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.388 [1.313; 4.342]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.06$, df = 1 (P = 0.8105); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.62$, df = 3 (P = 0.8928); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Infection related (CTCAE-grade 1-2) by Age Group 2

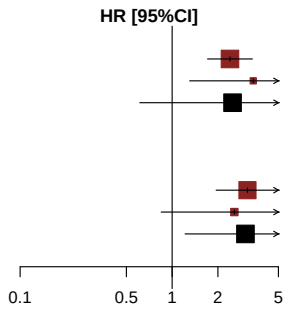
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.949 | 0.1579 | 86.0% | 2.584 [1.896; 3.522] |
| TERRA Study | 1.133 | 0.3910 | 14.0% | 3.105 [1.443; 6.682] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.652 [1.180; 5.960]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.19, df = 1 (P = 0.6633); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.988 | 0.3022 | 100.0% | 2.686 [1.485; 4.856] |
| TERRA Study | 18.936 | 8792.0000 | 0.0% | 167475896.938 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.686 [2.665; 2.707]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9984); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.19, df = 3 (P = 0.9790); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

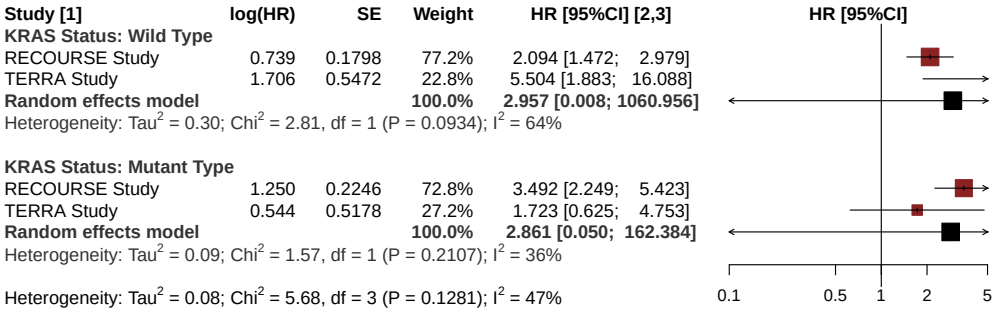
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Infection related (CTCAE-grade 1-2) by Gender

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.876 | 0.1734 | 88.9% | 2.401 [1.709; 3.373] |
| TERRA Study | 1.228 | 0.4913 | 11.1% | 3.415 [1.304; 8.945] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.497 [0.613; 10.175]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.46, df = 1 (P = 0.4990); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.141 | 0.2426 | 84.5% | 3.130 [1.946; 5.035] |
| TERRA Study | 0.942 | 0.5657 | 15.5% | 2.566 [0.847; 7.777] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **3.035 [1.217; 7.569]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.1, df = 1 (P = 0.7470); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.06, df = 3 (P = 0.7868); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Infection related (CTCAE-grade 1-2) by KRAS Status

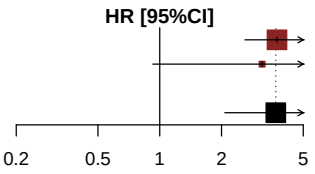



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Infection related (CTCAE-grade >=3)

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 1.315 | 0.1834 | 92.1% | 3.725 [2.600; 5.336] |
| TERRA Study | 1.148 | 0.6258 | 7.9% | 3.153 [0.925; 10.750] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **3.676 [2.075; 6.512]** |

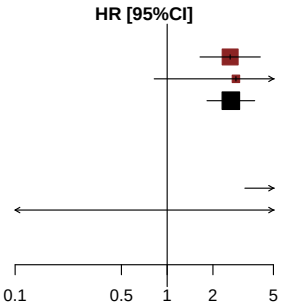
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.07$, df = 1 (P = 0.7982); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = 28.93$ (P = 0.0220)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Infection related (CTCAE-grade >=3) by Age Group 1

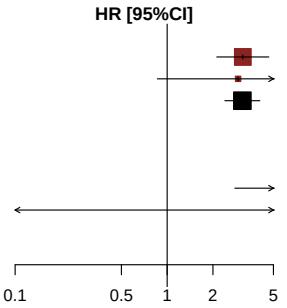
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.954 | 0.2328 | 82.2% | 2.596 [1.645; 4.096] |
| TERRA Study | 1.041 | 0.6315 | 17.8% | 2.833 [0.822; 9.768] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.623 [1.828; 3.764]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.02, df = 1 (P = 0.8964); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.770 | 0.3025 | 100.0% | 5.870 [3.244; 10.619] |
| TERRA Study | 16.393 | 4000.0000 | 0.0% | 13166022.290 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **5.870 [5.788; 5.953]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9971); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.04; $Chi^2$ = 4.68, df = 3 (P = 0.1969); $I^2$ = 36% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Infection related (CTCAE-grade >=3) by Age Group 2

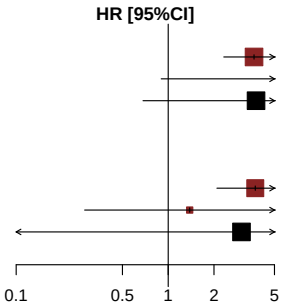
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.145 | 0.2010 | 90.6% | 3.144 [2.120; 4.662] |
| TERRA Study | 1.074 | 0.6239 | 9.4% | 2.927 [0.862; 9.944] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **3.123 [2.396; 4.070]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.01, df = 1 (P = 0.9132); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.932 | 0.4634 | 100.0% | 6.906 [2.785; 17.127] |
| TERRA Study | 17.669 | 9710.0000 | 0.0% | 47146012.832 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **6.906 [6.841; 6.972]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9987); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.52, df = 3 (P = 0.4720); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Infection related (CTCAE-grade >=3) by Gender

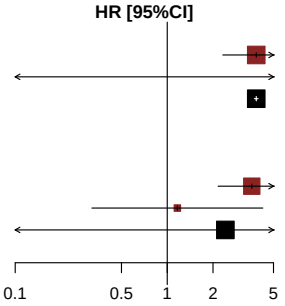
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.300 | 0.2338 | 95.2% | 3.669 [2.320; 5.801] |
| TERRA Study | 1.928 | 1.0381 | 4.8% | 6.879 [0.899; 52.623] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **3.782 [0.683; 20.950]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.35, df = 1 (P = 0.5547); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.319 | 0.2964 | 88.2% | 3.738 [2.091; 6.682] |
| TERRA Study | 0.326 | 0.8119 | 11.8% | 1.385 [0.282; 6.800] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **3.034 [0.018; 518.654]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.12; $Chi^2$ = 1.32, df = 1 (P = 0.2506); $I^2$ = 24% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.80, df = 3 (P = 0.6158); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

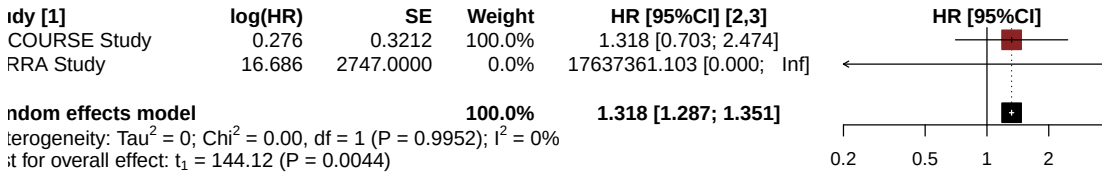
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Infection related (CTCAE-grade >=3) by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.348 | 0.2586 | 100.0% | 3.851 [2.319; 6.393] |
| TERRA Study | 16.895 | 1820.0000 | 0.0% | 21736860.109 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **3.851 [3.744; 3.960]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9932); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.281 | 0.2601 | 86.6% | 3.599 [2.162; 5.991] |
| TERRA Study | 0.153 | 0.6605 | 13.4% | 1.166 [0.319; 4.255] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.412 [0.003; 2283.966]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.38; $Chi^2$ = 2.52, df = 1 (P = 0.1123); $I^2$ = 60% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.90, df = 3 (P = 0.4067); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

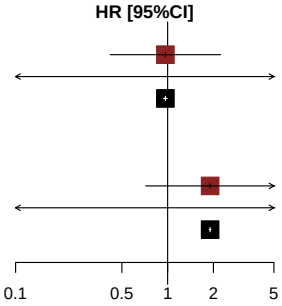
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event Infection related




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

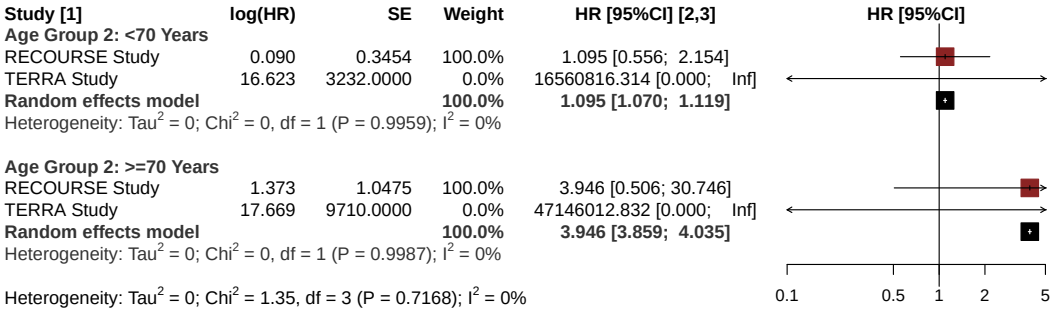
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event Infection related by Age Group 1

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.034 | 0.4274 | 100.0% | 0.966 [0.418; 2.233] |
| TERRA Study | 16.673 | 3151.0000 | 0.0% | 17415827.898 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.966 [0.939; 0.995]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9958); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.643 | 0.4982 | 100.0% | 1.903 [0.717; 5.053] |
| TERRA Study | 16.360 | 7138.0000 | 0.0% | 12737105.698 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.903 [1.877; 1.930]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9982); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.07, df = 3 (P = 0.7854); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

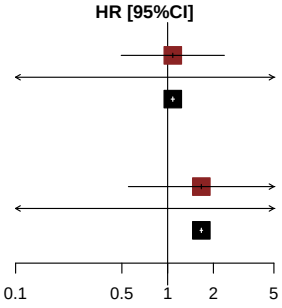
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event Infection related by Age Group 2




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

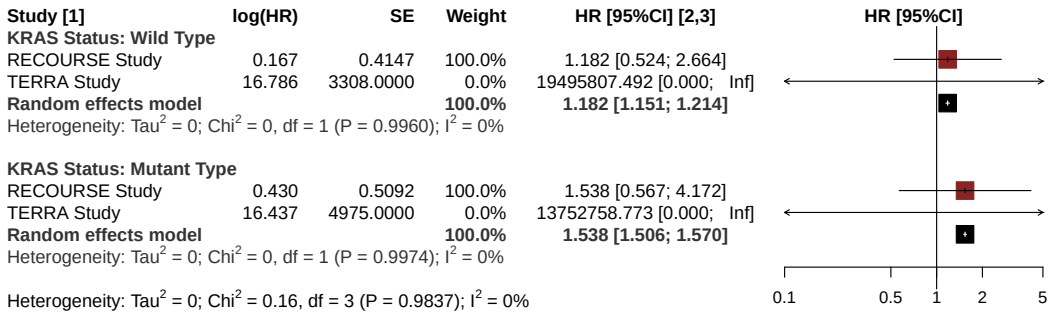
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event Infection related by Gender

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.078 | 0.3985 | 100.0% | 1.081 [0.495; 2.361] |
| TERRA Study | 16.598 | 3318.0000 | 0.0% | 16163885.152 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.081 [1.054; 1.109]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9960); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.510 | 0.5636 | 100.0% | 1.666 [0.552; 5.028] |
| TERRA Study | 16.669 | 5890.0000 | 0.0% | 17344048.854 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.666 [1.634; 1.699]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9978); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.39$, df = 3 (P = 0.9419); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event Infection related by KRAS Status

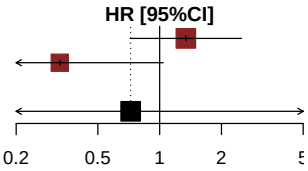



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Renal Abnormality related (CTCAE-grade 1-5)

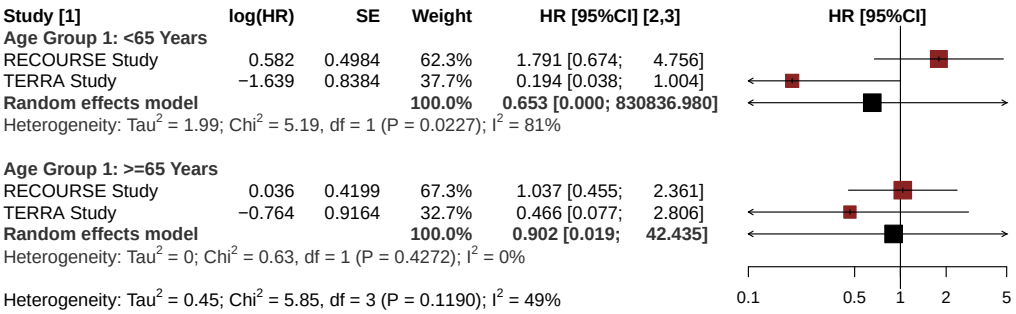
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.294 | 0.3188 | 56.2% | 1.342 [0.718; 2.506] |
| TERRA Study | −1.120 | 0.5918 | 43.8% | 0.326 [0.102; 1.040] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.722 [0.000; 5376.619]** |

Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.77; $Chi^2$ = 4.43, df = 1 (P = 0.0354); $I^2$ = 77%
Test for overall effect: $t_1$ = −0.46 (P = 0.7236)



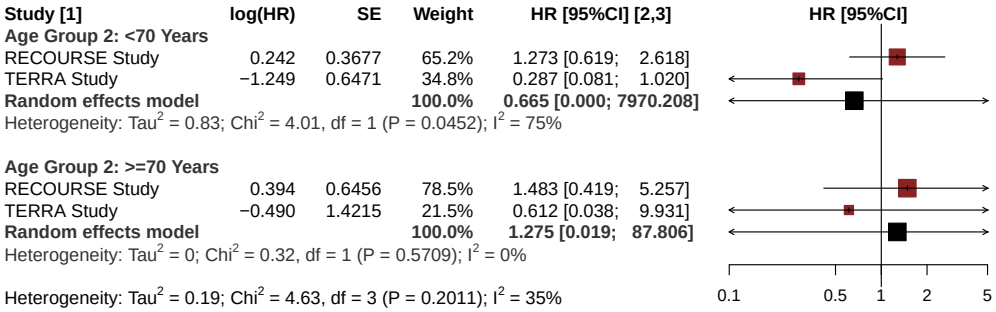

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Renal Abnormality related (CTCAE-grade 1-5) by Age Group 1




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

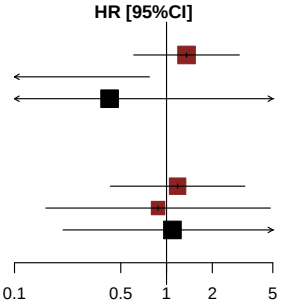
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Renal Abnormality related (CTCAE-grade 1-5) by Age Group 2




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Renal Abnormality related (CTCAE-grade 1-5) by Gender

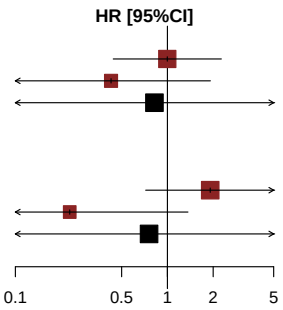
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.303 | 0.4080 | 68.8% | 1.354 [0.608; 3.012] |
| TERRA Study | −2.411 | 1.0980 | 31.2% | 0.090 [0.010; 0.772] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.422 [0.000; 10904800.107]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 3.00; $Chi^2$ = 5.37, df = 1 (P = 0.0205); $I^2$ = 81% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.168 | 0.5199 | 60.0% | 1.182 [0.427; 3.275] |
| TERRA Study | −0.128 | 0.8673 | 40.0% | 0.880 [0.161; 4.814] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.093 [0.209; 5.734]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.09, df = 1 (P = 0.7699); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.70; $Chi^2$ = 5.49, df = 3 (P = 0.1392); $I^2$ = 45% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Renal Abnormality related (CTCAE-grade 1-5) by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.002 | 0.4177 | 63.6% | 0.998 [0.440; 2.263] |
| TERRA Study | −0.854 | 0.7677 | 36.4% | 0.426 [0.095; 1.917] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.822 [0.009; 77.345]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.95, df = 1 (P = 0.3296); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.648 | 0.4988 | 65.9% | 1.912 [0.719; 5.084] |
| TERRA Study | −1.479 | 0.9136 | 34.1% | 0.228 [0.038; 1.365] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.757 [0.000; 502360.131]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.72; $Chi^2$ = 4.18, df = 1 (P = 0.0409); $I^2$ = 76% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.38; $Chi^2$ = 5.52, df = 3 (P = 0.1375); $I^2$ = 46% | | | | |

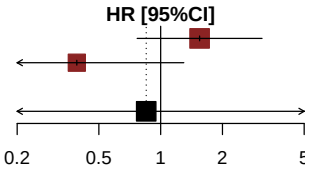



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Renal Abnormality related (CTCAE-grade 1-2)

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.437 | 0.3574 | 56.5% | 1.548 [0.768; 3.118] |
| TERRA Study | −0.941 | 0.6124 | 43.5% | 0.390 [0.118; 1.297] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.850 [0.000; 4979.512]** |

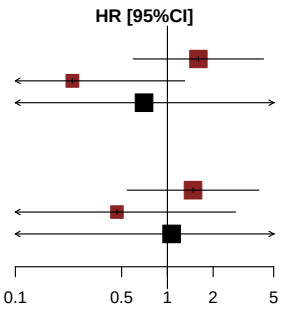
Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.70; $Chi^2$ = 3.77, df = 1 (P = 0.0521); $I^2$ = 73%
Test for overall effect: $t_1$ = −0.24 (P = 0.8515)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

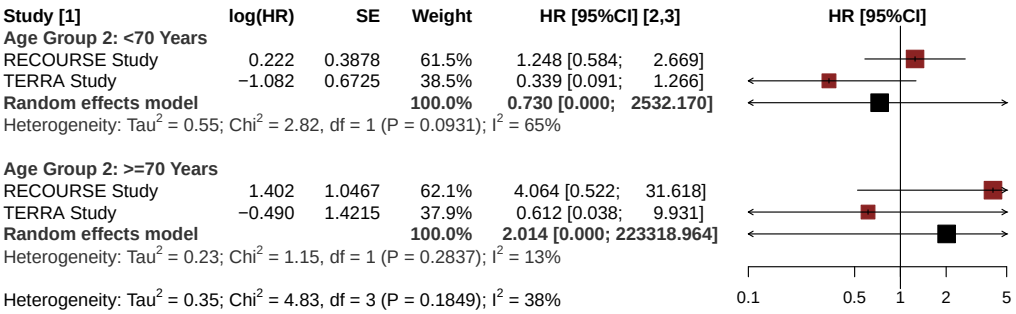
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Renal Abnormality related (CTCAE-grade 1-2) by Age Group 1

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.469 | 0.5034 | 65.0% | 1.599 [0.596; 4.289] |
| TERRA Study | −1.439 | 0.8680 | 35.0% | 0.237 [0.043; 1.299] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.702 [0.000; 115522.601]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.32; $Chi^2$ = 3.62, df = 1 (P = 0.0571); $I^2$ = 72% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.388 | 0.5087 | 66.6% | 1.474 [0.544; 3.994] |
| TERRA Study | −0.764 | 0.9164 | 33.4% | 0.466 [0.077; 2.806] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.066 [0.001; 768.844]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.11; $Chi^2$ = 1.21, df = 1 (P = 0.2717); $I^2$ = 17% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.33; $Chi^2$ = 4.87, df = 3 (P = 0.1817); $I^2$ = 38% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

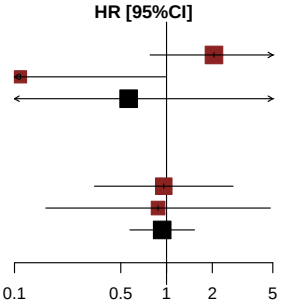
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Renal Abnormality related (CTCAE-grade 1-2) by Age Group 2




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

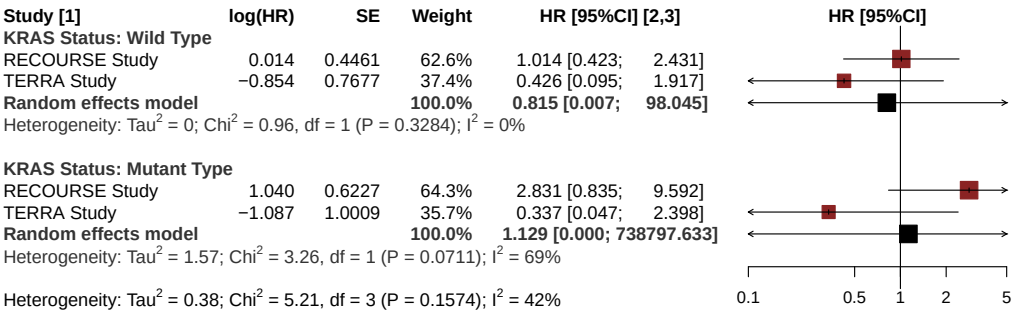
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Renal Abnormality related (CTCAE-grade 1-2) by Gender

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.718 | 0.4936 | 67.6% | 2.051 [0.780; 5.397] |
| TERRA Study | −2.213 | 1.1213 | 32.4% | 0.109 [0.012; 0.985] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.563 [0.000; 60378512.688]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 3.54; $Chi^2$ = 5.72, df = 1 (P = 0.0167); $I^2$ = 83% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.042 | 0.5352 | 59.6% | 0.959 [0.336; 2.737] |
| TERRA Study | −0.128 | 0.8673 | 40.4% | 0.880 [0.161; 4.814] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.936 [0.574; 1.527]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.01, df = 1 (P = 0.9326); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.69; $Chi^2$ = 5.96, df = 3 (P = 0.1135); $I^2$ = 50% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Renal Abnormality related (CTCAE-grade 1-2) by KRAS Status

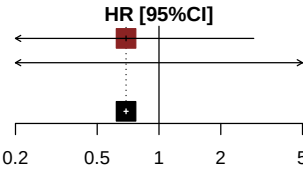



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Renal Abnormality related (CTCAE-grade >=3)

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.369 | 0.7308 | 100.0% | 0.691 [0.165; 2.895] |
| TERRA Study | −18.682 | 7108.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.691 [0.675; 0.708]** |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9979); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = -196.20$ (P = 0.0032)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

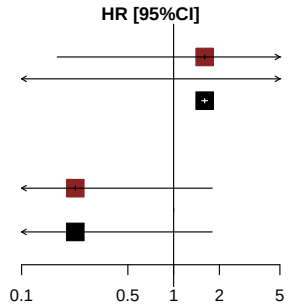
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Renal Abnormality related (CTCAE-grade >=3) by Age Group 1

| Weight | HR [95%CI] [2,3] | | |
|---|---|---|---|
| 69.5% | 16117238.960 [0.000; | | Inf] |
| 30.5% | 0.000 [0.000; | | Inf] |
| **100.0%** | **425.943 [0.000; 22459771110038344106244002606068608824622846088848440802868060664206280040802006600** | | |
| 1); $I^2$ = 0% | | | |
| 100.0% | 0.316 [0.059; | | 1.695] |
| 0.0% | | 1.000 | |
| **100.0%** | **0.316 [0.059;** | | **1.695]** |
| )000); $I^2$ = 0% | | | |

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Renal Abnormality related (CTCAE-grade >=3) by Age Group 2

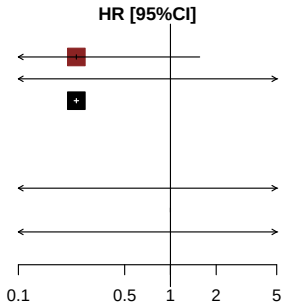
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.470 | 1.1391 | 100.0% | 1.601 [0.172; 14.925] |
| TERRA Study | −18.059 | 6053.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.601 [1.531; 1.673]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9976); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −1.490 | 1.0579 | 100.0% | 0.225 [0.028; 1.793] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.225 [0.028; 1.793]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.59, df = 2 (P = 0.4517); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

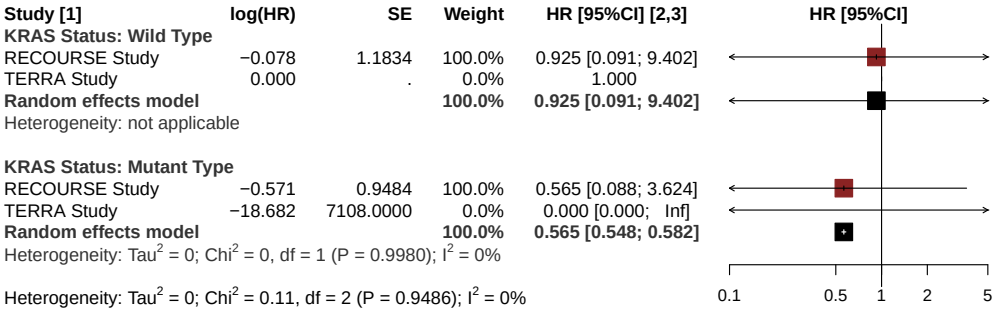
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Renal Abnormality related (CTCAE-grade >=3) by Gender

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −1.425 | 0.9530 | 100.0% | 0.241 [0.037; 1.557] |
| TERRA Study | −17.919 | 5883.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.241 [0.232; 0.249]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9978); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.535 | 3688.0000 | 100.0% | 15167264.317 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **15167264.317 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event Renal Abnormality related (CTCAE-grade >=3) by KRAS Status

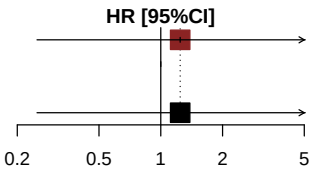



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event Renal Abnormality related

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.218 | 0.8194 | 100.0% | 1.243 [0.249; 6.194] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.243 [0.249; 6.194]** |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 0 (P = NA); $I^2$ = NA%
Test for overall effect: Z = 0.27 (P = 0.7906)

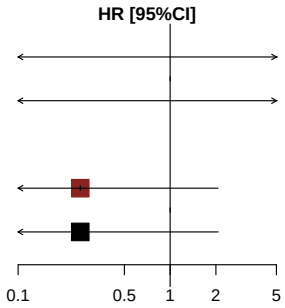



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3]Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event Renal Abnormality related by Age Group 1

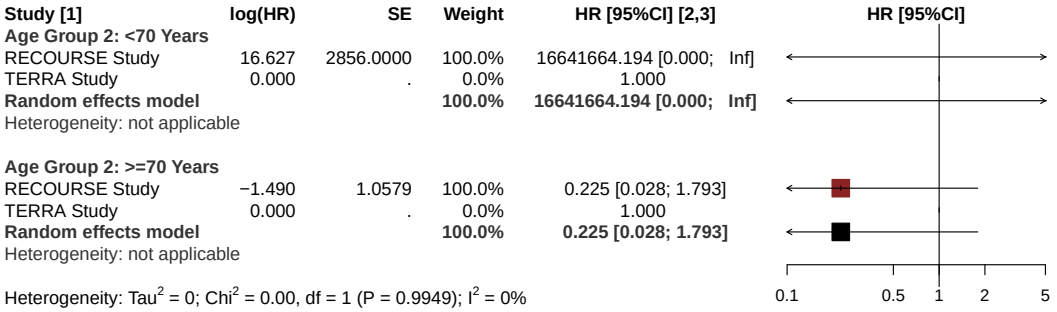
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.619 | 2858.0000 | 100.0% | 16496189.949 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **16496189.949 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −1.361 | 1.0651 | 100.0% | 0.256 [0.032; 2.067] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.256 [0.032; 2.067]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9950); $I^2 = 0\%$




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

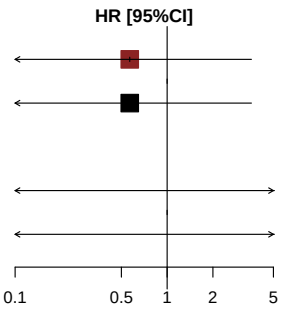
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event Renal Abnormality related by Age Group 2




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event Renal Abnormality related by Gender

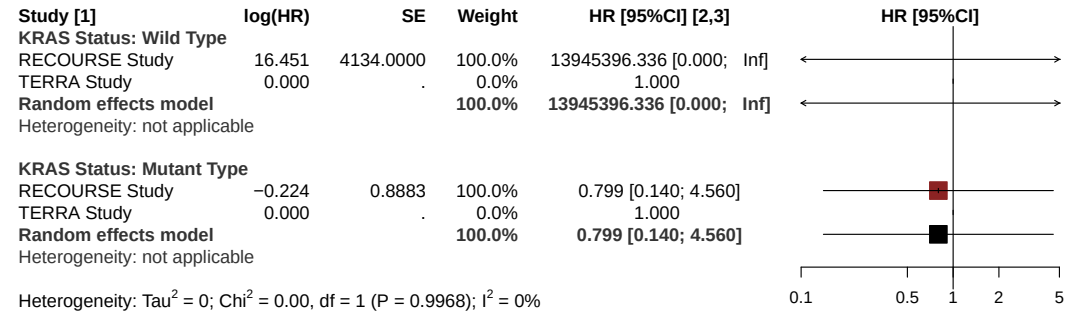
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.566 | 0.9403 | 100.0% | 0.568 [0.090; 3.584] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.568 [0.090; 3.584]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.533 | 3691.0000 | 100.0% | 15138928.036 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **15138928.036 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |




Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9963); $I^2 = 0\%$

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event Renal Abnormality related by KRAS Status



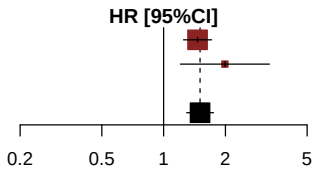

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

**Anhang 4-G2.3: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse (Hauptanalyse mit festen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)**

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event without PD

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.381 | 0.0806 | 90.9% | 1.463 [1.249; 1.714] |
| TERRA Study | 0.687 | 0.2547 | 9.1% | 1.988 [1.207; 3.276] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.505 [1.294; 1.749]** |

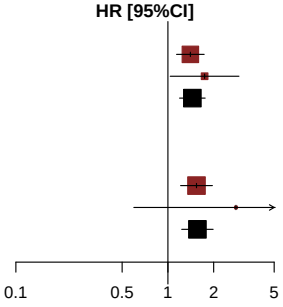
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.01$; $Chi^2 = 1.32$, df = 1 (P = 0.2513); $I^2 = 24\%$
Test for overall effect: Z = 5.32 (P < 0.0001)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event without PD by Age Group 1

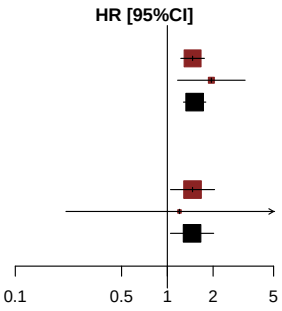
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.340 | 0.1067 | 86.1% | 1.405 [1.140; 1.732] |
| TERRA Study | 0.556 | 0.2655 | 13.9% | 1.744 [1.036; 2.934] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.448 [1.193; 1.758]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.57, df = 1 (P = 0.4512); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.433 | 0.1228 | 97.6% | 1.542 [1.212; 1.961] |
| TERRA Study | 1.031 | 0.7892 | 2.4% | 2.803 [0.597; 13.163] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.564 [1.233; 1.984]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.56, df = 1 (P = 0.4542); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.37, df = 3 (P = 0.7131); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event without PD by Age Group 2

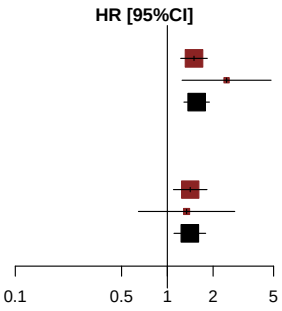
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.383 | 0.0913 | 89.1% | 1.466 [1.226; 1.753] |
| TERRA Study | 0.667 | 0.2609 | 10.9% | 1.948 [1.168; 3.248] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.512 [1.277; 1.790]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = < 0.01; $Chi^2$ = 1.06, df = 1 (P = 0.3040); $I^2$ = 5% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.382 | 0.1702 | 96.4% | 1.465 [1.049; 2.045] |
| TERRA Study | 0.184 | 0.8774 | 3.6% | 1.202 [0.215; 6.709] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.454 [1.048; 2.018]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.05, df = 1 (P = 0.8248); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.15, df = 3 (P = 0.7653); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

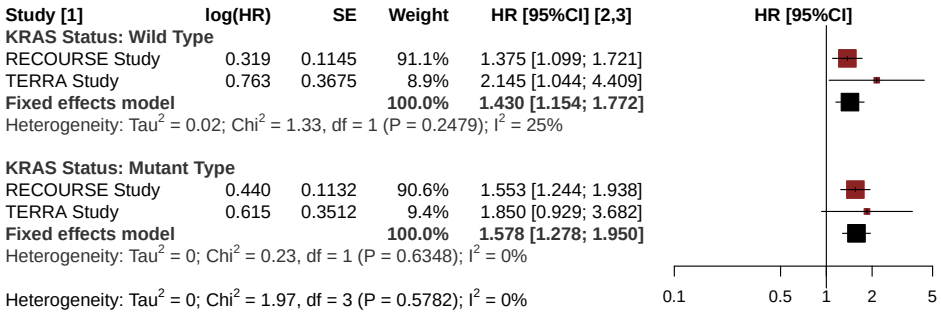
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event without PD by Gender

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.404 | 0.1028 | 91.8% | 1.498 [1.224; 1.832] |
| TERRA Study | 0.897 | 0.3438 | 8.2% | 2.453 [1.250; 4.812] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.559 [1.286; 1.892]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.06; $Chi^2$ = 1.89, df = 1 (P = 0.1692); $I^2$ = 47% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.347 | 0.1296 | 89.2% | 1.414 [1.097; 1.823] |
| TERRA Study | 0.292 | 0.3721 | 10.8% | 1.339 [0.645; 2.776] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.406 [1.106; 1.787]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.02, df = 1 (P = 0.8891); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.35, df = 3 (P = 0.5039); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event by without PD KRAS Status

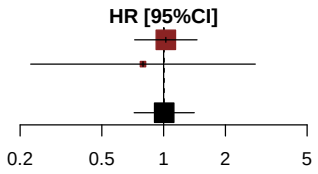



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event without PD

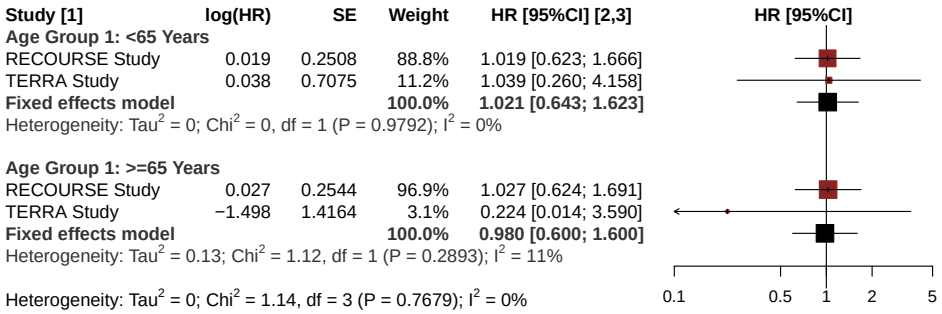
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.025 | 0.1785 | 92.8% | 1.025 [0.722; 1.455] |
| TERRA Study | −0.231 | 0.6427 | 7.2% | 0.793 [0.225; 2.796] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.006 [0.718; 1.410]** |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.15$, df = 1 (P = 0.7009); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 0.04 (P = 0.9700)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

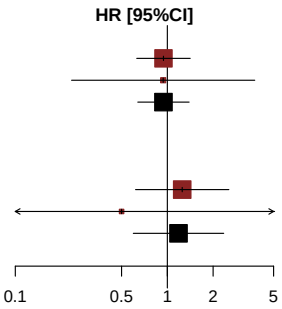
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event without PD by Age Group 1




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event without PD by Age Group 2

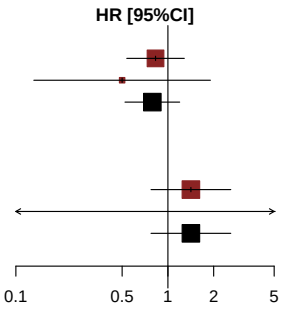
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.059 | 0.2066 | 92.1% | 0.943 [0.629; 1.414] |
| TERRA Study | −0.063 | 0.7078 | 7.9% | 0.939 [0.234; 3.759] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.943 [0.639; 1.391]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9951); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.225 | 0.3605 | 93.9% | 1.253 [0.618; 2.539] |
| TERRA Study | −0.693 | 1.4142 | 6.1% | 0.500 [0.031; 7.994] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.184 [0.597; 2.348]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.4$, df = 1 (P = 0.5292); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.72$, df = 3 (P = 0.8689); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event without PD by Gender

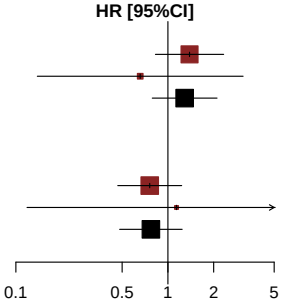
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.187 | 0.2223 | 90.4% | 0.829 [0.536; 1.282] |
| TERRA Study | −0.693 | 0.6822 | 9.6% | 0.500 [0.131; 1.904] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.790 [0.522; 1.195]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.5$, df = 1 (P = 0.4807); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.348 | 0.3082 | 100.0% | 1.417 [0.774; 2.592] |
| TERRA Study | 16.680 | 4148.0000 | 0.0% | 17547990.502 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.417 [0.774; 2.592]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9969); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 2.94$, df = 3 (P = 0.4007); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Serious Adverse Event without PD by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.328 | 0.2636 | 90.1% | 1.388 [0.828; 2.327] |
| TERRA Study | −0.419 | 0.7951 | 9.9% | 0.657 [0.138; 3.124] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.289 [0.789; 2.105]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.8, df = 1 (P = 0.3724); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.275 | 0.2470 | 95.6% | 0.759 [0.468; 1.232] |
| TERRA Study | 0.130 | 1.1551 | 4.4% | 1.139 [0.118; 10.961] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.773 [0.481; 1.241]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.12, df = 1 (P = 0.7313); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ < 0.01; $Chi^2$ = 3.07, df = 3 (P = 0.3803); $I^2$ = 2% | | | | |

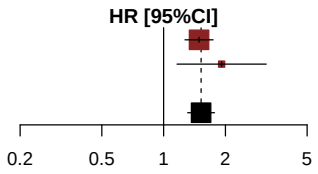



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event (CTCAE grade 1-2) without PD

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.397 | 0.0807 | 90.9% | 1.488 [1.270; 1.742] |
| TERRA Study | 0.651 | 0.2553 | 9.1% | 1.917 [1.162; 3.161] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.522 [1.309; 1.770]** |

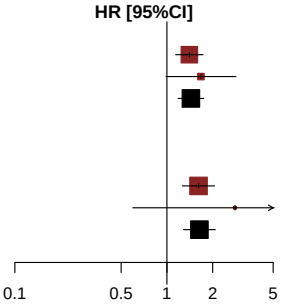
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.90$, df = 1 (P = 0.3440); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 5.46 (P < 0.0001)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event (CTCAE grade 1-2) without PD by Age Group 1

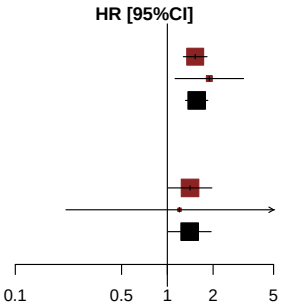
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.340 | 0.1059 | 86.7% | 1.405 [1.142; 1.729] |
| TERRA Study | 0.516 | 0.2704 | 13.3% | 1.675 [0.986; 2.845] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.438 [1.186; 1.745]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.36, df = 1 (P = 0.5460); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.479 | 0.1240 | 97.6% | 1.614 [1.266; 2.059] |
| TERRA Study | 1.031 | 0.7892 | 2.4% | 2.803 [0.597; 13.163] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.636 [1.287; 2.080]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.48, df = 1 (P = 0.4899); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.51, df = 3 (P = 0.6796); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event (CTCAE grade 1-2) without PD by Age Group 2

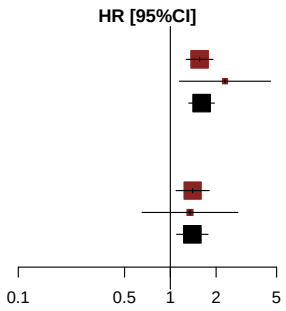
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.422 | 0.0916 | 89.3% | 1.525 [1.274; 1.824] |
| TERRA Study | 0.636 | 0.2649 | 10.7% | 1.889 [1.124; 3.174] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.560 [1.316; 1.848]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.58, df = 1 (P = 0.4450); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.344 | 0.1692 | 96.4% | 1.410 [1.012; 1.965] |
| TERRA Study | 0.184 | 0.8774 | 3.6% | 1.202 [0.215; 6.709] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.402 [1.013; 1.942]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.03, df = 1 (P = 0.8579); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.94, df = 3 (P = 0.8159); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

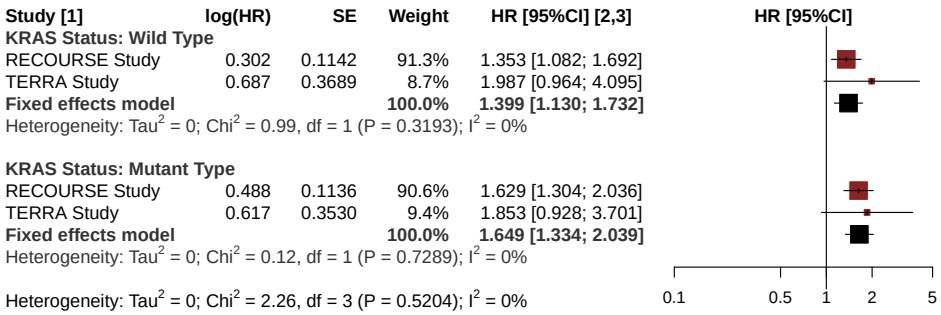
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event (CTCAE grade 1-2) without PD by Gender

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.443 | 0.1038 | 92.0% | 1.557 [1.271; 1.909] |
| TERRA Study | 0.828 | 0.3527 | 8.0% | 2.290 [1.147; 4.571] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.606 [1.321; 1.952]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = < 0.01; $Chi^2$ = 1.1, df = 1 (P = 0.2946); $I^2$ = 9% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.338 | 0.1288 | 89.2% | 1.402 [1.089; 1.804] |
| TERRA Study | 0.298 | 0.3703 | 10.8% | 1.347 [0.652; 2.783] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.396 [1.100; 1.771]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.01, df = 1 (P = 0.9186); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.91, df = 3 (P = 0.5921); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event (CTCAE grade 1-2) without PD by KRAS Status

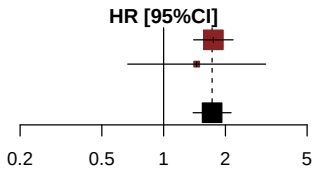



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event (CTCAE grade >=3) without PD

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.558 | 0.1130 | 92.4% | 1.747 [1.400; 2.180] |
| TERRA Study | 0.371 | 0.3945 | 7.6% | 1.449 [0.669; 3.140] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.722 [1.392; 2.131]** |

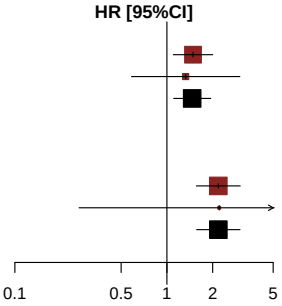
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.21$, df = 1 (P = 0.6486); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 5.00 (P < 0.0001)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event (CTCAE grade >=3) without PD by Age Group 1

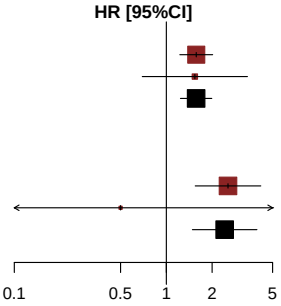
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.395 | 0.1522 | 88.3% | 1.485 [1.102; 2.001] |
| TERRA Study | 0.284 | 0.4186 | 11.7% | 1.329 [0.585; 3.019] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.466 [1.108; 1.940]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.06$, df = 1 (P = 0.8029); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.779 | 0.1693 | 97.6% | 2.179 [1.564; 3.036] |
| TERRA Study | 0.792 | 1.0830 | 2.4% | 2.209 [0.264; 18.450] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.179 [1.570; 3.025]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9901); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 < 0.01$; $Chi^2 = 3.31$, df = 3 (P = 0.3464); $I^2 = 9\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event (CTCAE grade >=3) without PD by Age Group 2

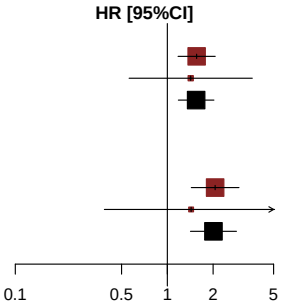
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.453 | 0.1269 | 91.1% | 1.573 [1.227; 2.017] |
| TERRA Study | 0.432 | 0.4063 | 8.9% | 1.540 [0.695; 3.415] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.570 [1.238; 1.991]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9606); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.934 | 0.2533 | 96.9% | 2.545 [1.549; 4.180] |
| TERRA Study | −0.693 | 1.4142 | 3.1% | 0.500 [0.031; 7.994] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.419 [1.484; 3.943]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.29; $Chi^2$ = 1.28, df = 1 (P = 0.2574); $I^2$ = 22% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.02; $Chi^2$ = 3.72, df = 3 (P = 0.2936); $I^2$ = 19% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

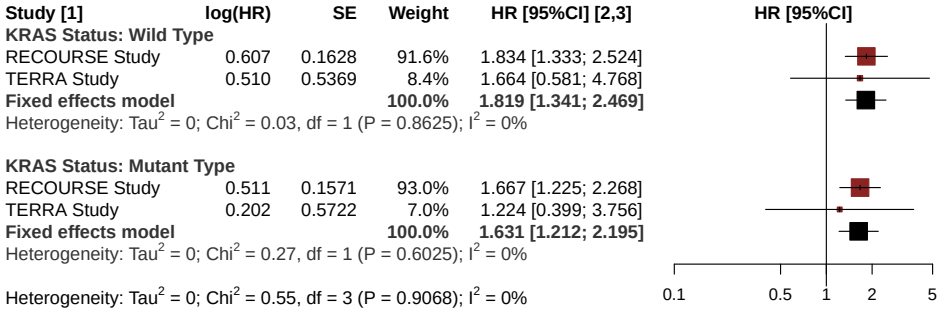
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event (CTCAE grade >=3) without PD by Gender

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.444 | 0.1436 | 91.7% | 1.558 [1.176; 2.065] |
| TERRA Study | 0.354 | 0.4760 | 8.3% | 1.424 [0.560; 3.621] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.547 [1.181; 2.025]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.03$, df = 1 (P = 0.8564); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.724 | 0.1843 | 93.0% | 2.063 [1.437; 2.960] |
| TERRA Study | 0.360 | 0.6703 | 7.0% | 1.434 [0.385; 5.333] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.010 [1.419; 2.848]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.27$, df = 1 (P = 0.6007); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 1.67$, df = 3 (P = 0.6441); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event (CTCAE grade >=3) without PD by KRAS Status

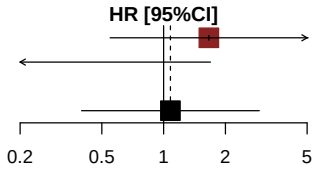



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event without PD resulting in treatment discontinuation

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.507 | 0.5650 | 81.0% | 1.661 [0.549; 5.027] |
| TERRA Study | −1.761 | 1.1664 | 19.0% | 0.172 [0.017; 1.691] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.079 [0.398; 2.924]** |

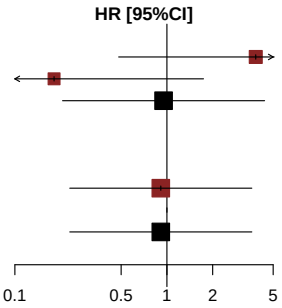
Heterogeneity: $Tau^2 = 1.73$; $Chi^2 = 3.06$, df = 1 (P = 0.0802); $I^2 = 67\%$
Test for overall effect: Z = 0.15 (P = 0.8807)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event without PD resulting in treatment discontinuation by Age Group 1

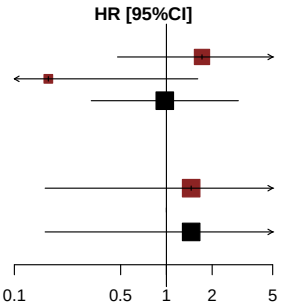
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.345 | 1.0593 | 54.3% | 3.840 [0.482; 30.618] |
| TERRA Study | −1.709 | 1.1547 | 45.7% | 0.181 [0.019; 1.741] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.951 [0.206; 4.391]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 3.44; $Chi^2$ = 3.8, df = 1 (P = 0.0513); $I^2$ = 74% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.092 | 0.7033 | 100.0% | 0.912 [0.230; 3.618] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.912 [0.230; 3.618]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.10; $Chi^2$ = 3.80, df = 2 (P = 0.1495); $I^2$ = 47% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event without PD resulting in treatment discontinuation by Age Group 2

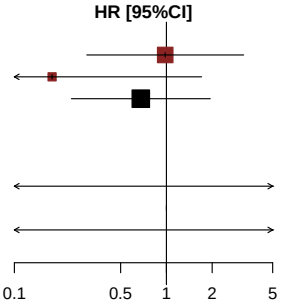
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.539 | 0.6527 | 75.8% | 1.714 [0.477; 6.161] |
| TERRA Study | −1.788 | 1.1548 | 24.2% | 0.167 [0.017; 1.608] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.976 [0.320; 2.972]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.83; $Chi^2$ = 3.08, df = 1 (P = 0.0794); $I^2$ = 68% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.375 | 1.1284 | 100.0% | 1.455 [0.159; 13.282] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.455 [0.159; 13.282]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.59; $Chi^2$ = 3.18, df = 2 (P = 0.2041); $I^2$ = 37% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

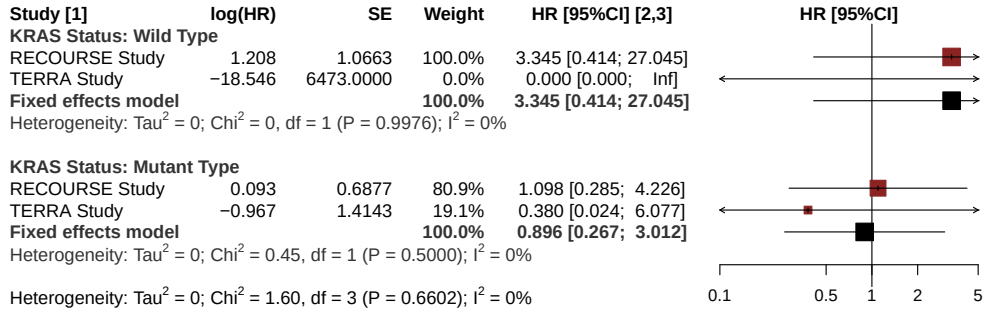
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event without PD resulting in treatment discontinuation without PD by Gender

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.018 | 0.6059 | 78.4% | 0.982 [0.300; 3.220] |
| TERRA Study | −1.731 | 1.1550 | 21.6% | 0.177 [0.018; 1.703] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.679 [0.237; 1.942]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.62; $Chi^2$ = 1.73, df = 1 (P = 0.1889); $I^2$ = 42% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.613 | 2500.0000 | 100.0% | 16409975.991 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **16409975.991 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.73, df = 2 (P = 0.4219); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to First Adverse Event without PD resulting in treatment discontinuation ithout PD by KRAS Status



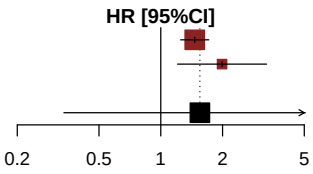

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

## Anhang 4-G2.4: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse (Sensitivitätsanalyse mit zufälligen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event without PD

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.381 | 0.0806 | 81.1% | 1.463 [1.249; 1.714] |
| TERRA Study | 0.687 | 0.2547 | 18.9% | 1.988 [1.207; 3.276] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.551 [0.337; 7.129]** |

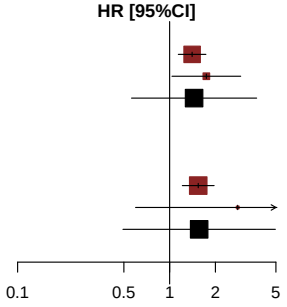
Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.01; $Chi^2$ = 1.32, df = 1 (P = 0.2513); $I^2$ = 24%
Test for overall effect: $t_1$ = 3.65 (P = 0.1701)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event without PD by Age Group 1

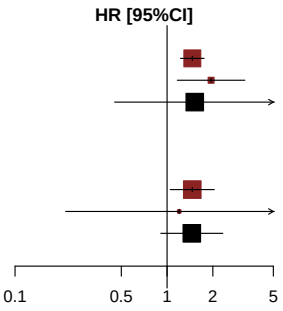
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.340 | 0.1067 | 86.1% | 1.405 [1.140; 1.732] |
| TERRA Study | 0.556 | 0.2655 | 13.9% | 1.744 [1.036; 2.934] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.448 [0.561; 3.735]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.57, df = 1 (P = 0.4512); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.433 | 0.1228 | 97.6% | 1.542 [1.212; 1.961] |
| TERRA Study | 1.031 | 0.7892 | 2.4% | 2.803 [0.597; 13.163] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.564 [0.493; 4.959]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.56, df = 1 (P = 0.4542); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.37, df = 3 (P = 0.7131); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event without PD by Age Group 2

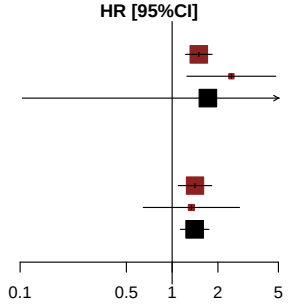
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.383 | 0.0913 | 89.1% | 1.466 [1.226; 1.753] |
| TERRA Study | 0.667 | 0.2609 | 10.9% | 1.948 [1.168; 3.248] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.521 [0.452; 5.123]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = < 0.01; $Chi^2$ = 1.06, df = 1 (P = 0.3040); $I^2$ = 5% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.382 | 0.1702 | 96.4% | 1.465 [1.049; 2.045] |
| TERRA Study | 0.184 | 0.8774 | 3.6% | 1.202 [0.215; 6.709] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.454 [0.909; 2.327]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.05, df = 1 (P = 0.8248); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.15, df = 3 (P = 0.7653); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event without PD by Gender

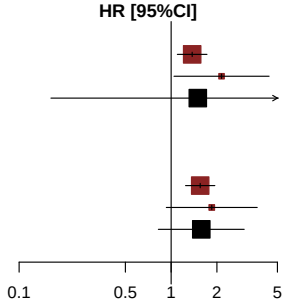
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.404 | 0.1028 | 91.8% | 1.498 [1.224; 1.832] |
| TERRA Study | 0.897 | 0.3438 | 8.2% | 2.453 [1.250; 4.812] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.718 [0.103; 28.586]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.06; $Chi^2$ = 1.89, df = 1 (P = 0.1692); $I^2$ = 47% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.347 | 0.1296 | 89.2% | 1.414 [1.097; 1.823] |
| TERRA Study | 0.292 | 0.3721 | 10.8% | 1.339 [0.645; 2.776] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.406 [1.132; 1.746]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.02, df = 1 (P = 0.8891); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.35, df = 3 (P = 0.5039); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event by without PD KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.319 | 0.1145 | 91.1% | 1.375 [1.099; 1.721] |
| TERRA Study | 0.763 | 0.3675 | 8.9% | 2.145 [1.044; 4.409] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.498 [0.162; 13.856]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.02; $Chi^2$ = 1.33, df = 1 (P = 0.2479); $I^2$ = 25% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.440 | 0.1132 | 90.6% | 1.553 [1.244; 1.938] |
| TERRA Study | 0.615 | 0.3512 | 9.4% | 1.850 [0.929; 3.682] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.578 [0.824; 3.024]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.23, df = 1 (P = 0.6348); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.97, df = 3 (P = 0.5782); $I^2$ = 0% | | | | |

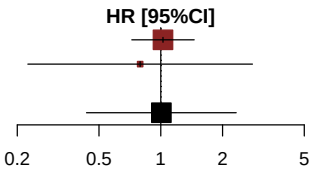



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event without PD

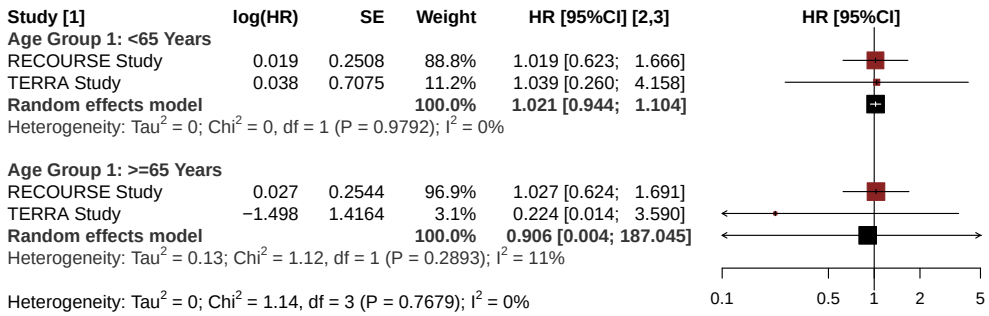
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.025 | 0.1785 | 92.8% | 1.025 [0.722; 1.455] |
| TERRA Study | −0.231 | 0.6427 | 7.2% | 0.793 [0.225; 2.796] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.006 [0.435; 2.330]** |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.15$, df = 1 (P = 0.7009); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = 0.10$ (P = 0.9379)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

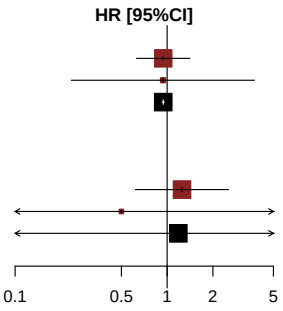
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event without PD by Age Group 1




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event without PD by Age Group 2

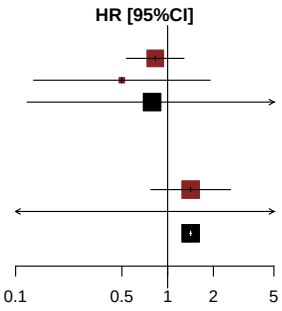
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.059 | 0.2066 | 92.1% | 0.943 [0.629; 1.414] |
| TERRA Study | −0.063 | 0.7078 | 7.9% | 0.939 [0.234; 3.759] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.943 [0.928; 0.958]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9951); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.225 | 0.3605 | 93.9% | 1.253 [0.618; 2.539] |
| TERRA Study | −0.693 | 1.4142 | 6.1% | 0.500 [0.031; 7.994] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.184 [0.073; 19.332]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.4, df = 1 (P = 0.5292); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.72, df = 3 (P = 0.8689); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event without PD by Gender

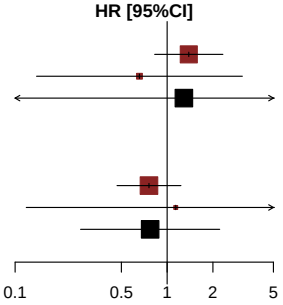
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.187 | 0.2223 | 90.4% | 0.829 [0.536; 1.282] |
| TERRA Study | −0.693 | 0.6822 | 9.6% | 0.500 [0.131; 1.904] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.790 [0.119; 5.250]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.5, df = 1 (P = 0.4807); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.348 | 0.3082 | 100.0% | 1.417 [0.774; 2.592] |
| TERRA Study | 16.680 | 4148.0000 | 0.0% | 17547990.502 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.417 [1.395; 1.439]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9969); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.94, df = 3 (P = 0.4007); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Serious Adverse Event without PD by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.328 | 0.2636 | 89.9% | 1.388 [0.828; 2.327] |
| TERRA Study | −0.419 | 0.7951 | 10.1% | 0.657 [0.138; 3.124] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.289 [0.076; 21.965]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.8, df = 1 (P = 0.3724); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.275 | 0.2470 | 95.5% | 0.759 [0.468; 1.232] |
| TERRA Study | 0.130 | 1.1551 | 4.5% | 1.139 [0.118; 10.961] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.773 [0.270; 2.217]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.12, df = 1 (P = 0.7313); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ < 0.01; $Chi^2$ = 3.07, df = 3 (P = 0.3803); $I^2$ = 2% | | | | |

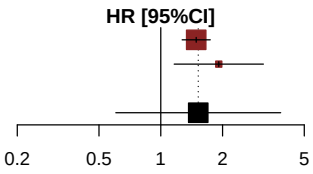



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event (CTCAE grade 1-2) without PD

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.397 | 0.0807 | 90.9% | 1.488 [1.270; 1.742] |
| TERRA Study | 0.651 | 0.2553 | 9.1% | 1.917 [1.162; 3.161] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.522 [0.604; 3.838]** |

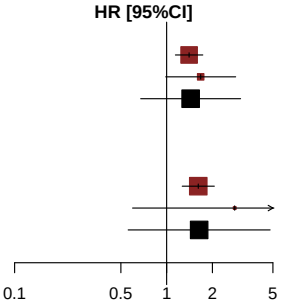
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.90$, df = 1 (P = 0.3440); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = 5.77$ (P = 0.1092)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event (CTCAE grade 1-2) without PD by Age Group 1

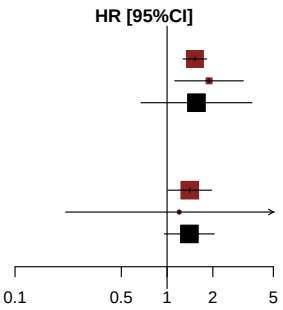
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.340 | 0.1059 | 86.7% | 1.405 [1.142; 1.729] |
| TERRA Study | 0.516 | 0.2704 | 13.3% | 1.675 [0.986; 2.845] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.438 [0.675; 3.065]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.36, df = 1 (P = 0.5460); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.479 | 0.1240 | 97.6% | 1.614 [1.266; 2.059] |
| TERRA Study | 1.031 | 0.7892 | 2.4% | 2.803 [0.597; 13.163] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.636 [0.558; 4.793]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.48, df = 1 (P = 0.4899); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.51, df = 3 (P = 0.6796); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event (CTCAE grade 1-2) without PD by Age Group 2

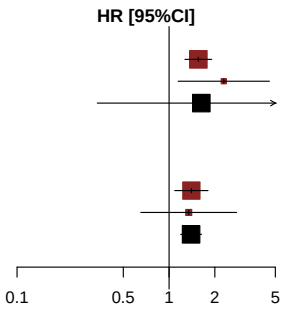
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.422 | 0.0916 | 89.3% | 1.525 [1.274; 1.824] |
| TERRA Study | 0.636 | 0.2649 | 10.7% | 1.889 [1.124; 3.174] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.560 [0.673; 3.613]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.58, df = 1 (P = 0.4450); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.344 | 0.1692 | 96.4% | 1.410 [1.012; 1.965] |
| TERRA Study | 0.184 | 0.8774 | 3.6% | 1.202 [0.215; 6.709] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.402 [0.961; 2.046]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.03, df = 1 (P = 0.8579); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.94, df = 3 (P = 0.8159); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event (CTCAE grade 1-2) without PD by Gender

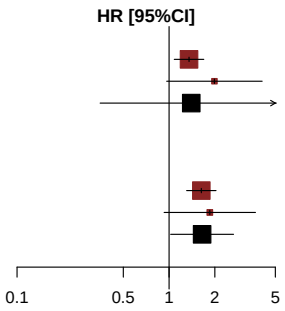
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.443 | 0.1038 | 92.0% | 1.557 [1.271; 1.909] |
| TERRA Study | 0.828 | 0.3527 | 8.0% | 2.290 [1.147; 4.571] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.629 [0.337; 7.875]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = < 0.01; $Chi^2$ = 1.1, df = 1 (P = 0.2946); $I^2$ = 9% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.338 | 0.1288 | 89.2% | 1.402 [1.089; 1.804] |
| TERRA Study | 0.298 | 0.3703 | 10.8% | 1.347 [0.652; 2.783] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.396 [1.192; 1.634]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.01, df = 1 (P = 0.9186); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.91, df = 3 (P = 0.5921); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event (CTCAE grade 1-2) without PD by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.302 | 0.1142 | 91.3% | 1.353 [1.082; 1.692] |
| TERRA Study | 0.687 | 0.3689 | 8.7% | 1.987 [0.964; 4.095] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.399 [0.352; 5.561]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.99$, df = 1 (P = 0.3193); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.488 | 0.1136 | 90.6% | 1.629 [1.304; 2.036] |
| TERRA Study | 0.617 | 0.3530 | 9.4% | 1.853 [0.928; 3.701] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.649 [1.024; 2.655]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.12$, df = 1 (P = 0.7289); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 2.26$, df = 3 (P = 0.5204); $I^2 = 0\%$ | | | | |

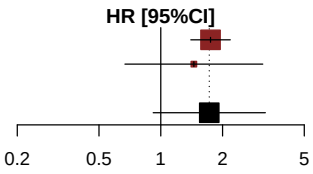



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event (CTCAE grade >=3) without PD

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.558 | 0.1130 | 92.4% | 1.747 [1.400; 2.180] |
| TERRA Study | 0.371 | 0.3945 | 7.6% | 1.449 [0.669; 3.140] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.722 [0.918; 3.232]** |

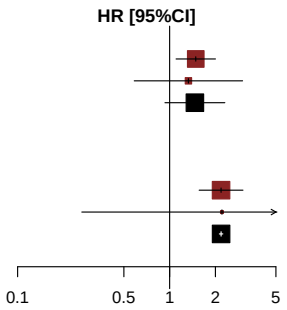
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.21$, df = 1 (P = 0.6486); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = 10.98$ (P = 0.0578)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event (CTCAE grade >=3) without PD by Age Group 1

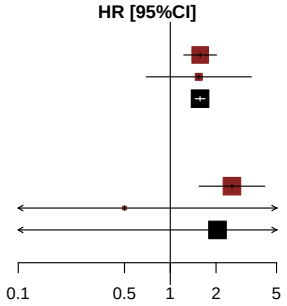
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.395 | 0.1522 | 87.2% | 1.485 [1.102; 2.001] |
| TERRA Study | 0.284 | 0.4186 | 12.8% | 1.329 [0.585; 3.019] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.466 [0.931; 2.307]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.06, df = 1 (P = 0.8029); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.779 | 0.1693 | 97.4% | 2.179 [1.564; 3.036] |
| TERRA Study | 0.792 | 1.0830 | 2.6% | 2.209 [0.264; 18.450] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.179 [2.123; 2.238]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9901); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ < 0.01; $Chi^2$ = 3.31, df = 3 (P = 0.3464); $I^2$ = 9% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event (CTCAE grade >=3) without PD by Age Group 2

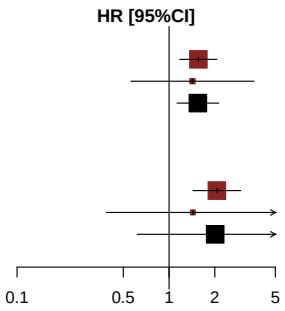
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.453 | 0.1269 | 85.2% | 1.573 [1.227; 2.017] |
| TERRA Study | 0.432 | 0.4063 | 14.8% | 1.540 [0.695; 3.415] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.570 [1.455; 1.694]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9606); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.934 | 0.2533 | 96.2% | 2.545 [1.549; 4.180] |
| TERRA Study | −0.693 | 1.4142 | 3.8% | 0.500 [0.031; 7.994] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.045 [0.002; 2359.946]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.29; $Chi^2$ = 1.28, df = 1 (P = 0.2574); $I^2$ = 22% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.02; $Chi^2$ = 3.72, df = 3 (P = 0.2936); $I^2$ = 19% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event (CTCAE grade >=3) without PD by Gender

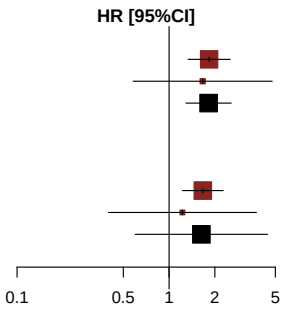
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.444 | 0.1436 | 91.7% | 1.558 [1.176; 2.065] |
| TERRA Study | 0.354 | 0.4760 | 8.3% | 1.424 [0.560; 3.621] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.547 [1.128; 2.122]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.03, df = 1 (P = 0.8564); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.724 | 0.1843 | 93.0% | 2.063 [1.437; 2.960] |
| TERRA Study | 0.360 | 0.6703 | 7.0% | 1.434 [0.385; 5.333] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.010 [0.617; 6.555]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.27, df = 1 (P = 0.6007); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.67, df = 3 (P = 0.6441); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

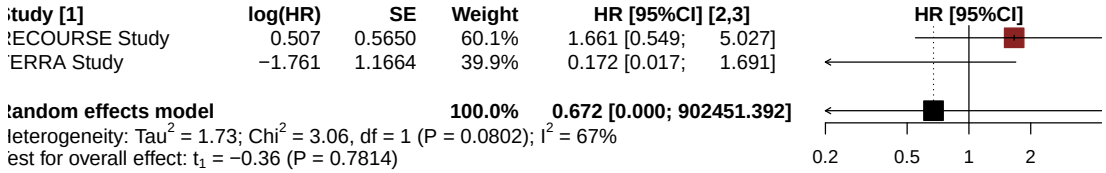
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event (CTCAE grade >=3) without PD by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.607 | 0.1628 | 91.6% | 1.834 [1.333; 2.524] |
| TERRA Study | 0.510 | 0.5369 | 8.4% | 1.664 [0.581; 4.768] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.819 [1.291; 2.564]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.03$, df = 1 (P = 0.8625); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.511 | 0.1571 | 93.0% | 1.667 [1.225; 2.268] |
| TERRA Study | 0.202 | 0.5722 | 7.0% | 1.224 [0.399; 3.756] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.631 [0.598; 4.445]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.27$, df = 1 (P = 0.6025); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.55$, df = 3 (P = 0.9068); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

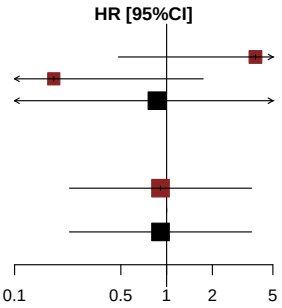
Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event without PD resulting in treatment discontinuation




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event without PD resulting in treatment discontinuation by Age Group 1

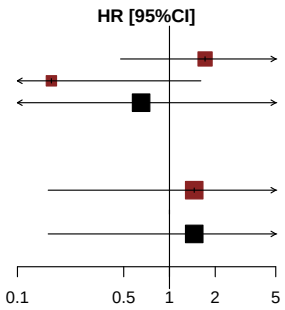
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.345 | 1.0593 | 52.3% | 3.840 [0.482; 30.618] |
| TERRA Study | −1.709 | 1.1547 | 47.7% | 0.181 [0.019; 1.741] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.863 [0.000; 229895927.815]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 3.44; $Chi^2$ = 3.8, df = 1 (P = 0.0513); $I^2$ = 74% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.092 | 0.7033 | 100.0% | 0.912 [0.230; 3.618] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.912 [0.230; 3.618]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.10; $Chi^2$ = 3.80, df = 2 (P = 0.1495); $I^2$ = 47% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event without PD resulting in treatment discontinuation by Age Group 2

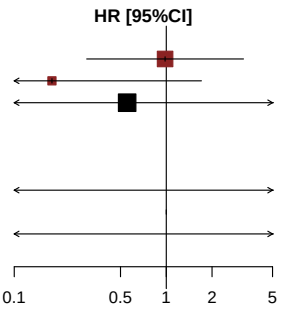
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.539 | 0.6527 | 65.4% | 1.714 [0.477; 6.161] |
| TERRA Study | −1.788 | 1.1548 | 34.6% | 0.167 [0.017; 1.608] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.651 [0.000; 1392834.486]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.83; $Chi^2$ = 3.08, df = 1 (P = 0.0794); $I^2$ = 68% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.375 | 1.1284 | 100.0% | 1.455 [0.159; 13.282] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.455 [0.159; 13.282]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.59; $Chi^2$ = 3.18, df = 2 (P = 0.2041); $I^2$ = 37% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event without PD resulting in treatment discontinuation without PD by Gender

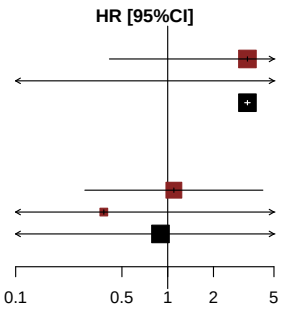
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.018 | 0.6059 | 78.4% | 0.982 [0.300; 3.220] |
| TERRA Study | −1.731 | 1.1550 | 21.6% | 0.177 [0.018; 1.703] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.553 [0.000; 16082.639]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.62; $Chi^2$ = 1.73, df = 1 (P = 0.1889); $I^2$ = 42% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.613 | 2500.0000 | 100.0% | 16409975.991 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **16409975.991 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.73, df = 2 (P = 0.4219); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to First Adverse Event without PD resulting in treatment discontinuation ithout PD by KRAS Status

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.208 | 1.0663 | 100.0% | 3.345 [0.414; 27.045] |
| TERRA Study | −18.546 | 6473.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **3.345 [3.210; 3.486]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9976); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.093 | 0.6877 | 80.9% | 1.098 [0.285; 4.226] |
| TERRA Study | −0.967 | 1.4143 | 19.1% | 0.380 [0.024; 6.077] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.896 [0.004; 179.659]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.45, df = 1 (P = 0.5000); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.60, df = 3 (P = 0.6602); $I^2$ = 0% | | | | |



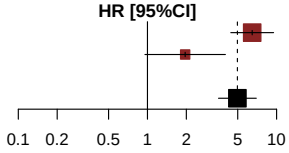

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

**Anhang 4-G2.5: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) (Hauptanalyse mit festen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)**

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 1.867 | 0.1947 | 77.9% | 6.470 [4.418; 9.477] |
| TERRA Study | 0.672 | 0.3659 | 22.1% | 1.959 [0.956; 4.013] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **4.971 [3.549; 6.962]** |

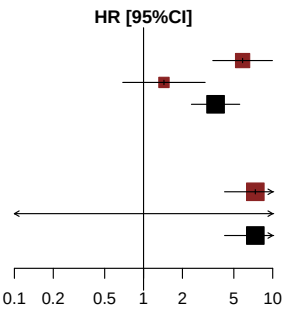
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.63$; $Chi^2 = 8.31$, df = 1 (P = 0.0039); $I^2 = 88\%$
Test for overall effect: Z = 9.33 (P < 0.0001)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
Blood and lymphatic system disorders

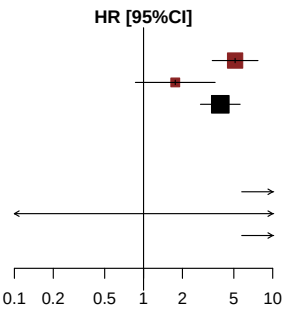
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.766 | 0.2712 | 65.6% | 5.848 [3.437; 9.950] |
| TERRA Study | 0.364 | 0.3748 | 34.4% | 1.439 [0.690; 2.999] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **3.612 [2.348; 5.555]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.88; $Chi^2$ = 9.19, df = 1 (P = 0.0024); $I^2$ = 89% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.993 | 0.2798 | 100.0% | 7.336 [4.239; 12.695] |
| TERRA Study | 17.678 | 3246.0000 | 0.0% | 47579854.270 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **7.336 [4.239; 12.695]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9961); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.40; $Chi^2$ = 13.16, df = 3 (P = 0.0043); $I^2$ = 77% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
Blood and lymphatic system disorders

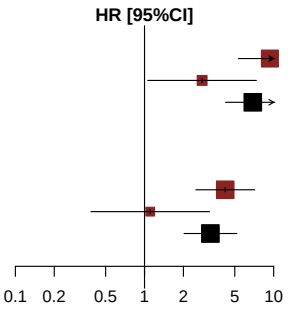
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.633 | 0.2080 | 75.2% | 5.117 [3.403; 7.693] |
| TERRA Study | 0.566 | 0.3626 | 24.8% | 1.760 [0.865; 3.583] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **3.929 [2.758; 5.596]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.48; $Chi^2$ = 6.51, df = 1 (P = 0.0107); $I^2$ = 85% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.902 | 0.5876 | 100.0% | 18.209 [5.756; 57.602] |
| TERRA Study | 17.770 | 6685.0000 | 0.0% | 52144538.126 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **18.209 [5.756; 57.602]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9982); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.67; $Chi^2$ = 12.74, df = 3 (P = 0.0052); $I^2$ = 76% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
Blood and lymphatic system disorders

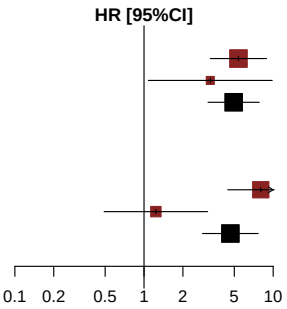
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.235 | 0.2873 | 74.8% | 9.350 [5.325; 16.419] |
| TERRA Study | 1.026 | 0.4944 | 25.2% | 2.791 [1.059; 7.355] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **6.891 [4.235; 11.213]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.57; $Chi^2$ = 4.47, df = 1 (P = 0.0345); $I^2$ = 78% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.439 | 0.2680 | 80.2% | 4.216 [2.494; 7.129] |
| TERRA Study | 0.102 | 0.5396 | 19.8% | 1.107 [0.384; 3.188] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **3.236 [2.022; 5.180]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.71; $Chi^2$ = 4.93, df = 1 (P = 0.0264); $I^2$ = 80% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.60; $Chi^2$ = 14.19, df = 3 (P = 0.0027); $I^2$ = 79% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
Blood and lymphatic system disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.684 | 0.2562 | 82.9% | 5.386 [3.260; 8.898] |
| TERRA Study | 1.181 | 0.5636 | 17.1% | 3.259 [1.080; 9.835] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **4.942 [3.129; 7.805]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.66, df = 1 (P = 0.4170); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.081 | 0.3004 | 71.1% | 8.016 [4.449; 14.444] |
| TERRA Study | 0.211 | 0.4708 | 28.9% | 1.235 [0.491; 3.108] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **4.665 [2.840; 7.664]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.59; $Chi^2$ = 11.22, df = 1 (P = 0.0008); $I^2$ = 91% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.49; $Chi^2$ = 11.90, df = 3 (P = 0.0077); $I^2$ = 75% | | | | |

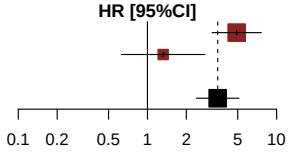



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 1.591 | 0.2246 | 74.2% | 4.909 [3.161; 7.624] |
| TERRA Study | 0.280 | 0.3807 | 25.8% | 1.323 [0.627; 2.790] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **3.499 [2.395; 5.113]** |

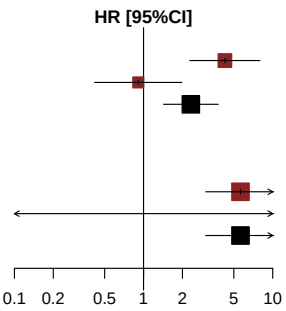
Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.76; $Chi^2$ = 8.80, df = 1 (P = 0.0030); $I^2$ = 89%
Test for overall effect: Z = 6.48 (P < 0.0001)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

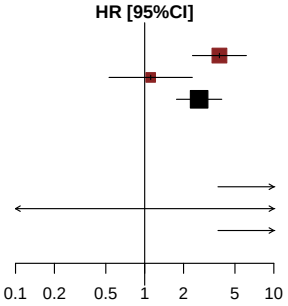
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.450 | 0.3192 | 60.7% | 4.264 [2.281; 7.971] |
| TERRA Study | −0.094 | 0.3968 | 39.3% | 0.910 [0.418; 1.981] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.324 [1.428; 3.785]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.06; $Chi^2$ = 9.19, df = 1 (P = 0.0024); $I^2$ = 89% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.728 | 0.3163 | 100.0% | 5.631 [3.029; 10.467] |
| TERRA Study | 17.540 | 3934.0000 | 0.0% | 41447163.278 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **5.631 [3.029; 10.467]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9968); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.50; $Chi^2$ = 14.03, df = 3 (P = 0.0029); $I^2$ = 79% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

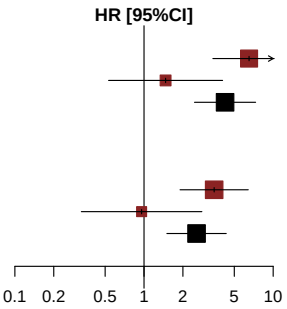
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.333 | 0.2452 | 70.5% | 3.791 [2.345; 6.130] |
| TERRA Study | 0.107 | 0.3788 | 29.5% | 1.113 [0.530; 2.338] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.640 [1.764; 3.952]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.65; $Chi^2$ = 7.38, df = 1 (P = 0.0066); $I^2$ = 86% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.463 | 0.5901 | 100.0% | 11.745 [3.694; 37.340] |
| TERRA Study | 18.669 | 11321.0000 | 0.0% | 128156149.967 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **11.745 [3.694; 37.340]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9989); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.69; $Chi^2$ = 13.08, df = 3 (P = 0.0045); $I^2$ = 77% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

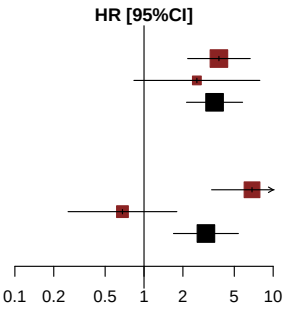
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.873 | 0.3293 | 71.3% | 6.507 [3.412; 12.409] |
| TERRA Study | 0.385 | 0.5185 | 28.7% | 1.469 [0.532; 4.059] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **4.242 [2.460; 7.316]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.92; $Chi^2$ = 5.87, df = 1 (P = 0.0154); $I^2$ = 83% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.250 | 0.3103 | 75.7% | 3.492 [1.901; 6.414] |
| TERRA Study | −0.043 | 0.5482 | 24.3% | 0.958 [0.327; 2.805] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.551 [1.503; 4.331]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.64; $Chi^2$ = 4.22, df = 1 (P = 0.0401); $I^2$ = 76% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.55; $Chi^2$ = 11.81, df = 3 (P = 0.0081); $I^2$ = 75% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.336 | 0.2847 | 80.2% | 3.802 [2.176; 6.643] |
| TERRA Study | 0.942 | 0.5727 | 19.8% | 2.566 [0.835; 7.884] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **3.517 [2.134; 5.797]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.38, df = 1 (P = 0.5385); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.925 | 0.3678 | 64.4% | 6.859 [3.336; 14.101] |
| TERRA Study | −0.384 | 0.4949 | 35.6% | 0.681 [0.258; 1.796] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **3.015 [1.691; 5.377]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 2.48; $Chi^2$ = 14.04, df = 1 (P = 0.0002); $I^2$ = 93% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.76; $Chi^2$ = 14.57, df = 3 (P = 0.0022); $I^2$ = 79% | | | | |

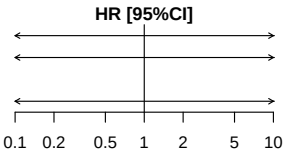



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 16.695 | 469.5605 | 87.9% | 17808029.339 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.783 | 1263.0000 | 12.1% | 19436824.599 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **17998304.711 [ 0; Inf]** |

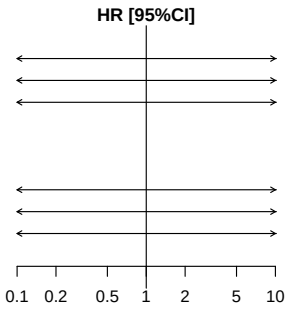
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9999); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 0.04 (P = 0.9697)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

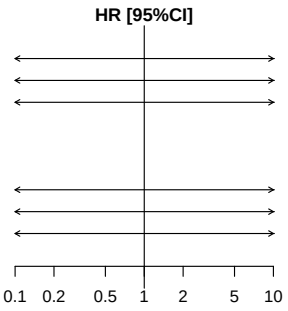
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.689 | 661.2641 | 81.3% | 17707166.454 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.814 | 1381.0000 | 18.7% | 20057225.082 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **18123562.195 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.707 | 664.5971 | 98.4% | 18028601.013 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 17.506 | 5286.0000 | 1.6% | 40056439.297 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **18253971.022 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

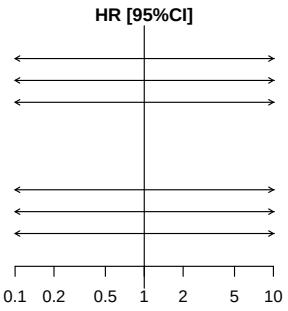
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.729 | 534.5938 | 85.4% | 18418939.245 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.747 | 1292.0000 | 14.6% | 18751044.209 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **18467116.876 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.595 | 984.3000 | 99.0% | 16118528.391 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 17.669 | 9710.0000 | 1.0% | 47146012.832 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **16295452.745 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

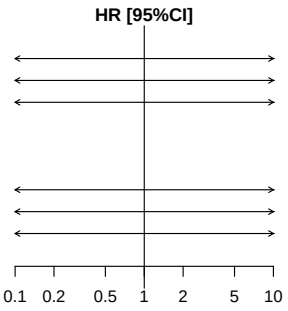
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.722 | 582.3011 | 86.0% | 18295030.069 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.765 | 1445.0000 | 14.0% | 19094673.886 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **18404698.064 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.667 | 801.1958 | 91.3% | 17319437.783 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.711 | 2599.0000 | 8.7% | 18097601.977 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **17385622.789 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.689 | 661.2312 | 96.5% | 17697961.121 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 17.934 | 3454.0000 | 3.5% | 61487225.761 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **18494580.922 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9997); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.701 | 666.9266 | 85.0% | 17920394.862 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.690 | 1586.0000 | 15.0% | 17714073.596 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **17889240.756 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |

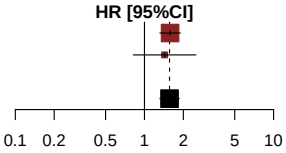



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.457 | 0.0936 | 90.2% | 1.579 [1.314; 1.897] |
| TERRA Study | 0.359 | 0.2844 | 9.8% | 1.433 [0.820; 2.502] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.564 [1.314; 1.862]** |

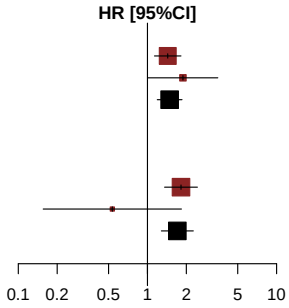
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.11$, df = 1 (P = 0.7456); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 5.03 (P < 0.0001)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
Gastrointestinal disorders

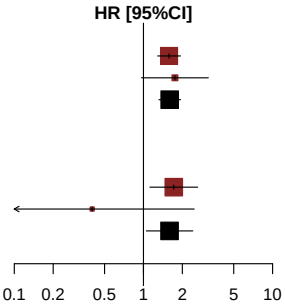
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.361 | 0.1204 | 87.4% | 1.435 [1.134; 1.817] |
| TERRA Study | 0.633 | 0.3173 | 12.6% | 1.882 [1.011; 3.506] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.485 [1.191; 1.852]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.64, df = 1 (P = 0.4243); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.598 | 0.1493 | 94.7% | 1.818 [1.357; 2.436] |
| TERRA Study | −0.627 | 0.6288 | 5.3% | 0.534 [0.156; 1.833] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.703 [1.282; 2.264]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.54; $Chi^2$ = 3.59, df = 1 (P = 0.0581); $I^2$ = 72% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.07; $Chi^2$ = 4.78, df = 3 (P = 0.1883); $I^2$ = 37% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
Gastrointestinal disorders

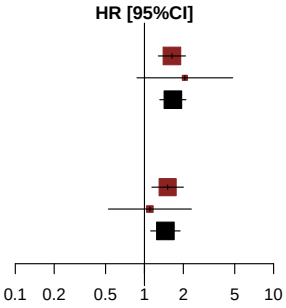
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.457 | 0.1039 | 89.5% | 1.579 [1.288; 1.936] |
| TERRA Study | 0.561 | 0.3038 | 10.5% | 1.753 [0.967; 3.180] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.596 [1.317; 1.936]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.11, df = 1 (P = 0.7444); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.541 | 0.2172 | 94.8% | 1.717 [1.122; 2.629] |
| TERRA Study | −0.915 | 0.9283 | 5.2% | 0.401 [0.065; 2.471] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.592 [1.052; 2.410]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.60; $Chi^2$ = 2.33, df = 1 (P = 0.1268); $I^2$ = 57% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.44, df = 3 (P = 0.4867); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
Gastrointestinal disorders

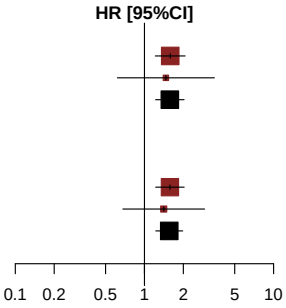
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.490 | 0.1237 | 92.5% | 1.632 [1.281; 2.079] |
| TERRA Study | 0.720 | 0.4354 | 7.5% | 2.055 [0.875; 4.824] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.660 [1.315; 2.096]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.26$, df = 1 (P = 0.6104); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.413 | 0.1434 | 87.4% | 1.512 [1.141; 2.003] |
| TERRA Study | 0.097 | 0.3773 | 12.6% | 1.102 [0.526; 2.308] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.453 [1.117; 1.889]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.62$, df = 1 (P = 0.4327); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 1.43$, df = 3 (P = 0.6987); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
Gastrointestinal disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.459 | 0.1353 | 91.4% | 1.583 [1.214; 2.064] |
| TERRA Study | 0.382 | 0.4412 | 8.6% | 1.465 [0.617; 3.478] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.573 [1.220; 2.026]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.03, df = 1 (P = 0.8665); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.454 | 0.1297 | 89.1% | 1.575 [1.221; 2.030] |
| TERRA Study | 0.344 | 0.3716 | 10.9% | 1.410 [0.681; 2.920] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.556 [1.224; 1.978]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.08, df = 1 (P = 0.7787); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.11, df = 3 (P = 0.9905); $I^2$ = 0% | | | | |

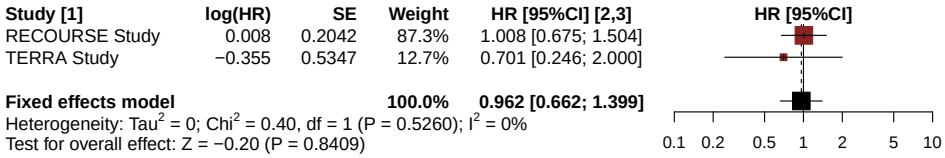



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Abdominal distension

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

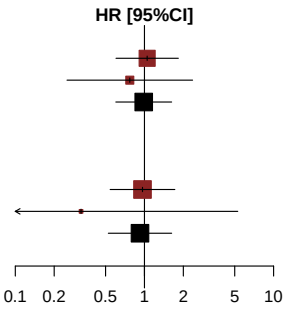
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Abdominal pain




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
Gastrointestinal disorders - Abdominal pain

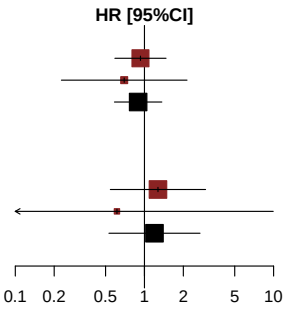
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.048 | 0.2835 | 80.2% | 1.049 [0.602; 1.829] |
| TERRA Study | −0.261 | 0.5713 | 19.8% | 0.770 [0.251; 2.359] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.987 [0.600; 1.624]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.24, df = 1 (P = 0.6273); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.035 | 0.2942 | 95.9% | 0.966 [0.543; 1.719] |
| TERRA Study | −1.131 | 1.4258 | 4.1% | 0.323 [0.020; 5.278] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.923 [0.525; 1.624]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.57, df = 1 (P = 0.4515); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.83, df = 3 (P = 0.8417); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
Gastrointestinal disorders - Abdominal pain

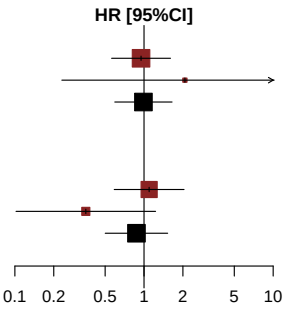
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.071 | 0.2328 | 85.8% | 0.931 [0.590; 1.470] |
| TERRA Study | −0.361 | 0.5714 | 14.2% | 0.697 [0.227; 2.136] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.894 [0.586; 1.363]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.22, df = 1 (P = 0.6385); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.241 | 0.4332 | 91.5% | 1.272 [0.544; 2.974] |
| TERRA Study | −0.490 | 1.4215 | 8.5% | 0.612 [0.038; 9.931] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.196 [0.531; 2.693]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.24, df = 1 (P = 0.6227); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.85, df = 3 (P = 0.8371); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
Gastrointestinal disorders - Abdominal pain

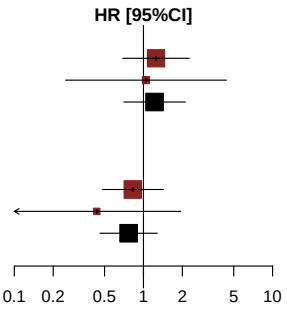
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.053 | 0.2678 | 94.6% | 0.948 [0.561; 1.603] |
| TERRA Study | 0.729 | 1.1195 | 5.4% | 2.073 [0.231; 18.603] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.989 [0.594; 1.649]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.46, df = 1 (P = 0.4969); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.091 | 0.3175 | 80.0% | 1.095 [0.588; 2.041] |
| TERRA Study | −1.038 | 0.6347 | 20.0% | 0.354 [0.102; 1.229] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.874 [0.501; 1.525]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.39; $Chi^2$ = 2.53, df = 1 (P = 0.1116); $I^2$ = 60% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.01; $Chi^2$ = 3.10, df = 3 (P = 0.3770); $I^2$ = 3% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

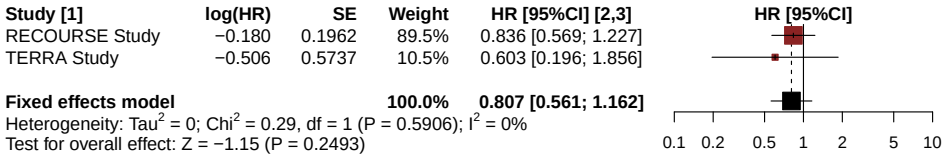
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
Gastrointestinal disorders - Abdominal pain

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.224 | 0.3030 | 85.4% | 1.251 [0.691; 2.266] |
| TERRA Study | 0.045 | 0.7320 | 14.6% | 1.046 [0.249; 4.391] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.219 [0.704; 2.110]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.05, df = 1 (P = 0.8210); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.189 | 0.2783 | 88.3% | 0.827 [0.480; 1.427] |
| TERRA Study | −0.832 | 0.7647 | 11.7% | 0.435 [0.097; 1.948] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.767 [0.460; 1.281]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.62, df = 1 (P = 0.4296); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.13, df = 3 (P = 0.5451); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

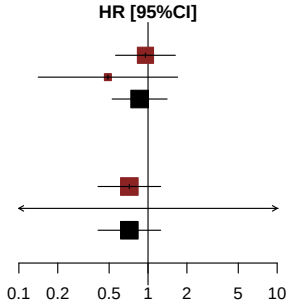
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Constipation




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
Gastrointestinal disorders - Constipation

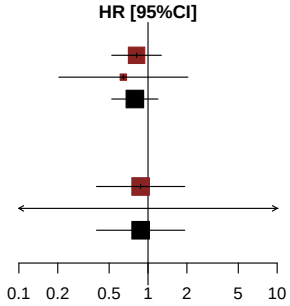
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.046 | 0.2718 | 84.5% | 0.955 [0.561; 1.627] |
| TERRA Study | −0.716 | 0.6338 | 15.5% | 0.489 [0.141; 1.693] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.861 [0.528; 1.405]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.94, df = 1 (P = 0.3313); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.333 | 0.2849 | 100.0% | 0.717 [0.410; 1.253] |
| TERRA Study | 17.509 | 6053.0000 | 0.0% | 40196078.537 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.717 [0.410; 1.253]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9976); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.18, df = 3 (P = 0.7583); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
Gastrointestinal disorders - Constipation

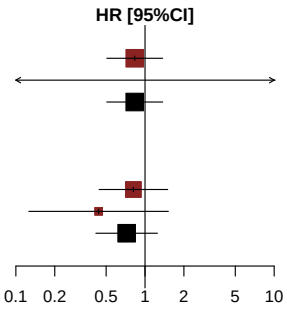
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.204 | 0.2255 | 87.1% | 0.815 [0.524; 1.269] |
| TERRA Study | −0.440 | 0.5868 | 12.9% | 0.644 [0.204; 2.034] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.791 [0.524; 1.195]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.14, df = 1 (P = 0.7076); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.132 | 0.4014 | 100.0% | 0.877 [0.399; 1.926] |
| TERRA Study | 17.946 | 9106.0000 | 0.0% | 62193434.657 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.877 [0.399; 1.926]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9984); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.19, df = 3 (P = 0.9788); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
Gastrointestinal disorders - Constipation

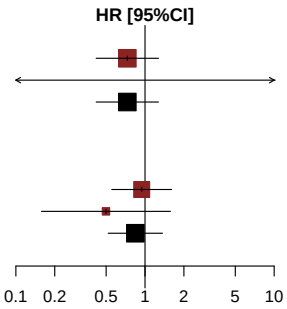
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.184 | 0.2543 | 100.0% | 0.832 [0.506; 1.370] |
| TERRA Study | 16.686 | 3390.0000 | 0.0% | 17641065.337 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.832 [0.506; 1.370]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9960); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.207 | 0.3118 | 80.6% | 0.813 [0.441; 1.498] |
| TERRA Study | −0.828 | 0.6349 | 19.4% | 0.437 [0.126; 1.517] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.721 [0.416; 1.247]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.77, df = 1 (P = 0.3801); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.92, df = 3 (P = 0.8217); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
Gastrointestinal disorders - Constipation

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.316 | 0.2835 | 100.0% | 0.729 [0.418; 1.271] |
| TERRA Study | 17.914 | 9147.0000 | 0.0% | 60234148.483 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.729 [0.418; 1.271]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9984); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.059 | 0.2725 | 82.3% | 0.943 [0.553; 1.608] |
| TERRA Study | −0.696 | 0.5867 | 17.7% | 0.498 [0.158; 1.574] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.842 [0.519; 1.367]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.97, df = 1 (P = 0.3245); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.12, df = 3 (P = 0.7732); $I^2$ = 0% | | | | |

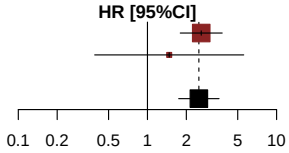



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Diarrhoea

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.959 | 0.1908 | 92.7% | 2.608 [1.794; 3.791] |
| TERRA Study | 0.388 | 0.6779 | 7.3% | 1.474 [0.390; 5.565] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.501 [1.745; 3.585]** |

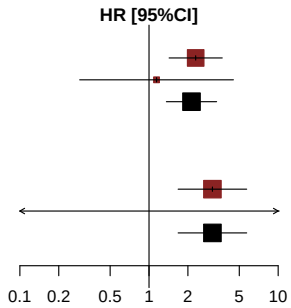
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.66$, df = 1 (P = 0.4176); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 4.99 (P < 0.0001)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
Gastrointestinal disorders - Diarrhoea

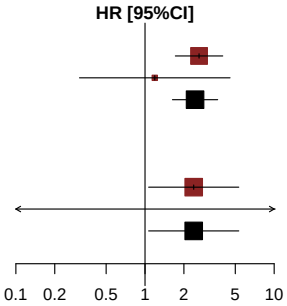
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.832 | 0.2418 | 89.3% | 2.297 [1.430; 3.690] |
| TERRA Study | 0.134 | 0.6993 | 10.7% | 1.144 [0.290; 4.503] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.133 [1.363; 3.337]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.89, df = 1 (P = 0.3458); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.130 | 0.3118 | 100.0% | 3.097 [1.681; 5.706] |
| TERRA Study | 16.493 | 4595.0000 | 0.0% | 14552742.183 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **3.097 [1.681; 5.706]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9973); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.82, df = 3 (P = 0.6106); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
Gastrointestinal disorders - Diarrhoea

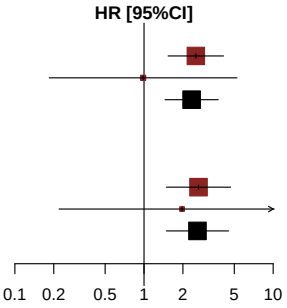
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.963 | 0.2156 | 91.0% | 2.621 [1.717; 3.999] |
| TERRA Study | 0.174 | 0.6848 | 9.0% | 1.190 [0.311; 4.554] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.441 [1.631; 3.652]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.05; $Chi^2$ = 1.21, df = 1 (P = 0.2714); $I^2$ = 17% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.868 | 0.4100 | 100.0% | 2.383 [1.067; 5.322] |
| TERRA Study | 17.946 | 9106.0000 | 0.0% | 62193434.657 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.383 [1.067; 5.322]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9985); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.21, df = 3 (P = 0.7500); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
Gastrointestinal disorders - Diarrhoea

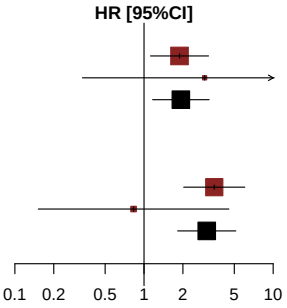
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.924 | 0.2520 | 92.0% | 2.518 [1.537; 4.127] |
| TERRA Study | −0.016 | 0.8541 | 8.0% | 0.984 [0.184; 5.248] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.336 [1.454; 3.751]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.05; $Chi^2$ = 1.11, df = 1 (P = 0.2913); $I^2$ = 10% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.972 | 0.2924 | 93.6% | 2.642 [1.490; 4.686] |
| TERRA Study | 0.678 | 1.1182 | 6.4% | 1.970 [0.220; 17.630] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.593 [1.489; 4.514]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.06, df = 1 (P = 0.7995); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.26, df = 3 (P = 0.7393); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
Gastrointestinal disorders - Diarrhoea

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.633 | 0.2641 | 94.7% | 1.883 [1.122; 3.159] |
| TERRA Study | 1.081 | 1.1114 | 5.3% | 2.946 [0.334; 26.023] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.928 [1.165; 3.191]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.15, df = 1 (P = 0.6950); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.253 | 0.2780 | 90.7% | 3.499 [2.029; 6.034] |
| TERRA Study | −0.186 | 0.8668 | 9.3% | 0.830 [0.152; 4.538] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **3.060 [1.821; 5.141]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.62; $Chi^2$ = 2.5, df = 1 (P = 0.1140); $I^2$ = 60% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.05; $Chi^2$ = 4.22, df = 3 (P = 0.2389); $I^2$ = 29% | | | | |

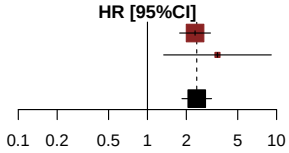



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Nausea

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.849 | 0.1400 | 92.4% | 2.337 [1.776; 3.074] |
| TERRA Study | 1.248 | 0.4893 | 7.6% | 3.485 [1.336; 9.093] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.408 [1.850; 3.135]** |

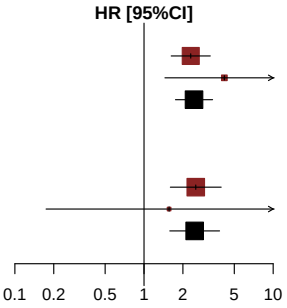
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.62$, df = 1 (P = 0.4322); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 6.53 (P < 0.0001)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
Gastrointestinal disorders - Nausea

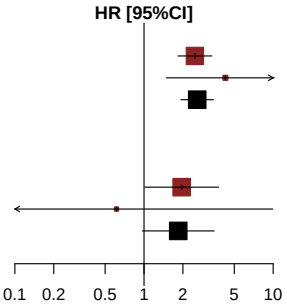
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.833 | 0.1778 | 90.2% | 2.300 [1.623; 3.259] |
| TERRA Study | 1.432 | 0.5406 | 9.8% | 4.188 [1.452; 12.082] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.439 [1.751; 3.396]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.02; $Chi^2$ = 1.11, df = 1 (P = 0.2924); $I^2$ = 10% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.923 | 0.2312 | 95.9% | 2.516 [1.599; 3.958] |
| TERRA Study | 0.447 | 1.1189 | 4.1% | 1.563 [0.174; 14.012] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.467 [1.583; 3.846]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.17, df = 1 (P = 0.6771); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.28, df = 3 (P = 0.7331); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
Gastrointestinal disorders - Nausea

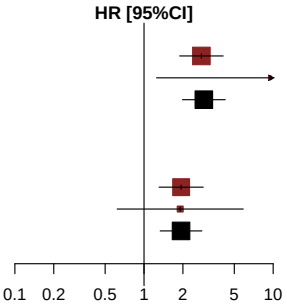
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.907 | 0.1541 | 92.4% | 2.477 [1.831; 3.350] |
| TERRA Study | 1.451 | 0.5363 | 7.6% | 4.265 [1.491; 12.203] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.581 [1.931; 3.451]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.95, df = 1 (P = 0.3299); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.671 | 0.3356 | 94.7% | 1.957 [1.014; 3.777] |
| TERRA Study | −0.490 | 1.4215 | 5.3% | 0.612 [0.038; 9.931] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.840 [0.970; 3.490]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.63, df = 1 (P = 0.4264); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.47, df = 3 (P = 0.4803); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
Gastrointestinal disorders - Nausea

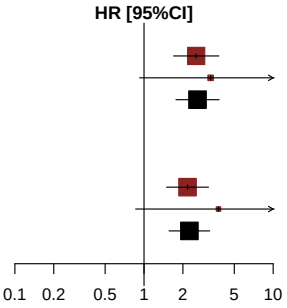
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.023 | 0.1982 | 96.5% | 2.782 [1.886; 4.102] |
| TERRA Study | 2.249 | 1.0338 | 3.5% | 9.479 [1.250; 71.892] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.905 [1.984; 4.255]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.20; $Chi^2$ = 1.36, df = 1 (P = 0.2441); $I^2$ = 26% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.662 | 0.2012 | 89.0% | 1.938 [1.307; 2.876] |
| TERRA Study | 0.645 | 0.5736 | 11.0% | 1.906 [0.619; 5.866] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.935 [1.334; 2.807]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9777); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.02; $Chi^2$ = 3.59, df = 3 (P = 0.3090); $I^2$ = 16% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
Gastrointestinal disorders - Nausea

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.930 | 0.2062 | 90.8% | 2.534 [1.692; 3.796] |
| TERRA Study | 1.188 | 0.6460 | 9.2% | 3.279 [0.925; 11.633] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.596 [1.766; 3.814]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.14, df = 1 (P = 0.7039); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.776 | 0.1909 | 94.0% | 2.172 [1.494; 3.158] |
| TERRA Study | 1.328 | 0.7539 | 6.0% | 3.772 [0.861; 16.532] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.246 [1.563; 3.227]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.5, df = 1 (P = 0.4779); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.94, df = 3 (P = 0.8168); $I^2$ = 0% | | | | |

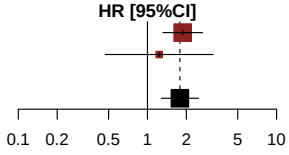



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Vomiting

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.628 | 0.1807 | 88.1% | 1.874 [1.315; 2.671] |
| TERRA Study | 0.209 | 0.4909 | 11.9% | 1.233 [0.471; 3.226] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.783 [1.279; 2.486]** |

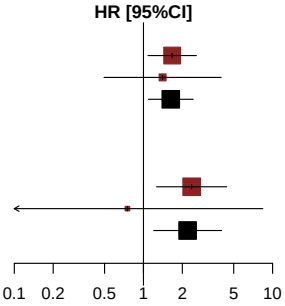
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.64$, df = 1 (P = 0.4231); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 3.41 (P = 0.0007)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
Gastrointestinal disorders - Vomiting

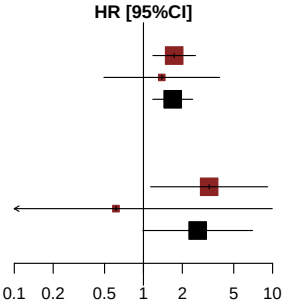
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.512 | 0.2200 | 85.4% | 1.669 [1.084; 2.568] |
| TERRA Study | 0.341 | 0.5325 | 14.6% | 1.407 [0.495; 3.994] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.628 [1.093; 2.425]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.09, df = 1 (P = 0.7668); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.859 | 0.3188 | 93.7% | 2.362 [1.264; 4.412] |
| TERRA Study | −0.286 | 1.2312 | 6.3% | 0.751 [0.067; 8.390] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.198 [1.200; 4.024]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.81, df = 1 (P = 0.3678); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.56, df = 3 (P = 0.6687); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
Gastrointestinal disorders - Vomiting

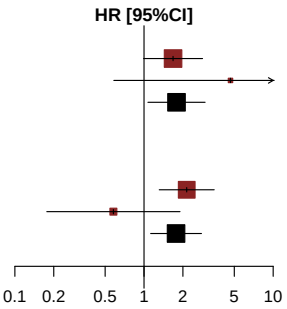
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.548 | 0.1935 | 88.1% | 1.729 [1.183; 2.527] |
| TERRA Study | 0.327 | 0.5266 | 11.9% | 1.387 [0.494; 3.892] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.684 [1.180; 2.404]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.15, df = 1 (P = 0.6941); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.171 | 0.5329 | 87.7% | 3.227 [1.135; 9.169] |
| TERRA Study | −0.490 | 1.4215 | 12.3% | 0.612 [0.038; 9.931] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.629 [0.989; 6.991]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.23; $Chi^2$ = 1.2, df = 1 (P = 0.2736); $I^2$ = 17% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.06, df = 3 (P = 0.5608); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
Gastrointestinal disorders - Vomiting

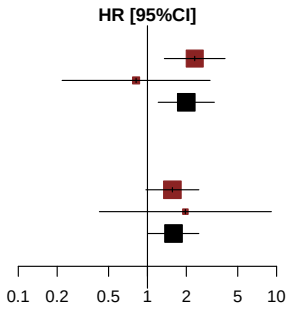
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.518 | 0.2682 | 94.0% | 1.678 [0.992; 2.839] |
| TERRA Study | 1.542 | 1.0614 | 6.0% | 4.672 [0.584; 37.406] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.785 [1.072; 2.971]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.87, df = 1 (P = 0.3497); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.761 | 0.2500 | 85.4% | 2.141 [1.312; 3.495] |
| TERRA Study | −0.546 | 0.6059 | 14.6% | 0.579 [0.177; 1.899] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.770 [1.125; 2.784]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.64; $Chi^2$ = 3.98, df = 1 (P = 0.0461); $I^2$ = 75% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.20; $Chi^2$ = 4.85, df = 3 (P = 0.1829); $I^2$ = 38% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

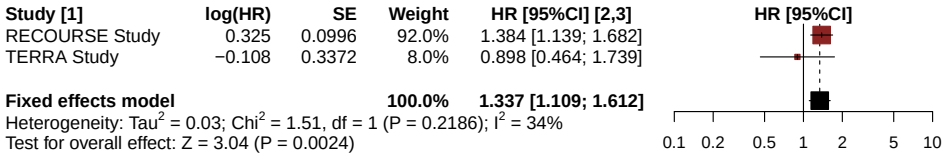
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
Gastrointestinal disorders - Vomiting

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.843 | 0.2759 | 85.6% | 2.323 [1.352; 3.988] |
| TERRA Study | −0.203 | 0.6729 | 14.4% | 0.817 [0.218; 3.053] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.998 [1.212; 3.295]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.28; $Chi^2$ = 2.07, df = 1 (P = 0.1506); $I^2$ = 52% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.445 | 0.2408 | 91.3% | 1.560 [0.973; 2.501] |
| TERRA Study | 0.676 | 0.7821 | 8.7% | 1.966 [0.425; 9.106] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.591 [1.014; 2.498]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.08, df = 1 (P = 0.7772); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.58, df = 3 (P = 0.4602); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

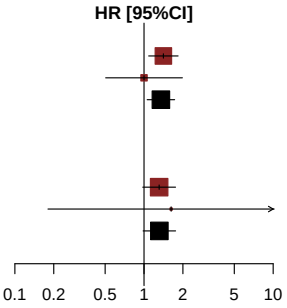
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
General disorders and administration site conditions

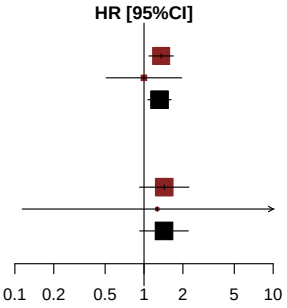
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.345 | 0.1339 | 87.2% | 1.412 [1.086; 1.836] |
| TERRA Study | 0.000 | 0.3490 | 12.8% | 1.000 [0.505; 1.982] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.351 [1.057; 1.726]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.85, df = 1 (P = 0.3557); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.270 | 0.1490 | 98.3% | 1.310 [0.978; 1.754] |
| TERRA Study | 0.483 | 1.1204 | 1.7% | 1.622 [0.180; 14.577] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.314 [0.984; 1.756]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.04, df = 1 (P = 0.8500); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.91, df = 3 (P = 0.8233); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
General disorders and administration site conditions

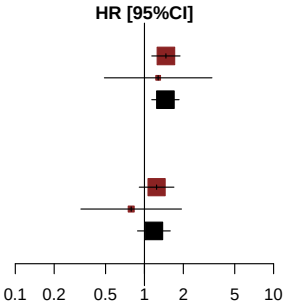
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.306 | 0.1112 | 90.5% | 1.357 [1.092; 1.688] |
| TERRA Study | −0.002 | 0.3437 | 9.5% | 0.998 [0.509; 1.958] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.318 [1.072; 1.622]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.72, df = 1 (P = 0.3951); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.361 | 0.2246 | 96.8% | 1.434 [0.923; 2.227] |
| TERRA Study | 0.236 | 1.2286 | 3.2% | 1.266 [0.114; 14.069] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.428 [0.926; 2.202]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.01, df = 1 (P = 0.9206); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.84, df = 3 (P = 0.8399); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
General disorders and administration site conditions

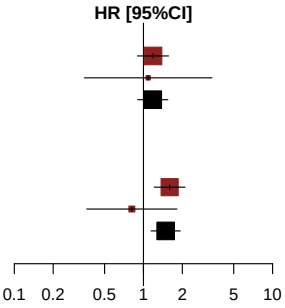
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.383 | 0.1285 | 93.5% | 1.466 [1.140; 1.886] |
| TERRA Study | 0.244 | 0.4892 | 6.5% | 1.277 [0.489; 3.331] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.453 [1.139; 1.854]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.07, df = 1 (P = 0.7849); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.216 | 0.1577 | 89.4% | 1.241 [0.911; 1.691] |
| TERRA Study | −0.237 | 0.4575 | 10.6% | 0.789 [0.322; 1.935] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.183 [0.883; 1.585]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.88, df = 1 (P = 0.3494); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.07, df = 3 (P = 0.5578); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
General disorders and administration site conditions

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.171 | 0.1414 | 94.4% | 1.186 [0.899; 1.565] |
| TERRA Study | 0.084 | 0.5801 | 5.6% | 1.088 [0.349; 3.391] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.180 [0.902; 1.545]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.02, df = 1 (P = 0.8847); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.467 | 0.1402 | 89.5% | 1.595 [1.211; 2.099] |
| TERRA Study | −0.207 | 0.4103 | 10.5% | 0.813 [0.364; 1.817] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.486 [1.146; 1.928]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.13; $Chi^2$ = 2.41, df = 1 (P = 0.1204); $I^2$ = 59% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.01; $Chi^2$ = 3.89, df = 3 (P = 0.2738); $I^2$ = 23% | | | | |

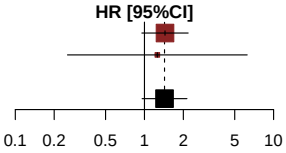



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Asthenia

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.366 | 0.2107 | 93.8% | 1.442 [0.955; 2.180] |
| TERRA Study | 0.230 | 0.8174 | 6.2% | 1.258 [0.254; 6.244] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.430 [0.959; 2.133]** |

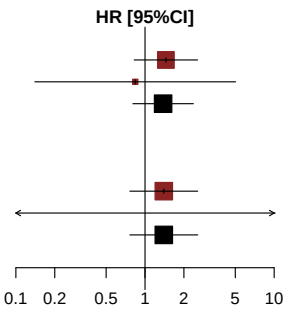
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.03$, df = 1 (P = 0.8713); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 1.75 (P = 0.0794)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
General disorders and administration site conditions - Asthenia

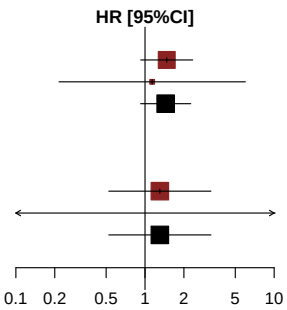
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.372 | 0.2885 | 90.9% | 1.451 [0.824; 2.554] |
| TERRA Study | −0.174 | 0.9134 | 9.1% | 0.840 [0.140; 5.033] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.381 [0.805; 2.368]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.33, df = 1 (P = 0.5684); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.335 | 0.3088 | 100.0% | 1.398 [0.763; 2.560] |
| TERRA Study | 16.593 | 4297.0000 | 0.0% | 16085036.695 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.398 [0.763; 2.560]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9970); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.33, df = 3 (P = 0.9550); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
General disorders and administration site conditions - Asthenia

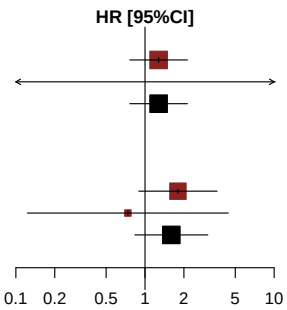
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.387 | 0.2365 | 92.8% | 1.473 [0.926; 2.341] |
| TERRA Study | 0.128 | 0.8478 | 7.2% | 1.136 [0.216; 5.985] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.445 [0.925; 2.259]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.09, df = 1 (P = 0.7682); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.265 | 0.4646 | 100.0% | 1.303 [0.524; 3.239] |
| TERRA Study | 17.946 | 9106.0000 | 0.0% | 62193434.657 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.303 [0.524; 3.239]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9985); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.13, df = 3 (P = 0.9884); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
General disorders and administration site conditions - Asthenia

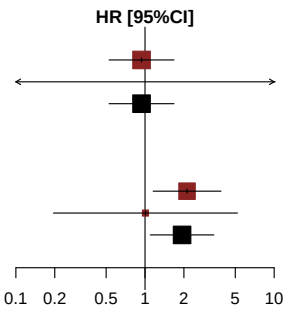
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.242 | 0.2620 | 100.0% | 1.274 [0.762; 2.129] |
| TERRA Study | 16.610 | 3823.0000 | 0.0% | 16348880.794 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.274 [0.762; 2.129]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9966); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.587 | 0.3564 | 86.8% | 1.799 [0.895; 3.617] |
| TERRA Study | −0.305 | 0.9131 | 13.2% | 0.737 [0.123; 4.412] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.599 [0.834; 3.064]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.83$, df = 1 (P = 0.3626); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 1.12$, df = 3 (P = 0.7731); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
General disorders and administration site conditions - Asthenia

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.062 | 0.2951 | 100.0% | 0.940 [0.527; 1.676] |
| TERRA Study | 16.717 | 5796.0000 | 0.0% | 18196503.169 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.940 [0.527; 1.676]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9977); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.749 | 0.3082 | 88.1% | 2.115 [1.156; 3.870] |
| TERRA Study | 0.008 | 0.8367 | 11.9% | 1.008 [0.196; 5.197] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.936 [1.098; 3.413]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.69, df = 1 (P = 0.4059); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.02; $Chi^2$ = 3.75, df = 3 (P = 0.2898); $I^2$ = 20% | | | | |

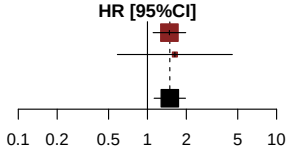



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Fatigue

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.391 | 0.1482 | 92.6% | 1.479 [1.106; 1.978] |
| TERRA Study | 0.489 | 0.5227 | 7.4% | 1.630 [0.585; 4.541] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.490 [1.127; 1.970]** |

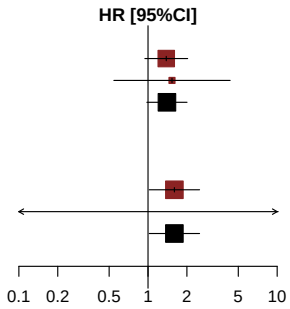
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.03$, df = 1 (P = 0.8580); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 2.80 (P = 0.0052)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
General disorders and administration site conditions - Fatigue

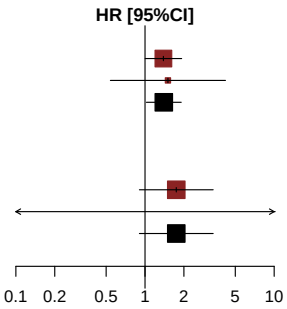
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.325 | 0.1948 | 88.1% | 1.384 [0.945; 2.028] |
| TERRA Study | 0.428 | 0.5289 | 11.9% | 1.534 [0.544; 4.324] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.401 [0.979; 2.005]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.03, df = 1 (P = 0.8559); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.470 | 0.2290 | 100.0% | 1.600 [1.022; 2.507] |
| TERRA Study | 16.493 | 4595.0000 | 0.0% | 14552742.183 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.600 [1.022; 2.507]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9972); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.24, df = 3 (P = 0.9712); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
General disorders and administration site conditions - Fatigue

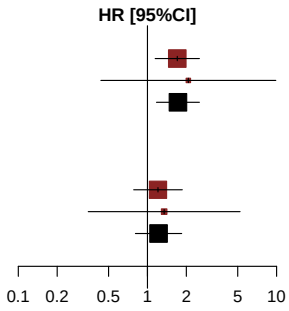
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.328 | 0.1661 | 90.9% | 1.388 [1.002; 1.922] |
| TERRA Study | 0.409 | 0.5235 | 9.1% | 1.505 [0.539; 4.198] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.398 [1.025; 1.907]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.02, df = 1 (P = 0.8830); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.557 | 0.3355 | 100.0% | 1.746 [0.905; 3.370] |
| TERRA Study | 17.669 | 9710.0000 | 0.0% | 47146012.832 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.746 [0.905; 3.370]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9986); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.38, df = 3 (P = 0.9442); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
General disorders and administration site conditions - Fatigue

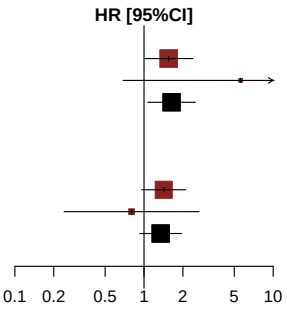
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.532 | 0.2013 | 94.0% | 1.702 [1.147; 2.525] |
| TERRA Study | 0.729 | 0.7957 | 6.0% | 2.073 [0.436; 9.861] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.722 [1.175; 2.525]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.06$, df = 1 (P = 0.8101); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.188 | 0.2211 | 90.7% | 1.206 [0.782; 1.861] |
| TERRA Study | 0.298 | 0.6905 | 9.3% | 1.347 [0.348; 5.213] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.219 [0.807; 1.842]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.02$, df = 1 (P = 0.8794); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 1.53$, df = 3 (P = 0.6753); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

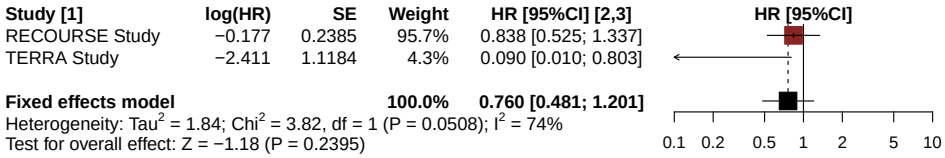
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
General disorders and administration site conditions - Fatigue

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.439 | 0.2202 | 95.9% | 1.551 [1.007; 2.387] |
| TERRA Study | 1.722 | 1.0694 | 4.1% | 5.597 [0.688; 45.530] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.634 [1.070; 2.493]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.23; $Chi^2$ = 1.38, df = 1 (P = 0.2397); $I^2$ = 28% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.351 | 0.2006 | 90.3% | 1.421 [0.959; 2.105] |
| TERRA Study | −0.222 | 0.6136 | 9.7% | 0.801 [0.241; 2.666] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.344 [0.925; 1.954]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.79, df = 1 (P = 0.3744); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.63, df = 3 (P = 0.4524); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

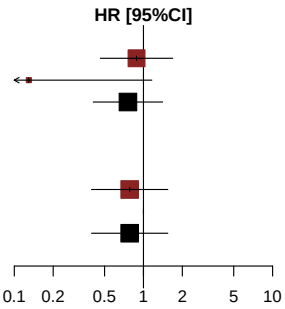
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral

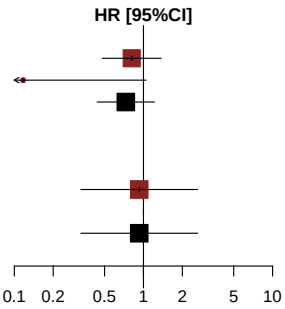
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.124 | 0.3291 | 92.0% | 0.884 [0.464; 1.685] |
| TERRA Study | −2.044 | 1.1189 | 8.0% | 0.130 [0.014; 1.161] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.758 [0.408; 1.408]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.16; $Chi^2$ = 2.71, df = 1 (P = 0.0996); $I^2$ = 63% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.246 | 0.3471 | 100.0% | 0.782 [0.396; 1.544] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.782 [0.396; 1.544]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.29; $Chi^2$ = 2.72, df = 2 (P = 0.2572); $I^2$ = 26% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral

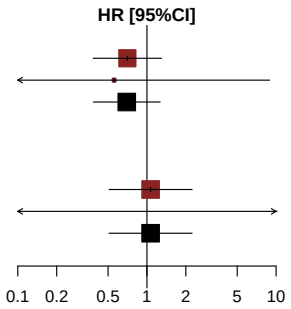
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.209 | 0.2683 | 94.6% | 0.811 [0.479; 1.372] |
| TERRA Study | −2.146 | 1.1194 | 5.4% | 0.117 [0.013; 1.049] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.730 [0.438; 1.218]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.21; $Chi^2$ = 2.83, df = 1 (P = 0.0924); $I^2$ = 65% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.075 | 0.5309 | 100.0% | 0.927 [0.328; 2.625] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.927 [0.328; 2.625]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.44; $Chi^2$ = 3.00, df = 2 (P = 0.2237); $I^2$ = 33% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

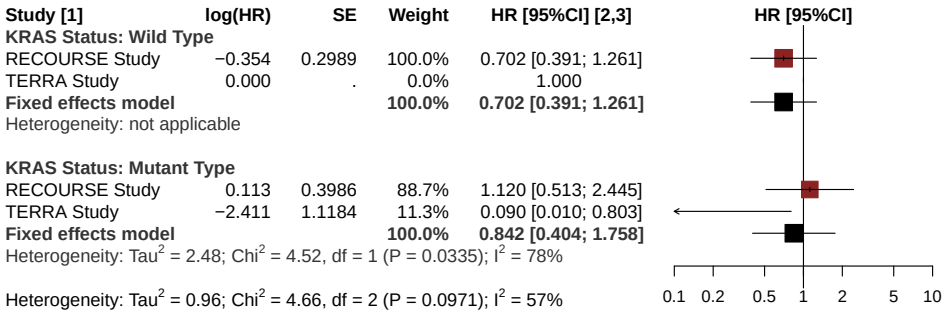
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.349 | 0.3110 | 95.4% | 0.705 [0.383; 1.298] |
| TERRA Study | −0.585 | 1.4143 | 4.6% | 0.557 [0.035; 8.906] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.698 [0.385; 1.266]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.03, df = 1 (P = 0.8704); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.065 | 0.3777 | 100.0% | 1.067 [0.509; 2.238] |
| TERRA Study | −18.439 | 3826.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.067 [0.509; 2.238]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9961); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.80, df = 3 (P = 0.8506); $I^2$ = 0% | | | | |



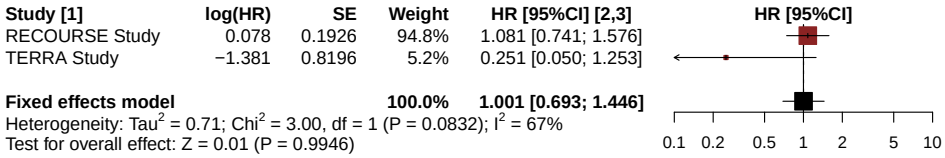

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

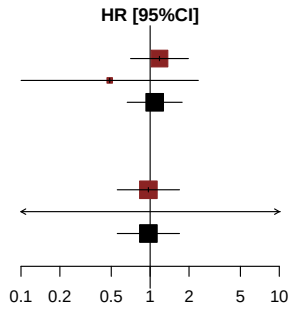
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Pyrexia




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
General disorders and administration site conditions - Pyrexia

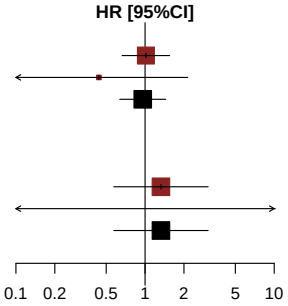
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.166 | 0.2628 | 90.4% | 1.181 [0.706; 1.977] |
| TERRA Study | −0.721 | 0.8060 | 9.6% | 0.486 [0.100; 2.361] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.084 [0.665; 1.770]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.03; $Chi^2$ = 1.1, df = 1 (P = 0.2953); $I^2$ = 9% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.031 | 0.2829 | 100.0% | 0.969 [0.557; 1.687] |
| TERRA Study | −30.019 | 1476079.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.969 [0.557; 1.687]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.18, df = 3 (P = 0.7568); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
General disorders and administration site conditions - Pyrexia

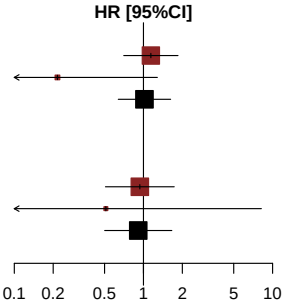
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.015 | 0.2164 | 93.3% | 1.015 [0.664; 1.551] |
| TERRA Study | −0.824 | 0.8087 | 6.7% | 0.439 [0.090; 2.141] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.959 [0.637; 1.445]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = < 0.01; $Chi^2$ = 1, df = 1 (P = 0.3168); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.283 | 0.4290 | 100.0% | 1.327 [0.572; 3.076] |
| TERRA Study | −27.151 | 556312.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.327 [0.572; 3.076]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.46, df = 3 (P = 0.6905); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
General disorders and administration site conditions - Pyrexia

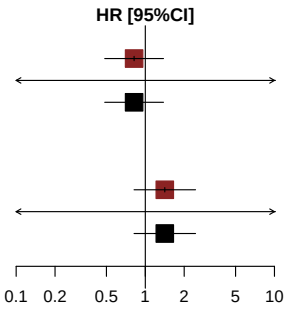
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.132 | 0.2468 | 93.1% | 1.141 [0.704; 1.851] |
| TERRA Study | −1.533 | 0.9088 | 6.9% | 0.216 [0.036; 1.281] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.018 [0.638; 1.624]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.94; $Chi^2$ = 3.13, df = 1 (P = 0.0769); $I^2$ = 68% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.065 | 0.3129 | 95.3% | 0.937 [0.508; 1.731] |
| TERRA Study | −0.670 | 1.4143 | 4.7% | 0.512 [0.032; 8.184] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.911 [0.501; 1.658]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.17, df = 1 (P = 0.6761); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.05; $Chi^2$ = 3.38, df = 3 (P = 0.3360); $I^2$ = 11% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
General disorders and administration site conditions - Pyrexia

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.200 | 0.2674 | 100.0% | 0.819 [0.485; 1.383] |
| TERRA Study | −19.953 | 4974.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.819 [0.485; 1.383]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9968); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.347 | 0.2798 | 100.0% | 1.415 [0.818; 2.449] |
| TERRA Study | 16.482 | 3880.0000 | 0.0% | 14387782.976 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.415 [0.818; 2.449]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9967); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 2.00$, df = 3 (P = 0.5727); $I^2 = 0\%$ | | | | |

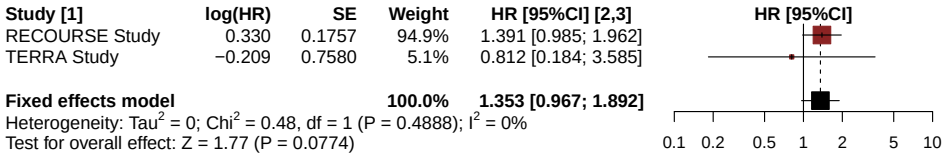



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Hepatobiliary disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

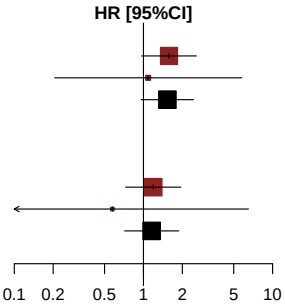
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Infections and infestations




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

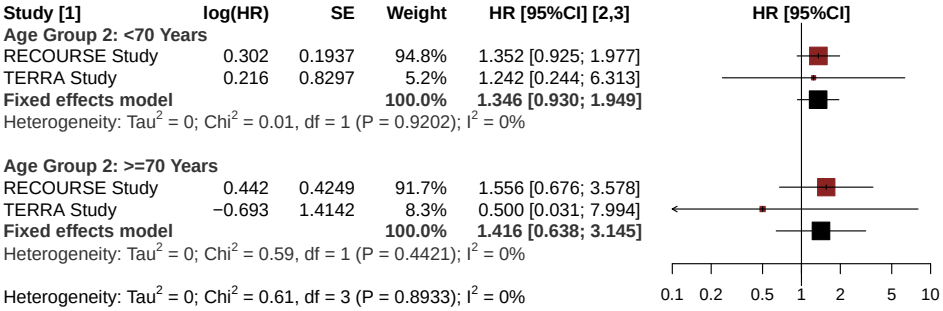
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
Infections and infestations

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.456 | 0.2482 | 92.2% | 1.577 [0.970; 2.565] |
| TERRA Study | 0.084 | 0.8507 | 7.8% | 1.088 [0.205; 5.762] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.532 [0.960; 2.444]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.18, df = 1 (P = 0.6750); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.175 | 0.2512 | 96.0% | 1.191 [0.728; 1.949] |
| TERRA Study | −0.553 | 1.2372 | 4.0% | 0.575 [0.051; 6.497] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.157 [0.714; 1.875]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.33, df = 1 (P = 0.5641); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.18, df = 3 (P = 0.7580); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

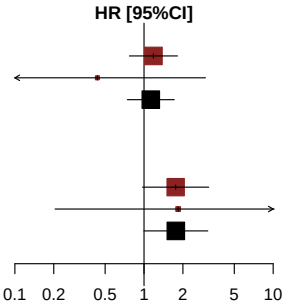
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
Infections and infestations




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
Infections and infestations

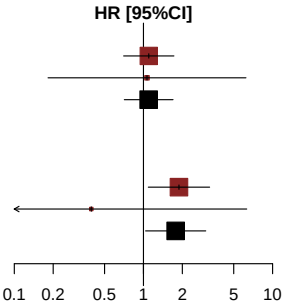
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.168 | 0.2185 | 95.3% | 1.183 [0.771; 1.815] |
| TERRA Study | −0.831 | 0.9832 | 4.7% | 0.435 [0.063; 2.991] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.128 [0.743; 1.714]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.98, df = 1 (P = 0.3211); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.564 | 0.3011 | 93.3% | 1.758 [0.974; 3.171] |
| TERRA Study | 0.609 | 1.1198 | 6.7% | 1.838 [0.205; 16.498] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.763 [0.997; 3.117]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9693); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.52, df = 3 (P = 0.4723); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
Infections and infestations

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.095 | 0.2287 | 93.9% | 1.100 [0.702; 1.721] |
| TERRA Study | 0.063 | 0.9002 | 6.1% | 1.065 [0.182; 6.218] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.097 [0.711; 1.695]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9727); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.633 | 0.2789 | 96.3% | 1.883 [1.090; 3.253] |
| TERRA Study | −0.930 | 1.4142 | 3.7% | 0.394 [0.025; 6.306] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.776 [1.039; 3.037]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0.18$; $Chi^2 = 1.18$, df = 1 (P = 0.2781); $I^2 = 15\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 < 0.01$; $Chi^2 = 3.05$, df = 3 (P = 0.3845); $I^2 = 2\%$ | | | | |

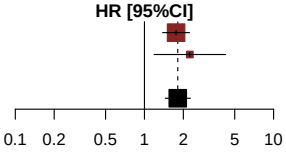



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Investigations

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.564 | 0.1224 | 87.6% | 1.757 [1.382; 2.233] |
| TERRA Study | 0.809 | 0.3256 | 12.4% | 2.246 [1.187; 4.253] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.811 [1.447; 2.267]** |

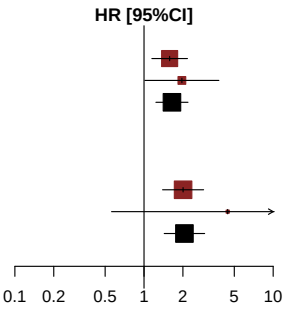
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.50$, df = 1 (P = 0.4799); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 5.19 (P < 0.0001)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
Investigations

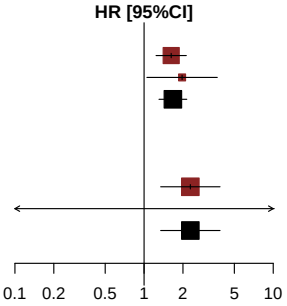
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.457 | 0.1620 | 81.2% | 1.579 [1.150; 2.169] |
| TERRA Study | 0.675 | 0.3366 | 18.8% | 1.964 [1.015; 3.799] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.645 [1.236; 2.190]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.34, df = 1 (P = 0.5593); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.697 | 0.1867 | 97.0% | 2.007 [1.392; 2.894] |
| TERRA Study | 1.492 | 1.0564 | 3.0% | 4.445 [0.561; 35.240] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.056 [1.434; 2.948]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.55, df = 1 (P = 0.4586); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.79, df = 3 (P = 0.6171); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
Investigations

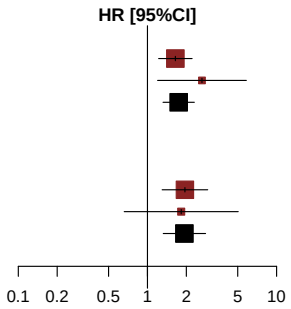
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.483 | 0.1377 | 84.4% | 1.621 [1.238; 2.123] |
| TERRA Study | 0.678 | 0.3200 | 15.6% | 1.969 [1.052; 3.687] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.671 [1.304; 2.141]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.31, df = 1 (P = 0.5768); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.825 | 0.2700 | 100.0% | 2.281 [1.344; 3.873] |
| TERRA Study | 19.011 | 8641.0000 | 0.0% | 180438399.413 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.281 [1.344; 3.873]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9983); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.40, df = 3 (P = 0.7054); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
Investigations

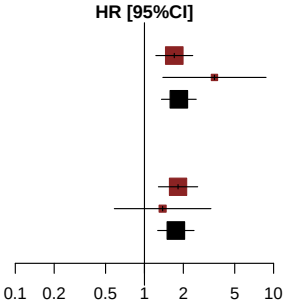
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.498 | 0.1522 | 87.5% | 1.645 [1.221; 2.216] |
| TERRA Study | 0.972 | 0.4036 | 12.5% | 2.643 [1.198; 5.829] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.745 [1.320; 2.307]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.02; $Chi^2$ = 1.21, df = 1 (P = 0.2716); $I^2$ = 17% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.668 | 0.2073 | 86.2% | 1.950 [1.299; 2.928] |
| TERRA Study | 0.602 | 0.5187 | 13.8% | 1.826 [0.661; 5.045] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.933 [1.325; 2.818]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.01, df = 1 (P = 0.9059); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.40, df = 3 (P = 0.7044); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
Investigations

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.532 | 0.1679 | 88.6% | 1.702 [1.225; 2.365] |
| TERRA Study | 1.248 | 0.4694 | 11.4% | 3.483 [1.388; 8.740] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.846 [1.354; 2.517]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.13; $Chi^2$ = 2.06, df = 1 (P = 0.1508); $I^2$ = 52% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.599 | 0.1787 | 85.8% | 1.820 [1.282; 2.583] |
| TERRA Study | 0.324 | 0.4393 | 14.2% | 1.383 [0.584; 3.271] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.750 [1.266; 2.421]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.34, df = 1 (P = 0.5622); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.45, df = 3 (P = 0.4837); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Investigations - Aspartate aminotransferase increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Investigations - Blood alkaline phosphatase increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Investigations - Blood bilirubin increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Investigations - Neutrophil count decreased

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 4.345 | 1.0030 | 100.0% | 77.117 [10.799; 550.702] |
| TERRA Study | 16.809 | 1371.0000 | 0.0% | 19963177.309 [ 0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **77.118 [10.799; 550.705]** |

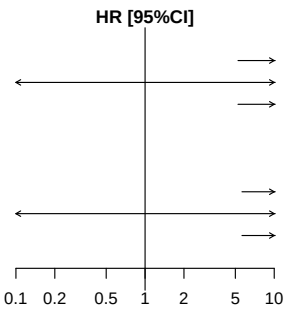
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9927); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 4.33 (P < 0.0001)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
Investigations - Neutrophil count decreased

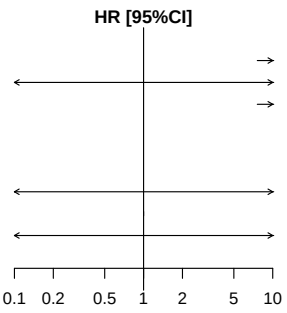
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 3.630 | 1.0070 | 100.0% | 37.712 [5.240; 271.416] |
| TERRA Study | 16.739 | 1410.0000 | 0.0% | 18600518.228 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **37.713 [5.240; 271.418]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9926); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 3.701 | 1.0070 | 100.0% | 40.477 [5.624; 291.320] |
| TERRA Study | 16.570 | 6141.0000 | 0.0% | 15715059.274 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **40.477 [5.624; 291.321]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9983); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
Investigations - Neutrophil count decreased

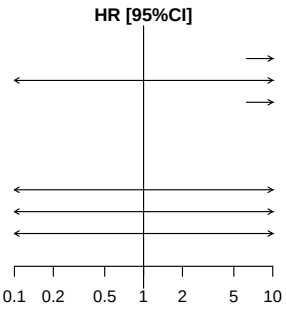
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 3.997 | 1.0050 | 100.0% | 54.431 [7.593; 390.210] |
| TERRA Study | 16.666 | 1385.0000 | 0.0% | 17295380.488 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **54.432 [7.593; 390.212]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9927); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.677 | 882.1941 | 100.0% | 17483532.572 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **17483532.572 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
Investigations - Neutrophil count decreased

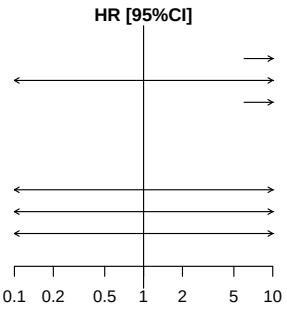
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 3.804 | 1.0059 | 100.0% | 44.877 [6.248; 322.324] |
| TERRA Study | 16.714 | 1730.0000 | 0.0% | 18151794.785 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **44.877 [6.248; 322.325]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9940); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.723 | 744.9120 | 96.0% | 18318096.336 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 17.627 | 3669.0000 | 4.0% | 45234471.593 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **18985518.089 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9998); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
Investigations - Neutrophil count decreased

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 3.764 | 1.0064 | 100.0% | 43.134 [6.001; 310.055] |
| TERRA Study | 17.932 | 2746.0000 | 0.0% | 61316528.652 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **43.134 [6.001; 310.055]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9959); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.691 | 721.5655 | 92.0% | 17728605.093 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 16.515 | 2446.0000 | 8.0% | 14873623.986 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **17481133.704 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |

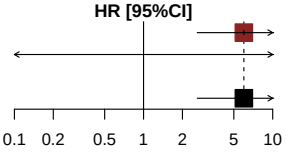



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Investigations - Platelet count decreased

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 1.788 | 0.4242 | 100.0% | 5.980 [2.604; 13.733] |
| TERRA Study | 16.792 | 2080.0000 | 0.0% | 19627064.234 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **5.980 [2.604; 13.733]** |

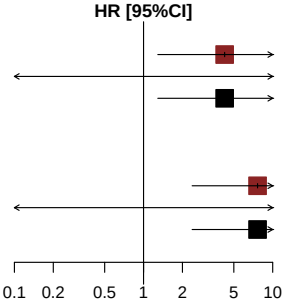
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9942); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 4.22 (P < 0.0001)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
Investigations - Platelet count decreased

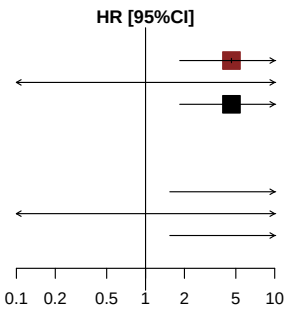
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.446 | 0.6081 | 100.0% | 4.246 [1.289; 13.984] |
| TERRA Study | 16.687 | 2139.0000 | 0.0% | 17667193.444 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **4.246 [1.289; 13.984]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9943); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.033 | 0.5953 | 100.0% | 7.635 [2.377; 24.523] |
| TERRA Study | 16.360 | 7138.0000 | 0.0% | 12737105.698 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **7.635 [2.377; 24.523]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9984); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.48$, df = 3 (P = 0.9243); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
Investigations - Platelet count decreased

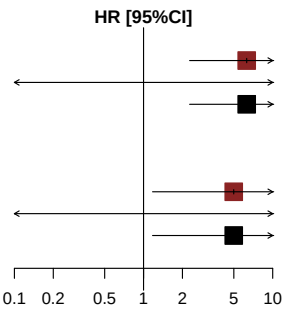
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.532 | 0.4704 | 100.0% | 4.626 [1.840; 11.629] |
| TERRA Study | 16.631 | 2195.0000 | 0.0% | 16706526.343 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **4.626 [1.840; 11.629]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9945); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.428 | 1.0183 | 100.0% | 11.339 [1.541; 83.434] |
| TERRA Study | 17.669 | 9710.0000 | 0.0% | 47146012.832 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **11.339 [1.541; 83.434]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9987); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.64$, df = 3 (P = 0.8874); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
Investigations - Platelet count decreased

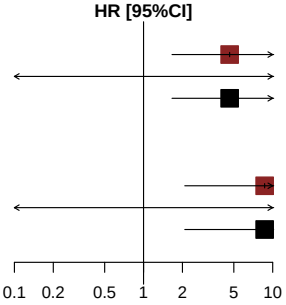
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.839 | 0.5193 | 100.0% | 6.291 [2.273; 17.409] |
| TERRA Study | 16.638 | 2215.0000 | 0.0% | 16815136.149 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **6.291 [2.273; 17.409]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9947); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.608 | 0.7386 | 100.0% | 4.993 [1.174; 21.235] |
| TERRA Study | 16.669 | 5890.0000 | 0.0% | 17344048.854 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **4.993 [1.174; 21.235]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9980); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.07, df = 3 (P = 0.9956); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
Investigations - Platelet count decreased

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.535 | 0.5244 | 100.0% | 4.641 [1.661; 12.972] |
| TERRA Study | 16.916 | 2488.0000 | 0.0% | 22201268.836 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **4.641 [1.661; 12.972]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9951); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.159 | 0.7267 | 100.0% | 8.665 [2.085; 36.004] |
| TERRA Study | 16.460 | 3854.0000 | 0.0% | 14083296.391 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **8.665 [2.085; 36.004]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9970); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.49$, df = 3 (P = 0.9221); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

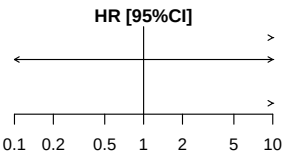
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Investigations - Weight decreased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Investigations - White blood cell count decreased

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 4.367 | 1.0030 | 100.0% | 78.827 [11.039; 562.873] |
| TERRA Study | 16.903 | 1135.0000 | 0.0% | 21916930.976 [ 0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **78.827 [11.039; 562.878]** |

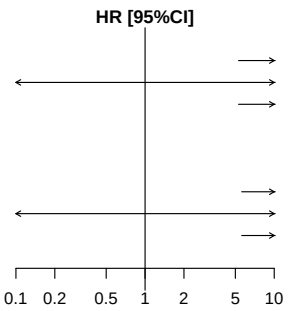
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9912); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 4.35 (P < 0.0001)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
Investigations - White blood cell count decreased

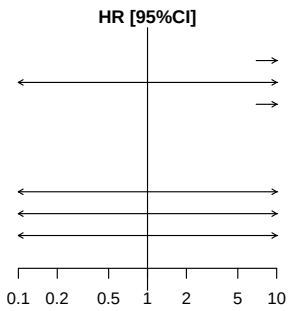
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 3.641 | 1.0071 | 100.0% | 38.117 [5.295; 274.411] |
| TERRA Study | 16.850 | 1241.0000 | 0.0% | 20788905.231 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **38.118 [5.295; 274.414]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9915); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 3.696 | 1.0069 | 100.0% | 40.291 [5.599; 289.946] |
| TERRA Study | 17.517 | 4694.0000 | 0.0% | 40496657.589 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **40.291 [5.599; 289.947]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9977); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
Investigations - White blood cell count decreased

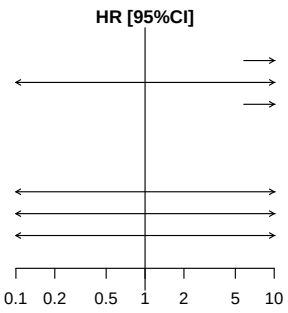
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 3.337 | 0.7141 | 100.0% | 28.132 [6.94; 114.032] |
| TERRA Study | 16.782 | 1150.0000 | 0.0% | 19432937.623 [0.00; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **28.132 [6.94; 114.033]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9907); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.642 | 891.0047 | 99.1% | 16881349.658 [0.00; Inf] |
| TERRA Study | 17.946 | 9106.0000 | 0.9% | 62193434.657 [0.00; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **17091414.183 [0.00; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
Investigations - White blood cell count decreased

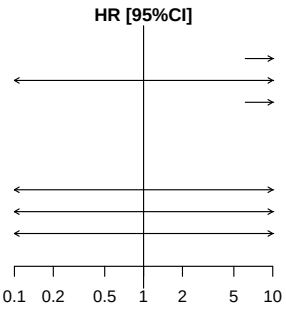
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 3.162 | 0.7154 | 100.0% | 23.607 [5.809; 95.936] |
| TERRA Study | 16.860 | 1360.0000 | 0.0% | 21008338.746 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **23.607 [5.809; 95.936]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9920); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.718 | 757.0877 | 95.0% | 18212705.265 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 17.697 | 3303.0000 | 5.0% | 48492999.244 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **19125105.826 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9998); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

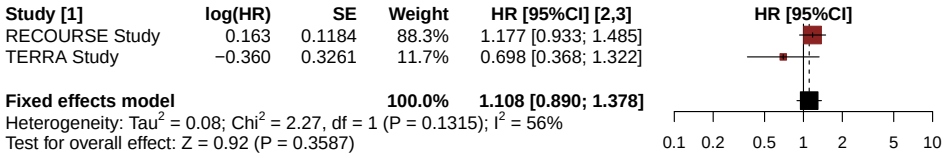
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
Investigations - White blood cell count decreased

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 3.785 | 1.0062 | 100.0% | 44.051 [6.130; 316.539] |
| TERRA Study | 18.093 | 2496.0000 | 0.0% | 72083807.996 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **44.051 [6.130; 316.540]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9954); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.730 | 727.1867 | 85.1% | 18434233.311 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 16.619 | 1739.0000 | 14.9% | 16494870.306 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **18131756.398 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

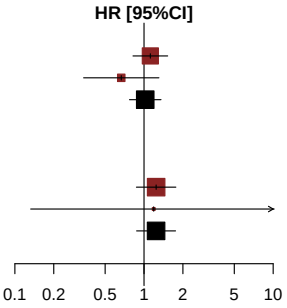
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
Metabolism and nutrition disorders

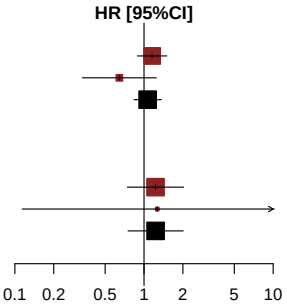
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.113 | 0.1579 | 82.5% | 1.119 [0.821; 1.525] |
| TERRA Study | −0.406 | 0.3425 | 17.5% | 0.666 [0.341; 1.304] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.022 [0.772; 1.354]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.06; $Chi^2$ = 1.89, df = 1 (P = 0.1693); $I^2$ = 47% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.216 | 0.1794 | 97.5% | 1.241 [0.873; 1.764] |
| TERRA Study | 0.173 | 1.1191 | 2.5% | 1.189 [0.133; 10.657] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.240 [0.876; 1.754]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9695); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.61, df = 3 (P = 0.4559); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
Metabolism and nutrition disorders

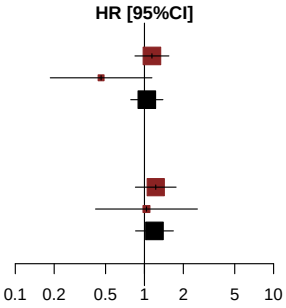
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.145 | 0.1336 | 86.3% | 1.156 [0.889; 1.502] |
| TERRA Study | −0.439 | 0.3357 | 13.7% | 0.645 [0.334; 1.244] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.067 [0.836; 1.361]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.11; $Chi^2$ = 2.61, df = 1 (P = 0.1061); $I^2$ = 62% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.206 | 0.2562 | 95.8% | 1.228 [0.743; 2.029] |
| TERRA Study | 0.236 | 1.2286 | 4.2% | 1.266 [0.114; 14.069] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.230 [0.752; 2.010]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9806); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.87, df = 3 (P = 0.4121); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
Metabolism and nutrition disorders

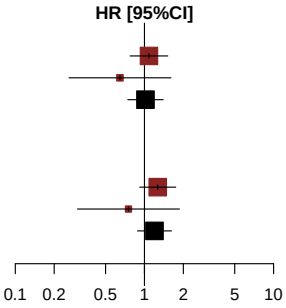
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.133 | 0.1542 | 90.0% | 1.142 [0.844; 1.545] |
| TERRA Study | −0.773 | 0.4622 | 10.0% | 0.462 [0.187; 1.142] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.043 [0.783; 1.390]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.29; $Chi^2$ = 3.46, df = 1 (P = 0.0629); $I^2$ = 71% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.201 | 0.1851 | 86.2% | 1.223 [0.851; 1.758] |
| TERRA Study | 0.036 | 0.4632 | 13.8% | 1.037 [0.418; 2.570] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.195 [0.854; 1.674]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.11, df = 1 (P = 0.7404); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.05; $Chi^2$ = 3.93, df = 3 (P = 0.2688); $I^2$ = 24% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
Metabolism and nutrition disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.080 | 0.1713 | 88.0% | 1.083 [0.774; 1.516] |
| TERRA Study | −0.437 | 0.4634 | 12.0% | 0.646 [0.261; 1.603] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.018 [0.743; 1.395]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.01; $Chi^2$ = 1.09, df = 1 (P = 0.2956); $I^2$ = 9% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.237 | 0.1638 | 88.9% | 1.267 [0.919; 1.747] |
| TERRA Study | −0.285 | 0.4633 | 11.1% | 0.752 [0.303; 1.865] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.196 [0.883; 1.619]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.02; $Chi^2$ = 1.13, df = 1 (P = 0.2887); $I^2$ = 11% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.74, df = 3 (P = 0.4334); $I^2$ = 0% | | | | |

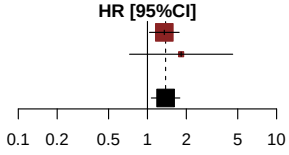



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.301 | 0.1347 | 92.4% | 1.351 [1.037; 1.759] |
| TERRA Study | 0.601 | 0.4690 | 7.6% | 1.823 [0.727; 4.571] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.382 [1.072; 1.781]** |

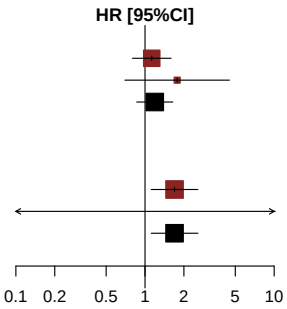
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.38$, df = 1 (P = 0.5388); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 2.50 (P = 0.0125)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite

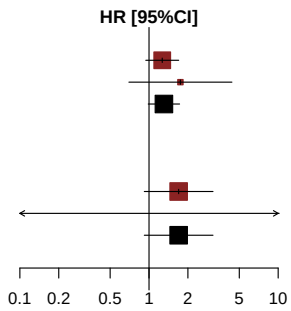
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.120 | 0.1751 | 88.0% | 1.127 [0.800; 1.589] |
| TERRA Study | 0.573 | 0.4753 | 12.0% | 1.774 [0.699; 4.503] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.190 [0.863; 1.642]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.8, df = 1 (P = 0.3709); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.526 | 0.2123 | 100.0% | 1.693 [1.117; 2.566] |
| TERRA Study | 17.509 | 6053.0000 | 0.0% | 40196078.537 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.693 [1.117; 2.566]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9978); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.52, df = 3 (P = 0.4712); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite

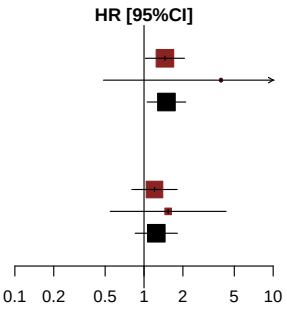
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.236 | 0.1497 | 90.7% | 1.266 [0.944; 1.697] |
| TERRA Study | 0.560 | 0.4686 | 9.3% | 1.750 [0.699; 4.385] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.304 [0.986; 1.725]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.43, df = 1 (P = 0.5101); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.528 | 0.3124 | 100.0% | 1.696 [0.919; 3.129] |
| TERRA Study | 17.946 | 9106.0000 | 0.0% | 62193434.657 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.696 [0.919; 3.129]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9985); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.02, df = 3 (P = 0.7968); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite

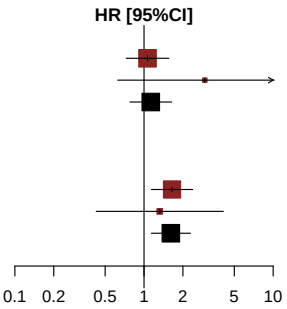
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.373 | 0.1780 | 97.3% | 1.452 [1.024; 2.057] |
| TERRA Study | 1.373 | 1.0692 | 2.7% | 3.946 [0.485; 32.082] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.491 [1.057; 2.104]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.85$, df = 1 (P = 0.3562); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.187 | 0.2061 | 86.7% | 1.205 [0.805; 1.805] |
| TERRA Study | 0.430 | 0.5270 | 13.3% | 1.538 [0.547; 4.320] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.245 [0.855; 1.813]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.19$, df = 1 (P = 0.6667); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 1.52$, df = 3 (P = 0.6779); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.062 | 0.1950 | 94.3% | 1.064 [0.726; 1.560] |
| TERRA Study | 1.084 | 0.7921 | 5.7% | 2.957 [0.626; 13.964] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.128 [0.778; 1.635]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.19; $Chi^2$ = 1.57, df = 1 (P = 0.2104); $I^2$ = 36% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.499 | 0.1870 | 90.5% | 1.647 [1.142; 2.376] |
| TERRA Study | 0.280 | 0.5782 | 9.5% | 1.324 [0.426; 4.110] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.613 [1.138; 2.287]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.13, df = 1 (P = 0.7189); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.01; $Chi^2$ = 3.59, df = 3 (P = 0.3089); $I^2$ = 17% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

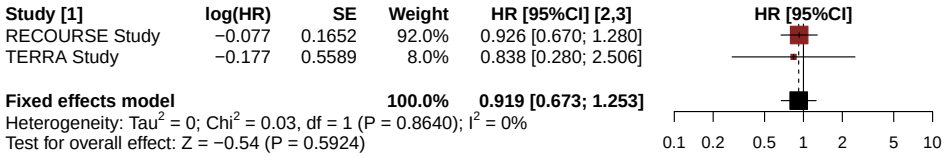
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

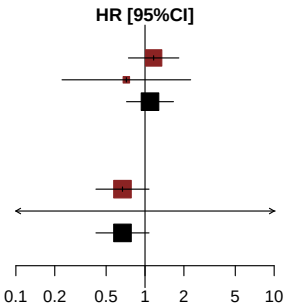
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

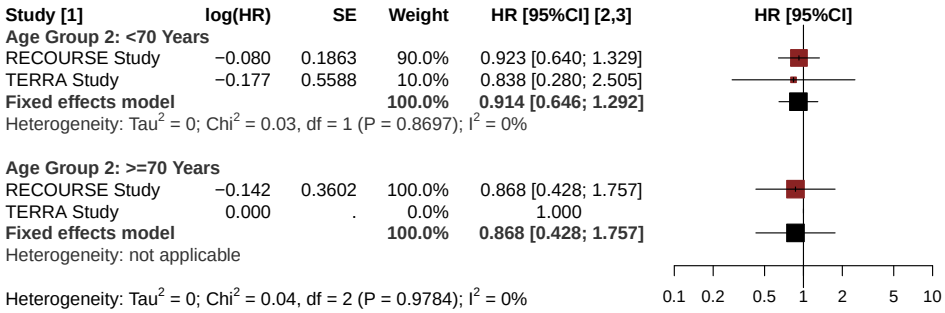
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
Musculoskeletal and connective tissue disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.154 | 0.2291 | 86.7% | 1.166 [0.744; 1.827] |
| TERRA Study | −0.333 | 0.5850 | 13.3% | 0.717 [0.228; 2.256] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.093 [0.719; 1.660]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.6, df = 1 (P = 0.4387); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.402 | 0.2413 | 100.0% | 0.669 [0.417; 1.074] |
| TERRA Study | 16.493 | 4595.0000 | 0.0% | 14552742.183 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.669 [0.417; 1.074]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9971); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.92, df = 3 (P = 0.4042); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

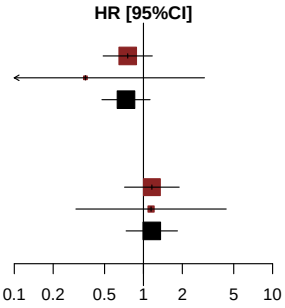
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
Musculoskeletal and connective tissue disorders




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
Musculoskeletal and connective tissue disorders

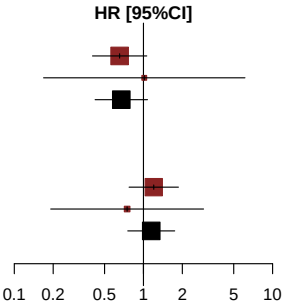
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.281 | 0.2235 | 95.9% | 0.755 [0.487; 1.170] |
| TERRA Study | −1.035 | 1.0831 | 4.1% | 0.355 [0.043; 2.967] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.732 [0.477; 1.125]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.47, df = 1 (P = 0.4951); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.150 | 0.2484 | 88.3% | 1.162 [0.714; 1.891] |
| TERRA Study | 0.136 | 0.6835 | 11.7% | 1.145 [0.300; 4.372] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.160 [0.734; 1.833]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9840); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.53, df = 3 (P = 0.4696); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
Musculoskeletal and connective tissue disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.425 | 0.2468 | 93.2% | 0.654 [0.403; 1.061] |
| TERRA Study | 0.014 | 0.9160 | 6.8% | 1.014 [0.168; 6.108] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.674 [0.422; 1.075]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.21, df = 1 (P = 0.6434); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.183 | 0.2244 | 90.6% | 1.201 [0.774; 1.865] |
| TERRA Study | −0.291 | 0.6953 | 9.4% | 0.747 [0.191; 2.920] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.149 [0.756; 1.746]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.42, df = 1 (P = 0.5160); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ < 0.01; $Chi^2$ = 3.42, df = 3 (P = 0.3314); $I^2$ = 12% | | | | |

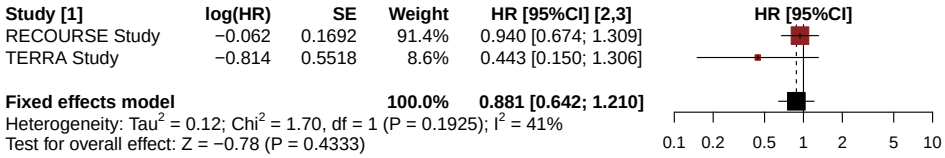



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

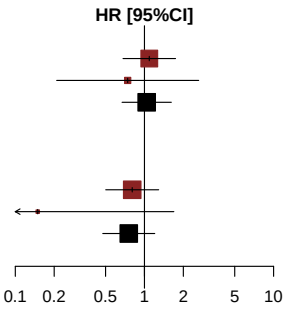
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Nervous system disorders




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
Nervous system disorders

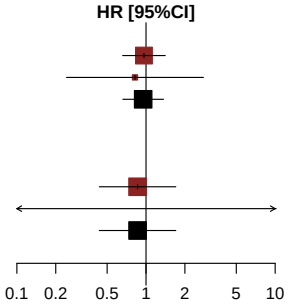
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.086 | 0.2389 | 88.0% | 1.090 [0.682; 1.741] |
| TERRA Study | −0.299 | 0.6460 | 12.0% | 0.742 [0.209; 2.630] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.040 [0.671; 1.614]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.31, df = 1 (P = 0.5762); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.218 | 0.2409 | 96.4% | 0.804 [0.501; 1.289] |
| TERRA Study | −1.903 | 1.2381 | 3.6% | 0.149 [0.013; 1.689] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.756 [0.476; 1.202]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.62; $Chi^2$ = 1.78, df = 1 (P = 0.1818); $I^2$ = 44% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ < 0.01; $Chi^2$ = 3.06, df = 3 (P = 0.3828); $I^2$ = 2% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
Nervous system disorders

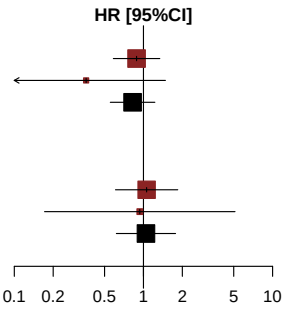
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.037 | 0.1937 | 91.2% | 0.964 [0.659; 1.409] |
| TERRA Study | −0.197 | 0.6224 | 8.8% | 0.821 [0.243; 2.782] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.950 [0.661; 1.365]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.06, df = 1 (P = 0.8063); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.151 | 0.3480 | 100.0% | 0.860 [0.435; 1.701] |
| TERRA Study | −19.834 | 11103.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.860 [0.435; 1.701]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9986); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.12, df = 3 (P = 0.9888); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
Nervous system disorders

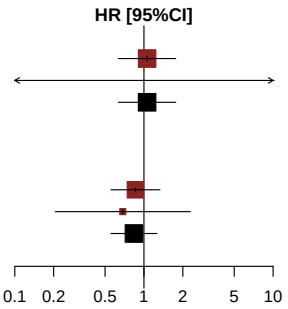
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.123 | 0.2113 | 92.1% | 0.884 [0.585; 1.338] |
| TERRA Study | −1.022 | 0.7214 | 7.9% | 0.360 [0.087; 1.480] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.824 [0.554; 1.226]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.12; $Chi^2$ = 1.43, df = 1 (P = 0.2315); $I^2$ = 30% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.056 | 0.2833 | 90.3% | 1.058 [0.607; 1.843] |
| TERRA Study | −0.065 | 0.8663 | 9.7% | 0.937 [0.171; 5.116] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.046 [0.617; 1.772]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.02, df = 1 (P = 0.8937); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.95, df = 3 (P = 0.5829); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
Nervous system disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.056 | 0.2608 | 100.0% | 1.058 [0.635; 1.764] |
| TERRA Study | −20.029 | 5711.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.058 [0.635; 1.764]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9972); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.152 | 0.2230 | 88.3% | 0.859 [0.555; 1.330] |
| TERRA Study | −0.377 | 0.6140 | 11.7% | 0.686 [0.206; 2.285] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.837 [0.555; 1.262]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.12$, df = 1 (P = 0.7305); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.61$, df = 3 (P = 0.8941); $I^2 = 0\%$ | | | | |

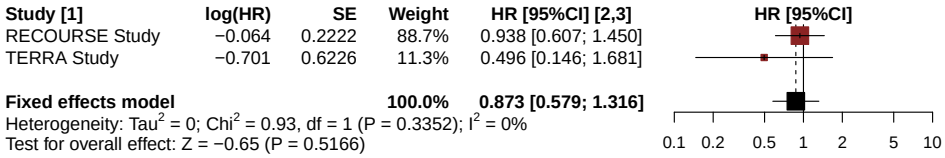



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Psychiatric disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

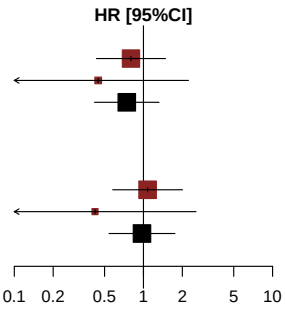
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Renal and urinary disorders




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
Renal and urinary disorders

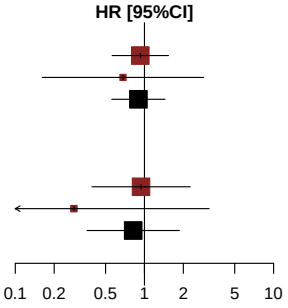
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.223 | 0.3141 | 87.2% | 0.800 [0.433; 1.481] |
| TERRA Study | −0.807 | 0.8210 | 12.8% | 0.446 [0.089; 2.231] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.743 [0.418; 1.320]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.44, df = 1 (P = 0.5062); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.074 | 0.3175 | 89.3% | 1.077 [0.578; 2.006] |
| TERRA Study | −0.864 | 0.9193 | 10.7% | 0.421 [0.070; 2.554] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.974 [0.541; 1.754]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.93, df = 1 (P = 0.3349); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.79, df = 3 (P = 0.6174); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

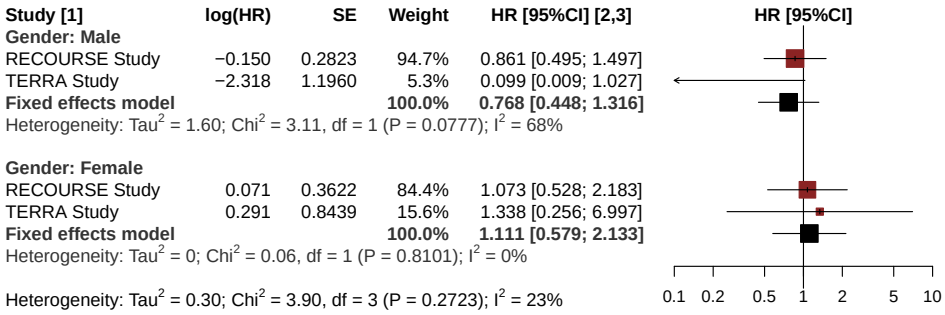
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
Renal and urinary disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.074 | 0.2565 | 89.1% | 0.928 [0.562; 1.535] |
| TERRA Study | −0.382 | 0.7333 | 10.9% | 0.682 [0.162; 2.872] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.898 [0.559; 1.443]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.16, df = 1 (P = 0.6916); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.061 | 0.4471 | 88.3% | 0.941 [0.392; 2.260] |
| TERRA Study | −1.258 | 1.2295 | 11.7% | 0.284 [0.026; 3.165] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.818 [0.359; 1.864]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.84, df = 1 (P = 0.3604); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.03, df = 3 (P = 0.7939); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

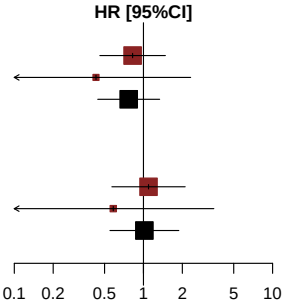
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
Renal and urinary disorders




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
Renal and urinary disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.193 | 0.2980 | 89.3% | 0.824 [0.460; 1.478] |
| TERRA Study | −0.846 | 0.8612 | 10.7% | 0.429 [0.079; 2.320] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.769 [0.443; 1.335]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.51, df = 1 (P = 0.4736); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.090 | 0.3334 | 88.3% | 1.094 [0.569; 2.104] |
| TERRA Study | −0.538 | 0.9148 | 11.7% | 0.584 [0.097; 3.507] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.017 [0.550; 1.878]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.42, df = 1 (P = 0.5186); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.37, df = 3 (P = 0.7123); $I^2$ = 0% | | | | |

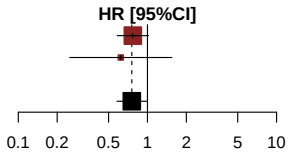



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.261 | 0.1418 | 91.5% | 0.770 [0.584; 1.017] |
| TERRA Study | −0.475 | 0.4648 | 8.5% | 0.622 [0.250; 1.546] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.757 [0.580; 0.987]** |

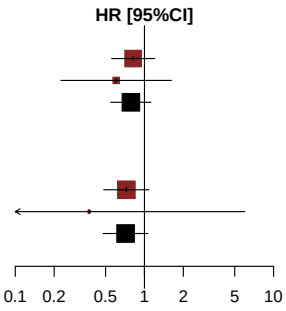
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.20$, df = 1 (P = 0.6587); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = −2.06 (P = 0.0397)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

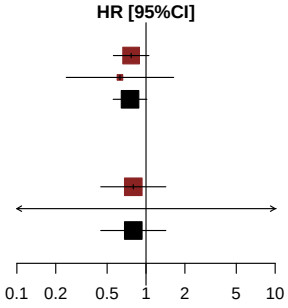
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.202 | 0.1955 | 86.9% | 0.817 [0.557; 1.199] |
| TERRA Study | −0.505 | 0.5027 | 13.1% | 0.604 [0.225; 1.617] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.785 [0.550; 1.123]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.32, df = 1 (P = 0.5744); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.323 | 0.2059 | 97.9% | 0.724 [0.484; 1.084] |
| TERRA Study | −0.987 | 1.4164 | 2.1% | 0.373 [0.023; 5.984] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.714 [0.479; 1.065]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.22, df = 1 (P = 0.6425); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.65, df = 3 (P = 0.8846); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

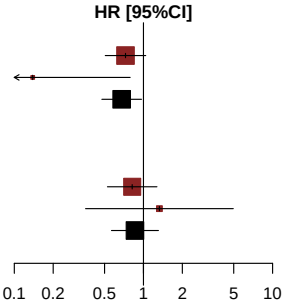
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.265 | 0.1616 | 90.1% | 0.767 [0.559; 1.053] |
| TERRA Study | −0.464 | 0.4886 | 9.9% | 0.629 [0.241; 1.638] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.752 [0.557; 1.016]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.15, df = 1 (P = 0.6988); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.227 | 0.2960 | 100.0% | 0.797 [0.446; 1.424] |
| TERRA Study | −19.528 | 15063.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.797 [0.446; 1.424]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9990); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.18, df = 3 (P = 0.9807); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

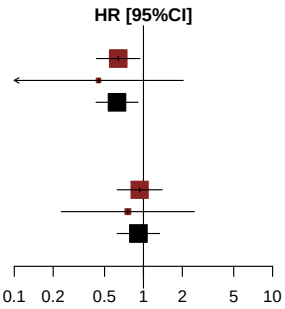
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.320 | 0.1841 | 95.9% | 0.726 [0.506; 1.041] |
| TERRA Study | −1.974 | 0.8865 | 4.1% | 0.139 [0.024; 0.789] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.678 [0.476; 0.965]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.96; $Chi^2$ = 3.34, df = 1 (P = 0.0677); $I^2$ = 70% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.201 | 0.2253 | 89.9% | 0.818 [0.526; 1.272] |
| TERRA Study | 0.285 | 0.6718 | 10.1% | 1.329 [0.356; 4.959] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.859 [0.565; 1.306]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.47, df = 1 (P = 0.4934); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.31; $Chi^2$ = 4.52, df = 3 (P = 0.2101); $I^2$ = 34% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.450 | 0.1976 | 93.8% | 0.638 [0.433; 0.939] |
| TERRA Study | −0.801 | 0.7703 | 6.2% | 0.449 [0.099; 2.032] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.624 [0.429; 0.908]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.19, df = 1 (P = 0.6588); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.068 | 0.2045 | 89.8% | 0.934 [0.625; 1.394] |
| TERRA Study | −0.278 | 0.6056 | 10.2% | 0.758 [0.231; 2.483] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.914 [0.625; 1.336]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.11, df = 1 (P = 0.7434); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.26, df = 3 (P = 0.5194); $I^2$ = 0% | | | | |

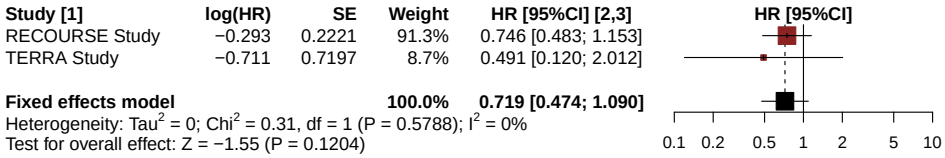



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

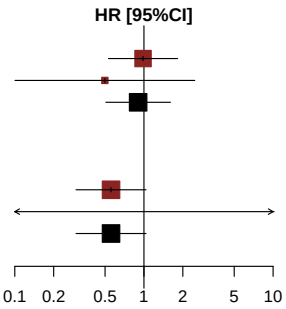
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea

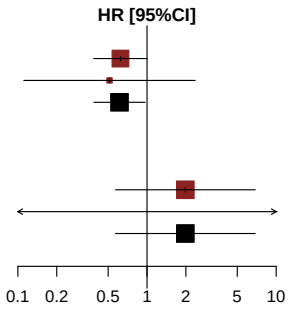
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.016 | 0.3147 | 87.1% | 0.984 [0.531; 1.824] |
| TERRA Study | −0.697 | 0.8176 | 12.9% | 0.498 [0.100; 2.474] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.901 [0.507; 1.603]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.6, df = 1 (P = 0.4372); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.587 | 0.3185 | 100.0% | 0.556 [0.298; 1.038] |
| TERRA Study | −18.523 | 6793.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.556 [0.298; 1.038]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9979); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.85, df = 3 (P = 0.6049); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea

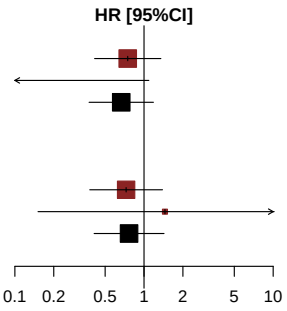
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.473 | 0.2436 | 91.1% | 0.623 [0.386; 1.004] |
| TERRA Study | −0.669 | 0.7796 | 8.9% | 0.512 [0.111; 2.362] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.612 [0.388; 0.966]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.06, df = 1 (P = 0.8110); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.683 | 0.6354 | 100.0% | 1.981 [0.570; 6.882] |
| TERRA Study | −19.528 | 15063.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.981 [0.570; 6.882]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9989); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ < 0.01; $Chi^2$ = 3.07, df = 3 (P = 0.3812); $I^2$ = 2% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea

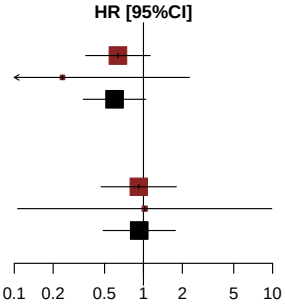
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.290 | 0.3014 | 94.3% | 0.748 [0.414; 1.350] |
| TERRA Study | −2.315 | 1.2251 | 5.7% | 0.099 [0.009; 1.090] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.666 [0.375; 1.182]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.25; $Chi^2$ = 2.58, df = 1 (P = 0.1085); $I^2$ = 61% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.319 | 0.3307 | 92.4% | 0.727 [0.380; 1.390] |
| TERRA Study | 0.373 | 1.1548 | 7.6% | 1.453 [0.151; 13.967] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.766 [0.411; 1.428]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.33, df = 1 (P = 0.5643); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ < 0.01; $Chi^2$ = 3.01, df = 3 (P = 0.3898); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.455 | 0.2938 | 93.9% | 0.634 [0.357; 1.128] |
| TERRA Study | −1.444 | 1.1551 | 6.1% | 0.236 [0.025; 2.271] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.597 [0.342; 1.044]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.69, df = 1 (P = 0.4067); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.084 | 0.3421 | 91.9% | 0.920 [0.470; 1.798] |
| TERRA Study | 0.022 | 1.1558 | 8.1% | 1.022 [0.106; 9.851] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.928 [0.488; 1.764]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.01, df = 1 (P = 0.9301); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.72, df = 3 (P = 0.6319); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Skin and subcutaneous tissue disorders

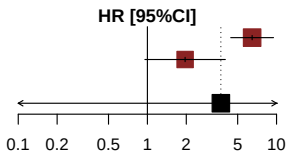
*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

**Anhang 4-G2.6: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) (Sensitivitätsanalyse mit zufälligen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)**

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 1.867 | 0.1947 | 53.4% | 6.470 [4.418; 9.477] |
| TERRA Study | 0.672 | 0.3659 | 46.6% | 1.959 [0.956; 4.013] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **3.706 [0.002; 7218.456]** |

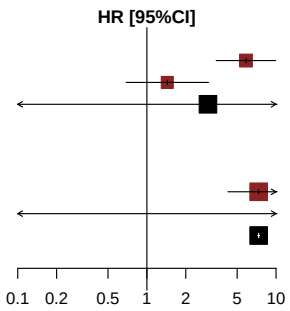
Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.63; $Chi^2$ = 8.31, df = 1 (P = 0.0039); $I^2$ = 88%
Test for overall effect: $t_1$ = 2.20 (P = 0.2719)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
Blood and lymphatic system disorders

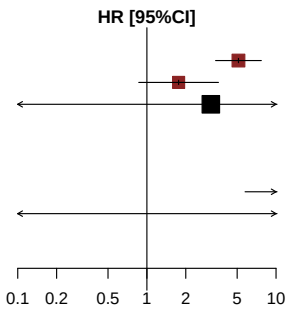
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.766 | 0.2712 | 53.4% | 5.848 [3.437; 9.950] |
| TERRA Study | 0.364 | 0.3748 | 46.6% | 1.439 [0.690; 2.999] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.971 [0.000; 21886.349]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.88; $Chi^2$ = 9.19, df = 1 (P = 0.0024); $I^2$ = 89% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.993 | 0.2798 | 100.0% | 7.336 [4.239; 12.695] |
| TERRA Study | 17.678 | 3246.0000 | 0.0% | 47579854.270 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **7.336 [7.211; 7.463]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9961); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.40; $Chi^2$ = 13.16, df = 3 (P = 0.0043); $I^2$ = 77% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
Blood and lymphatic system disorders

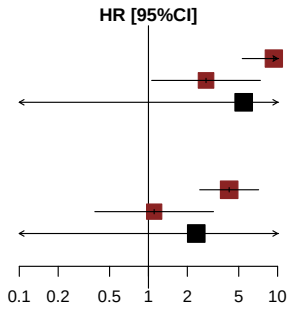
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.633 | 0.2080 | 52.9% | 5.117 [ 3.403; 7.693] |
| TERRA Study | 0.566 | 0.3626 | 47.1% | 1.760 [ 0.865; 3.583] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **3.128 [ 0.004; 2693.935]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.48; $Chi^2$ = 6.51, df = 1 (P = 0.0107); $I^2$ = 85% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.902 | 0.5876 | 100.0% | 18.209 [ 5.756; 57.602] |
| TERRA Study | 17.770 | 6685.0000 | 0.0% | 52144538.126 [ 0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **18.209 [17.909; 18.514]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9982); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.67; $Chi^2$ = 12.74, df = 3 (P = 0.0052); $I^2$ = 76% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
Blood and lymphatic system disorders

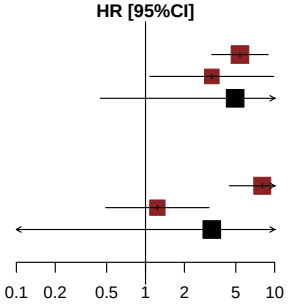
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.235 | 0.2873 | 55.3% | 9.350 [5.325; 16.419] |
| TERRA Study | 1.026 | 0.4944 | 44.7% | 2.791 [1.059; 7.355] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **5.462 [0.003; 11282.838]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.57; $Chi^2$ = 4.47, df = 1 (P = 0.0345); $I^2$ = 78% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.439 | 0.2680 | 57.0% | 4.216 [2.494; 7.129] |
| TERRA Study | 0.102 | 0.5396 | 43.0% | 1.107 [0.384; 3.188] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.345 [0.001; 10766.903]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.71; $Chi^2$ = 4.93, df = 1 (P = 0.0264); $I^2$ = 80% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.60; $Chi^2$ = 14.19, df = 3 (P = 0.0027); $I^2$ = 79% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
Blood and lymphatic system disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.684 | 0.2562 | 59.3% | 5.386 [3.260; 8.898] |
| TERRA Study | 1.181 | 0.5636 | 40.7% | 3.259 [1.080; 9.835] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **4.942 [0.446; 54.734]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.66, df = 1 (P = 0.4170); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.081 | 0.3004 | 55.1% | 8.016 [4.449; 14.444] |
| TERRA Study | 0.211 | 0.4708 | 44.9% | 1.235 [0.491; 3.108] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **3.259 [0.000; 467546.832]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.59; $Chi^2$ = 11.22, df = 1 (P = 0.0008); $I^2$ = 91% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.49; $Chi^2$ = 11.90, df = 3 (P = 0.0077); $I^2$ = 75% | | | | |

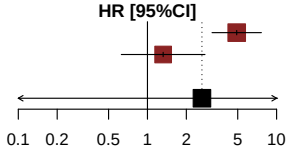



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 1.591 | 0.2246 | 52.7% | 4.909 [3.161; 7.624] |
| TERRA Study | 0.280 | 0.3807 | 47.3% | 1.323 [0.627; 2.790] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.642 [0.001; 10830.751]** |

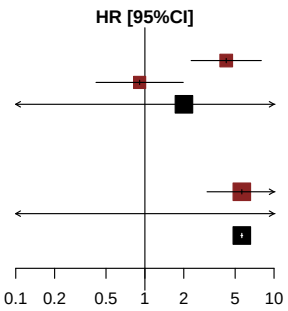
Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.76; $Chi^2$ = 8.80, df = 1 (P = 0.0030); $I^2$ = 89%
Test for overall effect: $t_1$ = 1.48 (P = 0.3775)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

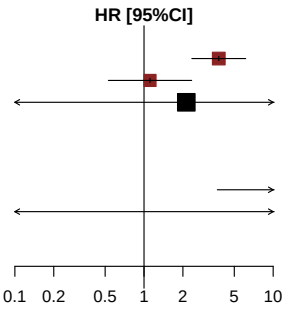
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.450 | 0.3192 | 52.2% | 4.264 [2.281; 7.971] |
| TERRA Study | −0.094 | 0.3968 | 47.8% | 0.910 [0.418; 1.981] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.006 [0.000; 36420.800]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.06; $Chi^2$ = 9.19, df = 1 (P = 0.0024); $I^2$ = 89% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.728 | 0.3163 | 100.0% | 5.631 [3.029; 10.467] |
| TERRA Study | 17.540 | 3934.0000 | 0.0% | 41447163.278 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **5.631 [5.541; 5.723]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9968); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.50; $Chi^2$ = 14.03, df = 3 (P = 0.0029); $I^2$ = 79% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

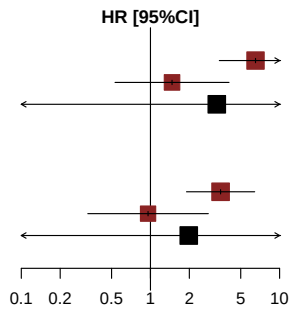
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.333 | 0.2452 | 52.6% | 3.791 [ 2.345; 6.130] |
| TERRA Study | 0.107 | 0.3788 | 47.4% | 1.113 [ 0.530; 2.338] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.125 [ 0.001; 5059.038]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.65; $Chi^2$ = 7.38, df = 1 (P = 0.0066); $I^2$ = 86% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.463 | 0.5901 | 100.0% | 11.745 [ 3.694; 37.340] |
| TERRA Study | 18.669 | 11321.0000 | 0.0% | 128156149.967 [ 0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **11.745 [11.619; 11.871]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9989); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.69; $Chi^2$ = 13.08, df = 3 (P = 0.0045); $I^2$ = 77% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

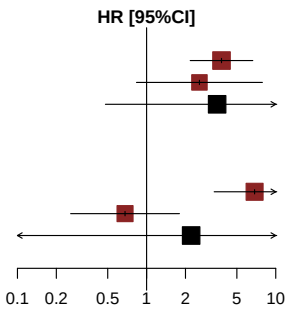
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.873 | 0.3293 | 55.5% | 6.507 [3.412; 12.409] |
| TERRA Study | 0.385 | 0.5185 | 44.5% | 1.469 [0.532; 4.059] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **3.263 [0.000; 40686.247]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.92; $Chi^2$ = 5.87, df = 1 (P = 0.0154); $I^2$ = 83% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.250 | 0.3103 | 56.9% | 3.492 [1.901; 6.414] |
| TERRA Study | −0.043 | 0.5482 | 43.1% | 0.958 [0.327; 2.805] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.979 [0.001; 6889.224]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.64; $Chi^2$ = 4.22, df = 1 (P = 0.0401); $I^2$ = 76% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.55; $Chi^2$ = 11.81, df = 3 (P = 0.0081); $I^2$ = 75% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.336 | 0.2847 | 56.4% | 3.802 [2.176; 6.643] |
| TERRA Study | 0.942 | 0.5727 | 43.6% | 2.566 [0.835; 7.884] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **3.517 [0.480; 25.787]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.38, df = 1 (P = 0.5385); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.925 | 0.3678 | 52.9% | 6.859 [3.336; 14.101] |
| TERRA Study | −0.384 | 0.4949 | 47.1% | 0.681 [0.258; 1.796] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.213 [0.000; 5210910.528]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 2.48; $Chi^2$ = 14.04, df = 1 (P = 0.0002); $I^2$ = 93% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.76; $Chi^2$ = 14.57, df = 3 (P = 0.0022); $I^2$ = 79% | | | | |

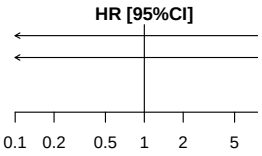



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

| tudy [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| ECOURSE Study | 16.695 | 469.5605 | 87.9% | 17808029.339 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 16.783 | 1263.0000 | 12.1% | 19436824.599 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **17998304.711 [12516469; 25881020]** |

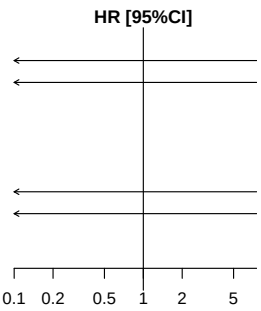
eterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9999); $I^2 = 0\%$
est for overall effect: $t_1 = 584.38$ (P = 0.0011)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

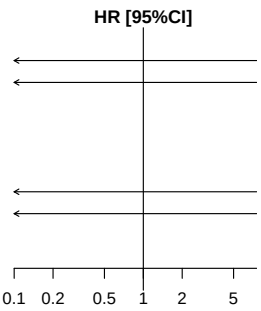
| tudy [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **ge Group 1: <65 Years** | | | | |
| ECOURSE Study | 16.689 | 661.2641 | 81.3% | 17707166.454 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 16.814 | 1381.0000 | 18.7% | 20057225.082 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **18123562.195 [ 9780851; 33582302]** |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |
| **ge Group 1: >=65 Years** | | | | |
| ECOURSE Study | 16.707 | 664.5971 | 98.4% | 18028601.013 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 17.506 | 5286.0000 | 1.6% | 40056439.297 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **18253971.022 [ 5201143; 64064277]** |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

| tudy [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **ge Group 2: <70 Years** | | | | |
| ECOURSE Study | 16.729 | 534.5938 | 85.4% | 18418939.245 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 16.747 | 1292.0000 | 14.6% | 18751044.209 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **18467116.876 [17043594; 20009536]** |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| **ge Group 2: >=70 Years** | | | | |
| ECOURSE Study | 16.595 | 984.3000 | 99.0% | 16118528.391 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 17.669 | 9710.0000 | 1.0% | 47146012.832 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **16295452.745 [ 4147626; 64022590]** |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |

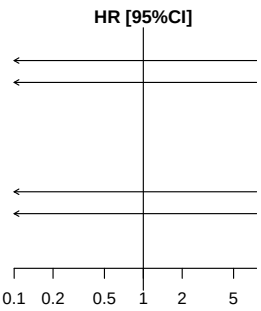



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender

Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

| tudy [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **ender: Male** | | | | |
| ECOURSE Study | 16.722 | 582.3011 | 86.0% | 18295030.069 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 16.765 | 1445.0000 | 14.0% | 19094673.886 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **18404698.064 [15243620; 22221291]** |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| **ender: Female** | | | | |
| ECOURSE Study | 16.667 | 801.1958 | 91.3% | 17319437.783 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 16.711 | 2599.0000 | 8.7% | 18097601.977 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **17385622.789 [14856439; 20345379]** |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*

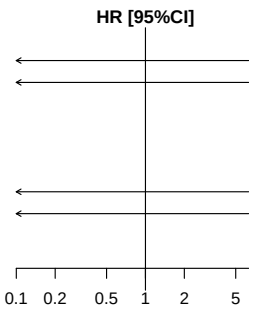
*[2] Knapp-Hartung method*

*[3] Non-stratified*

*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

| ıdy [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **AS Status: Wild Type** | | | | |
| COURSE Study | 16.689 | 661.2312 | 96.5% | 17697961.121 [ 0.0; Inf] |
| RRA Study | 17.934 | 3454.0000 | 3.5% | 61487225.761 [ 0.0; Inf] |
| **ndom effects model** | | | **100.0%** | **18494580.922 [ 995241.6; 343684927]** |
| terogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9997); $I^2$ = 0% | | | | |
| **AS Status: Mutant Type** | | | | |
| COURSE Study | 16.701 | 666.9266 | 85.0% | 17920394.862 [ 0.0; Inf] |
| RRA Study | 16.690 | 1586.0000 | 15.0% | 17714073.596 [ 0.0; Inf] |
| **ndom effects model** | | | **100.0%** | **17889240.756 [16972995.6; 18854947]** |
| terogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| terogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |

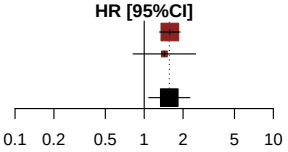



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.457 | 0.0936 | 90.2% | 1.579 [1.314; 1.897] |
| TERRA Study | 0.359 | 0.2844 | 9.8% | 1.433 [0.820; 2.502] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.564 [1.084; 2.256]** |

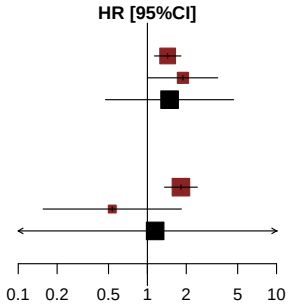
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.11$, df = 1 (P = 0.7456); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = 15.50$ (P = 0.0410)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
Gastrointestinal disorders

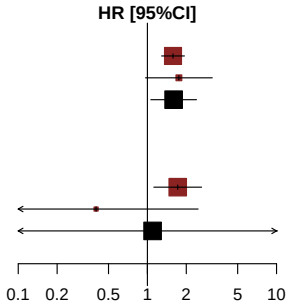
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.361 | 0.1204 | 66.9% | 1.435 [1.134; 1.817] |
| TERRA Study | 0.633 | 0.3173 | 33.1% | 1.882 [1.011; 3.506] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.485 [0.474; 4.658]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.64, df = 1 (P = 0.4243); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.598 | 0.1493 | 83.5% | 1.818 [1.357; 2.436] |
| TERRA Study | −0.627 | 0.6288 | 16.5% | 0.534 [0.156; 1.833] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.148 [0.001; 2148.751]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.54; $Chi^2$ = 3.59, df = 1 (P = 0.0581); $I^2$ = 72% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.07; $Chi^2$ = 4.78, df = 3 (P = 0.1883); $I^2$ = 37% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
Gastrointestinal disorders

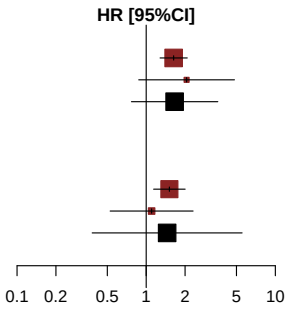
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.457 | 0.1039 | 89.5% | 1.579 [1.288; 1.936] |
| TERRA Study | 0.561 | 0.3038 | 10.5% | 1.753 [0.967; 3.180] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.596 [1.062; 2.399]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.11, df = 1 (P = 0.7444); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.541 | 0.2172 | 94.8% | 1.717 [1.122; 2.629] |
| TERRA Study | −0.915 | 0.9283 | 5.2% | 0.401 [0.065; 2.471] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.097 [0.000; 5592.589]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.60; $Chi^2$ = 2.33, df = 1 (P = 0.1268); $I^2$ = 57% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.44, df = 3 (P = 0.4867); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
Gastrointestinal disorders

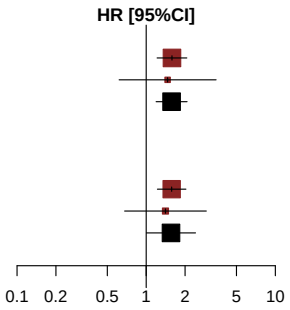
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.490 | 0.1237 | 92.5% | 1.632 [1.281; 2.079] |
| TERRA Study | 0.720 | 0.4354 | 7.5% | 2.055 [0.875; 4.824] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.660 [0.769; 3.586]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.26$, df = 1 (P = 0.6104); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.413 | 0.1434 | 87.4% | 1.512 [1.141; 2.003] |
| TERRA Study | 0.097 | 0.3773 | 12.6% | 1.102 [0.526; 2.308] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.453 [0.382; 5.528]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.62$, df = 1 (P = 0.4327); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 1.43$, df = 3 (P = 0.6987); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
Gastrointestinal disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.459 | 0.1353 | 91.4% | 1.583 [1.214; 2.064] |
| TERRA Study | 0.382 | 0.4412 | 8.6% | 1.465 [0.617; 3.478] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.573 [1.193; 2.073]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.03, df = 1 (P = 0.8665); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.454 | 0.1297 | 89.1% | 1.575 [1.221; 2.030] |
| TERRA Study | 0.344 | 0.3716 | 10.9% | 1.410 [0.681; 2.920] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.556 [1.005; 2.409]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.08, df = 1 (P = 0.7787); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.11, df = 3 (P = 0.9905); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

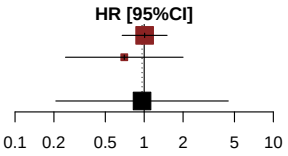
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Abdominal distension

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Abdominal pain

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.008 | 0.2042 | 87.3% | 1.008 [0.675; 1.504] |
| TERRA Study | −0.355 | 0.5347 | 12.7% | 0.701 [0.246; 2.000] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.962 [0.207; 4.476]** |

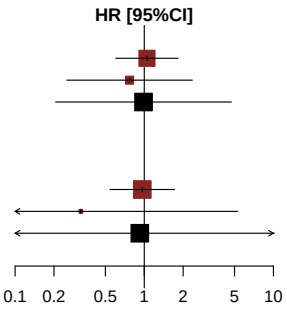
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.40$, df = 1 (P = 0.5260); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = -0.32$ (P = 0.8048)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
Gastrointestinal disorders - Abdominal pain

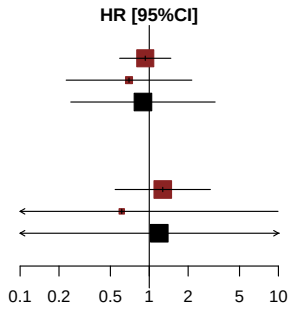
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.048 | 0.2835 | 80.2% | 1.049 [0.602; 1.829] |
| TERRA Study | −0.261 | 0.5713 | 19.8% | 0.770 [0.251; 2.359] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.987 [0.206; 4.730]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.24, df = 1 (P = 0.6273); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.035 | 0.2942 | 95.9% | 0.966 [0.543; 1.719] |
| TERRA Study | −1.131 | 1.4258 | 4.1% | 0.323 [0.020; 5.278] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.923 [0.059; 14.534]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.57, df = 1 (P = 0.4515); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.83, df = 3 (P = 0.8417); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
Gastrointestinal disorders - Abdominal pain

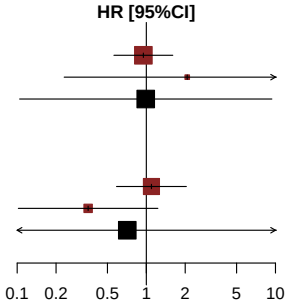
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.071 | 0.2328 | 85.8% | 0.931 [0.590; 1.470] |
| TERRA Study | −0.361 | 0.5714 | 14.2% | 0.697 [0.227; 2.136] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.894 [0.247; 3.236]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.22, df = 1 (P = 0.6385); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.241 | 0.4332 | 91.5% | 1.272 [0.544; 2.974] |
| TERRA Study | −0.490 | 1.4215 | 8.5% | 0.612 [0.038; 9.931] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.196 [0.090; 15.947]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.24, df = 1 (P = 0.6227); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.85, df = 3 (P = 0.8371); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
Gastrointestinal disorders - Abdominal pain

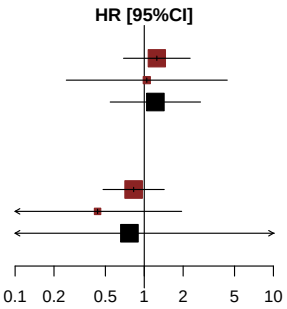
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.053 | 0.2678 | 93.8% | 0.948 [0.561; 1.603] |
| TERRA Study | 0.729 | 1.1195 | 6.2% | 2.073 [0.231; 18.603] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.989 [0.104; 9.375]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.46, df = 1 (P = 0.4969); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.091 | 0.3175 | 78.7% | 1.095 [0.588; 2.041] |
| TERRA Study | −1.038 | 0.6347 | 21.3% | 0.354 [0.102; 1.229] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.712 [0.001; 756.786]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.39; $Chi^2$ = 2.53, df = 1 (P = 0.1116); $I^2$ = 60% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.01; $Chi^2$ = 3.10, df = 3 (P = 0.3770); $I^2$ = 3% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
Gastrointestinal disorders - Abdominal pain

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.224 | 0.3030 | 85.4% | 1.251 [0.691; 2.266] |
| TERRA Study | 0.045 | 0.7320 | 14.6% | 1.046 [0.249; 4.391] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.219 [0.545; 2.726]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.05, df = 1 (P = 0.8210); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.189 | 0.2783 | 88.3% | 0.827 [0.480; 1.427] |
| TERRA Study | −0.832 | 0.7647 | 11.7% | 0.435 [0.097; 1.948] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.767 [0.056; 10.588]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.62, df = 1 (P = 0.4296); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.13, df = 3 (P = 0.5451); $I^2$ = 0% | | | | |

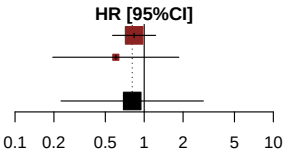



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Constipation

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.180 | 0.1962 | 89.5% | 0.836 [0.569; 1.227] |
| TERRA Study | −0.506 | 0.5737 | 10.5% | 0.603 [0.196; 1.856] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.807 [0.227; 2.872]** |

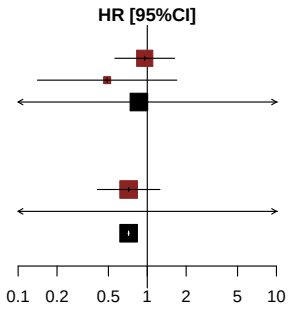
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.29$, df = 1 (P = 0.5906); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = -2.14$ (P = 0.2781)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
Gastrointestinal disorders - Constipation

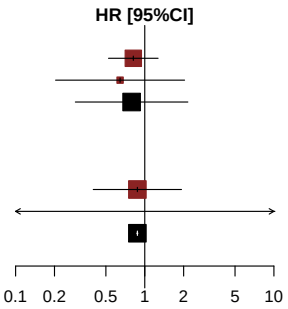
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.046 | 0.2718 | 84.5% | 0.955 [0.561; 1.627] |
| TERRA Study | −0.716 | 0.6338 | 15.5% | 0.489 [0.141; 1.693] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.861 [0.039; 18.798]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.94, df = 1 (P = 0.3313); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.333 | 0.2849 | 100.0% | 0.717 [0.410; 1.253] |
| TERRA Study | 17.509 | 6053.0000 | 0.0% | 40196078.537 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.717 [0.709; 0.725]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9976); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.18, df = 3 (P = 0.7583); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
Gastrointestinal disorders - Constipation

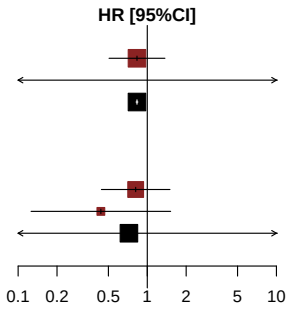
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.204 | 0.2255 | 87.1% | 0.815 [0.524; 1.269] |
| TERRA Study | −0.440 | 0.5868 | 12.9% | 0.644 [0.204; 2.034] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.791 [0.290; 2.157]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.14, df = 1 (P = 0.7076); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.132 | 0.4014 | 100.0% | 0.877 [0.399; 1.926] |
| TERRA Study | 17.946 | 9106.0000 | 0.0% | 62193434.657 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.877 [0.868; 0.886]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9984); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.19, df = 3 (P = 0.9788); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
Gastrointestinal disorders - Constipation

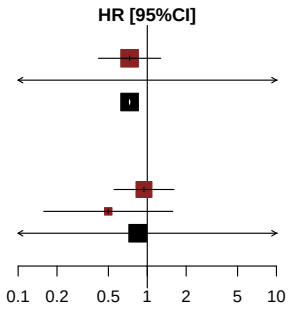
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.184 | 0.2543 | 100.0% | 0.832 [0.506; 1.370] |
| TERRA Study | 16.686 | 3390.0000 | 0.0% | 17641065.337 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.832 [0.819; 0.846]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9960); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.207 | 0.3118 | 80.6% | 0.813 [0.441; 1.498] |
| TERRA Study | −0.828 | 0.6349 | 19.4% | 0.437 [0.126; 1.517] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.721 [0.032; 16.338]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.77, df = 1 (P = 0.3801); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.92, df = 3 (P = 0.8217); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
Gastrointestinal disorders - Constipation

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.316 | 0.2835 | 100.0% | 0.729 [0.418; 1.271] |
| TERRA Study | 17.914 | 9147.0000 | 0.0% | 60234148.483 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.729 [0.724; 0.735]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9984); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.059 | 0.2725 | 82.3% | 0.943 [0.553; 1.608] |
| TERRA Study | −0.696 | 0.5867 | 17.7% | 0.498 [0.158; 1.574] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.842 [0.038; 18.575]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.97, df = 1 (P = 0.3245); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.12, df = 3 (P = 0.7732); $I^2$ = 0% | | | | |

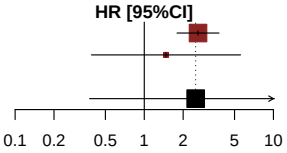



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Diarrhoea

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.959 | 0.1908 | 92.7% | 2.608 [1.794; 3.791] |
| TERRA Study | 0.388 | 0.6779 | 7.3% | 1.474 [0.390; 5.565] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.501 [0.377; 16.581]** |

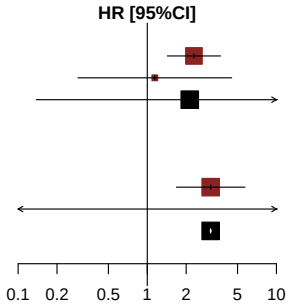
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.66$, df = 1 (P = 0.4176); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = 6.16$ (P = 0.1025)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
Gastrointestinal disorders - Diarrhoea

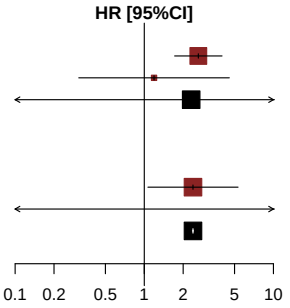
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.832 | 0.2418 | 89.3% | 2.297 [1.430; 3.690] |
| TERRA Study | 0.134 | 0.6993 | 10.7% | 1.144 [0.290; 4.503] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.133 [0.138; 32.928]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.89, df = 1 (P = 0.3458); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.130 | 0.3118 | 100.0% | 3.097 [1.681; 5.706] |
| TERRA Study | 16.493 | 4595.0000 | 0.0% | 14552742.183 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **3.097 [3.056; 3.138]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9973); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.82, df = 3 (P = 0.6106); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
Gastrointestinal disorders - Diarrhoea

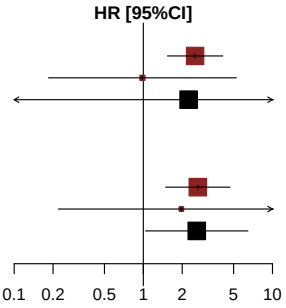
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.963 | 0.2156 | 91.0% | 2.621 [1.717; 3.999] |
| TERRA Study | 0.174 | 0.6848 | 9.0% | 1.190 [0.311; 4.554] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.307 [0.058; 92.365]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.05; $Chi^2$ = 1.21, df = 1 (P = 0.2714); $I^2$ = 17% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.868 | 0.4100 | 100.0% | 2.383 [1.067; 5.322] |
| TERRA Study | 17.946 | 9106.0000 | 0.0% | 62193434.657 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.383 [2.359; 2.406]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9985); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.21, df = 3 (P = 0.7500); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
Gastrointestinal disorders - Diarrhoea

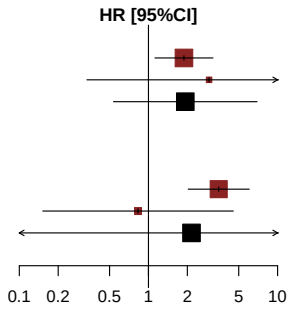
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.924 | 0.2520 | 92.0% | 2.518 [1.537; 4.127] |
| TERRA Study | −0.016 | 0.8541 | 8.0% | 0.984 [0.184; 5.248] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.243 [0.044; 113.251]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.05; $Chi^2$ = 1.11, df = 1 (P = 0.2913); $I^2$ = 10% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.972 | 0.2924 | 93.6% | 2.642 [1.490; 4.686] |
| TERRA Study | 0.678 | 1.1182 | 6.4% | 1.970 [0.220; 17.630] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.593 [1.041; 6.459]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.06, df = 1 (P = 0.7995); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.26, df = 3 (P = 0.7393); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
Gastrointestinal disorders - Diarrhoea

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.633 | 0.2641 | 91.3% | 1.883 [1.122; 3.159] |
| TERRA Study | 1.081 | 1.1114 | 8.7% | 2.946 [0.334; 26.023] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.928 [0.536; 6.935]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.15, df = 1 (P = 0.6950); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.253 | 0.2780 | 86.0% | 3.499 [2.029; 6.034] |
| TERRA Study | −0.186 | 0.8668 | 14.0% | 0.830 [0.152; 4.538] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.154 [0.000; 12212.724]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.62; $Chi^2$ = 2.5, df = 1 (P = 0.1140); $I^2$ = 60% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.05; $Chi^2$ = 4.22, df = 3 (P = 0.2389); $I^2$ = 29% | | | | |

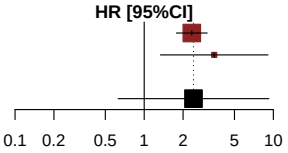



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Nausea

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.849 | 0.1400 | 92.4% | 2.337 [1.776; 3.074] |
| TERRA Study | 1.248 | 0.4893 | 7.6% | 3.485 [1.336; 9.093] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.408 [0.629; 9.228]** |

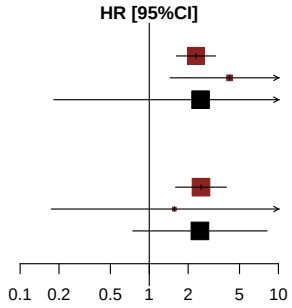
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.62$, df = 1 (P = 0.4322); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = 8.31$ (P = 0.0762)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
Gastrointestinal disorders - Nausea

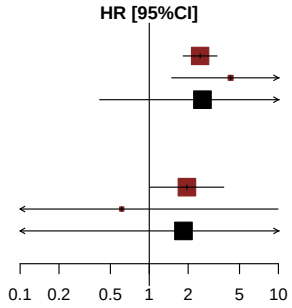
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.833 | 0.1778 | 90.2% | 2.300 [1.623; 3.259] |
| TERRA Study | 1.432 | 0.5406 | 9.8% | 4.188 [1.452; 12.082] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.497 [0.182; 34.197]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.02; $Chi^2$ = 1.11, df = 1 (P = 0.2924); $I^2$ = 10% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.923 | 0.2312 | 95.9% | 2.516 [1.599; 3.958] |
| TERRA Study | 0.447 | 1.1189 | 4.1% | 1.563 [0.174; 14.012] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.467 [0.745; 8.176]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.17, df = 1 (P = 0.6771); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.28, df = 3 (P = 0.7331); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
Gastrointestinal disorders - Nausea

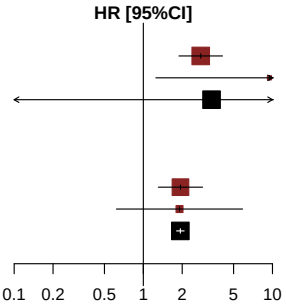
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.907 | 0.1541 | 92.4% | 2.477 [1.831; 3.350] |
| TERRA Study | 1.451 | 0.5363 | 7.6% | 4.265 [1.491; 12.203] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.581 [0.413; 16.145]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.95, df = 1 (P = 0.3299); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.671 | 0.3356 | 94.7% | 1.957 [1.014; 3.777] |
| TERRA Study | −0.490 | 1.4215 | 5.3% | 0.612 [0.038; 9.931] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.840 [0.068; 49.920]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.63, df = 1 (P = 0.4264); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.47, df = 3 (P = 0.4803); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
Gastrointestinal disorders - Nausea

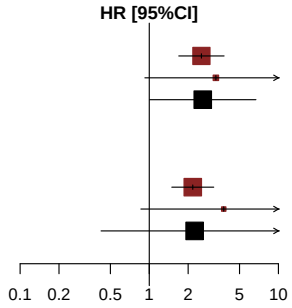
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.023 | 0.1982 | 94.8% | 2.782 [1.886; 4.102] |
| TERRA Study | 2.249 | 1.0338 | 5.2% | 9.479 [1.250; 71.892] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **3.374 [0.012; 983.354]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.20; $Chi^2$ = 1.36, df = 1 (P = 0.2441); $I^2$ = 26% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.662 | 0.2012 | 85.2% | 1.938 [1.307; 2.876] |
| TERRA Study | 0.645 | 0.5736 | 14.8% | 1.906 [0.619; 5.866] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.935 [1.809; 2.070]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9777); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.02; $Chi^2$ = 3.59, df = 3 (P = 0.3090); $I^2$ = 16% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
Gastrointestinal disorders - Nausea

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.930 | 0.2062 | 90.8% | 2.534 [1.692; 3.796] |
| TERRA Study | 1.188 | 0.6460 | 9.2% | 3.279 [0.925; 11.633] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.596 [1.006; 6.700]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.14, df = 1 (P = 0.7039); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.776 | 0.1909 | 94.0% | 2.172 [1.494; 3.158] |
| TERRA Study | 1.328 | 0.7539 | 6.0% | 3.772 [0.861; 16.532] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.246 [0.423; 11.913]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.5, df = 1 (P = 0.4779); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.94, df = 3 (P = 0.8168); $I^2$ = 0% | | | | |

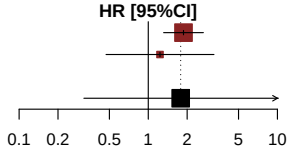



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Vomiting

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.628 | 0.1807 | 88.1% | 1.874 [1.315; 2.671] |
| TERRA Study | 0.209 | 0.4909 | 11.9% | 1.233 [0.471; 3.226] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.783 [0.317; 10.018]** |

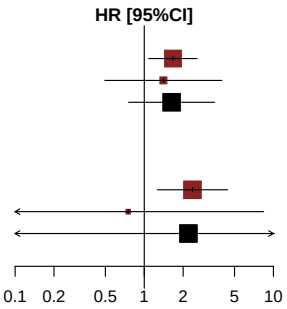
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.64$, df = 1 (P = 0.4231); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = 4.26$ (P = 0.1469)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
Gastrointestinal disorders - Vomiting

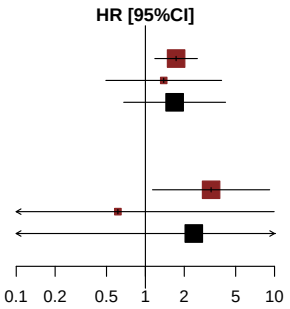
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.512 | 0.2200 | 85.4% | 1.669 [1.084; 2.568] |
| TERRA Study | 0.341 | 0.5325 | 14.6% | 1.407 [0.495; 3.994] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.628 [0.756; 3.502]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.09, df = 1 (P = 0.7668); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.859 | 0.3188 | 93.7% | 2.362 [1.264; 4.412] |
| TERRA Study | −0.286 | 1.2312 | 6.3% | 0.751 [0.067; 8.390] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.198 [0.064; 75.117]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.81, df = 1 (P = 0.3678); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.56, df = 3 (P = 0.6687); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
Gastrointestinal disorders - Vomiting

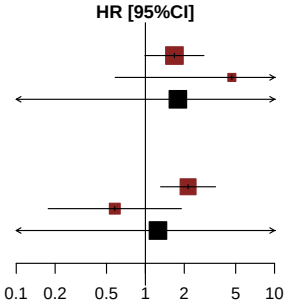
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.548 | 0.1935 | 88.1% | 1.729 [1.183; 2.527] |
| TERRA Study | 0.327 | 0.5266 | 11.9% | 1.387 [0.494; 3.892] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.684 [0.680; 4.175]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.15, df = 1 (P = 0.6941); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.171 | 0.5329 | 87.7% | 3.227 [1.135; 9.169] |
| TERRA Study | −0.490 | 1.4215 | 12.3% | 0.612 [0.038; 9.931] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.370 [0.001; 8710.797]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.23; $Chi^2$ = 1.2, df = 1 (P = 0.2736); $I^2$ = 17% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.06, df = 3 (P = 0.5608); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
Gastrointestinal disorders - Vomiting

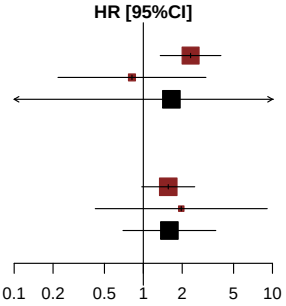
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.518 | 0.2682 | 82.9% | 1.678 [0.992; 2.839] |
| TERRA Study | 1.542 | 1.0614 | 17.1% | 4.672 [0.584; 37.406] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.785 [0.081; 39.243]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.87, df = 1 (P = 0.3497); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.761 | 0.2500 | 68.3% | 2.141 [1.312; 3.495] |
| TERRA Study | −0.546 | 0.6059 | 31.7% | 0.579 [0.177; 1.899] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.251 [0.000; 4429.347]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.64; $Chi^2$ = 3.98, df = 1 (P = 0.0461); $I^2$ = 75% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.20; $Chi^2$ = 4.85, df = 3 (P = 0.1829); $I^2$ = 38% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

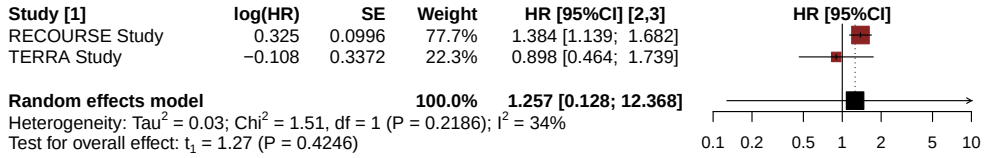
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
Gastrointestinal disorders - Vomiting

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.843 | 0.2759 | 85.6% | 2.323 [1.352; 3.988] |
| TERRA Study | −0.203 | 0.6729 | 14.4% | 0.817 [0.218; 3.053] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.649 [0.003; 840.221]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.28; $Chi^2$ = 2.07, df = 1 (P = 0.1506); $I^2$ = 52% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.445 | 0.2408 | 91.3% | 1.560 [0.973; 2.501] |
| TERRA Study | 0.676 | 0.7821 | 8.7% | 1.966 [0.425; 9.106] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.591 [0.696; 3.640]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.08, df = 1 (P = 0.7772); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.58, df = 3 (P = 0.4602); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

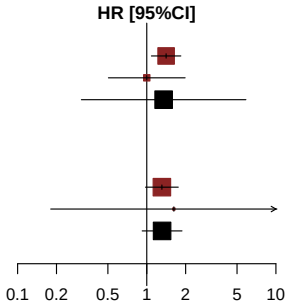
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
General disorders and administration site conditions

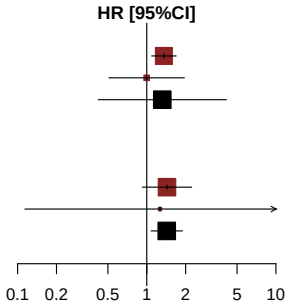
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.345 | 0.1339 | 87.2% | 1.412 [1.086; 1.836] |
| TERRA Study | 0.000 | 0.3490 | 12.8% | 1.000 [0.505; 1.982] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.351 [0.312; 5.857]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.85, df = 1 (P = 0.3557); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.270 | 0.1490 | 98.3% | 1.310 [0.978; 1.754] |
| TERRA Study | 0.483 | 1.1204 | 1.7% | 1.622 [0.180; 14.577] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.314 [0.922; 1.875]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.04, df = 1 (P = 0.8500); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.91, df = 3 (P = 0.8233); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
General disorders and administration site conditions

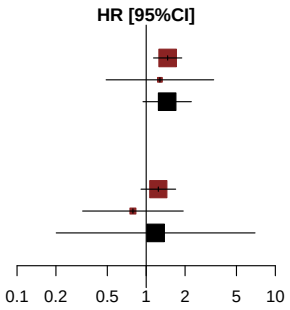
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.306 | 0.1112 | 90.5% | 1.357 [1.092; 1.688] |
| TERRA Study | −0.002 | 0.3437 | 9.5% | 0.998 [0.509; 1.958] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.318 [0.420; 4.136]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.72, df = 1 (P = 0.3951); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.361 | 0.2246 | 96.8% | 1.434 [0.923; 2.227] |
| TERRA Study | 0.236 | 1.2286 | 3.2% | 1.266 [0.114; 14.069] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.428 [1.080; 1.890]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.01, df = 1 (P = 0.9206); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.84, df = 3 (P = 0.8399); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
General disorders and administration site conditions

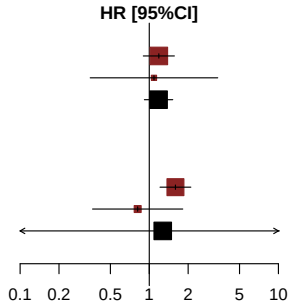
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.383 | 0.1285 | 93.5% | 1.466 [1.140; 1.886] |
| TERRA Study | 0.244 | 0.4892 | 6.5% | 1.277 [0.489; 3.331] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.453 [0.944; 2.236]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.07, df = 1 (P = 0.7849); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.216 | 0.1577 | 89.4% | 1.241 [0.911; 1.691] |
| TERRA Study | −0.237 | 0.4575 | 10.6% | 0.789 [0.322; 1.935] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.183 [0.201; 6.962]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.88, df = 1 (P = 0.3494); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.07, df = 3 (P = 0.5578); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
General disorders and administration site conditions

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.171 | 0.1414 | 92.0% | 1.186 [0.899; 1.565] |
| TERRA Study | 0.084 | 0.5801 | 8.0% | 1.088 [0.349; 3.391] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.180 [0.916; 1.520]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.02, df = 1 (P = 0.8847); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.467 | 0.1402 | 85.7% | 1.595 [1.211; 2.099] |
| TERRA Study | −0.207 | 0.4103 | 14.3% | 0.813 [0.364; 1.817] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.272 [0.022; 72.397]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.13; $Chi^2$ = 2.41, df = 1 (P = 0.1204); $I^2$ = 59% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.01; $Chi^2$ = 3.89, df = 3 (P = 0.2738); $I^2$ = 23% | | | | |

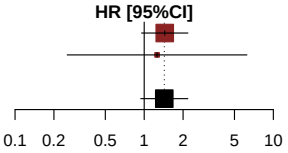



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Asthenia

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.366 | 0.2107 | 93.8% | 1.442 [0.955; 2.180] |
| TERRA Study | 0.230 | 0.8174 | 6.2% | 1.258 [0.254; 6.244] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.430 [0.940; 2.177]** |

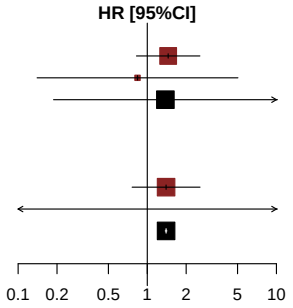
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.03$, df = 1 (P = 0.8713); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = 10.83$ (P = 0.0586)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
General disorders and administration site conditions - Asthenia

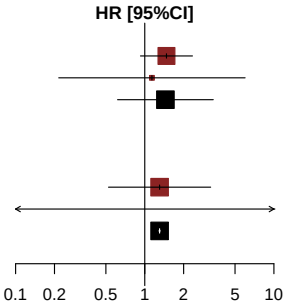
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.372 | 0.2885 | 90.9% | 1.451 [0.824; 2.554] |
| TERRA Study | −0.174 | 0.9134 | 9.1% | 0.840 [0.140; 5.033] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.381 [0.188; 10.141]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.33, df = 1 (P = 0.5684); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.335 | 0.3088 | 100.0% | 1.398 [0.763; 2.560] |
| TERRA Study | 16.593 | 4297.0000 | 0.0% | 16085036.695 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.398 [1.377; 1.419]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9970); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.33, df = 3 (P = 0.9550); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
General disorders and administration site conditions - Asthenia

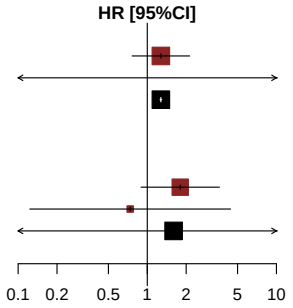
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.387 | 0.2365 | 92.8% | 1.473 [0.926; 2.341] |
| TERRA Study | 0.128 | 0.8478 | 7.2% | 1.136 [0.216; 5.985] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.445 [0.616; 3.392]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.09, df = 1 (P = 0.7682); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.265 | 0.4646 | 100.0% | 1.303 [0.524; 3.239] |
| TERRA Study | 17.946 | 9106.0000 | 0.0% | 62193434.657 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.303 [1.288; 1.318]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9985); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.13, df = 3 (P = 0.9884); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

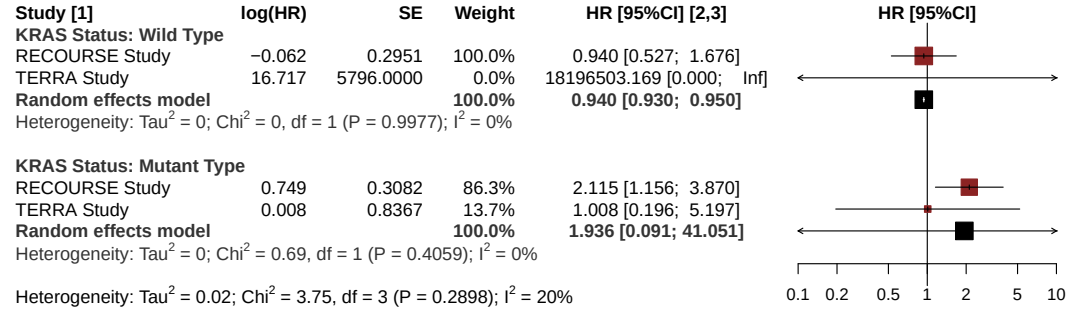
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
General disorders and administration site conditions - Asthenia

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.242 | 0.2620 | 100.0% | 1.274 [0.762; 2.129] |
| TERRA Study | 16.610 | 3823.0000 | 0.0% | 16348880.794 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.274 [1.256; 1.292]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9966); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.587 | 0.3564 | 86.8% | 1.799 [0.895; 3.617] |
| TERRA Study | −0.305 | 0.9131 | 13.2% | 0.737 [0.123; 4.412] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.599 [0.034; 74.390]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.83, df = 1 (P = 0.3626); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.12, df = 3 (P = 0.7731); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
General disorders and administration site conditions - Asthenia

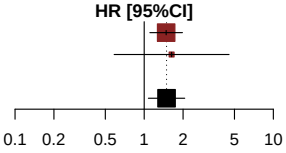



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Fatigue

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.391 | 0.1482 | 92.6% | 1.479 [1.106; 1.978] |
| TERRA Study | 0.489 | 0.5227 | 7.4% | 1.630 [0.585; 4.541] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.490 [1.077; 2.060]** |

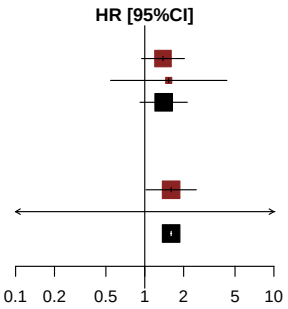
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.03$, df = 1 (P = 0.8580); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = 15.62$ (P = 0.0407)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
General disorders and administration site conditions - Fatigue

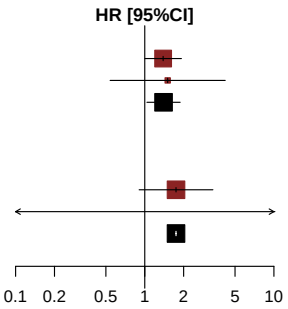
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.325 | 0.1948 | 88.1% | 1.384 [0.945; 2.028] |
| TERRA Study | 0.428 | 0.5289 | 11.9% | 1.534 [0.544; 4.324] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.401 [0.919; 2.136]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.03, df = 1 (P = 0.8559); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.470 | 0.2290 | 100.0% | 1.600 [1.022; 2.507] |
| TERRA Study | 16.493 | 4595.0000 | 0.0% | 14552742.183 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.600 [1.584; 1.617]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9972); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.24, df = 3 (P = 0.9712); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
General disorders and administration site conditions - Fatigue

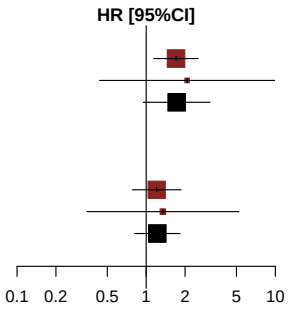
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.328 | 0.1661 | 90.9% | 1.388 [1.002; 1.922] |
| TERRA Study | 0.409 | 0.5235 | 9.1% | 1.505 [0.539; 4.198] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.398 [1.040; 1.880]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.02, df = 1 (P = 0.8830); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.557 | 0.3355 | 100.0% | 1.746 [0.905; 3.370] |
| TERRA Study | 17.669 | 9710.0000 | 0.0% | 47146012.832 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.746 [1.733; 1.759]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9986); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.38, df = 3 (P = 0.9442); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
General disorders and administration site conditions - Fatigue

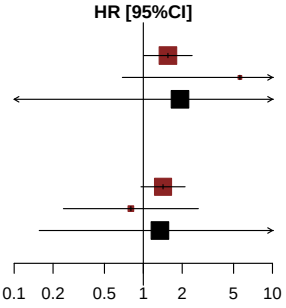
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.532 | 0.2013 | 94.0% | 1.702 [1.147; 2.525] |
| TERRA Study | 0.729 | 0.7957 | 6.0% | 2.073 [0.436; 9.861] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.722 [0.949; 3.125]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.06$, df = 1 (P = 0.8101); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.188 | 0.2211 | 90.7% | 1.206 [0.782; 1.861] |
| TERRA Study | 0.298 | 0.6905 | 9.3% | 1.347 [0.348; 5.213] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.219 [0.812; 1.829]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.02$, df = 1 (P = 0.8794); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 1.53$, df = 3 (P = 0.6753); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

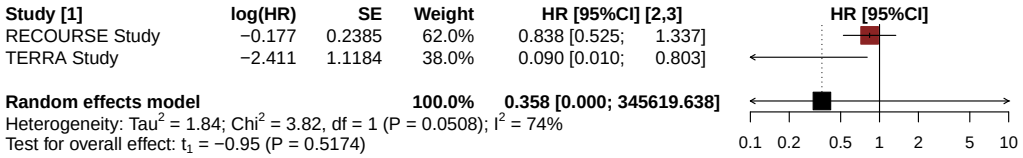
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
General disorders and administration site conditions - Fatigue

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.439 | 0.2202 | 95.9% | 1.551 [1.007; 2.387] |
| TERRA Study | 1.722 | 1.0694 | 4.1% | 5.597 [0.688; 45.530] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.923 [0.004; 852.055]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.23; $Chi^2$ = 1.38, df = 1 (P = 0.2397); $I^2$ = 28% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.351 | 0.2006 | 90.3% | 1.421 [0.959; 2.105] |
| TERRA Study | −0.222 | 0.6136 | 9.7% | 0.801 [0.241; 2.666] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.344 [0.156; 11.565]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.79, df = 1 (P = 0.3744); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.63, df = 3 (P = 0.4524); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

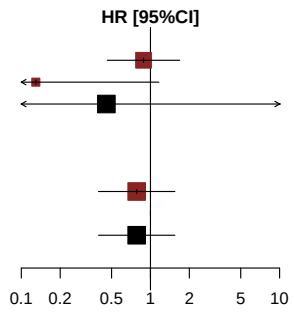
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral

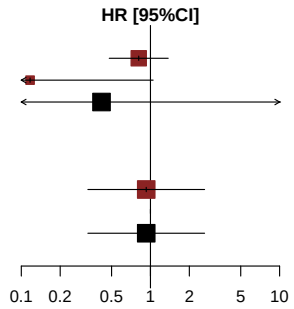
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.124 | 0.3291 | 79.4% | 0.884 [0.464; 1.685] |
| TERRA Study | −2.044 | 1.1189 | 20.6% | 0.130 [0.014; 1.161] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.456 [0.000; 49667.373]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.16; $Chi^2$ = 2.71, df = 1 (P = 0.0996); $I^2$ = 63% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.246 | 0.3471 | 100.0% | 0.782 [0.396; 1.544] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.782 [0.396; 1.544]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.29; $Chi^2$ = 2.72, df = 2 (P = 0.2572); $I^2$ = 26% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral

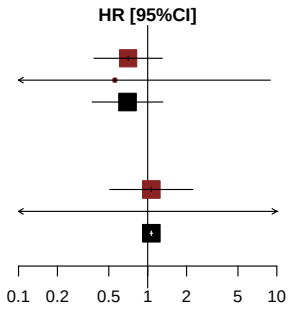
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.209 | 0.2683 | 76.7% | 0.811 [0.479; 1.372] |
| TERRA Study | −2.146 | 1.1194 | 23.3% | 0.117 [0.013; 1.049] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.418 [0.000; 49364.799]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.21; $Chi^2$ = 2.83, df = 1 (P = 0.0924); $I^2$ = 65% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.075 | 0.5309 | 100.0% | 0.927 [0.328; 2.625] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.927 [0.328; 2.625]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.44; $Chi^2$ = 3.00, df = 2 (P = 0.2237); $I^2$ = 33% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral

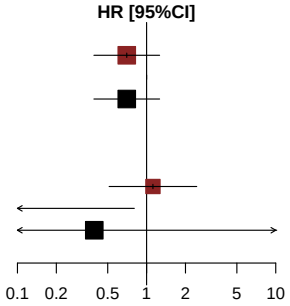
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.349 | 0.3110 | 95.4% | 0.705 [0.383; 1.298] |
| TERRA Study | −0.585 | 1.4143 | 4.6% | 0.557 [0.035; 8.906] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.698 [0.372; 1.310]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.03, df = 1 (P = 0.8704); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.065 | 0.3777 | 100.0% | 1.067 [0.509; 2.238] |
| TERRA Study | −18.439 | 3826.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.067 [1.043; 1.092]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9961); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.80, df = 3 (P = 0.8506); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

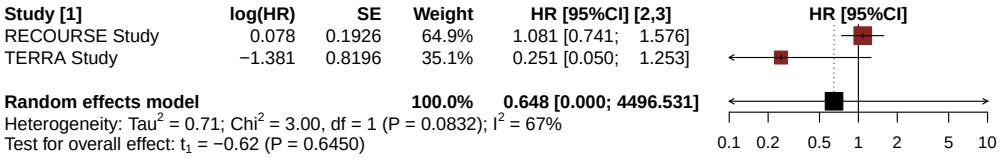
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.354 | 0.2989 | 100.0% | 0.702 [0.391; 1.261] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.702 [0.391; 1.261]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.113 | 0.3986 | 66.4% | 1.120 [0.513; 2.445] |
| TERRA Study | −2.411 | 1.1184 | 33.6% | 0.090 [0.010; 0.803] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.393 [0.000; 2859196.357]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 2.48; $Chi^2$ = 4.52, df = 1 (P = 0.0335); $I^2$ = 78% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.96; $Chi^2$ = 4.66, df = 2 (P = 0.0971); $I^2$ = 57% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

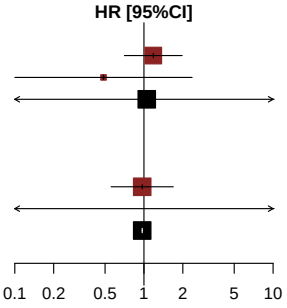
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Pyrexia




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
General disorders and administration site conditions - Pyrexia

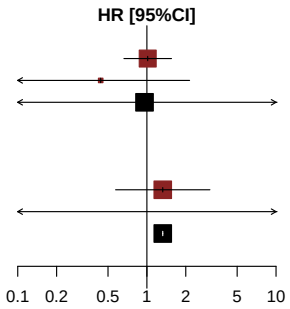
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.166 | 0.2628 | 90.4% | 1.181 [0.706; 1.977] |
| TERRA Study | −0.721 | 0.8060 | 9.6% | 0.486 [0.100; 2.361] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.051 [0.023; 47.313]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.03; $Chi^2$ = 1.1, df = 1 (P = 0.2953); $I^2$ = 9% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.031 | 0.2829 | 100.0% | 0.969 [0.557; 1.687] |
| TERRA Study | −30.019 | 1476079.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.969 [0.969; 0.969]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.18, df = 3 (P = 0.7568); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
General disorders and administration site conditions - Pyrexia

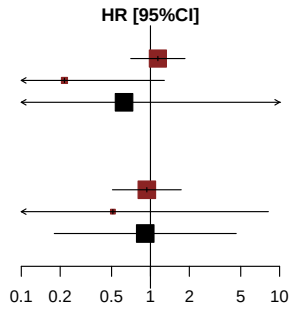
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.015 | 0.2164 | 93.3% | 1.015 [0.664; 1.551] |
| TERRA Study | −0.824 | 0.8087 | 6.7% | 0.439 [0.090; 2.141] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.959 [0.066; 13.930]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = < 0.01; $Chi^2$ = 1, df = 1 (P = 0.3168); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.283 | 0.4290 | 100.0% | 1.327 [0.572; 3.076] |
| TERRA Study | −27.151 | 556312.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.327 [1.327; 1.327]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.46, df = 3 (P = 0.6905); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
General disorders and administration site conditions - Pyrexia

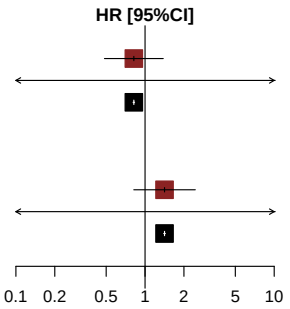
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.132 | 0.2468 | 88.9% | 1.141 [0.704; 1.851] |
| TERRA Study | −1.533 | 0.9088 | 11.1% | 0.216 [0.036; 1.281] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.624 [0.000; 16326.577]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.94; $Chi^2$ = 3.13, df = 1 (P = 0.0769); $I^2$ = 68% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.065 | 0.3129 | 93.3% | 0.937 [0.508; 1.731] |
| TERRA Study | −0.670 | 1.4143 | 6.7% | 0.512 [0.032; 8.184] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.911 [0.180; 4.613]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.17, df = 1 (P = 0.6761); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.05; $Chi^2$ = 3.38, df = 3 (P = 0.3360); $I^2$ = 11% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
General disorders and administration site conditions - Pyrexia

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.200 | 0.2674 | 100.0% | 0.819 [0.485; 1.383] |
| TERRA Study | −19.953 | 4974.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.819 [0.808; 0.830]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9968); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.347 | 0.2798 | 100.0% | 1.415 [0.818; 2.449] |
| TERRA Study | 16.482 | 3880.0000 | 0.0% | 14387782.976 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.415 [1.395; 1.436]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9967); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.00, df = 3 (P = 0.5727); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

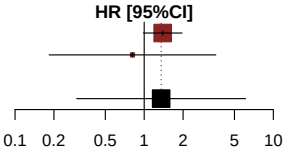
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Hepatobiliary disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Infections and infestations

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.330 | 0.1757 | 94.9% | 1.391 [0.985; 1.962] |
| TERRA Study | −0.209 | 0.7580 | 5.1% | 0.812 [0.184; 3.585] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.353 [0.300; 6.098]** |

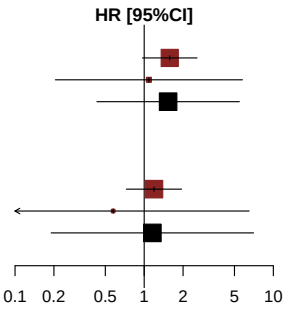
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.48$, df = 1 (P = 0.4888); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = 2.55$ (P = 0.2378)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
Infections and infestations

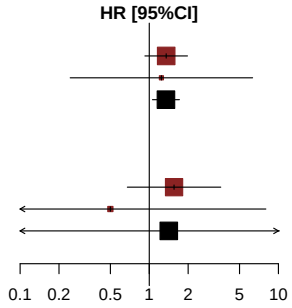
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.456 | 0.2482 | 92.2% | 1.577 [0.970; 2.565] |
| TERRA Study | 0.084 | 0.8507 | 7.8% | 1.088 [0.205; 5.762] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.532 [0.430; 5.452]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.18, df = 1 (P = 0.6750); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.175 | 0.2512 | 96.0% | 1.191 [0.728; 1.949] |
| TERRA Study | −0.553 | 1.2372 | 4.0% | 0.575 [0.051; 6.497] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.157 [0.190; 7.031]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.33, df = 1 (P = 0.5641); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.18, df = 3 (P = 0.7580); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
Infections and infestations

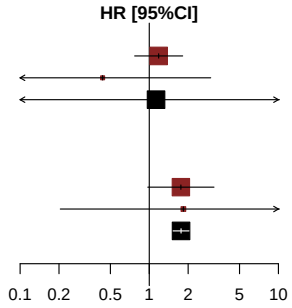
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.302 | 0.1937 | 94.8% | 1.352 [0.925; 1.977] |
| TERRA Study | 0.216 | 0.8297 | 5.2% | 1.242 [0.244; 6.313] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.346 [1.059; 1.712]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.01, df = 1 (P = 0.9202); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.442 | 0.4249 | 91.7% | 1.556 [0.676; 3.578] |
| TERRA Study | −0.693 | 1.4142 | 8.3% | 0.500 [0.031; 7.994] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.416 [0.027; 75.420]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.59, df = 1 (P = 0.4421); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.61, df = 3 (P = 0.8933); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
Infections and infestations

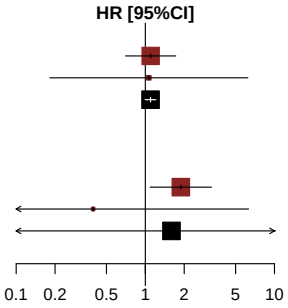
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.168 | 0.2185 | 95.3% | 1.183 [0.771; 1.815] |
| TERRA Study | −0.831 | 0.9832 | 4.7% | 0.435 [0.063; 2.991] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.128 [0.077; 16.601]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.98, df = 1 (P = 0.3211); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.564 | 0.3011 | 93.3% | 1.758 [0.974; 3.171] |
| TERRA Study | 0.609 | 1.1198 | 6.7% | 1.838 [0.205; 16.498] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.763 [1.529; 2.032]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9693); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.52, df = 3 (P = 0.4723); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
Infections and infestations

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.095 | 0.2287 | 93.8% | 1.100 [0.702; 1.721] |
| TERRA Study | 0.063 | 0.9002 | 6.2% | 1.065 [0.182; 6.218] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.097 [0.996; 1.209]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9727); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.633 | 0.2789 | 96.2% | 1.883 [1.090; 3.253] |
| TERRA Study | −0.930 | 1.4142 | 3.8% | 0.394 [0.025; 6.306] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.594 [0.003; 734.653]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.18; $Chi^2$ = 1.18, df = 1 (P = 0.2781); $I^2$ = 15% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ < 0.01; $Chi^2$ = 3.05, df = 3 (P = 0.3845); $I^2$ = 2% | | | | |

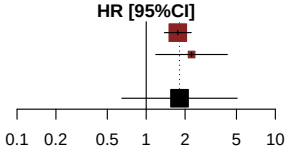



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Investigations

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.564 | 0.1224 | 87.6% | 1.757 [1.382; 2.233] |
| TERRA Study | 0.809 | 0.3256 | 12.4% | 2.246 [1.187; 4.253] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.811 [0.648; 5.064]** |

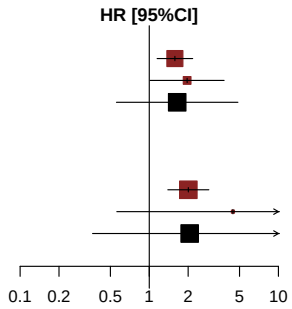
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.50$, df = 1 (P = 0.4799); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = 7.34$ (P = 0.0862)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by
Age Group 1
Investigations

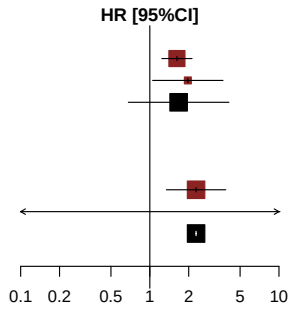
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.457 | 0.1620 | 81.2% | 1.579 [1.150; 2.169] |
| TERRA Study | 0.675 | 0.3366 | 18.8% | 1.964 [1.015; 3.799] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.645 [0.557; 4.859]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.34, df = 1 (P = 0.5593); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.697 | 0.1867 | 97.0% | 2.007 [1.392; 2.894] |
| TERRA Study | 1.492 | 1.0564 | 3.0% | 4.445 [0.561; 35.240] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.056 [0.364; 11.616]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.55, df = 1 (P = 0.4586); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.79, df = 3 (P = 0.6171); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by
Age Group 2
Investigations

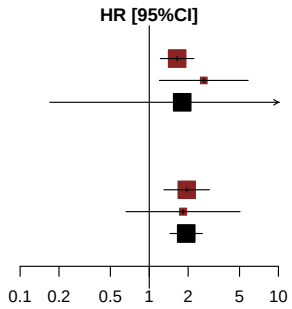
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.483 | 0.1377 | 84.4% | 1.621 [1.238; 2.123] |
| TERRA Study | 0.678 | 0.3200 | 15.6% | 1.969 [1.052; 3.687] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.671 [0.682; 4.097]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.31, df = 1 (P = 0.5768); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.825 | 0.2700 | 100.0% | 2.281 [1.344; 3.873] |
| TERRA Study | 19.011 | 8641.0000 | 0.0% | 180438399.413 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.281 [2.265; 2.298]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9983); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.40, df = 3 (P = 0.7054); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
Investigations

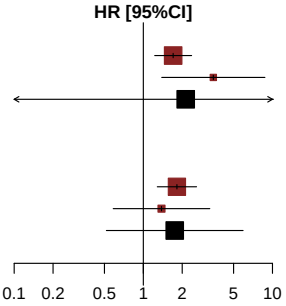
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.498 | 0.1522 | 87.5% | 1.645 [1.221; 2.216] |
| TERRA Study | 0.972 | 0.4036 | 12.5% | 2.643 [1.198; 5.829] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.799 [0.170; 19.068]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.02; $Chi^2$ = 1.21, df = 1 (P = 0.2716); $I^2$ = 17% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.668 | 0.2073 | 86.2% | 1.950 [1.299; 2.928] |
| TERRA Study | 0.602 | 0.5187 | 13.8% | 1.826 [0.661; 5.045] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.933 [1.447; 2.581]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.01, df = 1 (P = 0.9059); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.40, df = 3 (P = 0.7044); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
Investigations

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.532 | 0.1679 | 88.6% | 1.702 [1.225; 2.365] |
| TERRA Study | 1.248 | 0.4694 | 11.4% | 3.483 [1.388; 8.740] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.129 [0.031; 144.661]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.13; $Chi^2$ = 2.06, df = 1 (P = 0.1508); $I^2$ = 52% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.599 | 0.1787 | 85.8% | 1.820 [1.282; 2.583] |
| TERRA Study | 0.324 | 0.4393 | 14.2% | 1.383 [0.584; 3.271] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.750 [0.517; 5.922]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.34, df = 1 (P = 0.5622); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.45, df = 3 (P = 0.4837); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Investigations - Aspartate aminotransferase increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Investigations - Blood alkaline phosphatase increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Investigations - Blood bilirubin increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Investigations - Neutrophil count decreased

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 4.345 | 1.0030 | 100.0% | 77.117 [10.799; 550.702] |
| TERRA Study | 16.809 | 1371.0000 | 0.0% | 19963177.309 [ 0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **77.118 [68.681; 86.591]** |

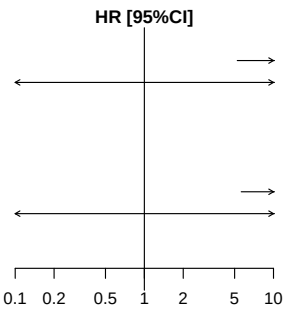
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9927); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = 476.54$ (P = 0.0013)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
Investigations - Neutrophil count decreased

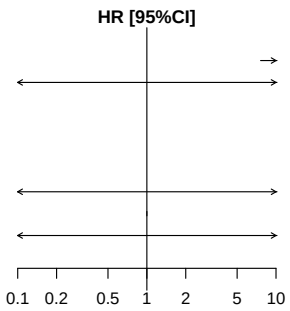
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 3.630 | 1.0070 | 100.0% | 37.712 [ 5.240; 271.416] |
| TERRA Study | 16.739 | 1410.0000 | 0.0% | 18600518.228 [ 0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **37.713 [33.483; 42.477]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9926); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 3.701 | 1.0070 | 100.0% | 40.477 [ 5.624; 291.320] |
| TERRA Study | 16.570 | 6141.0000 | 0.0% | 15715059.274 [ 0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **40.477 [39.406; 41.577]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9983); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
Investigations - Neutrophil count decreased

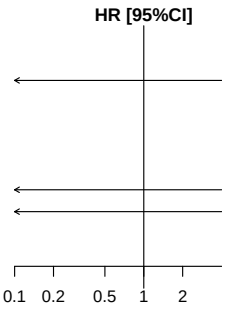
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 3.997 | 1.0050 | 100.0% | 54.431 [ 7.593; 390.210] |
| TERRA Study | 16.666 | 1385.0000 | 0.0% | 17295380.488 [ 0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **54.432 [48.431; 61.176]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9927); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.677 | 882.1941 | 100.0% | 17483532.572 [ 0.000; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **17483532.572 [ 0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
Investigations - Neutrophil count decreased

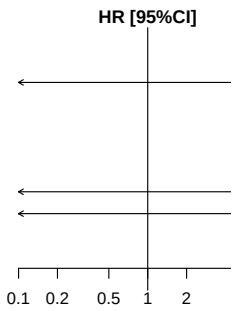
| [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **er: Male** | | | | |
| URSE Study | 3.804 | 1.0059 | 100.0% | 44.877 [ 6.248; 322.324] |
| A Study | 16.714 | 1730.0000 | 0.0% | 18151794.785 [ 0.000; Inf] |
| **om effects model** | | | **100.0%** | **44.877 [ 40.795; 49.369]** |
| geneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9940); $I^2$ = 0% | | | | |
| **er: Female** | | | | |
| URSE Study | 16.723 | 744.9120 | 96.0% | 18318096.336 [ 0.000; Inf] |
| A Study | 17.627 | 3669.0000 | 4.0% | 45234471.593 [ 0.000; Inf] |
| **om effects model** | | | **100.0%** | **18985518.089 [2021833.432; 178278730.240]** |
| geneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9998); $I^2$ = 0% | | | | |
| geneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
Investigations - Neutrophil count decreased

| r [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **S Status: Wild Type** | | | | |
| URSE Study | 3.764 | 1.0064 | 100.0% | 43.134 [ 6.001; 310.055] |
| A Study | 17.932 | 2746.0000 | 0.0% | 61316528.652 [ 0.000; Inf] |
| **om effects model** | | | **100.0%** | **43.134 [ 40.380; 46.075]** |
| ogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9959); $I^2$ = 0% | | | | |
| **S Status: Mutant Type** | | | | |
| URSE Study | 16.691 | 721.5655 | 92.0% | 17728605.093 [ 0.000; Inf] |
| A Study | 16.515 | 2446.0000 | 8.0% | 14873623.986 [ 0.000; Inf] |
| **om effects model** | | | **100.0%** | **17481133.704 [9541471.568; 32027558.161]** |
| ogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |
| ogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Investigations - Platelet count decreased

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 1.788 | 0.4242 | 100.0% | 5.980 [2.604; 13.733] |
| TERRA Study | 16.792 | 2080.0000 | 0.0% | 19627064.234 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **5.980 [5.752; 6.217]** |

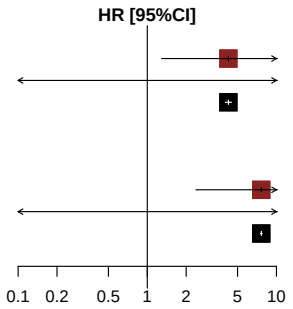
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9942); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = 584.47$ (P = 0.0011)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
Investigations - Platelet count decreased

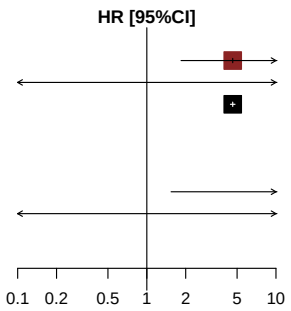
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.446 | 0.6081 | 100.0% | 4.246 [1.289; 13.984] |
| TERRA Study | 16.687 | 2139.0000 | 0.0% | 17667193.444 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **4.246 [4.019; 4.487]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9943); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.033 | 0.5953 | 100.0% | 7.635 [2.377; 24.523] |
| TERRA Study | 16.360 | 7138.0000 | 0.0% | 12737105.698 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **7.635 [7.520; 7.752]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9984); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.48, df = 3 (P = 0.9243); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
Investigations - Platelet count decreased

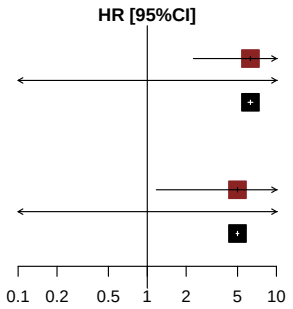
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.532 | 0.4704 | 100.0% | 4.626 [ 1.840; 11.629] |
| TERRA Study | 16.631 | 2195.0000 | 0.0% | 16706526.343 [ 0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **4.626 [ 4.439; 4.820]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9945); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.428 | 1.0183 | 100.0% | 11.339 [ 1.541; 83.434] |
| TERRA Study | 17.669 | 9710.0000 | 0.0% | 47146012.832 [ 0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **11.339 [11.111; 11.572]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9987); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.64, df = 3 (P = 0.8874); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
Investigations - Platelet count decreased

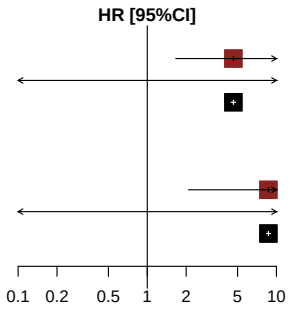
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.839 | 0.5193 | 100.0% | 6.291 [2.273; 17.409] |
| TERRA Study | 16.638 | 2215.0000 | 0.0% | 16815136.149 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **6.291 [6.020; 6.575]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9947); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.608 | 0.7386 | 100.0% | 4.993 [1.174; 21.235] |
| TERRA Study | 16.669 | 5890.0000 | 0.0% | 17344048.854 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **4.993 [4.874; 5.114]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9980); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.07, df = 3 (P = 0.9956); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
Investigations - Platelet count decreased

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.535 | 0.5244 | 100.0% | 4.641 [1.661; 12.972] |
| TERRA Study | 16.916 | 2488.0000 | 0.0% | 22201268.836 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **4.641 [4.454; 4.837]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9951); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.159 | 0.7267 | 100.0% | 8.665 [2.085; 36.004] |
| TERRA Study | 16.460 | 3854.0000 | 0.0% | 14083296.391 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **8.665 [8.373; 8.967]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9970); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.49, df = 3 (P = 0.9221); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Investigations - Weight decreased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Investigations - White blood cell count decreased

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 4.367 | 1.0030 | 100.0% | 78.827 [11.039; 562.873] |
| TERRA Study | 16.903 | 1135.0000 | 0.0% | 21916930.976 [ 0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **78.827 [68.478; 90.741]** |

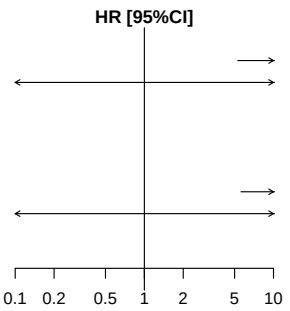
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9912); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = 394.25$ (P = 0.0016)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
Investigations - White blood cell count decreased

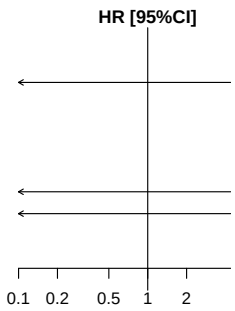
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 3.641 | 1.0071 | 100.0% | 38.117 [ 5.295; 274.411] |
| TERRA Study | 16.850 | 1241.0000 | 0.0% | 20788905.231 [ 0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **38.118 [33.264; 43.680]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9915); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 3.696 | 1.0069 | 100.0% | 40.291 [ 5.599; 289.946] |
| TERRA Study | 17.517 | 4694.0000 | 0.0% | 40496657.589 [ 0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **40.291 [38.802; 41.838]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9977); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
Investigations - White blood cell count decreased

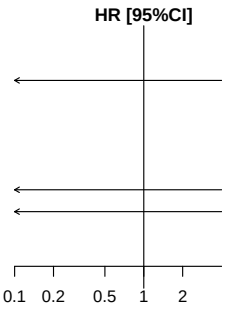
| r [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Group 2: <70 Years** | | | | |
| )URSE Study | 3.337 | 0.7141 | 100.0% | 28.132 [ 6.940; 114.032] |
| !A Study | 16.782 | 1150.0000 | 0.0% | 19432937.623 [ 0.000; Inf] |
| **om effects model** | | | **100.0%** | **28.132 [ 25.300; 31.280]** |
| ogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9907); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Group 2: >=70 Years** | | | | |
| )URSE Study | 16.642 | 891.0047 | 99.1% | 16881349.658 [ 0.000; Inf] |
| !A Study | 17.946 | 9106.0000 | 0.9% | 62193434.657 [ 0.000; Inf] |
| **om effects model** | | | **100.0%** | **17091414.183 [3430367.930; 85156007.972]** |
| ogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |
| ogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
Investigations - White blood cell count decreased

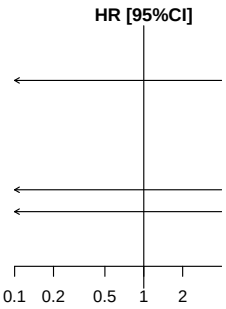
| [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **er: Male** | | | | |
| URSE Study | 3.162 | 0.7154 | 100.0% | 23.607 [ 5.809; 95.936] |
| A Study | 16.860 | 1360.0000 | 0.0% | 21008338.746 [ 0.000; Inf] |
| **om effects model** | | | **100.0%** | **23.607 [ 21.542; 25.871]** |
| geneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9920); $I^2$ = 0% | | | | |
| **er: Female** | | | | |
| URSE Study | 16.718 | 757.0877 | 95.0% | 18212705.265 [ 0.000; Inf] |
| A Study | 17.697 | 3303.0000 | 5.0% | 48492999.244 [ 0.000; Inf] |
| **om effects model** | | | **100.0%** | **19125105.826 [1272824.631; 287368474.793]** |
| geneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9998); $I^2$ = 0% | | | | |
| geneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

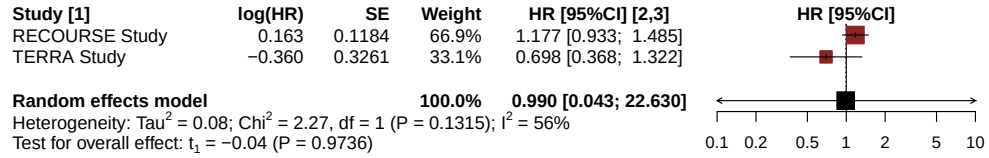
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
Investigations - White blood cell count decreased

| [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Status: Wild Type** | | | | |
| URSE Study | 3.785 | 1.0062 | 100.0% | 44.051 [ 6.130; 316.539] |
| A Study | 18.093 | 2496.0000 | 0.0% | 72083807.996 [ 0.000; Inf] |
| **om effects model** | | | **100.0%** | **44.051 [ 40.938; 47.401]** |
| geneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9954); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Status: Mutant Type** | | | | |
| URSE Study | 16.730 | 727.1867 | 85.1% | 18434233.311 [ 0.000; Inf] |
| A Study | 16.619 | 1739.0000 | 14.9% | 16494870.306 [ 0.000; Inf] |
| **om effects model** | | | **100.0%** | **18131756.398 [10967617.453; 29975570.489]** |
| geneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| geneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

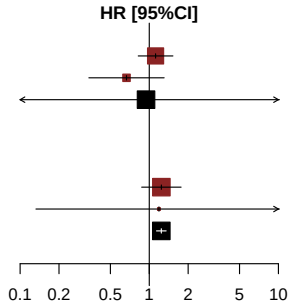
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
Metabolism and nutrition disorders

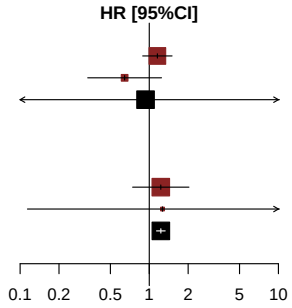
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.113 | 0.1579 | 82.5% | 1.119 [0.821; 1.525] |
| TERRA Study | −0.406 | 0.3425 | 17.5% | 0.666 [0.341; 1.304] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.944 [0.043; 20.802]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.06; $Chi^2$ = 1.89, df = 1 (P = 0.1693); $I^2$ = 47% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.216 | 0.1794 | 97.5% | 1.241 [0.873; 1.764] |
| TERRA Study | 0.173 | 1.1191 | 2.5% | 1.189 [0.133; 10.657] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.240 [1.138; 1.351]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9695); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.61, df = 3 (P = 0.4559); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
Metabolism and nutrition disorders

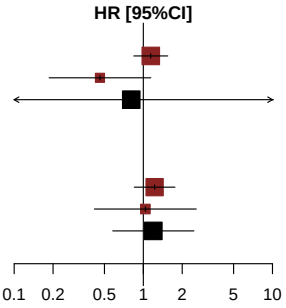
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.145 | 0.1336 | 86.3% | 1.156 [0.889; 1.502] |
| TERRA Study | −0.439 | 0.3357 | 13.7% | 0.645 [0.334; 1.244] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.936 [0.027; 33.026]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.11; $Chi^2$ = 2.61, df = 1 (P = 0.1061); $I^2$ = 62% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.206 | 0.2562 | 95.8% | 1.228 [0.743; 2.029] |
| TERRA Study | 0.236 | 1.2286 | 4.2% | 1.266 [0.114; 14.069] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.230 [1.138; 1.329]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9806); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.87, df = 3 (P = 0.4121); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
Metabolism and nutrition disorders

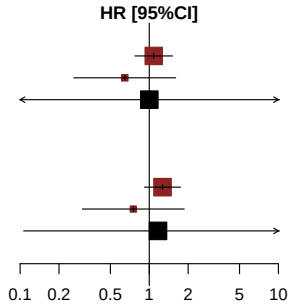
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.133 | 0.1542 | 78.9% | 1.142 [0.844; 1.545] |
| TERRA Study | −0.773 | 0.4622 | 21.1% | 0.462 [0.187; 1.142] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.806 [0.003; 218.204]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.29; $Chi^2$ = 3.46, df = 1 (P = 0.0629); $I^2$ = 71% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.201 | 0.1851 | 76.5% | 1.223 [0.851; 1.758] |
| TERRA Study | 0.036 | 0.4632 | 23.5% | 1.037 [0.418; 2.570] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.195 [0.580; 2.465]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.11, df = 1 (P = 0.7404); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.05; $Chi^2$ = 3.93, df = 3 (P = 0.2688); $I^2$ = 24% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
Metabolism and nutrition disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.080 | 0.1713 | 88.0% | 1.083 [0.774; 1.516] |
| TERRA Study | −0.437 | 0.4634 | 12.0% | 0.646 [0.261; 1.603] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.001 [0.094; 10.627]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.01; $Chi^2$ = 1.09, df = 1 (P = 0.2956); $I^2$ = 9% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.237 | 0.1638 | 88.9% | 1.267 [0.919; 1.747] |
| TERRA Study | −0.285 | 0.4633 | 11.1% | 0.752 [0.303; 1.865] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.169 [0.107; 12.827]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.02; $Chi^2$ = 1.13, df = 1 (P = 0.2887); $I^2$ = 11% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.74, df = 3 (P = 0.4334); $I^2$ = 0% | | | | |

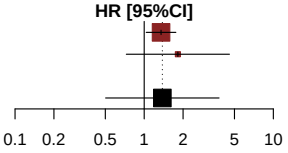



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.301 | 0.1347 | 92.4% | 1.351 [1.037; 1.759] |
| TERRA Study | 0.601 | 0.4690 | 7.6% | 1.823 [0.727; 4.571] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.382 [0.503; 3.799]** |

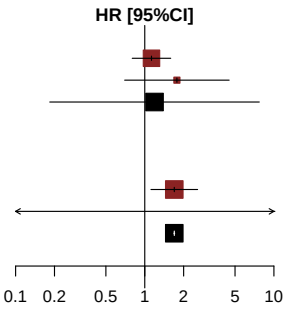
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.38$, df = 1 (P = 0.5388); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = 4.06$ (P = 0.1536)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite

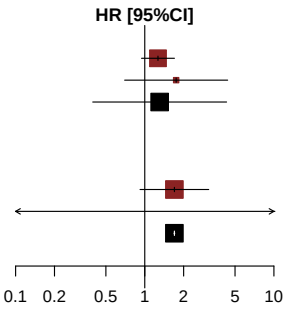
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.120 | 0.1751 | 88.0% | 1.127 [0.800; 1.589] |
| TERRA Study | 0.573 | 0.4753 | 12.0% | 1.774 [0.699; 4.503] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.190 [0.184; 7.706]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.8, df = 1 (P = 0.3709); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.526 | 0.2123 | 100.0% | 1.693 [1.117; 2.566] |
| TERRA Study | 17.509 | 6053.0000 | 0.0% | 40196078.537 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.693 [1.680; 1.706]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9978); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.52, df = 3 (P = 0.4712); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite

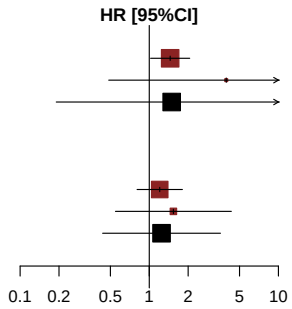
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.236 | 0.1497 | 90.7% | 1.266 [0.944; 1.697] |
| TERRA Study | 0.560 | 0.4686 | 9.3% | 1.750 [0.699; 4.385] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.304 [0.395; 4.302]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.43, df = 1 (P = 0.5101); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.528 | 0.3124 | 100.0% | 1.696 [0.919; 3.129] |
| TERRA Study | 17.946 | 9106.0000 | 0.0% | 62193434.657 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.696 [1.683; 1.709]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9985); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.02, df = 3 (P = 0.7968); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite

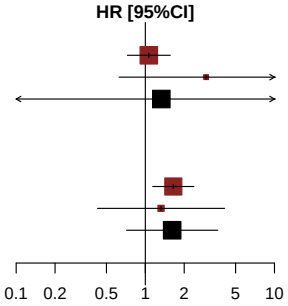
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.373 | 0.1780 | 97.3% | 1.452 [1.024; 2.057] |
| TERRA Study | 1.373 | 1.0692 | 2.7% | 3.946 [0.485; 32.082] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.491 [0.190; 11.677]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.85, df = 1 (P = 0.3562); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.187 | 0.2061 | 86.7% | 1.205 [0.805; 1.805] |
| TERRA Study | 0.430 | 0.5270 | 13.3% | 1.538 [0.547; 4.320] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.245 [0.435; 3.559]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.19, df = 1 (P = 0.6667); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.52, df = 3 (P = 0.6779); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.062 | 0.1950 | 93.0% | 1.064 [0.726; 1.560] |
| TERRA Study | 1.084 | 0.7921 | 7.0% | 2.957 [0.626; 13.964] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.329 [0.006; 282.048]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.19; $Chi^2$ = 1.57, df = 1 (P = 0.2104); $I^2$ = 36% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.499 | 0.1870 | 88.4% | 1.647 [1.142; 2.376] |
| TERRA Study | 0.280 | 0.5782 | 11.6% | 1.324 [0.426; 4.110] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.613 [0.715; 3.641]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.13, df = 1 (P = 0.7189); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.01; $Chi^2$ = 3.59, df = 3 (P = 0.3089); $I^2$ = 17% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

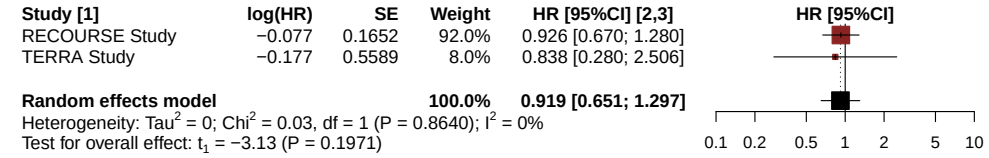
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

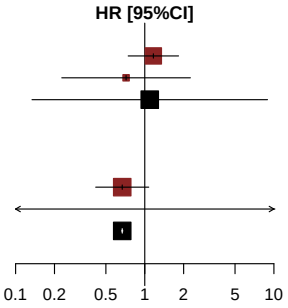
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
Musculoskeletal and connective tissue disorders

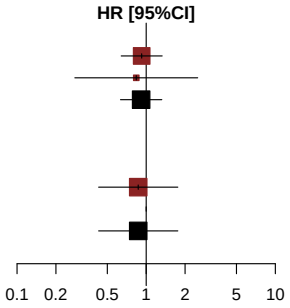
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.154 | 0.2291 | 86.7% | 1.166 [0.744; 1.827] |
| TERRA Study | −0.333 | 0.5850 | 13.3% | 0.717 [0.228; 2.256] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.093 [0.134; 8.920]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.6, df = 1 (P = 0.4387); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.402 | 0.2413 | 100.0% | 0.669 [0.417; 1.074] |
| TERRA Study | 16.493 | 4595.0000 | 0.0% | 14552742.183 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.669 [0.662; 0.677]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9971); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.92, df = 3 (P = 0.4042); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
Musculoskeletal and connective tissue disorders

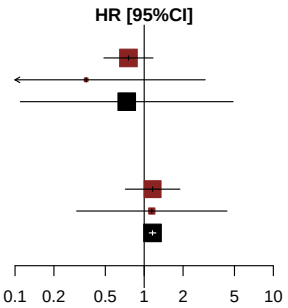
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.080 | 0.1863 | 90.0% | 0.923 [0.640; 1.329] |
| TERRA Study | −0.177 | 0.5588 | 10.0% | 0.838 [0.280; 2.505] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.914 [0.632; 1.321]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.03, df = 1 (P = 0.8697); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.142 | 0.3602 | 100.0% | 0.868 [0.428; 1.757] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.868 [0.428; 1.757]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.04, df = 2 (P = 0.9784); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
Musculoskeletal and connective tissue disorders

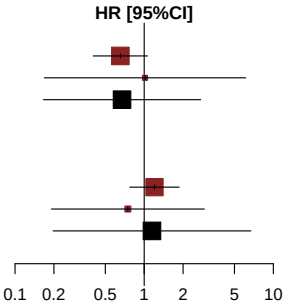
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.281 | 0.2235 | 95.9% | 0.755 [0.487; 1.170] |
| TERRA Study | −1.035 | 1.0831 | 4.1% | 0.355 [0.043; 2.967] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.732 [0.110; 4.883]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.47, df = 1 (P = 0.4951); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.150 | 0.2484 | 88.3% | 1.162 [0.714; 1.891] |
| TERRA Study | 0.136 | 0.6835 | 11.7% | 1.145 [0.300; 4.372] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.160 [1.093; 1.231]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9840); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.53, df = 3 (P = 0.4696); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
Musculoskeletal and connective tissue disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.425 | 0.2468 | 92.5% | 0.654 [0.403; 1.061] |
| TERRA Study | 0.014 | 0.9160 | 7.5% | 1.014 [0.168; 6.108] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.674 [0.166; 2.737]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.21, df = 1 (P = 0.6434); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.183 | 0.2244 | 89.4% | 1.201 [0.774; 1.865] |
| TERRA Study | −0.291 | 0.6953 | 10.6% | 0.747 [0.191; 2.920] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.149 [0.197; 6.693]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.42, df = 1 (P = 0.5160); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ < 0.01; $Chi^2$ = 3.42, df = 3 (P = 0.3314); $I^2$ = 12% | | | | |

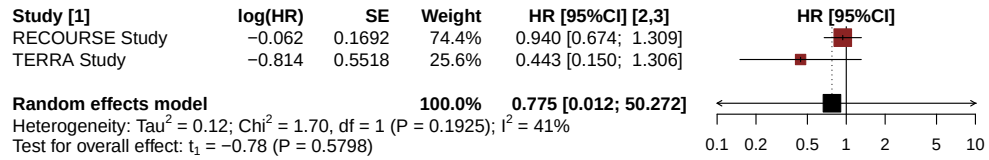



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

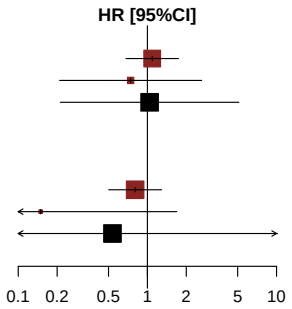
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Nervous system disorders




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by
Age Group 1
Nervous system disorders

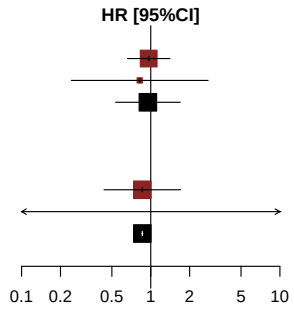
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.086 | 0.2389 | 87.4% | 1.090 [0.682; 1.741] |
| TERRA Study | −0.299 | 0.6460 | 12.6% | 0.742 [0.209; 2.630] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.040 [0.212; 5.111]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.31, df = 1 (P = 0.5762); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.218 | 0.2409 | 96.1% | 0.804 [0.501; 1.289] |
| TERRA Study | −1.903 | 1.2381 | 3.9% | 0.149 [0.013; 1.689] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.536 [0.000; 5002.142]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.62; $Chi^2$ = 1.78, df = 1 (P = 0.1818); $I^2$ = 44% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ < 0.01; $Chi^2$ = 3.06, df = 3 (P = 0.3828); $I^2$ = 2% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
Nervous system disorders

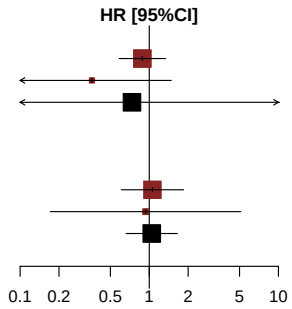
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.037 | 0.1937 | 91.2% | 0.964 [0.659; 1.409] |
| TERRA Study | −0.197 | 0.6224 | 8.8% | 0.821 [0.243; 2.782] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.950 [0.534; 1.691]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.06, df = 1 (P = 0.8063); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.151 | 0.3480 | 100.0% | 0.860 [0.435; 1.701] |
| TERRA Study | −19.834 | 11103.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.860 [0.853; 0.867]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9986); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.12, df = 3 (P = 0.9888); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
Nervous system disorders

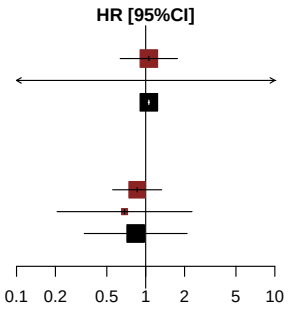
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.123 | 0.2113 | 92.1% | 0.884 [0.585; 1.338] |
| TERRA Study | −1.022 | 0.7214 | 7.9% | 0.360 [0.087; 1.480] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.735 [0.007; 74.703]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.12; $Chi^2$ = 1.43, df = 1 (P = 0.2315); $I^2$ = 30% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.056 | 0.2833 | 90.3% | 1.058 [0.607; 1.843] |
| TERRA Study | −0.065 | 0.8663 | 9.7% | 0.937 [0.171; 5.116] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.046 [0.662; 1.652]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.02, df = 1 (P = 0.8937); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.95, df = 3 (P = 0.5829); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
Nervous system disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.056 | 0.2608 | 100.0% | 1.058 [0.635; 1.764] |
| TERRA Study | −20.029 | 5711.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.058 [1.046; 1.070]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9972); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.152 | 0.2230 | 88.3% | 0.859 [0.555; 1.330] |
| TERRA Study | −0.377 | 0.6140 | 11.7% | 0.686 [0.206; 2.285] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.837 [0.334; 2.094]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.12, df = 1 (P = 0.7305); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.61, df = 3 (P = 0.8941); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

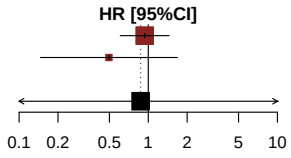
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Psychiatric disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Renal and urinary disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.064 | 0.2222 | 88.7% | 0.938 [0.607; 1.450] |
| TERRA Study | −0.701 | 0.6226 | 11.3% | 0.496 [0.146; 1.681] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.873 [0.067; 11.325]** |

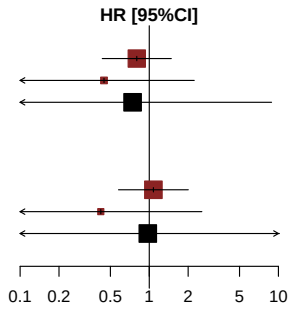
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.93$, df = 1 (P = 0.3352); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = -0.67$ (P = 0.6229)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by
Age Group 1
Renal and urinary disorders

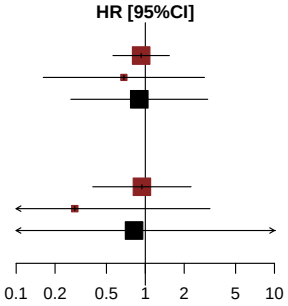
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.223 | 0.3141 | 87.2% | 0.800 [0.433; 1.481] |
| TERRA Study | −0.807 | 0.8210 | 12.8% | 0.446 [0.089; 2.231] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.743 [0.062; 8.853]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.44, df = 1 (P = 0.5062); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.074 | 0.3175 | 89.3% | 1.077 [0.578; 2.006] |
| TERRA Study | −0.864 | 0.9193 | 10.7% | 0.421 [0.070; 2.554] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.974 [0.025; 38.490]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.93, df = 1 (P = 0.3349); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.79, df = 3 (P = 0.6174); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

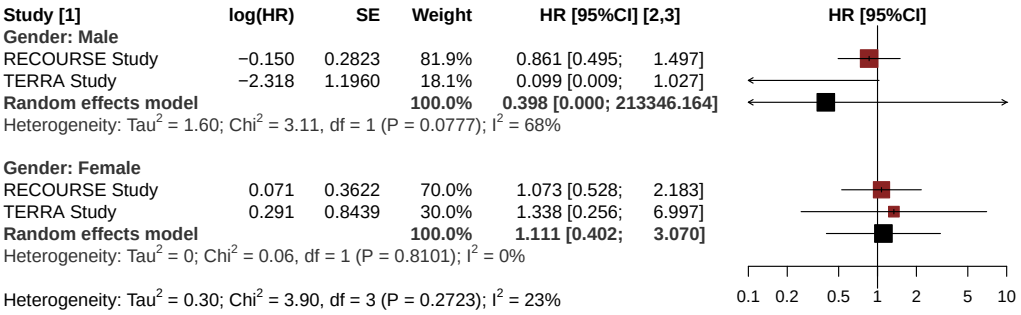
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by
Age Group 2
Renal and urinary disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.074 | 0.2565 | 89.1% | 0.928 [0.562; 1.535] |
| TERRA Study | −0.382 | 0.7333 | 10.9% | 0.682 [0.162; 2.872] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.898 [0.265; 3.042]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.16, df = 1 (P = 0.6916); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.061 | 0.4471 | 88.3% | 0.941 [0.392; 2.260] |
| TERRA Study | −1.258 | 1.2295 | 11.7% | 0.284 [0.026; 3.165] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.818 [0.006; 108.040]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.84, df = 1 (P = 0.3604); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.03, df = 3 (P = 0.7939); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

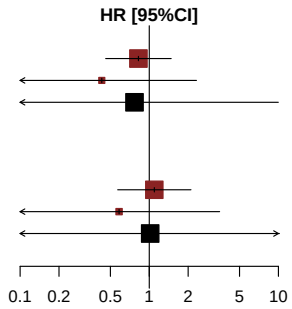
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
Renal and urinary disorders




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
Renal and urinary disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.193 | 0.2980 | 89.3% | 0.824 [0.460; 1.478] |
| TERRA Study | −0.846 | 0.8612 | 10.7% | 0.429 [0.079; 2.320] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.769 [0.059; 9.981]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.51, df = 1 (P = 0.4736); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.090 | 0.3334 | 88.3% | 1.094 [0.569; 2.104] |
| TERRA Study | −0.538 | 0.9148 | 11.7% | 0.584 [0.097; 3.507] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.017 [0.078; 13.274]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.42, df = 1 (P = 0.5186); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.37, df = 3 (P = 0.7123); $I^2$ = 0% | | | | |

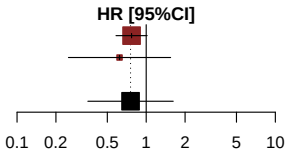



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.261 | 0.1418 | 91.5% | 0.770 [0.584; 1.017] |
| TERRA Study | −0.475 | 0.4648 | 8.5% | 0.622 [0.250; 1.546] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.757 [0.353; 1.619]** |

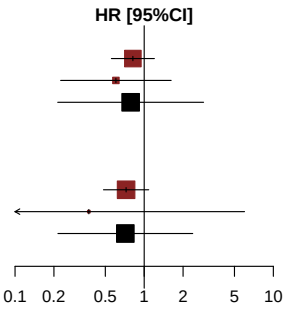
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.20$, df = 1 (P = 0.6587); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = -4.66$ (P = 0.1346)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

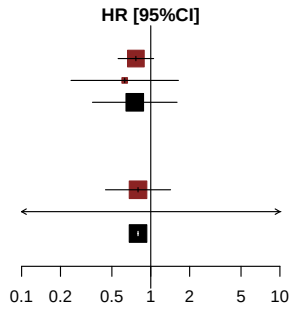
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.202 | 0.1955 | 86.9% | 0.817 [0.557; 1.199] |
| TERRA Study | −0.505 | 0.5027 | 13.1% | 0.604 [0.225; 1.617] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.785 [0.214; 2.883]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.32, df = 1 (P = 0.5744); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.323 | 0.2059 | 97.9% | 0.724 [0.484; 1.084] |
| TERRA Study | −0.987 | 1.4164 | 2.1% | 0.373 [0.023; 5.984] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.714 [0.215; 2.376]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.22, df = 1 (P = 0.6425); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.65, df = 3 (P = 0.8846); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

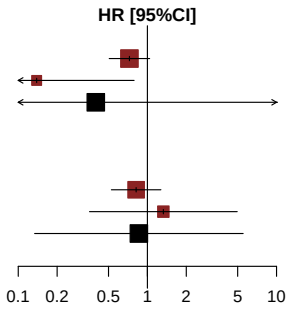
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.265 | 0.1616 | 90.1% | 0.767 [0.559; 1.053] |
| TERRA Study | −0.464 | 0.4886 | 9.9% | 0.629 [0.241; 1.638] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.752 [0.354; 1.599]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.15, df = 1 (P = 0.6988); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.227 | 0.2960 | 100.0% | 0.797 [0.446; 1.424] |
| TERRA Study | −19.528 | 15063.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.797 [0.793; 0.801]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9990); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.18, df = 3 (P = 0.9807); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

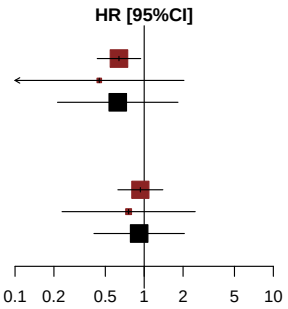
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.320 | 0.1841 | 76.1% | 0.726 [0.506; 1.041] |
| TERRA Study | −1.974 | 0.8865 | 23.9% | 0.139 [0.024; 0.789] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.399 [0.000; 9744.731]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.96; $Chi^2$ = 3.34, df = 1 (P = 0.0677); $I^2$ = 70% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.201 | 0.2253 | 67.9% | 0.818 [0.526; 1.272] |
| TERRA Study | 0.285 | 0.6718 | 32.1% | 1.329 [0.356; 4.959] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.859 [0.134; 5.514]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.47, df = 1 (P = 0.4934); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.31; $Chi^2$ = 4.52, df = 3 (P = 0.2101); $I^2$ = 34% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.450 | 0.1976 | 93.8% | 0.638 [0.433; 0.939] |
| TERRA Study | −0.801 | 0.7703 | 6.2% | 0.449 [0.099; 2.032] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.624 [0.213; 1.827]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.19, df = 1 (P = 0.6588); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.068 | 0.2045 | 89.8% | 0.934 [0.625; 1.394] |
| TERRA Study | −0.278 | 0.6056 | 10.2% | 0.758 [0.231; 2.483] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.914 [0.408; 2.046]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.11, df = 1 (P = 0.7434); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.26, df = 3 (P = 0.5194); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

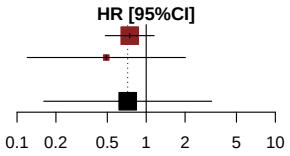
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.293 | 0.2221 | 91.3% | 0.746 [0.483; 1.153] |
| TERRA Study | −0.711 | 0.7197 | 8.7% | 0.491 [0.120; 2.012] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.719 [0.161; 3.215]** |

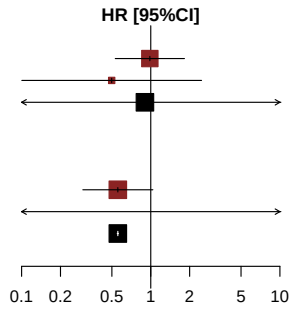
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.31$, df = 1 (P = 0.5788); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = -2.80$ (P = 0.2186)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea

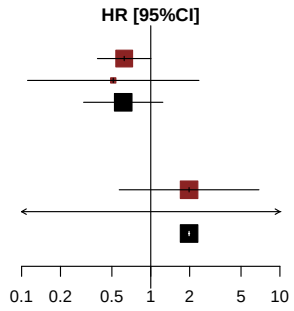
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.016 | 0.3147 | 87.1% | 0.984 [0.531; 1.824] |
| TERRA Study | −0.697 | 0.8176 | 12.9% | 0.498 [0.100; 2.474] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.901 [0.050; 16.370]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.6, df = 1 (P = 0.4372); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.587 | 0.3185 | 100.0% | 0.556 [0.298; 1.038] |
| TERRA Study | −18.523 | 6793.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.556 [0.550; 0.562]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9979); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.85, df = 3 (P = 0.6049); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Age Group 2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea

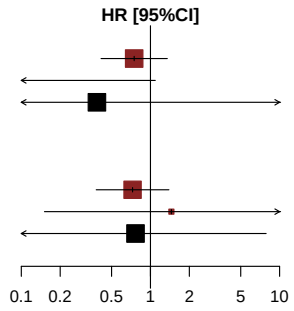
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.473 | 0.2436 | 91.1% | 0.623 [0.386; 1.004] |
| TERRA Study | −0.669 | 0.7796 | 8.9% | 0.512 [0.111; 2.362] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.612 [0.302; 1.241]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.06, df = 1 (P = 0.8110); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.683 | 0.6354 | 100.0% | 1.981 [0.570; 6.882] |
| TERRA Study | −19.528 | 15063.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.981 [1.959; 2.002]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9989); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ < 0.01; $Chi^2$ = 3.07, df = 3 (P = 0.3812); $I^2$ = 2% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by Gender
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea

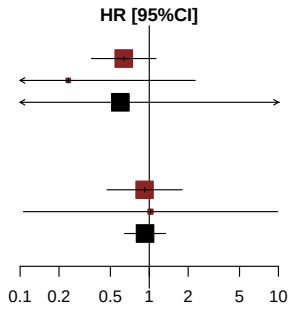
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.290 | 0.3014 | 94.0% | 0.748 [0.414; 1.350] |
| TERRA Study | −2.315 | 1.2251 | 6.0% | 0.099 [0.009; 1.090] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.385 [0.000; 67730.923]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.25; $Chi^2$ = 2.58, df = 1 (P = 0.1085); $I^2$ = 61% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.319 | 0.3307 | 92.1% | 0.727 [0.380; 1.390] |
| TERRA Study | 0.373 | 1.1548 | 7.9% | 1.453 [0.151; 13.967] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.766 [0.075; 7.864]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.33, df = 1 (P = 0.5643); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ < 0.01; $Chi^2$ = 3.01, df = 3 (P = 0.3898); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group) by KRAS Status
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.455 | 0.2938 | 93.9% | 0.634 [0.357; 1.128] |
| TERRA Study | −1.444 | 1.1551 | 6.1% | 0.236 [0.025; 2.271] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.597 [0.030; 12.016]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.69, df = 1 (P = 0.4067); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.084 | 0.3421 | 91.9% | 0.920 [0.470; 1.798] |
| TERRA Study | 0.022 | 1.1558 | 8.1% | 1.022 [0.106; 9.851] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.928 [0.644; 1.337]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.01, df = 1 (P = 0.9301); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.72, df = 3 (P = 0.6319); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (>=10% in either treatment group)
Skin and subcutaneous tissue disorders

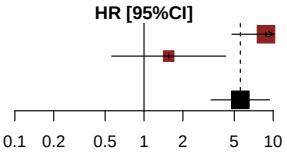
*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

**Anhang 4-G2.7: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von CTCAE-Grad $\geq$ 3 nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) (Hauptanalyse mit festen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)**

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 2.175 | 0.3104 | 73.6% | 8.799 [4.788; 16.167] |
| TERRA Study | 0.439 | 0.5185 | 26.4% | 1.551 [0.562; 4.287] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **5.567 [3.303; 9.382]** |

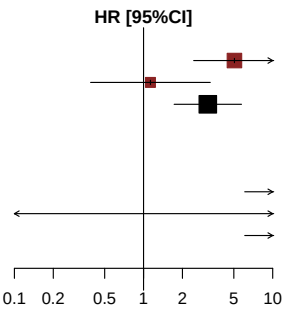
Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.32; $Chi^2$ = 8.25, df = 1 (P = 0.0041); $I^2$ = 88%
Test for overall effect: Z = 6.45 (P < 0.0001)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Age Group 1
Blood and lymphatic system disorders

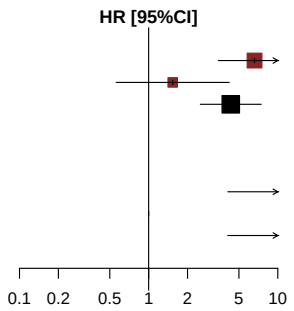
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.620 | 0.3708 | 68.3% | 5.055 [2.444; 10.456] |
| TERRA Study | 0.123 | 0.5443 | 31.7% | 1.131 [0.389; 3.285] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **3.145 [1.725; 5.733]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.90; $Chi^2$ = 5.17, df = 1 (P = 0.0230); $I^2$ = 81% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.952 | 0.5857 | 100.0% | 19.143 [6.074; 60.335] |
| TERRA Study | 17.481 | 4798.0000 | 0.0% | 39084635.744 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **19.143 [6.074; 60.335]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9976); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.02; $Chi^2$ = 12.64, df = 3 (P = 0.0055); $I^2$ = 76% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Age Group 2
Blood and lymphatic system disorders

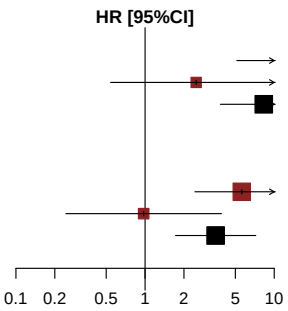
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.888 | 0.3290 | 71.0% | 6.604 [3.465; 12.584] |
| TERRA Study | 0.428 | 0.5148 | 29.0% | 1.535 [0.560; 4.209] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **4.325 [2.512; 7.446]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.88; $Chi^2$ = 5.71, df = 1 (P = 0.0169); $I^2$ = 82% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 3.385 | 1.0073 | 100.0% | 29.517 [4.099; 212.578] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **29.517 [4.099; 212.578]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.57; $Chi^2$ = 9.09, df = 2 (P = 0.0106); $I^2$ = 78% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Gender
Blood and lymphatic system disorders

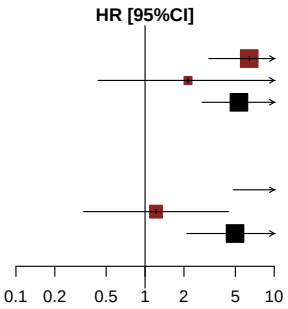
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.531 | 0.4570 | 74.4% | 12.569 [5.132; 30.781] |
| TERRA Study | 0.911 | 0.7784 | 25.6% | 2.486 [0.541; 11.432] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **8.297 [3.832; 17.962]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.91; $Chi^2$ = 3.22, df = 1 (P = 0.0726); $I^2$ = 69% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.724 | 0.4265 | 73.3% | 5.606 [2.430; 12.934] |
| TERRA Study | −0.025 | 0.7074 | 26.7% | 0.975 [0.244; 3.900] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **3.517 [1.719; 7.195]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.19; $Chi^2$ = 4.48, df = 1 (P = 0.0342); $I^2$ = 78% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.84; $Chi^2$ = 10.26, df = 3 (P = 0.0165); $I^2$ = 71% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by KRAS Status
Blood and lymphatic system disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.857 | 0.3674 | 83.2% | 6.403 [3.116; 13.157] |
| TERRA Study | 0.765 | 0.8180 | 16.8% | 2.150 [0.433; 10.682] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **5.331 [2.764; 10.283]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.19; $Chi^2$ = 1.48, df = 1 (P = 0.2235); $I^2$ = 32% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.723 | 0.5877 | 55.7% | 15.221 [4.811; 48.158] |
| TERRA Study | 0.195 | 0.6594 | 44.3% | 1.216 [0.334; 4.427] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **4.972 [2.104; 11.749]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 2.80; $Chi^2$ = 8.19, df = 1 (P = 0.0042); $I^2$ = 88% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.87; $Chi^2$ = 9.68, df = 3 (P = 0.0214); $I^2$ = 69% | | | | |

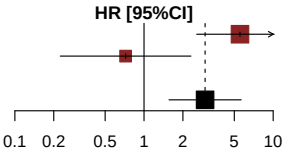



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 1.711 | 0.3939 | 69.5% | 5.535 [2.558; 11.978] |
| TERRA Study | −0.328 | 0.5942 | 30.5% | 0.720 [0.225; 2.308] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.970 [1.561; 5.653]** |

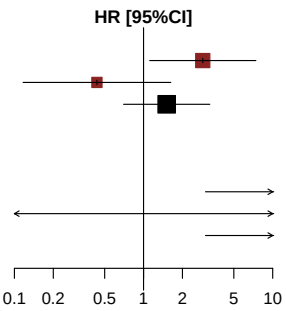
Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.83; $Chi^2$ = 8.18, df = 1 (P = 0.0042); $I^2$ = 88%
Test for overall effect: Z = 3.32 (P = 0.0009)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Age Group 1
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

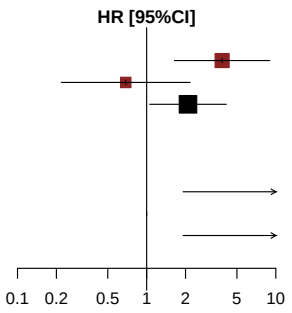
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.056 | 0.4831 | 65.9% | 2.874 [1.115; 7.409] |
| TERRA Study | −0.831 | 0.6716 | 34.1% | 0.436 [0.117; 1.624] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.510 [0.700; 3.258]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.44; $Chi^2$ = 5.2, df = 1 (P = 0.0226); $I^2$ = 81% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.517 | 0.7211 | 100.0% | 12.396 [3.017; 50.939] |
| TERRA Study | 16.472 | 3794.0000 | 0.0% | 14245334.392 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **12.396 [3.017; 50.939]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9971); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.40; $Chi^2$ = 11.78, df = 3 (P = 0.0082); $I^2$ = 75% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Age Group 2
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

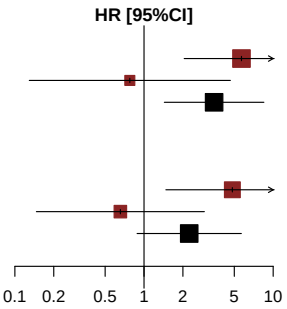
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.345 | 0.4339 | 64.6% | 3.839 [1.640; 8.984] |
| TERRA Study | −0.373 | 0.5861 | 35.4% | 0.689 [0.218; 2.172] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.090 [1.055; 4.139]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.21; $Chi^2$ = 5.55, df = 1 (P = 0.0185); $I^2$ = 82% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.637 | 1.0146 | 100.0% | 13.977 [1.913; 102.110] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **13.977 [1.913; 102.110]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.65; $Chi^2$ = 8.69, df = 2 (P = 0.0130); $I^2$ = 77% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Gender
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

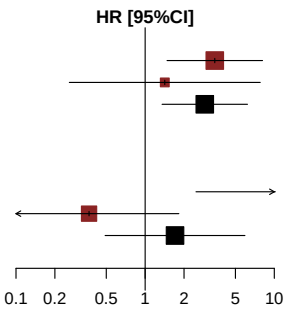
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.738 | 0.5212 | 75.5% | 5.684 [2.046; 15.788] |
| TERRA Study | −0.253 | 0.9146 | 24.5% | 0.776 [0.129; 4.662] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **3.489 [1.436; 8.476]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.43; $Chi^2$ = 3.58, df = 1 (P = 0.0586); $I^2$ = 72% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.575 | 0.6048 | 61.5% | 4.830 [1.476; 15.802] |
| TERRA Study | −0.422 | 0.7641 | 38.5% | 0.656 [0.147; 2.932] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.238 [0.884; 5.670]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.52; $Chi^2$ = 4.2, df = 1 (P = 0.0405); $I^2$ = 76% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.84; $Chi^2$ = 8.23, df = 3 (P = 0.0415); $I^2$ = 64% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by KRAS Status
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.242 | 0.4344 | 80.0% | 3.461 [1.477; 8.108] |
| TERRA Study | 0.350 | 0.8684 | 20.0% | 1.419 [0.259; 7.783] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.895 [1.352; 6.200]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.84, df = 1 (P = 0.3585); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.893 | 1.0136 | 39.4% | 18.047 [2.475; 131.593] |
| TERRA Study | −1.000 | 0.8168 | 60.6% | 0.368 [0.074; 1.823] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.703 [0.490; 5.924]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 6.73; $Chi^2$ = 8.94, df = 1 (P = 0.0028); $I^2$ = 89% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.83; $Chi^2$ = 10.29, df = 3 (P = 0.0162); $I^2$ = 71% | | | | |

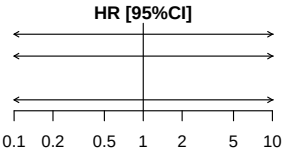



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 16.640 | 584.0045 | 92.4% | 16859080.977 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.635 | 2041.0000 | 7.6% | 16766778.226 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **16852077.953 [ 0; Inf]** |

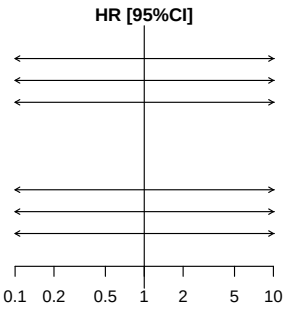
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 1.0000); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 0.03 (P = 0.9764)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Age Group 1
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

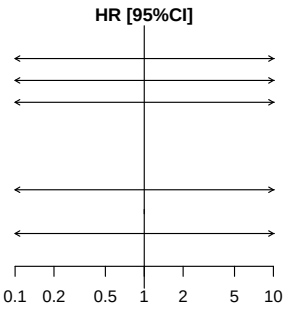
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.625 | 873.1720 | 87.3% | 16597456.190 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.707 | 2292.0000 | 12.7% | 18013643.483 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **16770592.689 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.658 | 783.1952 | 97.6% | 17163747.260 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.375 | 4974.0000 | 2.4% | 12934775.274 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **17046683.773 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Age Group 2
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

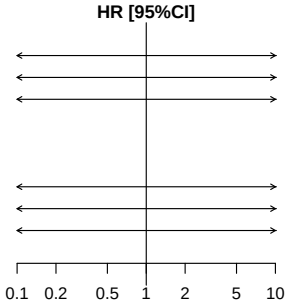
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.666 | 678.5583 | 90.1% | 17289846.852 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.643 | 2048.0000 | 9.9% | 16895704.906 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **17250452.527 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.565 | 1150.0000 | 100.0% | 15634960.148 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **15634960.148 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Gender
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

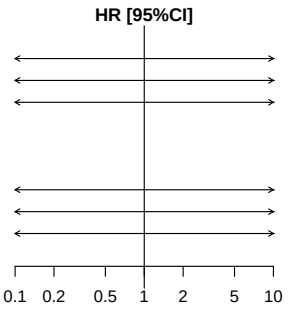
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.669 | 717.9378 | 90.0% | 17347691.487 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.661 | 2151.0000 | 10.0% | 17204817.676 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **17333317.114 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.622 | 1018.0000 | 97.2% | 16553531.157 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.641 | 5952.0000 | 2.8% | 16868524.707 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **16562402.021 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by KRAS Status
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.627 | 801.9945 | 94.4% | 16637504.298 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.800 | 3291.0000 | 5.6% | 19785897.610 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **16799930.370 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.655 | 852.1306 | 90.4% | 17110793.138 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.522 | 2611.0000 | 9.6% | 14971066.555 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **16892169.485 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |

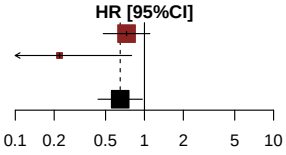



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders

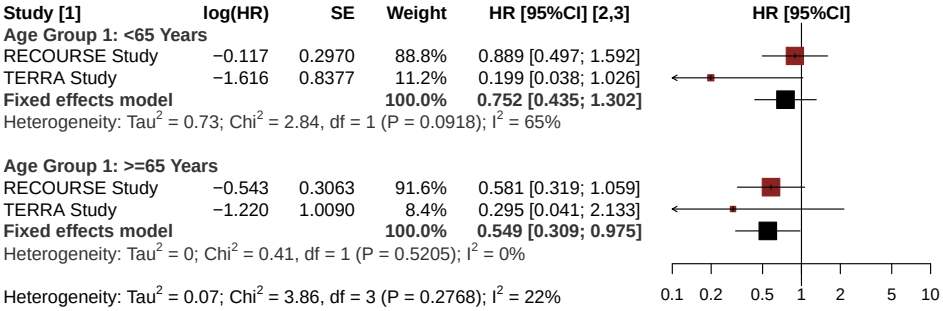
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.319 | 0.2121 | 90.5% | 0.727 [0.479; 1.101] |
| TERRA Study | −1.514 | 0.6559 | 9.5% | 0.220 [0.061; 0.796] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.649 [0.437; 0.964]** |

Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.48; $Chi^2$ = 3.00, df = 1 (P = 0.0831); $I^2$ = 67%
Test for overall effect: Z = −2.14 (P = 0.0321)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

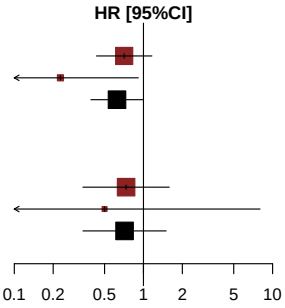
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Age Group 1
Gastrointestinal disorders




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Age Group 2
Gastrointestinal disorders

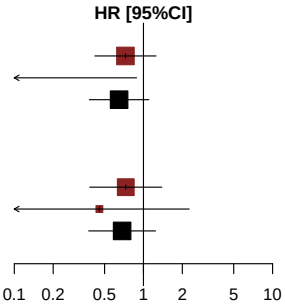
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.344 | 0.2521 | 88.8% | 0.709 [0.433; 1.162] |
| TERRA Study | −1.480 | 0.7080 | 11.2% | 0.228 [0.057; 0.912] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.624 [0.392; 0.994]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.36; $Chi^2$ = 2.29, df = 1 (P = 0.1306); $I^2$ = 56% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.310 | 0.3927 | 92.8% | 0.734 [0.340; 1.584] |
| TERRA Study | −0.693 | 1.4142 | 7.2% | 0.500 [0.031; 7.994] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.714 [0.340; 1.499]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.07, df = 1 (P = 0.7938); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.44, df = 3 (P = 0.4854); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

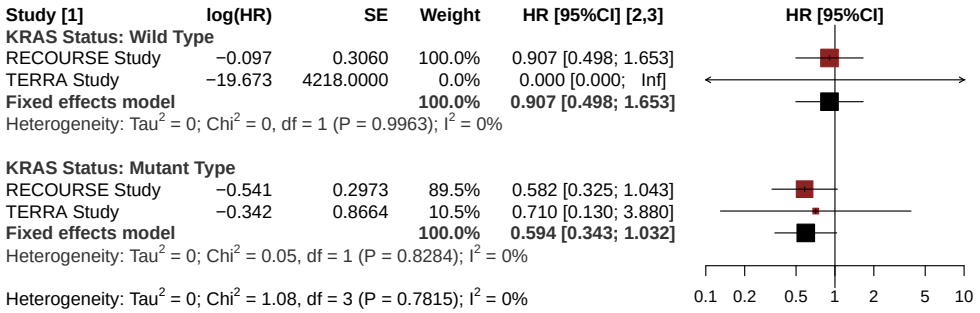
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Gender
Gastrointestinal disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.321 | 0.2783 | 94.6% | 0.725 [0.420; 1.251] |
| TERRA Study | −2.403 | 1.1631 | 5.4% | 0.090 [0.009; 0.884] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.648 [0.381; 1.101]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.45; $Chi^2$ = 3.03, df = 1 (P = 0.0818); $I^2$ = 67% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.315 | 0.3278 | 86.1% | 0.730 [0.384; 1.387] |
| TERRA Study | −0.786 | 0.8168 | 13.9% | 0.456 [0.092; 2.260] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.684 [0.377; 1.241]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.29, df = 1 (P = 0.5931); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.08; $Chi^2$ = 3.33, df = 3 (P = 0.3433); $I^2$ = 10% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by KRAS Status
Gastrointestinal disorders




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Ileus

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Intestinal obstruction

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

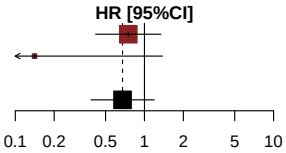
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Hepatobiliary disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.288 | 0.2970 | 93.9% | 0.749 [0.419; 1.341] |
| TERRA Study | −1.960 | 1.1642 | 6.1% | 0.141 [0.014; 1.380] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.677 [0.385; 1.189]** |

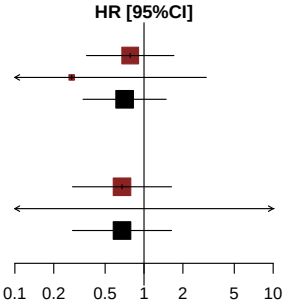
Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.67; $Chi^2$ = 1.94, df = 1 (P = 0.1642); $I^2$ = 48%
Test for overall effect: Z = −1.36 (P = 0.1747)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Age Group 1
Hepatobiliary disorders

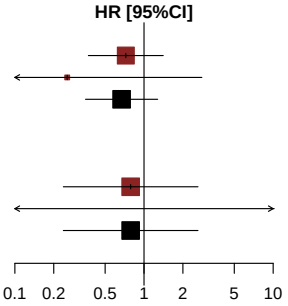
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.246 | 0.3976 | 90.5% | 0.782 [0.359; 1.704] |
| TERRA Study | −1.290 | 1.2249 | 9.5% | 0.275 [0.025; 3.037] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.708 [0.337; 1.485]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.66, df = 1 (P = 0.4177); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.392 | 0.4503 | 100.0% | 0.675 [0.279; 1.633] |
| TERRA Study | −19.523 | 11199.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.675 [0.279; 1.633]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9986); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.66, df = 3 (P = 0.8818); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Age Group 2
Hepatobiliary disorders

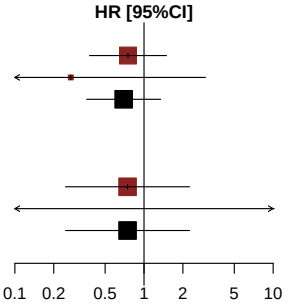
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.325 | 0.3405 | 92.8% | 0.723 [0.371; 1.409] |
| TERRA Study | −1.369 | 1.2248 | 7.2% | 0.254 [0.023; 2.805] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.671 [0.353; 1.276]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.68, df = 1 (P = 0.4112); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.238 | 0.6124 | 100.0% | 0.788 [0.237; 2.617] |
| TERRA Study | −19.528 | 15063.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.788 [0.237; 2.617]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9990); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.73, df = 3 (P = 0.8663); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Gender
Hepatobiliary disorders

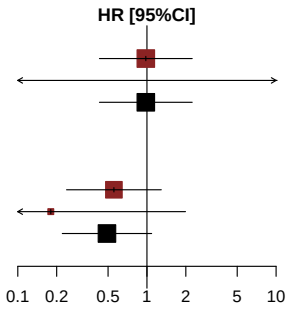
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.286 | 0.3501 | 92.5% | 0.752 [0.378; 1.492] |
| TERRA Study | −1.305 | 1.2250 | 7.5% | 0.271 [0.025; 2.991] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.696 [0.360; 1.346]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.64, df = 1 (P = 0.4235); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.294 | 0.5641 | 100.0% | 0.746 [0.247; 2.252] |
| TERRA Study | −19.151 | 10189.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.746 [0.247; 2.252]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9985); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.65, df = 3 (P = 0.8845); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by KRAS Status
Hepatobiliary disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.020 | 0.4219 | 100.0% | 0.980 [0.429; 2.241] |
| TERRA Study | −18.511 | 9120.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.980 [0.429; 2.241]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9984); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.589 | 0.4309 | 89.0% | 0.555 [0.238; 1.291] |
| TERRA Study | −1.714 | 1.2253 | 11.0% | 0.180 [0.016; 1.988] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.490 [0.221; 1.087]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.75, df = 1 (P = 0.3863); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.15, df = 3 (P = 0.5421); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

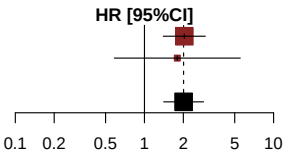
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Infections and infestations

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Investigations

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.710 | 0.1910 | 90.0% | 2.035 [1.400; 2.959] |
| TERRA Study | 0.585 | 0.5728 | 10.0% | 1.795 [0.584; 5.517] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.010 [1.409; 2.866]** |

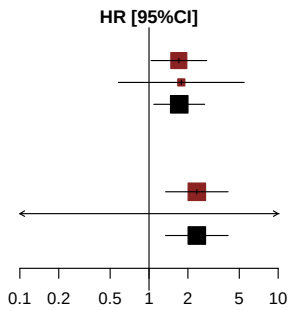
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.04$, df = 1 (P = 0.8357); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 3.85 (P = 0.0001)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Age Group 1
Investigations

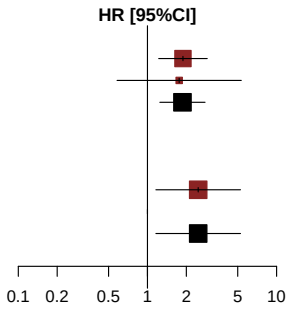
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.531 | 0.2532 | 83.6% | 1.701 [1.036; 2.795] |
| TERRA Study | 0.576 | 0.5721 | 16.4% | 1.779 [0.580; 5.460] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.714 [1.089; 2.698]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.01, df = 1 (P = 0.9430); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.853 | 0.2845 | 100.0% | 2.346 [1.343; 4.096] |
| TERRA Study | 16.360 | 7138.0000 | 0.0% | 12737105.698 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.346 [1.343; 4.096]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9983); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.74, df = 3 (P = 0.8645); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Age Group 2
Investigations

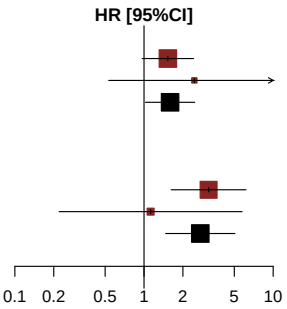
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.633 | 0.2207 | 86.8% | 1.883 [1.222; 2.902] |
| TERRA Study | 0.565 | 0.5650 | 13.2% | 1.760 [0.582; 5.326] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.866 [1.247; 2.792]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.01$, df = 1 (P = 0.9112); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.904 | 0.3849 | 100.0% | 2.471 [1.162; 5.253] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.471 [1.162; 5.253]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.43$, df = 2 (P = 0.8083); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Gender
Investigations

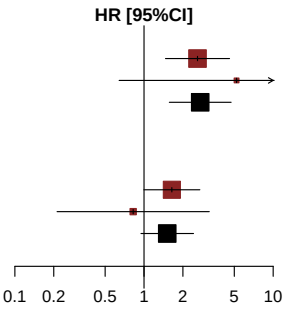
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.426 | 0.2341 | 91.7% | 1.530 [0.967; 2.421] |
| TERRA Study | 0.898 | 0.7790 | 8.3% | 2.454 [0.533; 11.295] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.591 [1.026; 2.469]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.34, df = 1 (P = 0.5617); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.151 | 0.3406 | 85.6% | 3.163 [1.622; 6.167] |
| TERRA Study | 0.118 | 0.8322 | 14.4% | 1.125 [0.220; 5.747] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.727 [1.470; 5.058]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.13; $Chi^2$ = 1.32, df = 1 (P = 0.2502); $I^2$ = 24% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.02; $Chi^2$ = 3.60, df = 3 (P = 0.3084); $I^2$ = 17% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by KRAS Status
Investigations

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.954 | 0.2913 | 93.1% | 2.596 [1.466; 4.594] |
| TERRA Study | 1.650 | 1.0683 | 6.9% | 5.206 [0.641; 42.258] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.724 [1.570; 4.725]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.4, df = 1 (P = 0.5296); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.496 | 0.2546 | 88.1% | 1.642 [0.997; 2.706] |
| TERRA Study | −0.194 | 0.6923 | 11.9% | 0.824 [0.212; 3.200] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.513 [0.947; 2.417]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.87, df = 1 (P = 0.3497); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.06; $Chi^2$ = 3.81, df = 3 (P = 0.2828); $I^2$ = 21% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Investigations - Aspartate aminotransferase increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Investigations - Blood bilirubin increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

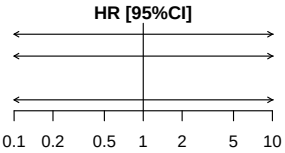
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Investigations - Neutrophil count decreased

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 16.636 | 664.0788 | 92.7% | 16790436.058 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.749 | 2368.0000 | 7.3% | 18783887.266 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **16928344.411 [ 0; Inf]** |

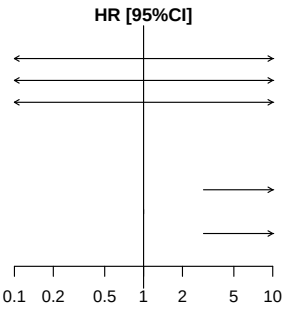
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 1.0000); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 0.03 (P = 0.9792)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Age Group 1
Investigations - Neutrophil count decreased

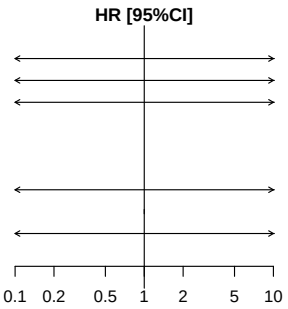
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.630 | 979.9000 | 85.8% | 16689828.167 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 16.666 | 2406.0000 | 14.2% | 17304722.516 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **16775959.301 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 3.051 | 1.0118 | 100.0% | 21.135 [2.909; 153.546] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **21.135 [2.909; 153.546]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Age Group 2
Investigations - Neutrophil count decreased

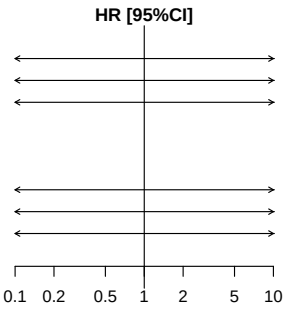
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.658 | 819.6990 | 89.5% | 17159800.052 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.581 | 2397.0000 | 10.5% | 15889355.856 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **17022159.687 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.591 | 1135.0000 | 100.0% | 16044713.880 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **16044713.880 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Gender
Investigations - Neutrophil count decreased

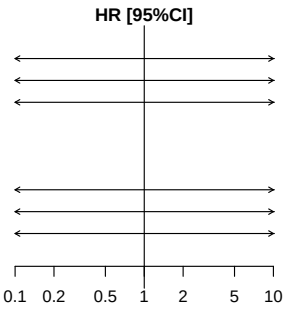
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.641 | 892.6711 | 92.8% | 16874767.216 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.594 | 3214.0000 | 7.2% | 16086806.147 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **16817074.347 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.642 | 1003.0000 | 92.2% | 16884219.732 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.565 | 3445.0000 | 7.8% | 15636210.995 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **16783208.301 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by KRAS Status
Investigations - Neutrophil count decreased

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.650 | 883.1155 | 90.3% | 17028687.844 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.833 | 2699.0000 | 9.7% | 20432554.588 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **17331442.886 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.618 | 1008.0000 | 96.1% | 16483492.771 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.428 | 4997.0000 | 3.9% | 13633356.069 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **16361591.978 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |

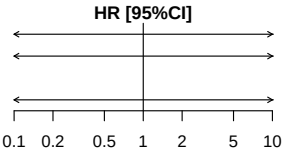



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Investigations - White blood cell count decreased

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 16.603 | 847.9541 | 87.1% | 16235650.005 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.754 | 2208.0000 | 12.9% | 18886916.658 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **16554379.273 [ 0; Inf]** |

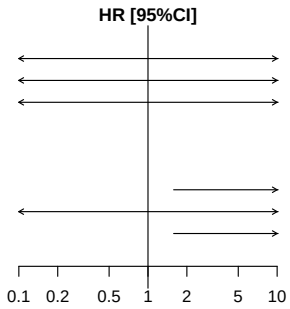
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9999); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 0.02 (P = 0.9832)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Age Group 1
Investigations - White blood cell count decreased

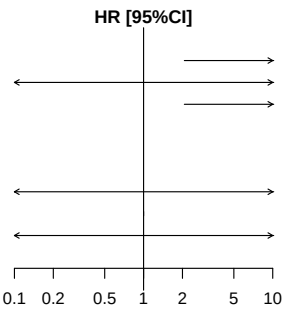
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.605 | 1234.0000 | 78.4% | 16276778.205 [0.00; Inf] |
| TERRA Study | 16.737 | 2353.0000 | 21.6% | 18575795.982 [0.00; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **16747327.277 [0.00; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 1.0000); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.457 | 1.0205 | 100.0% | 11.675 [1.58; 86.275] |
| TERRA Study | 16.360 | 7138.0000 | 0.0% | 12737105.698 [0.00; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **11.675 [1.58; 86.275]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9984); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 3 (P = 1.0000); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Age Group 2
Investigations - White blood cell count decreased

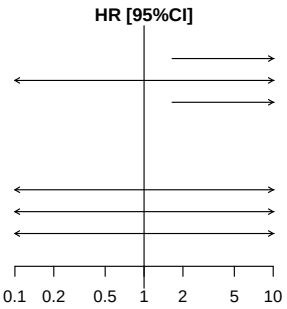
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.719 | 1.0167 | 100.0% | 15.165 [2.068; 111.231] |
| TERRA Study | 16.668 | 2229.0000 | 0.0% | 17329312.677 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **15.165 [2.068; 111.231]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9950); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.503 | 1479.0000 | 100.0% | 14696501.056 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **14696501.056 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Gender
Investigations - White blood cell count decreased

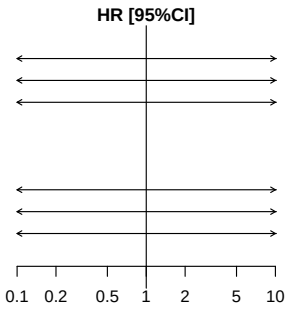
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.499 | 1.0204 | 100.0% | 12.172 [1.647; 89.943] |
| TERRA Study | 16.665 | 2651.0000 | 0.0% | 17287080.698 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **12.172 [1.647; 89.943]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9957); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.599 | 1291.0000 | 91.1% | 16175850.854 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 16.698 | 4125.0000 | 8.9% | 17863498.520 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **16319697.519 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by KRAS Status
Investigations - White blood cell count decreased

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.599 | 1042.0000 | 95.2% | 16169220.115 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 17.874 | 4619.0000 | 4.8% | 57912279.429 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **17199714.294 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9998); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.611 | 1460.0000 | 86.0% | 16366547.123 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.534 | 3613.0000 | 14.0% | 15159834.178 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **16191531.419 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |

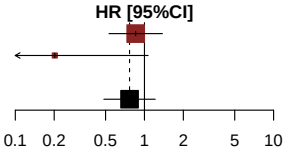



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders

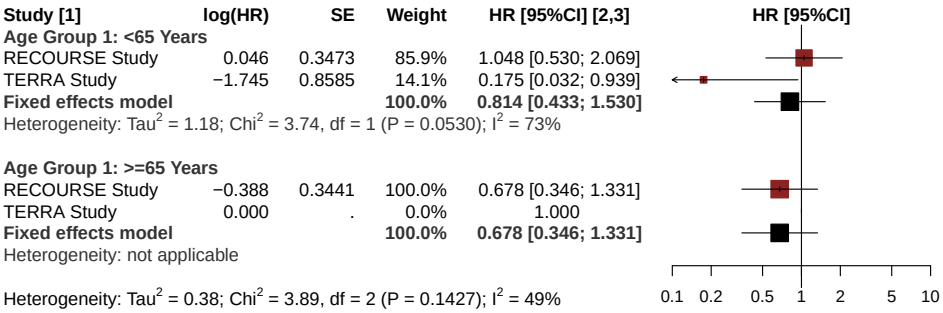
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.156 | 0.2431 | 92.4% | 0.855 [0.531; 1.377] |
| TERRA Study | −1.599 | 0.8491 | 7.6% | 0.202 [0.038; 1.068] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.767 [0.485; 1.212]** |

Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.65; $Chi^2$ = 2.67, df = 1 (P = 0.1025); $I^2$ = 63%
Test for overall effect: Z = −1.14 (P = 0.2558)



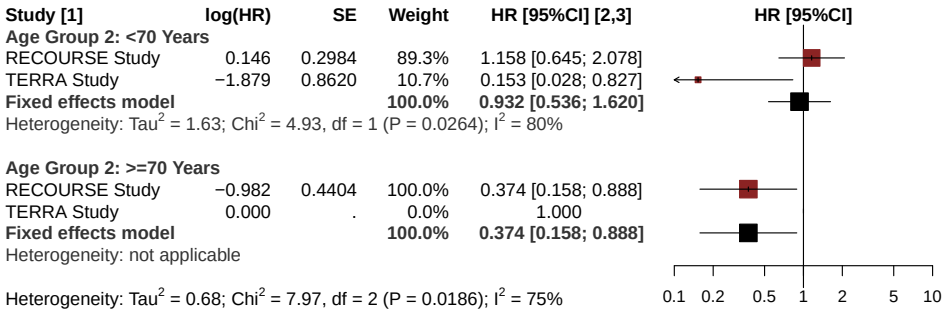

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Age Group 1
Metabolism and nutrition disorders




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

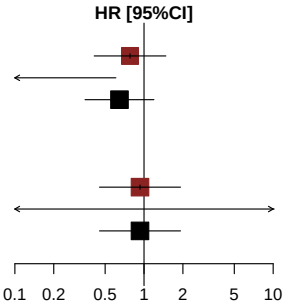
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Age Group 2
Metabolism and nutrition disorders




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Gender
Metabolism and nutrition disorders

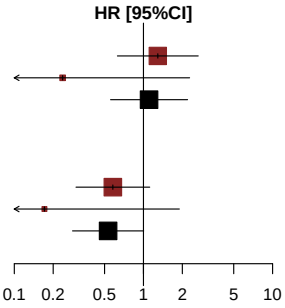
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.250 | 0.3259 | 92.4% | 0.779 [0.411; 1.476] |
| TERRA Study | −2.735 | 1.1392 | 7.6% | 0.065 [0.007; 0.605] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.646 [0.349; 1.193]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 2.39; $Chi^2$ = 4.4, df = 1 (P = 0.0360); $I^2$ = 77% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.072 | 0.3684 | 100.0% | 0.931 [0.452; 1.916] |
| TERRA Study | 16.669 | 5890.0000 | 0.0% | 17344048.854 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.931 [0.452; 1.916]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9977); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.58; $Chi^2$ = 4.97, df = 3 (P = 0.1739); $I^2$ = 40% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by KRAS Status
Metabolism and nutrition disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.256 | 0.3676 | 90.8% | 1.292 [0.628; 2.655] |
| TERRA Study | −1.441 | 1.1549 | 9.2% | 0.237 [0.025; 2.277] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.105 [0.556; 2.195]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.70; $Chi^2$ = 1.96, df = 1 (P = 0.1615); $I^2$ = 49% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.546 | 0.3354 | 93.0% | 0.579 [0.300; 1.118] |
| TERRA Study | −1.765 | 1.2271 | 7.0% | 0.171 [0.015; 1.896] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.532 [0.282; 1.004]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.92, df = 1 (P = 0.3376); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.23; $Chi^2$ = 5.23, df = 3 (P = 0.1560); $I^2$ = 43% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

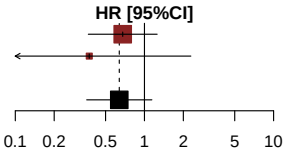
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.387 | 0.3131 | 89.7% | 0.679 [0.367; 1.254] |
| TERRA Study | −0.984 | 0.9242 | 10.3% | 0.374 [0.061; 2.287] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.638 [0.357; 1.142]** |

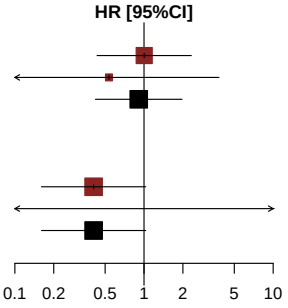
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.37$, df = 1 (P = 0.5409); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = −1.51 (P = 0.1301)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Age Group 1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

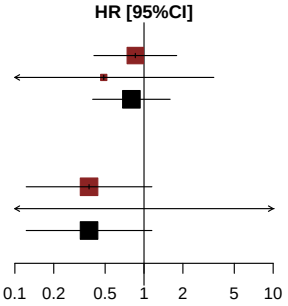
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.003 | 0.4285 | 84.5% | 1.003 [0.433; 2.323] |
| TERRA Study | −0.625 | 1.0009 | 15.5% | 0.535 [0.075; 3.807] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.910 [0.420; 1.970]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.33, df = 1 (P = 0.5641); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.899 | 0.4744 | 100.0% | 0.407 [0.161; 1.032] |
| TERRA Study | −19.523 | 11199.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.407 [0.161; 1.032]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9987); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.03, df = 3 (P = 0.5653); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Age Group 2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

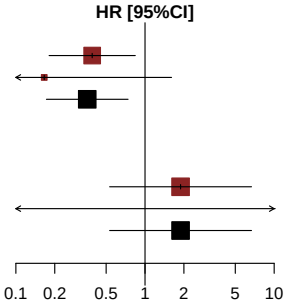
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.155 | 0.3766 | 87.6% | 0.856 [0.409; 1.791] |
| TERRA Study | −0.718 | 1.0013 | 12.4% | 0.488 [0.069; 3.472] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.799 [0.400; 1.593]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.28, df = 1 (P = 0.5990); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.980 | 0.5716 | 100.0% | 0.375 [0.122; 1.151] |
| TERRA Study | −19.528 | 15063.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.375 [0.122; 1.151]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9990); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.54, df = 3 (P = 0.6729); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Gender
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

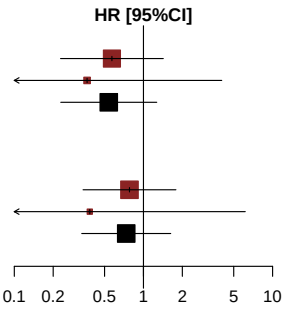
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.942 | 0.3920 | 89.7% | 0.390 [0.181; 0.841] |
| TERRA Study | −1.797 | 1.1582 | 10.3% | 0.166 [0.017; 1.604] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.357 [0.172; 0.739]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.49, df = 1 (P = 0.4843); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.634 | 0.6452 | 100.0% | 1.885 [0.532; 6.675] |
| TERRA Study | 16.669 | 5890.0000 | 0.0% | 17344048.854 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.885 [0.532; 6.675]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9978); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.37; $Chi^2$ = 5.48, df = 3 (P = 0.1396); $I^2$ = 45% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by KRAS Status
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.562 | 0.4673 | 87.3% | 0.570 [0.228; 1.424] |
| TERRA Study | −1.005 | 1.2251 | 12.7% | 0.366 [0.033; 4.039] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.539 [0.229; 1.268]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.11, df = 1 (P = 0.7356); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.249 | 0.4224 | 91.8% | 0.779 [0.341; 1.784] |
| TERRA Study | −0.957 | 1.4142 | 8.2% | 0.384 [0.024; 6.141] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.736 [0.333; 1.626]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.23, df = 1 (P = 0.6316); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.62, df = 3 (P = 0.8924); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Vascular disorders

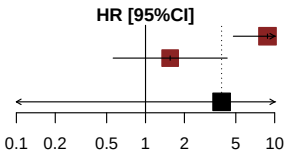
*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

**Anhang 4-G2.8: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von CTCAE-Grad $\geq$ 3 nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) (Sensitivitätsanalyse mit zufälligen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)**

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 2.175 | 0.3104 | 52.9% | 8.799 [4.788; 16.167] |
| TERRA Study | 0.439 | 0.5185 | 47.1% | 1.551 [0.562; 4.287] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **3.883 [0.000; 234124.209]** |

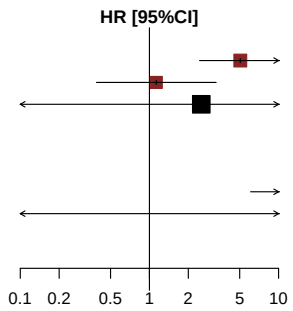
Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.32; $Chi^2$ = 8.25, df = 1 (P = 0.0041); $I^2$ = 88%
Test for overall effect: $t_1$ = 1.57 (P = 0.3618)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Age Group 1
Blood and lymphatic system disorders

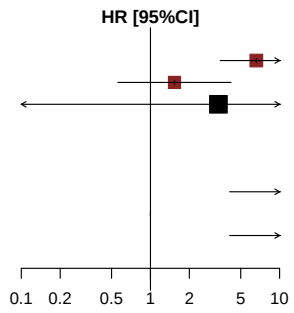
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.620 | 0.3708 | 53.2% | 5.055 [ 2.444; 10.456] |
| TERRA Study | 0.123 | 0.5443 | 46.8% | 1.131 [ 0.389; 3.285] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.521 [ 0.000; 33388.487]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.90; $Chi^2$ = 5.17, df = 1 (P = 0.0230); $I^2$ = 81% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.952 | 0.5857 | 100.0% | 19.143 [ 6.074; 60.335] |
| TERRA Study | 17.481 | 4798.0000 | 0.0% | 39084635.744 [ 0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **19.143 [18.716; 19.579]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9976); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.02; $Chi^2$ = 12.64, df = 3 (P = 0.0055); $I^2$ = 76% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Age Group 2
Blood and lymphatic system disorders

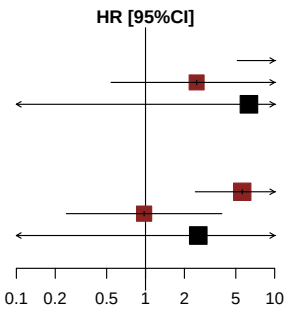
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.888 | 0.3290 | 52.2% | 6.604 [3.465; 12.584] |
| TERRA Study | 0.428 | 0.5148 | 47.8% | 1.535 [0.560; 4.209] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **3.359 [0.000; 34814.739]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.88; $Chi^2$ = 5.71, df = 1 (P = 0.0169); $I^2$ = 82% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 3.385 | 1.0073 | 100.0% | 29.517 [4.099; 212.578] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **29.517 [4.099; 212.578]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.57; $Chi^2$ = 9.09, df = 2 (P = 0.0106); $I^2$ = 78% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Gender
Blood and lymphatic system disorders

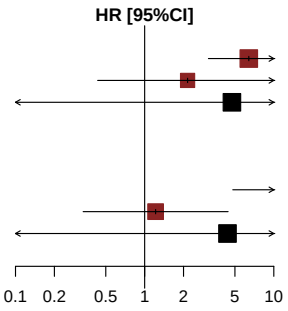
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.531 | 0.4570 | 57.9% | 12.569 [5.132; 30.781] |
| TERRA Study | 0.911 | 0.7784 | 42.1% | 2.486 [0.541; 11.432] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **6.319 [0.000; 166012.681]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.91; $Chi^2$ = 3.22, df = 1 (P = 0.0726); $I^2$ = 69% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.724 | 0.4265 | 56.7% | 5.606 [2.430; 12.934] |
| TERRA Study | −0.025 | 0.7074 | 43.3% | 0.975 [0.244; 3.900] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.561 [0.000; 161664.827]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.19; $Chi^2$ = 4.48, df = 1 (P = 0.0342); $I^2$ = 78% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.84; $Chi^2$ = 10.26, df = 3 (P = 0.0165); $I^2$ = 71% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by KRAS Status
Blood and lymphatic system disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.857 | 0.3674 | 60.5% | 6.403 [3.116; 13.157] |
| TERRA Study | 0.765 | 0.8180 | 39.5% | 2.150 [0.433; 10.682] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **4.739 [0.010; 2330.714]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.19; $Chi^2$ = 1.48, df = 1 (P = 0.2235); $I^2$ = 32% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.723 | 0.5877 | 51.8% | 15.221 [4.811; 48.158] |
| TERRA Study | 0.195 | 0.6594 | 48.2% | 1.216 [0.334; 4.427] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **4.378 [0.000; 41099791.045]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 2.80; $Chi^2$ = 8.19, df = 1 (P = 0.0042); $I^2$ = 88% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.87; $Chi^2$ = 9.68, df = 3 (P = 0.0214); $I^2$ = 69% | | | | |

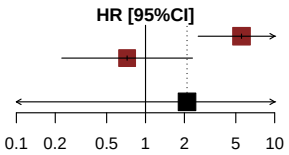



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 1.711 | 0.3939 | 52.4% | 5.535 [2.558; 11.978] |
| TERRA Study | −0.328 | 0.5942 | 47.6% | 0.720 [0.225; 2.308] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.096 [0.000; 873832.661]** |

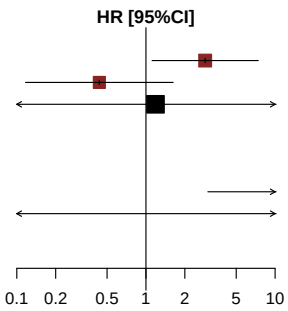
Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.83; $Chi^2$ = 8.18, df = 1 (P = 0.0042); $I^2$ = 88%
Test for overall effect: $t_1$ = 0.73 (P = 0.5999)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Age Group 1
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

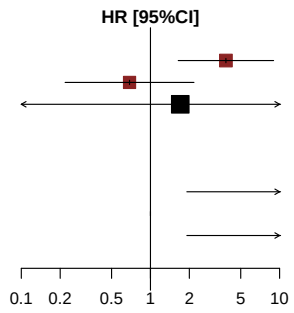
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.056 | 0.4831 | 53.1% | 2.874 [ 1.115; 7.409] |
| TERRA Study | −0.831 | 0.6716 | 46.9% | 0.436 [ 0.117; 1.624] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.185 [ 0.000; 186444.582]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.44; $Chi^2$ = 5.2, df = 1 (P = 0.0226); $I^2$ = 81% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.517 | 0.7211 | 100.0% | 12.396 [ 3.017; 50.939] |
| TERRA Study | 16.472 | 3794.0000 | 0.0% | 14245334.392 [ 0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **12.396 [11.985; 12.821]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9971); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.40; $Chi^2$ = 11.78, df = 3 (P = 0.0082); $I^2$ = 75% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Age Group 2
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

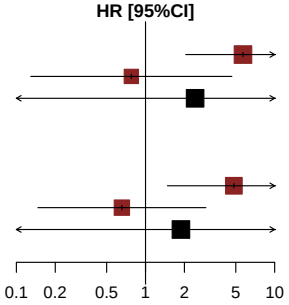
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.345 | 0.4339 | 52.0% | 3.839 [1.640; 8.984] |
| TERRA Study | −0.373 | 0.5861 | 48.0% | 0.689 [0.218; 2.172] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.701 [0.000; 92179.771]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.21; $Chi^2$ = 5.55, df = 1 (P = 0.0185); $I^2$ = 82% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.637 | 1.0146 | 100.0% | 13.977 [1.913; 102.110] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **13.977 [1.913; 102.110]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.65; $Chi^2$ = 8.69, df = 2 (P = 0.0130); $I^2$ = 77% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Gender
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

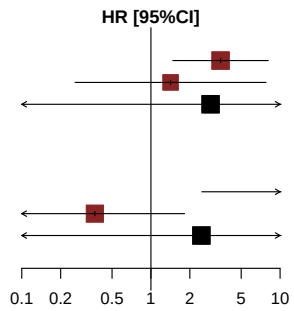
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.738 | 0.5212 | 60.1% | 5.684 [2.046; 15.788] |
| TERRA Study | −0.253 | 0.9146 | 39.9% | 0.776 [0.129; 4.662] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.421 [0.000; 661573.431]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.43; $Chi^2$ = 3.58, df = 1 (P = 0.0586); $I^2$ = 72% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.575 | 0.6048 | 54.1% | 4.830 [1.476; 15.802] |
| TERRA Study | −0.422 | 0.7641 | 45.9% | 0.656 [0.147; 2.932] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.880 [0.000; 594955.583]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.52; $Chi^2$ = 4.2, df = 1 (P = 0.0405); $I^2$ = 76% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.84; $Chi^2$ = 8.23, df = 3 (P = 0.0415); $I^2$ = 64% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by KRAS Status
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] | |
|---|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | | |
| RECOURSE Study | 1.242 | 0.4344 | 56.1% | 3.461 [1.477; | 8.108] |
| TERRA Study | 0.350 | 0.8684 | 43.9% | 1.419 [0.259; | 7.783] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.895 [0.031;** | **269.257]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.84, df = 1 (P = 0.3585); $I^2$ = 0% | | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | | |
| RECOURSE Study | 2.893 | 1.0136 | 46.6% | 18.047 [2.475; | 131.593] |
| TERRA Study | −1.000 | 0.8168 | 53.4% | 0.368 [0.074; | 1.823] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.460 [0.000; 134740367705.462]** | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 6.73; $Chi^2$ = 8.94, df = 1 (P = 0.0028); $I^2$ = 89% | | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.83; $Chi^2$ = 10.29, df = 3 (P = 0.0162); $I^2$ = 71% | | | | | |

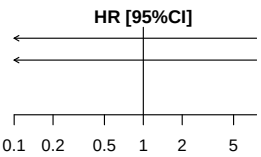



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

| tudy [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| ECOURSE Study | 16.640 | 584.0045 | 92.4% | 16859080.977 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 16.635 | 2041.0000 | 7.6% | 16766778.226 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **16852077.953 [16544016; 17165876]** |

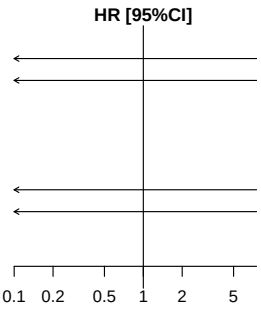
eterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 1.0000); $I^2 = 0\%$
est for overall effect: $t_1 = 11459.99$ (P < 0.0001)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Age Group 1
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

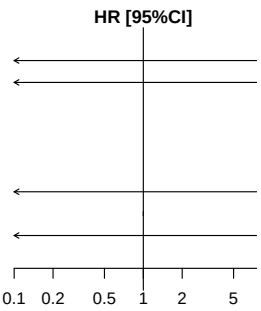
| tudy [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **ge Group 1: <65 Years** | | | | |
| ECOURSE Study | 16.625 | 873.1720 | 87.3% | 16597456.190 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 16.707 | 2292.0000 | 12.7% | 18013643.483 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **16770592.689 [11864021; 23706363]** |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| **ge Group 1: >=65 Years** | | | | |
| ECOURSE Study | 16.658 | 783.1952 | 97.6% | 17163747.260 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 16.375 | 4974.0000 | 2.4% | 12934775.274 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **17046683.773 [ 9812846; 29613165]** |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Age Group 2
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

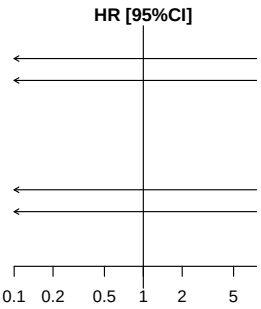
| tudy [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **ge Group 2: <70 Years** | | | | |
| ECOURSE Study | 16.666 | 678.5583 | 90.1% | 17289846.852 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 16.643 | 2048.0000 | 9.9% | 16895704.906 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **17250452.527 [15805546; 18827449]** |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| **ge Group 2: >=70 Years** | | | | |
| ECOURSE Study | 16.565 | 1150.0000 | 100.0% | 15634960.148 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **15634960.148 [ 0; Inf]** |
| eterogeneity: not applicable | | | | |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Gender
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

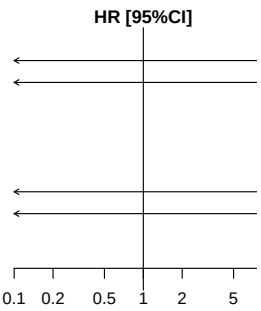
| tudy [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **ender: Male** | | | | |
| ECOURSE Study | 16.669 | 717.9378 | 90.0% | 17347691.487 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 16.661 | 2151.0000 | 10.0% | 17204817.676 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **17333317.114 [16794869; 17889028]** |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| **ender: Female** | | | | |
| ECOURSE Study | 16.622 | 1018.0000 | 97.2% | 16553531.157 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 16.641 | 5952.0000 | 2.8% | 16868524.707 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **16562402.021 [15916154; 17234890]** |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

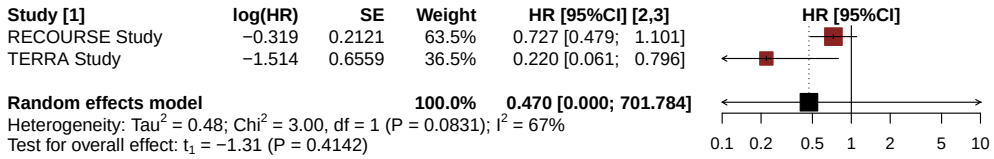
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by KRAS Status
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

| tudy [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **RAS Status: Wild Type** | | | | |
| ECOURSE Study | 16.627 | 801.9945 | 94.4% | 16637504.298 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 16.800 | 3291.0000 | 5.6% | 19785897.610 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **16799930.370 [10123075; 27880626]** |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| **RAS Status: Mutant Type** | | | | |
| ECOURSE Study | 16.655 | 852.1306 | 90.4% | 17110793.138 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 16.522 | 2611.0000 | 9.6% | 14971066.555 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **16892169.485 [10238976; 27868547]** |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |



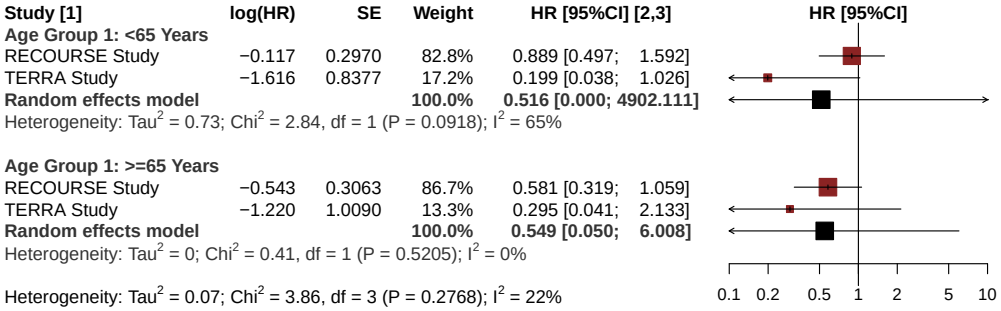

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

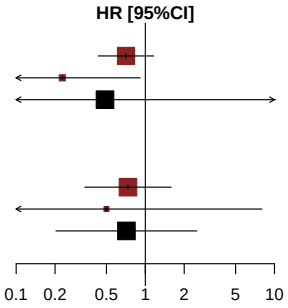
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Age Group 1
Gastrointestinal disorders




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Age Group 2
Gastrointestinal disorders

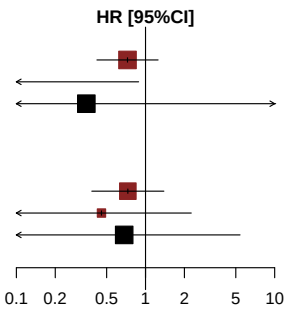
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.344 | 0.2521 | 88.8% | 0.709 [0.433; 1.162] |
| TERRA Study | −1.480 | 0.7080 | 11.2% | 0.228 [0.057; 0.912] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.487 [0.001; 433.277]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.36; $Chi^2$ = 2.29, df = 1 (P = 0.1306); $I^2$ = 56% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.310 | 0.3927 | 92.8% | 0.734 [0.340; 1.584] |
| TERRA Study | −0.693 | 1.4142 | 7.2% | 0.500 [0.031; 7.994] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.714 [0.203; 2.508]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.07, df = 1 (P = 0.7938); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.44, df = 3 (P = 0.4854); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Gender
Gastrointestinal disorders

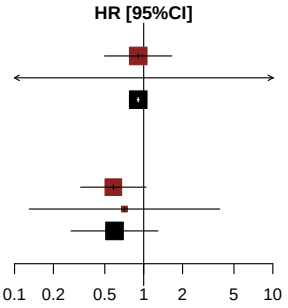
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.321 | 0.2783 | 90.0% | 0.725 [0.420; 1.251] |
| TERRA Study | −2.403 | 1.1631 | 10.0% | 0.090 [0.009; 0.884] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.348 [0.000; 107000.569]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.45; $Chi^2$ = 3.03, df = 1 (P = 0.0818); $I^2$ = 67% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.315 | 0.3278 | 79.8% | 0.730 [0.384; 1.387] |
| TERRA Study | −0.786 | 0.8168 | 20.2% | 0.456 [0.092; 2.260] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.684 [0.087; 5.392]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.29, df = 1 (P = 0.5931); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.08; $Chi^2$ = 3.33, df = 3 (P = 0.3433); $I^2$ = 10% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by KRAS Status
Gastrointestinal disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.097 | 0.3060 | 100.0% | 0.907 [0.498; 1.653] |
| TERRA Study | −19.673 | 4218.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.907 [0.891; 0.924]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9963); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.541 | 0.2973 | 89.5% | 0.582 [0.325; 1.043] |
| TERRA Study | −0.342 | 0.8664 | 10.5% | 0.710 [0.130; 3.880] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.594 [0.274; 1.290]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.05, df = 1 (P = 0.8284); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.08, df = 3 (P = 0.7815); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Ileus

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Intestinal obstruction

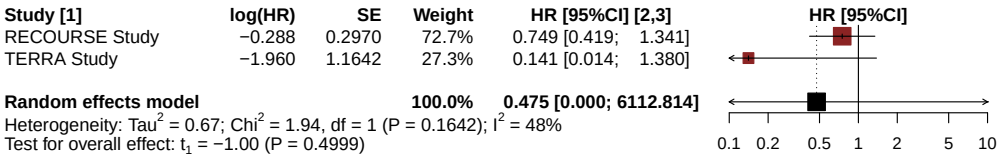
*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)

General disorders and administration site conditions

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

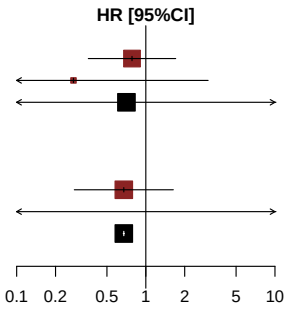
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Hepatobiliary disorders




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Age Group 1
Hepatobiliary disorders

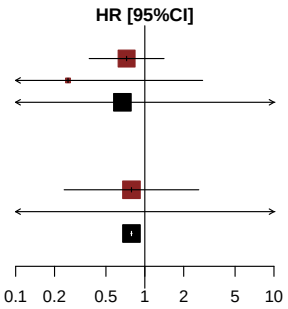
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.246 | 0.3976 | 90.5% | 0.782 [0.359; 1.704] |
| TERRA Study | −1.290 | 1.2249 | 9.5% | 0.275 [0.025; 3.037] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.708 [0.014; 34.760]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.66, df = 1 (P = 0.4177); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.392 | 0.4503 | 100.0% | 0.675 [0.279; 1.633] |
| TERRA Study | −19.523 | 11199.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.675 [0.669; 0.682]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9986); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.66, df = 3 (P = 0.8818); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Age Group 2
Hepatobiliary disorders

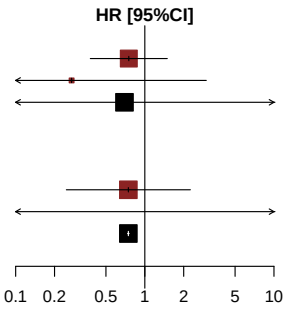
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.325 | 0.3405 | 92.8% | 0.723 [0.371; 1.409] |
| TERRA Study | −1.369 | 1.2248 | 7.2% | 0.254 [0.023; 2.805] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.671 [0.022; 20.614]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.68, df = 1 (P = 0.4112); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.238 | 0.6124 | 100.0% | 0.788 [0.237; 2.617] |
| TERRA Study | −19.528 | 15063.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.788 [0.780; 0.796]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9990); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.73, df = 3 (P = 0.8663); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Gender
Hepatobiliary disorders

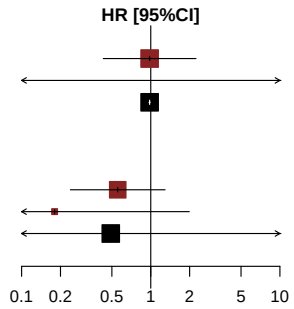
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.286 | 0.3501 | 92.5% | 0.752 [0.378; 1.492] |
| TERRA Study | −1.305 | 1.2250 | 7.5% | 0.271 [0.025; 2.991] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.696 [0.023; 21.330]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.64, df = 1 (P = 0.4235); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.294 | 0.5641 | 100.0% | 0.746 [0.247; 2.252] |
| TERRA Study | −19.151 | 10189.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.746 [0.736; 0.756]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9985); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.65, df = 3 (P = 0.8845); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by KRAS Status
Hepatobiliary disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.020 | 0.4219 | 100.0% | 0.980 [0.429; 2.241] |
| TERRA Study | −18.511 | 9120.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.980 [0.969; 0.991]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9984); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.589 | 0.4309 | 89.0% | 0.555 [0.238; 1.291] |
| TERRA Study | −1.714 | 1.2253 | 11.0% | 0.180 [0.016; 1.988] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.490 [0.006; 43.006]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.75, df = 1 (P = 0.3863); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.15, df = 3 (P = 0.5421); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)

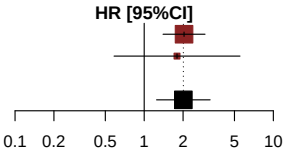
Infections and infestations

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Investigations

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.710 | 0.1910 | 90.0% | 2.035 [1.400; 2.959] |
| TERRA Study | 0.585 | 0.5728 | 10.0% | 1.795 [0.584; 5.517] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.010 [1.247; 3.239]** |

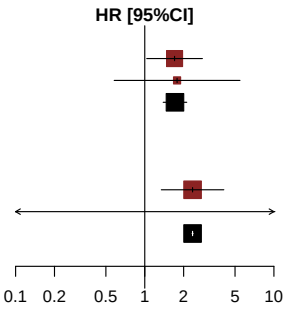
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.04$, df = 1 (P = 0.8357); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = 18.57$ (P = 0.0342)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Age Group 1
Investigations

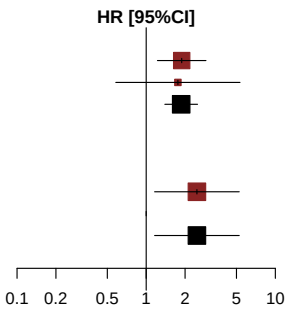
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.531 | 0.2532 | 83.6% | 1.701 [1.036; 2.795] |
| TERRA Study | 0.576 | 0.5721 | 16.4% | 1.779 [0.580; 5.460] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.714 [1.389; 2.115]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.01, df = 1 (P = 0.9430); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.853 | 0.2845 | 100.0% | 2.346 [1.343; 4.096] |
| TERRA Study | 16.360 | 7138.0000 | 0.0% | 12737105.698 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.346 [2.327; 2.364]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9983); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.74, df = 3 (P = 0.8645); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Age Group 2
Investigations

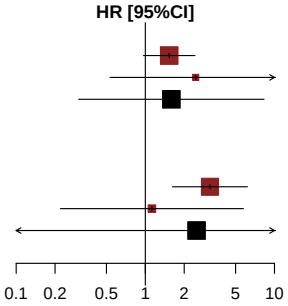
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.633 | 0.2207 | 86.8% | 1.883 [1.222; 2.902] |
| TERRA Study | 0.565 | 0.5650 | 13.2% | 1.760 [0.582; 5.326] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.866 [1.395; 2.498]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.01, df = 1 (P = 0.9112); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.904 | 0.3849 | 100.0% | 2.471 [1.162; 5.253] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.471 [1.162; 5.253]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.43, df = 2 (P = 0.8083); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Gender
Investigations

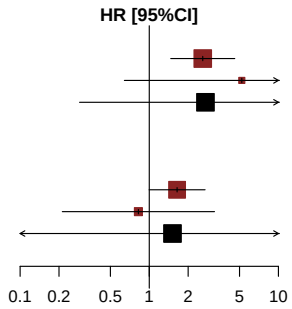
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.426 | 0.2341 | 89.3% | 1.530 [0.967; 2.421] |
| TERRA Study | 0.898 | 0.7790 | 10.7% | 2.454 [0.533; 11.295] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.591 [0.305; 8.312]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.34, df = 1 (P = 0.5617); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.151 | 0.3406 | 83.9% | 3.163 [1.622; 6.167] |
| TERRA Study | 0.118 | 0.8322 | 16.1% | 1.125 [0.220; 5.747] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.493 [0.010; 629.431]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.13; $Chi^2$ = 1.32, df = 1 (P = 0.2502); $I^2$ = 24% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.02; $Chi^2$ = 3.60, df = 3 (P = 0.3084); $I^2$ = 17% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by KRAS Status
Investigations

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.954 | 0.2913 | 89.4% | 2.596 [1.466; 4.594] |
| TERRA Study | 1.650 | 1.0683 | 10.6% | 5.206 [0.641; 42.258] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.724 [0.288; 25.714]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.4, df = 1 (P = 0.5296); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.496 | 0.2546 | 81.4% | 1.642 [0.997; 2.706] |
| TERRA Study | −0.194 | 0.6923 | 18.6% | 0.824 [0.212; 3.200] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.513 [0.088; 25.889]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.87, df = 1 (P = 0.3497); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.06; $Chi^2$ = 3.81, df = 3 (P = 0.2828); $I^2$ = 21% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Investigations - Aspartate aminotransferase increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Investigations - Blood bilirubin increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

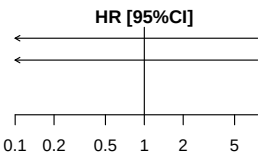
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Investigations - Neutrophil count decreased

| tudy [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| ECOURSE Study | 16.636 | 664.0788 | 92.7% | 16790436.058 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 16.749 | 2368.0000 | 7.3% | 18783887.266 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **16928344.411 [11685739; 24522954]** |

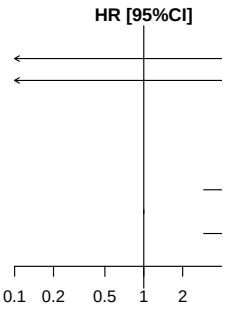
eterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 1.0000); $I^2 = 0\%$
est for overall effect: $t_1 = 570.63$ (P = 0.0011)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Age Group 1
Investigations - Neutrophil count decreased

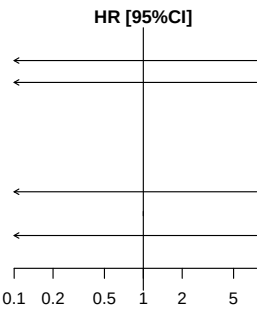
| [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **roup 1: <65 Years** | | | | |
| URSE Study | 16.630 | 979.9000 | 85.8% | 16689828.167 [ 0.000; Inf] |
| A Study | 16.666 | 2406.0000 | 14.2% | 17304722.516 [ 0.000; Inf] |
| **om effects model** | | | **100.0%** | **16775959.301 [14287090.826; 19698398.639]** |
| geneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| **roup 1: >=65 Years** | | | | |
| URSE Study | 3.051 | 1.0118 | 100.0% | 21.135 [ 2.909; 153.546] |
| A Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **om effects model** | | | **100.0%** | **21.135 [ 2.909; 153.546]** |
| geneity: not applicable | | | | |
| geneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Age Group 2
Investigations - Neutrophil count decreased

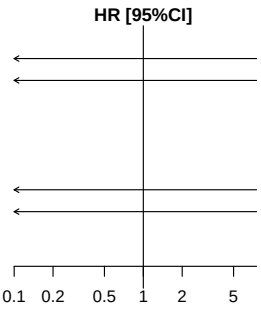
| tudy [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **ge Group 2: <70 Years** | | | | |
| ECOURSE Study | 16.658 | 819.6990 | 89.5% | 17159800.052 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 16.581 | 2397.0000 | 10.5% | 15889355.856 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **17022159.687 [12619992; 22959914]** |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| **ge Group 2: >=70 Years** | | | | |
| ECOURSE Study | 16.591 | 1135.0000 | 100.0% | 16044713.880 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **16044713.880 [ 0; Inf]** |
| eterogeneity: not applicable | | | | |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Gender
Investigations - Neutrophil count decreased

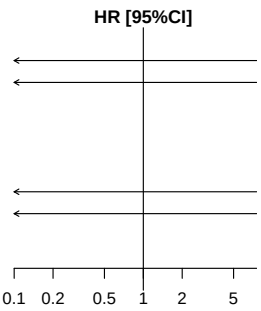
| tudy [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **ender: Male** | | | | |
| ECOURSE Study | 16.641 | 892.6711 | 92.8% | 16874767.216 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 16.594 | 3214.0000 | 7.2% | 16086806.147 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **16817074.347 [14378302; 19669498]** |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| **ender: Female** | | | | |
| ECOURSE Study | 16.642 | 1003.0000 | 92.2% | 16884219.732 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 16.565 | 3445.0000 | 7.8% | 15636210.995 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **16783208.301 [12916463; 21807525]** |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by KRAS Status
Investigations - Neutrophil count decreased

| tudy [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **RAS Status: Wild Type** | | | | |
| ECOURSE Study | 16.650 | 883.1155 | 90.3% | 17028687.844 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 16.833 | 2699.0000 | 9.7% | 20432554.588 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **17331442.886 [ 8742281; 34359328]** |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |
| **RAS Status: Mutant Type** | | | | |
| ECOURSE Study | 16.618 | 1008.0000 | 96.1% | 16483492.771 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 16.428 | 4997.0000 | 3.9% | 13633356.069 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **16361591.978 [10251064; 26114527]** |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |

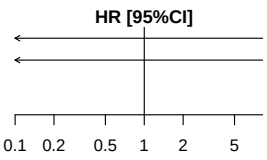



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Investigations - White blood cell count decreased

| tudy [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| ECOURSE Study | 16.603 | 847.9541 | 87.1% | 16235650.005 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 16.754 | 2208.0000 | 12.9% | 18886916.658 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **16554379.273 [8700848; 31496638]** |

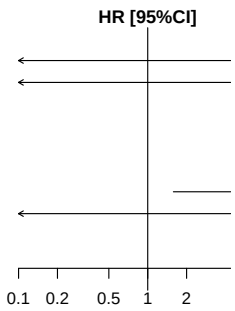
eterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9999); $I^2 = 0\%$
est for overall effect: $t_1 = 328.35$ (P = 0.0019)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Age Group 1
Investigations - White blood cell count decreased

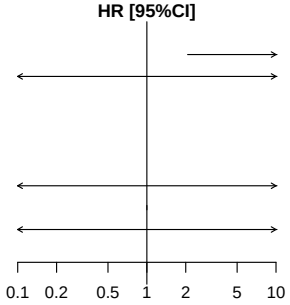
| r [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Group 1: <65 Years** | | | | |
| )URSE Study | 16.605 | 1234.0000 | 78.4% | 16276778.205 [ 0.000; Inf] |
| !A Study | 16.737 | 2353.0000 | 21.6% | 18575795.982 [ 0.000; Inf] |
| **om effects model** | | | **100.0%** | **16747327.277 [8395963.985; 33405690.092]** |
| ogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Group 1: >=65 Years** | | | | |
| )URSE Study | 2.457 | 1.0205 | 100.0% | 11.675 [ 1.580; 86.275] |
| !A Study | 16.360 | 7138.0000 | 0.0% | 12737105.698 [ 0.000; Inf] |
| **om effects model** | | | **100.0%** | **11.675 [ 11.384; 11.974]** |
| ogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9984); $I^2$ = 0% | | | | |
| ogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Age Group 2
Investigations - White blood cell count decreased

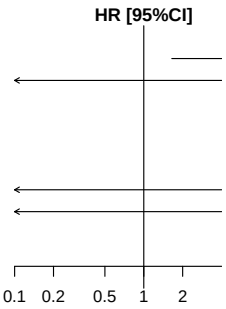
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.719 | 1.0167 | 100.0% | 15.165 [ 2.068; 111.231] |
| TERRA Study | 16.668 | 2229.0000 | 0.0% | 17329312.677 [ 0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **15.165 [13.988; 16.442]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9950); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.503 | 1479.0000 | 100.0% | 14696501.056 [ 0.000; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **14696501.056 [ 0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Gender
Investigations - White blood cell count decreased

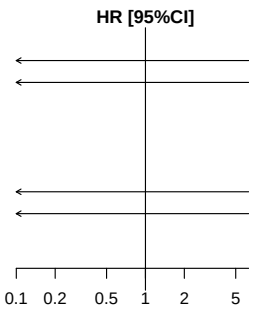
| [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **er: Male** | | | | |
| URSE Study | 2.499 | 1.0204 | 100.0% | 12.172 [ 1.647; 89.943] |
| A Study | 16.665 | 2651.0000 | 0.0% | 17287080.698 [ 0.000; Inf] |
| **om effects model** | | | **100.0%** | **12.172 [ 11.357; 13.045]** |
| geneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9957); $I^2$ = 0% | | | | |
| **er: Female** | | | | |
| URSE Study | 16.599 | 1291.0000 | 91.1% | 16175850.854 [ 0.000; Inf] |
| A Study | 16.698 | 4125.0000 | 8.9% | 17863498.520 [ 0.000; Inf] |
| **om effects model** | | | **100.0%** | **16319697.519 [11392283.015; 23378327.835]** |
| geneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| geneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

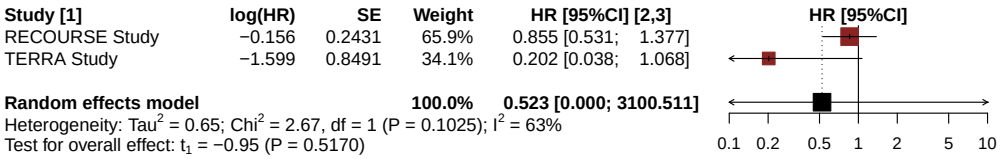
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by KRAS Status
Investigations - White blood cell count decreased

| ıdy [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **AS Status: Wild Type** | | | | |
| COURSE Study | 16.599 | 1042.0000 | 95.2% | 16169220.115 [ 0.0; Inf] |
| RRA Study | 17.874 | 4619.0000 | 4.8% | 57912279.429 [ 0.0; Inf] |
| **ndom effects model** | | | **100.0%** | **17199714.294 [ 529928.9; 558245009]** |
| terogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9998); $I^2$ = 0% | | | | |
| **AS Status: Mutant Type** | | | | |
| COURSE Study | 16.611 | 1460.0000 | 86.0% | 16366547.123 [ 0.0; Inf] |
| RRA Study | 16.534 | 3613.0000 | 14.0% | 15159834.178 [ 0.0; Inf] |
| **ndom effects model** | | | **100.0%** | **16191531.419 [11547124.6; 22703980]** |
| terogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| terogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

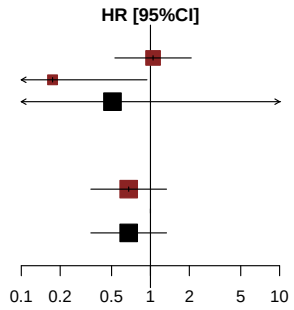
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Age Group 1
Metabolism and nutrition disorders

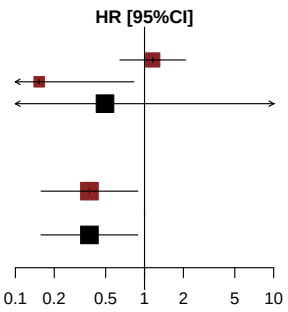
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.046 | 0.3473 | 69.0% | 1.048 [0.530; 2.069] |
| TERRA Study | −1.745 | 0.8585 | 31.0% | 0.175 [0.032; 0.939] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.508 [0.000; 36091.214]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.18; $Chi^2$ = 3.74, df = 1 (P = 0.0530); $I^2$ = 73% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.388 | 0.3441 | 100.0% | 0.678 [0.346; 1.331] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.678 [0.346; 1.331]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.38; $Chi^2$ = 3.89, df = 2 (P = 0.1427); $I^2$ = 49% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Age Group 2
Metabolism and nutrition disorders

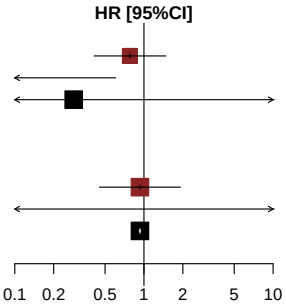
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.146 | 0.2984 | 64.9% | 1.158 [0.645; 2.078] |
| TERRA Study | −1.879 | 0.8620 | 35.1% | 0.153 [0.028; 0.827] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.494 [0.000; 162344.148]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.63; $Chi^2$ = 4.93, df = 1 (P = 0.0264); $I^2$ = 80% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.982 | 0.4404 | 100.0% | 0.374 [0.158; 0.888] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.374 [0.158; 0.888]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.68; $Chi^2$ = 7.97, df = 2 (P = 0.0186); $I^2$ = 75% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Gender
Metabolism and nutrition disorders

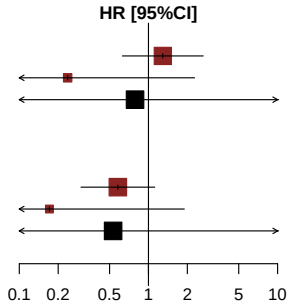
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.250 | 0.3259 | 73.3% | 0.779 [0.411; 1.476] |
| TERRA Study | −2.735 | 1.1392 | 26.7% | 0.065 [0.007; 0.605] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.286 [0.000; 1525570.779]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 2.39; $Chi^2$ = 4.4, df = 1 (P = 0.0360); $I^2$ = 77% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.072 | 0.3684 | 100.0% | 0.931 [0.452; 1.916] |
| TERRA Study | 16.669 | 5890.0000 | 0.0% | 17344048.854 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.931 [0.919; 0.943]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9977); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.58; $Chi^2$ = 4.97, df = 3 (P = 0.1739); $I^2$ = 40% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by KRAS Status
Metabolism and nutrition disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.256 | 0.3676 | 81.0% | 1.292 [0.628; 2.655] |
| TERRA Study | −1.441 | 1.1549 | 19.0% | 0.237 [0.025; 2.277] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.787 [0.000; 14199.261]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.70; $Chi^2$ = 1.96, df = 1 (P = 0.1615); $I^2$ = 49% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.546 | 0.3354 | 83.5% | 0.579 [0.300; 1.118] |
| TERRA Study | −1.765 | 1.2271 | 16.5% | 0.171 [0.015; 1.896] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.532 [0.010; 27.414]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.92, df = 1 (P = 0.3376); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.23; $Chi^2$ = 5.23, df = 3 (P = 0.1560); $I^2$ = 43% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)

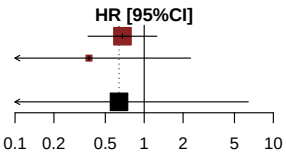
Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.387 | 0.3131 | 89.7% | 0.679 [0.367; 1.254] |
| TERRA Study | −0.984 | 0.9242 | 10.3% | 0.374 [0.061; 2.287] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.638 [0.064; 6.395]** |

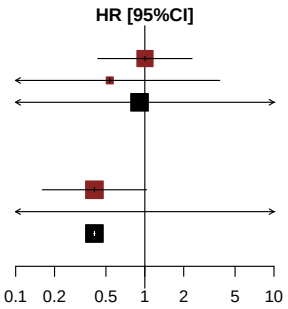
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.37$, df = 1 (P = 0.5409); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = -2.48$ (P = 0.2444)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Age Group 1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

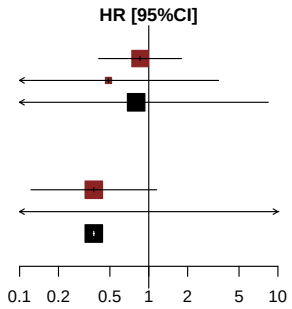
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.003 | 0.4285 | 84.5% | 1.003 [0.433; 2.323] |
| TERRA Study | −0.625 | 1.0009 | 15.5% | 0.535 [0.075; 3.807] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.910 [0.051; 16.328]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.33, df = 1 (P = 0.5641); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.899 | 0.4744 | 100.0% | 0.407 [0.161; 1.032] |
| TERRA Study | −19.523 | 11199.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.407 [0.403; 0.411]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9987); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.03, df = 3 (P = 0.5653); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Age Group 2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

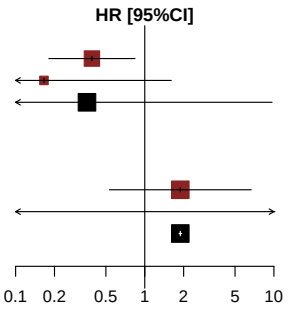
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.155 | 0.3766 | 87.6% | 0.856 [0.409; 1.791] |
| TERRA Study | −0.718 | 1.0013 | 12.4% | 0.488 [0.069; 3.472] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.799 [0.076; 8.416]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.28, df = 1 (P = 0.5990); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.980 | 0.5716 | 100.0% | 0.375 [0.122; 1.151] |
| TERRA Study | −19.528 | 15063.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.375 [0.372; 0.379]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9990); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.54, df = 3 (P = 0.6729); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by Gender
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

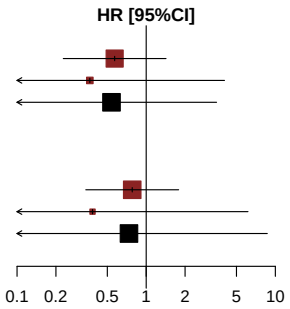
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.942 | 0.3920 | 76.8% | 0.390 [0.181; 0.841] |
| TERRA Study | −1.797 | 1.1582 | 23.2% | 0.166 [0.017; 1.604] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.357 [0.013; 9.677]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.49, df = 1 (P = 0.4843); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.634 | 0.6452 | 100.0% | 1.885 [0.532; 6.675] |
| TERRA Study | 16.669 | 5890.0000 | 0.0% | 17344048.854 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.885 [1.843; 1.927]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9978); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.37; $Chi^2$ = 5.48, df = 3 (P = 0.1396); $I^2$ = 45% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group) by KRAS Status
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.562 | 0.4673 | 87.3% | 0.570 [0.228; 1.424] |
| TERRA Study | −1.005 | 1.2251 | 12.7% | 0.366 [0.033; 4.039] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.539 [0.083; 3.507]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.11, df = 1 (P = 0.7356); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.249 | 0.4224 | 91.8% | 0.779 [0.341; 1.784] |
| TERRA Study | −0.957 | 1.4142 | 8.2% | 0.384 [0.024; 6.141] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.736 [0.062; 8.660]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.23, df = 1 (P = 0.6316); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.62, df = 3 (P = 0.8924); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (>=5% in either treatment group)

Vascular disorders

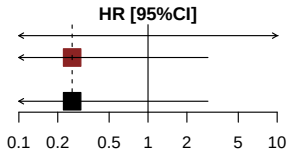
*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

**Anhang 4-G2.9: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) (Hauptanalyse mit festen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)**

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 16.626 | 1176.0000 | 0.0% | 16626360.903 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | −1.353 | 1.2355 | 100.0% | 0.259 [0.023; 2.912] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.259 [0.023; 2.912]** |

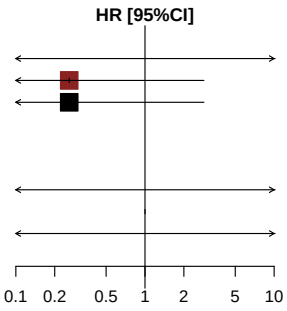
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9878); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = −1.09 (P = 0.2736)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group)
by Age Group 1
Blood and lymphatic system disorders

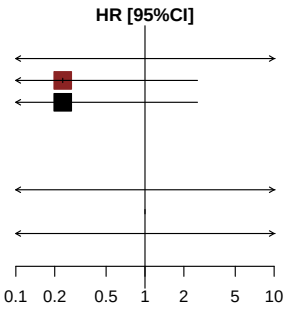
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.647 | 1925.0000 | 0.0% | 16974962.122 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | −1.351 | 1.2254 | 100.0% | 0.259 [0.023; 2.86] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.259 [0.023; 2.86]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9925); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.616 | 1508.0000 | 100.0% | 16456975.700 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **16456975.700 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group)
by Age Group 2
Blood and lymphatic system disorders

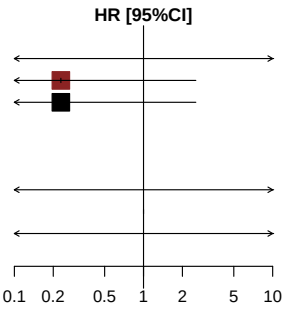
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.673 | 1468.0000 | 0.0% | 17410952.149 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | −1.467 | 1.2259 | 100.0% | 0.231 [0.021; 2.55] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.231 [0.021; 2.55]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9901); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.515 | 2060.0000 | 100.0% | 14877045.313 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **14877045.313 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group)
by Gender
Blood and lymphatic system disorders

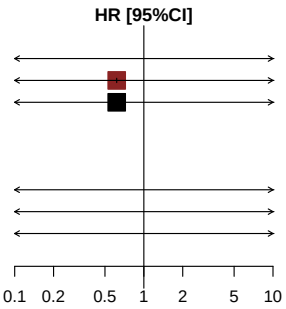
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.650 | 1582.0000 | 0.0% | 17017963.149 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | −1.474 | 1.2279 | 100.0% | 0.229 [0.021; 2.542] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.229 [0.021; 2.542]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9909); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.613 | 1864.0000 | 100.0% | 16396033.438 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **16396033.438 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group)
by KRAS Status
Blood and lymphatic system disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.610 | 1385.0000 | 0.0% | 16355258.101 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | −0.484 | 1.4220 | 100.0% | 0.616 [0.038; 10.006] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.616 [0.038; 10.007]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9902); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.668 | 2226.0000 | 91.4% | 17338673.032 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | −18.743 | 7236.0000 | 8.6% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **811779.574 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9963); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |

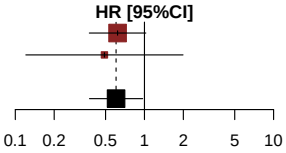



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders

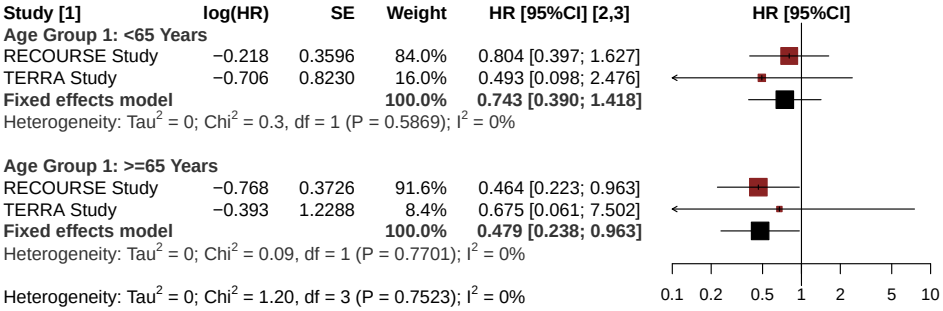
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.479 | 0.2571 | 88.6% | 0.619 [0.374; 1.025] |
| TERRA Study | −0.714 | 0.7150 | 11.4% | 0.490 [0.121; 1.989] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.603 [0.375; 0.968]** |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.10$, df = 1 (P = 0.7579); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = −2.09 (P = 0.0364)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

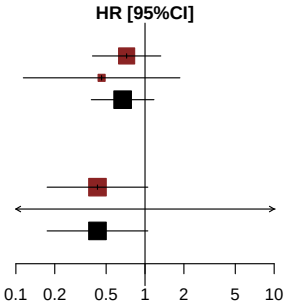
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group)
by Age Group 1
Gastrointestinal disorders




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group)
by Age Group 2
Gastrointestinal disorders

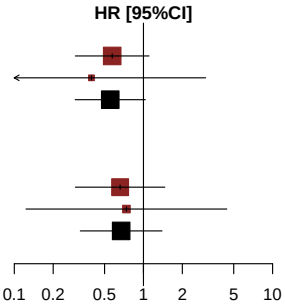
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.328 | 0.3107 | 84.0% | 0.721 [0.392; 1.325] |
| TERRA Study | −0.774 | 0.7121 | 16.0% | 0.461 [0.114; 1.862] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.671 [0.384; 1.172]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.33, df = 1 (P = 0.5657); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.848 | 0.4580 | 100.0% | 0.428 [0.175; 1.051] |
| TERRA Study | 17.669 | 9710.0000 | 0.0% | 47146012.832 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.428 [0.175; 1.051]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9985); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.02, df = 3 (P = 0.7960); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group)
by Gender
Gastrointestinal disorders

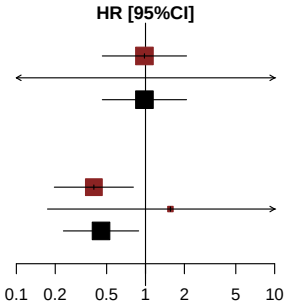
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.557 | 0.3351 | 90.6% | 0.573 [0.297; 1.105] |
| TERRA Study | −0.927 | 1.0391 | 9.4% | 0.396 [0.052; 3.032] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.553 [0.296; 1.034]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.11, df = 1 (P = 0.7347); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.416 | 0.4068 | 83.4% | 0.660 [0.297; 1.464] |
| TERRA Study | −0.304 | 0.9136 | 16.6% | 0.738 [0.123; 4.423] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.672 [0.324; 1.392]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.01, df = 1 (P = 0.9105); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.29, df = 3 (P = 0.9628); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group)
by KRAS Status
Gastrointestinal disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.019 | 0.3829 | 100.0% | 0.981 [0.463; 2.078] |
| TERRA Study | −17.583 | 3219.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.981 [0.463; 2.078]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9956); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.921 | 0.3595 | 90.6% | 0.398 [0.197; 0.805] |
| TERRA Study | 0.445 | 1.1182 | 9.4% | 1.560 [0.174; 13.961] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.452 [0.231; 0.885]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.24; $Chi^2$ = 1.35, df = 1 (P = 0.2450); $I^2$ = 26% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.03; $Chi^2$ = 3.62, df = 3 (P = 0.3052); $I^2$ = 17% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group)
Hepatobiliary disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

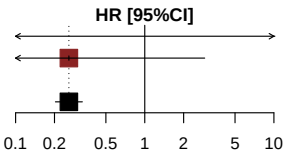
*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

**Anhang 4-G2.10: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) (Sensitivitätsanalyse mit zufälligen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)**

Meta-analyses (random effects model) for Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 16.626 | 1176.0000 | 0.0% | 16626360.903 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | −1.353 | 1.2355 | 100.0% | 0.259 [0.023; 2.912] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.259 [0.203; 0.329]** |

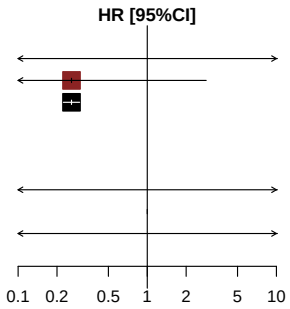
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9878); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = -71.61$ (P = 0.0089)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) by Age Group 1
Blood and lymphatic system disorders

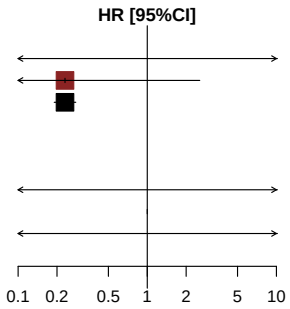
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.647 | 1925.0000 | 0.0% | 16974962.122 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | −1.351 | 1.2254 | 100.0% | 0.259 [0.023; 2.860] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.259 [0.224; 0.300]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9925); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.616 | 1508.0000 | 100.0% | 16456975.700 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **16456975.700 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) by Age Group 2
Blood and lymphatic system disorders

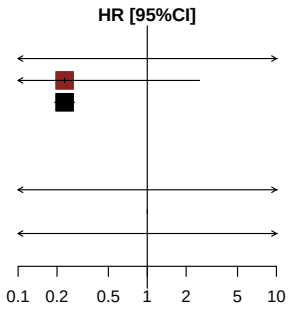
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.673 | 1468.0000 | 0.0% | 17410952.149 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | −1.467 | 1.2259 | 100.0% | 0.231 [0.021; 2.550] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.231 [0.190; 0.280]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9901); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.515 | 2060.0000 | 100.0% | 14877045.313 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **14877045.313 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) by Gender
Blood and lymphatic system disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.650 | 1582.0000 | 0.0% | 17017963.149 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | −1.474 | 1.2279 | 100.0% | 0.229 [0.021; 2.542] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.229 [0.192; 0.274]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9909); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.613 | 1864.0000 | 100.0% | 16396033.438 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **16396033.438 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |



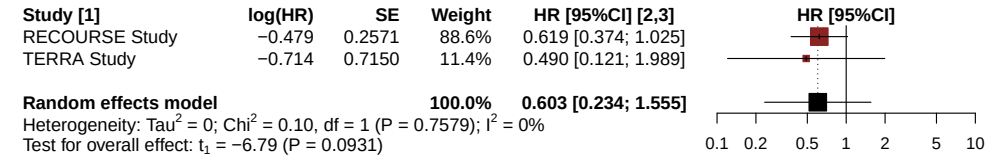

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) by KRAS Status
Blood and lymphatic system disorders

| R) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|
| 10 | 1385.0000 | 0.0% | 16355258.101 [0.000; Inf] |
| 34 | 1.4220 | 100.0% | 0.616 [0.038; 10.006] |
| | | **100.0%** | **0.616 [0.493; 0.770]** |
| df = 1 (P = 0.9902); $I^2$ = 0% | | | |
| 58 | 2226.0000 | 91.4% | 17338673.032 [0.000; Inf] |
| 43 | 7236.0000 | 8.6% | 0.000 [0.000; Inf] |
| | | **100.0%** | **811779.574 [0.000; 669814772516551568522684424286248824648480800062064024844022 8.000]** |
| df = 1 (P = 0.9963); $I^2$ = 0% | | | |
| 00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | |

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

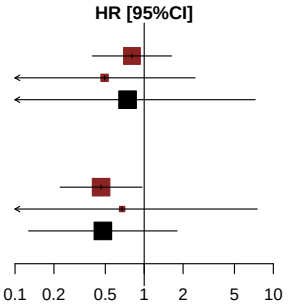
Meta-analyses (random effects model) for Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) by Age Group 1
Gastrointestinal disorders

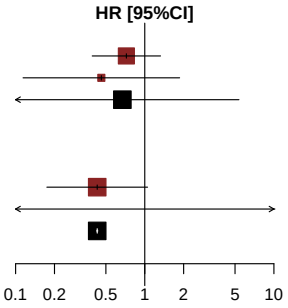
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.218 | 0.3596 | 84.0% | 0.804 [0.397; 1.627] |
| TERRA Study | −0.706 | 0.8230 | 16.0% | 0.493 [0.098; 2.476] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.743 [0.076; 7.234]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.3, df = 1 (P = 0.5869); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.768 | 0.3726 | 91.6% | 0.464 [0.223; 0.963] |
| TERRA Study | −0.393 | 1.2288 | 8.4% | 0.675 [0.061; 7.502] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.479 [0.127; 1.798]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.09, df = 1 (P = 0.7701); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.20, df = 3 (P = 0.7523); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) by Age Group 2
Gastrointestinal disorders

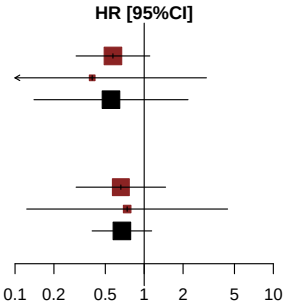
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.328 | 0.3107 | 84.0% | 0.721 [0.392; 1.325] |
| TERRA Study | −0.774 | 0.7121 | 16.0% | 0.461 [0.114; 1.862] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.671 [0.084; 5.362]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.33, df = 1 (P = 0.5657); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.848 | 0.4580 | 100.0% | 0.428 [0.175; 1.051] |
| TERRA Study | 17.669 | 9710.0000 | 0.0% | 47146012.832 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.428 [0.424; 0.433]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9985); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.02, df = 3 (P = 0.7960); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) by Gender
Gastrointestinal disorders

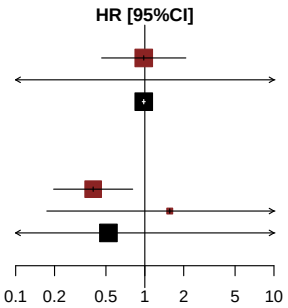
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.557 | 0.3351 | 90.6% | 0.573 [0.297; 1.105] |
| TERRA Study | −0.927 | 1.0391 | 9.4% | 0.396 [0.052; 3.032] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.553 [0.140; 2.184]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.11, df = 1 (P = 0.7347); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.416 | 0.4068 | 83.4% | 0.660 [0.297; 1.464] |
| TERRA Study | −0.304 | 0.9136 | 16.6% | 0.738 [0.123; 4.423] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.672 [0.395; 1.142]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.01, df = 1 (P = 0.9105); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.29, df = 3 (P = 0.9628); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group) by KRAS Status
Gastrointestinal disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.019 | 0.3829 | 100.0% | 0.981 [0.463; 2.078] |
| TERRA Study | −17.583 | 3219.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.981 [0.955; 1.007]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9956); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.921 | 0.3595 | 89.1% | 0.398 [0.197; 0.805] |
| TERRA Study | 0.445 | 1.1182 | 10.9% | 1.560 [0.174; 13.961] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.523 [0.001; 534.889]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.24; $Chi^2$ = 1.35, df = 1 (P = 0.2450); $I^2$ = 26% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.03; $Chi^2$ = 3.62, df = 3 (P = 0.3052); $I^2$ = 17% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group)

General disorders and administration site conditions

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group)
Hepatobiliary disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first serious adverse event(>=5% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

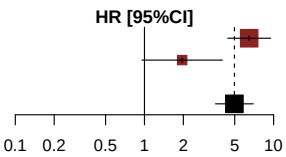
*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

**Anhang 4-G2.11: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) (Hauptanalyse mit festen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)**

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 1.867 | 0.1947 | 77.9% | 6.470 [4.418; 9.477] |
| TERRA Study | 0.672 | 0.3659 | 22.1% | 1.959 [0.956; 4.013] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **4.971 [3.549; 6.962]** |

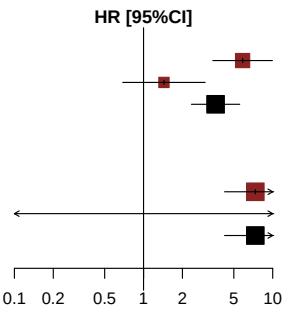
Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.63; $Chi^2$ = 8.31, df = 1 (P = 0.0039); $I^2$ = 88%
Test for overall effect: Z = 9.33 (P < 0.0001)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Blood and lymphatic system disorders

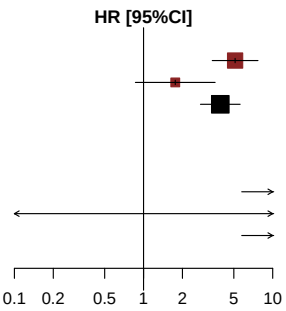
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.766 | 0.2712 | 65.6% | 5.848 [3.437; 9.950] |
| TERRA Study | 0.364 | 0.3748 | 34.4% | 1.439 [0.690; 2.999] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **3.612 [2.348; 5.555]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.88; $Chi^2$ = 9.19, df = 1 (P = 0.0024); $I^2$ = 89% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.993 | 0.2798 | 100.0% | 7.336 [4.239; 12.695] |
| TERRA Study | 17.678 | 3246.0000 | 0.0% | 47579854.270 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **7.336 [4.239; 12.695]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9961); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.40; $Chi^2$ = 13.16, df = 3 (P = 0.0043); $I^2$ = 77% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Blood and lymphatic system disorders

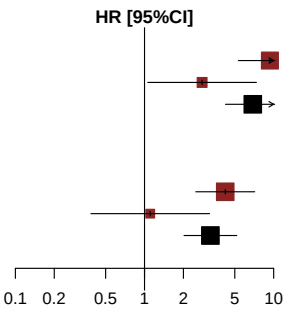
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.633 | 0.2080 | 75.2% | 5.117 [3.403; 7.693] |
| TERRA Study | 0.566 | 0.3626 | 24.8% | 1.760 [0.865; 3.583] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **3.929 [2.758; 5.596]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.48; $Chi^2$ = 6.51, df = 1 (P = 0.0107); $I^2$ = 85% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.902 | 0.5876 | 100.0% | 18.209 [5.756; 57.602] |
| TERRA Study | 17.770 | 6685.0000 | 0.0% | 52144538.126 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **18.209 [5.756; 57.602]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9982); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.67; $Chi^2$ = 12.74, df = 3 (P = 0.0052); $I^2$ = 76% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Blood and lymphatic system disorders

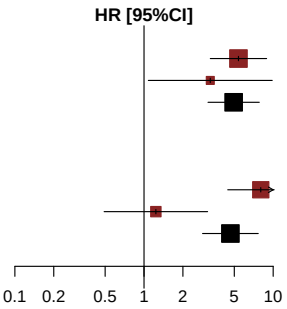
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.235 | 0.2873 | 74.8% | 9.350 [5.325; 16.419] |
| TERRA Study | 1.026 | 0.4944 | 25.2% | 2.791 [1.059; 7.355] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **6.891 [4.235; 11.213]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.57; $Chi^2$ = 4.47, df = 1 (P = 0.0345); $I^2$ = 78% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.439 | 0.2680 | 80.2% | 4.216 [2.494; 7.129] |
| TERRA Study | 0.102 | 0.5396 | 19.8% | 1.107 [0.384; 3.188] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **3.236 [2.022; 5.180]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.71; $Chi^2$ = 4.93, df = 1 (P = 0.0264); $I^2$ = 80% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.60; $Chi^2$ = 14.19, df = 3 (P = 0.0027); $I^2$ = 79% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Blood and lymphatic system disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.684 | 0.2562 | 82.9% | 5.386 [3.260; 8.898] |
| TERRA Study | 1.181 | 0.5636 | 17.1% | 3.259 [1.080; 9.835] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **4.942 [3.129; 7.805]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.66, df = 1 (P = 0.4170); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.081 | 0.3004 | 71.1% | 8.016 [4.449; 14.444] |
| TERRA Study | 0.211 | 0.4708 | 28.9% | 1.235 [0.491; 3.108] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **4.665 [2.840; 7.664]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.59; $Chi^2$ = 11.22, df = 1 (P = 0.0008); $I^2$ = 91% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.49; $Chi^2$ = 11.90, df = 3 (P = 0.0077); $I^2$ = 75% | | | | |

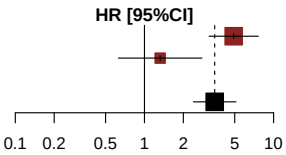



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 1.591 | 0.2246 | 74.2% | 4.909 [3.161; 7.624] |
| TERRA Study | 0.280 | 0.3807 | 25.8% | 1.323 [0.627; 2.790] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **3.499 [2.395; 5.113]** |

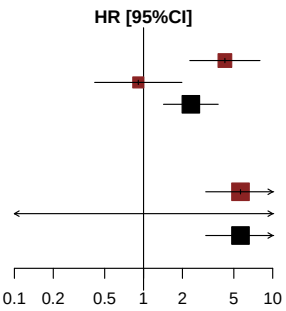
Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.76; $Chi^2$ = 8.80, df = 1 (P = 0.0030); $I^2$ = 89%
Test for overall effect: Z = 6.48 (P < 0.0001)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

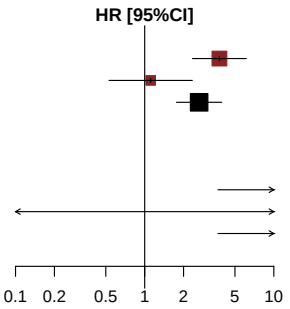
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.450 | 0.3192 | 60.7% | 4.264 [2.281; 7.971] |
| TERRA Study | −0.094 | 0.3968 | 39.3% | 0.910 [0.418; 1.981] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.324 [1.428; 3.785]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.06; $Chi^2$ = 9.19, df = 1 (P = 0.0024); $I^2$ = 89% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.728 | 0.3163 | 100.0% | 5.631 [3.029; 10.467] |
| TERRA Study | 17.540 | 3934.0000 | 0.0% | 41447163.278 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **5.631 [3.029; 10.467]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9968); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.50; $Chi^2$ = 14.03, df = 3 (P = 0.0029); $I^2$ = 79% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

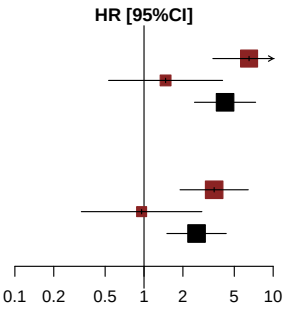
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.333 | 0.2452 | 70.5% | 3.791 [2.345; 6.130] |
| TERRA Study | 0.107 | 0.3788 | 29.5% | 1.113 [0.530; 2.338] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.640 [1.764; 3.952]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.65; $Chi^2$ = 7.38, df = 1 (P = 0.0066); $I^2$ = 86% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.463 | 0.5901 | 100.0% | 11.745 [3.694; 37.340] |
| TERRA Study | 18.669 | 11321.0000 | 0.0% | 128156149.967 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **11.745 [3.694; 37.340]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9989); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.69; $Chi^2$ = 13.08, df = 3 (P = 0.0045); $I^2$ = 77% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

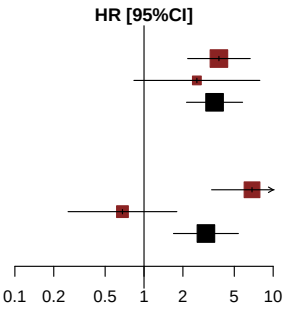
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.873 | 0.3293 | 71.3% | 6.507 [3.412; 12.409] |
| TERRA Study | 0.385 | 0.5185 | 28.7% | 1.469 [0.532; 4.059] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **4.242 [2.460; 7.316]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.92; $Chi^2$ = 5.87, df = 1 (P = 0.0154); $I^2$ = 83% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.250 | 0.3103 | 75.7% | 3.492 [1.901; 6.414] |
| TERRA Study | −0.043 | 0.5482 | 24.3% | 0.958 [0.327; 2.805] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.551 [1.503; 4.331]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.64; $Chi^2$ = 4.22, df = 1 (P = 0.0401); $I^2$ = 76% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.55; $Chi^2$ = 11.81, df = 3 (P = 0.0081); $I^2$ = 75% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.336 | 0.2847 | 80.2% | 3.802 [2.176; 6.643] |
| TERRA Study | 0.942 | 0.5727 | 19.8% | 2.566 [0.835; 7.884] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **3.517 [2.134; 5.797]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.38, df = 1 (P = 0.5385); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.925 | 0.3678 | 64.4% | 6.859 [3.336; 14.101] |
| TERRA Study | −0.384 | 0.4949 | 35.6% | 0.681 [0.258; 1.796] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **3.015 [1.691; 5.377]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 2.48; $Chi^2$ = 14.04, df = 1 (P = 0.0002); $I^2$ = 93% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.76; $Chi^2$ = 14.57, df = 3 (P = 0.0022); $I^2$ = 79% | | | | |

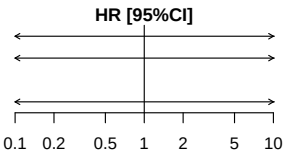



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 16.695 | 469.5605 | 87.9% | 17808029.339 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.783 | 1263.0000 | 12.1% | 19436824.599 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **17998304.711 [ 0; Inf]** |

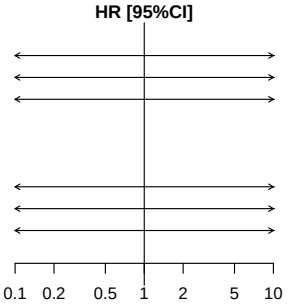
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9999); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 0.04 (P = 0.9697)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

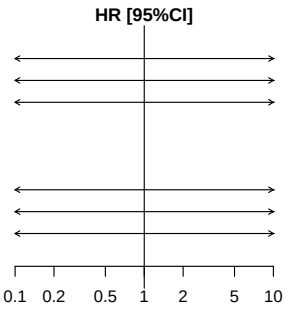
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.689 | 661.2641 | 81.3% | 17707166.454 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.814 | 1381.0000 | 18.7% | 20057225.082 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **18123562.195 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.707 | 664.5971 | 98.4% | 18028601.013 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 17.506 | 5286.0000 | 1.6% | 40056439.297 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **18253971.022 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

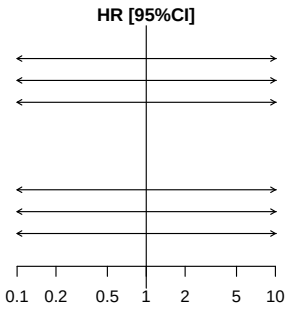
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.729 | 534.5938 | 85.4% | 18418939.245 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.747 | 1292.0000 | 14.6% | 18751044.209 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **18467116.876 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.595 | 984.3000 | 99.0% | 16118528.391 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 17.669 | 9710.0000 | 1.0% | 47146012.832 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **16295452.745 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

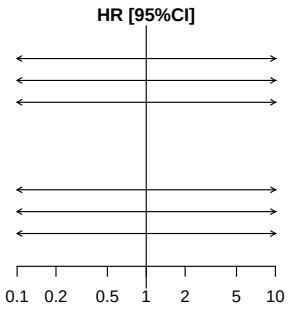
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.722 | 582.3011 | 86.0% | 18295030.069 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.765 | 1445.0000 | 14.0% | 19094673.886 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **18404698.064 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.667 | 801.1958 | 91.3% | 17319437.783 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.711 | 2599.0000 | 8.7% | 18097601.977 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **17385622.789 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.689 | 661.2312 | 96.5% | 17697961.121 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 17.934 | 3454.0000 | 3.5% | 61487225.761 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **18494580.922 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9997); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.701 | 666.9266 | 85.0% | 17920394.862 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.690 | 1586.0000 | 15.0% | 17714073.596 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **17889240.756 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Cardiac disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Ear and labyrinth disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

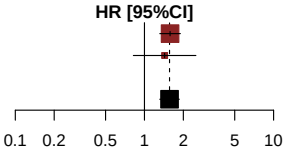
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Eye disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.457 | 0.0936 | 90.2% | 1.579 [1.314; 1.897] |
| TERRA Study | 0.359 | 0.2844 | 9.8% | 1.433 [0.820; 2.502] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.564 [1.314; 1.862]** |

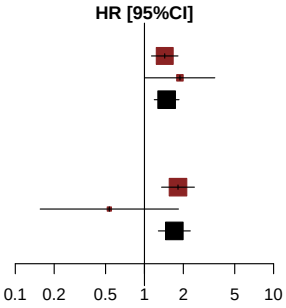
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.11$, df = 1 (P = 0.7456); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 5.03 (P < 0.0001)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Gastrointestinal disorders

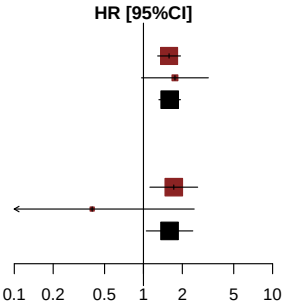
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.361 | 0.1204 | 87.4% | 1.435 [1.134; 1.817] |
| TERRA Study | 0.633 | 0.3173 | 12.6% | 1.882 [1.011; 3.506] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.485 [1.191; 1.852]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.64, df = 1 (P = 0.4243); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.598 | 0.1493 | 94.7% | 1.818 [1.357; 2.436] |
| TERRA Study | −0.627 | 0.6288 | 5.3% | 0.534 [0.156; 1.833] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.703 [1.282; 2.264]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.54; $Chi^2$ = 3.59, df = 1 (P = 0.0581); $I^2$ = 72% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.07; $Chi^2$ = 4.78, df = 3 (P = 0.1883); $I^2$ = 37% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Gastrointestinal disorders

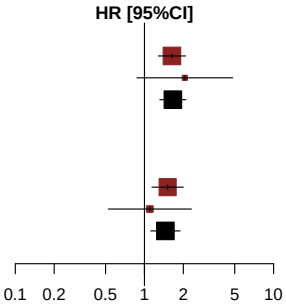
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.457 | 0.1039 | 89.5% | 1.579 [1.288; 1.936] |
| TERRA Study | 0.561 | 0.3038 | 10.5% | 1.753 [0.967; 3.180] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.596 [1.317; 1.936]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.11, df = 1 (P = 0.7444); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.541 | 0.2172 | 94.8% | 1.717 [1.122; 2.629] |
| TERRA Study | −0.915 | 0.9283 | 5.2% | 0.401 [0.065; 2.471] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.592 [1.052; 2.410]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.60; $Chi^2$ = 2.33, df = 1 (P = 0.1268); $I^2$ = 57% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.44, df = 3 (P = 0.4867); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Gastrointestinal disorders

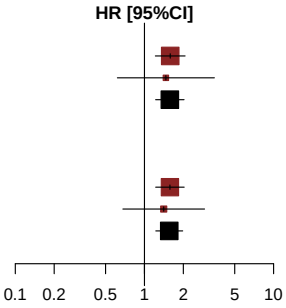
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.490 | 0.1237 | 92.5% | 1.632 [1.281; 2.079] |
| TERRA Study | 0.720 | 0.4354 | 7.5% | 2.055 [0.875; 4.824] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.660 [1.315; 2.096]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.26$, df = 1 (P = 0.6104); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.413 | 0.1434 | 87.4% | 1.512 [1.141; 2.003] |
| TERRA Study | 0.097 | 0.3773 | 12.6% | 1.102 [0.526; 2.308] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.453 [1.117; 1.889]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.62$, df = 1 (P = 0.4327); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 1.43$, df = 3 (P = 0.6987); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Gastrointestinal disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.459 | 0.1353 | 91.4% | 1.583 [1.214; 2.064] |
| TERRA Study | 0.382 | 0.4412 | 8.6% | 1.465 [0.617; 3.478] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.573 [1.220; 2.026]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.03, df = 1 (P = 0.8665); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.454 | 0.1297 | 89.1% | 1.575 [1.221; 2.030] |
| TERRA Study | 0.344 | 0.3716 | 10.9% | 1.410 [0.681; 2.920] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.556 [1.224; 1.978]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.08, df = 1 (P = 0.7787); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.11, df = 3 (P = 0.9905); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Abdominal distension

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Abdominal pain

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Abdominal pain upper

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Ascites

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Constipation

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Diarrhoea

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Dry mouth

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

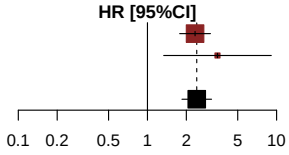
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Dyspepsia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Nausea

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.849 | 0.1400 | 92.4% | 2.337 [1.776; 3.074] |
| TERRA Study | 1.248 | 0.4893 | 7.6% | 3.485 [1.336; 9.093] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.408 [1.850; 3.135]** |

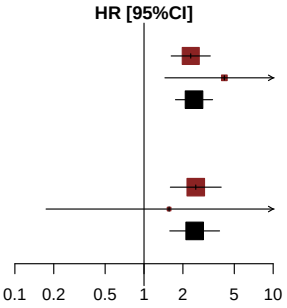
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.62$, df = 1 (P = 0.4322); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 6.53 (P < 0.0001)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Gastrointestinal disorders - Nausea

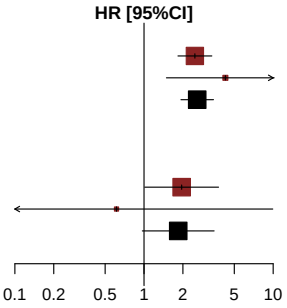
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.833 | 0.1778 | 90.2% | 2.300 [1.623; 3.259] |
| TERRA Study | 1.432 | 0.5406 | 9.8% | 4.188 [1.452; 12.082] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.439 [1.751; 3.396]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.02; $Chi^2$ = 1.11, df = 1 (P = 0.2924); $I^2$ = 10% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.923 | 0.2312 | 95.9% | 2.516 [1.599; 3.958] |
| TERRA Study | 0.447 | 1.1189 | 4.1% | 1.563 [0.174; 14.012] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.467 [1.583; 3.846]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.17, df = 1 (P = 0.6771); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.28, df = 3 (P = 0.7331); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Gastrointestinal disorders - Nausea

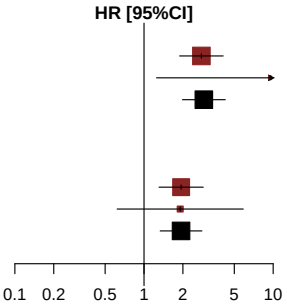
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.907 | 0.1541 | 92.4% | 2.477 [1.831; 3.350] |
| TERRA Study | 1.451 | 0.5363 | 7.6% | 4.265 [1.491; 12.203] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.581 [1.931; 3.451]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.95, df = 1 (P = 0.3299); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.671 | 0.3356 | 94.7% | 1.957 [1.014; 3.777] |
| TERRA Study | −0.490 | 1.4215 | 5.3% | 0.612 [0.038; 9.931] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.840 [0.970; 3.490]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.63, df = 1 (P = 0.4264); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.47, df = 3 (P = 0.4803); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Gastrointestinal disorders - Nausea

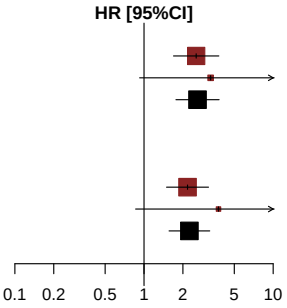
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.023 | 0.1982 | 96.5% | 2.782 [1.886; 4.102] |
| TERRA Study | 2.249 | 1.0338 | 3.5% | 9.479 [1.250; 71.892] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.905 [1.984; 4.255]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.20; $Chi^2$ = 1.36, df = 1 (P = 0.2441); $I^2$ = 26% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.662 | 0.2012 | 89.0% | 1.938 [1.307; 2.876] |
| TERRA Study | 0.645 | 0.5736 | 11.0% | 1.906 [0.619; 5.866] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.935 [1.334; 2.807]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9777); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.02; $Chi^2$ = 3.59, df = 3 (P = 0.3090); $I^2$ = 16% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Gastrointestinal disorders - Nausea

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.930 | 0.2062 | 90.8% | 2.534 [1.692; 3.796] |
| TERRA Study | 1.188 | 0.6460 | 9.2% | 3.279 [0.925; 11.633] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.596 [1.766; 3.814]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.14, df = 1 (P = 0.7039); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.776 | 0.1909 | 94.0% | 2.172 [1.494; 3.158] |
| TERRA Study | 1.328 | 0.7539 | 6.0% | 3.772 [0.861; 16.532] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.246 [1.563; 3.227]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.5, df = 1 (P = 0.4779); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.94, df = 3 (P = 0.8168); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

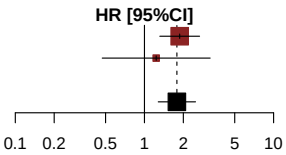
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Stomatitis

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Vomiting

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.628 | 0.1807 | 88.1% | 1.874 [1.315; 2.671] |
| TERRA Study | 0.209 | 0.4909 | 11.9% | 1.233 [0.471; 3.226] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.783 [1.279; 2.486]** |

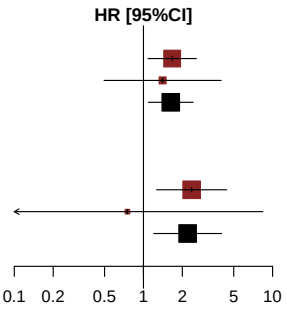
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.64$, df = 1 (P = 0.4231); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 3.41 (P = 0.0007)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Gastrointestinal disorders - Vomiting

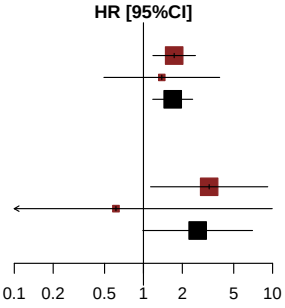
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.512 | 0.2200 | 85.4% | 1.669 [1.084; 2.568] |
| TERRA Study | 0.341 | 0.5325 | 14.6% | 1.407 [0.495; 3.994] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.628 [1.093; 2.425]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.09$, df = 1 (P = 0.7668); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.859 | 0.3188 | 93.7% | 2.362 [1.264; 4.412] |
| TERRA Study | −0.286 | 1.2312 | 6.3% | 0.751 [0.067; 8.390] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.198 [1.200; 4.024]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.81$, df = 1 (P = 0.3678); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 1.56$, df = 3 (P = 0.6687); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Gastrointestinal disorders - Vomiting

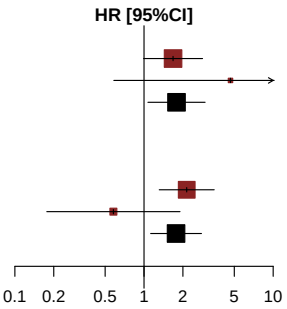
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.548 | 0.1935 | 88.1% | 1.729 [1.183; 2.527] |
| TERRA Study | 0.327 | 0.5266 | 11.9% | 1.387 [0.494; 3.892] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.684 [1.180; 2.404]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.15, df = 1 (P = 0.6941); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.171 | 0.5329 | 87.7% | 3.227 [1.135; 9.169] |
| TERRA Study | −0.490 | 1.4215 | 12.3% | 0.612 [0.038; 9.931] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.629 [0.989; 6.991]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.23; $Chi^2$ = 1.2, df = 1 (P = 0.2736); $I^2$ = 17% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.06, df = 3 (P = 0.5608); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Gastrointestinal disorders - Vomiting

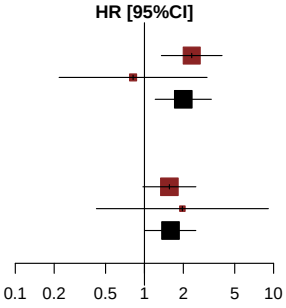
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.518 | 0.2682 | 94.0% | 1.678 [0.992; 2.839] |
| TERRA Study | 1.542 | 1.0614 | 6.0% | 4.672 [0.584; 37.406] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.785 [1.072; 2.971]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.87, df = 1 (P = 0.3497); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.761 | 0.2500 | 85.4% | 2.141 [1.312; 3.495] |
| TERRA Study | −0.546 | 0.6059 | 14.6% | 0.579 [0.177; 1.899] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.770 [1.125; 2.784]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.64; $Chi^2$ = 3.98, df = 1 (P = 0.0461); $I^2$ = 75% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.20; $Chi^2$ = 4.85, df = 3 (P = 0.1829); $I^2$ = 38% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Gastrointestinal disorders - Vomiting

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.843 | 0.2759 | 85.6% | 2.323 [1.352; 3.988] |
| TERRA Study | −0.203 | 0.6729 | 14.4% | 0.817 [0.218; 3.053] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.998 [1.212; 3.295]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.28; $Chi^2$ = 2.07, df = 1 (P = 0.1506); $I^2$ = 52% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.445 | 0.2408 | 91.3% | 1.560 [0.973; 2.501] |
| TERRA Study | 0.676 | 0.7821 | 8.7% | 1.966 [0.425; 9.106] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.591 [1.014; 2.498]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.08, df = 1 (P = 0.7772); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.58, df = 3 (P = 0.4602); $I^2$ = 0% | | | | |

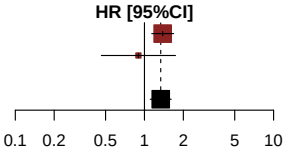



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.325 | 0.0996 | 92.0% | 1.384 [1.139; 1.682] |
| TERRA Study | −0.108 | 0.3372 | 8.0% | 0.898 [0.464; 1.739] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.337 [1.109; 1.612]** |

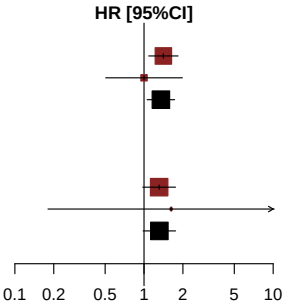
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.03$; $Chi^2 = 1.51$, df = 1 (P = 0.2186); $I^2 = 34\%$
Test for overall effect: Z = 3.04 (P = 0.0024)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
General disorders and administration site conditions

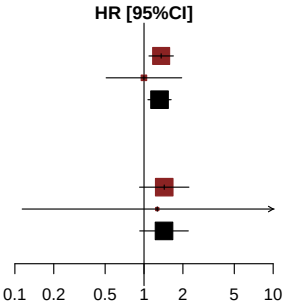
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.345 | 0.1339 | 87.2% | 1.412 [1.086; 1.836] |
| TERRA Study | 0.000 | 0.3490 | 12.8% | 1.000 [0.505; 1.982] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.351 [1.057; 1.726]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.85, df = 1 (P = 0.3557); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.270 | 0.1490 | 98.3% | 1.310 [0.978; 1.754] |
| TERRA Study | 0.483 | 1.1204 | 1.7% | 1.622 [0.180; 14.577] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.314 [0.984; 1.756]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.04, df = 1 (P = 0.8500); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.91, df = 3 (P = 0.8233); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
General disorders and administration site conditions

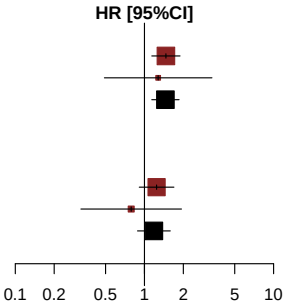
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.306 | 0.1112 | 90.5% | 1.357 [1.092; 1.688] |
| TERRA Study | −0.002 | 0.3437 | 9.5% | 0.998 [0.509; 1.958] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.318 [1.072; 1.622]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.72, df = 1 (P = 0.3951); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.361 | 0.2246 | 96.8% | 1.434 [0.923; 2.227] |
| TERRA Study | 0.236 | 1.2286 | 3.2% | 1.266 [0.114; 14.069] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.428 [0.926; 2.202]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.01, df = 1 (P = 0.9206); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.84, df = 3 (P = 0.8399); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
General disorders and administration site conditions

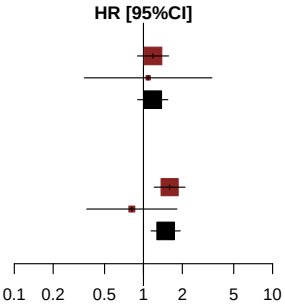
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.383 | 0.1285 | 93.5% | 1.466 [1.140; 1.886] |
| TERRA Study | 0.244 | 0.4892 | 6.5% | 1.277 [0.489; 3.331] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.453 [1.139; 1.854]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.07, df = 1 (P = 0.7849); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.216 | 0.1577 | 89.4% | 1.241 [0.911; 1.691] |
| TERRA Study | −0.237 | 0.4575 | 10.6% | 0.789 [0.322; 1.935] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.183 [0.883; 1.585]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.88, df = 1 (P = 0.3494); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.07, df = 3 (P = 0.5578); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
General disorders and administration site conditions

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.171 | 0.1414 | 94.4% | 1.186 [0.899; 1.565] |
| TERRA Study | 0.084 | 0.5801 | 5.6% | 1.088 [0.349; 3.391] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.180 [0.902; 1.545]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.02, df = 1 (P = 0.8847); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.467 | 0.1402 | 89.5% | 1.595 [1.211; 2.099] |
| TERRA Study | −0.207 | 0.4103 | 10.5% | 0.813 [0.364; 1.817] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.486 [1.146; 1.928]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.13; $Chi^2$ = 2.41, df = 1 (P = 0.1204); $I^2$ = 59% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.01; $Chi^2$ = 3.89, df = 3 (P = 0.2738); $I^2$ = 23% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Asthenia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

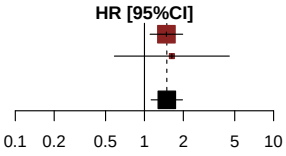
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Chest pain

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Fatigue

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.391 | 0.1482 | 92.6% | 1.479 [1.106; 1.978] |
| TERRA Study | 0.489 | 0.5227 | 7.4% | 1.630 [0.585; 4.541] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.490 [1.127; 1.970]** |

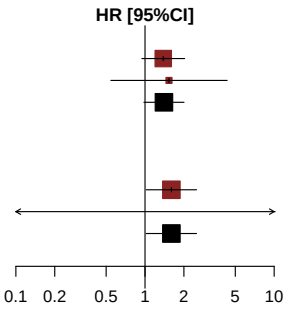
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.03$, df = 1 (P = 0.8580); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 2.80 (P = 0.0052)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
General disorders and administration site conditions - Fatigue

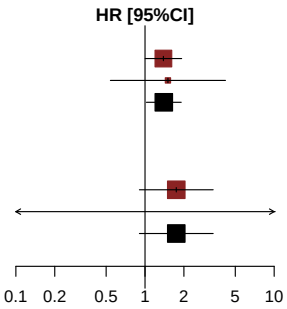
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.325 | 0.1948 | 88.1% | 1.384 [0.945; 2.028] |
| TERRA Study | 0.428 | 0.5289 | 11.9% | 1.534 [0.544; 4.324] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.401 [0.979; 2.005]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.03, df = 1 (P = 0.8559); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.470 | 0.2290 | 100.0% | 1.600 [1.022; 2.507] |
| TERRA Study | 16.493 | 4595.0000 | 0.0% | 14552742.183 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.600 [1.022; 2.507]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9972); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.24, df = 3 (P = 0.9712); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
General disorders and administration site conditions - Fatigue

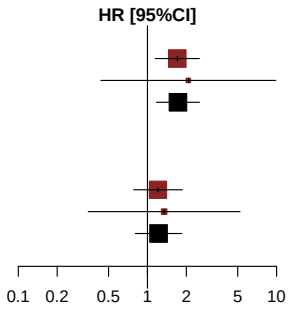
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.328 | 0.1661 | 90.9% | 1.388 [1.002; 1.922] |
| TERRA Study | 0.409 | 0.5235 | 9.1% | 1.505 [0.539; 4.198] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.398 [1.025; 1.907]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.02, df = 1 (P = 0.8830); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.557 | 0.3355 | 100.0% | 1.746 [0.905; 3.370] |
| TERRA Study | 17.669 | 9710.0000 | 0.0% | 47146012.832 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.746 [0.905; 3.370]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9986); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.38, df = 3 (P = 0.9442); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
General disorders and administration site conditions - Fatigue

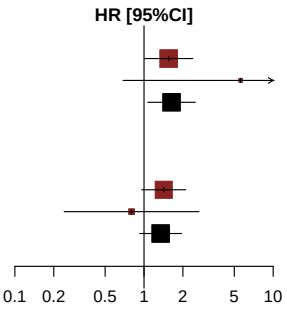
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.532 | 0.2013 | 94.0% | 1.702 [1.147; 2.525] |
| TERRA Study | 0.729 | 0.7957 | 6.0% | 2.073 [0.436; 9.861] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.722 [1.175; 2.525]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.06$, df = 1 (P = 0.8101); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.188 | 0.2211 | 90.7% | 1.206 [0.782; 1.861] |
| TERRA Study | 0.298 | 0.6905 | 9.3% | 1.347 [0.348; 5.213] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.219 [0.807; 1.842]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.02$, df = 1 (P = 0.8794); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 1.53$, df = 3 (P = 0.6753); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
General disorders and administration site conditions - Fatigue

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.439 | 0.2202 | 95.9% | 1.551 [1.007; 2.387] |
| TERRA Study | 1.722 | 1.0694 | 4.1% | 5.597 [0.688; 45.530] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.634 [1.070; 2.493]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.23; $Chi^2$ = 1.38, df = 1 (P = 0.2397); $I^2$ = 28% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.351 | 0.2006 | 90.3% | 1.421 [0.959; 2.105] |
| TERRA Study | −0.222 | 0.6136 | 9.7% | 0.801 [0.241; 2.666] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.344 [0.925; 1.954]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.79, df = 1 (P = 0.3744); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.63, df = 3 (P = 0.4524); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)

General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Malaise

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Mucosal inflammation

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Pain

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Pyrexia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Hepatobiliary disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Infections and infestations

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

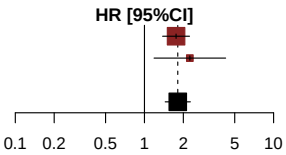
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Injury, poisoning and procedural complications

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.564 | 0.1224 | 87.6% | 1.757 [1.382; 2.233] |
| TERRA Study | 0.809 | 0.3256 | 12.4% | 2.246 [1.187; 4.253] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.811 [1.447; 2.267]** |

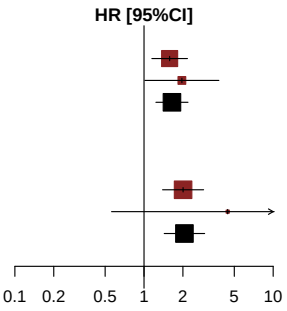
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.50$, df = 1 (P = 0.4799); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 5.19 (P < 0.0001)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Investigations

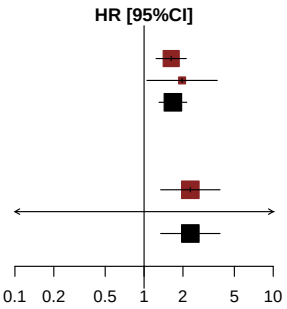
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.457 | 0.1620 | 81.2% | 1.579 [1.150; 2.169] |
| TERRA Study | 0.675 | 0.3366 | 18.8% | 1.964 [1.015; 3.799] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.645 [1.236; 2.190]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.34$, df = 1 (P = 0.5593); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.697 | 0.1867 | 97.0% | 2.007 [1.392; 2.894] |
| TERRA Study | 1.492 | 1.0564 | 3.0% | 4.445 [0.561; 35.240] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.056 [1.434; 2.948]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.55$, df = 1 (P = 0.4586); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 1.79$, df = 3 (P = 0.6171); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Investigations

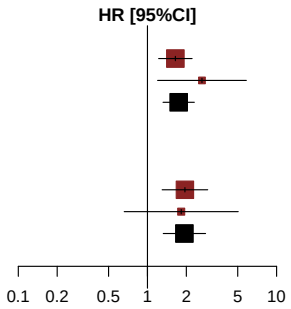
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.483 | 0.1377 | 84.4% | 1.621 [1.238; 2.123] |
| TERRA Study | 0.678 | 0.3200 | 15.6% | 1.969 [1.052; 3.687] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.671 [1.304; 2.141]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.31, df = 1 (P = 0.5768); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.825 | 0.2700 | 100.0% | 2.281 [1.344; 3.873] |
| TERRA Study | 19.011 | 8641.0000 | 0.0% | 180438399.413 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.281 [1.344; 3.873]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9983); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.40, df = 3 (P = 0.7054); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Investigations

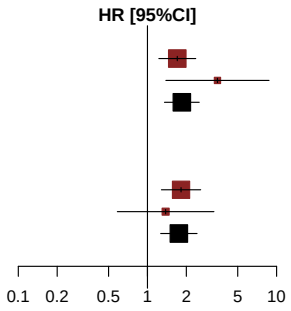
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.498 | 0.1522 | 87.5% | 1.645 [1.221; 2.216] |
| TERRA Study | 0.972 | 0.4036 | 12.5% | 2.643 [1.198; 5.829] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.745 [1.320; 2.307]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.02; $Chi^2$ = 1.21, df = 1 (P = 0.2716); $I^2$ = 17% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.668 | 0.2073 | 86.2% | 1.950 [1.299; 2.928] |
| TERRA Study | 0.602 | 0.5187 | 13.8% | 1.826 [0.661; 5.045] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.933 [1.325; 2.818]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.01, df = 1 (P = 0.9059); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.40, df = 3 (P = 0.7044); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Investigations

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.532 | 0.1679 | 88.6% | 1.702 [1.225; 2.365] |
| TERRA Study | 1.248 | 0.4694 | 11.4% | 3.483 [1.388; 8.740] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.846 [1.354; 2.517]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.13; $Chi^2$ = 2.06, df = 1 (P = 0.1508); $I^2$ = 52% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.599 | 0.1787 | 85.8% | 1.820 [1.282; 2.583] |
| TERRA Study | 0.324 | 0.4393 | 14.2% | 1.383 [0.584; 3.271] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.750 [1.266; 2.421]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.34, df = 1 (P = 0.5622); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.45, df = 3 (P = 0.4837); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Alanine aminotransferase increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Aspartate aminotransferase increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

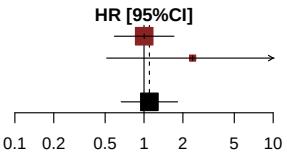
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Blood alkaline phosphatase increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Blood bilirubin increased

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.003 | 0.2709 | 89.3% | 1.003 [0.590; 1.706] |
| TERRA Study | 0.867 | 0.7819 | 10.7% | 2.379 [0.514; 11.013] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.100 [0.666; 1.817]** |

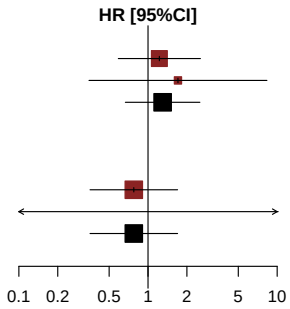
Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.03; $Chi^2$ = 1.09, df = 1 (P = 0.2967); $I^2$ = 8%
Test for overall effect: Z = 0.37 (P = 0.7088)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Investigations - Blood bilirubin increased

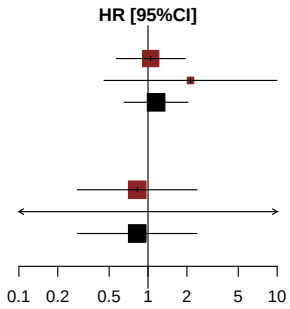
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.202 | 0.3734 | 82.5% | 1.224 [0.589; 2.545] |
| TERRA Study | 0.534 | 0.8093 | 17.5% | 1.705 [0.349; 8.331] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.298 [0.668; 2.522]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.14$, df = 1 (P = 0.7099); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.253 | 0.3982 | 100.0% | 0.776 [0.356; 1.694] |
| TERRA Study | 17.546 | 5968.0000 | 0.0% | 41713692.909 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.776 [0.356; 1.694]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9976); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 1.10$, df = 3 (P = 0.7763); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Investigations - Blood bilirubin increased

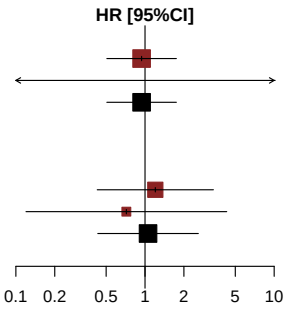
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.047 | 0.3130 | 86.3% | 1.049 [0.568; 1.936] |
| TERRA Study | 0.757 | 0.7865 | 13.7% | 2.133 [0.457; 9.964] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.155 [0.653; 2.043]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.7$, df = 1 (P = 0.4016); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.192 | 0.5446 | 100.0% | 0.825 [0.284; 2.399] |
| TERRA Study | 17.669 | 9710.0000 | 0.0% | 47146012.832 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.825 [0.284; 2.399]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9985); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 1.00$, df = 3 (P = 0.8010); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Investigations - Blood bilirubin increased

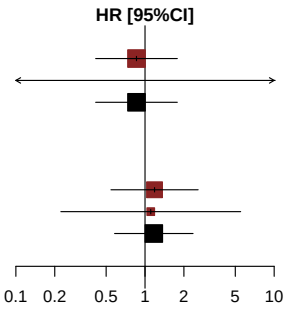
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.061 | 0.3162 | 100.0% | 0.941 [0.506; 1.749] |
| TERRA Study | 16.691 | 2322.0000 | 0.0% | 17738003.744 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.941 [0.506; 1.749]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9942); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.184 | 0.5284 | 74.9% | 1.201 [0.427; 3.384] |
| TERRA Study | −0.333 | 0.9131 | 25.1% | 0.717 [0.120; 4.292] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.055 [0.431; 2.587]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.24, df = 1 (P = 0.6245); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.28, df = 3 (P = 0.9633); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Investigations - Blood bilirubin increased

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.152 | 0.3714 | 100.0% | 0.859 [0.415; 1.779] |
| TERRA Study | 17.923 | 4596.0000 | 0.0% | 60782957.295 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.859 [0.415; 1.779]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9969); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.170 | 0.3967 | 81.0% | 1.185 [0.545; 2.579] |
| TERRA Study | 0.102 | 0.8179 | 19.0% | 1.108 [0.223; 5.503] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.170 [0.581; 2.355]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.01, df = 1 (P = 0.9408); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.37, df = 3 (P = 0.9473); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Blood creatinine increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Blood lactate dehydrogenase increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - C-reactive protein increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Lymphocyte count decreased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Neutrophil count decreased

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 4.345 | 1.0030 | 100.0% | 77.117 [10.799; 550.702] |
| TERRA Study | 16.809 | 1371.0000 | 0.0% | 19963177.309 [ 0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **77.118 [10.799; 550.705]** |

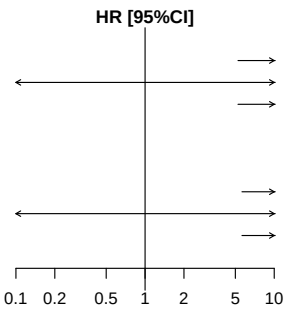
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9927); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 4.33 (P < 0.0001)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] stratified by kras status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Investigations - Neutrophil count decreased

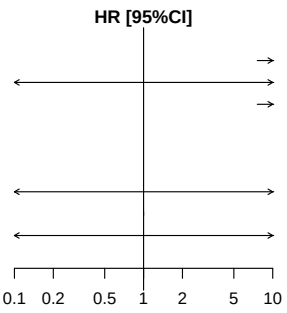
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 3.630 | 1.0070 | 100.0% | 37.712 [5.240; 271.416] |
| TERRA Study | 16.739 | 1410.0000 | 0.0% | 18600518.228 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **37.713 [5.240; 271.418]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9926); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 3.701 | 1.0070 | 100.0% | 40.477 [5.624; 291.320] |
| TERRA Study | 16.570 | 6141.0000 | 0.0% | 15715059.274 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **40.477 [5.624; 291.321]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9983); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Investigations - Neutrophil count decreased

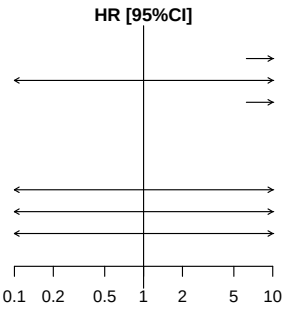
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 3.997 | 1.0050 | 100.0% | 54.431 [7.593; 390.210] |
| TERRA Study | 16.666 | 1385.0000 | 0.0% | 17295380.488 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **54.432 [7.593; 390.212]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9927); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.677 | 882.1941 | 100.0% | 17483532.572 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **17483532.572 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Investigations - Neutrophil count decreased

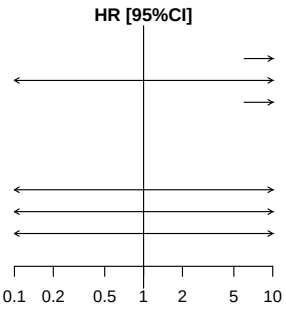
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 3.804 | 1.0059 | 100.0% | 44.877 [6.248; 322.324] |
| TERRA Study | 16.714 | 1730.0000 | 0.0% | 18151794.785 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **44.877 [6.248; 322.325]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9940); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.723 | 744.9120 | 96.0% | 18318096.336 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 17.627 | 3669.0000 | 4.0% | 45234471.593 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **18985518.089 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9998); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Investigations - Neutrophil count decreased

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 3.764 | 1.0064 | 100.0% | 43.134 [6.001; 310.055] |
| TERRA Study | 17.932 | 2746.0000 | 0.0% | 61316528.652 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **43.134 [6.001; 310.055]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9959); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.691 | 721.5655 | 92.0% | 17728605.093 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 16.515 | 2446.0000 | 8.0% | 14873623.986 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **17481133.704 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |

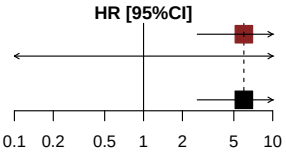



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Platelet count decreased

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 1.788 | 0.4242 | 100.0% | 5.980 [2.604; 13.733] |
| TERRA Study | 16.792 | 2080.0000 | 0.0% | 19627064.234 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **5.980 [2.604; 13.733]** |

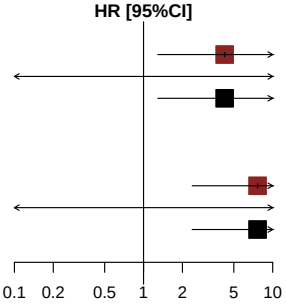
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9942); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 4.22 (P < 0.0001)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Investigations - Platelet count decreased

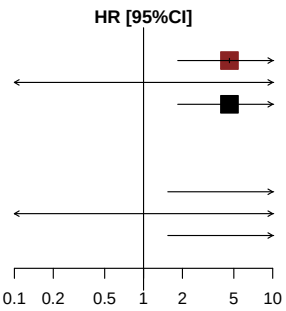
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.446 | 0.6081 | 100.0% | 4.246 [1.289; 13.984] |
| TERRA Study | 16.687 | 2139.0000 | 0.0% | 17667193.444 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **4.246 [1.289; 13.984]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9943); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.033 | 0.5953 | 100.0% | 7.635 [2.377; 24.523] |
| TERRA Study | 16.360 | 7138.0000 | 0.0% | 12737105.698 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **7.635 [2.377; 24.523]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9984); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.48$, df = 3 (P = 0.9243); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Investigations - Platelet count decreased

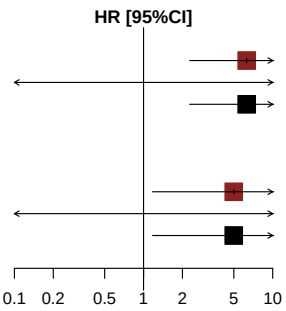
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.532 | 0.4704 | 100.0% | 4.626 [1.840; 11.629] |
| TERRA Study | 16.631 | 2195.0000 | 0.0% | 16706526.343 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **4.626 [1.840; 11.629]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9945); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.428 | 1.0183 | 100.0% | 11.339 [1.541; 83.434] |
| TERRA Study | 17.669 | 9710.0000 | 0.0% | 47146012.832 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **11.339 [1.541; 83.434]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9987); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.64$, df = 3 (P = 0.8874); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Investigations - Platelet count decreased

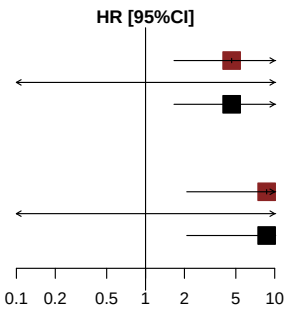
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.839 | 0.5193 | 100.0% | 6.291 [2.273; 17.409] |
| TERRA Study | 16.638 | 2215.0000 | 0.0% | 16815136.149 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **6.291 [2.273; 17.409]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9947); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.608 | 0.7386 | 100.0% | 4.993 [1.174; 21.235] |
| TERRA Study | 16.669 | 5890.0000 | 0.0% | 17344048.854 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **4.993 [1.174; 21.235]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9980); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.07, df = 3 (P = 0.9956); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Investigations - Platelet count decreased

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.535 | 0.5244 | 100.0% | 4.641 [1.661; 12.972] |
| TERRA Study | 16.916 | 2488.0000 | 0.0% | 22201268.836 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **4.641 [1.661; 12.972]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9951); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.159 | 0.7267 | 100.0% | 8.665 [2.085; 36.004] |
| TERRA Study | 16.460 | 3854.0000 | 0.0% | 14083296.391 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **8.665 [2.085; 36.004]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9970); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.49$, df = 3 (P = 0.9221); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Weight decreased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - White blood cell count decreased

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 4.367 | 1.0030 | 100.0% | 78.827 [11.039; 562.873] |
| TERRA Study | 16.903 | 1135.0000 | 0.0% | 21916930.976 [ 0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **78.827 [11.039; 562.878]** |

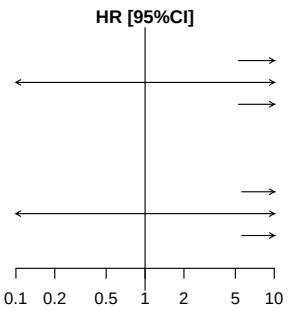
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9912); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 4.35 (P < 0.0001)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Investigations - White blood cell count decreased

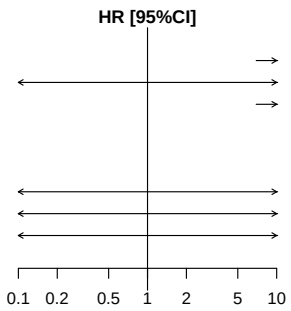
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 3.641 | 1.0071 | 100.0% | 38.117 [5.295; 274.411] |
| TERRA Study | 16.850 | 1241.0000 | 0.0% | 20788905.231 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **38.118 [5.295; 274.414]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9915); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 3.696 | 1.0069 | 100.0% | 40.291 [5.599; 289.946] |
| TERRA Study | 17.517 | 4694.0000 | 0.0% | 40496657.589 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **40.291 [5.599; 289.947]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9977); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Investigations - White blood cell count decreased

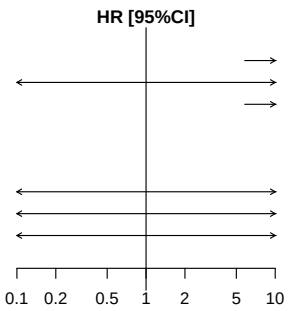
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 3.337 | 0.7141 | 100.0% | 28.132 [6.94; 114.032] |
| TERRA Study | 16.782 | 1150.0000 | 0.0% | 19432937.623 [0.00; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **28.132 [6.94; 114.033]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9907); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.642 | 891.0047 | 99.1% | 16881349.658 [0.00; Inf] |
| TERRA Study | 17.946 | 9106.0000 | 0.9% | 62193434.657 [0.00; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **17091414.183 [0.00; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9999); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 3 (P = 1.0000); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Investigations - White blood cell count decreased

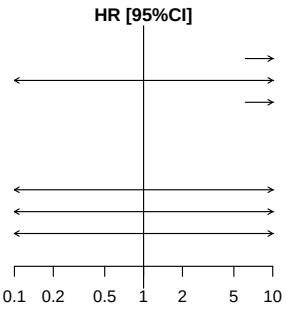
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 3.162 | 0.7154 | 100.0% | 23.607 [5.809; 95.936] |
| TERRA Study | 16.860 | 1360.0000 | 0.0% | 21008338.746 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **23.607 [5.809; 95.936]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9920); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.718 | 757.0877 | 95.0% | 18212705.265 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 17.697 | 3303.0000 | 5.0% | 48492999.244 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **19125105.826 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9998); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Investigations - White blood cell count decreased

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 3.785 | 1.0062 | 100.0% | 44.051 [6.130; 316.539] |
| TERRA Study | 18.093 | 2496.0000 | 0.0% | 72083807.996 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **44.051 [6.130; 316.540]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9954); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.730 | 727.1867 | 85.1% | 18434233.311 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 16.619 | 1739.0000 | 14.9% | 16494870.306 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **18131756.398 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |

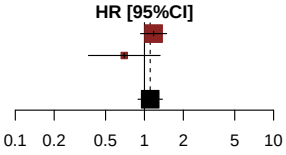



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.163 | 0.1184 | 88.3% | 1.177 [0.933; 1.485] |
| TERRA Study | −0.360 | 0.3261 | 11.7% | 0.698 [0.368; 1.322] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.108 [0.890; 1.378]** |

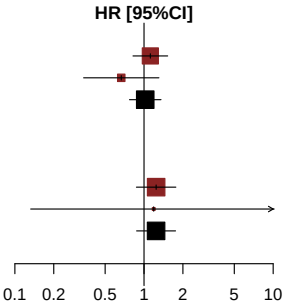
Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.08; $Chi^2$ = 2.27, df = 1 (P = 0.1315); $I^2$ = 56%
Test for overall effect: Z = 0.92 (P = 0.3587)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Metabolism and nutrition disorders

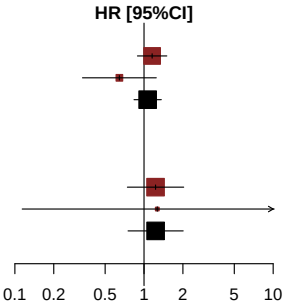
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.113 | 0.1579 | 82.5% | 1.119 [0.821; 1.525] |
| TERRA Study | −0.406 | 0.3425 | 17.5% | 0.666 [0.341; 1.304] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.022 [0.772; 1.354]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.06; $Chi^2$ = 1.89, df = 1 (P = 0.1693); $I^2$ = 47% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.216 | 0.1794 | 97.5% | 1.241 [0.873; 1.764] |
| TERRA Study | 0.173 | 1.1191 | 2.5% | 1.189 [0.133; 10.657] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.240 [0.876; 1.754]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9695); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.61, df = 3 (P = 0.4559); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Metabolism and nutrition disorders

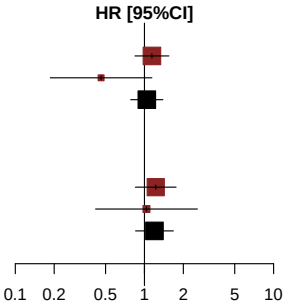
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.145 | 0.1336 | 86.3% | 1.156 [0.889; 1.502] |
| TERRA Study | −0.439 | 0.3357 | 13.7% | 0.645 [0.334; 1.244] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.067 [0.836; 1.361]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.11; $Chi^2$ = 2.61, df = 1 (P = 0.1061); $I^2$ = 62% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.206 | 0.2562 | 95.8% | 1.228 [0.743; 2.029] |
| TERRA Study | 0.236 | 1.2286 | 4.2% | 1.266 [0.114; 14.069] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.230 [0.752; 2.010]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9806); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.87, df = 3 (P = 0.4121); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Metabolism and nutrition disorders

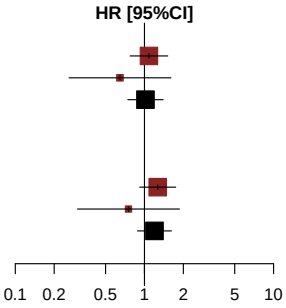
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.133 | 0.1542 | 90.0% | 1.142 [0.844; 1.545] |
| TERRA Study | −0.773 | 0.4622 | 10.0% | 0.462 [0.187; 1.142] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.043 [0.783; 1.390]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.29; $Chi^2$ = 3.46, df = 1 (P = 0.0629); $I^2$ = 71% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.201 | 0.1851 | 86.2% | 1.223 [0.851; 1.758] |
| TERRA Study | 0.036 | 0.4632 | 13.8% | 1.037 [0.418; 2.570] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.195 [0.854; 1.674]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.11, df = 1 (P = 0.7404); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.05; $Chi^2$ = 3.93, df = 3 (P = 0.2688); $I^2$ = 24% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Metabolism and nutrition disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.080 | 0.1713 | 88.0% | 1.083 [0.774; 1.516] |
| TERRA Study | −0.437 | 0.4634 | 12.0% | 0.646 [0.261; 1.603] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.018 [0.743; 1.395]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.01; $Chi^2$ = 1.09, df = 1 (P = 0.2956); $I^2$ = 9% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.237 | 0.1638 | 88.9% | 1.267 [0.919; 1.747] |
| TERRA Study | −0.285 | 0.4633 | 11.1% | 0.752 [0.303; 1.865] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.196 [0.883; 1.619]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.02; $Chi^2$ = 1.13, df = 1 (P = 0.2887); $I^2$ = 11% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.74, df = 3 (P = 0.4334); $I^2$ = 0% | | | | |

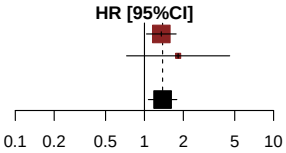



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.301 | 0.1347 | 92.4% | 1.351 [1.037; 1.759] |
| TERRA Study | 0.601 | 0.4690 | 7.6% | 1.823 [0.727; 4.571] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.382 [1.072; 1.781]** |

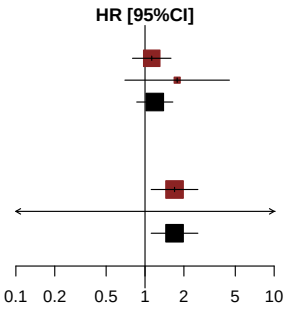
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.38$, df = 1 (P = 0.5388); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 2.50 (P = 0.0125)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite

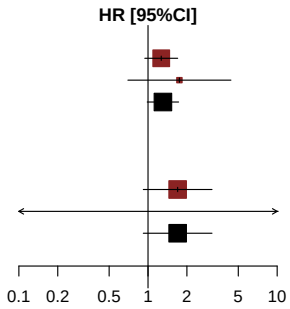
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.120 | 0.1751 | 88.0% | 1.127 [0.800; 1.589] |
| TERRA Study | 0.573 | 0.4753 | 12.0% | 1.774 [0.699; 4.503] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.190 [0.863; 1.642]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.8, df = 1 (P = 0.3709); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.526 | 0.2123 | 100.0% | 1.693 [1.117; 2.566] |
| TERRA Study | 17.509 | 6053.0000 | 0.0% | 40196078.537 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.693 [1.117; 2.566]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9978); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.52, df = 3 (P = 0.4712); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite

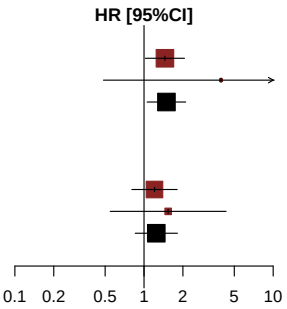
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.236 | 0.1497 | 90.7% | 1.266 [0.944; 1.697] |
| TERRA Study | 0.560 | 0.4686 | 9.3% | 1.750 [0.699; 4.385] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.304 [0.986; 1.725]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.43, df = 1 (P = 0.5101); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.528 | 0.3124 | 100.0% | 1.696 [0.919; 3.129] |
| TERRA Study | 17.946 | 9106.0000 | 0.0% | 62193434.657 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.696 [0.919; 3.129]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9985); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.02, df = 3 (P = 0.7968); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite

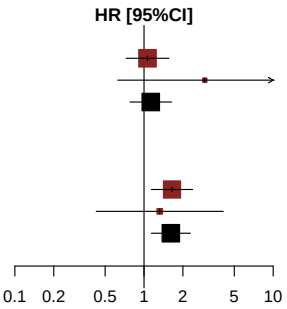
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.373 | 0.1780 | 97.3% | 1.452 [1.024; 2.057] |
| TERRA Study | 1.373 | 1.0692 | 2.7% | 3.946 [0.485; 32.082] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.491 [1.057; 2.104]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.85$, df = 1 (P = 0.3562); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.187 | 0.2061 | 86.7% | 1.205 [0.805; 1.805] |
| TERRA Study | 0.430 | 0.5270 | 13.3% | 1.538 [0.547; 4.320] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.245 [0.855; 1.813]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.19$, df = 1 (P = 0.6667); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 1.52$, df = 3 (P = 0.6779); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.062 | 0.1950 | 94.3% | 1.064 [0.726; 1.560] |
| TERRA Study | 1.084 | 0.7921 | 5.7% | 2.957 [0.626; 13.964] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.128 [0.778; 1.635]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.19; $Chi^2$ = 1.57, df = 1 (P = 0.2104); $I^2$ = 36% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.499 | 0.1870 | 90.5% | 1.647 [1.142; 2.376] |
| TERRA Study | 0.280 | 0.5782 | 9.5% | 1.324 [0.426; 4.110] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.613 [1.138; 2.287]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.13, df = 1 (P = 0.7189); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.01; $Chi^2$ = 3.59, df = 3 (P = 0.3089); $I^2$ = 17% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Hyperglycemia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

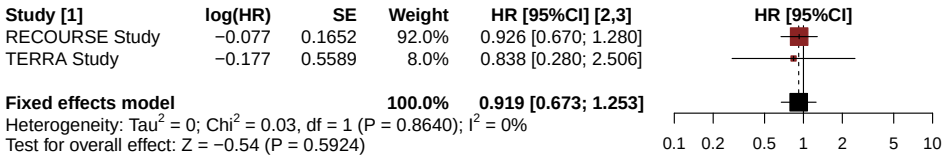
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

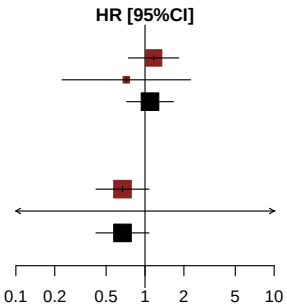
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Musculoskeletal and connective tissue disorders

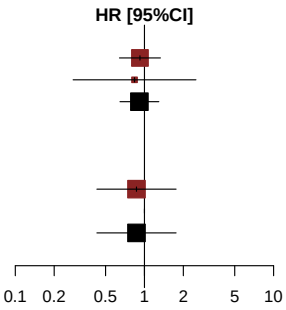
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.154 | 0.2291 | 86.7% | 1.166 [0.744; 1.827] |
| TERRA Study | −0.333 | 0.5850 | 13.3% | 0.717 [0.228; 2.256] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.093 [0.719; 1.660]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.6, df = 1 (P = 0.4387); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.402 | 0.2413 | 100.0% | 0.669 [0.417; 1.074] |
| TERRA Study | 16.493 | 4595.0000 | 0.0% | 14552742.183 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.669 [0.417; 1.074]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9971); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.92, df = 3 (P = 0.4042); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Musculoskeletal and connective tissue disorders

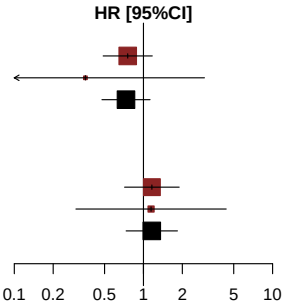
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.080 | 0.1863 | 90.0% | 0.923 [0.640; 1.329] |
| TERRA Study | −0.177 | 0.5588 | 10.0% | 0.838 [0.280; 2.505] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.914 [0.646; 1.292]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.03, df = 1 (P = 0.8697); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.142 | 0.3602 | 100.0% | 0.868 [0.428; 1.757] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.868 [0.428; 1.757]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.04, df = 2 (P = 0.9784); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Musculoskeletal and connective tissue disorders

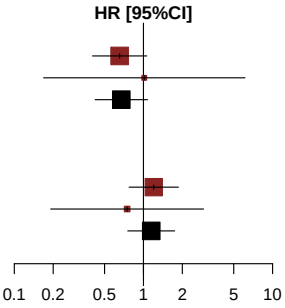
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.281 | 0.2235 | 95.9% | 0.755 [0.487; 1.170] |
| TERRA Study | −1.035 | 1.0831 | 4.1% | 0.355 [0.043; 2.967] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.732 [0.477; 1.125]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.47, df = 1 (P = 0.4951); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.150 | 0.2484 | 88.3% | 1.162 [0.714; 1.891] |
| TERRA Study | 0.136 | 0.6835 | 11.7% | 1.145 [0.300; 4.372] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.160 [0.734; 1.833]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9840); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.53, df = 3 (P = 0.4696); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Musculoskeletal and connective tissue disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.425 | 0.2468 | 93.2% | 0.654 [0.403; 1.061] |
| TERRA Study | 0.014 | 0.9160 | 6.8% | 1.014 [0.168; 6.108] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.674 [0.422; 1.075]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.21, df = 1 (P = 0.6434); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.183 | 0.2244 | 90.6% | 1.201 [0.774; 1.865] |
| TERRA Study | −0.291 | 0.6953 | 9.4% | 0.747 [0.191; 2.920] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.149 [0.756; 1.746]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.42, df = 1 (P = 0.5160); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ < 0.01; $Chi^2$ = 3.42, df = 3 (P = 0.3314); $I^2$ = 12% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders - Arthralgia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders - Pain in extremity

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)

Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Nervous system disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Psychiatric disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Renal and urinary disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

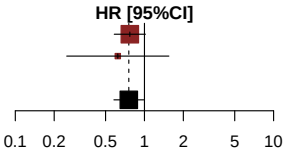
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Reproductive system and breast disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.261 | 0.1418 | 91.5% | 0.770 [0.584; 1.017] |
| TERRA Study | −0.475 | 0.4648 | 8.5% | 0.622 [0.250; 1.546] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.757 [0.580; 0.987]** |

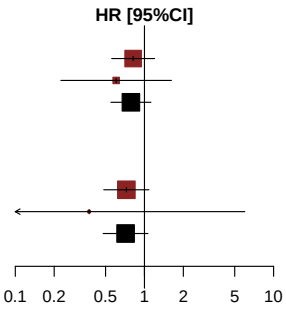
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.20$, df = 1 (P = 0.6587); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = −2.06 (P = 0.0397)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

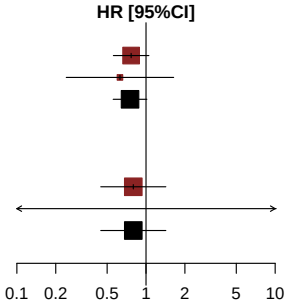
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.202 | 0.1955 | 86.9% | 0.817 [0.557; 1.199] |
| TERRA Study | −0.505 | 0.5027 | 13.1% | 0.604 [0.225; 1.617] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.785 [0.550; 1.123]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.32, df = 1 (P = 0.5744); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.323 | 0.2059 | 97.9% | 0.724 [0.484; 1.084] |
| TERRA Study | −0.987 | 1.4164 | 2.1% | 0.373 [0.023; 5.984] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.714 [0.479; 1.065]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.22, df = 1 (P = 0.6425); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.65, df = 3 (P = 0.8846); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

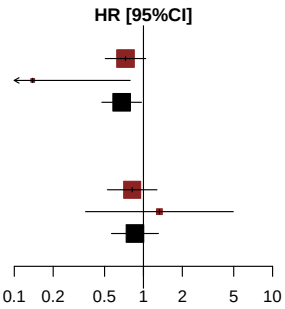
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.265 | 0.1616 | 90.1% | 0.767 [0.559; 1.053] |
| TERRA Study | −0.464 | 0.4886 | 9.9% | 0.629 [0.241; 1.638] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.752 [0.557; 1.016]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.15, df = 1 (P = 0.6988); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.227 | 0.2960 | 100.0% | 0.797 [0.446; 1.424] |
| TERRA Study | −19.528 | 15063.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.797 [0.446; 1.424]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9990); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.18, df = 3 (P = 0.9807); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

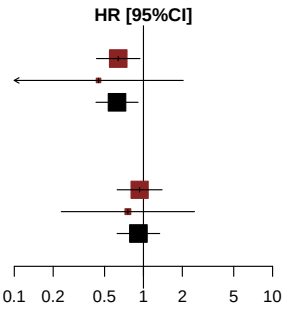
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.320 | 0.1841 | 95.9% | 0.726 [0.506; 1.041] |
| TERRA Study | −1.974 | 0.8865 | 4.1% | 0.139 [0.024; 0.789] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.678 [0.476; 0.965]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.96; $Chi^2$ = 3.34, df = 1 (P = 0.0677); $I^2$ = 70% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.201 | 0.2253 | 89.9% | 0.818 [0.526; 1.272] |
| TERRA Study | 0.285 | 0.6718 | 10.1% | 1.329 [0.356; 4.959] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.859 [0.565; 1.306]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.47, df = 1 (P = 0.4934); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.31; $Chi^2$ = 4.52, df = 3 (P = 0.2101); $I^2$ = 34% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.450 | 0.1976 | 93.8% | 0.638 [0.433; 0.939] |
| TERRA Study | −0.801 | 0.7703 | 6.2% | 0.449 [0.099; 2.032] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.624 [0.429; 0.908]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.19, df = 1 (P = 0.6588); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.068 | 0.2045 | 89.8% | 0.934 [0.625; 1.394] |
| TERRA Study | −0.278 | 0.6056 | 10.2% | 0.758 [0.231; 2.483] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.914 [0.625; 1.336]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.11, df = 1 (P = 0.7434); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.26, df = 3 (P = 0.5194); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pleural effusion

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Skin and subcutaneous tissue disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Vascular disorders

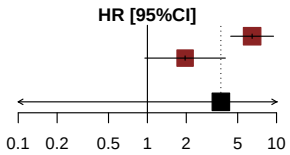
*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

**Anhang 4-G2.12: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) (Sensitivitätsanalyse mit zufälligen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)**

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 1.867 | 0.1947 | 53.4% | 6.470 [4.418; 9.477] |
| TERRA Study | 0.672 | 0.3659 | 46.6% | 1.959 [0.956; 4.013] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **3.706 [0.002; 7218.456]** |

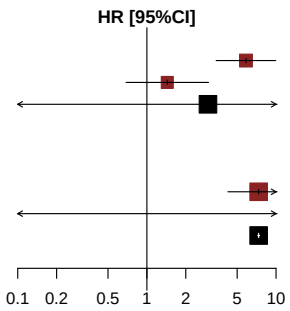
Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.63; $Chi^2$ = 8.31, df = 1 (P = 0.0039); $I^2$ = 88%
Test for overall effect: $t_1$ = 2.20 (P = 0.2719)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Blood and lymphatic system disorders

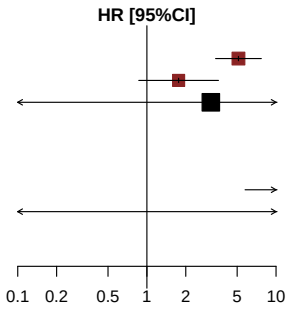
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.766 | 0.2712 | 53.4% | 5.848 [3.437; 9.950] |
| TERRA Study | 0.364 | 0.3748 | 46.6% | 1.439 [0.690; 2.999] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.971 [0.000; 21886.349]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.88; $Chi^2$ = 9.19, df = 1 (P = 0.0024); $I^2$ = 89% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.993 | 0.2798 | 100.0% | 7.336 [4.239; 12.695] |
| TERRA Study | 17.678 | 3246.0000 | 0.0% | 47579854.270 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **7.336 [7.211; 7.463]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9961); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.40; $Chi^2$ = 13.16, df = 3 (P = 0.0043); $I^2$ = 77% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Blood and lymphatic system disorders

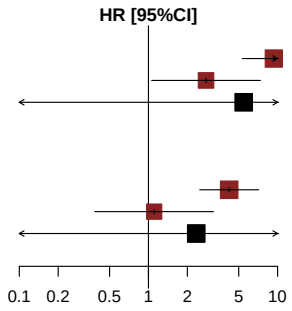
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.633 | 0.2080 | 52.9% | 5.117 [ 3.403; 7.693] |
| TERRA Study | 0.566 | 0.3626 | 47.1% | 1.760 [ 0.865; 3.583] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **3.128 [ 0.004; 2693.935]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.48; $Chi^2$ = 6.51, df = 1 (P = 0.0107); $I^2$ = 85% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.902 | 0.5876 | 100.0% | 18.209 [ 5.756; 57.602] |
| TERRA Study | 17.770 | 6685.0000 | 0.0% | 52144538.126 [ 0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **18.209 [17.909; 18.514]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9982); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.67; $Chi^2$ = 12.74, df = 3 (P = 0.0052); $I^2$ = 76% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Blood and lymphatic system disorders

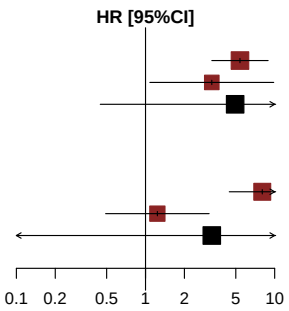
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.235 | 0.2873 | 55.3% | 9.350 [5.325; 16.419] |
| TERRA Study | 1.026 | 0.4944 | 44.7% | 2.791 [1.059; 7.355] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **5.462 [0.003; 11282.838]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.57; $Chi^2$ = 4.47, df = 1 (P = 0.0345); $I^2$ = 78% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.439 | 0.2680 | 57.0% | 4.216 [2.494; 7.129] |
| TERRA Study | 0.102 | 0.5396 | 43.0% | 1.107 [0.384; 3.188] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.345 [0.001; 10766.903]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.71; $Chi^2$ = 4.93, df = 1 (P = 0.0264); $I^2$ = 80% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.60; $Chi^2$ = 14.19, df = 3 (P = 0.0027); $I^2$ = 79% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Blood and lymphatic system disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.684 | 0.2562 | 59.3% | 5.386 [3.260; 8.898] |
| TERRA Study | 1.181 | 0.5636 | 40.7% | 3.259 [1.080; 9.835] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **4.942 [0.446; 54.734]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.66, df = 1 (P = 0.4170); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.081 | 0.3004 | 55.1% | 8.016 [4.449; 14.444] |
| TERRA Study | 0.211 | 0.4708 | 44.9% | 1.235 [0.491; 3.108] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **3.259 [0.000; 467546.832]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.59; $Chi^2$ = 11.22, df = 1 (P = 0.0008); $I^2$ = 91% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.49; $Chi^2$ = 11.90, df = 3 (P = 0.0077); $I^2$ = 75% | | | | |

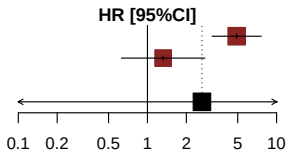



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 1.591 | 0.2246 | 52.7% | 4.909 [3.161; 7.624] |
| TERRA Study | 0.280 | 0.3807 | 47.3% | 1.323 [0.627; 2.790] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.642 [0.001; 10830.751]** |

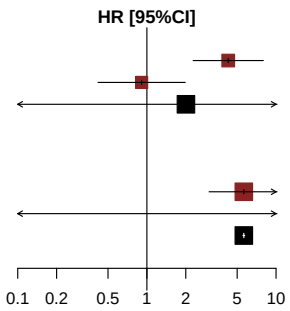
Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.76; $Chi^2$ = 8.80, df = 1 (P = 0.0030); $I^2$ = 89%
Test for overall effect: $t_1$ = 1.48 (P = 0.3775)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

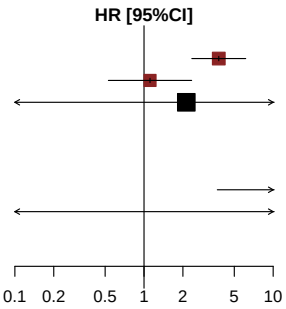
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.450 | 0.3192 | 52.2% | 4.264 [2.281; 7.971] |
| TERRA Study | −0.094 | 0.3968 | 47.8% | 0.910 [0.418; 1.981] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.006 [0.000; 36420.800]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.06; $Chi^2$ = 9.19, df = 1 (P = 0.0024); $I^2$ = 89% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.728 | 0.3163 | 100.0% | 5.631 [3.029; 10.467] |
| TERRA Study | 17.540 | 3934.0000 | 0.0% | 41447163.278 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **5.631 [5.541; 5.723]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9968); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.50; $Chi^2$ = 14.03, df = 3 (P = 0.0029); $I^2$ = 79% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

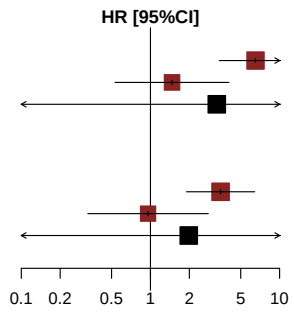
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.333 | 0.2452 | 52.6% | 3.791 [ 2.345; 6.130] |
| TERRA Study | 0.107 | 0.3788 | 47.4% | 1.113 [ 0.530; 2.338] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.125 [ 0.001; 5059.038]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.65; $Chi^2$ = 7.38, df = 1 (P = 0.0066); $I^2$ = 86% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.463 | 0.5901 | 100.0% | 11.745 [ 3.694; 37.340] |
| TERRA Study | 18.669 | 11321.0000 | 0.0% | 128156149.967 [ 0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **11.745 [11.619; 11.871]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9989); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.69; $Chi^2$ = 13.08, df = 3 (P = 0.0045); $I^2$ = 77% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

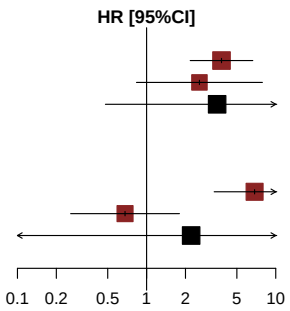
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.873 | 0.3293 | 55.5% | 6.507 [3.412; 12.409] |
| TERRA Study | 0.385 | 0.5185 | 44.5% | 1.469 [0.532; 4.059] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **3.263 [0.000; 40686.247]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.92; $Chi^2$ = 5.87, df = 1 (P = 0.0154); $I^2$ = 83% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.250 | 0.3103 | 56.9% | 3.492 [1.901; 6.414] |
| TERRA Study | −0.043 | 0.5482 | 43.1% | 0.958 [0.327; 2.805] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.979 [0.001; 6889.224]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.64; $Chi^2$ = 4.22, df = 1 (P = 0.0401); $I^2$ = 76% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.55; $Chi^2$ = 11.81, df = 3 (P = 0.0081); $I^2$ = 75% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.336 | 0.2847 | 56.4% | 3.802 [2.176; 6.643] |
| TERRA Study | 0.942 | 0.5727 | 43.6% | 2.566 [0.835; 7.884] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **3.517 [0.480; 25.787]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.38, df = 1 (P = 0.5385); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.925 | 0.3678 | 52.9% | 6.859 [3.336; 14.101] |
| TERRA Study | −0.384 | 0.4949 | 47.1% | 0.681 [0.258; 1.796] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.213 [0.000; 5210910.528]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 2.48; $Chi^2$ = 14.04, df = 1 (P = 0.0002); $I^2$ = 93% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.76; $Chi^2$ = 14.57, df = 3 (P = 0.0022); $I^2$ = 79% | | | | |

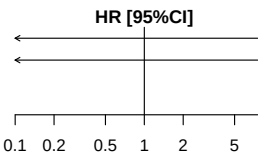



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

| tudy [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| ECOURSE Study | 16.695 | 469.5605 | 87.9% | 17808029.339 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 16.783 | 1263.0000 | 12.1% | 19436824.599 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **17998304.711 [12516469; 25881020]** |

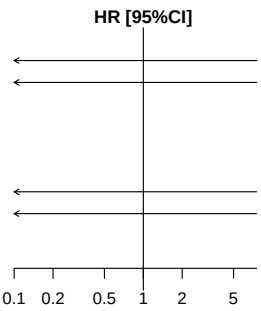
eterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9999); $I^2 = 0\%$
est for overall effect: $t_1 = 584.38$ (P = 0.0011)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

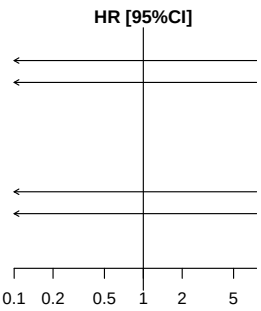
| tudy [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **ge Group 1: <65 Years** | | | | |
| ECOURSE Study | 16.689 | 661.2641 | 81.3% | 17707166.454 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 16.814 | 1381.0000 | 18.7% | 20057225.082 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **18123562.195 [ 9780851; 33582302]** |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |
| **ge Group 1: >=65 Years** | | | | |
| ECOURSE Study | 16.707 | 664.5971 | 98.4% | 18028601.013 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 17.506 | 5286.0000 | 1.6% | 40056439.297 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **18253971.022 [ 5201143; 64064277]** |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

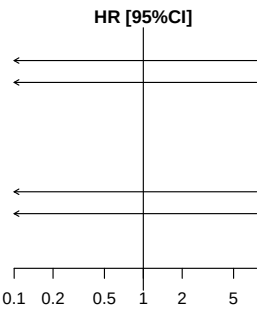
| tudy [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **ge Group 2: <70 Years** | | | | |
| ECOURSE Study | 16.729 | 534.5938 | 85.4% | 18418939.245 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 16.747 | 1292.0000 | 14.6% | 18751044.209 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **18467116.876 [17043594; 20009536]** |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| **ge Group 2: >=70 Years** | | | | |
| ECOURSE Study | 16.595 | 984.3000 | 99.0% | 16118528.391 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 17.669 | 9710.0000 | 1.0% | 47146012.832 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **16295452.745 [ 4147626; 64022590]** |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

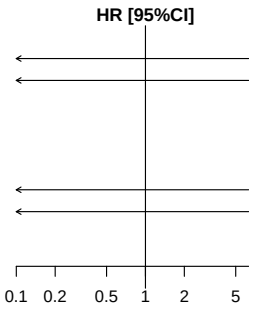
| tudy [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **ender: Male** | | | | |
| ECOURSE Study | 16.722 | 582.3011 | 86.0% | 18295030.069 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 16.765 | 1445.0000 | 14.0% | 19094673.886 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **18404698.064 [15243620; 22221291]** |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| **ender: Female** | | | | |
| ECOURSE Study | 16.667 | 801.1958 | 91.3% | 17319437.783 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 16.711 | 2599.0000 | 8.7% | 18097601.977 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **17385622.789 [14856439; 20345379]** |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

| ıdy [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **AS Status: Wild Type** | | | | |
| COURSE Study | 16.689 | 661.2312 | 96.5% | 17697961.121 [ 0.0; Inf] |
| RRA Study | 17.934 | 3454.0000 | 3.5% | 61487225.761 [ 0.0; Inf] |
| **ndom effects model** | | | **100.0%** | **18494580.922 [ 995241.6; 343684927]** |
| terogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9997); $I^2$ = 0% | | | | |
| **AS Status: Mutant Type** | | | | |
| COURSE Study | 16.701 | 666.9266 | 85.0% | 17920394.862 [ 0.0; Inf] |
| RRA Study | 16.690 | 1586.0000 | 15.0% | 17714073.596 [ 0.0; Inf] |
| **ndom effects model** | | | **100.0%** | **17889240.756 [16972995.6; 18854947]** |
| terogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| terogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Cardiac disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Ear and labyrinth disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

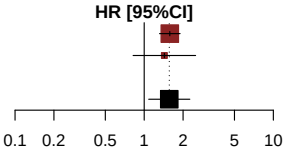
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Eye disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.457 | 0.0936 | 90.2% | 1.579 [1.314; 1.897] |
| TERRA Study | 0.359 | 0.2844 | 9.8% | 1.433 [0.820; 2.502] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.564 [1.084; 2.256]** |

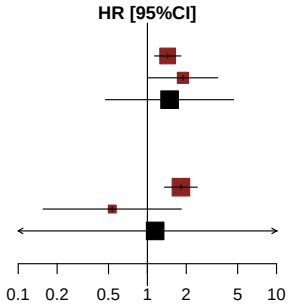
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.11$, df = 1 (P = 0.7456); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = 15.50$ (P = 0.0410)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Gastrointestinal disorders

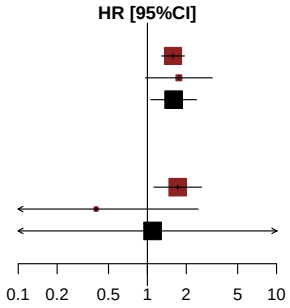
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.361 | 0.1204 | 66.9% | 1.435 [1.134; 1.817] |
| TERRA Study | 0.633 | 0.3173 | 33.1% | 1.882 [1.011; 3.506] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.485 [0.474; 4.658]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.64, df = 1 (P = 0.4243); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.598 | 0.1493 | 83.5% | 1.818 [1.357; 2.436] |
| TERRA Study | −0.627 | 0.6288 | 16.5% | 0.534 [0.156; 1.833] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.148 [0.001; 2148.751]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.54; $Chi^2$ = 3.59, df = 1 (P = 0.0581); $I^2$ = 72% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.07; $Chi^2$ = 4.78, df = 3 (P = 0.1883); $I^2$ = 37% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Gastrointestinal disorders

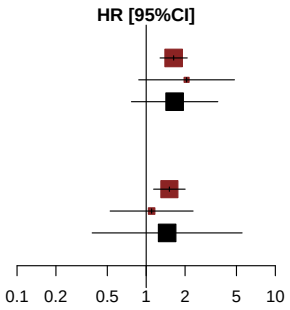
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.457 | 0.1039 | 89.5% | 1.579 [1.288; 1.936] |
| TERRA Study | 0.561 | 0.3038 | 10.5% | 1.753 [0.967; 3.180] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.596 [1.062; 2.399]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.11, df = 1 (P = 0.7444); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.541 | 0.2172 | 94.8% | 1.717 [1.122; 2.629] |
| TERRA Study | −0.915 | 0.9283 | 5.2% | 0.401 [0.065; 2.471] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.097 [0.000; 5592.589]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.60; $Chi^2$ = 2.33, df = 1 (P = 0.1268); $I^2$ = 57% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.44, df = 3 (P = 0.4867); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Gastrointestinal disorders

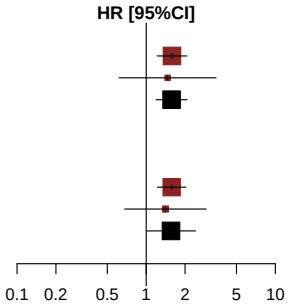
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.490 | 0.1237 | 92.5% | 1.632 [1.281; 2.079] |
| TERRA Study | 0.720 | 0.4354 | 7.5% | 2.055 [0.875; 4.824] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.660 [0.769; 3.586]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.26$, df = 1 (P = 0.6104); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.413 | 0.1434 | 87.4% | 1.512 [1.141; 2.003] |
| TERRA Study | 0.097 | 0.3773 | 12.6% | 1.102 [0.526; 2.308] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.453 [0.382; 5.528]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.62$, df = 1 (P = 0.4327); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 1.43$, df = 3 (P = 0.6987); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Gastrointestinal disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.459 | 0.1353 | 91.4% | 1.583 [1.214; 2.064] |
| TERRA Study | 0.382 | 0.4412 | 8.6% | 1.465 [0.617; 3.478] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.573 [1.193; 2.073]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.03, df = 1 (P = 0.8665); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.454 | 0.1297 | 89.1% | 1.575 [1.221; 2.030] |
| TERRA Study | 0.344 | 0.3716 | 10.9% | 1.410 [0.681; 2.920] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.556 [1.005; 2.409]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.08, df = 1 (P = 0.7787); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.11, df = 3 (P = 0.9905); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Abdominal distension

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Abdominal pain

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Abdominal pain upper

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Ascites

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Constipation

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Diarrhoea

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Dry mouth

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

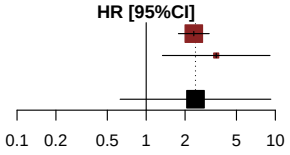
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Dyspepsia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Nausea

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.849 | 0.1400 | 92.4% | 2.337 [1.776; 3.074] |
| TERRA Study | 1.248 | 0.4893 | 7.6% | 3.485 [1.336; 9.093] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.408 [0.629; 9.228]** |

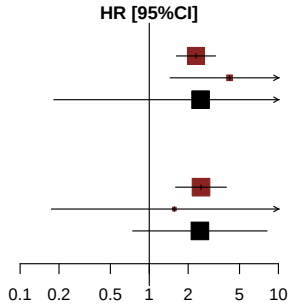
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.62$, df = 1 (P = 0.4322); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = 8.31$ (P = 0.0762)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Gastrointestinal disorders - Nausea

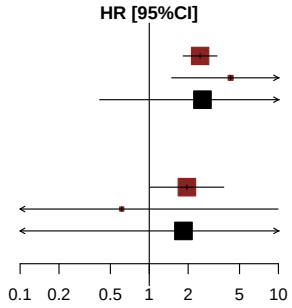
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.833 | 0.1778 | 90.2% | 2.300 [1.623; 3.259] |
| TERRA Study | 1.432 | 0.5406 | 9.8% | 4.188 [1.452; 12.082] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.497 [0.182; 34.197]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.02; $Chi^2$ = 1.11, df = 1 (P = 0.2924); $I^2$ = 10% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.923 | 0.2312 | 95.9% | 2.516 [1.599; 3.958] |
| TERRA Study | 0.447 | 1.1189 | 4.1% | 1.563 [0.174; 14.012] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.467 [0.745; 8.176]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.17, df = 1 (P = 0.6771); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.28, df = 3 (P = 0.7331); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Gastrointestinal disorders - Nausea

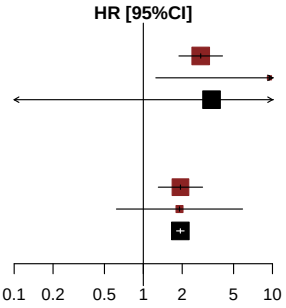
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.907 | 0.1541 | 92.4% | 2.477 [1.831; 3.350] |
| TERRA Study | 1.451 | 0.5363 | 7.6% | 4.265 [1.491; 12.203] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.581 [0.413; 16.145]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.95, df = 1 (P = 0.3299); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.671 | 0.3356 | 94.7% | 1.957 [1.014; 3.777] |
| TERRA Study | −0.490 | 1.4215 | 5.3% | 0.612 [0.038; 9.931] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.840 [0.068; 49.920]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.63, df = 1 (P = 0.4264); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.47, df = 3 (P = 0.4803); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Gastrointestinal disorders - Nausea

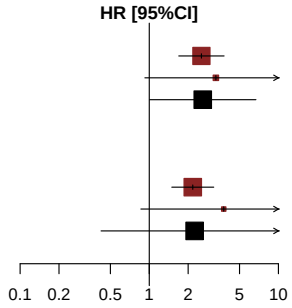
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.023 | 0.1982 | 94.8% | 2.782 [1.886; 4.102] |
| TERRA Study | 2.249 | 1.0338 | 5.2% | 9.479 [1.250; 71.892] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **3.374 [0.012; 983.354]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.20; $Chi^2$ = 1.36, df = 1 (P = 0.2441); $I^2$ = 26% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.662 | 0.2012 | 85.2% | 1.938 [1.307; 2.876] |
| TERRA Study | 0.645 | 0.5736 | 14.8% | 1.906 [0.619; 5.866] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.935 [1.809; 2.070]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9777); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.02; $Chi^2$ = 3.59, df = 3 (P = 0.3090); $I^2$ = 16% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Gastrointestinal disorders - Nausea

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.930 | 0.2062 | 90.8% | 2.534 [1.692; 3.796] |
| TERRA Study | 1.188 | 0.6460 | 9.2% | 3.279 [0.925; 11.633] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.596 [1.006; 6.700]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.14, df = 1 (P = 0.7039); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.776 | 0.1909 | 94.0% | 2.172 [1.494; 3.158] |
| TERRA Study | 1.328 | 0.7539 | 6.0% | 3.772 [0.861; 16.532] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.246 [0.423; 11.913]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.5, df = 1 (P = 0.4779); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.94, df = 3 (P = 0.8168); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

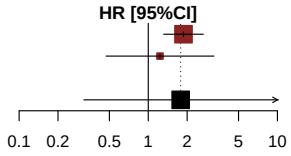
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Stomatitis

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Vomiting

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.628 | 0.1807 | 88.1% | 1.874 [1.315; 2.671] |
| TERRA Study | 0.209 | 0.4909 | 11.9% | 1.233 [0.471; 3.226] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.783 [0.317; 10.018]** |

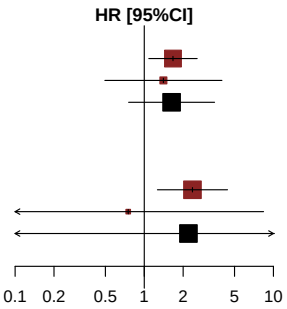
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.64$, df = 1 (P = 0.4231); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = 4.26$ (P = 0.1469)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Gastrointestinal disorders - Vomiting

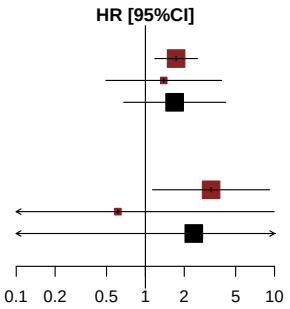
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.512 | 0.2200 | 85.4% | 1.669 [1.084; 2.568] |
| TERRA Study | 0.341 | 0.5325 | 14.6% | 1.407 [0.495; 3.994] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.628 [0.756; 3.502]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.09, df = 1 (P = 0.7668); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.859 | 0.3188 | 93.7% | 2.362 [1.264; 4.412] |
| TERRA Study | −0.286 | 1.2312 | 6.3% | 0.751 [0.067; 8.390] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.198 [0.064; 75.117]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.81, df = 1 (P = 0.3678); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.56, df = 3 (P = 0.6687); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Gastrointestinal disorders - Vomiting

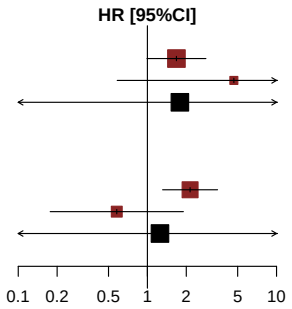
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.548 | 0.1935 | 88.1% | 1.729 [1.183; 2.527] |
| TERRA Study | 0.327 | 0.5266 | 11.9% | 1.387 [0.494; 3.892] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.684 [0.680; 4.175]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.15, df = 1 (P = 0.6941); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.171 | 0.5329 | 87.7% | 3.227 [1.135; 9.169] |
| TERRA Study | −0.490 | 1.4215 | 12.3% | 0.612 [0.038; 9.931] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.370 [0.001; 8710.797]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.23; $Chi^2$ = 1.2, df = 1 (P = 0.2736); $I^2$ = 17% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.06, df = 3 (P = 0.5608); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Gastrointestinal disorders - Vomiting

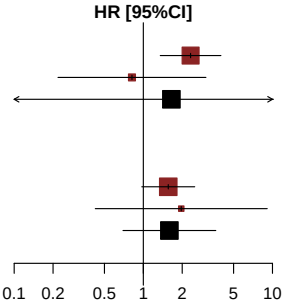
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.518 | 0.2682 | 82.9% | 1.678 [0.992; 2.839] |
| TERRA Study | 1.542 | 1.0614 | 17.1% | 4.672 [0.584; 37.406] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.785 [0.081; 39.243]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.87, df = 1 (P = 0.3497); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.761 | 0.2500 | 68.3% | 2.141 [1.312; 3.495] |
| TERRA Study | −0.546 | 0.6059 | 31.7% | 0.579 [0.177; 1.899] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.251 [0.000; 4429.347]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.64; $Chi^2$ = 3.98, df = 1 (P = 0.0461); $I^2$ = 75% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.20; $Chi^2$ = 4.85, df = 3 (P = 0.1829); $I^2$ = 38% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Gastrointestinal disorders - Vomiting

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.843 | 0.2759 | 85.6% | 2.323 [1.352; 3.988] |
| TERRA Study | −0.203 | 0.6729 | 14.4% | 0.817 [0.218; 3.053] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.649 [0.003; 840.221]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.28; $Chi^2$ = 2.07, df = 1 (P = 0.1506); $I^2$ = 52% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.445 | 0.2408 | 91.3% | 1.560 [0.973; 2.501] |
| TERRA Study | 0.676 | 0.7821 | 8.7% | 1.966 [0.425; 9.106] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.591 [0.696; 3.640]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.08, df = 1 (P = 0.7772); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.58, df = 3 (P = 0.4602); $I^2$ = 0% | | | | |

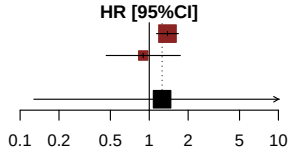



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.325 | 0.0996 | 77.7% | 1.384 [1.139; 1.682] |
| TERRA Study | −0.108 | 0.3372 | 22.3% | 0.898 [0.464; 1.739] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.257 [0.128; 12.368]** |

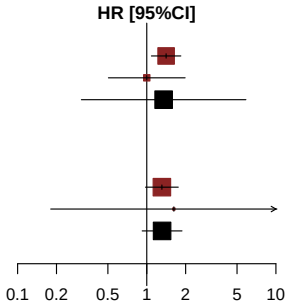
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.03$; $Chi^2 = 1.51$, df = 1 (P = 0.2186); $I^2 = 34\%$
Test for overall effect: $t_1 = 1.27$ (P = 0.4246)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
General disorders and administration site conditions

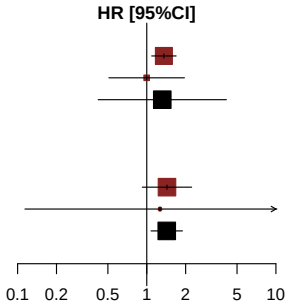
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.345 | 0.1339 | 87.2% | 1.412 [1.086; 1.836] |
| TERRA Study | 0.000 | 0.3490 | 12.8% | 1.000 [0.505; 1.982] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.351 [0.312; 5.857]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.85, df = 1 (P = 0.3557); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.270 | 0.1490 | 98.3% | 1.310 [0.978; 1.754] |
| TERRA Study | 0.483 | 1.1204 | 1.7% | 1.622 [0.180; 14.577] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.314 [0.922; 1.875]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.04, df = 1 (P = 0.8500); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.91, df = 3 (P = 0.8233); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
General disorders and administration site conditions

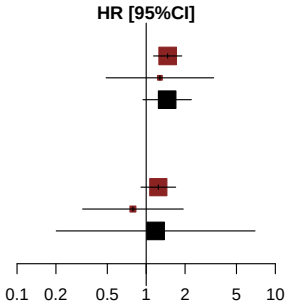
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.306 | 0.1112 | 90.5% | 1.357 [1.092; 1.688] |
| TERRA Study | −0.002 | 0.3437 | 9.5% | 0.998 [0.509; 1.958] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.318 [0.420; 4.136]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.72, df = 1 (P = 0.3951); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.361 | 0.2246 | 96.8% | 1.434 [0.923; 2.227] |
| TERRA Study | 0.236 | 1.2286 | 3.2% | 1.266 [0.114; 14.069] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.428 [1.080; 1.890]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.01, df = 1 (P = 0.9206); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.84, df = 3 (P = 0.8399); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
General disorders and administration site conditions

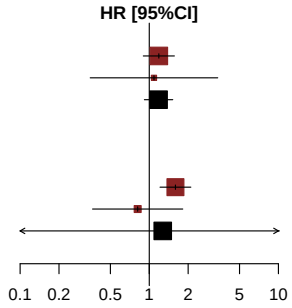
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.383 | 0.1285 | 93.5% | 1.466 [1.140; 1.886] |
| TERRA Study | 0.244 | 0.4892 | 6.5% | 1.277 [0.489; 3.331] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.453 [0.944; 2.236]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.07, df = 1 (P = 0.7849); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.216 | 0.1577 | 89.4% | 1.241 [0.911; 1.691] |
| TERRA Study | −0.237 | 0.4575 | 10.6% | 0.789 [0.322; 1.935] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.183 [0.201; 6.962]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.88, df = 1 (P = 0.3494); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.07, df = 3 (P = 0.5578); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
General disorders and administration site conditions

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.171 | 0.1414 | 92.0% | 1.186 [0.899; 1.565] |
| TERRA Study | 0.084 | 0.5801 | 8.0% | 1.088 [0.349; 3.391] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.180 [0.916; 1.520]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.02, df = 1 (P = 0.8847); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.467 | 0.1402 | 85.7% | 1.595 [1.211; 2.099] |
| TERRA Study | −0.207 | 0.4103 | 14.3% | 0.813 [0.364; 1.817] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.272 [0.022; 72.397]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.13; $Chi^2$ = 2.41, df = 1 (P = 0.1204); $I^2$ = 59% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.01; $Chi^2$ = 3.89, df = 3 (P = 0.2738); $I^2$ = 23% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Asthenia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

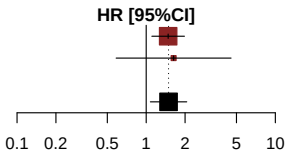
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Chest pain

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Fatigue

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.391 | 0.1482 | 92.6% | 1.479 [1.106; 1.978] |
| TERRA Study | 0.489 | 0.5227 | 7.4% | 1.630 [0.585; 4.541] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.490 [1.077; 2.060]** |

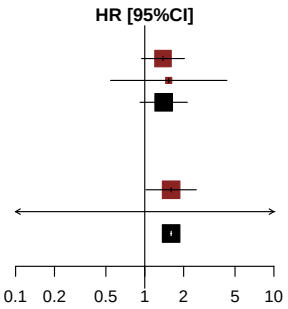
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.03$, df = 1 (P = 0.8580); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = 15.62$ (P = 0.0407)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
General disorders and administration site conditions - Fatigue

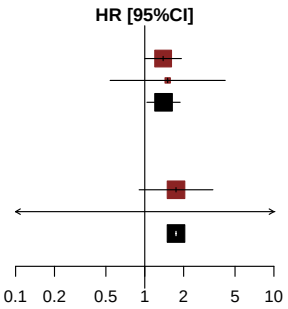
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.325 | 0.1948 | 88.1% | 1.384 [0.945; 2.028] |
| TERRA Study | 0.428 | 0.5289 | 11.9% | 1.534 [0.544; 4.324] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.401 [0.919; 2.136]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.03, df = 1 (P = 0.8559); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.470 | 0.2290 | 100.0% | 1.600 [1.022; 2.507] |
| TERRA Study | 16.493 | 4595.0000 | 0.0% | 14552742.183 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.600 [1.584; 1.617]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9972); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.24, df = 3 (P = 0.9712); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
General disorders and administration site conditions - Fatigue

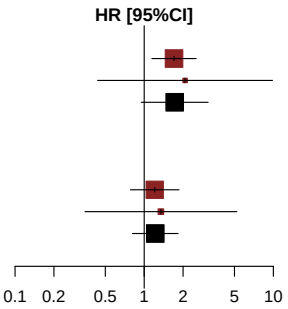
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.328 | 0.1661 | 90.9% | 1.388 [1.002; 1.922] |
| TERRA Study | 0.409 | 0.5235 | 9.1% | 1.505 [0.539; 4.198] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.398 [1.040; 1.880]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.02, df = 1 (P = 0.8830); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.557 | 0.3355 | 100.0% | 1.746 [0.905; 3.370] |
| TERRA Study | 17.669 | 9710.0000 | 0.0% | 47146012.832 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.746 [1.733; 1.759]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9986); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.38, df = 3 (P = 0.9442); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
General disorders and administration site conditions - Fatigue

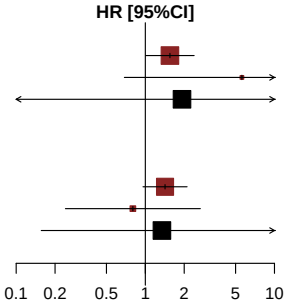
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.532 | 0.2013 | 94.0% | 1.702 [1.147; 2.525] |
| TERRA Study | 0.729 | 0.7957 | 6.0% | 2.073 [0.436; 9.861] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.722 [0.949; 3.125]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.06, df = 1 (P = 0.8101); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.188 | 0.2211 | 90.7% | 1.206 [0.782; 1.861] |
| TERRA Study | 0.298 | 0.6905 | 9.3% | 1.347 [0.348; 5.213] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.219 [0.812; 1.829]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.02, df = 1 (P = 0.8794); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.53, df = 3 (P = 0.6753); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
General disorders and administration site conditions - Fatigue

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.439 | 0.2202 | 95.9% | 1.551 [1.007; 2.387] |
| TERRA Study | 1.722 | 1.0694 | 4.1% | 5.597 [0.688; 45.530] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.923 [0.004; 852.055]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.23; $Chi^2$ = 1.38, df = 1 (P = 0.2397); $I^2$ = 28% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.351 | 0.2006 | 90.3% | 1.421 [0.959; 2.105] |
| TERRA Study | −0.222 | 0.6136 | 9.7% | 0.801 [0.241; 2.666] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.344 [0.156; 11.565]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.79, df = 1 (P = 0.3744); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.63, df = 3 (P = 0.4524); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)

General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Malaise

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Mucosal inflammation

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Pain

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Pyrexia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Hepatobiliary disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Infections and infestations

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

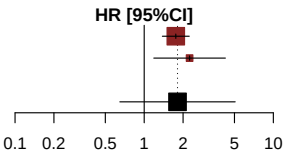
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Injury, poisoning and procedural complications

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.564 | 0.1224 | 87.6% | 1.757 [1.382; 2.233] |
| TERRA Study | 0.809 | 0.3256 | 12.4% | 2.246 [1.187; 4.253] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.811 [0.648; 5.064]** |

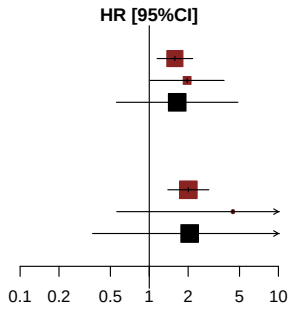
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.50$, df = 1 (P = 0.4799); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = 7.34$ (P = 0.0862)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Investigations

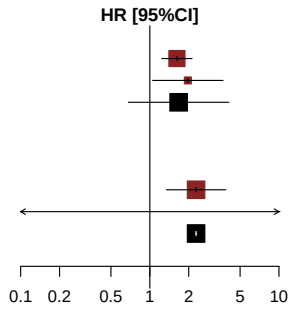
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.457 | 0.1620 | 81.2% | 1.579 [1.150; 2.169] |
| TERRA Study | 0.675 | 0.3366 | 18.8% | 1.964 [1.015; 3.799] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.645 [0.557; 4.859]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.34, df = 1 (P = 0.5593); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.697 | 0.1867 | 97.0% | 2.007 [1.392; 2.894] |
| TERRA Study | 1.492 | 1.0564 | 3.0% | 4.445 [0.561; 35.240] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.056 [0.364; 11.616]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.55, df = 1 (P = 0.4586); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.79, df = 3 (P = 0.6171); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Investigations

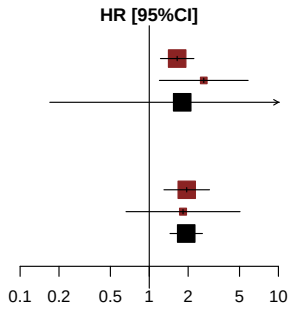
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.483 | 0.1377 | 84.4% | 1.621 [1.238; 2.123] |
| TERRA Study | 0.678 | 0.3200 | 15.6% | 1.969 [1.052; 3.687] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.671 [0.682; 4.097]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.31, df = 1 (P = 0.5768); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.825 | 0.2700 | 100.0% | 2.281 [1.344; 3.873] |
| TERRA Study | 19.011 | 8641.0000 | 0.0% | 180438399.413 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.281 [2.265; 2.298]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9983); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.40, df = 3 (P = 0.7054); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Investigations

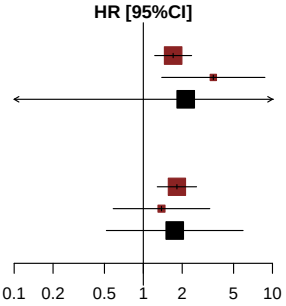
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.498 | 0.1522 | 87.5% | 1.645 [1.221; 2.216] |
| TERRA Study | 0.972 | 0.4036 | 12.5% | 2.643 [1.198; 5.829] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.799 [0.170; 19.068]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.02; $Chi^2$ = 1.21, df = 1 (P = 0.2716); $I^2$ = 17% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.668 | 0.2073 | 86.2% | 1.950 [1.299; 2.928] |
| TERRA Study | 0.602 | 0.5187 | 13.8% | 1.826 [0.661; 5.045] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.933 [1.447; 2.581]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.01, df = 1 (P = 0.9059); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.40, df = 3 (P = 0.7044); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Investigations

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.532 | 0.1679 | 88.6% | 1.702 [1.225; 2.365] |
| TERRA Study | 1.248 | 0.4694 | 11.4% | 3.483 [1.388; 8.740] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.129 [0.031; 144.661]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.13; $Chi^2$ = 2.06, df = 1 (P = 0.1508); $I^2$ = 52% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.599 | 0.1787 | 85.8% | 1.820 [1.282; 2.583] |
| TERRA Study | 0.324 | 0.4393 | 14.2% | 1.383 [0.584; 3.271] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.750 [0.517; 5.922]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.34, df = 1 (P = 0.5622); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.45, df = 3 (P = 0.4837); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Alanine aminotransferase increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Aspartate aminotransferase increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

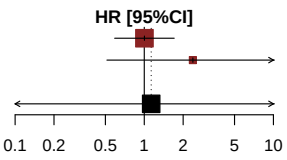
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Blood alkaline phosphatase increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Blood bilirubin increased

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.003 | 0.2709 | 86.1% | 1.003 [0.590; 1.706] |
| TERRA Study | 0.867 | 0.7819 | 13.9% | 2.379 [0.514; 11.013] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.131 [0.025; 50.540]** |

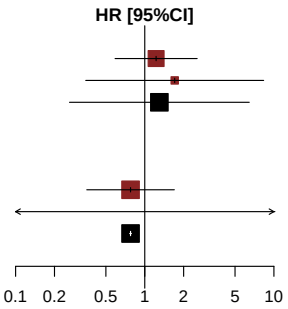
Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.03; $Chi^2$ = 1.09, df = 1 (P = 0.2967); $I^2$ = 8%
Test for overall effect: $t_1$ = 0.41 (P = 0.7510)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Investigations - Blood bilirubin increased

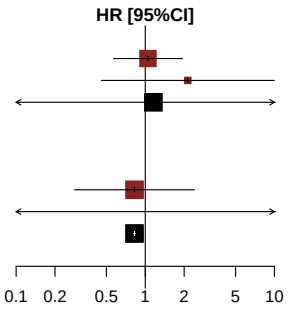
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.202 | 0.3734 | 82.5% | 1.224 [0.589; 2.545] |
| TERRA Study | 0.534 | 0.8093 | 17.5% | 1.705 [0.349; 8.331] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.298 [0.261; 6.442]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.14, df = 1 (P = 0.7099); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.253 | 0.3982 | 100.0% | 0.776 [0.356; 1.694] |
| TERRA Study | 17.546 | 5968.0000 | 0.0% | 41713692.909 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.776 [0.765; 0.788]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9976); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.10, df = 3 (P = 0.7763); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Investigations - Blood bilirubin increased

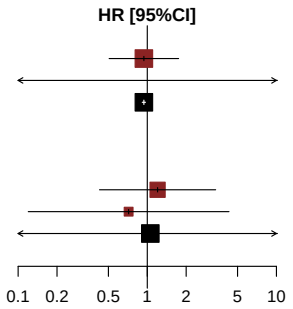
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.047 | 0.3130 | 86.3% | 1.049 [0.568; 1.936] |
| TERRA Study | 0.757 | 0.7865 | 13.7% | 2.133 [0.457; 9.964] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.155 [0.052; 25.620]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.7, df = 1 (P = 0.4016); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.192 | 0.5446 | 100.0% | 0.825 [0.284; 2.399] |
| TERRA Study | 17.669 | 9710.0000 | 0.0% | 47146012.832 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.825 [0.815; 0.836]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9985); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.00, df = 3 (P = 0.8010); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Investigations - Blood bilirubin increased

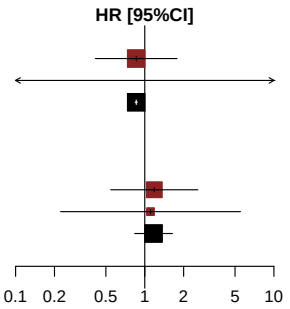
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.061 | 0.3162 | 100.0% | 0.941 [0.506; 1.749] |
| TERRA Study | 16.691 | 2322.0000 | 0.0% | 17738003.744 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.941 [0.914; 0.969]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9942); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.184 | 0.5284 | 74.9% | 1.201 [0.427; 3.384] |
| TERRA Study | −0.333 | 0.9131 | 25.1% | 0.717 [0.120; 4.292] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.055 [0.061; 18.135]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.24, df = 1 (P = 0.6245); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.28, df = 3 (P = 0.9633); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Investigations - Blood bilirubin increased

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.152 | 0.3714 | 100.0% | 0.859 [0.415; 1.779] |
| TERRA Study | 17.923 | 4596.0000 | 0.0% | 60782957.295 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.859 [0.843; 0.875]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9969); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.170 | 0.3967 | 81.0% | 1.185 [0.545; 2.579] |
| TERRA Study | 0.102 | 0.8179 | 19.0% | 1.108 [0.223; 5.503] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.170 [0.835; 1.638]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.01, df = 1 (P = 0.9408); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.37, df = 3 (P = 0.9473); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Blood creatinine increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Blood lactate dehydrogenase increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - C-reactive protein increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Lymphocyte count decreased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Neutrophil count decreased

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 4.345 | 1.0030 | 100.0% | 77.117 [10.799; 550.702] |
| TERRA Study | 16.809 | 1371.0000 | 0.0% | 19963177.309 [ 0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **77.118 [68.681; 86.591]** |

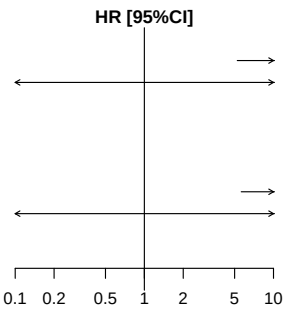
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9927); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = 476.54$ (P = 0.0013)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] stratified by kras status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Investigations - Neutrophil count decreased

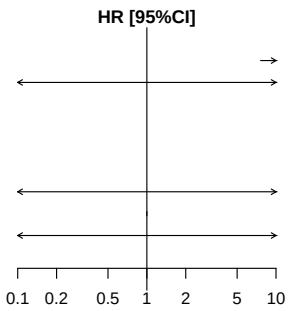
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 3.630 | 1.0070 | 100.0% | 37.712 [ 5.240; 271.416] |
| TERRA Study | 16.739 | 1410.0000 | 0.0% | 18600518.228 [ 0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **37.713 [33.483; 42.477]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9926); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 3.701 | 1.0070 | 100.0% | 40.477 [ 5.624; 291.320] |
| TERRA Study | 16.570 | 6141.0000 | 0.0% | 15715059.274 [ 0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **40.477 [39.406; 41.577]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9983); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Investigations - Neutrophil count decreased

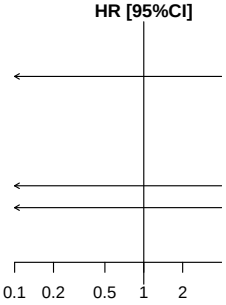
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 3.997 | 1.0050 | 100.0% | 54.431 [ 7.593; 390.210] |
| TERRA Study | 16.666 | 1385.0000 | 0.0% | 17295380.488 [ 0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **54.432 [48.431; 61.176]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9927); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.677 | 882.1941 | 100.0% | 17483532.572 [ 0.000; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **17483532.572 [ 0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

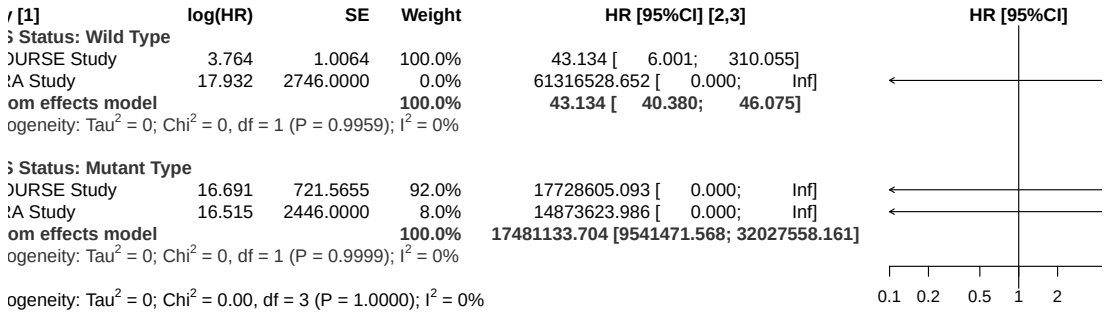
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Investigations - Neutrophil count decreased

| [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **er: Male** | | | | |
| URSE Study | 3.804 | 1.0059 | 100.0% | 44.877 [ 6.248; 322.324] |
| A Study | 16.714 | 1730.0000 | 0.0% | 18151794.785 [ 0.000; Inf] |
| **om effects model** | | | **100.0%** | **44.877 [ 40.795; 49.369]** |
| geneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9940); $I^2$ = 0% | | | | |
| **er: Female** | | | | |
| URSE Study | 16.723 | 744.9120 | 96.0% | 18318096.336 [ 0.000; Inf] |
| A Study | 17.627 | 3669.0000 | 4.0% | 45234471.593 [ 0.000; Inf] |
| **om effects model** | | | **100.0%** | **18985518.089 [2021833.432; 178278730.240]** |
| geneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9998); $I^2$ = 0% | | | | |
| geneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Investigations - Neutrophil count decreased




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Platelet count decreased

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 1.788 | 0.4242 | 100.0% | 5.980 [2.604; 13.733] |
| TERRA Study | 16.792 | 2080.0000 | 0.0% | 19627064.234 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **5.980 [5.752; 6.217]** |

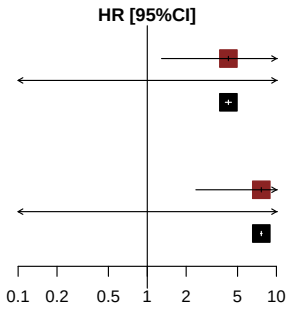
Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 1 (P = 0.9942); $I^2$ = 0%
Test for overall effect: $t_1$ = 584.47 (P = 0.0011)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Investigations - Platelet count decreased

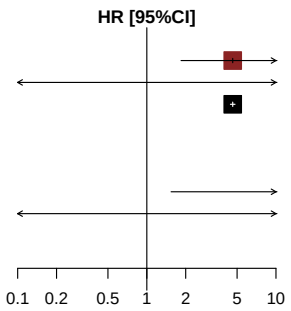
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.446 | 0.6081 | 100.0% | 4.246 [1.289; 13.984] |
| TERRA Study | 16.687 | 2139.0000 | 0.0% | 17667193.444 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **4.246 [4.019; 4.487]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9943); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.033 | 0.5953 | 100.0% | 7.635 [2.377; 24.523] |
| TERRA Study | 16.360 | 7138.0000 | 0.0% | 12737105.698 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **7.635 [7.520; 7.752]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9984); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.48, df = 3 (P = 0.9243); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Investigations - Platelet count decreased

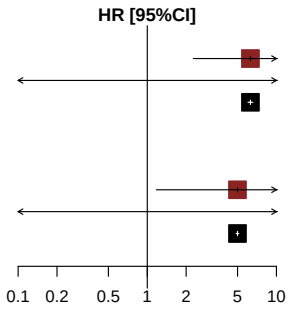
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.532 | 0.4704 | 100.0% | 4.626 [ 1.840; 11.629] |
| TERRA Study | 16.631 | 2195.0000 | 0.0% | 16706526.343 [ 0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **4.626 [ 4.439; 4.820]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9945); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.428 | 1.0183 | 100.0% | 11.339 [ 1.541; 83.434] |
| TERRA Study | 17.669 | 9710.0000 | 0.0% | 47146012.832 [ 0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **11.339 [11.111; 11.572]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9987); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.64, df = 3 (P = 0.8874); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Investigations - Platelet count decreased

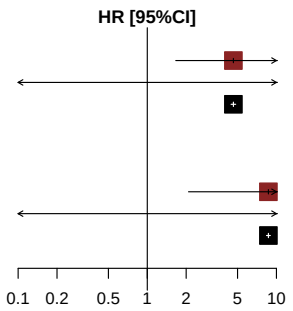
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.839 | 0.5193 | 100.0% | 6.291 [2.273; 17.409] |
| TERRA Study | 16.638 | 2215.0000 | 0.0% | 16815136.149 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **6.291 [6.020; 6.575]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9947); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.608 | 0.7386 | 100.0% | 4.993 [1.174; 21.235] |
| TERRA Study | 16.669 | 5890.0000 | 0.0% | 17344048.854 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **4.993 [4.874; 5.114]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9980); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.07, df = 3 (P = 0.9956); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Investigations - Platelet count decreased

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.535 | 0.5244 | 100.0% | 4.641 [1.661; 12.972] |
| TERRA Study | 16.916 | 2488.0000 | 0.0% | 22201268.836 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **4.641 [4.454; 4.837]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9951); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.159 | 0.7267 | 100.0% | 8.665 [2.085; 36.004] |
| TERRA Study | 16.460 | 3854.0000 | 0.0% | 14083296.391 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **8.665 [8.373; 8.967]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9970); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.49, df = 3 (P = 0.9221); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

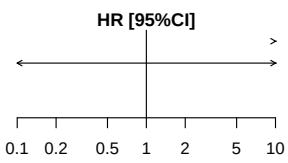
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Weight decreased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - White blood cell count decreased

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 4.367 | 1.0030 | 100.0% | 78.827 [11.039; 562.873] |
| TERRA Study | 16.903 | 1135.0000 | 0.0% | 21916930.976 [ 0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **78.827 [68.478; 90.741]** |

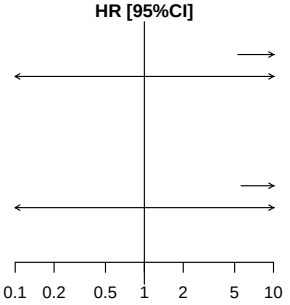
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9912); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = 394.25$ (P = 0.0016)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

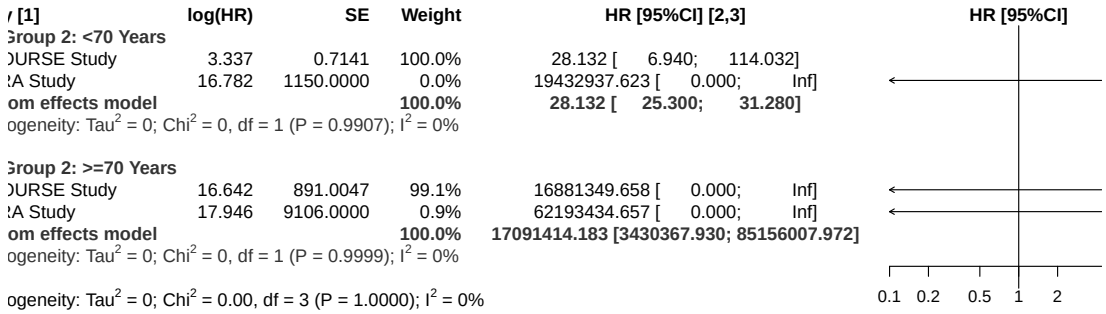
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Investigations - White blood cell count decreased

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 3.641 | 1.0071 | 100.0% | 38.117 [ 5.295; 274.411] |
| TERRA Study | 16.850 | 1241.0000 | 0.0% | 20788905.231 [ 0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **38.118 [33.264; 43.680]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9915); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 3.696 | 1.0069 | 100.0% | 40.291 [ 5.599; 289.946] |
| TERRA Study | 17.517 | 4694.0000 | 0.0% | 40496657.589 [ 0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **40.291 [38.802; 41.838]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9977); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

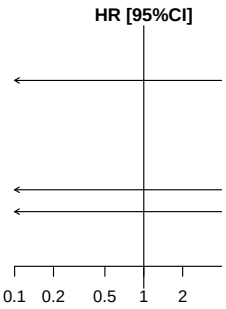
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Investigations - White blood cell count decreased




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Investigations - White blood cell count decreased

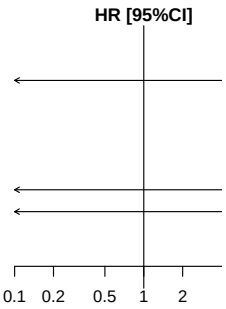
| [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **er: Male** | | | | |
| URSE Study | 3.162 | 0.7154 | 100.0% | 23.607 [ 5.809; 95.936] |
| A Study | 16.860 | 1360.0000 | 0.0% | 21008338.746 [ 0.000; Inf] |
| **om effects model** | | | **100.0%** | **23.607 [ 21.542; 25.871]** |
| geneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9920); $I^2$ = 0% | | | | |
| **er: Female** | | | | |
| URSE Study | 16.718 | 757.0877 | 95.0% | 18212705.265 [ 0.000; Inf] |
| A Study | 17.697 | 3303.0000 | 5.0% | 48492999.244 [ 0.000; Inf] |
| **om effects model** | | | **100.0%** | **19125105.826 [1272824.631; 287368474.793]** |
| geneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9998); $I^2$ = 0% | | | | |
| geneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Investigations - White blood cell count decreased

| [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Status: Wild Type** | | | | |
| URSE Study | 3.785 | 1.0062 | 100.0% | 44.051 [ 6.130; 316.539] |
| A Study | 18.093 | 2496.0000 | 0.0% | 72083807.996 [ 0.000; Inf] |
| **om effects model** | | | **100.0%** | **44.051 [ 40.938; 47.401]** |
| geneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9954); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Status: Mutant Type** | | | | |
| URSE Study | 16.730 | 727.1867 | 85.1% | 18434233.311 [ 0.000; Inf] |
| A Study | 16.619 | 1739.0000 | 14.9% | 16494870.306 [ 0.000; Inf] |
| **om effects model** | | | **100.0%** | **18131756.398 [10967617.453; 29975570.489]** |
| geneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| geneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |

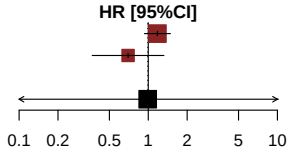



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.163 | 0.1184 | 66.9% | 1.177 [0.933; 1.485] |
| TERRA Study | −0.360 | 0.3261 | 33.1% | 0.698 [0.368; 1.322] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.990 [0.043; 22.630]** |

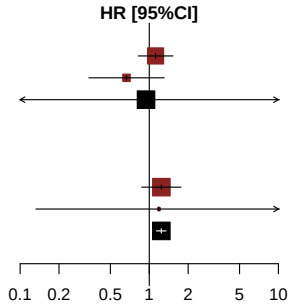
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.08$; $Chi^2 = 2.27$, df = 1 (P = 0.1315); $I^2 = 56\%$
Test for overall effect: $t_1 = -0.04$ (P = 0.9736)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

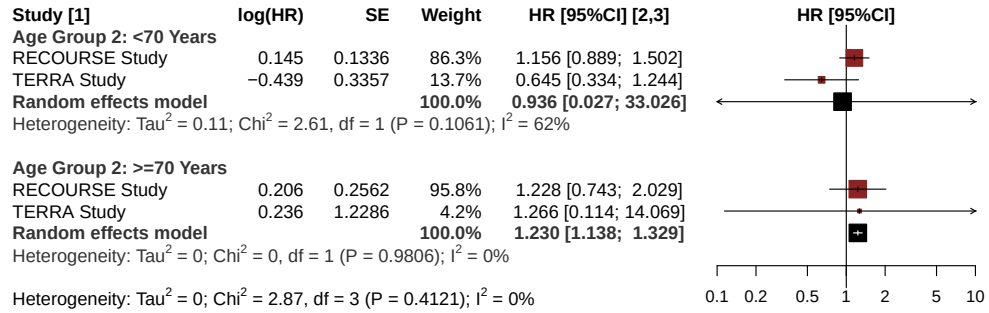
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Metabolism and nutrition disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.113 | 0.1579 | 82.5% | 1.119 [0.821; 1.525] |
| TERRA Study | −0.406 | 0.3425 | 17.5% | 0.666 [0.341; 1.304] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.944 [0.043; 20.802]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.06; $Chi^2$ = 1.89, df = 1 (P = 0.1693); $I^2$ = 47% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.216 | 0.1794 | 97.5% | 1.241 [0.873; 1.764] |
| TERRA Study | 0.173 | 1.1191 | 2.5% | 1.189 [0.133; 10.657] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.240 [1.138; 1.351]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9695); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.61, df = 3 (P = 0.4559); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

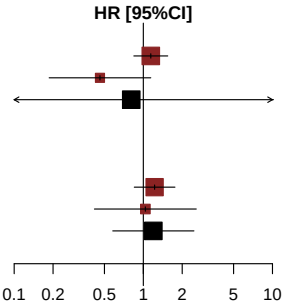
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Metabolism and nutrition disorders




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Metabolism and nutrition disorders

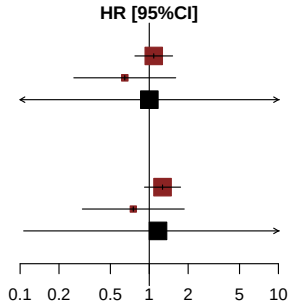
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.133 | 0.1542 | 78.9% | 1.142 [0.844; 1.545] |
| TERRA Study | −0.773 | 0.4622 | 21.1% | 0.462 [0.187; 1.142] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.806 [0.003; 218.204]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.29; $Chi^2$ = 3.46, df = 1 (P = 0.0629); $I^2$ = 71% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.201 | 0.1851 | 76.5% | 1.223 [0.851; 1.758] |
| TERRA Study | 0.036 | 0.4632 | 23.5% | 1.037 [0.418; 2.570] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.195 [0.580; 2.465]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.11, df = 1 (P = 0.7404); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.05; $Chi^2$ = 3.93, df = 3 (P = 0.2688); $I^2$ = 24% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Metabolism and nutrition disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.080 | 0.1713 | 88.0% | 1.083 [0.774; 1.516] |
| TERRA Study | −0.437 | 0.4634 | 12.0% | 0.646 [0.261; 1.603] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.001 [0.094; 10.627]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.01; $Chi^2$ = 1.09, df = 1 (P = 0.2956); $I^2$ = 9% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.237 | 0.1638 | 88.9% | 1.267 [0.919; 1.747] |
| TERRA Study | −0.285 | 0.4633 | 11.1% | 0.752 [0.303; 1.865] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.169 [0.107; 12.827]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.02; $Chi^2$ = 1.13, df = 1 (P = 0.2887); $I^2$ = 11% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.74, df = 3 (P = 0.4334); $I^2$ = 0% | | | | |

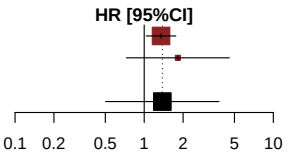



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.301 | 0.1347 | 92.4% | 1.351 [1.037; 1.759] |
| TERRA Study | 0.601 | 0.4690 | 7.6% | 1.823 [0.727; 4.571] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.382 [0.503; 3.799]** |

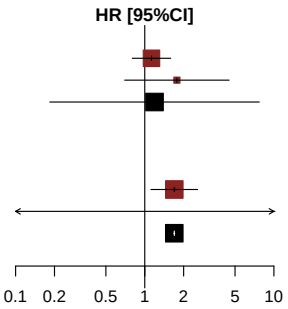
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.38$, df = 1 (P = 0.5388); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = 4.06$ (P = 0.1536)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite

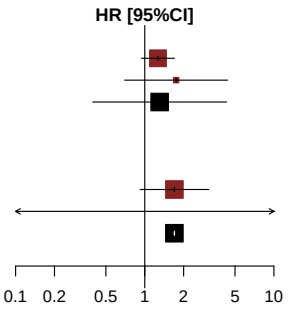
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.120 | 0.1751 | 88.0% | 1.127 [0.800; 1.589] |
| TERRA Study | 0.573 | 0.4753 | 12.0% | 1.774 [0.699; 4.503] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.190 [0.184; 7.706]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.8, df = 1 (P = 0.3709); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.526 | 0.2123 | 100.0% | 1.693 [1.117; 2.566] |
| TERRA Study | 17.509 | 6053.0000 | 0.0% | 40196078.537 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.693 [1.680; 1.706]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9978); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.52, df = 3 (P = 0.4712); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite

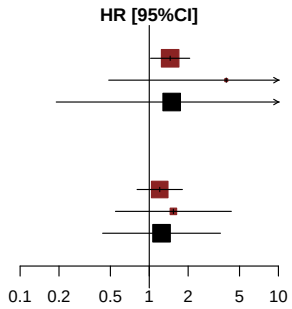
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.236 | 0.1497 | 90.7% | 1.266 [0.944; 1.697] |
| TERRA Study | 0.560 | 0.4686 | 9.3% | 1.750 [0.699; 4.385] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.304 [0.395; 4.302]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.43, df = 1 (P = 0.5101); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.528 | 0.3124 | 100.0% | 1.696 [0.919; 3.129] |
| TERRA Study | 17.946 | 9106.0000 | 0.0% | 62193434.657 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.696 [1.683; 1.709]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9985); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.02, df = 3 (P = 0.7968); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite

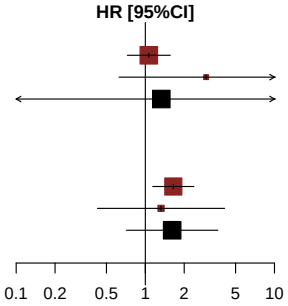
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.373 | 0.1780 | 97.3% | 1.452 [1.024; 2.057] |
| TERRA Study | 1.373 | 1.0692 | 2.7% | 3.946 [0.485; 32.082] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.491 [0.190; 11.677]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.85, df = 1 (P = 0.3562); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.187 | 0.2061 | 86.7% | 1.205 [0.805; 1.805] |
| TERRA Study | 0.430 | 0.5270 | 13.3% | 1.538 [0.547; 4.320] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.245 [0.435; 3.559]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.19, df = 1 (P = 0.6667); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.52, df = 3 (P = 0.6779); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.062 | 0.1950 | 93.0% | 1.064 [0.726; 1.560] |
| TERRA Study | 1.084 | 0.7921 | 7.0% | 2.957 [0.626; 13.964] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.329 [0.006; 282.048]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.19; $Chi^2$ = 1.57, df = 1 (P = 0.2104); $I^2$ = 36% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.499 | 0.1870 | 88.4% | 1.647 [1.142; 2.376] |
| TERRA Study | 0.280 | 0.5782 | 11.6% | 1.324 [0.426; 4.110] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.613 [0.715; 3.641]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.13, df = 1 (P = 0.7189); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.01; $Chi^2$ = 3.59, df = 3 (P = 0.3089); $I^2$ = 17% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Hyperglycemia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

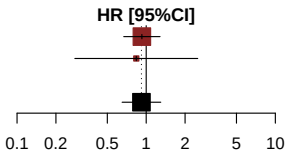
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.077 | 0.1652 | 92.0% | 0.926 [0.670; 1.280] |
| TERRA Study | −0.177 | 0.5589 | 8.0% | 0.838 [0.280; 2.506] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.919 [0.651; 1.297]** |

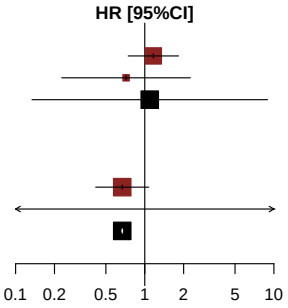
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.03$, df = 1 (P = 0.8640); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = -3.13$ (P = 0.1971)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Musculoskeletal and connective tissue disorders

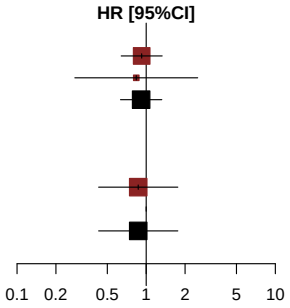
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.154 | 0.2291 | 86.7% | 1.166 [0.744; 1.827] |
| TERRA Study | −0.333 | 0.5850 | 13.3% | 0.717 [0.228; 2.256] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.093 [0.134; 8.920]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.6, df = 1 (P = 0.4387); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.402 | 0.2413 | 100.0% | 0.669 [0.417; 1.074] |
| TERRA Study | 16.493 | 4595.0000 | 0.0% | 14552742.183 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.669 [0.662; 0.677]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9971); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.92, df = 3 (P = 0.4042); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Musculoskeletal and connective tissue disorders

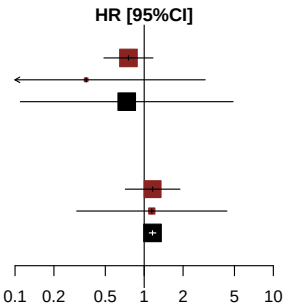
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.080 | 0.1863 | 90.0% | 0.923 [0.640; 1.329] |
| TERRA Study | −0.177 | 0.5588 | 10.0% | 0.838 [0.280; 2.505] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.914 [0.632; 1.321]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.03, df = 1 (P = 0.8697); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.142 | 0.3602 | 100.0% | 0.868 [0.428; 1.757] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.868 [0.428; 1.757]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.04, df = 2 (P = 0.9784); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Musculoskeletal and connective tissue disorders

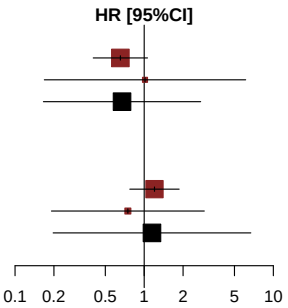
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.281 | 0.2235 | 95.9% | 0.755 [0.487; 1.170] |
| TERRA Study | −1.035 | 1.0831 | 4.1% | 0.355 [0.043; 2.967] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.732 [0.110; 4.883]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.47, df = 1 (P = 0.4951); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.150 | 0.2484 | 88.3% | 1.162 [0.714; 1.891] |
| TERRA Study | 0.136 | 0.6835 | 11.7% | 1.145 [0.300; 4.372] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.160 [1.093; 1.231]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9840); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.53, df = 3 (P = 0.4696); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Musculoskeletal and connective tissue disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.425 | 0.2468 | 92.5% | 0.654 [0.403; 1.061] |
| TERRA Study | 0.014 | 0.9160 | 7.5% | 1.014 [0.168; 6.108] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.674 [0.166; 2.737]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.21, df = 1 (P = 0.6434); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.183 | 0.2244 | 89.4% | 1.201 [0.774; 1.865] |
| TERRA Study | −0.291 | 0.6953 | 10.6% | 0.747 [0.191; 2.920] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.149 [0.197; 6.693]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.42, df = 1 (P = 0.5160); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ < 0.01; $Chi^2$ = 3.42, df = 3 (P = 0.3314); $I^2$ = 12% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders - Arthralgia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)

Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders - Pain in extremity

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)

Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Nervous system disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Psychiatric disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Renal and urinary disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

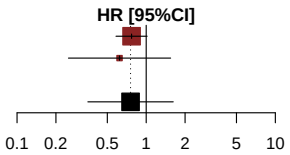
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Reproductive system and breast disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.261 | 0.1418 | 91.5% | 0.770 [0.584; 1.017] |
| TERRA Study | −0.475 | 0.4648 | 8.5% | 0.622 [0.250; 1.546] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.757 [0.353; 1.619]** |

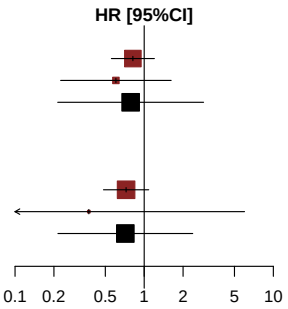
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.20$, df = 1 (P = 0.6587); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = -4.66$ (P = 0.1346)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

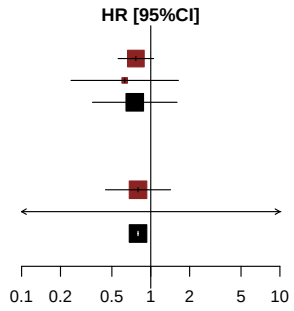
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.202 | 0.1955 | 86.9% | 0.817 [0.557; 1.199] |
| TERRA Study | −0.505 | 0.5027 | 13.1% | 0.604 [0.225; 1.617] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.785 [0.214; 2.883]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.32, df = 1 (P = 0.5744); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.323 | 0.2059 | 97.9% | 0.724 [0.484; 1.084] |
| TERRA Study | −0.987 | 1.4164 | 2.1% | 0.373 [0.023; 5.984] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.714 [0.215; 2.376]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.22, df = 1 (P = 0.6425); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.65, df = 3 (P = 0.8846); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

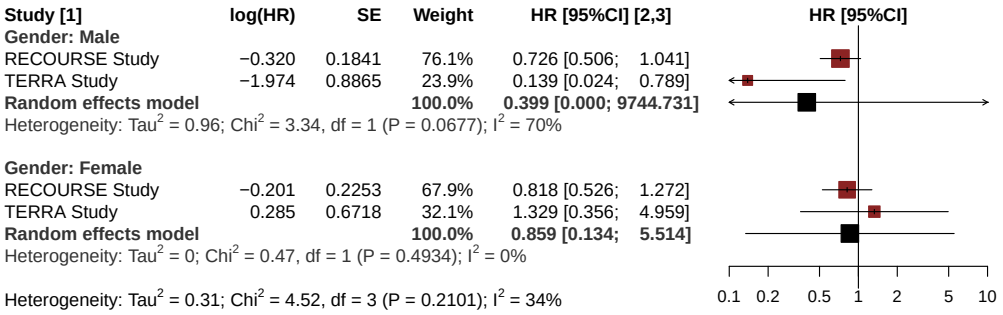
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.265 | 0.1616 | 90.1% | 0.767 [0.559; 1.053] |
| TERRA Study | −0.464 | 0.4886 | 9.9% | 0.629 [0.241; 1.638] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.752 [0.354; 1.599]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.15, df = 1 (P = 0.6988); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.227 | 0.2960 | 100.0% | 0.797 [0.446; 1.424] |
| TERRA Study | −19.528 | 15063.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.797 [0.793; 0.801]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9990); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.18, df = 3 (P = 0.9807); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

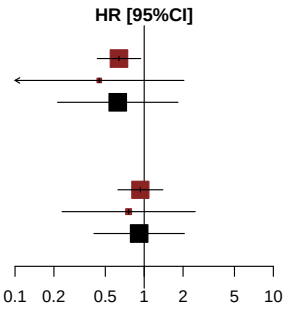
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.450 | 0.1976 | 93.8% | 0.638 [0.433; 0.939] |
| TERRA Study | −0.801 | 0.7703 | 6.2% | 0.449 [0.099; 2.032] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.624 [0.213; 1.827]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.19, df = 1 (P = 0.6588); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.068 | 0.2045 | 89.8% | 0.934 [0.625; 1.394] |
| TERRA Study | −0.278 | 0.6056 | 10.2% | 0.758 [0.231; 2.483] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.914 [0.408; 2.046]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.11, df = 1 (P = 0.7434); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.26, df = 3 (P = 0.5194); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pleural effusion

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Skin and subcutaneous tissue disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Vascular disorders

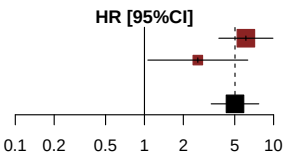
*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

**Anhang 4-G2.13: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom CTCAE-Grad 1-2 nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) (Hauptanalyse mit festen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)**

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 1.808 | 0.2460 | 77.3% | 6.101 [3.767; 9.881] |
| TERRA Study | 0.951 | 0.4544 | 22.7% | 2.589 [1.063; 6.309] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **5.024 [3.288; 7.677]** |

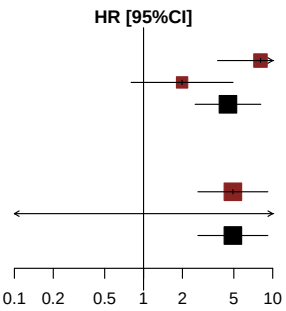
Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.23; $Chi^2$ = 2.75, df = 1 (P = 0.0972); $I^2$ = 64%
Test for overall effect: Z = 7.46 (P < 0.0001)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Blood and lymphatic system disorders

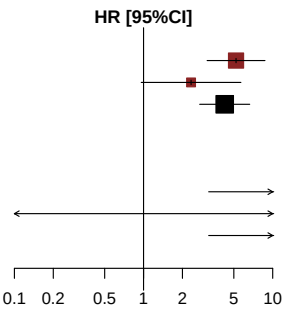
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.085 | 0.3903 | 58.5% | 8.041 [3.742; 17.280] |
| TERRA Study | 0.687 | 0.4635 | 41.5% | 1.988 [0.801; 4.931] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **4.503 [2.508; 8.085]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.79; $Chi^2$ = 5.32, df = 1 (P = 0.0211); $I^2$ = 81% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.593 | 0.3181 | 100.0% | 4.917 [2.636; 9.172] |
| TERRA Study | 17.598 | 3786.0000 | 0.0% | 43935359.086 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **4.917 [2.636; 9.172]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9966); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.15; $Chi^2$ = 5.36, df = 3 (P = 0.1473); $I^2$ = 44% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Blood and lymphatic system disorders

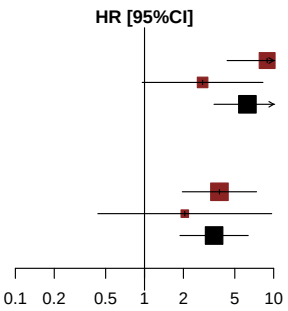
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.649 | 0.2631 | 74.8% | 5.202 [3.106; 8.713] |
| TERRA Study | 0.847 | 0.4534 | 25.2% | 2.333 [0.960; 5.674] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **4.250 [2.721; 6.640]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.18; $Chi^2$ = 2.34, df = 1 (P = 0.1261); $I^2$ = 57% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.572 | 0.7201 | 100.0% | 13.098 [3.193; 53.724] |
| TERRA Study | 17.770 | 6685.0000 | 0.0% | 52144538.126 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **13.098 [3.193; 53.724]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9982); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.15; $Chi^2$ = 4.56, df = 3 (P = 0.2070); $I^2$ = 34% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Blood and lymphatic system disorders

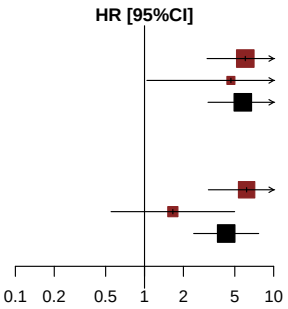
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.186 | 0.3645 | 69.4% | 8.901 [4.357; 18.185] |
| TERRA Study | 1.035 | 0.5491 | 30.6% | 2.816 [0.960; 8.262] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **6.260 [3.452; 11.352]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.45; $Chi^2$ = 3.05, df = 1 (P = 0.0808); $I^2$ = 67% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.336 | 0.3377 | 84.6% | 3.803 [1.962; 7.372] |
| TERRA Study | 0.718 | 0.7907 | 15.4% | 2.050 [0.435; 9.654] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **3.457 [1.881; 6.354]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.52, df = 1 (P = 0.4722); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.15; $Chi^2$ = 5.43, df = 3 (P = 0.1426); $I^2$ = 45% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Blood and lymphatic system disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.797 | 0.3479 | 82.8% | 6.029 [3.048; 11.922] |
| TERRA Study | 1.540 | 0.7644 | 17.2% | 4.665 [1.043; 20.868] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **5.769 [3.101; 10.731]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.09, df = 1 (P = 0.7601); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.820 | 0.3479 | 72.3% | 6.174 [3.122; 12.208] |
| TERRA Study | 0.505 | 0.5621 | 27.7% | 1.657 [0.551; 4.987] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **4.289 [2.402; 7.658]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.65; $Chi^2$ = 3.96, df = 1 (P = 0.0466); $I^2$ = 75% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.13; $Chi^2$ = 4.52, df = 3 (P = 0.2105); $I^2$ = 34% | | | | |

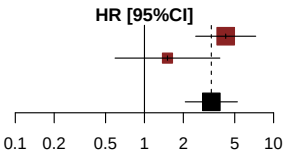



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 1.449 | 0.2730 | 75.3% | 4.257 [2.493; 7.269] |
| TERRA Study | 0.410 | 0.4765 | 24.7% | 1.507 [0.592; 3.836] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **3.294 [2.071; 5.240]** |

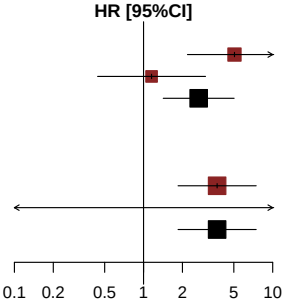
Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.39; $Chi^2$ = 3.57, df = 1 (P = 0.0587); $I^2$ = 72%
Test for overall effect: Z = 5.03 (P < 0.0001)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

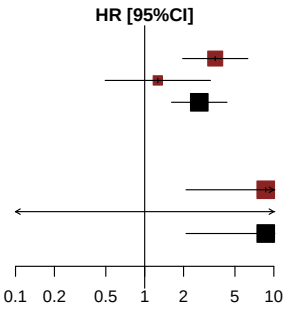
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.621 | 0.4277 | 56.8% | 5.059 [2.188; 11.697] |
| TERRA Study | 0.143 | 0.4907 | 43.2% | 1.154 [0.441; 3.018] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.672 [1.421; 5.028]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.88; $Chi^2$ = 5.16, df = 1 (P = 0.0232); $I^2$ = 81% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.312 | 0.3553 | 100.0% | 3.712 [1.850; 7.448] |
| TERRA Study | 16.488 | 3295.0000 | 0.0% | 14476685.257 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **3.712 [1.850; 7.448]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9963); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.19; $Chi^2$ = 5.63, df = 3 (P = 0.1313); $I^2$ = 47% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

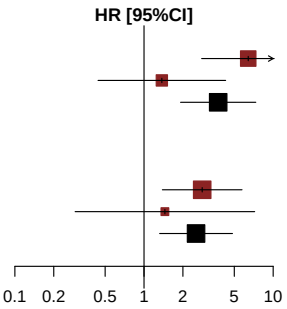
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.258 | 0.2968 | 72.2% | 3.518 [1.966; 6.294] |
| TERRA Study | 0.234 | 0.4787 | 27.8% | 1.264 [0.495; 3.230] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.647 [1.615; 4.340]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.37; $Chi^2$ = 3.3, df = 1 (P = 0.0692); $I^2$ = 70% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.158 | 0.7253 | 100.0% | 8.656 [2.089; 35.868] |
| TERRA Study | 18.669 | 11321.0000 | 0.0% | 128156149.967 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **8.656 [2.089; 35.868]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9988); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.27; $Chi^2$ = 5.68, df = 3 (P = 0.1281); $I^2$ = 47% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

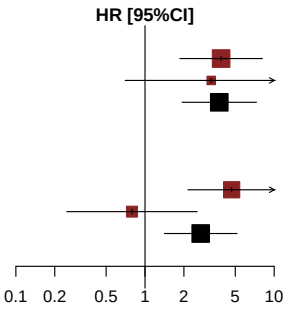
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.858 | 0.4239 | 65.2% | 6.411 [2.793; 14.714] |
| TERRA Study | 0.318 | 0.5805 | 34.8% | 1.374 [0.440; 4.286] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **3.752 [1.918; 7.339]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.93; $Chi^2$ = 4.59, df = 1 (P = 0.0321); $I^2$ = 78% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.037 | 0.3623 | 83.6% | 2.821 [1.387; 5.739] |
| TERRA Study | 0.372 | 0.8166 | 16.4% | 1.451 [0.293; 7.191] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.529 [1.321; 4.840]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.55, df = 1 (P = 0.4567); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.24; $Chi^2$ = 5.83, df = 3 (P = 0.1200); $I^2$ = 49% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.357 | 0.3751 | 81.3% | 3.884 [1.862; 8.103] |
| TERRA Study | 1.181 | 0.7829 | 18.7% | 3.257 [0.702; 15.109] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **3.759 [1.937; 7.294]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.04, df = 1 (P = 0.8392); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.545 | 0.3981 | 69.0% | 4.686 [2.147; 10.226] |
| TERRA Study | −0.232 | 0.5934 | 31.0% | 0.793 [0.248; 2.536] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.699 [1.412; 5.160]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.32; $Chi^2$ = 6.18, df = 1 (P = 0.0129); $I^2$ = 84% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.36; $Chi^2$ = 6.72, df = 3 (P = 0.0815); $I^2$ = 55% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

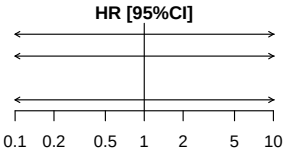
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 16.620 | 654.0822 | 81.5% | 16517318.591 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.758 | 1374.0000 | 18.5% | 18971530.146 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **16945507.313 [ 0; Inf]** |

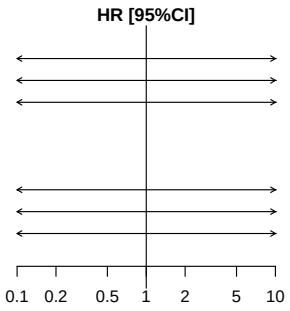
Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 1 (P = 0.9999); $I^2$ = 0%
Test for overall effect: Z = 0.03 (P = 0.9775)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

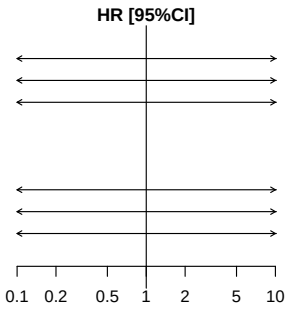
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.637 | 833.3897 | 77.2% | 16809083.789 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.780 | 1535.0000 | 22.8% | 19380539.461 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **17362746.725 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.600 | 1047.0000 | 92.4% | 16184911.867 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.529 | 3648.0000 | 7.6% | 15078342.489 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **16097915.068 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

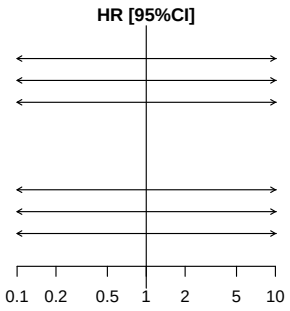
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.659 | 714.4943 | 80.1% | 17167008.682 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.703 | 1434.0000 | 19.9% | 17956091.955 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **17321131.026 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.491 | 1581.0000 | 97.4% | 14514083.328 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 17.669 | 9710.0000 | 2.6% | 47146012.832 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **14962486.161 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

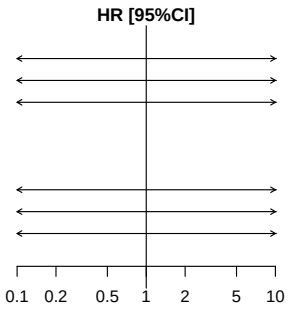
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.648 | 812.7788 | 80.8% | 16987867.997 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.697 | 1665.0000 | 19.2% | 17839220.675 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **17148482.440 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.588 | 1130.0000 | 84.1% | 15996012.014 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.711 | 2599.0000 | 15.9% | 18097601.977 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **16313031.115 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.626 | 928.9785 | 94.2% | 16615058.821 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 17.890 | 3759.0000 | 5.8% | 58838678.839 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **17869465.589 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9997); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.614 | 921.1139 | 77.8% | 16421795.428 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.679 | 1726.0000 | 22.2% | 17516607.695 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **16658424.668 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Cardiac disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Ear and labyrinth disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

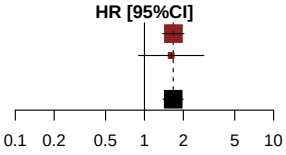
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Eye disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders

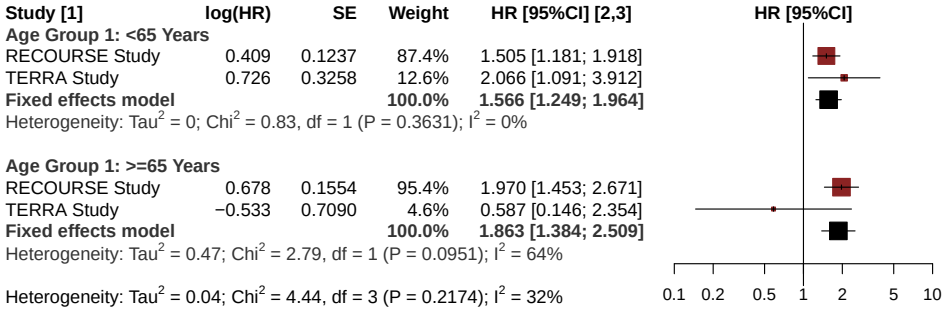
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.516 | 0.0966 | 90.4% | 1.676 [1.387; 2.025] |
| TERRA Study | 0.476 | 0.2972 | 9.6% | 1.610 [0.899; 2.883] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.669 [1.394; 1.999]** |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.02$, df = 1 (P = 0.8987); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 5.58 (P < 0.0001)



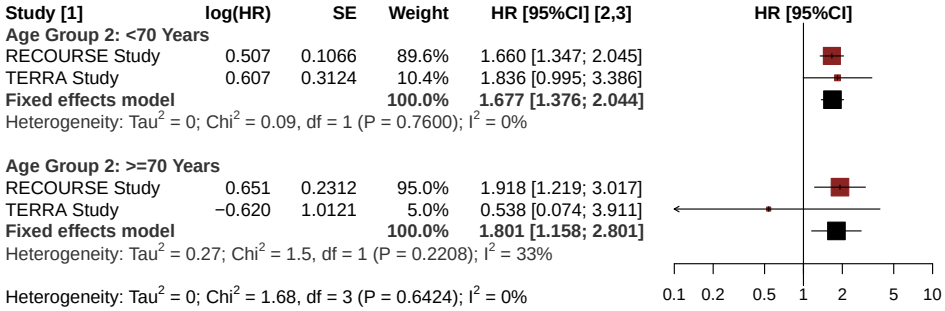

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Gastrointestinal disorders




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

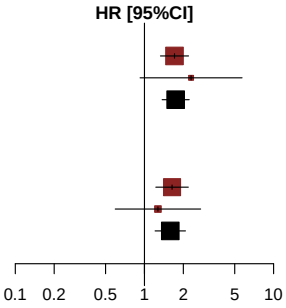
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Gastrointestinal disorders




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

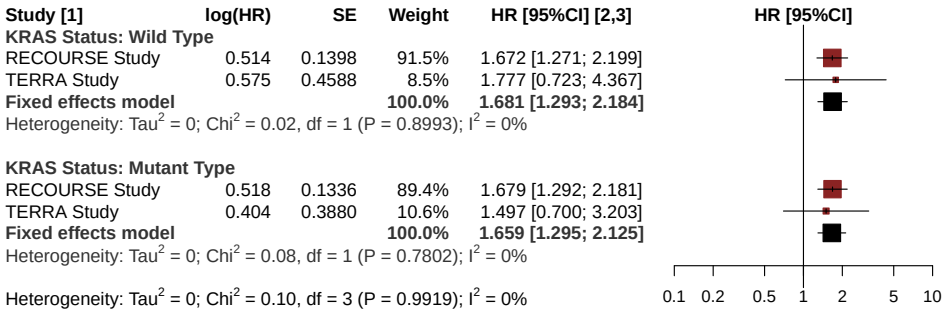
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Gastrointestinal disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.536 | 0.1277 | 93.0% | 1.708 [1.330; 2.194] |
| TERRA Study | 0.831 | 0.4638 | 7.0% | 2.296 [0.925; 5.698] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.744 [1.370; 2.221]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.38$, df = 1 (P = 0.5391); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.492 | 0.1478 | 87.3% | 1.636 [1.224; 2.186] |
| TERRA Study | 0.240 | 0.3884 | 12.7% | 1.272 [0.594; 2.723] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.585 [1.209; 2.078]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.37$, df = 1 (P = 0.5445); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 1.01$, df = 3 (P = 0.7980); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Gastrointestinal disorders




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Abdominal distension

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Abdominal pain

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Abdominal pain upper

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Ascites

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Constipation

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Diarrhoea

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Dry mouth

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

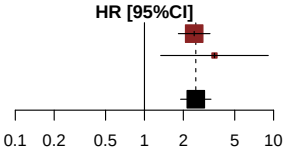
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Dyspepsia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Nausea

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.887 | 0.1440 | 92.0% | 2.427 [1.830; 3.218] |
| TERRA Study | 1.248 | 0.4893 | 8.0% | 3.485 [1.336; 9.093] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.498 [1.905; 3.275]** |

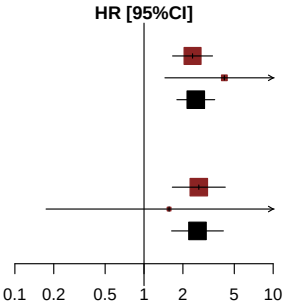
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.50$, df = 1 (P = 0.4780); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 6.63 (P < 0.0001)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Gastrointestinal disorders - Nausea

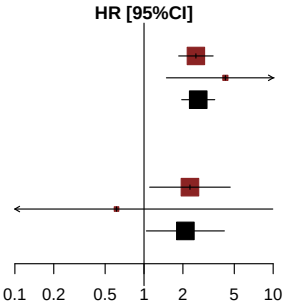
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.865 | 0.1817 | 89.9% | 2.376 [1.664; 3.392] |
| TERRA Study | 1.432 | 0.5406 | 10.1% | 4.188 [1.452; 12.082] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.516 [1.796; 3.527]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.99, df = 1 (P = 0.3203); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.977 | 0.2408 | 95.6% | 2.656 [1.656; 4.258] |
| TERRA Study | 0.447 | 1.1189 | 4.4% | 1.563 [0.174; 14.012] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.594 [1.635; 4.115]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.21, df = 1 (P = 0.6434); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.21, df = 3 (P = 0.7499); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Gastrointestinal disorders - Nausea

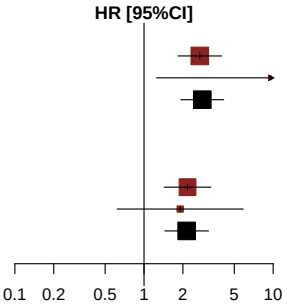
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.925 | 0.1567 | 92.1% | 2.522 [1.855; 3.428] |
| TERRA Study | 1.451 | 0.5363 | 7.9% | 4.265 [1.491; 12.203] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.628 [1.957; 3.529]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.88, df = 1 (P = 0.3469); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.819 | 0.3664 | 93.8% | 2.268 [1.106; 4.651] |
| TERRA Study | −0.490 | 1.4215 | 6.2% | 0.612 [0.038; 9.931] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.090 [1.043; 4.190]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.8, df = 1 (P = 0.3724); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.03, df = 3 (P = 0.5655); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Gastrointestinal disorders - Nausea

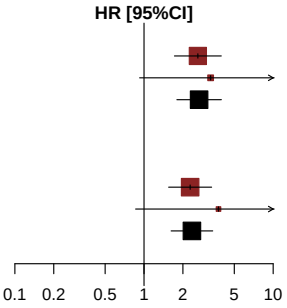
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.995 | 0.1986 | 96.4% | 2.704 [1.832; 3.990] |
| TERRA Study | 2.249 | 1.0338 | 3.6% | 9.479 [1.250; 71.892] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.827 [1.929; 4.143]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.23; $Chi^2$ = 1.42, df = 1 (P = 0.2334); $I^2$ = 30% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.776 | 0.2125 | 87.9% | 2.172 [1.432; 3.295] |
| TERRA Study | 0.645 | 0.5736 | 12.1% | 1.906 [0.619; 5.866] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.138 [1.447; 3.160]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.05, df = 1 (P = 0.8306); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.47, df = 3 (P = 0.4810); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Gastrointestinal disorders - Nausea

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.960 | 0.2130 | 90.2% | 2.611 [1.720; 3.964] |
| TERRA Study | 1.188 | 0.6460 | 9.8% | 3.279 [0.925; 11.633] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.670 [1.796; 3.970]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.11, df = 1 (P = 0.7377); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.822 | 0.1955 | 93.7% | 2.276 [1.551; 3.338] |
| TERRA Study | 1.328 | 0.7539 | 6.3% | 3.772 [0.861; 16.532] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.349 [1.621; 3.404]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.42, df = 1 (P = 0.5164); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.75, df = 3 (P = 0.8621); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

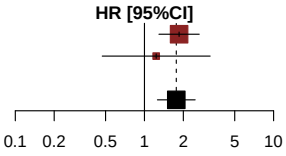
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Stomatitis

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Vomiting

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.618 | 0.1833 | 87.8% | 1.854 [1.295; 2.656] |
| TERRA Study | 0.209 | 0.4909 | 12.2% | 1.233 [0.471; 3.226] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.764 [1.260; 2.470]** |

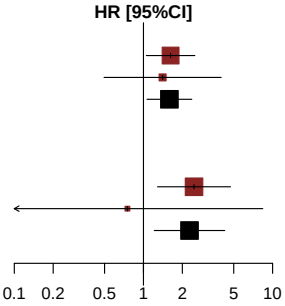
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.61$, df = 1 (P = 0.4359); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 3.31 (P = 0.0009)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Gastrointestinal disorders - Vomiting

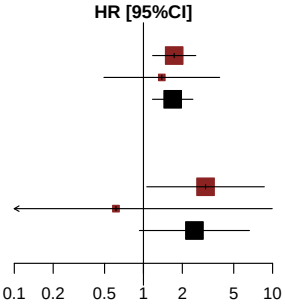
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.484 | 0.2206 | 85.4% | 1.622 [1.053; 2.499] |
| TERRA Study | 0.341 | 0.5325 | 14.6% | 1.407 [0.495; 3.994] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.588 [1.065; 2.368]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.06$, df = 1 (P = 0.8049); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.902 | 0.3318 | 93.2% | 2.464 [1.286; 4.721] |
| TERRA Study | −0.286 | 1.2312 | 6.8% | 0.751 [0.067; 8.390] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.273 [1.213; 4.260]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.87$, df = 1 (P = 0.3517); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 1.82$, df = 3 (P = 0.6106); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Gastrointestinal disorders - Vomiting

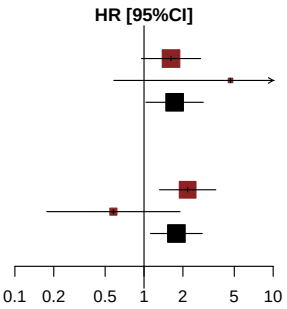
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.548 | 0.1963 | 87.8% | 1.730 [1.177; 2.542] |
| TERRA Study | 0.327 | 0.5266 | 12.2% | 1.387 [0.494; 3.892] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.684 [1.174; 2.415]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.15, df = 1 (P = 0.6939); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.107 | 0.5347 | 87.6% | 3.025 [1.061; 8.627] |
| TERRA Study | −0.490 | 1.4215 | 12.4% | 0.612 [0.038; 9.931] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.482 [0.931; 6.618]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.12; $Chi^2$ = 1.11, df = 1 (P = 0.2929); $I^2$ = 10% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.79, df = 3 (P = 0.6172); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Gastrointestinal disorders - Vomiting

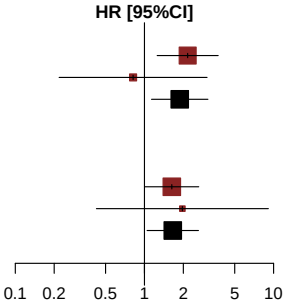
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.481 | 0.2692 | 94.0% | 1.618 [0.955; 2.743] |
| TERRA Study | 1.542 | 1.0614 | 6.0% | 4.672 [0.584; 37.406] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.726 [1.035; 2.878]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.94, df = 1 (P = 0.3329); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.778 | 0.2560 | 84.9% | 2.176 [1.318; 3.595] |
| TERRA Study | −0.546 | 0.6059 | 15.1% | 0.579 [0.177; 1.899] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.781 [1.122; 2.827]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.66; $Chi^2$ = 4.05, df = 1 (P = 0.0442); $I^2$ = 75% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.21; $Chi^2$ = 5.00, df = 3 (P = 0.1721); $I^2$ = 40% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Gastrointestinal disorders - Vomiting

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.770 | 0.2776 | 85.5% | 2.161 [1.254; 3.723] |
| TERRA Study | −0.203 | 0.6729 | 14.5% | 0.817 [0.218; 3.053] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.875 [1.134; 3.101]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.21; $Chi^2$ = 1.79, df = 1 (P = 0.1813); $I^2$ = 44% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.488 | 0.2449 | 91.1% | 1.629 [1.008; 2.632] |
| TERRA Study | 0.676 | 0.7821 | 8.9% | 1.966 [0.425; 9.106] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.657 [1.048; 2.619]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.05, df = 1 (P = 0.8184); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.97, df = 3 (P = 0.5793); $I^2$ = 0% | | | | |

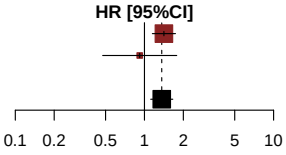



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.347 | 0.1053 | 91.1% | 1.414 [1.151; 1.739] |
| TERRA Study | −0.085 | 0.3369 | 8.9% | 0.919 [0.475; 1.778] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.361 [1.118; 1.658]** |

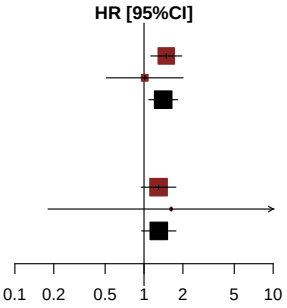
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.03$; $Chi^2 = 1.49$, df = 1 (P = 0.2216); $I^2 = 33\%$
Test for overall effect: Z = 3.07 (P = 0.0022)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
General disorders and administration site conditions

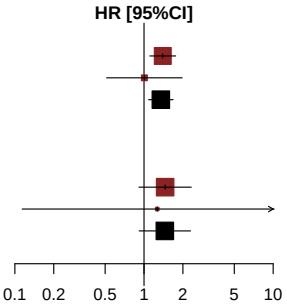
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.396 | 0.1416 | 85.9% | 1.486 [1.126; 1.961] |
| TERRA Study | 0.012 | 0.3490 | 14.1% | 1.012 [0.511; 2.006] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.407 [1.088; 1.820]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = < 0.01; $Chi^2$ = 1.04, df = 1 (P = 0.3084); $I^2$ = 4% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.259 | 0.1579 | 98.1% | 1.296 [0.951; 1.766] |
| TERRA Study | 0.483 | 1.1204 | 1.9% | 1.622 [0.180; 14.577] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.302 [0.958; 1.768]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.04, df = 1 (P = 0.8429); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.22, df = 3 (P = 0.7474); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
General disorders and administration site conditions

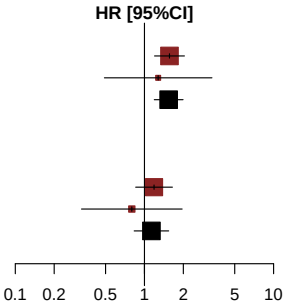
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.334 | 0.1176 | 89.5% | 1.397 [1.109; 1.759] |
| TERRA Study | 0.007 | 0.3437 | 10.5% | 1.007 [0.513; 1.974] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.350 [1.085; 1.679]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.81$, df = 1 (P = 0.3669); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.376 | 0.2379 | 96.4% | 1.457 [0.914; 2.322] |
| TERRA Study | 0.236 | 1.2286 | 3.6% | 1.266 [0.114; 14.069] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.450 [0.917; 2.291]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.01$, df = 1 (P = 0.9107); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.90$, df = 3 (P = 0.8248); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
General disorders and administration site conditions

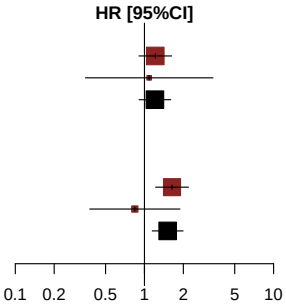
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.446 | 0.1359 | 92.8% | 1.562 [1.197; 2.039] |
| TERRA Study | 0.244 | 0.4892 | 7.2% | 1.277 [0.489; 3.331] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.540 [1.191; 1.990]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.16$, df = 1 (P = 0.6913); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.171 | 0.1671 | 88.2% | 1.186 [0.855; 1.646] |
| TERRA Study | −0.225 | 0.4577 | 11.8% | 0.798 [0.326; 1.958] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.132 [0.832; 1.540]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.66$, df = 1 (P = 0.4161); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 < 0.01$; $Chi^2 = 3.08$, df = 3 (P = 0.3797); $I^2 = 3\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
General disorders and administration site conditions

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.193 | 0.1486 | 93.8% | 1.213 [0.906; 1.623] |
| TERRA Study | 0.084 | 0.5801 | 6.2% | 1.088 [0.349; 3.391] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.205 [0.909; 1.598]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.03, df = 1 (P = 0.8555); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.491 | 0.1494 | 88.3% | 1.635 [1.220; 2.191] |
| TERRA Study | −0.172 | 0.4104 | 11.7% | 0.842 [0.377; 1.883] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.513 [1.149; 1.992]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.12; $Chi^2$ = 2.31, df = 1 (P = 0.1289); $I^2$ = 57% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ < 0.01; $Chi^2$ = 3.62, df = 3 (P = 0.3057); $I^2$ = 17% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Asthenia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

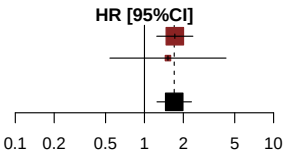
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Chest pain

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Fatigue

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.542 | 0.1642 | 91.2% | 1.719 [1.246; 2.371] |
| TERRA Study | 0.419 | 0.5281 | 8.8% | 1.521 [0.540; 4.281] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.700 [1.250; 2.312]** |

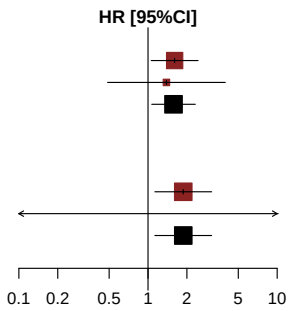
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.05$, df = 1 (P = 0.8249); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 3.38 (P = 0.0007)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
General disorders and administration site conditions - Fatigue

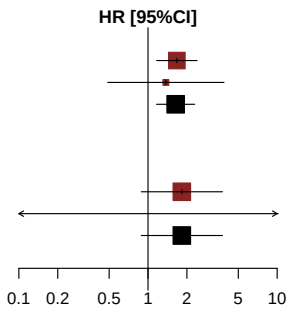
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.475 | 0.2131 | 86.3% | 1.608 [1.059; 2.441] |
| TERRA Study | 0.328 | 0.5353 | 13.7% | 1.389 [0.486; 3.965] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.576 [1.069; 2.323]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.06, df = 1 (P = 0.7995); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.628 | 0.2584 | 100.0% | 1.875 [1.130; 3.110] |
| TERRA Study | 16.493 | 4595.0000 | 0.0% | 14552742.183 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.875 [1.130; 3.110]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9972); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.35, df = 3 (P = 0.9505); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
General disorders and administration site conditions - Fatigue

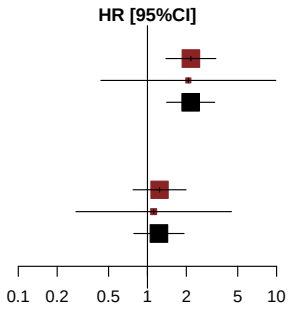
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.514 | 0.1838 | 89.2% | 1.672 [1.166; 2.397] |
| TERRA Study | 0.318 | 0.5291 | 10.8% | 1.374 [0.487; 3.876] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.637 [1.165; 2.301]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.12$, df = 1 (P = 0.7261); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.603 | 0.3693 | 100.0% | 1.827 [0.886; 3.769] |
| TERRA Study | 17.669 | 9710.0000 | 0.0% | 47146012.832 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.827 [0.886; 3.769]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9986); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.20$, df = 3 (P = 0.9783); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
General disorders and administration site conditions - Fatigue

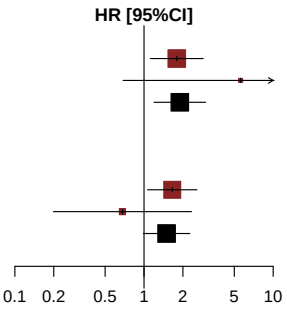
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.774 | 0.2272 | 92.5% | 2.169 [1.390; 3.386] |
| TERRA Study | 0.729 | 0.7957 | 7.5% | 2.073 [0.436; 9.861] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.162 [1.409; 3.317]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9562); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.216 | 0.2415 | 89.6% | 1.241 [0.773; 1.991] |
| TERRA Study | 0.111 | 0.7074 | 10.4% | 1.117 [0.279; 4.471] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.227 [0.784; 1.920]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.02$, df = 1 (P = 0.8888); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 < 0.01$; $Chi^2 = 3.23$, df = 3 (P = 0.3574); $I^2 = 7\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
General disorders and administration site conditions - Fatigue

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.584 | 0.2404 | 95.2% | 1.792 [1.119; 2.871] |
| TERRA Study | 1.722 | 1.0694 | 4.8% | 5.597 [0.688; 45.530] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.893 [1.196; 2.998]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.05; $Chi^2$ = 1.08, df = 1 (P = 0.2988); $I^2$ = 7% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.503 | 0.2250 | 88.6% | 1.654 [1.064; 2.571] |
| TERRA Study | −0.384 | 0.6281 | 11.4% | 0.681 [0.199; 2.332] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.495 [0.987; 2.265]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.17; $Chi^2$ = 1.77, df = 1 (P = 0.1834); $I^2$ = 44% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.06; $Chi^2$ = 3.41, df = 3 (P = 0.3331); $I^2$ = 12% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Malaise

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Mucosal inflammation

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Pyrexia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Hepatobiliary disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Infections and infestations

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

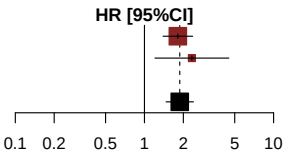
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Injury, poisoning and procedural complications

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.595 | 0.1344 | 86.2% | 1.813 [1.393; 2.360] |
| TERRA Study | 0.846 | 0.3362 | 13.8% | 2.329 [1.205; 4.502] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.877 [1.469; 2.397]** |

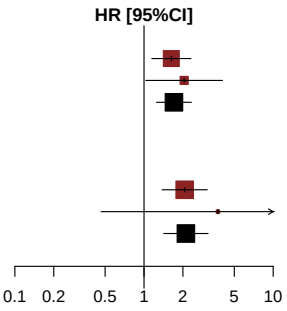
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.48$, df = 1 (P = 0.4891); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 5.04 (P < 0.0001)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Investigations

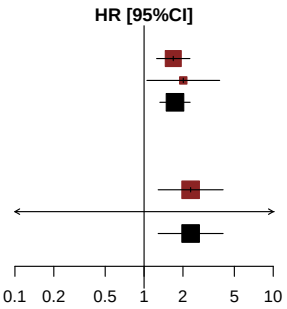
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.486 | 0.1778 | 79.4% | 1.626 [1.148; 2.305] |
| TERRA Study | 0.715 | 0.3489 | 20.6% | 2.045 [1.032; 4.052] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.705 [1.250; 2.326]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.34, df = 1 (P = 0.5589); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.725 | 0.2057 | 96.4% | 2.065 [1.380; 3.091] |
| TERRA Study | 1.317 | 1.0620 | 3.6% | 3.734 [0.466; 29.934] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.110 [1.420; 3.134]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.3, df = 1 (P = 0.5840); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.33, df = 3 (P = 0.7221); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Investigations

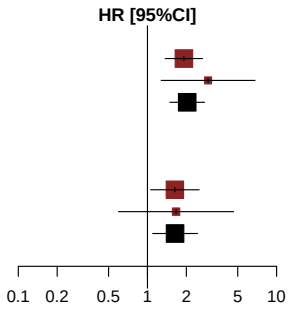
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.520 | 0.1515 | 82.7% | 1.683 [1.250; 2.264] |
| TERRA Study | 0.699 | 0.3310 | 17.3% | 2.012 [1.052; 3.849] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.735 [1.325; 2.273]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.24, df = 1 (P = 0.6235); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.830 | 0.2953 | 100.0% | 2.293 [1.285; 4.091] |
| TERRA Study | 19.011 | 8641.0000 | 0.0% | 180438399.413 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.293 [1.285; 4.091]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9983); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.97, df = 3 (P = 0.8079); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Investigations

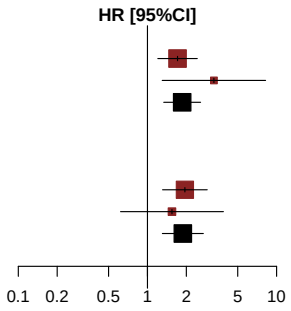
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.650 | 0.1699 | 86.3% | 1.915 [1.373; 2.672] |
| TERRA Study | 1.081 | 0.4269 | 13.7% | 2.947 [1.277; 6.805] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.032 [1.491; 2.769]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.88, df = 1 (P = 0.3483); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.489 | 0.2209 | 84.9% | 1.631 [1.058; 2.515] |
| TERRA Study | 0.510 | 0.5232 | 15.1% | 1.665 [0.597; 4.644] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.636 [1.098; 2.438]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9707); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.59, df = 3 (P = 0.6621); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Investigations

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.536 | 0.1795 | 87.3% | 1.710 [1.203; 2.431] |
| TERRA Study | 1.185 | 0.4703 | 12.7% | 3.269 [1.301; 8.218] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.857 [1.337; 2.579]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.08; $Chi^2$ = 1.66, df = 1 (P = 0.1978); $I^2$ = 40% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.667 | 0.2031 | 84.1% | 1.949 [1.309; 2.902] |
| TERRA Study | 0.437 | 0.4679 | 15.9% | 1.548 [0.619; 3.873] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.879 [1.304; 2.707]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.2, df = 1 (P = 0.6514); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.86, df = 3 (P = 0.6010); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Alanine aminotransferase increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Aspartate aminotransferase increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Blood alkaline phosphatase increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Blood bilirubin increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Blood creatinine increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - C-reactive protein increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Lymphocyte count decreased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Neutrophil count decreased

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 3.967 | 1.0047 | 100.0% | 52.843 [7.376; 378.573] |
| TERRA Study | 16.748 | 1522.0000 | 0.0% | 18782760.267 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **52.844 [7.376; 378.575]** |

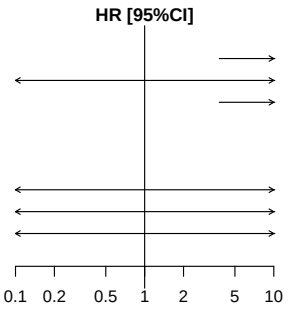
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9933); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 3.95 (P < 0.0001)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Investigations - Neutrophil count decreased

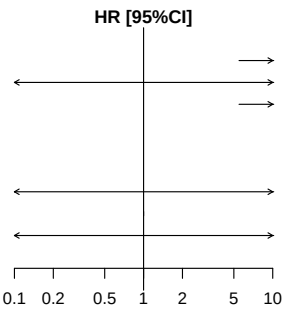
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 3.307 | 1.0086 | 100.0% | 27.311 [3.783; 197.177] |
| TERRA Study | 16.692 | 1489.0000 | 0.0% | 17750602.199 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **27.311 [3.783; 197.178]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9928); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.663 | 818.1614 | 99.4% | 17238399.802 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 17.570 | 10125.0000 | 0.6% | 42717960.057 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **17340182.593 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Investigations - Neutrophil count decreased

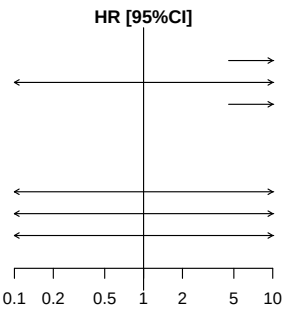
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 3.675 | 1.0065 | 100.0% | 39.431 [5.484; 283.534] |
| TERRA Study | 16.638 | 1488.0000 | 0.0% | 16816985.916 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **39.431 [5.484; 283.536]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9930); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.596 | 1098.0000 | 100.0% | 16125460.849 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **16125460.849 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Investigations - Neutrophil count decreased

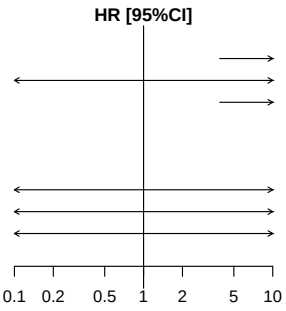
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 3.491 | 1.0076 | 100.0% | 32.820 [4.555; 236.498] |
| TERRA Study | 16.682 | 1815.0000 | 0.0% | 17578550.585 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **32.820 [4.555; 236.499]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9942); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.666 | 919.7572 | 88.5% | 17295553.443 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 16.616 | 2548.0000 | 11.5% | 16459279.838 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **17197021.023 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Investigations - Neutrophil count decreased

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 3.335 | 1.0083 | 100.0% | 28.082 [3.892; 202.638] |
| TERRA Study | 16.851 | 1888.0000 | 0.0% | 20811577.492 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **28.082 [3.892; 202.639]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9943); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.650 | 829.6001 | 90.7% | 17023239.536 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 16.537 | 2592.0000 | 9.3% | 15203861.506 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **16845382.878 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Platelet count decreased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Weight decreased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - White blood cell count decreased

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 4.132 | 1.0041 | 100.0% | 62.302 [8.706; 445.818] |
| TERRA Study | 16.838 | 1221.0000 | 0.0% | 20544421.455 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **62.302 [8.707; 445.822]** |

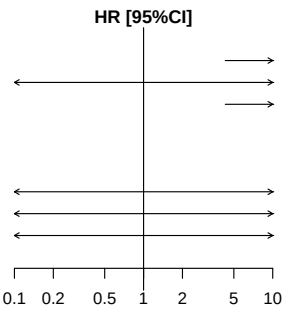
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9917); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 4.12 (P < 0.0001)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Investigations - White blood cell count decreased

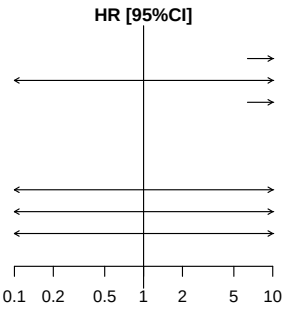
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 3.432 | 1.0077 | 100.0% | 30.930 [4.291; 222.923] |
| TERRA Study | 16.809 | 1356.0000 | 0.0% | 19957787.979 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **30.930 [4.292; 222.924]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9921); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.685 | 758.2342 | 94.6% | 17635950.170 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 16.528 | 3165.0000 | 5.4% | 15068394.067 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **17485979.009 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Investigations - White blood cell count decreased

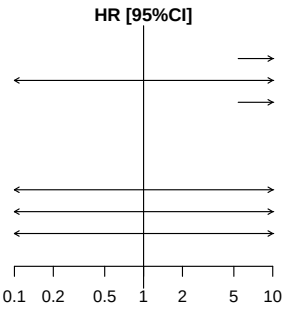
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 3.824 | 1.0060 | 100.0% | 45.767 [6.371; 328.755] |
| TERRA Study | 16.734 | 1253.0000 | 0.0% | 18504231.618 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **45.768 [6.372; 328.758]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9918); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.594 | 1023.0000 | 98.8% | 16096139.201 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 17.946 | 9106.0000 | 1.2% | 62193434.657 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **16369606.123 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Investigations - White blood cell count decreased

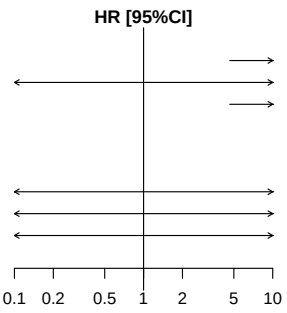
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 3.660 | 1.0068 | 100.0% | 38.862 [5.402; 279.589] |
| TERRA Study | 16.800 | 1481.0000 | 0.0% | 19782534.294 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **38.862 [5.402; 279.591]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9929); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.690 | 866.1190 | 86.3% | 17716908.074 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 16.671 | 2171.0000 | 13.7% | 17378597.876 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **17670068.586 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Investigations - White blood cell count decreased

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 3.511 | 1.0076 | 100.0% | 33.486 [4.647; 241.314] |
| TERRA Study | 18.011 | 2728.0000 | 0.0% | 66389535.225 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **33.486 [4.647; 241.314]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9958); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.711 | 791.9067 | 84.2% | 18090726.195 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 16.603 | 1828.0000 | 15.8% | 16236786.541 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **17784277.936 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |

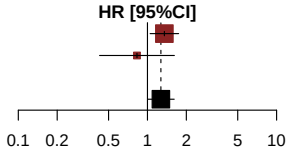



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.302 | 0.1297 | 87.3% | 1.352 [1.049; 1.743] |
| TERRA Study | −0.187 | 0.3401 | 12.7% | 0.829 [0.426; 1.616] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.271 [1.002; 1.611]** |

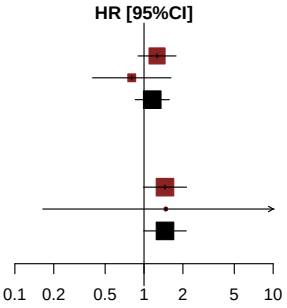
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.05$; $Chi^2 = 1.80$, df = 1 (P = 0.1795); $I^2 = 44\%$
Test for overall effect: Z = 1.98 (P = 0.0480)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Metabolism and nutrition disorders

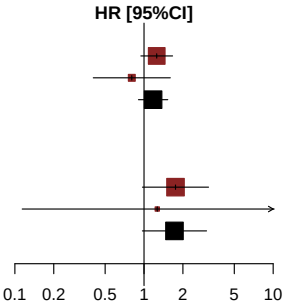
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.232 | 0.1727 | 81.0% | 1.261 [0.899; 1.769] |
| TERRA Study | −0.219 | 0.3568 | 19.0% | 0.804 [0.399; 1.617] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.158 [0.854; 1.570]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.02; $Chi^2$ = 1.29, df = 1 (P = 0.2554); $I^2$ = 23% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.374 | 0.1966 | 97.0% | 1.453 [0.988; 2.136] |
| TERRA Study | 0.388 | 1.1187 | 3.0% | 1.475 [0.165; 13.209] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.454 [0.995; 2.125]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9897); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.13, df = 3 (P = 0.5452); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Metabolism and nutrition disorders

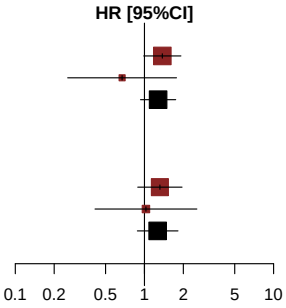
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.227 | 0.1443 | 85.5% | 1.254 [0.945; 1.664] |
| TERRA Study | −0.218 | 0.3504 | 14.5% | 0.804 [0.405; 1.598] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.176 [0.905; 1.527]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.03; $Chi^2$ = 1.38, df = 1 (P = 0.2406); $I^2$ = 27% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.561 | 0.3006 | 94.4% | 1.753 [0.973; 3.160] |
| TERRA Study | 0.236 | 1.2286 | 5.6% | 1.266 [0.114; 14.069] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.721 [0.971; 3.050]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.07, df = 1 (P = 0.7970); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.85, df = 3 (P = 0.4151); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Metabolism and nutrition disorders

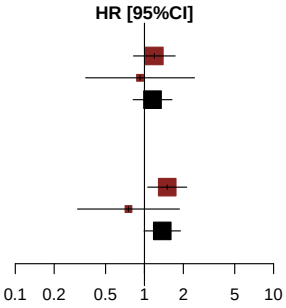
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.318 | 0.1693 | 89.5% | 1.375 [0.987; 1.916] |
| TERRA Study | −0.399 | 0.4950 | 10.5% | 0.671 [0.254; 1.771] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.275 [0.932; 1.746]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.12; $Chi^2$ = 1.88, df = 1 (P = 0.1705); $I^2$ = 47% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.275 | 0.2015 | 84.1% | 1.317 [0.887; 1.955] |
| TERRA Study | 0.026 | 0.4633 | 15.9% | 1.027 [0.414; 2.545] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.266 [0.881; 1.818]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.24, df = 1 (P = 0.6222); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.12, df = 3 (P = 0.5475); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Metabolism and nutrition disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.176 | 0.1895 | 87.2% | 1.193 [0.823; 1.730] |
| TERRA Study | −0.078 | 0.4952 | 12.8% | 0.925 [0.350; 2.441] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.155 [0.816; 1.634]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.23, df = 1 (P = 0.6311); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.406 | 0.1778 | 87.2% | 1.501 [1.059; 2.127] |
| TERRA Study | −0.285 | 0.4633 | 12.8% | 0.752 [0.303; 1.865] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.374 [0.992; 1.902]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.12; $Chi^2$ = 1.94, df = 1 (P = 0.1639); $I^2$ = 48% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.68, df = 3 (P = 0.4436); $I^2$ = 0% | | | | |

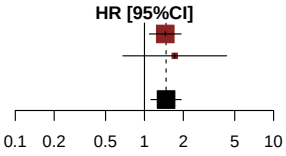



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.371 | 0.1443 | 91.5% | 1.449 [1.092; 1.923] |
| TERRA Study | 0.540 | 0.4721 | 8.5% | 1.716 [0.680; 4.329] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.470 [1.122; 1.927]** |

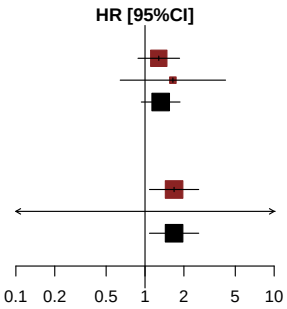
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.12$, df = 1 (P = 0.7322); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 2.79 (P = 0.0052)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite

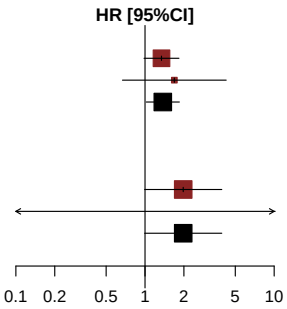
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.245 | 0.1891 | 86.5% | 1.278 [0.882; 1.852] |
| TERRA Study | 0.497 | 0.4790 | 13.5% | 1.644 [0.643; 4.203] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.322 [0.937; 1.866]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.24$, df = 1 (P = 0.6254); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.518 | 0.2240 | 100.0% | 1.679 [1.083; 2.605] |
| TERRA Study | 17.620 | 5722.0000 | 0.0% | 44900073.963 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.679 [1.083; 2.605]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9976); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.94$, df = 3 (P = 0.8150); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite

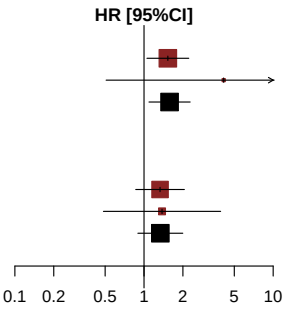
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.294 | 0.1589 | 89.8% | 1.341 [0.982; 1.831] |
| TERRA Study | 0.523 | 0.4718 | 10.2% | 1.687 [0.669; 4.252] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.373 [1.022; 1.844]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.21, df = 1 (P = 0.6454); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.681 | 0.3510 | 100.0% | 1.976 [0.993; 3.931] |
| TERRA Study | 17.946 | 9106.0000 | 0.0% | 62193434.657 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.976 [0.993; 3.931]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9985); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.12, df = 3 (P = 0.7721); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite

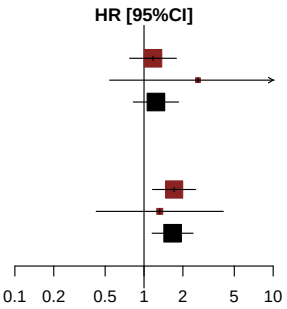
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.425 | 0.1903 | 96.9% | 1.529 [1.053; 2.221] |
| TERRA Study | 1.420 | 1.0696 | 3.1% | 4.138 [0.509; 33.668] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.577 [1.092; 2.277]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.84, df = 1 (P = 0.3596); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.286 | 0.2212 | 85.3% | 1.331 [0.863; 2.053] |
| TERRA Study | 0.321 | 0.5331 | 14.7% | 1.379 [0.485; 3.920] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.338 [0.896; 1.997]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9511); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.20, df = 3 (P = 0.7541); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.160 | 0.2129 | 93.4% | 1.173 [0.773; 1.781] |
| TERRA Study | 0.962 | 0.8037 | 6.6% | 2.616 [0.541; 12.639] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.237 [0.826; 1.851]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.93, df = 1 (P = 0.3349); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.536 | 0.1967 | 89.6% | 1.710 [1.163; 2.514] |
| TERRA Study | 0.280 | 0.5782 | 10.4% | 1.324 [0.426; 4.110] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.665 [1.156; 2.398]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.18, df = 1 (P = 0.6750); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.25, df = 3 (P = 0.5216); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

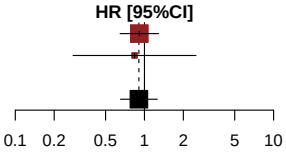
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.091 | 0.1752 | 91.1% | 0.913 [0.647; 1.287] |
| TERRA Study | −0.177 | 0.5589 | 8.9% | 0.838 [0.280; 2.506] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.906 [0.653; 1.257]** |

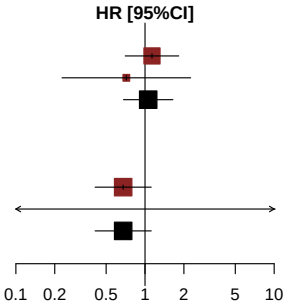
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.02$, df = 1 (P = 0.8843); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = −0.59 (P = 0.5536)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

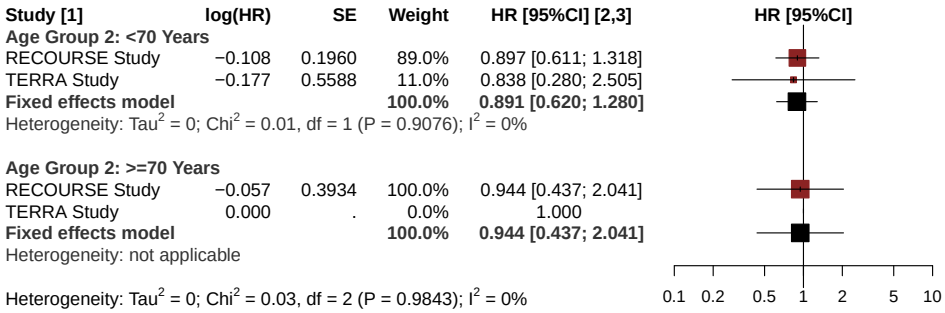
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Musculoskeletal and connective tissue disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.124 | 0.2435 | 85.2% | 1.132 [0.703; 1.825] |
| TERRA Study | −0.333 | 0.5850 | 14.8% | 0.717 [0.228; 2.256] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.058 [0.681; 1.644]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.52$, df = 1 (P = 0.4705); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.389 | 0.2552 | 100.0% | 0.677 [0.411; 1.117] |
| TERRA Study | 16.493 | 4595.0000 | 0.0% | 14552742.183 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.677 [0.411; 1.117]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9971); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 2.24$, df = 3 (P = 0.5236); $I^2 = 0\%$ | | | | |



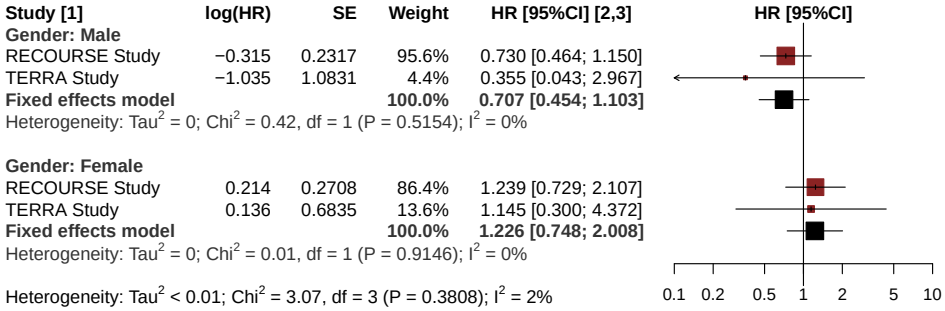

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Musculoskeletal and connective tissue disorders




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

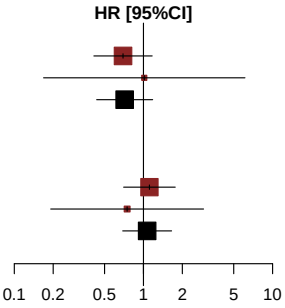
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Musculoskeletal and connective tissue disorders




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Musculoskeletal and connective tissue disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.364 | 0.2652 | 92.3% | 0.695 [0.413; 1.168] |
| TERRA Study | 0.014 | 0.9160 | 7.7% | 1.014 [0.168; 6.108] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.715 [0.434; 1.178]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.16, df = 1 (P = 0.6912); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.107 | 0.2347 | 89.8% | 1.112 [0.702; 1.762] |
| TERRA Study | −0.291 | 0.6953 | 10.2% | 0.747 [0.191; 2.920] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.068 [0.691; 1.651]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.29, df = 1 (P = 0.5879); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.86, df = 3 (P = 0.6025); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders - Arthralgia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders - Pain in extremity

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Nervous system disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Psychiatric disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Renal and urinary disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Reproductive system and breast disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Skin and subcutaneous tissue disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Vascular disorders

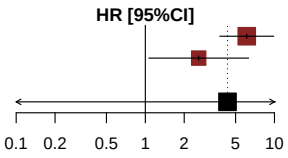
*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

**Anhang 4-G2.14: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom CTCAE-Grad 1-2 nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) (Sensitivitätsanalyse mit zufälligen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)**

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 1.808 | 0.2460 | 59.9% | 6.101 [3.767; 9.881] |
| TERRA Study | 0.951 | 0.4544 | 40.1% | 2.589 [1.063; 6.309] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **4.328 [0.021; 899.291]** |

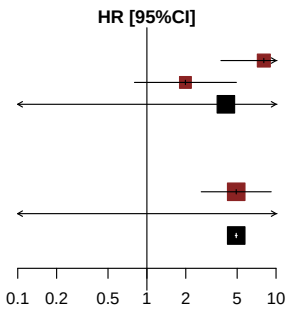
Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.23; $Chi^2$ = 2.75, df = 1 (P = 0.0972); $I^2$ = 64%
Test for overall effect: $t_1$ = 3.49 (P = 0.1777)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Blood and lymphatic system disorders

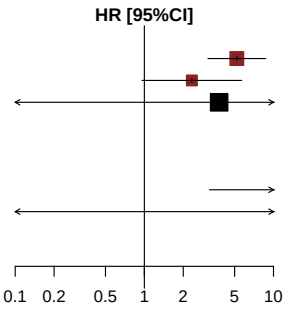
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.085 | 0.3903 | 54.7% | 8.041 [3.742; 17.280] |
| TERRA Study | 0.687 | 0.4635 | 45.3% | 1.988 [0.801; 4.931] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **4.089 [0.001; 29194.263]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.79; $Chi^2$ = 5.32, df = 1 (P = 0.0211); $I^2$ = 81% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.593 | 0.3181 | 100.0% | 4.917 [2.636; 9.172] |
| TERRA Study | 17.598 | 3786.0000 | 0.0% | 43935359.086 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **4.917 [4.833; 5.002]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9966); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.15; $Chi^2$ = 5.36, df = 3 (P = 0.1473); $I^2$ = 44% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Blood and lymphatic system disorders

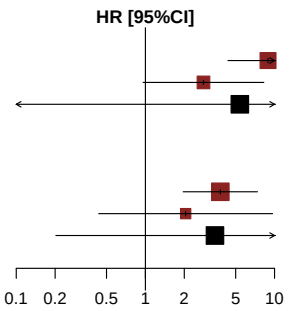
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.649 | 0.2631 | 61.9% | 5.202 [ 3.106; 8.713] |
| TERRA Study | 0.847 | 0.4534 | 38.1% | 2.333 [ 0.960; 5.674] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **3.793 [ 0.026; 550.712]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.18; $Chi^2$ = 2.34, df = 1 (P = 0.1261); $I^2$ = 57% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.572 | 0.7201 | 100.0% | 13.098 [ 3.193; 53.724] |
| TERRA Study | 17.770 | 6685.0000 | 0.0% | 52144538.126 [ 0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **13.098 [12.828; 13.373]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9982); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.15; $Chi^2$ = 4.56, df = 3 (P = 0.2070); $I^2$ = 34% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Blood and lymphatic system disorders

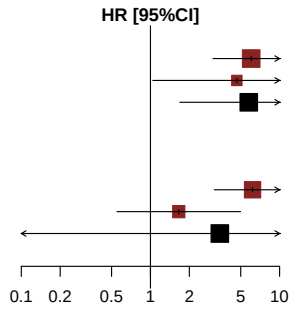
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.186 | 0.3645 | 61.4% | 8.901 [4.357; 18.185] |
| TERRA Study | 1.035 | 0.5491 | 38.6% | 2.816 [0.960; 8.262] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **5.387 [0.004; 7599.403]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.45; $Chi^2$ = 3.05, df = 1 (P = 0.0808); $I^2$ = 67% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.336 | 0.3377 | 74.4% | 3.803 [1.962; 7.372] |
| TERRA Study | 0.718 | 0.7907 | 25.6% | 2.050 [0.435; 9.654] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **3.457 [0.203; 58.981]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.52, df = 1 (P = 0.4722); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.15; $Chi^2$ = 5.43, df = 3 (P = 0.1426); $I^2$ = 45% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Blood and lymphatic system disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.797 | 0.3479 | 74.2% | 6.029 [3.048; 11.922] |
| TERRA Study | 1.540 | 0.7644 | 25.8% | 4.665 [1.043; 20.868] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **5.769 [1.689; 19.710]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.09, df = 1 (P = 0.7601); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.820 | 0.3479 | 64.1% | 6.174 [3.122; 12.208] |
| TERRA Study | 0.505 | 0.5621 | 35.9% | 1.657 [0.551; 4.987] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **3.445 [0.001; 13887.752]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.65; $Chi^2$ = 3.96, df = 1 (P = 0.0466); $I^2$ = 75% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.13; $Chi^2$ = 4.52, df = 3 (P = 0.2105); $I^2$ = 34% | | | | |

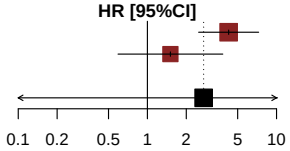



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 1.449 | 0.2730 | 57.1% | 4.257 [2.493; 7.269] |
| TERRA Study | 0.410 | 0.4765 | 42.9% | 1.507 [0.592; 3.836] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.726 [0.004; 1869.064]** |

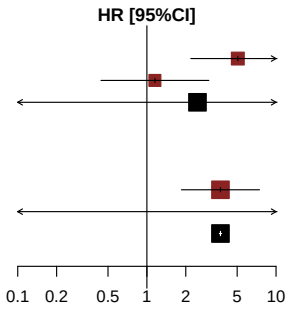
Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.39; $Chi^2$ = 3.57, df = 1 (P = 0.0587); $I^2$ = 72%
Test for overall effect: $t_1$ = 1.95 (P = 0.3015)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

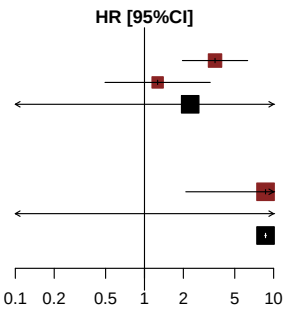
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.621 | 0.4277 | 53.6% | 5.059 [2.188; 11.697] |
| TERRA Study | 0.143 | 0.4907 | 46.4% | 1.154 [0.441; 3.018] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.463 [0.000; 29422.150]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.88; $Chi^2$ = 5.16, df = 1 (P = 0.0232); $I^2$ = 81% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.312 | 0.3553 | 100.0% | 3.712 [1.850; 7.448] |
| TERRA Study | 16.488 | 3295.0000 | 0.0% | 14476685.257 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **3.712 [3.636; 3.790]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9963); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.19; $Chi^2$ = 5.63, df = 3 (P = 0.1313); $I^2$ = 47% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

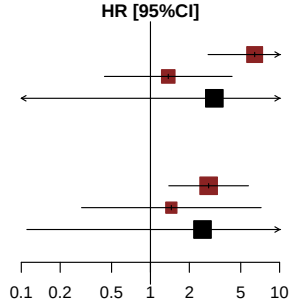
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.258 | 0.2968 | 58.4% | 3.518 [1.966; 6.294] |
| TERRA Study | 0.234 | 0.4787 | 41.6% | 1.264 [0.495; 3.230] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.259 [0.004; 1420.790]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.37; $Chi^2$ = 3.3, df = 1 (P = 0.0692); $I^2$ = 70% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.158 | 0.7253 | 100.0% | 8.656 [2.089; 35.868] |
| TERRA Study | 18.669 | 11321.0000 | 0.0% | 128156149.967 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **8.656 [8.541; 8.774]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9988); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.27; $Chi^2$ = 5.68, df = 3 (P = 0.1281); $I^2$ = 47% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

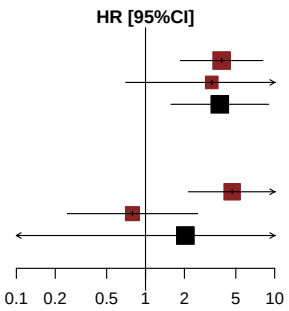
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.858 | 0.4239 | 57.9% | 6.411 [2.793; 14.714] |
| TERRA Study | 0.318 | 0.5805 | 42.1% | 1.374 [0.440; 4.286] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **3.123 [0.000; 54350.504]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.93; $Chi^2$ = 4.59, df = 1 (P = 0.0321); $I^2$ = 78% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.037 | 0.3623 | 71.0% | 2.821 [1.387; 5.739] |
| TERRA Study | 0.372 | 0.8166 | 29.0% | 1.451 [0.293; 7.191] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.529 [0.110; 57.940]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.55, df = 1 (P = 0.4567); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.24; $Chi^2$ = 5.83, df = 3 (P = 0.1200); $I^2$ = 49% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.357 | 0.3751 | 66.1% | 3.884 [1.862; 8.103] |
| TERRA Study | 1.181 | 0.7829 | 33.9% | 3.257 [0.702; 15.109] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **3.759 [1.571; 8.994]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.04, df = 1 (P = 0.8392); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.545 | 0.3981 | 57.9% | 4.686 [2.147; 10.226] |
| TERRA Study | −0.232 | 0.5934 | 42.1% | 0.793 [0.248; 2.536] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.035 [0.000; 159277.638]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.32; $Chi^2$ = 6.18, df = 1 (P = 0.0129); $I^2$ = 84% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.36; $Chi^2$ = 6.72, df = 3 (P = 0.0815); $I^2$ = 55% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

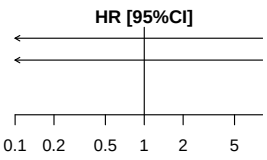
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

| tudy [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| ECOURSE Study | 16.620 | 654.0822 | 81.5% | 16517318.591 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 16.758 | 1374.0000 | 18.5% | 18971530.146 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **16945507.313 [8558145; 33552858]** |

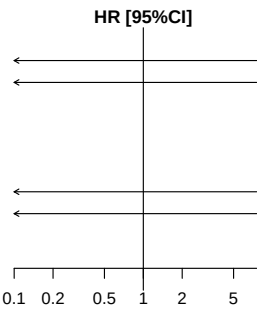
leterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9999); $I^2 = 0\%$
est for overall effect: $t_1 = 309.61$ (P = 0.0021)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

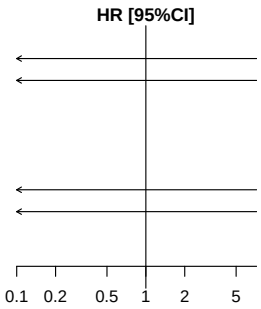
| tudy [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **ge Group 1: <65 Years** | | | | |
| ECOURSE Study | 16.637 | 833.3897 | 77.2% | 16809083.789 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 16.780 | 1535.0000 | 22.8% | 19380539.461 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **17362746.725 [ 8132650; 37068481]** |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |
| **ge Group 1: >=65 Years** | | | | |
| ECOURSE Study | 16.600 | 1047.0000 | 92.4% | 16184911.867 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 16.529 | 3648.0000 | 7.6% | 15078342.489 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **16097915.068 [12680695; 20436014]** |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

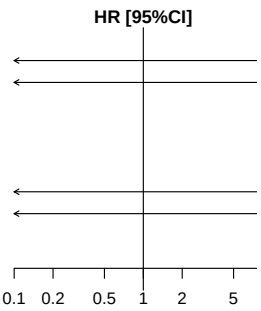
| udy [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **ge Group 2: <70 Years** | | | | |
| ECOURSE Study | 16.659 | 714.4943 | 80.1% | 17167008.682 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 16.703 | 1434.0000 | 19.9% | 17956091.955 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **17321131.026 [13790785; 21755221]** |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| **ge Group 2: >=70 Years** | | | | |
| ECOURSE Study | 16.491 | 1581.0000 | 97.4% | 14514083.328 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 17.669 | 9710.0000 | 2.6% | 47146012.832 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **14962486.161 [ 1392531; 160769120]** |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

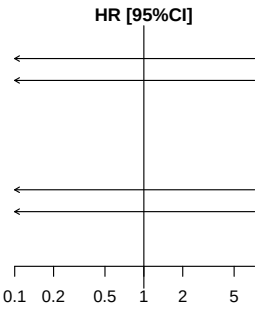
| tudy [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **ender: Male** | | | | |
| ECOURSE Study | 16.648 | 812.7788 | 80.8% | 16987867.997 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 16.697 | 1665.0000 | 19.2% | 17839220.675 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **17148482.440 [13423010; 21907937]** |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| **ender: Female** | | | | |
| ECOURSE Study | 16.588 | 1130.0000 | 84.1% | 15996012.014 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 16.711 | 2599.0000 | 15.9% | 18097601.977 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **16313031.115 [ 9193013; 28947526]** |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

| udy [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **RAS Status: Wild Type** | | | | |
| ECOURSE Study | 16.626 | 928.9785 | 94.2% | 16615058.821 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 17.890 | 3759.0000 | 5.8% | 58838678.839 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **17869465.589 [ 423572; 753869042]** |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9997); $I^2$ = 0% | | | | |
| **RAS Status: Mutant Type** | | | | |
| ECOURSE Study | 16.614 | 921.1139 | 77.8% | 16421795.428 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 16.679 | 1726.0000 | 22.2% | 17516607.695 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **16658424.668 [11849525; 23418923]** |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Cardiac disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Ear and labyrinth disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

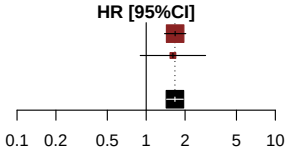
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Eye disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.516 | 0.0966 | 90.4% | 1.676 [1.387; 2.025] |
| TERRA Study | 0.476 | 0.2972 | 9.6% | 1.610 [0.899; 2.883] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.669 [1.439; 1.937]** |

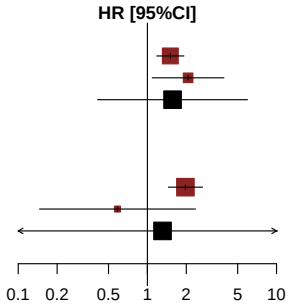
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.02$, df = 1 (P = 0.8987); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = 43.82$ (P = 0.0145)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Gastrointestinal disorders

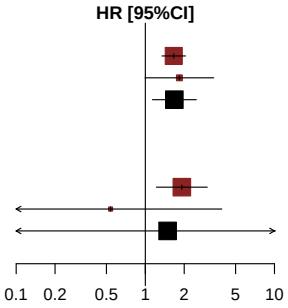
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.409 | 0.1237 | 73.3% | 1.505 [1.181; 1.918] |
| TERRA Study | 0.726 | 0.3258 | 26.7% | 2.066 [1.091; 3.912] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.566 [0.412; 5.959]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.83, df = 1 (P = 0.3631); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.678 | 0.1554 | 89.8% | 1.970 [1.453; 2.671] |
| TERRA Study | −0.533 | 0.7090 | 10.2% | 0.587 [0.146; 2.354] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.310 [0.001; 1892.292]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.47; $Chi^2$ = 2.79, df = 1 (P = 0.0951); $I^2$ = 64% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.04; $Chi^2$ = 4.44, df = 3 (P = 0.2174); $I^2$ = 32% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Gastrointestinal disorders

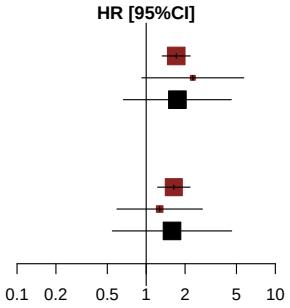
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.507 | 0.1066 | 89.6% | 1.660 [1.347; 2.045] |
| TERRA Study | 0.607 | 0.3124 | 10.4% | 1.836 [0.995; 3.386] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.677 [1.134; 2.481]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.09, df = 1 (P = 0.7600); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.651 | 0.2312 | 95.0% | 1.918 [1.219; 3.017] |
| TERRA Study | −0.620 | 1.0121 | 5.0% | 0.538 [0.074; 3.911] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.488 [0.002; 946.797]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.27; $Chi^2$ = 1.5, df = 1 (P = 0.2208); $I^2$ = 33% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.68, df = 3 (P = 0.6424); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Gastrointestinal disorders

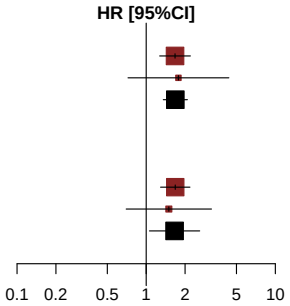
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.536 | 0.1277 | 93.0% | 1.708 [1.330; 2.194] |
| TERRA Study | 0.831 | 0.4638 | 7.0% | 2.296 [0.925; 5.698] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.744 [0.667; 4.561]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.38$, df = 1 (P = 0.5391); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.492 | 0.1478 | 87.3% | 1.636 [1.224; 2.186] |
| TERRA Study | 0.240 | 0.3884 | 12.7% | 1.272 [0.594; 2.723] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.585 [0.547; 4.592]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.37$, df = 1 (P = 0.5445); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 1.01$, df = 3 (P = 0.7980); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Gastrointestinal disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.514 | 0.1398 | 91.5% | 1.672 [1.271; 2.199] |
| TERRA Study | 0.575 | 0.4588 | 8.5% | 1.777 [0.723; 4.367] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.681 [1.356; 2.084]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.02$, df = 1 (P = 0.8993); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.518 | 0.1336 | 89.4% | 1.679 [1.292; 2.181] |
| TERRA Study | 0.404 | 0.3880 | 10.6% | 1.497 [0.700; 3.203] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.659 [1.060; 2.596]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.08$, df = 1 (P = 0.7802); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.10$, df = 3 (P = 0.9919); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Abdominal distension

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Abdominal pain

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Abdominal pain upper

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Ascites

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Constipation

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Diarrhoea

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Dry mouth

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

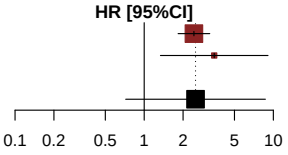
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Dyspepsia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Nausea

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.887 | 0.1440 | 92.0% | 2.427 [1.830; 3.218] |
| TERRA Study | 1.248 | 0.4893 | 8.0% | 3.485 [1.336; 9.093] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.498 [0.719; 8.677]** |

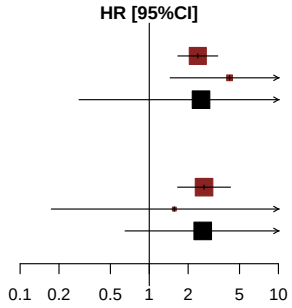
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.50$, df = 1 (P = 0.4780); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = 9.34$ (P = 0.0679)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Gastrointestinal disorders - Nausea

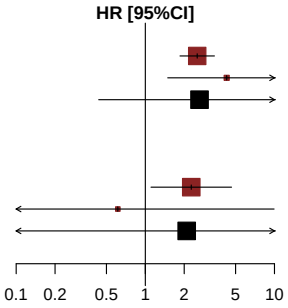
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.865 | 0.1817 | 89.9% | 2.376 [1.664; 3.392] |
| TERRA Study | 1.432 | 0.5406 | 10.1% | 4.188 [1.452; 12.082] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.516 [0.286; 22.148]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.99, df = 1 (P = 0.3203); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.977 | 0.2408 | 95.6% | 2.656 [1.656; 4.258] |
| TERRA Study | 0.447 | 1.1189 | 4.4% | 1.563 [0.174; 14.012] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.594 [0.649; 10.364]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.21, df = 1 (P = 0.6434); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.21, df = 3 (P = 0.7499); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Gastrointestinal disorders - Nausea

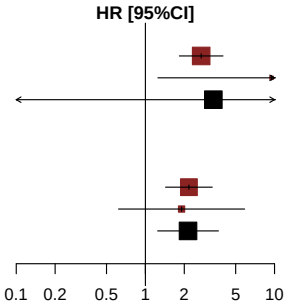
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.925 | 0.1567 | 92.1% | 2.522 [1.855; 3.428] |
| TERRA Study | 1.451 | 0.5363 | 7.9% | 4.265 [1.491; 12.203] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.628 [0.435; 15.861]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.88, df = 1 (P = 0.3469); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.819 | 0.3664 | 93.8% | 2.268 [1.106; 4.651] |
| TERRA Study | −0.490 | 1.4215 | 6.2% | 0.612 [0.038; 9.931] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.090 [0.037; 116.568]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.8, df = 1 (P = 0.3724); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.03, df = 3 (P = 0.5655); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Gastrointestinal disorders - Nausea

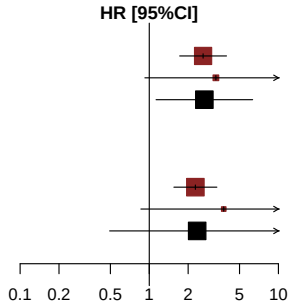
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.995 | 0.1986 | 96.4% | 2.704 [1.832; 3.990] |
| TERRA Study | 2.249 | 1.0338 | 3.6% | 9.479 [1.250; 71.892] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **3.359 [0.008; 1394.360]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.23; $Chi^2$ = 1.42, df = 1 (P = 0.2334); $I^2$ = 30% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.776 | 0.2125 | 87.9% | 2.172 [1.432; 3.295] |
| TERRA Study | 0.645 | 0.5736 | 12.1% | 1.906 [0.619; 5.866] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.138 [1.244; 3.676]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.05, df = 1 (P = 0.8306); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.47, df = 3 (P = 0.4810); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Gastrointestinal disorders - Nausea

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.960 | 0.2130 | 90.2% | 2.611 [1.720; 3.964] |
| TERRA Study | 1.188 | 0.6460 | 9.8% | 3.279 [0.925; 11.633] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.670 [1.129; 6.316]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.11, df = 1 (P = 0.7377); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.822 | 0.1955 | 93.7% | 2.276 [1.551; 3.338] |
| TERRA Study | 1.328 | 0.7539 | 6.3% | 3.772 [0.861; 16.532] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.349 [0.493; 11.187]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.42, df = 1 (P = 0.5164); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.75, df = 3 (P = 0.8621); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

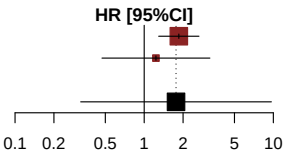
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Stomatitis

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders - Vomiting

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.618 | 0.1833 | 87.8% | 1.854 [1.295; 2.656] |
| TERRA Study | 0.209 | 0.4909 | 12.2% | 1.233 [0.471; 3.226] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.764 [0.322; 9.655]** |

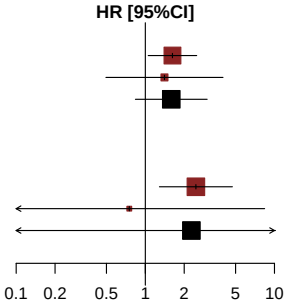
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.61$, df = 1 (P = 0.4359); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = 4.24$ (P = 0.1474)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Gastrointestinal disorders - Vomiting

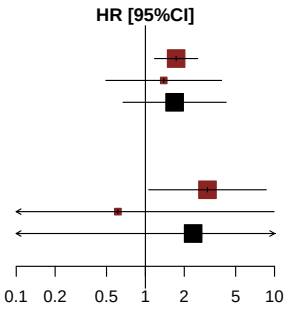
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.484 | 0.2206 | 85.4% | 1.622 [1.053; 2.499] |
| TERRA Study | 0.341 | 0.5325 | 14.6% | 1.407 [0.495; 3.994] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.588 [0.838; 3.011]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.06, df = 1 (P = 0.8049); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.902 | 0.3318 | 93.2% | 2.464 [1.286; 4.721] |
| TERRA Study | −0.286 | 1.2312 | 6.8% | 0.751 [0.067; 8.390] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.273 [0.051; 100.794]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.87, df = 1 (P = 0.3517); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.82, df = 3 (P = 0.6106); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Gastrointestinal disorders - Vomiting

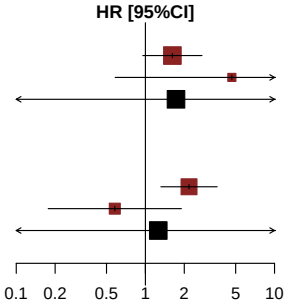
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.548 | 0.1963 | 87.8% | 1.730 [1.177; 2.542] |
| TERRA Study | 0.327 | 0.5266 | 12.2% | 1.387 [0.494; 3.892] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.684 [0.671; 4.224]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.15, df = 1 (P = 0.6939); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.107 | 0.5347 | 87.6% | 3.025 [1.061; 8.627] |
| TERRA Study | −0.490 | 1.4215 | 12.4% | 0.612 [0.038; 9.931] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.343 [0.001; 3989.758]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.12; $Chi^2$ = 1.11, df = 1 (P = 0.2929); $I^2$ = 10% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.79, df = 3 (P = 0.6172); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Gastrointestinal disorders - Vomiting

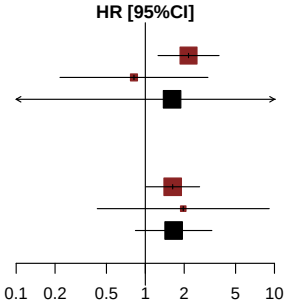
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.481 | 0.2692 | 82.6% | 1.618 [0.955; 2.743] |
| TERRA Study | 1.542 | 1.0614 | 17.4% | 4.672 [0.584; 37.406] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.726 [0.070; 42.778]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.94, df = 1 (P = 0.3329); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.778 | 0.2560 | 67.8% | 2.176 [1.318; 3.595] |
| TERRA Study | −0.546 | 0.6059 | 32.2% | 0.579 [0.177; 1.899] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.258 [0.000; 4984.058]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.66; $Chi^2$ = 4.05, df = 1 (P = 0.0442); $I^2$ = 75% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.21; $Chi^2$ = 5.00, df = 3 (P = 0.1721); $I^2$ = 40% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Gastrointestinal disorders - Vomiting

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.770 | 0.2776 | 85.5% | 2.161 [1.254; 3.723] |
| TERRA Study | −0.203 | 0.6729 | 14.5% | 0.817 [0.218; 3.053] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.611 [0.006; 468.875]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.21; $Chi^2$ = 1.79, df = 1 (P = 0.1813); $I^2$ = 44% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.488 | 0.2449 | 91.1% | 1.629 [1.008; 2.632] |
| TERRA Study | 0.676 | 0.7821 | 8.9% | 1.966 [0.425; 9.106] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.657 [0.838; 3.275]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.05, df = 1 (P = 0.8184); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.97, df = 3 (P = 0.5793); $I^2$ = 0% | | | | |

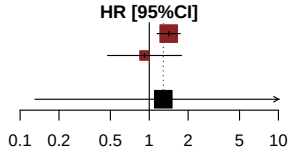



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.347 | 0.1053 | 77.5% | 1.414 [1.151; 1.739] |
| TERRA Study | −0.085 | 0.3369 | 22.5% | 0.919 [0.475; 1.778] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.284 [0.130; 12.660]** |

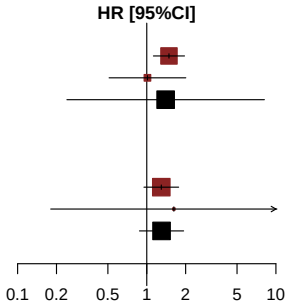
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.03$; $Chi^2 = 1.49$, df = 1 (P = 0.2216); $I^2 = 33\%$
Test for overall effect: $t_1 = 1.39$ (P = 0.3978)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
General disorders and administration site conditions

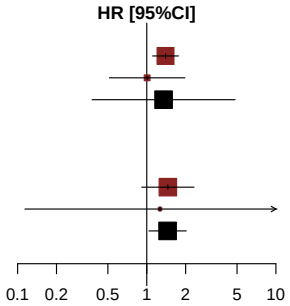
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.396 | 0.1416 | 85.9% | 1.486 [1.126; 1.961] |
| TERRA Study | 0.012 | 0.3490 | 14.1% | 1.012 [0.511; 2.006] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.400 [0.241; 8.143]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = < 0.01; $Chi^2$ = 1.04, df = 1 (P = 0.3084); $I^2$ = 4% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.259 | 0.1579 | 98.1% | 1.296 [0.951; 1.766] |
| TERRA Study | 0.483 | 1.1204 | 1.9% | 1.622 [0.180; 14.577] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.302 [0.878; 1.930]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.04, df = 1 (P = 0.8429); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.22, df = 3 (P = 0.7474); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
General disorders and administration site conditions

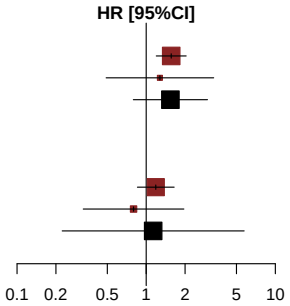
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.334 | 0.1176 | 89.5% | 1.397 [1.109; 1.759] |
| TERRA Study | 0.007 | 0.3437 | 10.5% | 1.007 [0.513; 1.974] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.350 [0.377; 4.831]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.81, df = 1 (P = 0.3669); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.376 | 0.2379 | 96.4% | 1.457 [0.914; 2.322] |
| TERRA Study | 0.236 | 1.2286 | 3.6% | 1.266 [0.114; 14.069] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.450 [1.039; 2.022]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.01, df = 1 (P = 0.9107); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.90, df = 3 (P = 0.8248); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
General disorders and administration site conditions

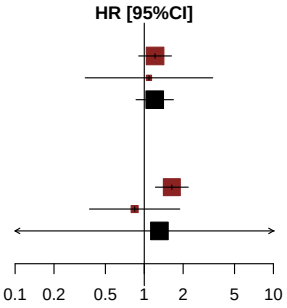
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.446 | 0.1359 | 92.5% | 1.562 [1.197; 2.039] |
| TERRA Study | 0.244 | 0.4892 | 7.5% | 1.277 [0.489; 3.331] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.540 [0.795; 2.982]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.16$, df = 1 (P = 0.6913); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.171 | 0.1671 | 87.9% | 1.186 [0.855; 1.646] |
| TERRA Study | −0.225 | 0.4577 | 12.1% | 0.798 [0.326; 1.958] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.132 [0.224; 5.733]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.66$, df = 1 (P = 0.4161); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 < 0.01$; $Chi^2 = 3.08$, df = 3 (P = 0.3797); $I^2 = 3\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
General disorders and administration site conditions

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.193 | 0.1486 | 92.0% | 1.213 [0.906; 1.623] |
| TERRA Study | 0.084 | 0.5801 | 8.0% | 1.088 [0.349; 3.391] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.205 [0.863; 1.681]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.03$, df = 1 (P = 0.8555); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.491 | 0.1494 | 85.4% | 1.635 [1.220; 2.191] |
| TERRA Study | −0.172 | 0.4104 | 14.6% | 0.842 [0.377; 1.883] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.310 [0.025; 69.654]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0.12$; $Chi^2 = 2.31$, df = 1 (P = 0.1289); $I^2 = 57\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 < 0.01$; $Chi^2 = 3.62$, df = 3 (P = 0.3057); $I^2 = 17\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Asthenia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

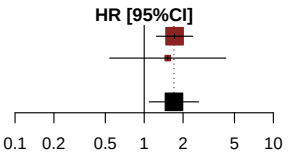
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Chest pain

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Fatigue

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.542 | 0.1642 | 91.2% | 1.719 [1.246; 2.371] |
| TERRA Study | 0.419 | 0.5281 | 8.8% | 1.521 [0.540; 4.281] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.700 [1.094; 2.642]** |

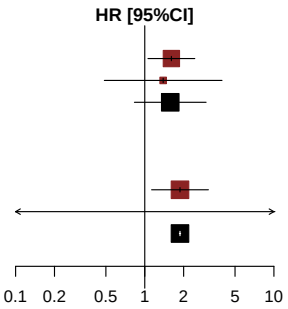
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.05$, df = 1 (P = 0.8249); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = 15.30$ (P = 0.0416)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
General disorders and administration site conditions - Fatigue

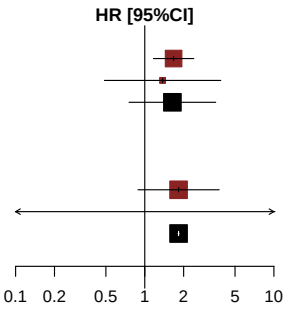
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.475 | 0.2131 | 86.3% | 1.608 [1.059; 2.441] |
| TERRA Study | 0.328 | 0.5353 | 13.7% | 1.389 [0.486; 3.965] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.576 [0.832; 2.985]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.06, df = 1 (P = 0.7995); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.628 | 0.2584 | 100.0% | 1.875 [1.130; 3.110] |
| TERRA Study | 16.493 | 4595.0000 | 0.0% | 14552742.183 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.875 [1.853; 1.896]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9972); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.35, df = 3 (P = 0.9505); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
General disorders and administration site conditions - Fatigue

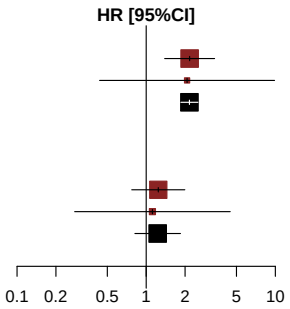
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.514 | 0.1838 | 89.2% | 1.672 [1.166; 2.397] |
| TERRA Study | 0.318 | 0.5291 | 10.8% | 1.374 [0.487; 3.876] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.637 [0.756; 3.546]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.12, df = 1 (P = 0.7261); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.603 | 0.3693 | 100.0% | 1.827 [0.886; 3.769] |
| TERRA Study | 17.669 | 9710.0000 | 0.0% | 47146012.832 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.827 [1.812; 1.842]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9986); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.20, df = 3 (P = 0.9783); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
General disorders and administration site conditions - Fatigue

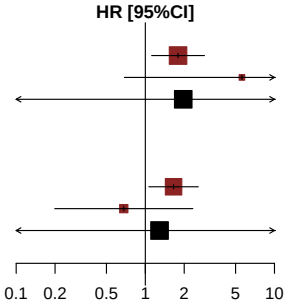
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.774 | 0.2272 | 91.9% | 2.169 [1.390; 3.386] |
| TERRA Study | 0.729 | 0.7957 | 8.1% | 2.073 [0.436; 9.861] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.162 [1.856; 2.518]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9562); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.216 | 0.2415 | 88.9% | 1.241 [0.773; 1.991] |
| TERRA Study | 0.111 | 0.7074 | 11.1% | 1.117 [0.279; 4.471] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.227 [0.818; 1.842]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.02$, df = 1 (P = 0.8888); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 < 0.01$; $Chi^2 = 3.23$, df = 3 (P = 0.3574); $I^2 = 7\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
General disorders and administration site conditions - Fatigue

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.584 | 0.2404 | 90.9% | 1.792 [1.119; 2.871] |
| TERRA Study | 1.722 | 1.0694 | 9.1% | 5.597 [0.688; 45.530] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.966 [0.038; 102.607]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.05; $Chi^2$ = 1.08, df = 1 (P = 0.2988); $I^2$ = 7% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.503 | 0.2250 | 80.0% | 1.654 [1.064; 2.571] |
| TERRA Study | −0.384 | 0.6281 | 20.0% | 0.681 [0.199; 2.332] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.288 [0.008; 205.802]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.17; $Chi^2$ = 1.77, df = 1 (P = 0.1834); $I^2$ = 44% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.06; $Chi^2$ = 3.41, df = 3 (P = 0.3331); $I^2$ = 12% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Malaise

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Mucosal inflammation

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions - Pyrexia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)

Hepatobiliary disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Infections and infestations

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

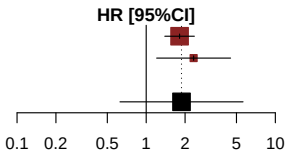
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Injury, poisoning and procedural complications

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.595 | 0.1344 | 86.2% | 1.813 [1.393; 2.360] |
| TERRA Study | 0.846 | 0.3362 | 13.8% | 2.329 [1.205; 4.502] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.877 [0.627; 5.621]** |

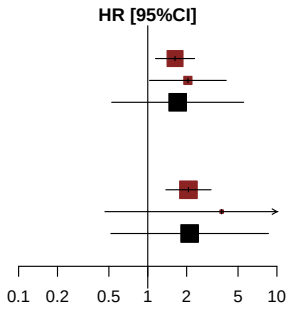
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.48$, df = 1 (P = 0.4891); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = 7.29$ (P = 0.0868)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Investigations

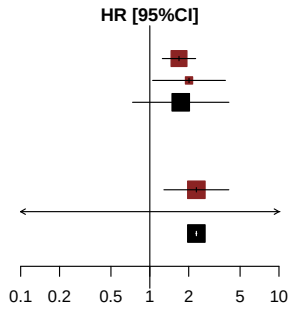
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.486 | 0.1778 | 79.4% | 1.626 [1.148; 2.305] |
| TERRA Study | 0.715 | 0.3489 | 20.6% | 2.045 [1.032; 4.052] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.705 [0.526; 5.530]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.34, df = 1 (P = 0.5589); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.725 | 0.2057 | 96.4% | 2.065 [1.380; 3.091] |
| TERRA Study | 1.317 | 1.0620 | 3.6% | 3.734 [0.466; 29.934] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.110 [0.518; 8.599]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.3, df = 1 (P = 0.5840); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.33, df = 3 (P = 0.7221); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Investigations

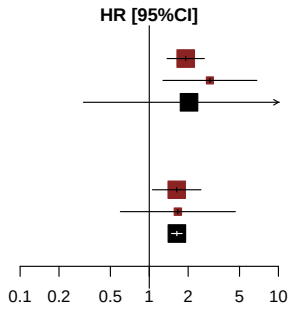
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.520 | 0.1515 | 82.7% | 1.683 [1.250; 2.264] |
| TERRA Study | 0.699 | 0.3310 | 17.3% | 2.012 [1.052; 3.849] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.735 [0.735; 4.097]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.24, df = 1 (P = 0.6235); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.830 | 0.2953 | 100.0% | 2.293 [1.285; 4.091] |
| TERRA Study | 19.011 | 8641.0000 | 0.0% | 180438399.413 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.293 [2.275; 2.311]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9983); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.97, df = 3 (P = 0.8079); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Investigations

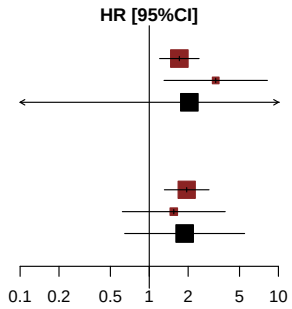
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.650 | 0.1699 | 86.3% | 1.915 [1.373; 2.672] |
| TERRA Study | 1.081 | 0.4269 | 13.7% | 2.947 [1.277; 6.805] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.032 [0.309; 13.337]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.88, df = 1 (P = 0.3483); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.489 | 0.2209 | 84.9% | 1.631 [1.058; 2.515] |
| TERRA Study | 0.510 | 0.5232 | 15.1% | 1.665 [0.597; 4.644] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.636 [1.488; 1.799]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9707); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.59, df = 3 (P = 0.6621); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Investigations

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.536 | 0.1795 | 87.3% | 1.710 [1.203; 2.431] |
| TERRA Study | 1.185 | 0.4703 | 12.7% | 3.269 [1.301; 8.218] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.044 [0.052; 80.878]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.08; $Chi^2$ = 1.66, df = 1 (P = 0.1978); $I^2$ = 40% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.667 | 0.2031 | 84.1% | 1.949 [1.309; 2.902] |
| TERRA Study | 0.437 | 0.4679 | 15.9% | 1.548 [0.619; 3.873] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.879 [0.645; 5.475]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.2, df = 1 (P = 0.6514); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.86, df = 3 (P = 0.6010); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Alanine aminotransferase increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Aspartate aminotransferase increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Blood alkaline phosphatase increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Blood bilirubin increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Blood creatinine increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - C-reactive protein increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Lymphocyte count decreased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Neutrophil count decreased

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 3.967 | 1.0047 | 100.0% | 52.843 [ 7.376; 378.573] |
| TERRA Study | 16.748 | 1522.0000 | 0.0% | 18782760.267 [ 0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **52.844 [47.472; 58.823]** |

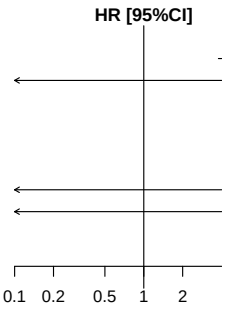
Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 1 (P = 0.9933); $I^2$ = 0%
Test for overall effect: $t_1$ = 470.25 (P = 0.0014)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Investigations - Neutrophil count decreased

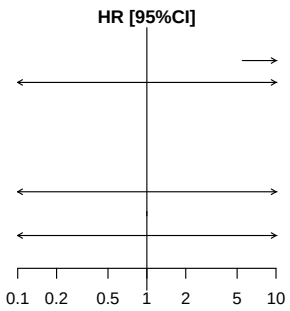
| [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **roup 1: <65 Years** | | | | |
| URSE Study | 3.307 | 1.0086 | 100.0% | 27.311 [ 3.783; 197.177] |
| A Study | 16.692 | 1489.0000 | 0.0% | 17750602.199 [ 0.000; Inf] |
| **m effects model** | | | **100.0%** | **27.311 [ 24.339; 30.645]** |
| geneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9928); $I^2$ = 0% | | | | |
| **roup 1: >=65 Years** | | | | |
| URSE Study | 16.663 | 818.1614 | 99.4% | 17238399.802 [ 0.000; Inf] |
| A Study | 17.570 | 10125.0000 | 0.6% | 42717960.057 [ 0.000; Inf] |
| **m effects model** | | | **100.0%** | **17340182.593 [6871115.055; 43760281.989]** |
| geneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |
| geneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Investigations - Neutrophil count decreased

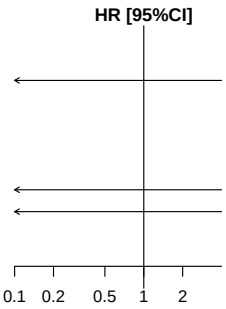
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 3.675 | 1.0065 | 100.0% | 39.431 [ 5.484; 283.534] |
| TERRA Study | 16.638 | 1488.0000 | 0.0% | 16816985.916 [ 0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **39.431 [35.274; 44.079]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9930); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.596 | 1098.0000 | 100.0% | 16125460.849 [ 0.000; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **16125460.849 [ 0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Investigations - Neutrophil count decreased

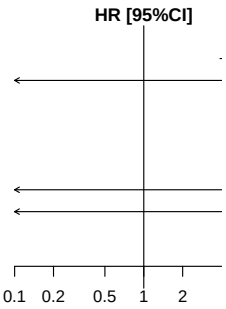
| [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **er: Male** | | | | |
| URSE Study | 3.491 | 1.0076 | 100.0% | 32.820 [ 4.555; 236.498] |
| A Study | 16.682 | 1815.0000 | 0.0% | 17578550.585 [ 0.000; Inf] |
| **om effects model** | | | **100.0%** | **32.820 [ 29.904; 36.021]** |
| geneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9942); $I^2$ = 0% | | | | |
| **er: Female** | | | | |
| URSE Study | 16.666 | 919.7572 | 88.5% | 17295553.443 [ 0.000; Inf] |
| A Study | 16.616 | 2548.0000 | 11.5% | 16459279.838 [ 0.000; Inf] |
| **om effects model** | | | **100.0%** | **17197021.023 [14064154.777; 21027750.104]** |
| geneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| geneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Investigations - Neutrophil count decreased

| [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Status: Wild Type** | | | | |
| URSE Study | 3.335 | 1.0083 | 100.0% | 28.082 [ 3.892; 202.638] |
| A Study | 16.851 | 1888.0000 | 0.0% | 20811577.492 [ 0.000; Inf] |
| **om effects model** | | | **100.0%** | **28.082 [ 25.621; 30.780]** |
| geneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9943); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Status: Mutant Type** | | | | |
| URSE Study | 16.650 | 829.6001 | 90.7% | 17023239.536 [ 0.000; Inf] |
| A Study | 16.537 | 2592.0000 | 9.3% | 15203861.506 [ 0.000; Inf] |
| **om effects model** | | | **100.0%** | **16845382.878 [11101965.407; 25560062.015]** |
| geneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| geneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Platelet count decreased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Weight decreased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - White blood cell count decreased

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 4.132 | 1.0041 | 100.0% | 62.302 [ 8.706; 445.818] |
| TERRA Study | 16.838 | 1221.0000 | 0.0% | 20544421.455 [ 0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **62.302 [54.557; 71.148]** |

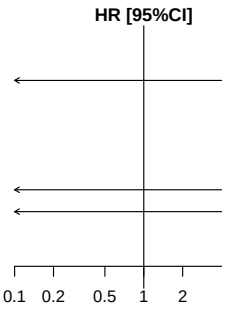
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9917); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = 395.46$ (P = 0.0016)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Investigations - White blood cell count decreased

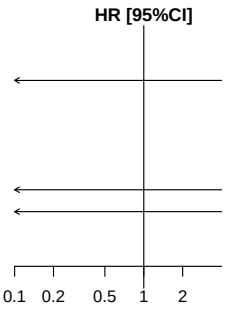
| [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **roup 1: <65 Years** | | | | |
| URSE Study | 3.432 | 1.0077 | 100.0% | 30.930 [ 4.291; 222.923] |
| A Study | 16.809 | 1356.0000 | 0.0% | 19957787.979 [ 0.000; Inf] |
| **m effects model** | | | **100.0%** | **30.930 [ 27.260; 35.095]** |
| geneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9921); $I^2$ = 0% | | | | |
| **roup 1: >=65 Years** | | | | |
| URSE Study | 16.685 | 758.2342 | 94.6% | 17635950.170 [ 0.000; Inf] |
| A Study | 16.528 | 3165.0000 | 5.4% | 15068394.067 [ 0.000; Inf] |
| **m effects model** | | | **100.0%** | **17485979.009 [11116733.599; 27504433.671]** |
| geneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| geneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Investigations - White blood cell count decreased

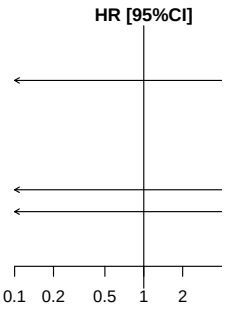
| [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **roup 2: <70 Years** | | | | |
| URSE Study | 3.824 | 1.0060 | 100.0% | 45.767 [ 6.371; 328.755] |
| A Study | 16.734 | 1253.0000 | 0.0% | 18504231.618 [ 0.000; Inf] |
| **m effects model** | | | **100.0%** | **45.768 [ 40.120; 52.210]** |
| geneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9918); $I^2$ = 0% | | | | |
| **roup 2: >=70 Years** | | | | |
| URSE Study | 16.594 | 1023.0000 | 98.8% | 16096139.201 [ 0.000; Inf] |
| A Study | 17.946 | 9106.0000 | 1.2% | 62193434.657 [ 0.000; Inf] |
| **m effects model** | | | **100.0%** | **16369606.123 [2435178.883; 110038735.366]** |
| geneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |
| geneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Investigations - White blood cell count decreased

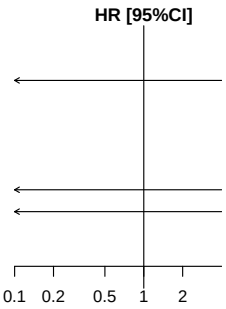
| [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **er: Male** | | | | |
| URSE Study | 3.660 | 1.0068 | 100.0% | 38.862 [ 5.402; 279.589] |
| A Study | 16.800 | 1481.0000 | 0.0% | 19782534.294 [ 0.000; Inf] |
| **om effects model** | | | **100.0%** | **38.862 [ 34.692; 43.533]** |
| geneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9929); $I^2$ = 0% | | | | |
| **er: Female** | | | | |
| URSE Study | 16.690 | 866.1190 | 86.3% | 17716908.074 [ 0.000; Inf] |
| A Study | 16.671 | 2171.0000 | 13.7% | 17378597.876 [ 0.000; Inf] |
| **om effects model** | | | **100.0%** | **17670068.586 [16241321.185; 19224502.752]** |
| geneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| geneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Investigations - White blood cell count decreased

| [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Status: Wild Type** | | | | |
| URSE Study | 3.511 | 1.0076 | 100.0% | 33.486 [ 4.647; 241.314] |
| A Study | 18.011 | 2728.0000 | 0.0% | 66389535.225 [ 0.000; Inf] |
| **om effects model** | | | **100.0%** | **33.486 [ 31.283; 35.845]** |
| geneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9958); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Status: Mutant Type** | | | | |
| URSE Study | 16.711 | 791.9067 | 84.2% | 18090726.195 [ 0.000; Inf] |
| A Study | 16.603 | 1828.0000 | 15.8% | 16236786.541 [ 0.000; Inf] |
| **om effects model** | | | **100.0%** | **17784277.936 [10774858.568; 29353567.818]** |
| geneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| geneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |

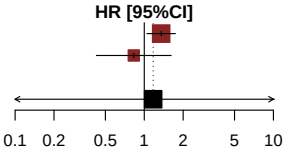



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders

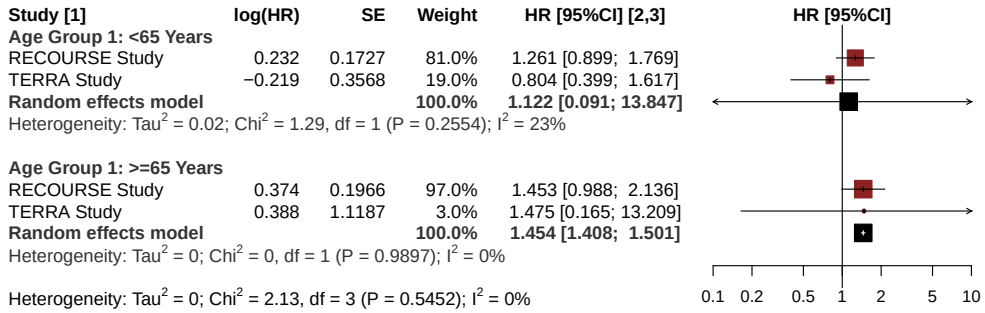
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.302 | 0.1297 | 70.7% | 1.352 [1.049; 1.743] |
| TERRA Study | −0.187 | 0.3401 | 29.3% | 0.829 [0.426; 1.616] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.172 [0.069; 19.763]** |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.05$; $Chi^2 = 1.80$, df = 1 (P = 0.1795); $I^2 = 44\%$
Test for overall effect: $t_1 = 0.71$ (P = 0.6058)



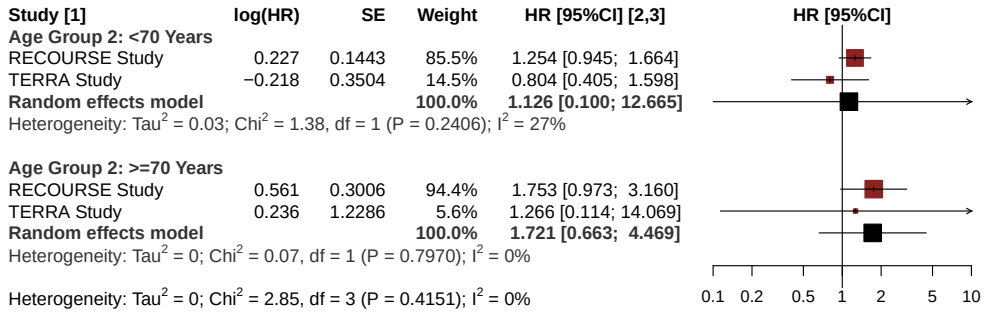

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Metabolism and nutrition disorders



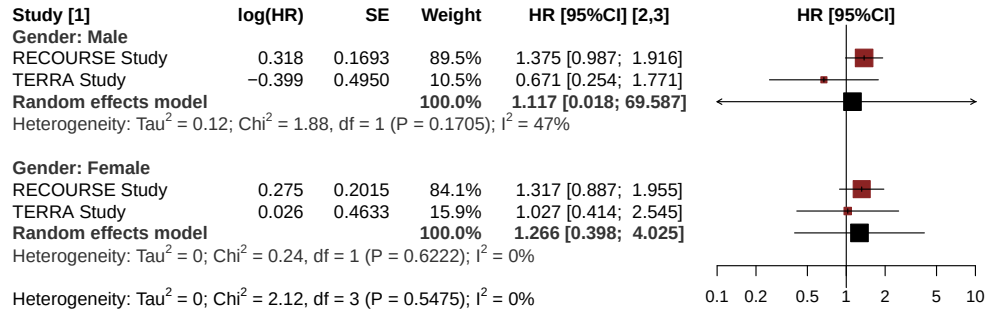

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Metabolism and nutrition disorders




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

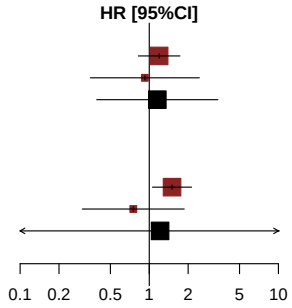
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Metabolism and nutrition disorders




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Metabolism and nutrition disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.176 | 0.1895 | 87.2% | 1.193 [0.823; 1.730] |
| TERRA Study | −0.078 | 0.4952 | 12.8% | 0.925 [0.350; 2.441] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.155 [0.392; 3.400]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.23, df = 1 (P = 0.6311); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.406 | 0.1778 | 87.2% | 1.501 [1.059; 2.127] |
| TERRA Study | −0.285 | 0.4633 | 12.8% | 0.752 [0.303; 1.865] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.213 [0.021; 69.838]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.12; $Chi^2$ = 1.94, df = 1 (P = 0.1639); $I^2$ = 48% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.68, df = 3 (P = 0.4436); $I^2$ = 0% | | | | |

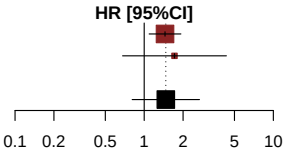



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.371 | 0.1443 | 91.5% | 1.449 [1.092; 1.923] |
| TERRA Study | 0.540 | 0.4721 | 8.5% | 1.716 [0.680; 4.329] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.470 [0.807; 2.680]** |

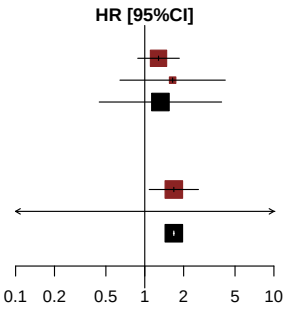
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.12$, df = 1 (P = 0.7322); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = 8.16$ (P = 0.0776)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite

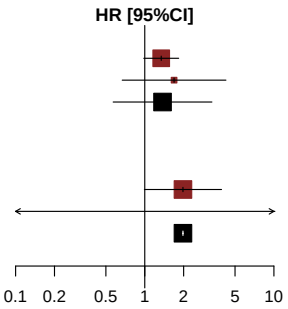
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.245 | 0.1891 | 86.5% | 1.278 [0.882; 1.852] |
| TERRA Study | 0.497 | 0.4790 | 13.5% | 1.644 [0.643; 4.203] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.322 [0.444; 3.937]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.24, df = 1 (P = 0.6254); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.518 | 0.2240 | 100.0% | 1.679 [1.083; 2.605] |
| TERRA Study | 17.620 | 5722.0000 | 0.0% | 44900073.963 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.679 [1.665; 1.694]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9976); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.94, df = 3 (P = 0.8150); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite

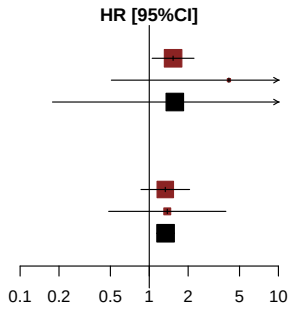
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.294 | 0.1589 | 89.8% | 1.341 [0.982; 1.831] |
| TERRA Study | 0.523 | 0.4718 | 10.2% | 1.687 [0.669; 4.252] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.373 [0.569; 3.312]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.21, df = 1 (P = 0.6454); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.681 | 0.3510 | 100.0% | 1.976 [0.993; 3.931] |
| TERRA Study | 17.946 | 9106.0000 | 0.0% | 62193434.657 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.976 [1.959; 1.993]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9985); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.12, df = 3 (P = 0.7721); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

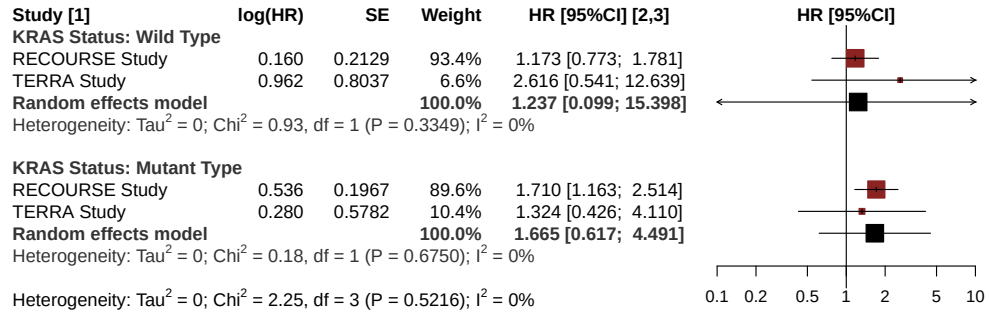
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.425 | 0.1903 | 96.9% | 1.529 [1.053; 2.221] |
| TERRA Study | 1.420 | 1.0696 | 3.1% | 4.138 [0.509; 33.668] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.577 [0.178; 13.963]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.84, df = 1 (P = 0.3596); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.286 | 0.2212 | 85.3% | 1.331 [0.863; 2.053] |
| TERRA Study | 0.321 | 0.5331 | 14.7% | 1.379 [0.485; 3.920] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.338 [1.141; 1.569]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9511); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.20, df = 3 (P = 0.7541); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Metabolism and nutrition disorders - Decreased appetite




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Hypoalbuminaemia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Hypokalaemia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

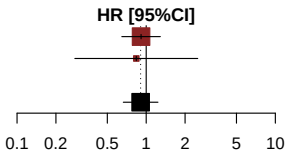
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders - Hyponatraemia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.091 | 0.1752 | 91.1% | 0.913 [0.647; 1.287] |
| TERRA Study | −0.177 | 0.5589 | 8.9% | 0.838 [0.280; 2.506] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.906 [0.665; 1.234]** |

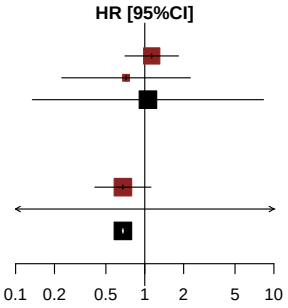
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.02$, df = 1 (P = 0.8843); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = -4.07$ (P = 0.1533)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Musculoskeletal and connective tissue disorders

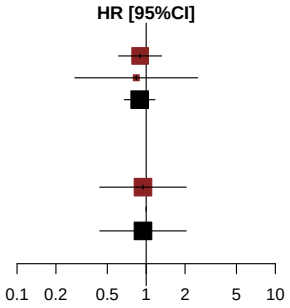
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.124 | 0.2435 | 85.2% | 1.132 [0.703; 1.825] |
| TERRA Study | −0.333 | 0.5850 | 14.8% | 0.717 [0.228; 2.256] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.058 [0.135; 8.313]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.52, df = 1 (P = 0.4705); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.389 | 0.2552 | 100.0% | 0.677 [0.411; 1.117] |
| TERRA Study | 16.493 | 4595.0000 | 0.0% | 14552742.183 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.677 [0.669; 0.686]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9971); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 2.24, df = 3 (P = 0.5236); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Musculoskeletal and connective tissue disorders

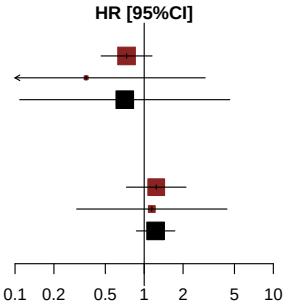
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.108 | 0.1960 | 89.0% | 0.897 [0.611; 1.318] |
| TERRA Study | −0.177 | 0.5588 | 11.0% | 0.838 [0.280; 2.505] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.891 [0.678; 1.170]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.01, df = 1 (P = 0.9076); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.057 | 0.3934 | 100.0% | 0.944 [0.437; 2.041] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.944 [0.437; 2.041]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.03, df = 2 (P = 0.9843); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Musculoskeletal and connective tissue disorders

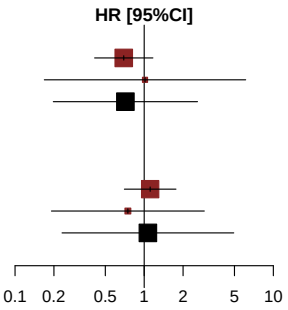
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.315 | 0.2317 | 95.5% | 0.730 [0.464; 1.150] |
| TERRA Study | −1.035 | 1.0831 | 4.5% | 0.355 [0.043; 2.967] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.707 [0.109; 4.601]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.42, df = 1 (P = 0.5154); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.214 | 0.2708 | 86.2% | 1.239 [0.729; 2.107] |
| TERRA Study | 0.136 | 0.6835 | 13.8% | 1.145 [0.300; 4.372] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.226 [0.870; 1.728]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.01, df = 1 (P = 0.9146); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ < 0.01; $Chi^2$ = 3.07, df = 3 (P = 0.3808); $I^2$ = 2% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Musculoskeletal and connective tissue disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.364 | 0.2652 | 92.3% | 0.695 [0.413; 1.168] |
| TERRA Study | 0.014 | 0.9160 | 7.7% | 1.014 [0.168; 6.108] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.715 [0.198; 2.587]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.16, df = 1 (P = 0.6912); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.107 | 0.2347 | 89.8% | 1.112 [0.702; 1.762] |
| TERRA Study | −0.291 | 0.6953 | 10.2% | 0.747 [0.191; 2.920] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.068 [0.231; 4.936]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.29, df = 1 (P = 0.5879); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.86, df = 3 (P = 0.6025); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders - Arthralgia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders - Back pain

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders - Musculoskeletal pain

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders - Pain in extremity

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Nervous system disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Psychiatric disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Renal and urinary disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Reproductive system and breast disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Skin and subcutaneous tissue disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade 1-2 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Vascular disorders

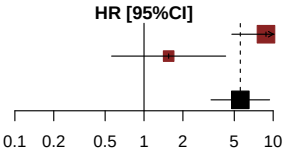
*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

**Anhang 4-G2.15: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von CTCAE-Grad $\geq$ 3 nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) (Hauptanalyse mit festen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)**

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 2.175 | 0.3104 | 73.6% | 8.799 [4.788; 16.167] |
| TERRA Study | 0.439 | 0.5185 | 26.4% | 1.551 [0.562; 4.287] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **5.567 [3.303; 9.382]** |

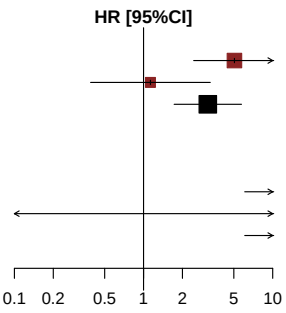
Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.32; $Chi^2$ = 8.25, df = 1 (P = 0.0041); $I^2$ = 88%
Test for overall effect: Z = 6.45 (P < 0.0001)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Blood and lymphatic system disorders

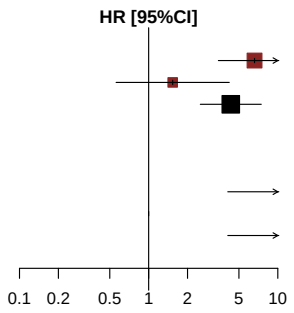
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.620 | 0.3708 | 68.3% | 5.055 [2.444; 10.456] |
| TERRA Study | 0.123 | 0.5443 | 31.7% | 1.131 [0.389; 3.285] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **3.145 [1.725; 5.733]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.90; $Chi^2$ = 5.17, df = 1 (P = 0.0230); $I^2$ = 81% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.952 | 0.5857 | 100.0% | 19.143 [6.074; 60.335] |
| TERRA Study | 17.481 | 4798.0000 | 0.0% | 39084635.744 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **19.143 [6.074; 60.335]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9976); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.02; $Chi^2$ = 12.64, df = 3 (P = 0.0055); $I^2$ = 76% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Blood and lymphatic system disorders

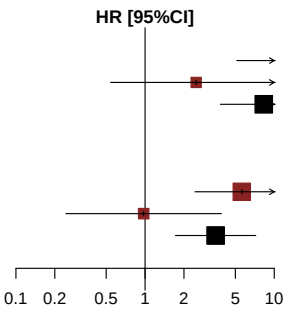
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.888 | 0.3290 | 71.0% | 6.604 [3.465; 12.584] |
| TERRA Study | 0.428 | 0.5148 | 29.0% | 1.535 [0.560; 4.209] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **4.325 [2.512; 7.446]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.88; $Chi^2$ = 5.71, df = 1 (P = 0.0169); $I^2$ = 82% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 3.385 | 1.0073 | 100.0% | 29.517 [4.099; 212.578] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **29.517 [4.099; 212.578]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.57; $Chi^2$ = 9.09, df = 2 (P = 0.0106); $I^2$ = 78% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Blood and lymphatic system disorders

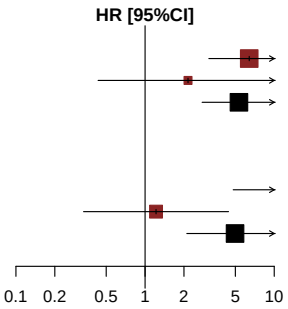
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.531 | 0.4570 | 74.4% | 12.569 [5.132; 30.781] |
| TERRA Study | 0.911 | 0.7784 | 25.6% | 2.486 [0.541; 11.432] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **8.297 [3.832; 17.962]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.91; $Chi^2$ = 3.22, df = 1 (P = 0.0726); $I^2$ = 69% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.724 | 0.4265 | 73.3% | 5.606 [2.430; 12.934] |
| TERRA Study | −0.025 | 0.7074 | 26.7% | 0.975 [0.244; 3.900] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **3.517 [1.719; 7.195]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.19; $Chi^2$ = 4.48, df = 1 (P = 0.0342); $I^2$ = 78% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.84; $Chi^2$ = 10.26, df = 3 (P = 0.0165); $I^2$ = 71% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Blood and lymphatic system disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.857 | 0.3674 | 83.2% | 6.403 [3.116; 13.157] |
| TERRA Study | 0.765 | 0.8180 | 16.8% | 2.150 [0.433; 10.682] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **5.331 [2.764; 10.283]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.19; $Chi^2$ = 1.48, df = 1 (P = 0.2235); $I^2$ = 32% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.723 | 0.5877 | 55.7% | 15.221 [4.811; 48.158] |
| TERRA Study | 0.195 | 0.6594 | 44.3% | 1.216 [0.334; 4.427] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **4.972 [2.104; 11.749]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 2.80; $Chi^2$ = 8.19, df = 1 (P = 0.0042); $I^2$ = 88% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.87; $Chi^2$ = 9.68, df = 3 (P = 0.0214); $I^2$ = 69% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

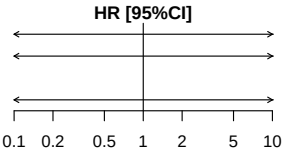
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 16.640 | 584.0045 | 92.4% | 16859080.977 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.635 | 2041.0000 | 7.6% | 16766778.226 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **16852077.953 [ 0; Inf]** |

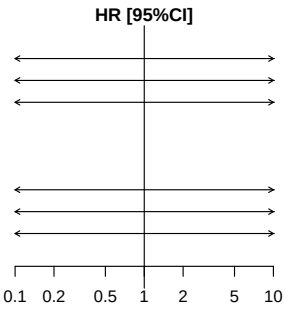
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 1.0000); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 0.03 (P = 0.9764)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

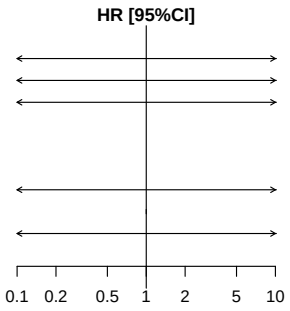
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.625 | 873.1720 | 87.3% | 16597456.190 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.707 | 2292.0000 | 12.7% | 18013643.483 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **16770592.689 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.658 | 783.1952 | 97.6% | 17163747.260 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.375 | 4974.0000 | 2.4% | 12934775.274 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **17046683.773 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

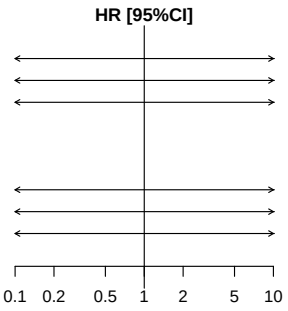
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.666 | 678.5583 | 90.1% | 17289846.852 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.643 | 2048.0000 | 9.9% | 16895704.906 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **17250452.527 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.565 | 1150.0000 | 100.0% | 15634960.148 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **15634960.148 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

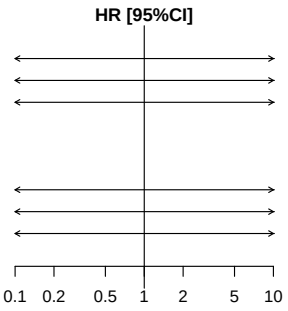
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.669 | 717.9378 | 90.0% | 17347691.487 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.661 | 2151.0000 | 10.0% | 17204817.676 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **17333317.114 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.622 | 1018.0000 | 97.2% | 16553531.157 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.641 | 5952.0000 | 2.8% | 16868524.707 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **16562402.021 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.627 | 801.9945 | 94.4% | 16637504.298 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.800 | 3291.0000 | 5.6% | 19785897.610 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **16799930.370 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.655 | 852.1306 | 90.4% | 17110793.138 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.522 | 2611.0000 | 9.6% | 14971066.555 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **16892169.485 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Hepatobiliary disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

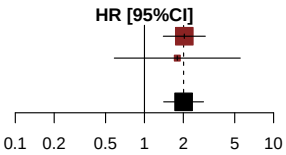
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Infections and infestations

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.710 | 0.1910 | 90.0% | 2.035 [1.400; 2.959] |
| TERRA Study | 0.585 | 0.5728 | 10.0% | 1.795 [0.584; 5.517] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.010 [1.409; 2.866]** |

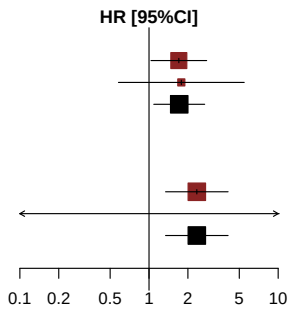
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.04$, df = 1 (P = 0.8357); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 3.85 (P = 0.0001)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Investigations

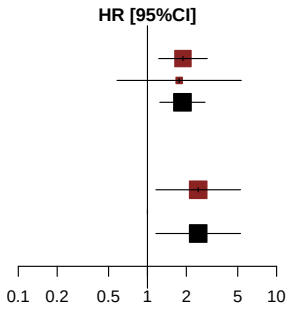
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.531 | 0.2532 | 83.6% | 1.701 [1.036; 2.795] |
| TERRA Study | 0.576 | 0.5721 | 16.4% | 1.779 [0.580; 5.460] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.714 [1.089; 2.698]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.01, df = 1 (P = 0.9430); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.853 | 0.2845 | 100.0% | 2.346 [1.343; 4.096] |
| TERRA Study | 16.360 | 7138.0000 | 0.0% | 12737105.698 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.346 [1.343; 4.096]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9983); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.74, df = 3 (P = 0.8645); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Investigations

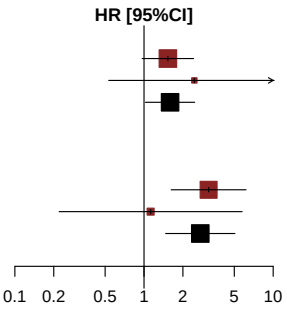
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.633 | 0.2207 | 86.8% | 1.883 [1.222; 2.902] |
| TERRA Study | 0.565 | 0.5650 | 13.2% | 1.760 [0.582; 5.326] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.866 [1.247; 2.792]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.01, df = 1 (P = 0.9112); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.904 | 0.3849 | 100.0% | 2.471 [1.162; 5.253] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.471 [1.162; 5.253]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.43, df = 2 (P = 0.8083); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Investigations

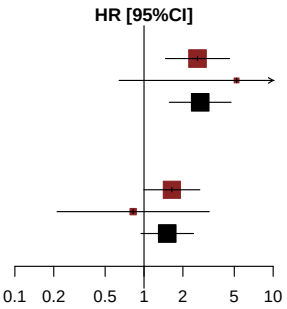
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.426 | 0.2341 | 91.7% | 1.530 [0.967; 2.421] |
| TERRA Study | 0.898 | 0.7790 | 8.3% | 2.454 [0.533; 11.295] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.591 [1.026; 2.469]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.34, df = 1 (P = 0.5617); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.151 | 0.3406 | 85.6% | 3.163 [1.622; 6.167] |
| TERRA Study | 0.118 | 0.8322 | 14.4% | 1.125 [0.220; 5.747] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.727 [1.470; 5.058]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.13; $Chi^2$ = 1.32, df = 1 (P = 0.2502); $I^2$ = 24% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.02; $Chi^2$ = 3.60, df = 3 (P = 0.3084); $I^2$ = 17% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Investigations

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.954 | 0.2913 | 93.1% | 2.596 [1.466; 4.594] |
| TERRA Study | 1.650 | 1.0683 | 6.9% | 5.206 [0.641; 42.258] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.724 [1.570; 4.725]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.4, df = 1 (P = 0.5296); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.496 | 0.2546 | 88.1% | 1.642 [0.997; 2.706] |
| TERRA Study | −0.194 | 0.6923 | 11.9% | 0.824 [0.212; 3.200] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.513 [0.947; 2.417]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.87, df = 1 (P = 0.3497); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.06; $Chi^2$ = 3.81, df = 3 (P = 0.2828); $I^2$ = 21% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Blood alkaline phosphatase increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Blood bilirubin increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Lymphocyte count decreased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Neutrophil count decreased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Platelet count decreased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - White blood cell count decreased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Nervous system disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Renal and urinary disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Vascular disorders

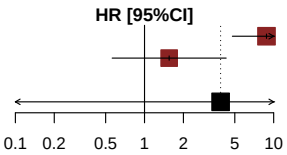
*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

**Anhang 4-G2.16: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses von CTCAE-Grad $\geq$ 3 nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) (Sensitivitätsanalyse mit zufälligen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)**

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 2.175 | 0.3104 | 52.9% | 8.799 [4.788; 16.167] |
| TERRA Study | 0.439 | 0.5185 | 47.1% | 1.551 [0.562; 4.287] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **3.883 [0.000; 234124.209]** |

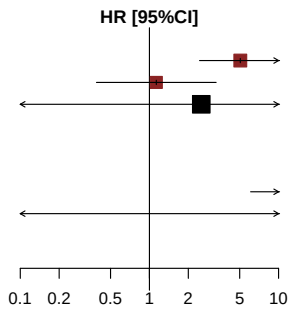
Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.32; $Chi^2$ = 8.25, df = 1 (P = 0.0041); $I^2$ = 88%
Test for overall effect: $t_1$ = 1.57 (P = 0.3618)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Blood and lymphatic system disorders

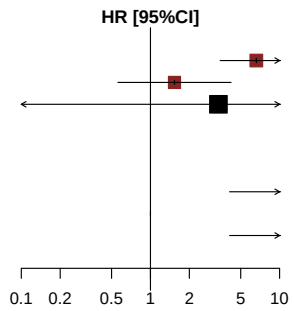
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.620 | 0.3708 | 53.2% | 5.055 [ 2.444; 10.456] |
| TERRA Study | 0.123 | 0.5443 | 46.8% | 1.131 [ 0.389; 3.285] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.521 [ 0.000; 33388.487]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.90; $Chi^2$ = 5.17, df = 1 (P = 0.0230); $I^2$ = 81% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.952 | 0.5857 | 100.0% | 19.143 [ 6.074; 60.335] |
| TERRA Study | 17.481 | 4798.0000 | 0.0% | 39084635.744 [ 0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **19.143 [18.716; 19.579]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9976); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.02; $Chi^2$ = 12.64, df = 3 (P = 0.0055); $I^2$ = 76% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Blood and lymphatic system disorders

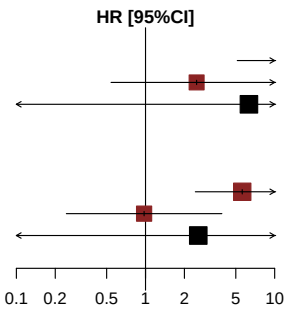
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.888 | 0.3290 | 52.2% | 6.604 [3.465; 12.584] |
| TERRA Study | 0.428 | 0.5148 | 47.8% | 1.535 [0.560; 4.209] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **3.359 [0.000; 34814.739]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.88; $Chi^2$ = 5.71, df = 1 (P = 0.0169); $I^2$ = 82% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 3.385 | 1.0073 | 100.0% | 29.517 [4.099; 212.578] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **29.517 [4.099; 212.578]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.57; $Chi^2$ = 9.09, df = 2 (P = 0.0106); $I^2$ = 78% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Blood and lymphatic system disorders

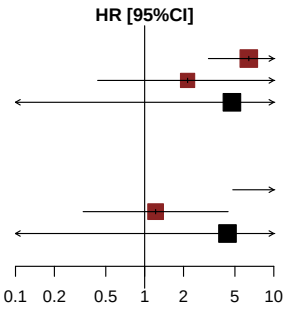
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.531 | 0.4570 | 57.9% | 12.569 [5.132; 30.781] |
| TERRA Study | 0.911 | 0.7784 | 42.1% | 2.486 [0.541; 11.432] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **6.319 [0.000; 166012.681]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.91; $Chi^2$ = 3.22, df = 1 (P = 0.0726); $I^2$ = 69% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.724 | 0.4265 | 56.7% | 5.606 [2.430; 12.934] |
| TERRA Study | −0.025 | 0.7074 | 43.3% | 0.975 [0.244; 3.900] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.561 [0.000; 161664.827]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 1.19; $Chi^2$ = 4.48, df = 1 (P = 0.0342); $I^2$ = 78% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.84; $Chi^2$ = 10.26, df = 3 (P = 0.0165); $I^2$ = 71% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Blood and lymphatic system disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.857 | 0.3674 | 60.5% | 6.403 [3.116; 13.157] |
| TERRA Study | 0.765 | 0.8180 | 39.5% | 2.150 [0.433; 10.682] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **4.739 [0.010; 2330.714]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.19; $Chi^2$ = 1.48, df = 1 (P = 0.2235); $I^2$ = 32% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 2.723 | 0.5877 | 51.8% | 15.221 [4.811; 48.158] |
| TERRA Study | 0.195 | 0.6594 | 48.2% | 1.216 [0.334; 4.427] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **4.378 [0.000; 41099791.045]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 2.80; $Chi^2$ = 8.19, df = 1 (P = 0.0042); $I^2$ = 88% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.87; $Chi^2$ = 9.68, df = 3 (P = 0.0214); $I^2$ = 69% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Febrile neutropenia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

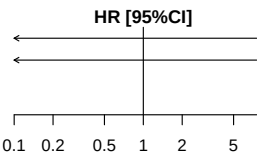
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Leukopenia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

| tudy [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| ECOURSE Study | 16.640 | 584.0045 | 92.4% | 16859080.977 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 16.635 | 2041.0000 | 7.6% | 16766778.226 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **16852077.953 [16544016; 17165876]** |

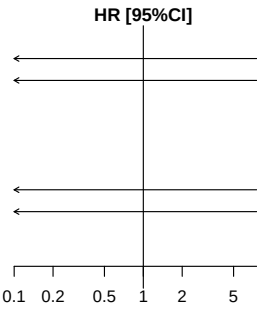
eterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 1.0000); $I^2 = 0\%$
est for overall effect: $t_1 = 11459.99$ (P < 0.0001)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

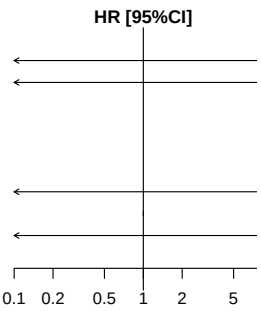
| tudy [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **ge Group 1: <65 Years** | | | | |
| ECOURSE Study | 16.625 | 873.1720 | 87.3% | 16597456.190 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 16.707 | 2292.0000 | 12.7% | 18013643.483 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **16770592.689 [11864021; 23706363]** |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| **ge Group 1: >=65 Years** | | | | |
| ECOURSE Study | 16.658 | 783.1952 | 97.6% | 17163747.260 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 16.375 | 4974.0000 | 2.4% | 12934775.274 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **17046683.773 [ 9812846; 29613165]** |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

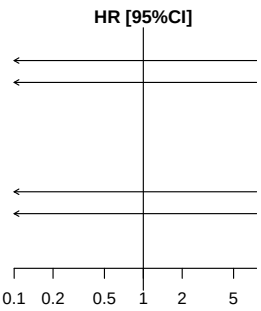
| tudy [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **ge Group 2: <70 Years** | | | | |
| ECOURSE Study | 16.666 | 678.5583 | 90.1% | 17289846.852 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 16.643 | 2048.0000 | 9.9% | 16895704.906 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **17250452.527 [15805546; 18827449]** |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| **ge Group 2: >=70 Years** | | | | |
| ECOURSE Study | 16.565 | 1150.0000 | 100.0% | 15634960.148 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **15634960.148 [ 0; Inf]** |
| eterogeneity: not applicable | | | | |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

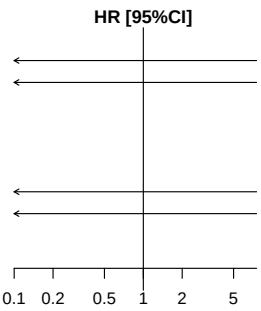
| tudy [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **ender: Male** | | | | |
| ECOURSE Study | 16.669 | 717.9378 | 90.0% | 17347691.487 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 16.661 | 2151.0000 | 10.0% | 17204817.676 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **17333317.114 [16794869; 17889028]** |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| **ender: Female** | | | | |
| ECOURSE Study | 16.622 | 1018.0000 | 97.2% | 16553531.157 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 16.641 | 5952.0000 | 2.8% | 16868524.707 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **16562402.021 [15916154; 17234890]** |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

| tudy [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **RAS Status: Wild Type** | | | | |
| ECOURSE Study | 16.627 | 801.9945 | 94.4% | 16637504.298 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 16.800 | 3291.0000 | 5.6% | 19785897.610 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **16799930.370 [10123075; 27880626]** |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| **RAS Status: Mutant Type** | | | | |
| ECOURSE Study | 16.655 | 852.1306 | 90.4% | 17110793.138 [ 0; Inf] |
| ERRA Study | 16.522 | 2611.0000 | 9.6% | 14971066.555 [ 0; Inf] |
| **andom effects model** | | | **100.0%** | **16892169.485 [10238976; 27868547]** |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| eterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Gastrointestinal disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
General disorders and administration site conditions

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)

Hepatobiliary disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

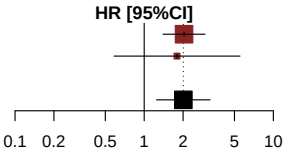
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Infections and infestations

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.710 | 0.1910 | 90.0% | 2.035 [1.400; 2.959] |
| TERRA Study | 0.585 | 0.5728 | 10.0% | 1.795 [0.584; 5.517] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.010 [1.247; 3.239]** |

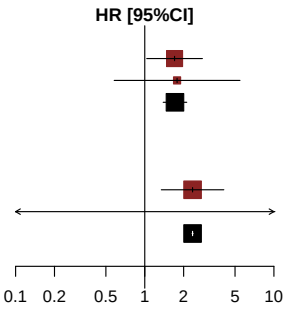
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.04$, df = 1 (P = 0.8357); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = 18.57$ (P = 0.0342)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 1
Investigations

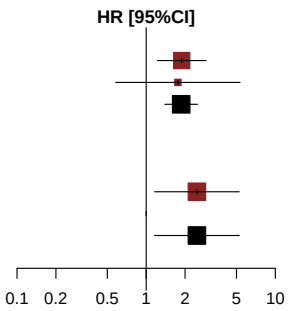
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.531 | 0.2532 | 83.6% | 1.701 [1.036; 2.795] |
| TERRA Study | 0.576 | 0.5721 | 16.4% | 1.779 [0.580; 5.460] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.714 [1.389; 2.115]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.01, df = 1 (P = 0.9430); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.853 | 0.2845 | 100.0% | 2.346 [1.343; 4.096] |
| TERRA Study | 16.360 | 7138.0000 | 0.0% | 12737105.698 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.346 [2.327; 2.364]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9983); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.74, df = 3 (P = 0.8645); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Age Group 2
Investigations

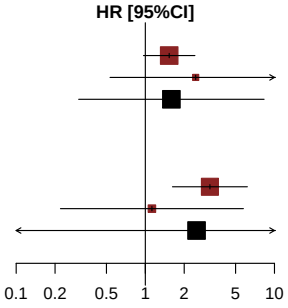
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.633 | 0.2207 | 86.8% | 1.883 [1.222; 2.902] |
| TERRA Study | 0.565 | 0.5650 | 13.2% | 1.760 [0.582; 5.326] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.866 [1.395; 2.498]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.01, df = 1 (P = 0.9112); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.904 | 0.3849 | 100.0% | 2.471 [1.162; 5.253] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.471 [1.162; 5.253]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.43, df = 2 (P = 0.8083); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by Gender
Investigations

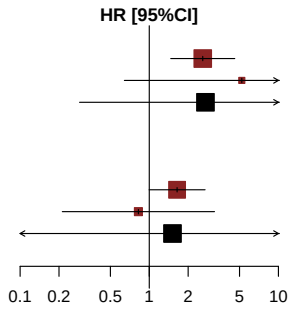
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.426 | 0.2341 | 89.3% | 1.530 [0.967; 2.421] |
| TERRA Study | 0.898 | 0.7790 | 10.7% | 2.454 [0.533; 11.295] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.591 [0.305; 8.312]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.34, df = 1 (P = 0.5617); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 1.151 | 0.3406 | 83.9% | 3.163 [1.622; 6.167] |
| TERRA Study | 0.118 | 0.8322 | 16.1% | 1.125 [0.220; 5.747] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.493 [0.010; 629.431]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.13; $Chi^2$ = 1.32, df = 1 (P = 0.2502); $I^2$ = 24% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.02; $Chi^2$ = 3.60, df = 3 (P = 0.3084); $I^2$ = 17% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group) by KRAS Status
Investigations

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.954 | 0.2913 | 89.4% | 2.596 [1.466; 4.594] |
| TERRA Study | 1.650 | 1.0683 | 10.6% | 5.206 [0.641; 42.258] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.724 [0.288; 25.714]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.4, df = 1 (P = 0.5296); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.496 | 0.2546 | 81.4% | 1.642 [0.997; 2.706] |
| TERRA Study | −0.194 | 0.6923 | 18.6% | 0.824 [0.212; 3.200] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.513 [0.088; 25.889]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.87, df = 1 (P = 0.3497); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.06; $Chi^2$ = 3.81, df = 3 (P = 0.2828); $I^2$ = 21% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Blood alkaline phosphatase increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Blood bilirubin increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Lymphocyte count decreased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Neutrophil count decreased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - Platelet count decreased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Investigations - White blood cell count decreased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Metabolism and nutrition disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Musculoskeletal and connective tissue disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Nervous system disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Renal and urinary disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event of grade >=3 (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)
Vascular disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

**Anhang 4-G2.17: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) (Hauptanalyse mit festen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)**

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)

*No data in TERRA Study.*

1

**Anhang 4-G2.18: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) (Sensitivitätsanalyse mit zufälligen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)**

Meta-analyses (random effects model) for Time to first serious adverse event (at least 10 patients and >=1% in either treatment group)

*No data in TERRA Study.*

1

**Anhang 4-G2.19: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führte nach SOC und PT (alle Ereignisse) (Hauptanalyse mit festen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)**

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Blood and lymphatic system disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 16.483 | 4083.0000 | 83.3% | 14409813.133 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | −18.511 | 9120.0000 | 16.7% | 0.000 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **41794.617 [ 0; Inf]** |

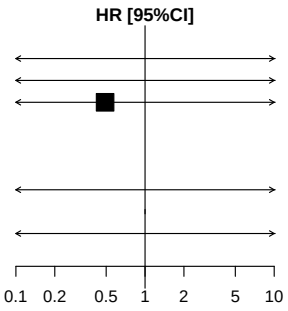
Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 1 (P = 0.9972); $I^2$ = 0%
Test for overall effect: Z = 0.00 (P = 0.9977)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Age Group 1
Blood and lymphatic system disorders

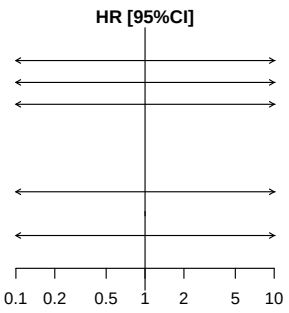
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.659 | 5911.0000 | 49.8% | 17176109.608 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | −17.919 | 5883.0000 | 50.2% | 0.000 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.491 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9967); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 15.221 | 3896.0000 | 100.0% | 4076747.308 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **4076747.308 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Age Group 2
Blood and lymphatic system disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.558 | 4917.0000 | 60.2% | 15524810.817 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | −18.059 | 6053.0000 | 39.8% | 0.000 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **16.385 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9965); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 15.217 | 5292.0000 | 100.0% | 4059254.930 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **4059254.930 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |

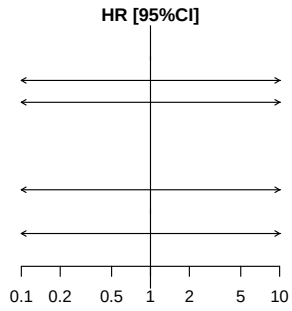



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Gender
Blood and lymphatic system disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| TERRA Study | −17.919 | 5883.0000 | 100.0% | 0.000 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.000 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 15.488 | 2864.0000 | 100.0% | 5326260.739 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **5326260.739 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9959); $I^2 = 0\%$




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by KRAS Status
Blood and lymphatic system disorders

*There is not enough observation for Meta-analyses.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Blood and lymphatic system disorders - Disseminated intravascular coagulation

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

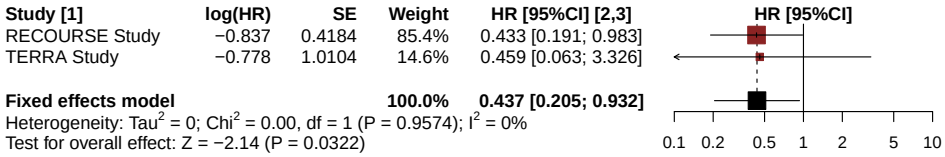
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Cardiac disorders

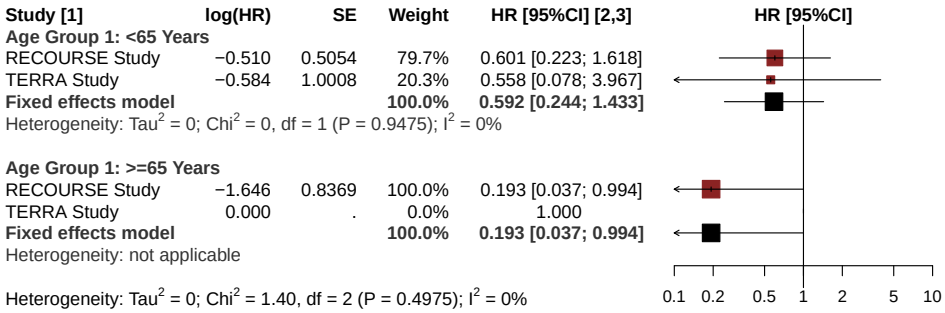
*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders



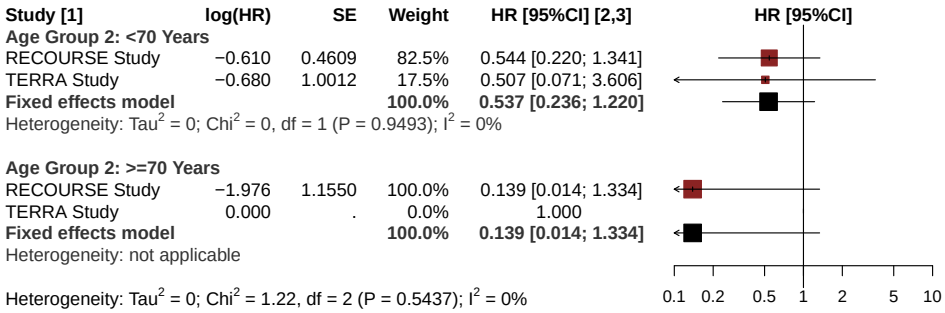

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Age Group 1
Gastrointestinal disorders



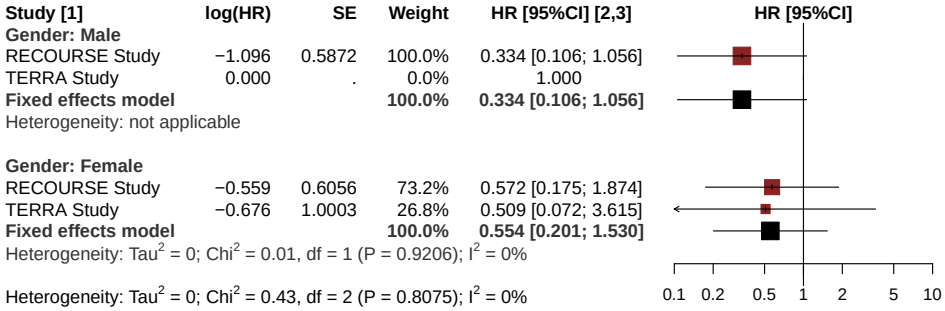

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Age Group 2
Gastrointestinal disorders




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

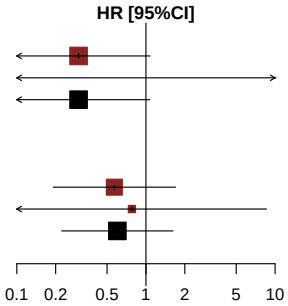
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Gender
Gastrointestinal disorders




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by KRAS Status
Gastrointestinal disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −1.201 | 0.6489 | 100.0% | 0.301 [0.084; 1.073] |
| TERRA Study | −18.511 | 9120.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.301 [0.084; 1.073]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9985); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.563 | 0.5564 | 82.9% | 0.569 [0.191; 1.694] |
| TERRA Study | −0.250 | 1.2248 | 17.1% | 0.779 [0.071; 8.588] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.601 [0.223; 1.621]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.05$, df = 1 (P = 0.8159); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.76$, df = 3 (P = 0.8590); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders - Abdominal distension

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

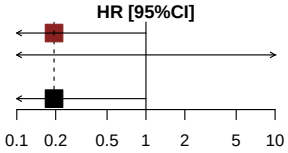
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders - Abdominal pain

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders - Ascites

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −1.638 | 0.8368 | 100.0% | 0.194 [0.038; 1.002] |
| TERRA Study | −18.511 | 9120.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.194 [0.038; 1.002]** |

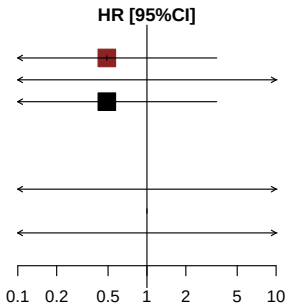
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9985); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = −1.96 (P = 0.0502)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Age Group 1
Gastrointestinal disorders - Ascites

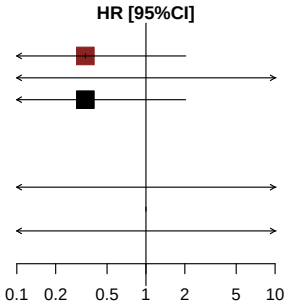
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.715 | 1.0000 | 100.0% | 0.489 [0.069; 3.472] |
| TERRA Study | −17.919 | 5883.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.489 [0.069; 3.472]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9977); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −18.162 | 3577.0000 | 100.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.000 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Age Group 2
Gastrointestinal disorders - Ascites

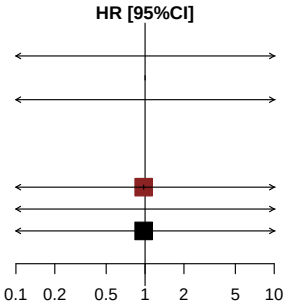
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −1.080 | 0.9129 | 100.0% | 0.339 [0.057; 2.032] |
| TERRA Study | −18.059 | 6053.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.339 [0.057; 2.032]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9978); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −18.436 | 4691.0000 | 100.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.000 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

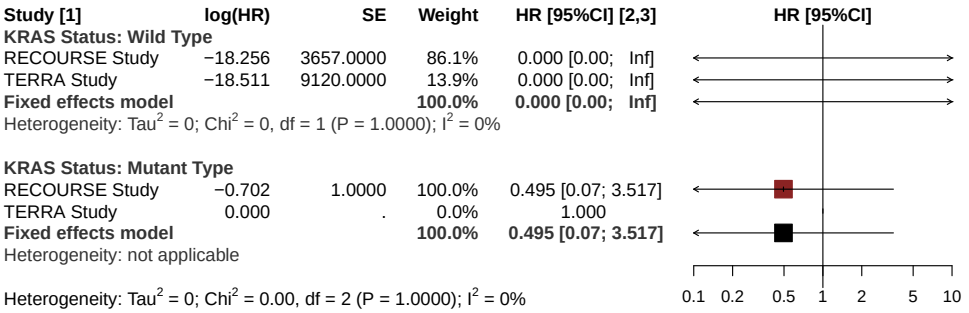
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Gender
Gastrointestinal disorders - Ascites

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −18.190 | 3118.0000 | 100.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.000 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.025 | 1.2247 | 100.0% | 0.976 [0.088; 10.759] |
| TERRA Study | −19.151 | 10189.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.976 [0.088; 10.759]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9985); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by KRAS Status
Gastrointestinal disorders - Ascites




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders - Diarrhoea

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders - Dysphagia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders - Ileus

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders - Intestinal obstruction

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders - Intestinal stenosis

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders - Nausea

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

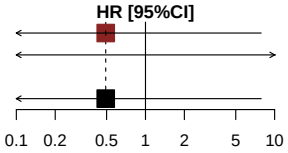
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders - Rectal perforation

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders - Small intestinal obstruction

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.709 | 1.4143 | 100.0% | 0.492 [0.031; 7.87] |
| TERRA Study | 16.536 | 6251.0000 | 0.0% | 15193678.331 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.492 [0.031; 7.87]** |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9978); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = −0.50 (P = 0.6162)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Age Group 1
Gastrointestinal disorders - Small intestinal obstruction

*There is not enough observation for Meta-analyses.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Age Group 2
Gastrointestinal disorders - Small intestinal obstruction

*There is not enough observation for Meta-analyses.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Gender
Gastrointestinal disorders - Small intestinal obstruction

*There is not enough observation for Meta-analyses.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by KRAS Status
Gastrointestinal disorders - Small intestinal obstruction

*There is not enough observation for Meta-analyses.*

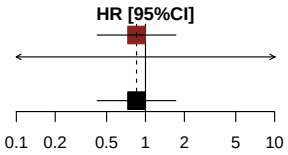
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders - Vomiting

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
General disorders and administration site conditions

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.160 | 0.3580 | 100.0% | 0.853 [0.423; 1.72] |
| TERRA Study | 16.536 | 6251.0000 | 0.0% | 15193678.331 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.853 [0.423; 1.72]** |

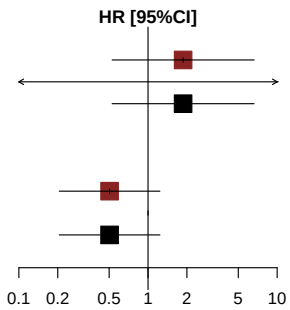
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9979); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = −0.45 (P = 0.6559)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Age Group 1
General disorders and administration site conditions

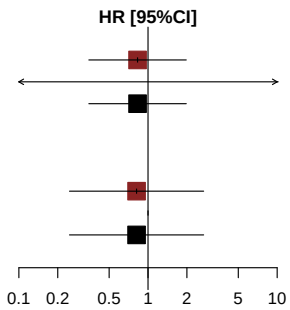
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.625 | 0.6458 | 100.0% | 1.869 [0.527; 6.627] |
| TERRA Study | 16.751 | 5739.0000 | 0.0% | 18821492.633 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.869 [0.527; 6.627]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9978); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.685 | 0.4579 | 100.0% | 0.504 [0.205; 1.236] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.504 [0.205; 1.236]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.12; $Chi^2$ = 2.74, df = 2 (P = 0.2540); $I^2$ = 27% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Age Group 2
General disorders and administration site conditions

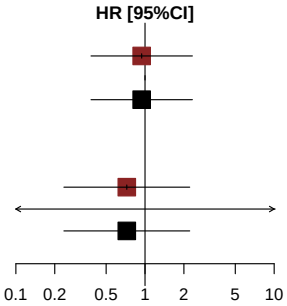
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.187 | 0.4432 | 100.0% | 0.830 [0.348; 1.978] |
| TERRA Study | 16.699 | 5828.0000 | 0.0% | 17879404.110 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.830 [0.348; 1.978]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9977); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.204 | 0.6102 | 100.0% | 0.815 [0.247; 2.696] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.815 [0.247; 2.696]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 0.9997); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Gender
General disorders and administration site conditions

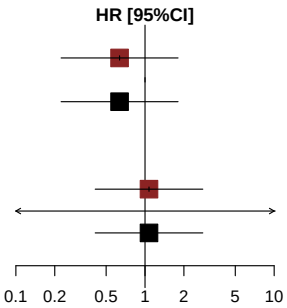
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.059 | 0.4611 | 100.0% | 0.942 [0.382; 2.326] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.942 [0.382; 2.326]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.325 | 0.5723 | 100.0% | 0.723 [0.235; 2.219] |
| TERRA Study | 16.669 | 5890.0000 | 0.0% | 17344048.854 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.723 [0.235; 2.219]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9977); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.13, df = 2 (P = 0.9369); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by KRAS Status
General disorders and administration site conditions

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.454 | 0.5319 | 100.0% | 0.635 [0.224; 1.802] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.635 [0.224; 1.802]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.071 | 0.4894 | 100.0% | 1.074 [0.411; 2.802] |
| TERRA Study | 16.536 | 6251.0000 | 0.0% | 15193678.331 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.074 [0.411; 2.802]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9979); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.53, df = 2 (P = 0.7683); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
General disorders and administration site conditions - Asthenia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

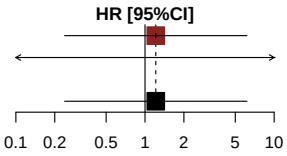
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
General disorders and administration site conditions - Chest pain

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
General disorders and administration site conditions - Fatigue

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.192 | 0.8290 | 100.0% | 1.212 [0.239; 6.153] |
| TERRA Study | 16.536 | 6251.0000 | 0.0% | 15193678.331 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.212 [0.239; 6.153]** |

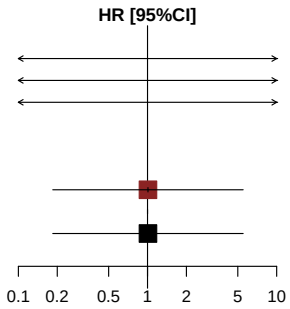
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9979); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 0.23 (P = 0.8167)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Age Group 1
General disorders and administration site conditions - Fatigue

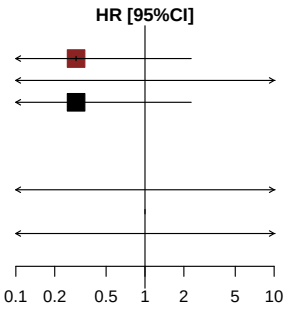
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.279 | 5877.0000 | 48.8% | 11748662.943 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 16.751 | 5739.0000 | 51.2% | 18821492.633 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **14953827.672 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.008 | 0.8660 | 100.0% | 1.008 [0.185; 5.502] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.008 [0.185; 5.502]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Age Group 2
General disorders and administration site conditions - Fatigue

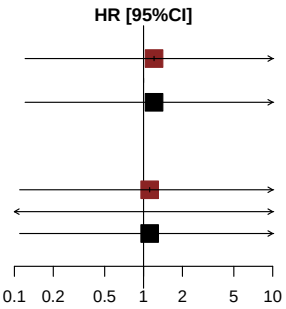
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −1.229 | 1.0474 | 100.0% | 0.293 [0.038; 2.28] |
| TERRA Study | 16.699 | 5828.0000 | 0.0% | 17879404.110 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.293 [0.038; 2.28]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9975); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.599 | 3029.0000 | 100.0% | 16175365.586 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **16175365.586 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Gender
General disorders and administration site conditions - Fatigue

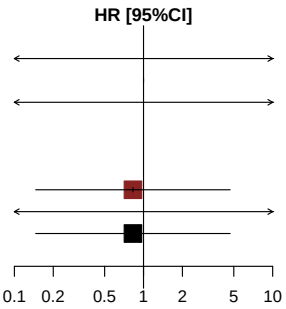
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.188 | 1.1733 | 100.0% | 1.206 [0.121; 12.026] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.206 [0.121; 12.026]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.109 | 1.1826 | 100.0% | 1.115 [0.110; 11.324] |
| TERRA Study | 16.669 | 5890.0000 | 0.0% | 17344048.854 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.115 [0.110; 11.324]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9978); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 2 (P = 0.9989); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by KRAS Status
General disorders and administration site conditions - Fatigue

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.544 | 4558.0000 | 100.0% | 15303008.484 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **15303008.484 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.189 | 0.8846 | 100.0% | 0.828 [0.146; 4.688] |
| TERRA Study | 16.536 | 6251.0000 | 0.0% | 15193678.331 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.828 [0.146; 4.688]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9979); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
General disorders and administration site conditions - Malaise

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
General disorders and administration site conditions - Multi-organ failure

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
General disorders and administration site conditions - Obstruction

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

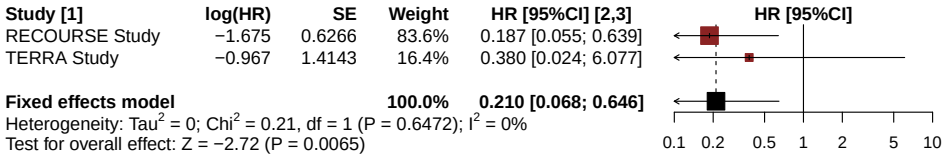
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
General disorders and administration site conditions - Pain

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
General disorders and administration site conditions - Pyrexia

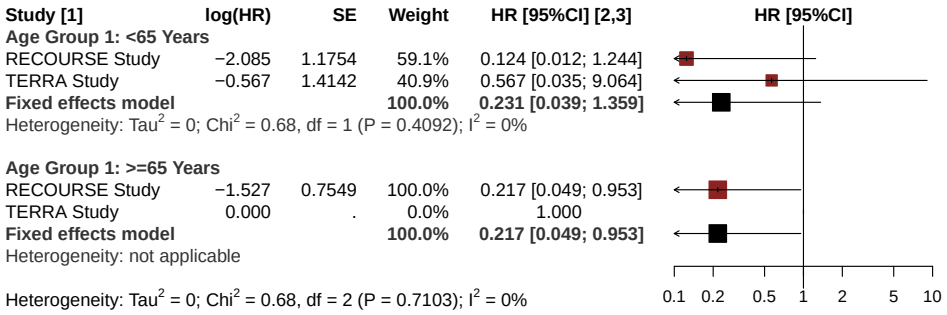
*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Hepatobiliary disorders



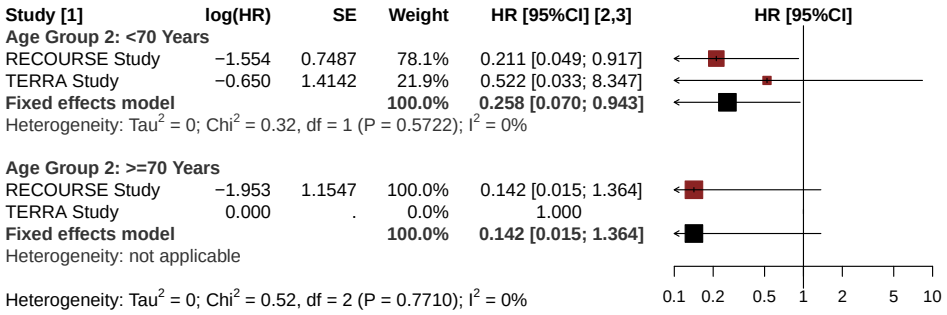

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Age Group 1
Hepatobiliary disorders




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

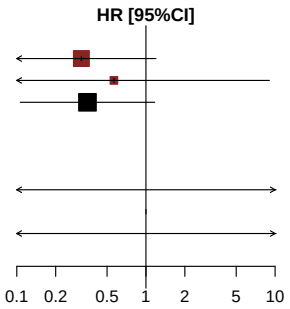
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Age Group 2
Hepatobiliary disorders




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

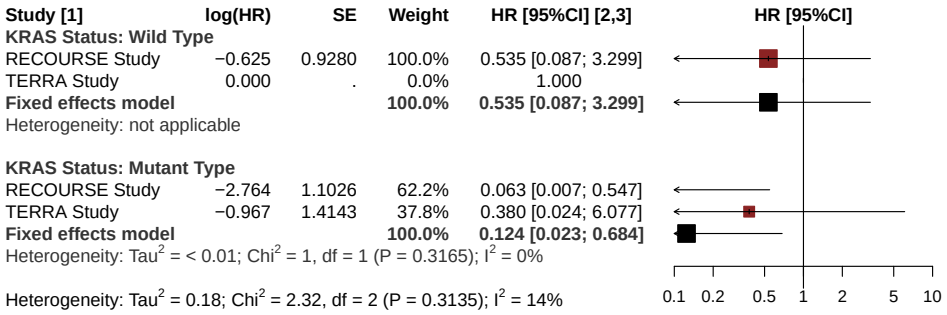
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Gender
Hepatobiliary disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −1.151 | 0.6788 | 81.3% | 0.316 [0.084; 1.196] |
| TERRA Study | −0.571 | 1.4142 | 18.7% | 0.565 [0.035; 9.035] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.353 [0.106; 1.170]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.14, df = 1 (P = 0.7113); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −18.207 | 3615.0000 | 100.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.000 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.14, df = 2 (P = 0.9338); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by KRAS Status
Hepatobiliary disorders




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Hepatobiliary disorders - Hepatic failure

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −18.165 | 3580.0000 | 79.8% | 0.000 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | −18.682 | 7108.0000 | 20.2% | 0.000 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.000 [ 0; Inf]** |

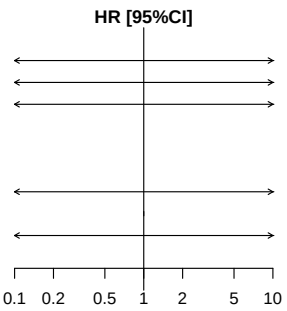
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9999); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = −0.01 (P = 0.9954)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Age Group 1
Hepatobiliary disorders - Hepatic failure

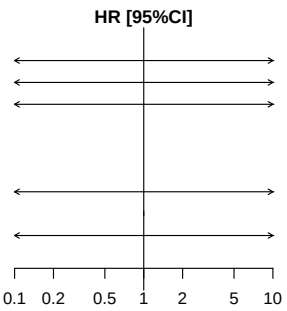
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −18.183 | 6226.0000 | 47.2% | 0.000 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | −17.919 | 5883.0000 | 52.8% | 0.000 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.000 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −18.143 | 4362.0000 | 100.0% | 0.000 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.000 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Age Group 2
Hepatobiliary disorders - Hepatic failure

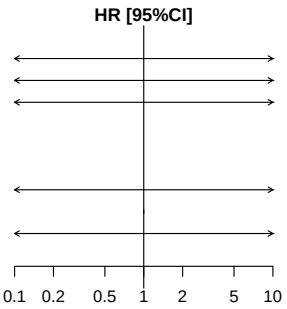
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −18.098 | 4317.0000 | 66.3% | 0.000 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | −18.059 | 6053.0000 | 33.7% | 0.000 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.000 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −18.416 | 6600.0000 | 100.0% | 0.000 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.000 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Gender
Hepatobiliary disorders - Hepatic failure

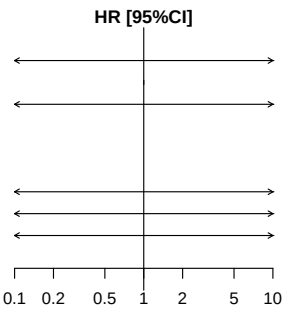
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −18.146 | 4364.0000 | 64.5% | 0.000 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | −17.919 | 5883.0000 | 35.5% | 0.000 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.000 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −18.197 | 6247.0000 | 100.0% | 0.000 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.000 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by KRAS Status
Hepatobiliary disorders - Hepatic failure

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −18.166 | 6200.0000 | 100.0% | 0.000 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.000 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −18.165 | 4384.0000 | 72.4% | 0.000 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | −18.682 | 7108.0000 | 27.6% | 0.000 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.000 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Hepatobiliary disorders - Hepatic pain

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Hepatobiliary disorders - Jaundice

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Hepatobiliary disorders - Jaundice cholestatic

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

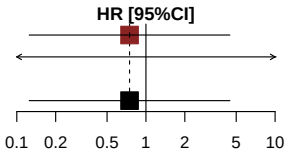
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Hepatobiliary disorders - Liver injury

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Infections and infestations

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.292 | 0.9129 | 100.0% | 0.747 [0.125; 4.468] |
| TERRA Study | −18.682 | 7108.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.747 [0.125; 4.468]** |

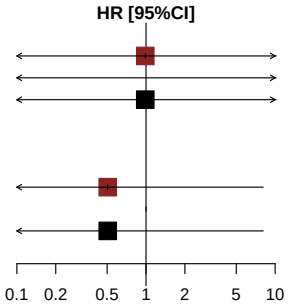
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9979); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = −0.32 (P = 0.7488)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Age Group 1
Infections and infestations

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.014 | 1.2247 | 100.0% | 0.987 [0.089; 10.880] |
| TERRA Study | −17.919 | 5883.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.987 [0.089; 10.880]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9976); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.682 | 1.4142 | 100.0% | 0.505 [0.032; 8.080] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.505 [0.032; 8.080]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.13, df = 2 (P = 0.9381); $I^2$ = 0% | | | | |



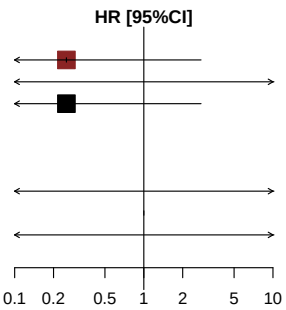

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Age Group 2
Infections and infestations

*There is not enough observation for Meta-analyses.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Gender
Infections and infestations

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −1.380 | 1.2248 | 100.0% | 0.252 [0.023; 2.774] |
| TERRA Study | −17.919 | 5883.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.252 [0.023; 2.774]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9978); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.656 | 4184.0000 | 100.0% | 17125343.495 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **17125343.495 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |

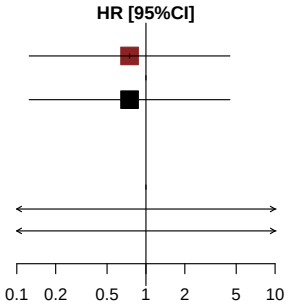



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by KRAS Status
Infections and infestations

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.292 | 0.9129 | 100.0% | 0.747 [0.125; 4.468] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.747 [0.125; 4.468]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| TERRA Study | −18.682 | 7108.0000 | 100.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.000 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9979); $I^2 = 0\%$




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by KRAS Status
Infections and infestations - Bacteraemia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by KRAS Status
Infections and infestations - Lung infection

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by KRAS Status
Infections and infestations - Peritonitis bacterial

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by KRAS Status
Infections and infestations - Pneumonia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by KRAS Status
Infections and infestations - Pneumonia staphylococcal

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

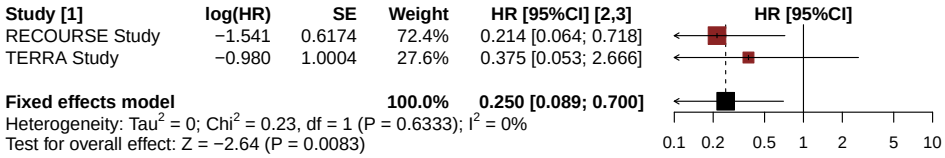
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by KRAS Status
Infections and infestations - Sepsis

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Injury, poisoning and procedural complications

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

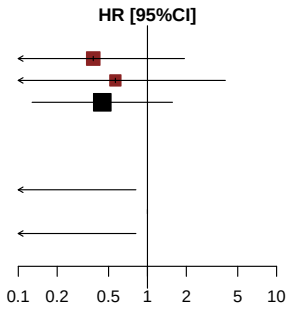
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation Investigations




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

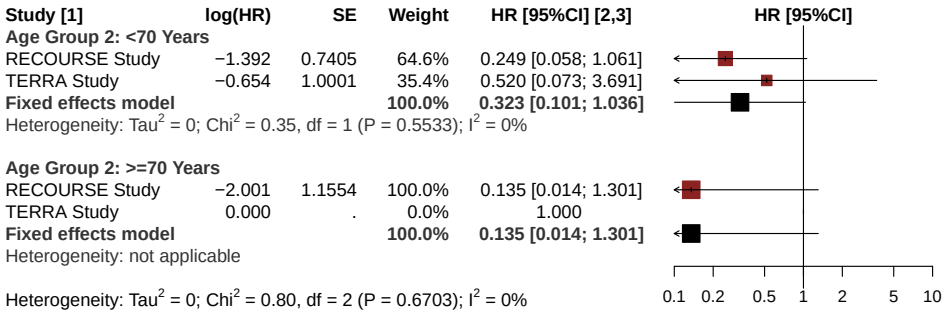
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Age Group 1
Investigations

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.966 | 0.8296 | 59.2% | 0.381 [0.075; 1.934] |
| TERRA Study | −0.572 | 1.0001 | 40.8% | 0.565 [0.080; 4.008] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.447 [0.128; 1.562]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.09, df = 1 (P = 0.7614); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −2.354 | 1.0959 | 100.0% | 0.095 [0.011; 0.814] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.095 [0.011; 0.814]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.58, df = 2 (P = 0.4532); $I^2$ = 0% | | | | |



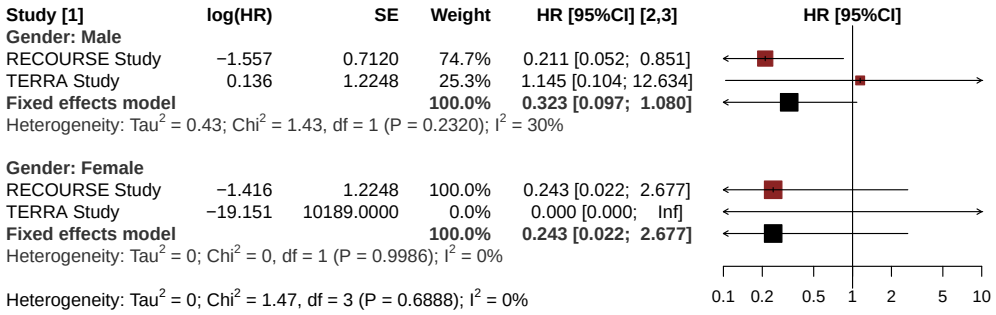

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Age Group 2
Investigations



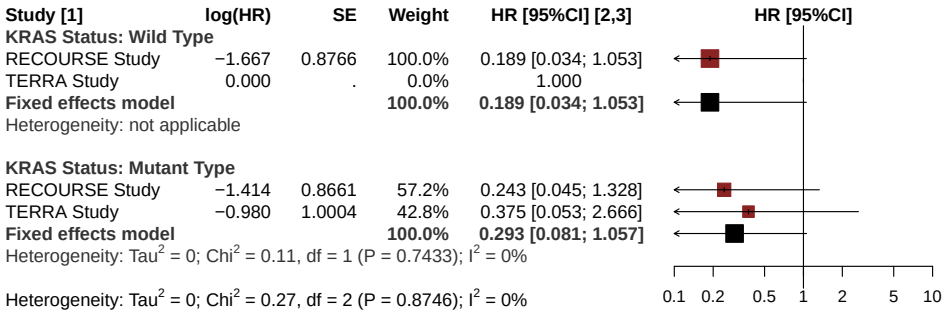

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Gender
Investigations




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by KRAS Status
Investigations

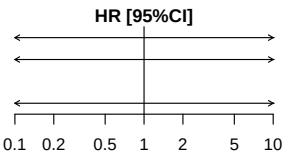



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Investigations - Aspartate aminotransferase increased

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −18.866 | 5207.0000 | 59.0% | 0.000 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.536 | 6251.0000 | 41.0% | 15193678.331 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.013 [ 0; Inf]** |

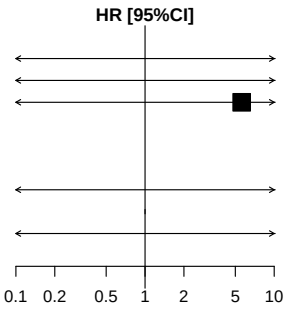
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9965); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = −0.00 (P = 0.9991)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Age Group 1
Investigations - Aspartate aminotransferase increased

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −19.010 | 6741.0000 | 42.0% | 0.000 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.751 | 5739.0000 | 58.0% | 18821492.633 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **5.602 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9968); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −18.136 | 6158.0000 | 100.0% | 0.000 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.000 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Age Group 2
Investigations - Aspartate aminotransferase increased

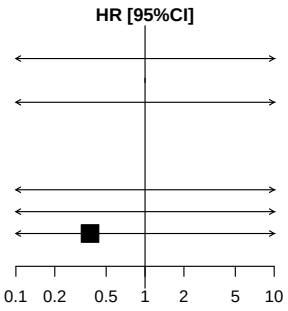
*There is not enough observation for Meta-analyses.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Gender
Investigations - Aspartate aminotransferase increased

*There is not enough observation for Meta-analyses.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by KRAS Status
Investigations - Aspartate aminotransferase increased

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −18.801 | 6244.0000 | 100.0% | 0.000 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.000 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −18.158 | 6190.0000 | 50.5% | 0.000 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.536 | 6251.0000 | 49.5% | 15193678.331 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.375 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9969); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |

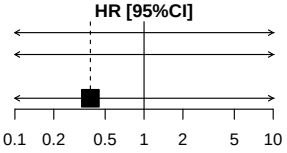



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Investigations - Blood alkaline phosphatase increased

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −18.166 | 6200.0000 | 50.4% | 0.000 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 16.536 | 6251.0000 | 49.6% | 15193678.331 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.384 [ 0; Inf]** |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9969); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = −0.00 (P = 0.9998)

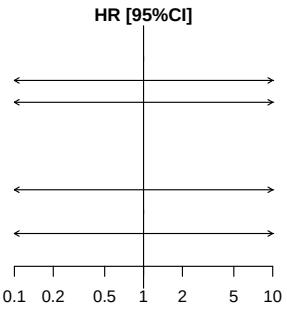



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Age Group 1
Investigations - Blood alkaline phosphatase increased

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| TERRA Study | 16.751 | 5739.0000 | 100.0% | 18821492.633 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **18821492.633 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −18.136 | 6158.0000 | 100.0% | 0.000 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.000 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9967); $I^2 = 0\%$

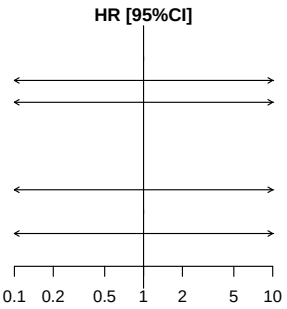



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Age Group 2
Investigations - Blood alkaline phosphatase increased

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| TERRA Study | 16.699 | 5828.0000 | 100.0% | 17879404.110 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **17879404.110 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −18.416 | 6600.0000 | 100.0% | 0.000 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.000 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9968); $I^2 = 0\%$

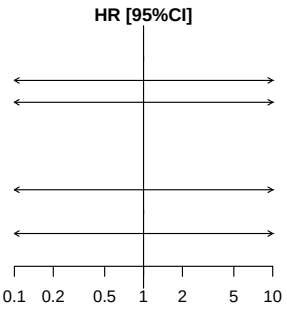



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Gender
Investigations - Blood alkaline phosphatase increased

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| TERRA Study | 16.751 | 5739.0000 | 100.0% | 18821492.633 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **18821492.633 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −18.197 | 6247.0000 | 100.0% | 0.000 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.000 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9967); $I^2 = 0\%$

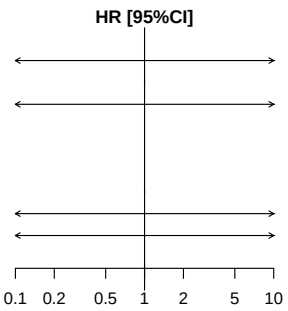



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by KRAS Status
Investigations - Blood alkaline phosphatase increased

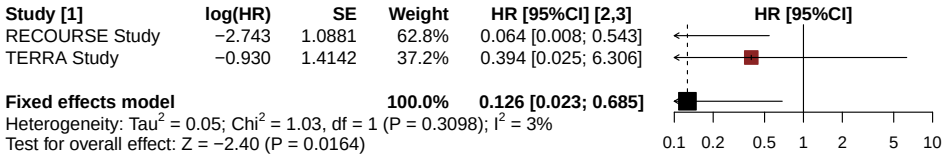
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −18.166 | 6200.0000 | 100.0% | 0.000 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.000 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| TERRA Study | 16.536 | 6251.0000 | 100.0% | 15193678.331 [ 0; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **15193678.331 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9969); $I^2 = 0\%$




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

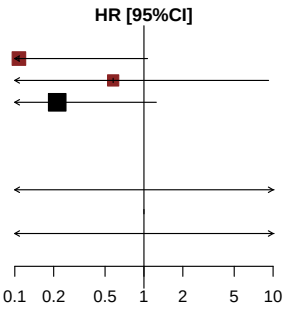
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Investigations - Blood bilirubin increased




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Age Group 1
Investigations - Blood bilirubin increased

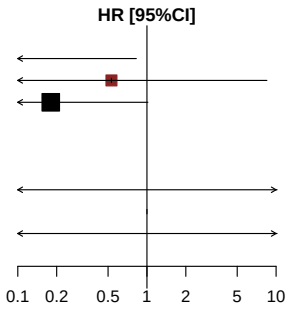
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −2.229 | 1.1704 | 59.4% | 0.108 [0.011; 1.067] |
| TERRA Study | −0.549 | 1.4142 | 40.6% | 0.577 [0.036; 9.231] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.213 [0.036; 1.247]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.84, df = 1 (P = 0.3601); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −18.249 | 3649.0000 | 100.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.000 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.84, df = 2 (P = 0.6578); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Age Group 2
Investigations - Blood bilirubin increased

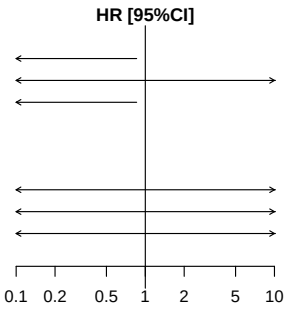
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −2.408 | 1.1319 | 61.0% | 0.090 [0.010; 0.827] |
| TERRA Study | −0.633 | 1.4142 | 39.0% | 0.531 [0.033; 8.490] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.180 [0.032; 1.017]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.96, df = 1 (P = 0.3272); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −18.589 | 4887.0000 | 100.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.000 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.96, df = 2 (P = 0.6188); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

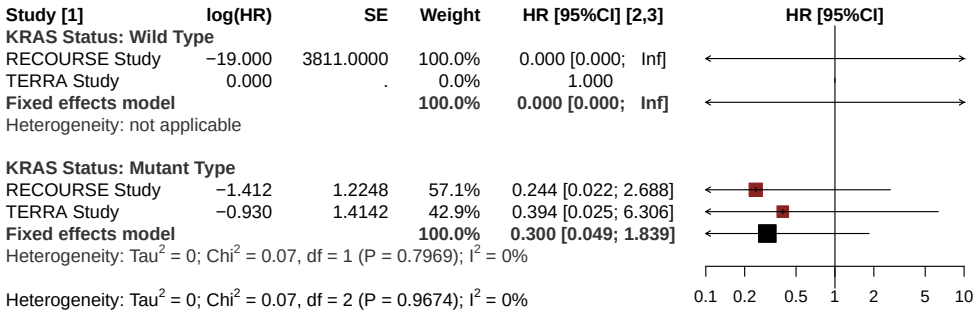
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Gender
Investigations - Blood bilirubin increased

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −2.360 | 1.1257 | 100.0% | 0.094 [0.01; 0.857] |
| TERRA Study | 16.751 | 5739.0000 | 0.0% | 18821492.633 [0.00; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.094 [0.01; 0.857]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9973); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −18.207 | 4427.0000 | 84.1% | 0.000 [0.00; Inf] |
| TERRA Study | −19.151 | 10189.0000 | 15.9% | 0.000 [0.00; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.000 [0.00; Inf]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by KRAS Status
Investigations - Blood bilirubin increased




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Investigations - Blood creatinine increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Investigations - Carbohydrate antigen 19-9 increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Investigations - Carcinoembryonic antigen increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Investigations - Eastern Cooperative Oncology Group performance status worsened

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Investigations - Urine output decreased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Investigations - Weight decreased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

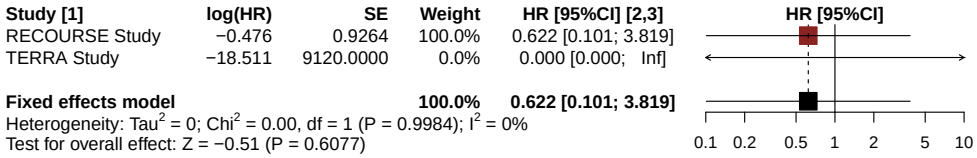
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Metabolism and nutrition disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Musculoskeletal and connective tissue disorders

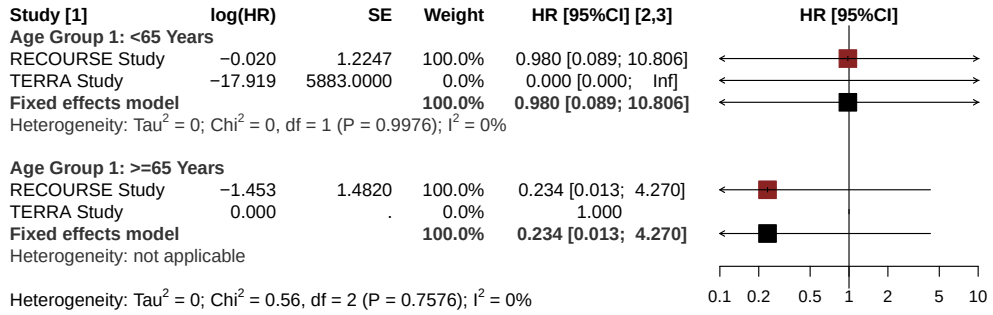
*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)



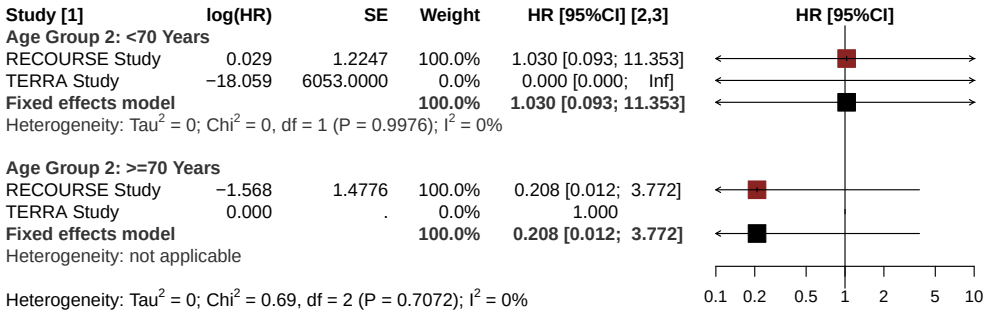

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Age Group 1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)



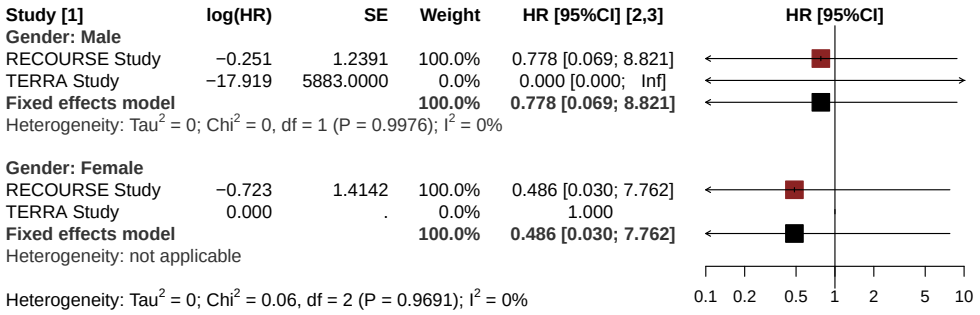

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Age Group 2
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

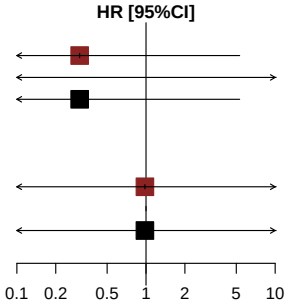
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Gender
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by KRAS Status
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −1.183 | 1.4555 | 100.0% | 0.306 [0.018; 5.311] |
| TERRA Study | −18.511 | 9120.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.306 [0.018; 5.311]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9985); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.020 | 1.2248 | 100.0% | 0.980 [0.089; 10.813] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.980 [0.089; 10.813]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.37, df = 2 (P = 0.8295); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Adenocarcinoma

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Lymphangiosis carcinomatosa

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour compression

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Nervous system disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Renal and urinary disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

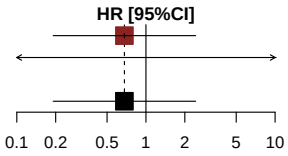
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Reproductive system and breast disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.384 | 0.6480 | 100.0% | 0.681 [0.191; 2.425] |
| TERRA Study | −18.061 | 4238.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.681 [0.191; 2.425]** |

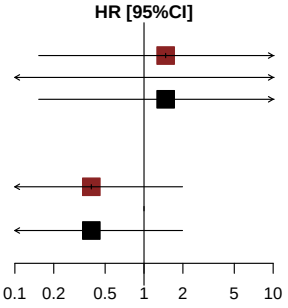
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9967); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = −0.59 (P = 0.5533)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Age Group 1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

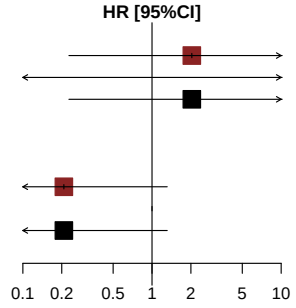
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.386 | 1.1546 | 100.0% | 1.471 [0.153; 14.138] |
| TERRA Study | −17.949 | 4184.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.471 [0.153; 14.138]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9965); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.939 | 0.8295 | 100.0% | 0.391 [0.077; 1.987] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.391 [0.077; 1.987]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.87, df = 2 (P = 0.6476); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Age Group 2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

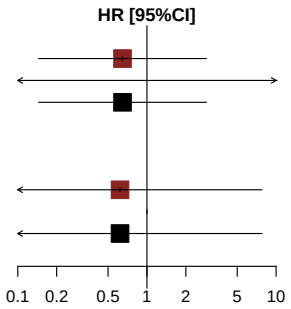
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.710 | 1.1181 | 100.0% | 2.034 [0.227; 18.197] |
| TERRA Study | −18.089 | 4309.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **2.034 [0.227; 18.197]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9965); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −1.571 | 0.9400 | 100.0% | 0.208 [0.033; 1.311] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.208 [0.033; 1.311]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.23; $Chi^2$ = 2.44, df = 2 (P = 0.2954); $I^2$ = 18% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Gender
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

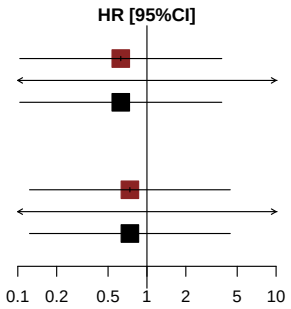
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.436 | 0.7640 | 100.0% | 0.647 [0.145; 2.891] |
| TERRA Study | −17.962 | 4195.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.647 [0.145; 2.891]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9967); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.480 | 1.2921 | 100.0% | 0.619 [0.049; 7.788] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.619 [0.049; 7.788]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 2 (P = 0.9996); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by KRAS Status
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.467 | 0.9187 | 100.0% | 0.627 [0.104; 3.796] |
| TERRA Study | −18.511 | 9120.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.627 [0.104; 3.796]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9984); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.304 | 0.9129 | 100.0% | 0.738 [0.123; 4.416] |
| TERRA Study | −18.682 | 7108.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.738 [0.123; 4.416]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9979); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.02$, df = 3 (P = 0.9995); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

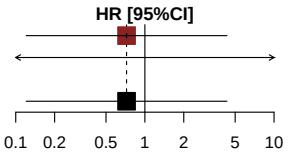
Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.327 | 0.9131 | 100.0% | 0.721 [0.12; 4.319] |
| TERRA Study | −18.511 | 9120.0000 | 0.0% | 0.000 [0.00; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.721 [0.12; 4.319]** |

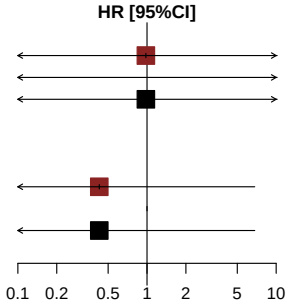
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9984); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = −0.36 (P = 0.7205)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Age Group 1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea

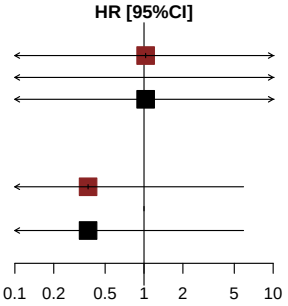
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.020 | 1.2247 | 100.0% | 0.980 [0.089; 10.806] |
| TERRA Study | −17.919 | 5883.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.980 [0.089; 10.806]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9976); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.851 | 1.4142 | 100.0% | 0.427 [0.027; 6.826] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.427 [0.027; 6.826]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.20, df = 2 (P = 0.9061); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Age Group 2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea

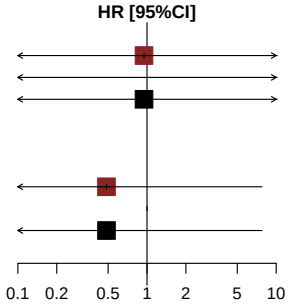
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.029 | 1.2247 | 100.0% | 1.030 [0.093; 11.353] |
| TERRA Study | −18.059 | 6053.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **1.030 [0.093; 11.353]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9976); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.997 | 1.4142 | 100.0% | 0.369 [0.023; 5.898] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.369 [0.023; 5.898]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.30, df = 2 (P = 0.8603); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by Gender
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea

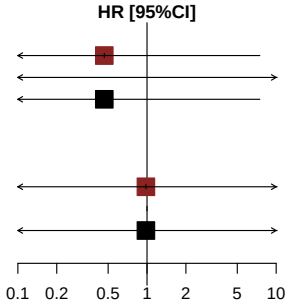
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.053 | 1.2249 | 100.0% | 0.948 [0.086; 10.460] |
| TERRA Study | −17.919 | 5883.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.948 [0.086; 10.460]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9976); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.723 | 1.4142 | 100.0% | 0.486 [0.030; 7.762] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.486 [0.030; 7.762]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.13, df = 2 (P = 0.9380); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation by KRAS Status
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.762 | 1.4149 | 100.0% | 0.467 [0.029; 7.475] |
| TERRA Study | −18.511 | 9120.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.467 [0.029; 7.475]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9984); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.020 | 1.2248 | 100.0% | 0.980 [0.089; 10.813] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Fixed effects model** | | | **100.0%** | **0.980 [0.089; 10.813]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.16, df = 2 (P = 0.9244); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Hiccups

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pleural effusion

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pulmonary embolism

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Respiratory failure

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Skin and subcutaneous tissue disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (fixed effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Vascular disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

**Anhang 4-G2.20: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führte nach SOC und PT (alle Ereignisse) (Sensitivitätsanalyse mit zufälligen Effekten) - RCT RECOURSE (Datenschnitt: 08. Oktober 2014) und RCT TERRA (labelkonforme Teilpopulation)**

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Blood and lymphatic system disorders

*Can not be displayed due to out of range results of random effects model.*

1

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Age Group 1
Blood and lymphatic system disorders

*Can not be displayed due to out of range results of random effects model.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Age Group 2
Blood and lymphatic system disorders

*Can not be displayed due to out of range results of random effects model.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Gender
Blood and lymphatic system disorders

*Can not be displayed due to out of range results of random effects model.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by KRAS Status
Blood and lymphatic system disorders

*There is not enough observation for Meta-analyses.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Blood and lymphatic system disorders - Anaemia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Blood and lymphatic system disorders - Disseminated intravascular coagulation

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Blood and lymphatic system disorders - Neutropenia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

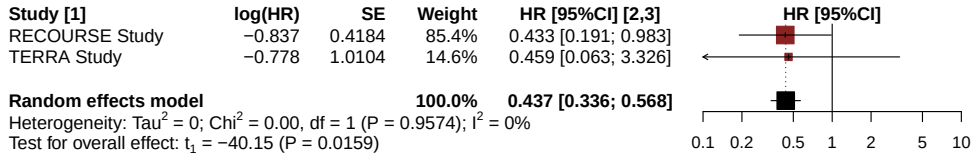
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Blood and lymphatic system disorders - Thrombocytopenia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Cardiac disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

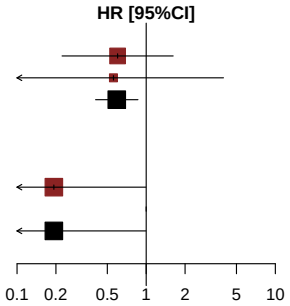
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Age Group 1
Gastrointestinal disorders

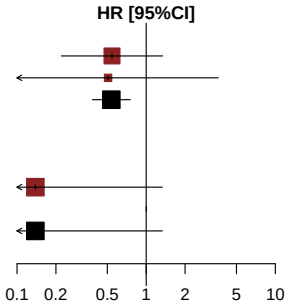
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.510 | 0.5054 | 79.7% | 0.601 [0.223; 1.618] |
| TERRA Study | −0.584 | 1.0008 | 20.3% | 0.558 [0.078; 3.967] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.592 [0.406; 0.863]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9475); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −1.646 | 0.8369 | 100.0% | 0.193 [0.037; 0.994] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.193 [0.037; 0.994]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.40, df = 2 (P = 0.4975); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Age Group 2
Gastrointestinal disorders

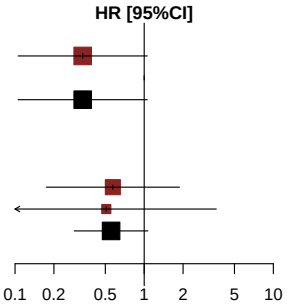
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.610 | 0.4609 | 82.5% | 0.544 [0.220; 1.341] |
| TERRA Study | −0.680 | 1.0012 | 17.5% | 0.507 [0.071; 3.606] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.537 [0.383; 0.753]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9493); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −1.976 | 1.1550 | 100.0% | 0.139 [0.014; 1.334] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.139 [0.014; 1.334]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.22, df = 2 (P = 0.5437); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

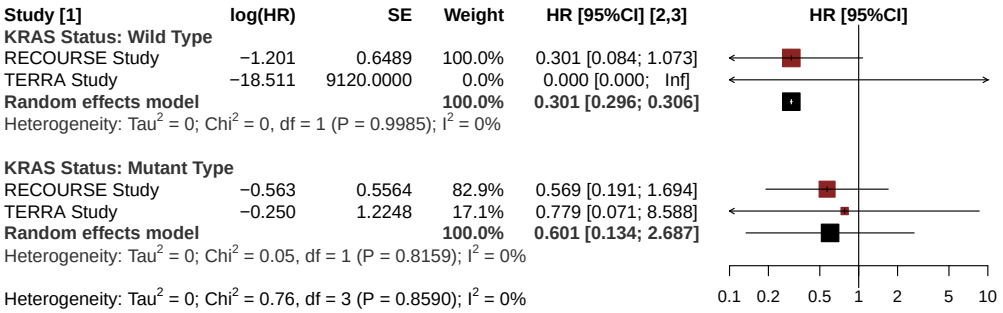
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Gender
Gastrointestinal disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −1.096 | 0.5872 | 100.0% | 0.334 [0.106; 1.056] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.334 [0.106; 1.056]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.559 | 0.6056 | 73.2% | 0.572 [0.175; 1.874] |
| TERRA Study | −0.676 | 1.0003 | 26.8% | 0.509 [0.072; 3.615] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.554 [0.288; 1.068]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.01$, df = 1 (P = 0.9206); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.43$, df = 2 (P = 0.8075); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by KRAS Status
Gastrointestinal disorders




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

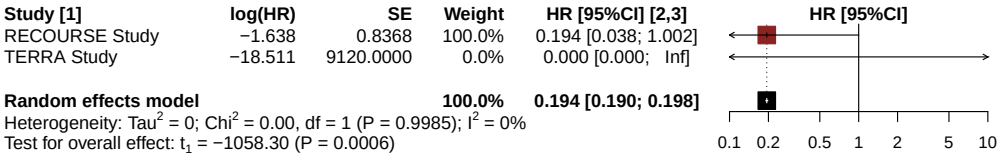
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders - Abdominal distension

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders - Abdominal pain

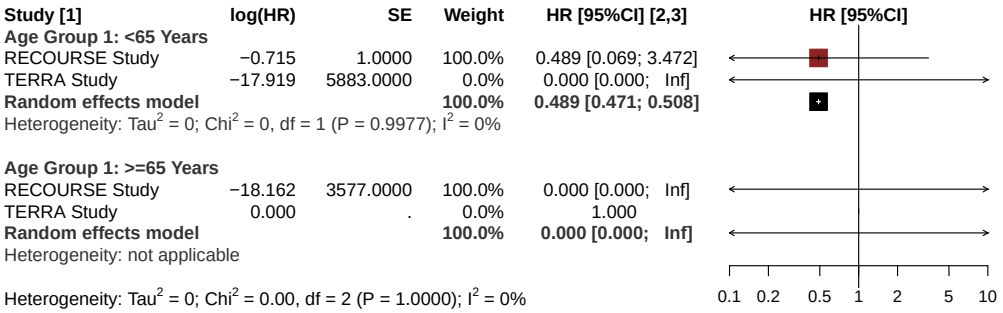
*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders - Ascites



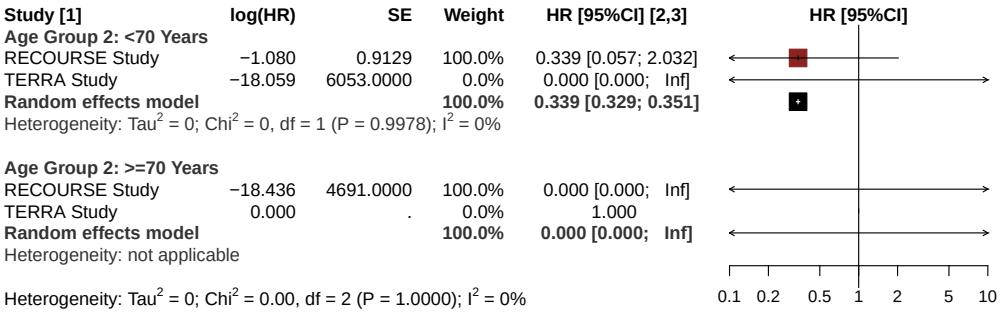

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Age Group 1
Gastrointestinal disorders - Ascites




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

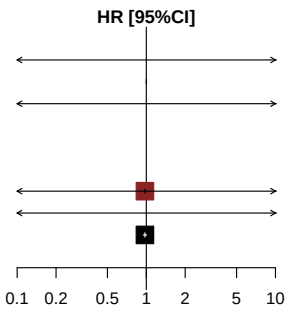
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Age Group 2
Gastrointestinal disorders - Ascites




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

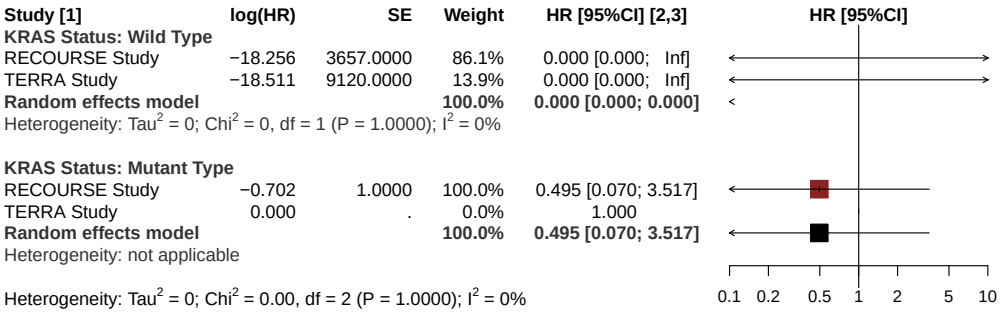
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Gender
Gastrointestinal disorders - Ascites

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −18.190 | 3118.0000 | 100.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.000 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.025 | 1.2247 | 100.0% | 0.976 [0.088; 10.759] |
| TERRA Study | −19.151 | 10189.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.976 [0.948; 1.005]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9985); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by KRAS Status
Gastrointestinal disorders - Ascites




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders - Diarrhoea

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders - Dysphagia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders - Ileus

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders - Intestinal obstruction

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders - Intestinal stenosis

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

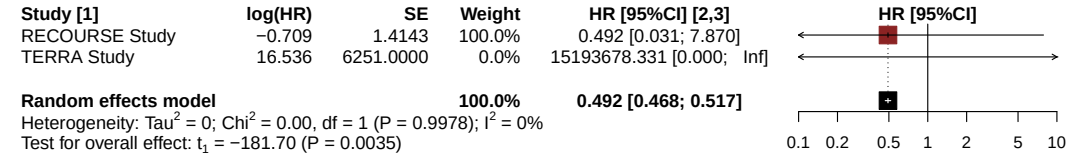
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders - Nausea

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders - Rectal perforation

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders - Small intestinal obstruction




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Age Group 1
Gastrointestinal disorders - Small intestinal obstruction

*There is not enough observation for Meta-analyses.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Age Group 2
Gastrointestinal disorders - Small intestinal obstruction

*There is not enough observation for Meta-analyses.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Gender
Gastrointestinal disorders - Small intestinal obstruction

*There is not enough observation for Meta-analyses.*

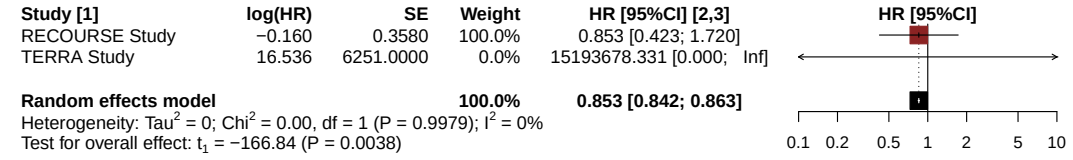
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by KRAS Status
Gastrointestinal disorders - Small intestinal obstruction

*There is not enough observation for Meta-analyses.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Gastrointestinal disorders - Vomiting

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

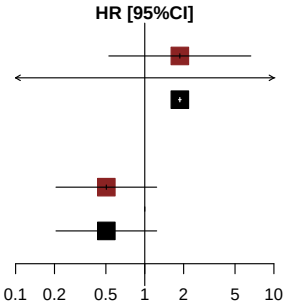
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
General disorders and administration site conditions




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

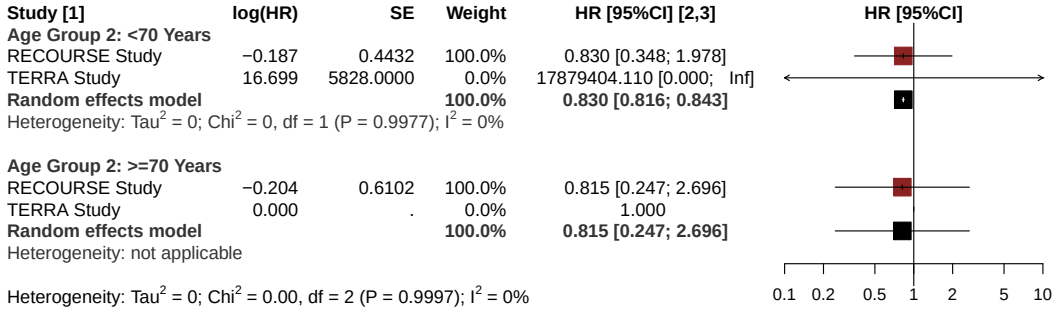
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Age Group 1
General disorders and administration site conditions

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.625 | 0.6458 | 100.0% | 1.869 [0.527; 6.627] |
| TERRA Study | 16.751 | 5739.0000 | 0.0% | 18821492.633 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.869 [1.826; 1.913]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9978); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.685 | 0.4579 | 100.0% | 0.504 [0.205; 1.236] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.504 [0.205; 1.236]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.12; $Chi^2$ = 2.74, df = 2 (P = 0.2540); $I^2$ = 27% | | | | |



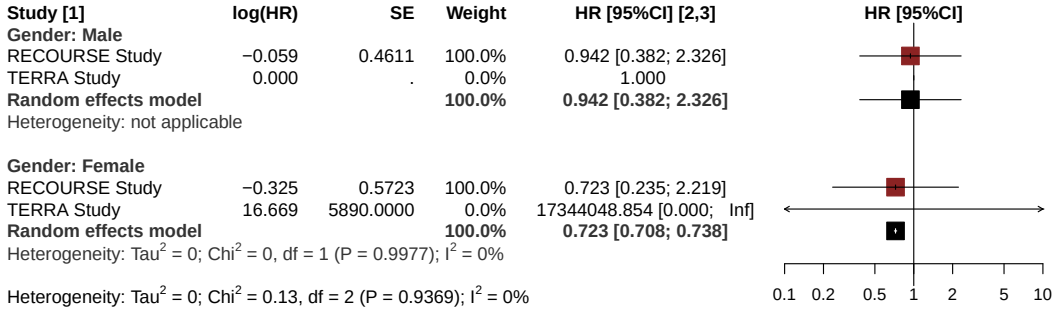

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Age Group 2
General disorders and administration site conditions




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

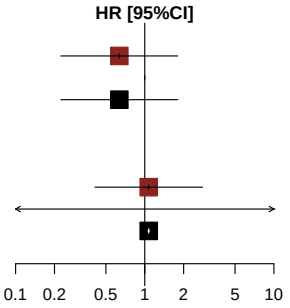
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Gender
General disorders and administration site conditions




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by KRAS Status
General disorders and administration site conditions

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.454 | 0.5319 | 100.0% | 0.635 [0.224; 1.802] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.635 [0.224; 1.802]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.071 | 0.4894 | 100.0% | 1.074 [0.411; 2.802] |
| TERRA Study | 16.536 | 6251.0000 | 0.0% | 15193678.331 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.074 [1.056; 1.091]** |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0$, df = 1 (P = 0.9979); $I^2 = 0\%$ | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.53$, df = 2 (P = 0.7683); $I^2 = 0\%$ | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
General disorders and administration site conditions - Asthenia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

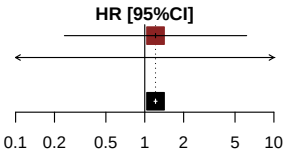
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
General disorders and administration site conditions - Chest pain

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
General disorders and administration site conditions - Fatigue

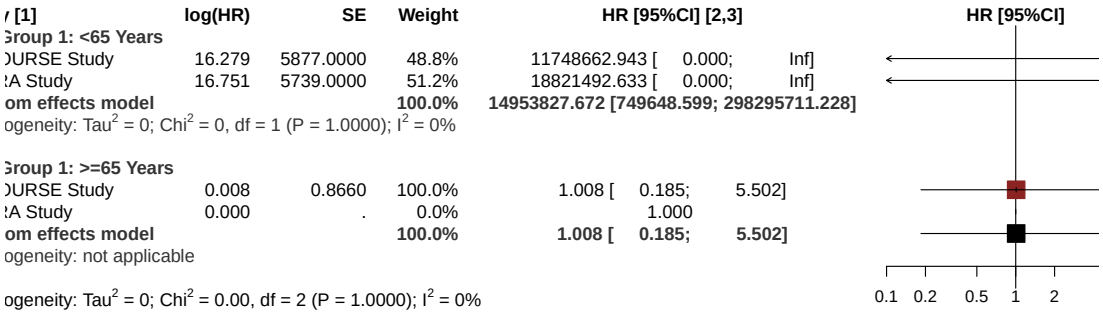
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | 0.192 | 0.8290 | 100.0% | 1.212 [0.239; 6.153] |
| TERRA Study | 16.536 | 6251.0000 | 0.0% | 15193678.331 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.212 [1.179; 1.246]** |

Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9979); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = 88.65$ (P = 0.0072)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

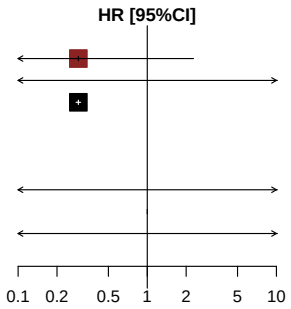
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Age Group 1
General disorders and administration site conditions - Fatigue




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Age Group 2
General disorders and administration site conditions - Fatigue

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −1.229 | 1.0474 | 100.0% | 0.293 [0.038; 2.280] |
| TERRA Study | 16.699 | 5828.0000 | 0.0% | 17879404.110 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.293 [0.281; 0.305]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9975); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.599 | 3029.0000 | 100.0% | 16175365.586 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **16175365.586 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |

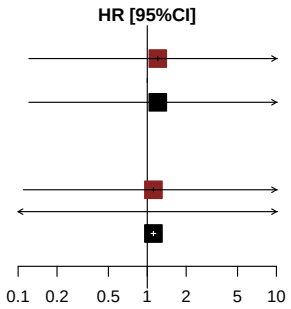



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Gender
General disorders and administration site conditions - Fatigue

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.188 | 1.1733 | 100.0% | 1.206 [0.121; 12.026] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.206 [0.121; 12.026]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.109 | 1.1826 | 100.0% | 1.115 [0.110; 11.324] |
| TERRA Study | 16.669 | 5890.0000 | 0.0% | 17344048.854 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.115 [1.069; 1.163]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9978); $I^2$ = 0% | | | | |

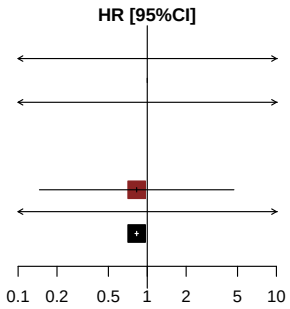
Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 0.9989); $I^2$ = 0%




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by KRAS Status
General disorders and administration site conditions - Fatigue

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.544 | 4558.0000 | 100.0% | 15303008.484 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **15303008.484 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.189 | 0.8846 | 100.0% | 0.828 [0.146; 4.688] |
| TERRA Study | 16.536 | 6251.0000 | 0.0% | 15193678.331 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.828 [0.803; 0.853]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9979); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
General disorders and administration site conditions - General physical health deterioration

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
General disorders and administration site conditions - Malaise

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
General disorders and administration site conditions - Multi-organ failure

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
General disorders and administration site conditions - Obstruction

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
General disorders and administration site conditions - Oedema peripheral

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

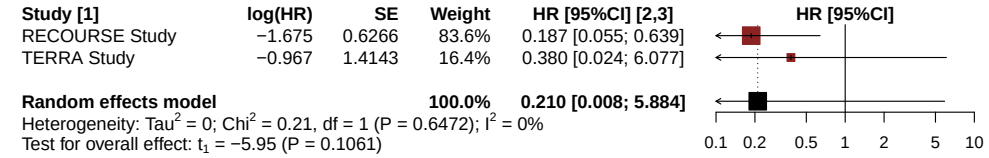
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
General disorders and administration site conditions - Pain

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
General disorders and administration site conditions - Pyrexia

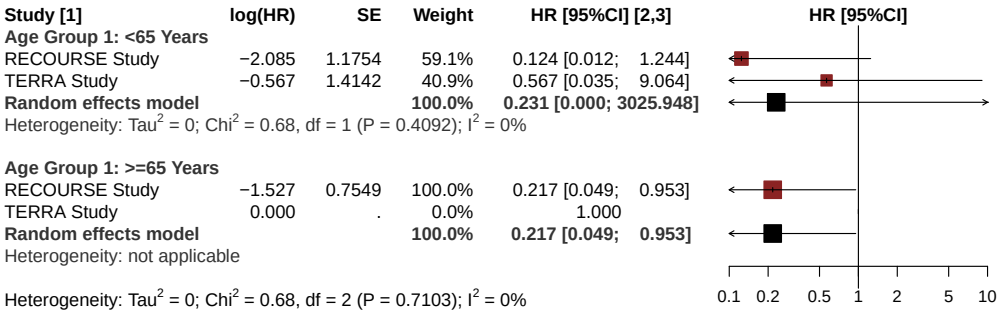
*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Hepatobiliary disorders



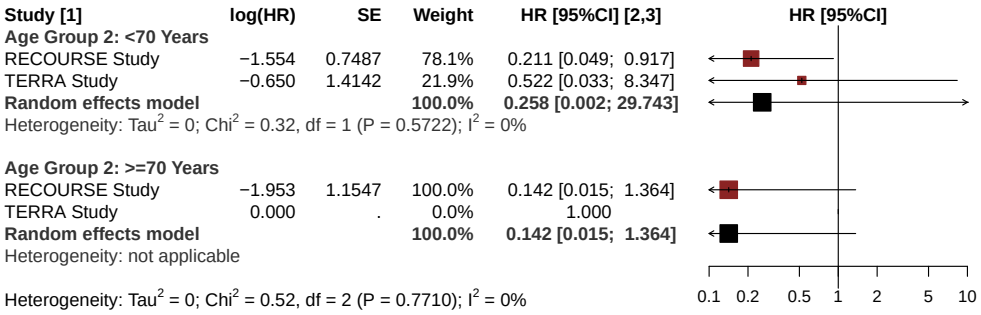

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Age Group 1
Hepatobiliary disorders




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

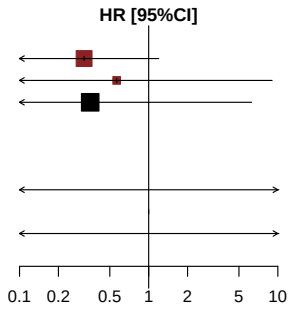
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Age Group 2
Hepatobiliary disorders




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Gender
Hepatobiliary disorders

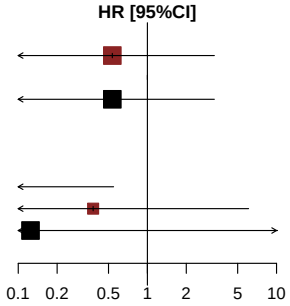
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −1.151 | 0.6788 | 81.3% | 0.316 [0.084; 1.196] |
| TERRA Study | −0.571 | 1.4142 | 18.7% | 0.565 [0.035; 9.035] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.353 [0.020; 6.266]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.14, df = 1 (P = 0.7113); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −18.207 | 3615.0000 | 100.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.000 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.14, df = 2 (P = 0.9338); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by KRAS Status
Hepatobiliary disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.625 | 0.9280 | 100.0% | 0.535 [0.087; 3.299] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.535 [0.087; 3.299]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −2.764 | 1.1026 | 61.0% | 0.063 [0.007; 0.547] |
| TERRA Study | −0.967 | 1.4143 | 39.0% | 0.380 [0.024; 6.077] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.124 [0.000; 7981.071]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = < 0.01; $Chi^2$ = 1, df = 1 (P = 0.3165); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.18; $Chi^2$ = 2.32, df = 2 (P = 0.3135); $I^2$ = 14% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

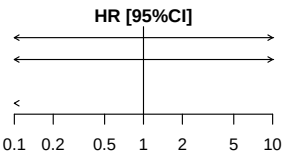
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Hepatobiliary disorders - Bile duct obstruction

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Hepatobiliary disorders - Hepatic failure

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −18.165 | 3580.0000 | 79.8% | 0.000 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | −18.682 | 7108.0000 | 20.2% | 0.000 [ 0; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.000 [ 0; 0]** |

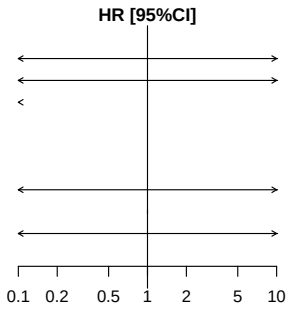
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9999); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = -87.93$ (P = 0.0072)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Age Group 1
Hepatobiliary disorders - Hepatic failure

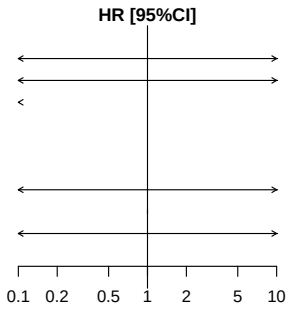
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −18.183 | 6226.0000 | 47.2% | 0.000 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | −17.919 | 5883.0000 | 52.8% | 0.000 [ 0; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.000 [ 0; 0]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −18.143 | 4362.0000 | 100.0% | 0.000 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.000 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Age Group 2
Hepatobiliary disorders - Hepatic failure

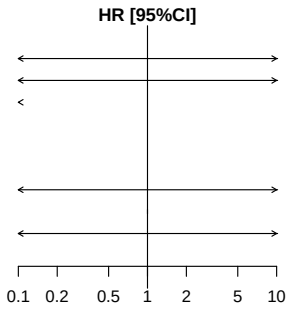
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −18.098 | 4317.0000 | 66.3% | 0.000 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | −18.059 | 6053.0000 | 33.7% | 0.000 [ 0; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.000 [ 0; 0]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −18.416 | 6600.0000 | 100.0% | 0.000 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.000 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Gender
Hepatobiliary disorders - Hepatic failure

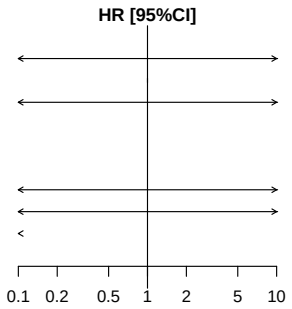
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −18.146 | 4364.0000 | 64.5% | 0.000 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | −17.919 | 5883.0000 | 35.5% | 0.000 [ 0; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.000 [ 0; 0]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −18.197 | 6247.0000 | 100.0% | 0.000 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.000 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by KRAS Status
Hepatobiliary disorders - Hepatic failure

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −18.166 | 6200.0000 | 100.0% | 0.000 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.000 [ 0; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −18.165 | 4384.0000 | 72.4% | 0.000 [ 0; Inf] |
| TERRA Study | −18.682 | 7108.0000 | 27.6% | 0.000 [ 0; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.000 [ 0; 0]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Hepatobiliary disorders - Hepatic pain

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Hepatobiliary disorders - Hyperbilirubinaemia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Hepatobiliary disorders - Jaundice

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

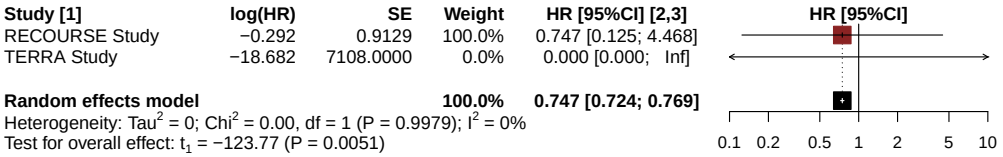
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Hepatobiliary disorders - Jaundice cholestatic

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Hepatobiliary disorders - Liver injury

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

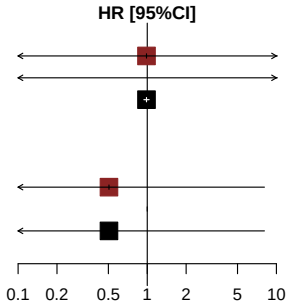
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Infections and infestations




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Age Group 1
Infections and infestations

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.014 | 1.2247 | 100.0% | 0.987 [0.089; 10.880] |
| TERRA Study | −17.919 | 5883.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.987 [0.941; 1.034]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9976); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.682 | 1.4142 | 100.0% | 0.505 [0.032; 8.080] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.505 [0.032; 8.080]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.13, df = 2 (P = 0.9381); $I^2$ = 0% | | | | |



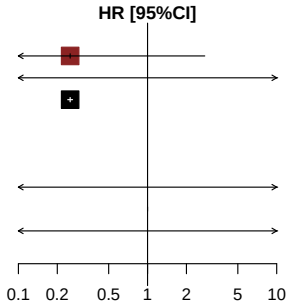

*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Age Group 2
Infections and infestations

*There is not enough observation for Meta-analyses.*

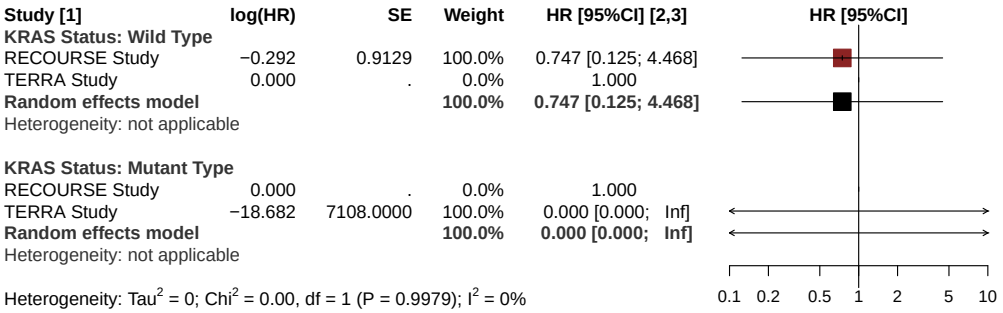
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Gender
Infections and infestations

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −1.380 | 1.2248 | 100.0% | 0.252 [0.023; 2.774] |
| TERRA Study | −17.919 | 5883.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.252 [0.241; 0.263]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9978); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | 16.656 | 4184.0000 | 100.0% | 17125343.495 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **17125343.495 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by KRAS Status
Infections and infestations




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by KRAS Status
Infections and infestations - Bacteraemia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by KRAS Status
Infections and infestations - Lung infection

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by KRAS Status
Infections and infestations - Peritonitis bacterial

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by KRAS Status
Infections and infestations - Pneumonia

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by KRAS Status
Infections and infestations - Pneumonia staphylococcal

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

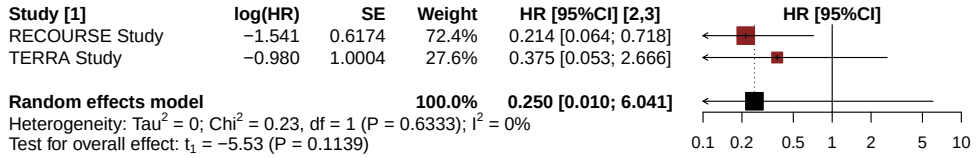
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by KRAS Status
Infections and infestations - Sepsis

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Injury, poisoning and procedural complications

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

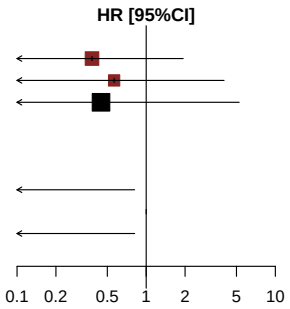
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation Investigations




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

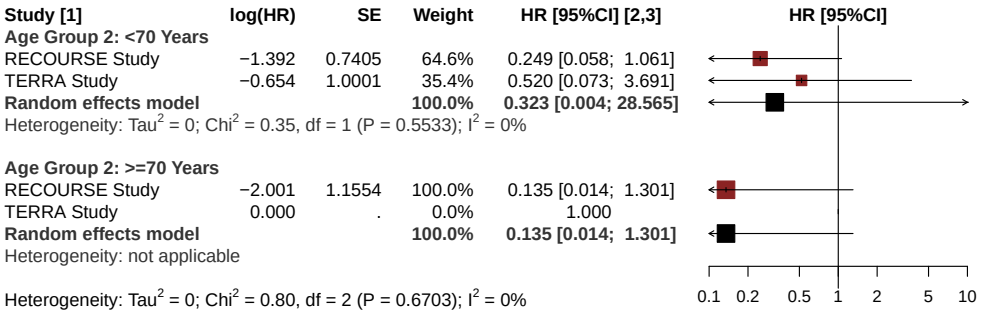
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Age Group 1
Investigations

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.966 | 0.8296 | 59.2% | 0.381 [0.075; 1.934] |
| TERRA Study | −0.572 | 1.0001 | 40.8% | 0.565 [0.080; 4.008] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.447 [0.038; 5.247]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.09, df = 1 (P = 0.7614); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −2.354 | 1.0959 | 100.0% | 0.095 [0.011; 0.814] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.095 [0.011; 0.814]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.58, df = 2 (P = 0.4532); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

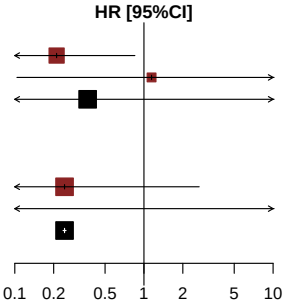
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Age Group 2
Investigations




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Gender
Investigations

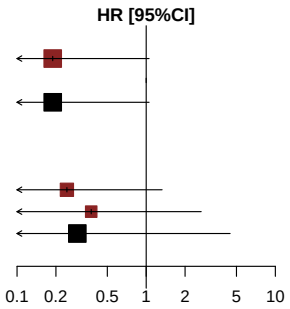
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −1.557 | 0.7120 | 74.7% | 0.211 [0.052; 0.851] |
| TERRA Study | 0.136 | 1.2248 | 25.3% | 1.145 [0.104; 12.634] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.366 [0.000; 8832.984]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.43; $Chi^2$ = 1.43, df = 1 (P = 0.2320); $I^2$ = 30% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −1.416 | 1.2248 | 100.0% | 0.243 [0.022; 2.677] |
| TERRA Study | −19.151 | 10189.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.243 [0.236; 0.249]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9986); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 1.47, df = 3 (P = 0.6888); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by KRAS Status
Investigations

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −1.667 | 0.8766 | 100.0% | 0.189 [0.034; 1.053] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.189 [0.034; 1.053]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −1.414 | 0.8661 | 57.2% | 0.243 [0.045; 1.328] |
| TERRA Study | −0.980 | 1.0004 | 42.8% | 0.375 [0.053; 2.666] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.293 [0.019; 4.464]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.11, df = 1 (P = 0.7433); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.27, df = 2 (P = 0.8746); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Investigations - Aspartate aminotransferase increased

*Can not be displayed due to out of range results of random effects model.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Age Group 1
Investigations - Aspartate aminotransferase increased

*Can not be displayed due to out of range results of random effects model.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Age Group 2
Investigations - Aspartate aminotransferase increased

*There is not enough observation for Meta-analyses.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Gender
Investigations - Aspartate aminotransferase increased

*There is not enough observation for Meta-analyses.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by KRAS Status
Investigations - Aspartate aminotransferase increased

*Can not be displayed due to out of range results of random effects model.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Investigations - Blood alkaline phosphatase increased

*Can not be displayed due to out of range results of random effects model.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Age Group 1
Investigations - Blood alkaline phosphatase increased

*Can not be displayed due to out of range results of random effects model.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Age Group 2
Investigations - Blood alkaline phosphatase increased

*Can not be displayed due to out of range results of random effects model.*

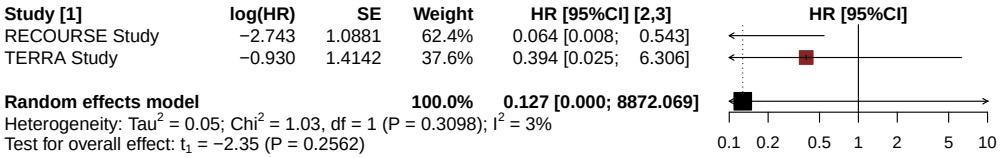
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Gender
Investigations - Blood alkaline phosphatase increased

*Can not be displayed due to out of range results of random effects model.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by KRAS Status
Investigations - Blood alkaline phosphatase increased

*Can not be displayed due to out of range results of random effects model.*

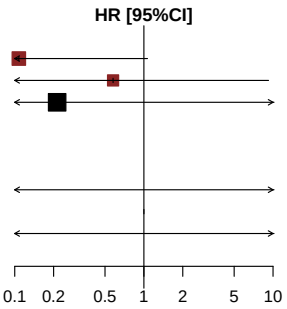
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Investigations - Blood bilirubin increased




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

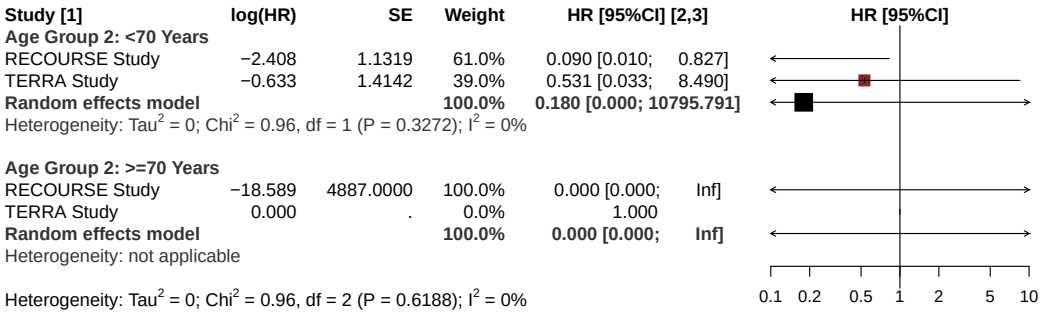
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Age Group 1
Investigations - Blood bilirubin increased

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −2.229 | 1.1704 | 59.4% | 0.108 [0.011; 1.067] |
| TERRA Study | −0.549 | 1.4142 | 40.6% | 0.577 [0.036; 9.231] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.213 [0.000; 7625.143]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.84, df = 1 (P = 0.3601); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −18.249 | 3649.0000 | 100.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.000 [0.000; Inf]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.84, df = 2 (P = 0.6578); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Age Group 2
Investigations - Blood bilirubin increased




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

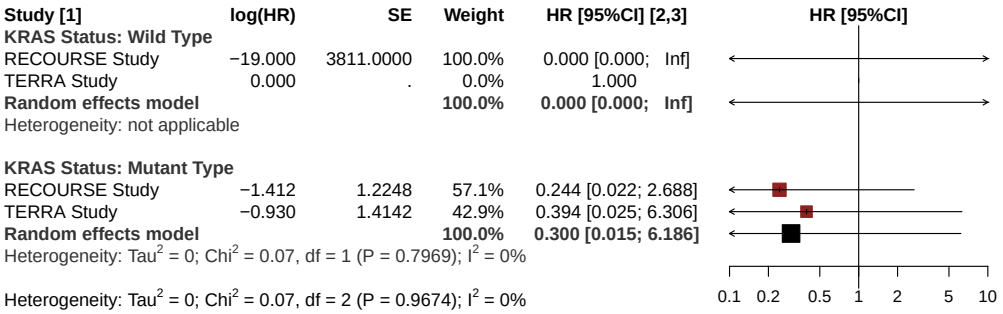
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Gender
Investigations - Blood bilirubin increased

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −2.360 | 1.1257 | 100.0% | 0.094 [0.010; 0.857] |
| TERRA Study | 16.751 | 5739.0000 | 0.0% | 18821492.633 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.094 [0.090; 0.099]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9973); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −18.207 | 4427.0000 | 84.1% | 0.000 [0.000; Inf] |
| TERRA Study | −19.151 | 10189.0000 | 15.9% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.000 [0.000; 0.000]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9999); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 3 (P = 1.0000); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by KRAS Status
Investigations - Blood bilirubin increased




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Investigations - Blood creatinine increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Investigations - Carbohydrate antigen 19-9 increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Investigations - Carcinoembryonic antigen increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Investigations - Eastern Cooperative Oncology Group performance status worsened

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Investigations - Gamma-glutamyltransferase increased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Investigations - Urine output decreased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Investigations - Weight decreased

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

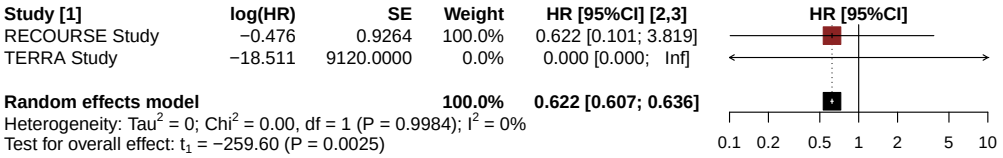
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Metabolism and nutrition disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Musculoskeletal and connective tissue disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

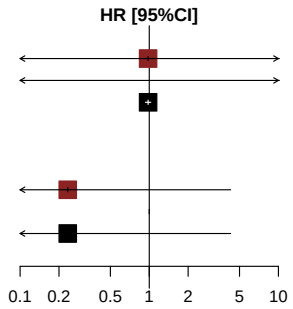
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

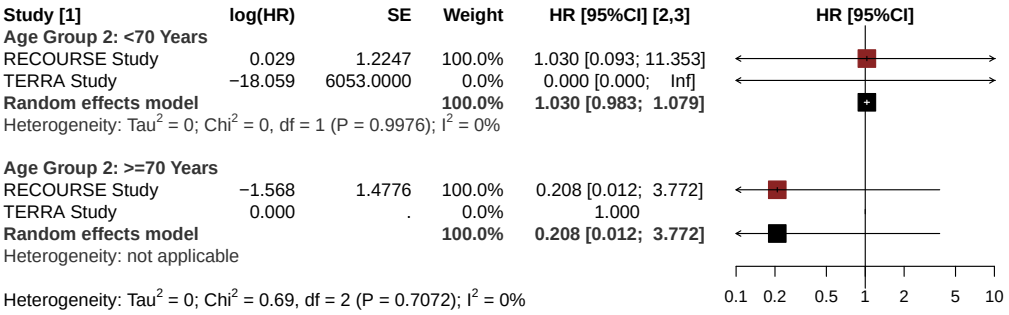
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Age Group 1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.020 | 1.2247 | 100.0% | 0.980 [0.089; 10.806] |
| TERRA Study | −17.919 | 5883.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.980 [0.935; 1.027]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9976); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −1.453 | 1.4820 | 100.0% | 0.234 [0.013; 4.270] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.234 [0.013; 4.270]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.56, df = 2 (P = 0.7576); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

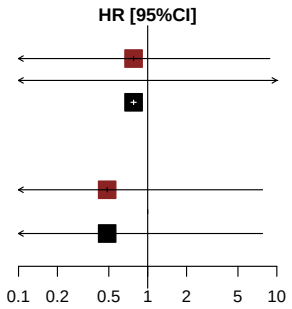
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Age Group 2
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Gender
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

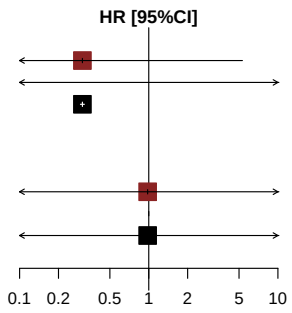
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.251 | 1.2391 | 100.0% | 0.778 [0.069; 8.821] |
| TERRA Study | −17.919 | 5883.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.778 [0.742; 0.815]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9976); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.723 | 1.4142 | 100.0% | 0.486 [0.030; 7.762] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.486 [0.030; 7.762]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.06, df = 2 (P = 0.9691); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by KRAS Status
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −1.183 | 1.4555 | 100.0% | 0.306 [0.018; 5.311] |
| TERRA Study | −18.511 | 9120.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.306 [0.296; 0.317]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9985); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.020 | 1.2248 | 100.0% | 0.980 [0.089; 10.813] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.980 [0.089; 10.813]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.37, df = 2 (P = 0.8295); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Adenocarcinoma

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Lymphangiosis carcinomatosa

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour compression

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Tumour pain

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Nervous system disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Renal and urinary disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

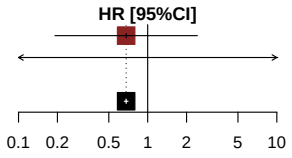
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Reproductive system and breast disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| RECOURSE Study | −0.384 | 0.6480 | 100.0% | 0.681 [0.191; 2.425] |
| TERRA Study | −18.061 | 4238.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.681 [0.658; 0.705]** |

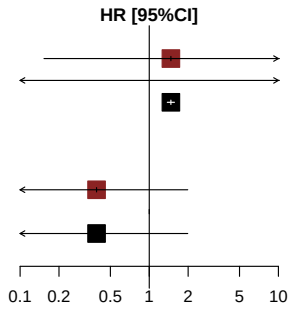
Heterogeneity: $Tau^2 = 0$; $Chi^2 = 0.00$, df = 1 (P = 0.9967); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $t_1 = -142.12$ (P = 0.0045)




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Age Group 1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

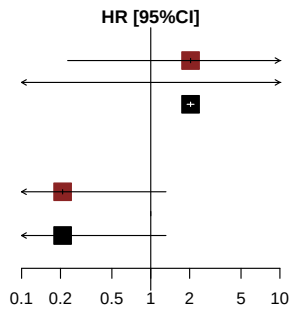
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.386 | 1.1546 | 100.0% | 1.471 [0.153; 14.138] |
| TERRA Study | −17.949 | 4184.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.471 [1.379; 1.568]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9965); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.939 | 0.8295 | 100.0% | 0.391 [0.077; 1.987] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.391 [0.077; 1.987]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.87, df = 2 (P = 0.6476); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Age Group 2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

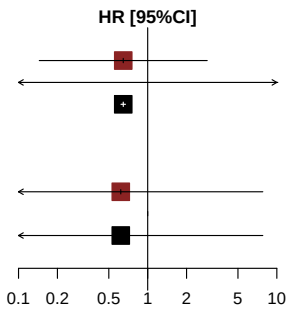
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.710 | 1.1181 | 100.0% | 2.034 [0.227; 18.197] |
| TERRA Study | −18.089 | 4309.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **2.034 [1.911; 2.164]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9965); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −1.571 | 0.9400 | 100.0% | 0.208 [0.033; 1.311] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.208 [0.033; 1.311]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0.23; $Chi^2$ = 2.44, df = 2 (P = 0.2954); $I^2$ = 18% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Gender
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

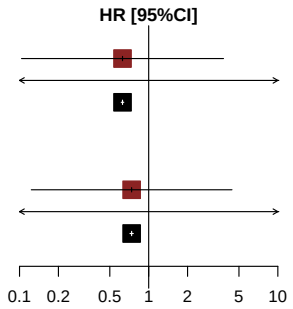
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.436 | 0.7640 | 100.0% | 0.647 [0.145; 2.891] |
| TERRA Study | −17.962 | 4195.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.647 [0.621; 0.674]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9967); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.480 | 1.2921 | 100.0% | 0.619 [0.049; 7.788] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.619 [0.049; 7.788]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.00, df = 2 (P = 0.9996); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by KRAS Status
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.467 | 0.9187 | 100.0% | 0.627 [0.104; 3.796] |
| TERRA Study | −18.511 | 9120.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.627 [0.613; 0.642]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9984); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.304 | 0.9129 | 100.0% | 0.738 [0.123; 4.416] |
| TERRA Study | −18.682 | 7108.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.738 [0.716; 0.760]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9979); $I^2$ = 0% | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.02, df = 3 (P = 0.9995); $I^2$ = 0% | | | | |

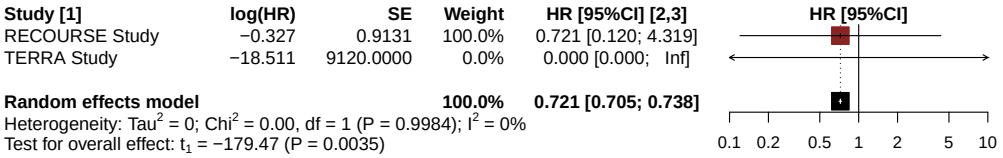



*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Cough

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

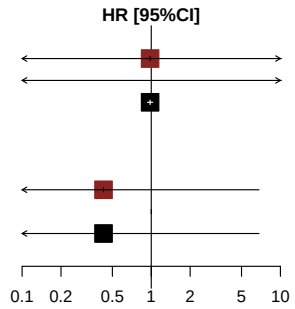
Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Stratified by KRAS status*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Age Group 1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea

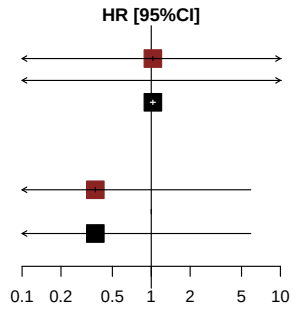
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 1: <65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.020 | 1.2247 | 100.0% | 0.980 [0.089; 10.806] |
| TERRA Study | −17.919 | 5883.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.980 [0.935; 1.027]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9976); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 1: >=65 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.851 | 1.4142 | 100.0% | 0.427 [0.027; 6.826] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.427 [0.027; 6.826]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.20, df = 2 (P = 0.9061); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Age Group 2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea

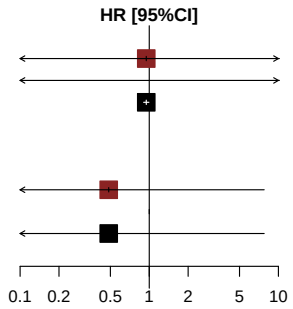
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Age Group 2: <70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | 0.029 | 1.2247 | 100.0% | 1.030 [0.093; 11.353] |
| TERRA Study | −18.059 | 6053.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **1.030 [0.983; 1.079]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9976); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Age Group 2: >=70 Years** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.997 | 1.4142 | 100.0% | 0.369 [0.023; 5.898] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.369 [0.023; 5.898]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.30, df = 2 (P = 0.8603); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by Gender
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea

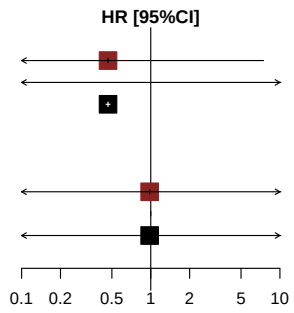
| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **Gender: Male** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.053 | 1.2249 | 100.0% | 0.948 [0.086; 10.460] |
| TERRA Study | −17.919 | 5883.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.948 [0.904; 0.994]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9976); $I^2$ = 0% | | | | |
| **Gender: Female** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.723 | 1.4142 | 100.0% | 0.486 [0.030; 7.762] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.486 [0.030; 7.762]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.13, df = 2 (P = 0.9380); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
by KRAS Status
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Dyspnoea

| Study [1] | log(HR) | SE | Weight | HR [95%CI] [2,3] |
|---|---|---|---|---|
| **KRAS Status: Wild Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.762 | 1.4149 | 100.0% | 0.467 [0.029; 7.475] |
| TERRA Study | −18.511 | 9120.0000 | 0.0% | 0.000 [0.000; Inf] |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.467 [0.451; 0.484]** |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0, df = 1 (P = 0.9984); $I^2$ = 0% | | | | |
| **KRAS Status: Mutant Type** | | | | |
| RECOURSE Study | −0.020 | 1.2248 | 100.0% | 0.980 [0.089; 10.813] |
| TERRA Study | 0.000 | . | 0.0% | 1.000 |
| **Random effects model** | | | **100.0%** | **0.980 [0.089; 10.813]** |
| Heterogeneity: not applicable | | | | |
| Heterogeneity: $Tau^2$ = 0; $Chi^2$ = 0.16, df = 2 (P = 0.9244); $I^2$ = 0% | | | | |




*[1] Based on AT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: December 2015) and AT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)*
*[2] Knapp-Hartung method*
*[3] Non-stratified*
*Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Hiccups

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pleural effusion

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Pulmonary embolism

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Respiratory failure

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Skin and subcutaneous tissue disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

Meta-analyses (random effects model) for Time to first adverse event resulting in treatment discontinuation
Vascular disorders

*Contains no data in RECOURSE Study or TERRA Study.*

## Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen - Nichtrandomisierte kontrollierte Studien

### Inhaltsverzeichnis

**Seite**

**Anhang 4-G1: Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie ..... 7981**
Anhang 4-G1.1: Ergebnisse für das Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR ..... 7981
Anhang 4-G1.2: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse des Gesamtüberlebens und progressionsfreien Überlebens - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR ..... 7984
**Anhang 4-G2: Krankheitssymptomatik - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie..... 7994**
Anhang 4-G2.1: Ergebnisse der Symptomatik auf Basis von MMRM (EORTC QLQ-C30) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR ..... 7994
Anhang 4-G2.2: Verlaufsgrafiken der Ergebnisse der Symptomatik auf Basis von MMRM (EORTC QLQ-C30) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR ..... 8027
Anhang 4-G2.3: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR ..... 8036
Anhang 4-G2.4: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR..... 8061
Anhang 4-G2.5: Ergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR ..... 8134
Anhang 4-G2.6: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR..... 8159
Anhang 4-G2.7: Verlaufsgrafiken der einzelnen Symptomskalen (EORTC QLQ-C30) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR ..... 8232
**Anhang 4-G3: Gesundheitszustand - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie..... 8237**
Anhang 4-G3.1: Ergebnisse für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS $\geq 2$ - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR ..... 8238
Anhang 4-G3.2: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS $\geq 2$ - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR ..... 8240
Anhang 4-G3.3: Ergebnisse zum Gesundheitsstatus auf Basis von MMRM (EQ-5D VAS) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR..... 8245
Anhang 4-G3.4: Verlaufsgrafiken der Ergebnisse zum Gesundheitsstatus auf Basis von MMRM (EQ-5D VAS) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR8250
Anhang 4-G3.5: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitsstatus um 10 Punkte (EQ-5D VAS) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR ..... 8252

Anhang 4-G3.6: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitsstatus um 10 Punkte (EQ-5D VAS) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR ..... 8256
Anhang 4-G3.7: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitsstatus um 7 Punkte (EQ-5D VAS) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR 8266
Anhang 4-G3.8: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitsstatus um 7 Punkte (EQ-5D VAS) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR ..... 8270
Anhang 4-G3.9: Ergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitsstatus um 10 Punkte (EQ-5D VAS) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR . 8280
Anhang 4-G3.10: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitsstatus um 10 Punkte (EQ-5D VAS) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR ..... 8284
Anhang 4-G3.11: Ergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitsstatus um 7 Punkte (EQ-5D VAS) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR ... 8294
Anhang 4-G3.12: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitsstatus um 7 Punkte (EQ-5D VAS) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR ..... 8298
Anhang 4-G3.13: Verlaufsgrafik des Gesundheitsstatus (EQ-5D VAS) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR ..... 8308
**Anhang 4-G4: Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie ..... 8310**
Anhang 4-G4.1: Ergebnisse der Lebensqualität auf Basis von MMRM (EORTC QLQ-C30) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR ..... 8310
Anhang 4-G4.2: Verlaufsgrafiken der Ergebnisse der Lebensqualität auf Basis von MMRM (EORTC QLQ-C30) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR ..... 8337
Anhang 4-G4.3: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR ..... 8344
Anhang 4-G4.4: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR ..... 8363
Anhang 4-G4.5: Ergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR ..... 8418
Anhang 4-G4.6: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR ..... 8437
Anhang 4-G4.7: Verlaufsgrafiken der einzelnen Lebensqualitätsskalen (EORTC QLQ-C30) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR ..... 8492
**Anhang 4-G5: Unerwünschte Ereignisse - RCT ..... 8496**

Anhang 4-G5.1: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Hauptanalyse und Analyse ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR ..... 8496
Anhang 4-G5.2: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (nach SOC und PT) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR ..... 8515
Anhang 4-G5.3: Kaplan Meier Kurven für die Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse (Hauptanalyse und Analyse ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse) -Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR..... 8542
Anhang 4-G5.4: Kaplan Meier Kurven für die Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse (nach SOC und PT) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR. 8624

**Anhang 4-G1: Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie**

**Anhang 4-G1.1: Ergebnisse für das Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR**

**Overall survival (in months) – Kaplan-Meier analysis**
**Population: Full analysis set, N=194**

| Subgroup/arm | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients, N=194 | Group A (FTD/TPI) | 6.9 | 6.1 | 8.2 | 0.5 | 19.7 | 0.4 | 17.7 | 103 | 55.7 | | | | |
| | Group B (BSC) | 4.7 | 3.6 | 11.6 | 2.2 | 11.6 | 3.5 | 16.1 | 7 | 77.8 | 0.653 | 0.302 | 1.410 | 0.2732 |
| < 65 years, N=76 | Group A (FTD/TPI) | 6.4 | 5.3 | 9.2 | 0.5 | 19.7 | 1.2 | 17.7 | 43 | 58.1 | | | | |
| | Group B (BSC) | 4.8 | 4.7 | 5.0 | 4.7 | 5.0 | - | - | 2 | 100.0 | 0.433 | 0.102 | 1.835 | 0.2391 |
| ≥ 65 years, N=118 | Group A (FTD/TPI) | 7.3 | 6.6 | 11.6 | 0.6 | 18.5 | 0.4 | 15.0 | 59 | 53.2 | | | | |
| | Group B (BSC) | 4.1 | 3.6 | 11.6 | 2.2 | 11.6 | 3.5 | 16.1 | 5 | 71.4 | 0.776 | 0.308 | 1.955 | 0.5900 |
| < 70 years, N=121 | Group A (FTD/TPI) | 6.8 | 5.9 | 8.3 | 0.5 | 19.7 | 0.4 | 17.7 | 67 | 57.3 | | | | |
| | Group B (BSC) | 4.8 | 2.2 | - | 2.2 | 5.0 | 16.1 | 16.1 | 3 | 75.0 | 0.794 | 0.248 | 2.545 | 0.6967 |
| ≥ 70 years, N=73 | Group A (FTD/TPI) | 7.3 | 5.4 | 12.8 | 0.6 | 18.5 | 0.9 | 14.9 | 36 | 52.9 | | | | |
| | Group B (BSC) | 3.9 | 3.6 | 11.6 | 3.6 | 11.6 | 3.5 | 3.5 | 4 | 80.0 | 0.435 | 0.151 | 1.253 | 0.1126 |
| Male, N=122 | Group A (FTD/TPI) | 7.3 | 6.2 | 11.6 | 0.5 | 19.7 | 0.4 | 17.7 | 65 | 55.6 | | | | |
| | Group B (BSC) | 4.1 | 2.2 | 4.7 | 2.2 | 4.7 | 3.5 | 3.5 | 4 | 80.0 | 0.272 | 0.095 | 0.776 | 0.0090 |
| Female, N=72 | Group A (FTD/TPI) | 6.8 | 5.3 | 9.2 | 1.1 | 13.7 | 1.0 | 15.3 | 38 | 55.9 | | | | |
| | Group B (BSC) | 8.3 | 3.6 | - | 3.6 | 11.6 | 16.1 | 16.1 | 3 | 75.0 | 1.314 | 0.399 | 4.326 | 0.6515 |
| ECOG 0-1, N=169 | Group A (FTD/TPI) | 7.4 | 6.2 | 11.1 | 0.6 | 19.7 | 0.4 | 17.7 | 89 | 53.9 | | | | |
| | Group B (BSC) | 4.7 | 4.1 | 11.6 | 4.1 | 11.6 | 3.5 | 3.5 | 3 | 75.0 | 0.560 | 0.176 | 1.778 | 0.3174 |
| ECOG ≥ 2, N=20 | Group A (FTD/TPI) | 4.7 | 2.4 | 7.3 | 0.5 | 7.3 | 1.0 | 10.5 | 10 | 62.5 | | | | |
| | Group B (BSC) | 3.7 | 2.2 | 5.0 | 2.2 | 5.0 | - | - | 4 | 100.0 | 0.514 | 0.149 | 1.775 | 0.2841 |

[1] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
[2] Patients, who reached the endpoint (death).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (death).
Note 1: Overall survival: Time from first administration of FTD/TPI (group A) or day 1 of close observation cycle 1 (group B) to the date of death of any cause plus 1 day.
Note 2: Patients without event will be censored with the last date known to be alive.
Note 3: HR < 0 favors group A (FTD/TPI).

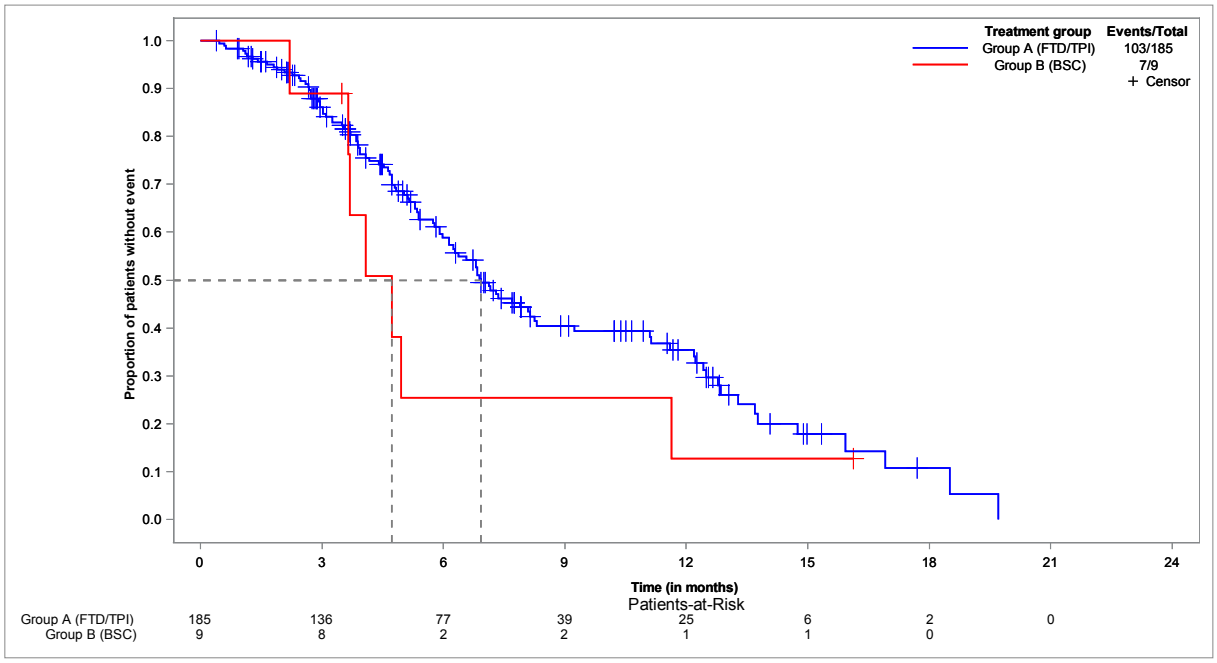
**Progression-free survival (in months) – Kaplan-Meier analysis**
**Population: Full analysis set, N=194**

| Subgroup/arm | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients, N=194 | Group A (FTD/TPI) | 2.5 | 2.1 | 2.9 | 0.1 | 17.1 | 0.0 | 12.4 | 160 | 86.5 | | | | |
| | Group B (BSC) | 2.3 | 2.2 | 4.7 | 0.8 | 5.0 | 0.0 | 2.1 | 7 | 77.8 | 0.928 | 0.433 | 1.986 | 0.84569 |
| < 65 years, N=76 | Group A (FTD/TPI) | 2.3 | 1.8 | 2.9 | 0.1 | 17.1 | 0.0 | 9.4 | 65 | 87.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | 4.8 | 4.7 | 5.0 | 4.7 | 5.0 | - | - | 2 | 100.0 | 1.529 | 0.371 | 6.289 | 0.5519 |
| ≥ 65 years, N=118 | Group A (FTD/TPI) | 2.6 | 2.1 | 3.3 | 0.6 | 13.8 | 0.0 | 12.4 | 95 | 85.6 | | | | |
| | Group B (BSC) | 2.2 | 2.2 | 4.1 | 0.8 | 4.1 | 0.0 | 2.1 | 5 | 71.4 | 0.683 | 0.274 | 1.700 | 0.4069 |
| < 70 years, N=121 | Group A (FTD/TPI) | 2.5 | 2.1 | 3.2 | 0.1 | 17.1 | 0.0 | 9.4 | 101 | 86.3 | | | | |
| | Group B (BSC) | 3.5 | 2.2 | 5.0 | 2.2 | 5.0 | 0.0 | 0.0 | 4 | 100.0 | 1.006 | 0.368 | 2.746 | 0.9911 |
| ≥ 70 years, N=73 | Group A (FTD/TPI) | 2.5 | 1.9 | 3.2 | 0.6 | 10.6 | 0.0 | 12.4 | 59 | 86.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | 2.3 | 0.8 | 4.1 | 0.8 | 4.1 | 0.0 | 2.1 | 3 | 60.0 | 0.857 | 0.266 | 2.761 | 0.7943 |
| Male, N=122 | Group A (FTD/TPI) | 2.3 | 1.9 | 2.9 | 0.1 | 17.1 | 0.0 | 12.4 | 105 | 89.7 | | | | |
| | Group B (BSC) | 4.1 | 2.2 | 4.7 | 2.2 | 4.7 | 0.0 | 2.1 | 3 | 60.0 | 1.349 | 0.426 | 4.266 | 0.6057 |
| Female, N=72 | Group A (FTD/TPI) | 2.6 | 2.0 | 3.5 | 1.1 | 10.2 | 0.0 | 9.4 | 55 | 80.9 | | | | |
| | Group B (BSC) | 2.2 | 0.8 | 5.0 | 0.8 | 5.0 | 0.0 | 0.0 | 4 | 100.0 | 0.589 | 0.211 | 1.645 | 0.3031 |
| ECOG 0-1, N=169 | Group A (FTD/TPI) | 2.5 | 2.1 | 2.9 | 0.6 | 17.1 | 0.0 | 12.4 | 145 | 87.9 | | | | |
| | Group B (BSC) | 4.1 | 0.8 | 4.7 | 0.8 | 4.7 | 2.1 | 2.1 | 3 | 75.0 | 1.066 | 0.339 | 3.358 | 0.9116 |
| ECOG ≥ 2, N=20 | Group A (FTD/TPI) | 2.5 | 1.6 | 4.4 | 0.1 | 5.6 | 0.0 | 8.8 | 11 | 68.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | 2.3 | 2.2 | 5.0 | 2.2 | 5.0 | 0.0 | 0.0 | 3 | 75.0 | 0.879 | 0.238 | 3.239 | 0.8459 |

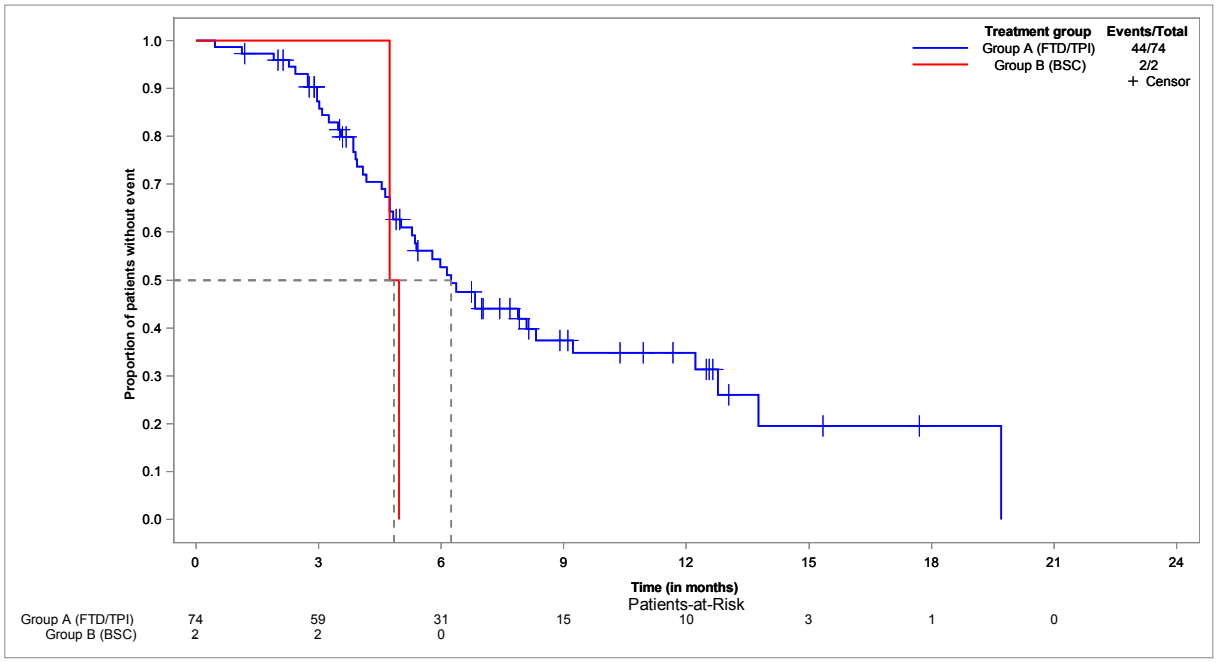
[1] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
[2] Patients, who reached the endpoint (PD/death).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (PD/death).
Note 1: Progression-free survival: Time from first administration of FTD/TPI (group A) or day 1 of close observation cycle 1 (group B) to the date of radiological (acc. to RECIST 1.1) or clinical tumor progression or death of any cause, whichever comes first plus 1 day.
Note 2: Patients without event were censored with the last date known to be progression-free.
Note 3: HR < 0 favors group A (FTD/TPI).

## Anhang 4-G1.2: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse des Gesamtüberlebens und progressionsfreien Überlebens - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR

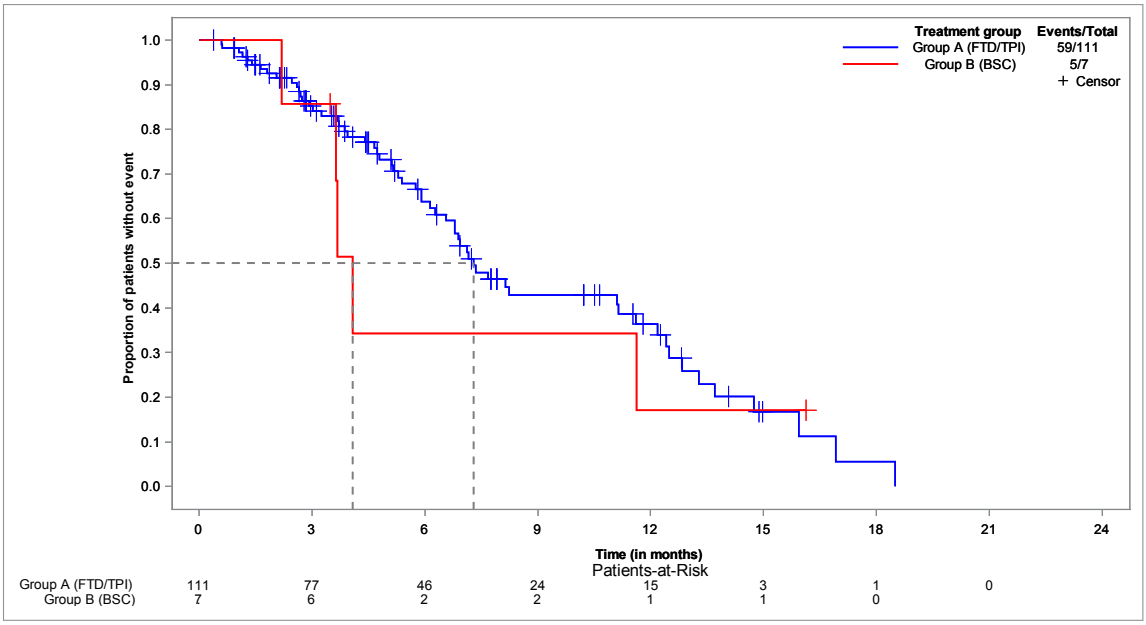
**Overall survival – Kaplan-Meier analysis**
**Population: Full analysis set, N=194**



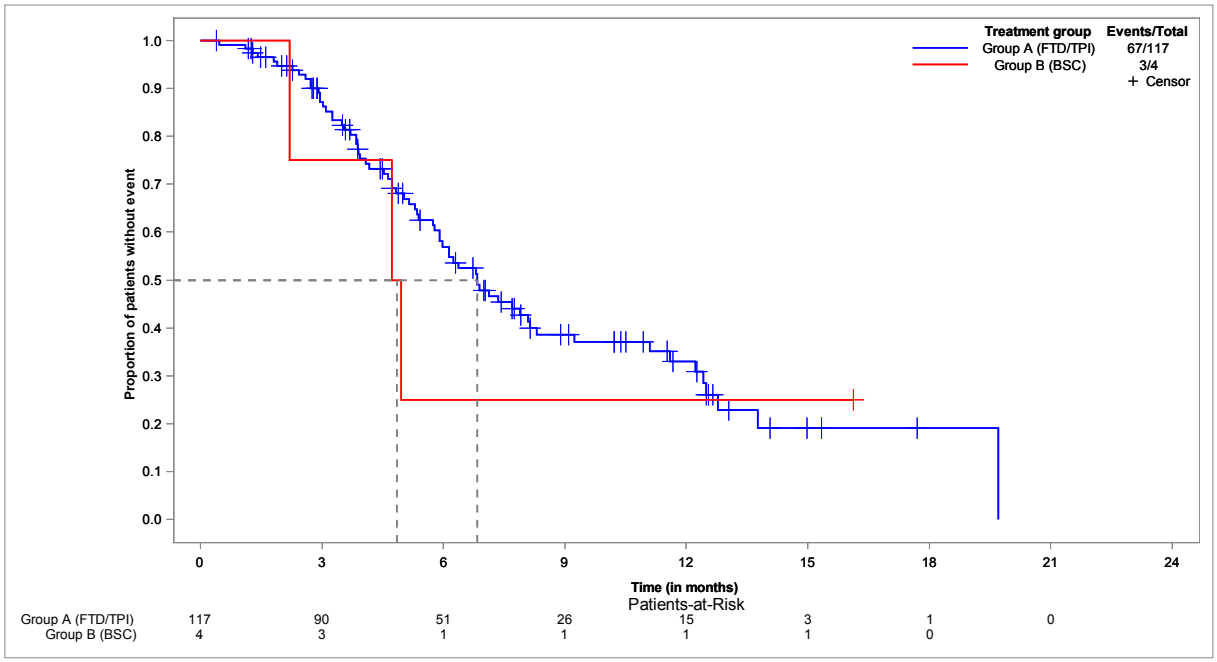

**Overall survival – Kaplan-Meier analysis - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, < 65 years, N=76**



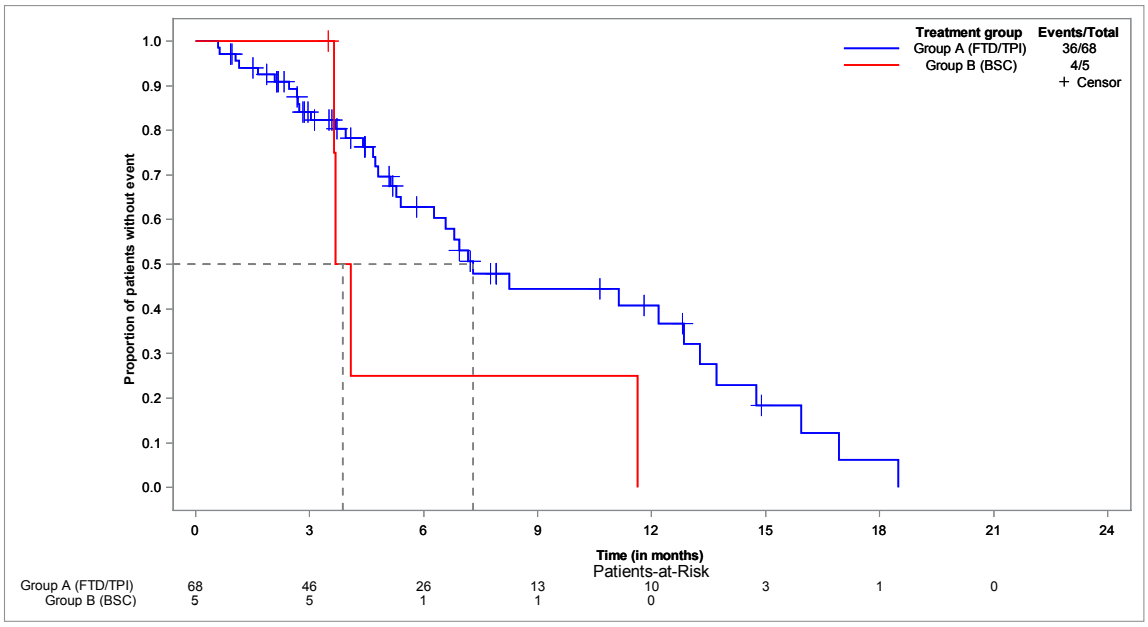
**Overall survival – Kaplan-Meier analysis - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, ≥ 65 years, N=118**



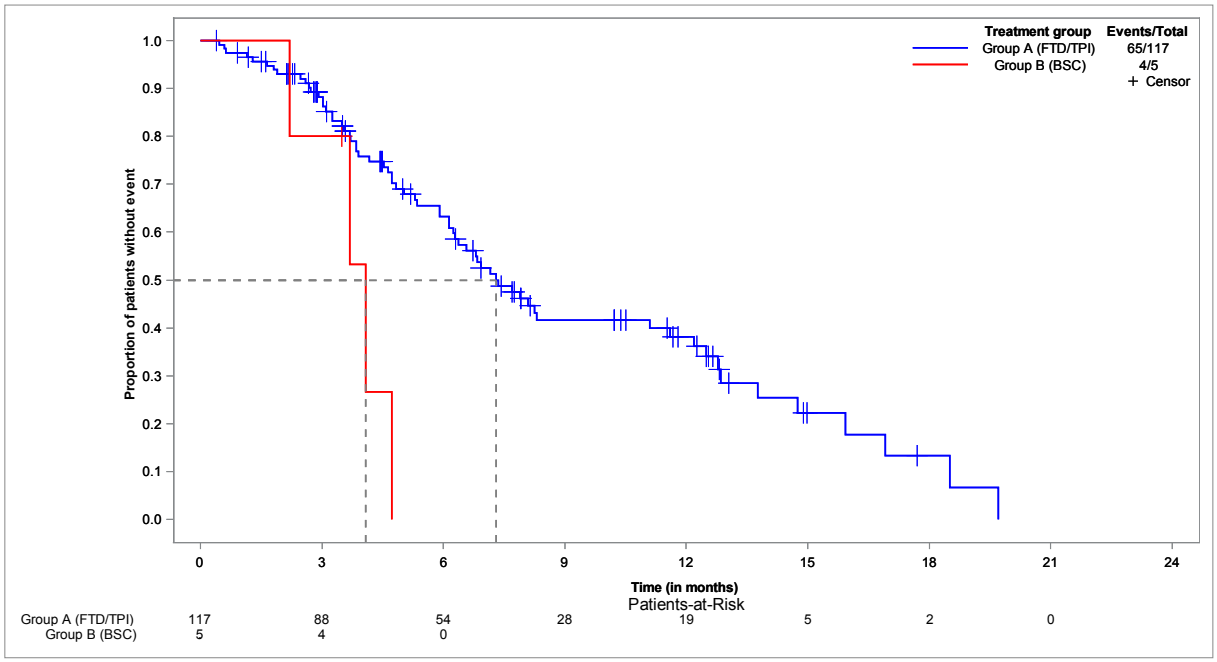

**Overall survival – Kaplan-Meier analysis - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, < 70 years, N=121**



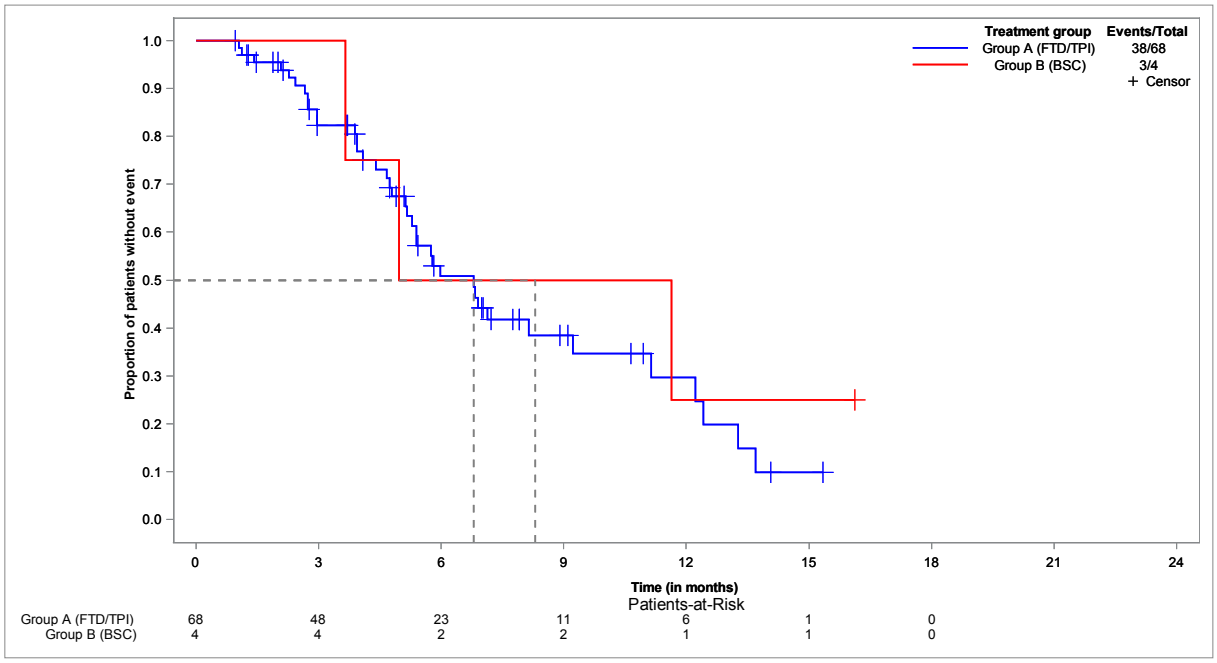
**Overall survival – Kaplan-Meier analysis - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, ≥ 70 years, N=73**



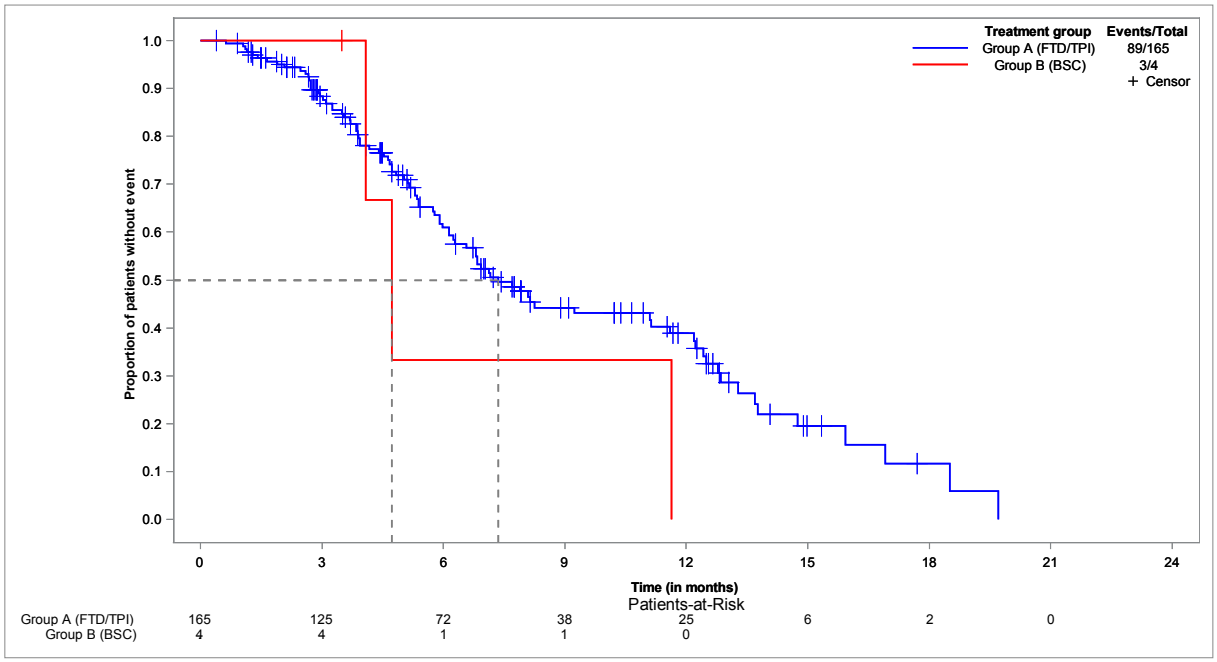

**Overall survival – Kaplan-Meier analysis - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, male, N=122**



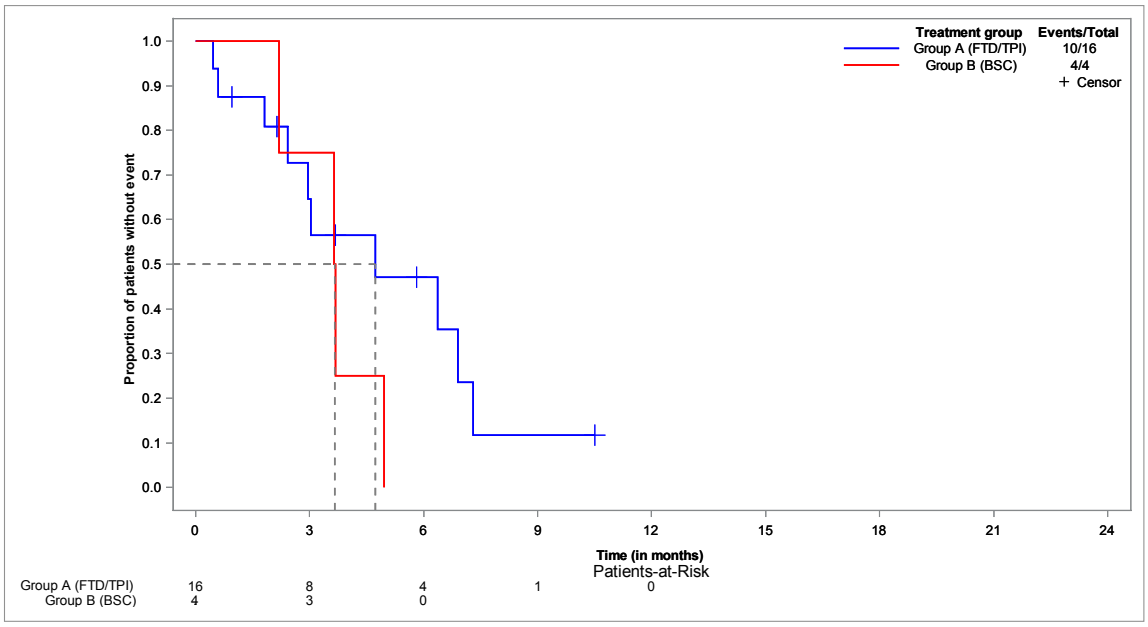
**Overall survival – Kaplan-Meier analysis - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, female, N=72**



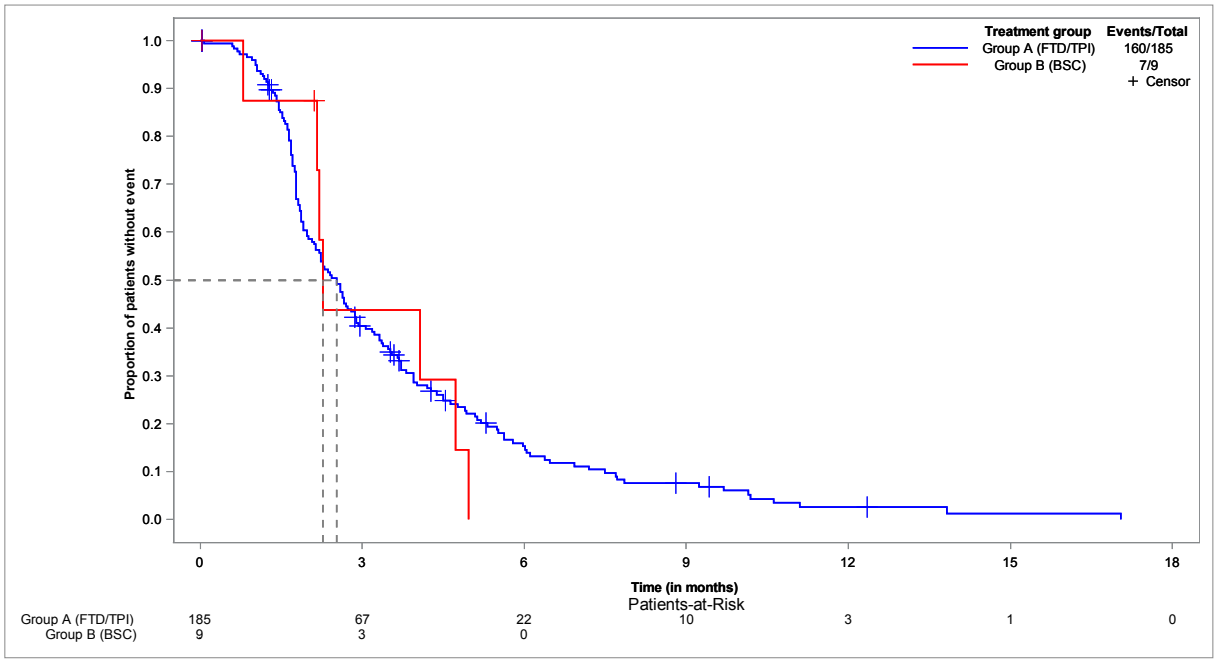

**Overall survival – Kaplan-Meier analysis - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, ECOG 0-1, N=169**



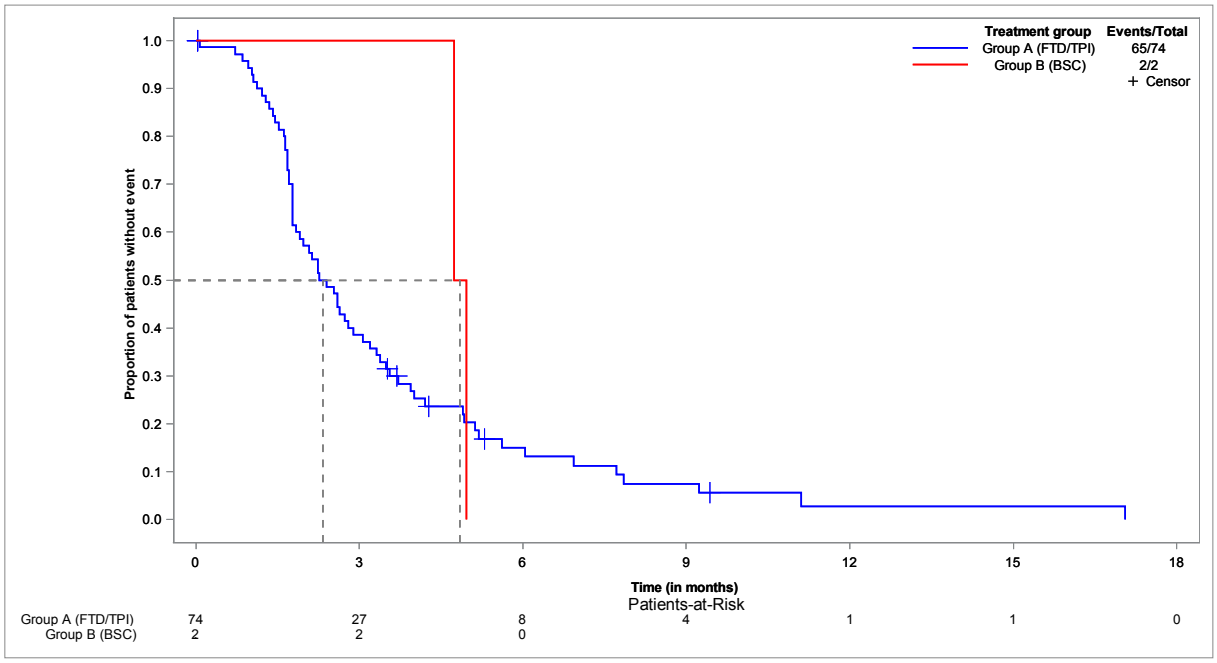
**Overall survival – Kaplan-Meier analysis - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, ECOG ≥ 2, N=20**



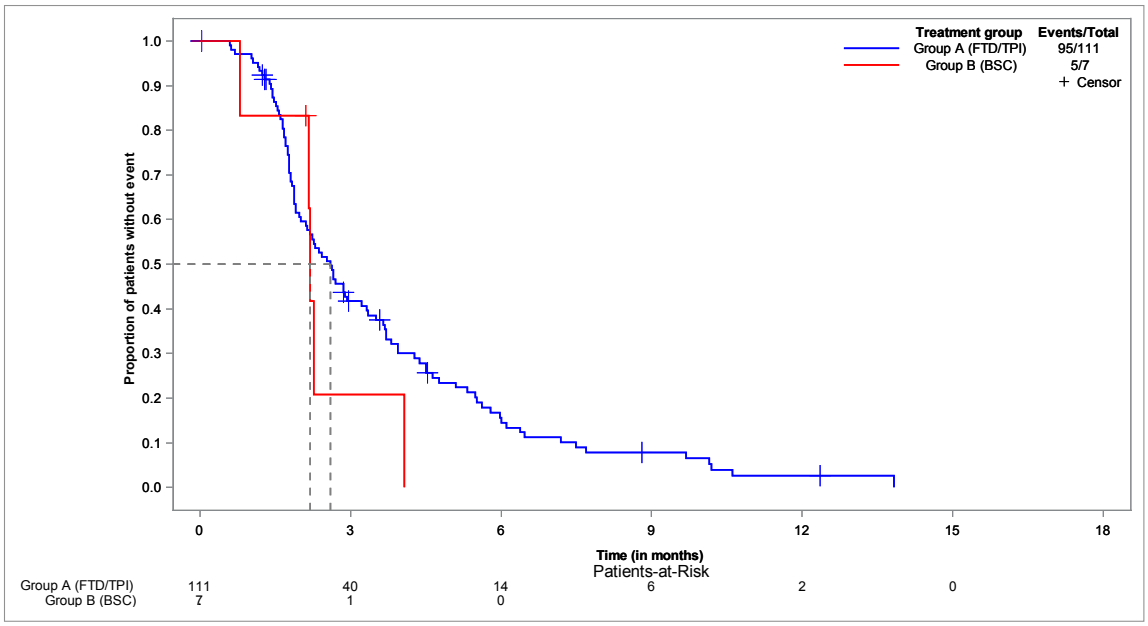

**Progression-free survival - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Full analysis set, N=194**



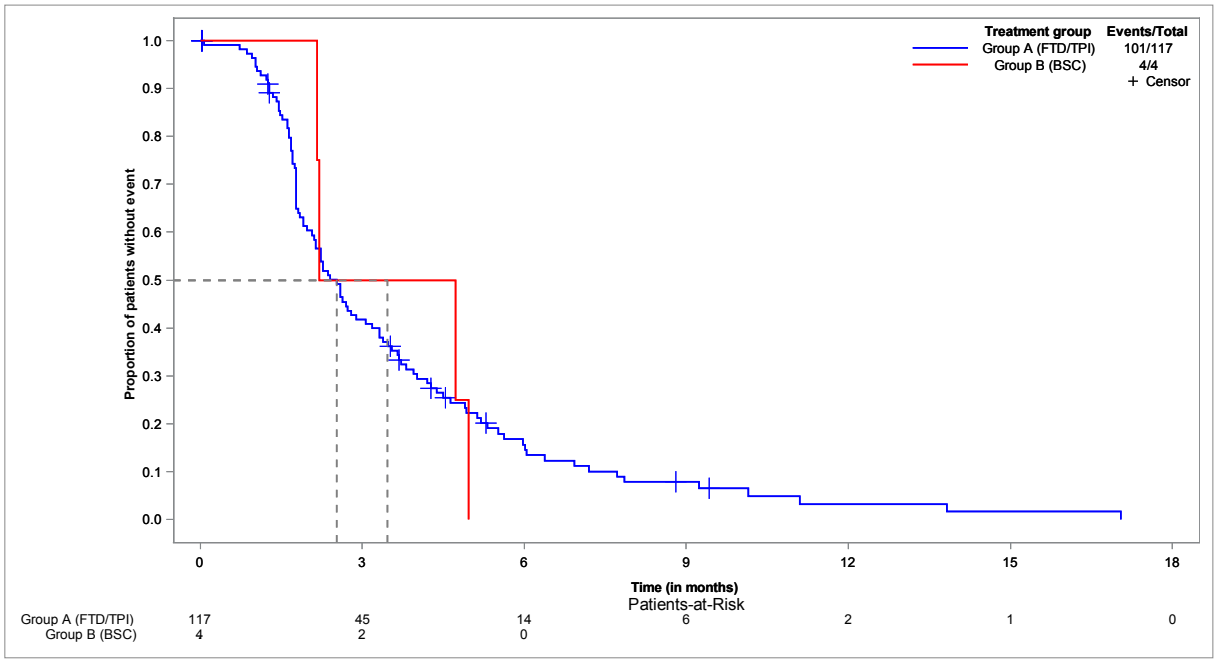
**Progression-free survival - Kaplan-Meier analysis - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, < 65 years, N=76**



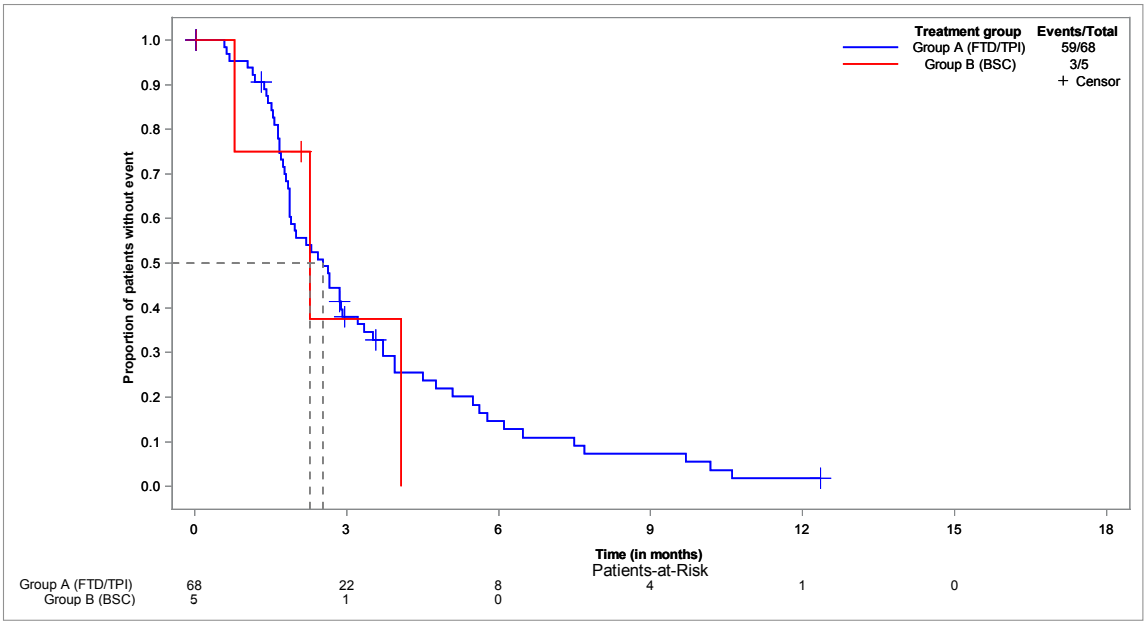

**Progression-free survival - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, ≥ 65 years, N=118**



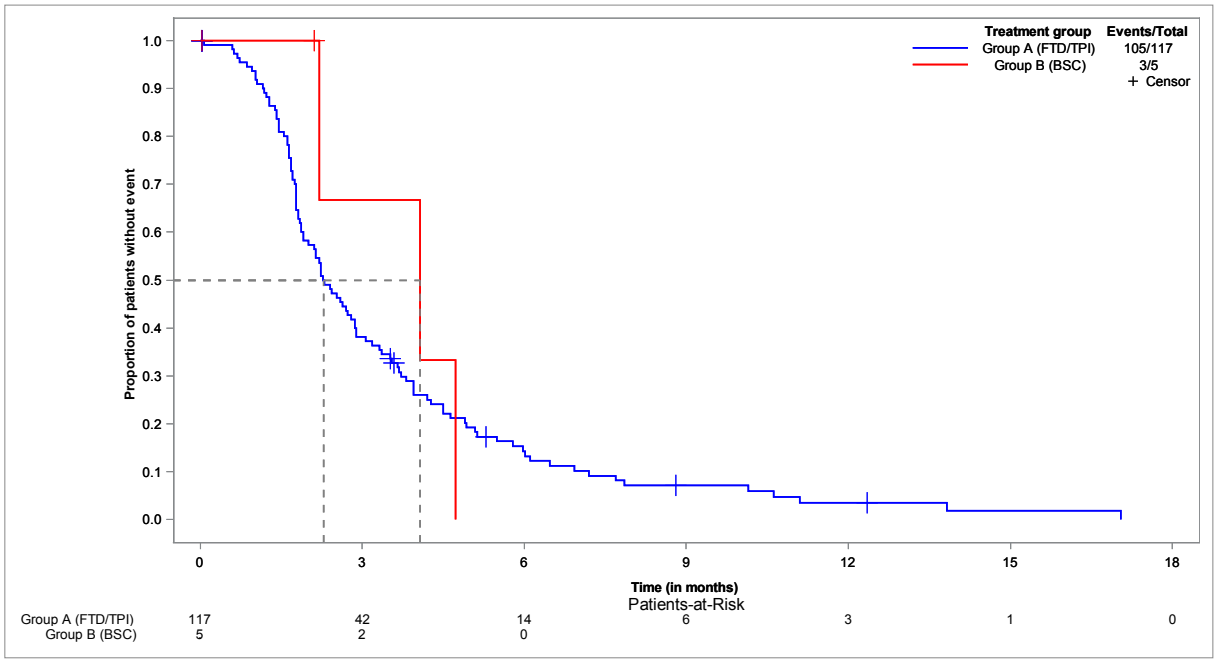
**Progression-free survival - Kaplan-Meier analysis - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, < 70 years, N=121**



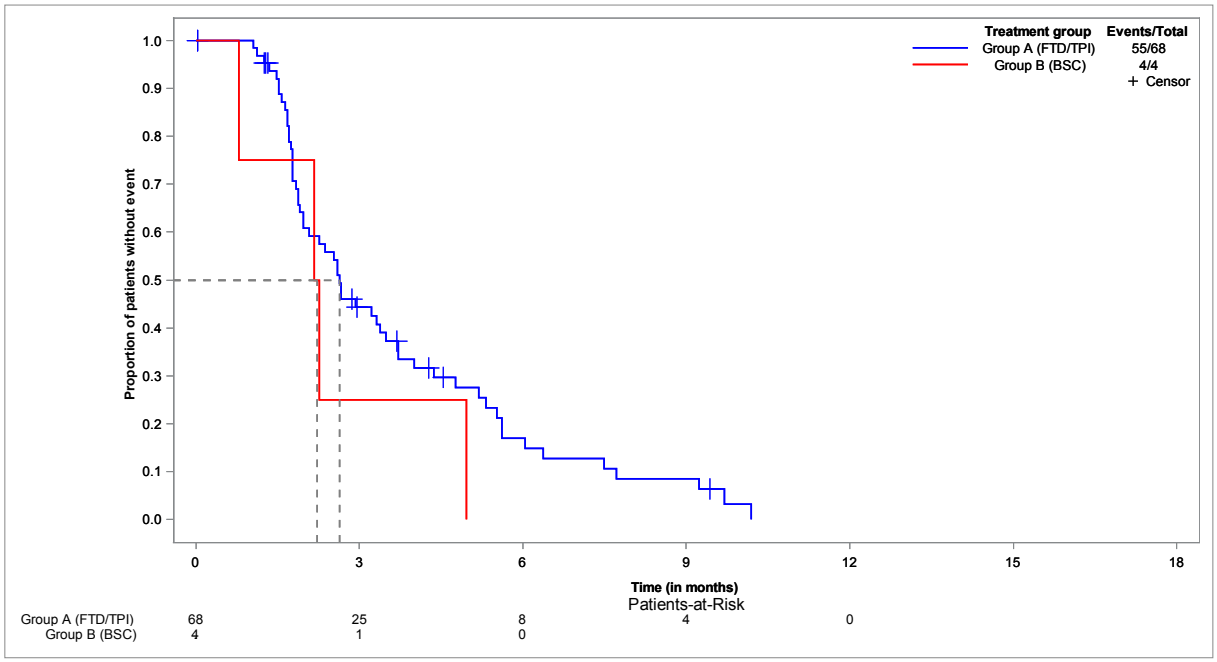

**Progression-free survival - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, ≥ 70 years, N=73**



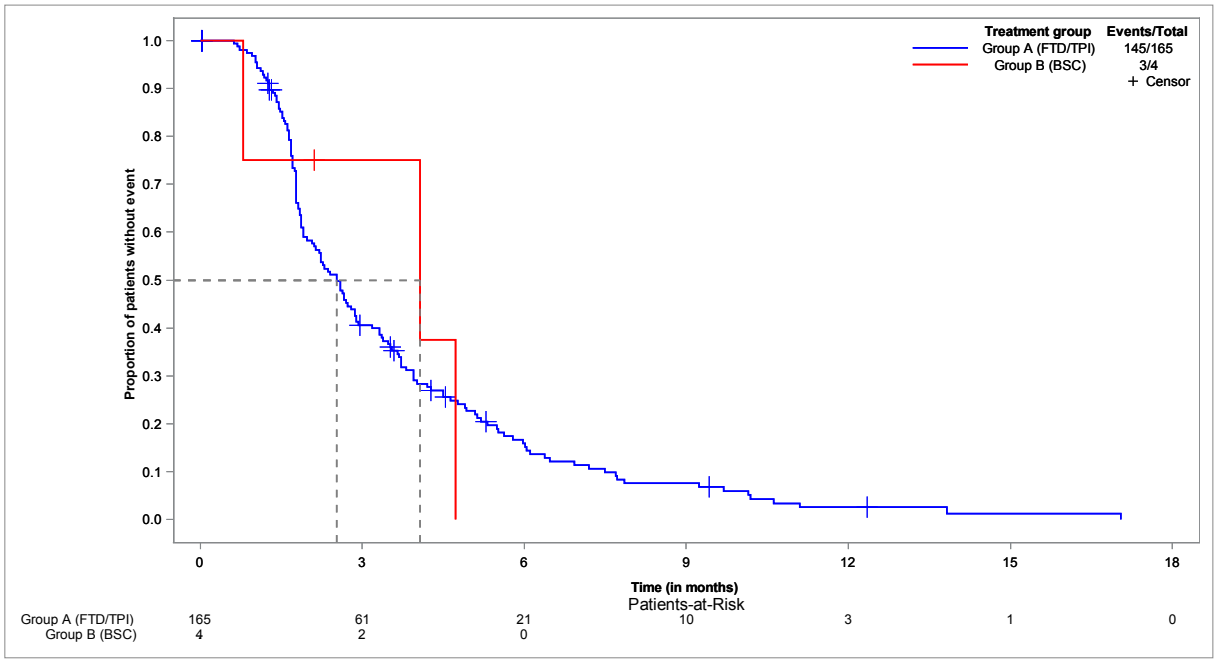
**Progression-free survival - Kaplan-Meier analysis - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, male, N=122**



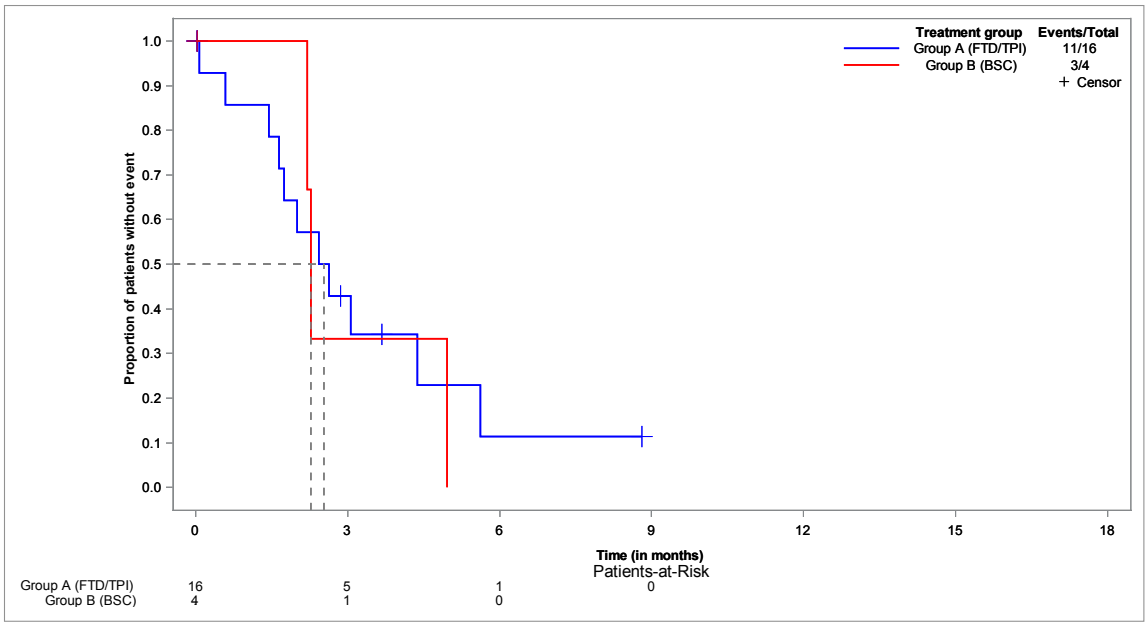

**Progression-free survival - Kaplan-Meier analysis - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, female, N=72**



**Progression-free survival - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, ECOG 0-1, N=169**




**Progression-free survival - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, ECOG ≥ 2, N=20**



**Anhang 4-G2: Krankheitssymptomatik - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie**

**Anhang 4-G2.1: Ergebnisse der Symptomatik auf Basis von MMRM (EORTC QLQ-C30) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR**

**EORTC QLQ-C30- fatigue (FA) - score - MMRM-analysis - method: acc. to protocol [1]**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Cycle | Group A (FTD/TPI) | | | | | | | | Group B (BSC) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | |
| | N | N (FA) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error | N | N (FA) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error |
| 2 | 74 | 74 | 45.4 | 26.8 | 4.9 | 18.4 | 6.0374 | 2.6354 | 4 | 4 | 72.2 | 23.0 | -11.1 | 24.0 | - | - |
| 3 | 50 | 50 | 45.4 | 26.8 | 4.8 | 23.1 | 6.2521 | 3.0372 | 1 | 1 | 72.2 | 23.0 | -44.4 | - | - | - |
| 4 | 32 | 32 | 45.4 | 26.8 | 5.0 | 20.5 | 8.3406 | 3.5771 | 1 | 1 | 72.2 | 23.0 | 0.0 | - | - | - |
| 5 | 17 | 17 | 45.4 | 26.8 | 6.5 | 21.5 | 9.5977 | 4.5467 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 6 | 12 | 12 | 45.4 | 26.8 | -0.5 | 22.0 | 4.4212 | 5.2108 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 7 | 8 | 8 | 45.4 | 26.8 | 5.6 | 19.7 | 5.0680 | 6.2461 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 8 | 8 | 8 | 45.4 | 26.8 | 5.6 | 23.0 | 6.3017 | 6.2859 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 9 | 8 | 8 | 45.4 | 26.8 | 12.5 | 23.3 | 11.4233 | 6.2768 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 10 | 6 | 6 | 45.4 | 26.8 | 1.9 | 14.8 | 1.7033 | 7.0877 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 11 | 6 | 6 | 45.4 | 26.8 | 0.0 | 18.6 | 0.8173 | 7.0856 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 12 | 3 | 3 | 45.4 | 26.8 | 3.7 | 6.4 | 6.7002 | 9.6249 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 13 | 3 | 3 | 45.4 | 26.8 | 3.7 | 6.4 | 6.7002 | 9.6249 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 14 | 1 | 1 | 45.4 | 26.8 | 0.0 | - | 17.3502 | 16.1740 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 18 | 1 | 1 | 45.4 | 26.8 | 11.1 | - | -3.0451 | 16.1660 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 14 | 14 | 45.4 | 26.8 | 21.4 | 35.5 | 24.9190 | 5.0729 | 2 | 2 | 72.2 | 23.0 | -5.6 | 7.9 | - | - |
| Follow-up month 3 | 11 | 11 | 45.4 | 26.8 | 22.2 | 28.5 | 19.6221 | 5.9247 | 1 | 1 | 72.2 | 23.0 | 22.2 | - | - | - |
| Follow-up month 4 | 12 | 12 | 45.4 | 26.8 | 13.0 | 19.4 | 16.0836 | 5.4954 | 1 | 1 | 72.2 | 23.0 | 0.0 | - | - | - |
| Follow-up month 5 | 14 | 14 | 45.4 | 26.8 | 8.7 | 22.7 | 11.6601 | 5.1187 | 1 | 1 | 72.2 | 23.0 | -22.2 | - | - | - |
| Follow-up month 6 | 14 | 14 | 45.4 | 26.8 | 14.3 | 31.3 | 18.6355 | 4.8944 | 1 | 1 | 72.2 | 23.0 | -22.2 | - | - | - |
| Follow-up month 7 | 13 | 13 | 45.4 | 26.8 | 7.7 | 25.4 | 20.3199 | 5.0960 | 1 | 1 | 72.2 | 23.0 | 0.0 | - | - | - |
| Follow-up month 8 | 19 | 19 | 45.4 | 26.8 | 24.6 | 34.9 | 28.1719 | 4.3985 | 2 | 2 | 72.2 | 23.0 | -27.8 | 7.9 | - | - |
| Follow-up month 9 | 9 | 9 | 45.4 | 26.8 | 7.4 | 27.8 | 18.7013 | 5.8832 | 1 | 1 | 72.2 | 23.0 | -11.1 | - | - | - |
| Follow-up month 10 | 8 | 8 | 45.4 | 26.8 | 22.2 | 30.9 | 25.8017 | 6.2406 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | 2 | 2 | 45.4 | 26.8 | -16.7 | 7.9 | 2.4031 | 11.7717 | - | - | - | - | - | - | - | - |

| Cycle | Difference of mean change | | | Hedges g | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | difference of mean change | 95%- | CI | Hedges g | 95%- | CI |
| 2 | 15.99 | 13.29 | 18.69 | 0.8472 | -0.1676 | 1.8621 |
| 3 | 49.22 | 39.47 | 58.98 | - | - | - |
| 4 | 5.03 | 2.70 | 7.37 | - | - | - |
| 5 | - | - | - | - | - | - |
| 6 | - | - | - | - | - | - |
| 7 | - | - | - | - | - | - |
| 8 | - | - | - | - | - | - |
| 9 | - | - | - | - | - | - |
| 10 | - | - | - | - | - | - |
| 11 | - | - | - | - | - | - |
| 12 | - | - | - | - | - | - |
| 13 | - | - | - | - | - | - |
| 14 | - | - | - | - | - | - |
| 18 | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 26.98 | 17.52 | 36.45 | 0.7438 | -0.7601 | 2.2476 |
| Follow-up month 3 | 0.00 | -2.05 | 2.05 | - | - | - |
| Follow-up month 4 | 12.96 | 7.58 | 18.35 | - | - | - |
| Follow-up month 5 | 30.95 | 19.69 | 42.21 | - | - | - |
| Follow-up month 6 | 36.51 | 23.29 | 49.73 | - | - | - |
| Follow-up month 7 | 7.69 | 4.19 | 11.19 | - | - | - |
| Follow-up month 8 | 52.34 | 36.44 | 68.23 | 1.4789 | -0.0453 | 3.0030 |
| Follow-up month 9 | 18.52 | 10.14 | 26.89 | - | - | - |
| Follow-up month 10 | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | - | - | - | - | - | - |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol" were taken into account.
Note 1: For MMRM-analysis the variance-covariance-structure "compound system" was used.
Note 2: Hedges g was calculated with the formula "(Mean difference / pooled SD) * (1-(3/(4*(N of group A + N of group B -2)-1)))".
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.
Note 4: N = number of patients with filled out questionnaires, N(FA) = number of patients with known FA

**EORTC QLQ-C30 - fatigue (FA) - score - MMRM-analysis - method: backward therapy-free [1]**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Cycle | Group A (FTD/TPI) | | | | | | | | Group B (BSC) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | |
| | N | N (FA) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error | N | N (FA) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error |
| 2 | 113 | 113 | 45.4 | 26.8 | 5.1 | 17.6 | 5.6810 | 2.1954 | 5 | 5 | 72.2 | 23.0 | -6.7 | 23.0 | -7.1534 | 9.1646 |
| 3 | 69 | 69 | 45.4 | 26.8 | 6.0 | 23.5 | 7.4323 | 2.5977 | 3 | 3 | 72.2 | 23.0 | -7.4 | 33.9 | -4.7829 | 11.4124 |
| 4 | 45 | 45 | 45.4 | 26.8 | 7.3 | 22.6 | 10.4993 | 3.0237 | 2 | 2 | 72.2 | 23.0 | -5.6 | 7.9 | 5.3590 | 13.5394 |
| 5 | 25 | 25 | 45.4 | 26.8 | 8.0 | 27.3 | 11.3857 | 3.7815 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 6 | 16 | 16 | 45.4 | 26.8 | -3.1 | 24.3 | 4.4986 | 4.5501 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 7 | 12 | 12 | 45.4 | 26.8 | 4.6 | 19.8 | 8.0027 | 5.2055 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 8 | 11 | 10 | 45.4 | 26.8 | 3.3 | 21.0 | 9.1051 | 5.6052 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 9 | 10 | 10 | 45.4 | 26.8 | 7.8 | 23.5 | 10.3904 | 5.6215 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 10 | 8 | 8 | 45.4 | 26.8 | -1.4 | 15.1 | 3.3319 | 6.1959 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 11 | 6 | 6 | 45.4 | 26.8 | 0.0 | 18.6 | 1.4090 | 7.0452 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 12 | 3 | 3 | 45.4 | 26.8 | 3.7 | 6.4 | 7.7711 | 9.6588 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 13 | 4 | 4 | 45.4 | 26.8 | 2.8 | 5.6 | 8.0188 | 8.4838 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 14 | 1 | 1 | 45.4 | 26.8 | 0.0 | - | 18.4360 | 16.3519 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 18 | 1 | 1 | 45.4 | 26.8 | 11.1 | - | -1.9950 | 16.3479 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 51 | 51 | 45.4 | 26.8 | 18.0 | 29.5 | 18.9133 | 2.8847 | 4 | 4 | 72.2 | 23.0 | 0.0 | 9.1 | -1.3600 | 10.0437 |
| Follow-up month 3 | 9 | 9 | 45.4 | 26.8 | 23.5 | 31.6 | 18.2312 | 6.3025 | 1 | 1 | 72.2 | 23.0 | 22.2 | - | 16.1724 | 18.5311 |
| Follow-up month 4 | 12 | 12 | 45.4 | 26.8 | 13.0 | 19.4 | 16.1135 | 5.3022 | 1 | 1 | 72.2 | 23.0 | 0.0 | - | -0.9118 | 18.2900 |
| Follow-up month 5 | 13 | 13 | 45.4 | 26.8 | 8.5 | 23.6 | 11.2308 | 5.0506 | 1 | 1 | 72.2 | 23.0 | -22.2 | - | -23.1340 | 18.2900 |
| Follow-up month 6 | 14 | 14 | 45.4 | 26.8 | 14.3 | 31.3 | 19.0949 | 4.8020 | 1 | 1 | 72.2 | 23.0 | -22.2 | - | -23.1340 | 18.2900 |
| Follow-up month 7 | 13 | 13 | 45.4 | 26.8 | 7.7 | 25.4 | 18.3954 | 4.9741 | 1 | 1 | 72.2 | 23.0 | 0.0 | - | -0.9118 | 18.2900 |
| Follow-up month 8 | 19 | 19 | 45.4 | 26.8 | 24.6 | 34.9 | 26.9800 | 4.2291 | 2 | 2 | 72.2 | 23.0 | -27.8 | 7.9 | -28.6896 | 13.5474 |
| Follow-up month 9 | 9 | 9 | 45.4 | 26.8 | 7.4 | 27.8 | 18.5041 | 5.8026 | 1 | 1 | 72.2 | 23.0 | -11.1 | - | -12.0229 | 18.2900 |
| Follow-up month 10 | 8 | 8 | 45.4 | 26.8 | 22.2 | 30.9 | 24.3388 | 6.1284 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | 2 | 2 | 45.4 | 26.8 | -16.7 | 7.9 | 2.3919 | 11.7913 | - | - | - | - | - | - | - | - |

| Cycle | Difference of mean change | | | Hedges g | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | difference of mean change | 95%- | CI | Hedges g | 95%- | CI |
| 2 | 11.73 | 9.99 | 13.47 | 0.6544 | -0.2451 | 1.5540 |
| 3 | 13.45 | 10.96 | 15.93 | 0.5577 | -0.6018 | 1.7172 |
| 4 | 12.84 | 9.88 | 15.80 | 0.5643 | -0.8566 | 1.9853 |
| 5 | - | - | - | - | - | - |
| 6 | - | - | - | - | - | - |
| 7 | - | - | - | - | - | - |
| 8 | - | - | - | - | - | - |
| 9 | - | - | - | - | - | - |
| 10 | - | - | - | - | - | - |
| 11 | - | - | - | - | - | - |
| 12 | - | - | - | - | - | - |
| 13 | - | - | - | - | - | - |
| 14 | - | - | - | - | - | - |
| 18 | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 17.97 | 14.46 | 21.48 | 0.6163 | -0.4079 | 1.6405 |
| Follow-up month 3 | 1.23 | -0.90 | 3.37 | - | - | - |
| Follow-up month 4 | 12.96 | 7.58 | 18.35 | - | - | - |
| Follow-up month 5 | 30.77 | 19.19 | 42.35 | - | - | - |
| Follow-up month 6 | 36.51 | 23.29 | 49.73 | - | - | - |
| Follow-up month 7 | 7.69 | 4.19 | 11.19 | - | - | - |
| Follow-up month 8 | 52.34 | 36.44 | 68.23 | 1.4789 | -0.0453 | 3.0030 |
| Follow-up month 9 | 18.52 | 10.14 | 26.89 | - | - | - |
| Follow-up month 10 | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | - | - | - | - | - | - |

[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free" were taken into account.
Note 1: For MMRM-analysis the variance-covariance-structure "compound system" was used.
Note 2: Hedges g was calculated with the formula "(Mean difference / pooled SD) * (1-(3/(4*(N of group A + N of group B -2)-1)))".
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.
Note 4: N = number of patients with filled out questionnaires, N(FA) = number of patients with known FA

**EORTC QLQ-C30- nausea and vomiting (NV) - score - MMRM-analysis - method: acc. to protocol [1]**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Cycle | Group A (FTD/TPI) | | | | | | | | Group B (BSC) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | |
| | N | N (NV) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error | N | N (NV) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error |
| 2 | 74 | 74 | 10.2 | 19.5 | 3.6 | 15.7 | 3.9604 | 2.3989 | 4 | 4 | 19.4 | 19.5 | -4.2 | 8.3 | -4.1667 | 6.6059 |
| 3 | 50 | 50 | 10.2 | 19.5 | -2.3 | 24.5 | 0.4357 | 2.8085 | 1 | 1 | 19.4 | 19.5 | 0.0 | - | -1.3595 | 12.6735 |
| 4 | 32 | 32 | 10.2 | 19.5 | 5.2 | 20.1 | 4.6802 | 3.3596 | 1 | 1 | 19.4 | 19.5 | 0.0 | - | -1.3595 | 12.6735 |
| 5 | 17 | 17 | 10.2 | 19.5 | 2.9 | 15.9 | 2.6520 | 4.3494 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 6 | 12 | 12 | 10.2 | 19.5 | 2.8 | 6.5 | 4.0490 | 5.0298 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 7 | 8 | 8 | 10.2 | 19.5 | 0.0 | 0.0 | 0.5066 | 6.0658 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 8 | 8 | 8 | 10.2 | 19.5 | -2.1 | 5.9 | -1.1054 | 6.1021 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 9 | 8 | 8 | 10.2 | 19.5 | 2.1 | 5.9 | 1.4737 | 6.0945 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 10 | 6 | 6 | 10.2 | 19.5 | 5.6 | 13.6 | 4.9048 | 6.9103 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 11 | 6 | 6 | 10.2 | 19.5 | 0.0 | 0.0 | 0.9709 | 6.9084 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 12 | 3 | 3 | 10.2 | 19.5 | -5.6 | 9.6 | -4.5951 | 9.4509 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 13 | 3 | 3 | 10.2 | 19.5 | -5.6 | 9.6 | -4.5951 | 9.4509 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 14 | 1 | 1 | 10.2 | 19.5 | 0.0 | - | 0.7774 | 15.9651 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 18 | 1 | 1 | 10.2 | 19.5 | 0.0 | - | 1.0739 | 15.9580 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 14 | 14 | 10.2 | 19.5 | 14.3 | 38.6 | 17.7930 | 4.8558 | 2 | 2 | 19.4 | 19.5 | -16.7 | 23.6 | -18.0261 | 9.0902 |
| Follow-up month 3 | 11 | 11 | 10.2 | 19.5 | 15.2 | 17.4 | 13.2113 | 5.6438 | 1 | 1 | 19.4 | 19.5 | -16.7 | - | -12.5883 | 12.6735 |
| Follow-up month 4 | 12 | 12 | 10.2 | 19.5 | 12.5 | 30.3 | 15.4546 | 5.2650 | 1 | 1 | 19.4 | 19.5 | -16.7 | - | -13.0902 | 12.3710 |
| Follow-up month 5 | 14 | 14 | 10.2 | 19.5 | 4.8 | 21.1 | 4.3328 | 4.8894 | 1 | 1 | 19.4 | 19.5 | -16.7 | - | -13.0902 | 12.3710 |
| Follow-up month 6 | 14 | 14 | 10.2 | 19.5 | 20.2 | 32.1 | 20.7806 | 4.7100 | 1 | 1 | 19.4 | 19.5 | -16.7 | - | -13.0902 | 12.3710 |
| Follow-up month 7 | 13 | 13 | 10.2 | 19.5 | 6.4 | 10.8 | 6.4119 | 4.9051 | 1 | 1 | 19.4 | 19.5 | 33.3 | - | 27.0380 | 12.3710 |
| Follow-up month 8 | 19 | 19 | 10.2 | 19.5 | 11.4 | 24.2 | 10.7056 | 4.1912 | 2 | 2 | 19.4 | 19.5 | -8.3 | 11.8 | -9.6928 | 9.0902 |
| Follow-up month 9 | 9 | 9 | 10.2 | 19.5 | -5.6 | 22.0 | 3.2635 | 5.7094 | 1 | 1 | 19.4 | 19.5 | 16.7 | - | 10.3713 | 12.3710 |
| Follow-up month 10 | 8 | 8 | 10.2 | 19.5 | 6.3 | 26.6 | 9.5859 | 6.0590 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | 2 | 2 | 10.2 | 19.5 | 0.0 | 0.0 | 3.7395 | 11.5806 | - | - | - | - | - | - | - | - |

| Cycle | Difference of mean change | | | Hedges g | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | difference of mean change | 95%- | CI | Hedges g | 95%- | CI |
| 2 | 7.77 | 6.19 | 9.35 | 0.4980 | -0.5111 | 1.5072 |
| 3 | -2.33 | -4.36 | -0.30 | - | - | - |
| 4 | 5.21 | 2.85 | 7.56 | - | - | - |
| 5 | - | - | - | - | - | - |
| 6 | - | - | - | - | - | - |
| 7 | - | - | - | - | - | - |
| 8 | - | - | - | - | - | - |
| 9 | - | - | - | - | - | - |
| 10 | - | - | - | - | - | - |
| 11 | - | - | - | - | - | - |
| 12 | - | - | - | - | - | - |
| 13 | - | - | - | - | - | - |
| 14 | - | - | - | - | - | - |
| 18 | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 30.95 | 20.13 | 41.78 | 0.7758 | -0.7300 | 2.2816 |
| Follow-up month 3 | 31.82 | 18.92 | 44.71 | - | - | - |
| Follow-up month 4 | 29.17 | 17.77 | 40.56 | - | - | - |
| Follow-up month 5 | 21.43 | 13.50 | 29.36 | - | - | - |
| Follow-up month 6 | 36.90 | 23.54 | 50.27 | - | - | - |
| Follow-up month 7 | -26.92 | -37.10 | -16.75 | - | - | - |
| Follow-up month 8 | 19.74 | 13.59 | 25.88 | 0.7975 | -0.6793 | 2.2744 |
| Follow-up month 9 | -22.22 | -32.18 | -12.27 | - | - | - |
| Follow-up month 10 | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | - | - | - | - | - | - |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol" were taken into account.
Note 1: For MMRM-analysis the variance-covariance-structure "compound system" was used.
Note 2: Hedges g was calculated with the formula "(Mean difference / pooled SD) * (1-(3/(4*(N of group A + N of group B -2)-1)))".
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.
Note 4: N = number of patients with filled out questionnaires, N(NV) = number of patients with known NV

**EORTC QLQ-C30 - nausea and vomiting (NV) - score - MMRM-analysis - method: backward therapy-free [1]**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Cycle | Group A (FTD/TPI) | | | | | | | | Group B (BSC) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | |
| | N | N (NV) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error | N | N (NV) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error |
| 2 | 113 | 113 | 10.2 | 19.5 | 6.2 | 19.8 | 6.1336 | 2.0961 | 5 | 5 | 19.4 | 19.5 | 3.3 | 18.3 | 4.8089 | 11.1288 |
| 3 | 69 | 69 | 10.2 | 19.5 | 1.7 | 25.7 | 4.5028 | 2.5038 | 3 | 3 | 19.4 | 19.5 | 5.6 | 25.5 | -2.6553 | 14.0564 |
| 4 | 45 | 45 | 10.2 | 19.5 | 3.3 | 21.2 | 6.6348 | 2.9356 | 2 | 2 | 19.4 | 19.5 | 0.0 | 0.0 | -3.8666 | 16.8578 |
| 5 | 25 | 25 | 10.2 | 19.5 | 4.7 | 17.0 | 6.5173 | 3.7006 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 6 | 16 | 16 | 10.2 | 19.5 | 1.0 | 7.4 | 6.2490 | 4.4724 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 7 | 12 | 12 | 10.2 | 19.5 | 0.0 | 0.0 | 4.0447 | 5.1254 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 8 | 11 | 10 | 10.2 | 19.5 | -1.7 | 5.3 | 2.8781 | 5.5278 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 9 | 10 | 10 | 10.2 | 19.5 | 1.7 | 5.3 | 4.6830 | 5.5435 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 10 | 8 | 8 | 10.2 | 19.5 | 4.2 | 11.8 | 6.9460 | 6.1179 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 11 | 6 | 6 | 10.2 | 19.5 | 0.0 | 0.0 | 3.8751 | 6.9663 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 12 | 3 | 3 | 10.2 | 19.5 | -5.6 | 9.6 | -1.7415 | 9.5740 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 13 | 4 | 4 | 10.2 | 19.5 | -4.2 | 8.3 | -0.7700 | 8.4014 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 14 | 1 | 1 | 10.2 | 19.5 | 0.0 | - | 3.6856 | 16.2374 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 18 | 1 | 1 | 10.2 | 19.5 | 0.0 | - | 3.8715 | 16.2337 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 51 | 51 | 10.2 | 19.5 | 12.4 | 28.3 | 11.3872 | 2.7948 | 4 | 4 | 19.4 | 19.5 | 0.0 | 36.0 | 4.3137 | 12.2860 |
| Follow-up month 3 | 9 | 9 | 10.2 | 19.5 | 18.5 | 17.6 | 12.7824 | 6.1938 | 1 | 1 | 19.4 | 19.5 | -16.7 | - | -5.5452 | 23.3440 |
| Follow-up month 4 | 12 | 12 | 10.2 | 19.5 | 12.5 | 30.3 | 12.7309 | 5.2174 | 1 | 1 | 19.4 | 19.5 | -16.7 | - | -4.7217 | 23.1023 |
| Follow-up month 5 | 13 | 13 | 10.2 | 19.5 | 2.6 | 20.2 | 5.0589 | 4.9696 | 1 | 1 | 19.4 | 19.5 | -16.7 | - | -4.7217 | 23.1023 |
| Follow-up month 6 | 14 | 14 | 10.2 | 19.5 | 20.2 | 32.1 | 21.5747 | 4.7261 | 1 | 1 | 19.4 | 19.5 | -16.7 | - | -4.7217 | 23.1023 |
| Follow-up month 7 | 13 | 13 | 10.2 | 19.5 | 6.4 | 10.8 | 6.8866 | 4.8974 | 1 | 1 | 19.4 | 19.5 | 33.3 | - | 34.8995 | 23.1023 |
| Follow-up month 8 | 19 | 19 | 10.2 | 19.5 | 11.4 | 24.2 | 13.2097 | 4.1507 | 2 | 2 | 19.4 | 19.5 | -8.3 | 11.8 | -1.5778 | 16.8648 |
| Follow-up month 9 | 9 | 9 | 10.2 | 19.5 | -5.6 | 22.0 | 6.5594 | 5.7285 | 1 | 1 | 19.4 | 19.5 | 16.7 | - | 18.2328 | 23.1023 |
| Follow-up month 10 | 8 | 8 | 10.2 | 19.5 | 6.3 | 26.6 | 13.1374 | 6.0538 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | 2 | 2 | 10.2 | 19.5 | 0.0 | 0.0 | 7.2468 | 11.6966 | - | - | - | - | - | - | - | - |

| Cycle | Difference of mean change | | | Hedges g | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | difference of mean change | 95%- | CI | Hedges g | 95%- | CI |
| 2 | 2.86 | 1.89 | 3.83 | 0.1438 | -0.7521 | 1.0397 |
| 3 | -3.86 | -5.18 | -2.55 | -0.1485 | -1.3047 | 1.0076 |
| 4 | 3.33 | 1.76 | 4.90 | 0.1563 | -1.2604 | 1.5731 |
| 5 | - | - | - | - | - | - |
| 6 | - | - | - | - | - | - |
| 7 | - | - | - | - | - | - |
| 8 | - | - | - | - | - | - |
| 9 | - | - | - | - | - | - |
| 10 | - | - | - | - | - | - |
| 11 | - | - | - | - | - | - |
| 12 | - | - | - | - | - | - |
| 13 | - | - | - | - | - | - |
| 14 | - | - | - | - | - | - |
| 18 | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 12.42 | 9.88 | 14.95 | 0.4258 | -0.5950 | 1.4466 |
| Follow-up month 3 | 35.19 | 19.63 | 50.74 | - | - | - |
| Follow-up month 4 | 29.17 | 17.77 | 40.56 | - | - | - |
| Follow-up month 5 | 19.23 | 11.82 | 26.64 | - | - | - |
| Follow-up month 6 | 36.90 | 23.54 | 50.27 | - | - | - |
| Follow-up month 7 | -26.92 | -37.10 | -16.75 | - | - | - |
| Follow-up month 8 | 19.74 | 13.59 | 25.88 | 0.7975 | -0.6793 | 2.2744 |
| Follow-up month 9 | -22.22 | -32.18 | -12.27 | - | - | - |
| Follow-up month 10 | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | - | - | - | - | - | - |

[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free" were taken into account.
Note 1: For MMRM-analysis the variance-covariance-structure "compound system" was used.
Note 2: Hedges g was calculated with the formula "(Mean difference / pooled SD) * (1-(3/(4*(N of group A + N of group B -2)-1)))".
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.
Note 4: N = number of patients with filled out questionnaires, N(NV) = number of patients with known NV

**EORTC QLQ-C30- pain (PA) - score - MMRM-analysis - method: "acc. to protocol [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Cycle | Group A (FTD/TPI) | | | | | | | | Group B (BSC) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | |
| | N | N (PA) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error | N | N (PA) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error |
| 2 | 74 | 74 | 34.7 | 32.8 | 6.5 | 21.5 | 6.4102 | 3.0276 | 4 | 4 | 41.7 | 27.4 | -4.2 | 8.3 | -4.1667 | 4.9611 |
| 3 | 50 | 50 | 34.7 | 32.8 | 5.3 | 30.6 | 5.8781 | 3.5847 | 1 | 1 | 41.7 | 27.4 | 0.0 | - | -2.1699 | 8.8558 |
| 4 | 32 | 32 | 34.7 | 32.8 | 3.6 | 23.8 | 3.5080 | 4.3370 | 1 | 1 | 41.7 | 27.4 | 33.3 | - | 31.1634 | 8.8558 |
| 5 | 17 | 17 | 34.7 | 32.8 | -1.0 | 20.8 | 2.9913 | 5.6919 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 6 | 12 | 12 | 34.7 | 32.8 | 1.4 | 20.7 | 2.8888 | 6.6271 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 7 | 8 | 8 | 34.7 | 32.8 | 0.0 | 17.8 | -1.7162 | 8.0249 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 8 | 8 | 8 | 34.7 | 32.8 | -4.2 | 21.4 | -1.4341 | 8.0689 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 9 | 8 | 8 | 34.7 | 32.8 | -4.2 | 23.1 | -2.1374 | 8.0605 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 10 | 6 | 6 | 34.7 | 32.8 | -8.3 | 13.9 | -1.2422 | 9.1687 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 11 | 6 | 6 | 34.7 | 32.8 | -11.1 | 29.2 | -4.0024 | 9.1662 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 12 | 3 | 3 | 34.7 | 32.8 | -27.8 | 48.1 | -13.2614 | 12.6088 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 13 | 3 | 3 | 34.7 | 32.8 | -11.1 | 19.2 | 3.4053 | 12.6088 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 14 | 1 | 1 | 34.7 | 32.8 | 0.0 | - | 13.4132 | 21.3848 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 18 | 1 | 1 | 34.7 | 32.8 | -50.0 | - | -19.9607 | 21.3762 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 14 | 14 | 34.7 | 32.8 | 21.4 | 34.9 | 24.7718 | 6.3496 | 2 | 2 | 41.7 | 27.4 | 8.3 | 11.8 | 6.1634 | 6.5231 |
| Follow-up month 3 | 11 | 11 | 34.7 | 32.8 | 30.3 | 37.1 | 23.0757 | 7.3418 | 1 | 1 | 41.7 | 27.4 | 33.3 | - | 39.8431 | 8.8558 |
| Follow-up month 4 | 12 | 12 | 34.7 | 32.8 | 30.6 | 38.2 | 22.1516 | 6.8854 | 1 | 1 | 41.7 | 27.4 | -16.7 | - | -14.5851 | 8.4946 |
| Follow-up month 5 | 14 | 14 | 34.7 | 32.8 | 14.3 | 34.5 | 13.9864 | 6.3825 | 1 | 1 | 41.7 | 27.4 | -33.3 | - | -31.2518 | 8.4946 |
| Follow-up month 6 | 14 | 14 | 34.7 | 32.8 | 26.2 | 26.7 | 25.5676 | 6.1916 | 1 | 1 | 41.7 | 27.4 | 0.0 | - | 2.0816 | 8.4946 |
| Follow-up month 7 | 13 | 13 | 34.7 | 32.8 | 25.6 | 29.4 | 32.0801 | 6.4466 | 1 | 1 | 41.7 | 27.4 | 0.0 | - | -6.4214 | 8.4946 |
| Follow-up month 8 | 19 | 19 | 34.7 | 32.8 | 16.7 | 18.4 | 19.7726 | 5.4666 | 2 | 2 | 41.7 | 27.4 | -25.0 | 11.8 | -27.1699 | 6.5231 |
| Follow-up month 9 | 9 | 9 | 34.7 | 32.8 | 13.0 | 18.2 | 18.1672 | 7.5521 | 1 | 1 | 41.7 | 27.4 | -16.7 | - | -23.0881 | 8.4946 |
| Follow-up month 10 | 8 | 8 | 34.7 | 32.8 | 16.7 | 25.2 | 18.2224 | 8.0147 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | 2 | 2 | 34.7 | 32.8 | -8.3 | 11.8 | 2.8140 | 15.4675 | - | - | - | - | - | - | - | - |

| Cycle | Difference of mean change | | | Hedges g | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | difference of mean change | 95%- | CI | Hedges g | 95%- | CI |
| 2 | 10.70 | 8.74 | 12.66 | 0.5008 | -0.5084 | 1.5100 |
| 3 | 5.33 | 3.10 | 7.57 | - | - | - |
| 4 | -29.69 | -37.12 | -22.25 | - | - | - |
| 5 | - | - | - | - | - | - |
| 6 | - | - | - | - | - | - |
| 7 | - | - | - | - | - | - |
| 8 | - | - | - | - | - | - |
| 9 | - | - | - | - | - | - |
| 10 | - | - | - | - | - | - |
| 11 | - | - | - | - | - | - |
| 12 | - | - | - | - | - | - |
| 13 | - | - | - | - | - | - |
| 14 | - | - | - | - | - | - |
| 18 | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 13.10 | 8.32 | 17.87 | 0.3670 | -1.1200 | 1.8540 |
| Follow-up month 3 | -3.03 | -5.41 | -0.65 | - | - | - |
| Follow-up month 4 | 47.22 | 28.96 | 65.49 | - | - | - |
| Follow-up month 5 | 47.62 | 30.46 | 64.78 | - | - | - |
| Follow-up month 6 | 26.19 | 16.60 | 35.78 | - | - | - |
| Follow-up month 7 | 25.64 | 15.93 | 35.35 | - | - | - |
| Follow-up month 8 | 41.67 | 28.98 | 54.35 | 2.2054 | 0.6030 | 3.8079 |
| Follow-up month 9 | 29.63 | 16.48 | 42.78 | - | - | - |
| Follow-up month 10 | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | - | - | - | - | - | - |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol" were taken into account.
Note 1: For MMRM-analysis the variance-covariance-structure "compound system" was used.
Note 2: Hedges g was calculated with the formula "(Mean difference / pooled SD) * (1-(3/(4*(N of group A + N of group B -2)-1)))".
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.
Note 4: N = number of patients with filled out questionnaires, N(PA) = number of patients with known PA

**EORTC QLQ-C30 - pain (PA) - score - MMRM-analysis - method: backward therapy-free [1]**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Cycle | Group A (FTD/TPI) | | | | | | | | Group B (BSC) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | |
| | N | N (PA) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error | N | N (PA) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error |
| 2 | 113 | 113 | 34.7 | 32.8 | 5.9 | 21.2 | 5.4024 | 2.4899 | 5 | 5 | 41.7 | 27.4 | -10.0 | 14.9 | -10.1333 | 6.7848 |
| 3 | 69 | 69 | 34.7 | 32.8 | 5.8 | 29.5 | 6.0726 | 3.0402 | 3 | 3 | 34.7 | 32.8 | 5.6 | 9.6 | 5.7242 | 8.7586 |
| 4 | 45 | 45 | 34.7 | 32.8 | 4.1 | 23.9 | 5.5085 | 3.6239 | 2 | 2 | 34.7 | 32.8 | 16.7 | 23.6 | 16.8009 | 10.7261 |
| 5 | 25 | 25 | 34.7 | 32.8 | 0.0 | 27.2 | 5.5237 | 4.6510 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 6 | 16 | 16 | 34.7 | 32.8 | -4.2 | 24.7 | 1.5769 | 5.6768 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 7 | 12 | 12 | 34.7 | 32.8 | -4.2 | 17.6 | -0.1942 | 6.5269 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 8 | 11 | 11 | 34.7 | 32.8 | -3.0 | 19.5 | 5.3427 | 6.7860 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 9 | 10 | 10 | 34.7 | 32.8 | -3.3 | 21.9 | 2.9076 | 7.0847 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 10 | 8 | 8 | 34.7 | 32.8 | -12.5 | 14.8 | -2.7167 | 7.8411 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 11 | 6 | 6 | 34.7 | 32.8 | -11.1 | 29.2 | -1.9015 | 8.9546 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 12 | 3 | 3 | 34.7 | 32.8 | -27.8 | 48.1 | -11.7177 | 12.3814 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 13 | 4 | 4 | 34.7 | 32.8 | -8.3 | 16.7 | 4.6306 | 10.8314 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 14 | 1 | 1 | 34.7 | 32.8 | 0.0 | - | 15.1063 | 21.0857 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 18 | 1 | 1 | 34.7 | 32.8 | -50.0 | - | -18.4645 | 21.0814 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 51 | 51 | 34.7 | 32.8 | 23.2 | 30.7 | 21.3505 | 3.4343 | 4 | 4 | 34.7 | 32.8 | 12.5 | 16.0 | 12.5401 | 7.5853 |
| Follow-up month 3 | 9 | 9 | 34.7 | 32.8 | 27.8 | 40.8 | 21.8616 | 7.8338 | 1 | 1 | 34.7 | 32.8 | 33.3 | - | 33.0571 | 15.1678 |
| Follow-up month 4 | 12 | 12 | 34.7 | 32.8 | 30.6 | 38.2 | 21.1679 | 6.6302 | 1 | 1 | 34.7 | 32.8 | -16.7 | - | -16.4648 | 15.1664 |
| Follow-up month 5 | 13 | 13 | 34.7 | 32.8 | 12.8 | 35.5 | 10.9125 | 6.3181 | 1 | 1 | 34.7 | 32.8 | -33.3 | - | -33.1314 | 15.1664 |
| Follow-up month 6 | 14 | 14 | 34.7 | 32.8 | 26.2 | 26.7 | 23.8333 | 6.0173 | 1 | 1 | 34.7 | 32.8 | 0.0 | - | 0.2019 | 15.1664 |
| Follow-up month 7 | 13 | 13 | 34.7 | 32.8 | 25.6 | 29.4 | 29.7288 | 6.2396 | 1 | 1 | 34.7 | 32.8 | 0.0 | - | -0.4315 | 15.1664 |
| Follow-up month 8 | 19 | 19 | 34.7 | 32.8 | 16.7 | 18.4 | 17.4882 | 5.2515 | 2 | 2 | 34.7 | 32.8 | -25.0 | 11.8 | -25.1148 | 10.7261 |
| Follow-up month 9 | 9 | 9 | 34.7 | 32.8 | 13.0 | 18.2 | 18.2525 | 7.3439 | 1 | 1 | 34.7 | 32.8 | -16.7 | - | -17.0982 | 15.1664 |
| Follow-up month 10 | 8 | 8 | 34.7 | 32.8 | 16.7 | 25.2 | 19.8521 | 7.7704 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | 2 | 2 | 34.7 | 32.8 | -8.3 | 11.8 | 2.6938 | 15.1505 | - | - | - | - | - | - | - | - |

| Cycle | Difference of mean change | | | Hedges g | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | difference of mean change | 95%- | CI | Hedges g | 95%- | CI |
| 2 | 15.90 | 13.68 | 18.12 | 0.7504 | -0.1504 | 1.6512 |
| 3 | 0.24 | -0.92 | 1.40 | 0.0082 | -1.1477 | 1.1641 |
| 4 | -12.59 | -15.51 | -9.68 | -0.5187 | -1.9389 | 0.9016 |
| 5 | - | - | - | - | - | - |
| 6 | - | - | - | - | - | - |
| 7 | - | - | - | - | - | - |
| 8 | - | - | - | - | - | - |
| 9 | - | - | - | - | - | - |
| 10 | - | - | - | - | - | - |
| 11 | - | - | - | - | - | - |
| 12 | - | - | - | - | - | - |
| 13 | - | - | - | - | - | - |
| 14 | - | - | - | - | - | - |
| 18 | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 10.70 | 8.46 | 12.95 | 0.3505 | -0.6693 | 1.3703 |
| Follow-up month 3 | -5.56 | -8.75 | -2.36 | - | - | - |
| Follow-up month 4 | 47.22 | 28.96 | 65.49 | - | - | - |
| Follow-up month 5 | 46.15 | 28.94 | 63.37 | - | - | - |
| Follow-up month 6 | 26.19 | 16.60 | 35.78 | - | - | - |
| Follow-up month 7 | 25.64 | 15.93 | 35.35 | - | - | - |
| Follow-up month 8 | 41.67 | 28.98 | 54.35 | 2.2054 | 0.6030 | 3.8079 |
| Follow-up month 9 | 29.63 | 16.48 | 42.78 | - | - | - |
| Follow-up month 10 | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | - | - | - | - | - | - |

[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free" were taken into account.
Note 1: For MMRM-analysis the variance-covariance-structure "compound system" was used.
Note 2: Hedges g was calculated with the formula "(Mean difference / pooled SD) * (1-(3/(4*(N of group A + N of group B -2)-1)))".
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.
Note 4: N = number of patients with filled out questionnaires, N(PA) = number of patients with known PA

**EORTC QLQ-C30- dyspnoea (DY) - score - MMRM-analysis - method: "acc. to protocol [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Cycle | Group A (FTD/TPI) | | | | | | | | Group B (BSC) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | |
| | N | N (DY) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error | N | N (DY) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error |
| 2 | 74 | 71 | 30.1 | 30.5 | 4.7 | 26.0 | 4.1838 | 3.4737 | 4 | 4 | 55.6 | 34.4 | -16.7 | 19.2 | -16.6667 | 12.9099 |
| 3 | 50 | 49 | 30.1 | 30.5 | 4.8 | 29.7 | 4.4102 | 3.9336 | 1 | 1 | 55.6 | 34.4 | -33.3 | - | -33.3333 | 25.8199 |
| 4 | 32 | 30 | 30.1 | 30.5 | 6.7 | 34.4 | 8.9630 | 4.6434 | 1 | 1 | 55.6 | 34.4 | 33.3 | - | 33.3333 | 25.8199 |
| 5 | 17 | 17 | 30.1 | 30.5 | 17.6 | 35.6 | 16.3485 | 5.6921 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 6 | 12 | 11 | 30.1 | 30.5 | 3.0 | 27.7 | 5.8002 | 6.6918 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 7 | 8 | 8 | 30.1 | 30.5 | 0.0 | 35.6 | 5.4731 | 7.7193 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 8 | 8 | 8 | 30.1 | 30.5 | 0.0 | 30.9 | 5.2442 | 7.7695 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 9 | 8 | 8 | 30.1 | 30.5 | 16.7 | 30.9 | 14.7250 | 7.7662 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 10 | 6 | 6 | 30.1 | 30.5 | 16.7 | 18.3 | 12.9798 | 8.7289 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 11 | 6 | 6 | 30.1 | 30.5 | 11.1 | 17.2 | 7.2758 | 8.7452 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 12 | 3 | 3 | 30.1 | 30.5 | 11.1 | 19.2 | 10.0863 | 11.7823 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 13 | 3 | 3 | 30.1 | 30.5 | 0.0 | 33.3 | -1.0248 | 11.7823 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 14 | 1 | 1 | 30.1 | 30.5 | -33.3 | - | -16.9586 | 19.7086 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 18 | 1 | 1 | 30.1 | 30.5 | 66.7 | - | 39.6734 | 19.6987 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 14 | 13 | 30.1 | 30.5 | 30.8 | 44.0 | 27.6477 | 6.5689 | 2 | 2 | 55.6 | 34.4 | 0.0 | 0.0 | 0.0000 | 18.2574 |
| Follow-up month 3 | 11 | 11 | 30.1 | 30.5 | 18.2 | 34.5 | 10.7261 | 7.4006 | 1 | 1 | 55.6 | 34.4 | -33.3 | - | -33.3333 | 25.8199 |
| Follow-up month 4 | 12 | 12 | 30.1 | 30.5 | 16.7 | 30.2 | 22.4595 | 6.8464 | 1 | 1 | 55.6 | 34.4 | 0.0 | - | -0.0000 | 25.8199 |
| Follow-up month 5 | 14 | 14 | 30.1 | 30.5 | 9.5 | 30.5 | 15.5384 | 6.3985 | 1 | 1 | 55.6 | 34.4 | 0.0 | - | -0.0000 | 25.8199 |
| Follow-up month 6 | 14 | 13 | 30.1 | 30.5 | 7.7 | 36.4 | 15.7409 | 6.2960 | 1 | 1 | 55.6 | 34.4 | 0.0 | - | -0.0000 | 25.8199 |
| Follow-up month 7 | 13 | 13 | 30.1 | 30.5 | 5.1 | 35.6 | 17.0988 | 6.3440 | 1 | 1 | 55.6 | 34.4 | 0.0 | - | 0.0000 | 25.8199 |
| Follow-up month 8 | 19 | 18 | 30.1 | 30.5 | 7.4 | 29.3 | 14.3652 | 5.6507 | 2 | 2 | 55.6 | 34.4 | -33.3 | 47.1 | -33.3333 | 18.2574 |
| Follow-up month 9 | 9 | 9 | 30.1 | 30.5 | 0.0 | 37.3 | 11.6056 | 7.2764 | 1 | 1 | 55.6 | 34.4 | 0.0 | - | 0.0000 | 25.8199 |
| Follow-up month 10 | 8 | 8 | 30.1 | 30.5 | 20.8 | 35.4 | 22.5982 | 7.7124 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | 2 | 2 | 30.1 | 30.5 | -16.7 | 23.6 | 17.5490 | 14.3820 | - | - | - | - | - | - | - | - |

| Cycle | Difference of mean change | | | Hedges g | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | difference of mean change | 95%- | CI | Hedges g | 95%- | CI |
| 2 | 21.36 | 17.80 | 24.93 | 0.8208 | -0.1950 | 1.8365 |
| 3 | 38.10 | 30.37 | 45.82 | - | - | - |
| 4 | -26.67 | -33.60 | -19.74 | - | - | - |
| 5 | - | - | - | - | - | - |
| 6 | - | - | - | - | - | - |
| 7 | - | - | - | - | - | - |
| 8 | - | - | - | - | - | - |
| 9 | - | - | - | - | - | - |
| 10 | - | - | - | - | - | - |
| 11 | - | - | - | - | - | - |
| 12 | - | - | - | - | - | - |
| 13 | - | - | - | - | - | - |
| 14 | - | - | - | - | - | - |
| 18 | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 30.77 | 19.66 | 41.88 | 0.6848 | -0.8239 | 2.1935 |
| Follow-up month 3 | 51.52 | 30.80 | 72.23 | - | - | - |
| Follow-up month 4 | 16.67 | 9.94 | 23.39 | - | - | - |
| Follow-up month 5 | 9.52 | 5.56 | 13.49 | - | - | - |
| Follow-up month 6 | 7.69 | 4.19 | 11.19 | - | - | - |
| Follow-up month 7 | 5.13 | 2.35 | 7.91 | - | - | - |
| Follow-up month 8 | 40.74 | 28.03 | 53.45 | 1.2776 | -0.2360 | 2.7912 |
| Follow-up month 9 | 0.00 | -2.07 | 2.07 | - | - | - |
| Follow-up month 10 | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | - | - | - | - | - | - |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol" were taken into account.
Note 1: For MMRM-analysis the variance-covariance-structure "compound system" was used.
Note 2: Hedges g was calculated with the formula "(Mean difference / pooled SD) * (1-(3/(4*(N of group A + N of group B -2)-1)))".
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.
Note 4: N = number of patients with filled out questionnaires, N(DY) = number of patients with known DY

**EORTC QLQ-C30 - dyspnoea (DY) - score - MMRM-analysis - method: backward therapy-free [1]**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Cycle | Group A (FTD/TPI) | | | | | | | | Group B (BSC) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | |
| | N | N (DY) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error | N | N (DY) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error |
| 2 | 113 | 109 | 30.1 | 30.5 | 5.2 | 24.1 | 5.3429 | 2.8549 | 5 | 5 | 55.6 | 34.4 | -20.0 | 18.3 | -19.5727 | 11.5536 |
| 3 | 69 | 68 | 30.1 | 30.5 | 5.4 | 28.0 | 5.0753 | 3.3191 | 3 | 3 | 55.6 | 34.4 | -22.2 | 19.2 | -22.5677 | 14.9101 |
| 4 | 45 | 43 | 30.1 | 30.5 | 10.9 | 35.4 | 12.0609 | 3.8697 | 2 | 2 | 55.6 | 34.4 | 0.0 | 47.1 | -0.7734 | 18.2475 |
| 5 | 25 | 25 | 30.1 | 30.5 | 12.0 | 35.8 | 12.9034 | 4.7225 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 6 | 16 | 15 | 30.1 | 30.5 | 0.0 | 30.9 | 3.8935 | 5.7890 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 7 | 12 | 12 | 30.1 | 30.5 | 2.8 | 30.0 | 5.9288 | 6.4999 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 8 | 11 | 10 | 30.1 | 30.5 | 0.0 | 27.2 | 4.3777 | 6.9299 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 9 | 10 | 10 | 30.1 | 30.5 | 13.3 | 28.1 | 12.4116 | 6.9548 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 10 | 8 | 8 | 30.1 | 30.5 | 8.3 | 23.6 | 7.2461 | 7.6549 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 11 | 6 | 6 | 30.1 | 30.5 | 11.1 | 17.2 | 7.6849 | 8.6931 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 12 | 3 | 3 | 30.1 | 30.5 | 11.1 | 19.2 | 9.5944 | 11.8669 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 13 | 4 | 4 | 30.1 | 30.5 | 0.0 | 27.2 | 1.4323 | 10.4570 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 14 | 1 | 1 | 30.1 | 30.5 | -33.3 | - | -17.5101 | 20.0457 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 18 | 1 | 1 | 30.1 | 30.5 | 66.7 | - | 39.3307 | 20.0402 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 51 | 50 | 30.1 | 30.5 | 20.0 | 39.8 | 20.7945 | 3.6716 | 4 | 4 | 55.6 | 34.4 | -8.3 | 16.7 | -8.6084 | 12.9132 |
| Follow-up month 3 | 9 | 9 | 30.1 | 30.5 | 22.2 | 37.3 | 14.9868 | 7.8129 | 1 | 1 | 55.6 | 34.4 | -33.3 | - | -35.5643 | 25.7873 |
| Follow-up month 4 | 12 | 12 | 30.1 | 30.5 | 16.7 | 30.2 | 22.8561 | 6.5708 | 1 | 1 | 55.6 | 34.4 | 0.0 | - | -0.4176 | 25.7629 |
| Follow-up month 5 | 13 | 13 | 30.1 | 30.5 | 10.3 | 31.6 | 15.9546 | 6.2632 | 1 | 1 | 55.6 | 34.4 | 0.0 | - | -0.4176 | 25.7629 |
| Follow-up month 6 | 14 | 13 | 30.1 | 30.5 | 7.7 | 36.4 | 15.6255 | 6.1506 | 1 | 1 | 55.6 | 34.4 | 0.0 | - | -0.4176 | 25.7629 |
| Follow-up month 7 | 13 | 13 | 30.1 | 30.5 | 5.1 | 35.6 | 18.1227 | 6.1662 | 1 | 1 | 55.6 | 34.4 | 0.0 | - | 3.6849 | 25.7629 |
| Follow-up month 8 | 19 | 18 | 30.1 | 30.5 | 7.4 | 29.3 | 14.1975 | 5.3840 | 2 | 2 | 55.6 | 34.4 | -33.3 | 47.1 | -31.6997 | 18.2477 |
| Follow-up month 9 | 9 | 9 | 30.1 | 30.5 | 0.0 | 37.3 | 13.3957 | 7.1684 | 1 | 1 | 55.6 | 34.4 | 0.0 | - | 3.6849 | 25.7629 |
| Follow-up month 10 | 8 | 8 | 30.1 | 30.5 | 20.8 | 35.4 | 21.5679 | 7.5653 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | 2 | 2 | 30.1 | 30.5 | -16.7 | 23.6 | 18.7712 | 14.4737 | - | - | - | - | - | - | - | - |

| Cycle | Difference of mean change | | | Hedges g | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | difference of mean change | 95%- | CI | Hedges g | 95%- | CI |
| 2 | 25.20 | 21.81 | 28.59 | 1.0475 | 0.1409 | 1.9542 |
| 3 | 27.61 | 22.93 | 32.30 | 0.9836 | -0.1840 | 2.1511 |
| 4 | 10.85 | 8.20 | 13.51 | 0.2983 | -1.1208 | 1.7174 |
| 5 | - | - | - | - | - | - |
| 6 | - | - | - | - | - | - |
| 7 | - | - | - | - | - | - |
| 8 | - | - | - | - | - | - |
| 9 | - | - | - | - | - | - |
| 10 | - | - | - | - | - | - |
| 11 | - | - | - | - | - | - |
| 12 | - | - | - | - | - | - |
| 13 | - | - | - | - | - | - |
| 14 | - | - | - | - | - | - |
| 18 | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 28.33 | 22.89 | 33.77 | 0.7182 | -0.3092 | 1.7455 |
| Follow-up month 3 | 55.56 | 31.12 | 79.99 | - | - | - |
| Follow-up month 4 | 16.67 | 9.94 | 23.39 | - | - | - |
| Follow-up month 5 | 10.26 | 5.95 | 14.57 | - | - | - |
| Follow-up month 6 | 7.69 | 4.19 | 11.19 | - | - | - |
| Follow-up month 7 | 5.13 | 2.35 | 7.91 | - | - | - |
| Follow-up month 8 | 40.74 | 28.03 | 53.45 | 1.2776 | -0.2360 | 2.7912 |
| Follow-up month 9 | 0.00 | -2.07 | 2.07 | - | - | - |
| Follow-up month 10 | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | - | - | - | - | - | - |

[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free" were taken into account.
Note 1: For MMRM-analysis the variance-covariance-structure "compound system" was used.
Note 2: Hedges g was calculated with the formula "(Mean difference / pooled SD) * (1-(3/(4*(N of group A + N of group B -2)-1)))".
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.
Note 4: N = number of patients with filled out questionnaires, N(DY) = number of patients with known DY

**EORTC QLQ-C30- insomnia (SL) - score - MMRM-analysis - method: "acc. to protocol [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Cycle | Group A (FTD/TPI) | | | | | | | | Group B (BSC) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | |
| | N | N (SL) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error | N | N (SL) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error |
| 2 | 74 | 74 | 30.4 | 31.6 | 5.9 | 31.4 | 6.3495 | 3.3714 | 4 | 4 | 38.9 | 25.1 | -8.3 | 16.7 | -8.3333 | 8.3333 |
| 3 | 50 | 50 | 30.4 | 31.6 | 2.0 | 28.9 | 3.7761 | 3.8729 | 1 | 1 | 38.9 | 25.1 | 0.0 | - | 0.0000 | 16.6667 |
| 4 | 32 | 32 | 30.4 | 31.6 | -3.1 | 23.0 | -0.2411 | 4.5469 | 1 | 1 | 38.9 | 25.1 | 0.0 | - | -0.0000 | 16.6667 |
| 5 | 17 | 17 | 30.4 | 31.6 | 5.9 | 21.2 | 6.7005 | 5.7579 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 6 | 12 | 12 | 30.4 | 31.6 | -5.6 | 27.8 | -2.4428 | 6.5870 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 7 | 8 | 8 | 30.4 | 31.6 | -4.2 | 11.8 | -4.5086 | 7.8853 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 8 | 8 | 8 | 30.4 | 31.6 | -8.3 | 15.4 | -4.1206 | 7.9360 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 9 | 8 | 8 | 30.4 | 31.6 | -4.2 | 11.8 | -5.1002 | 7.9243 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 10 | 6 | 6 | 30.4 | 31.6 | -11.1 | 17.2 | -11.4296 | 8.9405 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 11 | 6 | 6 | 30.4 | 31.6 | 0.0 | 21.1 | -0.7260 | 8.9379 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 12 | 3 | 3 | 30.4 | 31.6 | -22.2 | 38.5 | -18.4770 | 12.1236 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 13 | 3 | 3 | 30.4 | 31.6 | -11.1 | 19.2 | -7.3659 | 12.1236 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 14 | 1 | 1 | 30.4 | 31.6 | 0.0 | - | -8.7651 | 20.3507 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 18 | 1 | 1 | 30.4 | 31.6 | 0.0 | - | 22.9801 | 20.3406 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 14 | 14 | 30.4 | 31.6 | 2.4 | 30.6 | 11.9367 | 6.4221 | 2 | 2 | 38.9 | 25.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0000 | 11.7851 |
| Follow-up month 3 | 11 | 11 | 30.4 | 31.6 | 18.2 | 31.1 | 21.1560 | 7.5055 | 1 | 1 | 38.9 | 25.1 | 66.7 | - | 66.6667 | 16.6667 |
| Follow-up month 4 | 12 | 12 | 30.4 | 31.6 | 25.0 | 37.9 | 18.2021 | 6.9551 | 1 | 1 | 38.9 | 25.1 | 33.3 | - | 33.3333 | 16.6667 |
| Follow-up month 5 | 14 | 14 | 30.4 | 31.6 | 4.8 | 25.7 | 8.3672 | 6.4825 | 1 | 1 | 38.9 | 25.1 | 0.0 | - | 0.0000 | 16.6667 |
| Follow-up month 6 | 14 | 14 | 30.4 | 31.6 | 0.0 | 32.0 | 6.7040 | 6.1909 | 1 | 1 | 38.9 | 25.1 | 0.0 | - | 0.0000 | 16.6667 |
| Follow-up month 7 | 13 | 13 | 30.4 | 31.6 | 17.9 | 35.0 | 25.5138 | 6.4451 | 1 | 1 | 38.9 | 25.1 | -33.3 | - | -33.3333 | 16.6667 |
| Follow-up month 8 | 19 | 19 | 30.4 | 31.6 | 10.5 | 41.7 | 19.6804 | 5.5742 | 2 | 2 | 38.9 | 25.1 | -16.7 | 23.6 | -16.6667 | 11.7851 |
| Follow-up month 9 | 9 | 9 | 30.4 | 31.6 | -3.7 | 38.9 | 13.4651 | 7.4288 | 1 | 1 | 38.9 | 25.1 | -33.3 | - | -33.3333 | 16.6667 |
| Follow-up month 10 | 8 | 8 | 30.4 | 31.6 | 16.7 | 30.9 | 27.8229 | 7.8788 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | 2 | 2 | 30.4 | 31.6 | -33.3 | 47.1 | 2.5381 | 14.8212 | - | - | - | - | - | - | - | - |

| Cycle | Difference of mean change | | | Hedges g | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | difference of mean change | 95%- | CI | Hedges g | 95%- | CI |
| 2 | 14.19 | 11.75 | 16.63 | 0.4541 | -0.5545 | 1.4627 |
| 3 | 2.00 | -0.02 | 4.02 | - | - | - |
| 4 | -3.12 | -5.25 | -1.00 | - | - | - |
| 5 | - | - | - | - | - | - |
| 6 | - | - | - | - | - | - |
| 7 | - | - | - | - | - | - |
| 8 | - | - | - | - | - | - |
| 9 | - | - | - | - | - | - |
| 10 | - | - | - | - | - | - |
| 11 | - | - | - | - | - | - |
| 12 | - | - | - | - | - | - |
| 13 | - | - | - | - | - | - |
| 14 | - | - | - | - | - | - |
| 18 | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 2.38 | 0.69 | 4.08 | 0.0764 | -1.4054 | 1.5583 |
| Follow-up month 3 | -48.48 | -67.99 | -28.98 | - | - | - |
| Follow-up month 4 | -8.33 | -12.13 | -4.54 | - | - | - |
| Follow-up month 5 | 4.76 | 2.11 | 7.41 | - | - | - |
| Follow-up month 6 | 0.00 | -2.03 | 2.03 | - | - | - |
| Follow-up month 7 | 51.28 | 32.18 | 70.39 | - | - | - |
| Follow-up month 8 | 27.19 | 18.84 | 35.55 | 0.6383 | -0.8315 | 2.1080 |
| Follow-up month 9 | 29.63 | 16.48 | 42.78 | - | - | - |
| Follow-up month 10 | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | - | - | - | - | - | - |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol" were taken into account.
Note 1: For MMRM-analysis the variance-covariance-structure "compound system" was used.
Note 2: Hedges g was calculated with the formula "(Mean difference / pooled SD) * (1-(3/(4*(N of group A + N of group B -2)-1)))".
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.
Note 4: N = number of patients with filled out questionnaires, N(SL) = number of patients with known SL

**EORTC QLQ-C30 - insomnia (SL) - score - MMRM-analysis - method: backward therapy-free [1]**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Cycle | Group A (FTD/TPI) | | | | | | | | Group B (BSC) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | |
| | N | N (SL) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error | N | N (SL) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error |
| 2 | 113 | 113 | 30.4 | 31.6 | 5.0 | 30.3 | 4.4373 | 2.8625 | 5 | 5 | 38.9 | 25.1 | -6.7 | 14.9 | - | - |
| 3 | 69 | 69 | 30.4 | 31.6 | -1.4 | 32.1 | 1.7709 | 3.3587 | 3 | 3 | 38.9 | 25.1 | 0.0 | 33.3 | - | - |
| 4 | 45 | 45 | 30.4 | 31.6 | -0.7 | 25.1 | 2.1711 | 3.8846 | 2 | 2 | 38.9 | 25.1 | 0.0 | 0.0 | - | - |
| 5 | 25 | 25 | 30.4 | 31.6 | 4.0 | 30.9 | 5.3454 | 4.8237 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 6 | 16 | 16 | 30.4 | 31.6 | -8.3 | 31.0 | -1.8415 | 5.7806 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 7 | 12 | 12 | 30.4 | 31.6 | -2.8 | 9.6 | -3.2091 | 6.6024 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 8 | 11 | 10 | 30.4 | 31.6 | -3.3 | 18.9 | 0.7698 | 7.0993 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 9 | 10 | 10 | 30.4 | 31.6 | -3.3 | 10.5 | -4.9905 | 7.1202 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 10 | 8 | 8 | 30.4 | 31.6 | -12.5 | 17.3 | -12.7201 | 7.8385 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 11 | 6 | 6 | 30.4 | 31.6 | 0.0 | 21.1 | -0.0900 | 8.9016 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 12 | 3 | 3 | 30.4 | 31.6 | -22.2 | 38.5 | -18.8493 | 12.1769 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 13 | 4 | 4 | 30.4 | 31.6 | -16.7 | 19.2 | -14.0610 | 10.7044 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 14 | 1 | 1 | 30.4 | 31.6 | 0.0 | - | -9.1095 | 20.5810 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 18 | 1 | 1 | 30.4 | 31.6 | 0.0 | - | 22.4913 | 20.5759 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 51 | 51 | 30.4 | 31.6 | 13.1 | 30.6 | 12.0267 | 3.7128 | 4 | 4 | 38.9 | 25.1 | 16.7 | 33.3 | - | - |
| Follow-up month 3 | 9 | 9 | 30.4 | 31.6 | 14.8 | 33.8 | 18.9960 | 8.0031 | 1 | 1 | 38.9 | 25.1 | 66.7 | - | - | - |
| Follow-up month 4 | 12 | 12 | 30.4 | 31.6 | 25.0 | 37.9 | 18.1812 | 6.7277 | 1 | 1 | 38.9 | 25.1 | 33.3 | - | - | - |
| Follow-up month 5 | 13 | 13 | 30.4 | 31.6 | 2.6 | 25.3 | 11.0487 | 6.4096 | 1 | 1 | 38.9 | 25.1 | 0.0 | - | - | - |
| Follow-up month 6 | 14 | 14 | 30.4 | 31.6 | 0.0 | 32.0 | 6.6292 | 6.0936 | 1 | 1 | 38.9 | 25.1 | 0.0 | - | - | - |
| Follow-up month 7 | 13 | 13 | 30.4 | 31.6 | 17.9 | 35.0 | 26.2795 | 6.3096 | 1 | 1 | 38.9 | 25.1 | -33.3 | - | - | - |
| Follow-up month 8 | 19 | 19 | 30.4 | 31.6 | 10.5 | 41.7 | 21.1128 | 5.3803 | 2 | 2 | 38.9 | 25.1 | -16.7 | 23.6 | - | - |
| Follow-up month 9 | 9 | 9 | 30.4 | 31.6 | -3.7 | 38.9 | 14.2789 | 7.3430 | 1 | 1 | 38.9 | 25.1 | -33.3 | - | - | - |
| Follow-up month 10 | 8 | 8 | 30.4 | 31.6 | 16.7 | 30.9 | 26.4540 | 7.7509 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | 2 | 2 | 30.4 | 31.6 | -33.3 | 47.1 | 3.3399 | 14.8547 | - | - | - | - | - | - | - | - |

| Cycle | Difference of mean change | | | Hedges g | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | difference of mean change | 95%- | CI | Hedges g | 95%- | CI |
| 2 | 11.68 | 9.94 | 13.42 | 0.3883 | -0.5087 | 1.2854 |
| 3 | -1.45 | -2.63 | -0.27 | -0.0447 | -1.2006 | 1.1113 |
| 4 | -0.74 | -2.17 | 0.68 | -0.0293 | -1.4457 | 1.3871 |
| 5 | - | - | - | - | - | - |
| 6 | - | - | - | - | - | - |
| 7 | - | - | - | - | - | - |
| 8 | - | - | - | - | - | - |
| 9 | - | - | - | - | - | - |
| 10 | - | - | - | - | - | - |
| 11 | - | - | - | - | - | - |
| 12 | - | - | - | - | - | - |
| 13 | - | - | - | - | - | - |
| 14 | - | - | - | - | - | - |
| 18 | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | -3.59 | -4.81 | -2.38 | -0.1152 | -1.1331 | 0.9027 |
| Follow-up month 3 | -51.85 | -74.67 | -29.03 | - | - | - |
| Follow-up month 4 | -8.33 | -12.13 | -4.54 | - | - | - |
| Follow-up month 5 | 2.56 | 0.32 | 4.81 | - | - | - |
| Follow-up month 6 | 0.00 | -2.03 | 2.03 | - | - | - |
| Follow-up month 7 | 51.28 | 32.18 | 70.39 | - | - | - |
| Follow-up month 8 | 27.19 | 18.84 | 35.55 | 0.6383 | -0.8315 | 2.1080 |
| Follow-up month 9 | 29.63 | 16.48 | 42.78 | - | - | - |
| Follow-up month 10 | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | - | - | - | - | - | - |

[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free" were taken into account.
Note 1: For MMRM-analysis the variance-covariance-structure "compound system" was used.
Note 2: Hedges g was calculated with the formula "(Mean difference / pooled SD) * (1-(3/(4*(N of group A + N of group B -2)-1)))".
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.
Note 4: N = number of patients with filled out questionnaires, N(SL) = number of patients with known SL

**EORTC QLQ-C30- appetite loss (AP) - score - MMRM-analysis - method: "acc. to protocol [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Cycle | Group A (FTD/TPI) | | | | | | | | Group B (BSC) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | |
| | N | N (AP) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error | N | N (AP) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error |
| 2 | 74 | 74 | 29.9 | 33.2 | 4.1 | 24.6 | 7.3091 | 3.4631 | 4 | 4 | 38.9 | 49.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0000 | 5.8926 |
| 3 | 50 | 50 | 29.9 | 33.2 | -0.7 | 36.6 | 0.8105 | 4.0508 | 1 | 1 | 38.9 | 49.1 | 0.0 | - | -0.0000 | 11.7851 |
| 4 | 32 | 32 | 29.9 | 33.2 | 3.1 | 27.3 | 5.8991 | 4.8412 | 1 | 1 | 38.9 | 49.1 | 0.0 | - | -0.0000 | 11.7851 |
| 5 | 17 | 17 | 29.9 | 33.2 | 2.0 | 24.9 | 5.0252 | 6.2607 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 6 | 12 | 12 | 29.9 | 33.2 | -8.3 | 20.7 | -3.2523 | 7.2362 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 7 | 8 | 8 | 29.9 | 33.2 | 4.2 | 11.8 | 4.8752 | 8.7237 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 8 | 8 | 8 | 29.9 | 33.2 | 4.2 | 11.8 | 1.4938 | 8.7761 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 9 | 8 | 8 | 29.9 | 33.2 | 12.5 | 17.3 | 8.1463 | 8.7651 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 10 | 6 | 6 | 29.9 | 33.2 | 5.6 | 13.6 | 0.2583 | 9.9359 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 11 | 6 | 6 | 29.9 | 33.2 | 11.1 | 17.2 | 4.2785 | 9.9331 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 12 | 3 | 3 | 29.9 | 33.2 | 0.0 | 0.0 | -8.9014 | 13.5831 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 13 | 3 | 3 | 29.9 | 33.2 | 0.0 | 0.0 | -8.9014 | 13.5831 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 14 | 1 | 1 | 29.9 | 33.2 | 0.0 | - | -1.0934 | 22.9384 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 18 | 1 | 1 | 29.9 | 33.2 | 66.7 | - | 39.7375 | 22.9281 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 14 | 14 | 29.9 | 33.2 | 26.2 | 45.6 | 27.8145 | 6.9897 | 2 | 1 | 38.9 | 49.1 | 33.3 | - | 33.3333 | 11.7851 |
| Follow-up month 3 | 11 | 11 | 29.9 | 33.2 | 9.1 | 36.8 | 11.5795 | 8.1269 | 1 | 1 | 38.9 | 49.1 | 66.7 | - | 66.6667 | 11.7851 |
| Follow-up month 4 | 12 | 12 | 29.9 | 33.2 | 8.3 | 32.2 | 12.5722 | 7.5785 | 1 | 1 | 38.9 | 49.1 | -33.3 | - | -33.3333 | 11.7851 |
| Follow-up month 5 | 14 | 14 | 29.9 | 33.2 | 16.7 | 42.9 | 15.7702 | 7.0390 | 1 | 1 | 38.9 | 49.1 | -33.3 | - | -33.3333 | 11.7851 |
| Follow-up month 6 | 14 | 14 | 29.9 | 33.2 | 21.4 | 44.5 | 28.1881 | 6.7773 | 1 | 1 | 38.9 | 49.1 | -33.3 | - | -33.3333 | 11.7851 |
| Follow-up month 7 | 13 | 13 | 29.9 | 33.2 | 10.3 | 28.5 | 15.5612 | 7.0581 | 1 | 1 | 38.9 | 49.1 | 0.0 | - | 0.0000 | 11.7851 |
| Follow-up month 8 | 19 | 19 | 29.9 | 33.2 | 28.1 | 31.9 | 27.3695 | 6.0345 | 2 | 2 | 38.9 | 49.1 | -16.7 | 23.6 | -16.6667 | 8.3333 |
| Follow-up month 9 | 9 | 9 | 29.9 | 33.2 | 3.7 | 26.1 | 8.9016 | 8.2113 | 1 | 1 | 38.9 | 49.1 | 0.0 | - | 0.0000 | 11.7851 |
| Follow-up month 10 | 8 | 8 | 29.9 | 33.2 | 8.3 | 23.6 | 10.9335 | 8.7140 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | 2 | 2 | 29.9 | 33.2 | 0.0 | 0.0 | -8.2017 | 16.6423 | - | - | - | - | - | - | - | - |

| Cycle | Difference of mean change | | | Hedges g | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | difference of mean change | 95%- | CI | Hedges g | 95%- | CI |
| 2 | 4.05 | 2.86 | 5.24 | 0.1662 | -0.8403 | 1.1726 |
| 3 | -0.67 | -2.65 | 1.32 | - | - | - |
| 4 | 3.12 | 1.00 | 5.25 | - | - | - |
| 5 | - | - | - | - | - | - |
| 6 | - | - | - | - | - | - |
| 7 | - | - | - | - | - | - |
| 8 | - | - | - | - | - | - |
| 9 | - | - | - | - | - | - |
| 10 | - | - | - | - | - | - |
| 11 | - | - | - | - | - | - |
| 12 | - | - | - | - | - | - |
| 13 | - | - | - | - | - | - |
| 14 | - | - | - | - | - | - |
| 18 | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | -7.14 | -10.41 | -3.88 | - | - | - |
| Follow-up month 3 | -57.58 | -80.70 | -34.45 | - | - | - |
| Follow-up month 4 | 41.67 | 25.52 | 57.81 | - | - | - |
| Follow-up month 5 | 50.00 | 31.99 | 68.01 | - | - | - |
| Follow-up month 6 | 54.76 | 35.06 | 74.46 | - | - | - |
| Follow-up month 7 | 10.26 | 5.95 | 14.57 | - | - | - |
| Follow-up month 8 | 44.74 | 31.13 | 58.34 | 1.3611 | -0.1530 | 2.8751 |
| Follow-up month 9 | 3.70 | 1.08 | 6.33 | - | - | - |
| Follow-up month 10 | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | - | - | - | - | - | - |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol" were taken into account.
Note 1: For MMRM-analysis the variance-covariance-structure "compound system" was used.
Note 2: Hedges g was calculated with the formula "(Mean difference / pooled SD) * (1-(3/(4*(N of group A + N of group B -2)-1)))".
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.
Note 4: N = number of patients with filled out questionnaires, N(AP) = number of patients with known AP

**EORTC QLQ-C30 - appetite loss (AP) - score - MMRM-analysis - method: backward therapy-free [1]**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Cycle | Group A (FTD/TPI) | | | | | | | | Group B (BSC) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | |
| | N | N (AP) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error | N | N (AP) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error |
| 2 | 113 | 113 | 29.9 | 33.2 | 6.8 | 26.8 | 6.8459 | 2.9110 | 5 | 5 | 38.9 | 49.1 | 0.0 | 0.0 | -1.7405 | 6.2707 |
| 3 | 69 | 69 | 29.9 | 33.2 | 4.3 | 34.7 | 5.6039 | 3.5123 | 3 | 3 | 38.9 | 49.1 | 11.1 | 19.2 | 13.3273 | 7.9161 |
| 4 | 45 | 45 | 29.9 | 33.2 | 4.4 | 28.1 | 7.7875 | 4.1493 | 2 | 2 | 38.9 | 49.1 | 0.0 | 0.0 | 6.2296 | 9.4889 |
| 5 | 25 | 25 | 29.9 | 33.2 | 9.3 | 28.1 | 13.2187 | 5.2740 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 6 | 16 | 16 | 29.9 | 33.2 | -4.2 | 20.6 | 2.3972 | 6.4030 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 7 | 12 | 12 | 29.9 | 33.2 | 2.8 | 9.6 | 5.0183 | 7.3496 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 8 | 11 | 10 | 29.9 | 33.2 | 6.7 | 14.1 | 6.8236 | 7.9403 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 9 | 10 | 10 | 29.9 | 33.2 | 13.3 | 17.2 | 11.9524 | 7.9621 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 10 | 8 | 8 | 29.9 | 33.2 | 12.5 | 17.3 | 9.3245 | 8.7991 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 11 | 6 | 6 | 29.9 | 33.2 | 11.1 | 17.2 | 7.4124 | 10.0336 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 12 | 3 | 3 | 29.9 | 33.2 | 0.0 | 0.0 | -4.2103 | 13.8251 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 13 | 4 | 4 | 29.9 | 33.2 | 8.3 | 16.7 | 3.8567 | 12.1196 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 14 | 1 | 1 | 29.9 | 33.2 | 0.0 | - | 3.3527 | 23.4910 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 18 | 1 | 1 | 29.9 | 33.2 | 66.7 | - | 44.8436 | 23.4859 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 51 | 51 | 29.9 | 33.2 | 22.2 | 40.9 | 20.1334 | 3.9419 | 4 | 3 | 38.9 | 49.1 | 22.2 | 19.2 | 21.7146 | 7.8359 |
| Follow-up month 3 | 9 | 9 | 29.9 | 33.2 | 7.4 | 40.1 | 10.6083 | 8.8579 | 1 | 1 | 38.9 | 49.1 | 66.7 | - | 63.0971 | 13.1345 |
| Follow-up month 4 | 12 | 12 | 29.9 | 33.2 | 8.3 | 32.2 | 11.6518 | 7.4754 | 1 | 1 | 38.9 | 49.1 | -33.3 | - | -29.7564 | 13.2287 |
| Follow-up month 5 | 13 | 13 | 29.9 | 33.2 | 15.4 | 44.3 | 18.1533 | 7.1209 | 1 | 1 | 38.9 | 49.1 | -33.3 | - | -29.7564 | 13.2287 |
| Follow-up month 6 | 14 | 14 | 29.9 | 33.2 | 21.4 | 44.5 | 29.7182 | 6.7755 | 1 | 1 | 38.9 | 49.1 | -33.3 | - | -29.7564 | 13.2287 |
| Follow-up month 7 | 13 | 13 | 29.9 | 33.2 | 10.3 | 28.5 | 16.9474 | 7.0235 | 1 | 1 | 38.9 | 49.1 | 0.0 | - | -6.6558 | 12.9718 |
| Follow-up month 8 | 19 | 19 | 29.9 | 33.2 | 28.1 | 31.9 | 29.2699 | 5.9333 | 2 | 2 | 38.9 | 49.1 | -16.7 | 23.6 | -18.2061 | 9.5356 |
| Follow-up month 9 | 9 | 9 | 29.9 | 33.2 | 3.7 | 26.1 | 13.4304 | 8.2385 | 1 | 1 | 38.9 | 49.1 | 0.0 | - | -6.6558 | 12.9718 |
| Follow-up month 10 | 8 | 8 | 29.9 | 33.2 | 8.3 | 23.6 | 12.8780 | 8.7113 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | 2 | 2 | 29.9 | 33.2 | 0.0 | 0.0 | -5.5175 | 16.9028 | - | - | - | - | - | - | - | - |

| Cycle | Difference of mean change | | | Hedges g | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | difference of mean change | 95%- | CI | Hedges g | 95%- | CI |
| 2 | 6.78 | 5.54 | 8.03 | 0.2561 | -0.6402 | 1.1524 |
| 3 | -6.76 | -8.36 | -5.16 | -0.1946 | -1.3509 | 0.9618 |
| 4 | 4.44 | 2.77 | 6.12 | 0.1574 | -1.2593 | 1.5742 |
| 5 | - | - | - | - | - | - |
| 6 | - | - | - | - | - | - |
| 7 | - | - | - | - | - | - |
| 8 | - | - | - | - | - | - |
| 9 | - | - | - | - | - | - |
| 10 | - | - | - | - | - | - |
| 11 | - | - | - | - | - | - |
| 12 | - | - | - | - | - | - |
| 13 | - | - | - | - | - | - |
| 14 | - | - | - | - | - | - |
| 18 | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 0.00 | -1.16 | 1.16 | 0.0000 | -1.1644 | 1.1644 |
| Follow-up month 3 | -59.26 | -85.31 | -33.21 | - | - | - |
| Follow-up month 4 | 41.67 | 25.52 | 57.81 | - | - | - |
| Follow-up month 5 | 48.72 | 30.56 | 66.88 | - | - | - |
| Follow-up month 6 | 54.76 | 35.06 | 74.46 | - | - | - |
| Follow-up month 7 | 10.26 | 5.95 | 14.57 | - | - | - |
| Follow-up month 8 | 44.74 | 31.13 | 58.34 | 1.3611 | -0.1530 | 2.8751 |
| Follow-up month 9 | 3.70 | 1.08 | 6.33 | - | - | - |
| Follow-up month 10 | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | - | - | - | - | - | - |

[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free" were taken into account.
Note 1: For MMRM-analysis the variance-covariance-structure "compound system" was used.
Note 2: Hedges g was calculated with the formula "(Mean difference / pooled SD) * (1-(3/(4*(N of group A + N of group B -2)-1)))".
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.
Note 4: N = number of patients with filled out questionnaires, N(AP) = number of patients with known AP

**EORTC QLQ-C30- constipation (CO) - score - MMRM-analysis - method: "acc. to protocol [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Cycle | Group A (FTD/TPI) | | | | | | | | Group B (BSC) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | |
| | N | N (CO) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error | N | N (CO) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error |
| 2 | 74 | 73 | 18.7 | 28.5 | 2.3 | 29.6 | 1.5892 | 3.2732 | 4 | 4 | 11.1 | 17.2 | 0.0 | 27.2 | 0.0000 | 17.2133 |
| 3 | 50 | 49 | 18.7 | 28.5 | 6.1 | 27.8 | 5.0859 | 3.8073 | 1 | 1 | 11.1 | 17.2 | 0.0 | - | -0.0000 | 28.9476 |
| 4 | 32 | 32 | 18.7 | 28.5 | -2.1 | 23.9 | -1.5009 | 4.4785 | 1 | 1 | 11.1 | 17.2 | 0.0 | - | 0.0000 | 28.9476 |
| 5 | 17 | 17 | 18.7 | 28.5 | 13.7 | 23.7 | 10.6313 | 5.7338 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 6 | 12 | 12 | 18.7 | 28.5 | 2.8 | 26.4 | 5.7088 | 6.5954 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 7 | 8 | 8 | 18.7 | 28.5 | 25.0 | 29.5 | 18.2895 | 7.9249 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 8 | 8 | 8 | 18.7 | 28.5 | 12.5 | 17.3 | 5.2747 | 7.9743 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 9 | 8 | 8 | 18.7 | 28.5 | -4.2 | 45.2 | -4.3717 | 7.9636 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 10 | 6 | 6 | 18.7 | 28.5 | 5.6 | 13.6 | 0.9906 | 9.0070 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 11 | 6 | 6 | 18.7 | 28.5 | -16.7 | 40.8 | -10.1662 | 9.0044 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 12 | 3 | 3 | 18.7 | 28.5 | 0.0 | 0.0 | 1.1817 | 12.2656 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 13 | 3 | 3 | 18.7 | 28.5 | 0.0 | 0.0 | 1.1817 | 12.2656 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 14 | 1 | 1 | 18.7 | 28.5 | 0.0 | - | 2.3965 | 20.6545 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 18 | 1 | 1 | 18.7 | 28.5 | -33.3 | - | -34.8407 | 20.6447 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 14 | 14 | 18.7 | 28.5 | 11.9 | 24.8 | 8.5418 | 6.3988 | 2 | 2 | 11.1 | 17.2 | 16.7 | 70.7 | 16.6667 | 21.8369 |
| Follow-up month 3 | 11 | 11 | 18.7 | 28.5 | -6.1 | 25.0 | -8.0502 | 7.4592 | 1 | 1 | 11.1 | 17.2 | 0.0 | - | -0.0000 | 28.9476 |
| Follow-up month 4 | 12 | 12 | 18.7 | 28.5 | 5.6 | 42.2 | 4.5997 | 6.9342 | 1 | 1 | 11.1 | 17.2 | 66.7 | - | 38.8889 | 27.5827 |
| Follow-up month 5 | 14 | 14 | 18.7 | 28.5 | 7.1 | 23.3 | 2.8173 | 6.4503 | 1 | 1 | 11.1 | 17.2 | 0.0 | - | -27.7778 | 27.5827 |
| Follow-up month 6 | 14 | 14 | 18.7 | 28.5 | 21.4 | 33.6 | 13.0842 | 6.1862 | 1 | 1 | 11.1 | 17.2 | 0.0 | - | -27.7778 | 27.5827 |
| Follow-up month 7 | 13 | 13 | 18.7 | 28.5 | 5.1 | 30.0 | 5.2589 | 6.4415 | 1 | 1 | 11.1 | 17.2 | -33.3 | - | -5.5556 | 27.5827 |
| Follow-up month 8 | 19 | 19 | 18.7 | 28.5 | 10.5 | 22.4 | 4.4210 | 5.5372 | 2 | 2 | 11.1 | 17.2 | -16.7 | 23.6 | -16.6667 | 21.8369 |
| Follow-up month 9 | 9 | 9 | 18.7 | 28.5 | 11.1 | 28.9 | 12.8655 | 7.4618 | 1 | 1 | 11.1 | 17.2 | -33.3 | - | -5.5556 | 27.5827 |
| Follow-up month 10 | 8 | 8 | 18.7 | 28.5 | 12.5 | 35.4 | 1.7286 | 7.9165 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | 2 | 2 | 18.7 | 28.5 | -16.7 | 23.6 | 0.3915 | 15.0126 | - | - | - | - | - | - | - | - |

| Cycle | Difference of mean change | | | Hedges g | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | difference of mean change | 95%- | CI | Hedges g | 95%- | CI |
| 2 | 2.28 | 1.21 | 3.35 | 0.0767 | -0.9299 | 1.0832 |
| 3 | 6.12 | 3.81 | 8.44 | - | - | - |
| 4 | -2.08 | -4.14 | -0.03 | - | - | - |
| 5 | - | - | - | - | - | - |
| 6 | - | - | - | - | - | - |
| 7 | - | - | - | - | - | - |
| 8 | - | - | - | - | - | - |
| 9 | - | - | - | - | - | - |
| 10 | - | - | - | - | - | - |
| 11 | - | - | - | - | - | - |
| 12 | - | - | - | - | - | - |
| 13 | - | - | - | - | - | - |
| 14 | - | - | - | - | - | - |
| 18 | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | -4.76 | -6.98 | -2.54 | -0.1477 | -1.6301 | 1.3348 |
| Follow-up month 3 | -6.06 | -9.23 | -2.89 | - | - | - |
| Follow-up month 4 | -61.11 | -84.69 | -37.53 | - | - | - |
| Follow-up month 5 | 7.14 | 3.88 | 10.41 | - | - | - |
| Follow-up month 6 | 21.43 | 13.50 | 29.36 | - | - | - |
| Follow-up month 7 | 38.46 | 24.07 | 52.85 | - | - | - |
| Follow-up month 8 | 27.19 | 18.84 | 35.55 | 1.1637 | -0.3352 | 2.6626 |
| Follow-up month 9 | 44.44 | 24.86 | 64.03 | - | - | - |
| Follow-up month 10 | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | - | - | - | - | - | - |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol" were taken into account.
Note 1: For MMRM-analysis the variance-covariance-structure "compound system" was used.
Note 2: Hedges g was calculated with the formula "(Mean difference / pooled SD) * (1-(3/(4*(N of group A + N of group B -2)-1)))".
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.
Note 4: N = number of patients with filled out questionnaires, N(CO) = number of patients with known CO

**EORTC QLQ-C30 - constipation (CO) - score - MMRM-analysis - method: backward therapy-free [1]**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Cycle | Group A (FTD/TPI) | | | | | | | | Group B (BSC) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | |
| | N | N (CO) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error | N | N (CO) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error |
| 2 | 113 | 112 | 18.7 | 28.5 | 2.4 | 27.1 | 1.4318 | 2.7709 | 5 | 5 | 11.1 | 17.2 | 6.7 | 27.9 | -0.1155 | 13.8135 |
| 3 | 69 | 68 | 18.7 | 28.5 | 4.4 | 27.6 | 4.7111 | 3.3168 | 3 | 3 | 11.1 | 17.2 | 0.0 | 33.3 | 1.8548 | 15.4134 |
| 4 | 45 | 45 | 18.7 | 28.5 | 2.2 | 24.0 | 0.8299 | 3.8671 | 2 | 2 | 11.1 | 17.2 | -16.7 | 23.6 | 0.6599 | 16.9246 |
| 5 | 25 | 25 | 18.7 | 28.5 | 17.3 | 33.5 | 14.1265 | 4.8730 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 6 | 16 | 16 | 18.7 | 28.5 | 6.3 | 25.0 | 9.2514 | 5.8882 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 7 | 12 | 12 | 18.7 | 28.5 | 8.3 | 37.9 | 9.0890 | 6.7470 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 8 | 11 | 10 | 18.7 | 28.5 | 10.0 | 16.1 | 5.0919 | 7.2765 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 9 | 10 | 10 | 18.7 | 28.5 | -3.3 | 39.9 | -0.8672 | 7.2971 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 10 | 8 | 8 | 18.7 | 28.5 | 0.0 | 17.8 | 4.1229 | 8.0529 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 11 | 6 | 6 | 18.7 | 28.5 | -16.7 | 40.8 | -8.8131 | 9.1689 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 12 | 3 | 3 | 18.7 | 28.5 | 0.0 | 0.0 | 0.8366 | 12.5999 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 13 | 4 | 4 | 18.7 | 28.5 | -25.0 | 50.0 | -11.9443 | 11.0571 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 14 | 1 | 1 | 18.7 | 28.5 | 0.0 | - | 1.5699 | 21.3679 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 18 | 1 | 1 | 18.7 | 28.5 | -33.3 | - | -34.5610 | 21.3629 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 51 | 51 | 18.7 | 28.5 | 9.8 | 30.8 | 10.1413 | 3.6813 | 4 | 4 | 11.1 | 17.2 | 0.0 | 47.1 | 7.0866 | 14.4042 |
| Follow-up month 3 | 9 | 9 | 18.7 | 28.5 | -3.7 | 26.1 | -3.4575 | 8.1522 | 1 | 1 | 11.1 | 17.2 | 0.0 | - | 3.1232 | 20.8607 |
| Follow-up month 4 | 12 | 12 | 18.7 | 28.5 | 5.6 | 42.2 | -0.9060 | 6.8675 | 1 | 1 | 11.1 | 17.2 | 66.7 | - | 31.3827 | 20.5178 |
| Follow-up month 5 | 13 | 13 | 18.7 | 28.5 | 7.7 | 24.2 | 3.4068 | 6.5415 | 1 | 1 | 11.1 | 17.2 | 0.0 | - | -35.2840 | 20.5178 |
| Follow-up month 6 | 14 | 14 | 18.7 | 28.5 | 21.4 | 33.6 | 12.5184 | 6.2215 | 1 | 1 | 11.1 | 17.2 | 0.0 | - | -35.2840 | 20.5178 |
| Follow-up month 7 | 13 | 13 | 18.7 | 28.5 | 5.1 | 30.0 | 5.3342 | 6.4467 | 1 | 1 | 11.1 | 17.2 | -33.3 | - | -6.7370 | 20.5178 |
| Follow-up month 8 | 19 | 19 | 18.7 | 28.5 | 10.5 | 22.4 | 7.0592 | 5.4645 | 2 | 2 | 11.1 | 17.2 | -16.7 | 23.6 | -21.0105 | 16.9402 |
| Follow-up month 9 | 9 | 9 | 18.7 | 28.5 | 11.1 | 28.9 | 13.9243 | 7.5404 | 1 | 1 | 11.1 | 17.2 | -33.3 | - | -6.7370 | 20.5178 |
| Follow-up month 10 | 8 | 8 | 18.7 | 28.5 | 12.5 | 35.4 | 3.3443 | 7.9681 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | 2 | 2 | 18.7 | 28.5 | -16.7 | 23.6 | -0.2682 | 15.3928 | - | - | - | - | - | - | - | - |

| Cycle | Difference of mean change | | | Hedges g | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | difference of mean change | 95%- | CI | Hedges g | 95%- | CI |
| 2 | -4.29 | -5.34 | -3.23 | -0.1569 | -1.0530 | 0.7392 |
| 3 | 4.41 | 3.05 | 5.78 | 0.1573 | -0.9993 | 1.3138 |
| 4 | 18.89 | 14.82 | 22.96 | 0.7743 | -0.6507 | 2.1993 |
| 5 | - | - | - | - | - | - |
| 6 | - | - | - | - | - | - |
| 7 | - | - | - | - | - | - |
| 8 | - | - | - | - | - | - |
| 9 | - | - | - | - | - | - |
| 10 | - | - | - | - | - | - |
| 11 | - | - | - | - | - | - |
| 12 | - | - | - | - | - | - |
| 13 | - | - | - | - | - | - |
| 14 | - | - | - | - | - | - |
| 18 | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 9.80 | 7.71 | 11.90 | 0.3028 | -0.7164 | 1.3221 |
| Follow-up month 3 | -3.70 | -6.33 | -1.08 | - | - | - |
| Follow-up month 4 | -61.11 | -84.69 | -37.53 | - | - | - |
| Follow-up month 5 | 7.69 | 4.19 | 11.19 | - | - | - |
| Follow-up month 6 | 21.43 | 13.50 | 29.36 | - | - | - |
| Follow-up month 7 | 38.46 | 24.07 | 52.85 | - | - | - |
| Follow-up month 8 | 27.19 | 18.84 | 35.55 | 1.1637 | -0.3352 | 2.6626 |
| Follow-up month 9 | 44.44 | 24.86 | 64.03 | - | - | - |
| Follow-up month 10 | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | - | - | - | - | - | - |

[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free" (see introduction of analysis) were taken into account.
Note 1: For MMRM-analysis the variance-covariance-structure "compound system" was used.
Note 2: Hedges g was calculated with the formula "(Mean difference / pooled SD) * (1-(3/(4*(N of group A + N of group B -2)-1)))".
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.
Note 4: N = number of patients with filled out questionnaires, N(CO) = number of patients with known CO

**EORTC QLQ-C30- diarrhoea (DI) - score - MMRM-analysis - method: "acc. to protocol [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Cycle | Group A (FTD/TPI) | | | | | | | | Group B (BSC) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | |
| | N | N (DI) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error | N | N (DI) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error |
| 2 | 74 | 74 | 18.9 | 26.9 | -3.2 | 30.3 | -1.5047 | 3.3954 | 4 | 4 | 16.7 | 27.9 | -25.0 | 31.9 | -25.0000 | 23.1780 |
| 3 | 50 | 48 | 18.9 | 26.9 | 0.7 | 30.4 | 0.7011 | 3.9960 | 1 | 1 | 16.7 | 27.9 | 0.0 | - | -17.5690 | 36.7821 |
| 4 | 32 | 32 | 18.9 | 26.9 | 2.1 | 26.7 | 0.7049 | 4.6690 | 1 | 1 | 16.7 | 27.9 | 0.0 | - | -17.5690 | 36.7821 |
| 5 | 17 | 17 | 18.9 | 26.9 | 5.9 | 21.2 | 1.5338 | 5.9865 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 6 | 12 | 12 | 18.9 | 26.9 | 0.0 | 31.8 | -0.0972 | 6.8901 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 7 | 8 | 8 | 18.9 | 26.9 | 12.5 | 17.3 | 5.6581 | 8.2700 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 8 | 8 | 8 | 18.9 | 26.9 | 16.7 | 25.2 | 6.8578 | 8.3215 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 9 | 8 | 8 | 18.9 | 26.9 | 0.0 | 30.9 | -3.8155 | 8.3103 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 10 | 6 | 6 | 18.9 | 26.9 | 16.7 | 18.3 | 2.3542 | 9.4003 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 11 | 6 | 6 | 18.9 | 26.9 | -5.6 | 32.8 | -4.5803 | 9.3976 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 12 | 3 | 3 | 18.9 | 26.9 | 11.1 | 19.2 | 4.8490 | 12.8040 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 13 | 3 | 3 | 18.9 | 26.9 | 11.1 | 19.2 | 4.8490 | 12.8040 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 14 | 1 | 1 | 18.9 | 26.9 | 0.0 | - | 1.4963 | 21.5648 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 18 | 1 | 1 | 18.9 | 26.9 | 0.0 | - | -21.6542 | 21.5546 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 14 | 14 | 18.9 | 26.9 | 0.0 | 29.2 | 1.8609 | 6.6754 | 2 | 2 | 16.7 | 27.9 | -33.3 | 47.1 | -27.4770 | 28.4451 |
| Follow-up month 3 | 11 | 10 | 18.9 | 26.9 | 0.0 | 22.2 | 2.6496 | 8.0386 | 1 | 1 | 16.7 | 27.9 | -33.3 | - | -27.4770 | 36.7821 |
| Follow-up month 4 | 12 | 12 | 18.9 | 26.9 | -5.6 | 34.3 | 1.1426 | 7.2414 | 1 | 1 | 16.7 | 27.9 | -33.3 | - | 11.4757 | 34.9541 |
| Follow-up month 5 | 14 | 14 | 18.9 | 26.9 | 9.5 | 20.4 | 7.3450 | 6.7306 | 1 | 1 | 16.7 | 27.9 | -66.7 | - | -21.8577 | 34.9541 |
| Follow-up month 6 | 14 | 14 | 18.9 | 26.9 | 7.1 | 32.5 | 3.6027 | 6.4554 | 1 | 1 | 16.7 | 27.9 | -66.7 | - | -21.8577 | 34.9541 |
| Follow-up month 7 | 13 | 13 | 18.9 | 26.9 | 7.7 | 36.4 | 5.4488 | 6.7215 | 1 | 1 | 16.7 | 27.9 | 0.0 | - | -33.0963 | 34.9541 |
| Follow-up month 8 | 19 | 19 | 18.9 | 26.9 | 15.8 | 43.6 | 12.8425 | 5.7763 | 2 | 2 | 16.7 | 27.9 | 0.0 | 94.3 | 5.8563 | 28.4451 |
| Follow-up month 9 | 9 | 9 | 18.9 | 26.9 | -7.4 | 32.4 | -0.4122 | 7.7868 | 1 | 1 | 16.7 | 27.9 | 33.3 | - | 0.2370 | 34.9541 |
| Follow-up month 10 | 8 | 8 | 18.9 | 26.9 | 0.0 | 39.8 | 0.9034 | 8.2815 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | 2 | 2 | 18.9 | 26.9 | 16.7 | 23.6 | 0.4186 | 15.6732 | - | - | - | - | - | - | - | - |

| Cycle | Difference of mean change | | | Hedges g | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | difference of mean change | 95%- | CI | Hedges g | 95%- | CI |
| 2 | 21.85 | 18.27 | 25.42 | 0.7122 | -0.3001 | 1.7245 |
| 3 | 0.69 | -1.29 | 2.68 | - | - | - |
| 4 | 2.08 | 0.03 | 4.14 | - | - | - |
| 5 | - | - | - | - | - | - |
| 6 | - | - | - | - | - | - |
| 7 | - | - | - | - | - | - |
| 8 | - | - | - | - | - | - |
| 9 | - | - | - | - | - | - |
| 10 | - | - | - | - | - | - |
| 11 | - | - | - | - | - | - |
| 12 | - | - | - | - | - | - |
| 13 | - | - | - | - | - | - |
| 14 | - | - | - | - | - | - |
| 18 | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 33.33 | 21.69 | 44.98 | 1.0212 | -0.5020 | 2.5445 |
| Follow-up month 3 | 33.33 | 19.25 | 47.41 | - | - | - |
| Follow-up month 4 | 27.78 | 16.91 | 38.65 | - | - | - |
| Follow-up month 5 | 76.19 | 48.85 | 103.53 | - | - | - |
| Follow-up month 6 | 73.81 | 47.32 | 100.30 | - | - | - |
| Follow-up month 7 | 7.69 | 4.19 | 11.19 | - | - | - |
| Follow-up month 8 | 15.79 | 10.80 | 20.78 | 0.3185 | -1.1417 | 1.7787 |
| Follow-up month 9 | -40.74 | -58.71 | -22.77 | - | - | - |
| Follow-up month 10 | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | - | - | - | - | - | - |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol" were taken into account.
Note 1: For MMRM-analysis the variance-covariance-structure "compound system" was used.
Note 2: Hedges g was calculated with the formula "(Mean difference / pooled SD) * (1-(3/(4*(N of group A + N of group B -2)-1)))".
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.
Note 4: N = number of patients with filled out questionnaires, N(DI) = number of patients with known DI

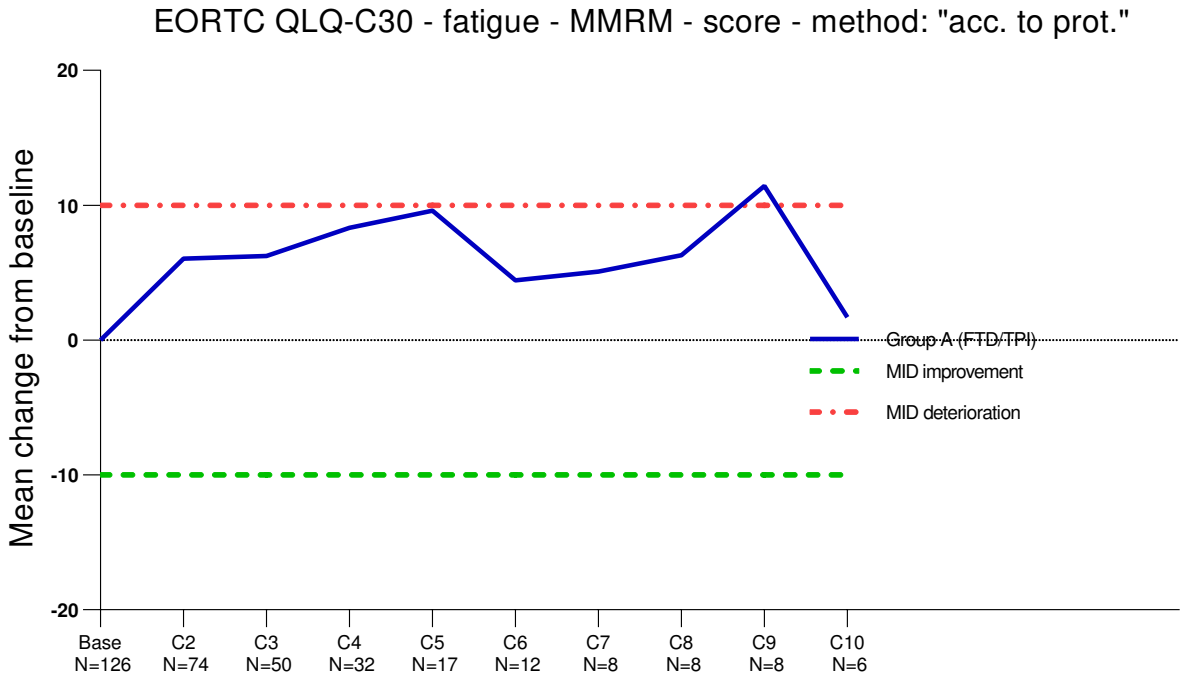
**EORTC QLQ-C30 - diarrhoea (DI) - score - MMRM-analysis - method: backward therapy-free [1]**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

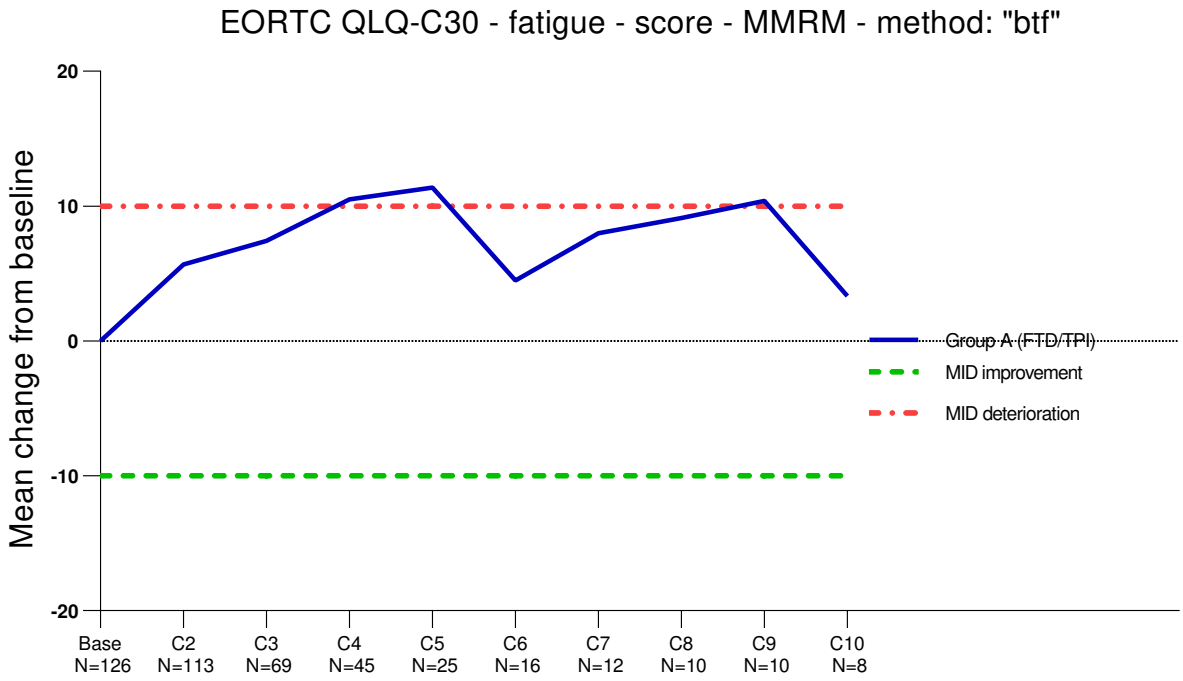
| Cycle | Group A (FTD/TPI) | | | | | | | | Group B (BSC) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | |
| | N | N (DI) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error | N | N (DI) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error |
| 2 | 113 | 112 | 18.9 | 26.9 | -0.9 | 29.5 | -0.9059 | 2.8809 | 5 | 5 | 16.7 | 27.9 | -20.0 | 29.8 | -17.2799 | 15.7727 |
| 3 | 69 | 67 | 18.9 | 26.9 | -1.0 | 30.1 | -0.6575 | 3.4486 | 3 | 3 | 16.7 | 27.9 | 11.1 | 19.2 | -1.9476 | 18.1551 |
| 4 | 45 | 45 | 18.9 | 26.9 | 1.5 | 26.5 | 0.0941 | 3.9881 | 2 | 2 | 16.7 | 27.9 | 16.7 | 23.6 | 8.2281 | 20.3877 |
| 5 | 25 | 25 | 18.9 | 26.9 | 9.3 | 22.6 | 5.2989 | 5.0068 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 6 | 16 | 16 | 18.9 | 26.9 | 2.1 | 31.0 | 1.8816 | 6.0385 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 7 | 12 | 12 | 18.9 | 26.9 | 0.0 | 28.4 | 2.5224 | 6.9086 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 8 | 11 | 11 | 18.9 | 26.9 | 6.1 | 32.7 | 6.5090 | 7.1637 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 9 | 10 | 10 | 18.9 | 26.9 | -6.7 | 34.4 | -6.3626 | 7.4658 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 10 | 8 | 8 | 18.9 | 26.9 | -4.2 | 41.5 | -4.5349 | 8.2325 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 11 | 6 | 6 | 18.9 | 26.9 | -5.6 | 32.8 | -4.3265 | 9.3646 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 12 | 3 | 3 | 18.9 | 26.9 | 11.1 | 19.2 | 3.7598 | 12.8586 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 13 | 4 | 4 | 18.9 | 26.9 | -8.3 | 41.9 | 0.4815 | 11.2789 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 14 | 1 | 1 | 18.9 | 26.9 | 0.0 | - | 0.1593 | 21.7872 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 18 | 1 | 1 | 18.9 | 26.9 | 0.0 | - | -22.5071 | 21.7821 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 51 | 50 | 18.9 | 26.9 | 0.0 | 32.3 | 3.2810 | 3.8267 | 4 | 4 | 16.7 | 27.9 | -25.0 | 31.9 | -18.6062 | 16.6649 |
| Follow-up month 3 | 9 | 8 | 18.9 | 26.9 | -8.3 | 15.4 | -7.7790 | 8.7976 | 1 | 1 | 16.7 | 27.9 | -33.3 | - | -20.2746 | 26.0195 |
| Follow-up month 4 | 12 | 12 | 18.9 | 26.9 | -5.6 | 34.3 | 5.9894 | 7.0368 | 1 | 1 | 16.7 | 27.9 | -33.3 | - | 19.4422 | 25.5714 |
| Follow-up month 5 | 13 | 13 | 18.9 | 26.9 | 10.3 | 21.0 | 9.5245 | 6.7107 | 1 | 1 | 16.7 | 27.9 | -66.7 | - | -13.8911 | 25.5714 |
| Follow-up month 6 | 14 | 14 | 18.9 | 26.9 | 7.1 | 32.5 | 5.0440 | 6.3728 | 1 | 1 | 16.7 | 27.9 | -66.7 | - | -13.8911 | 25.5714 |
| Follow-up month 7 | 13 | 13 | 18.9 | 26.9 | 7.7 | 36.4 | 7.9617 | 6.6103 | 1 | 1 | 16.7 | 27.9 | 0.0 | - | -26.6581 | 25.5714 |
| Follow-up month 8 | 19 | 19 | 18.9 | 26.9 | 15.8 | 43.6 | 12.7002 | 5.6093 | 2 | 2 | 16.7 | 27.9 | 0.0 | 94.3 | 13.0587 | 20.4074 |
| Follow-up month 9 | 9 | 9 | 18.9 | 26.9 | -7.4 | 32.4 | -0.8024 | 7.7108 | 1 | 1 | 16.7 | 27.9 | 33.3 | - | 6.6752 | 25.5714 |
| Follow-up month 10 | 8 | 8 | 18.9 | 26.9 | 0.0 | 39.8 | -2.9844 | 8.1596 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | 2 | 2 | 18.9 | 26.9 | 16.7 | 23.6 | 3.0126 | 15.7033 | - | - | - | - | - | - | - | - |

| Cycle | Difference of mean change | | | Hedges g | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | difference of mean change | 95%- | CI | Hedges g | 95%- | CI |
| 2 | 19.11 | 16.50 | 21.71 | 0.6433 | -0.2564 | 1.5430 |
| 3 | -12.11 | -14.42 | -9.79 | -0.4008 | -1.5593 | 0.7578 |
| 4 | -15.19 | -18.57 | -11.80 | -0.5637 | -1.9847 | 0.8572 |
| 5 | - | - | - | - | - | - |
| 6 | - | - | - | - | - | - |
| 7 | - | - | - | - | - | - |
| 8 | - | - | - | - | - | - |
| 9 | - | - | - | - | - | - |
| 10 | - | - | - | - | - | - |
| 11 | - | - | - | - | - | - |
| 12 | - | - | - | - | - | - |
| 13 | - | - | - | - | - | - |
| 14 | - | - | - | - | - | - |
| 18 | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 25.00 | 20.18 | 29.82 | 0.7634 | -0.2652 | 1.7919 |
| Follow-up month 3 | 25.00 | 13.27 | 36.73 | - | - | - |
| Follow-up month 4 | 27.78 | 16.91 | 38.65 | - | - | - |
| Follow-up month 5 | 76.92 | 48.36 | 105.49 | - | - | - |
| Follow-up month 6 | 73.81 | 47.32 | 100.30 | - | - | - |
| Follow-up month 7 | 7.69 | 4.19 | 11.19 | - | - | - |
| Follow-up month 8 | 15.79 | 10.80 | 20.78 | 0.3185 | -1.1417 | 1.7787 |
| Follow-up month 9 | -40.74 | -58.71 | -22.77 | - | - | - |
| Follow-up month 10 | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | - | - | - | - | - | - |

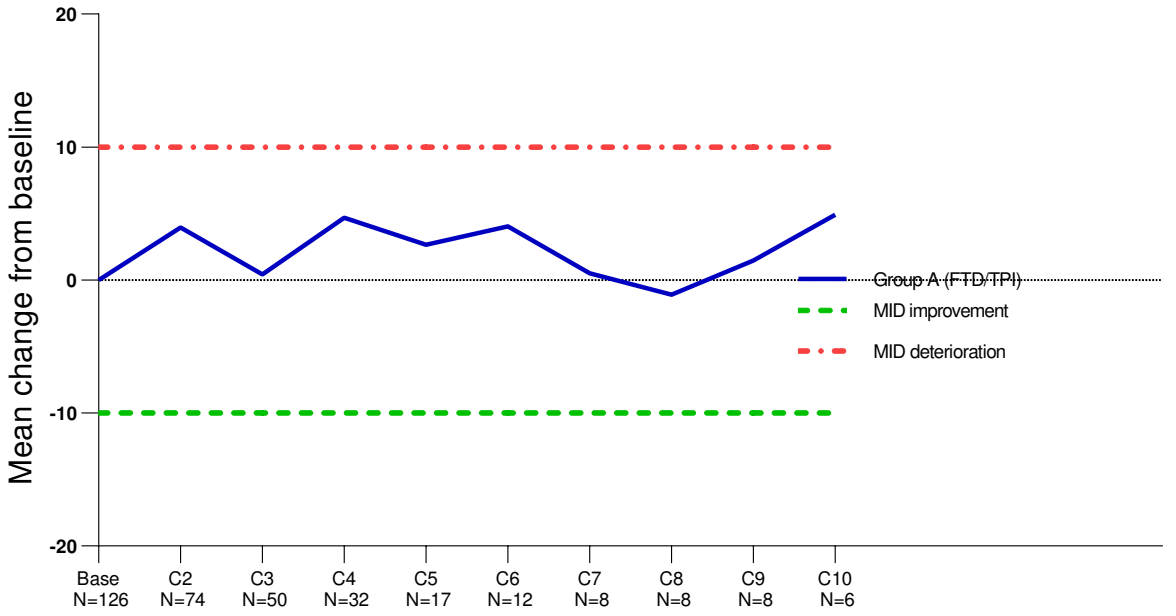
[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free" were taken into account.
Note 1: For MMRM-analysis the variance-covariance-structure "compound system" was used.
Note 2: Hedges g was calculated with the formula "(Mean difference / pooled SD) * (1-(3/(4*(N of group A + N of group B -2)-1)))".
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.
Note 4: N = number of patients with filled out questionnaires, N(DI) = number of patients with known DI

## Anhang 4-G2.2: Verlaufsgrafiken der Ergebnisse der Symptomatik auf Basis von MMRM (EORTC QLQ-C30) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR

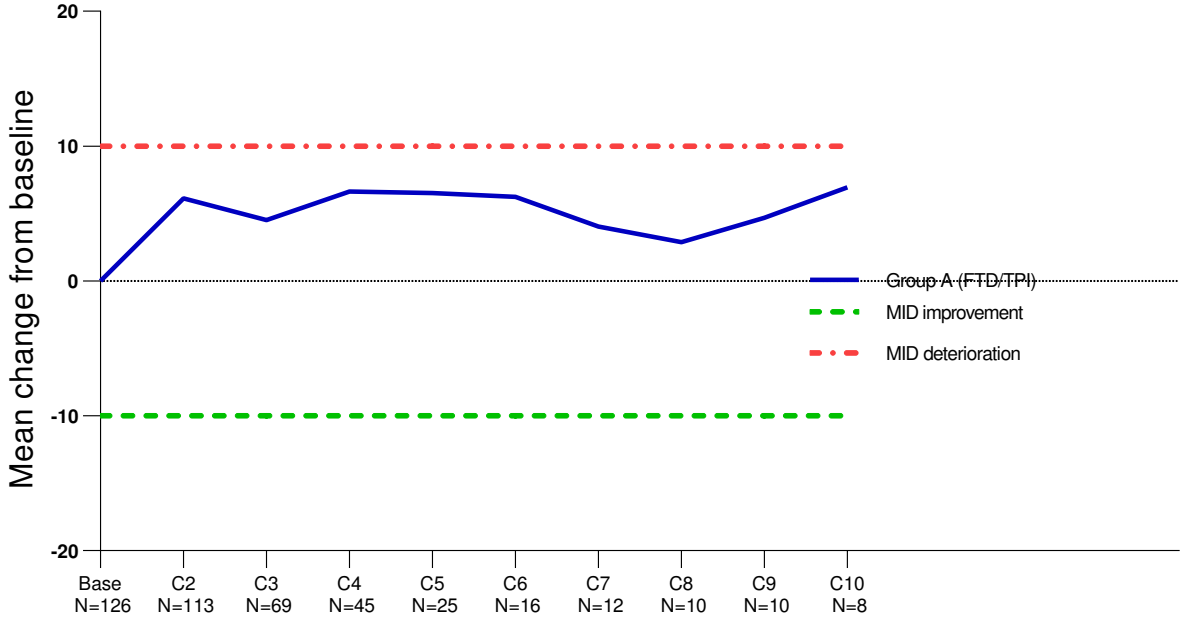

EORTC QLQ-C30 - fatigue - MMRM - score - method: "acc. to prot."
Mean change from baseline
20
10
0
-10
-20
Group A (FTD/TPI)
MID improvement
MID deterioration
Base N=126
C2 N=74
C3 N=50
C4 N=32
C5 N=17
C6 N=12
C7 N=8
C8 N=8
C9 N=8
C10 N=6

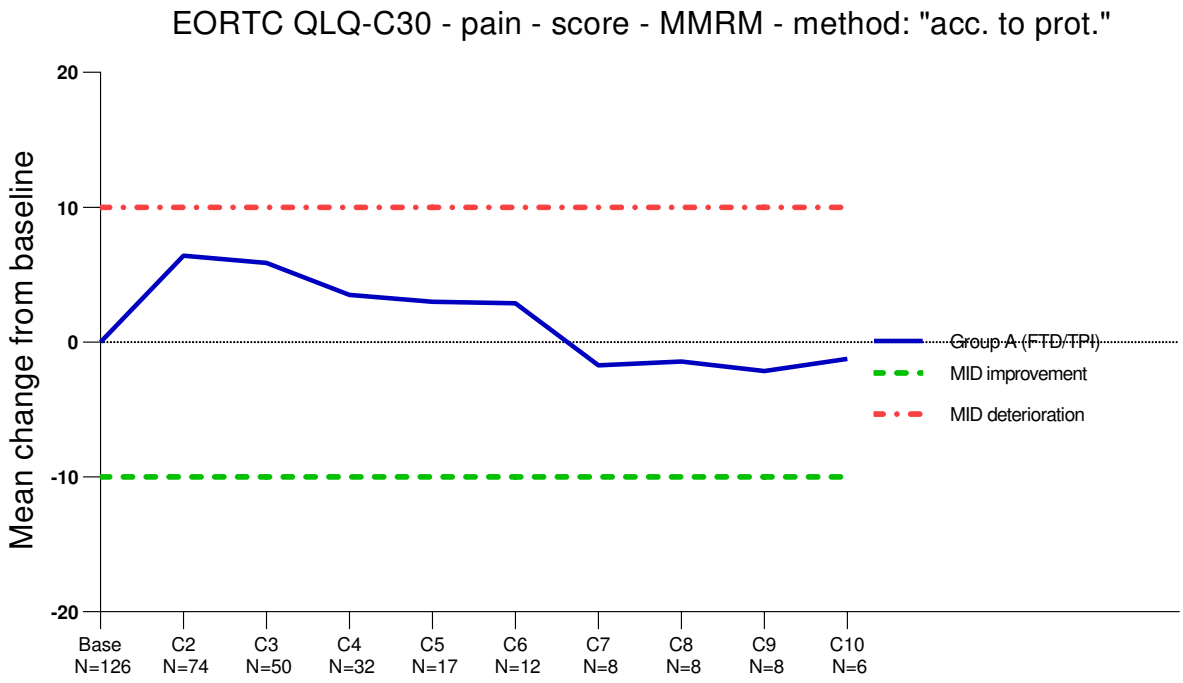

EORTC QLQ-C30 - fatigue - score - MMRM - method: "btf"
Mean change from baseline
20
10
0
-10
-20
Group A (FTD/TPI)
MID improvement
MID deterioration
Base N=126
C2 N=113
C3 N=69
C4 N=45
C5 N=25
C6 N=16
C7 N=12
C8 N=10
C9 N=10
C10 N=8

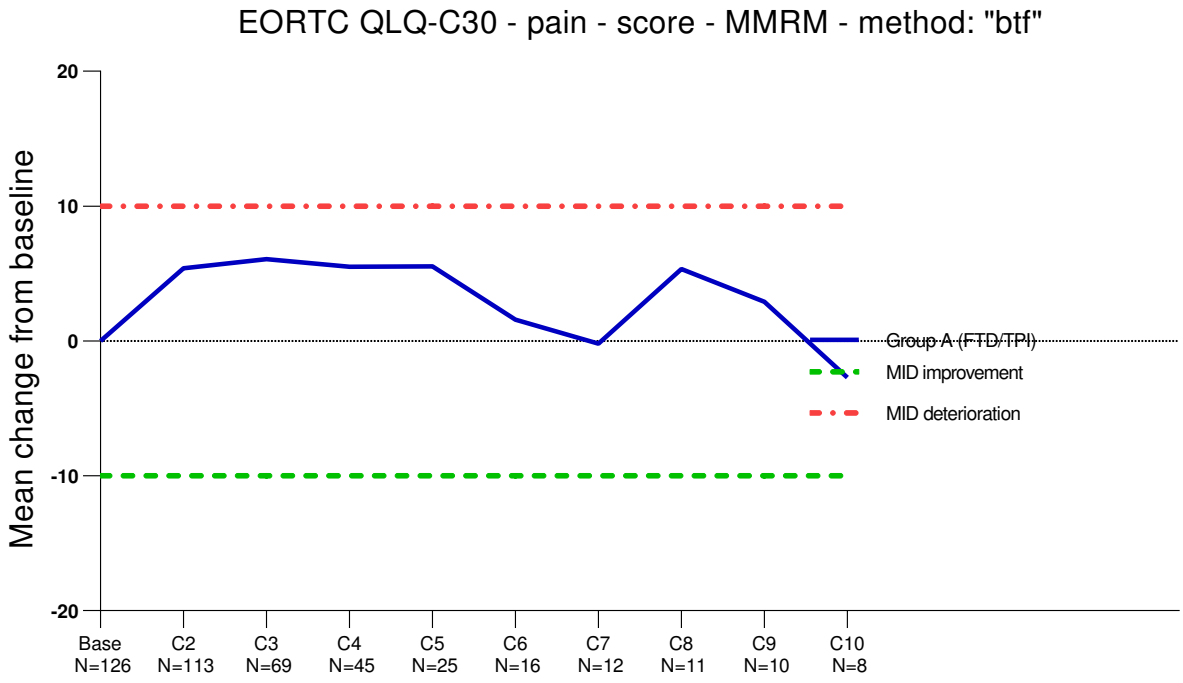
EORTC QLQ-C30 - nausea and vomiting - score - MMRM - method: "acc. to prot."

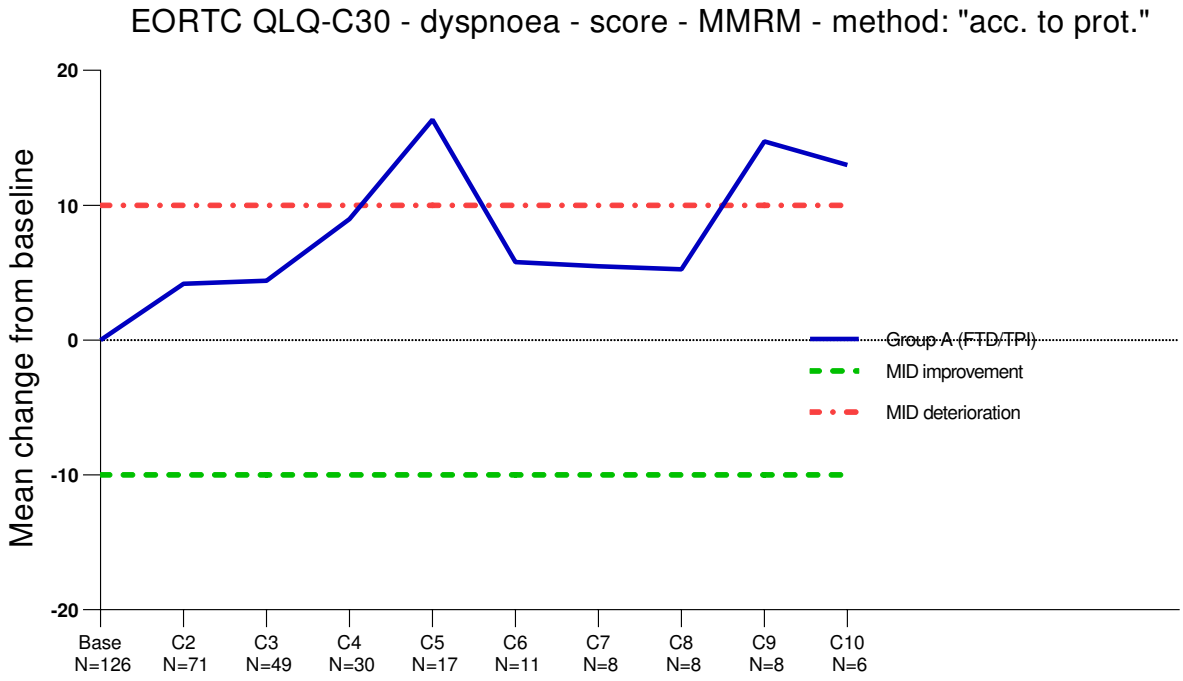


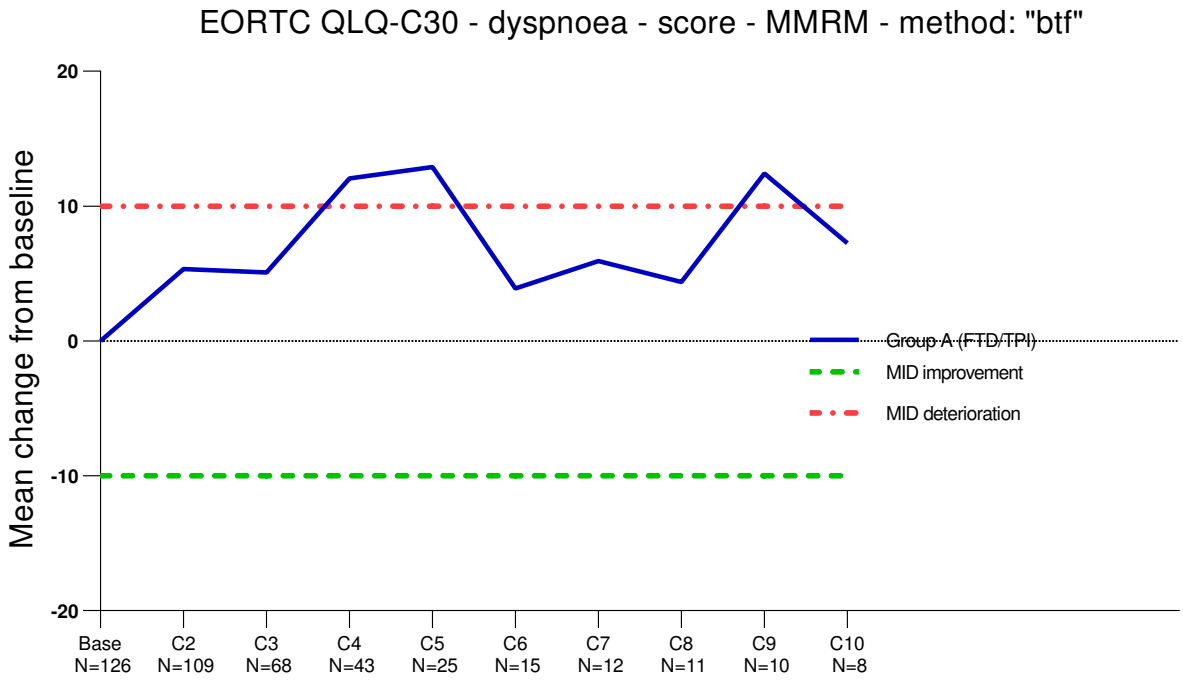

EORTC QLQ-C30 - nausea and vomiting - score - MMRM - method: "btf"

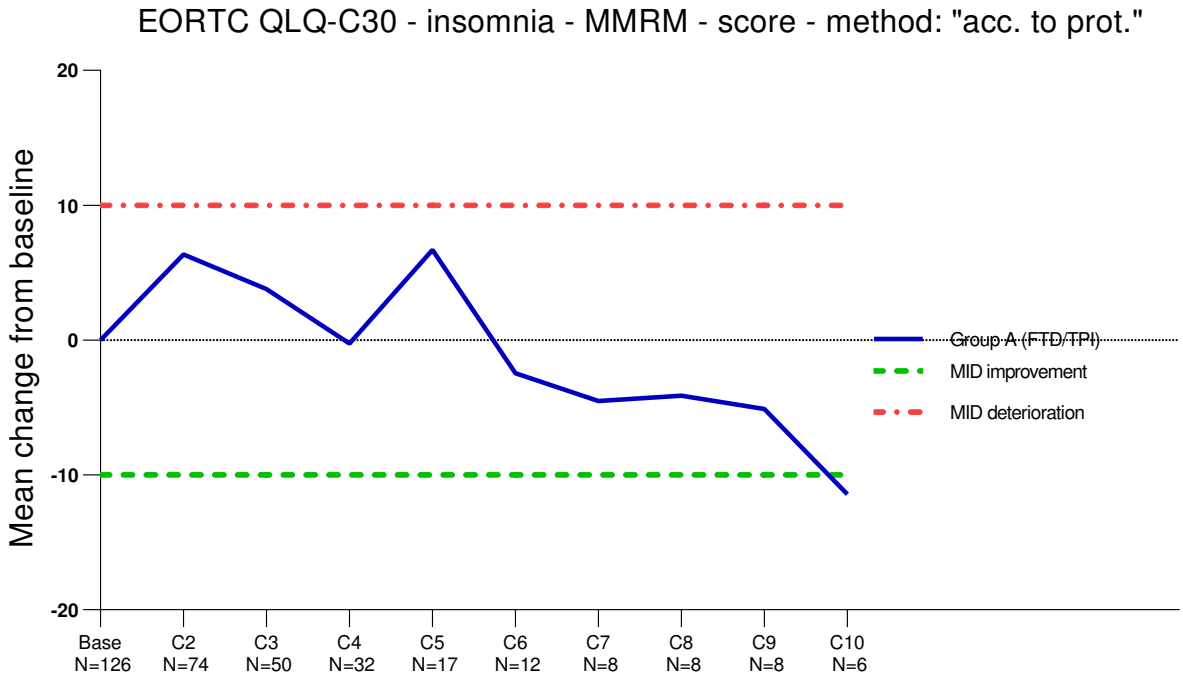


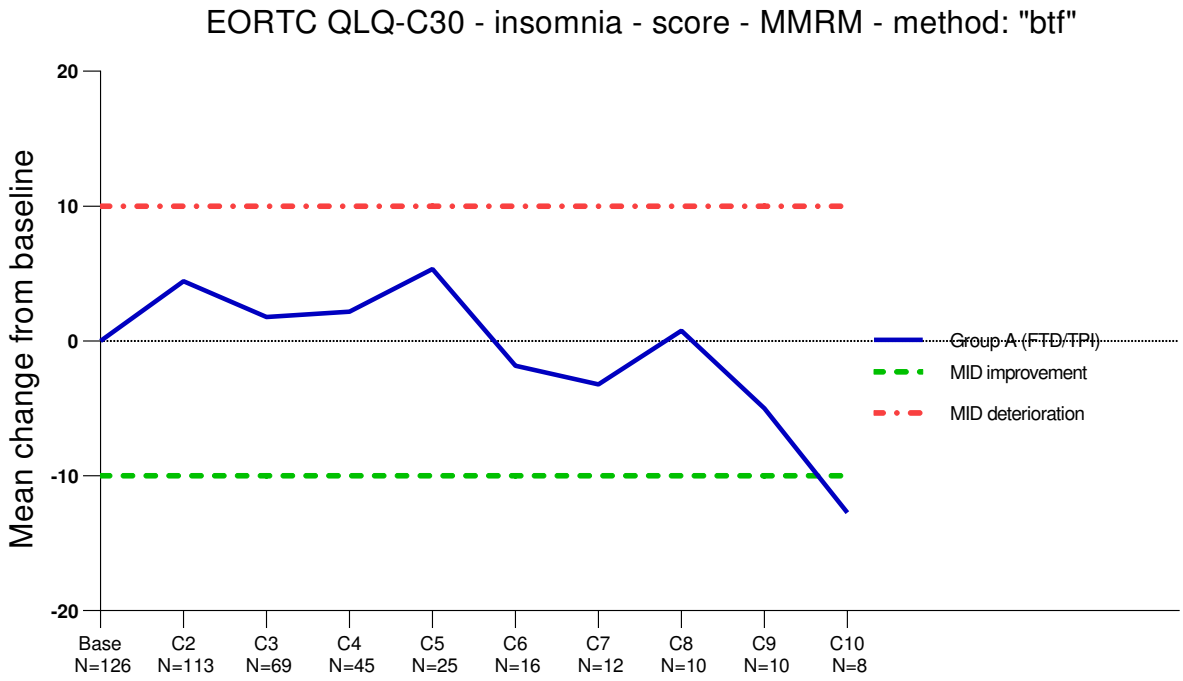

EORTC QLQ-C30 - pain - score - MMRM - method: "acc. to prot."
Mean change from baseline
20
10
0
-10
-20
Base N=126
C2 N=74
C3 N=50
C4 N=32
C5 N=17
C6 N=12
C7 N=8
C8 N=8
C9 N=8
C10 N=6
Group A (FTD/TPI)
MID improvement
MID deterioration

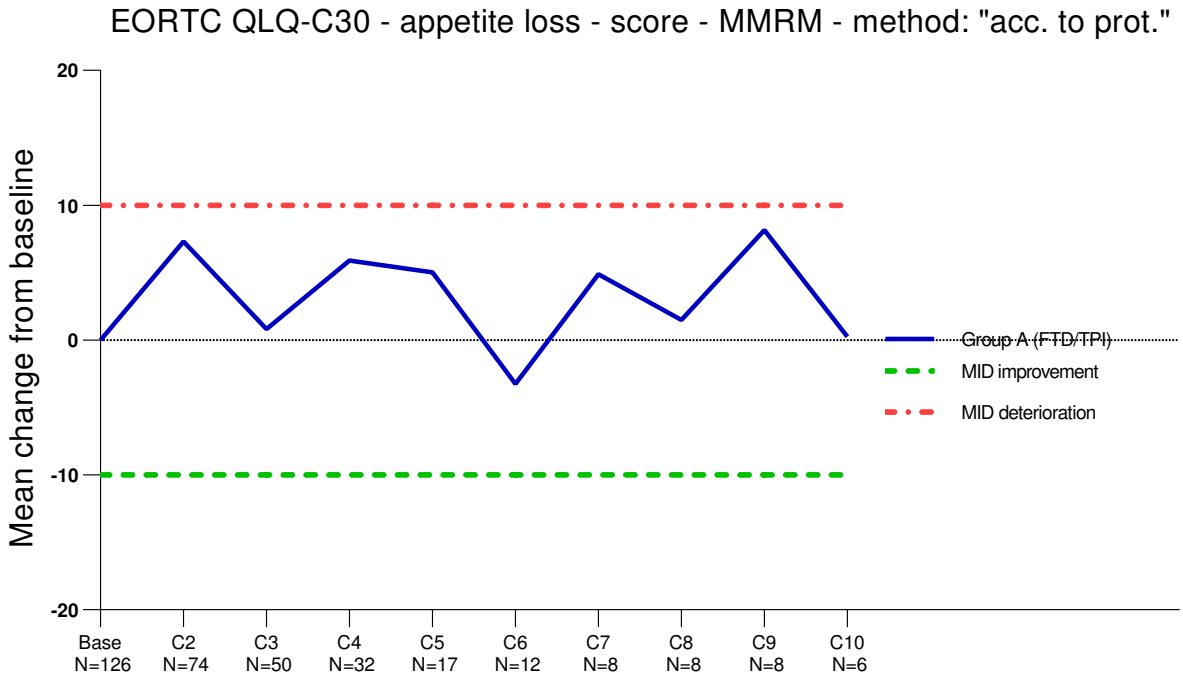

EORTC QLQ-C30 - pain - score - MMRM - method: "btf"
Mean change from baseline
20
10
0
-10
-20
Base N=126
C2 N=113
C3 N=69
C4 N=45
C5 N=25
C6 N=16
C7 N=12
C8 N=11
C9 N=10
C10 N=8
Group A (FTD/TPI)
MID improvement
MID deterioration

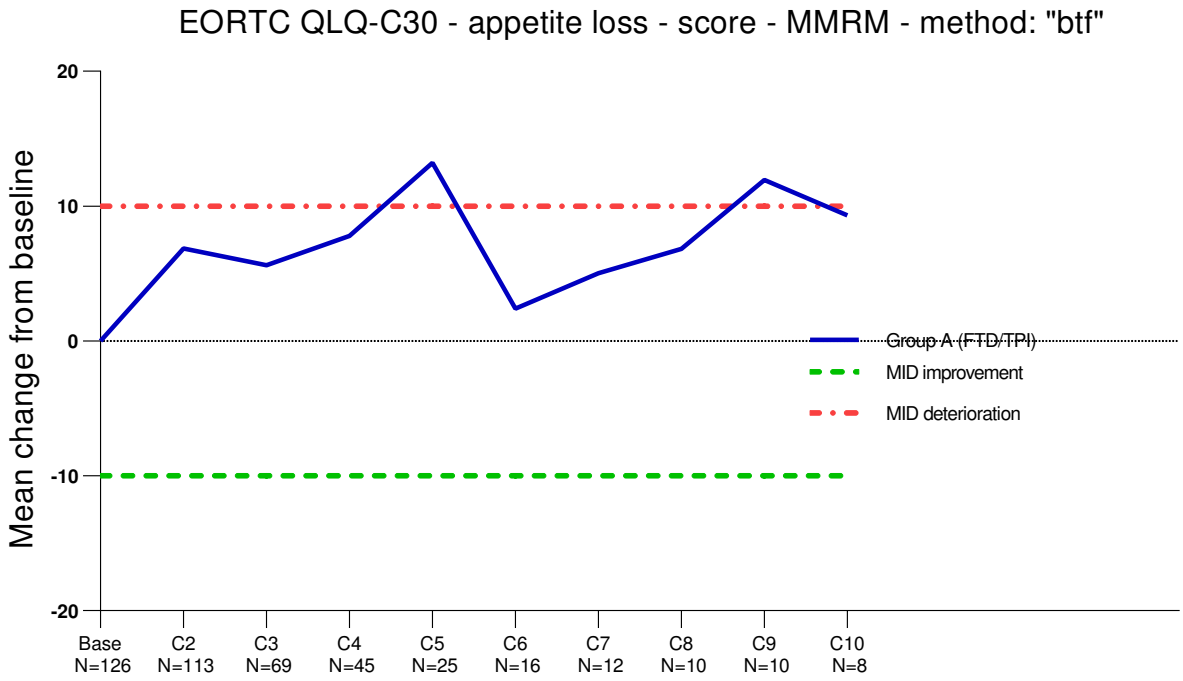

EORTC QLQ-C30 - dyspnoea - score - MMRM - method: "acc. to prot."
Mean change from baseline
20
10
0
-10
-20
Group A (FTD/TPI)
MID improvement
MID deterioration
Base N=126
C2 N=71
C3 N=49
C4 N=30
C5 N=17
C6 N=11
C7 N=8
C8 N=8
C9 N=8
C10 N=6

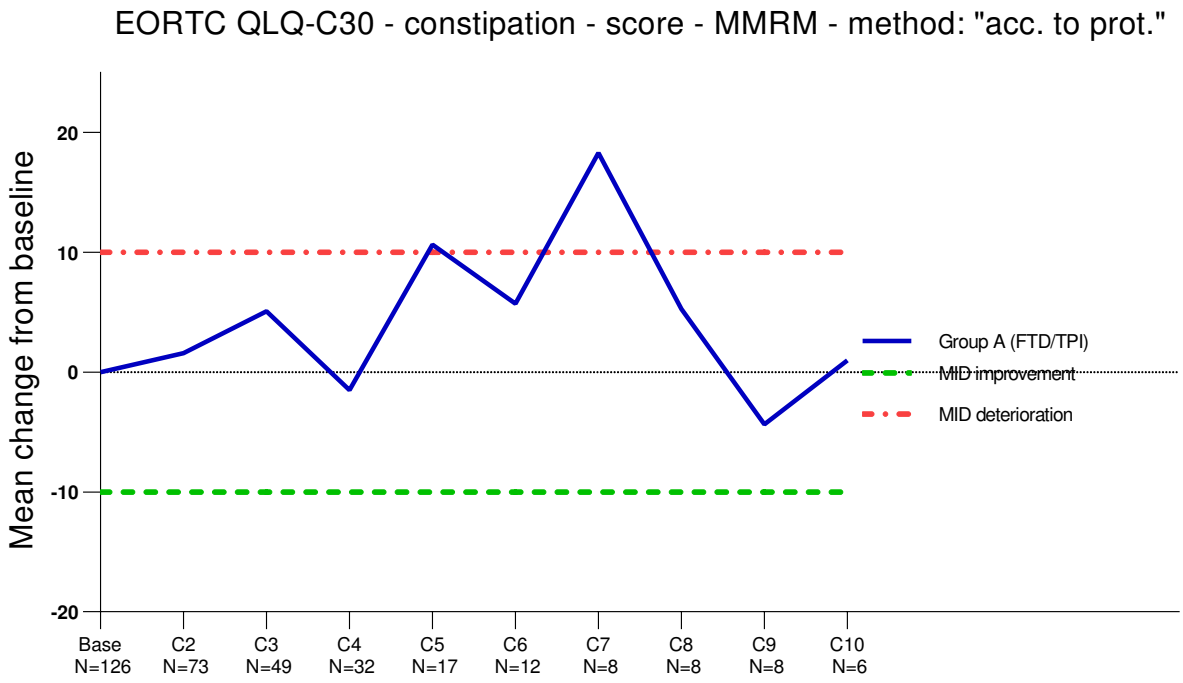

EORTC QLQ-C30 - dyspnoea - score - MMRM - method: "btf"
Mean change from baseline
20
10
0
-10
-20
Group A (FTD/TPI)
MID improvement
MID deterioration
Base N=126
C2 N=109
C3 N=68
C4 N=43
C5 N=25
C6 N=15
C7 N=12
C8 N=11
C9 N=10
C10 N=8

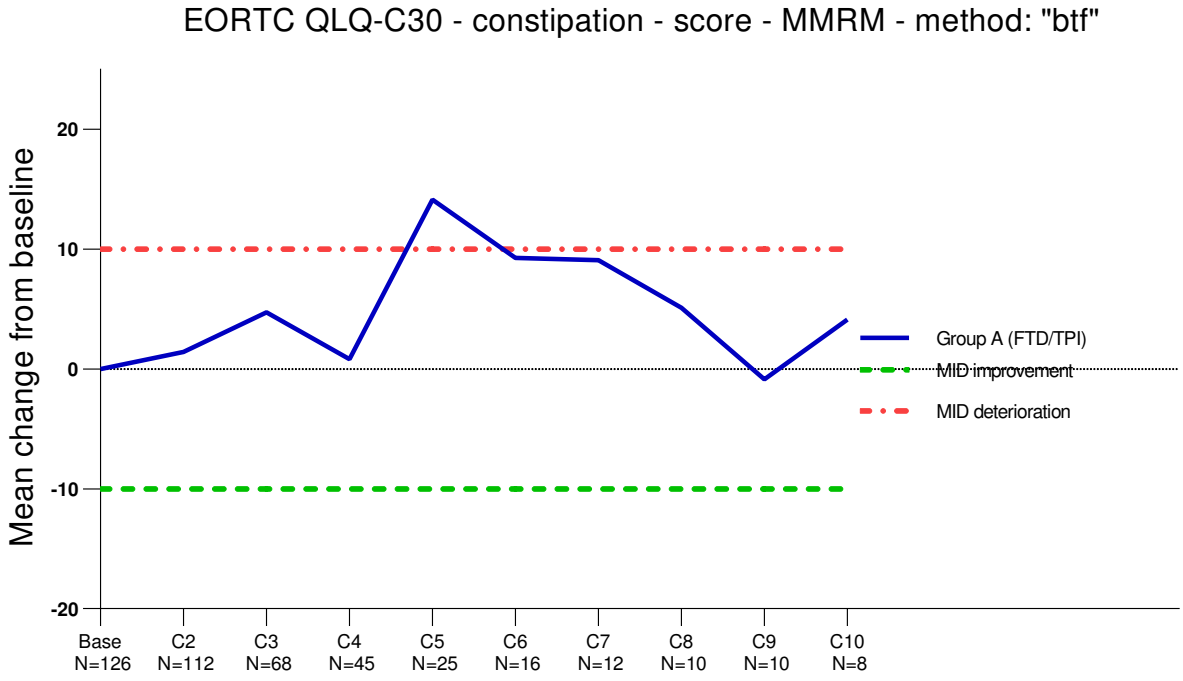

EORTC QLQ-C30 - insomnia - MMRM - score - method: "acc. to prot."
Mean change from baseline
20
10
0
-10
-20
Base N=126
C2 N=74
C3 N=50
C4 N=32
C5 N=17
C6 N=12
C7 N=8
C8 N=8
C9 N=8
C10 N=6
Group A (FTD/TPI)
MID improvement
MID deterioration

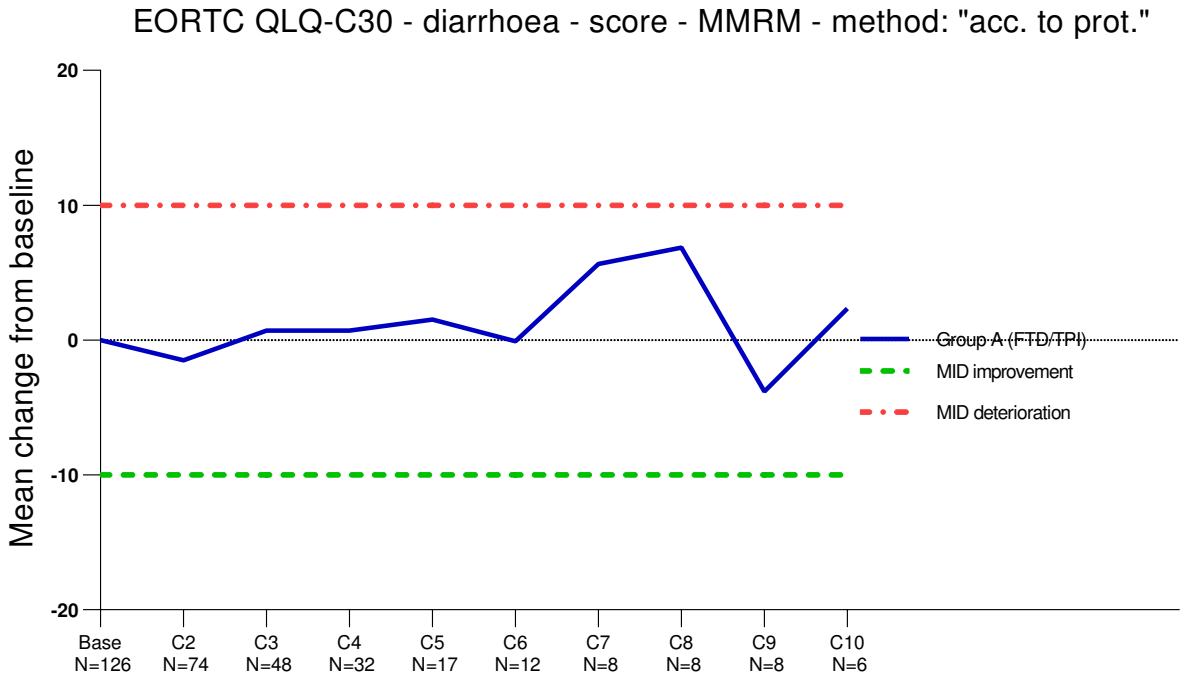

EORTC QLQ-C30 - insomnia - score - MMRM - method: "btf"
Mean change from baseline
20
10
0
-10
-20
Base N=126
C2 N=113
C3 N=69
C4 N=45
C5 N=25
C6 N=16
C7 N=12
C8 N=10
C9 N=10
C10 N=8
Group A (FTD/TPI)
MID improvement
MID deterioration

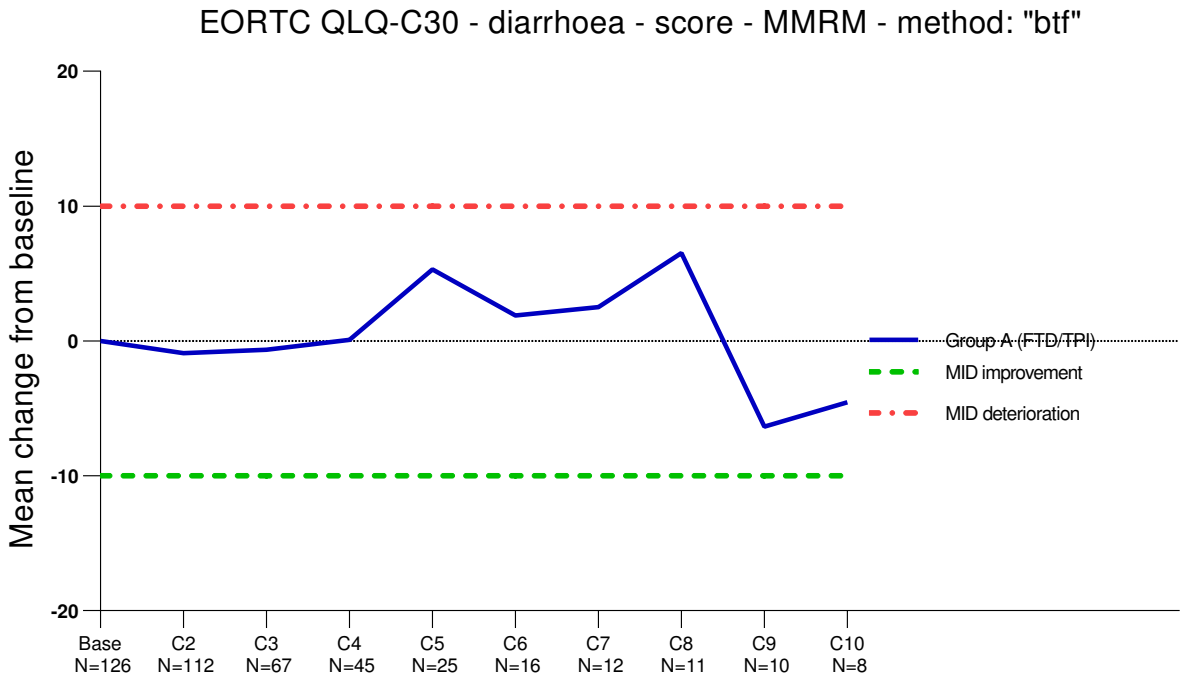

EORTC QLQ-C30 - appetite loss - score - MMRM - method: "acc. to prot."
Mean change from baseline
20
10
0
-10
-20
Base N=126
C2 N=74
C3 N=50
C4 N=32
C5 N=17
C6 N=12
C7 N=8
C8 N=8
C9 N=8
C10 N=6
Group A (FTD/TPI)
MID improvement
MID deterioration


EORTC QLQ-C30 - appetite loss - score - MMRM - method: "btf"
Mean change from baseline
20
10
0
-10
-20
Base N=126
C2 N=113
C3 N=69
C4 N=45
C5 N=25
C6 N=16
C7 N=12
C8 N=10
C9 N=10
C10 N=8
Group A (FTD/TPI)
MID improvement
MID deterioration


EORTC QLQ-C30 - constipation - score - MMRM - method: "acc. to prot."
Mean change from baseline
20
10
0
-10
-20
Base N=126
C2 N=73
C3 N=49
C4 N=32
C5 N=17
C6 N=12
C7 N=8
C8 N=8
C9 N=8
C10 N=6
Group A (FTD/TPI)
MID improvement
MID deterioration


EORTC QLQ-C30 - constipation - score - MMRM - method: "btf"
Mean change from baseline
20
10
0
-10
-20
Base N=126
C2 N=112
C3 N=68
C4 N=45
C5 N=25
C6 N=16
C7 N=12
C8 N=10
C9 N=10
C10 N=8
Group A (FTD/TPI)
MID improvement
MID deterioration


EORTC QLQ-C30 - diarrhoea - score - MMRM - method: "acc. to prot."
Mean change from baseline
20
10
0
-10
-20
Base N=126
C2 N=74
C3 N=48
C4 N=32
C5 N=17
C6 N=12
C7 N=8
C8 N=8
C9 N=8
C10 N=6
Group A (FTD/TPI)
MID improvement
MID deterioration


EORTC QLQ-C30 - diarrhoea - score - MMRM - method: "btf"
Mean change from baseline
20
10
0
-10
-20
Base N=126
C2 N=112
C3 N=67
C4 N=45
C5 N=25
C6 N=16
C7 N=12
C8 N=11
C9 N=10
C10 N=8
Group A (FTD/TPI)
MID improvement
MID deterioration

**Anhang 4-G2.3: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR**

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of FA (in days) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: "atp [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Subgroup/arm | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [4] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients,N=132 | Group A (FTD/TPI) | 85.0 | 61.0 | 125.0 | 27.0 | 287.0 | 1.0 | 360.0 | 72 | 57.1 | | | | |
| | Group B (BSC) | 104.0 | 60.0 | - | 60.0 | 104.0 | 1.0 | 261.0 | 2 | 33.3 | 1.793 | 0.439 | 7.321 | 0.3979 |
| ≥ 65 years, N=85 | Group A (FTD/TPI) | 85.0 | 56.0 | 134.0 | 27.0 | 259.0 | 1.0 | 360.0 | 47 | 59.5 | | | | |
| | Group B (BSC) | 104.0 | 60.0 | - | 60.0 | 104.0 | 1.0 | 261.0 | 2 | 33.3 | 1.858 | 0.450 | 7.664 | 0.3744 |
| < 70 years, N=78 | Group A (FTD/TPI) | 85.0 | 57.0 | 172.0 | 27.0 | 287.0 | 1.0 | 360.0 | 43 | 56.6 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 261.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.2158 |
| ≥ 70 years, N=54 | Group A (FTD/TPI) | 104.0 | 56.0 | 138.0 | 27.0 | 259.0 | 1.0 | 292.0 | 29 | 58.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 104.0 | 60.0 | 104.0 | 60.0 | 104.0 | 1.0 | 85.0 | 2 | 50.0 | 0.873 | 0.203 | 3.757 | 0.8517 |
| Male, N=82 | Group A (FTD/TPI) | 95.0 | 61.0 | 138.0 | 27.0 | 259.0 | 1.0 | 360.0 | 45 | 57.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 85.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.4092 |
| Female, N=50 | Group A (FTD/TPI) | 82.0 | 36.0 | 231.0 | 27.0 | 287.0 | 1.0 | 304.0 | 27 | 57.4 | | | | |
| | Group B (BSC) | 104.0 | 60.0 | - | 60.0 | 104.0 | 261.0 | 261.0 | 2 | 66.7 | 1.355 | 0.321 | 5.727 | 0.6713 |
| ECOG 0-1, N=116 | Group A (FTD/TPI) | 85.0 | 61.0 | 134.0 | 27.0 | 287.0 | 1.0 | 360.0 | 65 | 57.5 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 1.0 | 85.0 | 1 | 33.3 | 1.183 | 0.163 | 8.592 | 0.8631 |
| ECOG ≥ 2, N=12 | Group A (FTD/TPI) | 95.0 | 28.0 | 138.0 | 28.0 | 138.0 | 1.0 | 87.0 | 6 | 60.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 104.0 | - | - | 104.0 | 104.0 | 1.0 | 1.0 | 1 | 50.0 | 0.933 | 0.098 | 8.862 | 0.9510 |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol (atp)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).
[4] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
Note 1: Time to deterioration is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of FA of at least greater/equal 10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to protocol).
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI).

**EORTC QLQ-C30- time to deterioration of FA (in days) - until EoF – Kaplan-Meier analysis - method: "btf [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | 25.0 | - | 25.0 | 25.0 | 27.0 | 27.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 61.0 | 53.0 | 84.0 | 22.0 | 287.0 | 1.0 | 360.0 | 85 | 68.5 |
| | Group A (FTD/TPI) | 60.0 | 53.0 | 83.0 | 22.0 | 287.0 | 1.0 | 360.0 | 86 | 68.3 |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 28.0 | 69.0 | 85.0 | 261.0 | 3 | 50.0 |
| < 65 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 54.0 | 29.0 | 85.0 | 22.0 | 287.0 | 1.0 | 285.0 | 31 | 66.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | 54.0 | 29.0 | 85.0 | 22.0 | 287.0 | 1.0 | 285.0 | 31 | 66.0 |
| ≥ 65 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | 25.0 | - | 25.0 | 25.0 | 27.0 | 27.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 62.0 | 56.0 | 112.0 | 24.0 | 259.0 | 25.0 | 360.0 | 54 | 70.1 |
| | Group A (FTD/TPI) | 62.0 | 56.0 | 89.0 | 24.0 | 259.0 | 25.0 | 360.0 | 55 | 69.6 |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 28.0 | 69.0 | 85.0 | 261.0 | 3 | 50.0 |
| < 70 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 56.0 | 34.0 | 80.0 | 22.0 | 287.0 | 1.0 | 360.0 | 52 | 68.4 |
| | Group A (FTD/TPI) | 56.0 | 34.0 | 80.0 | 22.0 | 287.0 | 1.0 | 360.0 | 52 | 68.4 |
| | Group B (BSC) | - | 28.0 | - | 28.0 | 28.0 | 261.0 | 261.0 | 1 | 50.0 |
| ≥ 70 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | 25.0 | - | 25.0 | 25.0 | 27.0 | 27.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 82.0 | 56.0 | 120.0 | 24.0 | 259.0 | 25.0 | 310.0 | 33 | 68.8 |
| | Group A (FTD/TPI) | 81.0 | 56.0 | 120.0 | 24.0 | 259.0 | 25.0 | 310.0 | 34 | 68.0 |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 69.0 | 85.0 | 111.0 | 2 | 50.0 |
| Male | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | 25.0 | - | 25.0 | 25.0 | 27.0 | 27.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 60.0 | 54.0 | 89.0 | 22.0 | 259.0 | 25.0 | 360.0 | 55 | 71.4 |
| | Group A (FTD/TPI) | 60.0 | 53.0 | 89.0 | 22.0 | 259.0 | 25.0 | 360.0 | 56 | 70.9 |
| | Group B (BSC) | - | 28.0 | - | 28.0 | 28.0 | 85.0 | 111.0 | 1 | 33.3 |
| Female | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 62.0 | 33.0 | 134.0 | 24.0 | 287.0 | 1.0 | 310.0 | 30 | 63.8 |
| | Group A (FTD/TPI) | 62.0 | 33.0 | 134.0 | 24.0 | 287.0 | 1.0 | 310.0 | 30 | 63.8 |
| | Group B (BSC) | 69.0 | 60.0 | - | 60.0 | 69.0 | 261.0 | 261.0 | 2 | 66.7 |
| ECOG 0-1 | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | 25.0 | - | 25.0 | 25.0 | 27.0 | 27.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 61.0 | 54.0 | 85.0 | 22.0 | 287.0 | 25.0 | 360.0 | 78 | 70.3 |
| | Group A (FTD/TPI) | 61.0 | 54.0 | 84.0 | 22.0 | 287.0 | 25.0 | 360.0 | 79 | 69.9 |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 85.0 | 111.0 | 1 | 33.3 |

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ECOG ≥ 2 | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 36.0 | 28.0 | - | 22.0 | 74.0 | 1.0 | 87.0 | 6 | 60.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | 36.0 | 28.0 | - | 22.0 | 74.0 | 1.0 | 87.0 | 6 | 60.0 |
| | Group B (BSC) | 48.5 | 28.0 | 69.0 | 28.0 | 69.0 | - | - | 2 | 100.0 |

[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free (btf)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).
Note 1: Time to deterioration is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of FA of at least greater/equal 10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to "backward therapy-free").
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of NV (in days) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: "atp [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Subgroup/arm | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [4] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients,N=132 | Group A (FTD/TPI) | 119.0 | 87.0 | 202.0 | 27.0 | 276.0 | 1.0 | 365.0 | 55 | 43.7 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 207.0 | - | 207.0 | 207.0 | 1.0 | 242.0 | 1 | 16.7 | 2.894 | 0.399 | 20.970 | 0.2638 |
| ≥ 65 years, N=85 | Group A (FTD/TPI) | 118.0 | 68.0 | 202.0 | 27.0 | 276.0 | 1.0 | 365.0 | 39 | 49.4 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 207.0 | - | 207.0 | 207.0 | 1.0 | 242.0 | 1 | 16.7 | 3.153 | 0.432 | 23.029 | 0.2262 |
| < 70 years, N=78 | Group A (FTD/TPI) | 154.0 | 117.0 | 276.0 | 28.0 | 276.0 | 1.0 | 365.0 | 30 | 39.5 | | | | |
| | Group B (BSC) | 207.0 | - | - | 207.0 | 207.0 | 1.0 | 1.0 | 1 | 50.0 | 0.915 | 0.123 | 6.796 | 0.2158 |
| ≥ 70 years, N=54 | Group A (FTD/TPI) | 90.0 | 56.0 | 157.0 | 27.0 | 249.0 | 1.0 | 358.0 | 25 | 50.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 242.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.1142 |
| Male, N=82 | Group A (FTD/TPI) | 154.0 | 106.0 | 249.0 | 27.0 | 276.0 | 1.0 | 365.0 | 33 | 41.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 85.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.5326 |
| Female, N=50 | Group A (FTD/TPI) | 90.0 | 68.0 | 248.0 | 28.0 | 248.0 | 1.0 | 304.0 | 22 | 46.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 207.0 | - | 207.0 | 207.0 | 104.0 | 242.0 | 1 | 33.3 | 2.926 | 0.391 | 21.909 | 0.2674 |
| ECOG 0-1, N=116 | Group A (FTD/TPI) | 119.0 | 86.0 | 202.0 | 27.0 | 276.0 | 1.0 | 365.0 | 52 | 46.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 242.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.2217 |
| ECOG ≥ 2, N=12 | Group A (FTD/TPI) | 117.0 | 29.0 | - | 28.0 | 117.0 | 1.0 | 308.0 | 3 | 30.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 104.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.5892 |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol (atp)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).
[4] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
Note 1: Time to deterioration is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of NV of at least greater/equal 10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to protocol).
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI).

**EORTC QLQ-C30- time to deterioration of NV (in days) - until EoF – Kaplan-Meier analysis - method: "btf [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | 25.0 | - | 25.0 | 25.0 | 27.0 | 27.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 89.0 | 68.0 | 119.0 | 22.0 | 276.0 | 1.0 | 365.0 | 70 | 56.5 |
| | Group A (FTD/TPI) | 86.0 | 68.0 | 119.0 | 22.0 | 276.0 | 1.0 | 365.0 | 71 | 56.3 |
| | Group B (BSC) | 207.0 | 111.0 | - | 28.0 | 207.0 | 85.0 | 242.0 | 3 | 50.0 |
| < 65 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 85.0 | 54.0 | - | 22.0 | 119.0 | 1.0 | 301.0 | 24 | 51.1 |
| | Group A (FTD/TPI) | 85.0 | 54.0 | - | 22.0 | 119.0 | 1.0 | 301.0 | 24 | 51.1 |
| ≥ 65 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | 25.0 | - | 25.0 | 25.0 | 27.0 | 27.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 90.0 | 64.0 | 157.0 | 23.0 | 276.0 | 25.0 | 365.0 | 46 | 59.7 |
| | Group A (FTD/TPI) | 90.0 | 64.0 | 157.0 | 23.0 | 276.0 | 25.0 | 365.0 | 47 | 59.5 |
| | Group B (BSC) | 207.0 | 111.0 | - | 28.0 | 207.0 | 85.0 | 242.0 | 3 | 50.0 |
| < 70 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 108.0 | 68.0 | 202.0 | 22.0 | 276.0 | 1.0 | 365.0 | 41 | 53.9 |
| | Group A (FTD/TPI) | 108.0 | 68.0 | 202.0 | 22.0 | 276.0 | 1.0 | 365.0 | 41 | 53.9 |
| | Group B (BSC) | 117.5 | 28.0 | 207.0 | 28.0 | 207.0 | - | - | 2 | 100.0 |
| ≥ 70 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | 25.0 | - | 25.0 | 25.0 | 27.0 | 27.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 85.0 | 60.0 | 157.0 | 24.0 | 249.0 | 25.0 | 358.0 | 29 | 60.4 |
| | Group A (FTD/TPI) | 85.0 | 57.0 | 119.0 | 24.0 | 249.0 | 25.0 | 358.0 | 30 | 60.0 |
| | Group B (BSC) | - | 111.0 | - | 111.0 | 111.0 | 85.0 | 242.0 | 1 | 25.0 |
| Male | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | 25.0 | - | 25.0 | 25.0 | 27.0 | 27.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 112.0 | 61.0 | 249.0 | 22.0 | 276.0 | 25.0 | 365.0 | 42 | 54.5 |
| | Group A (FTD/TPI) | 112.0 | 60.0 | 249.0 | 22.0 | 276.0 | 25.0 | 365.0 | 43 | 54.4 |
| | Group B (BSC) | 111.0 | 28.0 | 111.0 | 28.0 | 111.0 | 85.0 | 85.0 | 2 | 66.7 |
| Female | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 74.0 | 56.0 | 111.0 | 22.0 | 119.0 | 1.0 | 310.0 | 28 | 59.6 |
| | Group A (FTD/TPI) | 74.0 | 56.0 | 111.0 | 22.0 | 119.0 | 1.0 | 310.0 | 28 | 59.6 |
| | Group B (BSC) | - | 207.0 | - | 207.0 | 207.0 | 104.0 | 242.0 | 1 | 33.3 |
| ECOG 0-1 | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | 25.0 | - | 25.0 | 25.0 | 27.0 | 27.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 90.0 | 64.0 | 119.0 | 22.0 | 276.0 | 25.0 | 365.0 | 64 | 57.7 |
| | Group A (FTD/TPI) | 89.0 | 64.0 | 119.0 | 22.0 | 276.0 | 25.0 | 365.0 | 65 | 57.5 |
| | Group B (BSC) | - | 111.0 | - | 111.0 | 111.0 | 85.0 | 242.0 | 1 | 33.3 |

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ECOG ≥ 2 | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 74.0 | 29.0 | - | 22.0 | 74.0 | 1.0 | 308.0 | 5 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | 74.0 | 29.0 | - | 22.0 | 74.0 | 1.0 | 308.0 | 5 | 50.0 |
| | Group B (BSC) | - | 28.0 | - | 28.0 | 28.0 | 104.0 | 104.0 | 1 | 50.0 |

[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free (btf)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).
Note 1: Time to deterioration is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of NV of at least greater/equal 10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to "backward therapy-free").
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of PA (in days) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: "atp [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Subgroup/arm | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [4] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients,N=132 | Group A (FTD/TPI) | 119.0 | 85.0 | 150.0 | 27.0 | 268.0 | 1.0 | 524.0 | 67 | 53.2 | | | | |
| | Group B (BSC) | 125.5 | 85.0 | - | 85.0 | 147.0 | 1.0 | 242.0 | 3 | 50.0 | 1.215 | 0.381 | 3.877 | 0.7388 |
| ≥ 65 years, N=85 | Group A (FTD/TPI) | 119.0 | 84.0 | 158.0 | 27.0 | 268.0 | 1.0 | 360.0 | 41 | 51.9 | | | | |
| | Group B (BSC) | 125.5 | 85.0 | - | 85.0 | 147.0 | 1.0 | 242.0 | 3 | 50.0 | 1.181 | 0.363 | 3.840 | 0.7799 |
| < 70 years, N=78 | Group A (FTD/TPI) | 113.0 | 57.0 | 150.0 | 27.0 | 268.0 | 1.0 | 524.0 | 43 | 56.6 | | | | |
| | Group B (BSC) | 147.0 | - | - | 147.0 | 147.0 | 1.0 | 1.0 | 1 | 50.0 | 0.908 | 0.123 | 6.692 | 0.9234 |
| ≥ 70 years, N=54 | Group A (FTD/TPI) | 138.0 | 85.0 | 176.0 | 28.0 | 249.0 | 1.0 | 347.0 | 24 | 48.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 104.0 | 85.0 | - | 85.0 | 104.0 | 1.0 | 242.0 | 2 | 50.0 | 1.355 | 0.317 | 5.790 | 0.6772 |
| Male, N=82 | Group A (FTD/TPI) | 113.0 | 85.0 | 151.0 | 28.0 | 268.0 | 1.0 | 524.0 | 46 | 58.2 | | | | |
| | Group B (BSC) | 85.0 | - | - | 85.0 | 85.0 | 1.0 | 1.0 | 1 | 33.3 | 0.496 | 0.067 | 3.672 | 0.5326 |
| Female, N=50 | Group A (FTD/TPI) | 121.0 | 68.0 | 182.0 | 27.0 | 266.0 | 1.0 | 285.0 | 21 | 44.7 | | | | |
| | Group B (BSC) | 147.0 | 104.0 | - | 104.0 | 147.0 | 242.0 | 242.0 | 2 | 66.7 | 1.397 | 0.322 | 6.062 | 0.6517 |
| ECOG 0-1, N=116 | Group A (FTD/TPI) | 113.0 | 84.0 | 149.0 | 27.0 | 268.0 | 1.0 | 524.0 | 62 | 54.9 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 85.0 | - | 85.0 | 85.0 | 1.0 | 242.0 | 1 | 33.3 | 2.146 | 0.297 | 15.533 | 0.2217 |
| ECOG ≥ 2, N=12 | Group A (FTD/TPI) | 138.0 | 95.0 | 252.0 | 28.0 | 252.0 | 1.0 | 117.0 | 4 | 40.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 104.0 | - | - | 104.0 | 104.0 | 1.0 | 1.0 | 1 | 50.0 | 0.450 | 0.039 | 5.174 | 0.5892 |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol (atp)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).
[4] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
Note 1: Time to deterioration is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of PA of at least greater/equal 10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to protocol).
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI).

**EORTC QLQ-C30- time to deterioration of PA (in days) - until EoF – Kaplan-Meier analysis - method: "btf [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 85.0 | 60.0 | 121.0 | 22.0 | 268.0 | 1.0 | 524.0 | 79 | 63.7 |
| | Group A (FTD/TPI) | 85.0 | 60.0 | 121.0 | 22.0 | 268.0 | 1.0 | 524.0 | 79 | 62.7 |
| | Group B (BSC) | 116.0 | 69.0 | - | 56.0 | 147.0 | 111.0 | 242.0 | 4 | 66.7 |
| < 65 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 56.0 | 34.0 | 121.0 | 22.0 | 266.0 | 1.0 | 524.0 | 31 | 66.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | 56.0 | 34.0 | 121.0 | 22.0 | 266.0 | 1.0 | 524.0 | 31 | 66.0 |
| ≥ 65 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 89.0 | 68.0 | 150.0 | 24.0 | 268.0 | 26.0 | 360.0 | 48 | 62.3 |
| | Group A (FTD/TPI) | 89.0 | 68.0 | 150.0 | 24.0 | 268.0 | 25.0 | 360.0 | 48 | 60.8 |
| | Group B (BSC) | 116.0 | 69.0 | - | 56.0 | 147.0 | 111.0 | 242.0 | 4 | 66.7 |
| < 70 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 80.0 | 52.0 | 127.0 | 22.0 | 268.0 | 1.0 | 524.0 | 48 | 63.2 |
| | Group A (FTD/TPI) | 80.0 | 52.0 | 127.0 | 22.0 | 268.0 | 1.0 | 524.0 | 48 | 63.2 |
| | Group B (BSC) | 101.5 | 56.0 | 147.0 | 56.0 | 147.0 | - | - | 2 | 100.0 |
| ≥ 70 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 89.0 | 82.0 | 139.0 | 24.0 | 248.0 | 28.0 | 347.0 | 31 | 64.6 |
| | Group A (FTD/TPI) | 89.0 | 82.0 | 139.0 | 24.0 | 248.0 | 25.0 | 347.0 | 31 | 62.0 |
| | Group B (BSC) | - | 69.0 | - | 69.0 | 85.0 | 111.0 | 242.0 | 2 | 50.0 |
| Male | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 85.0 | 53.0 | 113.0 | 22.0 | 268.0 | 28.0 | 524.0 | 56 | 72.7 |
| | Group A (FTD/TPI) | 85.0 | 53.0 | 113.0 | 22.0 | 268.0 | 25.0 | 524.0 | 56 | 70.9 |
| | Group B (BSC) | 85.0 | 56.0 | - | 56.0 | 85.0 | 111.0 | 111.0 | 2 | 66.7 |
| Female | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 121.0 | 68.0 | 248.0 | 22.0 | 266.0 | 1.0 | 310.0 | 23 | 48.9 |
| | Group A (FTD/TPI) | 121.0 | 68.0 | 248.0 | 22.0 | 266.0 | 1.0 | 310.0 | 23 | 48.9 |
| | Group B (BSC) | 147.0 | 69.0 | - | 69.0 | 147.0 | 242.0 | 242.0 | 2 | 66.7 |
| ECOG 0-1 | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 85.0 | 56.0 | 113.0 | 22.0 | 268.0 | 24.0 | 524.0 | 74 | 66.7 |
| | Group A (FTD/TPI) | 85.0 | 56.0 | 113.0 | 22.0 | 268.0 | 24.0 | 524.0 | 74 | 65.5 |
| | Group B (BSC) | - | 85.0 | - | 85.0 | 85.0 | 111.0 | 242.0 | 1 | 33.3 |

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ECOG ≥ 2 | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 252.0 | 54.0 | 252.0 | 22.0 | 252.0 | 1.0 | 165.0 | 4 | 40.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | 252.0 | 54.0 | 252.0 | 22.0 | 252.0 | 1.0 | 165.0 | 4 | 40.0 |
| | Group B (BSC) | 62.5 | 56.0 | 69.0 | 56.0 | 69.0 | - | - | 2 | 100.0 |

[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free (btf)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).
Note 1: Time to deterioration is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of PA of at least greater/equal 10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to "backward therapy-free").
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of DY (in days) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: "atp [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Subgroup/arm | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [4] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients,N=132 | Group A (FTD/TPI) | 119.0 | 104.0 | 192.0 | 28.0 | 312.0 | 1.0 | 365.0 | 52 | 41.3 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 85.0 | - | 85.0 | 85.0 | 1.0 | 261.0 | 1 | 16.7 | 2.996 | 0.413 | 21.705 | 0.2482 |
| ≥ 65 years, N=85 | Group A (FTD/TPI) | 119.0 | 104.0 | 312.0 | 28.0 | 312.0 | 1.0 | 365.0 | 33 | 41.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 85.0 | - | 85.0 | 85.0 | 1.0 | 261.0 | 1 | 16.7 | 2.761 | 0.377 | 20.207 | 0.2926 |
| < 70 years, N=78 | Group A (FTD/TPI) | 117.0 | 87.0 | 205.0 | 28.0 | 205.0 | 1.0 | 365.0 | 31 | 40.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 261.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.3067 |
| ≥ 70 years, N=54 | Group A (FTD/TPI) | 119.0 | 85.0 | 312.0 | 28.0 | 312.0 | 1.0 | 316.0 | 21 | 42.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 85.0 | - | 85.0 | 85.0 | 1.0 | 242.0 | 1 | 25.0 | 2.052 | 0.275 | 15.329 | 0.4701 |
| Male, N=82 | Group A (FTD/TPI) | 127.0 | 87.0 | - | 28.0 | 176.0 | 1.0 | 365.0 | 31 | 39.2 | | | | |
| | Group B (BSC) | 85.0 | - | - | 85.0 | 85.0 | 1.0 | 1.0 | 1 | 33.3 | 0.427 | 0.057 | 3.190 | 0.3807 |
| Female, N=50 | Group A (FTD/TPI) | 112.0 | 68.0 | 312.0 | 28.0 | 312.0 | 1.0 | 322.0 | 21 | 44.7 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 104.0 | 261.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.0997 |
| ECOG 0-1, N=116 | Group A (FTD/TPI) | 119.0 | 87.0 | 205.0 | 28.0 | 312.0 | 1.0 | 365.0 | 47 | 41.6 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 85.0 | - | 85.0 | 85.0 | 1.0 | 242.0 | 1 | 33.3 | 1.455 | 0.200 | 10.567 | 0.2217 |
| ECOG ≥ 2, N=12 | Group A (FTD/TPI) | 114.5 | 29.0 | 138.0 | 28.0 | 138.0 | 1.0 | 95.0 | 5 | 50.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 104.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.6048 |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol (atp)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).
[4] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
Note 1: Time to deterioration is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of DY of at least greater/equal 10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to protocol).
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI).

**EORTC QLQ-C30- time to deterioration of DY (in days) - until EoF – Kaplan-Meier analysis - method: "btf [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 1.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 106.0 | 83.0 | 159.0 | 22.0 | 310.0 | 1.0 | 376.0 | 63 | 50.8 |
| | Group A (FTD/TPI) | 106.0 | 83.0 | 159.0 | 22.0 | 310.0 | 1.0 | 376.0 | 63 | 50.0 |
| | Group B (BSC) | - | 85.0 | - | 85.0 | 85.0 | 56.0 | 261.0 | 1 | 16.7 |
| < 65 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 64.0 | 32.0 | 127.0 | 22.0 | 205.0 | 1.0 | 322.0 | 26 | 55.3 |
| | Group A (FTD/TPI) | 64.0 | 32.0 | 127.0 | 22.0 | 205.0 | 1.0 | 322.0 | 26 | 55.3 |
| ≥ 65 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 1.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 117.0 | 89.0 | 310.0 | 23.0 | 310.0 | 1.0 | 376.0 | 37 | 48.1 |
| | Group A (FTD/TPI) | 117.0 | 89.0 | 310.0 | 23.0 | 310.0 | 1.0 | 376.0 | 37 | 46.8 |
| | Group B (BSC) | - | 85.0 | - | 85.0 | 85.0 | 56.0 | 261.0 | 1 | 16.7 |
| < 70 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 85.0 | 63.0 | 127.0 | 22.0 | 205.0 | 1.0 | 365.0 | 39 | 51.3 |
| | Group A (FTD/TPI) | 85.0 | 63.0 | 127.0 | 22.0 | 205.0 | 1.0 | 365.0 | 39 | 51.3 |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 56.0 | 261.0 | 0 | 0.0 |
| ≥ 70 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 1.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 119.0 | 84.0 | 310.0 | 28.0 | 310.0 | 25.0 | 376.0 | 24 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | 119.0 | 84.0 | 310.0 | 28.0 | 310.0 | 1.0 | 376.0 | 24 | 48.0 |
| | Group B (BSC) | - | 85.0 | - | 85.0 | 85.0 | 104.0 | 242.0 | 1 | 25.0 |
| Male | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 1.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 112.0 | 83.0 | - | 22.0 | 176.0 | 1.0 | 376.0 | 38 | 49.4 |
| | Group A (FTD/TPI) | 112.0 | 83.0 | - | 22.0 | 176.0 | 1.0 | 376.0 | 38 | 48.1 |
| | Group B (BSC) | - | 85.0 | - | 85.0 | 85.0 | 56.0 | 111.0 | 1 | 33.3 |
| Female | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 90.0 | 68.0 | 205.0 | 26.0 | 310.0 | 1.0 | 322.0 | 25 | 53.2 |
| | Group A (FTD/TPI) | 90.0 | 68.0 | 205.0 | 26.0 | 310.0 | 1.0 | 322.0 | 25 | 53.2 |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 104.0 | 261.0 | 0 | 0.0 |
| ECOG 0-1 | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 1.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 104.0 | 80.0 | 163.0 | 22.0 | 310.0 | 1.0 | 376.0 | 58 | 52.3 |
| | Group A (FTD/TPI) | 104.0 | 80.0 | 163.0 | 22.0 | 310.0 | 1.0 | 376.0 | 58 | 51.3 |
| | Group B (BSC) | - | 85.0 | - | 85.0 | 85.0 | 111.0 | 242.0 | 1 | 33.3 |

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ECOG ≥ 2 | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 112.0 | 54.0 | 117.0 | 28.0 | 117.0 | 1.0 | 95.0 | 5 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | 112.0 | 54.0 | 117.0 | 28.0 | 117.0 | 1.0 | 95.0 | 5 | 50.0 |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 56.0 | 104.0 | 0 | 0.0 |

[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free (btf)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).
Note 1: Time to deterioration is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of DY of at least greater/equal 10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to "backward therapy-free").
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of SL (in days) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: "atp [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Subgroup/arm | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [4] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients,N=132 | Group A (FTD/TPI) | 172.0 | 121.0 | 248.0 | 27.0 | 301.0 | 1.0 | 524.0 | 53 | 42.1 | | | | |
| | Group B (BSC) | 113.0 | 104.0 | - | 104.0 | 113.0 | 1.0 | 261.0 | 2 | 33.3 | 1.149 | 0.279 | 4.729 | 0.8452 |
| ≥ 65 years, N=85 | Group A (FTD/TPI) | 206.0 | 119.0 | 268.0 | 27.0 | 268.0 | 1.0 | 360.0 | 31 | 39.2 | | | | |
| | Group B (BSC) | 113.0 | 104.0 | - | 104.0 | 113.0 | 1.0 | 261.0 | 2 | 33.3 | 1.107 | 0.264 | 4.647 | 0.8884 |
| < 70 years, N=78 | Group A (FTD/TPI) | 206.0 | 121.0 | 301.0 | 27.0 | 301.0 | 1.0 | 524.0 | 32 | 42.1 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 261.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.3334 |
| ≥ 70 years, N=54 | Group A (FTD/TPI) | 138.0 | 87.0 | 249.0 | 27.0 | 249.0 | 1.0 | 358.0 | 21 | 42.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 108.5 | 104.0 | 113.0 | 104.0 | 113.0 | 1.0 | 85.0 | 2 | 50.0 | 0.696 | 0.158 | 3.077 | 0.6279 |
| Male, N=82 | Group A (FTD/TPI) | 138.0 | 104.0 | 236.0 | 27.0 | 268.0 | 1.0 | 524.0 | 36 | 45.6 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 85.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.5136 |
| Female, N=50 | Group A (FTD/TPI) | 220.0 | 121.0 | - | 27.0 | 301.0 | 1.0 | 322.0 | 17 | 36.2 | | | | |
| | Group B (BSC) | 113.0 | 104.0 | - | 104.0 | 113.0 | 261.0 | 261.0 | 2 | 66.7 | 0.798 | 0.183 | 3.491 | 0.7638 |
| ECOG 0-1, N=116 | Group A (FTD/TPI) | 158.0 | 119.0 | 248.0 | 27.0 | 301.0 | 1.0 | 524.0 | 50 | 44.2 | | | | |
| | Group B (BSC) | 113.0 | - | - | 113.0 | 113.0 | 1.0 | 85.0 | 1 | 33.3 | 0.884 | 0.121 | 6.463 | 0.9013 |
| ECOG ≥ 2, N=12 | Group A (FTD/TPI) | 138.0 | 87.0 | - | 87.0 | 138.0 | 1.0 | 308.0 | 2 | 20.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 104.0 | - | - | 104.0 | 104.0 | 1.0 | 1.0 | 1 | 50.0 | 0.258 | 0.016 | 4.222 | 0.3072 |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol (atp)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).
[4] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
Note 1: Time to deterioration is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of SL of at least greater/equal 10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to protocol).
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI).

**EORTC QLQ-C30- time to deterioration of SL (in days) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: "btf [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | 26.0 | 25.0 | 27.0 | 25.0 | 27.0 | - | - | 2 | 100.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 149.0 | 86.0 | 236.0 | 22.0 | 301.0 | 1.0 | 524.0 | 61 | 49.2 |
| | Group A (FTD/TPI) | 134.0 | 85.0 | 236.0 | 22.0 | 301.0 | 1.0 | 524.0 | 63 | 50.0 |
| | Group B (BSC) | 113.0 | 69.0 | - | 56.0 | 113.0 | 85.0 | 261.0 | 3 | 50.0 |
| < 65 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 121.0 | 51.0 | 301.0 | 22.0 | 301.0 | 1.0 | 524.0 | 25 | 53.2 |
| | Group A (FTD/TPI) | 121.0 | 51.0 | 301.0 | 22.0 | 301.0 | 1.0 | 524.0 | 25 | 53.2 |
| ≥ 65 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | 26.0 | 25.0 | 27.0 | 25.0 | 27.0 | - | - | 2 | 100.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 158.0 | 87.0 | 268.0 | 24.0 | 268.0 | 25.0 | 360.0 | 36 | 46.8 |
| | Group A (FTD/TPI) | 158.0 | 85.0 | 268.0 | 24.0 | 268.0 | 25.0 | 360.0 | 38 | 48.1 |
| | Group B (BSC) | 113.0 | 69.0 | - | 56.0 | 113.0 | 85.0 | 261.0 | 3 | 50.0 |
| < 70 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 206.0 | 86.0 | 301.0 | 22.0 | 301.0 | 1.0 | 524.0 | 36 | 47.4 |
| | Group A (FTD/TPI) | 206.0 | 86.0 | 301.0 | 22.0 | 301.0 | 1.0 | 524.0 | 36 | 47.4 |
| | Group B (BSC) | - | 56.0 | - | 56.0 | 56.0 | 261.0 | 261.0 | 1 | 50.0 |
| ≥ 70 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | 26.0 | 25.0 | 27.0 | 25.0 | 27.0 | - | - | 2 | 100.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 89.0 | 81.0 | 249.0 | 24.0 | 249.0 | 25.0 | 358.0 | 25 | 52.1 |
| | Group A (FTD/TPI) | 89.0 | 57.0 | 173.0 | 24.0 | 249.0 | 25.0 | 358.0 | 27 | 54.0 |
| | Group B (BSC) | 113.0 | 69.0 | 113.0 | 69.0 | 113.0 | 85.0 | 111.0 | 2 | 50.0 |
| Male | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | 26.0 | 25.0 | 27.0 | 25.0 | 27.0 | - | - | 2 | 100.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 104.0 | 63.0 | 220.0 | 24.0 | 268.0 | 25.0 | 524.0 | 42 | 54.5 |
| | Group A (FTD/TPI) | 89.0 | 63.0 | 220.0 | 24.0 | 268.0 | 25.0 | 524.0 | 44 | 55.7 |
| | Group B (BSC) | - | 56.0 | - | 56.0 | 56.0 | 85.0 | 111.0 | 1 | 33.3 |
| Female | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 220.0 | 121.0 | - | 22.0 | 301.0 | 1.0 | 322.0 | 19 | 40.4 |
| | Group A (FTD/TPI) | 220.0 | 121.0 | - | 22.0 | 301.0 | 1.0 | 322.0 | 19 | 40.4 |
| | Group B (BSC) | 113.0 | 69.0 | - | 69.0 | 113.0 | 261.0 | 261.0 | 2 | 66.7 |
| ECOG 0-1 | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | 26.0 | 25.0 | 27.0 | 25.0 | 27.0 | - | - | 2 | 100.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 149.0 | 86.0 | 249.0 | 22.0 | 301.0 | 25.0 | 524.0 | 55 | 49.5 |
| | Group A (FTD/TPI) | 149.0 | 85.0 | 249.0 | 22.0 | 301.0 | 25.0 | 524.0 | 57 | 50.4 |
| | Group B (BSC) | 113.0 | - | - | 113.0 | 113.0 | 85.0 | 111.0 | 1 | 33.3 |

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ECOG ≥ 2 | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 74.0 | 51.0 | - | 33.0 | 87.0 | 1.0 | 308.0 | 5 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | 74.0 | 51.0 | - | 33.0 | 87.0 | 1.0 | 308.0 | 5 | 50.0 |
| | Group B (BSC) | 62.5 | 56.0 | 69.0 | 56.0 | 69.0 | - | - | 2 | 100.0 |

[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free (btf)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).
Note 1: Time to deterioration is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of SL of at least greater/equal 10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to "backward therapy-free").
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of AP (in days) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: "atp [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Subgroup/arm | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [4] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients,N=132 | Group A (FTD/TPI) | 124.0 | 104.0 | 192.0 | 27.0 | 347.0 | 1.0 | 337.0 | 58 | 46.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 147.0 | 104.0 | - | 104.0 | 147.0 | 1.0 | 242.0 | 2 | 33.3 | 1.389 | 0.338 | 5.708 | 0.6427 |
| ≥ 65 years, N=85 | Group A (FTD/TPI) | 138.0 | 104.0 | 206.0 | 27.0 | 347.0 | 1.0 | 337.0 | 39 | 49.4 | | | | |
| | Group B (BSC) | 147.0 | 104.0 | - | 104.0 | 147.0 | 1.0 | 242.0 | 2 | 33.3 | 1.318 | 0.316 | 5.496 | 0.7012 |
| < 70 years, N=78 | Group A (FTD/TPI) | 121.0 | 87.0 | 206.0 | 28.0 | 255.0 | 1.0 | 337.0 | 34 | 44.7 | | | | |
| | Group B (BSC) | 147.0 | - | - | 147.0 | 147.0 | 1.0 | 1.0 | 1 | 50.0 | 0.772 | 0.104 | 5.710 | 0.7975 |
| ≥ 70 years, N=54 | Group A (FTD/TPI) | 138.0 | 104.0 | 248.0 | 27.0 | 347.0 | 1.0 | 292.0 | 24 | 48.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 104.0 | - | 104.0 | 104.0 | 1.0 | 242.0 | 1 | 25.0 | 1.969 | 0.264 | 14.697 | 0.4986 |
| Male, N=82 | Group A (FTD/TPI) | 119.0 | 86.0 | 157.0 | 27.0 | 347.0 | 1.0 | 337.0 | 41 | 51.9 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 85.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.4979 |
| Female, N=50 | Group A (FTD/TPI) | 192.0 | 98.0 | - | 28.0 | 255.0 | 1.0 | 322.0 | 17 | 36.2 | | | | |
| | Group B (BSC) | 147.0 | 104.0 | - | 104.0 | 147.0 | 242.0 | 242.0 | 2 | 66.7 | 0.952 | 0.216 | 4.189 | 0.9478 |
| ECOG 0-1, N=116 | Group A (FTD/TPI) | 125.0 | 104.0 | 193.0 | 27.0 | 347.0 | 1.0 | 337.0 | 53 | 46.9 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 242.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.2256 |
| ECOG ≥ 2, N=12 | Group A (FTD/TPI) | 117.0 | 36.0 | 138.0 | 28.0 | 138.0 | 1.0 | 95.0 | 4 | 40.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 104.0 | - | - | 104.0 | 104.0 | 1.0 | 1.0 | 1 | 50.0 | 0.460 | 0.038 | 5.631 | 0.5354 |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol (atp)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).
[4] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
Note 1: Time to deterioration is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of AP of at least greater/equal 10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to protocol).
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI).

**EORTC QLQ-C30- time to deterioration of AP (in days) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: "btf [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | 25.0 | - | 25.0 | 25.0 | 27.0 | 27.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 104.0 | 74.0 | 157.0 | 22.0 | 347.0 | 1.0 | 337.0 | 69 | 55.6 |
| | Group A (FTD/TPI) | 98.0 | 64.0 | 157.0 | 22.0 | 347.0 | 1.0 | 337.0 | 70 | 55.6 |
| | Group B (BSC) | 147.0 | 69.0 | - | 56.0 | 147.0 | 85.0 | 242.0 | 3 | 50.0 |
| < 65 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 86.0 | 57.0 | - | 22.0 | 149.0 | 1.0 | 322.0 | 23 | 48.9 |
| | Group A (FTD/TPI) | 86.0 | 57.0 | - | 22.0 | 149.0 | 1.0 | 322.0 | 23 | 48.9 |
| ≥ 65 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | 25.0 | - | 25.0 | 25.0 | 27.0 | 27.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 110.0 | 64.0 | 193.0 | 23.0 | 347.0 | 25.0 | 337.0 | 46 | 59.7 |
| | Group A (FTD/TPI) | 110.0 | 64.0 | 193.0 | 23.0 | 347.0 | 25.0 | 337.0 | 47 | 59.5 |
| | Group B (BSC) | 147.0 | 69.0 | - | 56.0 | 147.0 | 85.0 | 242.0 | 3 | 50.0 |
| < 70 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 98.0 | 57.0 | 206.0 | 22.0 | 255.0 | 1.0 | 337.0 | 42 | 55.3 |
| | Group A (FTD/TPI) | 98.0 | 57.0 | 206.0 | 22.0 | 255.0 | 1.0 | 337.0 | 42 | 55.3 |
| | Group B (BSC) | 101.5 | 56.0 | 147.0 | 56.0 | 147.0 | - | - | 2 | 100.0 |
| ≥ 70 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | 25.0 | - | 25.0 | 25.0 | 27.0 | 27.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 104.0 | 64.0 | 193.0 | 24.0 | 347.0 | 25.0 | 292.0 | 27 | 56.3 |
| | Group A (FTD/TPI) | 104.0 | 60.0 | 193.0 | 24.0 | 347.0 | 25.0 | 292.0 | 28 | 56.0 |
| | Group B (BSC) | - | 69.0 | - | 69.0 | 69.0 | 85.0 | 242.0 | 1 | 25.0 |
| Male | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | 25.0 | - | 25.0 | 25.0 | 27.0 | 27.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 86.0 | 54.0 | 176.0 | 22.0 | 347.0 | 25.0 | 337.0 | 48 | 62.3 |
| | Group A (FTD/TPI) | 86.0 | 54.0 | 176.0 | 22.0 | 347.0 | 25.0 | 337.0 | 49 | 62.0 |
| | Group B (BSC) | - | 56.0 | - | 56.0 | 56.0 | 85.0 | 111.0 | 1 | 33.3 |
| Female | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 111.0 | 80.0 | - | 26.0 | 255.0 | 1.0 | 322.0 | 21 | 44.7 |
| | Group A (FTD/TPI) | 111.0 | 80.0 | - | 26.0 | 255.0 | 1.0 | 322.0 | 21 | 44.7 |
| | Group B (BSC) | 147.0 | 69.0 | - | 69.0 | 147.0 | 242.0 | 242.0 | 2 | 66.7 |
| ECOG 0-1 | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | 25.0 | - | 25.0 | 25.0 | 27.0 | 27.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 110.0 | 82.0 | 193.0 | 22.0 | 347.0 | 24.0 | 337.0 | 62 | 55.9 |
| | Group A (FTD/TPI) | 108.0 | 82.0 | 176.0 | 22.0 | 347.0 | 24.0 | 337.0 | 63 | 55.8 |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 85.0 | 242.0 | 0 | 0.0 |

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ECOG ≥ 2 | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 51.0 | 33.0 | 74.0 | 28.0 | 74.0 | 1.0 | 87.0 | 6 | 60.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | 51.0 | 33.0 | 74.0 | 28.0 | 74.0 | 1.0 | 87.0 | 6 | 60.0 |
| | Group B (BSC) | 62.5 | 56.0 | 69.0 | 56.0 | 69.0 | - | - | 2 | 100.0 |

[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free (btf)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).
Note 1: Time to deterioration is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of AP of at least greater/equal 10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to "backward therapy-free").
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of CO (in days) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: "atp [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N= 132**

| Subgroup/arm | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [4] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients,N=132 | Group A (FTD/TPI) | 182.0 | 118.0 | - | 27.0 | 255.0 | 1.0 | 365.0 | 42 | 33.3 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 1.0 | 261.0 | 1 | 16.7 | 1.893 | 0.260 | 13.778 | 0.5169 |
| ≥ 65 years, N=85 | Group A (FTD/TPI) | 141.0 | 113.0 | - | 27.0 | 255.0 | 1.0 | 365.0 | 30 | 38.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 1.0 | 261.0 | 1 | 16.7 | 1.950 | 0.265 | 14.335 | 0.4980 |
| < 70 years, N=78 | Group A (FTD/TPI) | 248.0 | 117.0 | - | 28.0 | 255.0 | 1.0 | 365.0 | 24 | 31.6 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 261.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.3378 |
| ≥ 70 years, N=54 | Group A (FTD/TPI) | 141.0 | 84.0 | - | 27.0 | 173.0 | 1.0 | 358.0 | 18 | 36.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 1.0 | 104.0 | 1 | 25.0 | 1.298 | 0.170 | 9.887 | 0.7958 |
| Male, N=82 | Group A (FTD/TPI) | 173.0 | 113.0 | - | 27.0 | 248.0 | 1.0 | 365.0 | 26 | 32.9 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 85.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.5342 |
| Female, N=50 | Group A (FTD/TPI) | 182.0 | 117.0 | - | 28.0 | 255.0 | 1.0 | 312.0 | 16 | 34.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 104.0 | 261.0 | 1 | 33.3 | 1.515 | 0.200 | 11.496 | 0.6835 |
| ECOG 0-1, N=116 | Group A (FTD/TPI) | 182.0 | 113.0 | - | 27.0 | 255.0 | 1.0 | 365.0 | 40 | 35.4 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 1.0 | 85.0 | 1 | 33.3 | 0.657 | 0.089 | 4.848 | 0.6733 |
| ECOG ≥ 2, N=12 | Group A (FTD/TPI) | - | 117.0 | - | 28.0 | 117.0 | 1.0 | 308.0 | 2 | 20.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 104.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.7327 |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol (atp)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).
[4] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
Note 1: Time to deterioration is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of CO of at least greater/equal 10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to protocol).
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI).

**EORTC QLQ-C30- time to deterioration of CO (in days) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: "btf [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | 25.0 | - | 25.0 | 25.0 | 27.0 | 27.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 143.0 | 113.0 | - | 22.0 | 255.0 | 1.0 | 376.0 | 51 | 41.1 |
| | Group A (FTD/TPI) | 143.0 | 113.0 | - | 22.0 | 255.0 | 1.0 | 376.0 | 52 | 41.3 |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 28.0 | 60.0 | 85.0 | 261.0 | 2 | 33.3 |
| < 65 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 182.0 | 64.0 | - | 22.0 | 248.0 | 1.0 | 285.0 | 17 | 36.2 |
| | Group A (FTD/TPI) | 182.0 | 64.0 | - | 22.0 | 248.0 | 1.0 | 285.0 | 17 | 36.2 |
| ≥ 65 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | 25.0 | - | 25.0 | 25.0 | 27.0 | 27.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 141.0 | 113.0 | - | 26.0 | 255.0 | 1.0 | 376.0 | 34 | 44.2 |
| | Group A (FTD/TPI) | 141.0 | 113.0 | - | 25.0 | 255.0 | 1.0 | 376.0 | 35 | 44.3 |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 28.0 | 60.0 | 85.0 | 261.0 | 2 | 33.3 |
| < 70 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 143.0 | 113.0 | - | 22.0 | 255.0 | 1.0 | 365.0 | 31 | 40.8 |
| | Group A (FTD/TPI) | 143.0 | 113.0 | - | 22.0 | 255.0 | 1.0 | 365.0 | 31 | 40.8 |
| | Group B (BSC) | - | 28.0 | - | 28.0 | 28.0 | 261.0 | 261.0 | 1 | 50.0 |
| ≥ 70 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | 25.0 | - | 25.0 | 25.0 | 27.0 | 27.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 141.0 | 89.0 | - | 27.0 | 173.0 | 25.0 | 376.0 | 20 | 41.7 |
| | Group A (FTD/TPI) | 141.0 | 84.0 | - | 25.0 | 173.0 | 25.0 | 376.0 | 21 | 42.0 |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 85.0 | 111.0 | 1 | 25.0 |
| Male | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | 25.0 | - | 25.0 | 25.0 | 27.0 | 27.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 143.0 | 106.0 | - | 22.0 | 248.0 | 1.0 | 376.0 | 32 | 41.6 |
| | Group A (FTD/TPI) | 143.0 | 106.0 | - | 22.0 | 248.0 | 1.0 | 376.0 | 33 | 41.8 |
| | Group B (BSC) | - | 28.0 | - | 28.0 | 28.0 | 85.0 | 111.0 | 1 | 33.3 |
| Female | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 141.0 | 90.0 | - | 26.0 | 255.0 | 1.0 | 312.0 | 19 | 40.4 |
| | Group A (FTD/TPI) | 141.0 | 90.0 | - | 26.0 | 255.0 | 1.0 | 312.0 | 19 | 40.4 |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 104.0 | 261.0 | 1 | 33.3 |
| ECOG 0-1 | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | 25.0 | - | 25.0 | 25.0 | 27.0 | 27.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 141.0 | 106.0 | 255.0 | 22.0 | 255.0 | 1.0 | 376.0 | 49 | 44.1 |
| | Group A (FTD/TPI) | 141.0 | 90.0 | 255.0 | 22.0 | 255.0 | 1.0 | 376.0 | 50 | 44.2 |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 85.0 | 111.0 | 1 | 33.3 |

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ECOG ≥ 2 | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 117.0 | - | 28.0 | 117.0 | 1.0 | 308.0 | 2 | 20.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 117.0 | - | 28.0 | 117.0 | 1.0 | 308.0 | 2 | 20.0 |
| | Group B (BSC) | - | 28.0 | - | 28.0 | 28.0 | 104.0 | 104.0 | 1 | 50.0 |

[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free (btf)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).
Note 1: Time to deterioration is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of CO of at least greater/equal 10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to "backward therapy-free").
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of DI (in days) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: "atp [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Subgroup/arm | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [4] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients,N=132 | Group A (FTD/TPI) | 245.0 | 183.0 | - | 28.0 | 249.0 | 1.0 | 365.0 | 35 | 27.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 231.0 | - | 231.0 | 231.0 | 1.0 | 242.0 | 1 | 16.7 | 1.792 | 0.244 | 13.138 | 0.5589 |
| ≥ 65 years, N=85 | Group A (FTD/TPI) | 248.0 | 192.0 | - | 28.0 | 249.0 | 1.0 | 365.0 | 21 | 26.6 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 231.0 | - | 231.0 | 231.0 | 1.0 | 242.0 | 1 | 16.7 | 1.546 | 0.206 | 11.602 | 0.6688 |
| < 70 years, N=78 | Group A (FTD/TPI) | - | 172.0 | - | 28.0 | 235.0 | 1.0 | 365.0 | 19 | 25.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 231.0 | - | - | 231.0 | 231.0 | 1.0 | 1.0 | 1 | 50.0 | 0.588 | 0.077 | 4.469 | 0.6027 |
| ≥ 70 years, N=54 | Group A (FTD/TPI) | 245.0 | 158.0 | 249.0 | 28.0 | 249.0 | 1.0 | 316.0 | 16 | 32.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 242.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.2551 |
| Male, N=82 | Group A (FTD/TPI) | 249.0 | 158.0 | - | 28.0 | 249.0 | 1.0 | 365.0 | 21 | 26.6 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 85.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.6233 |
| Female, N=50 | Group A (FTD/TPI) | 235.0 | 183.0 | - | 28.0 | 248.0 | 1.0 | 304.0 | 14 | 29.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 231.0 | - | 231.0 | 231.0 | 104.0 | 242.0 | 1 | 33.3 | 1.784 | 0.231 | 13.778 | 0.5730 |
| ECOG 0-1, N=116 | Group A (FTD/TPI) | 245.0 | 183.0 | - | 28.0 | 249.0 | 1.0 | 365.0 | 34 | 30.1 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 242.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.3265 |
| ECOG ≥ 2, N=12 | Group A (FTD/TPI) | - | 138.0 | - | 138.0 | 138.0 | 1.0 | 308.0 | 1 | 10.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 104.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | - |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol (atp)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).
[4] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
Note 1: Time to deterioration is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of DI of at least greater/equal 10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to protocol).
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI).

**EORTC QLQ-C30- time to deterioration of DI (in days) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: "btf [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

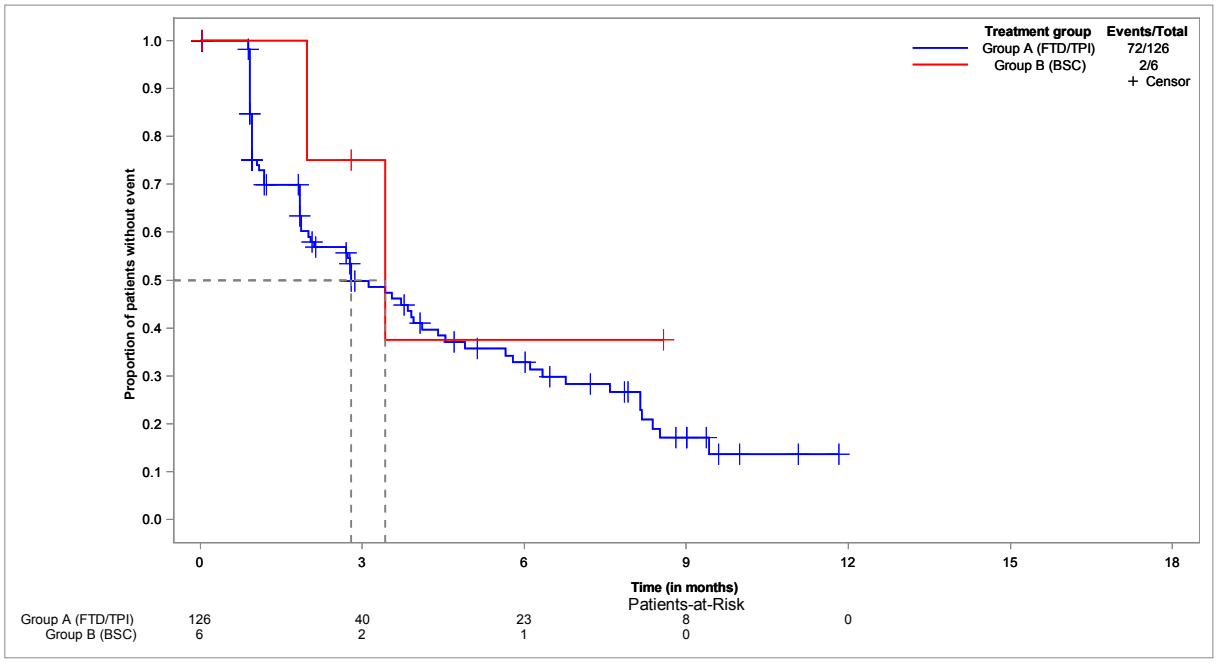
| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | 25.0 | - | 25.0 | 25.0 | 27.0 | 27.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 222.0 | 141.0 | - | 22.0 | 249.0 | 1.0 | 376.0 | 47 | 37.9 |
| | Group A (FTD/TPI) | 222.0 | 141.0 | - | 22.0 | 249.0 | 1.0 | 376.0 | 48 | 38.1 |
| | Group B (BSC) | 231.0 | 84.0 | - | 56.0 | 231.0 | 85.0 | 242.0 | 3 | 50.0 |
| < 65 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 127.0 | 85.0 | - | 22.0 | 235.0 | 1.0 | 301.0 | 18 | 38.3 |
| | Group A (FTD/TPI) | 127.0 | 85.0 | - | 22.0 | 235.0 | 1.0 | 301.0 | 18 | 38.3 |
| ≥ 65 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | 25.0 | - | 25.0 | 25.0 | 27.0 | 27.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 222.0 | 165.0 | - | 24.0 | 249.0 | 1.0 | 376.0 | 29 | 37.7 |
| | Group A (FTD/TPI) | 222.0 | 165.0 | - | 24.0 | 249.0 | 1.0 | 376.0 | 30 | 38.0 |
| | Group B (BSC) | 231.0 | 84.0 | - | 56.0 | 231.0 | 85.0 | 242.0 | 3 | 50.0 |
| < 70 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 192.0 | 119.0 | - | 22.0 | 235.0 | 1.0 | 365.0 | 29 | 38.2 |
| | Group A (FTD/TPI) | 192.0 | 119.0 | - | 22.0 | 235.0 | 1.0 | 365.0 | 29 | 38.2 |
| | Group B (BSC) | 143.5 | 56.0 | 231.0 | 56.0 | 231.0 | - | - | 2 | 100.0 |
| ≥ 70 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | 25.0 | - | 25.0 | 25.0 | 27.0 | 27.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 222.0 | 121.0 | - | 24.0 | 249.0 | 1.0 | 376.0 | 18 | 37.5 |
| | Group A (FTD/TPI) | 222.0 | 121.0 | - | 24.0 | 249.0 | 1.0 | 376.0 | 19 | 38.0 |
| | Group B (BSC) | - | 84.0 | - | 84.0 | 84.0 | 85.0 | 242.0 | 1 | 25.0 |
| Male | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | 25.0 | - | 25.0 | 25.0 | 27.0 | 27.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 245.0 | 121.0 | - | 22.0 | 249.0 | 1.0 | 376.0 | 30 | 39.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | 245.0 | 121.0 | - | 22.0 | 249.0 | 1.0 | 376.0 | 31 | 39.2 |
| | Group B (BSC) | 84.0 | 56.0 | - | 56.0 | 84.0 | 85.0 | 85.0 | 2 | 66.7 |
| Female | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 192.0 | 111.0 | - | 28.0 | 235.0 | 1.0 | 310.0 | 17 | 36.2 |
| | Group A (FTD/TPI) | 192.0 | 111.0 | - | 28.0 | 235.0 | 1.0 | 310.0 | 17 | 36.2 |
| | Group B (BSC) | - | 231.0 | - | 231.0 | 231.0 | 104.0 | 242.0 | 1 | 33.3 |
| ECOG 0-1 | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | 25.0 | - | 25.0 | 25.0 | 27.0 | 27.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 203.0 | 127.0 | - | 22.0 | 249.0 | 1.0 | 376.0 | 45 | 40.5 |
| | Group A (FTD/TPI) | 203.0 | 127.0 | - | 22.0 | 249.0 | 1.0 | 376.0 | 46 | 40.7 |
| | Group B (BSC) | - | 84.0 | - | 84.0 | 84.0 | 85.0 | 242.0 | 1 | 33.3 |

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ECOG ≥ 2 | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 165.0 | 165.0 | - | 54.0 | 165.0 | 1.0 | 308.0 | 2 | 20.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | 165.0 | 165.0 | - | 54.0 | 165.0 | 1.0 | 308.0 | 2 | 20.0 |
| | Group B (BSC) | - | 56.0 | - | 56.0 | 56.0 | 104.0 | 104.0 | 1 | 50.0 |

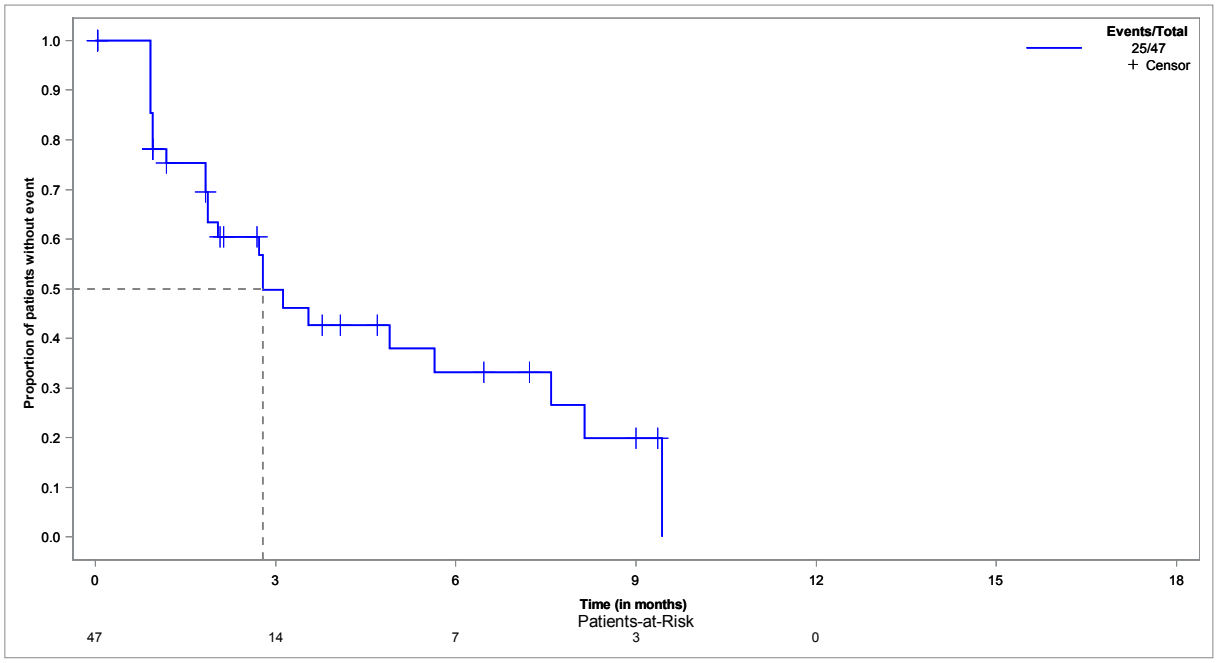
[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free (btf)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).
Note 1: Time to deterioration is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of DI of at least greater/equal 10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to "backward therapy-free").
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.

## Anhang 4-G2.4: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR

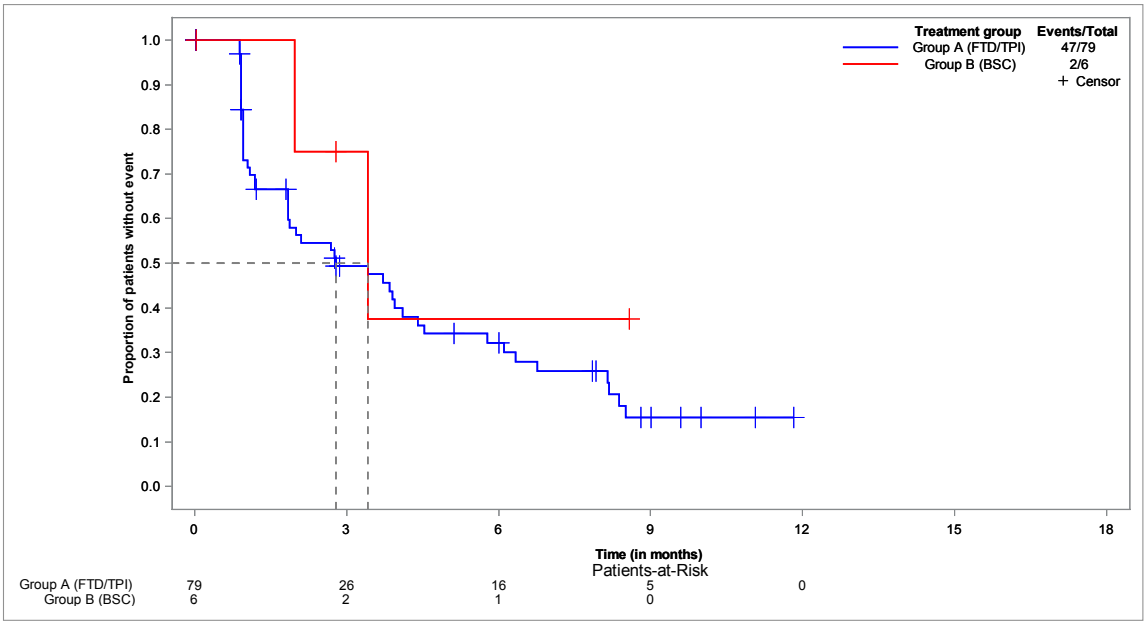
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of FA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



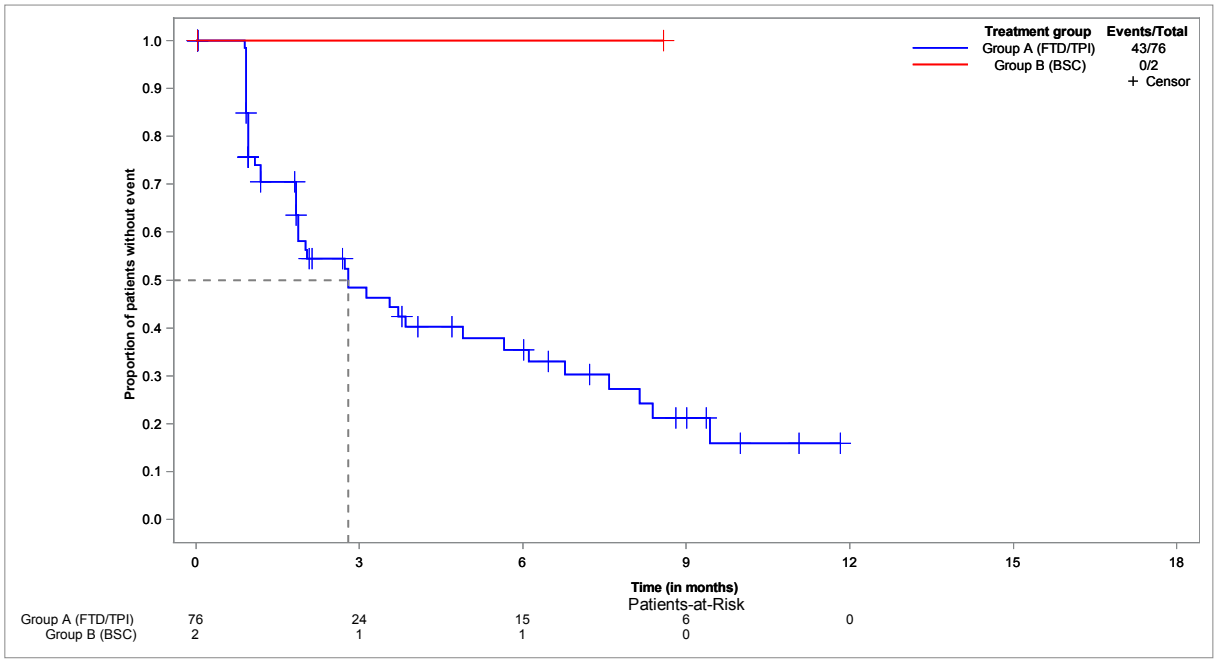

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of FA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



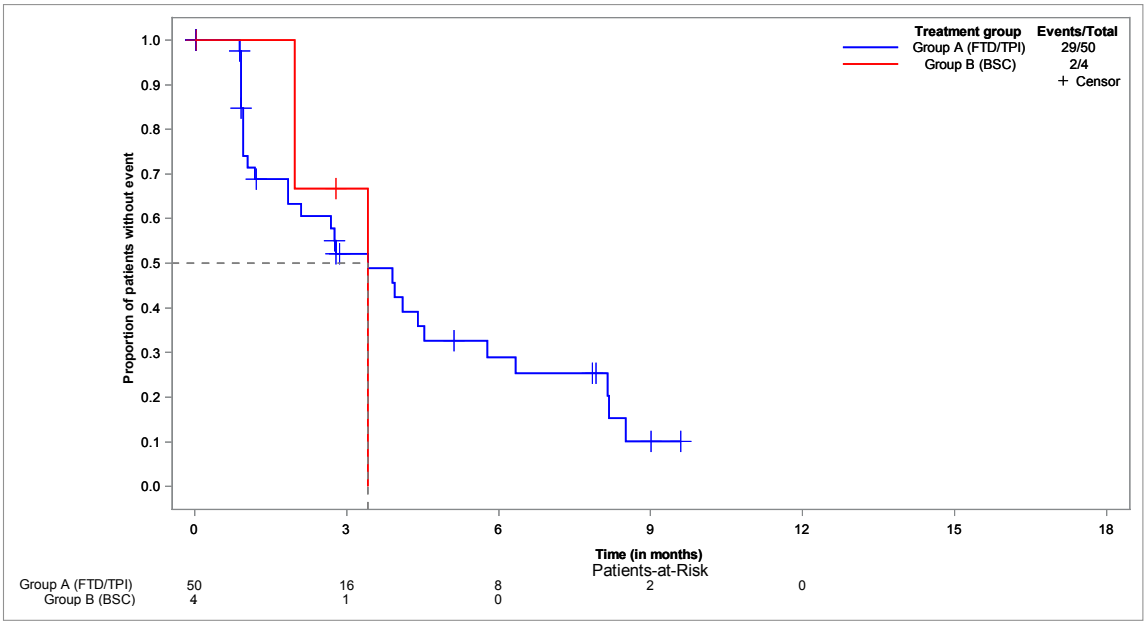
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of FA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



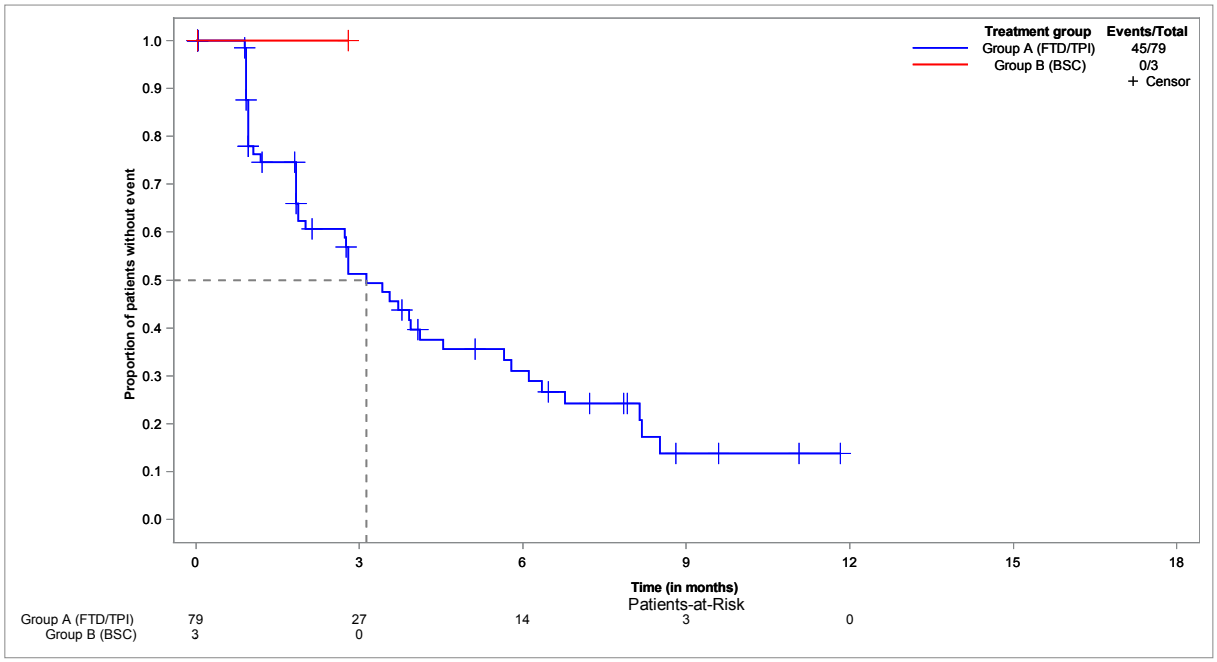

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of FA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



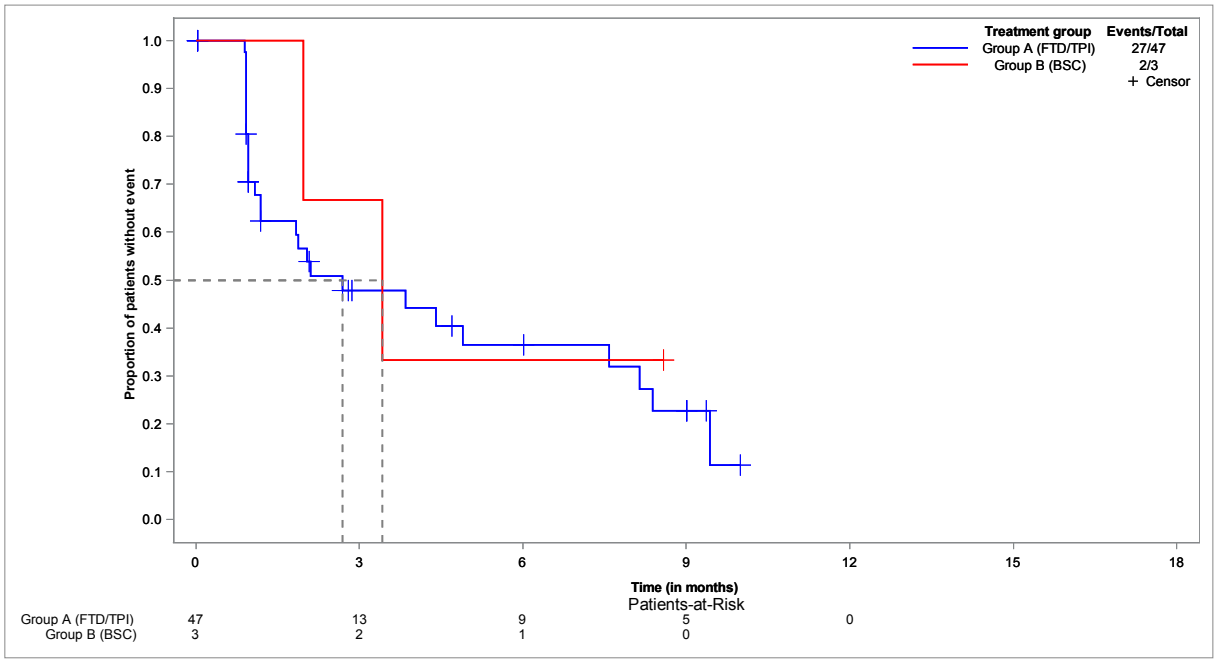
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of FA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



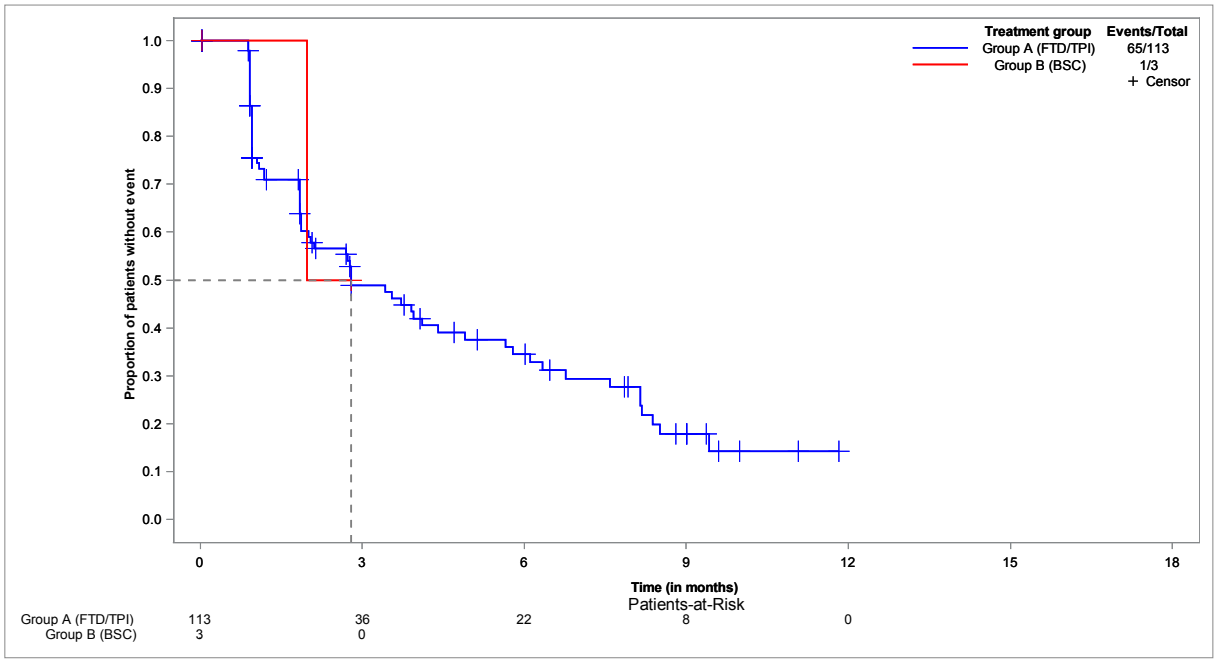

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of FA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



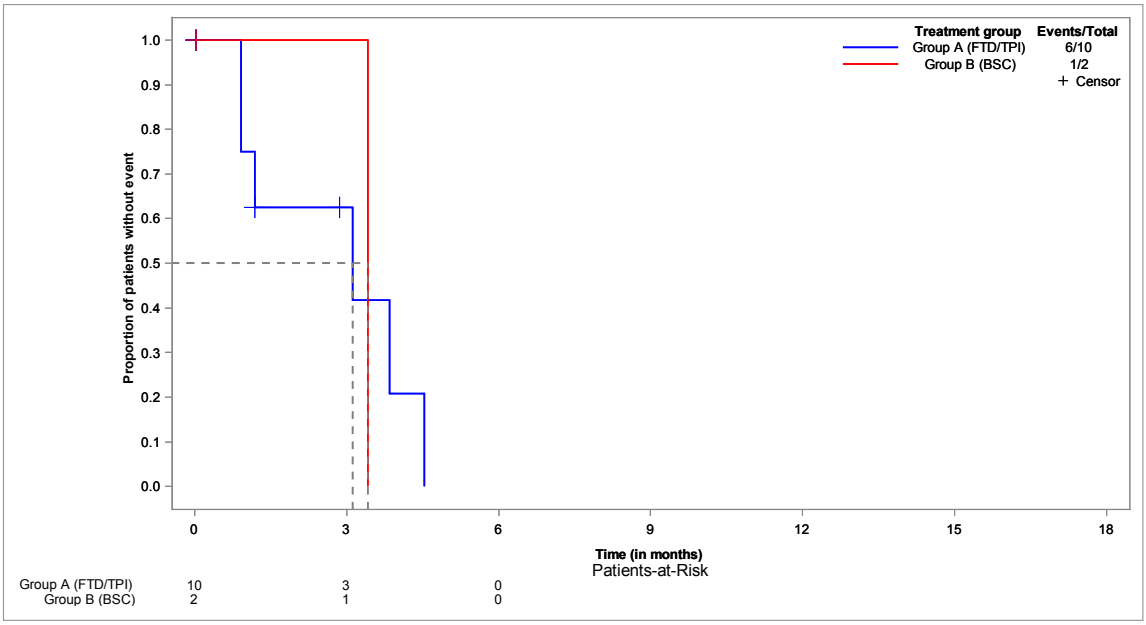
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of FA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



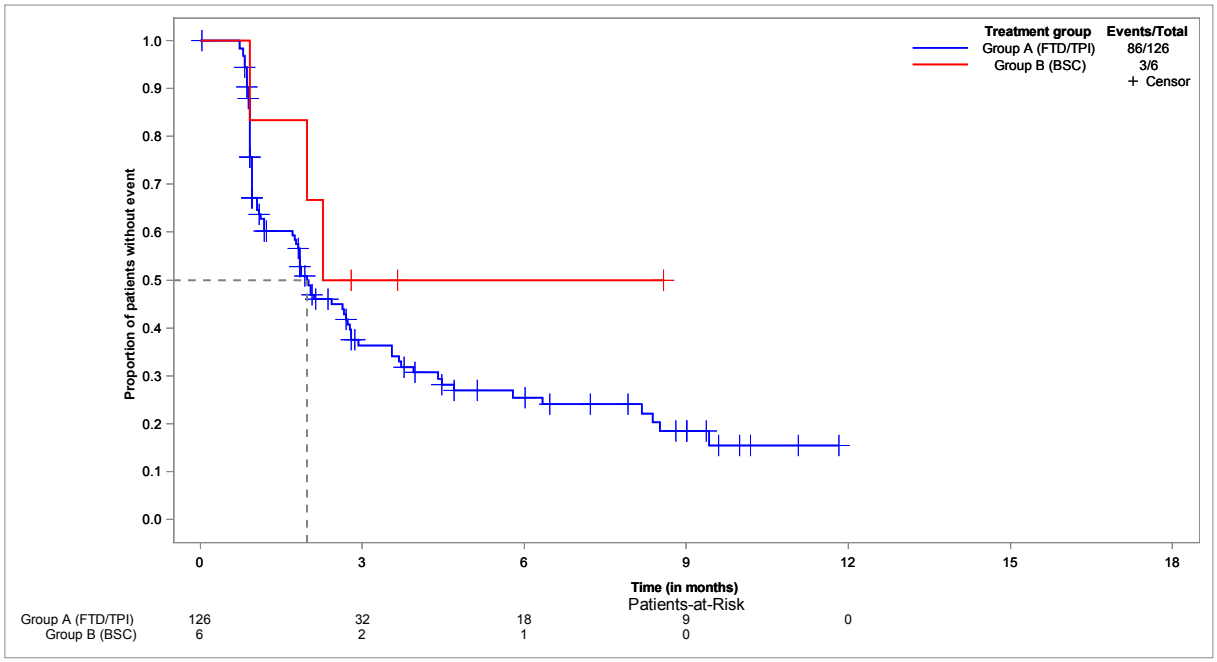

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of FA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



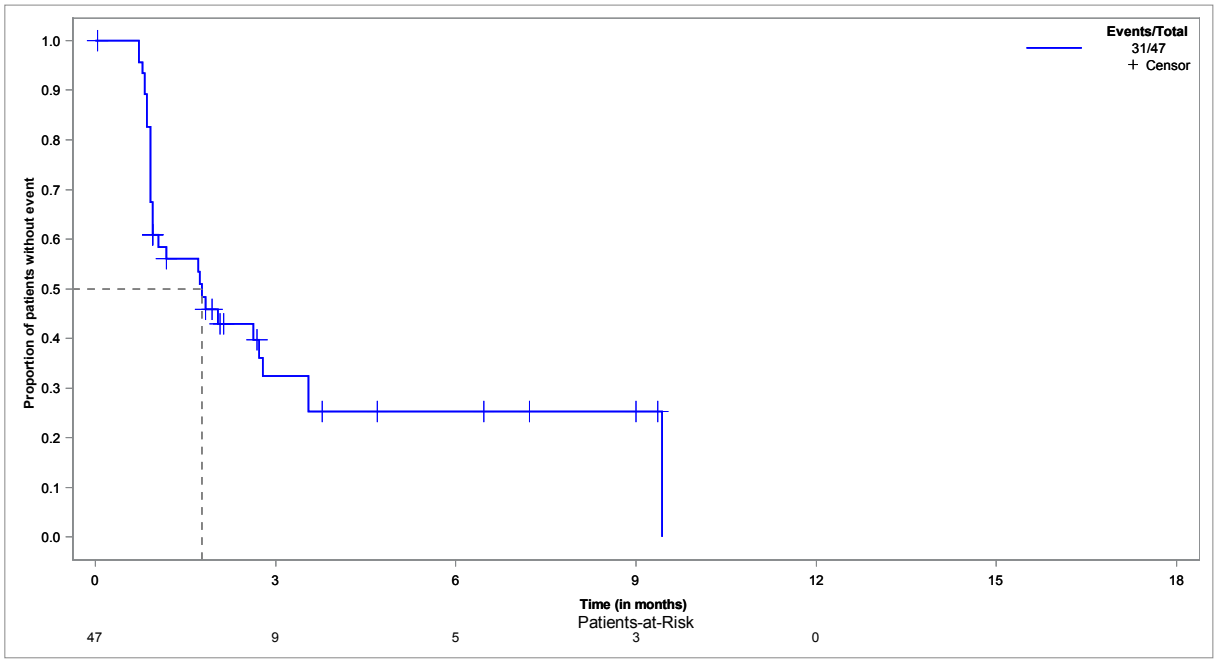
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of FA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



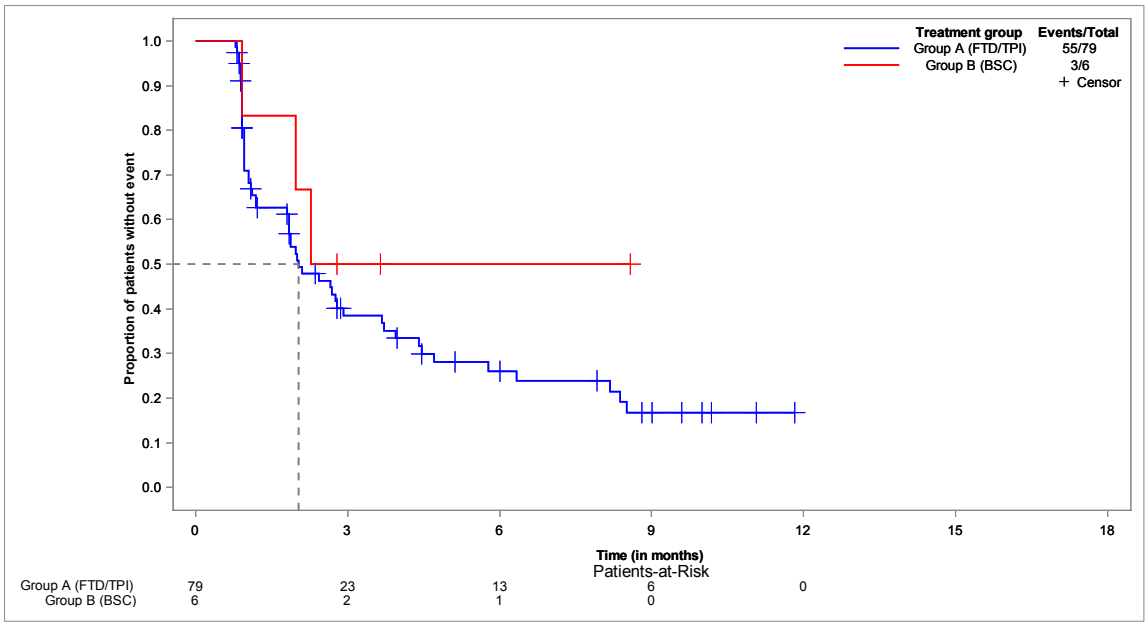

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of FA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



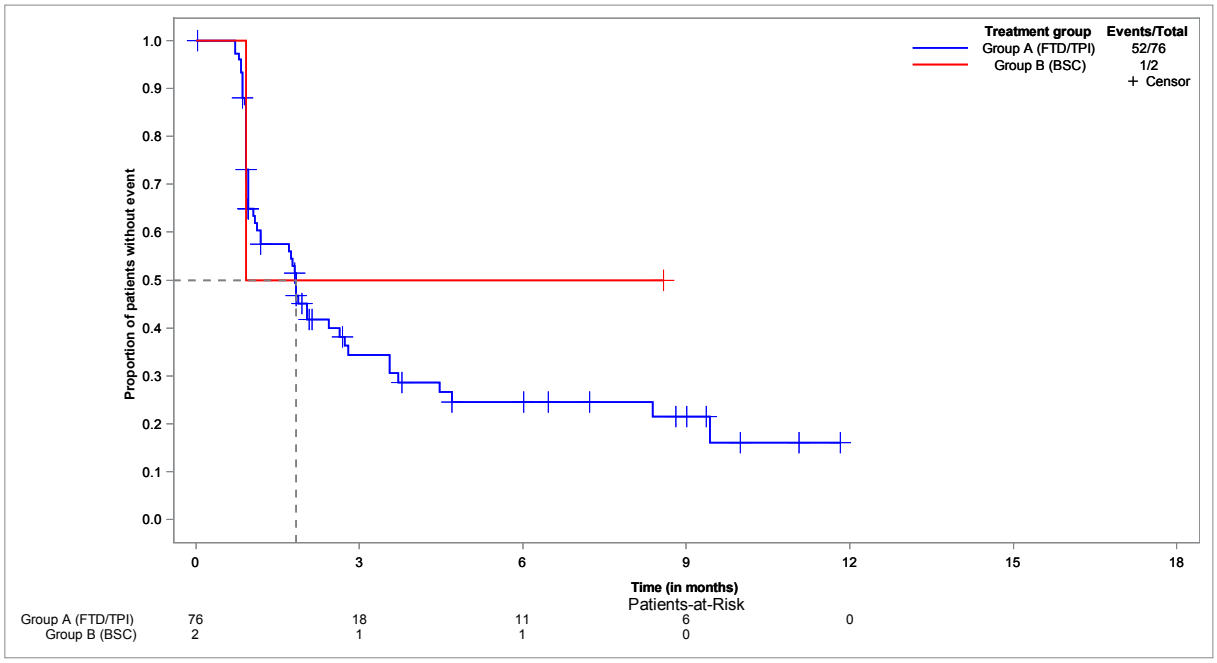
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of FA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



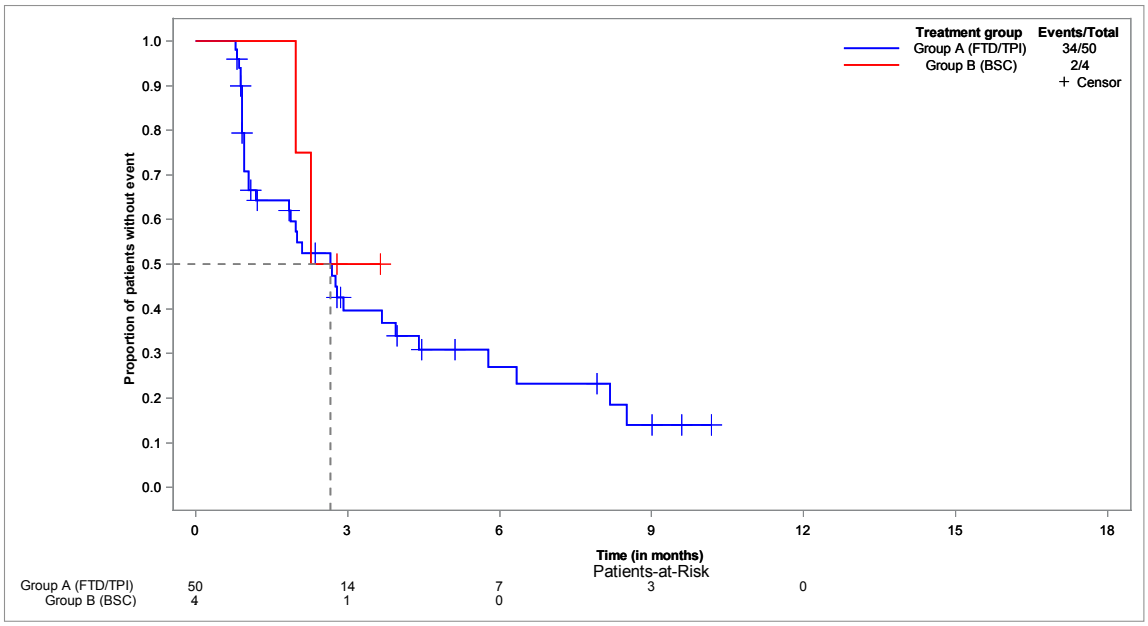

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of FA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



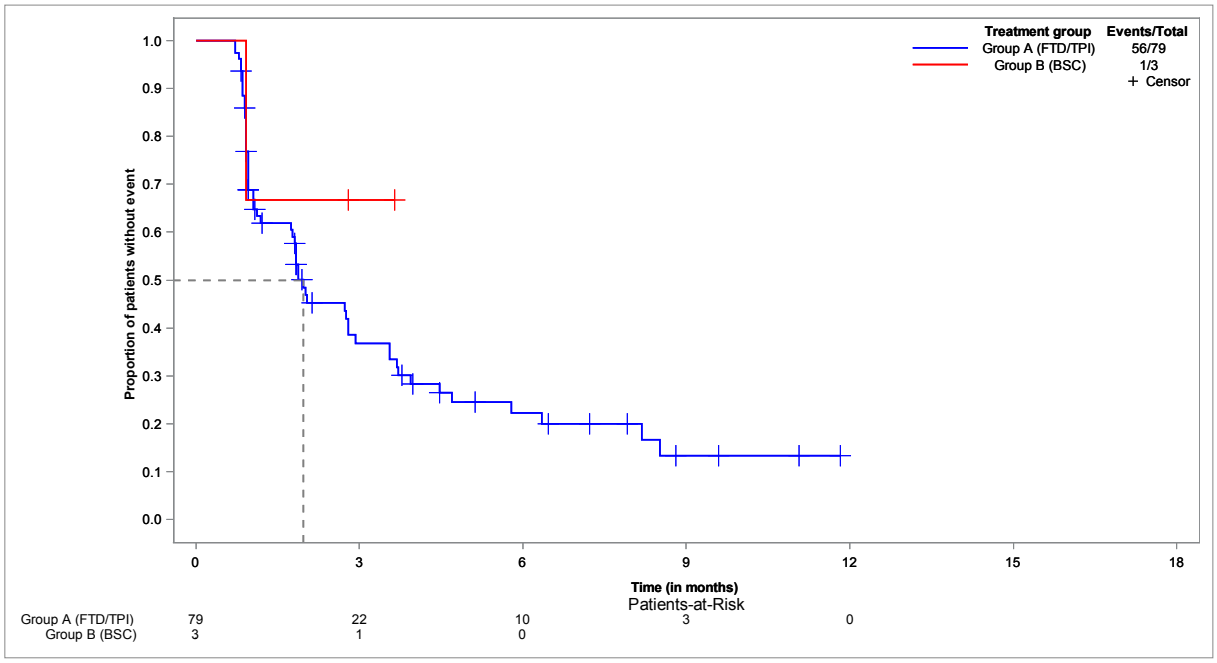
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of FA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



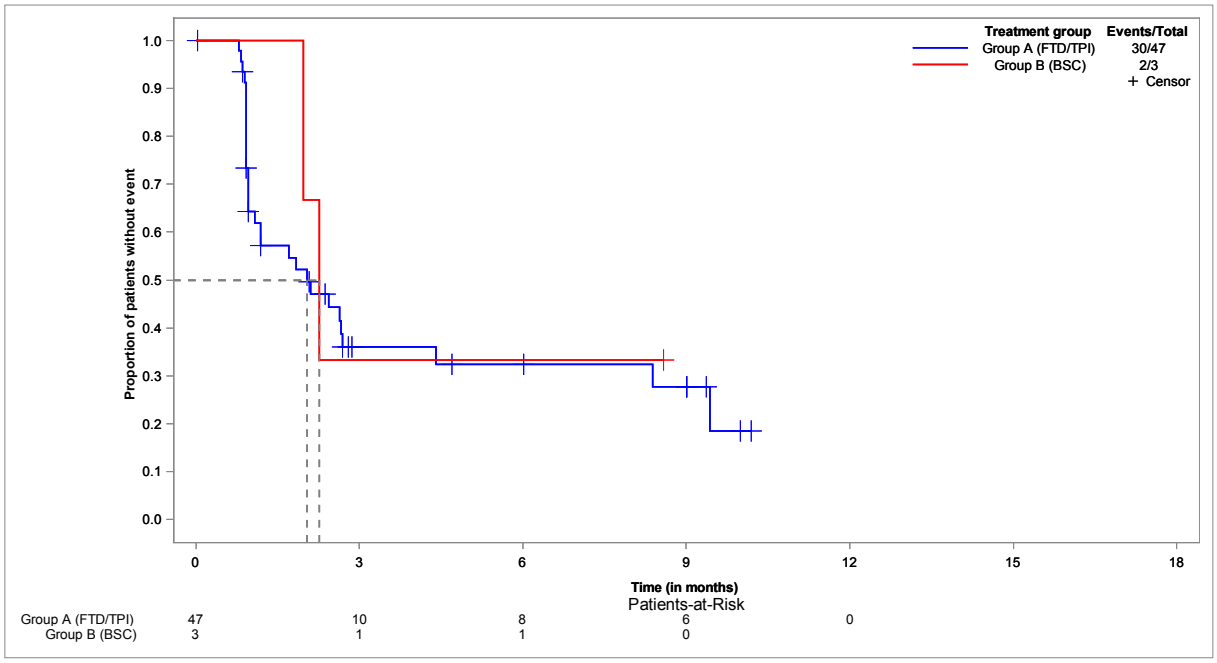

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of FA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



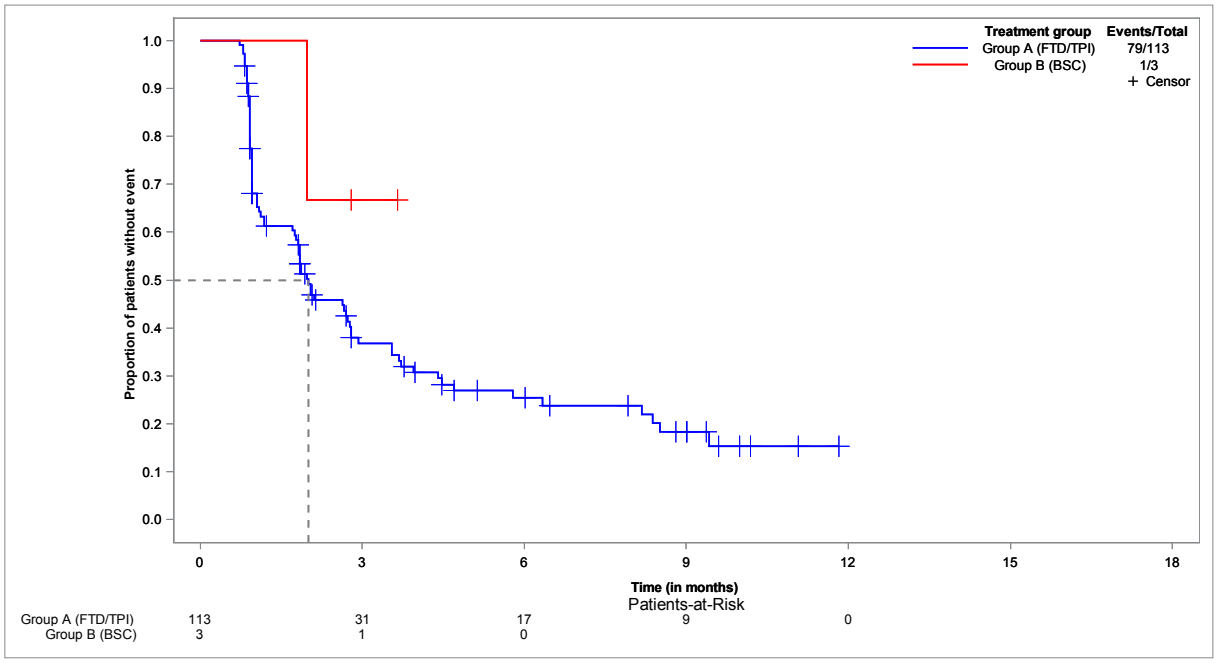
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of FA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



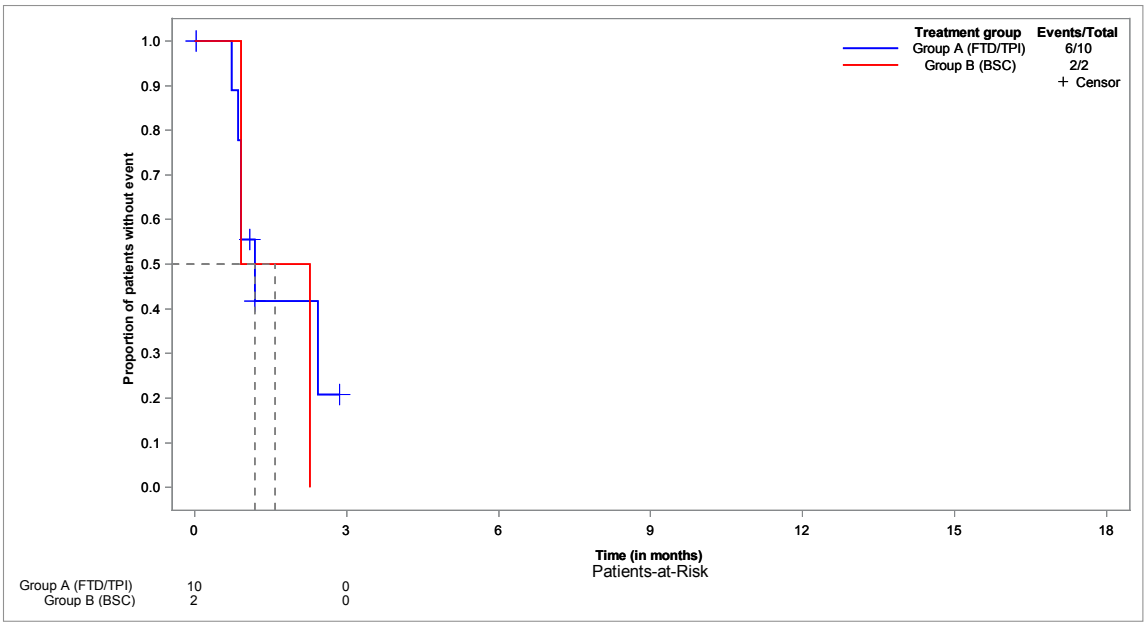

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of FA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



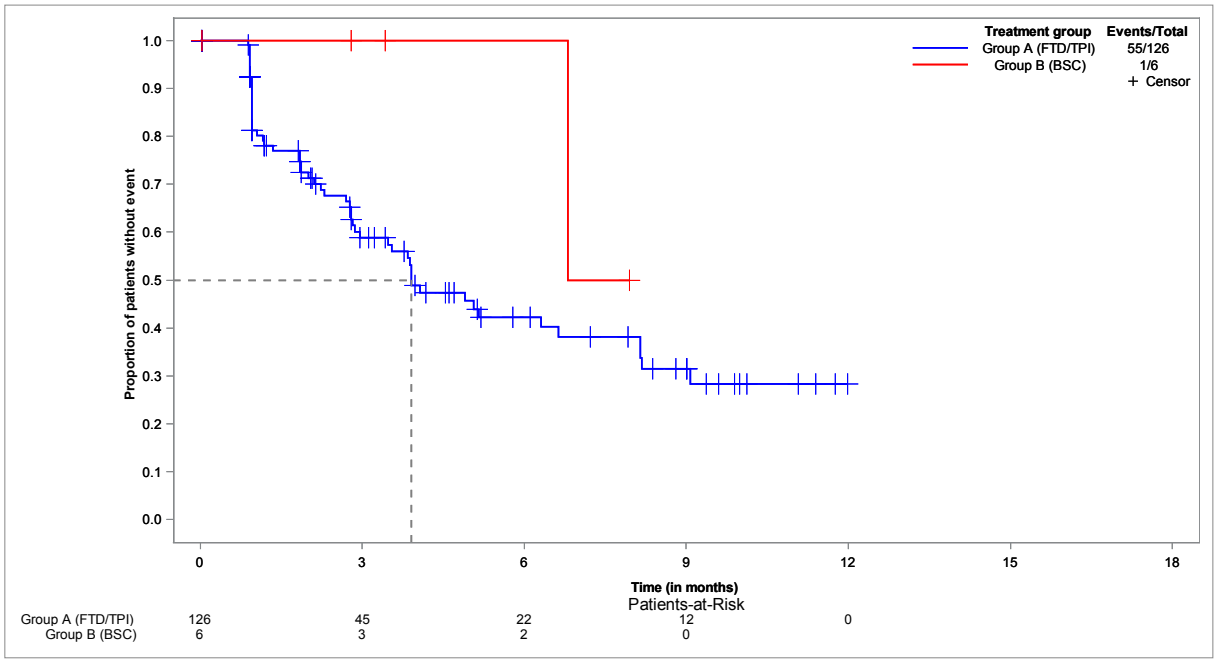
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of FA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



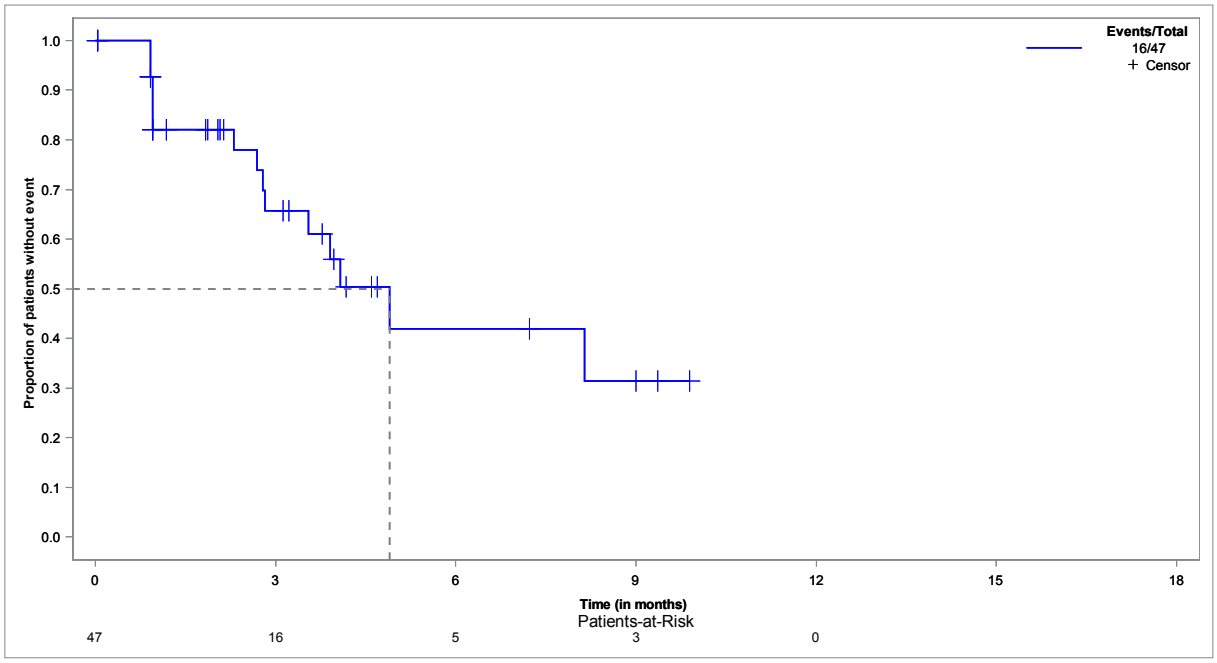

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of FA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



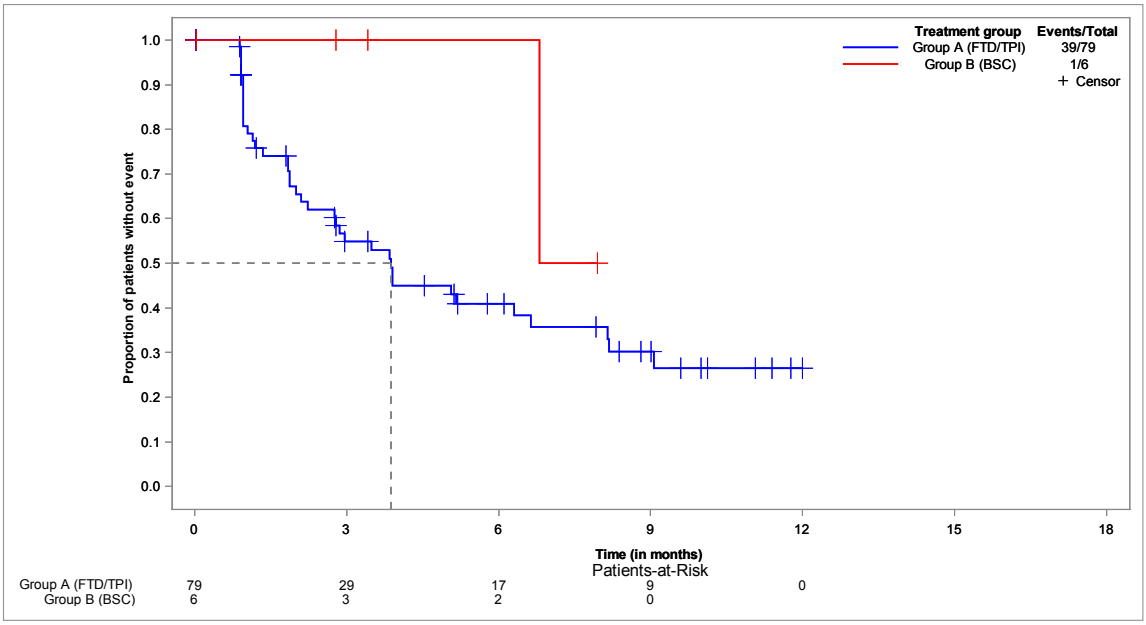
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of NV - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



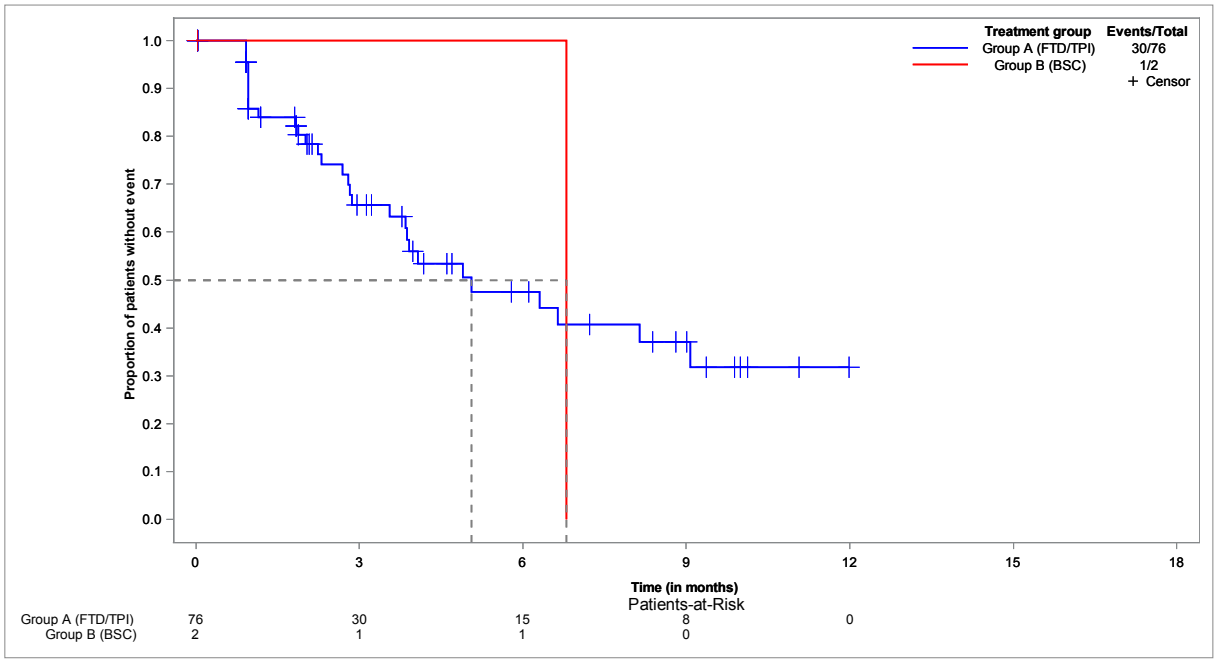

**&t1.: EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of NV - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



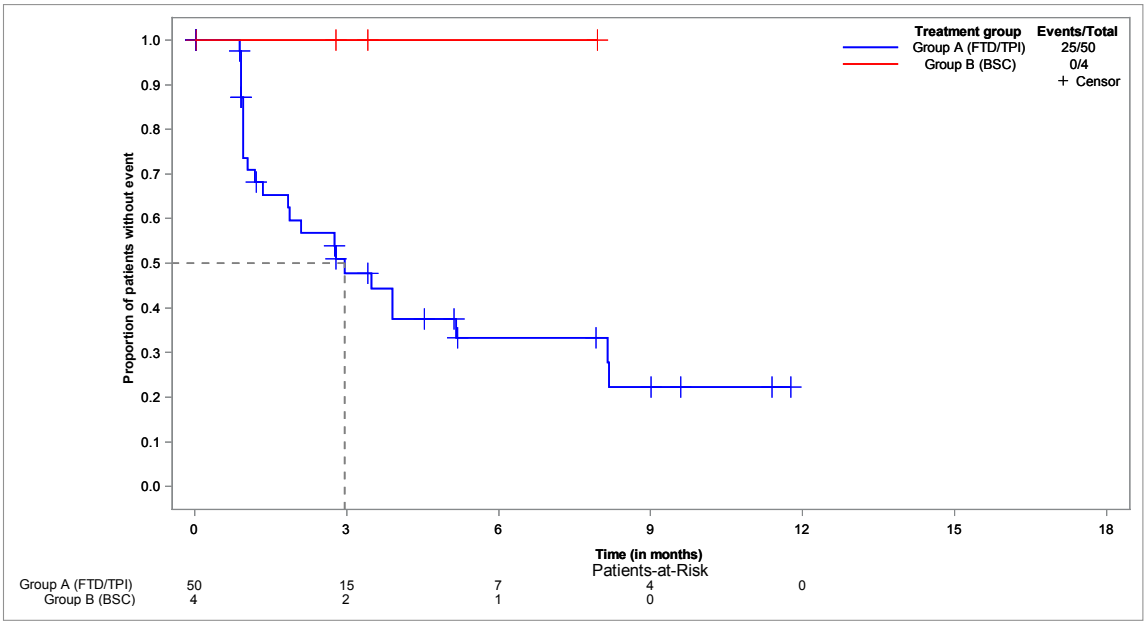
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of NV - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



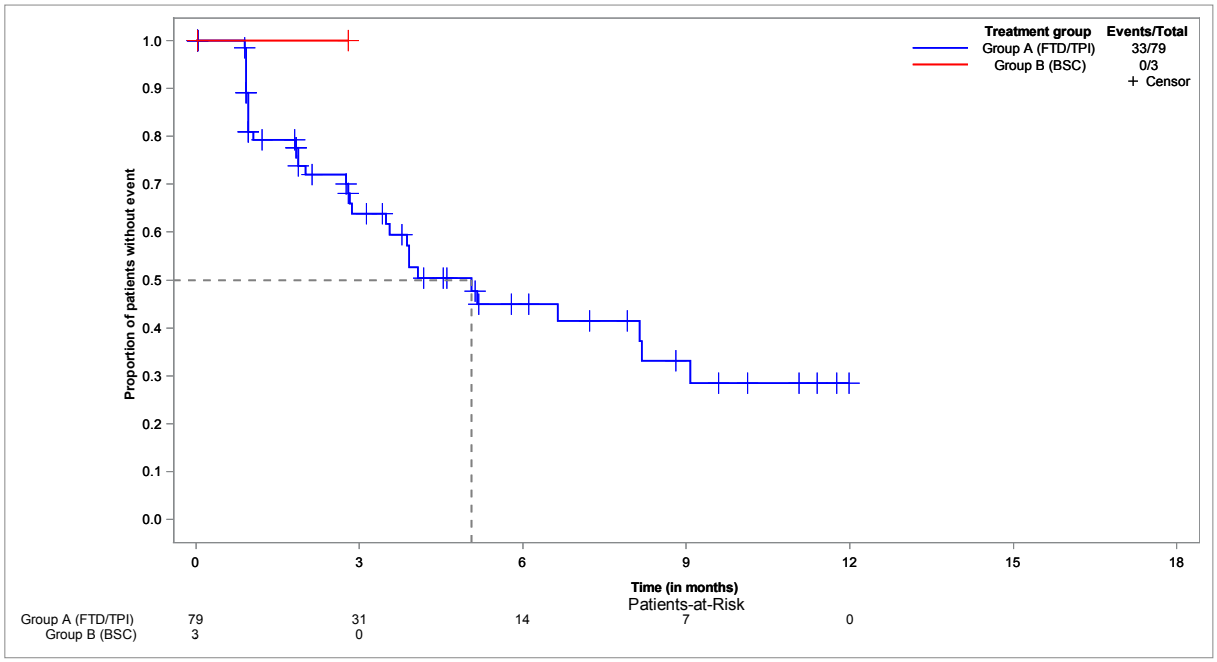

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of NV - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



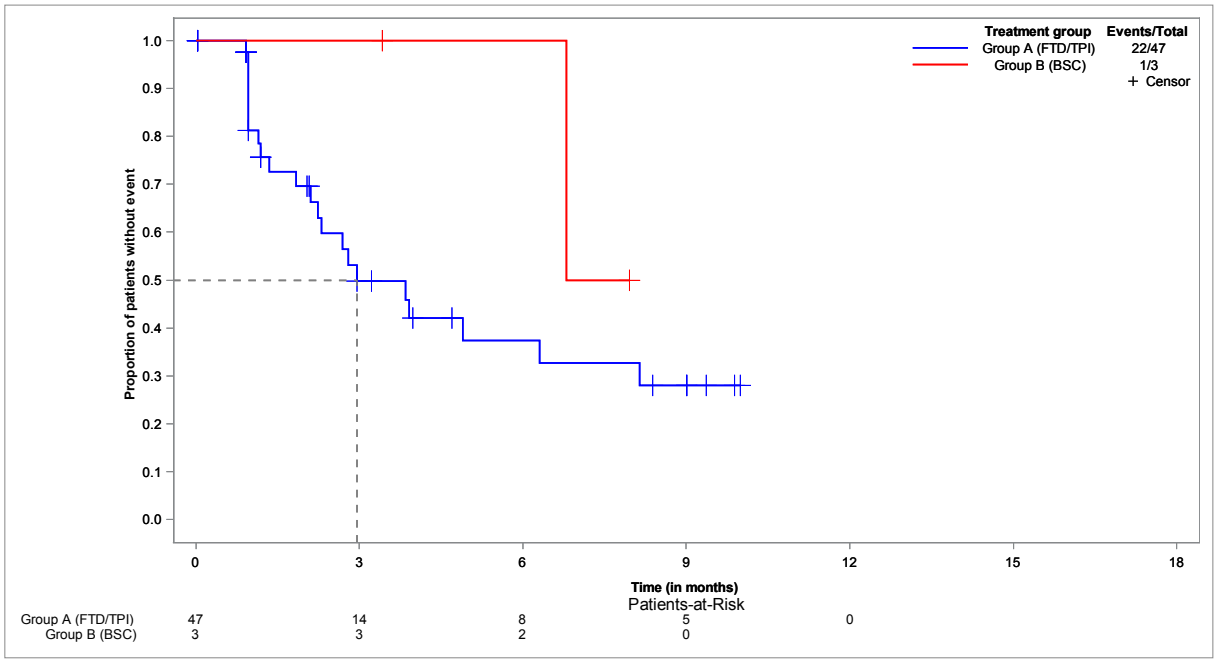
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of NV - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



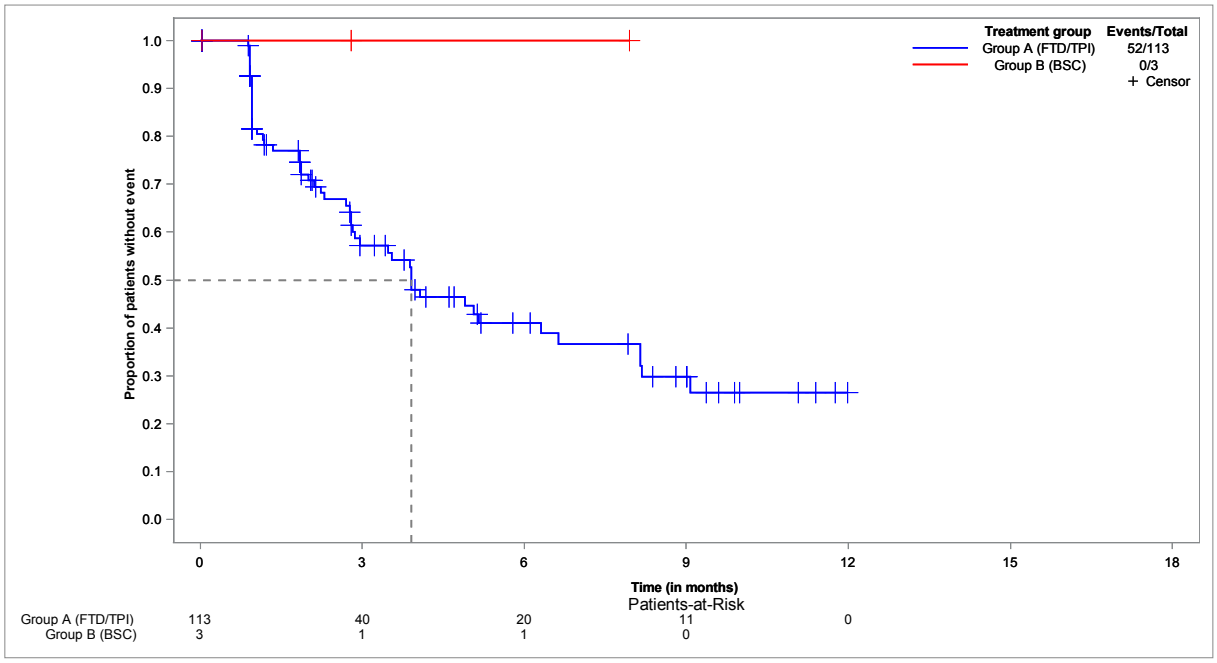

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of NV - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



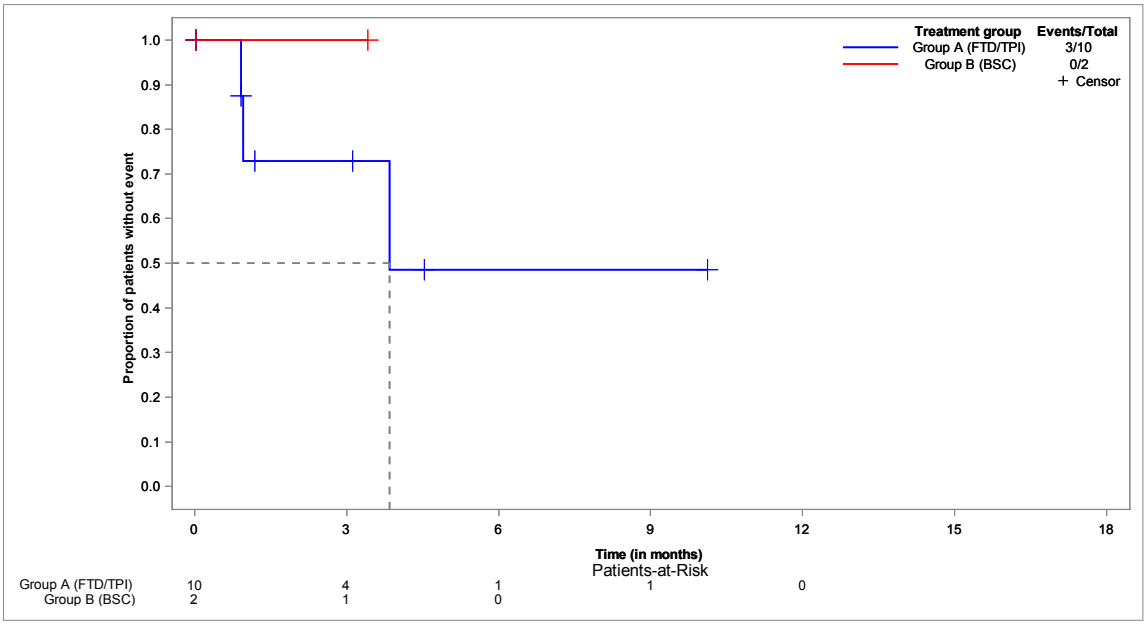
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of NV - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



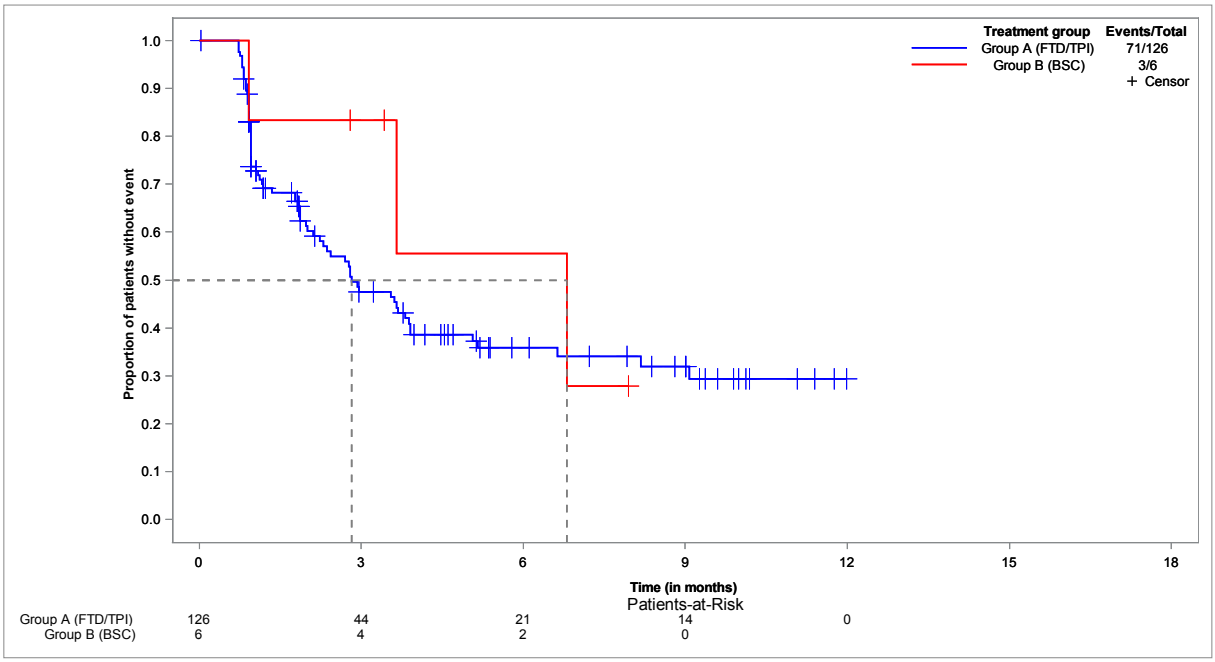

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of NV - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



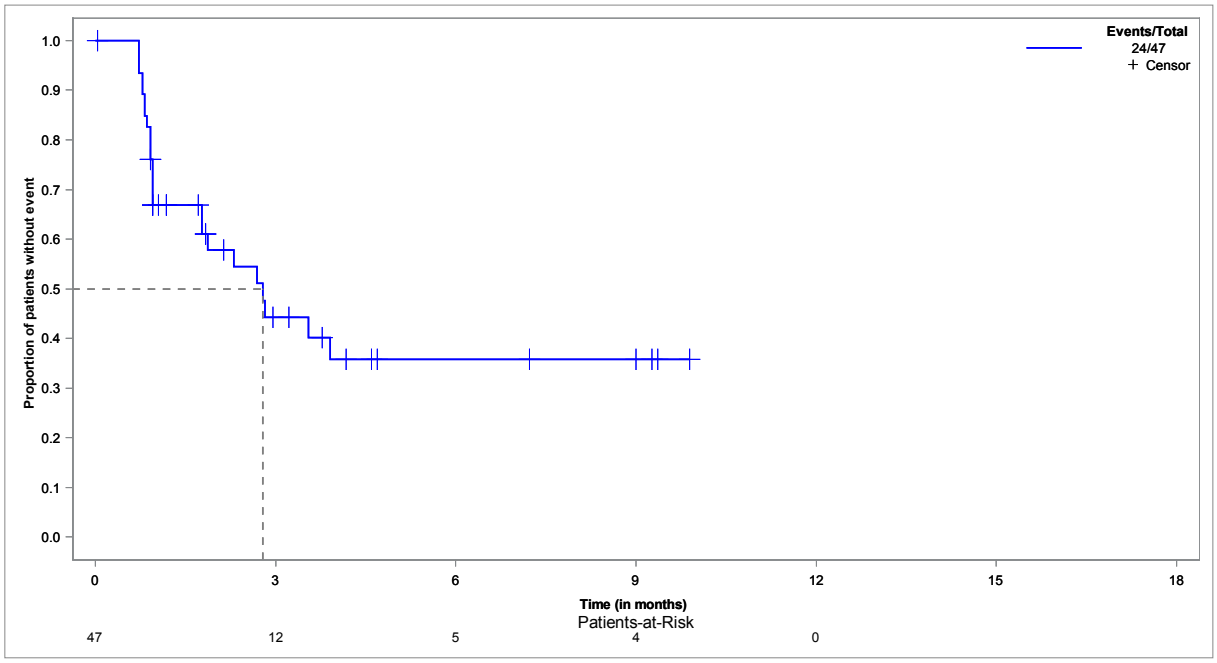
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of NV - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



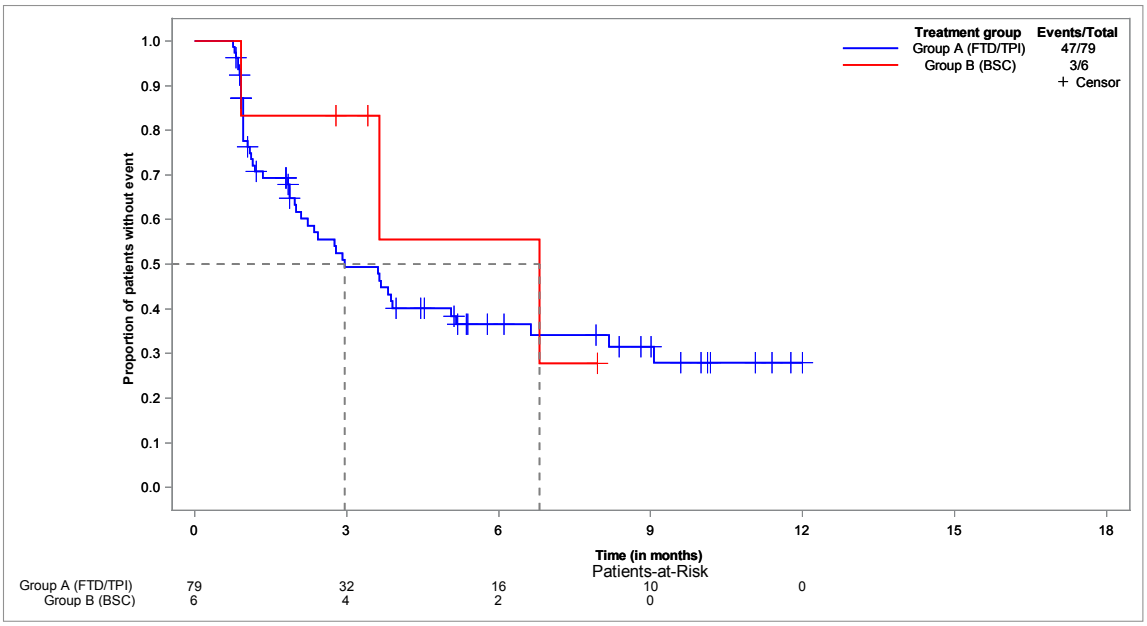

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of NV - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



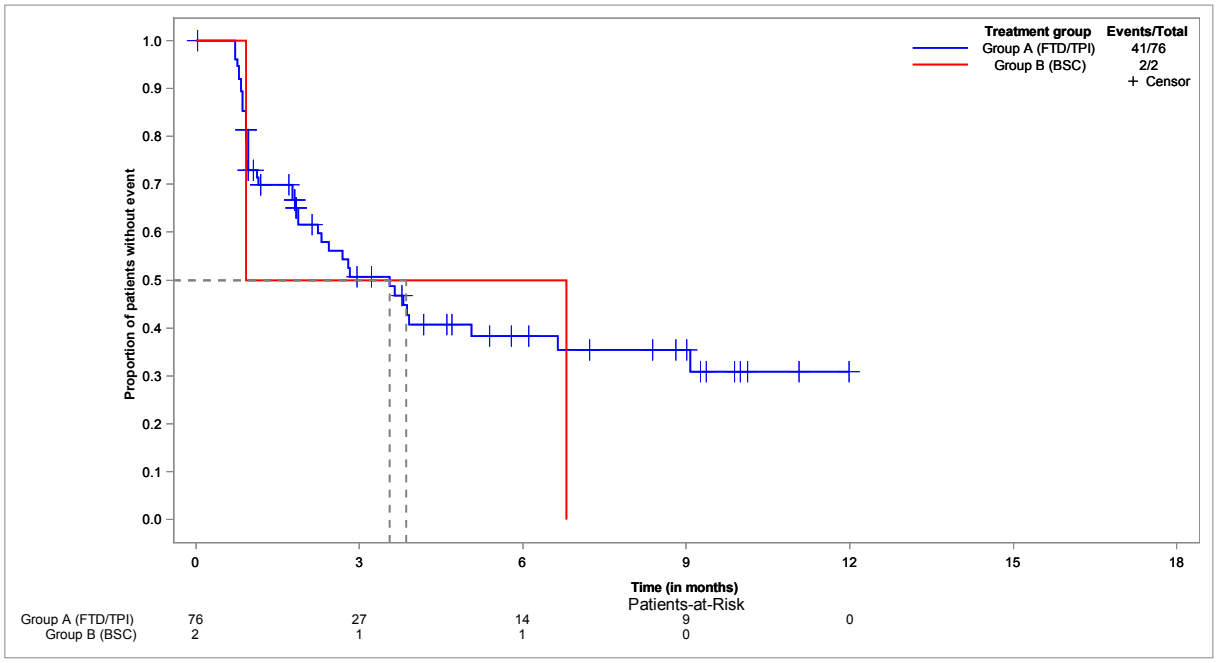
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of NV - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



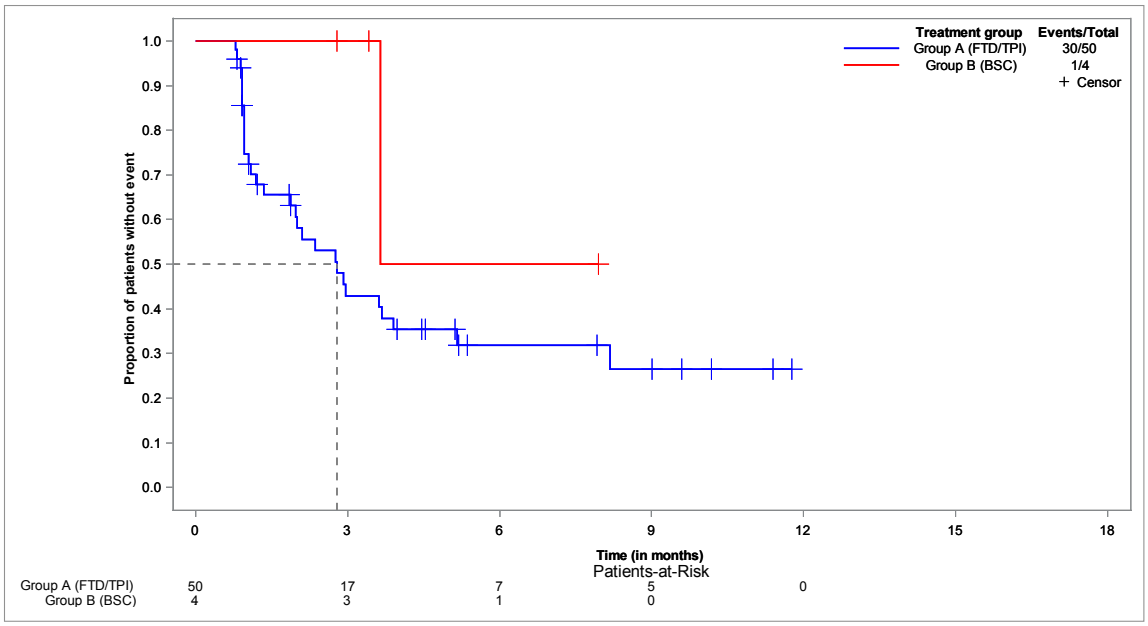

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of NV - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



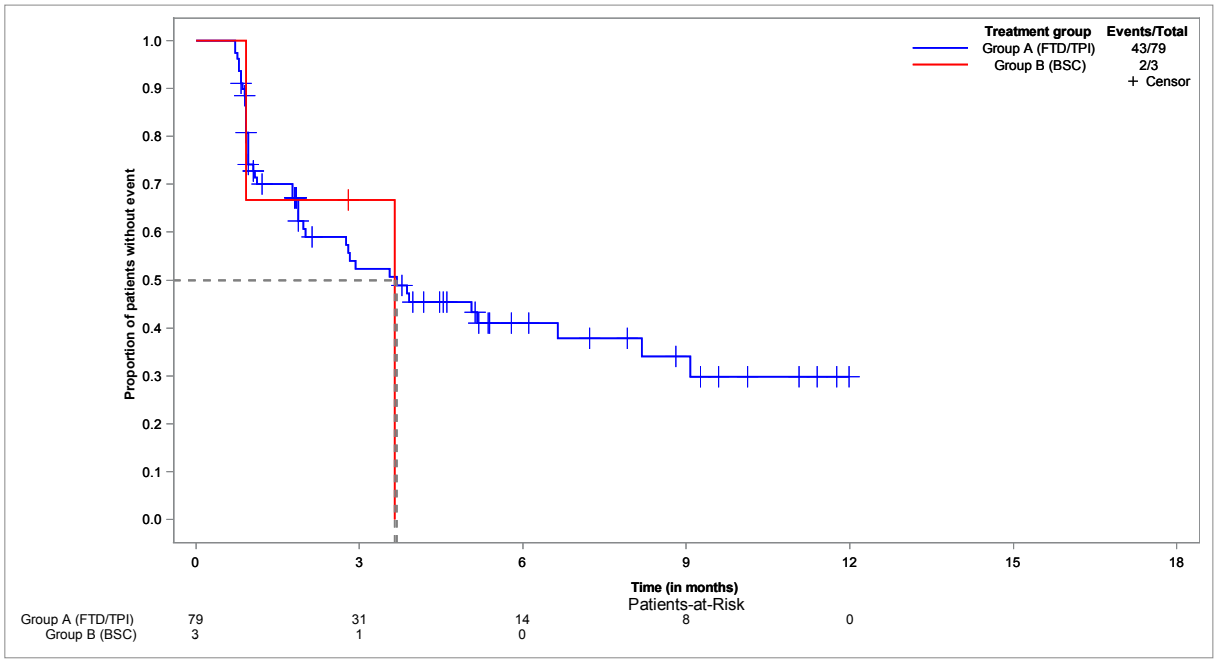
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of NV - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



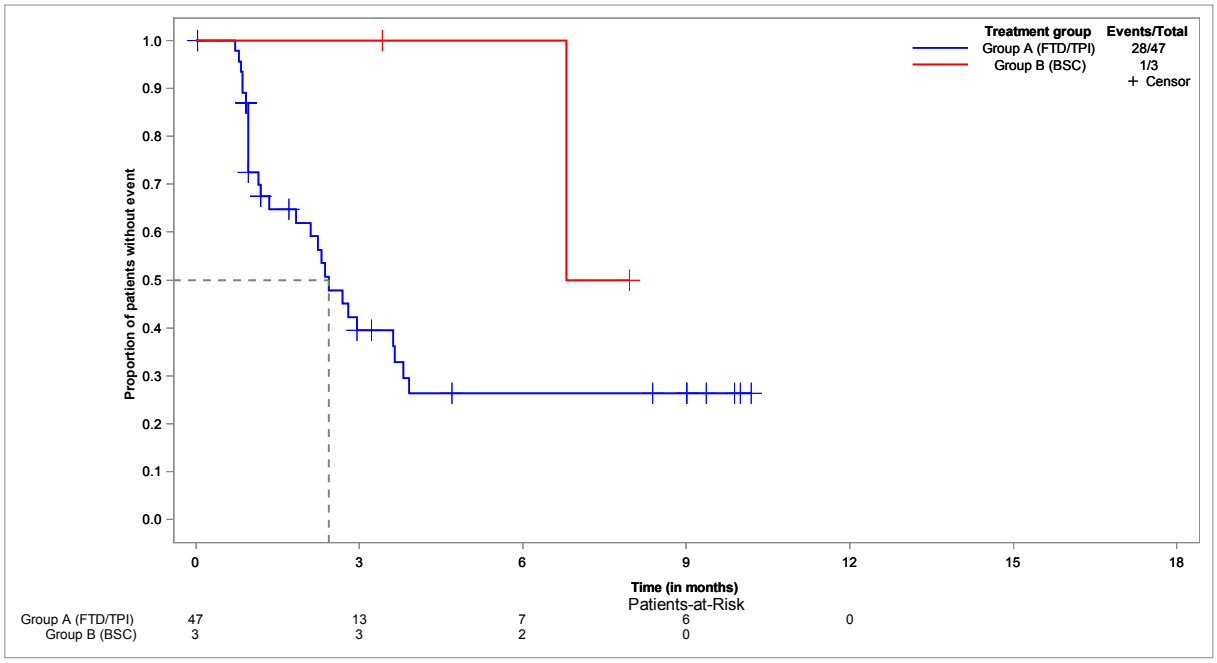

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of NV - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



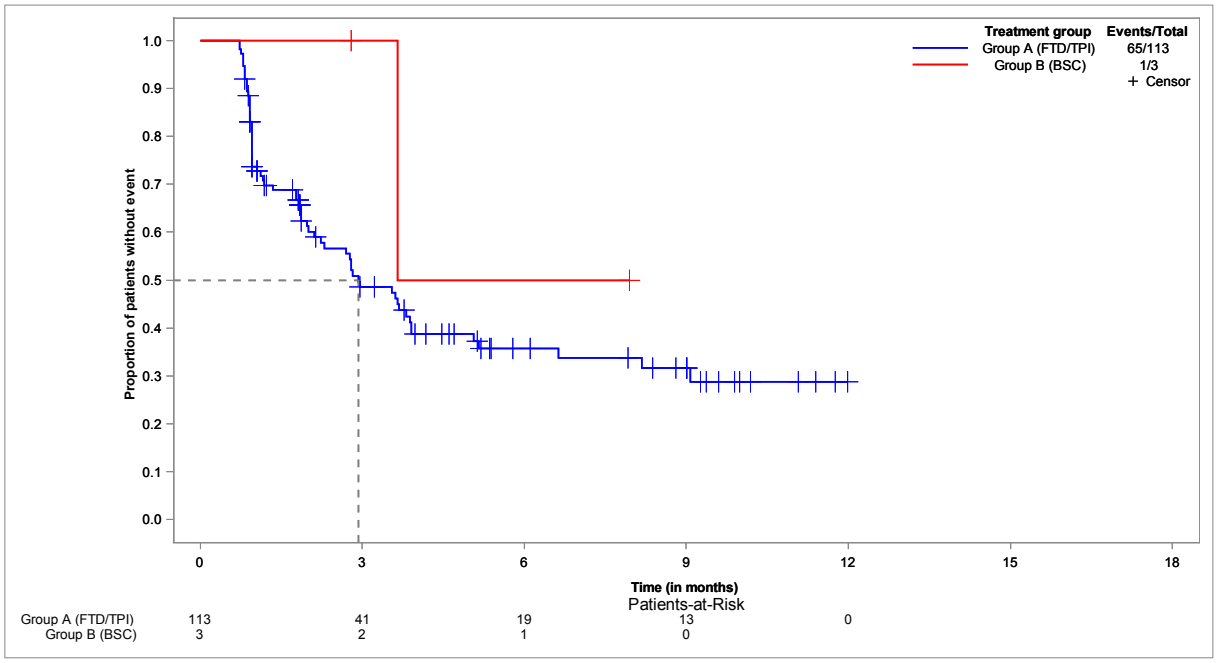
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of NV - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



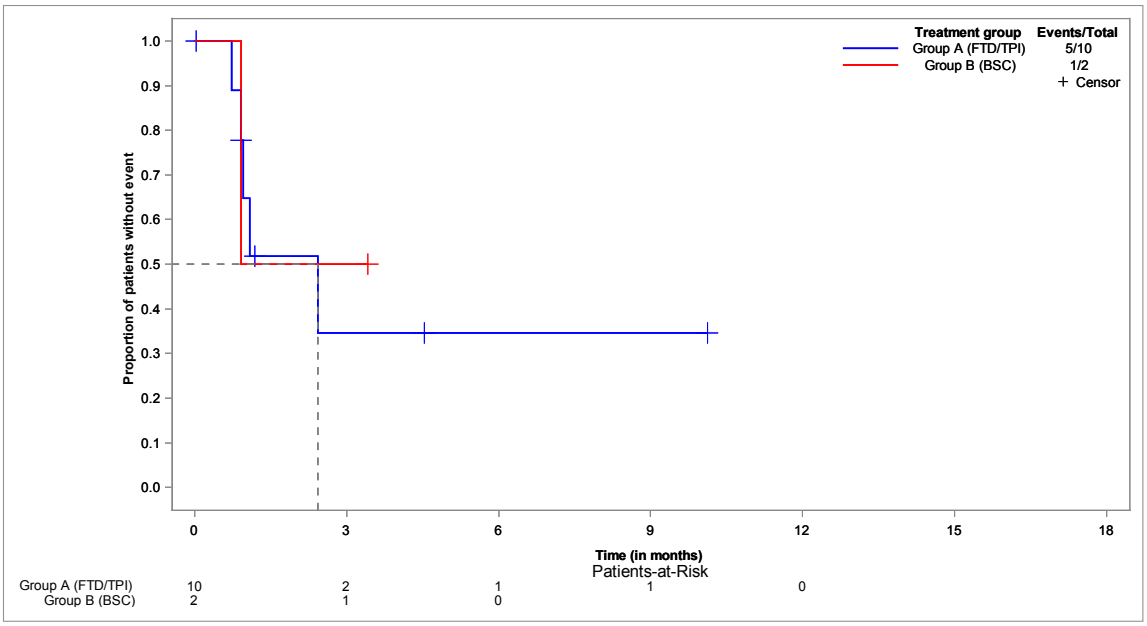

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of NV - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



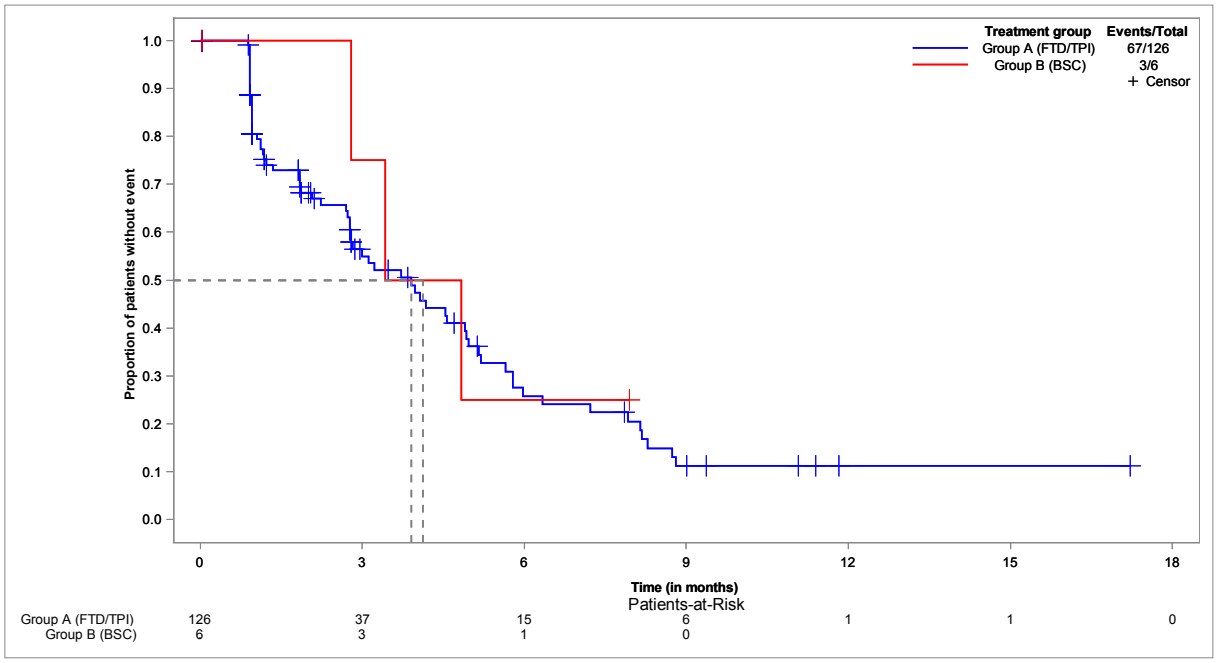
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of NV - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



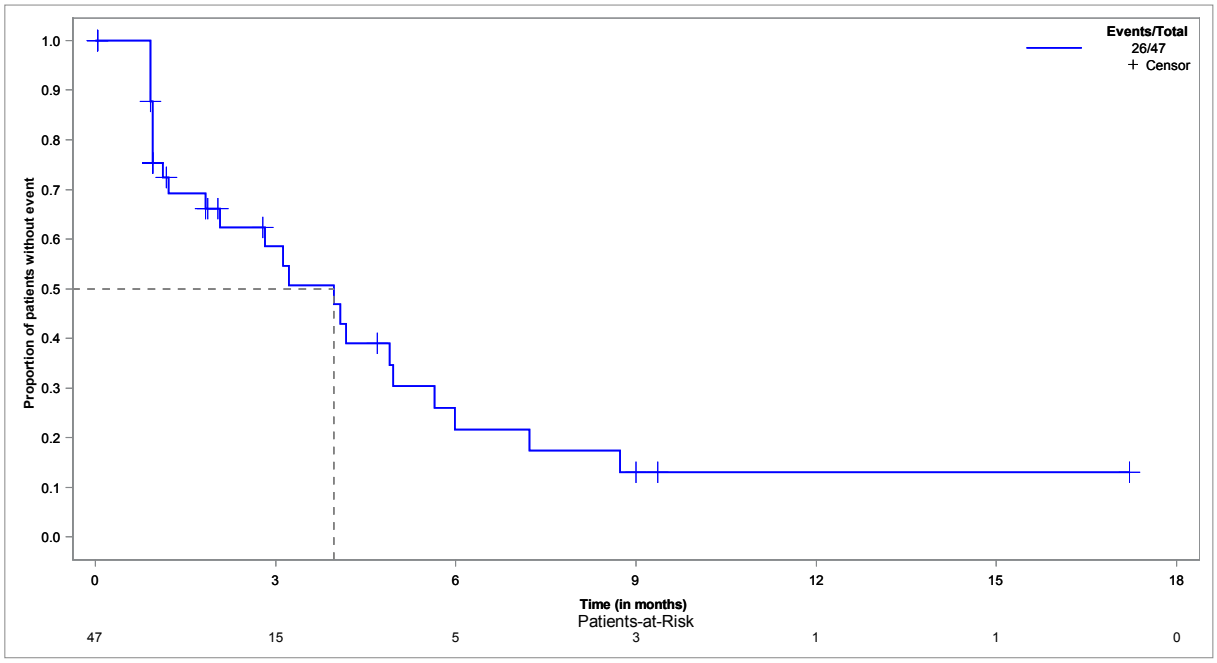

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of NV - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



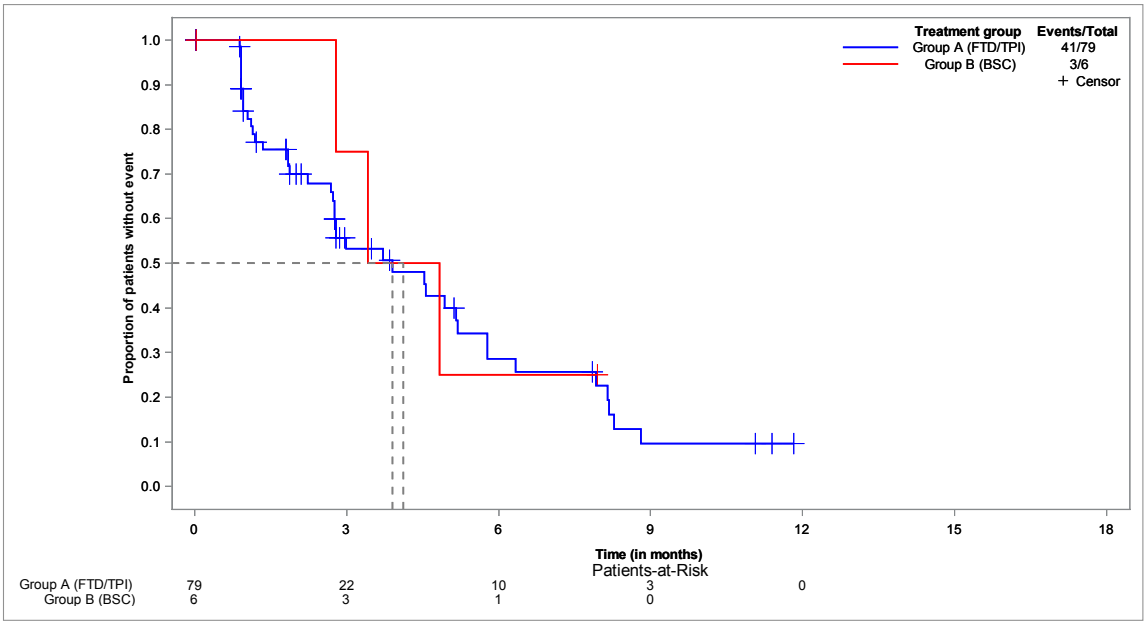
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of PA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



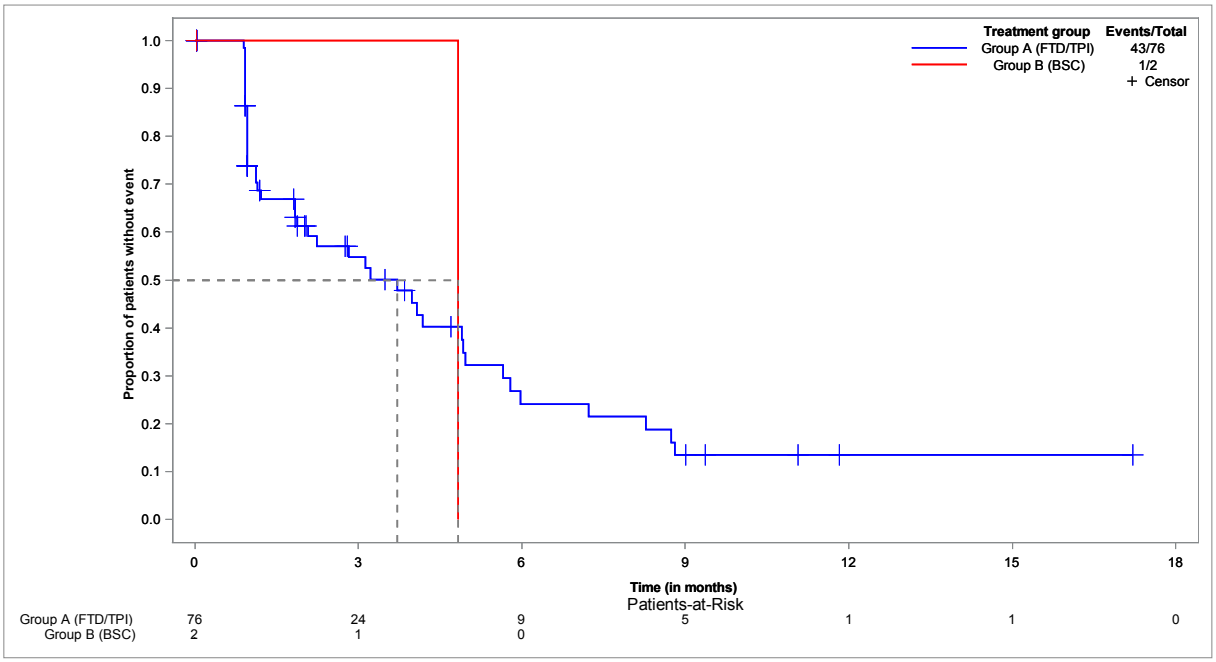

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of PA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



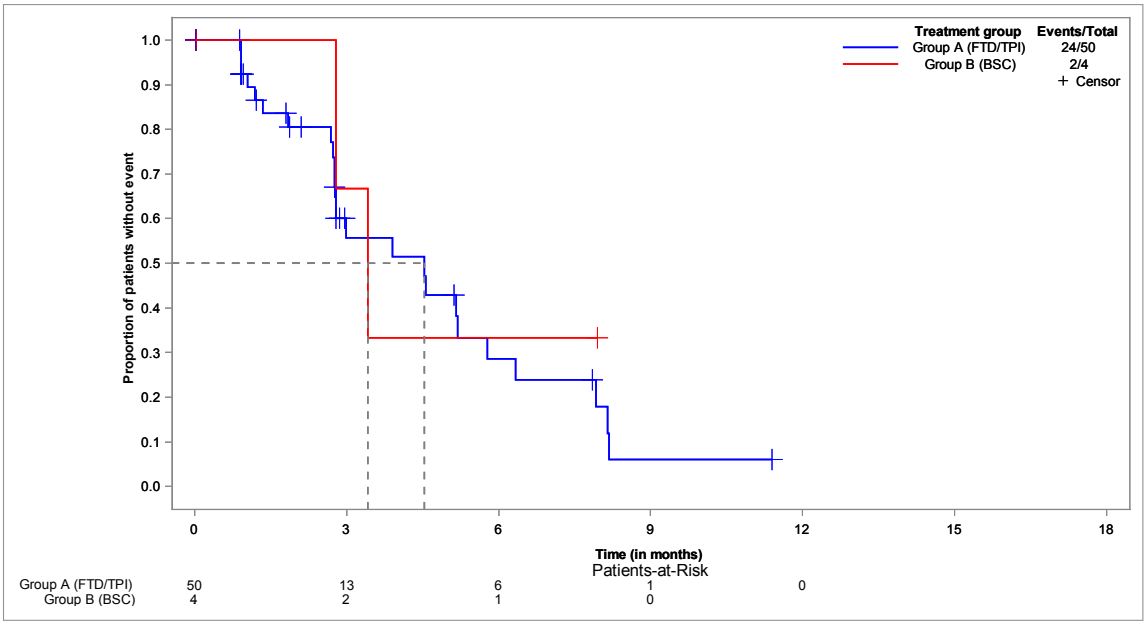
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of PA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



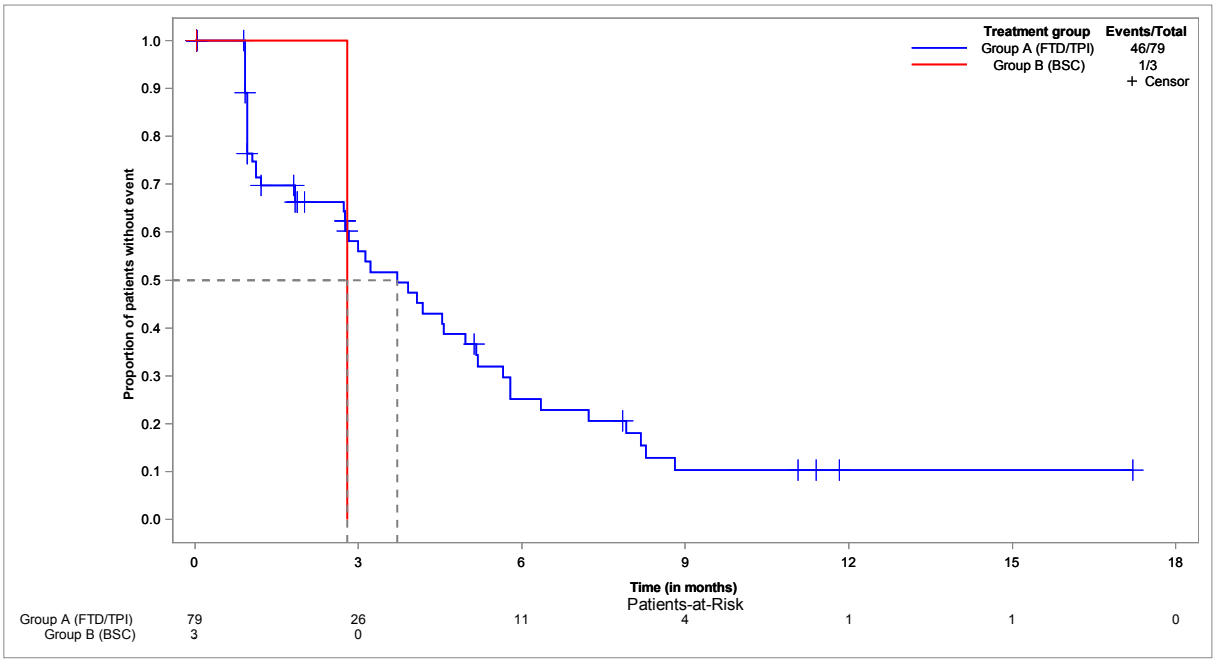

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of PA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



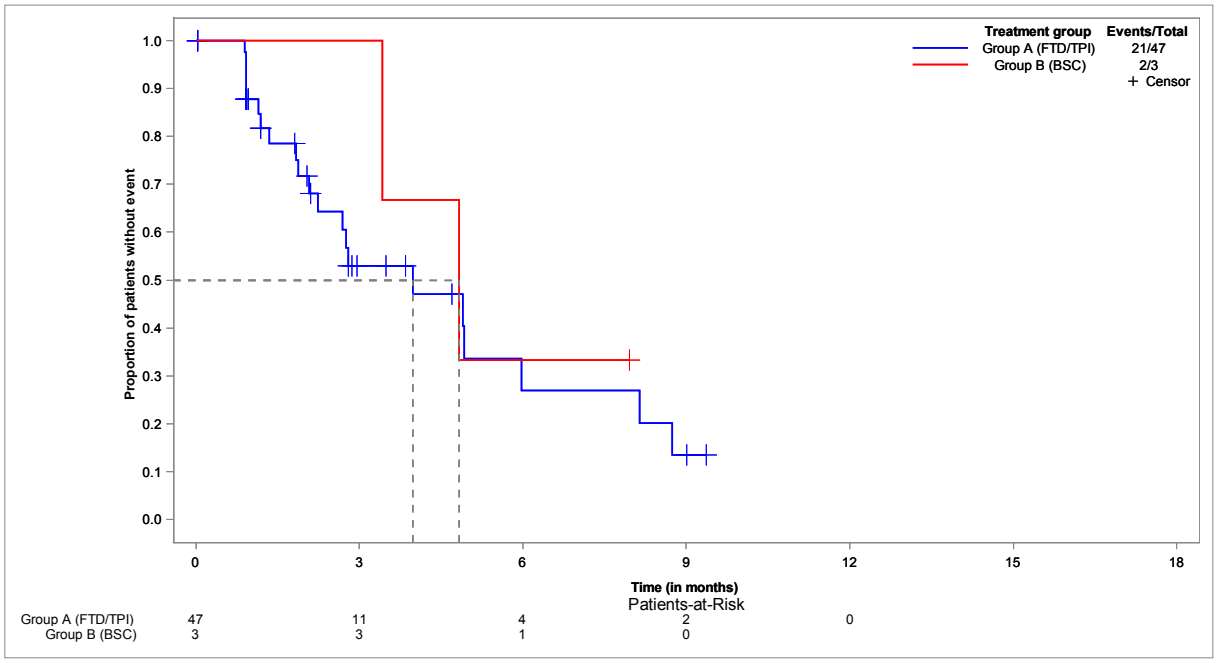
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of PA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



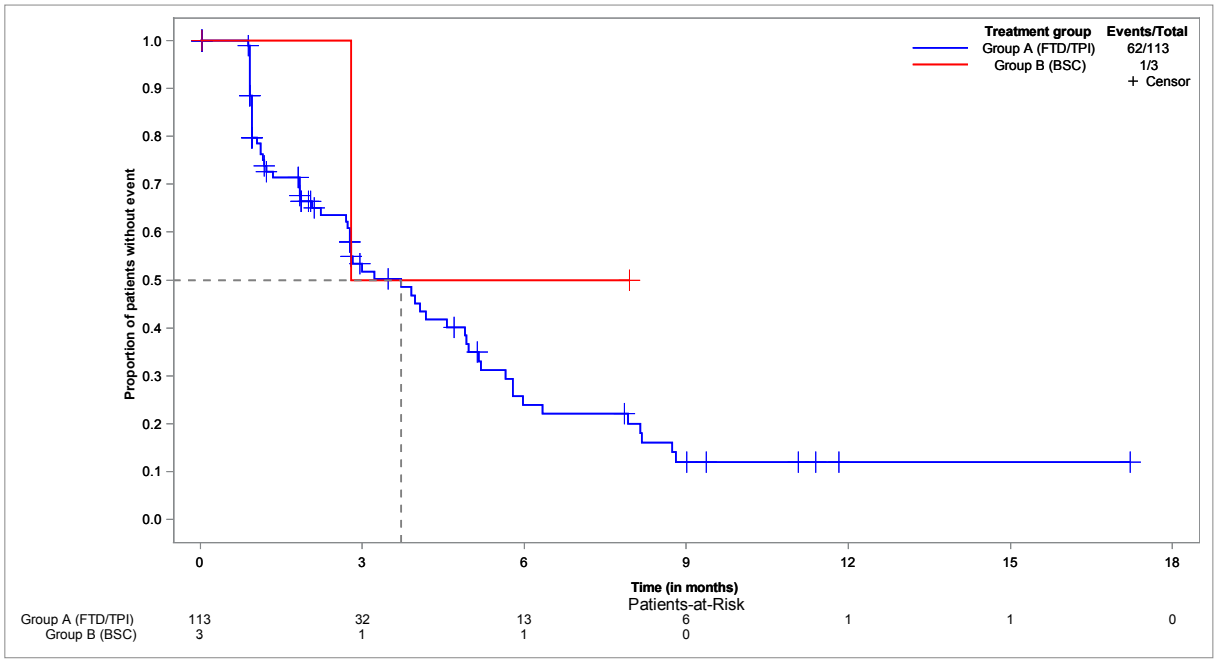

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of PA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



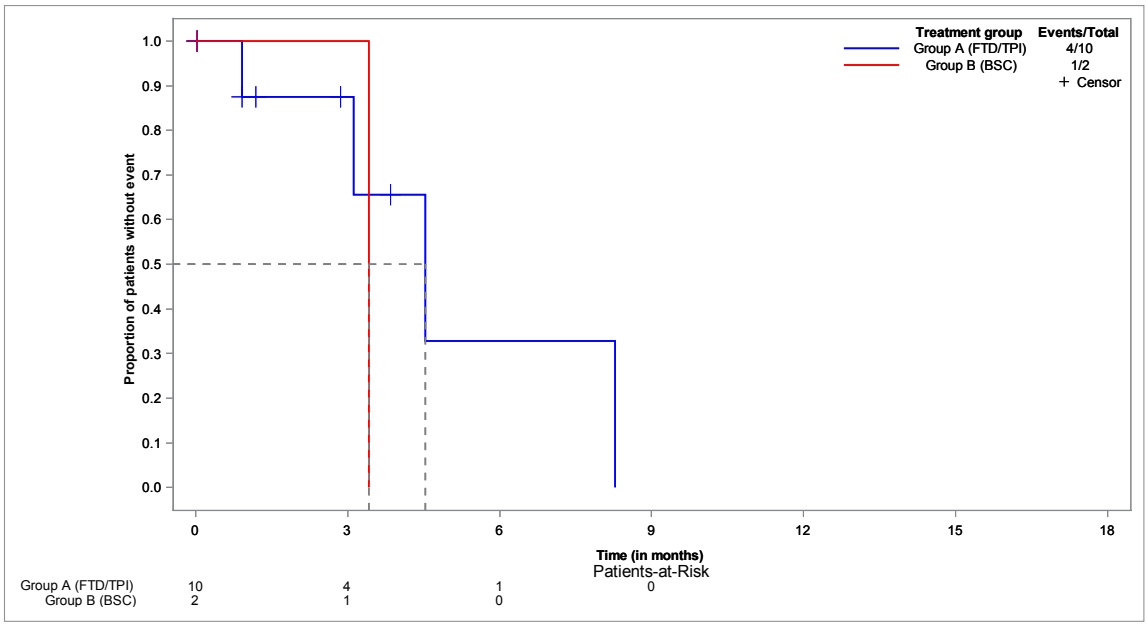
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of PA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



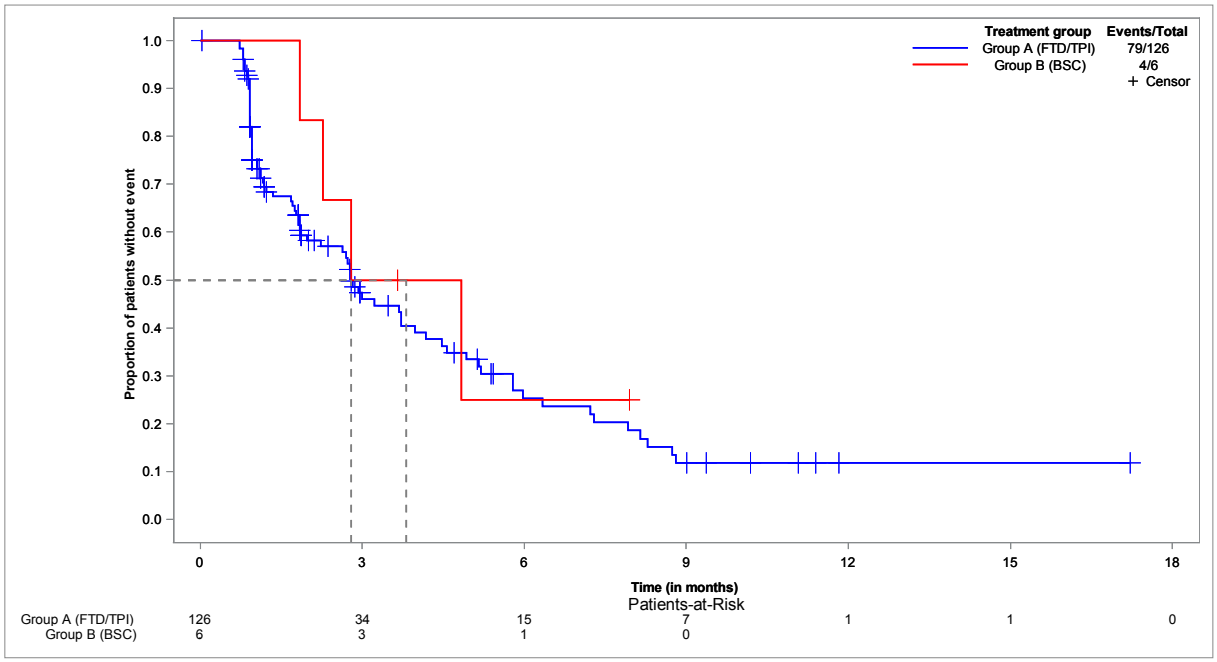

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of PA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



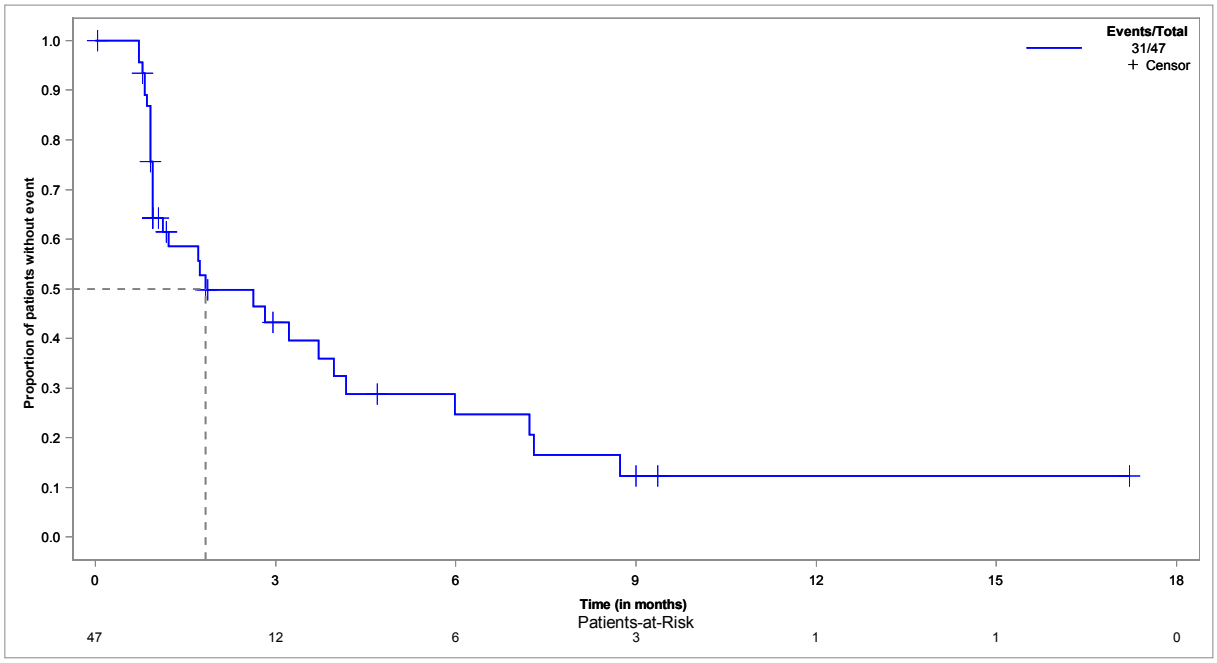
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of PA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



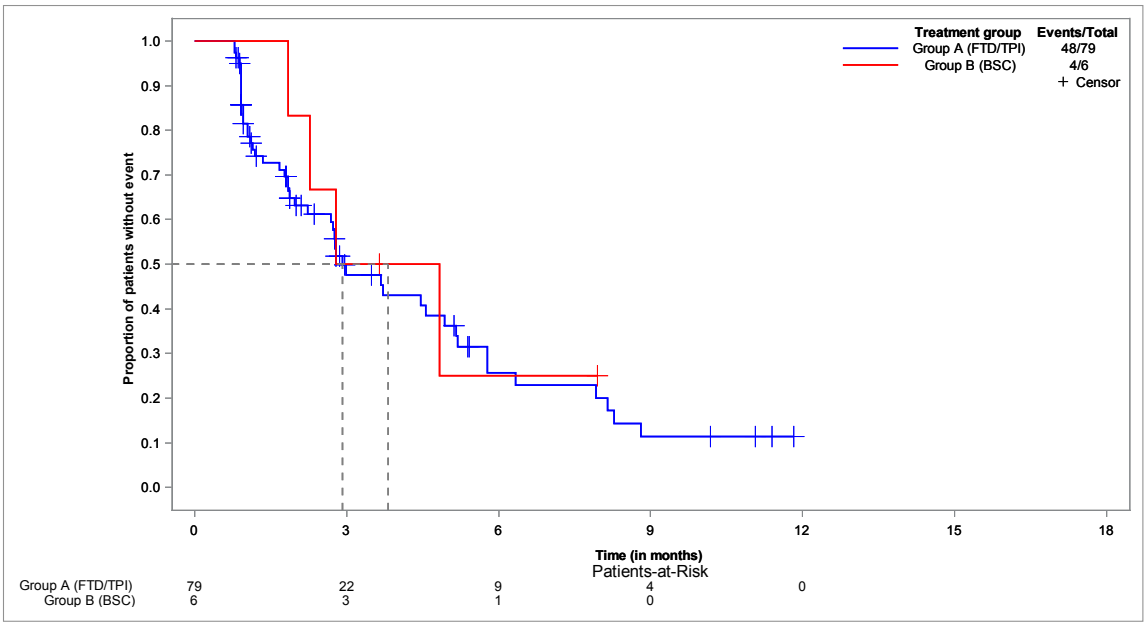

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of PA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



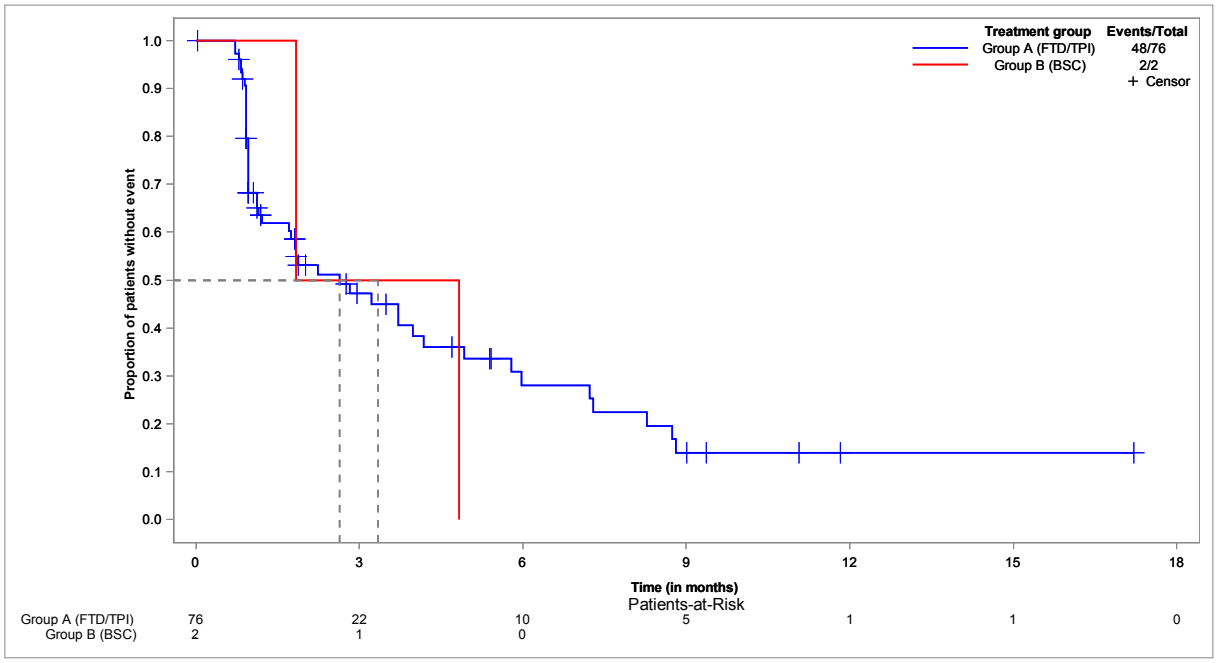
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of PA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



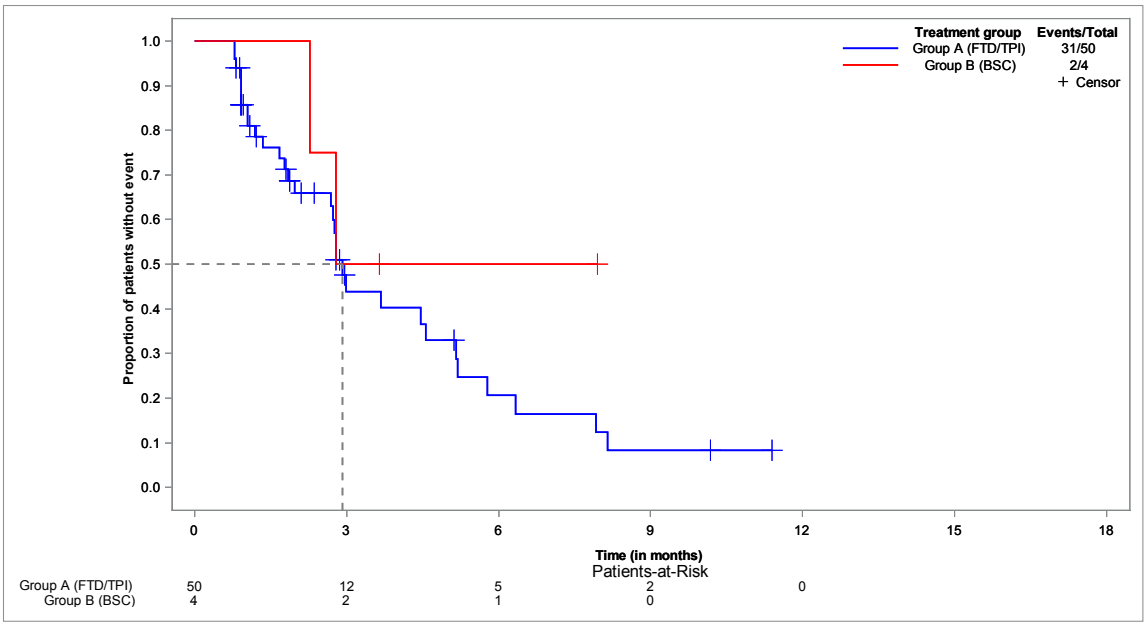

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of PA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



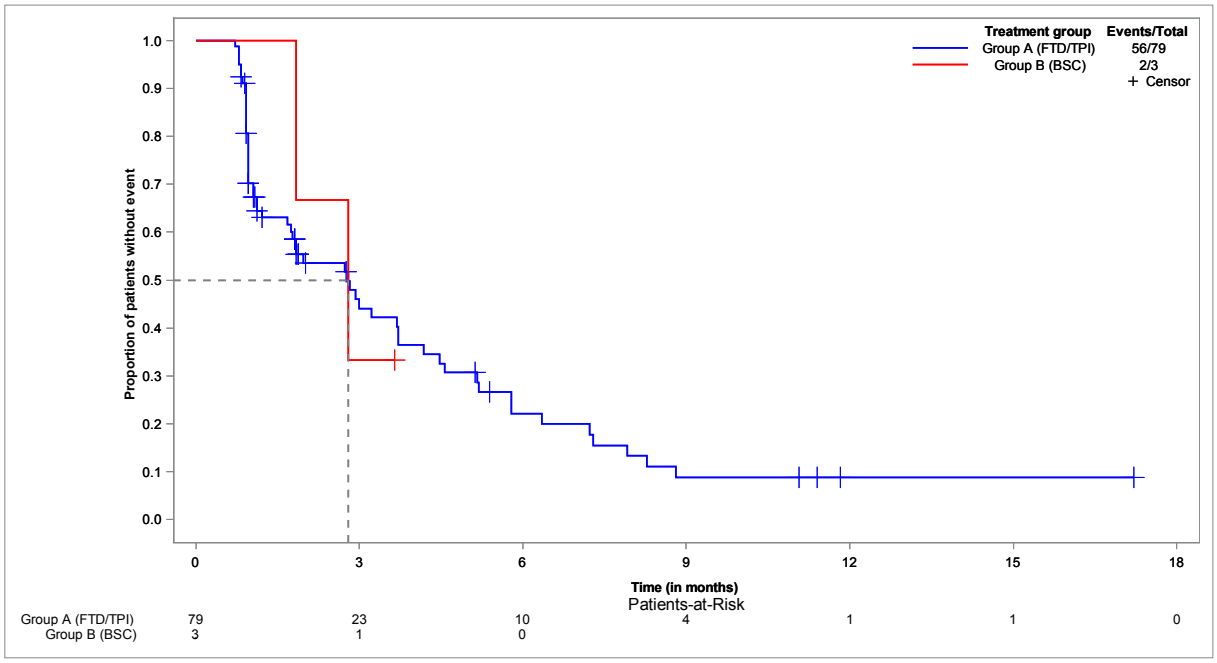
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of PA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



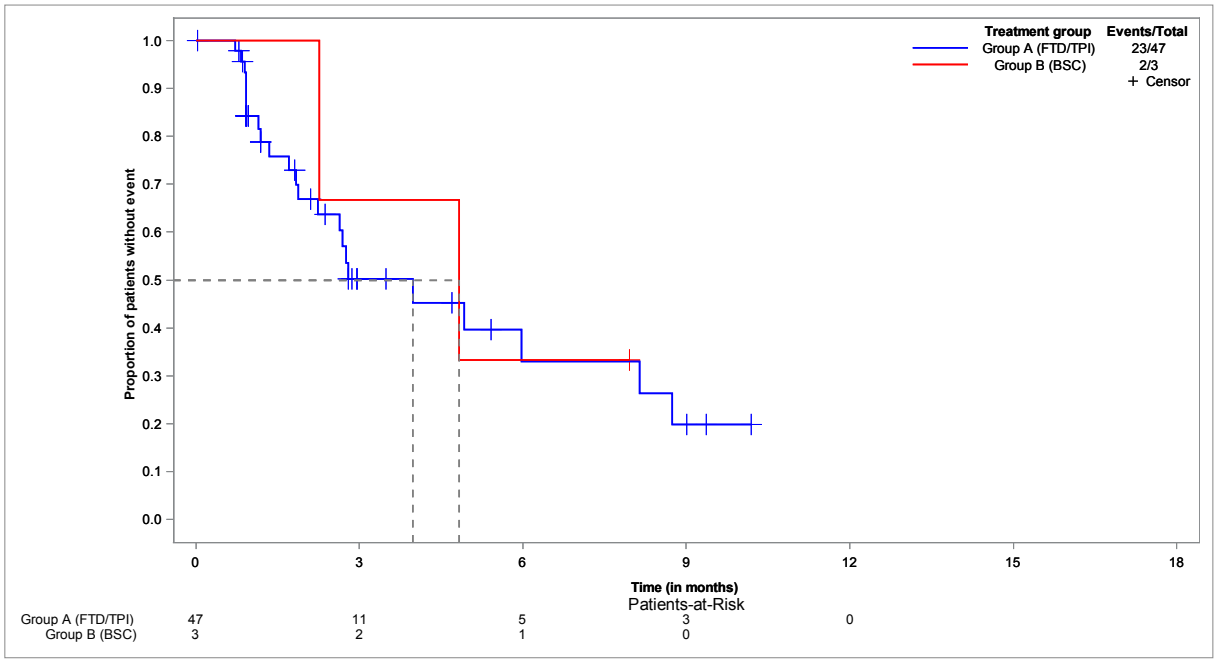

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of PA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



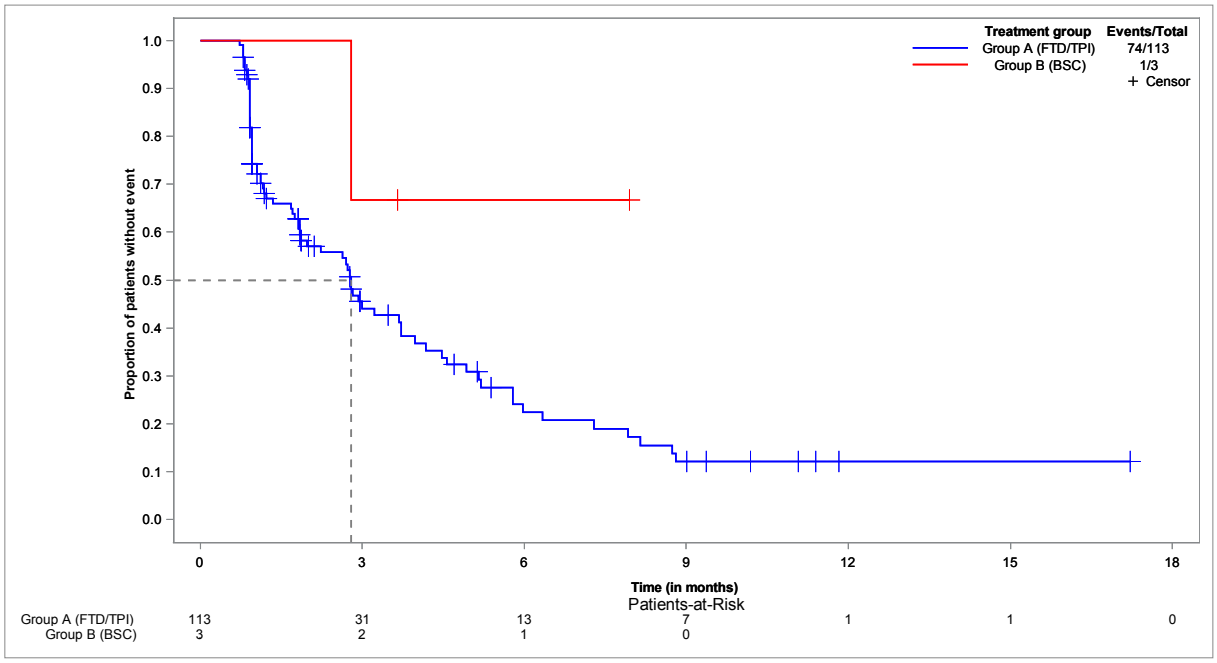
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of PA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



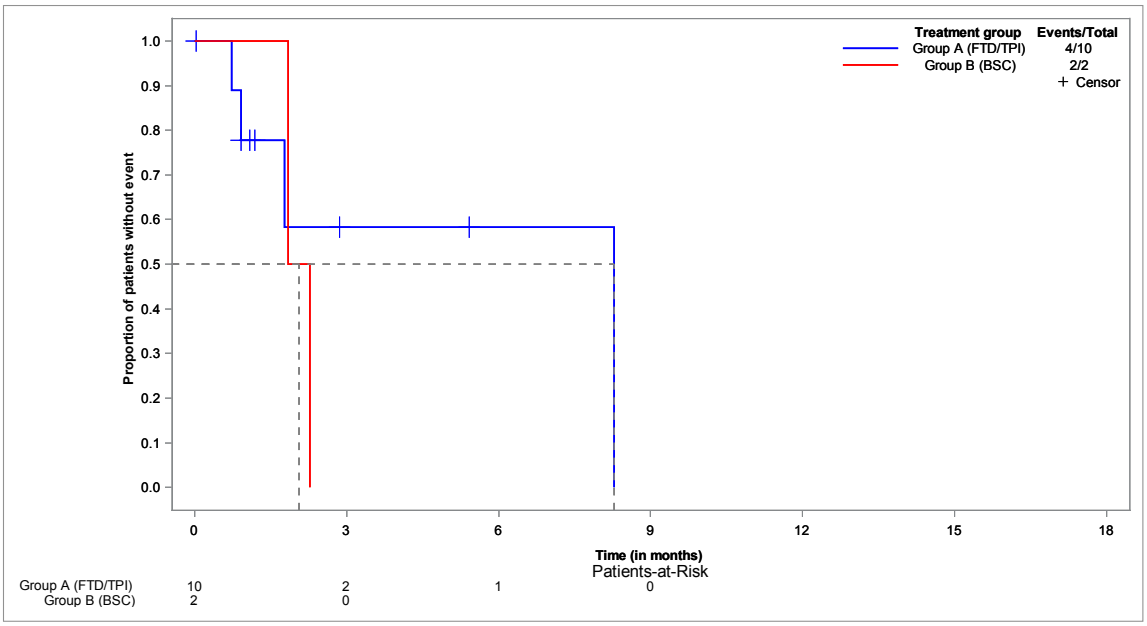

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of PA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



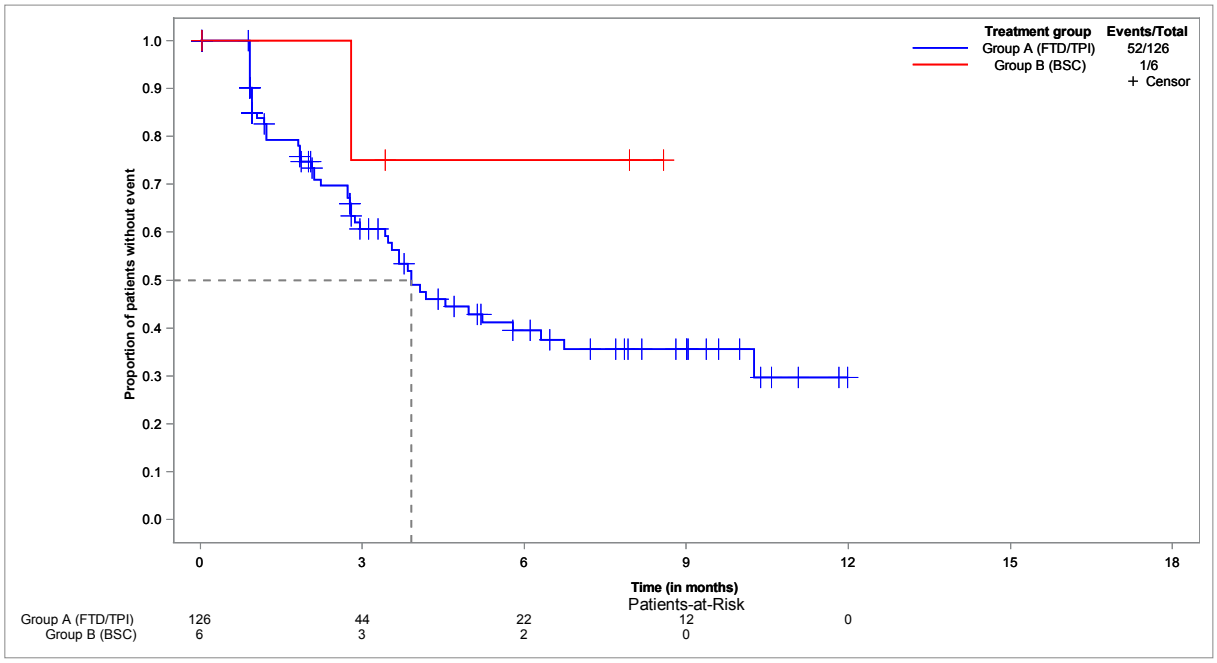
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of PA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



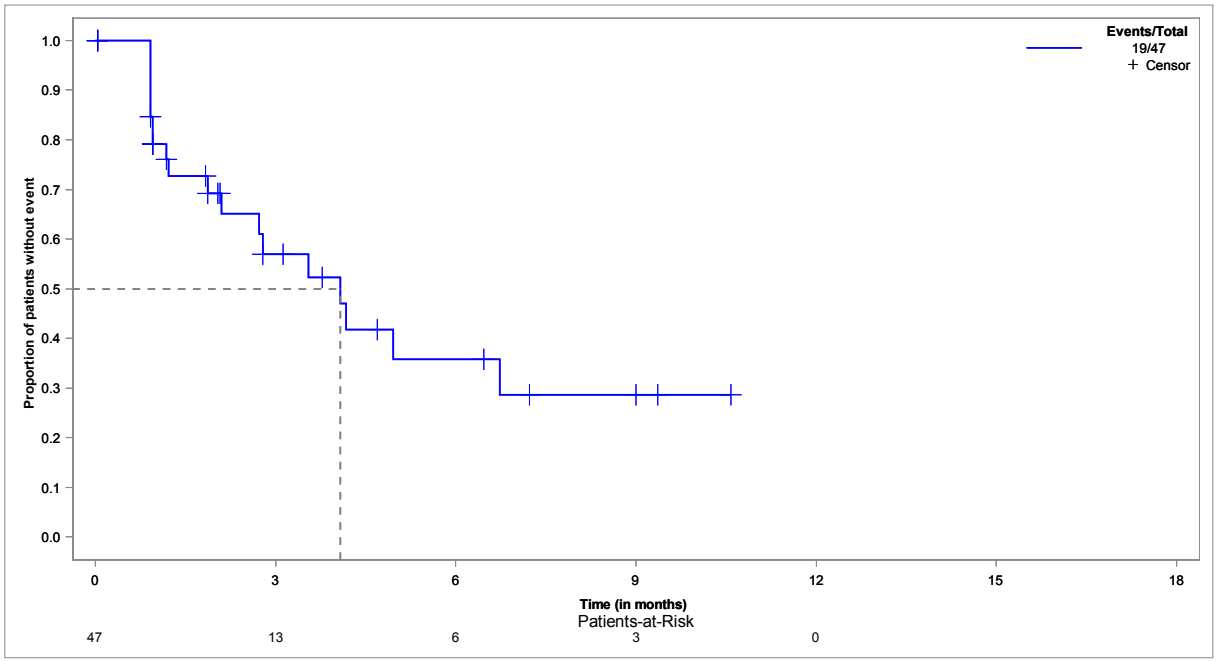

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of PA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



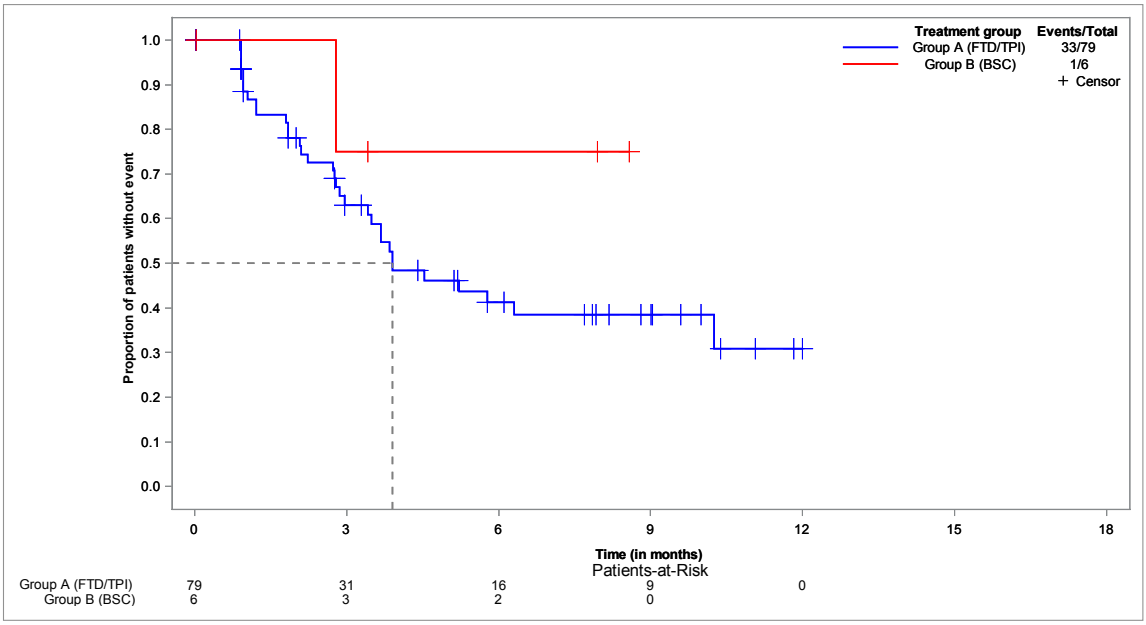
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of DY - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



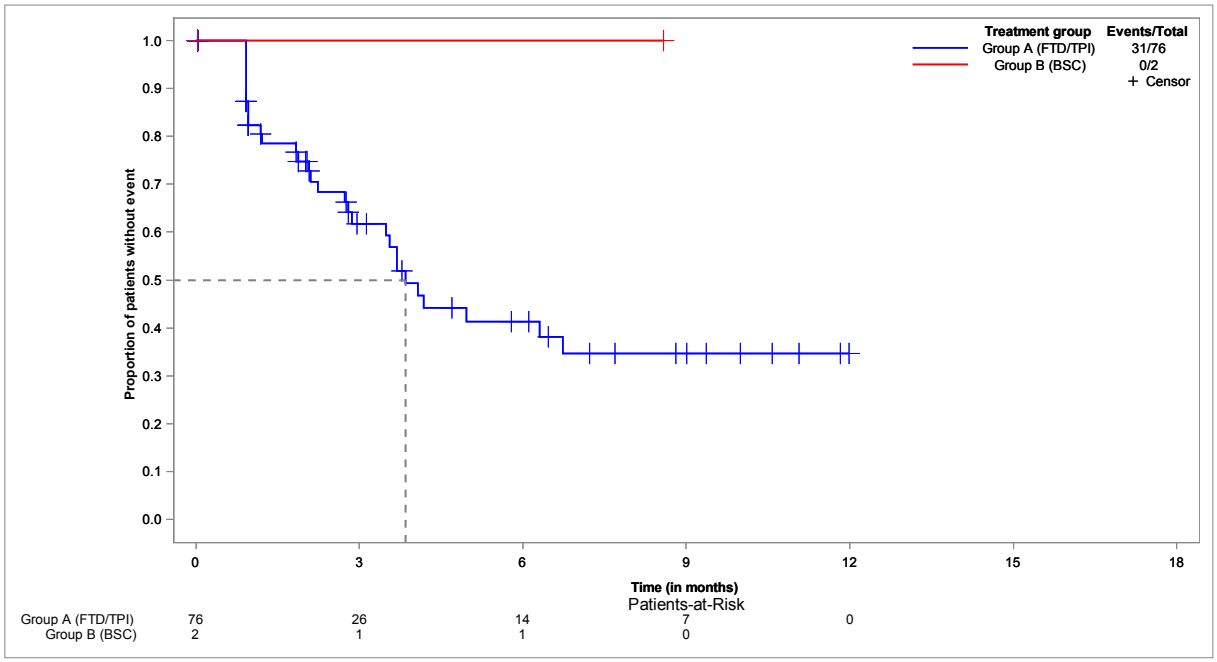

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of DY - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



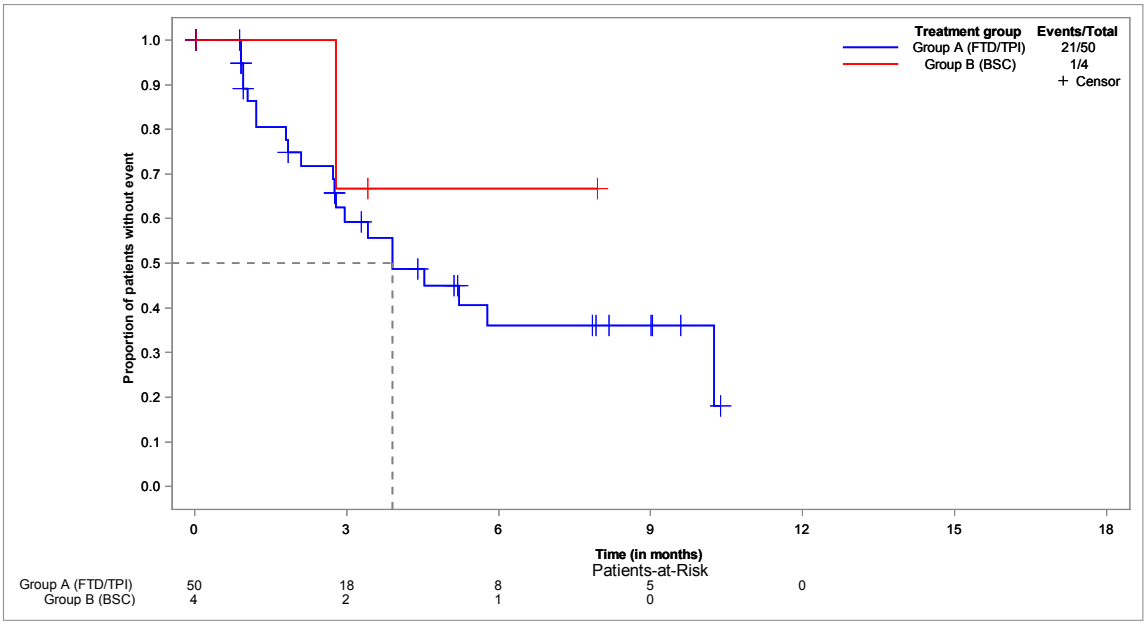
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of DY - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



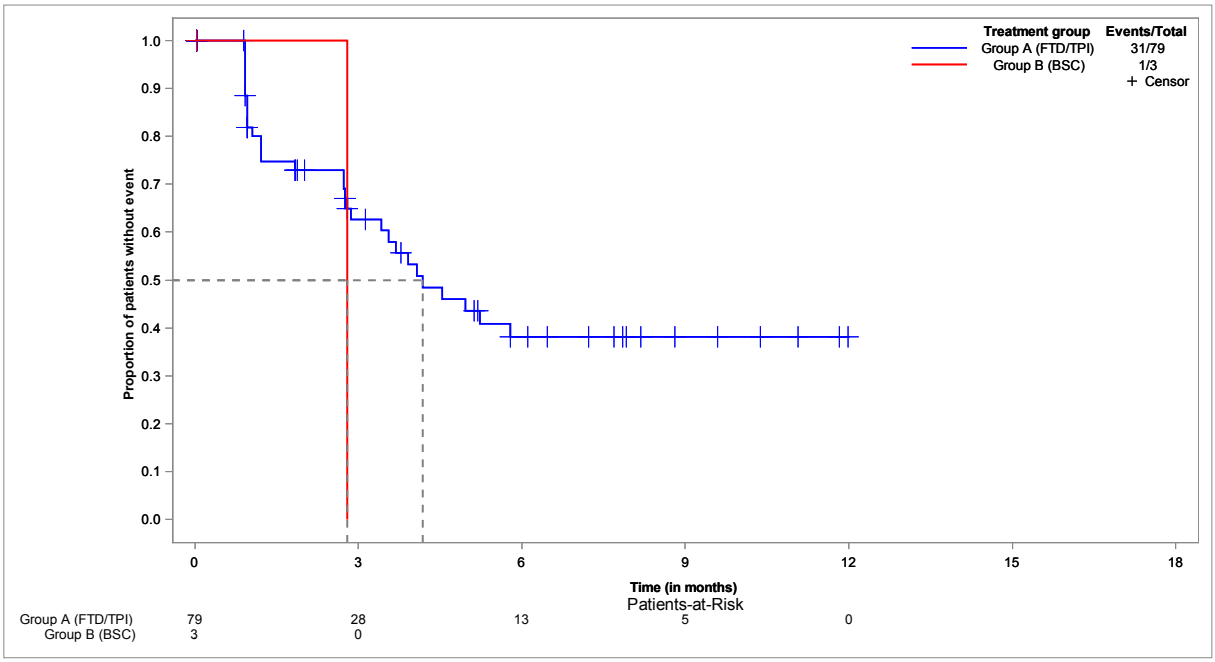

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of DY - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



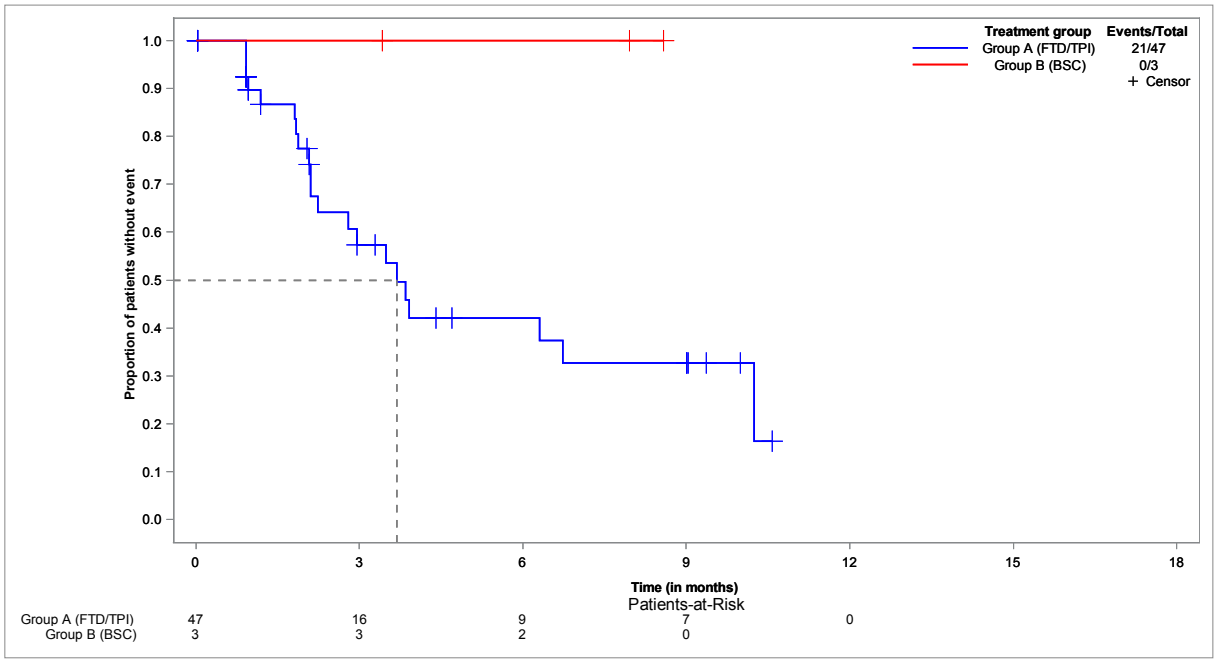
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of DY - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



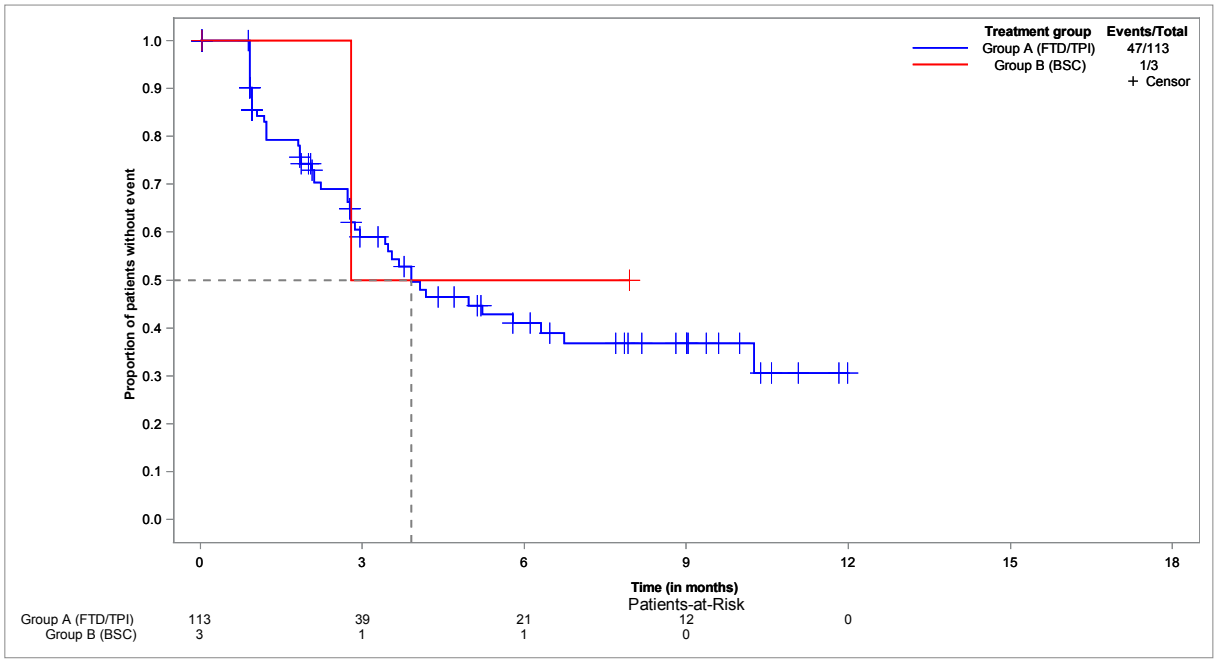

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of DY - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



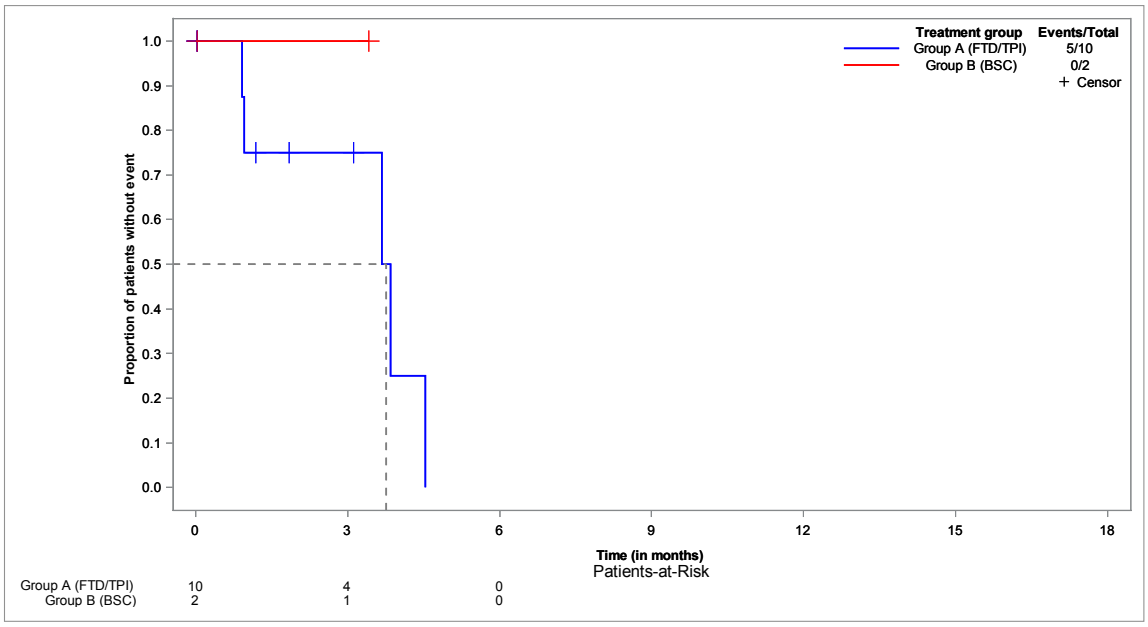
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of DY - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



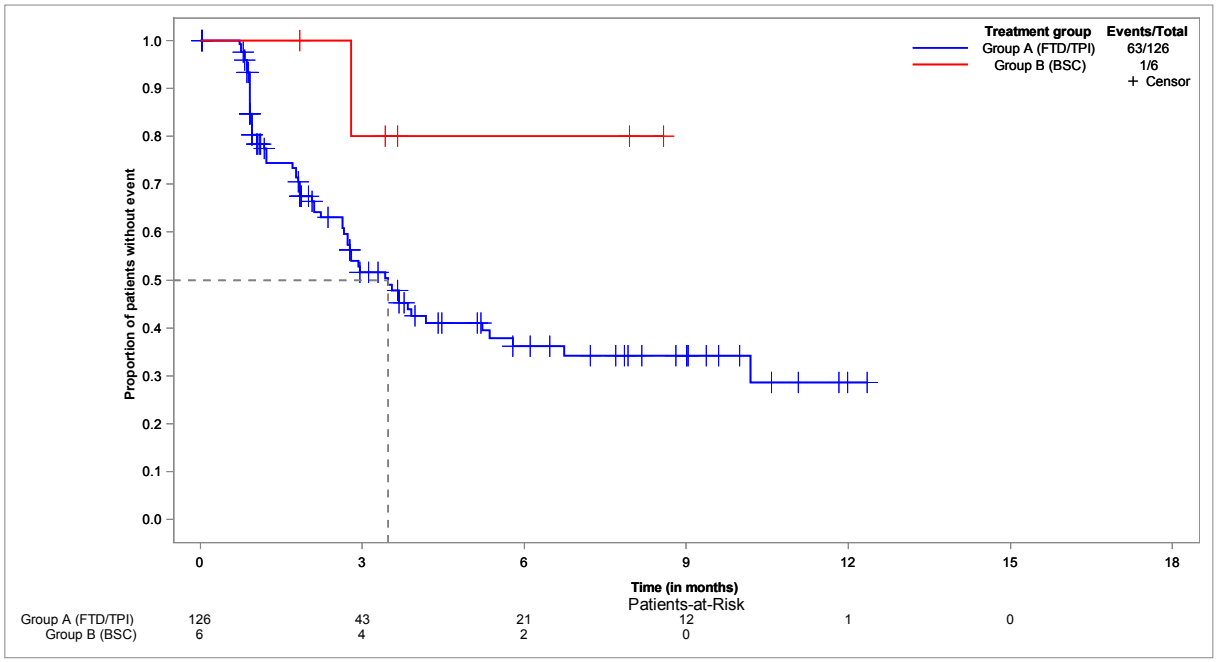

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of DY - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



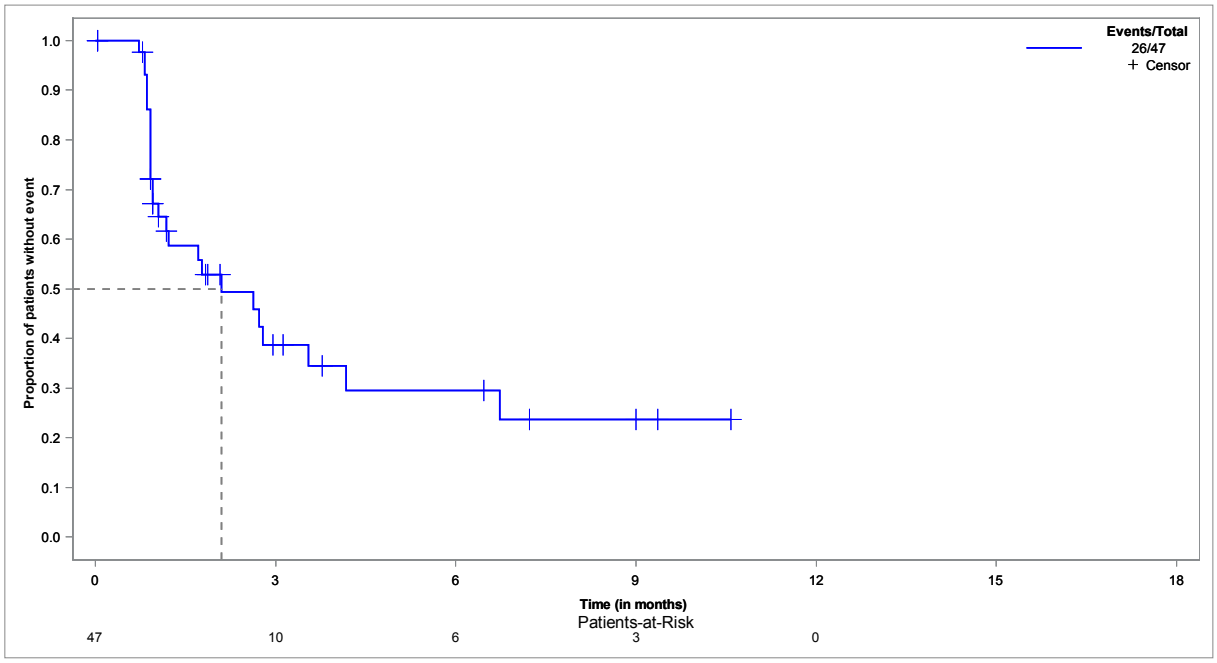
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of DY - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



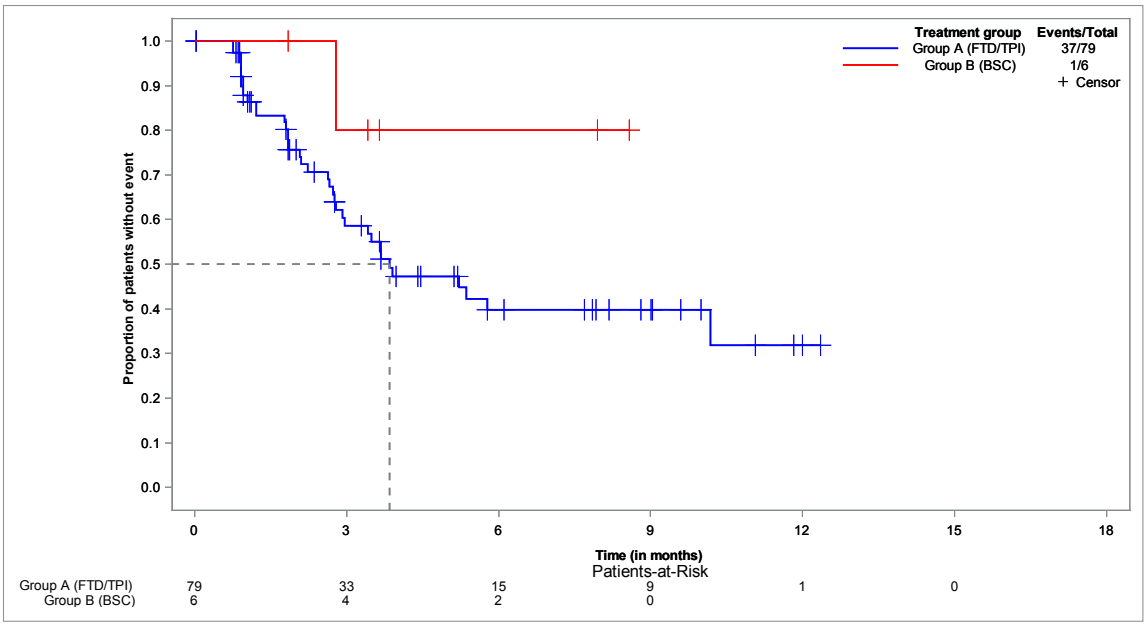

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of DY - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



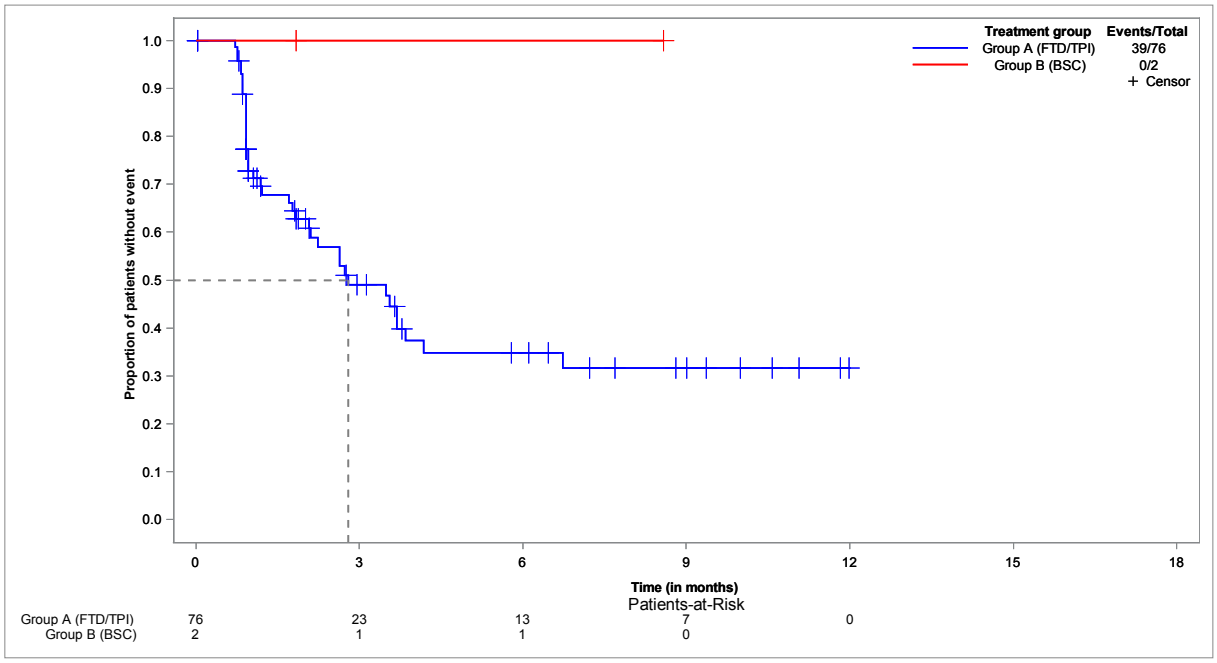
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of DY - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



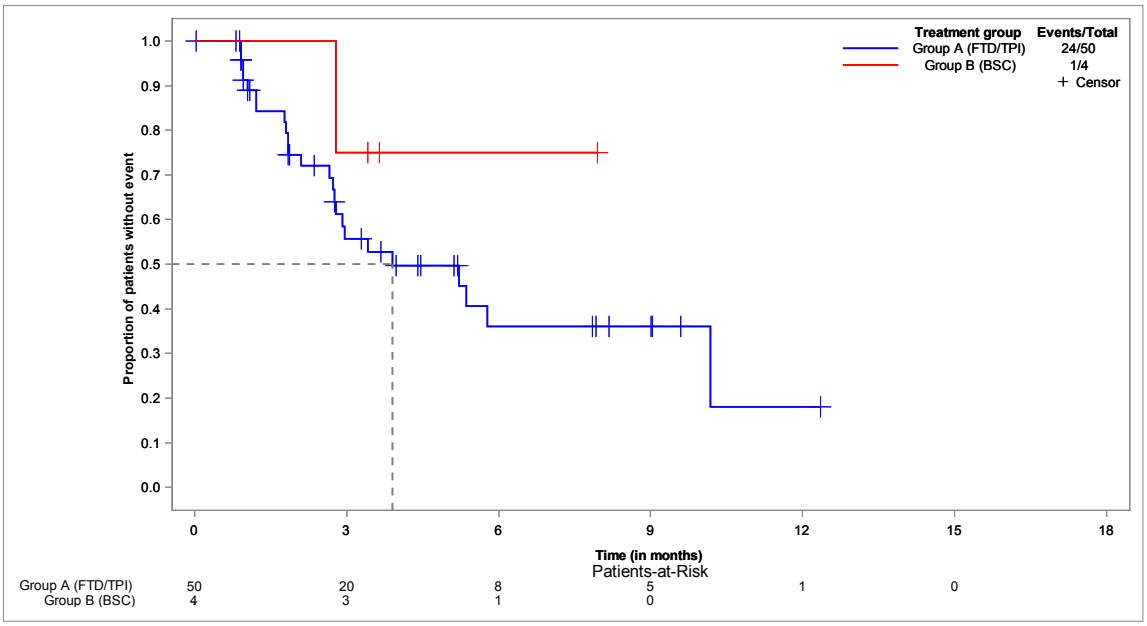

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of DY - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



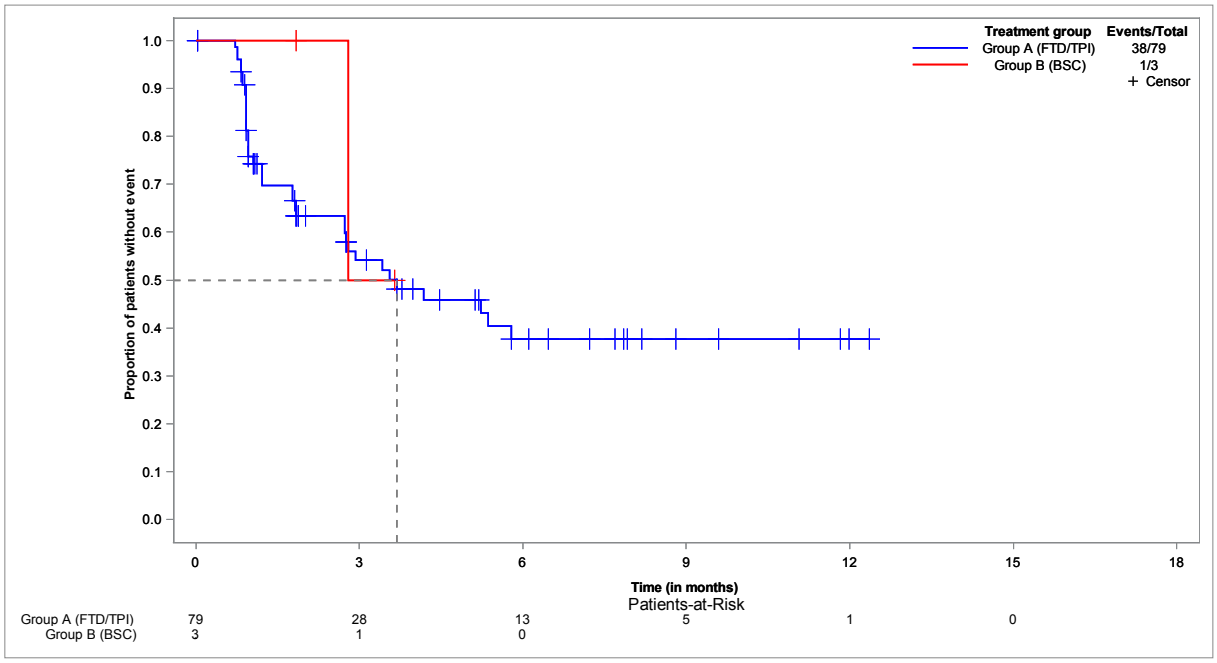
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of DY - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



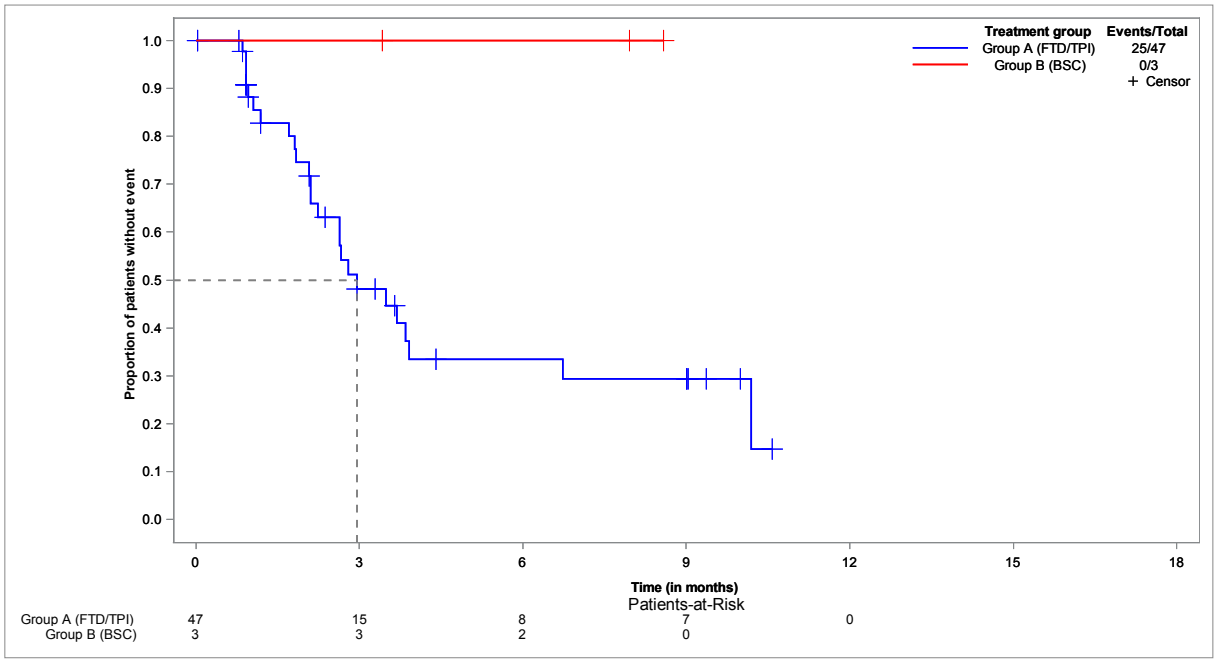

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of DY - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



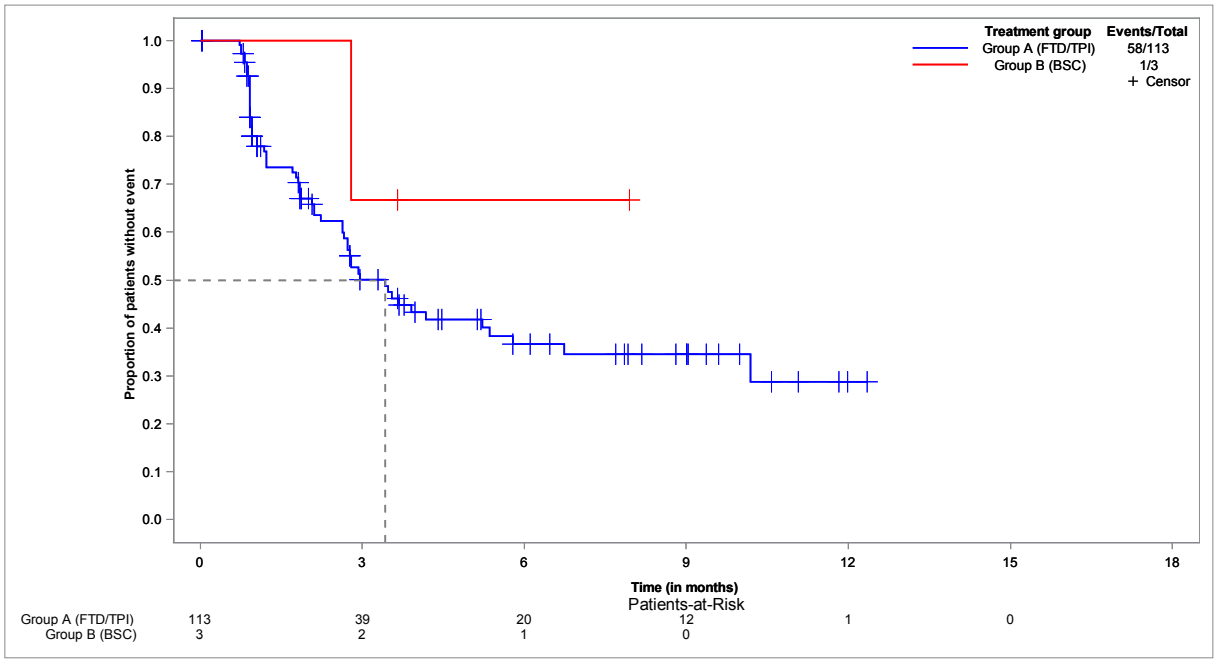
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of DY - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



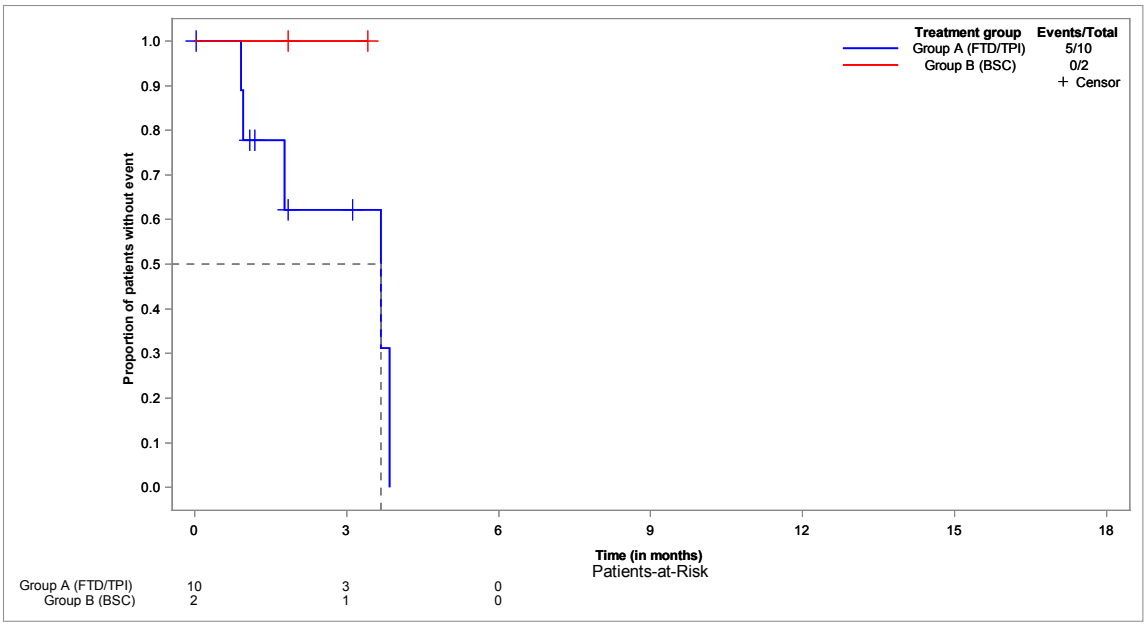

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of DY - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



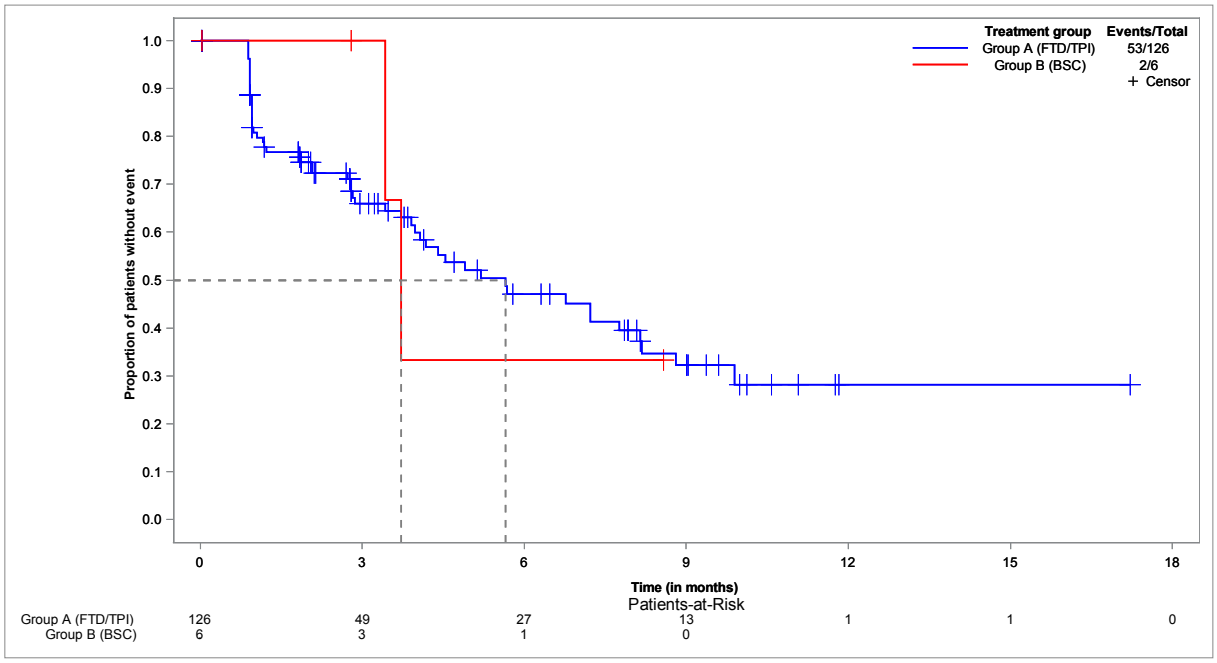
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of DY - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



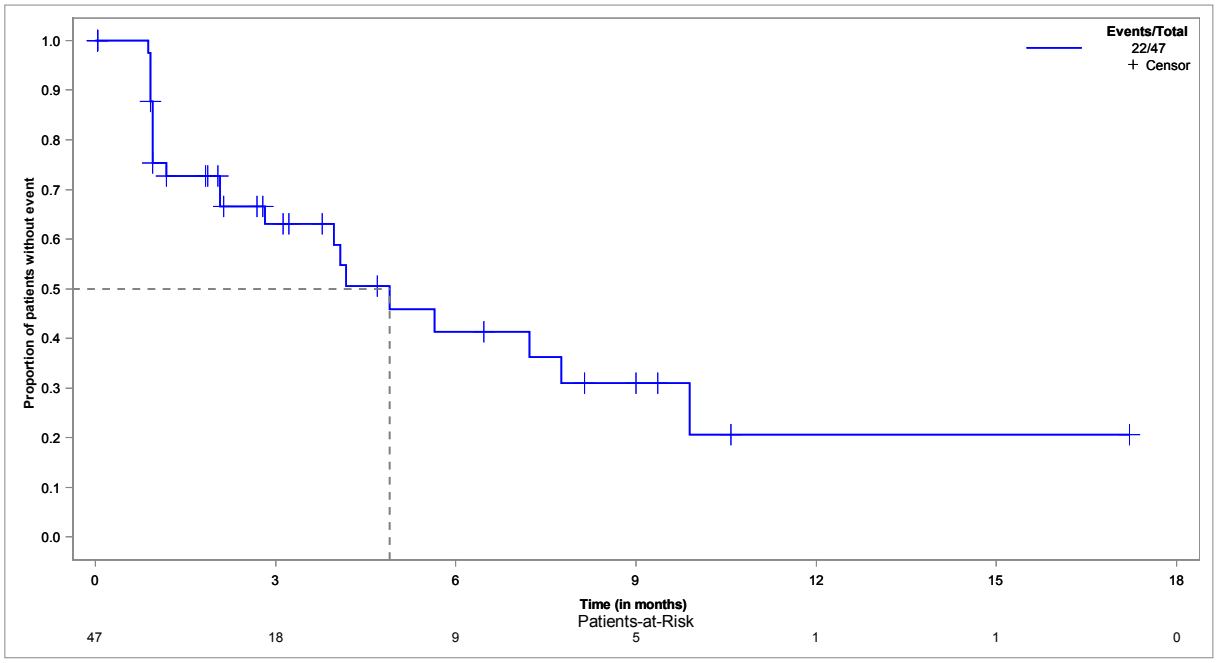

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of DY - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



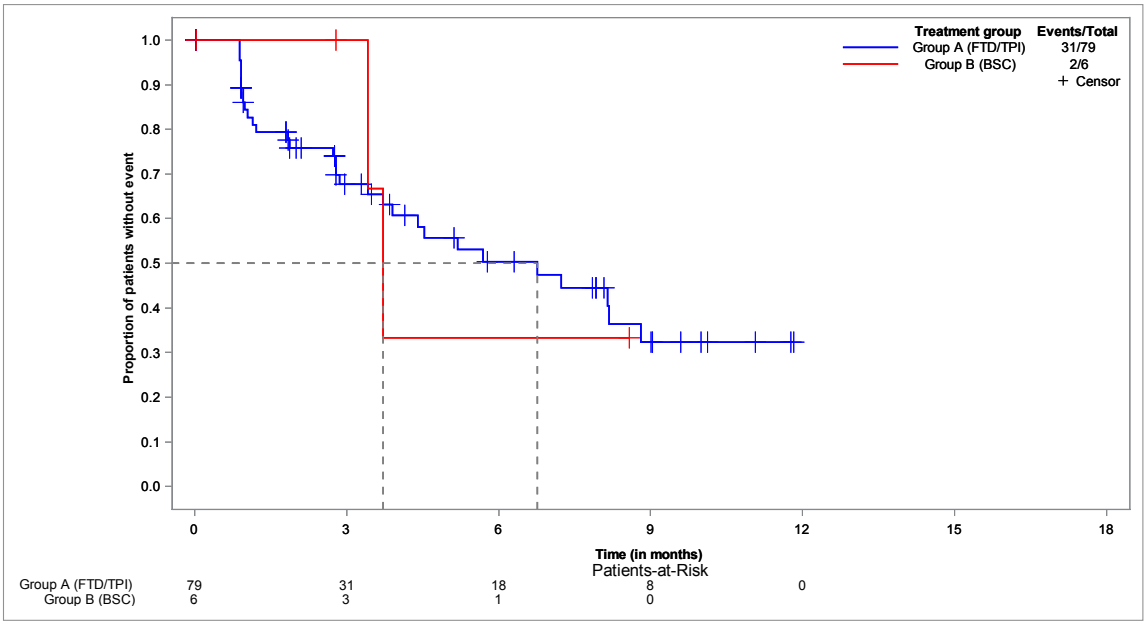
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of SL - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



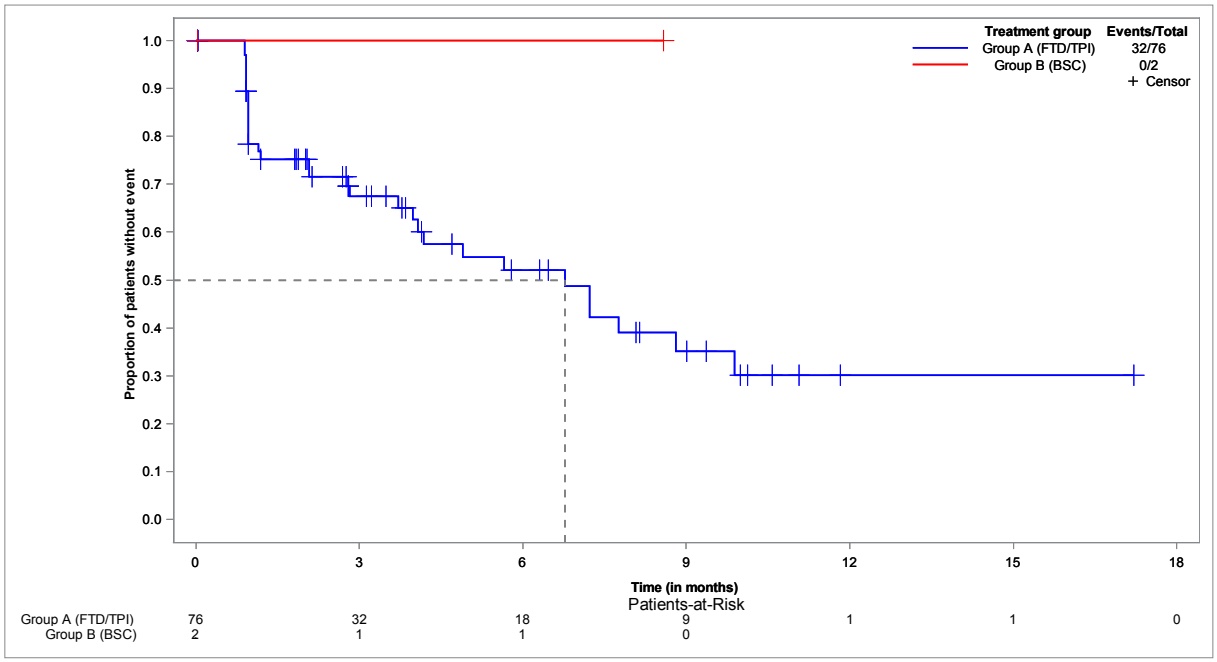

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of SL - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



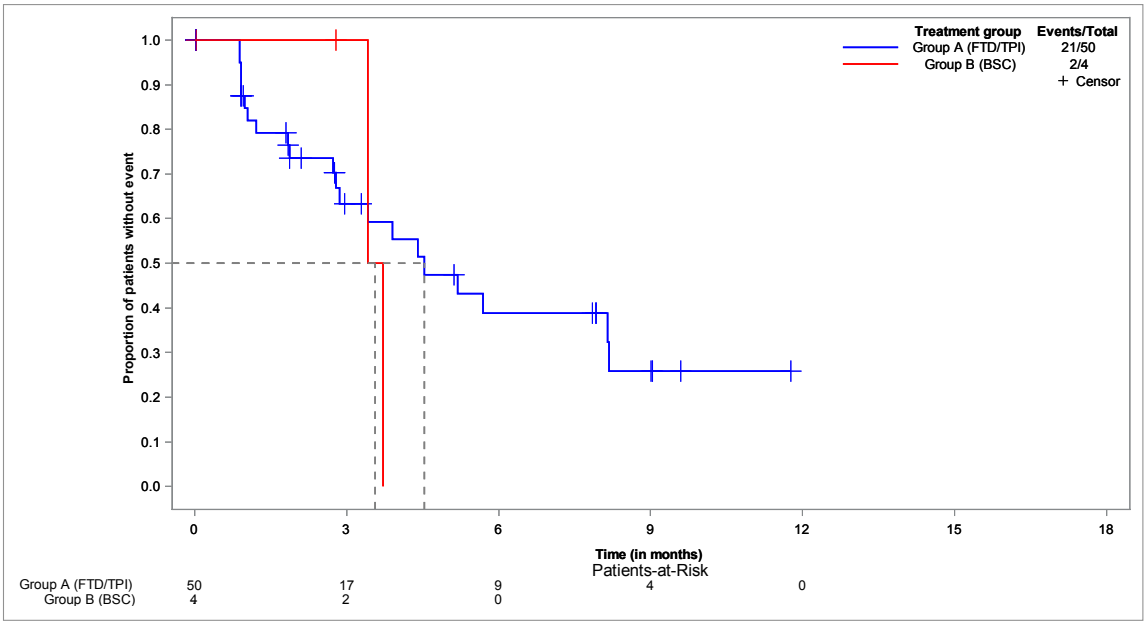
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of SL - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



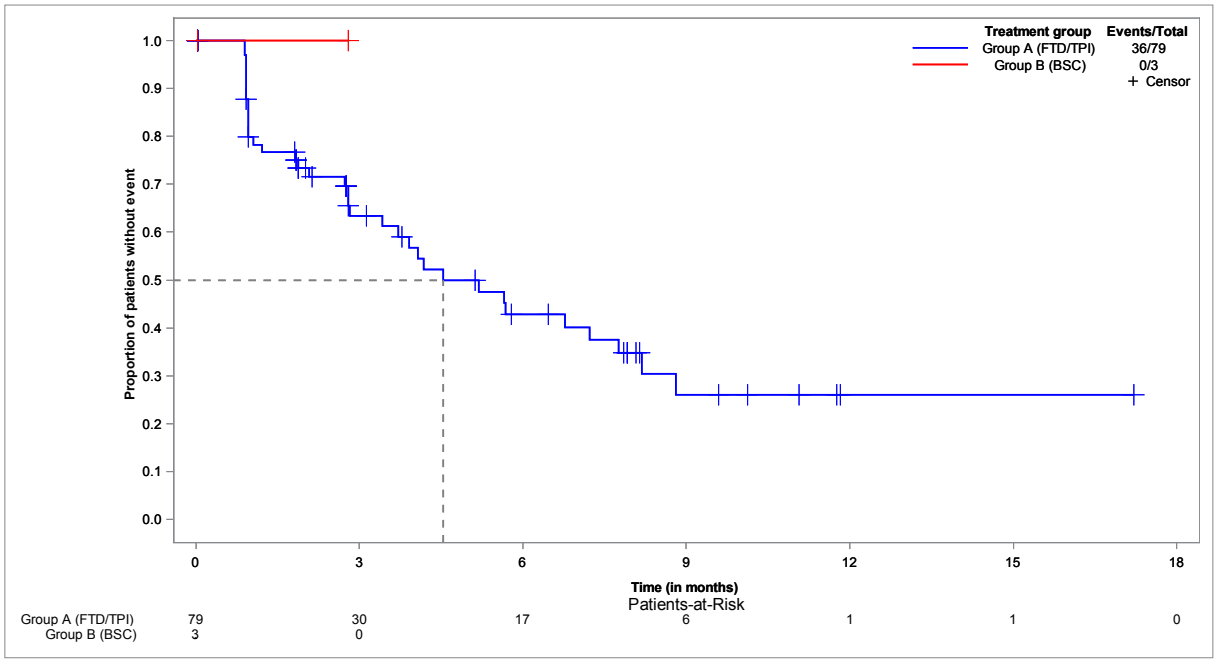

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of SL - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



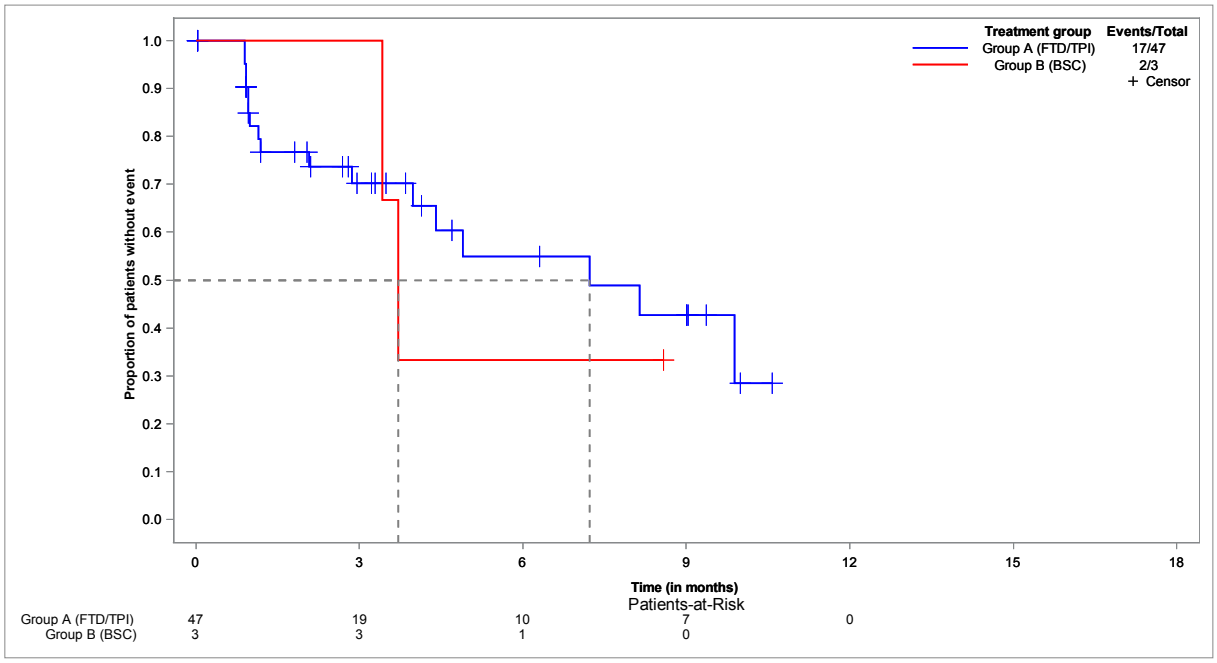
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of SL - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



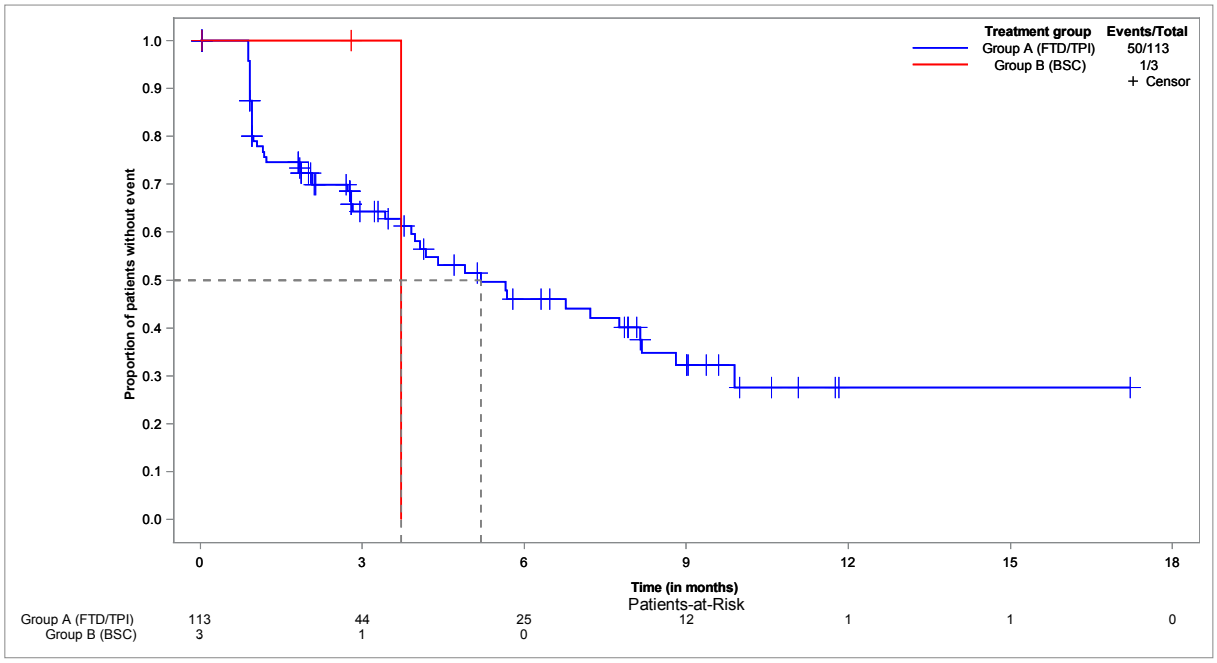

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of SL - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



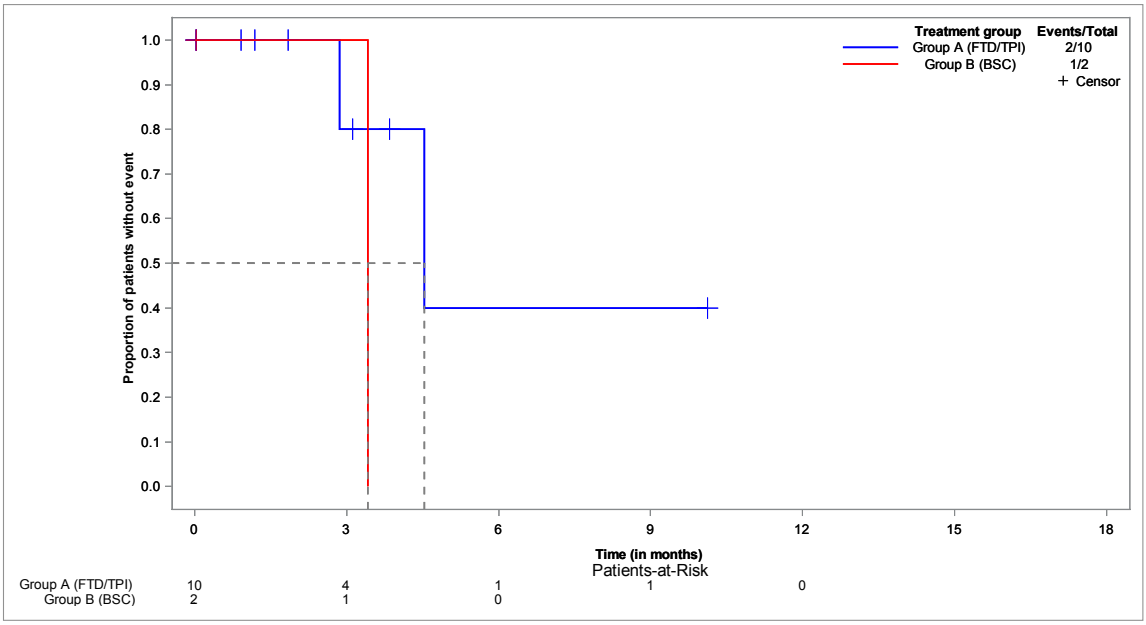
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of SL - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



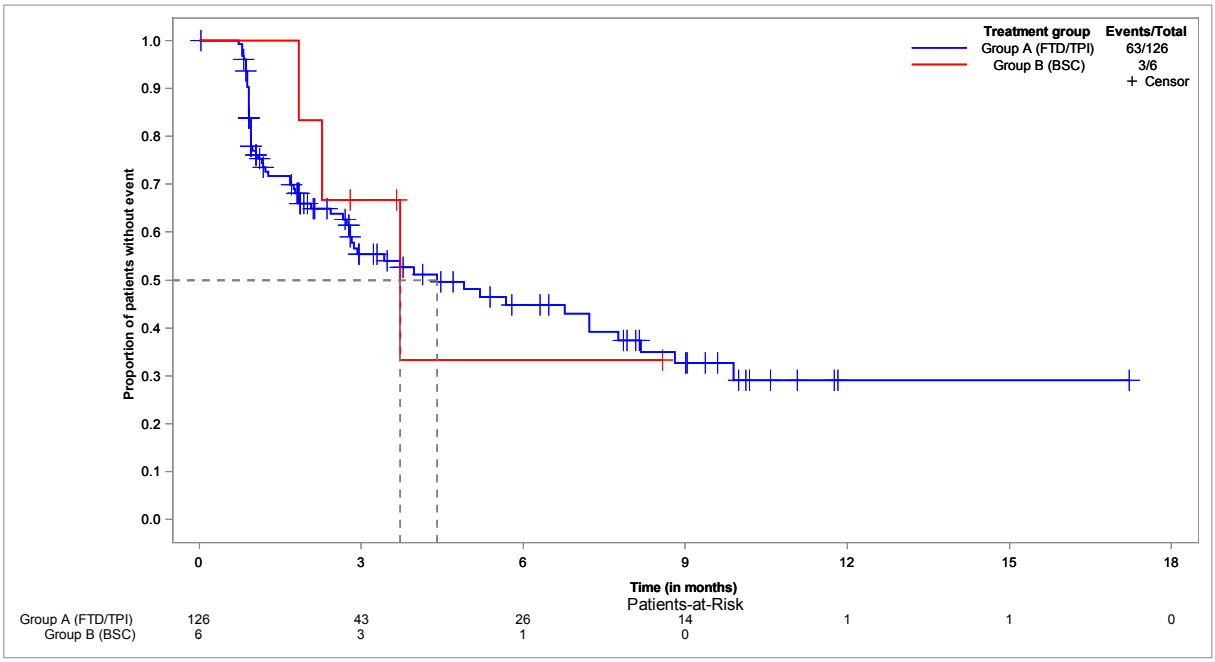

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of SL - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



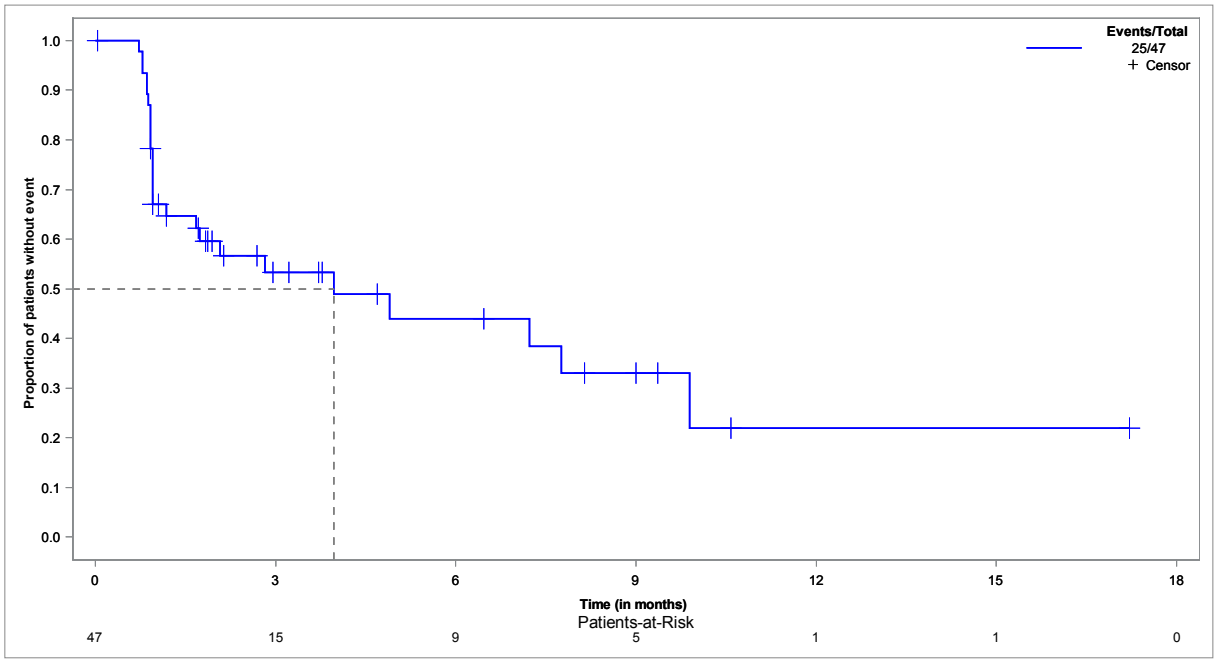
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of SL - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



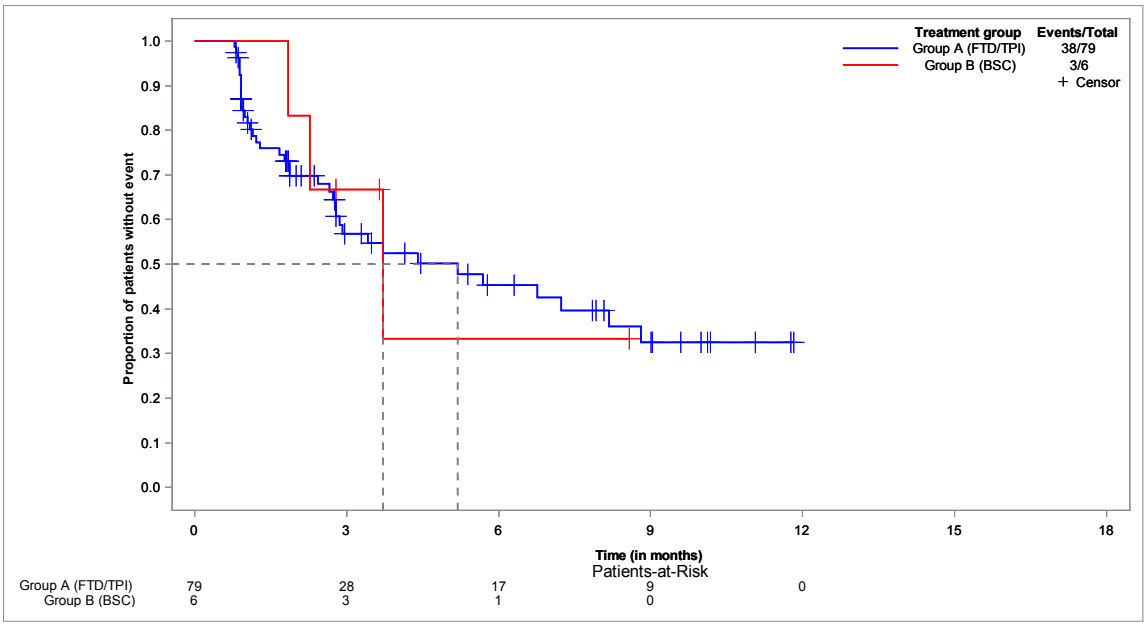

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of SL - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



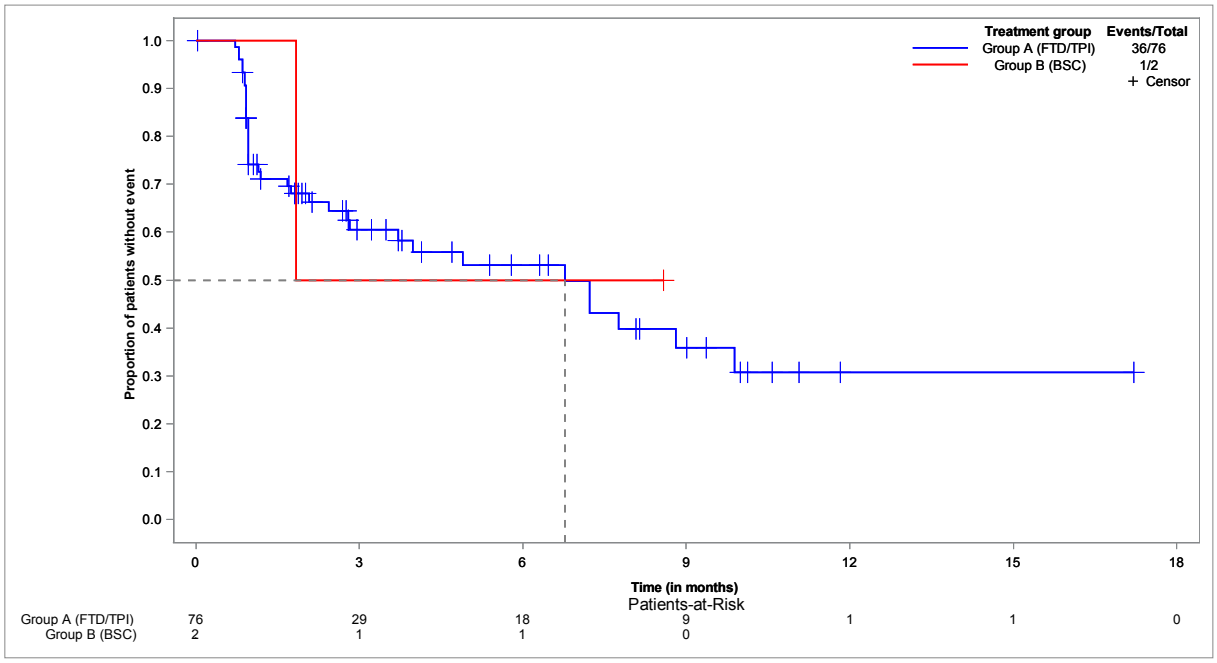
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of SL - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



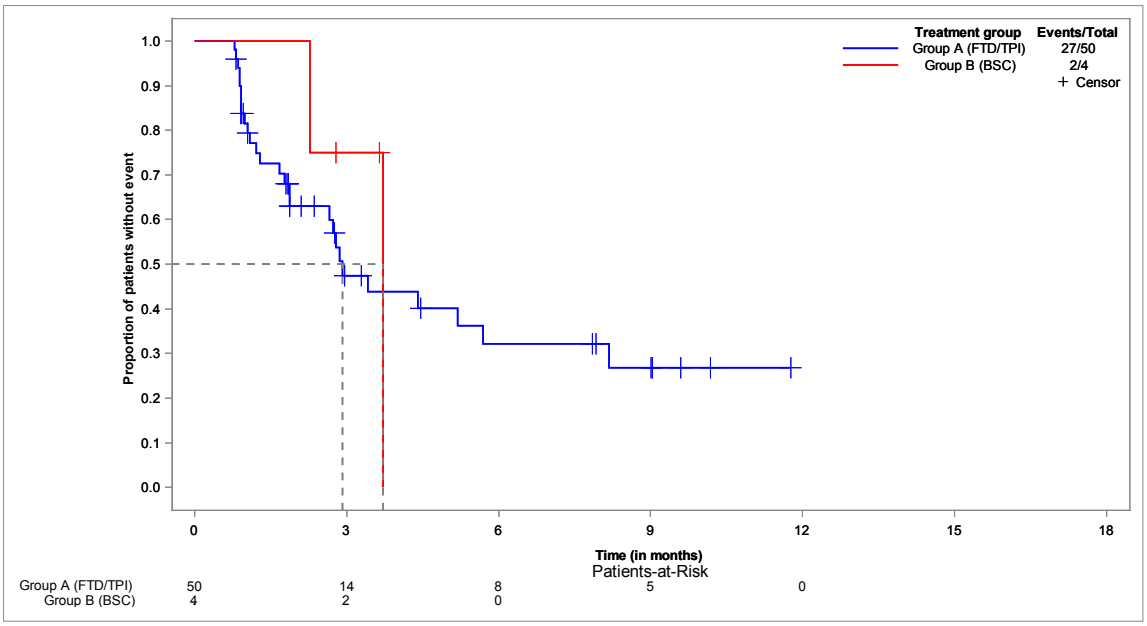

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of SL - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



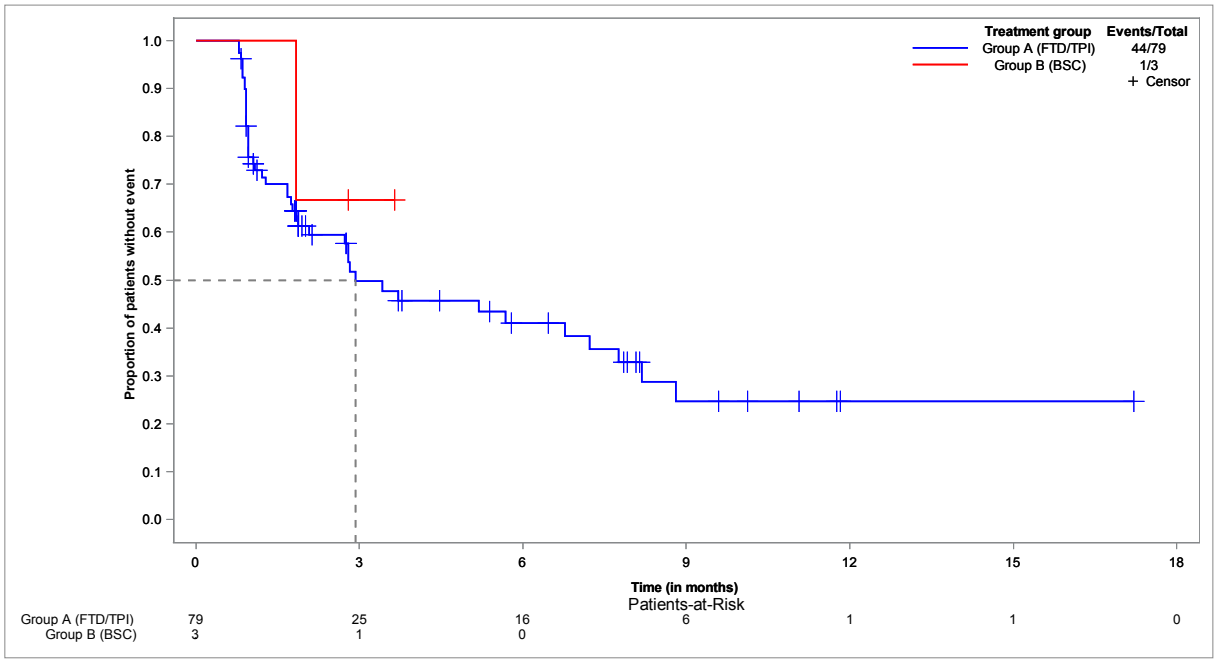
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of SL - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



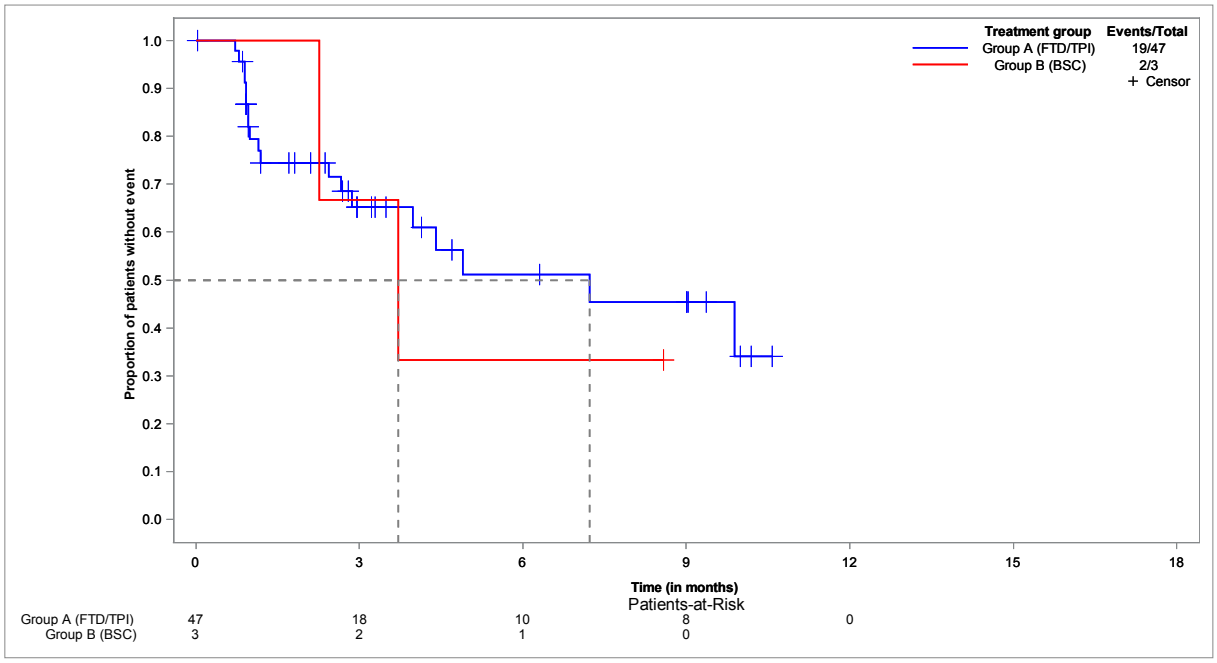

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of SL - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



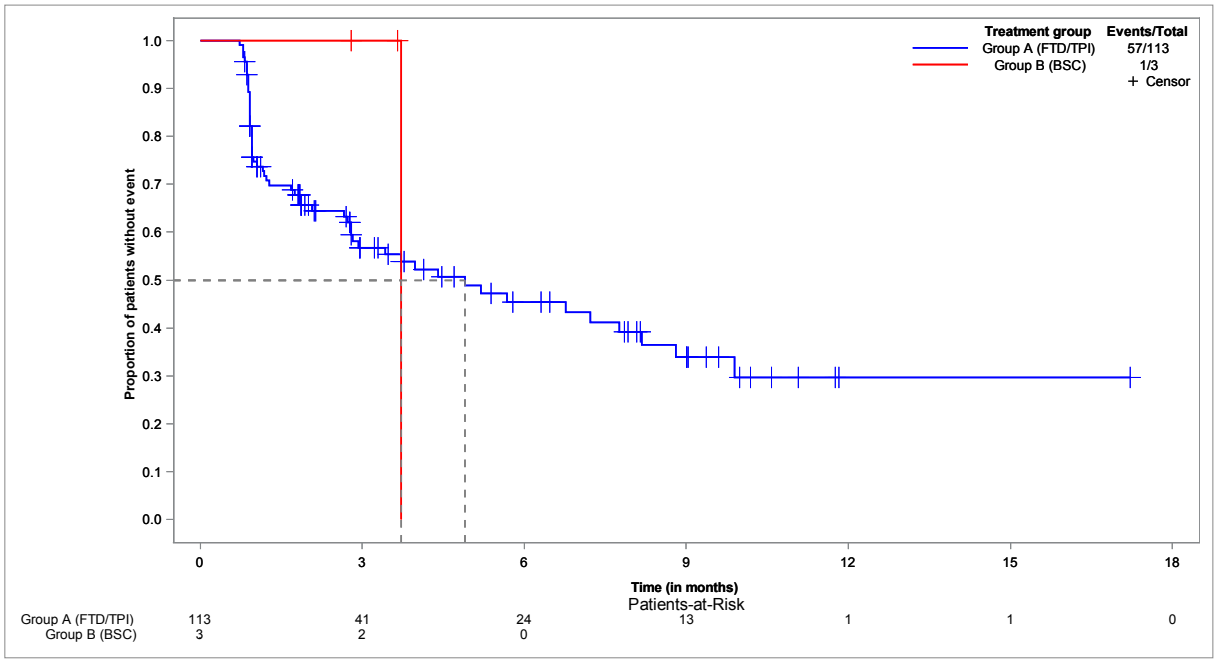
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of SL - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



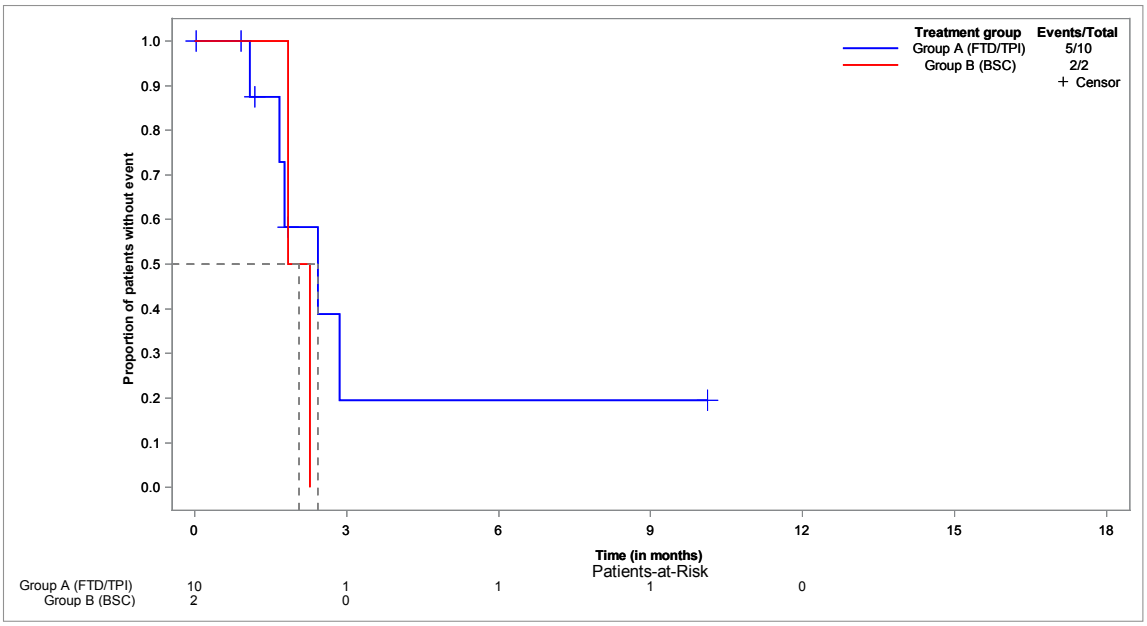

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of SL - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



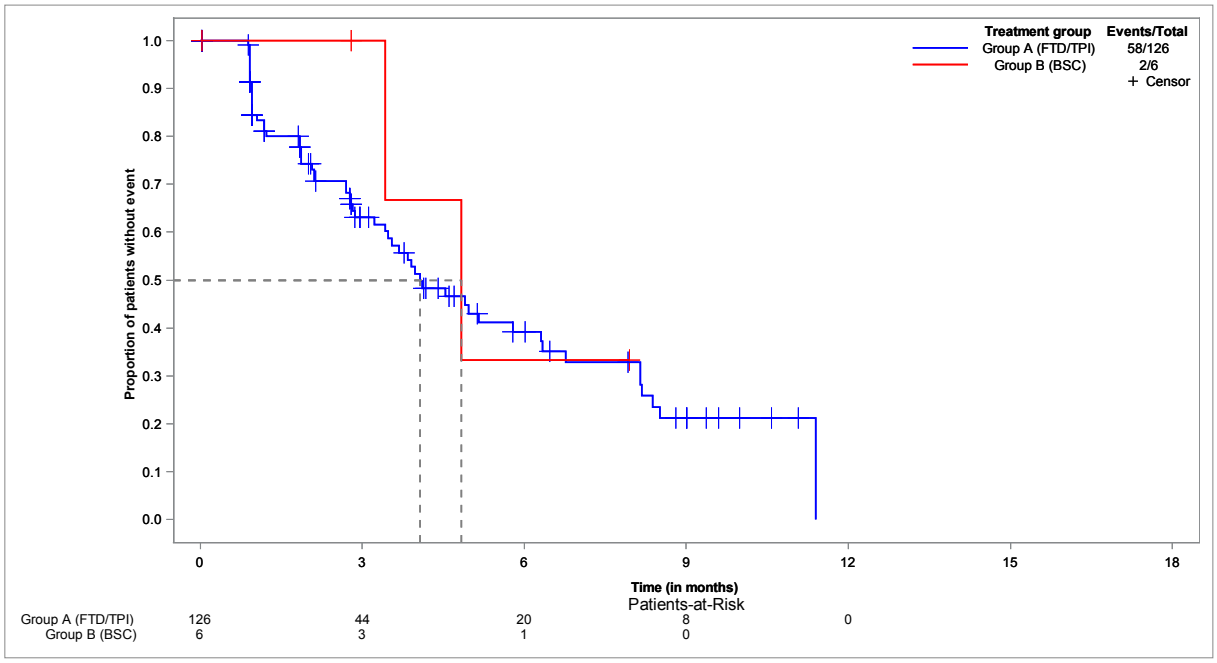
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of SL - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



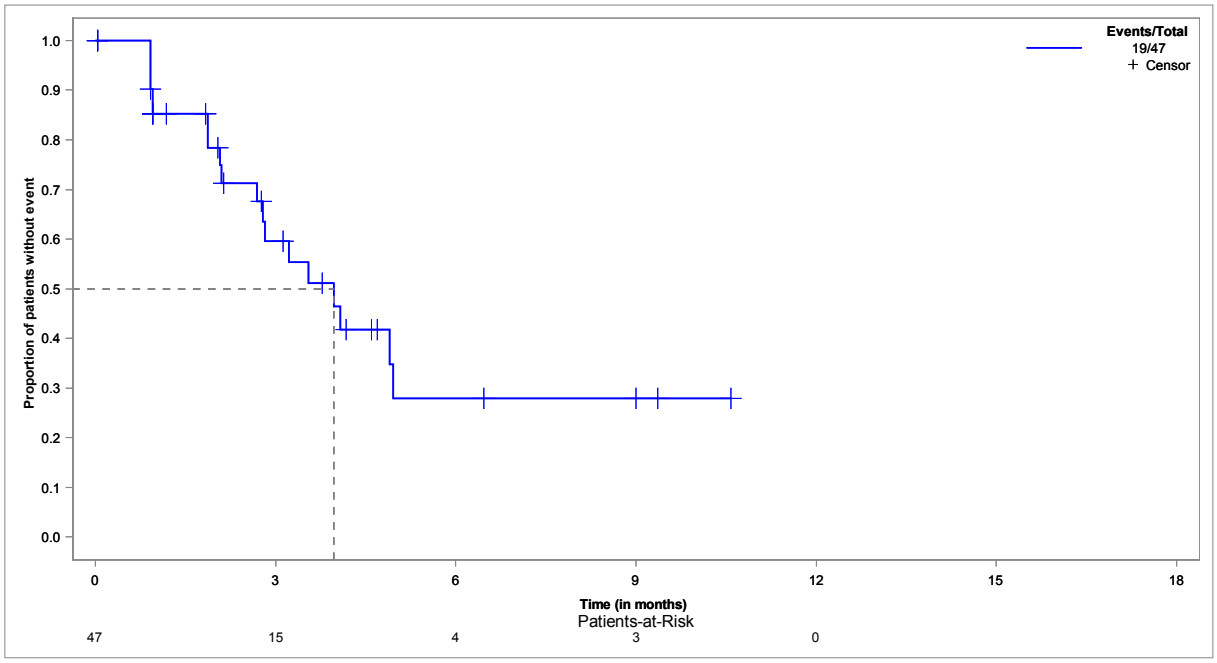

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of SL - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



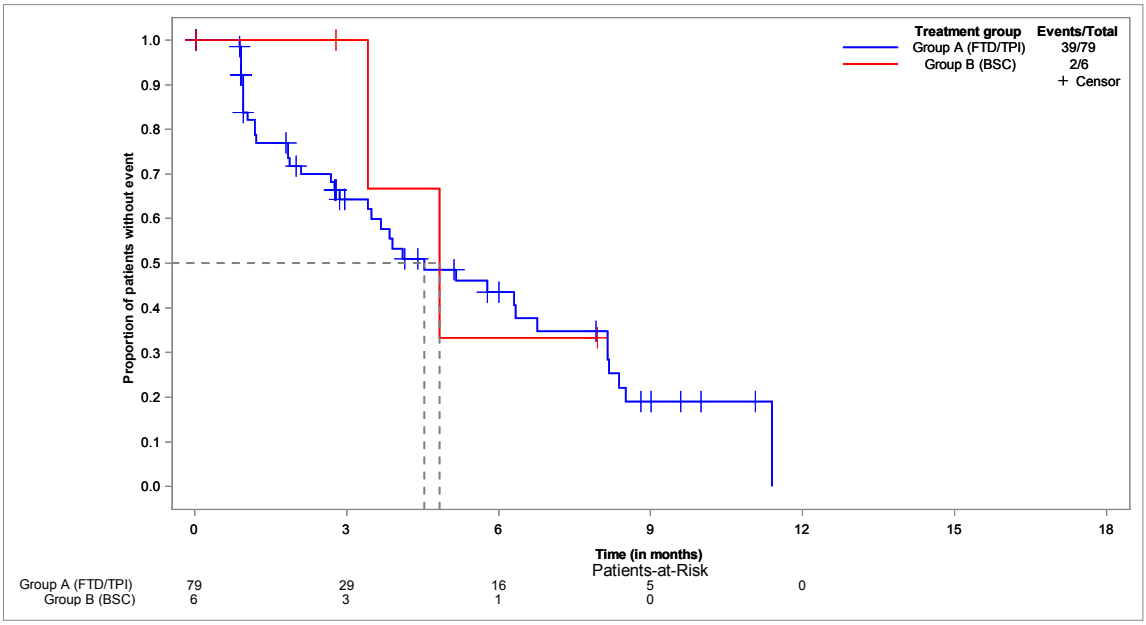
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of AP - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



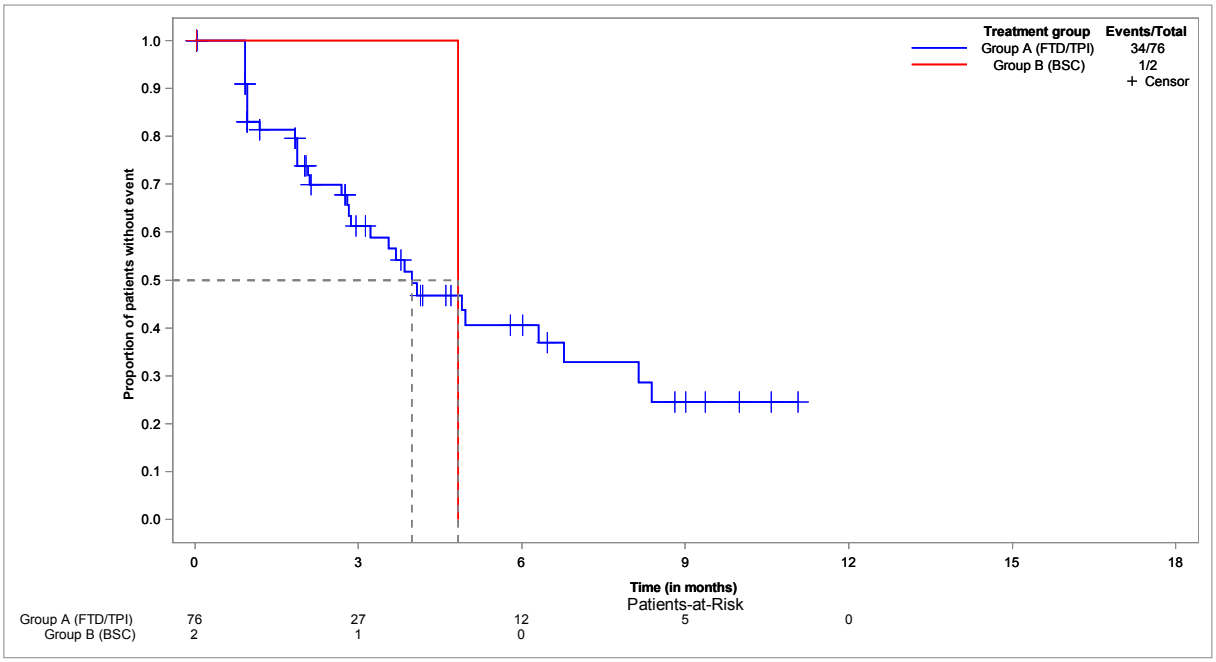

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of AP - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



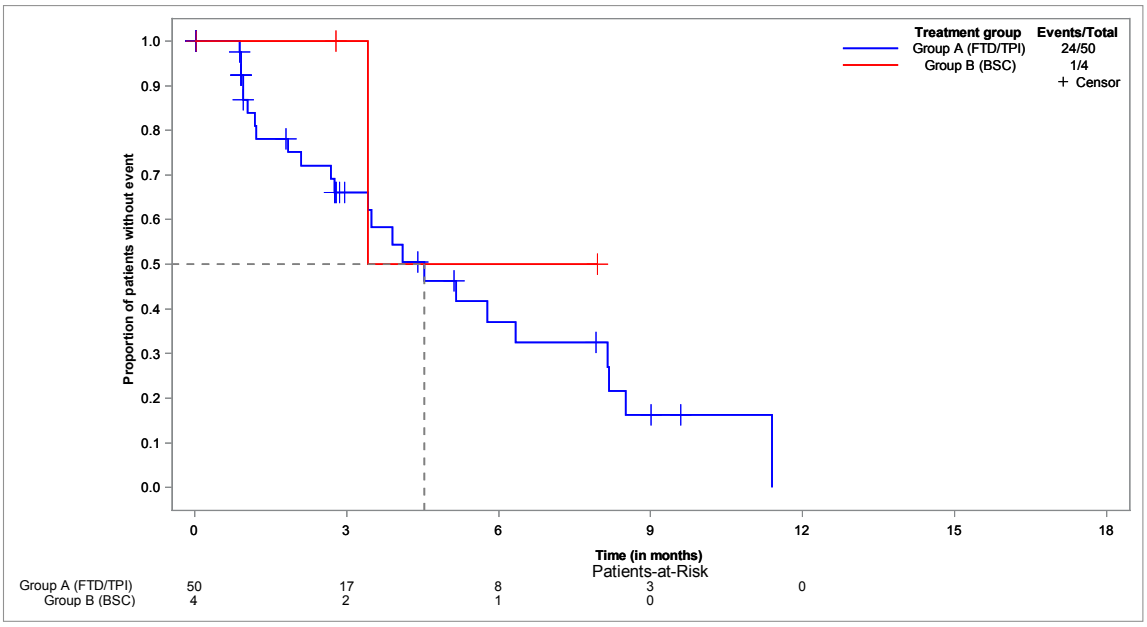
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of AP - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



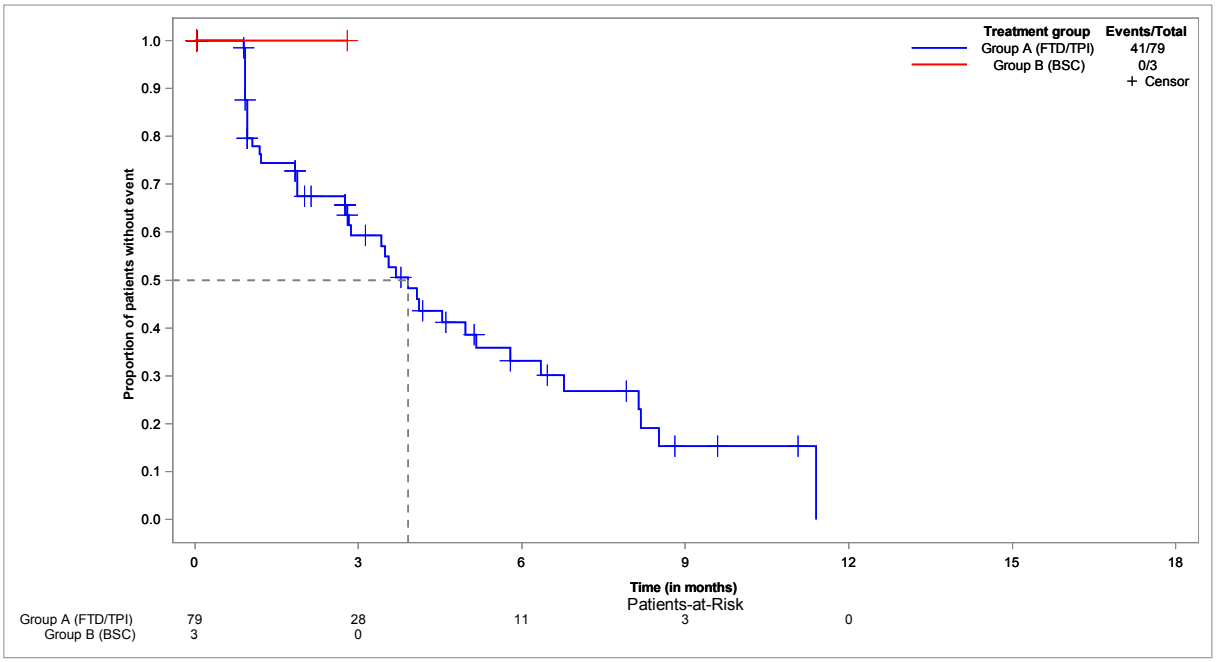

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of AP - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



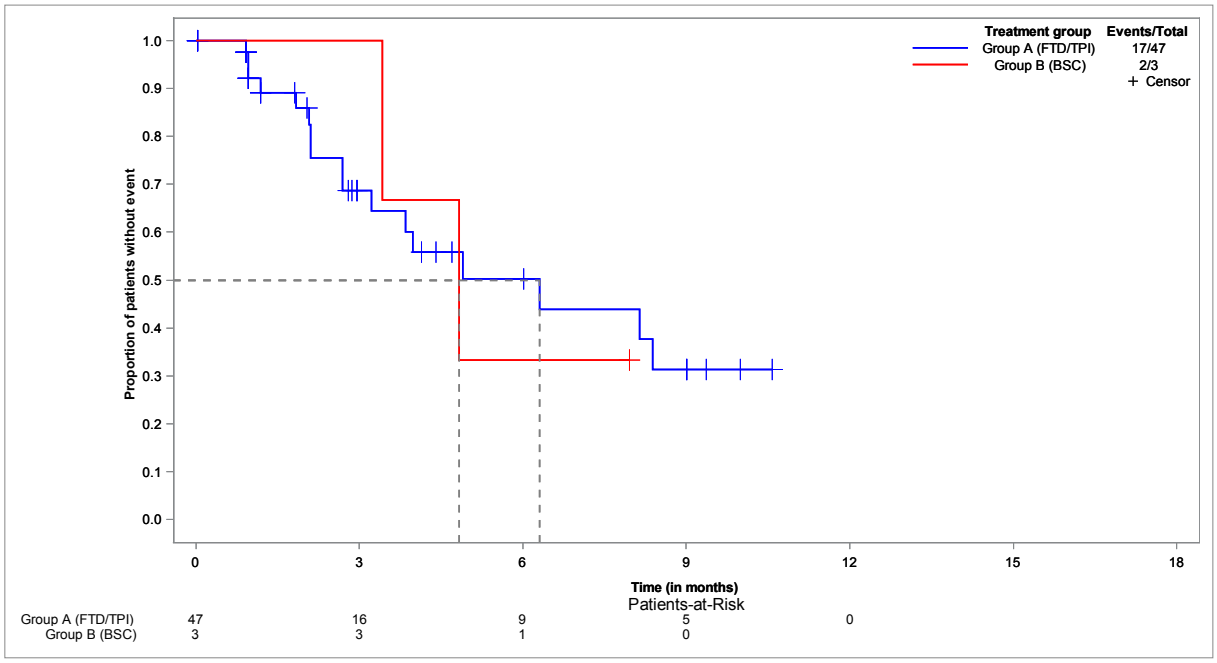
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of AP - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



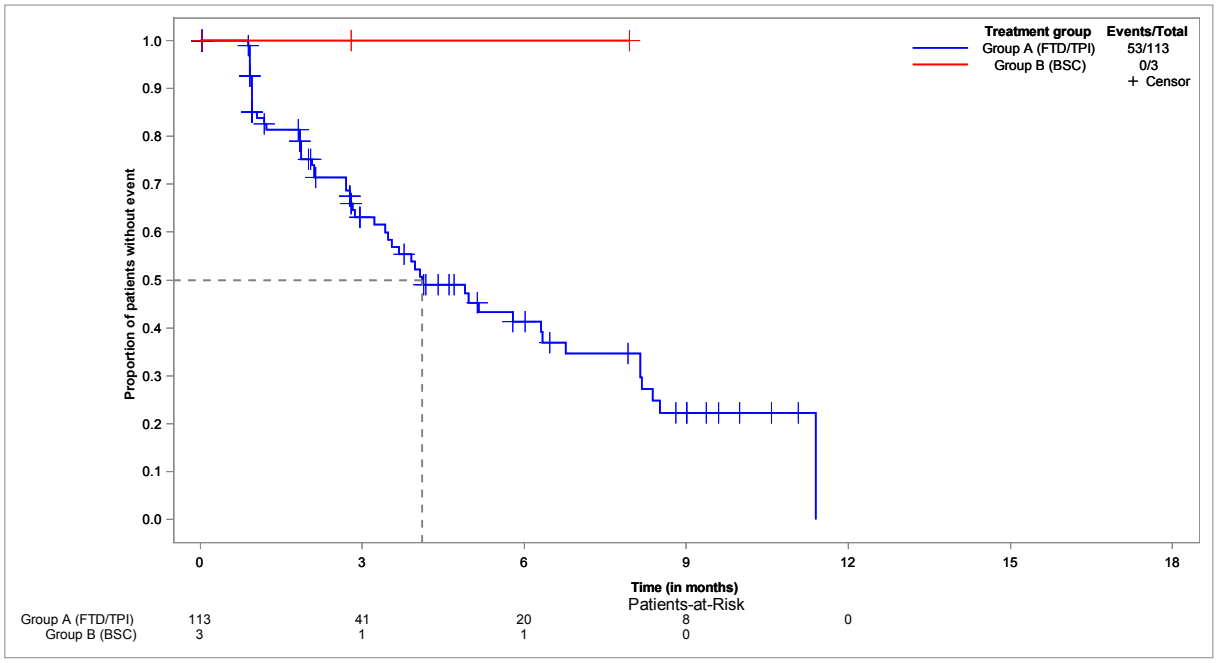

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of AP - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



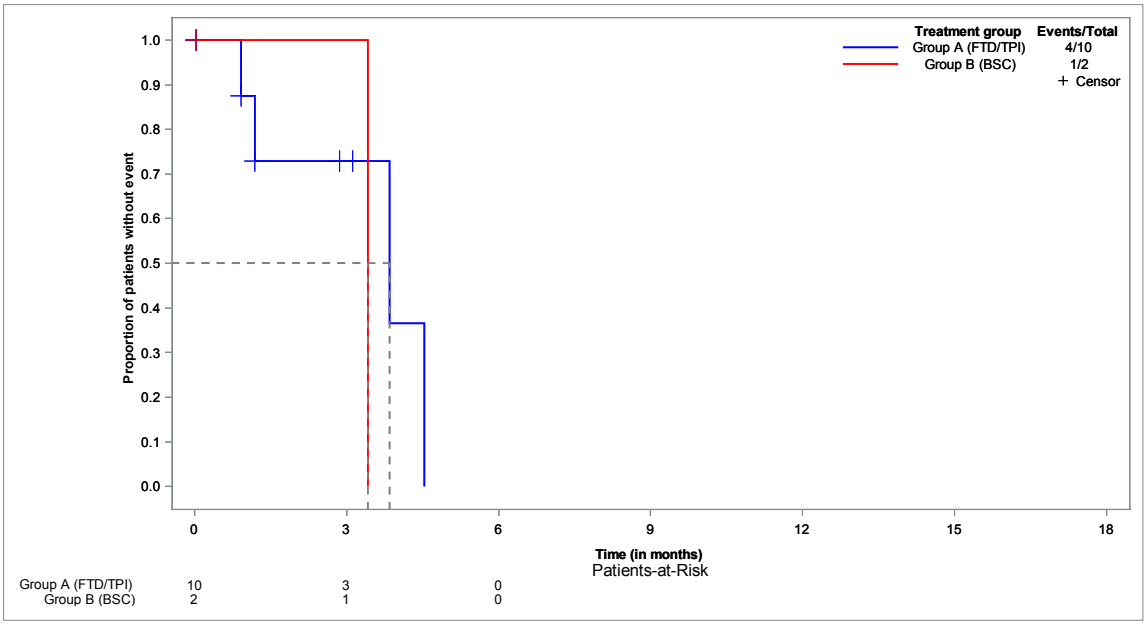
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of AP - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



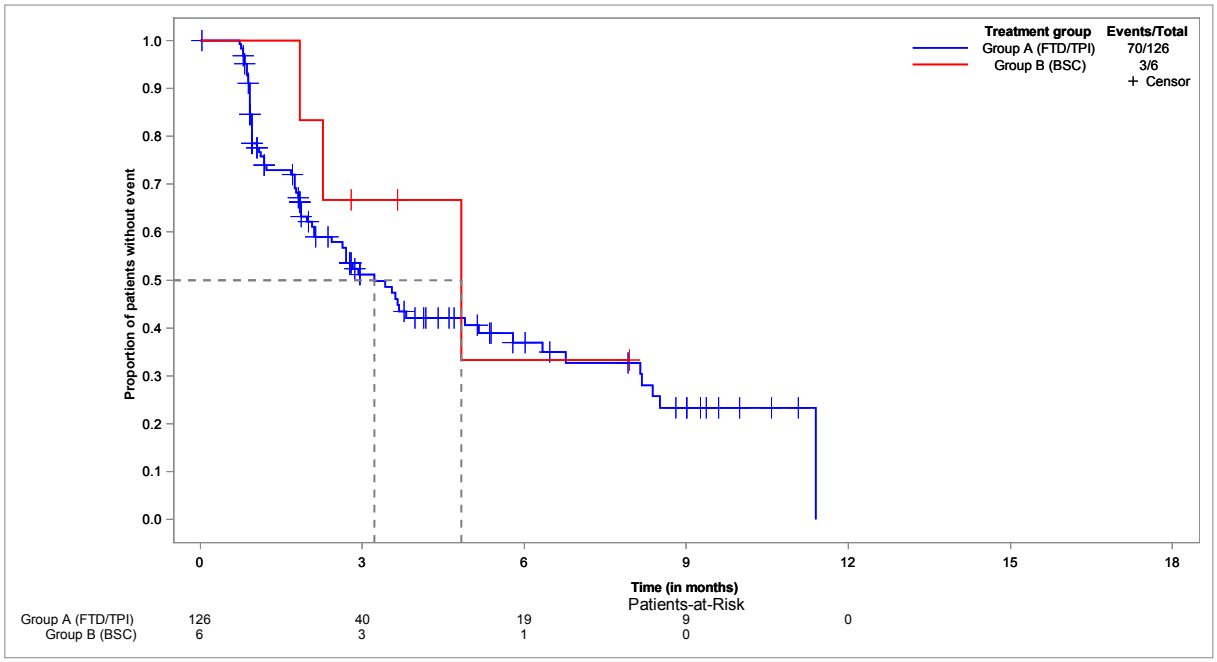

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of AP - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



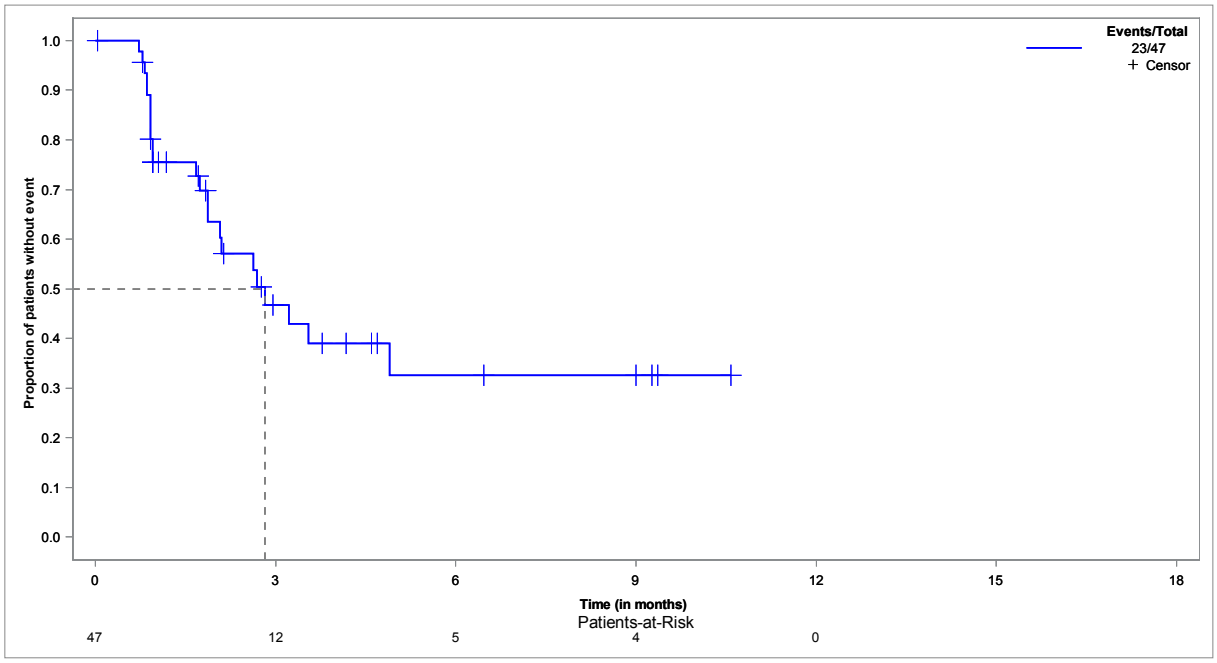
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of AP - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



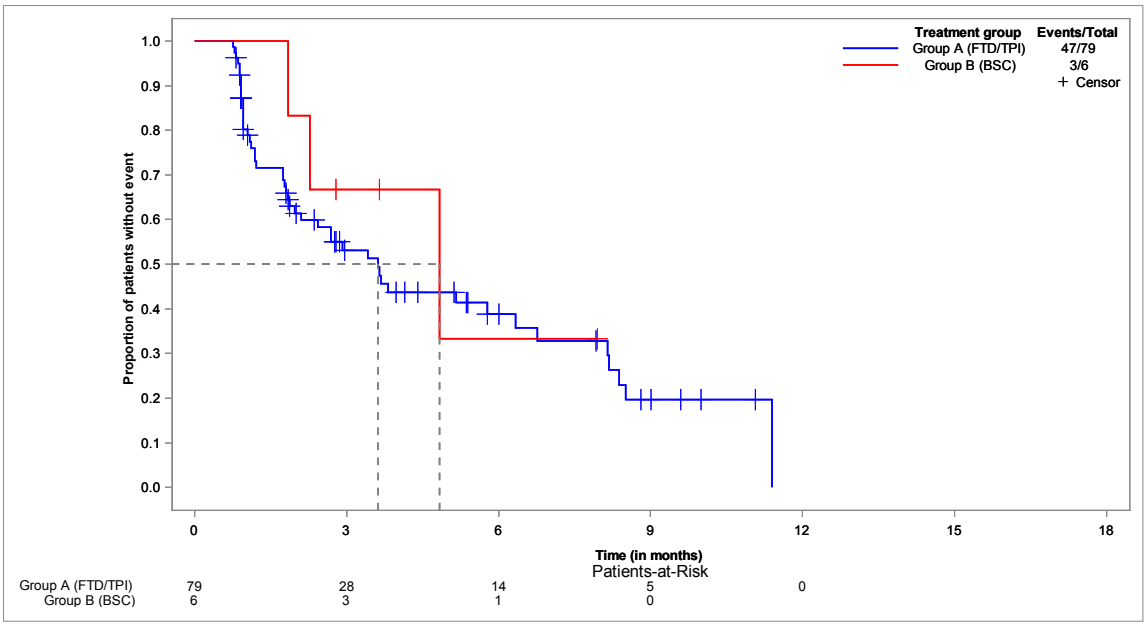

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of AP - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



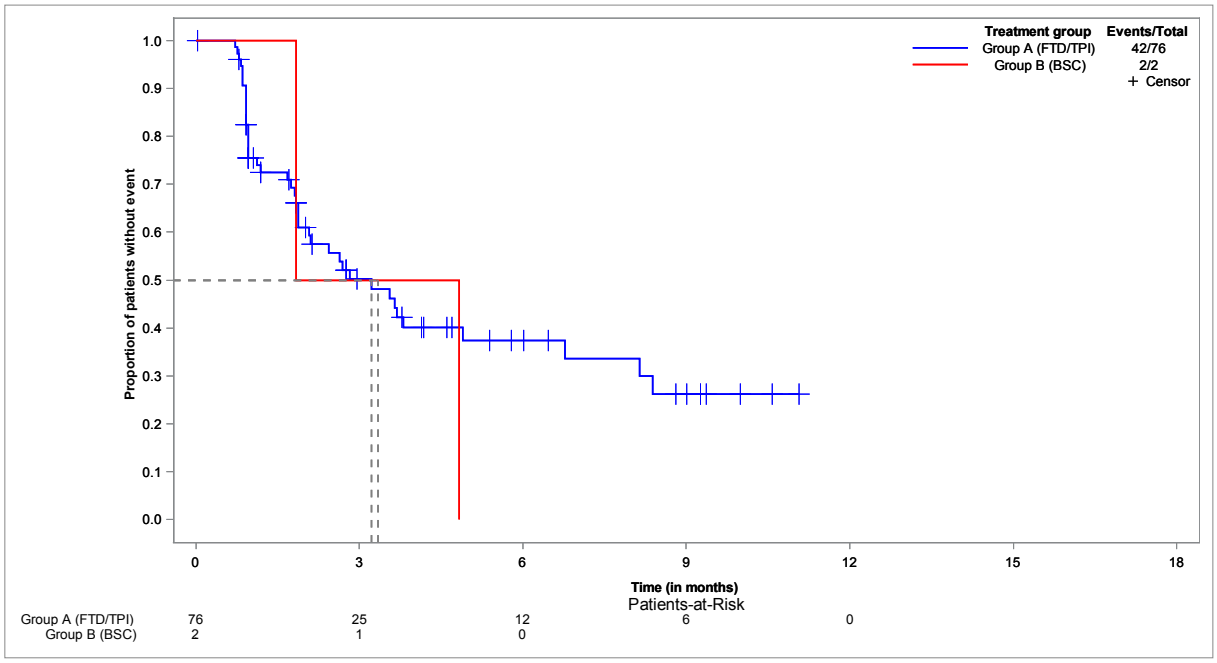
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of AP - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



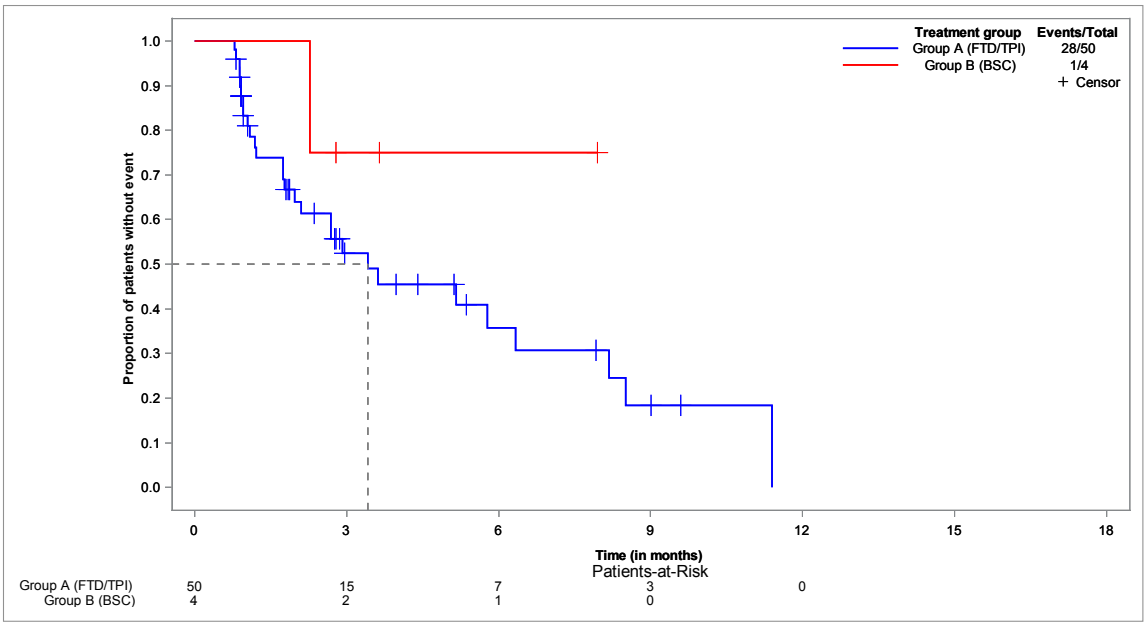

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of AP - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



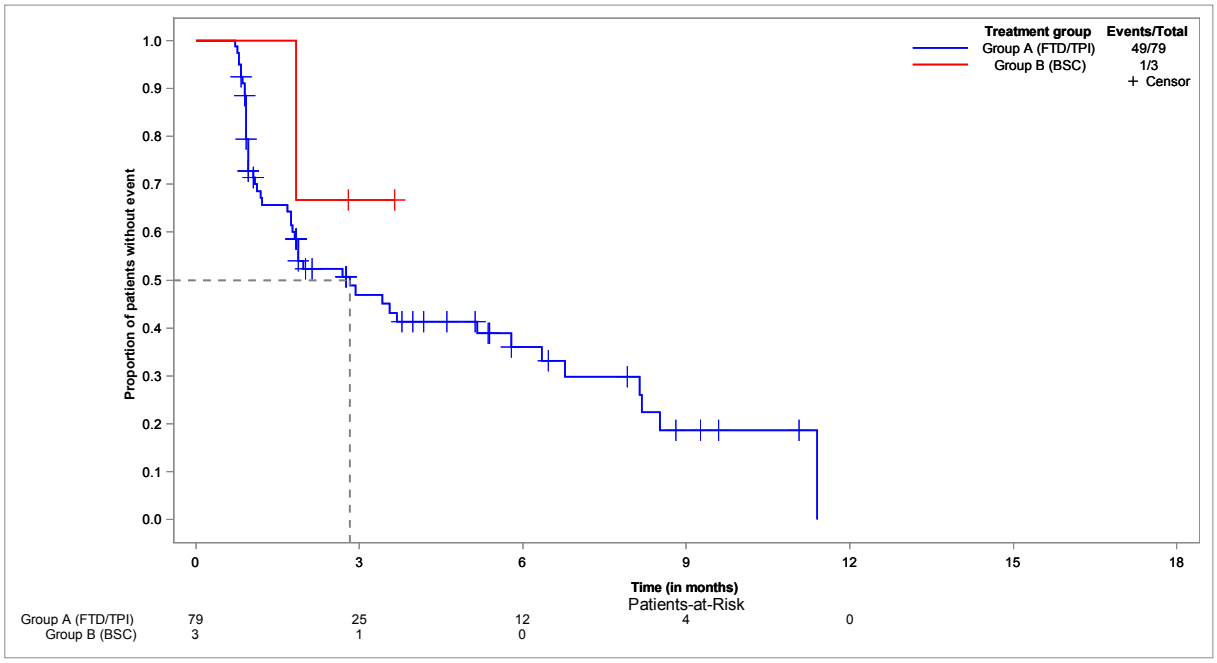
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of AP - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



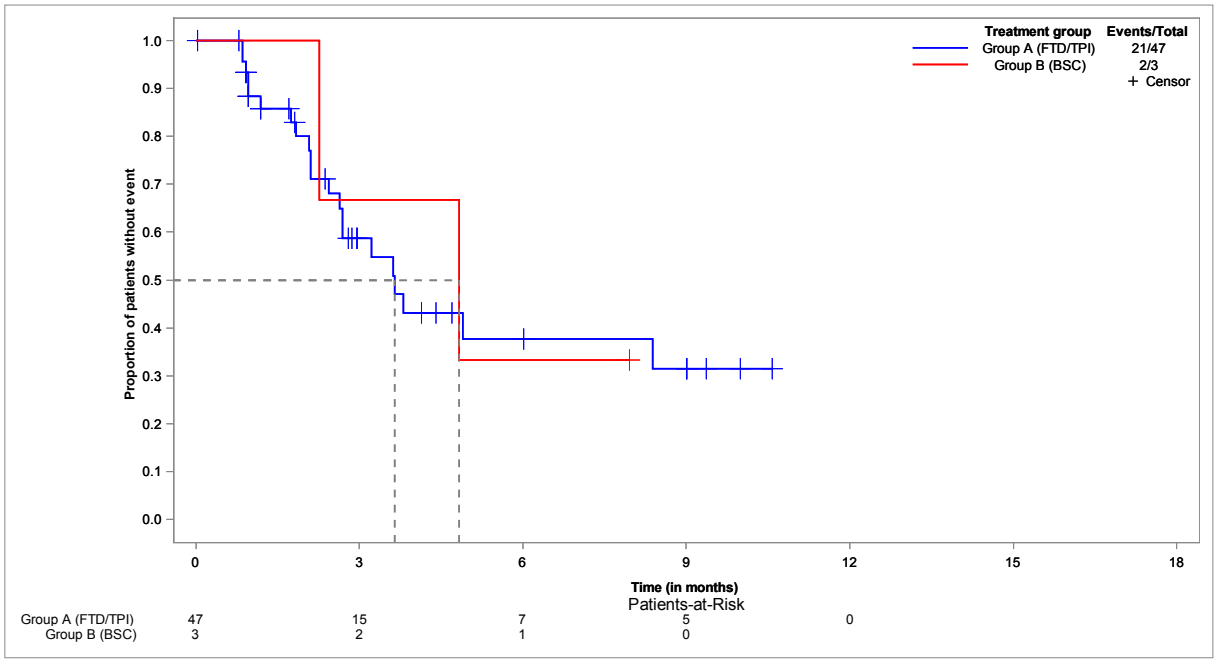

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of AP - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



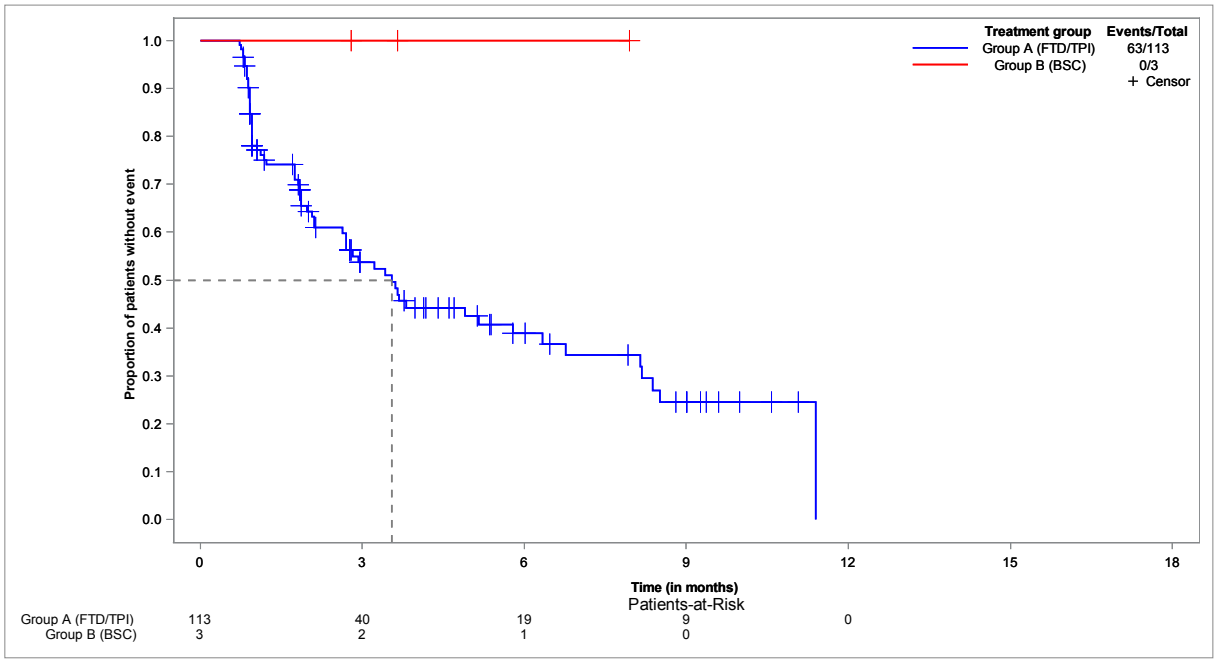
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of AP - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



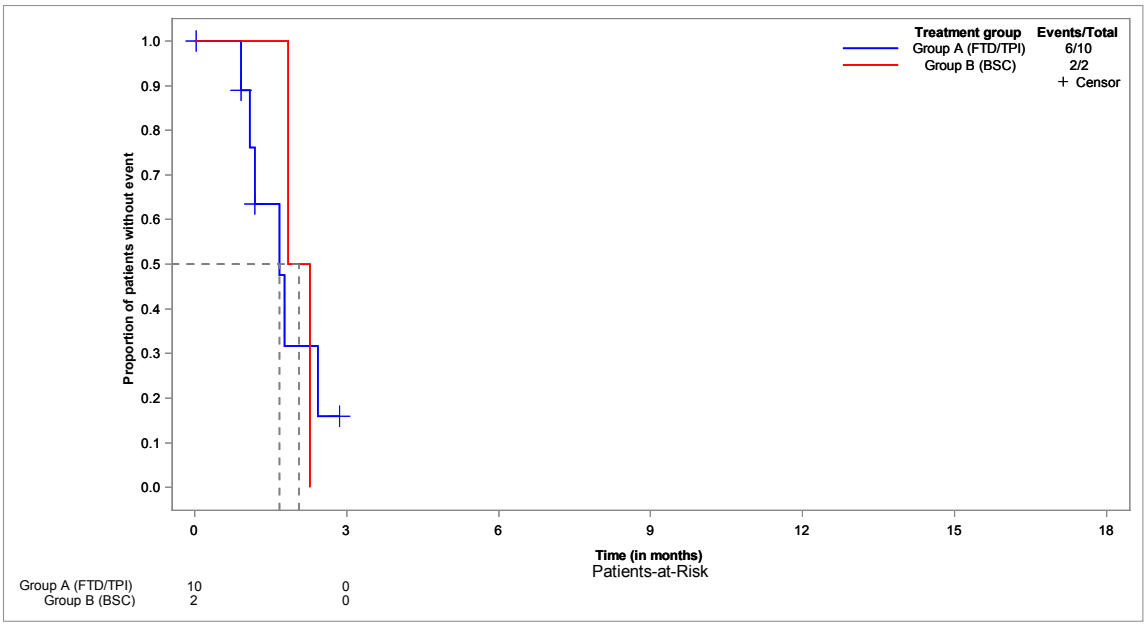

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of AP - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



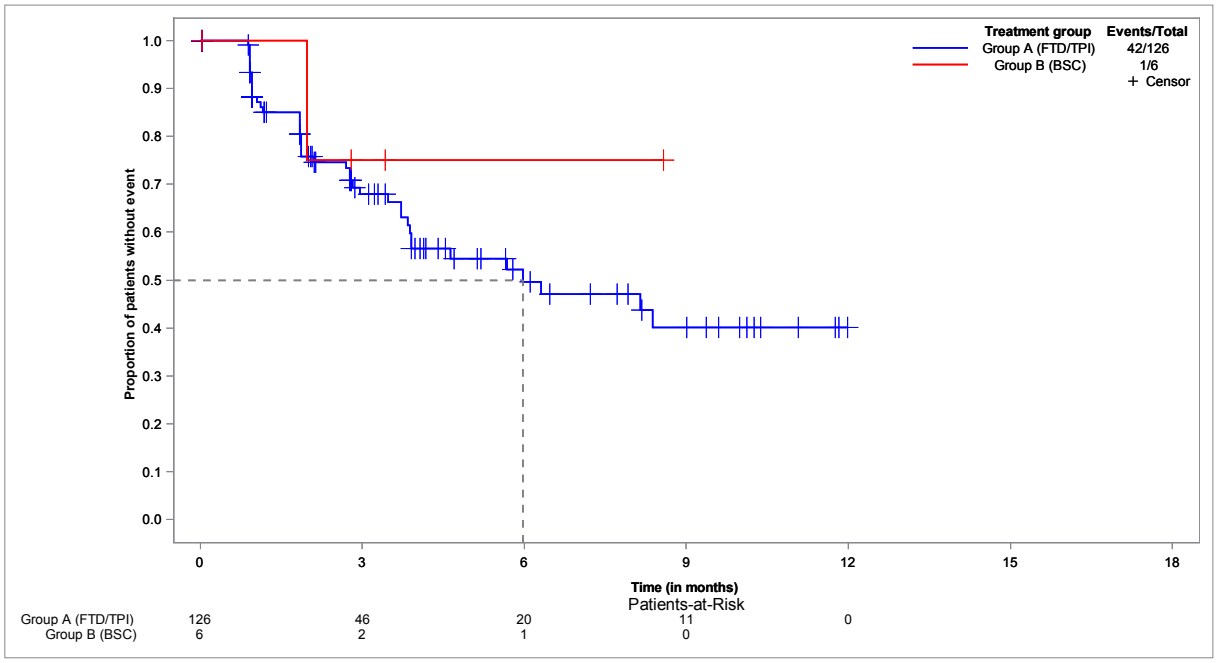
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of AP - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



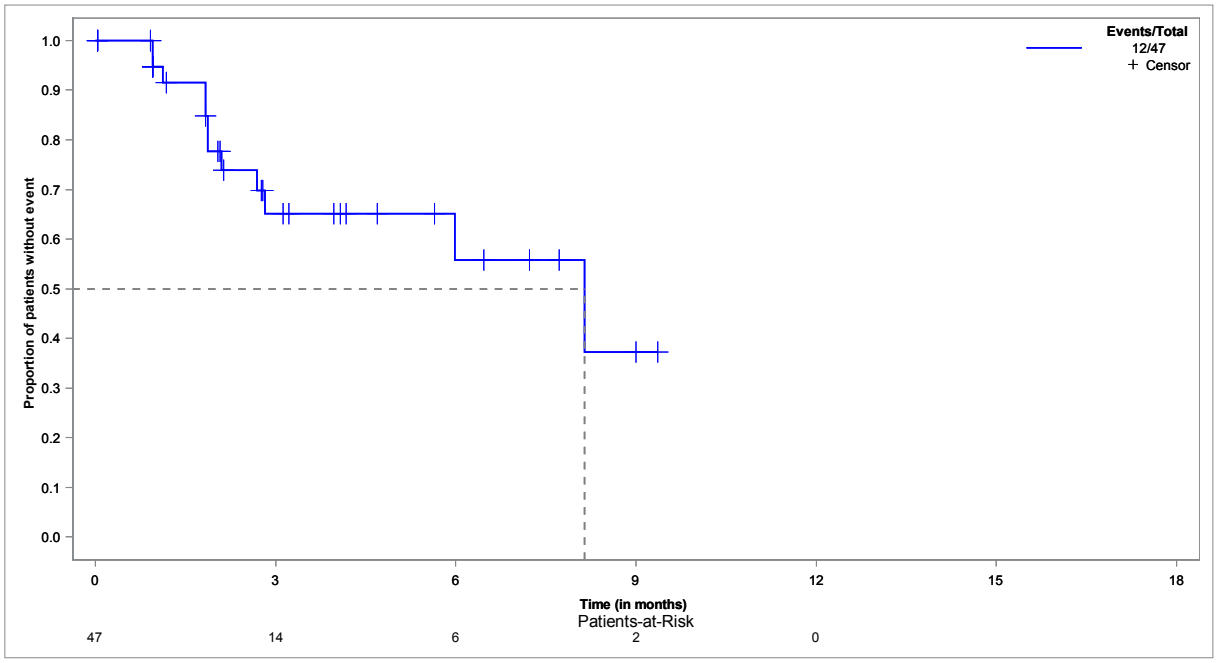

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of AP - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



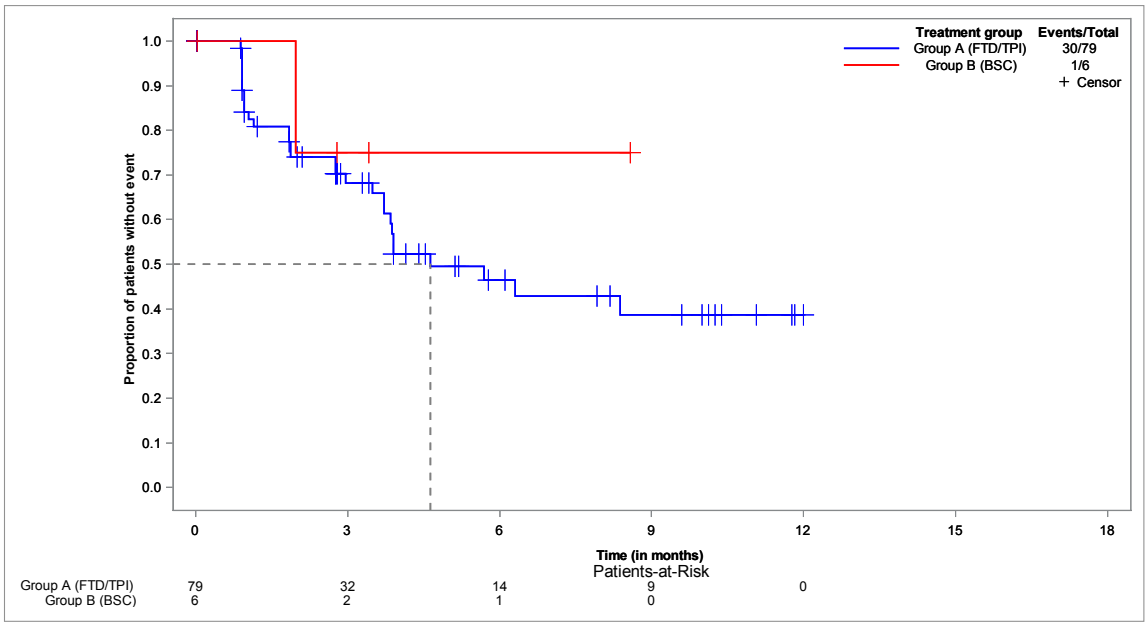
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of CO - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



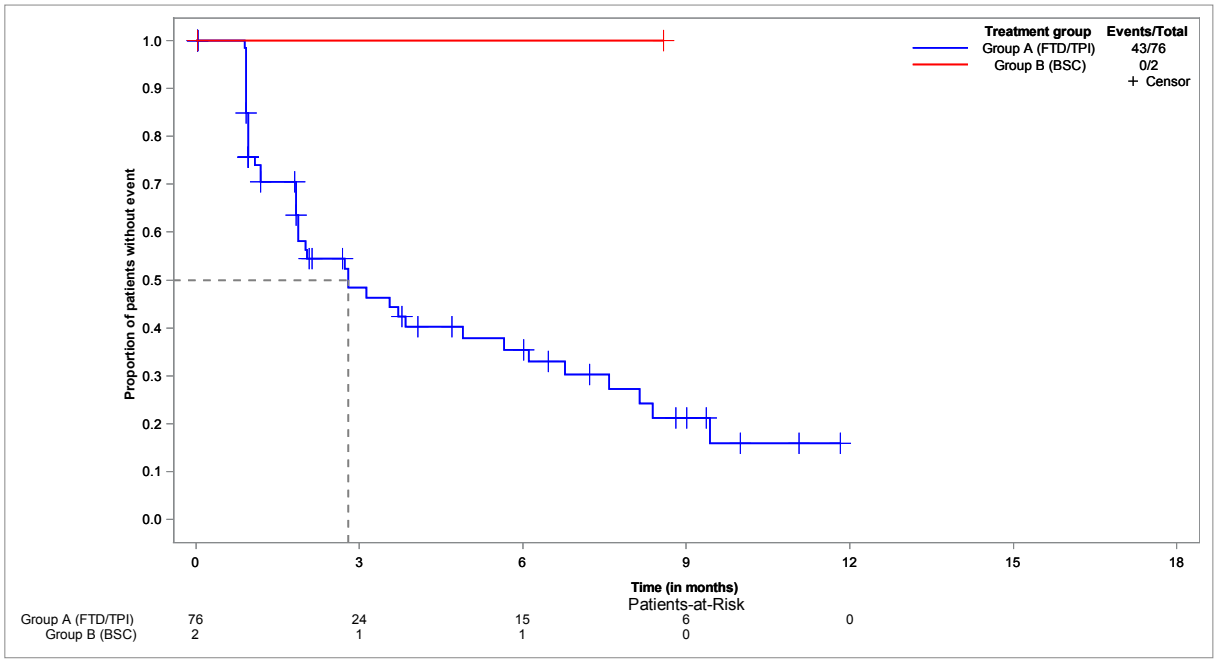

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of CO - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



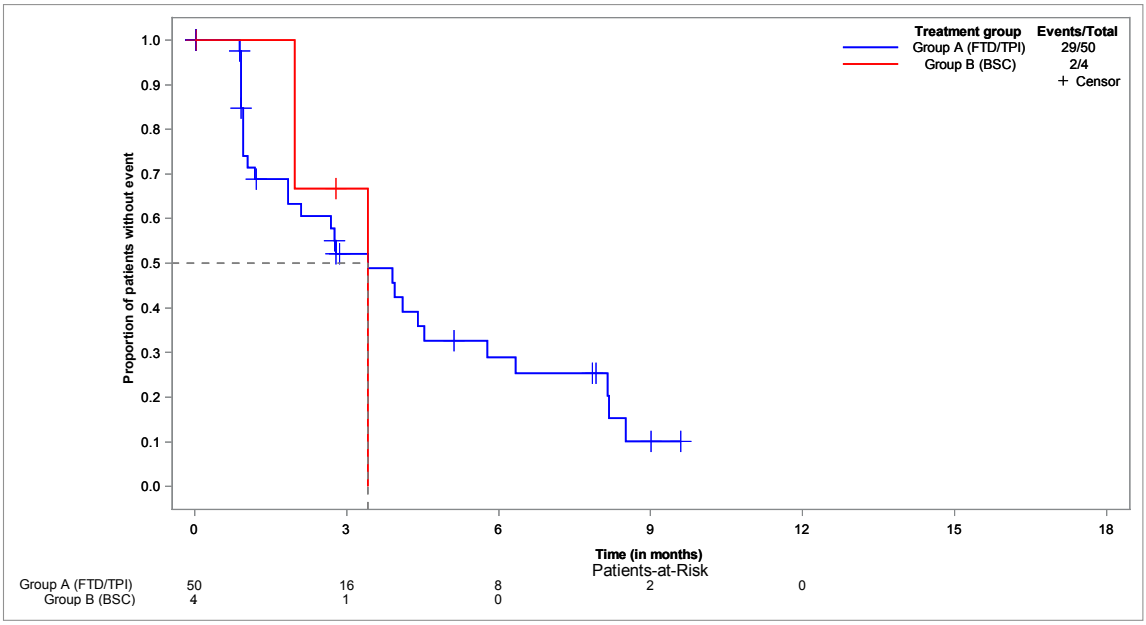
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of CO - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



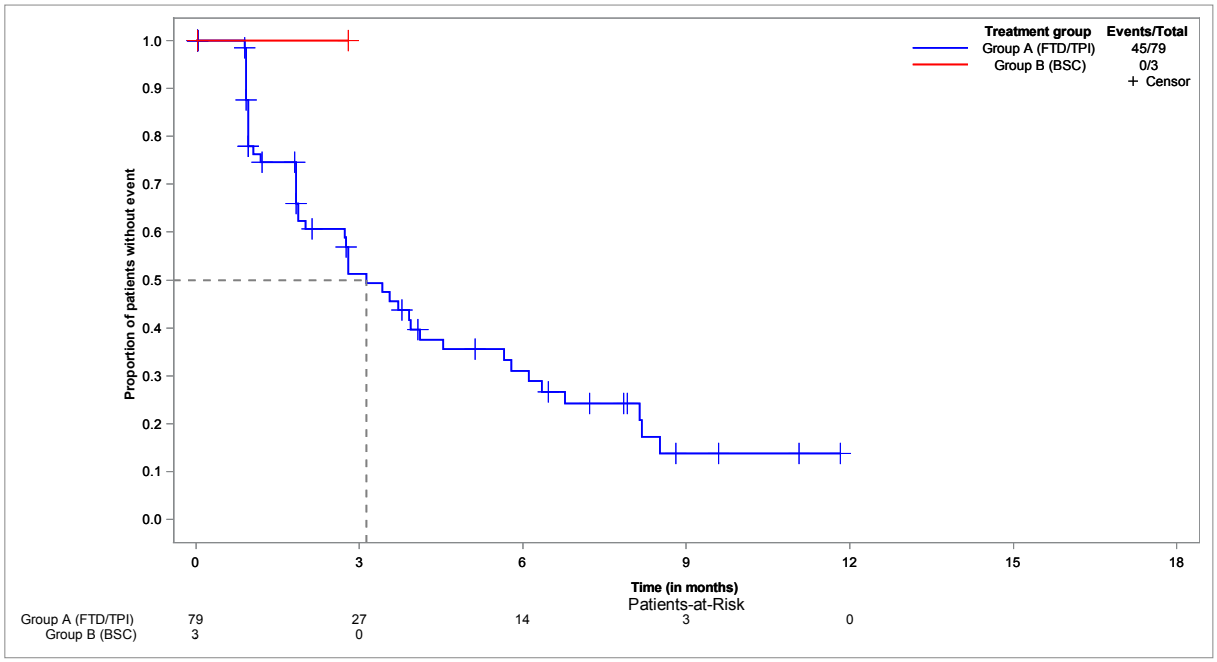

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of CO - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



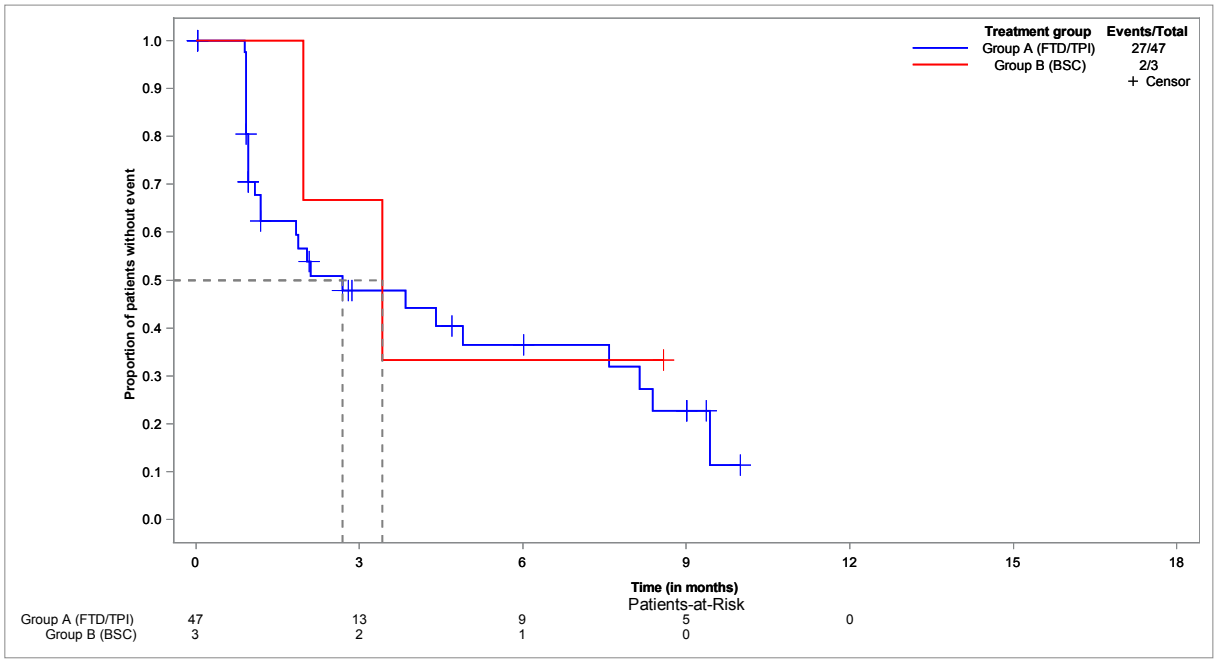
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of CO - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



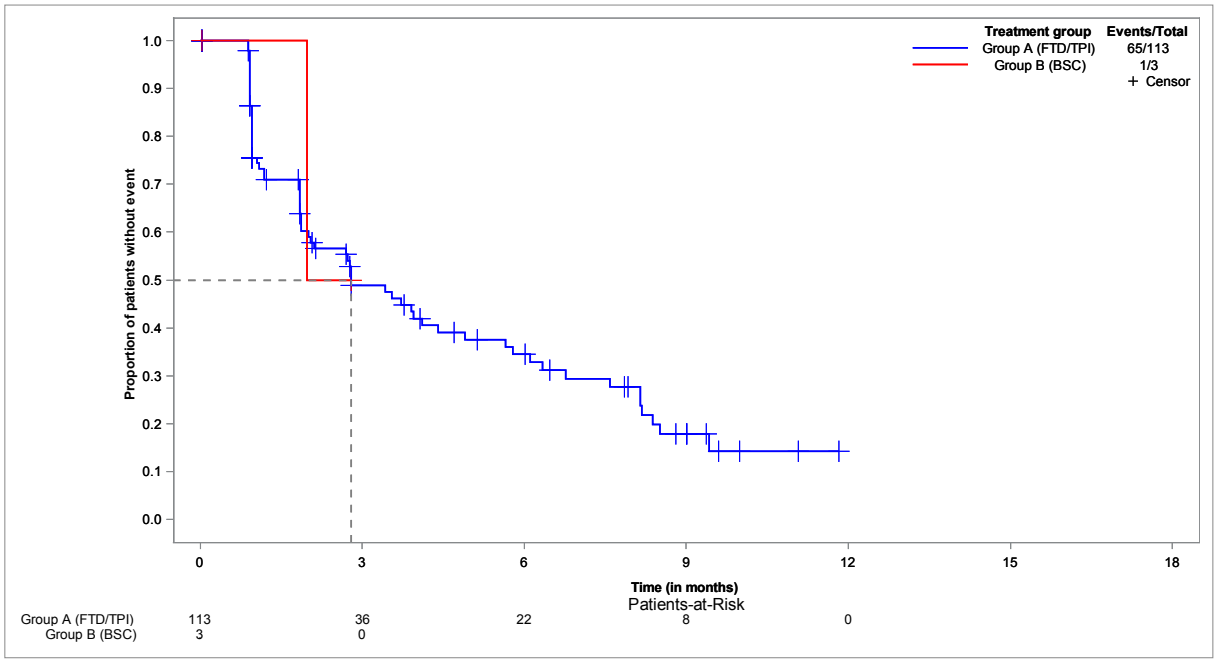

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of CO - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



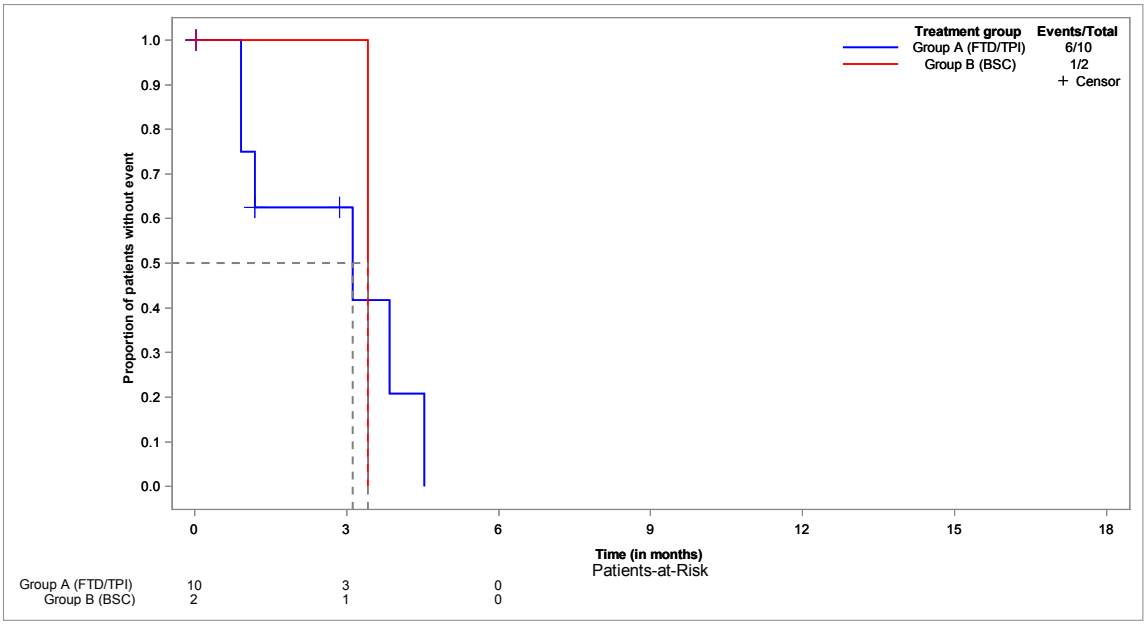
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of CO - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



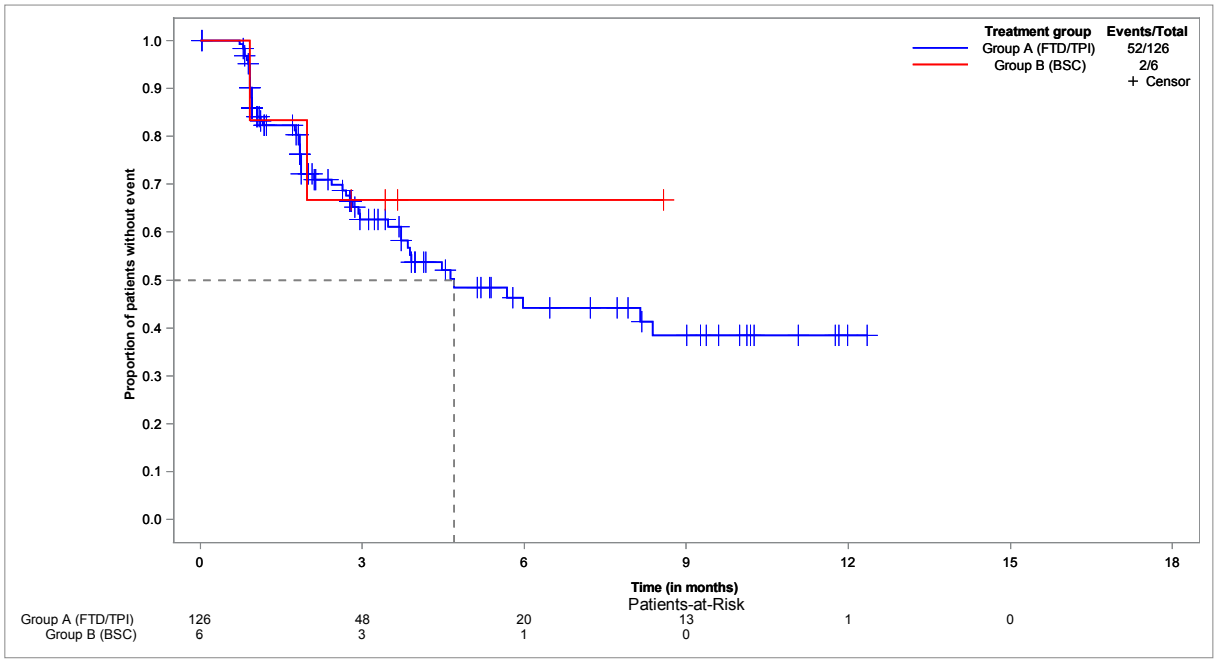

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of CO - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



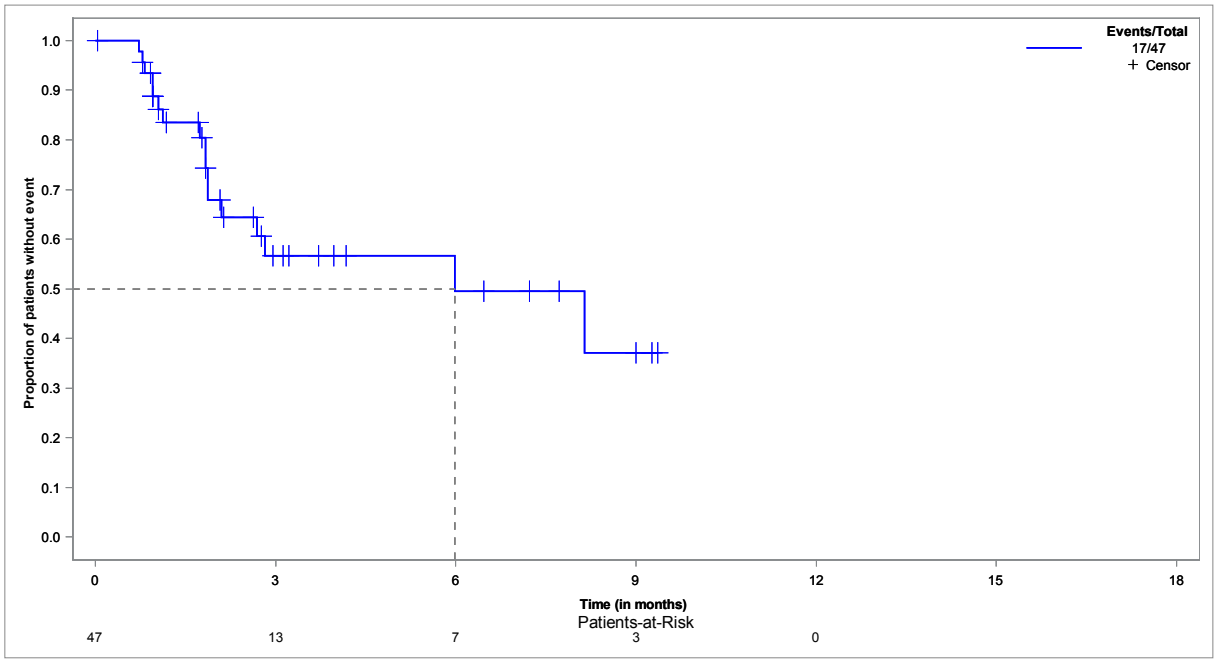
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of CO - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



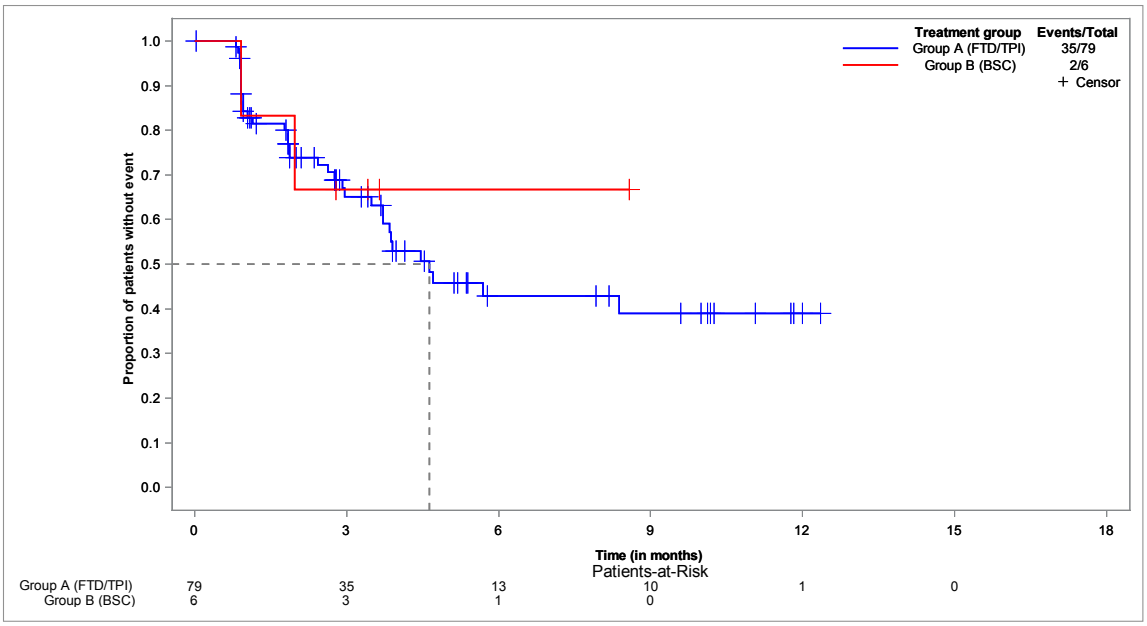

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of CO - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



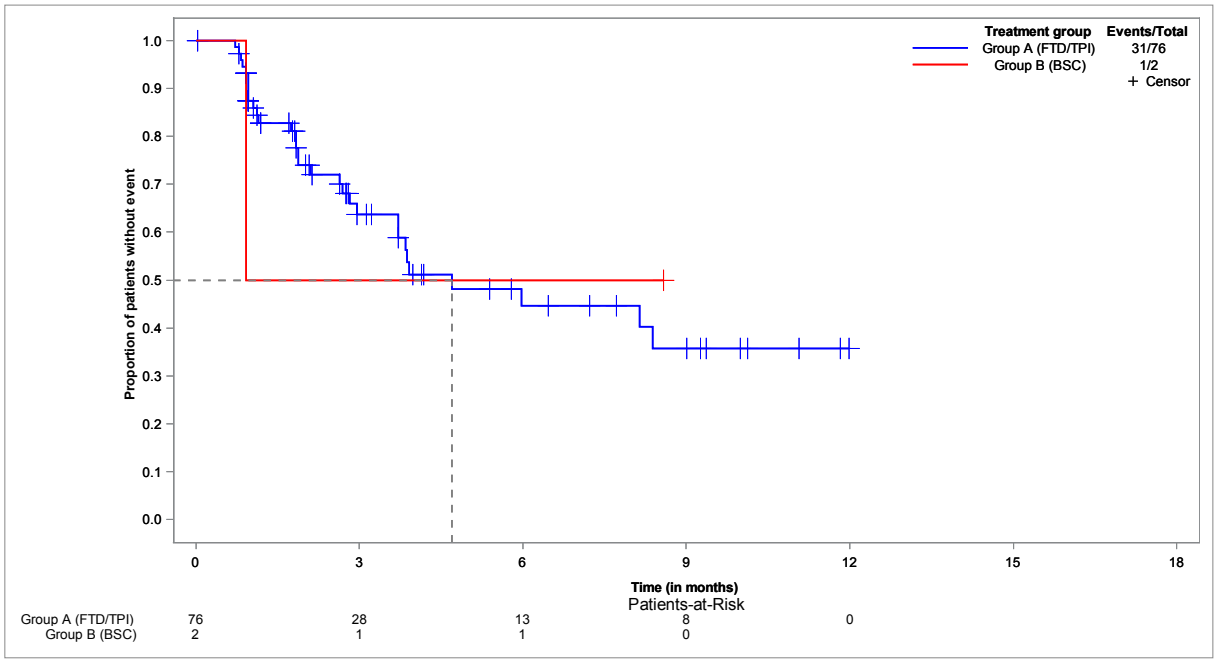
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of CO - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



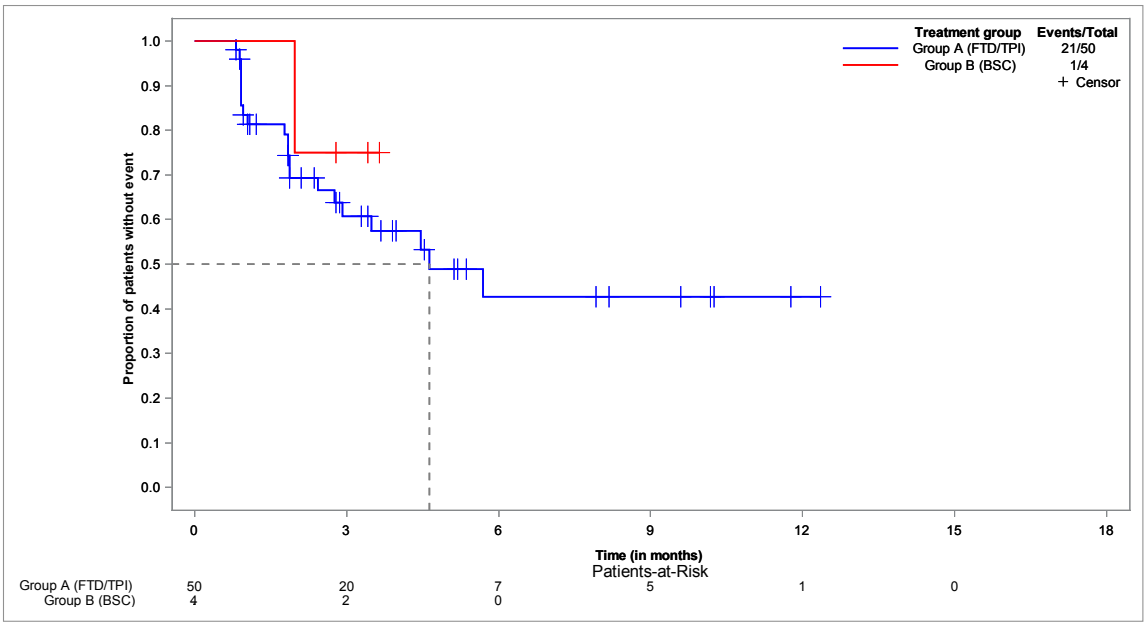

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of CO - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



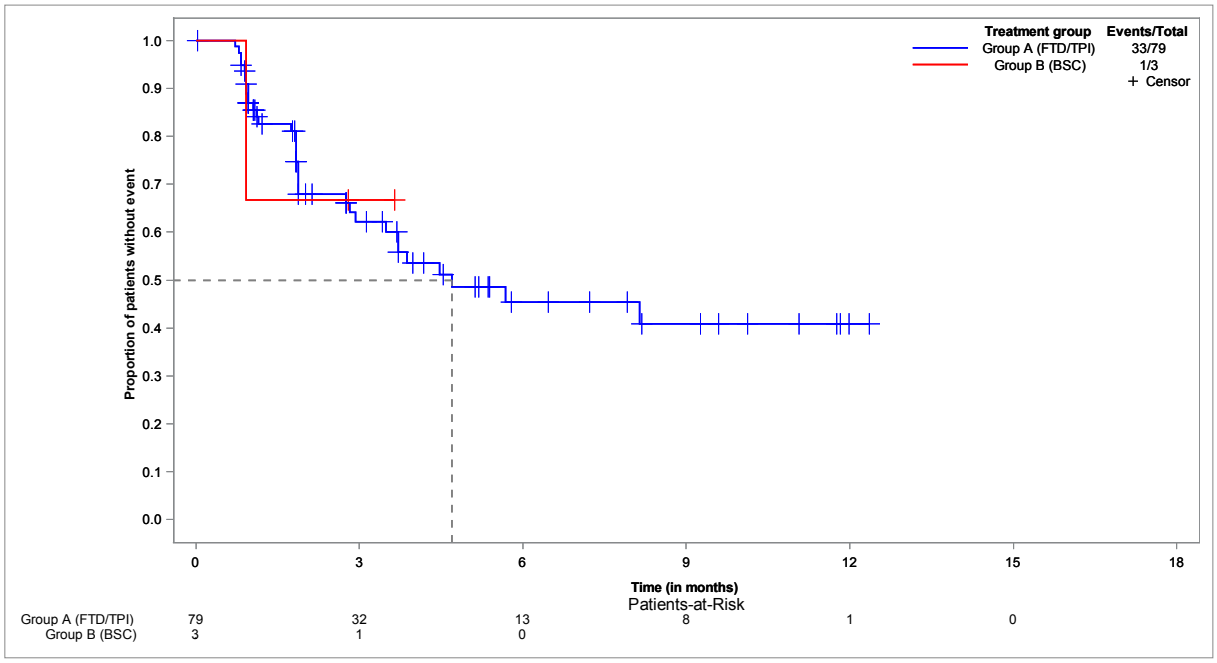
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of CO - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



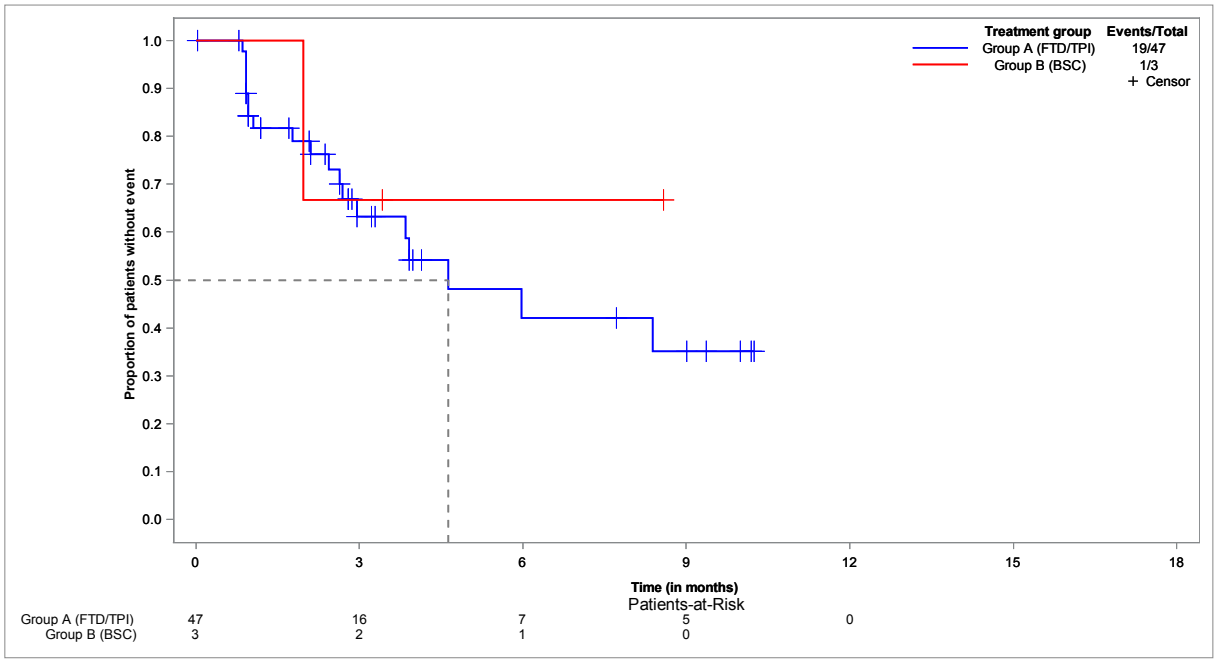

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of CO - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



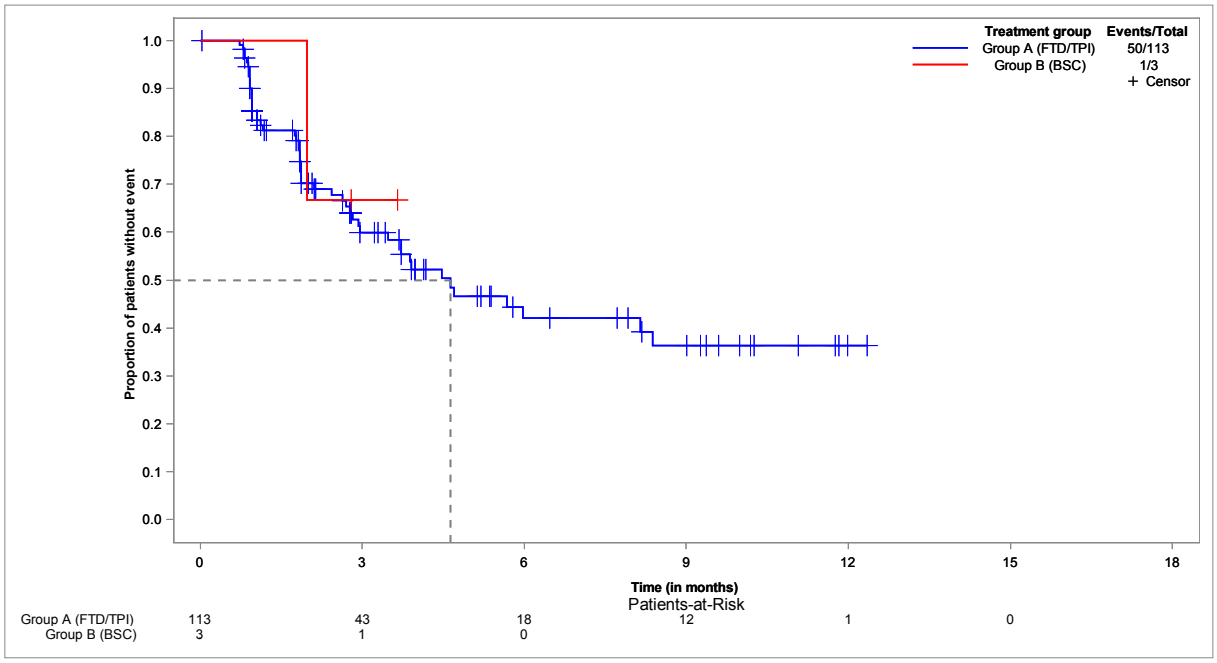
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of CO - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



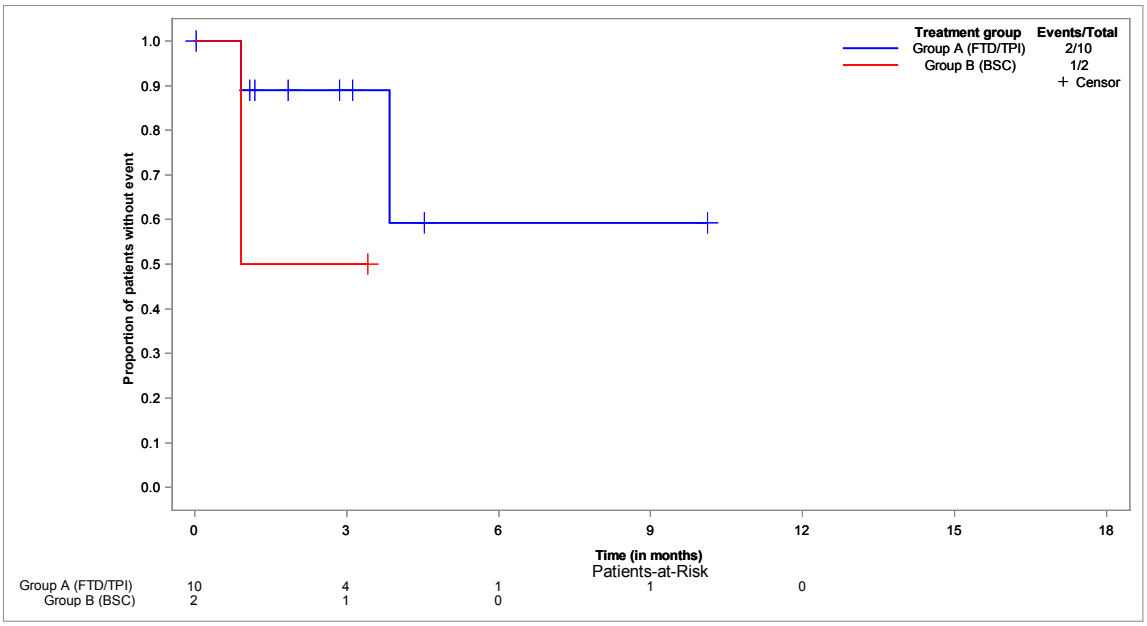

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of CO - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



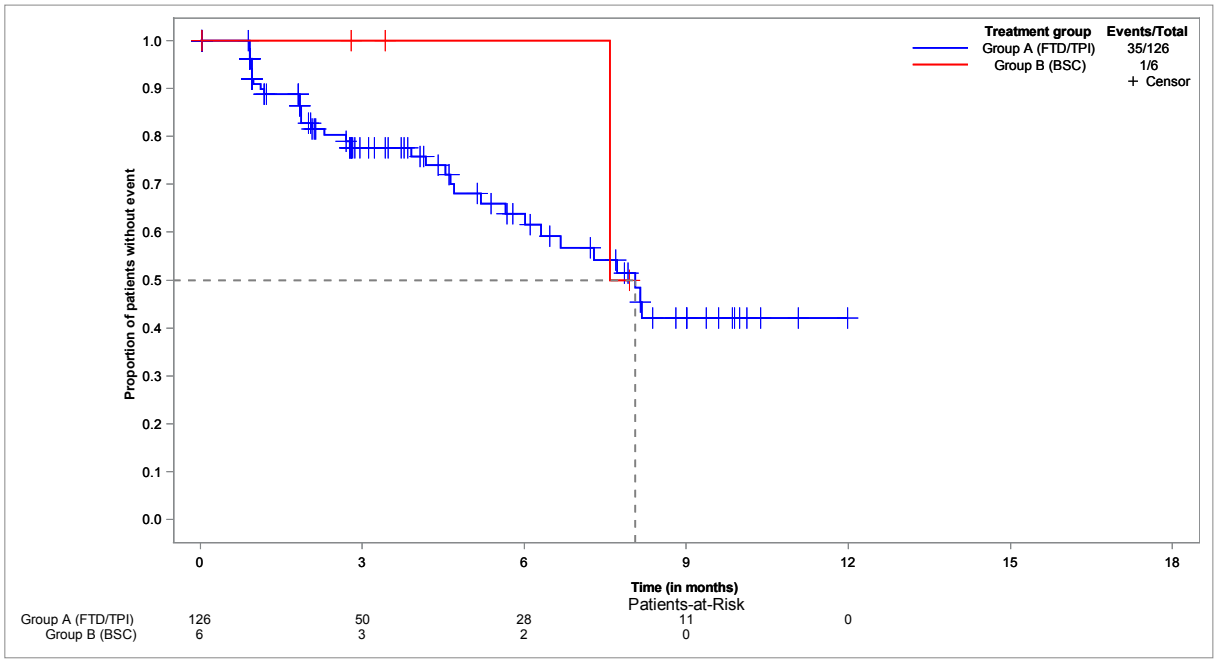
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of CO - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



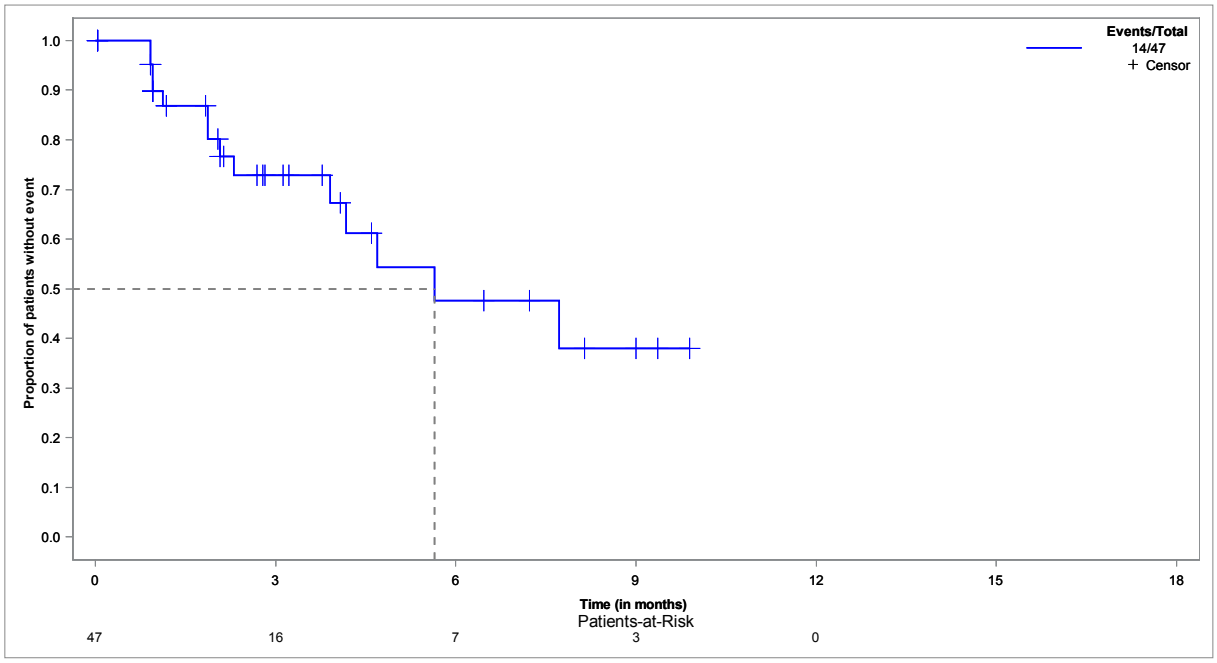

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of CO - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



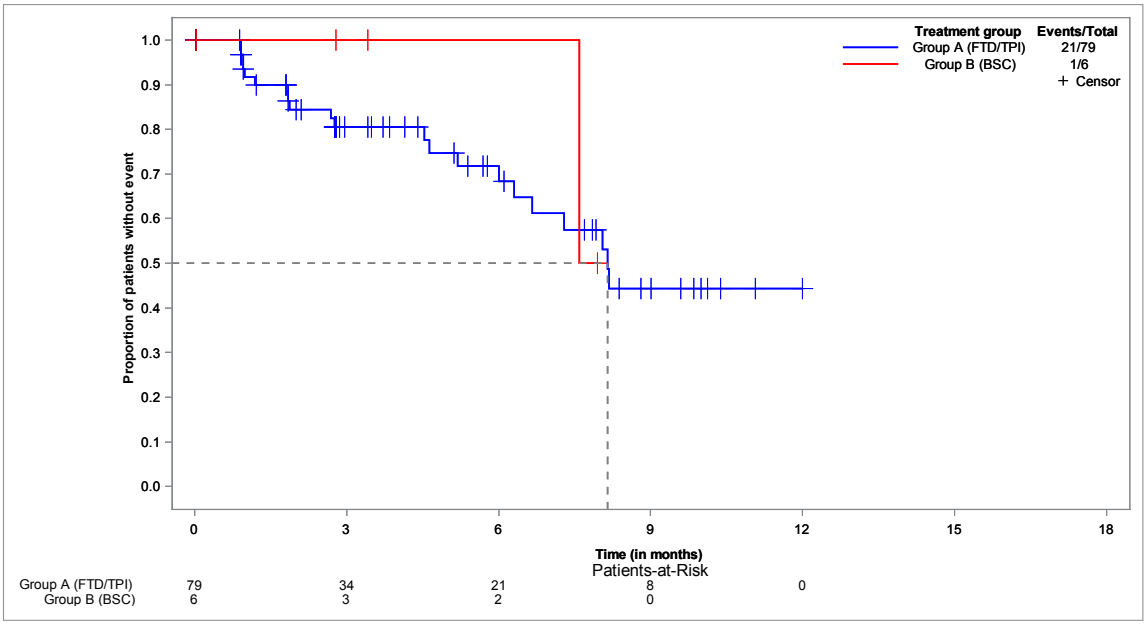
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of DI - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



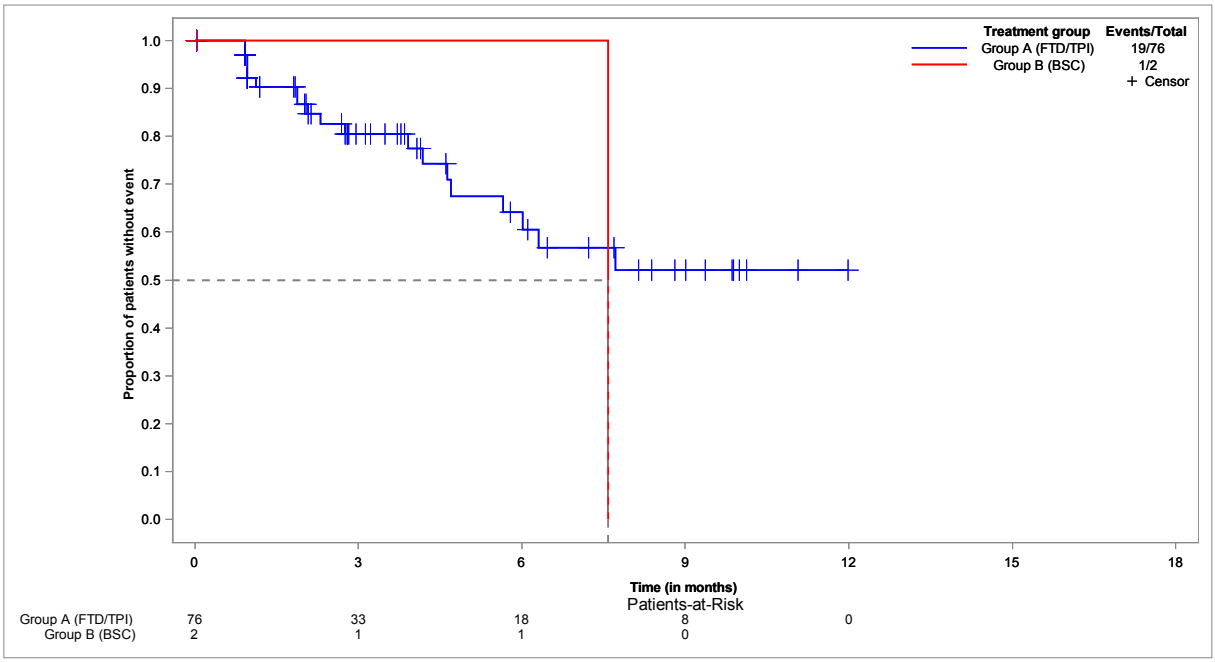

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of DI - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



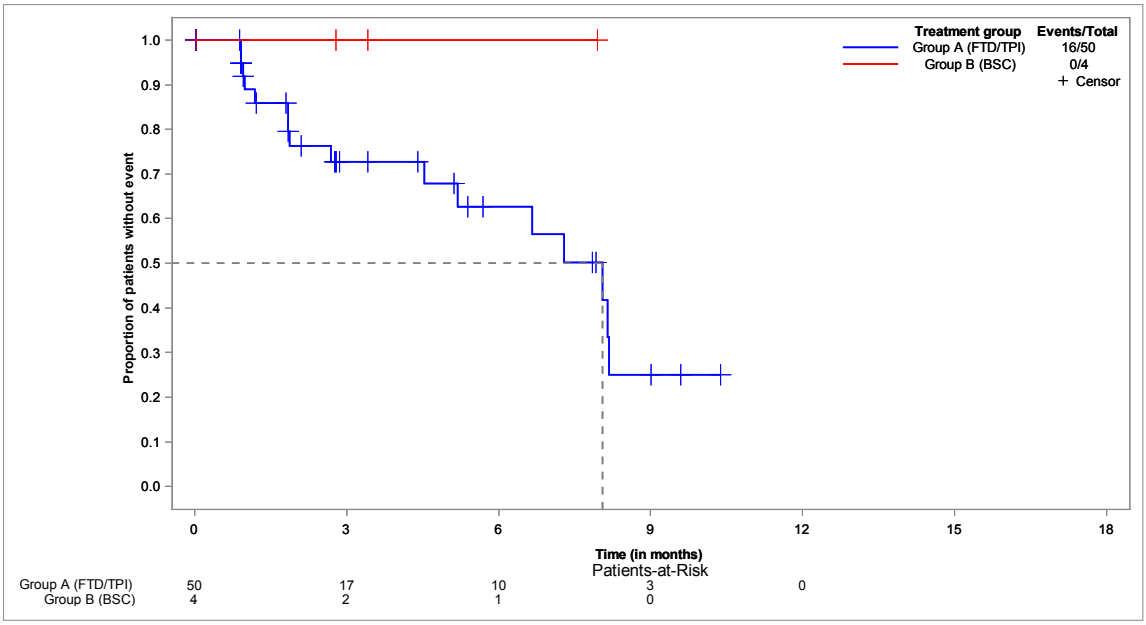
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of DI - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



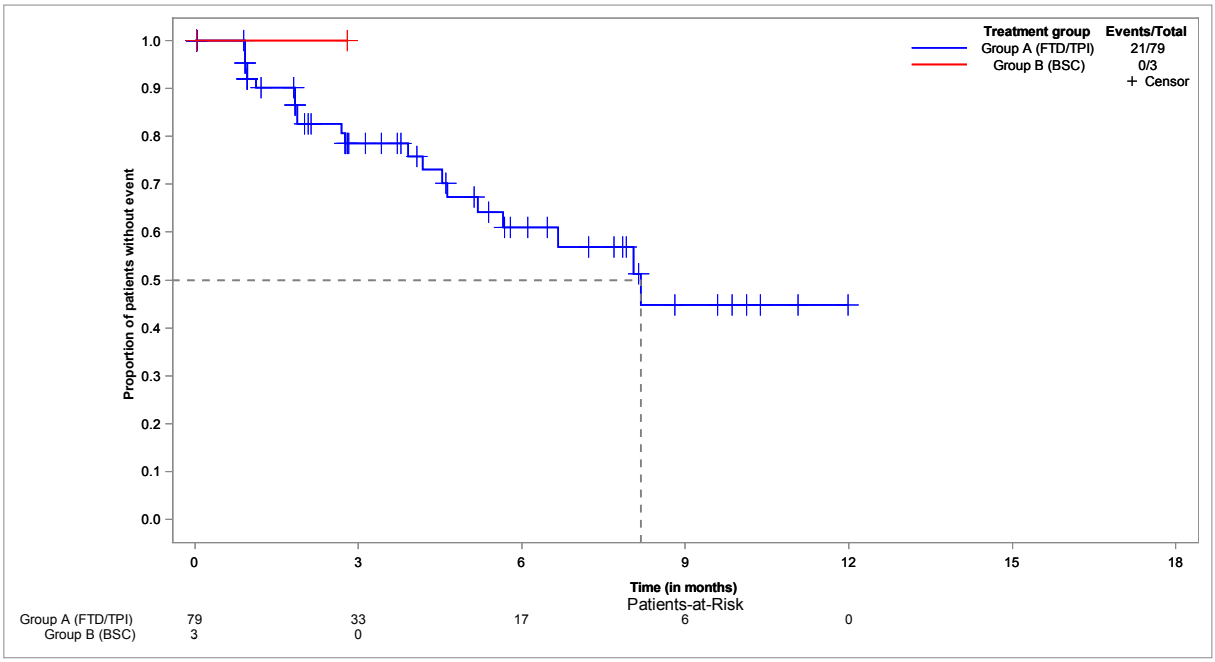

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of DI - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



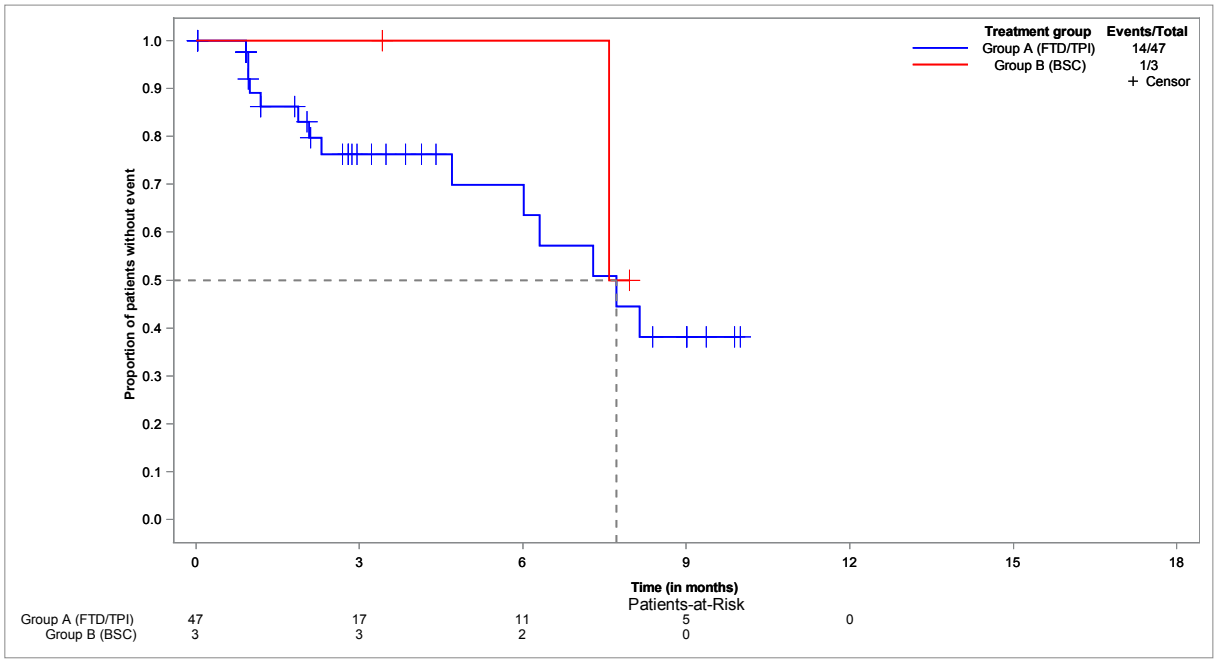
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of DI - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



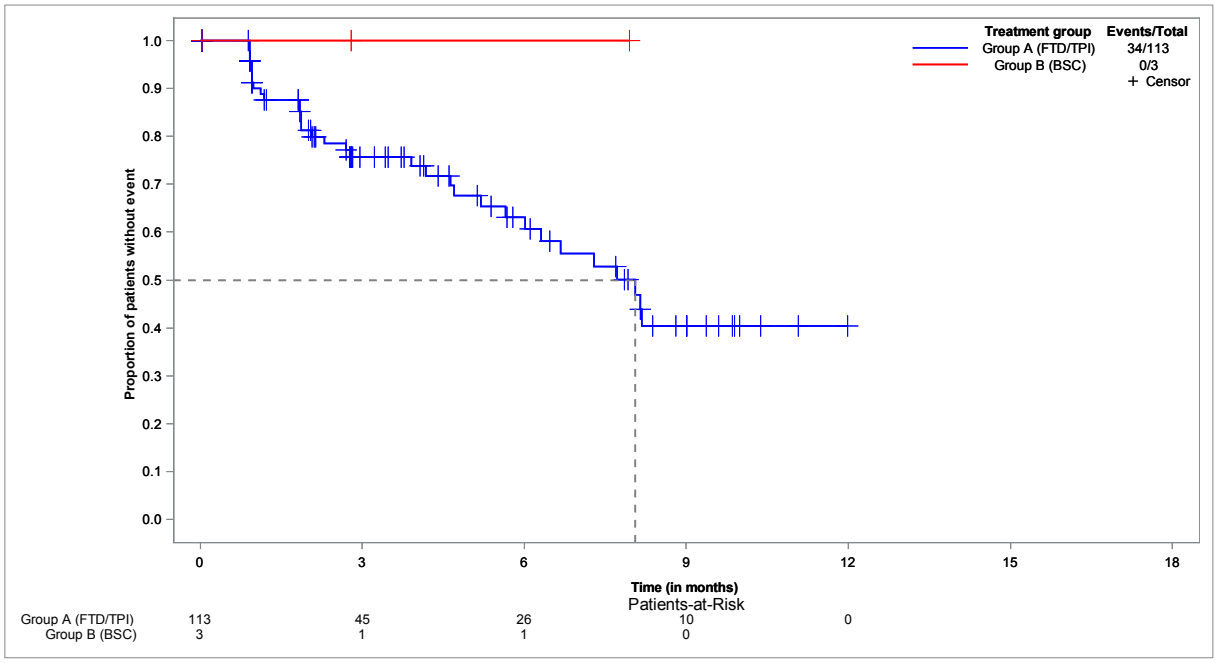

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of DI - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



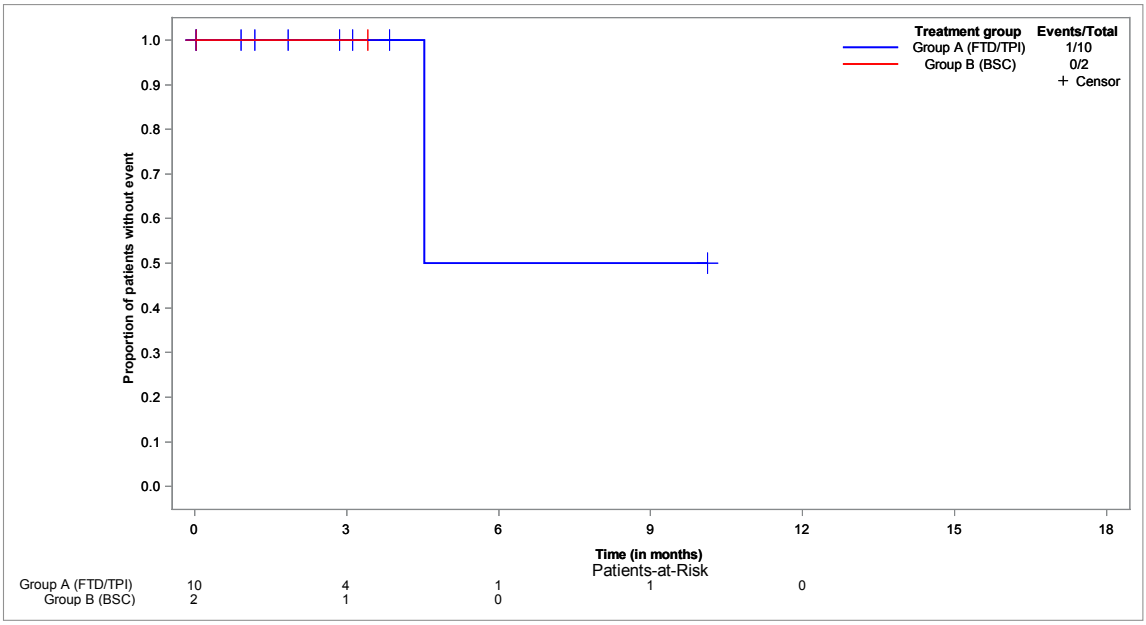
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of DI - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



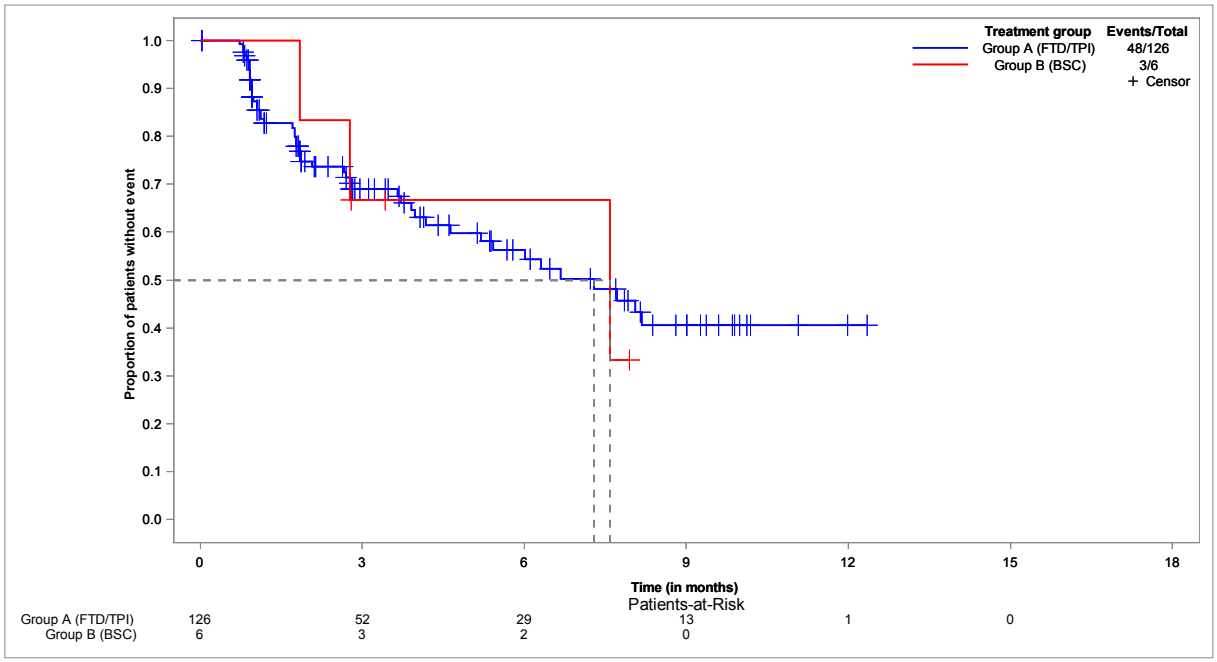

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of DI - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



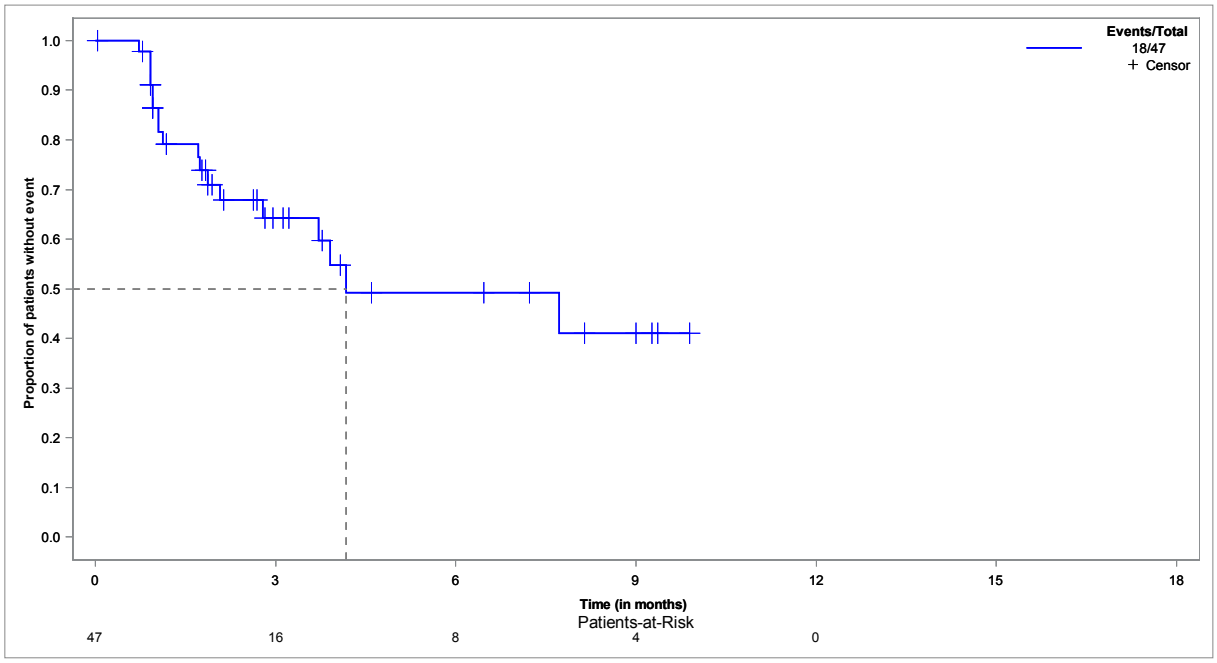
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of DI - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



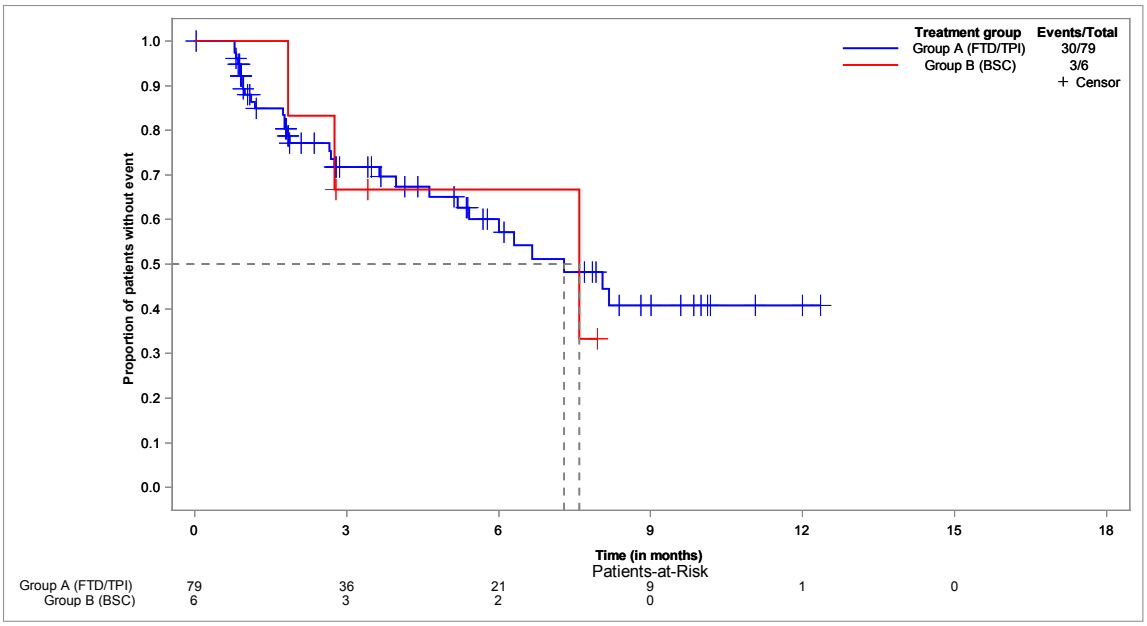

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of DI - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



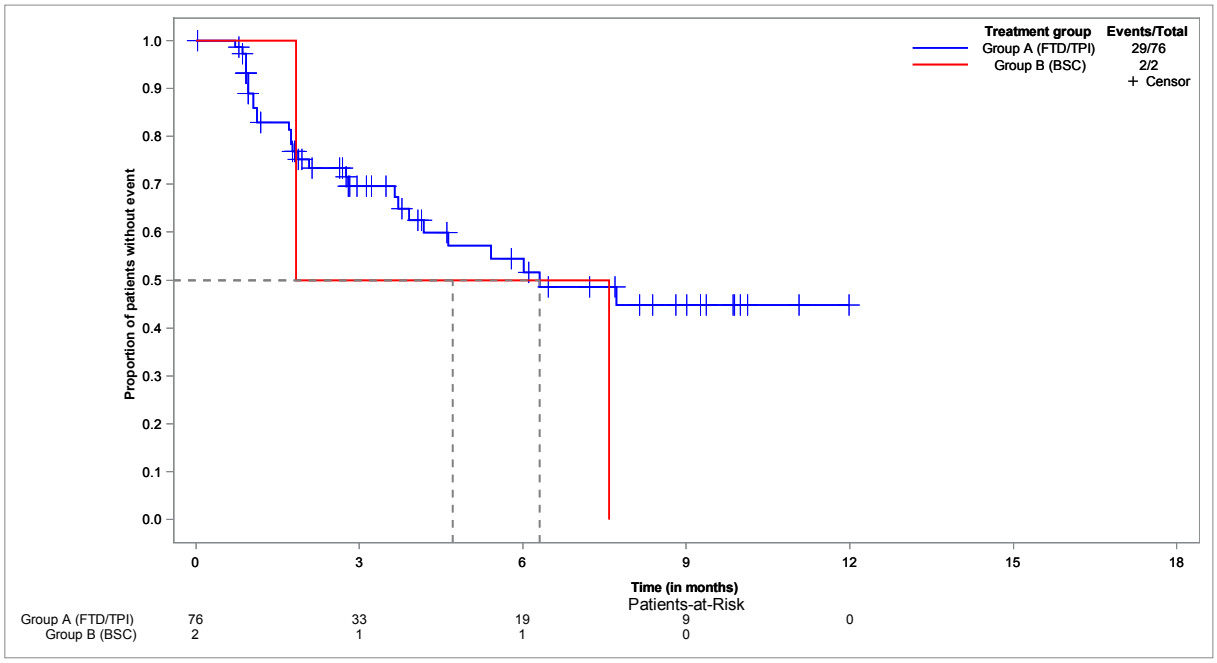
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of DI - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



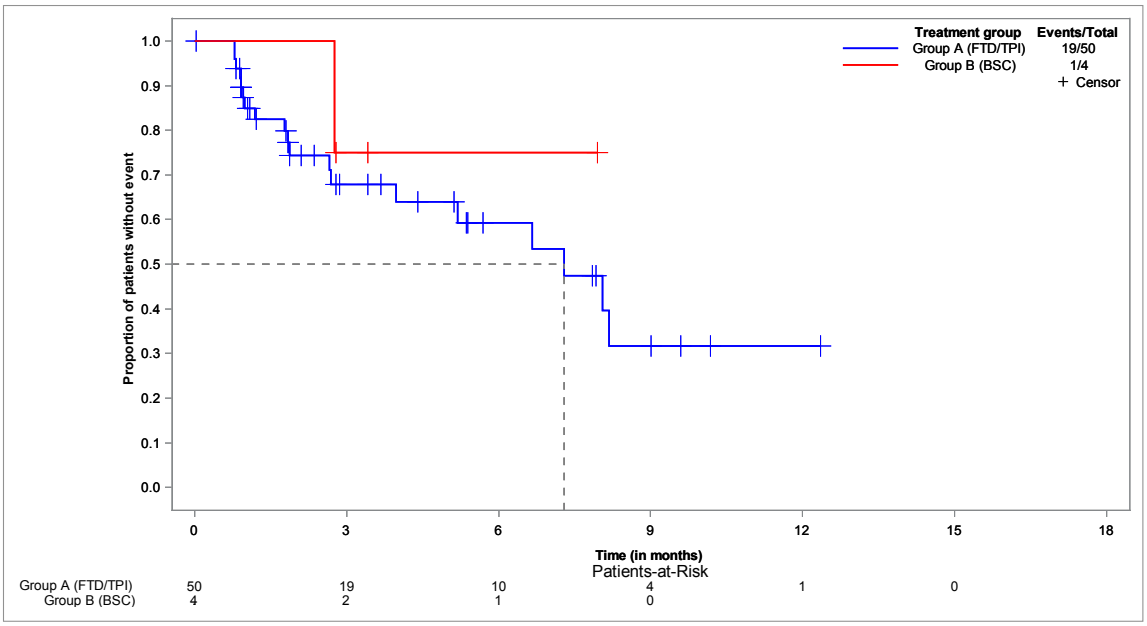

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of DI - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



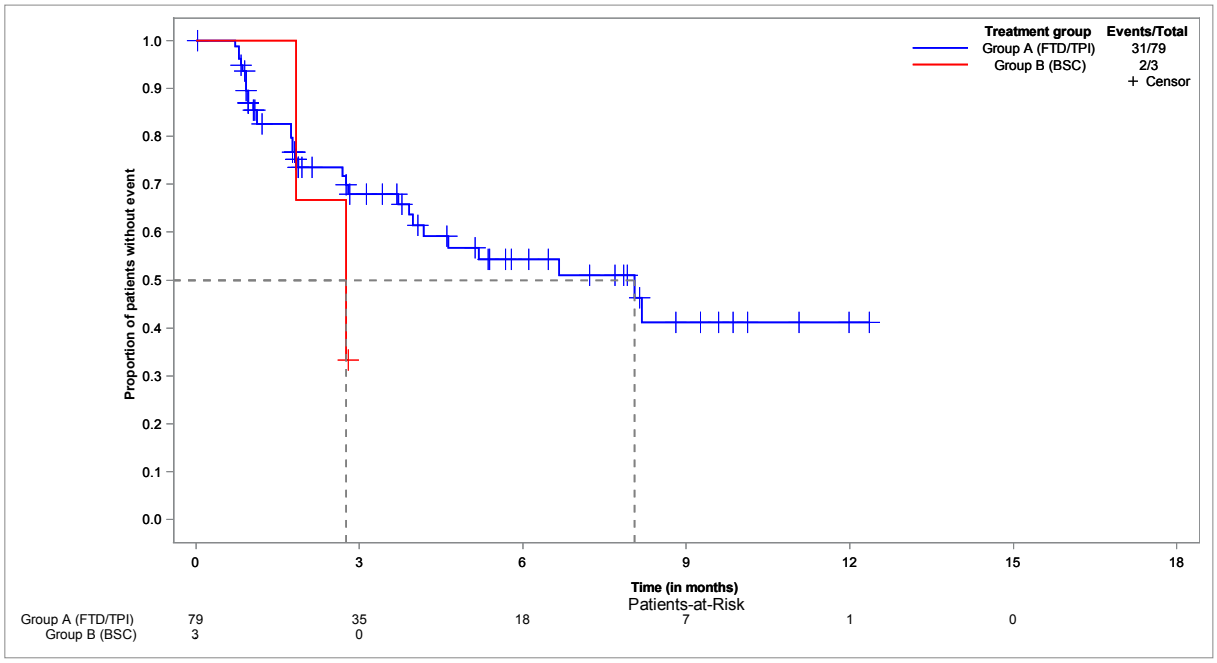
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of DI - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



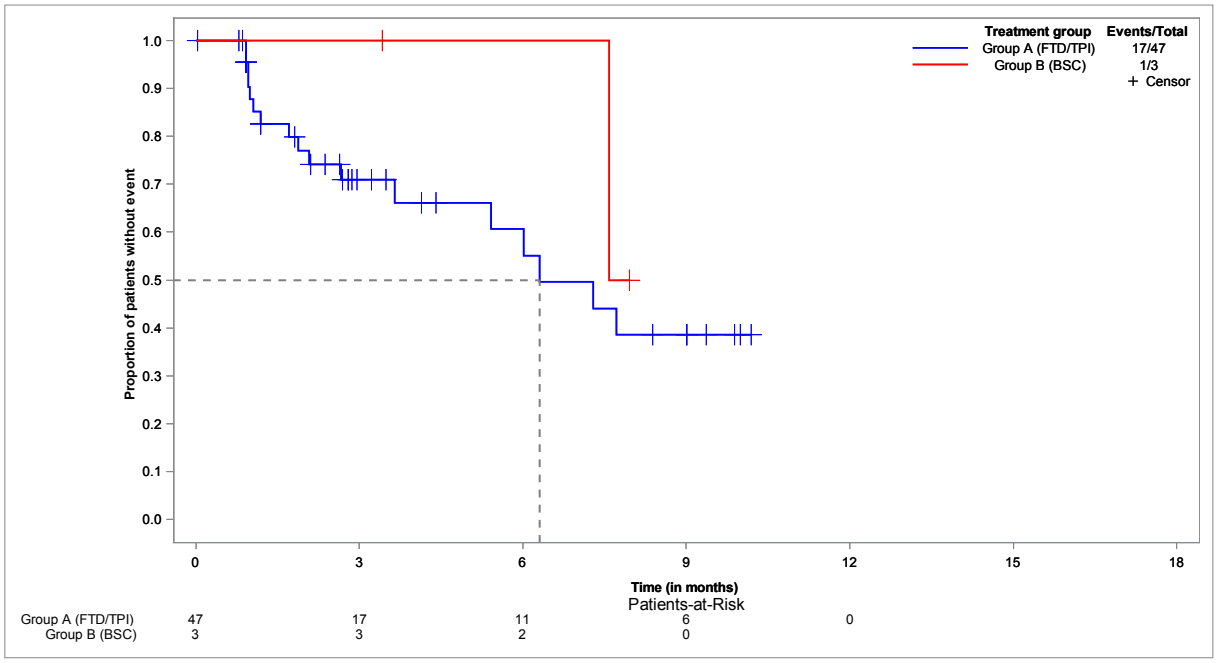

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of DI - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



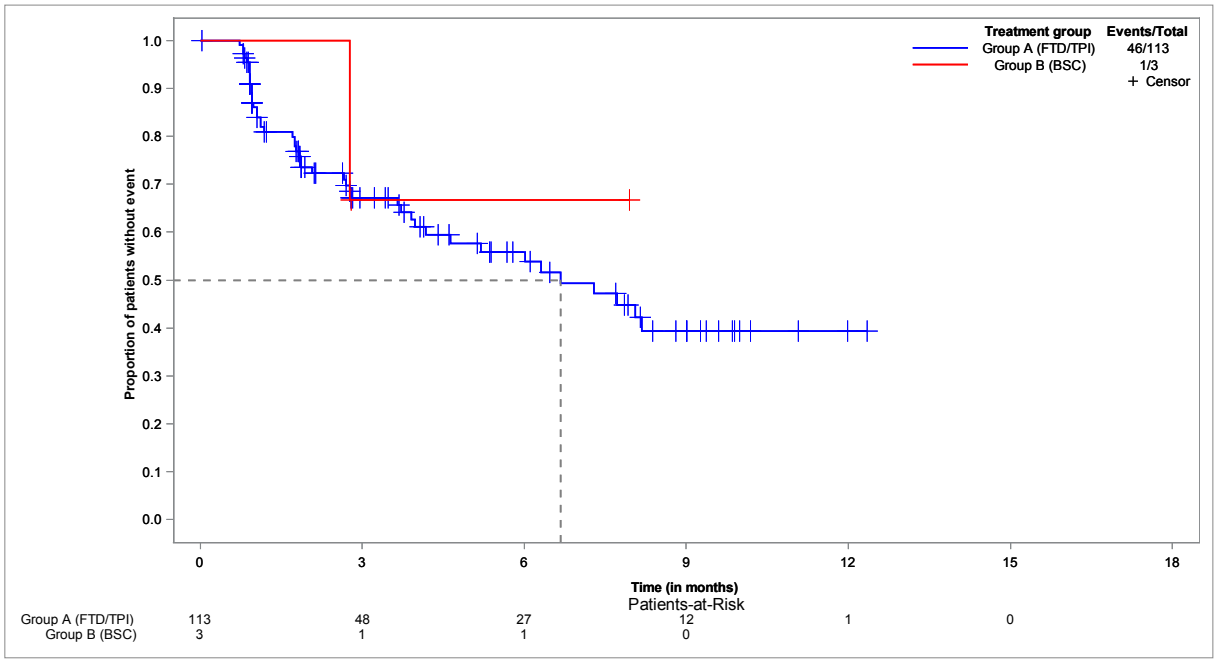
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of DI - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



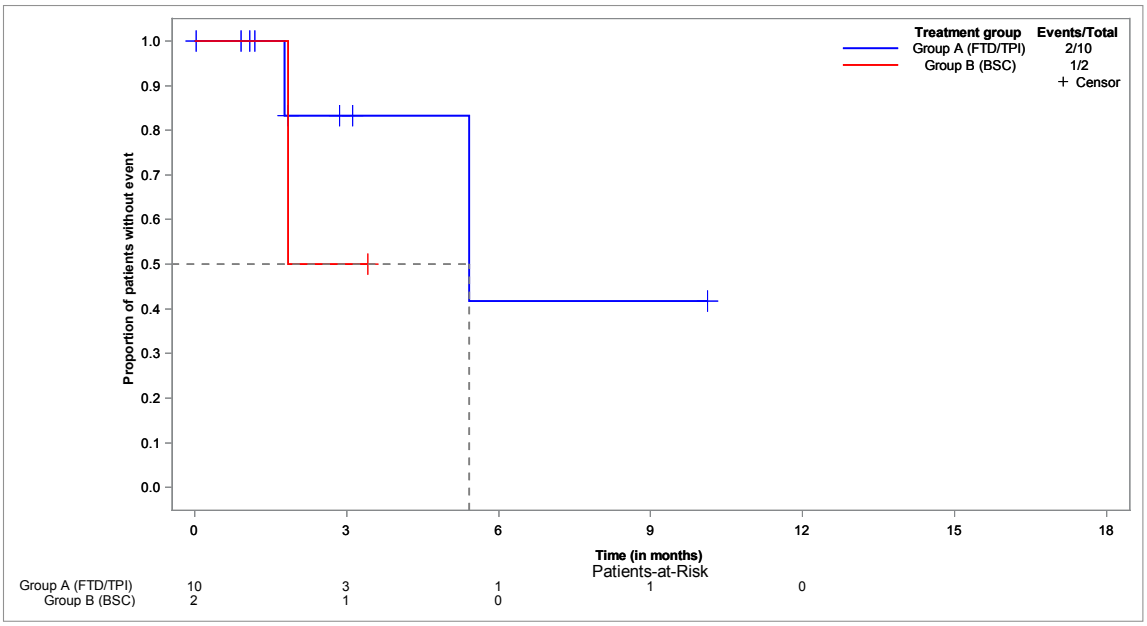

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of DI - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of DI - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**




**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of DI - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



**Anhang 4-G2.5: Ergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR**

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of FA (in days) - until EoF- Kaplan-Meier analysis - method: "atp [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Subgroup/arm | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [4] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients,N=132 | Group A (FTD/TPI) | - | 112.0 | - | 28.0 | 139.0 | 1.0 | 524.0 | 36 | 28.6 | | | | |
| | Group B (BSC) | 58.5 | 28.0 | - | 28.0 | 81.0 | 1.0 | 104.0 | 3 | 50.0 | 0.379 | 0.116 | 1.236 | 0.0882 |
| ≥ 65 years, N=85 | Group A (FTD/TPI) | - | 90.0 | - | 28.0 | 139.0 | 1.0 | 347.0 | 25 | 31.6 | | | | |
| | Group B (BSC) | 58.5 | 28.0 | - | 28.0 | 81.0 | 1.0 | 104.0 | 3 | 50.0 | 0.383 | 0.114 | 1.284 | 0.1014 |
| < 70 years, N=78 | Group A (FTD/TPI) | - | 90.0 | - | 28.0 | 112.0 | 1.0 | 524.0 | 22 | 28.9 | | | | |
| | Group B (BSC) | 28.0 | - | - | 28.0 | 28.0 | 1.0 | 1.0 | 1 | 50.0 | 0.076 | 0.009 | 0.648 | 0.0014 |
| ≥ 70 years, N=54 | Group A (FTD/TPI) | - | 84.0 | - | 28.0 | 139.0 | 1.0 | 347.0 | 14 | 28.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 81.0 | 36.0 | - | 36.0 | 81.0 | 1.0 | 104.0 | 2 | 50.0 | 0.498 | 0.111 | 2.231 | 0.3504 |
| Male, N=82 | Group A (FTD/TPI) | - | 106.0 | - | 28.0 | 139.0 | 1.0 | 524.0 | 23 | 29.1 | | | | |
| | Group B (BSC) | 36.0 | - | - | 36.0 | 36.0 | 1.0 | 1.0 | 1 | 33.3 | 0.214 | 0.028 | 1.647 | 0.0965 |
| Female, N=50 | Group A (FTD/TPI) | - | 90.0 | - | 28.0 | 112.0 | 1.0 | 322.0 | 13 | 27.7 | | | | |
| | Group B (BSC) | 81.0 | 28.0 | - | 28.0 | 81.0 | 104.0 | 104.0 | 2 | 66.7 | 0.439 | 0.098 | 1.971 | 0.2625 |
| ECOG 0-1, N=116 | Group A (FTD/TPI) | - | 106.0 | - | 28.0 | 139.0 | 1.0 | 524.0 | 34 | 30.1 | | | | |
| | Group B (BSC) | 58.5 | 36.0 | 81.0 | 36.0 | 81.0 | 1.0 | 1.0 | 2 | 66.7 | 0.307 | 0.073 | 1.291 | 0.0826 |
| ECOG 0-1, N=116 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 29.0 | 29.0 | 1.0 | 308.0 | 1 | 10.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 104.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.7055 |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol (atp)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).
[4] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
Note 1: Time to improvement is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of FA of at least lower/equal -10 compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to protocol).
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI).

**EORTC QLQ-C30- time to improvement of FA (in days) - until EoF- Kaplan-Meier analysis - method: „btf [1]“**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 106.0 | - | 24.0 | 139.0 | 1.0 | 524.0 | 46 | 37.1 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 106.0 | - | 24.0 | 139.0 | 1.0 | 524.0 | 46 | 36.5 |
| | Group B (BSC) | 81.0 | 36.0 | - | 28.0 | 84.0 | 56.0 | 104.0 | 4 | 66.7 |
| < 65 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 71.0 | - | 24.0 | 113.0 | 1.0 | 524.0 | 15 | 31.9 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 71.0 | - | 24.0 | 113.0 | 1.0 | 524.0 | 15 | 31.9 |
| ≥ 65 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 85.0 | - | 24.0 | 139.0 | 25.0 | 347.0 | 31 | 40.3 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 85.0 | - | 24.0 | 139.0 | 25.0 | 347.0 | 31 | 39.2 |
| | Group B (BSC) | 81.0 | 36.0 | - | 28.0 | 84.0 | 56.0 | 104.0 | 4 | 66.7 |
| < 70 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 90.0 | - | 24.0 | 113.0 | 1.0 | 524.0 | 27 | 35.5 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 90.0 | - | 24.0 | 113.0 | 1.0 | 524.0 | 27 | 35.5 |
| | Group B (BSC) | - | 28.0 | - | 28.0 | 28.0 | 56.0 | 56.0 | 1 | 50.0 |
| ≥ 70 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 57.0 | - | 24.0 | 139.0 | 25.0 | 347.0 | 19 | 39.6 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 57.0 | - | 24.0 | 139.0 | 25.0 | 347.0 | 19 | 38.0 |
| | Group B (BSC) | 82.5 | 36.0 | - | 36.0 | 84.0 | 104.0 | 104.0 | 3 | 75.0 |
| Male | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 106.0 | - | 24.0 | 139.0 | 25.0 | 524.0 | 29 | 37.7 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 106.0 | - | 24.0 | 139.0 | 25.0 | 524.0 | 29 | 36.7 |
| | Group B (BSC) | 84.0 | 36.0 | 84.0 | 36.0 | 84.0 | 56.0 | 56.0 | 2 | 66.7 |
| Female | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 72.0 | - | 25.0 | 112.0 | 1.0 | 322.0 | 17 | 36.2 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 72.0 | - | 25.0 | 112.0 | 1.0 | 322.0 | 17 | 36.2 |
| | Group B (BSC) | 81.0 | 28.0 | - | 28.0 | 81.0 | 104.0 | 104.0 | 2 | 66.7 |
| ECOG 0-1 | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 106.0 | - | 24.0 | 139.0 | 24.0 | 524.0 | 42 | 37.8 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 106.0 | - | 24.0 | 139.0 | 24.0 | 524.0 | 42 | 37.2 |
| | Group B (BSC) | 81.0 | 36.0 | 84.0 | 36.0 | 84.0 | - | - | 3 | 100.0 |

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ECOG ≥ 2 | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 33.0 | - | 29.0 | 33.0 | 1.0 | 308.0 | 2 | 20.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 33.0 | - | 29.0 | 33.0 | 1.0 | 308.0 | 2 | 20.0 |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 56.0 | 104.0 | 0 | 0.0 |

[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (improvement).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (improvement).
Note 1: Time to improvement is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of FA of ≤ -10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to "backward therapy-free").
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of NV (in days) - until EoF- Kaplan-Meier analysis - method: "atp [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Subgroup/arm | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [4] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients,N=132 | Group A (FTD/TPI) | - | 315.0 | - | 28.0 | 315.0 | 1.0 | 365.0 | 20 | 15.9 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 28.0 | - | 28.0 | 81.0 | 1.0 | 261.0 | 2 | 33.3 | 0.353 | 0.082 | 1.517 | 0.1409 |
| ≥ 65 years, N=85 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 28.0 | 84.0 | 1.0 | 365.0 | 9 | 11.4 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 28.0 | - | 28.0 | 81.0 | 1.0 | 261.0 | 2 | 33.3 | 0.271 | 0.058 | 1.254 | 0.0708 |
| < 70 years, N=78 | Group A (FTD/TPI) | - | 315.0 | - | 28.0 | 315.0 | 1.0 | 365.0 | 16 | 21.1 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 261.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.5371 |
| ≥ 70 years, N=54 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 28.0 | 79.0 | 1.0 | 358.0 | 4 | 8.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 81.0 | 28.0 | - | 28.0 | 81.0 | 1.0 | 85.0 | 2 | 50.0 | 0.155 | 0.028 | 0.845 | 0.0110 |
| Male, N=82 | Group A (FTD/TPI) | - | 315.0 | - | 28.0 | 315.0 | 1.0 | 365.0 | 11 | 13.9 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 85.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.6742 |
| Female, N=50 | Group A (FTD/TPI) | - | 168.0 | - | 28.0 | 168.0 | 1.0 | 322.0 | 9 | 19.1 | | | | |
| | Group B (BSC) | 81.0 | 28.0 | - | 28.0 | 81.0 | 261.0 | 261.0 | 2 | 66.7 | 0.358 | 0.077 | 1.662 | 0.1659 |
| ECOG 0-1, N=116 | Group A (FTD/TPI) | - | 315.0 | - | 28.0 | 315.0 | 1.0 | 365.0 | 20 | 17.7 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 81.0 | - | 81.0 | 81.0 | 1.0 | 85.0 | 1 | 33.3 | 0.427 | 0.056 | 3.226 | 0.3931 |
| ECOG ≥ 2, N=12 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | - | - | 1.0 | 308.0 | 0 | 0.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 28.0 | - | - | 28.0 | 28.0 | 1.0 | 1.0 | 1 | 50.0 | - | - | - | 0.0047 |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol (atp)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).
[4] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
Note 1: Time to improvement is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of NV of at least lower/equal -10 compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to protocol).
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI).

**EORTC QLQ-C30- time to improvement of NV (in days) - until EoF- Kaplan-Meier analysis - method: "btf [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 315.0 | - | 25.0 | 315.0 | 1.0 | 376.0 | 23 | 18.5 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 315.0 | - | 25.0 | 315.0 | 1.0 | 376.0 | 23 | 18.3 |
| | Group B (BSC) | 81.0 | 53.0 | - | 28.0 | 81.0 | 56.0 | 261.0 | 3 | 50.0 |
| < 65 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 315.0 | 115.0 | - | 25.0 | 315.0 | 1.0 | 322.0 | 13 | 27.7 |
| | Group A (FTD/TPI) | 315.0 | 115.0 | - | 25.0 | 315.0 | 1.0 | 322.0 | 13 | 27.7 |
| ≥ 65 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | - | - | 28.0 | 136.0 | 25.0 | 376.0 | 10 | 13.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 28.0 | 136.0 | 25.0 | 376.0 | 10 | 12.7 |
| | Group B (BSC) | 81.0 | 53.0 | - | 28.0 | 81.0 | 56.0 | 261.0 | 3 | 50.0 |
| < 70 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 315.0 | - | 25.0 | 315.0 | 1.0 | 365.0 | 18 | 23.7 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 315.0 | - | 25.0 | 315.0 | 1.0 | 365.0 | 18 | 23.7 |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 56.0 | 261.0 | 0 | 0.0 |
| ≥ 70 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | - | - | 28.0 | 136.0 | 25.0 | 376.0 | 5 | 10.4 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 28.0 | 136.0 | 25.0 | 376.0 | 5 | 10.0 |
| | Group B (BSC) | 67.0 | 28.0 | - | 28.0 | 81.0 | 85.0 | 85.0 | 3 | 75.0 |
| Male | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 315.0 | - | 25.0 | 315.0 | 25.0 | 376.0 | 13 | 16.9 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 315.0 | - | 25.0 | 315.0 | 25.0 | 376.0 | 13 | 16.5 |
| | Group B (BSC) | - | 53.0 | - | 53.0 | 53.0 | 56.0 | 85.0 | 1 | 33.3 |
| Female | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | - | - | 28.0 | 71.0 | 1.0 | 322.0 | 10 | 21.3 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 28.0 | 71.0 | 1.0 | 322.0 | 10 | 21.3 |
| | Group B (BSC) | 81.0 | 28.0 | - | 28.0 | 81.0 | 261.0 | 261.0 | 2 | 66.7 |
| ECOG 0-1 | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 315.0 | - | 25.0 | 315.0 | 24.0 | 376.0 | 23 | 20.7 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 315.0 | - | 25.0 | 315.0 | 24.0 | 376.0 | 23 | 20.4 |
| | Group B (BSC) | 81.0 | 53.0 | - | 53.0 | 81.0 | 85.0 | 85.0 | 2 | 66.7 |

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ECOG ≥ 2 | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | - | - | - | - | 1.0 | 308.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | - | - | 1.0 | 308.0 | 0 | 0.0 |
| | Group B (BSC) | - | 28.0 | - | 28.0 | 28.0 | 56.0 | 56.0 | 1 | 50.0 |

[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (improvement).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (improvement).
Note 1: Time to improvement is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of NV of ≤ -10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to "backward therapy-free").
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of PA (in days) - until EoF- Kaplan-Meier analysis - method: "atp [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Subgroup/arm | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [4] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients,N=132 | Group A (FTD/TPI) | - | 259.0 | - | 27.0 | 259.0 | 1.0 | 360.0 | 28 | 22.2 | | | | |
| | Group B (BSC) | 113.0 | 28.0 | 231.0 | 28.0 | 231.0 | 1.0 | 85.0 | 3 | 50.0 | 0.334 | 0.101 | 1.102 | 0.0565 |
| ≥ 65 years, N=85 | Group A (FTD/TPI) | - | 259.0 | - | 27.0 | 259.0 | 1.0 | 360.0 | 19 | 24.1 | | | | |
| | Group B (BSC) | 113.0 | 28.0 | 231.0 | 28.0 | 231.0 | 1.0 | 85.0 | 3 | 50.0 | 0.349 | 0.103 | 1.187 | 0.0756 |
| < 70 years, N=78 | Group A (FTD/TPI) | - | 143.0 | - | 28.0 | 143.0 | 1.0 | 360.0 | 17 | 22.4 | | | | |
| | Group B (BSC) | 231.0 | - | - | 231.0 | 231.0 | 1.0 | 1.0 | 1 | 50.0 | 2.039 | 0.268 | 15.528 | 0.4805 |
| ≥ 70 years, N=54 | Group A (FTD/TPI) | - | 259.0 | - | 27.0 | 259.0 | 1.0 | 347.0 | 11 | 22.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 113.0 | 28.0 | 113.0 | 28.0 | 113.0 | 1.0 | 85.0 | 2 | 50.0 | 0.339 | 0.074 | 1.553 | 0.1381 |
| Male, N=82 | Group A (FTD/TPI) | - | 259.0 | - | 28.0 | 259.0 | 1.0 | 360.0 | 15 | 19.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 85.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.6536 |
| Female, N=50 | Group A (FTD/TPI) | - | 117.0 | - | 27.0 | 143.0 | 1.0 | 322.0 | 13 | 27.7 | | | | |
| | Group B (BSC) | 113.0 | 28.0 | 231.0 | 28.0 | 231.0 | - | - | 3 | 100.0 | 0.362 | 1.277 | 0.103 | 0.0948 |
| ECOG 0-1, N=116 | Group A (FTD/TPI) | - | 259.0 | - | 27.0 | 259.0 | 1.0 | 360.0 | 25 | 22.1 | | | | |
| | Group B (BSC) | 113.0 | - | - | 113.0 | 113.0 | 1.0 | 85.0 | 1 | 33.3 | 0.525 | 0.070 | 3.915 | 0.5194 |
| ECOG ≥ 2, N=12 | Group A (FTD/TPI) | - | 117.0 | - | 117.0 | 117.0 | 1.0 | 308.0 | 1 | 10.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 28.0 | - | - | 28.0 | 28.0 | 1.0 | 1.0 | 1 | 50.0 | - | - | - | 0.0047 |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol (atp)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).
[4] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)Note 1: Time to improvement is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical
change of PA of at least lower/equal -10 compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to protocol).
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI).

**EORTC QLQ-C30- time to improvement of PA (in days) - until EoF- Kaplan-Meier analysis - method: "btf [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 188.0 | - | 23.0 | 188.0 | 1.0 | 360.0 | 37 | 29.8 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 188.0 | - | 23.0 | 188.0 | 1.0 | 360.0 | 37 | 29.4 |
| | Group B (BSC) | 113.0 | 28.0 | 231.0 | 28.0 | 231.0 | 85.0 | 111.0 | 4 | 66.7 |
| < 65 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 140.0 | - | 26.0 | 140.0 | 1.0 | 322.0 | 11 | 23.4 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 140.0 | - | 26.0 | 140.0 | 1.0 | 322.0 | 11 | 23.4 |
| ≥ 65 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 139.0 | - | 23.0 | 188.0 | 25.0 | 360.0 | 26 | 33.8 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 139.0 | - | 23.0 | 188.0 | 25.0 | 360.0 | 26 | 32.9 |
| | Group B (BSC) | 113.0 | 28.0 | 231.0 | 28.0 | 231.0 | 85.0 | 111.0 | 4 | 66.7 |
| < 70 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 118.0 | - | 23.0 | 140.0 | 1.0 | 360.0 | 22 | 28.9 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 118.0 | - | 23.0 | 140.0 | 1.0 | 360.0 | 22 | 28.9 |
| | Group B (BSC) | 129.5 | 28.0 | 231.0 | 28.0 | 231.0 | - | - | 2 | 100.0 |
| ≥ 70 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 139.0 | - | 24.0 | 188.0 | 25.0 | 347.0 | 15 | 31.3 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 139.0 | - | 24.0 | 188.0 | 25.0 | 347.0 | 15 | 30.0 |
| | Group B (BSC) | 113.0 | 28.0 | 113.0 | 28.0 | 113.0 | 85.0 | 111.0 | 2 | 50.0 |
| Male | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 188.0 | - | 23.0 | 188.0 | 25.0 | 360.0 | 20 | 26.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 188.0 | - | 23.0 | 188.0 | 25.0 | 360.0 | 20 | 25.3 |
| | Group B (BSC) | - | 28.0 | - | 28.0 | 28.0 | 85.0 | 111.0 | 1 | 33.3 |
| Female | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 90.0 | - | 25.0 | 139.0 | 1.0 | 322.0 | 17 | 36.2 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 90.0 | - | 25.0 | 139.0 | 1.0 | 322.0 | 17 | 36.2 |
| | Group B (BSC) | 113.0 | 28.0 | 231.0 | 28.0 | 231.0 | - | - | 3 | 100.0 |
| ECOG 0-1 | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 188.0 | - | 23.0 | 188.0 | 24.0 | 360.0 | 34 | 30.6 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 188.0 | - | 23.0 | 188.0 | 24.0 | 360.0 | 34 | 30.1 |
| | Group B (BSC) | 113.0 | - | - | 113.0 | 113.0 | 85.0 | 111.0 | 1 | 33.3 |

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ECOG ≥ 2 | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 117.0 | - | 117.0 | 117.0 | 1.0 | 308.0 | 1 | 10.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 117.0 | - | 117.0 | 117.0 | 1.0 | 308.0 | 1 | 10.0 |
| | Group B (BSC) | 28.0 | - | - | 28.0 | 28.0 | - | - | 2 | 100.0 |

[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (improvement).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (improvement).
Note 1: Time to improvement is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of PA of ≤ -10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to "backward therapy-free").
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of DY (in days) - until EoF- Kaplan-Meier analysis - method: "atp [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Subgroup/arm | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [4] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients,N=132 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 27.0 | 191.0 | 1.0 | 524.0 | 23 | 18.3 | | | | |
| | Group B (BSC) | 139.0 | 28.0 | - | 28.0 | 242.0 | 1.0 | 261.0 | 3 | 50.0 | 3.242 | 0.964 | 10.901 | 0.0429 |
| ≥ 65 years, N=85 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 27.0 | 169.0 | 1.0 | 358.0 | 15 | 19.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 139.0 | 28.0 | - | 28.0 | 242.0 | 1.0 | 261.0 | 3 | 50.0 | 3.206 | 0.919 | 11.180 | 0.0515 |
| < 70 years, N=78 | Group A (FTD/TPI) | - | 191.0 | - | 28.0 | 191.0 | 1.0 | 524.0 | 16 | 21.1 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 261.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.5068 |
| ≥ 70 years, N=54 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 27.0 | 106.0 | 1.0 | 358.0 | 7 | 14.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 36.0 | 28.0 | 242.0 | 28.0 | 242.0 | 1.0 | 1.0 | 3 | 75.0 | 6.454 | 1.640 | 25.399 | 0.0020 |
| Male, N=82 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 27.0 | 191.0 | 1.0 | 524.0 | 15 | 19.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 36.0 | - | - | 36.0 | 36.0 | 1.0 | 1.0 | 1 | 33.3 | 9.486 | 1.141 | 78.837 | 0.0106 |
| Female, N=50 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 28.0 | 63.0 | 1.0 | 322.0 | 8 | 17.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 242.0 | 28.0 | - | 28.0 | 242.0 | 261.0 | 261.0 | 2 | 66.7 | 2.823 | 0.572 | 13.932 | 0.1816 |
| ECOG 0-1, N=116 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 27.0 | 191.0 | 1.0 | 524.0 | 22 | 19.5 | | | | |
| | Group B (BSC) | 139.0 | 36.0 | 242.0 | 36.0 | 242.0 | 1.0 | 1.0 | 2 | 66.7 | 3.820 | 0.892 | 16.367 | 0.0505 |
| ECOG ≥ 2, N=12 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | - | - | 1.0 | 308.0 | 0 | 0.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 28.0 | - | - | 28.0 | 28.0 | 1.0 | 1.0 | 1 | 50.0 | - | - | - | 0.0047 |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol (atp)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).
[4] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
Note 1: Time to improvement is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of DY of at least lower/equal -10 compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to protocol).
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI).

**EORTC QLQ-C30- time to improvement of DY (in days) - until EoF- Kaplan-Meier analysis - method: "btf [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | 27.0 | - | - | 27.0 | 27.0 | 1.0 | 1.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | - | - | 25.0 | 284.0 | 1.0 | 524.0 | 26 | 21.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 25.0 | 284.0 | 1.0 | 524.0 | 27 | 21.4 |
| | Group B (BSC) | 44.5 | 28.0 | 242.0 | 28.0 | 242.0 | 261.0 | 261.0 | 5 | 83.3 |
| < 65 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 191.0 | - | 28.0 | 191.0 | 1.0 | 524.0 | 8 | 17.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 191.0 | - | 28.0 | 191.0 | 1.0 | 524.0 | 8 | 17.0 |
| ≥ 65 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | 27.0 | - | - | 27.0 | 27.0 | 1.0 | 1.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 284.0 | - | 25.0 | 284.0 | 1.0 | 358.0 | 18 | 23.4 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 284.0 | - | 25.0 | 284.0 | 1.0 | 358.0 | 19 | 24.1 |
| | Group B (BSC) | 44.5 | 28.0 | 242.0 | 28.0 | 242.0 | 261.0 | 261.0 | 5 | 83.3 |
| < 70 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | - | - | 28.0 | 191.0 | 1.0 | 524.0 | 16 | 21.1 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 28.0 | 191.0 | 1.0 | 524.0 | 16 | 21.1 |
| | Group B (BSC) | - | 28.0 | - | 28.0 | 28.0 | 261.0 | 261.0 | 1 | 50.0 |
| ≥ 70 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | 27.0 | - | - | 27.0 | 27.0 | 1.0 | 1.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 284.0 | - | 25.0 | 284.0 | 28.0 | 358.0 | 10 | 20.8 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 284.0 | - | 25.0 | 284.0 | 1.0 | 358.0 | 11 | 22.0 |
| | Group B (BSC) | 44.5 | 28.0 | 242.0 | 28.0 | 242.0 | - | - | 4 | 100.0 |
| Male | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | 27.0 | - | - | 27.0 | 27.0 | 1.0 | 1.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 284.0 | - | 25.0 | 284.0 | 1.0 | 524.0 | 17 | 22.1 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 284.0 | - | 25.0 | 284.0 | 1.0 | 524.0 | 18 | 22.8 |
| | Group B (BSC) | 36.0 | 28.0 | 53.0 | 28.0 | 53.0 | - | - | 3 | 100.0 |
| Female | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | - | - | 28.0 | 72.0 | 1.0 | 322.0 | 9 | 19.1 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 28.0 | 72.0 | 1.0 | 322.0 | 9 | 19.1 |
| | Group B (BSC) | 242.0 | 28.0 | - | 28.0 | 242.0 | 261.0 | 261.0 | 2 | 66.7 |
| ECOG 0-1 | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | 27.0 | - | - | 27.0 | 27.0 | 1.0 | 1.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | - | - | 25.0 | 284.0 | 1.0 | 524.0 | 24 | 21.6 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 25.0 | 284.0 | 1.0 | 524.0 | 25 | 22.1 |
| | Group B (BSC) | 53.0 | 36.0 | 242.0 | 36.0 | 242.0 | - | - | 3 | 100.0 |

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ECOG ≥ 2 | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | - | - | - | - | 1.0 | 308.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | - | - | 1.0 | 308.0 | 0 | 0.0 |
| | Group B (BSC) | 28.0 | - | - | 28.0 | 28.0 | - | - | 2 | 100.0 |

[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (improvement).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (improvement).
Note 1: Time to improvement is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of ≤ -10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to "backward therapy-free").
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of SL (in days) - until EoF- Kaplan-Meier analysis - method: "atp [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Subgroup/arm | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [4] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients,N=132 | Group A (FTD/TPI) | - | 211.0 | - | 28.0 | 211.0 | 1.0 | 365.0 | 29 | 23.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 207.0 | 28.0 | - | 28.0 | 207.0 | 1.0 | 242.0 | 2 | 33.3 | 0.672 | 0.160 | 2.833 | 0.5795 |
| ≥ 65 years, N=85 | Group A (FTD/TPI) | - | 211.0 | - | 28.0 | 211.0 | 1.0 | 365.0 | 18 | 22.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | 207.0 | 28.0 | - | 28.0 | 207.0 | 1.0 | 242.0 | 2 | 33.3 | 0.635 | 0.147 | 2.748 | 0.5331 |
| < 70 years, N=78 | Group A (FTD/TPI) | - | 140.0 | - | 28.0 | 192.0 | 1.0 | 365.0 | 19 | 25.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 207.0 | - | - | 207.0 | 207.0 | 1.0 | 1.0 | 1 | 50.0 | 0.615 | 0.081 | 4.674 | 0.6332 |
| ≥ 70 years, N=54 | Group A (FTD/TPI) | - | 211.0 | - | 28.0 | 211.0 | 1.0 | 347.0 | 10 | 20.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 28.0 | - | 28.0 | 28.0 | 1.0 | 242.0 | 1 | 25.0 | 0.815 | 0.104 | 6.380 | 0.8378 |
| Male, N=82 | Group A (FTD/TPI) | - | 211.0 | - | 28.0 | 211.0 | 1.0 | 365.0 | 18 | 22.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 85.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.6427 |
| Female, N=50 | Group A (FTD/TPI) | - | 192.0 | - | 28.0 | 192.0 | 1.0 | 322.0 | 11 | 23.4 | | | | |
| | Group B (BSC) | 207.0 | 28.0 | - | 28.0 | 207.0 | 242.0 | 242.0 | 2 | 66.7 | 0.602 | 0.126 | 2.877 | 0.5103 |
| ECOG 0-1, N=116 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 28.0 | 211.0 | 1.0 | 365.0 | 23 | 20.4 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 242.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.4066 |
| ECOG ≥ 2, N=12 | Group A (FTD/TPI) | 168.0 | 28.0 | 168.0 | 28.0 | 168.0 | 1.0 | 138.0 | 4 | 40.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 28.0 | - | - | 28.0 | 28.0 | 1.0 | 1.0 | 1 | 50.0 | 0.250 | 0.023 | 2.757 | 0.1573 |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol (atp)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).
[4] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
Note 1: Time to improvement is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of SL of at least lower/equal -10 compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to protocol).
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI).

**EORTC QLQ-C30- time to improvement of SL (in days) - until EoF- Kaplan-Meier analysis - method: "btf [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 211.0 | - | 23.0 | 284.0 | 1.0 | 365.0 | 38 | 30.6 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 211.0 | - | 23.0 | 284.0 | 1.0 | 365.0 | 38 | 30.2 |
| | Group B (BSC) | 207.0 | 53.0 | - | 28.0 | 207.0 | 56.0 | 242.0 | 3 | 50.0 |
| < 65 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 95.0 | - | 28.0 | 140.0 | 1.0 | 322.0 | 13 | 27.7 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 95.0 | - | 28.0 | 140.0 | 1.0 | 322.0 | 13 | 27.7 |
| ≥ 65 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 168.0 | - | 23.0 | 284.0 | 25.0 | 365.0 | 25 | 32.5 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 211.0 | - | 23.0 | 284.0 | 25.0 | 365.0 | 25 | 31.6 |
| | Group B (BSC) | 207.0 | 53.0 | - | 28.0 | 207.0 | 56.0 | 242.0 | 3 | 50.0 |
| < 70 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 140.0 | - | 23.0 | 168.0 | 1.0 | 365.0 | 23 | 30.3 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 140.0 | - | 23.0 | 168.0 | 1.0 | 365.0 | 23 | 30.3 |
| | Group B (BSC) | 207.0 | - | - | 207.0 | 207.0 | 56.0 | 56.0 | 1 | 50.0 |
| ≥ 70 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 284.0 | 211.0 | - | 24.0 | 284.0 | 25.0 | 347.0 | 15 | 31.3 |
| | Group A (FTD/TPI) | 284.0 | 211.0 | - | 24.0 | 284.0 | 25.0 | 347.0 | 15 | 30.0 |
| | Group B (BSC) | - | 28.0 | - | 28.0 | 53.0 | 85.0 | 242.0 | 2 | 50.0 |
| Male | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 284.0 | 168.0 | - | 23.0 | 284.0 | 25.0 | 365.0 | 25 | 32.5 |
| | Group A (FTD/TPI) | 284.0 | 168.0 | - | 23.0 | 284.0 | 25.0 | 365.0 | 25 | 31.6 |
| | Group B (BSC) | - | 53.0 | - | 53.0 | 53.0 | 56.0 | 85.0 | 1 | 33.3 |
| Female | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | - | - | 25.0 | 85.0 | 1.0 | 322.0 | 13 | 27.7 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 25.0 | 85.0 | 1.0 | 322.0 | 13 | 27.7 |
| | Group B (BSC) | 207.0 | 28.0 | - | 28.0 | 207.0 | 242.0 | 242.0 | 2 | 66.7 |
| ECOG 0-1 | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 284.0 | - | 23.0 | 284.0 | 24.0 | 365.0 | 32 | 28.8 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 284.0 | - | 23.0 | 284.0 | 24.0 | 365.0 | 32 | 28.3 |
| | Group B (BSC) | - | 53.0 | - | 53.0 | 53.0 | 85.0 | 242.0 | 1 | 33.3 |

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ECOG ≥ 2 | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 168.0 | 95.0 | 168.0 | 28.0 | 168.0 | 1.0 | 165.0 | 4 | 40.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | 168.0 | 95.0 | 168.0 | 28.0 | 168.0 | 1.0 | 165.0 | 4 | 40.0 |
| | Group B (BSC) | - | 28.0 | - | 28.0 | 28.0 | 56.0 | 56.0 | 1 | 50.0 |

[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (improvement).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (improvement).
Note 1: Time to improvement is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of SL of ≤ -10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to "backward therapy-free").
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of AP (in days) - until EoF- Kaplan-Meier analysis - method: "atp [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Subgroup/arm | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [4] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients,N=132 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 27.0 | 182.0 | 1.0 | 524.0 | 25 | 19.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 113.0 | - | 113.0 | 113.0 | 1.0 | 261.0 | 1 | 16.7 | 1.205 | 0.163 | 8.929 | 0.8541 |
| ≥ 65 years, N=85 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 27.0 | 90.0 | 1.0 | 365.0 | 13 | 16.5 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 113.0 | - | 113.0 | 113.0 | 1.0 | 261.0 | 1 | 16.7 | 0.971 | 0.127 | 7.463 | 0.9777 |
| < 70 years, N=78 | Group A (FTD/TPI) | - | 161.0 | - | 27.0 | 182.0 | 1.0 | 524.0 | 18 | 23.7 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 261.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.4738 |
| ≥ 70 years, N=54 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 27.0 | 79.0 | 1.0 | 358.0 | 7 | 14.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 113.0 | - | - | 113.0 | 113.0 | 1.0 | 104.0 | 1 | 25.0 | 0.567 | 0.069 | 4.630 | 0.5853 |
| Male, N=82 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 27.0 | 84.0 | 1.0 | 524.0 | 13 | 16.5 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 85.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.6086 |
| Female, N=50 | Group A (FTD/TPI) | 182.0 | 150.0 | - | 28.0 | 182.0 | 1.0 | 312.0 | 12 | 25.5 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 113.0 | - | 113.0 | 113.0 | 104.0 | 261.0 | 1 | 33.3 | 1.441 | 0.186 | 11.111 | 0.7246 |
| ECOG 0-1, N=116 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 27.0 | 182.0 | 1.0 | 524.0 | 24 | 21.2 | | | | |
| | Group B (BSC) | 113.0 | - | - | 113.0 | 113.0 | 1.0 | 85.0 | 1 | 33.3 | 0.560 | 0.075 | 4.167 | 0.5619 |
| ECOG ≥ 2, N=12 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | - | - | 1.0 | 308.0 | 0 | 0.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 104.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | - |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol (atp)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).
[4] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
Note 1: Time to improvement is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of AP of at least lower/equal -10 compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to protocol).
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI).

**EORTC QLQ-C30- time to improvement of AP (in days) - until EoF- Kaplan-Meier analysis - method: "btf [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | 27.0 | - | - | 27.0 | 27.0 | 25.0 | 25.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | - | - | 27.0 | 182.0 | 1.0 | 524.0 | 25 | 20.2 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 27.0 | 182.0 | 1.0 | 524.0 | 26 | 20.6 |
| | Group B (BSC) | - | 113.0 | - | 113.0 | 113.0 | 56.0 | 261.0 | 1 | 16.7 |
| < 65 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 161.0 | - | 27.0 | 182.0 | 1.0 | 524.0 | 12 | 25.5 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 161.0 | - | 27.0 | 182.0 | 1.0 | 524.0 | 12 | 25.5 |
| ≥ 65 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | 27.0 | - | - | 27.0 | 27.0 | 25.0 | 25.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | - | - | 28.0 | 90.0 | 25.0 | 376.0 | 13 | 16.9 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 27.0 | 90.0 | 25.0 | 376.0 | 14 | 17.7 |
| | Group B (BSC) | - | 113.0 | - | 113.0 | 113.0 | 56.0 | 261.0 | 1 | 16.7 |
| < 70 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 182.0 | - | 27.0 | 182.0 | 1.0 | 524.0 | 18 | 23.7 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 182.0 | - | 27.0 | 182.0 | 1.0 | 524.0 | 18 | 23.7 |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 56.0 | 261.0 | 0 | 0.0 |
| ≥ 70 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | 27.0 | - | - | 27.0 | 27.0 | 25.0 | 25.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | - | - | 28.0 | 72.0 | 25.0 | 376.0 | 7 | 14.6 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 27.0 | 72.0 | 25.0 | 376.0 | 8 | 16.0 |
| | Group B (BSC) | 113.0 | - | - | 113.0 | 113.0 | 85.0 | 111.0 | 1 | 25.0 |
| Male | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | 27.0 | - | - | 27.0 | 27.0 | 25.0 | 25.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | - | - | 27.0 | 84.0 | 25.0 | 524.0 | 12 | 15.6 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 27.0 | 84.0 | 25.0 | 524.0 | 13 | 16.5 |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 56.0 | 111.0 | 0 | 0.0 |
| Female | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 161.0 | - | 28.0 | 182.0 | 1.0 | 312.0 | 13 | 27.7 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 161.0 | - | 28.0 | 182.0 | 1.0 | 312.0 | 13 | 27.7 |
| | Group B (BSC) | - | 113.0 | - | 113.0 | 113.0 | 104.0 | 261.0 | 1 | 33.3 |
| ECOG 0-1 | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | 27.0 | - | - | 27.0 | 27.0 | 25.0 | 25.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | - | - | 27.0 | 182.0 | 24.0 | 524.0 | 23 | 20.7 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 27.0 | 182.0 | 24.0 | 524.0 | 24 | 21.2 |
| | Group B (BSC) | 113.0 | - | - | 113.0 | 113.0 | 85.0 | 111.0 | 1 | 33.3 |

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ECOG ≥ 2 | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | - | - | - | - | 1.0 | 308.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | - | - | 1.0 | 308.0 | 0 | 0.0 |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 56.0 | 104.0 | 0 | 0.0 |

[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (improvement).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (improvement).
Note 1: Time to improvement is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of AP of ≤ -10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to "backward therapy-free").
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of CO (in days) - until EoF- Kaplan-Meier analysis - method: "atp [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Subgroup/arm | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [4] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients,N=132 | Group A (FTD/TPI) | 524.0 | - | - | 27.0 | 524.0 | 1.0 | 365.0 | 23 | 18.3 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 28.0 | - | 28.0 | 28.0 | 1.0 | 242.0 | 1 | 16.7 | 0.796 | 0.107 | 5.910 | 0.8216 |
| ≥ 65 years, N=85 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 27.0 | 203.0 | 1.0 | 365.0 | 13 | 16.5 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 28.0 | - | 28.0 | 28.0 | 1.0 | 242.0 | 1 | 16.7 | 0.740 | 0.097 | 5.665 | 0.7697 |
| < 70 years, N=78 | Group A (FTD/TPI) | 524.0 | - | - | 28.0 | 524.0 | 1.0 | 365.0 | 13 | 17.1 | | | | |
| | Group B (BSC) | 28.0 | - | - | 28.0 | 28.0 | 1.0 | 1.0 | 1 | 50.0 | 0.015 | 0.001 | 0.246 | < 0.0001 |
| ≥ 70 years, N=54 | Group A (FTD/TPI) | - | 203.0 | - | 27.0 | 203.0 | 1.0 | 358.0 | 10 | 20.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 242.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.3469 |
| Male, N=82 | Group A (FTD/TPI) | 524.0 | - | - | 27.0 | 524.0 | 1.0 | 365.0 | 16 | 20.3 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 85.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.6308 |
| Female, N=50 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 28.0 | 90.0 | 1.0 | 322.0 | 7 | 14.9 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 28.0 | - | 28.0 | 28.0 | 104.0 | 242.0 | 1 | 33.3 | 0.477 | 0.058 | 3.901 | 0.4712 |
| ECOG 0-1, N=116 | Group A (FTD/TPI) | 524.0 | - | - | 27.0 | 524.0 | 1.0 | 365.0 | 21 | 18.6 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 242.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.4678 |
| ECOG ≥ 2, N=12 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 29.0 | 29.0 | 1.0 | 308.0 | 1 | 10.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 104.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.7055 |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol (atp)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).
[4] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
Note 1: Time to improvement is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of CO of at least lower/equal -10 compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to protocol).
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI).

**EORTC QLQ-C30- time to improvement of CO (in days) - until EoF- Kaplan-Meier analysis - method: „btf [1]“**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | 27.0 | - | - | 27.0 | 27.0 | 25.0 | 25.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 524.0 | - | - | 22.0 | 524.0 | 1.0 | 365.0 | 30 | 24.2 |
| | Group A (FTD/TPI) | 524.0 | - | - | 22.0 | 524.0 | 1.0 | 365.0 | 31 | 24.6 |
| | Group B (BSC) | - | 53.0 | - | 28.0 | 53.0 | 56.0 | 242.0 | 2 | 33.3 |
| < 65 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 524.0 | - | - | 22.0 | 524.0 | 1.0 | 322.0 | 12 | 25.5 |
| | Group A (FTD/TPI) | 524.0 | - | - | 22.0 | 524.0 | 1.0 | 322.0 | 12 | 25.5 |
| ≥ 65 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | 27.0 | - | - | 27.0 | 27.0 | 25.0 | 25.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | - | - | 23.0 | 203.0 | 1.0 | 365.0 | 18 | 23.4 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 23.0 | 203.0 | 1.0 | 365.0 | 19 | 24.1 |
| | Group B (BSC) | - | 53.0 | - | 28.0 | 53.0 | 56.0 | 242.0 | 2 | 33.3 |
| < 70 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 524.0 | - | - | 22.0 | 524.0 | 1.0 | 365.0 | 17 | 22.4 |
| | Group A (FTD/TPI) | 524.0 | - | - | 22.0 | 524.0 | 1.0 | 365.0 | 17 | 22.4 |
| | Group B (BSC) | - | 28.0 | - | 28.0 | 28.0 | 56.0 | 56.0 | 1 | 50.0 |
| ≥ 70 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | 27.0 | - | - | 27.0 | 27.0 | 25.0 | 25.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 172.0 | - | 28.0 | 203.0 | 25.0 | 358.0 | 13 | 27.1 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 172.0 | - | 27.0 | 203.0 | 25.0 | 358.0 | 14 | 28.0 |
| | Group B (BSC) | - | 53.0 | - | 53.0 | 53.0 | 85.0 | 242.0 | 1 | 25.0 |
| Male | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | 27.0 | - | - | 27.0 | 27.0 | 25.0 | 25.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 524.0 | - | - | 23.0 | 524.0 | 1.0 | 365.0 | 20 | 26.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | 524.0 | - | - | 23.0 | 524.0 | 1.0 | 365.0 | 21 | 26.6 |
| | Group B (BSC) | - | 53.0 | - | 53.0 | 53.0 | 56.0 | 85.0 | 1 | 33.3 |
| Female | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 172.0 | - | 22.0 | 172.0 | 1.0 | 322.0 | 10 | 21.3 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 172.0 | - | 22.0 | 172.0 | 1.0 | 322.0 | 10 | 21.3 |
| | Group B (BSC) | - | 28.0 | - | 28.0 | 28.0 | 104.0 | 242.0 | 1 | 33.3 |
| ECOG 0-1 | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | 27.0 | - | - | 27.0 | 27.0 | 25.0 | 25.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 524.0 | - | - | 22.0 | 524.0 | 1.0 | 365.0 | 27 | 24.3 |
| | Group A (FTD/TPI) | 524.0 | - | - | 22.0 | 524.0 | 1.0 | 365.0 | 28 | 24.8 |
| | Group B (BSC) | - | 53.0 | - | 53.0 | 53.0 | 85.0 | 242.0 | 1 | 33.3 |

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ECOG ≥ 2 | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 33.0 | - | 29.0 | 33.0 | 1.0 | 308.0 | 2 | 20.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 33.0 | - | 29.0 | 33.0 | 1.0 | 308.0 | 2 | 20.0 |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 56.0 | 104.0 | 0 | 0.0 |

[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (improvement).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (improvement).
Note 1: Time to improvement is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of CO of ≤ -10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to "backward therapy-free").
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of DI (in days) - until EoF- Kaplan-Meier analysis - method: "atp [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Subgroup/arm | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [4] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients,N=132 | Group A (FTD/TPI) | - | 312.0 | - | 27.0 | 312.0 | 1.0 | 524.0 | 32 | 25.4 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 28.0 | - | 28.0 | 60.0 | 1.0 | 261.0 | 2 | 33.3 | 0.559 | 0.134 | 2.338 | 0.4121 |
| ≥ 65 years, N=85 | Group A (FTD/TPI) | - | 312.0 | - | 27.0 | 312.0 | 1.0 | 365.0 | 20 | 25.3 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 28.0 | - | 28.0 | 60.0 | 1.0 | 261.0 | 2 | 33.3 | 0.544 | 0.126 | 2.340 | 0.4007 |
| < 70 years, N=78 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 27.0 | 115.0 | 1.0 | 524.0 | 19 | 25.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 261.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.5260 |
| ≥ 70 years, N=54 | Group A (FTD/TPI) | 312.0 | 114.0 | - | 28.0 | 312.0 | 1.0 | 358.0 | 13 | 26.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 60.0 | 28.0 | - | 28.0 | 60.0 | 1.0 | 85.0 | 2 | 50.0 | 0.339 | 0.074 | 1.554 | 0.1335 |
| Male, N=82 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 28.0 | 115.0 | 1.0 | 524.0 | 18 | 22.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 85.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.5707 |
| Female, N=50 | Group A (FTD/TPI) | 312.0 | 100.0 | - | 27.0 | 312.0 | 1.0 | 322.0 | 14 | 29.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | 60.0 | 28.0 | - | 28.0 | 60.0 | 261.0 | 261.0 | 2 | 66.7 | 0.425 | 0.096 | 1.888 | 0.2368 |
| ECOG 0-1, N=116 | Group A (FTD/TPI) | - | 312.0 | - | 27.0 | 312.0 | 1.0 | 524.0 | 28 | 24.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 1.0 | 85.0 | 1 | 33.3 | 0.576 | 0.078 | 4.261 | 0.5804 |
| ECOG ≥ 2, N=12 | Group A (FTD/TPI) | - | 28.0 | - | 28.0 | 36.0 | 1.0 | 308.0 | 3 | 30.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 28.0 | - | - | 28.0 | 28.0 | 1.0 | 1.0 | 1 | 50.0 | 0.250 | 0.023 | 2.757 | 0.1573 |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol (atp)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).
[4] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
Note 1: Time to improvement is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of DI of at least lower/equal -10 compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to protocol).
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI).

**EORTC QLQ-C30- time to improvement of DI (in days) - until EoF- Kaplan-Meier analysis - method: „btf [1]“**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

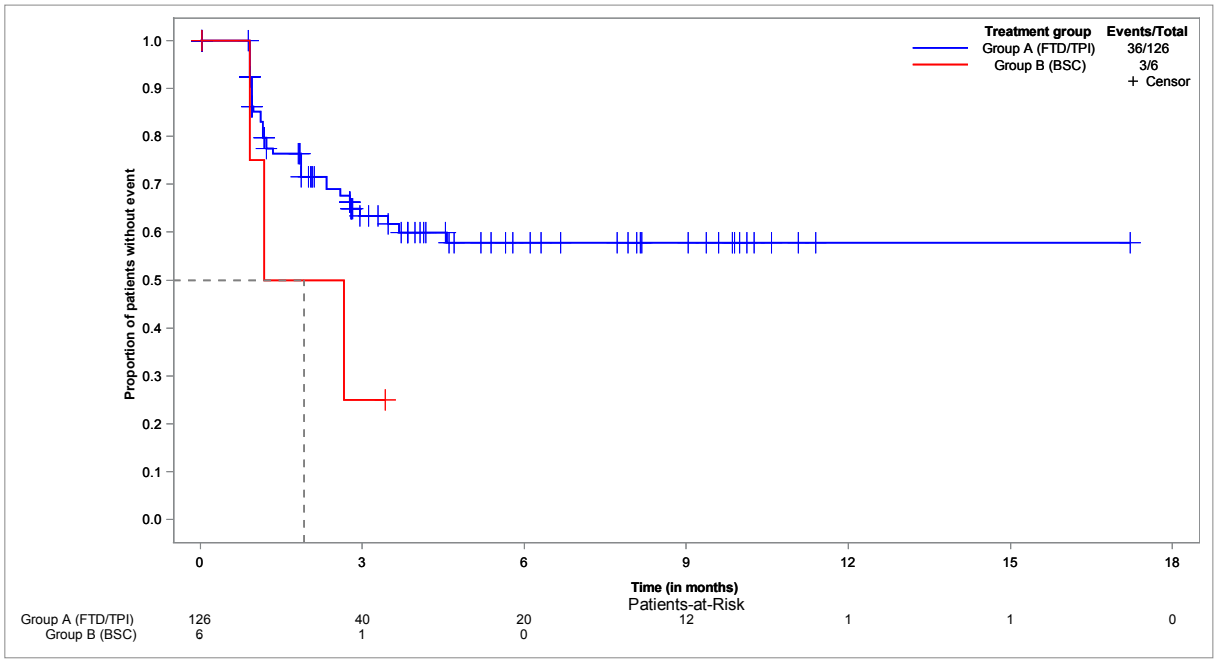
| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 312.0 | - | 24.0 | 312.0 | 1.0 | 524.0 | 38 | 30.6 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 312.0 | - | 24.0 | 312.0 | 1.0 | 524.0 | 38 | 30.2 |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 28.0 | 60.0 | 56.0 | 261.0 | 2 | 33.3 |
| < 65 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 115.0 | - | 24.0 | 115.0 | 1.0 | 524.0 | 13 | 27.7 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 115.0 | - | 24.0 | 115.0 | 1.0 | 524.0 | 13 | 27.7 |
| ≥ 65 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 312.0 | - | 26.0 | 312.0 | 1.0 | 365.0 | 25 | 32.5 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 312.0 | - | 26.0 | 312.0 | 1.0 | 365.0 | 25 | 31.6 |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 28.0 | 60.0 | 56.0 | 261.0 | 2 | 33.3 |
| < 70 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | - | - | 24.0 | 115.0 | 1.0 | 524.0 | 21 | 27.6 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 24.0 | 115.0 | 1.0 | 524.0 | 21 | 27.6 |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 56.0 | 261.0 | 0 | 0.0 |
| ≥ 70 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 312.0 | 114.0 | - | 26.0 | 312.0 | 1.0 | 358.0 | 17 | 35.4 |
| | Group A (FTD/TPI) | 312.0 | 114.0 | - | 26.0 | 312.0 | 1.0 | 358.0 | 17 | 34.0 |
| | Group B (BSC) | - | 28.0 | - | 28.0 | 60.0 | 85.0 | 111.0 | 2 | 50.0 |
| Male | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | - | - | 24.0 | 136.0 | 1.0 | 524.0 | 23 | 29.9 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 24.0 | 136.0 | 1.0 | 524.0 | 23 | 29.1 |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 56.0 | 111.0 | 0 | 0.0 |
| Female | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 312.0 | 100.0 | - | 27.0 | 312.0 | 1.0 | 322.0 | 15 | 31.9 |
| | Group A (FTD/TPI) | 312.0 | 100.0 | - | 27.0 | 312.0 | 1.0 | 322.0 | 15 | 31.9 |
| | Group B (BSC) | 60.0 | 28.0 | - | 28.0 | 60.0 | 261.0 | 261.0 | 2 | 66.7 |
| ECOG 0-1 | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 312.0 | - | 24.0 | 312.0 | 1.0 | 524.0 | 33 | 29.7 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 312.0 | - | 24.0 | 312.0 | 1.0 | 524.0 | 33 | 29.2 |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 85.0 | 111.0 | 1 | 33.3 |

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ECOG ≥ 2 | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 33.0 | - | 28.0 | 36.0 | 1.0 | 308.0 | 4 | 40.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 33.0 | - | 28.0 | 36.0 | 1.0 | 308.0 | 4 | 40.0 |
| | Group B (BSC) | - | 28.0 | - | 28.0 | 28.0 | 56.0 | 56.0 | 1 | 50.0 |

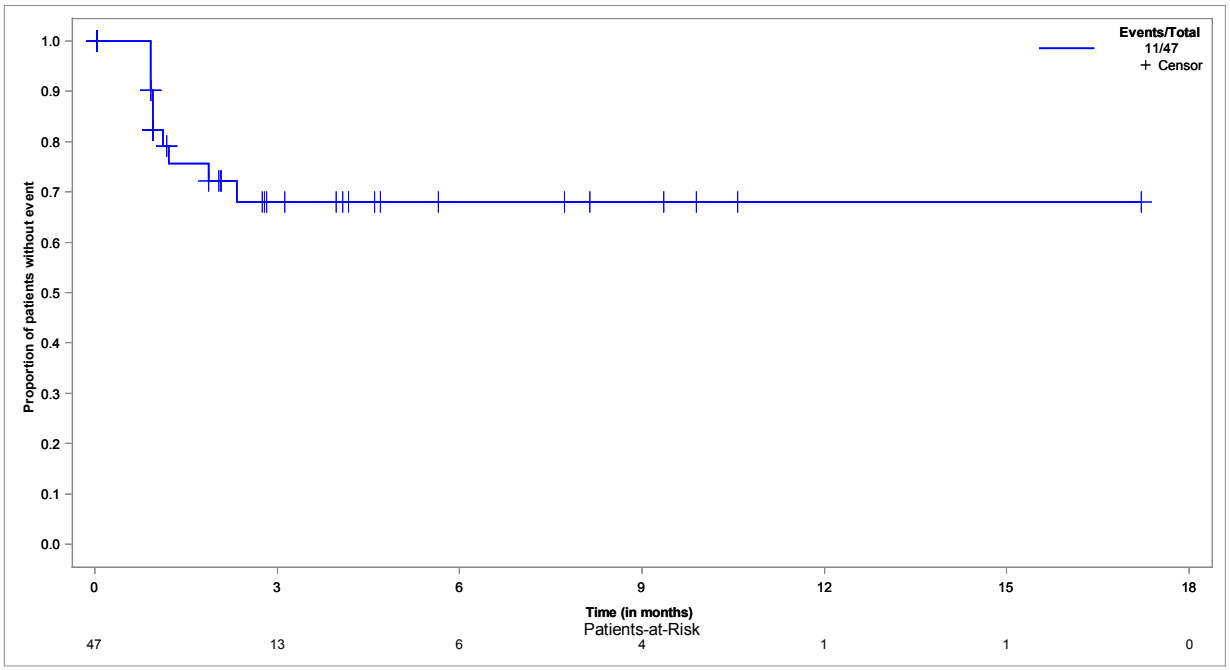
[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (improvement).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (improvement).
Note 1: Time to improvement is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of DI of ≤ -10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to "backward therapy-free").
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.

## Anhang 4-G2.6: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR

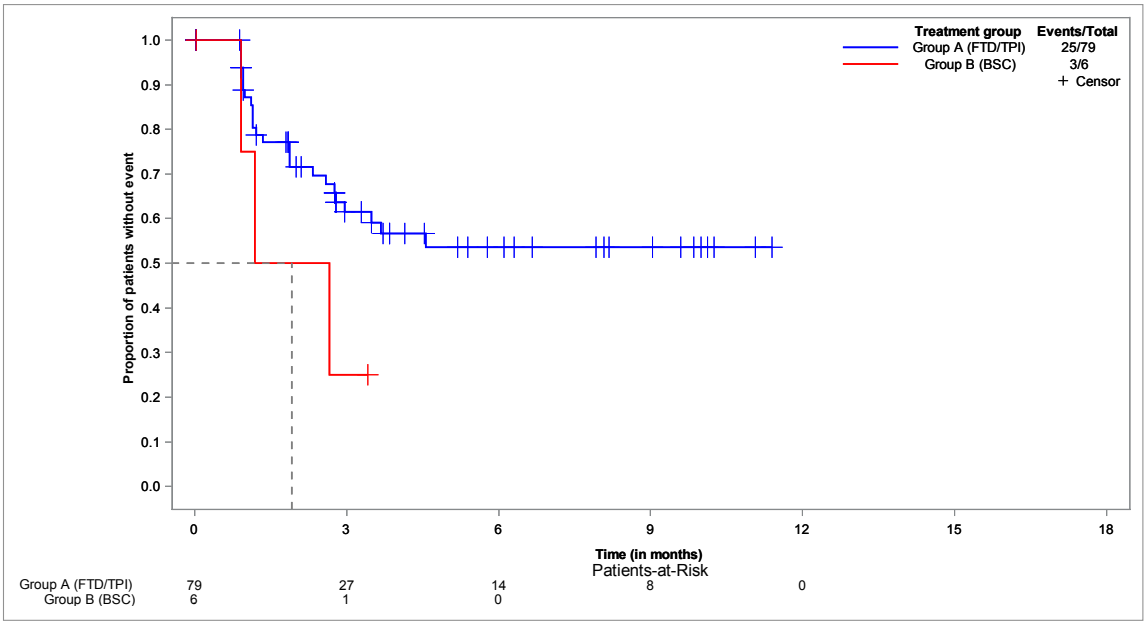
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of FA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



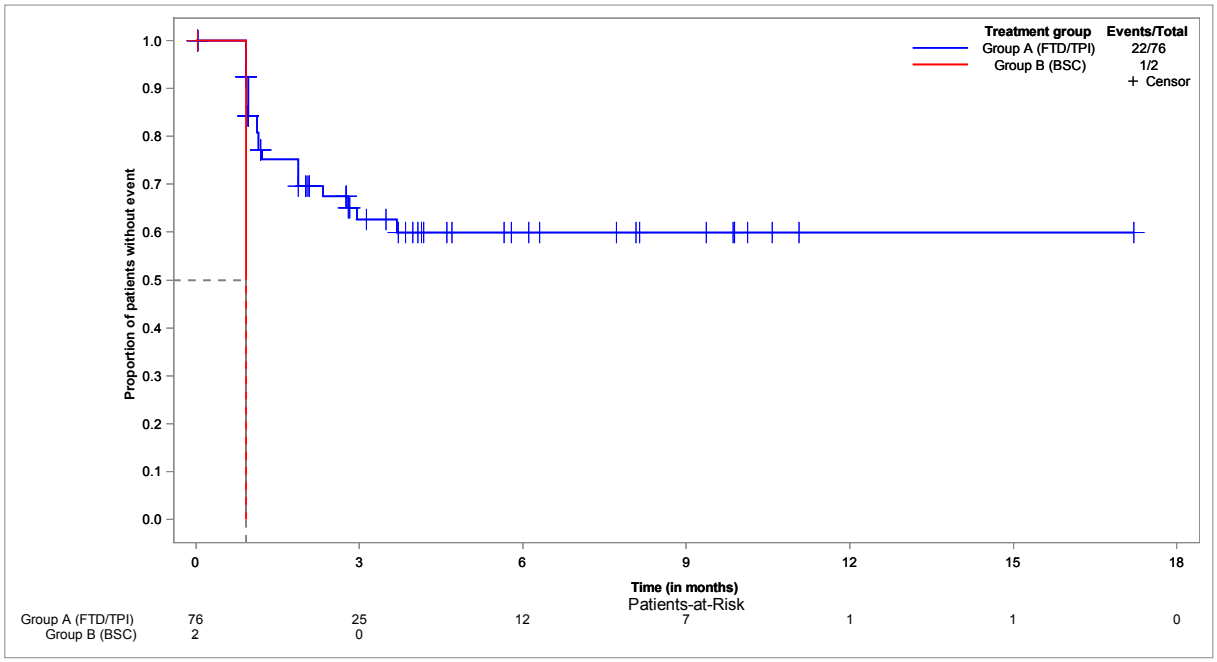

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of FA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 65 years**



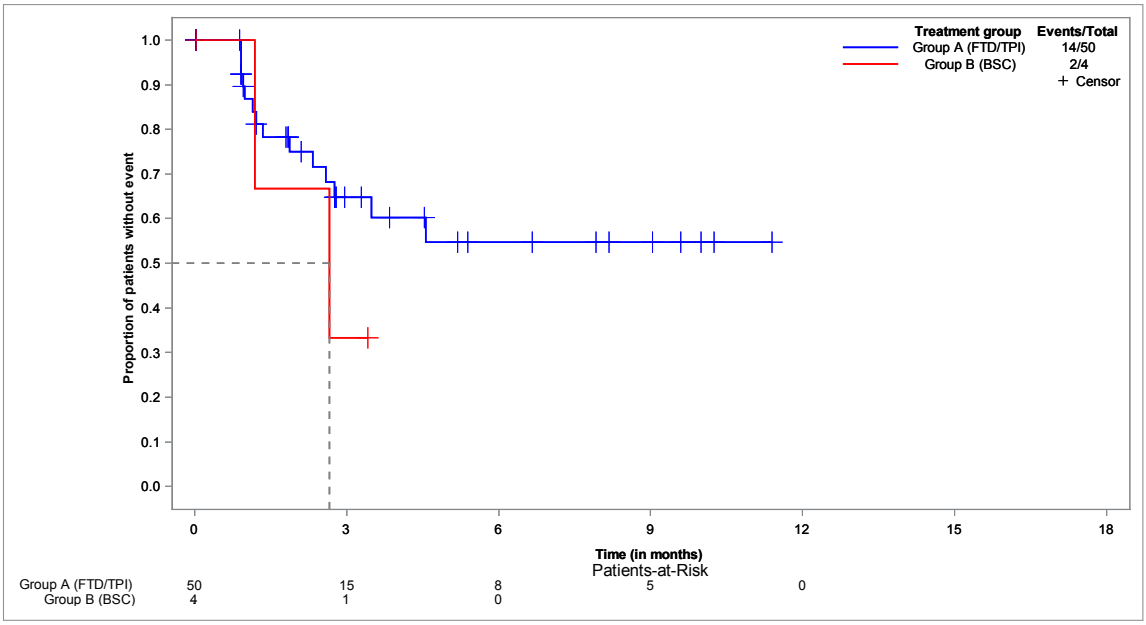
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of FA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



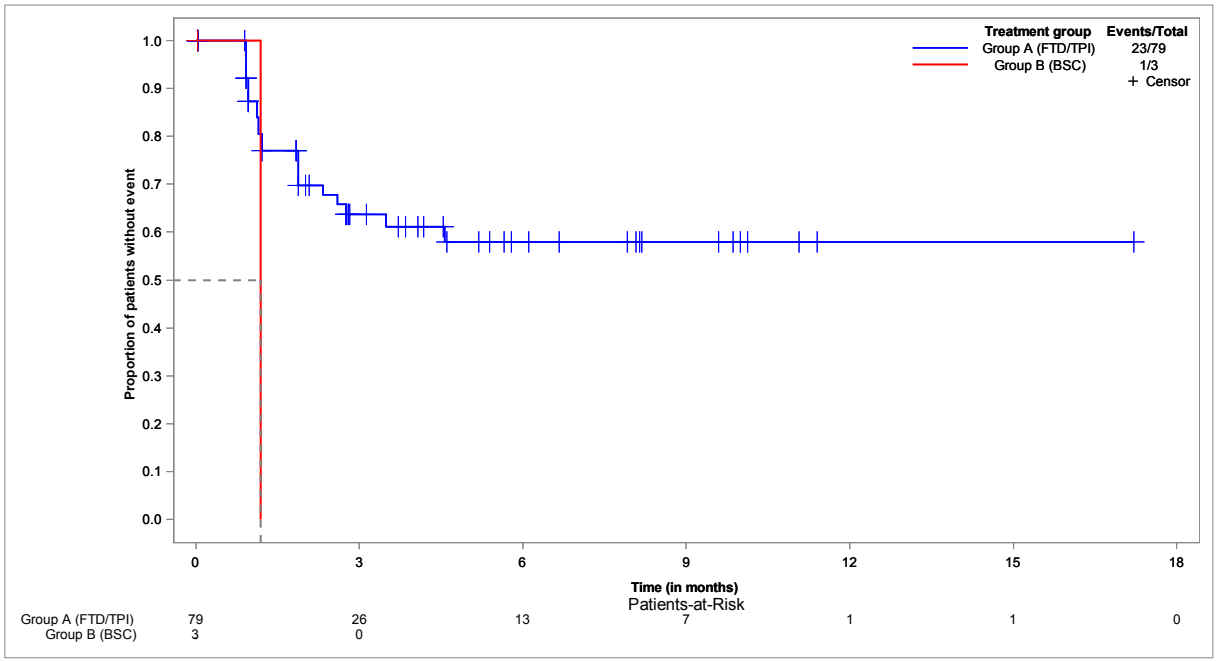

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of FA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



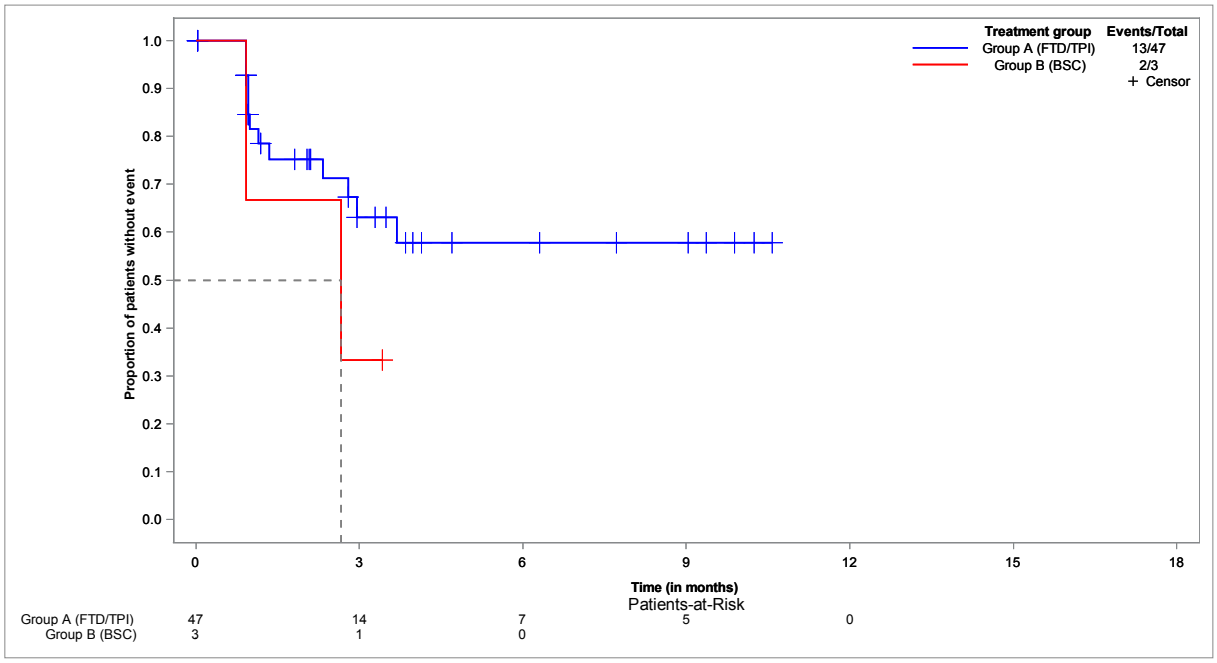
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of FA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



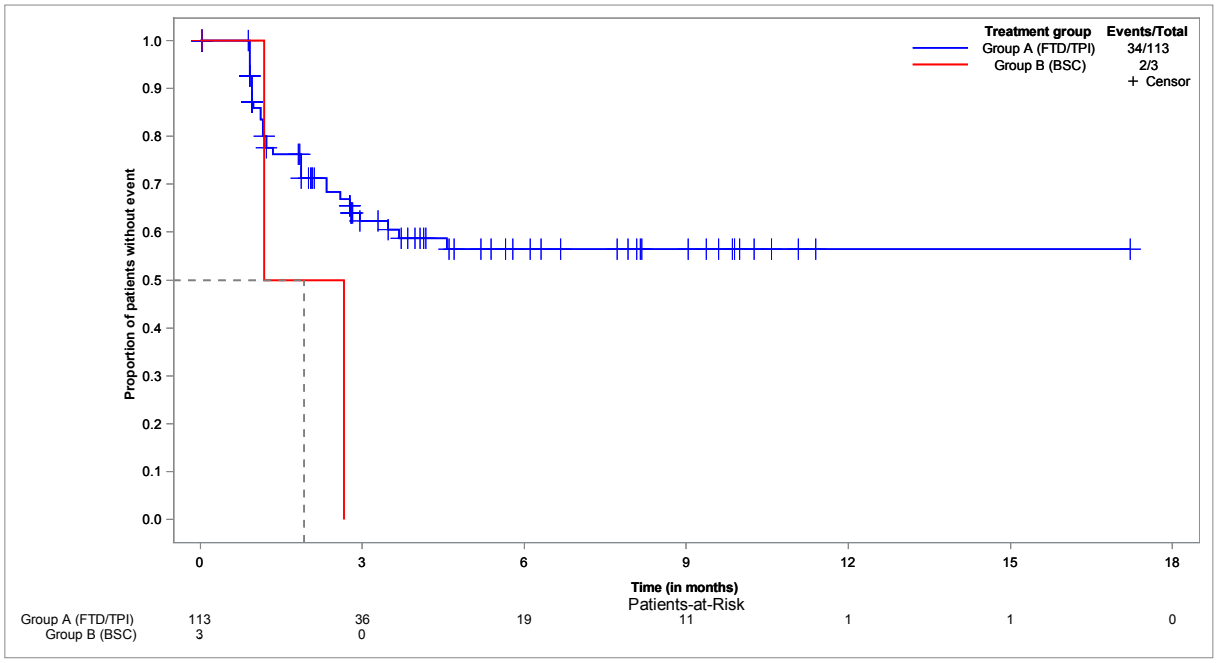

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of FA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



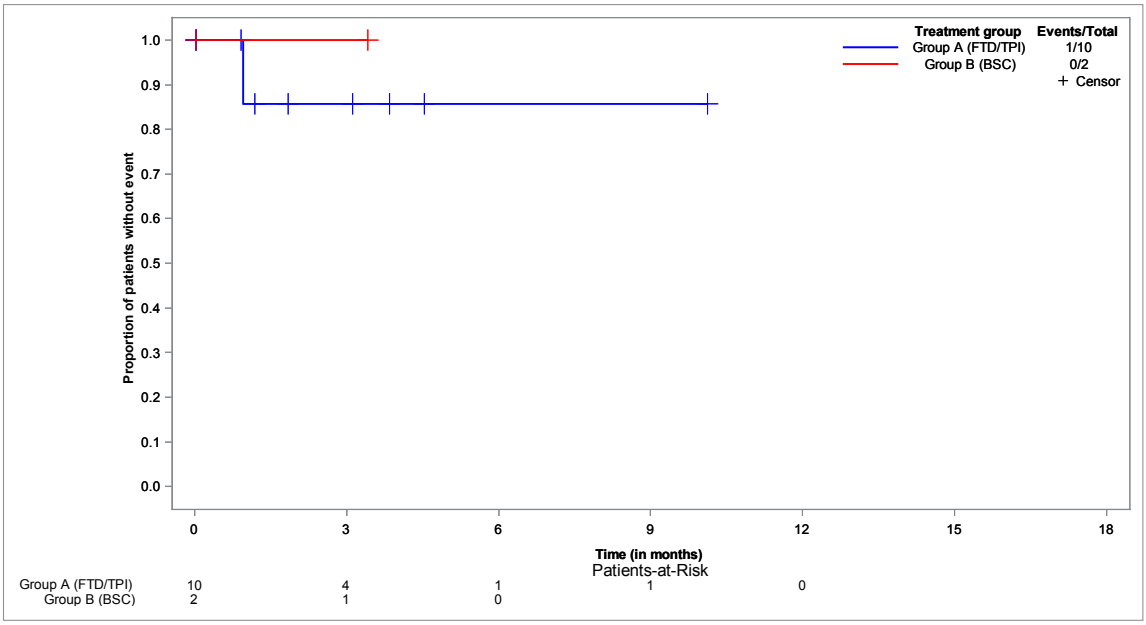
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of FA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



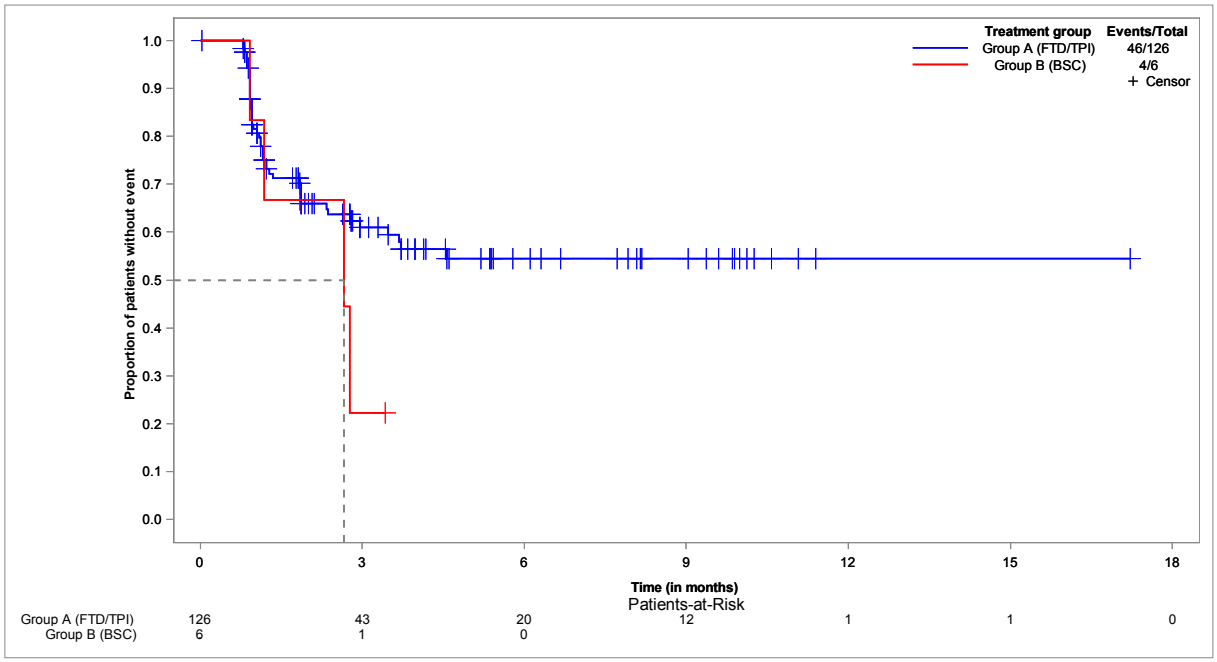

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of FA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



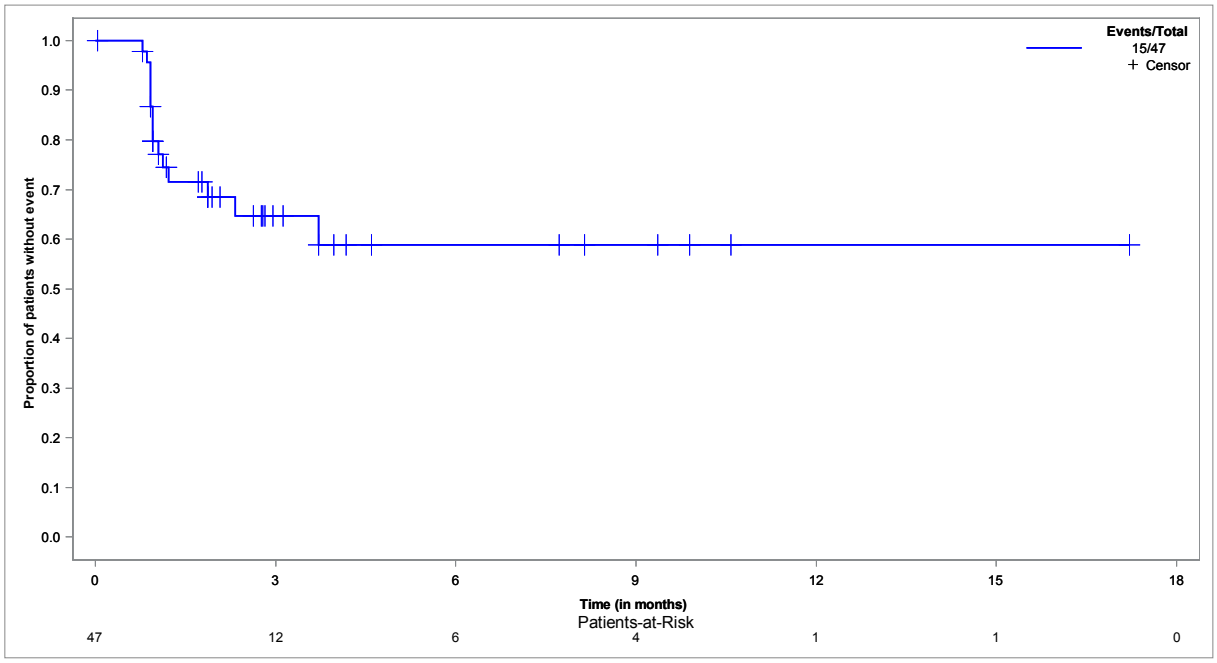
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of FA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



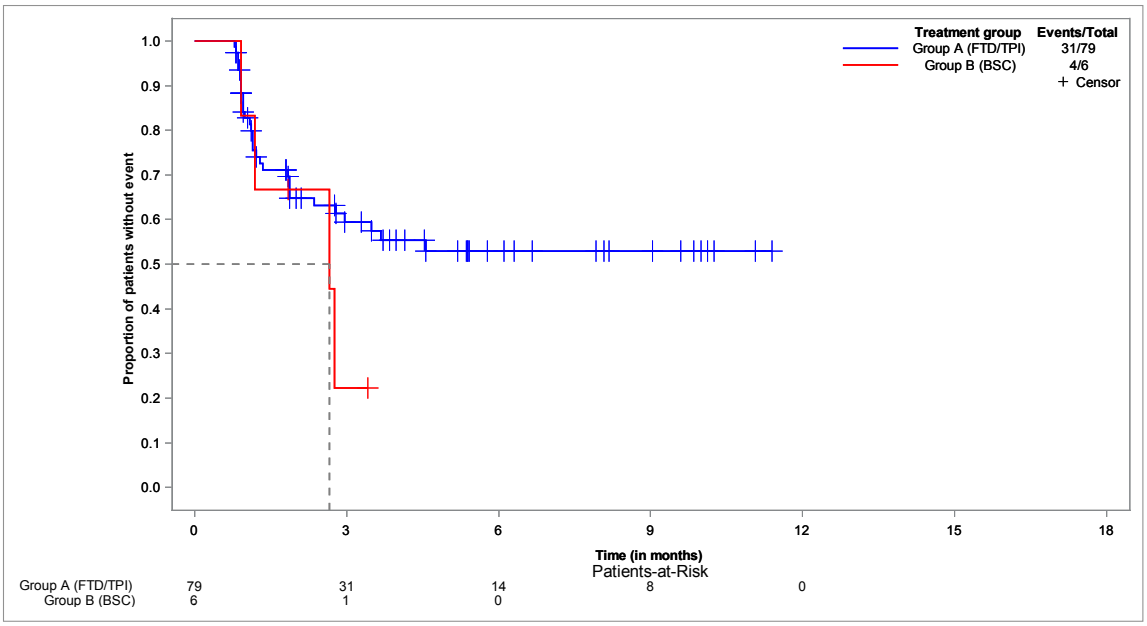

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of FA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



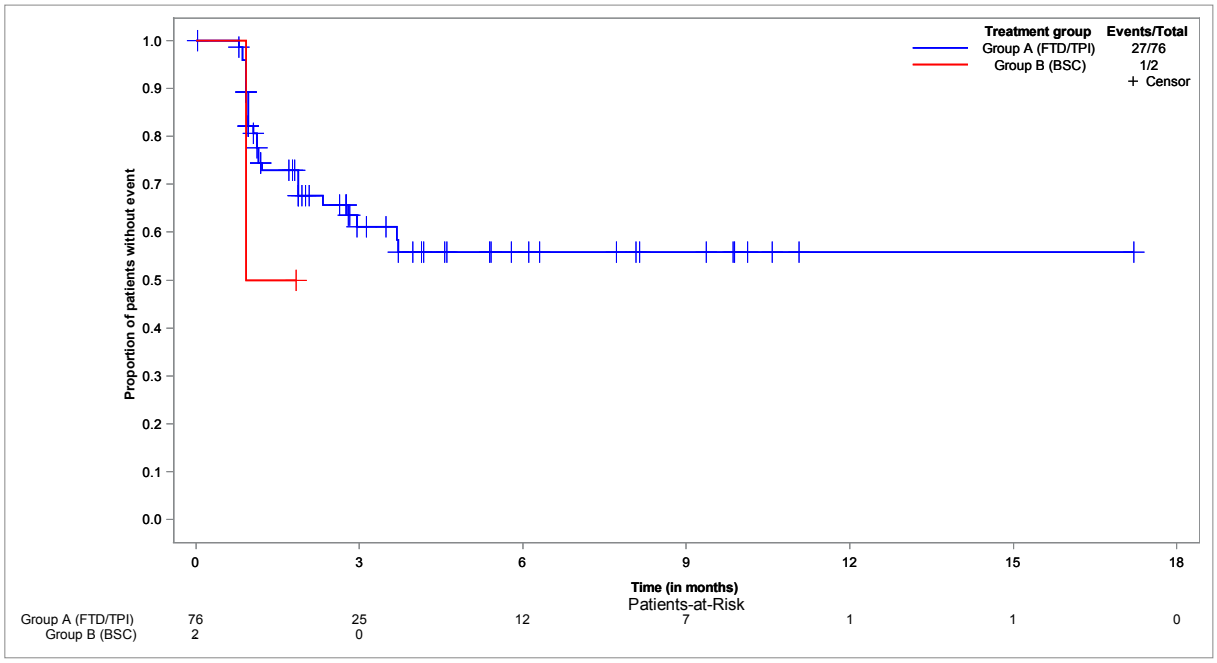
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of FA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



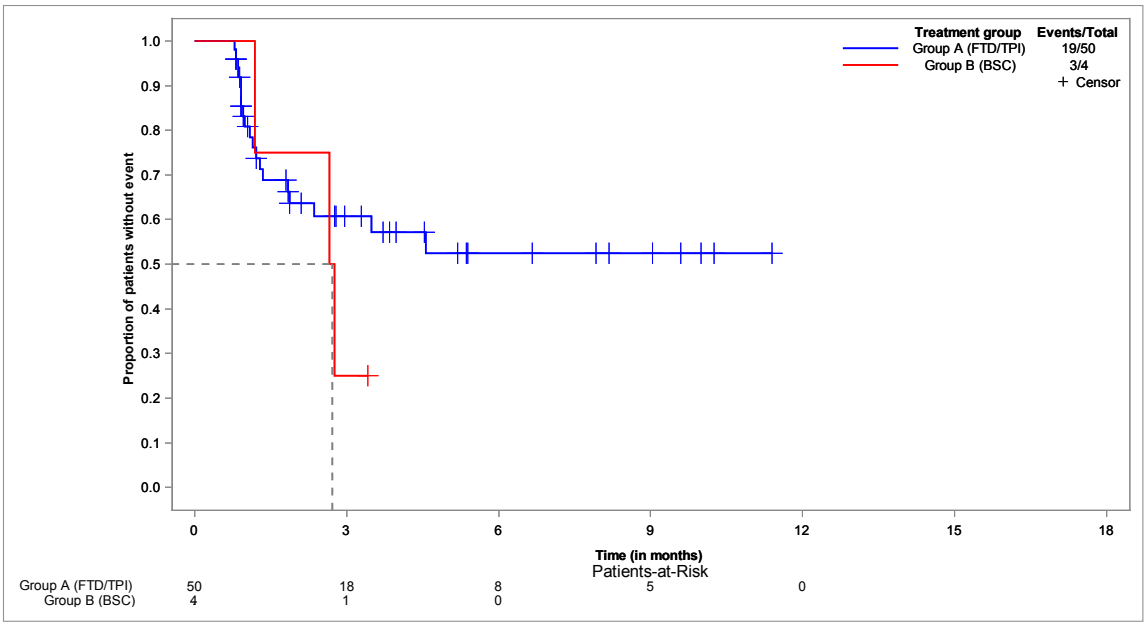

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of FA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



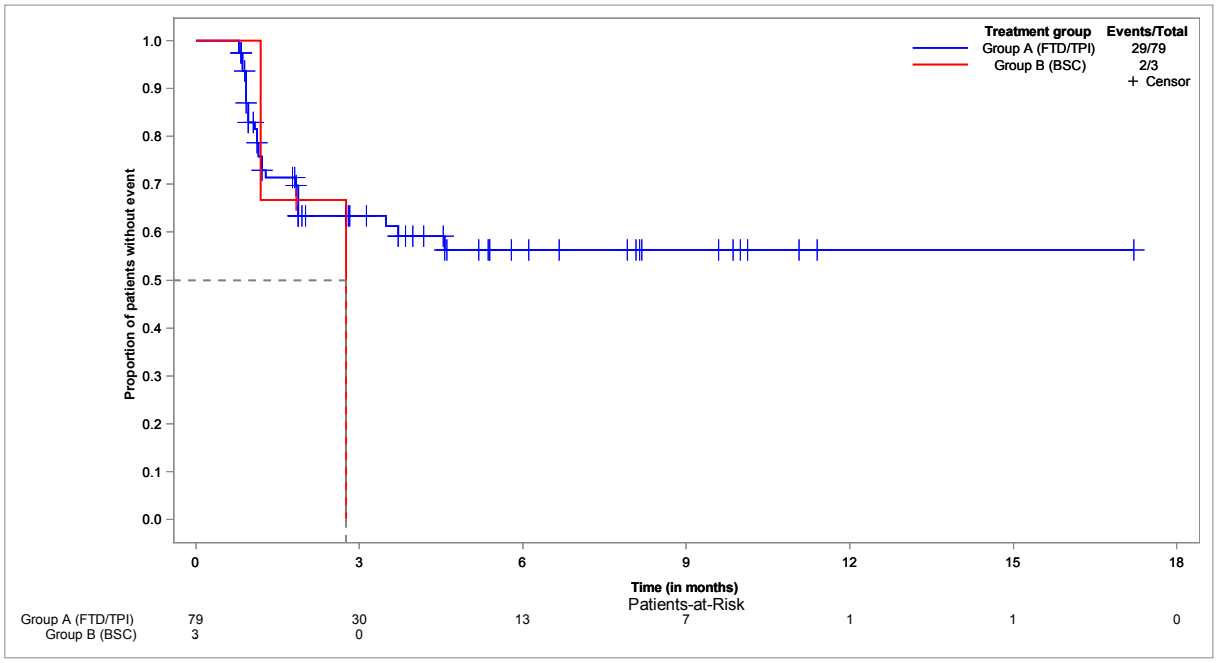
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of FA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



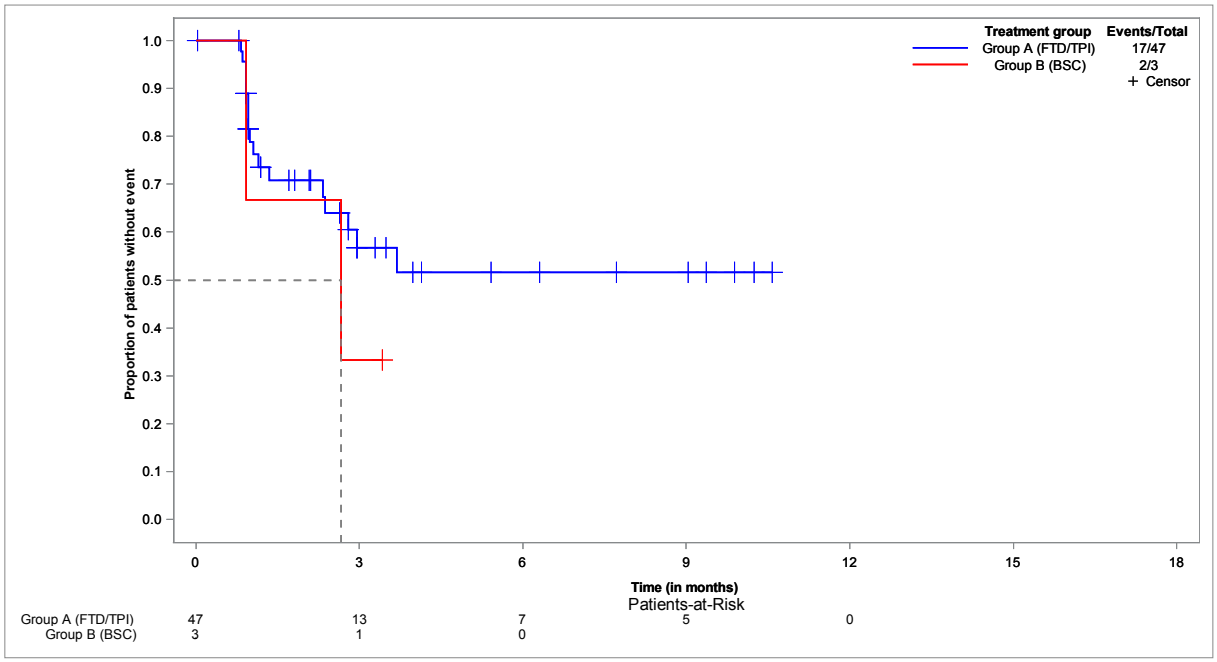

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of FA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



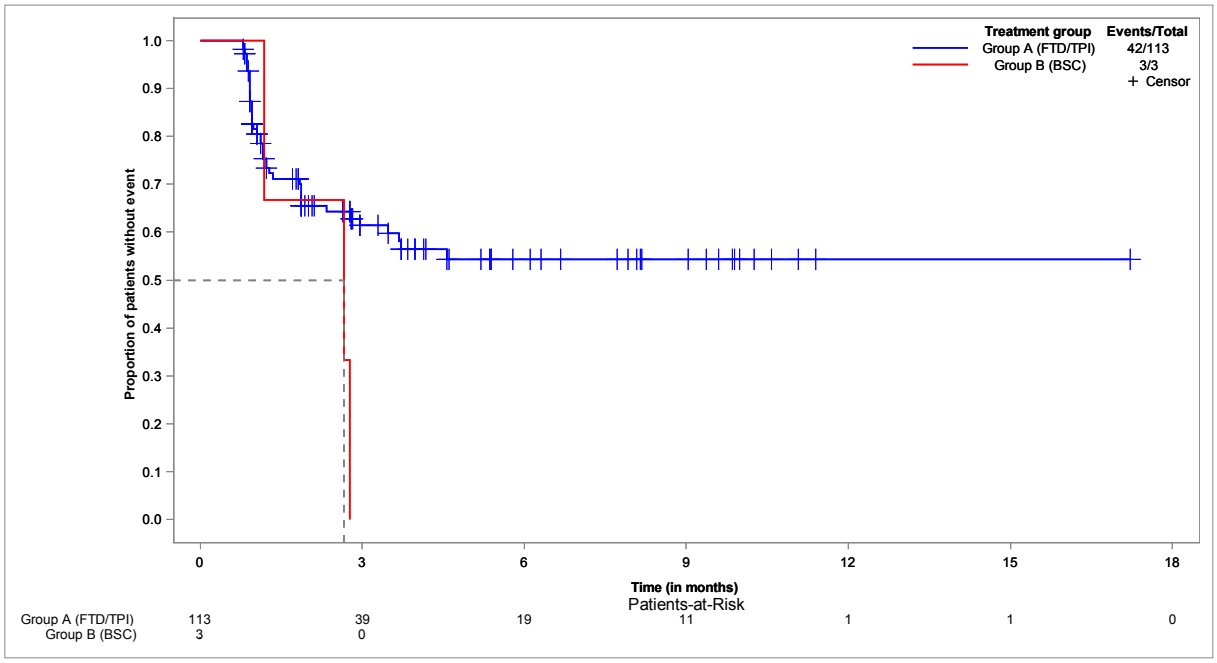
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of FA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



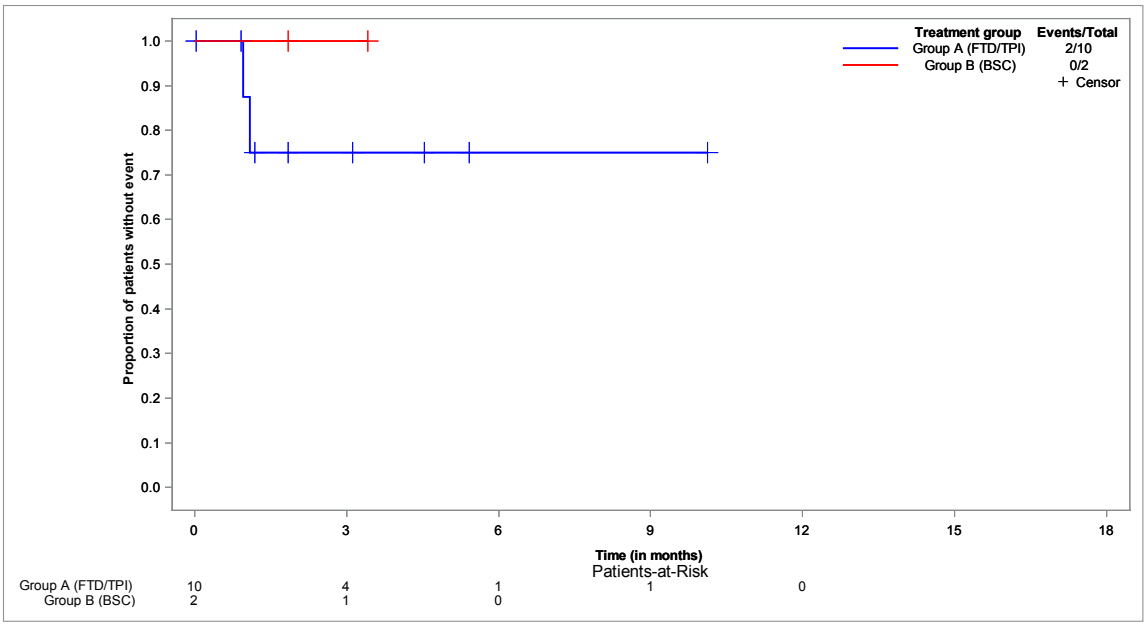

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of FA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



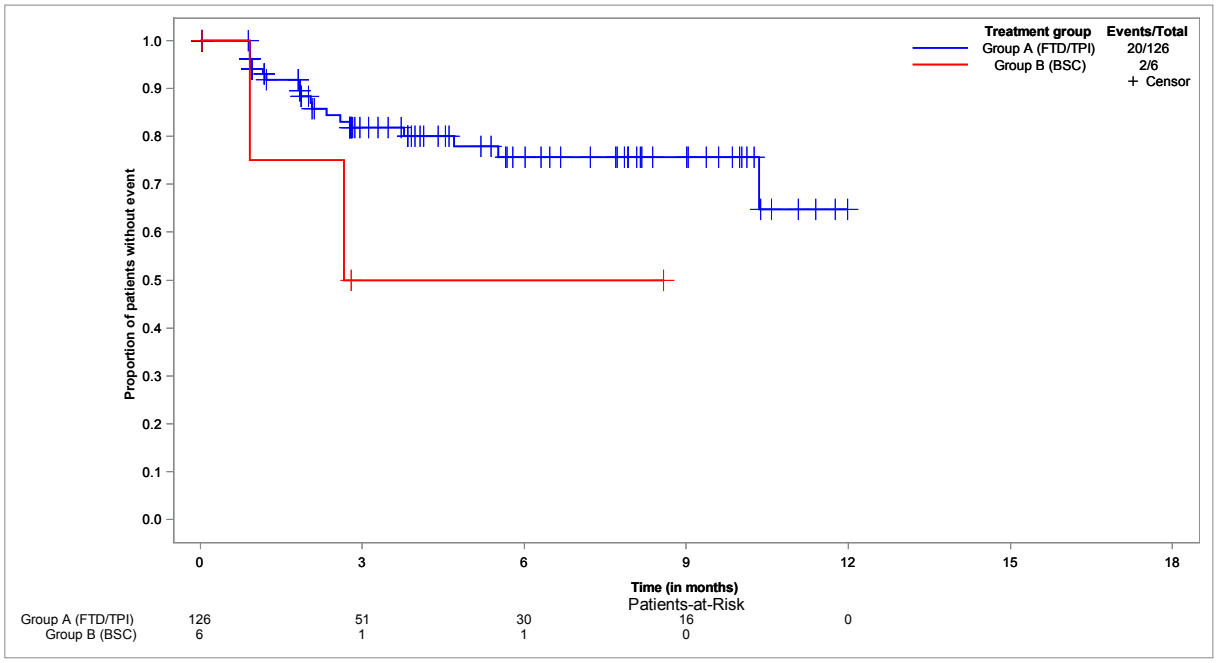
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of FA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



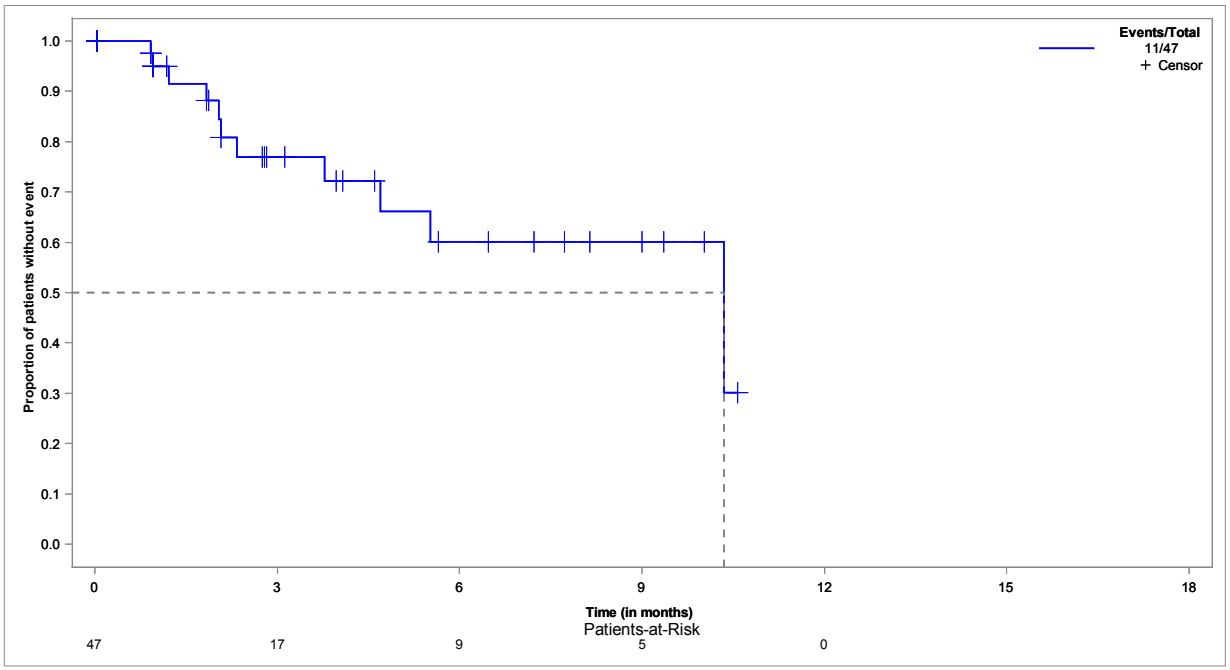

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of FA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



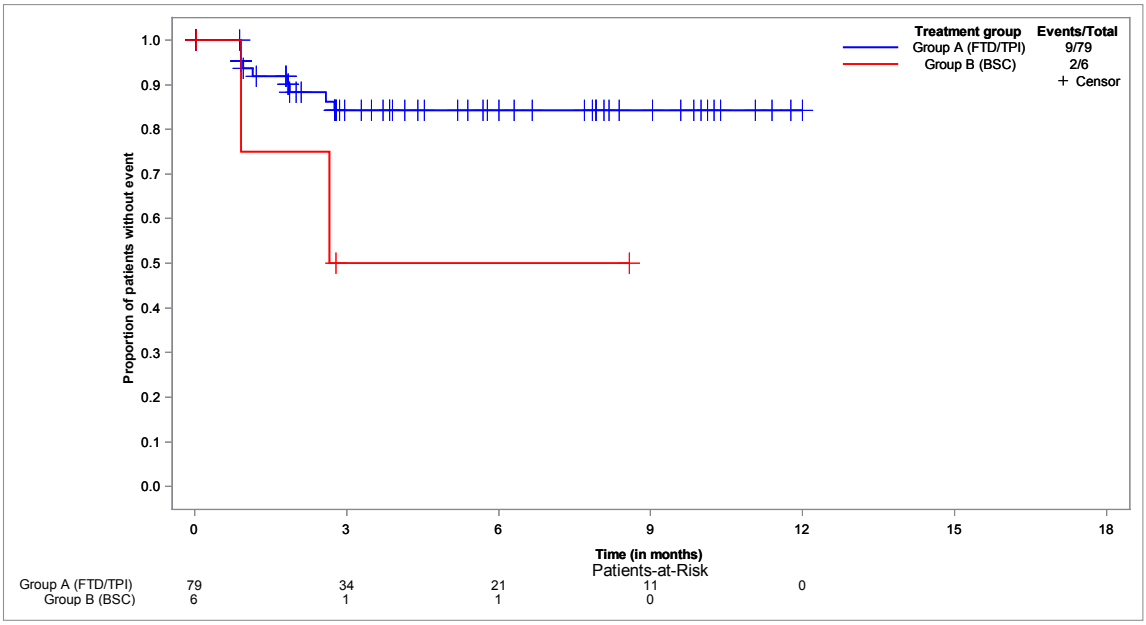
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of NV - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



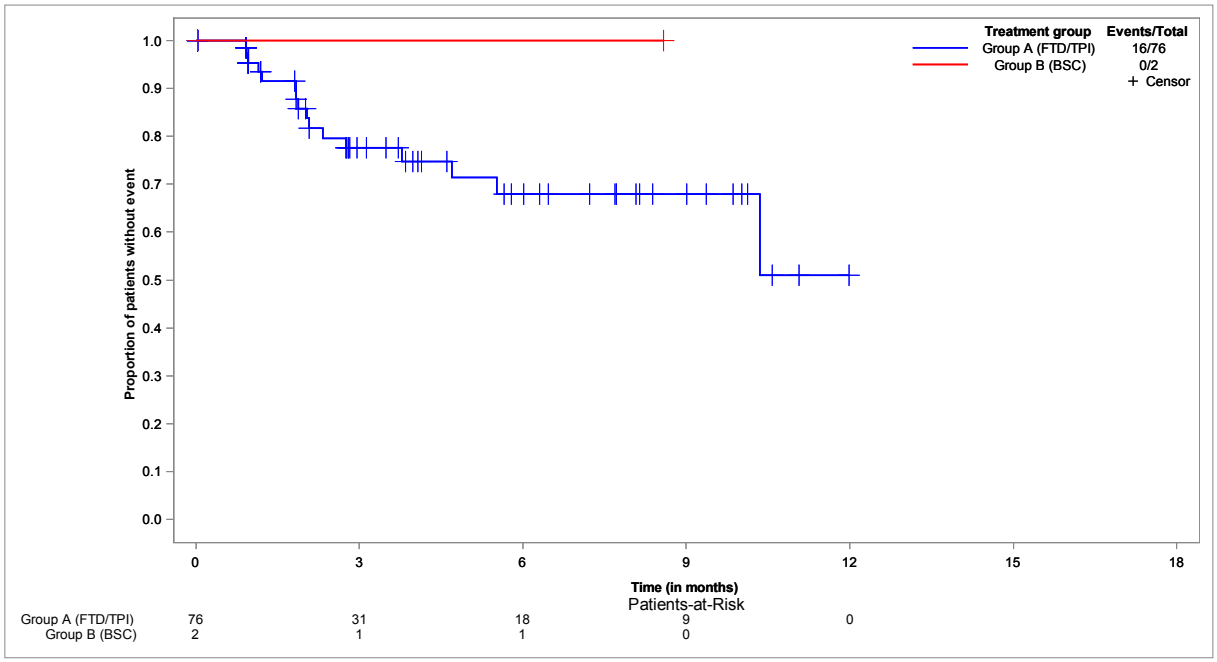

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of NV - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 65 years**



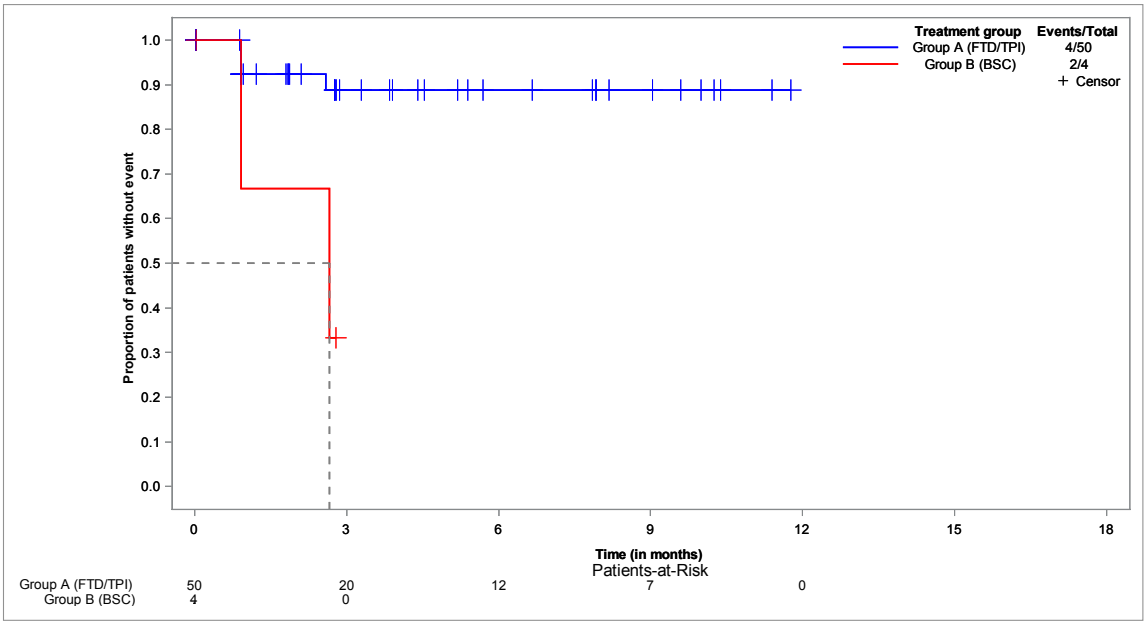
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of NV - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



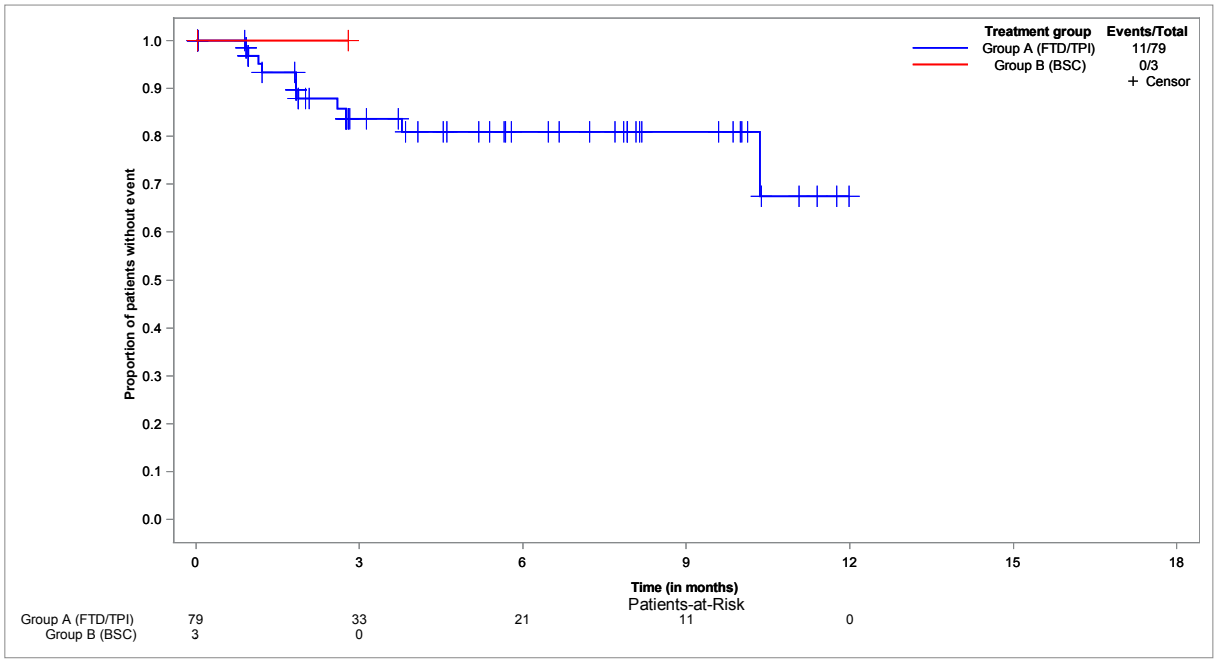

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of NV - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



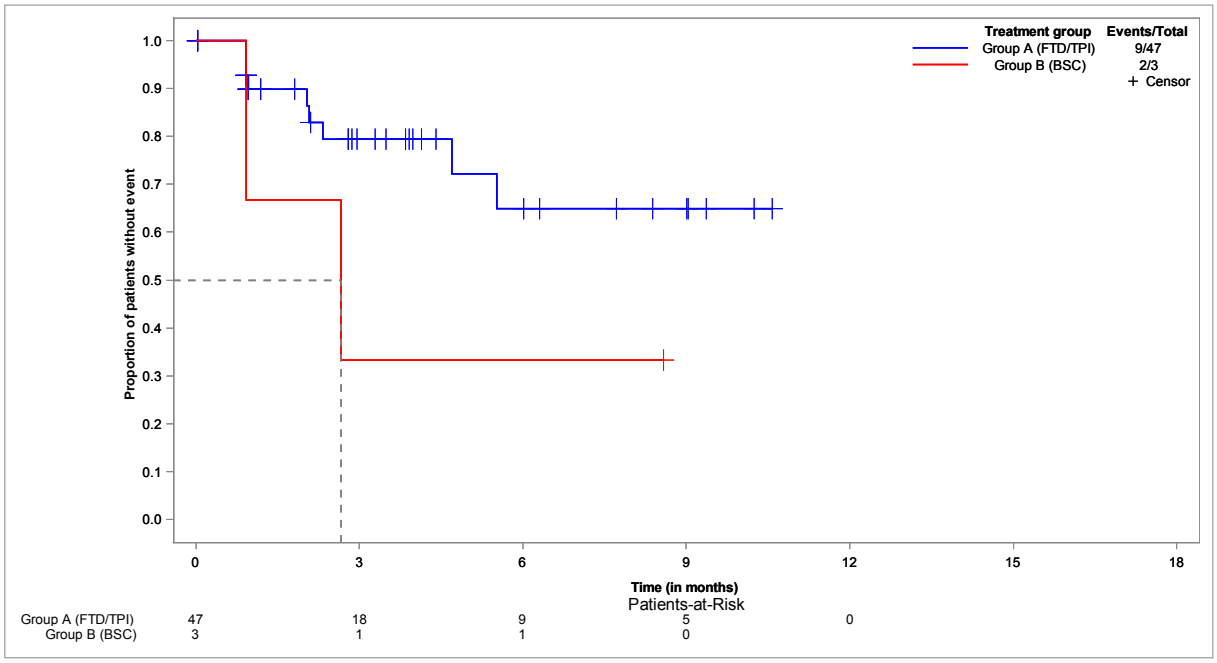
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of NV - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



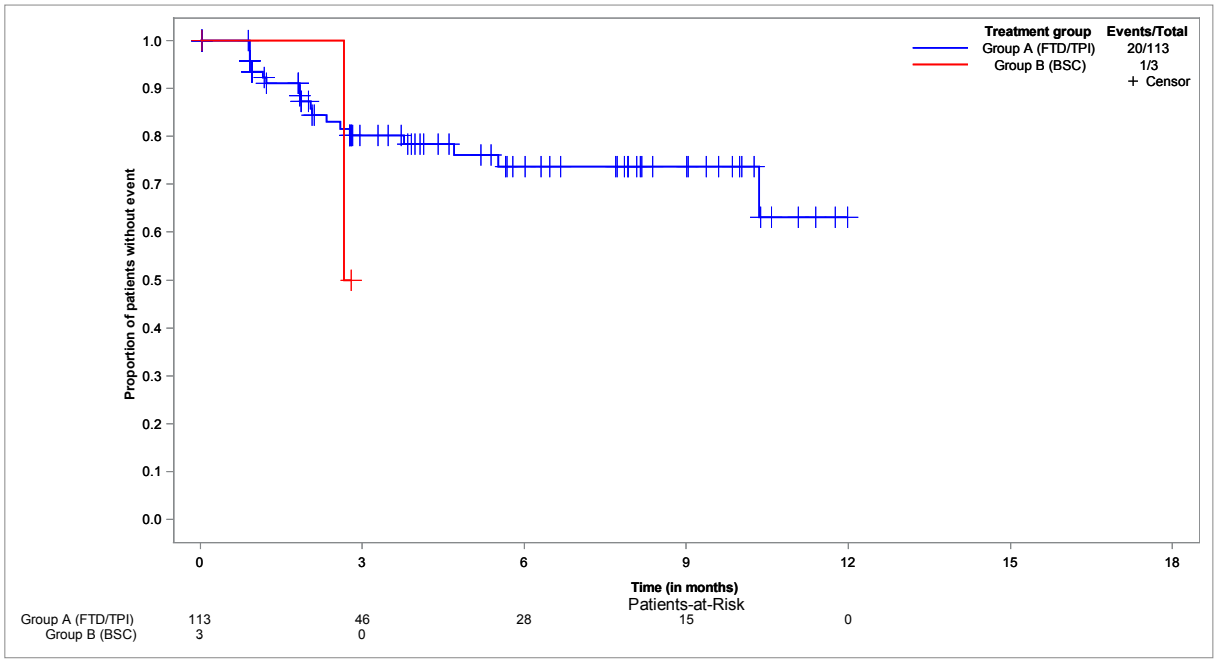

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of NV - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



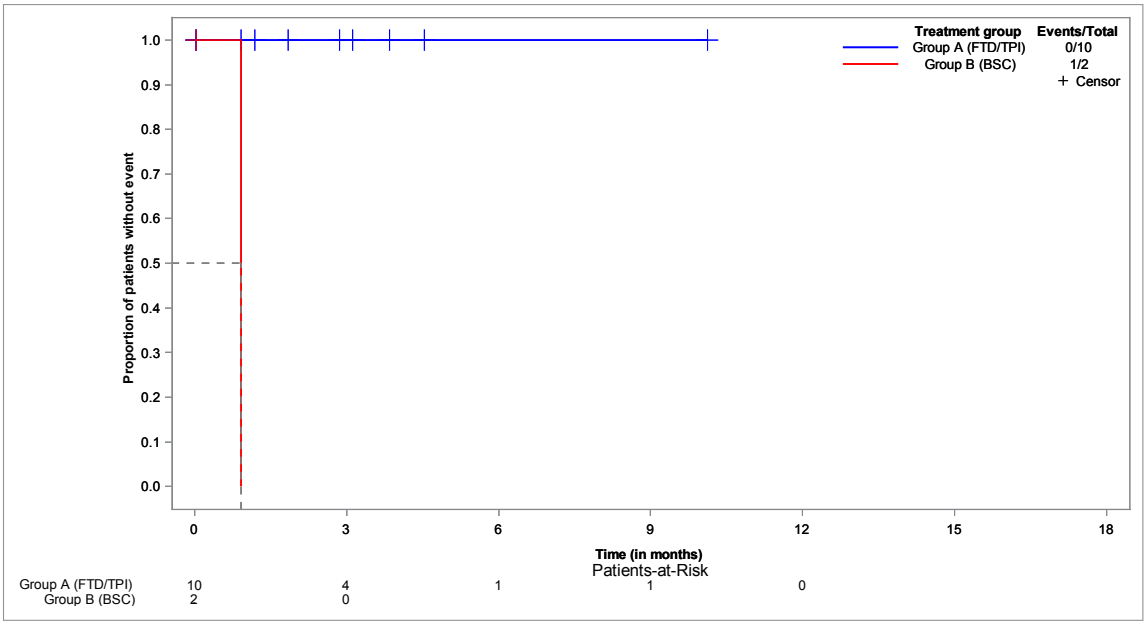
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of NV - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



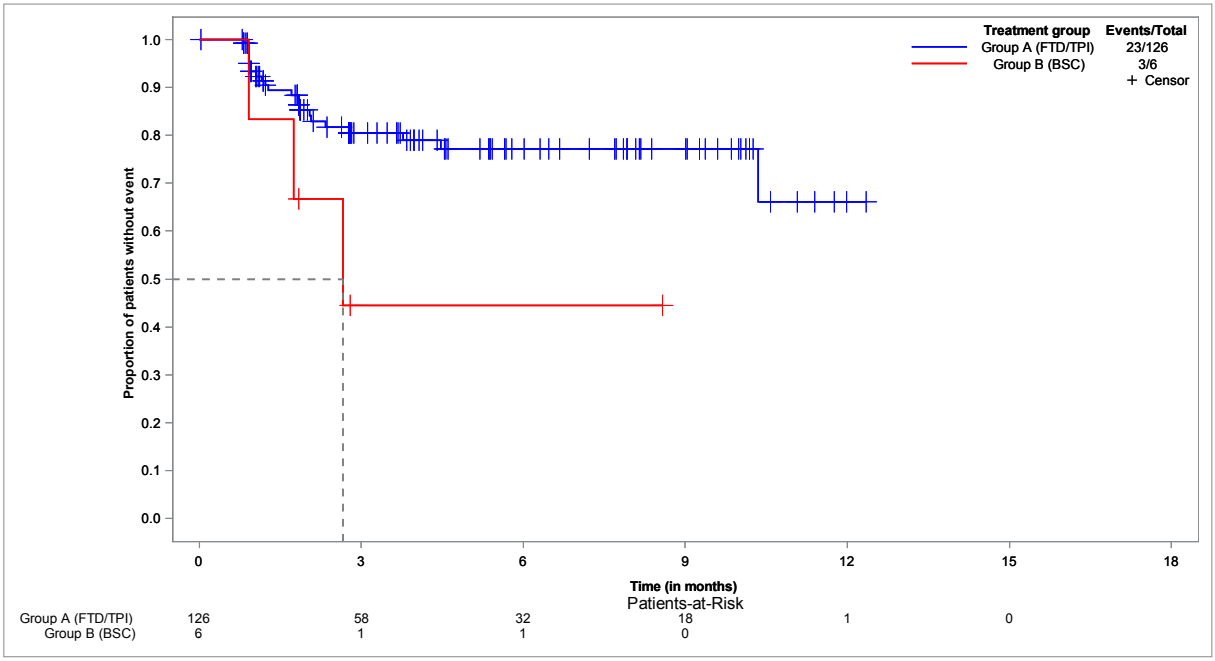

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of NV - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



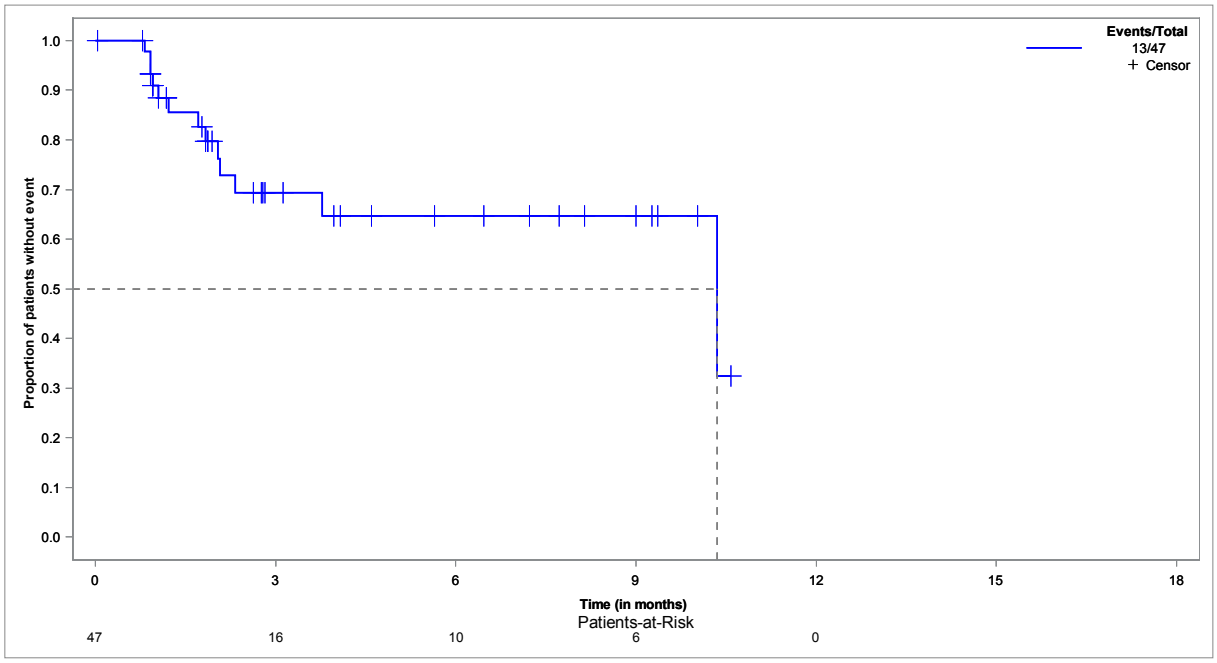
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of NV - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



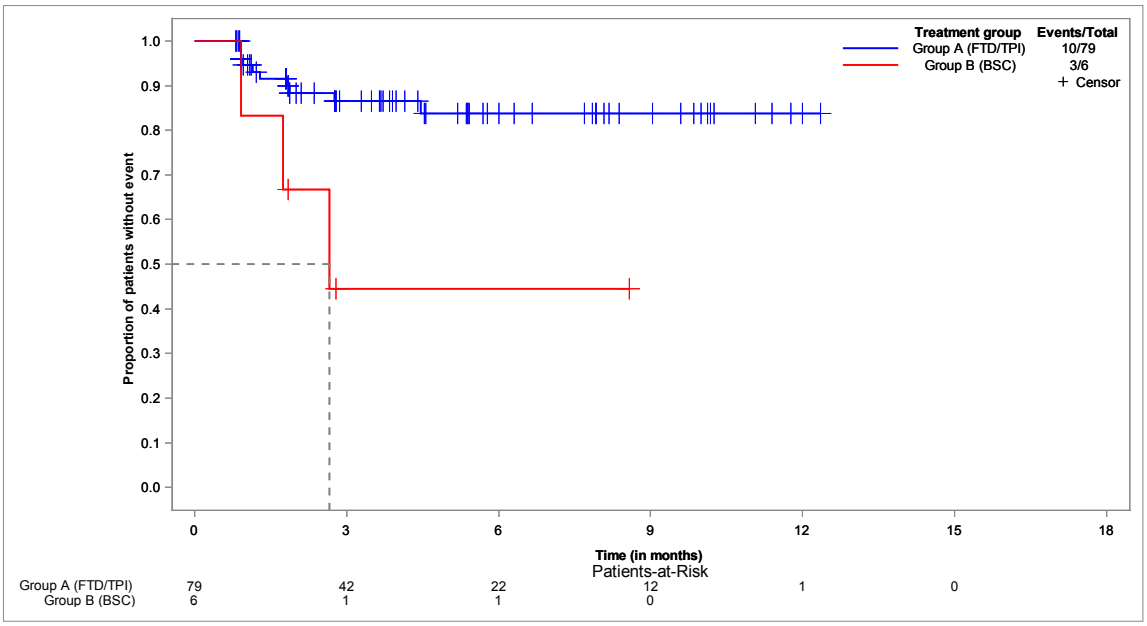

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of NV - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



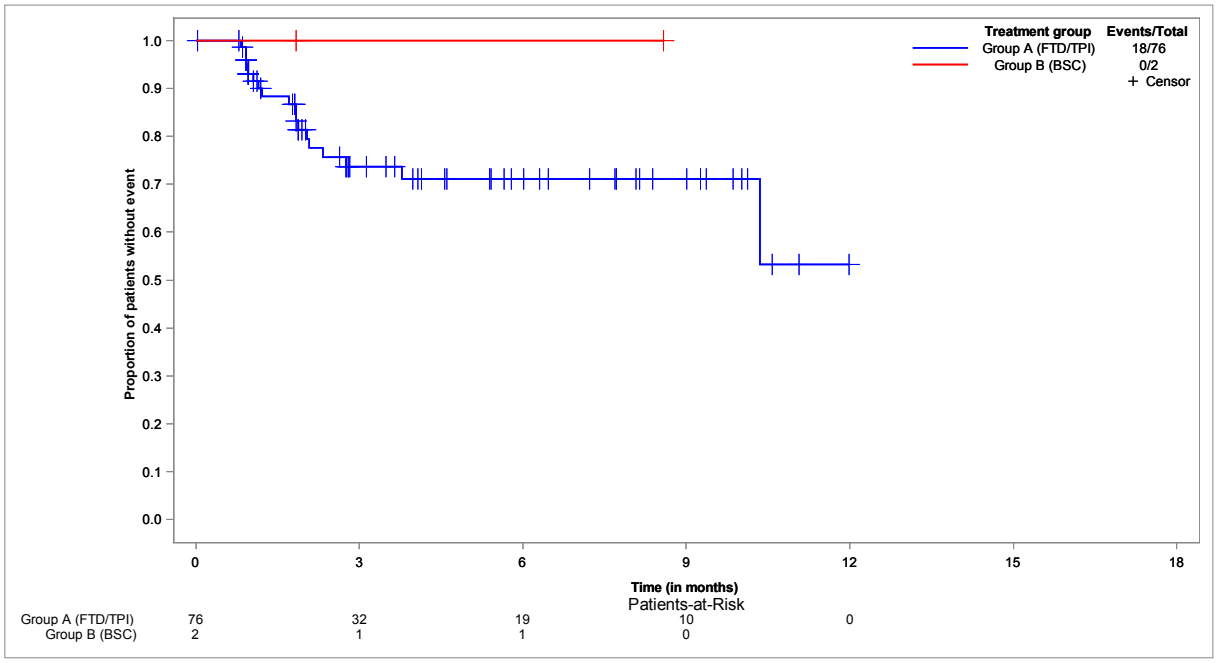
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of NV - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



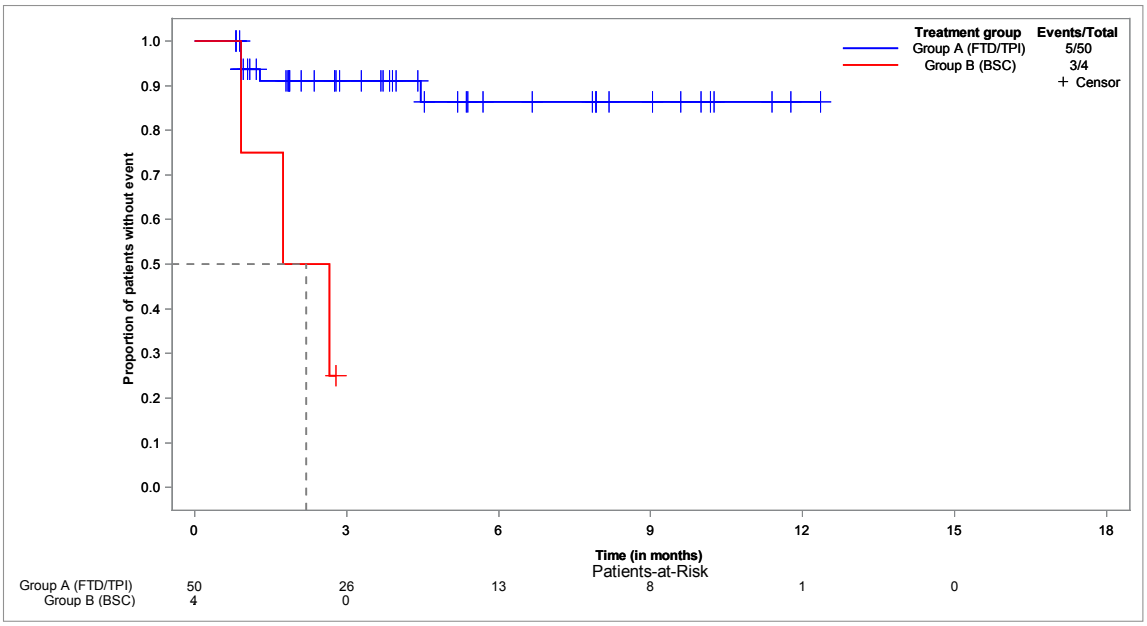

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of NV - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



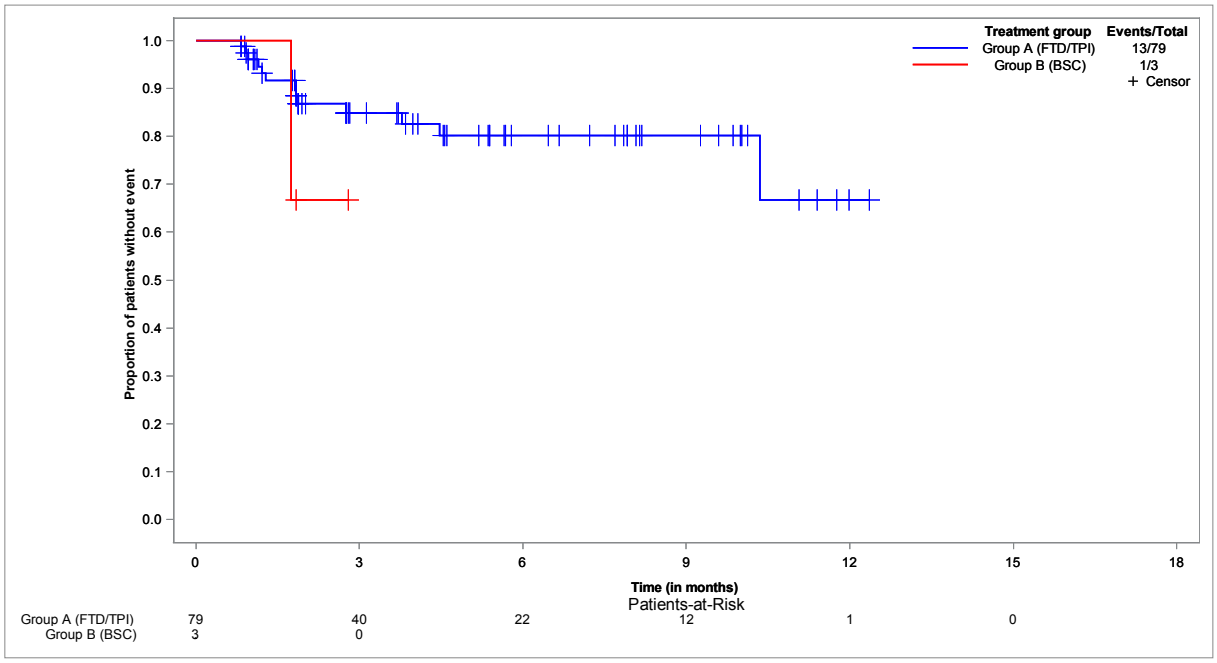
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of NV - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



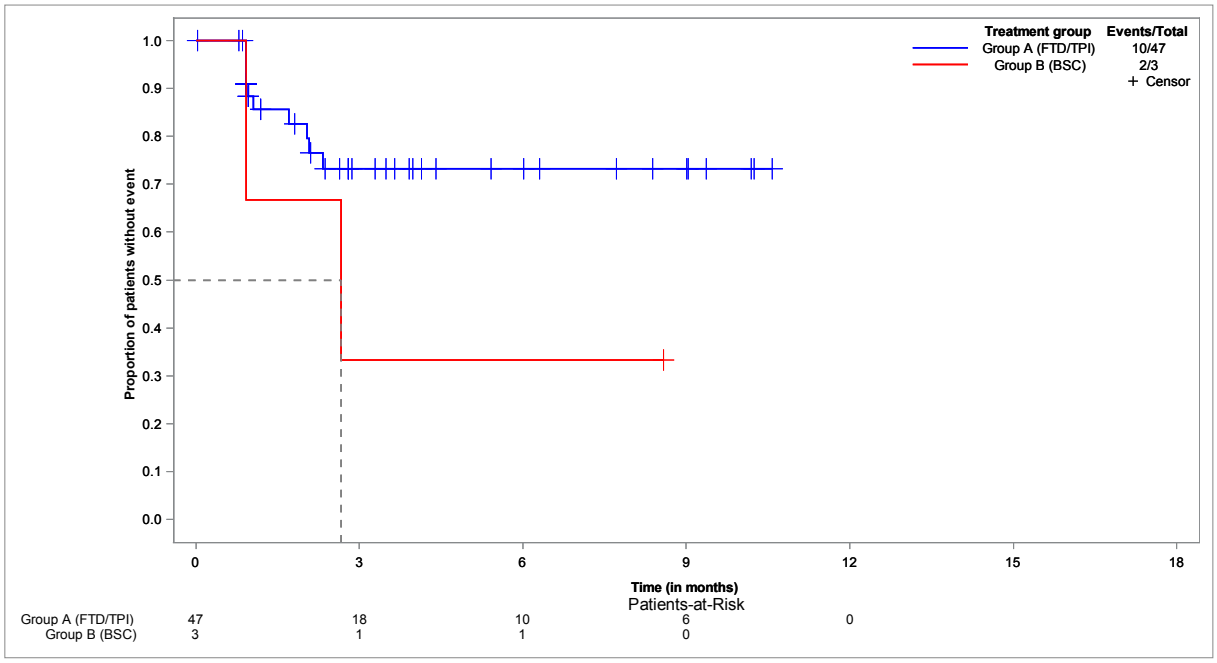

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of NV - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



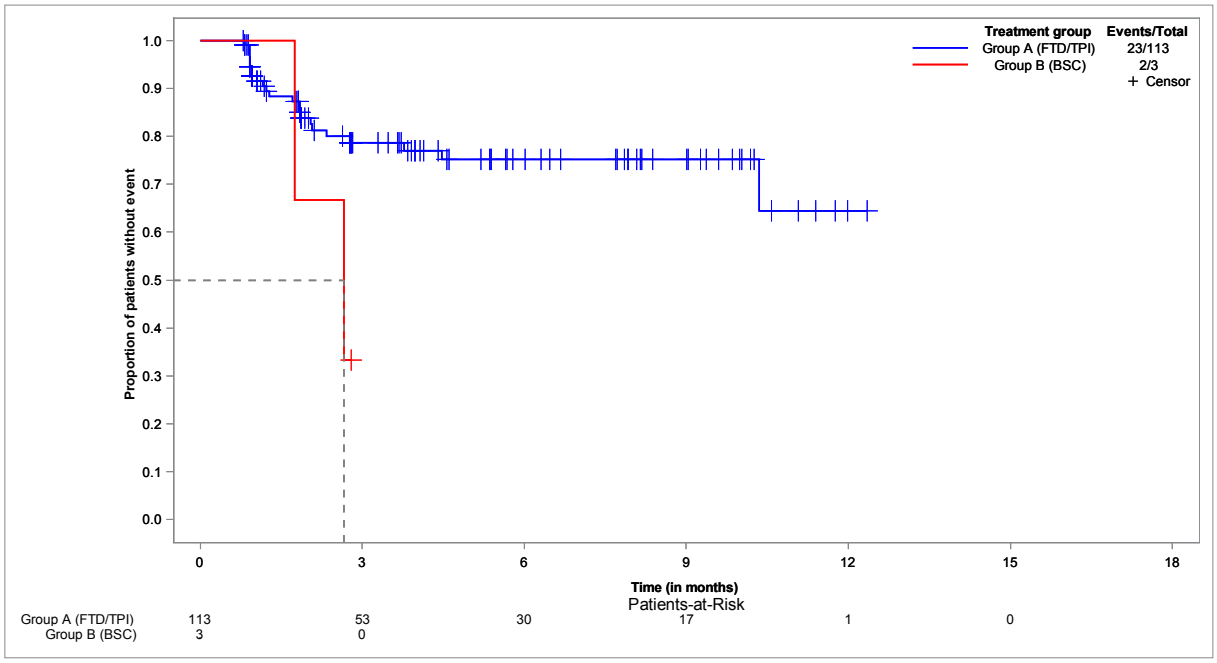
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of NV - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



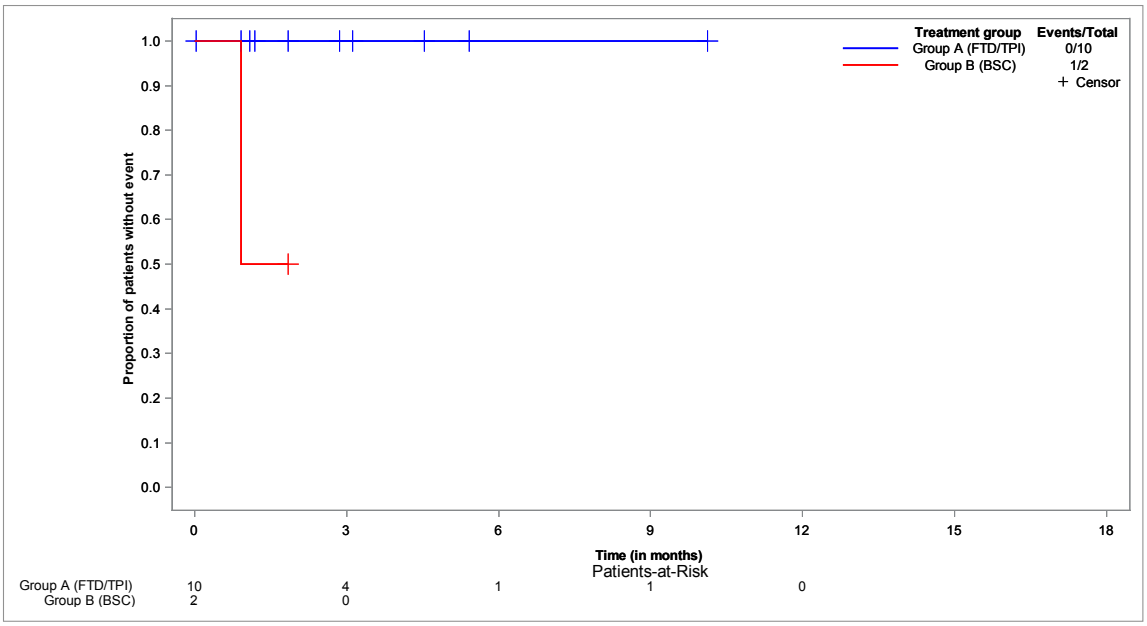

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of NV - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



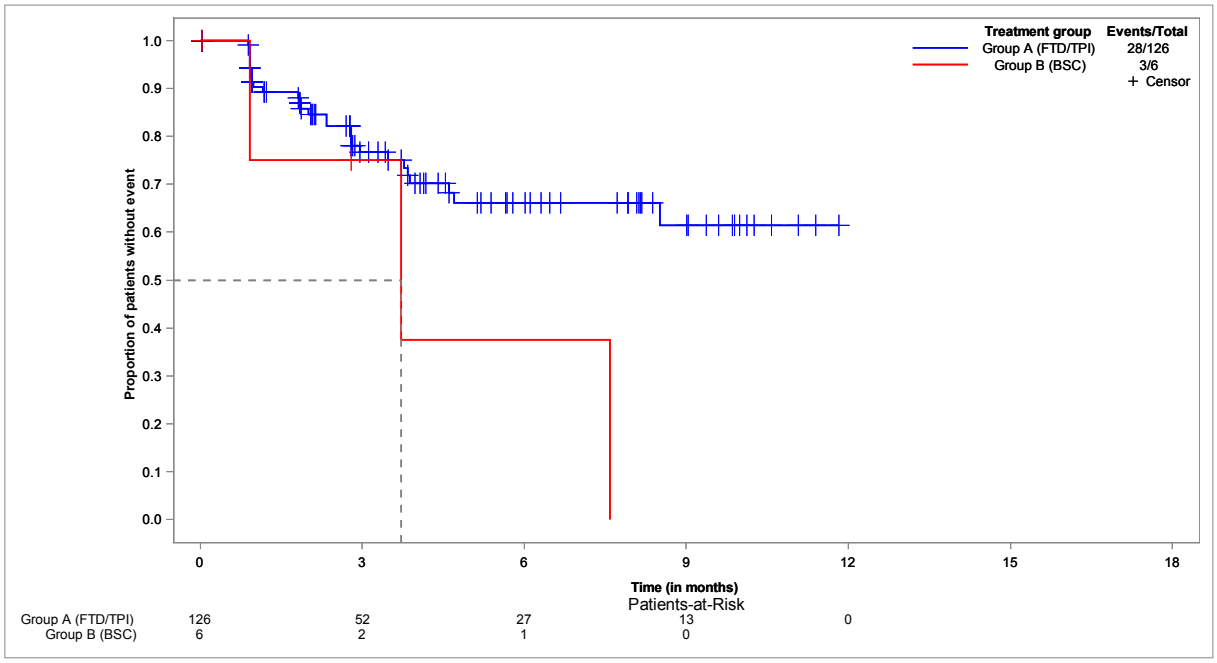
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of NV - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



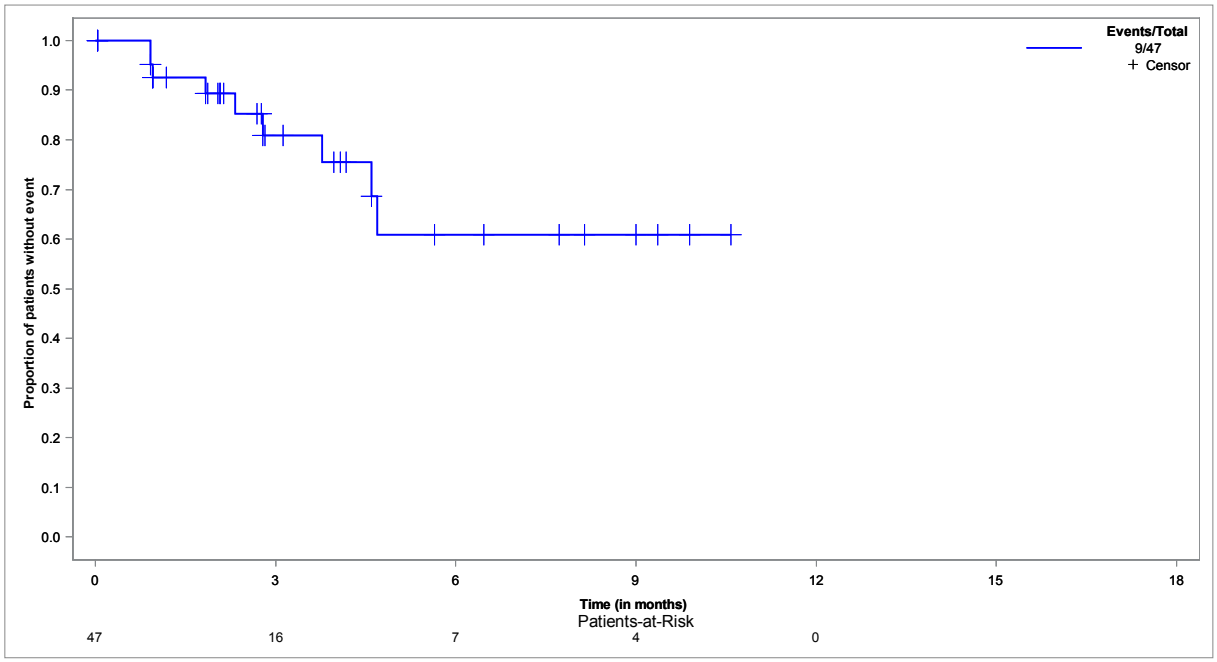

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of NV - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



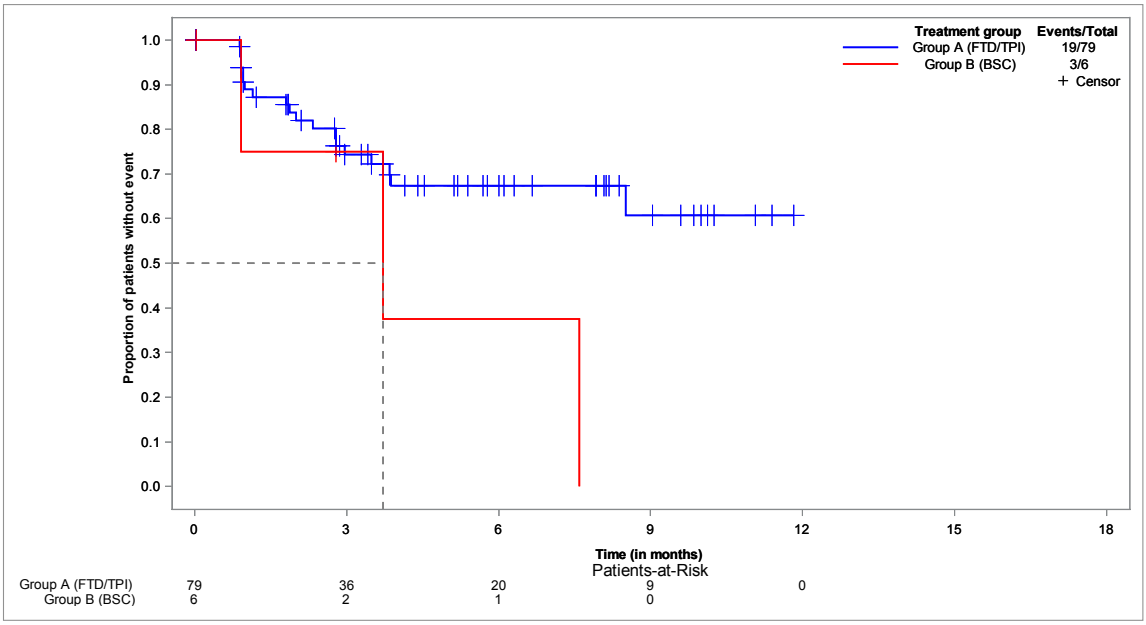
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of PA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



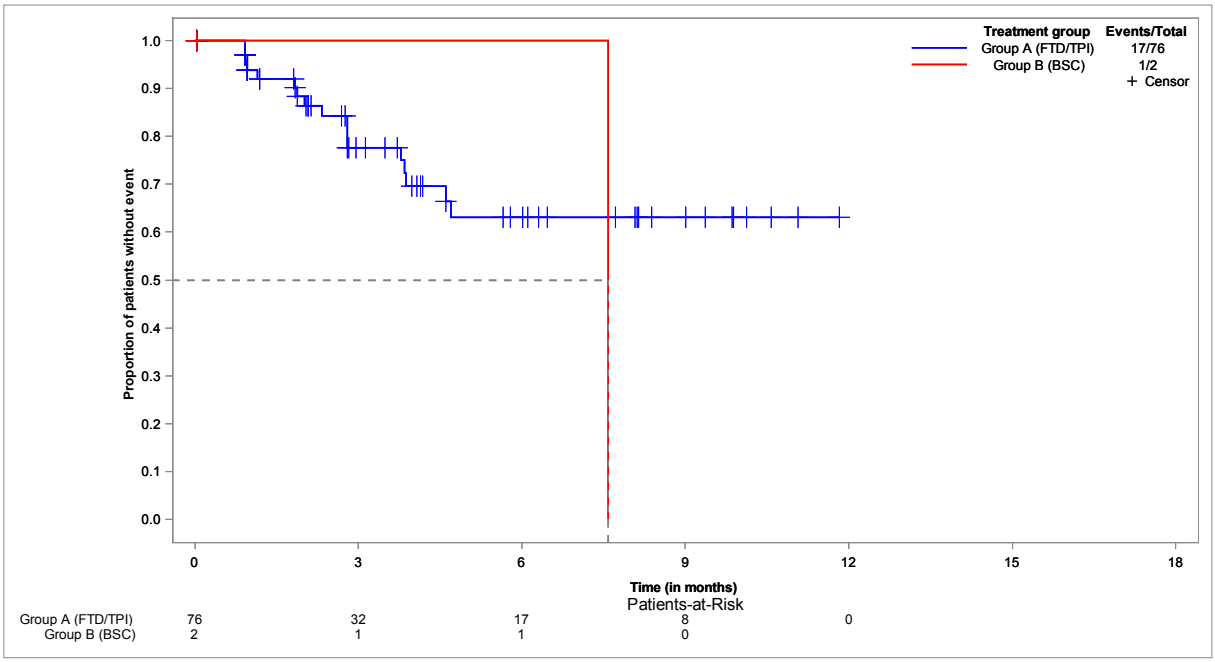

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of PA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



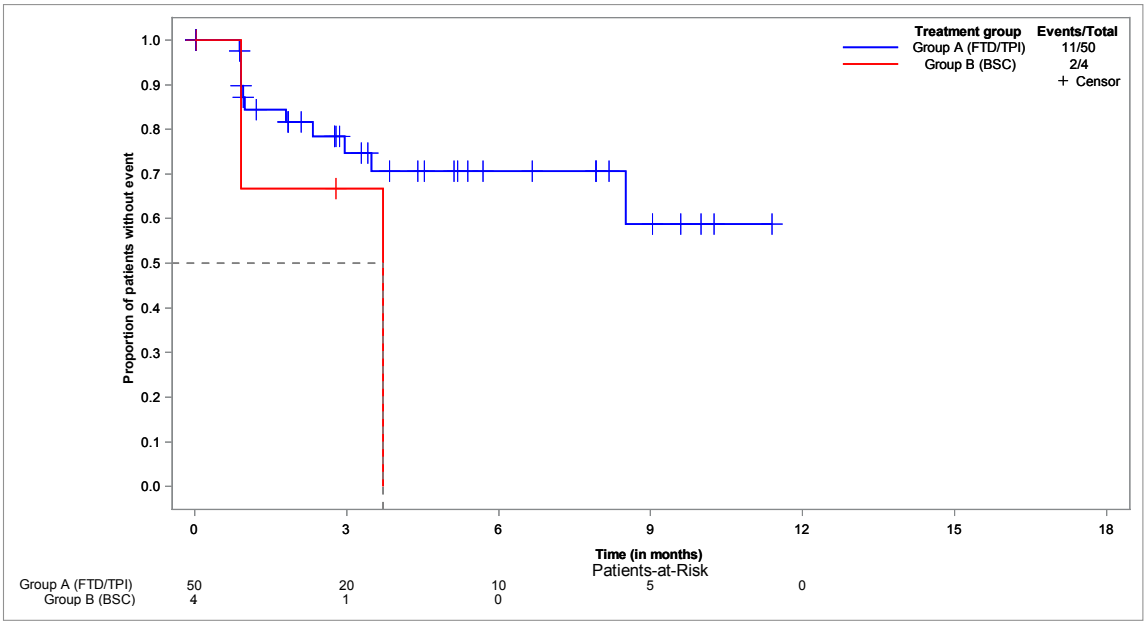
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of PA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



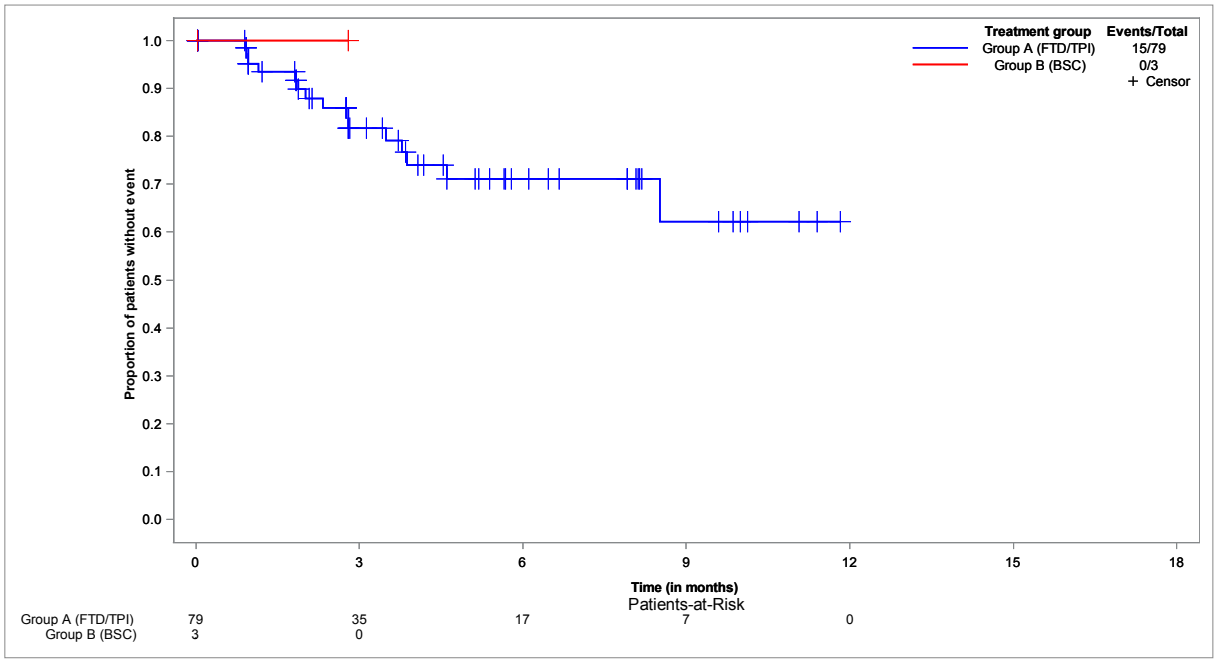

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of PA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



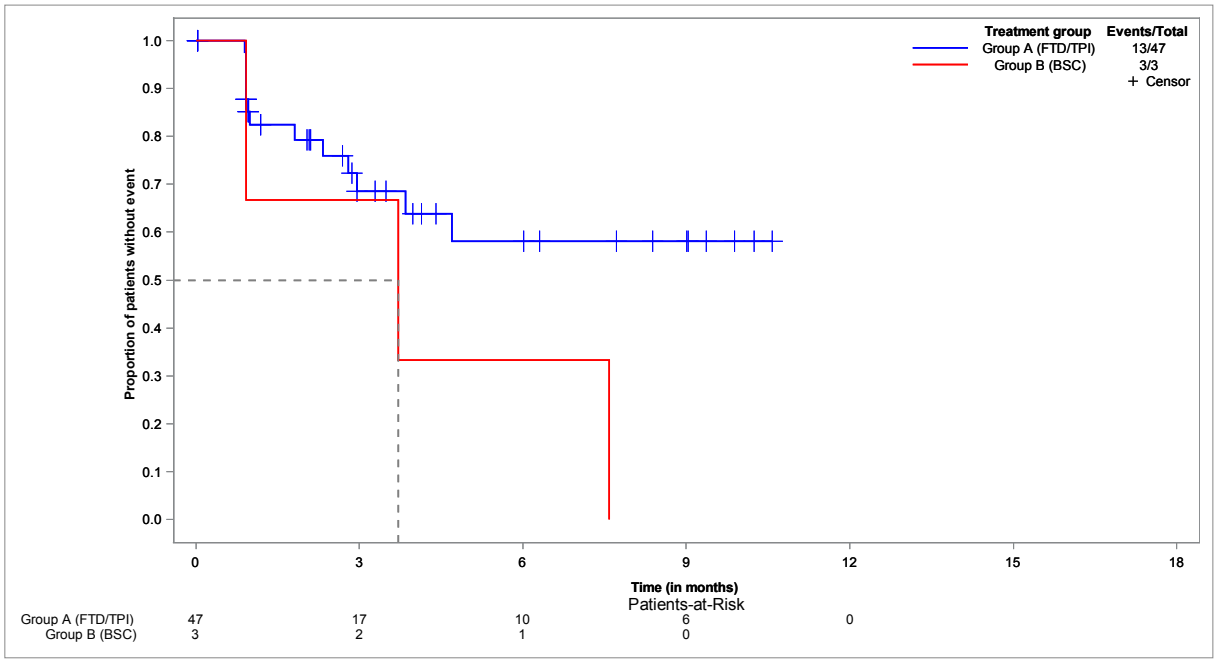
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of PA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



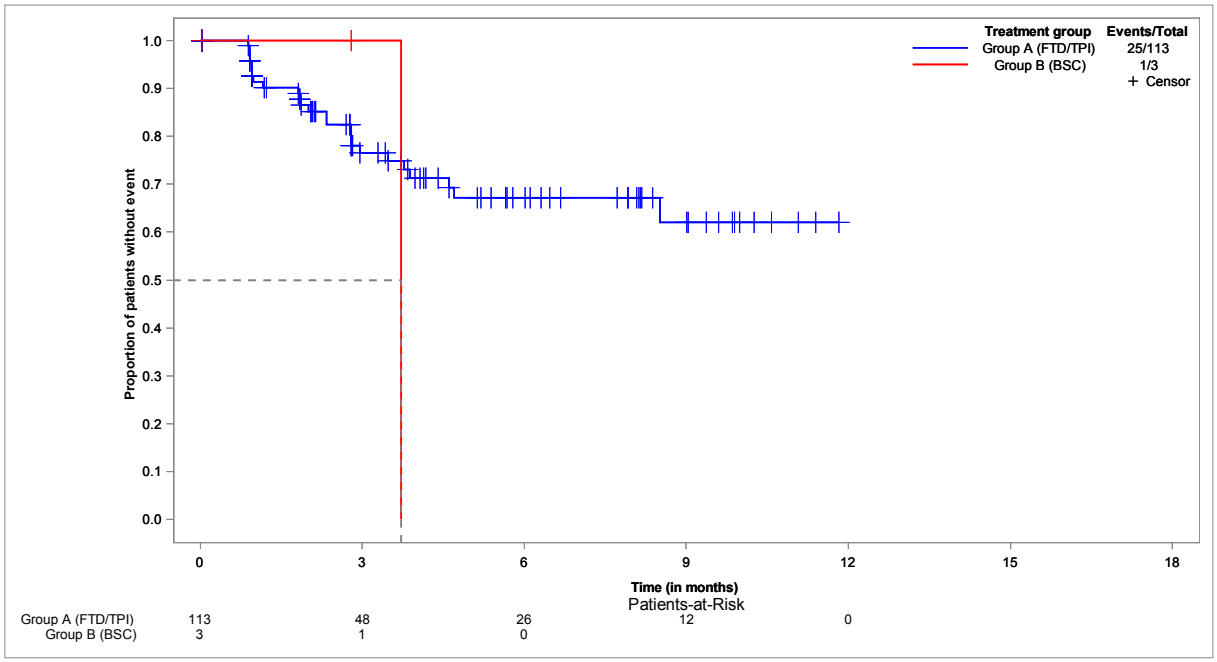

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of PA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



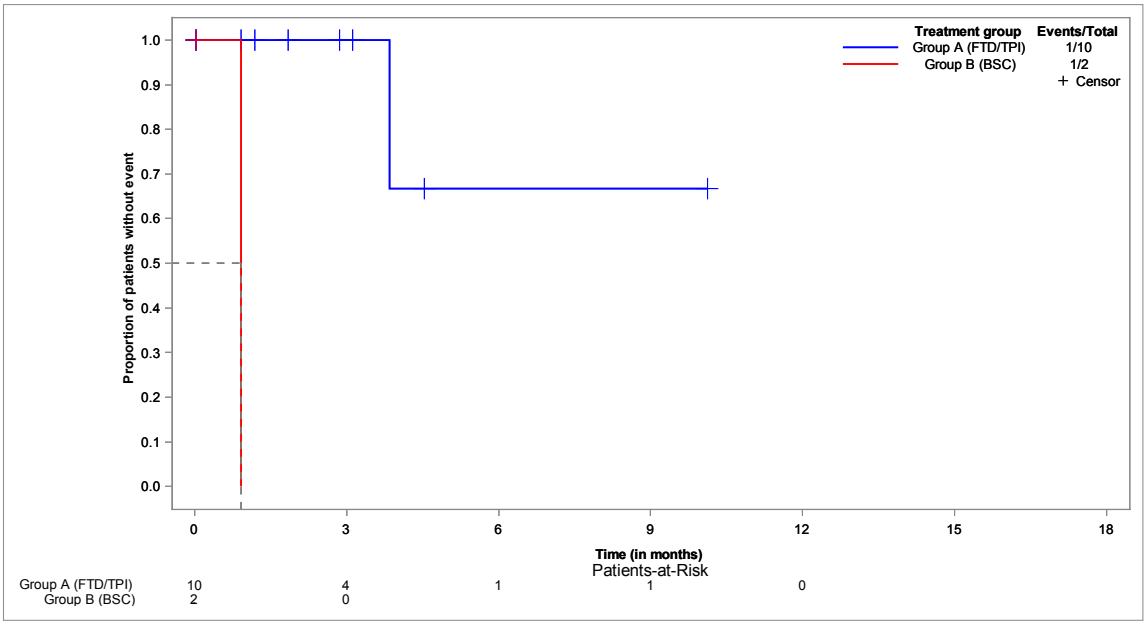
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of PA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



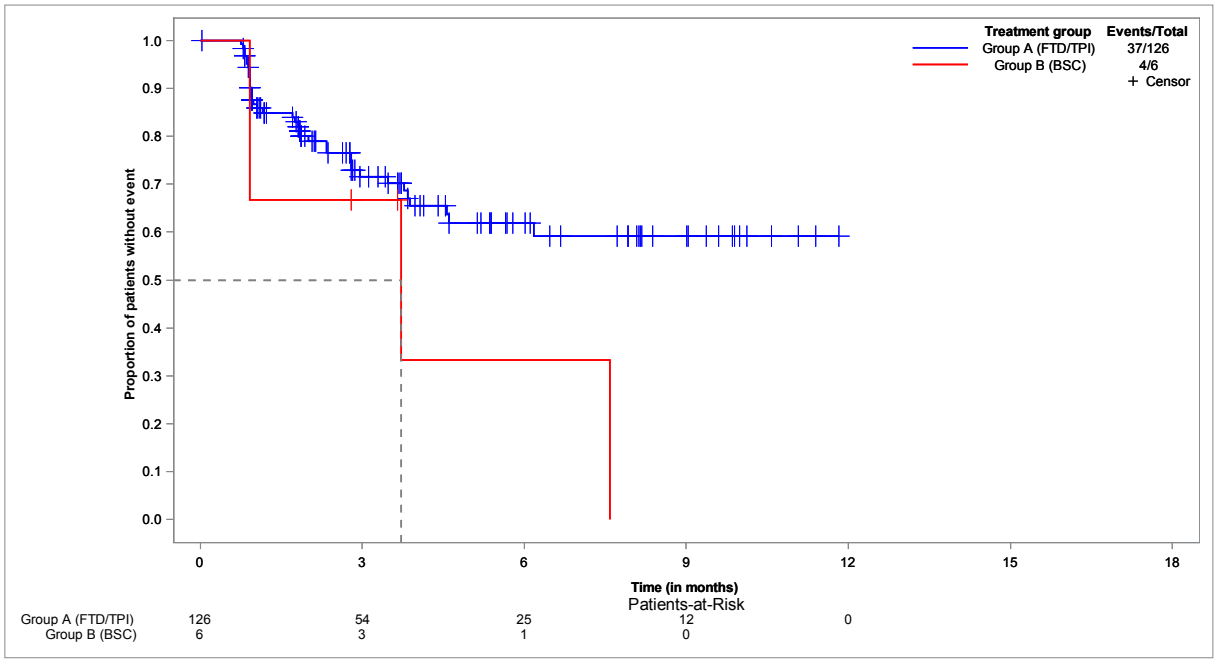

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of PA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



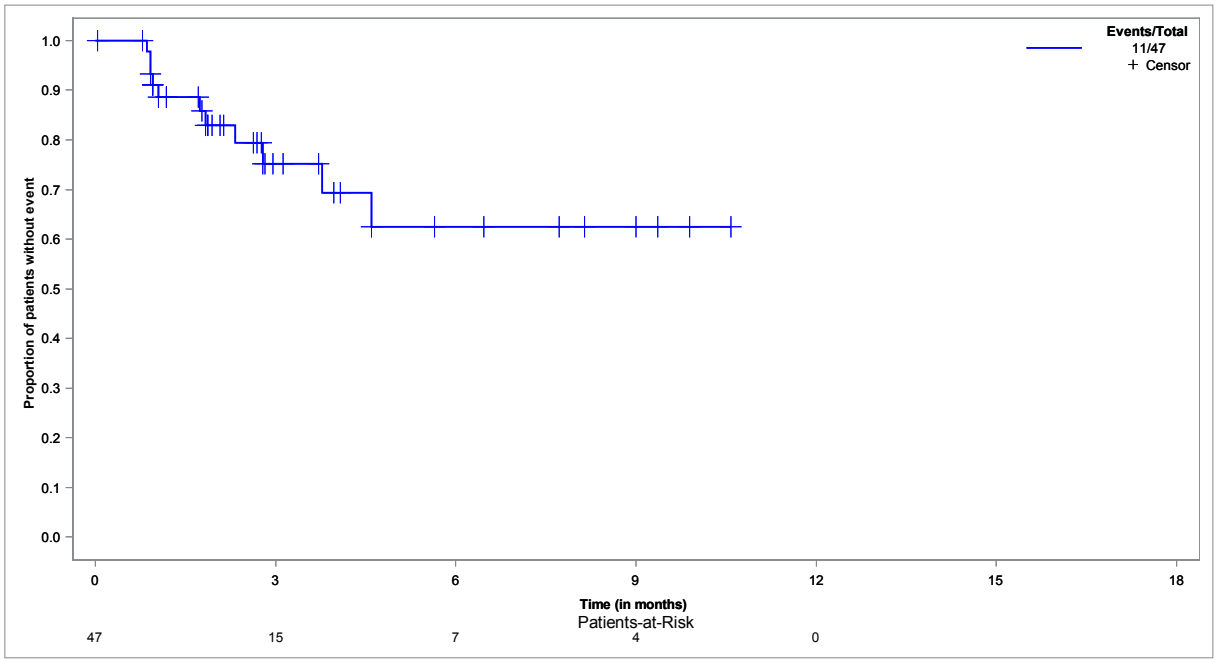
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of PA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



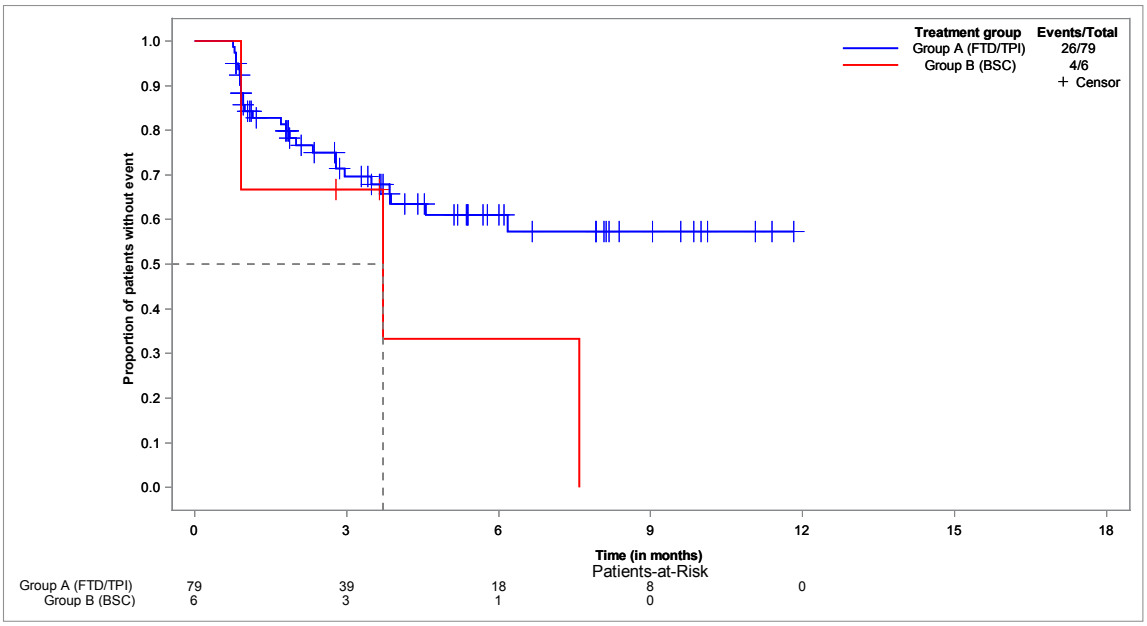

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of PA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



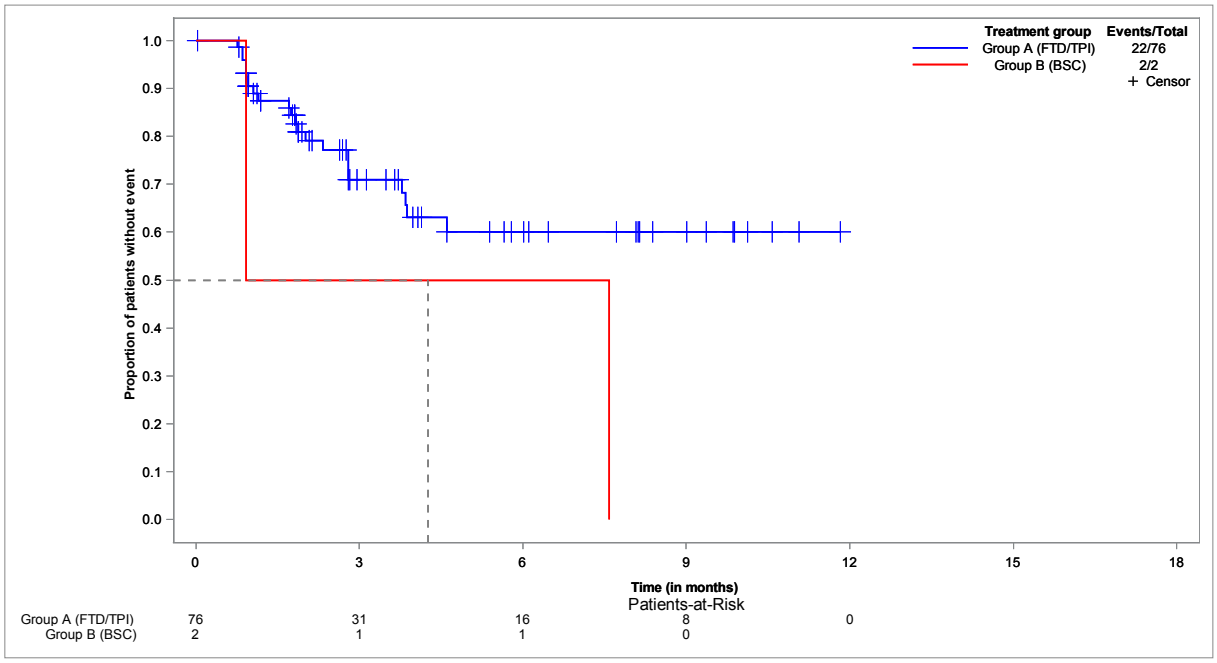
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of PA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



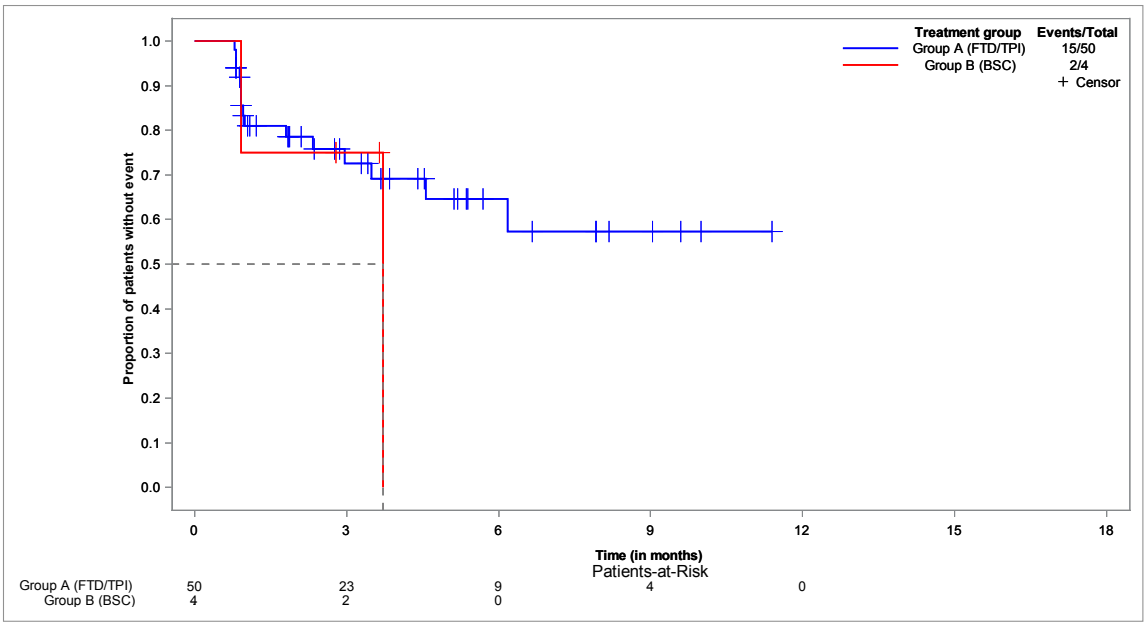

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of PA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



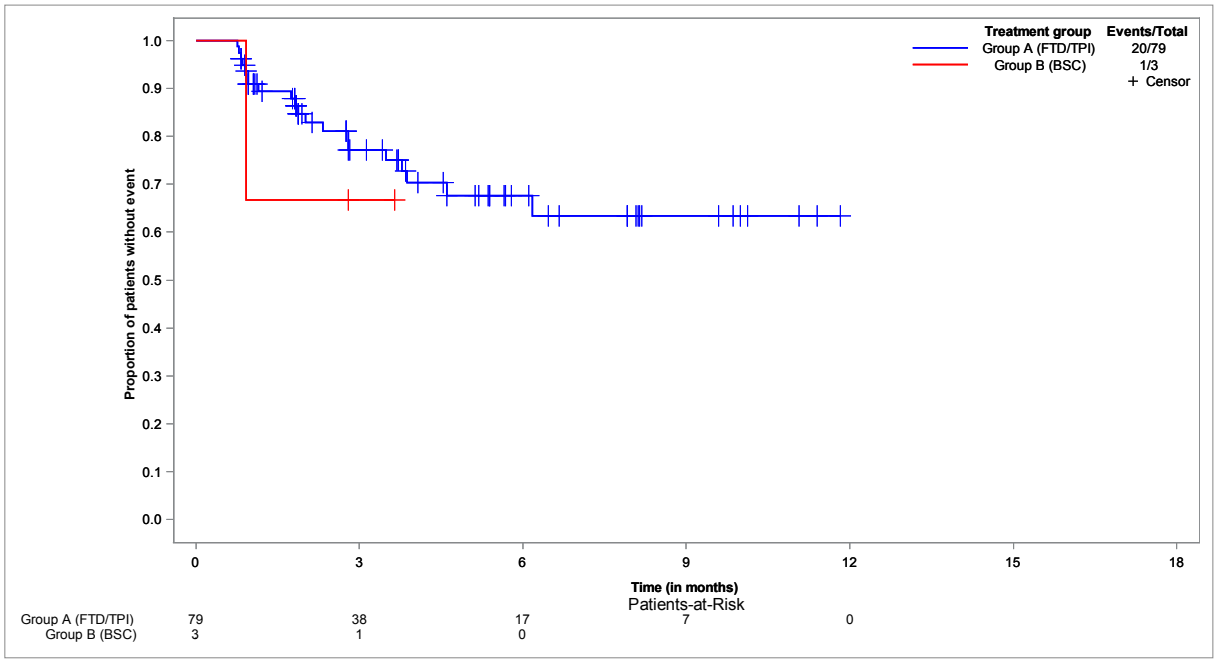
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of PA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



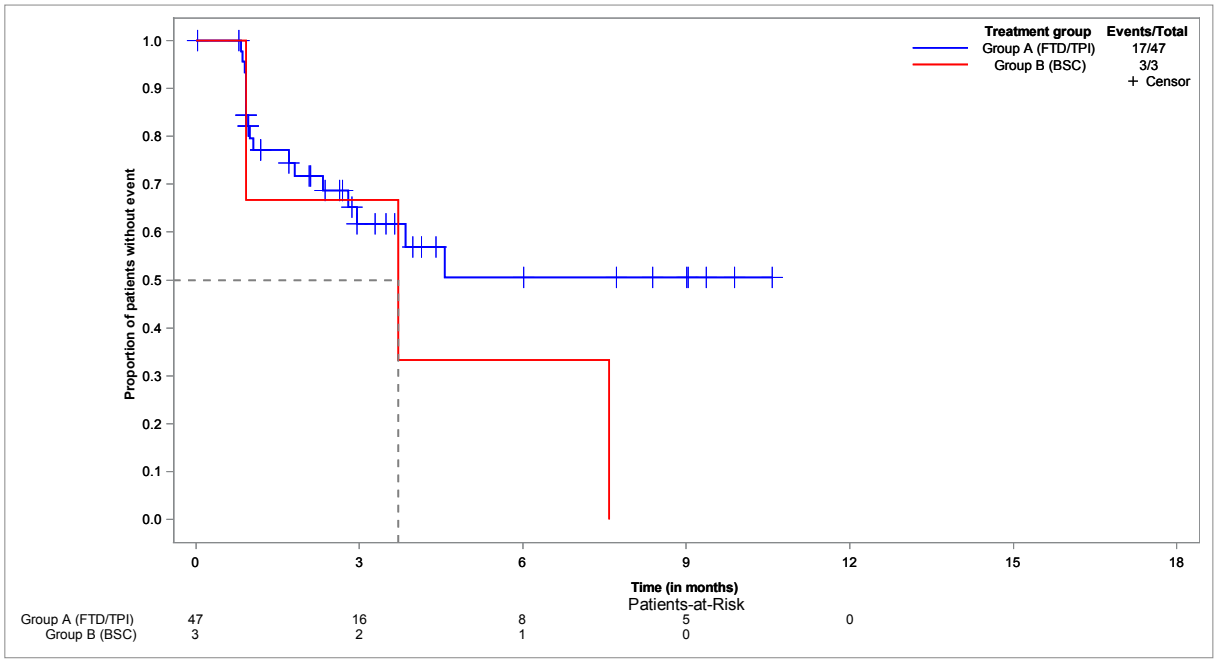

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of PA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



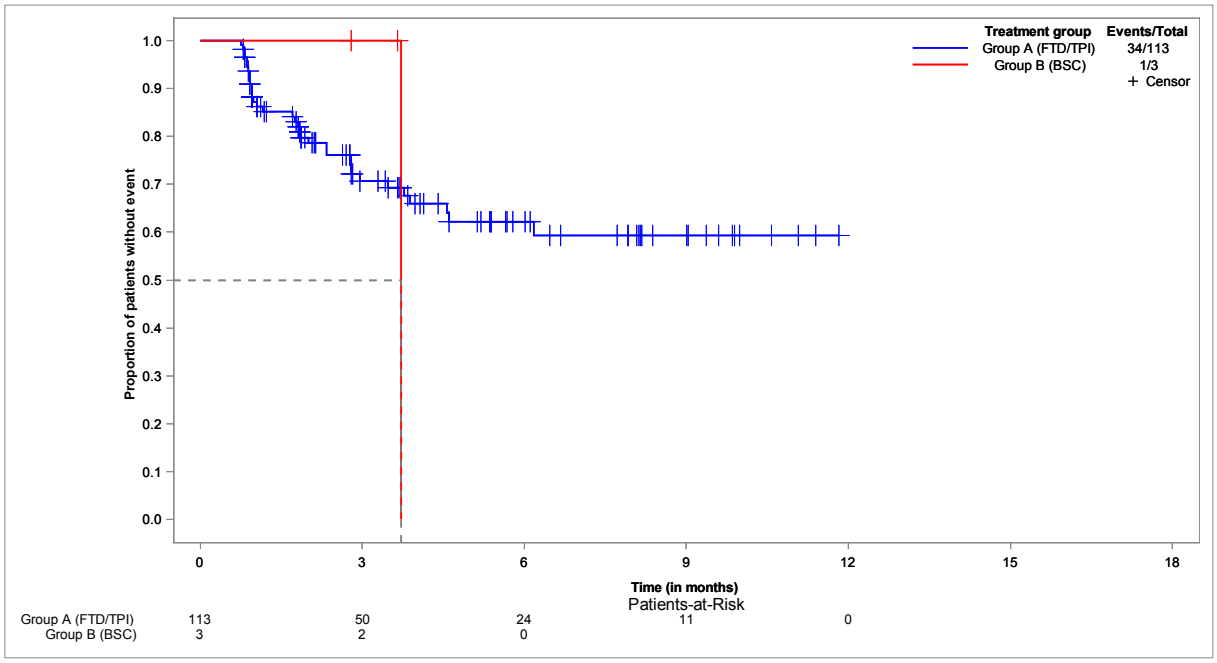
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of PA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



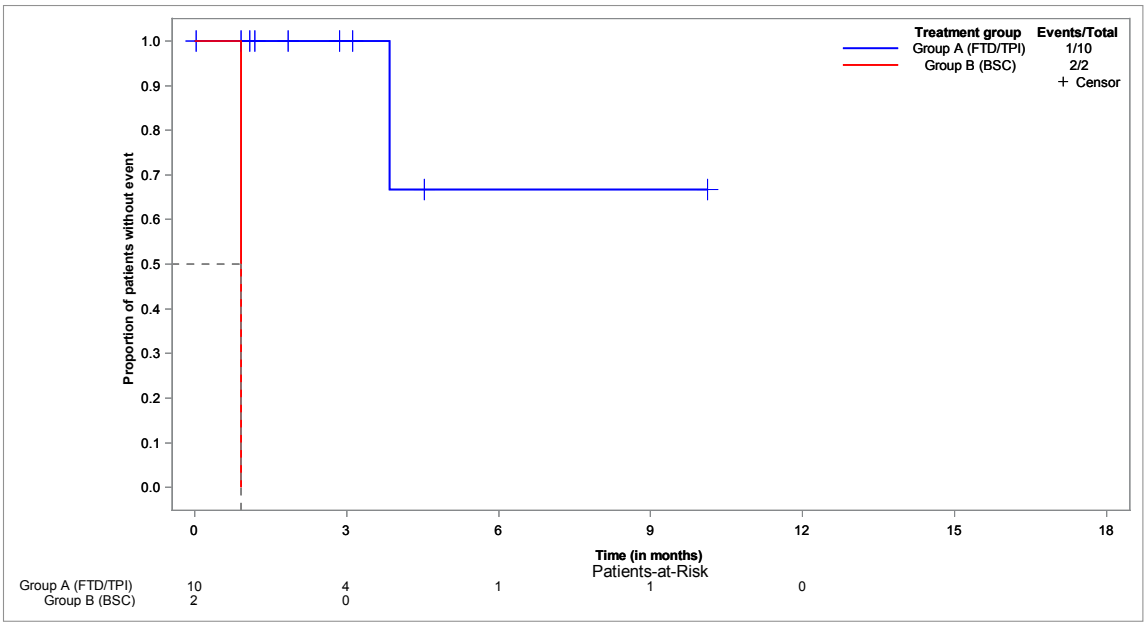

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of PA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



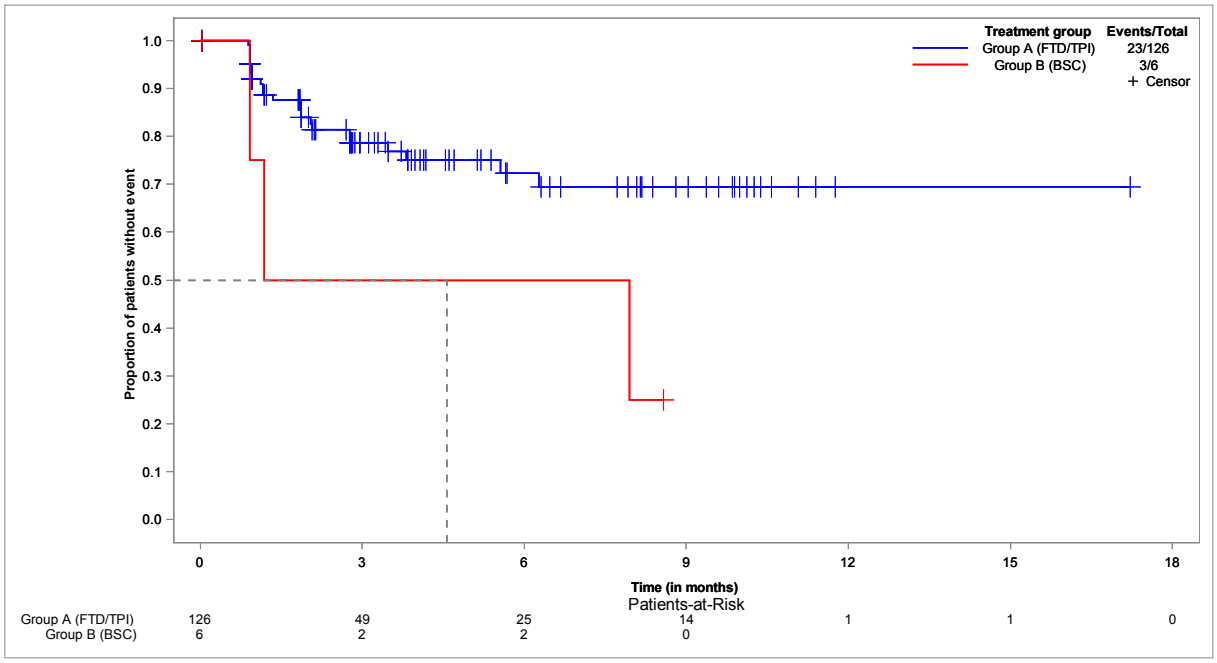
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of PA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



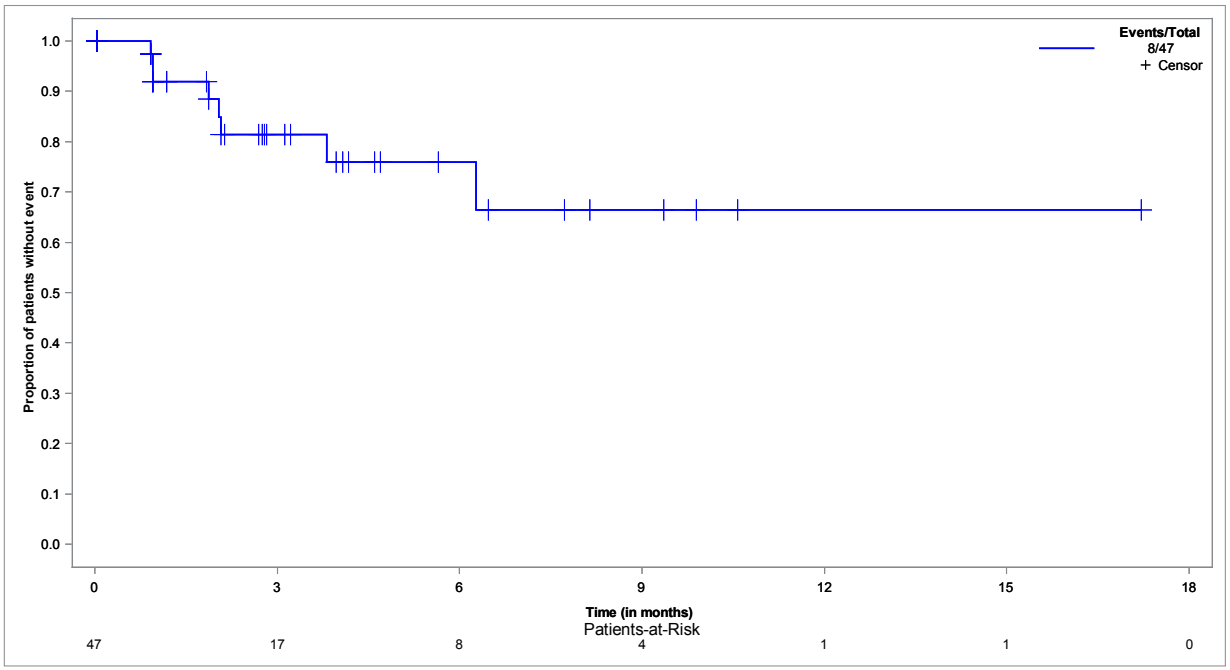

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of PA - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



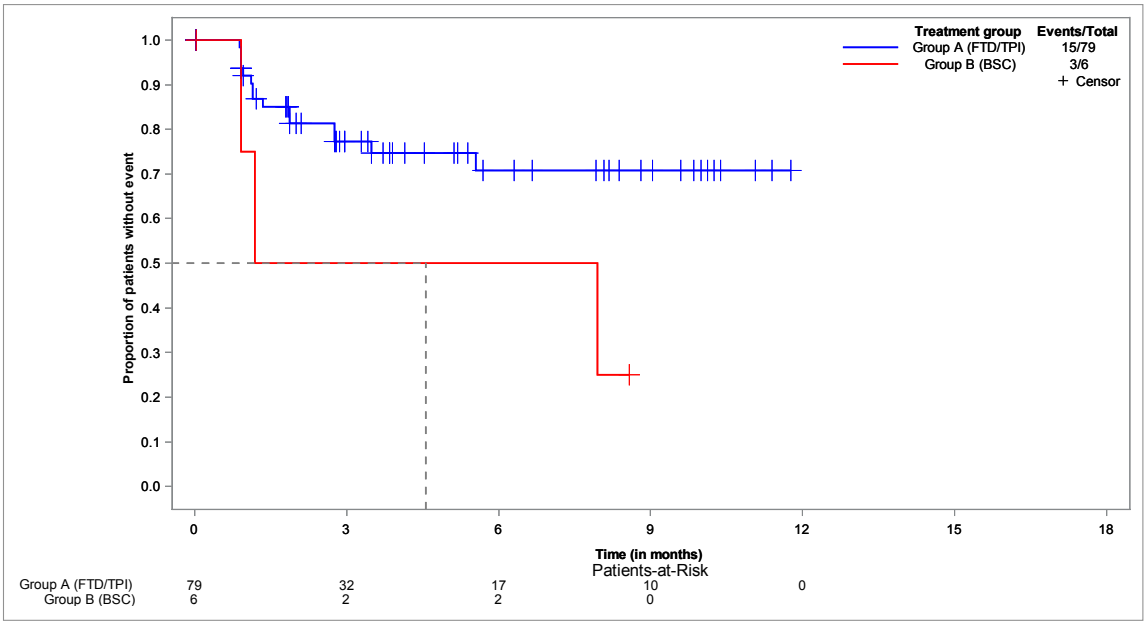
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of DY - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



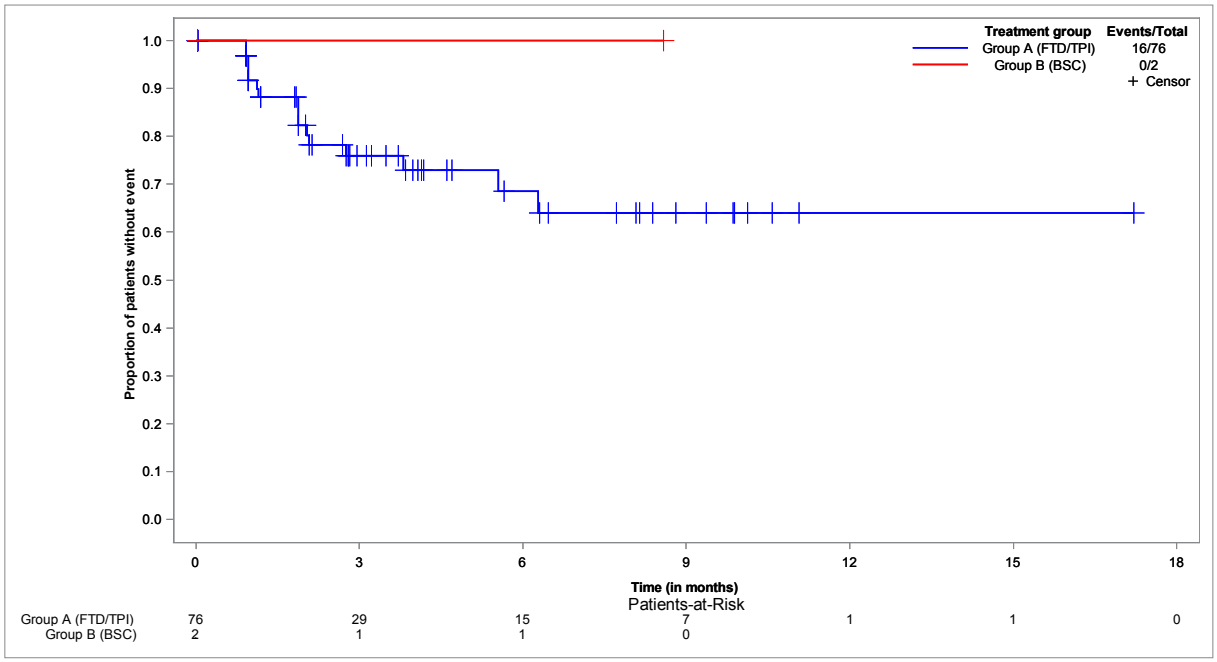

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of DY - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 65 years**



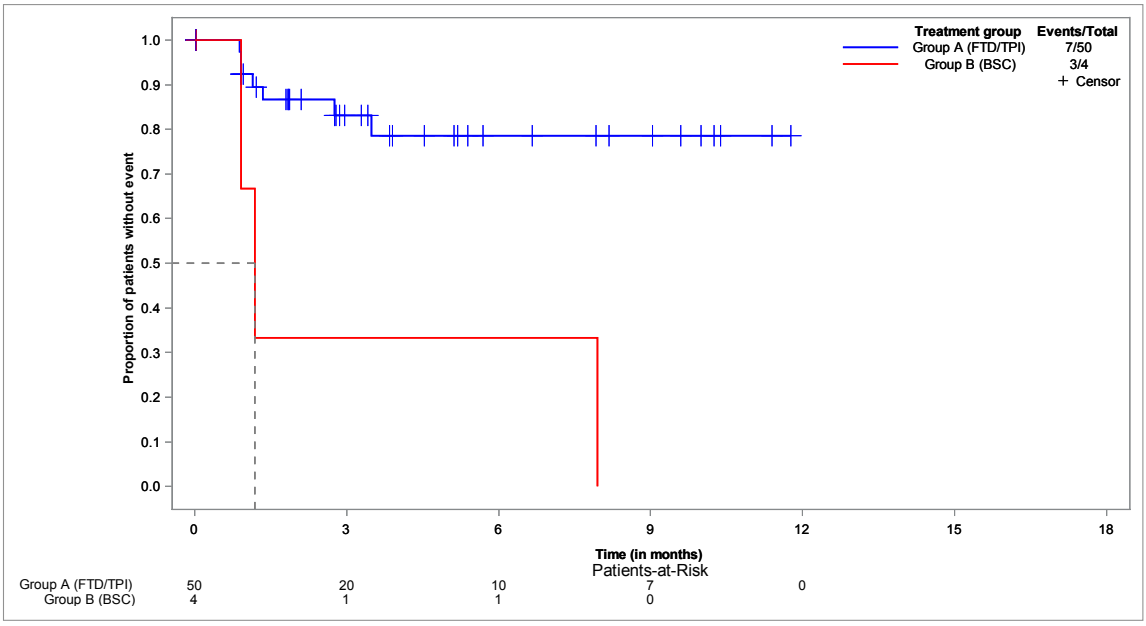
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of DY - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



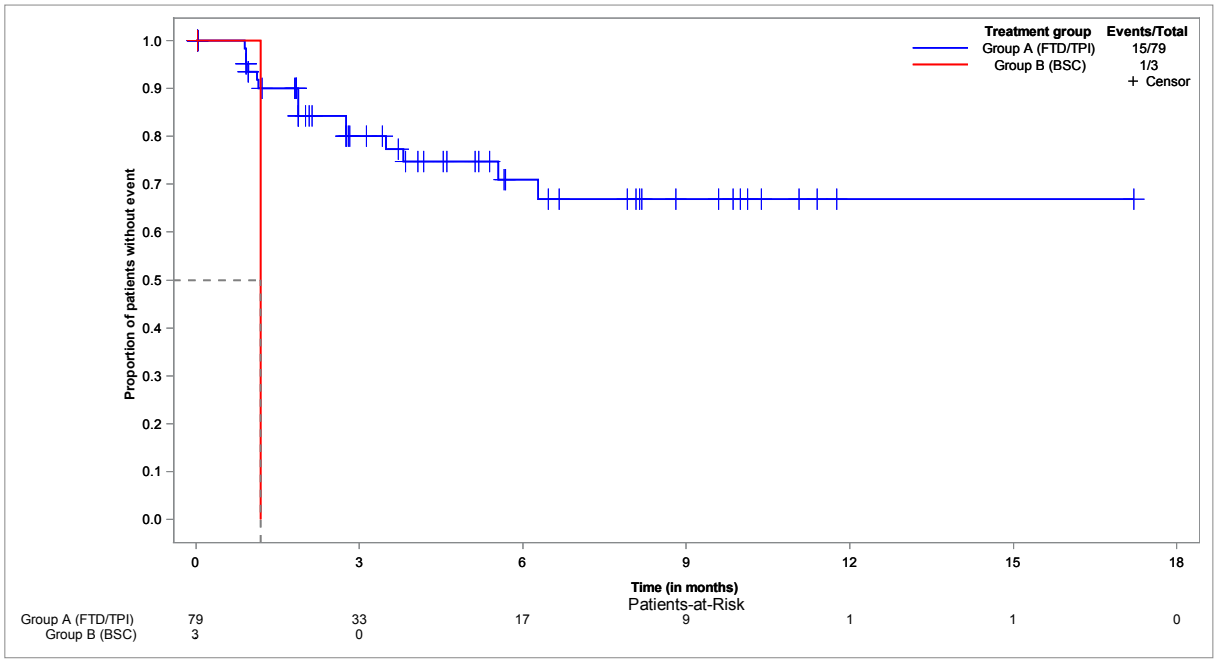

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of DY - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



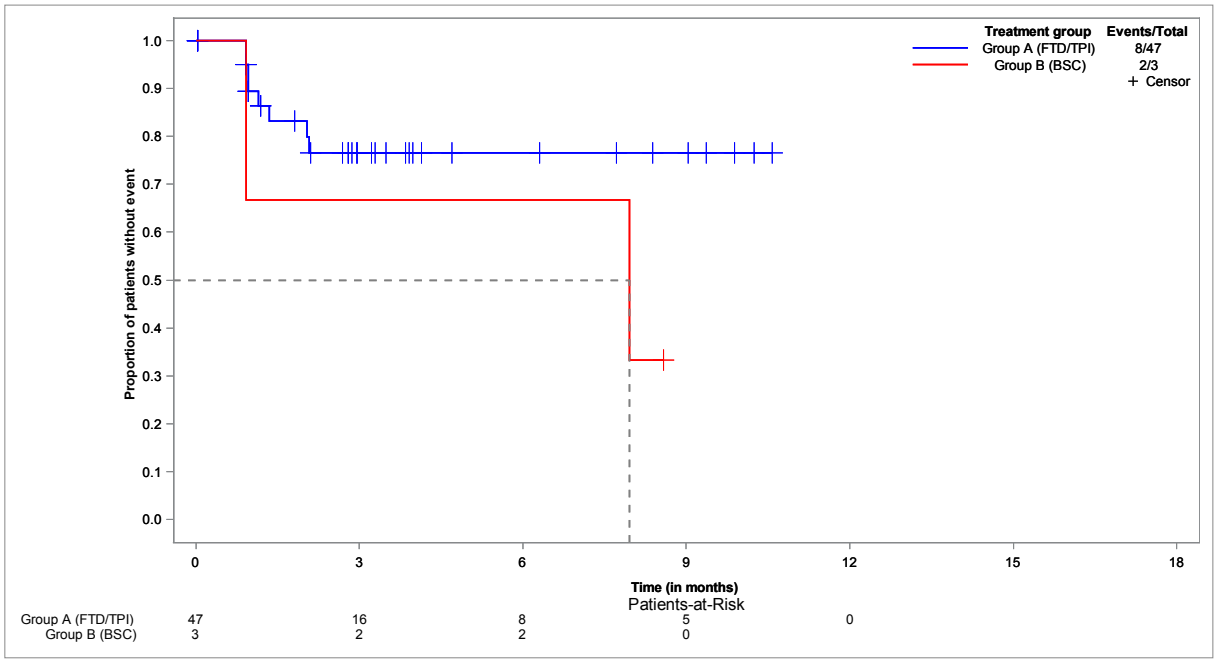
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of DY - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



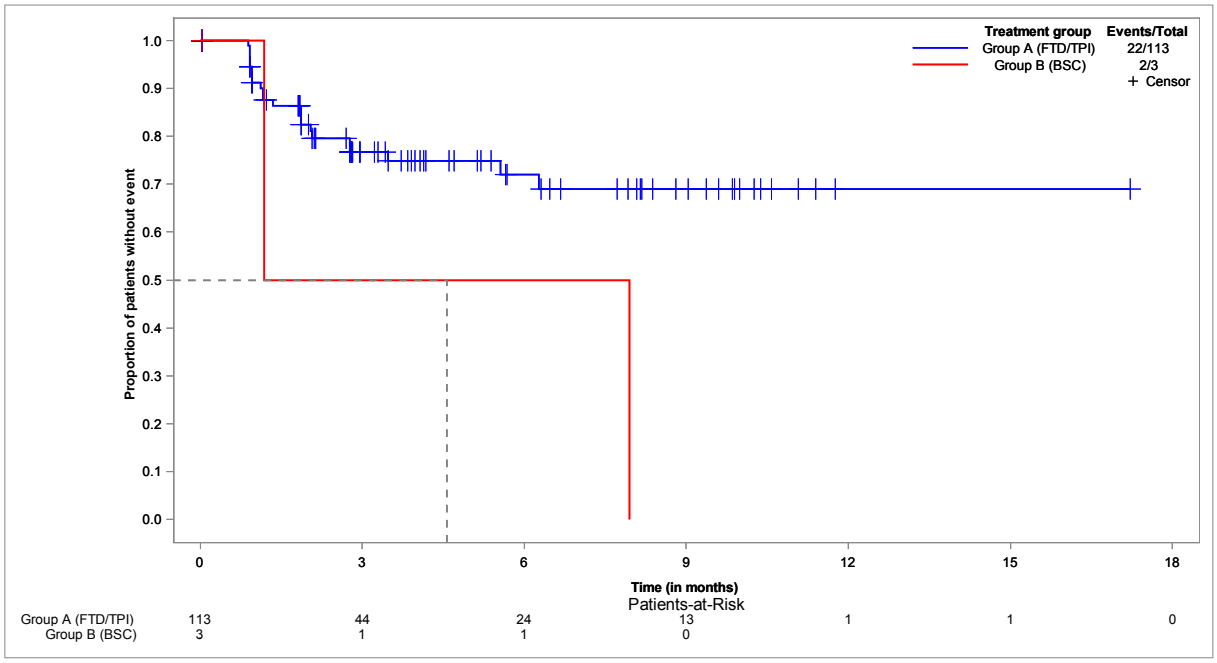

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of DY - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



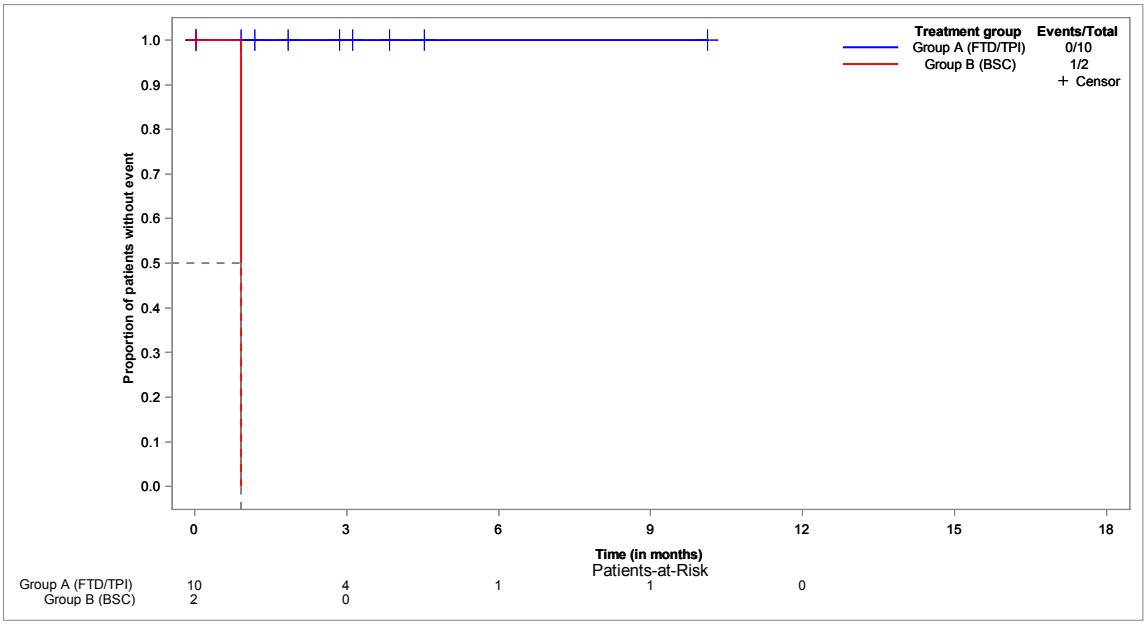
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of DY - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



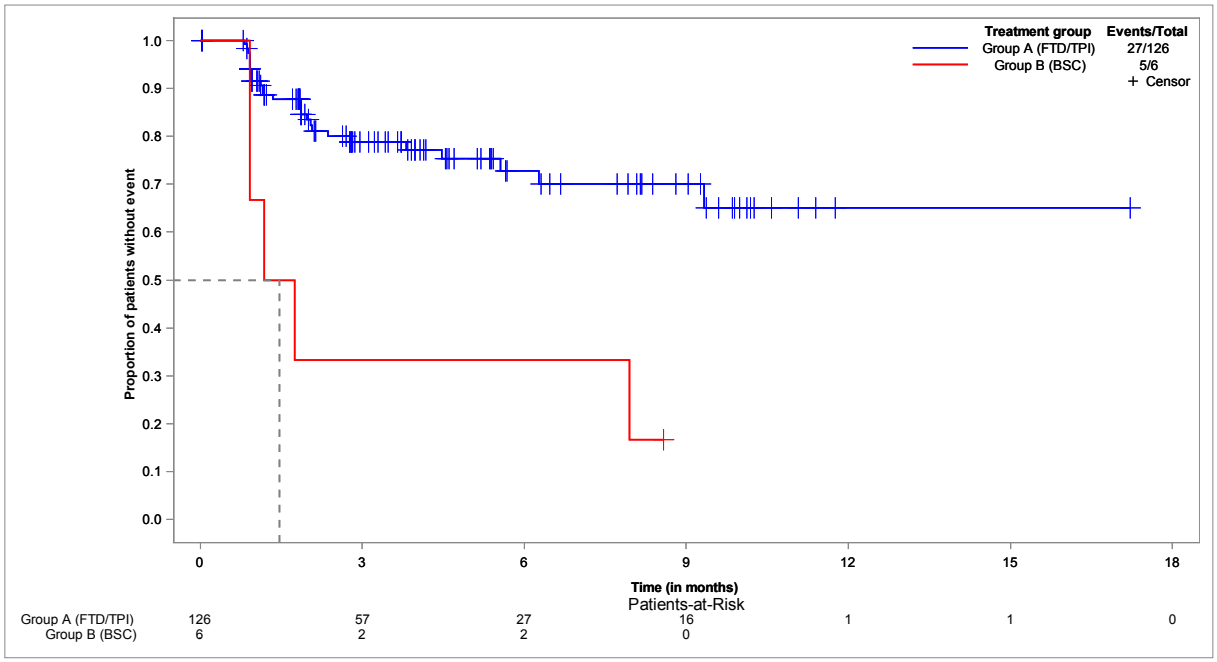

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of DY - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



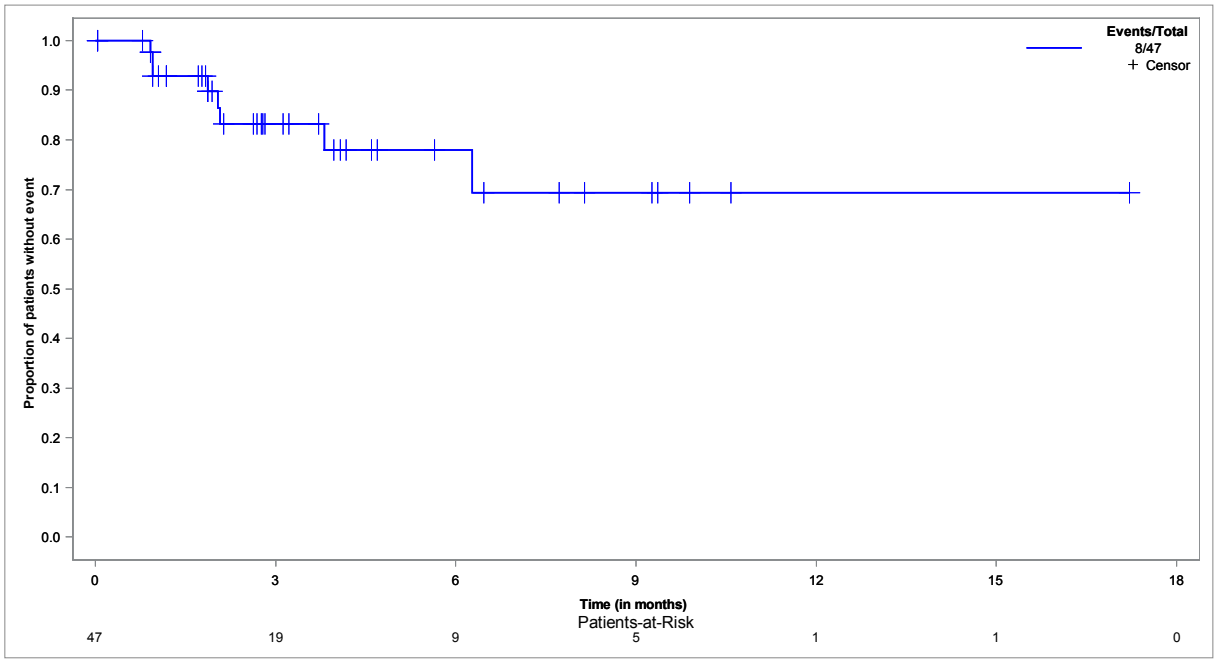
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of DY - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



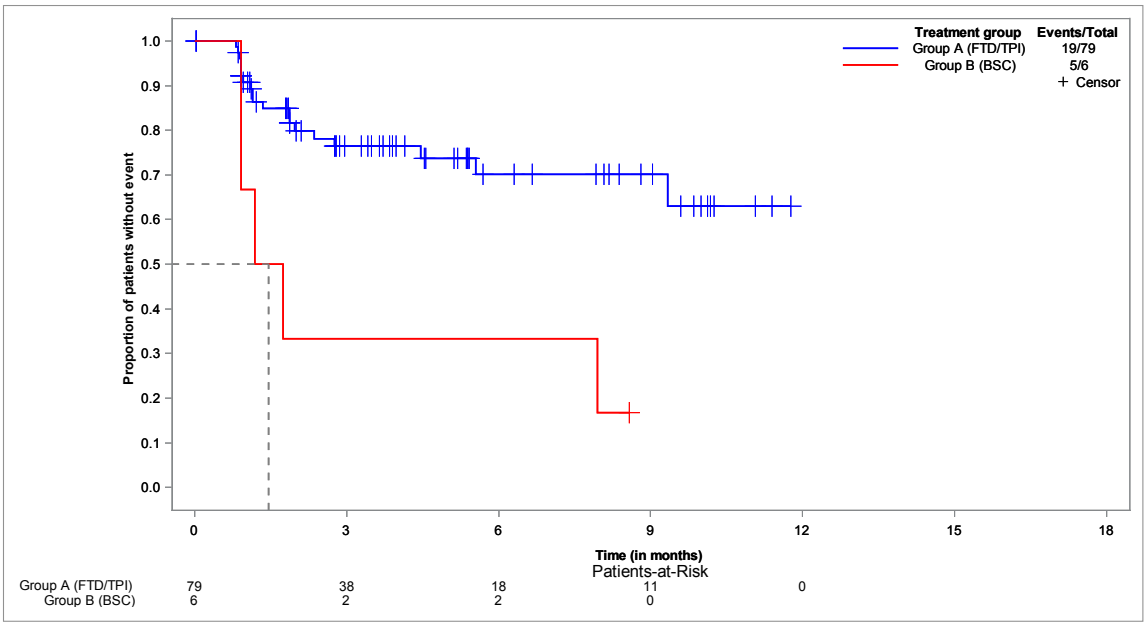

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of DY - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



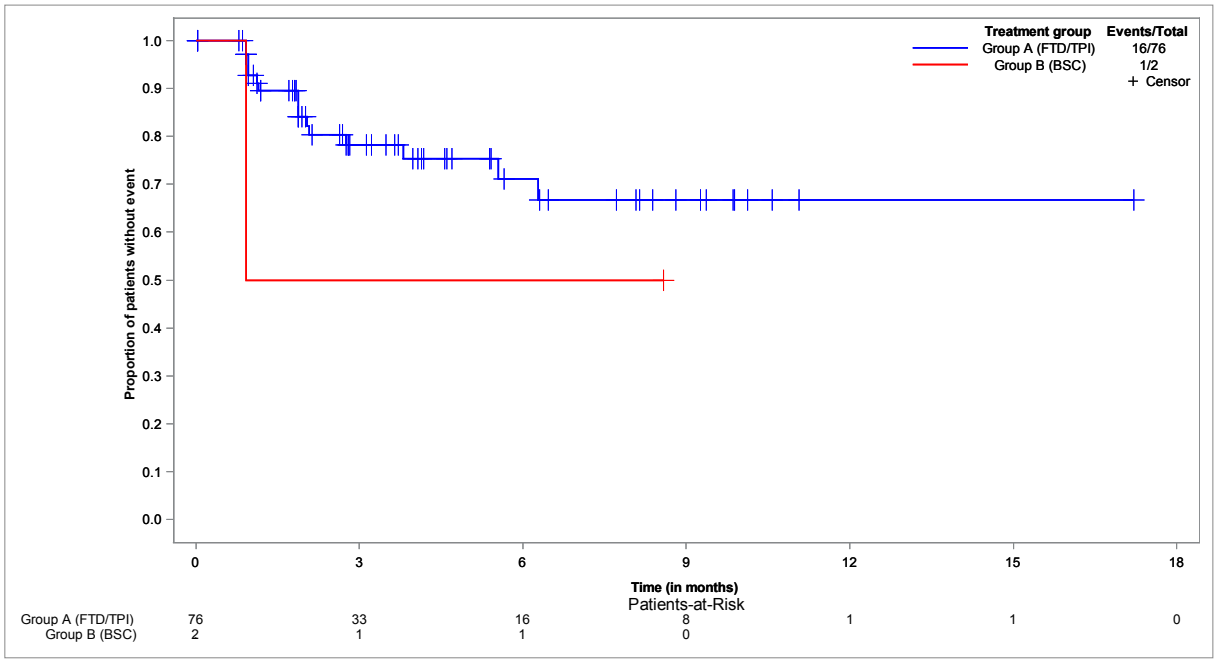
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of DY - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



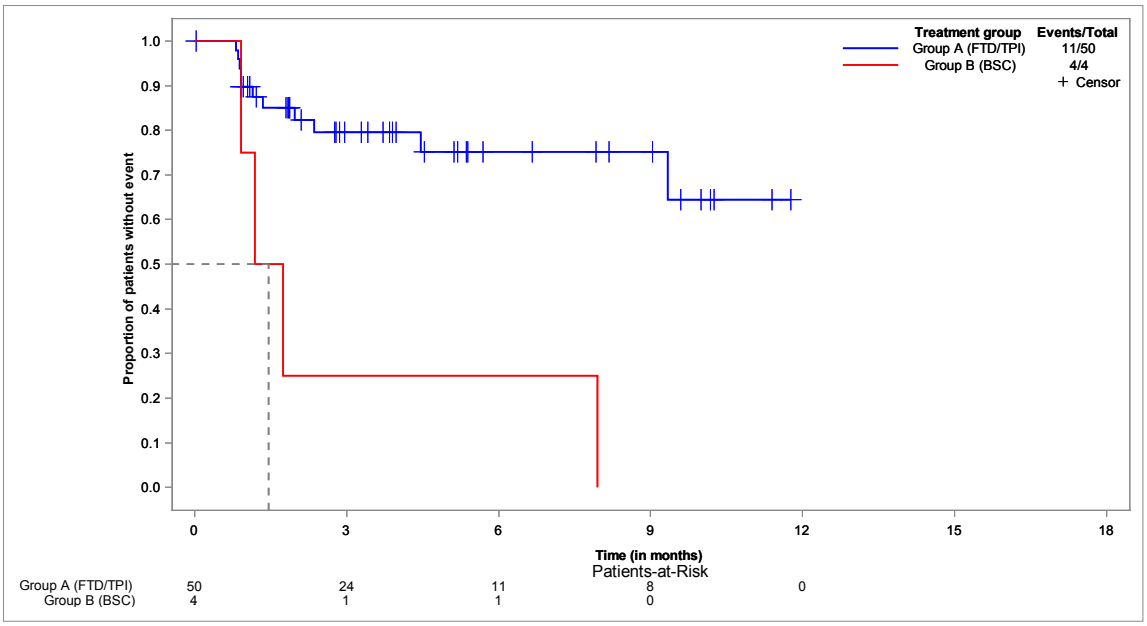

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of DY - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



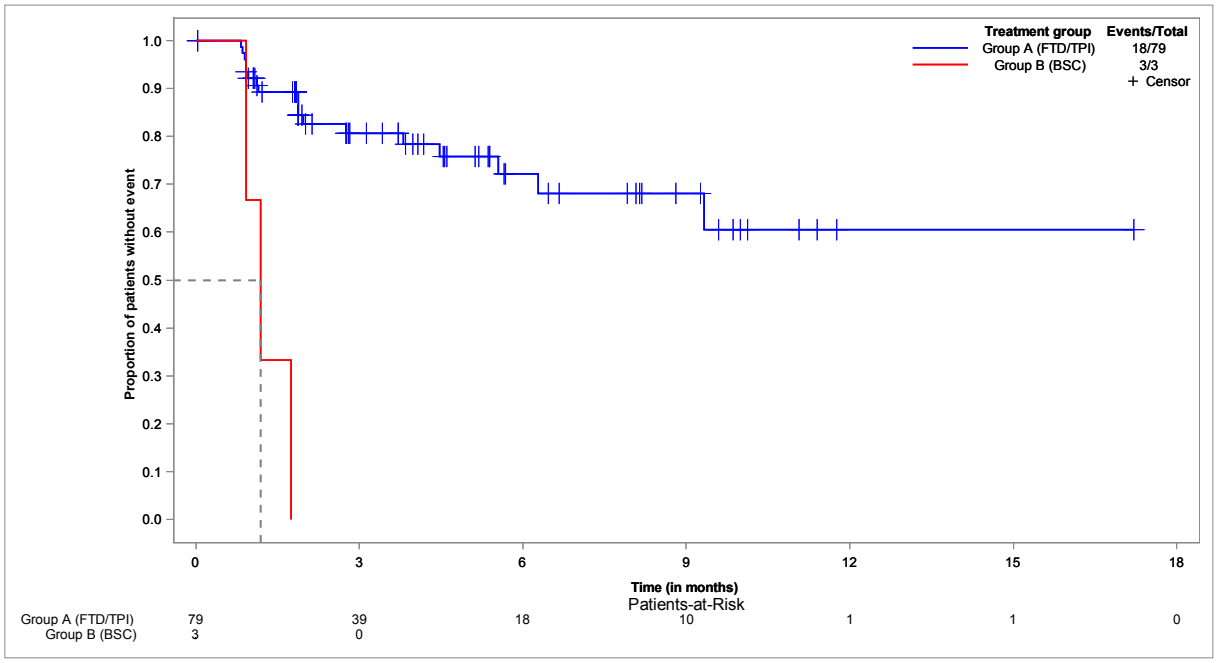
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of DY - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



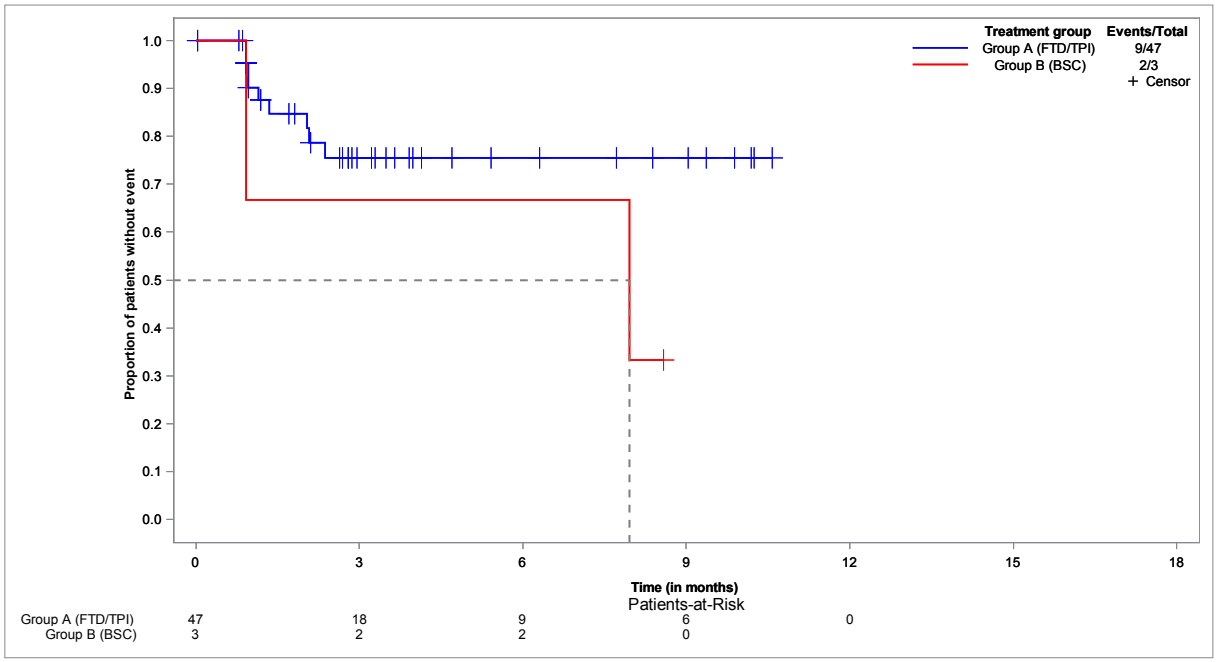

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of DY - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



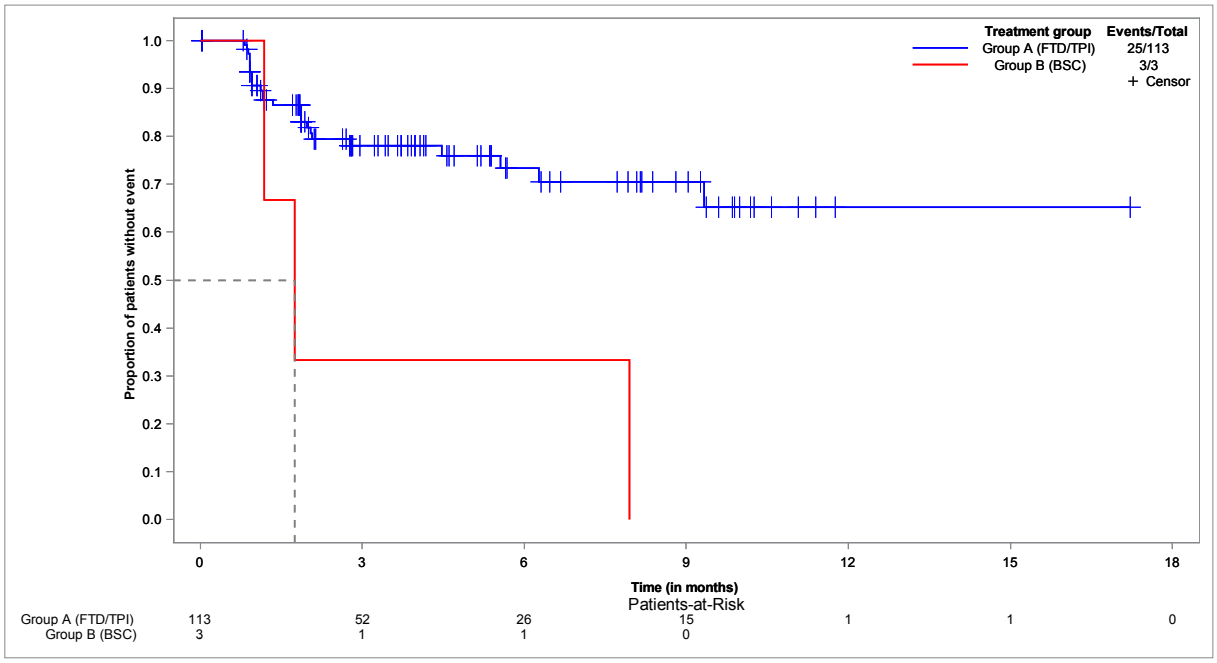
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of DY - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



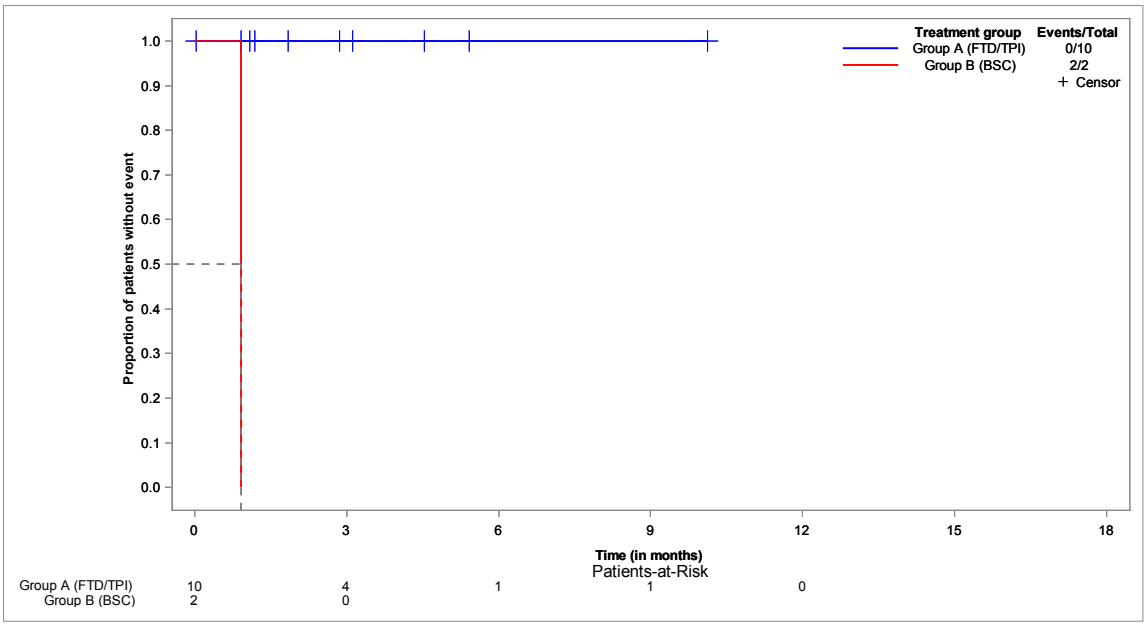

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of DY - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



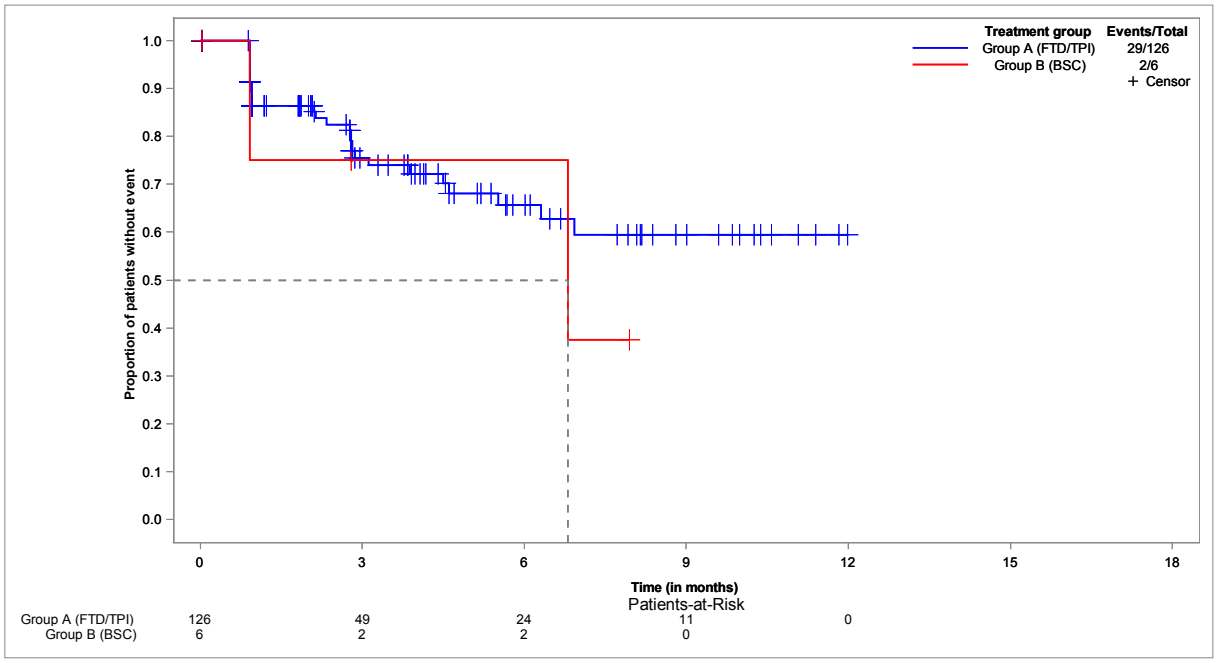
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of DY - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



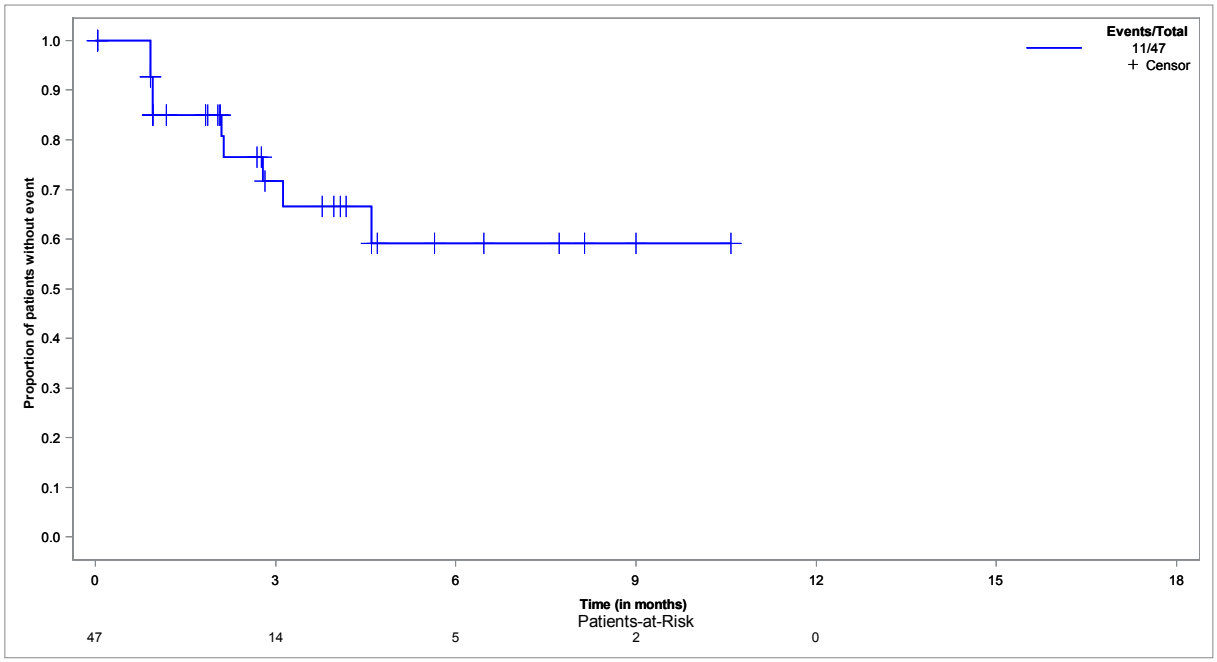

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of DY - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



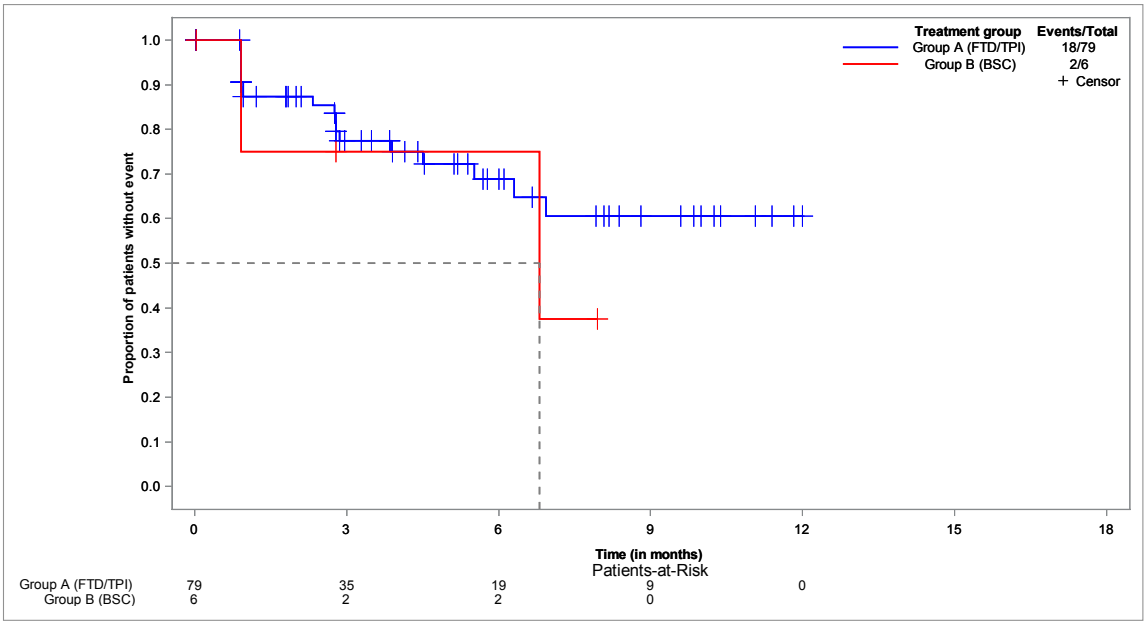
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of SL - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



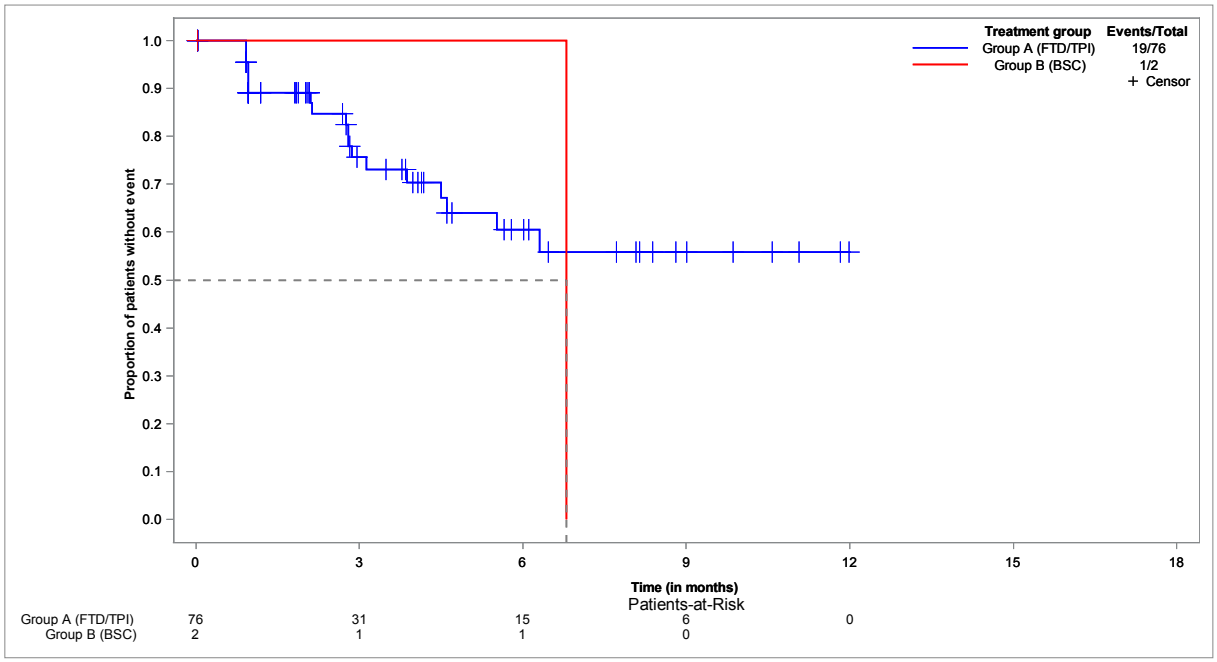

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of SL - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



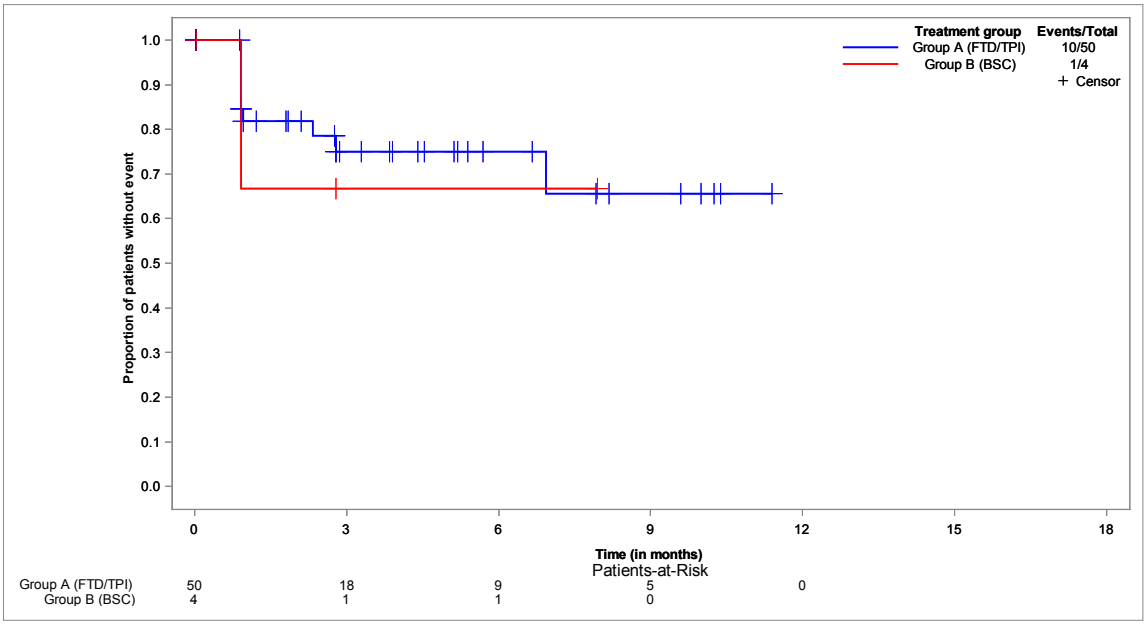
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of SL - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



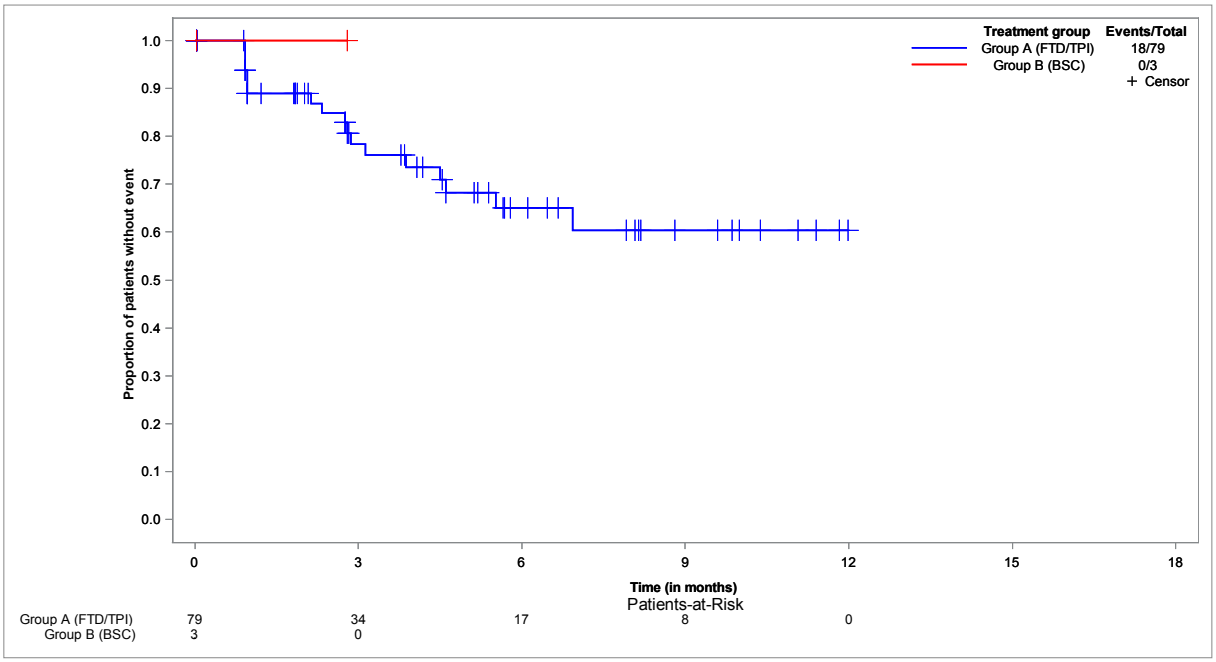

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of SL - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



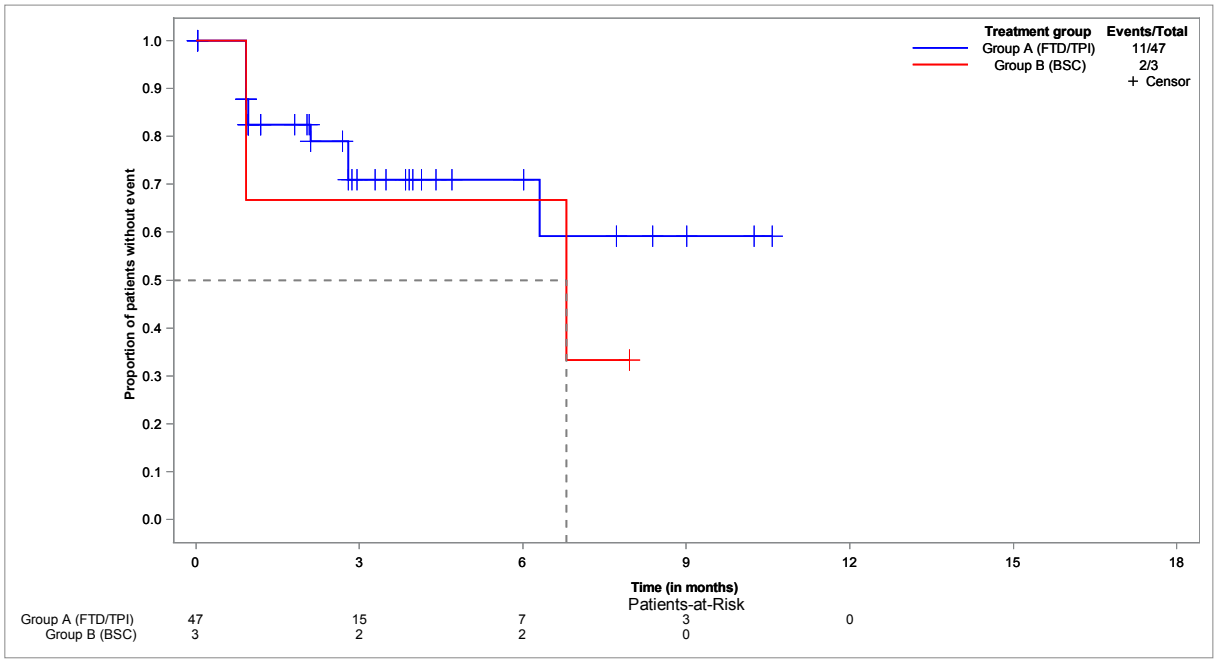
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of SL - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



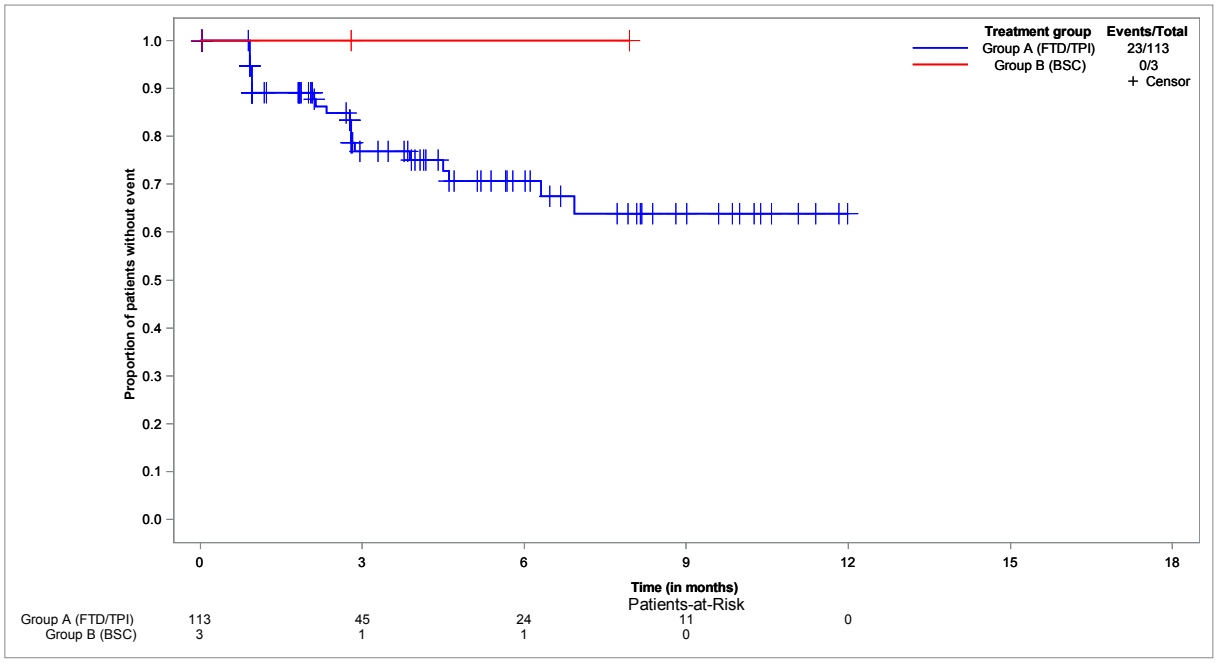

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of SL - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



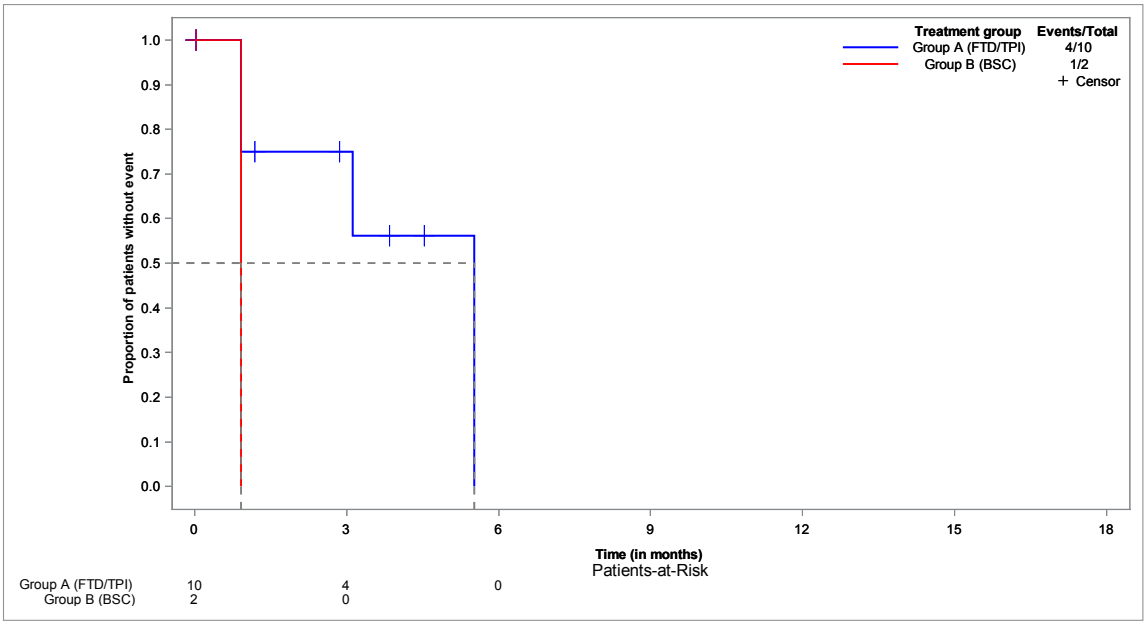
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of SL - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



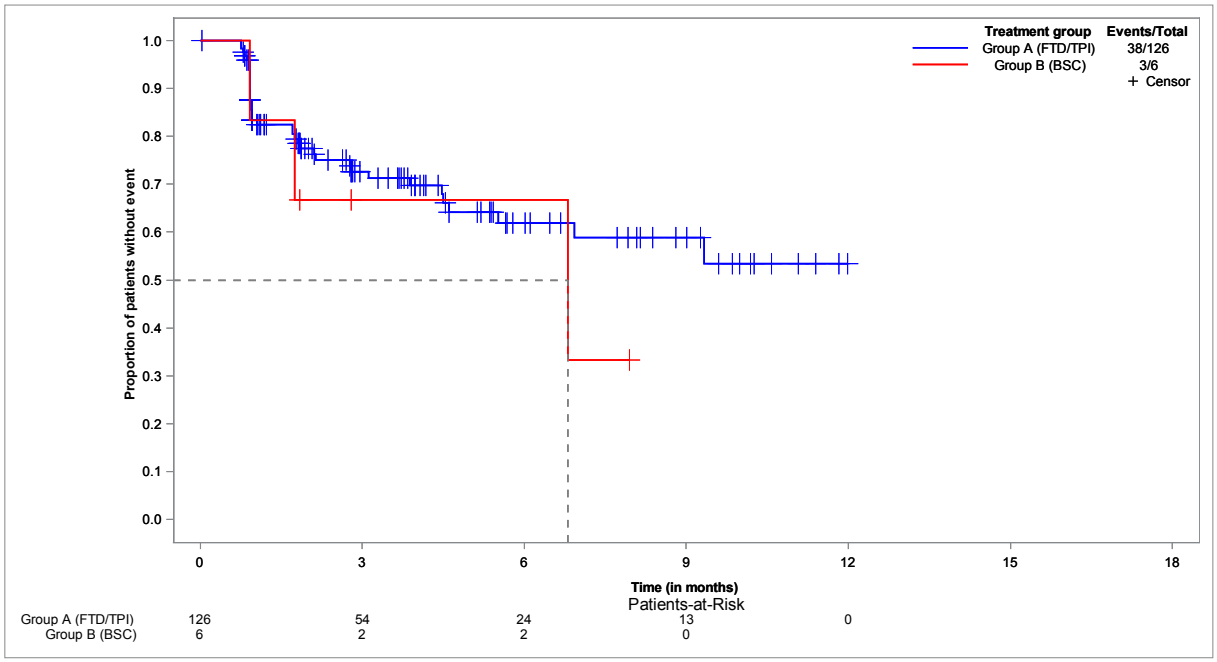

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of SL - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



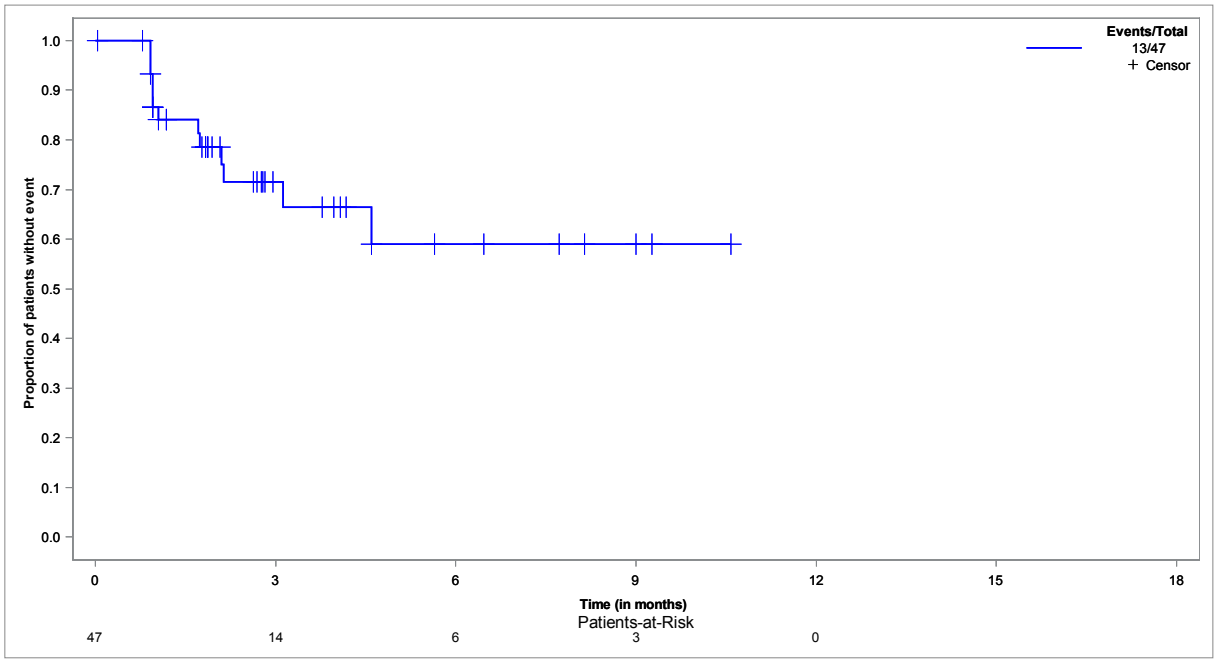
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of SL - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



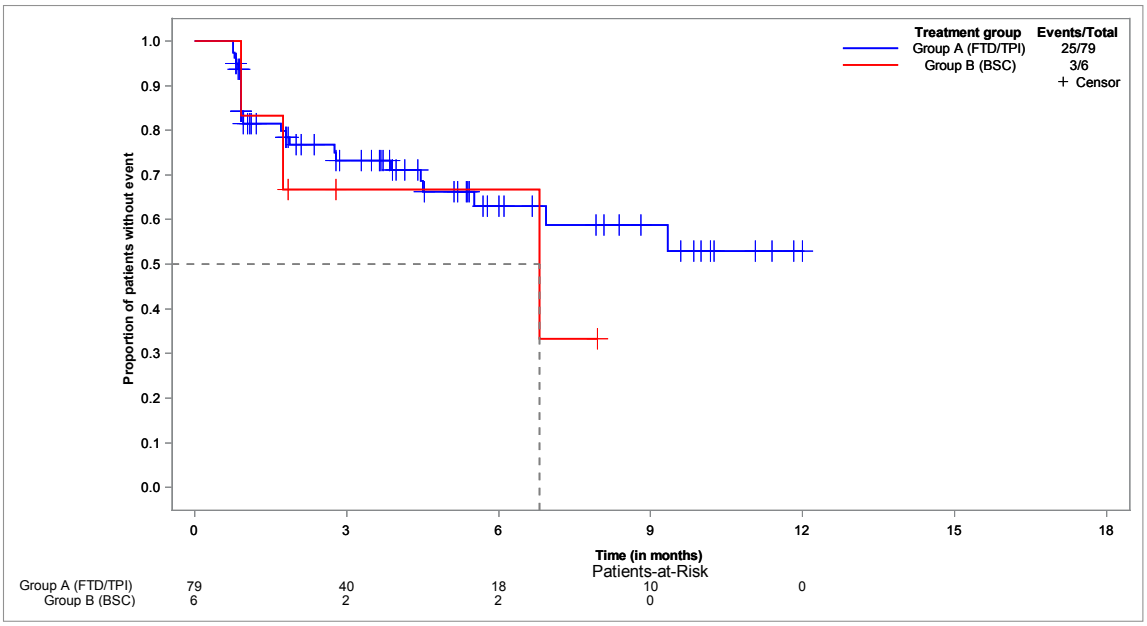

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of SL - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



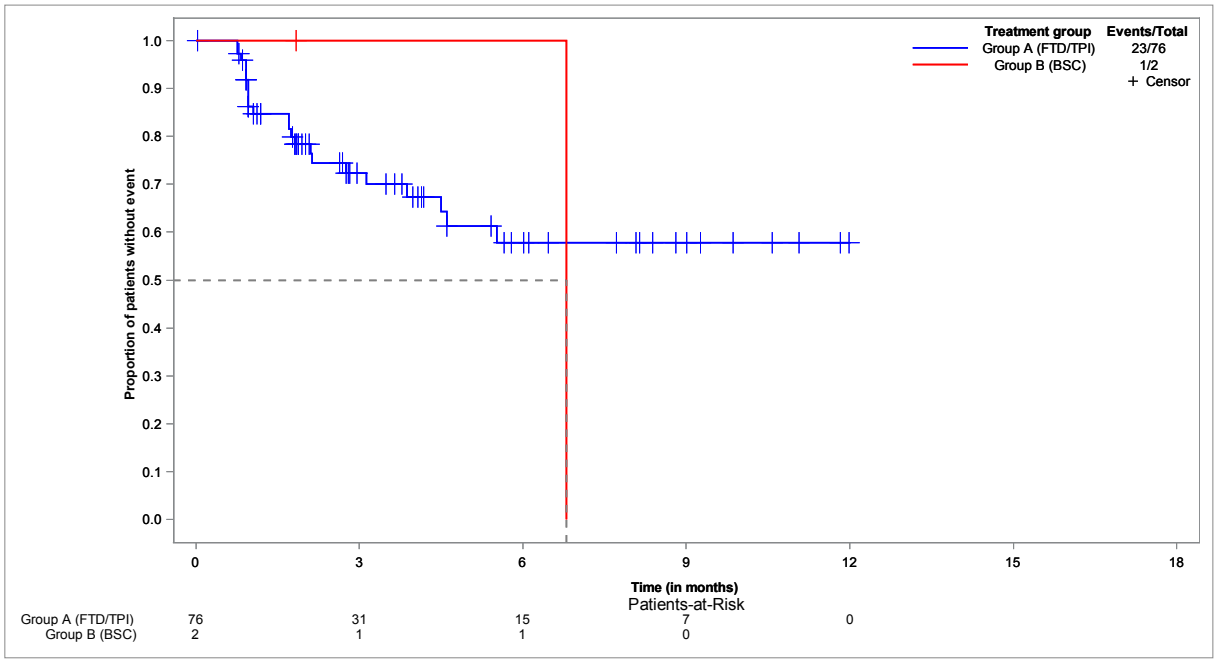
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of SL - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



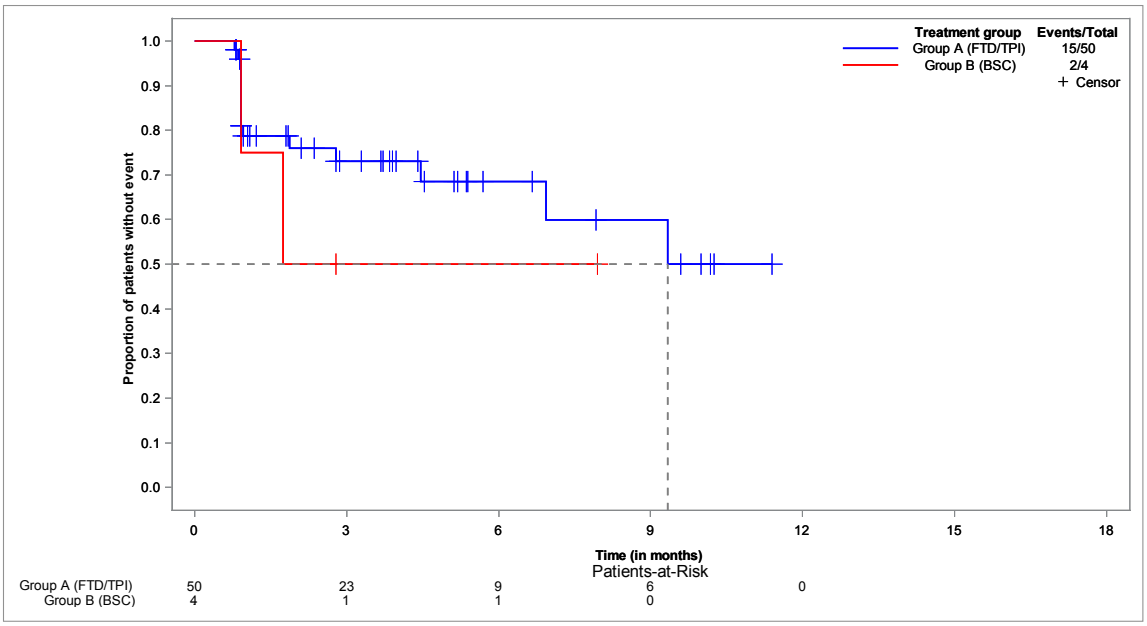

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of SL - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



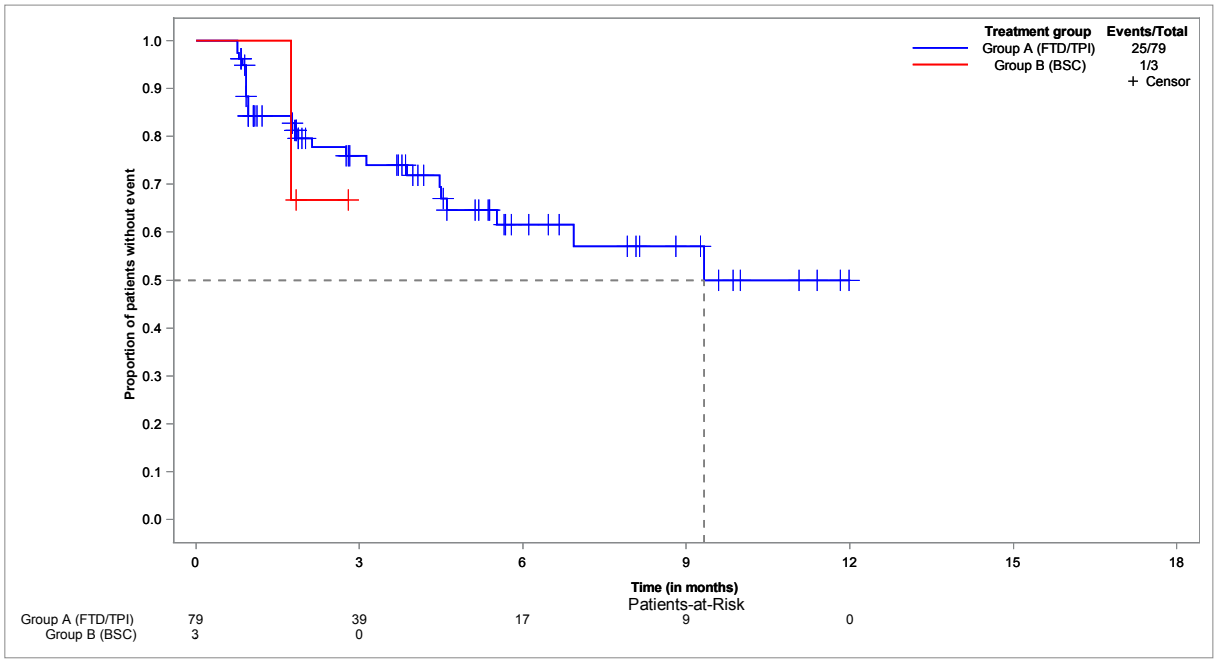
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of SL - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



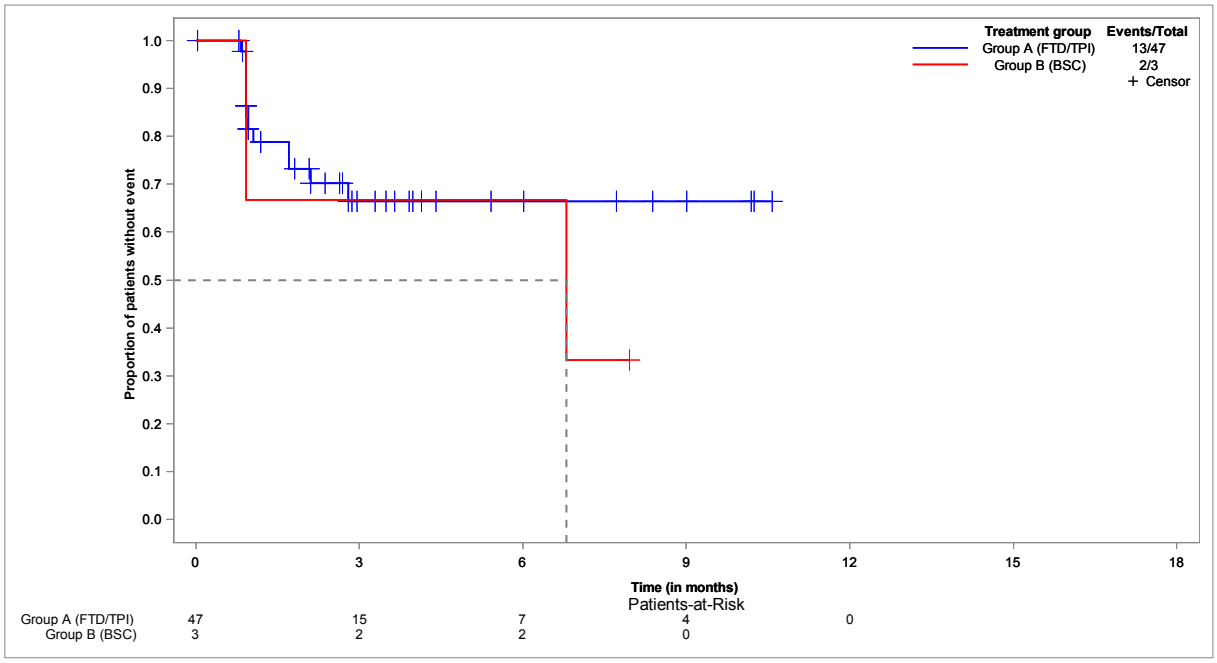

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of SL - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



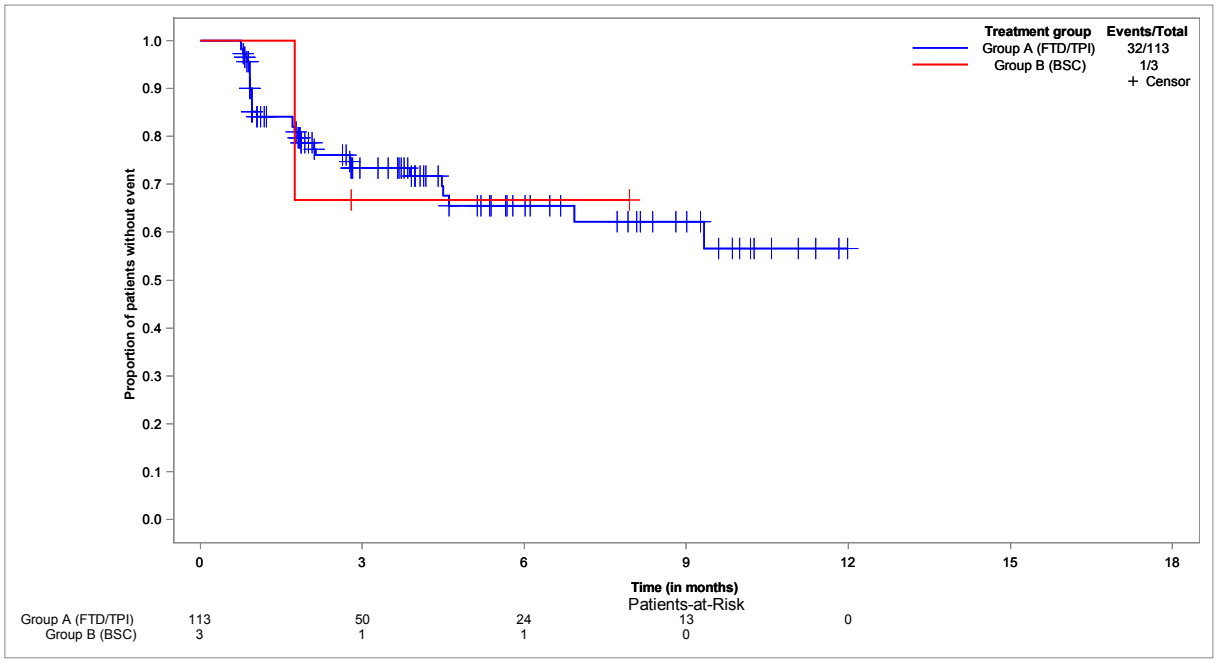
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of SL - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



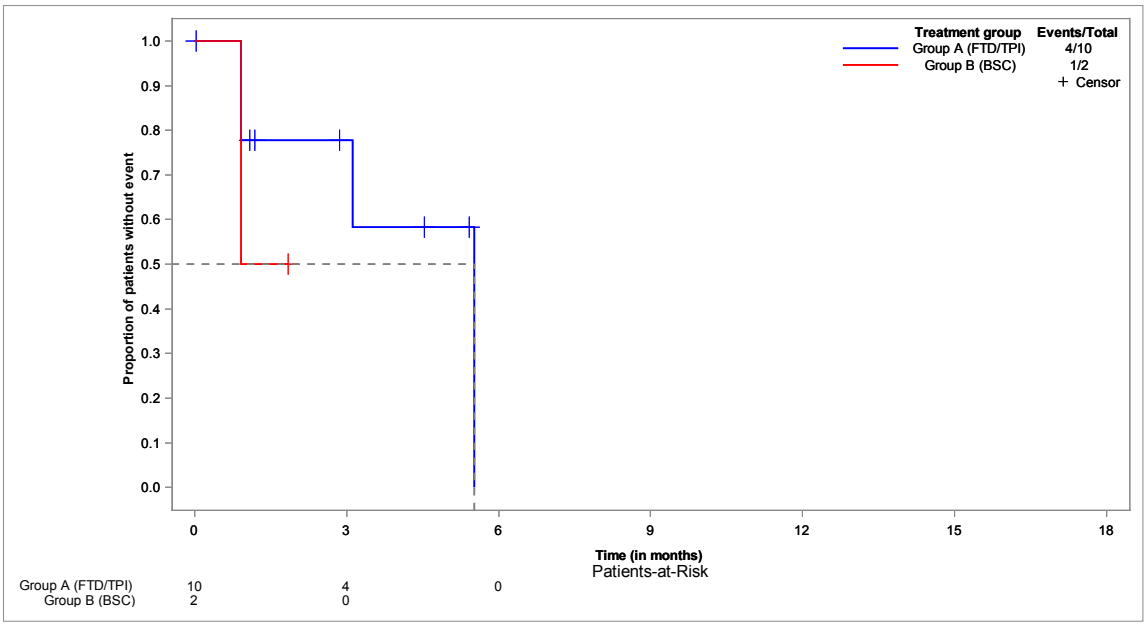

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of SL - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



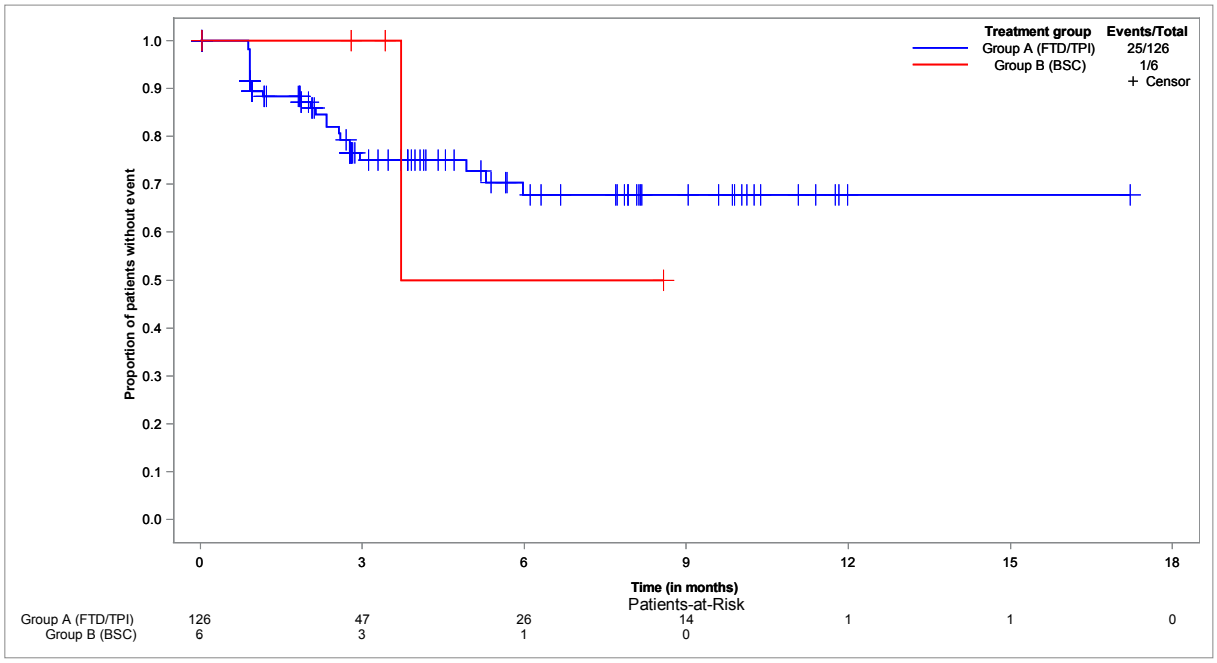
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of SL - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



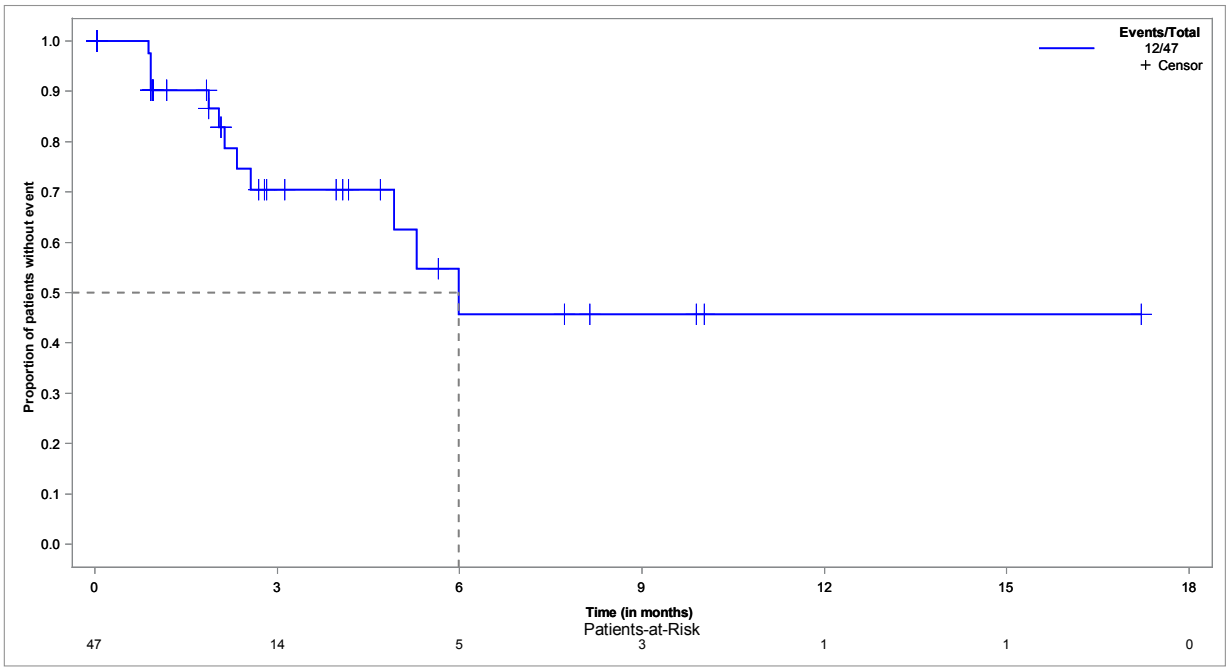

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of SL - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



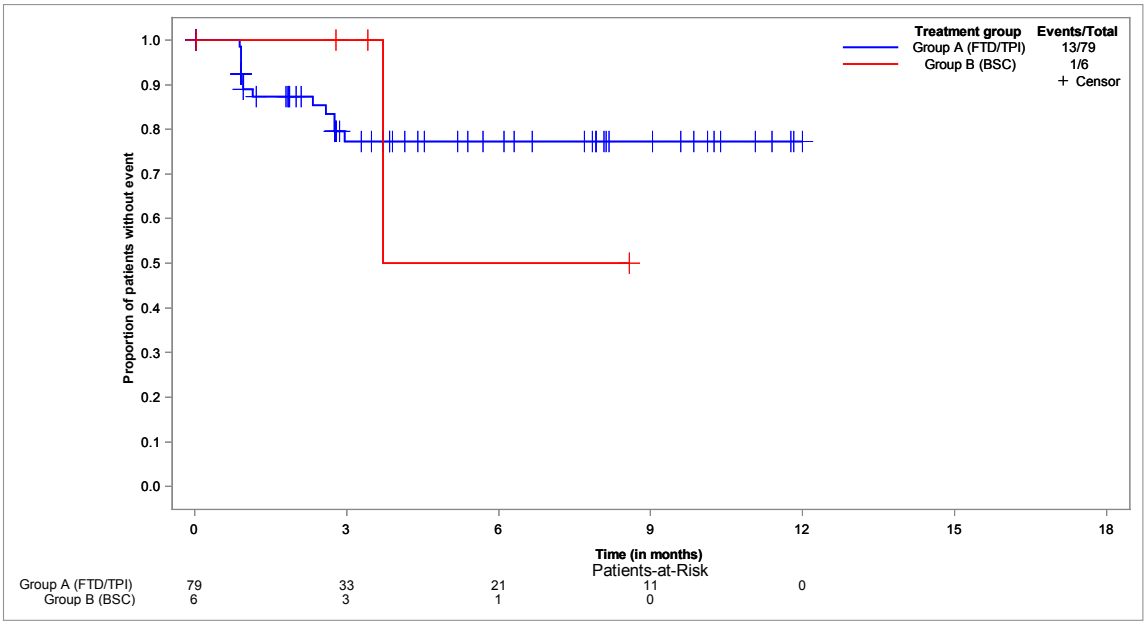
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of AP - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



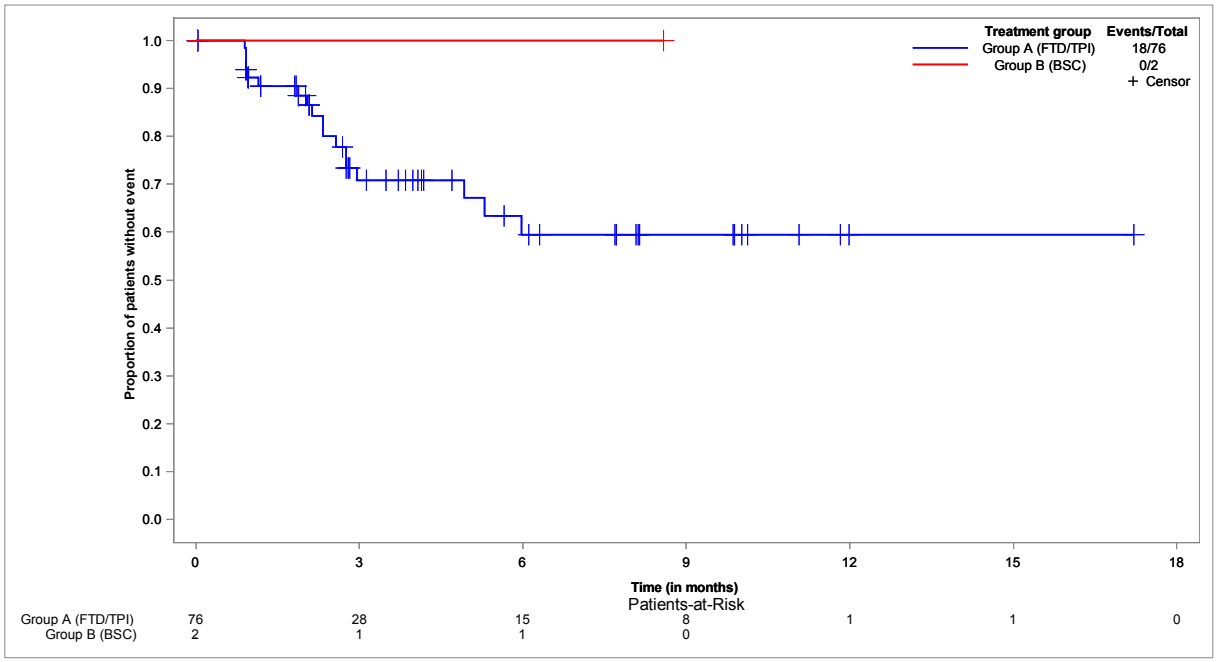

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of AP - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 65 years**



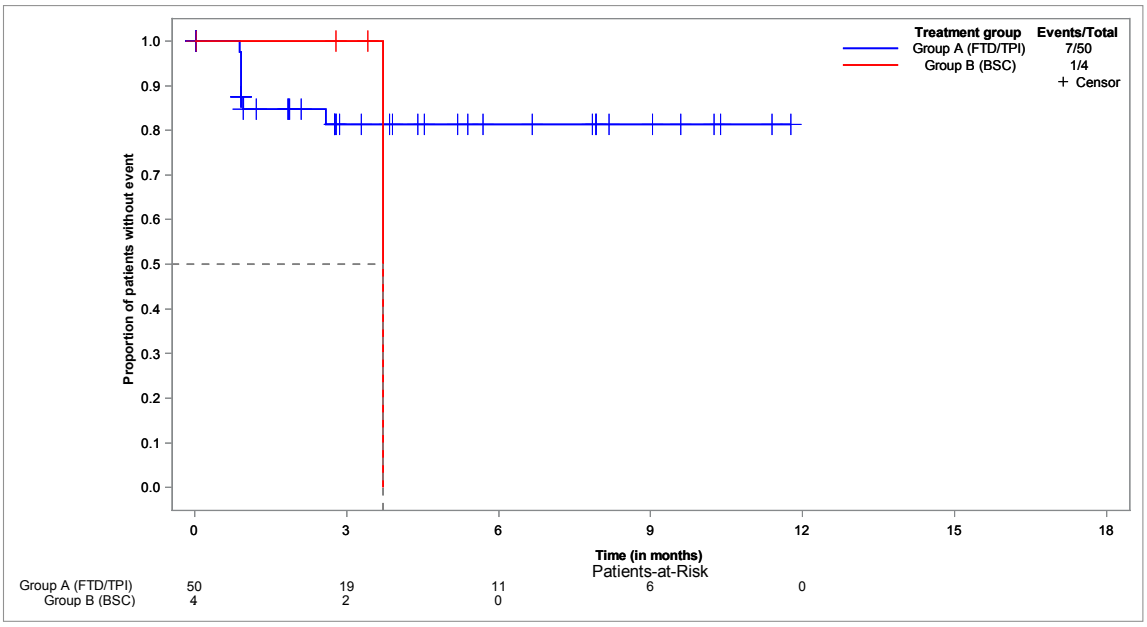
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of AP - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



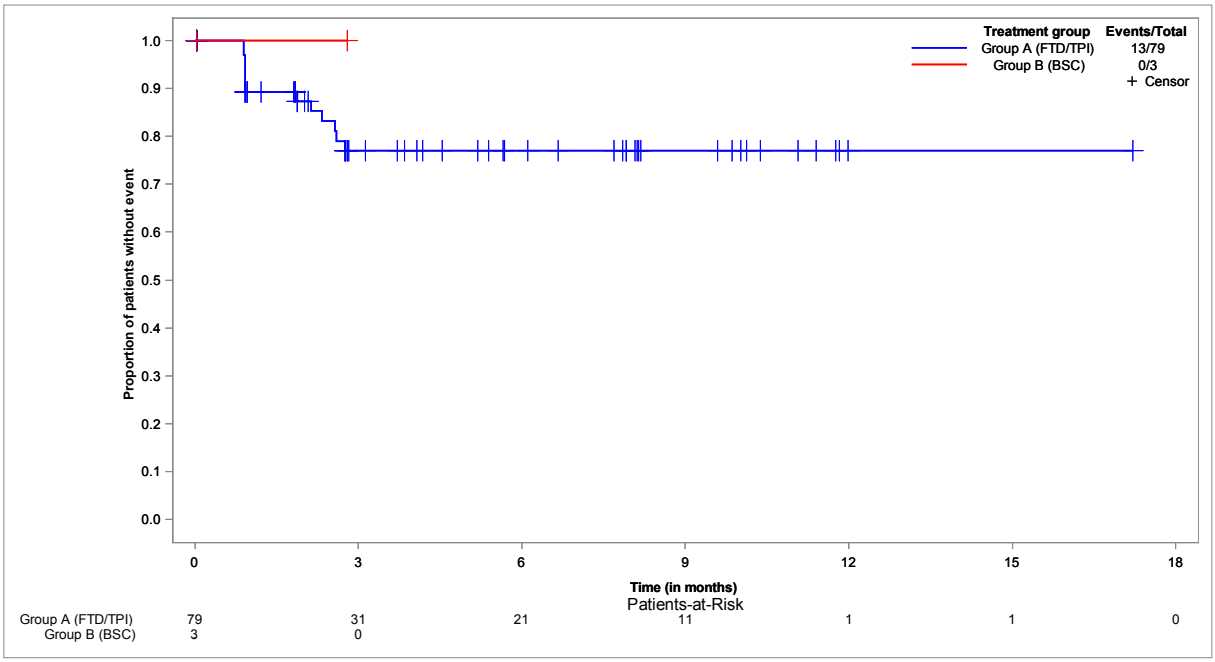

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of AP - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



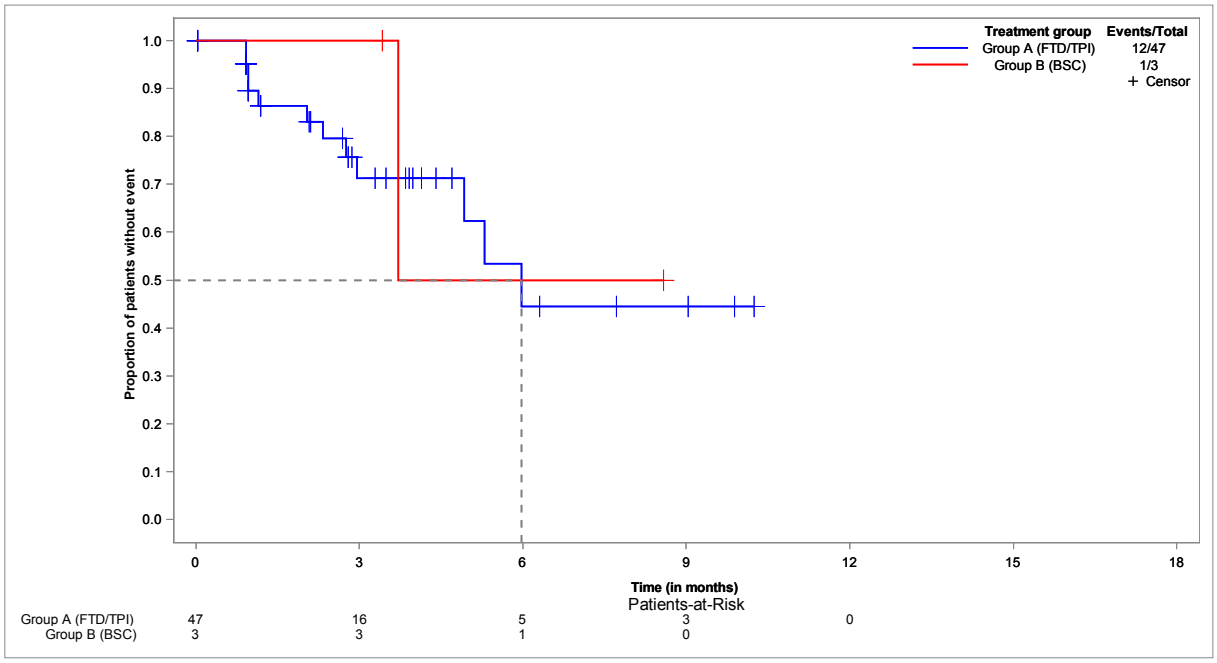
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of AP - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



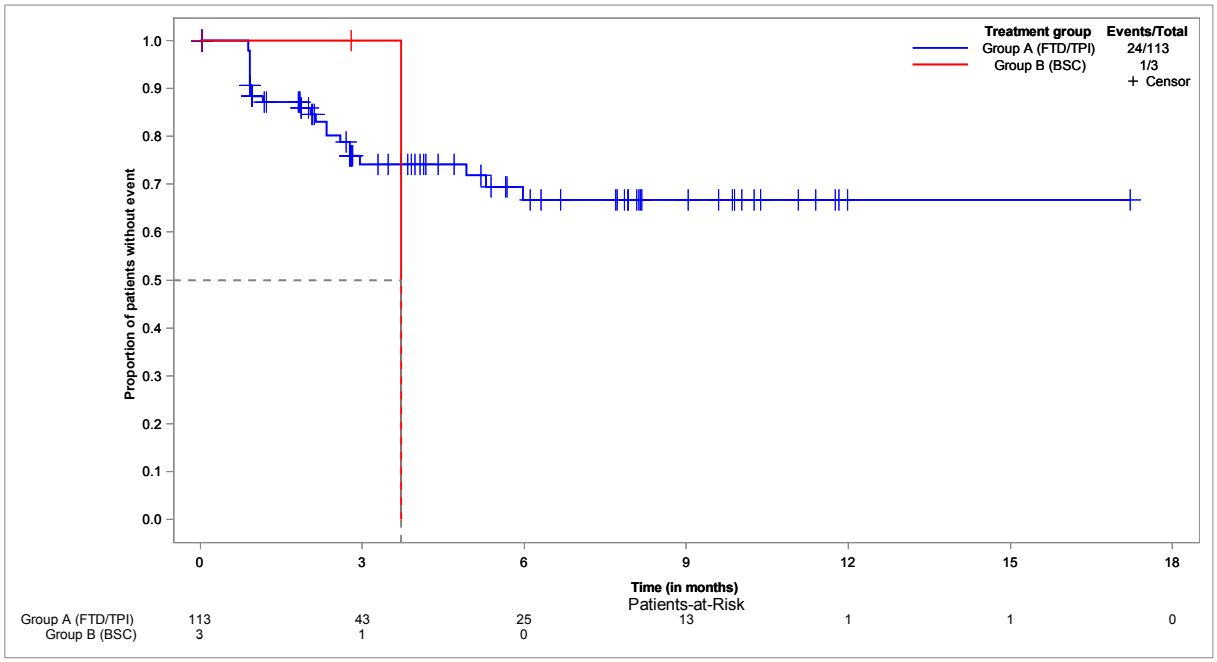

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of AP - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



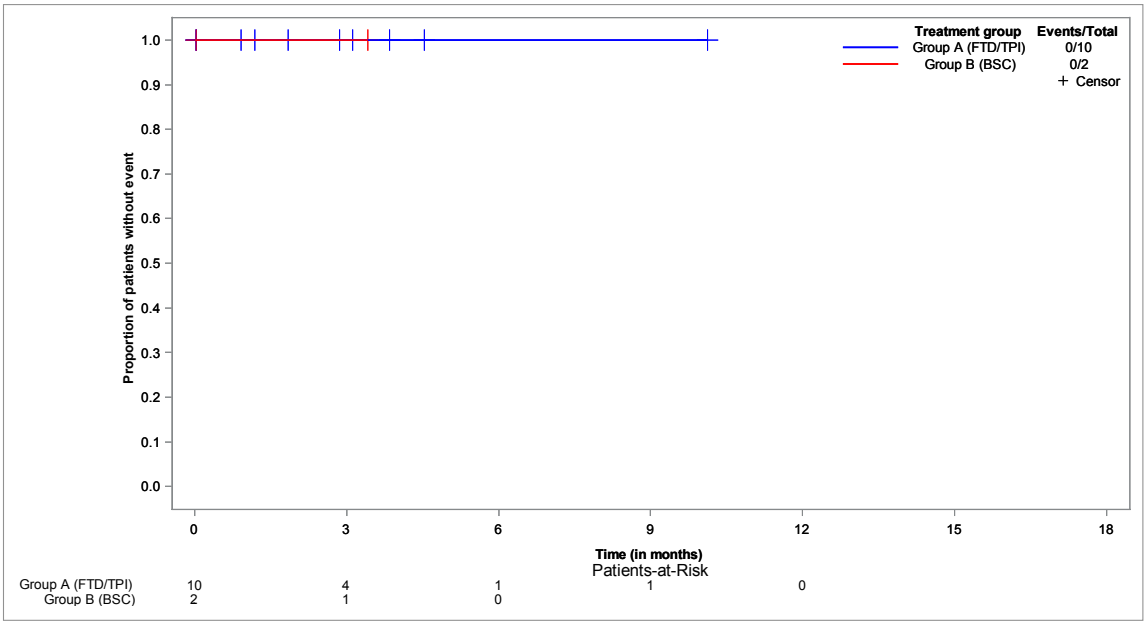
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of AP - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



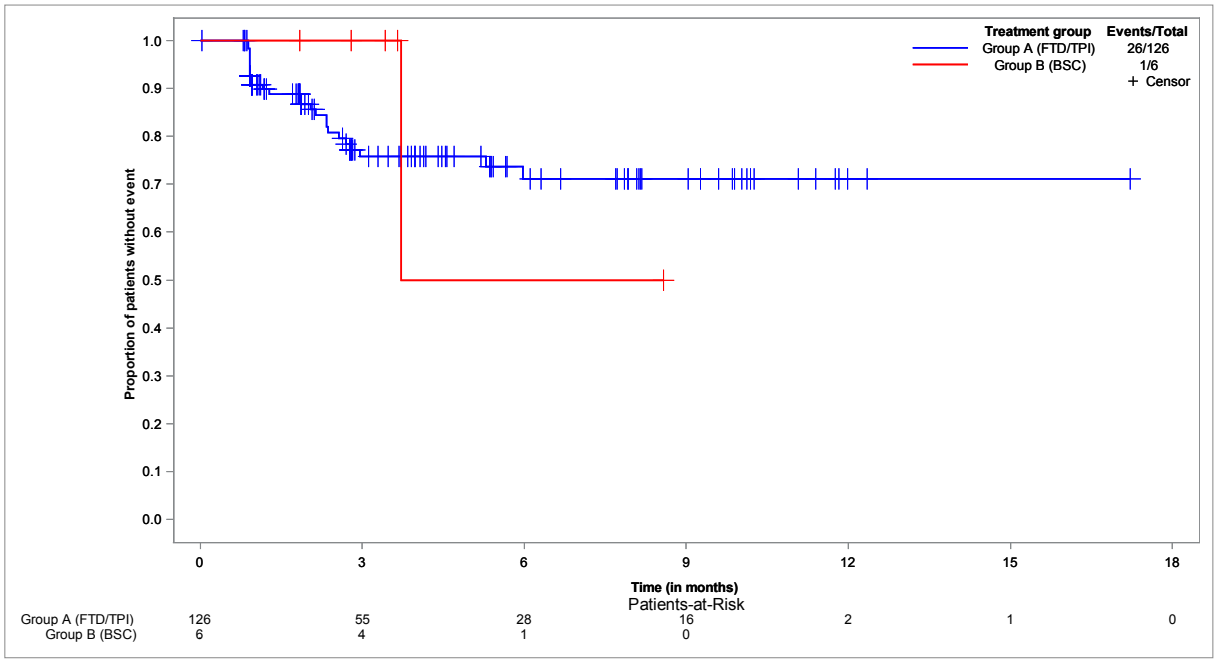

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of AP - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



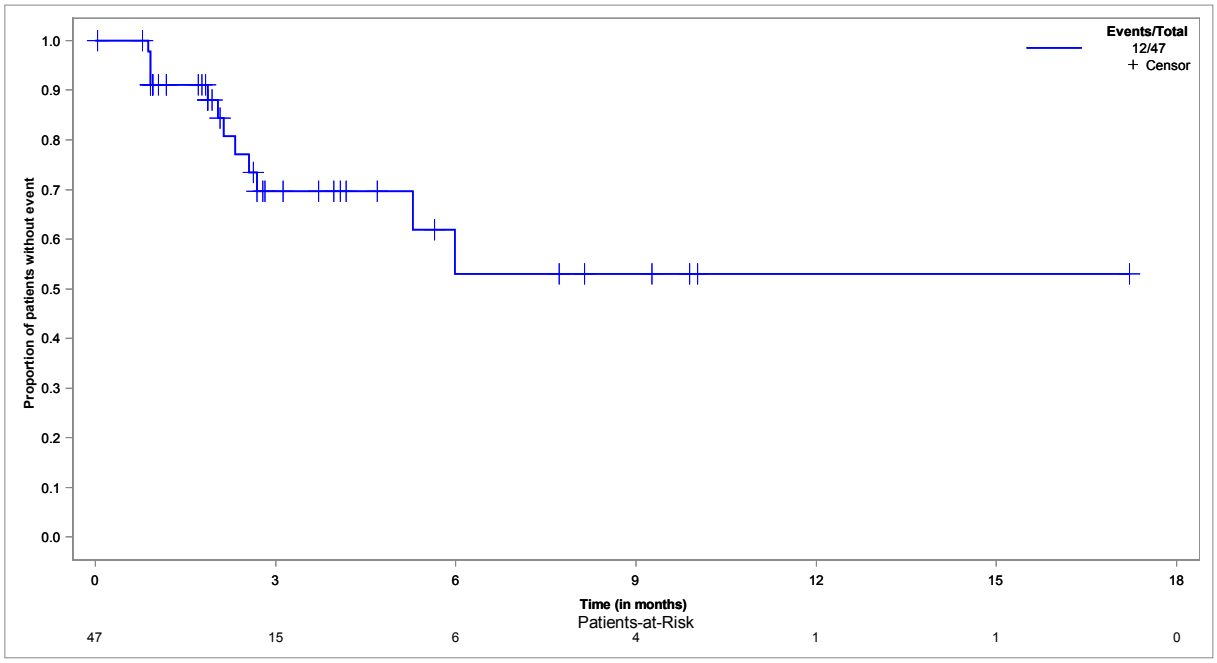
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of AP - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



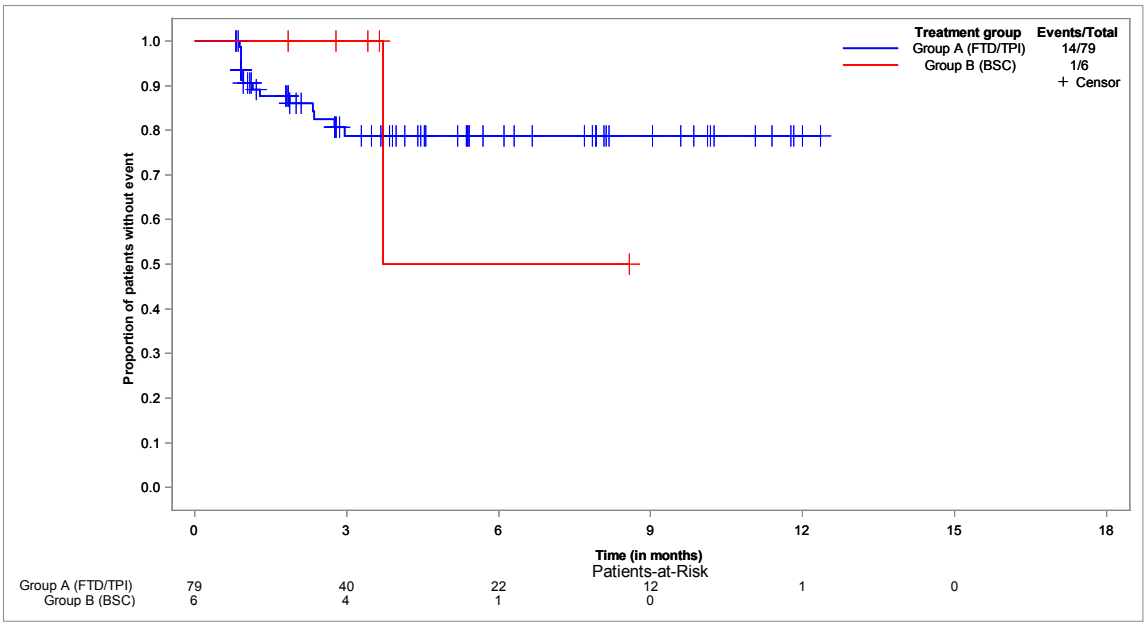

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of AP - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



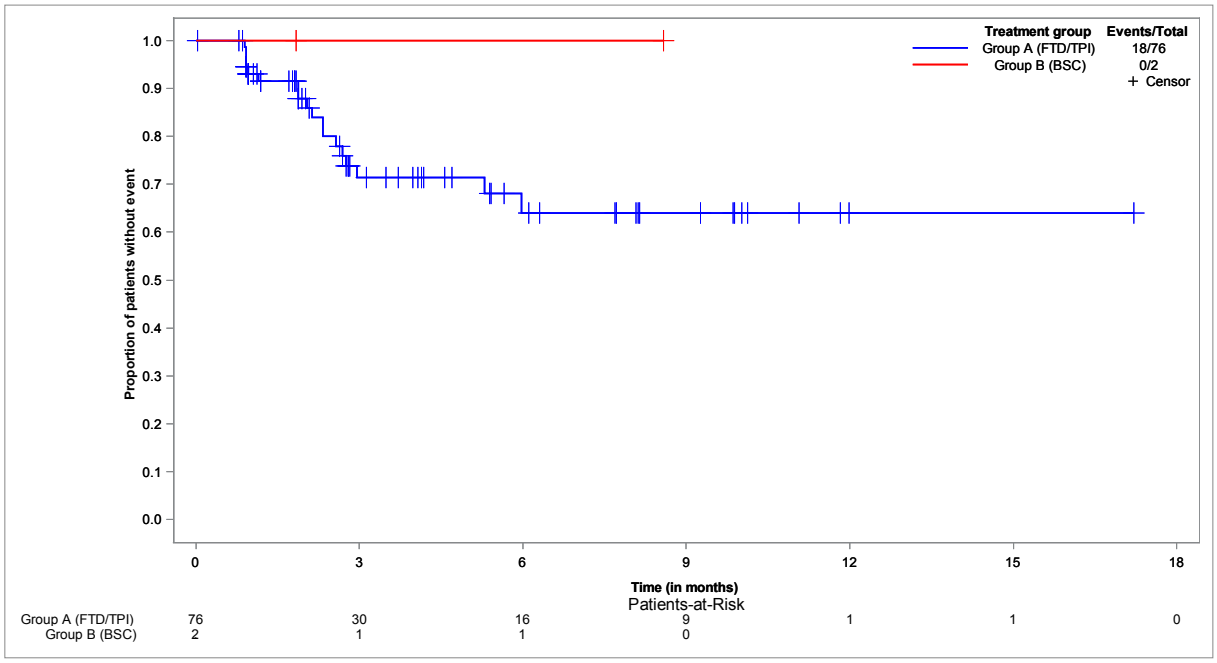
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of AP - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



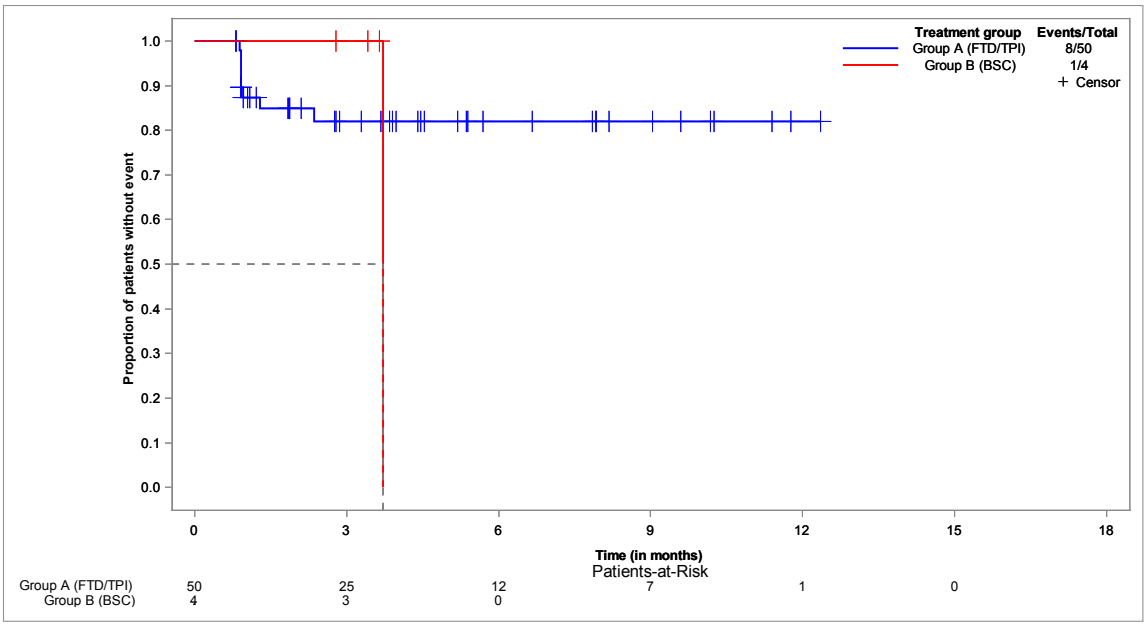

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of AP - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



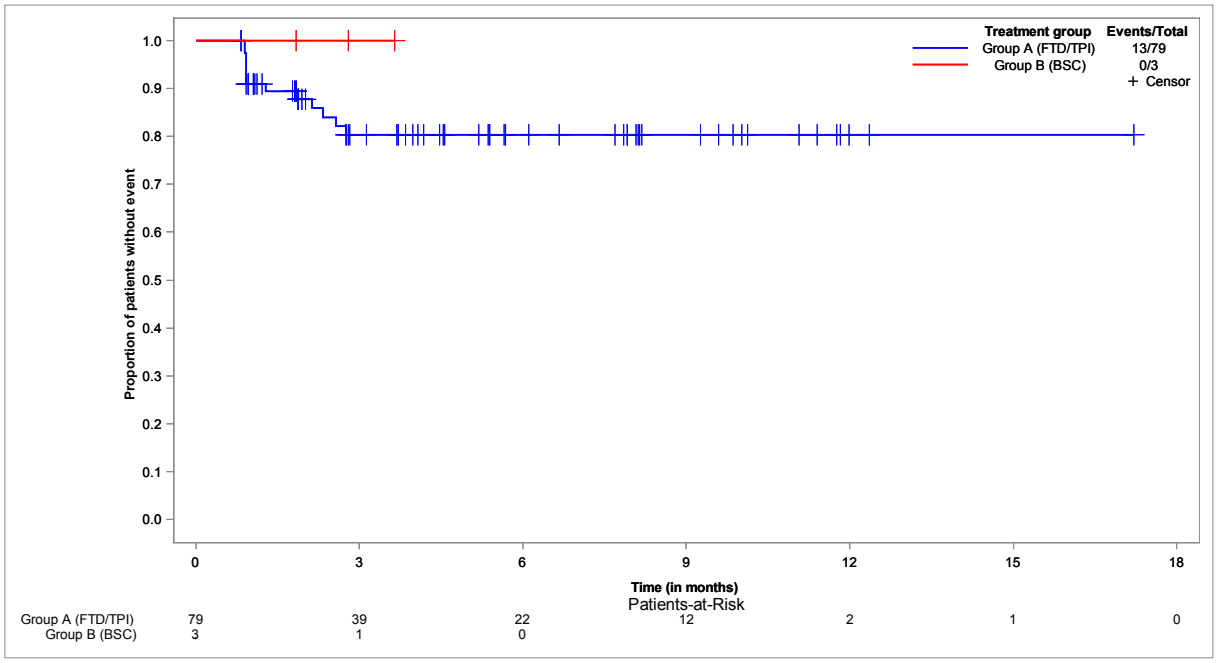
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of AP - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



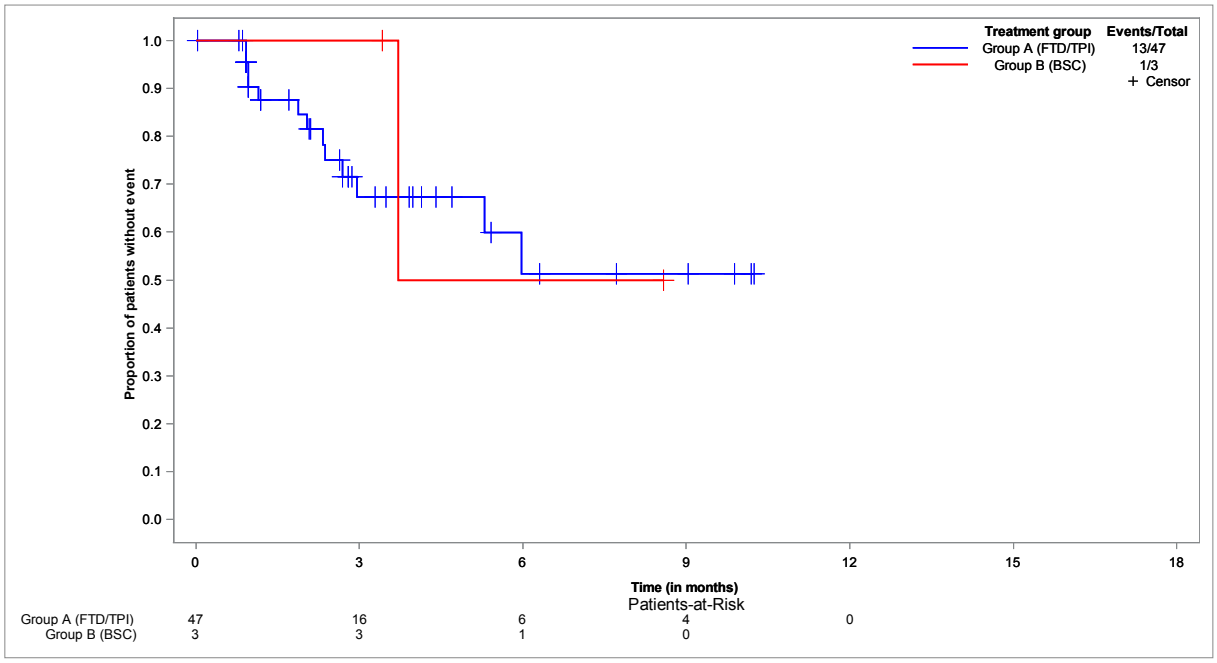

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of AP - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



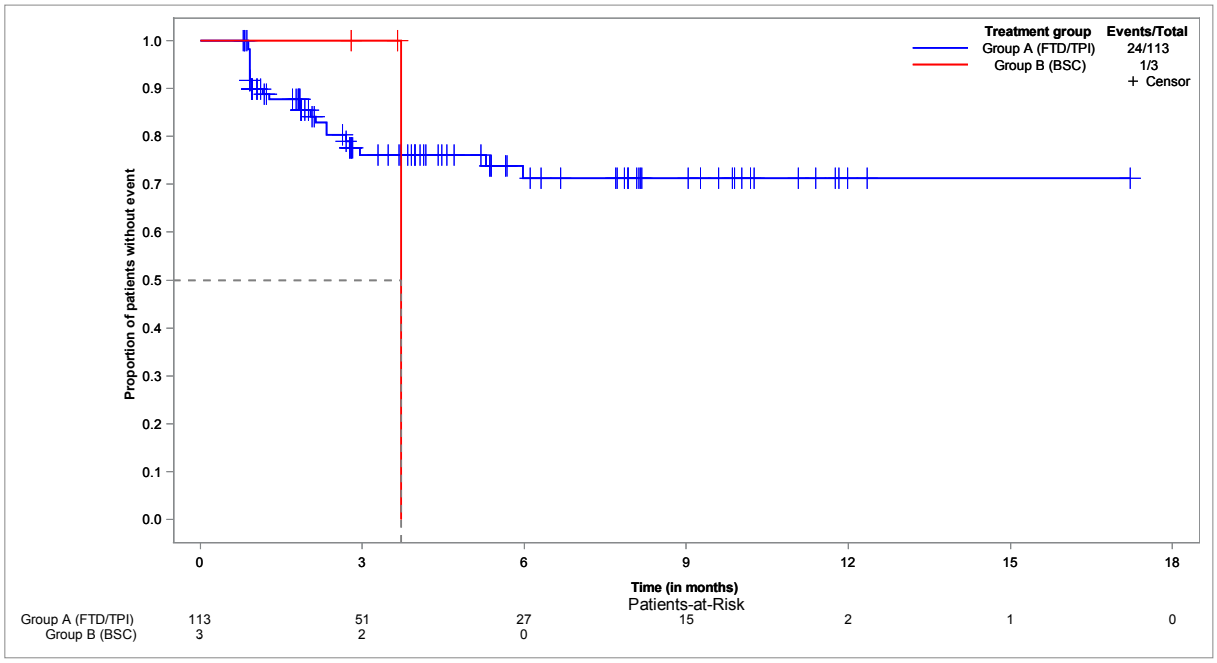
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of AP - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



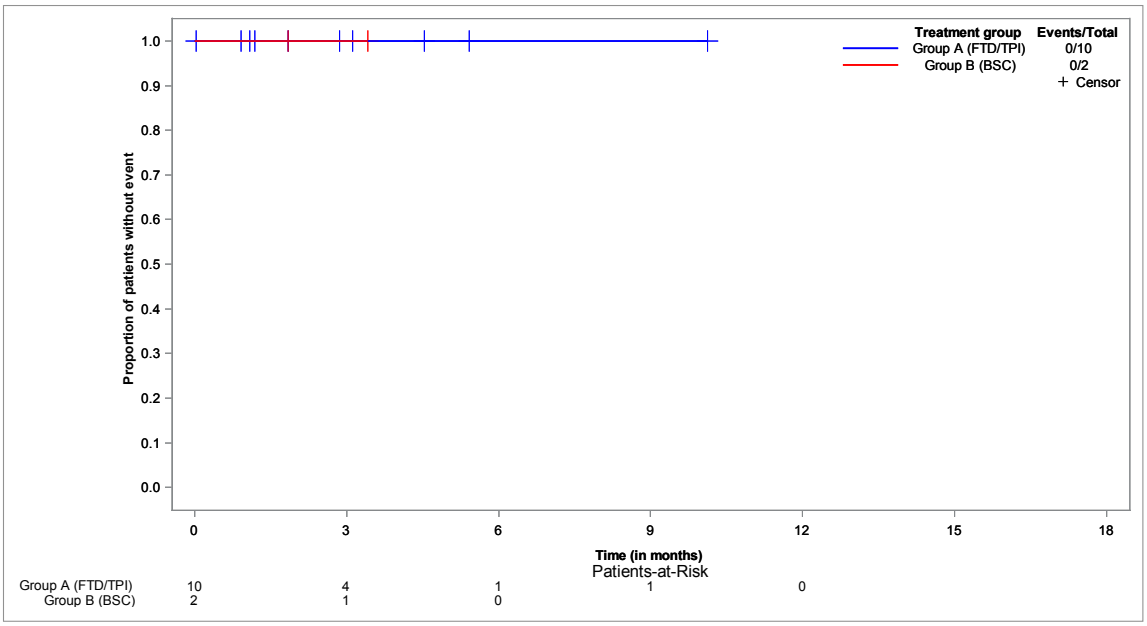

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of AP - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



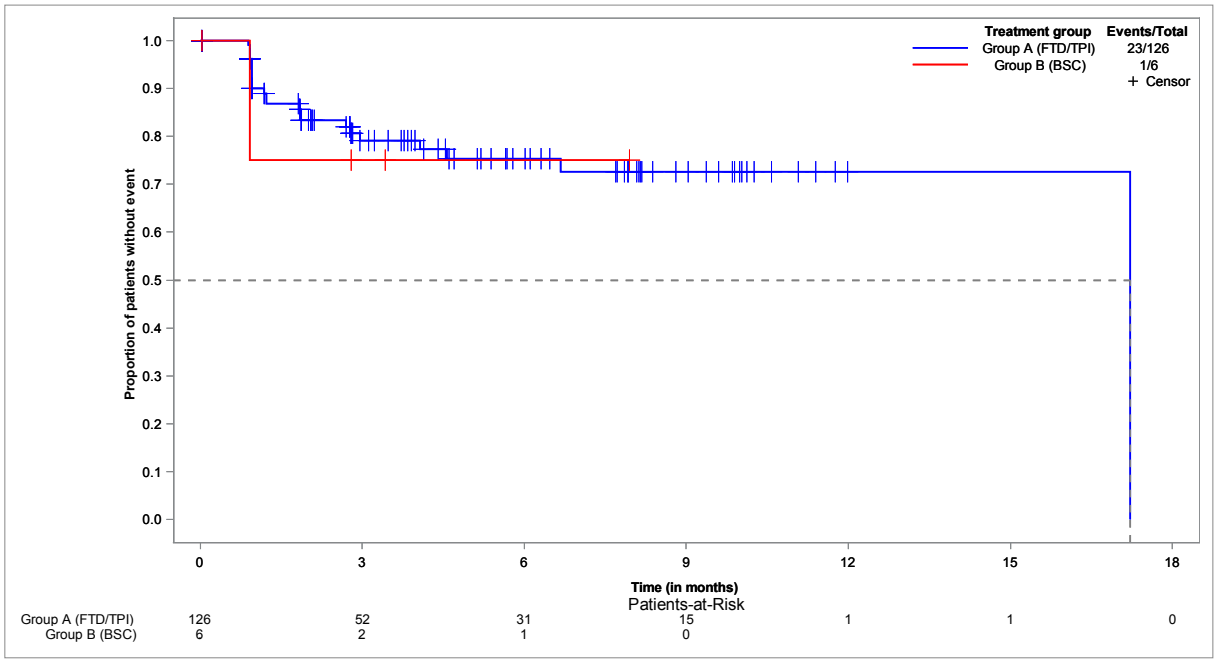
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of AP - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



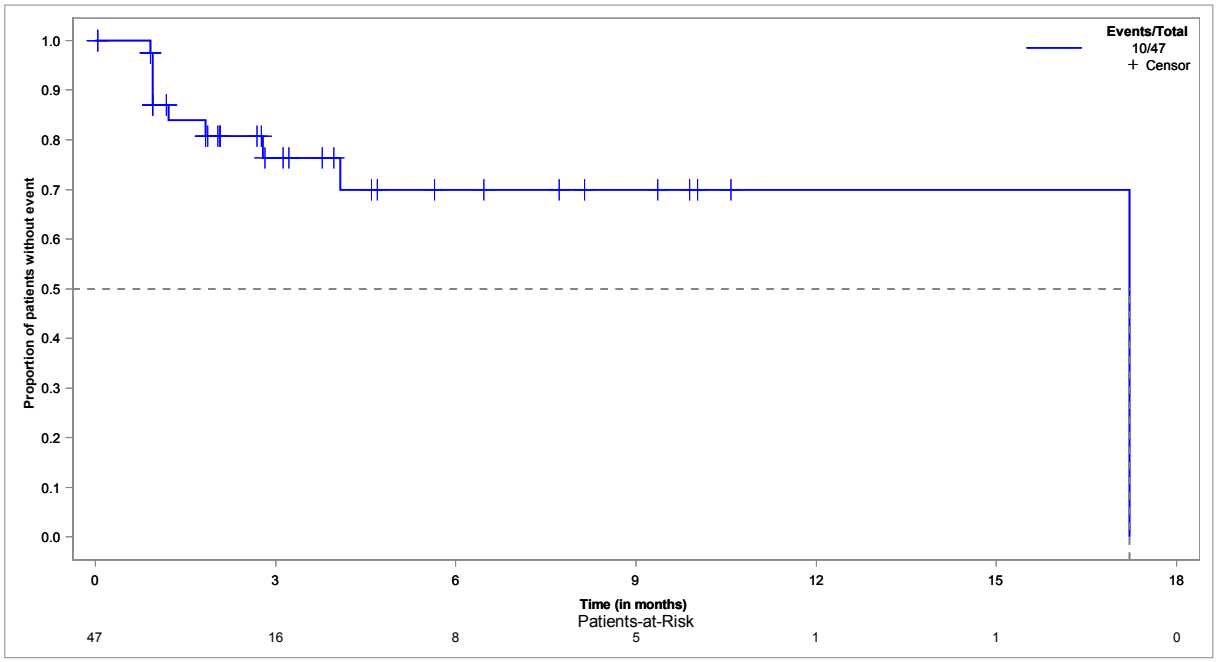

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of AP - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



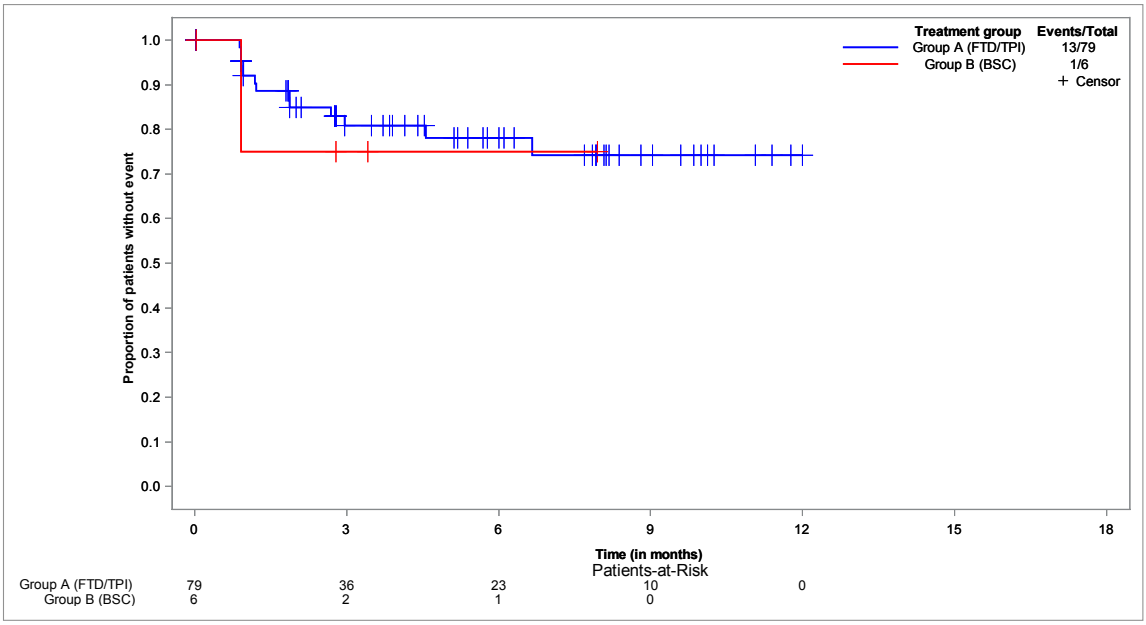
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of CO - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



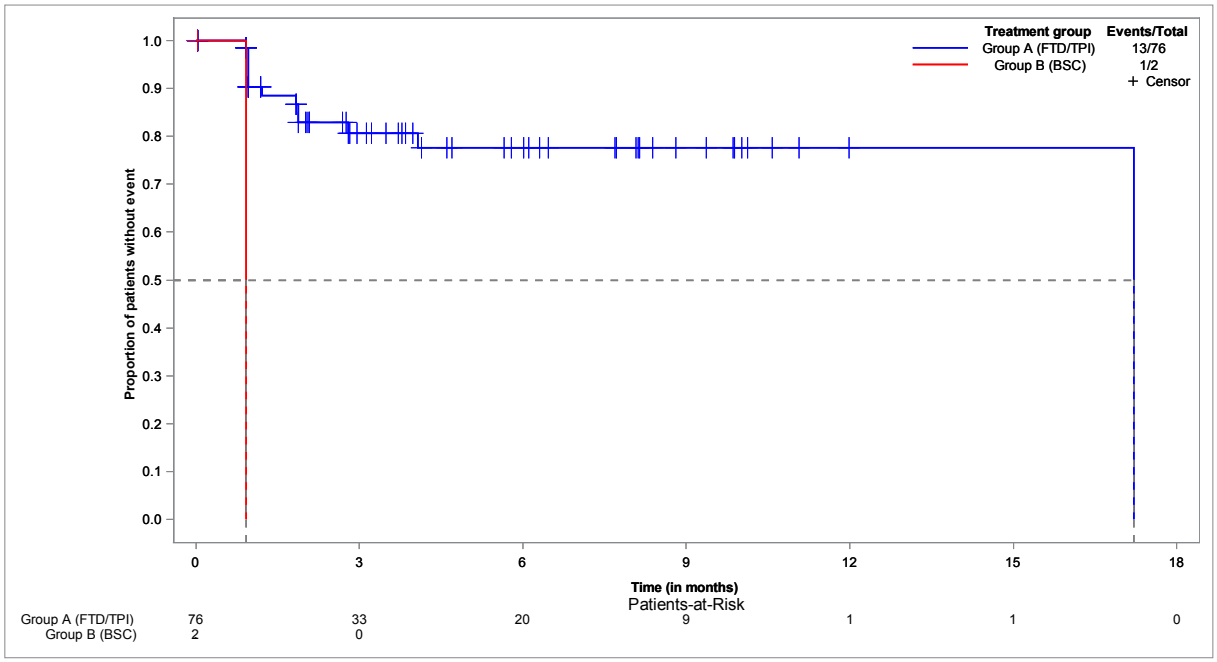

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of CO - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



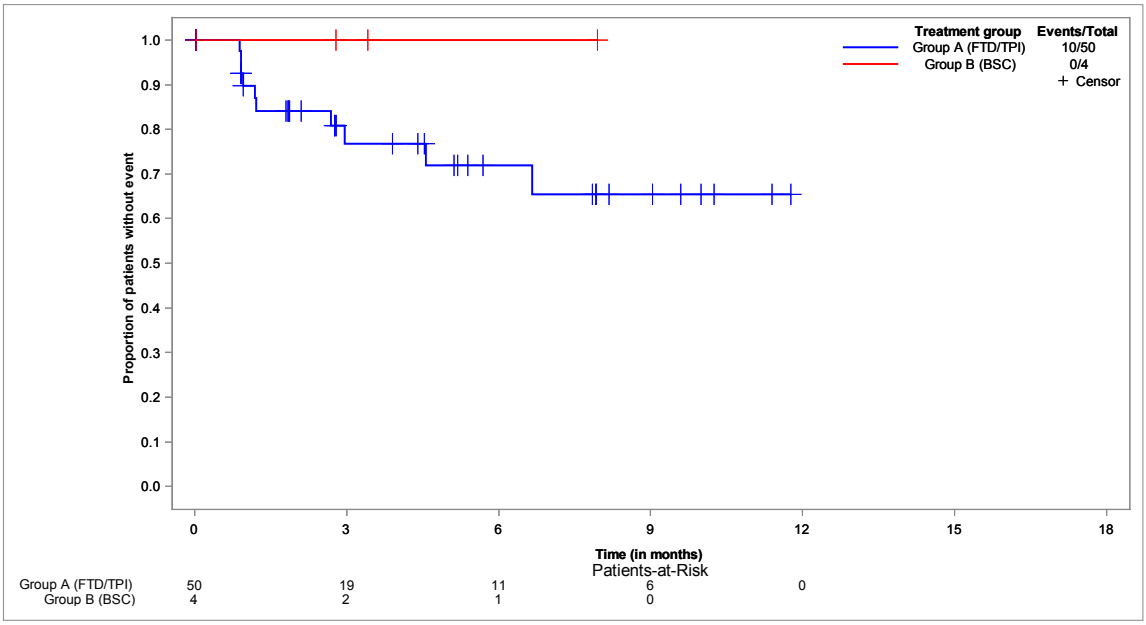
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of CO - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



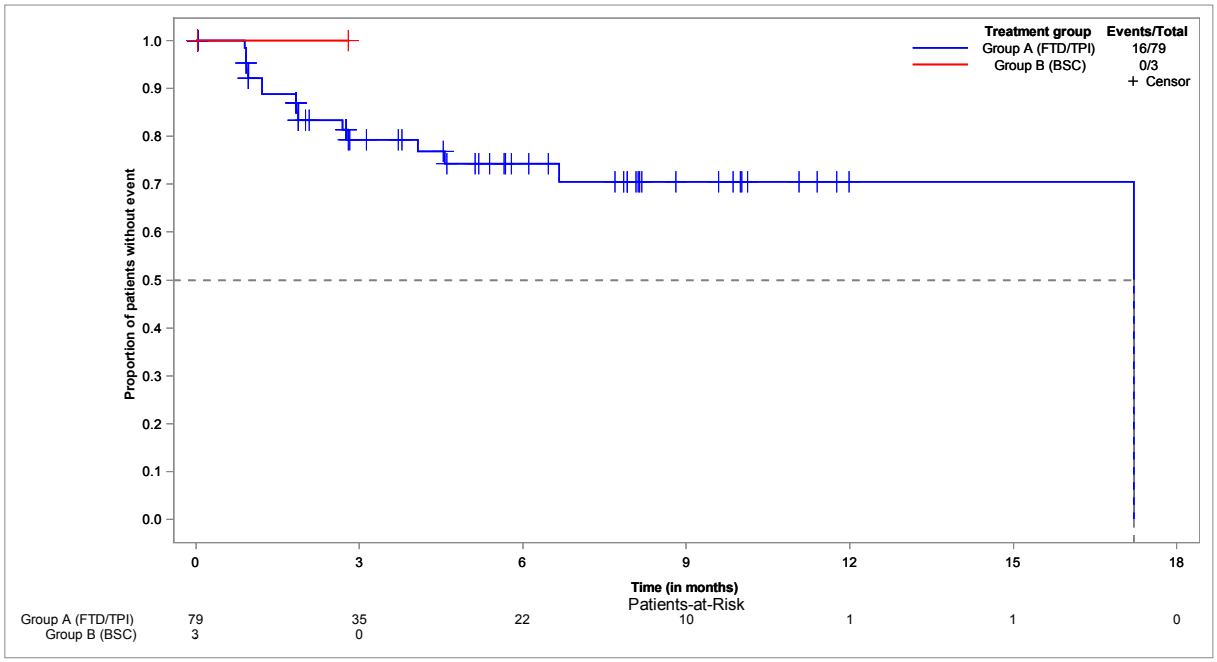

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of CO - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



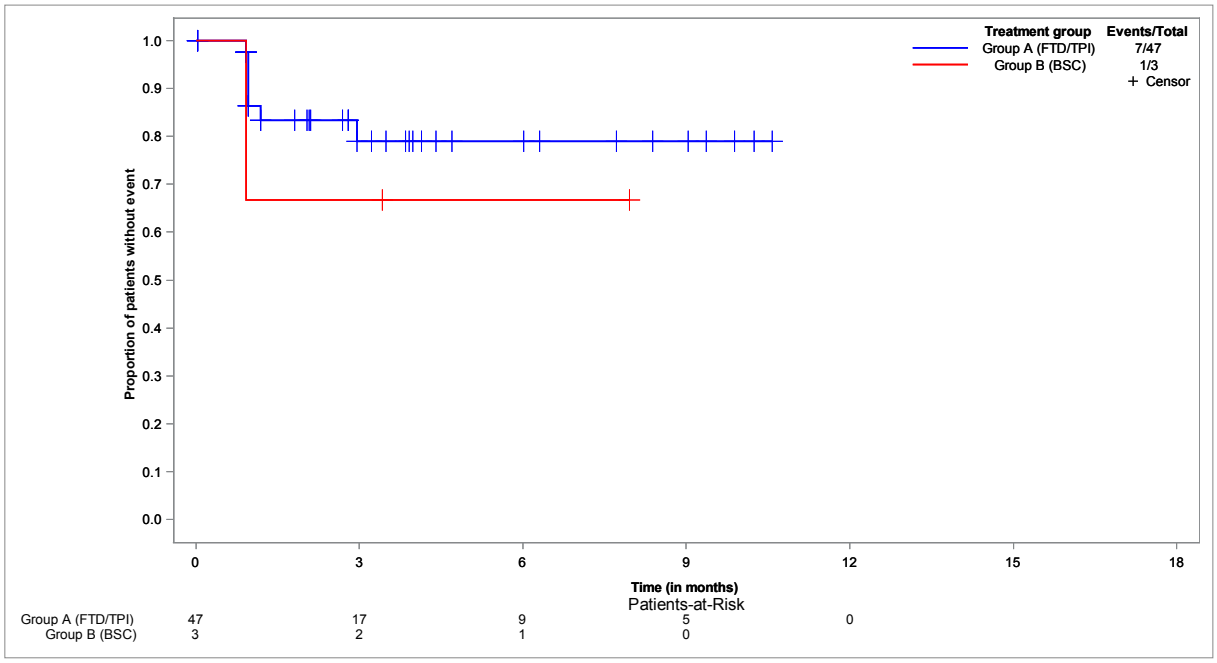
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of CO - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



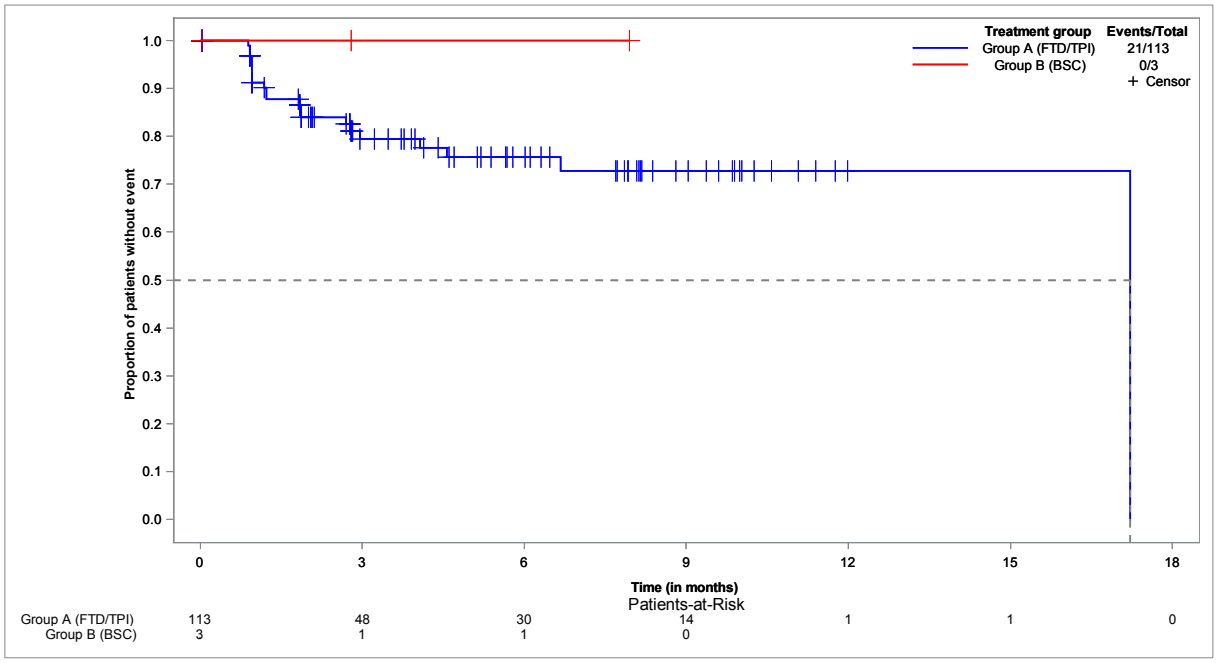

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of CO - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



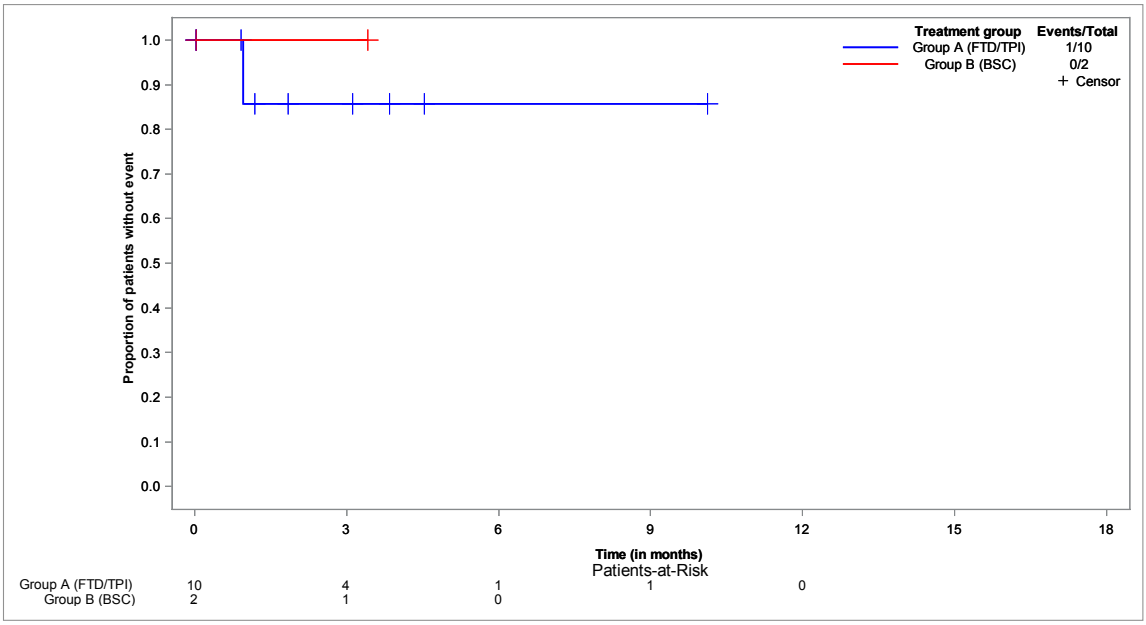
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of CO - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



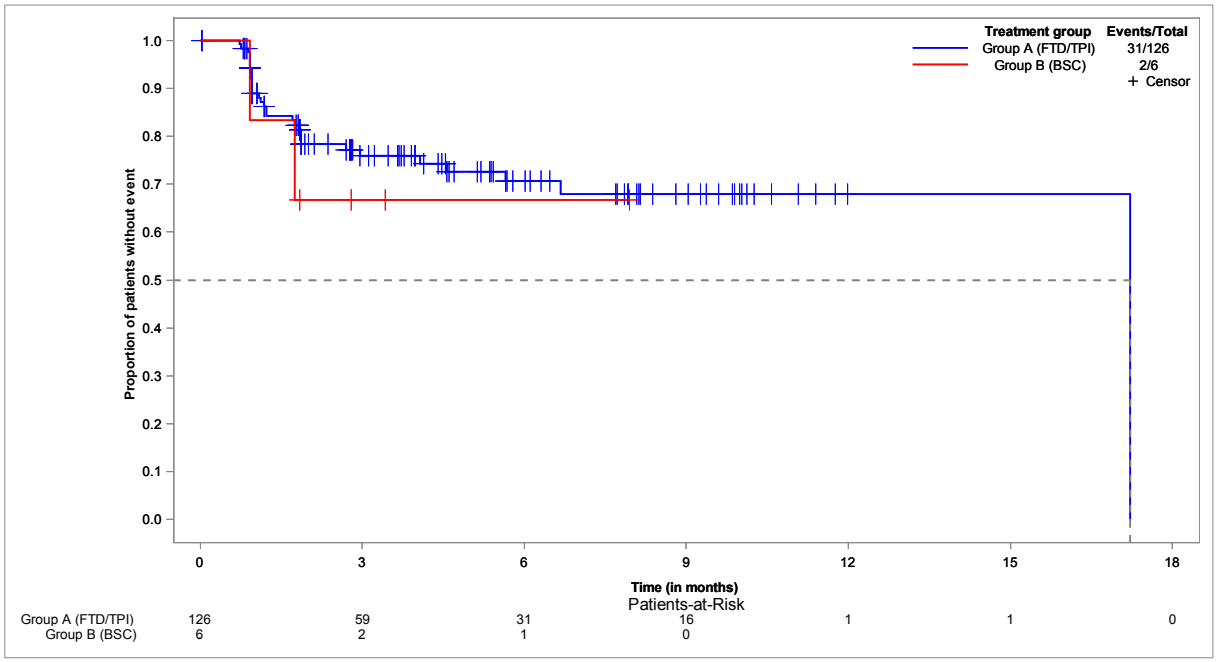

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of CO - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



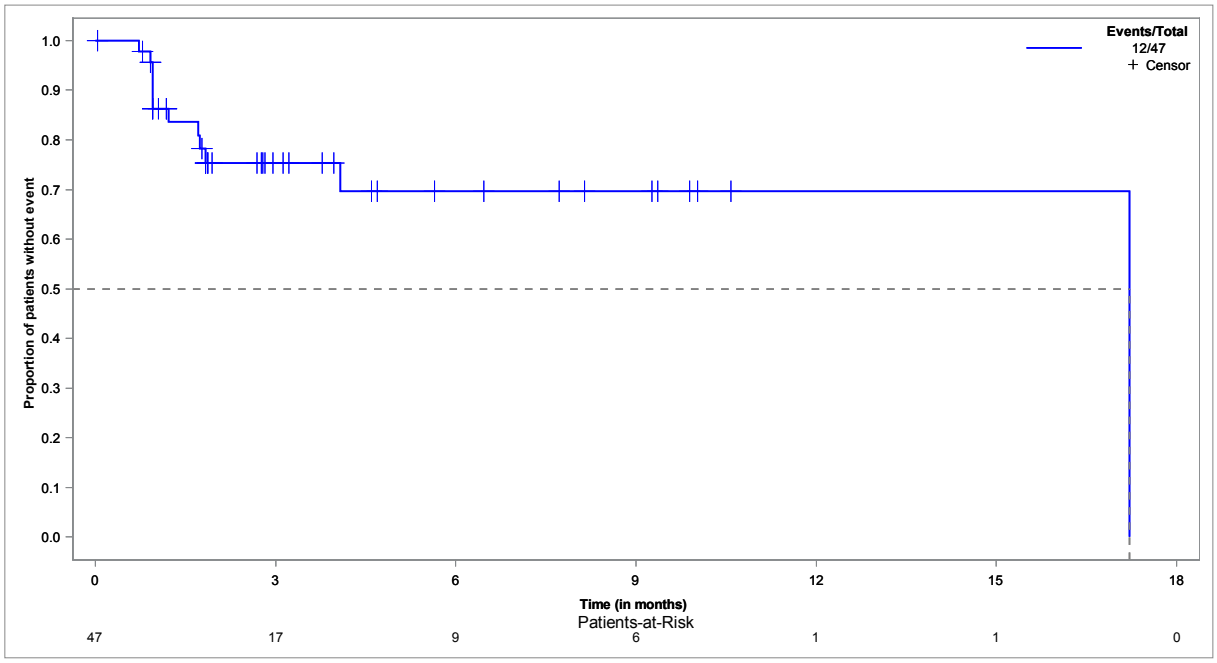
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of CO - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



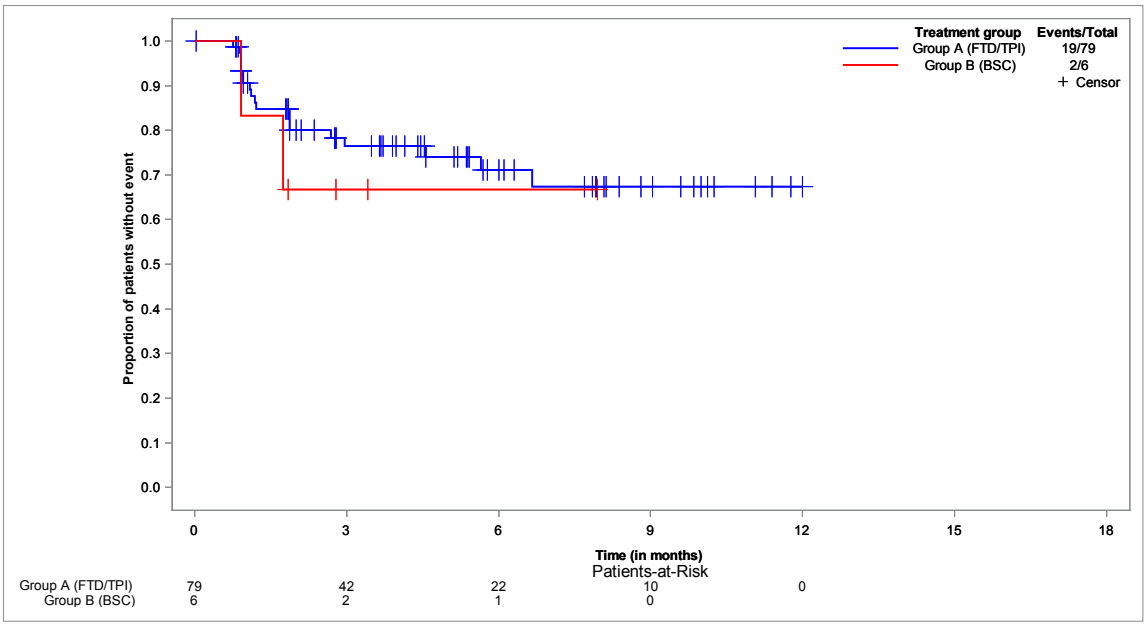

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of CO - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



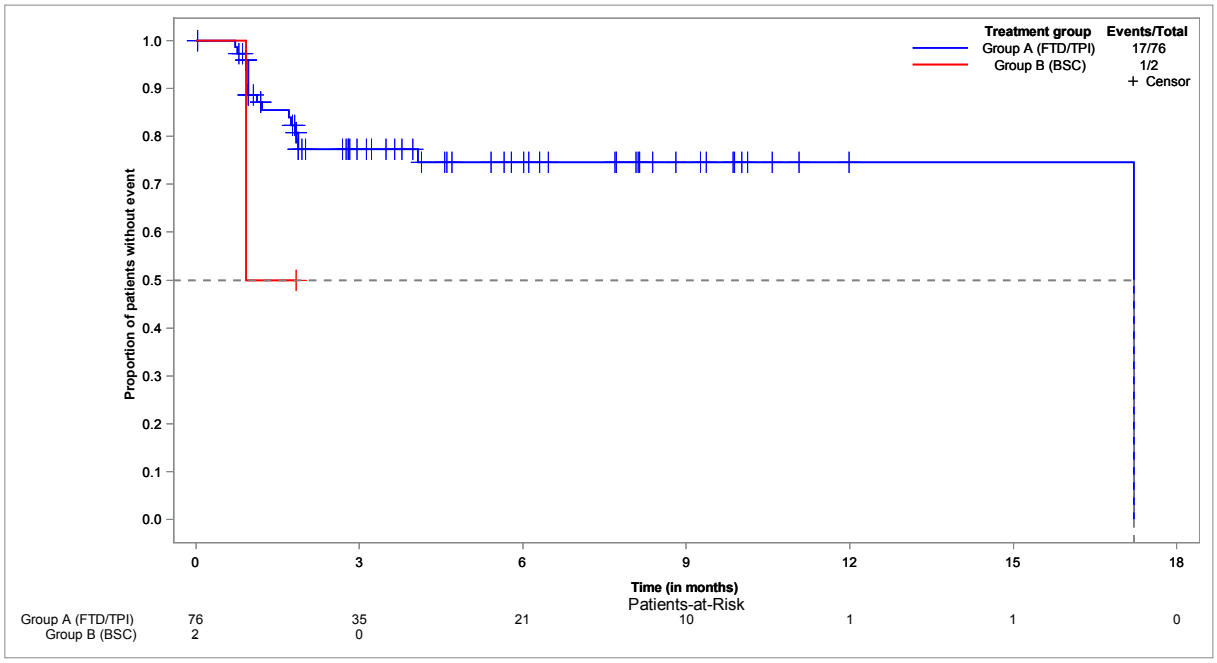
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of CO - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



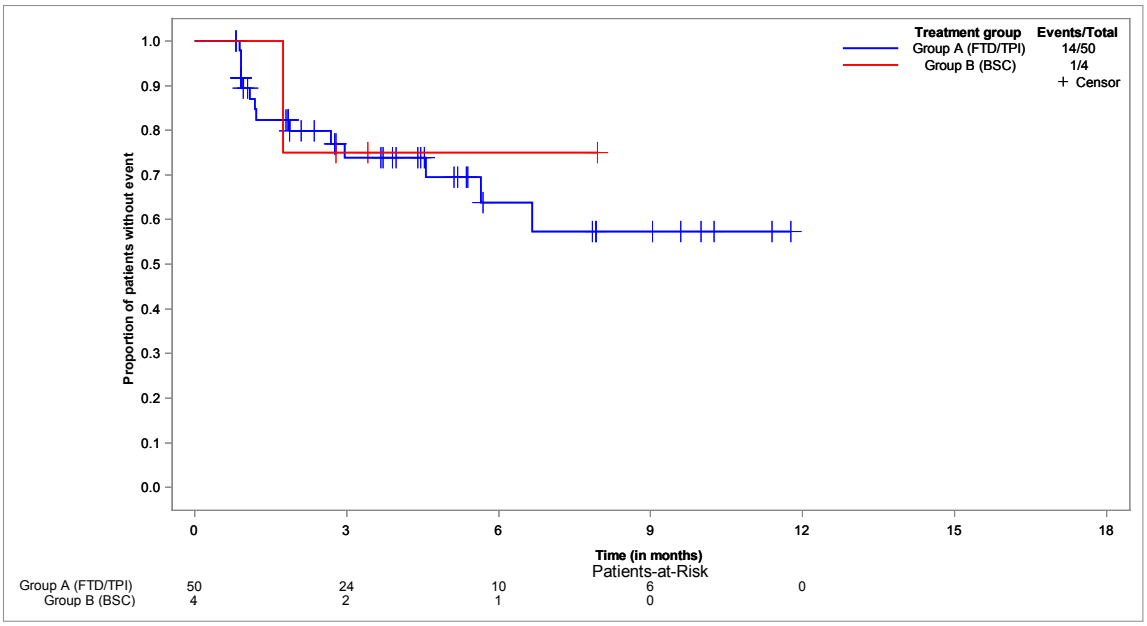

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of CO - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



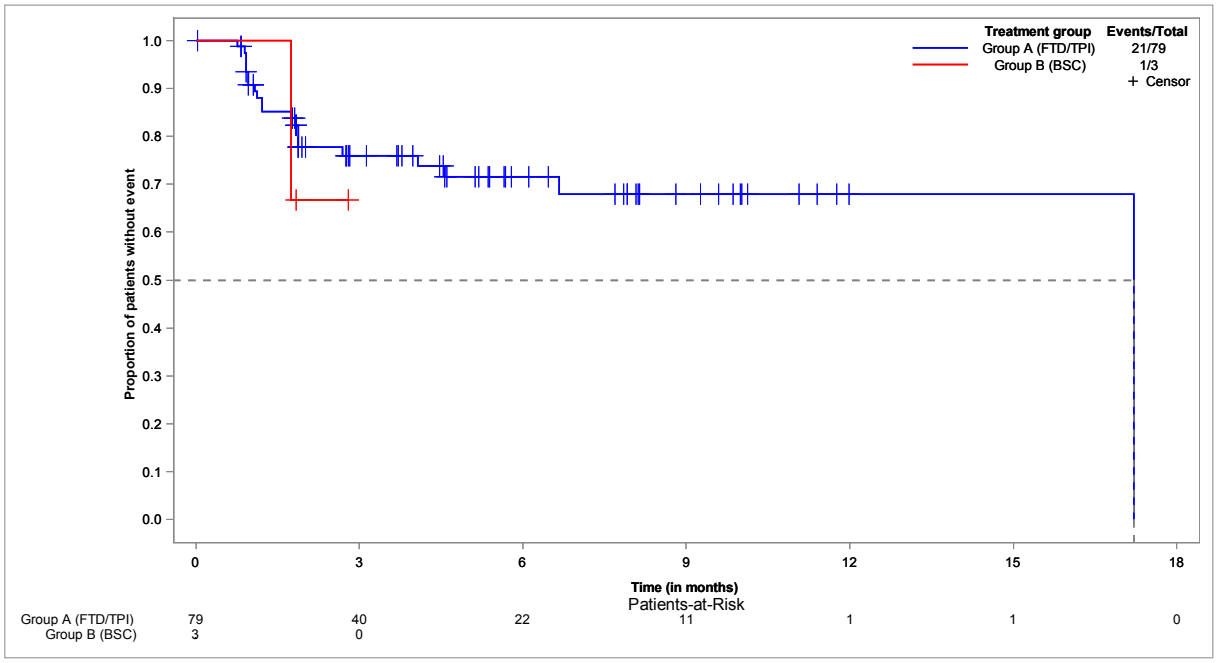
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of CO - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



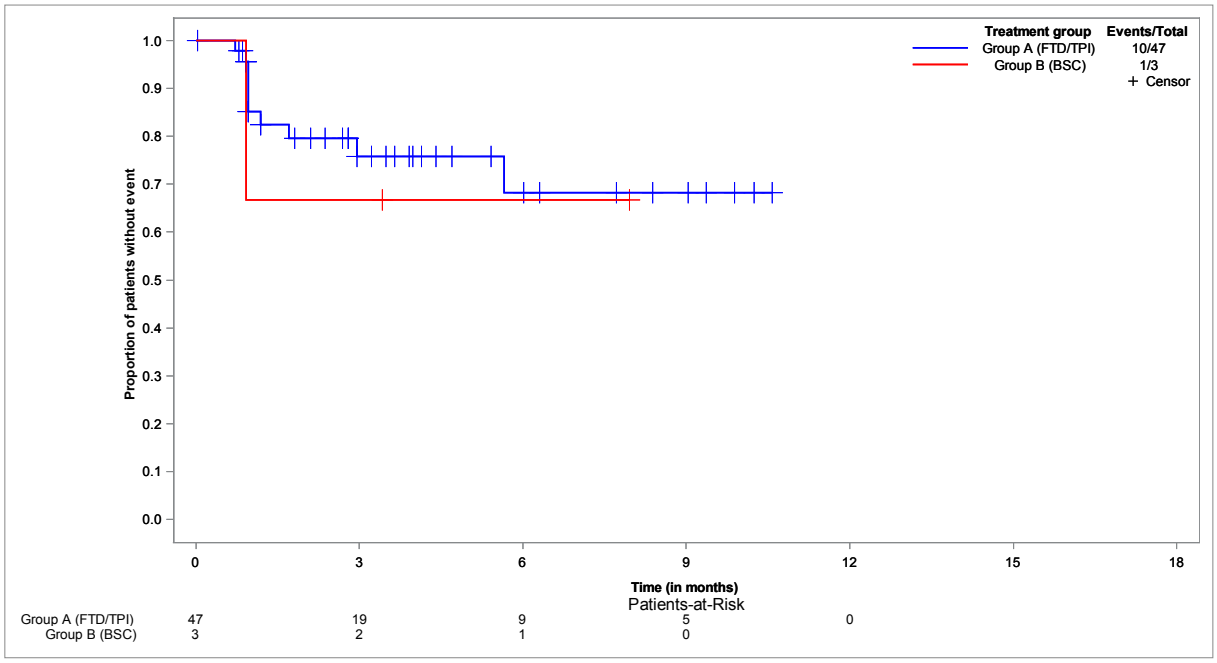

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of CO - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



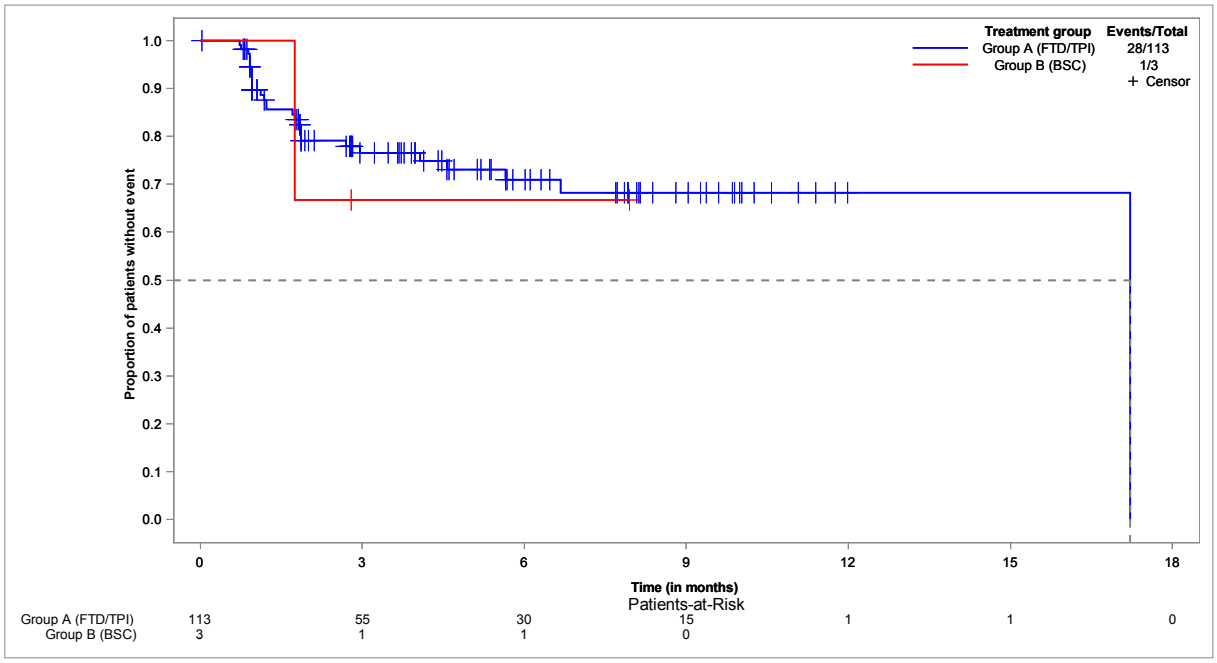
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of CO - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



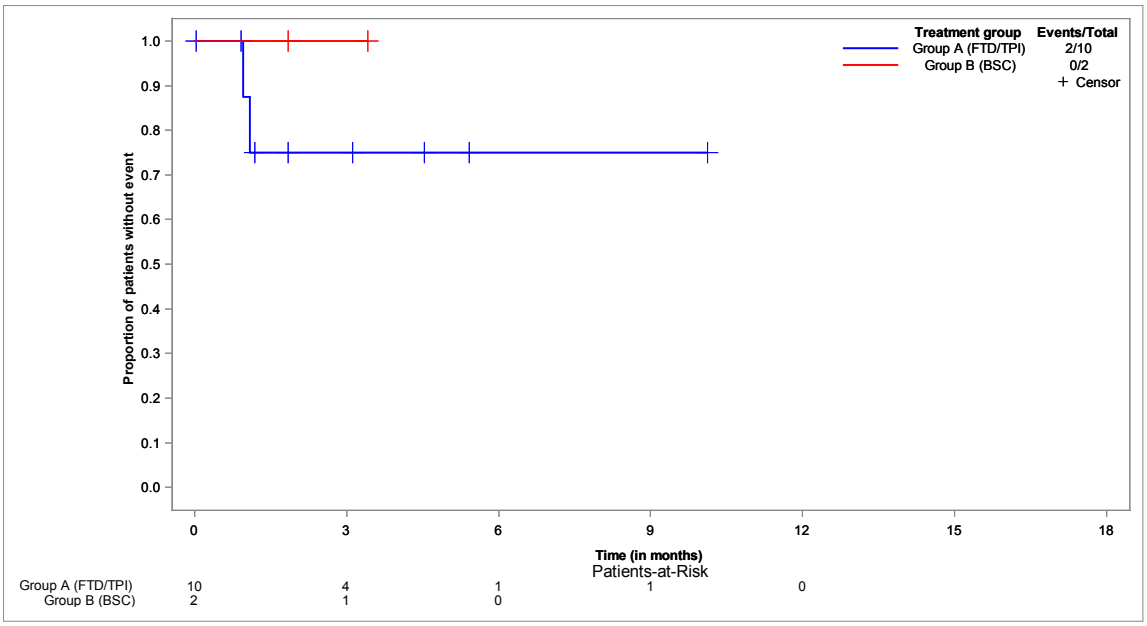

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of CO - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



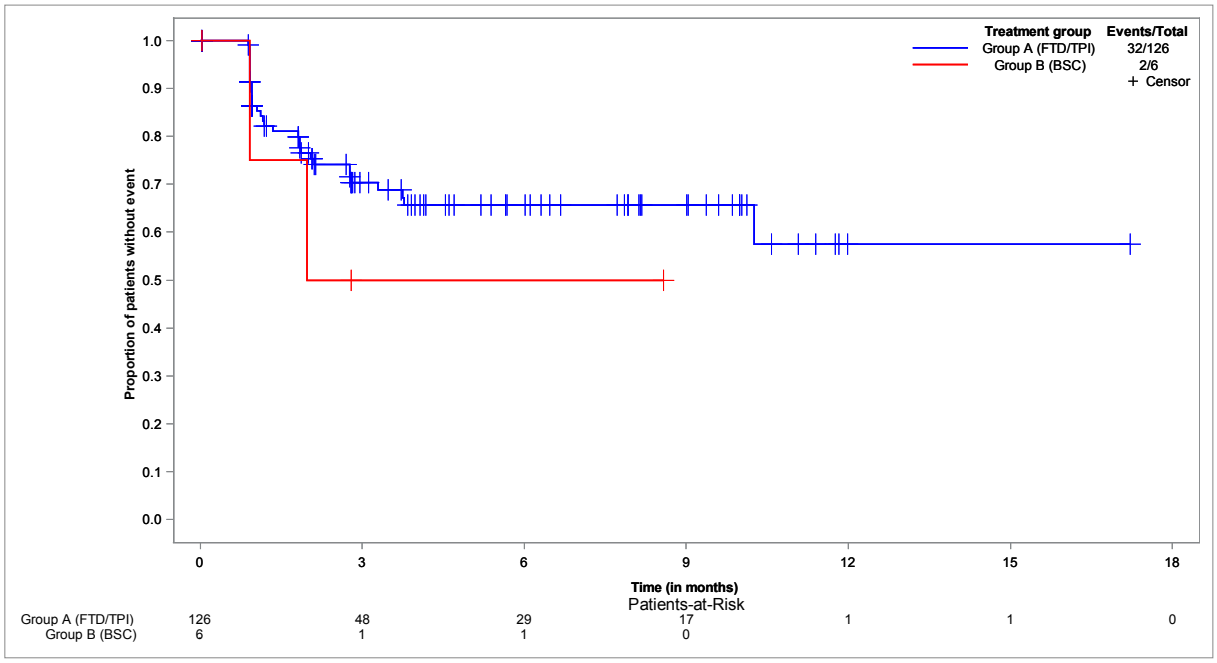
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of CO - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



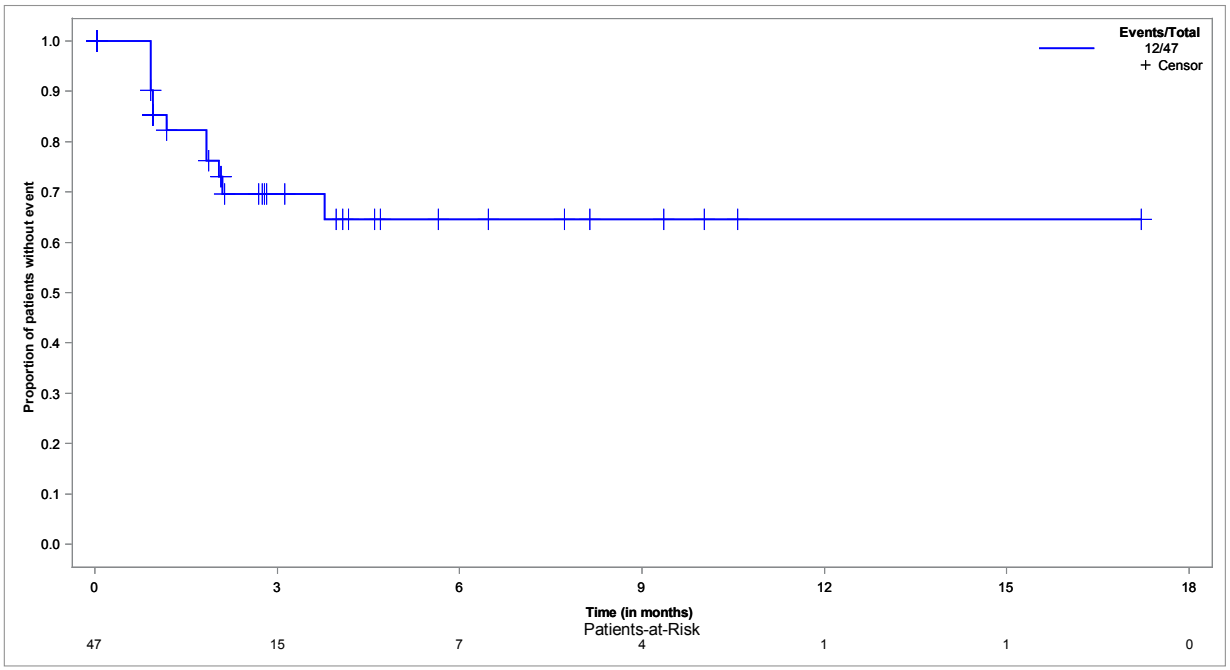

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of CO - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



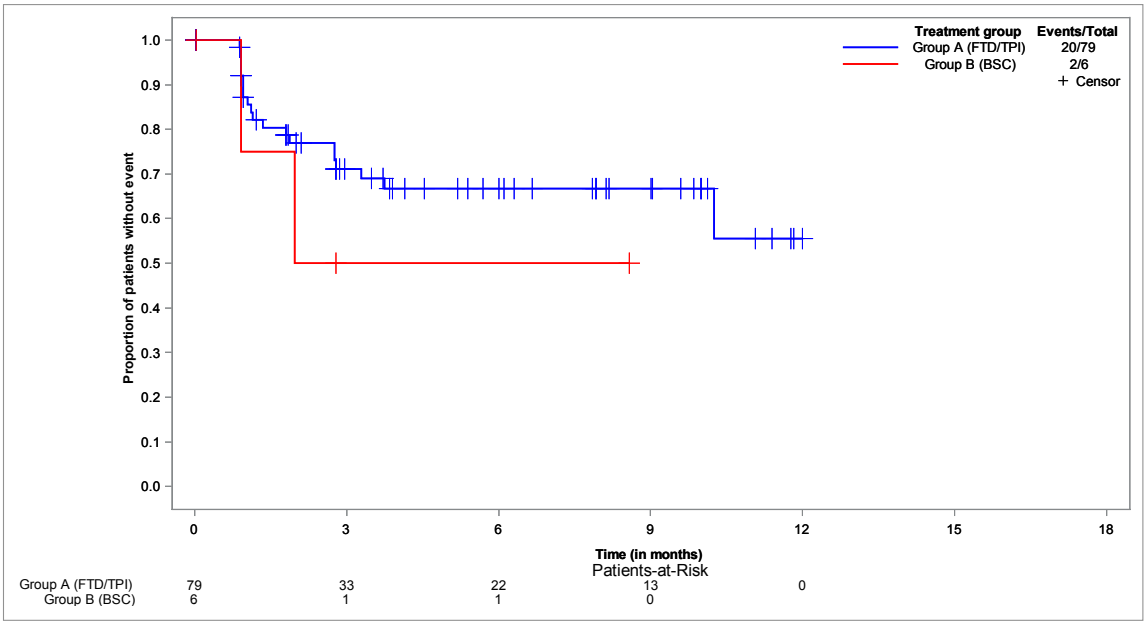
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of DI - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



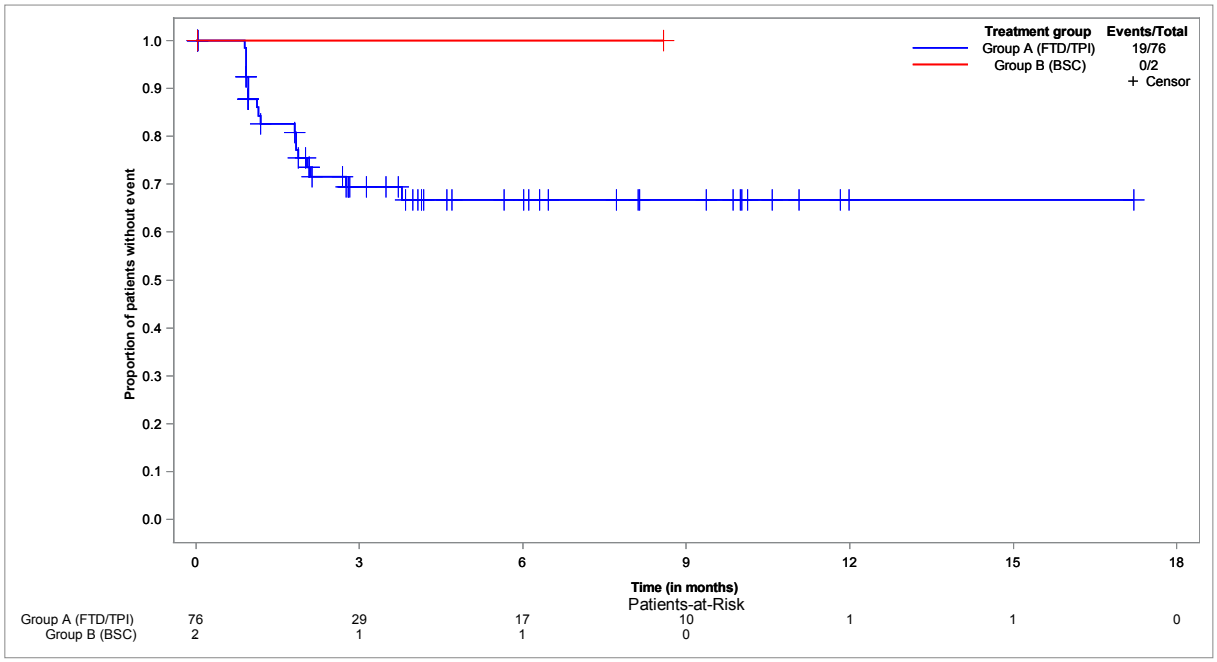

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of DI - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 65 years**



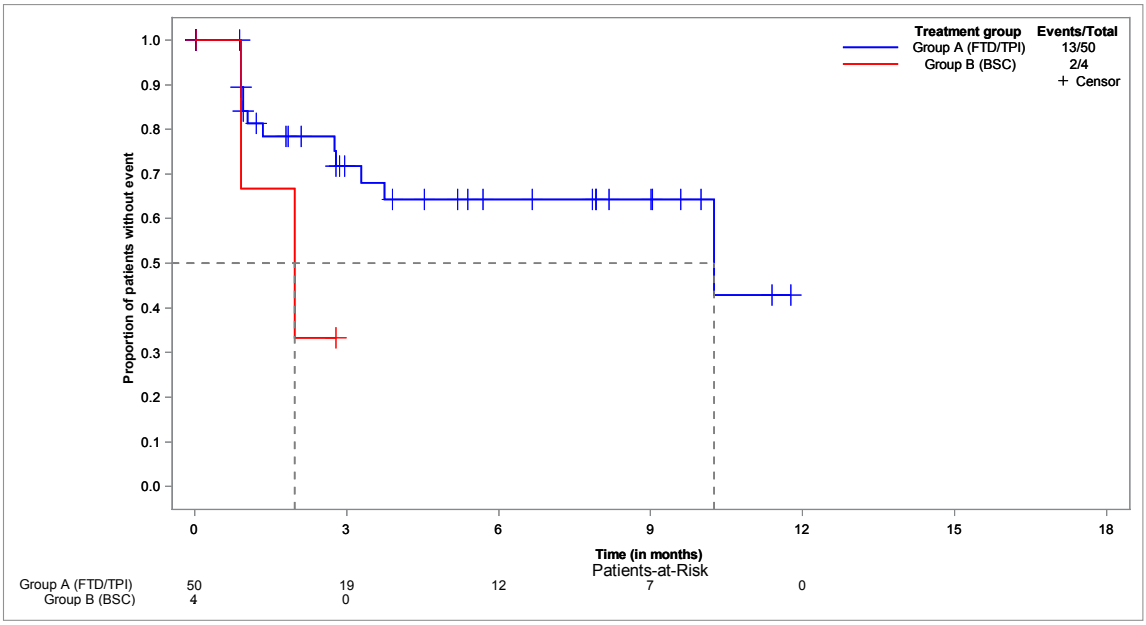
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of DI - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



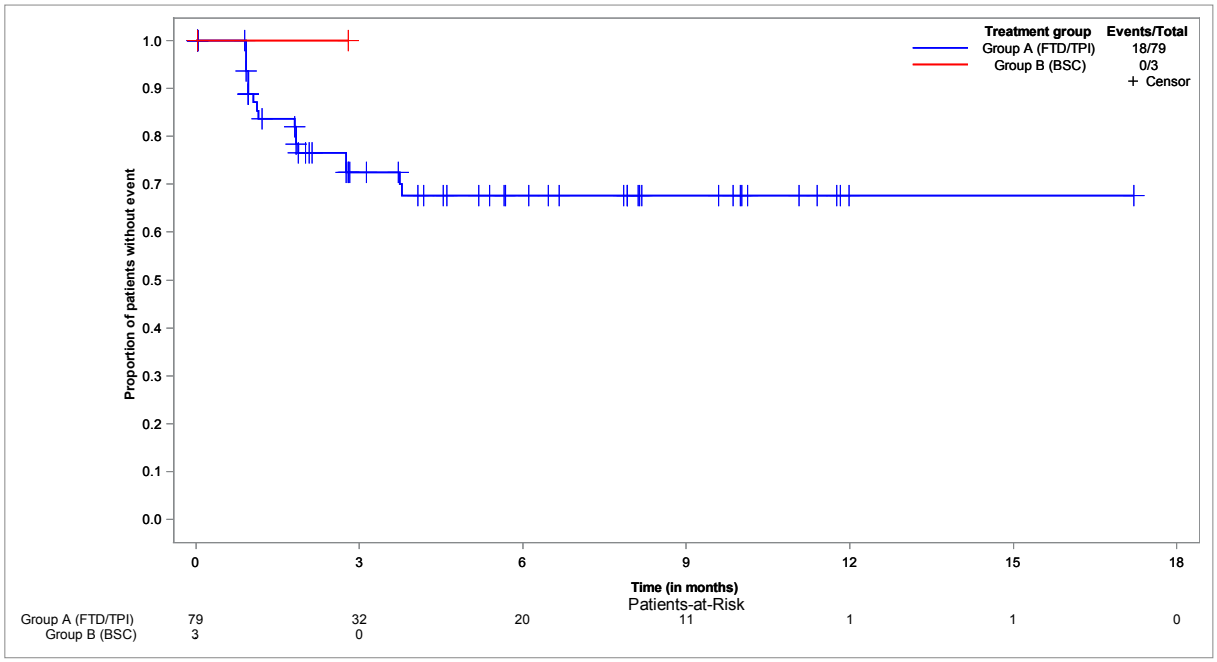

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of DI - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



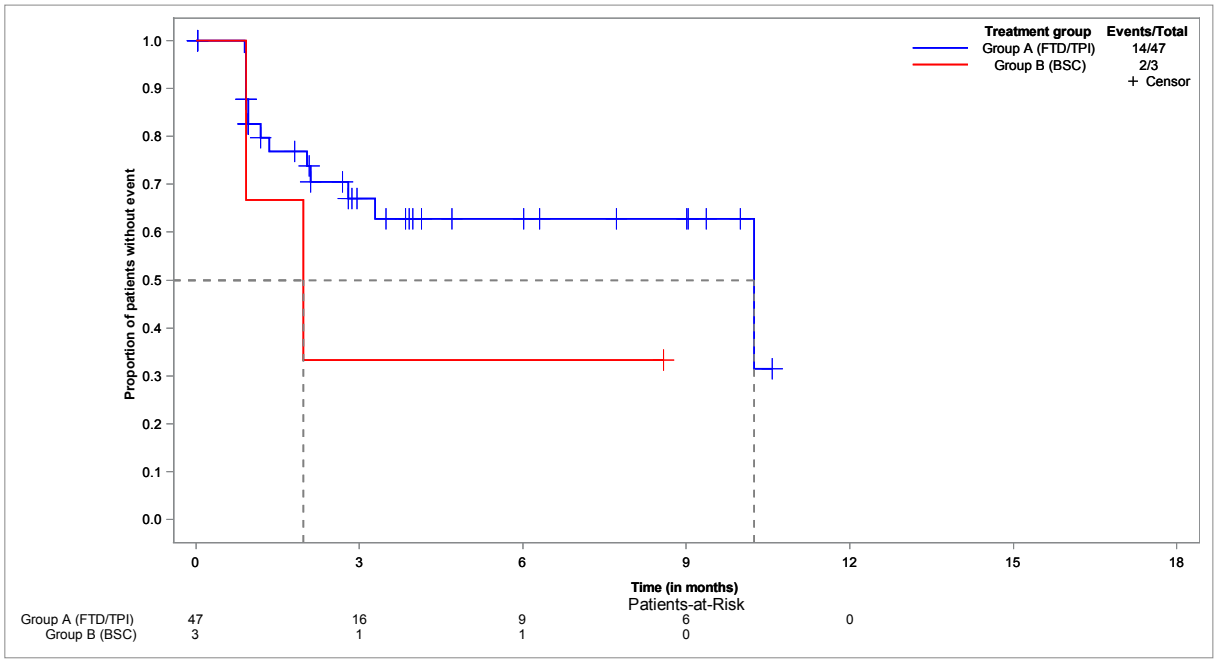
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of DI - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



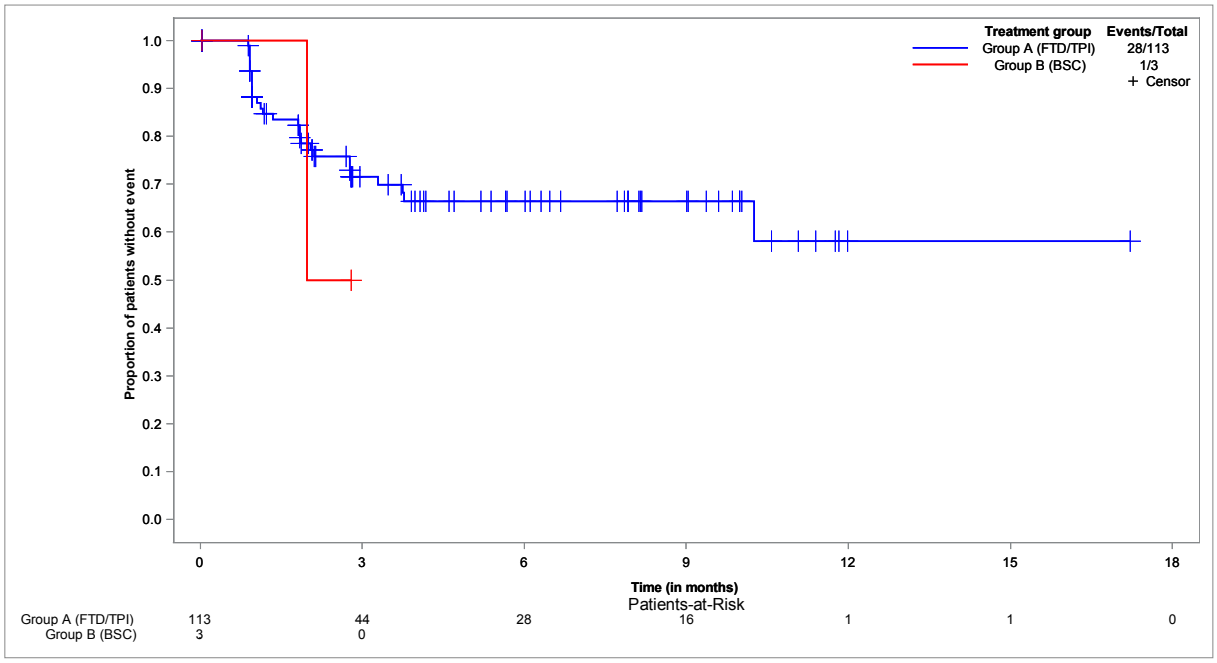

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of DI - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



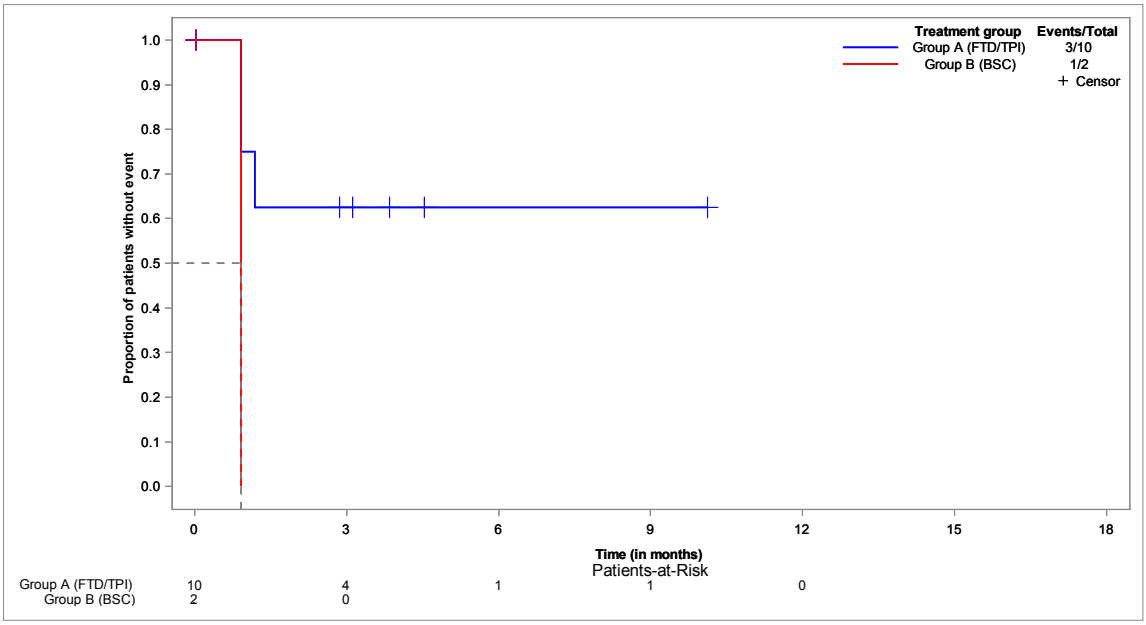
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of DI - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



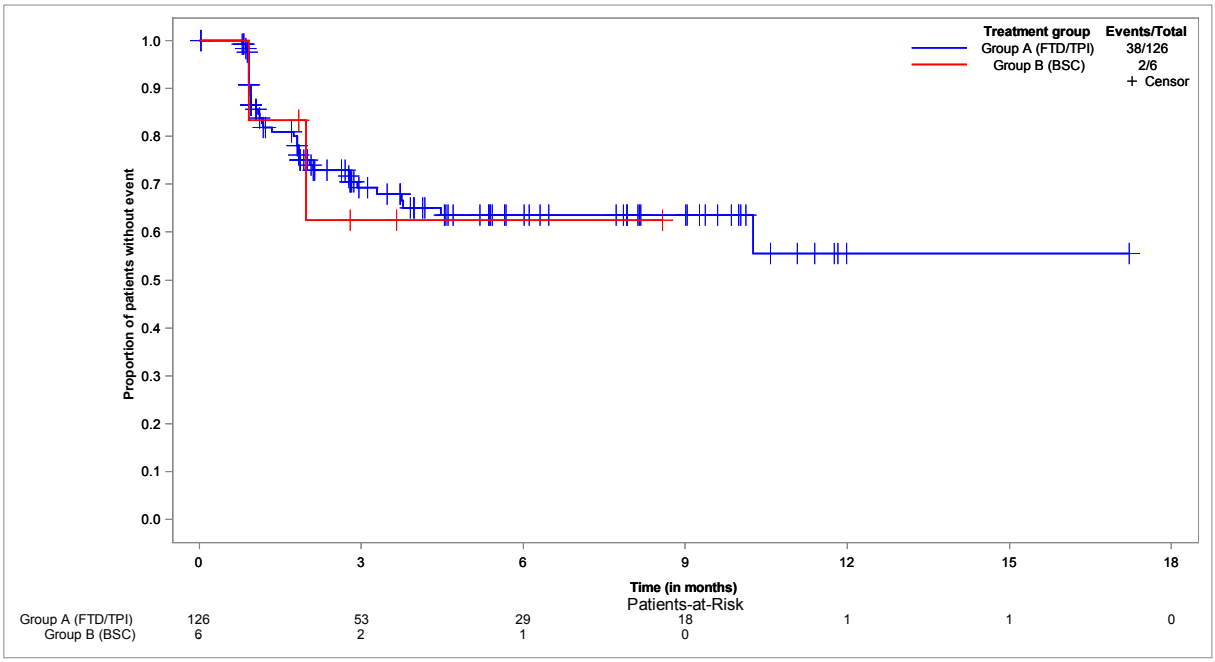

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of DI - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



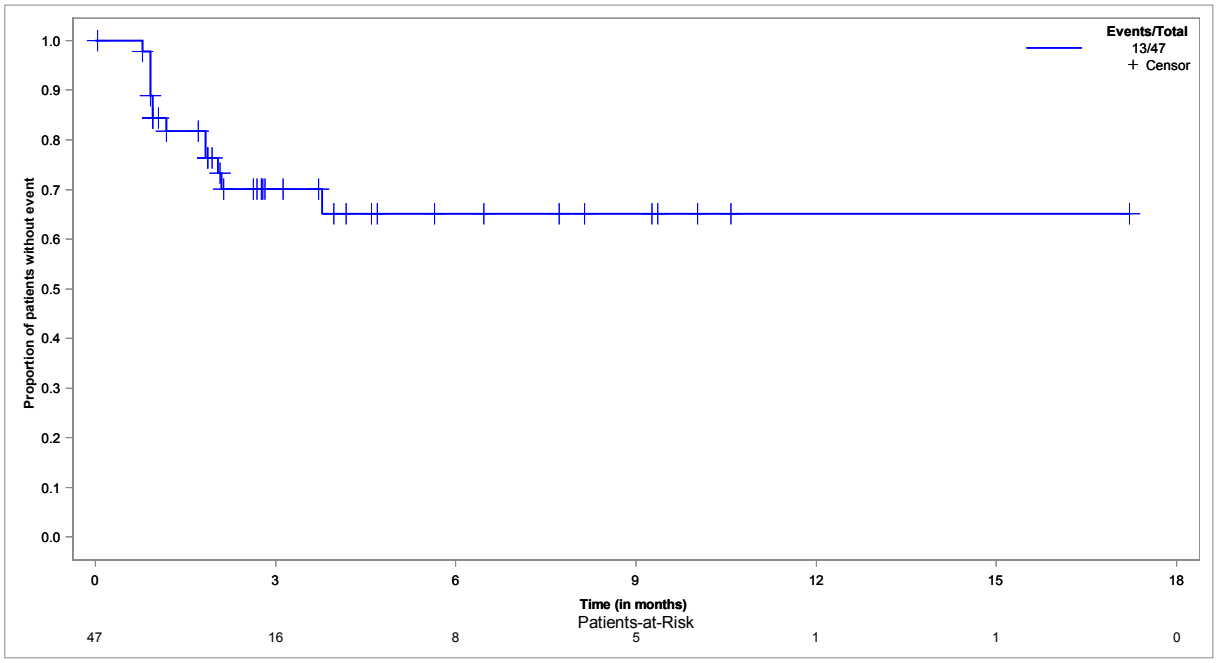
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of DI - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



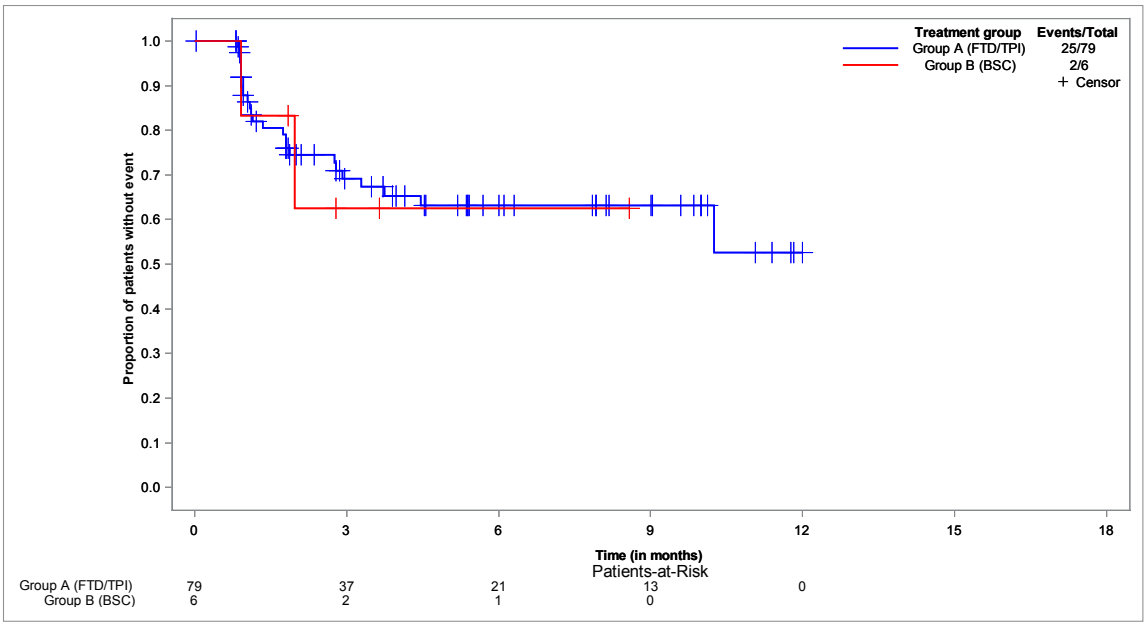

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of DI - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



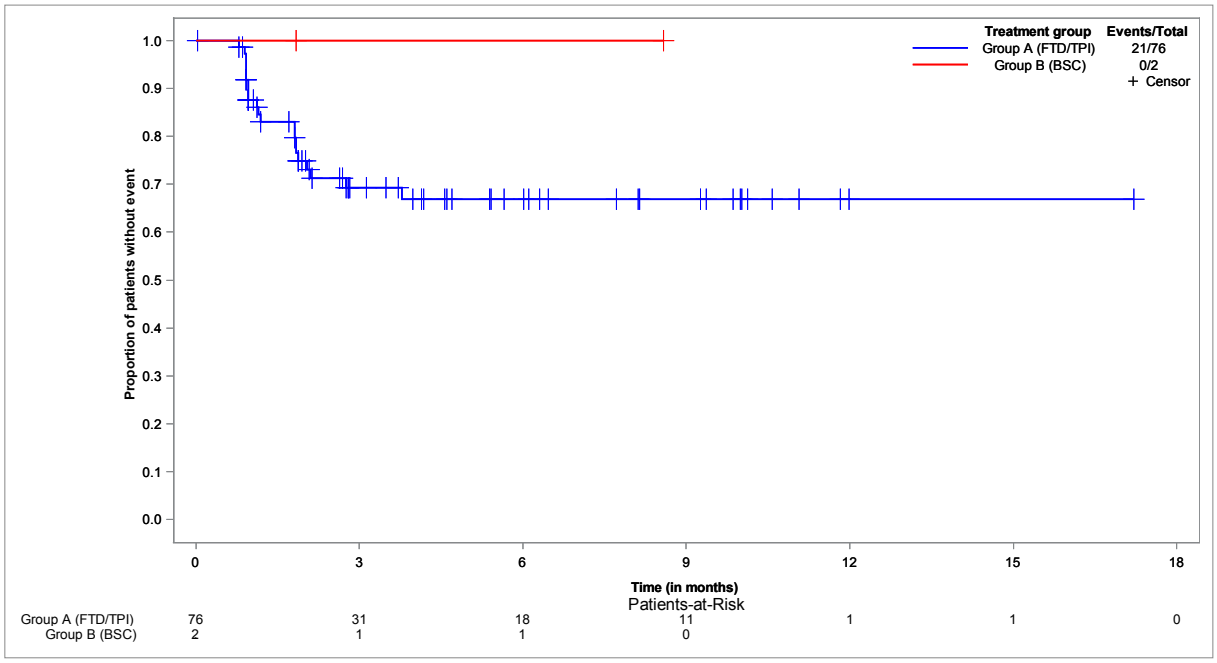
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of DI - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



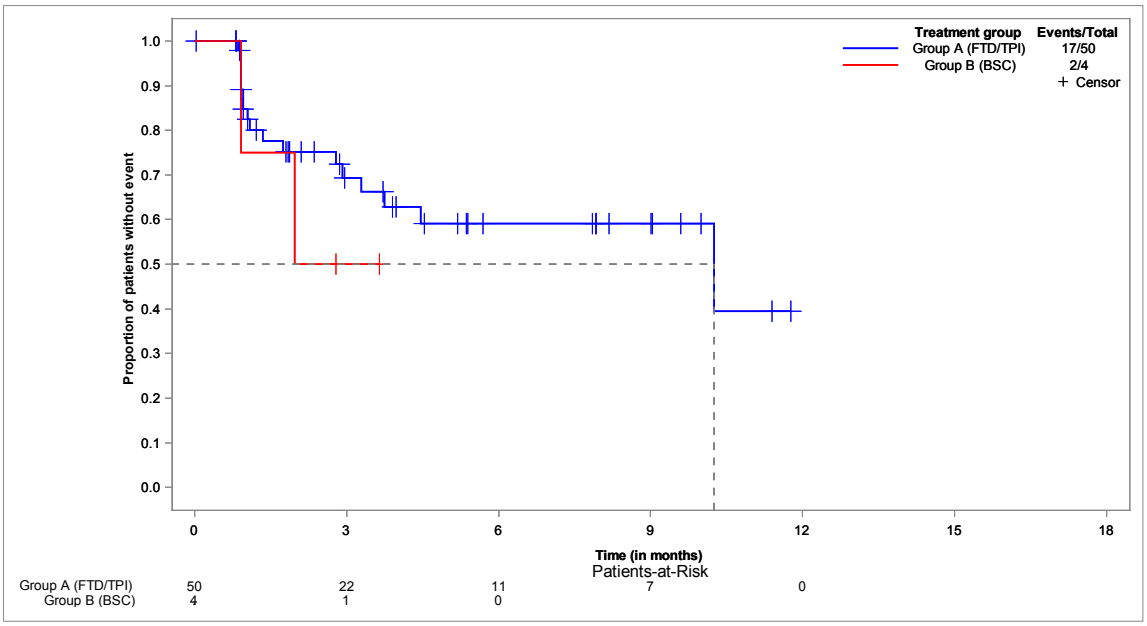

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of DI - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



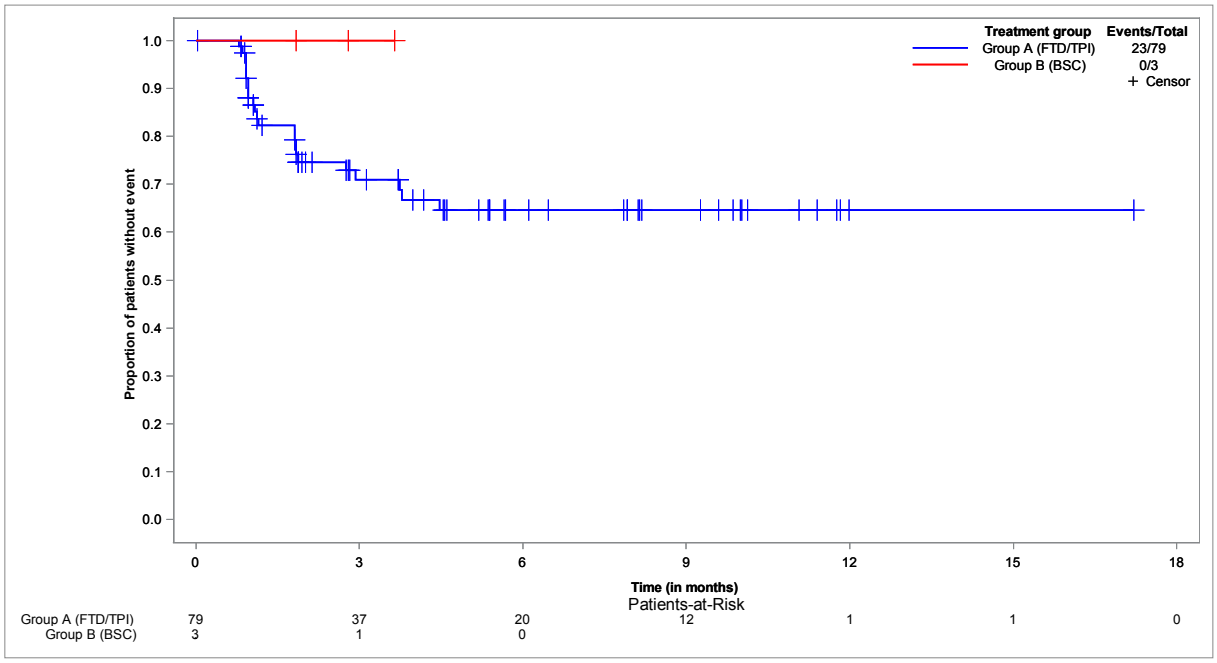
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of DI - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



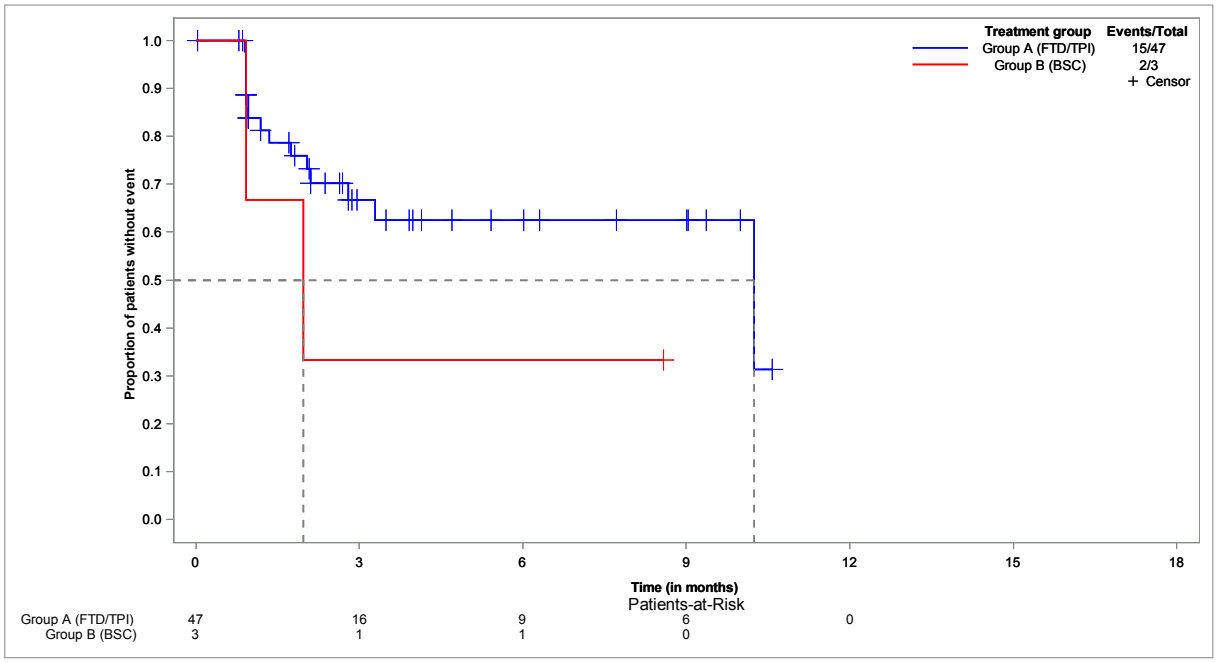

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of DI - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



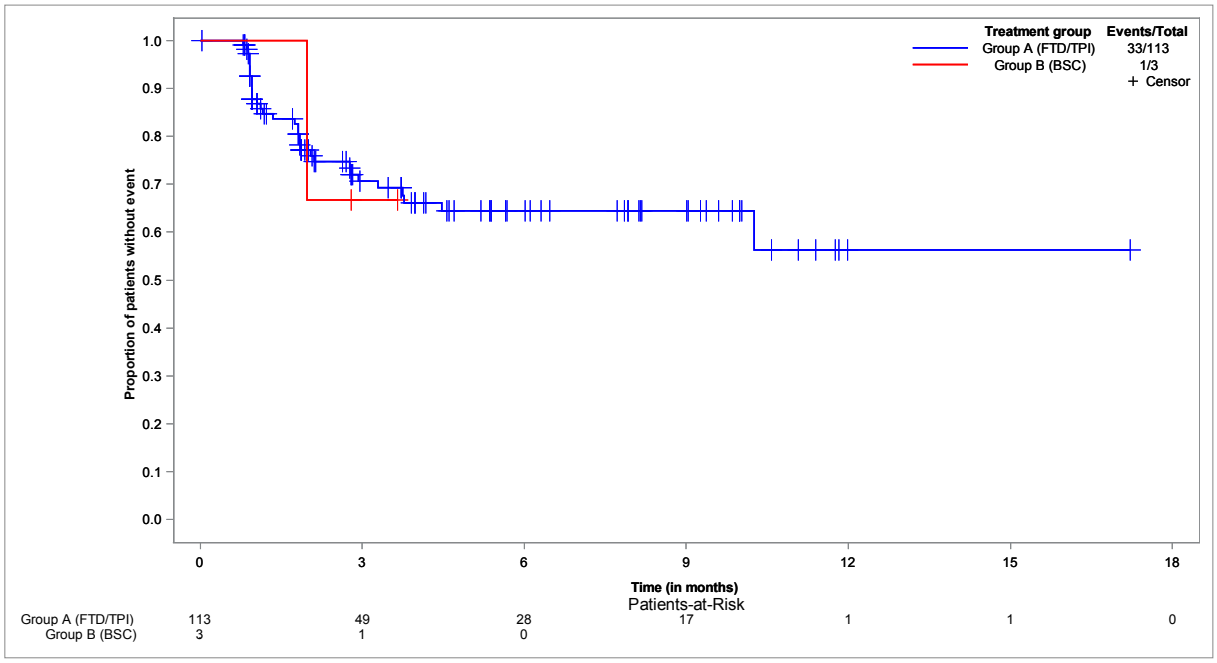
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of DI - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



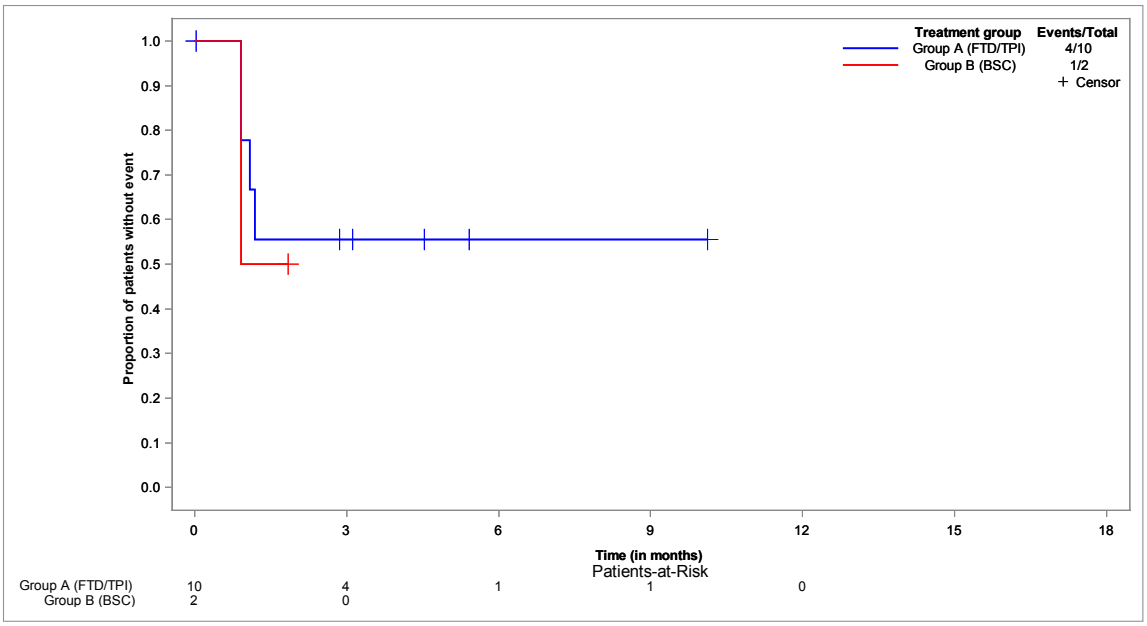

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of DI - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



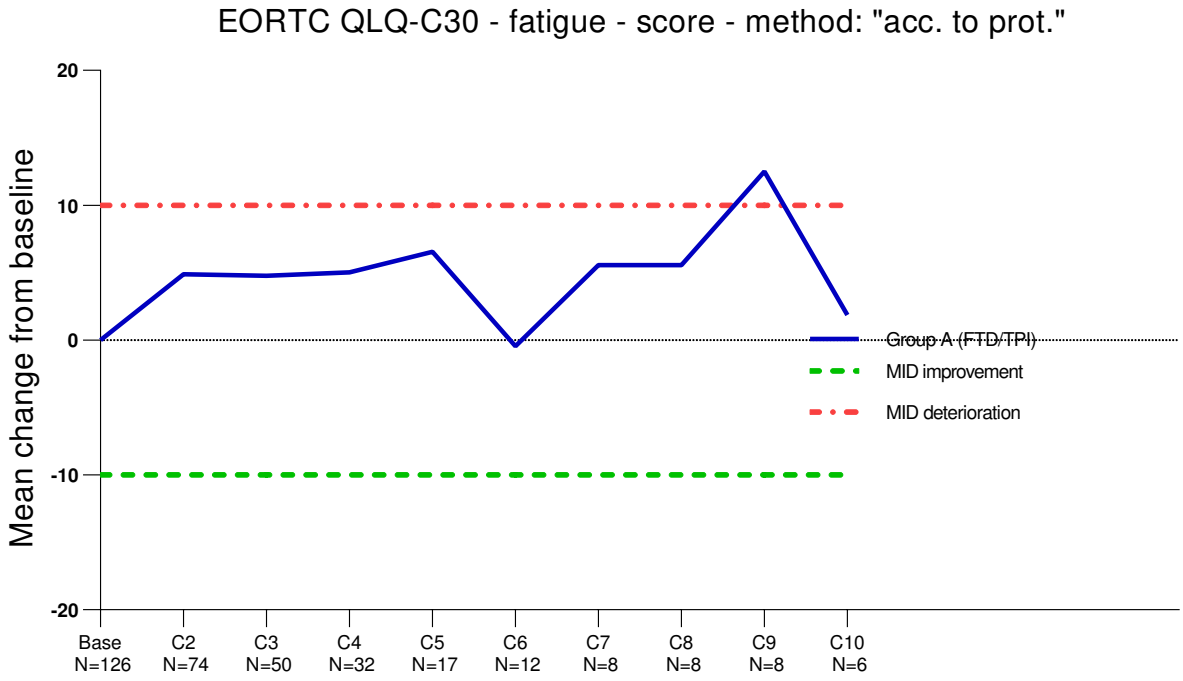
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of DI - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**

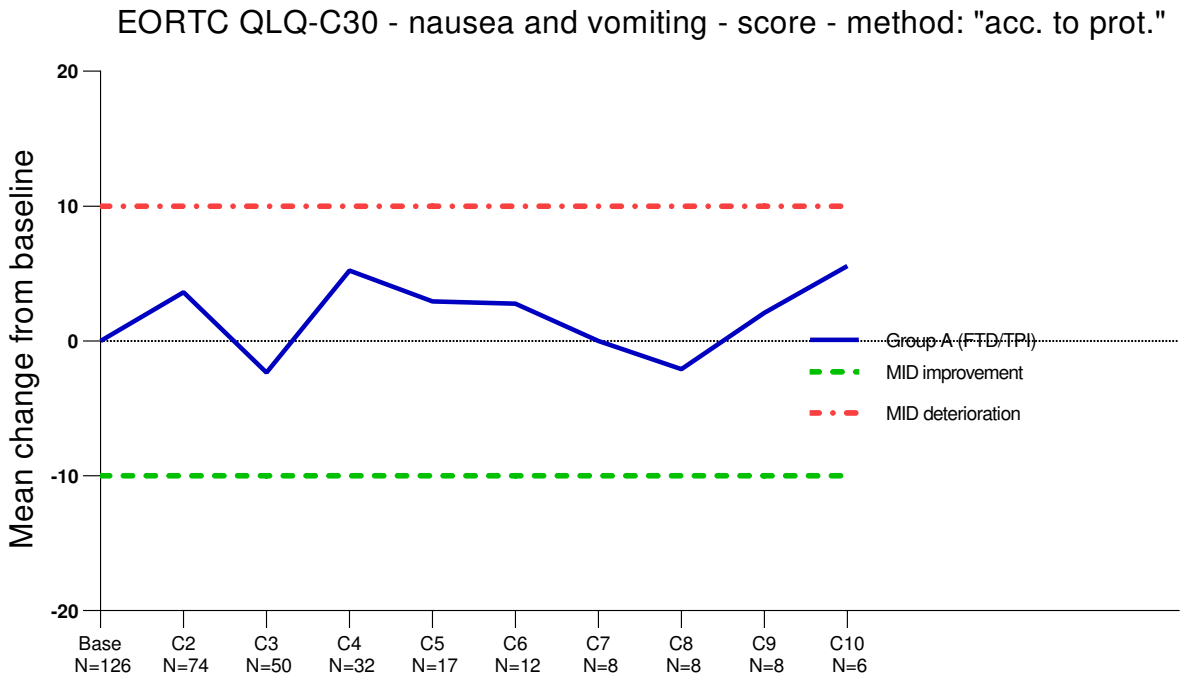


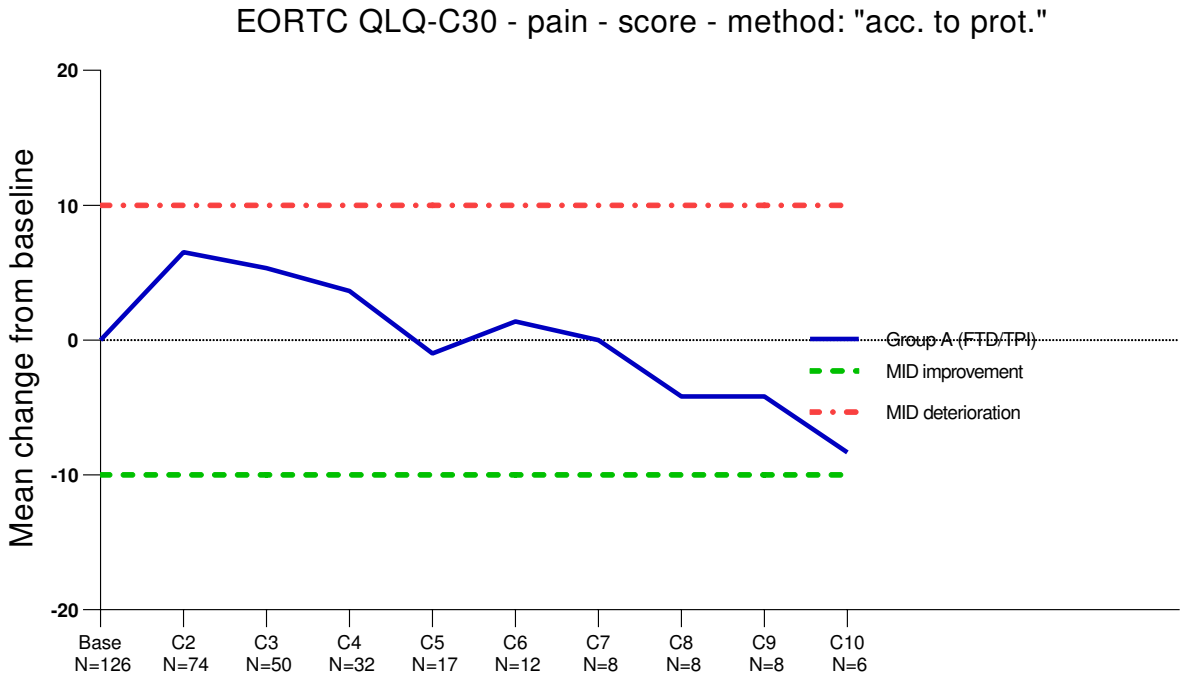

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of DI - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**

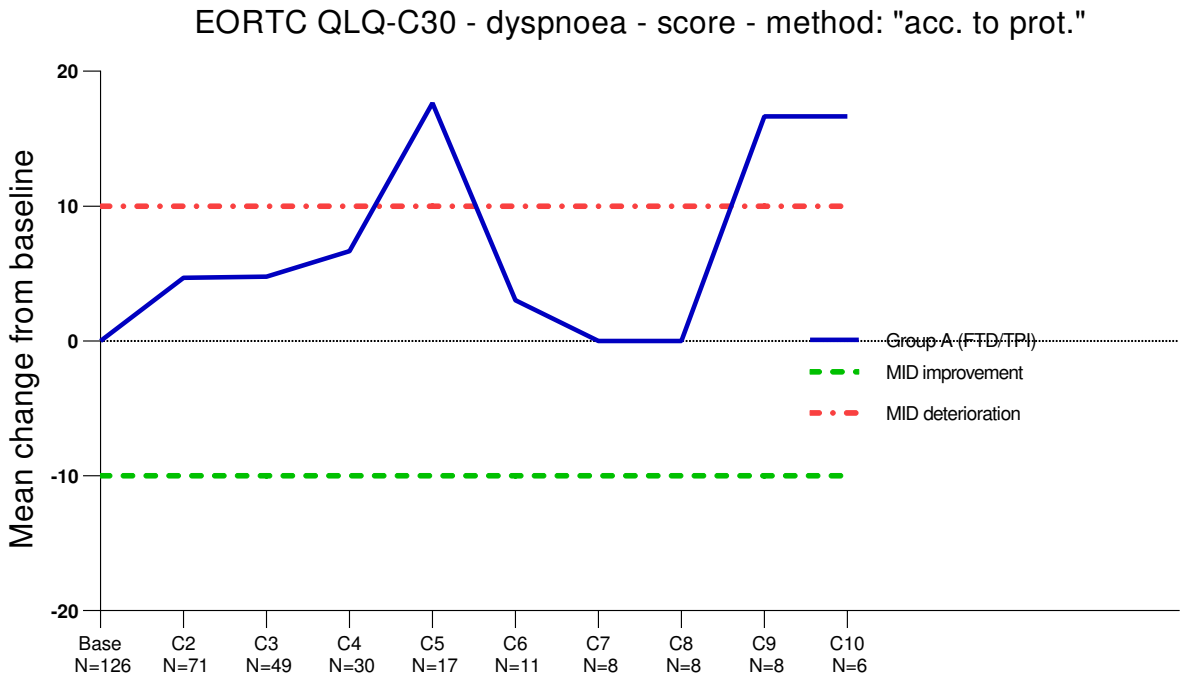


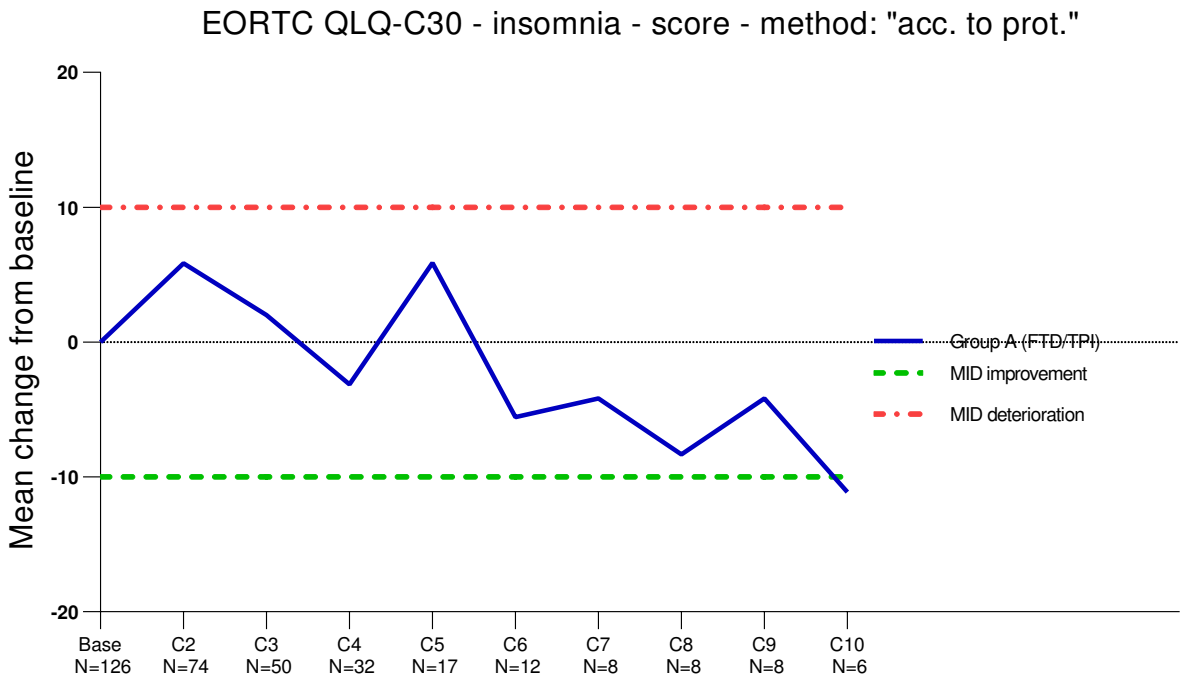
## Anhang 4-G2.7: Verlaufsgrafiken der einzelnen Symptomskalen (EORTC QLQ-C30) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR

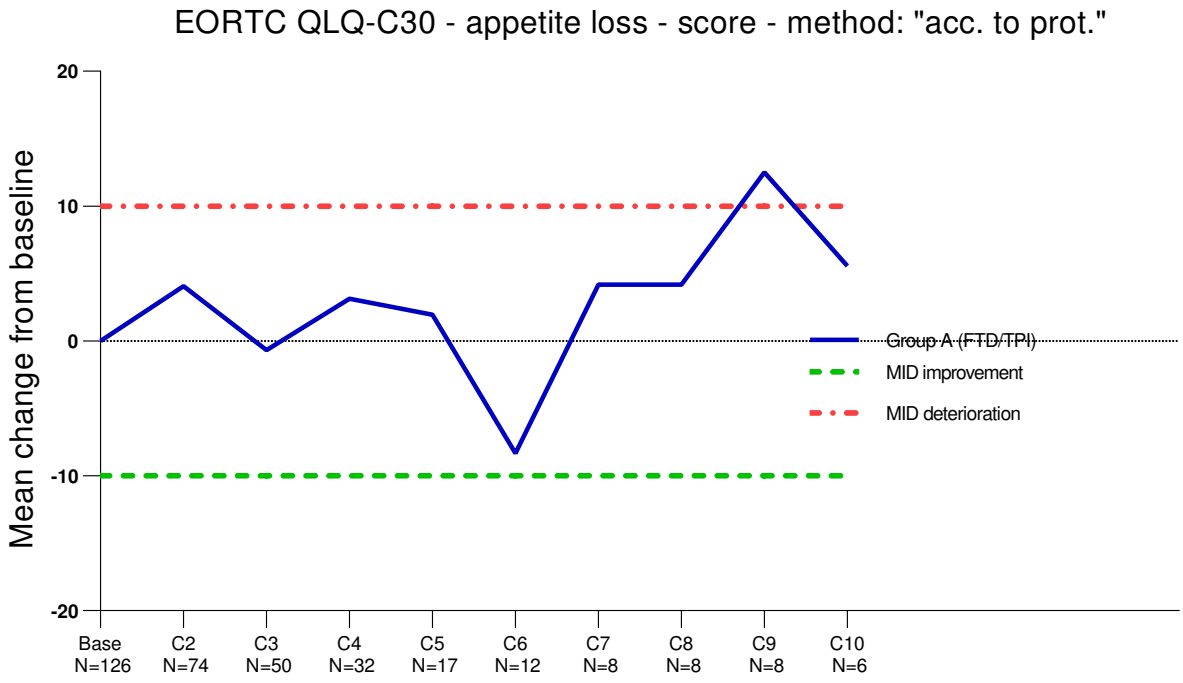

EORTC QLQ-C30 - fatigue - score - method: "acc. to prot."
Mean change from baseline
20
10
0
-10
-20
Base N=126
C2 N=74
C3 N=50
C4 N=32
C5 N=17
C6 N=12
C7 N=8
C8 N=8
C9 N=8
C10 N=6
Group A (FTD/TPI)
MID improvement
MID deterioration

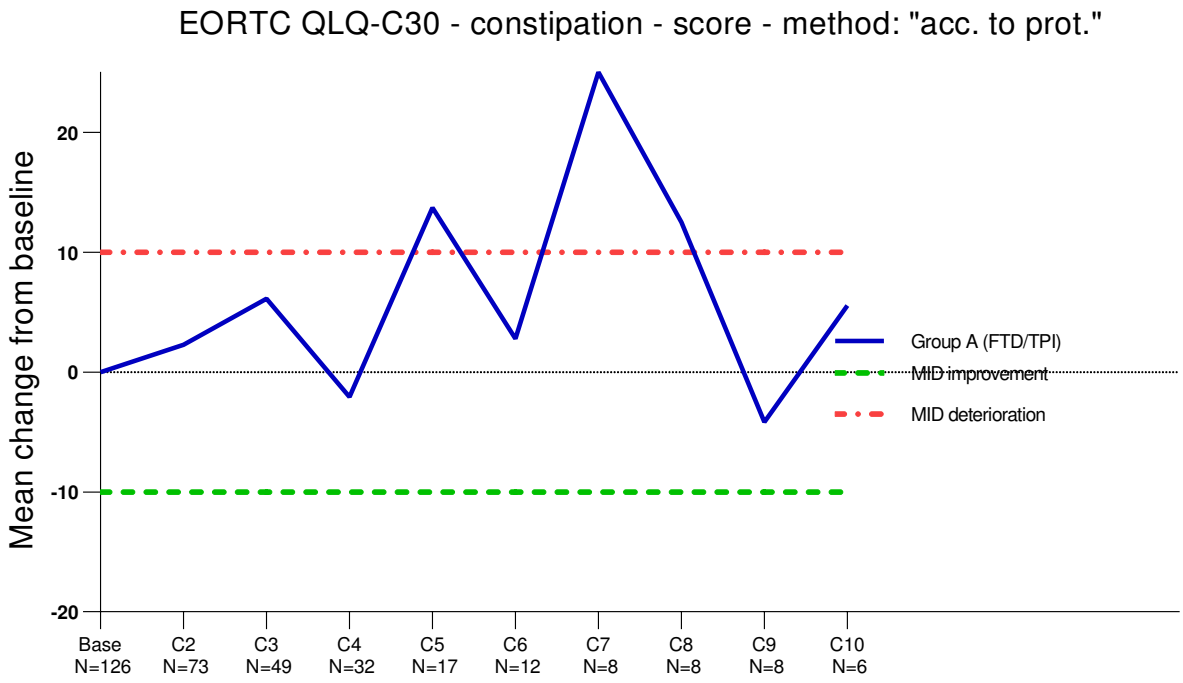

EORTC QLQ-C30 - nausea and vomiting - score - method: "acc. to prot."
Mean change from baseline
20
10
0
-10
-20
Base N=126
C2 N=74
C3 N=50
C4 N=32
C5 N=17
C6 N=12
C7 N=8
C8 N=8
C9 N=8
C10 N=6
Group A (FTD/TPI)
MID improvement
MID deterioration

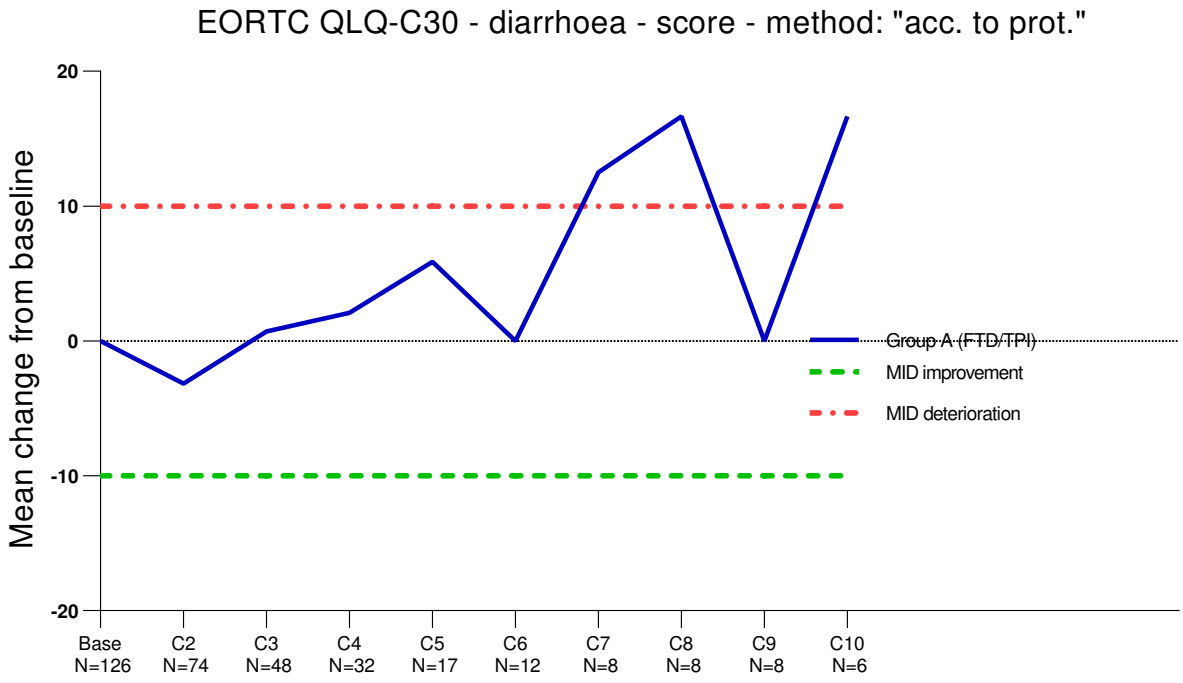

EORTC QLQ-C30 - pain - score - method: "acc. to prot."
Mean change from baseline
20
10
0
-10
-20
Base N=126
C2 N=74
C3 N=50
C4 N=32
C5 N=17
C6 N=12
C7 N=8
C8 N=8
C9 N=8
C10 N=6
Group A (FTD/TPI)
MID improvement
MID deterioration


EORTC QLQ-C30 - dyspnoea - score - method: "acc. to prot."
Mean change from baseline
20
10
0
-10
-20
Base N=126
C2 N=71
C3 N=49
C4 N=30
C5 N=17
C6 N=11
C7 N=8
C8 N=8
C9 N=8
C10 N=6
Group A (FTD/TPI)
MID improvement
MID deterioration


EORTC QLQ-C30 - insomnia - score - method: "acc. to prot."
Mean change from baseline
20
10
0
-10
-20
Base N=126
C2 N=74
C3 N=50
C4 N=32
C5 N=17
C6 N=12
C7 N=8
C8 N=8
C9 N=8
C10 N=6
Group A (FTD/TPI)
MID improvement
MID deterioration


EORTC QLQ-C30 - appetite loss - score - method: "acc. to prot."
Mean change from baseline
20
10
0
-10
-20
Base N=126
C2 N=74
C3 N=50
C4 N=32
C5 N=17
C6 N=12
C7 N=8
C8 N=8
C9 N=8
C10 N=6
Group A (FTD/TPI)
MID improvement
MID deterioration


EORTC QLQ-C30 - constipation - score - method: "acc. to prot."
Mean change from baseline
20
10
0
-10
-20
Base N=126
C2 N=73
C3 N=49
C4 N=32
C5 N=17
C6 N=12
C7 N=8
C8 N=8
C9 N=8
C10 N=6
Group A (FTD/TPI)
MID improvement
MID deterioration


EORTC QLQ-C30 - diarrhoea - score - method: "acc. to prot."
Mean change from baseline
20
10
0
-10
-20
Base N=126
C2 N=74
C3 N=48
C4 N=32
C5 N=17
C6 N=12
C7 N=8
C8 N=8
C9 N=8
C10 N=6
Group A (FTD/TPI)
MID improvement
MID deterioration

## Anhang 4-G3: Gesundheitszustand - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie

**Anhang 4-G3.1: Ergebnisse für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS $\geq$ 2 - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR**

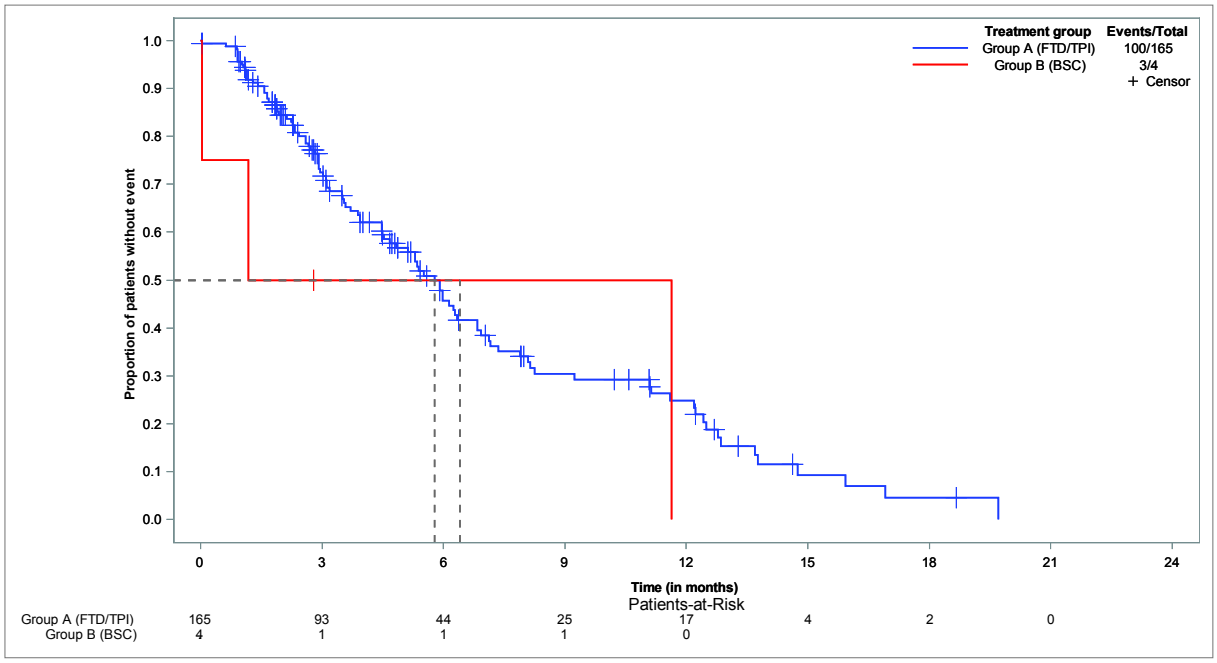
**Time to deterioration of ECOG performance status ≥ 2 (in months) - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, ECOG in baseline 0-1, N=169**

| Subgroup/arm | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients,N=169 | Group A (FTD/TPI) | 5.8 | 4.7 | 6.8 | 0.0 | 19.7 | 0.0 | 18.7 | 100 | 60.6 | | | | |
| | Group B (BSC) | 6.4 | 0.0 | 11.6 | 0.0 | 11.6 | 2.8 | 2.8 | 3 | 75.0 | 0.584 | 0.184 | 1.854 | 0.3550 |
| < 65 years, N=67 | Group A (FTD/TPI) | 5.8 | 3.9 | 6.8 | 0.9 | 19.7 | 0.0 | 18.7 | 39 | 59.1 | | | | |
| | Group B (BSC) | 0.0 | - | - | 0.0 | 0.0 | - | - | 1 | 100.0 | - | - | - | - |
| ≥ 65 years, N=102 | Group A (FTD/TPI) | 5.9 | 4.5 | 7.2 | 0.0 | 16.9 | 0.0 | 14.6 | 61 | 61.6 | | | | |
| | Group B (BSC) | 11.6 | 1.2 | 11.6 | 1.2 | 11.6 | 2.8 | 2.8 | 2 | 66.7 | 0.905 | 0.219 | 3.730 | 0.8897 |
| < 70 years, N=107 | Group A (FTD/TPI) | 5.9 | 4.5 | 6.8 | 0.9 | 19.7 | 0.0 | 18.7 | 64 | 60.4 | | | | |
| | Group B (BSC) | 0.0 | - | - | 0.0 | 0.0 | - | - | 1 | 100.0 | - | - | - | - |
| ≥ 70 years, N=62 | Group A (FTD/TPI) | 5.5 | 4.5 | 8.2 | 0.0 | 16.9 | 1.0 | 13.3 | 36 | 61.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 11.6 | 1.2 | 11.6 | 1.2 | 11.6 | 2.8 | 2.8 | 2 | 66.7 | 0.869 | 0.207 | 3.661 | 0.8486 |
| Male, N=111 | Group A (FTD/TPI) | 5.9 | 4.5 | 6.9 | 0.6 | 19.7 | 0.0 | 18.7 | 66 | 61.1 | | | | |
| | Group B (BSC) | 1.2 | 0.0 | - | 0.0 | 1.2 | 2.8 | 2.8 | 2 | 66.7 | 0.158 | 0.037 | 0.679 | 0.0043 |
| Female, N=58 | Group A (FTD/TPI) | 5.8 | 3.9 | 7.1 | 0.0 | 13.7 | 1.0 | 10.6 | 34 | 59.6 | | | | |
| | Group B (BSC) | 11.6 | - | - | 11.6 | 11.6 | - | - | 1 | 100.0 | 1.802 | 13.699 | 0.237 | 0.5626 |

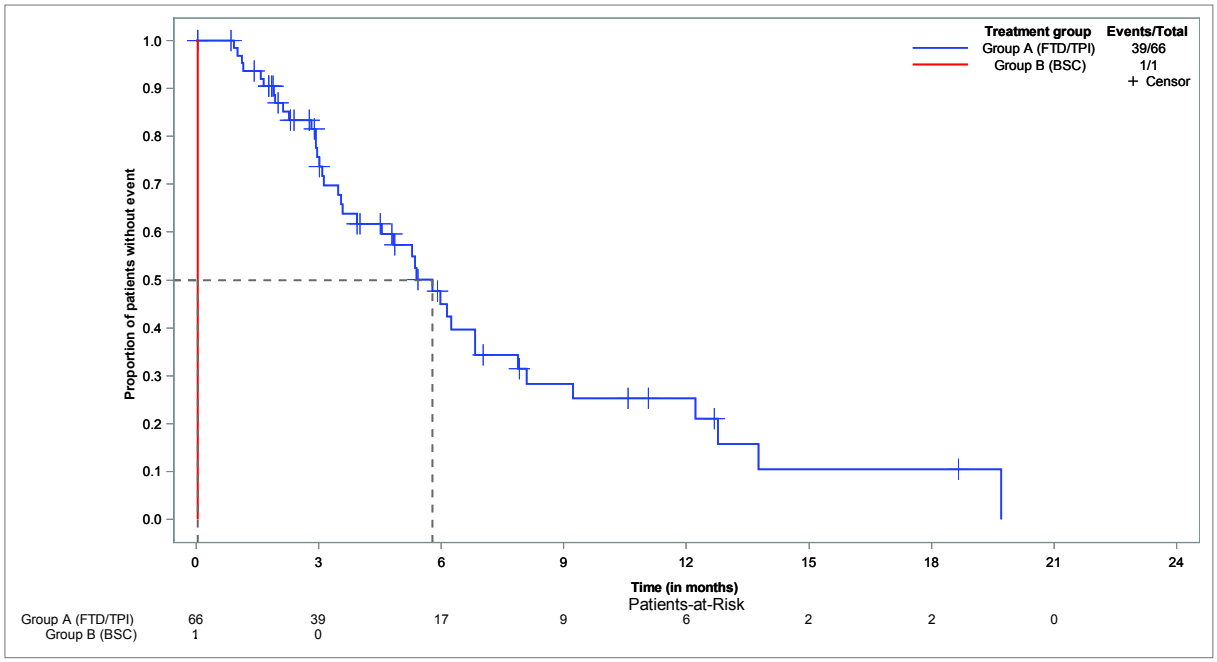
[1] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
[1] Patients, who reached the endpoint (ECOG ≥ 2, death).
[2] Patients, who did not reach the endpoint (ECOG ≥ 2, death).
Note 1: Time to deterioration of ECOG performance status ≥ 2: Time from first administration of FTD/TPI (group A) or day 1 of close observation cycle 1 (group B) to the date of first ECOG ≥ 2 or death of any cause, whichever comes first.
Note 2: Patient without event will be censored with the date of last physical examination (only if ECOG was assessed).
Note 3: HR < 0 favors group A (FTD/TPI).

## Anhang 4-G3.2: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS $\geq$ 2 - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR

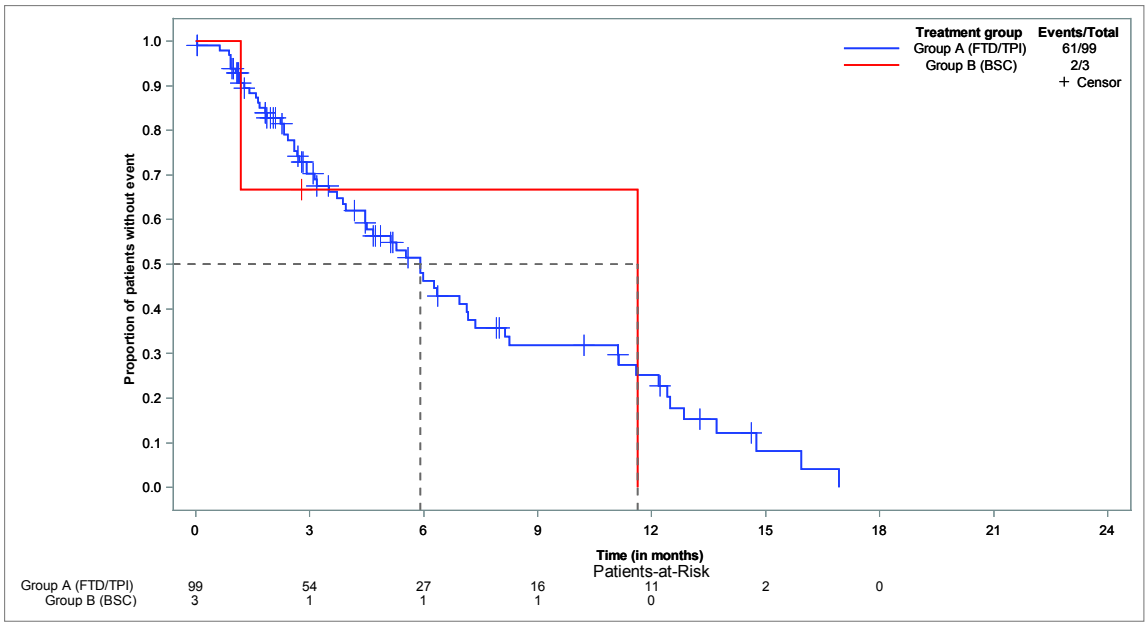
**Time to deterioration of ECOG performance status 2 - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, ECOG in baseline 0-1, N=169**



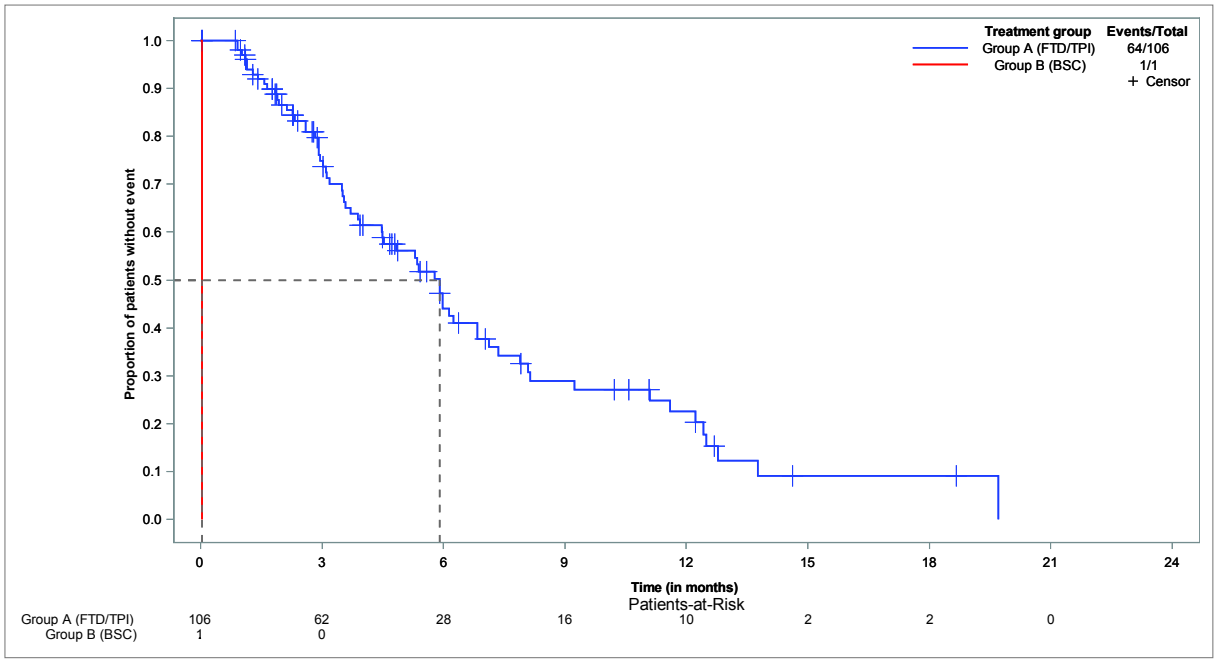

**Time to deterioration of ECOG performance status 2 - Kaplan-Meier analysis - subgroup: < 65 years**
**Population: Safety set, ECOG in baseline 0-1, < 65 years, N=67**



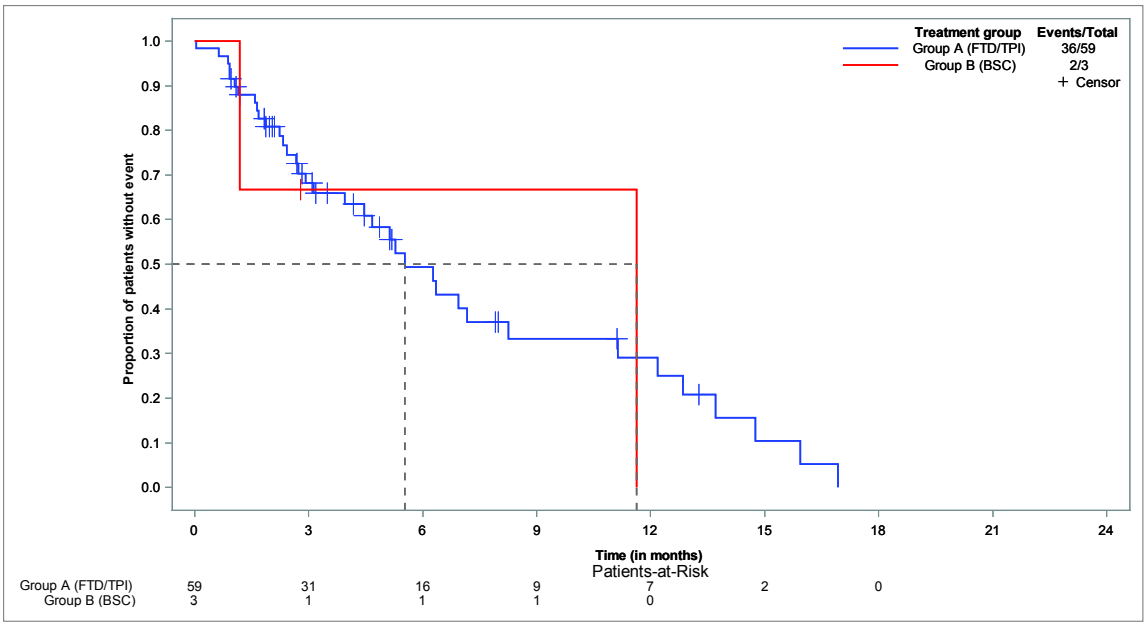
**Time to deterioration of ECOG performance status 2 - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, ECOG in baseline 0-1, ≥ 65 years, N=102**



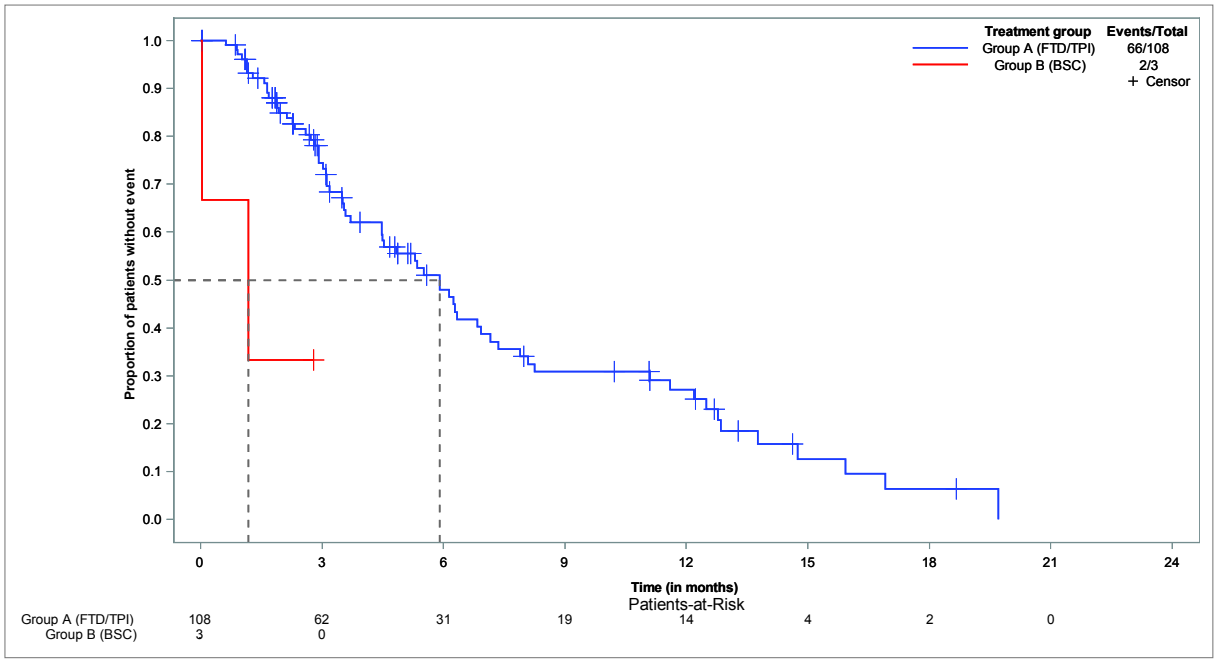

**Time to deterioration of ECOG performance status 2 - Kaplan-Meier analysis - subgroup: < 70 years**
**Population: Safety set, ECOG in baseline 0-1, < 70 years, N=107**



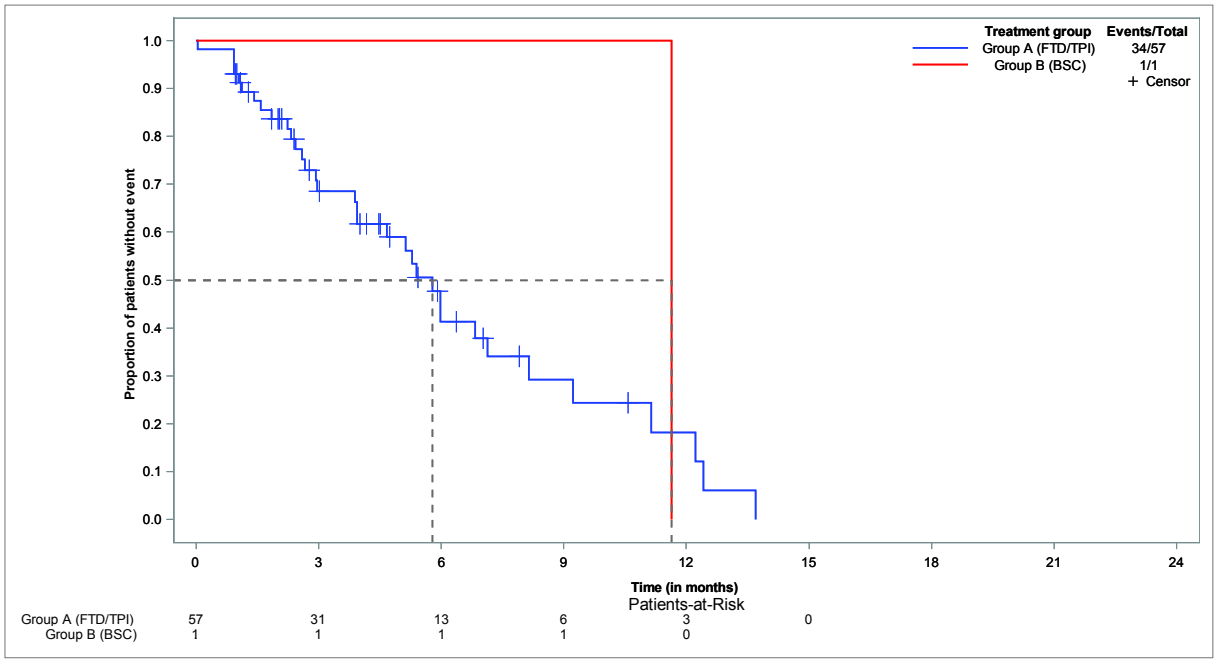
**Time to deterioration of ECOG performance status 2 - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Safety set, ECOG in baseline 0-1, ≥ 70 years, N=62**




**Time to deterioration of ECOG performance status 2 - Kaplan-Meier analysis - subgroup: male**
**Population: Safety set, ECOG in baseline 0-1, male, N=111**



**Time to deterioration of ECOG performance status 2 - Kaplan-Meier analysis - subgroup: female**
**Population: Safety set, ECOG in baseline 0-1, female, N=58**



**Anhang 4-G3.3: Ergebnisse zum Gesundheitsstatus auf Basis von MMRM (EQ-5D VAS) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR**

**EQ-5D-5L- VAS - MMRM-analysis - method: "acc. to protocol [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**

| Cycle | Group A (FTD/TPI) | | | | | | | | Group B (BSC) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | |
| | N | N (VAS) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error | N | N (VAS) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error |
| 2 | 73 | 73 | 62.5 | 19.8 | -2.7 | 17.3 | -2.8700 | 1.9432 | 4 | 4 | 65.0 | 15.8 | 1.0 | 11.0 | 1.0000 | 4.3979 |
| 3 | 49 | 49 | - | - | -5.1 | 17.1 | -5.9331 | 2.2210 | 1 | 1 | - | - | 10.0 | - | 10.1139 | 8.7931 |
| 4 | 33 | 33 | - | - | -3.7 | 11.9 | -4.5422 | 2.5466 | 1 | 1 | - | - | 0.0 | - | 0.1139 | 8.7931 |
| 5 | 17 | 17 | - | - | -4.2 | 10.7 | -5.2239 | 3.2339 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 6 | 11 | 11 | - | - | -5.3 | 13.0 | -4.3922 | 3.8115 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 7 | 8 | 8 | - | - | 3.1 | 5.3 | -0.9856 | 4.3972 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 8 | 8 | 8 | - | - | 1.9 | 10.3 | -1.5145 | 4.4285 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 9 | 8 | 8 | - | - | -2.5 | 5.3 | -3.1436 | 4.4214 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 10 | 6 | 6 | - | - | 1.7 | 5.2 | 0.3509 | 4.9814 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 11 | 6 | 6 | - | - | 0.8 | 8.6 | 0.3551 | 4.9798 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 12 | 3 | 3 | - | - | 8.3 | 10.4 | 6.3780 | 6.7411 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 13 | 3 | 3 | - | - | 0.0 | 5.0 | -1.9553 | 6.7411 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 14 | 1 | 1 | - | - | 5.0 | - | -0.1228 | 11.2684 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 18 | 1 | 1 | - | - | -15.0 | - | -13.8701 | 11.3120 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 14 | 14 | - | - | -28.6 | 26.5 | -25.4222 | 3.6077 | 2 | 2 | - | - | -2.5 | 3.5 | -2.5997 | 6.2183 |
| Follow-up month 3 | 11 | 11 | - | - | -11.4 | 24.4 | -14.0640 | 4.1707 | 1 | 1 | - | - | -30.0 | - | -29.9146 | 8.7931 |
| Follow-up month 4 | 13 | 13 | - | - | -14.6 | 15.7 | -13.3175 | 3.7610 | 1 | 1 | - | - | -10.0 | - | -10.4771 | 8.7892 |
| Follow-up month 5 | 15 | 14 | - | - | -18.8 | 24.7 | -18.9345 | 3.6154 | 1 | 1 | - | - | 15.0 | - | 14.5229 | 8.7892 |
| Follow-up month 6 | 15 | 15 | - | - | -16.8 | 19.6 | -19.8916 | 3.3749 | 1 | 1 | - | - | 15.0 | - | 14.5229 | 8.7892 |
| Follow-up month 7 | 14 | 14 | - | - | -13.6 | 21.2 | -14.9850 | 3.5050 | 1 | 1 | - | - | 5.0 | - | 5.2778 | 8.7892 |
| Follow-up month 8 | 19 | 18 | - | - | -17.8 | 20.6 | -18.0199 | 3.1855 | 2 | 2 | - | - | 17.5 | 3.5 | 17.4003 | 6.2183 |
| Follow-up month 9 | 9 | 9 | - | - | -6.4 | 14.7 | -11.8463 | 4.1489 | 1 | 1 | - | - | 15.0 | - | 15.2778 | 8.7892 |
| Follow-up month 10 | 9 | 9 | - | - | -11.1 | 20.7 | -15.4170 | 4.2277 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | 2 | 2 | - | - | 12.5 | 17.7 | 0.1969 | 8.2176 | - | - | - | - | - | - | - | - |

| Cycle | Difference of mean change | | | Hedges g | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | difference of mean change | 95%- | CI | Hedges g | 95%- | CI |
| 2 | -3.71 | -4.88 | -2.55 | -0.2153 | -1.2223 | 0.7918 |
| 3 | -15.14 | -18.71 | -11.58 | - | - | - |
| 4 | -3.67 | -5.84 | -1.49 | - | - | - |
| 5 | - | - | - | - | - | - |
| 6 | - | - | - | - | - | - |
| 7 | - | - | - | - | - | - |
| 8 | - | - | - | - | - | - |
| 9 | - | - | - | - | - | - |
| 10 | - | - | - | - | - | - |
| 11 | - | - | - | - | - | - |
| 12 | - | - | - | - | - | - |
| 13 | - | - | - | - | - | - |
| 14 | - | - | - | - | - | - |
| 18 | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | -26.14 | -35.32 | -16.96 | -0.9667 | -2.4857 | 0.5523 |
| Follow-up month 3 | 18.64 | 10.90 | 26.37 | - | - | - |
| Follow-up month 4 | -4.62 | -7.27 | -1.96 | - | - | - |
| Follow-up month 5 | -33.79 | -46.04 | -21.53 | - | - | - |
| Follow-up month 6 | -31.80 | -43.00 | -20.60 | - | - | - |
| Follow-up month 7 | -18.57 | -25.52 | -11.62 | - | - | - |
| Follow-up month 8 | -35.28 | -46.31 | -24.25 | -1.6850 | -3.2363 | -0.1336 |
| Follow-up month 9 | -21.44 | -31.07 | -11.82 | - | - | - |
| Follow-up month 10 | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | - | - | - | - | - | - |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol" were taken into account.
Note 1: For MMRM-analysis the variance-covariance-structure "compound system" was used.
Note 2: Hedges g was calculated with the formula "(Mean difference / pooled SD) * (1-(3/(4*(N of group A + N of group B -2)-1)))".
Note 3: A high score (0-100) represents a high respondents self-rated health.
Note 4: N = number of patients with filled out questionnaires, N(VAS) = number of patients with known VAS

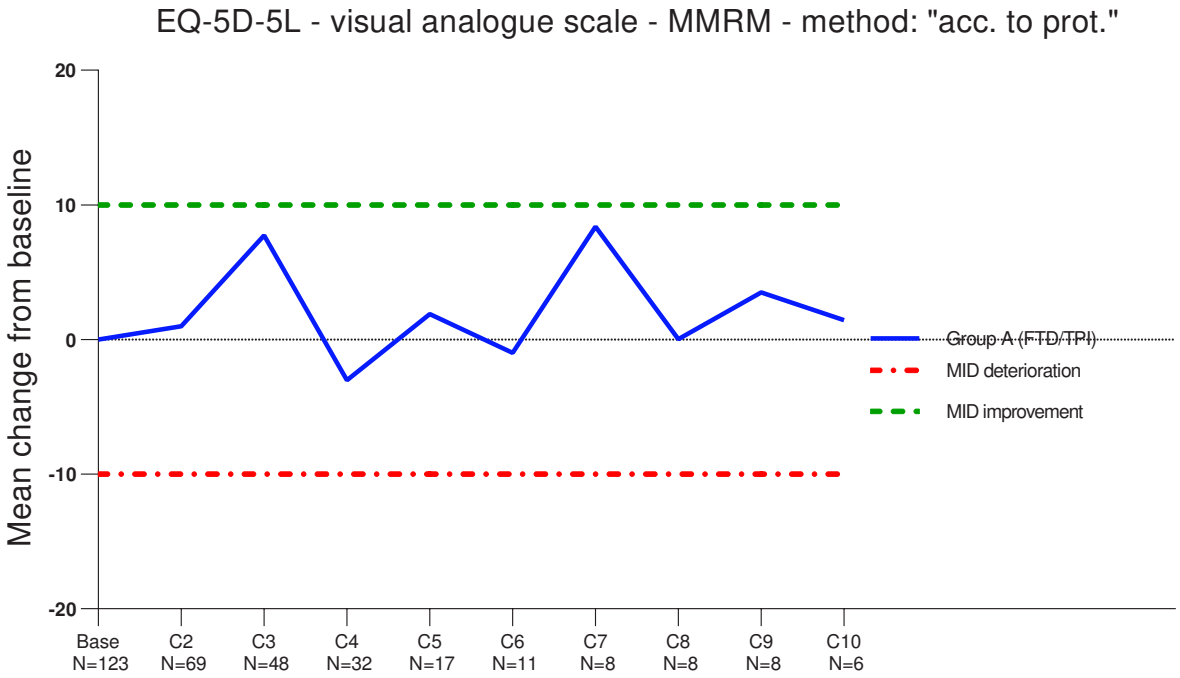
**EQ-5D-5L - VAS - MMRM-analysis - method: backward therapy-free [1]**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**

| Cycle | Group A (FTD/TPI) | | | | | | | | Group B (BSC) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | |
| | N | N (VAS) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error | N | N (VAS) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error |
| 2 | 113 | 110 | 62.5 | 19.8 | -2.0 | 15.5 | -2.0859 | 1.6476 | 5 | 5 | 65.0 | 15.8 | -2.2 | 11.9 | -4.0731 | 5.8000 |
| 3 | 68 | 67 | 62.5 | 19.8 | -5.0 | 16.8 | -6.1468 | 1.9197 | 3 | 3 | 65.0 | 15.8 | 10.0 | 5.0 | 12.8102 | 7.3526 |
| 4 | 47 | 47 | 62.5 | 19.8 | -3.9 | 13.6 | -5.7020 | 2.1535 | 2 | 2 | 65.0 | 15.8 | -12.5 | 17.7 | -9.3594 | 8.8442 |
| 5 | 26 | 25 | 62.5 | 19.8 | -2.9 | 13.4 | -5.8328 | 2.6908 | 1 | 1 | 65.0 | 15.8 | 10.0 | - | 3.8197 | 12.1692 |
| 6 | 16 | 16 | 62.5 | 19.8 | -3.0 | 14.1 | -4.6850 | 3.2037 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 7 | 12 | 12 | 62.5 | 19.8 | 0.4 | 7.8 | -4.3704 | 3.6520 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 8 | 11 | 11 | 62.5 | 19.8 | 0.5 | 9.1 | -3.8192 | 3.7798 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 9 | 10 | 10 | 62.5 | 19.8 | -3.5 | 5.3 | -5.7880 | 3.9338 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 10 | 8 | 8 | 62.5 | 19.8 | -0.6 | 6.2 | -2.7530 | 4.3245 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 11 | 6 | 6 | 62.5 | 19.8 | 0.8 | 8.6 | -0.6340 | 4.9043 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 12 | 3 | 3 | 62.5 | 19.8 | 8.3 | 10.4 | 5.0721 | 6.7085 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 13 | 3 | 3 | 62.5 | 19.8 | 0.0 | 5.0 | -3.2613 | 6.7085 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 14 | 1 | 1 | 62.5 | 19.8 | 5.0 | - | -1.5108 | 11.2911 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 18 | 1 | 1 | 62.5 | 19.8 | -15.0 | - | -15.0900 | 11.3371 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 50 | 47 | 62.5 | 19.8 | -17.7 | 23.7 | -15.5857 | 2.1437 | 4 | 4 | 65.0 | 15.8 | -16.3 | 18.0 | -16.0162 | 6.4157 |
| Follow-up month 3 | 9 | 9 | 62.5 | 19.8 | -13.9 | 24.6 | -16.0481 | 4.3731 | 1 | 1 | 65.0 | 15.8 | -30.0 | - | -31.0061 | 12.2850 |
| Follow-up month 4 | 13 | 13 | 62.5 | 19.8 | -14.6 | 15.7 | -13.6614 | 3.5932 | 1 | 1 | 65.0 | 15.8 | -10.0 | - | -11.2442 | 12.1692 |
| Follow-up month 5 | 14 | 13 | 62.5 | 19.8 | -16.8 | 24.5 | -19.4176 | 3.5569 | 1 | 1 | 65.0 | 15.8 | 15.0 | - | 13.7558 | 12.1692 |
| Follow-up month 6 | 15 | 15 | 62.5 | 19.8 | -16.8 | 19.6 | -20.1643 | 3.2856 | 1 | 1 | 65.0 | 15.8 | 15.0 | - | 13.7558 | 12.1692 |
| Follow-up month 7 | 14 | 14 | 62.5 | 19.8 | -13.6 | 21.2 | -14.6708 | 3.3890 | 1 | 1 | 65.0 | 15.8 | 5.0 | - | -1.1803 | 12.1692 |
| Follow-up month 8 | 19 | 18 | 62.5 | 19.8 | -17.8 | 20.6 | -18.1783 | 3.0512 | 2 | 2 | 65.0 | 15.8 | 17.5 | 3.5 | 13.7877 | 8.8474 |
| Follow-up month 9 | 9 | 9 | 62.5 | 19.8 | -6.4 | 14.7 | -12.0906 | 4.0638 | 1 | 1 | 65.0 | 15.8 | - | - | 8.8197 | 12.1692 |
| Follow-up month 10 | 9 | 9 | 62.5 | 19.8 | -11.1 | 20.7 | -15.0926 | 4.0696 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | 2 | 2 | 62.5 | 19.8 | 12.5 | 17.7 | 0.0167 | 8.2056 | - | - | - | - | - | - | - | - |

| Cycle | Difference of mean change | | | Hedges g | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | difference of mean change | 95%- | CI | Hedges g | 95%- | CI |
| 2 | 0.25 | -0.65 | 1.14 | 0.0159 | -0.8804 | 0.9121 |
| 3 | -14.96 | -17.69 | -12.22 | -0.8933 | -2.0594 | 0.2728 |
| 4 | 8.65 | 6.43 | 10.87 | 0.6212 | -0.7992 | 2.0416 |
| 5 | -12.88 | -16.91 | -8.85 | - | - | - |
| 6 | - | - | - | - | - | - |
| 7 | - | - | - | - | - | - |
| 8 | - | - | - | - | - | - |
| 9 | - | - | - | - | - | - |
| 10 | - | - | - | - | - | - |
| 11 | - | - | - | - | - | - |
| 12 | - | - | - | - | - | - |
| 13 | - | - | - | - | - | - |
| 14 | - | - | - | - | - | - |
| 18 | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | -1.43 | -2.49 | -0.37 | -0.0603 | -1.0812 | 0.9606 |
| Follow-up month 3 | 16.11 | 8.75 | 23.47 | - | - | - |
| Follow-up month 4 | -4.62 | -7.27 | -1.96 | - | - | - |
| Follow-up month 5 | -31.77 | -43.71 | -19.83 | - | - | - |
| Follow-up month 6 | -31.80 | -43.00 | -20.60 | - | - | - |
| Follow-up month 7 | -18.57 | -25.52 | -11.62 | - | - | - |
| Follow-up month 8 | -35.28 | -46.31 | -24.25 | -1.6850 | -3.2363 | -0.1336 |
| Follow-up month 9 | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 10 | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | - | - | - | - | - | - |

[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free (btf)" were taken into account.
Note 1: A high score (0-100) represents a high respondents self-rated health.
Note 2: Hedges g was calculated with the formula "(Mean difference / pooled SD) * (1-(3/(4*(N of group A + N of group B -2)-1)))".
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of symptomology/problems.
Note 4: N = number of patients with filled out questionnaires, N(VAS) = number of patients with known VAS

## Anhang 4-G3.4: Verlaufsgrafiken der Ergebnisse zum Gesundheitsstatus auf Basis von MMRM (EQ-5D VAS) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR


EQ-5D-5L - visual analogue scale - MMRM - method: "acc. to prot."
Mean change from baseline
20
10
0
-10
-20
Base N=123
C2 N=69
C3 N=48
C4 N=32
C5 N=17
C6 N=11
C7 N=8
C8 N=8
C9 N=8
C10 N=6
Group A (FTD/TPI)
MID deterioration
MID improvement

**Anhang 4-G3.5: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitsstatus um 10 Punkte (EQ-5D VAS) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR**

**EQ-5D-5L - time to deterioration of VAS (in days) - until EoF- Kaplan-Meier analysis - method: "atp [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**

| Subgroup/arm | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [4] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients,N=132 | Group A (FTD/TPI) | 119.0 | 85.0 | 138.0 | 27.0 | 276.0 | 1.0 | 365.0 | 63 | 50.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 104.0 | 60.0 | - | 60.0 | 104.0 | 1.0 | 261.0 | 2 | 33.3 | 1.425 | 0.348 | 5.836 | 0.6157 |
| ≥ 65 years, N=85 | Group A (FTD/TPI) | 125.0 | 100.0 | 192.0 | 27.0 | 276.0 | 1.0 | 365.0 | 38 | 48.7 | | | | |
| | Group B (BSC) | 104.0 | 60.0 | - | 60.0 | 104.0 | 1.0 | 261.0 | 2 | 33.3 | 1.230 | 0.295 | 5.118 | 0.7735 |
| < 70 years, N=78 | Group A (FTD/TPI) | 121.0 | 82.0 | 149.0 | 28.0 | 276.0 | 1.0 | 365.0 | 37 | 48.7 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 261.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.2576 |
| ≥ 70 years, N=54 | Group A (FTD/TPI) | 106.0 | 57.0 | 138.0 | 27.0 | 274.0 | 1.0 | 312.0 | 26 | 52.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 104.0 | 60.0 | 104.0 | 60.0 | 104.0 | 1.0 | 85.0 | 2 | 50.0 | 0.676 | 0.176 | 3.334 | 0.7196 |
| Male, N=82 | Group A (FTD/TPI) | 124.0 | 86.0 | 172.0 | 27.0 | 276.0 | 1.0 | 365.0 | 40 | 51.3 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 85.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.4974 |
| Female, N=50 | Group A (FTD/TPI) | 100.0 | 64.0 | 149.0 | 27.0 | 192.0 | 1.0 | 312.0 | 23 | 47.9 | | | | |
| | Group B (BSC) | 104.0 | 60.0 | - | 60.0 | 104.0 | 261.0 | 261.0 | 2 | 66.7 | 1.304 | 0.306 | 5.558 | 0.7158 |
| ECOG 0-1, N=116 | Group A (FTD/TPI) | 119.0 | 84.0 | 140.0 | 27.0 | 276.0 | 1.0 | 365.0 | 58 | 51.3 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 1.0 | 85.0 | 1 | 33.3 | 0.919 | 0.126 | 6.712 | 0.9326 |
| ECOG ≥ 2, N=12 | Group A (FTD/TPI) | 138.0 | 87.0 | - | 28.0 | 138.0 | 1.0 | 308.0 | 4 | 40.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 104.0 | - | - | 104.0 | 104.0 | 1.0 | 1.0 | 1 | 50.0 | 0.662 | 0.067 | 6.525 | 0.7219 |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol (atp)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).
[4] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
Note 1: Time to deterioration is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of VAS of at least lower/equal -10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to protocol).
Note 3: A high score (0-100) represents a high respondents self-rated health.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI).

**EQ-5D-5L - time to deterioration of VAS (in days) - until EoF – Kaplan-Meier analysis - method: "btf [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**

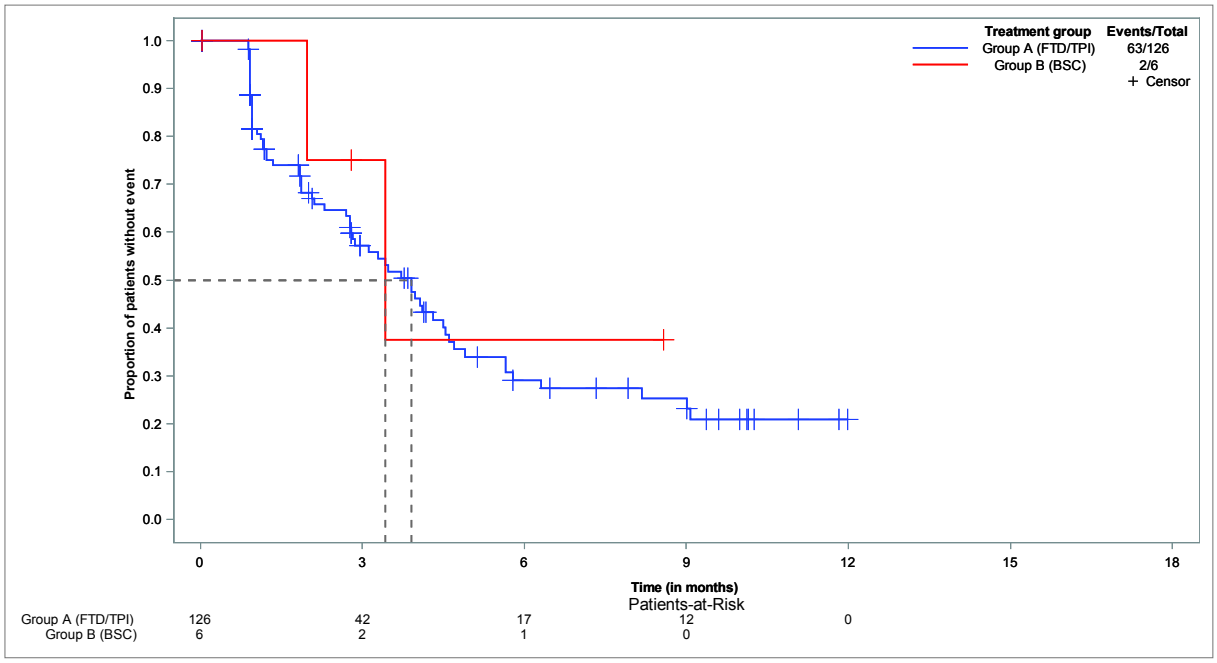
| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 84.0 | 61.0 | 111.0 | 22.0 | 282.0 | 1.0 | 365.0 | 75 | 60.5 |
| | Group A (FTD/TPI) | 84.0 | 61.0 | 111.0 | 22.0 | 282.0 | 1.0 | 365.0 | 75 | 59.5 |
| | Group B (BSC) | 76.5 | 60.0 | - | 28.0 | 84.0 | 85.0 | 261.0 | 4 | 66.7 |
| < 65 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 70.0 | 53.0 | 89.0 | 22.0 | 282.0 | 1.0 | 285.0 | 29 | 60.4 |
| | Group A (FTD/TPI) | 70.0 | 53.0 | 89.0 | 22.0 | 282.0 | 1.0 | 285.0 | 29 | 60.4 |
| ≥ 65 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 89.0 | 60.0 | 131.0 | 26.0 | 276.0 | 1.0 | 365.0 | 46 | 60.5 |
| | Group A (FTD/TPI) | 89.0 | 60.0 | 131.0 | 26.0 | 276.0 | 1.0 | 365.0 | 46 | 59.0 |
| | Group B (BSC) | 76.5 | 60.0 | - | 28.0 | 84.0 | 85.0 | 261.0 | 4 | 66.7 |
| < 70 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 82.0 | 62.0 | 121.0 | 22.0 | 282.0 | 1.0 | 365.0 | 45 | 59.2 |
| | Group A (FTD/TPI) | 82.0 | 62.0 | 121.0 | 22.0 | 282.0 | 1.0 | 365.0 | 45 | 59.2 |
| | Group B (BSC) | - | 28.0 | - | 28.0 | 28.0 | 261.0 | 261.0 | 1 | 50.0 |
| ≥ 70 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 87.0 | 56.0 | 125.0 | 26.0 | 241.0 | 1.0 | 312.0 | 30 | 62.5 |
| | Group A (FTD/TPI) | 87.0 | 56.0 | 125.0 | 26.0 | 241.0 | 1.0 | 312.0 | 30 | 60.0 |
| | Group B (BSC) | 76.5 | 60.0 | - | 60.0 | 84.0 | 85.0 | 85.0 | 3 | 75.0 |
| Male | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 84.0 | 56.0 | 125.0 | 22.0 | 282.0 | 1.0 | 365.0 | 48 | 63.2 |
| | Group A (FTD/TPI) | 84.0 | 56.0 | 125.0 | 22.0 | 282.0 | 1.0 | 365.0 | 48 | 61.5 |
| | Group B (BSC) | 84.0 | 28.0 | - | 28.0 | 84.0 | 85.0 | 85.0 | 2 | 66.7 |
| Female | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 84.0 | 64.0 | 121.0 | 27.0 | 241.0 | 1.0 | 312.0 | 27 | 56.3 |
| | Group A (FTD/TPI) | 84.0 | 64.0 | 121.0 | 27.0 | 241.0 | 1.0 | 312.0 | 27 | 56.3 |
| | Group B (BSC) | 69.0 | 60.0 | - | 60.0 | 69.0 | 261.0 | 261.0 | 2 | 66.7 |
| ECOG 0-1 | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 85.0 | 61.0 | 119.0 | 22.0 | 282.0 | 1.0 | 365.0 | 68 | 61.3 |
| | Group A (FTD/TPI) | 85.0 | 61.0 | 119.0 | 22.0 | 282.0 | 1.0 | 365.0 | 68 | 60.2 |
| | Group B (BSC) | 84.0 | 60.0 | - | 60.0 | 84.0 | 85.0 | 85.0 | 2 | 66.7 |

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ECOG ≥ 2 | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 54.0 | 51.0 | 87.0 | 26.0 | 87.0 | 1.0 | 308.0 | 6 | 60.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | 54.0 | 51.0 | 87.0 | 26.0 | 87.0 | 1.0 | 308.0 | 6 | 60.0 |
| | Group B (BSC) | 48.5 | 28.0 | 69.0 | 28.0 | 69.0 | - | - | 2 | 100.0 |

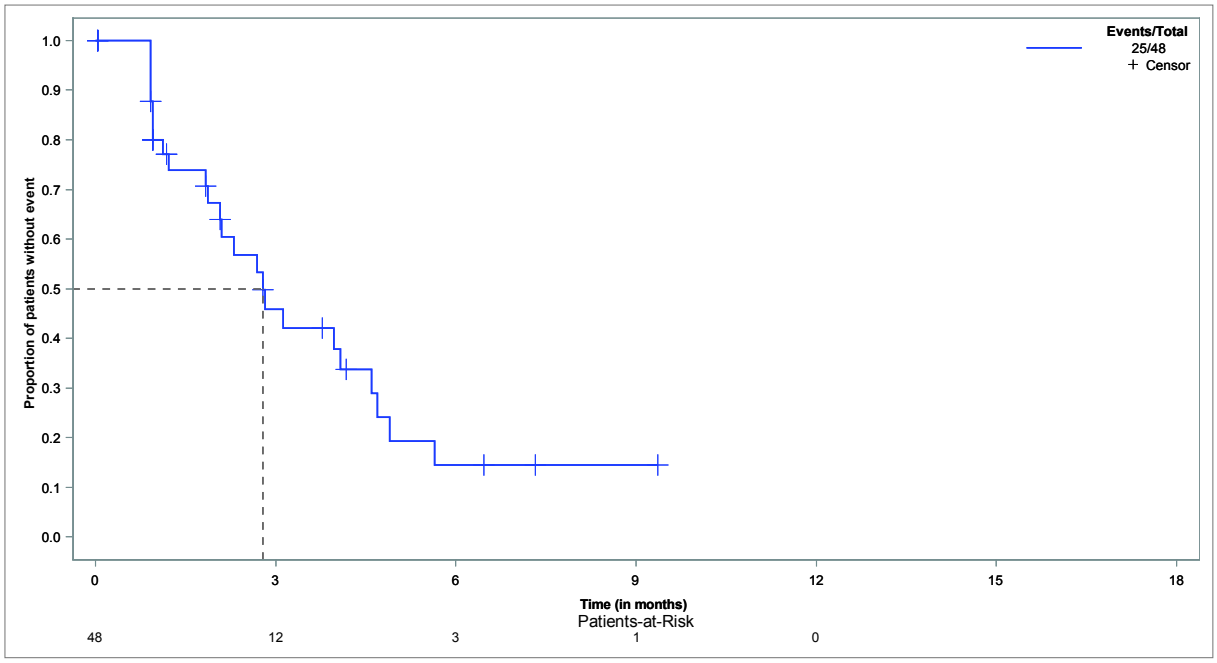
[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).
Note 1: Time to deterioration is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of VAS of ≤ -10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to “backward therapy-free”).
Note 3: A high score (0-100) represents a high respondents self-rated health.

**Anhang 4-G3.6: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitsstatus um 10 Punkte (EQ-5D VAS) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR**

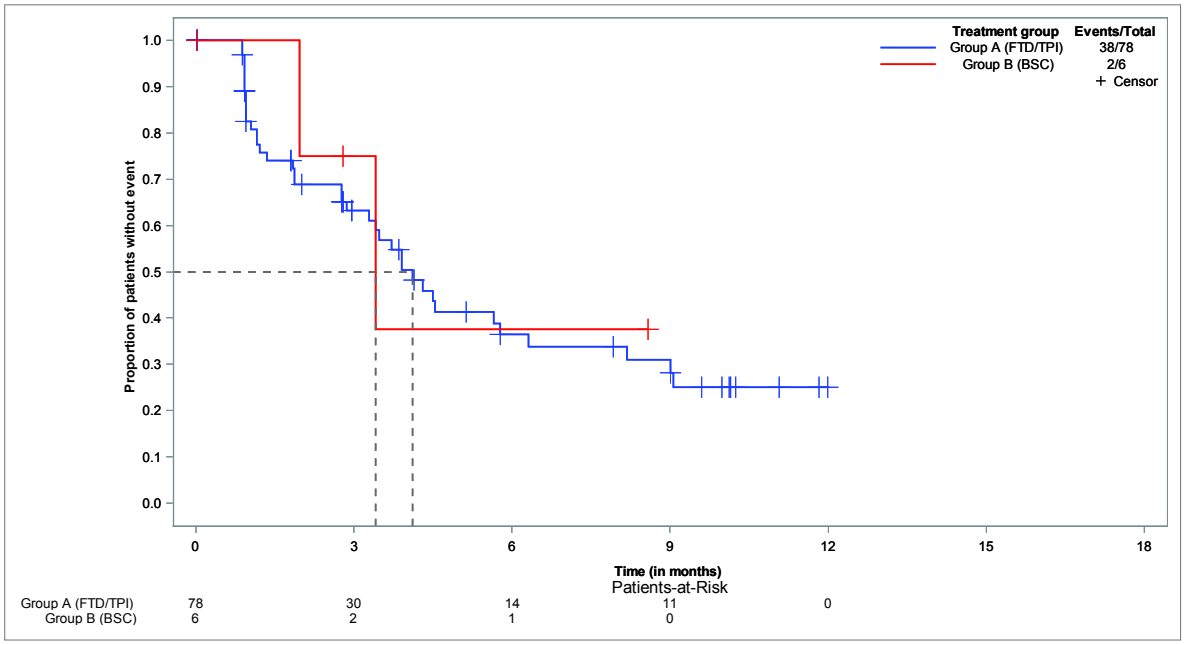
**EQ-5D-5L - time to deterioration of VAS - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**



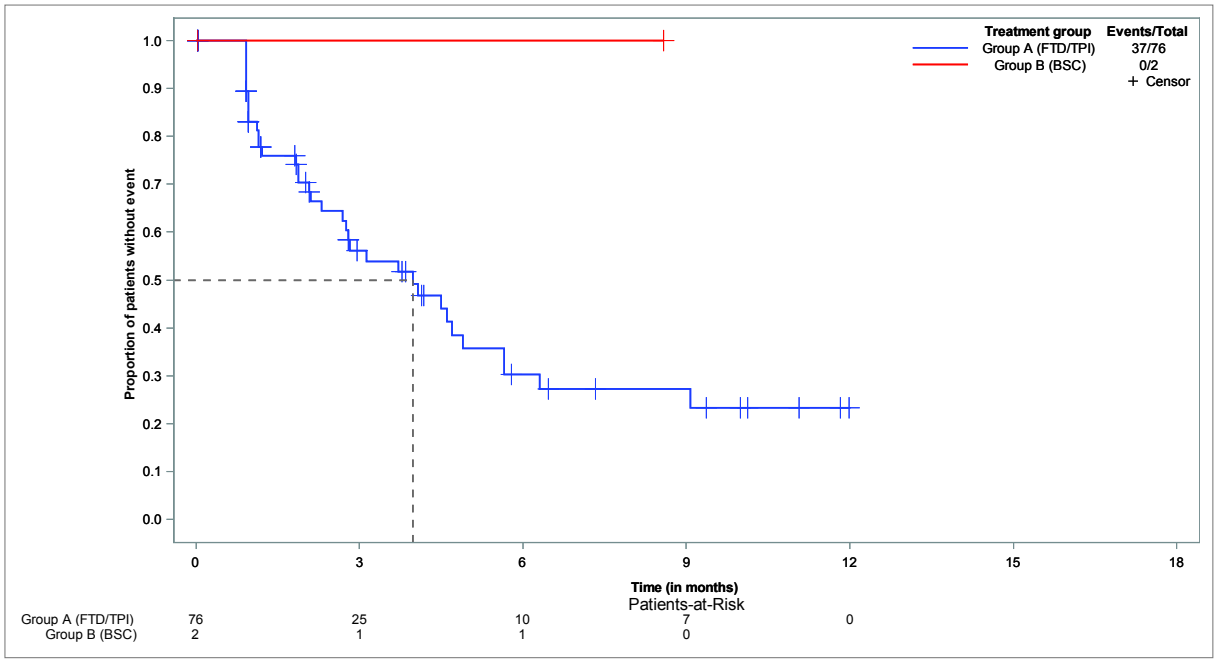

**EQ-5D-5L - time to deterioration of VAS - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**



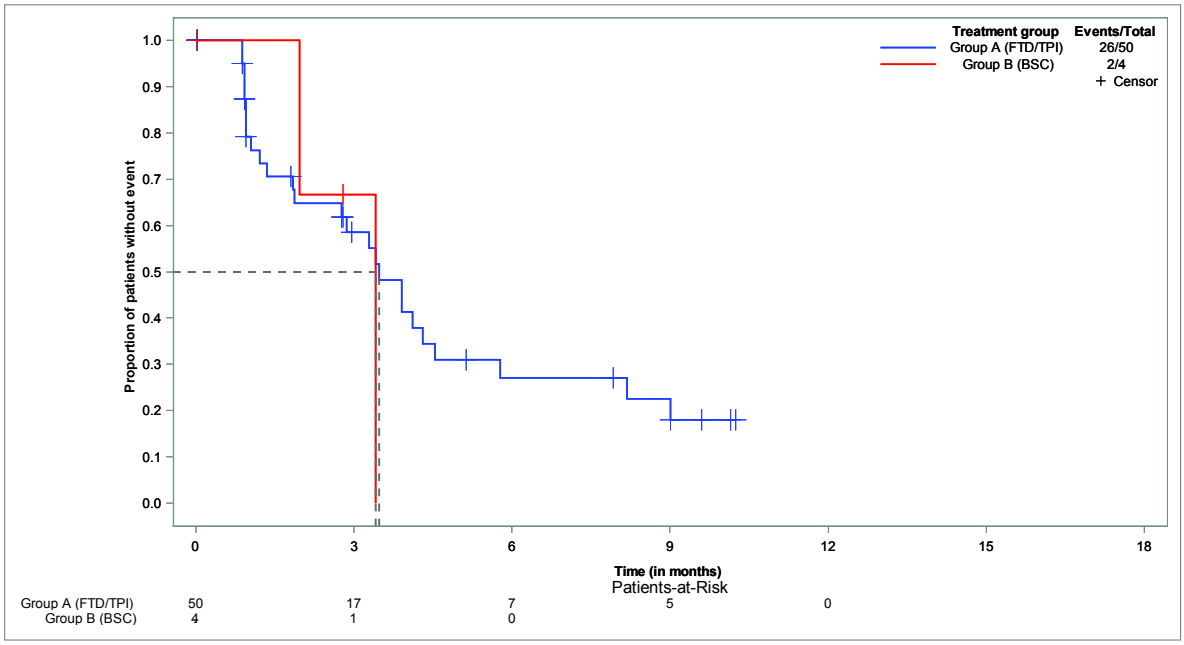
**EQ-5D-5L - time to deterioration of VAS - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**



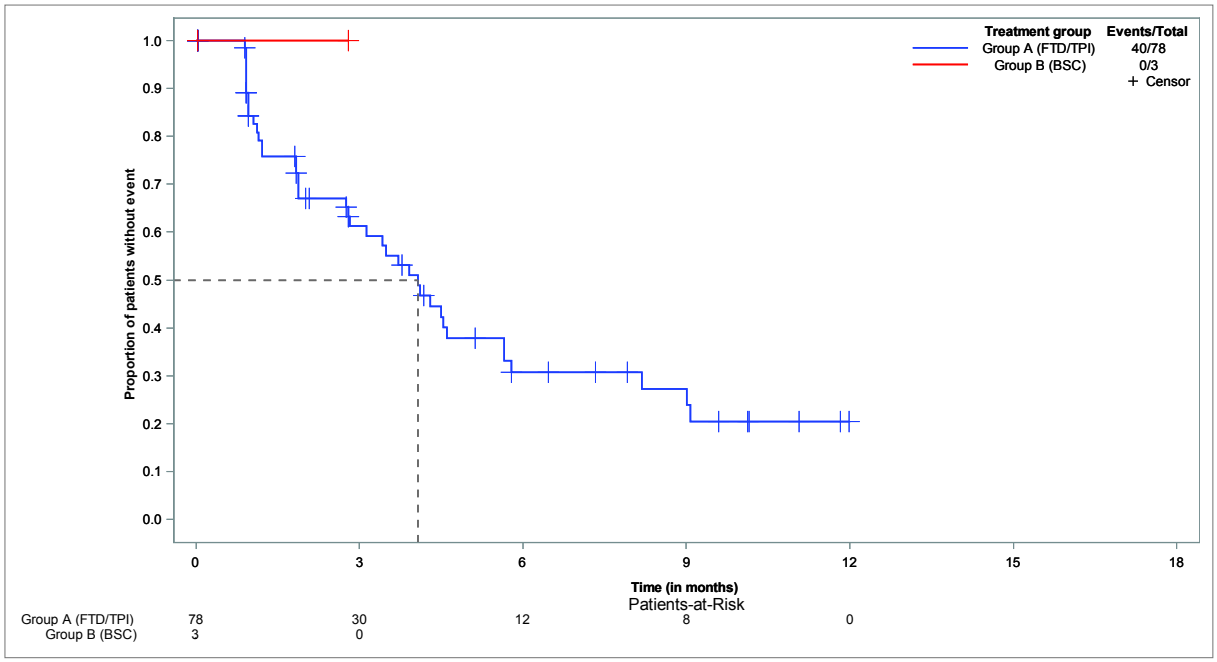

**EQ-5D-5L - time to deterioration of VAS - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**



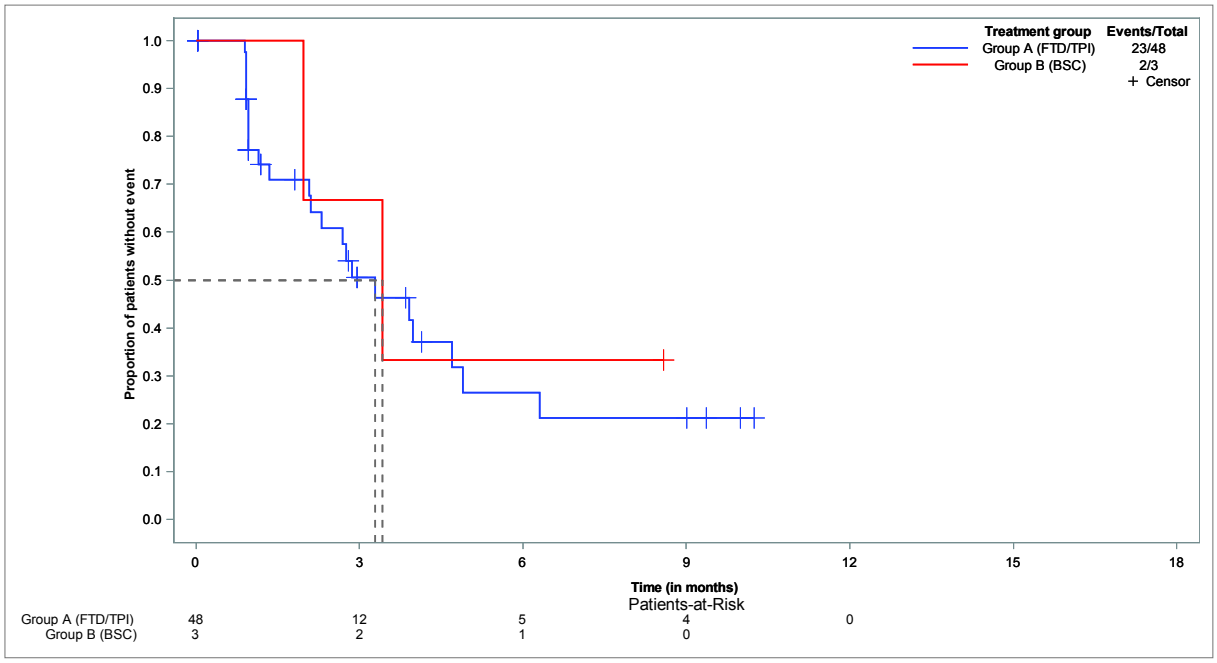
**EQ-5D-5L - time to deterioration of VAS - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**



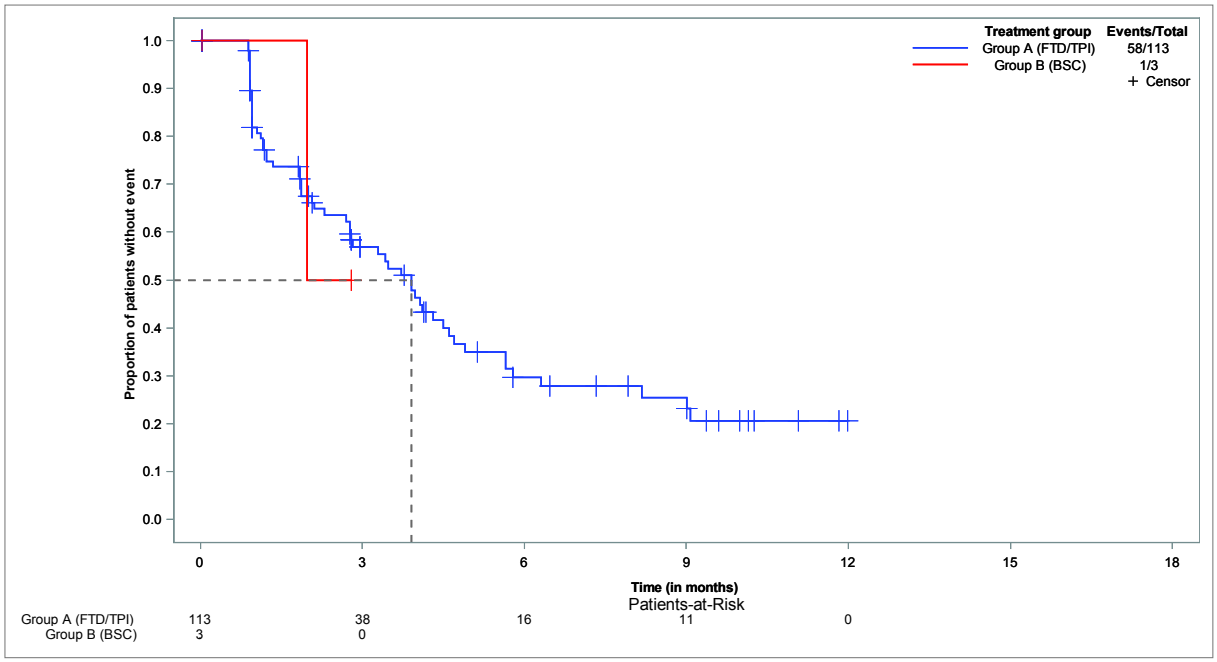

**EQ-5D-5L - time to deterioration of VAS - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**



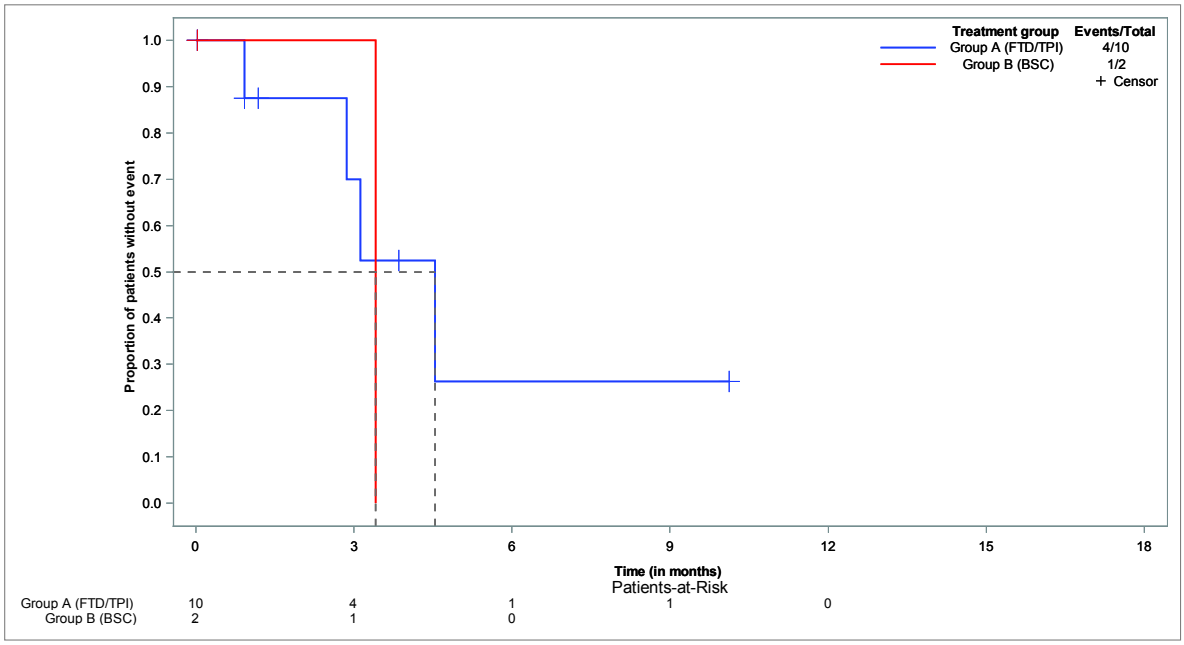
**EQ-5D-5L - time to deterioration of VAS - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**



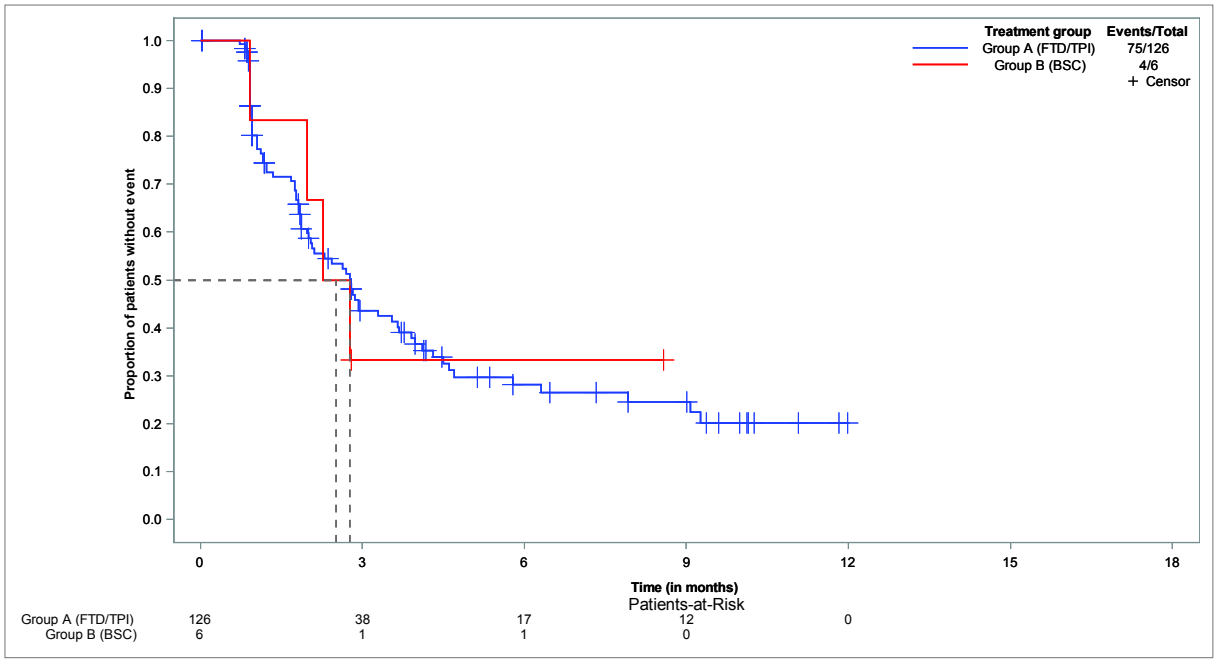

**EQ-5D-5L - time to deterioration of VAS - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**



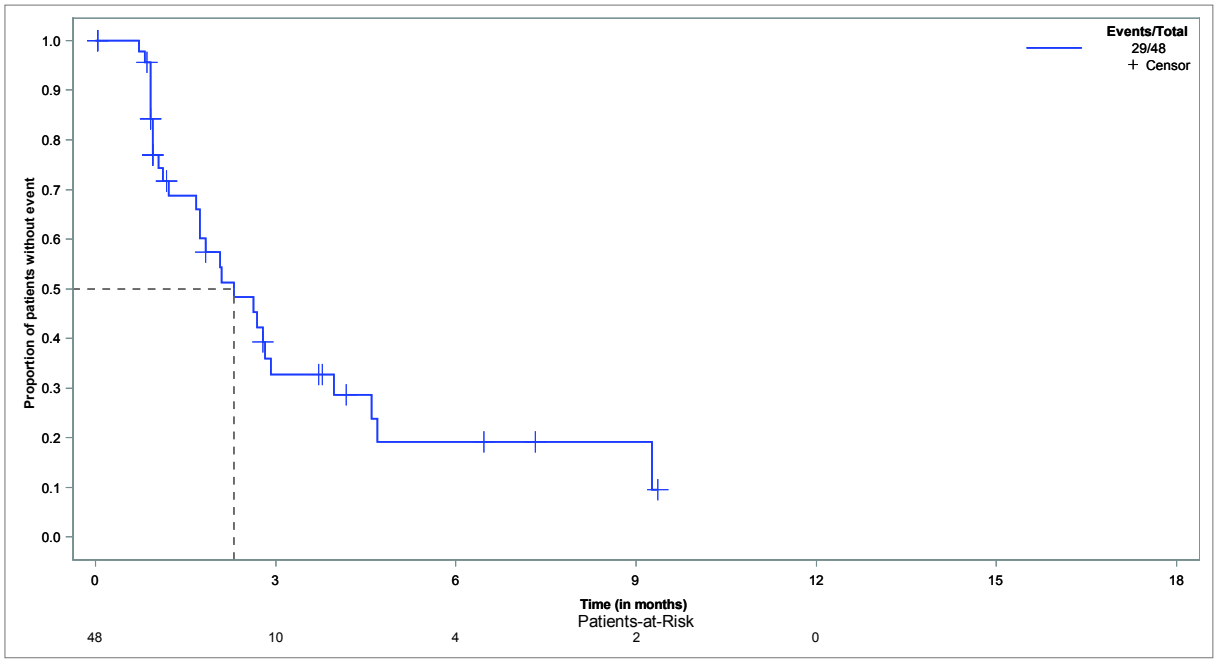
**EQ-5D-5L - time to deterioration of VAS - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**



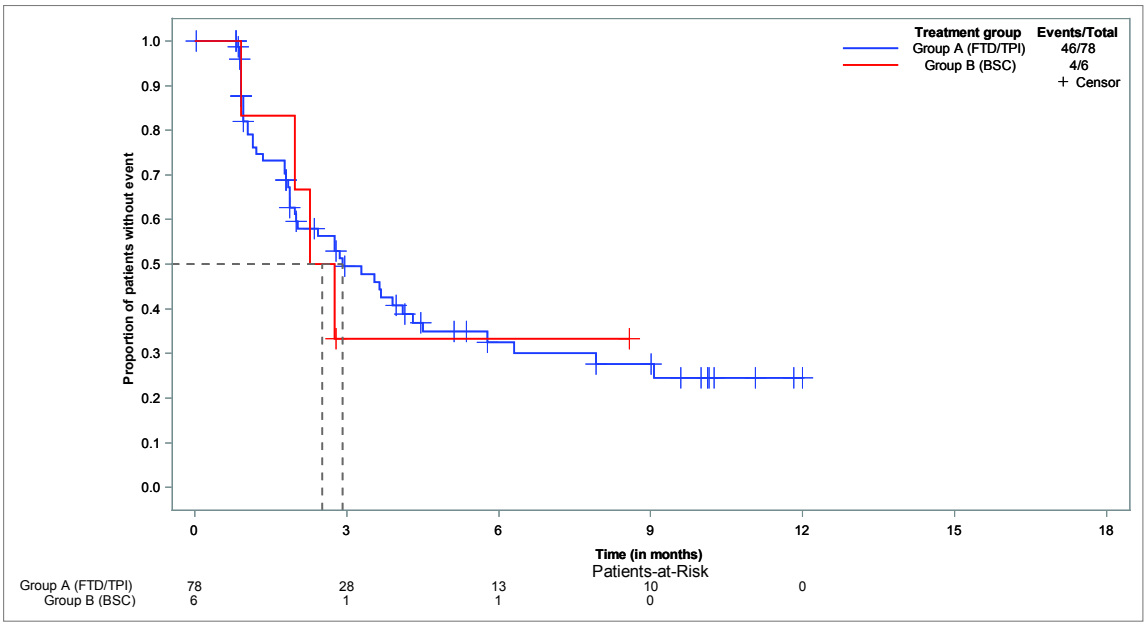

**EQ-5D-5L - time to deterioration of VAS - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**



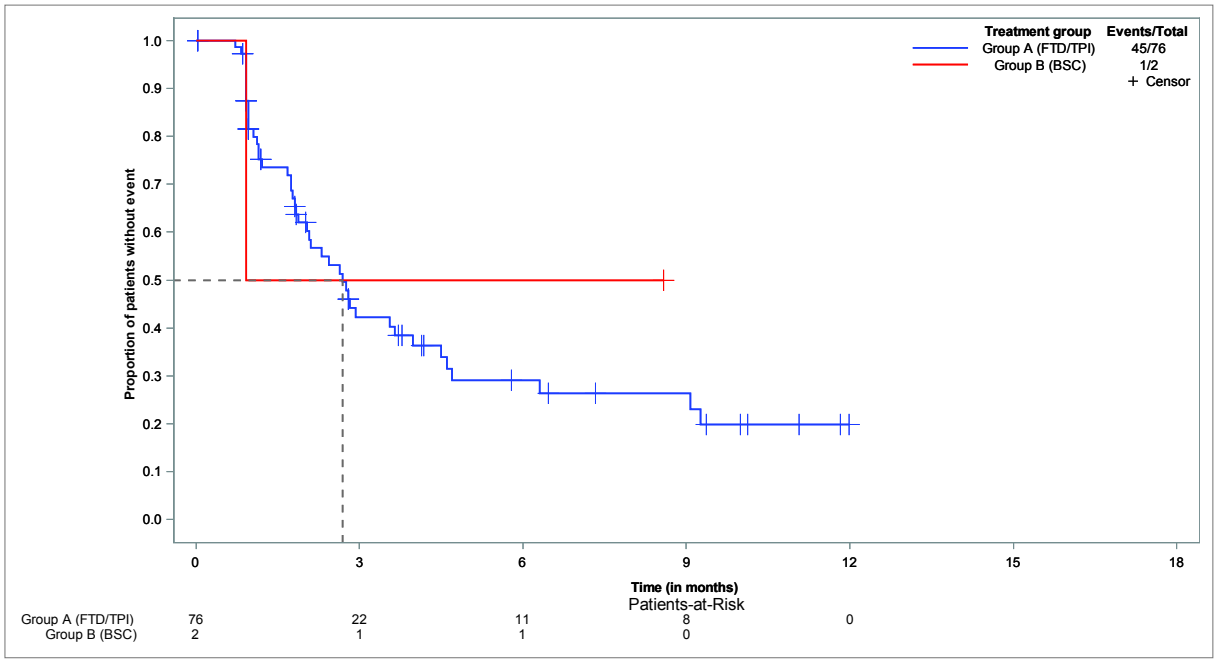
**EQ-5D-5L - time to deterioration of VAS - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), < 65 years, N=48**



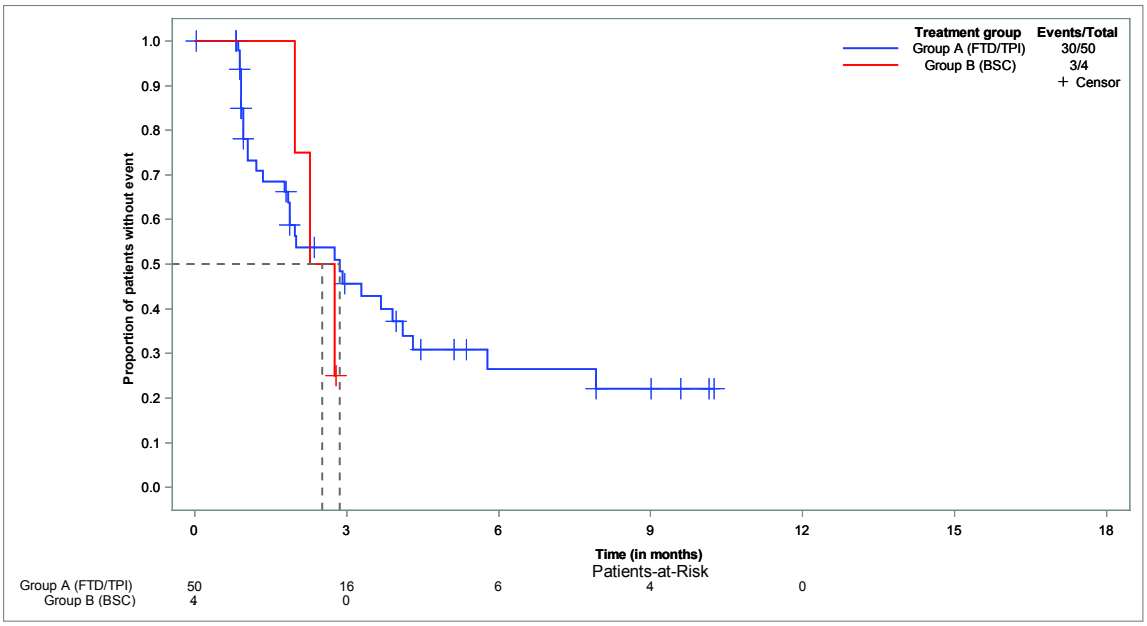

**EQ-5D-5L - time to deterioration of VAS - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), ≥ 65 years, N=84**



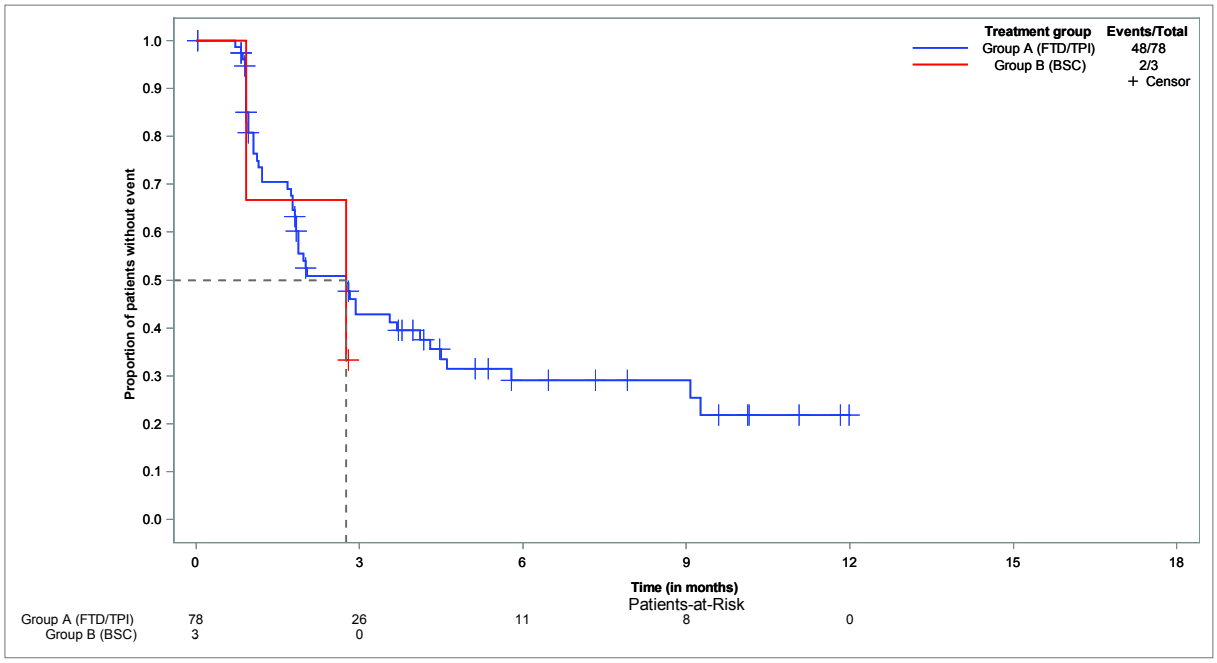
**EQ-5D-5L - time to deterioration of VAS - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), < 70 years, N=78**



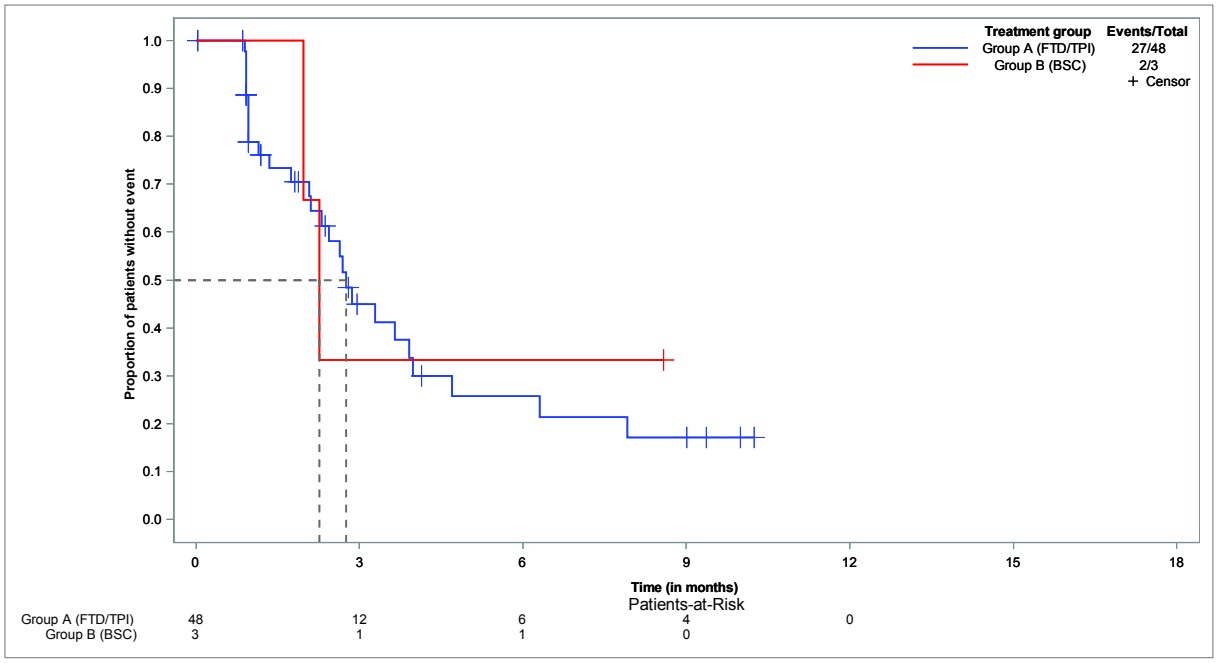

**EQ-5D-5L - time to deterioration of VAS - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), ≥ 70 years, N=54**



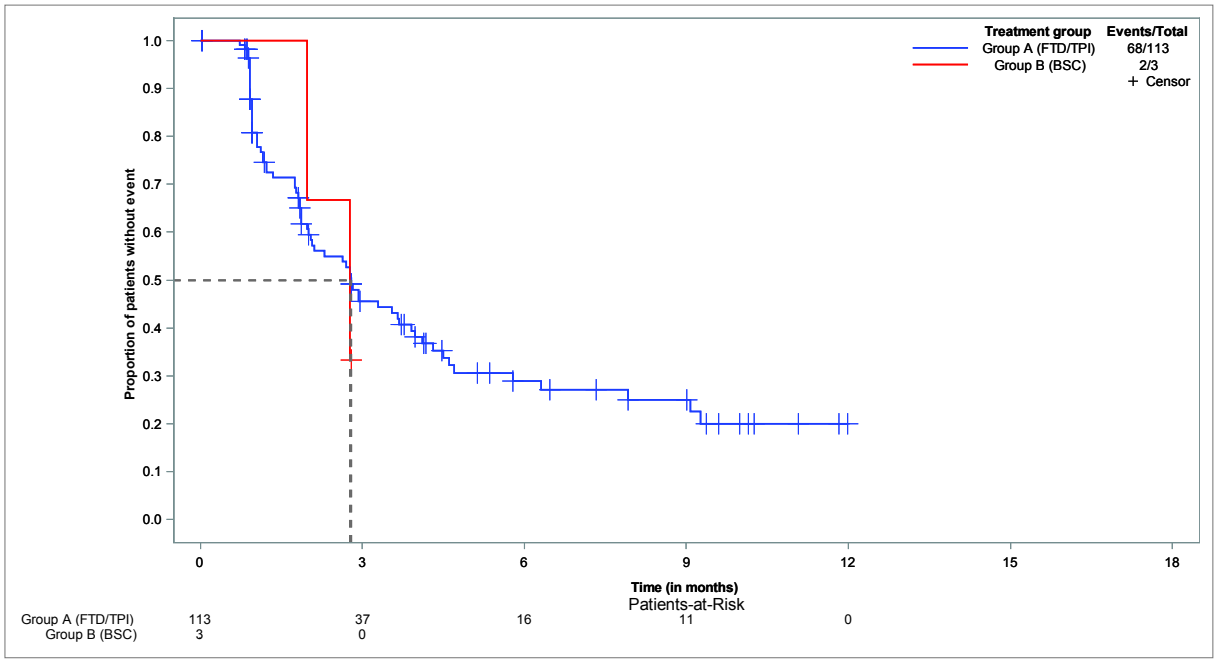
**EQ-5D-5L - time to deterioration of VAS - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), male, N=81**



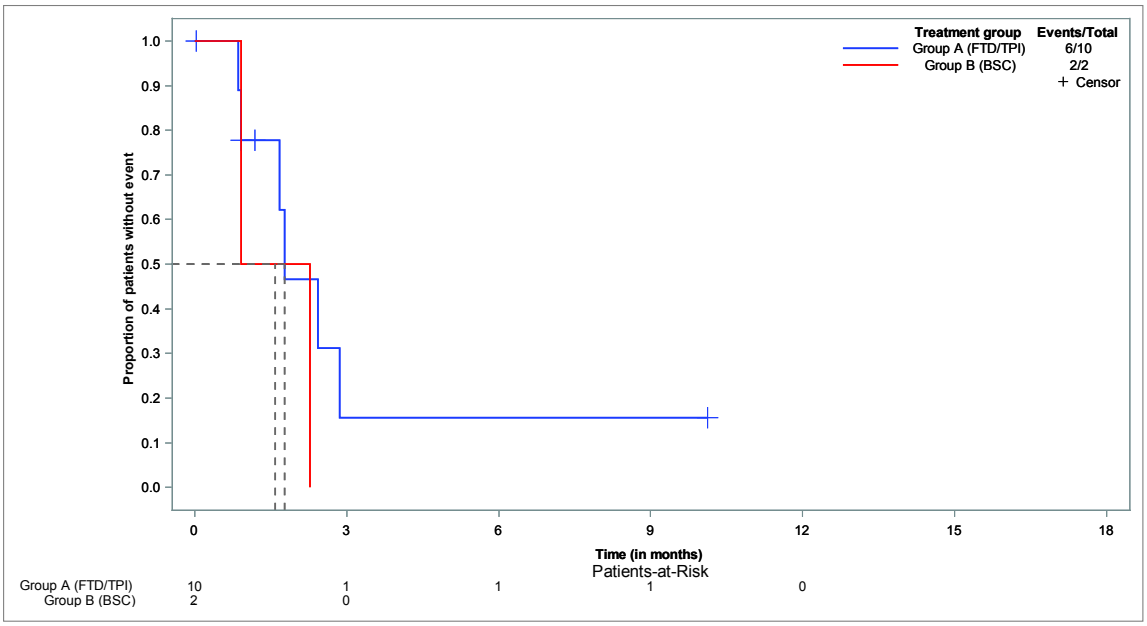

**EQ-5D-5L - time to deterioration of VAS - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), female, N=51**



**EQ-5D-5L - time to deterioration of VAS - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), ECOG 0-1, N=116**




**EQ-5D-5L - time to deterioration of VAS - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), ECOG ≥ 2, N=12**



**Anhang 4-G3.7: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitsstatus um 7 Punkte (EQ-5D VAS) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR**

**EQ-5D-5L - time to deterioration of VAS (7 scores) (in days) - until EoT - Kaplan-Meier analysis - method: "atp [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**

| Subgroup/arm | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [4] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients,N=132 | Group A (FTD/TPI) | 84.0 | 57.0 | 140.0 | 27.0 | 140.0 | 1.0 | 365.0 | 40 | 31.7 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 1.0 | 85.0 | 1 | 16.7 | 1.620 | 0.222 | 11.817 | 0.6222 |
| ≥ 65 years, N=84 | Group A (FTD/TPI) | 98.0 | 56.0 | - | 27.0 | 113.0 | 1.0 | 365.0 | 23 | 29.5 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 1.0 | 85.0 | 1 | 16.7 | 1.434 | 0.193 | 10.675 | 0.7187 |
| < 70 years, N=78 | Group A (FTD/TPI) | 85.0 | 57.0 | - | 28.0 | 140.0 | 1.0 | 365.0 | 25 | 32.9 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 28.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.7188 |
| ≥ 70 years, N=54 | Group A (FTD/TPI) | 57.0 | 37.0 | - | 27.0 | 98.0 | 1.0 | 274.0 | 15 | 30.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 1.0 | 85.0 | 1 | 25.0 | 1.704 | 0.223 | 13.036 | 0.5984 |
| Male, N=81 | Group A (FTD/TPI) | 85.0 | 56.0 | 140.0 | 27.0 | 140.0 | 1.0 | 365.0 | 26 | 33.3 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 85.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.3747 |
| Female, N=51 | Group A (FTD/TPI) | 64.0 | 41.0 | - | 27.0 | 70.0 | 1.0 | 274.0 | 14 | 29.2 | | | | |
| | Group B (BSC) | 60.0 | - | - | 60.0 | 60.0 | 28.0 | 28.0 | 1 | 33.3 | 0.752 | 0.096 | 5.880 | 0.7800 |
| ECOG 0-1, N=116 | Group A (FTD/TPI) | 70.0 | 57.0 | 113.0 | 27.0 | 140.0 | 1.0 | 365.0 | 38 | 33.6 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 1.0 | 85.0 | 1 | 33.3 | 1.409 | 0.193 | 10.309 | 0.7278 |
| ECOG ≥ 2, N=12 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 28.0 | 28.0 | 1.0 | 308.0 | 1 | 10.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 28.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.6831 |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol (atp)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).
[4] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
Note 1: Time to deterioration is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of VAS of at least lower/equal -7 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to protocol).
Note 3: A high score (0-100) represents a high respondents self-rated health.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI).

**EQ-5D-5L - time to deterioration of VAS (7 scores) (in days) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: "btf [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients,N=132 | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 84.0 | 61.0 | 100.0 | 22.0 | 282.0 | 1.0 | 365.0 | 75 | 60.5 |
| | Group A (FTD/TPI) | 84.0 | 61.0 | 100.0 | 22.0 | 282.0 | 1.0 | 365.0 | 75 | 59.5 |
| | Group B (BSC) | 76.5 | 60.0 | - | 28.0 | 84.0 | 85.0 | 261.0 | 4 | 66.7 |
| < 65 years, N=47 | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 70.0 | 53.0 | 89.0 | 22.0 | 282.0 | 1.0 | 285.0 | 29 | 60.4 |
| | Group A (FTD/TPI) | 70.0 | 53.0 | 89.0 | 22.0 | 282.0 | 1.0 | 285.0 | 29 | 60.4 |
| ≥ 65 years, N=85 | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 87.0 | 60.0 | 119.0 | 26.0 | 276.0 | 1.0 | 365.0 | 46 | 60.5 |
| | Group A (FTD/TPI) | 87.0 | 60.0 | 119.0 | 26.0 | 276.0 | 1.0 | 365.0 | 46 | 59.0 |
| | Group B (BSC) | 76.5 | 60.0 | - | 28.0 | 84.0 | 85.0 | 261.0 | 4 | 66.7 |
| < 70 years, N=78 | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 82.0 | 62.0 | 111.0 | 22.0 | 282.0 | 1.0 | 365.0 | 45 | 59.2 |
| | Group A (FTD/TPI) | 82.0 | 62.0 | 111.0 | 22.0 | 282.0 | 1.0 | 365.0 | 45 | 59.2 |
| | Group B (BSC) | - | 28.0 | - | 28.0 | 28.0 | 261.0 | 261.0 | 1 | 50.0 |
| ≥ 70 years, N=54 | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 87.0 | 56.0 | 119.0 | 26.0 | 241.0 | 1.0 | 312.0 | 30 | 62.5 |
| | Group A (FTD/TPI) | 87.0 | 56.0 | 119.0 | 26.0 | 241.0 | 1.0 | 312.0 | 30 | 60.0 |
| | Group B (BSC) | 76.5 | 60.0 | - | 60.0 | 84.0 | 85.0 | 85.0 | 3 | 75.0 |
| Male, N=82 | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 84.0 | 56.0 | 108.0 | 22.0 | 282.0 | 1.0 | 365.0 | 48 | 63.2 |
| | Group A (FTD/TPI) | 84.0 | 56.0 | 108.0 | 22.0 | 282.0 | 1.0 | 365.0 | 48 | 61.5 |
| | Group B (BSC) | 84.0 | 28.0 | - | 28.0 | 84.0 | 85.0 | 85.0 | 2 | 66.7 |
| Female, N=50 | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 84.0 | 64.0 | 121.0 | 27.0 | 241.0 | 1.0 | 312.0 | 27 | 56.3 |
| | Group A (FTD/TPI) | 84.0 | 64.0 | 121.0 | 27.0 | 241.0 | 1.0 | 312.0 | 27 | 56.3 |
| | Group B (BSC) | 69.0 | 60.0 | - | 60.0 | 69.0 | 261.0 | 261.0 | 2 | 66.7 |
| ECOG 0-1, N=116 | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 85.0 | 61.0 | 111.0 | 22.0 | 282.0 | 1.0 | 365.0 | 68 | 61.3 |
| | Group A (FTD/TPI) | 85.0 | 61.0 | 111.0 | 22.0 | 282.0 | 1.0 | 365.0 | 68 | 60.2 |
| | Group B (BSC) | 84.0 | 60.0 | - | 60.0 | 84.0 | 85.0 | 85.0 | 2 | 66.7 |

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ECOG ≥ 2, N=12 | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 54.0 | 51.0 | 87.0 | 26.0 | 87.0 | 1.0 | 308.0 | 6 | 60.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | 54.0 | 51.0 | 87.0 | 26.0 | 87.0 | 1.0 | 308.0 | 6 | 60.0 |
| | Group B (BSC) | 48.5 | 28.0 | 69.0 | 28.0 | 69.0 | - | - | 2 | 100.0 |

[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free (btf)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation

[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).

[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).

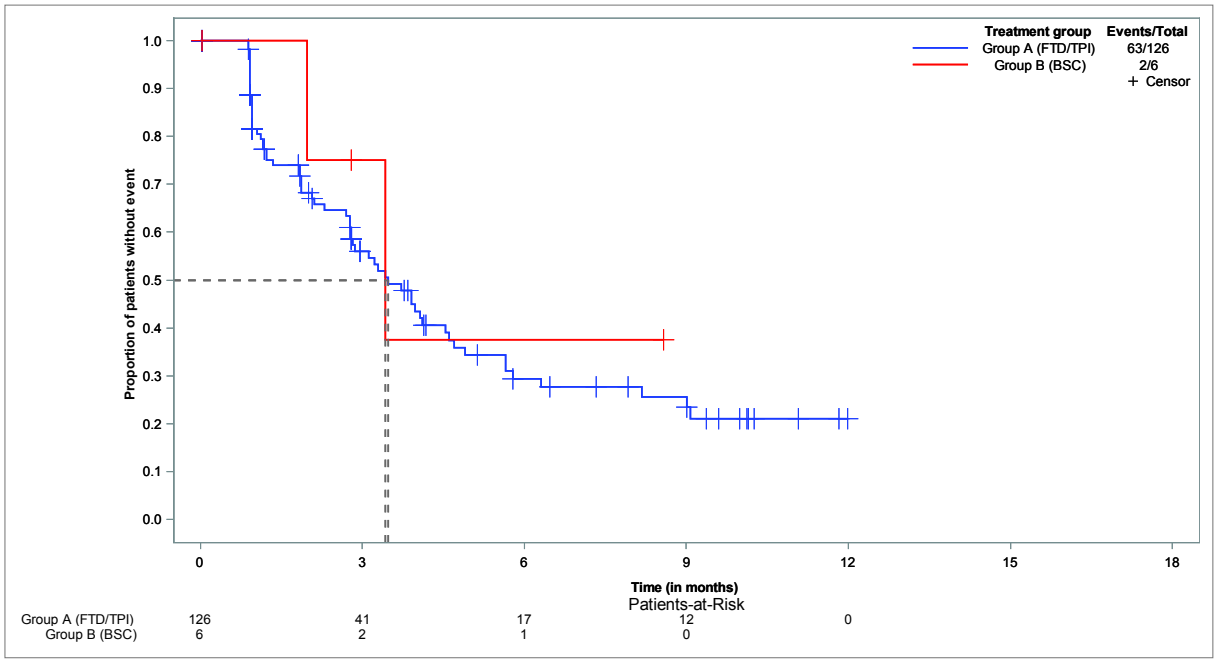
Note 1: Time to deterioration is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of VAS of lower/equal -7 scores compared to the baseline score.

Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to "backward therapy-free").

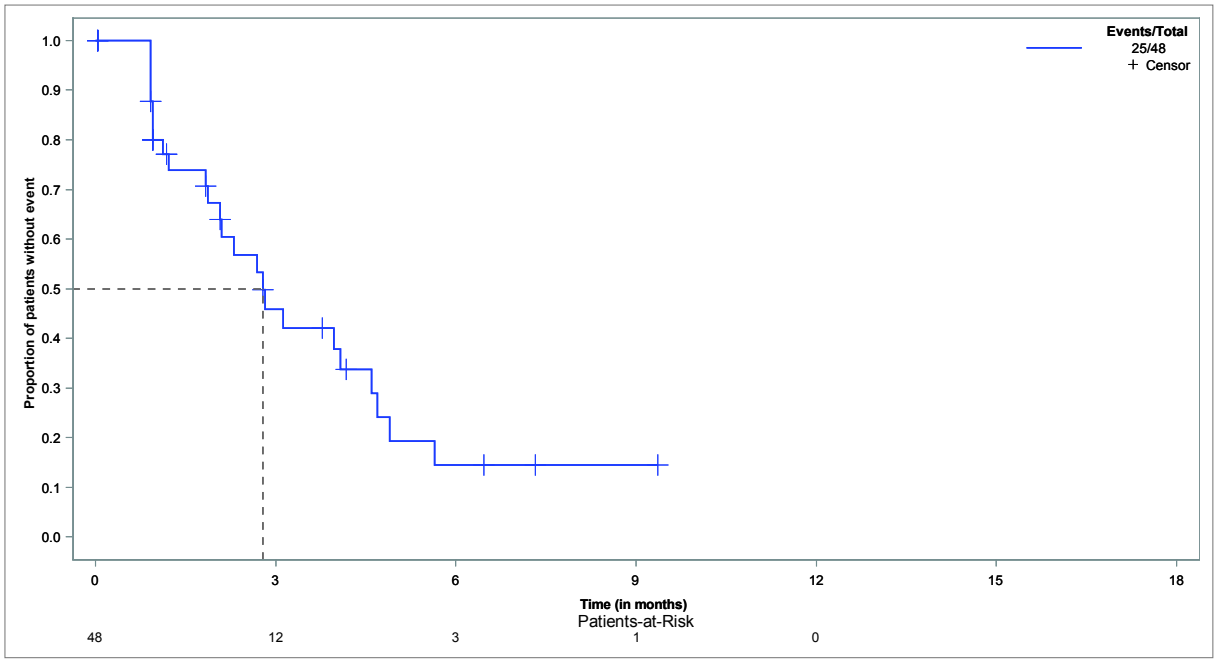
Note 3: A high score (0-100) represents a high respondents self-rated health.

**Anhang 4-G3.8: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitsstatus um 7 Punkte (EQ-5D VAS) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR**

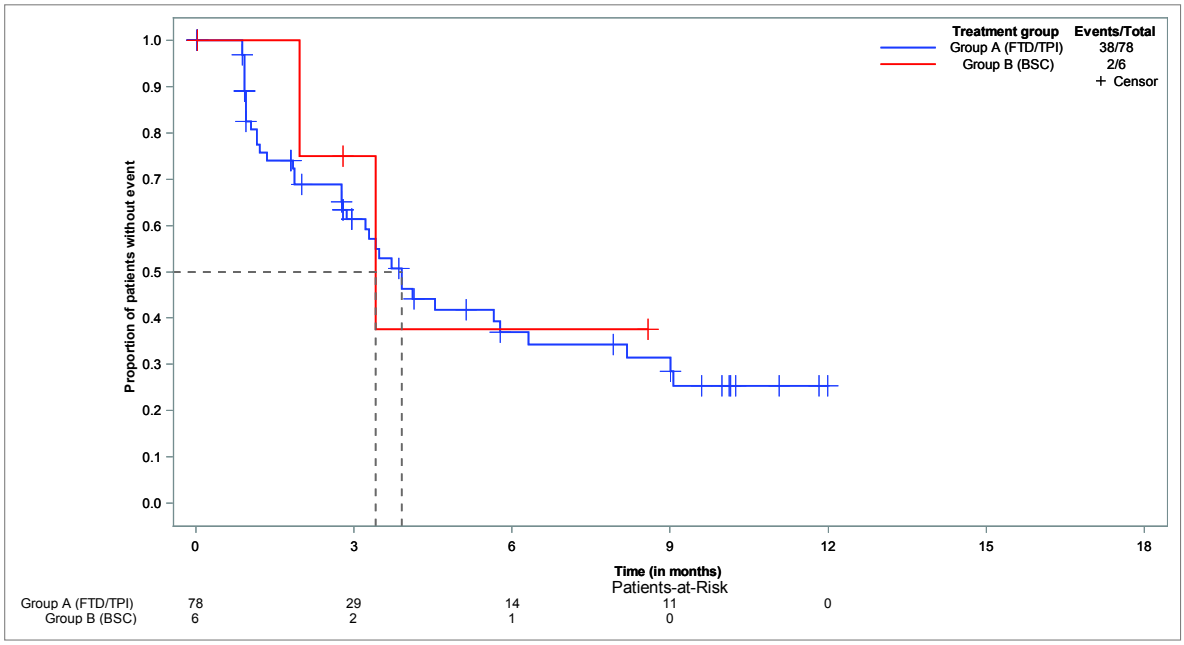
**EQ-5D-5L - time to deterioration of VAS (7 scores) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**



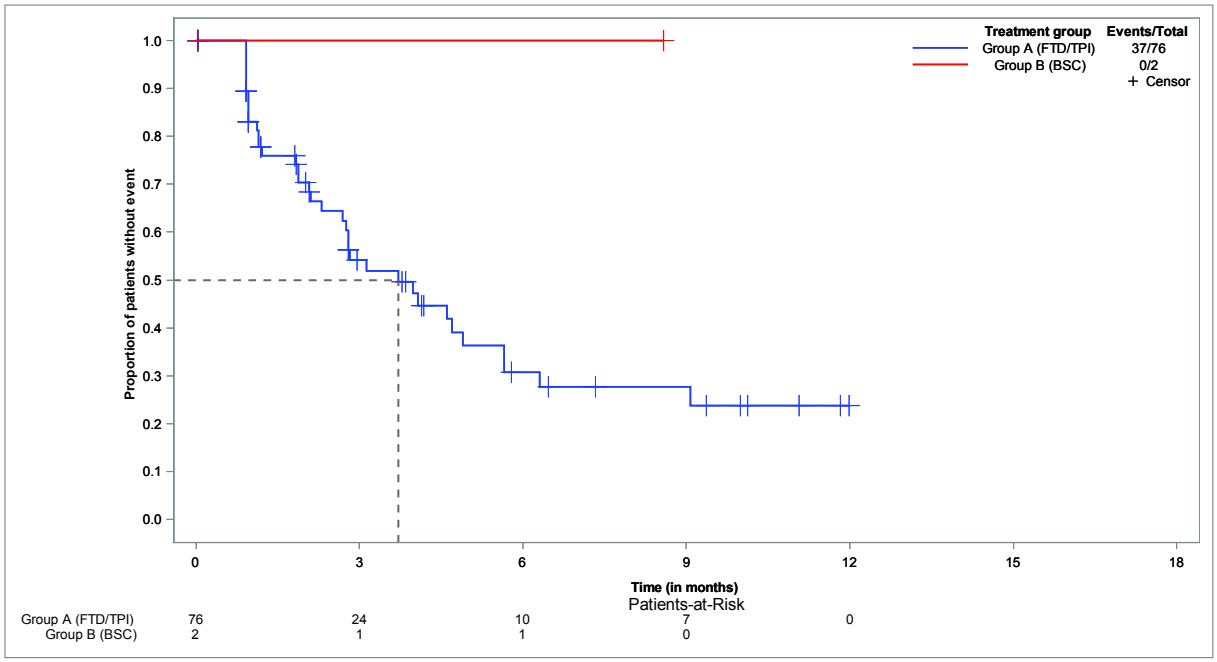

**EQ-5D-5L - time to deterioration of VAS (7 scores) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**



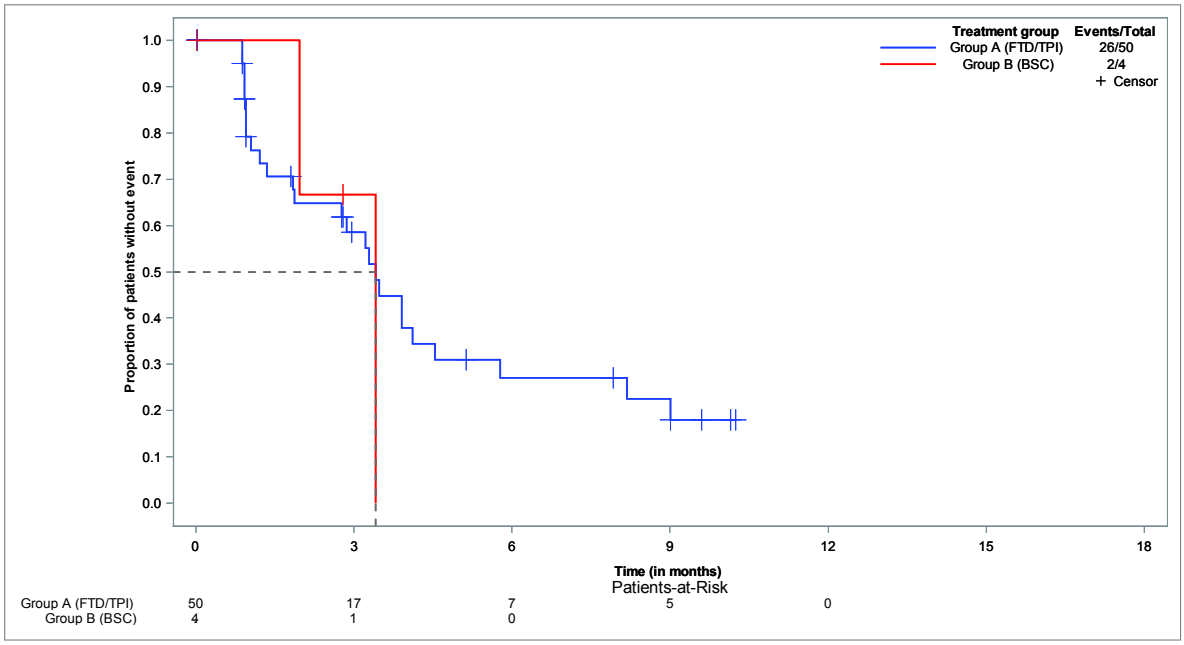
**EQ-5D-5L - time to deterioration of VAS (7 scores) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**



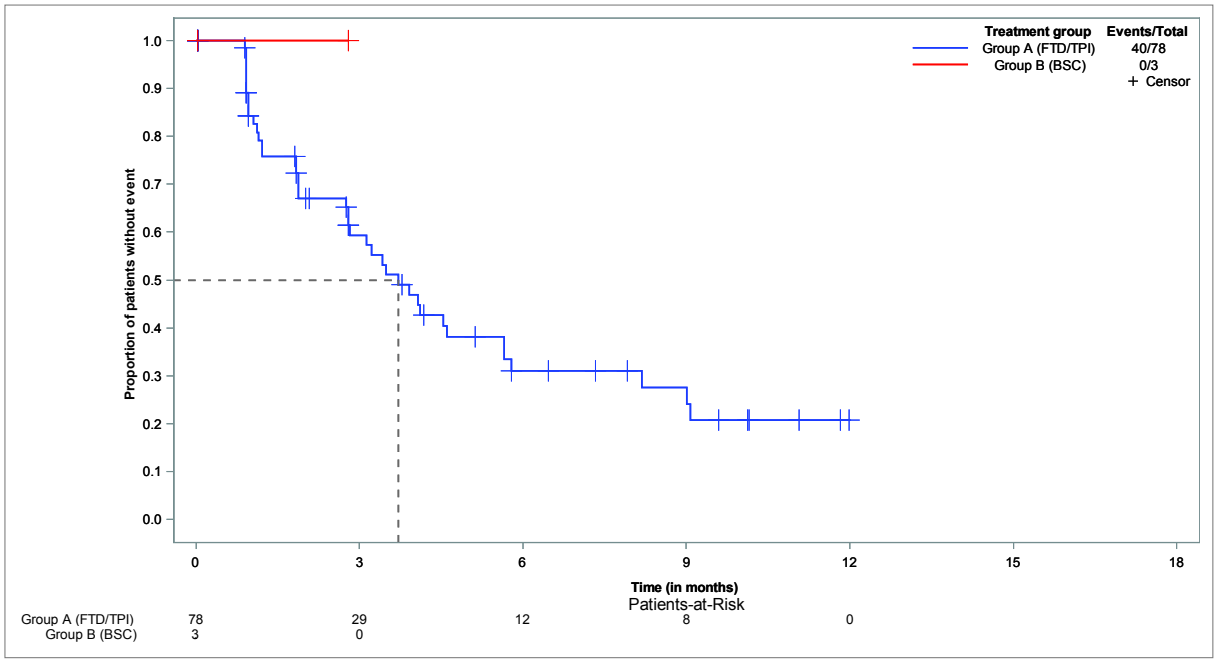

**EQ-5D-5L - time to deterioration of VAS (7 scores) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**



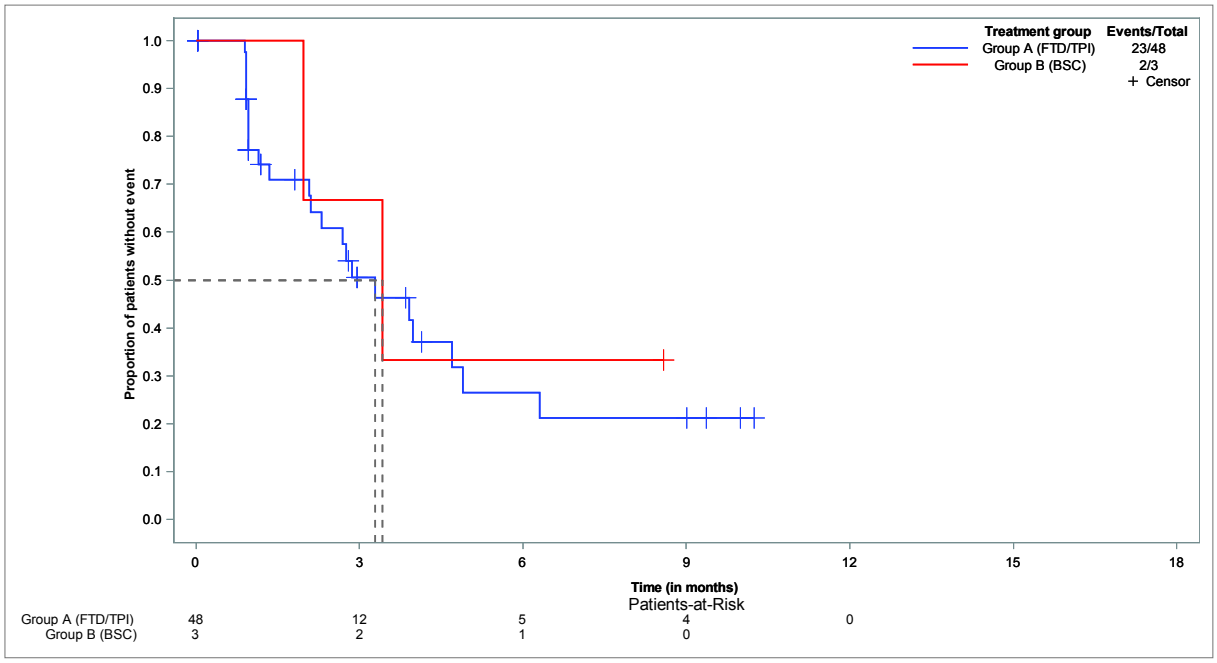
**EQ-5D-5L - time to deterioration of VAS (7 scores) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**



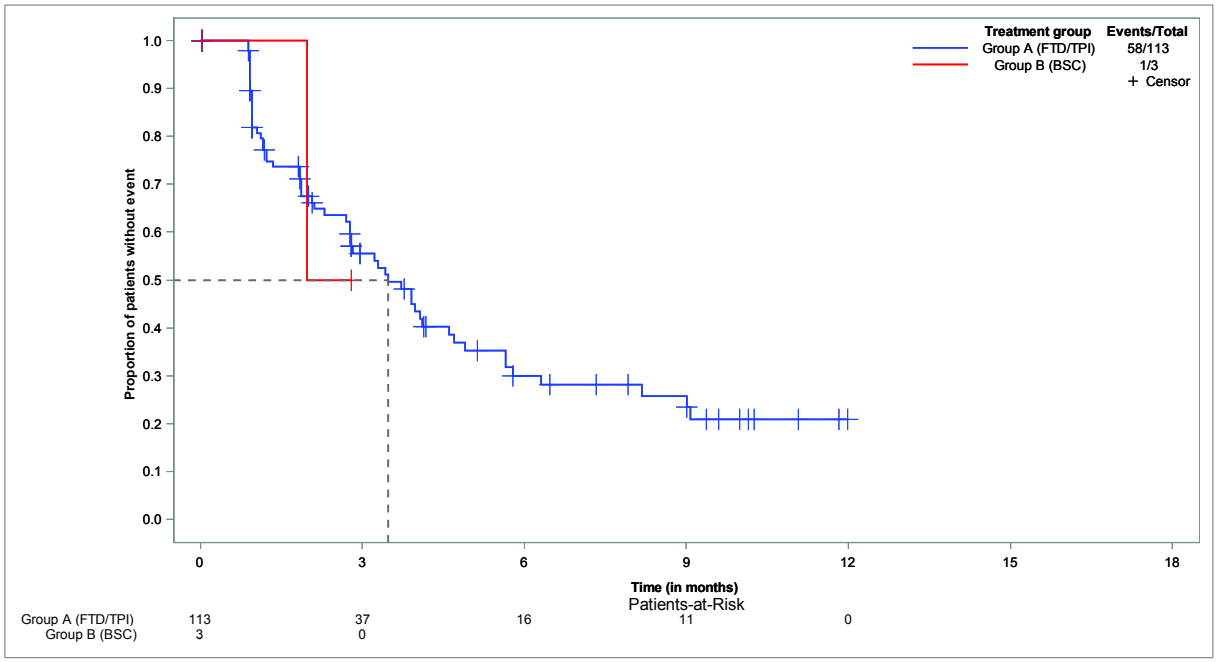

**EQ-5D-5L - time to deterioration of VAS (7 scores) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**



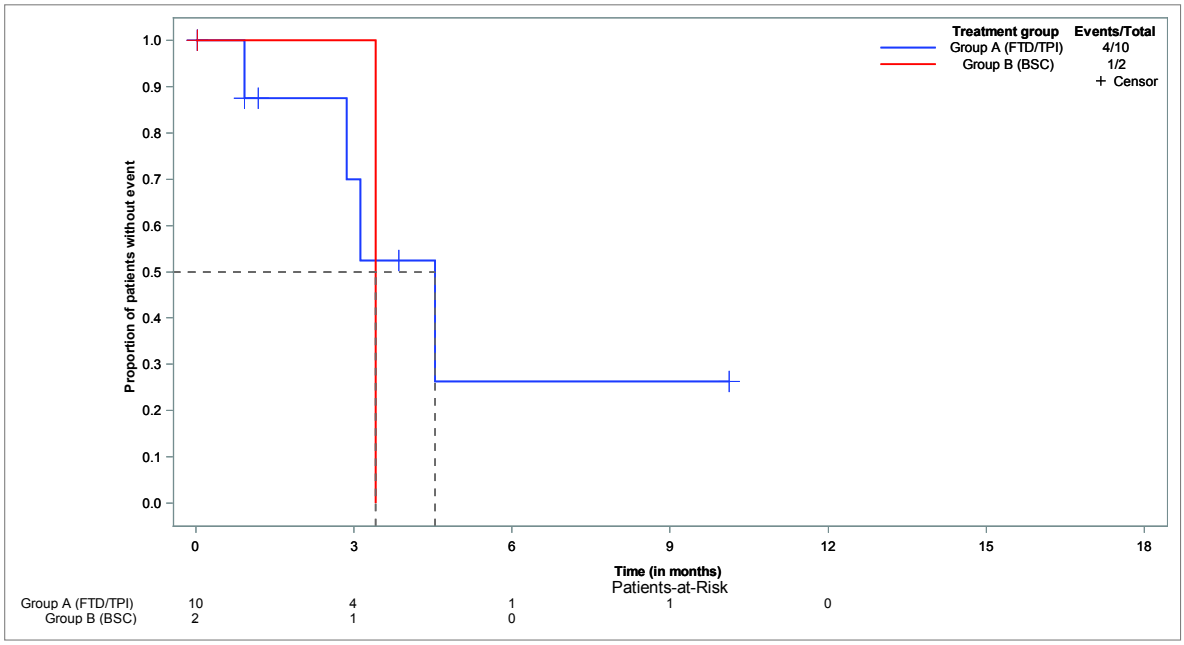
**EQ-5D-5L - time to deterioration of VAS (7 scores) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**



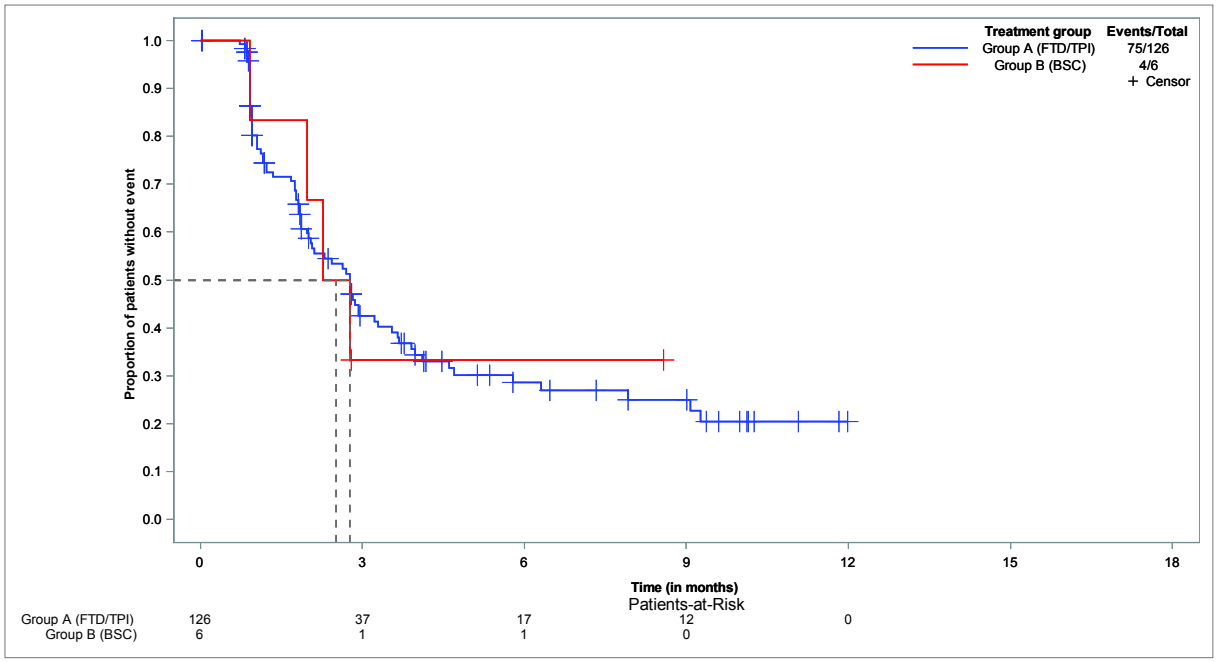

**EQ-5D-5L - time to deterioration of VAS (7 scores) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**



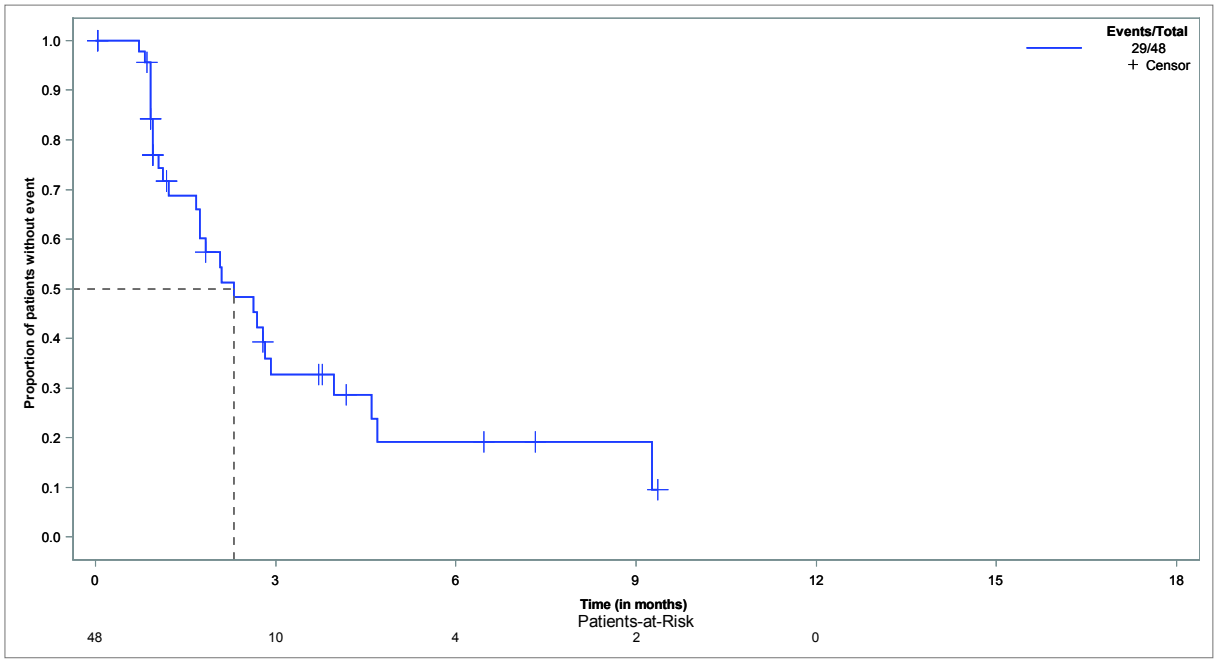
**EQ-5D-5L - time to deterioration of VAS (7 scores) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**



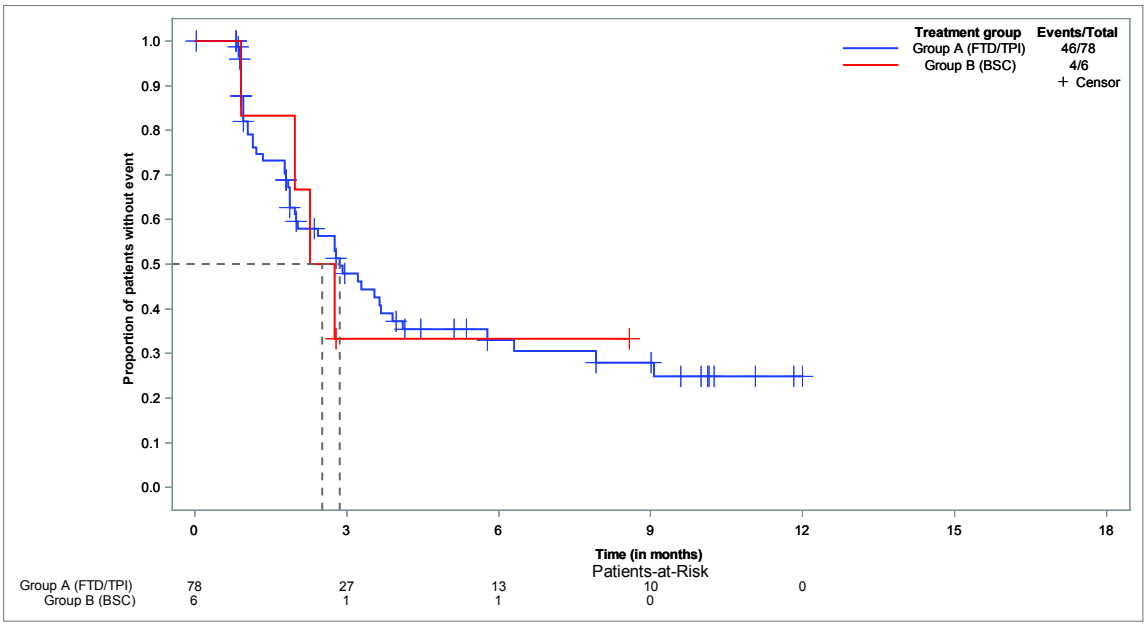

**EQ-5D-5L - time to deterioration of VAS (7 scores) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**



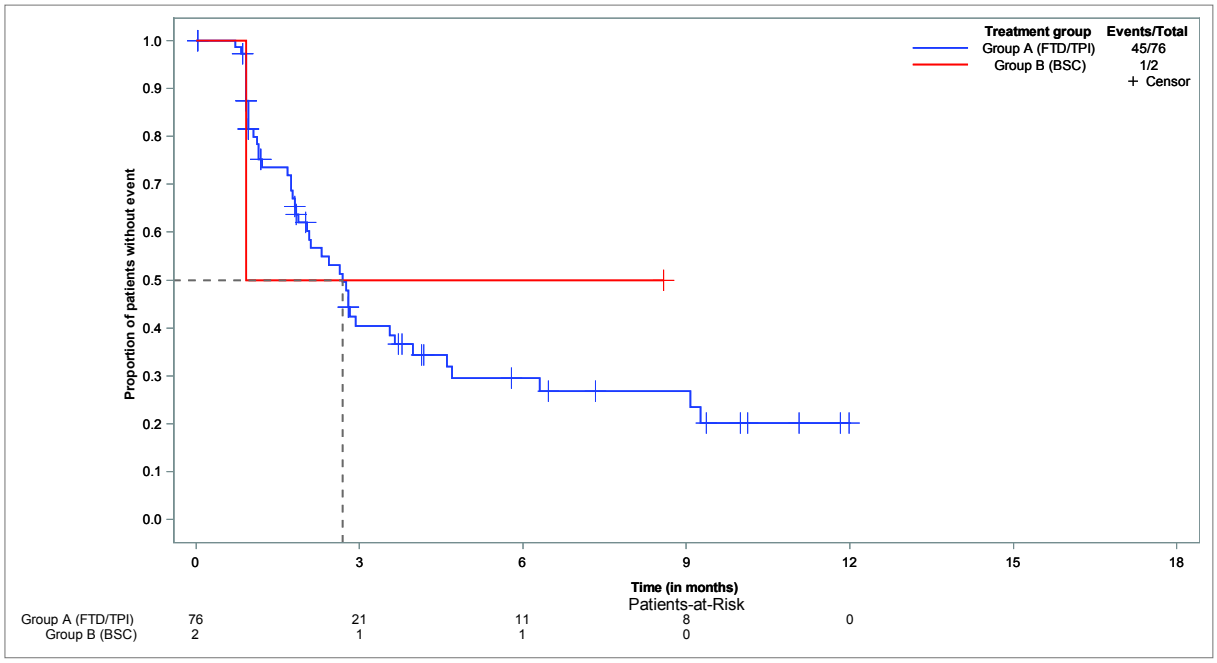
**EQ-5D-5L - time to deterioration of VAS (7 scores) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), < 65 years, N=48**



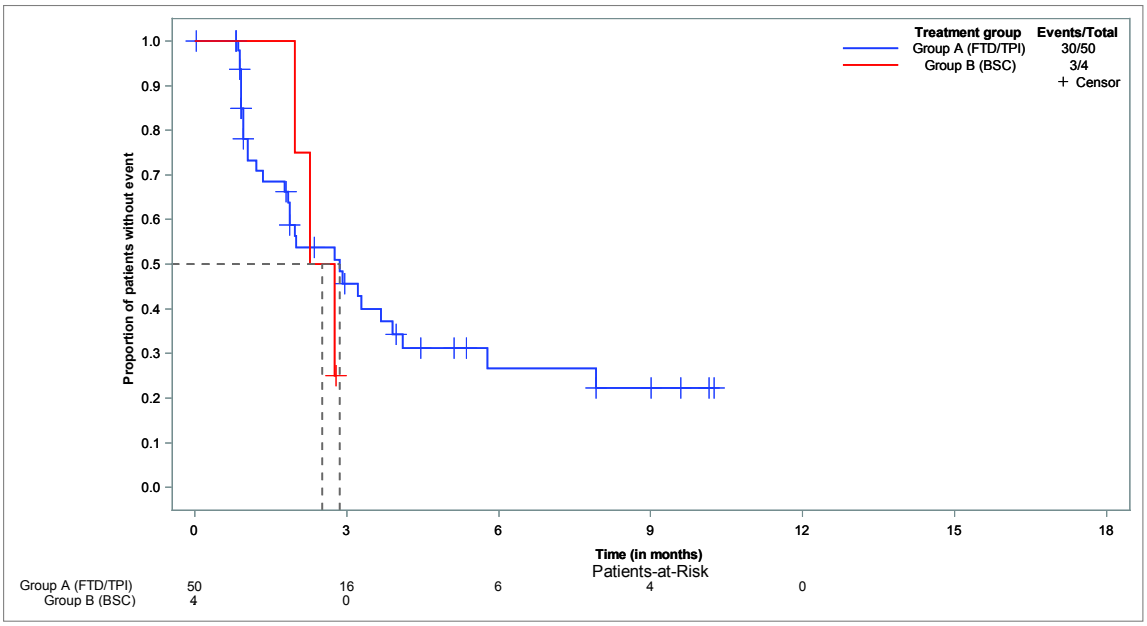

**EQ-5D-5L - time to deterioration of VAS (7 scores) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), ≥ 65 years, N=84**



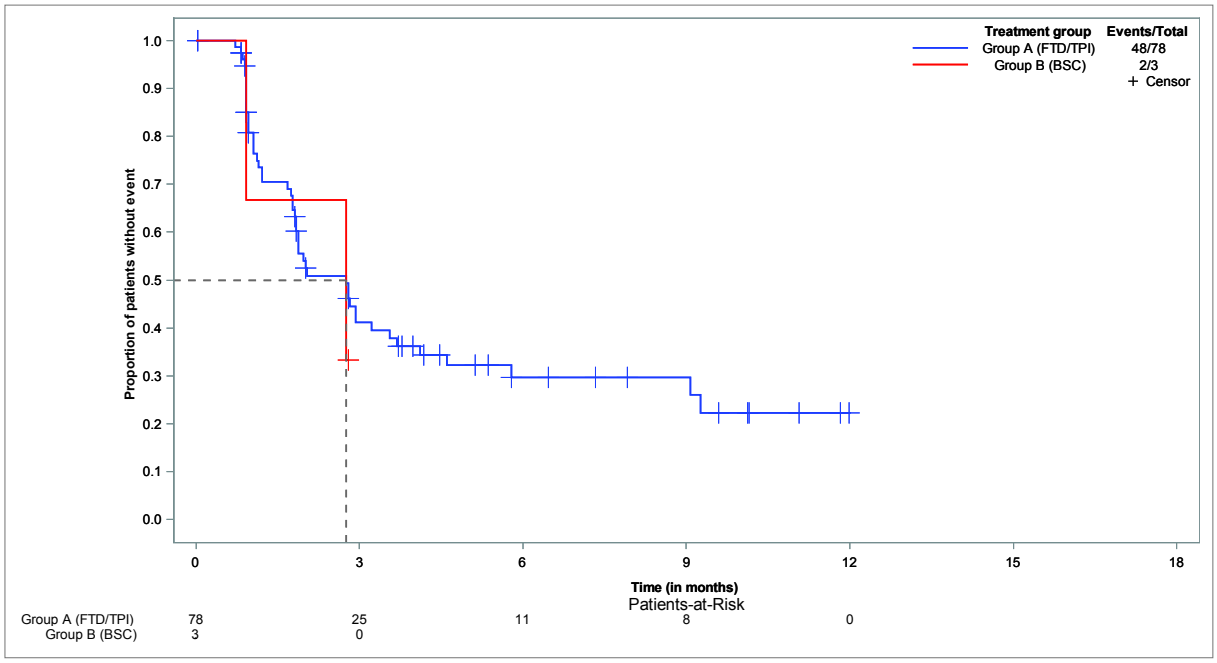
**EQ-5D-5L - time to deterioration of VAS (7 scores) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), < 70 years, N=78**



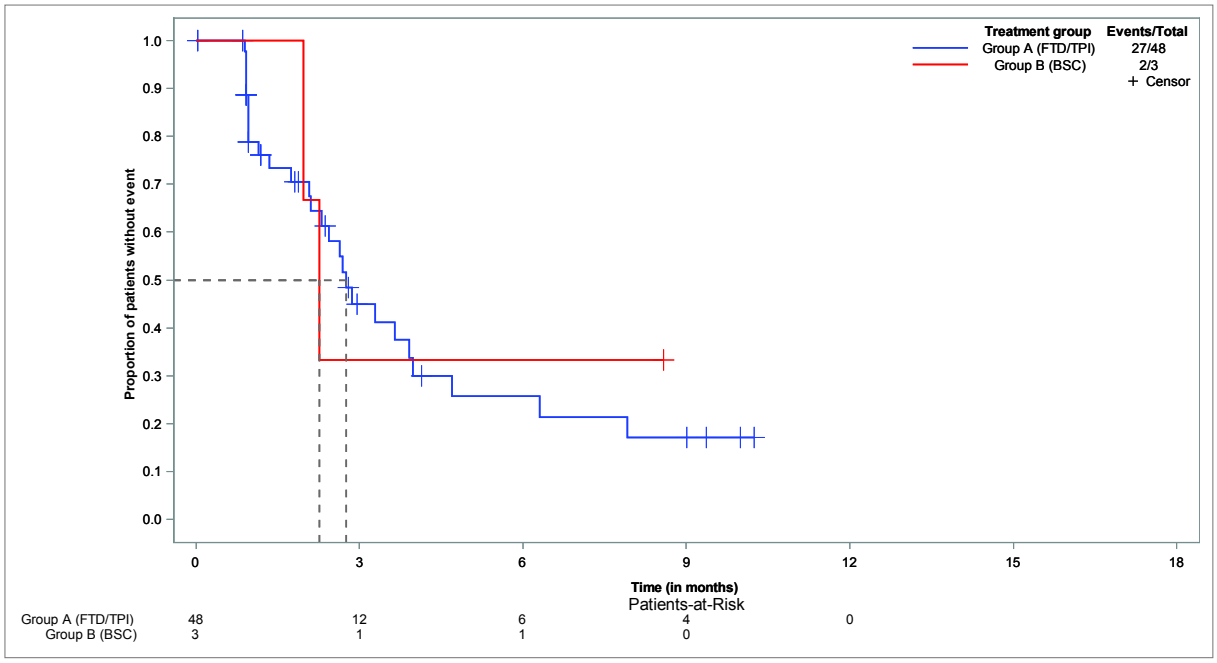

**EQ-5D-5L - time to deterioration of VAS (7 scores) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), ≥ 70 years, N=54**



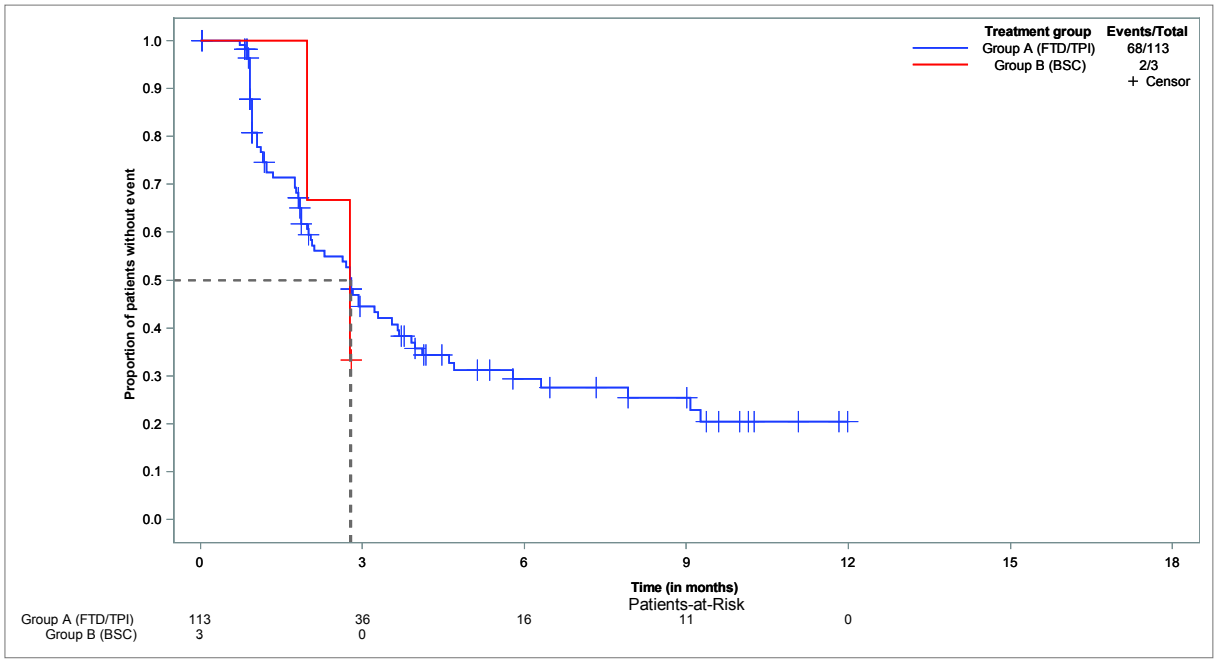
**EQ-5D-5L - time to deterioration of VAS (7 scores) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), male, N=81**



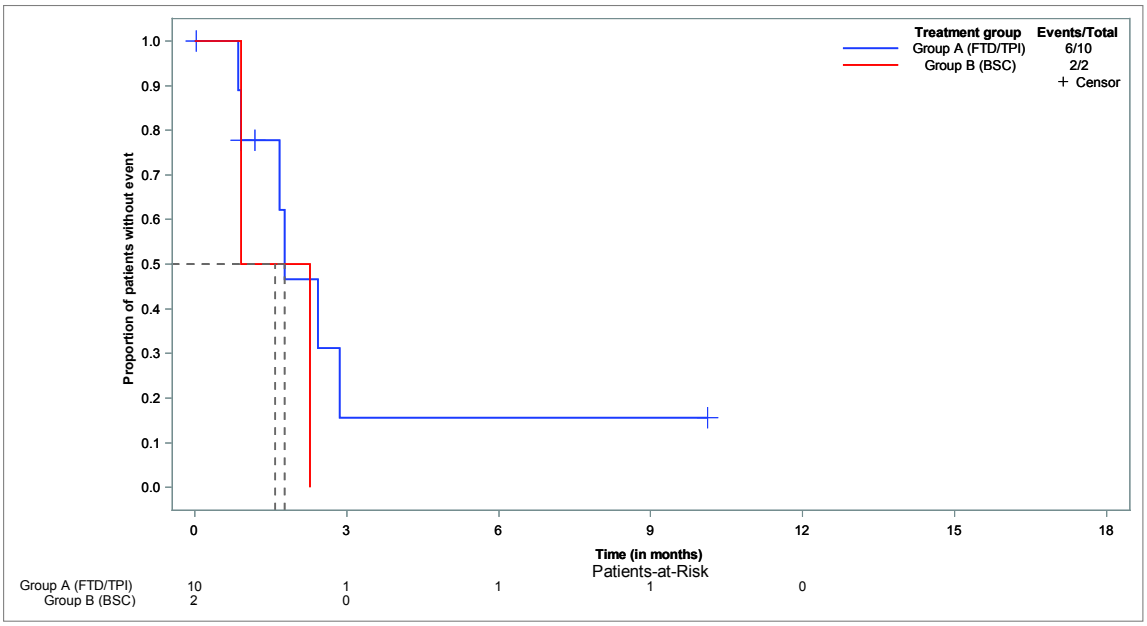

**EQ-5D-5L - time to deterioration of VAS (7 scores) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), female, N=51**



**EQ-5D-5L - time to deterioration of VAS (7 scores) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), ECOG 0-1, N=116**




**EQ-5D-5L - time to deterioration of VAS (7 scores) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), ECOG ≥ 2, N=12**



**Anhang 4-G3.9: Ergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitsstatus um 10 Punkte (EQ-5D VAS) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR**

**EQ-5D-5L - time to improvement of VAS (in days) - until EoF- Kaplan-Meier analysis - method: "atp [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**

| Subgroup/arm | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [4] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients,N=132 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 27.0 | 258.0 | 1.0 | 365.0 | 26 | 20.6 | | | | |
| | Group B (BSC) | 111.5 | 28.0 | 159.0 | 28.0 | 159.0 | 1.0 | 104.0 | 3 | 50.0 | 0.300 | 0.090 | 0.998 | 0.0337 |
| ≥ 65 years, N=85 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 27.0 | 224.0 | 1.0 | 365.0 | 18 | 23.1 | | | | |
| | Group B (BSC) | 111.5 | 28.0 | 159.0 | 28.0 | 159.0 | 1.0 | 104.0 | 3 | 50.0 | 0.340 | 0.099 | 1.16 | 0.0662 |
| < 70 years, N=78 | Group A (FTD/TPI) | - | 258.0 | - | 28.0 | 258.0 | 1.0 | 365.0 | 16 | 21.1 | | | | |
| | Group B (BSC) | 28.0 | - | - | 28.0 | 28.0 | 1.0 | 1.0 | 1 | 50.0 | 0.045 | 0.005 | 0.437 | 0.0001 |
| ≥ 70 years, N=54 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 27.0 | 79.0 | 1.0 | 358.0 | 10 | 20.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 159.0 | 64.0 | 159.0 | 64.0 | 159.0 | 1.0 | 104.0 | 2 | 50.0 | 0.448 | 0.098 | 2.053 | 0.2822 |
| Male, N=82 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 27.0 | 258.0 | 1.0 | 365.0 | 13 | 16.7 | | | | |
| | Group B (BSC) | 64.0 | - | - | 64.0 | 64.0 | 1.0 | 1.0 | 1 | 33.3 | 0.184 | 0.023 | 1.437 | 0.0655 |
| Female, N=50 | Group A (FTD/TPI) | - | 71.0 | - | 28.0 | 71.0 | 1.0 | 322.0 | 13 | 27.1 | | | | |
| | Group B (BSC) | 159.0 | 28.0 | 159.0 | 28.0 | 159.0 | 104.0 | 104.0 | 2 | 66.7 | 0.515 | 0.116 | 2.294 | 0.3630 |
| ECOG 0-1, N=116 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 27.0 | 258.0 | 1.0 | 365.0 | 23 | 20.4 | | | | |
| | Group B (BSC) | 111.5 | 64.0 | 159.0 | 64.0 | 159.0 | 1.0 | 1.0 | 2 | 66.7 | 0.281 | 0.066 | 1.198 | 0.0624 |
| ECOG ≥ 2, N=12 | Group A (FTD/TPI) | 224.0 | - | - | 29.0 | 224.0 | 1.0 | 138.0 | 2 | 20.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 104.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.7055 |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol (atp)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).
[4] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
Note 1: Time to improvement is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of VAS of at least greater/equal 10 compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to protocol).
Note 3: A high score (0-100) represents a high respondents self-rated health.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI).

**EQ-5D-5L - time to improvement of VAS (in days) - until EoF – Kaplan-Meier analysis - method: "btf [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**

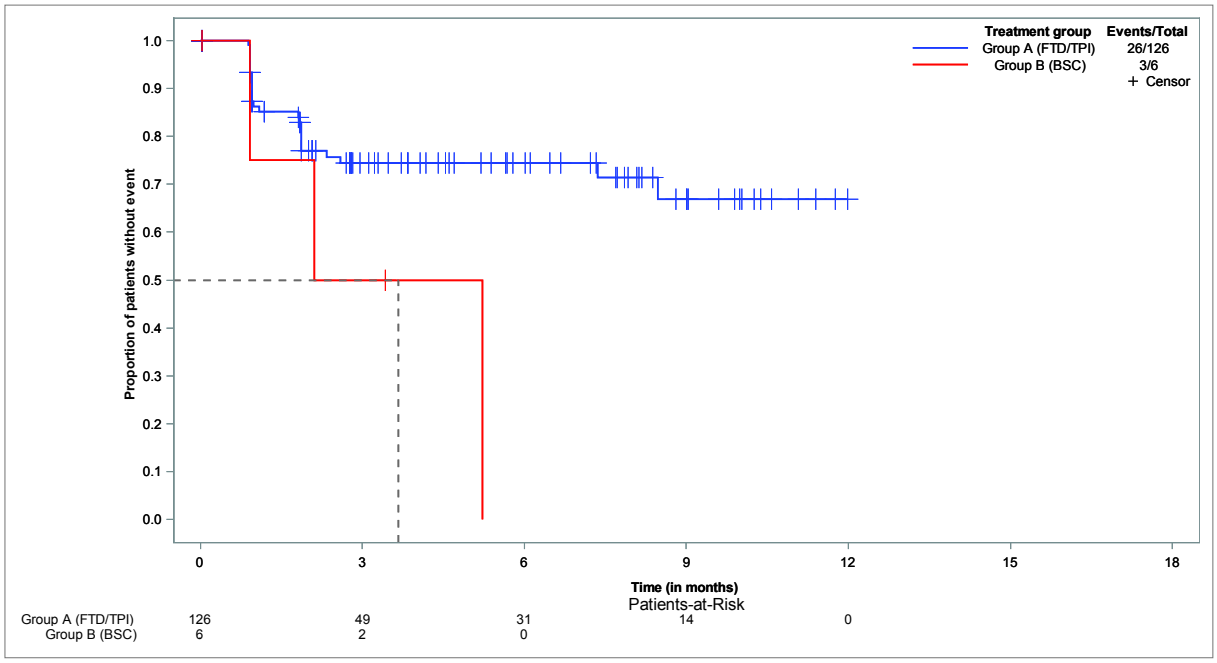
| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | 26.0 | 25.0 | 27.0 | 25.0 | 27.0 | - | - | 2 | 100.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | - | - | 25.0 | 258.0 | 1.0 | 365.0 | 31 | 25.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 25.0 | 258.0 | 1.0 | 365.0 | 33 | 26.2 |
| | Group B (BSC) | 111.5 | 56.0 | 159.0 | 28.0 | 159.0 | 104.0 | 111.0 | 4 | 66.7 |
| < 65 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 258.0 | - | 26.0 | 258.0 | 1.0 | 322.0 | 10 | 20.8 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 258.0 | - | 26.0 | 258.0 | 1.0 | 322.0 | 10 | 20.8 |
| ≥ 65 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | 26.0 | 25.0 | 27.0 | 25.0 | 27.0 | - | - | 2 | 100.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | - | - | 25.0 | 224.0 | 1.0 | 365.0 | 21 | 27.6 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 25.0 | 224.0 | 1.0 | 365.0 | 23 | 29.5 |
| | Group B (BSC) | 111.5 | 56.0 | 159.0 | 28.0 | 159.0 | 104.0 | 111.0 | 4 | 66.7 |
| < 70 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 258.0 | - | 25.0 | 258.0 | 1.0 | 365.0 | 18 | 23.7 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 258.0 | - | 25.0 | 258.0 | 1.0 | 365.0 | 18 | 23.7 |
| | Group B (BSC) | 42.0 | 28.0 | 56.0 | 28.0 | 56.0 | - | - | 2 | 100.0 |
| ≥ 70 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | 26.0 | 25.0 | 27.0 | 25.0 | 27.0 | - | - | 2 | 100.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | - | - | 26.0 | 82.0 | 1.0 | 358.0 | 13 | 27.1 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 25.0 | 82.0 | 1.0 | 358.0 | 15 | 30.0 |
| | Group B (BSC) | 159.0 | 64.0 | 159.0 | 64.0 | 159.0 | 104.0 | 111.0 | 2 | 50.0 |
| Male | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | 26.0 | 25.0 | 27.0 | 25.0 | 27.0 | - | - | 2 | 100.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | - | - | 26.0 | 258.0 | 1.0 | 365.0 | 15 | 19.7 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 25.0 | 258.0 | 1.0 | 365.0 | 17 | 21.8 |
| | Group B (BSC) | 64.0 | 56.0 | - | 56.0 | 64.0 | 111.0 | 111.0 | 2 | 66.7 |
| Female | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 72.0 | - | 25.0 | 81.0 | 1.0 | 322.0 | 16 | 33.3 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 72.0 | - | 25.0 | 81.0 | 1.0 | 322.0 | 16 | 33.3 |
| | Group B (BSC) | 159.0 | 28.0 | 159.0 | 28.0 | 159.0 | 104.0 | 104.0 | 2 | 66.7 |
| ECOG 0-1 | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | 26.0 | 25.0 | 27.0 | 25.0 | 27.0 | - | - | 2 | 100.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | - | - | 25.0 | 258.0 | 1.0 | 365.0 | 26 | 23.4 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 25.0 | 258.0 | 1.0 | 365.0 | 28 | 24.8 |
| | Group B (BSC) | 159.0 | 64.0 | 159.0 | 64.0 | 159.0 | 111.0 | 111.0 | 2 | 66.7 |

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ECOG ≥ 2 | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 224.0 | 29.0 | 224.0 | 26.0 | 224.0 | 1.0 | 165.0 | 3 | 30.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | 224.0 | 29.0 | 224.0 | 26.0 | 224.0 | 1.0 | 165.0 | 3 | 30.0 |
| | Group B (BSC) | - | 56.0 | - | 56.0 | 56.0 | 104.0 | 104.0 | 1 | 50.0 |

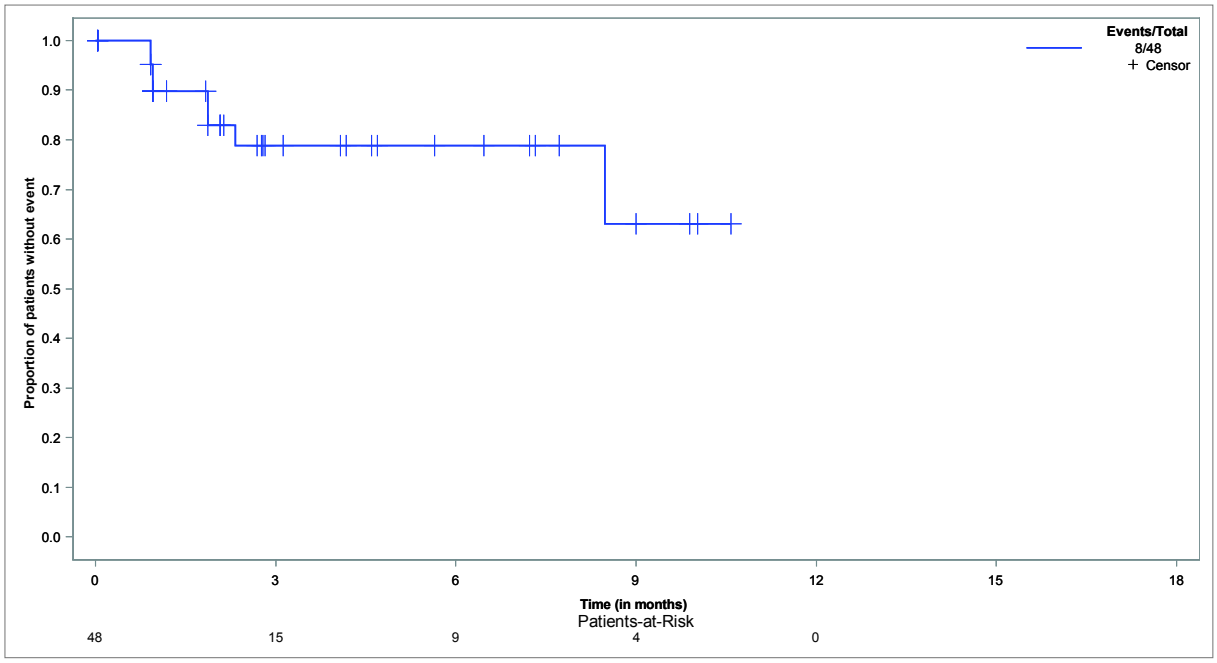
[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).
Note 1: Time to improvement is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of VAS of ≥ 10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to "backward therapy-free").
Note 3: A high score (0-100) represents a high respondents self-rated health.

**Anhang 4-G3.10: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitsstatus um 10 Punkte (EQ-5D VAS) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR**

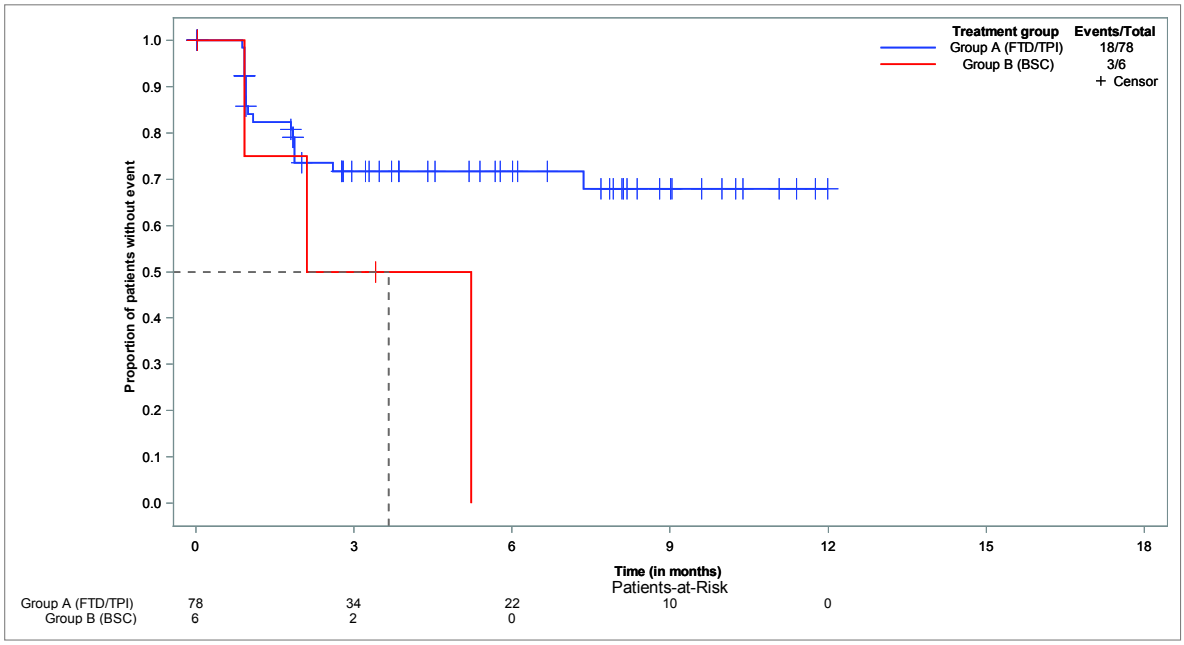
**EQ-5D-5L - time to improvement of VAS - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**



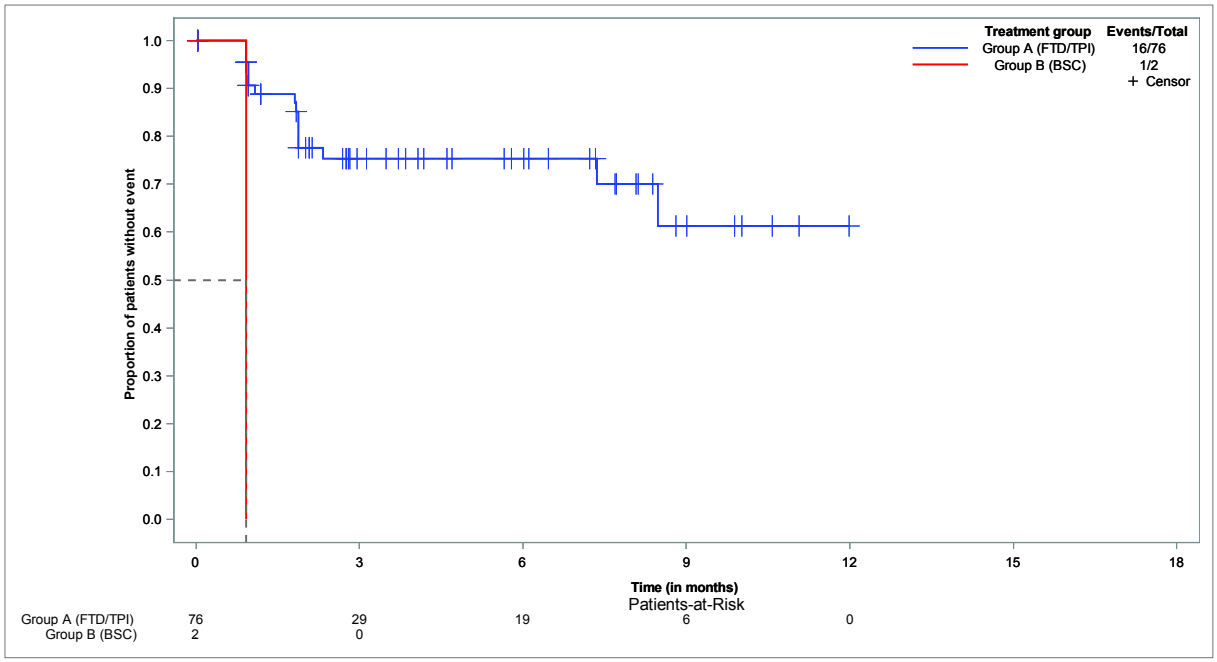

**EQ-5D-5L - time to improvement of VAS - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**



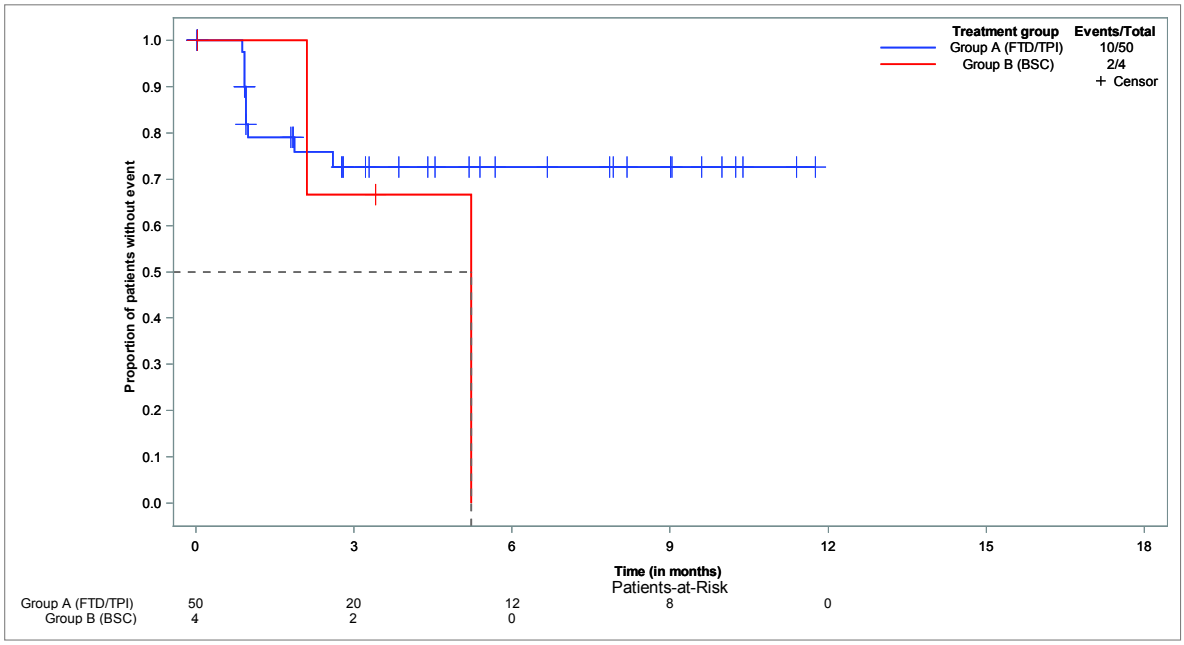
**EQ-5D-5L - time to improvement of VAS - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**



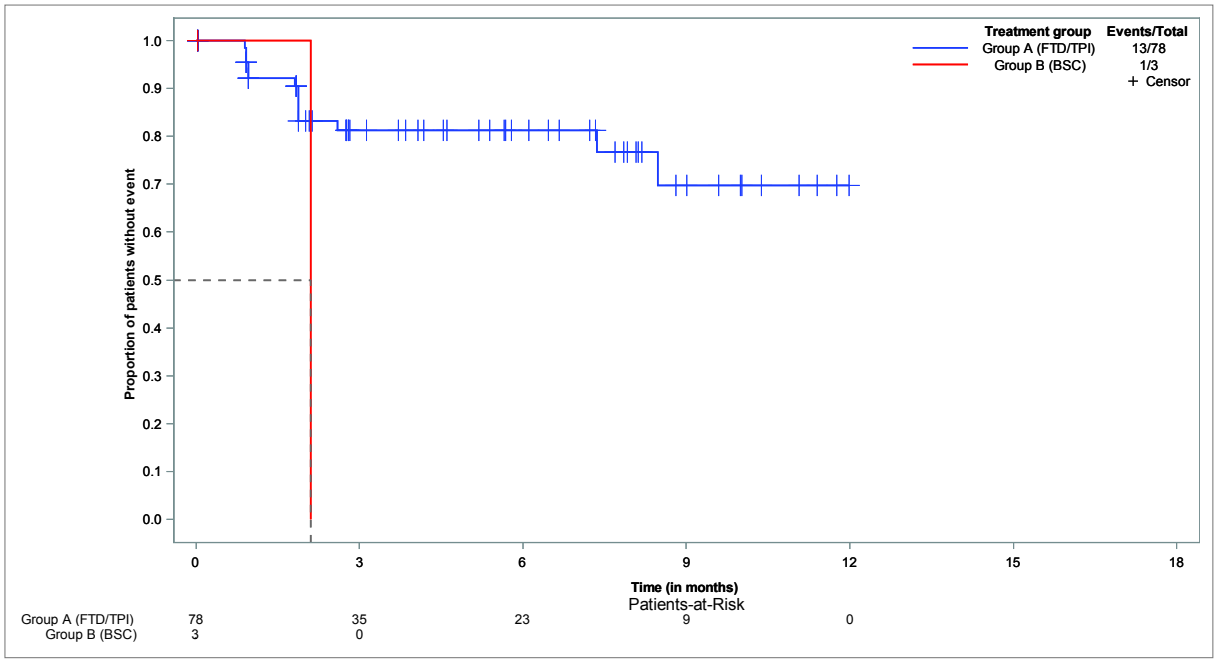

**EQ-5D-5L - time to improvement of VAS - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**



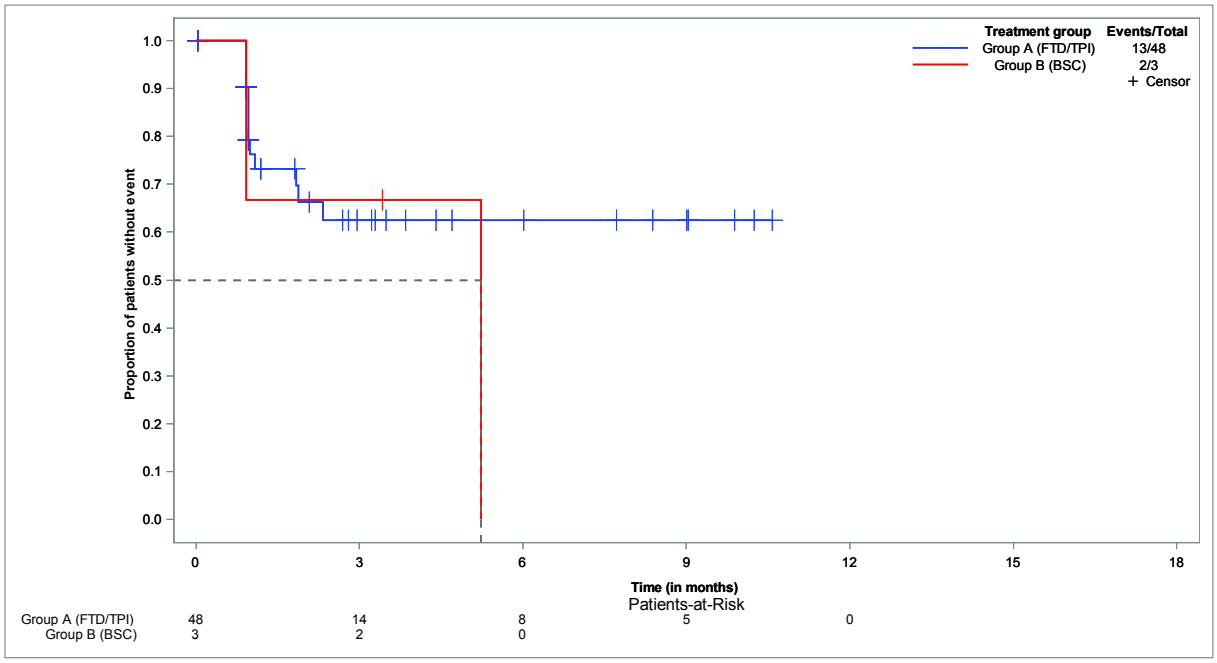
**EQ-5D-5L - time to improvement of VAS - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**



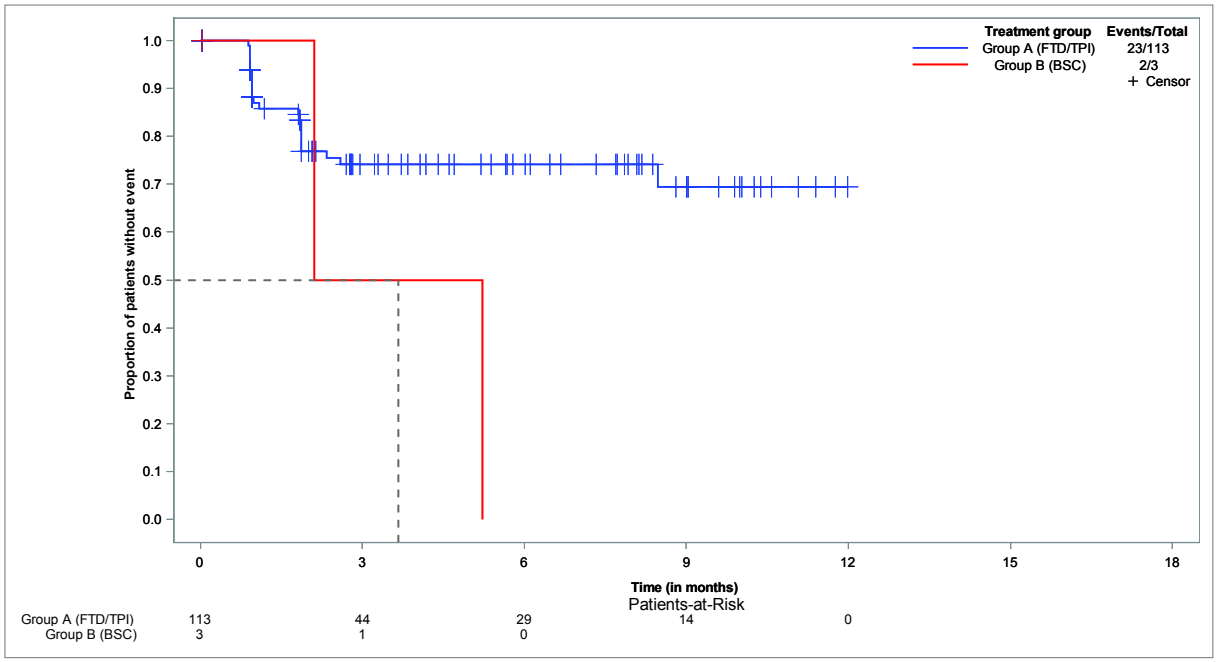

**EQ-5D-5L - time to improvement of VAS - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**



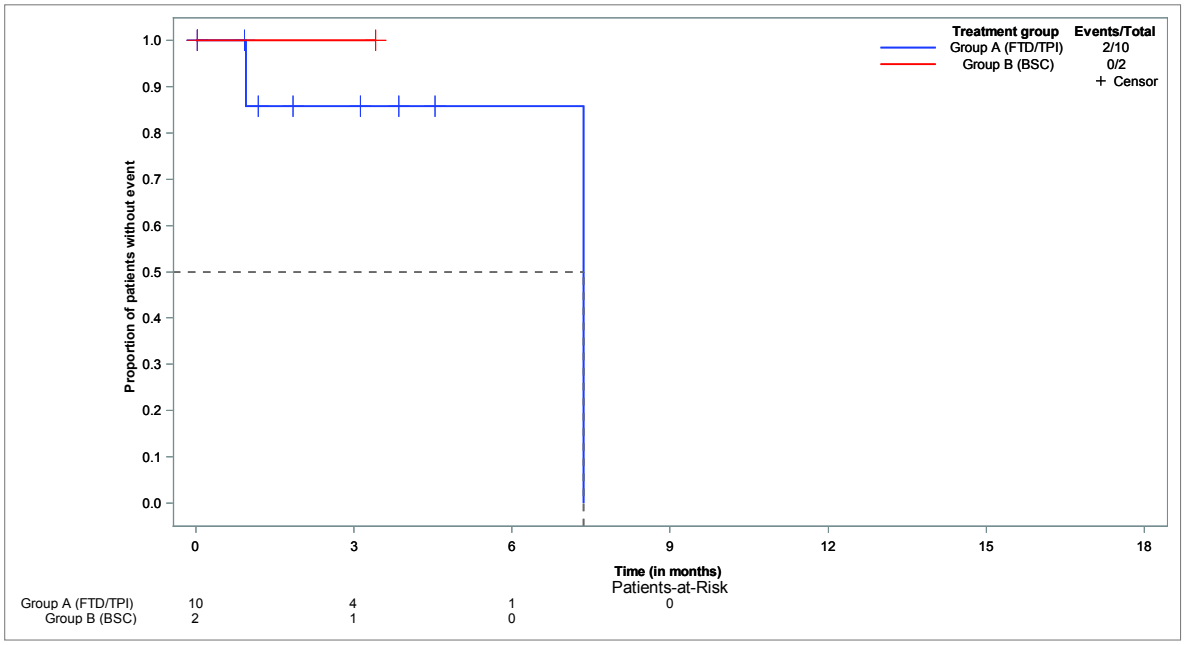
**EQ-5D-5L - time to improvement of VAS - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**



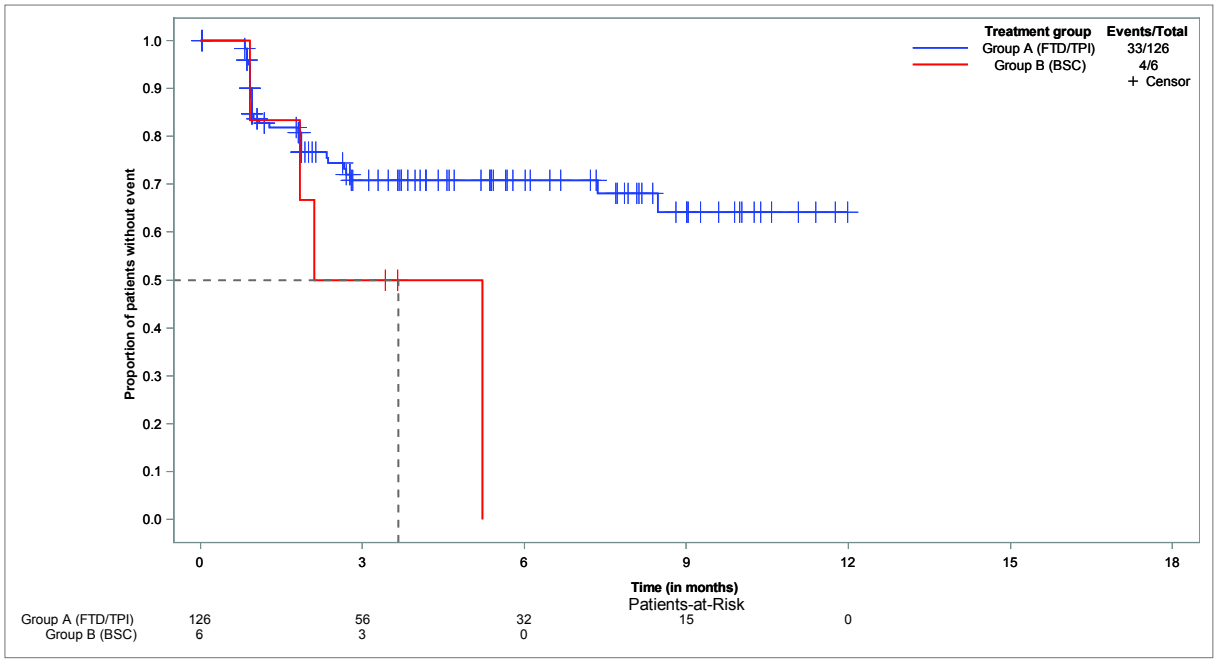

**EQ-5D-5L - time to improvement of VAS - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**



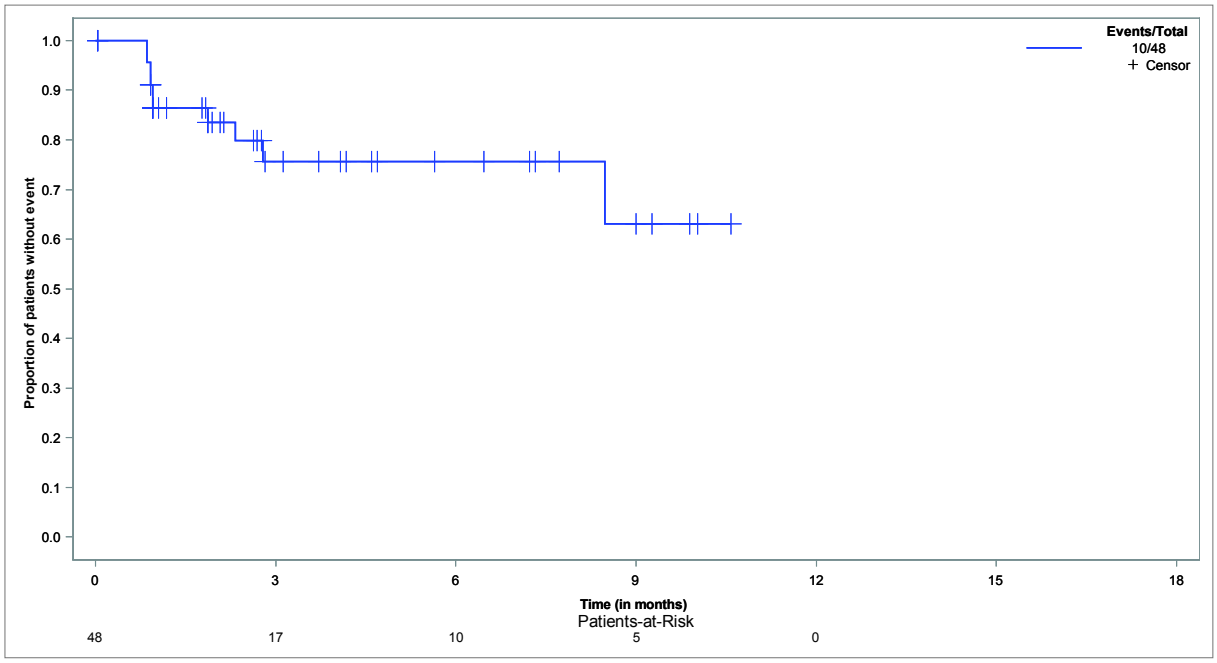
**EQ-5D-5L - time to improvement of VAS - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**



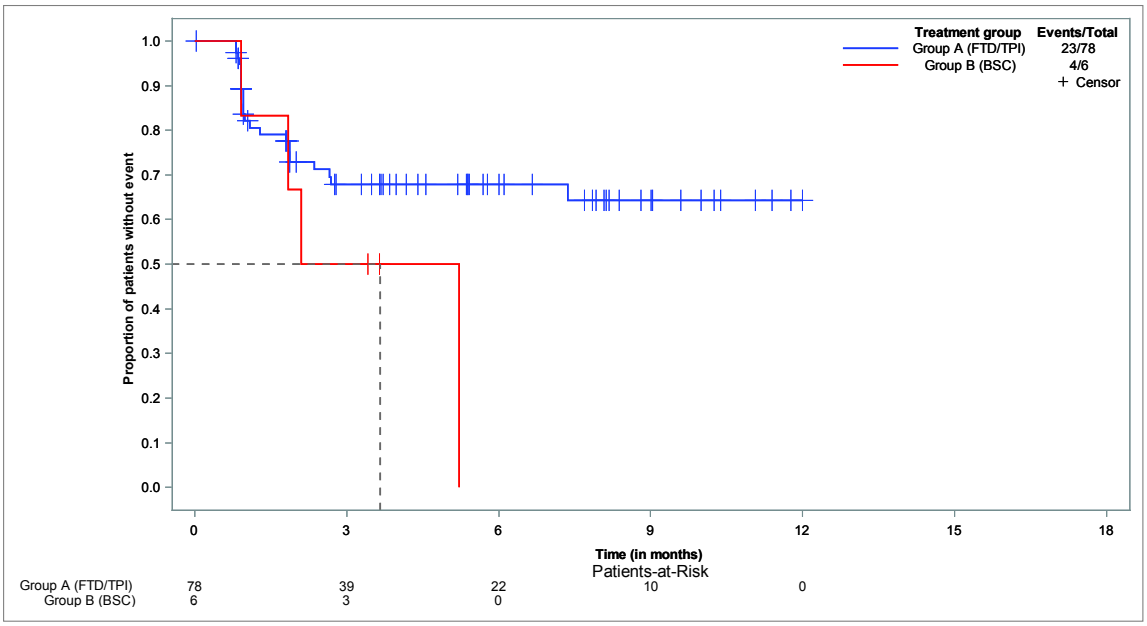

**EQ-5D-5L - time to improvement of VAS - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**



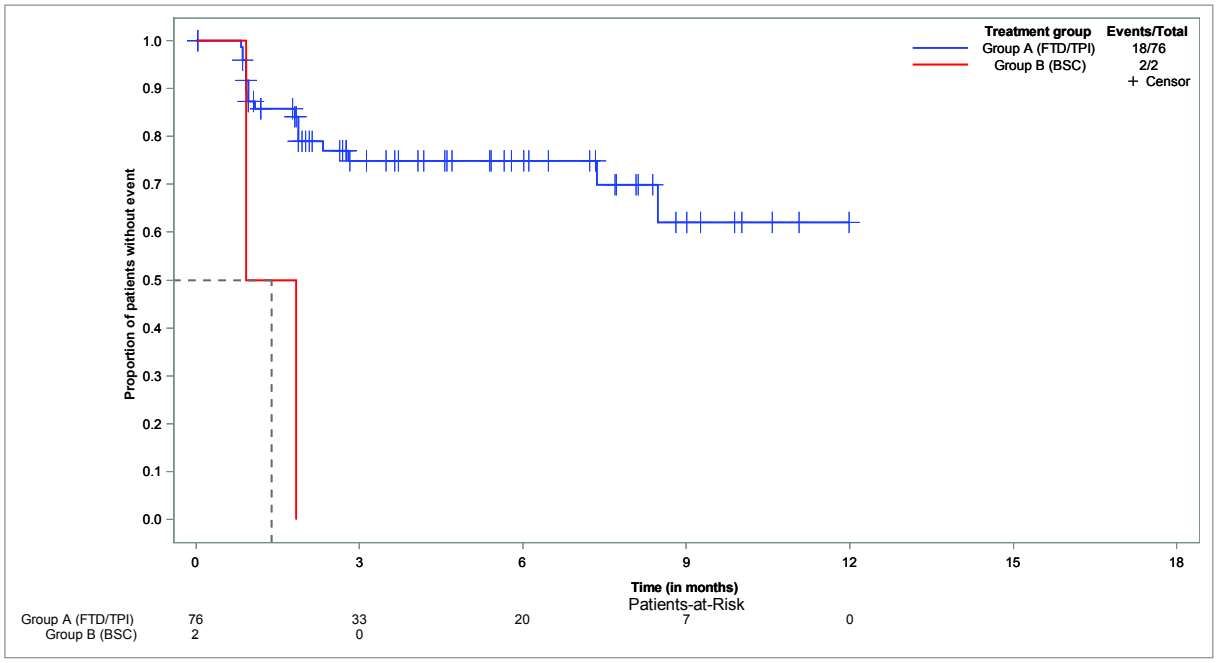
**EQ-5D-5L - time to improvement of VAS - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), < 65 years, N=48**



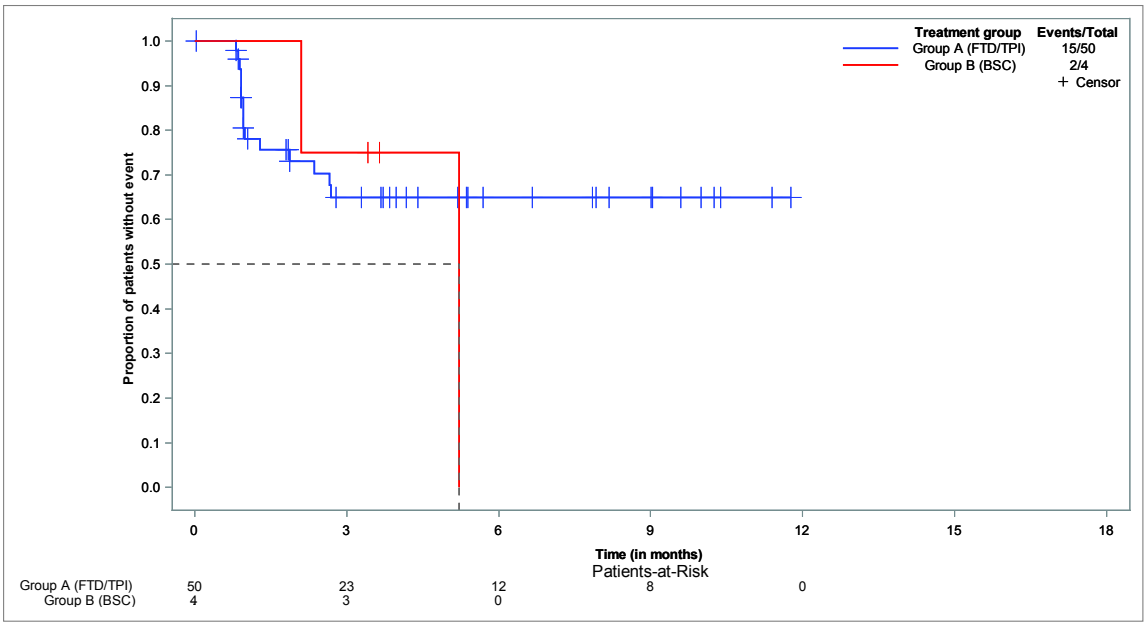

**EQ-5D-5L - time to improvement of VAS - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), ≥ 65 years, N=84**



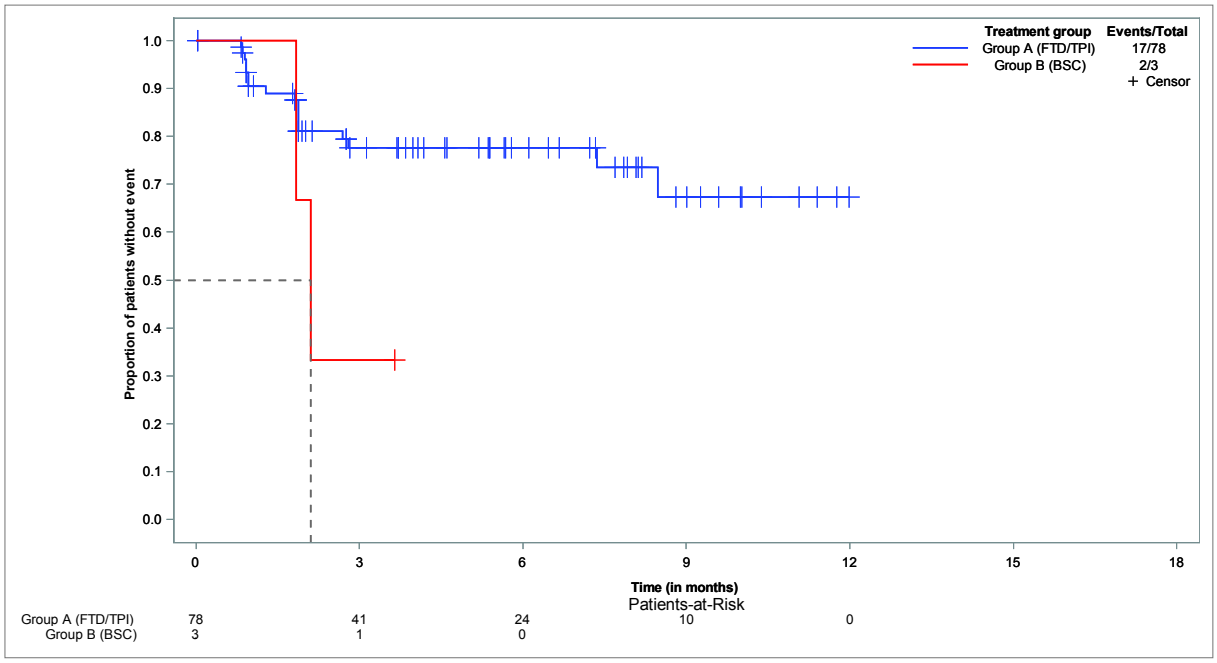
**EQ-5D-5L - time to improvement of VAS - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), < 70 years, N=78**



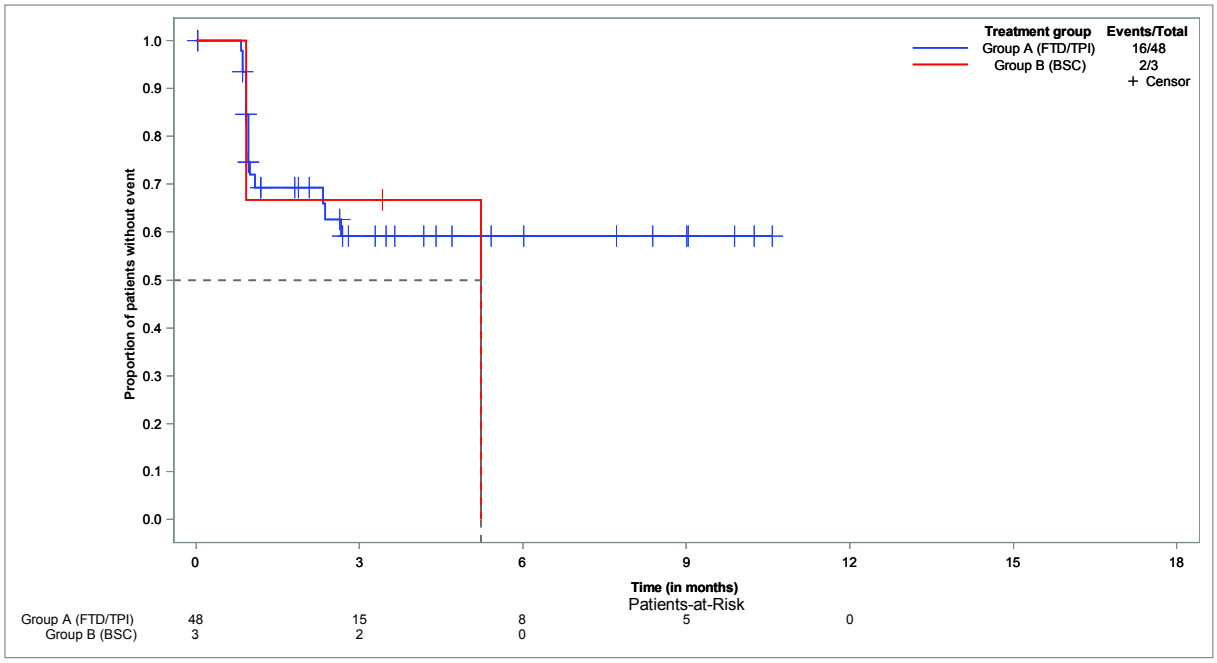

**EQ-5D-5L - time to improvement of VAS - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), ≥ 70 years, N=54**



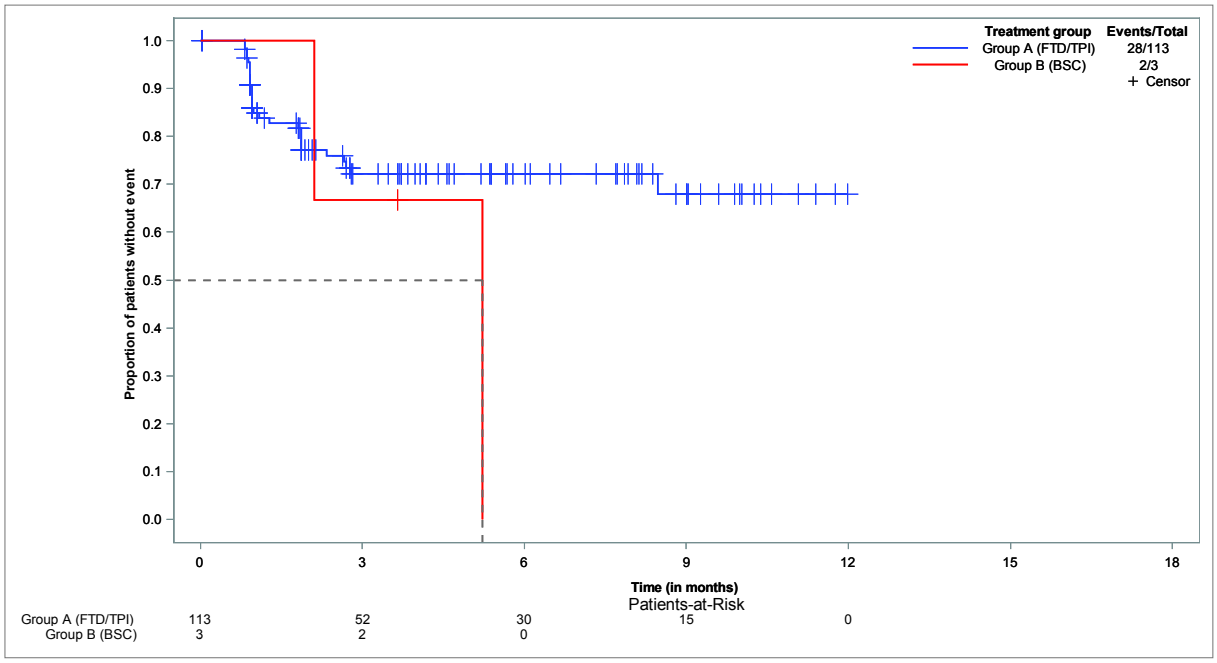
**EQ-5D-5L - time to improvement of VAS - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), male, N=81**



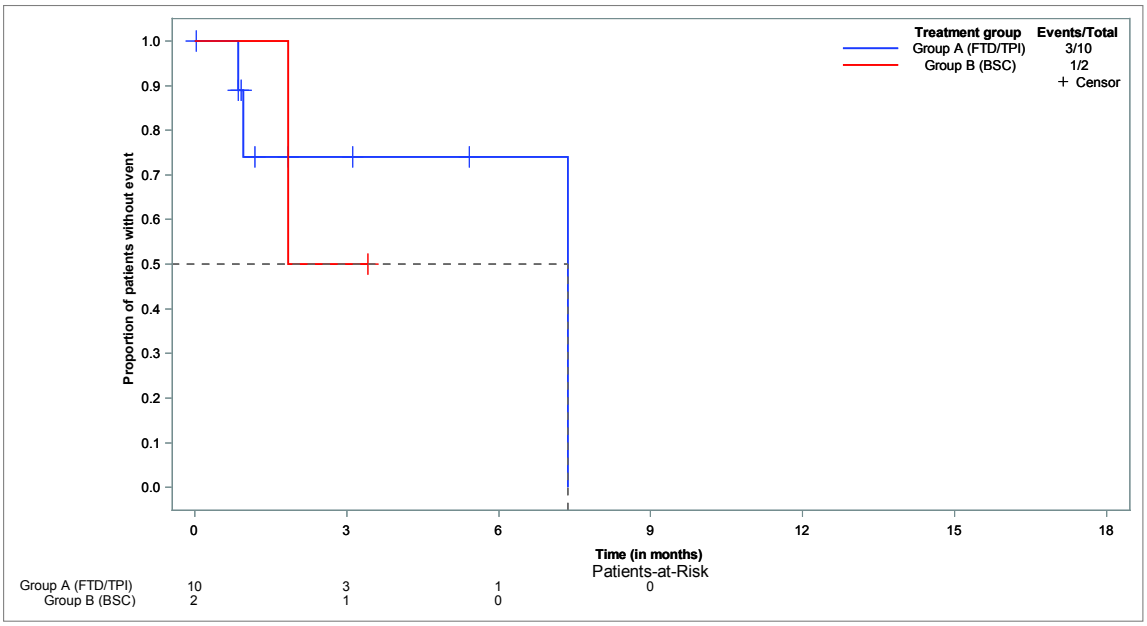

**EQ-5D-5L - time to improvement of VAS - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), female, N=51**



**EQ-5D-5L - time to improvement of VAS - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), ECOG 0-1, N=116**




**EQ-5D-5L - time to improvement of VAS - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), ECOG ≥ 2, N=12**



**Anhang 4-G3.11: Ergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitsstatus um 7 Punkte (EQ-5D VAS) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR**

**EQ-5D-5L - time to improvement of VAS (7 scores) (in days) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: "atp [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**

| Subgroup/arm | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [4] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients,N=132 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 27.0 | 258.0 | 1.0 | 365.0 | 26 | 20.6 | | | | |
| | Group B (BSC) | 111.5 | 28.0 | 159.0 | 28.0 | 159.0 | 1.0 | 104.0 | 3 | 50.0 | 0.300 | 0.090 | 0.998 | 0.0337 |
| ≥ 65 years, N=84 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 27.0 | 224.0 | 1.0 | 365.0 | 18 | 23.1 | | | | |
| | Group B (BSC) | 111.5 | 28.0 | 159.0 | 28.0 | 159.0 | 1.0 | 104.0 | 3 | 50.0 | 0.340 | 0.099 | 1.161 | 0.0662 |
| < 70 years, N=78 | Group A (FTD/TPI) | - | 258.0 | - | 28.0 | 258.0 | 1.0 | 365.0 | 16 | 21.1 | | | | |
| | Group B (BSC) | 28.0 | - | - | 28.0 | 28.0 | 1.0 | 1.0 | 1 | 50.0 | 0.045 | 0.005 | 0.437 | 0.2601 |
| ≥ 70 years, N=54 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 27.0 | 79.0 | 1.0 | 358.0 | 10 | 20.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 159.0 | 64.0 | 159.0 | 64.0 | 159.0 | 1.0 | 104.0 | 2 | 50.0 | 0.448 | 0.098 | 2.052 | 0.2822 |
| Male, N=81 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 27.0 | 258.0 | 1.0 | 365.0 | 13 | 16.7 | | | | |
| | Group B (BSC) | 64.0 | - | - | 64.0 | 64.0 | 1.0 | 1.0 | 1 | 33.3 | 0.184 | 0.023 | 1.436 | 0.4832 |
| Female, N=51 | Group A (FTD/TPI) | - | 71.0 | - | 28.0 | 71.0 | 1.0 | 322.0 | 13 | 27.1 | | | | |
| | Group B (BSC) | 159.0 | 28.0 | 159.0 | 28.0 | 159.0 | 104.0 | 104.0 | 2 | 66.7 | 0.515 | 0.116 | 2.291 | 0.3630 |
| ECOG 0-1, N=116 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 27.0 | 258.0 | 1.0 | 365.0 | 23 | 20.4 | | | | |
| | Group B (BSC) | 111.5 | 64.0 | 159.0 | 64.0 | 159.0 | 1.0 | 1.0 | 2 | 66.7 | 0.281 | 0.066 | 1.197 | 0.0624 |
| ECOG ≥ 2, N=12 | Group A (FTD/TPI) | 224.0 | - | - | 29.0 | 224.0 | 1.0 | 138.0 | 2 | 20.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 104.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.7055 |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol (atp)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).
[4] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
Note 1: Time to improvement is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of VAS of at least lower/equal -7 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to protocol).
Note 3: A high score (0-100) represents a high respondents self-rated health.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI).

**EQ-5D-5L - time to improvement of VAS (7 scores) (in days) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: "btf [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients,N=132 | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | 26.0 | 25.0 | 27.0 | 25.0 | 27.0 | - | - | 2 | 100.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | - | - | 25.0 | 258.0 | 1.0 | 365.0 | 32 | 25.8 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 25.0 | 258.0 | 1.0 | 365.0 | 34 | 27.0 |
| | Group B (BSC) | 111.5 | 56.0 | 159.0 | 28.0 | 159.0 | 104.0 | 111.0 | 4 | 66.7 |
| < 65 years, N=47 | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 258.0 | - | 26.0 | 258.0 | 1.0 | 322.0 | 10 | 20.8 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 258.0 | - | 26.0 | 258.0 | 1.0 | 322.0 | 10 | 20.8 |
| ≥ 65 years, N=85 | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | 26.0 | 25.0 | 27.0 | 25.0 | 27.0 | - | - | 2 | 100.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | - | - | 25.0 | 224.0 | 1.0 | 365.0 | 22 | 28.9 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 25.0 | 224.0 | 1.0 | 365.0 | 24 | 30.8 |
| | Group B (BSC) | 111.5 | 56.0 | 159.0 | 28.0 | 159.0 | 104.0 | 111.0 | 4 | 66.7 |
| < 70 years, N=78 | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 258.0 | - | 25.0 | 258.0 | 1.0 | 365.0 | 18 | 23.7 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 258.0 | - | 25.0 | 258.0 | 1.0 | 365.0 | 18 | 23.7 |
| | Group B (BSC) | 42.0 | 28.0 | 56.0 | 28.0 | 56.0 | - | - | 2 | 100.0 |
| ≥ 70 years, N=54 | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | 26.0 | 25.0 | 27.0 | 25.0 | 27.0 | - | - | 2 | 100.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | - | - | 26.0 | 82.0 | 1.0 | 347.0 | 14 | 29.2 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 82.0 | - | 25.0 | 82.0 | 1.0 | 347.0 | 16 | 32.0 |
| | Group B (BSC) | 159.0 | 64.0 | 159.0 | 64.0 | 159.0 | 104.0 | 111.0 | 2 | 50.0 |
| Male, N=82 | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | 26.0 | 25.0 | 27.0 | 25.0 | 27.0 | - | - | 2 | 100.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | - | - | 26.0 | 258.0 | 1.0 | 365.0 | 16 | 21.1 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 258.0 | - | 25.0 | 258.0 | 1.0 | 365.0 | 18 | 23.1 |
| | Group B (BSC) | 64.0 | 56.0 | - | 56.0 | 64.0 | 111.0 | 111.0 | 2 | 66.7 |
| Female, N=50 | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 72.0 | - | 25.0 | 81.0 | 1.0 | 322.0 | 16 | 33.3 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 72.0 | - | 25.0 | 81.0 | 1.0 | 322.0 | 16 | 33.3 |
| | Group B (BSC) | 159.0 | 28.0 | 159.0 | 28.0 | 159.0 | 104.0 | 104.0 | 2 | 66.7 |
| ECOG 0-1, N=116 | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | 26.0 | 25.0 | 27.0 | 25.0 | 27.0 | - | - | 2 | 100.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | - | - | 25.0 | 258.0 | 1.0 | 365.0 | 27 | 24.3 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 25.0 | 258.0 | 1.0 | 365.0 | 29 | 25.7 |
| | Group B (BSC) | 159.0 | 64.0 | 159.0 | 64.0 | 159.0 | 111.0 | 111.0 | 2 | 66.7 |

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ECOG ≥ 2, N=12 | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 224.0 | 29.0 | 224.0 | 26.0 | 224.0 | 1.0 | 165.0 | 3 | 30.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | 224.0 | 29.0 | 224.0 | 26.0 | 224.0 | 1.0 | 165.0 | 3 | 30.0 |
| | Group B (BSC) | - | 56.0 | - | 56.0 | 56.0 | 104.0 | 104.0 | 1 | 50.0 |

[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free (btf)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation

[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).

[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).

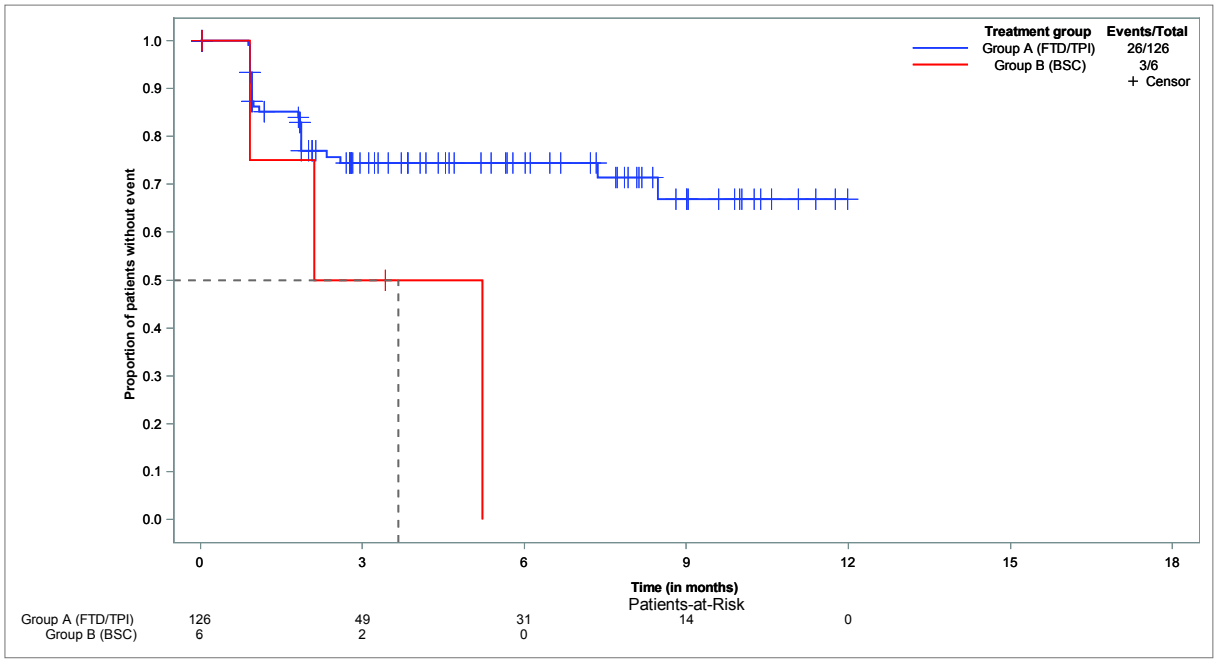
Note 1: Time to improvement is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of VAS of lower/equal -7 scores compared to the baseline score.

Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to "backward therapy-free").

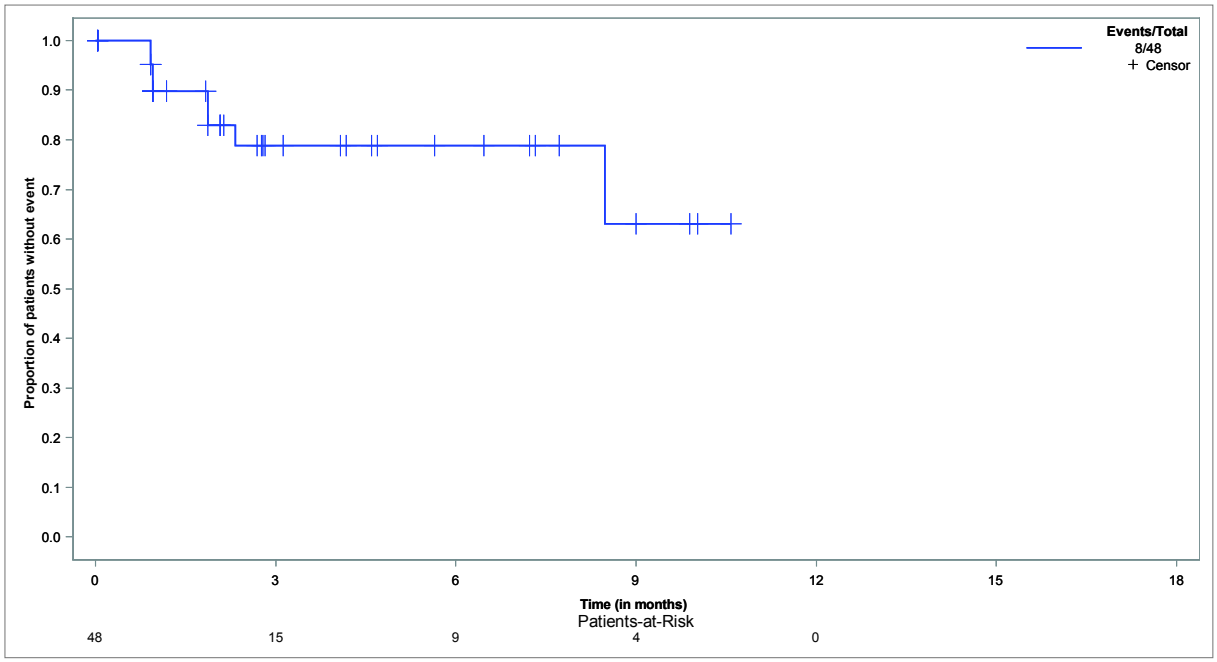
Note 3: A high score (0-100) represents a high respondents self-rated health.

**Anhang 4-G3.12: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitsstatus um 7 Punkte (EQ-5D VAS) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR**

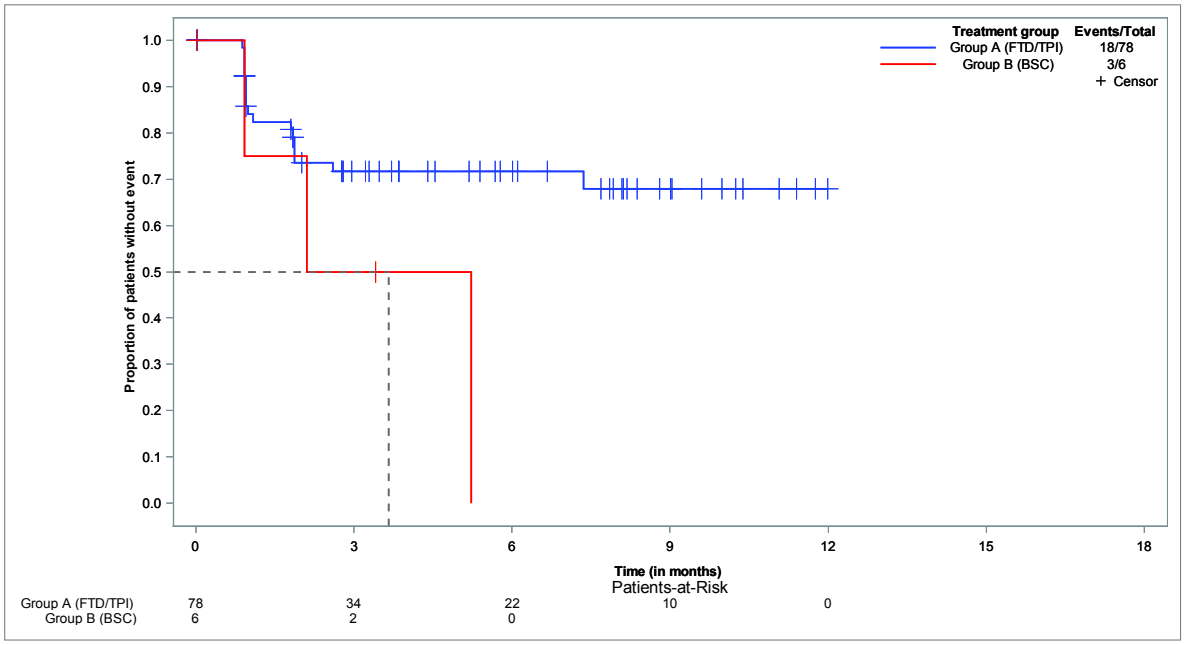
**EQ-5D-5L - time to improvement of VAS (7 scores) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**



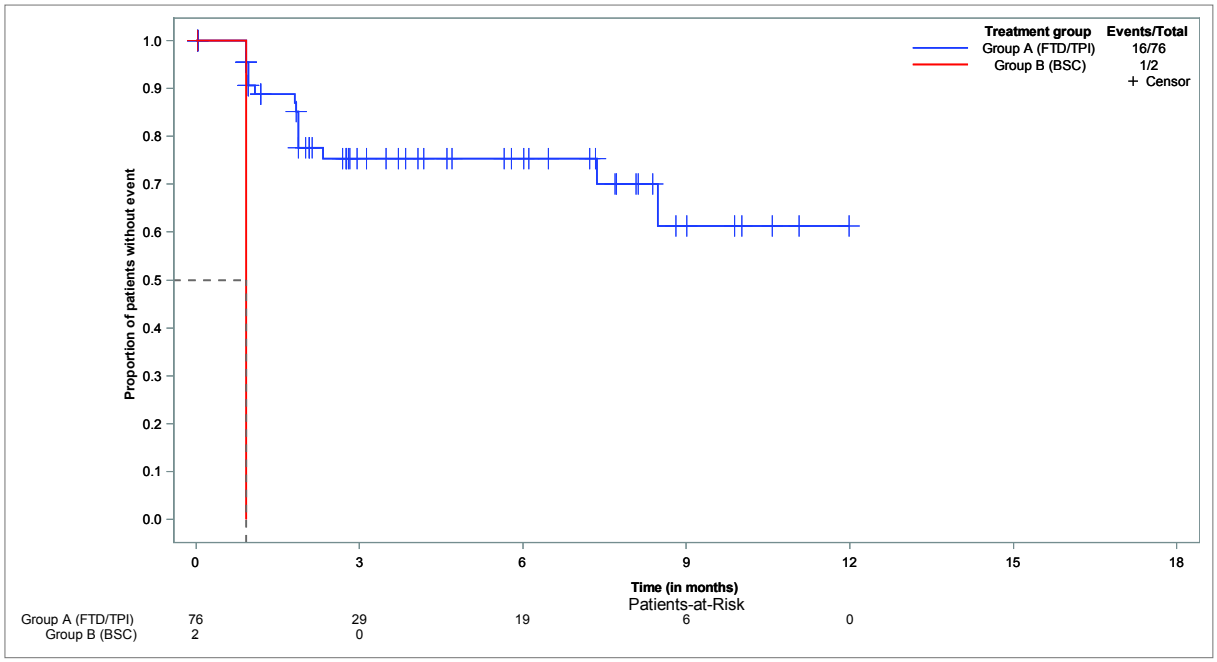

**EQ-5D-5L - time to improvement of VAS (7 scores) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**



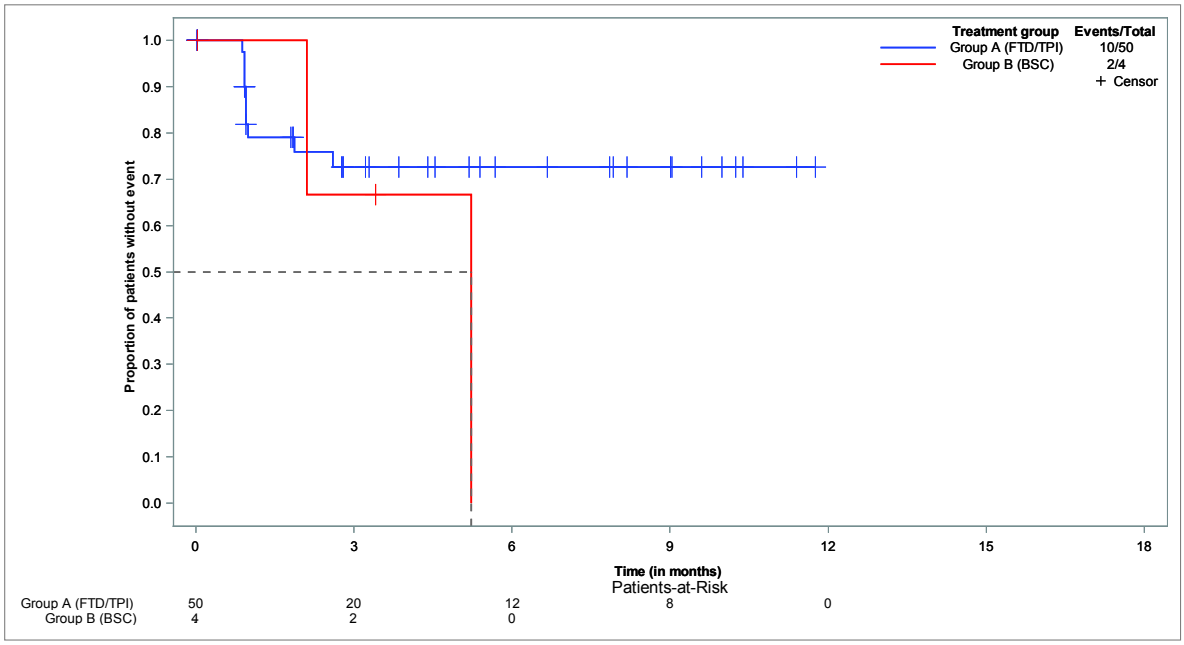
**EQ-5D-5L - time to improvement of VAS (7 scores) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**



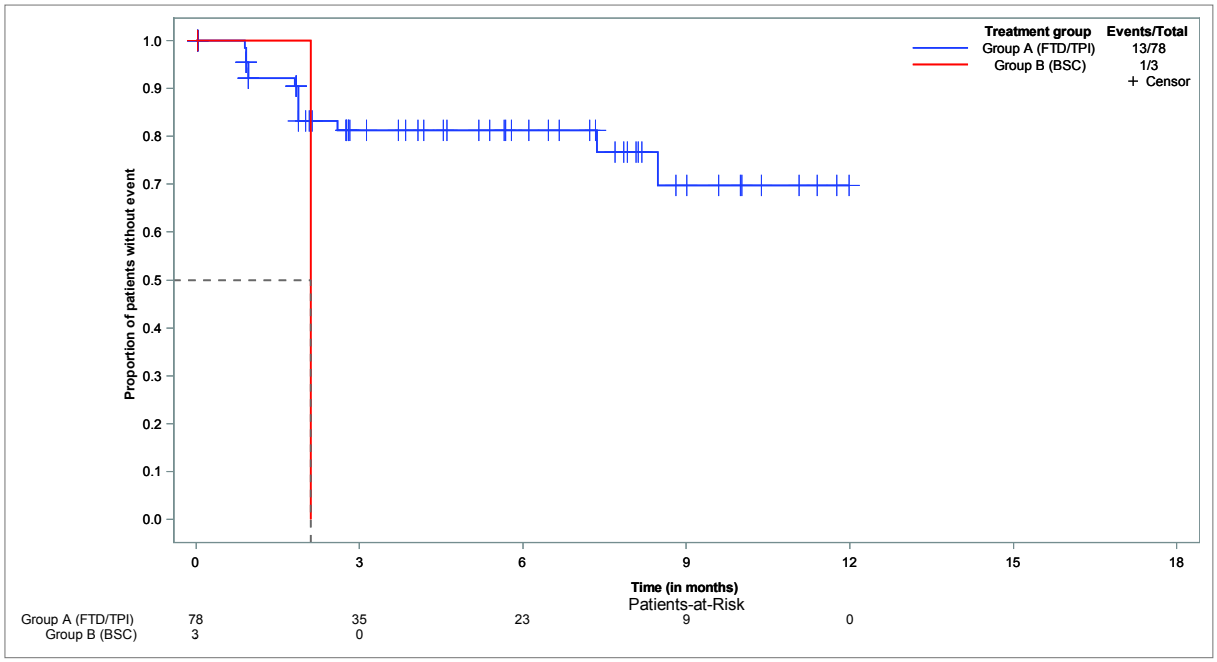

**EQ-5D-5L - time to improvement of VAS (7 scores) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**



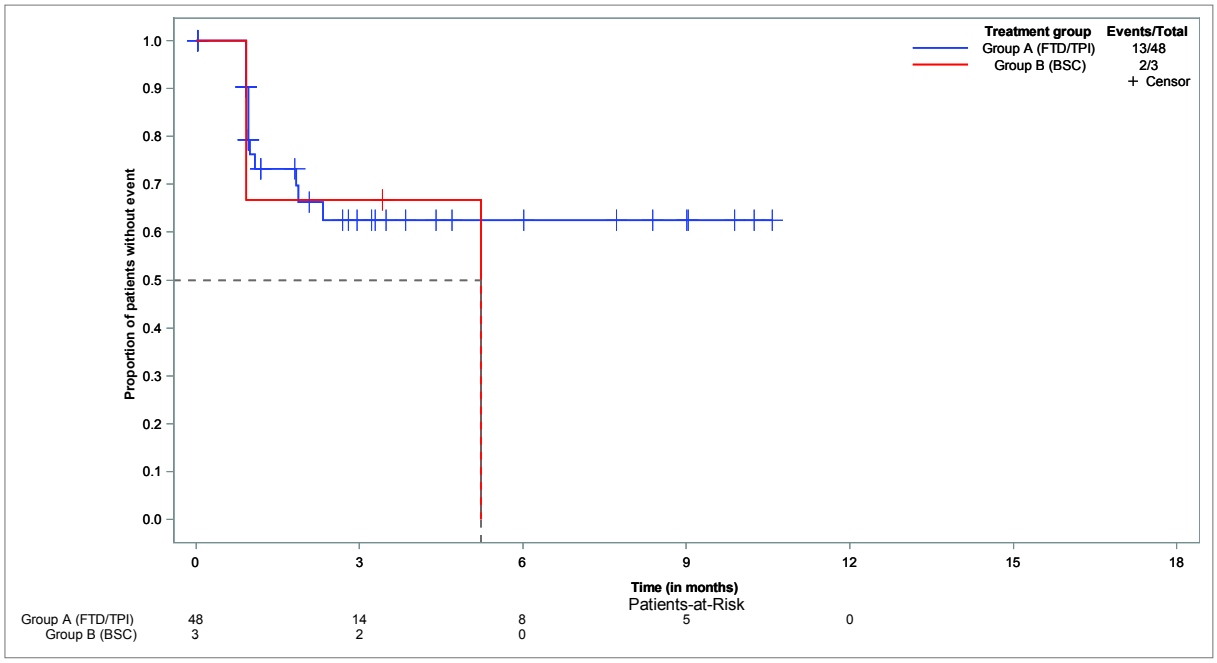
**EQ-5D-5L - time to improvement of VAS (7 scores) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**



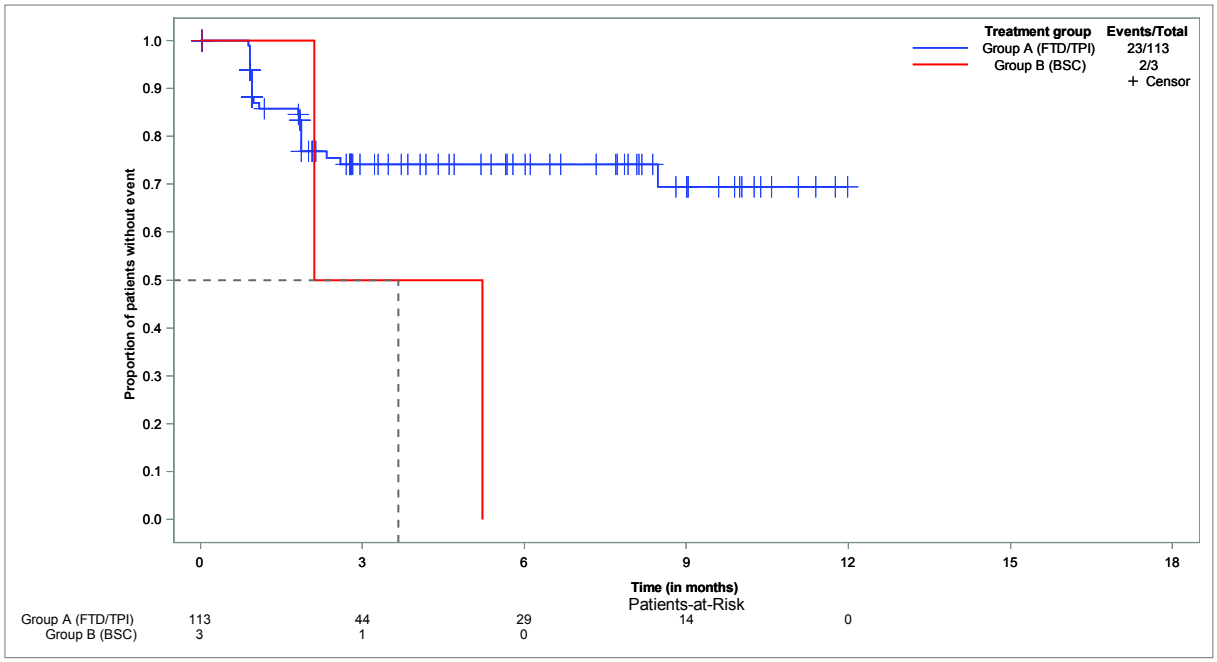

**EQ-5D-5L - time to improvement of VAS (7 scores) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**



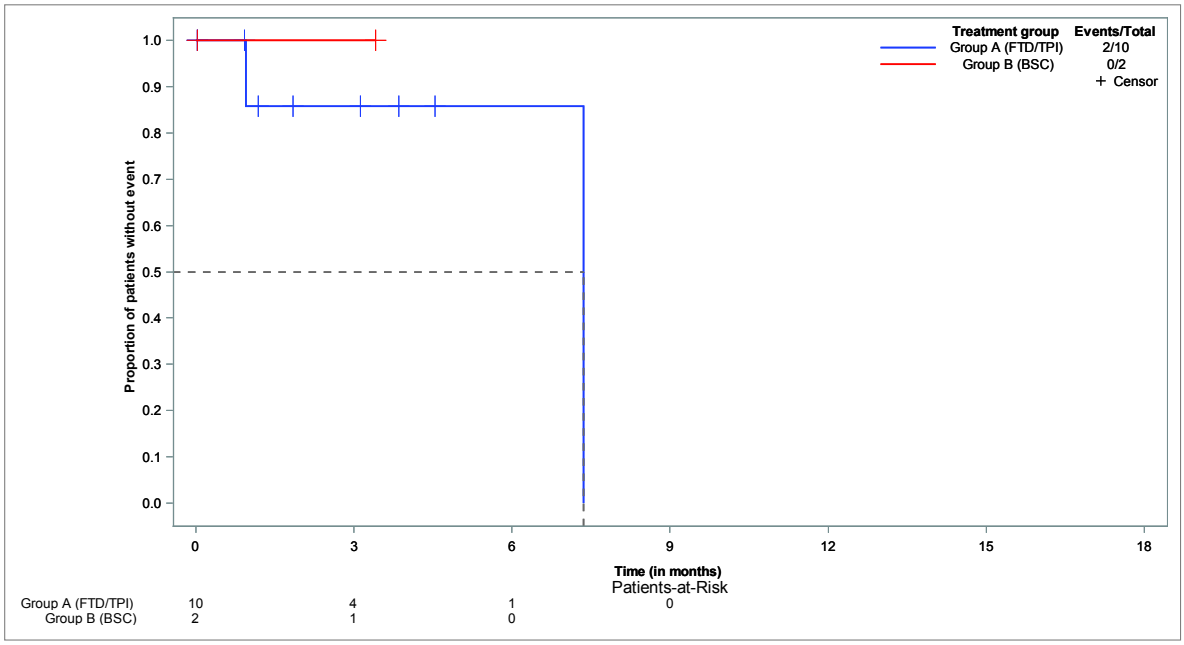
**EQ-5D-5L - time to improvement of VAS (7 scores) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**



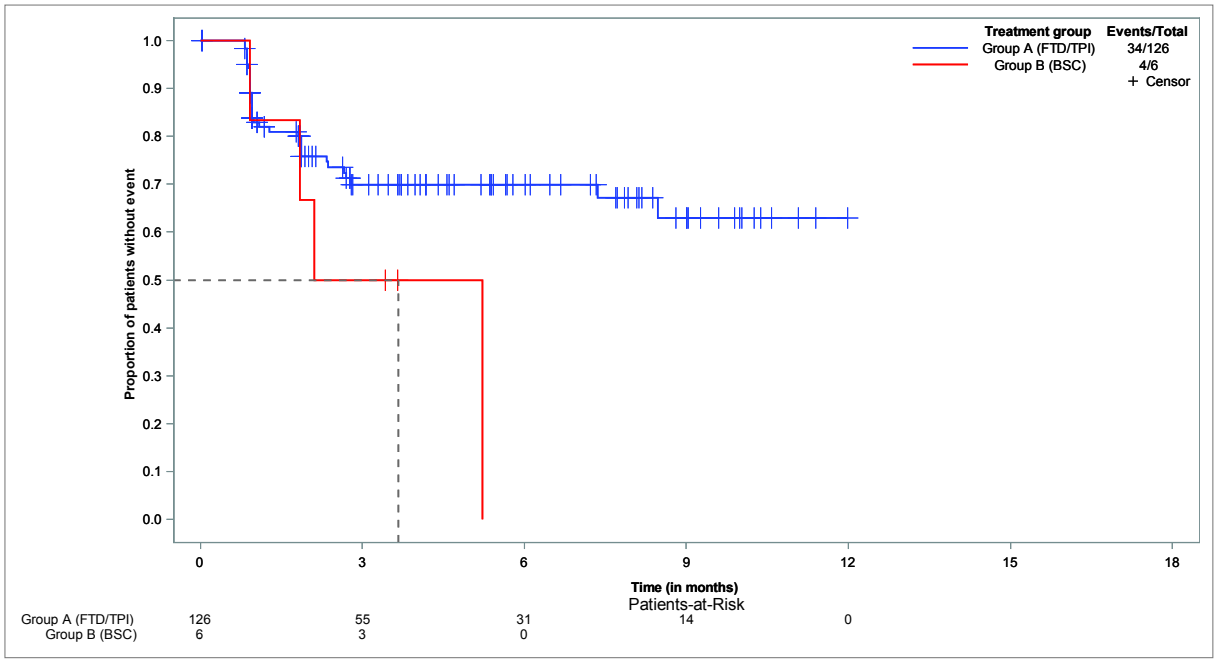

**EQ-5D-5L - time to improvement of VAS (7 scores) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**



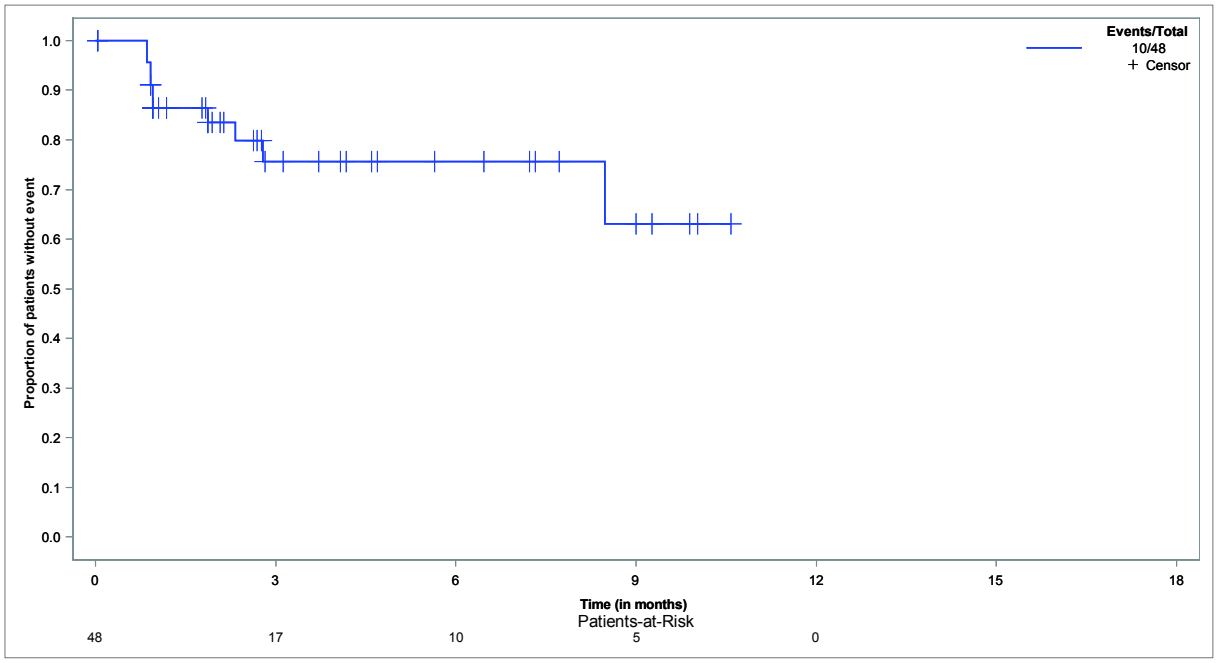
**EQ-5D-5L - time to improvement of VAS (7 scores) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**



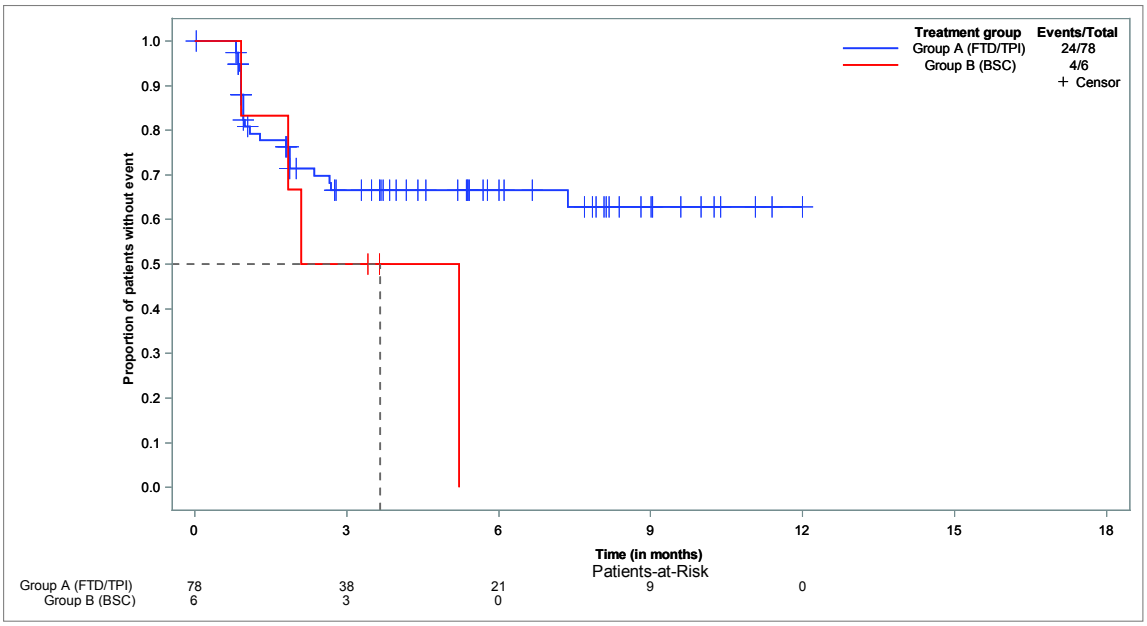

**EQ-5D-5L - time to improvement of VAS (7 scores) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), N=132**



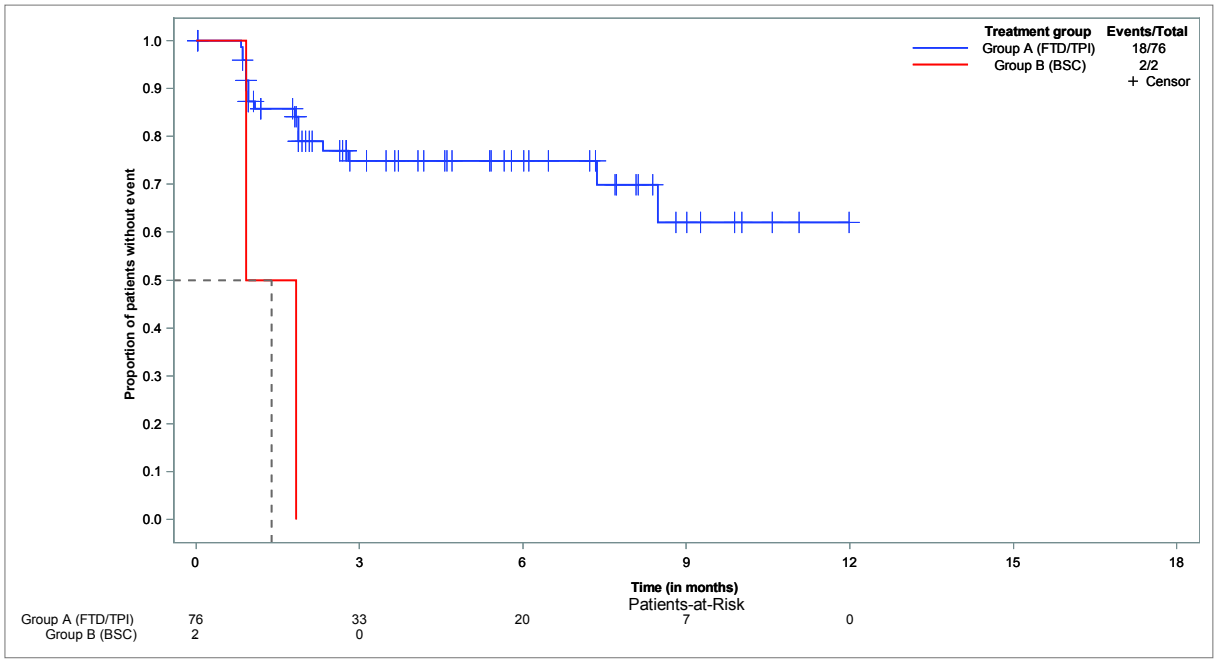
**EQ-5D-5L - time to improvement of VAS (7 scores) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), < 65 years, N=48**



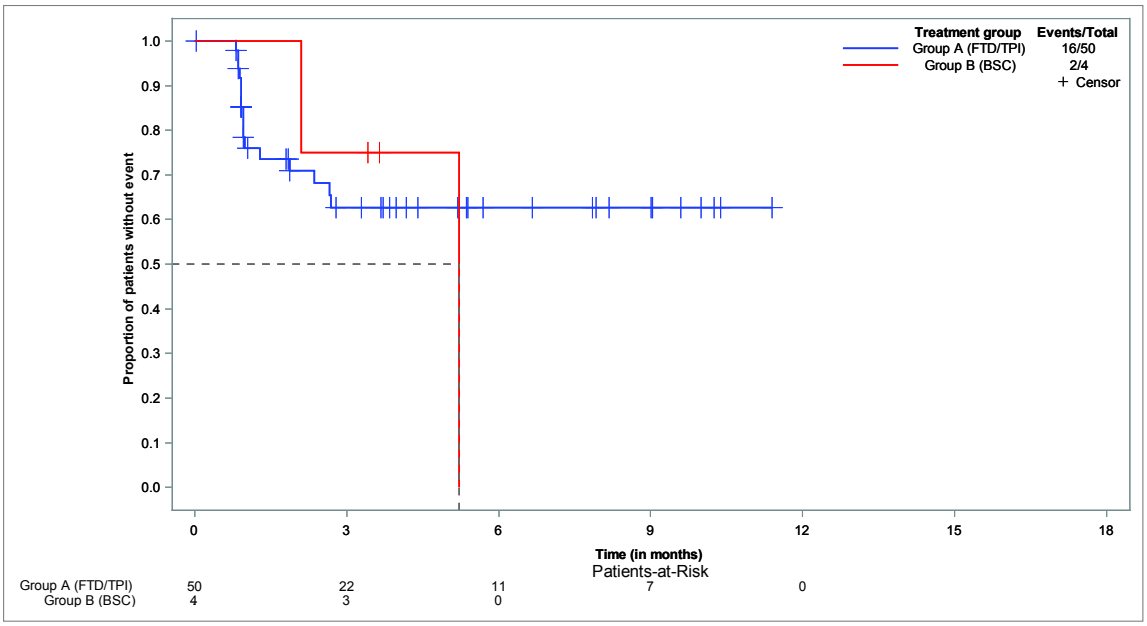

**EQ-5D-5L - time to improvement of VAS (7 scores) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), ≥ 65 years, N=84**



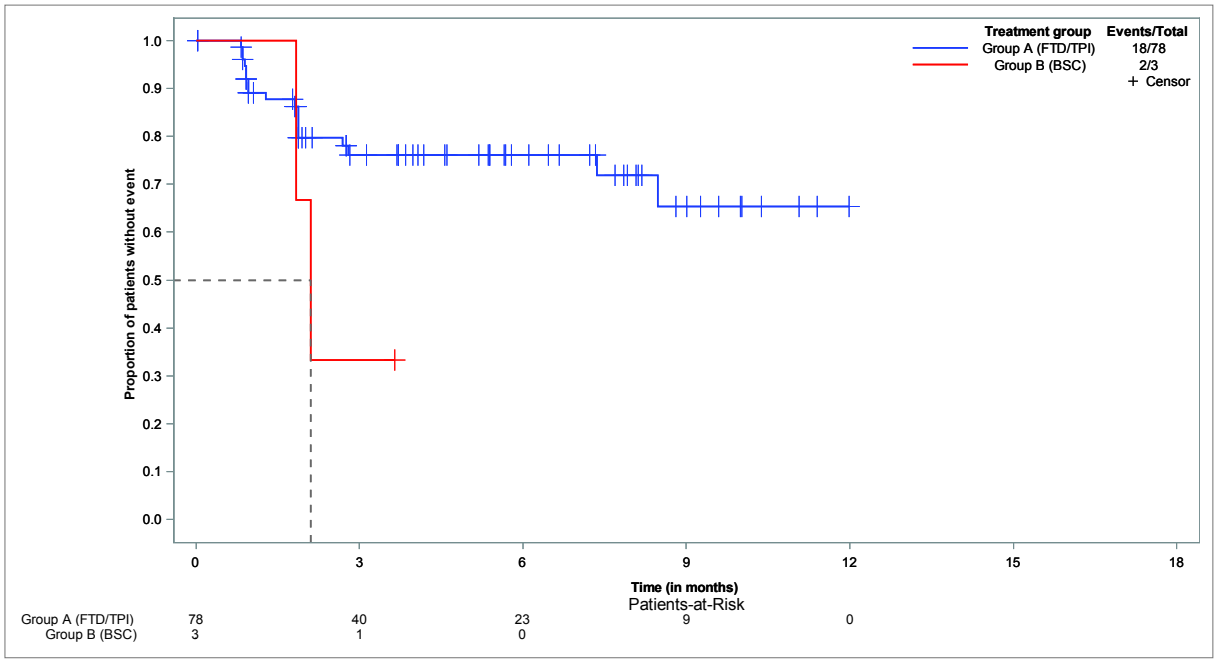
**EQ-5D-5L - time to improvement of VAS (7 scores) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), < 70 years, N=78**



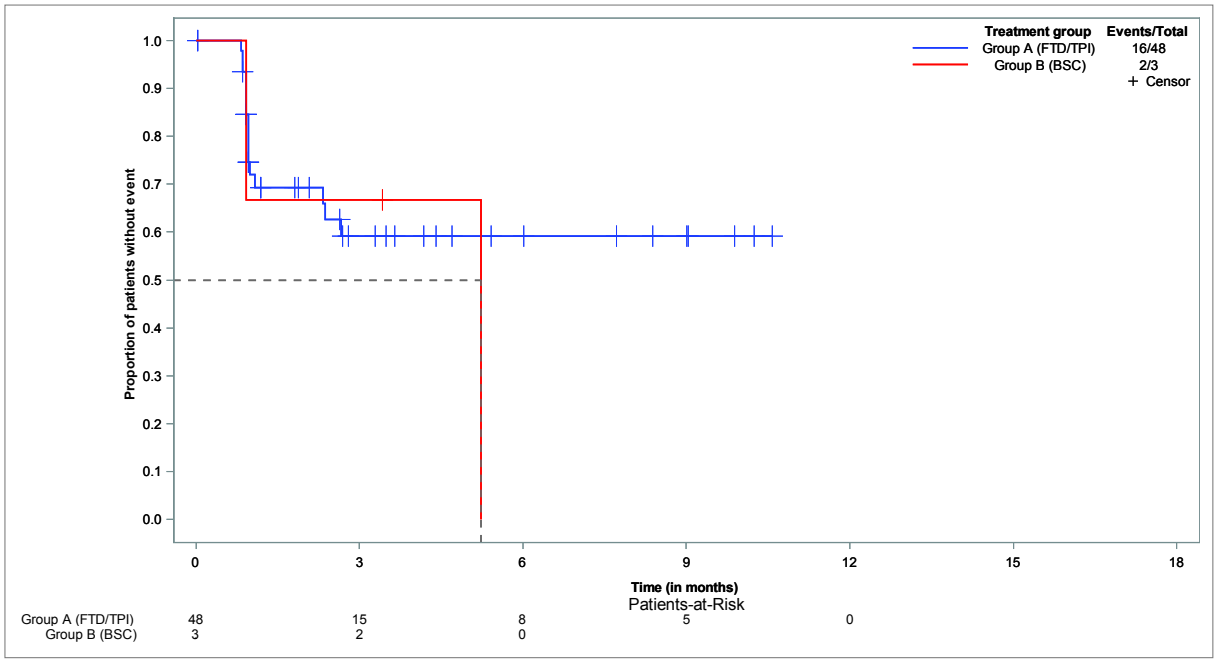

**EQ-5D-5L - time to improvement of VAS (7 scores) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), ≥ 70 years, N=54**



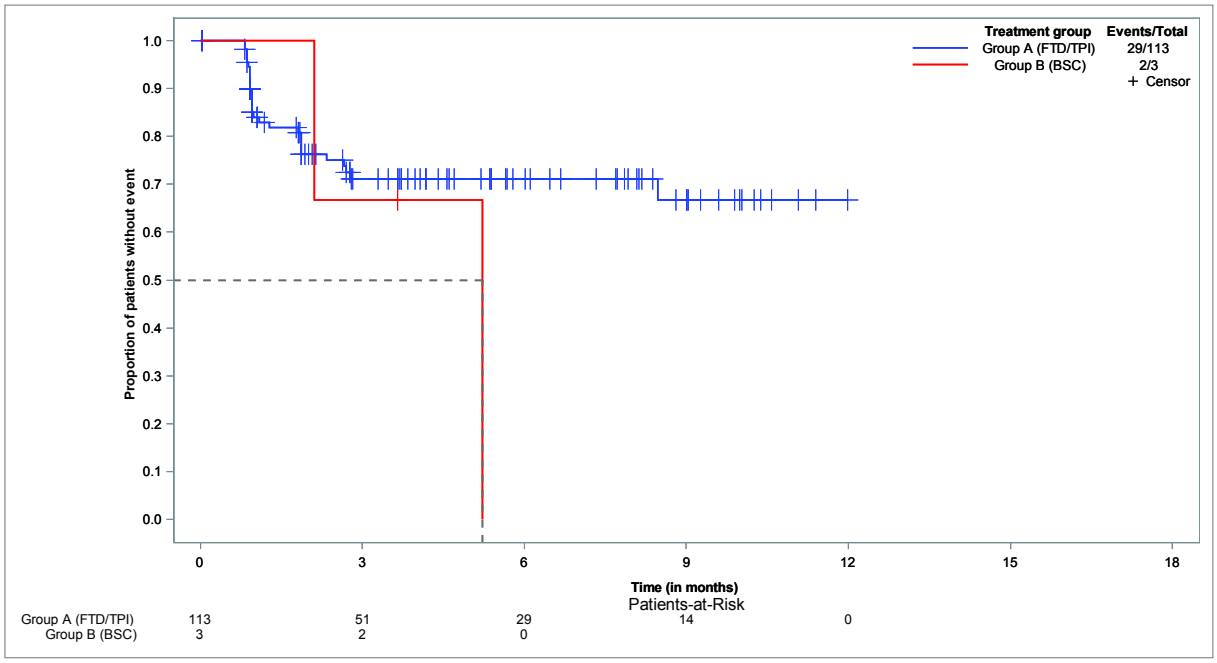
**EQ-5D-5L - time to improvement of VAS (7 scores) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), male, N=81**



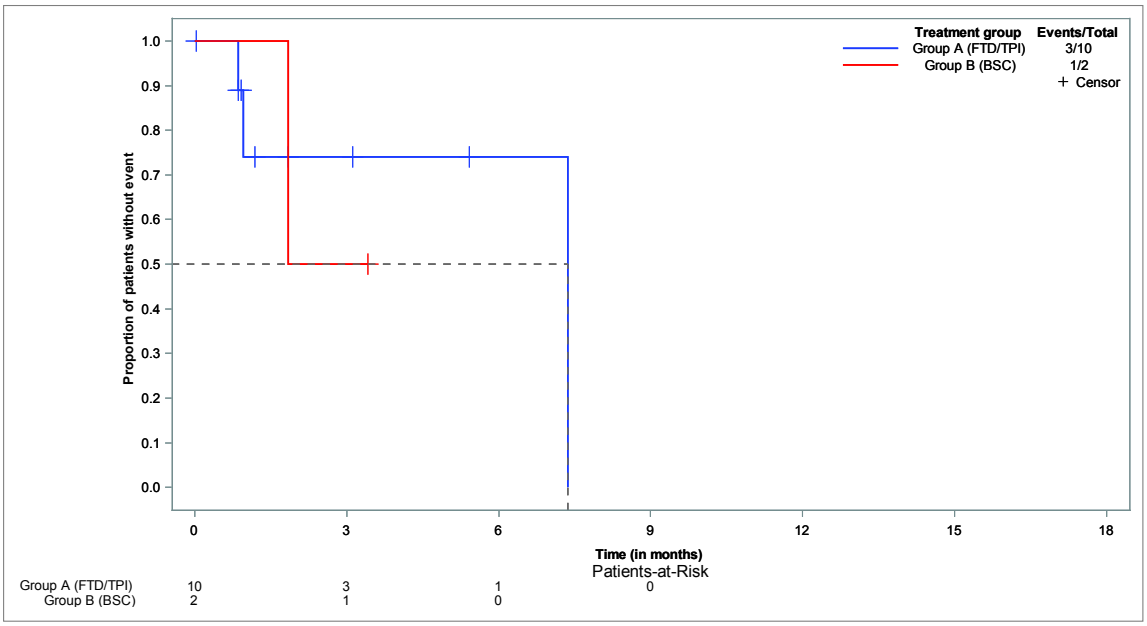

**EQ-5D-5L - time to improvement of VAS (7 scores) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), female, N=51**



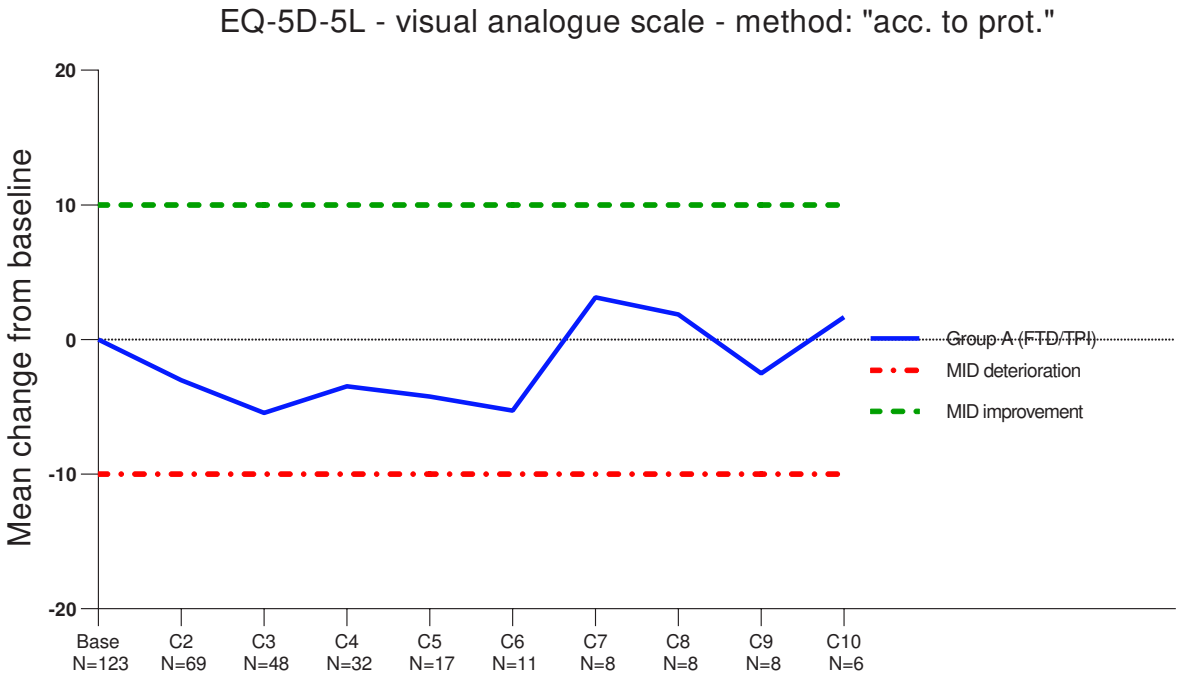
**EQ-5D-5L - time to improvement of VAS (7 scores) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), ECOG 0-1, N=116**




**EQ-5D-5L - time to improvement of VAS (7 scores) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EQ-5D-5L (FAS-EQ), ECOG ≥ 2, N=12**



## Anhang 4-G3.13: Verlaufsgrafik des Gesundheitsstatus (EQ-5D VAS) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR


EQ-5D-5L - visual analogue scale - method: "acc. to prot."
Mean change from baseline
20
10
0
-10
-20
Base N=123
C2 N=69
C3 N=48
C4 N=32
C5 N=17
C6 N=11
C7 N=8
C8 N=8
C9 N=8
C10 N=6
Group A (FTD/TPI)
MID deterioration
MID improvement

## Anhang 4-G4: Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie

## Anhang 4-G4.1: Ergebnisse der Lebensqualität auf Basis von MMRM (EORTC QLQ-C30) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR

**EORTC QLQ-C30- global health status (QL2) - score - MMRM-analysis - method: "acc. to protocol [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Cycle | Group A (FTD/TPI) | | | | | | | | Group B (BSC) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | |
| | N | N (QL2) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error | N | N (QL2) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error |
| 2 | 74 | 74 | 59.6 | 20.3 | -4.1 | 17.7 | -3.8519 | 2.3273 | 4 | 4 | 50.0 | 14.9 | 2.1 | 25.8 | 2.0833 | 10.4520 |
| 3 | 50 | 49 | 59.6 | 20.3 | -4.3 | 17.8 | -4.7375 | 2.6961 | 1 | 1 | 50.0 | 14.9 | 33.3 | - | 19.7583 | 17.9437 |
| 4 | 32 | 32 | 59.6 | 20.3 | -5.2 | 21.5 | -6.1243 | 3.1490 | 1 | 1 | 50.0 | 14.9 | 33.3 | - | 19.7583 | 17.9437 |
| 5 | 17 | 17 | 59.6 | 20.3 | -2.0 | 14.0 | -4.7740 | 3.9962 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 6 | 12 | 12 | 59.6 | 20.3 | 1.4 | 13.2 | -1.7819 | 4.5767 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 7 | 8 | 8 | 59.6 | 20.3 | -2.1 | 13.2 | -1.7363 | 5.4827 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 8 | 8 | 8 | 59.6 | 20.3 | -5.2 | 16.6 | -1.1356 | 5.5177 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 9 | 8 | 8 | 59.6 | 20.3 | -7.3 | 9.4 | -4.8202 | 5.5099 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 10 | 6 | 6 | 59.6 | 20.3 | -6.9 | 8.2 | -2.0791 | 6.2195 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 11 | 6 | 6 | 59.6 | 20.3 | 1.4 | 6.3 | 4.0825 | 6.2176 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 12 | 3 | 3 | 59.6 | 20.3 | 0.0 | 0.0 | 4.2972 | 8.4408 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 13 | 3 | 3 | 59.6 | 20.3 | -2.8 | 4.8 | 1.5195 | 8.4408 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 14 | 1 | 1 | 59.6 | 20.3 | 0.0 | - | -1.6628 | 14.1778 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 18 | 1 | 1 | 59.6 | 20.3 | -16.7 | - | -0.4400 | 14.1708 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 14 | 14 | 59.6 | 20.3 | -29.8 | 29.7 | -31.1772 | 4.4574 | 2 | 2 | 50.0 | 14.9 | -8.3 | 11.8 | -2.1629 | 13.4222 |
| Follow-up month 3 | 11 | 10 | 59.6 | 20.3 | -12.5 | 27.6 | -16.2417 | 5.3671 | 1 | 1 | 50.0 | 14.9 | -33.3 | - | -32.0992 | 17.9437 |
| Follow-up month 4 | 12 | 12 | 59.6 | 20.3 | -11.1 | 15.6 | -10.8550 | 4.8329 | 1 | 1 | 50.0 | 14.9 | -16.7 | - | 0.8012 | 17.1280 |
| Follow-up month 5 | 14 | 14 | 59.6 | 20.3 | -22.6 | 26.4 | -22.8583 | 4.4990 | 1 | 1 | 50.0 | 14.9 | 33.3 | - | 50.8012 | 17.1280 |
| Follow-up month 6 | 14 | 14 | 59.6 | 20.3 | -29.8 | 27.1 | -28.7710 | 4.3004 | 1 | 1 | 50.0 | 14.9 | 0.0 | - | 17.4679 | 17.1280 |
| Follow-up month 7 | 13 | 13 | 59.6 | 20.3 | -16.0 | 32.5 | -25.2595 | 4.4767 | 1 | 1 | 50.0 | 14.9 | 0.0 | - | -5.1270 | 17.1280 |
| Follow-up month 8 | 19 | 19 | 59.6 | 20.3 | -25.4 | 31.4 | -29.8583 | 3.8669 | 2 | 2 | 50.0 | 14.9 | 8.3 | 11.8 | 14.5038 | 13.4222 |
| Follow-up month 9 | 9 | 9 | 59.6 | 20.3 | -0.9 | 19.7 | -13.9302 | 5.1648 | 1 | 1 | 50.0 | 14.9 | 16.7 | - | 11.5397 | 17.1280 |
| Follow-up month 10 | 8 | 8 | 59.6 | 20.3 | -13.5 | 19.4 | -22.4839 | 5.4779 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | 2 | 2 | 59.6 | 20.3 | 16.7 | 0.0 | -8.1027 | 10.3216 | - | - | - | - | - | - | - | - |

| Cycle | Difference of mean change | | | Hedges g | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | difference of mean change | 95%- | CI | Hedges g | 95%- | CI |
| 2 | -6.14 | -7.53 | -4.74 | -0.3354 | -1.3429 | 0.6721 |
| 3 | -37.59 | -45.21 | -29.96 | - | - | - |
| 4 | -38.54 | -48.05 | -29.03 | - | - | - |
| 5 | - | - | - | - | - | - |
| 6 | - | - | - | - | - | - |
| 7 | - | - | - | - | - | - |
| 8 | - | - | - | - | - | - |
| 9 | - | - | - | - | - | - |
| 10 | - | - | - | - | - | - |
| 11 | - | - | - | - | - | - |
| 12 | - | - | - | - | - | - |
| 13 | - | - | - | - | - | - |
| 14 | - | - | - | - | - | - |
| 18 | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | -21.43 | -29.00 | -13.86 | -0.7030 | -2.2045 | 0.7985 |
| Follow-up month 3 | 20.83 | 11.89 | 29.78 | - | - | - |
| Follow-up month 4 | 5.56 | 2.60 | 8.51 | - | - | - |
| Follow-up month 5 | -55.95 | -76.08 | -35.83 | - | - | - |
| Follow-up month 6 | -29.76 | -40.60 | -18.92 | - | - | - |
| Follow-up month 7 | -16.03 | -22.30 | -9.75 | - | - | - |
| Follow-up month 8 | -33.77 | -44.09 | -23.45 | -1.0579 | -2.5497 | 0.4338 |
| Follow-up month 9 | -17.59 | -25.57 | -9.61 | - | - | - |
| Follow-up month 10 | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | - | - | - | - | - | - |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol" were taken into account.
Note 1: For MMRM-analysis the variance-covariance-structure "compound system" was used.
Note 2: Hedges g was calculated with the formula "(Mean difference / pooled SD) * (1-(3/(4*(N of group A + N of group B -2)-1)))".
Note 3: A high score (0-100) represents a high quality of life.
Note 4: N = number of patients with filled out questionnaires, N(QL2) = number of patients with known QL2

**EORTC QLQ-C30 - global health status (QL2) - score - MMRM-analysis - method: backward therapy-free [1]**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Cycle | Group A (FTD/TPI) | | | | | | | | Group B (BSC) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | |
| | N | N (QL2) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error | N | N (QL2) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error |
| 2 | 113 | 112 | 59.6 | 20.3 | -4.5 | 17.8 | -4.2133 | 1.9954 | 5 | 5 | 50.0 | 14.9 | -3.3 | 25.4 | -4.8717 | 9.1138 |
| 3 | 69 | 68 | 59.6 | 20.3 | -5.3 | 19.6 | -6.3581 | 2.3557 | 3 | 3 | 50.0 | 14.9 | 8.3 | 25.0 | 8.4393 | 10.5044 |
| 4 | 45 | 45 | 59.6 | 20.3 | -6.1 | 20.0 | -8.7635 | 2.7182 | 2 | 2 | 50.0 | 14.9 | 8.3 | 35.4 | -1.0766 | 11.8072 |
| 5 | 25 | 25 | 59.6 | 20.3 | -1.3 | 15.3 | -5.4365 | 3.3847 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 6 | 16 | 16 | 59.6 | 20.3 | -0.5 | 15.1 | -3.4914 | 4.0629 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 7 | 12 | 12 | 59.6 | 20.3 | 1.4 | 16.6 | -2.4775 | 4.6434 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 8 | 11 | 11 | 59.6 | 20.3 | -0.8 | 18.0 | -2.4773 | 4.8106 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 9 | 10 | 10 | 59.6 | 20.3 | -5.8 | 8.8 | -6.6422 | 5.0103 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 10 | 8 | 8 | 59.6 | 20.3 | -8.3 | 7.7 | -8.6089 | 5.5176 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 11 | 6 | 6 | 59.6 | 20.3 | 1.4 | 6.3 | 1.7584 | 6.2675 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 12 | 3 | 3 | 59.6 | 20.3 | 0.0 | 0.0 | 1.7790 | 8.5853 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 13 | 4 | 4 | 59.6 | 20.3 | -4.2 | 4.8 | -7.0807 | 7.5374 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 14 | 1 | 1 | 59.6 | 20.3 | 0.0 | - | -4.1522 | 14.5207 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 18 | 1 | 1 | 59.6 | 20.3 | -16.7 | - | -3.0774 | 14.5171 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 51 | 49 | 59.6 | 20.3 | -14.8 | 27.3 | -16.3417 | 2.6315 | 4 | 4 | 50.0 | 14.9 | -16.7 | 11.8 | -14.8231 | 9.6349 |
| Follow-up month 3 | 9 | 8 | 59.6 | 20.3 | -11.5 | 31.2 | -13.6001 | 5.9173 | 1 | 1 | 50.0 | 14.9 | -33.3 | - | -31.0888 | 15.0894 |
| Follow-up month 4 | 12 | 12 | 59.6 | 20.3 | -11.1 | 15.6 | -11.7524 | 4.7320 | 1 | 1 | 50.0 | 14.9 | -16.7 | - | -5.5604 | 14.8294 |
| Follow-up month 5 | 13 | 13 | 59.6 | 20.3 | -21.8 | 27.3 | -23.0414 | 4.5277 | 1 | 1 | 50.0 | 14.9 | 33.3 | - | 44.4396 | 14.8294 |
| Follow-up month 6 | 14 | 14 | 59.6 | 20.3 | -29.8 | 27.1 | -28.8926 | 4.2853 | 1 | 1 | 50.0 | 14.9 | 0.0 | - | 11.1063 | 14.8294 |
| Follow-up month 7 | 13 | 13 | 59.6 | 20.3 | -16.0 | 32.5 | -24.2080 | 4.4435 | 1 | 1 | 50.0 | 14.9 | 0.0 | - | -13.6686 | 14.8294 |
| Follow-up month 8 | 19 | 19 | 59.6 | 20.3 | -25.4 | 31.4 | -28.6613 | 3.7826 | 2 | 2 | 50.0 | 14.9 | 8.3 | 11.8 | 7.0522 | 11.8186 |
| Follow-up month 9 | 9 | 9 | 59.6 | 20.3 | -0.9 | 19.7 | -14.6565 | 5.1694 | 1 | 1 | 50.0 | 14.9 | 16.7 | - | 2.9980 | 14.8294 |
| Follow-up month 10 | 8 | 8 | 59.6 | 20.3 | -13.5 | 19.4 | -21.2893 | 5.4577 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | 2 | 2 | 59.6 | 20.3 | 16.7 | 0.0 | -8.9065 | 10.4766 | - | - | - | - | - | - | - | - |

| Cycle | Difference of mean change | | | Hedges g | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | difference of mean change | 95%- | CI | Hedges g | 95%- | CI |
| 2 | -1.21 | -2.11 | -0.30 | -0.0660 | -0.9619 | 0.8299 |
| 3 | -13.60 | -16.12 | -11.08 | -0.6793 | -1.8409 | 0.4824 |
| 4 | -14.44 | -17.69 | -11.20 | -0.6947 | -2.1181 | 0.7286 |
| 5 | - | - | - | - | - | - |
| 6 | - | - | - | - | - | - |
| 7 | - | - | - | - | - | - |
| 8 | - | - | - | - | - | - |
| 9 | - | - | - | - | - | - |
| 10 | - | - | - | - | - | - |
| 11 | - | - | - | - | - | - |
| 12 | - | - | - | - | - | - |
| 13 | - | - | - | - | - | - |
| 14 | - | - | - | - | - | - |
| 18 | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 1.87 | 0.79 | 2.95 | 0.0691 | -0.9502 | 1.0884 |
| Follow-up month 3 | 21.88 | 11.56 | 32.19 | - | - | - |
| Follow-up month 4 | 5.56 | 2.60 | 8.51 | - | - | - |
| Follow-up month 5 | -55.13 | -75.65 | -34.61 | - | - | - |
| Follow-up month 6 | -29.76 | -40.60 | -18.92 | - | - | - |
| Follow-up month 7 | -16.03 | -22.30 | -9.75 | - | - | - |
| Follow-up month 8 | -33.77 | -44.09 | -23.45 | -1.0579 | -2.5497 | 0.4338 |
| Follow-up month 9 | -17.59 | -25.57 | -9.61 | - | - | - |
| Follow-up month 10 | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | - | - | - | - | - | - |

[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free" were taken into account.
Note 1: For MMRM-analysis the variance-covariance-structure "compound system" was used.
Note 2: Hedges g was calculated with the formula "(Mean difference / pooled SD) * (1-(3/(4*(N of group A + N of group B -2)-1)))".
Note 3: A high score (0-100) represents a high quality of life.
Note 4: N = number of patients with filled out questionnaires, N(QL2) = number of patients with known QL2

**EORTC QLQ-C30- physical functioning (PF2) - score - MMRM-analysis - method: "acc. to protocol [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Cycle | Group A (FTD/TPI) | | | | | | | | Group B (BSC) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | |
| | N | N (PF2) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error | N | N (PF2) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error |
| 2 | 74 | 74 | 65.1 | 24.7 | -3.4 | 13.5 | -3.9080 | 2.2819 | 4 | 4 | 33.3 | 34.8 | 1.7 | 35.4 | 1.6667 | 15.8570 |
| 3 | 50 | 50 | 65.1 | 24.7 | -4.0 | 20.8 | -4.5367 | 2.6525 | 1 | 1 | 33.3 | 34.8 | 40.0 | - | 9.3799 | 25.6226 |
| 4 | 32 | 31 | 65.1 | 24.7 | -1.6 | 15.2 | -3.2253 | 3.1824 | 1 | 1 | 33.3 | 34.8 | 13.3 | - | -17.2868 | 25.6226 |
| 5 | 17 | 17 | 65.1 | 24.7 | -1.2 | 13.6 | -3.7418 | 4.0427 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 6 | 12 | 11 | 65.1 | 24.7 | 7.3 | 14.1 | -0.2960 | 4.8136 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 7 | 8 | 8 | 65.1 | 24.7 | 4.2 | 10.7 | -2.5202 | 5.5874 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 8 | 8 | 8 | 65.1 | 24.7 | 2.5 | 9.4 | -1.5316 | 5.6219 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 9 | 8 | 8 | 65.1 | 24.7 | 0.4 | 11.0 | -3.4997 | 5.6201 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 10 | 6 | 6 | 65.1 | 24.7 | 3.3 | 9.2 | 0.0340 | 6.3518 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 11 | 6 | 6 | 65.1 | 24.7 | 0.0 | 11.2 | -4.8266 | 6.3625 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 12 | 3 | 3 | 65.1 | 24.7 | 4.4 | 7.7 | -1.4286 | 8.6544 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 13 | 3 | 3 | 65.1 | 24.7 | 6.7 | 11.5 | 0.7937 | 8.6544 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 14 | 1 | 1 | 65.1 | 24.7 | 20.0 | - | 4.0165 | 14.5793 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 18 | 1 | 1 | 65.1 | 24.7 | 33.3 | - | 33.9414 | 14.5726 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 14 | 14 | 65.1 | 24.7 | -21.3 | 29.9 | -22.9641 | 4.5043 | 2 | 2 | 33.3 | 34.8 | -20.0 | 18.9 | -5.2570 | 19.6588 |
| Follow-up month 3 | 11 | 11 | 65.1 | 24.7 | -12.7 | 26.1 | -13.6057 | 5.2478 | 1 | 1 | 33.3 | 34.8 | 0.0 | - | 1.1341 | 25.6226 |
| Follow-up month 4 | 12 | 12 | 65.1 | 24.7 | -13.9 | 24.2 | -13.2190 | 4.8818 | 1 | 1 | 33.3 | 34.8 | -26.7 | - | -3.2772 | 24.3615 |
| Follow-up month 5 | 14 | 14 | 65.1 | 24.7 | -14.8 | 23.4 | -16.6072 | 4.5412 | 1 | 1 | 33.3 | 34.8 | -6.7 | - | 16.7228 | 24.3615 |
| Follow-up month 6 | 14 | 13 | 65.1 | 24.7 | -20.8 | 33.4 | -23.4175 | 4.5097 | 1 | 1 | 33.3 | 34.8 | -13.3 | - | 10.0562 | 24.3615 |
| Follow-up month 7 | 13 | 13 | 65.1 | 24.7 | -15.9 | 30.9 | -23.2685 | 4.5377 | 1 | 1 | 33.3 | 34.8 | 0.0 | - | 6.0965 | 24.3615 |
| Follow-up month 8 | 19 | 19 | 65.1 | 24.7 | -13.6 | 29.6 | -19.1141 | 3.8975 | 2 | 2 | 33.3 | 34.8 | -3.3 | 4.7 | 11.4097 | 19.6588 |
| Follow-up month 9 | 9 | 9 | 65.1 | 24.7 | -1.5 | 18.2 | -12.4005 | 5.2595 | 1 | 1 | 33.3 | 34.8 | -6.7 | - | -0.5701 | 24.3615 |
| Follow-up month 10 | 8 | 8 | 65.1 | 24.7 | -10.0 | 23.4 | -18.8578 | 5.5804 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | 2 | 2 | 65.1 | 24.7 | 13.3 | 18.9 | -7.2605 | 10.5938 | - | - | - | - | - | - | - | - |

| Cycle | Difference of mean change | | | Hedges g | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | difference of mean change | 95%- | CI | Hedges g | 95%- | CI |
| 2 | -5.07 | -6.35 | -3.79 | -0.3351 | -1.3426 | 0.6724 |
| 3 | -44.03 | -52.80 | -35.26 | - | - | - |
| 4 | -14.89 | -19.05 | -10.74 | - | - | - |
| 5 | - | - | - | - | - | - |
| 6 | - | - | - | - | - | - |
| 7 | - | - | - | - | - | - |
| 8 | - | - | - | - | - | - |
| 9 | - | - | - | - | - | - |
| 10 | - | - | - | - | - | - |
| 11 | - | - | - | - | - | - |
| 12 | - | - | - | - | - | - |
| 13 | - | - | - | - | - | - |
| 14 | - | - | - | - | - | - |
| 18 | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | -1.31 | -2.86 | 0.24 | -0.0424 | -1.5240 | 1.4393 |
| Follow-up month 3 | -12.73 | -18.22 | -7.24 | - | - | - |
| Follow-up month 4 | 12.78 | 7.46 | 18.10 | - | - | - |
| Follow-up month 5 | -8.10 | -11.63 | -4.56 | - | - | - |
| Follow-up month 6 | -7.44 | -10.86 | -4.01 | - | - | - |
| Follow-up month 7 | -15.90 | -22.13 | -9.67 | - | - | - |
| Follow-up month 8 | -10.26 | -13.69 | -6.83 | -0.3416 | -1.8023 | 1.1190 |
| Follow-up month 9 | 5.19 | 2.11 | 8.26 | - | - | - |
| Follow-up month 10 | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | - | - | - | - | - | - |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol" were taken into account.
Note 1: For MMRM-analysis the variance-covariance-structure "compound system" was used.
Note 2: Hedges g was calculated with the formula "(Mean difference / pooled SD) * (1-(3/(4*(N of group A + N of group B -2)-1)))".
Note 3: A high score (0-100) represents a high/healthy level of functioning.
Note 4: N = number of patients with filled out questionnaires, N(PF2) = number of patients with known PF2

**EORTC QLQ-C30 - physical functioning (PF2) - score - MMRM-analysis - method: backward therapy-free [1]**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Cycle | Group A (FTD/TPI) | | | | | | | | Group B (BSC) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | |
| | N | N (PF2) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error | N | N (PF2) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error |
| 2 | 113 | 113 | 65.1 | 24.7 | -3.7 | 13.2 | -3.9226 | 1.9474 | 5 | 5 | 33.3 | 34.8 | 1.3 | 30.7 | 2.6871 | 10.9550 |
| 3 | 69 | 69 | 65.1 | 24.7 | -5.4 | 20.7 | -5.5679 | 2.3012 | 3 | 3 | 33.3 | 34.8 | 8.9 | 27.8 | -3.7288 | 12.6201 |
| 4 | 45 | 44 | 65.1 | 24.7 | -2.7 | 17.0 | -5.7217 | 2.6945 | 2 | 2 | 33.3 | 34.8 | 3.3 | 14.1 | -18.3010 | 14.1713 |
| 5 | 25 | 25 | 65.1 | 24.7 | 0.0 | 14.9 | -3.9503 | 3.3432 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 6 | 16 | 15 | 65.1 | 24.7 | 7.6 | 15.5 | -1.0611 | 4.1193 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 7 | 12 | 12 | 65.1 | 24.7 | -0.6 | 14.1 | -7.2331 | 4.6300 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 8 | 11 | 10 | 65.1 | 24.7 | 2.0 | 8.9 | -4.1119 | 4.9467 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 9 | 10 | 10 | 65.1 | 24.7 | -1.0 | 10.7 | -6.0548 | 4.9643 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 10 | 8 | 8 | 65.1 | 24.7 | 3.3 | 8.0 | -2.6781 | 5.4718 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 11 | 6 | 6 | 65.1 | 24.7 | 0.0 | 11.2 | -6.1105 | 6.2233 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 12 | 3 | 3 | 65.1 | 24.7 | 4.4 | 7.7 | -2.5833 | 8.5177 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 13 | 4 | 4 | 65.1 | 24.7 | 13.3 | 16.3 | 4.9331 | 7.4982 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 14 | 1 | 1 | 65.1 | 24.7 | 20.0 | - | 2.6790 | 14.4163 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 18 | 1 | 1 | 65.1 | 24.7 | 33.3 | - | 33.0351 | 14.4125 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 51 | 51 | 65.1 | 24.7 | -18.0 | 29.8 | -17.5248 | 2.5534 | 4 | 3 | 33.3 | 34.8 | -13.3 | 17.6 | -0.7157 | 12.6201 |
| Follow-up month 3 | 9 | 9 | 65.1 | 24.7 | -13.3 | 28.7 | -13.4107 | 5.5651 | 1 | 1 | 33.3 | 34.8 | 0.0 | - | 0.8686 | 17.2041 |
| Follow-up month 4 | 12 | 12 | 65.1 | 24.7 | -13.9 | 24.2 | -15.5019 | 4.6817 | 1 | 1 | 33.3 | 34.8 | -26.7 | - | 1.0007 | 16.9230 |
| Follow-up month 5 | 13 | 13 | 65.1 | 24.7 | -14.9 | 24.4 | -17.3813 | 4.4603 | 1 | 1 | 33.3 | 34.8 | -6.7 | - | 21.0007 | 16.9230 |
| Follow-up month 6 | 14 | 13 | 65.1 | 24.7 | -20.8 | 33.4 | -23.6001 | 4.3851 | 1 | 1 | 33.3 | 34.8 | -13.3 | - | 14.3341 | 16.9230 |
| Follow-up month 7 | 13 | 13 | 65.1 | 24.7 | -15.9 | 30.9 | -23.2586 | 4.3923 | 1 | 1 | 33.3 | 34.8 | 0.0 | - | 9.3170 | 16.9230 |
| Follow-up month 8 | 19 | 19 | 65.1 | 24.7 | -13.6 | 29.6 | -19.1528 | 3.7366 | 2 | 2 | 33.3 | 34.8 | -3.3 | 4.7 | 15.1589 | 13.9084 |
| Follow-up month 9 | 9 | 9 | 65.1 | 24.7 | -1.5 | 18.2 | -13.0889 | 5.1212 | 1 | 1 | 33.3 | 34.8 | -6.7 | - | 2.6503 | 16.9230 |
| Follow-up month 10 | 8 | 8 | 65.1 | 24.7 | -10.0 | 23.4 | -18.2723 | 5.4082 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | 2 | 2 | 65.1 | 24.7 | 13.3 | 18.9 | -8.3043 | 10.3974 | - | - | - | - | - | - | - | - |

| Cycle | Difference of mean change | | | Hedges g | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | difference of mean change | 95%- | CI | Hedges g | 95%- | CI |
| 2 | -5.02 | -6.12 | -3.91 | -0.3515 | -1.2483 | 0.5453 |
| 3 | -14.32 | -16.93 | -11.71 | -0.6767 | -1.8379 | 0.4845 |
| 4 | -5.98 | -7.86 | -4.11 | -0.3478 | -1.7666 | 1.0710 |
| 5 | - | - | - | - | - | - |
| 6 | - | - | - | - | - | - |
| 7 | - | - | - | - | - | - |
| 8 | - | - | - | - | - | - |
| 9 | - | - | - | - | - | - |
| 10 | - | - | - | - | - | - |
| 11 | - | - | - | - | - | - |
| 12 | - | - | - | - | - | - |
| 13 | - | - | - | - | - | - |
| 14 | - | - | - | - | - | - |
| 18 | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | -4.71 | -6.17 | -3.24 | -0.1579 | -1.3226 | 1.0069 |
| Follow-up month 3 | -13.33 | -19.53 | -7.14 | - | - | - |
| Follow-up month 4 | 12.78 | 7.46 | 18.10 | - | - | - |
| Follow-up month 5 | -8.21 | -11.86 | -4.55 | - | - | - |
| Follow-up month 6 | -7.44 | -10.86 | -4.01 | - | - | - |
| Follow-up month 7 | -15.90 | -22.13 | -9.67 | - | - | - |
| Follow-up month 8 | -10.26 | -13.69 | -6.83 | -0.3416 | -1.8023 | 1.1190 |
| Follow-up month 9 | 5.19 | 2.11 | 8.26 | - | - | - |
| Follow-up month 10 | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | - | - | - | - | - | - |

[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free" were taken into account.
Note 1: For MMRM-analysis the variance-covariance-structure "compound system" was used.
Note 2: Hedges g was calculated with the formula "(Mean difference / pooled SD) * (1-(3/(4*(N of group A + N of group B -2)-1)))".
Note 3: A high score (0-100) represents a high/healthy level of functioning.
Note 4: N = number of patients with filled out questionnaires, N(PF2) = number of patients with known PF2

**EORTC QLQ-C30 - physical functioning (PF2) - score - MMRM-analysis - method: backward therapy-free [1]**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Cycle | Group A (FTD/TPI) | | | | | | | | Group B (BSC) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | |
| | N | N (PF2) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error | N | N (PF2) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error |
| 2 | 113 | 113 | 65.1 | 24.7 | -3.7 | 13.2 | -3.9226 | 1.9474 | 5 | 5 | 33.3 | 34.8 | 1.3 | 30.7 | 2.6871 | 10.9550 |
| 3 | 69 | 69 | 65.1 | 24.7 | -5.4 | 20.7 | -5.5679 | 2.3012 | 3 | 3 | 33.3 | 34.8 | 8.9 | 27.8 | -3.7288 | 12.6201 |
| 4 | 45 | 44 | 65.1 | 24.7 | -2.7 | 17.0 | -5.7217 | 2.6945 | 2 | 2 | 33.3 | 34.8 | 3.3 | 14.1 | -18.3010 | 14.1713 |
| 5 | 25 | 25 | 65.1 | 24.7 | 0.0 | 14.9 | -3.9503 | 3.3432 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 6 | 16 | 15 | 65.1 | 24.7 | 7.6 | 15.5 | -1.0611 | 4.1193 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 7 | 12 | 12 | 65.1 | 24.7 | -0.6 | 14.1 | -7.2331 | 4.6300 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 8 | 11 | 10 | 65.1 | 24.7 | 2.0 | 8.9 | -4.1119 | 4.9467 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 9 | 10 | 10 | 65.1 | 24.7 | -1.0 | 10.7 | -6.0548 | 4.9643 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 10 | 8 | 8 | 65.1 | 24.7 | 3.3 | 8.0 | -2.6781 | 5.4718 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 11 | 6 | 6 | 65.1 | 24.7 | 0.0 | 11.2 | -6.1105 | 6.2233 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 12 | 3 | 3 | 65.1 | 24.7 | 4.4 | 7.7 | -2.5833 | 8.5177 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 13 | 4 | 4 | 65.1 | 24.7 | 13.3 | 16.3 | 4.9331 | 7.4982 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 14 | 1 | 1 | 65.1 | 24.7 | 20.0 | - | 2.6790 | 14.4163 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 18 | 1 | 1 | 65.1 | 24.7 | 33.3 | - | 33.0351 | 14.4125 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 51 | 51 | 65.1 | 24.7 | -18.0 | 29.8 | -17.5248 | 2.5534 | 4 | 3 | 33.3 | 34.8 | -13.3 | 17.6 | -0.7157 | 12.6201 |
| Follow-up month 3 | 9 | 9 | 65.1 | 24.7 | -13.3 | 28.7 | -13.4107 | 5.5651 | 1 | 1 | 33.3 | 34.8 | 0.0 | - | 0.8686 | 17.2041 |
| Follow-up month 4 | 12 | 12 | 65.1 | 24.7 | -13.9 | 24.2 | -15.5019 | 4.6817 | 1 | 1 | 33.3 | 34.8 | -26.7 | - | 1.0007 | 16.9230 |
| Follow-up month 5 | 13 | 13 | 65.1 | 24.7 | -14.9 | 24.4 | -17.3813 | 4.4603 | 1 | 1 | 33.3 | 34.8 | -6.7 | - | 21.0007 | 16.9230 |
| Follow-up month 6 | 14 | 13 | 65.1 | 24.7 | -20.8 | 33.4 | -23.6001 | 4.3851 | 1 | 1 | 33.3 | 34.8 | -13.3 | - | 14.3341 | 16.9230 |
| Follow-up month 7 | 13 | 13 | 65.1 | 24.7 | -15.9 | 30.9 | -23.2586 | 4.3923 | 1 | 1 | 33.3 | 34.8 | 0.0 | - | 9.3170 | 16.9230 |
| Follow-up month 8 | 19 | 19 | 65.1 | 24.7 | -13.6 | 29.6 | -19.1528 | 3.7366 | 2 | 2 | 33.3 | 34.8 | -3.3 | 4.7 | 15.1589 | 13.9084 |
| Follow-up month 9 | 9 | 9 | 65.1 | 24.7 | -1.5 | 18.2 | -13.0889 | 5.1212 | 1 | 1 | 33.3 | 34.8 | -6.7 | - | 2.6503 | 16.9230 |
| Follow-up month 10 | 8 | 8 | 65.1 | 24.7 | -10.0 | 23.4 | -18.2723 | 5.4082 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | 2 | 2 | 65.1 | 24.7 | 13.3 | 18.9 | -8.3043 | 10.3974 | - | - | - | - | - | - | - | - |

| Cycle | Difference of mean change | | | Hedges g | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | difference of mean change | 95%- | CI | Hedges g | 95%- | CI |
| 2 | -5.02 | -6.12 | -3.91 | -0.3515 | -1.2483 | 0.5453 |
| 3 | -14.32 | -16.93 | -11.71 | -0.6767 | -1.8379 | 0.4845 |
| 4 | -5.98 | -7.86 | -4.11 | -0.3478 | -1.7666 | 1.0710 |
| 5 | - | - | - | - | - | - |
| 6 | - | - | - | - | - | - |
| 7 | - | - | - | - | - | - |
| 8 | - | - | - | - | - | - |
| 9 | - | - | - | - | - | - |
| 10 | - | - | - | - | - | - |
| 11 | - | - | - | - | - | - |
| 12 | - | - | - | - | - | - |
| 13 | - | - | - | - | - | - |
| 14 | - | - | - | - | - | - |
| 18 | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | -4.71 | -6.17 | -3.24 | -0.1579 | -1.3226 | 1.0069 |
| Follow-up month 3 | -13.33 | -19.53 | -7.14 | - | - | - |
| Follow-up month 4 | 12.78 | 7.46 | 18.10 | - | - | - |
| Follow-up month 5 | -8.21 | -11.86 | -4.55 | - | - | - |
| Follow-up month 6 | -7.44 | -10.86 | -4.01 | - | - | - |
| Follow-up month 7 | -15.90 | -22.13 | -9.67 | - | - | - |
| Follow-up month 8 | -10.26 | -13.69 | -6.83 | -0.3416 | -1.8023 | 1.1190 |
| Follow-up month 9 | 5.19 | 2.11 | 8.26 | - | - | - |
| Follow-up month 10 | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | - | - | - | - | - | - |

[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free" were taken into account.
Note 1: For MMRM-analysis the variance-covariance-structure "compound system" was used.
Note 2: Hedges g was calculated with the formula "(Mean difference / pooled SD) * (1-(3/(4*(N of group A + N of group B -2)-1)))".
Note 3: A high score (0-100) represents a high/healthy level of functioning.
Note 4: N = number of patients with filled out questionnaires, N(PF2) = number of patients with known PF2

**EORTC QLQ-C30- role functioning (RF2) - score - MMRM-analysis - method: "acc. to protocol [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Cycle | Group A (FTD/TPI) | | | | | | | | Group B (BSC) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | |
| | N | N (RF2) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error | N | N (RF2) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error |
| 2 | 74 | 74 | 58.7 | 31.2 | -5.6 | 22.5 | -6.7966 | 3.0769 | 4 | 4 | 25.0 | 39.1 | 4.2 | 34.4 | - | - |
| 3 | 50 | 50 | 58.7 | 31.2 | 0.0 | 25.6 | -3.4827 | 3.5581 | 1 | 1 | 25.0 | 39.1 | 50.0 | - | - | - |
| 4 | 32 | 31 | 58.7 | 31.2 | -2.7 | 22.8 | -4.0173 | 4.2444 | 1 | 1 | 25.0 | 39.1 | 66.7 | - | - | - |
| 5 | 17 | 17 | 58.7 | 31.2 | 2.0 | 18.5 | -1.6949 | 5.3591 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 6 | 12 | 12 | 58.7 | 31.2 | 9.7 | 13.2 | -6.1508 | 6.1513 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 7 | 8 | 8 | 58.7 | 31.2 | -4.2 | 11.8 | -10.3209 | 7.3814 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 8 | 8 | 8 | 58.7 | 31.2 | 4.2 | 7.7 | -2.9761 | 7.4281 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 9 | 8 | 8 | 58.7 | 31.2 | 2.1 | 18.8 | -6.2871 | 7.4173 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 10 | 6 | 6 | 58.7 | 31.2 | 2.8 | 6.8 | -0.5444 | 8.3814 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 11 | 6 | 6 | 58.7 | 31.2 | 11.1 | 17.2 | 3.0760 | 8.3786 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 12 | 3 | 3 | 58.7 | 31.2 | 11.1 | 19.2 | 5.9940 | 11.3950 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 13 | 3 | 3 | 58.7 | 31.2 | 11.1 | 19.2 | 5.9940 | 11.3950 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 14 | 1 | 1 | 58.7 | 31.2 | 0.0 | - | -1.7991 | 19.1652 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 18 | 1 | 1 | 58.7 | 31.2 | 33.3 | - | 21.9225 | 19.1559 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 14 | 14 | 58.7 | 31.2 | -33.3 | 36.4 | -34.7677 | 5.9773 | 2 | 2 | 25.0 | 39.1 | -16.7 | 23.6 | - | - |
| Follow-up month 3 | 11 | 11 | 58.7 | 31.2 | -22.7 | 37.5 | -17.8101 | 6.9735 | 1 | 1 | 25.0 | 39.1 | 0.0 | - | - | - |
| Follow-up month 4 | 12 | 12 | 58.7 | 31.2 | -29.2 | 31.1 | -25.7447 | 6.4751 | 1 | 1 | 25.0 | 39.1 | -33.3 | - | - | - |
| Follow-up month 5 | 14 | 14 | 58.7 | 31.2 | -16.7 | 35.2 | -20.4223 | 6.0279 | 1 | 1 | 25.0 | 39.1 | 0.0 | - | - | - |
| Follow-up month 6 | 14 | 14 | 58.7 | 31.2 | -28.6 | 42.6 | -27.3799 | 5.7723 | 1 | 1 | 25.0 | 39.1 | 0.0 | - | - | - |
| Follow-up month 7 | 13 | 13 | 58.7 | 31.2 | -15.4 | 34.3 | -22.6526 | 6.0103 | 1 | 1 | 25.0 | 39.1 | 0.0 | - | - | - |
| Follow-up month 8 | 19 | 19 | 58.7 | 31.2 | -26.3 | 39.8 | -29.2274 | 5.1781 | 2 | 2 | 25.0 | 39.1 | 16.7 | 23.6 | - | - |
| Follow-up month 9 | 9 | 9 | 58.7 | 31.2 | 3.7 | 35.1 | -10.7685 | 6.9498 | 1 | 1 | 25.0 | 39.1 | 0.0 | - | - | - |
| Follow-up month 10 | 8 | 8 | 58.7 | 31.2 | -18.8 | 27.4 | -28.2019 | 7.3725 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | 2 | 2 | 58.7 | 31.2 | 16.7 | 0.0 | -18.0493 | 13.9399 | - | - | - | - | - | - | - | - |

| Cycle | Difference of mean change | | | Hedges g | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | difference of mean change | 95%- | CI | Hedges g | 95%- | CI |
| 2 | -9.80 | -11.63 | -7.96 | -0.4209 | -1.4292 | 0.5874 |
| 3 | -50.00 | -59.90 | -40.10 | - | - | - |
| 4 | -69.35 | -86.46 | -52.25 | - | - | - |
| 5 | - | - | - | - | - | - |
| 6 | - | - | - | - | - | - |
| 7 | - | - | - | - | - | - |
| 8 | - | - | - | - | - | - |
| 9 | - | - | - | - | - | - |
| 10 | - | - | - | - | - | - |
| 11 | - | - | - | - | - | - |
| 12 | - | - | - | - | - | - |
| 13 | - | - | - | - | - | - |
| 14 | - | - | - | - | - | - |
| 18 | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | -16.67 | -22.63 | -10.71 | -0.4422 | -1.9317 | 1.0473 |
| Follow-up month 3 | -22.73 | -32.05 | -13.41 | - | - | - |
| Follow-up month 4 | 4.17 | 1.57 | 6.76 | - | - | - |
| Follow-up month 5 | -16.67 | -22.97 | -10.37 | - | - | - |
| Follow-up month 6 | -28.57 | -38.99 | -18.15 | - | - | - |
| Follow-up month 7 | -15.38 | -21.44 | -9.33 | - | - | - |
| Follow-up month 8 | -42.98 | -56.06 | -29.90 | -1.0550 | -2.5466 | 0.4365 |
| Follow-up month 9 | 3.70 | 1.08 | 6.33 | - | - | - |
| Follow-up month 10 | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | - | - | - | - | - | - |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol" were taken into account.
Note 1: For MMRM-analysis the variance-covariance-structure "compound system" was used.
Note 2: Hedges g was calculated with the formula "(Mean difference / pooled SD) * (1-(3/(4*(N of group A + N of group B -2)-1)))".
Note 3: A high score (0-100) represents a high/healthy level of functioning.
Note 4: N = number of patients with filled out questionnaires, N(RF2) = number of patients with known RF2

**EORTC QLQ-C30 - role functioning (RF2) - score - MMRM-analysis - method: backward therapy-free [1]**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Cycle | Group A (FTD/TPI) | | | | | | | | Group B (BSC) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | |
| | N | N (RF2) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error | N | N (RF2) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error |
| 2 | 113 | 113 | 58.7 | 31.2 | -6.9 | 23.4 | -7.5659 | 2.6358 | 5 | 5 | 25.0 | 39.1 | 3.3 | 29.8 | 1.8250 | 11.8015 |
| 3 | 69 | 69 | 58.7 | 31.2 | -5.1 | 28.6 | -7.8161 | 3.0872 | 3 | 3 | 25.0 | 39.1 | 16.7 | 28.9 | 8.7468 | 14.4025 |
| 4 | 45 | 44 | 58.7 | 31.2 | -6.4 | 24.7 | -9.4698 | 3.5897 | 2 | 2 | 25.0 | 39.1 | 41.7 | 35.4 | 27.7797 | 16.8247 |
| 5 | 25 | 25 | 58.7 | 31.2 | 0.0 | 23.1 | -5.0035 | 4.4193 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 6 | 16 | 16 | 58.7 | 31.2 | 8.3 | 24.3 | -9.2724 | 5.2905 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 7 | 12 | 12 | 58.7 | 31.2 | -5.6 | 23.9 | -13.7200 | 6.0873 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 8 | 11 | 10 | 58.7 | 31.2 | 3.3 | 7.0 | -7.4549 | 6.4926 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 9 | 10 | 10 | 58.7 | 31.2 | -1.7 | 20.0 | -11.3059 | 6.5118 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 10 | 8 | 8 | 58.7 | 31.2 | 2.1 | 5.9 | -8.3399 | 7.1667 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 11 | 6 | 6 | 58.7 | 31.2 | 11.1 | 17.2 | 0.3229 | 8.1363 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 12 | 3 | 3 | 58.7 | 31.2 | 11.1 | 19.2 | 2.0558 | 11.1245 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 13 | 4 | 4 | 58.7 | 31.2 | 16.7 | 19.2 | 1.4860 | 9.7812 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 14 | 1 | 1 | 58.7 | 31.2 | 0.0 | - | -5.7454 | 18.7954 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 18 | 1 | 1 | 58.7 | 31.2 | 33.3 | - | 17.9376 | 18.7908 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 51 | 50 | 58.7 | 31.2 | -27.3 | 33.0 | -26.0338 | 3.4333 | 4 | 3 | 25.0 | 39.1 | -11.1 | 19.2 | -3.1913 | 14.4025 |
| Follow-up month 3 | 9 | 9 | 58.7 | 31.2 | -18.5 | 40.3 | -15.9594 | 7.3231 | 1 | 1 | 25.0 | 39.1 | 0.0 | - | -0.5188 | 21.7514 |
| Follow-up month 4 | 12 | 12 | 58.7 | 31.2 | -29.2 | 31.1 | -27.6026 | 6.1562 | 1 | 1 | 25.0 | 39.1 | -33.3 | - | -16.6071 | 21.4016 |
| Follow-up month 5 | 13 | 13 | 58.7 | 31.2 | -16.7 | 36.6 | -20.3402 | 5.8657 | 1 | 1 | 25.0 | 39.1 | 0.0 | - | 16.7262 | 21.4016 |
| Follow-up month 6 | 14 | 14 | 58.7 | 31.2 | -28.6 | 42.6 | -28.2269 | 5.5767 | 1 | 1 | 25.0 | 39.1 | 0.0 | - | 16.7262 | 21.4016 |
| Follow-up month 7 | 13 | 13 | 58.7 | 31.2 | -15.4 | 34.3 | -23.1724 | 5.7740 | 1 | 1 | 25.0 | 39.1 | 0.0 | - | 7.5521 | 21.4016 |
| Follow-up month 8 | 19 | 19 | 58.7 | 31.2 | -26.3 | 39.8 | -28.4399 | 4.9271 | 2 | 2 | 25.0 | 39.1 | 16.7 | 23.6 | 28.8058 | 16.5486 |
| Follow-up month 9 | 9 | 9 | 58.7 | 31.2 | 3.7 | 35.1 | -12.7336 | 6.7153 | 1 | 1 | 25.0 | 39.1 | 0.0 | - | 7.5521 | 21.4016 |
| Follow-up month 10 | 8 | 8 | 58.7 | 31.2 | -18.8 | 27.4 | -27.1549 | 7.0872 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | 2 | 2 | 58.7 | 31.2 | 16.7 | 0.0 | -22.2059 | 13.5693 | - | - | - | - | - | - | - | - |

| Cycle | Difference of mean change | | | Hedges g | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | difference of mean change | 95%- | CI | Hedges g | 95%- | CI |
| 2 | -10.27 | -11.85 | -8.68 | -0.4306 | -1.3280 | 0.4668 |
| 3 | -21.74 | -25.47 | -18.01 | -0.7511 | -1.9135 | 0.4114 |
| 4 | -48.11 | -58.04 | -38.17 | -1.8919 | -3.3607 | -0.4231 |
| 5 | - | - | - | - | - | - |
| 6 | - | - | - | - | - | - |
| 7 | - | - | - | - | - | - |
| 8 | - | - | - | - | - | - |
| 9 | - | - | - | - | - | - |
| 10 | - | - | - | - | - | - |
| 11 | - | - | - | - | - | - |
| 12 | - | - | - | - | - | - |
| 13 | - | - | - | - | - | - |
| 14 | - | - | - | - | - | - |
| 18 | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | -16.22 | -19.52 | -12.92 | -0.4914 | -1.6602 | 0.6773 |
| Follow-up month 3 | -18.52 | -26.89 | -10.14 | - | - | - |
| Follow-up month 4 | 4.17 | 1.57 | 6.76 | - | - | - |
| Follow-up month 5 | -16.67 | -23.17 | -10.17 | - | - | - |
| Follow-up month 6 | -28.57 | -38.99 | -18.15 | - | - | - |
| Follow-up month 7 | -15.38 | -21.44 | -9.33 | - | - | - |
| Follow-up month 8 | -42.98 | -56.06 | -29.90 | -1.0550 | -2.5466 | 0.4365 |
| Follow-up month 9 | 3.70 | 1.08 | 6.33 | - | - | - |
| Follow-up month 10 | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | - | - | - | - | - | - |

[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free" were taken into account.
Note 1: For MMRM-analysis the variance-covariance-structure "compound system" was used.
Note 2: Hedges g was calculated with the formula "(Mean difference / pooled SD) * (1-(3/(4*(N of group A + N of group B -2)-1)))".
Note 3: A high score (0-100) represents a high/healthy level of functioning.
Note 4: N = number of patients with filled out questionnaires, N(RF2) = number of patients with known RF2

**EORTC QLQ-C30- emotional functioning (EF) - score - MMRM-analysis - method: "acc. to protocol [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Cycle | Group A (FTD/TPI) | | | | | | | | Group B (BSC) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | |
| | N | N (EF) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error | N | N (EF) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error |
| 2 | 74 | 74 | 67.2 | 23.5 | 0.9 | 18.5 | -0.1360 | 2.3348 | 4 | 4 | 62.5 | 35.3 | 2.1 | 18.5 | 2.0833 | 9.3326 |
| 3 | 50 | 49 | 67.2 | 23.5 | -1.3 | 21.9 | -1.4854 | 2.7218 | 1 | 1 | 62.5 | 35.3 | 8.3 | - | 6.0034 | 17.6658 |
| 4 | 32 | 32 | 67.2 | 23.5 | -0.5 | 22.5 | -1.3545 | 3.1967 | 1 | 1 | 62.5 | 35.3 | 0.0 | - | -2.3300 | 17.6658 |
| 5 | 17 | 17 | 67.2 | 23.5 | -2.0 | 14.0 | -0.4533 | 4.0847 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 6 | 12 | 12 | 67.2 | 23.5 | 2.8 | 24.4 | 2.9315 | 4.6938 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 7 | 8 | 8 | 67.2 | 23.5 | -1.0 | 16.3 | -2.3915 | 5.6364 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 8 | 8 | 8 | 67.2 | 23.5 | 1.0 | 26.5 | 0.1490 | 5.6718 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 9 | 8 | 8 | 67.2 | 23.5 | 0.7 | 13.3 | 3.4380 | 5.6640 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 10 | 6 | 6 | 67.2 | 23.5 | 4.2 | 11.5 | 7.0573 | 6.4033 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 11 | 6 | 6 | 67.2 | 23.5 | 1.4 | 12.3 | 2.7651 | 6.4015 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 12 | 3 | 3 | 67.2 | 23.5 | 11.1 | 12.7 | 9.8313 | 8.7134 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 13 | 3 | 3 | 67.2 | 23.5 | 2.8 | 4.8 | 1.4979 | 8.7134 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 14 | 1 | 1 | 67.2 | 23.5 | 8.3 | - | -6.3926 | 14.6647 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 18 | 1 | 1 | 67.2 | 23.5 | -8.3 | - | 0.8368 | 14.6576 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 14 | 14 | 67.2 | 23.5 | -14.9 | 24.7 | -14.4131 | 4.5584 | 2 | 2 | 62.5 | 35.3 | -4.2 | 29.5 | -1.8367 | 12.7315 |
| Follow-up month 3 | 11 | 10 | 67.2 | 23.5 | -17.5 | 20.2 | -17.7413 | 5.4895 | 1 | 1 | 62.5 | 35.3 | -8.3 | - | -10.6633 | 17.6658 |
| Follow-up month 4 | 12 | 12 | 67.2 | 23.5 | -8.3 | 17.4 | -10.0696 | 4.9445 | 1 | 1 | 62.5 | 35.3 | 0.0 | - | 11.2284 | 17.1663 |
| Follow-up month 5 | 14 | 14 | 67.2 | 23.5 | -9.5 | 26.1 | -11.0880 | 4.5975 | 1 | 1 | 62.5 | 35.3 | 8.3 | - | 19.5618 | 17.1663 |
| Follow-up month 6 | 14 | 14 | 67.2 | 23.5 | -13.1 | 28.4 | -15.6836 | 4.4053 | 1 | 1 | 62.5 | 35.3 | 0.0 | - | 11.2284 | 17.1663 |
| Follow-up month 7 | 13 | 13 | 67.2 | 23.5 | -5.8 | 23.4 | -12.8677 | 4.5867 | 1 | 1 | 62.5 | 35.3 | 16.7 | - | 10.0982 | 17.1663 |
| Follow-up month 8 | 19 | 19 | 67.2 | 23.5 | -9.2 | 20.2 | -12.9854 | 3.9471 | 2 | 2 | 62.5 | 35.3 | 8.3 | 0.0 | 10.6633 | 12.7315 |
| Follow-up month 9 | 9 | 9 | 67.2 | 23.5 | 4.6 | 23.6 | -6.7892 | 5.3077 | 1 | 1 | 62.5 | 35.3 | 8.3 | - | 1.7648 | 17.1663 |
| Follow-up month 10 | 8 | 8 | 67.2 | 23.5 | -1.0 | 13.7 | -7.0286 | 5.6309 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | 2 | 2 | 67.2 | 23.5 | 4.2 | 5.9 | 3.7612 | 10.6631 | - | - | - | - | - | - | - | - |

| Cycle | Difference of mean change | | | Hedges g | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | difference of mean change | 95%- | CI | Hedges g | 95%- | CI |
| 2 | -1.18 | -2.21 | -0.16 | -0.0631 | -1.0693 | 0.9430 |
| 3 | -9.64 | -12.37 | -6.90 | - | - | - |
| 4 | -0.52 | -2.52 | 1.47 | - | - | - |
| 5 | - | - | - | - | - | - |
| 6 | - | - | - | - | - | - |
| 7 | - | - | - | - | - | - |
| 8 | - | - | - | - | - | - |
| 9 | - | - | - | - | - | - |
| 10 | - | - | - | - | - | - |
| 11 | - | - | - | - | - | - |
| 12 | - | - | - | - | - | - |
| 13 | - | - | - | - | - | - |
| 14 | - | - | - | - | - | - |
| 18 | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | -10.71 | -14.71 | -6.72 | -0.4038 | -1.8920 | 1.0844 |
| Follow-up month 3 | -9.17 | -13.51 | -4.82 | - | - | - |
| Follow-up month 4 | -8.33 | -12.13 | -4.54 | - | - | - |
| Follow-up month 5 | -17.86 | -24.56 | -11.15 | - | - | - |
| Follow-up month 6 | -13.10 | -18.20 | -7.99 | - | - | - |
| Follow-up month 7 | -22.44 | -30.99 | -13.88 | - | - | - |
| Follow-up month 8 | -17.54 | -23.05 | -12.04 | -0.8565 | -2.3364 | 0.6234 |
| Follow-up month 9 | -3.70 | -6.33 | -1.08 | - | - | - |
| Follow-up month 10 | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | - | - | - | - | - | - |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol" were taken into account.
Note 1: For MMRM-analysis the variance-covariance-structure "compound system" was used.
Note 2: Hedges g was calculated with the formula "(Mean difference / pooled SD) * (1-(3/(4*(N of group A + N of group B -2)-1)))".
Note 3: A high score (0-100) represents a high/healthy level of functioning.
Note 4: N = number of patients with filled out questionnaires, N(EF) = number of patients with known EF

**EORTC QLQ-C30 - emotional functioning (EF) - score - MMRM-analysis - method: backward therapy-free [1]**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Cycle | Group A (FTD/TPI) | | | | | | | | Group B (BSC) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | |
| | N | N (EF) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error | N | N (EF) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error |
| 2 | 113 | 112 | 67.2 | 23.5 | 0.6 | 17.7 | 0.6881 | 1.9537 | 5 | 5 | 62.5 | 35.3 | -1.7 | 18.1 | 3.2948 | 10.3103 |
| 3 | 69 | 68 | 67.2 | 23.5 | -0.3 | 21.6 | -1.2703 | 2.3109 | 3 | 3 | 62.5 | 35.3 | 8.3 | 41.7 | 8.0161 | 12.2150 |
| 4 | 45 | 45 | 67.2 | 23.5 | -0.4 | 21.0 | -1.4356 | 2.6706 | 2 | 2 | 62.5 | 35.3 | 16.7 | 23.6 | 4.0828 | 13.9950 |
| 5 | 25 | 25 | 67.2 | 23.5 | -0.7 | 20.3 | -1.7726 | 3.3315 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 6 | 16 | 16 | 67.2 | 23.5 | 4.2 | 27.7 | 1.5939 | 4.0032 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 7 | 12 | 12 | 67.2 | 23.5 | 1.2 | 17.1 | -1.8997 | 4.5771 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 8 | 11 | 11 | 67.2 | 23.5 | 6.8 | 24.7 | 2.8109 | 4.7428 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 9 | 10 | 10 | 67.2 | 23.5 | 0.6 | 11.7 | 0.9212 | 4.9405 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 10 | 8 | 8 | 67.2 | 23.5 | 4.2 | 10.0 | 4.1560 | 5.4423 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 11 | 6 | 6 | 67.2 | 23.5 | 1.4 | 12.3 | 2.2248 | 6.1840 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 12 | 3 | 3 | 67.2 | 23.5 | 11.1 | 12.7 | 9.1639 | 8.4755 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 13 | 4 | 4 | 67.2 | 23.5 | 2.1 | 4.2 | -1.6132 | 7.4395 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 14 | 1 | 1 | 67.2 | 23.5 | 8.3 | - | -7.0147 | 14.3409 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 18 | 1 | 1 | 67.2 | 23.5 | -8.3 | - | 0.1055 | 14.3374 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 51 | 50 | 67.2 | 23.5 | -8.5 | 26.6 | -8.8304 | 2.5662 | 4 | 4 | 62.5 | 35.3 | 0.7 | 18.5 | -5.2695 | 11.0337 |
| Follow-up month 3 | 9 | 8 | 67.2 | 23.5 | -22.9 | 18.8 | -22.7681 | 5.8323 | 1 | 1 | 62.5 | 35.3 | -8.3 | - | -12.4047 | 18.3646 |
| Follow-up month 4 | 12 | 12 | 67.2 | 23.5 | -8.3 | 17.4 | -10.0353 | 4.6640 | 1 | 1 | 62.5 | 35.3 | 0.0 | - | 14.3090 | 18.0541 |
| Follow-up month 5 | 13 | 13 | 67.2 | 23.5 | -8.3 | 26.8 | -10.8007 | 4.4484 | 1 | 1 | 62.5 | 35.3 | 8.3 | - | 22.6423 | 18.0541 |
| Follow-up month 6 | 14 | 14 | 67.2 | 23.5 | -13.1 | 28.4 | -15.7307 | 4.2236 | 1 | 1 | 62.5 | 35.3 | 0.0 | - | 14.3090 | 18.0541 |
| Follow-up month 7 | 13 | 13 | 67.2 | 23.5 | -5.8 | 23.4 | -11.9626 | 4.3799 | 1 | 1 | 62.5 | 35.3 | 16.7 | - | 7.3807 | 18.0541 |
| Follow-up month 8 | 19 | 19 | 67.2 | 23.5 | -9.2 | 20.2 | -13.1336 | 3.7257 | 2 | 2 | 62.5 | 35.3 | 8.3 | 0.0 | 10.8448 | 14.0078 |
| Follow-up month 9 | 9 | 9 | 67.2 | 23.5 | 4.6 | 23.6 | -6.9812 | 5.0984 | 1 | 1 | 62.5 | 35.3 | 8.3 | - | -0.9527 | 18.0541 |
| Follow-up month 10 | 8 | 8 | 67.2 | 23.5 | -1.0 | 13.7 | -7.6975 | 5.3835 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | 2 | 2 | 67.2 | 23.5 | 4.2 | 5.9 | 3.4041 | 10.3445 | - | - | - | - | - | - | - | - |

| Cycle | Difference of mean change | | | Hedges g | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | difference of mean change | 95%- | CI | Hedges g | 95%- | CI |
| 2 | 2.26 | 1.32 | 3.20 | 0.1267 | -0.7693 | 1.0227 |
| 3 | -8.62 | -10.45 | -6.79 | -0.3804 | -1.5383 | 0.7776 |
| 4 | -17.04 | -20.76 | -13.31 | -0.7947 | -2.2202 | 0.6307 |
| 5 | - | - | - | - | - | - |
| 6 | - | - | - | - | - | - |
| 7 | - | - | - | - | - | - |
| 8 | - | - | - | - | - | - |
| 9 | - | - | - | - | - | - |
| 10 | - | - | - | - | - | - |
| 11 | - | - | - | - | - | - |
| 12 | - | - | - | - | - | - |
| 13 | - | - | - | - | - | - |
| 14 | - | - | - | - | - | - |
| 18 | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | -9.19 | -11.21 | -7.18 | -0.3453 | -1.3658 | 0.6752 |
| Follow-up month 3 | -14.58 | -21.63 | -7.53 | - | - | - |
| Follow-up month 4 | -8.33 | -12.13 | -4.54 | - | - | - |
| Follow-up month 5 | -16.67 | -23.17 | -10.17 | - | - | - |
| Follow-up month 6 | -13.10 | -18.20 | -7.99 | - | - | - |
| Follow-up month 7 | -22.44 | -30.99 | -13.88 | - | - | - |
| Follow-up month 8 | -17.54 | -23.05 | -12.04 | -0.8565 | -2.3364 | 0.6234 |
| Follow-up month 9 | -3.70 | -6.33 | -1.08 | - | - | - |
| Follow-up month 10 | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | - | - | - | - | - | - |

[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free" were taken into account.
Note 1: For MMRM-analysis the variance-covariance-structure "compound system" was used.
Note 2: Hedges g was calculated with the formula "(Mean difference / pooled SD) * (1-(3/(4*(N of group A + N of group B -2)-1)))".
Note 3: A high score (0-100) represents a high/healthy level of functioning.
Note 4: N = number of patients with filled out questionnaires, N(EF) = number of patients with known EF

**EORTC QLQ-C30- cognitive functioning (CF) - score - MMRM-analysis - method: "acc. to protocol [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Cycle | Group A (FTD/TPI) | | | | | | | | Group B (BSC) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | |
| | N | N (CF) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error | N | N (CF) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error |
| 2 | 74 | 74 | 79.9 | 23.2 | -4.7 | 16.0 | -2.6446 | 2.2267 | 4 | 4 | 75.0 | 23.0 | -25.0 | 21.5 | -25.0000 | 10.2062 |
| 3 | 50 | 49 | 79.9 | 23.2 | -3.1 | 18.8 | -3.0547 | 2.6117 | 1 | 1 | 75.0 | 23.0 | -33.3 | - | -33.3333 | 20.4124 |
| 4 | 32 | 32 | 79.9 | 23.2 | -6.8 | 21.1 | -6.8231 | 3.0841 | 1 | 1 | 75.0 | 23.0 | -66.7 | - | -66.6667 | 20.4124 |
| 5 | 17 | 17 | 79.9 | 23.2 | -2.0 | 20.3 | -3.3106 | 3.9673 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 6 | 12 | 12 | 79.9 | 23.2 | -6.9 | 18.1 | -10.0658 | 4.5740 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 7 | 8 | 8 | 79.9 | 23.2 | -10.4 | 12.4 | -8.1459 | 5.5047 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 8 | 8 | 8 | 79.9 | 23.2 | -12.5 | 17.3 | -8.9265 | 5.5385 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 9 | 8 | 8 | 79.9 | 23.2 | -12.5 | 17.3 | -11.2519 | 5.5313 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 10 | 6 | 6 | 79.9 | 23.2 | -11.1 | 8.6 | -7.7587 | 6.2628 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 11 | 6 | 6 | 79.9 | 23.2 | -8.3 | 9.1 | -6.6554 | 6.2610 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 12 | 3 | 3 | 79.9 | 23.2 | -16.7 | 16.7 | -12.0505 | 8.5443 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 13 | 3 | 3 | 79.9 | 23.2 | -16.7 | 16.7 | -12.0505 | 8.5443 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 14 | 1 | 1 | 79.9 | 23.2 | -16.7 | - | -10.9775 | 14.4076 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 18 | 1 | 1 | 79.9 | 23.2 | -16.7 | - | -1.2814 | 14.4010 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 14 | 14 | 79.9 | 23.2 | -4.8 | 22.1 | -13.2545 | 4.4286 | 2 | 2 | 75.0 | 23.0 | -33.3 | 23.6 | -33.3333 | 14.4338 |
| Follow-up month 3 | 11 | 10 | 79.9 | 23.2 | -18.3 | 37.2 | -15.5186 | 5.3323 | 1 | 1 | 75.0 | 23.0 | -16.7 | - | -16.6667 | 20.4124 |
| Follow-up month 4 | 12 | 12 | 79.9 | 23.2 | -5.6 | 17.9 | -8.1422 | 4.8049 | 1 | 1 | 75.0 | 23.0 | 0.0 | - | 0.0000 | 20.4124 |
| Follow-up month 5 | 14 | 14 | 79.9 | 23.2 | 0.0 | 14.6 | -5.3322 | 4.4631 | 1 | 1 | 75.0 | 23.0 | 16.7 | - | 16.6667 | 20.4124 |
| Follow-up month 6 | 14 | 14 | 79.9 | 23.2 | -11.9 | 25.7 | -15.6190 | 4.2879 | 1 | 1 | 75.0 | 23.0 | -33.3 | - | -33.3333 | 20.4124 |
| Follow-up month 7 | 13 | 13 | 79.9 | 23.2 | -6.4 | 21.0 | -14.3831 | 4.4650 | 1 | 1 | 75.0 | 23.0 | -16.7 | - | -16.6667 | 20.4124 |
| Follow-up month 8 | 19 | 19 | 79.9 | 23.2 | -4.4 | 21.4 | -10.9851 | 3.8282 | 2 | 2 | 75.0 | 23.0 | 8.3 | 11.8 | 8.3333 | 14.4338 |
| Follow-up month 9 | 9 | 9 | 79.9 | 23.2 | -3.7 | 16.2 | -11.1730 | 5.1823 | 1 | 1 | 75.0 | 23.0 | 0.0 | - | -0.0000 | 20.4124 |
| Follow-up month 10 | 8 | 8 | 79.9 | 23.2 | -4.2 | 17.3 | -11.6512 | 5.4989 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | 2 | 2 | 79.9 | 23.2 | 8.3 | 11.8 | -8.8429 | 10.4633 | - | - | - | - | - | - | - | - |

| Cycle | Difference of mean change | | | Hedges g | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | difference of mean change | 95%- | CI | Hedges g | 95%- | CI |
| 2 | 20.27 | 16.93 | 23.61 | 1.2368 | 0.2122 | 2.2615 |
| 3 | 30.27 | 24.02 | 36.53 | - | - | - |
| 4 | 59.90 | 45.31 | 74.48 | - | - | - |
| 5 | - | - | - | - | - | - |
| 6 | - | - | - | - | - | - |
| 7 | - | - | - | - | - | - |
| 8 | - | - | - | - | - | - |
| 9 | - | - | - | - | - | - |
| 10 | - | - | - | - | - | - |
| 11 | - | - | - | - | - | - |
| 12 | - | - | - | - | - | - |
| 13 | - | - | - | - | - | - |
| 14 | - | - | - | - | - | - |
| 18 | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 28.57 | 18.56 | 38.58 | 1.2164 | -0.3240 | 2.7567 |
| Follow-up month 3 | -1.67 | -3.84 | 0.50 | - | - | - |
| Follow-up month 4 | -5.56 | -8.51 | -2.60 | - | - | - |
| Follow-up month 5 | -16.67 | -22.97 | -10.37 | - | - | - |
| Follow-up month 6 | 21.43 | 13.50 | 29.36 | - | - | - |
| Follow-up month 7 | 10.26 | 5.95 | 14.57 | - | - | - |
| Follow-up month 8 | -12.72 | -16.83 | -8.61 | -0.5813 | -2.0489 | 0.8863 |
| Follow-up month 9 | -3.70 | -6.33 | -1.08 | - | - | - |
| Follow-up month 10 | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | - | - | - | - | - | - |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol" were taken into account.
Note 1: For MMRM-analysis the variance-covariance-structure "compound system" was used.
Note 2: Hedges g was calculated with the formula "(Mean difference / pooled SD) * (1-(3/(4*(N of group A + N of group B -2)-1)))".
Note 3: A high score (0-100) represents a high/healthy level of functioning.
Note 4: N = number of patients with filled out questionnaires, N(CF) = number of patients with known CF

**EORTC QLQ-C30 - cognitive functioning (CF) - score - MMRM-analysis - method: backward therapy-free [1]**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Cycle | Group A (FTD/TPI) | | | | | | | | Group B (BSC) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | |
| | N | N (CF) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error | N | N (CF) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error |
| 2 | 113 | 112 | 79.9 | 23.2 | -1.6 | 16.3 | -1.6011 | 1.8602 | 5 | 5 | 75.0 | 23.0 | -20.0 | 21.7 | -16.3676 | 12.5365 |
| 3 | 69 | 68 | 79.9 | 23.2 | -1.0 | 19.5 | -2.0058 | 2.2329 | 3 | 3 | 75.0 | 23.0 | -11.1 | 38.5 | -11.0866 | 15.8302 |
| 4 | 45 | 45 | 79.9 | 23.2 | -4.4 | 19.9 | -6.1205 | 2.6083 | 2 | 2 | 75.0 | 23.0 | -25.0 | 58.9 | -25.7364 | 18.9812 |
| 5 | 25 | 25 | 79.9 | 23.2 | -2.7 | 19.1 | -4.1057 | 3.2938 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 6 | 16 | 16 | 79.9 | 23.2 | -6.3 | 17.1 | -8.0011 | 3.9850 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 7 | 12 | 12 | 79.9 | 23.2 | -6.9 | 21.9 | -6.8620 | 4.5683 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 8 | 11 | 11 | 79.9 | 23.2 | -6.1 | 18.7 | -7.2102 | 4.7405 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 9 | 10 | 10 | 79.9 | 23.2 | -8.3 | 18.0 | -8.7210 | 4.9428 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 10 | 8 | 8 | 79.9 | 23.2 | -10.4 | 8.6 | -9.4643 | 5.4559 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 11 | 6 | 6 | 79.9 | 23.2 | -8.3 | 9.1 | -5.9491 | 6.2130 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 12 | 3 | 3 | 79.9 | 23.2 | -16.7 | 16.7 | -11.0627 | 8.5473 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 13 | 4 | 4 | 79.9 | 23.2 | -8.3 | 21.5 | -8.1200 | 7.4919 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 14 | 1 | 1 | 79.9 | 23.2 | -16.7 | - | -10.0448 | 14.5026 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 18 | 1 | 1 | 79.9 | 23.2 | -16.7 | - | -0.3338 | 14.4993 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 51 | 50 | 79.9 | 23.2 | -3.7 | 23.4 | -7.5455 | 2.4996 | 4 | 4 | 75.0 | 23.0 | -29.2 | 16.0 | -33.7255 | 13.8382 |
| Follow-up month 3 | 9 | 8 | 79.9 | 23.2 | -18.8 | 42.2 | -16.3893 | 5.8116 | 1 | 1 | 75.0 | 23.0 | -16.7 | - | -25.4583 | 26.2786 |
| Follow-up month 4 | 12 | 12 | 79.9 | 23.2 | -5.6 | 17.9 | -7.4390 | 4.6507 | 1 | 1 | 75.0 | 23.0 | 0.0 | - | 9.5651 | 26.0050 |
| Follow-up month 5 | 13 | 13 | 79.9 | 23.2 | -1.3 | 14.4 | -6.9334 | 4.4349 | 1 | 1 | 75.0 | 23.0 | 16.7 | - | 26.2318 | 26.0050 |
| Follow-up month 6 | 14 | 14 | 79.9 | 23.2 | -11.9 | 25.7 | -16.0618 | 4.2129 | 1 | 1 | 75.0 | 23.0 | -33.3 | - | -23.7682 | 26.0050 |
| Follow-up month 7 | 13 | 13 | 79.9 | 23.2 | -6.4 | 21.0 | -14.6705 | 4.3709 | 1 | 1 | 75.0 | 23.0 | -16.7 | - | -17.5137 | 26.0050 |
| Follow-up month 8 | 19 | 19 | 79.9 | 23.2 | -4.4 | 21.4 | -12.0144 | 3.7000 | 2 | 2 | 75.0 | 23.0 | 8.3 | 11.8 | 12.6924 | 18.9892 |
| Follow-up month 9 | 9 | 9 | 79.9 | 23.2 | -3.7 | 16.2 | -11.8111 | 5.1096 | 1 | 1 | 75.0 | 23.0 | 0.0 | - | -0.8470 | 26.0050 |
| Follow-up month 10 | 8 | 8 | 79.9 | 23.2 | -4.2 | 17.3 | -11.3844 | 5.4003 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | 2 | 2 | 79.9 | 23.2 | 8.3 | 11.8 | -10.3458 | 10.4442 | - | - | - | - | - | - | - | - |

| Cycle | Difference of mean change | | | Hedges g | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | difference of mean change | 95%- | CI | Hedges g | 95%- | CI |
| 2 | 18.36 | 15.85 | 20.88 | 1.1056 | 0.1986 | 2.0126 |
| 3 | 10.13 | 8.10 | 12.16 | 0.4934 | -0.6657 | 1.6526 |
| 4 | 20.56 | 16.17 | 24.95 | 0.9375 | -0.4915 | 2.3664 |
| 5 | - | - | - | - | - | - |
| 6 | - | - | - | - | - | - |
| 7 | - | - | - | - | - | - |
| 8 | - | - | - | - | - | - |
| 9 | - | - | - | - | - | - |
| 10 | - | - | - | - | - | - |
| 11 | - | - | - | - | - | - |
| 12 | - | - | - | - | - | - |
| 13 | - | - | - | - | - | - |
| 14 | - | - | - | - | - | - |
| 18 | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 25.50 | 20.58 | 30.42 | 1.0910 | 0.0520 | 2.1300 |
| Follow-up month 3 | -2.08 | -4.37 | 0.21 | - | - | - |
| Follow-up month 4 | -5.56 | -8.51 | -2.60 | - | - | - |
| Follow-up month 5 | -17.95 | -24.90 | -11.00 | - | - | - |
| Follow-up month 6 | 21.43 | 13.50 | 29.36 | - | - | - |
| Follow-up month 7 | 10.26 | 5.95 | 14.57 | - | - | - |
| Follow-up month 8 | -12.72 | -16.83 | -8.61 | -0.5813 | -2.0489 | 0.8863 |
| Follow-up month 9 | -3.70 | -6.33 | -1.08 | - | - | - |
| Follow-up month 10 | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | - | - | - | - | - | - |

[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free" were taken into account.
Note 1: For MMRM-analysis the variance-covariance-structure "compound system" was used.
Note 2: Hedges g was calculated with the formula "(Mean difference / pooled SD) * (1-(3/(4*(N of group A + N of group B -2)-1)))".
Note 3: A high score (0-100) represents a high/healthy level of functioning.
Note 4: N = number of patients with filled out questionnaires, N(CF) = number of patients with known CF

**EORTC QLQ-C30- social functioning (SF) - score - MMRM-analysis - method: "acc. to protocol [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Cycle | Group A (FTD/TPI) | | | | | | | | Group B (BSC) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | |
| | N | N (SF) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error | N | N (SF) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error |
| 2 | 74 | 73 | 63.4 | 30.6 | 1.6 | 21.4 | -0.2444 | 2.8760 | 4 | 4 | 61.1 | 44.3 | -12.5 | 25.0 | -12.5000 | 13.3698 |
| 3 | 50 | 49 | 63.4 | 30.6 | -4.4 | 26.5 | -5.9961 | 3.2973 | 1 | 1 | 61.1 | 44.3 | -33.3 | - | -43.5603 | 18.8692 |
| 4 | 32 | 32 | 63.4 | 30.6 | 2.1 | 26.7 | -3.0576 | 3.8303 | 1 | 1 | 61.1 | 44.3 | 0.0 | - | -10.2270 | 18.8692 |
| 5 | 17 | 17 | 63.4 | 30.6 | 0.0 | 16.7 | -4.6115 | 4.8275 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 6 | 12 | 12 | 63.4 | 30.6 | 11.1 | 25.0 | -0.7007 | 5.5106 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 7 | 8 | 8 | 63.4 | 30.6 | -8.3 | 15.4 | -2.1325 | 6.5853 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 8 | 8 | 8 | 63.4 | 30.6 | -4.2 | 14.8 | 0.1089 | 6.6278 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 9 | 8 | 8 | 63.4 | 30.6 | -8.3 | 17.8 | -6.7088 | 6.6181 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 10 | 6 | 6 | 63.4 | 30.6 | 0.0 | 18.3 | 0.8815 | 7.4591 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 11 | 6 | 6 | 63.4 | 30.6 | 11.1 | 34.4 | 9.2587 | 7.4569 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 12 | 3 | 3 | 63.4 | 30.6 | 11.1 | 34.7 | 11.5442 | 10.0968 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 13 | 3 | 3 | 63.4 | 30.6 | 11.1 | 34.7 | 11.5442 | 10.0968 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 14 | 1 | 1 | 63.4 | 30.6 | -16.7 | - | 1.5282 | 16.9258 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 18 | 1 | 1 | 63.4 | 30.6 | 50.0 | - | 32.3182 | 16.9172 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 14 | 14 | 63.4 | 30.6 | -16.7 | 32.0 | -14.4709 | 5.3808 | 2 | 2 | 61.1 | 44.3 | -33.3 | 47.1 | -23.1063 | 15.4224 |
| Follow-up month 3 | 11 | 10 | 63.4 | 30.6 | -16.7 | 35.1 | -14.1768 | 6.4752 | 1 | 1 | 61.1 | 44.3 | 33.3 | - | 23.1063 | 18.8692 |
| Follow-up month 4 | 12 | 12 | 63.4 | 30.6 | -9.7 | 20.7 | -8.4698 | 5.8316 | 1 | 1 | 61.1 | 44.3 | 0.0 | - | 33.5026 | 17.9731 |
| Follow-up month 5 | 14 | 14 | 63.4 | 30.6 | -3.6 | 27.9 | -6.3350 | 5.4361 | 1 | 1 | 61.1 | 44.3 | -16.7 | - | 16.8360 | 17.9731 |
| Follow-up month 6 | 14 | 13 | 63.4 | 30.6 | -6.4 | 27.7 | -12.2466 | 5.3239 | 1 | 1 | 61.1 | 44.3 | -66.7 | - | -33.1640 | 17.9731 |
| Follow-up month 7 | 13 | 13 | 63.4 | 30.6 | -3.8 | 32.7 | -14.0247 | 5.3973 | 1 | 1 | 61.1 | 44.3 | 0.0 | - | -13.0486 | 17.9731 |
| Follow-up month 8 | 19 | 19 | 63.4 | 30.6 | -14.0 | 37.4 | -18.3368 | 4.6796 | 2 | 2 | 61.1 | 44.3 | -16.7 | 23.6 | -6.4397 | 15.4224 |
| Follow-up month 9 | 9 | 9 | 63.4 | 30.6 | 13.0 | 26.1 | -4.1760 | 6.2070 | 1 | 1 | 61.1 | 44.3 | 0.0 | - | -13.0486 | 17.9731 |
| Follow-up month 10 | 8 | 8 | 63.4 | 30.6 | -4.2 | 26.4 | -15.8998 | 6.5810 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | 2 | 2 | 63.4 | 30.6 | 16.7 | 23.6 | -2.1540 | 12.3367 | - | - | - | - | - | - | - | - |

| Cycle | Difference of mean change | | | Hedges g | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | difference of mean change | 95%- | CI | Hedges g | 95%- | CI |
| 2 | 14.10 | 11.65 | 16.54 | 0.6484 | -0.3632 | 1.6601 |
| 3 | 28.91 | 22.91 | 34.91 | - | - | - |
| 4 | 2.08 | 0.03 | 4.14 | - | - | - |
| 5 | - | - | - | - | - | - |
| 6 | - | - | - | - | - | - |
| 7 | - | - | - | - | - | - |
| 8 | - | - | - | - | - | - |
| 9 | - | - | - | - | - | - |
| 10 | - | - | - | - | - | - |
| 11 | - | - | - | - | - | - |
| 12 | - | - | - | - | - | - |
| 13 | - | - | - | - | - | - |
| 14 | - | - | - | - | - | - |
| 18 | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 16.67 | 10.71 | 22.63 | 0.4727 | -1.0179 | 1.9633 |
| Follow-up month 3 | -50.00 | -70.99 | -29.01 | - | - | - |
| Follow-up month 4 | -9.72 | -13.98 | -5.46 | - | - | - |
| Follow-up month 5 | 13.10 | 7.99 | 18.20 | - | - | - |
| Follow-up month 6 | 60.26 | 37.85 | 82.67 | - | - | - |
| Follow-up month 7 | -3.85 | -6.33 | -1.36 | - | - | - |
| Follow-up month 8 | 2.63 | 0.97 | 4.29 | 0.0687 | -1.3885 | 1.5259 |
| Follow-up month 9 | 12.96 | 6.92 | 19.01 | - | - | - |
| Follow-up month 10 | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | - | - | - | - | - | - |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol" were taken into account.
Note 1: For MMRM-analysis the variance-covariance-structure "compound system" was used.
Note 2: Hedges g was calculated with the formula "(Mean difference / pooled SD) * (1-(3/(4*(N of group A + N of group B -2)-1)))".
Note 3: A high score (0-100) represents a high/healthy level of functioning.
Note 4: N = number of patients with filled out questionnaires, N(SF) = number of patients with known SF

**EORTC QLQ-C30 - social functioning (SF) - score - MMRM-analysis - method: backward therapy-free [1]**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

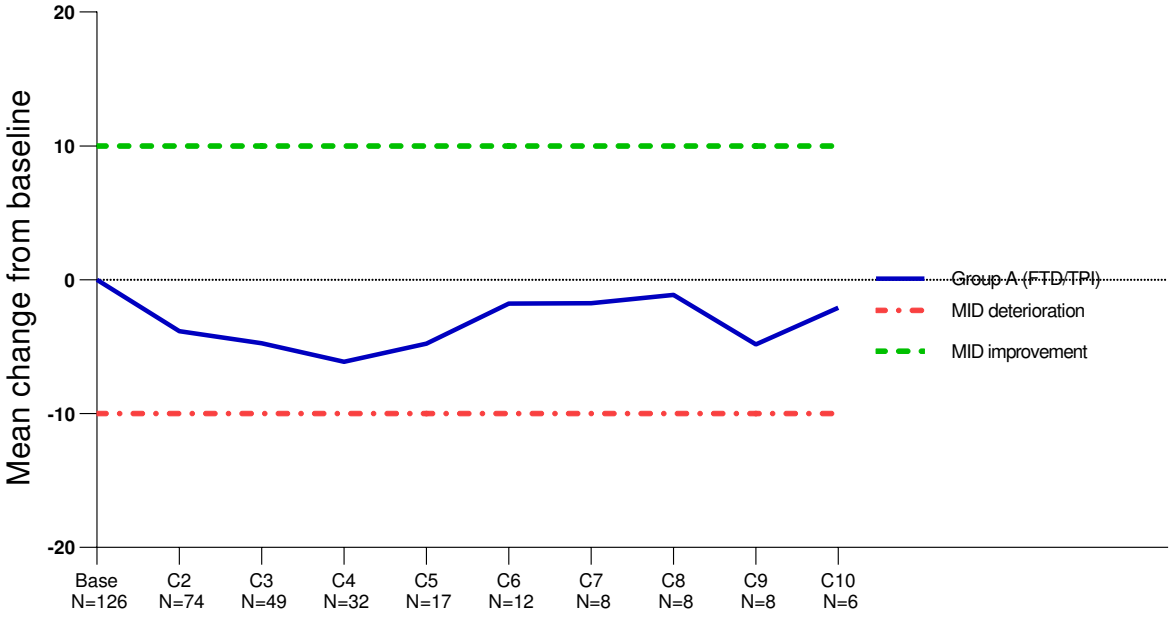
| Cycle | Group A (FTD/TPI) | | | | | | | | Group B (BSC) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | | | | Baseline | | Change to baseline | | LS-means | |
| | N | N (SF) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error | N | N (SF) | mean | std.dev. | mean | std.dev. | estimate | std.error |
| 2 | 113 | 111 | 63.4 | 30.6 | -2.1 | 22.9 | -2.8331 | 2.4272 | 5 | 5 | 61.1 | 44.3 | -10.0 | 22.4 | -6.9825 | 12.3548 |
| 3 | 69 | 67 | 63.4 | 30.6 | -6.0 | 27.9 | -7.5865 | 2.8500 | 3 | 3 | 61.1 | 44.3 | -16.7 | 28.9 | -21.3247 | 14.7851 |
| 4 | 45 | 44 | 63.4 | 30.6 | -1.1 | 25.0 | -5.3366 | 3.2808 | 2 | 2 | 61.1 | 44.3 | 0.0 | 0.0 | -7.9478 | 17.0572 |
| 5 | 25 | 24 | 63.4 | 30.6 | -1.4 | 15.5 | -5.8037 | 4.0925 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 6 | 16 | 16 | 63.4 | 30.6 | 7.3 | 23.5 | -2.9970 | 4.8167 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 7 | 12 | 12 | 63.4 | 30.6 | -6.9 | 24.1 | -5.8289 | 5.4951 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 8 | 11 | 11 | 63.4 | 30.6 | -1.5 | 22.9 | -2.3748 | 5.6889 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 9 | 10 | 10 | 63.4 | 30.6 | -8.3 | 16.2 | -8.1920 | 5.9218 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 10 | 8 | 8 | 63.4 | 30.6 | 2.1 | 16.5 | -0.2780 | 6.5136 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 11 | 6 | 6 | 63.4 | 30.6 | 11.1 | 34.4 | 6.1167 | 7.3898 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 12 | 3 | 3 | 63.4 | 30.6 | 11.1 | 34.7 | 9.8259 | 10.1007 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 13 | 4 | 4 | 63.4 | 30.6 | 20.8 | 34.4 | 12.6405 | 8.8746 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 14 | 1 | 1 | 63.4 | 30.6 | -16.7 | - | -0.2772 | 17.0560 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 18 | 1 | 1 | 63.4 | 30.6 | 50.0 | - | 30.7574 | 17.0517 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | 51 | 50 | 63.4 | 30.6 | -13.7 | 32.1 | -14.2264 | 3.1334 | 4 | 4 | 61.1 | 44.3 | -8.3 | 41.9 | -8.6117 | 13.2827 |
| Follow-up month 3 | 9 | 8 | 63.4 | 30.6 | -20.8 | 37.5 | -18.0588 | 7.0006 | 1 | 1 | 61.1 | 44.3 | 33.3 | - | 14.6274 | 22.5840 |
| Follow-up month 4 | 12 | 12 | 63.4 | 30.6 | -9.7 | 20.7 | -8.8987 | 5.6003 | 1 | 1 | 61.1 | 44.3 | 0.0 | - | 37.0834 | 22.2107 |
| Follow-up month 5 | 13 | 13 | 63.4 | 30.6 | -3.8 | 29.0 | -4.1859 | 5.3438 | 1 | 1 | 61.1 | 44.3 | -16.7 | - | 20.4167 | 22.2107 |
| Follow-up month 6 | 14 | 13 | 63.4 | 30.6 | -6.4 | 27.7 | -12.5580 | 5.2396 | 1 | 1 | 61.1 | 44.3 | -66.7 | - | -29.5833 | 22.2107 |
| Follow-up month 7 | 13 | 13 | 63.4 | 30.6 | -3.8 | 32.7 | -14.5821 | 5.2590 | 1 | 1 | 61.1 | 44.3 | 0.0 | - | -4.4034 | 22.2107 |
| Follow-up month 8 | 19 | 19 | 63.4 | 30.6 | -14.0 | 37.4 | -18.8278 | 4.4895 | 2 | 2 | 61.1 | 44.3 | -16.7 | 23.6 | -0.3267 | 17.0722 |
| Follow-up month 9 | 9 | 9 | 63.4 | 30.6 | 13.0 | 26.1 | -5.2569 | 6.1035 | 1 | 1 | 61.1 | 44.3 | 0.0 | - | -4.4034 | 22.2107 |
| Follow-up month 10 | 8 | 8 | 63.4 | 30.6 | -4.2 | 26.4 | -16.4391 | 6.4409 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | 2 | 2 | 63.4 | 30.6 | 16.7 | 23.6 | -3.4855 | 12.3159 | - | - | - | - | - | - | - | - |

| Cycle | Difference of mean change | | | Hedges g | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | difference of mean change | 95%- | CI | Hedges g | 95%- | CI |
| 2 | 7.90 | 6.54 | 9.25 | 0.3424 | -0.5547 | 1.2396 |
| 3 | 10.70 | 8.58 | 12.81 | 0.3783 | -0.7800 | 1.5366 |
| 4 | -1.14 | -2.57 | 0.30 | -0.0452 | -1.4623 | 1.3719 |
| 5 | - | - | - | - | - | - |
| 6 | - | - | - | - | - | - |
| 7 | - | - | - | - | - | - |
| 8 | - | - | - | - | - | - |
| 9 | - | - | - | - | - | - |
| 10 | - | - | - | - | - | - |
| 11 | - | - | - | - | - | - |
| 12 | - | - | - | - | - | - |
| 13 | - | - | - | - | - | - |
| 14 | - | - | - | - | - | - |
| 18 | - | - | - | - | - | - |
| End of treatment visit/close observation visit | -5.33 | -6.76 | -3.90 | -0.1607 | -1.1795 | 0.8582 |
| Follow-up month 3 | -54.17 | -79.28 | -29.06 | - | - | - |
| Follow-up month 4 | -9.72 | -13.98 | -5.46 | - | - | - |
| Follow-up month 5 | 12.82 | 7.65 | 17.99 | - | - | - |
| Follow-up month 6 | 60.26 | 37.85 | 82.67 | - | - | - |
| Follow-up month 7 | -3.85 | -6.33 | -1.36 | - | - | - |
| Follow-up month 8 | 2.63 | 0.97 | 4.29 | 0.0687 | -1.3885 | 1.5259 |
| Follow-up month 9 | 12.96 | 6.92 | 19.01 | - | - | - |
| Follow-up month 10 | - | - | - | - | - | - |
| Follow-up month 11 | - | - | - | - | - | - |

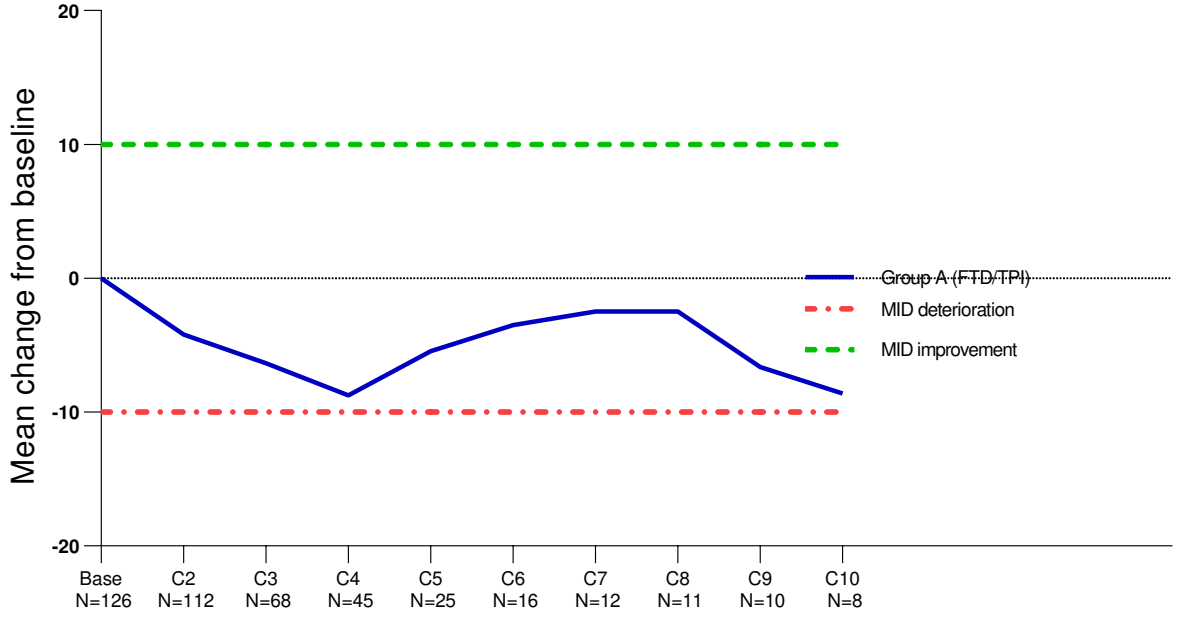
[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free" were taken into account.
Note 1: For MMRM-analysis the variance-covariance-structure "compound system" was used.
Note 2: Hedges g was calculated with the formula "(Mean difference / pooled SD) * (1-(3/(4*(N of group A + N of group B -2)-1)))".
Note 3: A high score (0-100) represents a high/healthy level of functioning.
Note 4: N = number of patients with filled out questionnaires, N(SF) = number of patients with known SF

## Anhang 4-G4.2: Verlaufsgrafiken der Ergebnisse der Lebensqualität auf Basis von MMRM (EORTC QLQ-C30) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR

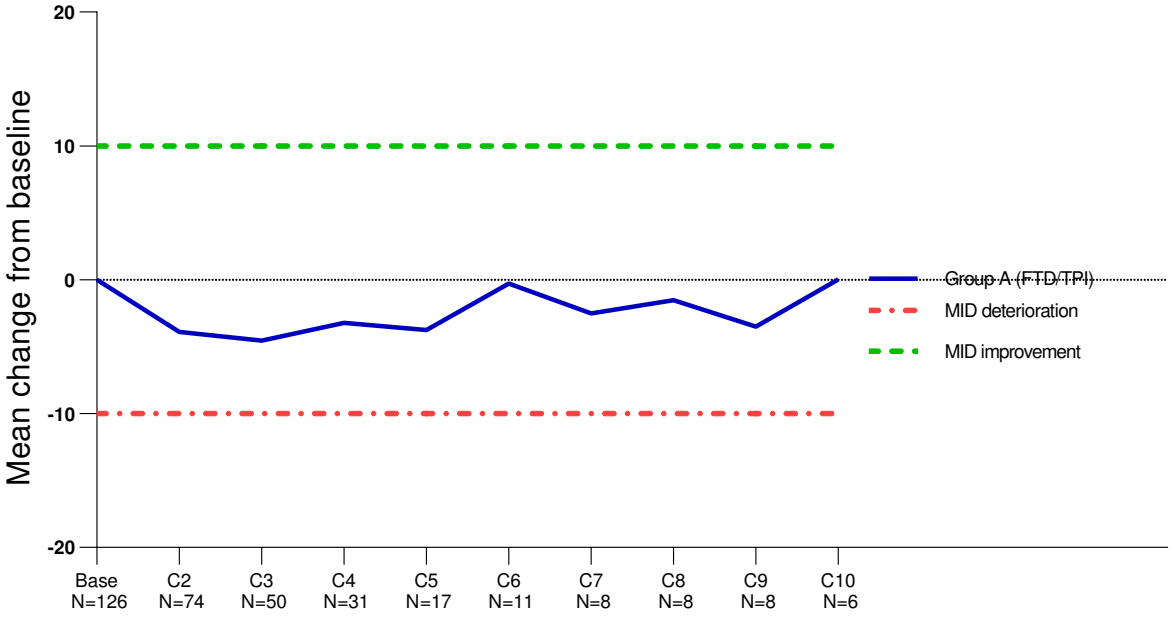
EORTC QLQ-C30 - global health status - score - MMRM - method: "acc. to prot."



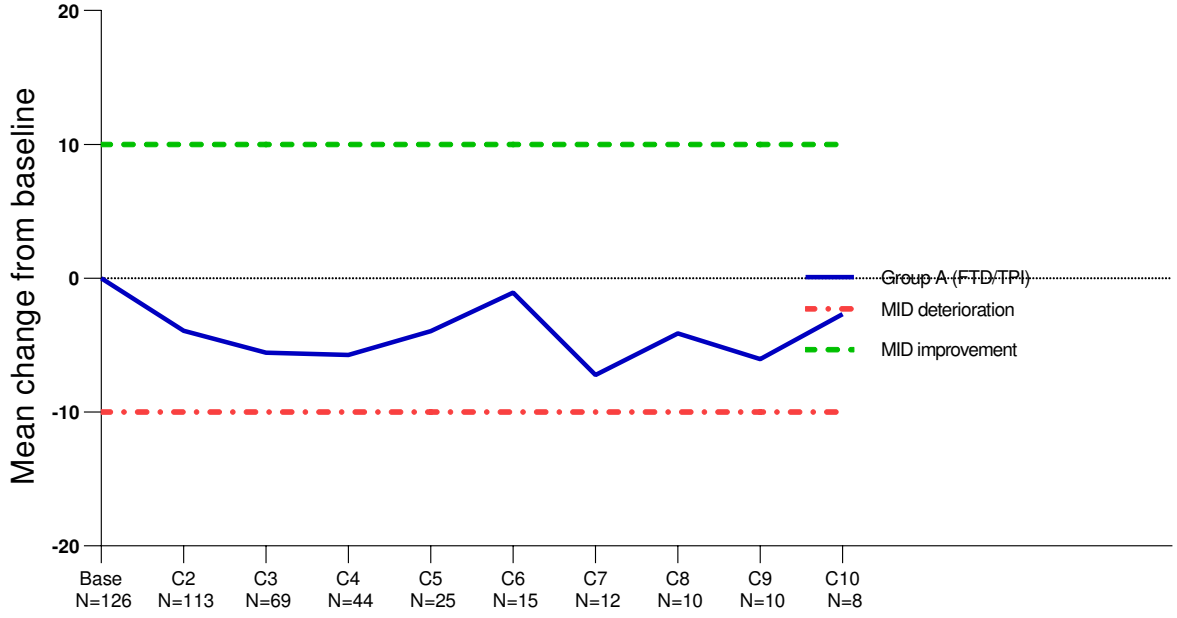

EORTC QLQ-C30 - global health status - score - MMRM - method: "btf"

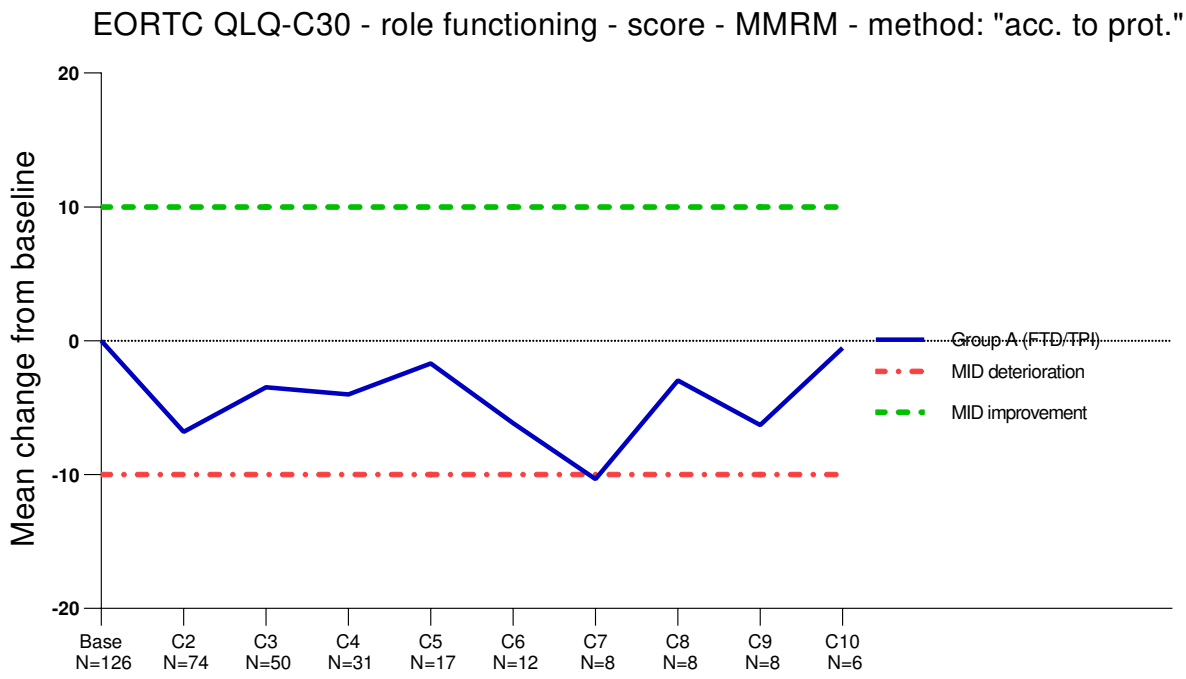


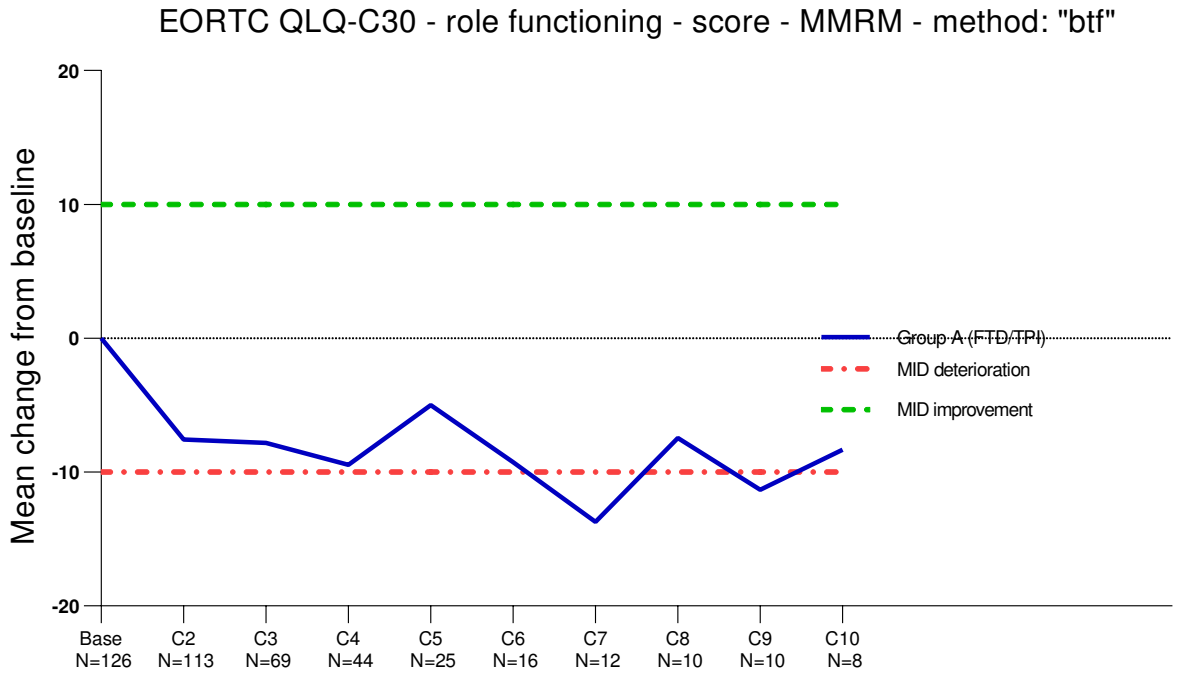
EORTC QLQ-C30 - physical functioning - score - MMRM - method: "acc. to prot."

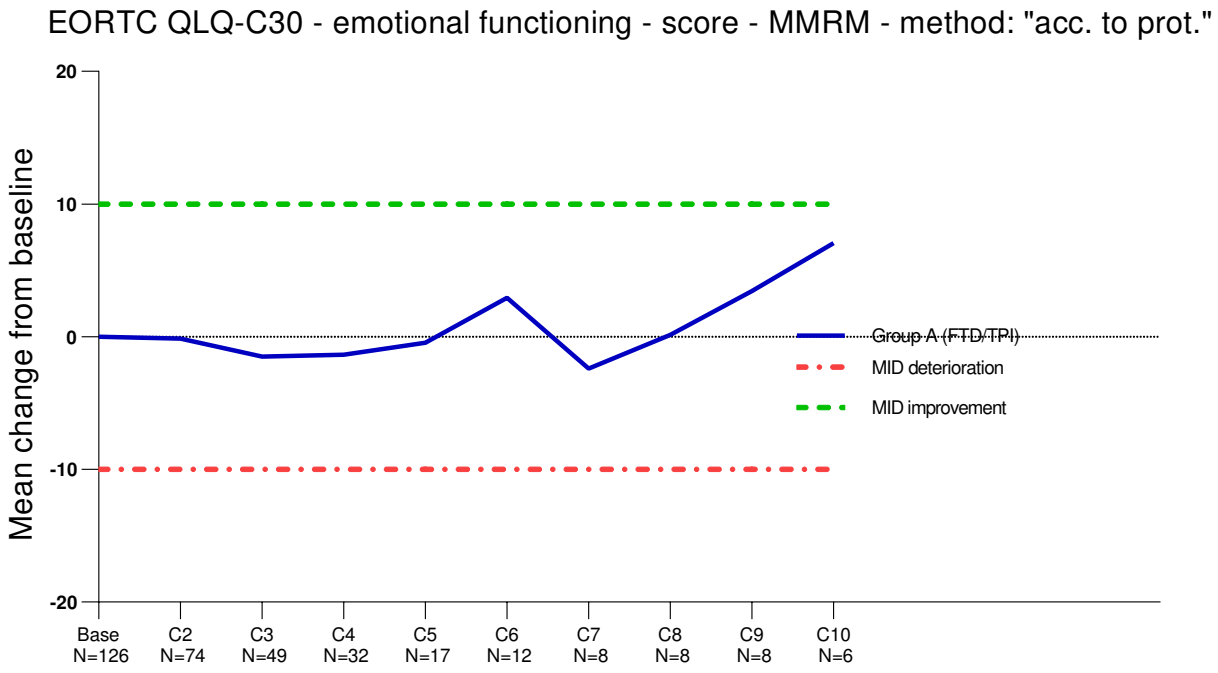


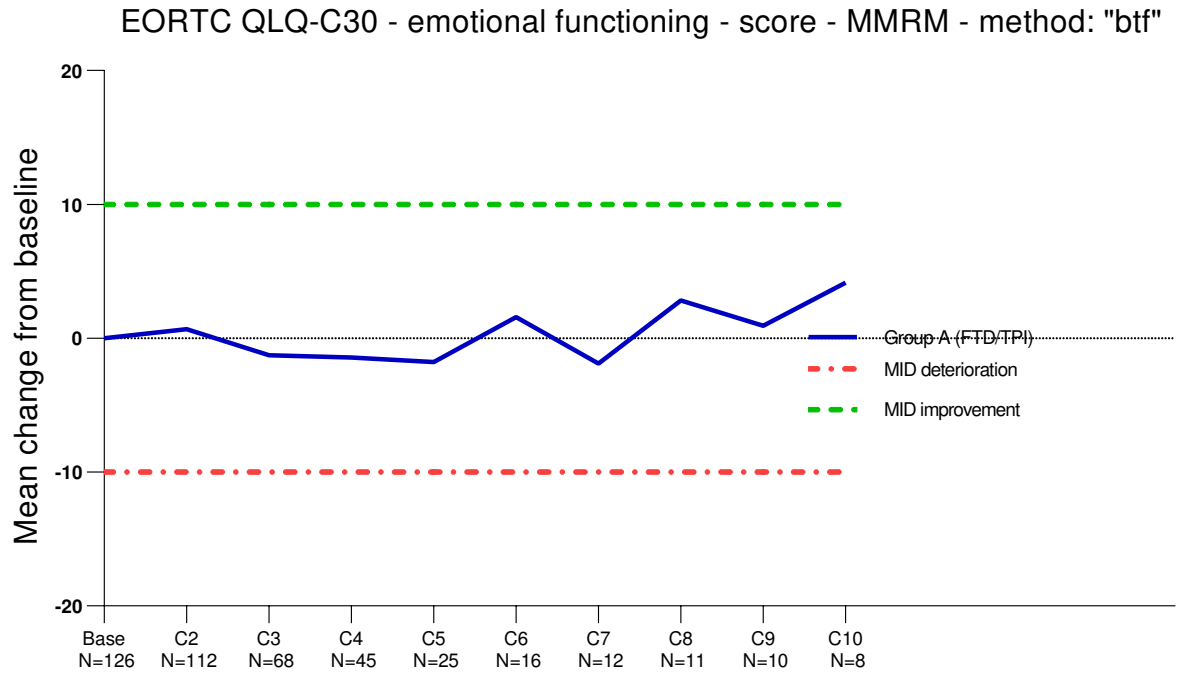

EORTC QLQ-C30 - physical functioning - score - MMRM - method: "btf"



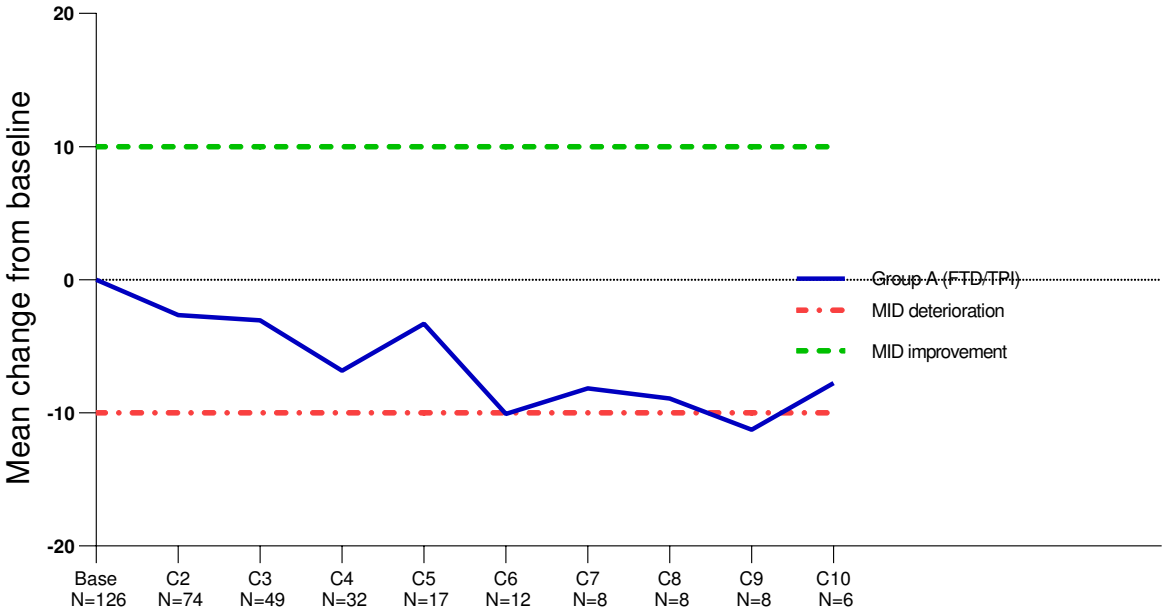

EORTC QLQ-C30 - role functioning - score - MMRM - method: "acc. to prot."
Mean change from baseline
20
10
0
-10
-20
Base N=126
C2 N=74
C3 N=50
C4 N=31
C5 N=17
C6 N=12
C7 N=8
C8 N=8
C9 N=8
C10 N=6
Group A (FTD/TPI)
MID deterioration
MID improvement


EORTC QLQ-C30 - role functioning - score - MMRM - method: "btf"
Mean change from baseline
20
10
0
-10
-20
Base N=126
C2 N=113
C3 N=69
C4 N=44
C5 N=25
C6 N=16
C7 N=12
C8 N=10
C9 N=10
C10 N=8
Group A (FTD/TPI)
MID deterioration
MID improvement

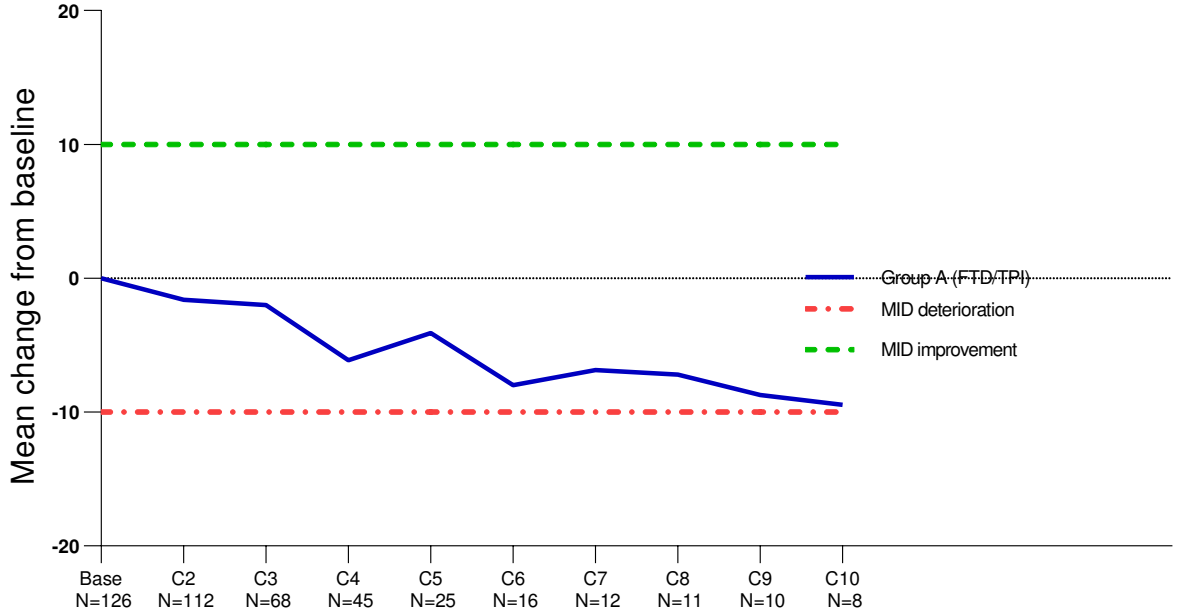

EORTC QLQ-C30 - emotional functioning - score - MMRM - method: "acc. to prot."
Mean change from baseline
20
10
0
-10
-20
Base N=126
C2 N=74
C3 N=49
C4 N=32
C5 N=17
C6 N=12
C7 N=8
C8 N=8
C9 N=8
C10 N=6
Group A (FTD/TPI)
MID deterioration
MID improvement

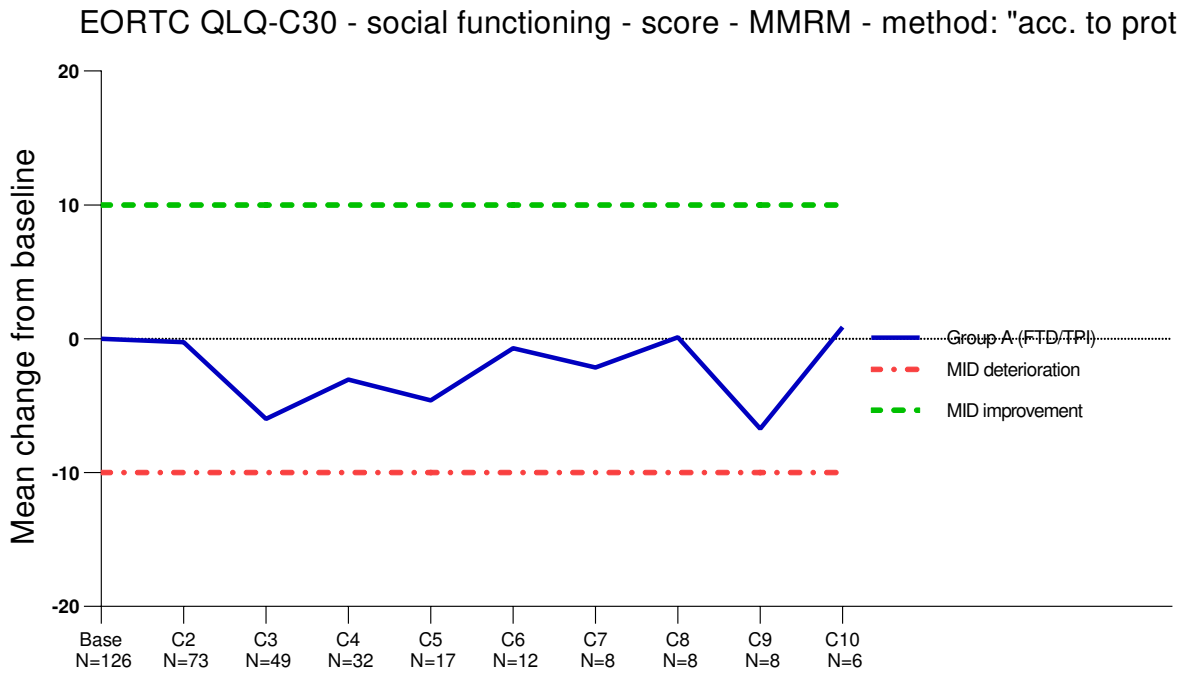

EORTC QLQ-C30 - emotional functioning - score - MMRM - method: "btf"
Mean change from baseline
20
10
0
-10
-20
Base N=126
C2 N=112
C3 N=68
C4 N=45
C5 N=25
C6 N=16
C7 N=12
C8 N=11
C9 N=10
C10 N=8
Group A (FTD/TPI)
MID deterioration
MID improvement

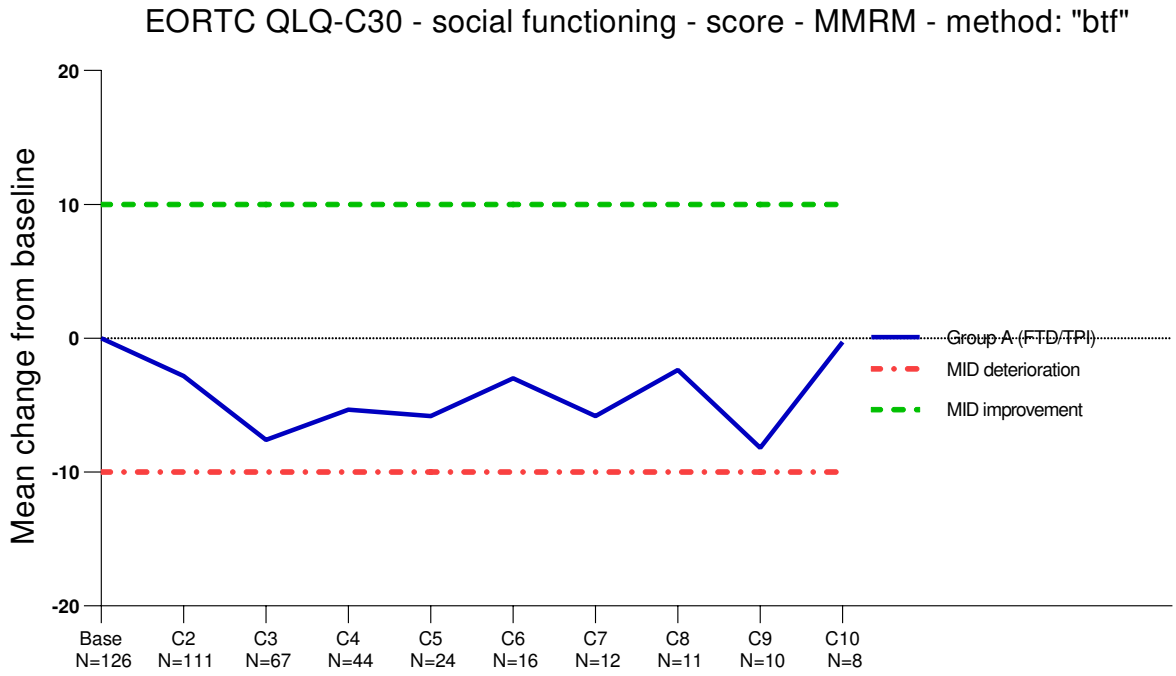
EORTC QLQ-C30 - cognitive functioning - score - MMRM - method: "acc. to prot."




EORTC QLQ-C30 - cognitive functioning - score - MMRM - method: "btf"




EORTC QLQ-C30 - social functioning - score - MMRM - method: "acc. to prot."
Mean change from baseline
20
10
0
-10
-20
Base N=126
C2 N=73
C3 N=49
C4 N=32
C5 N=17
C6 N=12
C7 N=8
C8 N=8
C9 N=8
C10 N=6
Group A (FTD/TPI)
MID deterioration
MID improvement


EORTC QLQ-C30 - social functioning - score - MMRM - method: "btf"
Mean change from baseline
20
10
0
-10
-20
Base N=126
C2 N=111
C3 N=67
C4 N=44
C5 N=24
C6 N=16
C7 N=12
C8 N=11
C9 N=10
C10 N=8
Group A (FTD/TPI)
MID deterioration
MID improvement

**Anhang 4-G4.3: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR**

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of QL2 (in days) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: "atp [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Subgroup/arm | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [4] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients,N=132 | Group A (FTD/TPI) | 121.0 | 87.0 | 151.0 | 28.0 | 304.0 | 1.0 | 360.0 | 61 | 48.4 | | | | |
| | Group B (BSC) | 104.0 | 60.0 | - | 60.0 | 104.0 | 1.0 | 261.0 | 2 | 33.3 | 0.728 | 0.178 | 2.984 | 0.6530 |
| ≥ 65 years, N=85 | Group A (FTD/TPI) | 119.0 | 84.0 | 176.0 | 28.0 | 304.0 | 1.0 | 360.0 | 40 | 50.6 | | | | |
| | Group B (BSC) | 104.0 | 60.0 | - | 60.0 | 104.0 | 1.0 | 261.0 | 2 | 33.3 | 1.353 | 0.326 | 5.613 | 0.6720 |
| < 70 years, N=78 | Group A (FTD/TPI) | 149.0 | 84.0 | 192.0 | 28.0 | 304.0 | 1.0 | 360.0 | 36 | 47.4 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 261.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.2506 |
| ≥ 70 years, N=54 | Group A (FTD/TPI) | 106.0 | 83.0 | 134.0 | 28.0 | 249.0 | 1.0 | 316.0 | 25 | 50.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 104.0 | 60.0 | 104.0 | 60.0 | 104.0 | 1.0 | 85.0 | 2 | 50.0 | 0.742 | 0.171 | 3.217 | 0.6845 |
| Male, N=82 | Group A (FTD/TPI) | 127.0 | 84.0 | 176.0 | 28.0 | 276.0 | 1.0 | 360.0 | 36 | 45.6 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 85.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.4861 |
| Female, N=50 | Group A (FTD/TPI) | 119.0 | 82.0 | 149.0 | 28.0 | 304.0 | 1.0 | 312.0 | 25 | 53.2 | | | | |
| | Group B (BSC) | 104.0 | 60.0 | - | 60.0 | 104.0 | 261.0 | 261.0 | 2 | 66.7 | 1.234 | 0.290 | 5.242 | 0.7735 |
| ECOG 0-1, N=116 | Group A (FTD/TPI) | 121.0 | 84.0 | 172.0 | 28.0 | 304.0 | 1.0 | 360.0 | 57 | 50.4 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 1.0 | 85.0 | 1 | 33.3 | 0.823 | 0.113 | 6.009 | 0.8436 |
| ECOG ≥ 2, N=12 | Group A (FTD/TPI) | 138.0 | 71.0 | 138.0 | 28.0 | 138.0 | 1.0 | 117.0 | 4 | 40.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 104.0 | - | - | 104.0 | 104.0 | 1.0 | 1.0 | 1 | 50.0 | 0.753 | 0.074 | 7.655 | 0.8104 |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol (atp)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).
[4] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
Note 1: Time to deterioration is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of QL2 of at least lower/equal -10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to protocol).
Note 3: A high score (0-100) represents a high quality of life.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI).

**EORTC QLQ-C30- time to deterioration of QL2 (in days) - until EoF – Kaplan-Meier analysis - method: "btf [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 84.0 | 70.0 | 125.0 | 22.0 | 304.0 | 1.0 | 376.0 | 75 | 60.5 |
| | Group A (FTD/TPI) | 84.0 | 70.0 | 125.0 | 22.0 | 304.0 | 1.0 | 376.0 | 75 | 59.5 |
| | Group B (BSC) | 76.5 | 60.0 | - | 28.0 | 84.0 | 85.0 | 261.0 | 4 | 66.7 |
| < 65 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 70.0 | 34.0 | 231.0 | 22.0 | 231.0 | 1.0 | 285.0 | 26 | 55.3 |
| | Group A (FTD/TPI) | 70.0 | 34.0 | 231.0 | 22.0 | 231.0 | 1.0 | 285.0 | 26 | 55.3 |
| ≥ 65 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 89.0 | 82.0 | 136.0 | 23.0 | 304.0 | 1.0 | 376.0 | 49 | 63.6 |
| | Group A (FTD/TPI) | 89.0 | 82.0 | 136.0 | 23.0 | 304.0 | 1.0 | 376.0 | 49 | 62.0 |
| | Group B (BSC) | 76.5 | 60.0 | - | 28.0 | 84.0 | 85.0 | 261.0 | 4 | 66.7 |
| < 70 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 82.0 | 56.0 | 176.0 | 22.0 | 304.0 | 1.0 | 360.0 | 45 | 59.2 |
| | Group A (FTD/TPI) | 82.0 | 56.0 | 176.0 | 22.0 | 304.0 | 1.0 | 360.0 | 45 | 59.2 |
| | Group B (BSC) | - | 28.0 | - | 28.0 | 28.0 | 261.0 | 261.0 | 1 | 50.0 |
| ≥ 70 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 87.0 | 82.0 | 136.0 | 24.0 | 193.0 | 1.0 | 376.0 | 30 | 62.5 |
| | Group A (FTD/TPI) | 87.0 | 82.0 | 136.0 | 24.0 | 193.0 | 1.0 | 376.0 | 30 | 60.0 |
| | Group B (BSC) | 76.5 | 60.0 | - | 60.0 | 84.0 | 85.0 | 85.0 | 3 | 75.0 |
| Male | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 84.0 | 56.0 | 136.0 | 22.0 | 276.0 | 1.0 | 376.0 | 46 | 59.7 |
| | Group A (FTD/TPI) | 84.0 | 56.0 | 136.0 | 22.0 | 276.0 | 1.0 | 376.0 | 46 | 58.2 |
| | Group B (BSC) | 84.0 | 28.0 | - | 28.0 | 84.0 | 85.0 | 85.0 | 2 | 66.7 |
| Female | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 87.0 | 70.0 | 134.0 | 22.0 | 304.0 | 1.0 | 312.0 | 29 | 61.7 |
| | Group A (FTD/TPI) | 87.0 | 70.0 | 134.0 | 22.0 | 304.0 | 1.0 | 312.0 | 29 | 61.7 |
| | Group B (BSC) | 69.0 | 60.0 | - | 60.0 | 69.0 | 261.0 | 261.0 | 2 | 66.7 |
| ECOG 0-1 | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 84.0 | 68.0 | 127.0 | 22.0 | 304.0 | 1.0 | 376.0 | 68 | 61.3 |
| | Group A (FTD/TPI) | 84.0 | 68.0 | 127.0 | 22.0 | 304.0 | 1.0 | 376.0 | 68 | 60.2 |
| | Group B (BSC) | 84.0 | 60.0 | - | 60.0 | 84.0 | 85.0 | 85.0 | 2 | 66.7 |

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ECOG ≥ 2 | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 71.0 | 33.0 | 87.0 | 28.0 | 138.0 | 1.0 | 36.0 | 7 | 70.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | 71.0 | 33.0 | 87.0 | 28.0 | 138.0 | 1.0 | 36.0 | 7 | 70.0 |
| | Group B (BSC) | 48.5 | 28.0 | 69.0 | 28.0 | 69.0 | - | - | 2 | 100.0 |

[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free (btf)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation

[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).

[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).

Note 1: Time to deterioration is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of QL2 of at least lower/equal -10 scores compared to the baseline score.

Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to "backward therapy-free").

Note 3: A high score (0-100) represents a high quality of life.

**EORTC QLQ-C30- time to deterioration of PF2 (in days) - until EoF – Kaplan-Meier analysis - method: "atp [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Subgroup/arm | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [4] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients,N=132 | Group A (FTD/TPI) | 151.0 | 124.0 | 206.0 | 27.0 | 308.0 | 1.0 | 365.0 | 59 | 46.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 1.0 | 261.0 | 1 | 16.7 | 2.320 | 0.321 | 16.667 | 0.3857 |
| ≥ 65 years, N=85 | Group A (FTD/TPI) | 192.0 | 137.0 | 268.0 | 27.0 | 308.0 | 1.0 | 365.0 | 34 | 43.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 1.0 | 261.0 | 1 | 16.7 | 1.848 | 0.251 | 13.587 | 0.5372 |
| < 70 years, N=78 | Group A (FTD/TPI) | 149.0 | 86.0 | 220.0 | 27.0 | 308.0 | 1.0 | 365.0 | 39 | 51.3 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 261.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.2506 |
| ≥ 70 years, N=54 | Group A (FTD/TPI) | 157.0 | 119.0 | 249.0 | 27.0 | 278.0 | 1.0 | 316.0 | 20 | 40.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 1.0 | 104.0 | 1 | 25.0 | 0.900 | 0.115 | 7.050 | 0.9194 |
| Male, N=82 | Group A (FTD/TPI) | 157.0 | 124.0 | 220.0 | 27.0 | 308.0 | 1.0 | 365.0 | 39 | 49.4 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 85.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.4861 |
| Female, N=50 | Group A (FTD/TPI) | 149.0 | 63.0 | - | 27.0 | 255.0 | 1.0 | 322.0 | 20 | 42.6 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 104.0 | 261.0 | 1 | 33.3 | 1.956 | 0.262 | 14.600 | 0.4990 |
| ECOG 0-1, N=116 | Group A (FTD/TPI) | 149.0 | 119.0 | 193.0 | 27.0 | 300.0 | 1.0 | 365.0 | 54 | 47.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 1.0 | 85.0 | 1 | 33.3 | 1.433 | 0.195 | 10.518 | 0.7174 |
| ECOG ≥ 2, N=12 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | - | - | - | - | - | - | | | | |
| | Group B (BSC) | 138.0 | 138.0 | 308.0 | 56.0 | 308.0 | 1.0 | 117.0 | 3 | 30.0 | - | - | - | 0.6831 |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol (atp)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).
[4] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
Note 1: Time to deterioration is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of PF2 of at least lower/equal -10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to protocol).
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of functioning.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI).

**EORTC QLQ-C30- time to deterioration of PF2 (in days) - until EoF – Kaplan-Meier analysis - method: "btf [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | 25.0 | - | 25.0 | 25.0 | 27.0 | 27.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 112.0 | 82.0 | 158.0 | 22.0 | 308.0 | 1.0 | 376.0 | 76 | 61.3 |
| | Group A (FTD/TPI) | 112.0 | 82.0 | 157.0 | 22.0 | 308.0 | 1.0 | 376.0 | 77 | 61.1 |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 56.0 | 60.0 | 84.0 | 261.0 | 2 | 33.3 |
| < 65 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 80.0 | 32.0 | 113.0 | 22.0 | 250.0 | 1.0 | 322.0 | 33 | 70.2 |
| | Group A (FTD/TPI) | 80.0 | 32.0 | 113.0 | 22.0 | 250.0 | 1.0 | 322.0 | 33 | 70.2 |
| ≥ 65 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | 25.0 | - | 25.0 | 25.0 | 27.0 | 27.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 157.0 | 89.0 | 249.0 | 24.0 | 308.0 | 25.0 | 376.0 | 43 | 55.8 |
| | Group A (FTD/TPI) | 157.0 | 89.0 | 249.0 | 24.0 | 308.0 | 25.0 | 376.0 | 44 | 55.7 |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 56.0 | 60.0 | 84.0 | 261.0 | 2 | 33.3 |
| < 70 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 84.0 | 56.0 | 140.0 | 22.0 | 308.0 | 1.0 | 365.0 | 51 | 67.1 |
| | Group A (FTD/TPI) | 84.0 | 56.0 | 140.0 | 22.0 | 308.0 | 1.0 | 365.0 | 51 | 67.1 |
| | Group B (BSC) | - | 56.0 | - | 56.0 | 56.0 | 261.0 | 261.0 | 1 | 50.0 |
| ≥ 70 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | 25.0 | - | 25.0 | 25.0 | 27.0 | 27.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 157.0 | 84.0 | 193.0 | 24.0 | 278.0 | 25.0 | 376.0 | 25 | 52.1 |
| | Group A (FTD/TPI) | 157.0 | 84.0 | 193.0 | 24.0 | 278.0 | 25.0 | 376.0 | 26 | 52.0 |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 84.0 | 104.0 | 1 | 25.0 |
| Male | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | 25.0 | - | 25.0 | 25.0 | 27.0 | 27.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 128.0 | 84.0 | 163.0 | 24.0 | 308.0 | 25.0 | 376.0 | 51 | 66.2 |
| | Group A (FTD/TPI) | 113.0 | 84.0 | 163.0 | 24.0 | 308.0 | 25.0 | 376.0 | 52 | 65.8 |
| | Group B (BSC) | - | 56.0 | - | 56.0 | 56.0 | 84.0 | 85.0 | 1 | 33.3 |
| Female | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 82.0 | 60.0 | 255.0 | 22.0 | 255.0 | 1.0 | 322.0 | 25 | 53.2 |
| | Group A (FTD/TPI) | 82.0 | 60.0 | 255.0 | 22.0 | 255.0 | 1.0 | 322.0 | 25 | 53.2 |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 104.0 | 261.0 | 1 | 33.3 |
| ECOG 0-1 | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | 25.0 | - | 25.0 | 25.0 | 27.0 | 27.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 112.0 | 82.0 | 157.0 | 22.0 | 300.0 | 25.0 | 376.0 | 69 | 62.2 |
| | Group A (FTD/TPI) | 112.0 | 81.0 | 157.0 | 22.0 | 300.0 | 25.0 | 376.0 | 70 | 61.9 |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 84.0 | 85.0 | 1 | 33.3 |

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ECOG ≥ 2 | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 110.5 | 54.0 | 308.0 | 51.0 | 308.0 | 1.0 | 87.0 | 5 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | 110.5 | 54.0 | 308.0 | 51.0 | 308.0 | 1.0 | 87.0 | 5 | 50.0 |
| | Group B (BSC) | - | 56.0 | - | 56.0 | 56.0 | 104.0 | 104.0 | 1 | 50.0 |

[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free (btf)" taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).
Note 1: Time to deterioration is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of PF2 of at least lower/equal -10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to "backward therapy-free").
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of functioning.

**EORTC QLQ-C30- time to deterioration of RF2 (in days) - until EoF – Kaplan-Meier analysis - method: "atp [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Subgroup/arm | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [4] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients,N=132 | Group A (FTD/TPI) | 138.0 | 95.0 | 189.0 | 27.0 | 276.0 | 1.0 | 524.0 | 62 | 49.2 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 1.0 | 261.0 | 1 | 16.7 | 2.663 | 0.369 | 19.212 | 0.3065 |
| ≥ 65 years, N=85 | Group A (FTD/TPI) | 138.0 | 84.0 | 193.0 | 27.0 | 276.0 | 1.0 | 360.0 | 40 | 50.6 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 1.0 | 261.0 | 1 | 16.7 | 2.693 | 0.370 | 19.626 | 0.3036 |
| < 70 years, N=78 | Group A (FTD/TPI) | 151.0 | 95.0 | 276.0 | 28.0 | 276.0 | 1.0 | 524.0 | 33 | 43.4 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 261.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.3229 |
| ≥ 70 years, N=54 | Group A (FTD/TPI) | 119.0 | 64.0 | 176.0 | 27.0 | 275.0 | 1.0 | 316.0 | 29 | 58.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 1.0 | 104.0 | 1 | 25.0 | 1.570 | 0.209 | 11.814 | 0.6553 |
| Male, N=82 | Group A (FTD/TPI) | 127.0 | 95.0 | 189.0 | 27.0 | 276.0 | 1.0 | 524.0 | 40 | 50.6 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 85.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.5112 |
| Female, N=50 | Group A (FTD/TPI) | 149.0 | 63.0 | 275.0 | 28.0 | 275.0 | 1.0 | 322.0 | 22 | 46.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 104.0 | 261.0 | 1 | 33.3 | 1.965 | 0.264 | 14.633 | 0.4954 |
| ECOG 0-1, N=116 | Group A (FTD/TPI) | 143.0 | 86.0 | 189.0 | 27.0 | 276.0 | 1.0 | 524.0 | 56 | 49.6 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 1.0 | 85.0 | 1 | 33.3 | 0.857 | 0.117 | 6.269 | 0.8775 |
| ECOG ≥ 2, N=12 | Group A (FTD/TPI) | 138.0 | 56.0 | - | 28.0 | 138.0 | 1.0 | 308.0 | 4 | 40.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 104.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.4622 |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol (atp)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).
[4] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
Note 1: Time to deterioration is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of RF2 of at least lower/equal -10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to protocol).
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of functioning.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI).

**EORTC QLQ-C30- time to deterioration of RF2 (in days) - until EoF – Kaplan-Meier analysis - method: "btf [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | 26.0 | 25.0 | 27.0 | 25.0 | 27.0 | - | - | 2 | 100.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 81.0 | 57.0 | 125.0 | 22.0 | 275.0 | 1.0 | 524.0 | 75 | 60.5 |
| | Group A (FTD/TPI) | 80.0 | 57.0 | 125.0 | 22.0 | 275.0 | 1.0 | 524.0 | 77 | 61.1 |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 56.0 | 261.0 | 1 | 16.7 |
| < 65 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 78.0 | 52.0 | 149.0 | 22.0 | 220.0 | 1.0 | 524.0 | 27 | 57.4 |
| | Group A (FTD/TPI) | 78.0 | 52.0 | 149.0 | 22.0 | 220.0 | 1.0 | 524.0 | 27 | 57.4 |
| ≥ 65 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | 26.0 | 25.0 | 27.0 | 25.0 | 27.0 | - | - | 2 | 100.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 82.0 | 57.0 | 140.0 | 23.0 | 275.0 | 25.0 | 376.0 | 48 | 62.3 |
| | Group A (FTD/TPI) | 82.0 | 57.0 | 136.0 | 23.0 | 275.0 | 25.0 | 376.0 | 50 | 63.3 |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 56.0 | 261.0 | 1 | 16.7 |
| < 70 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 78.0 | 56.0 | 149.0 | 22.0 | 220.0 | 1.0 | 524.0 | 43 | 56.6 |
| | Group A (FTD/TPI) | 78.0 | 56.0 | 149.0 | 22.0 | 220.0 | 1.0 | 524.0 | 43 | 56.6 |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 56.0 | 261.0 | 0 | 0.0 |
| ≥ 70 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | 26.0 | 25.0 | 27.0 | 25.0 | 27.0 | - | - | 2 | 100.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 82.0 | 57.0 | 140.0 | 24.0 | 275.0 | 25.0 | 376.0 | 32 | 66.7 |
| | Group A (FTD/TPI) | 81.0 | 57.0 | 140.0 | 24.0 | 275.0 | 25.0 | 376.0 | 34 | 68.0 |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 84.0 | 104.0 | 1 | 25.0 |
| Male | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | 26.0 | 25.0 | 27.0 | 25.0 | 27.0 | - | - | 2 | 100.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 85.0 | 56.0 | 136.0 | 22.0 | 220.0 | 25.0 | 524.0 | 48 | 62.3 |
| | Group A (FTD/TPI) | 84.0 | 56.0 | 136.0 | 22.0 | 220.0 | 25.0 | 524.0 | 50 | 63.3 |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 56.0 | 85.0 | 0 | 0.0 |
| Female | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 78.0 | 56.0 | 149.0 | 24.0 | 275.0 | 1.0 | 322.0 | 27 | 57.4 |
| | Group A (FTD/TPI) | 78.0 | 56.0 | 149.0 | 24.0 | 275.0 | 1.0 | 322.0 | 27 | 57.4 |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 104.0 | 261.0 | 1 | 33.3 |
| ECOG 0-1 | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | 26.0 | 25.0 | 27.0 | 25.0 | 27.0 | - | - | 2 | 100.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 82.0 | 57.0 | 127.0 | 23.0 | 275.0 | 25.0 | 524.0 | 68 | 61.3 |
| | Group A (FTD/TPI) | 81.0 | 57.0 | 125.0 | 23.0 | 275.0 | 25.0 | 524.0 | 70 | 61.9 |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 84.0 | 85.0 | 1 | 33.3 |

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ECOG ≥ 2 | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 56.0 | 54.0 | - | 22.0 | 74.0 | 1.0 | 308.0 | 5 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | 56.0 | 54.0 | - | 22.0 | 74.0 | 1.0 | 308.0 | 5 | 50.0 |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 56.0 | 104.0 | 0 | 0.0 |

[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free (btf)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation

[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).

[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).

Note 1: Time to deterioration is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of RF2 of at least lower/equal -10 scores compared to the baseline score.

Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to "backward therapy-free").

Note 3: A high score (0-100) represents a high level of functioning.

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of EF (in days) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: "atp [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Subgroup/arm | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [4] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients,N=132 | Group A (FTD/TPI) | 149.0 | 95.0 | 249.0 | 27.0 | 304.0 | 1.0 | 365.0 | 51 | 40.5 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 1.0 | 261.0 | 1 | 16.7 | 2.237 | 0.309 | 16.203 | 0.4074 |
| ≥ 65 years, N=85 | Group A (FTD/TPI) | 206.0 | 134.0 | - | 27.0 | 304.0 | 1.0 | 365.0 | 28 | 35.4 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 1.0 | 261.0 | 1 | 16.7 | 1.818 | 0.247 | 13.393 | 0.5494 |
| < 70 years, N=78 | Group A (FTD/TPI) | 95.0 | 84.0 | 248.0 | 27.0 | 252.0 | 1.0 | 365.0 | 36 | 47.4 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 261.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.2719 |
| ≥ 70 years, N=54 | Group A (FTD/TPI) | 249.0 | 138.0 | - | 28.0 | 304.0 | 1.0 | 316.0 | 15 | 30.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 1.0 | 104.0 | 1 | 25.0 | 0.561 | 0.069 | 4.584 | 0.5843 |
| Male, N=82 | Group A (FTD/TPI) | 193.0 | 95.0 | 249.0 | 28.0 | 304.0 | 1.0 | 365.0 | 32 | 40.5 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 85.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.5140 |
| Female, N=50 | Group A (FTD/TPI) | 134.0 | 82.0 | - | 27.0 | 149.0 | 1.0 | 322.0 | 19 | 40.4 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 104.0 | 261.0 | 1 | 33.3 | 1.727 | 0.231 | 12.917 | 0.5846 |
| ECOG 0-1, N=116 | Group A (FTD/TPI) | 157.0 | 108.0 | 252.0 | 27.0 | 304.0 | 1.0 | 365.0 | 46 | 40.7 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 1.0 | 85.0 | 1 | 33.3 | 0.719 | 0.098 | 5.275 | 0.7403 |
| ECOG ≥ 2, N=12 | Group A (FTD/TPI) | 95.0 | 87.0 | 138.0 | 36.0 | 138.0 | 1.0 | 117.0 | 4 | 40.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 104.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.3949 |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol (atp)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).
[4] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
Note 1: Time to deterioration is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of EF of at least lower/equal -10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to protocol).
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of functioning.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI).

**EORTC QLQ-C30- time to deterioration of EF (in days) - until EoF – Kaplan-Meier analysis - method: "btf [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 136.0 | 85.0 | 193.0 | 22.0 | 304.0 | 1.0 | 376.0 | 61 | 49.2 |
| | Group A (FTD/TPI) | 136.0 | 85.0 | 193.0 | 22.0 | 304.0 | 1.0 | 376.0 | 61 | 48.4 |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 28.0 | 60.0 | 85.0 | 261.0 | 2 | 33.3 |
| < 65 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 82.0 | 56.0 | 143.0 | 22.0 | 149.0 | 1.0 | 322.0 | 27 | 57.4 |
| | Group A (FTD/TPI) | 82.0 | 56.0 | 143.0 | 22.0 | 149.0 | 1.0 | 322.0 | 27 | 57.4 |
| ≥ 65 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 163.0 | 112.0 | 304.0 | 24.0 | 304.0 | 1.0 | 376.0 | 34 | 44.2 |
| | Group A (FTD/TPI) | 163.0 | 112.0 | 304.0 | 24.0 | 304.0 | 1.0 | 376.0 | 34 | 43.0 |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 28.0 | 60.0 | 85.0 | 261.0 | 2 | 33.3 |
| < 70 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 85.0 | 63.0 | 149.0 | 22.0 | 252.0 | 1.0 | 365.0 | 41 | 53.9 |
| | Group A (FTD/TPI) | 85.0 | 63.0 | 149.0 | 22.0 | 252.0 | 1.0 | 365.0 | 41 | 53.9 |
| | Group B (BSC) | - | 28.0 | - | 28.0 | 28.0 | 261.0 | 261.0 | 1 | 50.0 |
| ≥ 70 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 163.0 | 112.0 | 304.0 | 24.0 | 304.0 | 1.0 | 376.0 | 20 | 41.7 |
| | Group A (FTD/TPI) | 163.0 | 112.0 | 304.0 | 24.0 | 304.0 | 1.0 | 376.0 | 20 | 40.0 |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 85.0 | 111.0 | 1 | 25.0 |
| Male | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 136.0 | 85.0 | 206.0 | 22.0 | 304.0 | 1.0 | 376.0 | 41 | 53.2 |
| | Group A (FTD/TPI) | 136.0 | 85.0 | 206.0 | 22.0 | 304.0 | 1.0 | 376.0 | 41 | 51.9 |
| | Group B (BSC) | - | 28.0 | - | 28.0 | 28.0 | 85.0 | 111.0 | 1 | 33.3 |
| Female | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 143.0 | 82.0 | - | 27.0 | 149.0 | 1.0 | 322.0 | 20 | 42.6 |
| | Group A (FTD/TPI) | 143.0 | 82.0 | - | 27.0 | 149.0 | 1.0 | 322.0 | 20 | 42.6 |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 104.0 | 261.0 | 1 | 33.3 |
| ECOG 0-1 | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 136.0 | 85.0 | 206.0 | 22.0 | 304.0 | 1.0 | 376.0 | 56 | 50.5 |
| | Group A (FTD/TPI) | 136.0 | 85.0 | 206.0 | 22.0 | 304.0 | 1.0 | 376.0 | 56 | 49.6 |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 85.0 | 111.0 | 1 | 33.3 |

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ECOG ≥ 2 | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 87.0 | 51.0 | - | 36.0 | 87.0 | 1.0 | 165.0 | 4 | 40.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | 87.0 | 51.0 | - | 36.0 | 87.0 | 1.0 | 165.0 | 4 | 40.0 |
| | Group B (BSC) | - | 28.0 | - | 28.0 | 28.0 | 104.0 | 104.0 | 1 | 50.0 |

[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free (btf)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation

[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).

[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).

Note 1: Time to deterioration is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of EF of at least lower/equal -10 scores compared to the baseline score.

Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to "backward therapy-free").

Note 3: A high score (0-100) represents a high level of functioning.

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of CF (in days) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: "atp [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Subgroup/arm | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [4] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients,N=132 | Group A (FTD/TPI) | 143.0 | 87.0 | 199.0 | 27.0 | 268.0 | 1.0 | 360.0 | 58 | 46.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 48.0 | 28.0 | 104.0 | 28.0 | 104.0 | 1.0 | 1.0 | 4 | 66.7 | 0.317 | 0.113 | 0.889 | 0.0174 |
| ≥ 65 years, N=85 | Group A (FTD/TPI) | 157.0 | 87.0 | 239.0 | 27.0 | 268.0 | 1.0 | 360.0 | 35 | 44.3 | | | | |
| | Group B (BSC) | 48.0 | 28.0 | 104.0 | 28.0 | 104.0 | 1.0 | 1.0 | 4 | 66.7 | 0.302 | 0.104 | 0.875 | 0.0171 |
| < 70 years, N=78 | Group A (FTD/TPI) | 127.0 | 83.0 | 192.0 | 27.0 | 268.0 | 1.0 | 360.0 | 38 | 50.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 28.0 | - | - | 28.0 | 28.0 | 1.0 | 1.0 | 1 | 50.0 | 0.138 | 0.018 | 1.091 | 0.0197 |
| ≥ 70 years, N=54 | Group A (FTD/TPI) | 157.0 | 91.0 | 249.0 | 27.0 | 249.0 | 1.0 | 358.0 | 20 | 40.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 60.0 | 36.0 | 104.0 | 36.0 | 104.0 | 1.0 | 1.0 | 3 | 75.0 | 0.295 | 0.083 | 1.044 | 0.0412 |
| Male, N=82 | Group A (FTD/TPI) | 138.0 | 85.0 | 203.0 | 27.0 | 268.0 | 1.0 | 360.0 | 36 | 45.6 | | | | |
| | Group B (BSC) | 36.0 | - | - | 36.0 | 36.0 | 1.0 | 1.0 | 1 | 33.3 | 0.246 | 0.032 | 1.874 | 0.1281 |
| Female, N=50 | Group A (FTD/TPI) | 161.0 | 82.0 | 239.0 | 27.0 | 239.0 | 1.0 | 322.0 | 22 | 46.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | 60.0 | 28.0 | 104.0 | 28.0 | 104.0 | - | - | 3 | 100.0 | 0.335 | 1.159 | 0.097 | 0.0605 |
| ECOG 0-1, N=116 | Group A (FTD/TPI) | 143.0 | 86.0 | 199.0 | 27.0 | 268.0 | 1.0 | 360.0 | 54 | 47.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | 48.0 | 36.0 | 60.0 | 36.0 | 60.0 | 1.0 | 1.0 | 2 | 66.7 | 0.296 | 0.070 | 1.247 | 0.0675 |
| ECOG ≥ 2, N=12 | Group A (FTD/TPI) | 138.0 | 87.0 | 138.0 | 36.0 | 138.0 | 1.0 | 117.0 | 3 | 30.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 104.0 | - | - | 104.0 | 104.0 | 1.0 | 1.0 | 1 | 50.0 | 0.546 | 0.046 | 6.452 | 0.3949 |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol (atp)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).
[4] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
Note 1: Time to deterioration is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of CF of at least lower/equal -10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to protocol).
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of functioning.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI).

**EORTC QLQ-C30- time to deterioration of CF (in days) - until EoF – Kaplan-Meier analysis - method: "btf [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | 25.0 | - | 25.0 | 25.0 | 27.0 | 27.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 104.0 | 85.0 | 157.0 | 22.0 | 284.0 | 1.0 | 360.0 | 70 | 56.5 |
| | Group A (FTD/TPI) | 104.0 | 85.0 | 157.0 | 22.0 | 284.0 | 1.0 | 360.0 | 71 | 56.3 |
| | Group B (BSC) | 58.0 | 36.0 | 69.0 | 28.0 | 111.0 | - | - | 6 | 100.0 |
| < 65 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 101.0 | 82.0 | 161.0 | 22.0 | 168.0 | 1.0 | 322.0 | 27 | 57.4 |
| | Group A (FTD/TPI) | 101.0 | 82.0 | 161.0 | 22.0 | 168.0 | 1.0 | 322.0 | 27 | 57.4 |
| ≥ 65 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | 25.0 | - | 25.0 | 25.0 | 27.0 | 27.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 112.0 | 84.0 | 222.0 | 24.0 | 284.0 | 1.0 | 360.0 | 43 | 55.8 |
| | Group A (FTD/TPI) | 112.0 | 82.0 | 206.0 | 24.0 | 284.0 | 1.0 | 360.0 | 44 | 55.7 |
| | Group B (BSC) | 58.0 | 36.0 | 69.0 | 28.0 | 111.0 | - | - | 6 | 100.0 |
| < 70 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 90.0 | 80.0 | 143.0 | 22.0 | 268.0 | 1.0 | 360.0 | 46 | 60.5 |
| | Group A (FTD/TPI) | 90.0 | 80.0 | 143.0 | 22.0 | 268.0 | 1.0 | 360.0 | 46 | 60.5 |
| | Group B (BSC) | 42.0 | 28.0 | 56.0 | 28.0 | 56.0 | - | - | 2 | 100.0 |
| ≥ 70 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | 25.0 | - | 25.0 | 25.0 | 27.0 | 27.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 144.0 | 89.0 | 249.0 | 24.0 | 284.0 | 1.0 | 358.0 | 24 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | 144.0 | 87.0 | 249.0 | 24.0 | 284.0 | 1.0 | 358.0 | 25 | 50.0 |
| | Group B (BSC) | 64.5 | 36.0 | 111.0 | 36.0 | 111.0 | - | - | 4 | 100.0 |
| Male | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | 25.0 | - | 25.0 | 25.0 | 27.0 | 27.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 112.0 | 85.0 | 199.0 | 22.0 | 284.0 | 1.0 | 360.0 | 44 | 57.1 |
| | Group A (FTD/TPI) | 104.0 | 85.0 | 199.0 | 22.0 | 284.0 | 1.0 | 360.0 | 45 | 57.0 |
| | Group B (BSC) | 56.0 | 36.0 | 111.0 | 36.0 | 111.0 | - | - | 3 | 100.0 |
| Female | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 90.0 | 80.0 | 222.0 | 24.0 | 239.0 | 1.0 | 322.0 | 26 | 55.3 |
| | Group A (FTD/TPI) | 90.0 | 80.0 | 222.0 | 24.0 | 239.0 | 1.0 | 322.0 | 26 | 55.3 |
| | Group B (BSC) | 60.0 | 28.0 | 69.0 | 28.0 | 69.0 | - | - | 3 | 100.0 |
| ECOG 0-1 | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | 25.0 | - | 25.0 | 25.0 | 27.0 | 27.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 104.0 | 84.0 | 157.0 | 22.0 | 284.0 | 1.0 | 360.0 | 66 | 59.5 |
| | Group A (FTD/TPI) | 104.0 | 84.0 | 157.0 | 22.0 | 284.0 | 1.0 | 360.0 | 67 | 59.3 |
| | Group B (BSC) | 60.0 | 36.0 | 111.0 | 36.0 | 111.0 | - | - | 3 | 100.0 |

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ECOG ≥ 2 | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 87.0 | 54.0 | - | 36.0 | 87.0 | 1.0 | 165.0 | 3 | 30.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | 87.0 | 54.0 | - | 36.0 | 87.0 | 1.0 | 165.0 | 3 | 30.0 |
| | Group B (BSC) | 62.5 | 56.0 | 69.0 | 56.0 | 69.0 | - | - | 2 | 100.0 |

[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free (btf)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation

[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).

[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).

Note 1: Time to deterioration is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of CF of at least lower/equal -10 scores compared to the baseline score.

Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to "backward therapy-free").

Note 3: A high score (0-100) represents a high level of functioning.

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of SF (in days) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: "atp [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Subgroup/arm | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [4] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients,N=132 | Group A (FTD/TPI) | 151.0 | 87.0 | 239.0 | 27.0 | 300.0 | 1.0 | 524.0 | 50 | 39.7 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 64.0 | 1.0 | 261.0 | 2 | 33.3 | 1.155 | 0.281 | 4.756 | 0.8394 |
| ≥ 65 years, N=85 | Group A (FTD/TPI) | 119.0 | 84.0 | 239.0 | 27.0 | 300.0 | 1.0 | 360.0 | 35 | 44.3 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 64.0 | 1.0 | 261.0 | 2 | 33.3 | 1.219 | 0.292 | 5.084 | 0.7830 |
| < 70 years, N=78 | Group A (FTD/TPI) | 172.0 | 71.0 | - | 28.0 | 300.0 | 1.0 | 524.0 | 28 | 36.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 261.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.3557 |
| ≥ 70 years, N=54 | Group A (FTD/TPI) | 119.0 | 82.0 | 239.0 | 27.0 | 249.0 | 1.0 | 358.0 | 22 | 44.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 64.0 | 60.0 | - | 60.0 | 64.0 | 1.0 | 104.0 | 2 | 50.0 | 0.647 | 0.147 | 2.847 | 0.5582 |
| Male, N=82 | Group A (FTD/TPI) | 151.0 | 86.0 | 239.0 | 27.0 | 300.0 | 1.0 | 524.0 | 34 | 43.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 64.0 | - | - | 64.0 | 64.0 | 1.0 | 1.0 | 1 | 33.3 | 0.380 | 0.051 | 2.849 | 0.3150 |
| Female, N=50 | Group A (FTD/TPI) | 235.0 | 64.0 | - | 28.0 | 235.0 | 1.0 | 322.0 | 16 | 34.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 104.0 | 261.0 | 1 | 33.3 | 1.592 | 0.211 | 12.048 | 0.6475 |
| ECOG 0-1, N=116 | Group A (FTD/TPI) | 151.0 | 86.0 | 239.0 | 27.0 | 300.0 | 1.0 | 524.0 | 47 | 41.6 | | | | |
| | Group B (BSC) | 62.0 | 60.0 | 64.0 | 60.0 | 64.0 | 1.0 | 1.0 | 2 | 66.7 | 0.370 | 0.088 | 1.555 | 0.1493 |
| ECOG ≥ 2, N=12 | Group A (FTD/TPI) | 138.0 | 29.0 | - | 28.0 | 138.0 | 1.0 | 308.0 | 3 | 30.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 104.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.6048 |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol (atp)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).
[4] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
Note 1: Time to deterioration is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of SF of at least lower/equal -10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to protocol).
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of functioning.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI).

**EORTC QLQ-C30- time to deterioration of SF (in days) - until EoF – Kaplan-Meier analysis - method: "btf [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

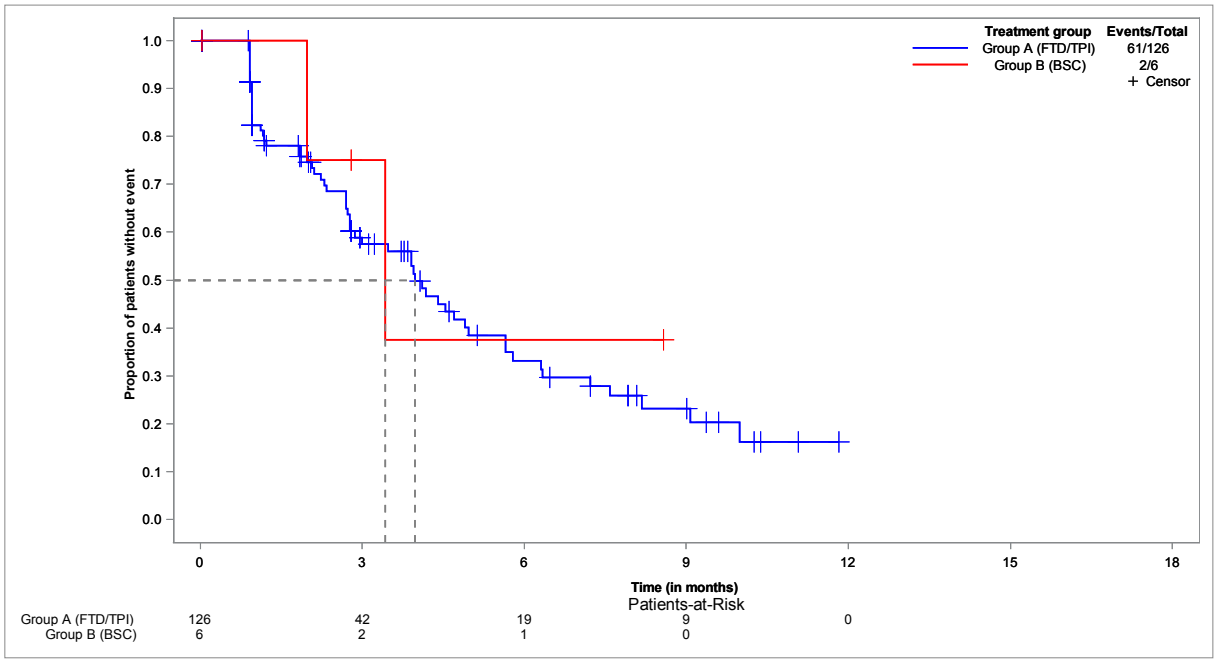
| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 82.0 | 61.0 | 115.0 | 22.0 | 300.0 | 1.0 | 524.0 | 69 | 55.6 |
| | Group A (FTD/TPI) | 82.0 | 61.0 | 115.0 | 22.0 | 300.0 | 1.0 | 524.0 | 69 | 54.8 |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 56.0 | 64.0 | 104.0 | 261.0 | 3 | 50.0 |
| < 65 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 80.0 | 53.0 | - | 22.0 | 235.0 | 1.0 | 524.0 | 23 | 48.9 |
| | Group A (FTD/TPI) | 80.0 | 53.0 | - | 22.0 | 235.0 | 1.0 | 524.0 | 23 | 48.9 |
| ≥ 65 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 84.0 | 61.0 | 119.0 | 24.0 | 300.0 | 1.0 | 360.0 | 46 | 59.7 |
| | Group A (FTD/TPI) | 84.0 | 61.0 | 119.0 | 24.0 | 300.0 | 1.0 | 360.0 | 46 | 58.2 |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 56.0 | 64.0 | 104.0 | 261.0 | 3 | 50.0 |
| < 70 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 74.0 | 56.0 | 300.0 | 22.0 | 300.0 | 1.0 | 524.0 | 39 | 51.3 |
| | Group A (FTD/TPI) | 74.0 | 56.0 | 300.0 | 22.0 | 300.0 | 1.0 | 524.0 | 39 | 51.3 |
| | Group B (BSC) | - | 56.0 | - | 56.0 | 56.0 | 261.0 | 261.0 | 1 | 50.0 |
| ≥ 70 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 89.0 | 61.0 | 157.0 | 24.0 | 249.0 | 1.0 | 358.0 | 30 | 62.5 |
| | Group A (FTD/TPI) | 89.0 | 61.0 | 157.0 | 24.0 | 249.0 | 1.0 | 358.0 | 30 | 60.0 |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 64.0 | 104.0 | 111.0 | 2 | 50.0 |
| Male | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 82.0 | 57.0 | 157.0 | 22.0 | 300.0 | 1.0 | 524.0 | 46 | 59.7 |
| | Group A (FTD/TPI) | 82.0 | 57.0 | 157.0 | 22.0 | 300.0 | 1.0 | 524.0 | 46 | 58.2 |
| | Group B (BSC) | 64.0 | 56.0 | - | 56.0 | 64.0 | 111.0 | 111.0 | 2 | 66.7 |
| Female | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 90.0 | 62.0 | - | 22.0 | 235.0 | 1.0 | 322.0 | 23 | 48.9 |
| | Group A (FTD/TPI) | 90.0 | 62.0 | - | 22.0 | 235.0 | 1.0 | 322.0 | 23 | 48.9 |
| | Group B (BSC) | - | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 104.0 | 261.0 | 1 | 33.3 |
| ECOG 0-1 | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 82.0 | 57.0 | 115.0 | 22.0 | 300.0 | 1.0 | 524.0 | 64 | 57.7 |
| | Group A (FTD/TPI) | 82.0 | 57.0 | 115.0 | 22.0 | 300.0 | 1.0 | 524.0 | 64 | 56.6 |
| | Group B (BSC) | 64.0 | 60.0 | - | 60.0 | 64.0 | 111.0 | 111.0 | 2 | 66.7 |

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ECOG ≥ 2 | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 74.0 | 33.0 | - | 28.0 | 74.0 | 1.0 | 308.0 | 5 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | 74.0 | 33.0 | - | 28.0 | 74.0 | 1.0 | 308.0 | 5 | 50.0 |
| | Group B (BSC) | - | 56.0 | - | 56.0 | 56.0 | 104.0 | 104.0 | 1 | 50.0 |

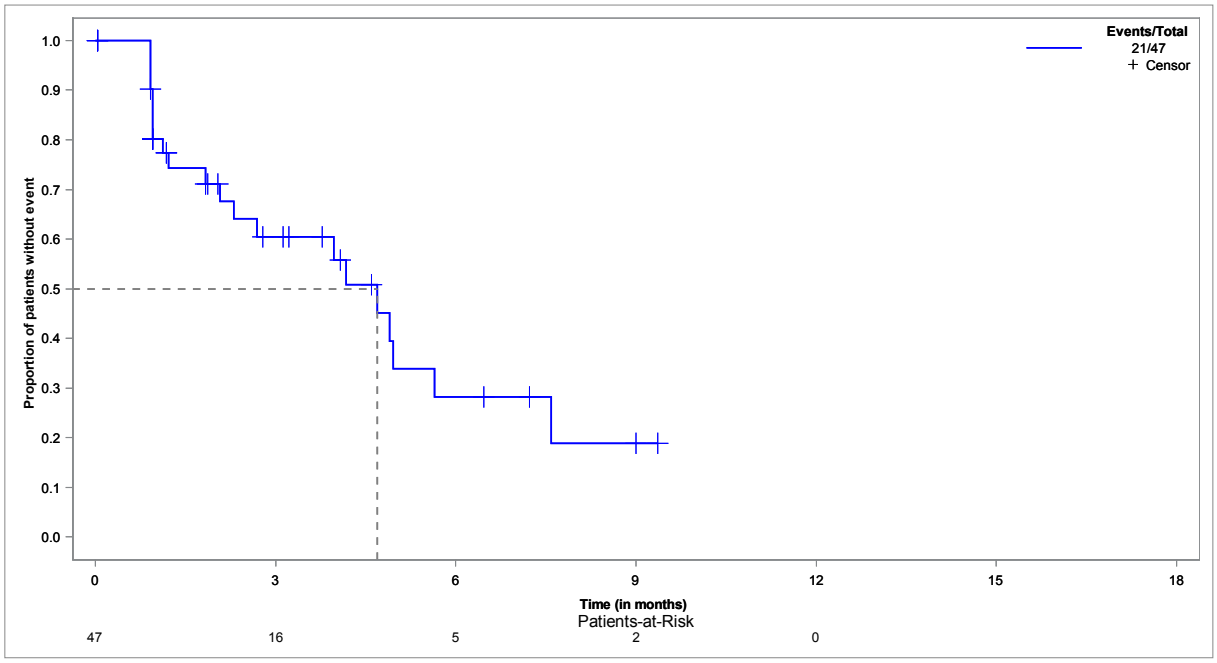
[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free (btf)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).
Note 1: Time to deterioration is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of SF of at least lower/equal -10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to "backward therapy-free").
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of functioning.

## Anhang 4-G4.4: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR

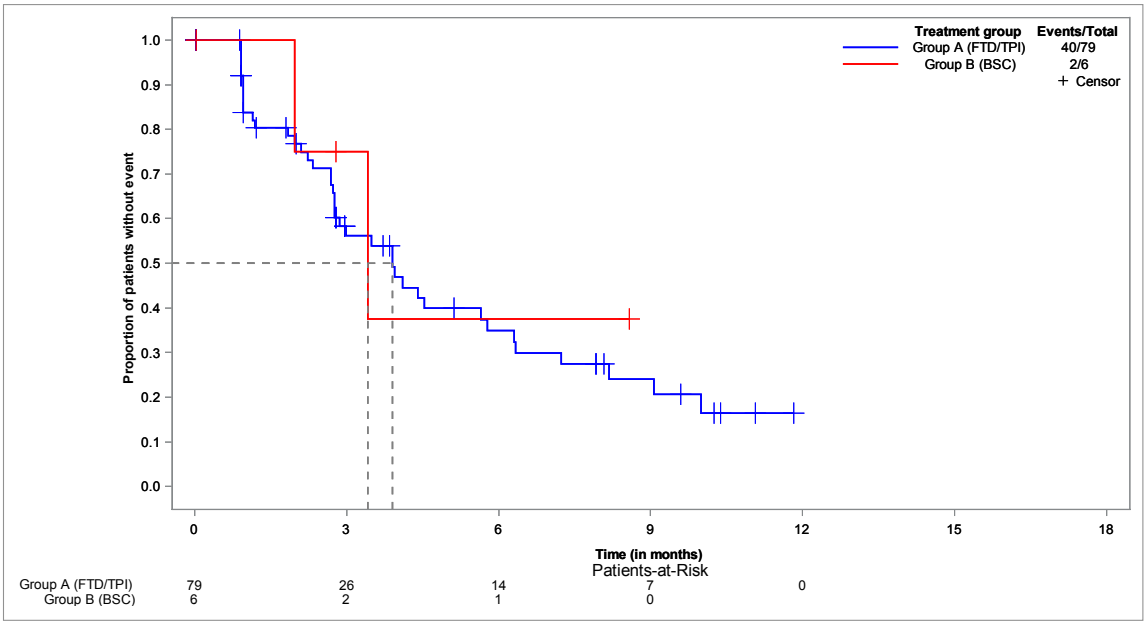
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of QL2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



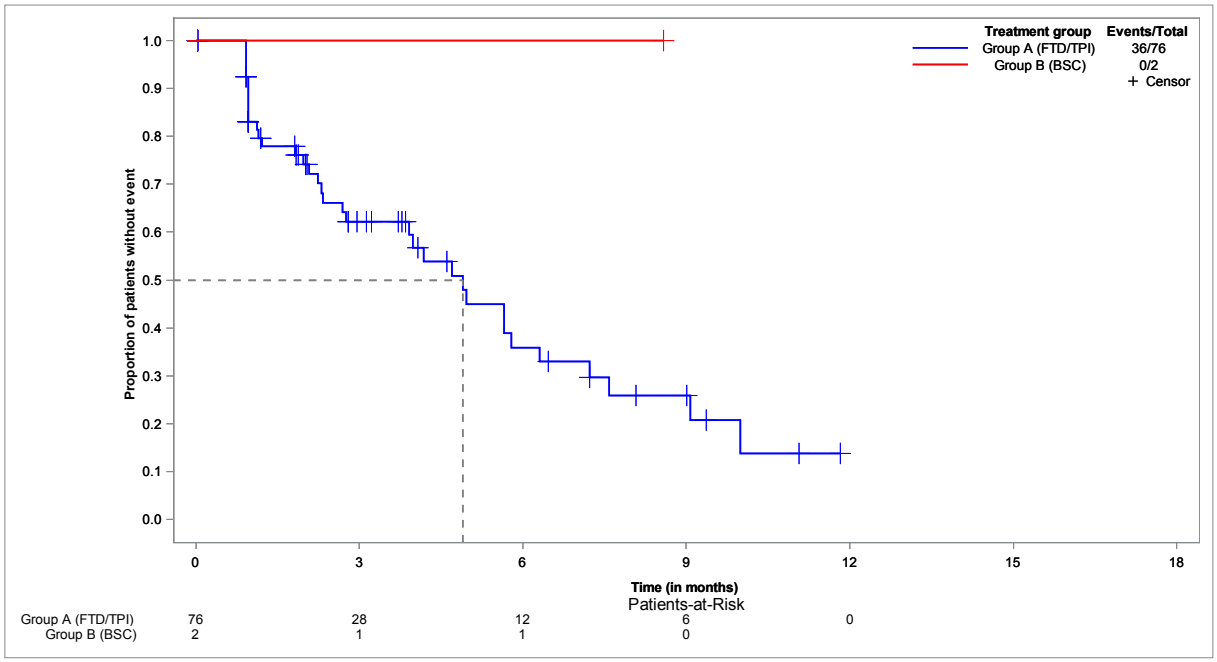

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of QL2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



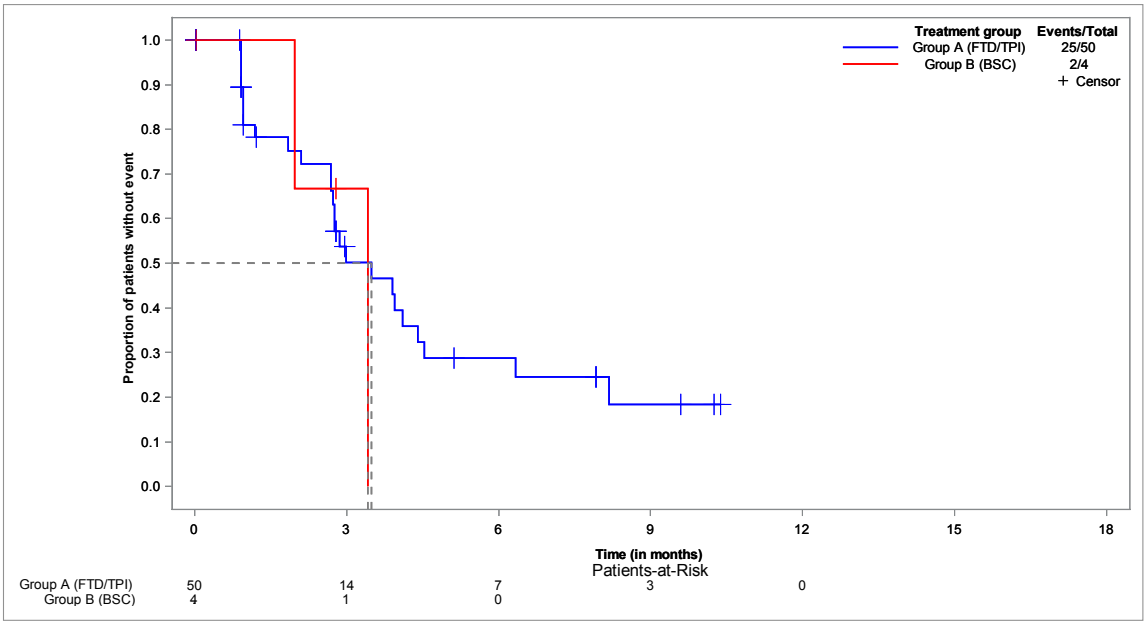
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of QL2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



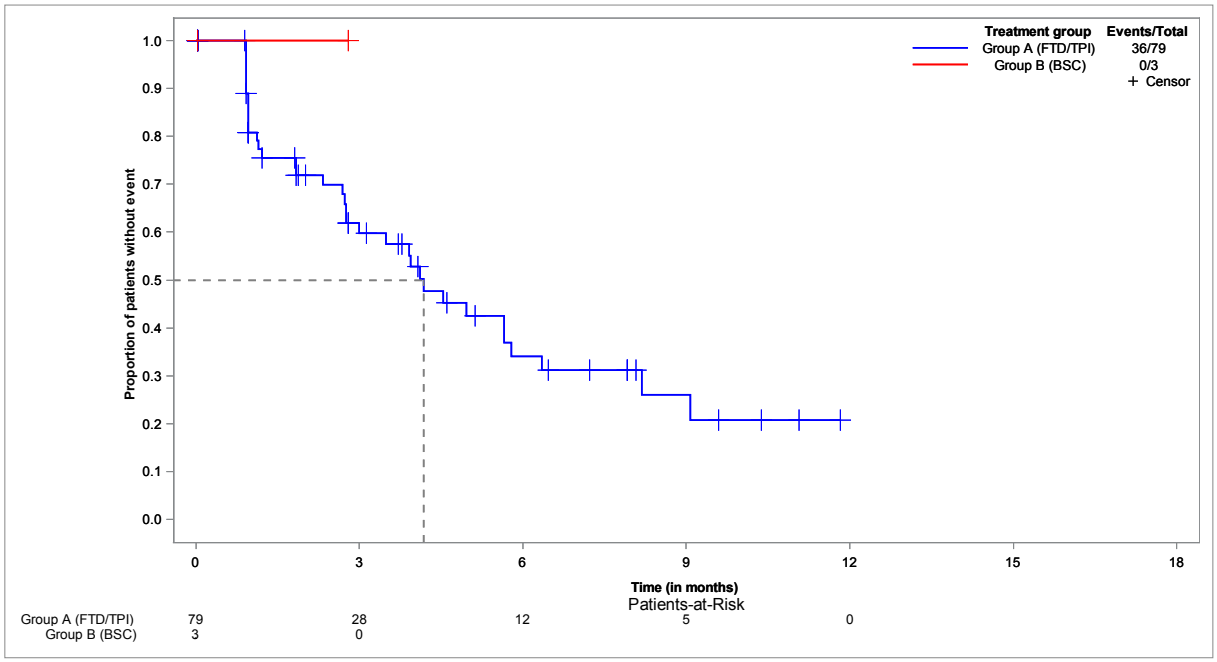

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of QL2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



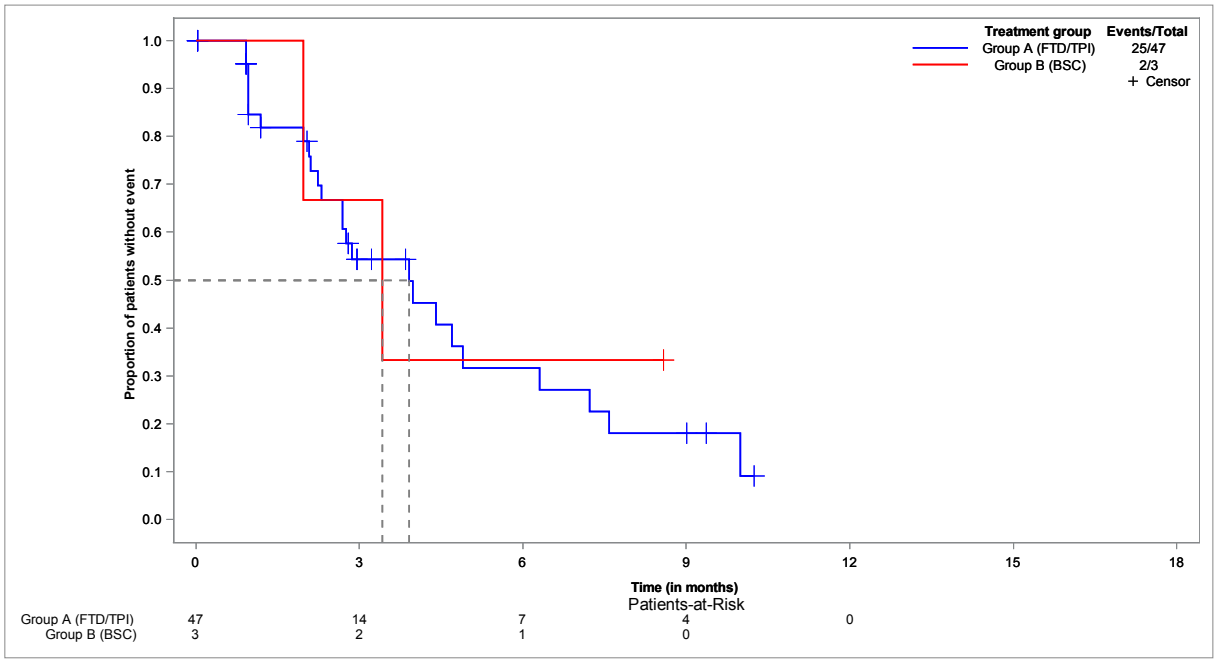
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of QL2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



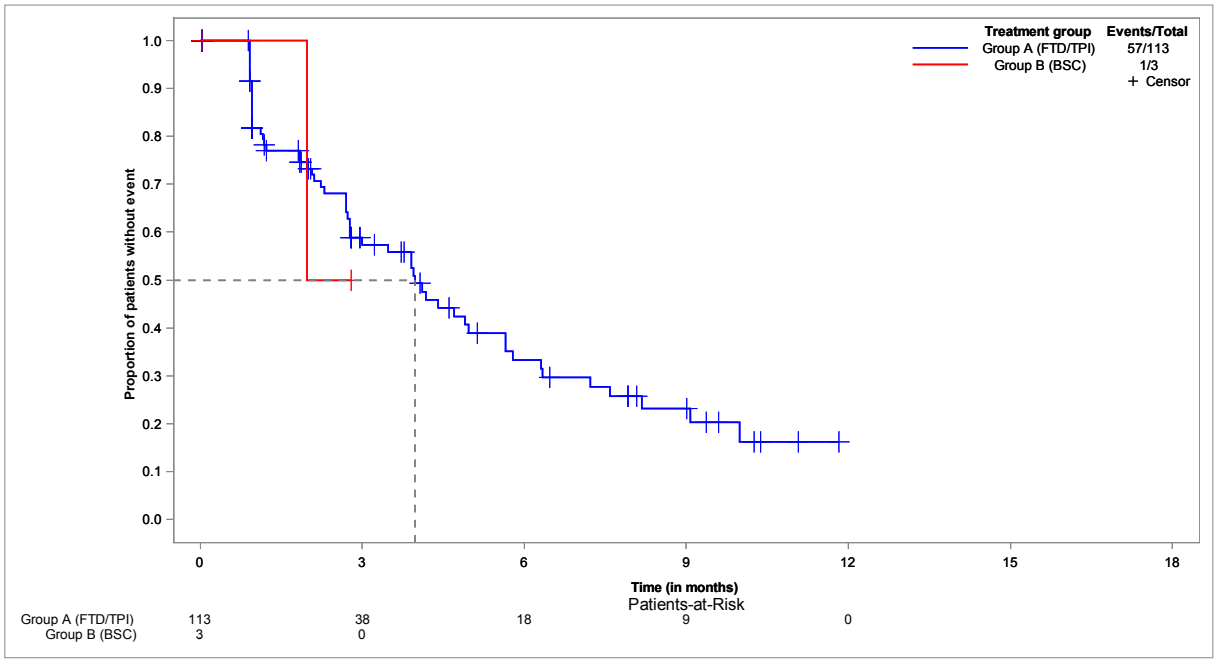

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of QL2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



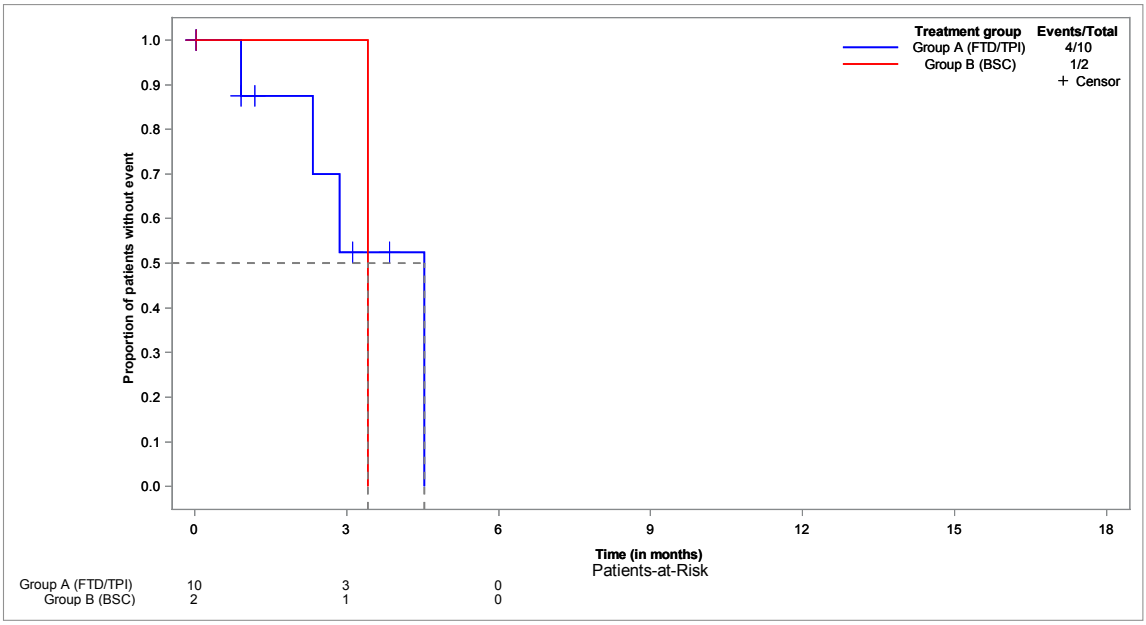
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of QL2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



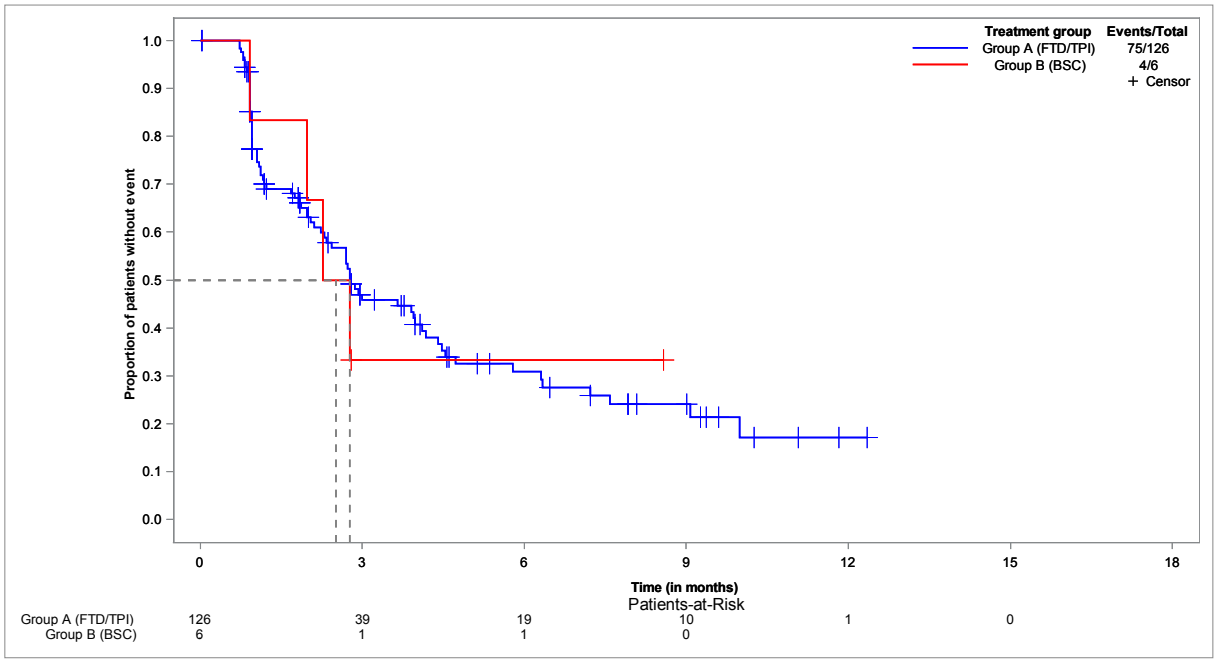

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of QL2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



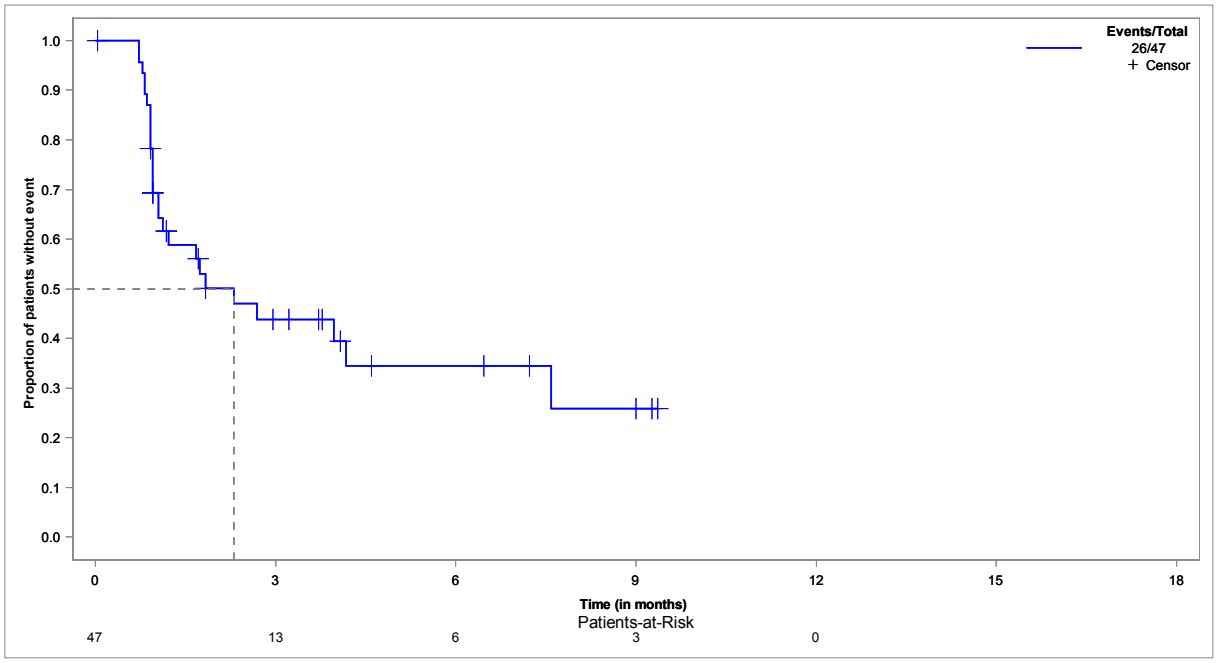
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of QL2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



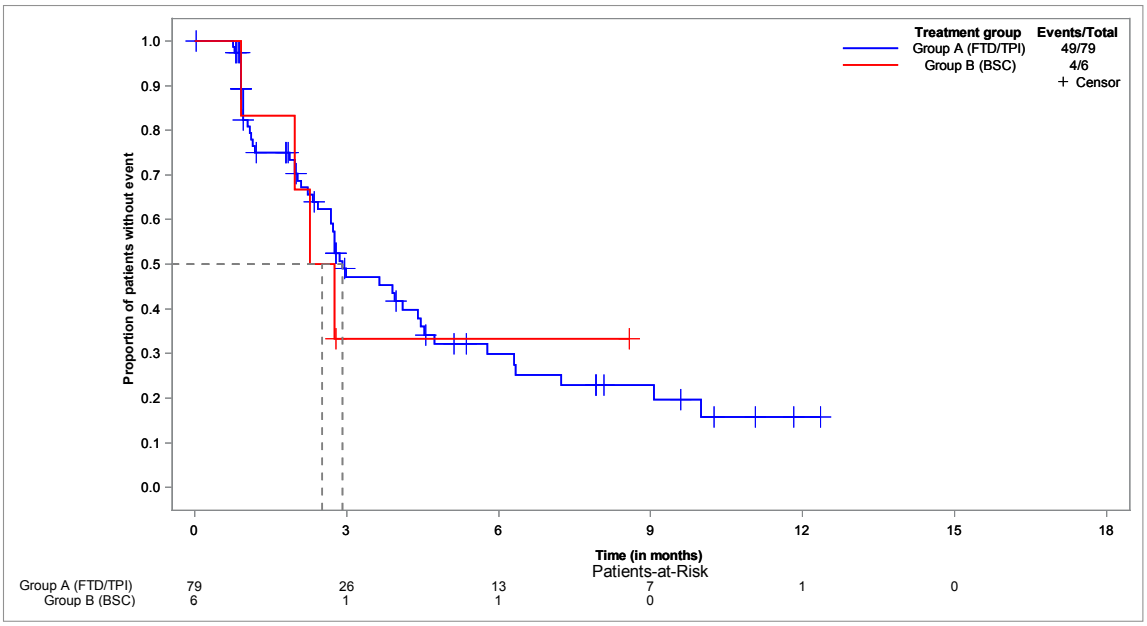

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of QL2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



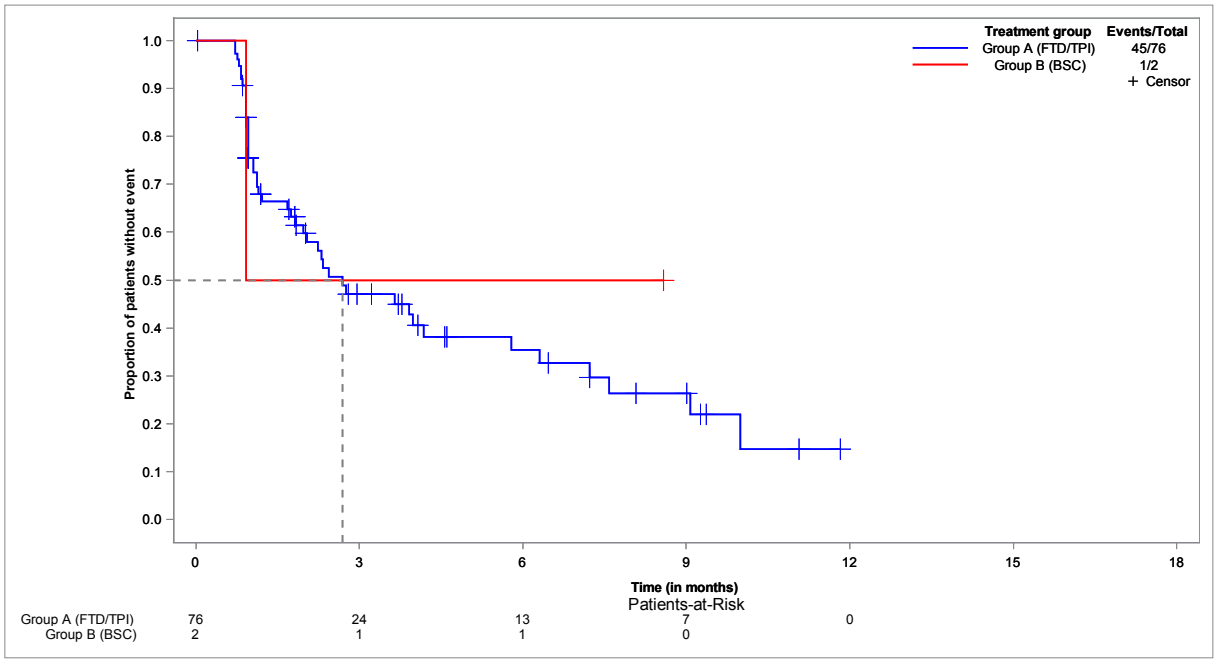
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of QL2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



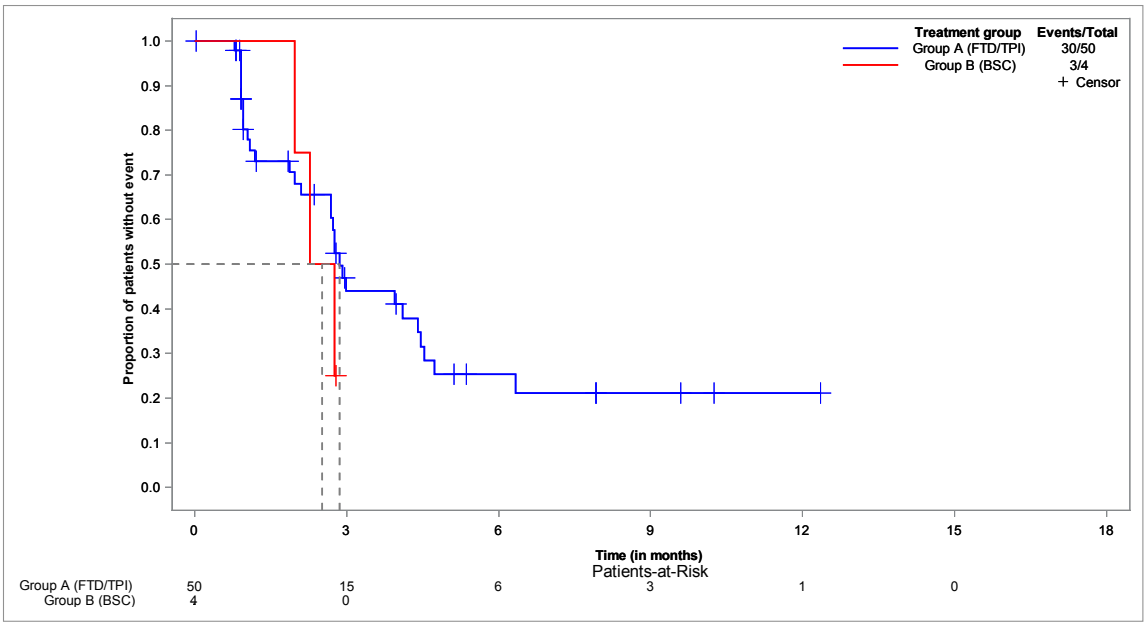

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of QL2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



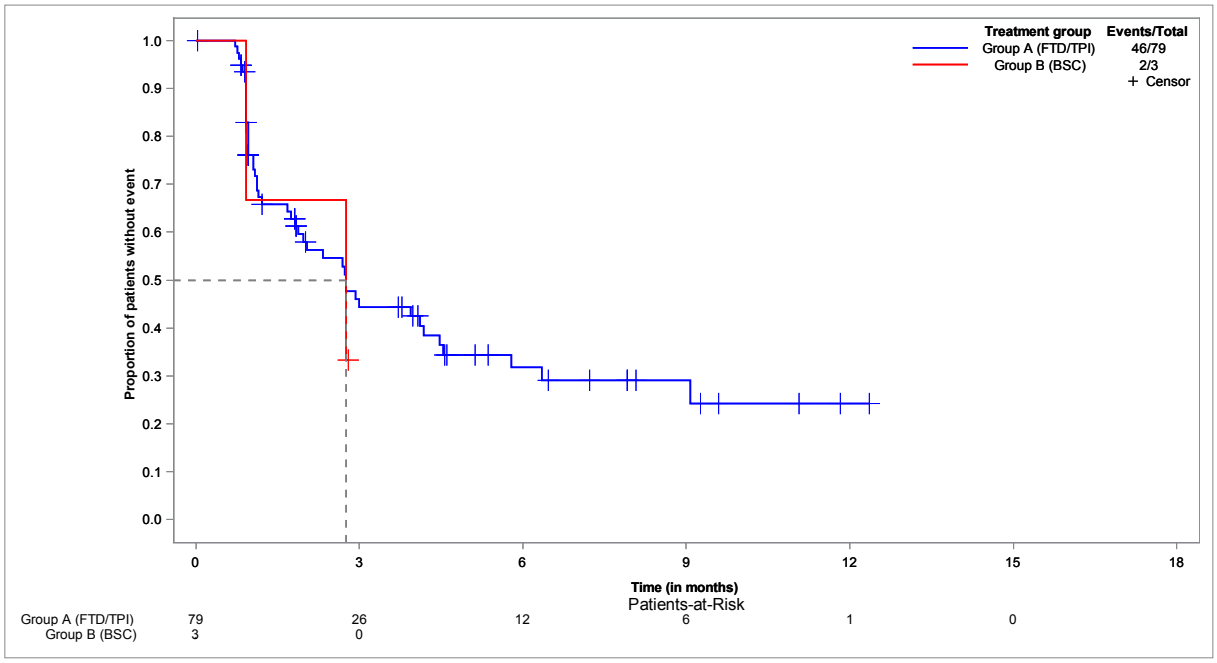
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of QL2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



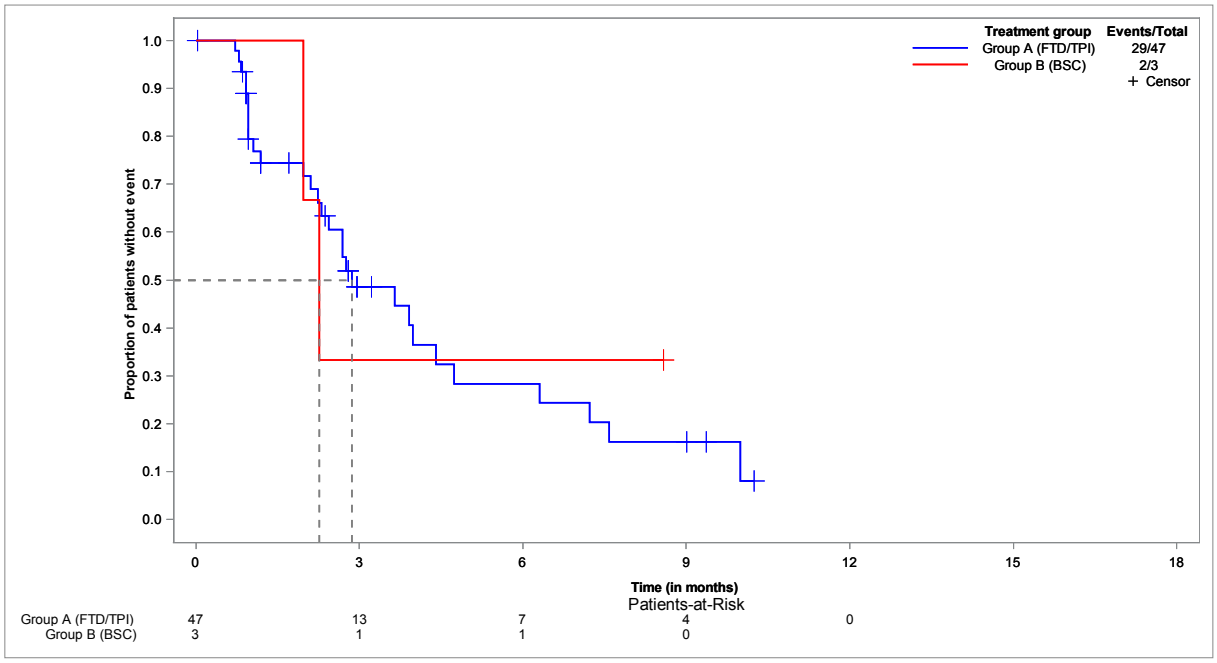

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of QL2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



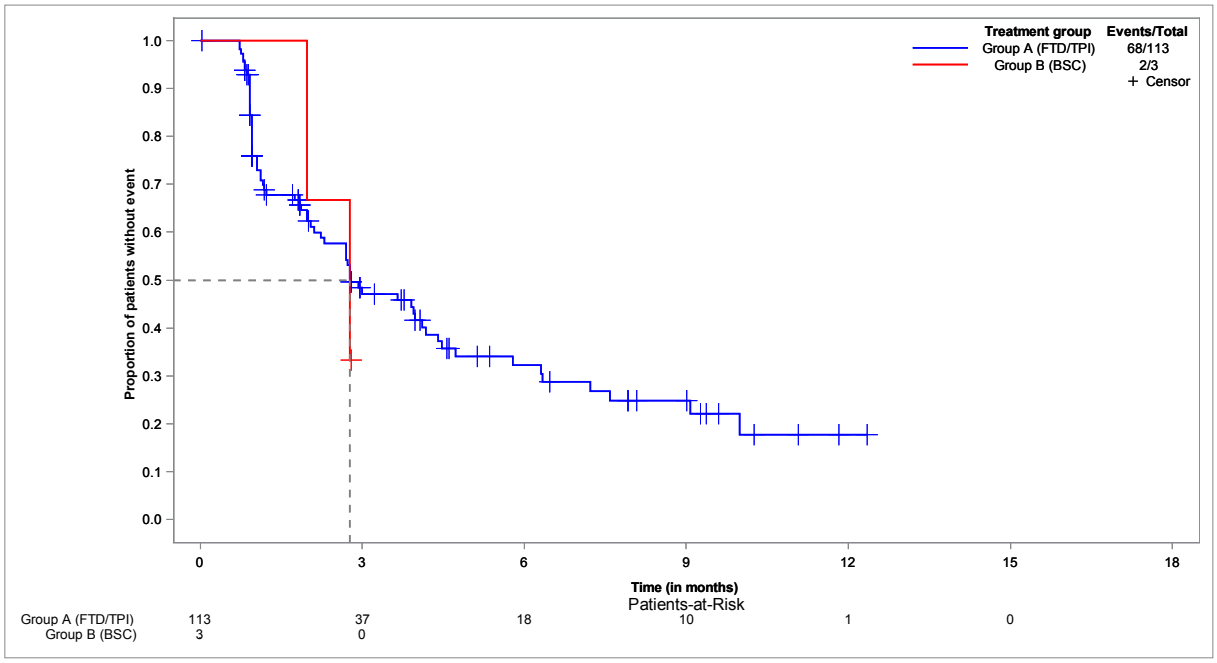
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of QL2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



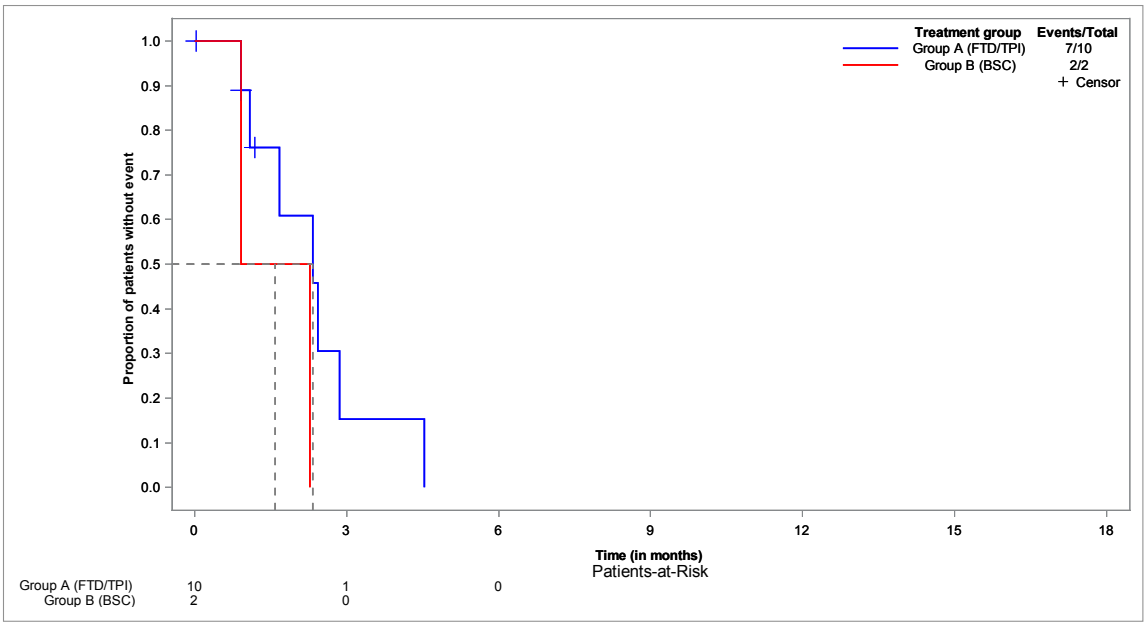

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of QL2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



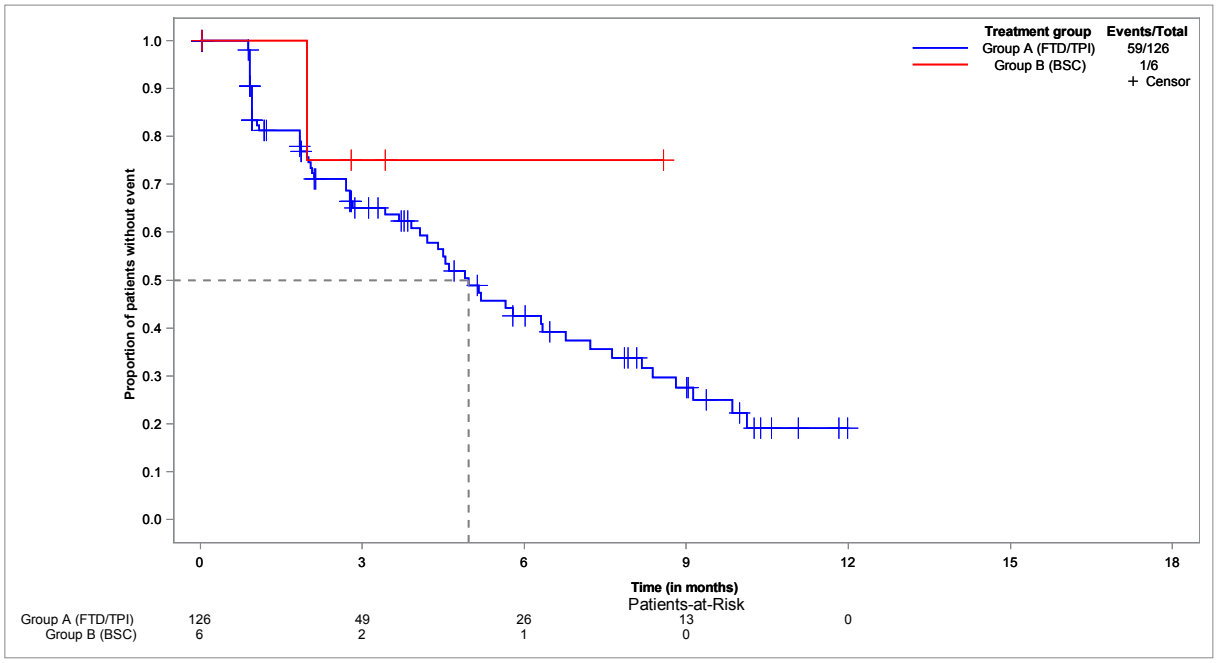
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of QL2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



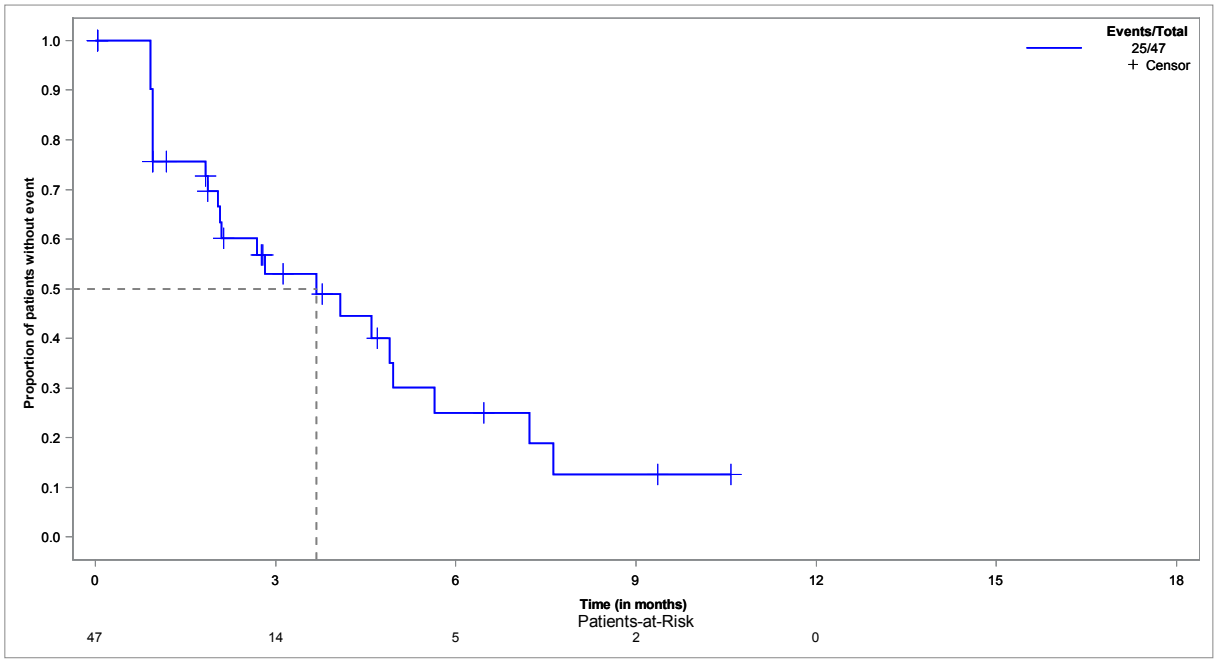

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of QL2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



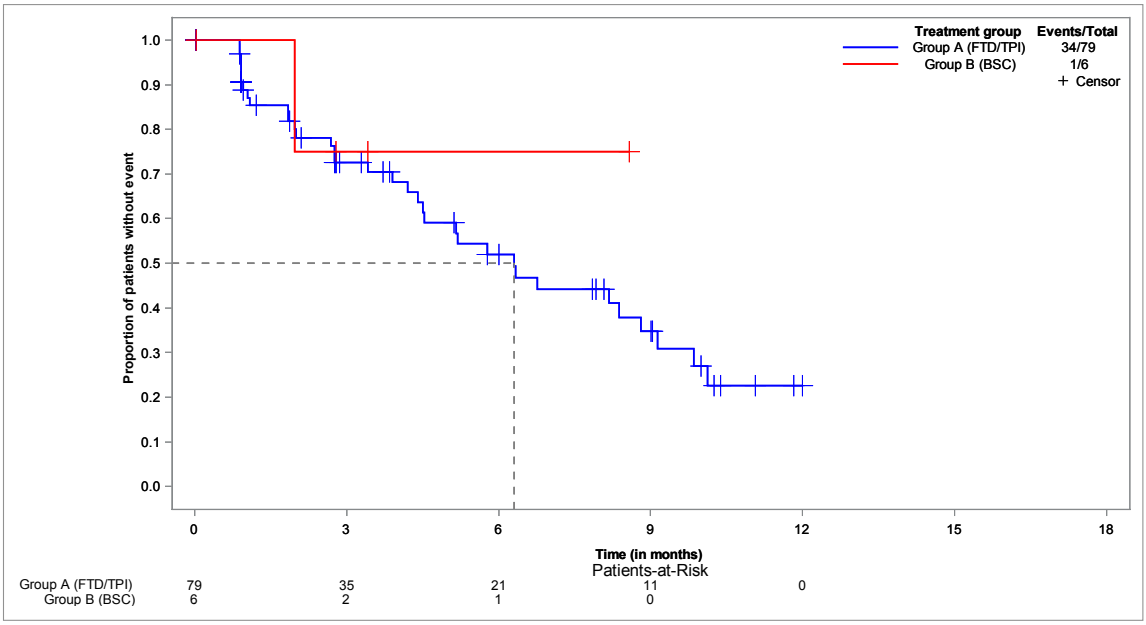
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of PF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



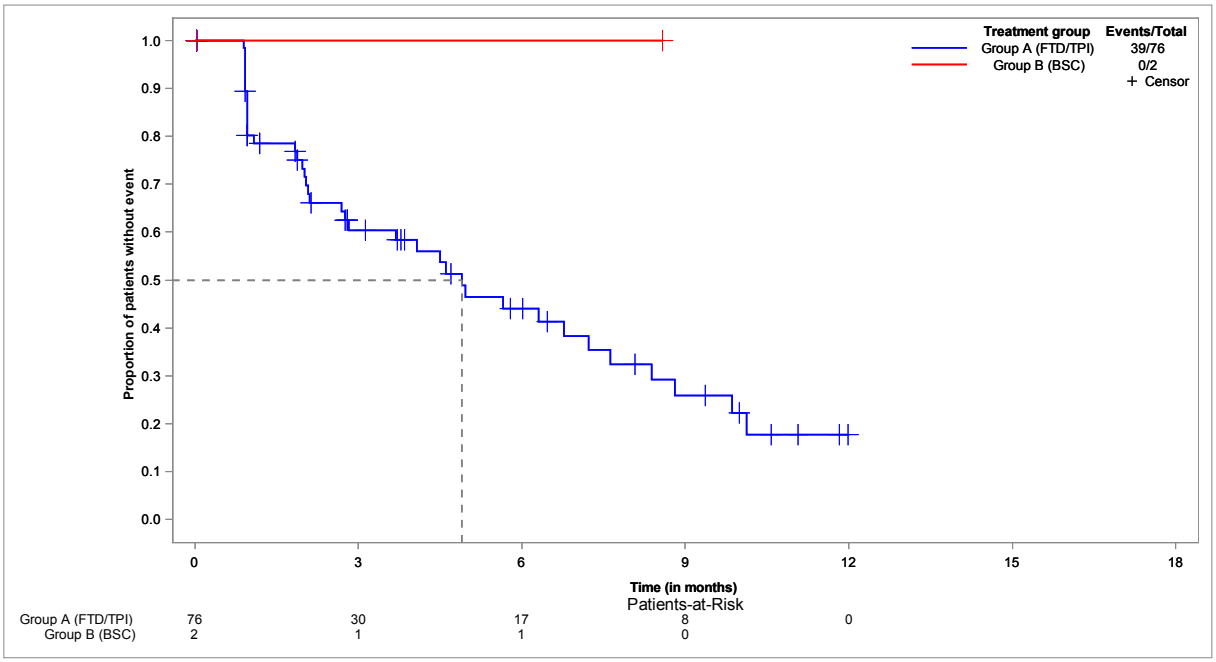

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of PF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



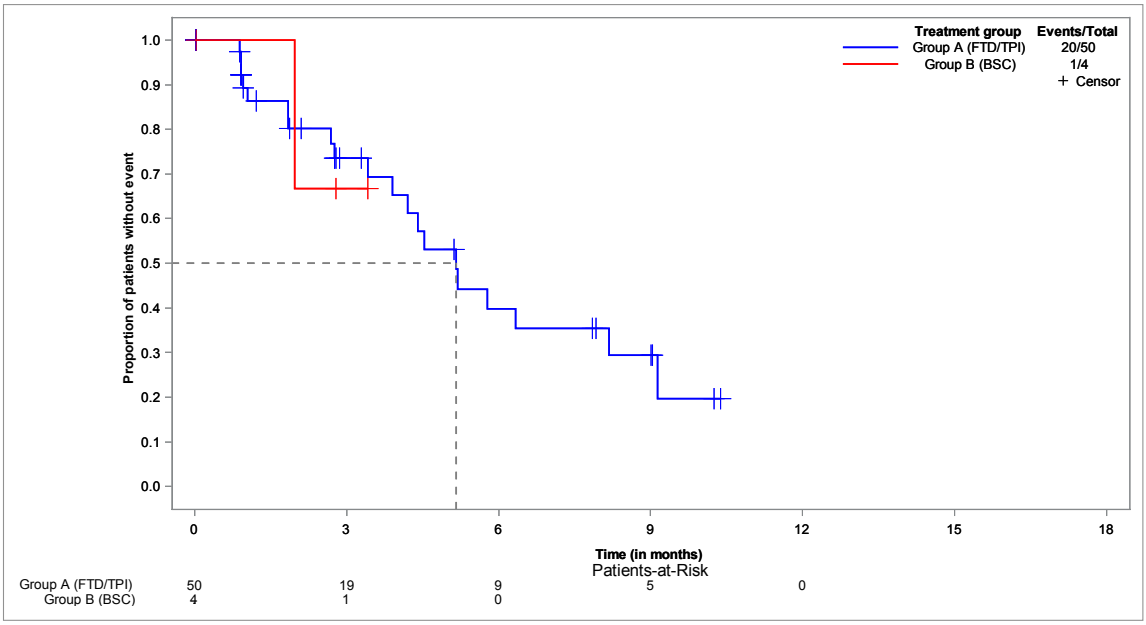
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of PF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



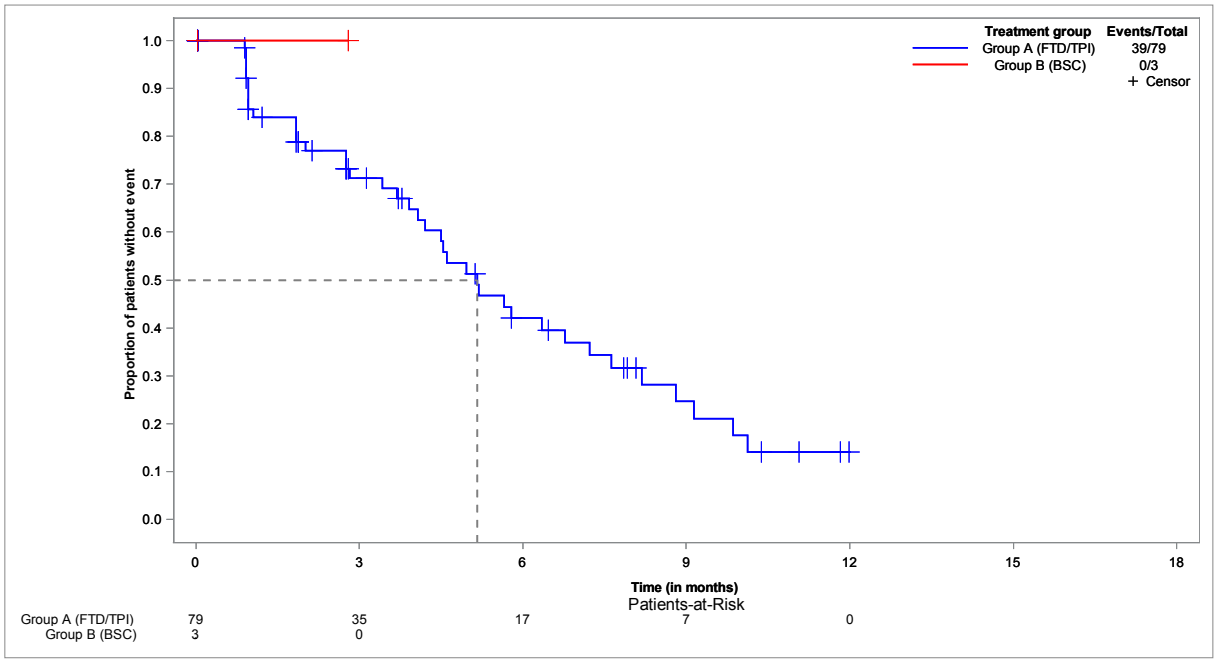

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of PF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



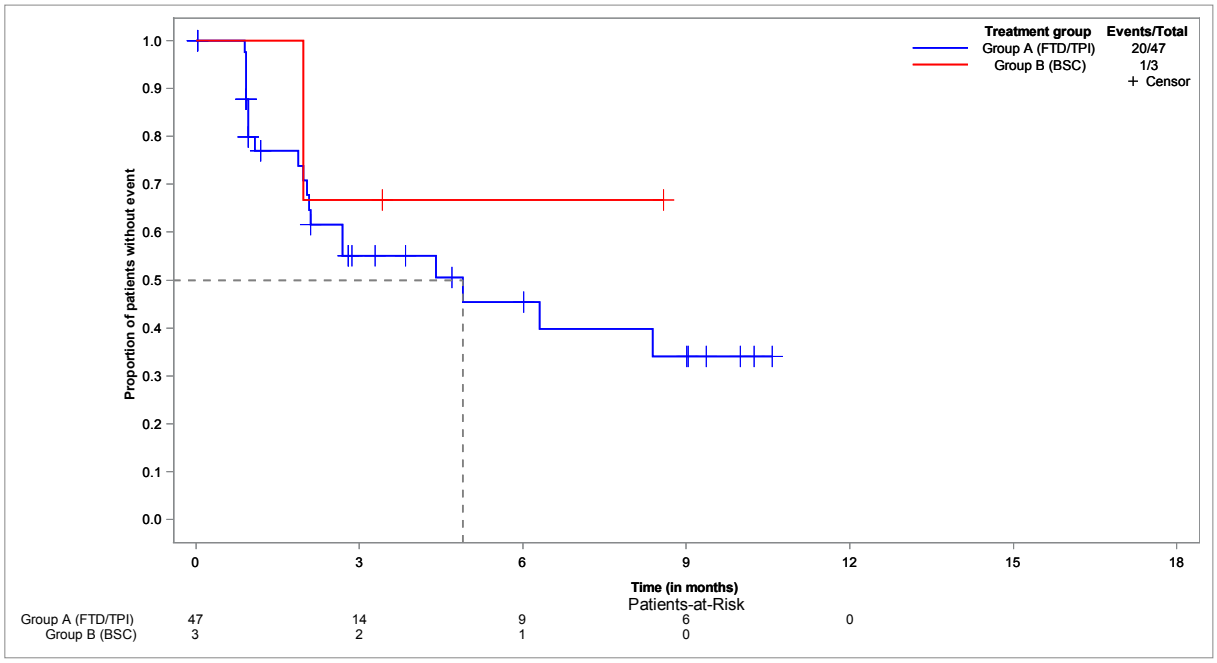
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of PF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



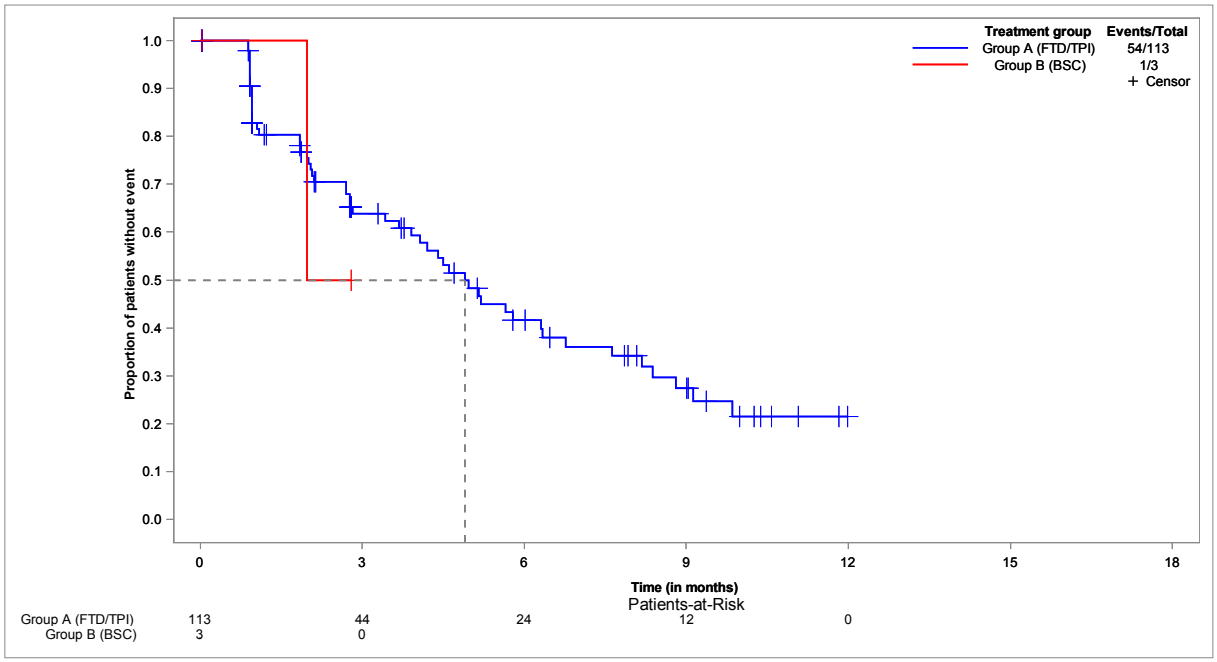

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of PF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



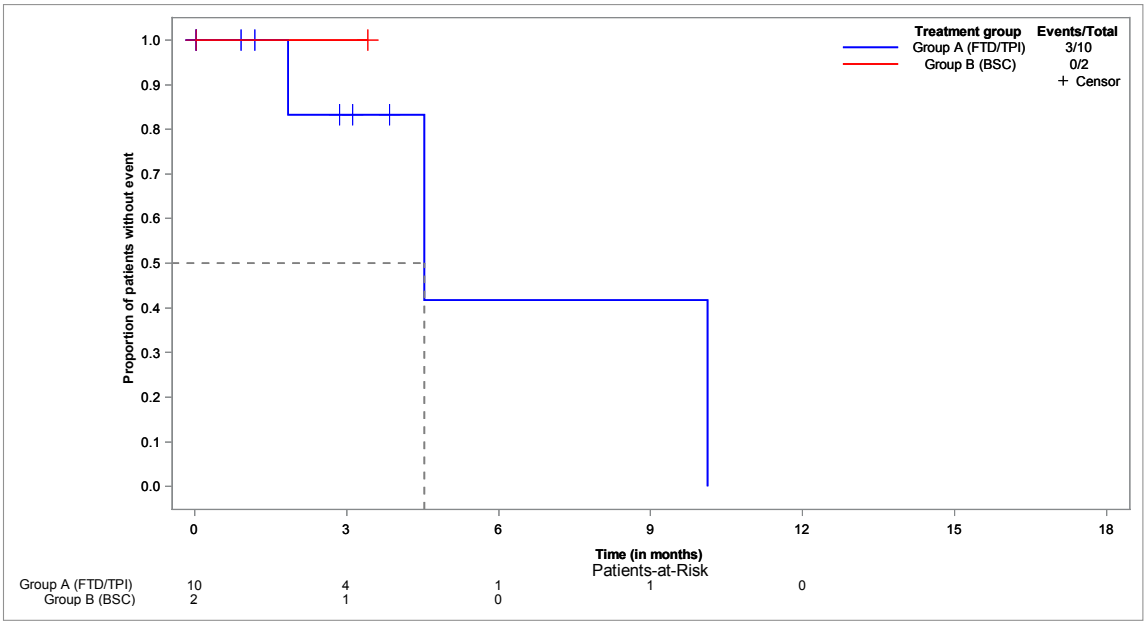
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of PF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



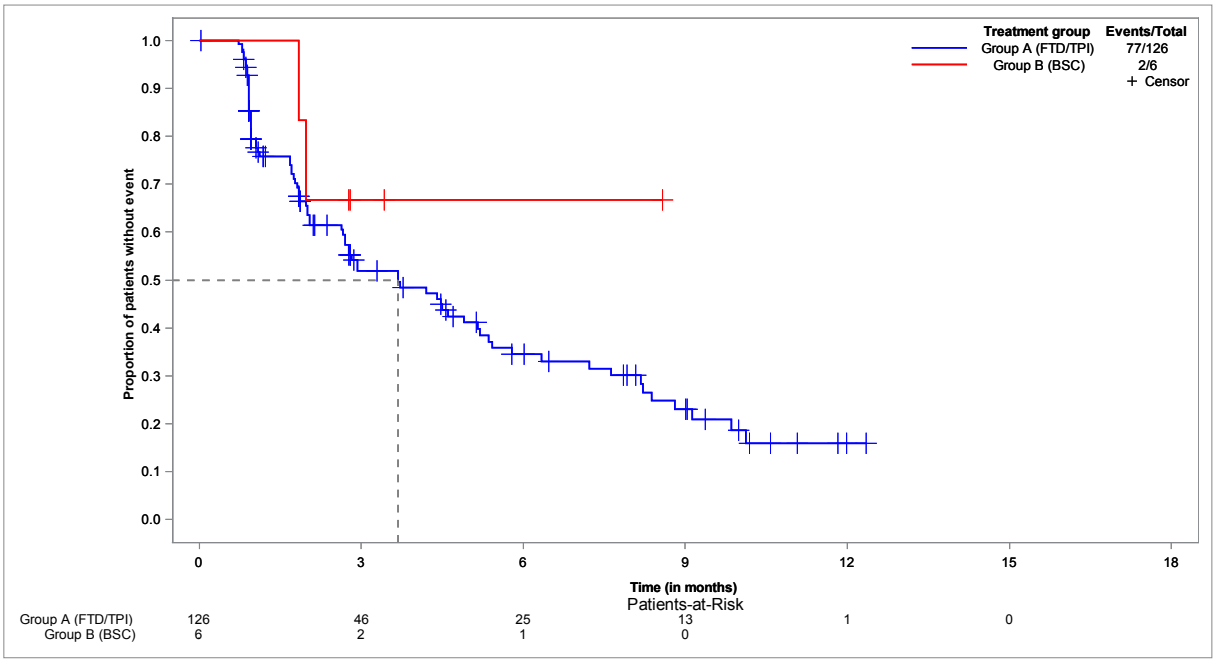

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of PF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



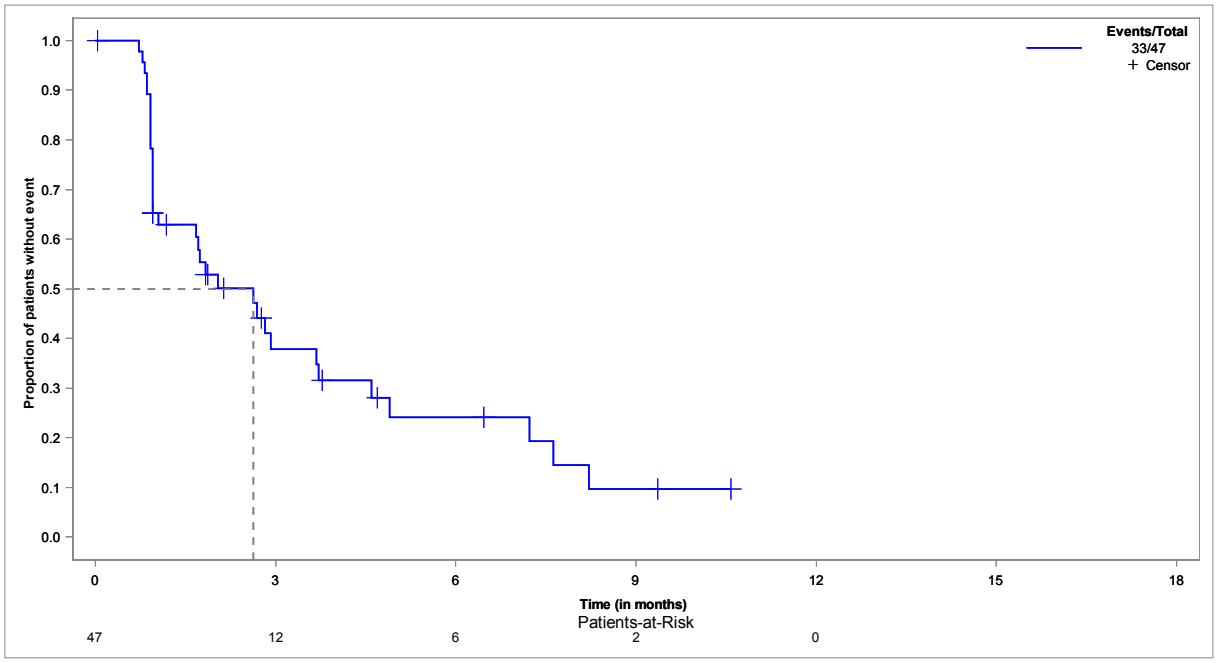
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of PF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



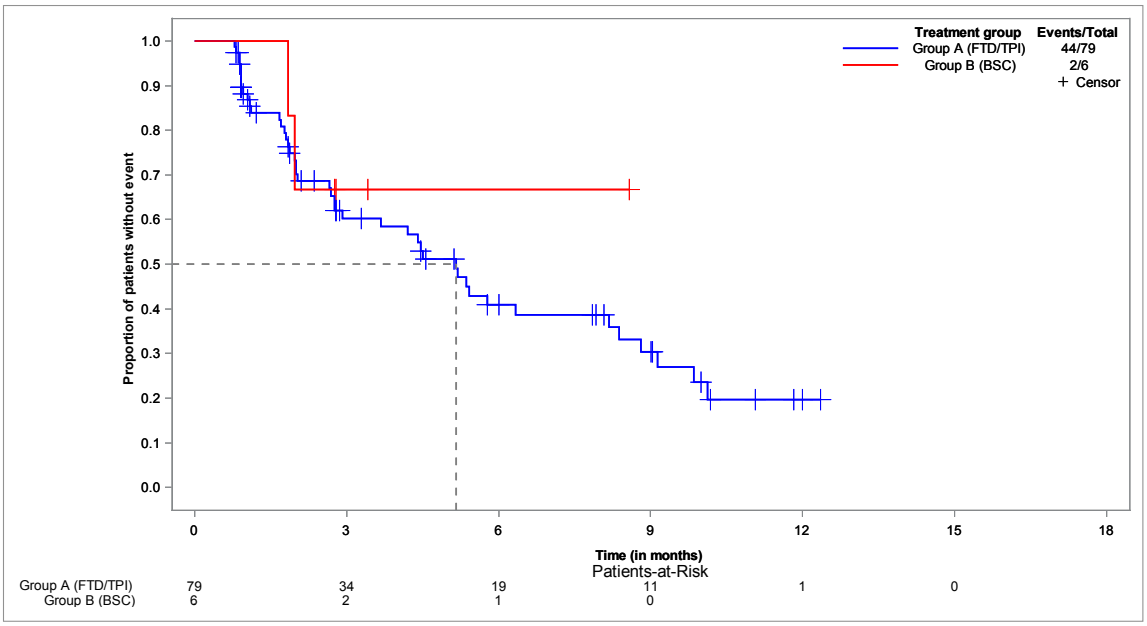

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of PF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



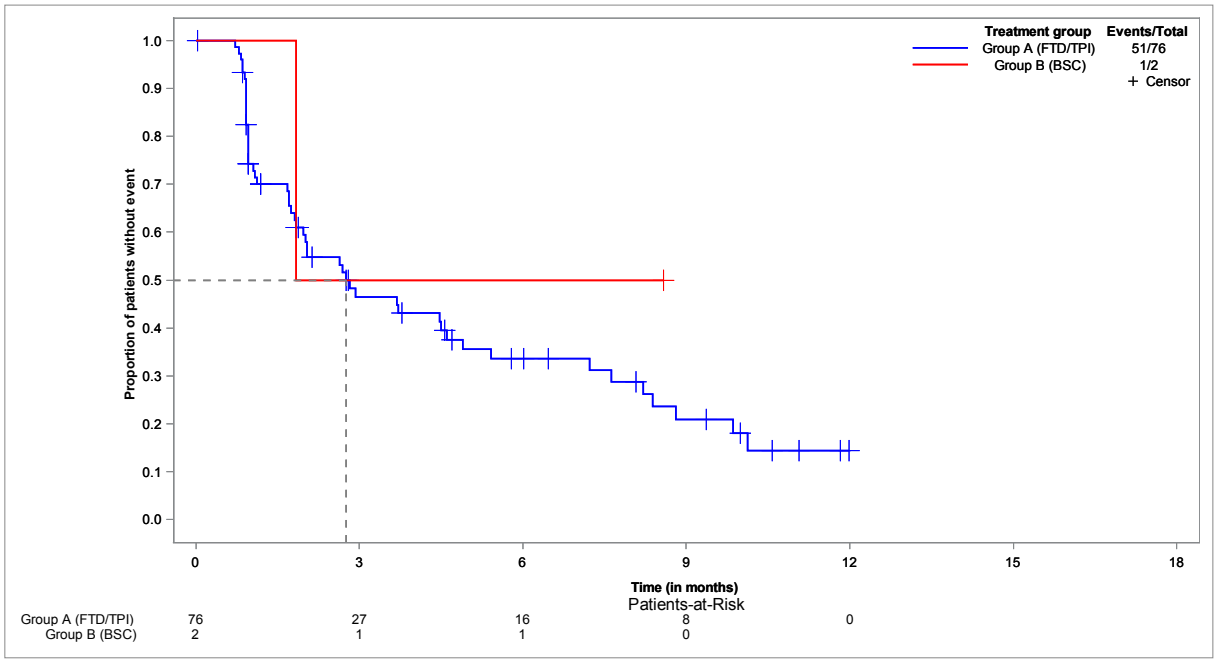
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of PF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



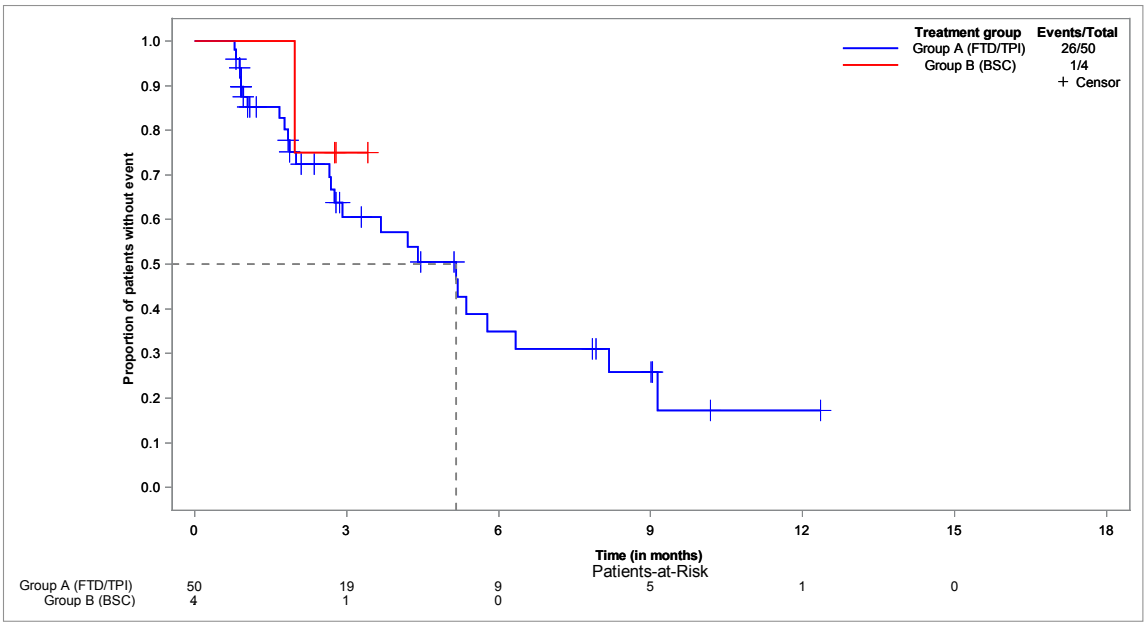

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of PF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



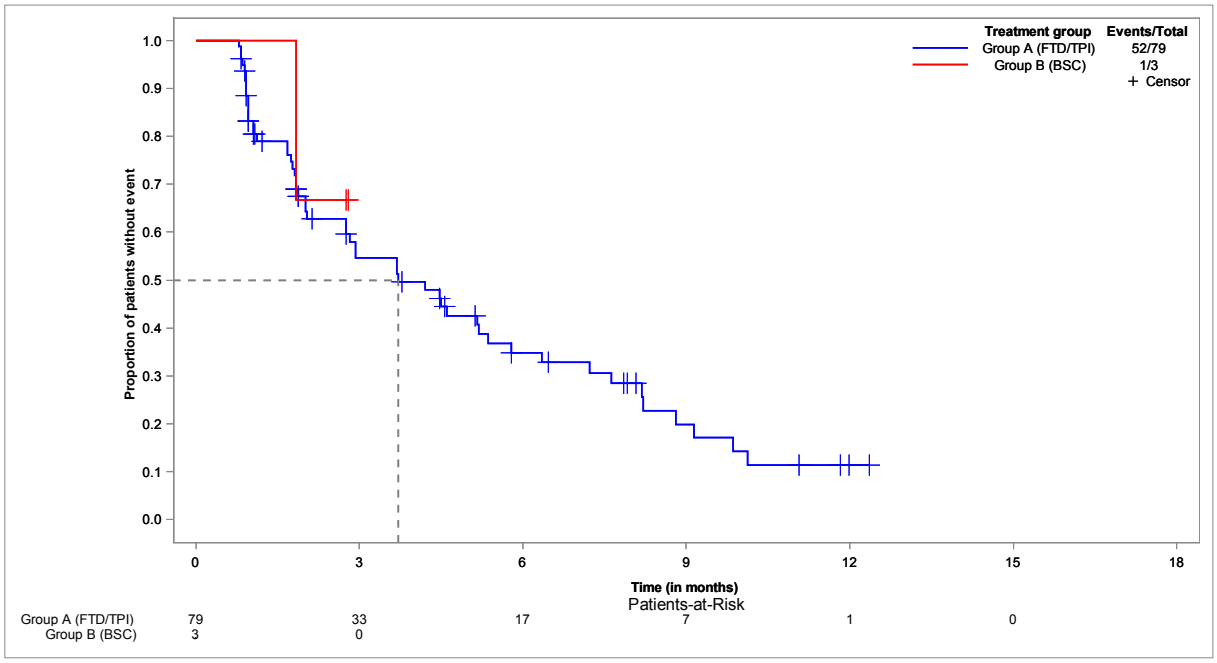
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of PF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



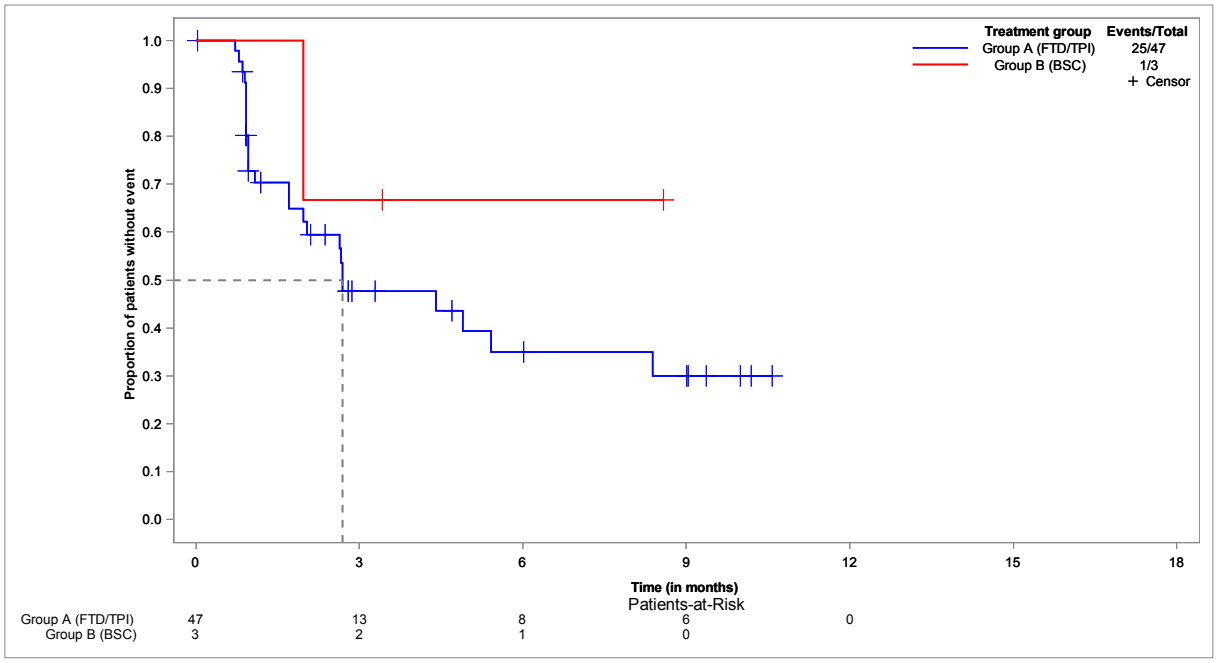

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of PF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



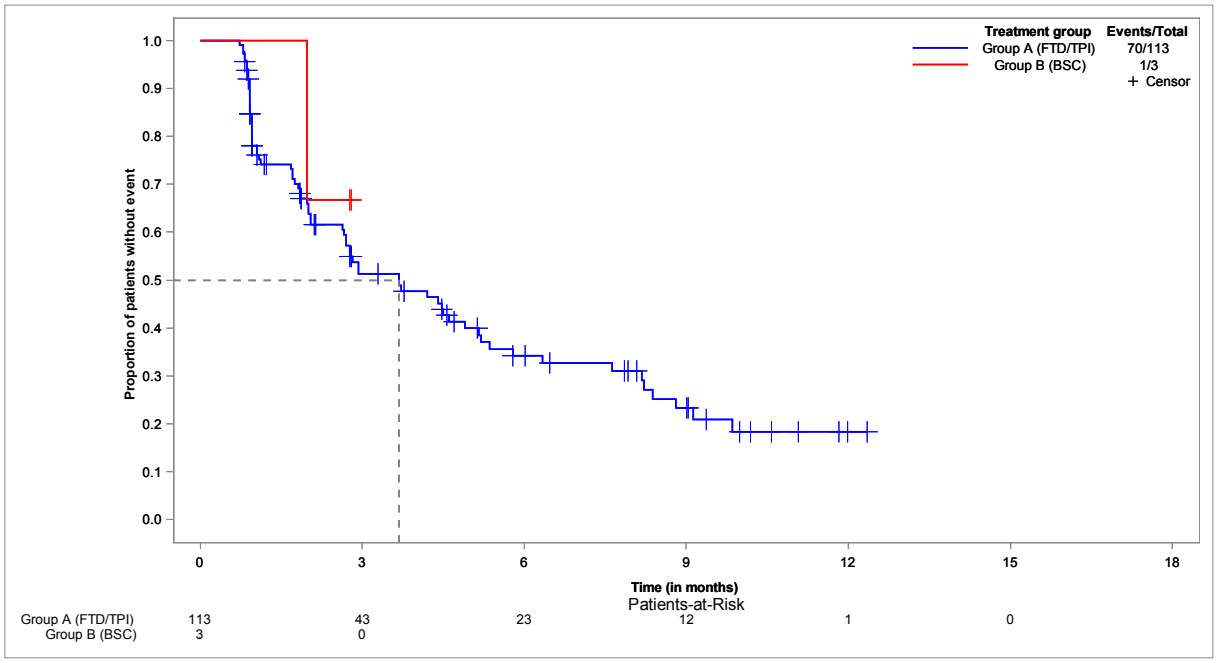
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of PF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



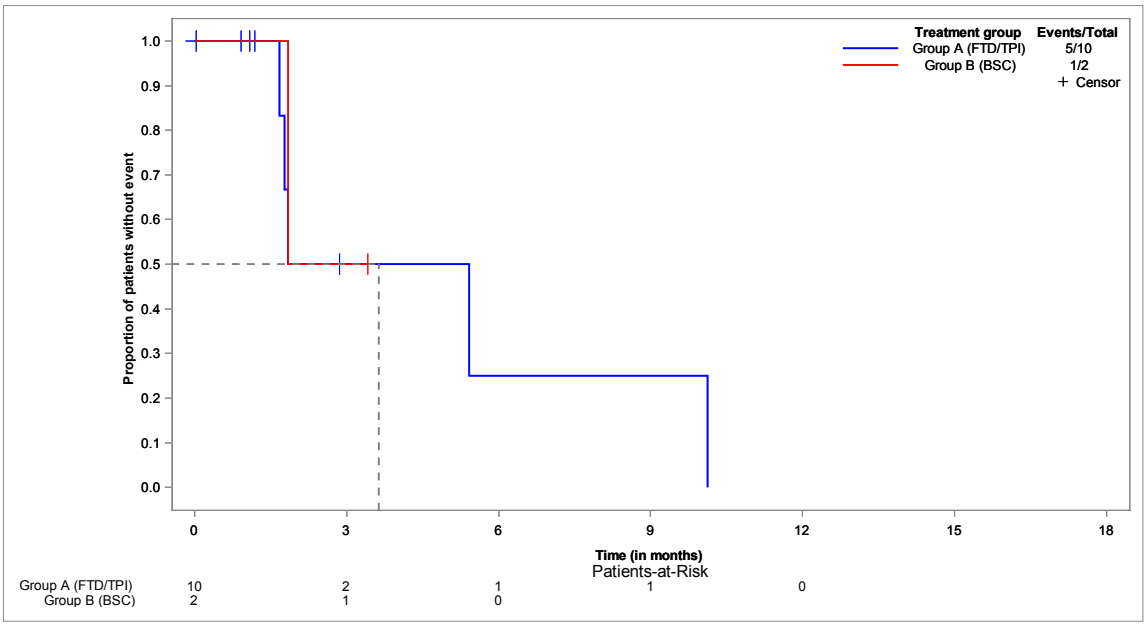

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of PF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



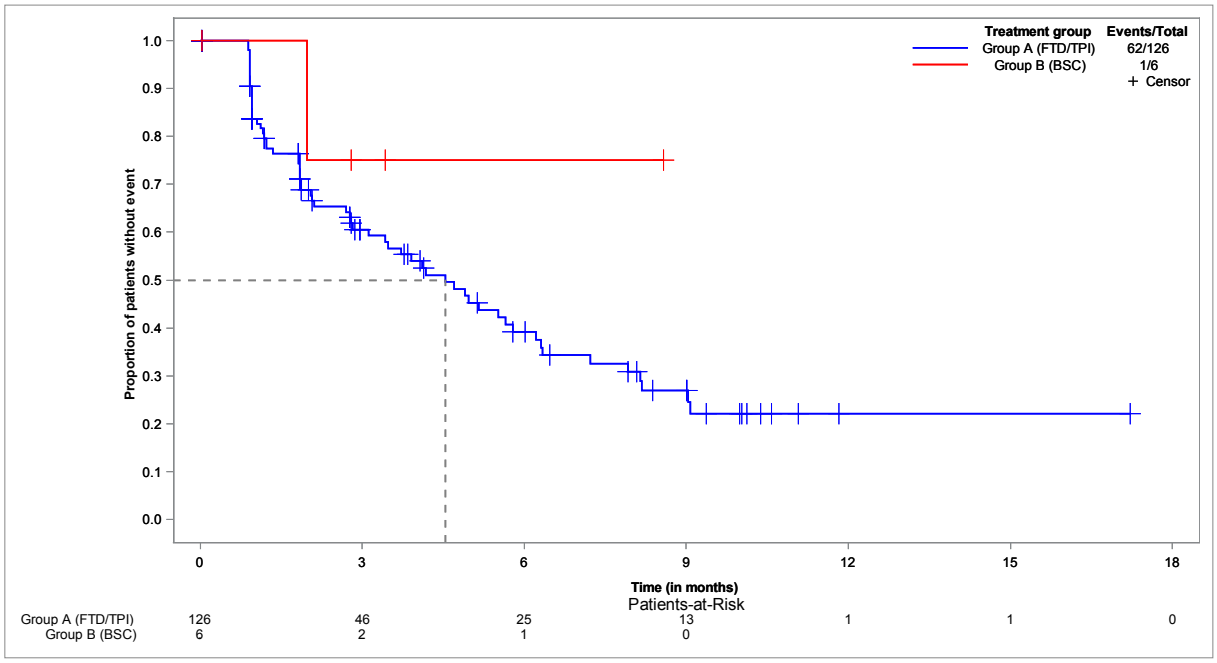
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of PF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



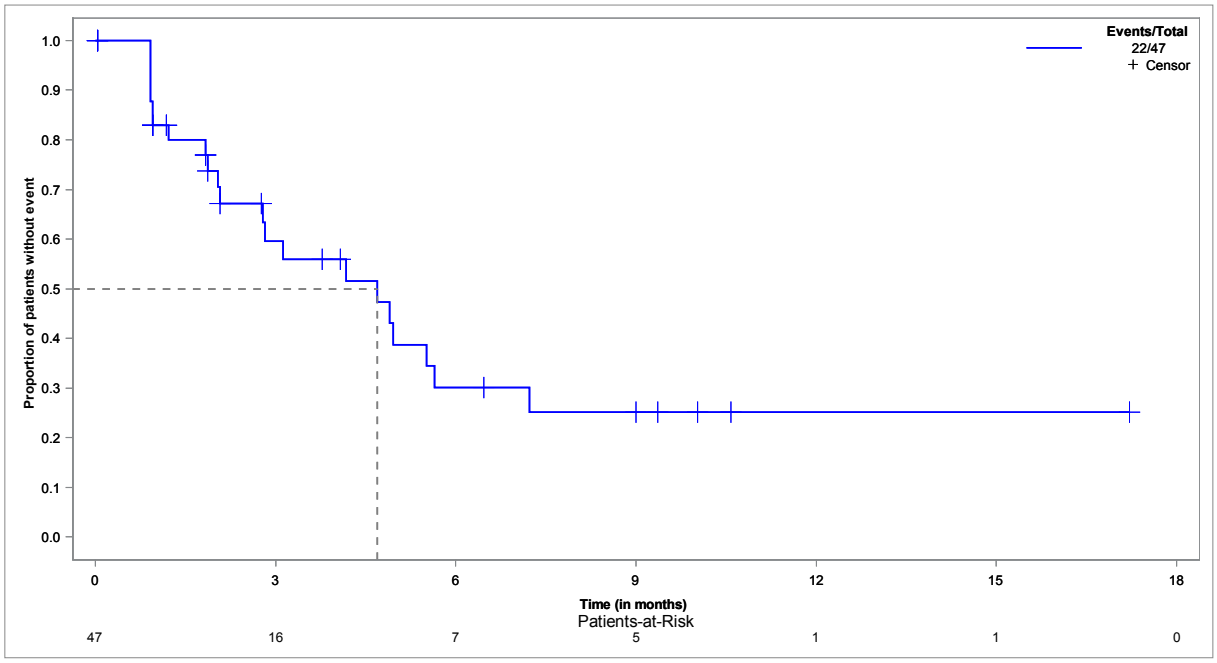

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of PF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



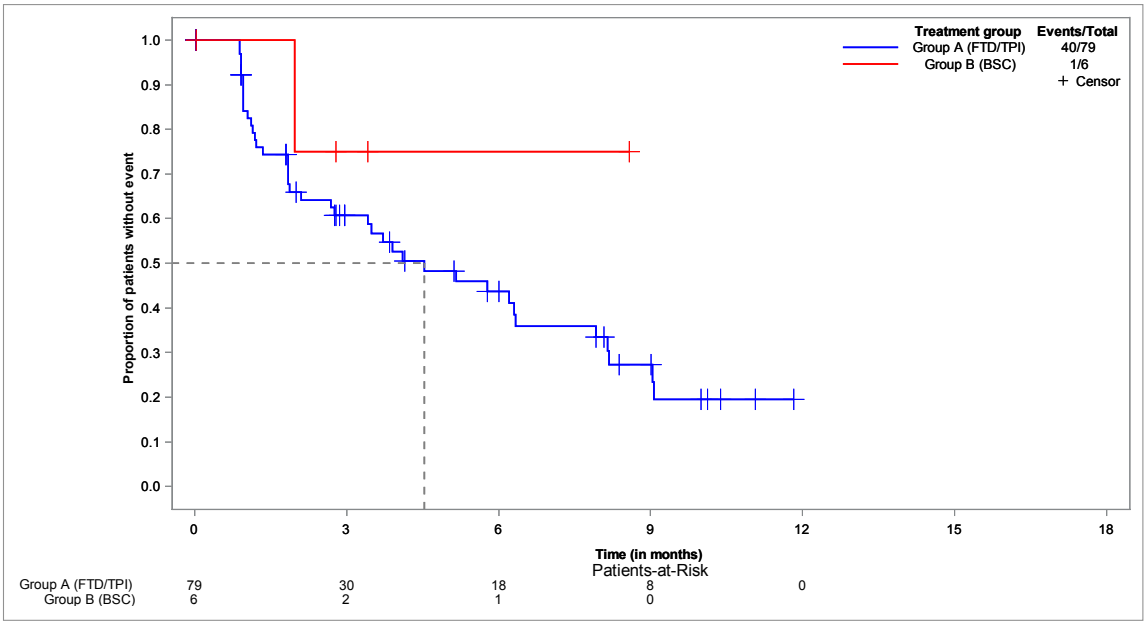
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of RF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



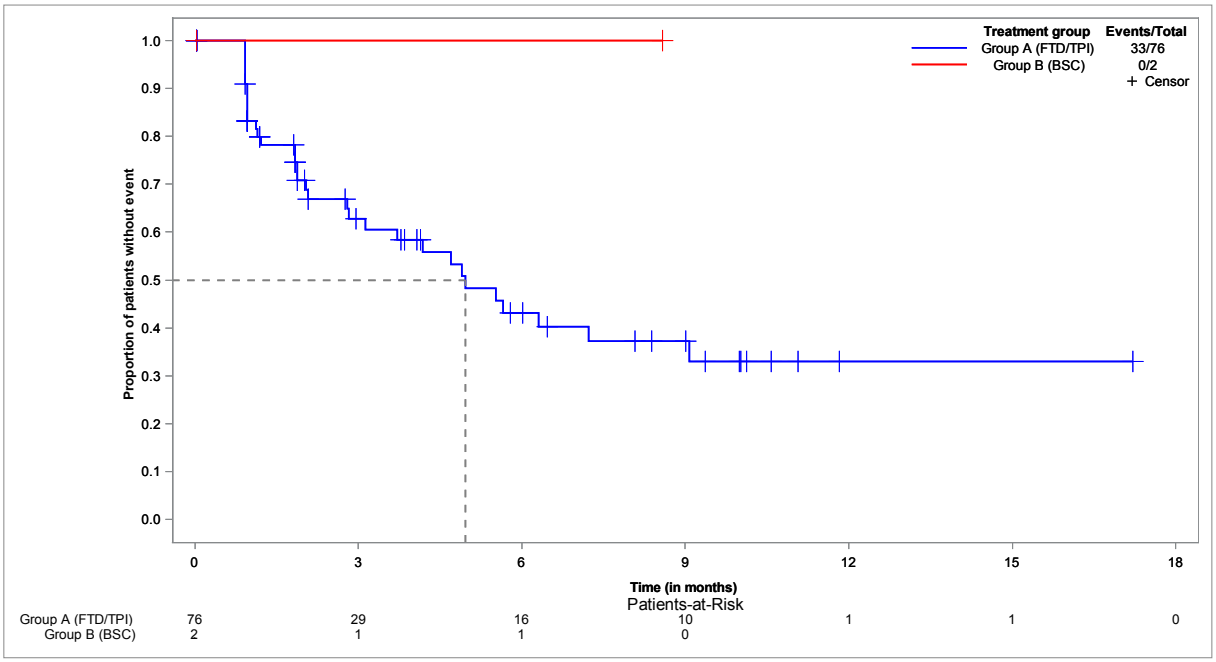

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of RF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



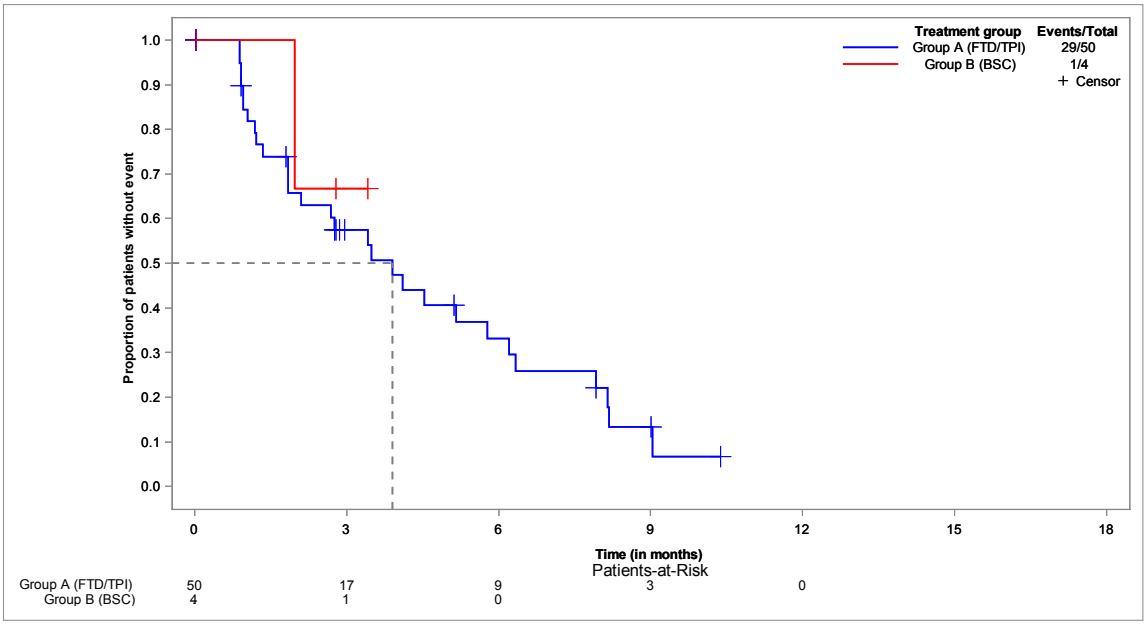
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of RF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



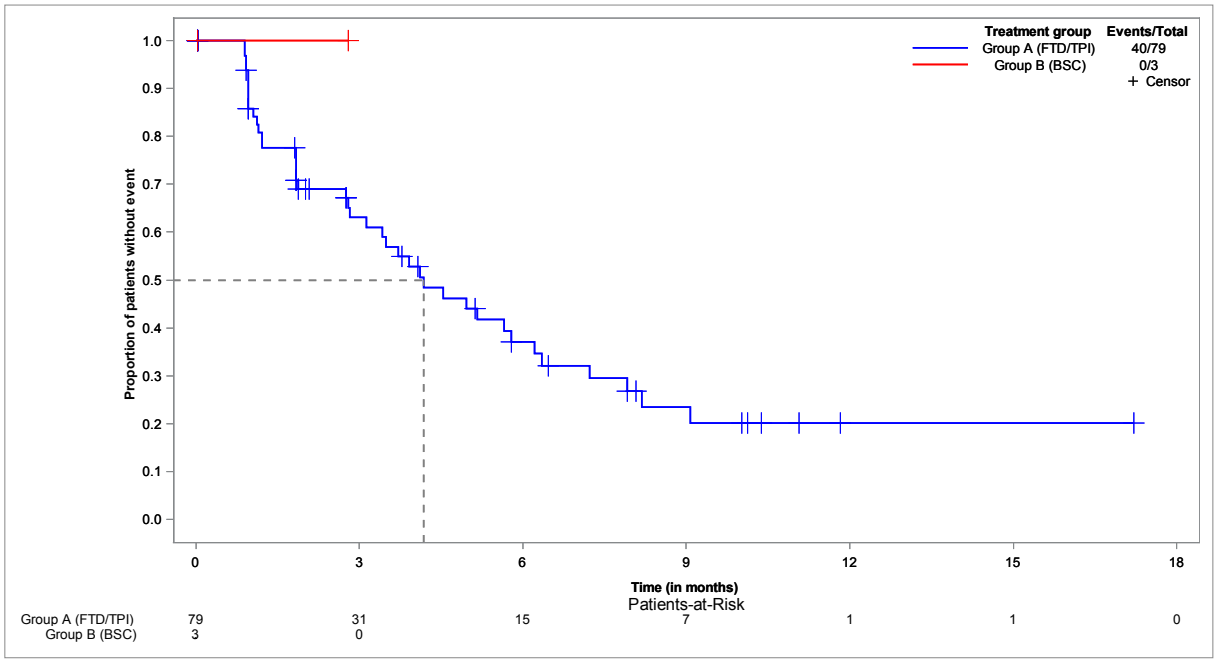

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of RF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



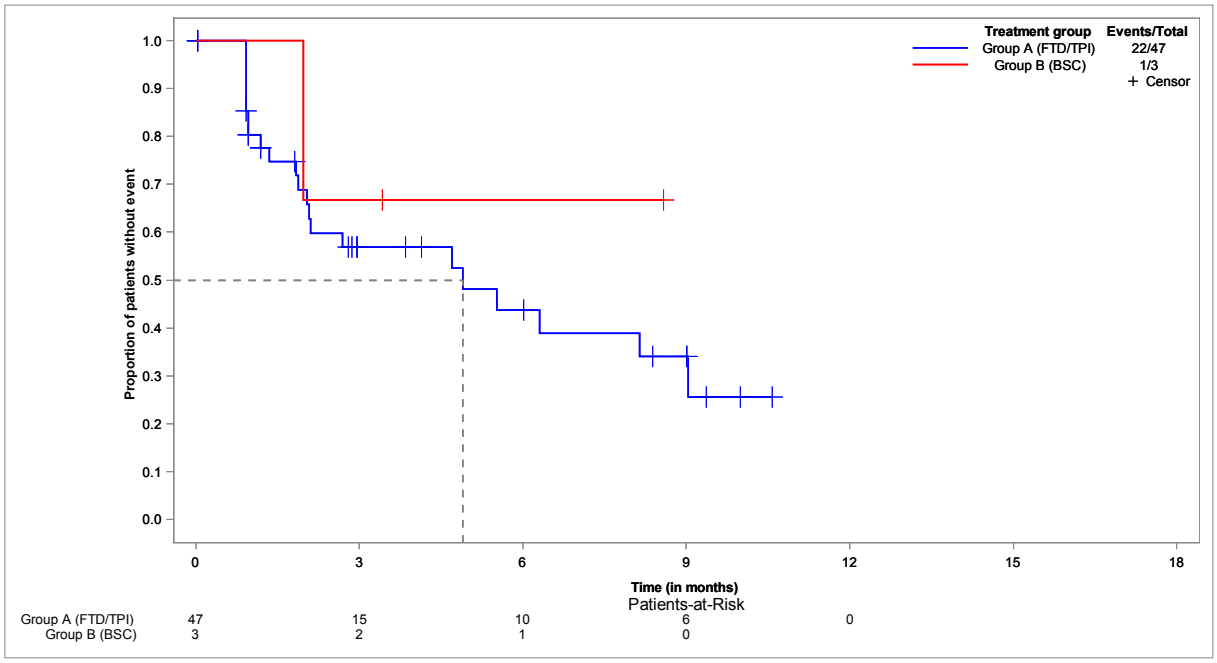
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of RF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



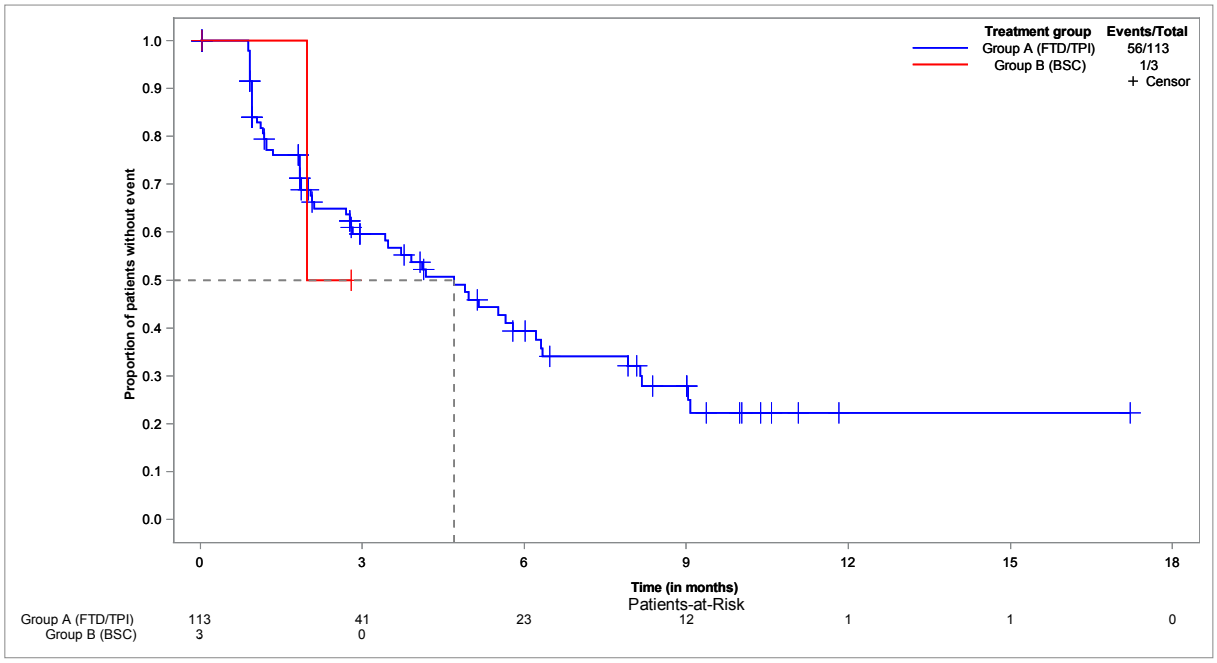

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of RF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



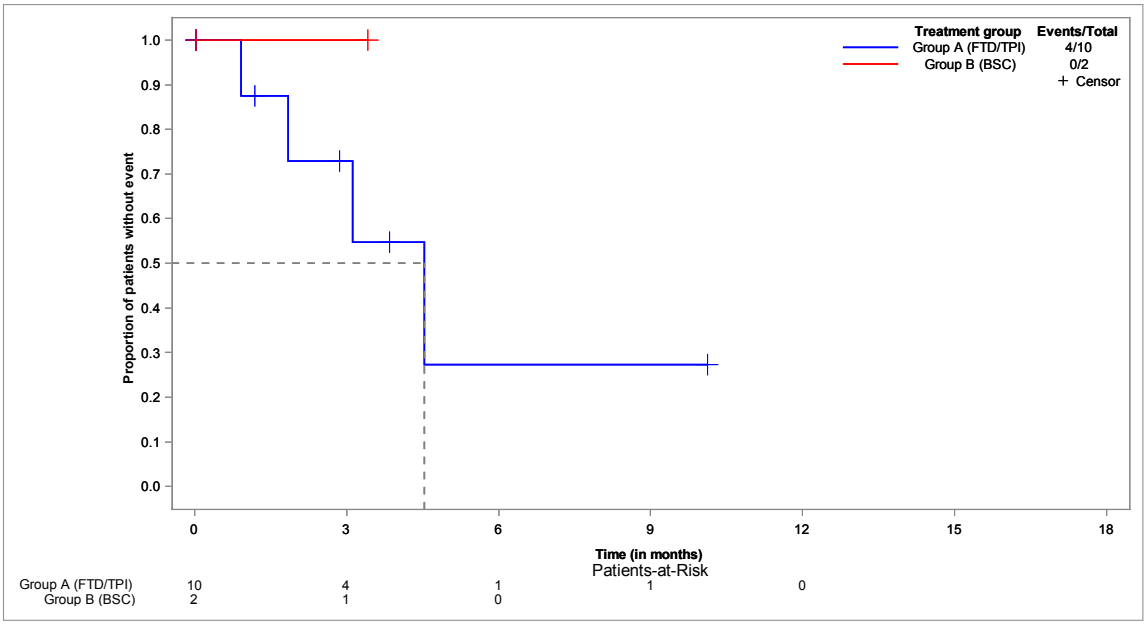
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of RF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



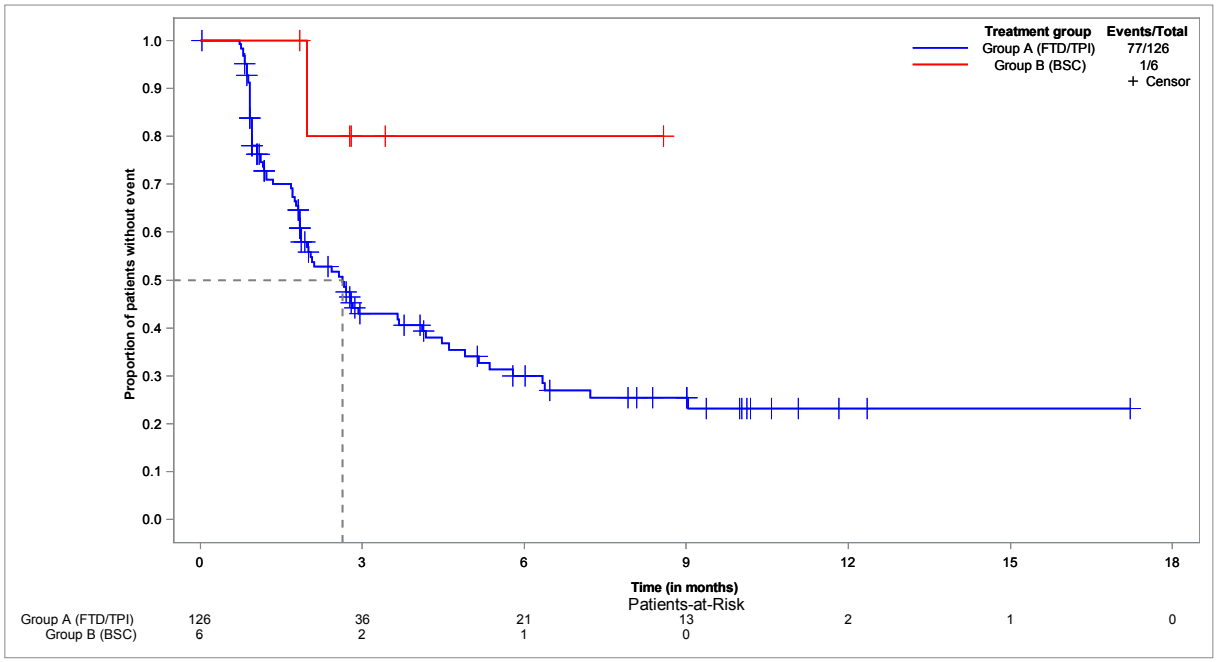

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of RF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



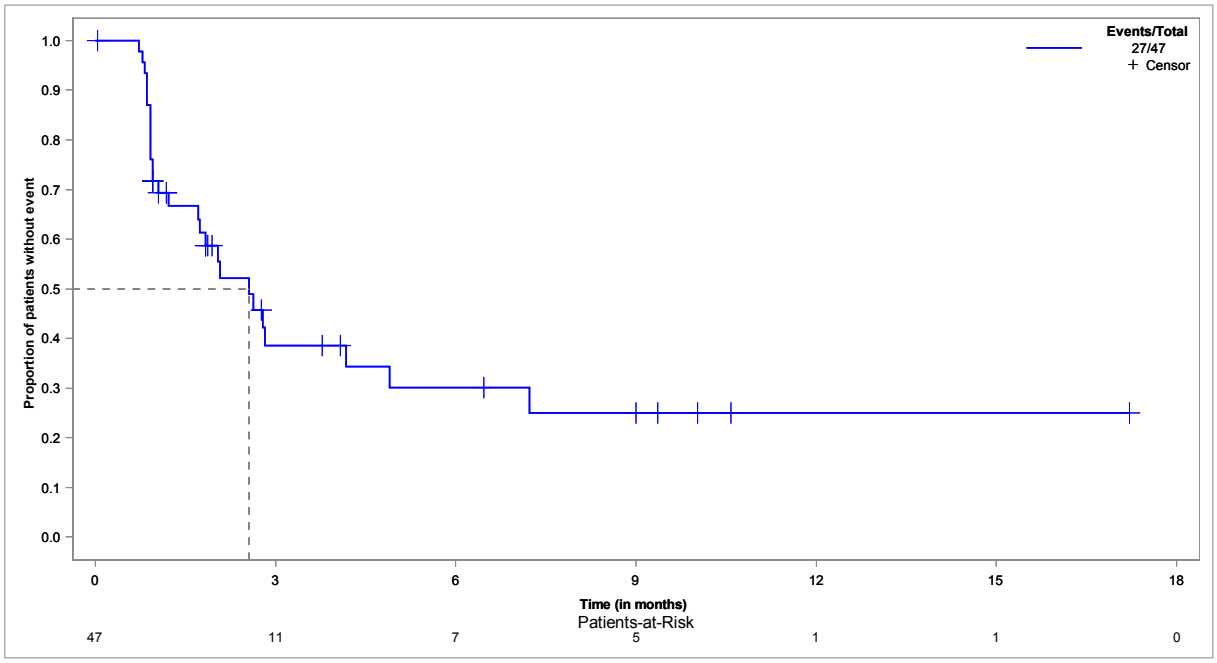
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of RF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



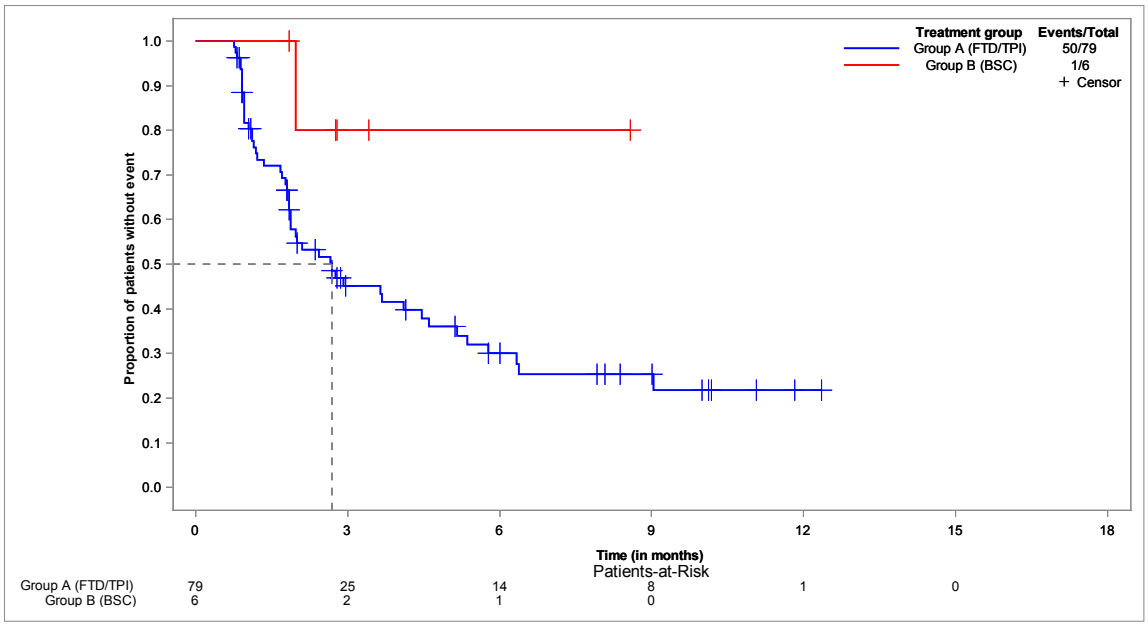

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of RF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



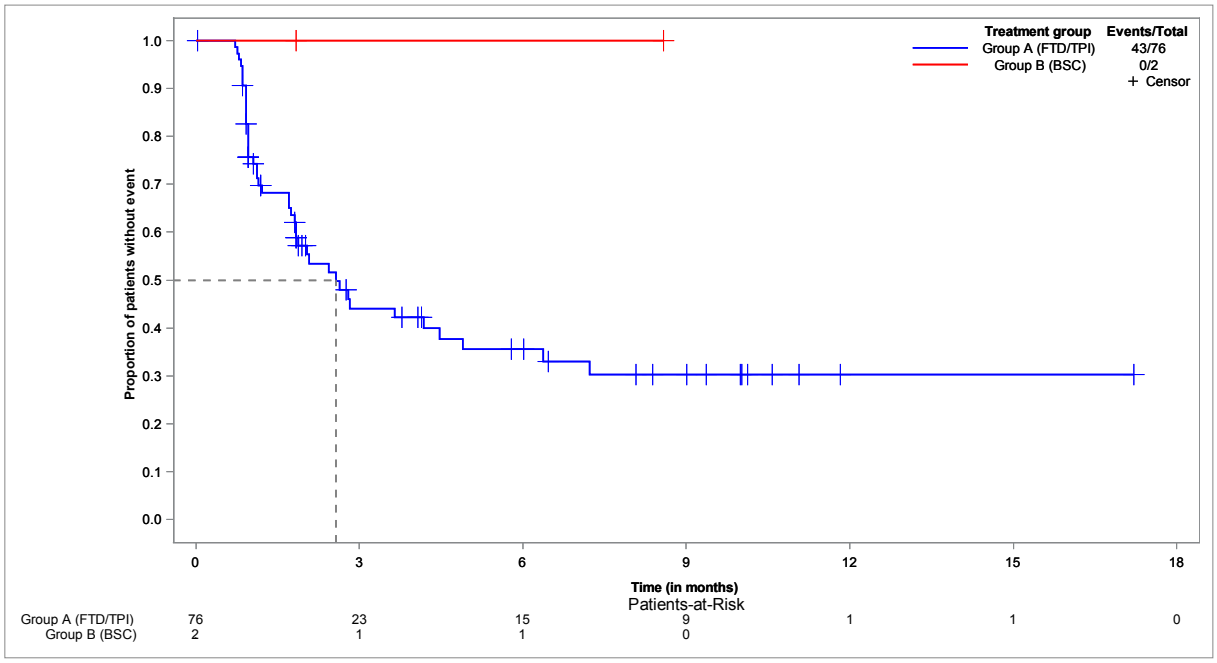
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of RF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



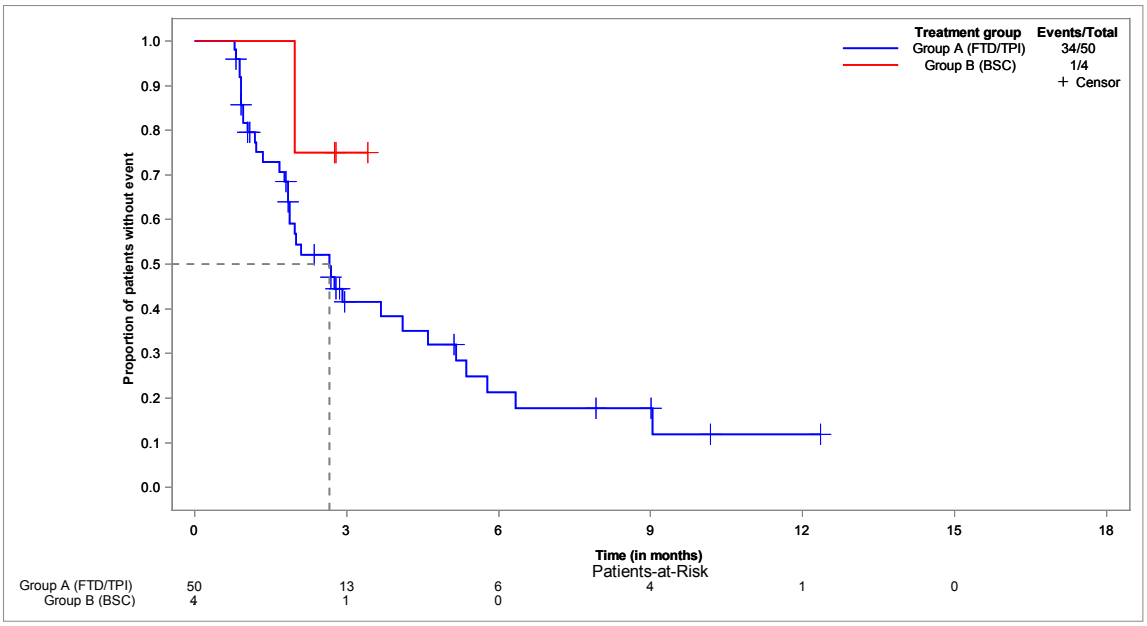

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of RF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



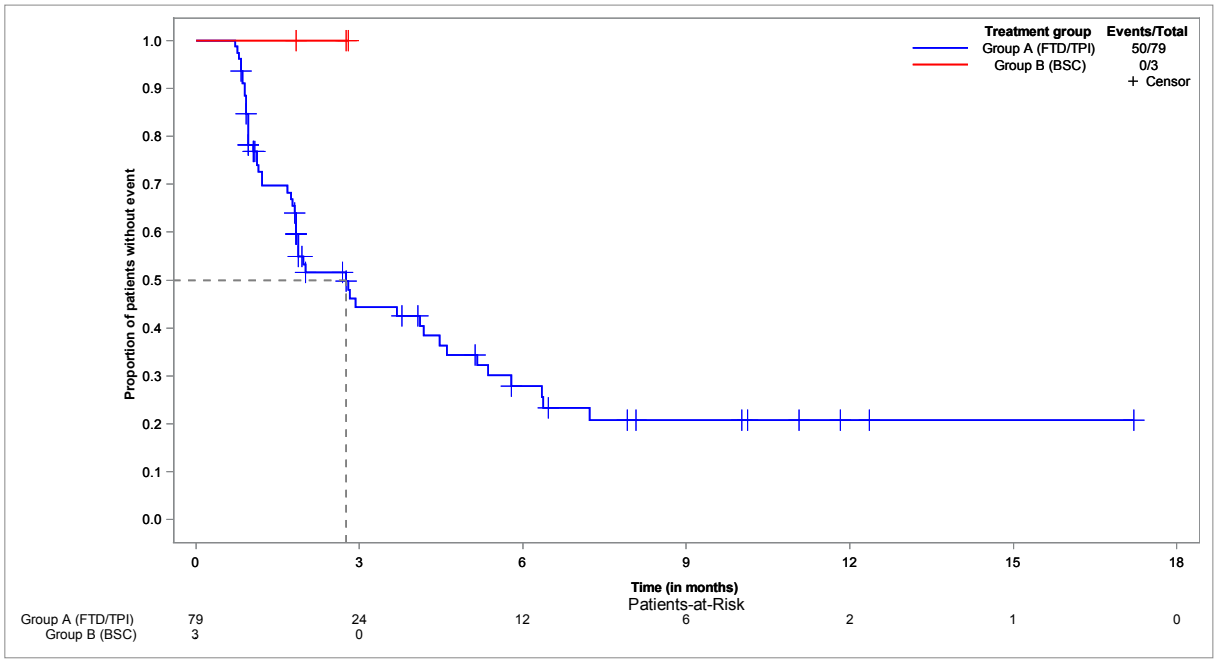
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of RF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



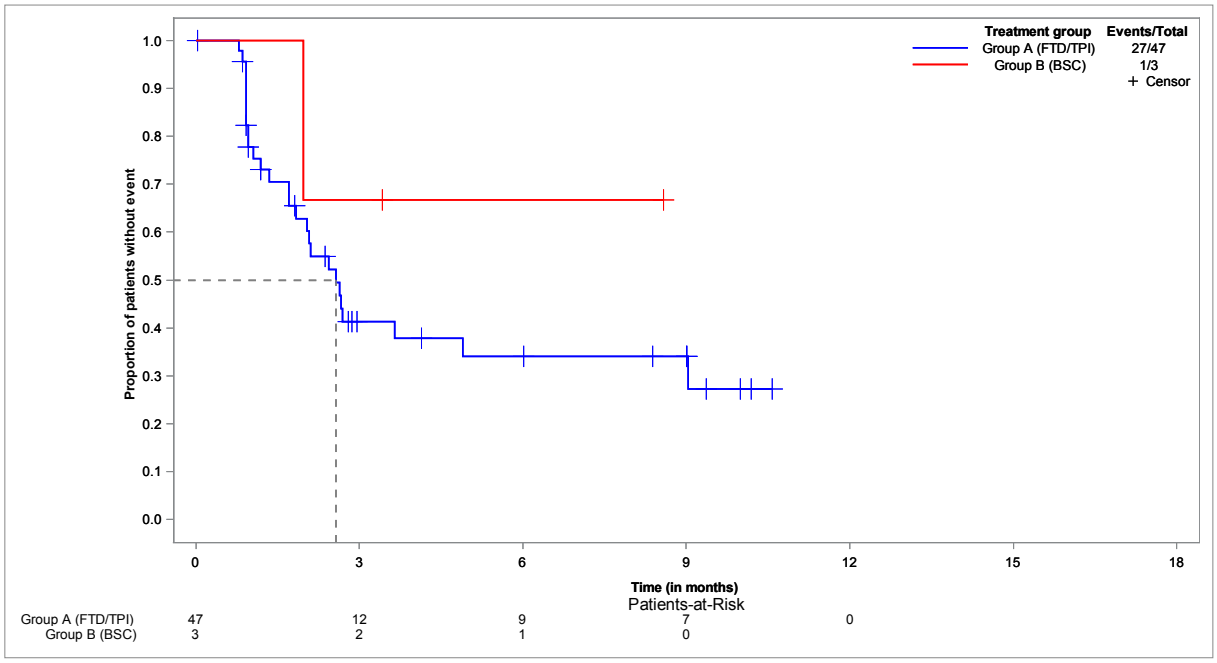

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of RF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



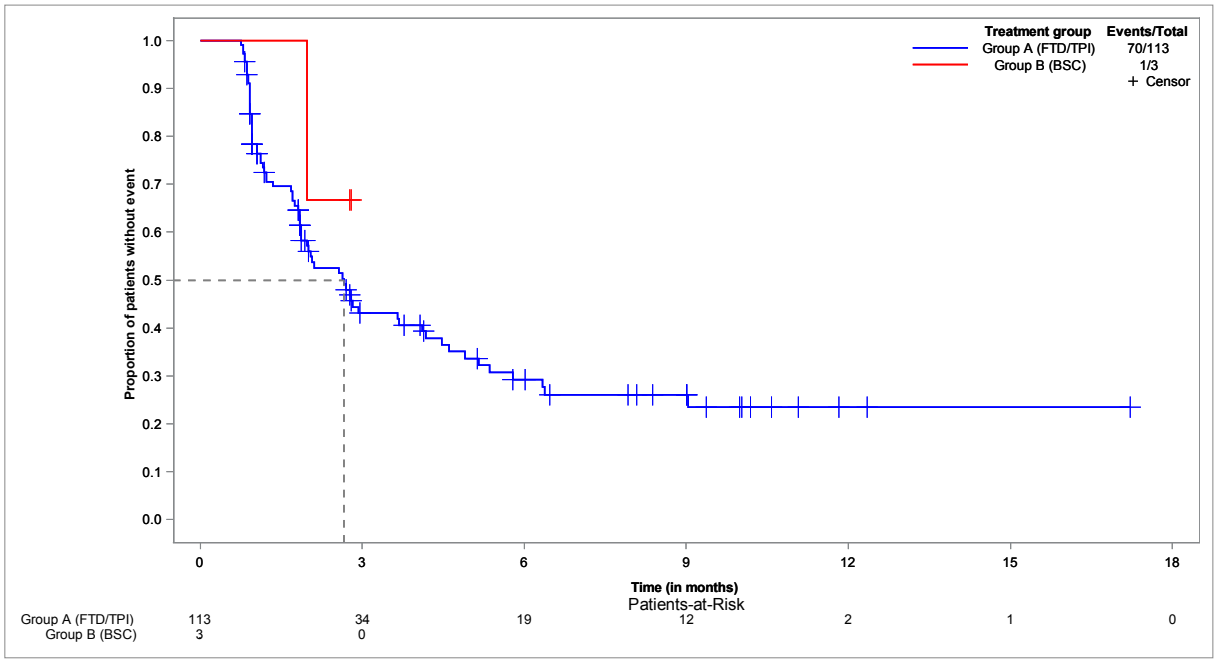
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of RF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



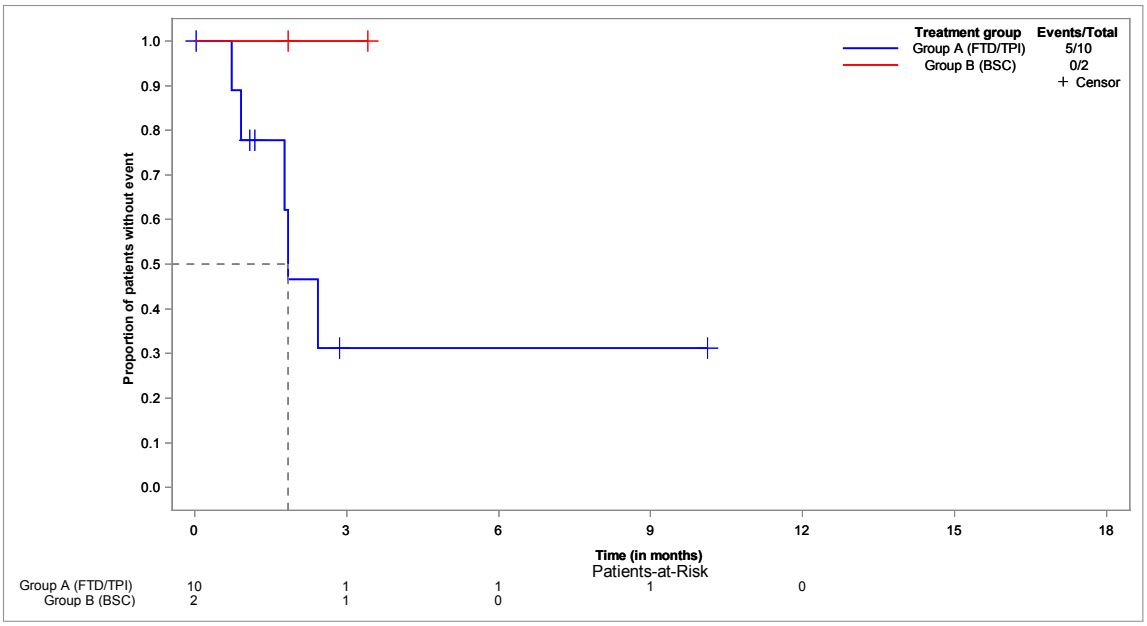

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of RF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



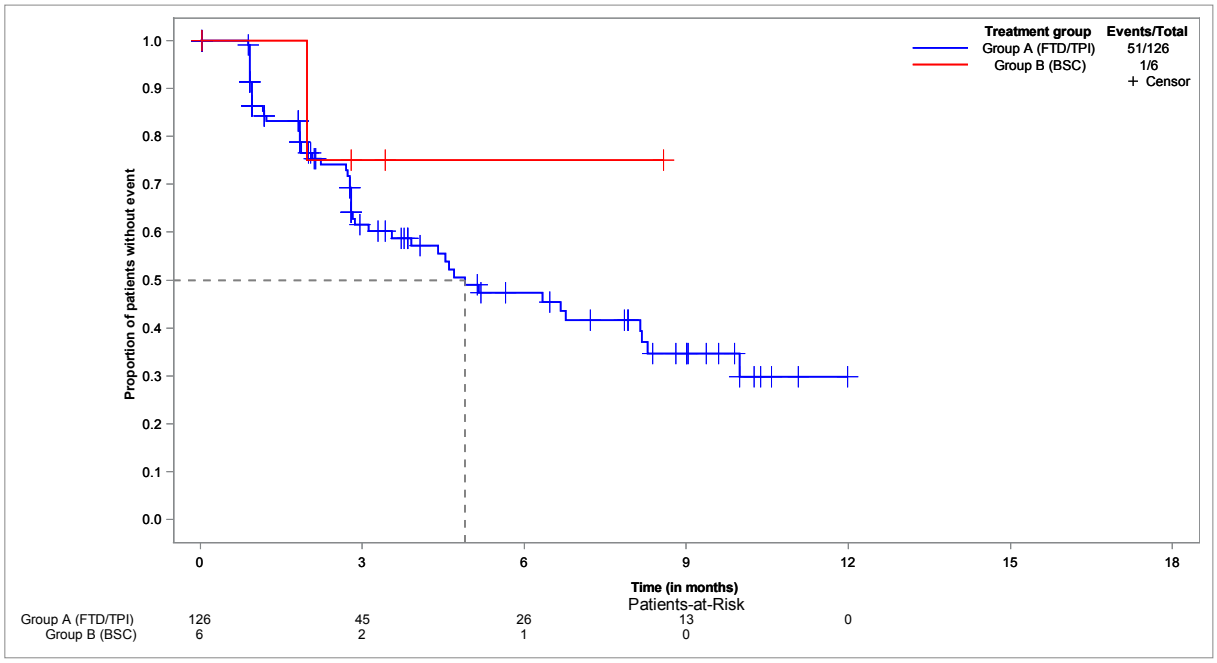
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of RF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



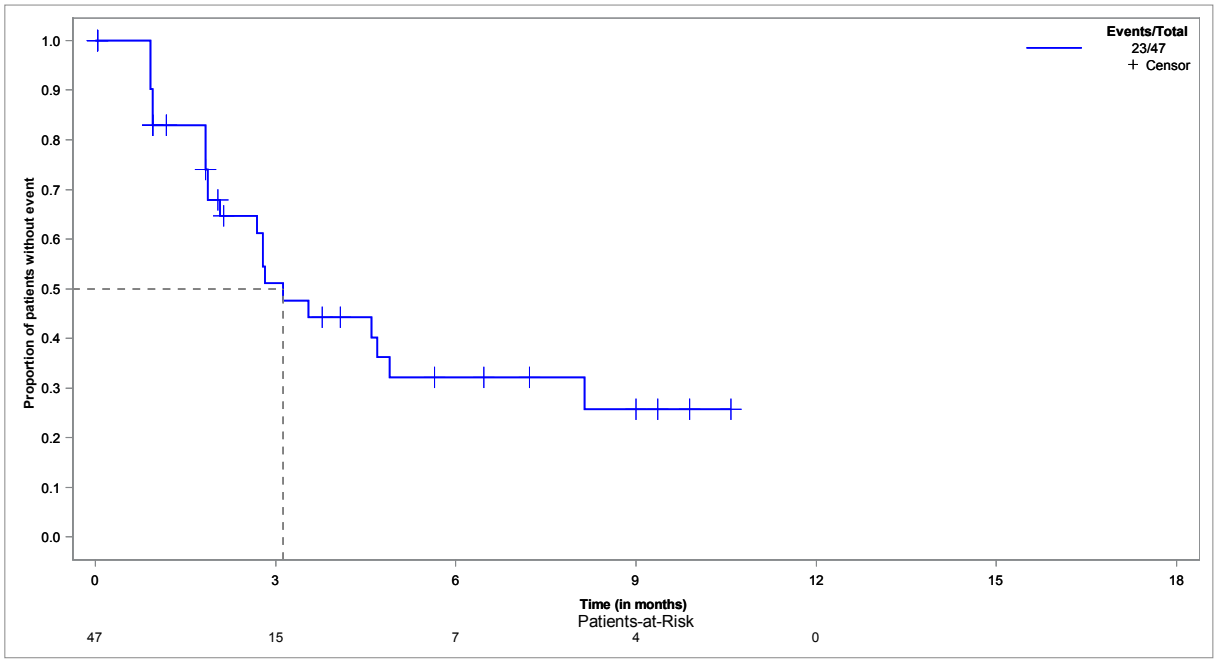

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of RF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



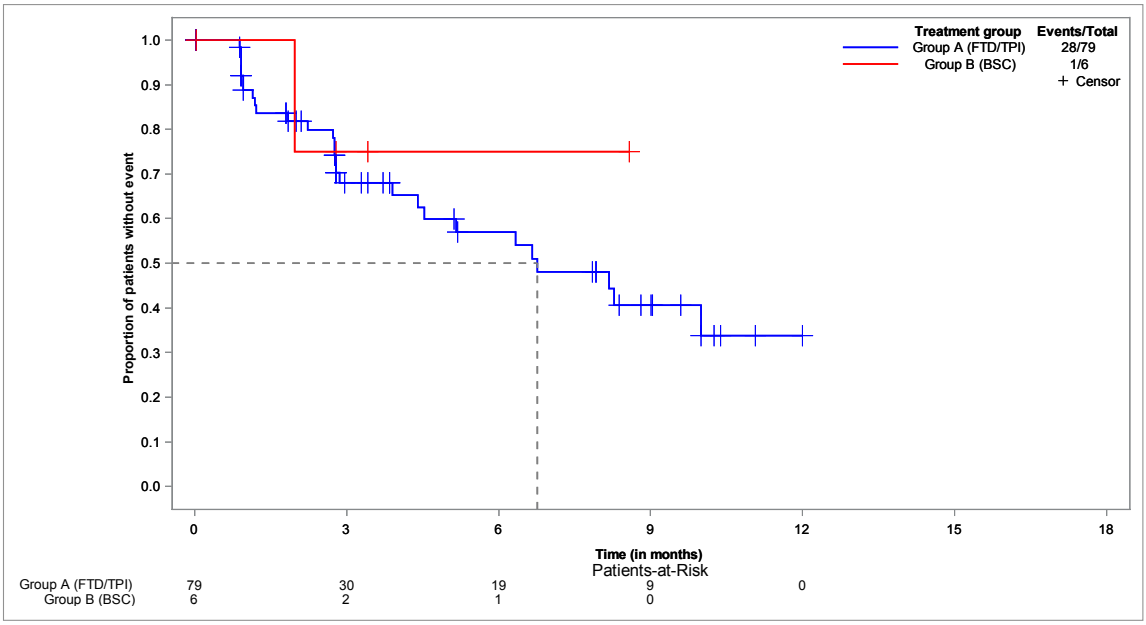
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of EF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



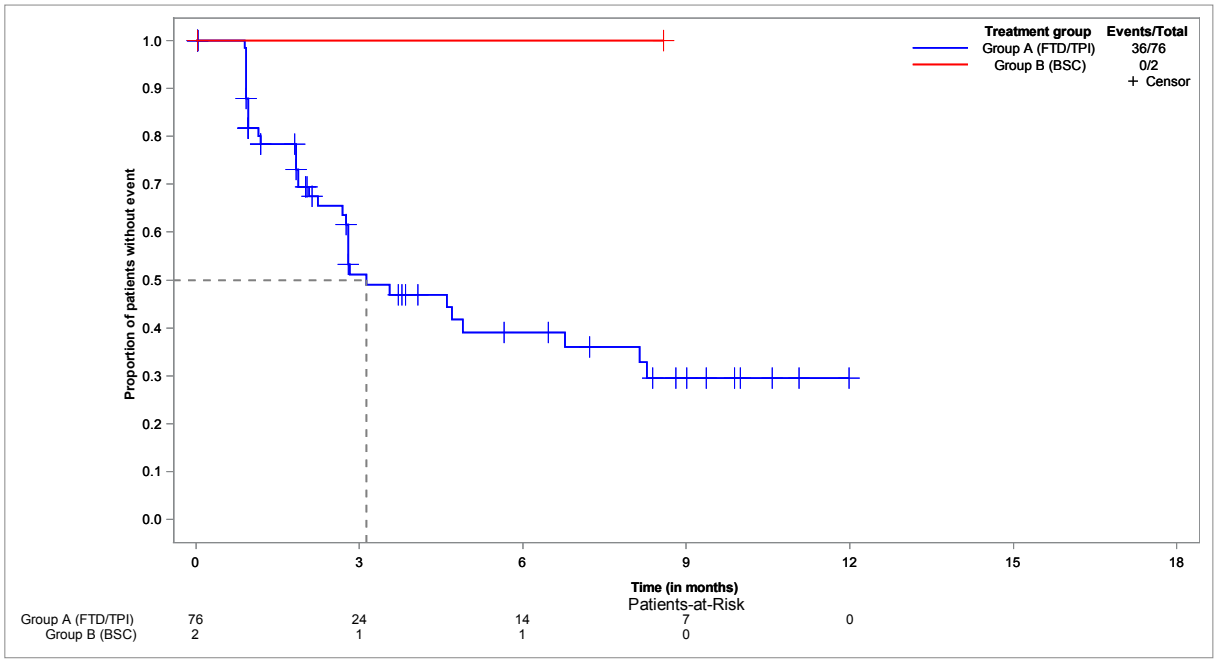

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of EF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



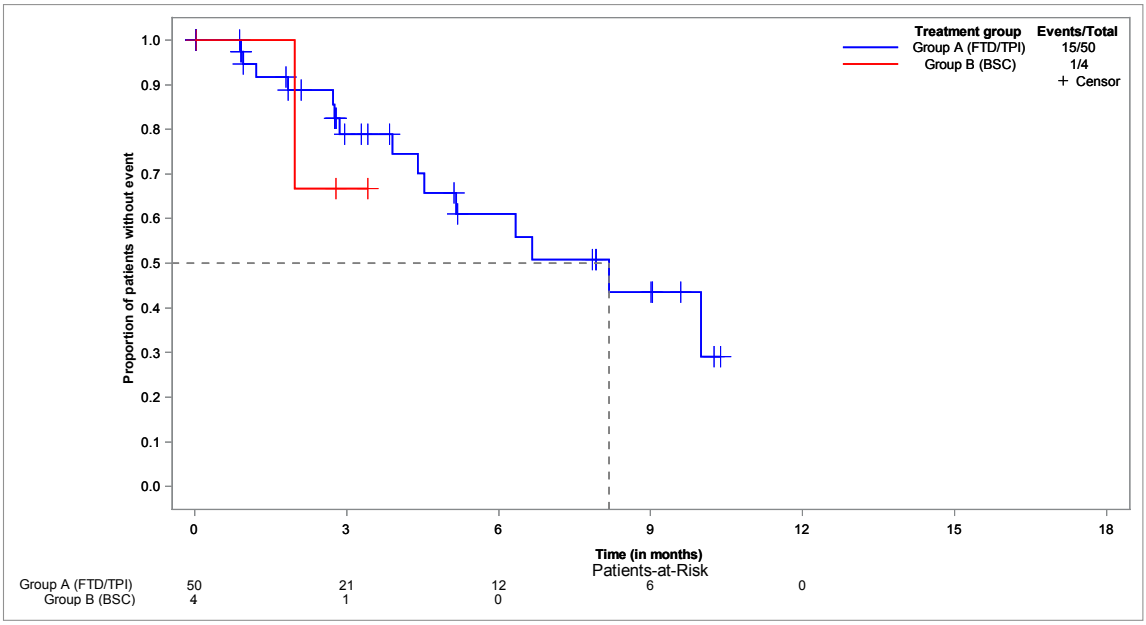
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of EF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



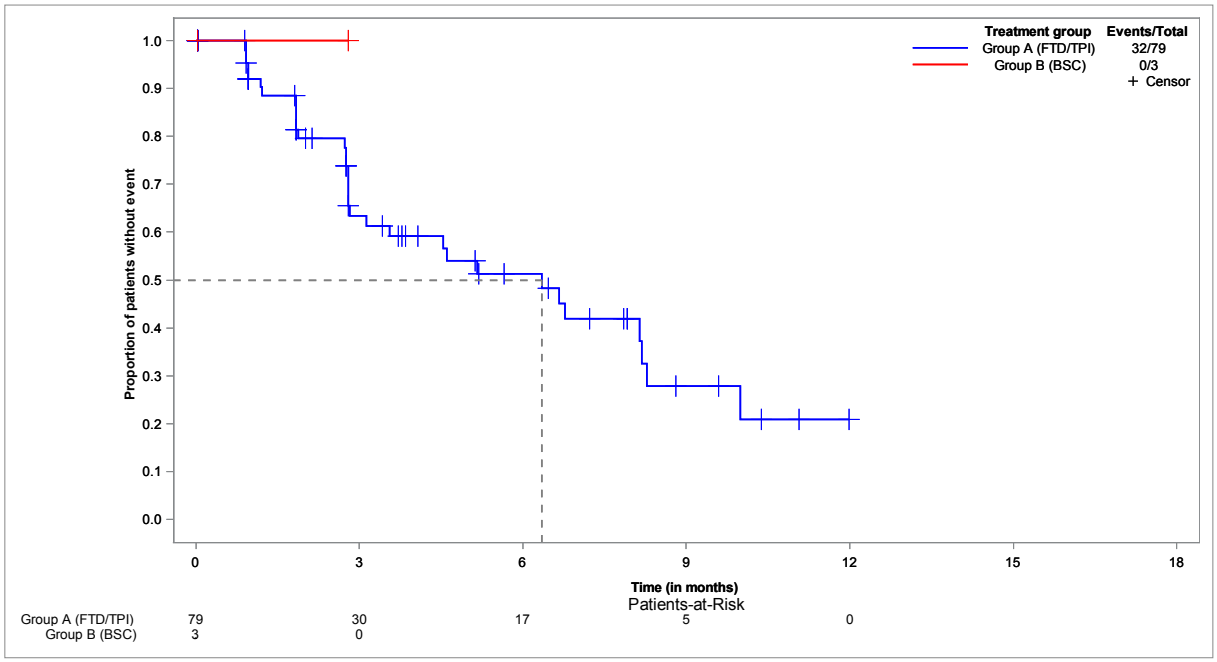

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of EF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



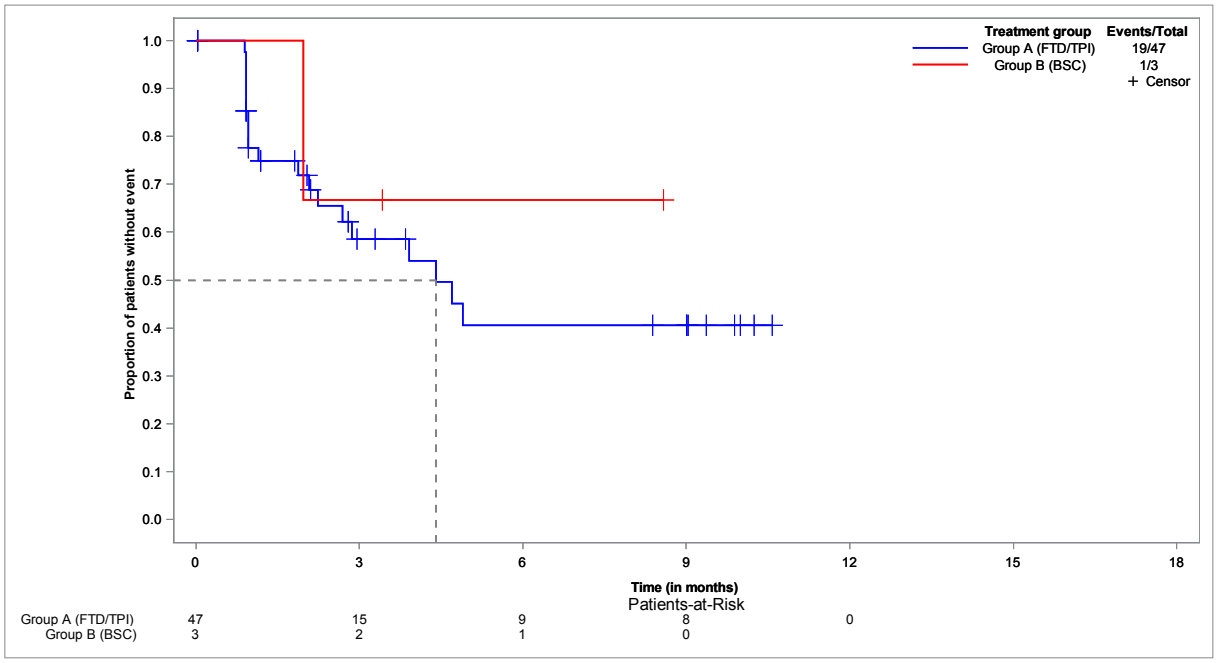
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of EF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



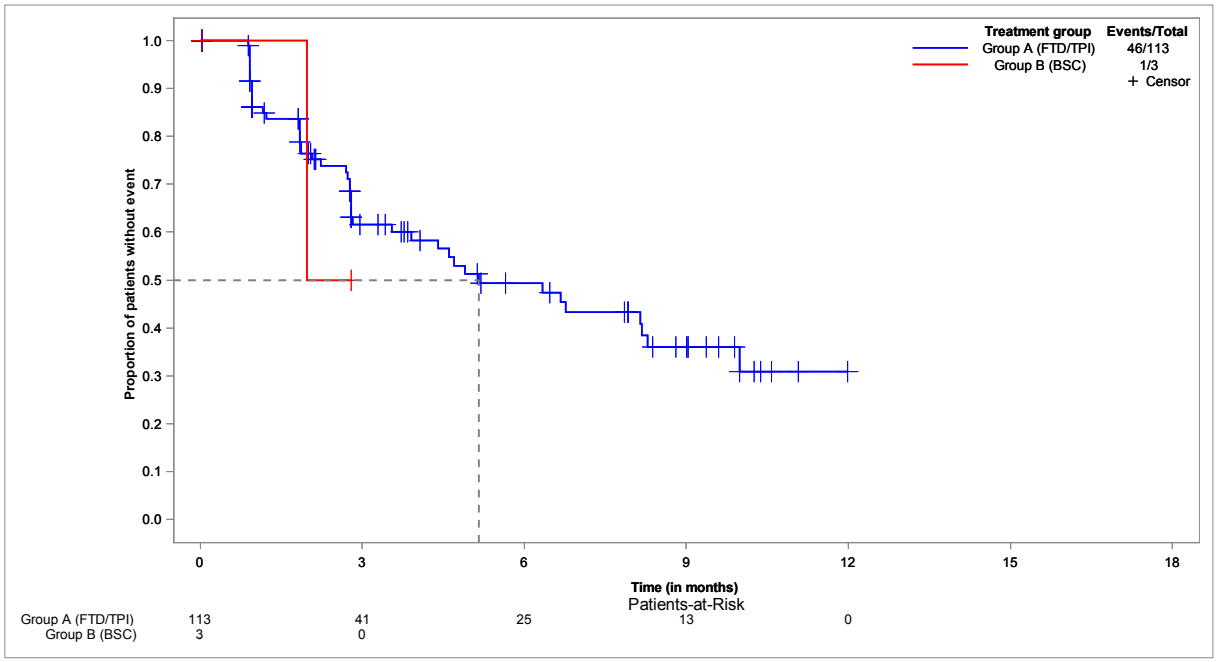

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of EF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



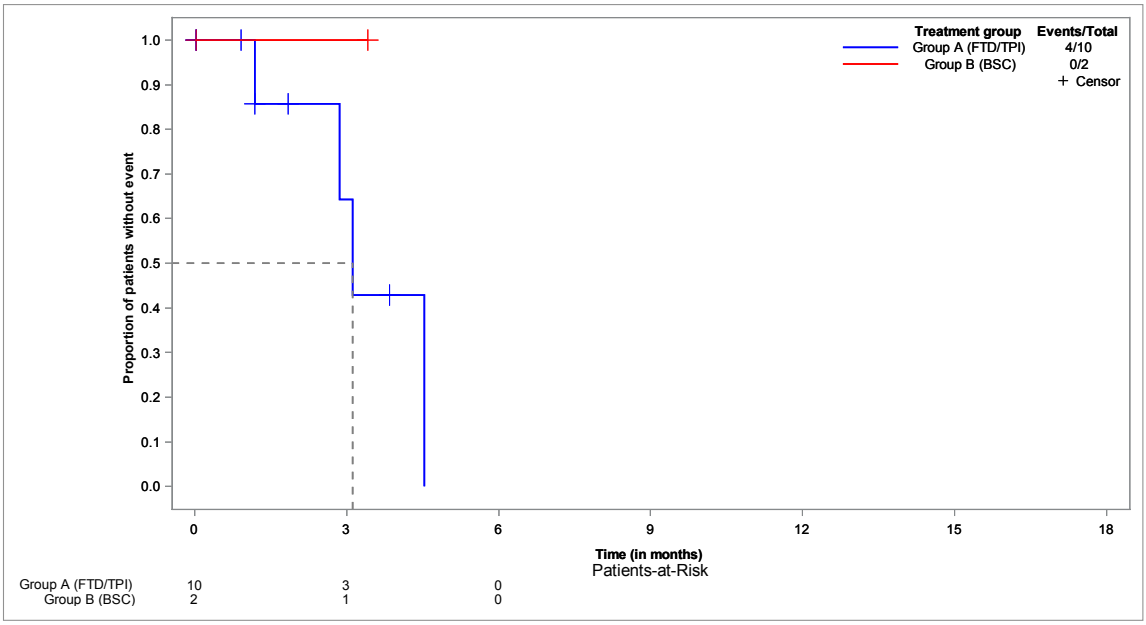
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of EF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



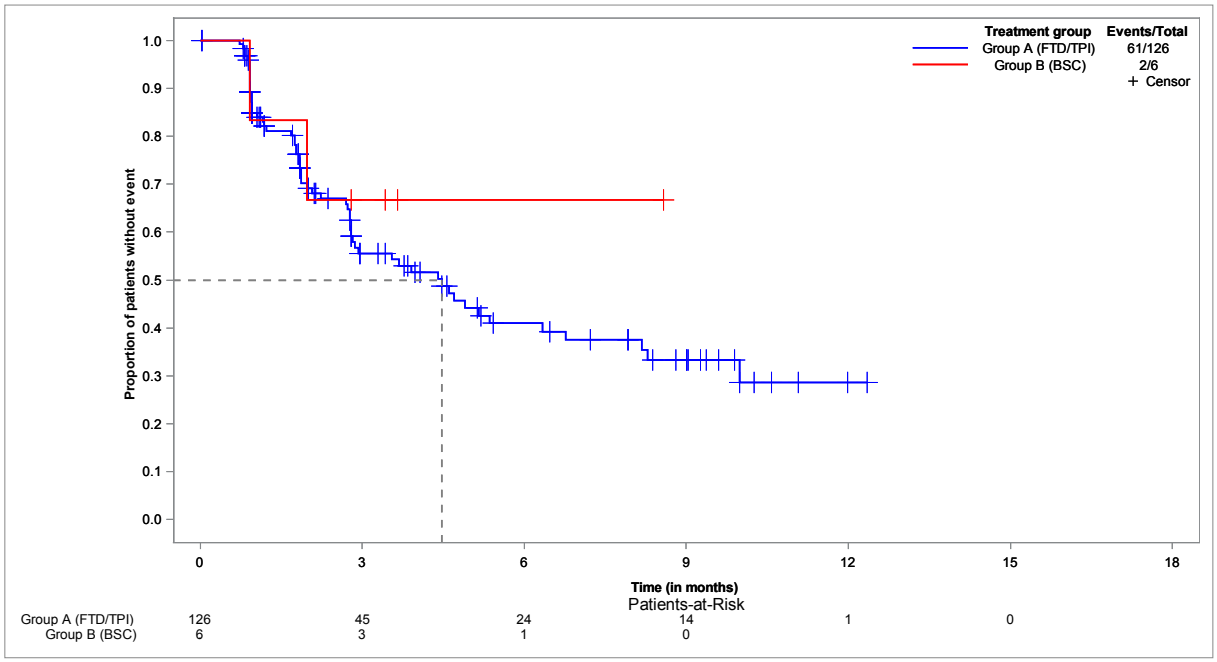

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of EF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



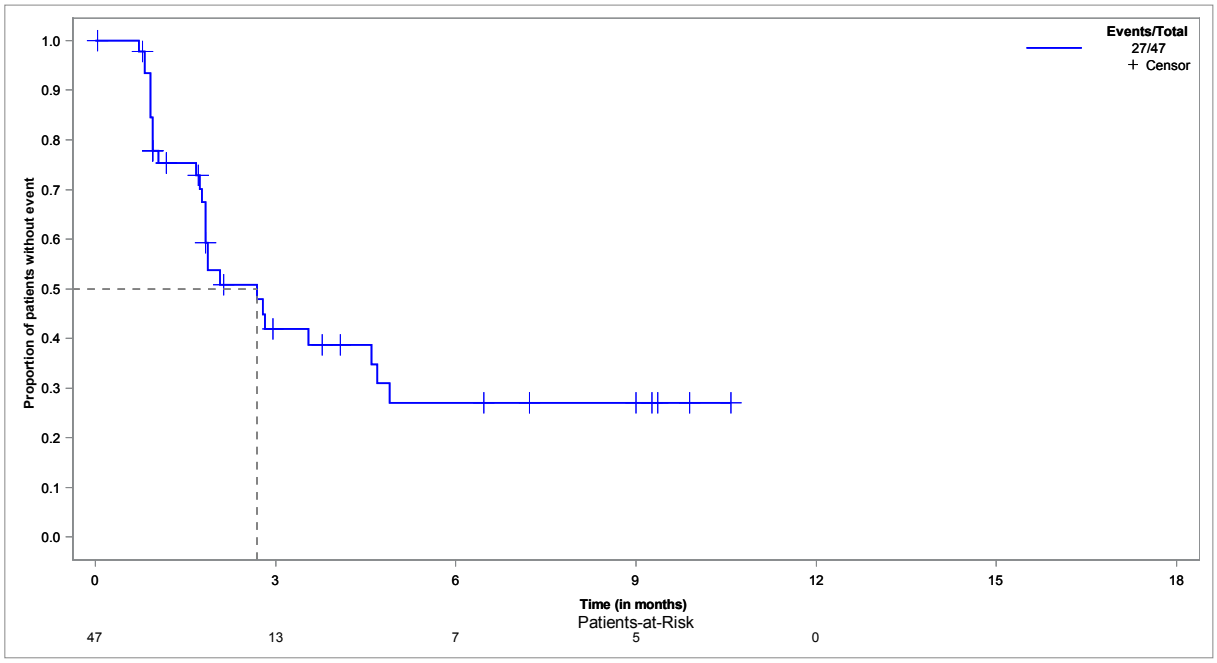
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of EF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



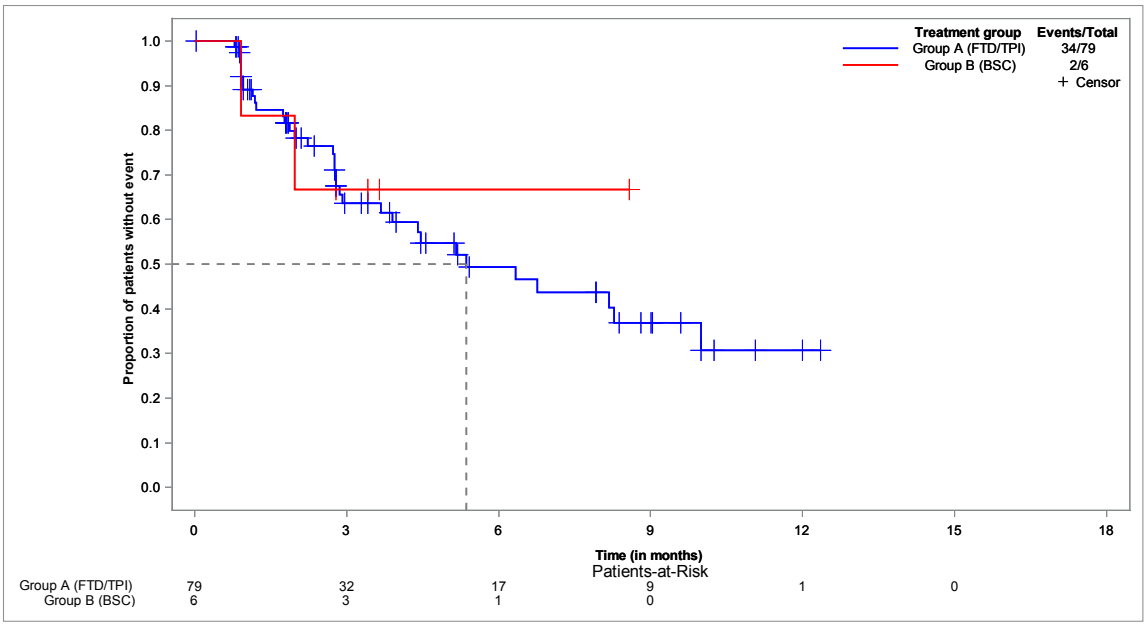

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of EF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



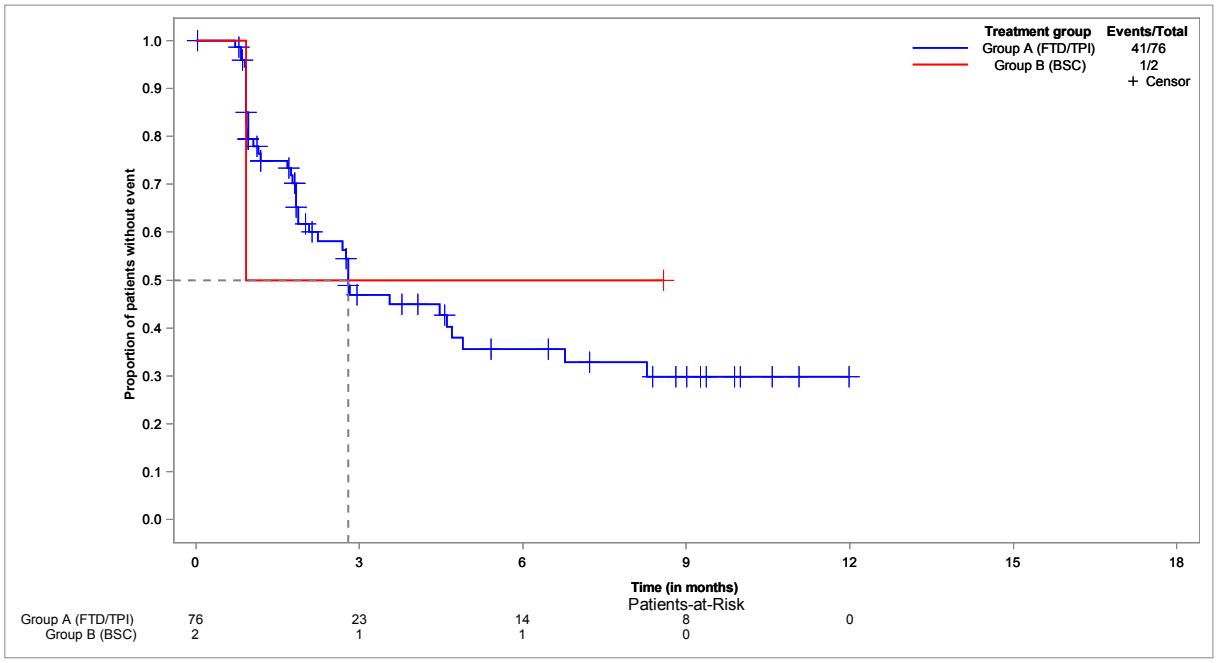
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of EF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



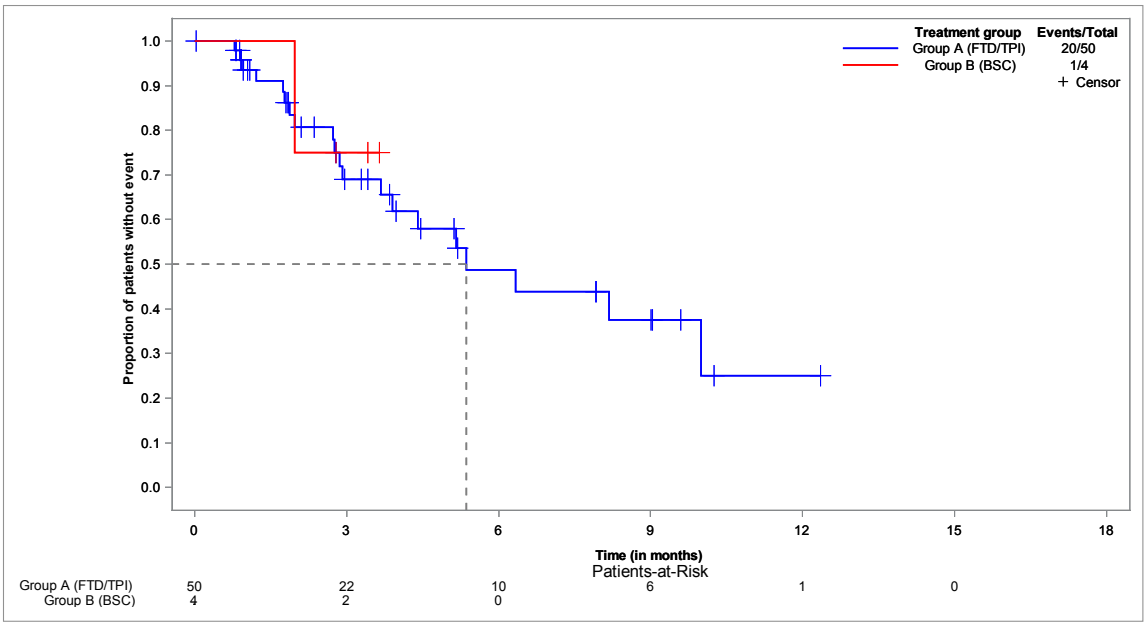

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of EF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



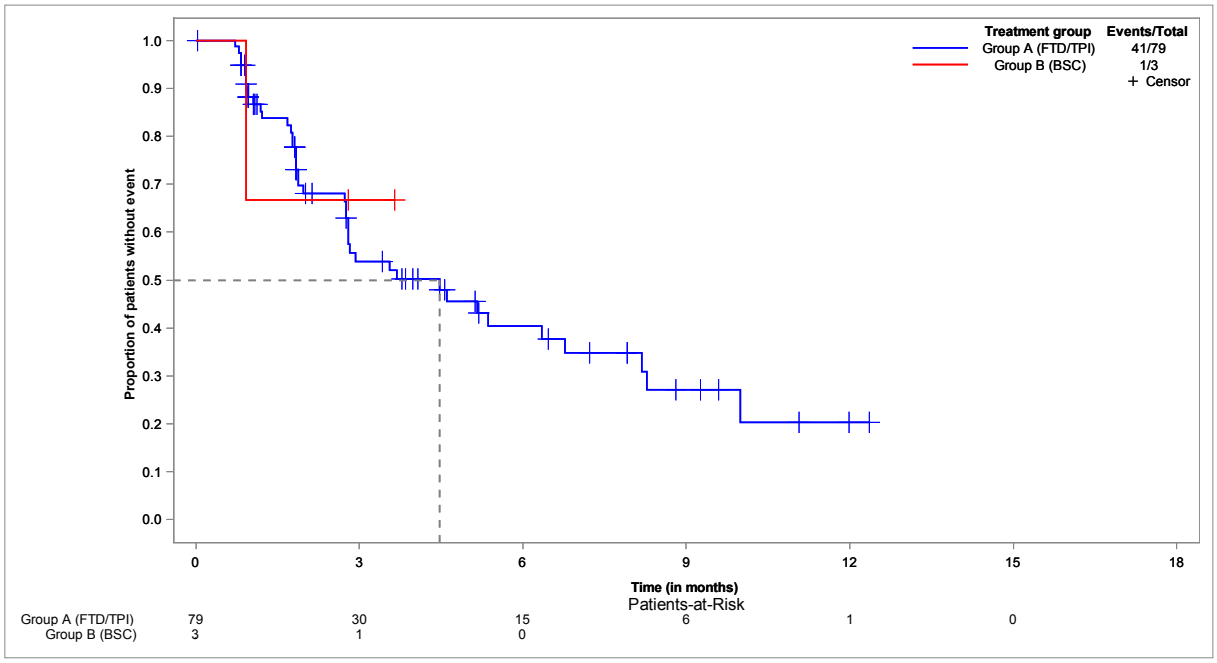
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of EF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



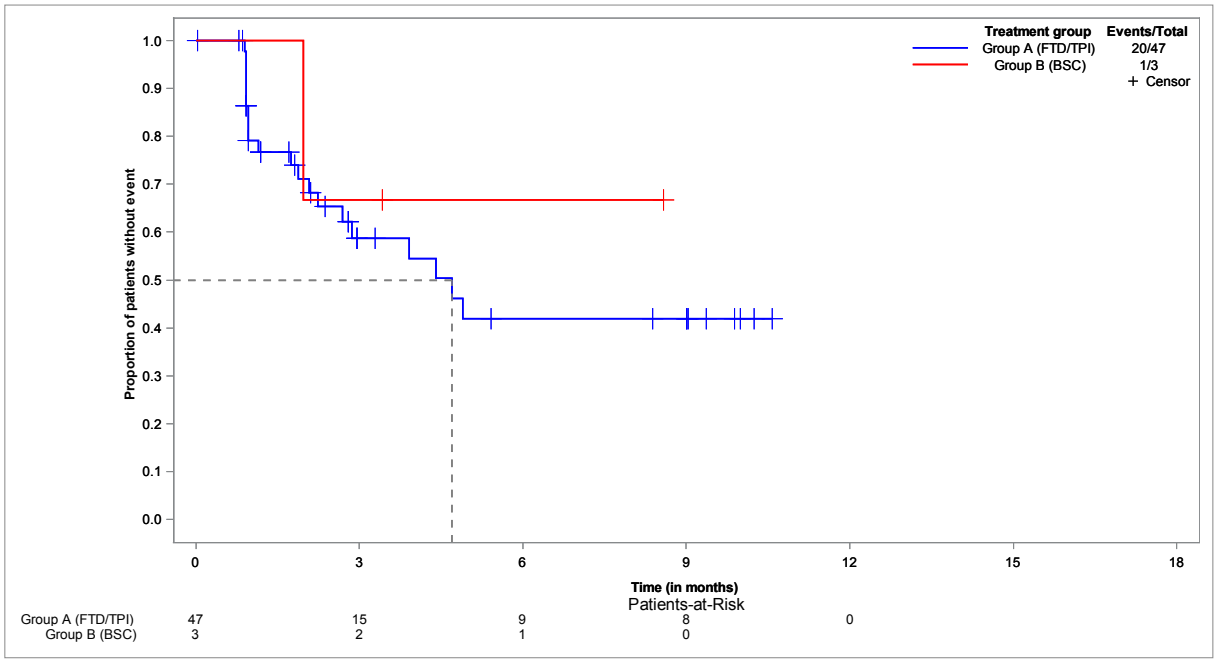

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of EF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



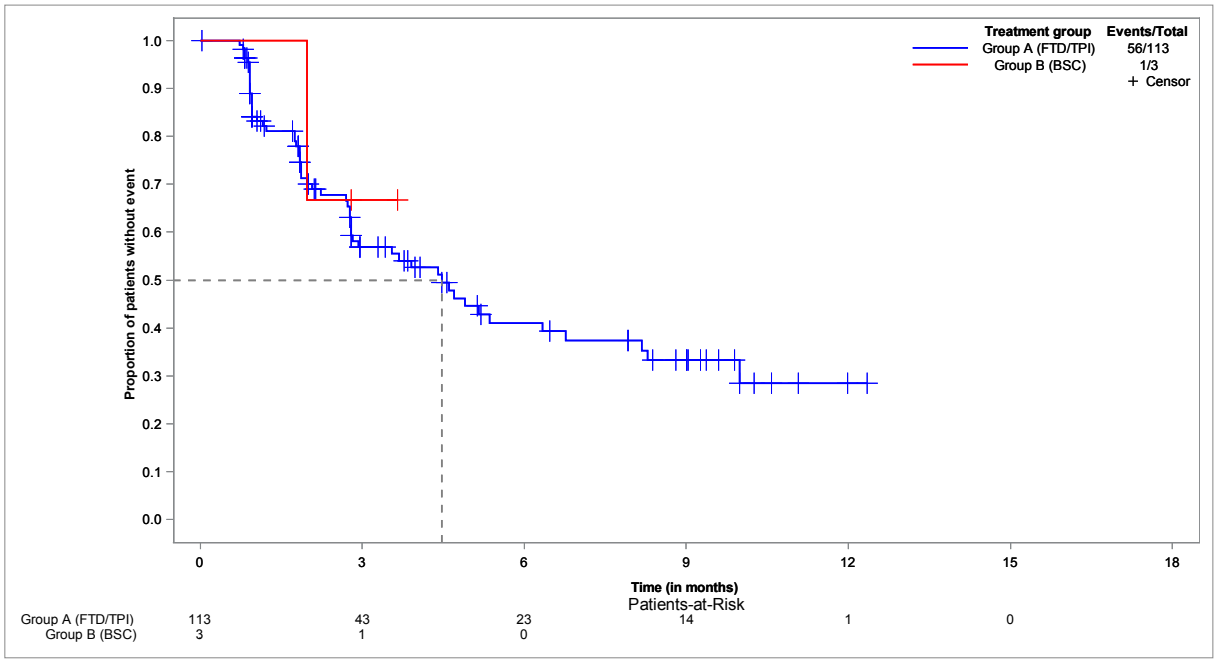
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of EF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



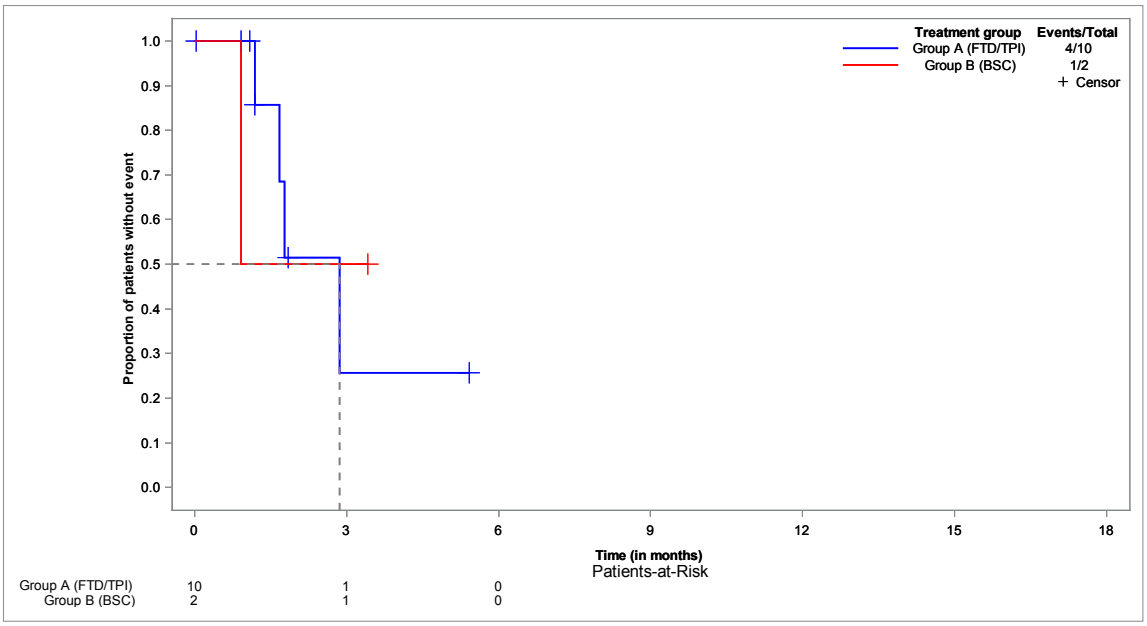

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of EF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



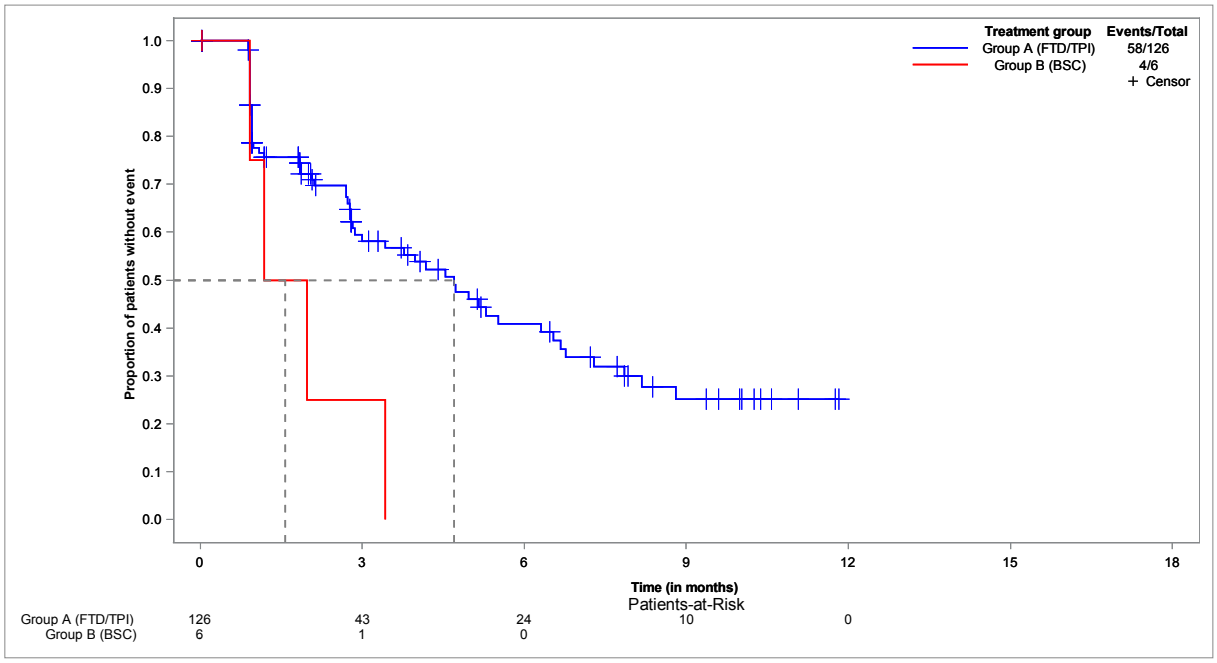
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of EF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



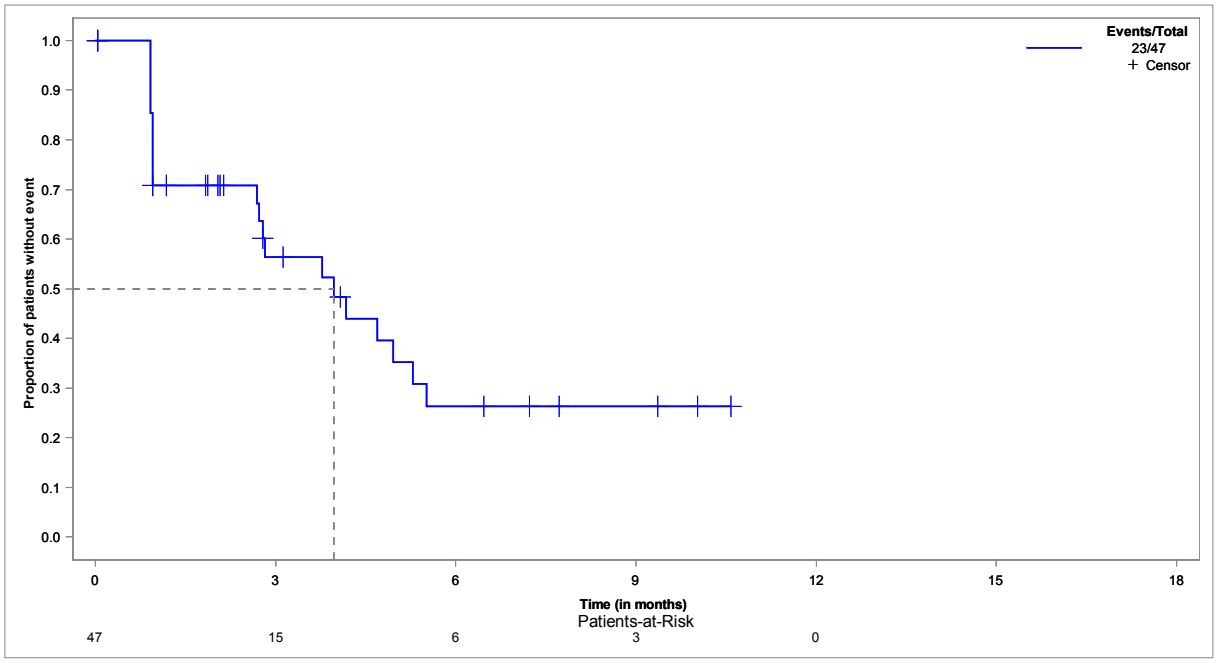

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of EF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



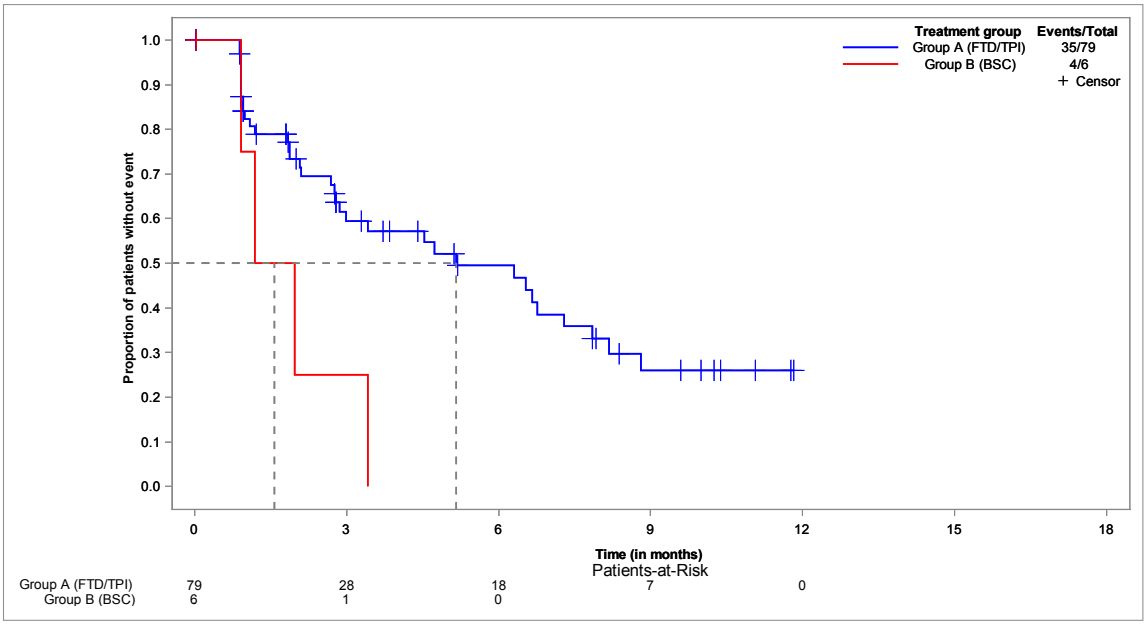
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of CF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



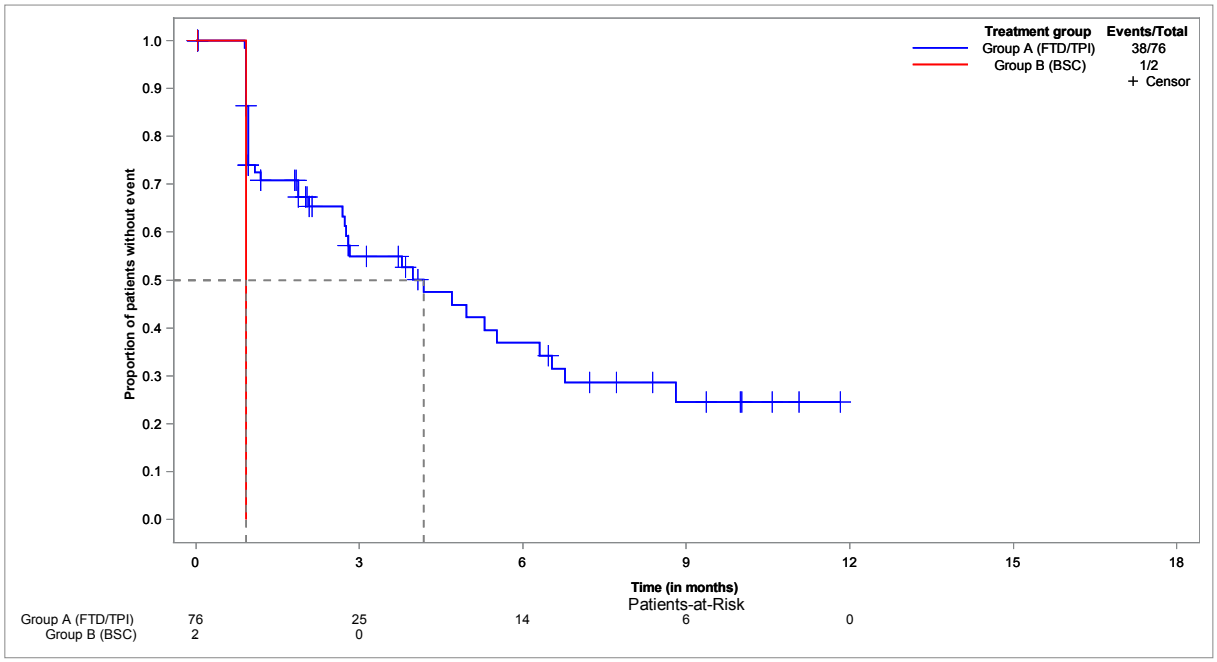

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of CF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



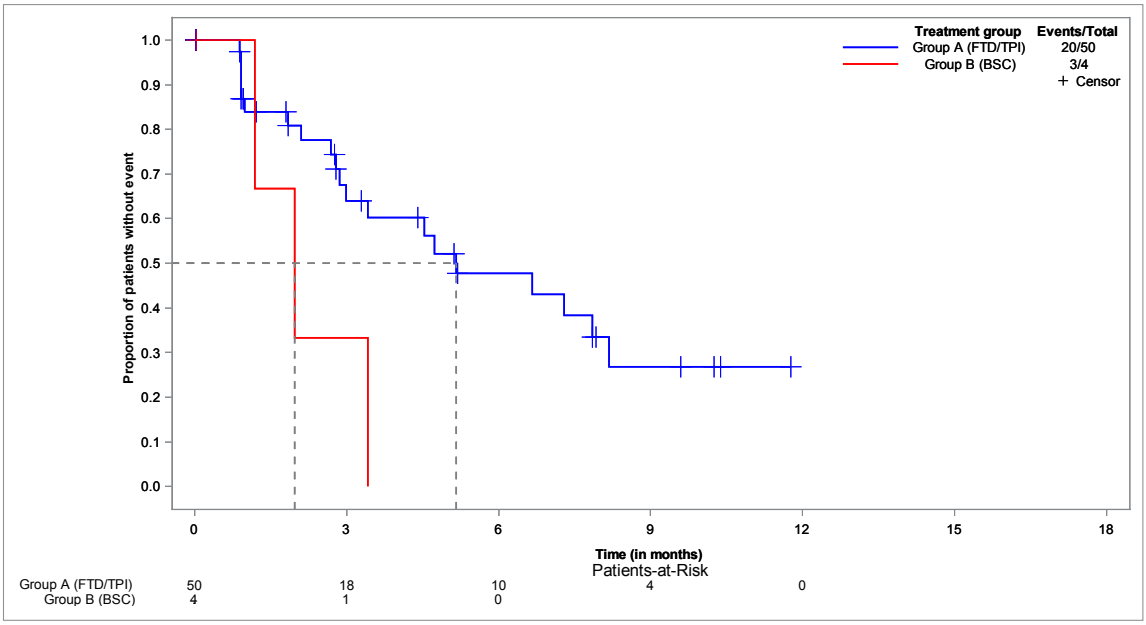
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of CF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



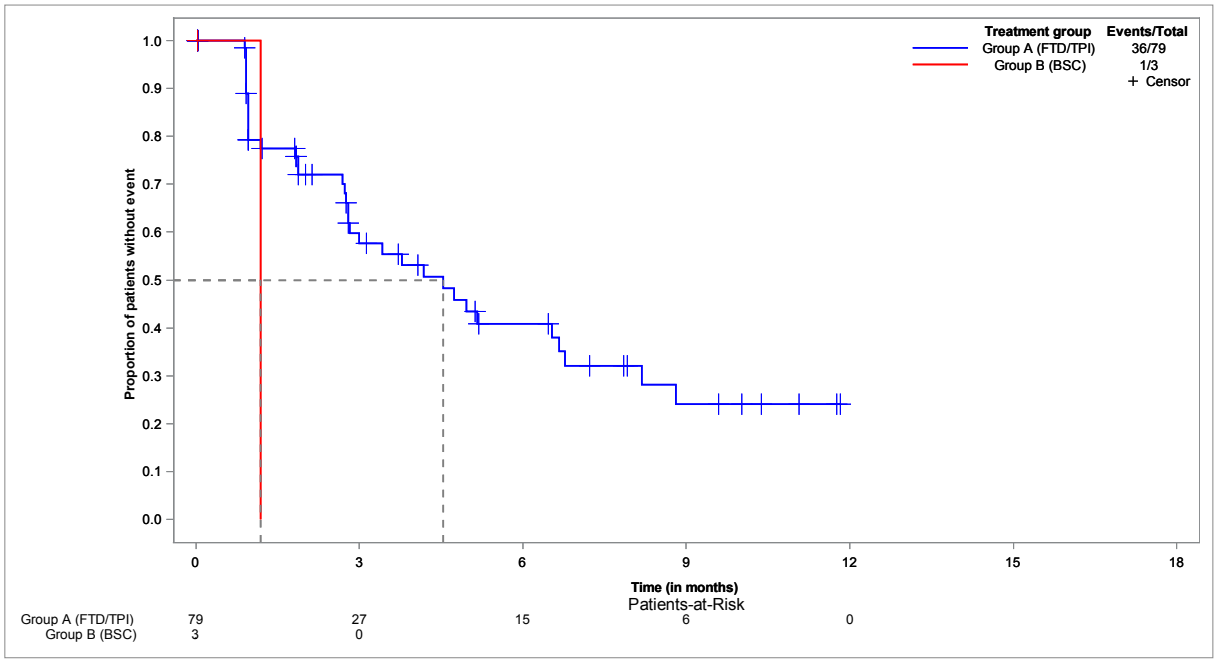

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of CF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



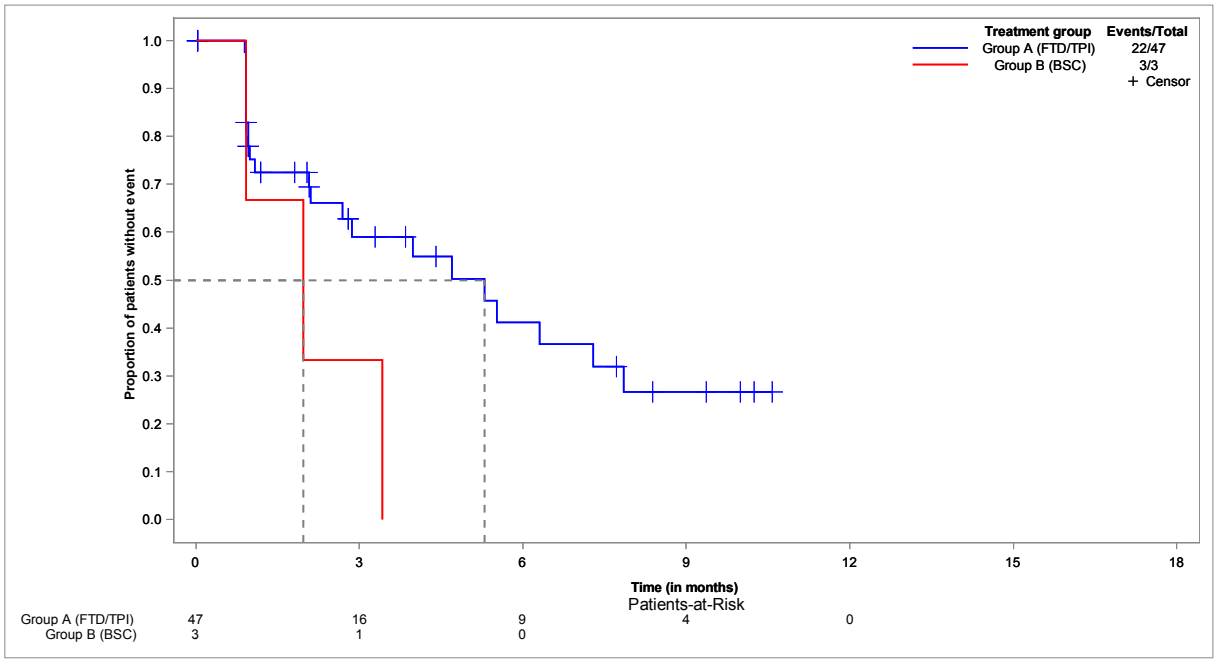
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of CF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



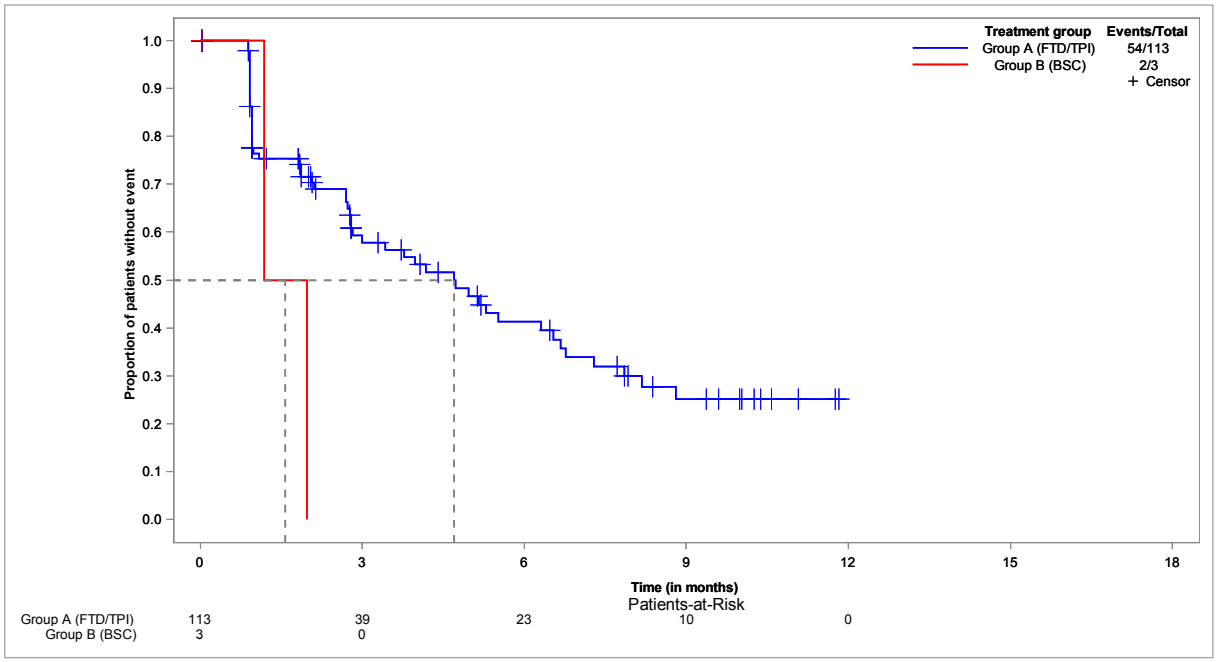

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of CF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



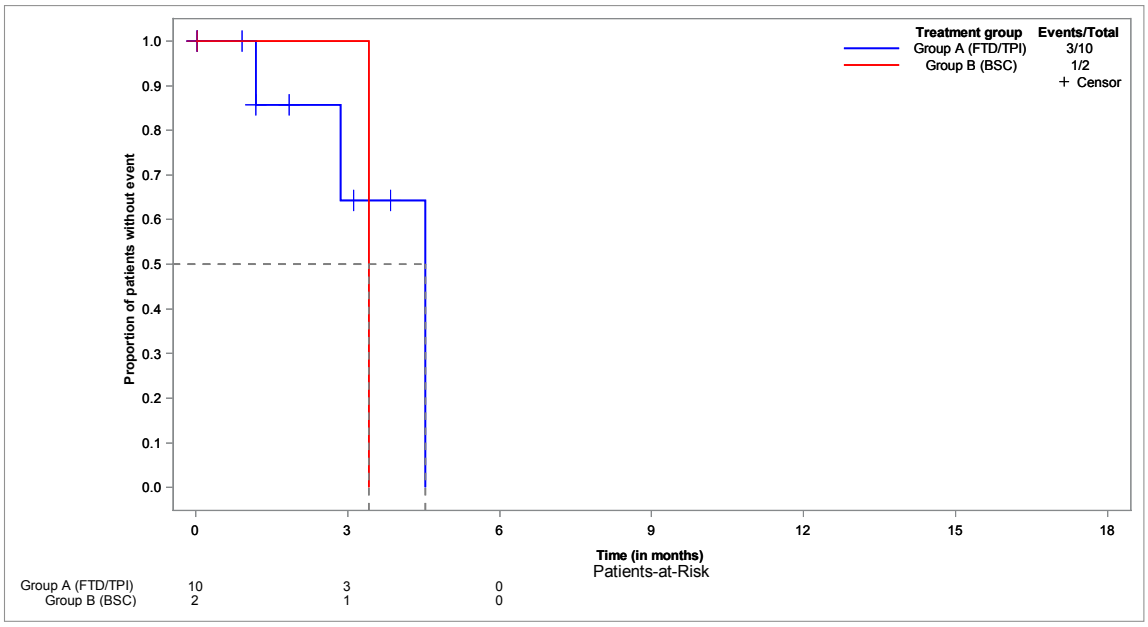
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of CF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



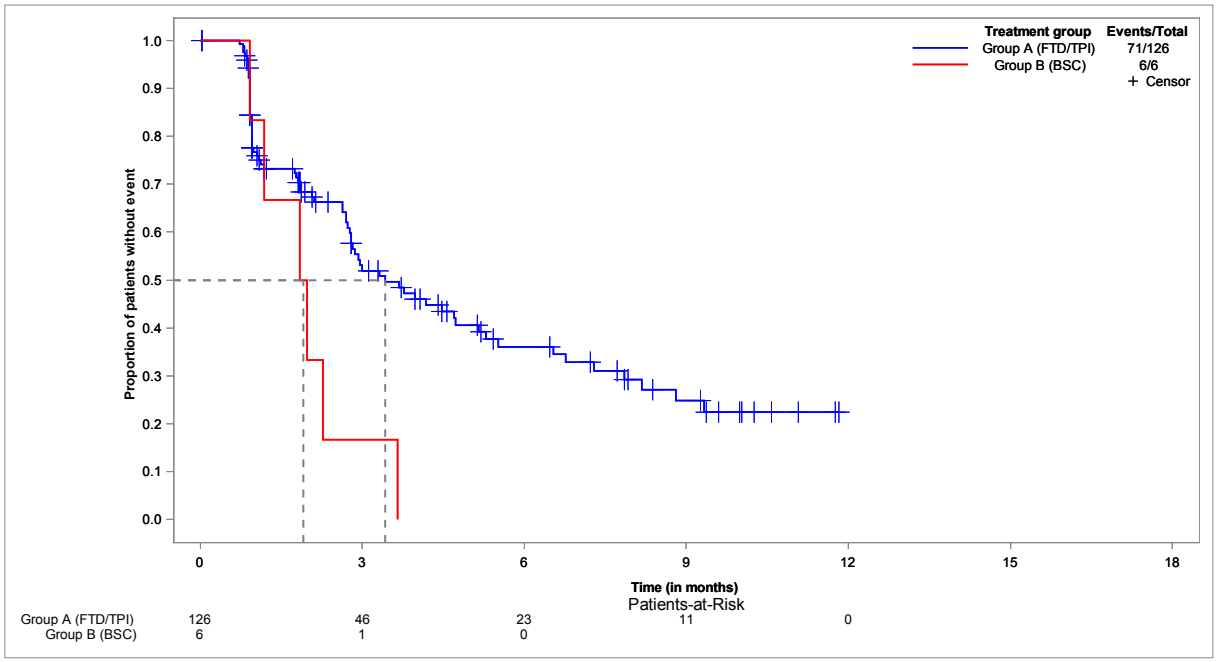

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of CF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



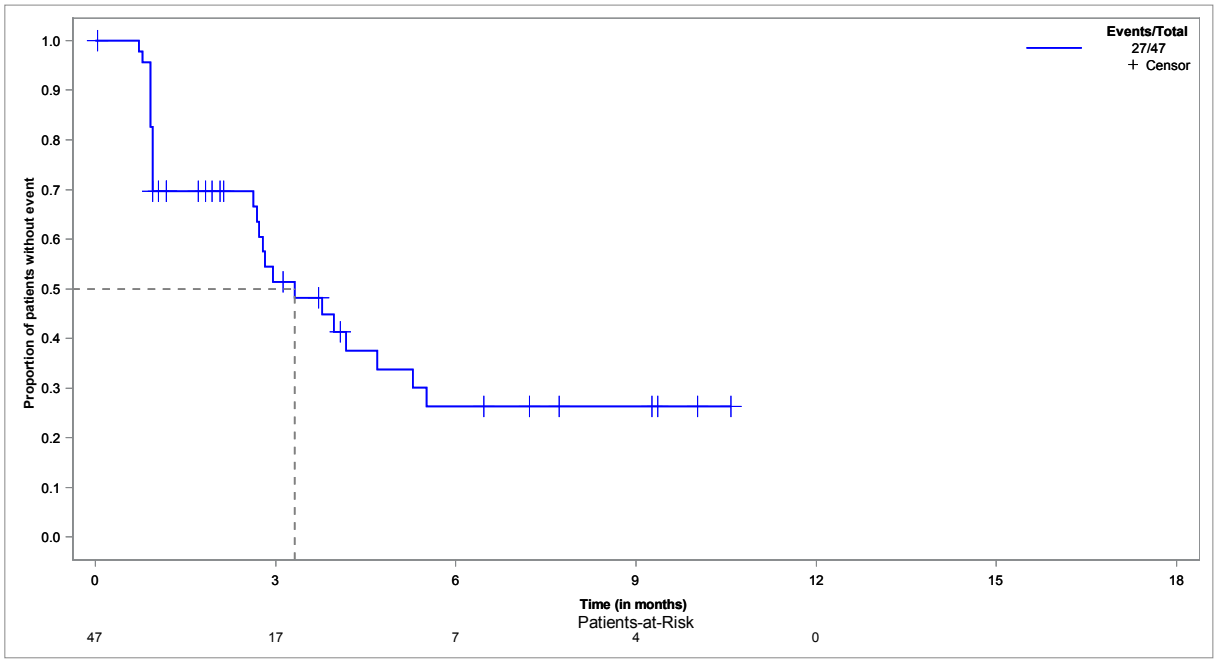
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of CF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



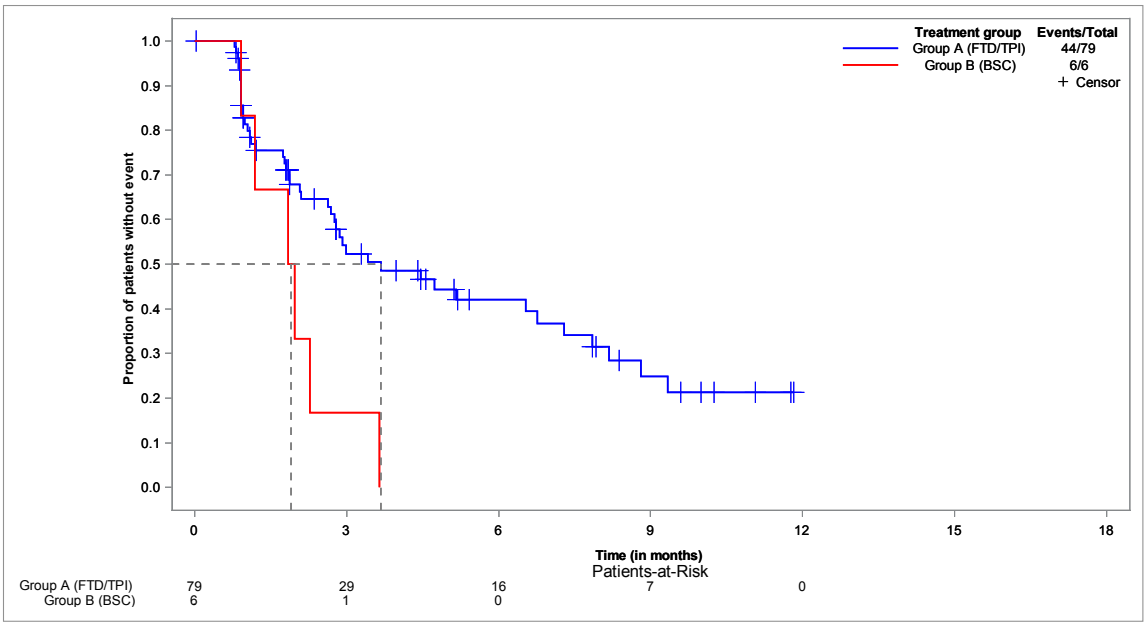

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of CF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



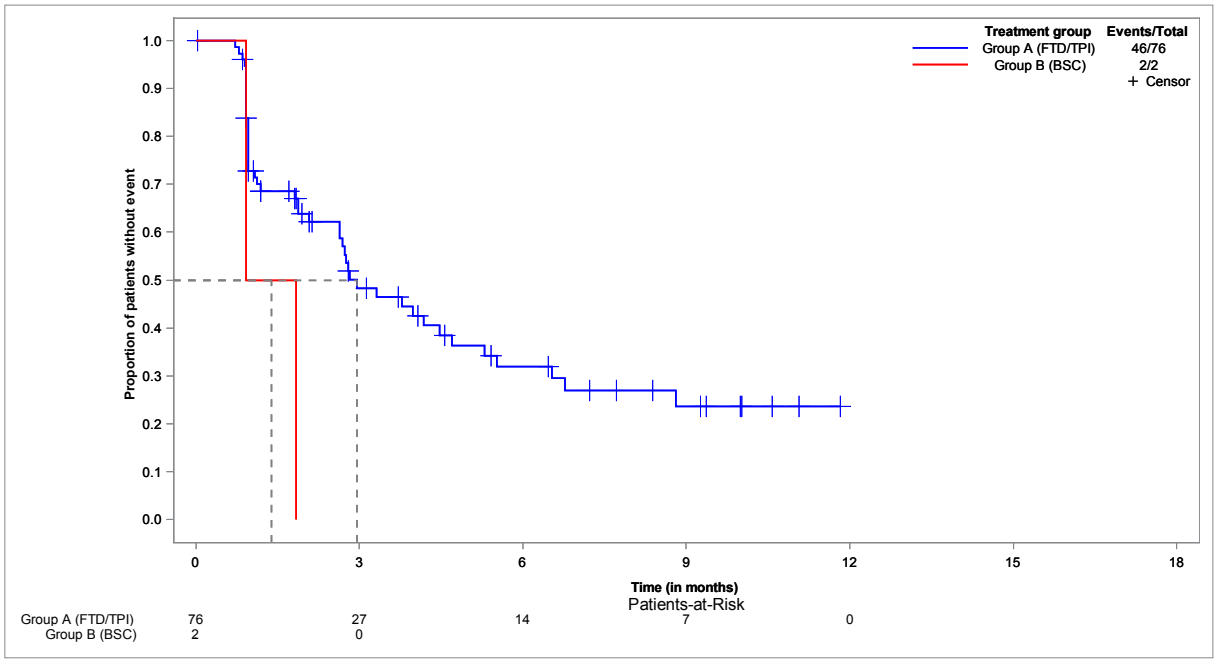
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of CF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



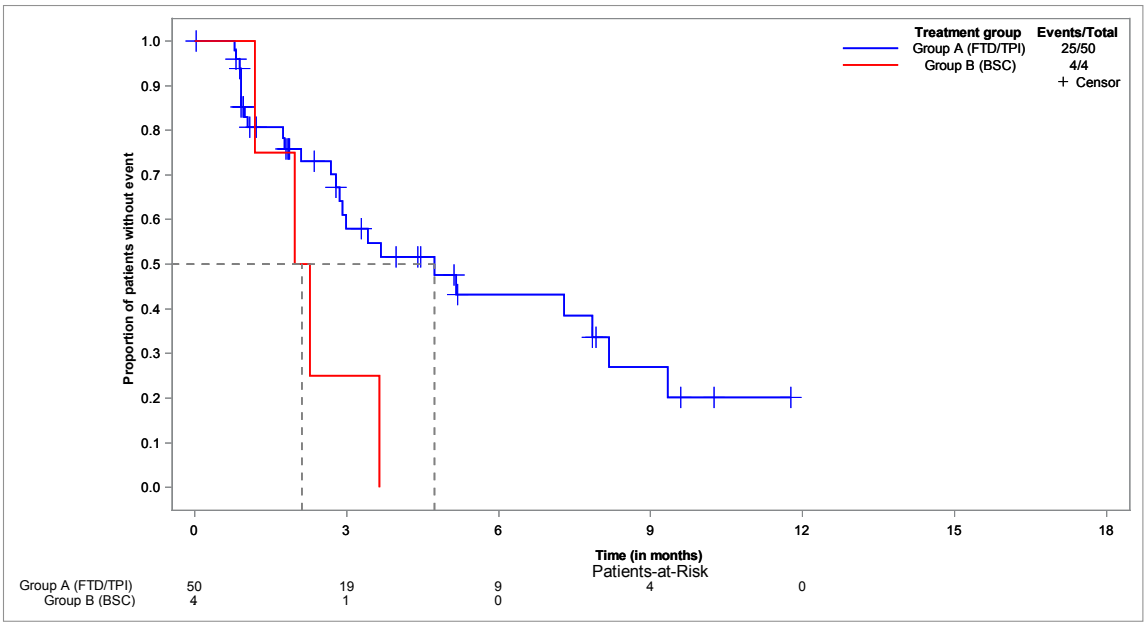

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of CF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



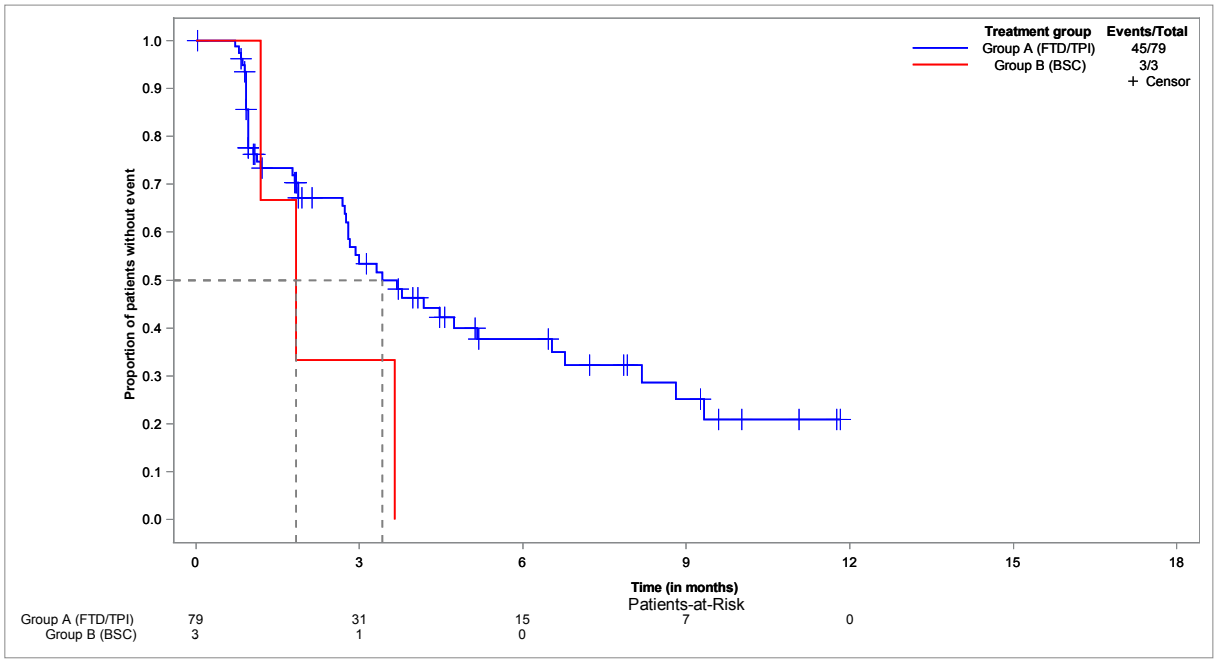
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of CF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



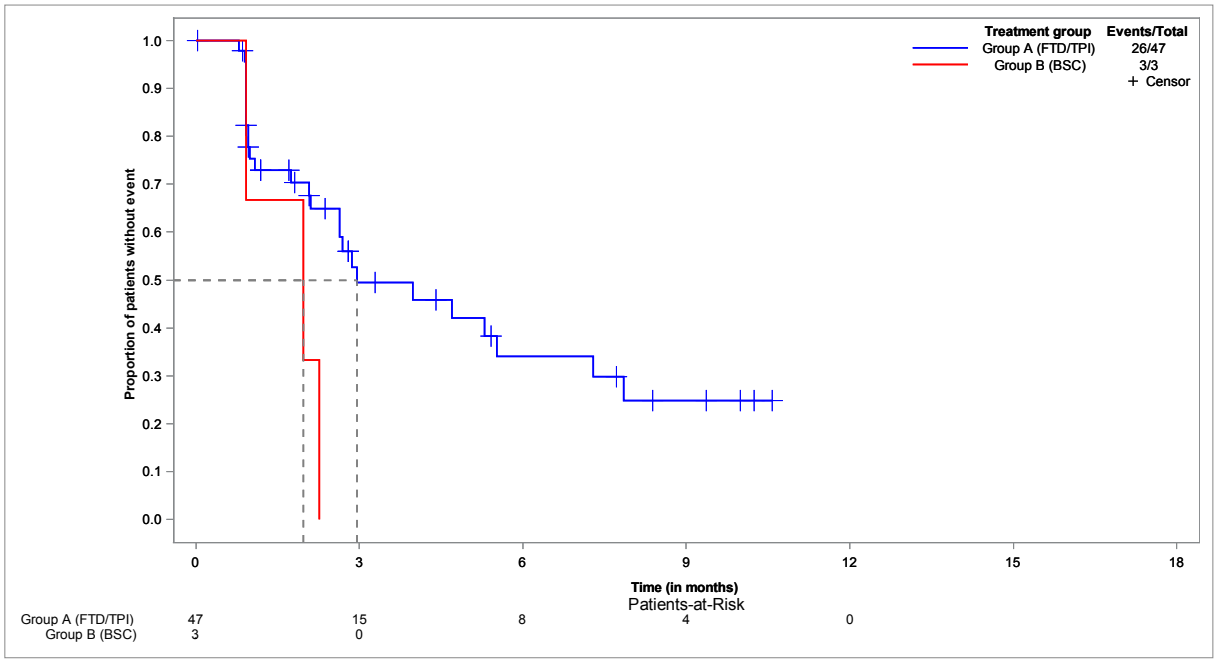

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of CF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



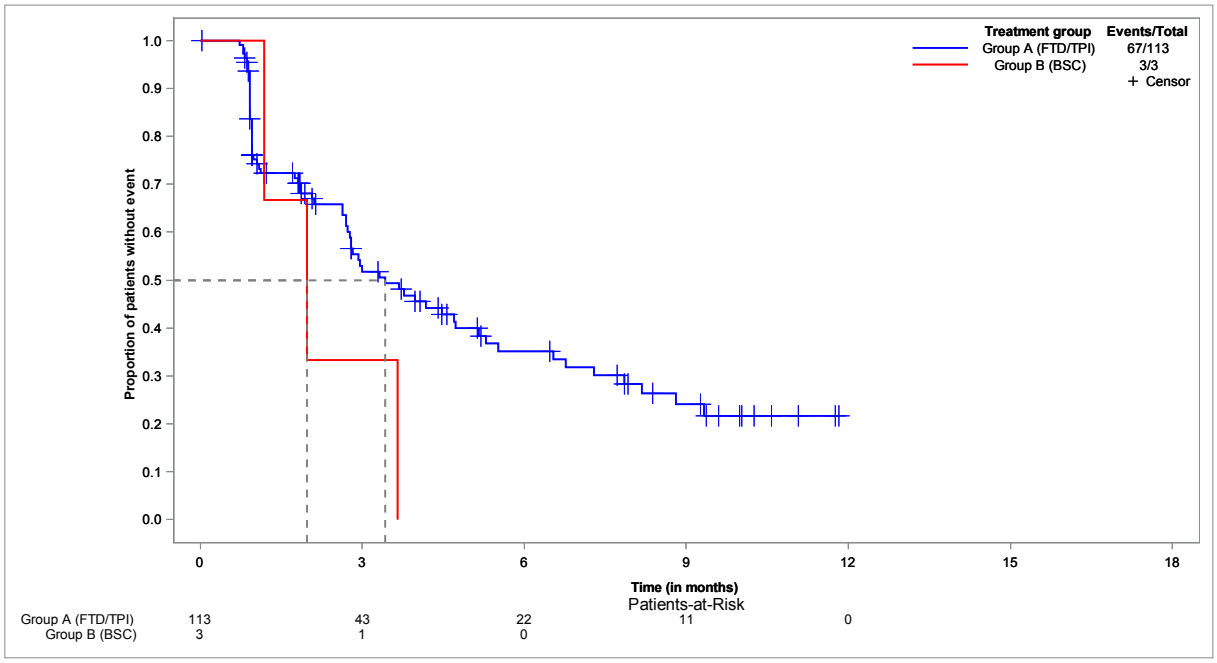
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of CF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



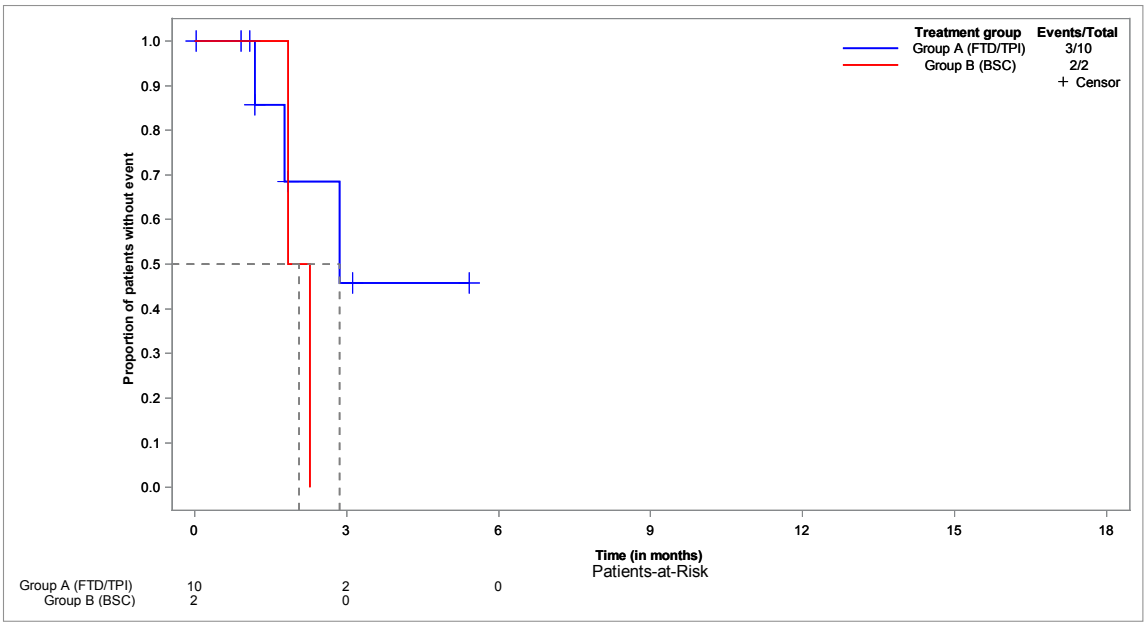

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of CF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



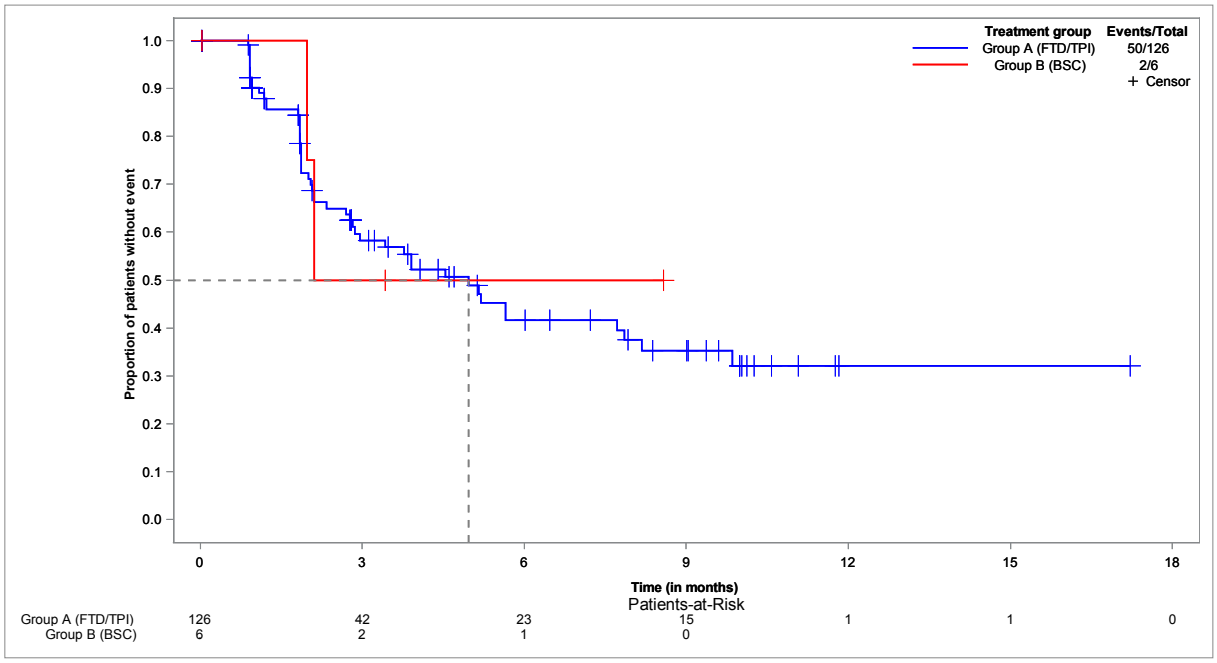
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of CF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



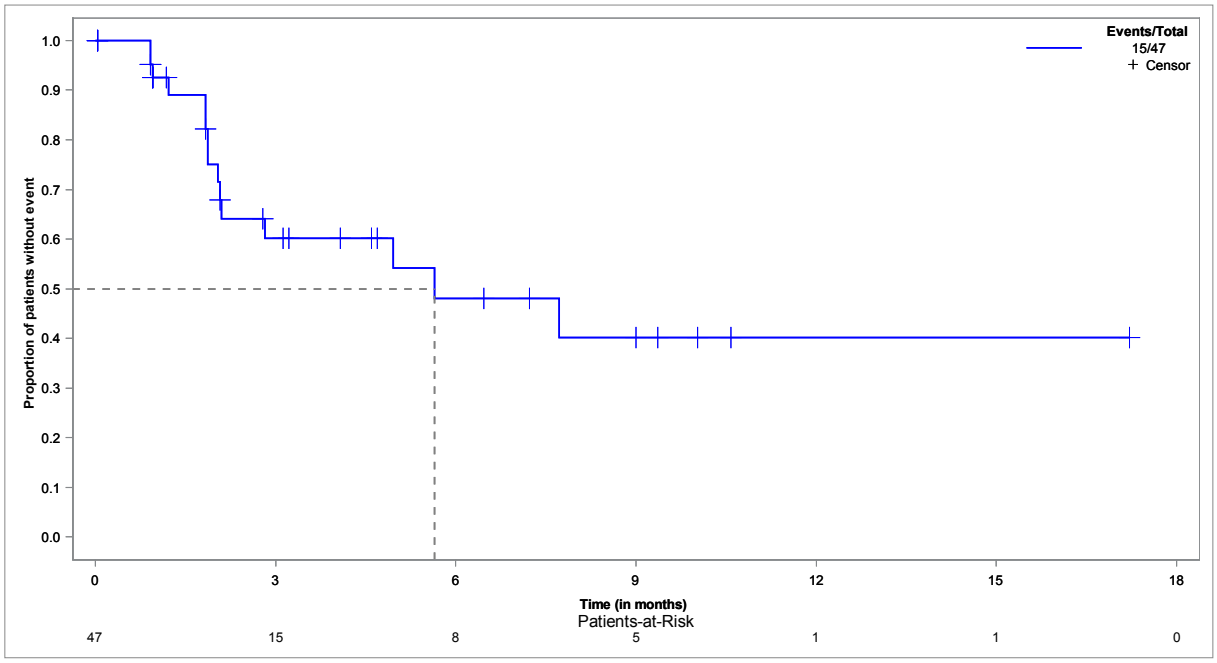

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of CF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



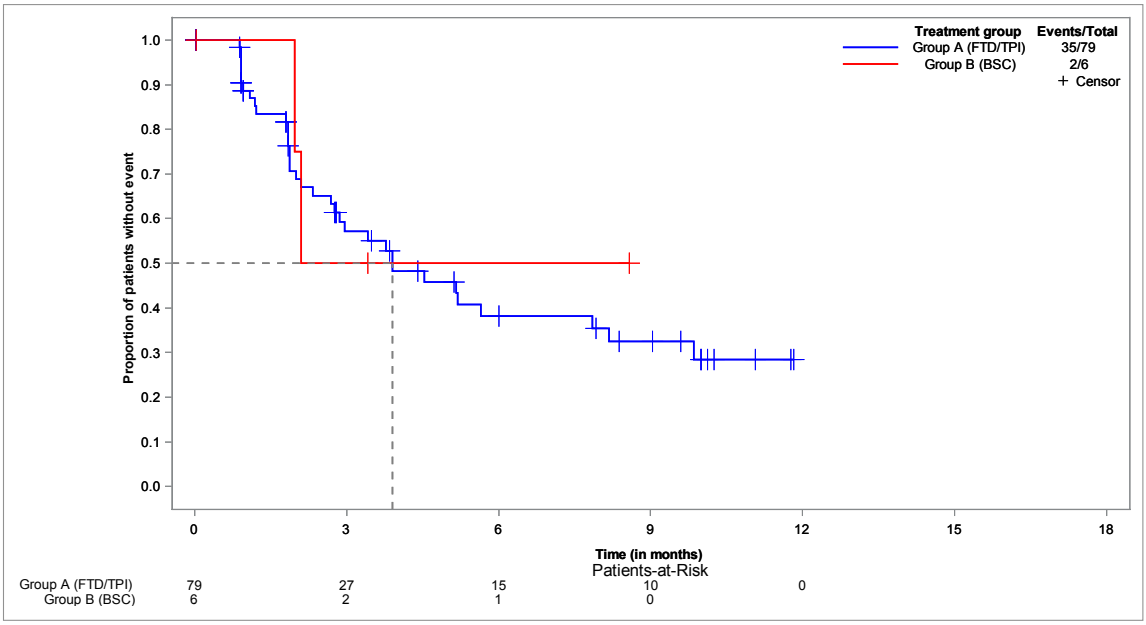
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of SF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



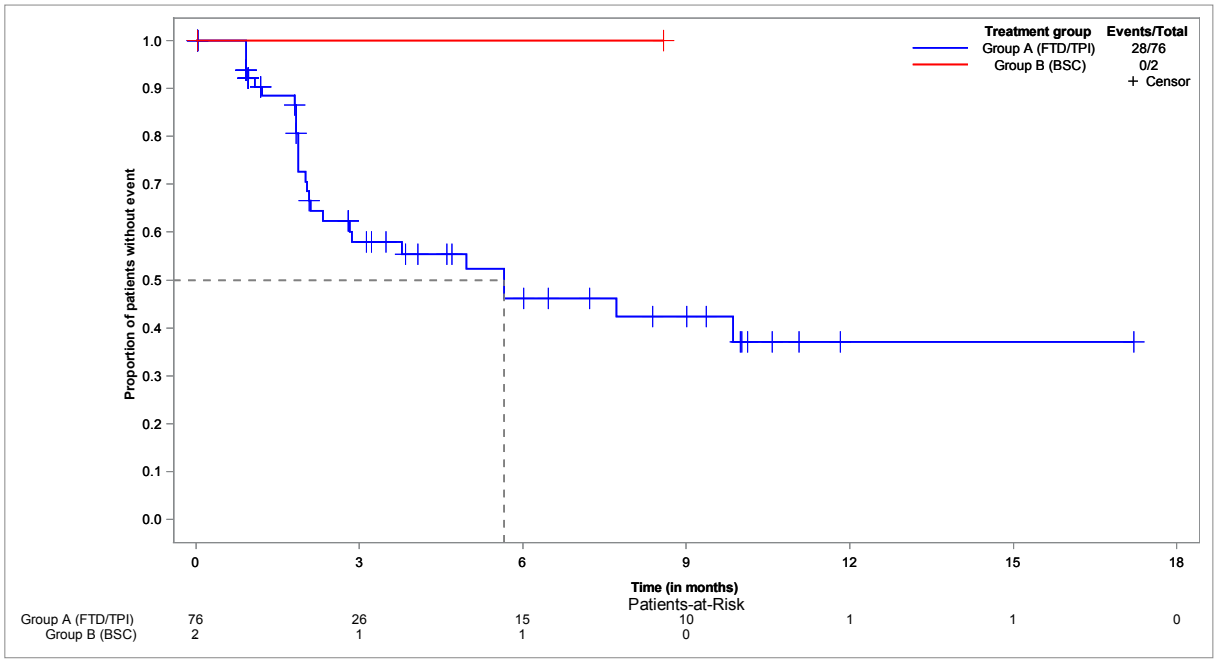

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of SF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



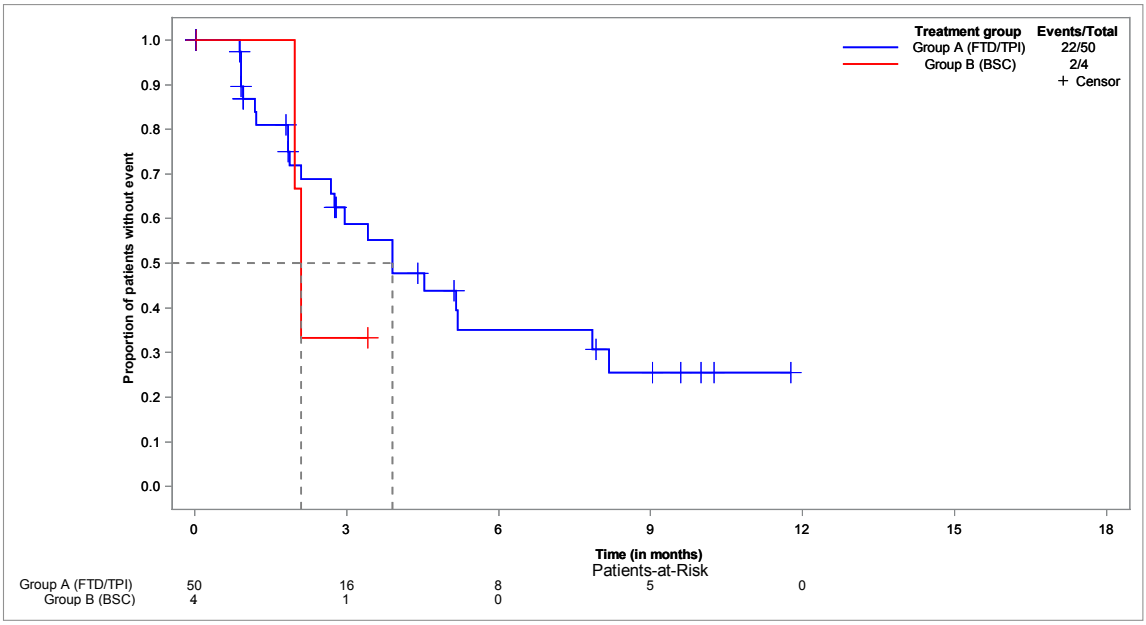
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of SF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



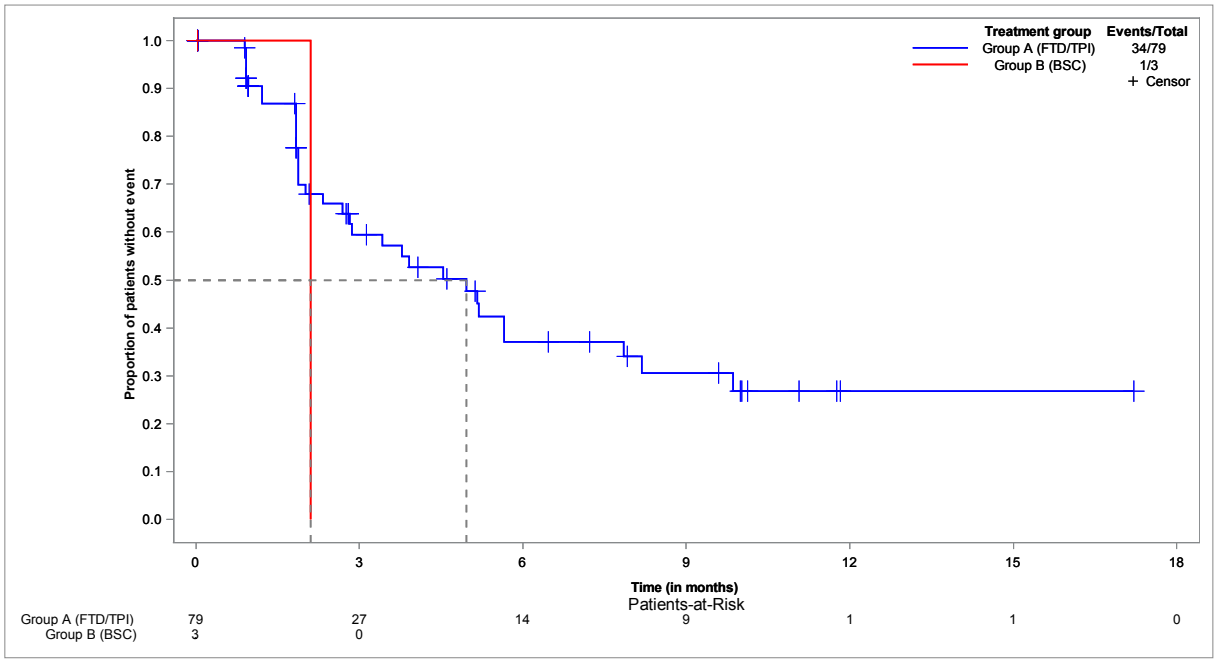

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of SF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



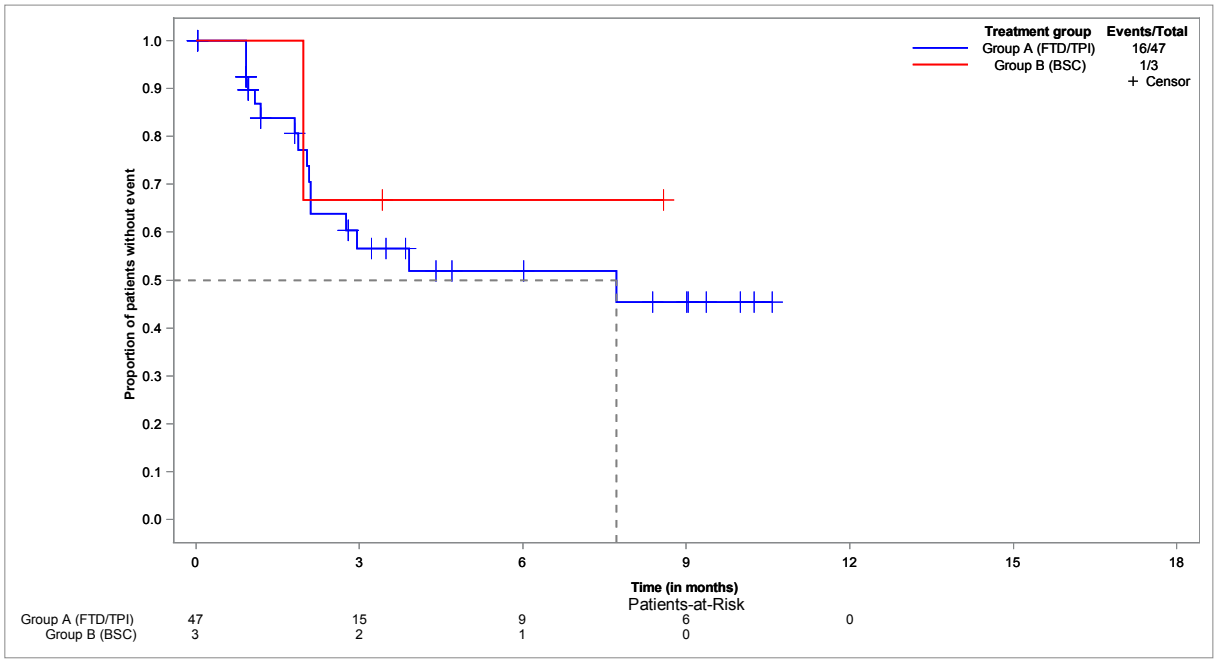
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of SF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



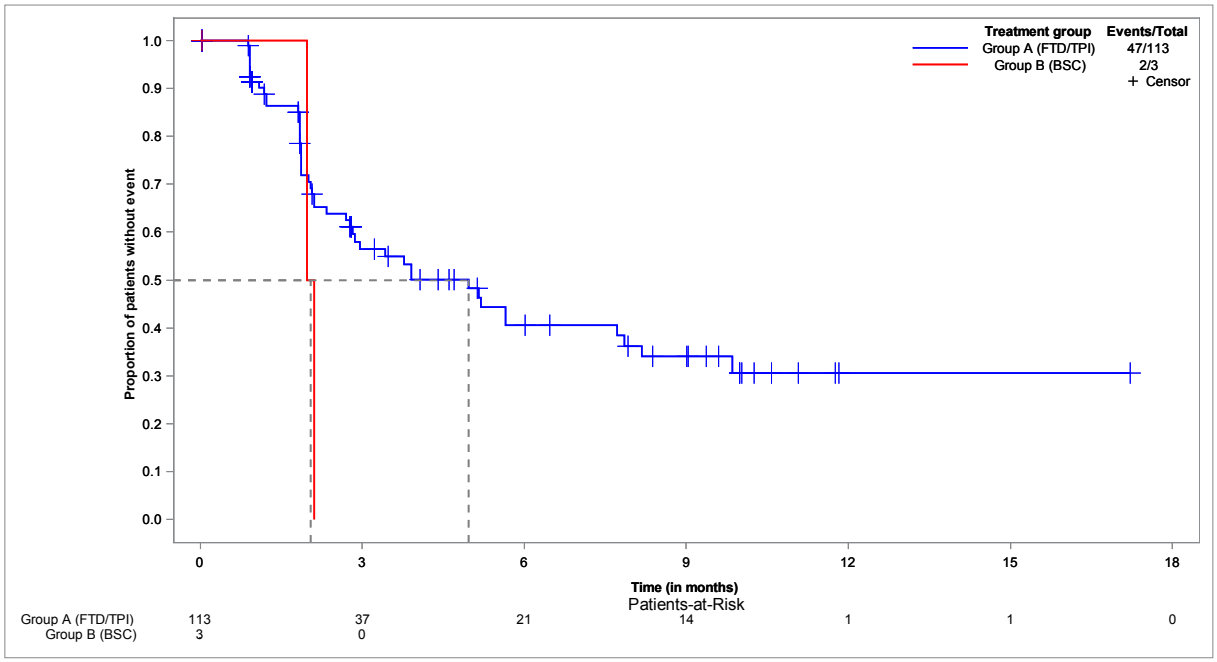

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of SF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



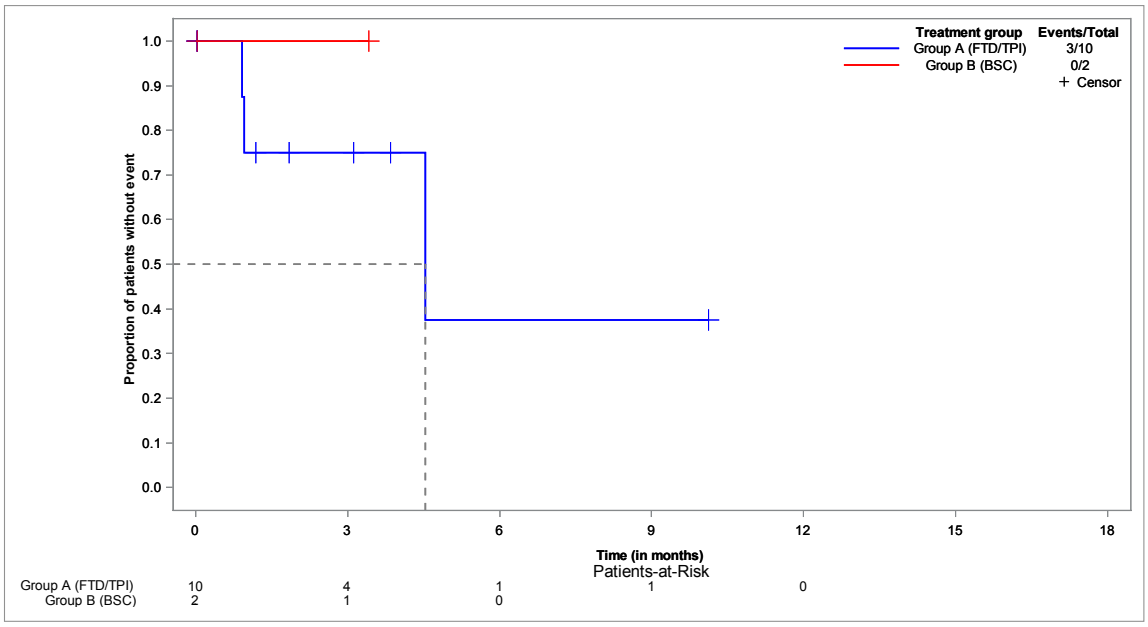
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of SF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



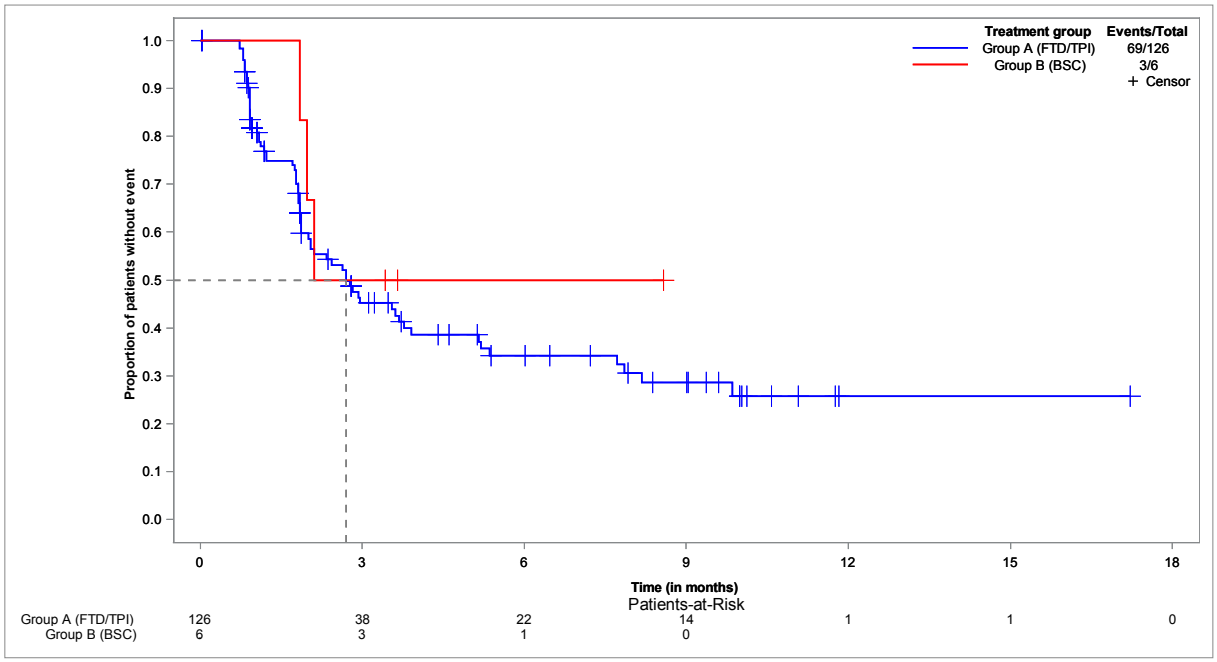

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of SF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



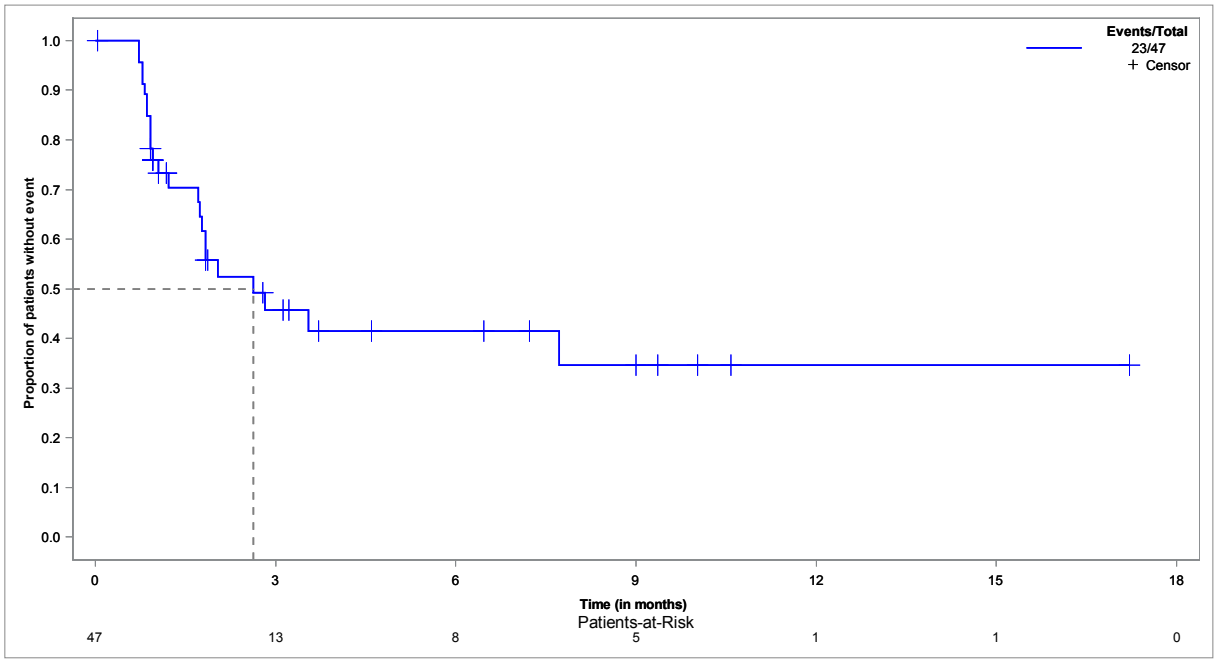
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of SF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



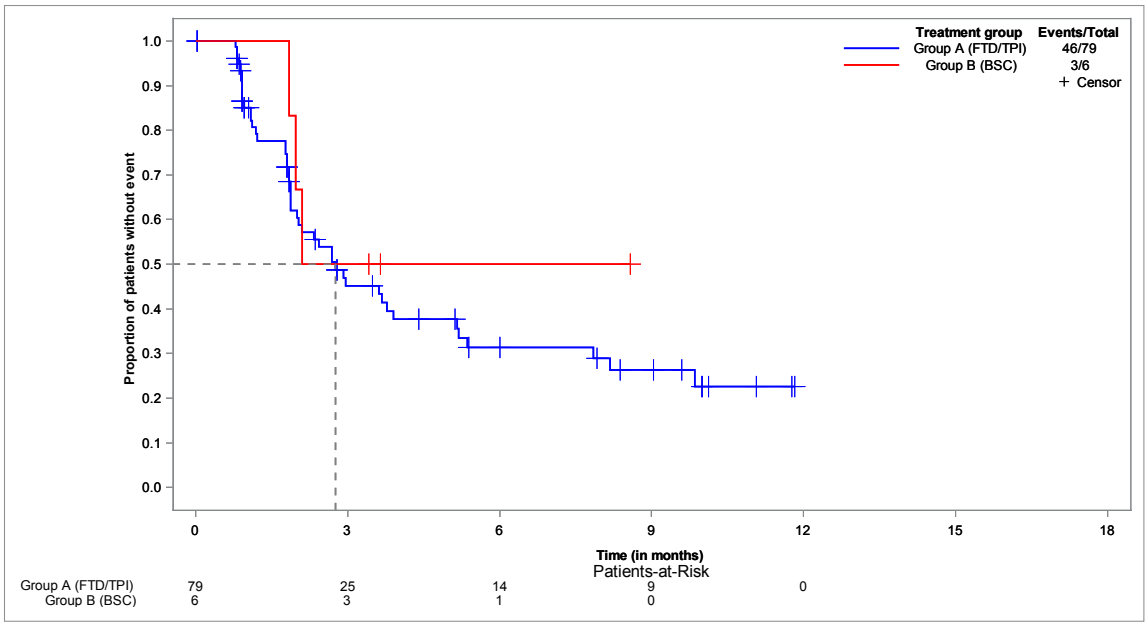

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of SF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



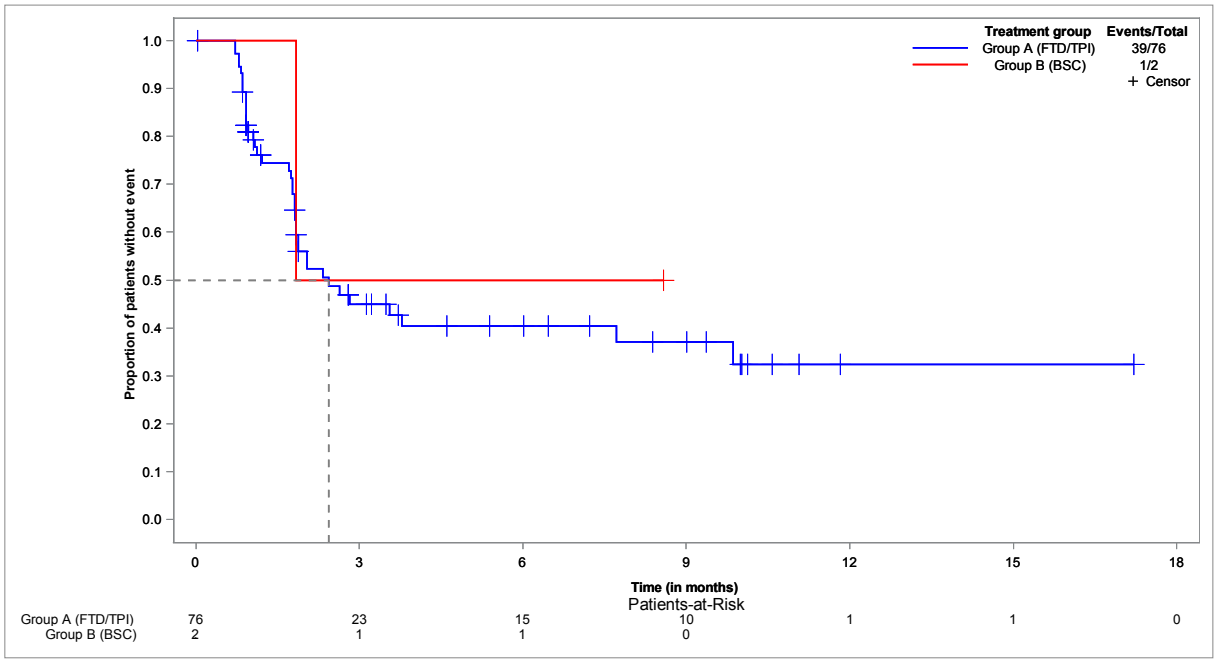
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of SF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



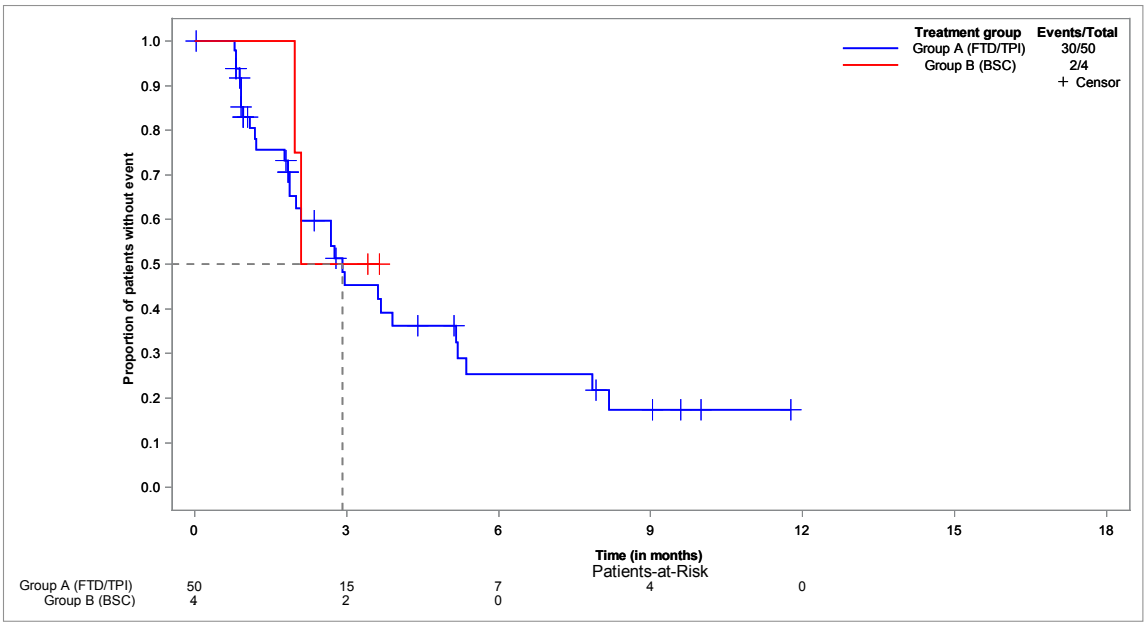

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of SF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



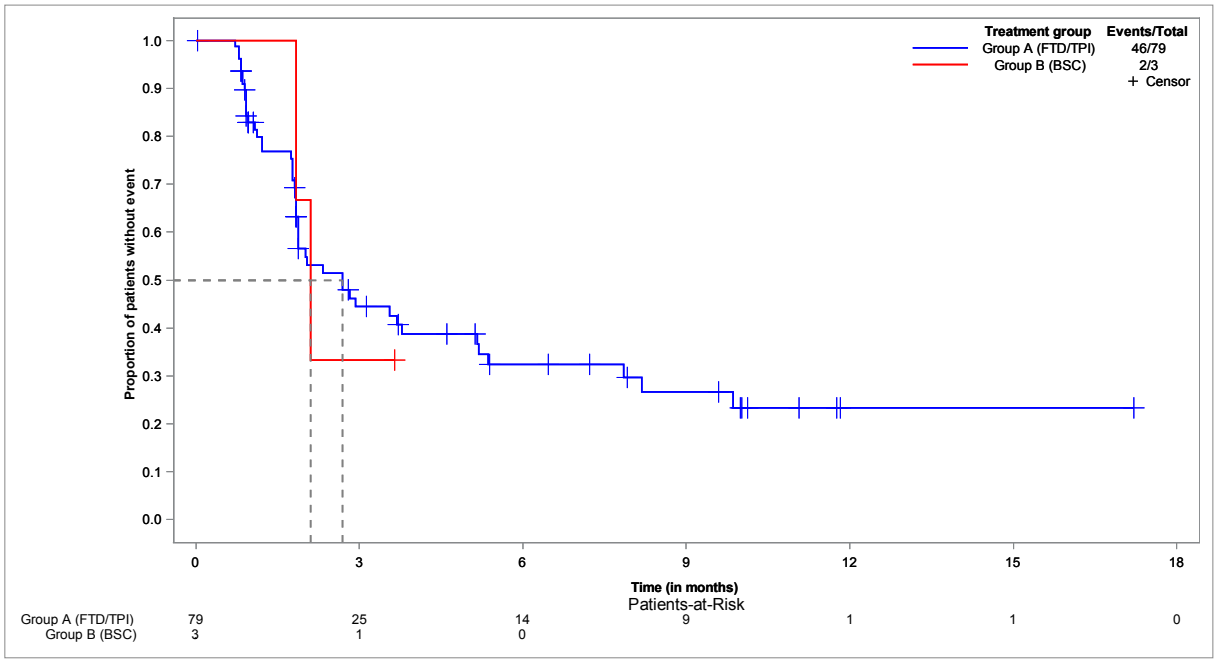
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of SF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



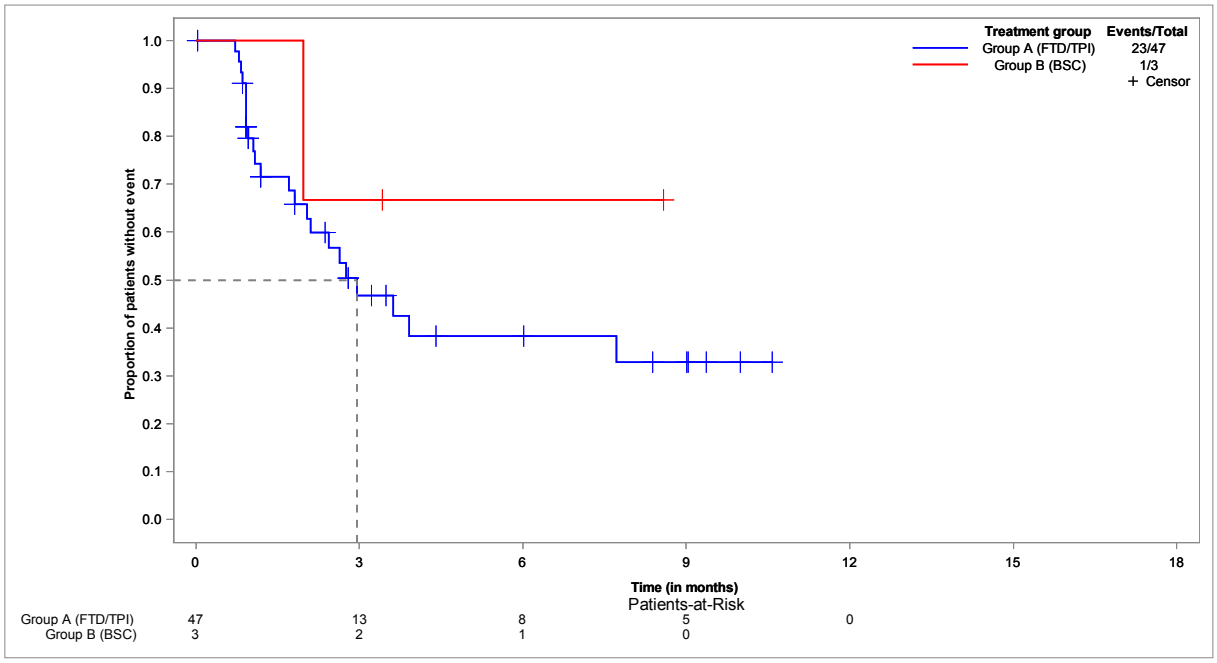

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of SF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



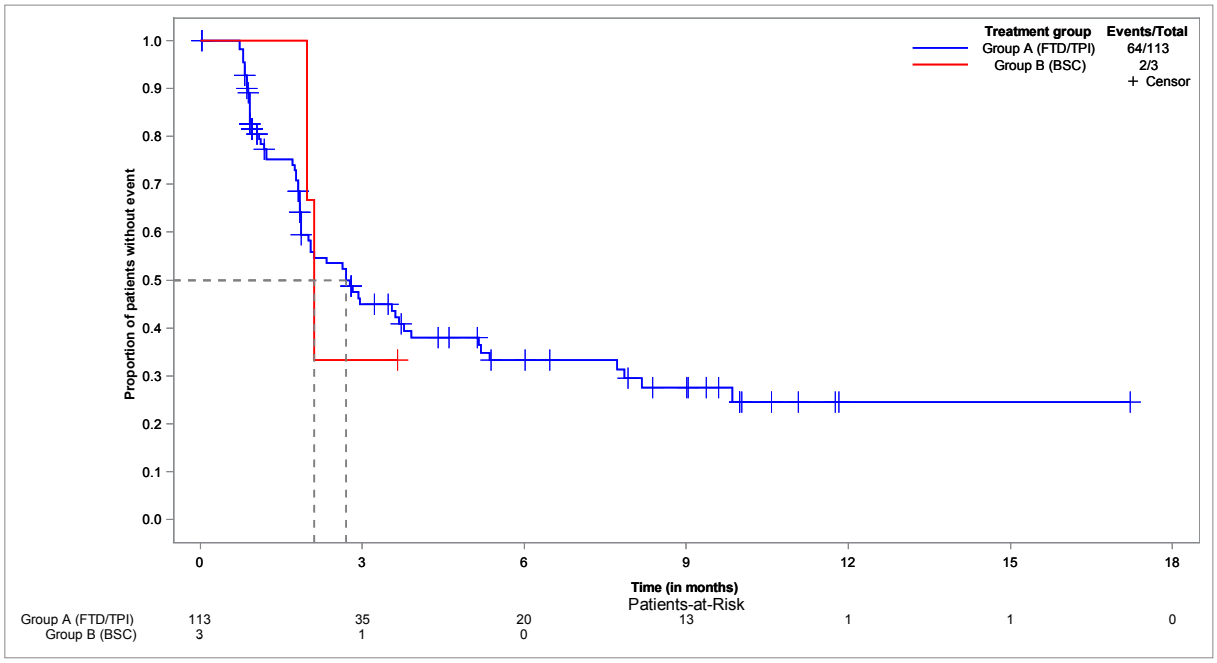
**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of SF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



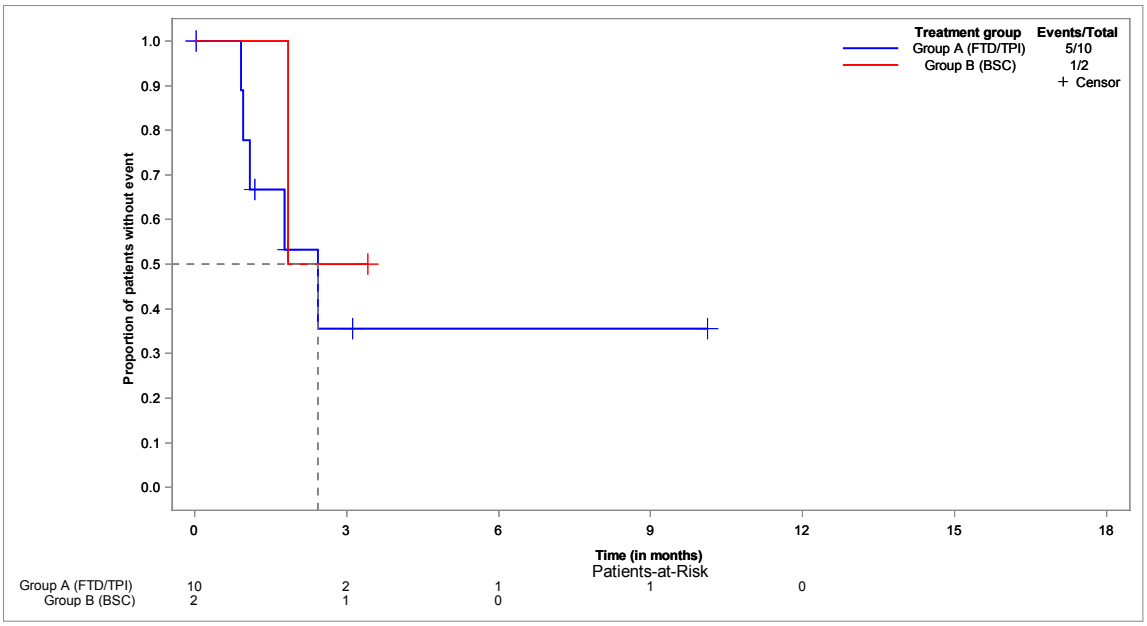

**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of SF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of SF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**




**EORTC QLQ-C30 - time to deterioration of SF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



**Anhang 4-G4.5: Ergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR**

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of QL2 (in days) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: "atp [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Subgroup/arm | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [4] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients,N=132 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 27.0 | 274.0 | 1.0 | 524.0 | 20 | 15.9 | | | | |
| | Group B (BSC) | 97.5 | 28.0 | 159.0 | 28.0 | 159.0 | 1.0 | 104.0 | 3 | 50.0 | 0.202 | 0.059 | 0.688 | 0.0041 |
| ≥ 65 years, N=85 | Group A (FTD/TPI) | - | 274.0 | - | 27.0 | 274.0 | 1.0 | 347.0 | 16 | 20.3 | | | | |
| | Group B (BSC) | 97.5 | 28.0 | 159.0 | 28.0 | 159.0 | 1.0 | 104.0 | 3 | 50.0 | 0.245 | 0.070 | 0.860 | 0.0162 |
| < 70 years, N=78 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 28.0 | 169.0 | 1.0 | 524.0 | 11 | 14.5 | | | | |
| | Group B (BSC) | 28.0 | - | - | 28.0 | 28.0 | 1.0 | 1.0 | 1 | 50.0 | 0.076 | 0.009 | 0.648 | 0.0014 |
| ≥ 70 years, N=54 | Group A (FTD/TPI) | - | 217.0 | - | 27.0 | 274.0 | 1.0 | 347.0 | 9 | 18.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 159.0 | 36.0 | 159.0 | 36.0 | 159.0 | 1.0 | 104.0 | 2 | 50.0 | 0.310 | 0.064 | 1.492 | 0.1221 |
| Male, N=82 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 27.0 | 217.0 | 1.0 | 524.0 | 13 | 16.5 | | | | |
| | Group B (BSC) | 36.0 | - | - | 36.0 | 36.0 | 1.0 | 1.0 | 1 | 33.3 | 0.120 | 0.015 | 0.976 | 0.0167 |
| Female, N=50 | Group A (FTD/TPI) | - | 274.0 | - | 28.0 | 274.0 | 1.0 | 322.0 | 7 | 14.9 | | | | |
| | Group B (BSC) | 159.0 | 28.0 | 159.0 | 28.0 | 159.0 | 104.0 | 104.0 | 2 | 66.7 | 0.226 | 0.045 | 1.122 | 0.0427 |
| ECOG 0-1, N=116 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 27.0 | 274.0 | 1.0 | 524.0 | 18 | 15.9 | | | | |
| | Group B (BSC) | 97.5 | 36.0 | 159.0 | 36.0 | 159.0 | 1.0 | 1.0 | 2 | 66.7 | 0.167 | 0.038 | 0.733 | 0.0066 |
| ECOG ≥ 2, N=12 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | - | - | 1.0 | 308.0 | 0 | 0.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 104.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | - |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol (atp)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).
[4] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
Note 1: Time to improvement is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of QL2 of at least greater/equal 10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to protocol).
Note 3: A high score (0-100) represents a high quality of life.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI).

**EORTC QLQ-C30- time to improvement of QL2 (in days) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: „btf [1]“**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | 27.0 | - | - | 27.0 | 27.0 | 25.0 | 25.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | - | - | 24.0 | 217.0 | 1.0 | 524.0 | 29 | 23.4 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 24.0 | 217.0 | 1.0 | 524.0 | 30 | 23.8 |
| | Group B (BSC) | 159.0 | 36.0 | 159.0 | 28.0 | 159.0 | 56.0 | 111.0 | 3 | 50.0 |
| < 65 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | - | - | 24.0 | 214.0 | 1.0 | 524.0 | 8 | 17.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 24.0 | 214.0 | 1.0 | 524.0 | 8 | 17.0 |
| ≥ 65 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | 27.0 | - | - | 27.0 | 27.0 | 25.0 | 25.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 217.0 | - | 26.0 | 217.0 | 1.0 | 347.0 | 21 | 27.3 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 217.0 | - | 26.0 | 217.0 | 1.0 | 347.0 | 22 | 27.8 |
| | Group B (BSC) | 159.0 | 36.0 | 159.0 | 28.0 | 159.0 | 56.0 | 111.0 | 3 | 50.0 |
| < 70 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | - | - | 24.0 | 214.0 | 1.0 | 524.0 | 17 | 22.4 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 24.0 | 214.0 | 1.0 | 524.0 | 17 | 22.4 |
| | Group B (BSC) | - | 28.0 | - | 28.0 | 28.0 | 56.0 | 56.0 | 1 | 50.0 |
| ≥ 70 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | 27.0 | - | - | 27.0 | 27.0 | 25.0 | 25.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 217.0 | - | 26.0 | 217.0 | 1.0 | 347.0 | 12 | 25.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 217.0 | - | 26.0 | 217.0 | 1.0 | 347.0 | 13 | 26.0 |
| | Group B (BSC) | 159.0 | 36.0 | 159.0 | 36.0 | 159.0 | 104.0 | 111.0 | 2 | 50.0 |
| Male | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | 27.0 | - | - | 27.0 | 27.0 | 25.0 | 25.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | - | - | 24.0 | 217.0 | 1.0 | 524.0 | 19 | 24.7 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 24.0 | 217.0 | 1.0 | 524.0 | 20 | 25.3 |
| | Group B (BSC) | - | 36.0 | - | 36.0 | 36.0 | 56.0 | 111.0 | 1 | 33.3 |
| Female | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 214.0 | - | 28.0 | 214.0 | 1.0 | 322.0 | 10 | 21.3 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 214.0 | - | 28.0 | 214.0 | 1.0 | 322.0 | 10 | 21.3 |
| | Group B (BSC) | 159.0 | 28.0 | 159.0 | 28.0 | 159.0 | 104.0 | 104.0 | 2 | 66.7 |
| ECOG 0-1 | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | 27.0 | - | - | 27.0 | 27.0 | 25.0 | 25.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | - | - | 24.0 | 217.0 | 1.0 | 524.0 | 27 | 24.3 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 217.0 | - | 24.0 | 217.0 | 1.0 | 524.0 | 28 | 24.8 |
| | Group B (BSC) | 159.0 | 36.0 | 159.0 | 36.0 | 159.0 | 111.0 | 111.0 | 2 | 66.7 |

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ECOG ≥ 2 | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | - | - | - | - | 1.0 | 308.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | - | - | 1.0 | 308.0 | 0 | 0.0 |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 56.0 | 104.0 | 0 | 0.0 |

[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (improvement).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (improvement).
Note 1: Time to improvement is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of QL2 of ≥ 10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to protocol).
Note 3: A high score (0-100) represents a high quality of life.

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of PF2 (in days) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: "atp [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Subgroup/arm | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [4] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients,N=132 | Group A (FTD/TPI) | 524.0 | 312.0 | 524.0 | 27.0 | 524.0 | 1.0 | 347.0 | 24 | 19.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 36.0 | - | 36.0 | 36.0 | 1.0 | 261.0 | 1 | 16.7 | 1.002 | 0.135 | 7.435 | 0.9988 |
| ≥ 65 years, N=85 | Group A (FTD/TPI) | 312.0 | 312.0 | - | 27.0 | 312.0 | 1.0 | 347.0 | 18 | 22.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 36.0 | - | 36.0 | 36.0 | 1.0 | 261.0 | 1 | 16.7 | 1.228 | 0.163 | 9.231 | 0.8402 |
| < 70 years, N=78 | Group A (FTD/TPI) | 524.0 | - | - | 29.0 | 524.0 | 1.0 | 337.0 | 14 | 18.4 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 261.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.5825 |
| ≥ 70 years, N=54 | Group A (FTD/TPI) | 312.0 | 312.0 | - | 27.0 | 312.0 | 1.0 | 347.0 | 10 | 20.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 36.0 | - | 36.0 | 36.0 | 1.0 | 242.0 | 1 | 25.0 | 0.714 | 0.090 | 5.650 | 0.7488 |
| Male, N=82 | Group A (FTD/TPI) | 524.0 | - | - | 29.0 | 524.0 | 1.0 | 347.0 | 15 | 19.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 36.0 | - | - | 36.0 | 36.0 | 1.0 | 1.0 | 1 | 33.3 | 0.052 | 0.005 | 0.500 | 0.0003 |
| Female, N=50 | Group A (FTD/TPI) | 312.0 | 312.0 | - | 27.0 | 312.0 | 1.0 | 322.0 | 9 | 19.1 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 104.0 | 261.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.3454 |
| ECOG 0-1, N=116 | Group A (FTD/TPI) | 524.0 | 312.0 | 524.0 | 27.0 | 524.0 | 1.0 | 347.0 | 23 | 20.4 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 36.0 | - | 36.0 | 36.0 | 1.0 | 242.0 | 1 | 33.3 | 0.433 | 0.058 | 3.228 | 0.3982 |
| ECOG ≥ 2, N=12 | Group A (FTD/TPI) | - | 71.0 | - | 71.0 | 71.0 | 1.0 | 138.0 | 1 | 10.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 104.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.6547 |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol (atp)" taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).
[4] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
Note 1: Time to improvement is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of PF2 of at least greater/equal 10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to protocol).
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of functioning.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI).

**EORTC QLQ-C30- time to improvement of PF2 (in days) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: „btf [1]“**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 524.0 | - | - | 24.0 | 524.0 | 1.0 | 347.0 | 32 | 25.8 |
| | Group A (FTD/TPI) | 524.0 | - | - | 24.0 | 524.0 | 1.0 | 347.0 | 32 | 25.4 |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 36.0 | 36.0 | 56.0 | 261.0 | 1 | 16.7 |
| < 65 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 524.0 | - | - | 37.0 | 524.0 | 1.0 | 322.0 | 7 | 14.9 |
| | Group A (FTD/TPI) | 524.0 | - | - | 37.0 | 524.0 | 1.0 | 322.0 | 7 | 14.9 |
| ≥ 65 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 139.0 | - | 24.0 | 139.0 | 25.0 | 347.0 | 25 | 32.5 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 139.0 | - | 24.0 | 139.0 | 25.0 | 347.0 | 25 | 31.6 |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 36.0 | 36.0 | 56.0 | 261.0 | 1 | 16.7 |
| < 70 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 524.0 | - | - | 26.0 | 524.0 | 1.0 | 337.0 | 19 | 25.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | 524.0 | - | - | 26.0 | 524.0 | 1.0 | 337.0 | 19 | 25.0 |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 56.0 | 261.0 | 0 | 0.0 |
| ≥ 70 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 139.0 | - | 24.0 | 139.0 | 25.0 | 347.0 | 13 | 27.1 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 139.0 | - | 24.0 | 139.0 | 25.0 | 347.0 | 13 | 26.0 |
| | Group B (BSC) | - | 36.0 | - | 36.0 | 36.0 | 84.0 | 242.0 | 1 | 25.0 |
| Male | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 524.0 | - | - | 24.0 | 524.0 | 25.0 | 347.0 | 19 | 24.7 |
| | Group A (FTD/TPI) | 524.0 | - | - | 24.0 | 524.0 | 25.0 | 347.0 | 19 | 24.1 |
| | Group B (BSC) | - | 36.0 | - | 36.0 | 36.0 | 56.0 | 84.0 | 1 | 33.3 |
| Female | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 116.0 | - | 26.0 | 139.0 | 1.0 | 322.0 | 13 | 27.7 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 116.0 | - | 26.0 | 139.0 | 1.0 | 322.0 | 13 | 27.7 |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 104.0 | 261.0 | 0 | 0.0 |
| ECOG 0-1 | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 524.0 | - | - | 24.0 | 524.0 | 24.0 | 347.0 | 29 | 26.1 |
| | Group A (FTD/TPI) | 524.0 | - | - | 24.0 | 524.0 | 24.0 | 347.0 | 29 | 25.7 |
| | Group B (BSC) | - | 36.0 | - | 36.0 | 36.0 | 84.0 | 242.0 | 1 | 33.3 |

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ECOG ≥ 2 | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 71.0 | - | 71.0 | 74.0 | 1.0 | 138.0 | 2 | 20.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 71.0 | - | 71.0 | 74.0 | 1.0 | 138.0 | 2 | 20.0 |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 56.0 | 104.0 | 0 | 0.0 |

[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (improvement).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (improvement).
Note 1: Time to improvement is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of PF2 of ≥ 10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to protocol).
Note 3: A high score (0-100) represents a high/healthy level of functioning.

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of RF2 (in days) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: "atp [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Subgroup/arm | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [4] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients,N=132 | Group A (FTD/TPI) | - | 258.0 | - | 28.0 | 258.0 | 1.0 | 347.0 | 31 | 24.6 | | | | |
| | Group B (BSC) | 242.0 | 36.0 | - | 36.0 | 242.0 | 1.0 | 261.0 | 2 | 33.3 | 0.768 | 0.183 | 3.225 | 0.7156 |
| ≥ 65 years, N=85 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 28.0 | 113.0 | 1.0 | 347.0 | 19 | 24.1 | | | | |
| | Group B (BSC) | 242.0 | 36.0 | - | 36.0 | 242.0 | 1.0 | 261.0 | 2 | 33.3 | 0.723 | 0.167 | 3.120 | 0.6593 |
| < 70 years, N=78 | Group A (FTD/TPI) | - | 113.0 | - | 28.0 | 258.0 | 1.0 | 337.0 | 22 | 28.9 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 261.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.4215 |
| ≥ 70 years, N=54 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 28.0 | 100.0 | 1.0 | 347.0 | 9 | 18.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 242.0 | 36.0 | 242.0 | 36.0 | 242.0 | 1.0 | 104.0 | 2 | 50.0 | 0.413 | 0.089 | 1.923 | 0.2426 |
| Male, N=82 | Group A (FTD/TPI) | - | 258.0 | - | 28.0 | 258.0 | 1.0 | 347.0 | 18 | 22.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | 36.0 | - | - | 36.0 | 36.0 | 1.0 | 1.0 | 1 | 33.3 | 0.103 | 0.012 | 0.854 | 0.0086 |
| Female, N=50 | Group A (FTD/TPI) | - | 90.0 | - | 28.0 | 100.0 | 1.0 | 322.0 | 13 | 27.7 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 242.0 | - | 242.0 | 242.0 | 104.0 | 261.0 | 1 | 33.3 | 1.802 | 0.231 | 14.075 | 0.5650 |
| ECOG 0-1, N=116 | Group A (FTD/TPI) | - | 258.0 | - | 28.0 | 258.0 | 1.0 | 347.0 | 31 | 27.4 | | | | |
| | Group B (BSC) | 139.0 | 36.0 | 242.0 | 36.0 | 242.0 | 1.0 | 1.0 | 2 | 66.7 | 0.336 | 0.080 | 1.413 | 0.1131 |
| ECOG ≥ 2, N=12 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | - | - | 1.0 | 308.0 | 0 | 0.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 104.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | - |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol (atp)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).
[4] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
Note 1: Time to improvement is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of RF2 of at least greater/equal 10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to protocol).
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of functioning.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI).

**EORTC QLQ-C30- time to improvement of RF2 (in days) - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: „btf [1]“**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | - | - | 26.0 | 258.0 | 1.0 | 347.0 | 33 | 26.6 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 26.0 | 258.0 | 1.0 | 347.0 | 33 | 26.2 |
| | Group B (BSC) | 242.0 | 84.0 | - | 36.0 | 242.0 | 56.0 | 261.0 | 3 | 50.0 |
| < 65 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 258.0 | - | 29.0 | 258.0 | 1.0 | 322.0 | 12 | 25.5 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 258.0 | - | 29.0 | 258.0 | 1.0 | 322.0 | 12 | 25.5 |
| ≥ 65 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | - | - | 26.0 | 113.0 | 25.0 | 347.0 | 21 | 27.3 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 26.0 | 113.0 | 25.0 | 347.0 | 21 | 26.6 |
| | Group B (BSC) | 242.0 | 84.0 | - | 36.0 | 242.0 | 56.0 | 261.0 | 3 | 50.0 |
| < 70 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 258.0 | - | 26.0 | 258.0 | 1.0 | 337.0 | 22 | 28.9 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 258.0 | - | 26.0 | 258.0 | 1.0 | 337.0 | 22 | 28.9 |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 56.0 | 261.0 | 0 | 0.0 |
| ≥ 70 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | - | - | 26.0 | 100.0 | 25.0 | 347.0 | 11 | 22.9 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 26.0 | 100.0 | 25.0 | 347.0 | 11 | 22.0 |
| | Group B (BSC) | 163.0 | 36.0 | 242.0 | 36.0 | 242.0 | 104.0 | 104.0 | 3 | 75.0 |
| Male | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 258.0 | - | 26.0 | 258.0 | 25.0 | 347.0 | 19 | 24.7 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 258.0 | - | 26.0 | 258.0 | 25.0 | 347.0 | 19 | 24.1 |
| | Group B (BSC) | 84.0 | 36.0 | 84.0 | 36.0 | 84.0 | 56.0 | 56.0 | 2 | 66.7 |
| Female | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 90.0 | - | 28.0 | 100.0 | 1.0 | 322.0 | 14 | 29.8 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 90.0 | - | 28.0 | 100.0 | 1.0 | 322.0 | 14 | 29.8 |
| | Group B (BSC) | - | 242.0 | - | 242.0 | 242.0 | 104.0 | 261.0 | 1 | 33.3 |
| ECOG 0-1 | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 258.0 | - | 26.0 | 258.0 | 24.0 | 347.0 | 31 | 27.9 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 258.0 | - | 26.0 | 258.0 | 24.0 | 347.0 | 31 | 27.4 |
| | Group B (BSC) | 84.0 | 36.0 | 242.0 | 36.0 | 242.0 | - | - | 3 | 100.0 |

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ECOG ≥ 2 | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | - | - | 33.0 | 33.0 | 1.0 | 308.0 | 1 | 10.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 33.0 | 33.0 | 1.0 | 308.0 | 1 | 10.0 |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 56.0 | 104.0 | 0 | 0.0 |

[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (improvement).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (improvement).
Note 1: Time to improvement is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of RF2 of ≥ 10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to protocol).
Note 3: A high score (0-100) represents a high/healthy level of functioning.

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of EF (in days) - until EoF- Kaplan-Meier analysis - method: "atp [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Subgroup/arm | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [4] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients,N=132 | Group A (FTD/TPI) | - | 239.0 | - | 27.0 | 315.0 | 1.0 | 360.0 | 30 | 23.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 28.0 | - | 28.0 | 28.0 | 1.0 | 242.0 | 1 | 16.7 | 1.136 | 0.155 | 8.344 | 0.8988 |
| ≥ 65 years, N=85 | Group A (FTD/TPI) | - | 239.0 | - | 27.0 | 239.0 | 1.0 | 360.0 | 18 | 22.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 28.0 | - | 28.0 | 28.0 | 1.0 | 242.0 | 1 | 16.7 | 1.124 | 0.150 | 8.427 | 0.9079 |
| < 70 years, N=78 | Group A (FTD/TPI) | 315.0 | 315.0 | - | 28.0 | 315.0 | 1.0 | 360.0 | 18 | 23.7 | | | | |
| | Group B (BSC) | 28.0 | - | - | 28.0 | 28.0 | 1.0 | 1.0 | 1 | 50.0 | 0.061 | 0.007 | 0.542 | 0.4215 |
| ≥ 70 years, N=54 | Group A (FTD/TPI) | 139.0 | - | 27.0 | 239.0 | 1.0 | 358.0 | 12 | 24.0 | 139.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | 1.0 | 242.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | - | 0.2701 |
| Male, N=82 | Group A (FTD/TPI) | - | 239.0 | - | 27.0 | 315.0 | 1.0 | 360.0 | 19 | 24.1 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 85.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.5840 |
| Female, N=50 | Group A (FTD/TPI) | - | 168.0 | - | 27.0 | 185.0 | 1.0 | 322.0 | 11 | 23.4 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 28.0 | - | 28.0 | 28.0 | 104.0 | 242.0 | 1 | 33.3 | 0.895 | 0.114 | 7.004 | 0.9148 |
| ECOG 0-1, N=116 | Group A (FTD/TPI) | - | 239.0 | - | 27.0 | 315.0 | 1.0 | 360.0 | 28 | 24.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 242.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.3721 |
| ECOG ≥ 2, N=12 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 29.0 | 29.0 | 1.0 | 308.0 | 1 | 10.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 104.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | - |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol (atp)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).
[4] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
Note 1: Time to improvement is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of EF of at least greater/equal 10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to protocol).
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of functioning.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI).

**EORTC QLQ-C30- time to improvement of EF (in days) - until EoF- Kaplan-Meier analysis - method: „btf [1]“**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | 25.0 | - | 25.0 | 25.0 | 27.0 | 27.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 315.0 | 185.0 | - | 23.0 | 315.0 | 1.0 | 360.0 | 39 | 31.5 |
| | Group A (FTD/TPI) | 315.0 | 185.0 | - | 23.0 | 315.0 | 1.0 | 360.0 | 40 | 31.7 |
| | Group B (BSC) | - | 53.0 | - | 28.0 | 53.0 | 56.0 | 242.0 | 2 | 33.3 |
| < 65 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 315.0 | 116.0 | - | 24.0 | 315.0 | 1.0 | 322.0 | 14 | 29.8 |
| | Group A (FTD/TPI) | 315.0 | 116.0 | - | 24.0 | 315.0 | 1.0 | 322.0 | 14 | 29.8 |
| ≥ 65 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | 25.0 | - | 25.0 | 25.0 | 27.0 | 27.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 185.0 | - | 23.0 | 239.0 | 1.0 | 360.0 | 25 | 32.5 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 185.0 | - | 23.0 | 239.0 | 1.0 | 360.0 | 26 | 32.9 |
| | Group B (BSC) | - | 53.0 | - | 28.0 | 53.0 | 56.0 | 242.0 | 2 | 33.3 |
| < 70 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 315.0 | 185.0 | - | 23.0 | 315.0 | 1.0 | 360.0 | 22 | 28.9 |
| | Group A (FTD/TPI) | 315.0 | 185.0 | - | 23.0 | 315.0 | 1.0 | 360.0 | 22 | 28.9 |
| | Group B (BSC) | - | 28.0 | - | 28.0 | 28.0 | 56.0 | 56.0 | 1 | 50.0 |
| ≥ 70 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | 25.0 | - | 25.0 | 25.0 | 27.0 | 27.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 239.0 | 110.0 | - | 25.0 | 239.0 | 1.0 | 358.0 | 17 | 35.4 |
| | Group A (FTD/TPI) | 239.0 | 110.0 | - | 25.0 | 239.0 | 1.0 | 358.0 | 18 | 36.0 |
| | Group B (BSC) | - | 53.0 | - | 53.0 | 53.0 | 85.0 | 242.0 | 1 | 25.0 |
| Male | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | 25.0 | - | 25.0 | 25.0 | 27.0 | 27.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 315.0 | 239.0 | - | 23.0 | 315.0 | 1.0 | 360.0 | 24 | 31.2 |
| | Group A (FTD/TPI) | 315.0 | 239.0 | - | 23.0 | 315.0 | 1.0 | 360.0 | 25 | 31.6 |
| | Group B (BSC) | - | 53.0 | - | 53.0 | 53.0 | 56.0 | 85.0 | 1 | 33.3 |
| Female | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 185.0 | 110.0 | - | 25.0 | 185.0 | 1.0 | 322.0 | 15 | 31.9 |
| | Group A (FTD/TPI) | 185.0 | 110.0 | - | 25.0 | 185.0 | 1.0 | 322.0 | 15 | 31.9 |
| | Group B (BSC) | - | 28.0 | - | 28.0 | 28.0 | 104.0 | 242.0 | 1 | 33.3 |
| ECOG 0-1 | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | 25.0 | - | 25.0 | 25.0 | 27.0 | 27.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 315.0 | 185.0 | - | 23.0 | 315.0 | 1.0 | 360.0 | 36 | 32.4 |
| | Group A (FTD/TPI) | 315.0 | 185.0 | - | 23.0 | 315.0 | 1.0 | 360.0 | 37 | 32.7 |
| | Group B (BSC) | - | 53.0 | - | 53.0 | 53.0 | 85.0 | 242.0 | 1 | 33.3 |

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ECOG ≥ 2 | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | - | - | 29.0 | 29.0 | 1.0 | 308.0 | 1 | 10.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 29.0 | 29.0 | 1.0 | 308.0 | 1 | 10.0 |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 56.0 | 104.0 | 0 | 0.0 |

[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (improvement).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (improvement).
Note 1: Time to improvement is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of EF of ≥ 10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to protocol).
Note 3: A high score (0-100) represents a high/healthy level of functioning.

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of CF (in days) - until EoF- Kaplan-Meier analysis - method: "atp [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Subgroup/arm | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [4] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients,N=132 | Group A (FTD/TPI) | - | 247.0 | - | 27.0 | 247.0 | 1.0 | 365.0 | 30 | 23.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 159.0 | - | 159.0 | 159.0 | 1.0 | 261.0 | 1 | 16.7 | 1.642 | 0.224 | 12.059 | 0.6208 |
| ≥ 65 years, N=85 | Group A (FTD/TPI) | - | 247.0 | - | 27.0 | 247.0 | 1.0 | 365.0 | 17 | 21.5 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 159.0 | - | 159.0 | 159.0 | 1.0 | 261.0 | 1 | 16.7 | 1.382 | 0.184 | 10.396 | 0.7512 |
| < 70 years, N=78 | Group A (FTD/TPI) | - | 124.0 | - | 28.0 | 247.0 | 1.0 | 365.0 | 20 | 26.3 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 261.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.4383 |
| ≥ 70 years, N=54 | Group A (FTD/TPI) | - | 106.0 | - | 27.0 | 106.0 | 1.0 | 347.0 | 10 | 20.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 159.0 | - | - | 159.0 | 159.0 | 1.0 | 104.0 | 1 | 25.0 | 1.060 | 0.135 | 8.332 | 0.9555 |
| Male, N=82 | Group A (FTD/TPI) | - | 116.0 | - | 28.0 | 247.0 | 1.0 | 365.0 | 20 | 25.3 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 85.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.5822 |
| Female, N=50 | Group A (FTD/TPI) | - | 149.0 | - | 27.0 | 149.0 | 1.0 | 322.0 | 10 | 21.3 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 159.0 | - | 159.0 | 159.0 | 104.0 | 261.0 | 1 | 33.3 | 1.301 | 0.163 | 10.382 | 0.5822 |
| ECOG 0-1, N=116 | Group A (FTD/TPI) | - | 247.0 | - | 27.0 | 247.0 | 1.0 | 365.0 | 27 | 23.9 | | | | |
| | Group B (BSC) | 159.0 | - | - | 159.0 | 159.0 | 1.0 | 85.0 | 1 | 33.3 | 0.767 | 0.104 | 5.663 | 0.7939 |
| ECOG ≥ 2, N=12 | Group A (FTD/TPI) | - | 95.0 | - | 95.0 | 117.0 | 1.0 | 308.0 | 2 | 20.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 104.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.6171 |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol (atp)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).
[4] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
Note 1: Time to improvement is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of CF of at least greater/equal 10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to protocol).
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of functioning.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI).

**EORTC QLQ-C30- time to improvement of CF (in days) - until EoF- Kaplan-Meier analysis - method: „btf [1]“**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 207.0 | - | 22.0 | 247.0 | 1.0 | 365.0 | 40 | 32.3 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 207.0 | - | 22.0 | 247.0 | 1.0 | 365.0 | 40 | 31.7 |
| | Group B (BSC) | 159.0 | 159.0 | - | 53.0 | 159.0 | 56.0 | 261.0 | 2 | 33.3 |
| < 65 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 116.0 | 63.0 | - | 22.0 | 116.0 | 1.0 | 322.0 | 19 | 40.4 |
| | Group A (FTD/TPI) | 116.0 | 63.0 | - | 22.0 | 116.0 | 1.0 | 322.0 | 19 | 40.4 |
| ≥ 65 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 247.0 | - | 23.0 | 247.0 | 1.0 | 365.0 | 21 | 27.3 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 247.0 | - | 23.0 | 247.0 | 1.0 | 365.0 | 21 | 26.6 |
| | Group B (BSC) | 159.0 | 159.0 | - | 53.0 | 159.0 | 56.0 | 261.0 | 2 | 33.3 |
| < 70 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 113.0 | - | 22.0 | 247.0 | 1.0 | 365.0 | 27 | 35.5 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 113.0 | - | 22.0 | 247.0 | 1.0 | 365.0 | 27 | 35.5 |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 56.0 | 261.0 | 0 | 0.0 |
| ≥ 70 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 207.0 | - | 24.0 | 207.0 | 1.0 | 347.0 | 13 | 27.1 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 207.0 | - | 24.0 | 207.0 | 1.0 | 347.0 | 13 | 26.0 |
| | Group B (BSC) | 159.0 | 53.0 | 159.0 | 53.0 | 159.0 | 85.0 | 104.0 | 2 | 50.0 |
| Male | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 116.0 | - | 22.0 | 247.0 | 1.0 | 365.0 | 26 | 33.8 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 116.0 | - | 22.0 | 247.0 | 1.0 | 365.0 | 26 | 32.9 |
| | Group B (BSC) | - | 53.0 | - | 53.0 | 53.0 | 56.0 | 85.0 | 1 | 33.3 |
| Female | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 207.0 | - | 22.0 | 207.0 | 1.0 | 322.0 | 14 | 29.8 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 207.0 | - | 22.0 | 207.0 | 1.0 | 322.0 | 14 | 29.8 |
| | Group B (BSC) | - | 159.0 | - | 159.0 | 159.0 | 104.0 | 261.0 | 1 | 33.3 |
| ECOG 0-1 | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | - | - | - | - | - | 25.0 | 27.0 | 0 | 0.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 207.0 | - | 22.0 | 247.0 | 1.0 | 365.0 | 37 | 33.3 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 207.0 | - | 22.0 | 247.0 | 1.0 | 365.0 | 37 | 32.7 |
| | Group B (BSC) | 159.0 | 53.0 | 159.0 | 53.0 | 159.0 | 85.0 | 85.0 | 2 | 66.7 |

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ECOG ≥ 2 | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 74.0 | - | 22.0 | 74.0 | 1.0 | 308.0 | 2 | 20.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 74.0 | - | 22.0 | 74.0 | 1.0 | 308.0 | 2 | 20.0 |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 56.0 | 104.0 | 0 | 0.0 |

[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (improvement).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (improvement).
Note 1: Time to improvement is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of CF of ≥ 10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to "backward therapy-free").
Note 3: A high score (0-100) represents a high/healthy level of functioning.

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of SF (in days) - until EoF- Kaplan-Meier analysis - method: "atp [1]"**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

| Subgroup/arm | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [4] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients,N=132 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 28.0 | 90.0 | 1.0 | 322.0 | 7 | 14.9 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 28.0 | - | 28.0 | 28.0 | 104.0 | 242.0 | 1 | 33.3 | 0.477 | 0.058 | 3.906 | 0.4712 |
| ≥ 65 years, N=85 | Group A (FTD/TPI) | 524.0 | - | - | 27.0 | 524.0 | 1.0 | 365.0 | 23 | 18.3 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 28.0 | - | 28.0 | 28.0 | 1.0 | 242.0 | 1 | 16.7 | 0.796 | 0.107 | 5.917 | 0.8216 |
| < 70 years, N=78 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 27.0 | 203.0 | 1.0 | 365.0 | 13 | 16.5 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 28.0 | - | 28.0 | 28.0 | 1.0 | 242.0 | 1 | 16.7 | 0.740 | 0.097 | 5.650 | 0.7697 |
| ≥ 70 years, N=54 | Group A (FTD/TPI) | 524.0 | - | - | 28.0 | 524.0 | 1.0 | 365.0 | 13 | 17.1 | | | | |
| | Group B (BSC) | 28.0 | - | - | 28.0 | 28.0 | 1.0 | 1.0 | 1 | 50.0 | 0.015 | < 0.001 | 0.246 | 0.3378 |
| Male, N=82 | Group A (FTD/TPI) | - | 203.0 | - | 27.0 | 203.0 | 1.0 | 358.0 | 10 | 20.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 242.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.3469 |
| Female, N=50 | Group A (FTD/TPI) | 524.0 | - | - | 27.0 | 524.0 | 1.0 | 365.0 | 16 | 20.3 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 85.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.6308 |
| ECOG 0-1, N=116 | Group A (FTD/TPI) | 524.0 | - | - | 27.0 | 524.0 | 1.0 | 365.0 | 21 | 18.6 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 242.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.4678 |
| ECOG ≥ 2, N=12 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 29.0 | 29.0 | 1.0 | 308.0 | 1 | 10.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 1.0 | 104.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.7055 |

[1] Only questionnaires in the planned time window "acc. to study protocol (atp)" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (deterioration).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (deterioration).
[4] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
Note 1: Time to improvement is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of SF of at least greater/equal 10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to protocol).
Note 3: A high score (0-100) represents a high level of functioning.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI).

**EORTC QLQ-C30- time to improvement of SF (in days) - until EoF- Kaplan-Meier analysis - method: „btf [1]“**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**

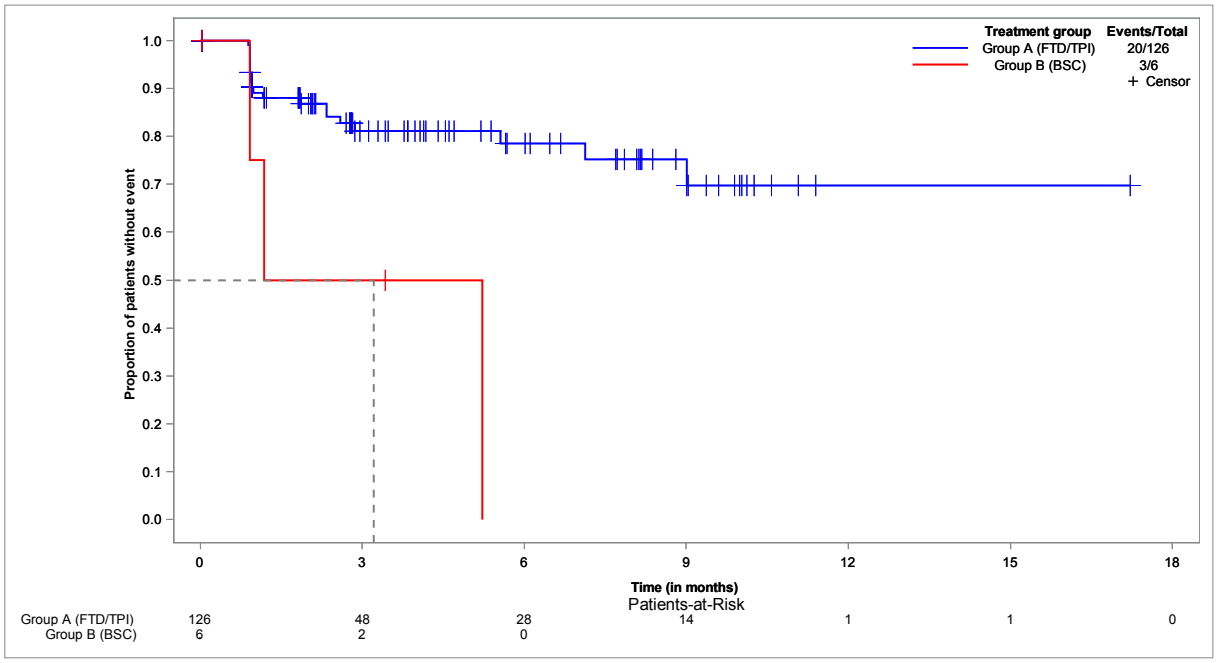
| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | 27.0 | - | - | 27.0 | 27.0 | 25.0 | 25.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 304.0 | - | 22.0 | 304.0 | 1.0 | 365.0 | 37 | 29.8 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 304.0 | - | 22.0 | 304.0 | 1.0 | 365.0 | 38 | 30.2 |
| | Group B (BSC) | - | 69.0 | - | 53.0 | 69.0 | 56.0 | 261.0 | 2 | 33.3 |
| < 65 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 143.0 | 63.0 | - | 22.0 | 143.0 | 1.0 | 322.0 | 17 | 36.2 |
| | Group A (FTD/TPI) | 143.0 | 63.0 | - | 22.0 | 143.0 | 1.0 | 322.0 | 17 | 36.2 |
| ≥ 65 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | 27.0 | - | - | 27.0 | 27.0 | 25.0 | 25.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 304.0 | - | 25.0 | 304.0 | 1.0 | 365.0 | 20 | 26.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 304.0 | - | 25.0 | 304.0 | 1.0 | 365.0 | 21 | 26.6 |
| | Group B (BSC) | - | 69.0 | - | 53.0 | 69.0 | 56.0 | 261.0 | 2 | 33.3 |
| < 70 years | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 143.0 | - | 22.0 | 143.0 | 1.0 | 365.0 | 22 | 28.9 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 143.0 | - | 22.0 | 143.0 | 1.0 | 365.0 | 22 | 28.9 |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 56.0 | 261.0 | 0 | 0.0 |
| ≥ 70 years | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | 27.0 | - | - | 27.0 | 27.0 | 25.0 | 25.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 304.0 | 106.0 | - | 25.0 | 304.0 | 1.0 | 347.0 | 15 | 31.3 |
| | Group A (FTD/TPI) | 304.0 | 106.0 | - | 25.0 | 304.0 | 1.0 | 347.0 | 16 | 32.0 |
| | Group B (BSC) | - | 53.0 | - | 53.0 | 69.0 | 85.0 | 242.0 | 2 | 50.0 |
| Male | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | 27.0 | - | - | 27.0 | 27.0 | 25.0 | 25.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 304.0 | - | 22.0 | 304.0 | 1.0 | 365.0 | 22 | 28.6 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 304.0 | - | 22.0 | 304.0 | 1.0 | 365.0 | 23 | 29.1 |
| | Group B (BSC) | - | 53.0 | - | 53.0 | 53.0 | 56.0 | 85.0 | 1 | 33.3 |
| Female | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | 143.0 | 87.0 | - | 25.0 | 143.0 | 1.0 | 322.0 | 15 | 31.9 |
| | Group A (FTD/TPI) | 143.0 | 87.0 | - | 25.0 | 143.0 | 1.0 | 322.0 | 15 | 31.9 |
| | Group B (BSC) | - | 69.0 | - | 69.0 | 69.0 | 242.0 | 261.0 | 1 | 33.3 |
| ECOG 0-1 | Group A (FTD/TPI), < 2 cycles | 27.0 | - | - | 27.0 | 27.0 | 25.0 | 25.0 | 1 | 50.0 |
| | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 304.0 | - | 25.0 | 304.0 | 1.0 | 365.0 | 33 | 29.7 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 304.0 | - | 25.0 | 304.0 | 1.0 | 365.0 | 34 | 30.1 |
| | Group B (BSC) | - | 53.0 | - | 53.0 | 53.0 | 85.0 | 242.0 | 1 | 33.3 |

| Group/subgroup | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ECOG ≥ 2 | Group A (FTD/TPI), ≥ 2 cycles | - | 112.0 | - | 22.0 | 112.0 | 1.0 | 165.0 | 3 | 30.0 |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 112.0 | - | 22.0 | 112.0 | 1.0 | 165.0 | 3 | 30.0 |
| | Group B (BSC) | 69.0 | - | - | 69.0 | 69.0 | 56.0 | 56.0 | 1 | 50.0 |

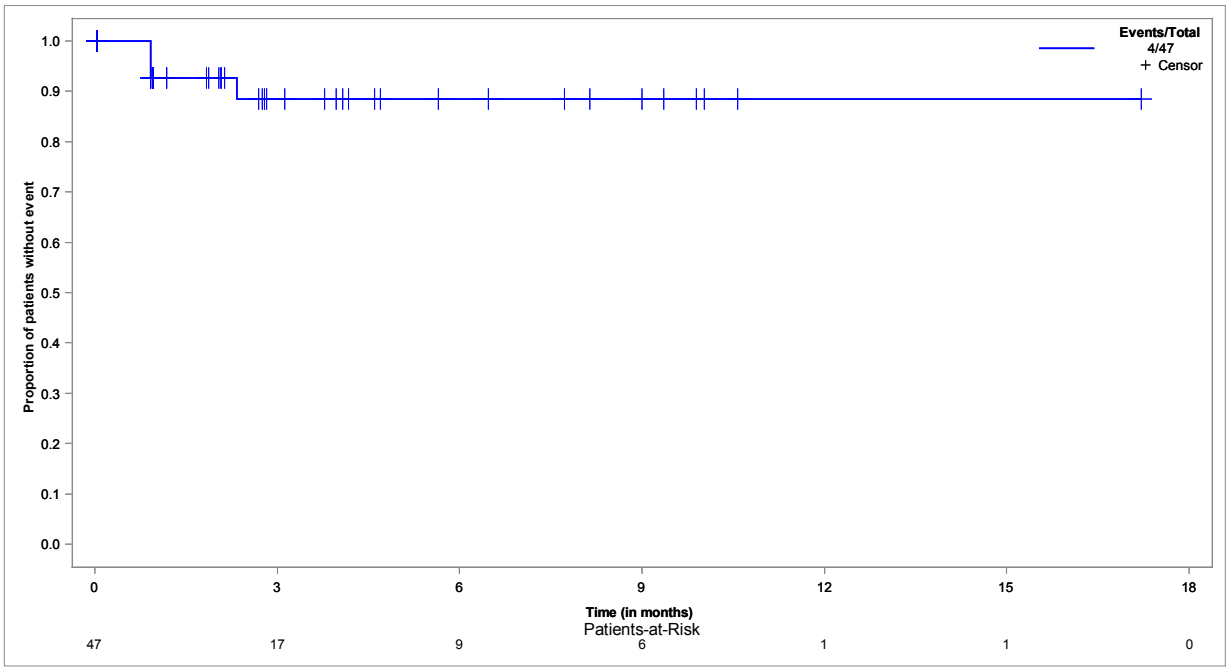
[1] Only questionnaires in the time window "backward therapy-free" were taken into account. EoF = end of follow-up, EoT = end of treatment/close observation
[2] Patients, who reached the endpoint (improvement).
[3] Patients, who did not reach the endpoint (improvement).
Note 1: Time to improvement is defined as the duration from day 1 of cycle 1 (treatment with FTD/TPI (group A)/close observation (group B)) to first numerical change of SF of ≥ 10 scores compared to the baseline score.
Note 2: Patients without event were censored with last questionnaire filled out (time window acc. to "backward therapy-free").
Note 3: A high score (0-100) represents a high/healthy level of functioning.

## Anhang 4-G4.6: Kaplan-Meier-Kurven für die Ergebnisse für Zeit bis zur Verbesserung der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR

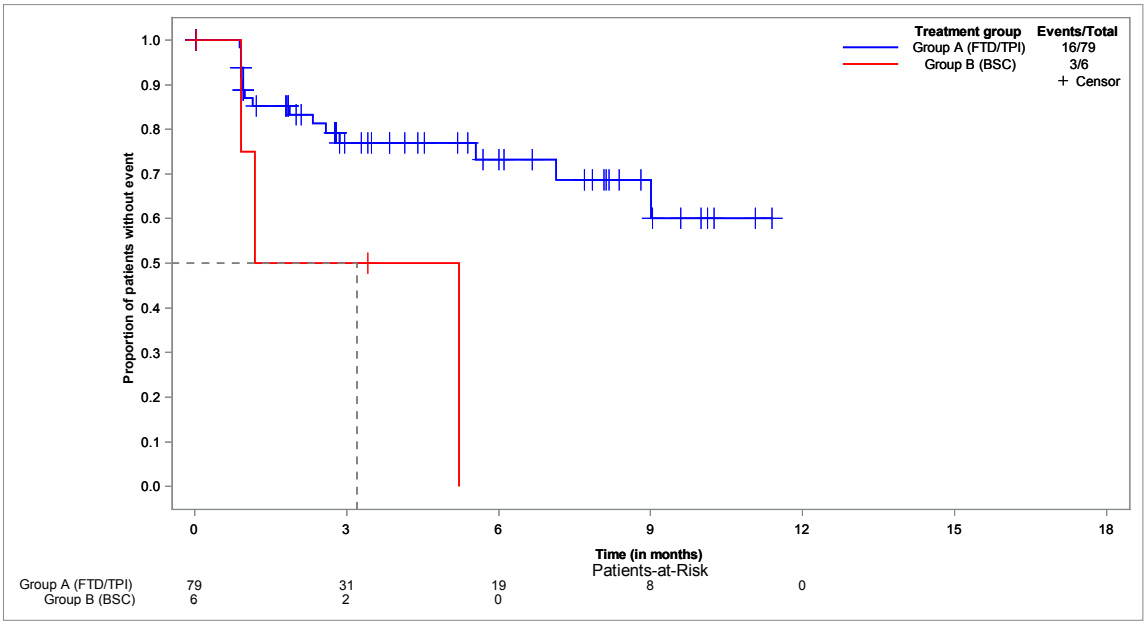
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of QL2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



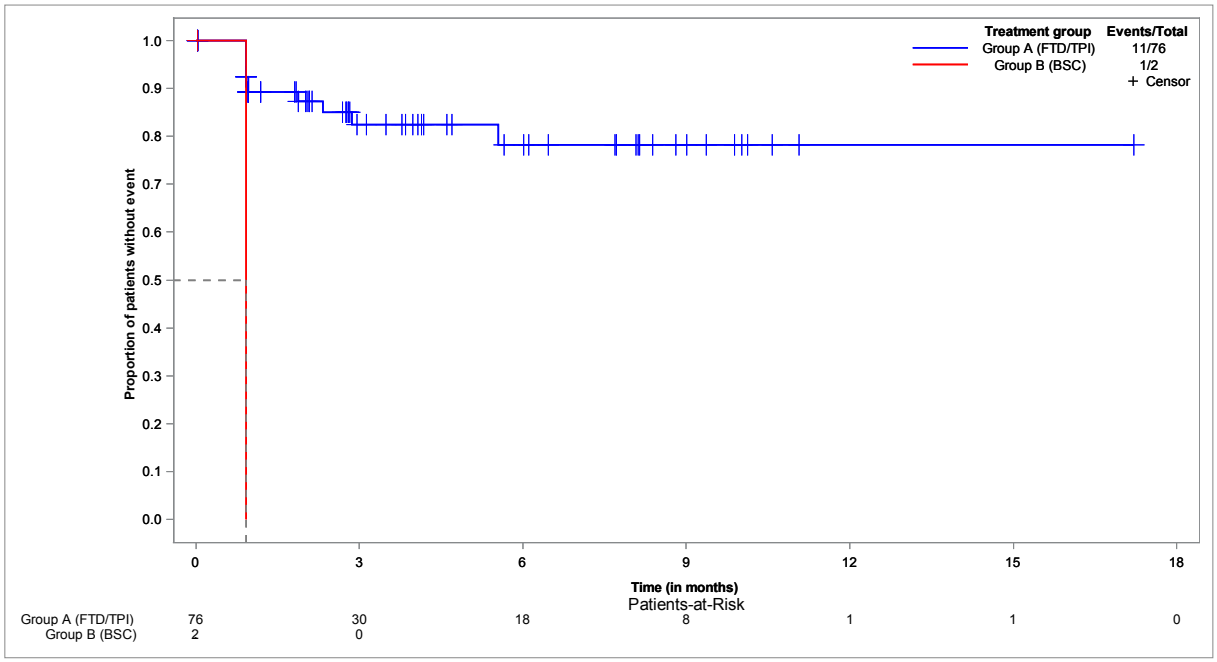

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of QL2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 65 years**



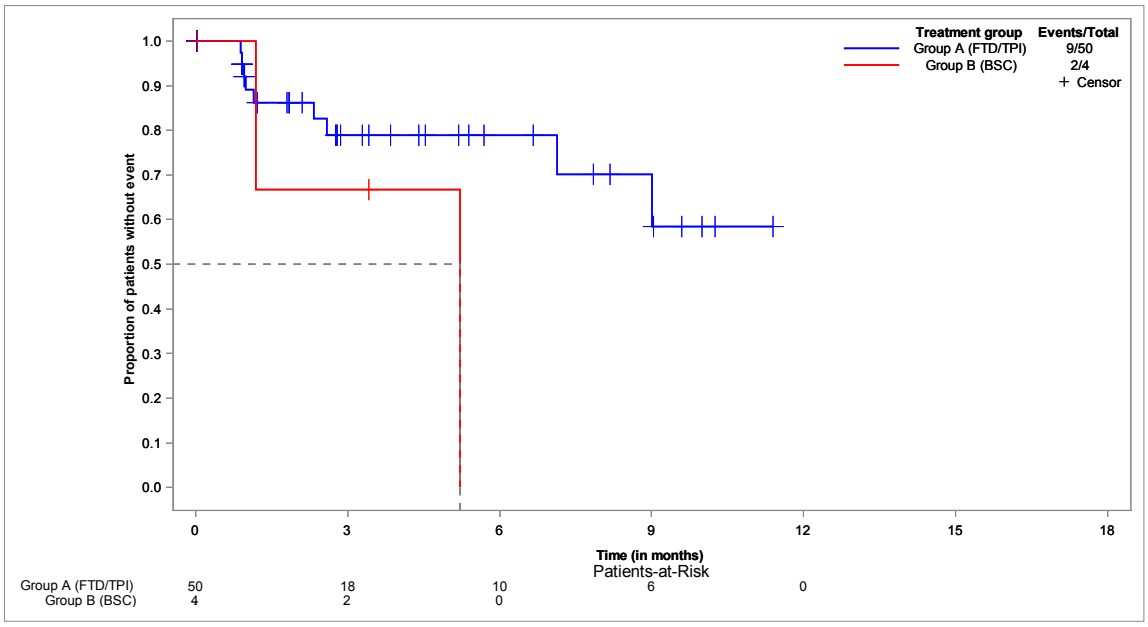
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of QL2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



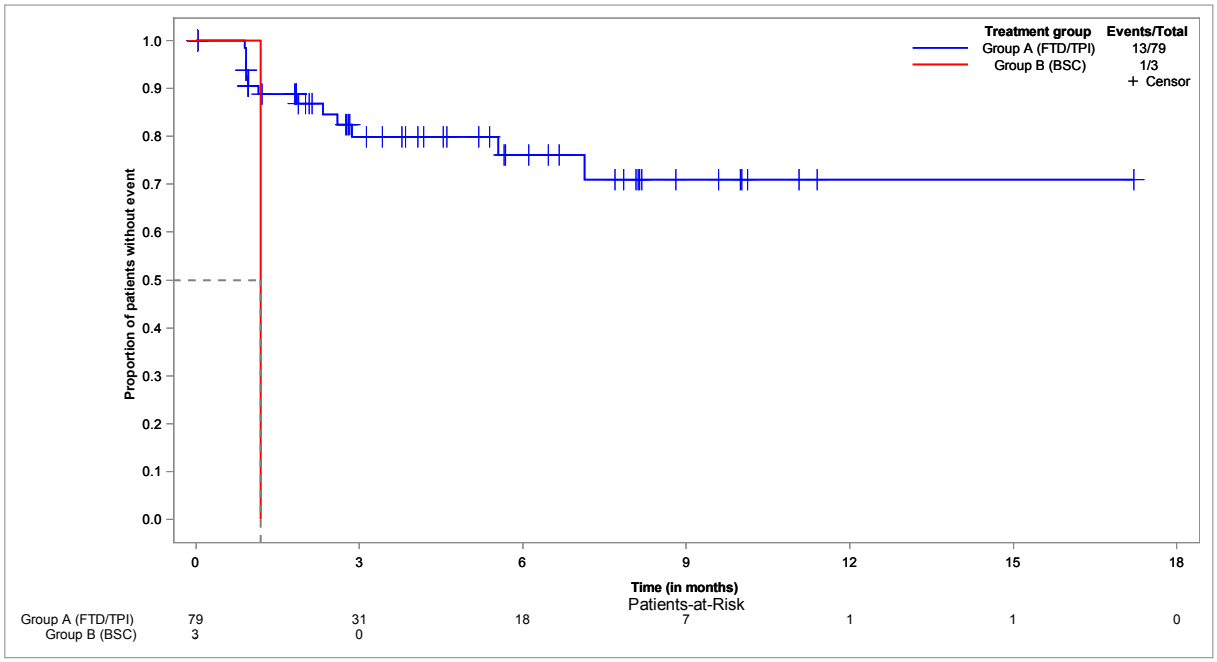

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of QL2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



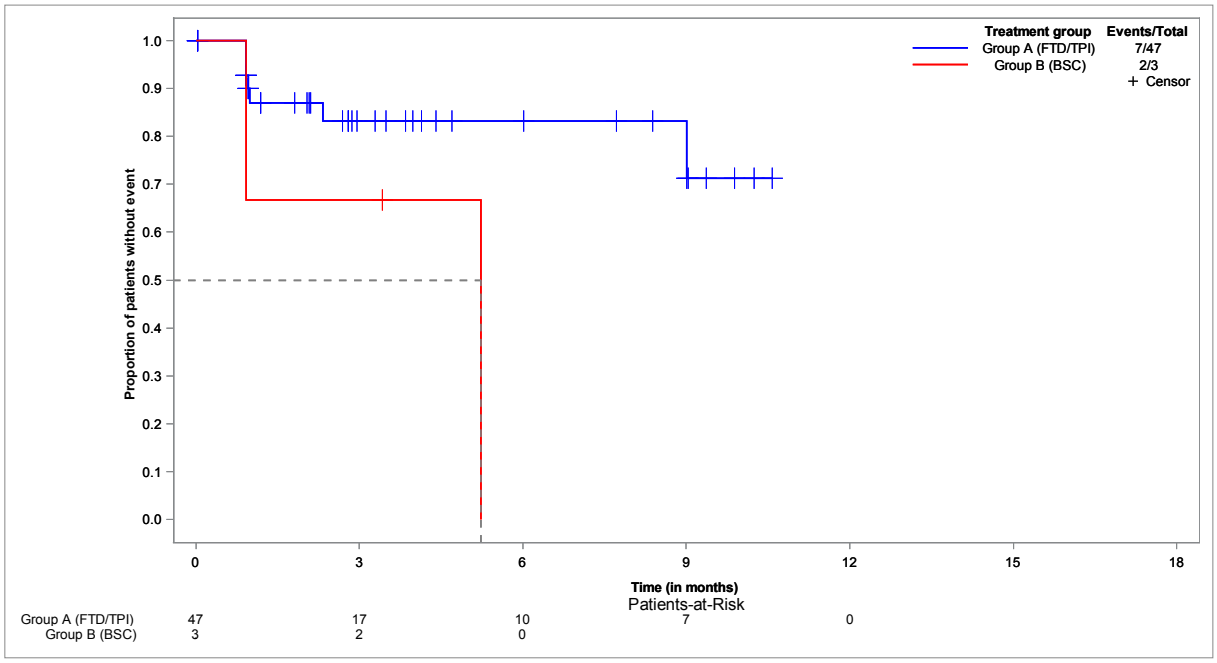
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of QL2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



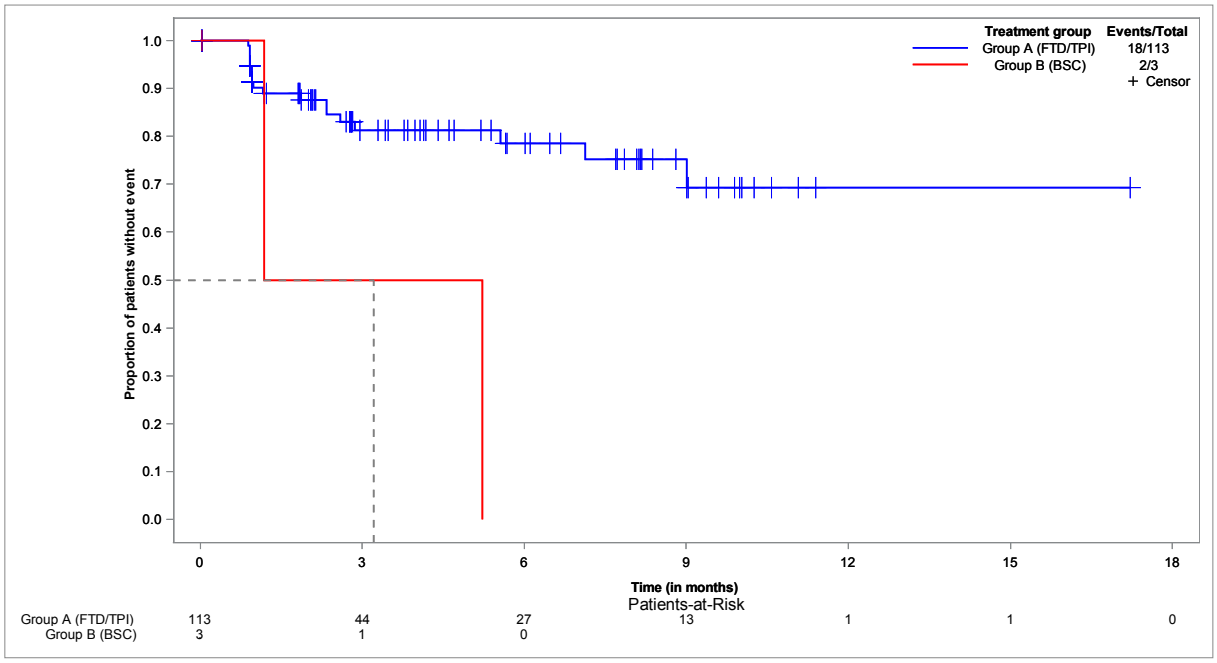

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of QL2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



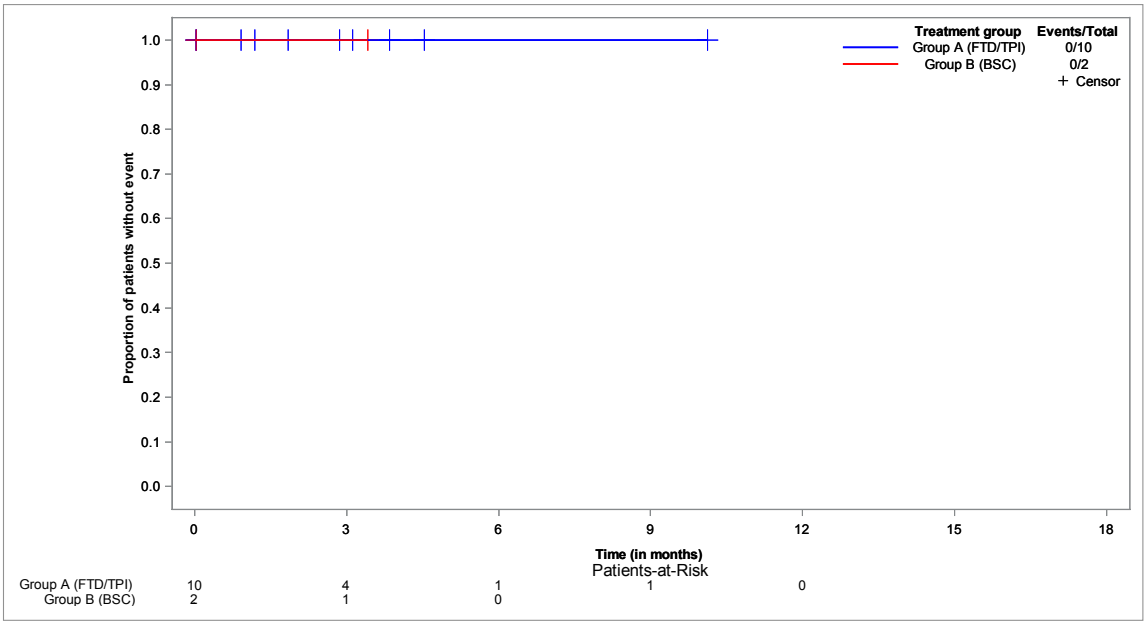
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of QL2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



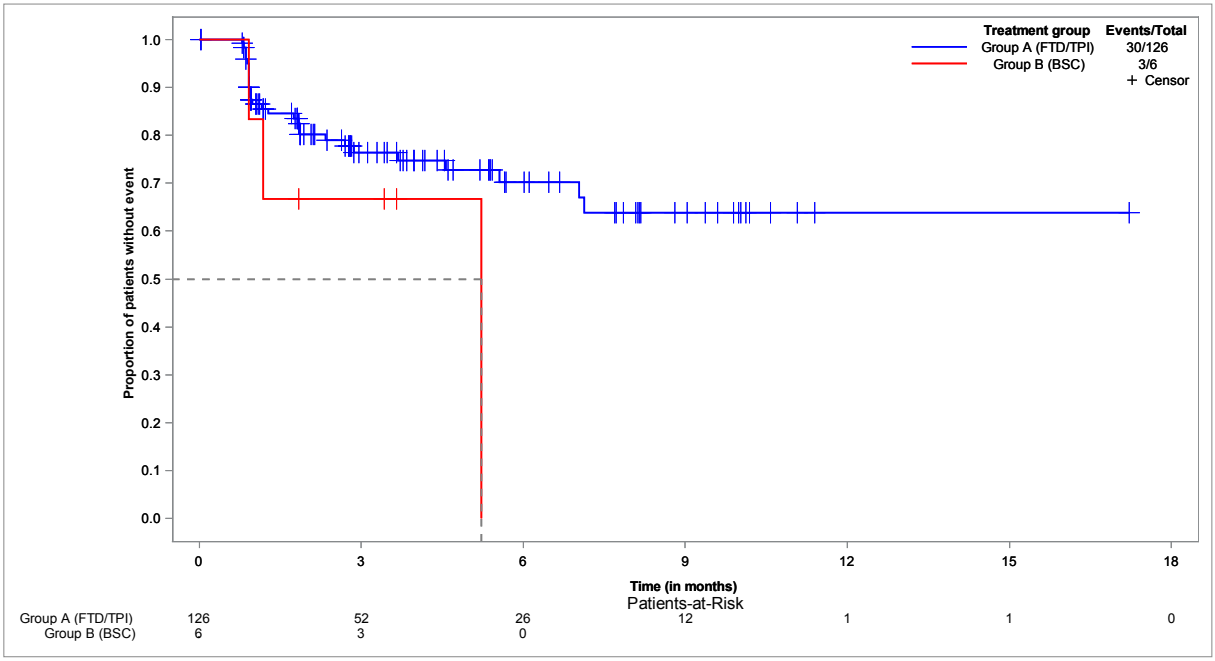

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of QL2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



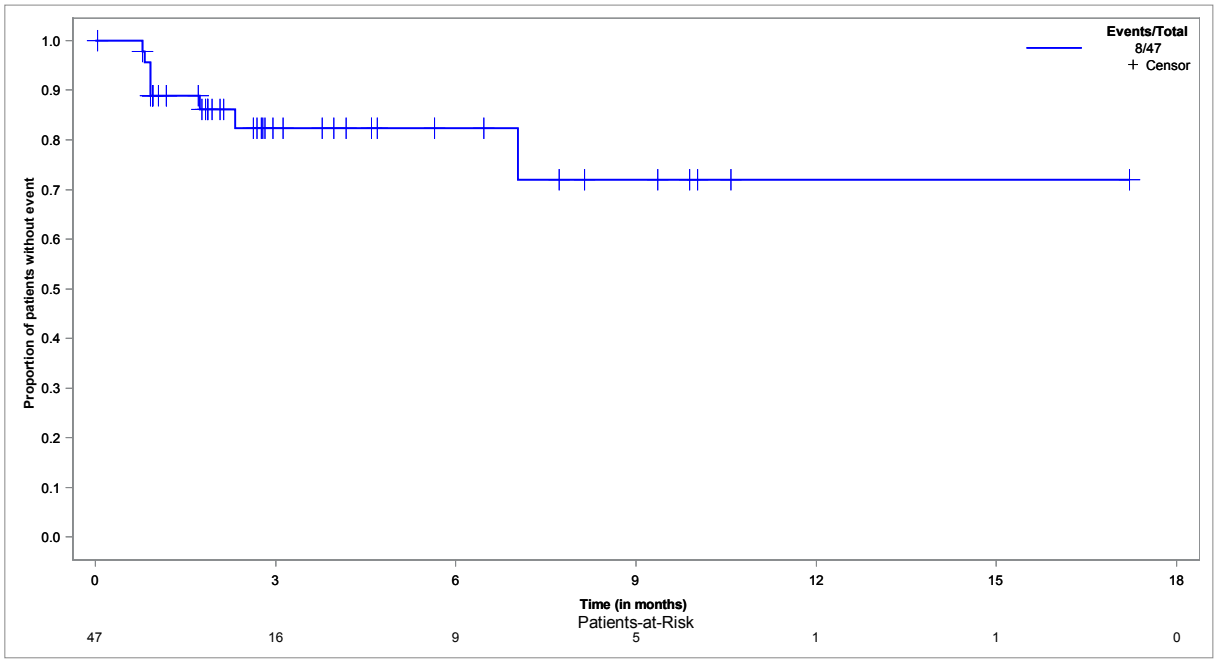
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of QL2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



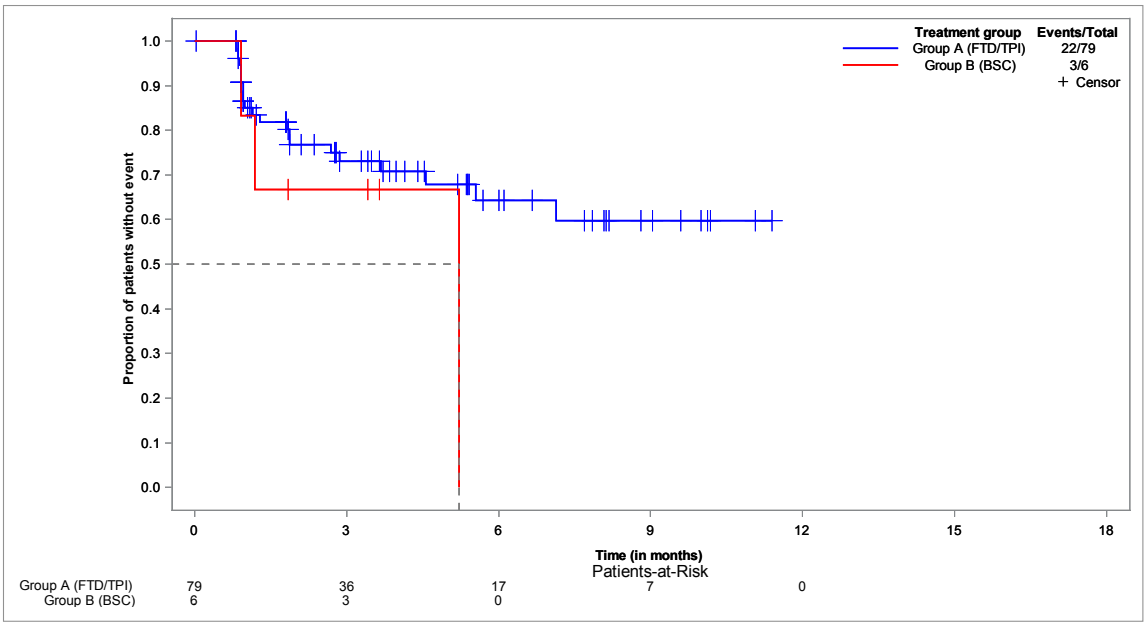

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of QL2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



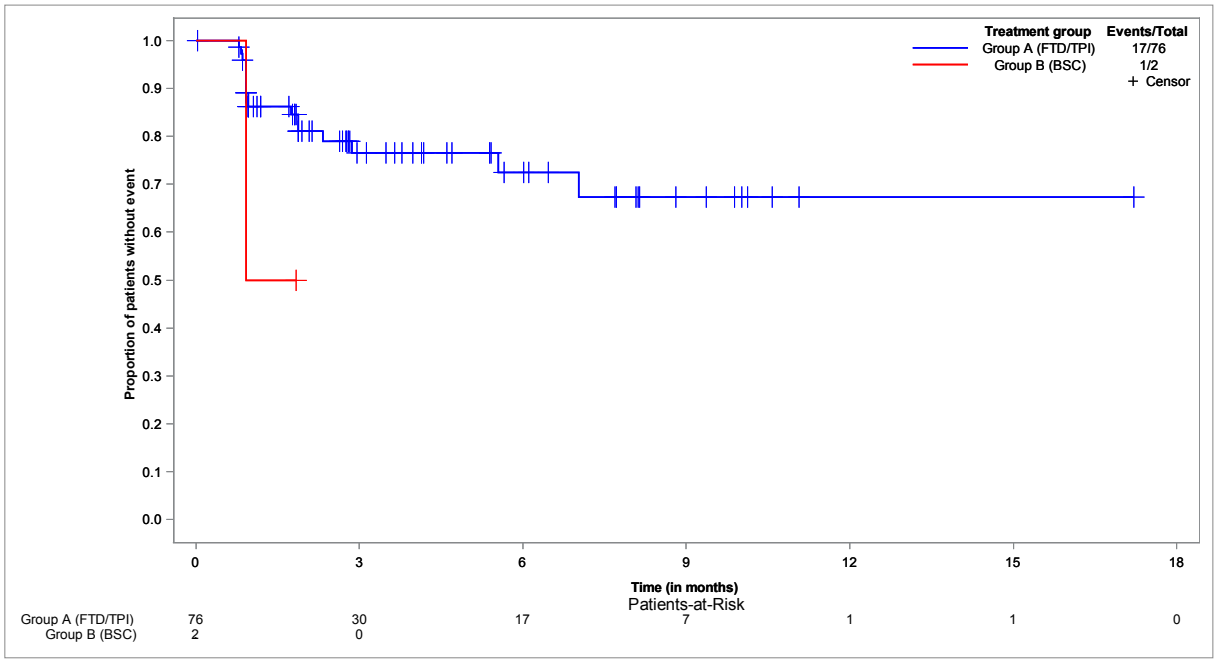
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of QL2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



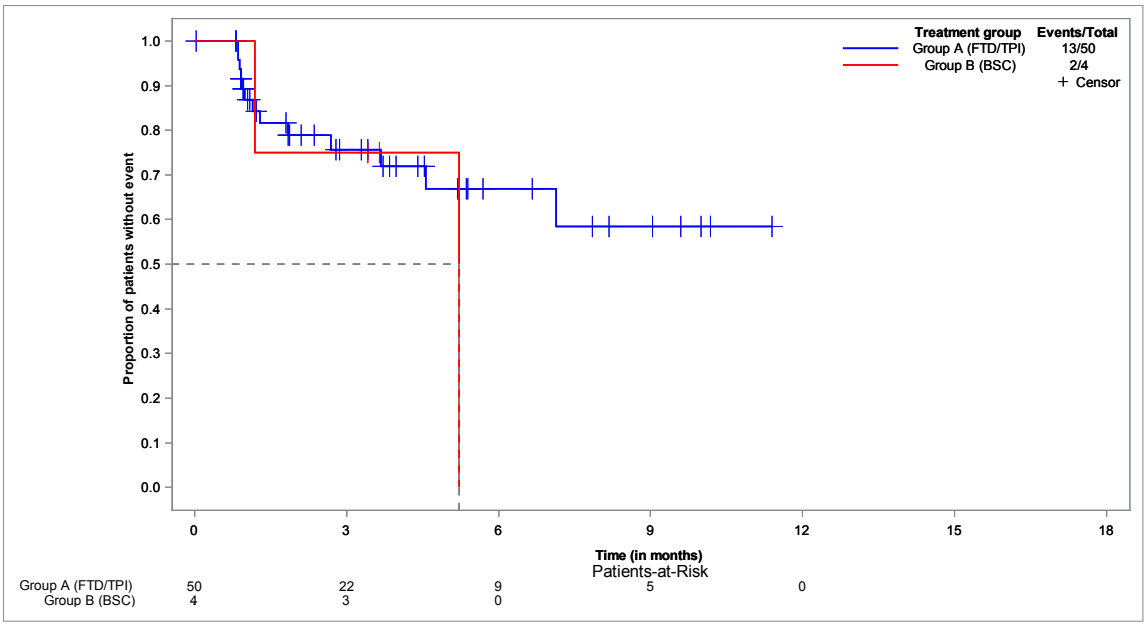

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of QL2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



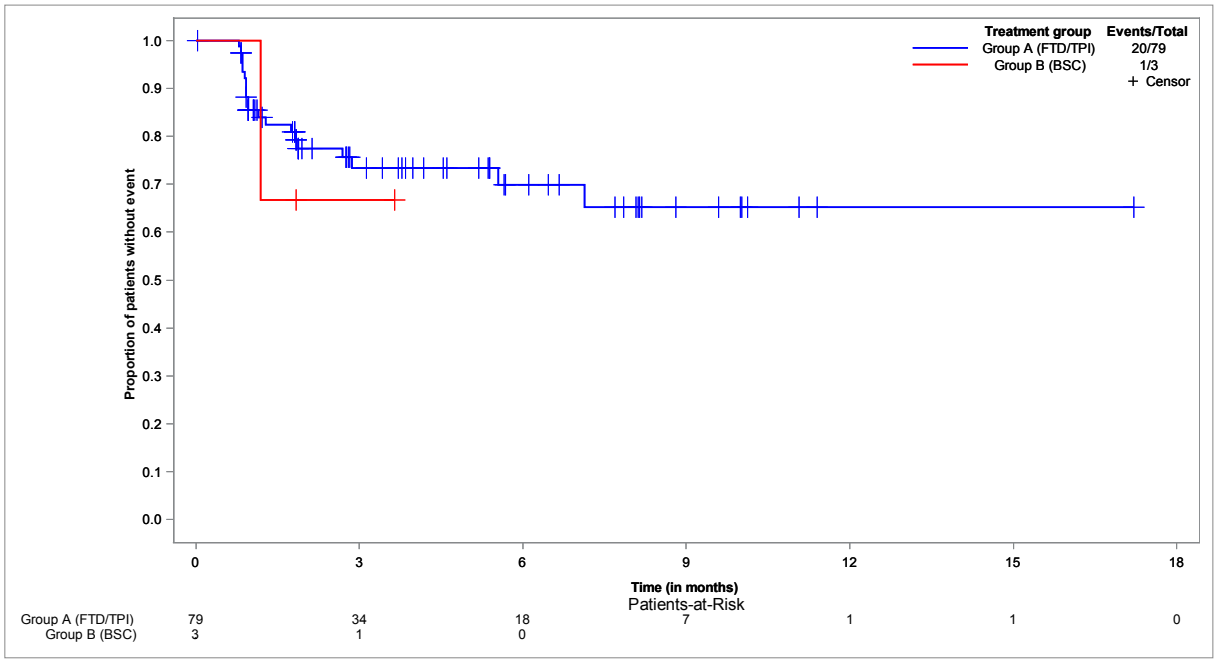
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of QL2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



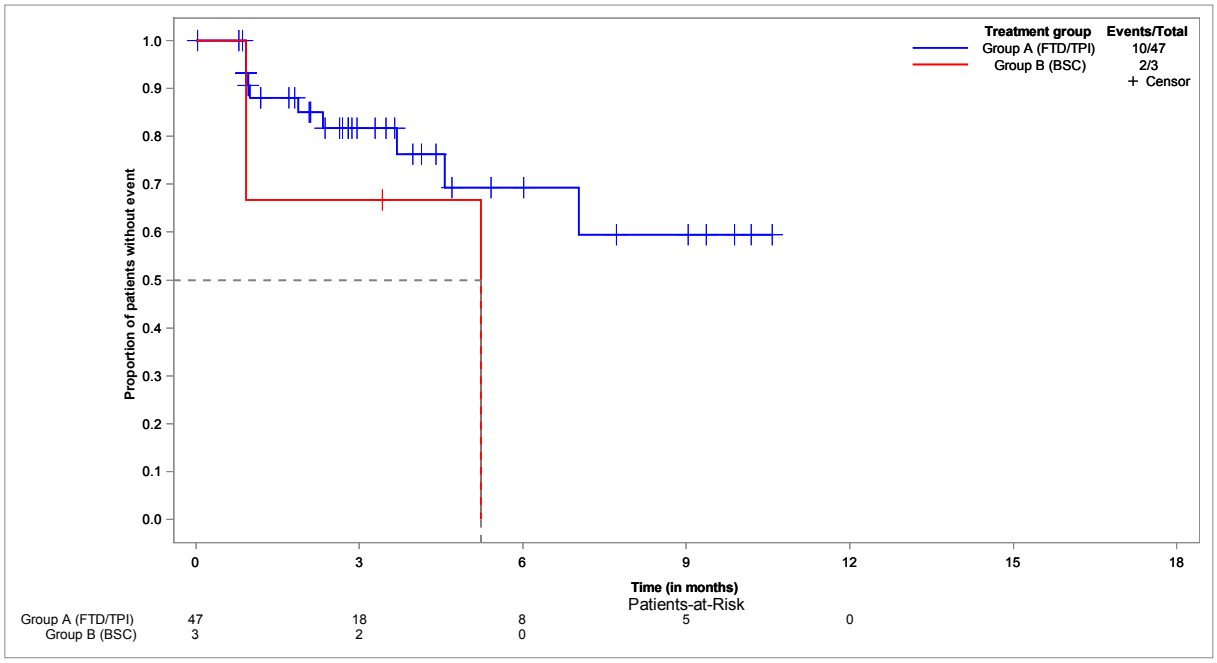

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of QL2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



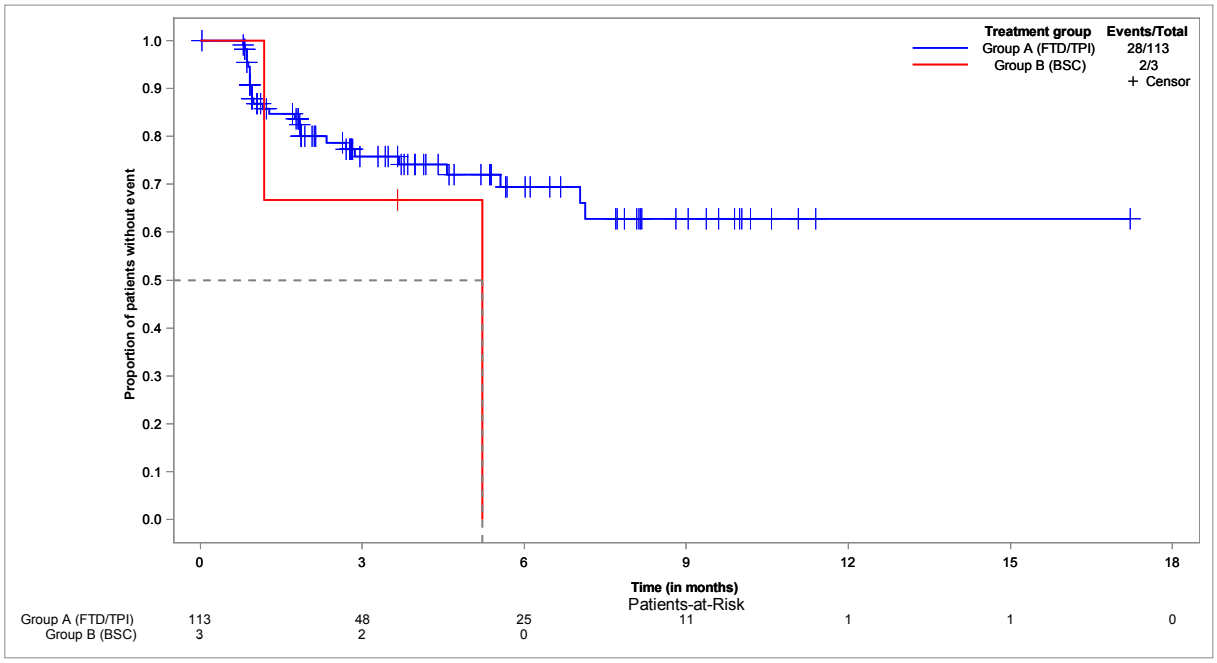
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of QL2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



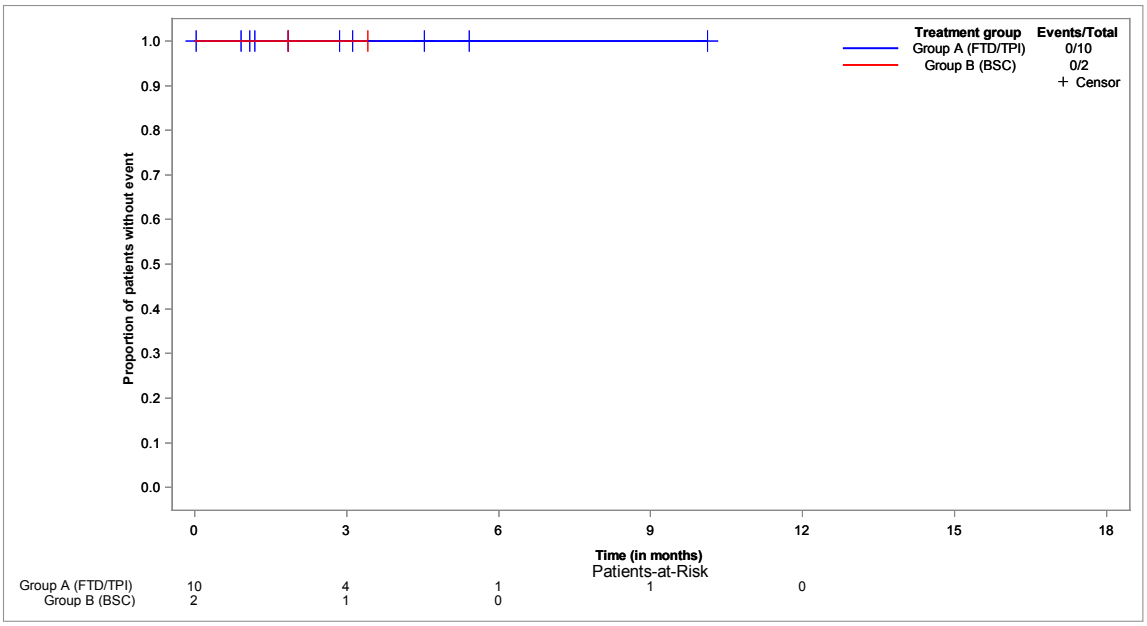

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of QL2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



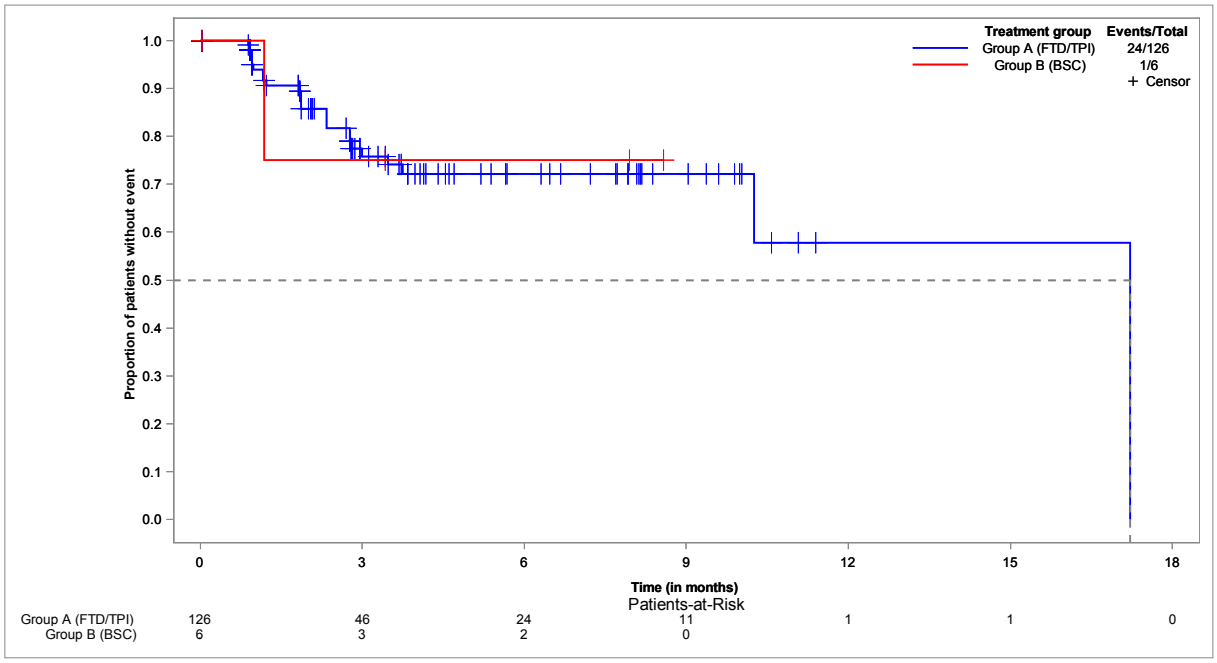
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of QL2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



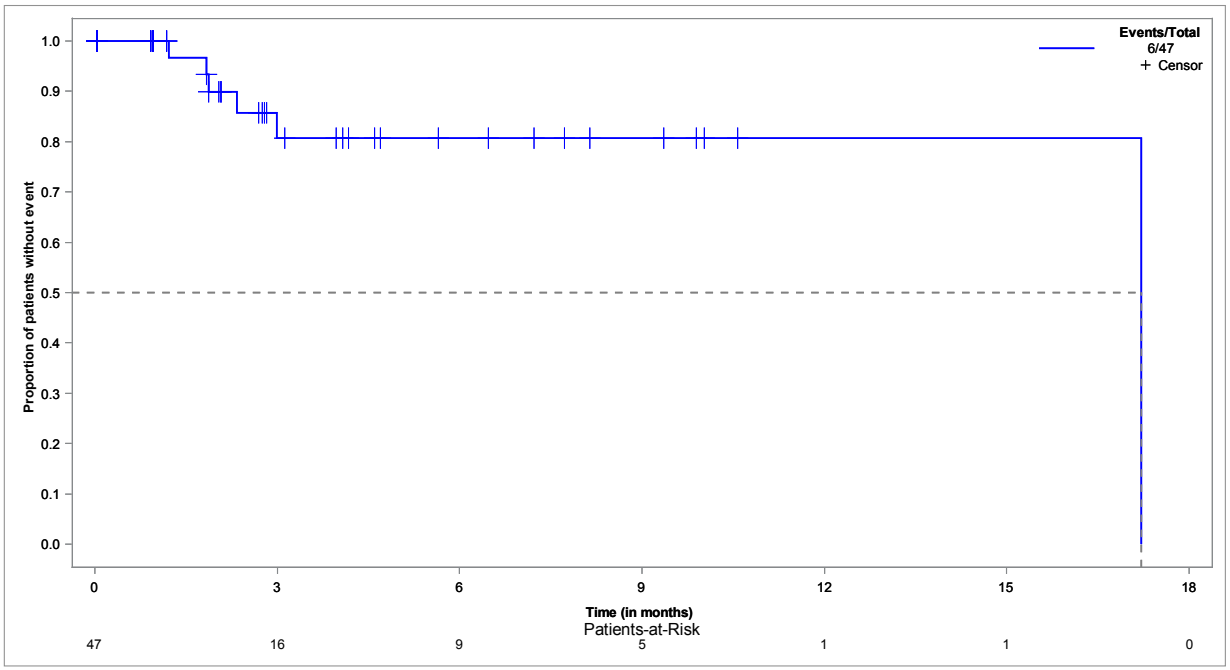

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of QL2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



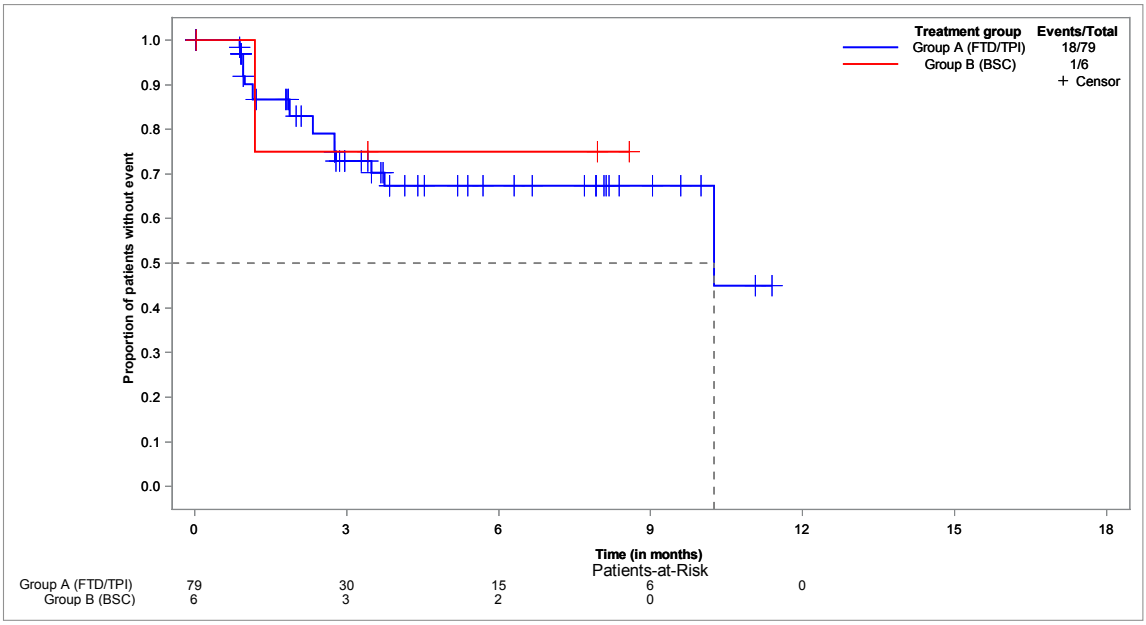
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of PF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



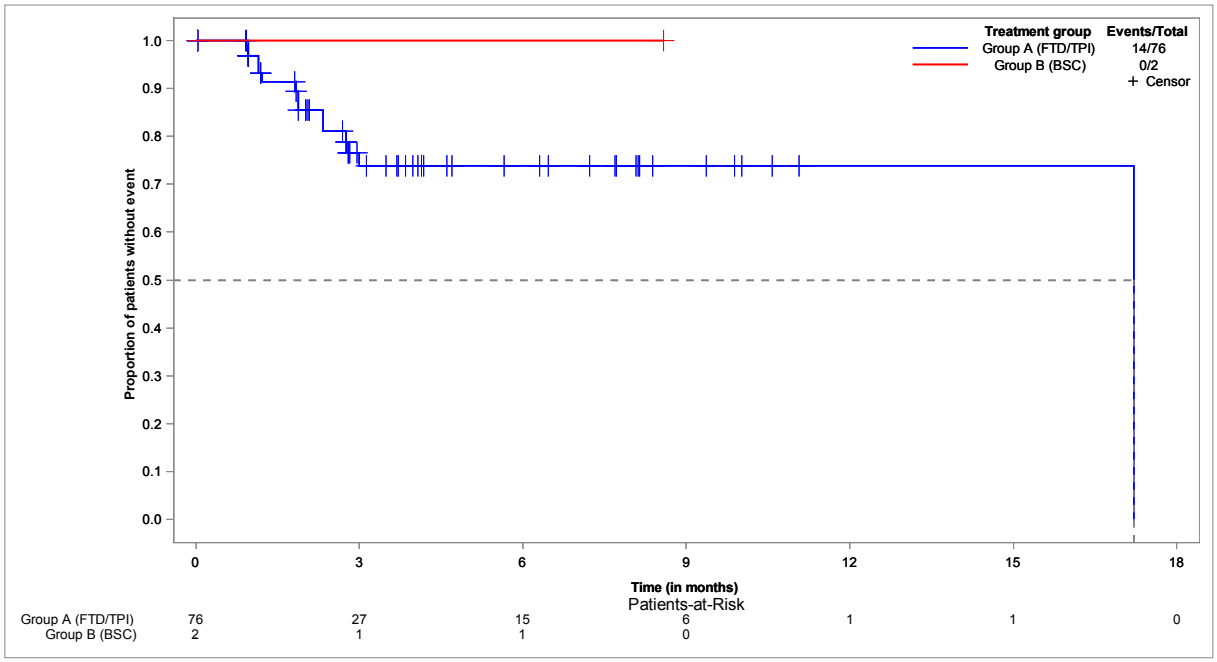

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of PF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 65 years**



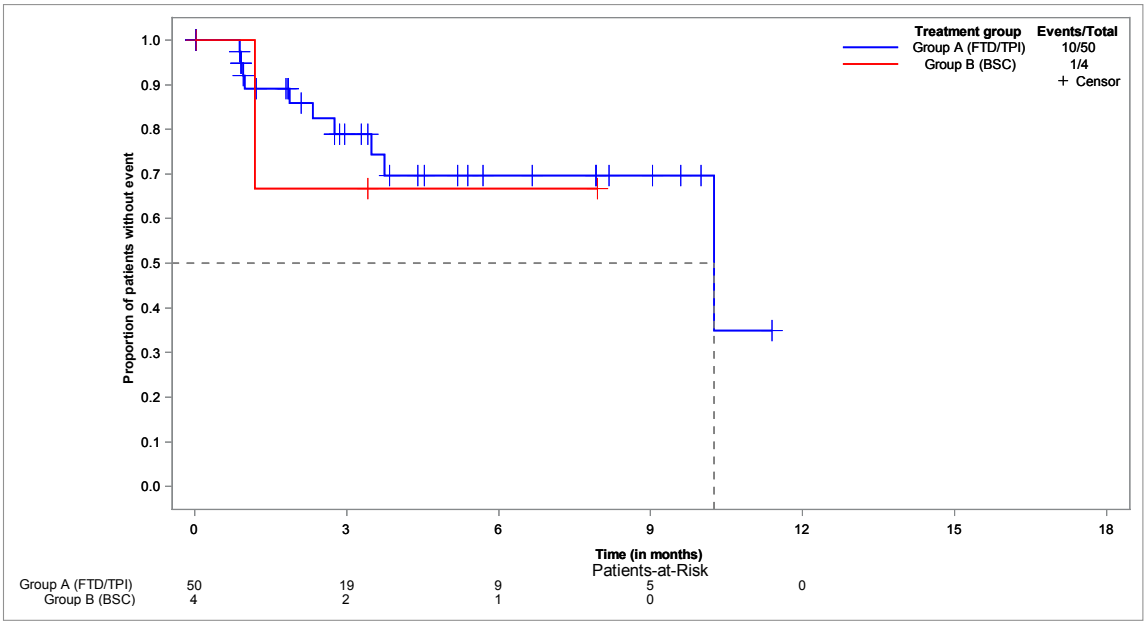
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of PF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



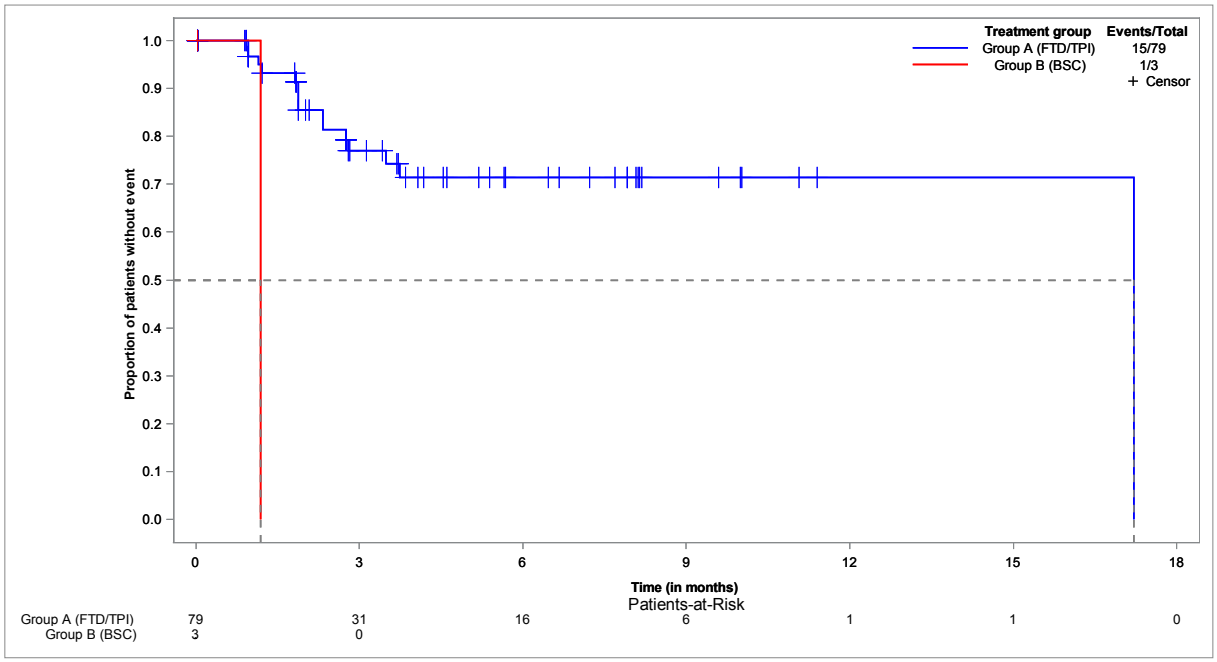

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of PF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



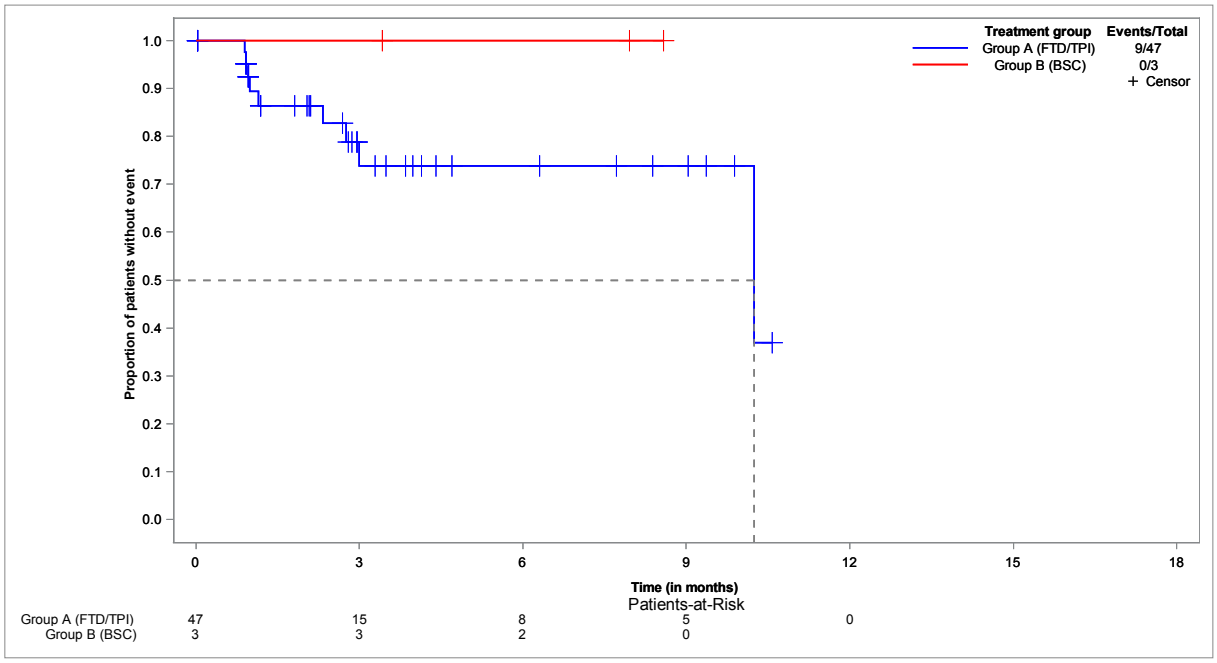
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of PF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



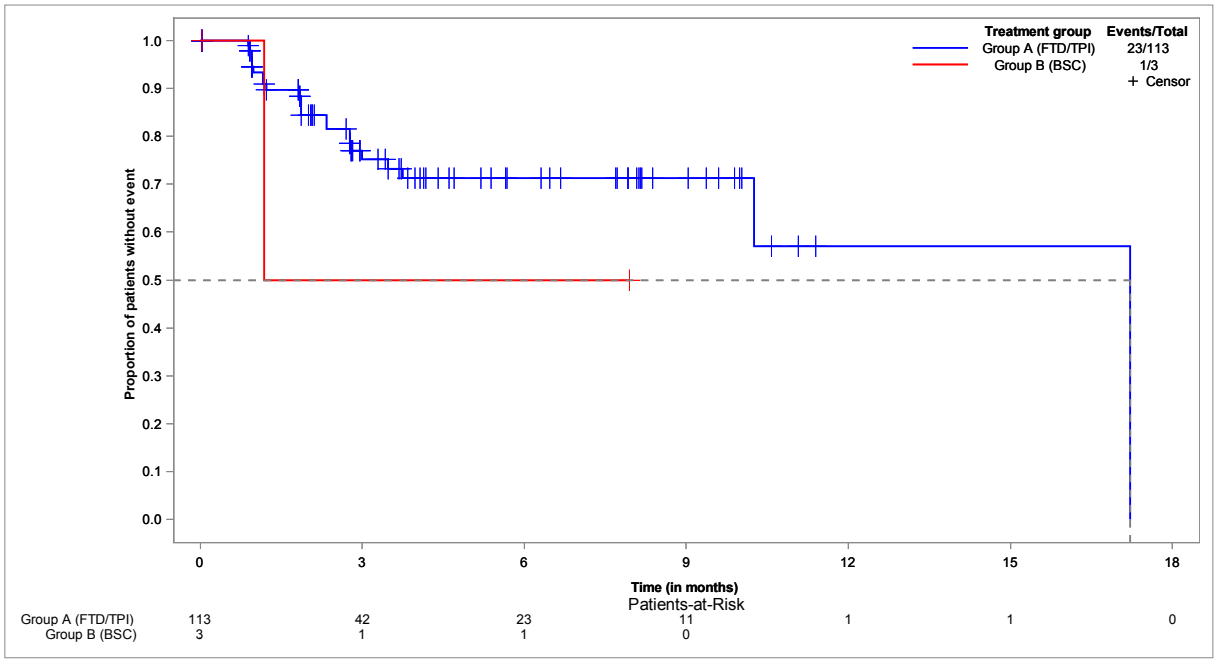

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of PF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



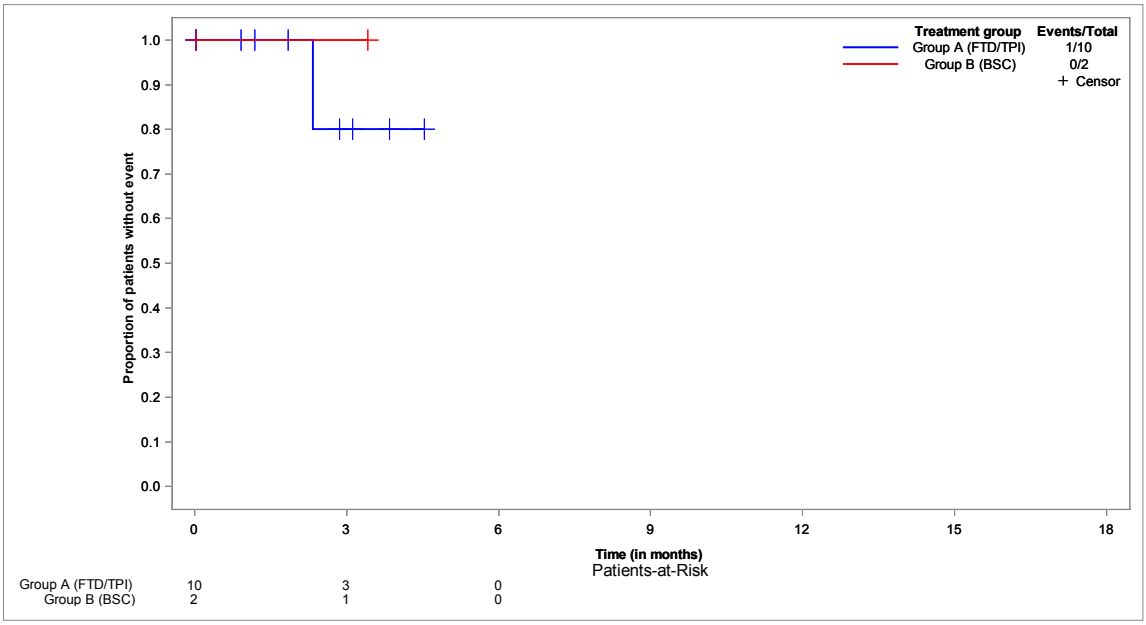
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of PF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



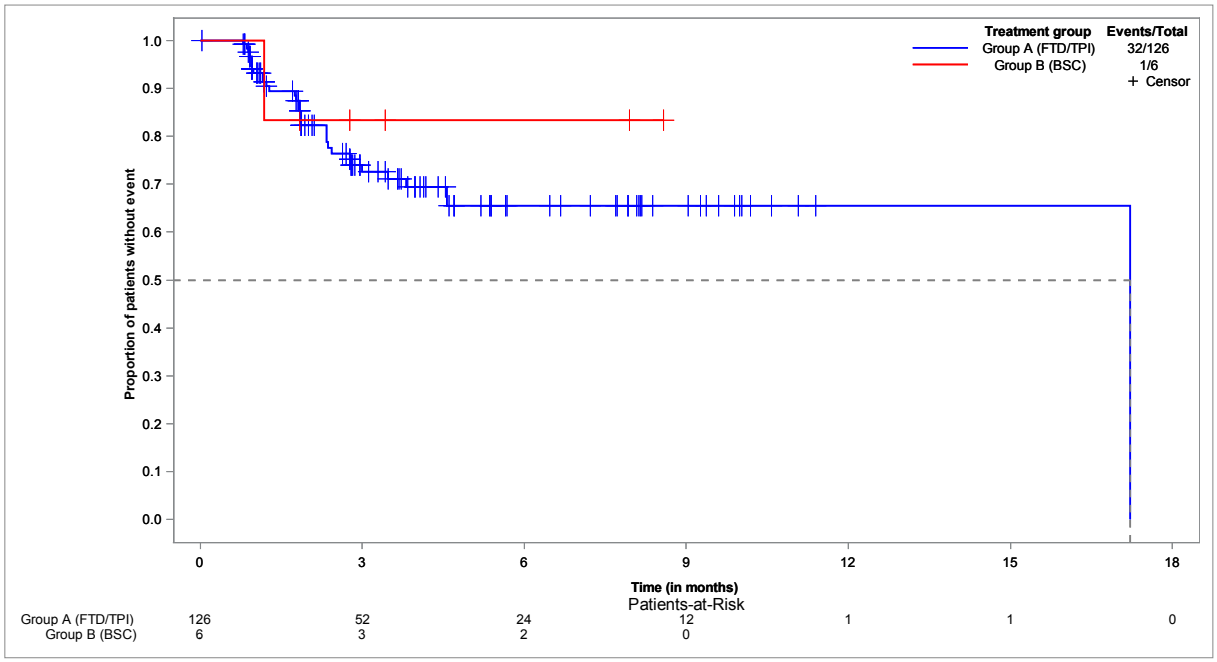

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of PF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



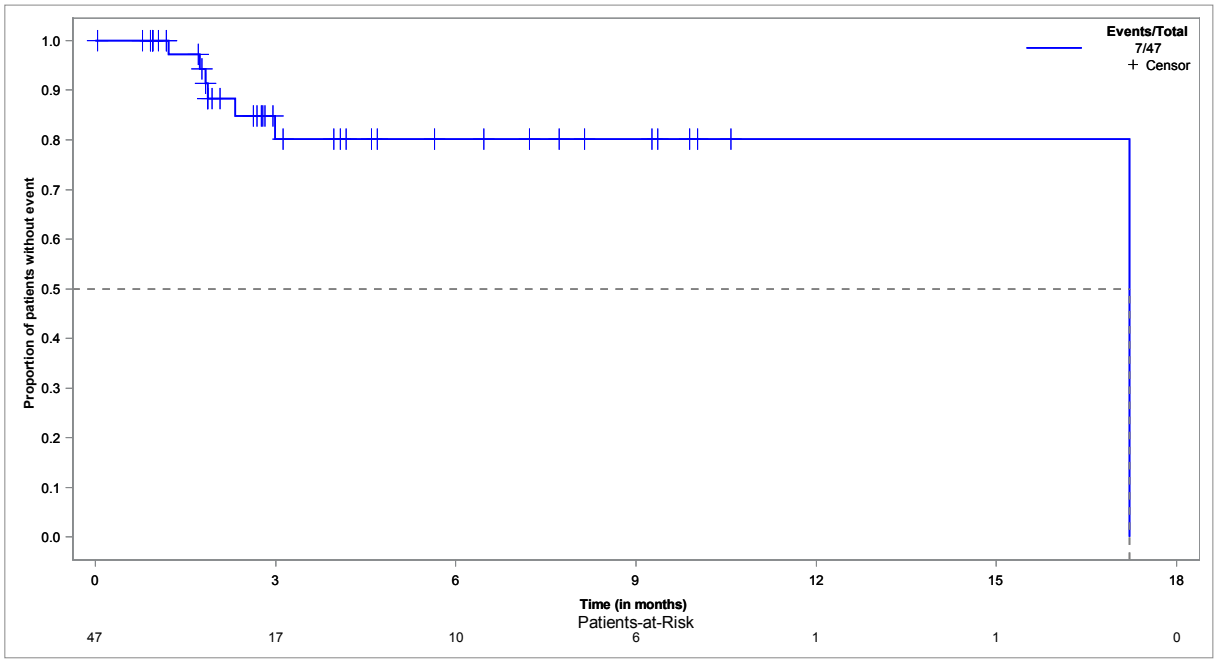
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of PF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



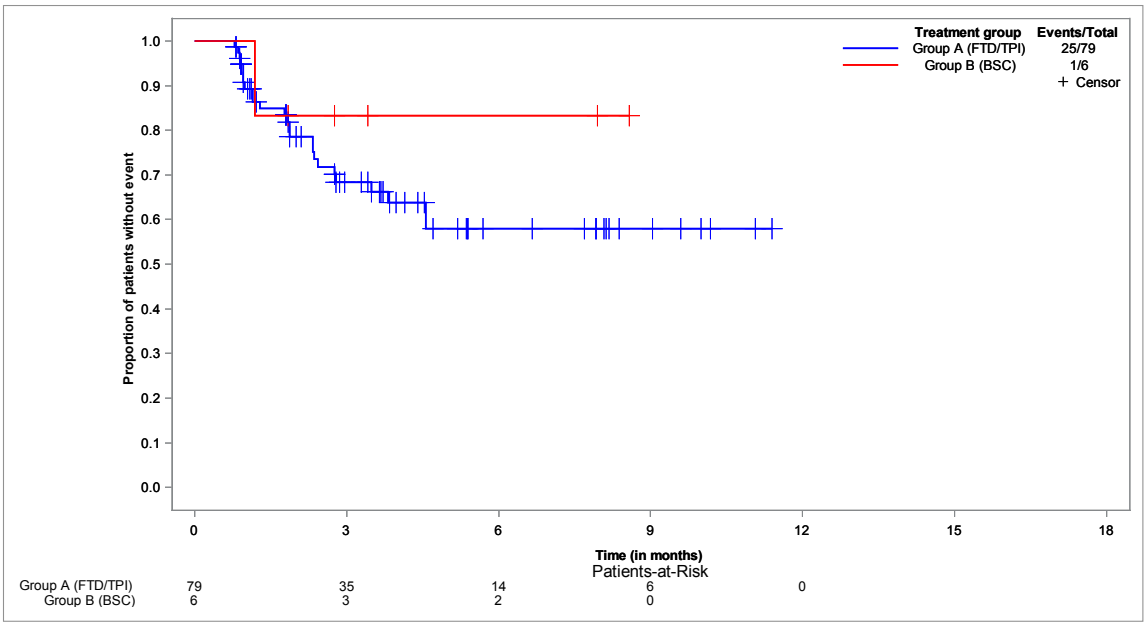

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of PF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



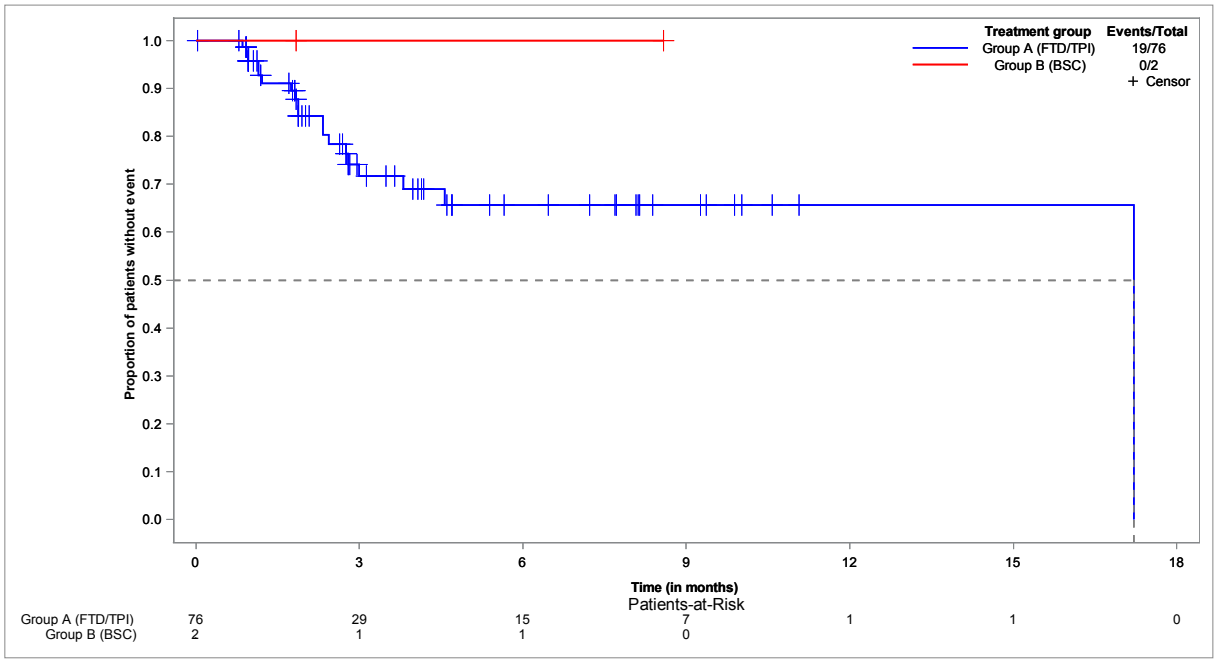
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of PF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



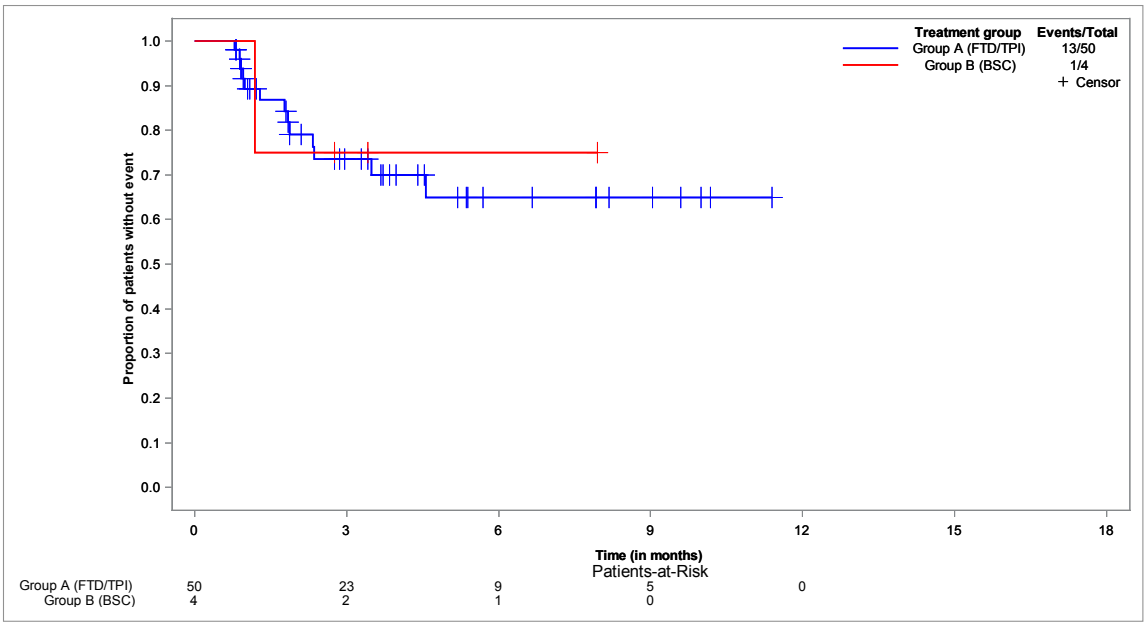

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of PF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



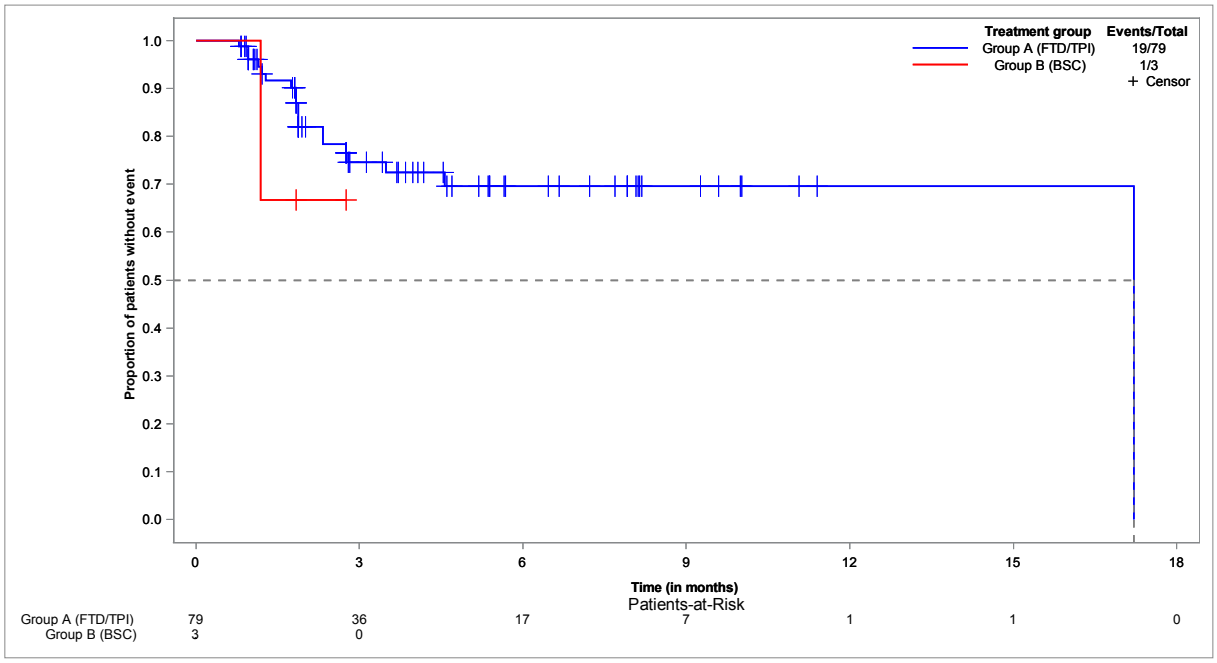
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of PF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



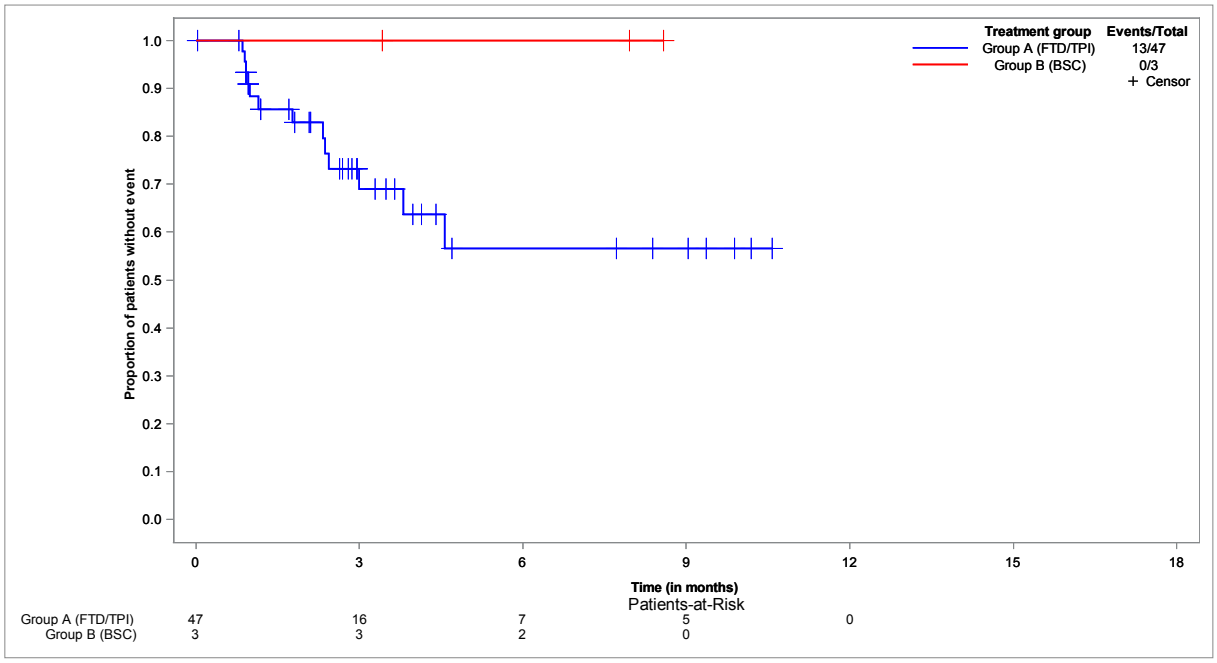

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of PF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



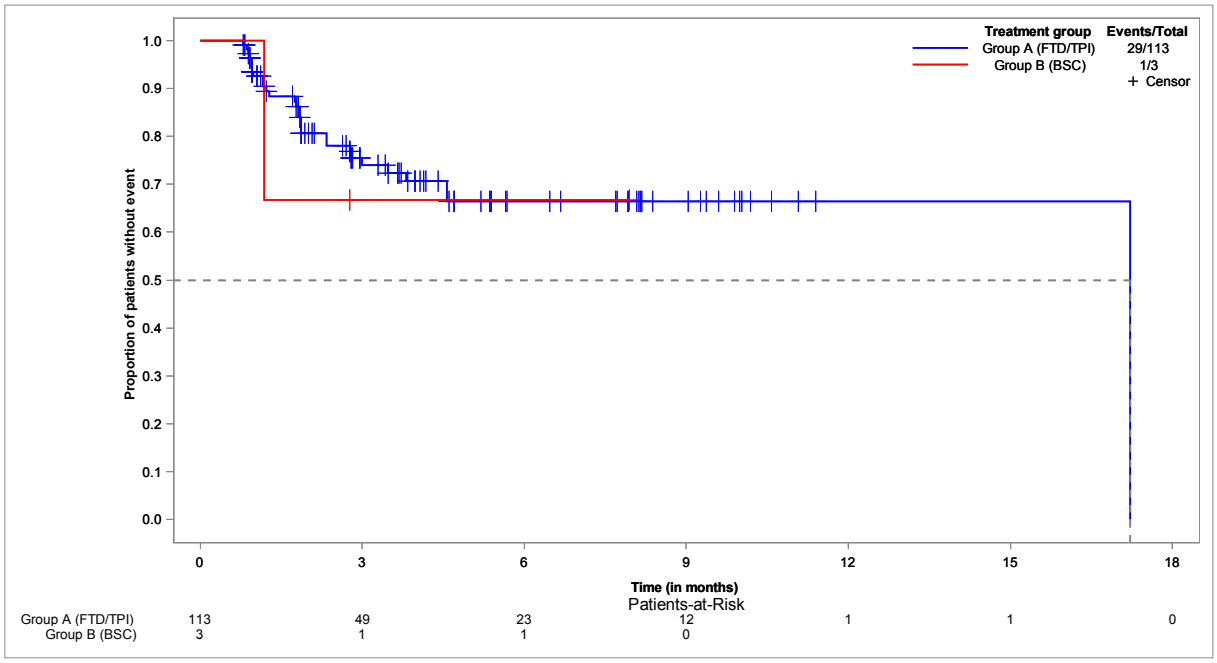
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of PF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



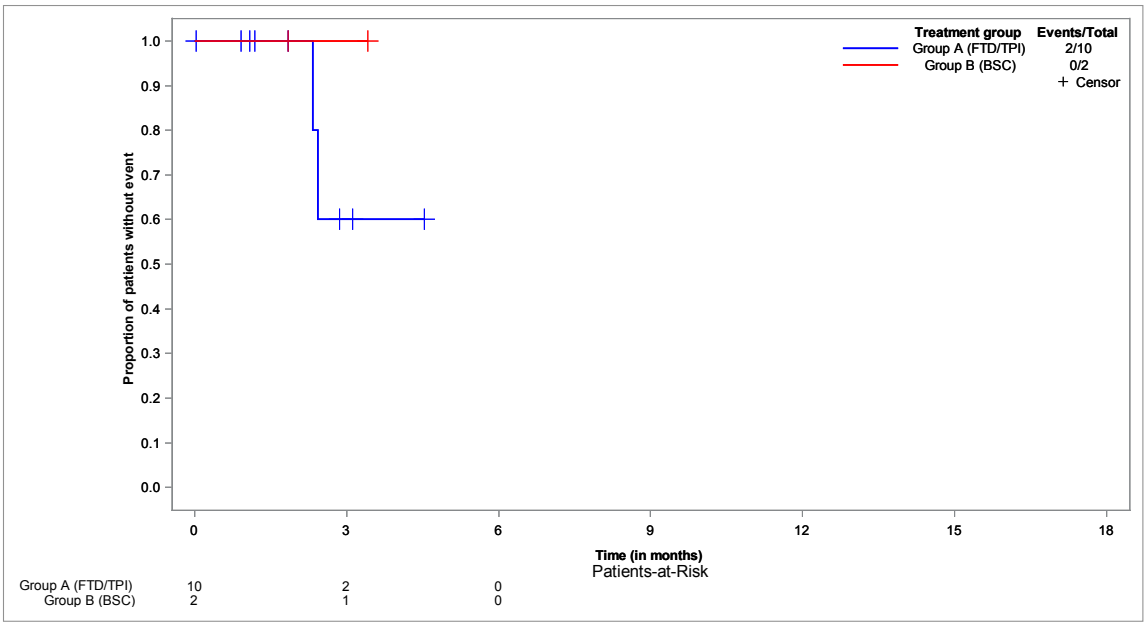

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of PF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



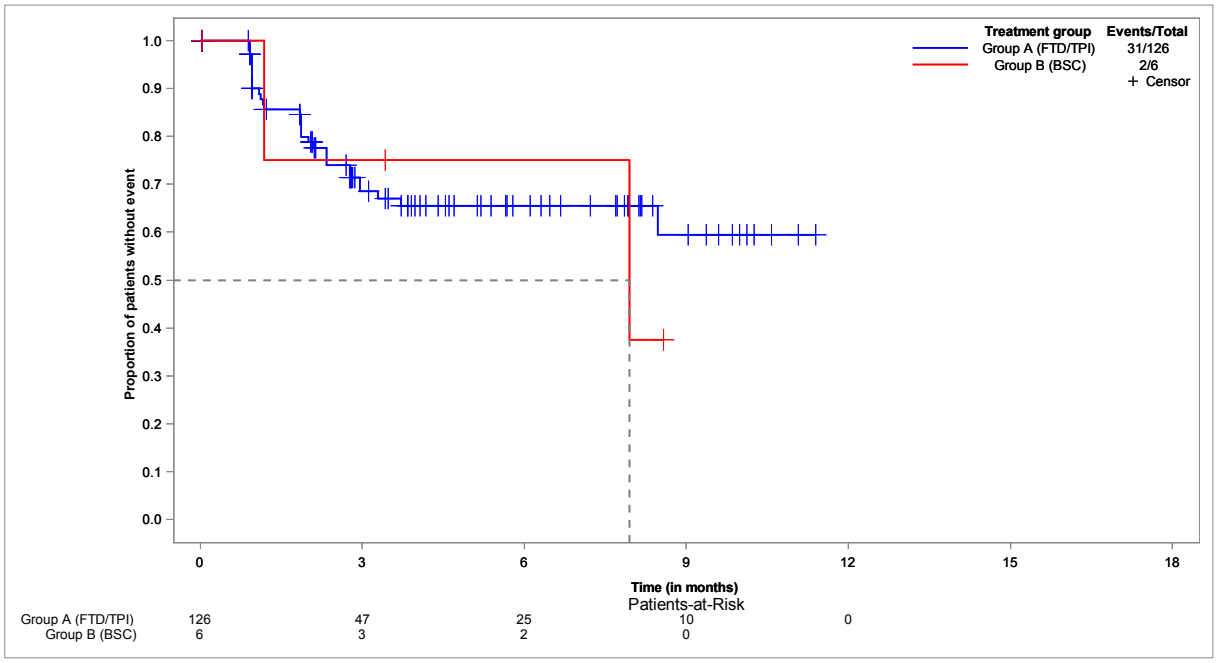
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of PF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



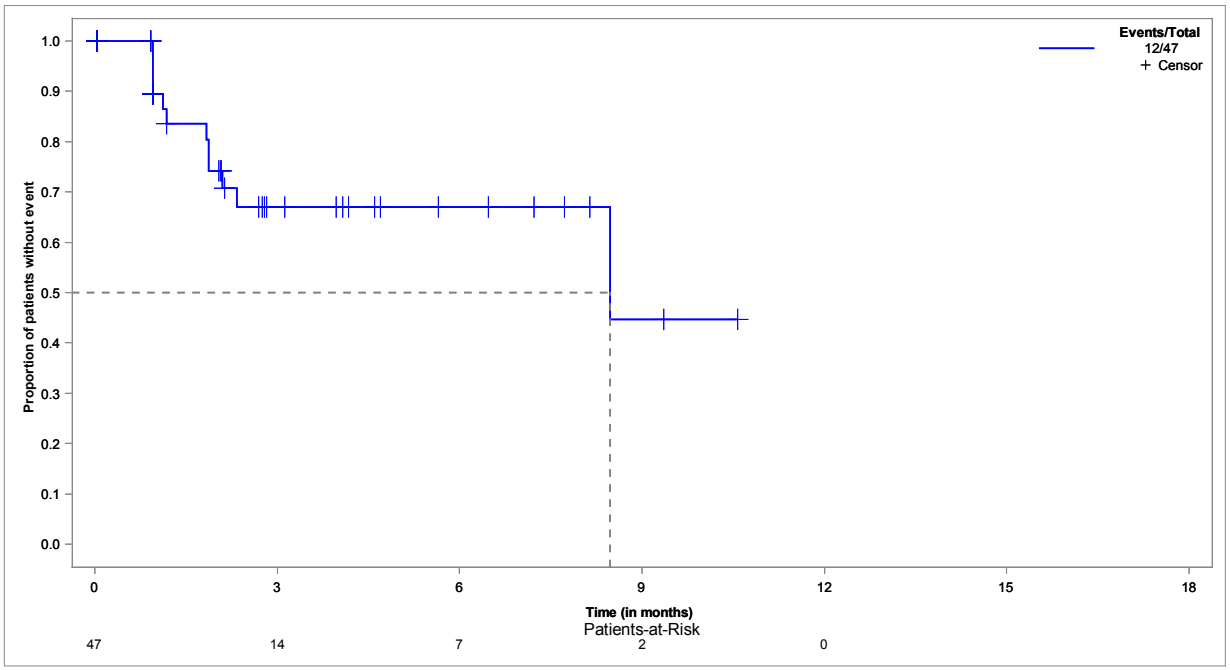

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of PF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



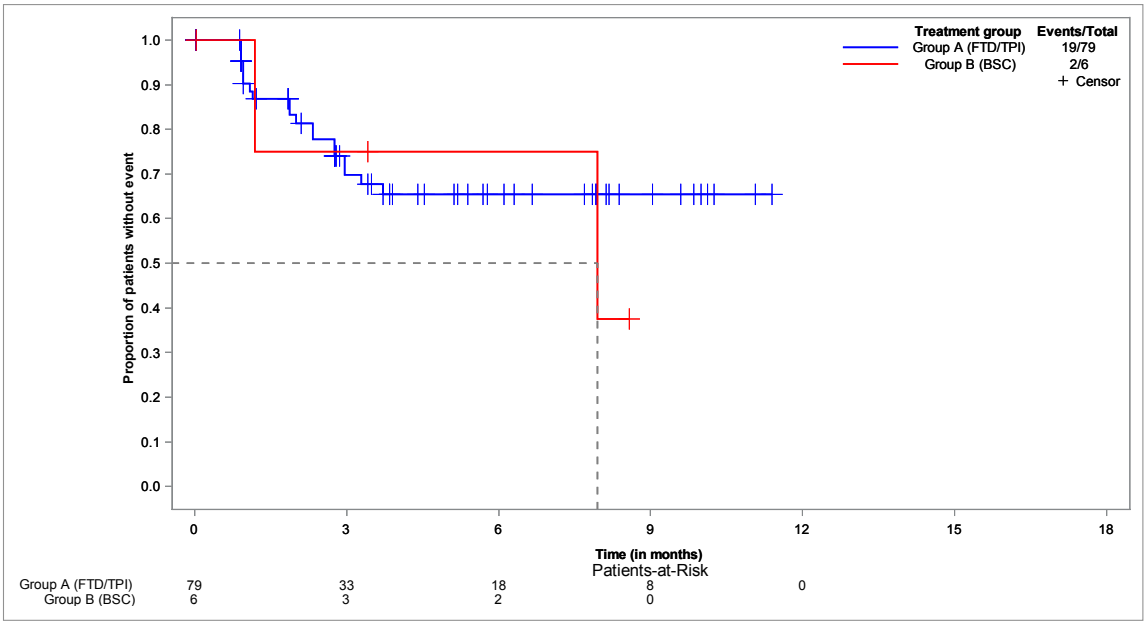
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of RF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



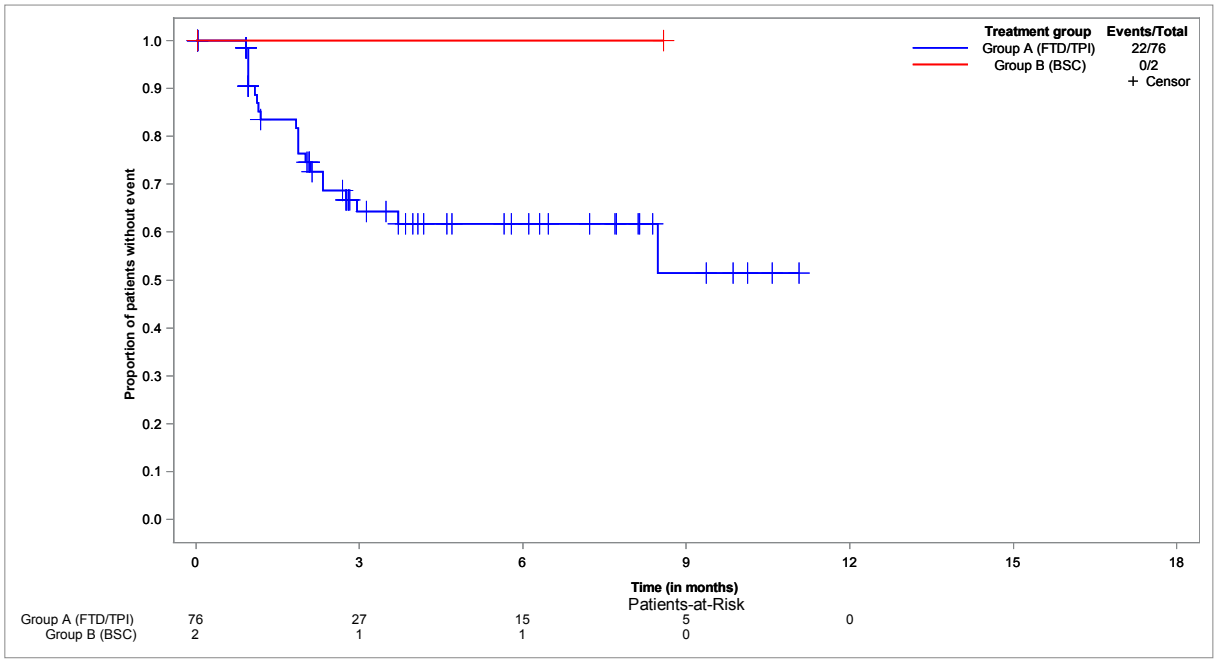

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of RF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 65 years**



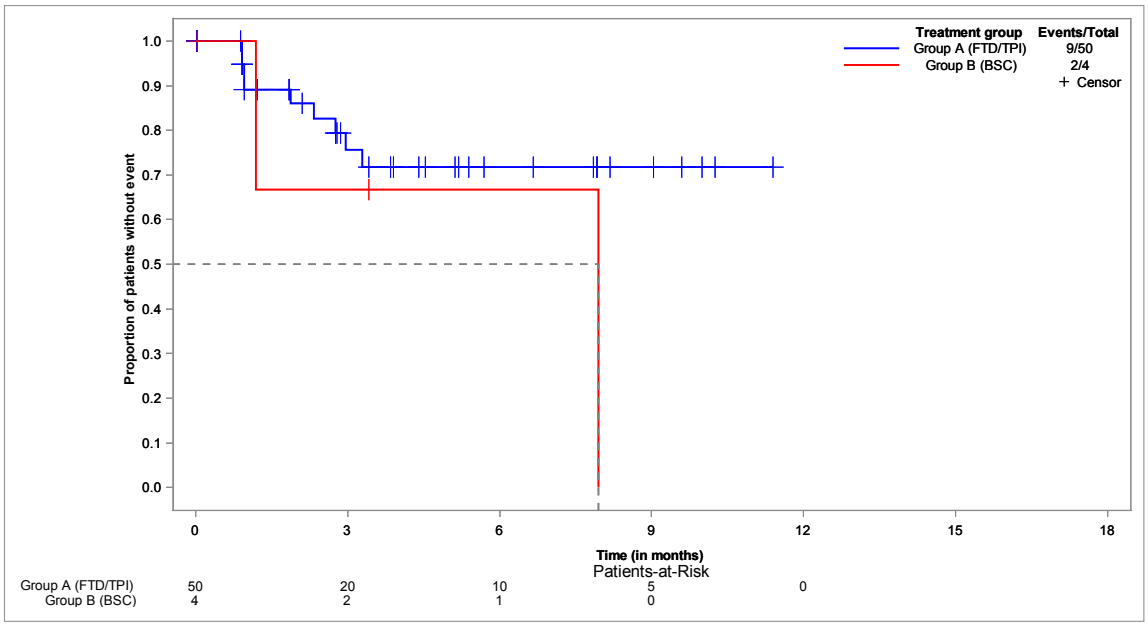
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of RF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



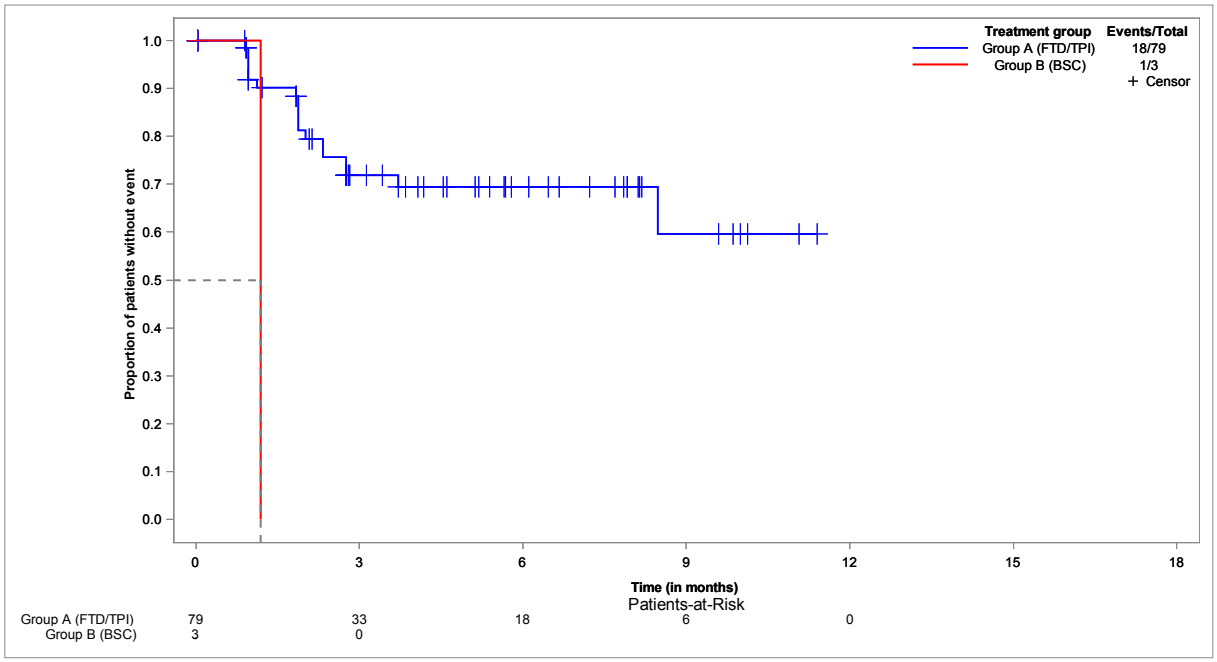

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of RF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



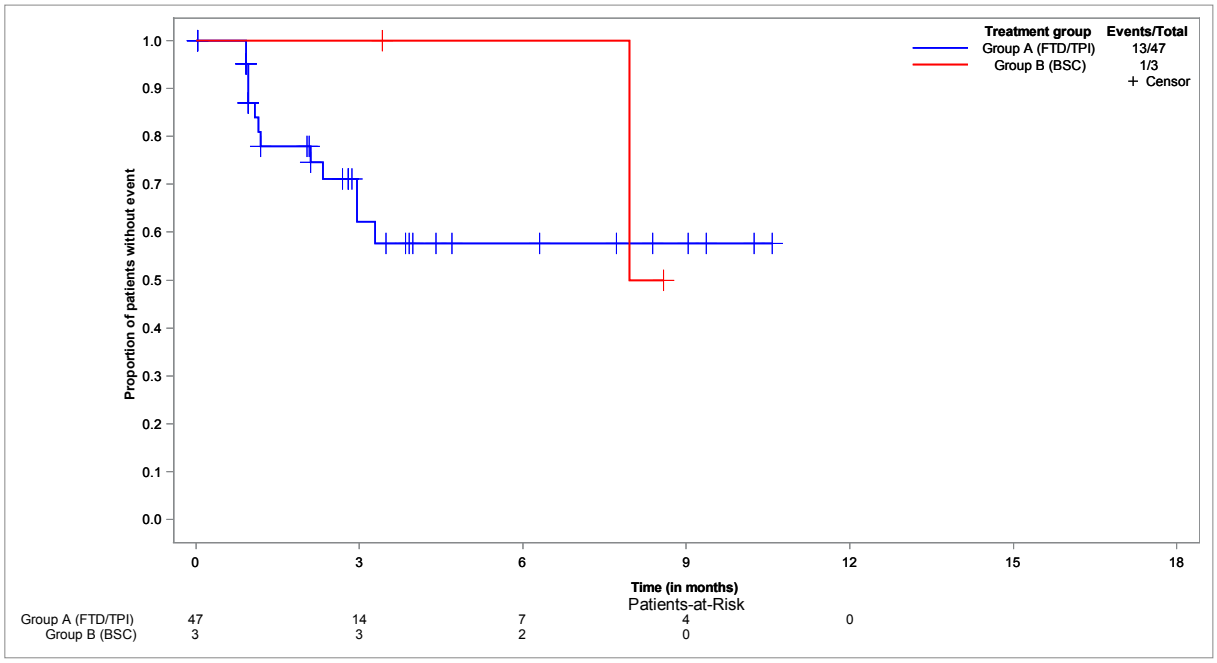
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of RF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



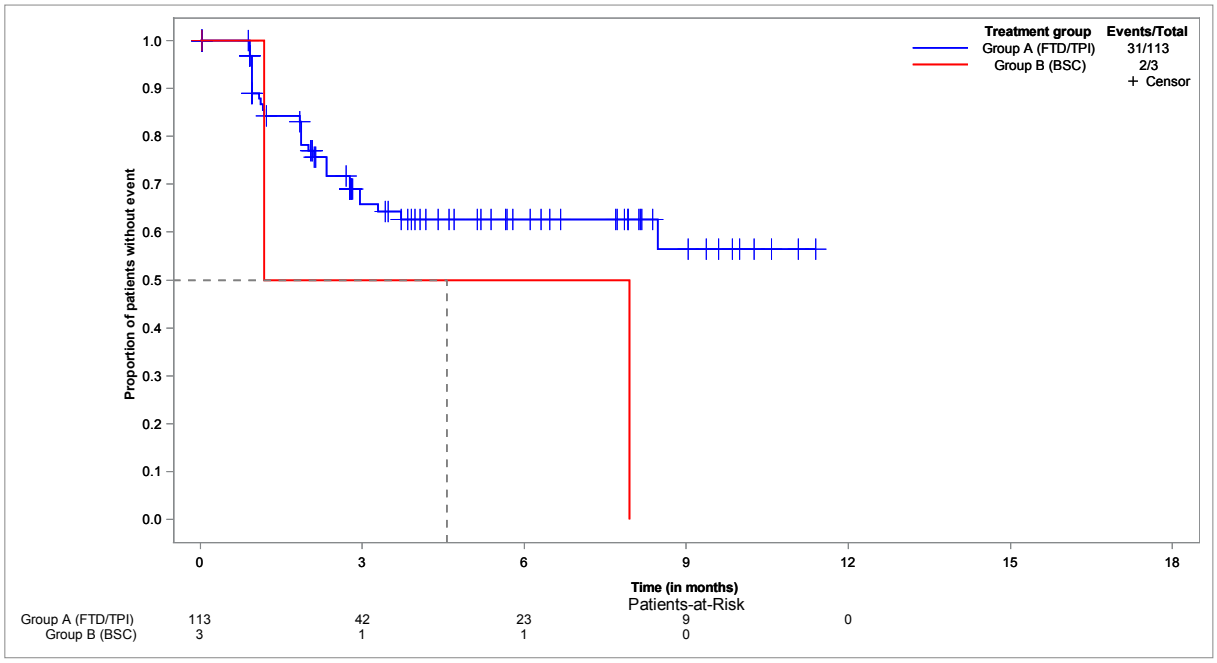

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of RF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



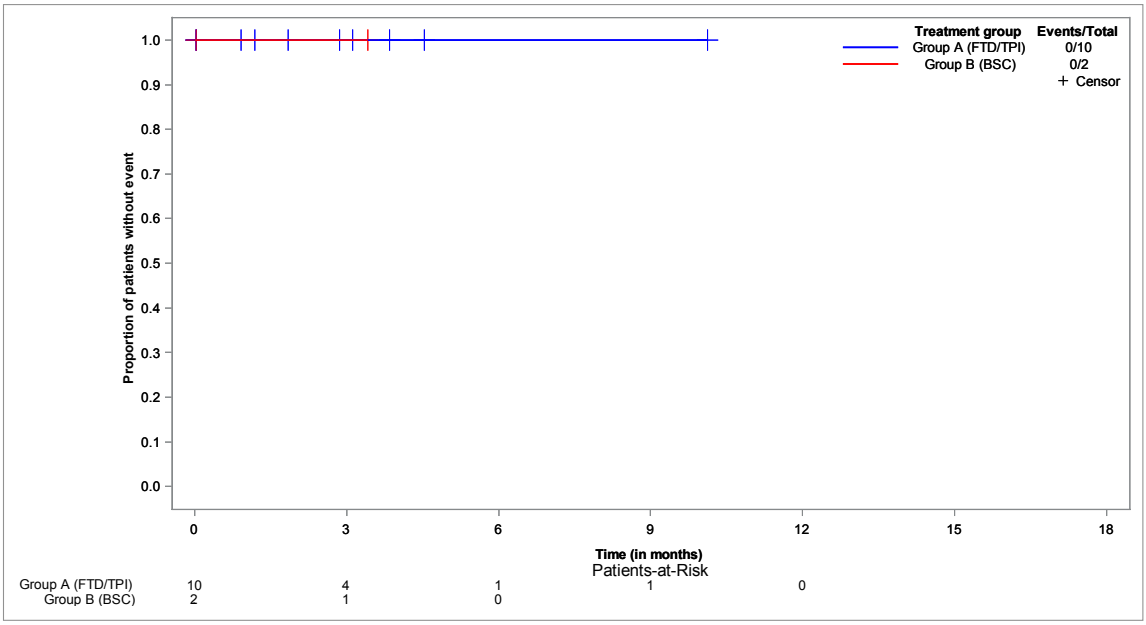
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of RF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



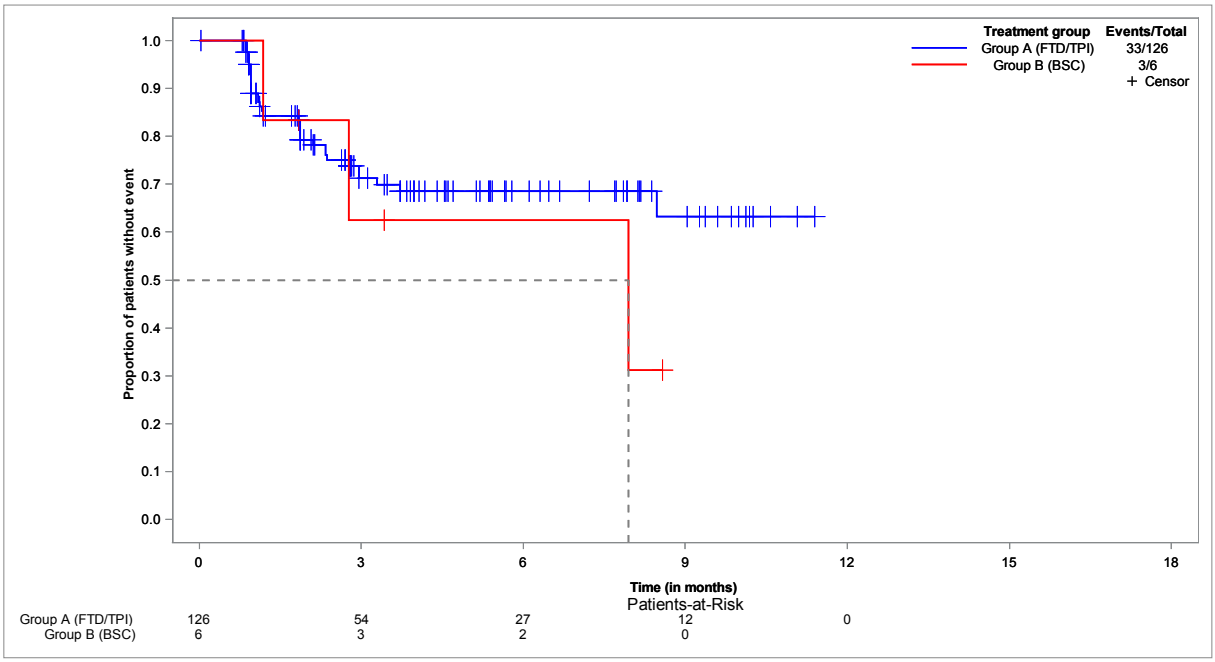

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of RF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



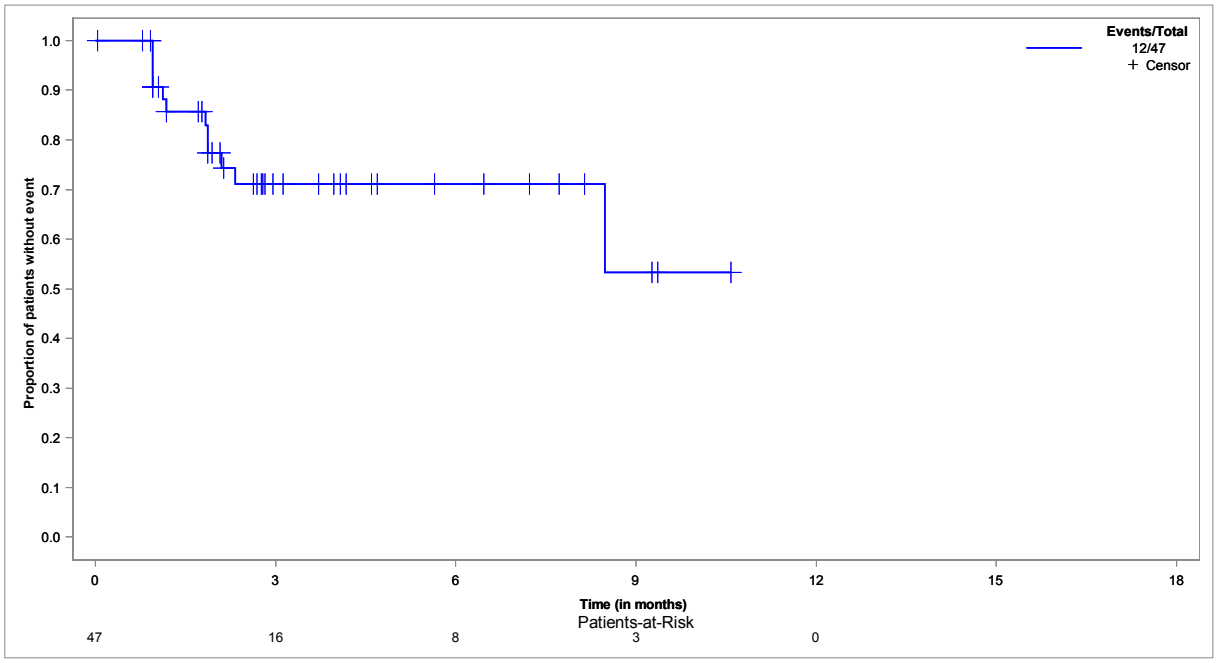
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of RF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



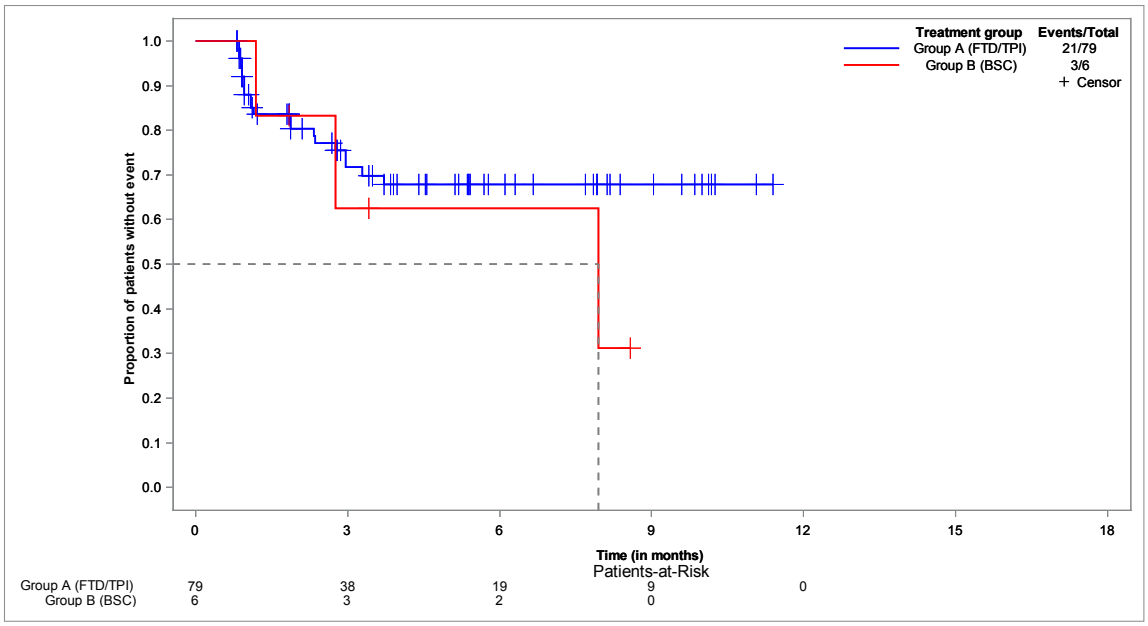

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of RF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



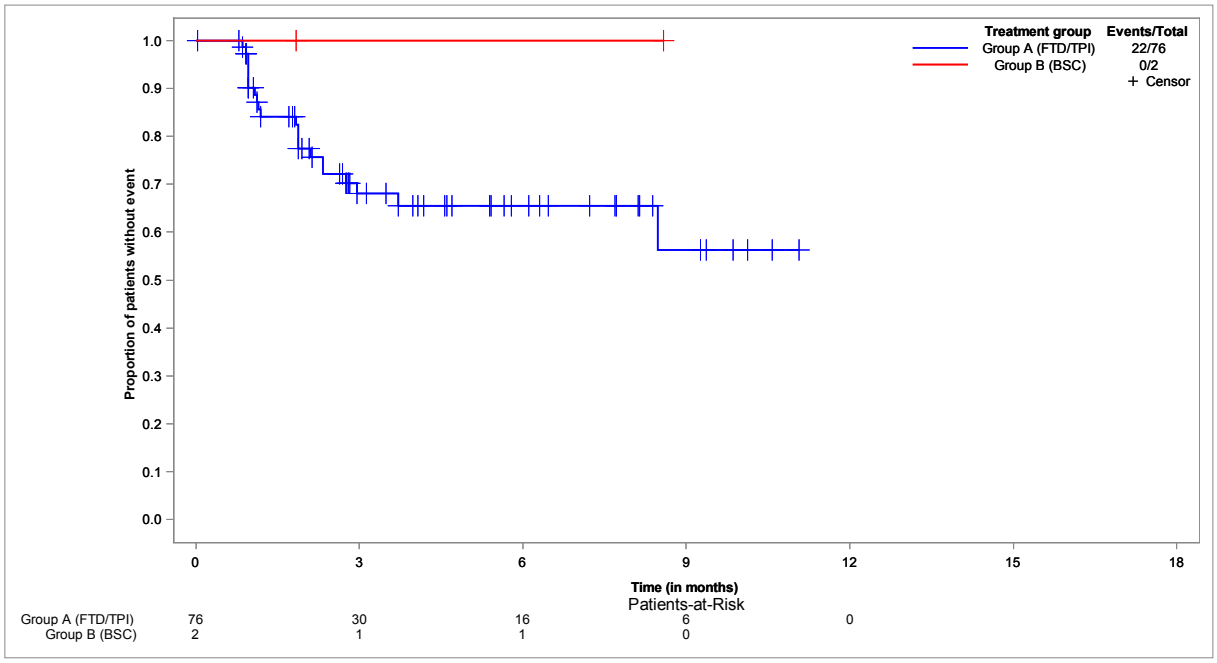
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of RF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



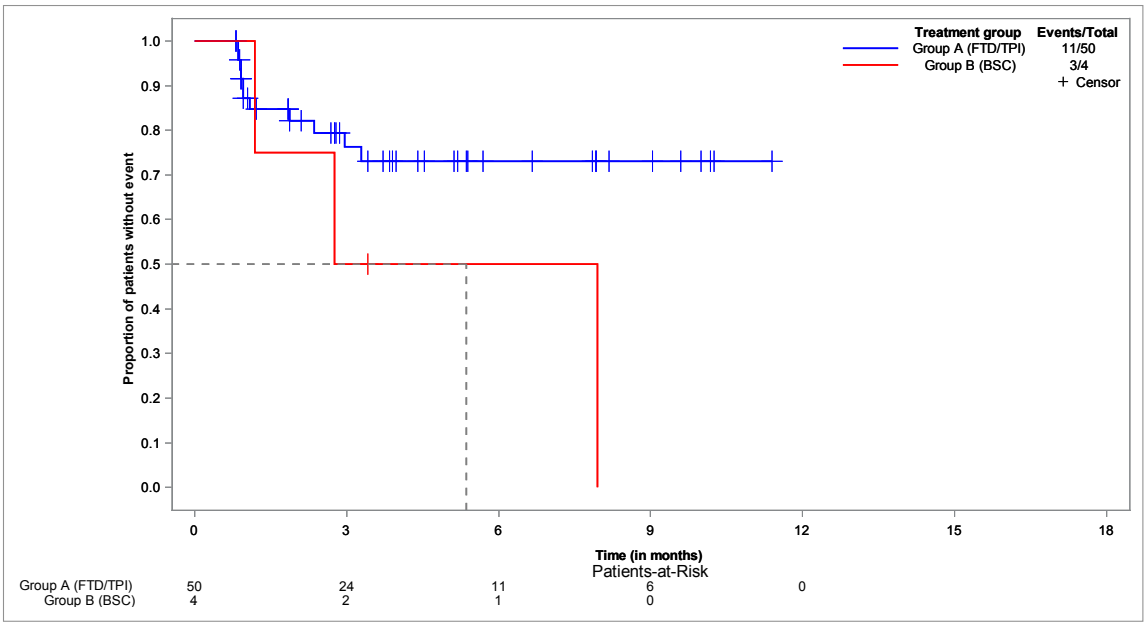

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of RF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



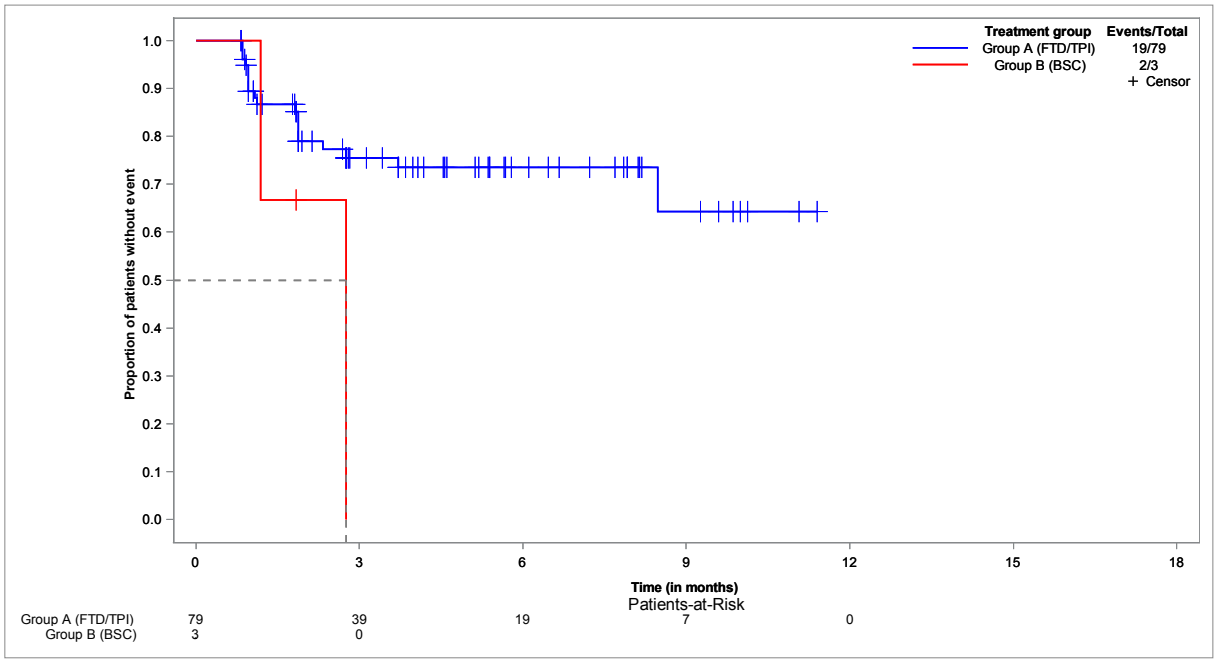
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of RF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



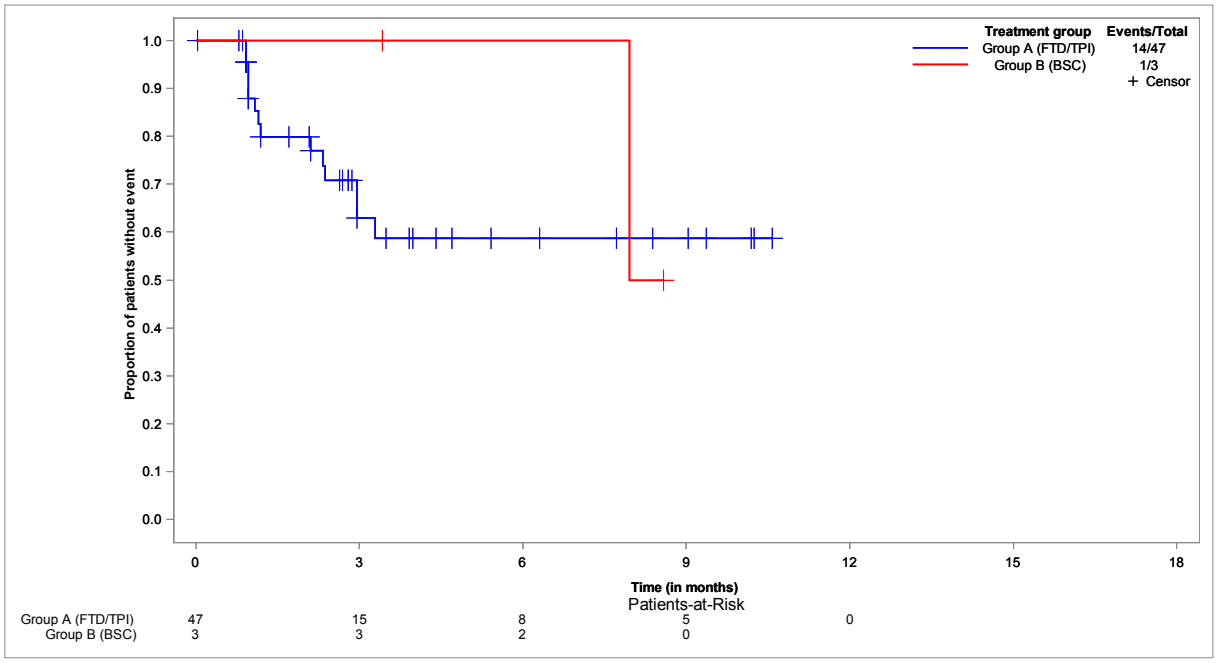

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of RF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



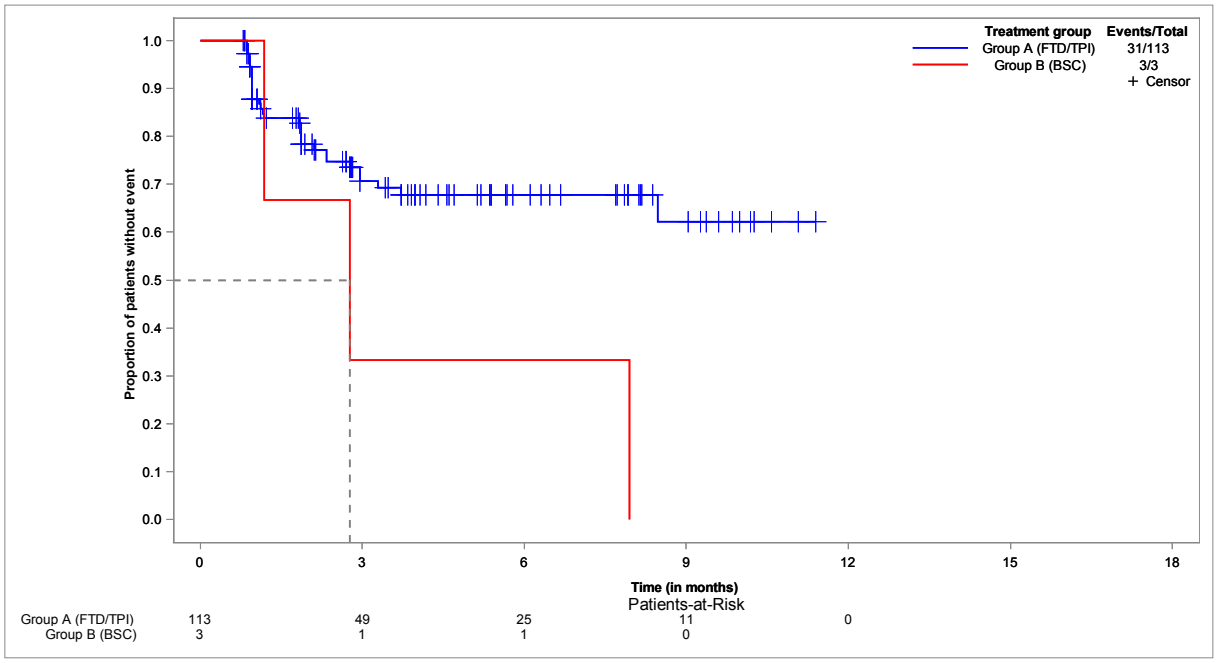
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of RF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



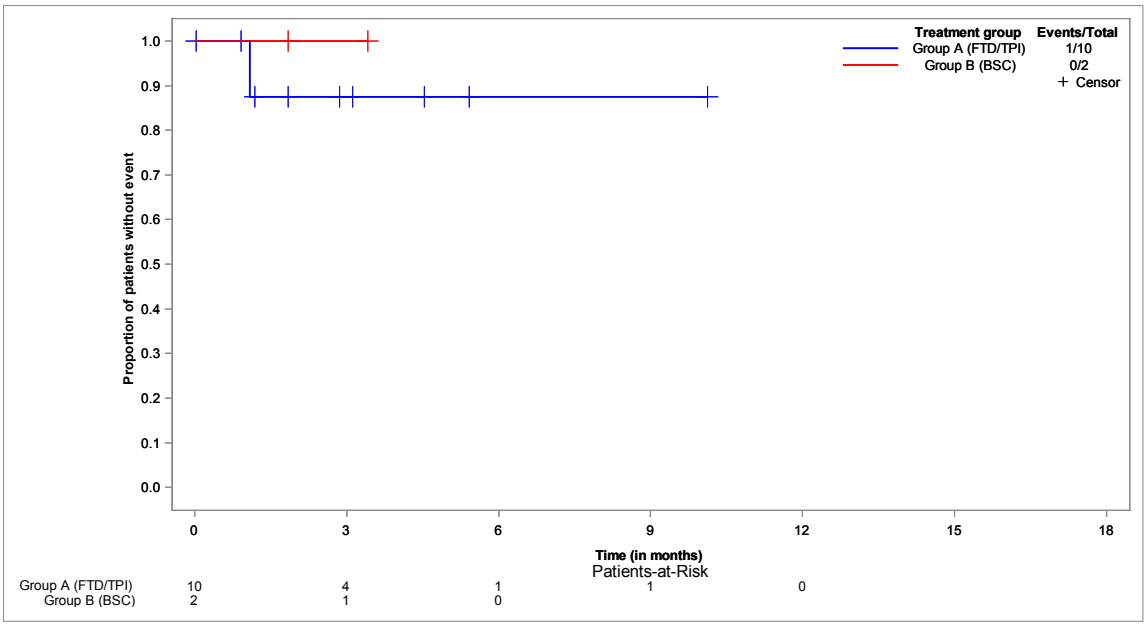

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of RF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



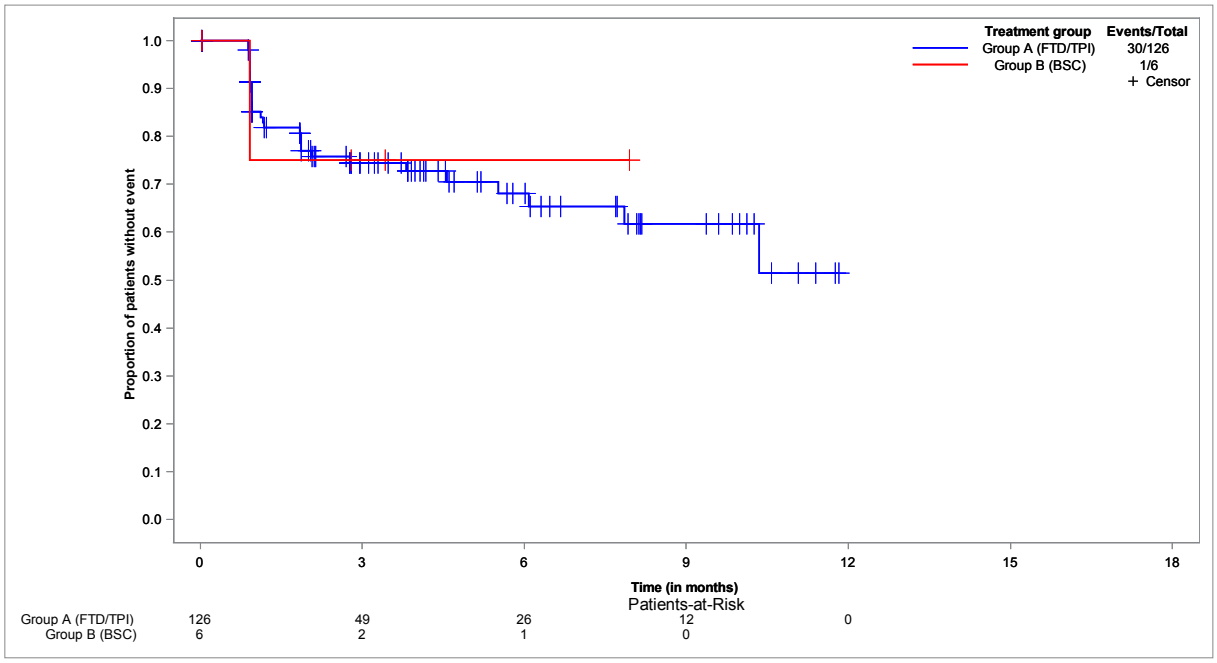
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of RF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



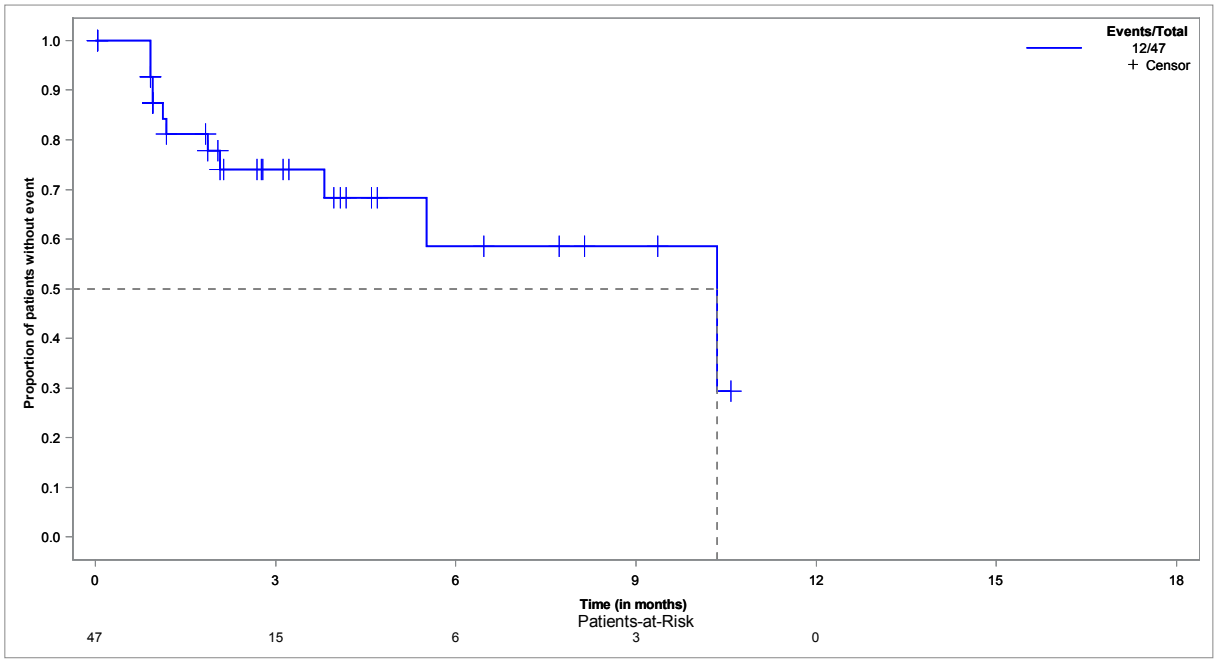

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of RF2 - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



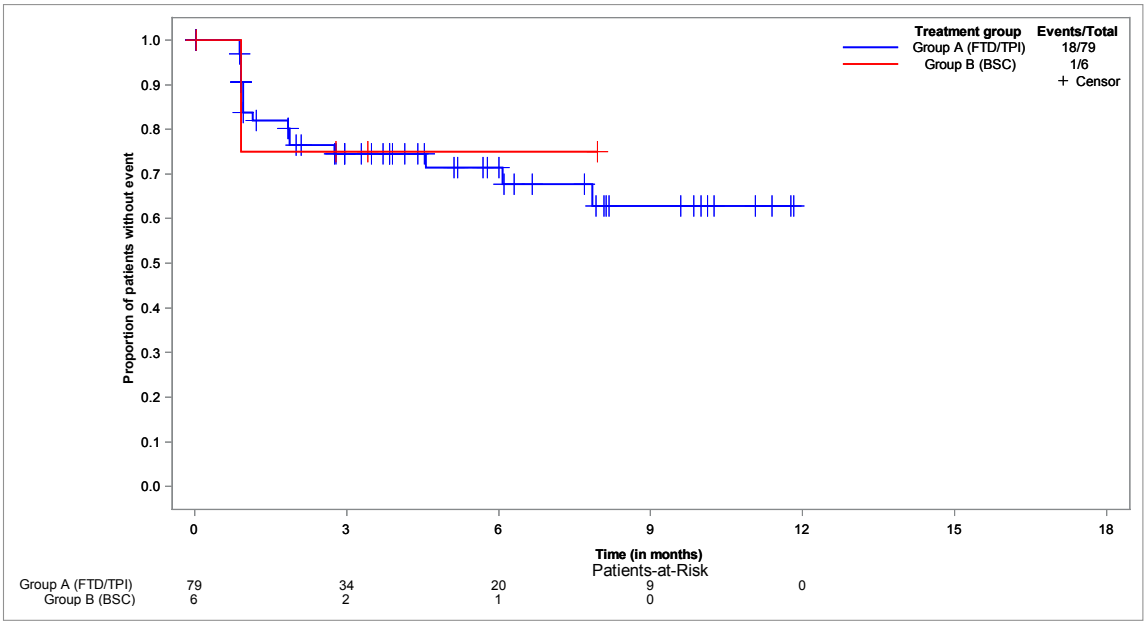
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of EF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



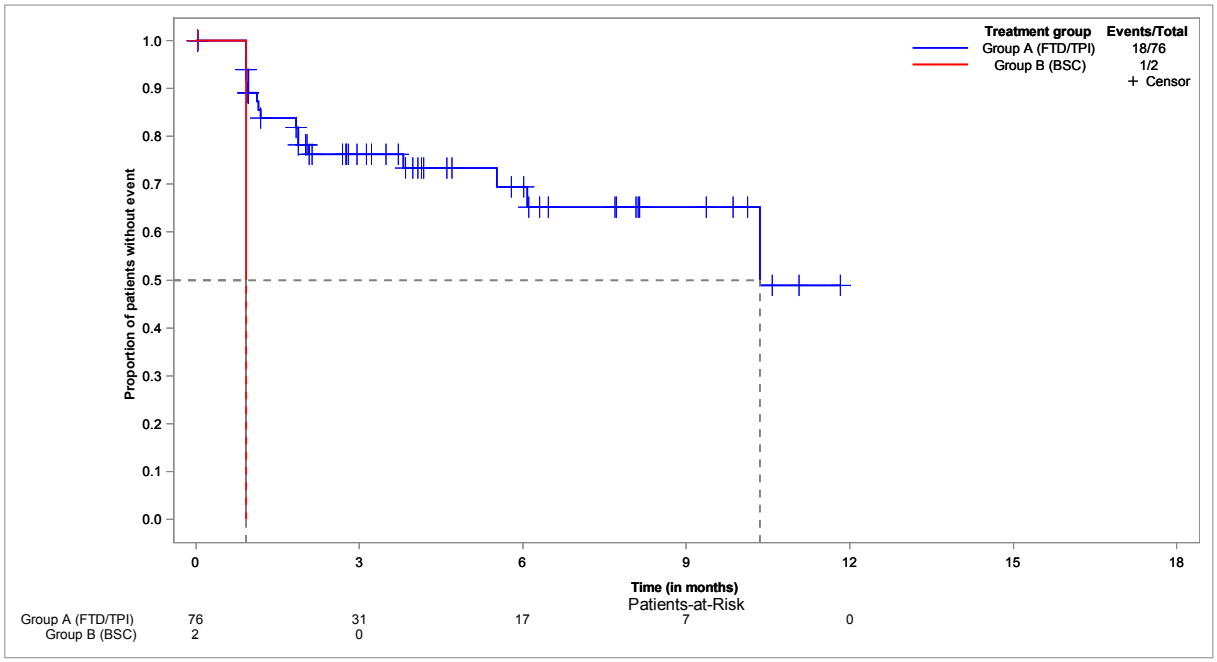

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of EF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



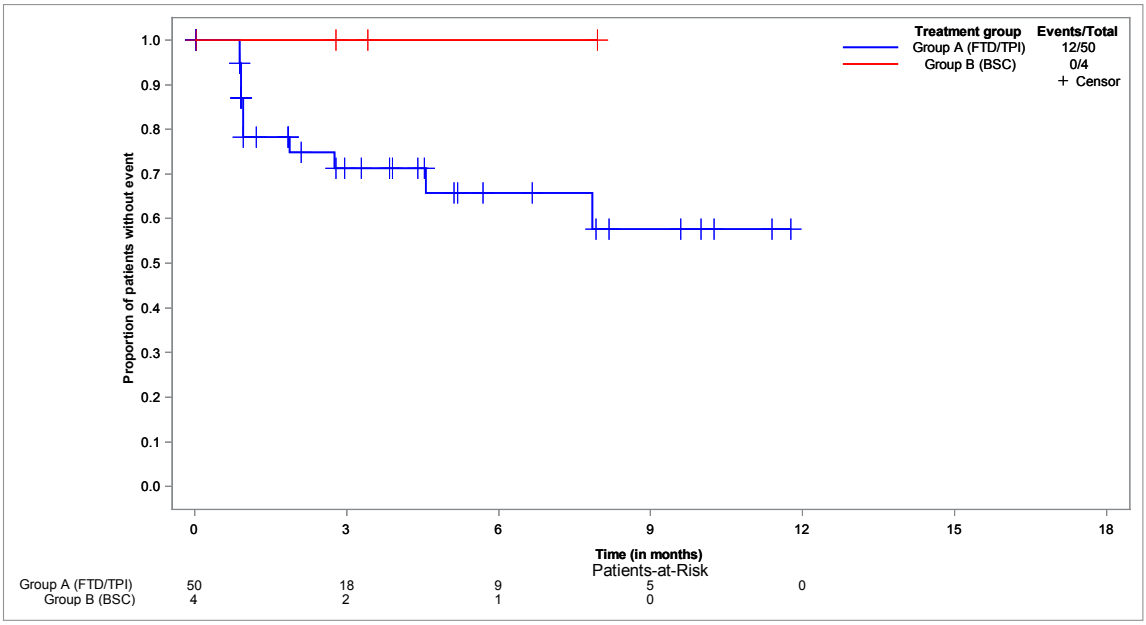
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of EF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



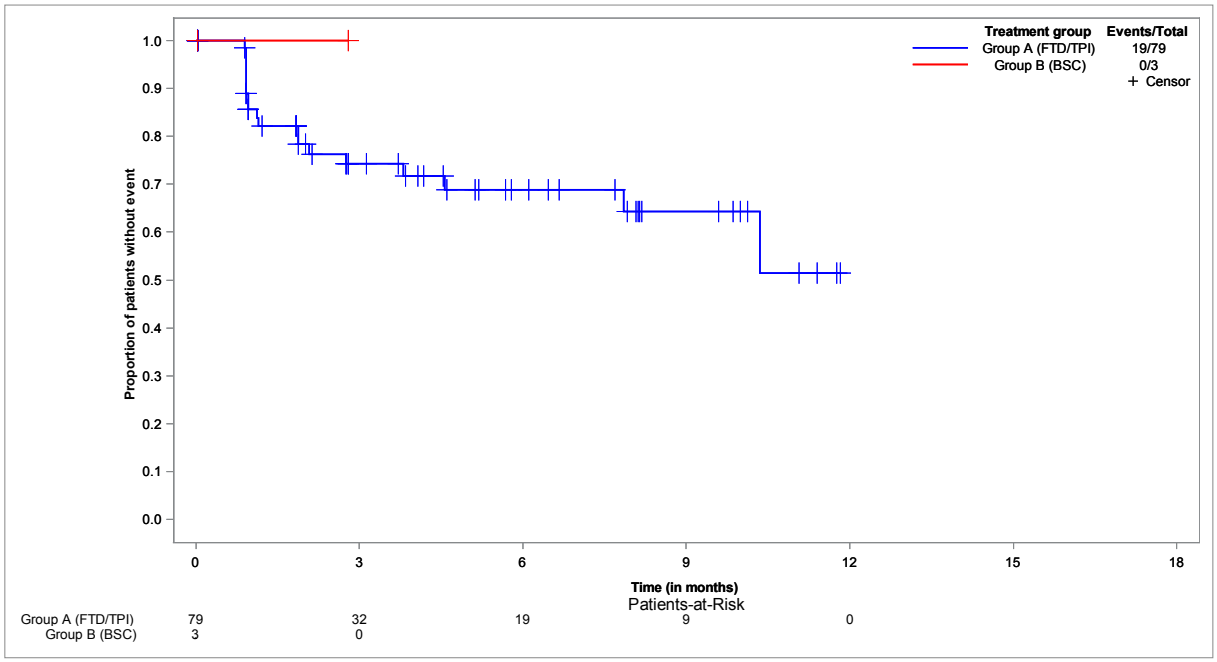

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of EF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



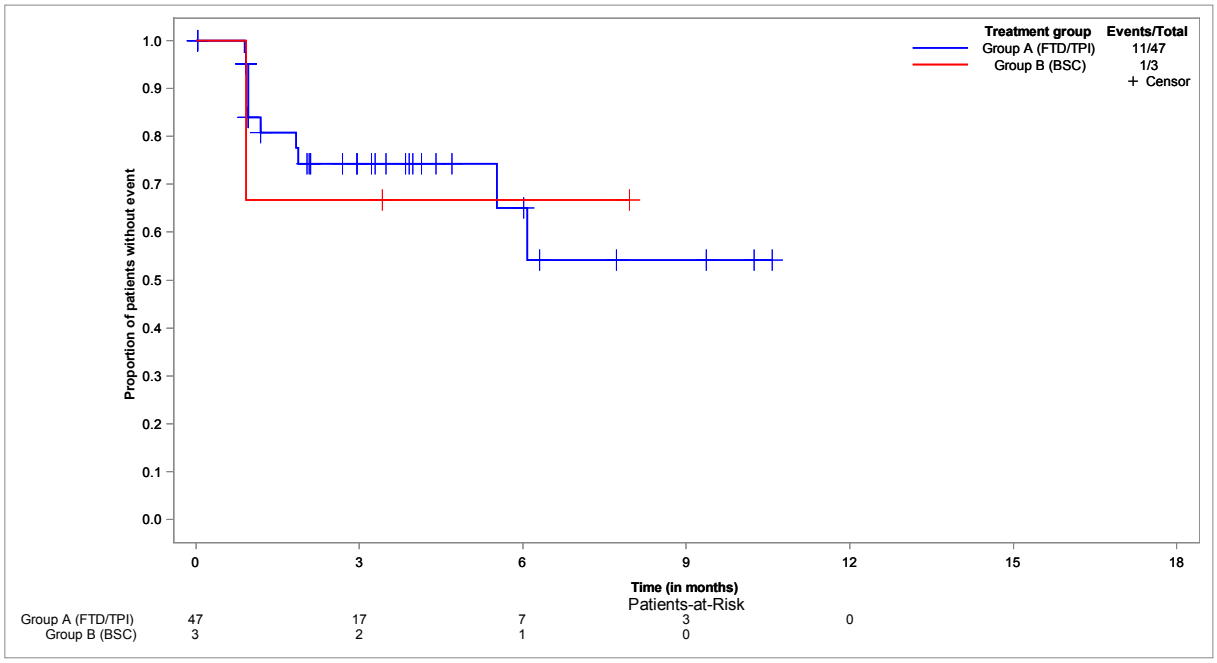
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of EF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



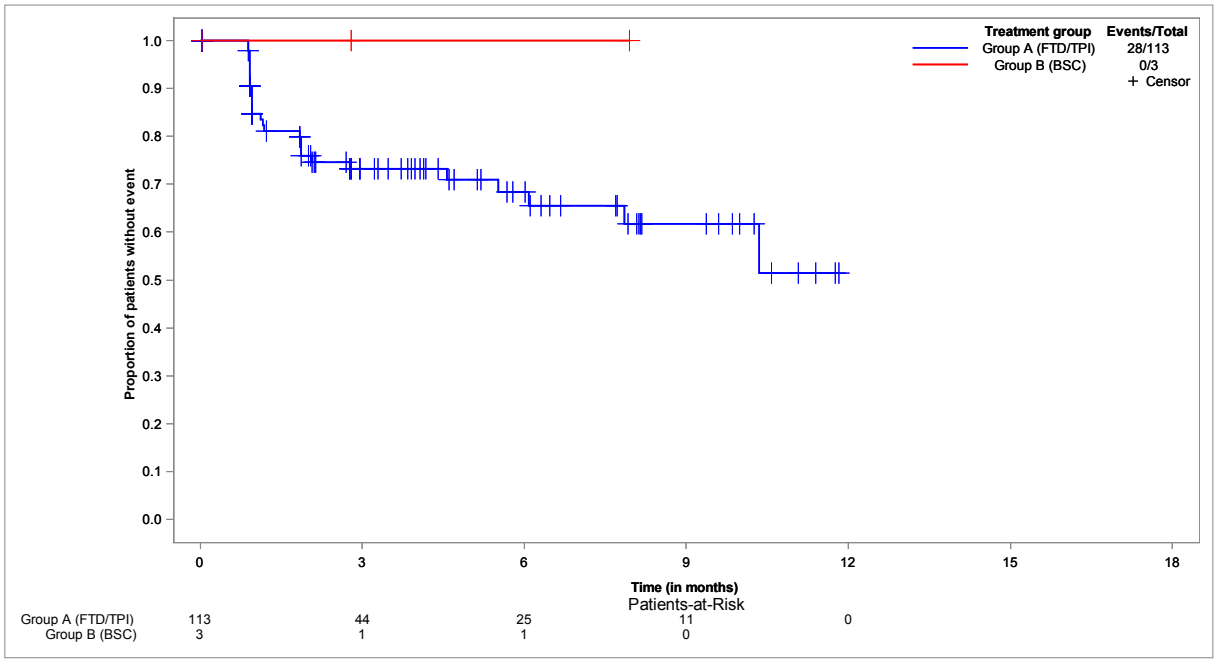

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of EF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



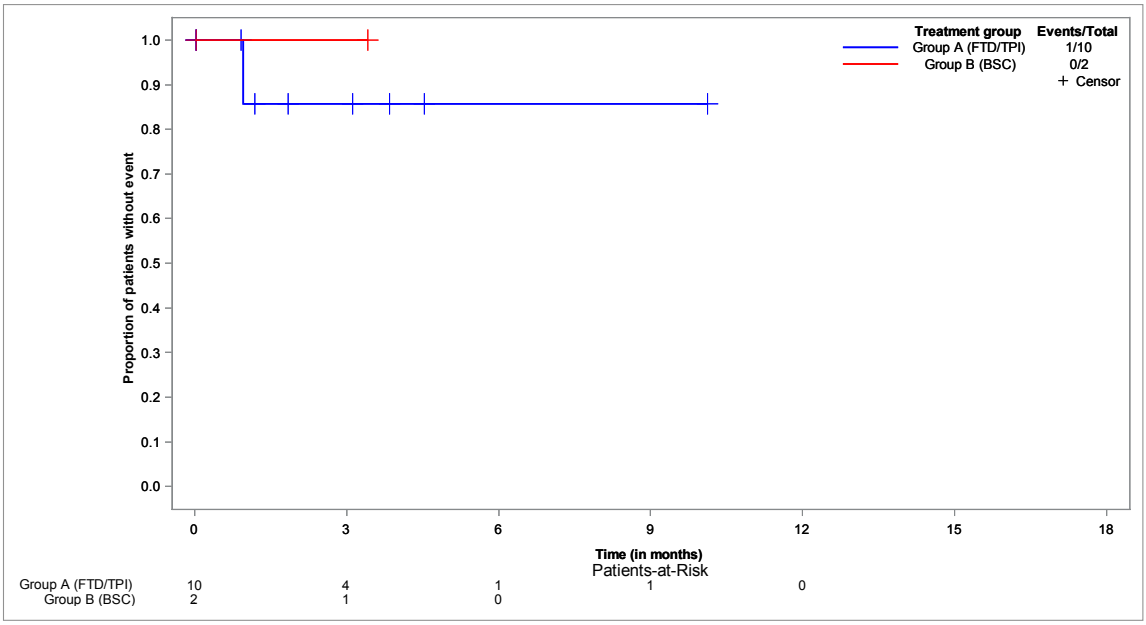
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of EF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



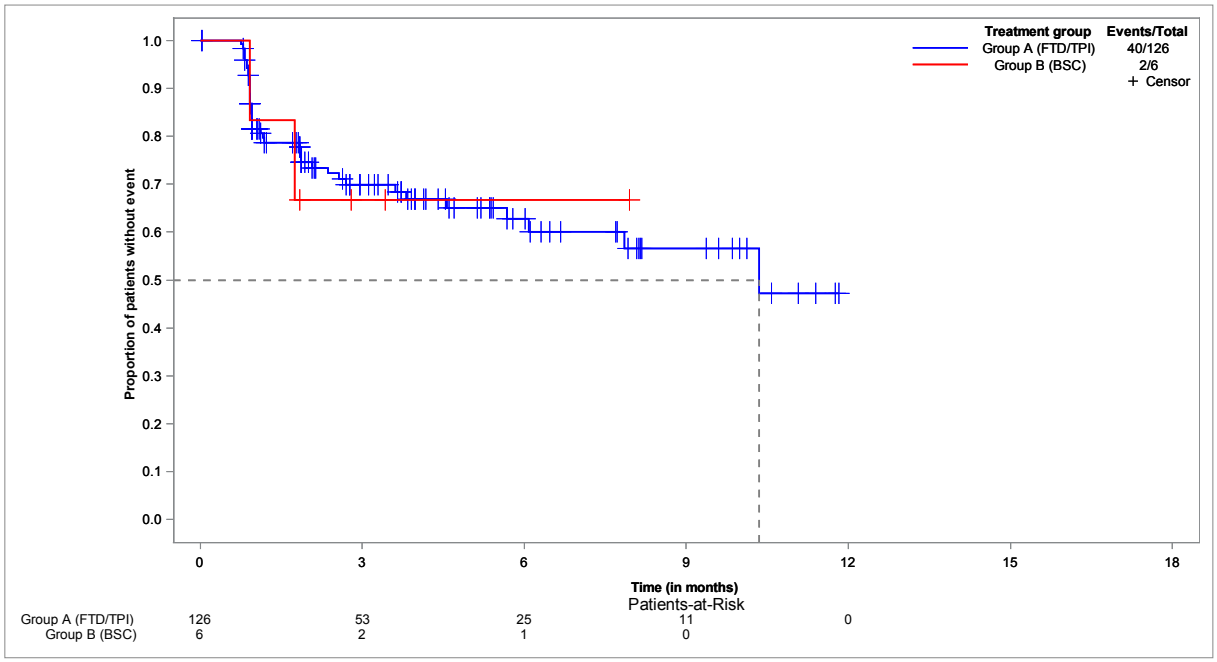

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of EF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



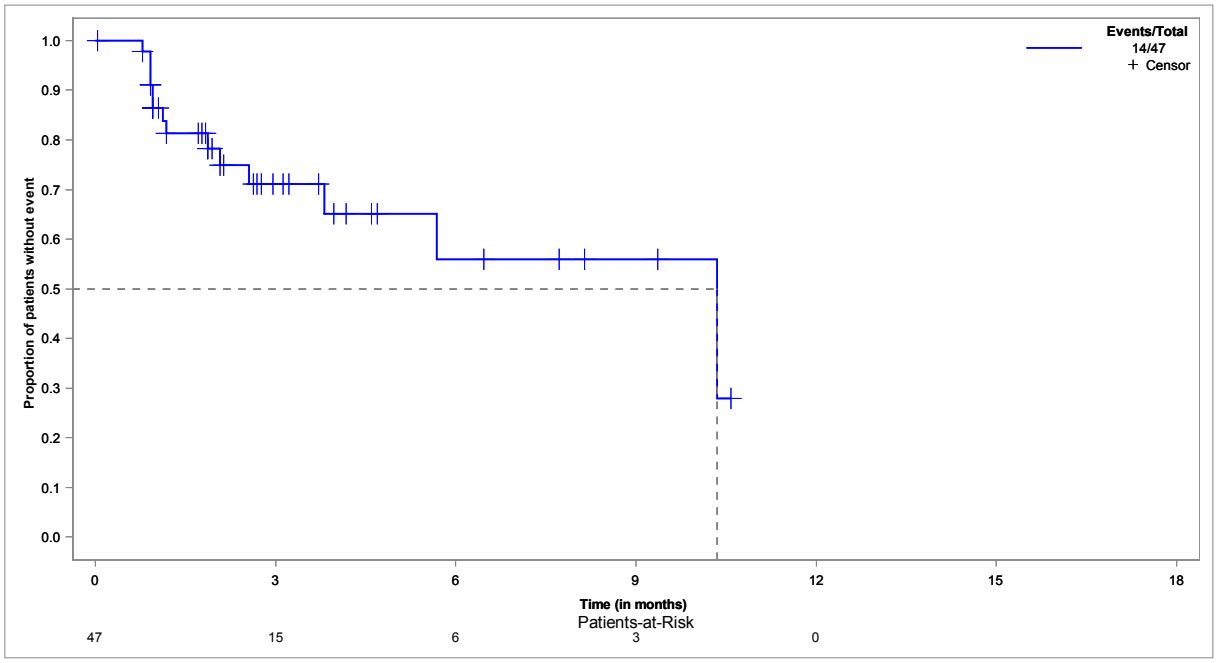
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of EF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



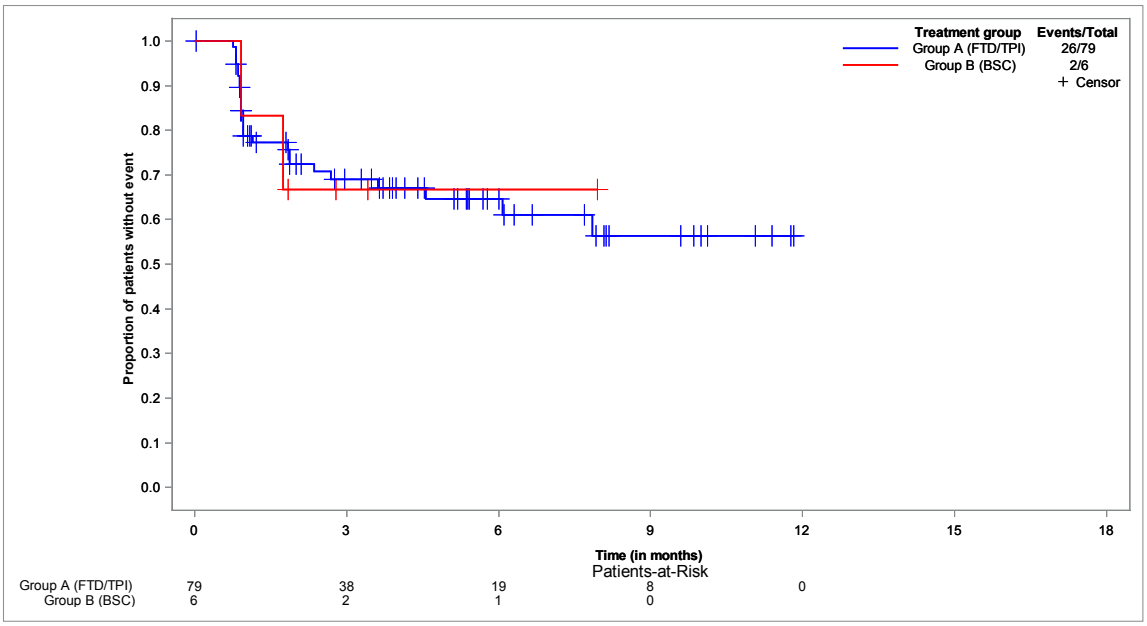

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of EF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



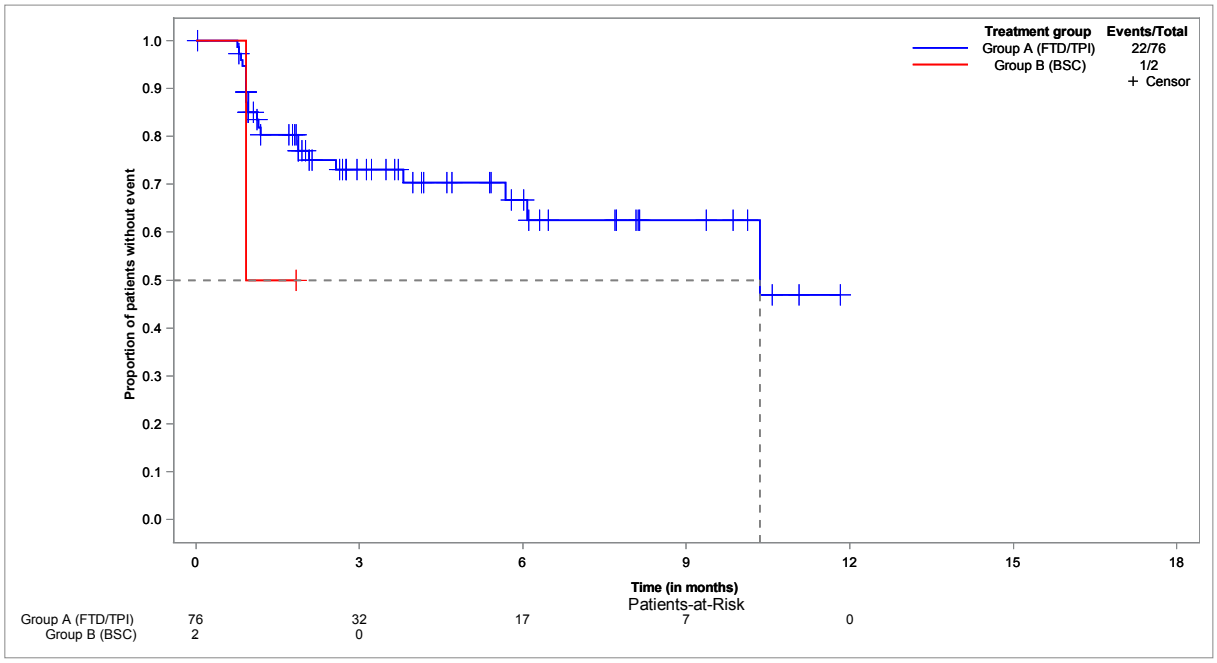
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of EF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



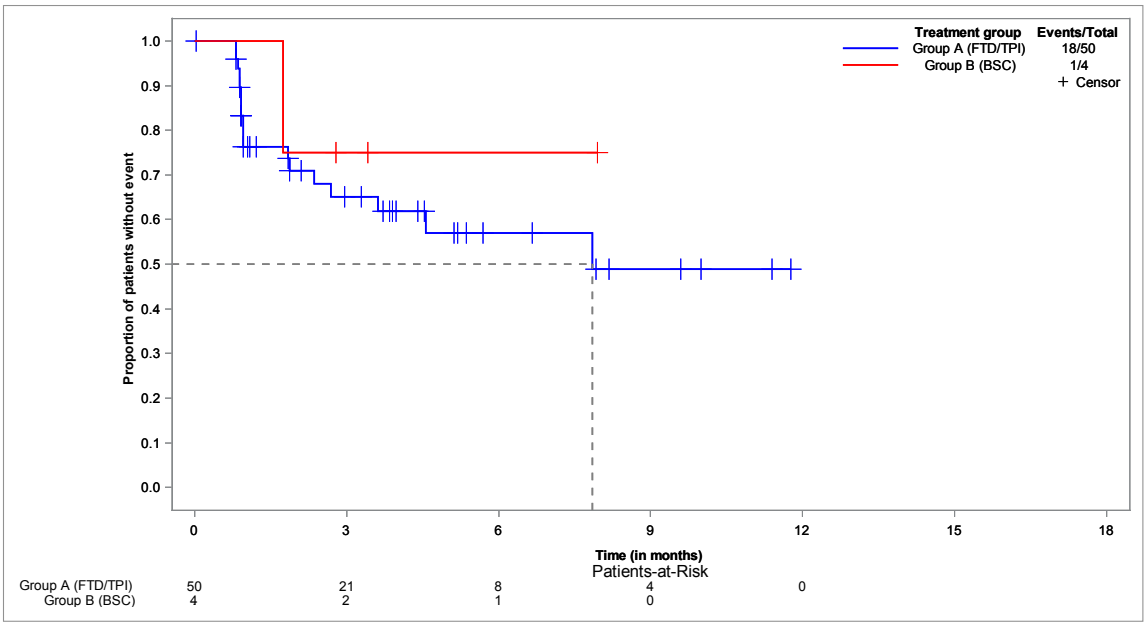

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of EF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



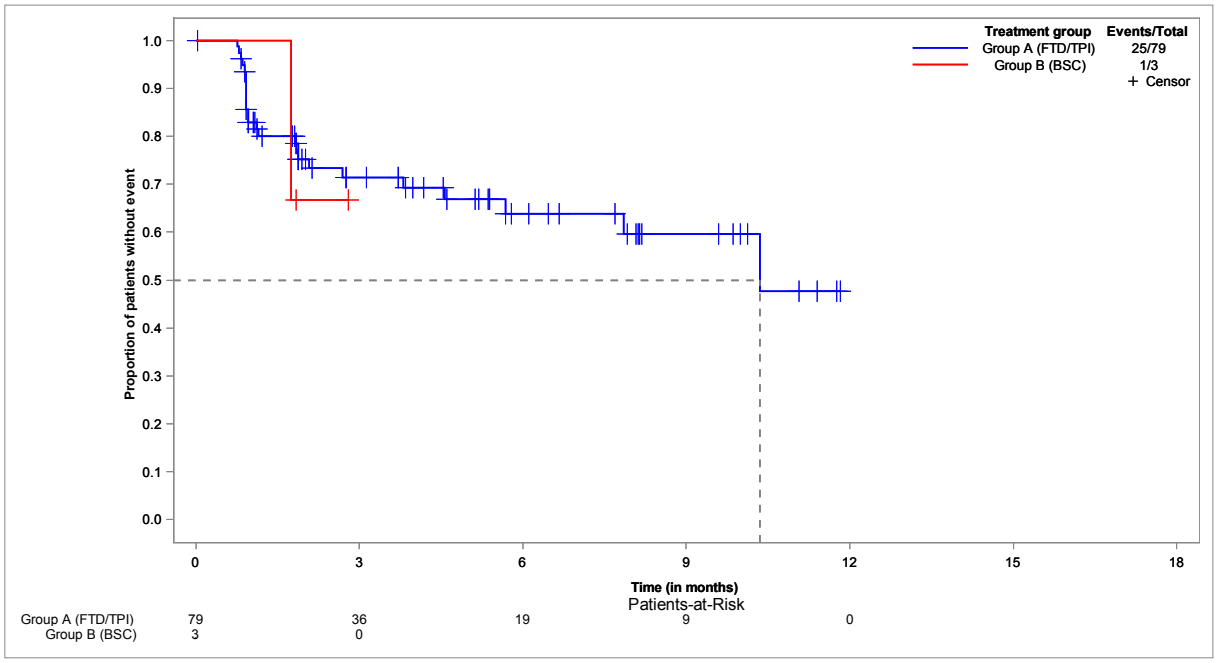
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of EF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



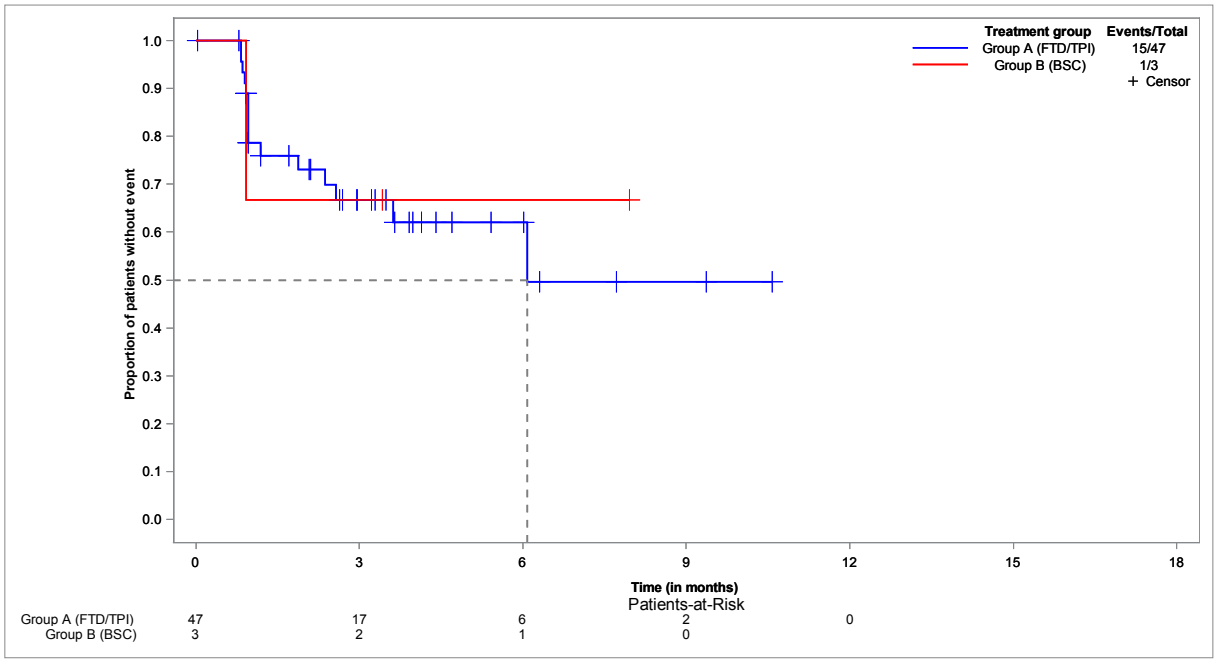

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of EF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



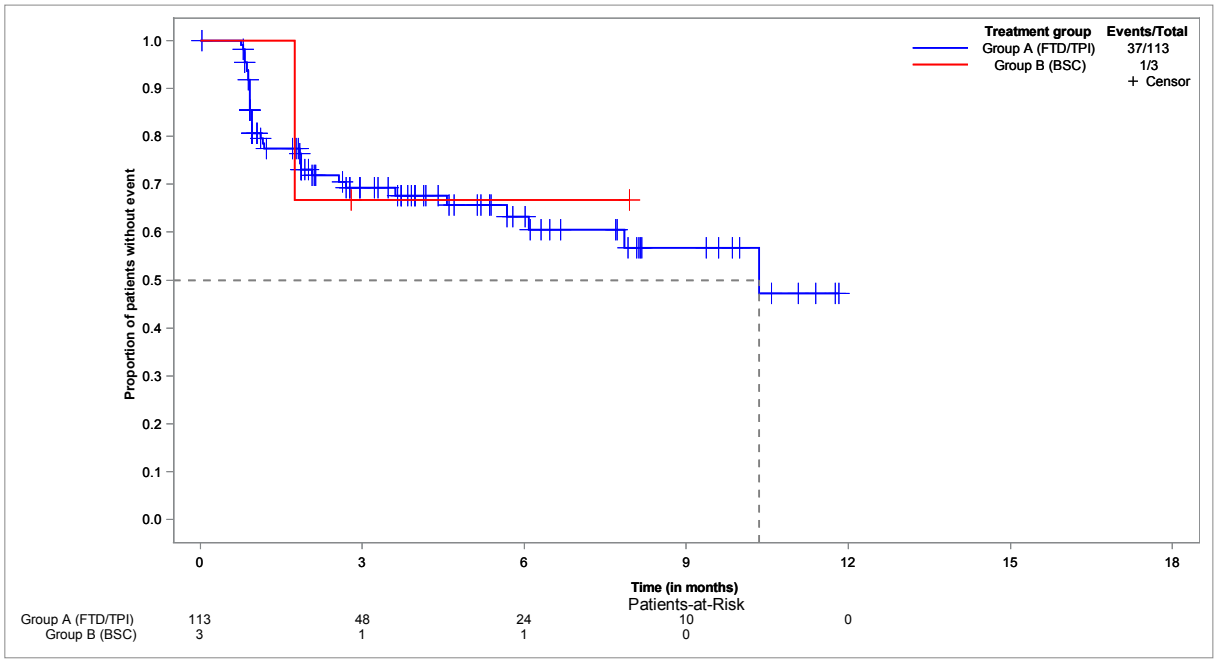
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of EF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



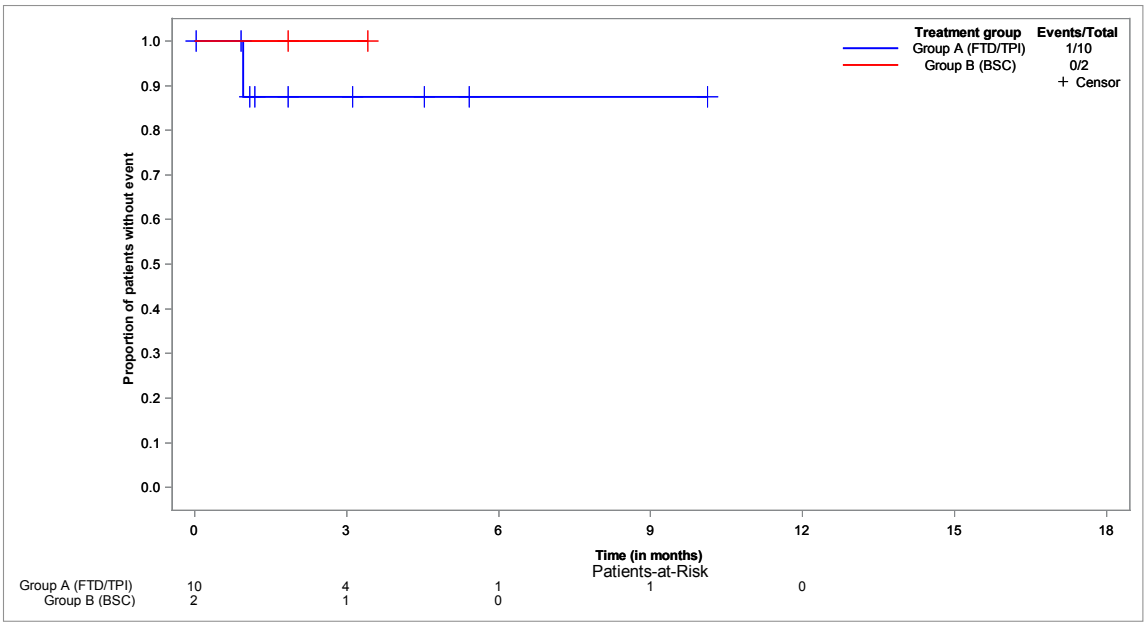

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of EF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



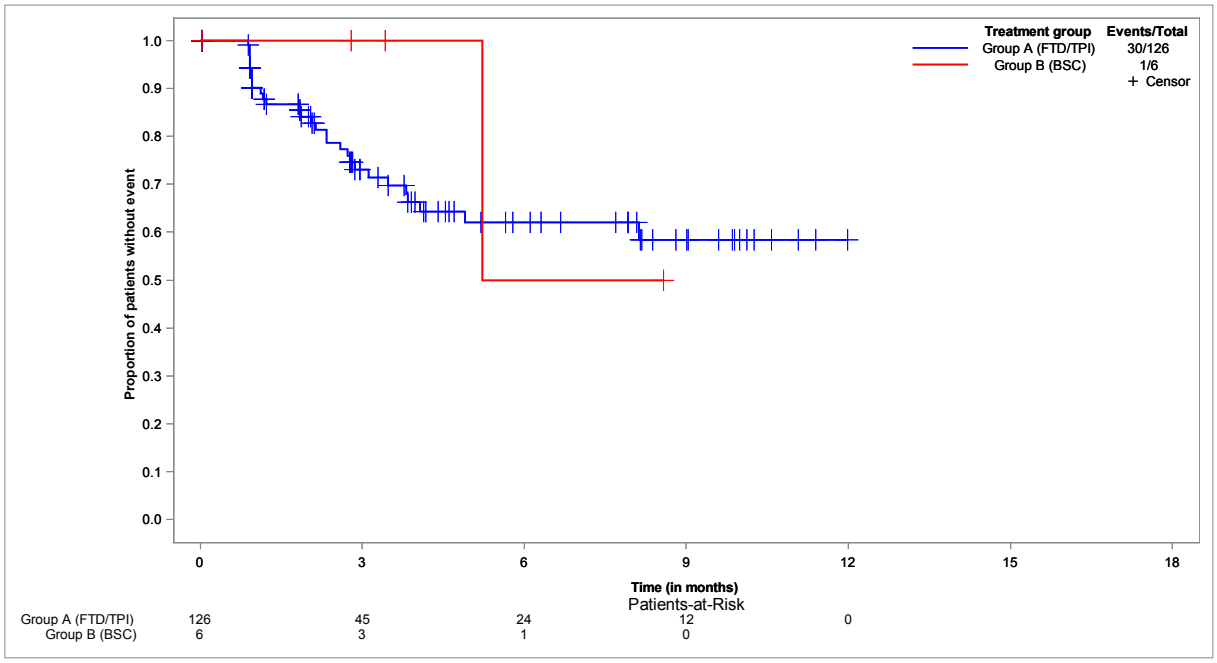
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of EF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



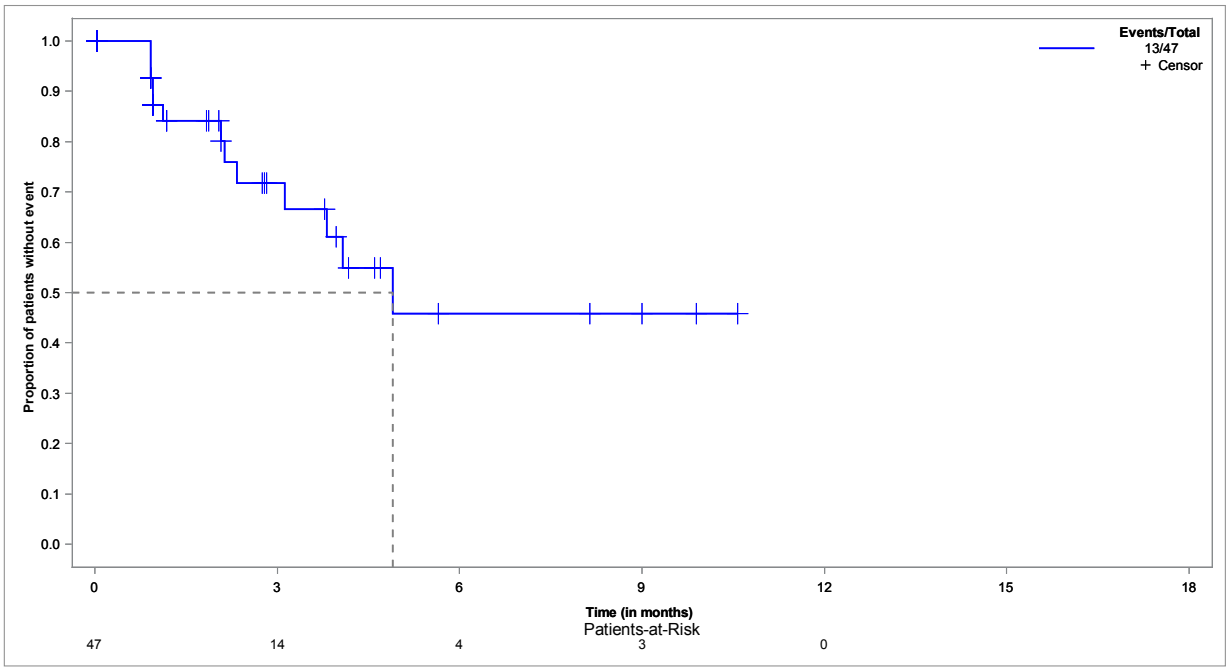

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of EF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



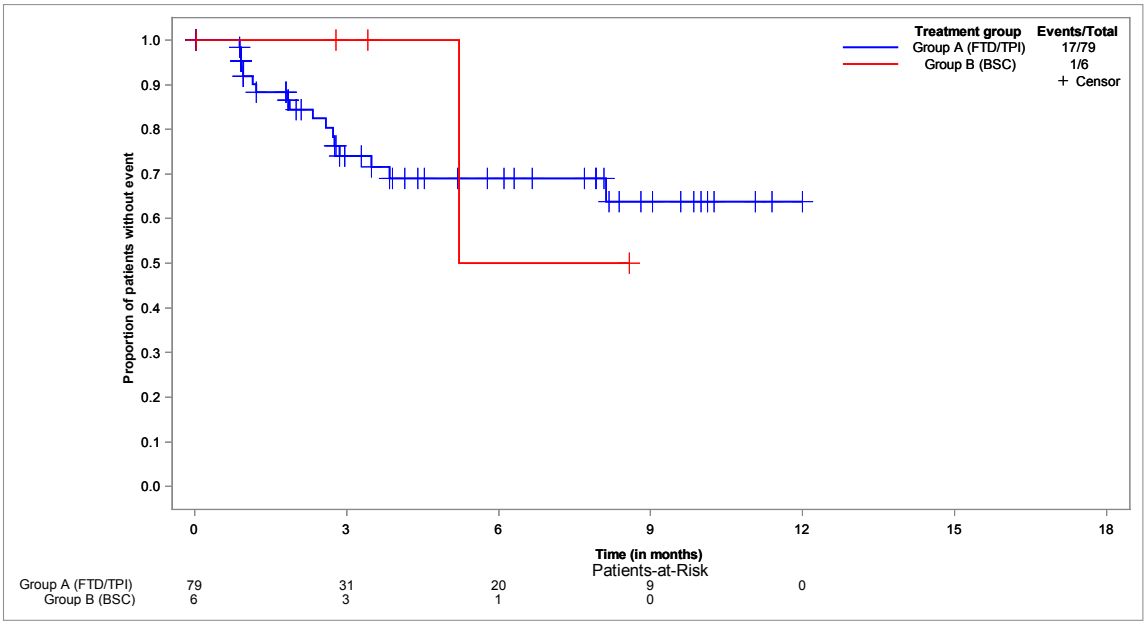
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of CF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



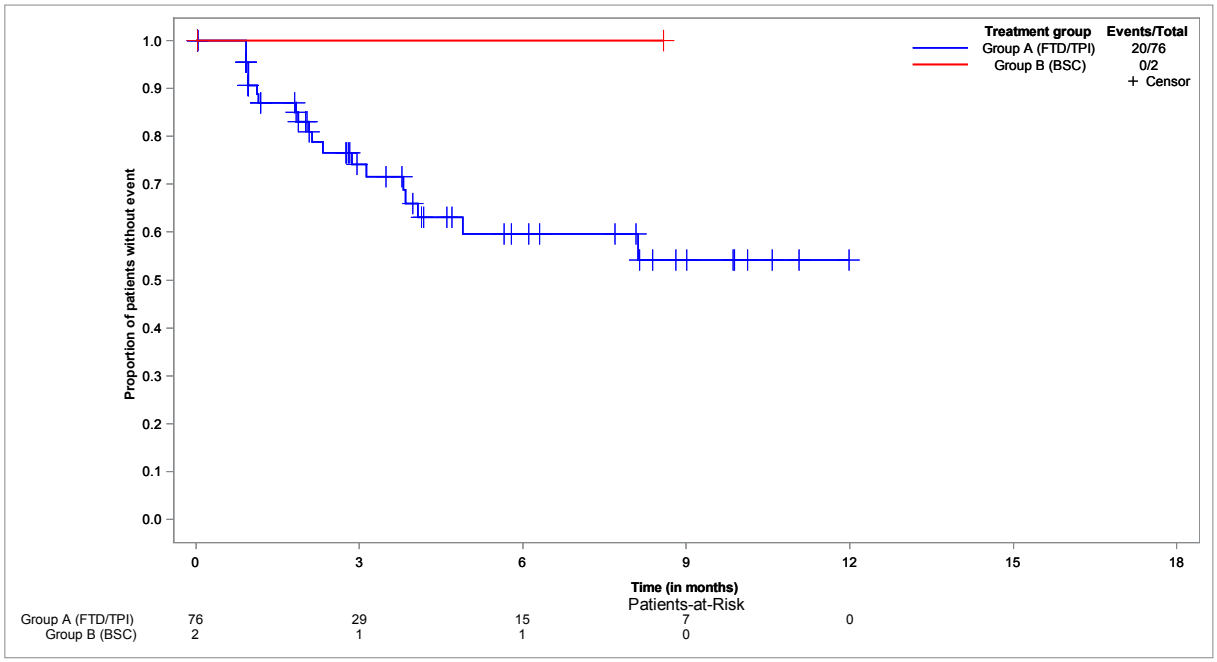

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of CF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 65 years**



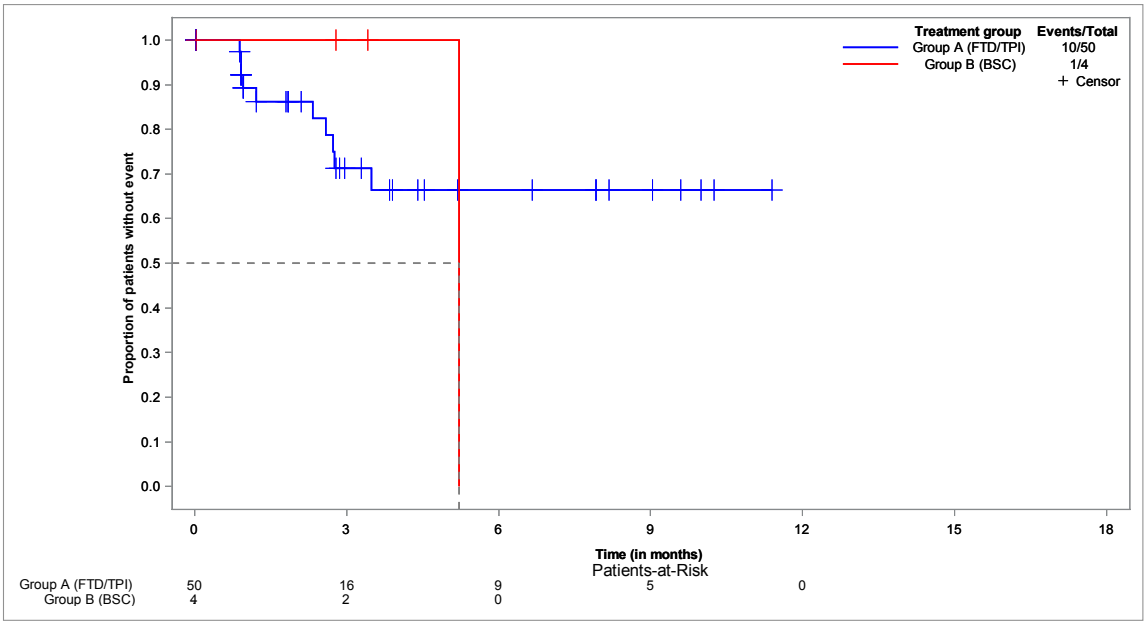
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of CF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



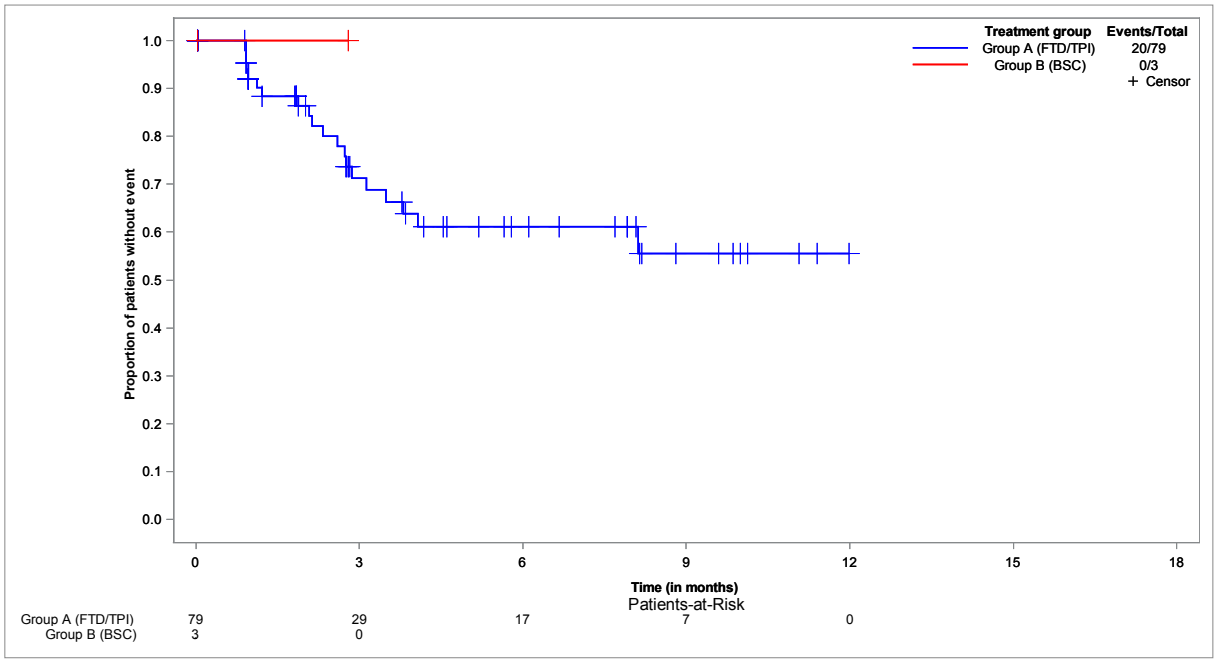

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of CF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



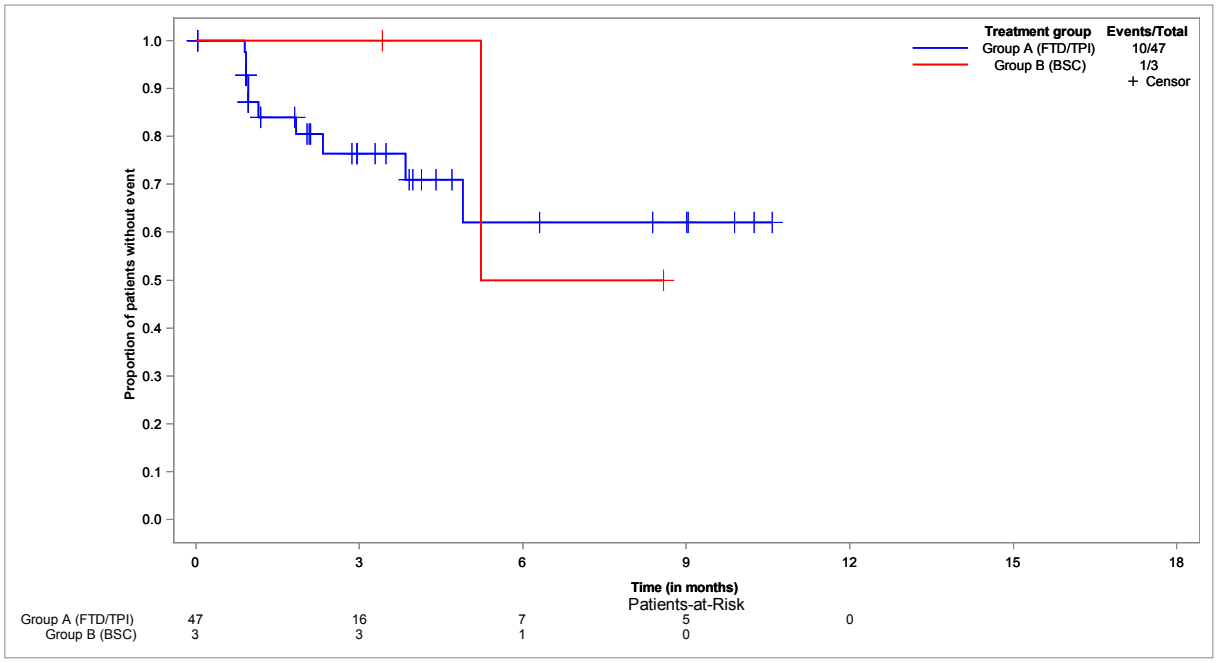
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of CF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



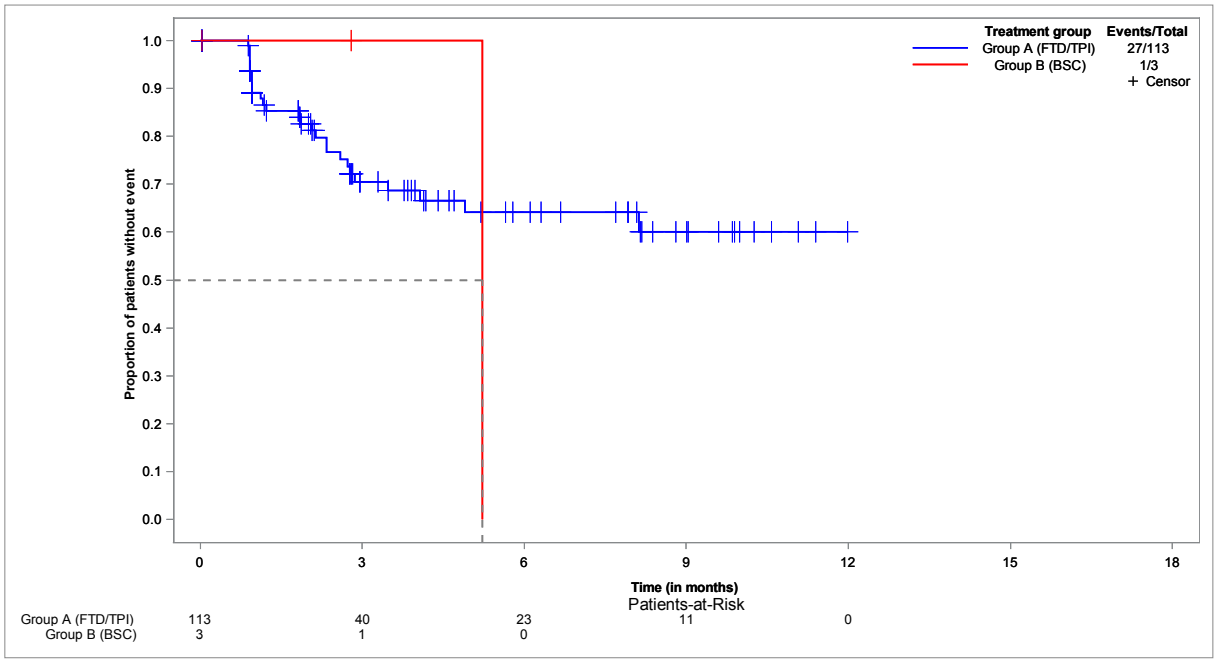

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of CF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



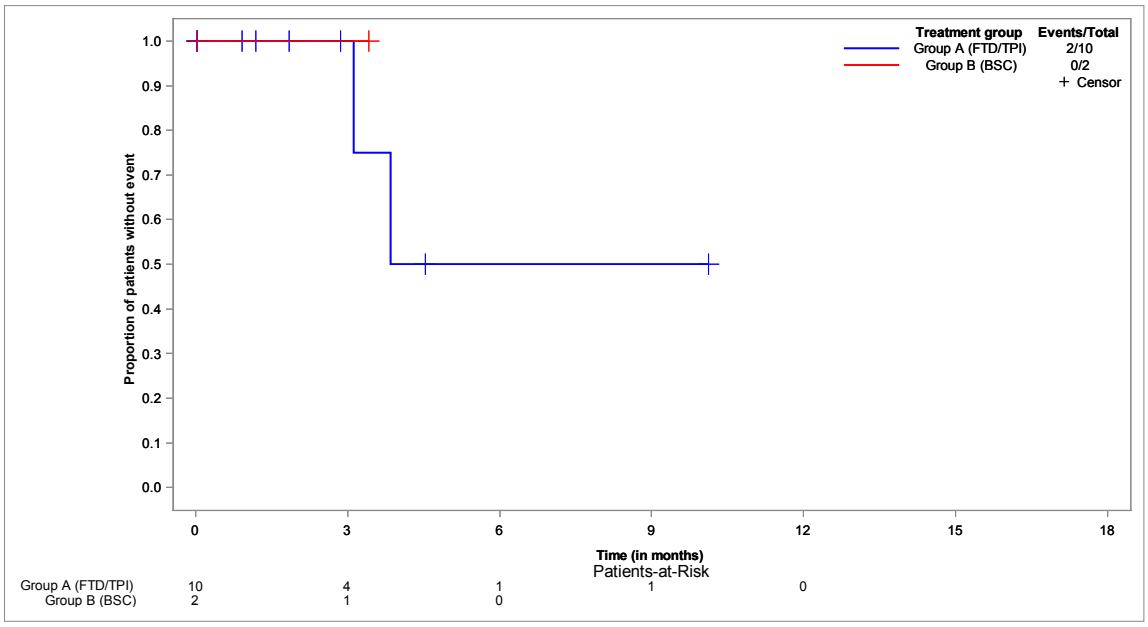
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of CF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



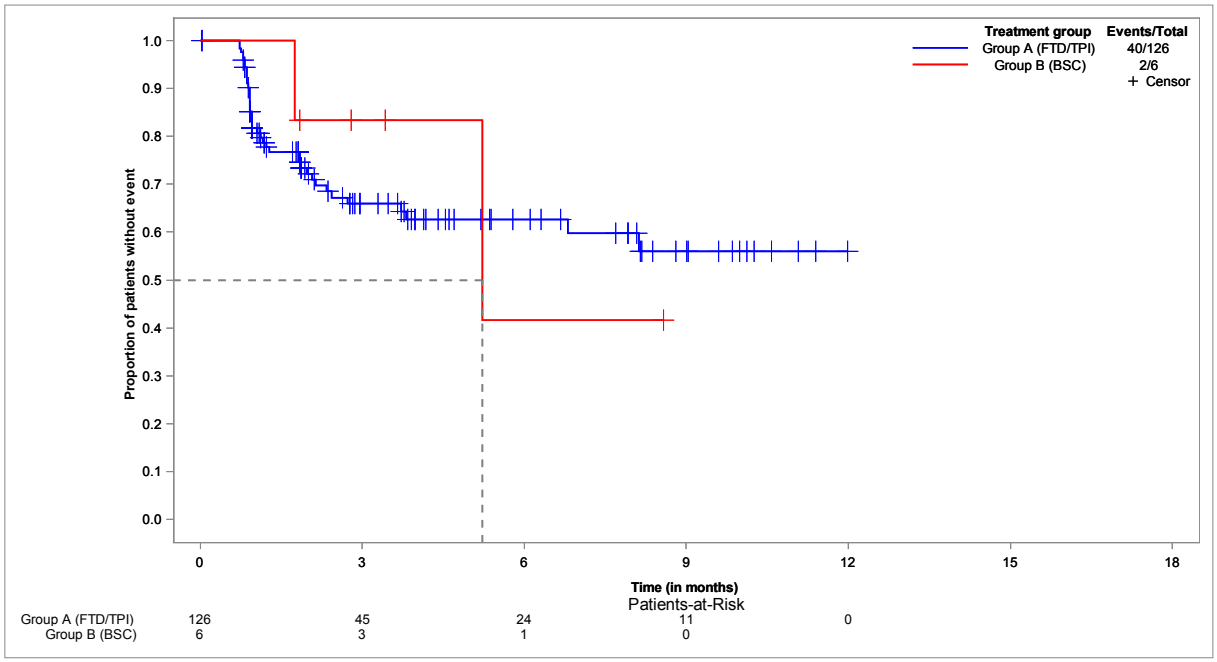

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of CF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



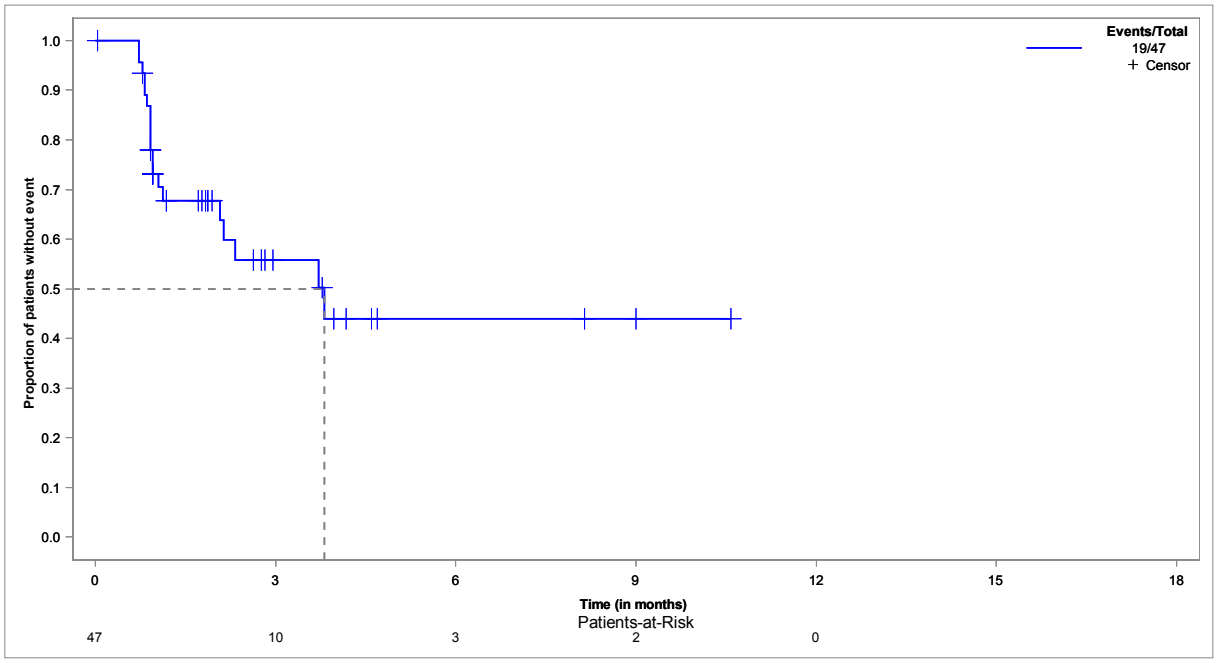
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of CF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



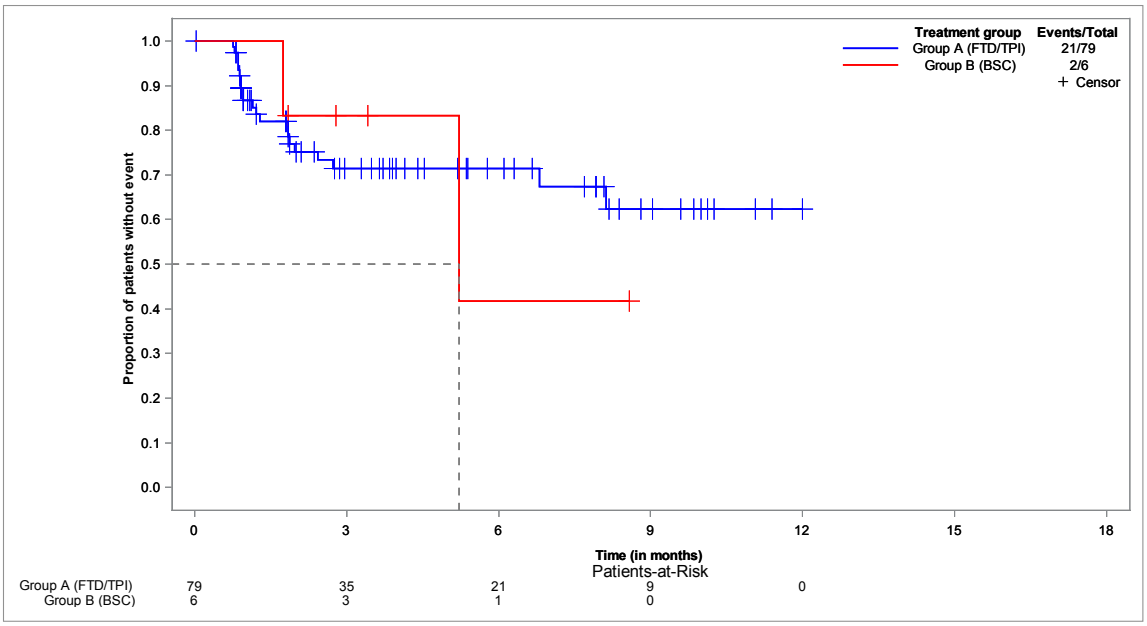

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of CF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



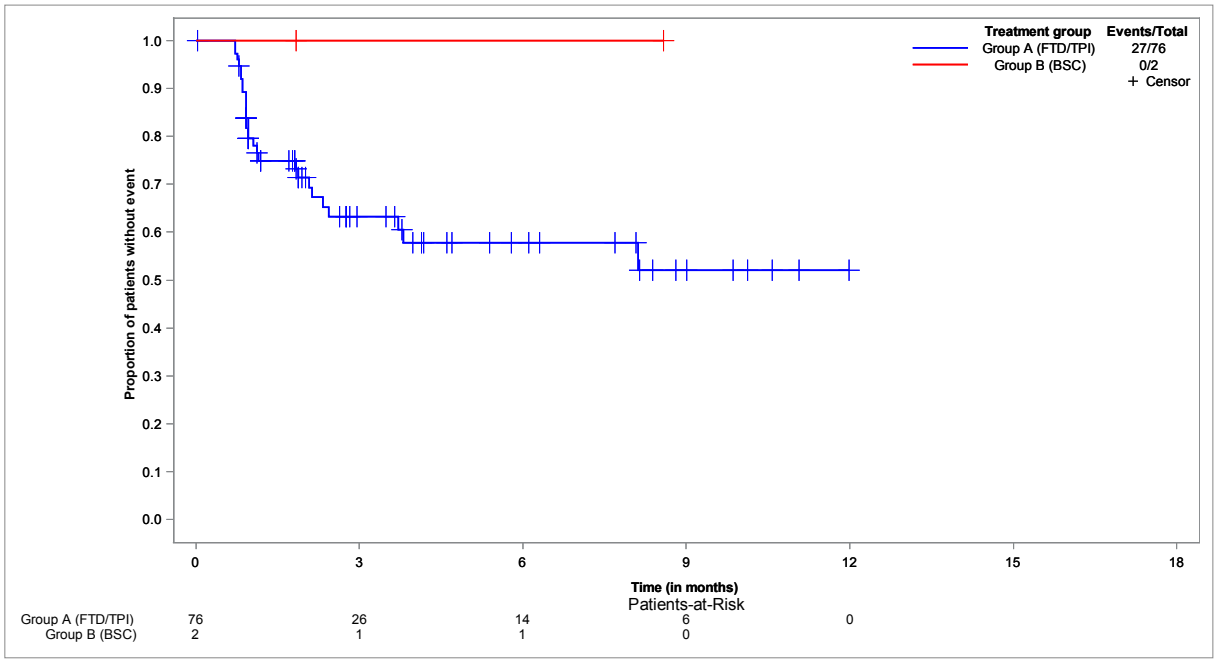
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of CF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



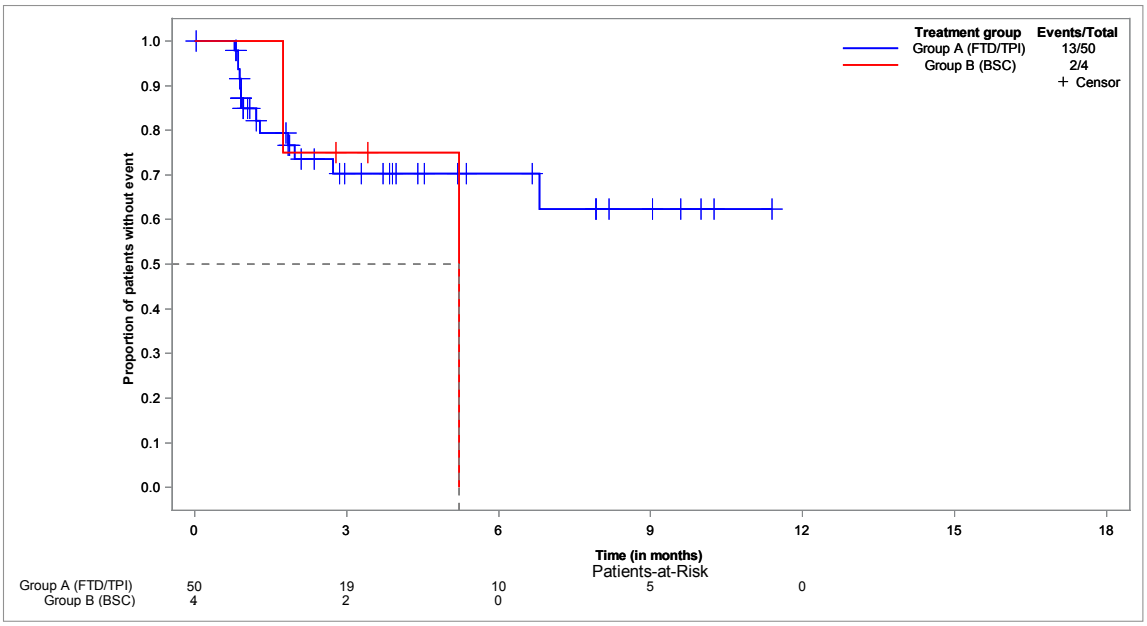

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of CF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



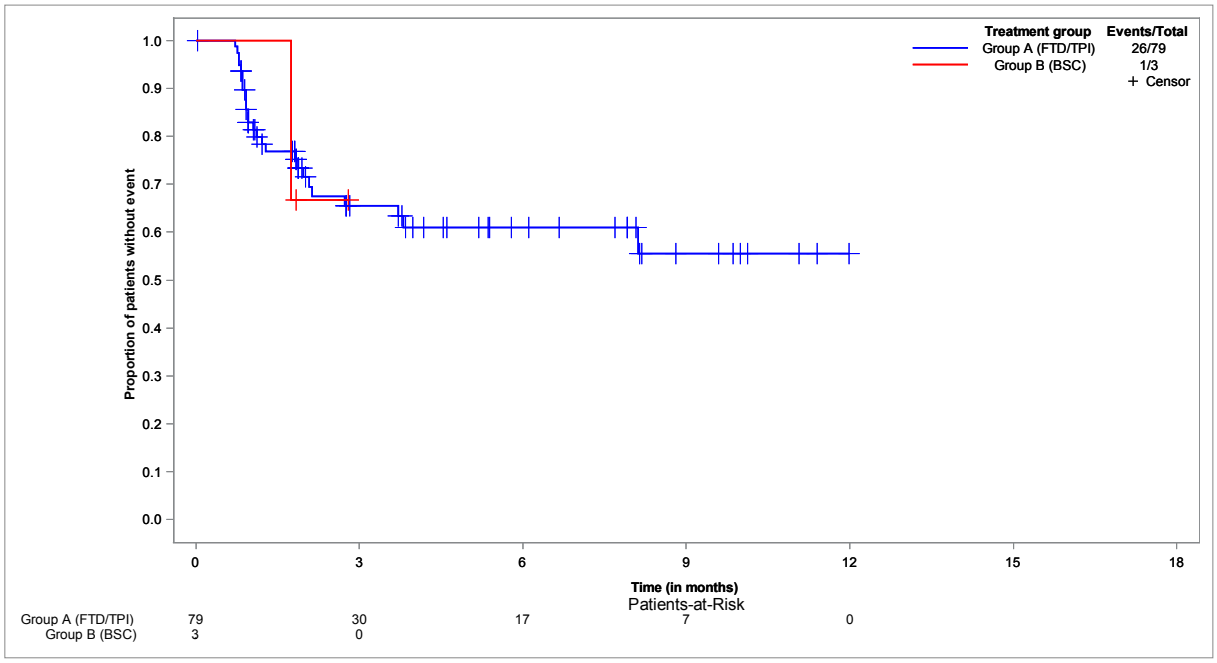
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of CF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



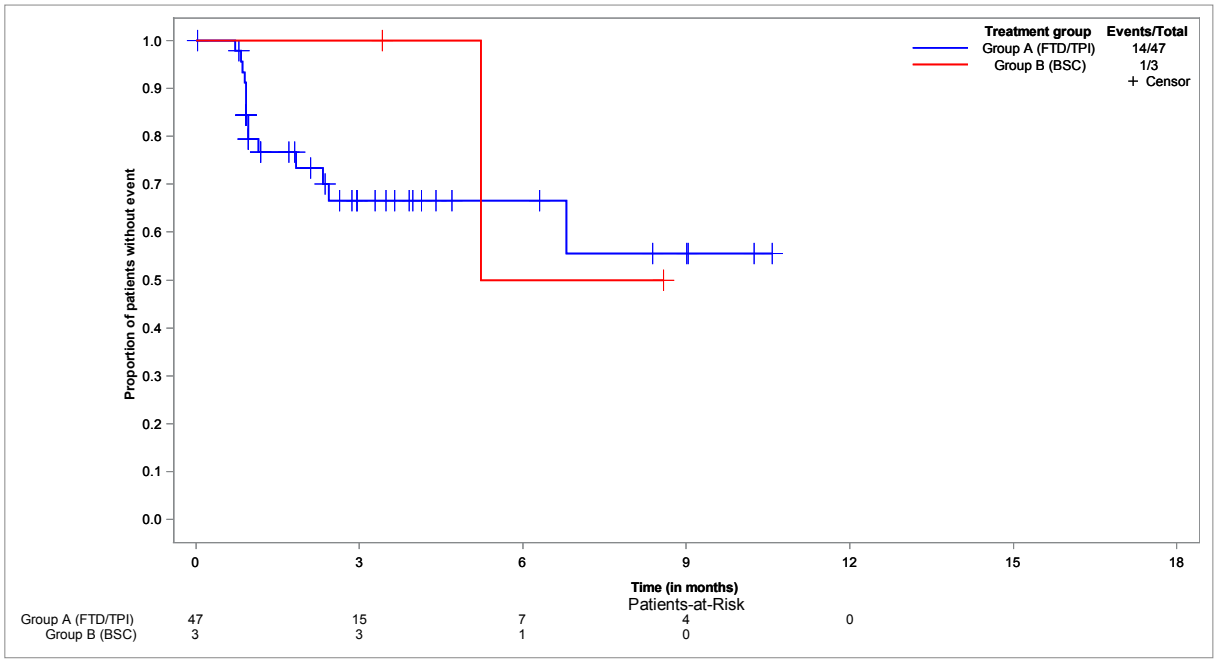

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of CF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



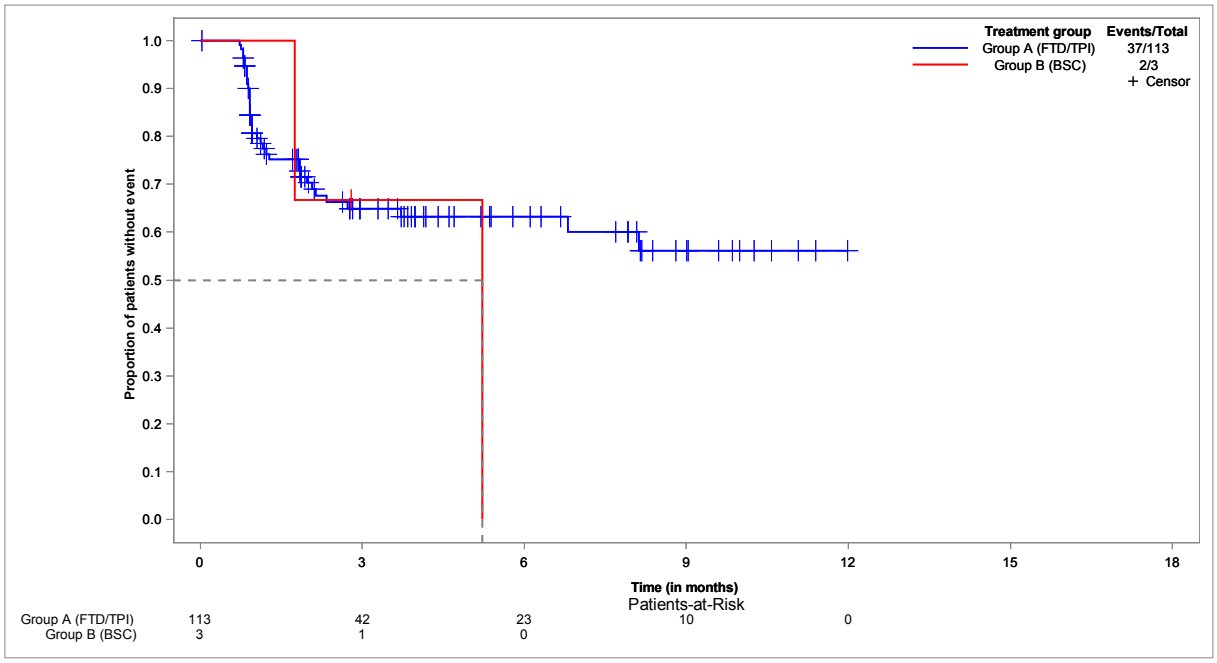
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of CF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



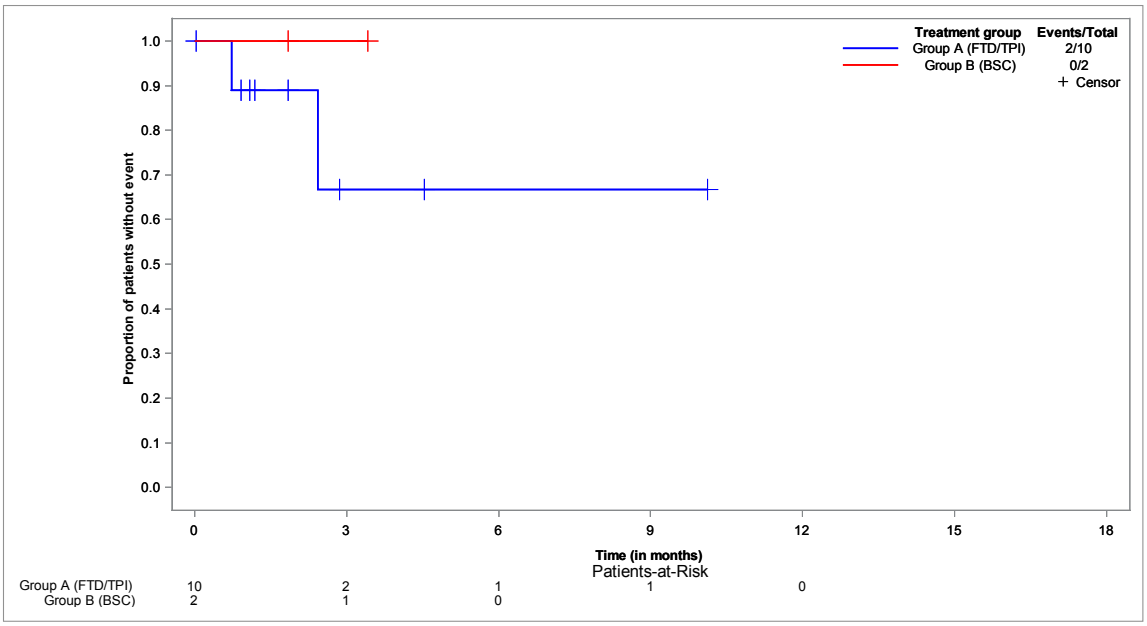

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of CF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



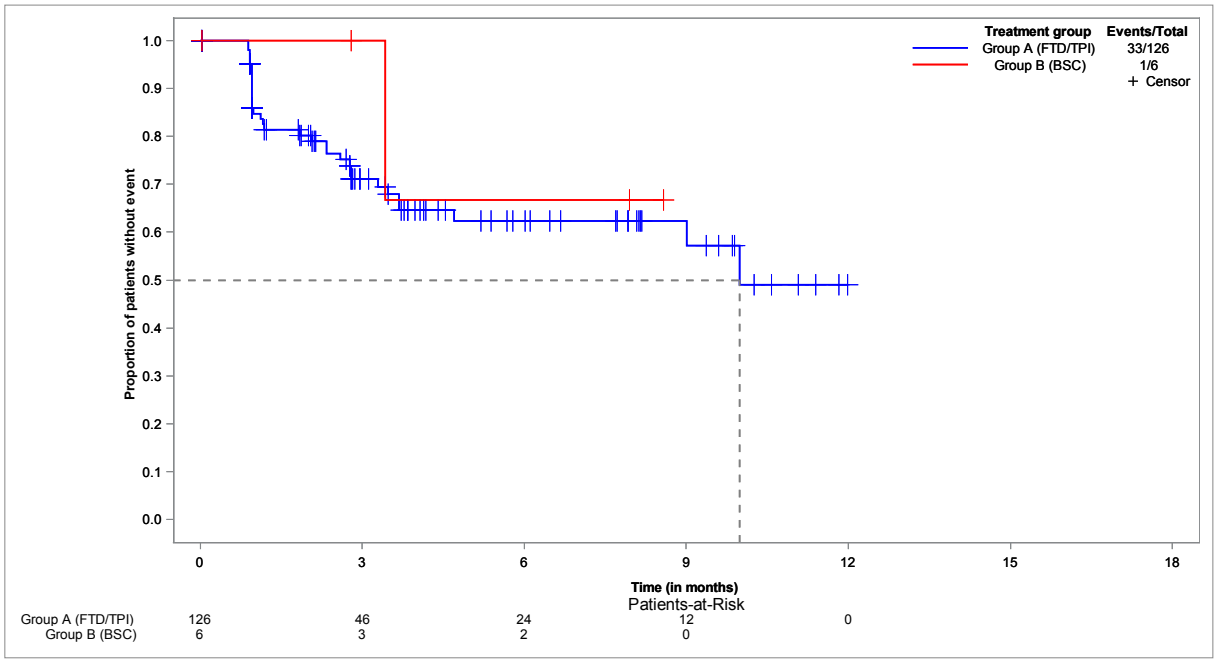
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of CF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



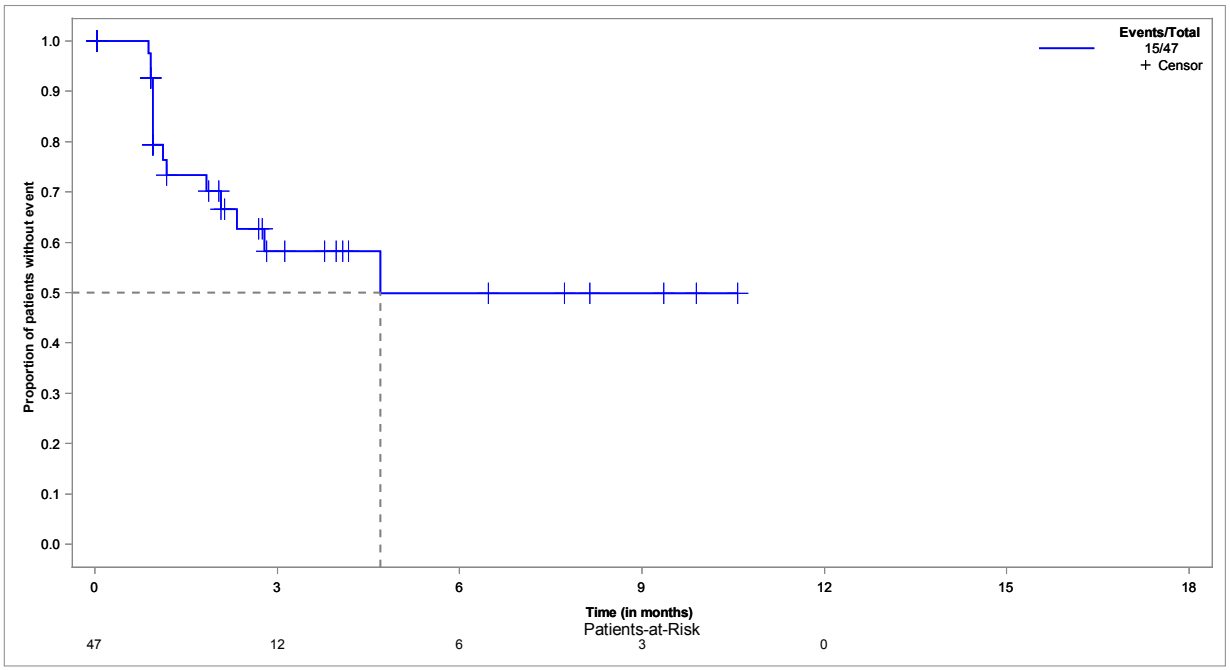

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of CF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



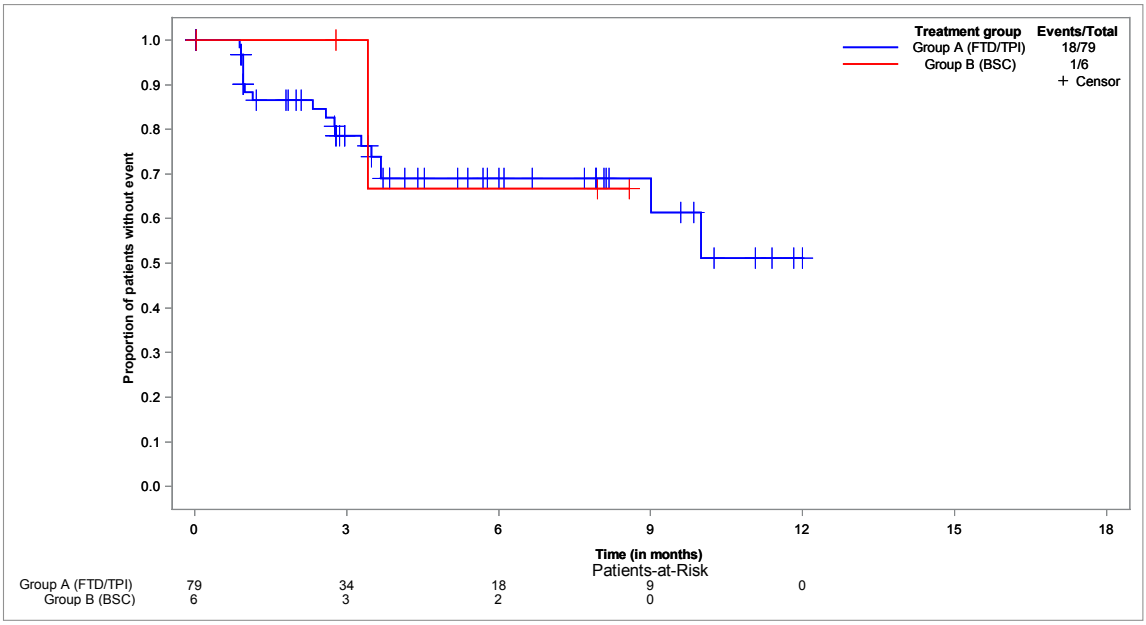
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of SF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



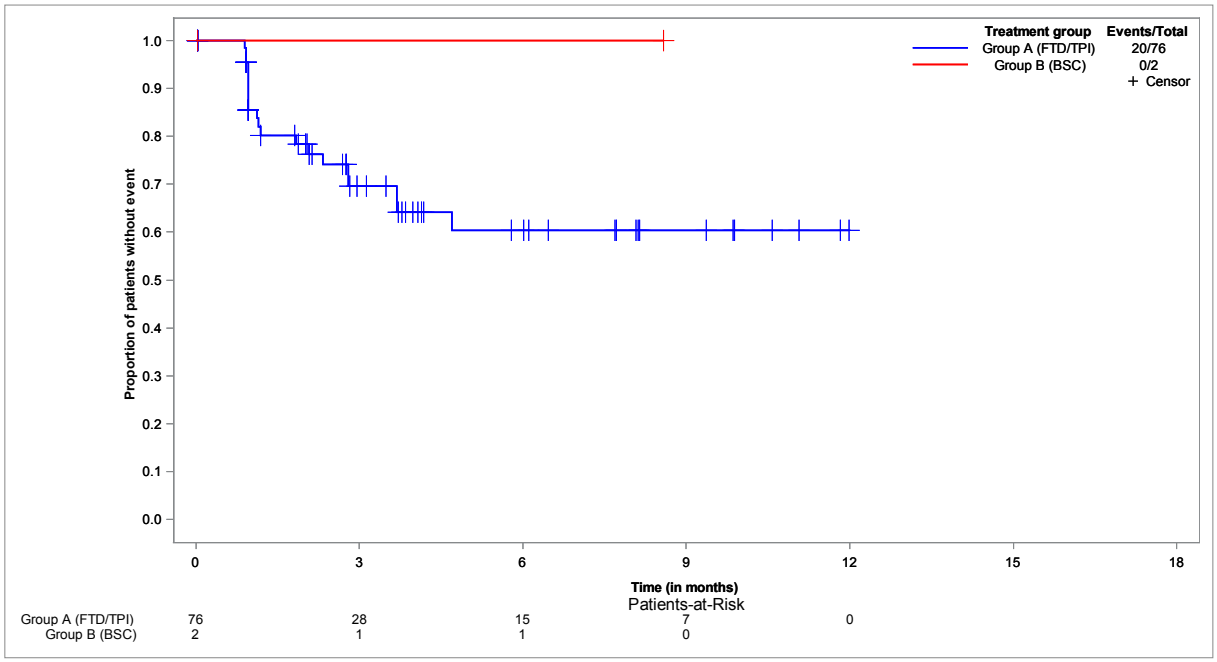

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of SF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 65 years**



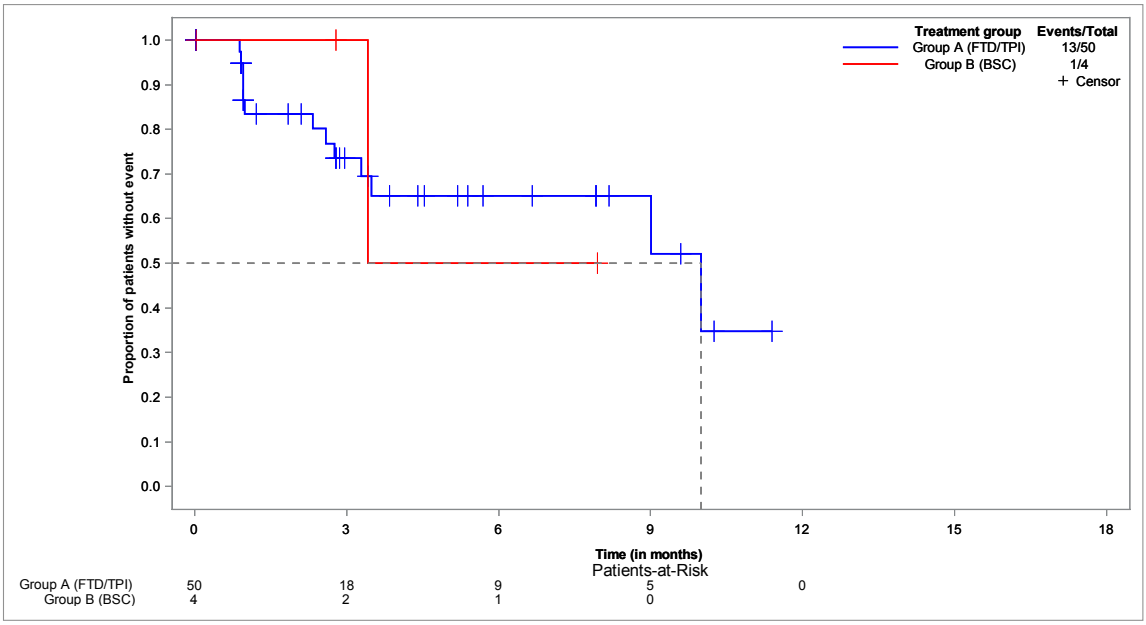
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of SF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



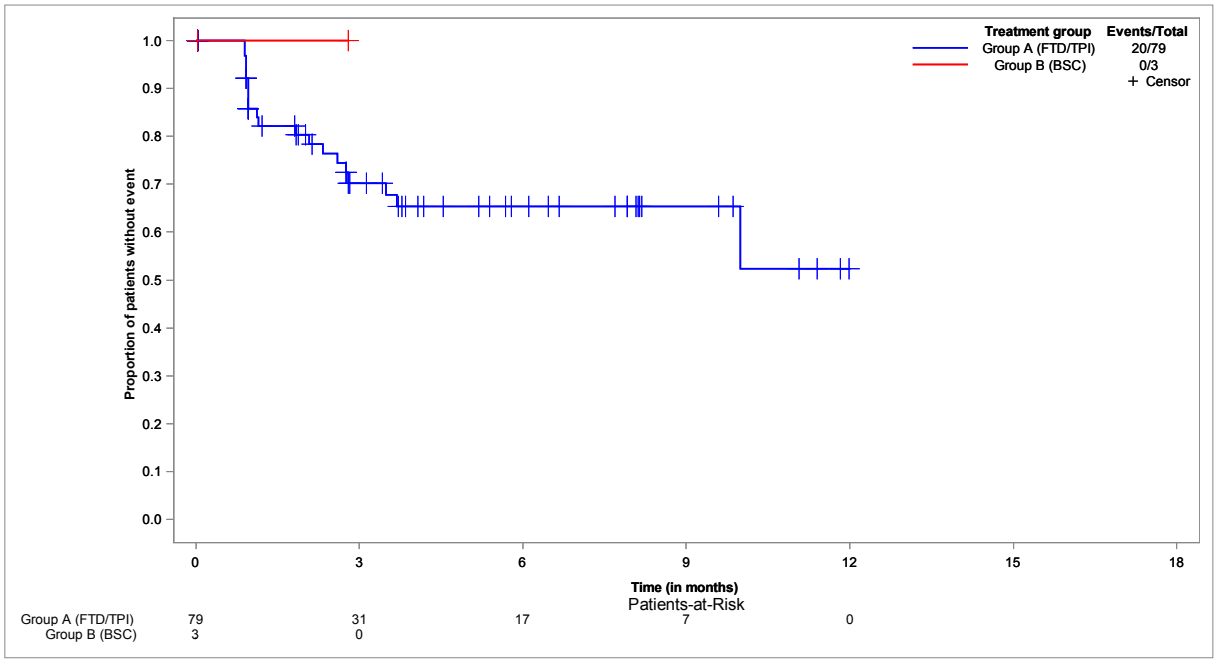

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of SF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



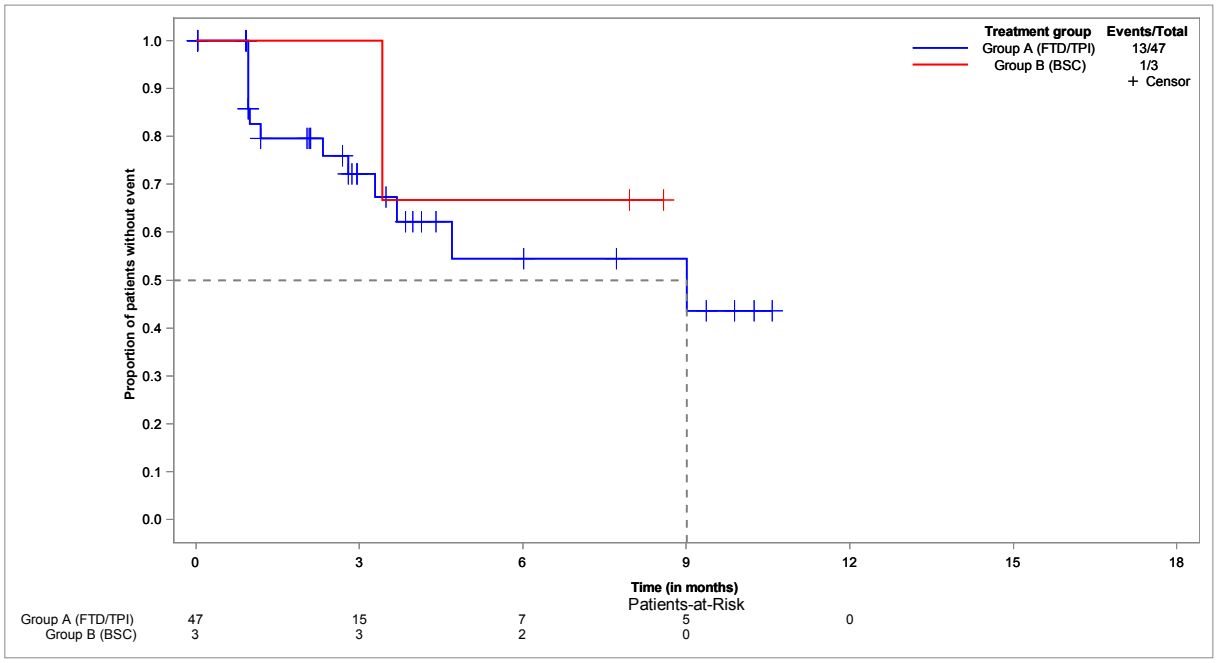
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of SF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



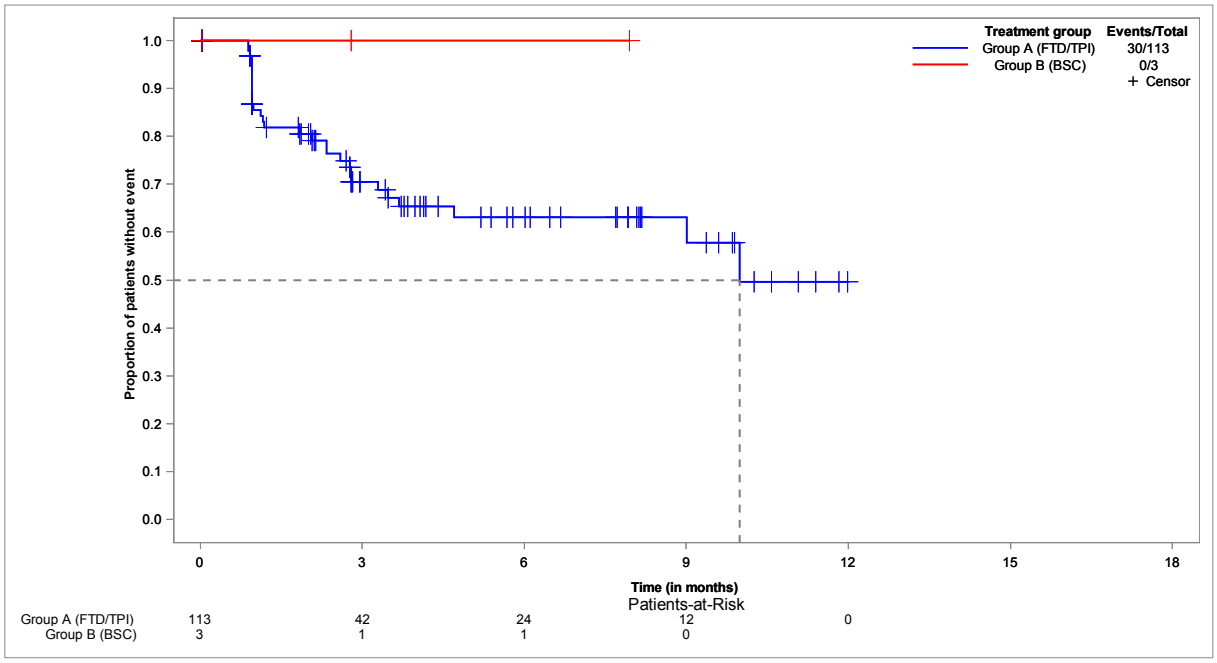

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of SF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



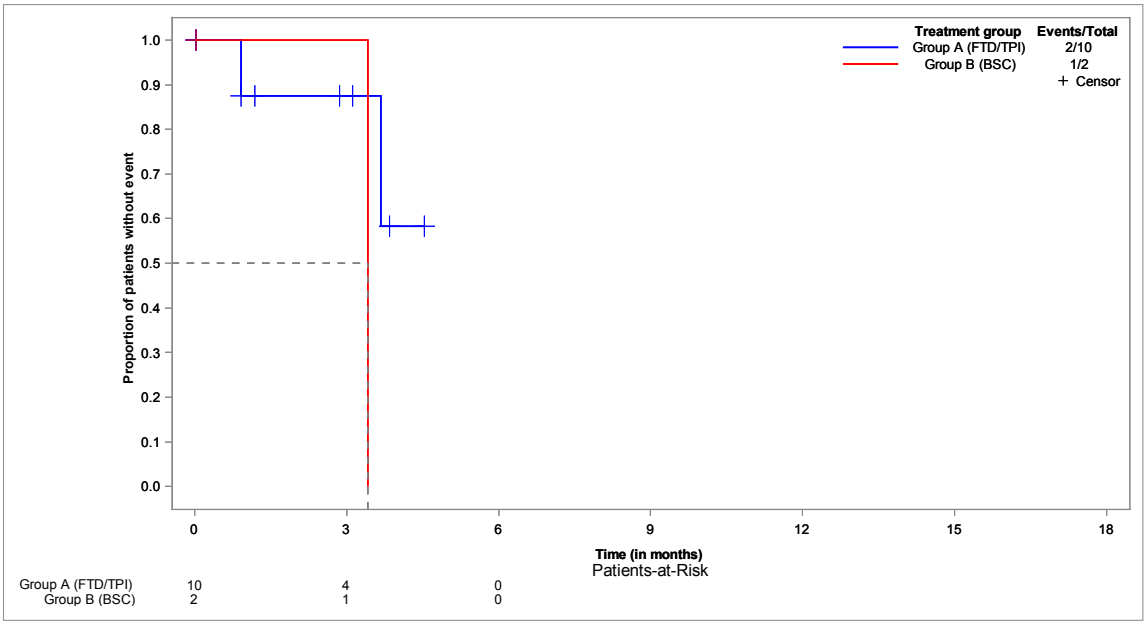
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of SF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



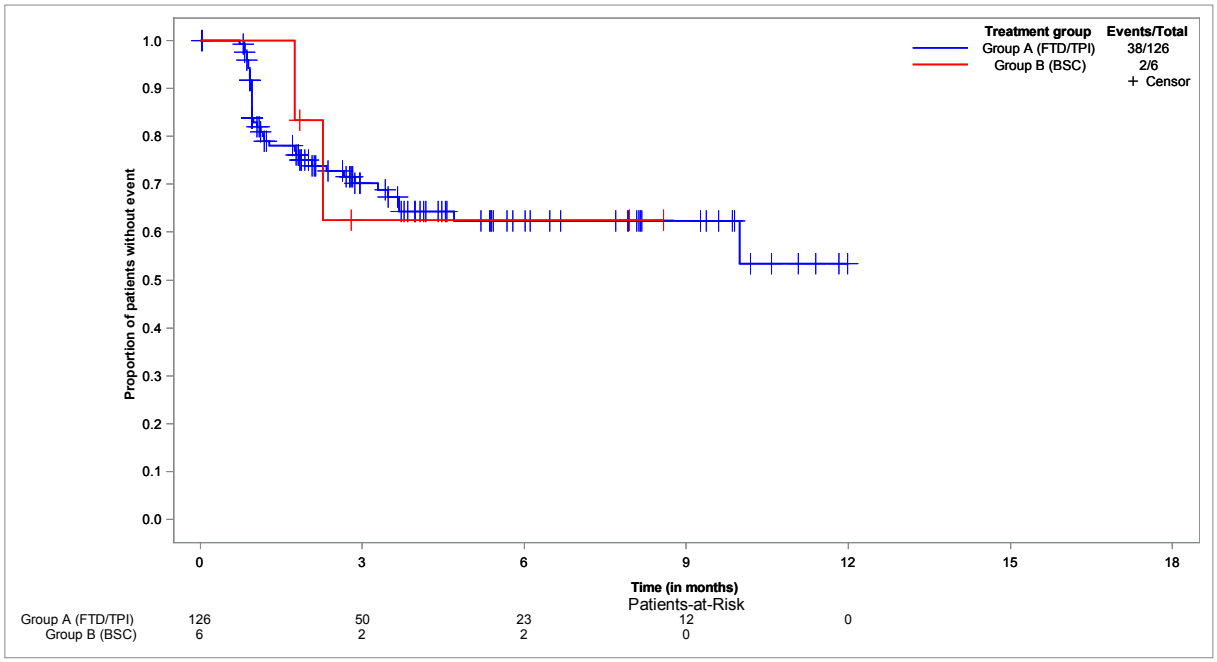

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of SF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**



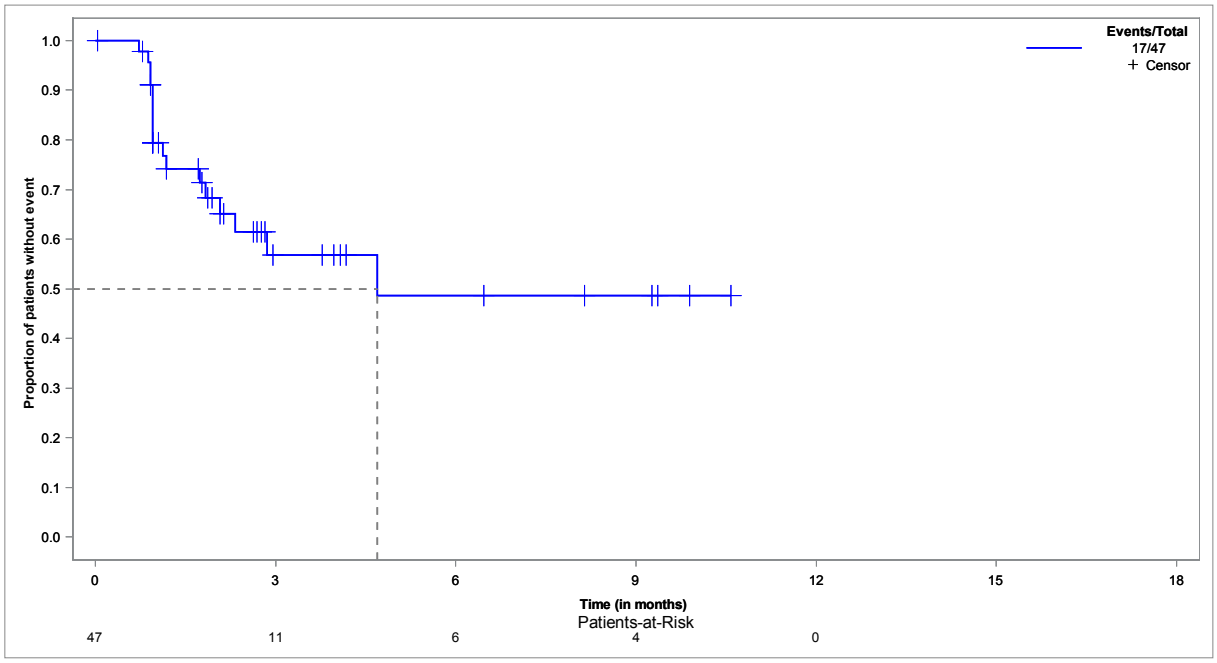
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of SF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: atp - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**



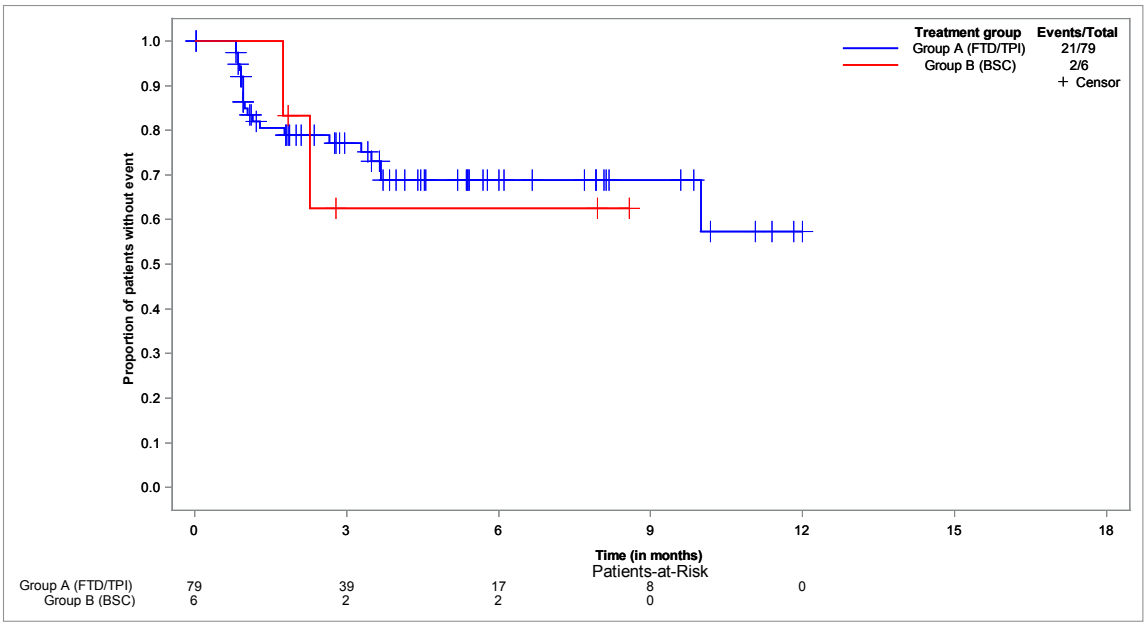

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of SF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), N=132**



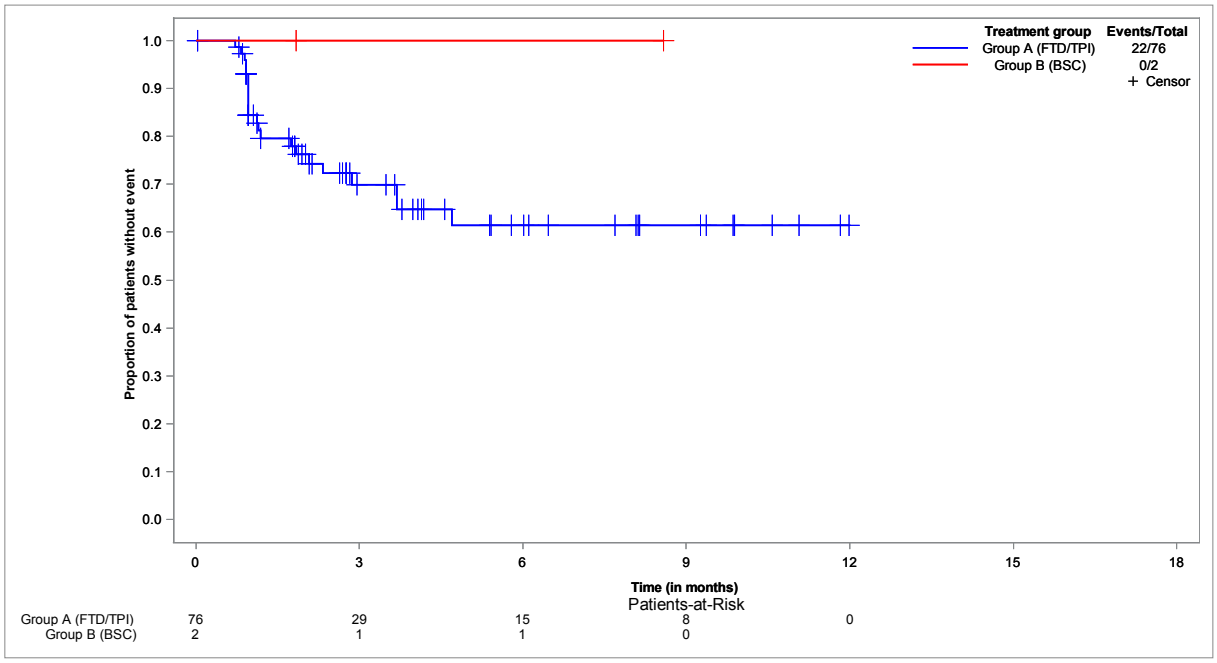
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of SF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 65 years, N=47**



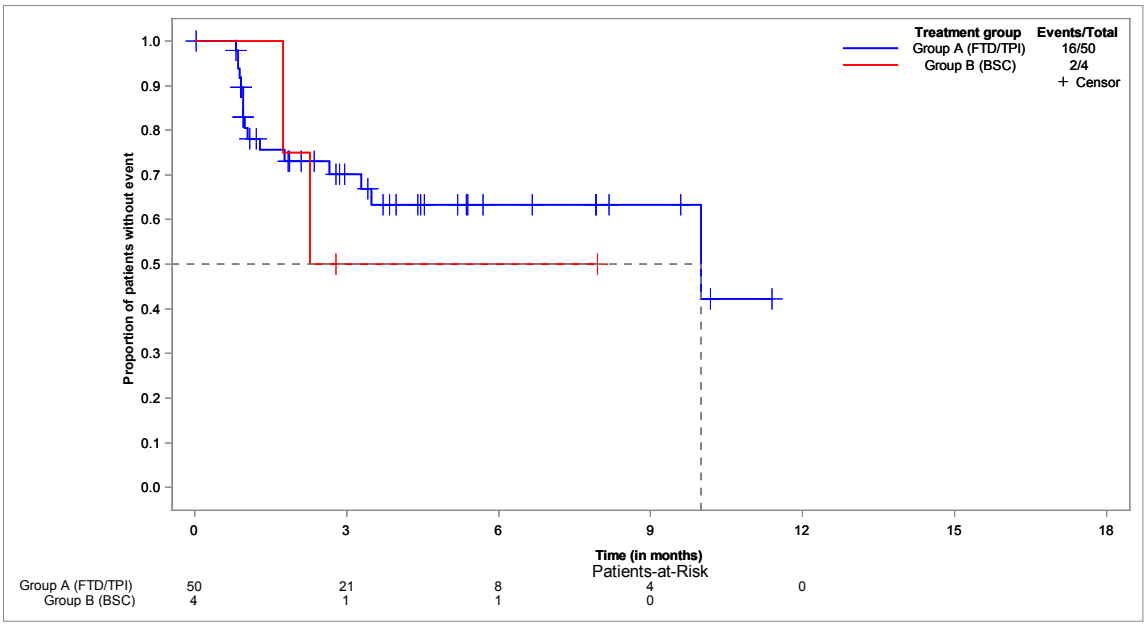

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of SF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 65 years, N=85**



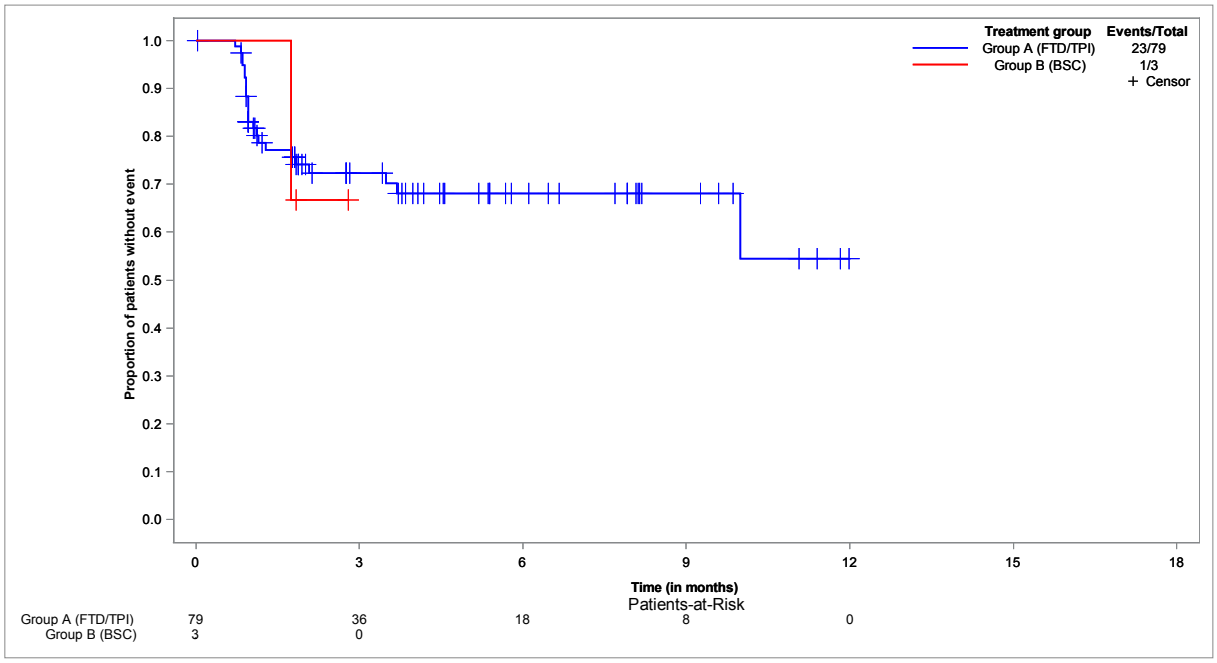
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of SF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: < 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), < 70 years, N=78**



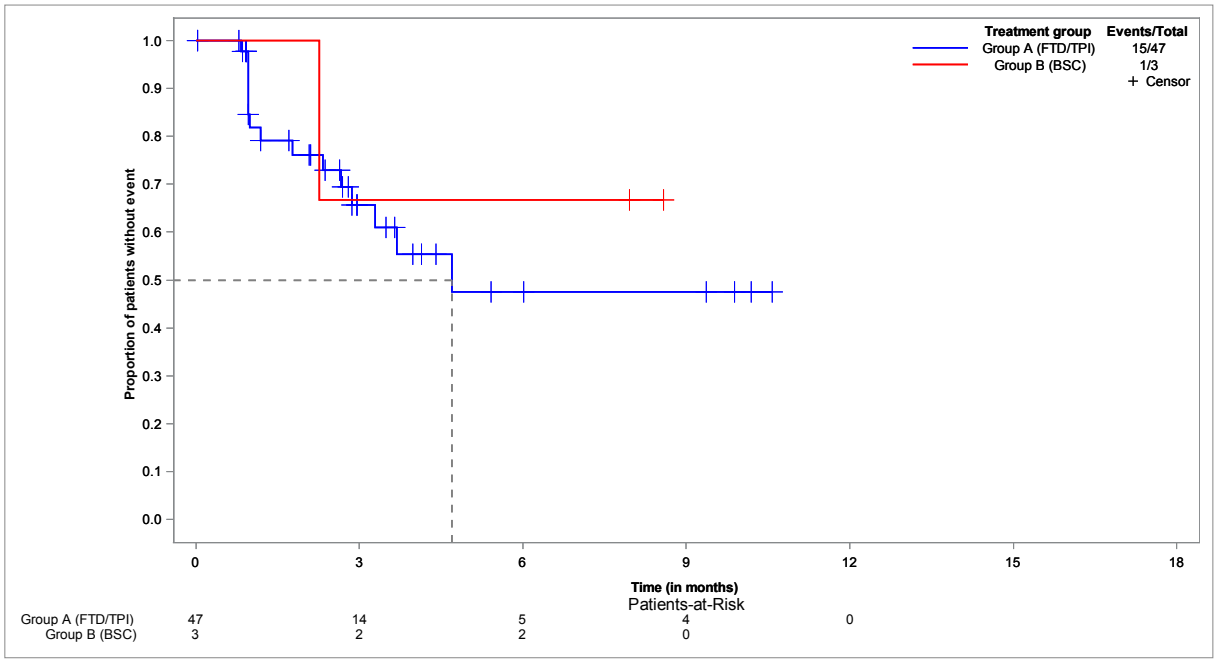

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of SF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ≥ 70 years, N=54**



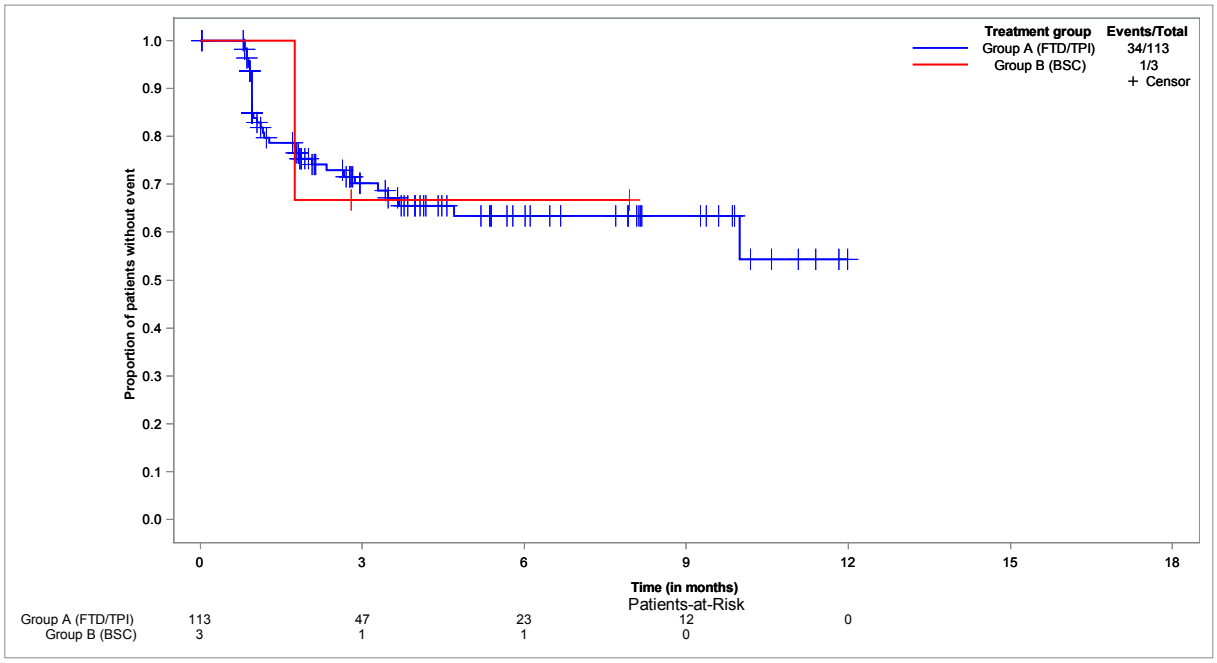
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of SF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: male**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), male, N=82**



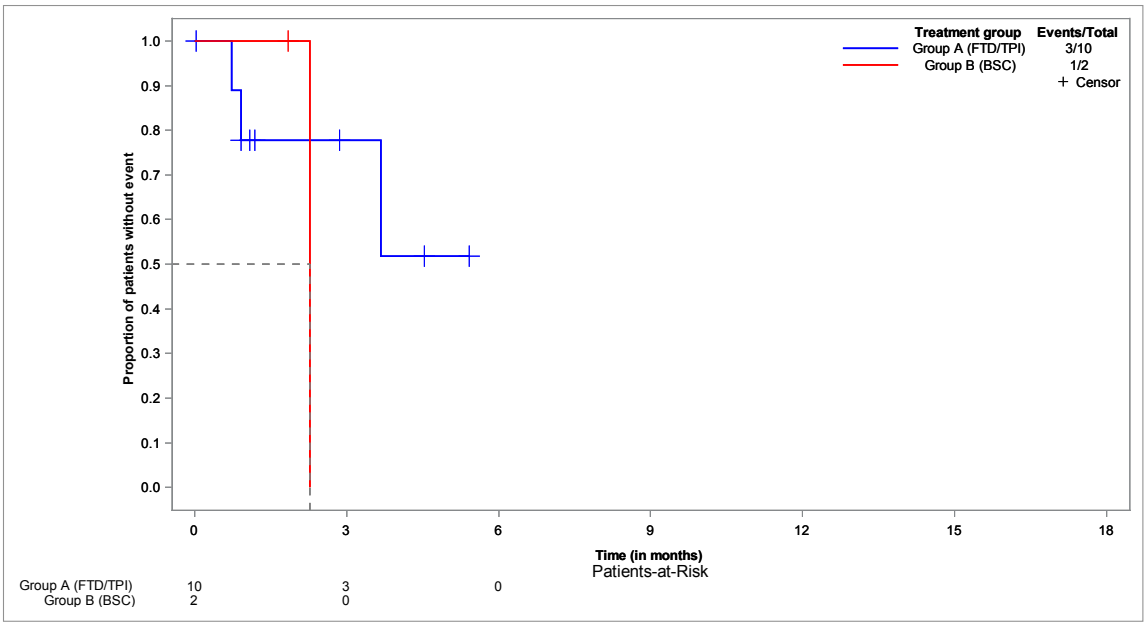

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of SF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: female**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), female, N=50**



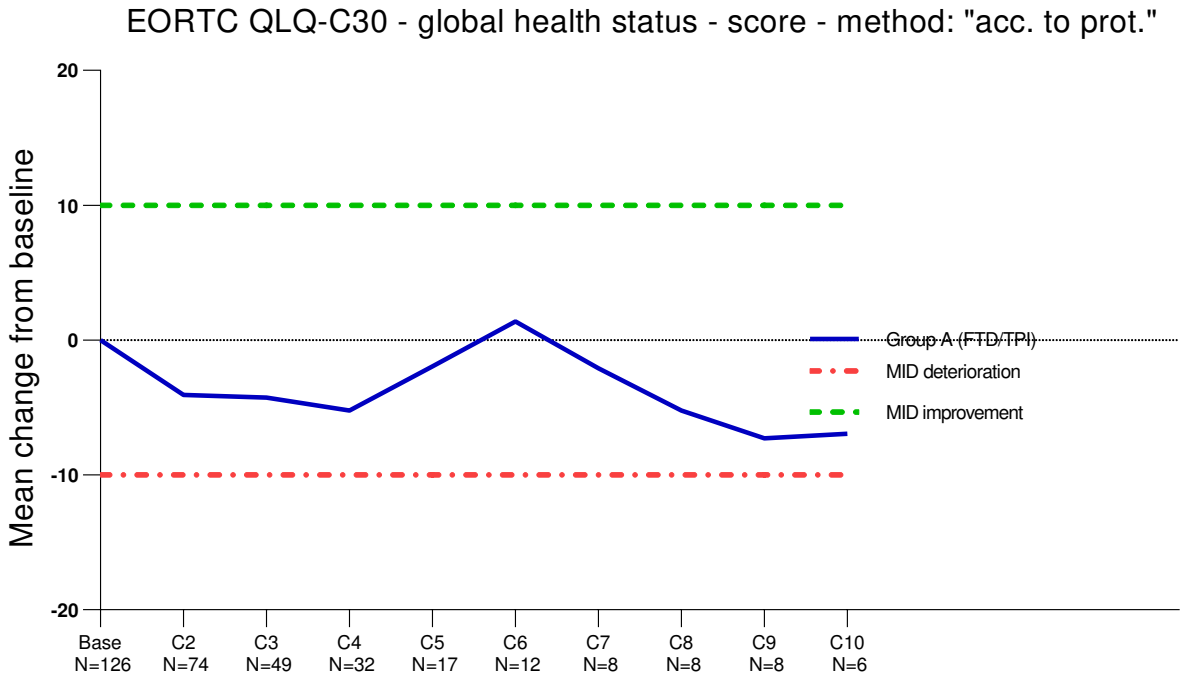
**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of SF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG 0-1, N=116**

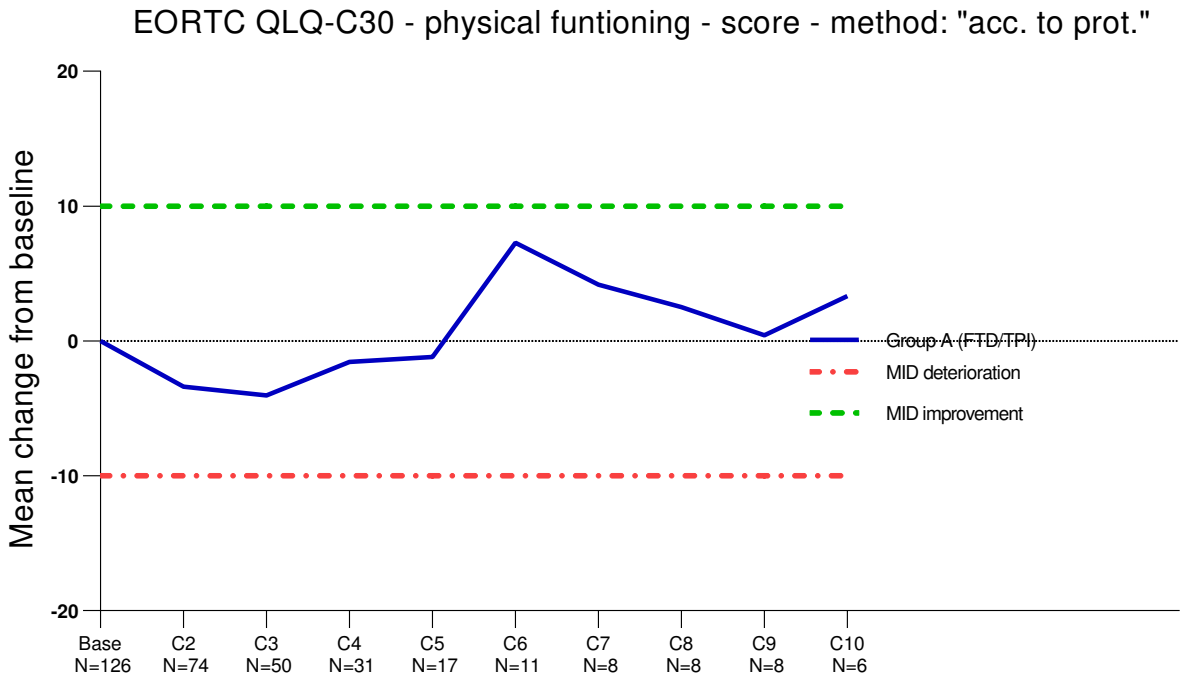


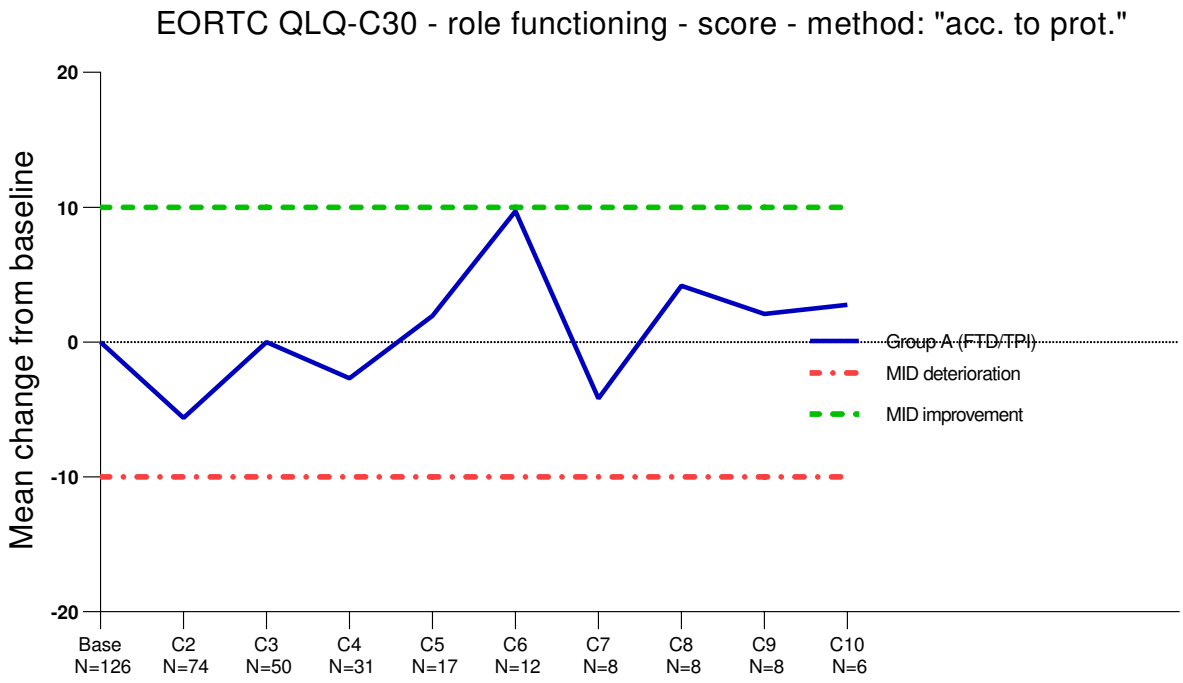

**EORTC QLQ-C30 - time to improvement of SF - until EoF - Kaplan-Meier analysis - method: btf - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Full analysis set, subgroup EORTC QLQ-C30 (FAS-C30), ECOG ≥ 2, N=12**

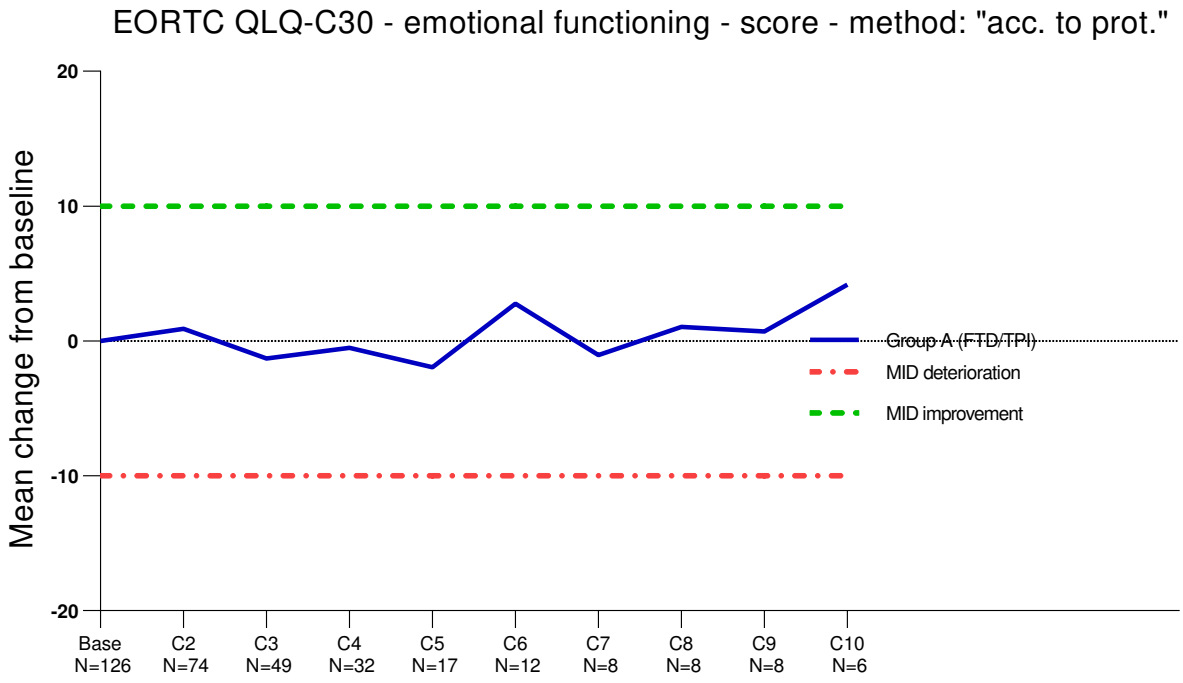


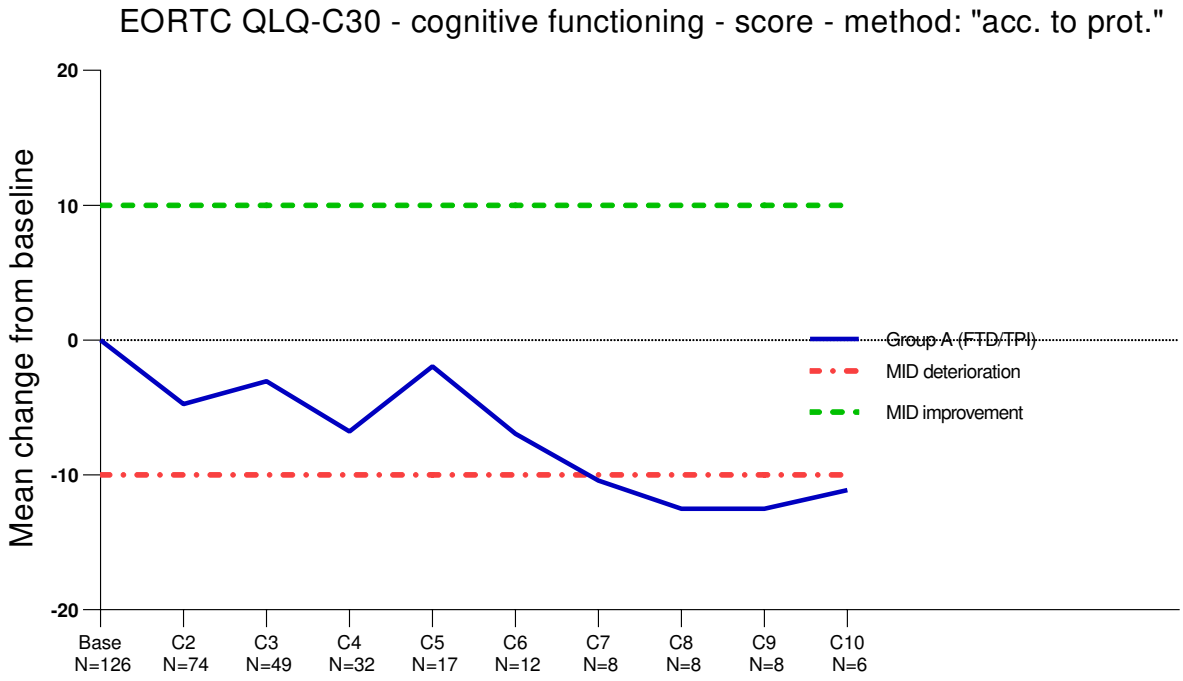
## Anhang 4-G4.7: Verlaufsgrafiken der einzelnen Lebensqualitätsskalen (EORTC QLQ-C30) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR


EORTC QLQ-C30 - global health status - score - method: "acc. to prot."
Mean change from baseline
20
10
0
-10
-20
Base N=126
C2 N=74
C3 N=49
C4 N=32
C5 N=17
C6 N=12
C7 N=8
C8 N=8
C9 N=8
C10 N=6
Group A (FTD/TPI)
MID deterioration
MID improvement

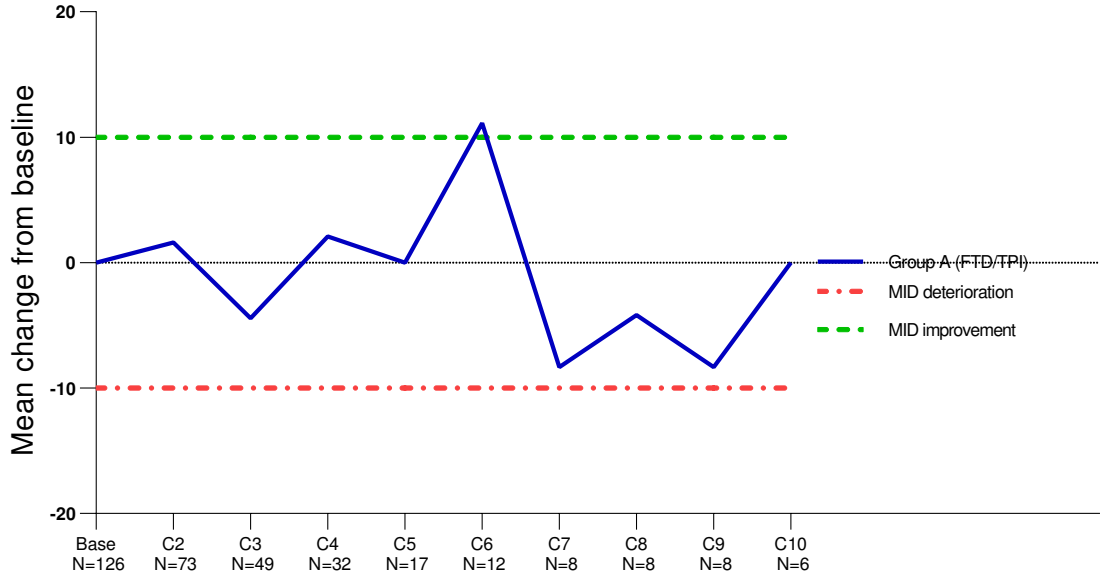

EORTC QLQ-C30 - physical funtioning - score - method: "acc. to prot."
Mean change from baseline
20
10
0
-10
-20
Base N=126
C2 N=74
C3 N=50
C4 N=31
C5 N=17
C6 N=11
C7 N=8
C8 N=8
C9 N=8
C10 N=6
Group A (FTD/TPI)
MID deterioration
MID improvement


EORTC QLQ-C30 - role functioning - score - method: "acc. to prot."
Mean change from baseline
20
10
0
-10
-20
Group A (FTD/TPI)
MID deterioration
MID improvement
Base N=126
C2 N=74
C3 N=50
C4 N=31
C5 N=17
C6 N=12
C7 N=8
C8 N=8
C9 N=8
C10 N=6


EORTC QLQ-C30 - emotional functioning - score - method: "acc. to prot."
Mean change from baseline
20
10
0
-10
-20
Group A (FTD/TPI)
MID deterioration
MID improvement
Base N=126
C2 N=74
C3 N=49
C4 N=32
C5 N=17
C6 N=12
C7 N=8
C8 N=8
C9 N=8
C10 N=6




Graphic 14.2.2.4.6.1 EORTC QLQ-C30 - social functioning - score - method: "acc. to prot."



**Anhang 4-G5: Unerwünschte Ereignisse - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie**

**Anhang 4-G5.1: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Hauptanalyse und Analyse ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR**

**Time to first TEAE (in days) – Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**

| Group | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients, N=194 | Group A (FTD/TPI) | 18.0 | 14.0 | 24.0 | 1.0 | 197.0 | 12.0 | 97.0 | 177 | 95.7 | | | | |
| | Group B (BSC) | 29.0 | 17.0 | 64.0 | 1.0 | 64.0 | 55.0 | 86.0 | 7 | 77.8 | 2.045 | 0.958 | 4.365 | 0.0522 |
| < 65 years, N=76 | Group A (FTD/TPI) | 15.5 | 10.0 | 24.0 | 1.0 | 197.0 | 68.0 | 97.0 | 72 | 97.3 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 42.0 | - | 42.0 | 42.0 | 86.0 | 86.0 | 1 | 50.0 | 4.803 | 0.662 | 34.826 | 0.0808 |
| ≥ 65 years, N=118 | Group A (FTD/TPI) | 18.0 | 13.0 | 24.0 | 1.0 | 80.0 | 12.0 | 68.0 | 105 | 94.6 | | | | |
| | Group B (BSC) | 24.0 | 17.0 | 64.0 | 1.0 | 64.0 | 55.0 | 55.0 | 6 | 85.7 | 1.563 | 0.684 | 3.573 | 0.2725 |
| < 70 years, N=121 | Group A (FTD/TPI) | 15.0 | 11.0 | 24.0 | 1.0 | 197.0 | 12.0 | 97.0 | 112 | 95.7 | | | | |
| | Group B (BSC) | 33.0 | 17.0 | - | 17.0 | 42.0 | 86.0 | 86.0 | 3 | 75.0 | 2.272 | 0.718 | 7.187 | 0.1413 |
| ≥ 70 years, N=73 | Group A (FTD/TPI) | 20.0 | 14.0 | 25.0 | 1.0 | 80.0 | 29.0 | 68.0 | 65 | 95.6 | | | | |
| | Group B (BSC) | 29.0 | 1.0 | 64.0 | 1.0 | 64.0 | 55.0 | 55.0 | 4 | 80.0 | 1.837 | 0.664 | 5.078 | 0.2224 |
| Male, N=122 | Group A (FTD/TPI) | 24.0 | 15.0 | 26.0 | 1.0 | 197.0 | 12.0 | 97.0 | 111 | 94.9 | | | | |
| | Group B (BSC) | 24.0 | 1.0 | - | 1.0 | 64.0 | 86.0 | 86.0 | 4 | 80.0 | 1.809 | 0.661 | 4.945 | 0.2292 |
| Female, N=72 | Group A (FTD/TPI) | 13.0 | 8.0 | 18.0 | 1.0 | 83.0 | 29.0 | 68.0 | 66 | 97.1 | | | | |
| | Group B (BSC) | 35.5 | 17.0 | - | 17.0 | 42.0 | 55.0 | 55.0 | 3 | 75.0 | 2.803 | 0.875 | 8.986 | 0.0607 |
| ECOG 0-1, N=169 | Group A (FTD/TPI) | 18.0 | 14.0 | 24.0 | 1.0 | 197.0 | 12.0 | 97.0 | 159 | 96.4 | | | | |
| | Group B (BSC) | 46.5 | 17.0 | - | 17.0 | 64.0 | 86.0 | 86.0 | 3 | 75.0 | 2.838 | 0.900 | 8.944 | 0.0557 |
| ECOG ≥ 2, N=20 | Group A (FTD/TPI) | 12.5 | 8.0 | 26.0 | 1.0 | 53.0 | 29.0 | 68.0 | 14 | 87.5 | | | | |
| | Group B (BSC) | 33.0 | 1.0 | - | 1.0 | 42.0 | 55.0 | 55.0 | 3 | 75.0 | 1.598 | 0.455 | 5.621 | 0.4464 |

[1] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
[2] Patients, who reached the endpoint.
[3] Patients, who did not reached the endpoint.
Note 1: Time to first XXX: Time from first administration of FTD/TPI (group A) or day 1 of observation cycle 1 (group B) to the the date of first occurrence of XXX plus 1 day.
Note 2: Patients without event will be censored with the following date: 28 days after last administration of FTD/TPI (group A), end of close observation (group B).
Note 3: Adverse events should be documented with max. NCI-CTCAE grade for this event. A change of grade did not have to be documented.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI))

**Time to first TEAE not related to tumour progression (in days) – Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**

| Group | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients, N=194 | Group A (FTD/TPI) | 22.0 | 16.0 | 25.0 | 1.0 | 114.0 | 12.0 | 355.0 | 161 | 87.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 64.0 | 42.0 | - | 17.0 | 64.0 | 28.0 | 141.0 | 4 | 44.4 | 3.870 | 1.429 | 10.479 | 0.0035 |
| < 65 years, N=76 | Group A (FTD/TPI) | 23.0 | 13.0 | 26.0 | 1.0 | 114.0 | 14.0 | 355.0 | 64 | 86.5 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 42.0 | - | 42.0 | 42.0 | 86.0 | 86.0 | 1 | 50.0 | 3.587 | 0.495 | 25.998 | 0.1709 |
| ≥ 65 years, N=118 | Group A (FTD/TPI) | 22.0 | 15.0 | 26.0 | 1.0 | 80.0 | 12.0 | 104.0 | 97 | 87.4 | | | | |
| | Group B (BSC) | 64.0 | 24.0 | - | 17.0 | 64.0 | 28.0 | 141.0 | 3 | 42.9 | 3.880 | 1.224 | 12.303 | 0.0114 |
| < 70 years, N=121 | Group A (FTD/TPI) | 21.0 | 15.0 | 26.0 | 1.0 | 114.0 | 12.0 | 355.0 | 101 | 86.3 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 24.0 | - | 24.0 | 42.0 | 86.0 | 141.0 | 2 | 50.0 | 3.603 | 0.882 | 14.720 | 0.0525 |
| ≥ 70 years, N=73 | Group A (FTD/TPI) | 22.0 | 15.0 | 26.0 | 1.0 | 80.0 | 18.0 | 87.0 | 60 | 88.2 | | | | |
| | Group B (BSC) | 64.0 | 17.0 | - | 17.0 | 64.0 | 28.0 | 87.0 | 2 | 40.0 | 4.229 | 1.027 | 17.405 | 0.0268 |
| Male, N=122 | Group A (FTD/TPI) | 25.0 | 18.0 | 27.0 | 1.0 | 114.0 | 12.0 | 355.0 | 100 | 85.5 | | | | |
| | Group B (BSC) | 64.0 | 17.0 | - | 17.0 | 64.0 | 28.0 | 86.0 | 3 | 60.0 | 2.107 | 0.667 | 6.656 | 0.1847 |
| Female, N=72 | Group A (FTD/TPI) | 14.5 | 9.0 | 21.0 | 1.0 | 83.0 | 29.0 | 99.0 | 61 | 89.7 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 42.0 | - | 42.0 | 42.0 | 55.0 | 141.0 | 1 | 25.0 | 9.544 | 1.305 | 69.773 | 0.0059 |
| ECOG 0-1, N=169 | Group A (FTD/TPI) | 21.0 | 15.0 | 25.0 | 1.0 | 114.0 | 12.0 | 355.0 | 147 | 89.1 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 17.0 | - | 17.0 | 64.0 | 86.0 | 87.0 | 2 | 50.0 | 3.780 | 0.932 | 15.336 | 0.0417 |
| ECOG ≥ 2, N=20 | Group A (FTD/TPI) | 24.0 | 9.0 | 50.0 | 1.0 | 50.0 | 14.0 | 68.0 | 11 | 68.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | 42.0 | 24.0 | - | 24.0 | 42.0 | 28.0 | 55.0 | 2 | 50.0 | 2.237 | 0.491 | 10.196 | 0.2792 |

[1] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
[2] Patients, who reached the endpoint.
[3] Patients, who did not reached the endpoint.
Note 1: Time to first XXX: Time from first administration of FTD/TPI (group A) or day 1 of observation cycle 1 (group B) to the the date of first occurrence of XXX plus 1 day.
Note 2: Patients without event will be censored with the following date: 28 days after last administration of FTD/TPI (group A), end of close observation (group B).
Note 3: Adverse events should be documented with max. NCI-CTCAE grade for this event. A change of grade did not have to be documented.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI))

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 1-2 (in days) – Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**

| Group | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients, N=194 | Group A (FTD/TPI) | 24.0 | 16.0 | 26.0 | 1.0 | 201.0 | 12.0 | 236.0 | 160 | 86.5 | | | | |
| | Group B (BSC) | 57.0 | 19.0 | - | 1.0 | 64.0 | 55.0 | 87.0 | 6 | 66.7 | 1.938 | 0.856 | 4.390 | 0.0999 |
| < 65 years, N=76 | Group A (FTD/TPI) | 22.0 | 12.0 | 26.0 | 1.0 | 201.0 | 34.0 | 97.0 | 68 | 91.9 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 57.0 | - | 57.0 | 57.0 | 86.0 | 86.0 | 1 | 50.0 | 4.336 | 0.598 | 31.456 | 0.1062 |
| ≥ 65 years, N=118 | Group A (FTD/TPI) | 24.0 | 15.0 | 27.0 | 1.0 | 86.0 | 12.0 | 236.0 | 92 | 82.9 | | | | |
| | Group B (BSC) | 24.0 | 17.0 | - | 1.0 | 64.0 | 55.0 | 87.0 | 5 | 71.4 | 1.459 | 0.592 | 3.594 | 0.4011 |
| < 70 years, N=121 | Group A (FTD/TPI) | 23.0 | 15.0 | 26.0 | 1.0 | 201.0 | 12.0 | 97.0 | 106 | 90.6 | | | | |
| | Group B (BSC) | 40.5 | 17.0 | - | 17.0 | 57.0 | 86.0 | 86.0 | 3 | 75.0 | 2.017 | 0.637 | 6.387 | 0.2138 |
| ≥ 70 years, N=73 | Group A (FTD/TPI) | 24.0 | 15.0 | 28.0 | 1.0 | 80.0 | 18.0 | 236.0 | 54 | 79.4 | | | | |
| | Group B (BSC) | 64.0 | 1.0 | - | 1.0 | 64.0 | 55.0 | 87.0 | 3 | 60.0 | 1.732 | 0.540 | 5.552 | 0.3430 |
| Male, N=122 | Group A (FTD/TPI) | 26.0 | 23.0 | 29.0 | 1.0 | 201.0 | 12.0 | 236.0 | 99 | 84.6 | | | | |
| | Group B (BSC) | 24.0 | 1.0 | - | 1.0 | 64.0 | 86.0 | 86.0 | 4 | 80.0 | 1.197 | 0.440 | 3.259 | 0.7200 |
| Female, N=72 | Group A (FTD/TPI) | 14.5 | 9.0 | 22.0 | 1.0 | 83.0 | 29.0 | 68.0 | 61 | 89.7 | | | | |
| | Group B (BSC) | 57.0 | 17.0 | - | 17.0 | 57.0 | 55.0 | 87.0 | 2 | 50.0 | 4.618 | 1.102 | 19.363 | 0.0204 |
| ECOG 0-1, N=169 | Group A (FTD/TPI) | 24.0 | 16.0 | 26.0 | 1.0 | 201.0 | 12.0 | 236.0 | 145 | 87.9 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 19.0 | - | 19.0 | 64.0 | 86.0 | 87.0 | 2 | 50.0 | 3.581 | 0.883 | 14.523 | 0.0526 |
| ECOG ≥ 2, N=20 | Group A (FTD/TPI) | 19.5 | 8.0 | 58.0 | 1.0 | 58.0 | 18.0 | 68.0 | 11 | 68.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | 40.5 | 1.0 | 57.0 | 1.0 | 57.0 | 55.0 | 55.0 | 3 | 75.0 | 0.977 | 0.267 | 3.569 | 0.9708 |

[1] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
[2] Patients, who reached the endpoint.
[3] Patients, who did not reached the endpoint.
Note 1: Time to first XXX: Time from first administration of FTD/TPI (group A) or day 1 of observation cycle 1 (group B) to the the date of first occurrence of XXX plus 1 day.
Note 2: Patients without event will be censored with the following date: 28 days after last administration of FTD/TPI (group A), end of close observation (group B).
Note 3: Adverse events should be documented with max. NCI-CTCAE grade for this event. A change of grade did not have to be documented.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI))

**Time to first TEAE not related to tumour progression with NCI-CTCAE grade 1-2 (in days) – Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**

| Group | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients, N=194 | Group A (FTD/TPI) | 24.0 | 18.0 | 27.0 | 1.0 | 201.0 | 12.0 | 355.0 | 150 | 81.1 | | | | |
| | Group B (BSC) | 64.0 | 57.0 | - | 19.0 | 64.0 | 28.0 | 141.0 | 4 | 44.4 | 3.100 | 1.146 | 8.383 | 0.0171 |
| < 65 years, N=76 | Group A (FTD/TPI) | 24.0 | 15.0 | 28.0 | 1.0 | 201.0 | 14.0 | 355.0 | 62 | 83.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 57.0 | - | 57.0 | 57.0 | 86.0 | 86.0 | 1 | 50.0 | 3.419 | 0.471 | 24.793 | 0.1898 |
| ≥ 65 years, N=118 | Group A (FTD/TPI) | 26.0 | 18.0 | 28.0 | 1.0 | 86.0 | 12.0 | 236.0 | 88 | 79.3 | | | | |
| | Group B (BSC) | 64.0 | 24.0 | - | 19.0 | 64.0 | 28.0 | 141.0 | 3 | 42.9 | 2.921 | 0.923 | 9.249 | 0.0525 |
| < 70 years, N=121 | Group A (FTD/TPI) | 24.0 | 15.0 | 27.0 | 1.0 | 201.0 | 12.0 | 355.0 | 97 | 82.9 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 24.0 | - | 24.0 | 57.0 | 86.0 | 141.0 | 2 | 50.0 | 3.221 | 0.790 | 13.131 | 0.0796 |
| ≥ 70 years, N=73 | Group A (FTD/TPI) | 25.0 | 16.0 | 30.0 | 1.0 | 80.0 | 18.0 | 236.0 | 53 | 77.9 | | | | |
| | Group B (BSC) | 64.0 | 19.0 | - | 19.0 | 64.0 | 28.0 | 87.0 | 2 | 40.0 | 2.945 | 0.717 | 12.100 | 0.1116 |
| Male, N=122 | Group A (FTD/TPI) | 27.0 | 24.0 | 31.0 | 1.0 | 201.0 | 12.0 | 355.0 | 92 | 78.6 | | | | |
| | Group B (BSC) | 64.0 | 19.0 | - | 19.0 | 64.0 | 28.0 | 86.0 | 3 | 60.0 | 1.608 | 0.509 | 5.082 | 0.4078 |
| Female, N=72 | Group A (FTD/TPI) | 15.0 | 10.0 | 24.0 | 1.0 | 83.0 | 29.0 | 99.0 | 58 | 85.3 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 57.0 | - | 57.0 | 57.0 | 55.0 | 141.0 | 1 | 25.0 | 8.972 | 1.223 | 65.831 | 0.0084 |
| ECOG 0-1, N=169 | Group A (FTD/TPI) | 25.0 | 18.0 | 27.0 | 1.0 | 201.0 | 12.0 | 355.0 | 137 | 83.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 19.0 | - | 19.0 | 64.0 | 86.0 | 87.0 | 2 | 50.0 | 3.018 | 0.745 | 12.227 | 0.0989 |
| ECOG ≥ 2, N=20 | Group A (FTD/TPI) | 24.0 | 9.0 | - | 1.0 | 58.0 | 14.0 | 68.0 | 10 | 62.5 | | | | |
| | Group B (BSC) | 57.0 | 24.0 | 57.0 | 24.0 | 57.0 | 28.0 | 55.0 | 2 | 50.0 | 1.693 | 0.362 | 7.914 | 0.4918 |

[1] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
[2] Patients, who reached the endpoint.
[3] Patients, who did not reached the endpoint.
Note 1: Time to first XXX: Time from first administration of FTD/TPI (group A) or day 1 of observation cycle 1 (group B) to the the date of first occurrence of XXX plus 1 day.
Note 2: Patients without event will be censored with the following date: 28 days after last administration of FTD/TPI (group A), end of close observation (group B).
Note 3: Adverse events should be documented with max. NCI-CTCAE grade for this event. A change of grade did not have to be documented.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI))

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 (in days) – Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**

| Group | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients, N=194 | Group A (FTD/TPI) | 54.0 | 46.0 | 69.0 | 1.0 | 263.0 | 12.0 | 539.0 | 123 | 66.5 | | | | |
| | Group B (BSC) | 42.0 | 29.0 | - | 1.0 | 44.0 | 55.0 | 106.0 | 6 | 66.7 | 0.794 | 0.349 | 1.806 | 0.5778 |
| < 65 years, N=76 | Group A (FTD/TPI) | 57.0 | 44.0 | 127.0 | 1.0 | 263.0 | 61.0 | 539.0 | 48 | 64.9 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 42.0 | - | 42.0 | 42.0 | 86.0 | 86.0 | 1 | 50.0 | 1.270 | 0.175 | 9.232 | 0.8107 |
| ≥ 65 years, N=118 | Group A (FTD/TPI) | 54.0 | 38.0 | 80.0 | 3.0 | 169.0 | 12.0 | 453.0 | 75 | 67.6 | | | | |
| | Group B (BSC) | 42.0 | 17.0 | - | 1.0 | 44.0 | 55.0 | 106.0 | 5 | 71.4 | 0.715 | 0.288 | 1.775 | 0.4630 |
| < 70 years, N=121 | Group A (FTD/TPI) | 59.0 | 52.0 | 95.0 | 1.0 | 263.0 | 12.0 | 539.0 | 72 | 61.5 | | | | |
| | Group B (BSC) | 43.0 | 42.0 | - | 42.0 | 44.0 | 86.0 | 86.0 | 3 | 75.0 | 0.717 | 0.225 | 2.291 | 0.5700 |
| ≥ 70 years, N=73 | Group A (FTD/TPI) | 46.0 | 34.0 | 57.0 | 3.0 | 169.0 | 29.0 | 138.0 | 51 | 75.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 29.0 | 1.0 | - | 1.0 | 29.0 | 55.0 | 106.0 | 3 | 60.0 | 0.900 | 0.279 | 2.897 | 0.8577 |
| Male, N=122 | Group A (FTD/TPI) | 54.0 | 43.0 | 80.0 | 1.0 | 240.0 | 12.0 | 539.0 | 76 | 65.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 42.0 | 1.0 | - | 1.0 | 42.0 | 86.0 | 106.0 | 3 | 60.0 | 0.834 | 0.262 | 2.652 | 0.7564 |
| Female, N=72 | Group A (FTD/TPI) | 54.0 | 39.0 | 85.0 | 3.0 | 263.0 | 29.0 | 201.0 | 47 | 69.1 | | | | |
| | Group B (BSC) | 43.0 | 29.0 | - | 29.0 | 44.0 | 55.0 | 55.0 | 3 | 75.0 | 0.723 | 0.222 | 2.361 | 0.5864 |
| ECOG 0-1, N=169 | Group A (FTD/TPI) | 57.0 | 52.0 | 89.0 | 1.0 | 263.0 | 12.0 | 539.0 | 106 | 64.2 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 17.0 | - | 17.0 | 29.0 | 86.0 | 106.0 | 2 | 50.0 | 1.120 | 0.276 | 4.544 | 0.8733 |
| ECOG ≥ 2, N=20 | Group A (FTD/TPI) | 38.0 | 15.0 | 57.0 | 1.0 | 61.0 | 29.0 | 68.0 | 13 | 81.3 | | | | |
| | Group B (BSC) | 42.0 | 1.0 | - | 1.0 | 42.0 | 55.0 | 55.0 | 3 | 75.0 | 0.935 | 0.258 | 3.393 | 0.9166 |

[1] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
[2] Patients, who reached the endpoint.
[3] Patients, who did not reached the endpoint.
Note 1: Time to first XXX: Time from first administration of FTD/TPI (group A) or day 1 of observation cycle 1 (group B) to the the date of first occurrence of XXX plus 1 day.
Note 2: Patients without event will be censored with the following date: 28 days after last administration of FTD/TPI (group A), end of close observation (group B).
Note 3: Adverse events should be documented with max. NCI-CTCAE grade for this event. A change of grade did not have to be documented.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI))

**Time to first TEAE not related to tumour progression with NCI-CTCAE grade 3-5 (in days) – Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**

| Group | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients, N=194 | Group A (FTD/TPI) | 118.0 | 81.0 | 143.0 | 3.0 | 414.0 | 12.0 | 539.0 | 87 | 47.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 42.0 | - | 17.0 | 42.0 | 28.0 | 141.0 | 3 | 33.3 | 1.389 | 0.439 | 4.394 | 0.5707 |
| < 65 years, N=76 | Group A (FTD/TPI) | 148.0 | 127.0 | - | 9.0 | 148.0 | 14.0 | 539.0 | 28 | 37.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 42.0 | - | 42.0 | 42.0 | 86.0 | 86.0 | 1 | 50.0 | 0.676 | 0.091 | 4.995 | 0.6963 |
| ≥ 65 years, N=118 | Group A (FTD/TPI) | 94.0 | 54.0 | 136.0 | 3.0 | 414.0 | 12.0 | 453.0 | 59 | 53.2 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 42.0 | - | 17.0 | 42.0 | 28.0 | 141.0 | 2 | 28.6 | 1.960 | 0.478 | 8.035 | 0.3370 |
| < 70 years, N=121 | Group A (FTD/TPI) | 148.0 | 94.0 | - | 4.0 | 148.0 | 12.0 | 539.0 | 47 | 40.2 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 42.0 | - | 42.0 | 42.0 | 86.0 | 141.0 | 2 | 50.0 | 0.841 | 0.204 | 3.471 | 0.8100 |
| ≥ 70 years, N=73 | Group A (FTD/TPI) | 80.0 | 42.0 | 136.0 | 3.0 | 414.0 | 18.0 | 138.0 | 40 | 58.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 17.0 | - | 17.0 | 17.0 | 28.0 | 106.0 | 1 | 20.0 | 2.576 | 0.352 | 18.835 | 0.3293 |
| Male, N=122 | Group A (FTD/TPI) | 131.0 | 80.0 | 414.0 | 4.0 | 414.0 | 12.0 | 539.0 | 52 | 44.4 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 17.0 | - | 17.0 | 42.0 | 28.0 | 106.0 | 2 | 40.0 | 0.869 | 0.211 | 3.582 | 0.8444 |
| Female, N=72 | Group A (FTD/TPI) | 94.0 | 53.0 | 169.0 | 3.0 | 169.0 | 29.0 | 201.0 | 35 | 51.5 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 42.0 | - | 42.0 | 42.0 | 55.0 | 141.0 | 1 | 25.0 | 2.630 | 0.360 | 19.227 | 0.3203 |
| ECOG 0-1, N=169 | Group A (FTD/TPI) | 127.0 | 85.0 | 148.0 | 3.0 | 414.0 | 12.0 | 539.0 | 77 | 46.7 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 17.0 | - | 17.0 | 17.0 | 86.0 | 106.0 | 1 | 25.0 | 1.763 | 0.244 | 12.707 | 0.5663 |
| ECOG ≥ 2, N=20 | Group A (FTD/TPI) | 53.0 | 36.0 | - | 9.0 | 61.0 | 14.0 | 94.0 | 8 | 50.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | 42.0 | 42.0 | - | 42.0 | 42.0 | 28.0 | 55.0 | 2 | 50.0 | 1.029 | 0.210 | 5.029 | 0.9716 |

[1] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
[2] Patients, who reached the endpoint.
[3] Patients, who did not reached the endpoint.
Note 1: Time to first XXX: Time from first administration of FTD/TPI (group A) or day 1 of observation cycle 1 (group B) to the the date of first occurrence of XXX plus 1 day.
Note 2: Patients without event will be censored with the following date: 28 days after last administration of FTD/TPI (group A), end of close observation (group B).
Note 3: Adverse events should be documented with max. NCI-CTCAE grade for this event. A change of grade did not have to be documented.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI))

**Time to first TESAE (in days) – Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**

| Group | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients, N=194 | Group A (FTD/TPI) | 157.0 | 110.0 | 263.0 | 1.0 | 337.0 | 12.0 | 539.0 | 82 | 44.3 | | | | |
| | Group B (BSC) | 57.0 | 29.0 | - | 17.0 | 57.0 | 28.0 | 106.0 | 5 | 55.6 | 0.443 | 0.178 | 1.104 | 0.0716 |
| < 65 years, N=76 | Group A (FTD/TPI) | 157.0 | 90.0 | 279.0 | 1.0 | 279.0 | 40.0 | 539.0 | 33 | 44.6 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 57.0 | - | 57.0 | 57.0 | 86.0 | 86.0 | 1 | 50.0 | 0.702 | 0.095 | 5.205 | 0.7263 |
| ≥ 65 years, N=118 | Group A (FTD/TPI) | 158.0 | 111.0 | 337.0 | 4.0 | 337.0 | 12.0 | 453.0 | 49 | 44.1 | | | | |
| | Group B (BSC) | 44.0 | 19.0 | - | 17.0 | 44.0 | 28.0 | 106.0 | 4 | 57.1 | 0.367 | 0.130 | 1.038 | 0.0481 |
| < 70 years, N=121 | Group A (FTD/TPI) | 158.0 | 110.0 | 279.0 | 1.0 | 279.0 | 12.0 | 539.0 | 50 | 42.7 | | | | |
| | Group B (BSC) | 50.5 | 19.0 | - | 19.0 | 57.0 | 86.0 | 86.0 | 3 | 75.0 | 0.344 | 0.105 | 1.122 | 0.0628 |
| ≥ 70 years, N=73 | Group A (FTD/TPI) | 131.0 | 89.0 | 337.0 | 4.0 | 337.0 | 28.0 | 320.0 | 32 | 47.1 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 17.0 | - | 17.0 | 29.0 | 28.0 | 106.0 | 2 | 40.0 | 0.599 | 0.141 | 2.538 | 0.4803 |
| Male, N=122 | Group A (FTD/TPI) | 143.0 | 107.0 | - | 1.0 | 266.0 | 12.0 | 539.0 | 50 | 42.7 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 17.0 | - | 17.0 | 19.0 | 28.0 | 106.0 | 2 | 40.0 | 0.615 | 0.148 | 2.551 | 0.4976 |
| Female, N=72 | Group A (FTD/TPI) | 158.0 | 94.0 | 263.0 | 5.0 | 337.0 | 29.0 | 320.0 | 32 | 47.1 | | | | |
| | Group B (BSC) | 50.5 | 29.0 | 57.0 | 29.0 | 57.0 | 55.0 | 55.0 | 3 | 75.0 | 0.299 | 0.088 | 1.020 | 0.0401 |
| ECOG 0-1, N=169 | Group A (FTD/TPI) | 168.0 | 118.0 | 266.0 | 4.0 | 337.0 | 12.0 | 539.0 | 68 | 41.2 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 17.0 | - | 17.0 | 29.0 | 86.0 | 106.0 | 2 | 50.0 | 0.477 | 0.116 | 1.958 | 0.2926 |
| ECOG ≥ 2, N=20 | Group A (FTD/TPI) | 57.0 | 51.0 | 133.0 | 1.0 | 133.0 | 29.0 | 320.0 | 11 | 68.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | 57.0 | 19.0 | 57.0 | 19.0 | 57.0 | 28.0 | 55.0 | 2 | 50.0 | 0.886 | 0.186 | 4.221 | 0.8761 |

[1] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
[2] Patients, who reached the endpoint.
[3] Patients, who did not reached the endpoint.
Note 1: Time to first XXX: Time from first administration of FTD/TPI (group A) or day 1 of observation cycle 1 (group B) to the the date of first occurrence of XXX plus 1 day.
Note 2: Patients without event will be censored with the following date: 28 days after last administration of FTD/TPI (group A), end of close observation (group B).
Note 3: Adverse events should be documented with max. NCI-CTCAE grade for this event. A change of grade did not have to be documented.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI))

**Time to first TESAE not related to tumour progression (in days) – Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**

| Group | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients, N=194 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 4.0 | 279.0 | 12.0 | 539.0 | 36 | 19.5 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 57.0 | - | 17.0 | 57.0 | 28.0 | 141.0 | 3 | 33.3 | 0.445 | 0.136 | 1.451 | 0.1671 |
| < 65 years, N=76 | Group A (FTD/TPI) | - | 279.0 | - | 9.0 | 279.0 | 14.0 | 539.0 | 13 | 17.6 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 57.0 | - | 57.0 | 57.0 | 86.0 | 86.0 | 1 | 50.0 | 0.304 | 0.039 | 2.376 | 0.2276 |
| ≥ 65 years, N=118 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 4.0 | 133.0 | 12.0 | 537.0 | 23 | 20.7 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 19.0 | - | 17.0 | 19.0 | 28.0 | 141.0 | 2 | 28.6 | 0.547 | 0.129 | 2.328 | 0.4070 |
| < 70 years, N=121 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 5.0 | 279.0 | 12.0 | 539.0 | 20 | 17.1 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 19.0 | - | 19.0 | 57.0 | 86.0 | 141.0 | 2 | 50.0 | 0.289 | 0.067 | 1.244 | 0.0754 |
| ≥ 70 years, N=73 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 4.0 | 131.0 | 18.0 | 537.0 | 16 | 23.5 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 17.0 | - | 17.0 | 17.0 | 28.0 | 106.0 | 1 | 20.0 | 0.757 | 0.099 | 5.793 | 0.7880 |
| Male, N=122 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 4.0 | 131.0 | 12.0 | 539.0 | 23 | 19.7 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 17.0 | - | 17.0 | 19.0 | 28.0 | 106.0 | 2 | 40.0 | 0.293 | 0.068 | 1.263 | 0.0795 |
| Female, N=72 | Group A (FTD/TPI) | - | 279.0 | - | 5.0 | 279.0 | 29.0 | 348.0 | 13 | 19.1 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 57.0 | - | 57.0 | 57.0 | 55.0 | 141.0 | 1 | 25.0 | 0.704 | 0.091 | 5.429 | 0.7348 |
| ECOG 0-1, N=169 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 4.0 | 279.0 | 12.0 | 539.0 | 29 | 17.6 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 17.0 | - | 17.0 | 17.0 | 86.0 | 106.0 | 1 | 25.0 | 0.531 | 0.072 | 3.926 | 0.5281 |
| ECOG ≥ 2, N=20 | Group A (FTD/TPI) | 133.0 | 58.0 | - | 36.0 | 133.0 | 14.0 | 320.0 | 6 | 37.5 | | | | |
| | Group B (BSC) | 57.0 | 19.0 | 57.0 | 19.0 | 57.0 | 28.0 | 55.0 | 2 | 50.0 | 0.269 | 0.044 | 1.644 | 0.1282 |

[1] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
[2] Patients, who reached the endpoint.
[3] Patients, who did not reached the endpoint.
Note 1: Time to first XXX: Time from first administration of FTD/TPI (group A) or day 1 of observation cycle 1 (group B) to the the date of first occurrence of XXX plus 1 day.
Note 2: Patients without event will be censored with the following date: 28 days after last administration of FTD/TPI (group A), end of close observation (group B).
Note 3: Adverse events should be documented with max. NCI-CTCAE grade for this event. A change of grade did not have to be documented.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI))

**Time to first TEAE resulting in treatment discontinuation (in days) – Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**

| Group | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients, N=194 | Group A (FTD/TPI) | - | 218.0 | - | 1.0 | 295.0 | 12.0 | 539.0 | 57 | 30.8 |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 |
| < 65 years, N=76 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 110.0 | 40.0 | 539.0 | 21 | 28.4 |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 86.0 | 91.0 | 0 | 0.0 |
| ≥ 65 years, N=118 | Group A (FTD/TPI) | 295.0 | 155.0 | - | 3.0 | 295.0 | 12.0 | 537.0 | 36 | 32.4 |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 |
| < 70 years, N=121 | Group A (FTD/TPI) | - | 168.0 | - | 1.0 | 168.0 | 12.0 | 539.0 | 31 | 26.5 |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 67.0 | 141.0 | 0 | 0.0 |
| ≥ 70 years, N=73 | Group A (FTD/TPI) | 218.0 | 107.0 | - | 8.0 | 295.0 | 19.0 | 537.0 | 26 | 38.2 |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 119.0 | 0 | 0.0 |
| Male, N=122 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 131.0 | 12.0 | 539.0 | 32 | 27.4 |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 119.0 | 0 | 0.0 |
| Female, N=72 | Group A (FTD/TPI) | 218.0 | 155.0 | - | 3.0 | 295.0 | 29.0 | 333.0 | 25 | 36.8 |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 55.0 | 141.0 | 0 | 0.0 |
| ECOG 0-1, N=169 | Group A (FTD/TPI) | - | 218.0 | - | 3.0 | 295.0 | 12.0 | 539.0 | 47 | 28.5 |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 86.0 | 119.0 | 0 | 0.0 |
| ECOG ≥ 2, N=20 | Group A (FTD/TPI) | 71.0 | 51.0 | - | 1.0 | 71.0 | 29.0 | 320.0 | 8 | 50.0 |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 91.0 | 0 | 0.0 |

[2] Patients, who reached the endpoint.
[3] Patients, who did not reached the endpoint.
Note 1: Time to first XXX: Time from first administration of FTD/TPI (group A) or day 1 of observation cycle 1 (group B) to the the date of first occurrence of XXX plus 1 day.
Note 2: Patients without event will be censored with the following date: 28 days after last administration of FTD/TPI (group A), end of close observation (group B).
Note 3: Adverse events should be documented with max. NCI-CTCAE grade for this event. A change of grade did not have to be documented.

**Time to first TEAE not related to tumour progression resulting in treatment discontinuation (in days) – Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**

| Group | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients, N=194 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 3.0 | 131.0 | 12.0 | 539.0 | 24 | 13.0 |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 |
| < 65 years, N=76 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 10.0 | 89.0 | 14.0 | 539.0 | 8 | 10.8 |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 86.0 | 91.0 | 0 | 0.0 |
| ≥ 65 years, N=118 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 3.0 | 131.0 | 12.0 | 537.0 | 16 | 14.4 |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 |
| < 70 years, N=121 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 3.0 | 128.0 | 12.0 | 539.0 | 11 | 9.4 |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 67.0 | 141.0 | 0 | 0.0 |
| ≥ 70 years, N=73 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 8.0 | 131.0 | 18.0 | 537.0 | 13 | 19.1 |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 119.0 | 0 | 0.0 |
| Male, N=122 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 10.0 | 131.0 | 12.0 | 539.0 | 13 | 11.1 |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 119.0 | 0 | 0.0 |
| Female, N=72 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 3.0 | 128.0 | 29.0 | 348.0 | 11 | 16.2 |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 55.0 | 141.0 | 0 | 0.0 |
| ECOG 0-1, N=169 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 3.0 | 131.0 | 12.0 | 539.0 | 20 | 12.1 |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 86.0 | 119.0 | 0 | 0.0 |
| ECOG ≥ 2, N=20 | Group A (FTD/TPI) | - | 71.0 | - | 36.0 | 71.0 | 14.0 | 320.0 | 3 | 18.8 |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 91.0 | 0 | 0.0 |

[2] Patients, who reached the endpoint.
[3] Patients, who did not reached the endpoint.
Note 1: Time to first XXX: Time from first administration of FTD/TPI (group A) or day 1 of observation cycle 1 (group B) to the the date of first occurrence of XXX plus 1 day.
Note 2: Patients without event will be censored with the following date: 28 days after last administration of FTD/TPI (group A), end of close observation (group B).
Note 3: Adverse events should be documented with max. NCI-CTCAE grade for this event. A change of grade did not have to be documented.

**Time to first TEAE of special interest: Hepatobiliary abnormality (in days) – Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**

| Group | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients, N=194 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 344.0 | 12.0 | 539.0 | 26 | 14.1 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 1.0 | 1.0 | 55.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 1.165 | 0.158 | 8.614 | 0.8806 |
| < 65 years, N=76 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 89.0 | 31.0 | 539.0 | 14 | 18.9 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 86.0 | 91.0 | 0 | 0.0 | | | | 0.5139 |
| ≥ 65 years, N=118 | Group A (FTD/TPI) | - | 344.0 | - | 1.0 | 344.0 | 12.0 | 453.0 | 12 | 10.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 1.0 | 1.0 | 55.0 | 141.0 | 1 | 14.3 | 0.610 | 0.078 | 4.764 | 0.6333 |
| < 70 years, N=121 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 89.0 | 12.0 | 539.0 | 18 | 15.4 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 67.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | | | | 0.4001 |
| ≥ 70 years, N=73 | Group A (FTD/TPI) | - | 344.0 | - | 1.0 | 344.0 | 18.0 | 390.0 | 8 | 11.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 1.0 | - | 1.0 | 1.0 | 55.0 | 119.0 | 1 | 20.0 | 0.402 | 0.048 | 3.346 | 0.3824 |
| Male, N=122 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 344.0 | 12.0 | 539.0 | 16 | 13.7 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 1.0 | - | 1.0 | 1.0 | 67.0 | 119.0 | 1 | 20.0 | 0.596 | 0.079 | 4.513 | 0.6115 |
| Female, N=72 | Group A (FTD/TPI) | - | 218.0 | - | 1.0 | 218.0 | 29.0 | 348.0 | 10 | 14.7 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 55.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | | | | 0.4393 |
| ECOG 0-1, N=169 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 344.0 | 12.0 | 539.0 | 21 | 12.7 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 86.0 | 119.0 | 0 | 0.0 | | | | 0.4650 |
| ECOG ≥ 2, N=20 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 61.0 | 18.0 | 320.0 | 3 | 18.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 1.0 | - | 1.0 | 1.0 | 55.0 | 91.0 | 1 | 25.0 | 0.658 | 0.068 | 6.354 | 0.7118 |

[1] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
[2] Patients, who reached the endpoint.
[3] Patients, who did not reached the endpoint.
Note 1: Time to first XXX: Time from first administration of FTD/TPI (group A) or day 1 of observation cycle 1 (group B) to the the date of first occurrence of XXX plus 1 day.
Note 2: Patients without event will be censored with the following date: 28 days after last administration of FTD/TPI (group A), end of close observation (group B).
Note 3: Adverse events should be documented with max. NCI-CTCAE grade for this event. A change of grade did not have to be documented.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI))

**Time to first TEAE of special interest: Renal abnormality (in days) – Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**

| Group | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients, N=194 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 282.0 | 12.0 | 539.0 | 11 | 5.9 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 42.0 | 42.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 0.414 | 0.053 | 3.251 | 0.3862 |
| < 65 years, N=76 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 109.0 | 31.0 | 539.0 | 3 | 4.1 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 86.0 | 91.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.8115 |
| ≥ 65 years, N=118 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 4.0 | 282.0 | 12.0 | 453.0 | 8 | 7.2 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 42.0 | 42.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 14.3 | 0.381 | 0.047 | 3.109 | 0.3489 |
| < 70 years, N=121 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 109.0 | 12.0 | 539.0 | 5 | 4.3 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 42.0 | - | 42.0 | 42.0 | 86.0 | 141.0 | 1 | 25.0 | 0.154 | 0.018 | 1.324 | 0.0489 |
| ≥ 70 years, N=73 | Group A (FTD/TPI) | - | 282.0 | - | 4.0 | 282.0 | 18.0 | 359.0 | 6 | 8.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 119.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.6080 |
| Male, N=122 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 282.0 | 12.0 | 539.0 | 8 | 6.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 42.0 | - | 42.0 | 42.0 | 28.0 | 119.0 | 1 | 20.0 | 0.220 | 0.026 | 1.840 | 0.1251 |
| Female, N=72 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 29.0 | 109.0 | 29.0 | 348.0 | 3 | 4.4 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 55.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.6972 |
| ECOG 0-1, N=169 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 4.0 | 282.0 | 12.0 | 539.0 | 7 | 4.2 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 86.0 | 119.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.7307 |
| ECOG ≥ 2, N=20 | Group A (FTD/TPI) | 109.0 | 109.0 | - | 1.0 | 109.0 | 18.0 | 320.0 | 4 | 25.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 42.0 | - | 42.0 | 42.0 | 28.0 | 91.0 | 1 | 25.0 | 0.585 | 0.059 | 5.786 | 0.6430 |

[1] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
[2] Patients, who reached the endpoint.
[3] Patients, who did not reached the endpoint.
Note 1: Time to first XXX: Time from first administration of FTD/TPI (group A) or day 1 of observation cycle 1 (group B) to the the date of first occurrence of XXX plus 1 day.
Note 2: Patients without event will be censored with the following date: 28 days after last administration of FTD/TPI (group A), end of close observation (group B).
Note 3: Adverse events should be documented with max. NCI-CTCAE grade for this event. A change of grade did not have to be documented.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI))

**Time to first TEAE of special interest: Hematologic impairment (in days) – Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**

| Group | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients, N=194 | Group A (FTD/TPI) | 83.0 | 55.0 | 114.0 | 1.0 | 513.0 | 12.0 | 355.0 | 97 | 52.4 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 57.0 | 57.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 6.198 | 0.864 | 44.454 | 0.0356 |
| < 65 years, N=76 | Group A (FTD/TPI) | 83.0 | 51.0 | 513.0 | 5.0 | 513.0 | 14.0 | 355.0 | 37 | 50.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 57.0 | - | 57.0 | 57.0 | 86.0 | 86.0 | 1 | 50.0 | 1.292 | 0.177 | 9.450 | 0.7980 |
| ≥ 65 years, N=118 | Group A (FTD/TPI) | 84.0 | 55.0 | 112.0 | 1.0 | 414.0 | 12.0 | 320.0 | 60 | 54.1 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.0220 |
| < 70 years, N=121 | Group A (FTD/TPI) | 84.0 | 54.0 | 148.0 | 5.0 | 513.0 | 12.0 | 355.0 | 58 | 49.6 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 57.0 | - | 57.0 | 57.0 | 67.0 | 141.0 | 1 | 25.0 | 2.675 | 0.370 | 19.328 | 0.3048 |
| ≥ 70 years, N=73 | Group A (FTD/TPI) | 57.0 | 53.0 | 137.0 | 1.0 | 414.0 | 18.0 | 236.0 | 39 | 57.4 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 119.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.0559 |
| Male, N=122 | Group A (FTD/TPI) | 100.0 | 63.0 | 141.0 | 5.0 | 513.0 | 12.0 | 355.0 | 59 | 50.4 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 119.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.0837 |
| Female, N=72 | Group A (FTD/TPI) | 54.0 | 50.0 | 84.0 | 1.0 | 84.0 | 29.0 | 201.0 | 38 | 55.9 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 57.0 | - | 57.0 | 57.0 | 55.0 | 141.0 | 1 | 25.0 | 3.442 | 0.471 | 25.135 | 0.1867 |
| ECOG 0-1, N=169 | Group A (FTD/TPI) | 84.0 | 55.0 | 114.0 | 1.0 | 513.0 | 12.0 | 355.0 | 89 | 53.9 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 86.0 | 119.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.0744 |
| ECOG ≥ 2, N=20 | Group A (FTD/TPI) | 74.0 | 52.0 | - | 9.0 | 74.0 | 14.0 | 320.0 | 6 | 37.5 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 57.0 | - | 57.0 | 57.0 | 28.0 | 67.0 | 1 | 25.0 | 1.682 | 0.196 | 14.458 | 0.6317 |

[1] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
[2] Patients, who reached the endpoint.
[3] Patients, who did not reached the endpoint.
Note 1: Time to first XXX: Time from first administration of FTD/TPI (group A) or day 1 of observation cycle 1 (group B) to the the date of first occurrence of XXX plus 1 day.
Note 2: Patients without event will be censored with the following date: 28 days after last administration of FTD/TPI (group A), end of close observation (group B).
Note 3: Adverse events should be documented with max. NCI-CTCAE grade for this event. A change of grade did not have to be documented.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI))

**Time to first TEAE of special interest: Infections (in days) – Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**

| Group | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients, N=194 | Group A (FTD/TPI) | 55.0 | 44.0 | 81.0 | 1.0 | 282.0 | 12.0 | 355.0 | 113 | 61.1 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 57.0 | - | 42.0 | 64.0 | 28.0 | 141.0 | 3 | 33.3 | 2.416 | 0.767 | 7.609 | 0.1152 |
| < 65 years, N=76 | Group A (FTD/TPI) | 52.0 | 29.0 | 148.0 | 1.0 | 281.0 | 34.0 | 355.0 | 45 | 60.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 57.0 | - | 57.0 | 57.0 | 86.0 | 86.0 | 1 | 50.0 | 1.708 | 0.235 | 12.419 | 0.5886 |
| ≥ 65 years, N=118 | Group A (FTD/TPI) | 57.0 | 45.0 | 94.0 | 1.0 | 282.0 | 12.0 | 264.0 | 68 | 61.3 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 64.0 | - | 42.0 | 64.0 | 28.0 | 141.0 | 2 | 28.6 | 2.883 | 0.705 | 11.782 | 0.1187 |
| < 70 years, N=121 | Group A (FTD/TPI) | 54.0 | 43.0 | 90.0 | 1.0 | 281.0 | 12.0 | 355.0 | 69 | 59.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 42.0 | - | 42.0 | 57.0 | 86.0 | 141.0 | 2 | 50.0 | 1.572 | 0.385 | 6.426 | 0.5203 |
| ≥ 70 years, N=73 | Group A (FTD/TPI) | 55.0 | 31.0 | 94.0 | 3.0 | 282.0 | 18.0 | 177.0 | 44 | 64.7 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 64.0 | - | 64.0 | 64.0 | 28.0 | 119.0 | 1 | 20.0 | 4.021 | 0.552 | 29.272 | 0.1325 |
| Male, N=122 | Group A (FTD/TPI) | 52.0 | 32.0 | 73.0 | 1.0 | 282.0 | 12.0 | 355.0 | 77 | 65.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 42.0 | - | 42.0 | 64.0 | 28.0 | 119.0 | 2 | 40.0 | 2.075 | 0.509 | 8.458 | 0.2915 |
| Female, N=72 | Group A (FTD/TPI) | 75.0 | 51.0 | 281.0 | 3.0 | 281.0 | 29.0 | 201.0 | 36 | 52.9 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 57.0 | - | 57.0 | 57.0 | 55.0 | 141.0 | 1 | 25.0 | 2.741 | 0.375 | 20.031 | 0.2949 |
| ECOG 0-1, N=169 | Group A (FTD/TPI) | 54.0 | 44.0 | 79.0 | 1.0 | 282.0 | 12.0 | 355.0 | 104 | 63.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 64.0 | - | 64.0 | 64.0 | 86.0 | 119.0 | 1 | 25.0 | 3.760 | 0.524 | 26.997 | 0.1524 |
| ECOG ≥ 2, N=20 | Group A (FTD/TPI) | 109.0 | 26.0 | - | 1.0 | 109.0 | 18.0 | 177.0 | 7 | 43.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | 57.0 | 42.0 | 57.0 | 42.0 | 57.0 | 28.0 | 55.0 | 2 | 50.0 | 0.870 | 0.174 | 4.361 | 0.8646 |

[1] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
[2] Patients, who reached the endpoint.
[3] Patients, who did not reached the endpoint.
Note 1: Time to first XXX: Time from first administration of FTD/TPI (group A) or day 1 of observation cycle 1 (group B) to the the date of first occurrence of XXX plus 1 day.
Note 2: Patients without event will be censored with the following date: 28 days after last administration of FTD/TPI (group A), end of close observation (group B).
Note 3: Adverse events should be documented with max. NCI-CTCAE grade for this event. A change of grade did not have to be documented.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI))

**Time to first TEAE of special interest: Gastrointestinal disorders (in days) – Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**

| Group | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients, N=194 | Group A (FTD/TPI) | 57.0 | 36.0 | 74.0 | 1.0 | 251.0 | 12.0 | 453.0 | 107 | 57.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 29.0 | - | 1.0 | 44.0 | 55.0 | 119.0 | 4 | 44.4 | 1.503 | 0.554 | 4.080 | 0.4174 |
| < 65 years, N=76 | Group A (FTD/TPI) | 43.0 | 27.0 | 58.0 | 1.0 | 98.0 | 34.0 | 355.0 | 48 | 64.9 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 86.0 | 91.0 | 0 | 0.0 | | | | 0.1449 |
| ≥ 65 years, N=118 | Group A (FTD/TPI) | 63.0 | 36.0 | - | 1.0 | 251.0 | 12.0 | 453.0 | 59 | 53.2 | | | | |
| | Group B (BSC) | 44.0 | 24.0 | - | 1.0 | 44.0 | 55.0 | 119.0 | 4 | 57.1 | 0.938 | 0.340 | 2.585 | 0.9007 |
| < 70 years, N=121 | Group A (FTD/TPI) | 45.0 | 29.0 | 74.0 | 1.0 | 98.0 | 12.0 | 453.0 | 70 | 59.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 24.0 | - | 24.0 | 44.0 | 86.0 | 91.0 | 2 | 50.0 | 1.530 | 0.375 | 6.244 | 0.5471 |
| ≥ 70 years, N=73 | Group A (FTD/TPI) | 61.0 | 31.0 | 251.0 | 1.0 | 251.0 | 18.0 | 277.0 | 37 | 54.4 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 1.0 | - | 1.0 | 29.0 | 55.0 | 119.0 | 2 | 40.0 | 1.396 | 0.336 | 5.802 | 0.6425 |
| Male, N=122 | Group A (FTD/TPI) | 82.0 | 57.0 | - | 1.0 | 251.0 | 12.0 | 453.0 | 58 | 49.6 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 1.0 | - | 1.0 | 24.0 | 86.0 | 119.0 | 2 | 40.0 | 1.289 | 0.315 | 5.285 | 0.7209 |
| Female, N=72 | Group A (FTD/TPI) | 27.0 | 23.0 | 43.0 | 2.0 | 98.0 | 29.0 | 201.0 | 49 | 72.1 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 29.0 | - | 29.0 | 44.0 | 55.0 | 91.0 | 2 | 50.0 | 2.142 | 0.520 | 8.832 | 0.2737 |
| ECOG 0-1, N=169 | Group A (FTD/TPI) | 58.0 | 37.0 | 82.0 | 1.0 | 251.0 | 12.0 | 453.0 | 94 | 57.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 29.0 | - | 29.0 | 29.0 | 86.0 | 119.0 | 1 | 25.0 | 3.222 | 0.449 | 23.128 | 0.2154 |
| ECOG ≥ 2, N=20 | Group A (FTD/TPI) | 26.0 | 8.0 | - | 1.0 | 58.0 | 18.0 | 320.0 | 10 | 62.5 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 1.0 | - | 1.0 | 24.0 | 55.0 | 91.0 | 2 | 50.0 | 1.346 | 0.293 | 6.172 | 0.6985 |

[1] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
[2] Patients, who reached the endpoint.
[3] Patients, who did not reached the endpoint.
Note 1: Time to first XXX: Time from first administration of FTD/TPI (group A) or day 1 of observation cycle 1 (group B) to the the date of first occurrence of XXX plus 1 day.
Note 2: Patients without event will be censored with the following date: 28 days after last administration of FTD/TPI (group A), end of close observation (group B).
Note 3: Adverse events should be documented with max. NCI-CTCAE grade for this event. A change of grade did not have to be documented.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI))

**Time to first TEAE of special interest: Fatigue (in days) – Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**

| Group | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients, N=194 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 99.0 | 12.0 | 539.0 | 40 | 21.6 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 19.0 | 26.0 | 28.0 | 141.0 | 2 | 22.2 | 0.997 | 0.241 | 4.127 | 0.9967 |
| < 65 years, N=76 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 70.0 | 14.0 | 539.0 | 17 | 23.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 86.0 | 91.0 | 0 | 0.0 | | | | 0.4586 |
| ≥ 65 years, N=118 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 99.0 | 12.0 | 537.0 | 23 | 20.7 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 26.0 | - | 19.0 | 26.0 | 28.0 | 141.0 | 2 | 28.6 | 0.690 | 0.163 | 2.929 | 0.6120 |
| < 70 years, N=121 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 70.0 | 12.0 | 539.0 | 23 | 19.7 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 26.0 | - | 26.0 | 26.0 | 86.0 | 141.0 | 1 | 25.0 | 0.879 | 0.119 | 6.511 | 0.8990 |
| ≥ 70 years, N=73 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 3.0 | 99.0 | 18.0 | 537.0 | 17 | 25.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 19.0 | - | 19.0 | 19.0 | 28.0 | 106.0 | 1 | 20.0 | 1.137 | 0.151 | 8.556 | 0.9003 |
| Male, N=122 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 86.0 | 12.0 | 539.0 | 19 | 16.2 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 19.0 | - | 19.0 | 26.0 | 28.0 | 106.0 | 2 | 40.0 | 0.346 | 0.080 | 1.488 | 0.1343 |
| Female, N=72 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 99.0 | 29.0 | 348.0 | 21 | 30.9 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 55.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | | | | 0.2281 |
| ECOG 0-1, N=169 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 99.0 | 12.0 | 539.0 | 36 | 21.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 19.0 | - | 19.0 | 19.0 | 86.0 | 106.0 | 1 | 25.0 | 0.925 | 0.127 | 6.751 | 0.9382 |
| ECOG ≥ 2, N=20 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 53.0 | 14.0 | 320.0 | 3 | 18.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 26.0 | - | 26.0 | 26.0 | 28.0 | 91.0 | 1 | 25.0 | 0.830 | 0.086 | 8.019 | 0.8716 |

[1] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
[2] Patients, who reached the endpoint.
[3] Patients, who did not reached the endpoint.
Note 1: Time to first XXX: Time from first administration of FTD/TPI (group A) or day 1 of observation cycle 1 (group B) to the the date of first occurrence of XXX plus 1 day.
Note 2: Patients without event will be censored with the following date: 28 days after last administration of FTD/TPI (group A), end of close observation (group B).
Note 3: Adverse events should be documented with max. NCI-CTCAE grade for this event. A change of grade did not have to be documented.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI))

**Time to first TEAE of special interest: Dyspnoea (in days) – Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**

| Group | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients, N=194 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 3.0 | 276.0 | 12.0 | 539.0 | 19 | 10.3 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.3499 |
| < 65 years, N=76 | Group A (FTD/TPI) | - | 276.0 | - | 9.0 | 276.0 | 14.0 | 539.0 | 9 | 12.2 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 86.0 | 91.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.6095 |
| ≥ 65 years, N=118 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 3.0 | 257.0 | 12.0 | 537.0 | 10 | 9.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.4403 |
| < 70 years, N=121 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 8.0 | 276.0 | 12.0 | 539.0 | 12 | 10.3 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 67.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.5092 |
| ≥ 70 years, N=73 | Group A (FTD/TPI) | - | 257.0 | - | 3.0 | 257.0 | 18.0 | 537.0 | 7 | 10.3 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 119.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.5024 |
| Male, N=122 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 8.0 | 276.0 | 12.0 | 539.0 | 10 | 8.5 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 119.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.5620 |
| Female, N=72 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 3.0 | 133.0 | 29.0 | 348.0 | 9 | 13.2 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 55.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.4242 |
| ECOG 0-1, N=169 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 3.0 | 276.0 | 12.0 | 539.0 | 14 | 8.5 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 86.0 | 119.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.5574 |
| ECOG ≥ 2, N=20 | Group A (FTD/TPI) | - | 55.0 | - | 8.0 | 74.0 | 14.0 | 320.0 | 5 | 31.3 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 91.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.2442 |

[1] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
[2] Patients, who reached the endpoint.
[3] Patients, who did not reached the endpoint.
Note 1: Time to first XXX: Time from first administration of FTD/TPI (group A) or day 1 of observation cycle 1 (group B) to the the date of first occurrence of XXX plus 1 day.
Note 2: Patients without event will be censored with the following date: 28 days after last administration of FTD/TPI (group A), end of close observation (group B).
Note 3: Adverse events should be documented with max. NCI-CTCAE grade for this event. A change of grade did not have to be documented.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI))

**Time to first TEAE of special interest: Decreased appetite (in days) – Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**

| Group | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| All patients, N=194 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 107.0 | 12.0 | 539.0 | 26 | 14.1 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.2501 |
| < 65 years, N=76 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 7.0 | 98.0 | 14.0 | 539.0 | 11 | 14.9 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 86.0 | 91.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.5760 |
| ≥ 65 years, N=118 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 107.0 | 12.0 | 537.0 | 15 | 13.5 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.3210 |
| < 70 years, N=121 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 7.0 | 107.0 | 12.0 | 539.0 | 17 | 14.5 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 67.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.4293 |
| ≥ 70 years, N=73 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 86.0 | 18.0 | 537.0 | 9 | 13.2 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 119.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.4041 |
| Male, N=122 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 107.0 | 12.0 | 539.0 | 14 | 12.0 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 119.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.4426 |
| Female, N=72 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 3.0 | 98.0 | 29.0 | 320.0 | 12 | 17.6 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 55.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.3893 |
| ECOG 0-1, N=169 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 107.0 | 12.0 | 539.0 | 23 | 13.9 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 86.0 | 119.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.4192 |
| ECOG ≥ 2, N=20 | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 15.0 | 55.0 | 14.0 | 320.0 | 3 | 18.8 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 91.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.3503 |

[1] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
[2] Patients, who reached the endpoint.
[3] Patients, who did not reached the endpoint.
Note 1: Time to first XXX: Time from first administration of FTD/TPI (group A) or day 1 of observation cycle 1 (group B) to the the date of first occurrence of XXX plus 1 day.
Note 2: Patients without event will be censored with the following date: 28 days after last administration of FTD/TPI (group A), end of close observation (group B).
Note 3: Adverse events should be documented with max. NCI-CTCAE grade for this event. A change of grade did not have to be documented.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI))

**Anhang 4-G5.2: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (nach SOC und PT) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR**

**Time to first TEAE with at least 10% in one group (in days)- by PT – Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**

| PT/group | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Abdominal hernia | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | - | - | 12.0 | 539.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 44.0 | 44.0 | 28.0 | 119.0 | 1 | 11.1 | - | - | - | - |
| Abdominal pain | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 106.0 | 12.0 | 539.0 | 12 | 6.5 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 42.0 | 42.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 0.554 | 0.072 | 4.259 | 0.5642 |
| Acute kidney injury | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 4.0 | 93.0 | 12.0 | 539.0 | 4 | 2.2 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 42.0 | 42.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 0.175 | 0.020 | 1.574 | 0.0787 |
| Anaemia | Group A (FTD/TPI) | 513.0 | 276.0 | - | 1.0 | 513.0 | 12.0 | 537.0 | 40 | 21.6 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 59.0 | 59.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 1.853 | 0.254 | 13.519 | 0.5360 |
| Blood potassium increased | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 6.0 | 89.0 | 12.0 | 539.0 | 10 | 5.4 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 1.0 | 1.0 | 55.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 0.467 | 0.060 | 3.644 | 0.4570 |
| Ascites | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | - | - | 12.0 | 539.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 42.0 | 42.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | - | - | - | - |
| Constipation | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 241.0 | 12.0 | 539.0 | 20 | 10.8 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.3332 |
| Cough | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 8.0 | 338.0 | 12.0 | 539.0 | 7 | 3.8 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 26.0 | 26.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 0.226 | 0.026 | 1.933 | 0.1368 |
| Decreased appetite | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 107.0 | 12.0 | 539.0 | 26 | 14.1 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.2501 |
| Deep vein thrombosis | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 95.0 | 95.0 | 12.0 | 539.0 | 1 | 0.5 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 17.0 | 17.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 0.033 | 0.002 | 0.556 | 0.0003 |
| Diarrhoea | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 251.0 | 12.0 | 539.0 | 38 | 20.5 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.1670 |
| Fall | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 192.0 | 192.0 | 12.0 | 539.0 | 1 | 0.5 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | 92.0 | - | 92.0 | 92.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | - | - | - | - |
| Fatigue | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 99.0 | 12.0 | 539.0 | 40 | 21.6 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 19.0 | 26.0 | 28.0 | 141.0 | 2 | 22.2 | 0.997 | 0.241 | 4.127 | 0.9967 |
| General physical health deterioration | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 90.0 | 12.0 | 539.0 | 9 | 4.9 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 1.0 | 1.0 | 55.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 0.434 | 0.055 | 3.429 | 0.4150 |

| PT/group | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hypokalaemia | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 24.0 | 58.0 | 12.0 | 539.0 | 3 | 1.6 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 45.0 | 45.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 0.134 | 0.014 | 1.292 | 0.0408 |
| Ileus | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 93.0 | 338.0 | 12.0 | 539.0 | 2 | 1.1 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 29.0 | 29.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 0.038 | 0.002 | 0.610 | 0.0005 |
| Infection | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 9.0 | 145.0 | 12.0 | 537.0 | 9 | 4.9 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 42.0 | 42.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 0.370 | 0.046 | 2.966 | 0.3298 |
| Kidney infection | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | - | - | 12.0 | 539.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 42.0 | 42.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | - | - | - | - |
| Lethargy | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | - | - | 12.0 | 539.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | 92.0 | - | 92.0 | 92.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | - | - | - | - |
| Leukopenia | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 18.0 | 163.0 | 12.0 | 539.0 | 27 | 14.6 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.2421 |
| Nasopharyngitis | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 29.0 | 12.0 | 539.0 | 2 | 1.1 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 64.0 | 64.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 0.094 | 0.009 | 1.041 | 0.0161 |
| Nausea | Group A (FTD/TPI) | - | 339.0 | - | 1.0 | 339.0 | 12.0 | 539.0 | 40 | 21.6 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 24.0 | 24.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 2.003 | 0.275 | 14.592 | 0.4828 |
| Neoplasm progression | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 10.0 | 295.0 | 12.0 | 539.0 | 25 | 13.5 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | 105.0 | - | 105.0 | 105.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 1.061 | 0.143 | 7.892 | 0.9537 |
| Neutropenia | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 18.0 | 169.0 | 12.0 | 539.0 | 45 | 24.3 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.1280 |
| Pain | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 8.0 | 337.0 | 12.0 | 539.0 | 9 | 4.9 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | 64.0 | - | 17.0 | 64.0 | 28.0 | 106.0 | 2 | 22.2 | 0.142 | 0.029 | 0.694 | 0.0049 |
| Staphylococcal infection | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | - | - | 12.0 | 539.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 43.0 | 43.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | - | - | - | - |
| Urosepsis | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | - | - | 12.0 | 539.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 57.0 | 57.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | - | - | - | - |
| Vitamin b complex deficiency | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | - | - | 12.0 | 539.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 62.0 | 62.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | - | - | - | - |
| Vomiting | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 2.0 | 128.0 | 12.0 | 537.0 | 25 | 13.5 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 24.0 | 24.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 1.234 | 0.167 | 9.115 | 0.8359 |

[1] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
[2] Patients, who reached the endpoint.
[3] Patients, who did not reached the endpoint.
Note 1: Time to first XXX: Time from first administration of FTD/TPI (group A) or day 1 of observation cycle 1 (group B) to the the date of first occurrence of XXX plus 1 day.
Note 2: Patients without event will be censored with the following date: 28 days after last administration of FTD/TPI (group A), end of close observation (group B).
Note 3: Adverse events should be documented with max. NCI-CTCAE grade for this event. A change of grade did not have to be documented.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI))

**Time to first TEAE with at least 10% in one group (in days) - by SOC – Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**

| SOC/group | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Blood and lymphatic system disorders | Group A (FTD/TPI) | 93.0 | 57.0 | 148.0 | 1.0 | 513.0 | 12.0 | 537.0 | 89 | 48.1 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 59.0 | 59.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 5.645 | 0.786 | 40.527 | 0.0495 |
| Gastrointestinal disorders | Group A (FTD/TPI) | 57.0 | 36.0 | 74.0 | 1.0 | 251.0 | 12.0 | 453.0 | 107 | 57.8 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | 29.0 | - | 1.0 | 44.0 | 55.0 | 119.0 | 4 | 44.4 | 1.503 | 0.554 | 4.080 | 0.4174 |
| General disorders and administration site conditions | Group A (FTD/TPI) | 111.0 | 78.0 | - | 1.0 | 337.0 | 12.0 | 537.0 | 85 | 45.9 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | 19.0 | - | 1.0 | 26.0 | 55.0 | 106.0 | 4 | 44.4 | 0.929 | 0.340 | 2.535 | 0.8845 |
| Infections and infestations | Group A (FTD/TPI) | - | 281.0 | - | 1.0 | 281.0 | 12.0 | 537.0 | 52 | 28.1 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | 42.0 | - | 42.0 | 64.0 | 28.0 | 141.0 | 3 | 33.3 | 0.813 | 0.254 | 2.608 | 0.7273 |
| Injury, poisoning and procedural complications | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 192.0 | 12.0 | 539.0 | 9 | 4.9 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | 92.0 | - | 92.0 | 92.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 0.329 | 0.040 | 2.679 | 0.2740 |
| Investigations | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 282.0 | 12.0 | 539.0 | 29 | 15.7 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 42.0 | 42.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 1.374 | 0.187 | 10.099 | 0.7528 |
| Metabolism and nutrition disorders | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 108.0 | 12.0 | 539.0 | 37 | 20.0 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 45.0 | 45.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 1.854 | 0.254 | 13.512 | 0.5356 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 217.0 | 12.0 | 539.0 | 25 | 13.5 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.3120 |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | Group A (FTD/TPI) | - | 295.0 | - | 10.0 | 295.0 | 12.0 | 539.0 | 32 | 17.3 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | 105.0 | - | 105.0 | 105.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 1.327 | 0.180 | 9.781 | 0.7797 |
| Nervous system disorders | Group A (FTD/TPI) | 513.0 | 513.0 | - | 1.0 | 513.0 | 12.0 | 537.0 | 37 | 20.0 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | 92.0 | - | 92.0 | 92.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 1.682 | 0.230 | 12.310 | 0.6037 |
| Renal and urinary disorders | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 279.0 | 12.0 | 539.0 | 17 | 9.2 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 42.0 | 42.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 0.695 | 0.092 | 5.266 | 0.7228 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Group A (FTD/TPI) | - | 276.0 | - | 3.0 | 338.0 | 12.0 | 539.0 | 34 | 18.4 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 26.0 | 26.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 1.474 | 0.201 | 10.819 | 0.7007 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Group A (FTD/TPI) | - | 305.0 | - | 1.0 | 305.0 | 12.0 | 539.0 | 29 | 15.7 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.2479 |
| Vascular disorders | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 22.0 | 269.0 | 12.0 | 539.0 | 8 | 4.3 | - | - | - | - |

| SOC/group | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Group B (BSC) | - | - | - | 17.0 | 17.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 0.270 | 0.033 | 2.213 | 0.1908 |

[1] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
[2] Patients, who reached the endpoint.
[3] Patients, who did not reached the endpoint.
Note 1: Time to first XXX: Time from first administration of FTD/TPI (group A) or day 1 of observation cycle 1 (group B) to the the date of first occurrence of XXX plus 1 day.
Note 2: Patients without event will be censored with the following date: 28 days after last administration of FTD/TPI (group A), end of close observation (group B).
Note 3: Adverse events should be documented with max. NCI-CTCAE grade for this event. A change of grade did not have to be documented.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI))

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 and at least 5% in one group - by PT (in days) – Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**

| PT/group | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Abdominal hernia | | | | | | | | | | | | | | |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | - | - | 12.0 | 539.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 44.0 | 44.0 | 28.0 | 119.0 | 1 | 11.1 | - | - | - | - |
| Abdominal pain | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 106.0 | 12.0 | 539.0 | 12 | 6.5 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 42.0 | 42.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 0.554 | 0.072 | 4.259 | 0.5642 |
| Anaemia | Group A (FTD/TPI) | 513.0 | 276.0 | - | 1.0 | 513.0 | 12.0 | 537.0 | 40 | 21.6 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 59.0 | 59.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 1.853 | 0.254 | 13.519 | 0.5360 |
| Ascites | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 6.0 | 89.0 | 12.0 | 539.0 | 10 | 5.4 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 1.0 | 1.0 | 55.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 0.467 | 0.060 | 3.644 | 0.4570 |
| Deep vein thrombosis | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 95.0 | 95.0 | 12.0 | 539.0 | 1 | 0.5 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 17.0 | 17.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 0.033 | 0.002 | 0.556 | 0.0003 |
| Fatigue | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 99.0 | 12.0 | 539.0 | 40 | 21.6 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 19.0 | 26.0 | 28.0 | 141.0 | 2 | 22.2 | 0.997 | 0.241 | 4.127 | 0.9967 |
| Hypokalaemia | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 24.0 | 58.0 | 12.0 | 539.0 | 3 | 1.6 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 45.0 | 45.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 0.134 | 0.014 | 1.292 | 0.0408 |
| Ileus | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 93.0 | 338.0 | 12.0 | 539.0 | 2 | 1.1 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 29.0 | 29.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 0.038 | 0.002 | 0.610 | 0.0005 |
| Infection | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 9.0 | 145.0 | 12.0 | 537.0 | 9 | 4.9 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 42.0 | 42.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 0.370 | 0.046 | 2.966 | 0.3298 |
| Kidney infection | | | | | | | | | | | | | | |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | - | - | 12.0 | 539.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 42.0 | 42.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | - | - | - | - |
| Lethargy | | | | | | | | | | | | | | |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | - | - | 12.0 | 539.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | 92.0 | - | 92.0 | 92.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | - | - | - | - |
| Leukopenia | | | | | | | | | | | | | | |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 18.0 | 163.0 | 12.0 | 539.0 | 27 | 14.6 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.2421 |
| Neoplasm progression | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 10.0 | 295.0 | 12.0 | 539.0 | 25 | 13.5 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | 105.0 | - | 105.0 | 105.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 1.061 | 0.143 | 7.892 | 0.9537 |

| PT/group | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Neutropenia | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 18.0 | 169.0 | 12.0 | 539.0 | 45 | 24.3 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.1280 |

[1] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
[2] Patients, who reached the endpoint.
[3] Patients, who did not reached the endpoint.
Note 1: Time to first XXX: Time from first administration of FTD/TPI (group A) or day 1 of observation cycle 1 (group B) to the the date of first occurrence of XXX plus 1 day.
Note 2: Patients without event will be censored with the following date: 28 days after last administration of FTD/TPI (group A), end of close observation (group B).
Note 3: Adverse events should be documented with max. NCI-CTCAE grade for this event. A change of grade did not have to be documented.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI))

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 and at least 5% in one group - by SOC (in days) – Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**

| SOC/group | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Blood and lymphatic system disorders | Group A (FTD/TPI) | 93.0 | 57.0 | 148.0 | 1.0 | 513.0 | 12.0 | 537.0 | 89 | 48.1 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 59.0 | 59.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 5.645 | 0.786 | 40.527 | 0.0495 |
| Gastrointestinal disorders | Group A (FTD/TPI) | 57.0 | 36.0 | 74.0 | 1.0 | 251.0 | 12.0 | 453.0 | 107 | 57.8 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | 29.0 | - | 1.0 | 44.0 | 55.0 | 119.0 | 4 | 44.4 | 1.503 | 0.554 | 4.080 | 0.4174 |
| General disorders and administration site conditions | Group A (FTD/TPI) | 111.0 | 78.0 | - | 1.0 | 337.0 | 12.0 | 537.0 | 85 | 45.9 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | 19.0 | - | 1.0 | 26.0 | 55.0 | 106.0 | 4 | 44.4 | 0.929 | 0.340 | 2.535 | 0.8845 |
| Hepatobiliary disorders | | | | | | | | | | | | | | |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 266.0 | 12.0 | 539.0 | 16 | 8.6 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.4064 |
| Infections and infestations | Group A (FTD/TPI) | - | 281.0 | - | 1.0 | 281.0 | 12.0 | 537.0 | 52 | 28.1 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | 42.0 | - | 42.0 | 64.0 | 28.0 | 141.0 | 3 | 33.3 | 0.813 | 0.254 | 2.608 | 0.7273 |
| Investigations | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 282.0 | 12.0 | 539.0 | 29 | 15.7 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 42.0 | 42.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 1.374 | 0.187 | 10.099 | 0.7528 |
| Metabolism and nutrition disorders | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 108.0 | 12.0 | 539.0 | 37 | 20.0 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 45.0 | 45.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 1.854 | 0.254 | 13.512 | 0.5356 |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | Group A (FTD/TPI) | - | 295.0 | - | 10.0 | 295.0 | 12.0 | 539.0 | 32 | 17.3 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | 105.0 | - | 105.0 | 105.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 1.327 | 0.180 | 9.781 | 0.7797 |
| Nervous system disorders | Group A (FTD/TPI) | 513.0 | 513.0 | - | 1.0 | 513.0 | 12.0 | 537.0 | 37 | 20.0 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | 92.0 | - | 92.0 | 92.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 1.682 | 0.230 | 12.310 | 0.6037 |
| Vascular disorders | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 22.0 | 269.0 | 12.0 | 539.0 | 8 | 4.3 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 17.0 | 17.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 0.270 | 0.033 | 2.213 | 0.1908 |

[1] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
[2] Patients, who reached the endpoint.
[3] Patients, who did not reached the endpoint.
Note 1: Time to first XXX: Time from first administration of FTD/TPI (group A) or day 1 of observation cycle 1 (group B) to the the date of first occurrence of XXX plus 1 day.
Note 2: Patients without event will be censored with the following date: 28 days after last administration of FTD/TPI (group A), end of close observation (group B).
Note 3: Adverse events should be documented with max. NCI-CTCAE grade for this event. A change of grade did not have to be documented.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI))

**Time to first TESAE with at least 5% in one group - by PT (in days) – Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**

| PT/group | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Abdominal hernia | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | - | - | 12.0 | 539.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 44.0 | 44.0 | 28.0 | 119.0 | 1 | 11.1 | - | - | - | - |
| Abdominal pain | | | | | | | | | | | | | | |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | - | - | 12.0 | 539.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 19.0 | 19.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | - | - | - | - |
| Acute kidney injury | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 4.0 | 51.0 | 12.0 | 539.0 | 3 | 1.6 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 42.0 | 42.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 0.141 | 0.015 | 1.356 | 0.0477 |
| Deep vein thrombosis | | | | | | | | | | | | | | |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | - | - | 12.0 | 539.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 17.0 | 17.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | - | - | - | - |
| Ileus | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 93.0 | 338.0 | 12.0 | 539.0 | 2 | 1.1 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 29.0 | 29.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 0.038 | 0.002 | 0.610 | 0.0005 |
| Infection | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 9.0 | 36.0 | 12.0 | 539.0 | 3 | 1.6 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 42.0 | 42.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 0.143 | 0.015 | 1.379 | 0.0501 |
| Malignant neoplasm progression | Group A (FTD/TPI) | - | 337.0 | - | 10.0 | 337.0 | 12.0 | 539.0 | 25 | 13.5 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | 105.0 | - | 105.0 | 105.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 1.063 | 0.143 | 7.904 | 0.9526 |
| Urosepsis | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | - | - | 12.0 | 539.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 57.0 | 57.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | - | - | - | - |

[1] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
[2] Patients, who reached the endpoint.
[3] Patients, who did not reached the endpoint.
Note 1: Time to first XXX: Time from first administration of FTD/TPI (group A) or day 1 of observation cycle 1 (group B) to the the date of first occurrence of XXX plus 1 day.
Note 2: Patients without event will be censored with the following date: 28 days after last administration of FTD/TPI (group A), end of close observation (group B).
Note 3: Adverse events should be documented with max. NCI-CTCAE grade for this event. A change of grade did not have to be documented.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI))

**Time to first TESAE with at least 5% in one group - by SOC (in days) – Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**

| SOC/group | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gastrointestinal disorders | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 338.0 | 12.0 | 539.0 | 18 | 9.7 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | 29.0 | - | 19.0 | 44.0 | 28.0 | 119.0 | 3 | 33.3 | 0.180 | 0.051 | 0.629 | 0.0025 |
| General disorders and administration site conditions | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 337.0 | 12.0 | 539.0 | 12 | 6.5 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.4705 |
| Hepatobiliary disorders | | | | | | | | | | | | | | |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 266.0 | 12.0 | 539.0 | 12 | 6.5 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.4804 |
| Infections and infestations | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 4.0 | 281.0 | 12.0 | 539.0 | 19 | 10.3 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | 57.0 | - | 42.0 | 57.0 | 28.0 | 141.0 | 2 | 22.2 | 0.406 | 0.094 | 1.754 | 0.2116 |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | Group A (FTD/TPI) | - | 337.0 | - | 10.0 | 337.0 | 12.0 | 539.0 | 30 | 16.2 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | 105.0 | - | 105.0 | 105.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 1.218 | 0.165 | 9.004 | 0.8464 |
| Renal and urinary disorders | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 279.0 | 12.0 | 539.0 | 8 | 4.3 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 42.0 | 42.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 0.281 | 0.034 | 2.334 | 0.2092 |
| Vascular disorders | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 94.0 | 94.0 | 12.0 | 539.0 | 1 | 0.5 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 17.0 | 17.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 0.032 | 0.002 | 0.552 | 0.0003 |

[1] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
[2] Patients, who reached the endpoint.
[3] Patients, who did not reached the endpoint.
Note 1: Time to first XXX: Time from first administration of FTD/TPI (group A) or day 1 of observation cycle 1 (group B) to the the date of first occurrence of XXX plus 1 day.
Note 2: Patients without event will be censored with the following date: 28 days after last administration of FTD/TPI (group A), end of close observation (group B).
Note 3: Adverse events should be documented with max. NCI-CTCAE grade for this event. A change of grade did not have to be documented.

**Time to first TEAE with at least 1% and n ≥ 10 in one group - by PT (in days) – Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**

| PT/group | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Abdominal pain | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 106.0 | 12.0 | 539.0 | 12 | 6.5 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 42.0 | 42.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 0.554 | 0.072 | 4.259 | 0.5642 |
| Alopecia | | | | | | | | | | | | | | |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 8.0 | 305.0 | 12.0 | 539.0 | 12 | 6.5 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.4710 |
| Anaemia | Group A (FTD/TPI) | 513.0 | 276.0 | - | 1.0 | 513.0 | 12.0 | 537.0 | 40 | 21.6 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 59.0 | 59.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 1.853 | 0.254 | 13.519 | 0.5360 |
| Ascites | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 6.0 | 89.0 | 12.0 | 539.0 | 10 | 5.4 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 1.0 | 1.0 | 55.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 0.467 | 0.060 | 3.644 | 0.4570 |
| Constipation | | | | | | | | | | | | | | |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 241.0 | 12.0 | 539.0 | 20 | 10.8 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.3332 |
| Decreased appetite | | | | | | | | | | | | | | |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 107.0 | 12.0 | 539.0 | 26 | 14.1 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.2501 |
| Diarrhoea | | | | | | | | | | | | | | |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 251.0 | 12.0 | 539.0 | 38 | 20.5 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.1670 |
| Dyspnoea | | | | | | | | | | | | | | |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 3.0 | 276.0 | 12.0 | 539.0 | 17 | 9.2 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.3812 |
| Fatigue | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 99.0 | 12.0 | 539.0 | 40 | 21.6 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 19.0 | 26.0 | 28.0 | 141.0 | 2 | 22.2 | 0.997 | 0.241 | 4.127 | 0.9967 |
| Leukopenia | | | | | | | | | | | | | | |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 18.0 | 163.0 | 12.0 | 539.0 | 27 | 14.6 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.2421 |
| Nausea | Group A (FTD/TPI) | - | 339.0 | - | 1.0 | 339.0 | 12.0 | 539.0 | 40 | 21.6 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 24.0 | 24.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 2.003 | 0.275 | 14.592 | 0.4828 |
| Neoplasm progression | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 10.0 | 295.0 | 12.0 | 539.0 | 25 | 13.5 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | 105.0 | - | 105.0 | 105.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 1.061 | 0.143 | 7.892 | 0.9537 |
| Neutropenia | | | | | | | | | | | | | | |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 18.0 | 169.0 | 12.0 | 539.0 | 45 | 24.3 | - | - | - | - |

| PT/group | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.1280 |
| Oedema peripheral | | | | | | | | | | | | | | |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 8.0 | 285.0 | 12.0 | 539.0 | 16 | 8.6 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.3983 |
| Pyrexia | | | | | | | | | | | | | | |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 7.0 | 264.0 | 12.0 | 537.0 | 16 | 8.6 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.3763 |
| Vomiting | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 2.0 | 128.0 | 12.0 | 537.0 | 25 | 13.5 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 24.0 | 24.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 1.234 | 0.167 | 9.115 | 0.8359 |

[1] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
[2] Patients, who reached the endpoint.
[3] Patients, who did not reached the endpoint.
Note 1: Time to first XXX: Time from first administration of FTD/TPI (group A) or day 1 of observation cycle 1 (group B) to the the date of first occurrence of XXX plus 1 day.
Note 2: Patients without event will be censored with the following date: 28 days after last administration of FTD/TPI (group A), end of close observation (group B).
Note 3: Adverse events should be documented with max. NCI-CTCAE grade for this event. A change of grade did not have to be documented.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI))

**Time to first TEAE with at least 1% and n ≥ 10 in one group - by SOC (in days) – Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**

| SOC/group | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Blood and lymphatic system disorders | Group A (FTD/TPI) | 93.0 | 57.0 | 148.0 | 1.0 | 513.0 | 12.0 | 537.0 | 89 | 48.1 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 59.0 | 59.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 5.645 | 0.786 | 40.527 | 0.0495 |
| Cardiac disorders | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 186.0 | 12.0 | 539.0 | 10 | 5.4 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.4995 |
| Gastrointestinal disorders | Group A (FTD/TPI) | 57.0 | 36.0 | 74.0 | 1.0 | 251.0 | 12.0 | 453.0 | 107 | 57.8 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | 29.0 | - | 1.0 | 44.0 | 55.0 | 119.0 | 4 | 44.4 | 1.503 | 0.554 | 4.080 | 0.4174 |
| General disorders and administration site conditions | Group A (FTD/TPI) | 111.0 | 78.0 | - | 1.0 | 337.0 | 12.0 | 537.0 | 85 | 45.9 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | 19.0 | - | 1.0 | 26.0 | 55.0 | 106.0 | 4 | 44.4 | 0.929 | 0.340 | 2.535 | 0.8845 |
| Hepatobiliary disorders | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 266.0 | 12.0 | 539.0 | 16 | 8.6 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.4064 |
| Infections and infestations | Group A (FTD/TPI) | - | 281.0 | - | 1.0 | 281.0 | 12.0 | 537.0 | 52 | 28.1 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | 42.0 | - | 42.0 | 64.0 | 28.0 | 141.0 | 3 | 33.3 | 0.813 | 0.254 | 2.608 | 0.7273 |
| Investigations | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 282.0 | 12.0 | 539.0 | 29 | 15.7 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 42.0 | 42.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 1.374 | 0.187 | 10.099 | 0.7528 |
| Metabolism and nutrition disorders | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 108.0 | 12.0 | 539.0 | 37 | 20.0 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 45.0 | 45.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 1.854 | 0.254 | 13.512 | 0.5356 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 217.0 | 12.0 | 539.0 | 25 | 13.5 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.3120 |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | Group A (FTD/TPI) | - | 295.0 | - | 10.0 | 295.0 | 12.0 | 539.0 | 32 | 17.3 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | 105.0 | - | 105.0 | 105.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 1.327 | 0.180 | 9.781 | 0.7797 |
| Nervous system disorders | Group A (FTD/TPI) | 513.0 | 513.0 | - | 1.0 | 513.0 | 12.0 | 537.0 | 37 | 20.0 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | 92.0 | - | 92.0 | 92.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 1.682 | 0.230 | 12.310 | 0.6037 |
| Psychiatric disorders | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 26.0 | 131.0 | 12.0 | 539.0 | 11 | 5.9 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.4720 |
| Renal and urinary disorders | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 279.0 | 12.0 | 539.0 | 17 | 9.2 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 42.0 | 42.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 0.695 | 0.092 | 5.266 | 0.7228 |

| SOC/group | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Group A (FTD/TPI) | - | 276.0 | - | 3.0 | 338.0 | 12.0 | 539.0 | 34 | 18.4 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 26.0 | 26.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 1.474 | 0.201 | 10.819 | 0.7007 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | | | | | | | | | | | | | | |
| | Group A (FTD/TPI) | - | 305.0 | - | 1.0 | 305.0 | 12.0 | 539.0 | 29 | 15.7 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.2479 |

[1] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
[2] Patients, who reached the endpoint.
[3] Patients, who did not reached the endpoint.
Note 1: Time to first XXX: Time from first administration of FTD/TPI (group A) or day 1 of observation cycle 1 (group B) to the the date of first occurrence of XXX plus 1 day.
Note 2: Patients without event will be censored with the following date: 28 days after last administration of FTD/TPI (group A), end of close observation (group B).
Note 3: Adverse events should be documented with max. NCI-CTCAE grade for this event. A change of grade did not have to be documented.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI))

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 1-2 and at least 1% and n ≥ 10 in one group - by PT (in days) – Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**

| PT/group | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Alopecia | | | | | | | | | | | | | | |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 8.0 | 305.0 | 12.0 | 539.0 | 12 | 6.5 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.4710 |
| Anaemia | Group A (FTD/TPI) | 513.0 | 276.0 | - | 1.0 | 513.0 | 12.0 | 537.0 | 40 | 21.6 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 59.0 | 59.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 1.853 | 0.254 | 13.519 | 0.5360 |
| Constipation | | | | | | | | | | | | | | |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 241.0 | 12.0 | 539.0 | 20 | 10.8 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.3332 |
| Decreased appetite | | | | | | | | | | | | | | |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 107.0 | 12.0 | 539.0 | 26 | 14.1 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.2501 |
| Diarrhoea | | | | | | | | | | | | | | |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 251.0 | 12.0 | 539.0 | 38 | 20.5 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.1670 |
| Dyspnoea | | | | | | | | | | | | | | |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 3.0 | 276.0 | 12.0 | 539.0 | 17 | 9.2 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.3812 |
| Fatigue | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 99.0 | 12.0 | 539.0 | 40 | 21.6 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 19.0 | 26.0 | 28.0 | 141.0 | 2 | 22.2 | 0.997 | 0.241 | 4.127 | 0.9967 |
| Leukopenia | | | | | | | | | | | | | | |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 18.0 | 163.0 | 12.0 | 539.0 | 27 | 14.6 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.2421 |
| Nausea | Group A (FTD/TPI) | - | 339.0 | - | 1.0 | 339.0 | 12.0 | 539.0 | 40 | 21.6 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 24.0 | 24.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 2.003 | 0.275 | 14.592 | 0.4828 |
| Neutropenia | | | | | | | | | | | | | | |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 18.0 | 169.0 | 12.0 | 539.0 | 45 | 24.3 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.1280 |
| Oedema peripheral | | | | | | | | | | | | | | |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 8.0 | 285.0 | 12.0 | 539.0 | 16 | 8.6 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.3983 |
| Pyrexia | | | | | | | | | | | | | | |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 7.0 | 264.0 | 12.0 | 537.0 | 16 | 8.6 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.3763 |

| PT/group | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Vomiting | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 2.0 | 128.0 | 12.0 | 537.0 | 25 | 13.5 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 24.0 | 24.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 1.234 | 0.167 | 9.115 | 0.8359 |

[1] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
[2] Patients, who reached the endpoint.
[3] Patients, who did not reached the endpoint.
Note 1: Time to first XXX: Time from first administration of FTD/TPI (group A) or day 1 of observation cycle 1 (group B) to the the date of first occurrence of XXX plus 1 day.
Note 2: Patients without event will be censored with the following date: 28 days after last administration of FTD/TPI (group A), end of close observation (group B).
Note 3: Adverse events should be documented with max. NCI-CTCAE grade for this event. A change of grade did not have to be documented.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI))

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 1-2 and at least 1% and n ≥ 10 in one group - by SOC (in days) – Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**

| SOC/group | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Blood and lymphatic system disorders | Group A (FTD/TPI) | 93.0 | 57.0 | 148.0 | 1.0 | 513.0 | 12.0 | 537.0 | 89 | 48.1 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 59.0 | 59.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 5.645 | 0.786 | 40.527 | 0.0495 |
| Gastrointestinal disorders | Group A (FTD/TPI) | 57.0 | 36.0 | 74.0 | 1.0 | 251.0 | 12.0 | 453.0 | 107 | 57.8 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | 29.0 | - | 1.0 | 44.0 | 55.0 | 119.0 | 4 | 44.4 | 1.503 | 0.554 | 4.080 | 0.4174 |
| General disorders and administration site conditions | Group A (FTD/TPI) | 111.0 | 78.0 | - | 1.0 | 337.0 | 12.0 | 537.0 | 85 | 45.9 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | 19.0 | - | 1.0 | 26.0 | 55.0 | 106.0 | 4 | 44.4 | 0.929 | 0.340 | 2.535 | 0.8845 |
| Infections and infestations | Group A (FTD/TPI) | - | 281.0 | - | 1.0 | 281.0 | 12.0 | 537.0 | 52 | 28.1 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | 42.0 | - | 42.0 | 64.0 | 28.0 | 141.0 | 3 | 33.3 | 0.813 | 0.254 | 2.608 | 0.7273 |
| Investigations | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 282.0 | 12.0 | 539.0 | 29 | 15.7 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 42.0 | 42.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 1.374 | 0.187 | 10.099 | 0.7528 |
| Metabolism and nutrition disorders | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 108.0 | 12.0 | 539.0 | 37 | 20.0 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 45.0 | 45.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 1.854 | 0.254 | 13.512 | 0.5356 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 217.0 | 12.0 | 539.0 | 25 | 13.5 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.3120 |
| Nervous system disorders | Group A (FTD/TPI) | 513.0 | 513.0 | - | 1.0 | 513.0 | 12.0 | 537.0 | 37 | 20.0 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | 92.0 | - | 92.0 | 92.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 1.682 | 0.230 | 12.310 | 0.6037 |
| Psychiatric disorders | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 26.0 | 131.0 | 12.0 | 539.0 | 11 | 5.9 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.4720 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Group A (FTD/TPI) | - | 276.0 | - | 3.0 | 338.0 | 12.0 | 539.0 | 34 | 18.4 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 26.0 | 26.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 1.474 | 0.201 | 10.819 | 0.7007 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Group A (FTD/TPI) | - | 305.0 | - | 1.0 | 305.0 | 12.0 | 539.0 | 29 | 15.7 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.2479 |

[1] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
[2] Patients, who reached the endpoint.
[3] Patients, who did not reached the endpoint.
Note 1: Time to first XXX: Time from first administration of FTD/TPI (group A) or day 1 of observation cycle 1 (group B) to the the date of first occurrence of XXX plus 1 day.

Note 2: Patients without event will be censored with the following date: 28 days after last administration of FTD/TPI (group A), end of close observation (group B).
Note 3: Adverse events should be documented with max. NCI-CTCAE grade for this event. A change of grade did not have to be documented.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI))

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 and at least 1% and n ≥ 10 in one group - by PT (in days) – Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**

| PT/group | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Anaemia | Group A (FTD/TPI) | 513.0 | 276.0 | - | 1.0 | 513.0 | 12.0 | 537.0 | 40 | 21.6 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 59.0 | 59.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 1.853 | 0.254 | 13.519 | 0.5360 |
| Leukopenia | | | | | | | | | | | | | | |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 18.0 | 163.0 | 12.0 | 539.0 | 27 | 14.6 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.2421 |
| Neoplasm progression | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 10.0 | 295.0 | 12.0 | 539.0 | 25 | 13.5 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | 105.0 | - | 105.0 | 105.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 1.061 | 0.143 | 7.892 | 0.9537 |
| Neutropenia | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 18.0 | 169.0 | 12.0 | 539.0 | 45 | 24.3 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.1280 |

[1] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
[2] Patients, who reached the endpoint.
[3] Patients, who did not reached the endpoint.
Note 1: Time to first XXX: Time from first administration of FTD/TPI (group A) or day 1 of observation cycle 1 (group B) to the the date of first occurrence of XXX plus 1 day.
Note 2: Patients without event will be censored with the following date: 28 days after last administration of FTD/TPI (group A), end of close observation (group B).
Note 3: Adverse events should be documented with max. NCI-CTCAE grade for this event. A change of grade did not have to be documented.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI))

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 and at least 1% and n ≥ 10 in one group - by SOC (in days) – Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**

| SOC/group | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Blood and lymphatic system disorders | Group A (FTD/TPI) | 93.0 | 57.0 | 148.0 | 1.0 | 513.0 | 12.0 | 537.0 | 89 | 48.1 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 59.0 | 59.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 5.645 | 0.786 | 40.527 | 0.0495 |
| Gastrointestinal disorders | Group A (FTD/TPI) | 57.0 | 36.0 | 74.0 | 1.0 | 251.0 | 12.0 | 453.0 | 107 | 57.8 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | 29.0 | - | 1.0 | 44.0 | 55.0 | 119.0 | 4 | 44.4 | 1.503 | 0.554 | 4.080 | 0.4174 |
| General disorders and administration site conditions | Group A (FTD/TPI) | 111.0 | 78.0 | - | 1.0 | 337.0 | 12.0 | 537.0 | 85 | 45.9 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | 19.0 | - | 1.0 | 26.0 | 55.0 | 106.0 | 4 | 44.4 | 0.929 | 0.340 | 2.535 | 0.8845 |
| Hepatobiliary disorders | | | | | | | | | | | | | | |
| | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 266.0 | 12.0 | 539.0 | 16 | 8.6 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.4064 |
| Infections and infestations | Group A (FTD/TPI) | - | 281.0 | - | 1.0 | 281.0 | 12.0 | 537.0 | 52 | 28.1 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | 42.0 | - | 42.0 | 64.0 | 28.0 | 141.0 | 3 | 33.3 | 0.813 | 0.254 | 2.608 | 0.7273 |
| Investigations | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 282.0 | 12.0 | 539.0 | 29 | 15.7 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | 42.0 | 42.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 1.374 | 0.187 | 10.099 | 0.7528 |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | Group A (FTD/TPI) | - | 295.0 | - | 10.0 | 295.0 | 12.0 | 539.0 | 32 | 17.3 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | 105.0 | - | 105.0 | 105.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 1.327 | 0.180 | 9.781 | 0.7797 |

[1] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
[2] Patients, who reached the endpoint.
[3] Patients, who did not reached the endpoint.
Note 1: Time to first XXX: Time from first administration of FTD/TPI (group A) or day 1 of observation cycle 1 (group B) to the the date of first occurrence of XXX plus 1 day.
Note 2: Patients without event will be censored with the following date: 28 days after last administration of FTD/TPI (group A), end of close observation (group B).
Note 3: Adverse events should be documented with max. NCI-CTCAE grade for this event. A change of grade did not have to be documented.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI))

**Time to first TESAE with at least 1% and n ≥ 10 in one group - by PT (in days) – Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**

| PT/group | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Malignant neoplasm progression | Group A (FTD/TPI) | - | 337.0 | - | 10.0 | 337.0 | 12.0 | 539.0 | 25 | 13.5 | | | | |
| | Group B (BSC) | - | 105.0 | - | 105.0 | 105.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 1.063 | 0.143 | 7.904 | 0.9526 |

[1] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
[2] Patients, who reached the endpoint.
[3] Patients, who did not reached the endpoint.
Note 1: Time to first XXX: Time from first administration of FTD/TPI (group A) or day 1 of observation cycle 1 (group B) to the the date of first occurrence of XXX plus 1 day.
Note 2: Patients without event will be censored with the following date: 28 days after last administration of FTD/TPI (group A), end of close observation (group B).
Note 3: Adverse events should be documented with max. NCI-CTCAE grade for this event. A change of grade did not have to be documented.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI))

**Time to first TESAE with at least 1% and n ≥ 10 in one group - by SOC (in days) – Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**

| SOC/group | | median | 95%-CI | | min [2] | max [2] | min cens. [3] | max cens. [3] | endpoint (N %) | | HR | 95%-CI(HR) | | p-value [1] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Gastrointestinal disorders | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 338.0 | 12.0 | 539.0 | 18 | 9.7 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | 29.0 | - | 19.0 | 44.0 | 28.0 | 119.0 | 3 | 33.3 | 0.180 | 0.051 | 0.629 | 0.0025 |
| General disorders and administration site conditions | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 337.0 | 12.0 | 539.0 | 12 | 6.5 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.4705 |
| Hepatobiliary disorders | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 1.0 | 266.0 | 12.0 | 539.0 | 12 | 6.5 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | - | - | - | - | 28.0 | 141.0 | 0 | 0.0 | - | - | - | 0.4804 |
| Infections and infestations | Group A (FTD/TPI) | - | - | - | 4.0 | 281.0 | 12.0 | 539.0 | 19 | 10.3 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | 57.0 | - | 42.0 | 57.0 | 28.0 | 141.0 | 2 | 22.2 | 0.406 | 0.094 | 1.754 | 0.2116 |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | Group A (FTD/TPI) | - | 337.0 | - | 10.0 | 337.0 | 12.0 | 539.0 | 30 | 16.2 | - | - | - | - |
| | Group B (BSC) | - | 105.0 | - | 105.0 | 105.0 | 28.0 | 141.0 | 1 | 11.1 | 1.218 | 0.165 | 9.004 | 0.8464 |

[1] log-rank test (2-sided, alpha=0.05)
[2] Patients, who reached the endpoint.
[3] Patients, who did not reached the endpoint.
Note 1: Time to first XXX: Time from first administration of FTD/TPI (group A) or day 1 of observation cycle 1 (group B) to the the date of first occurrence of XXX plus 1 day.
Note 2: Patients without event will be censored with the following date: 28 days after last administration of FTD/TPI (group A), end of close observation (group B).
Note 3: Adverse events should be documented with max. NCI-CTCAE grade for this event. A change of grade did not have to be documented.
Note 4: HR < 1 favors group A (FTD/TPI))

**Time to first TEAE resulting in treatment discontinuation – by PT – as continuous parameter**
**Population: Safety set, N=194**

| Group | | Time to first TEAE (in days) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | patients | missing | arithm. mean | std. dev. | min | median | max |
| Abdominal pain | Group A (FTD/TPI) | 1 | 0 | 33.0 | - | 33.0 | 33.0 | 33.0 |
| Abdominal wall abscess | Group A (FTD/TPI) | 1 | 0 | 110.0 | - | 110.0 | 110.0 | 110.0 |
| Acute kidney injury | Group A (FTD/TPI) | 2 | 0 | 47.0 | 5.7 | 43.0 | 47.0 | 51.0 |
| Agranulocytosis | Group A (FTD/TPI) | 1 | 0 | 49.0 | - | 49.0 | 49.0 | 49.0 |
| Anaemia | Group A (FTD/TPI) | 4 | 0 | 41.8 | 23.6 | 18.0 | 39.0 | 71.0 |
| Anal incontinence | Group A (FTD/TPI) | 1 | 0 | 43.0 | - | 43.0 | 43.0 | 43.0 |
| Ascites | Group A (FTD/TPI) | 4 | 0 | 67.5 | 14.5 | 57.0 | 62.0 | 89.0 |
| Asthenia | Group A (FTD/TPI) | 1 | 0 | 53.0 | - | 53.0 | 53.0 | 53.0 |
| Bile duct stenosis | Group A (FTD/TPI) | 1 | 0 | 10.0 | - | 10.0 | 10.0 | 10.0 |
| Blood bilirubin increased | Group A (FTD/TPI) | 1 | 0 | 29.0 | - | 29.0 | 29.0 | 29.0 |
| C-reactive protein increased | Group A (FTD/TPI) | 1 | 0 | 58.0 | - | 58.0 | 58.0 | 58.0 |
| Cholangitis | Group A (FTD/TPI) | 2 | 0 | 28.5 | 9.2 | 22.0 | 28.5 | 35.0 |
| Cholangitis infective | Group A (FTD/TPI) | 1 | 0 | 43.0 | - | 43.0 | 43.0 | 43.0 |
| Cholestasis | Group A (FTD/TPI) | 4 | 0 | 50.8 | 17.5 | 34.0 | 48.5 | 72.0 |
| Constipation | Group A (FTD/TPI) | 1 | 0 | 60.0 | - | 60.0 | 60.0 | 60.0 |
| Decreased appetite | Group A (FTD/TPI) | 2 | 0 | 46.0 | 12.7 | 37.0 | 46.0 | 55.0 |
| Diarrhoea | Group A (FTD/TPI) | 3 | 0 | 20.0 | 20.4 | 4.0 | 13.0 | 43.0 |
| Dizziness | Group A (FTD/TPI) | 1 | 0 | 3.0 | - | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| Dyspnoea | Group A (FTD/TPI) | 2 | 0 | 46.0 | 12.7 | 37.0 | 46.0 | 55.0 |
| Fatigue | Group A (FTD/TPI) | 6 | 0 | 30.8 | 29.5 | 3.0 | 23.0 | 86.0 |
| Febrile neutropenia | Group A (FTD/TPI) | 1 | 0 | 42.0 | - | 42.0 | 42.0 | 42.0 |
| Femoral neck fracture | Group A (FTD/TPI) | 1 | 0 | 18.0 | - | 18.0 | 18.0 | 18.0 |
| Gastric haemorrhage | Group A (FTD/TPI) | 1 | 0 | 168.0 | - | 168.0 | 168.0 | 168.0 |
| General physical health deterioration | Group A (FTD/TPI) | 2 | 0 | 5.5 | 6.4 | 1.0 | 5.5 | 10.0 |
| Hepatic infection | Group A (FTD/TPI) | 1 | 0 | 94.0 | - | 94.0 | 94.0 | 94.0 |
| Hiccups | Group A (FTD/TPI) | 1 | 0 | 30.0 | - | 30.0 | 30.0 | 30.0 |
| Hypoalbuminaemia | Group A (FTD/TPI) | 1 | 0 | 8.0 | - | 8.0 | 8.0 | 8.0 |

| Group | | Time to first TEAE (in days) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | patients | missing | arithm. mean | std. dev. | min | median | max |
| Hypokalaemia | Group A (FTD/TPI) | 1 | 0 | 58.0 | - | 58.0 | 58.0 | 58.0 |
| Ileus | Group A (FTD/TPI) | 1 | 0 | 93.0 | - | 93.0 | 93.0 | 93.0 |
| Infection | Group A (FTD/TPI) | 1 | 0 | 36.0 | - | 36.0 | 36.0 | 36.0 |
| Intestinal perforation | Group A (FTD/TPI) | 1 | 0 | 4.0 | - | 4.0 | 4.0 | 4.0 |
| Jaundice | Group A (FTD/TPI) | 2 | 0 | 145.0 | 103.2 | 72.0 | 145.0 | 218.0 |
| Malignant ascites | Group A (FTD/TPI) | 1 | 0 | 155.0 | - | 155.0 | 155.0 | 155.0 |
| Malignant peritoneal neoplasm | Group A (FTD/TPI) | 1 | 0 | 61.0 | - | 61.0 | 61.0 | 61.0 |
| Mechanical ileus | Group A (FTD/TPI) | 1 | 0 | 169.0 | - | 169.0 | 169.0 | 169.0 |
| Metastases to central nervous system | Group A (FTD/TPI) | 2 | 0 | 46.5 | 16.3 | 35.0 | 46.5 | 58.0 |
| Metastases to lung | Group A (FTD/TPI) | 2 | 0 | 52.5 | 7.8 | 47.0 | 52.5 | 58.0 |
| Monoparesis | Group A (FTD/TPI) | 1 | 0 | 54.0 | - | 54.0 | 54.0 | 54.0 |
| Mucosal inflammation | Group A (FTD/TPI) | 1 | 0 | 28.0 | - | 28.0 | 28.0 | 28.0 |
| Musculoskeletal pain | Group A (FTD/TPI) | 1 | 0 | 131.0 | - | 131.0 | 131.0 | 131.0 |
| Nausea | Group A (FTD/TPI) | 3 | 0 | 44.7 | 45.0 | 4.0 | 37.0 | 93.0 |
| Neoplasm progression | Group A (FTD/TPI) | 17 | 0 | 83.8 | 71.3 | 10.0 | 69.0 | 295.0 |
| Neutrophil count decreased | Group A (FTD/TPI) | 1 | 0 | 26.0 | - | 26.0 | 26.0 | 26.0 |
| Oedema peripheral | Group A (FTD/TPI) | 1 | 0 | 8.0 | - | 8.0 | 8.0 | 8.0 |
| Oesophageal varices haemorrhage | Group A (FTD/TPI) | 1 | 0 | 89.0 | - | 89.0 | 89.0 | 89.0 |
| Pain | Group A (FTD/TPI) | 1 | 0 | 94.0 | - | 94.0 | 94.0 | 94.0 |
| Pleural effusion | Group A (FTD/TPI) | 1 | 0 | 46.0 | - | 46.0 | 46.0 | 46.0 |
| Pneumonia | Group A (FTD/TPI) | 3 | 0 | 65.3 | 42.1 | 28.0 | 57.0 | 111.0 |
| Pulmonary embolism | Group A (FTD/TPI) | 1 | 0 | 57.0 | - | 57.0 | 57.0 | 57.0 |
| Pyrexia | Group A (FTD/TPI) | 1 | 0 | 88.0 | - | 88.0 | 88.0 | 88.0 |
| Subileus | Group A (FTD/TPI) | 1 | 0 | 10.0 | - | 10.0 | 10.0 | 10.0 |
| Superinfection | Group A (FTD/TPI) | 1 | 0 | 15.0 | - | 15.0 | 15.0 | 15.0 |
| Urinary incontinence | Group A (FTD/TPI) | 1 | 0 | 47.0 | - | 47.0 | 47.0 | 47.0 |
| Vomiting | Group A (FTD/TPI) | 4 | 0 | 53.8 | 57.2 | 4.0 | 41.5 | 128.0 |
| Weight decreased | Group A (FTD/TPI) | 1 | 0 | 18.0 | - | 18.0 | 18.0 | 18.0 |
| White blood cell count decreased | Group A (FTD/TPI) | 1 | 0 | 18.0 | - | 18.0 | 18.0 | 18.0 |

| Group | | Time to first TEAE (in days) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | patients | missing | arithm. mean | std. dev. | min | median | max |
| Wound abscess | Group A (FTD/TPI) | 1 | 0 | 107.0 | - | 107.0 | 107.0 | 107.0 |

Note 1: Time to first XXX: Time from first administration of FTD/TPI (group A) or day 1 of observation cycle 1 (group B) to the the date of first occurrence of XXX plus 1 day.
Note 2: Patients without event will be censored with the following date: 28 days after last administration of FTD/TPI (group A), end of close observation (group B).
Note 3: Adverse events should be documented with max. NCI-CTCAE grade for this event. A change of grade did not have to be documented.
Note 4: Only patients with the respective event were included.

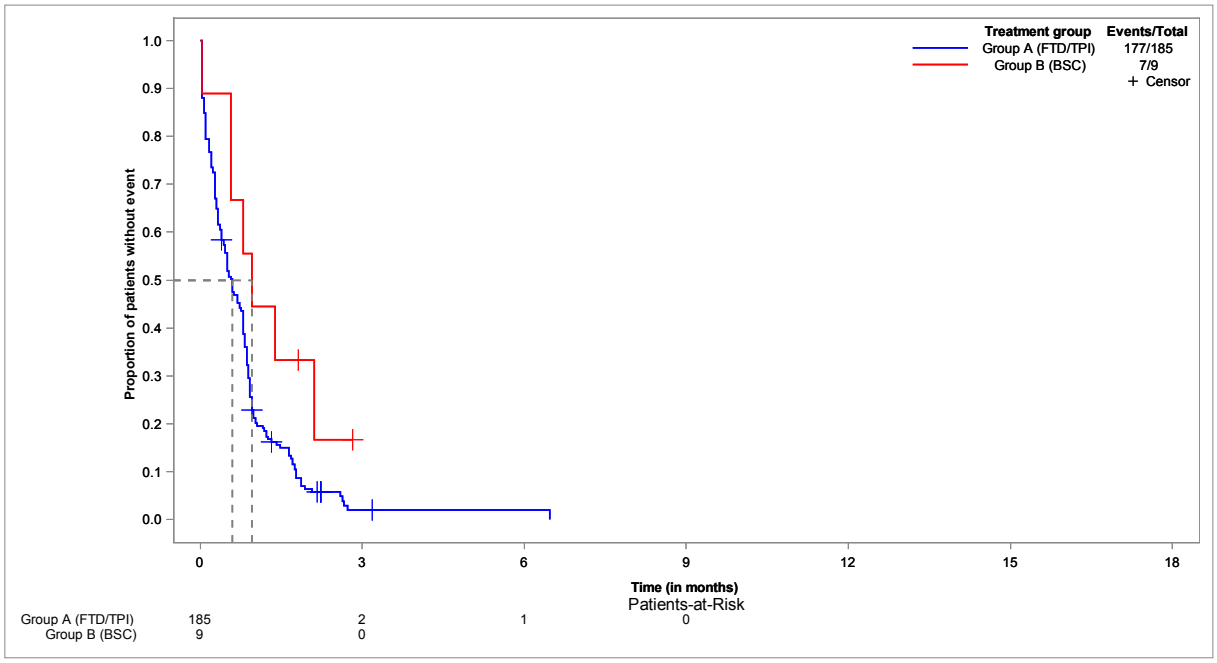
**Time to first TEAE resulting in treatment discontinuation – by SOC – as continuous parameter**
**Population: Safety set, N=194**

| Group | | Time to first TEAE (in days) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | patients | missing | arithm. mean | std. dev. | min | median | max |
| Blood and lymphatic system disorders | Group A (FTD/TPI) | 6 | 0 | 43.0 | 18.5 | 18.0 | 45.5 | 71.0 |
| Gastrointestinal disorders | Group A (FTD/TPI) | 18 | 0 | 64.1 | 51.4 | 4.0 | 58.5 | 169.0 |
| General disorders and administration site conditions | Group A (FTD/TPI) | 12 | 0 | 36.6 | 35.1 | 1.0 | 23.0 | 94.0 |
| Hepatobiliary disorders | Group A (FTD/TPI) | 7 | 0 | 66.6 | 69.6 | 10.0 | 39.0 | 218.0 |
| Infections and infestations | Group A (FTD/TPI) | 8 | 0 | 70.6 | 39.5 | 15.0 | 75.5 | 111.0 |
| Injury, poisoning and procedural complications | Group A (FTD/TPI) | 1 | 0 | 18.0 | - | 18.0 | 18.0 | 18.0 |
| Investigations | Group A (FTD/TPI) | 3 | 0 | 35.0 | 20.7 | 18.0 | 29.0 | 58.0 |
| Metabolism and nutrition disorders | Group A (FTD/TPI) | 4 | 0 | 39.5 | 23.0 | 8.0 | 46.0 | 58.0 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Group A (FTD/TPI) | 1 | 0 | 131.0 | - | 131.0 | 131.0 | 131.0 |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | Group A (FTD/TPI) | 20 | 0 | 83.7 | 68.6 | 10.0 | 65.0 | 295.0 |
| Nervous system disorders | Group A (FTD/TPI) | 2 | 0 | 28.5 | 36.1 | 3.0 | 28.5 | 54.0 |
| Renal and urinary disorders | Group A (FTD/TPI) | 3 | 0 | 47.0 | 4.0 | 43.0 | 47.0 | 51.0 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Group A (FTD/TPI) | 5 | 0 | 45.0 | 11.6 | 30.0 | 46.0 | 57.0 |

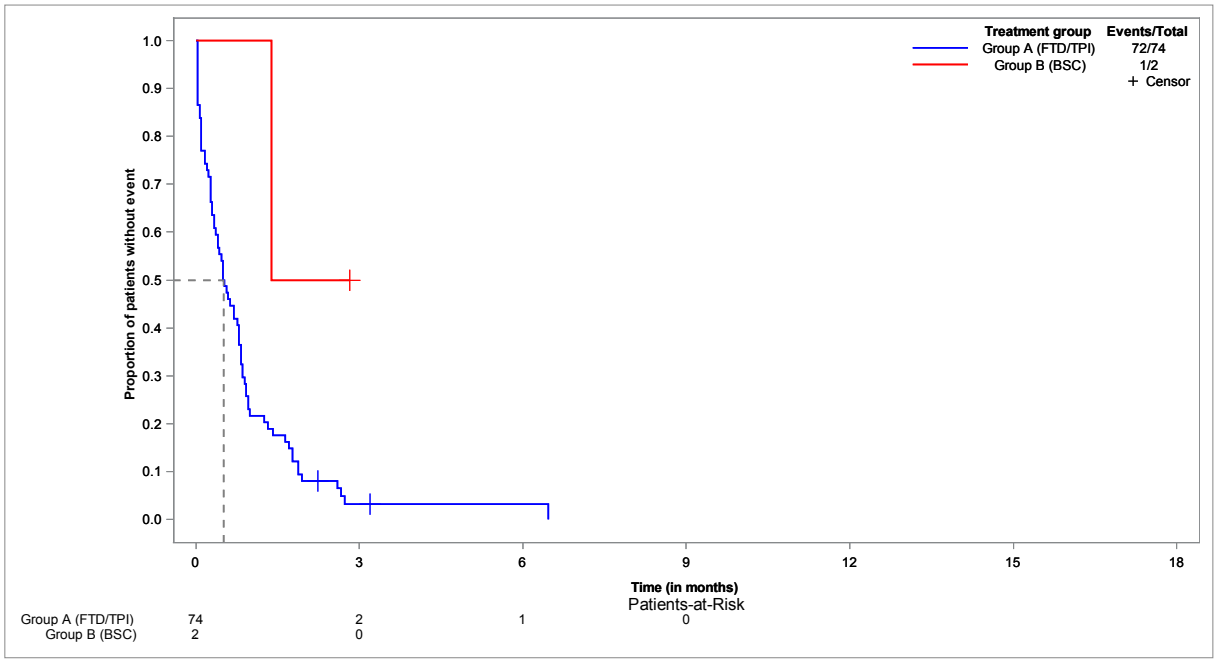
Note 1: Time to first XXX: Time from first administration of FTD/TPI (group A) or day 1 of observation cycle 1 (group B) to the the date of first occurrence of XXX plus 1 day.
Note 2: Patients without event will be censored with the following date: 28 days after last administration of FTD/TPI (group A), end of close observation (group B).
Note 3: Adverse events should be documented with max. NCI-CTCAE grade for this event. A change of grade did not have to be documented.
Note 4: See respective TE(S)AE-tables and introduction for further relevant notes.
Note 5: Only patients with the respective event were included.

**Anhang 4-G5.3: Kaplan Meier Kurven für die Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse (Hauptanalyse und Analyse ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse) -Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR**

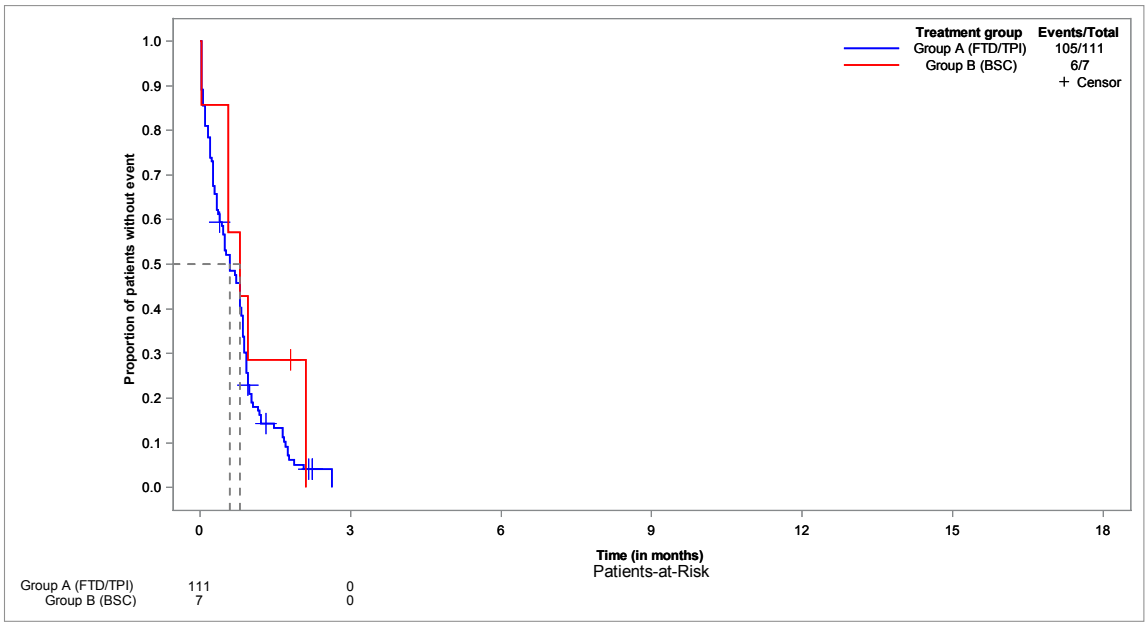
**Time to first TEAE - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



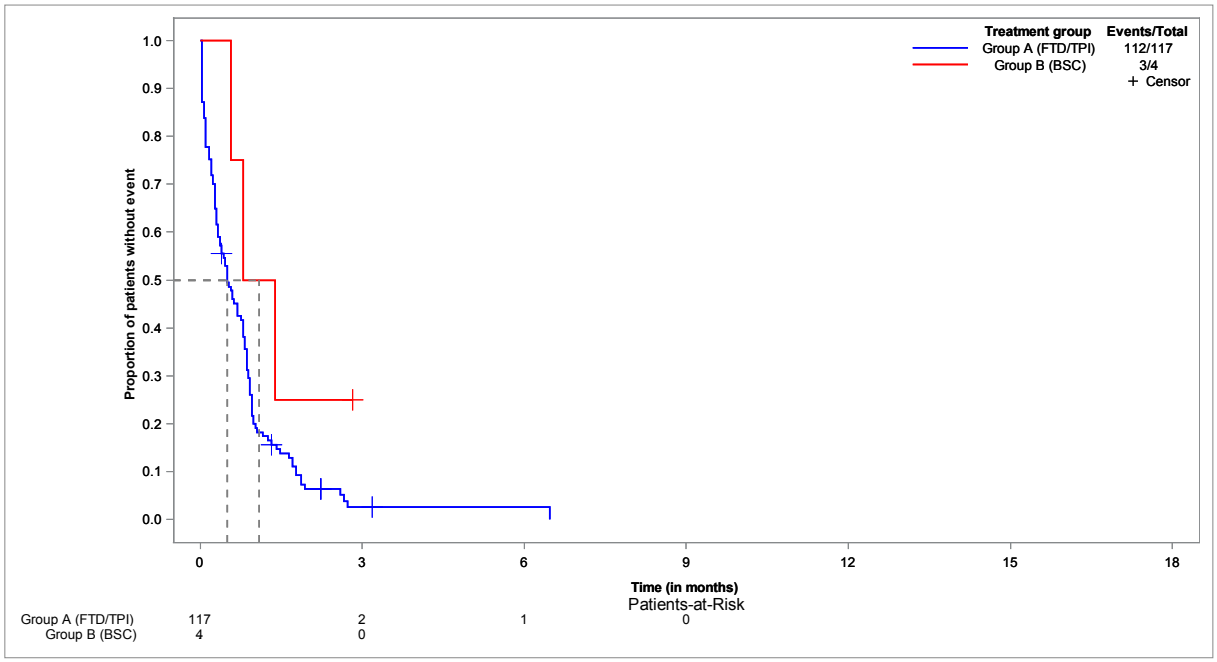

**Time to first TEAE - Kaplan-Meier analysis - subgroup: < 65 years**
**Population: Safety set, < 65 years, N=76**



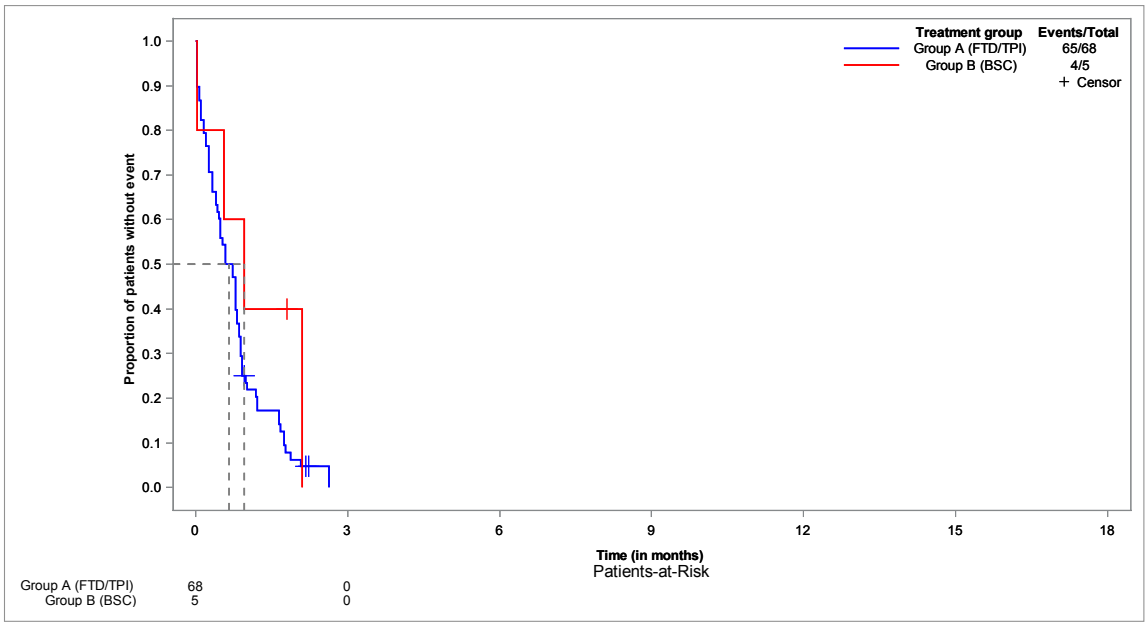
**Time to first TEAE - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Safety set, ≥ 65 years, N=118**



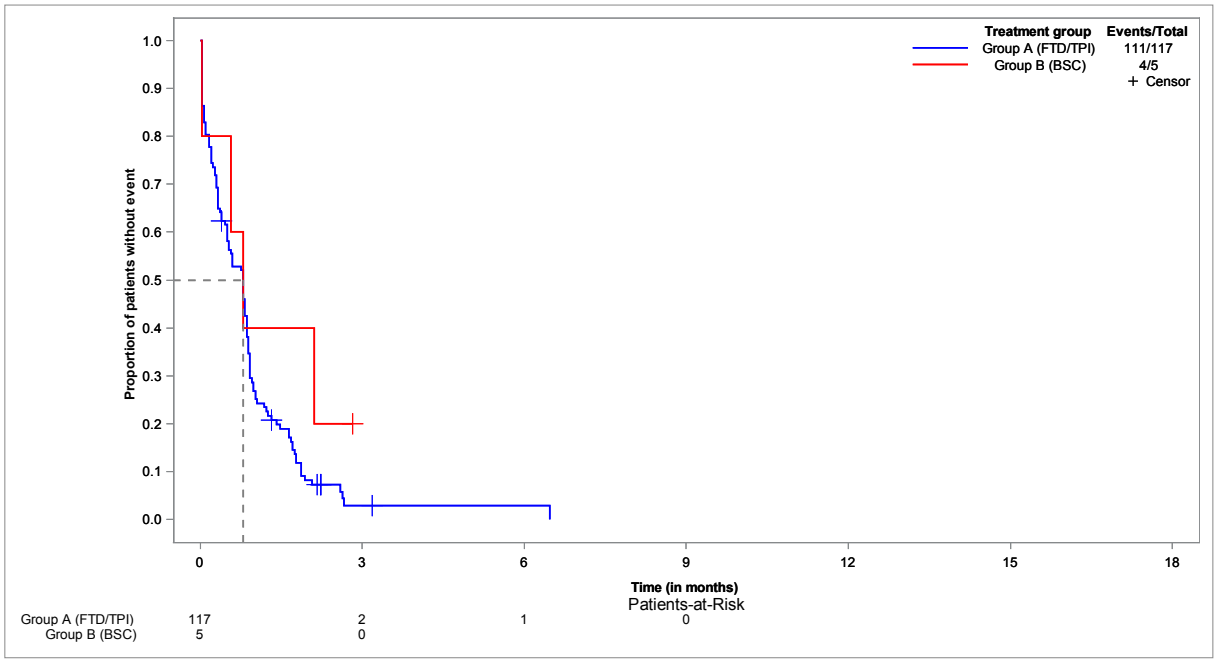

**Time to first TEAE - Kaplan-Meier analysis - subgroup: < 70 years**
**Population: Safety set, < 70 years, N=121**



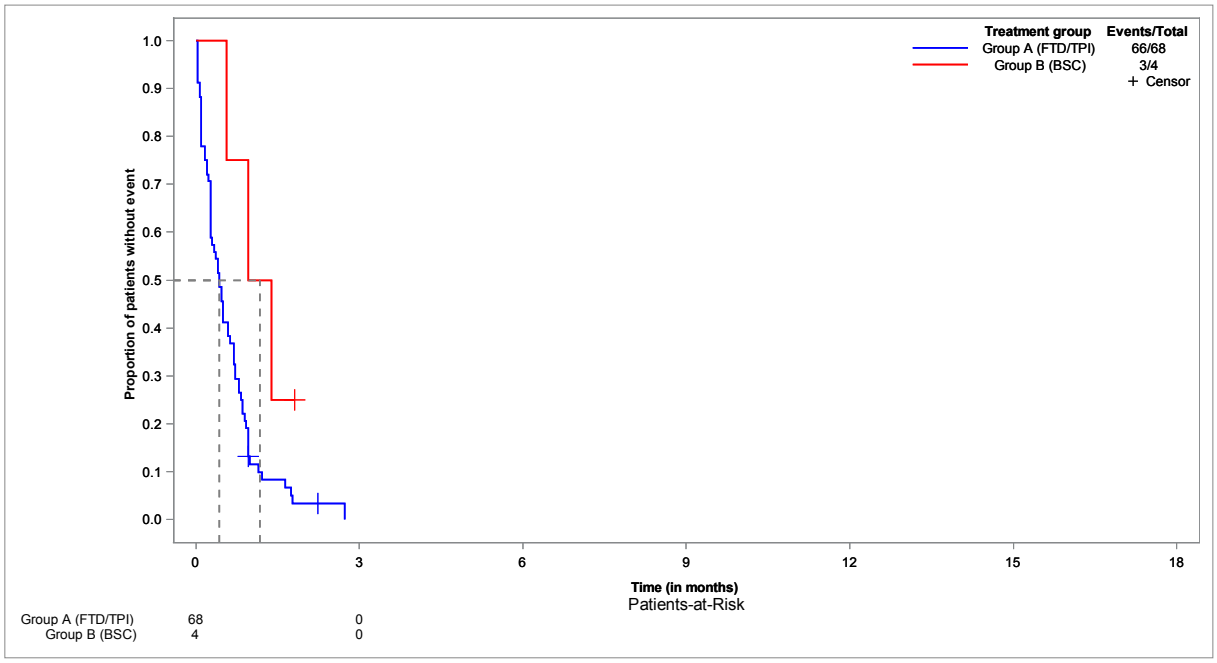
**Time to first TEAE - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Safety set, ≥ 70 years, N=73**



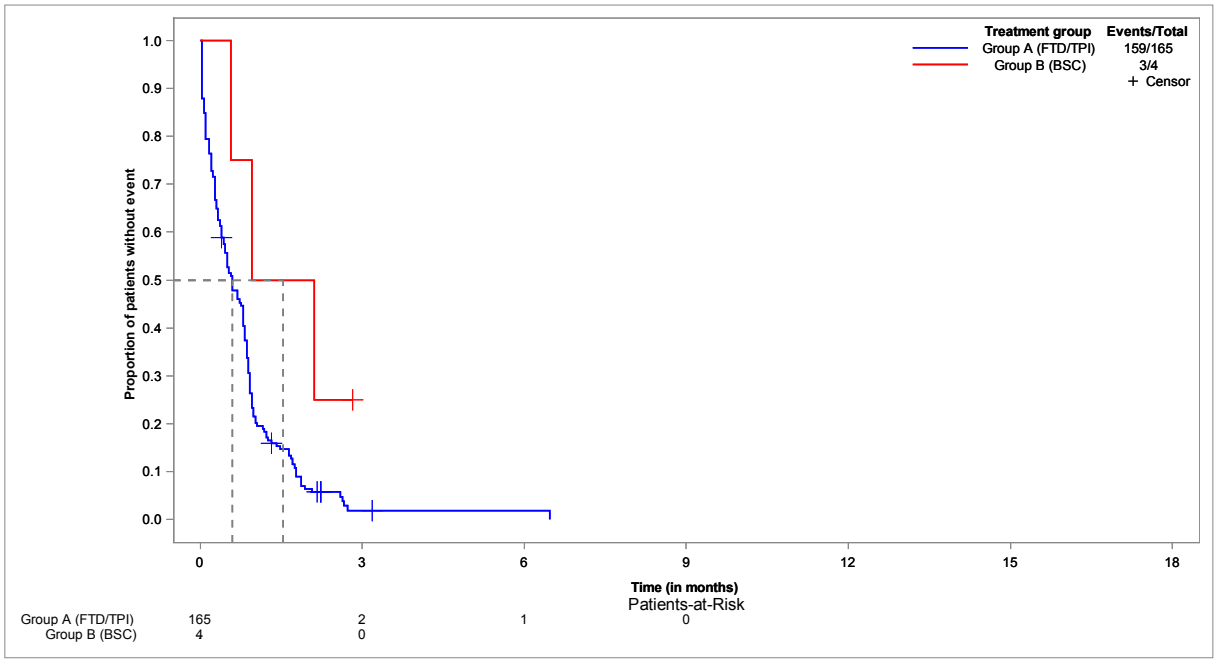

**Time to first TEAE - Kaplan-Meier analysis - subgroup: male**
**Population: Safety set, male, N=122**



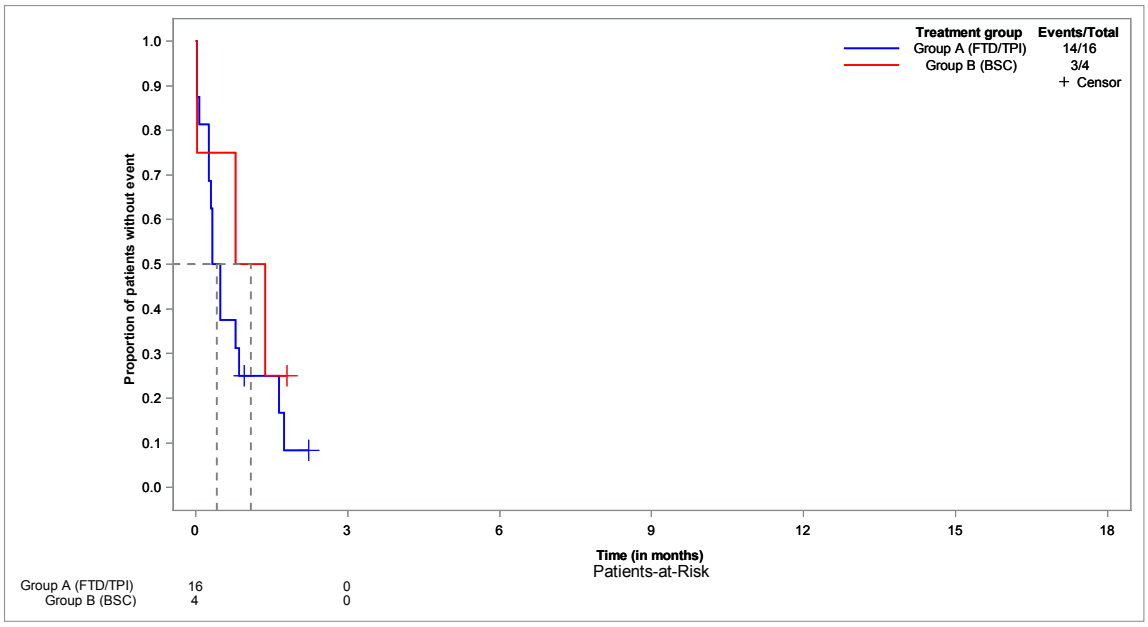
**Time to first TEAE - Kaplan-Meier analysis - subgroup: female**
**Population: Safety set, female, N=72**



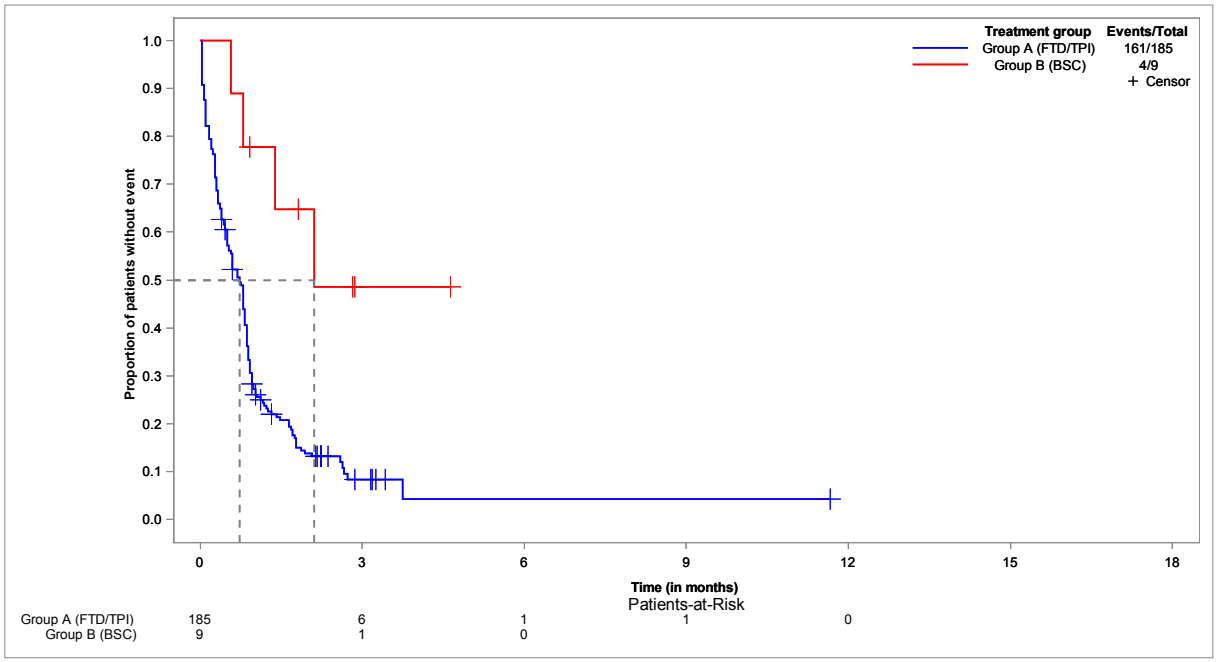

**Time to first TEAE - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Safety set, ECOG 0-1, N=169**



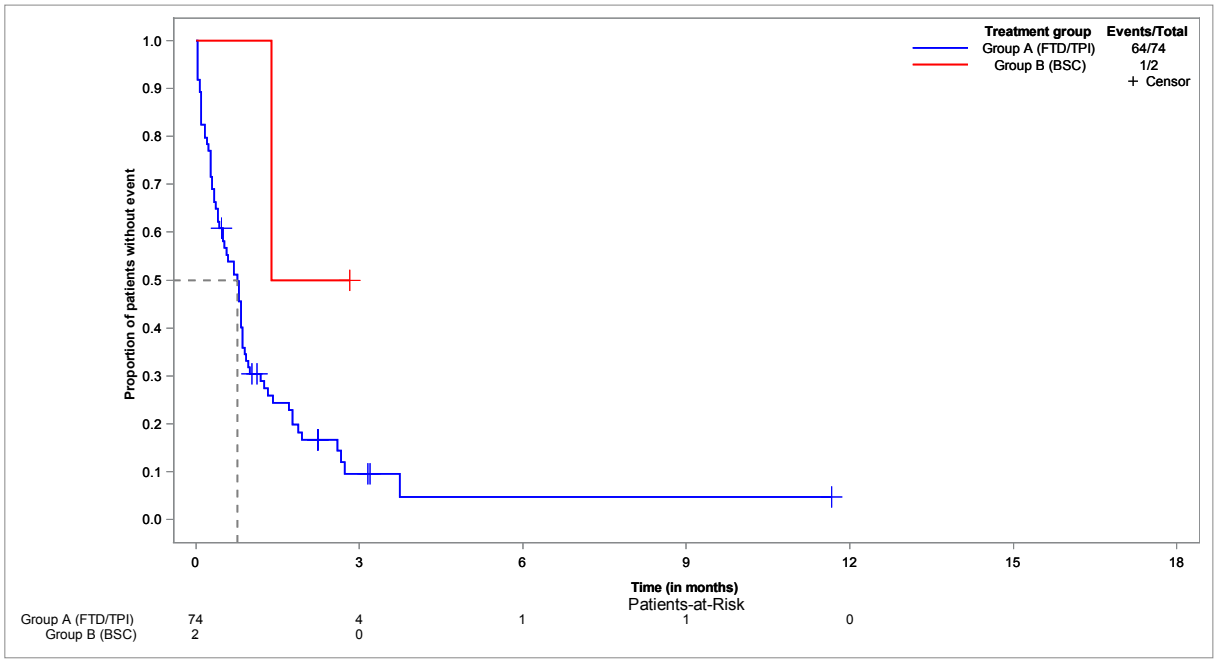
**Time to first TEAE - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Safety set, ECOG ≥ 2, N=20**



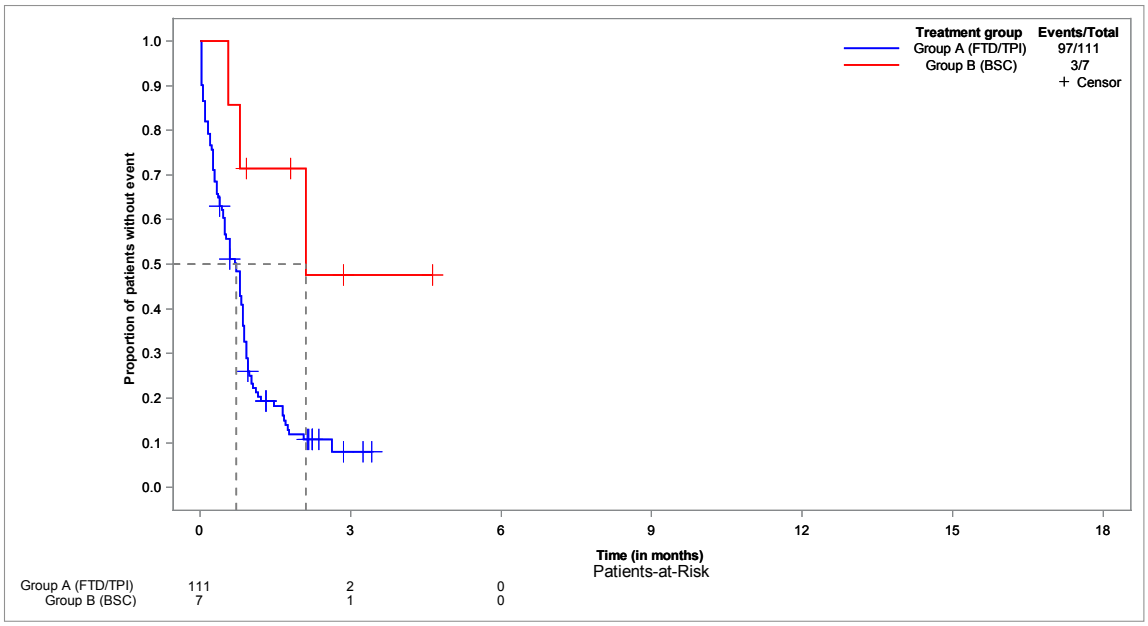

**Time to first TEAE not related to tumour progression - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



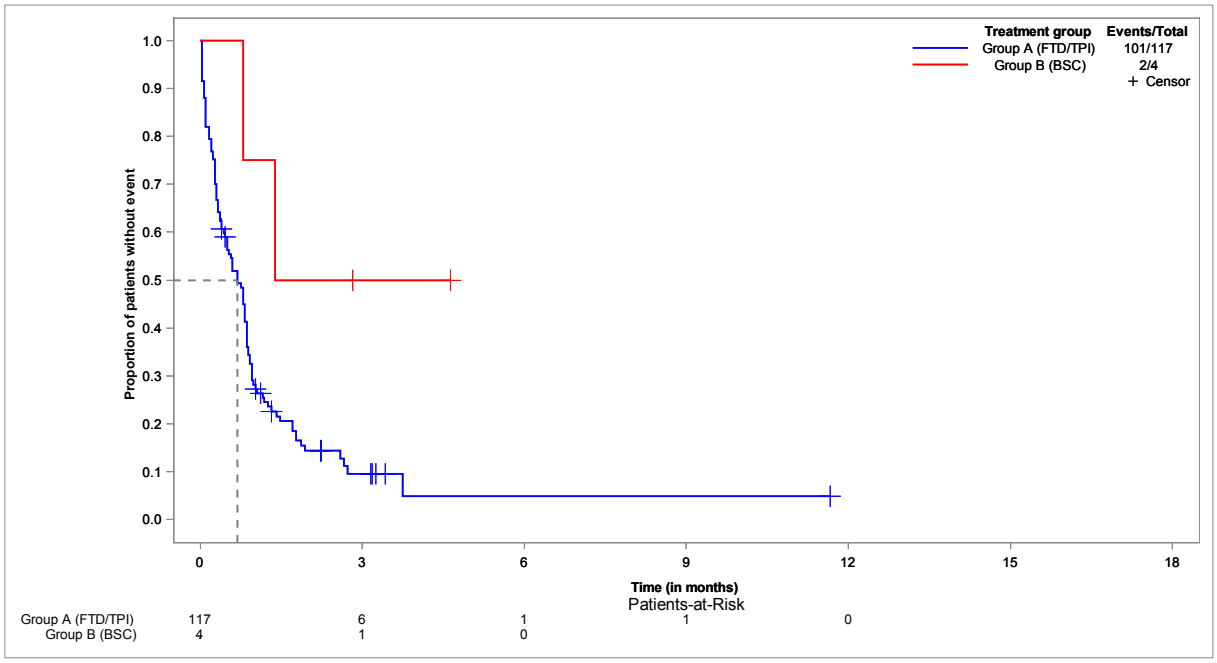
**Time to first TEAE not related to tumour progression - Kaplan-Meier analysis - subgroup: < 65 years**
**Population: Safety set, < 65 years, N=76**



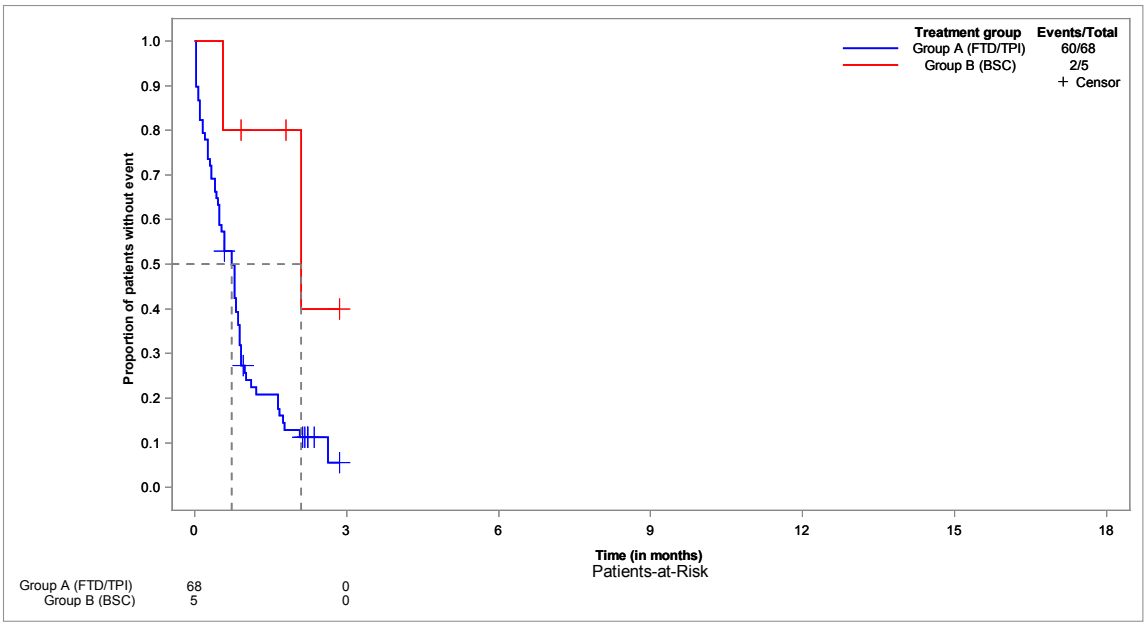

**Time to first TEAE not related to tumour progression - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Safety set, ≥ 65 years, N=118**



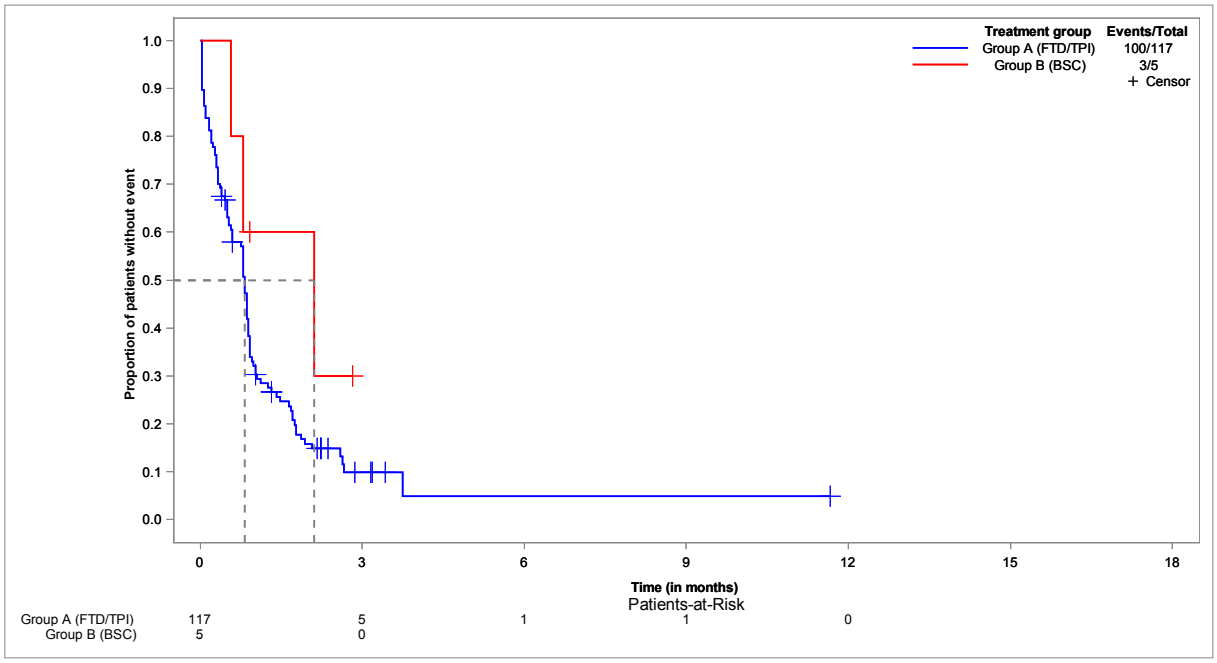
**Time to first TEAE not related to tumour progression - Kaplan-Meier analysis - subgroup: < 70 years**
**Population: Safety set, < 70 years, N=121**



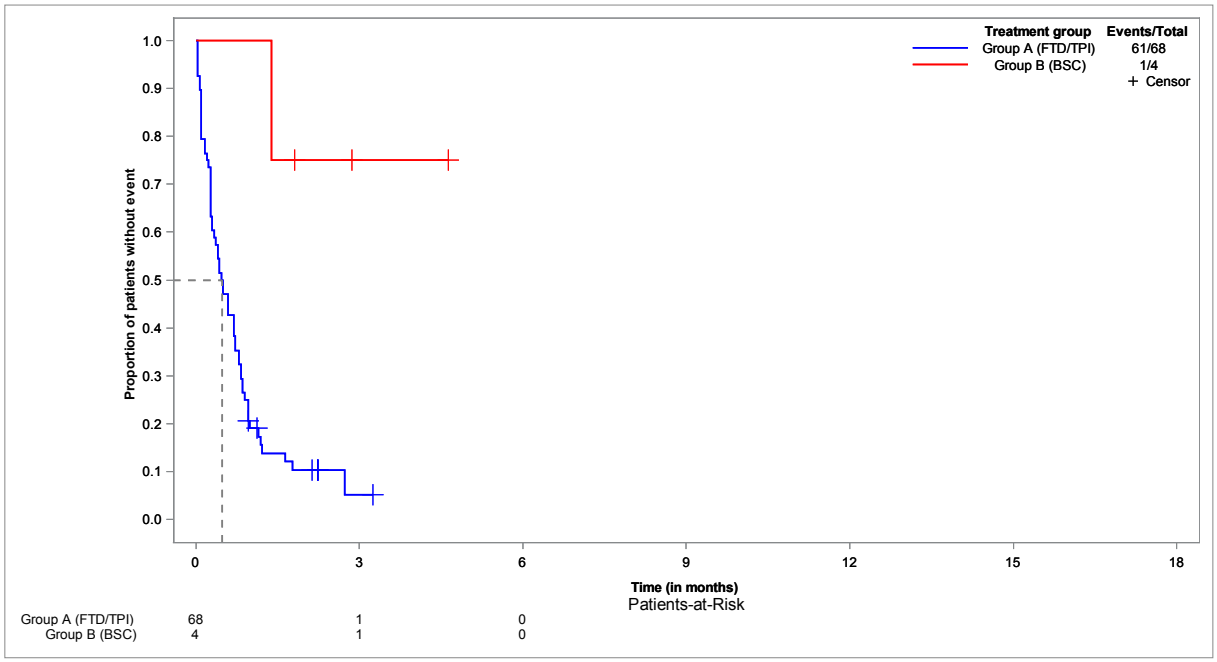

**Time to first TEAE not related to tumour progression - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Safety set, ≥ 70 years, N=73**



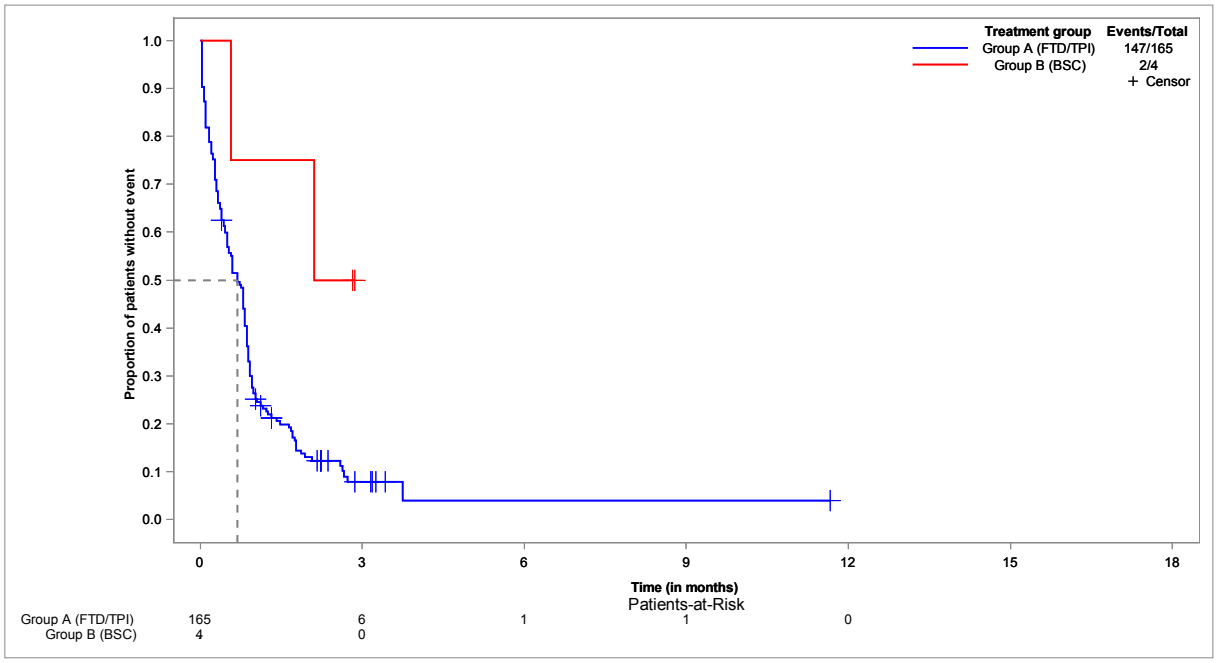
**Time to first TEAE not related to tumour progression - Kaplan-Meier analysis - subgroup: male**
**Population: Safety set, male, N=122**



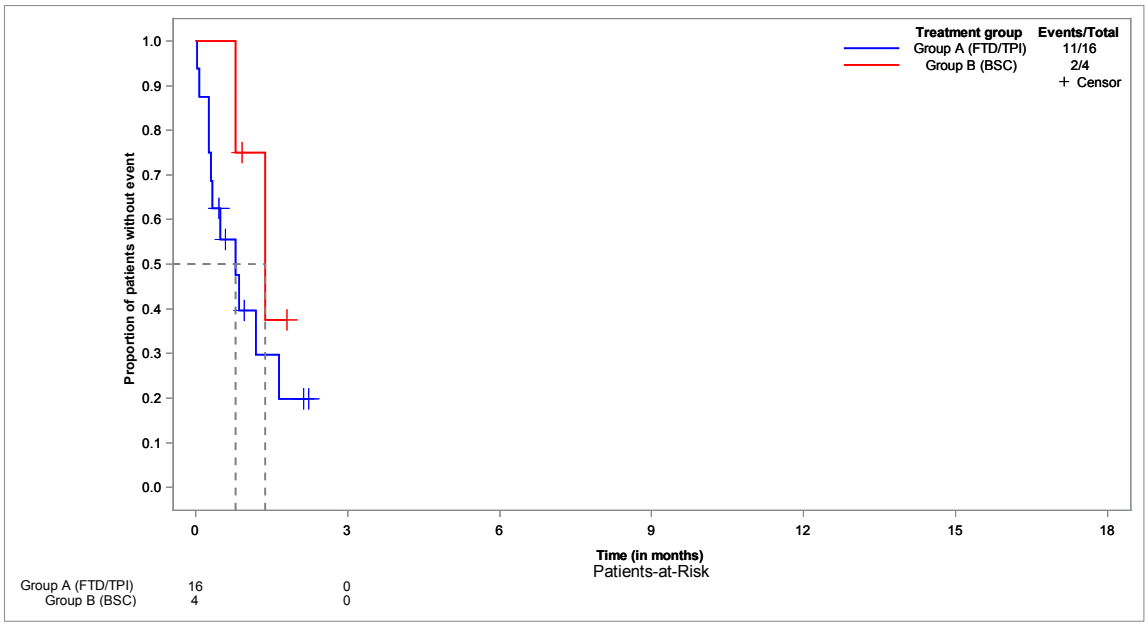

**Time to first TEAE not related to tumour progression - Kaplan-Meier analysis - subgroup: female**
**Population: Safety set, female, N=72**



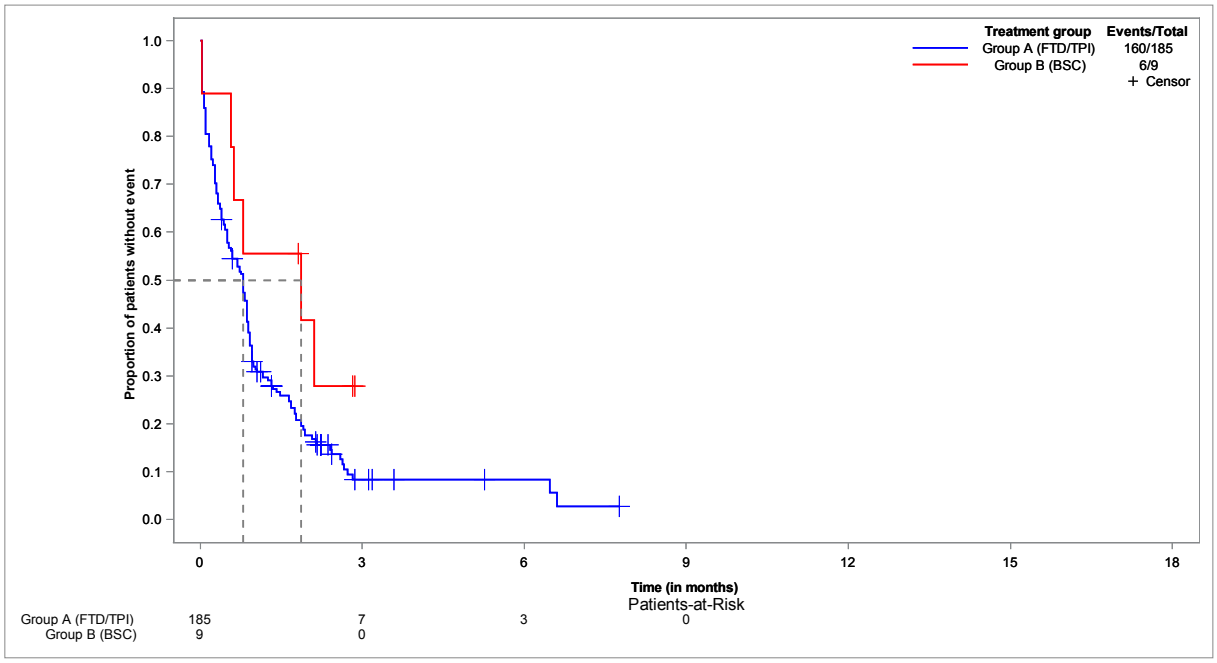
**Time to first TEAE not related to tumour progression - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Safety set, ECOG 0-1, N=169**



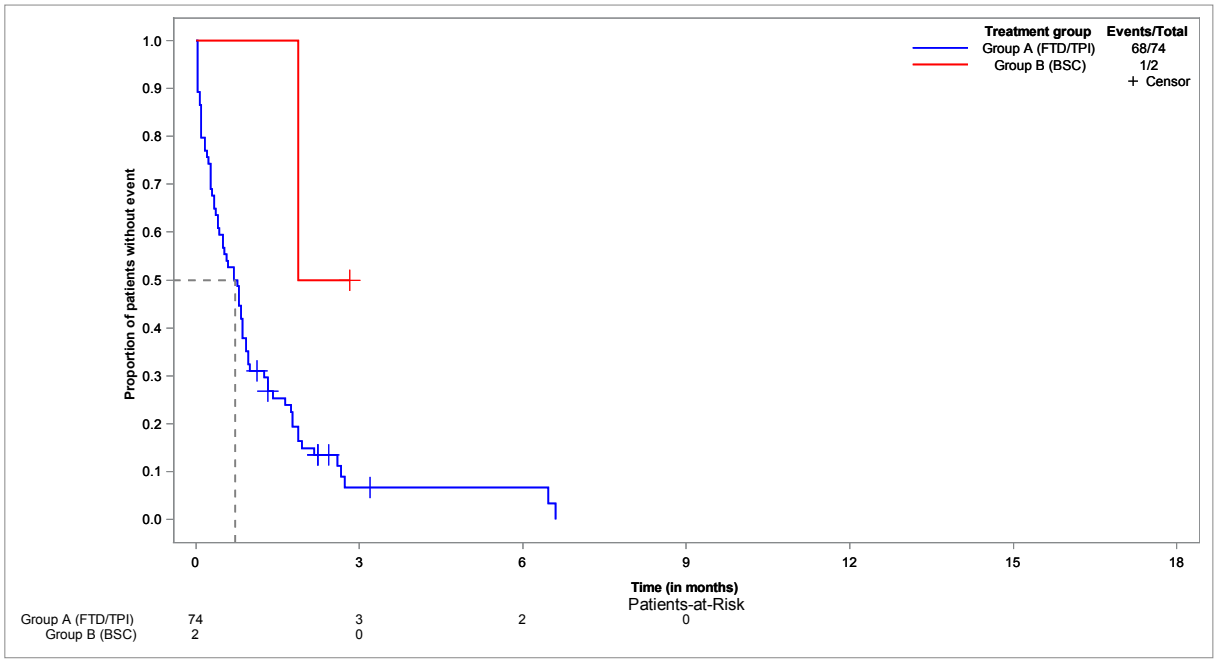

**Time to first TEAE not related to tumour progression - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Safety set, ECOG ≥ 2, N=20**



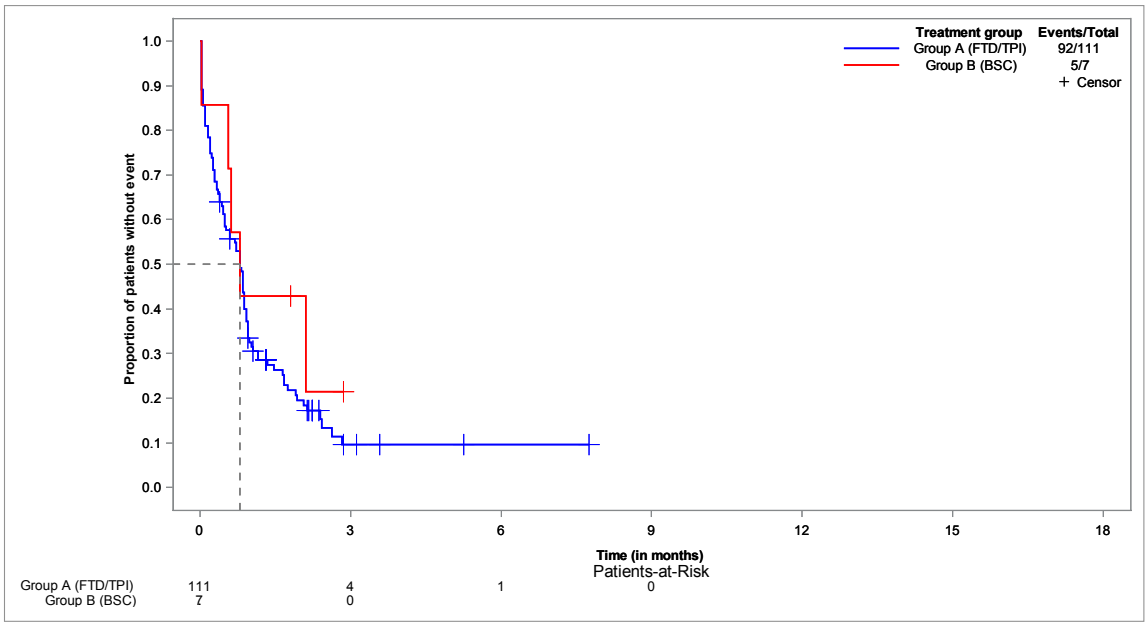
**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 1-2 - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



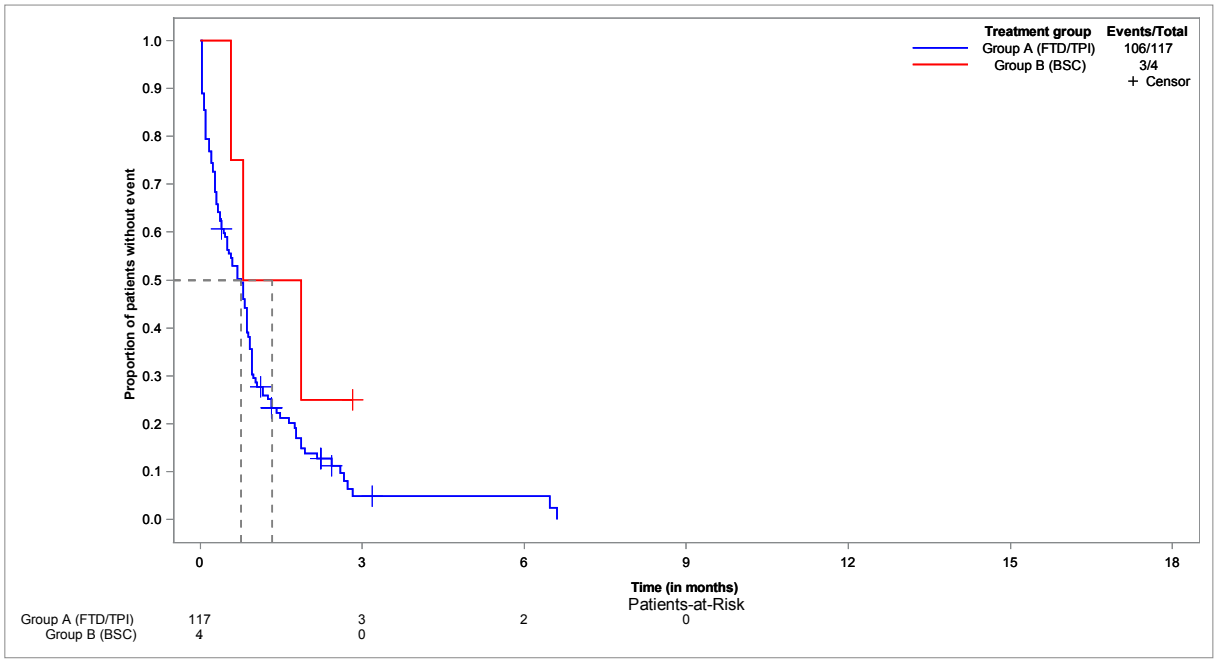

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 1-2 - Kaplan-Meier analysis - subgroup: < 65 years**
**Population: Safety set, < 65 years, N=76**



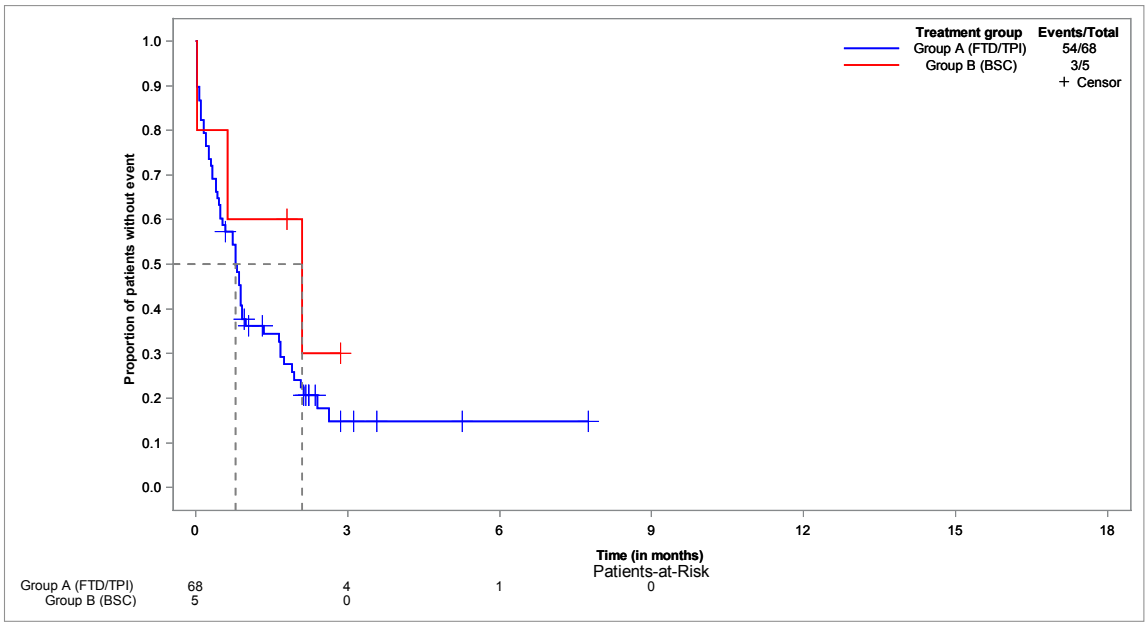
**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 1-2 - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Safety set, ≥ 65 years, N=118**



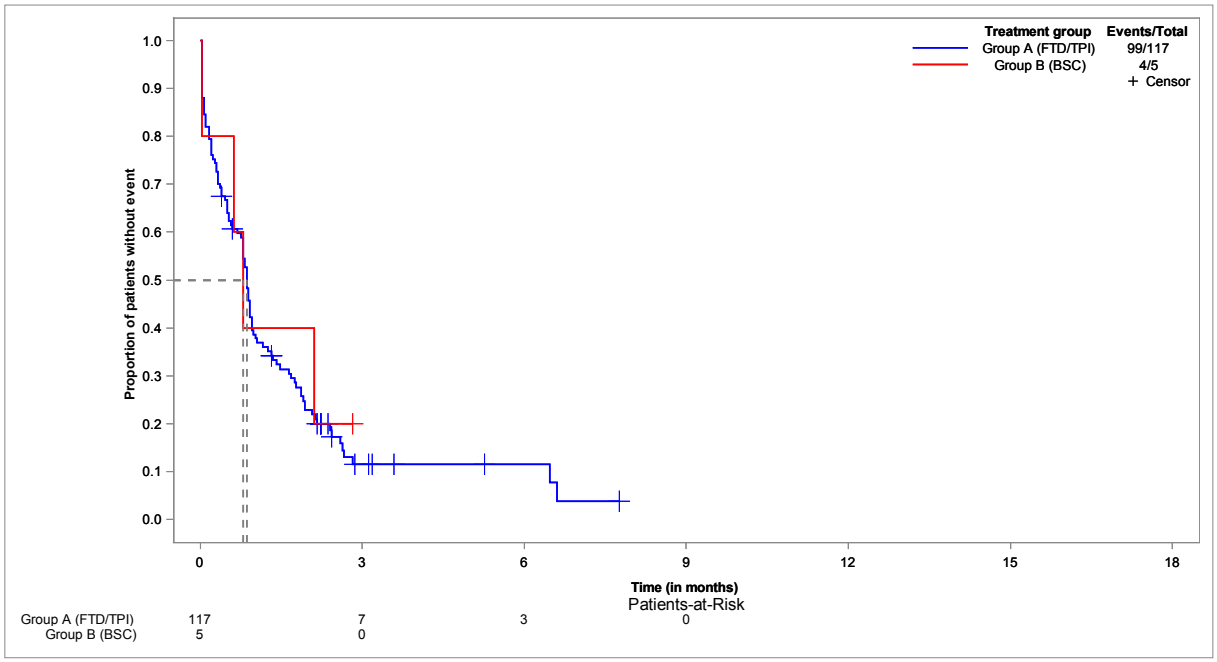

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 1-2 - Kaplan-Meier analysis - subgroup: < 70 years**
**Population: Safety set, < 70 years, N=121**



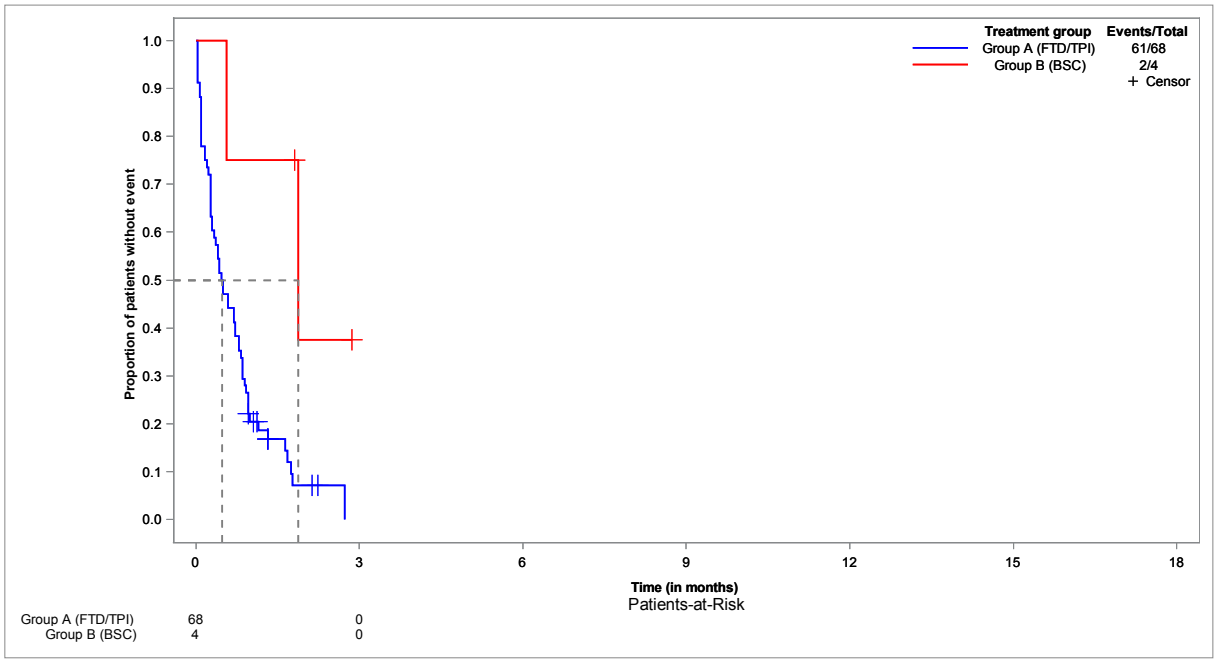
**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 1-2 - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Safety set, ≥ 70 years, N=73**



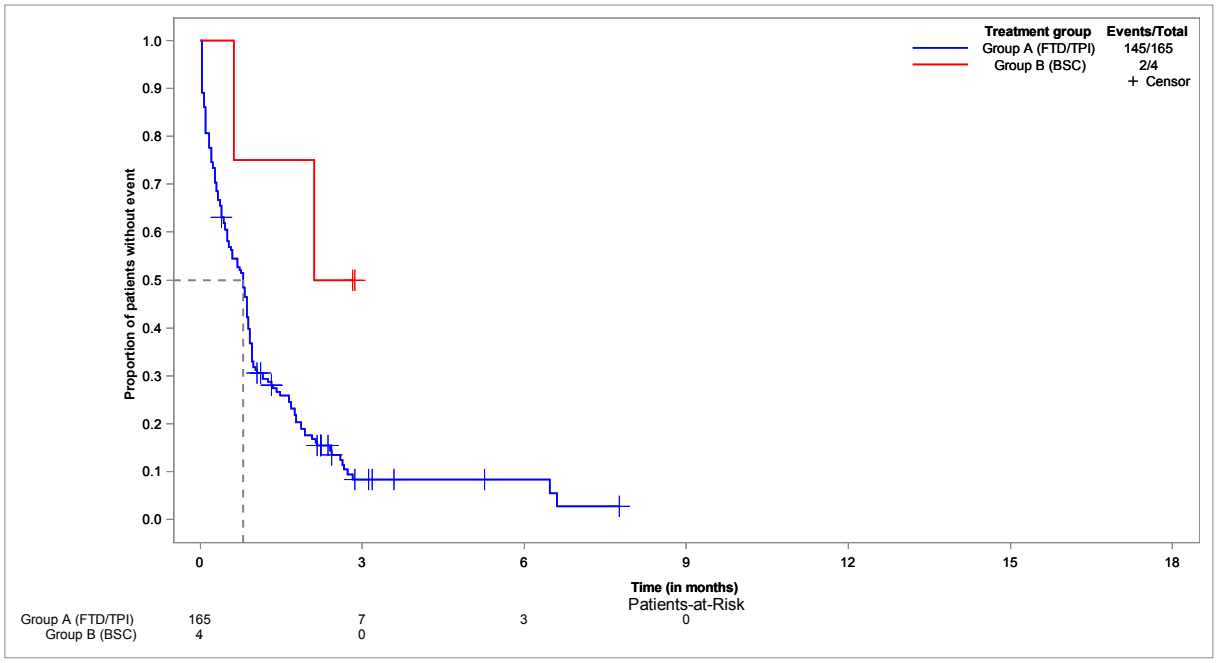

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 1-2 - Kaplan-Meier analysis - subgroup: male**
**Population: Safety set, male, N=122**



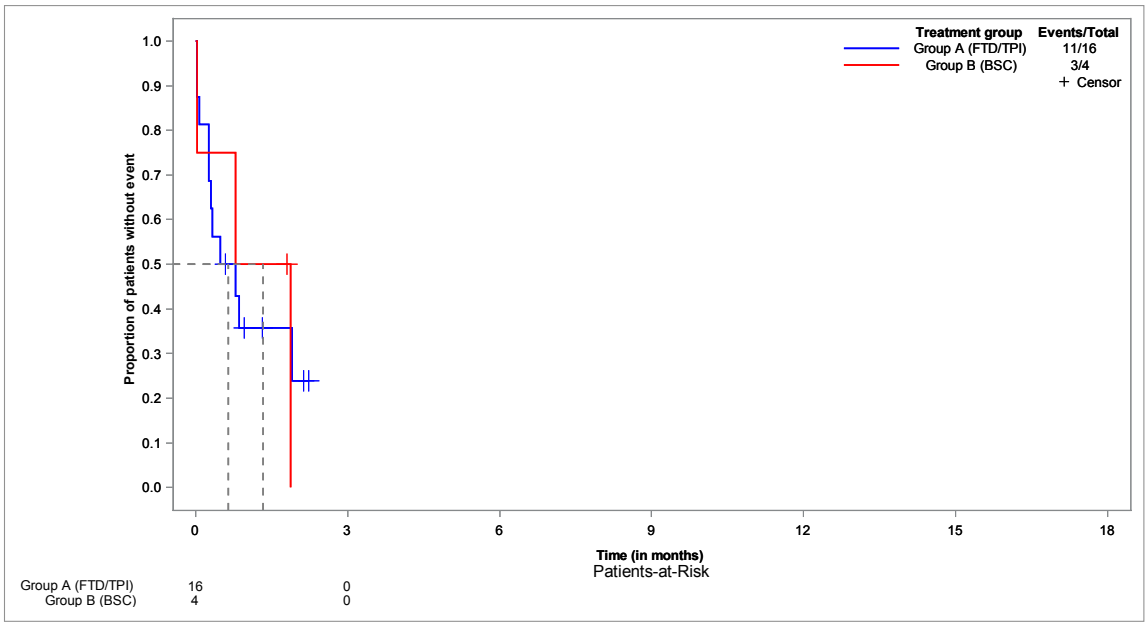
**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 1-2 - Kaplan-Meier analysis - subgroup: female**
**Population: Safety set, female, N=72**



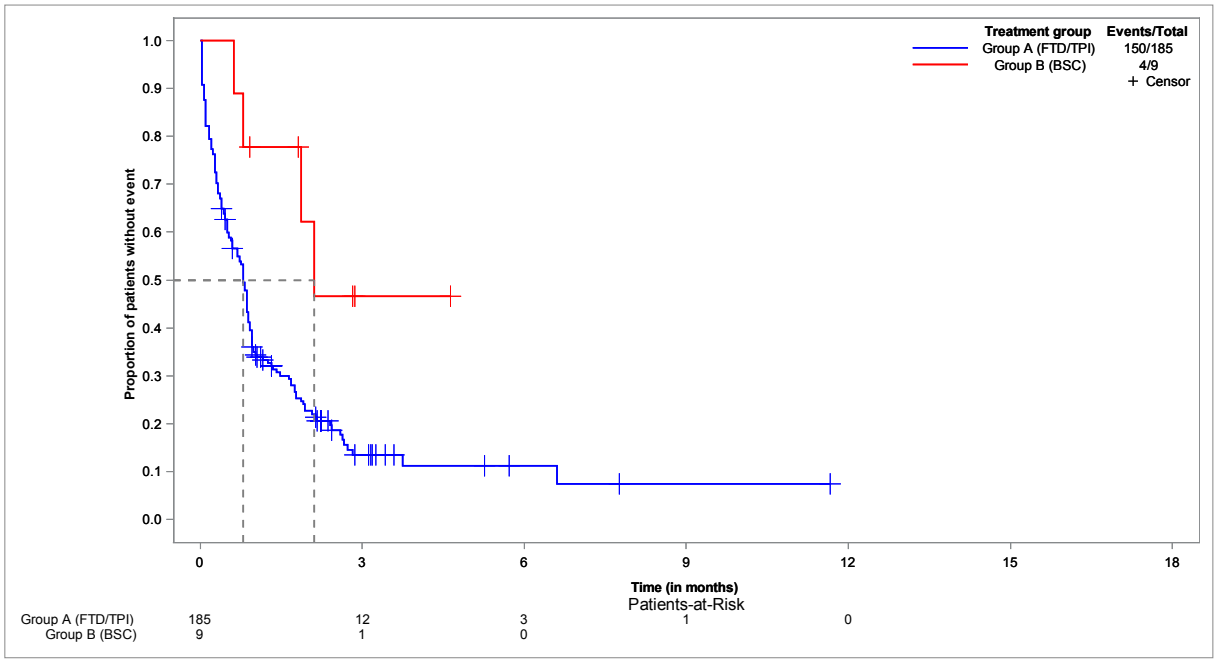

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 1-2 - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Safety set, ECOG 0-1, N=169**



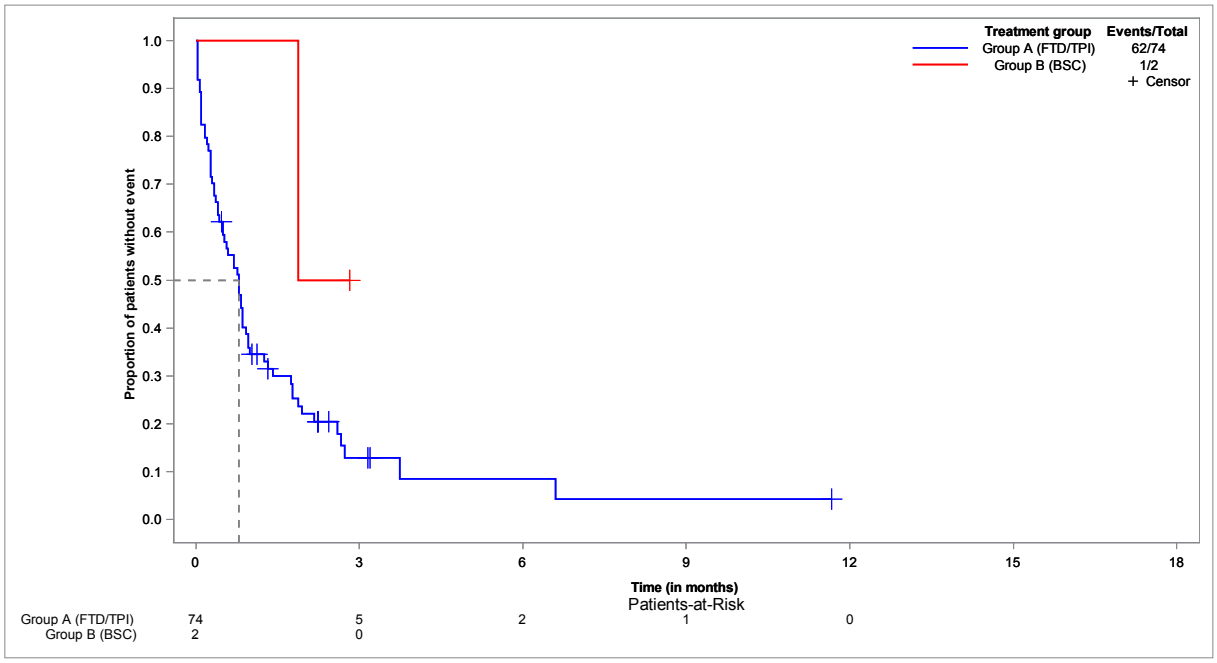
**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 1-2 - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Safety set, ECOG ≥ 2, N=20**



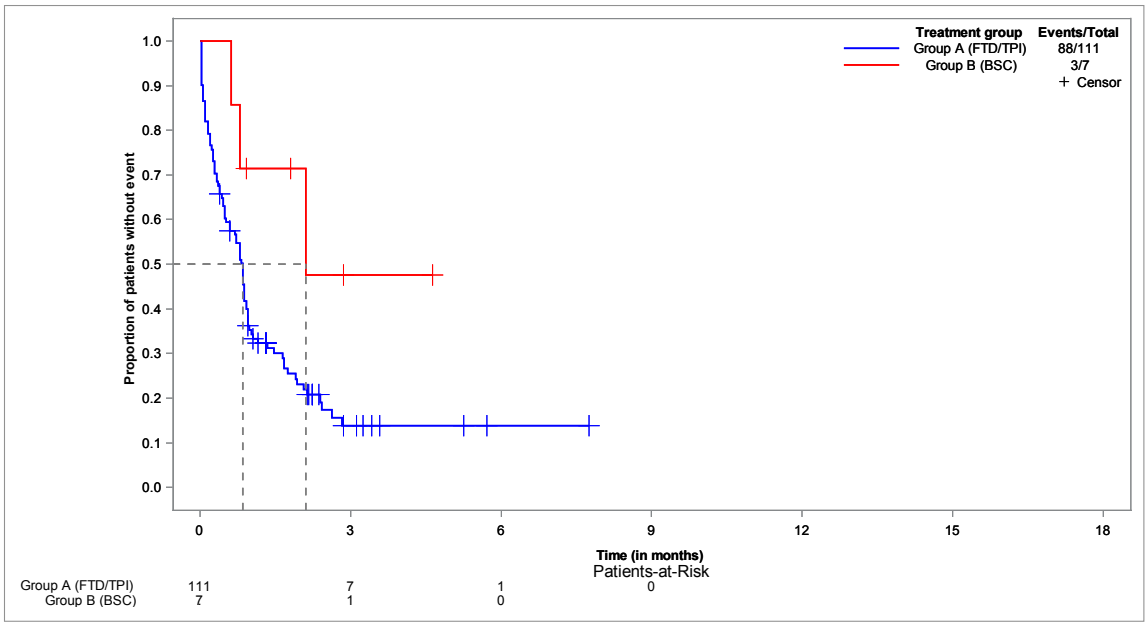

**Time to first TEAE not related to tumour progression with NCI-CTCAE grade 1-2 - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



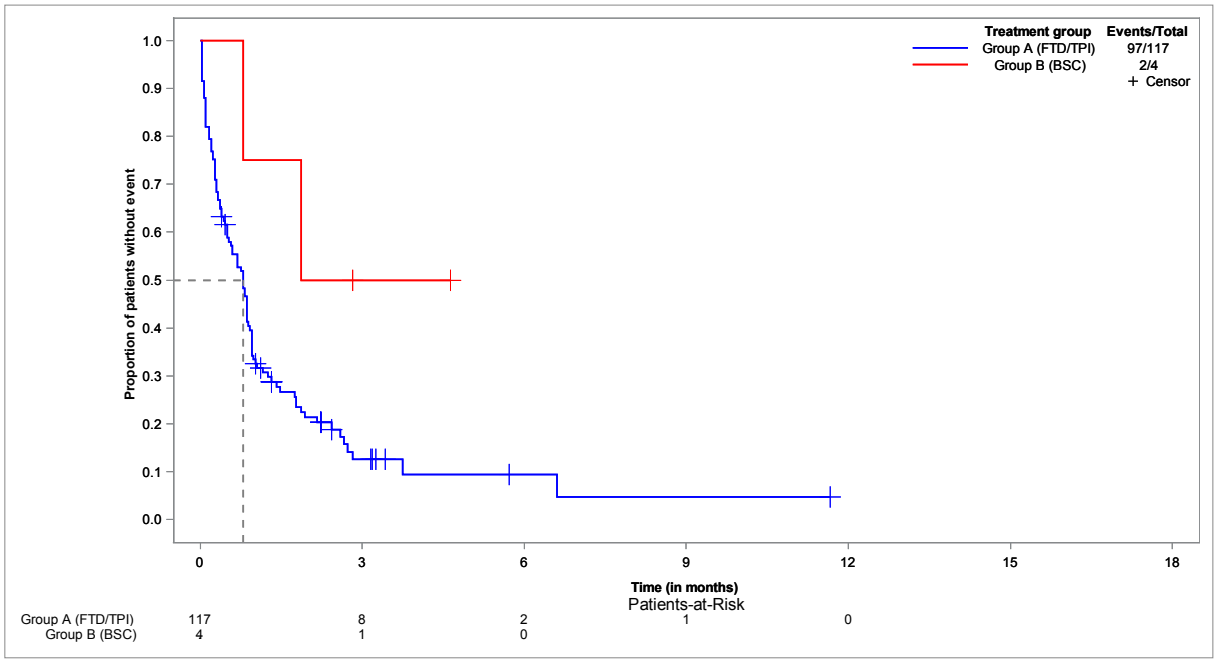
**Time to first TEAE not related to tumour progression with NCI-CTCAE grade 1-2 - Kaplan-Meier analysis - subgroup: < 65 years**
**Population: Safety set, < 65 years, N=76**



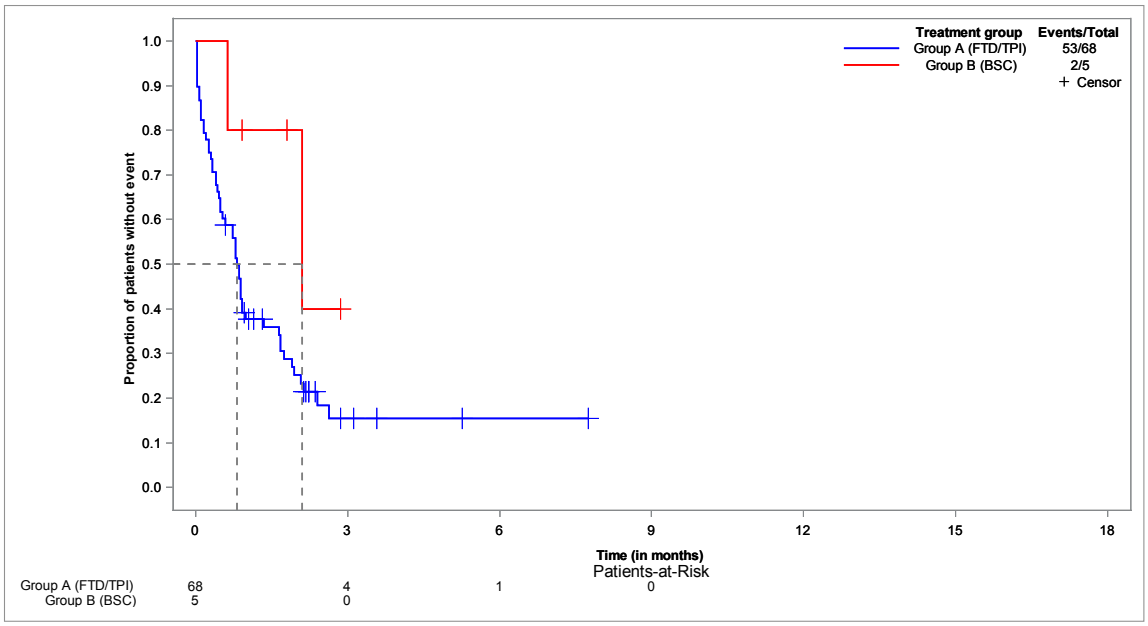

**Time to first TEAE not related to tumour progression with NCI-CTCAE grade 1-2 - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Safety set, ≥ 65 years, N=118**



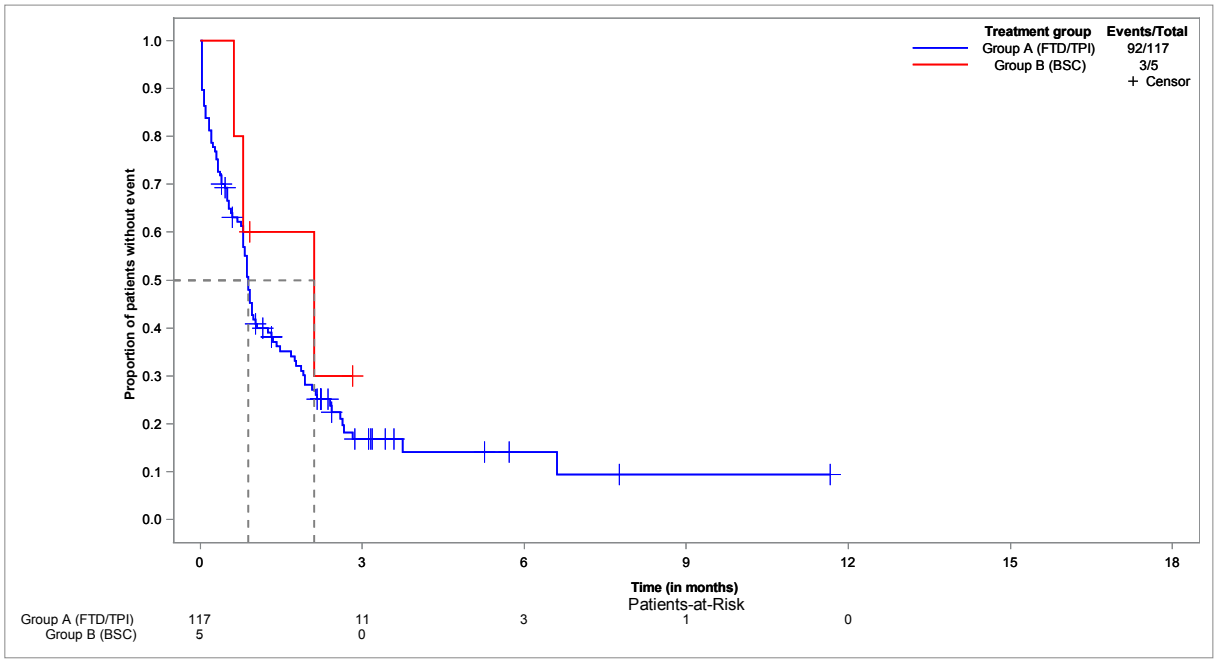
**Time to first TEAE not related to tumour progression with NCI-CTCAE grade 1-2 - Kaplan-Meier analysis - subgroup: < 70 years**
**Population: Safety set, < 70 years, N=121**



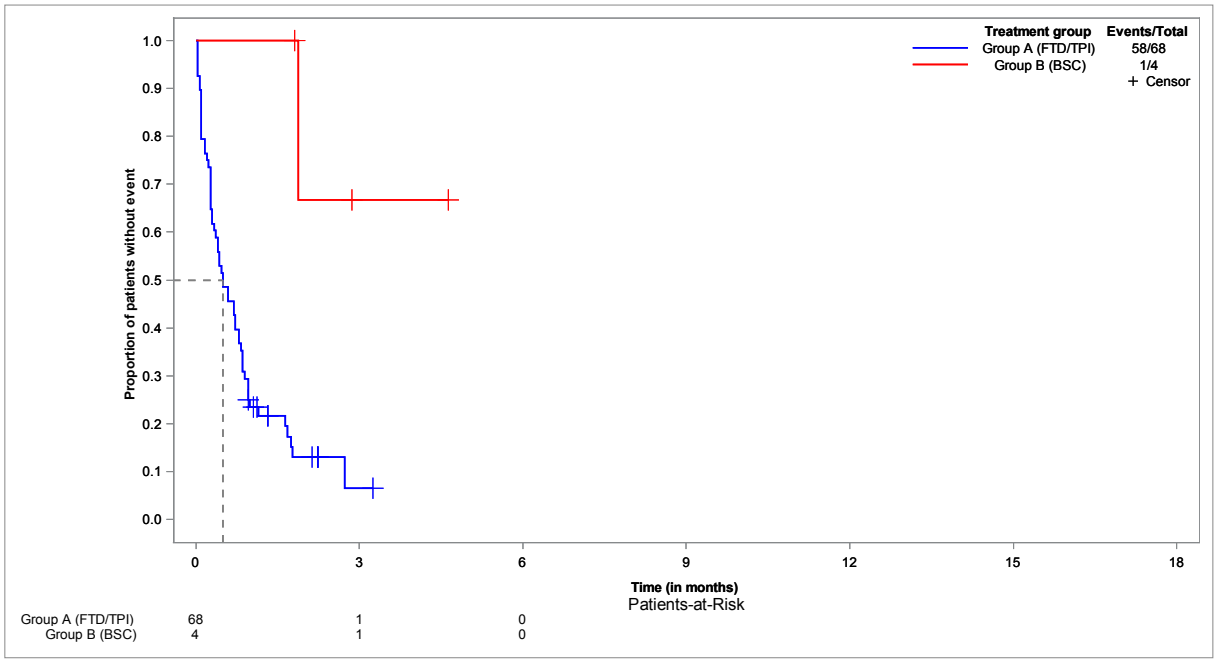

**Time to first TEAE not related to tumour progression with NCI-CTCAE grade 1-2 - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Safety set, ≥ 70 years, N=73**



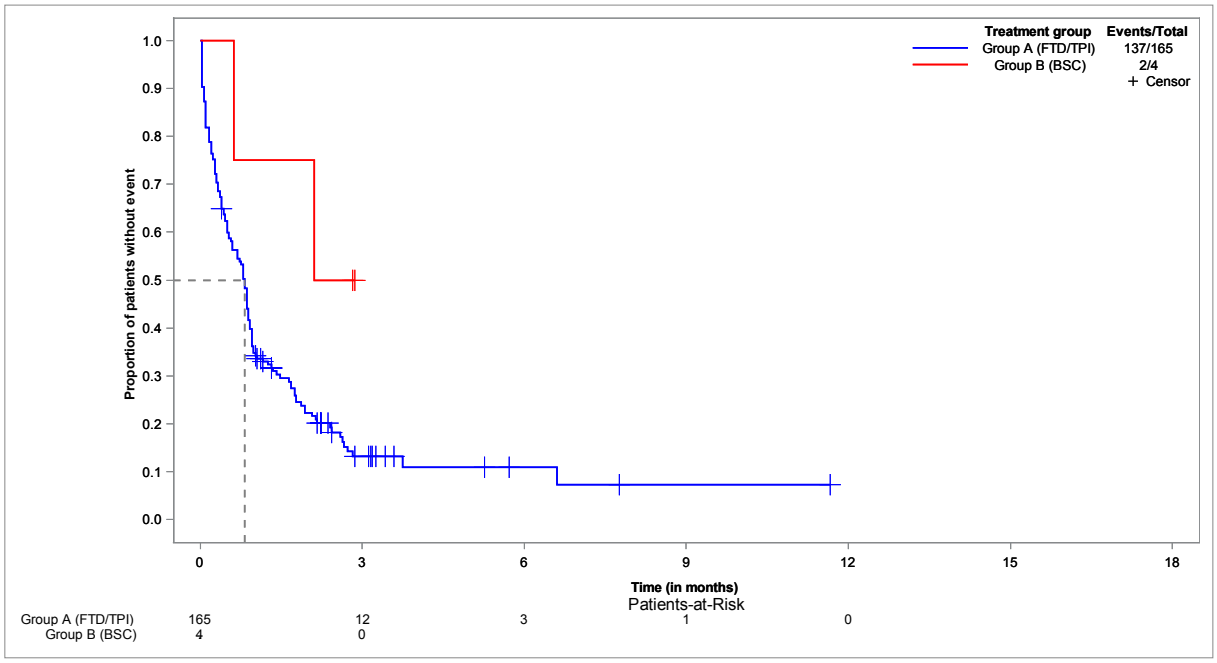
**Time to first TEAE not related to tumour progression with NCI-CTCAE grade 1-2 - Kaplan-Meier analysis - subgroup: male**
**Population: Safety set, male, N=122**



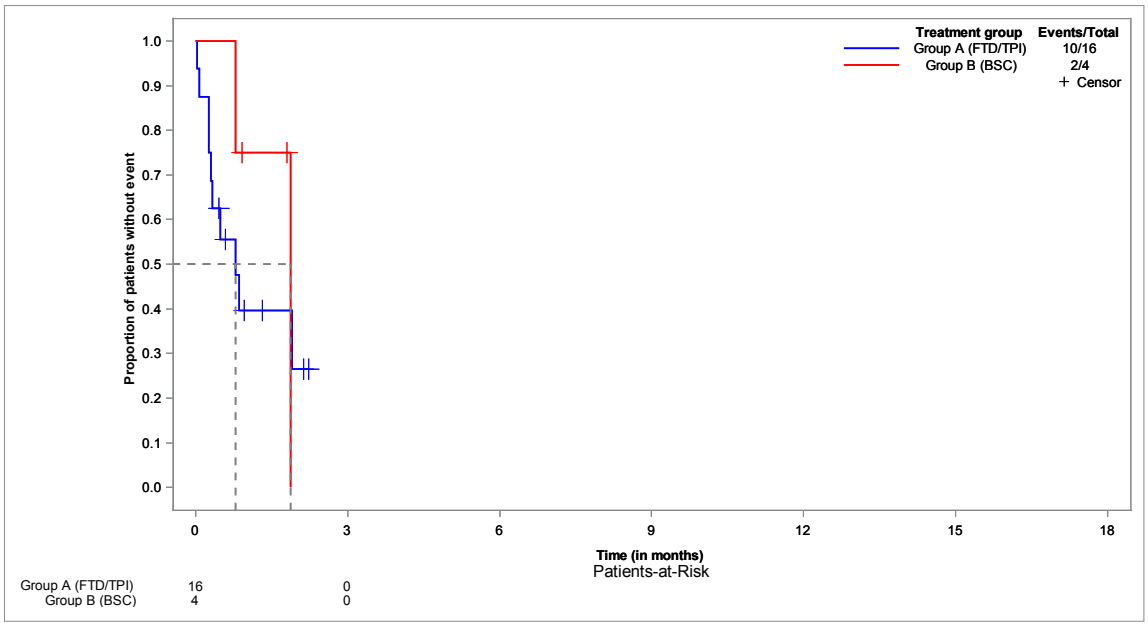

**Time to first TEAE not related to tumour progression with NCI-CTCAE grade 1-2 - Kaplan-Meier analysis - subgroup: female**
**Population: Safety set, female, N=72**



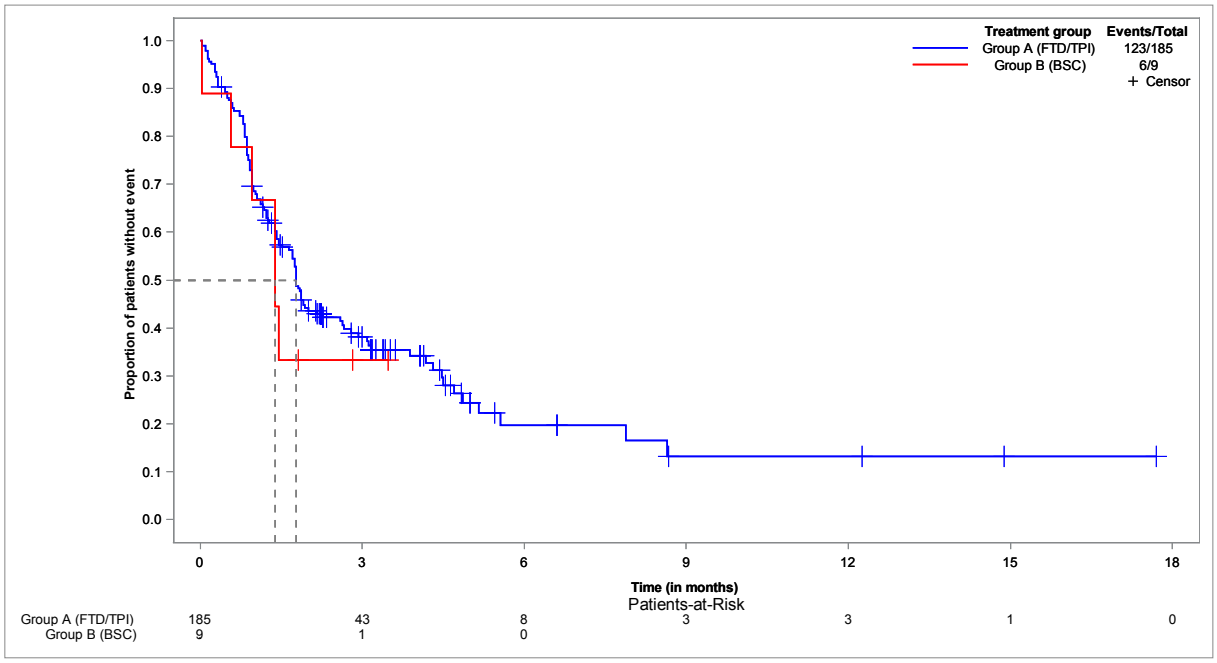
**Time to first TEAE not related to tumour progression with NCI-CTCAE grade 1-2 - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Safety set, ECOG 0-1, N=169**



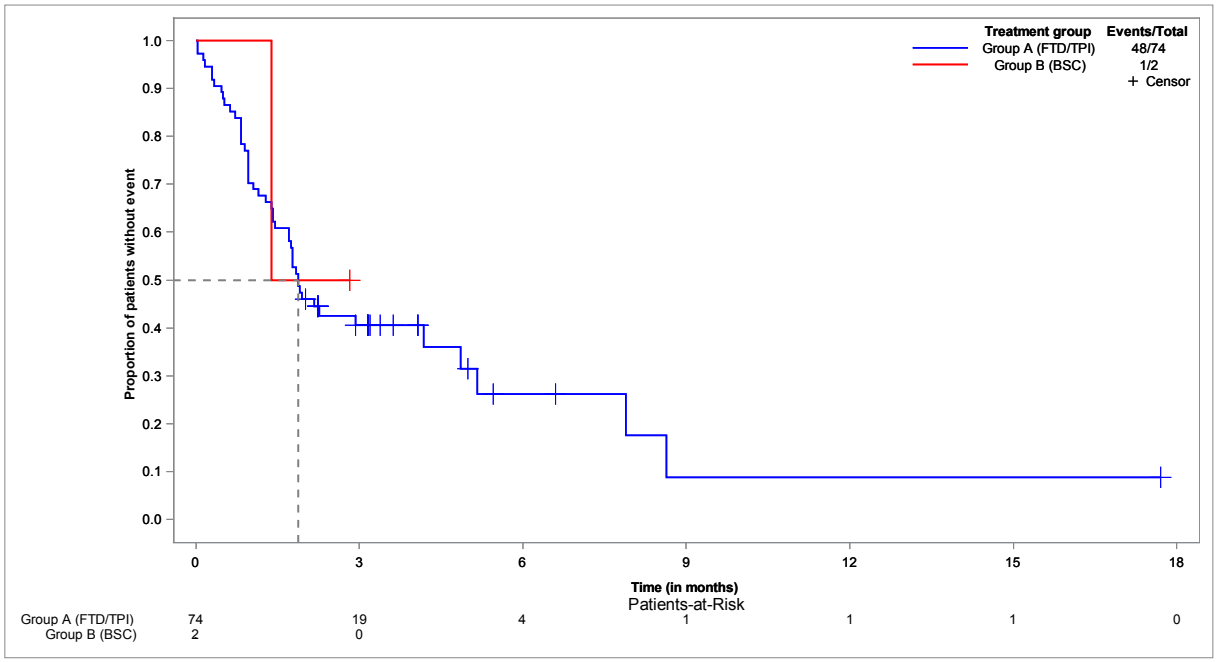

**Time to first TEAE not related to tumour progression with NCI-CTCAE grade 1-2 - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Safety set, ECOG ≥ 2, N=20**



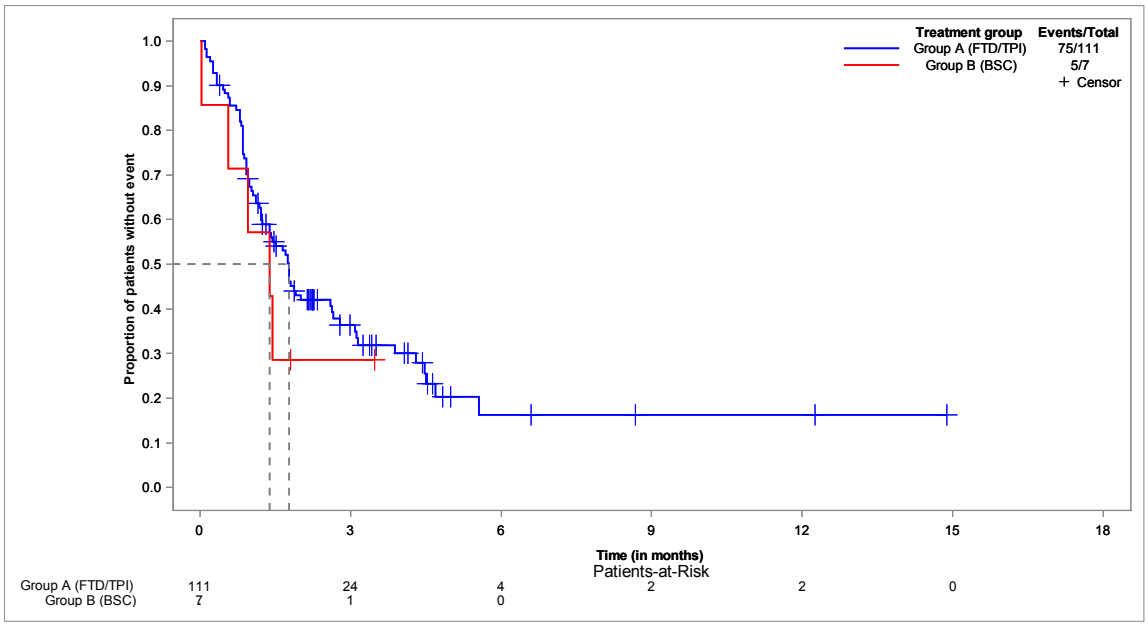
**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



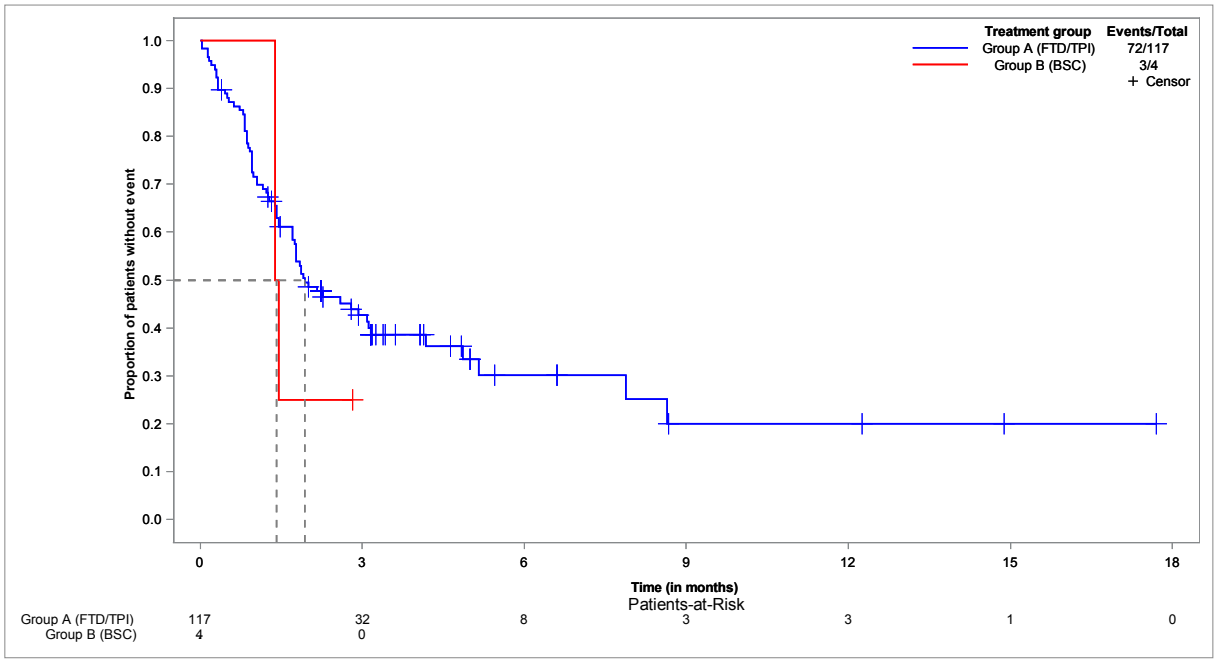

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 - Kaplan-Meier analysis - subgroup: < 65 years**
**Population: Safety set, < 65 years, N=76**



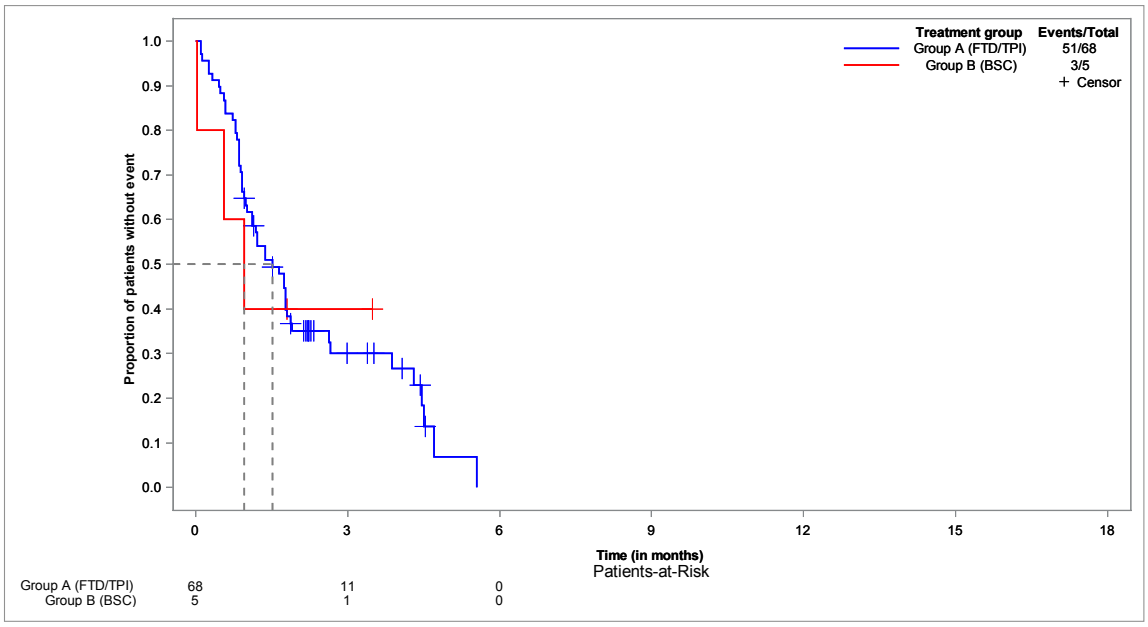
**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Safety set, ≥ 65 years, N=118**



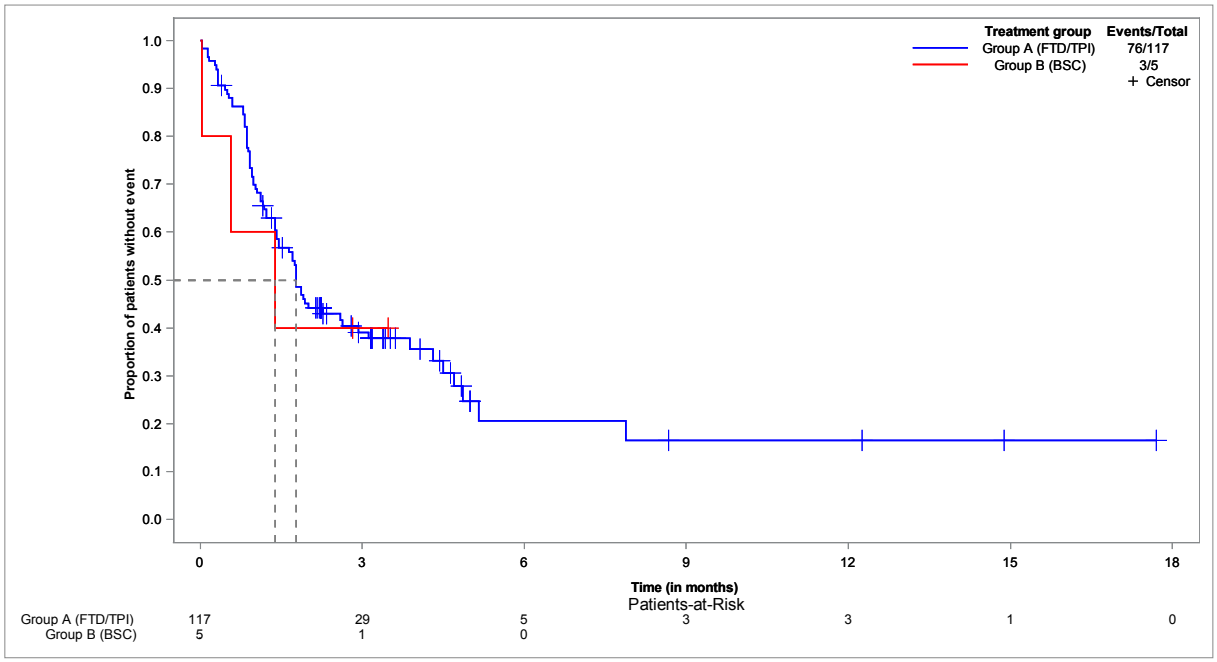

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 - Kaplan-Meier analysis - subgroup: < 70 years**
**Population: Safety set, < 70 years, N=121**



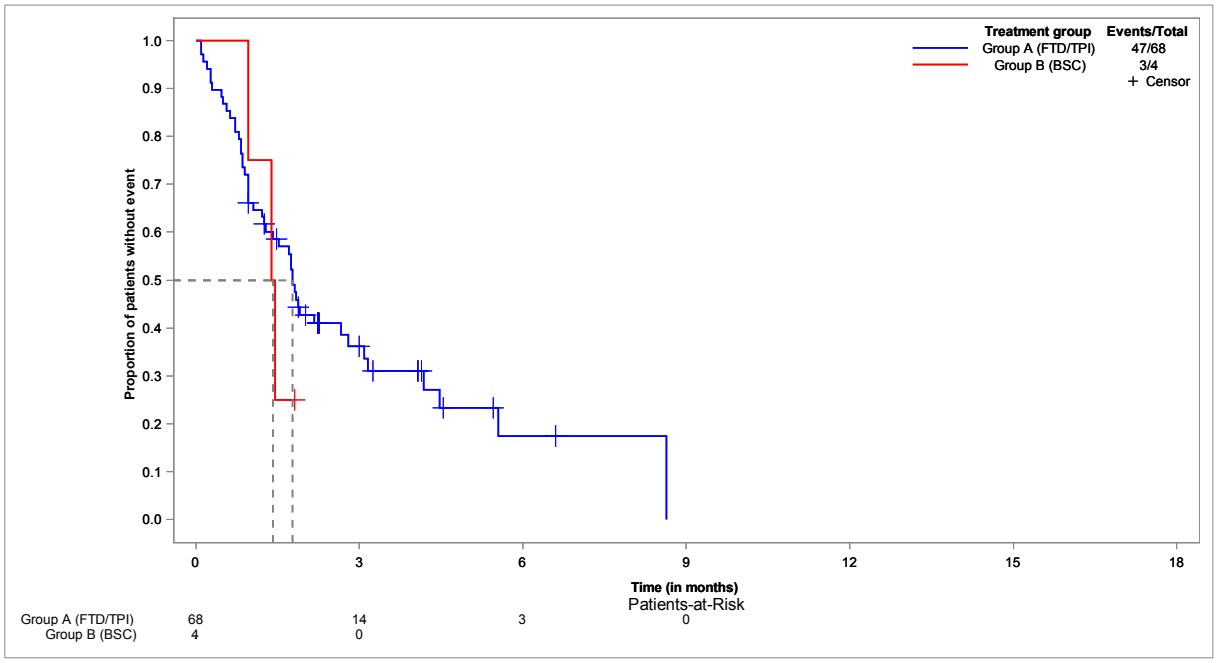
**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Safety set, ≥ 70 years, N=73**



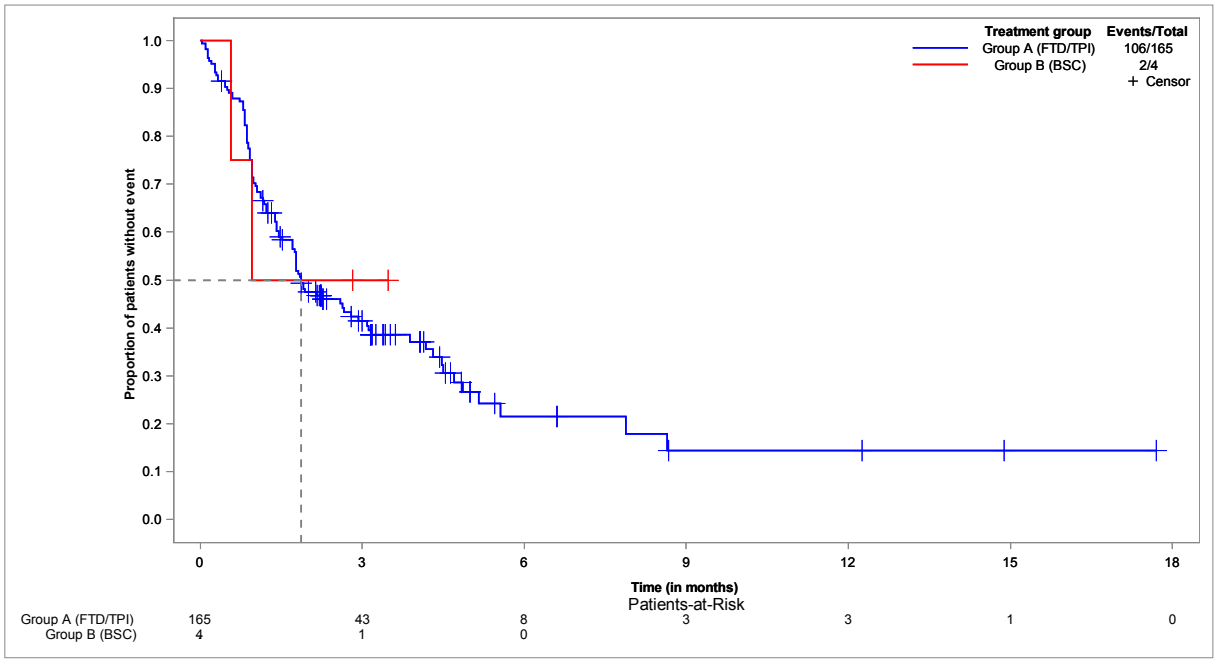

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 - Kaplan-Meier analysis - subgroup: male**
**Population: Safety set, male, N=122**



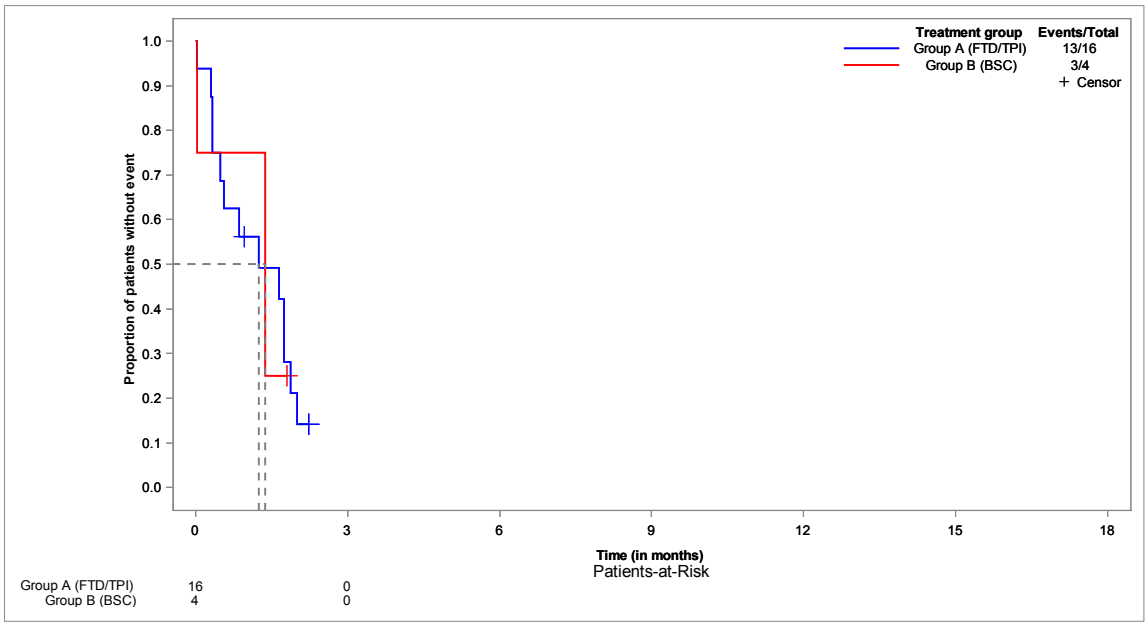
**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 - Kaplan-Meier analysis - subgroup: female**
**Population: Safety set, female, N=72**



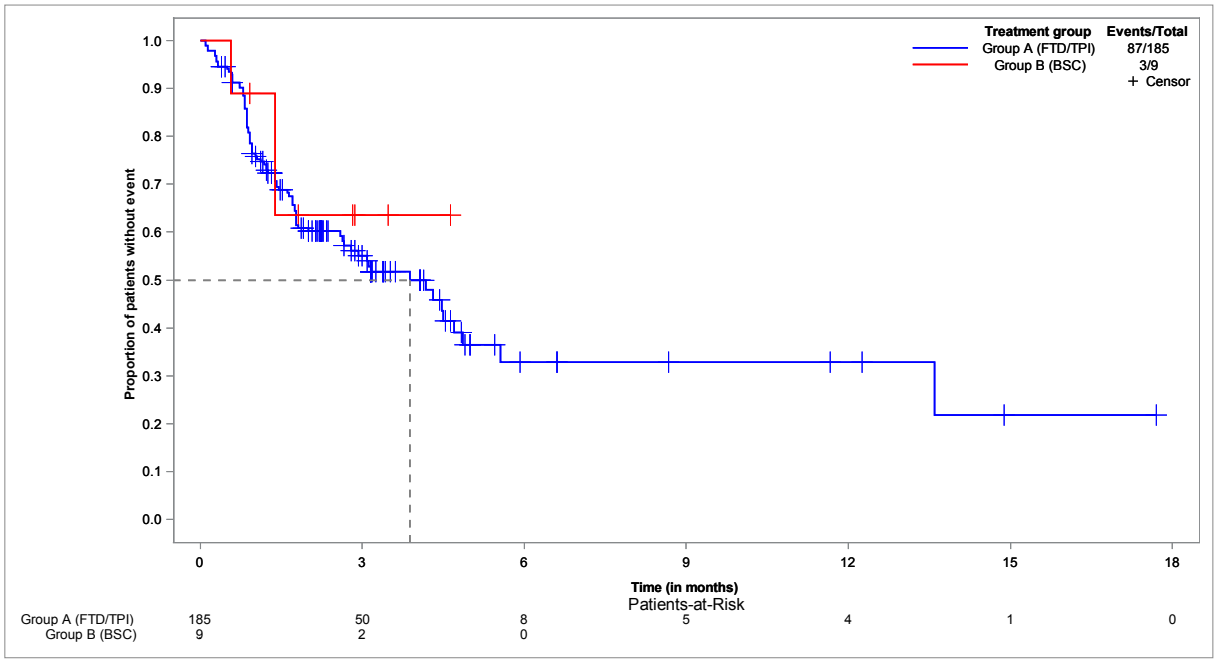

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Safety set, ECOG 0-1, N=169**



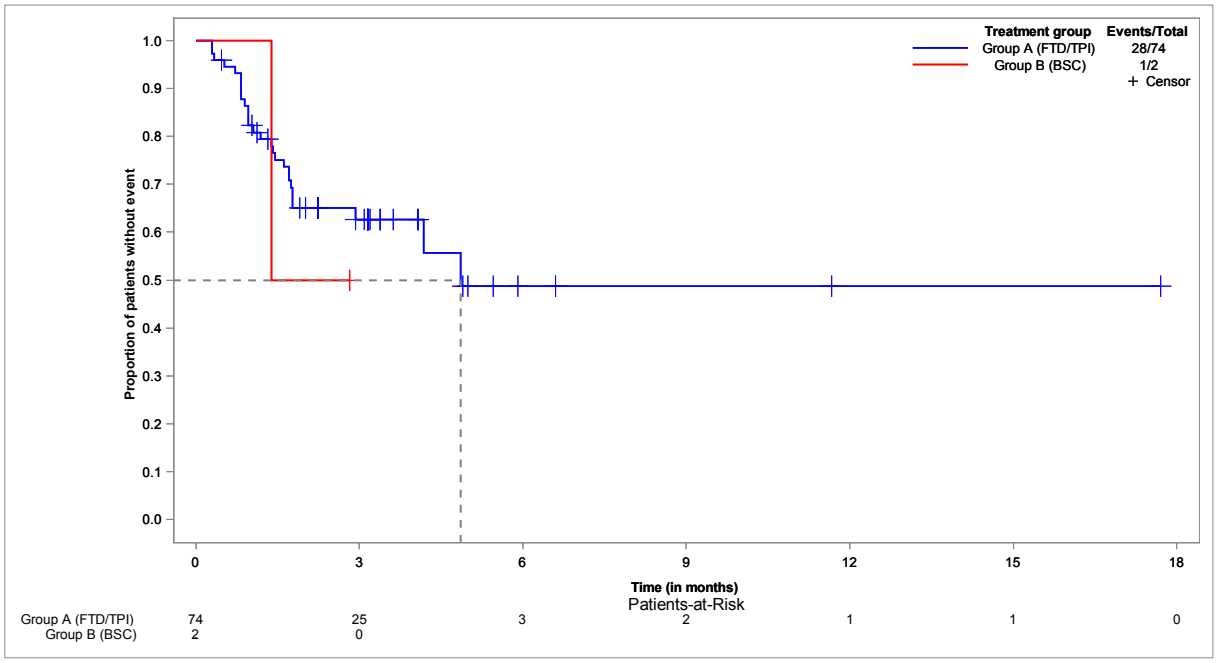
**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Safety set, ECOG ≥ 2, N=20**



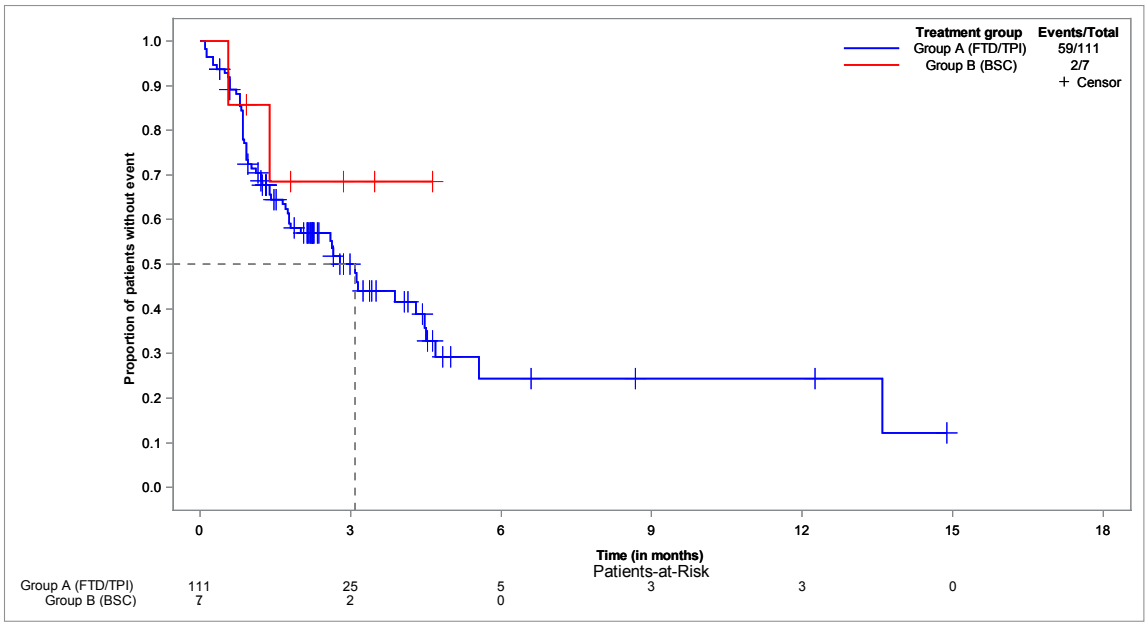

**Time to first TEAE not related to tumour progression with NCI-CTCAE grade 3-5 - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



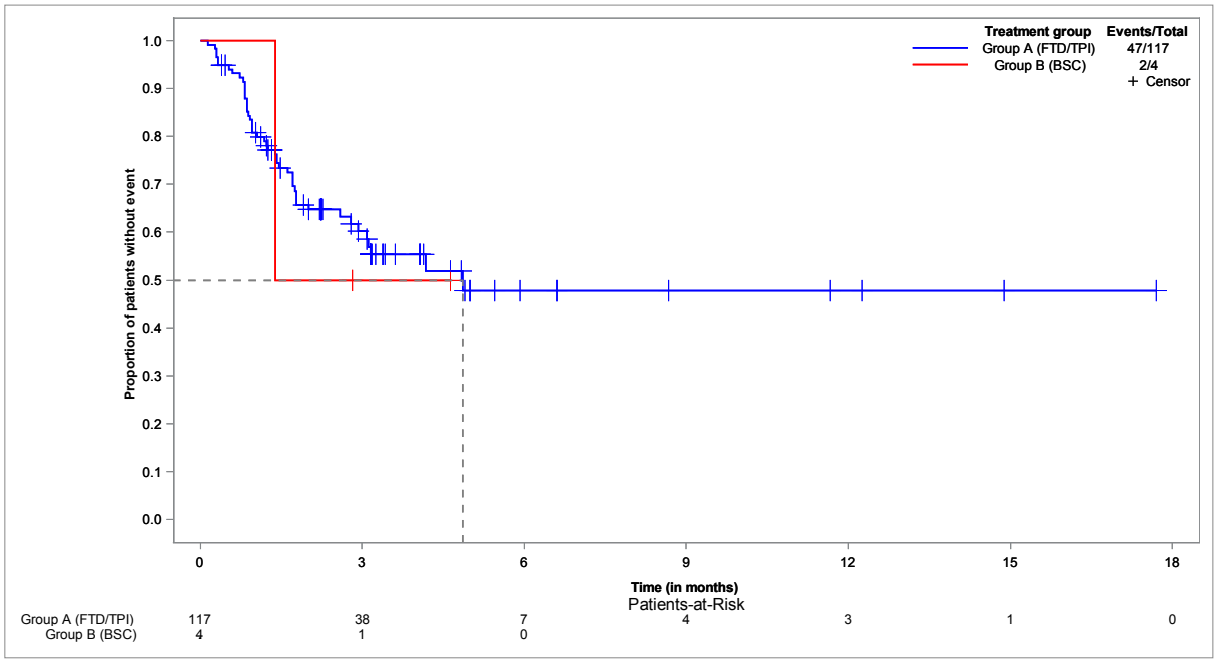
**Time to first TEAE not related to tumour progression with NCI-CTCAE grade 3-5 - Kaplan-Meier analysis - subgroup: < 65 years**
**Population: Safety set, < 65 years, N=76**



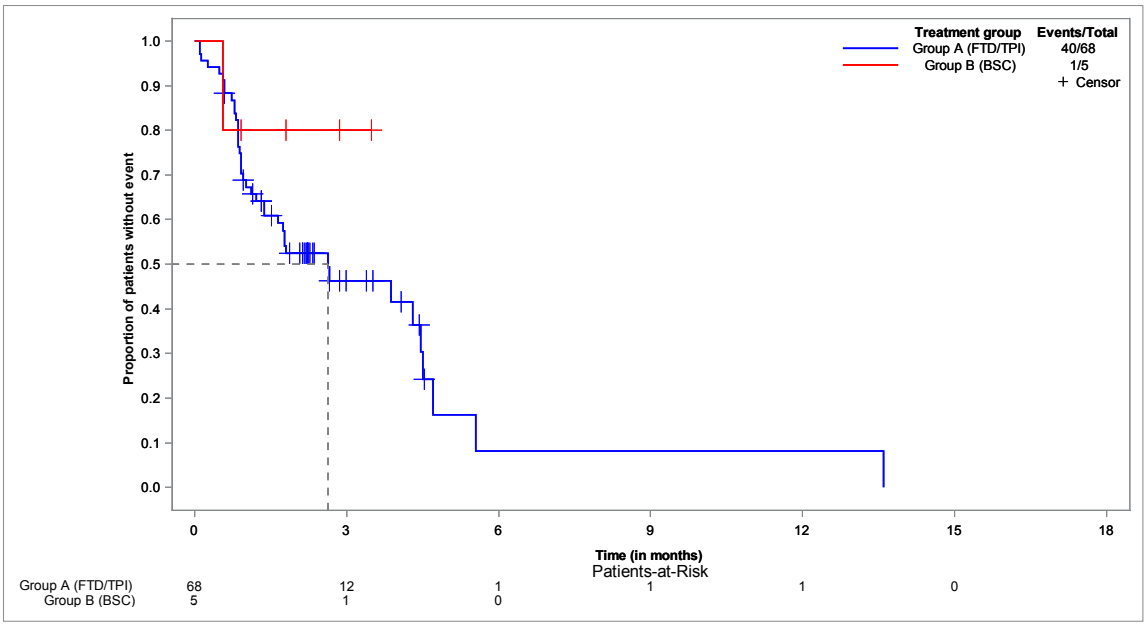

**Time to first TEAE not related to tumour progression with NCI-CTCAE grade 3-5 - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Safety set, ≥ 65 years, N=118**



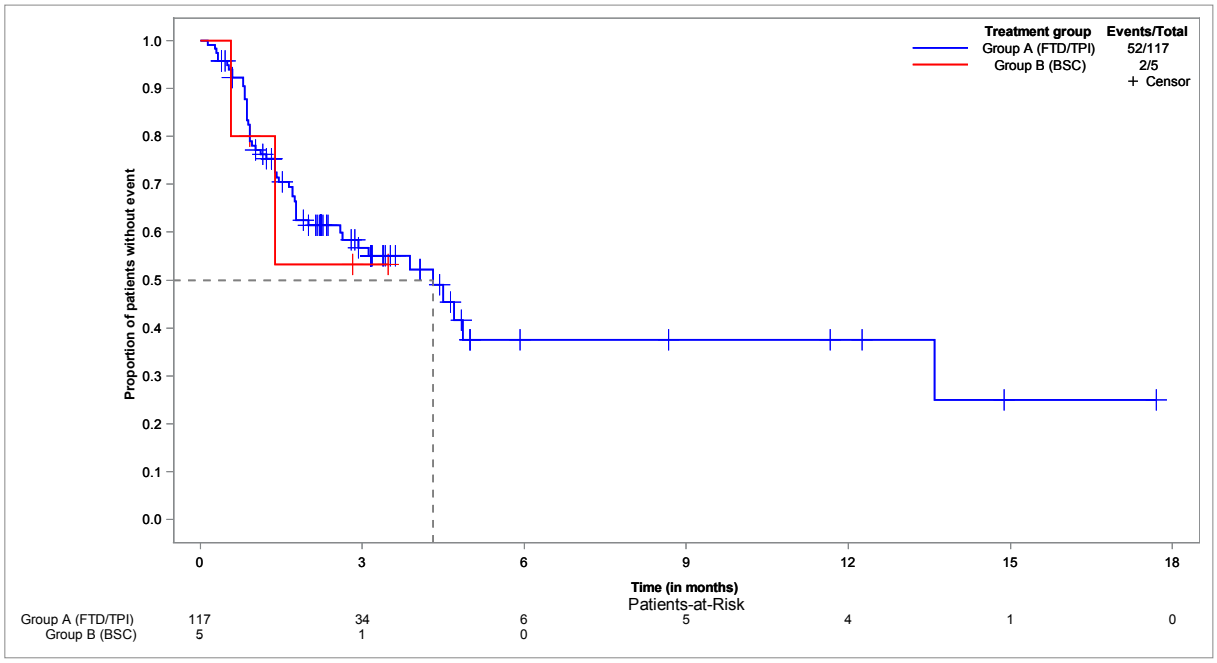
**Time to first TEAE not related to tumour progression with NCI-CTCAE grade 3-5 - Kaplan-Meier analysis - subgroup: < 70 years**
**Population: Safety set, < 70 years, N=121**



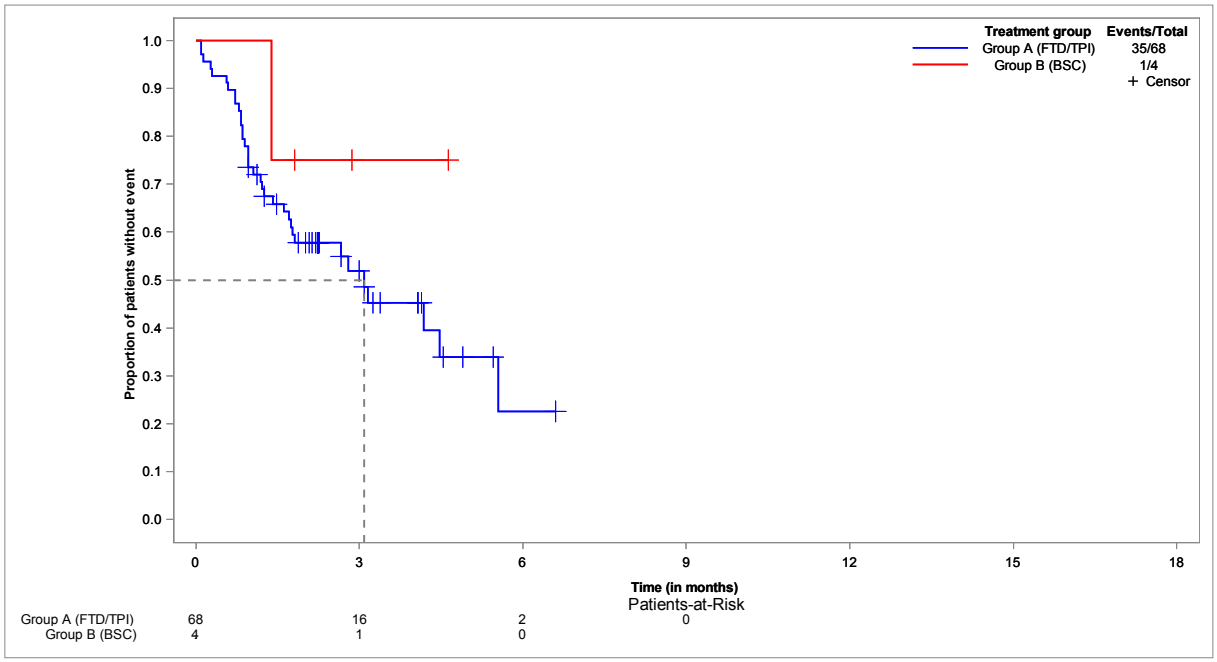

**Time to first TEAE not related to tumour progression with NCI-CTCAE grade 3-5 - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Safety set, ≥ 70 years, N=73**



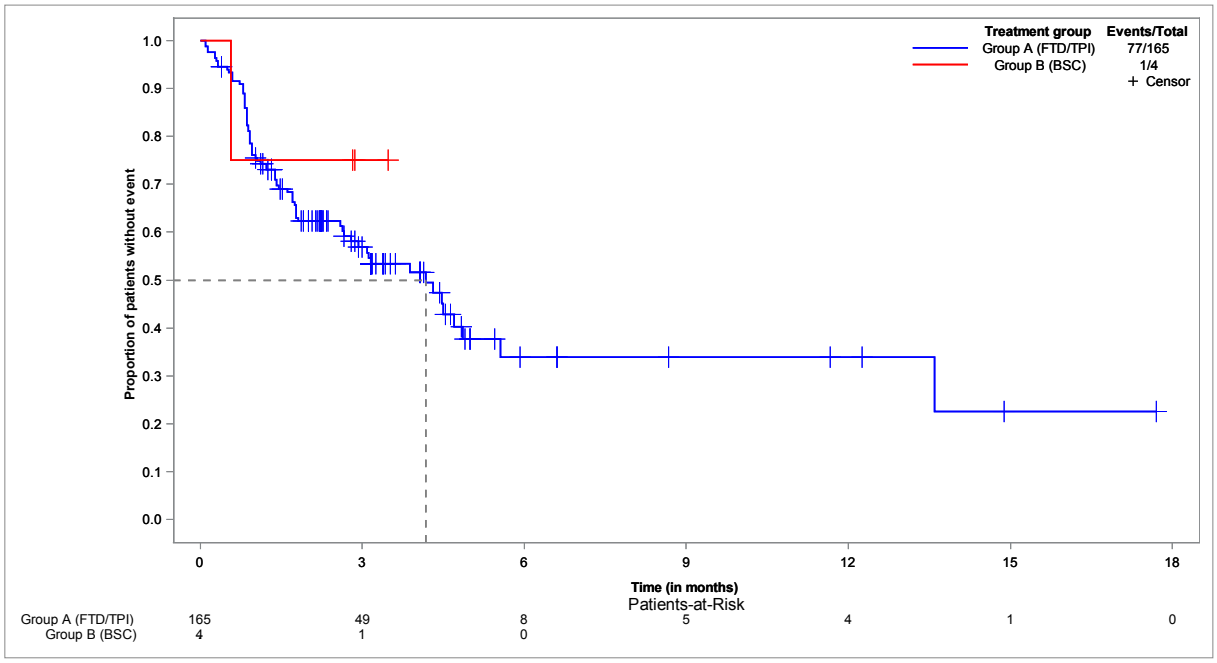
**Time to first TEAE not related to tumour progression with NCI-CTCAE grade 3-5 - Kaplan-Meier analysis - subgroup: male**
**Population: Safety set, male, N=122**



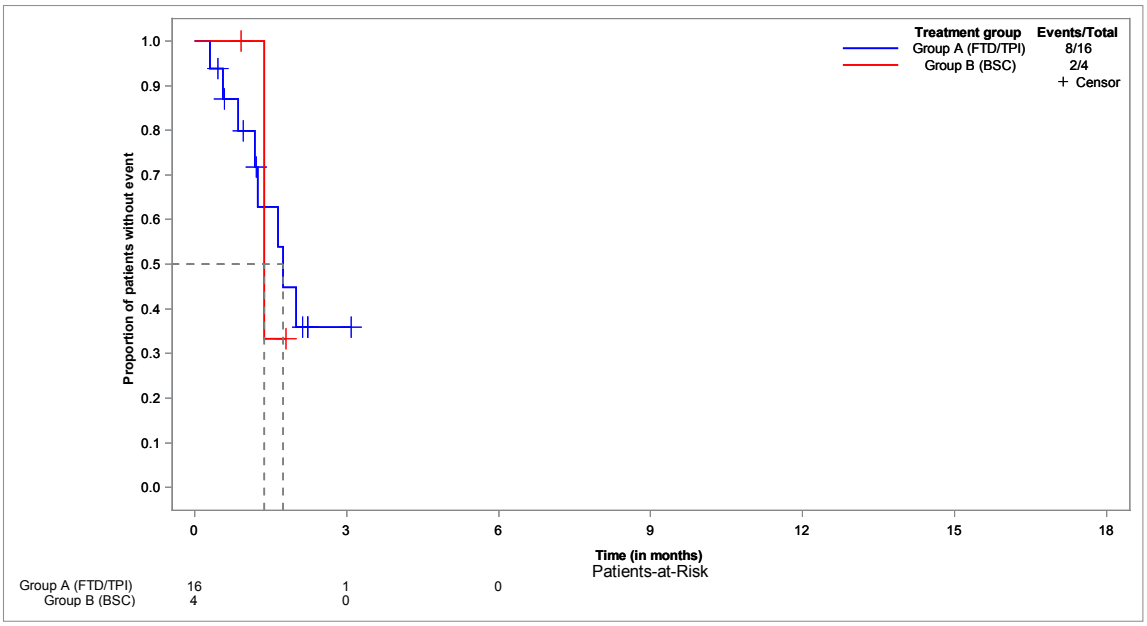

**Time to first TEAE not related to tumour progression with NCI-CTCAE grade 3-5 - Kaplan-Meier analysis - subgroup: female**
**Population: Safety set, female, N=72**



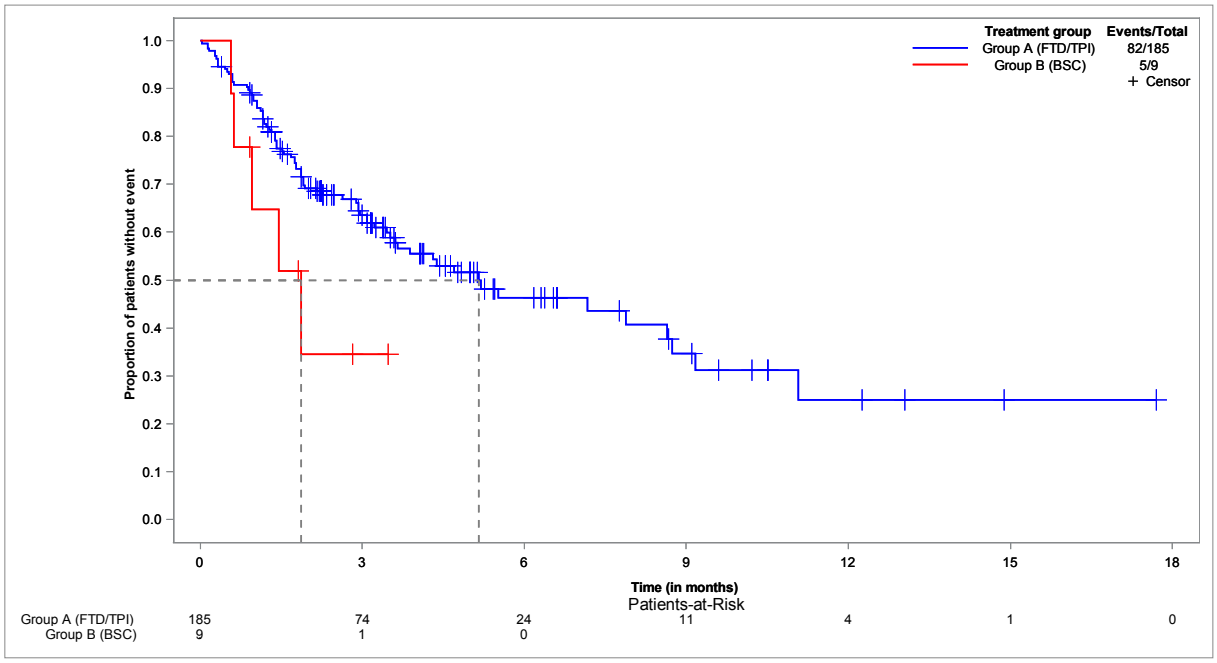
**Time to first TEAE not related to tumour progression with NCI-CTCAE grade 3-5 - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Safety set, ECOG 0-1, N=169**



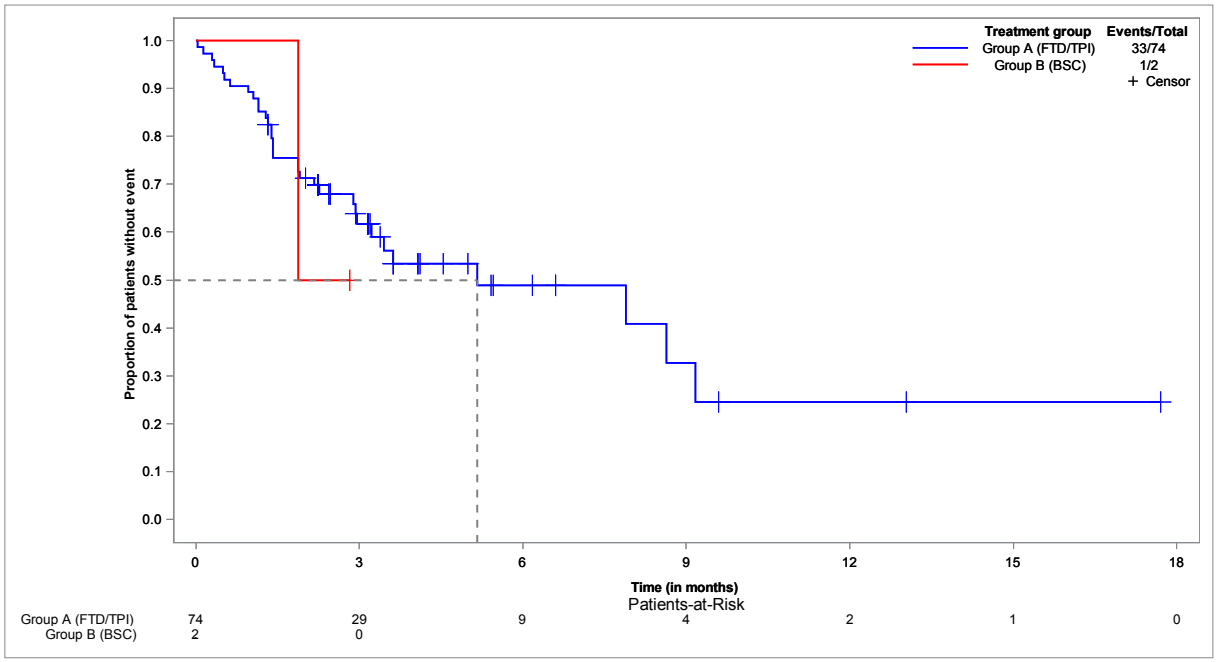

**Time to first TEAE not related to tumour progression with NCI-CTCAE grade 3-5 - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Safety set, ECOG ≥ 2, N=20**



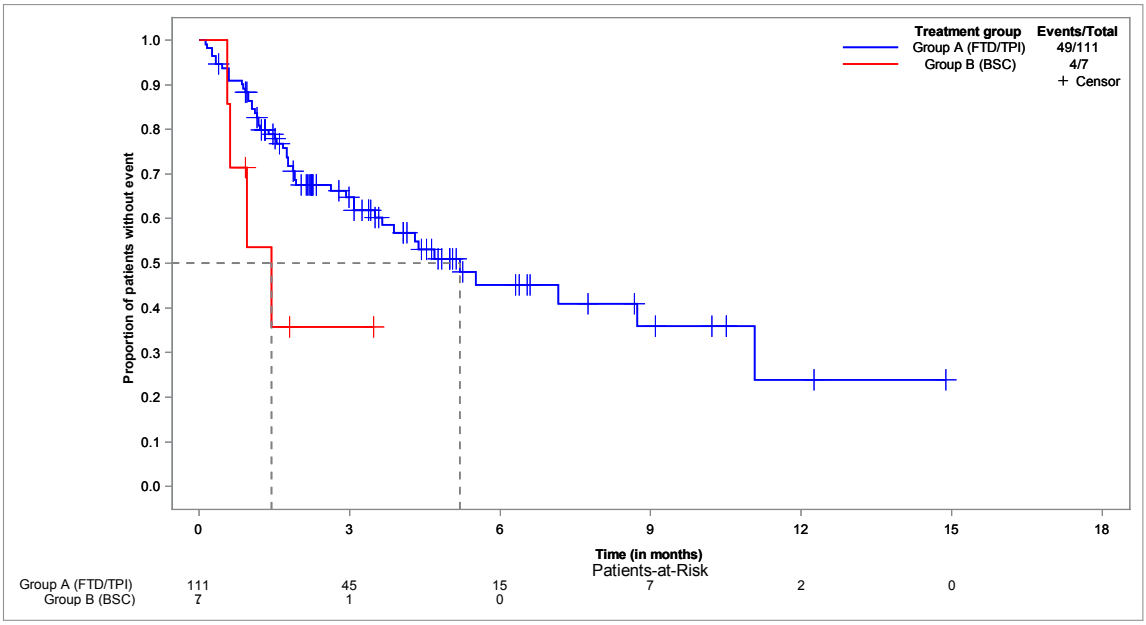
**Time to first TESAE - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



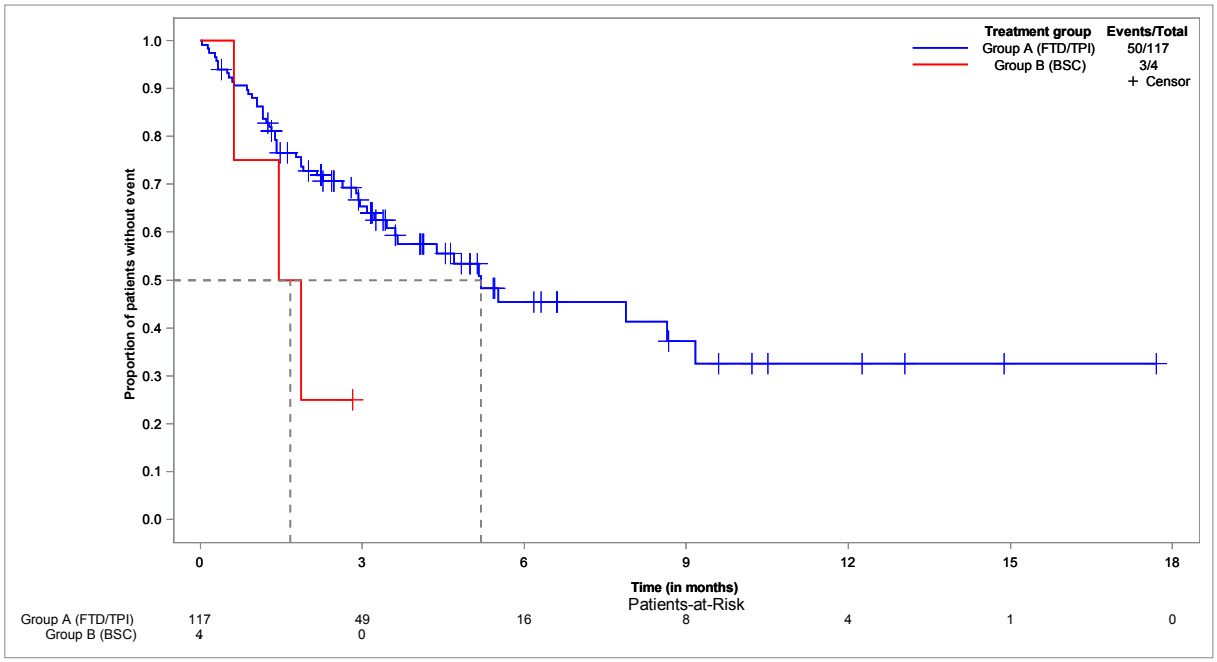

**Time to first TESAE - Kaplan-Meier analysis - subgroup: < 65 years**
**Population: Safety set, < 65 years, N=76**



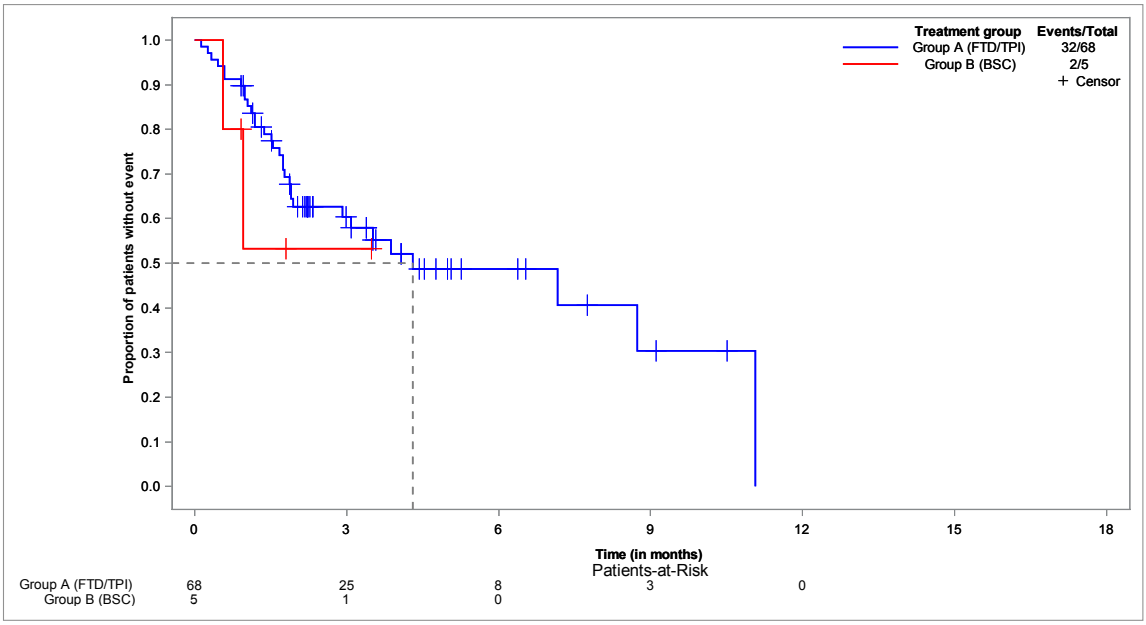
**Time to first TESAE - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Safety set, ≥ 65 years, N=118**



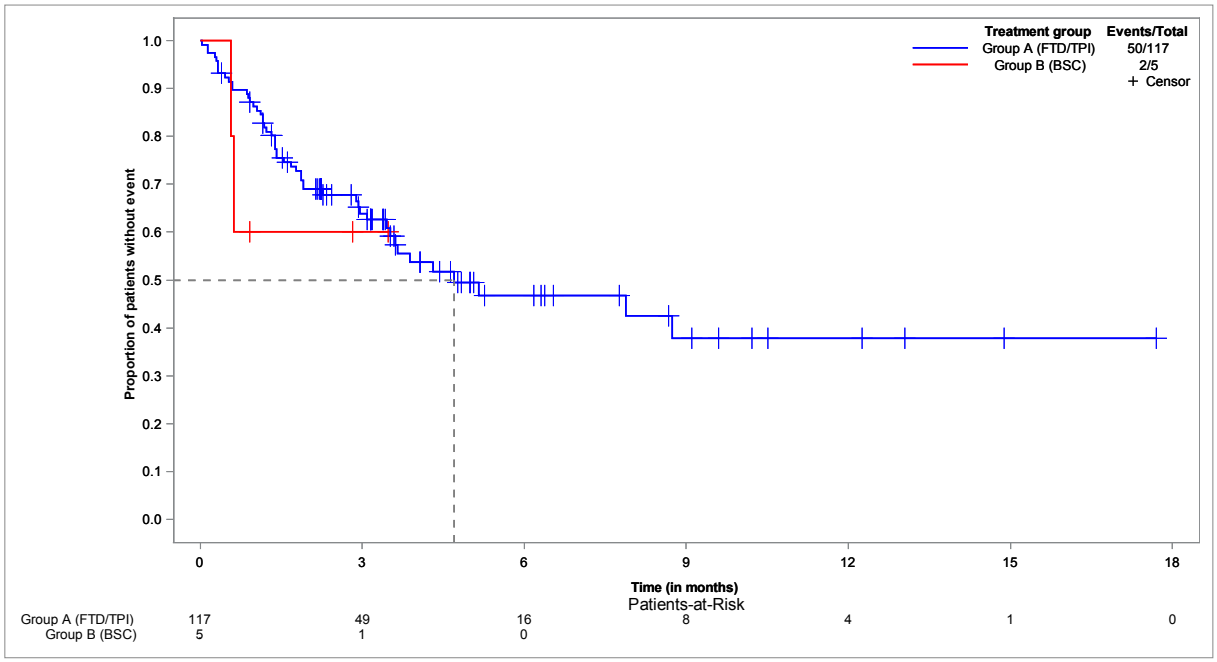

**Time to first TESAE - Kaplan-Meier analysis - subgroup: < 70 years**
**Population: Safety set, < 70 years, N=121**



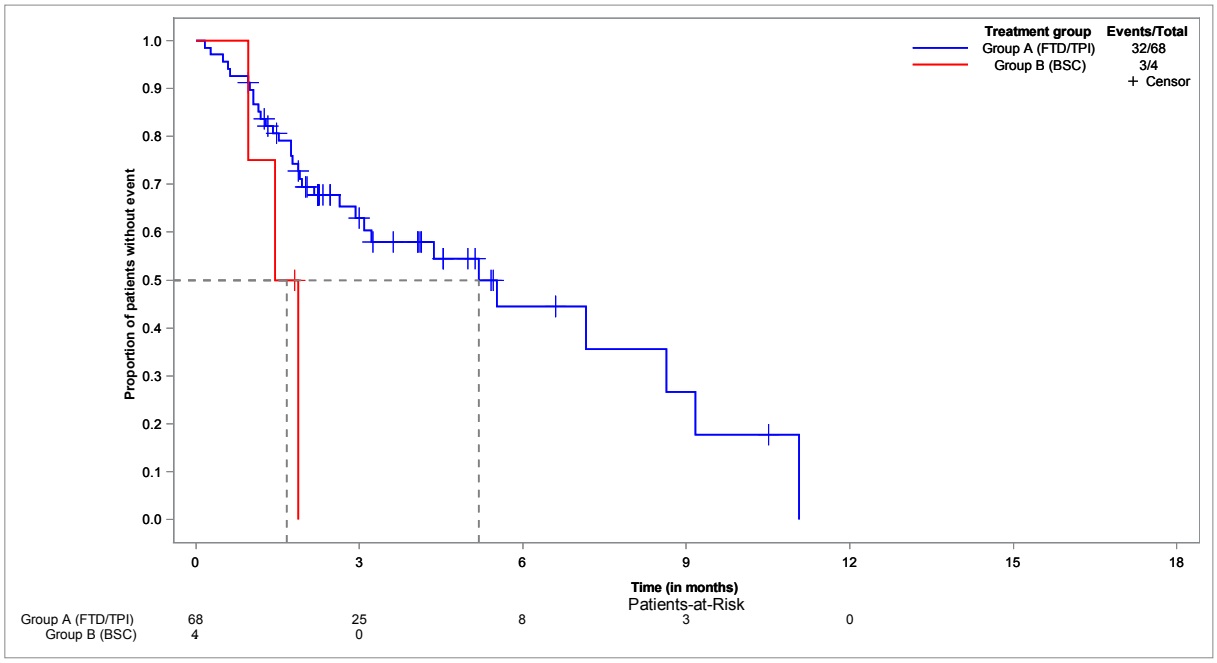
**Time to first TESAE - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Safety set, ≥ 70 years, N=73**



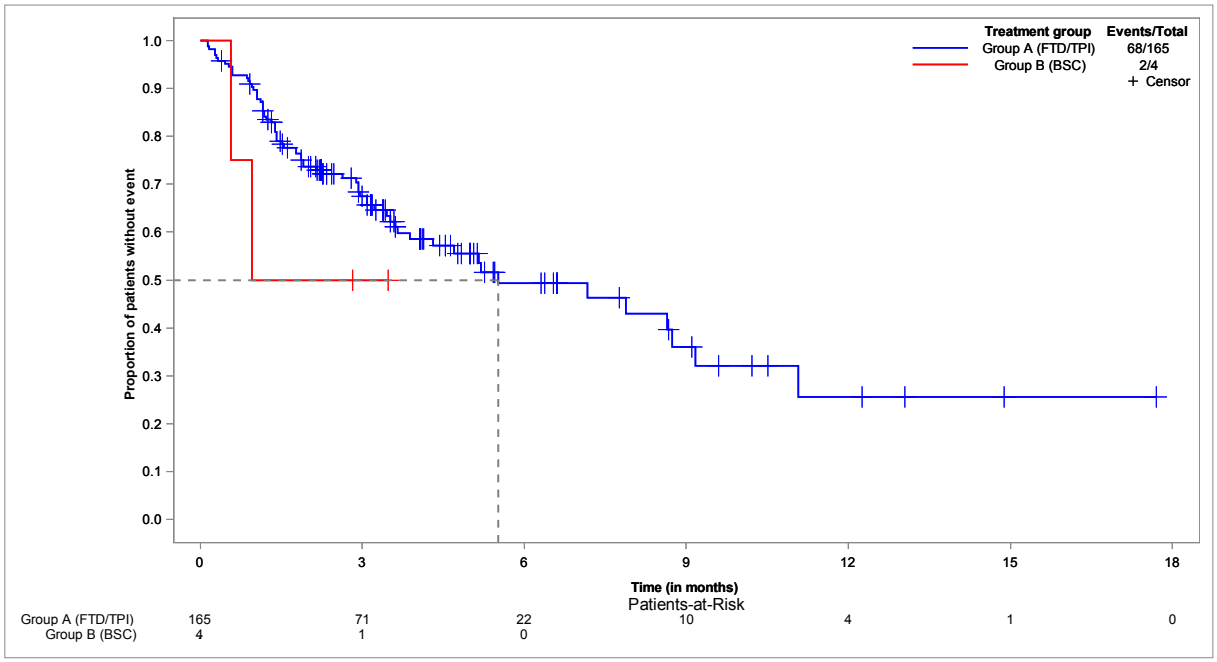

**Time to first TESAE - Kaplan-Meier analysis - subgroup: male**
**Population: Safety set, male, N=122**



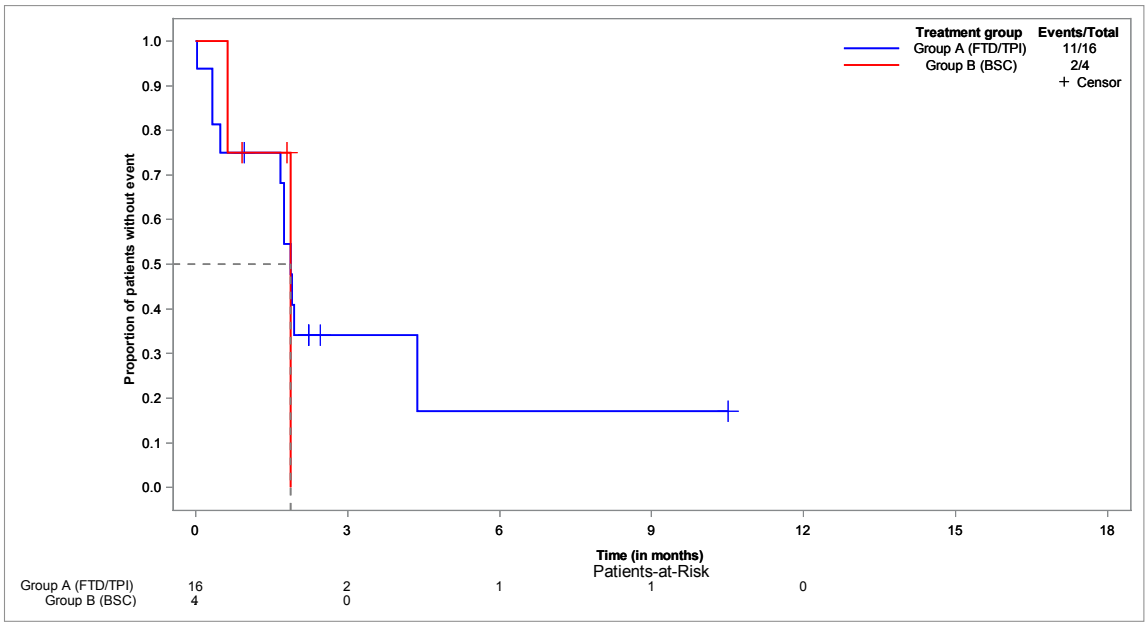
**Time to first TESAE - Kaplan-Meier analysis - subgroup: female**
**Population: Safety set, female, N=72**



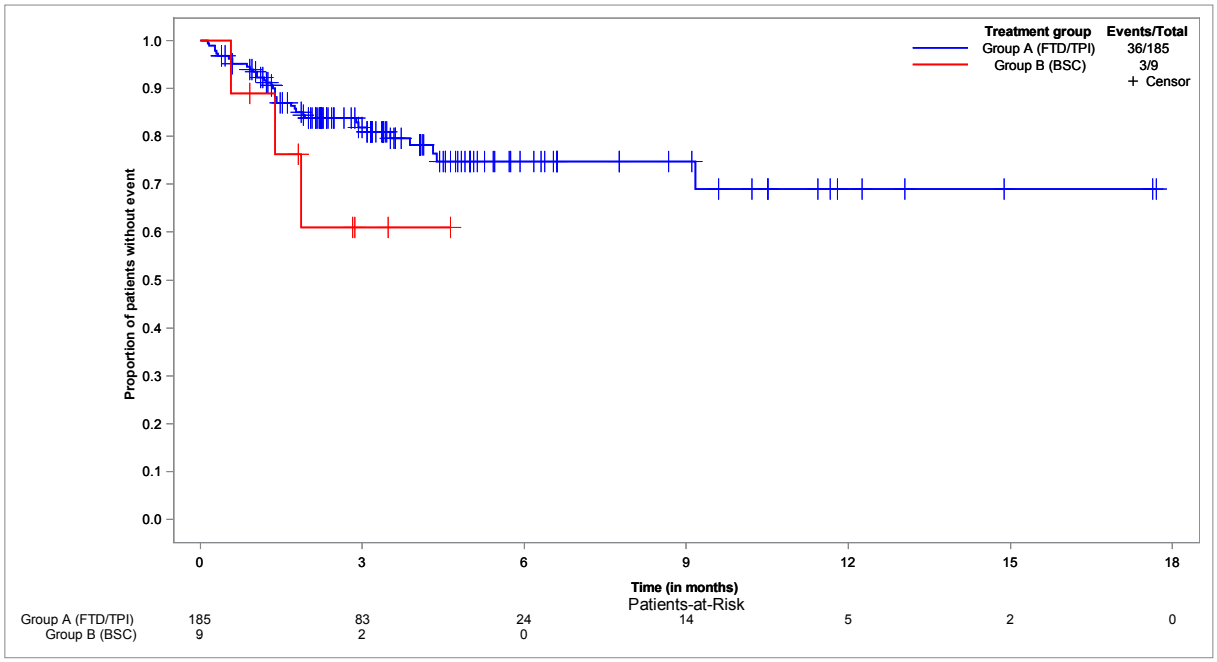

**Time to first TESAE - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Safety set, ECOG 0-1, N=169**



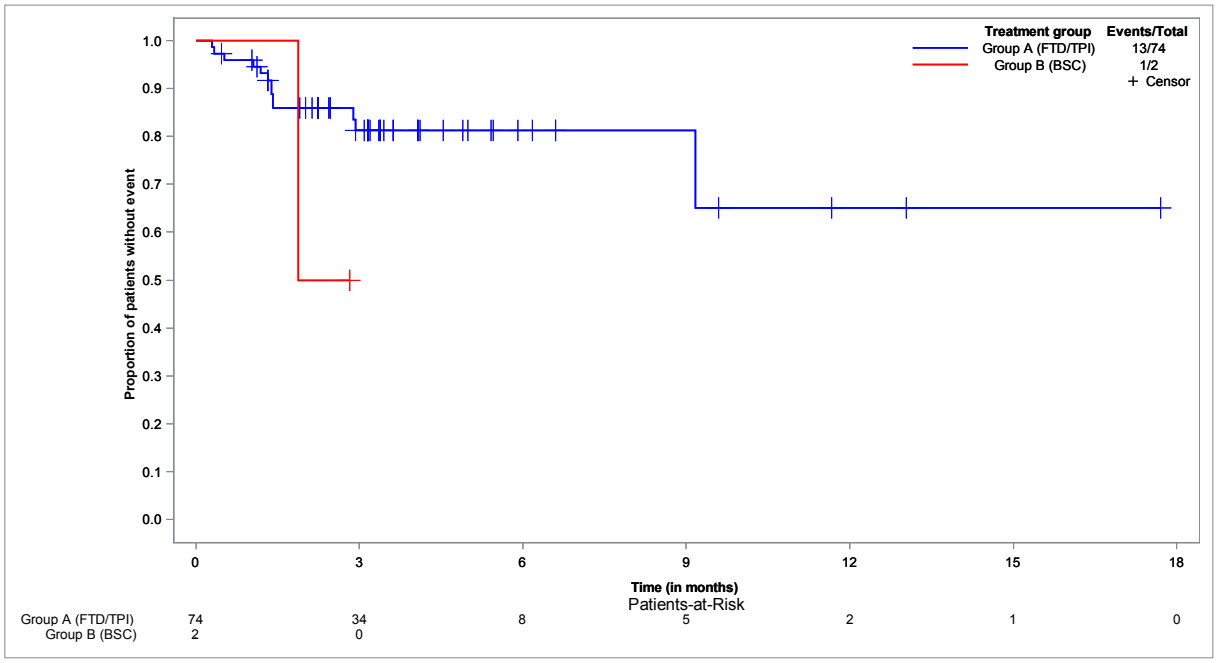
**Time to first TESAE - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Safety set, ECOG ≥ 2, N=20**



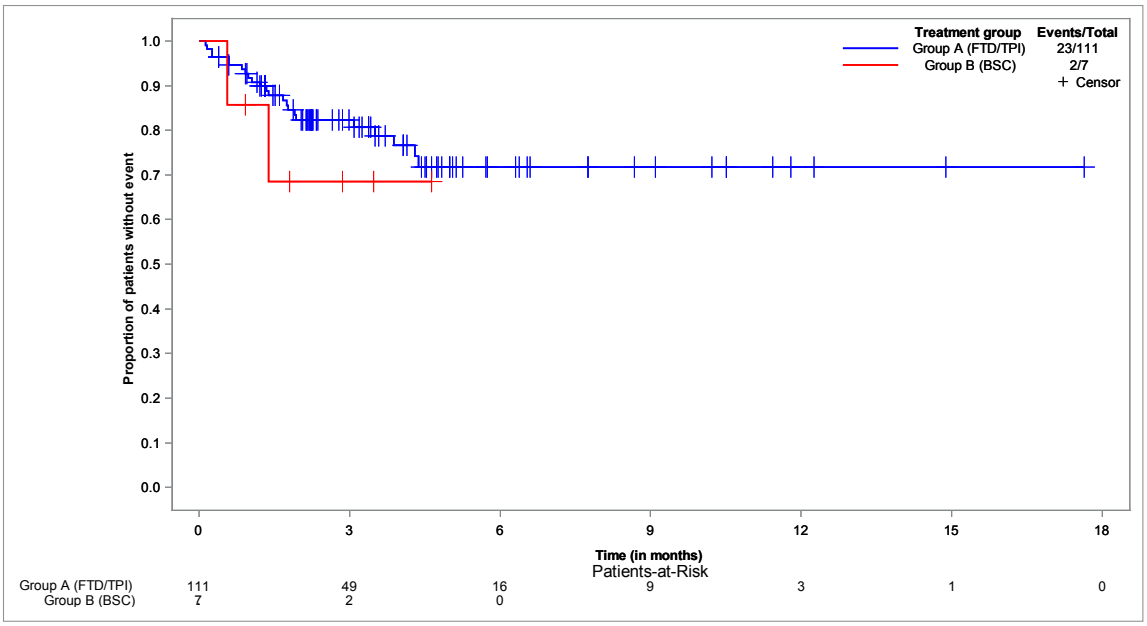

**Time to first TESAE not related to tumour progression - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



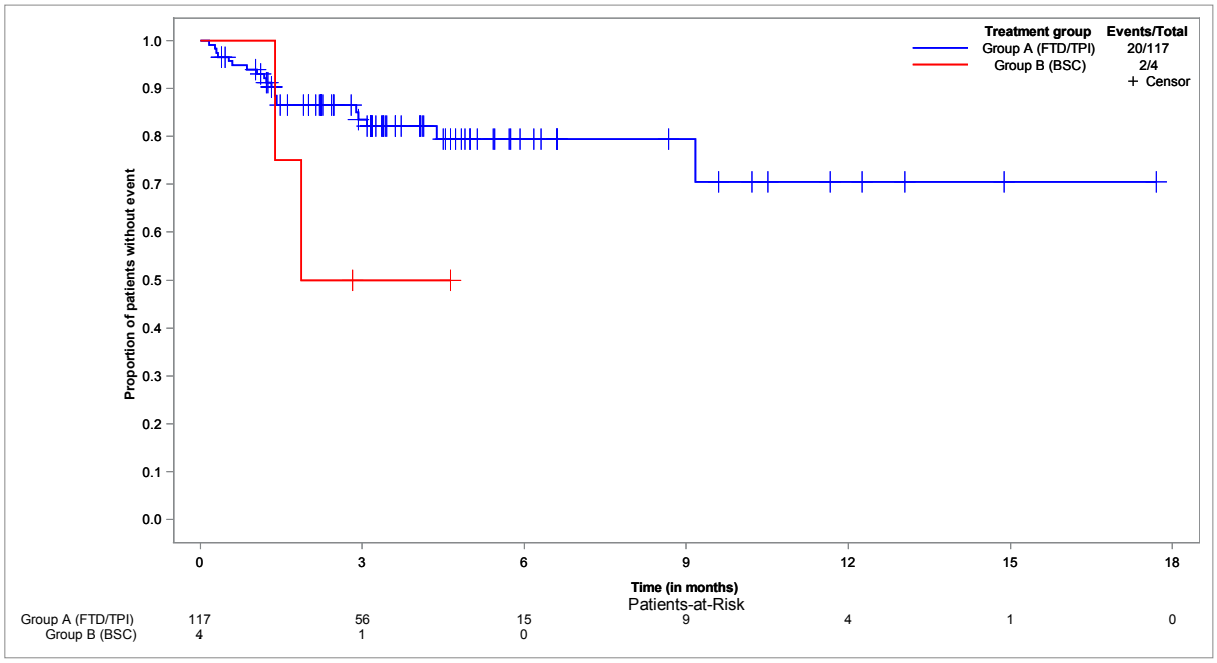
**Time to first TESAE not related to tumour progression - Kaplan-Meier analysis - subgroup: < 65 years**
**Population: Safety set, < 65 years, N=76**



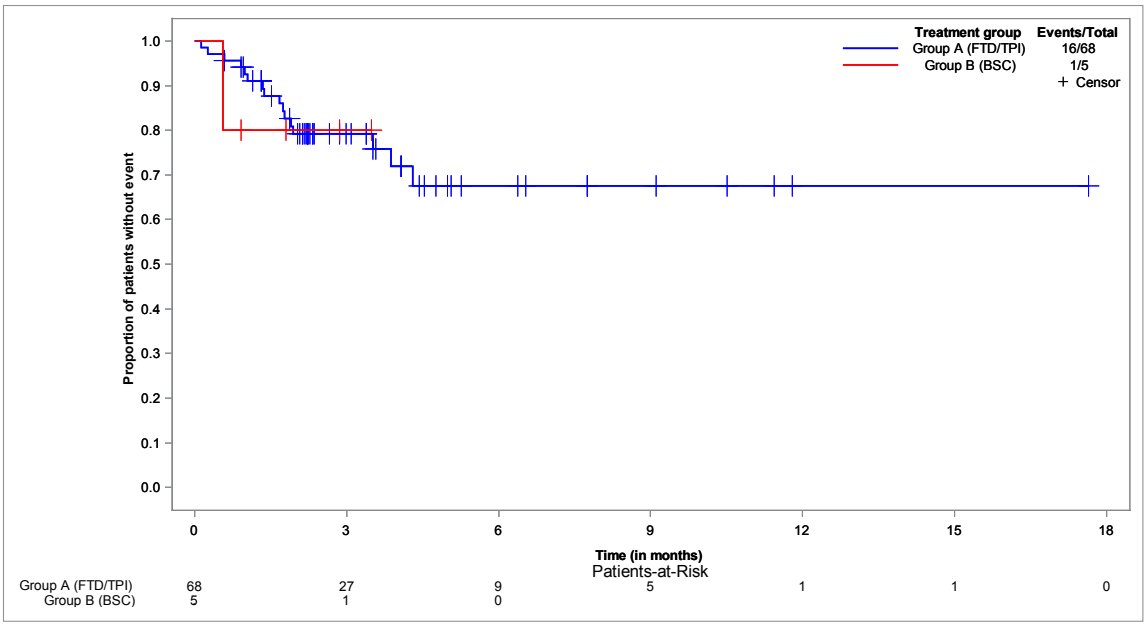

**Time to first TESAE not related to tumour progression - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Safety set, ≥ 65 years, N=118**



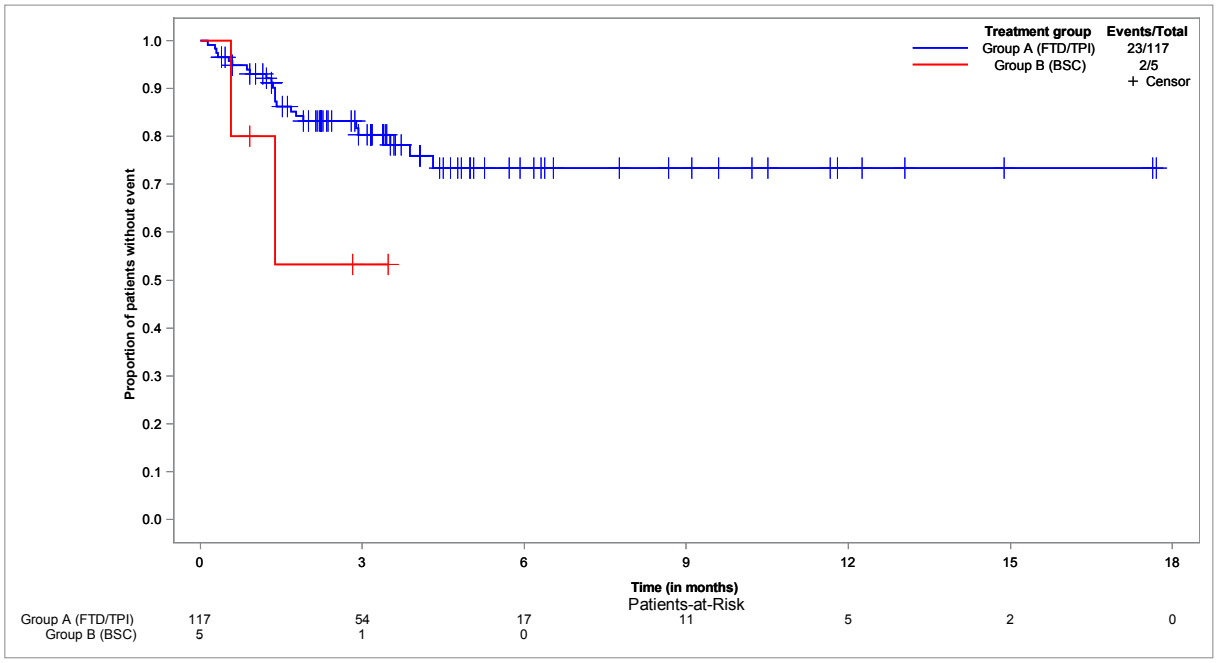
**Time to first TESAE not related to tumour progression - Kaplan-Meier analysis - subgroup: < 70 years**
**Population: Safety set, < 70 years, N=121**



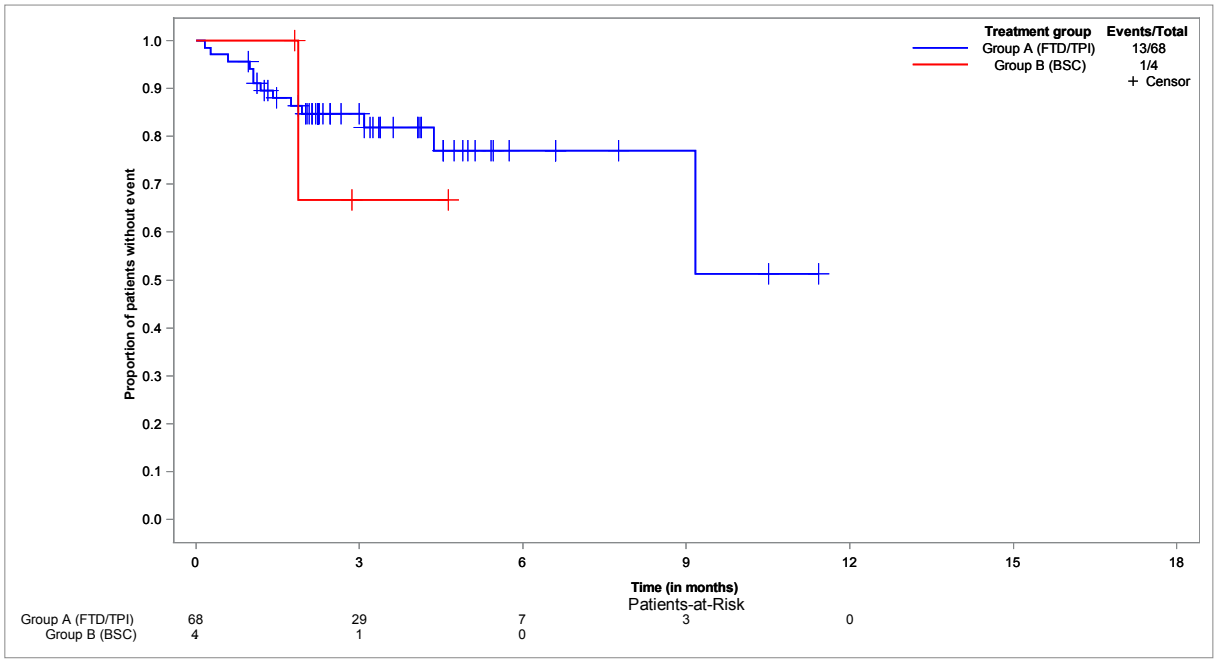

**Time to first TESAE not related to tumour progression - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Safety set, ≥ 70 years, N=73**



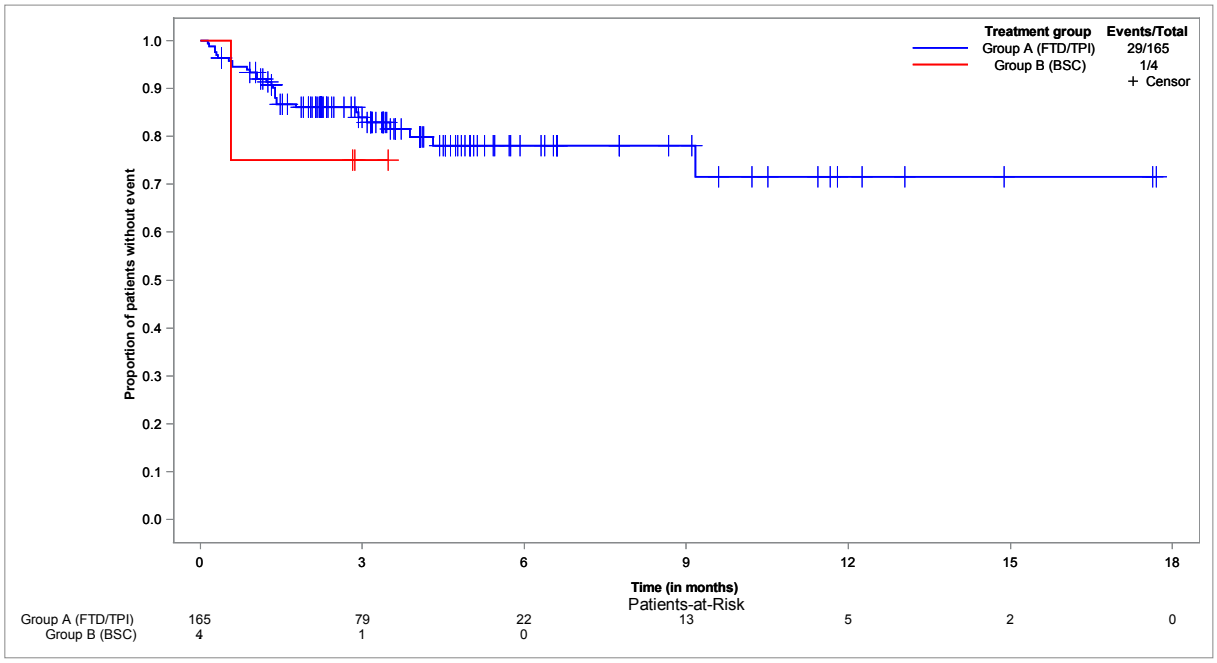
**Time to first TESAE not related to tumour progression - Kaplan-Meier analysis - subgroup: male**
**Population: Safety set, male, N=122**



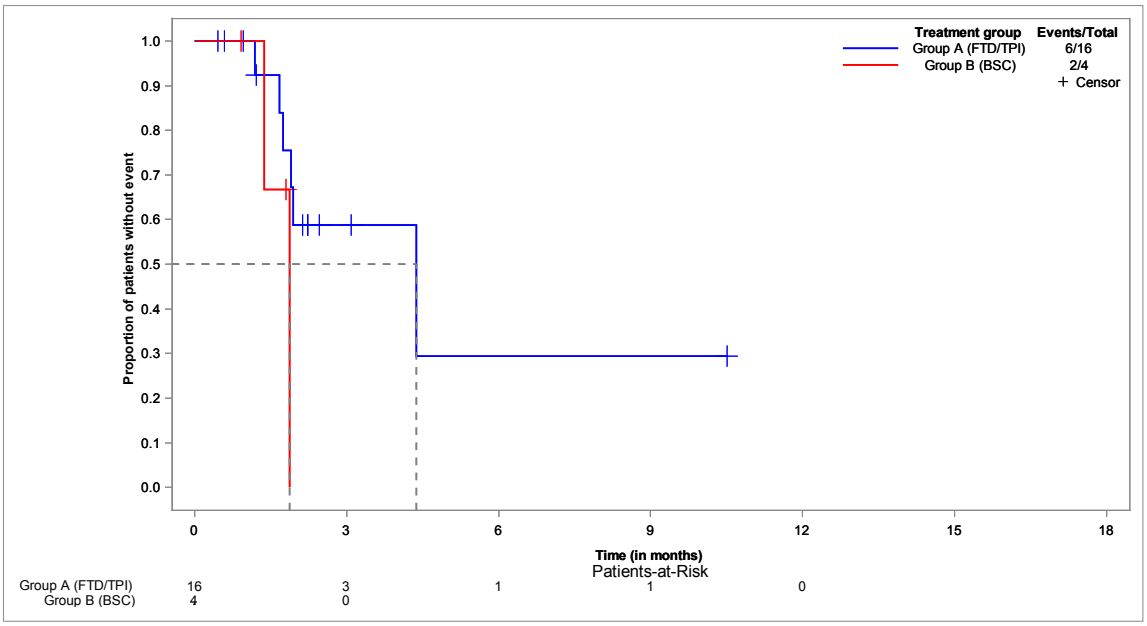

**Time to first TESAE not related to tumour progression - Kaplan-Meier analysis - subgroup: female**
**Population: Safety set, female, N=72**



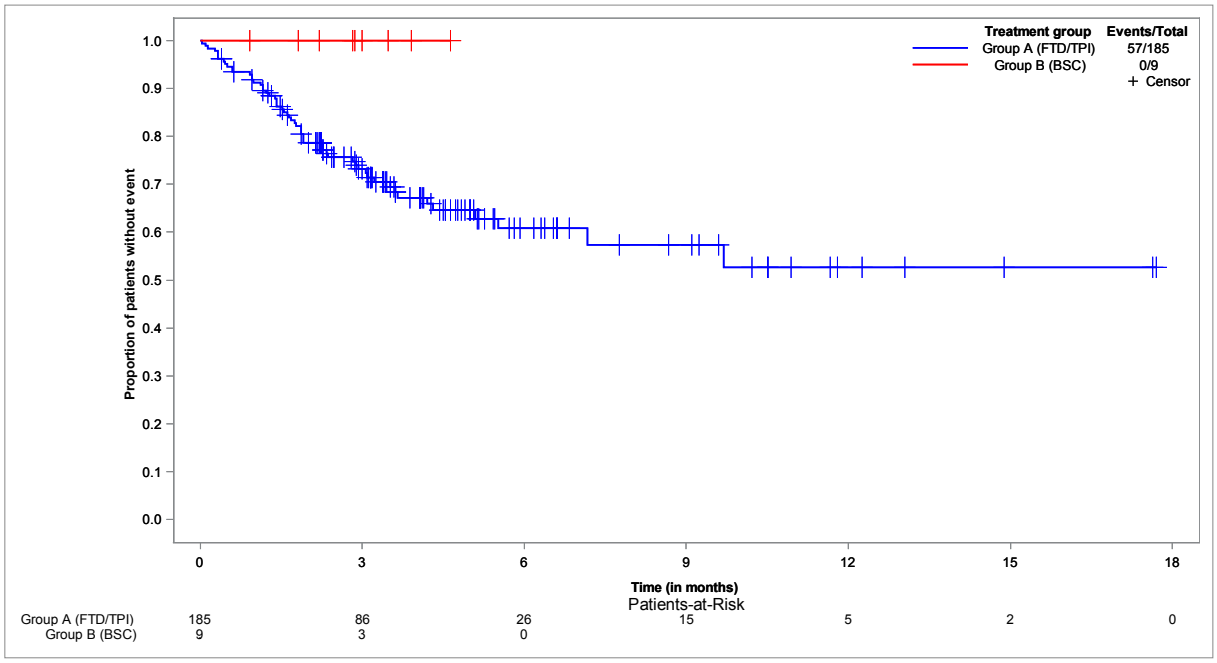
**Time to first TESAE not related to tumour progression - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Safety set, ECOG 0-1, N=169**



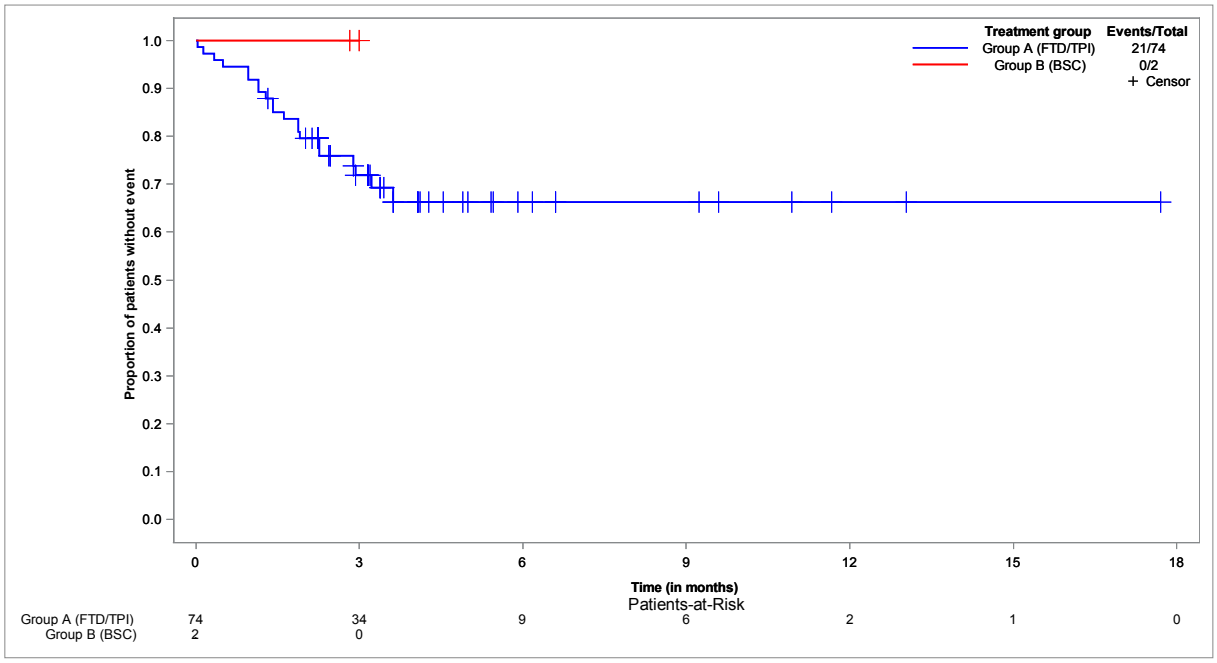

**Time to first TESAE not related to tumour progression - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Safety set, ECOG ≥ 2, N=20**



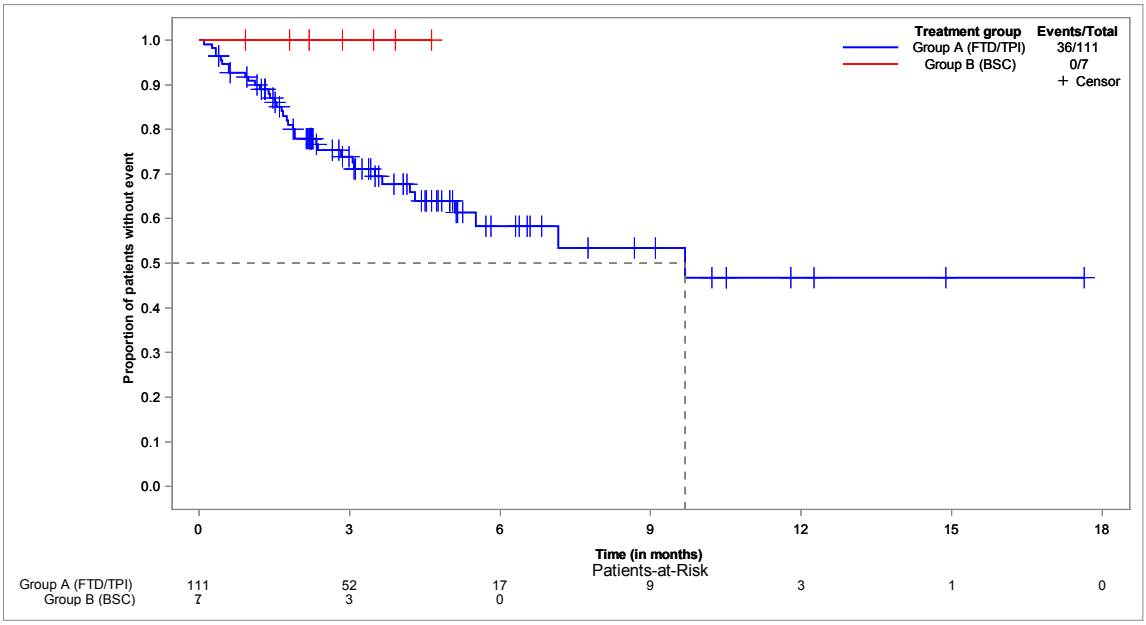
**Time to first TEAE resulting in treatment discontinuation - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



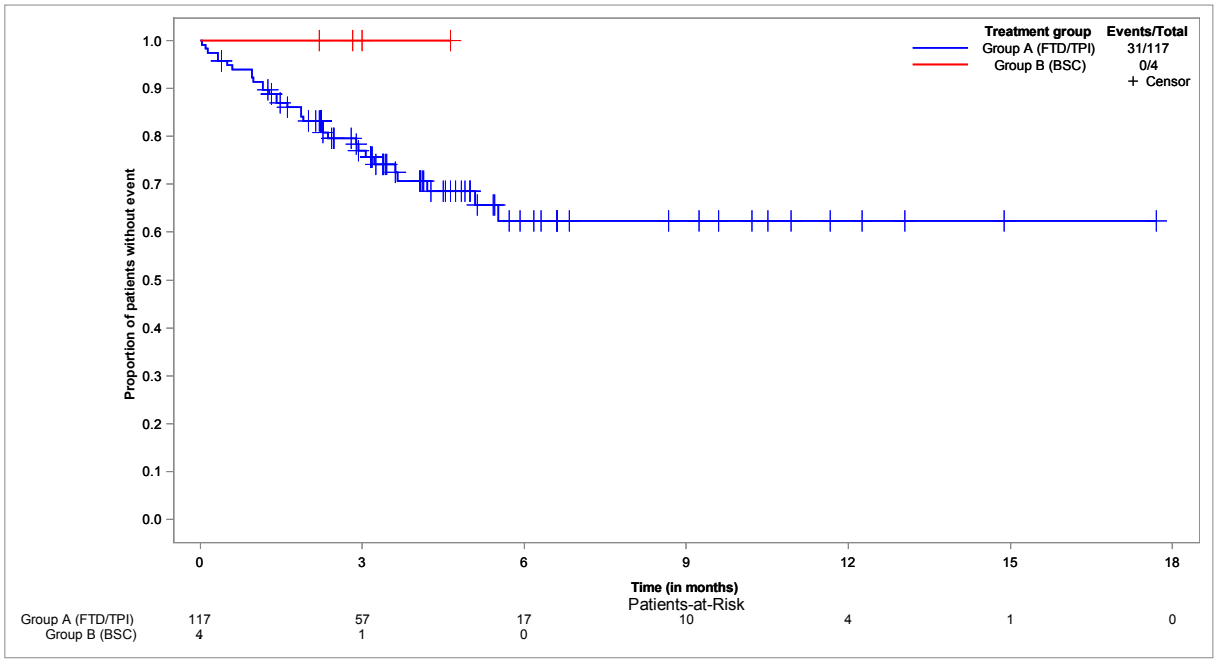

**Time to first TEAE resulting in treatment discontinuation - Kaplan-Meier analysis - subgroup: < 65 years**
**Population: Safety set, < 65 years, N=76**



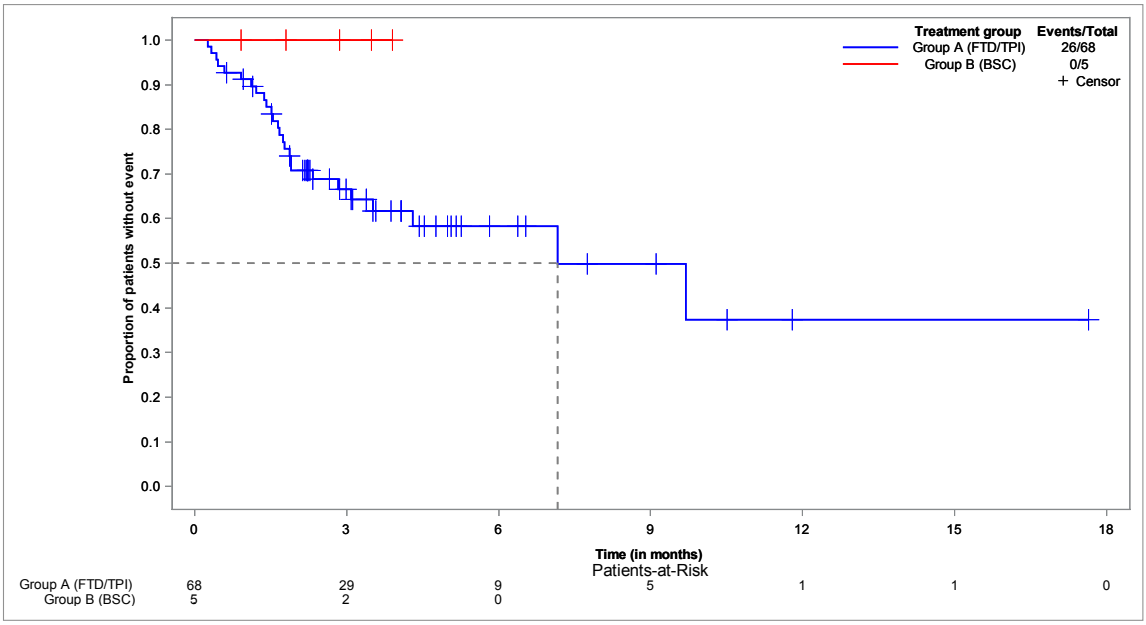
**Time to first TEAE resulting in treatment discontinuation - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Safety set, ≥ 65 years, N=118**



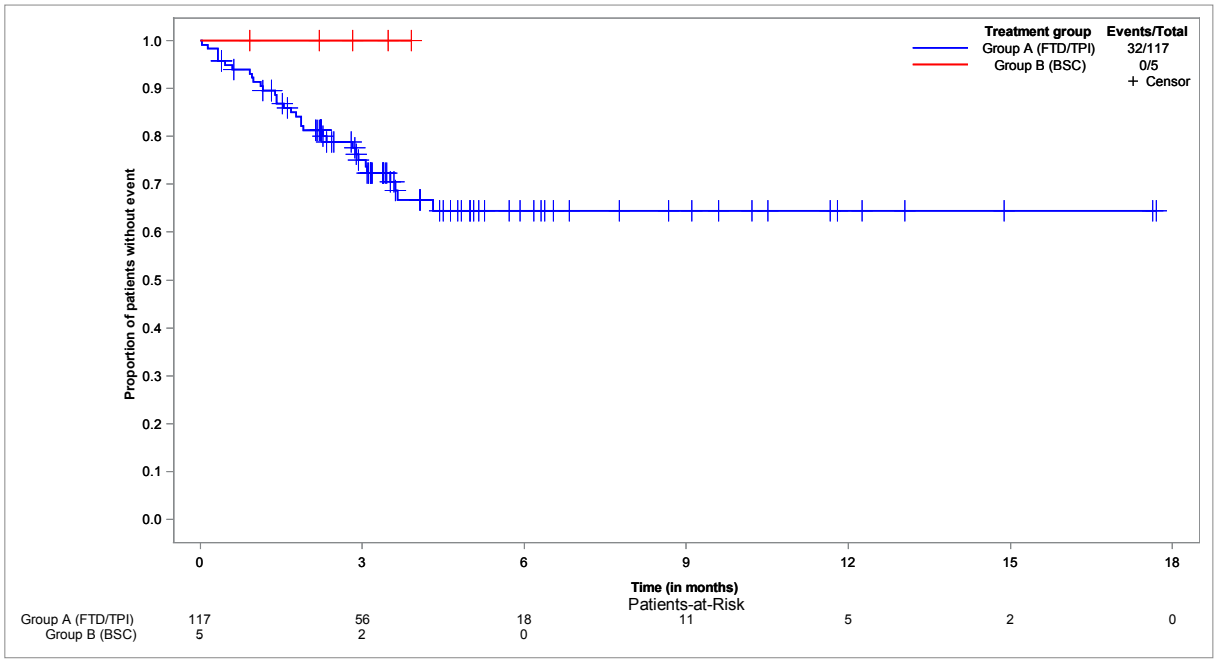

**Time to first TEAE resulting in treatment discontinuation - Kaplan-Meier analysis - subgroup: < 70 years**
**Population: Safety set, < 70 years, N=121**



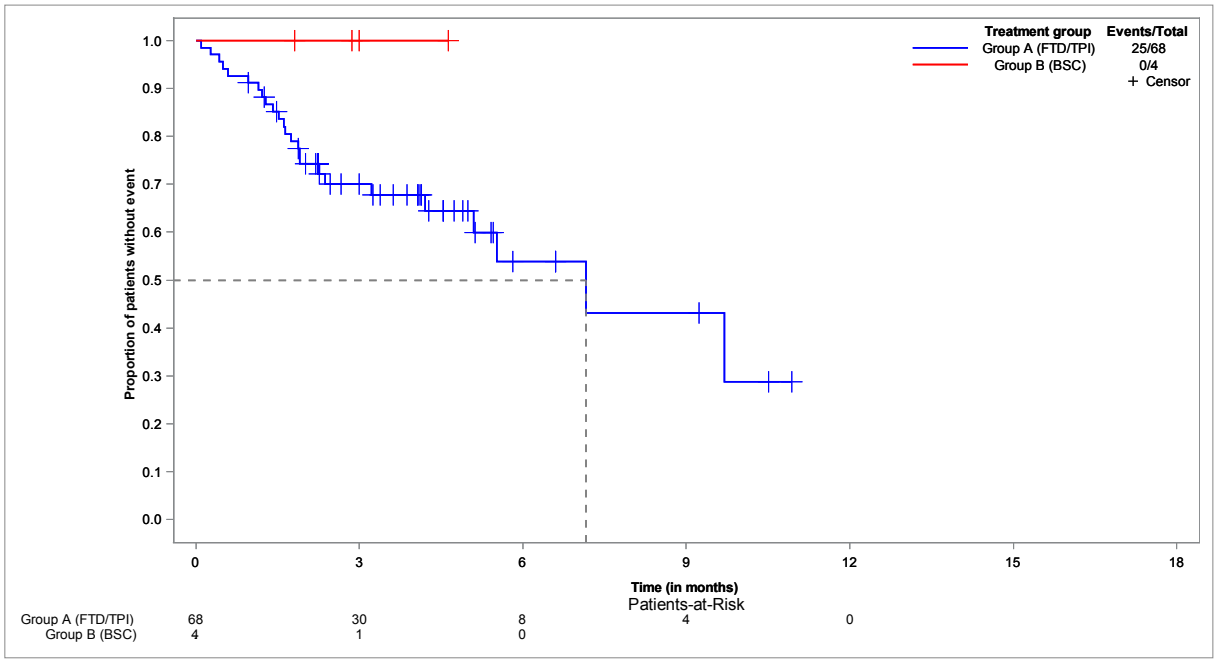
**Time to first TEAE resulting in treatment discontinuation - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Safety set, ≥ 70 years, N=73**



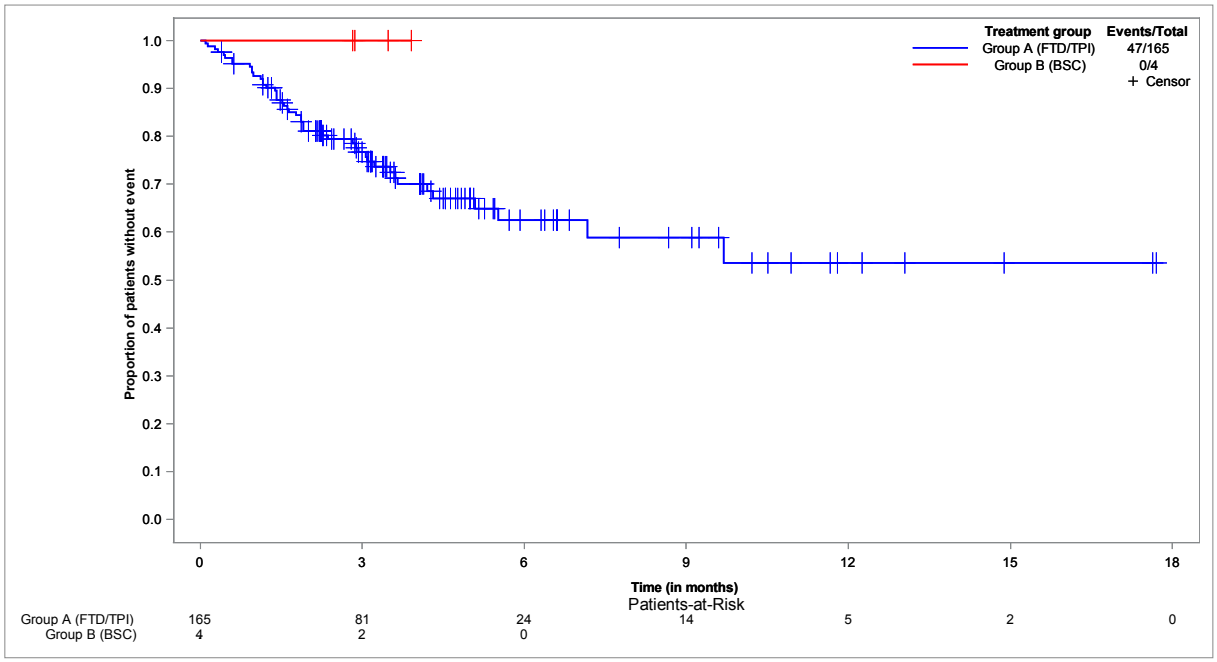

**Time to first TEAE resulting in treatment discontinuation - Kaplan-Meier analysis - subgroup: male**
**Population: Safety set, male, N=122**



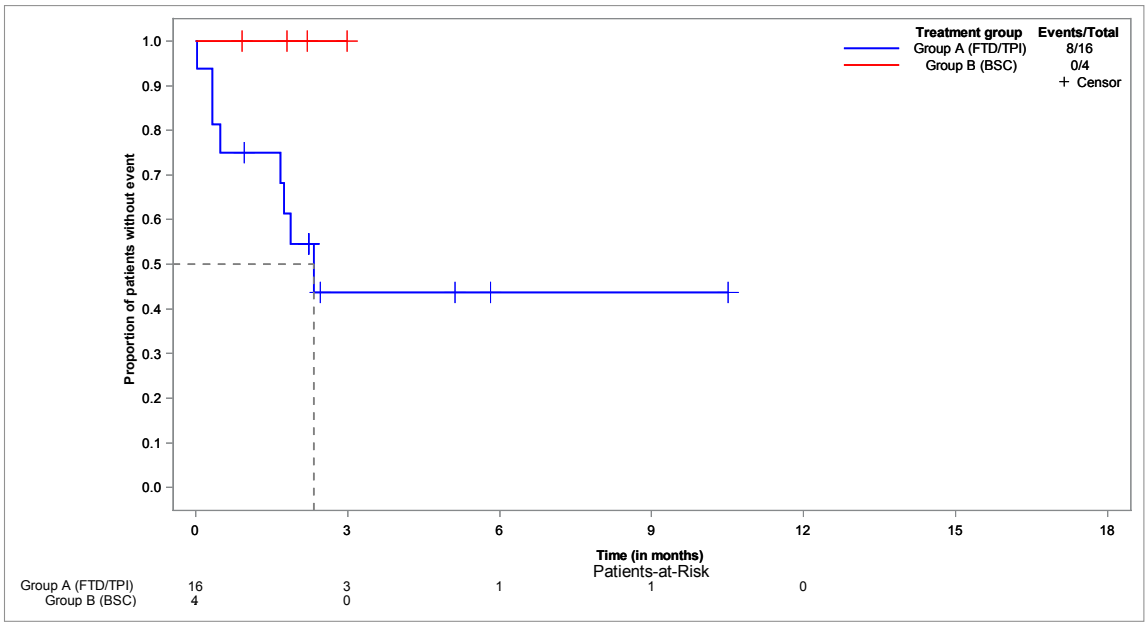
**Time to first TEAE resulting in treatment discontinuation - Kaplan-Meier analysis - subgroup: female**
**Population: Safety set, female, N=72**



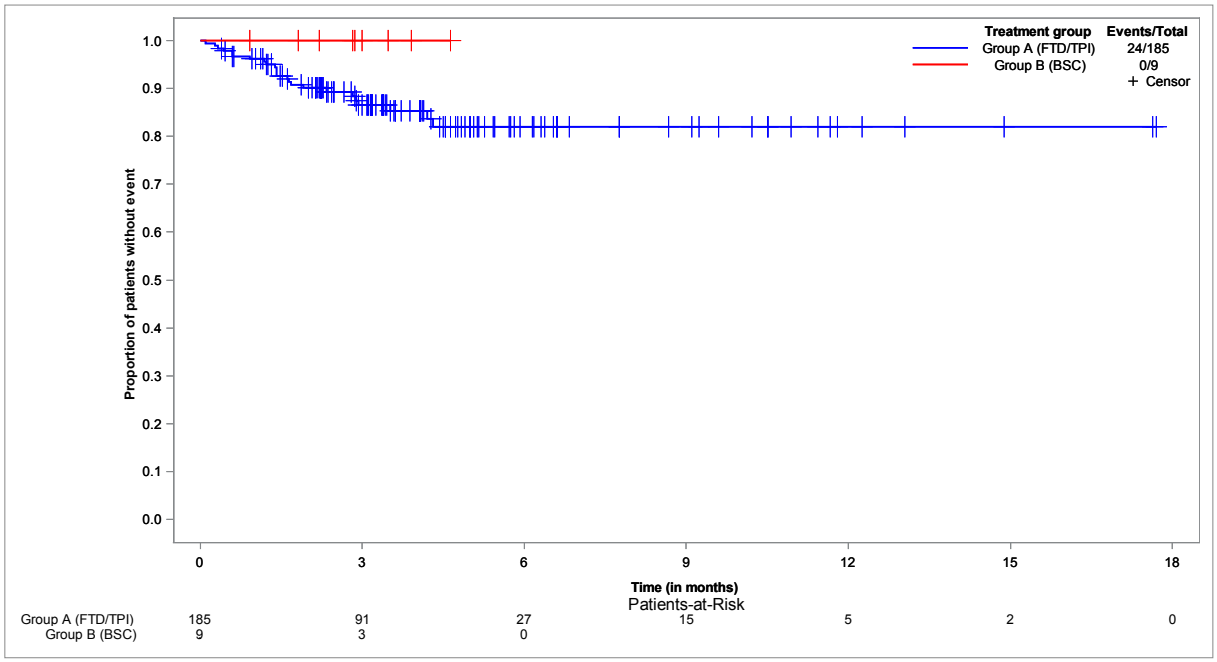

**Time to first TEAE resulting in treatment discontinuation - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Safety set, ECOG 0-1, N=169**



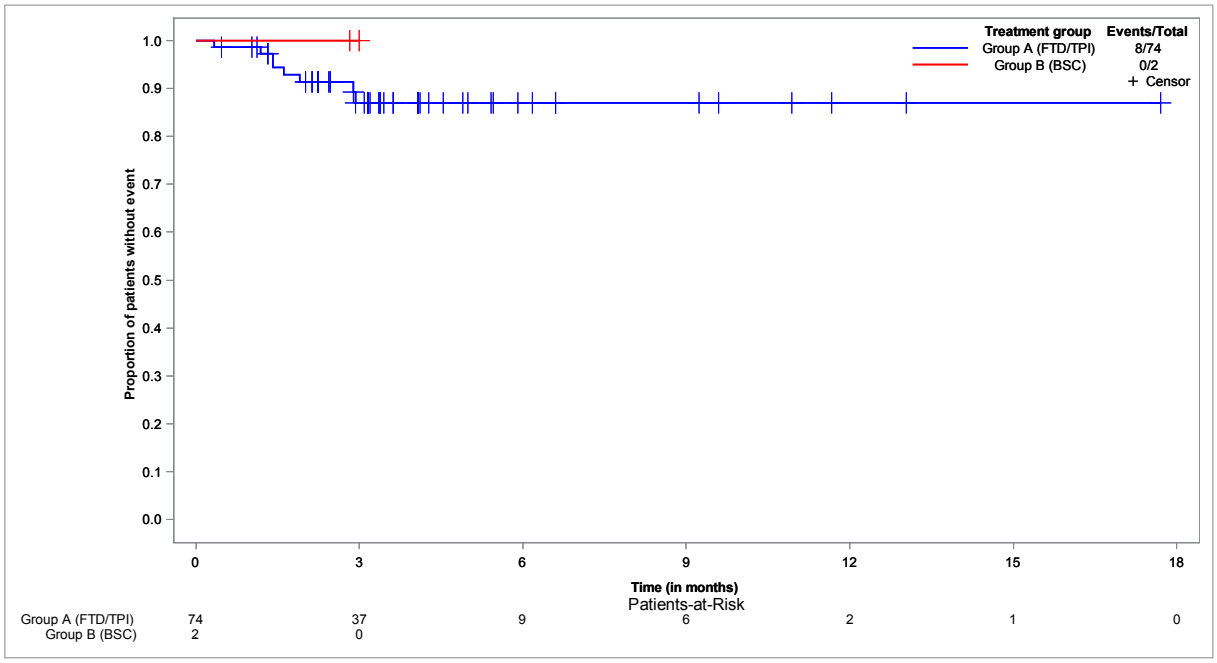
**Time to first TEAE resulting in treatment discontinuation - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Safety set, ECOG ≥ 2, N=20**



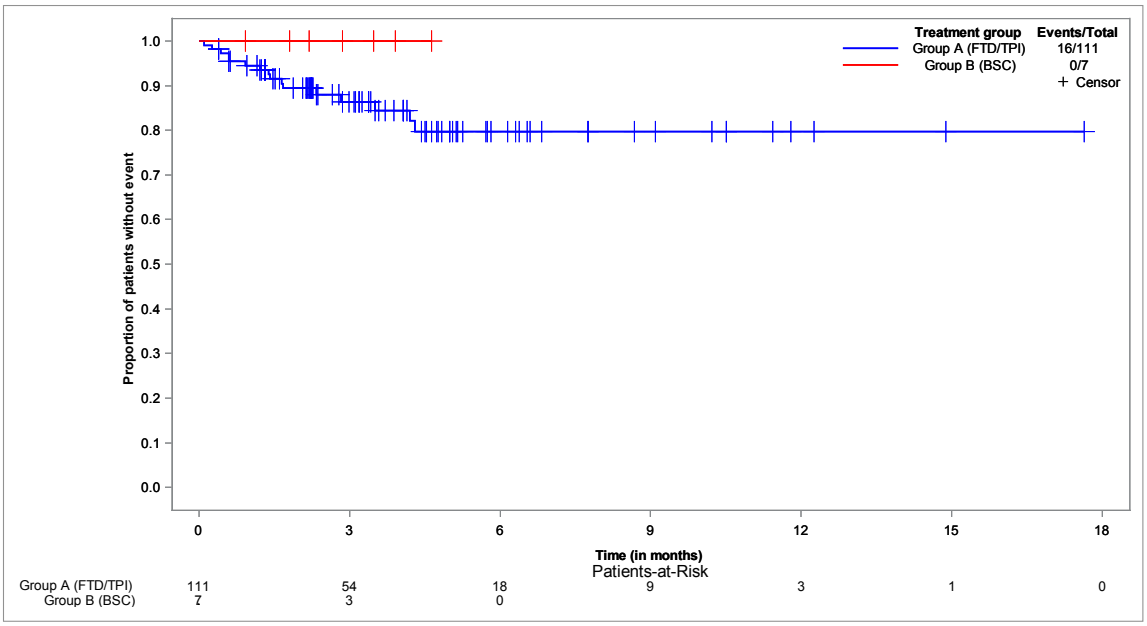

**Time to first TEAE not related to tumour progression resulting in treatment discontinuation - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



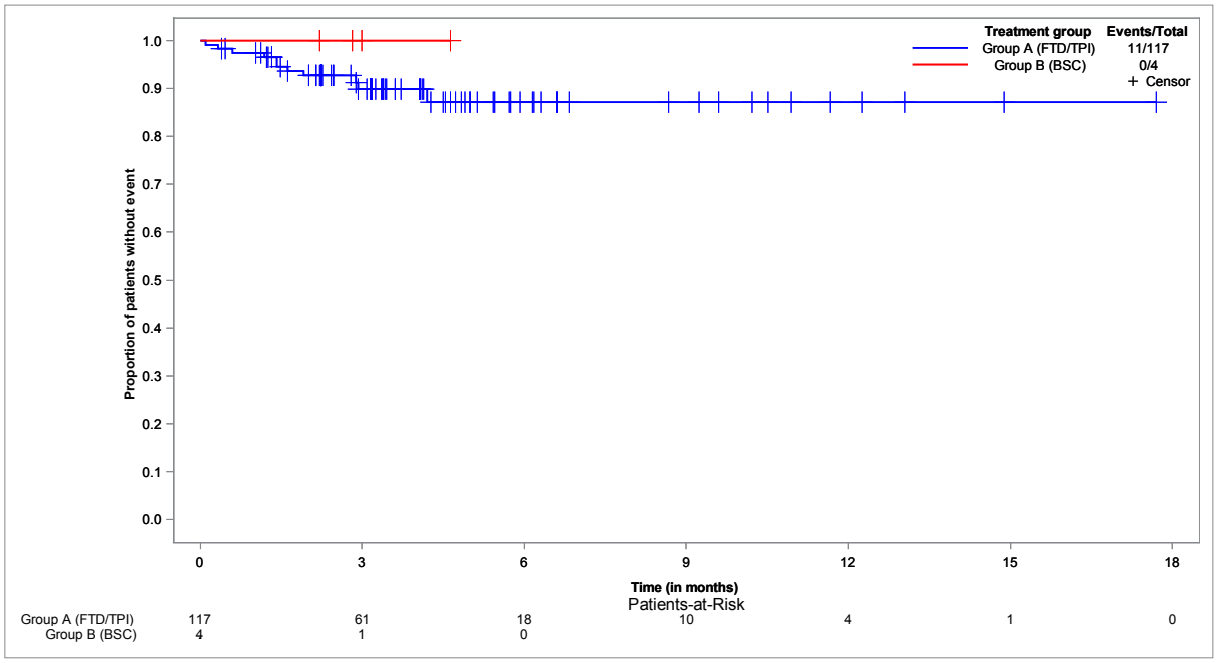
**Time to first TEAE not related to tumour progression resulting in treatment discontinuation - Kaplan-Meier analysis - subgroup: < 65 years**
**Population: Safety set, < 65 years, N=76**



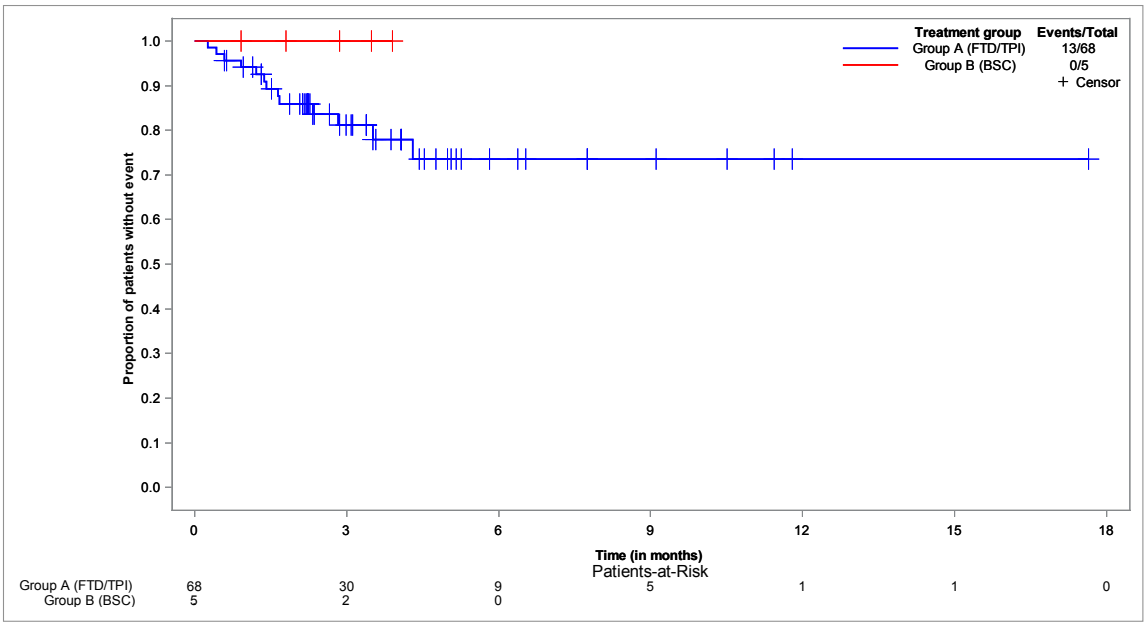

**Time to first TEAE not related to tumour progression resulting in treatment discontinuation - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Safety set, ≥ 65 years, N=118**



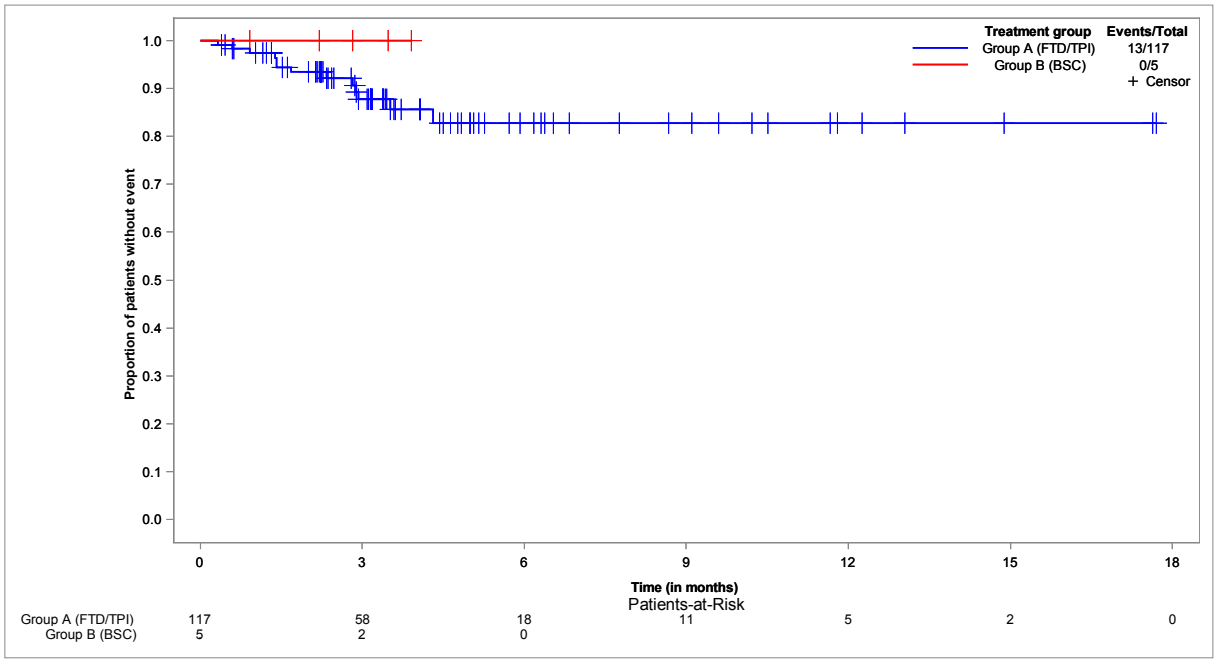
**Time to first TEAE not related to tumour progression resulting in treatment discontinuation - Kaplan-Meier analysis - subgroup: < 70 years**
**Population: Safety set, < 70 years, N=121**



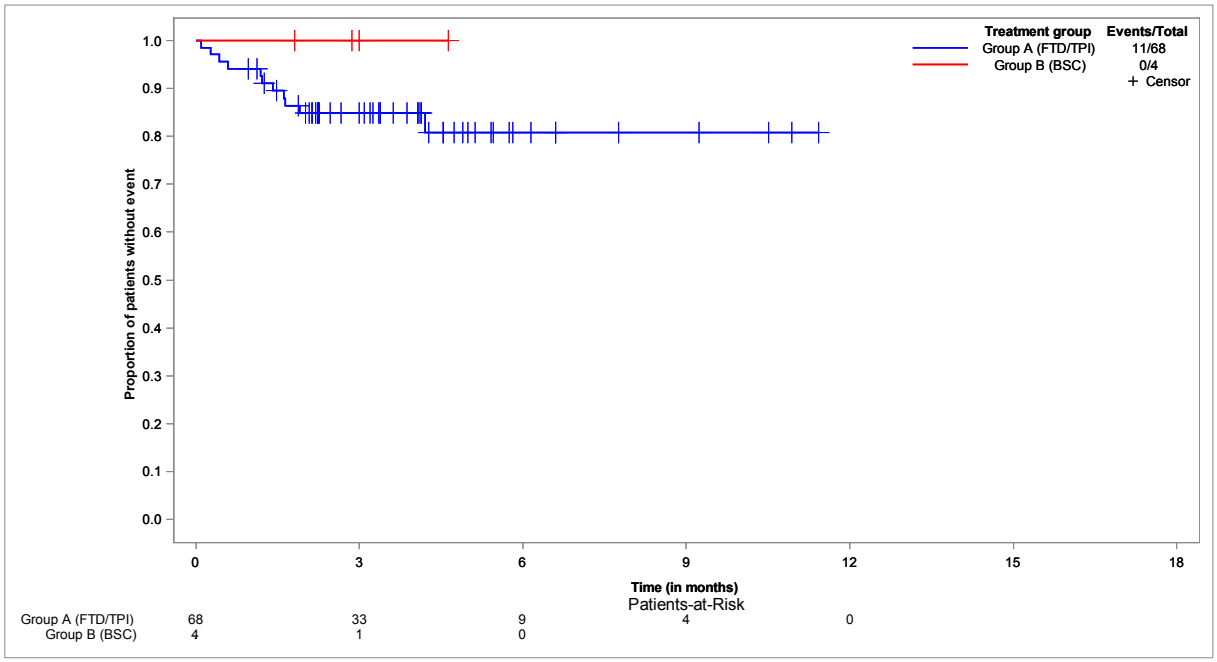

**Time to first TEAE not related to tumour progression resulting in treatment discontinuation - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Safety set, ≥ 70 years, N=73**



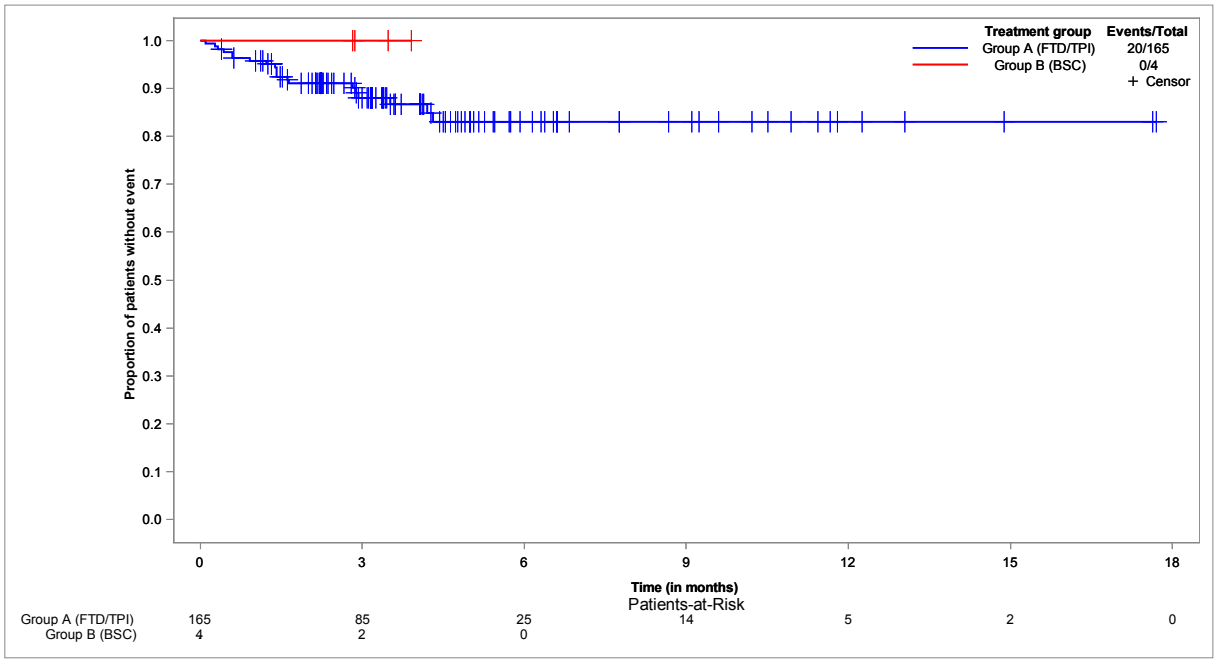
**Time to first TEAE not related to tumour progression resulting in treatment discontinuation - Kaplan-Meier analysis - subgroup: male**
**Population: Safety set, male, N=122**



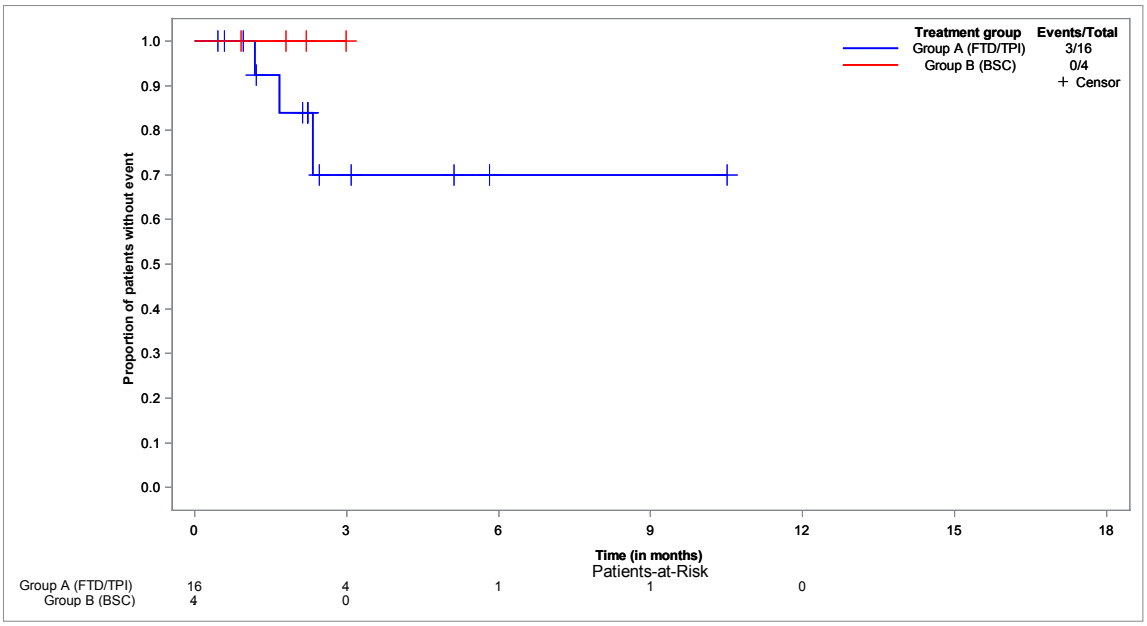

**Time to first TEAE not related to tumour progression resulting in treatment discontinuation - Kaplan-Meier analysis - subgroup: female**
**Population: Safety set, female, N=72**



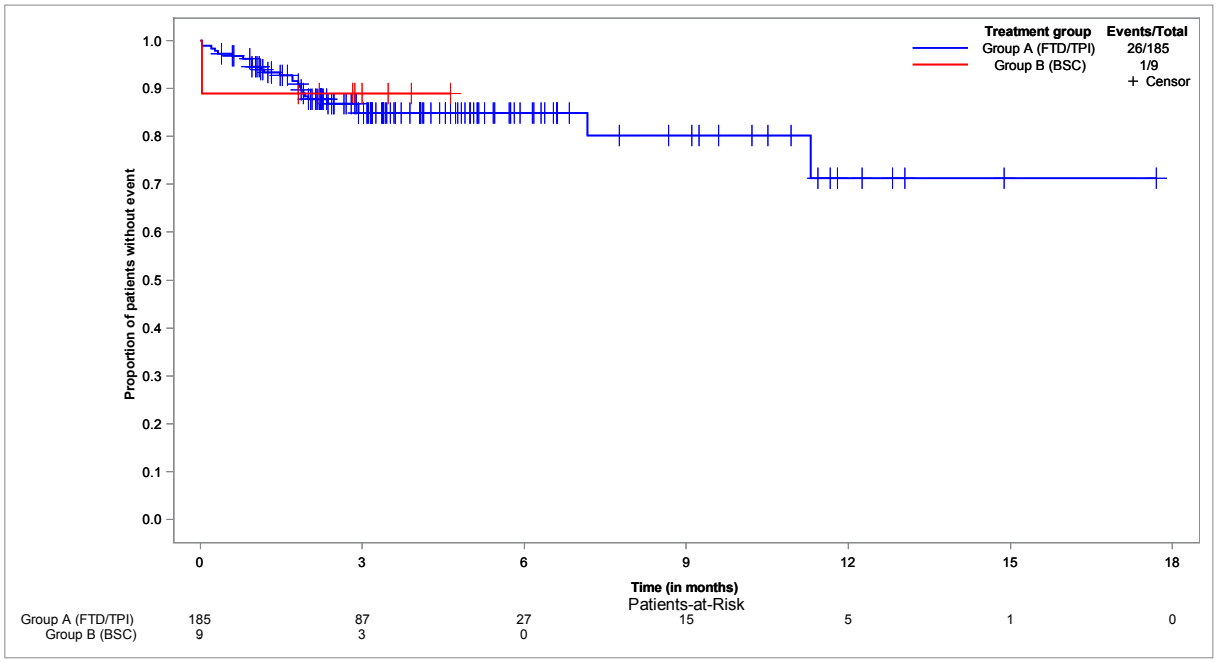
**Time to first TEAE not related to tumour progression resulting in treatment discontinuation - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Safety set, ECOG 0-1, N=169**



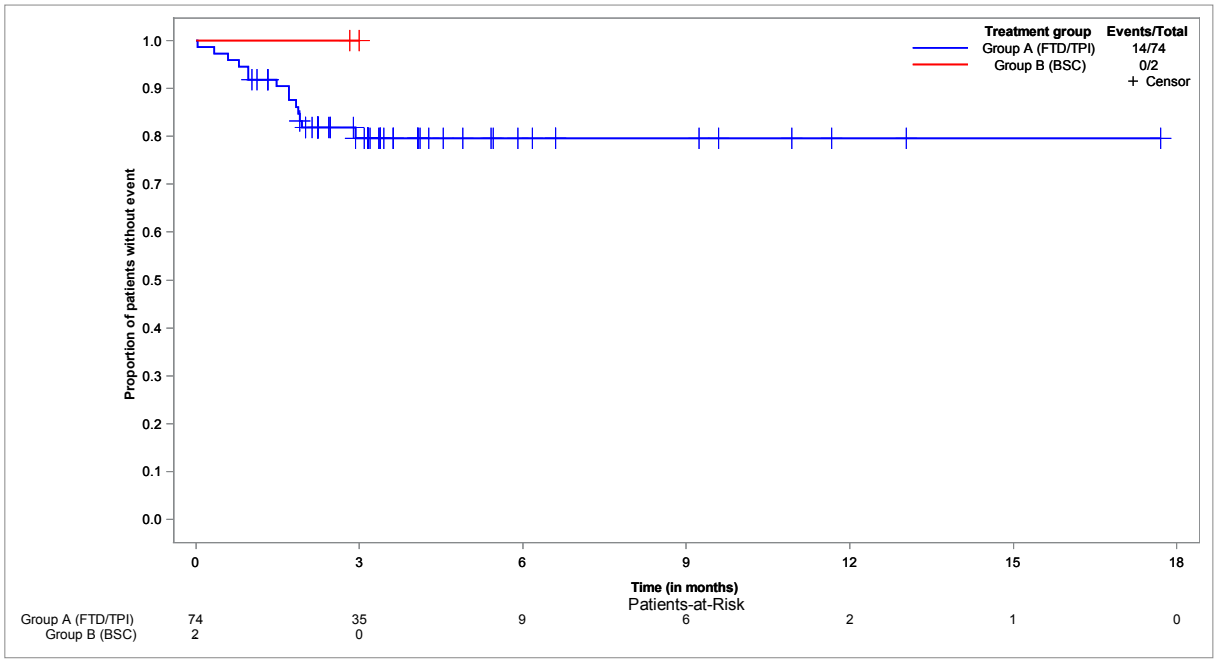

**Time to first TEAE not related to tumour progression resulting in treatment discontinuation - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Safety set, ECOG ≥ 2, N=20**



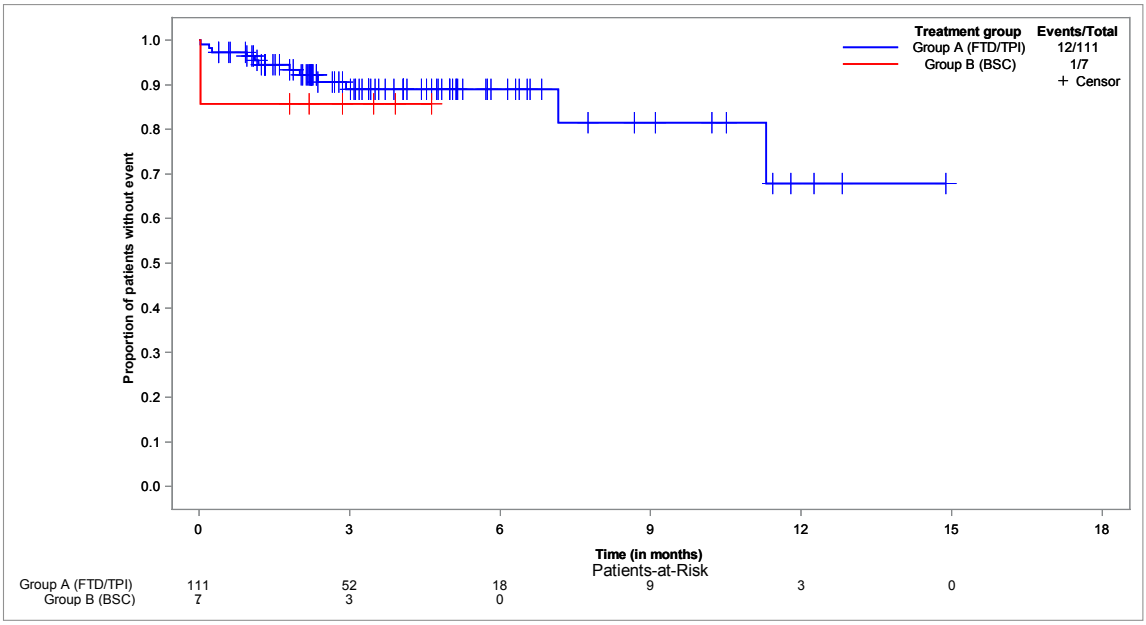
**Time to first TEAE of special interest: Hepatobiliary abnormality - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



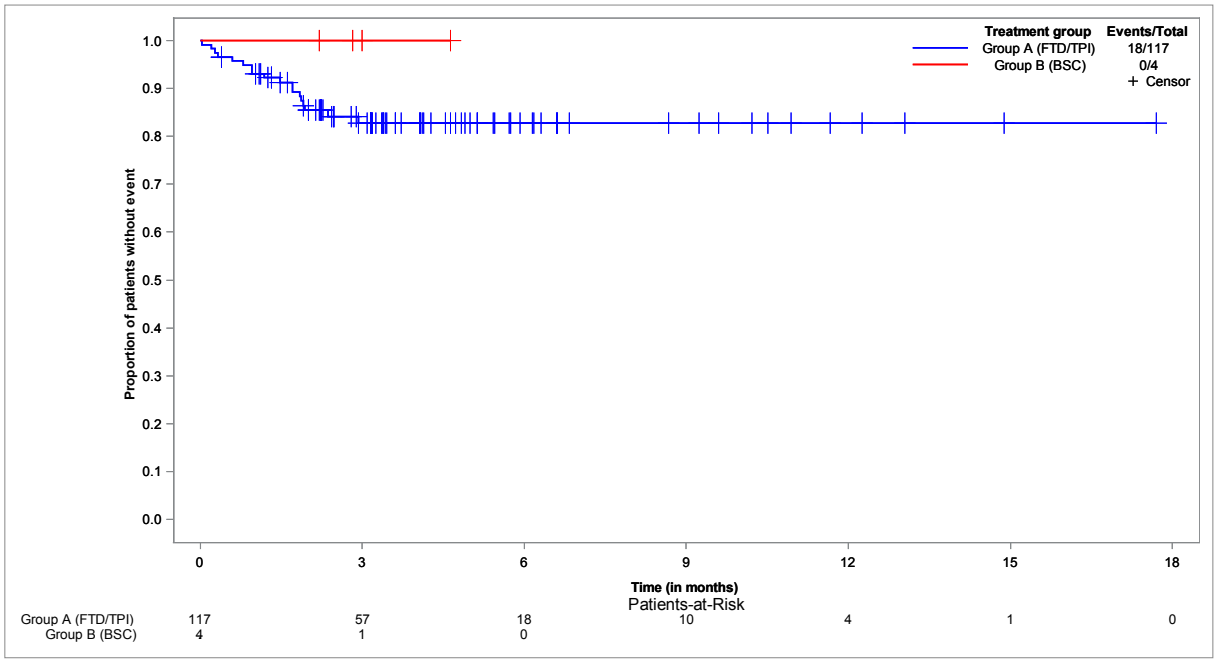

**Time to first TEAE of special interest: Hepatobiliary abnormality - Kaplan-Meier analysis - subgroup: < 65 years**
**Population: Safety set, < 65 years, N=76**



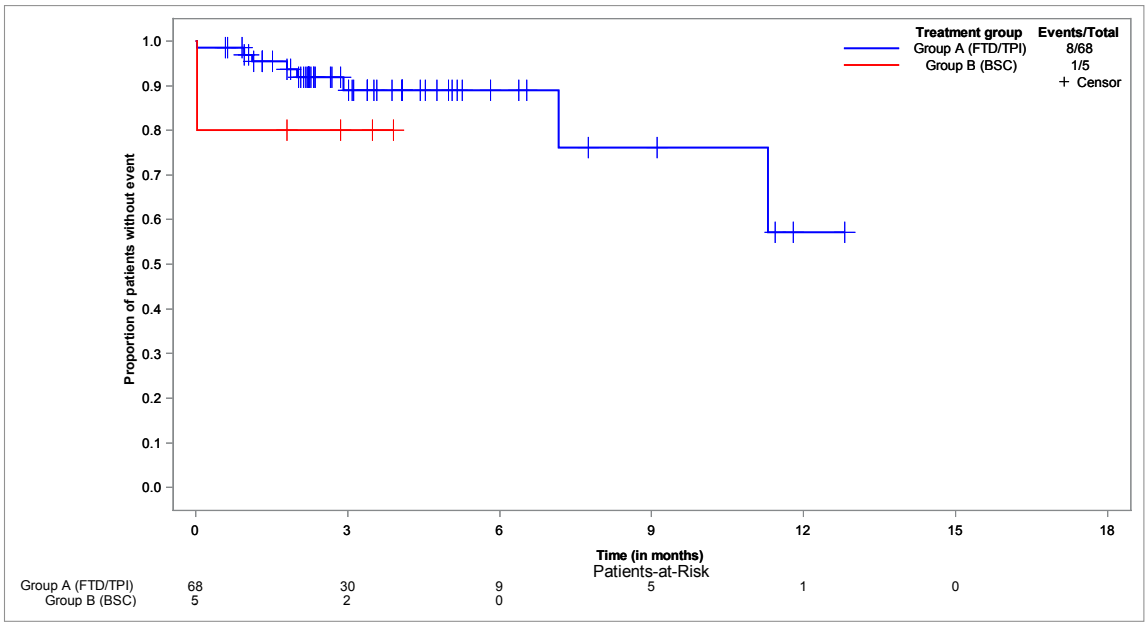
**Time to first TEAE of special interest: Hepatobiliary abnormality - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Safety set, ≥ 65 years, N=118**



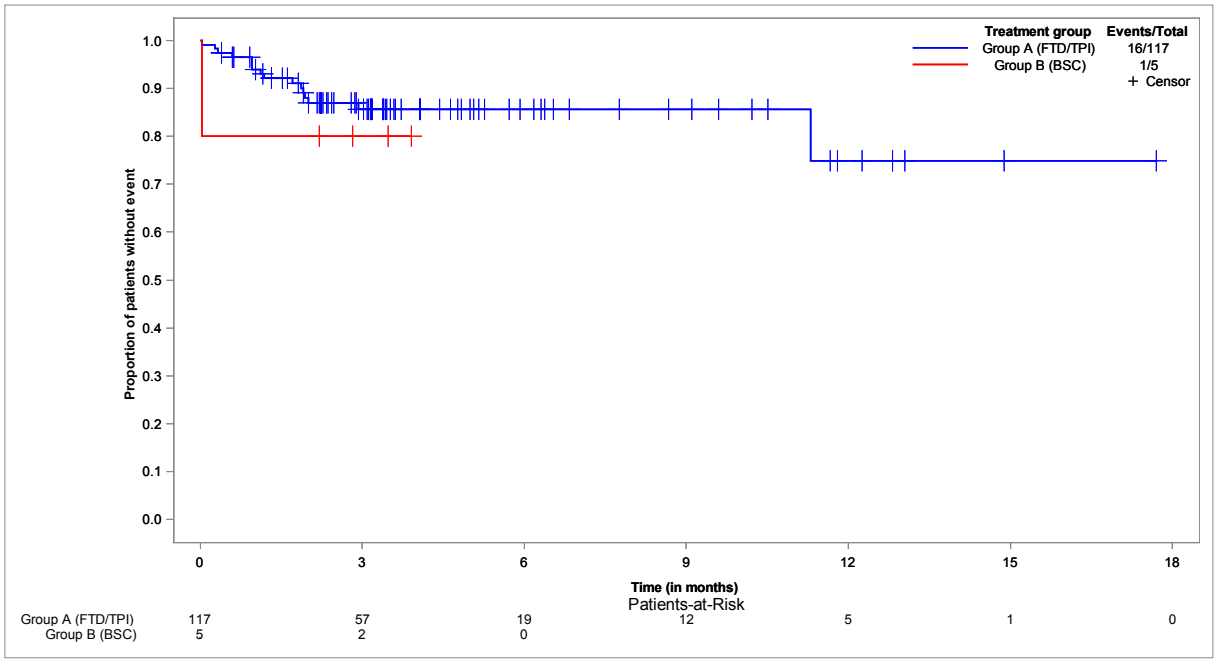

**Time to first TEAE of special interest: Hepatobiliary abnormality - Kaplan-Meier analysis - subgroup: < 70 years**
**Population: Safety set, < 70 years, N=121**



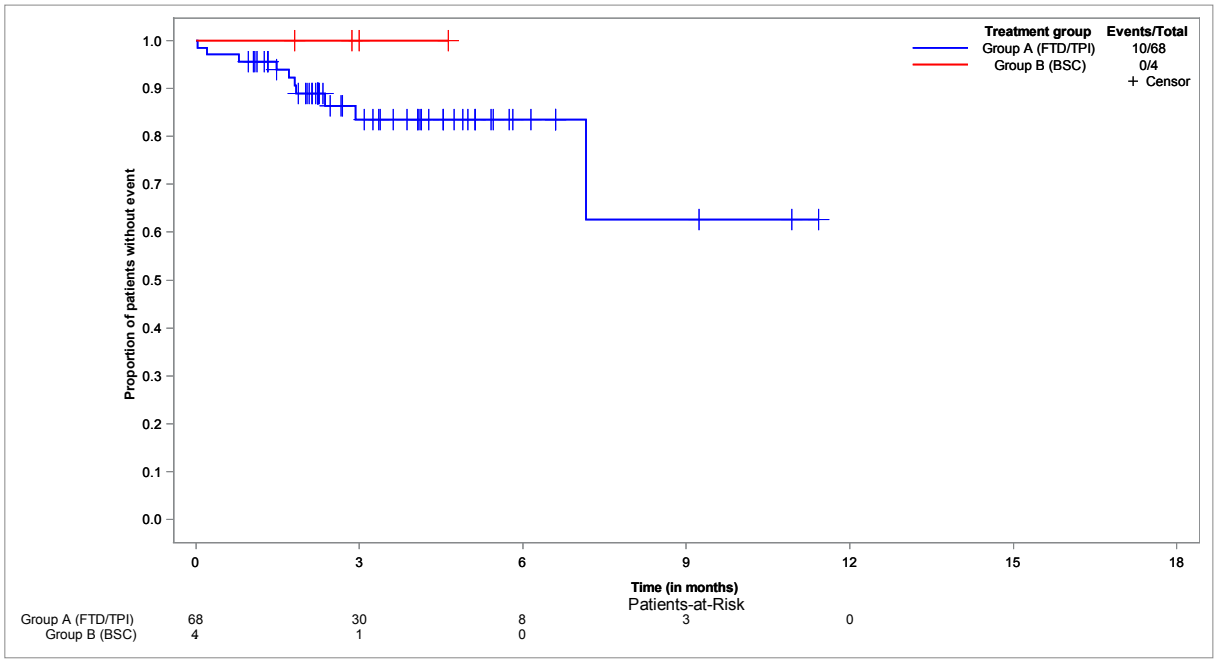
**Time to first TEAE of special interest: Hepatobiliary abnormality - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Safety set, ≥ 70 years, N=73**



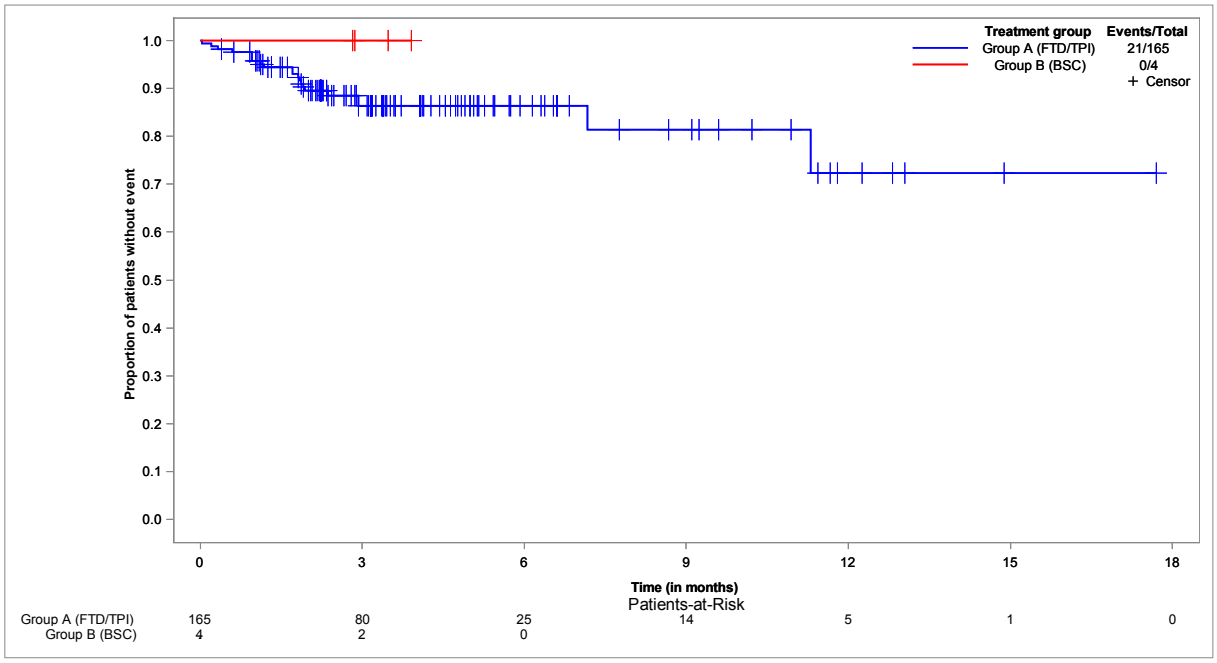

**Time to first TEAE of special interest: Hepatobiliary abnormality - Kaplan-Meier analysis - subgroup: male**
**Population: Safety set, male, N=122**



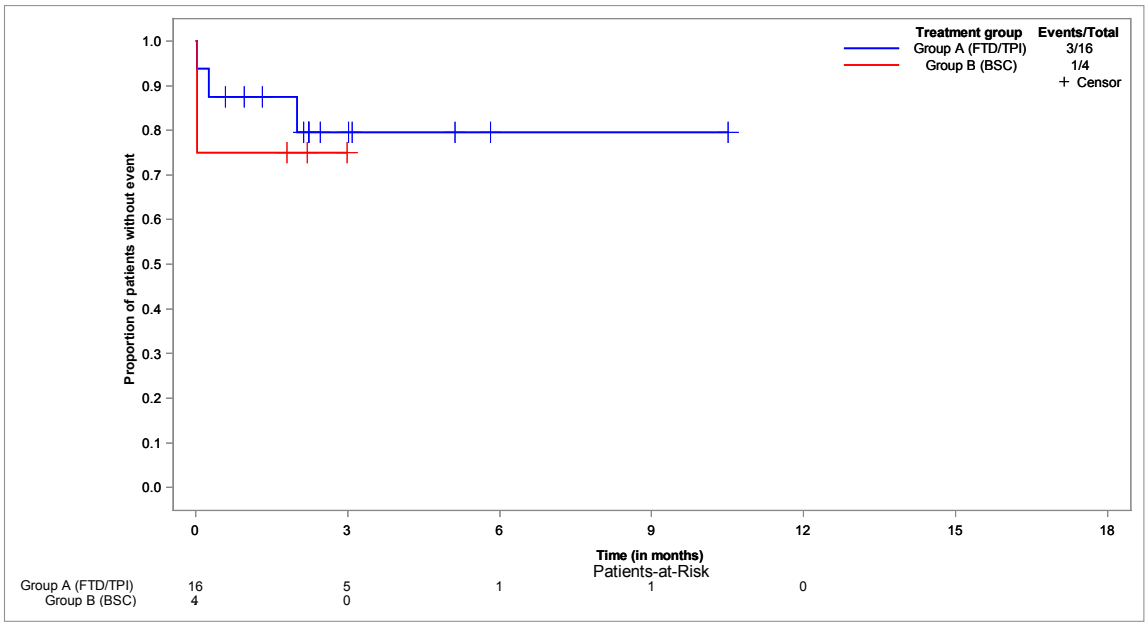
**Time to first TEAE of special interest: Hepatobiliary abnormality - Kaplan-Meier analysis - subgroup: female**
**Population: Safety set, female, N=72**



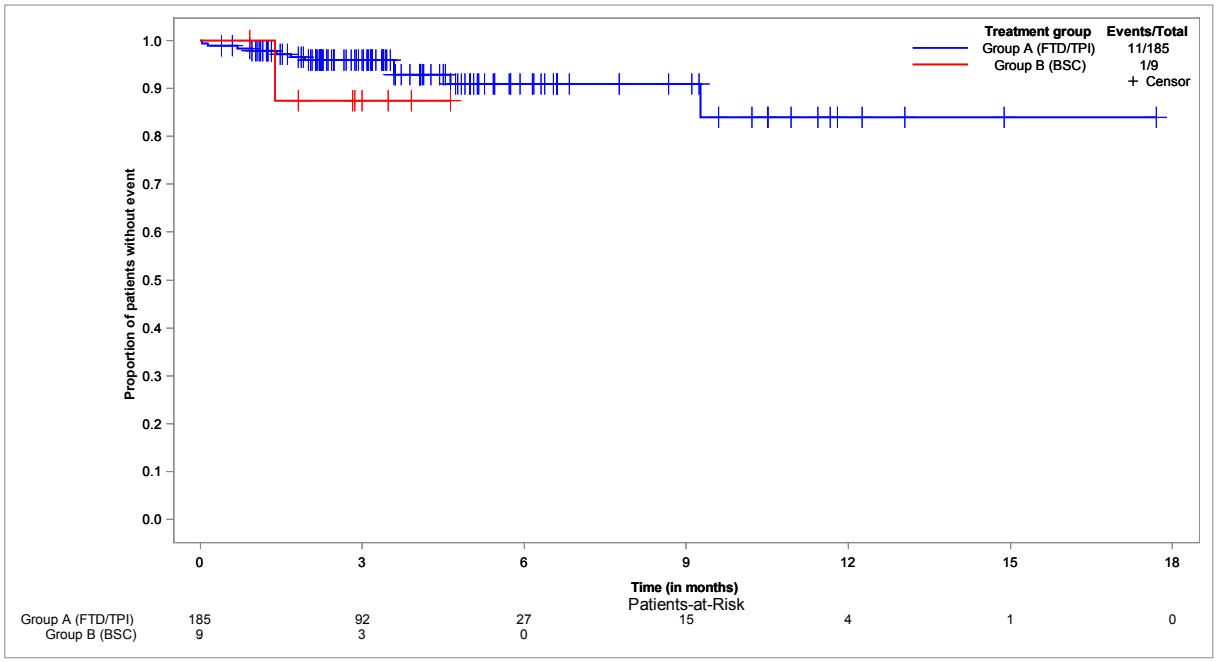

**Time to first TEAE of special interest: Hepatobiliary abnormality - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Safety set, ECOG 0-1, N=169**



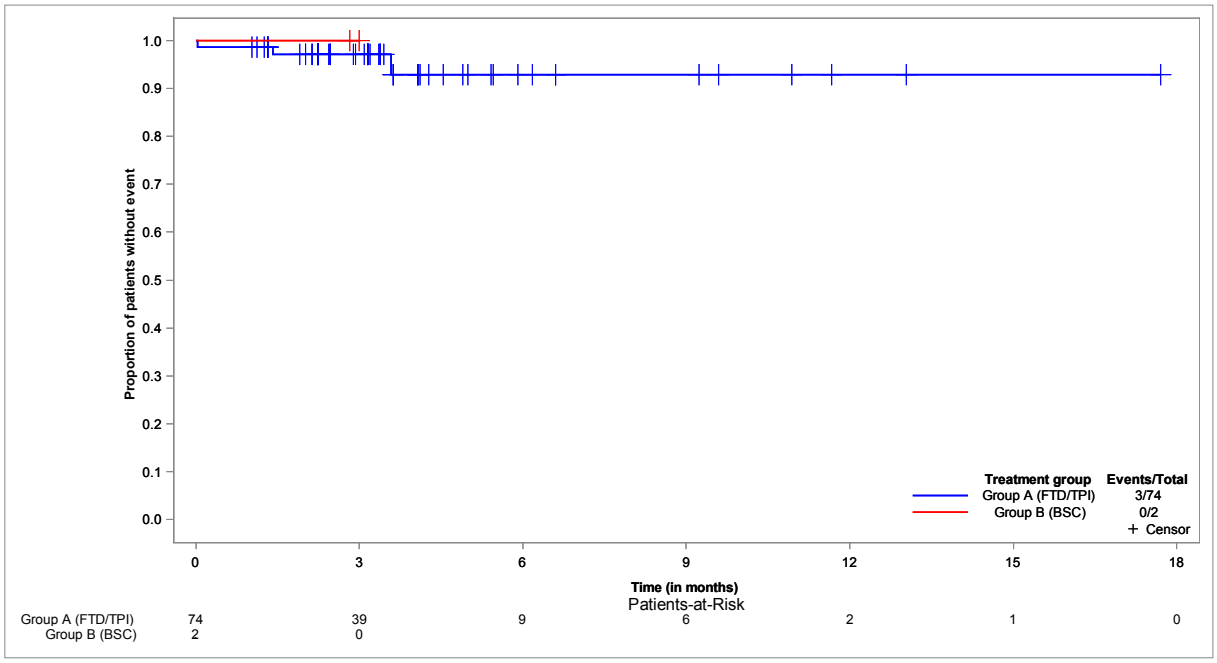
**Time to first TEAE of special interest: Hepatobiliary abnormality - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Safety set, ECOG ≥ 2, N=20**



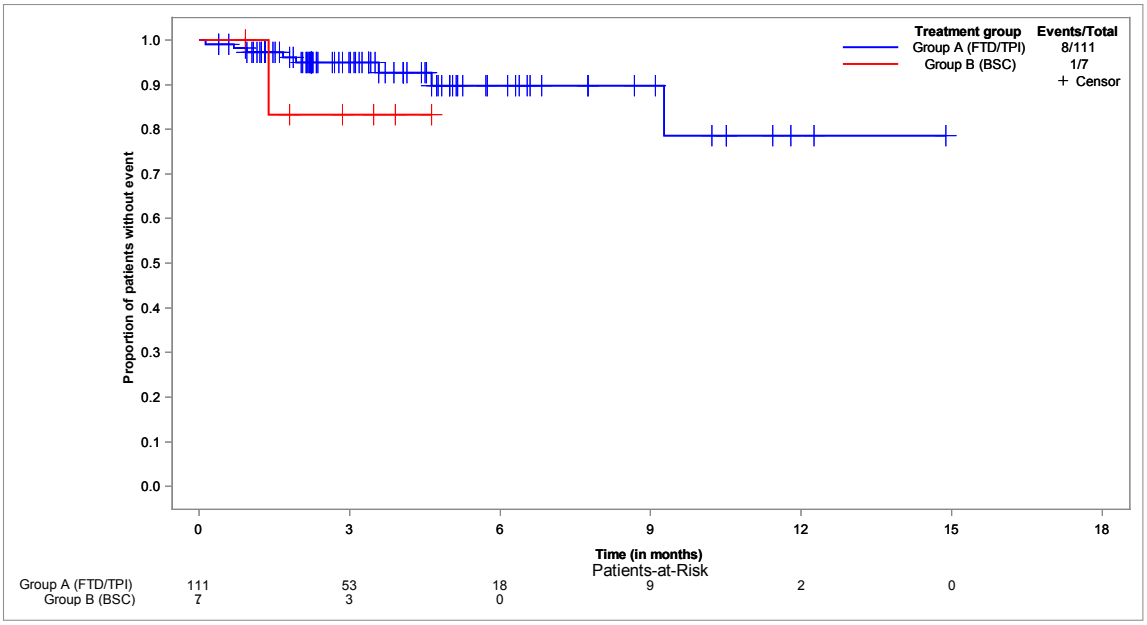

**Time to first TEAE of special interest: Renal abnormality - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



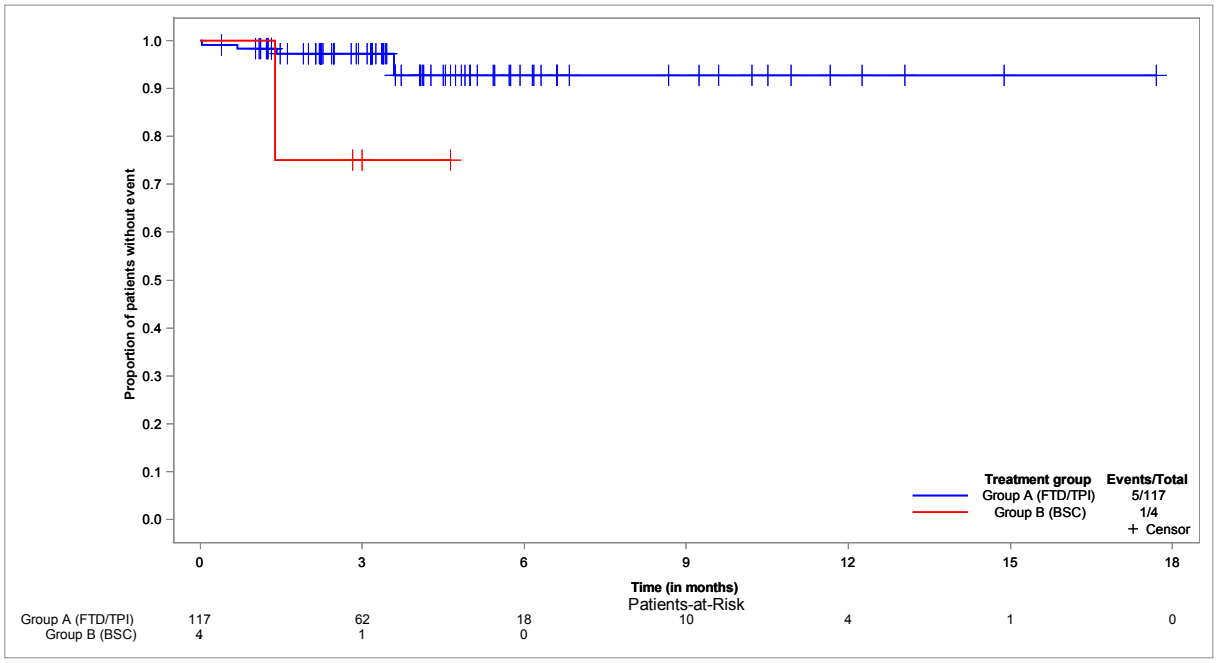
**Time to first TEAE of special interest: Renal abnormality - Kaplan-Meier analysis - subgroup: < 65 years**
**Population: Safety set, < 65 years, N=76**



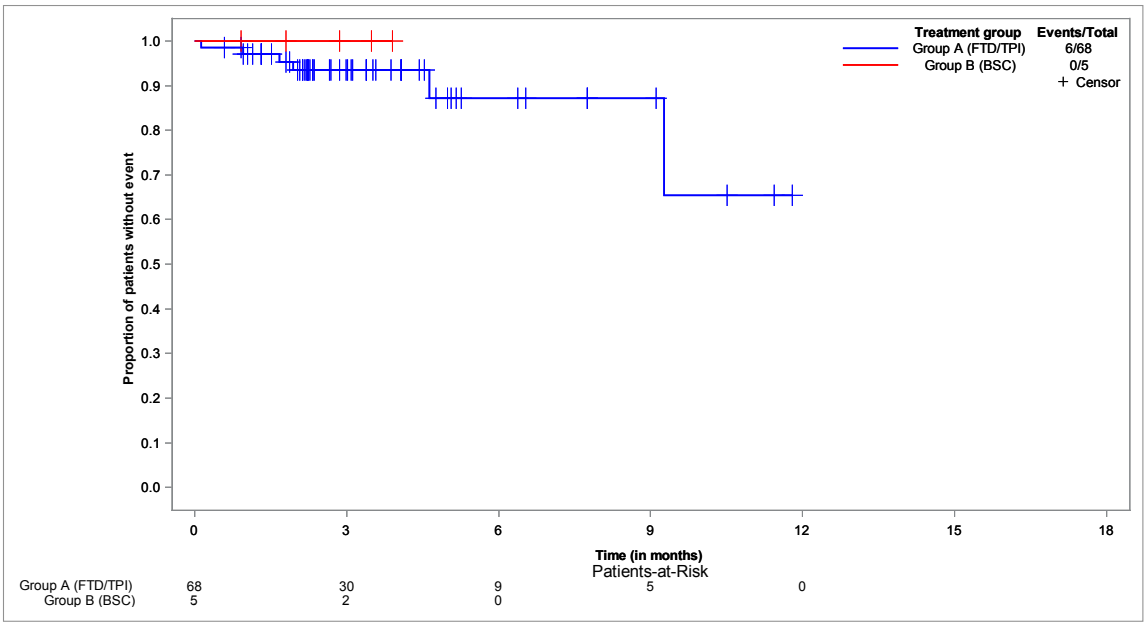

**Time to first TEAE of special interest: Renal abnormality - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Safety set, ≥ 65 years, N=118**



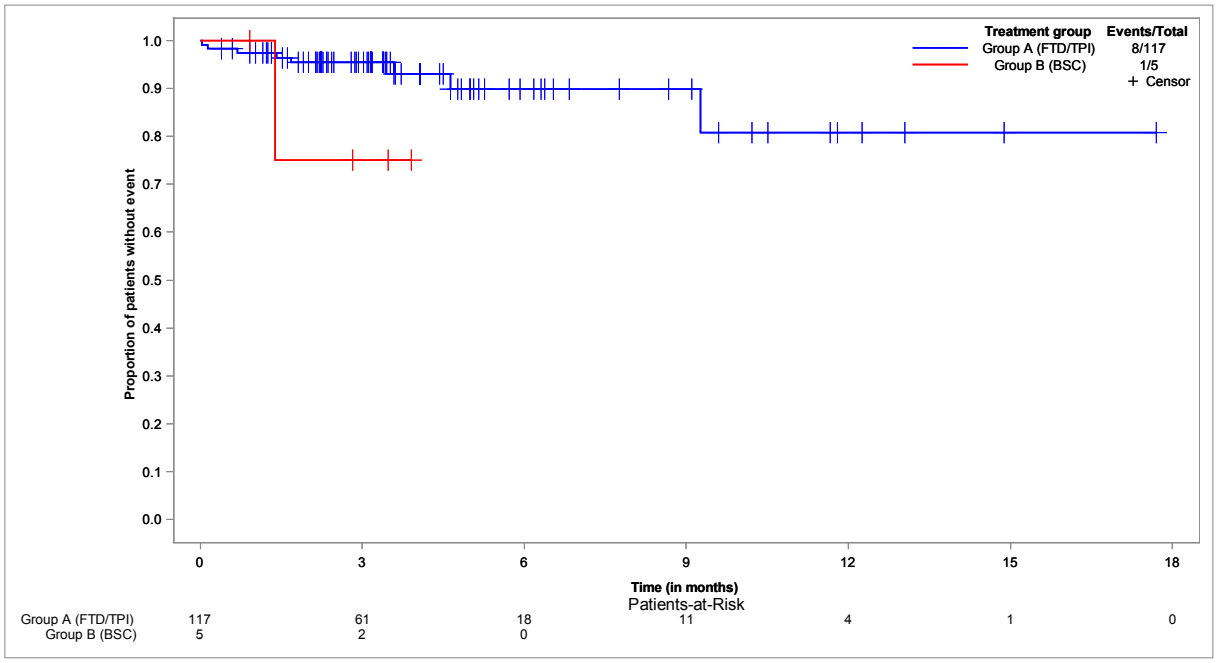
**Time to first TEAE of special interest: Renal abnormality - Kaplan-Meier analysis - subgroup: < 70 years**
**Population: Safety set, < 70 years, N=121**



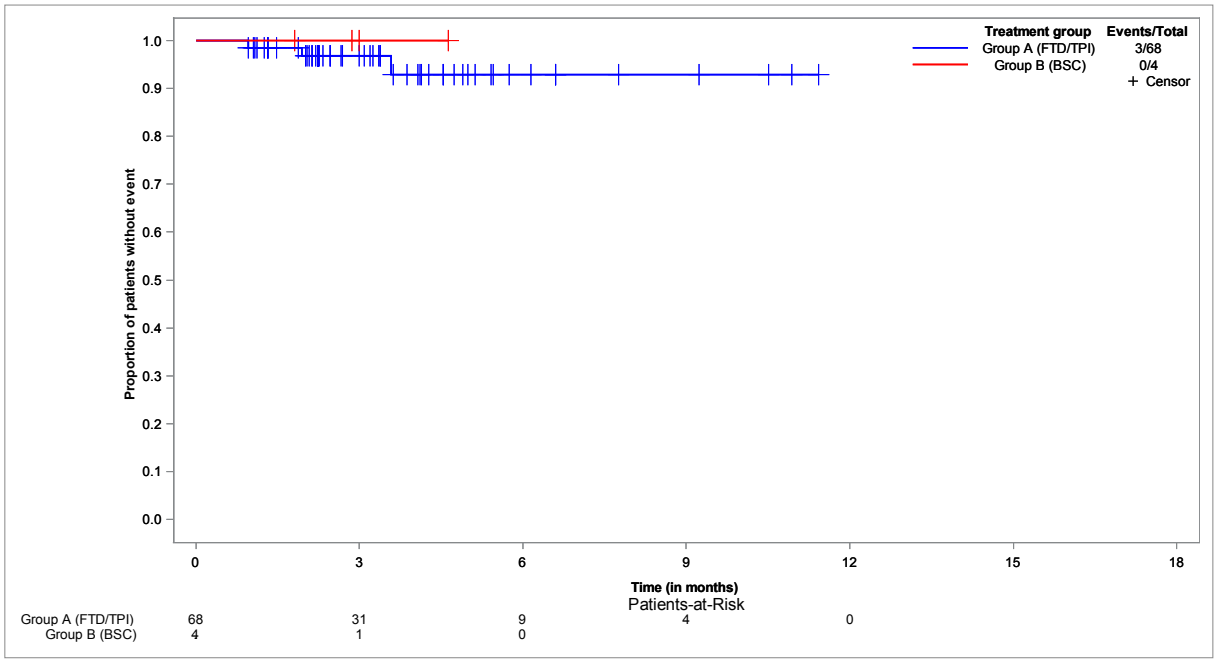

**Time to first TEAE of special interest: Renal abnormality - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Safety set, ≥ 70 years, N=73**



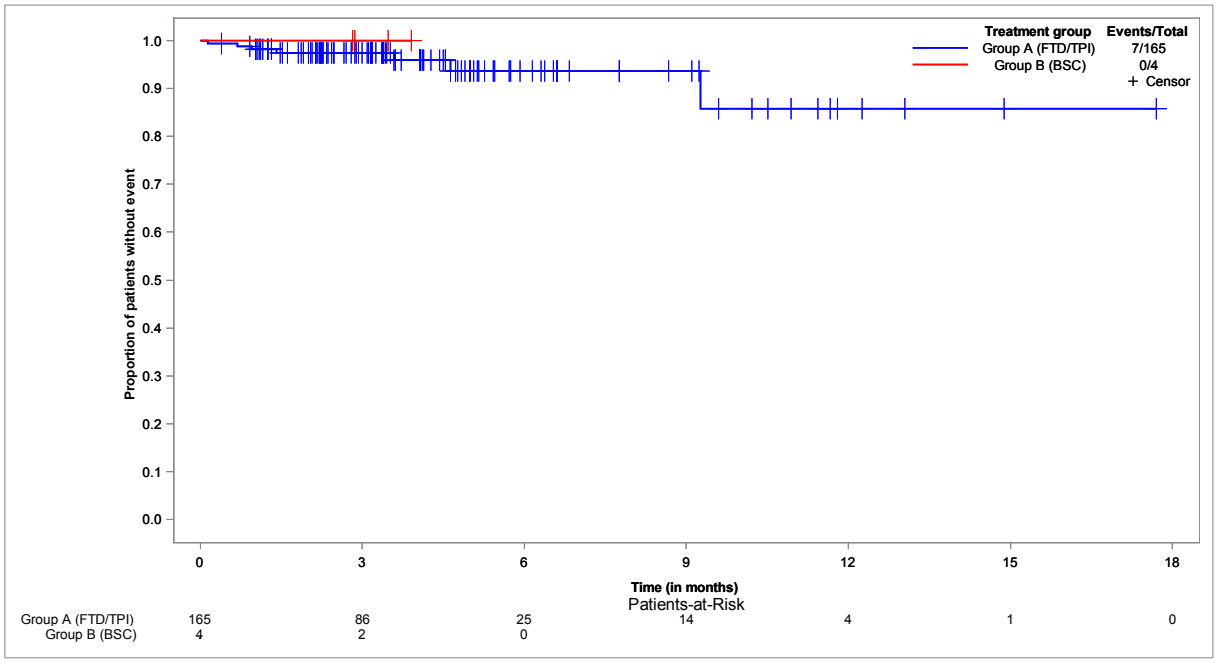
**Time to first TEAE of special interest: Renal abnormality - Kaplan-Meier analysis - subgroup: male**
**Population: Safety set, male, N=122**



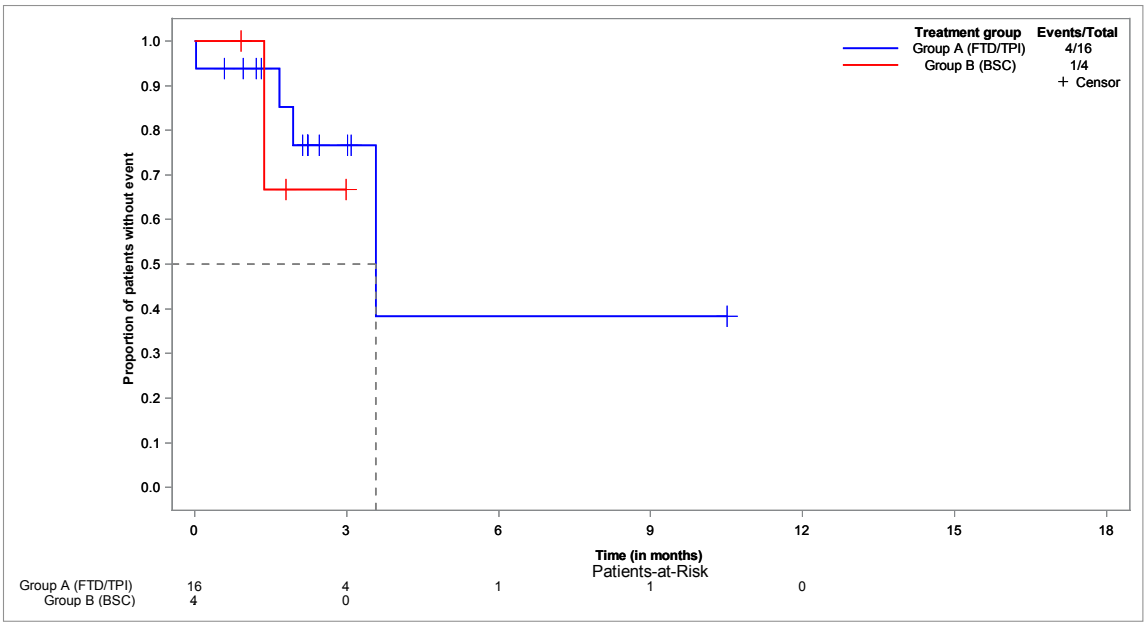

**Time to first TEAE of special interest: Renal abnormality - Kaplan-Meier analysis - subgroup: female**
**Population: Safety set, female, N=72**



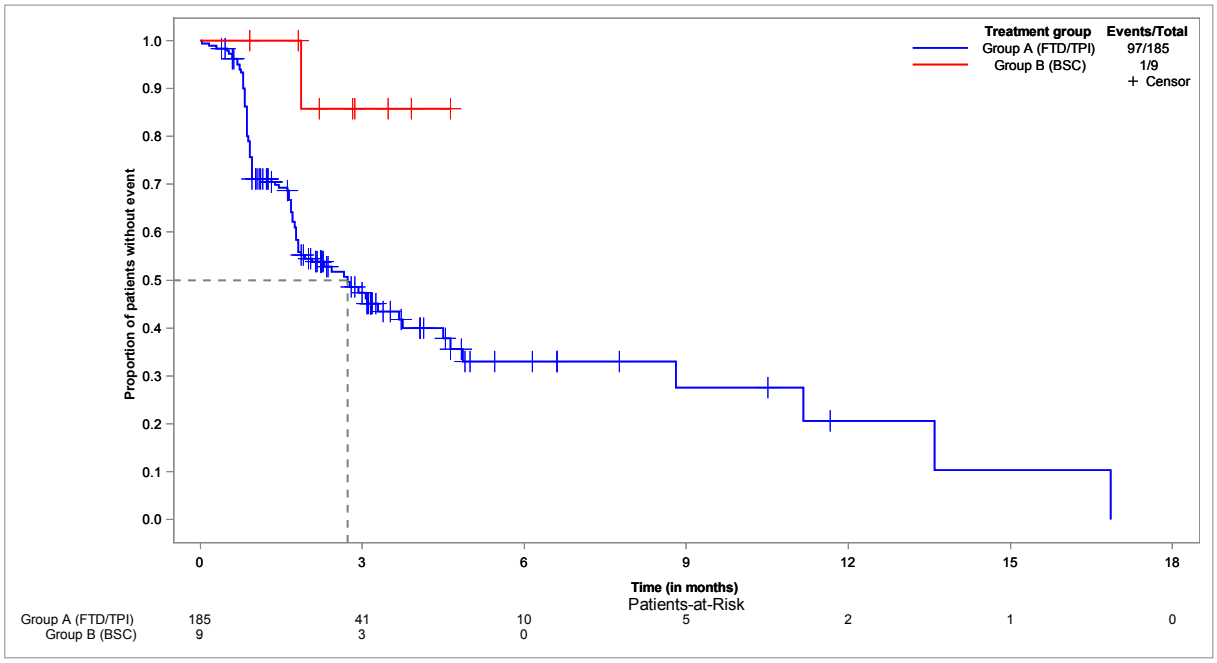
**Time to first TEAE of special interest: Renal abnormality - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Safety set, ECOG 0-1, N=169**



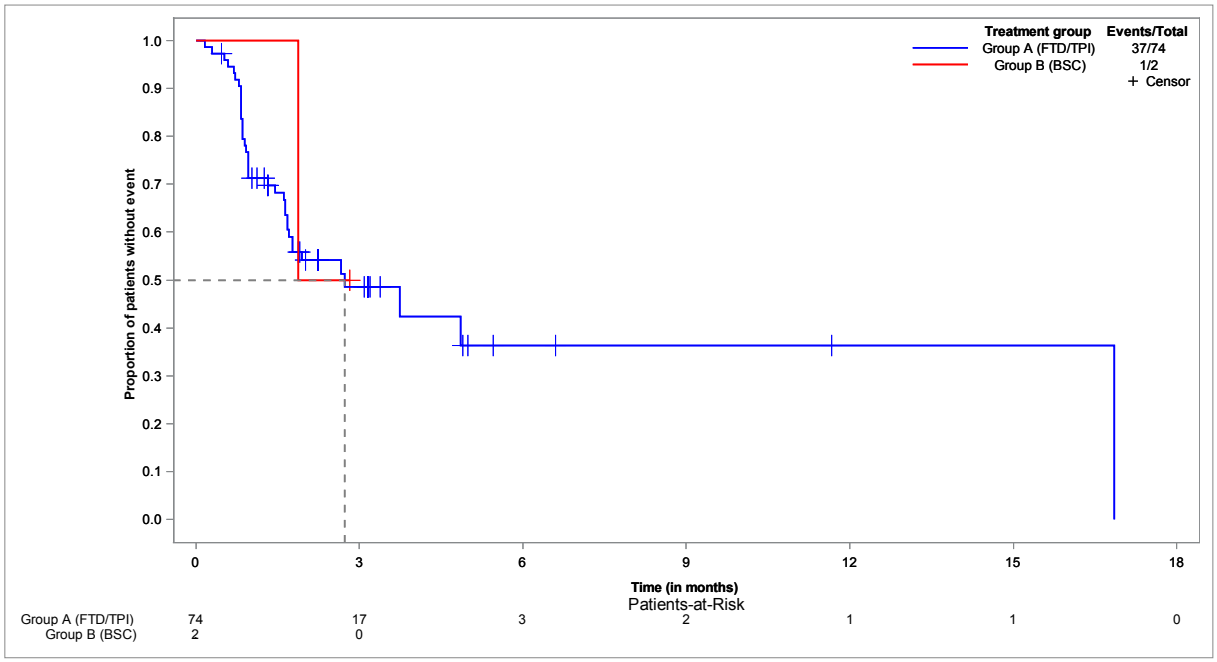

**Time to first TEAE of special interest: Renal abnormality - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Safety set, ECOG ≥ 2, N=20**



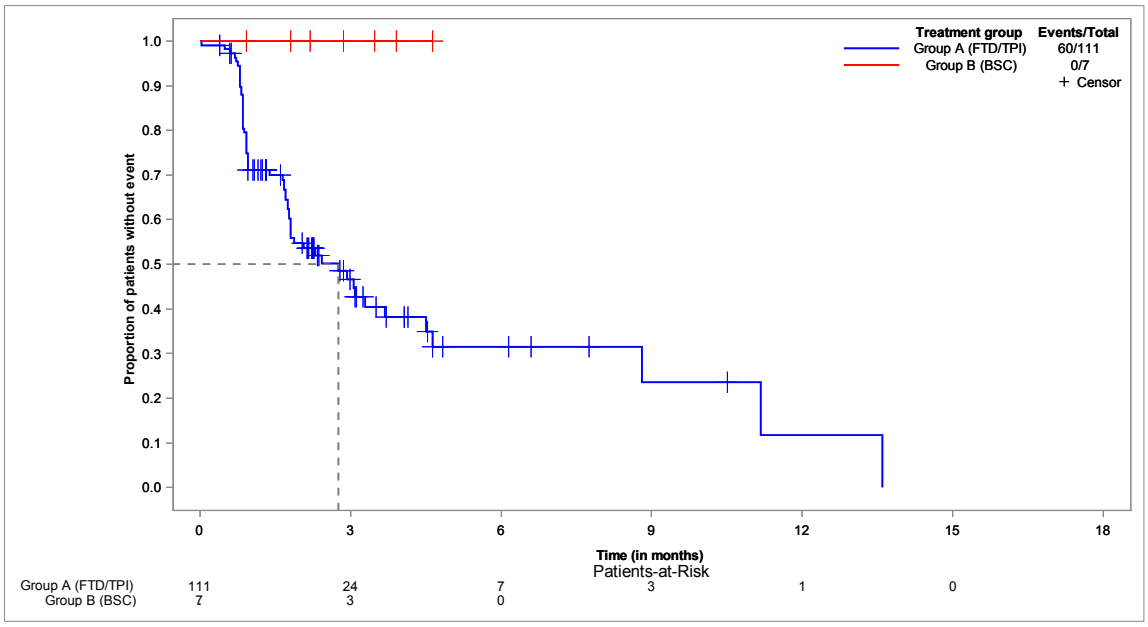
**Time to first TEAE of special interest: Hematologic impairment - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



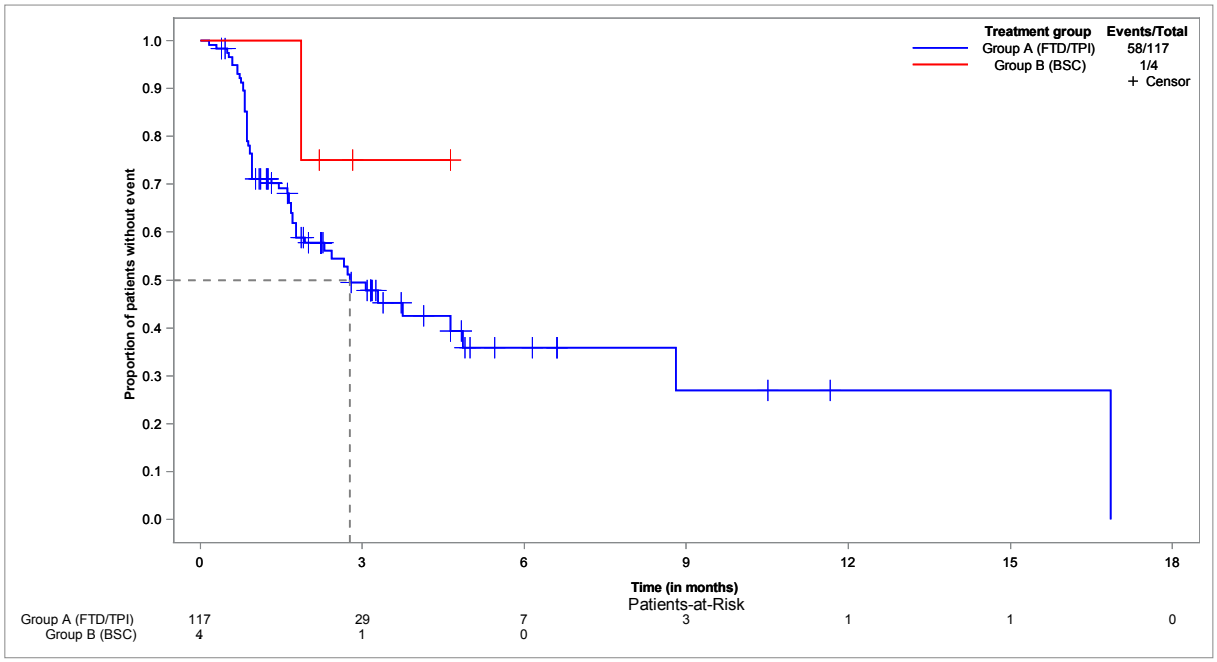

**Time to first TEAE of special interest: Hematologic impairment - Kaplan-Meier analysis - subgroup: < 65 years**
**Population: Safety set, < 65 years, N=76**



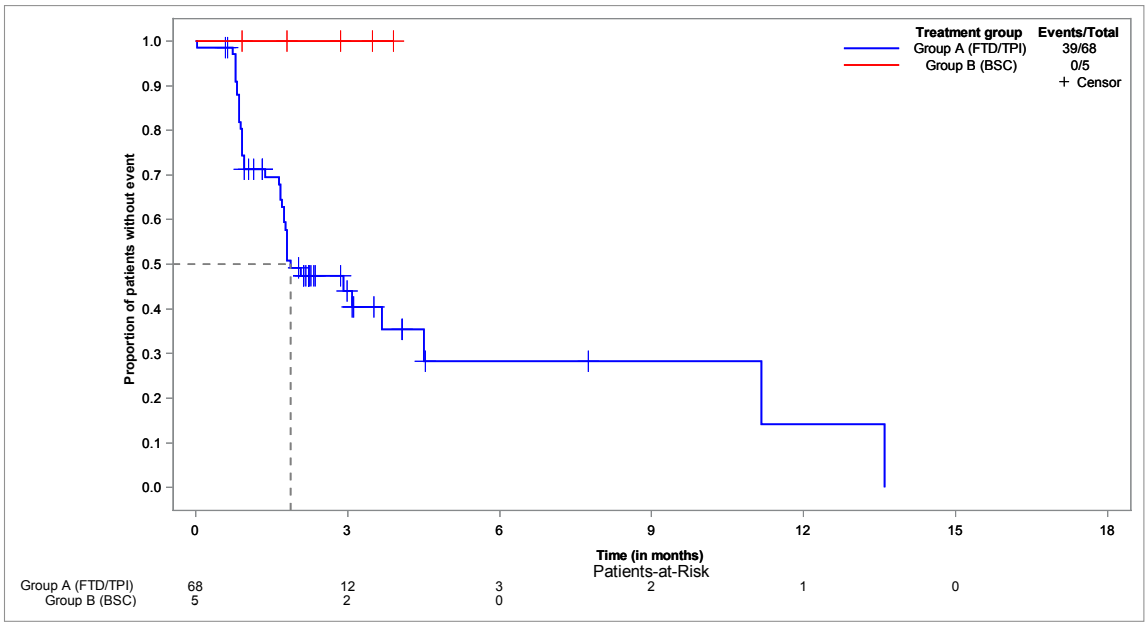
**Time to first TEAE of special interest: Hematologic impairment - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Safety set, ≥ 65 years, N=118**



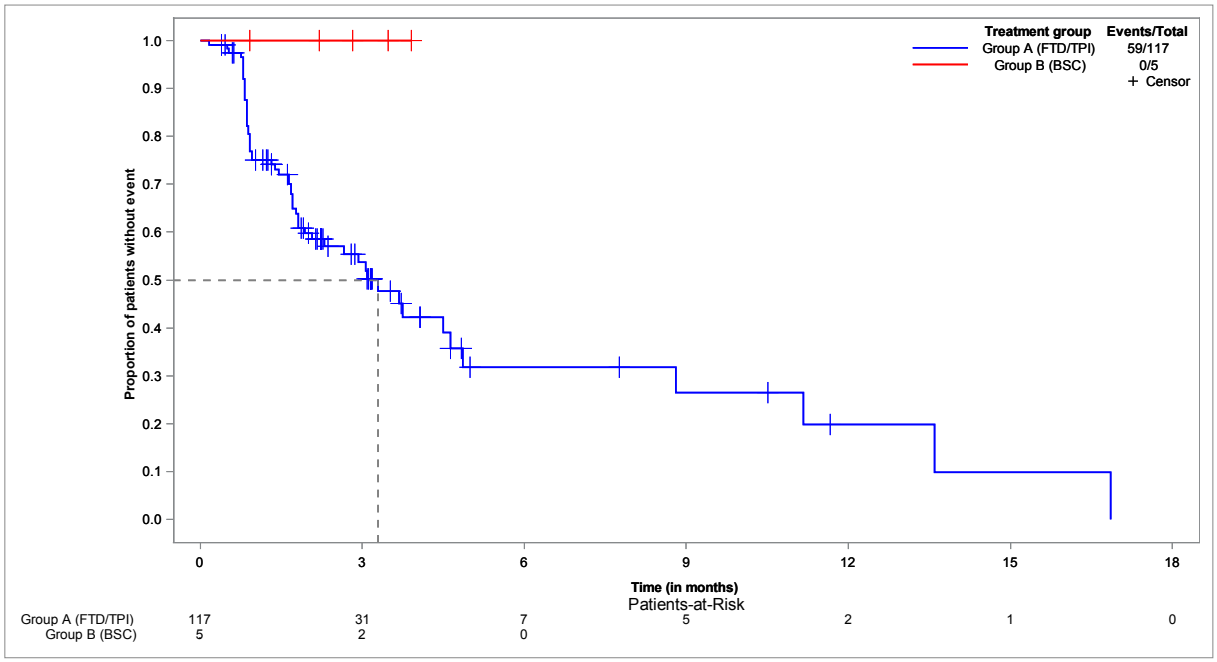

**Time to first TEAE of special interest: Hematologic impairment - Kaplan-Meier analysis - subgroup: < 70 years**
**Population: Safety set, < 70 years, N=121**



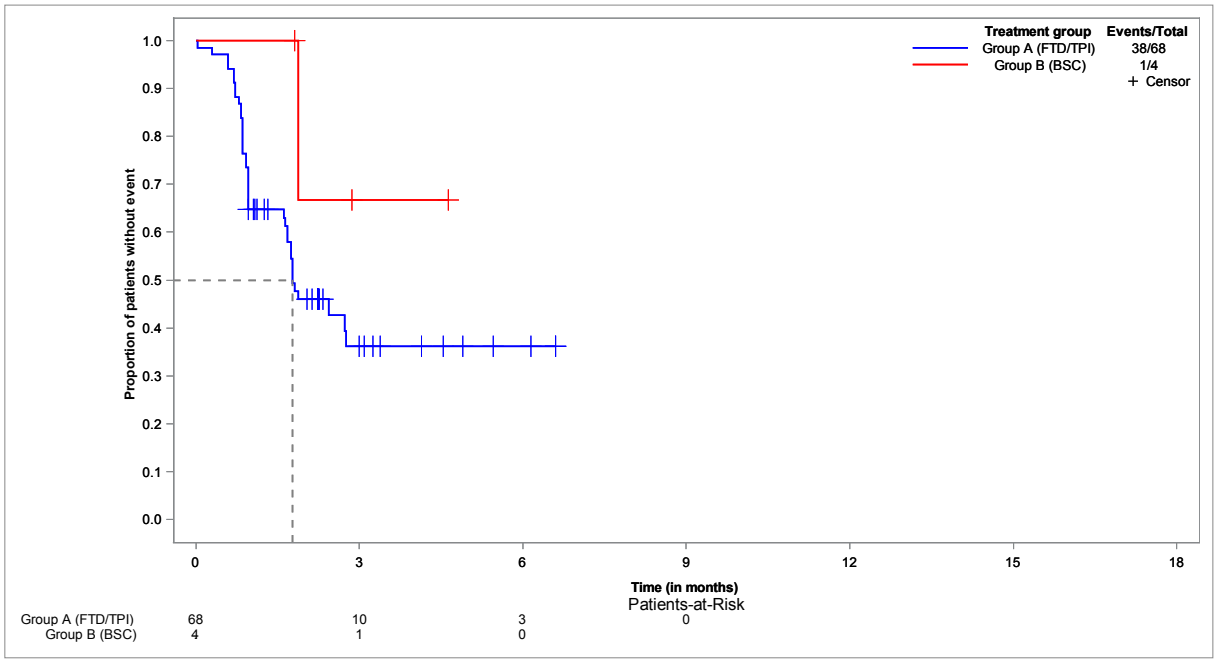
**Time to first TEAE of special interest: Hematologic impairment - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Safety set, ≥ 70 years, N=73**



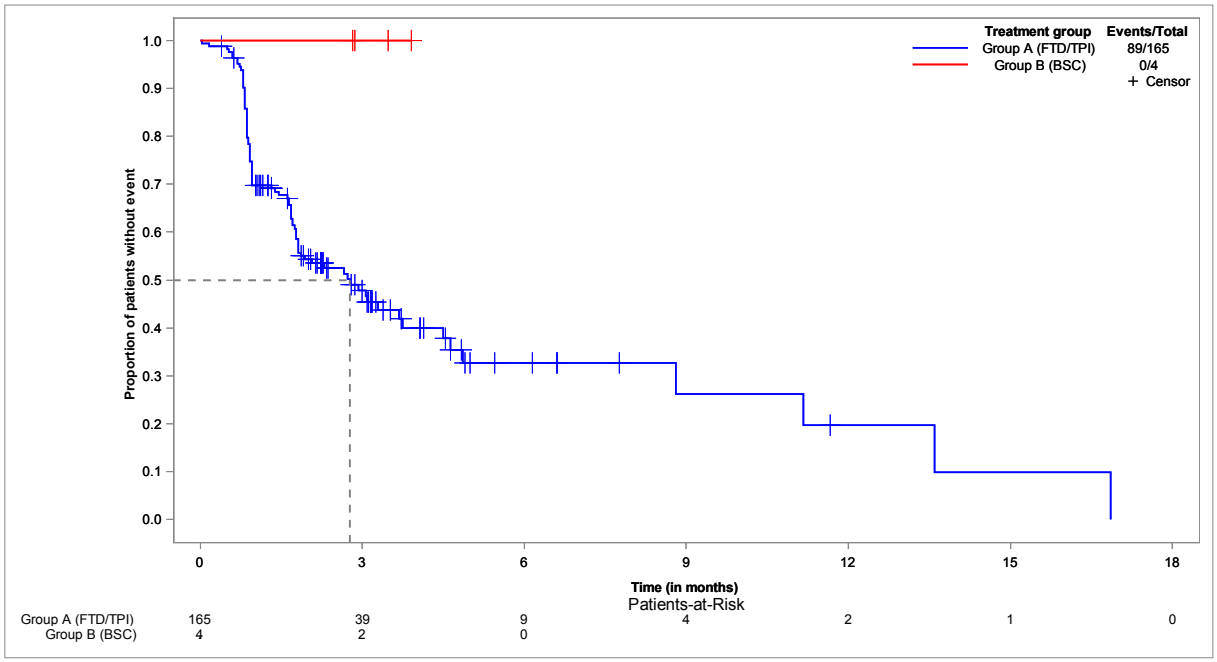

**Time to first TEAE of special interest: Hematologic impairment - Kaplan-Meier analysis - subgroup: male**
**Population: Safety set, male, N=122**



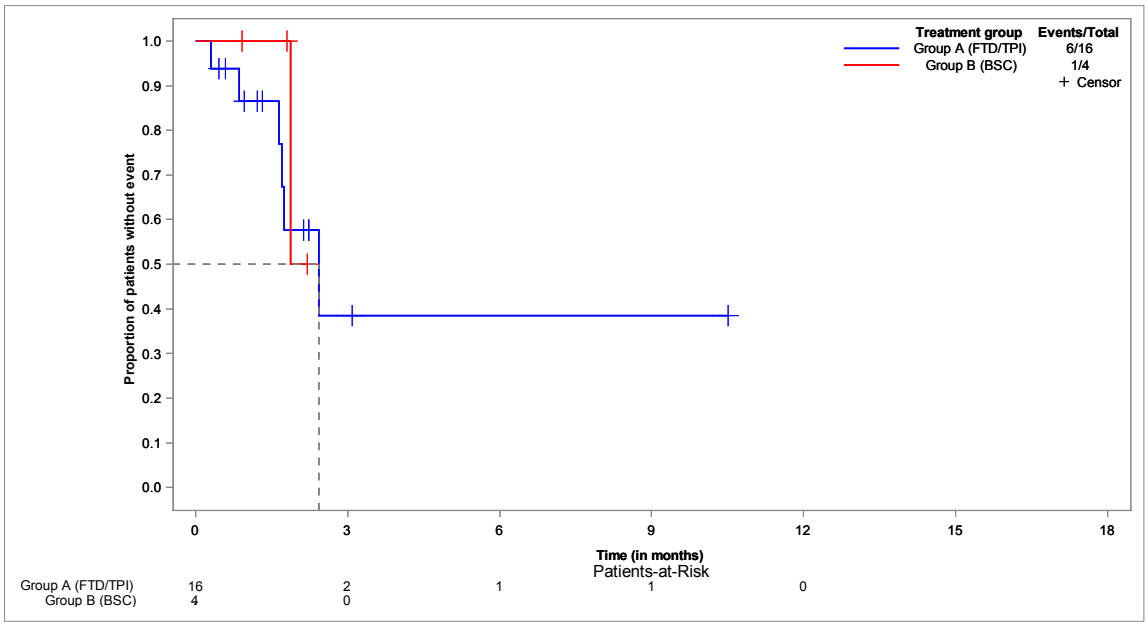
**Time to first TEAE of special interest: Hematologic impairment - Kaplan-Meier analysis - subgroup: female**
**Population: Safety set, female, N=72**



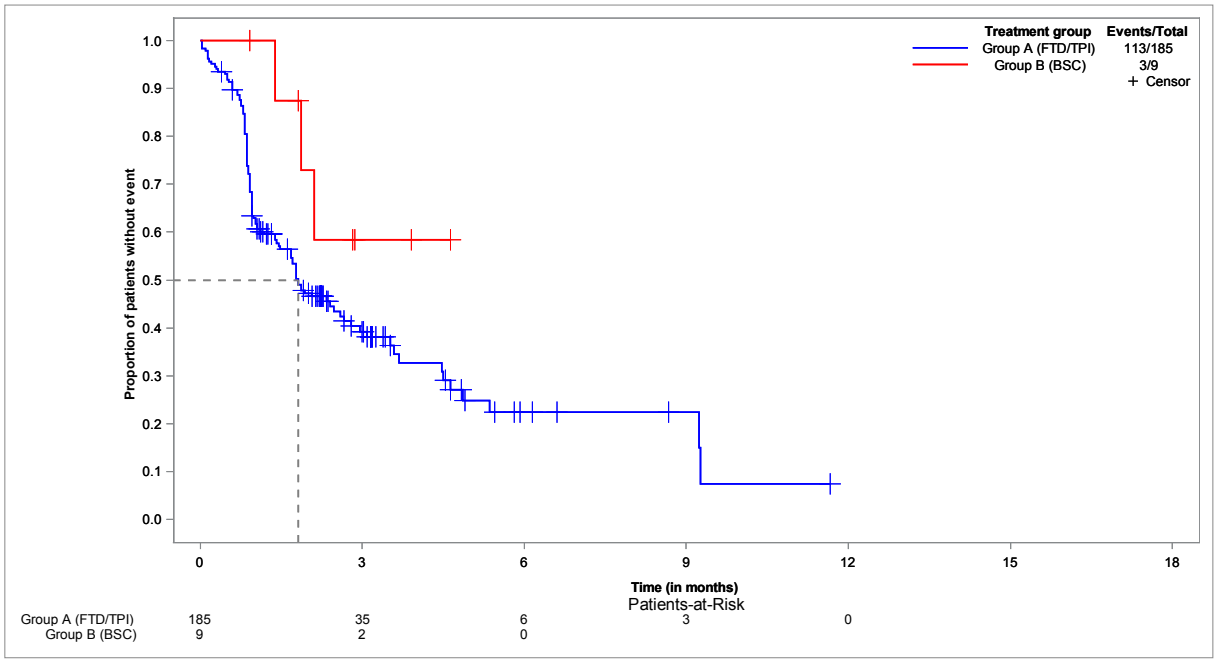

**Time to first TEAE of special interest: Hematologic impairment - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Safety set, ECOG 0-1, N=169**



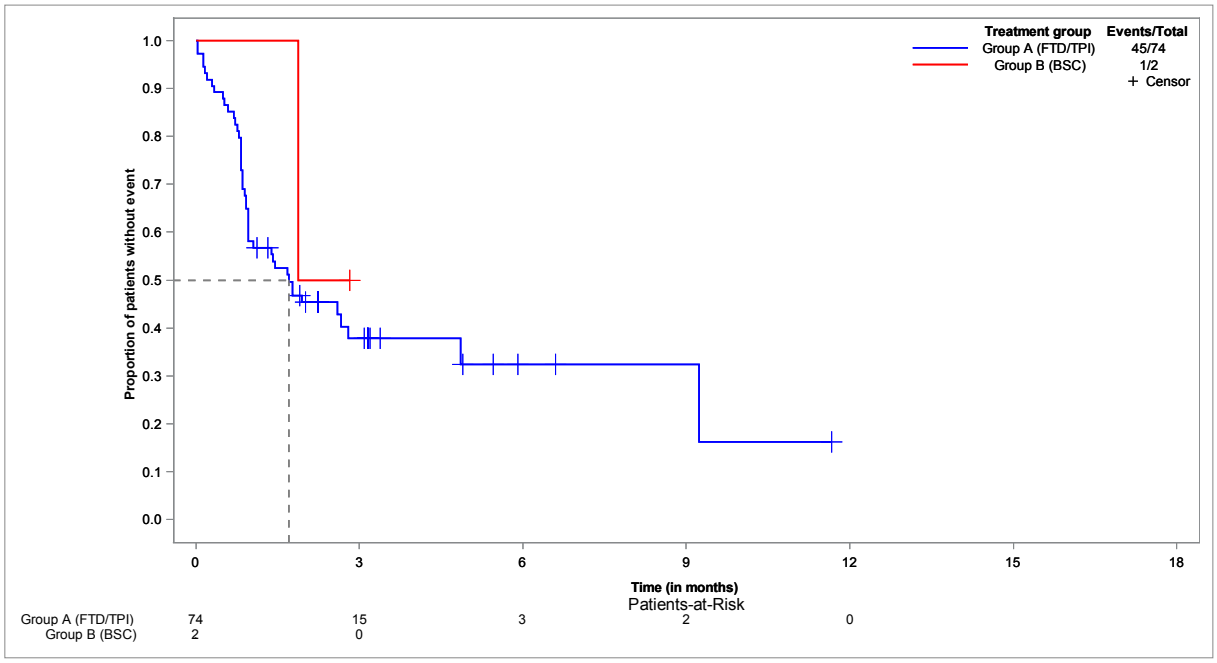
**Time to first TEAE of special interest: Hematologic impairment - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Safety set, ECOG ≥ 2, N=20**



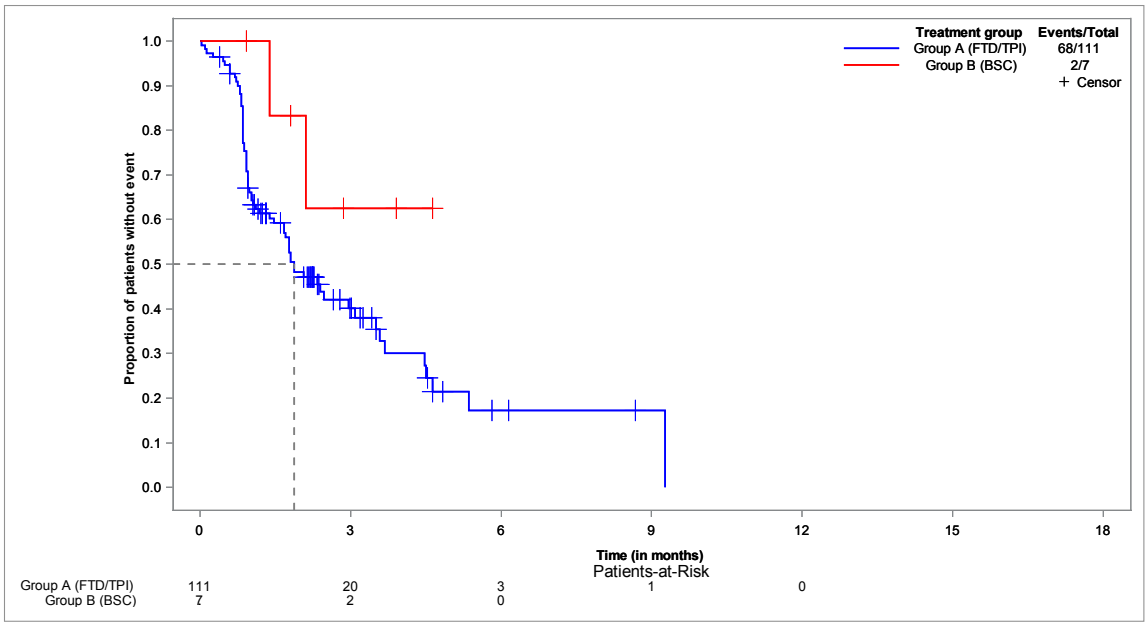

**Time to first TEAE of special interest: Infections - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



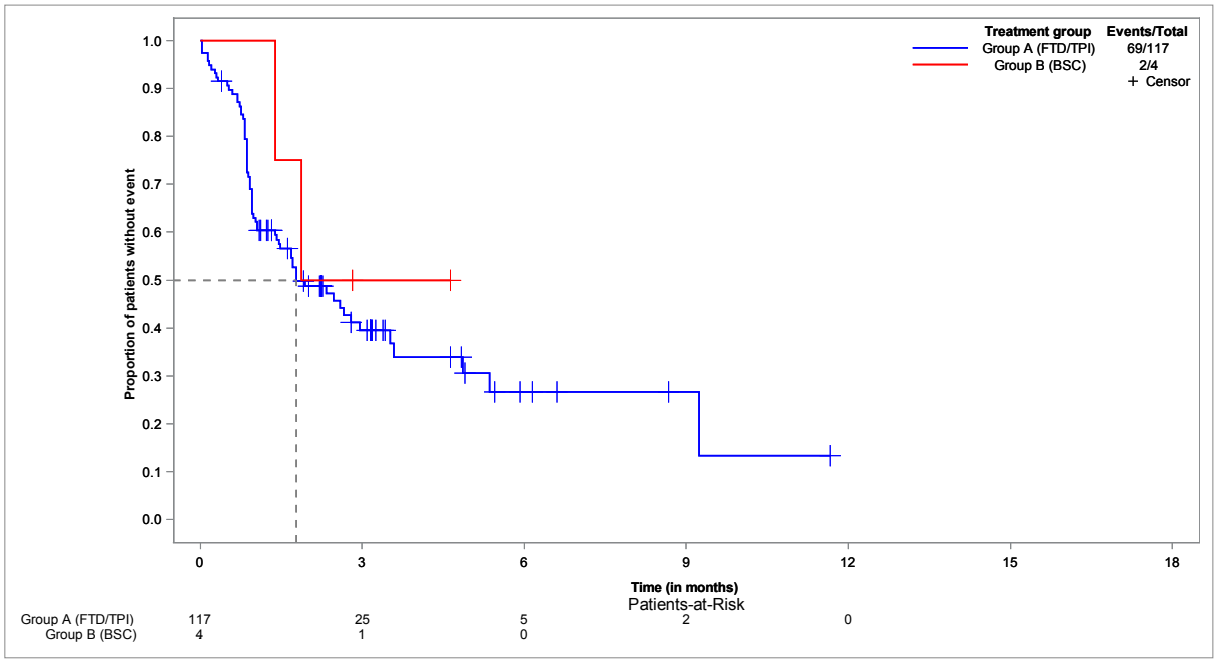
**Time to first TEAE of special interest: Infections - Kaplan-Meier analysis - subgroup: < 65 years**
**Population: Safety set, < 65 years, N=76**



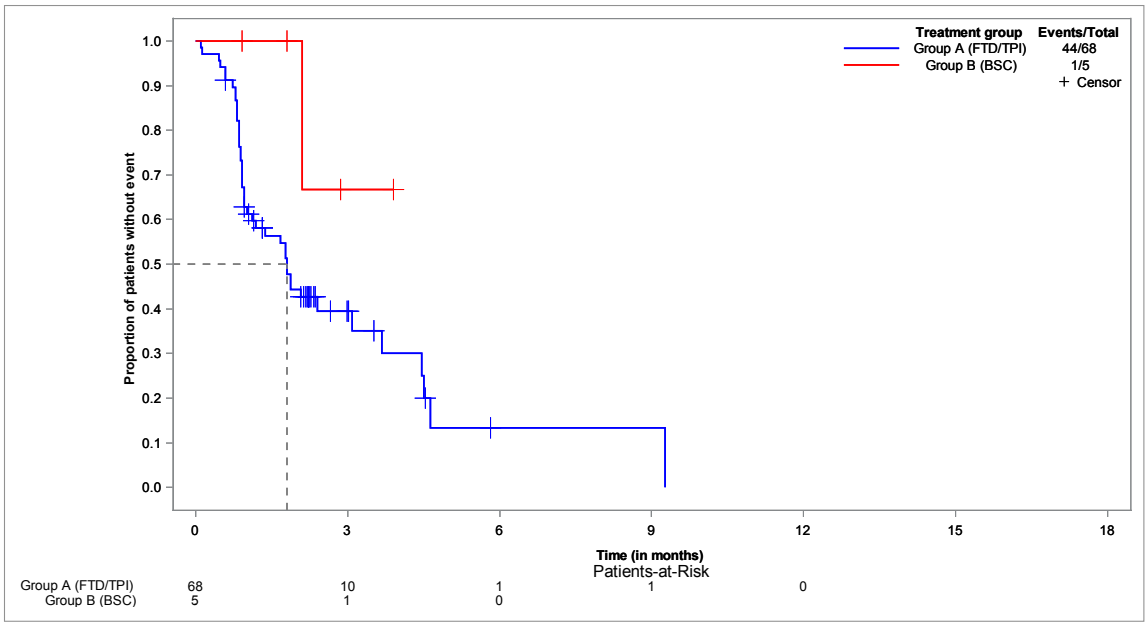

**Time to first TEAE of special interest: Infections - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Safety set, ≥ 65 years, N=118**



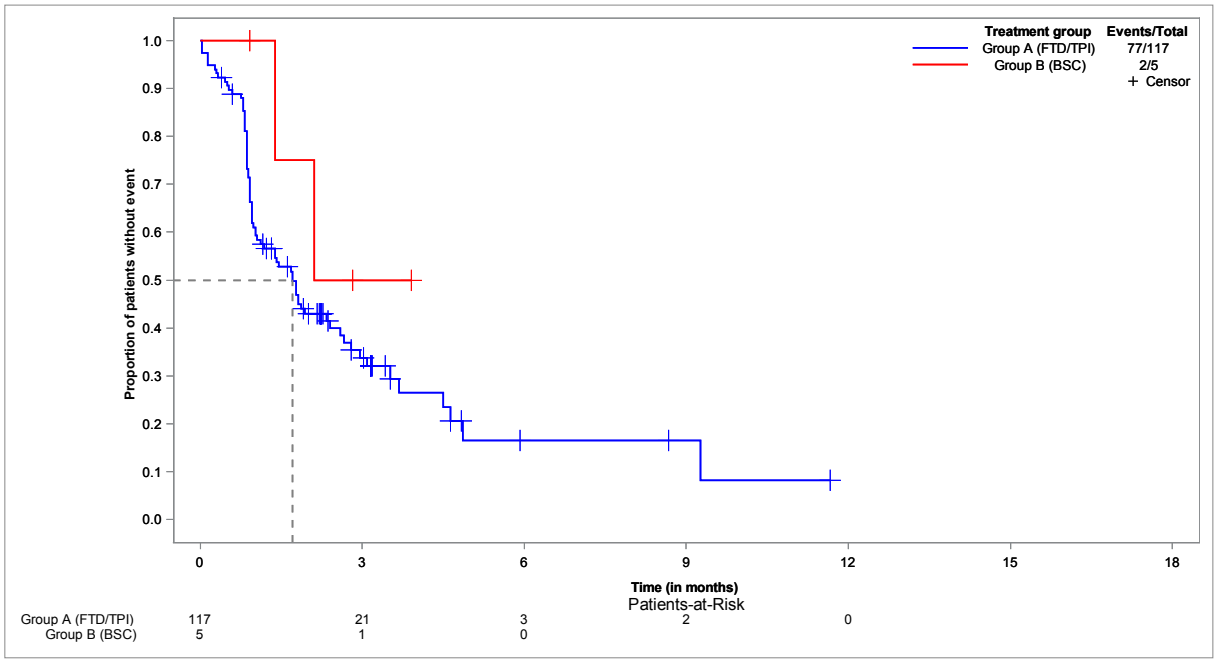
**Time to first TEAE of special interest: Infections - Kaplan-Meier analysis - subgroup: < 70 years**
**Population: Safety set, < 70 years, N=121**



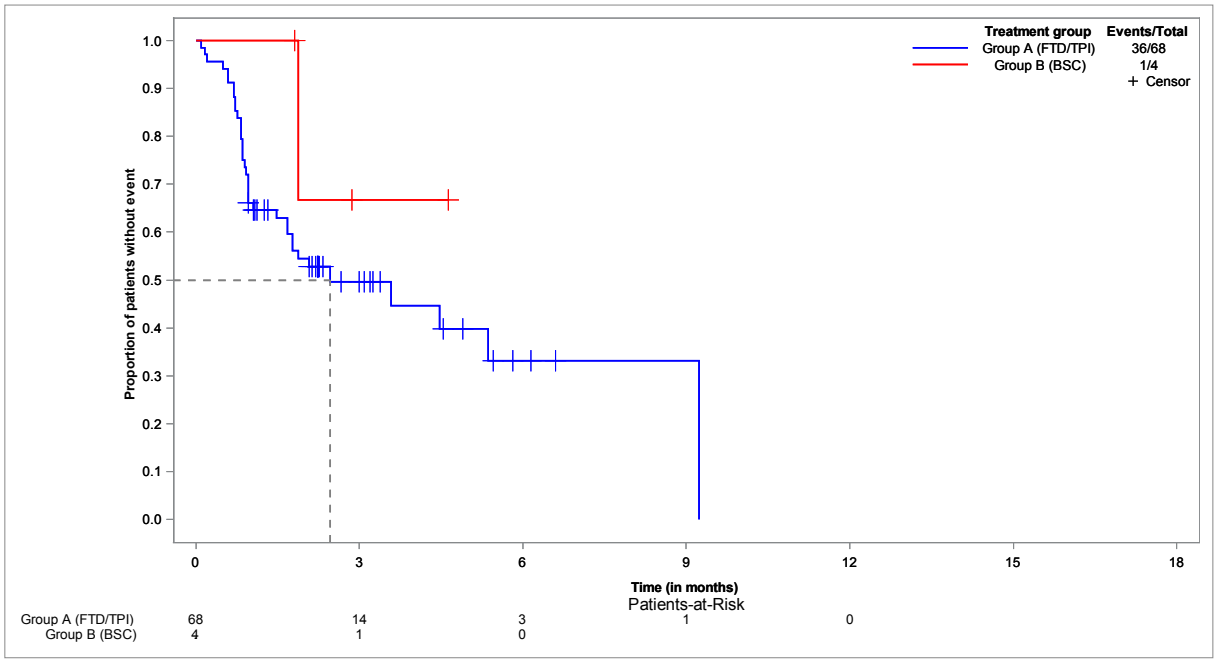

**Time to first TEAE of special interest: Infections - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Safety set, ≥ 70 years, N=73**



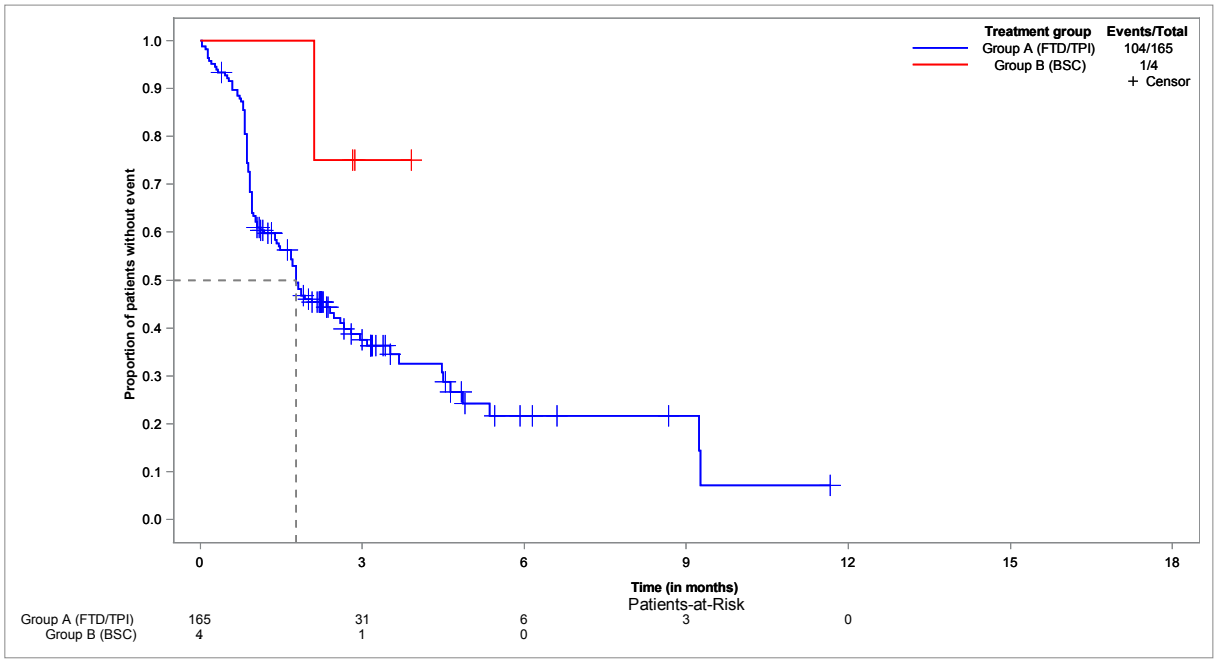
**Time to first TEAE of special interest: Infections - Kaplan-Meier analysis - subgroup: male**
**Population: Safety set, male, N=122**



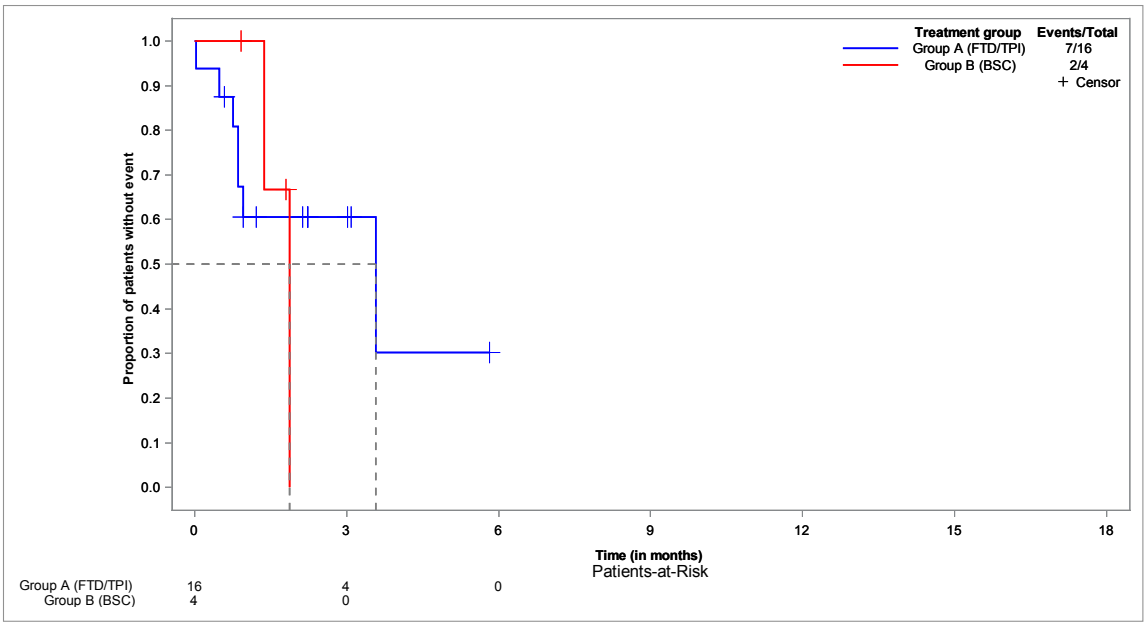

**Time to first TEAE of special interest: Infections - Kaplan-Meier analysis - subgroup: female**
**Population: Safety set, female, N=72**



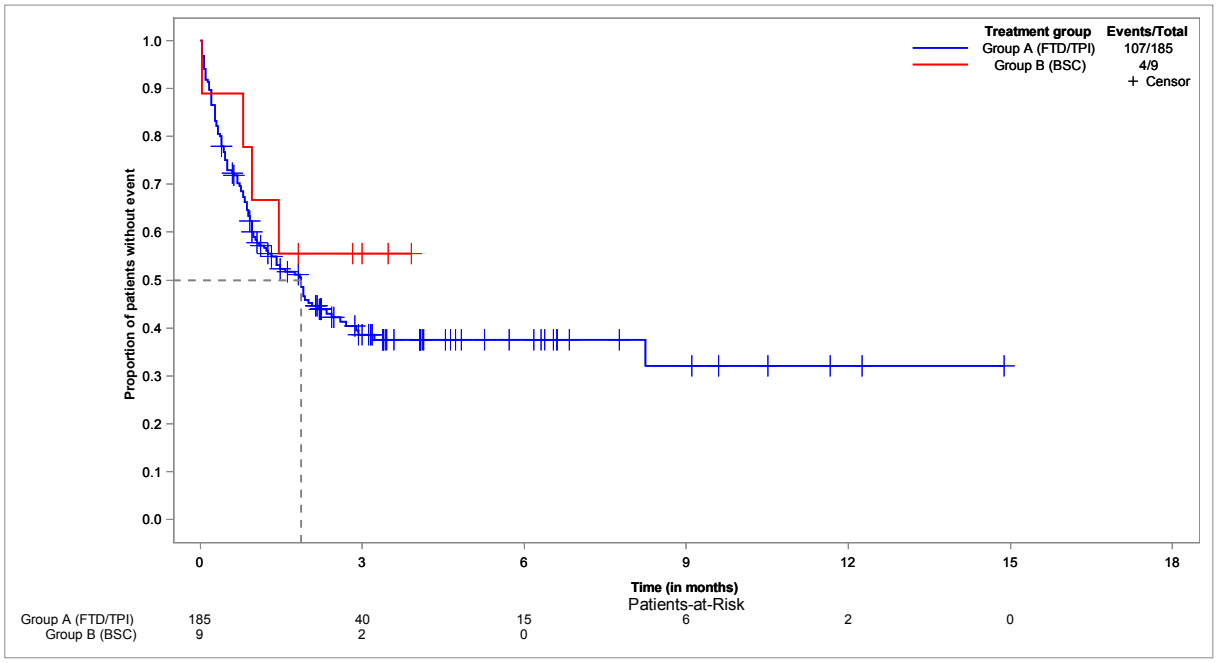
**Time to first TEAE of special interest: Infections - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Safety set, ECOG 0-1, N=169**



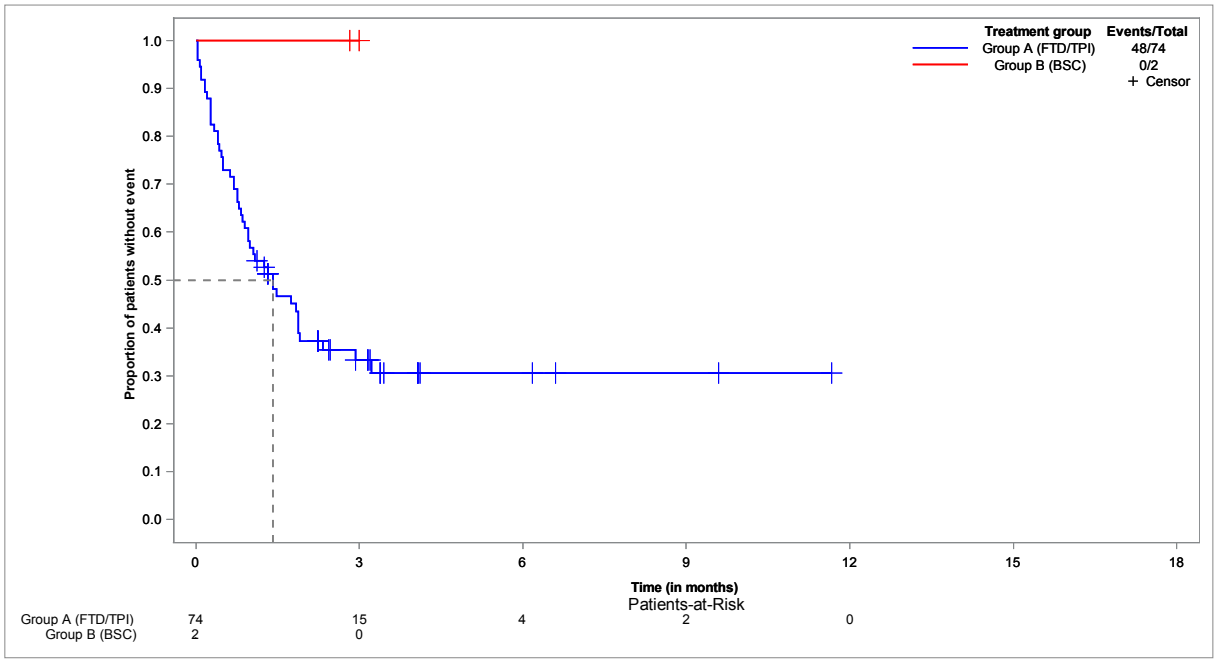

**Time to first TEAE of special interest: Infections - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Safety set, ECOG ≥ 2, N=20**



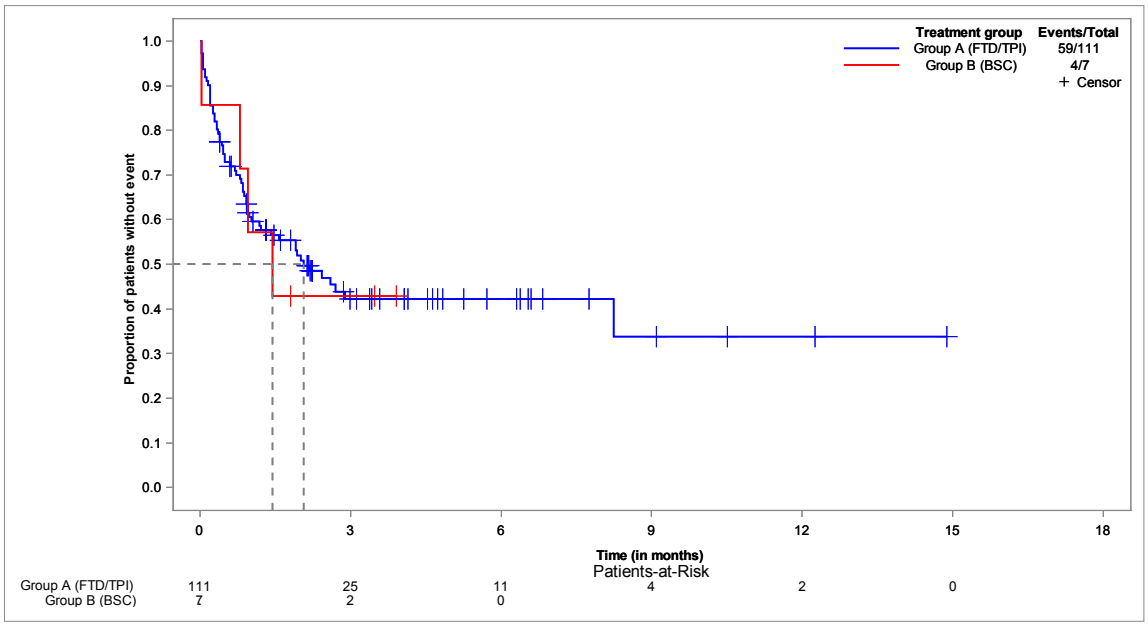
**Time to first TEAE of special interest: Gastrointestinal disorders - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



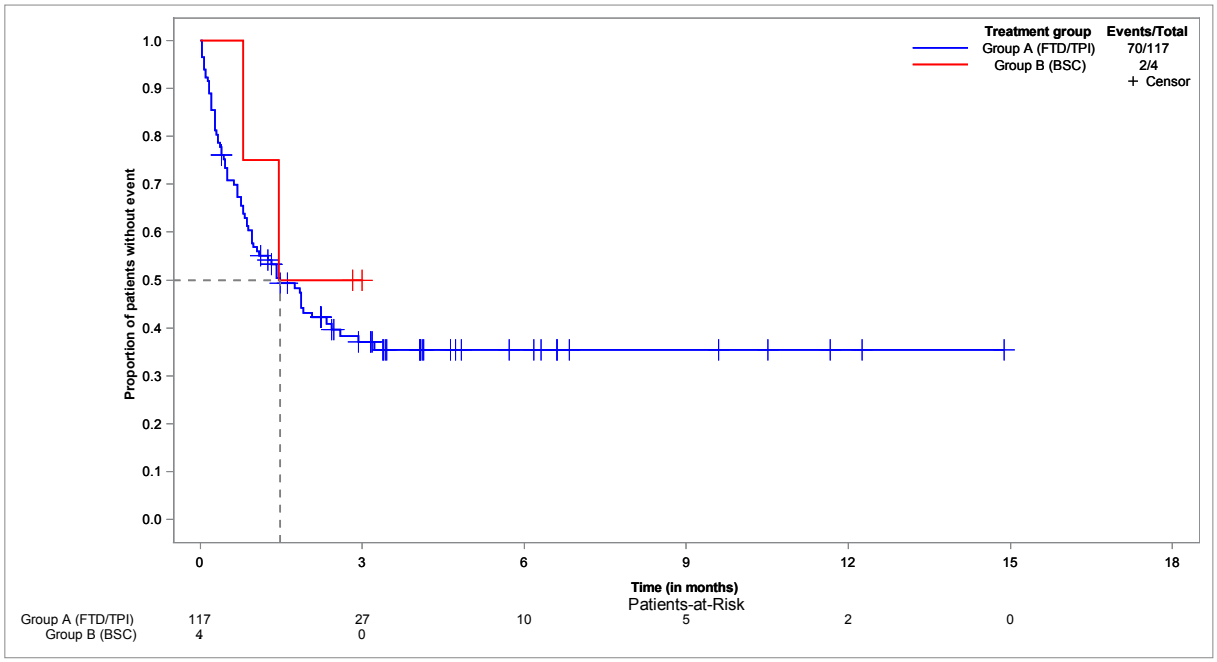

**Time to first TEAE of special interest: Gastrointestinal disorders - Kaplan-Meier analysis - subgroup: < 65 years**
**Population: Safety set, < 65 years, N=76**



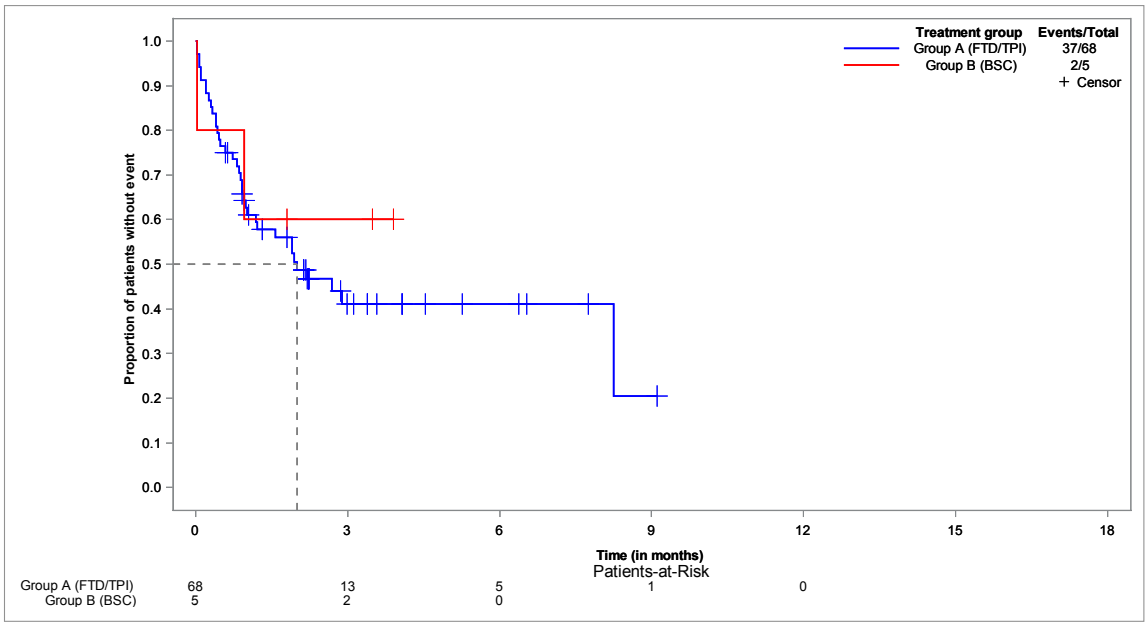
**Time to first TEAE of special interest: Gastrointestinal disorders - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Safety set, ≥ 65 years, N=118**



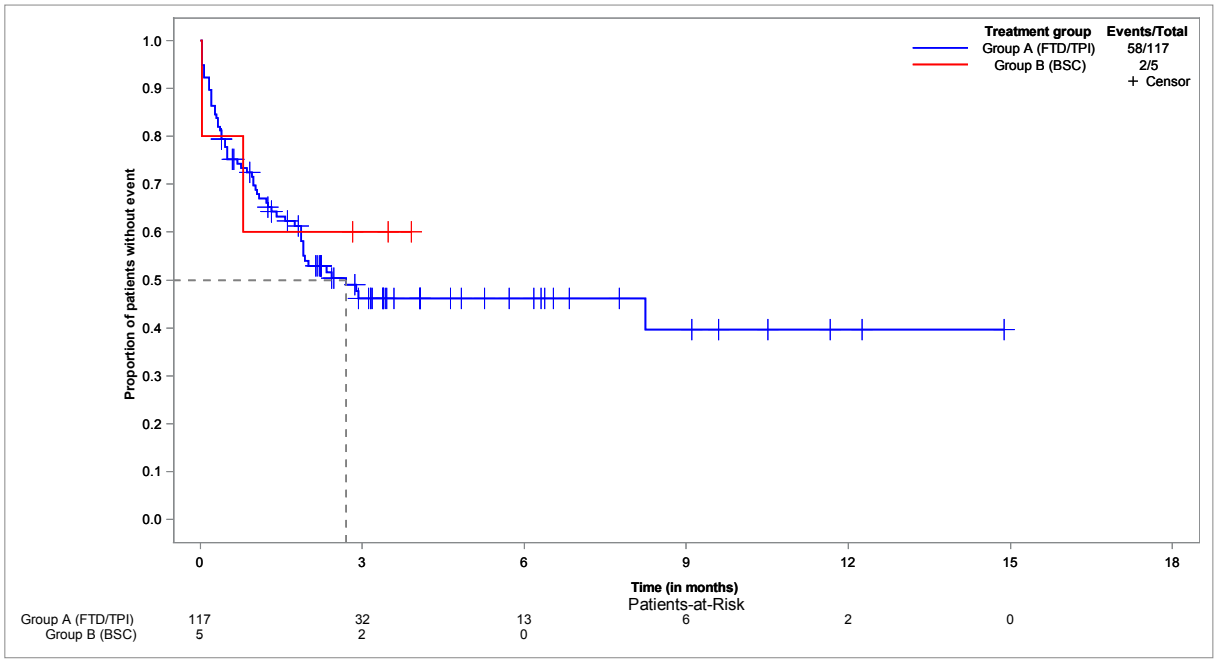

**Time to first TEAE of special interest: Gastrointestinal disorders - Kaplan-Meier analysis - subgroup: < 70 years**
**Population: Safety set, < 70 years, N=121**



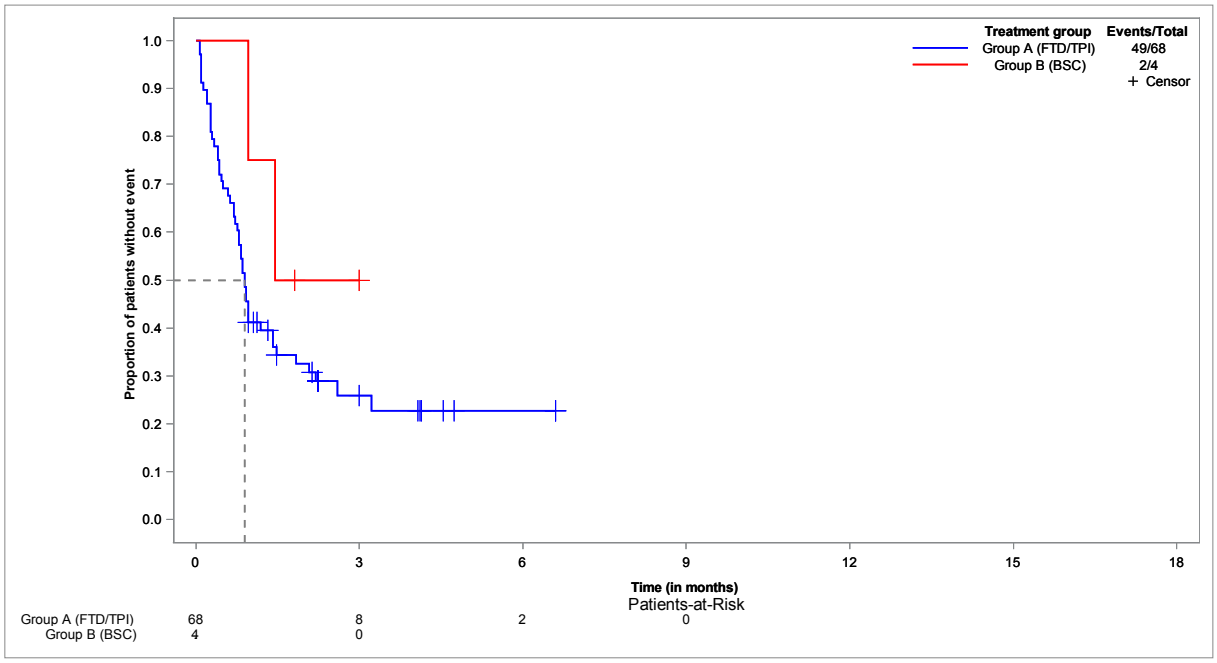
**Time to first TEAE of special interest: Gastrointestinal disorders - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Safety set, ≥ 70 years, N=73**



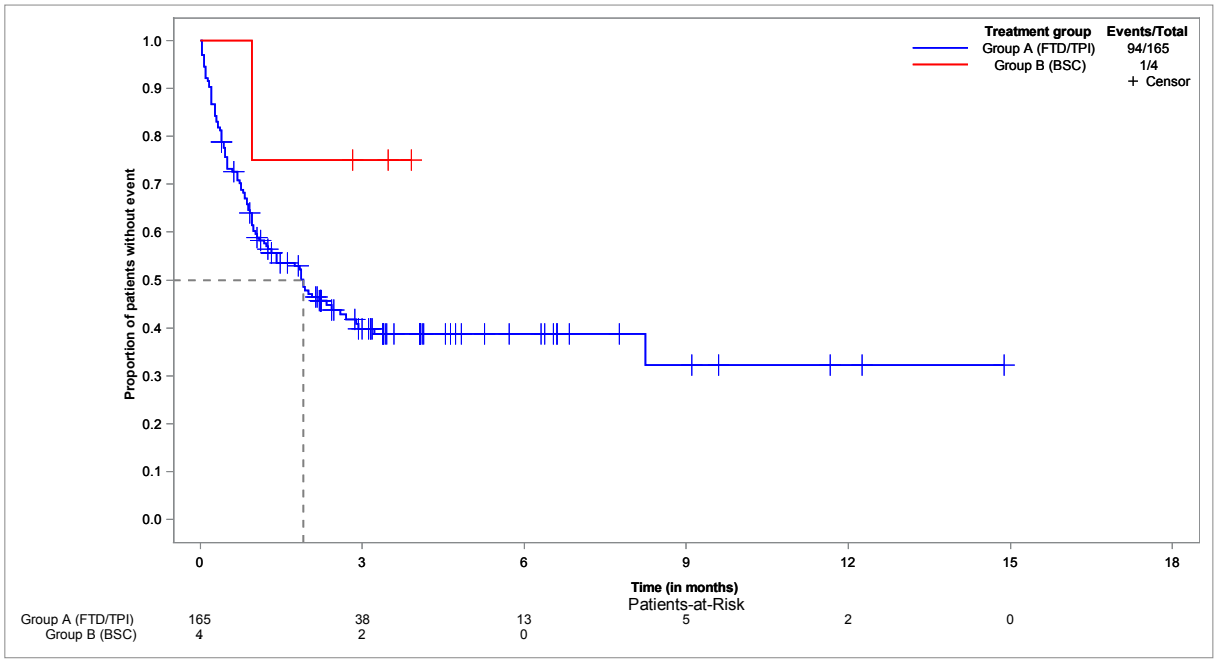

**Time to first TEAE of special interest: Gastrointestinal disorders - Kaplan-Meier analysis - subgroup: male**
**Population: Safety set, male, N=122**



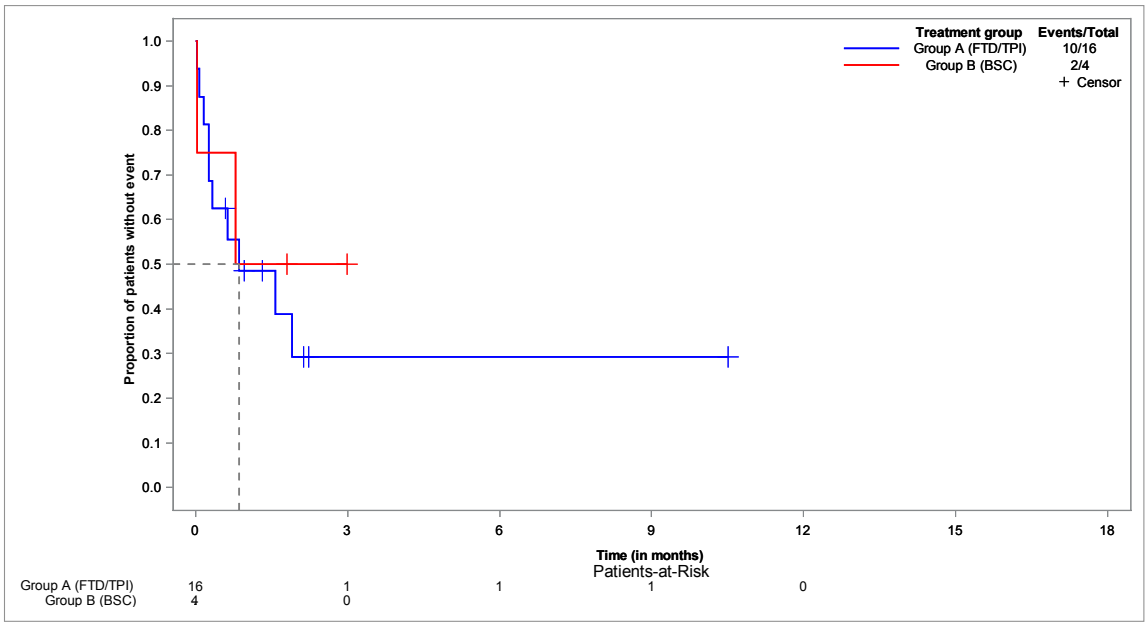
**Time to first TEAE of special interest: Gastrointestinal disorders - Kaplan-Meier analysis - subgroup: female**
**Population: Safety set, female, N=72**



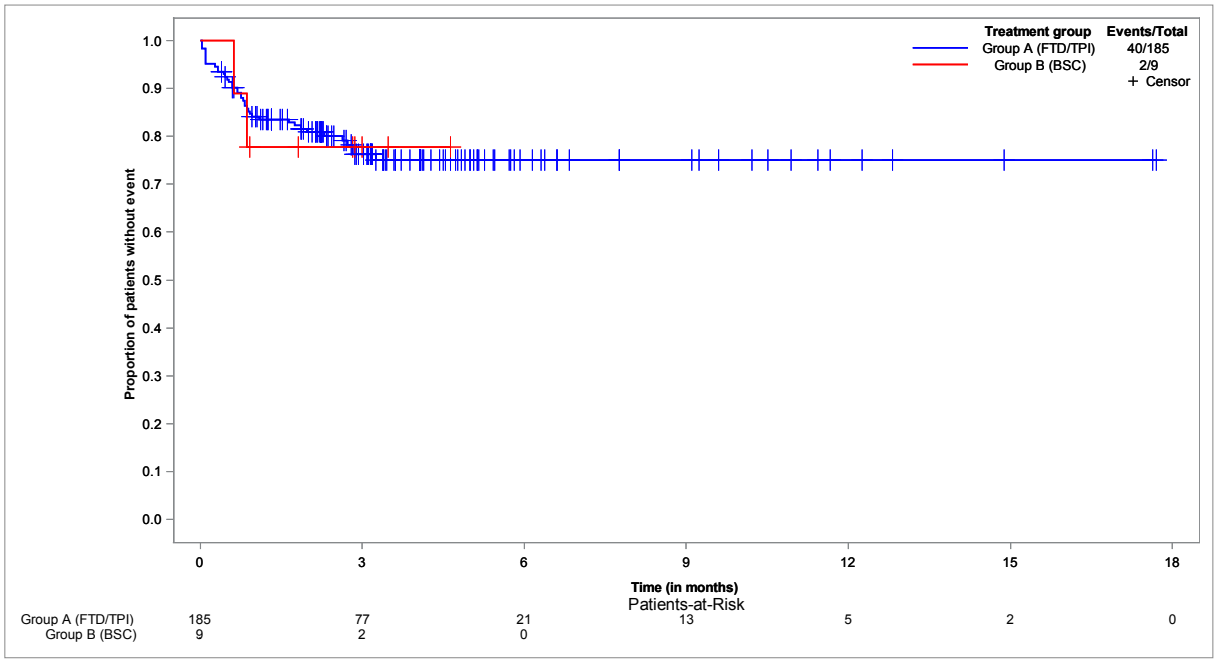

**Time to first TEAE of special interest: Gastrointestinal disorders - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Safety set, ECOG 0-1, N=169**



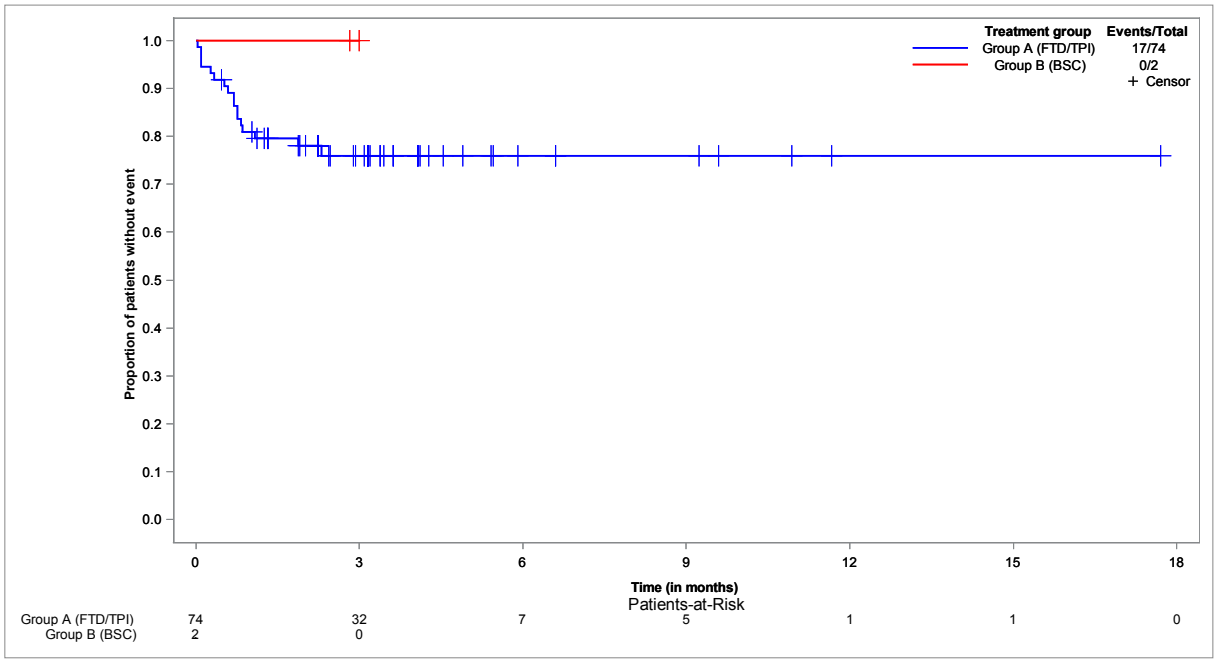
**Time to first TEAE of special interest: Gastrointestinal disorders - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Safety set, ECOG ≥ 2, N=20**



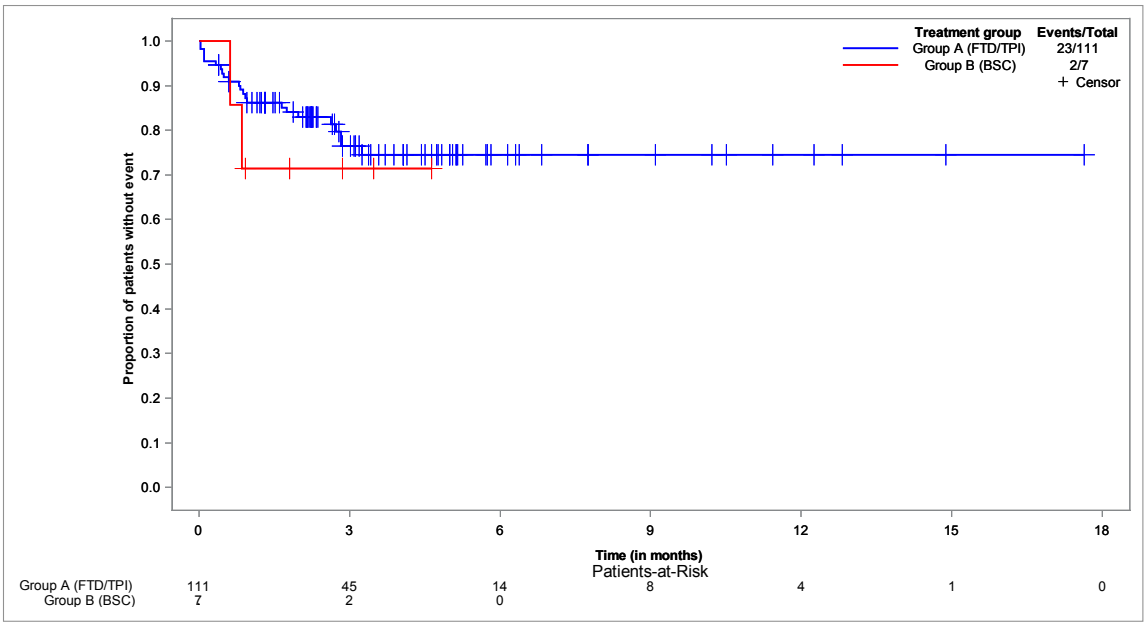

**Time to first TEAE of special interest: Fatigue - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



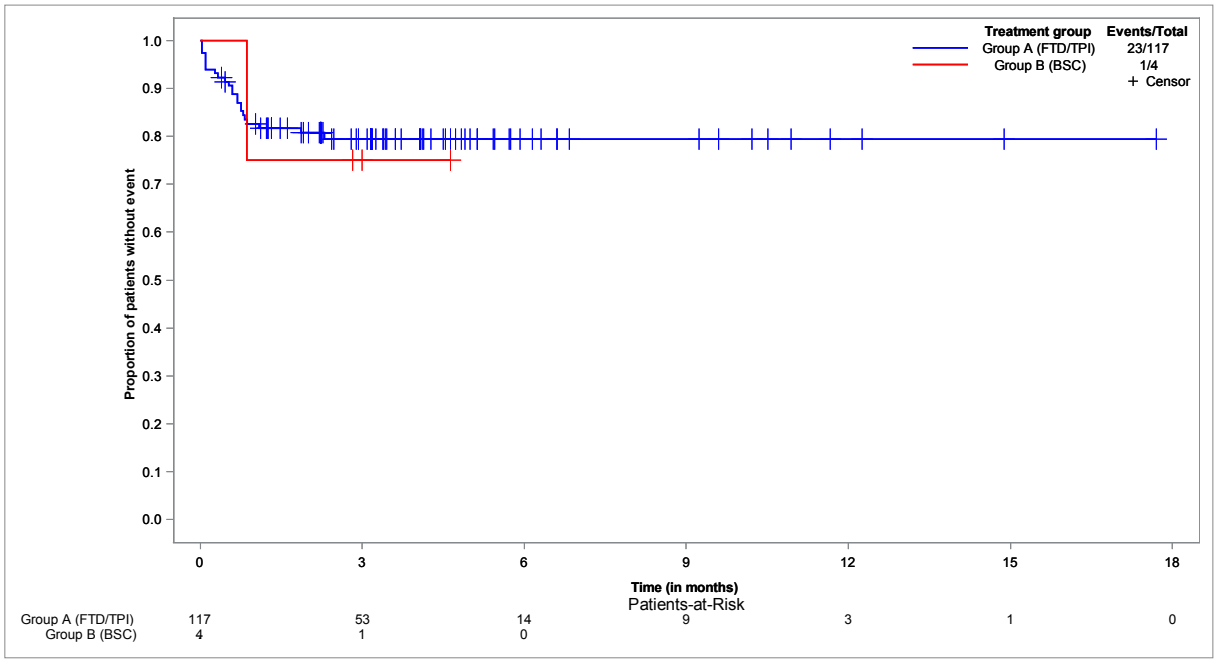
**Time to first TEAE of special interest: Fatigue - Kaplan-Meier analysis - subgroup: < 65 years**
**Population: Safety set, < 65 years, N=76**



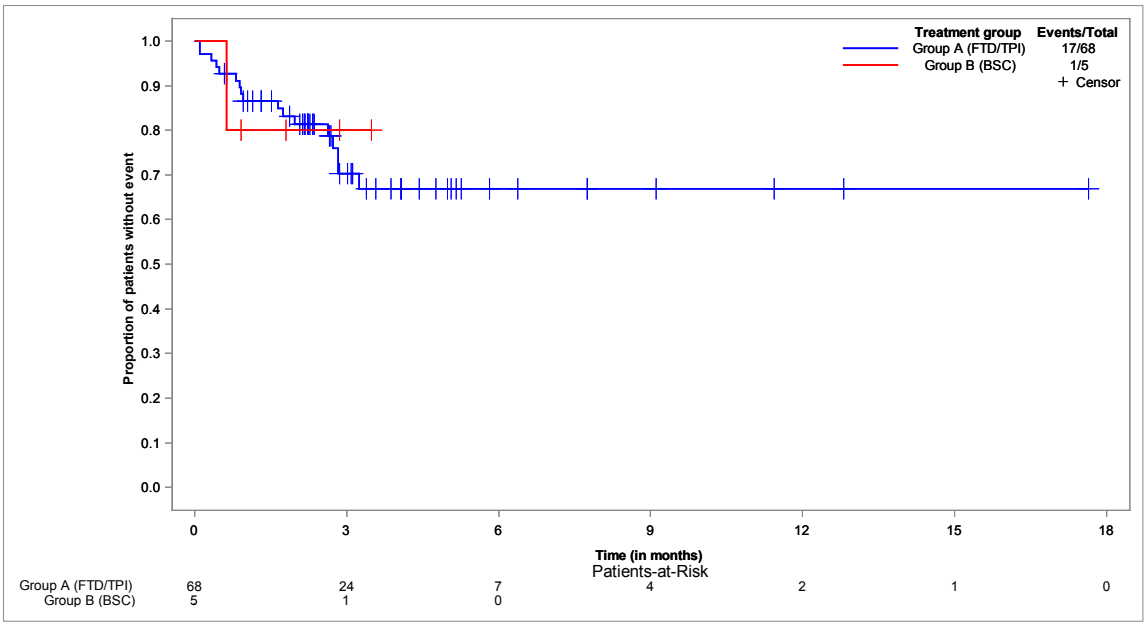

**Time to first TEAE of special interest: Fatigue - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Safety set, ≥ 65 years, N=118**



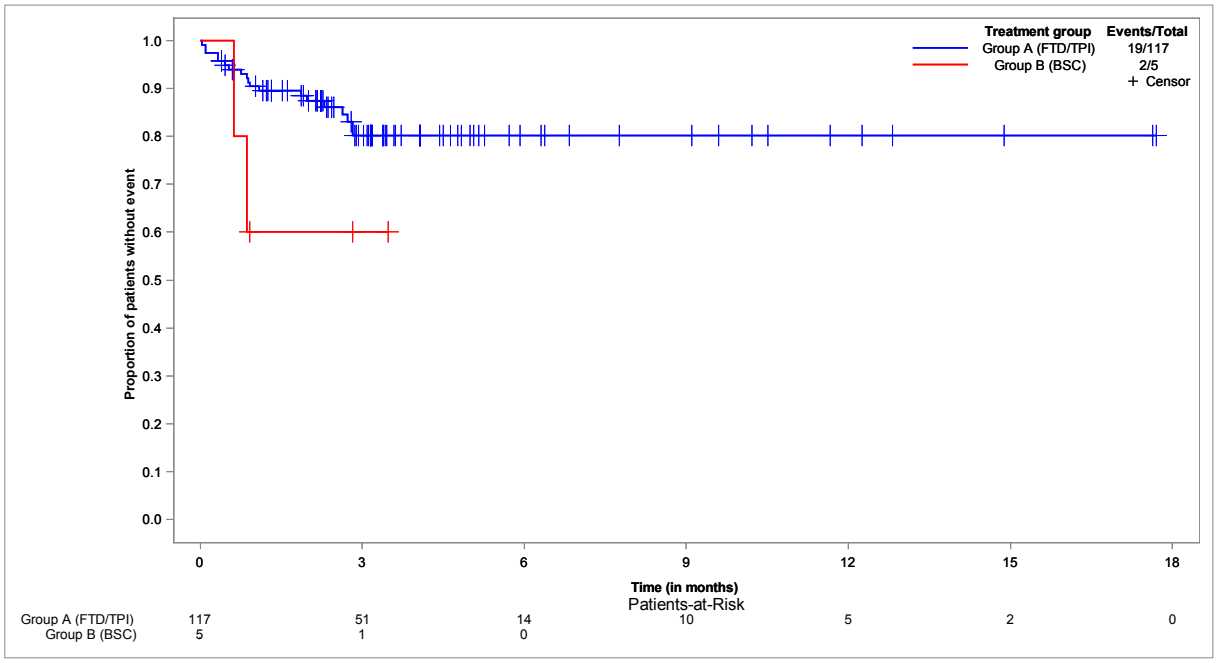
**Time to first TEAE of special interest: Fatigue - Kaplan-Meier analysis - subgroup: < 70 years**
**Population: Safety set, < 70 years, N=121**



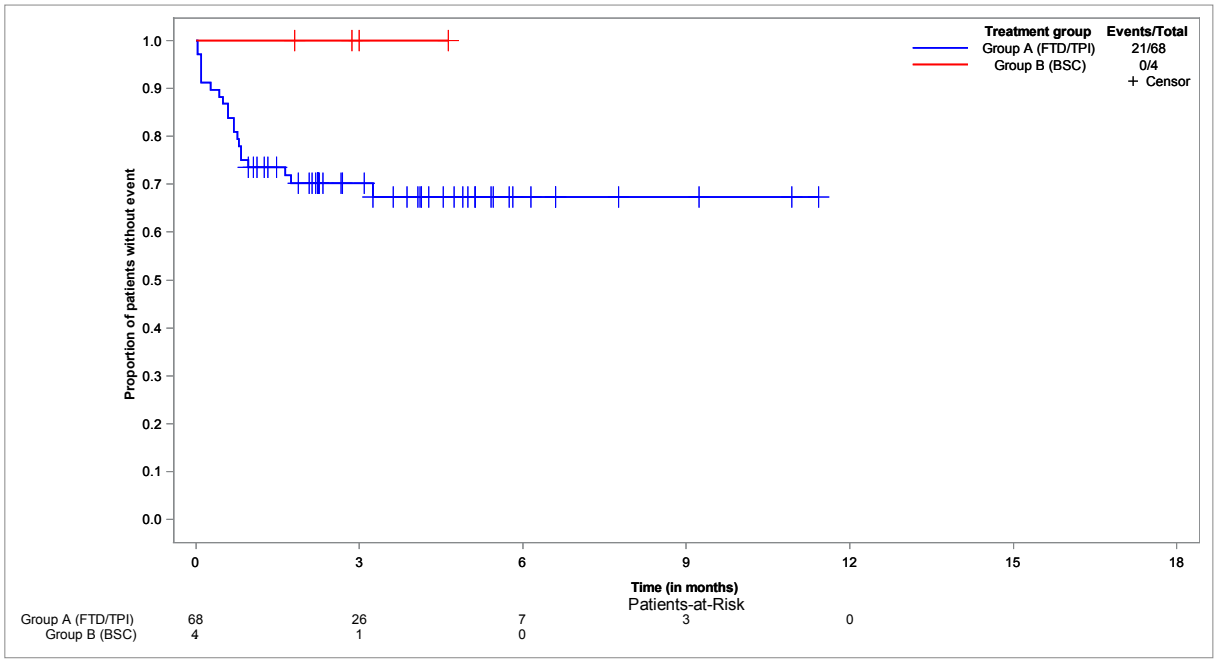

**Time to first TEAE of special interest: Fatigue - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Safety set, ≥ 70 years, N=73**



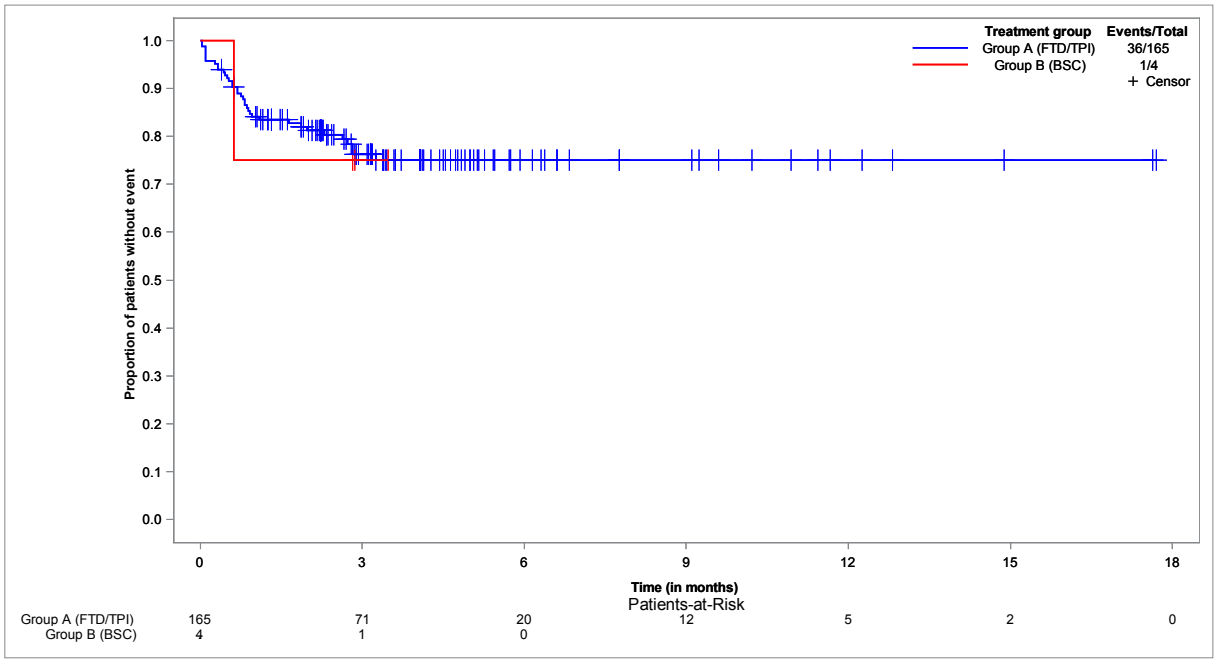
**Time to first TEAE of special interest: Fatigue - Kaplan-Meier analysis - subgroup: male**
**Population: Safety set, male, N=122**



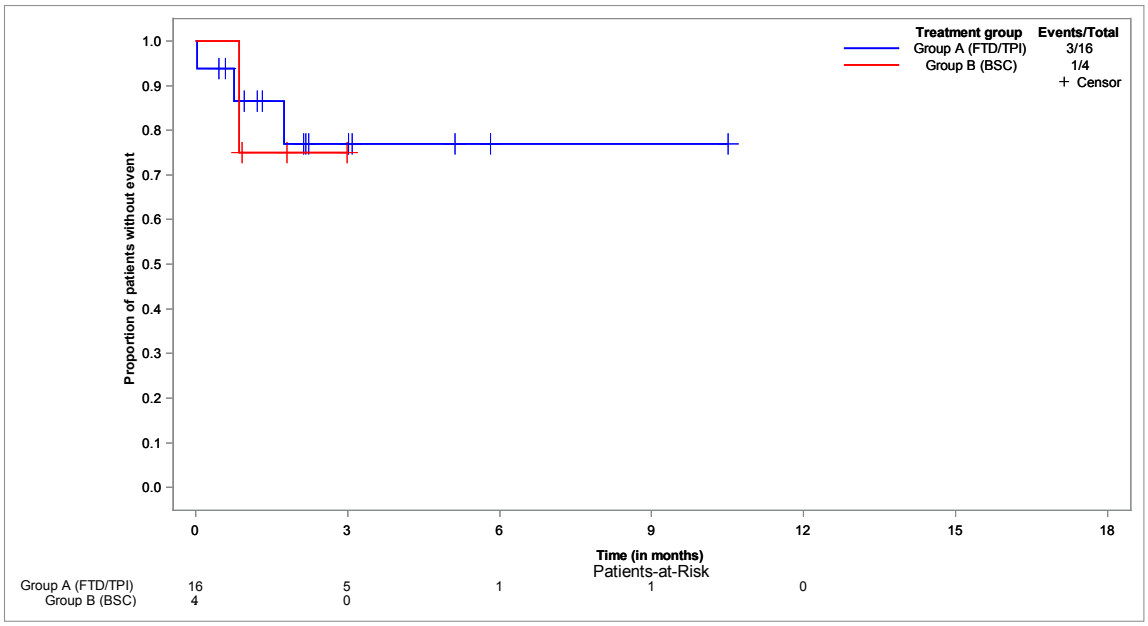

**Time to first TEAE of special interest: Fatigue - Kaplan-Meier analysis - subgroup: female**
**Population: Safety set, female, N=72**



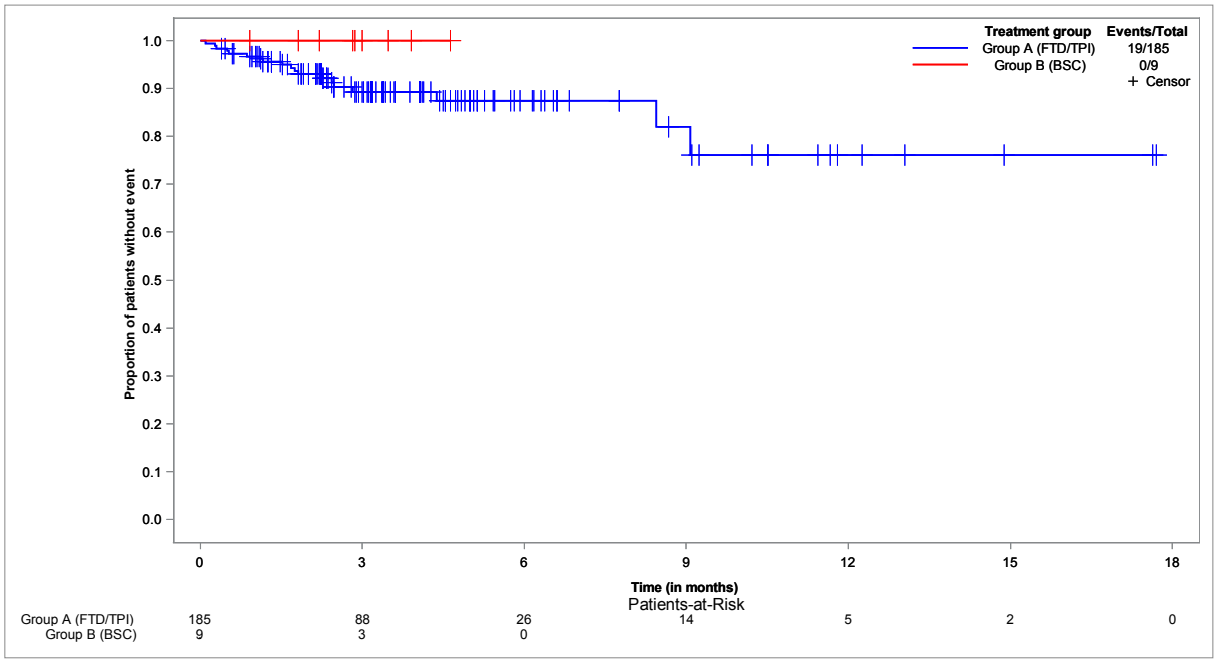
**Time to first TEAE of special interest: Fatigue - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Safety set, ECOG 0-1, N=169**



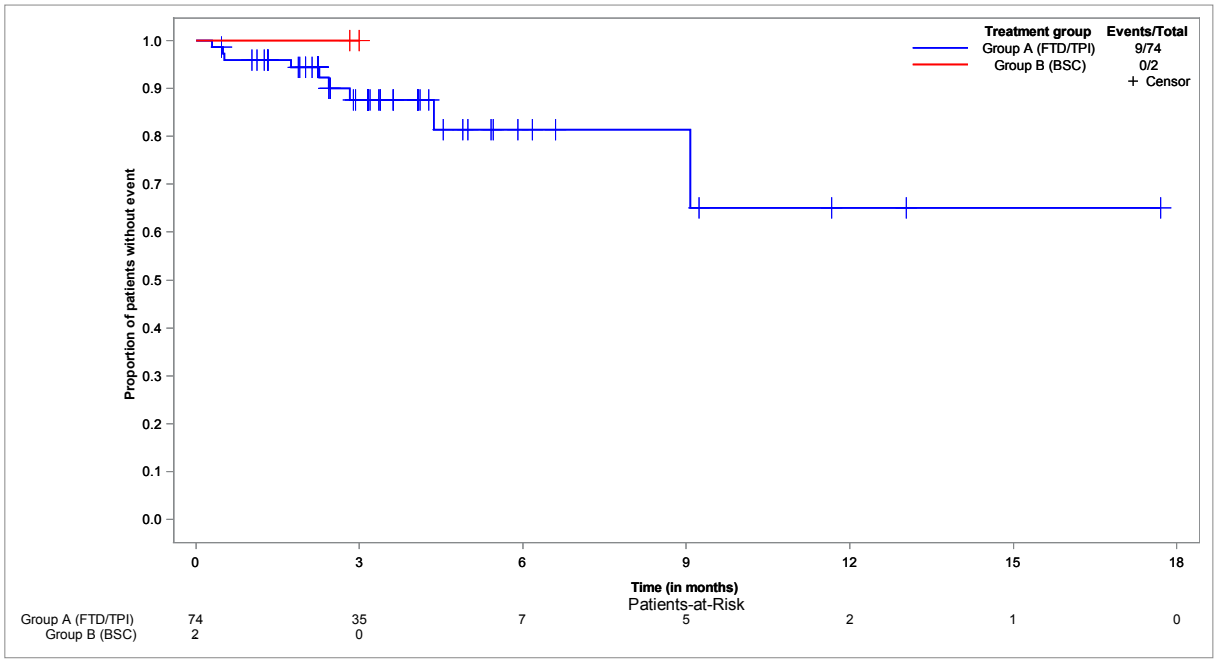

**Time to first TEAE of special interest: Fatigue - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Safety set, ECOG ≥ 2, N=20**



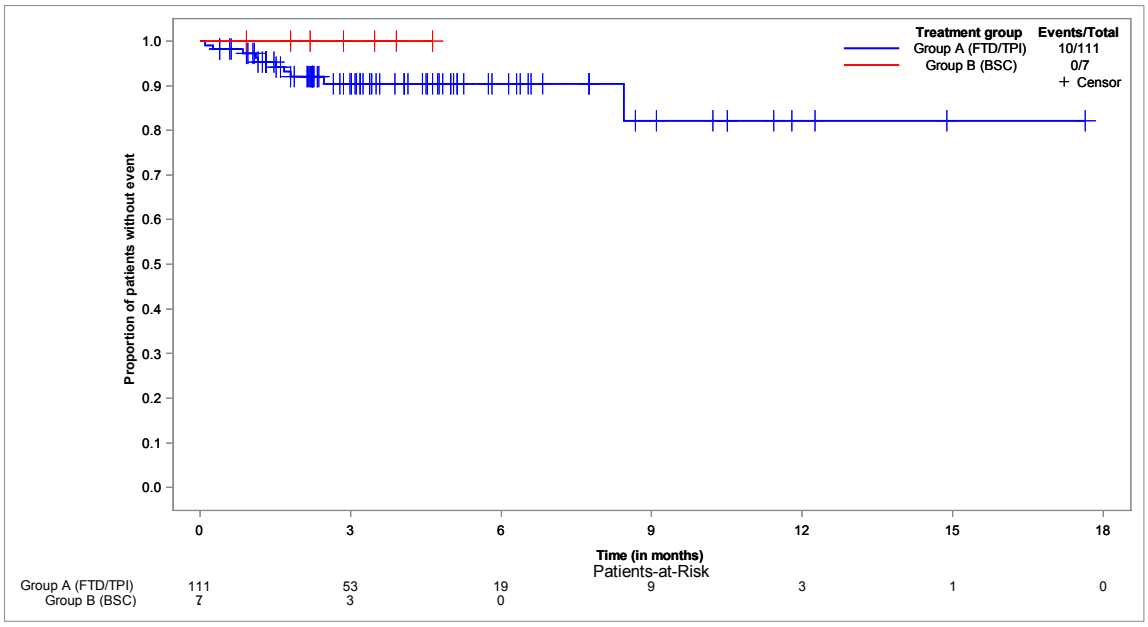
**Time to first TEAE of special interest: Dyspnoea - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



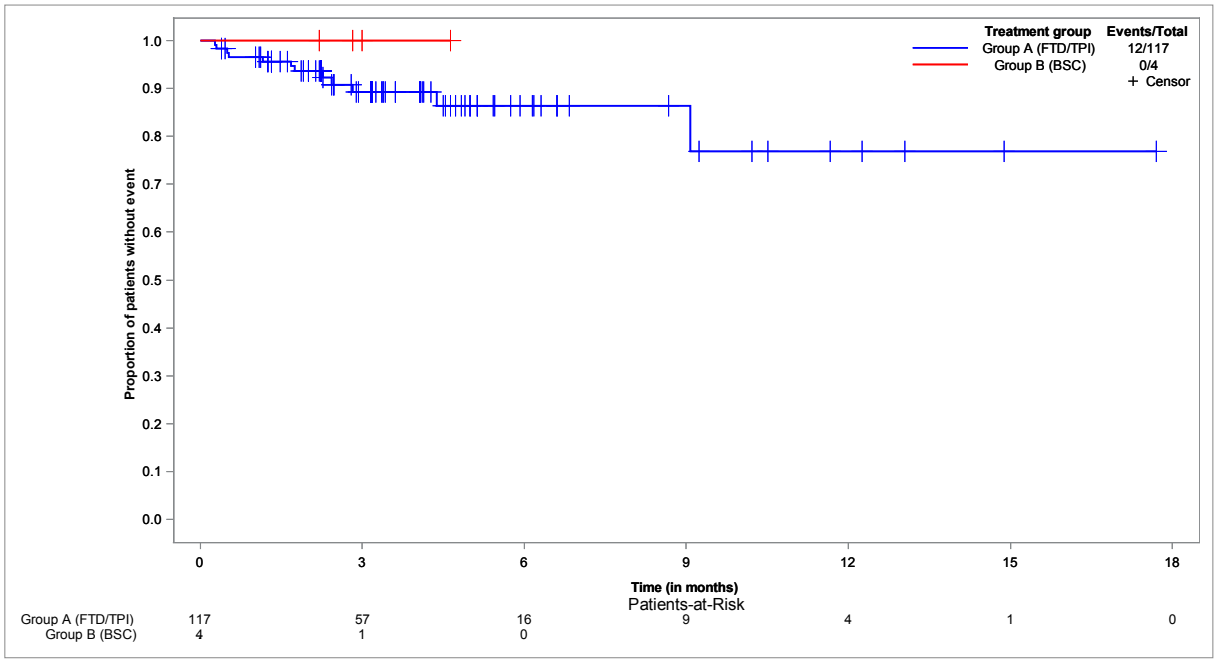

**Time to first TEAE of special interest: Dyspnoea - Kaplan-Meier analysis - subgroup: < 65 years**
**Population: Safety set, < 65 years, N=76**



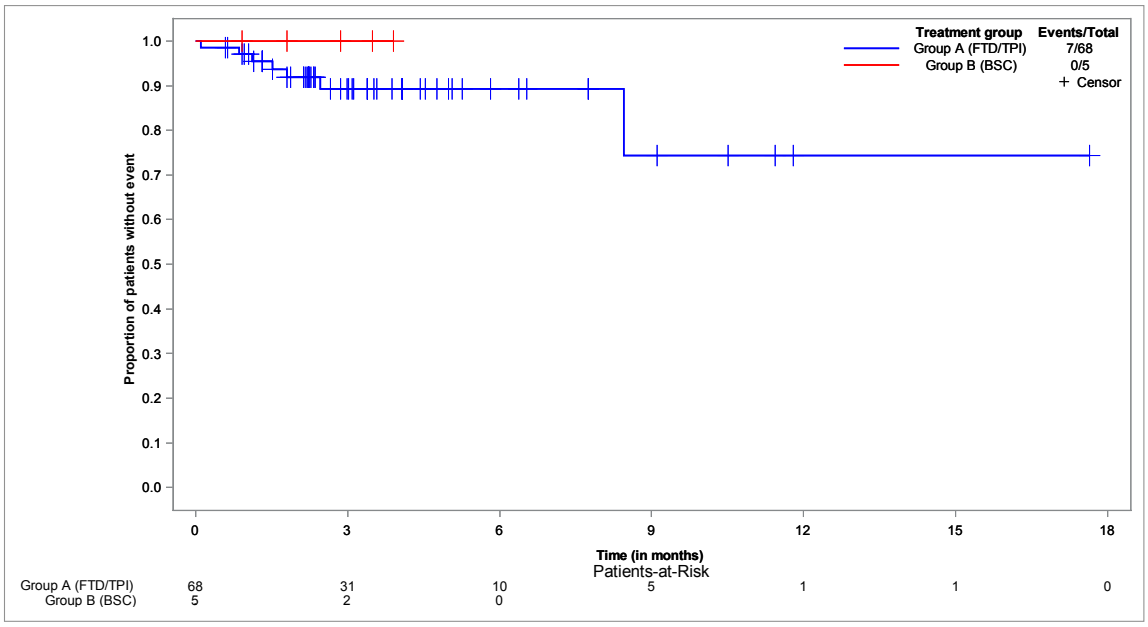
**Time to first TEAE of special interest: Dyspnoea - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Safety set, ≥ 65 years, N=118**



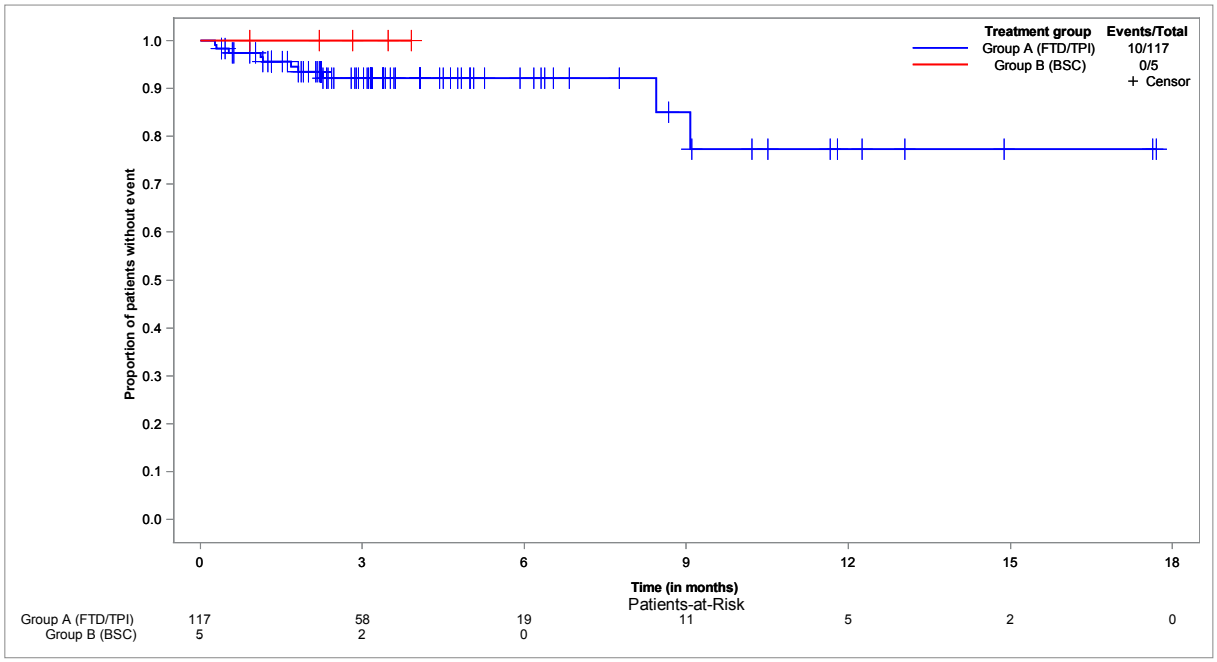

**Time to first TEAE of special interest: Dyspnoea - Kaplan-Meier analysis - subgroup: < 70 years**
**Population: Safety set, < 70 years, N=121**



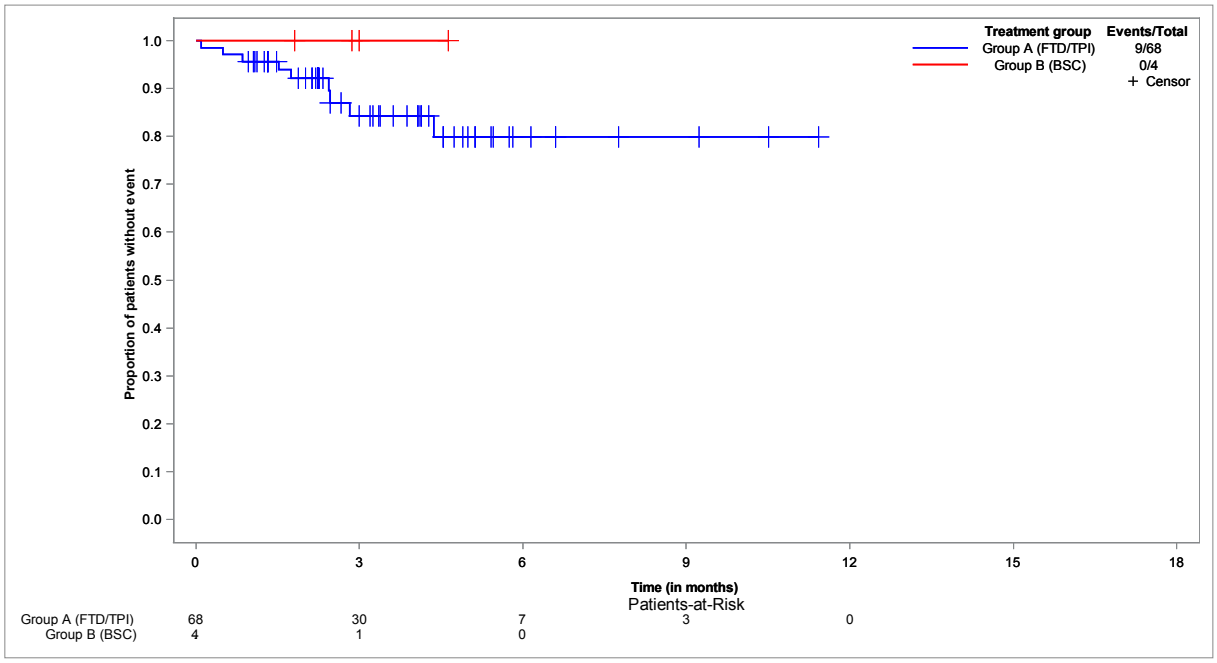
**Time to first TEAE of special interest: Dyspnoea - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Safety set, ≥ 70 years, N=73**



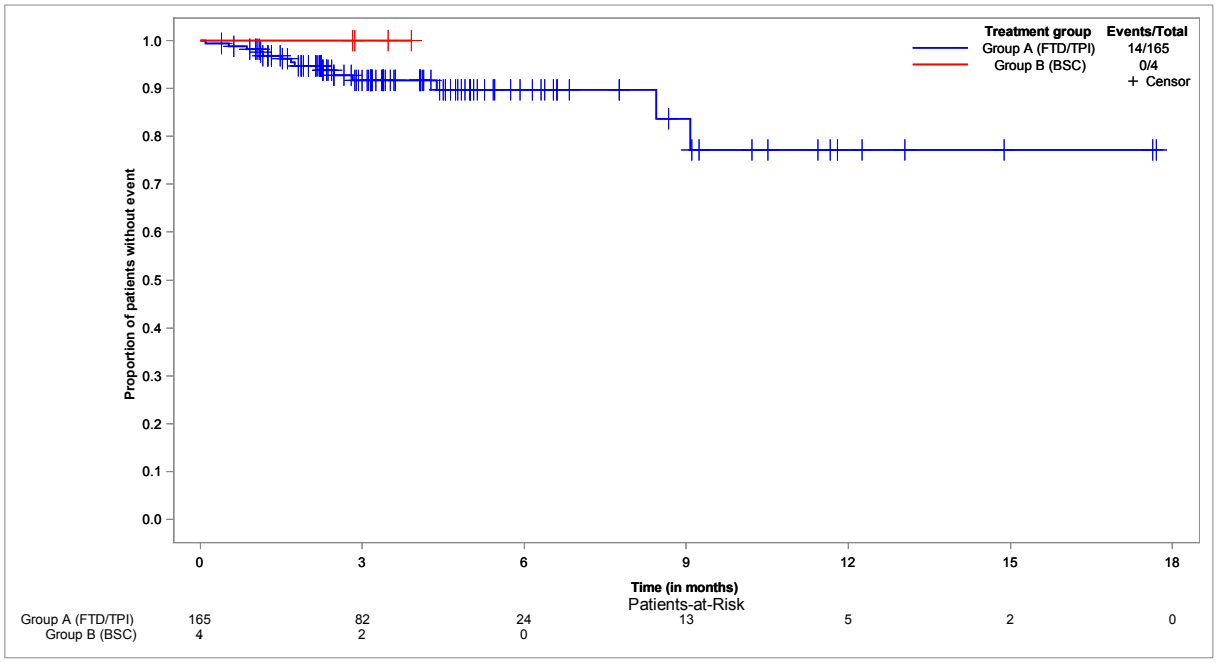

**Time to first TEAE of special interest: Dyspnoea - Kaplan-Meier analysis - subgroup: male**
**Population: Safety set, male, N=122**



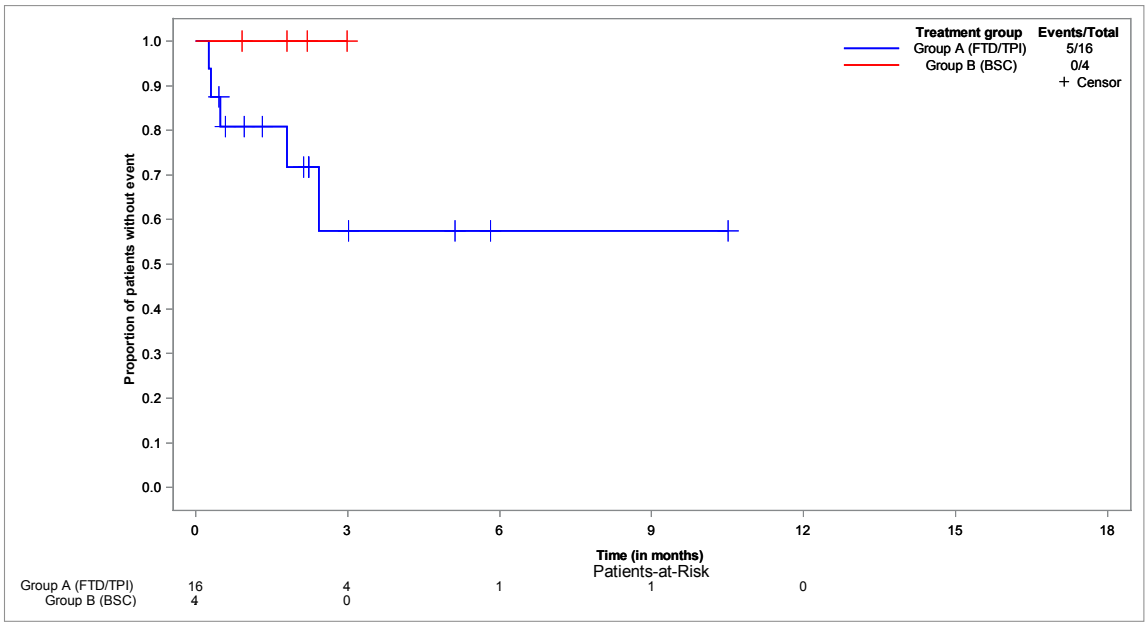
**Time to first TEAE of special interest: Dyspnoea - Kaplan-Meier analysis - subgroup: female**
**Population: Safety set, female, N=72**



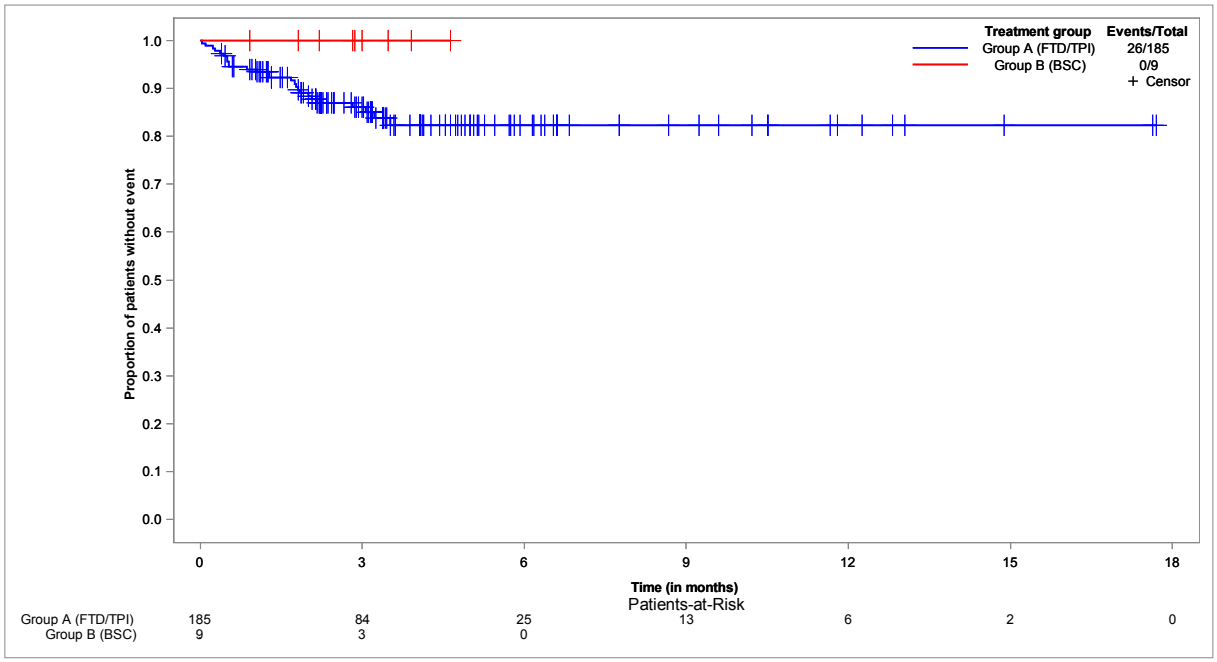

**Time to first TEAE of special interest: Dyspnoea - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Safety set, ECOG 0-1, N=169**



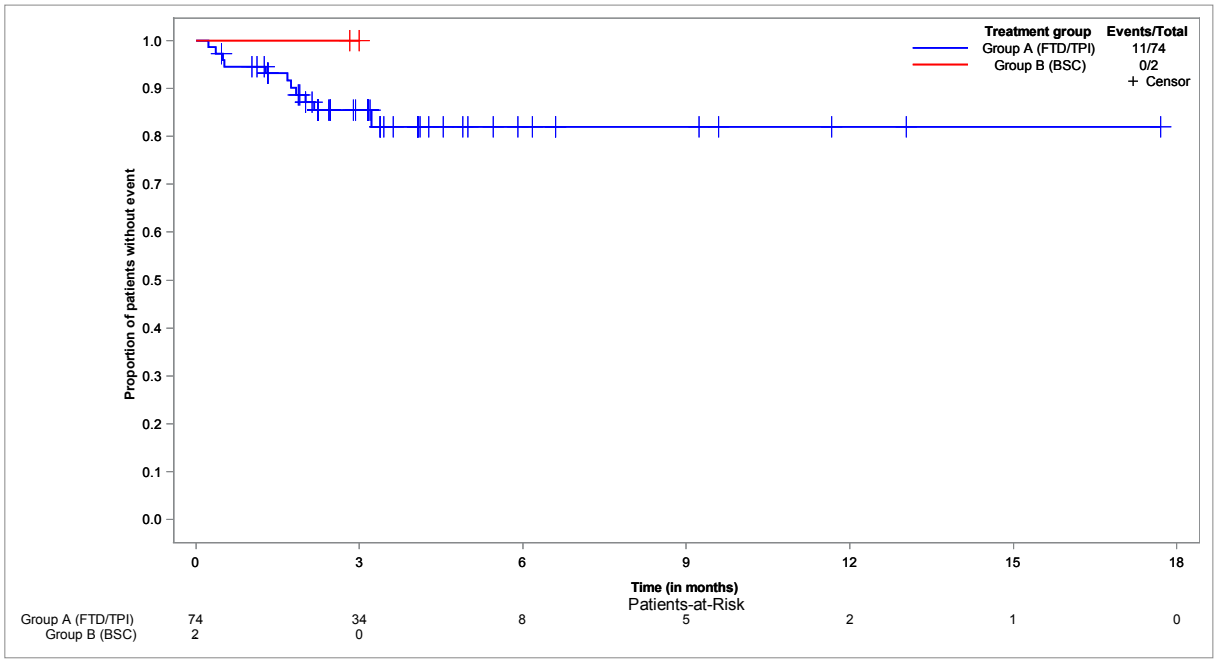
**Time to first TEAE of special interest: Dyspnoea - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Safety set, ECOG ≥ 2, N=20**



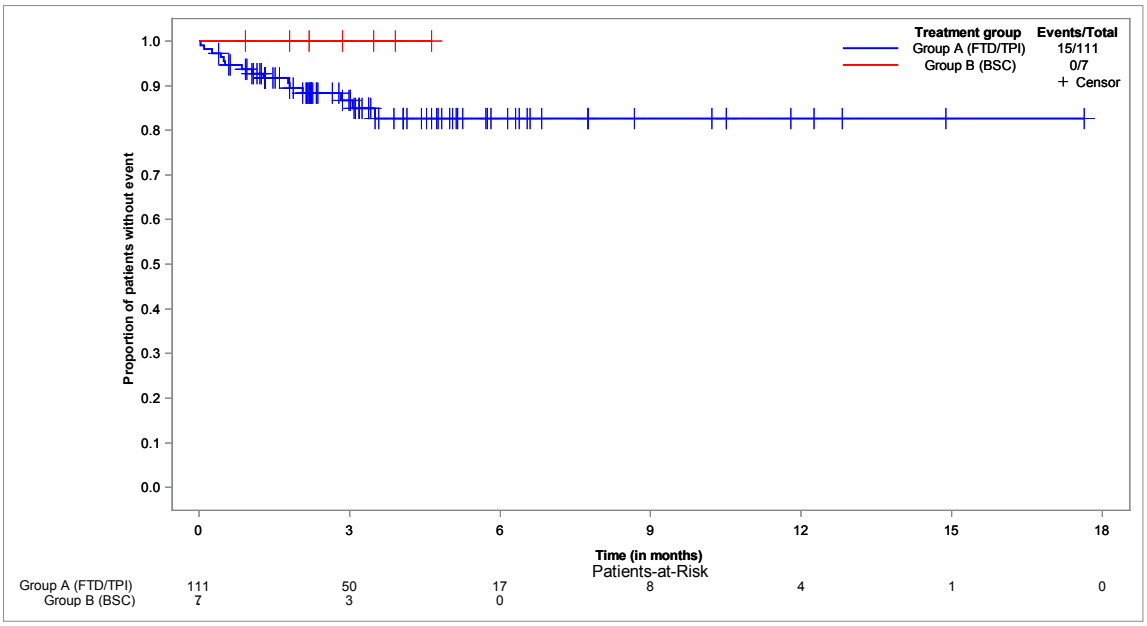

**Time to first TEAE of special interest: Decreased appetite - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



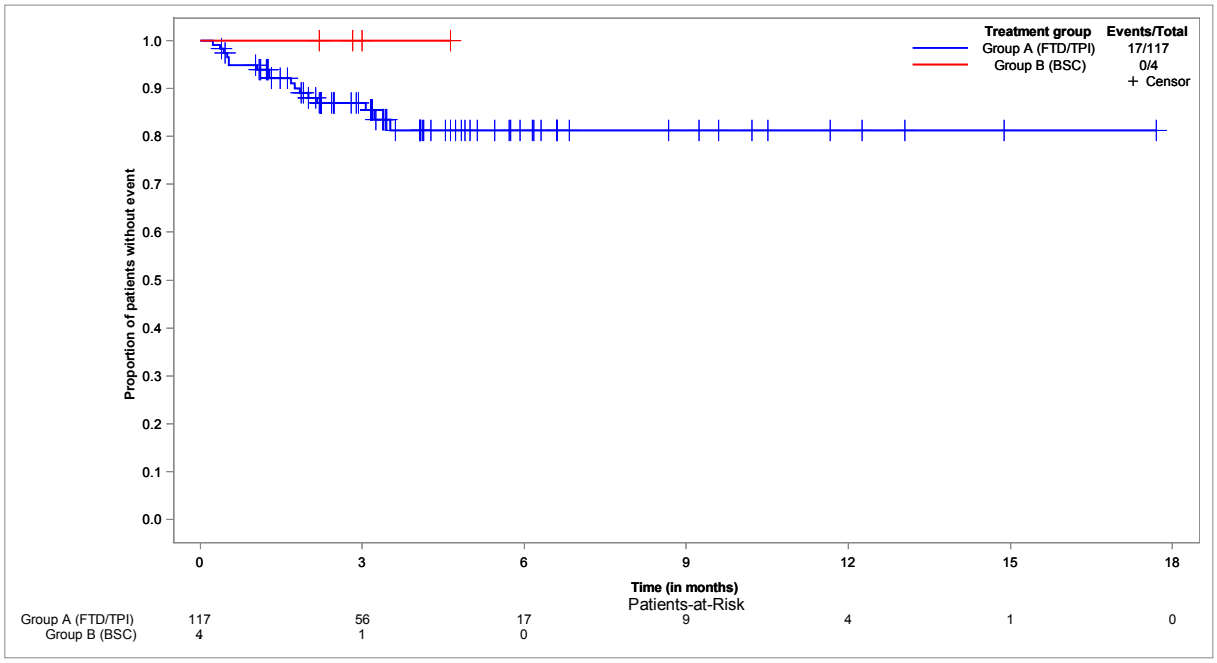
**Time to first TEAE of special interest: Decreased appetite - Kaplan-Meier analysis - subgroup: < 65 years**
**Population: Safety set, < 65 years, N=76**



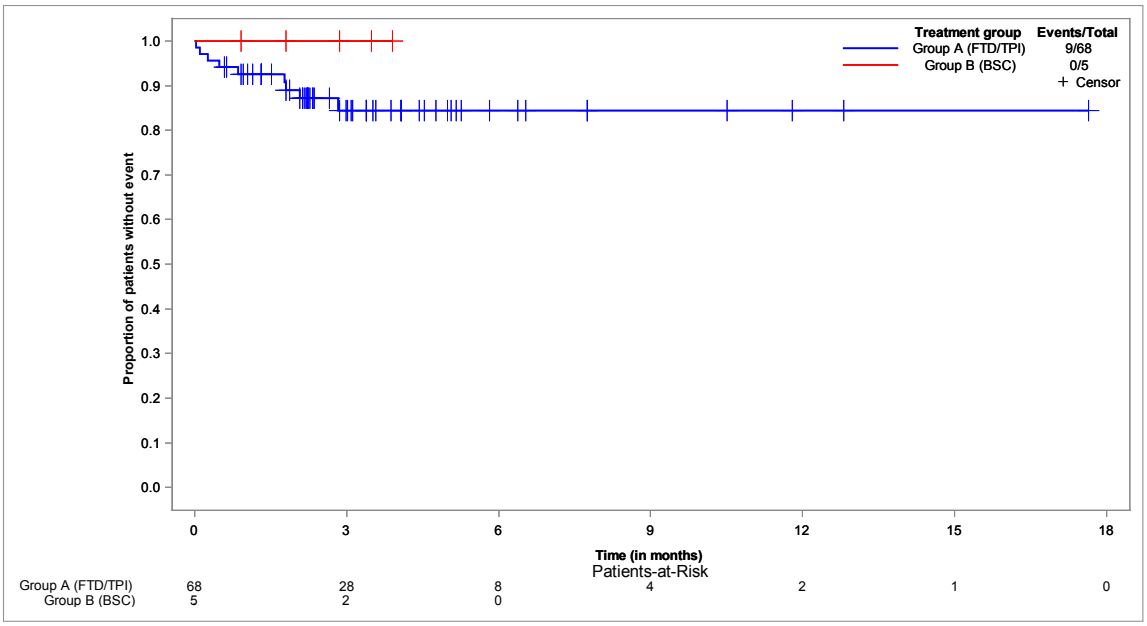

**Time to first TEAE of special interest: Decreased appetite - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ≥ 65 years**
**Population: Safety set, ≥ 65 years, N=118**



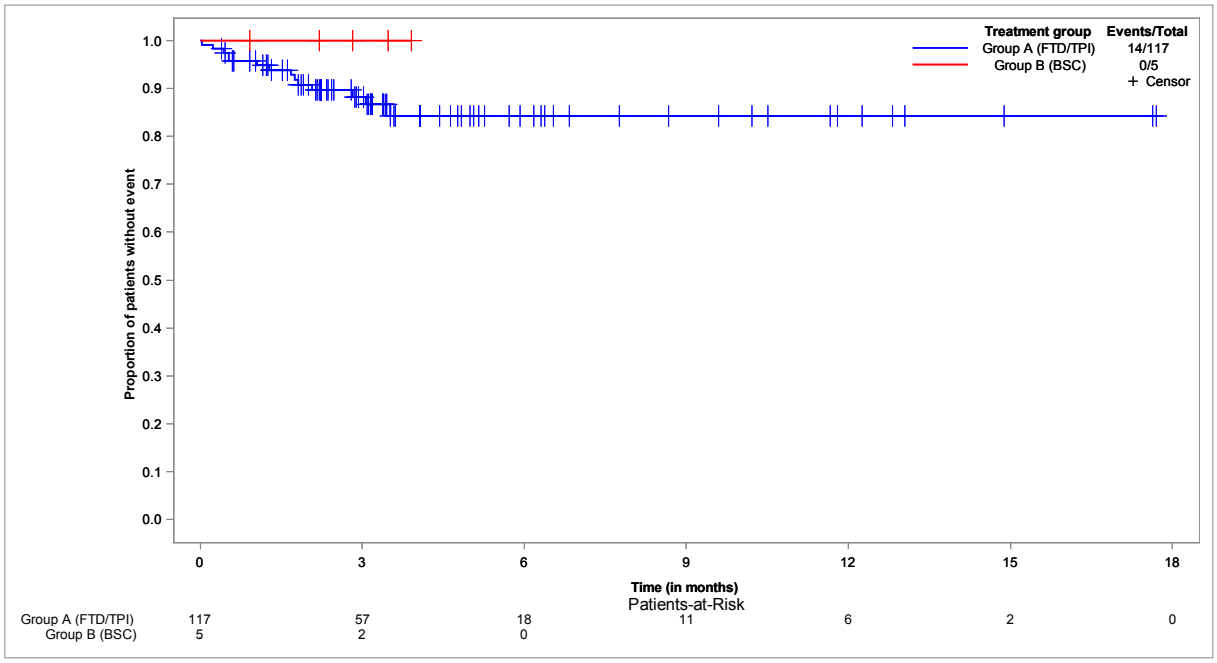
**Time to first TEAE of special interest: Decreased appetite - Kaplan-Meier analysis - subgroup: < 70 years**
**Population: Safety set, < 70 years, N=121**



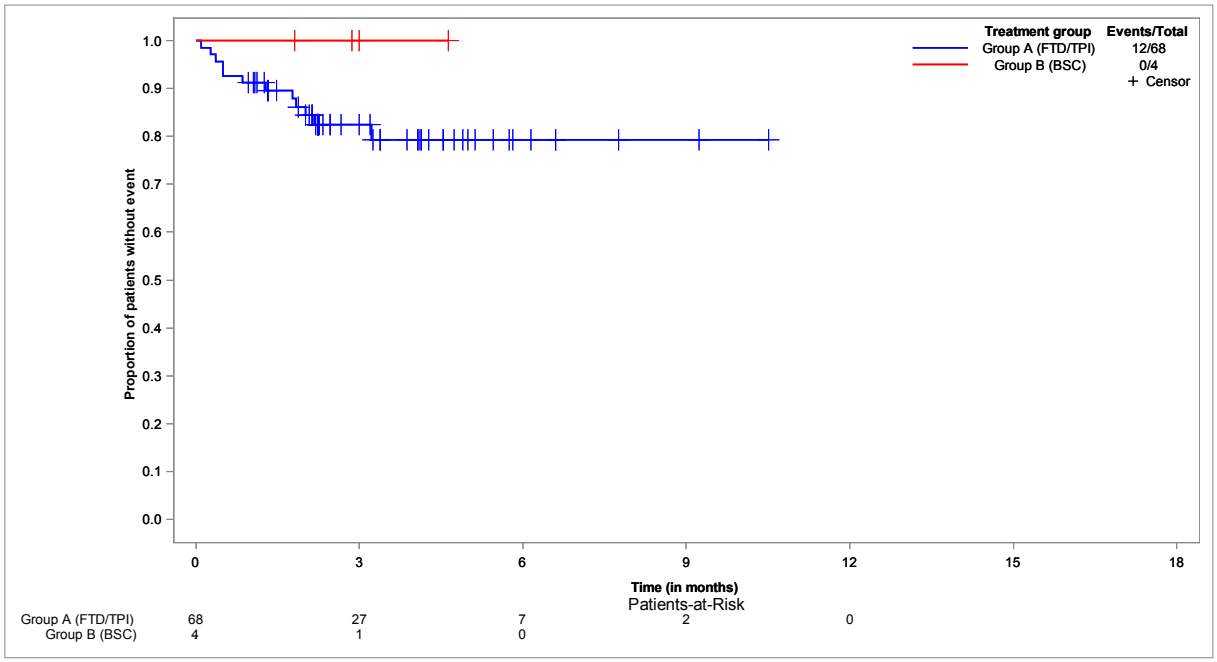

**Time to first TEAE of special interest: Decreased appetite - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ≥ 70 years**
**Population: Safety set, ≥ 70 years, N=73**



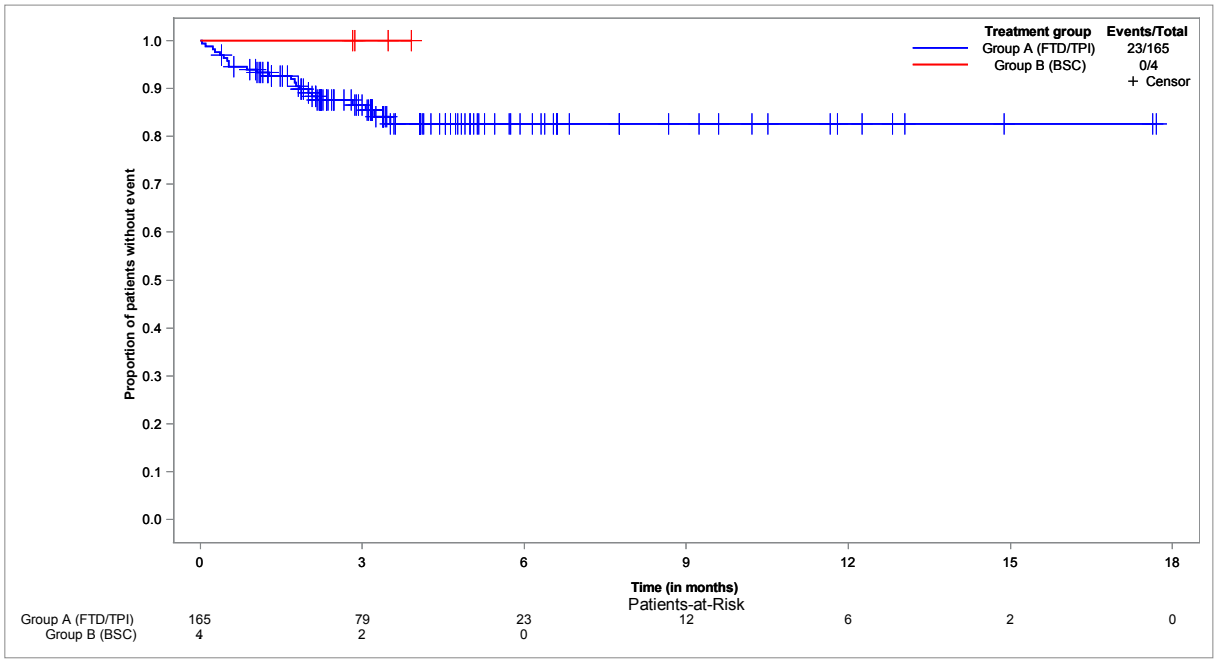
**Time to first TEAE of special interest: Decreased appetite - Kaplan-Meier analysis - subgroup: male**
**Population: Safety set, male, N=122**



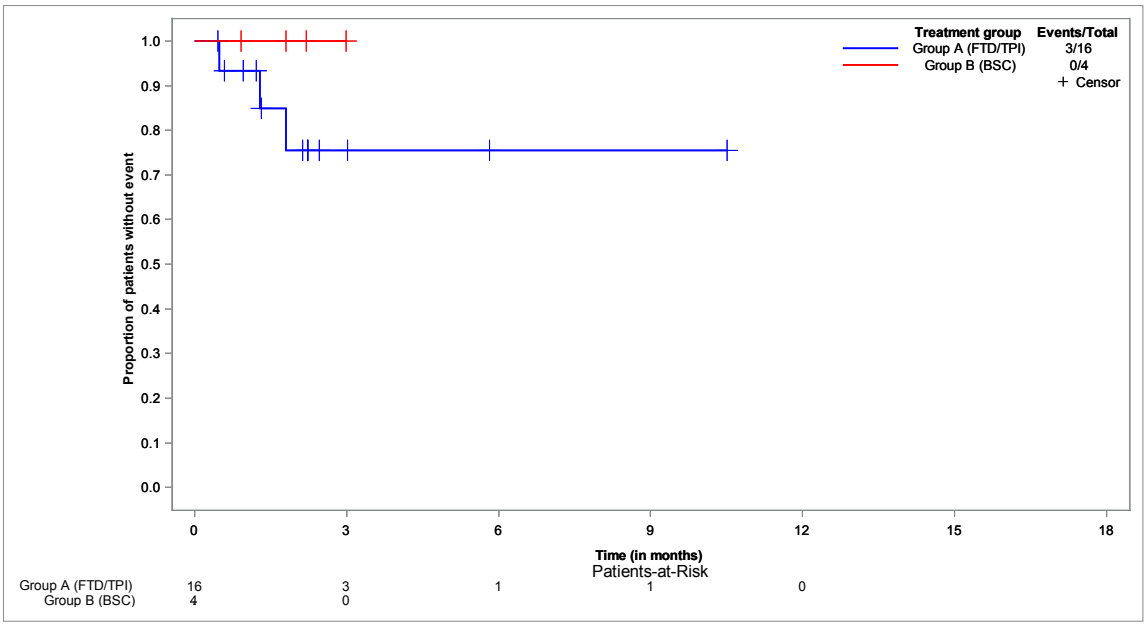

**Time to first TEAE of special interest: Decreased appetite - Kaplan-Meier analysis - subgroup: female**
**Population: Safety set, female, N=72**



**Time to first TEAE of special interest: Decreased appetite - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ECOG 0-1**
**Population: Safety set, ECOG 0-1, N=169**

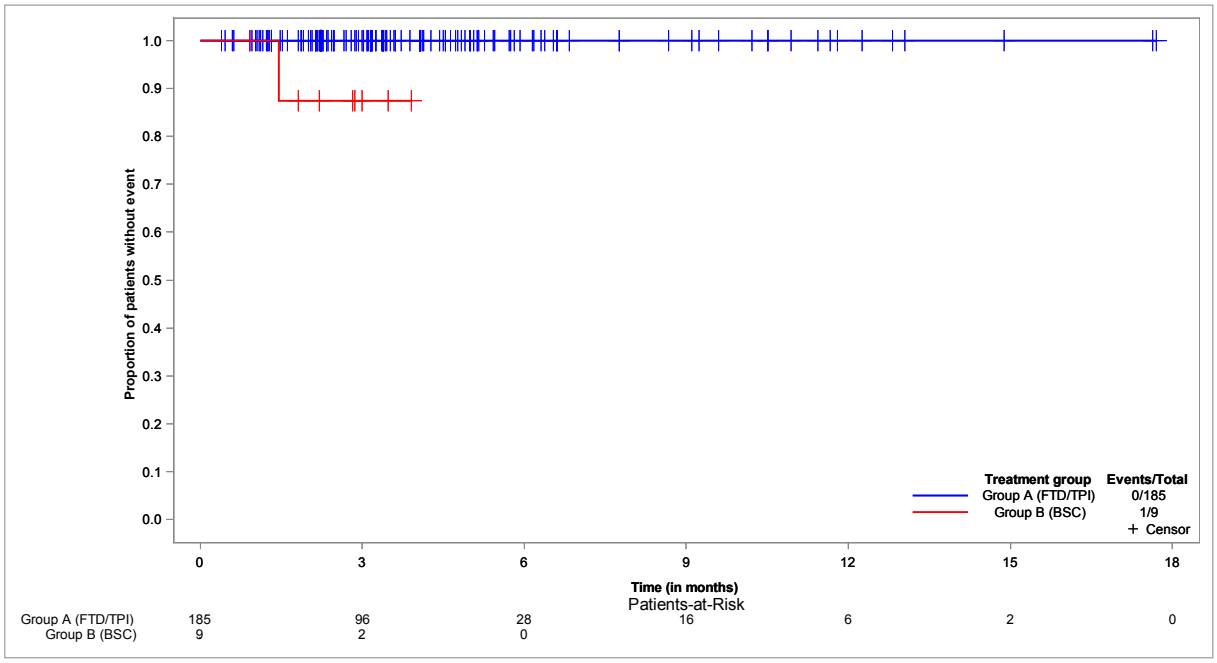



**Time to first TEAE of special interest: Decreased appetite - Kaplan-Meier analysis - subgroup: ECOG ≥ 2**
**Population: Safety set, ECOG ≥ 2, N=20**

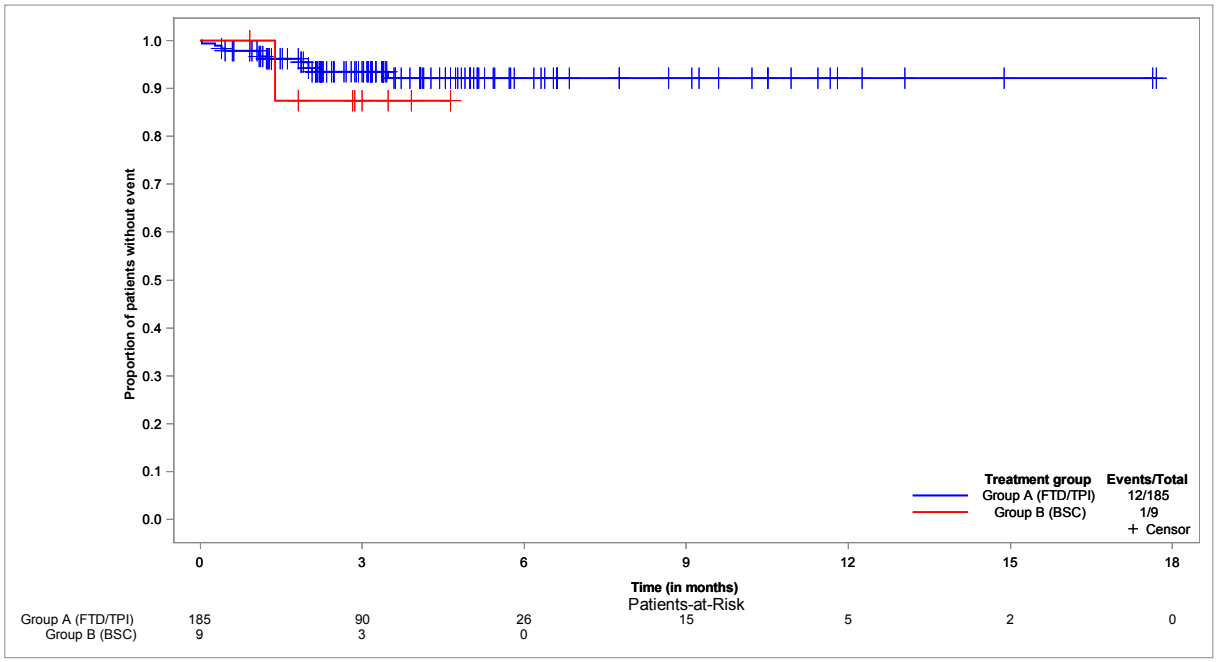


## Anhang 4-G5.4: Kaplan Meier Kurven für die Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse (nach SOC und PT) - Nichtrandomisierte kontrollierte Studie TALLISUR

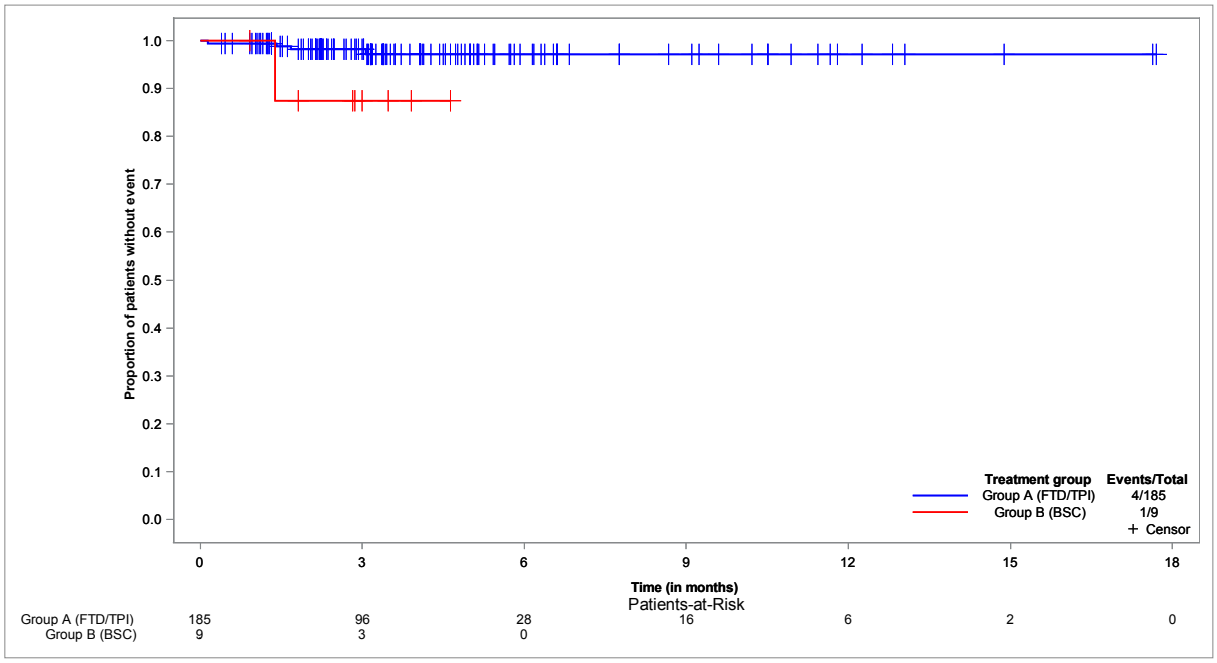
**Time to first TEAE with at least 10% in one group: Abdominal hernia - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



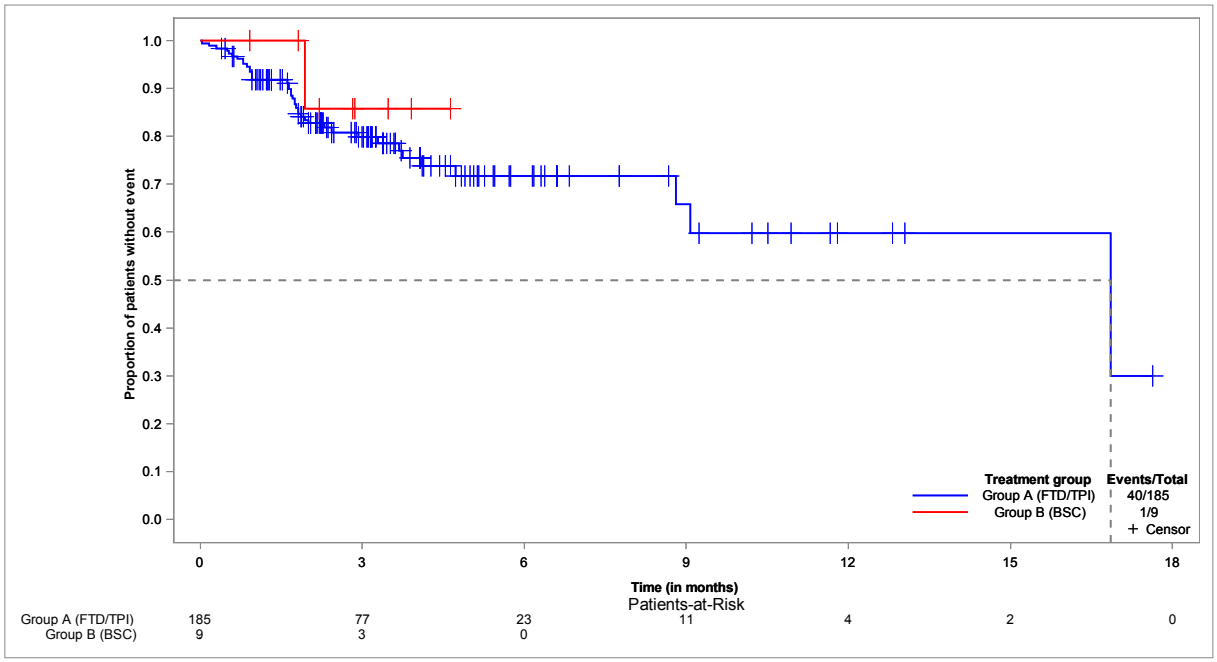

**Time to first TEAE with at least 10% in one group: Abdominal pain - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



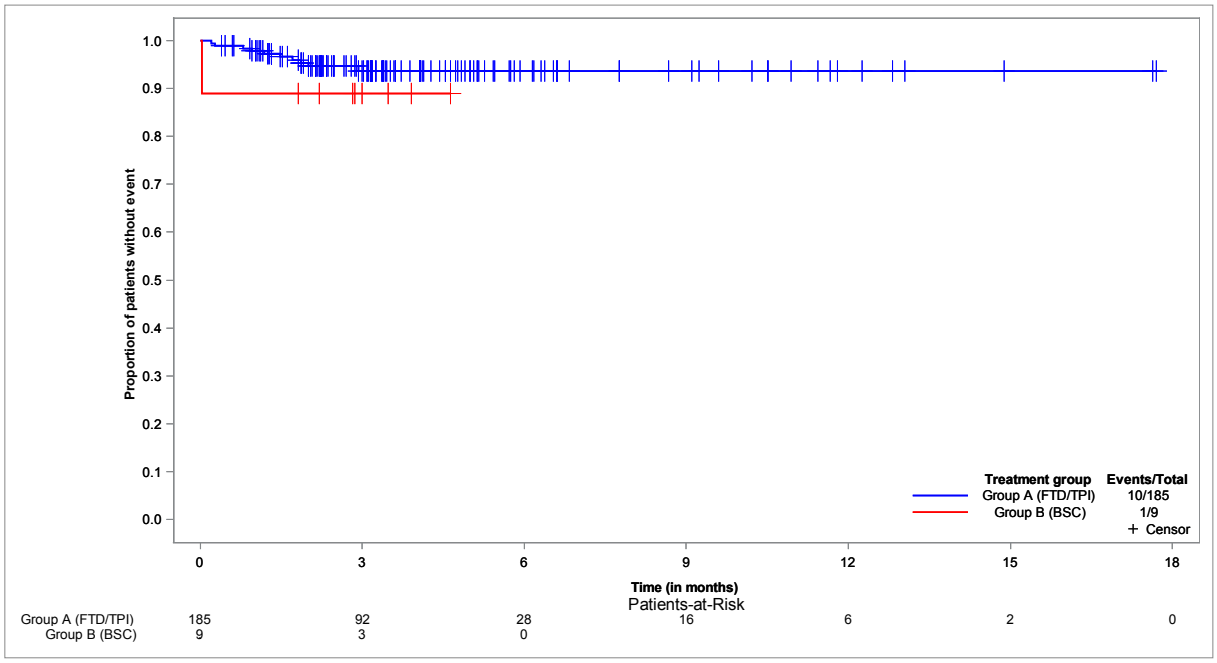
**Time to first TEAE with at least 10% in one group: Acute kidney injury - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



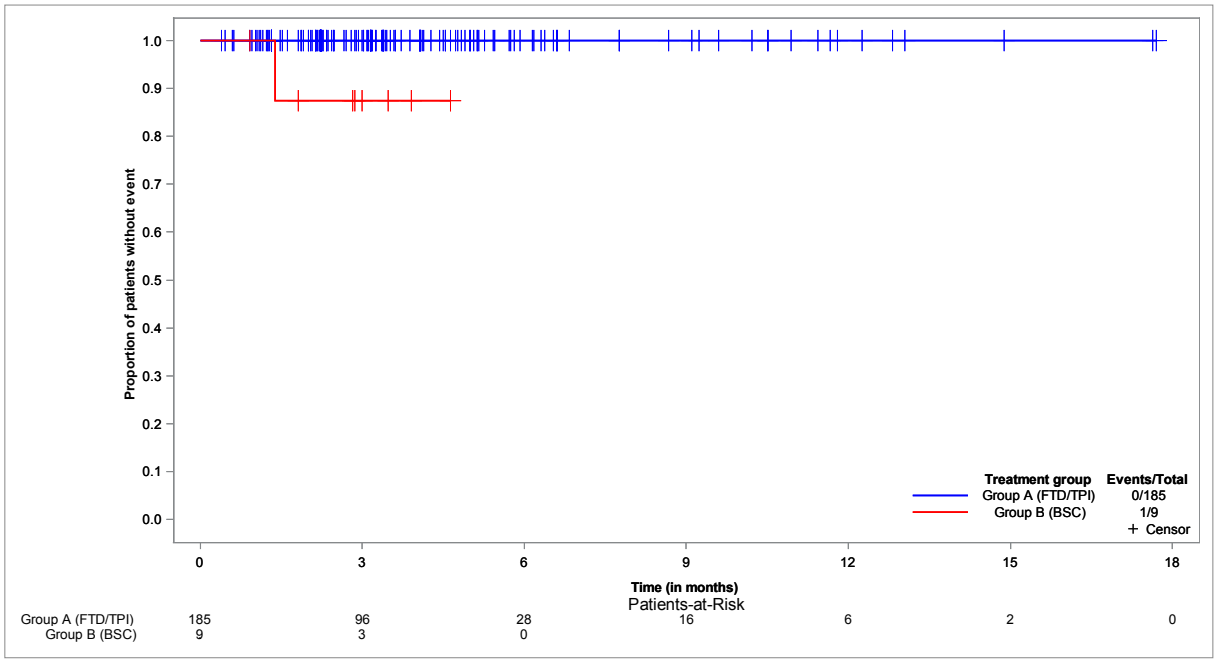

**Time to first TEAE with at least 10% in one group: Anaemia - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



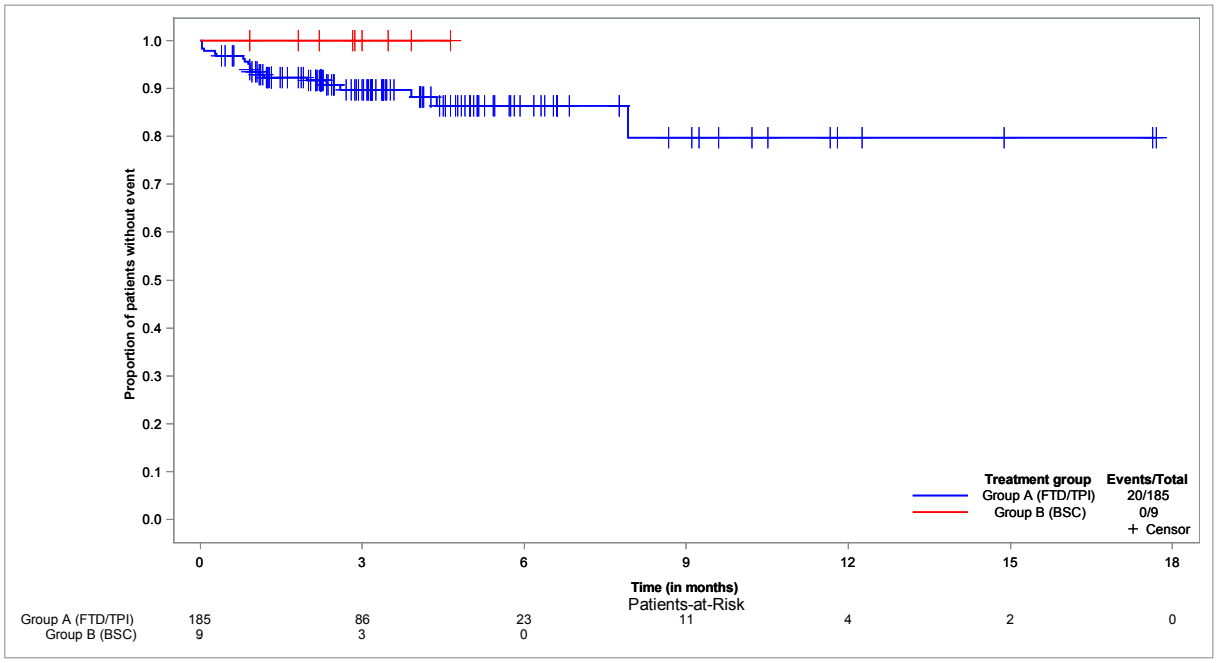
**Time to first TEAE with at least 10% in one group: Ascites - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



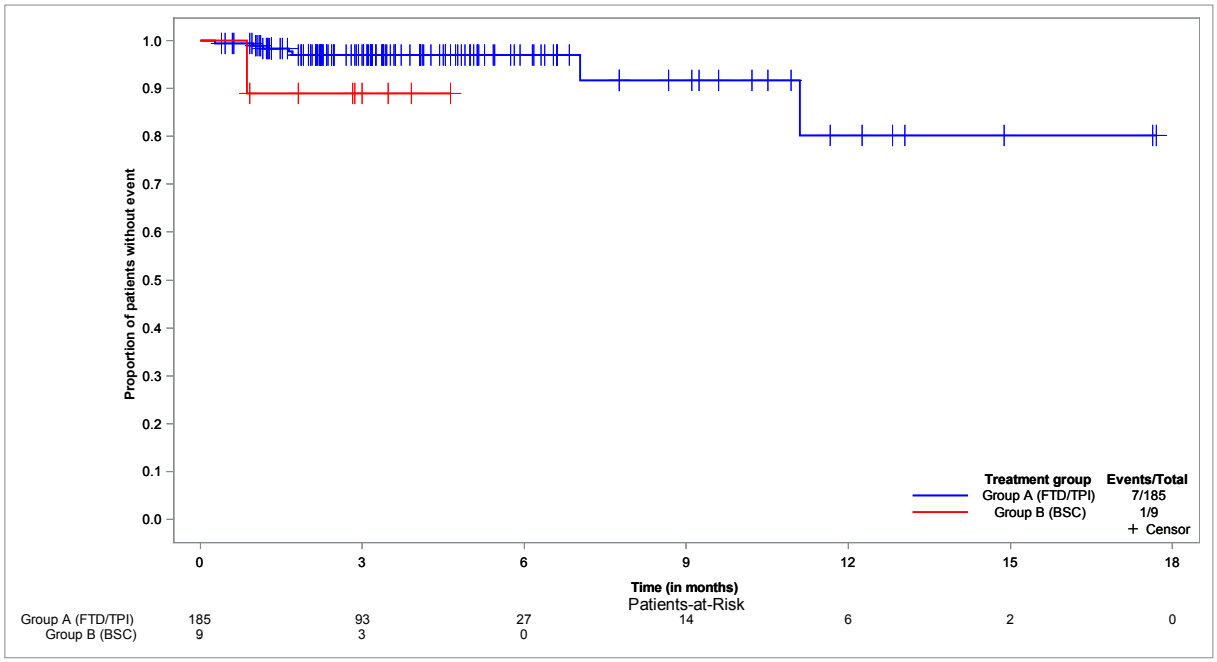

**Time to first TEAE with at least 10% in one group: Blood potassium increased - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



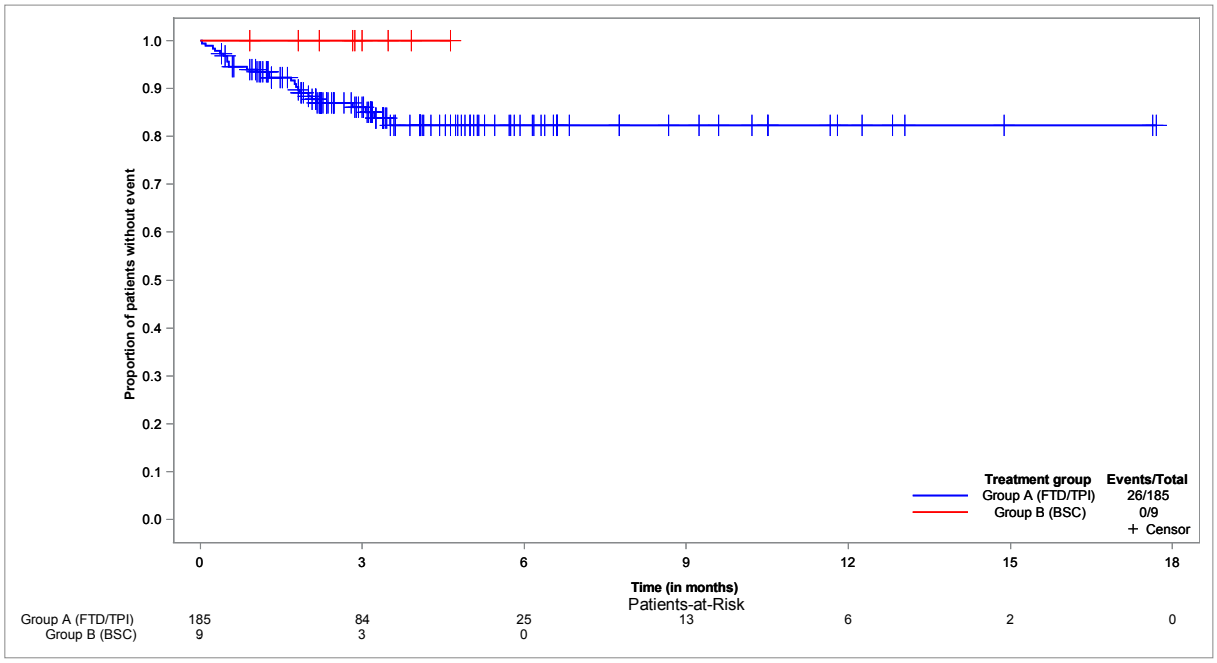
**Time to first TEAE with at least 10% in one group: Constipation - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



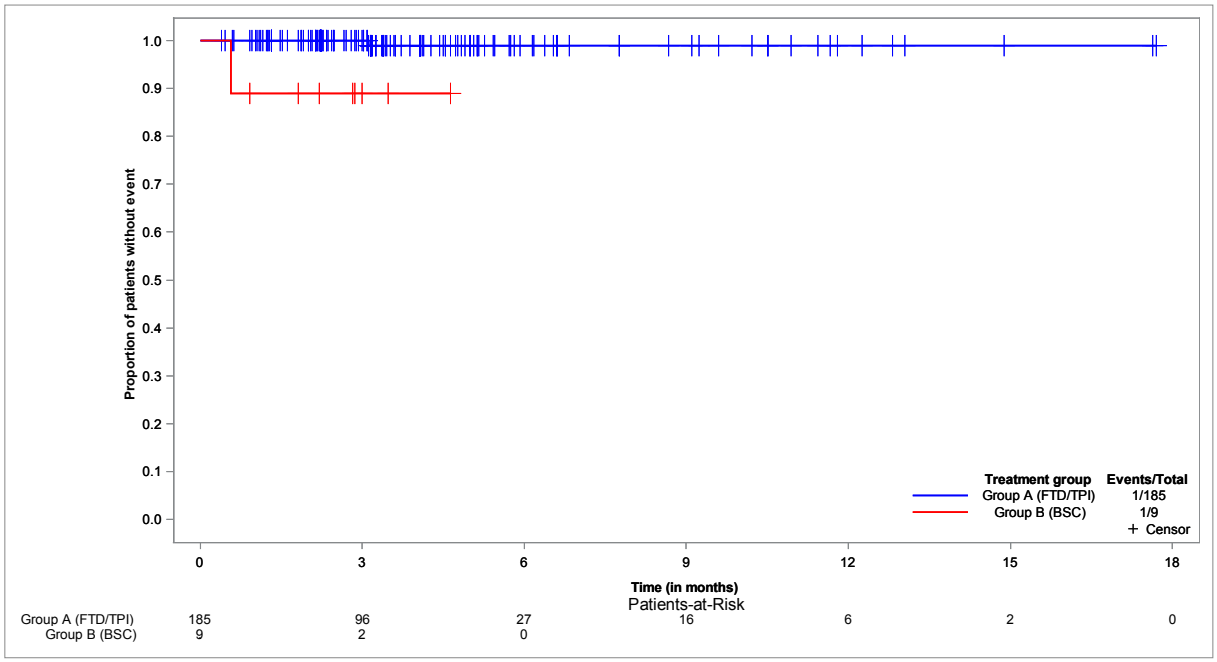

**Time to first TEAE with at least 10% in one group: Cough - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



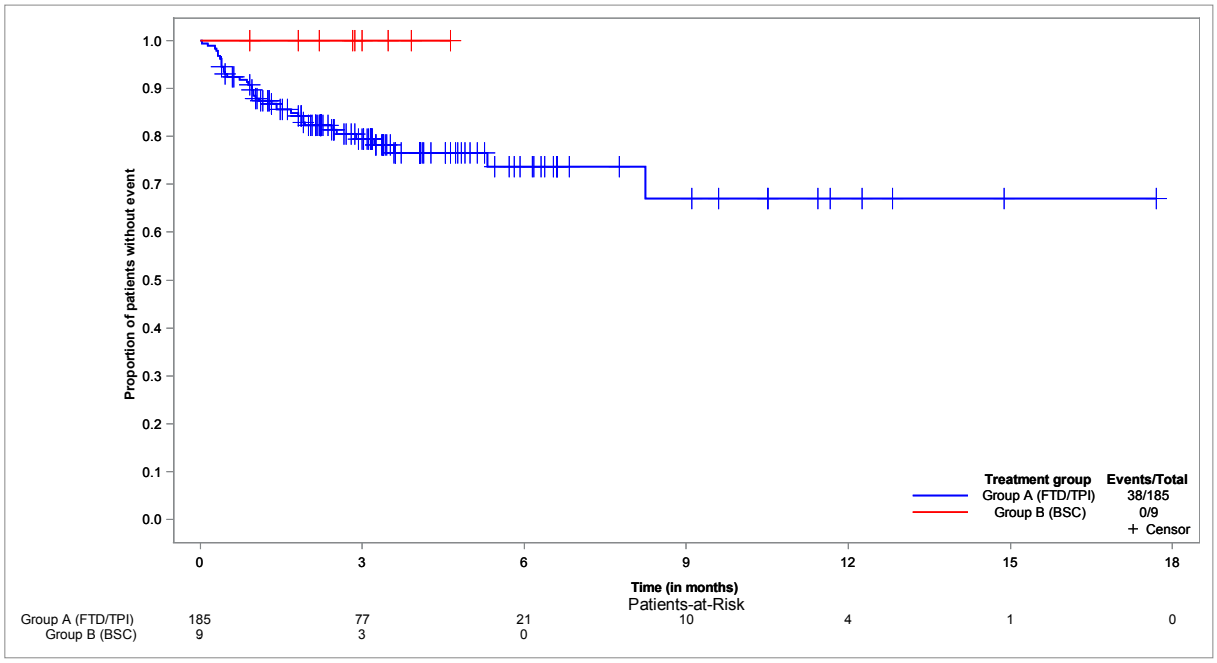
**Time to first TEAE with at least 10% in one group: Decreased appetite - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



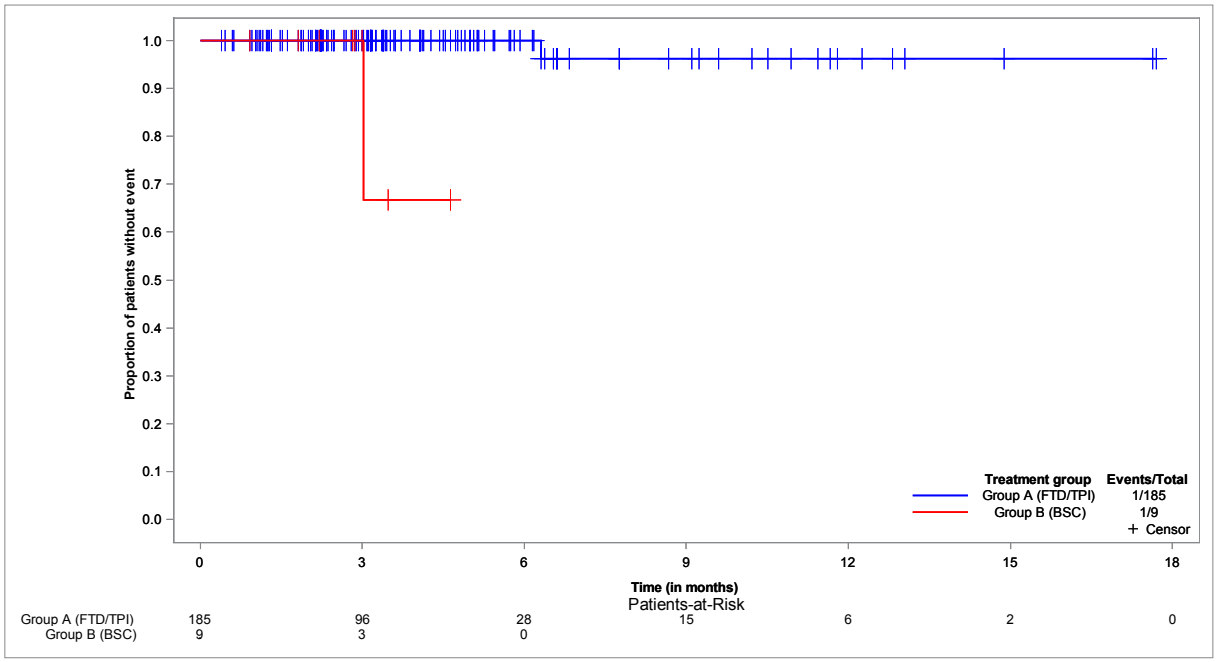

**Time to first TEAE with at least 10% in one group: Deep vein thrombosis - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



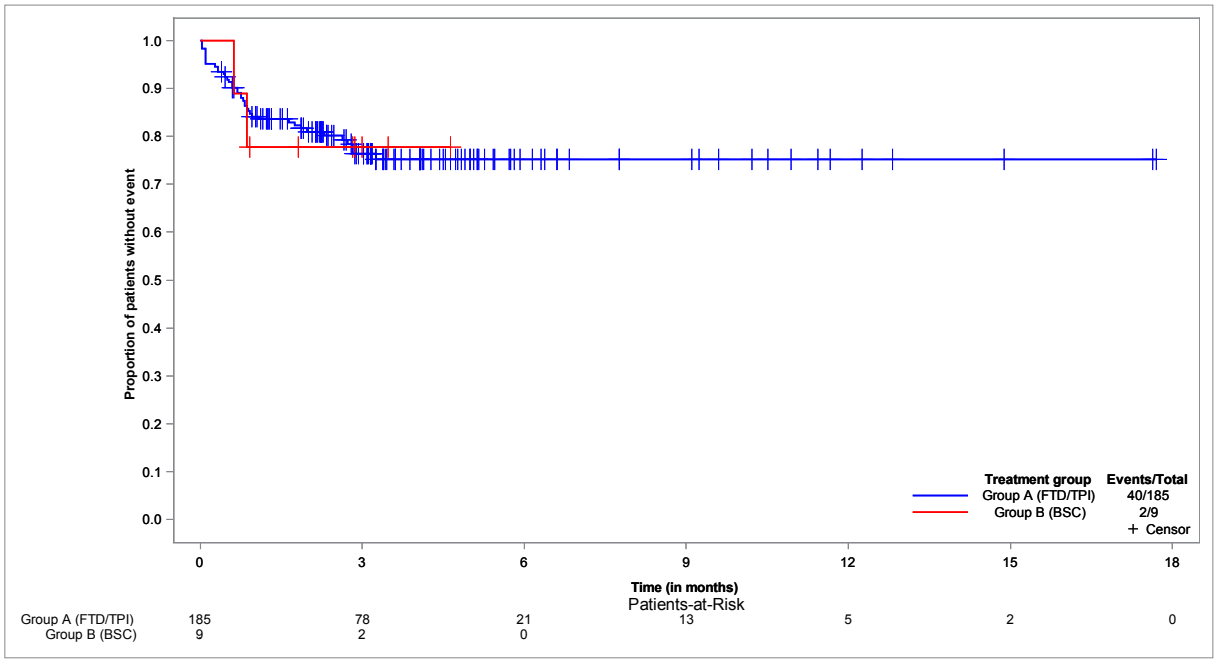
**Time to first TEAE with at least 10% in one group: Diarrhoea - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



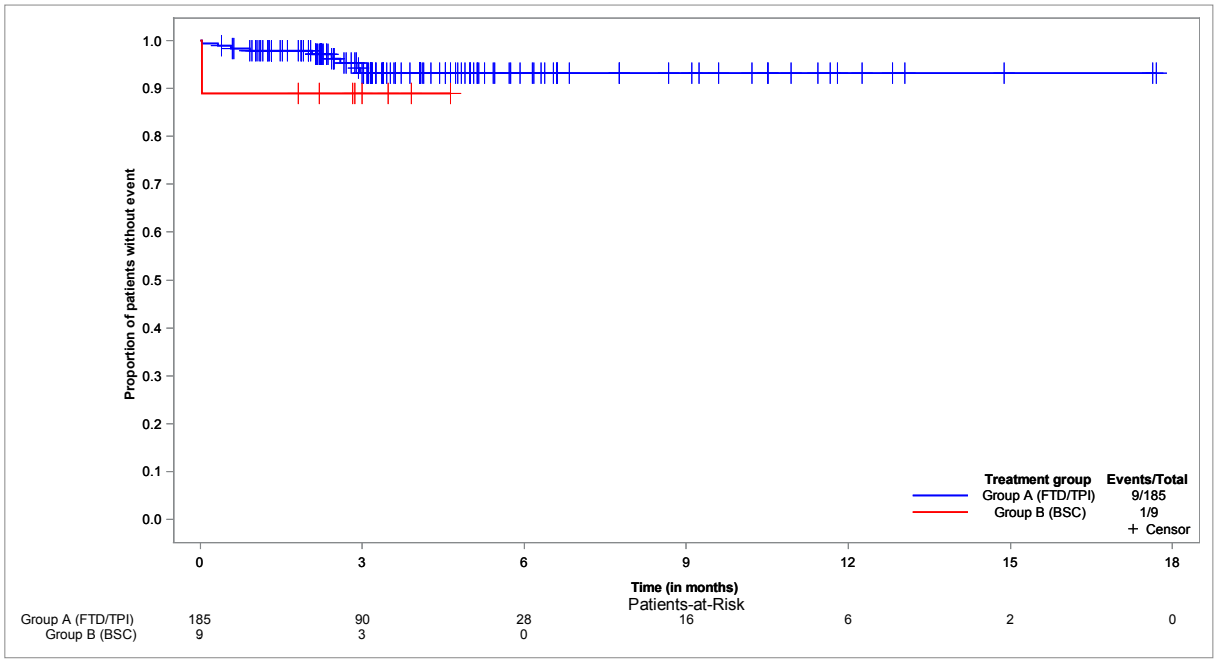

**Time to first TEAE with at least 10% in one group: Fall - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



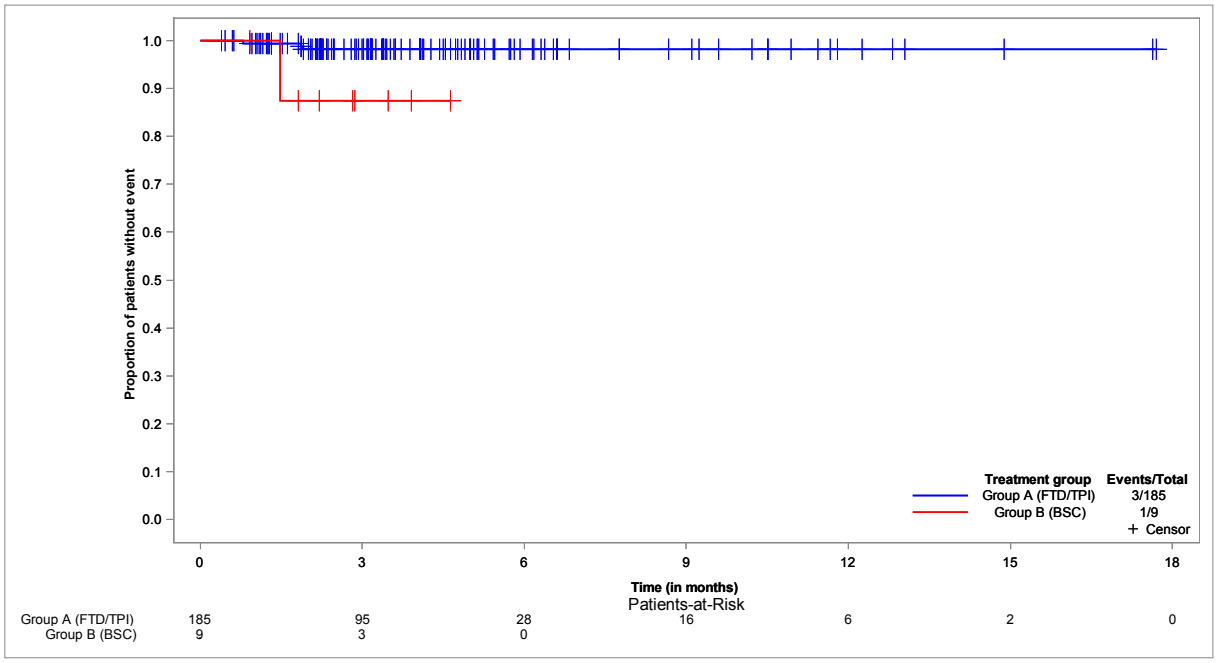
**Time to first TEAE with at least 10% in one group: Fatigue - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



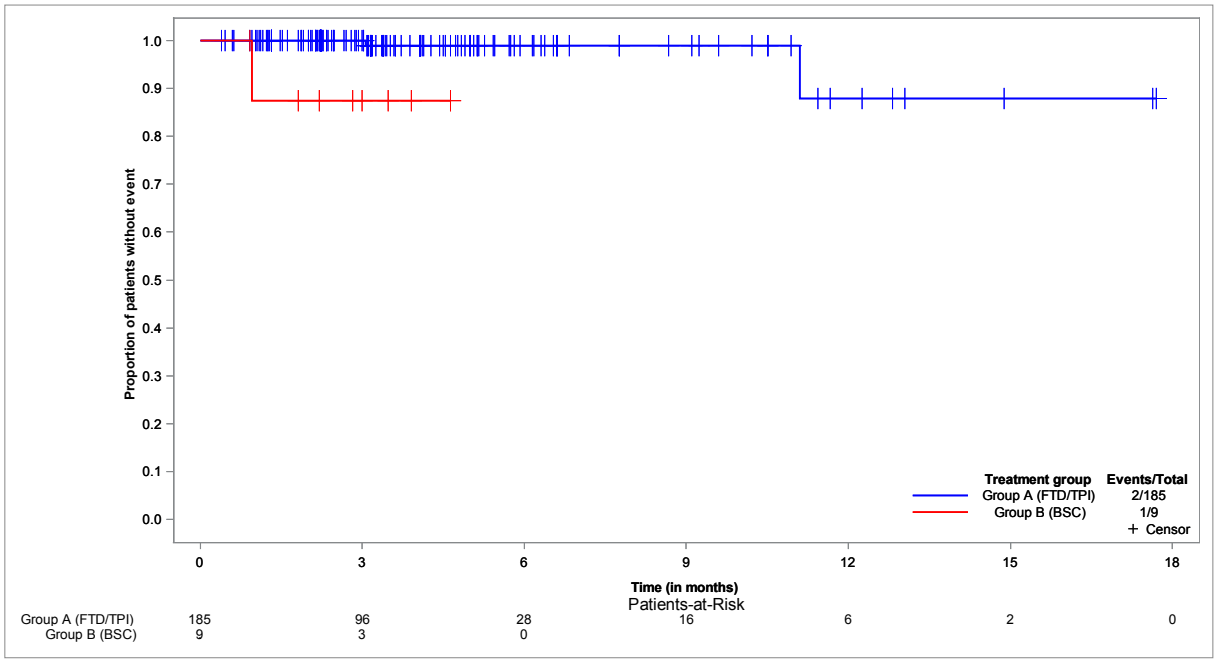

**Time to first TEAE with at least 10% in one group: General physical health deterioration - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



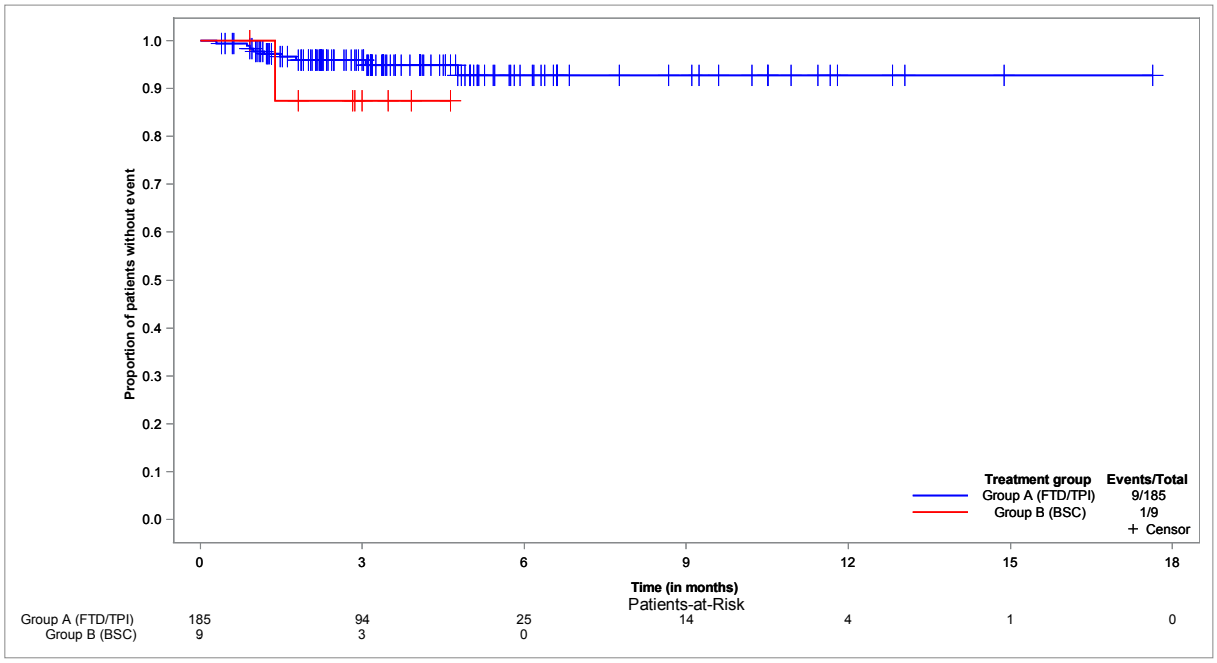
**Time to first TEAE with at least 10% in one group: Hypokalaemia - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



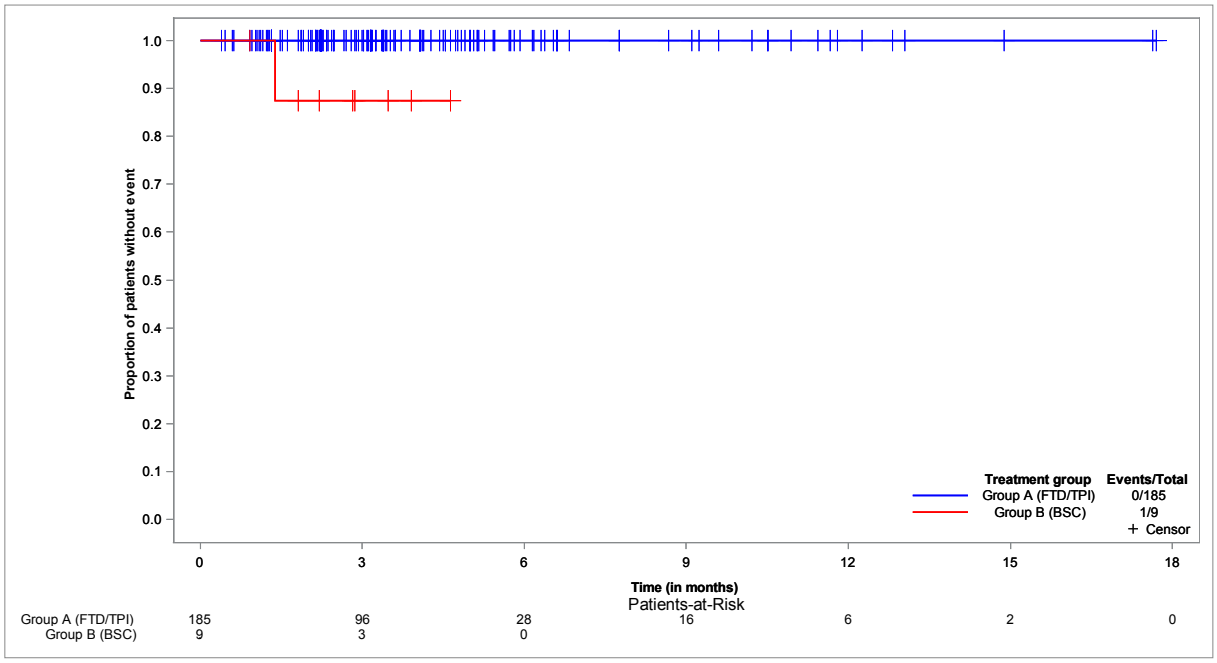

**Time to first TEAE with at least 10% in one group: Ileus - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



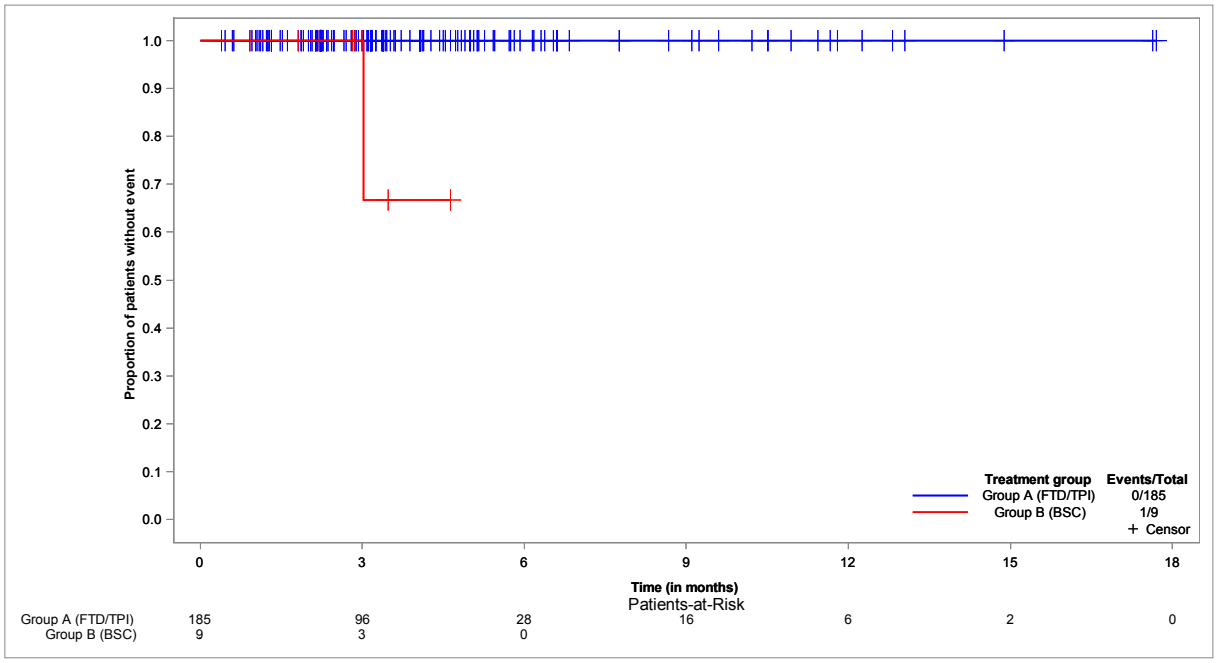
**Time to first TEAE with at least 10% in one group: Infection - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



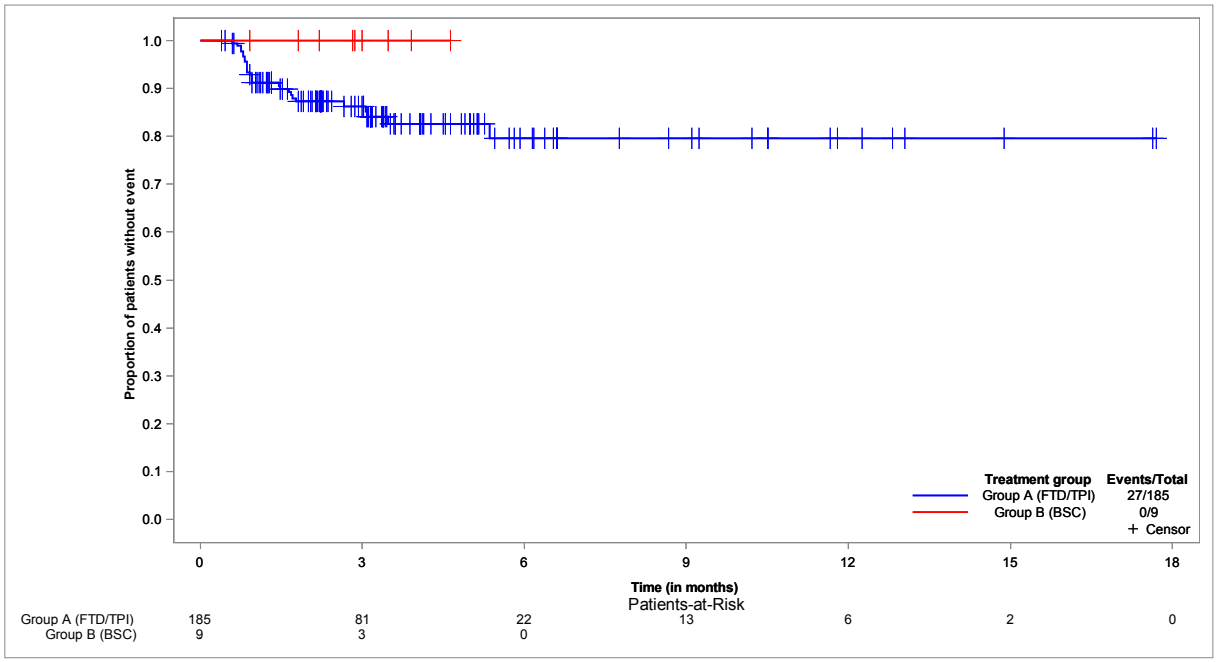

**Time to first TEAE with at least 10% in one group: Kidney infection - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



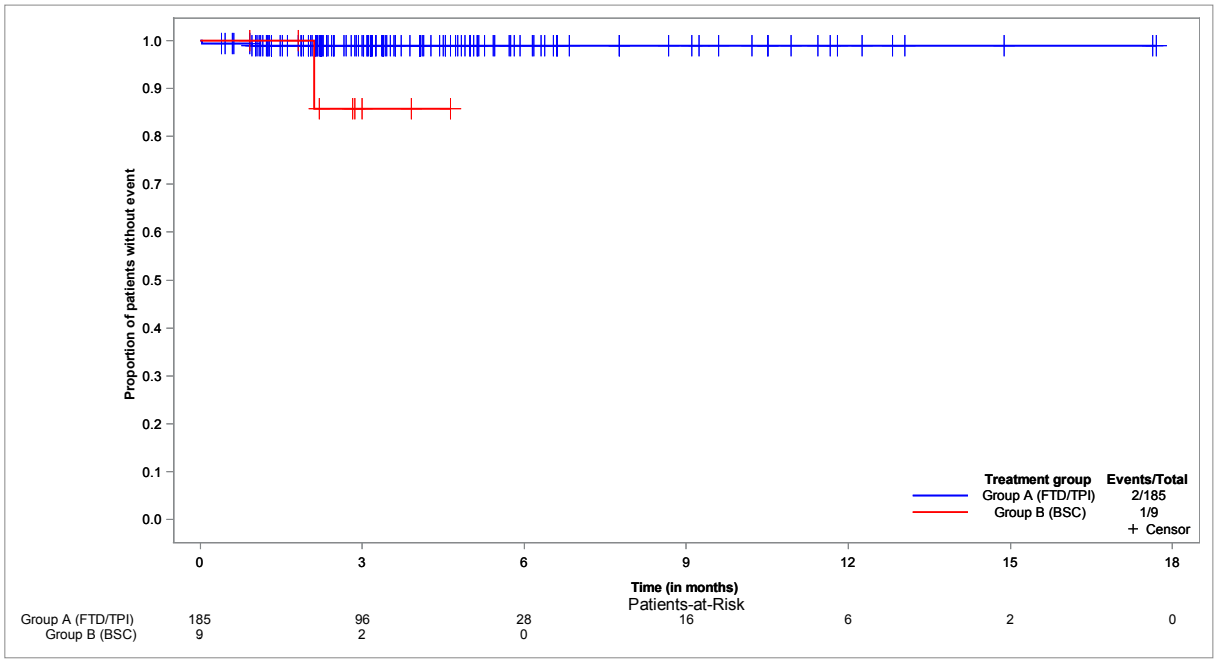
**Time to first TEAE with at least 10% in one group: Lethargy - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



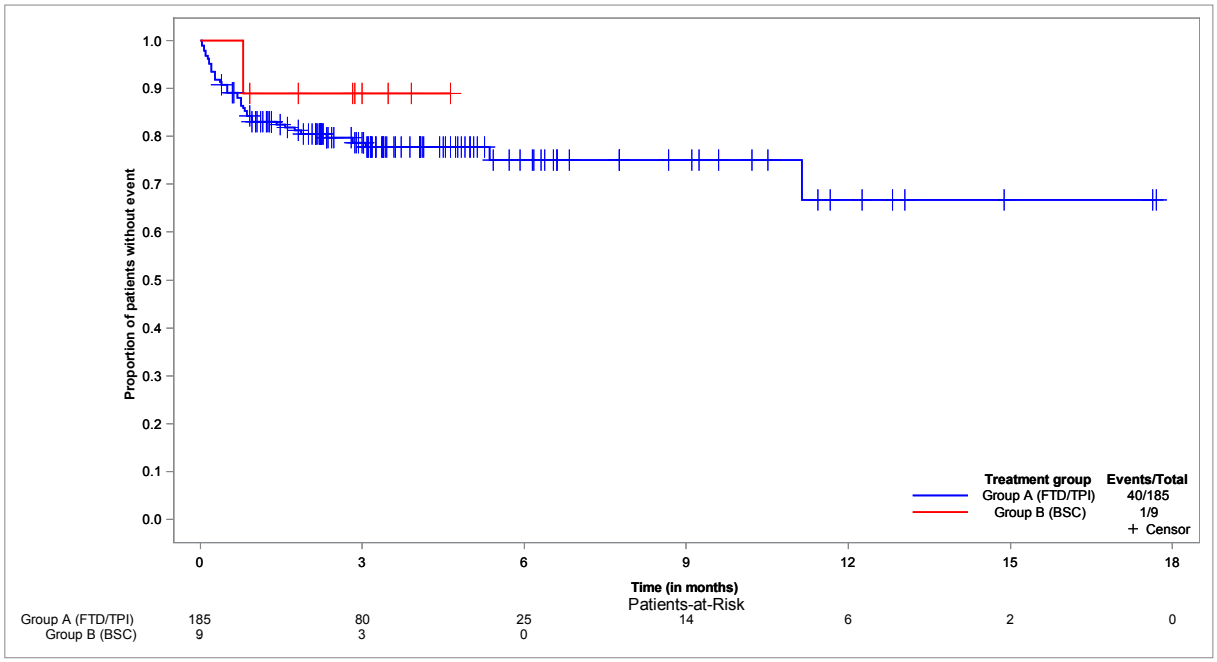

**Time to first TEAE with at least 10% in one group: Leukopenia - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



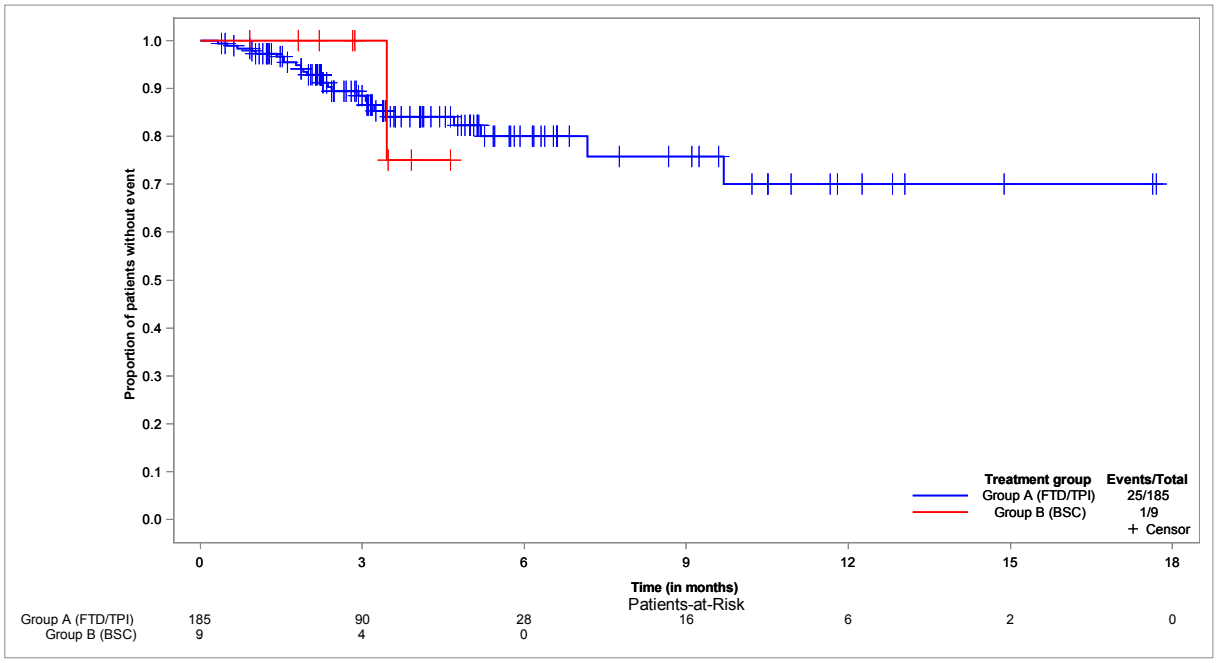
**Time to first TEAE with at least 10% in one group: Nasopharyngitis - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



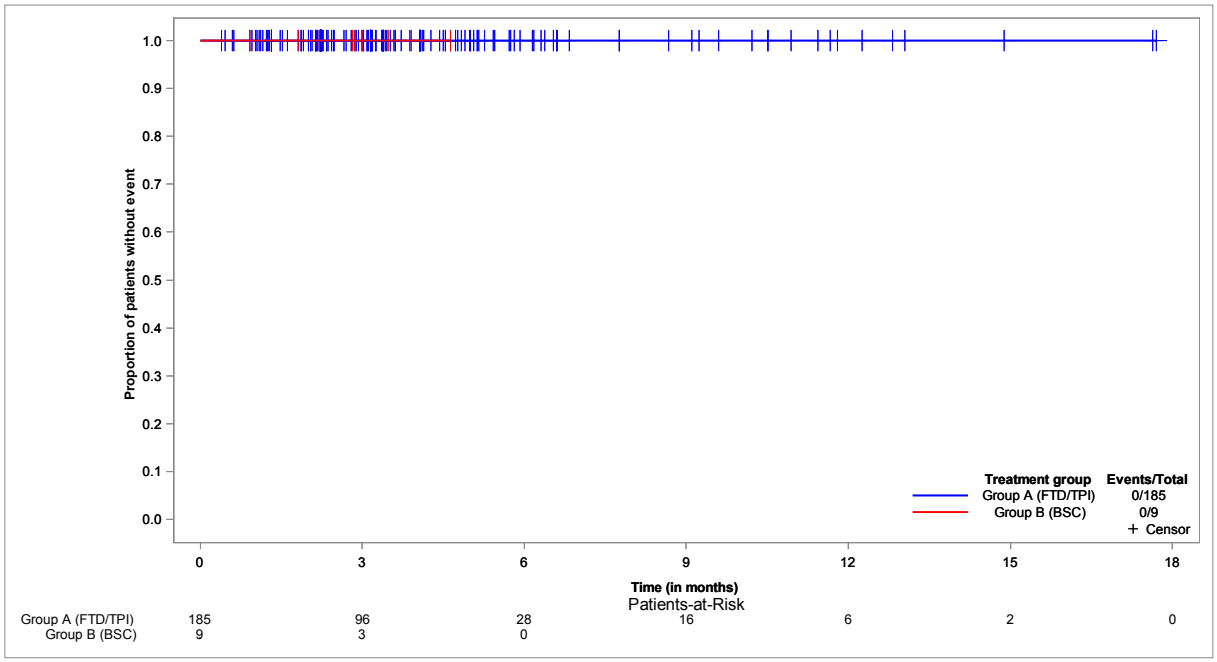

**Time to first TEAE with at least 10% in one group: Nausea - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



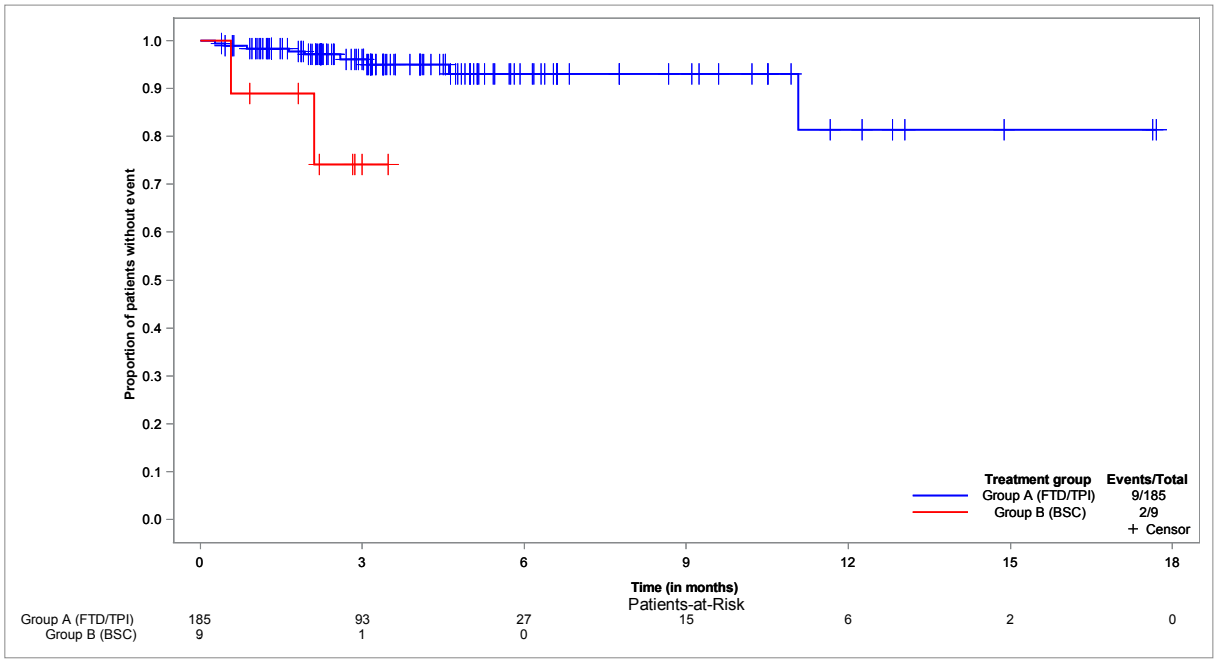
**Time to first TEAE with at least 10% in one group: Neoplasm progression - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



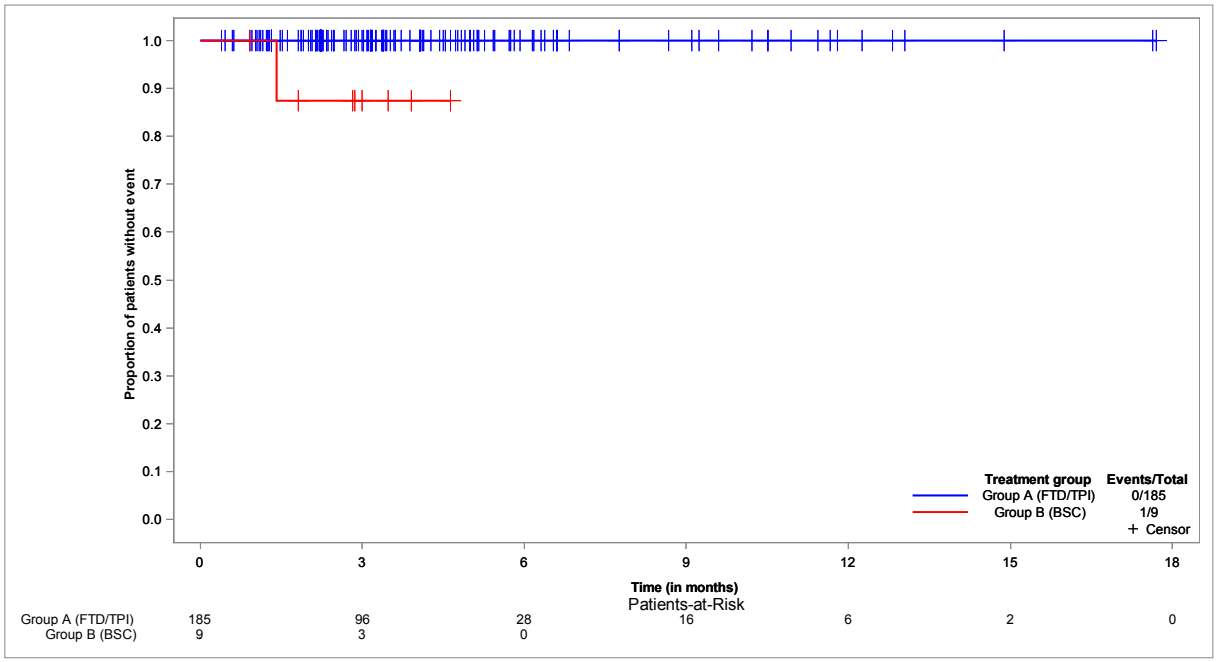

**Time to first TEAE with at least 10% in one group: Neutropenia - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



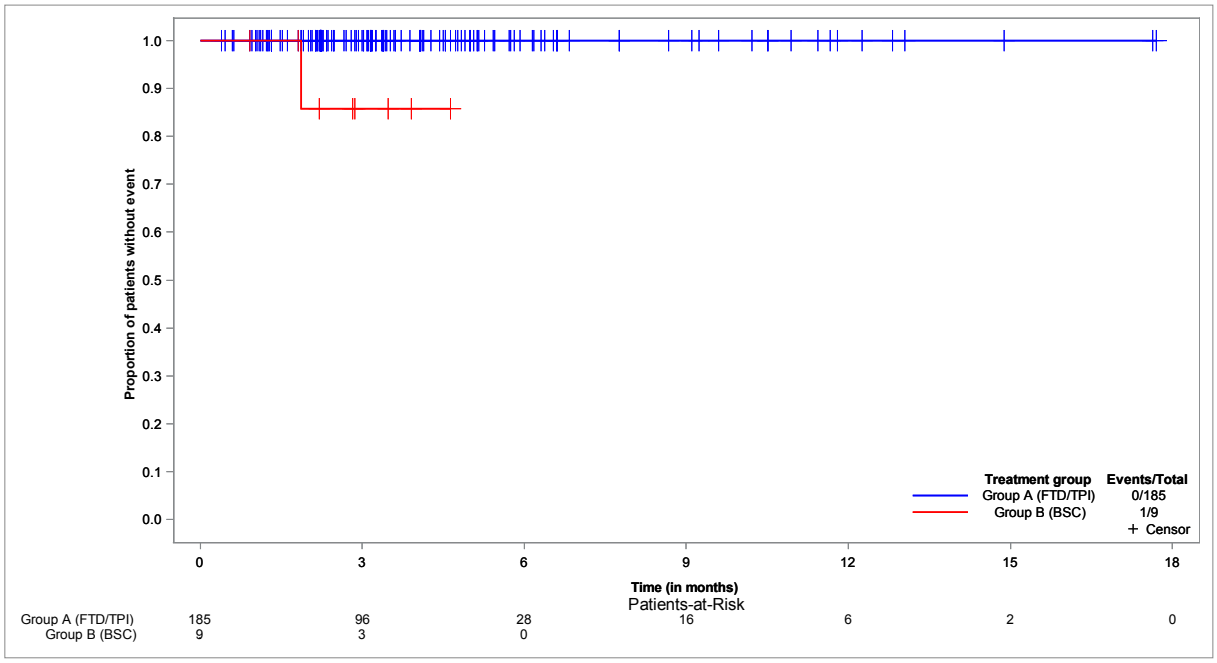
**Time to first TEAE with at least 10% in one group: Pain - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



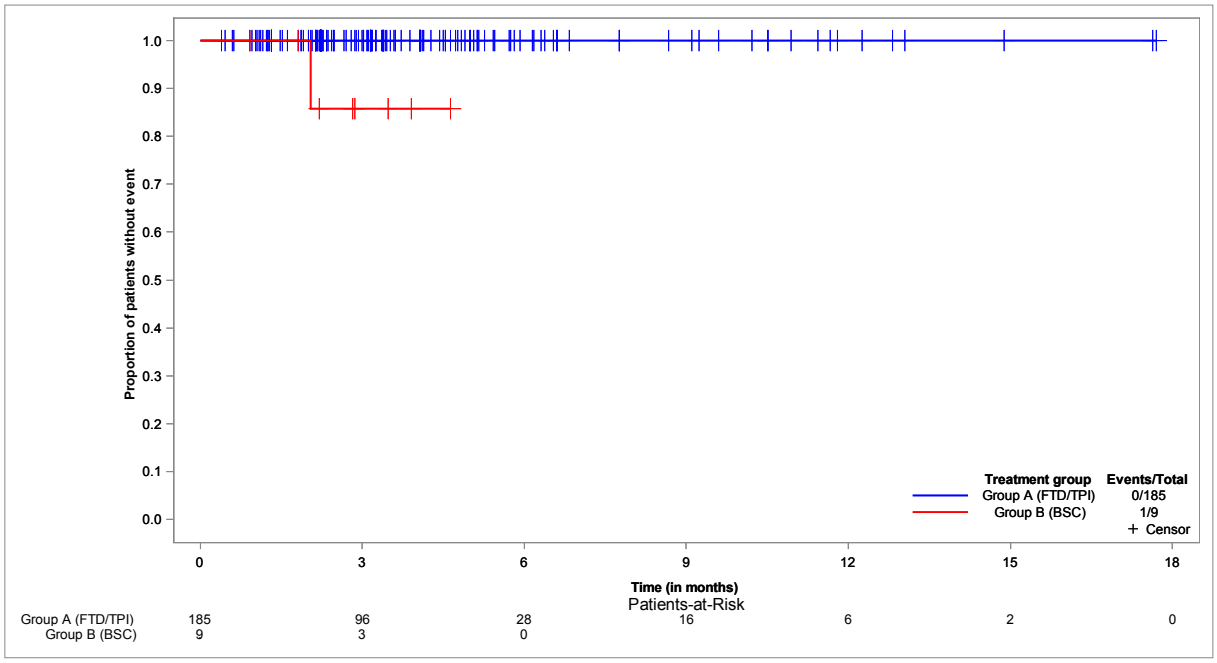

**Time to first TEAE with at least 10% in one group: Staphylococcal infection - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



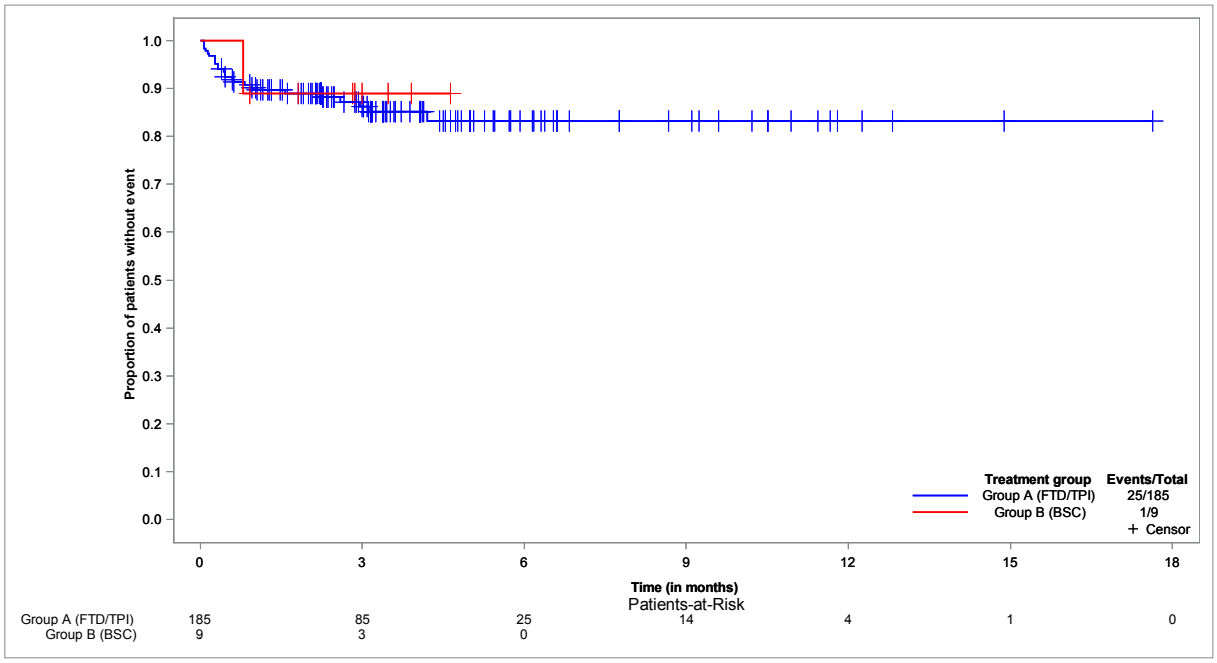
**Time to first TEAE with at least 10% in one group: Urosepsis - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



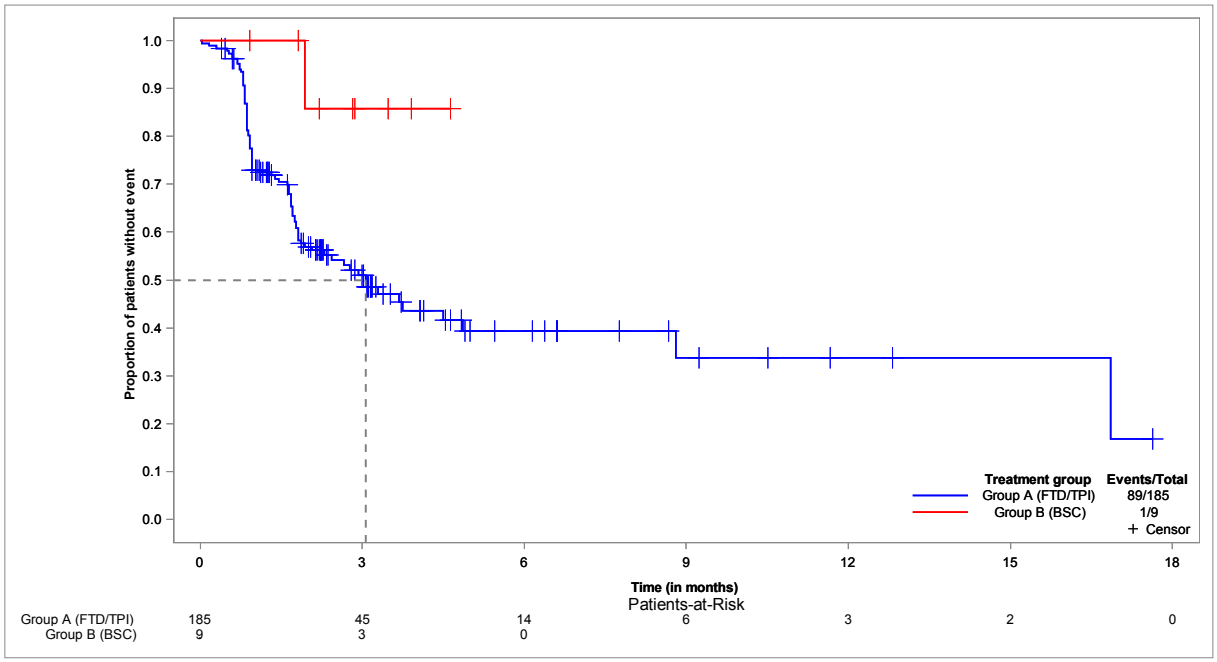

**Time to first TEAE with at least 10% in one group: Vitamin b complex deficiency - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



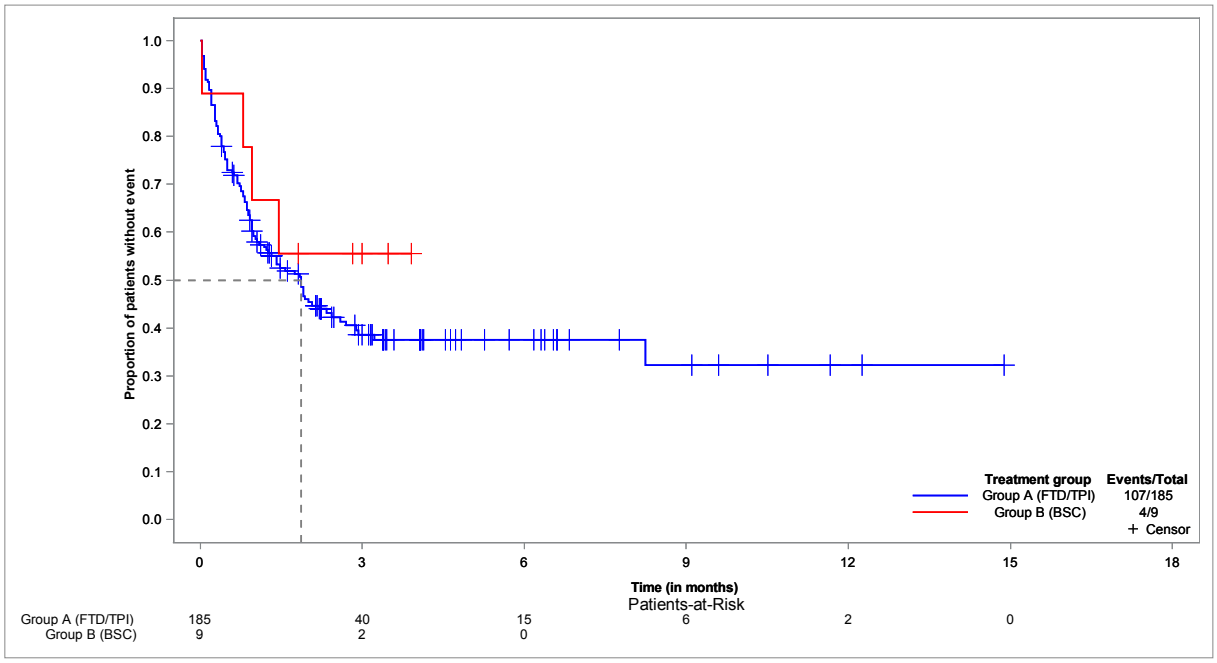
**Time to first TEAE with at least 10% in one group: Vomiting - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



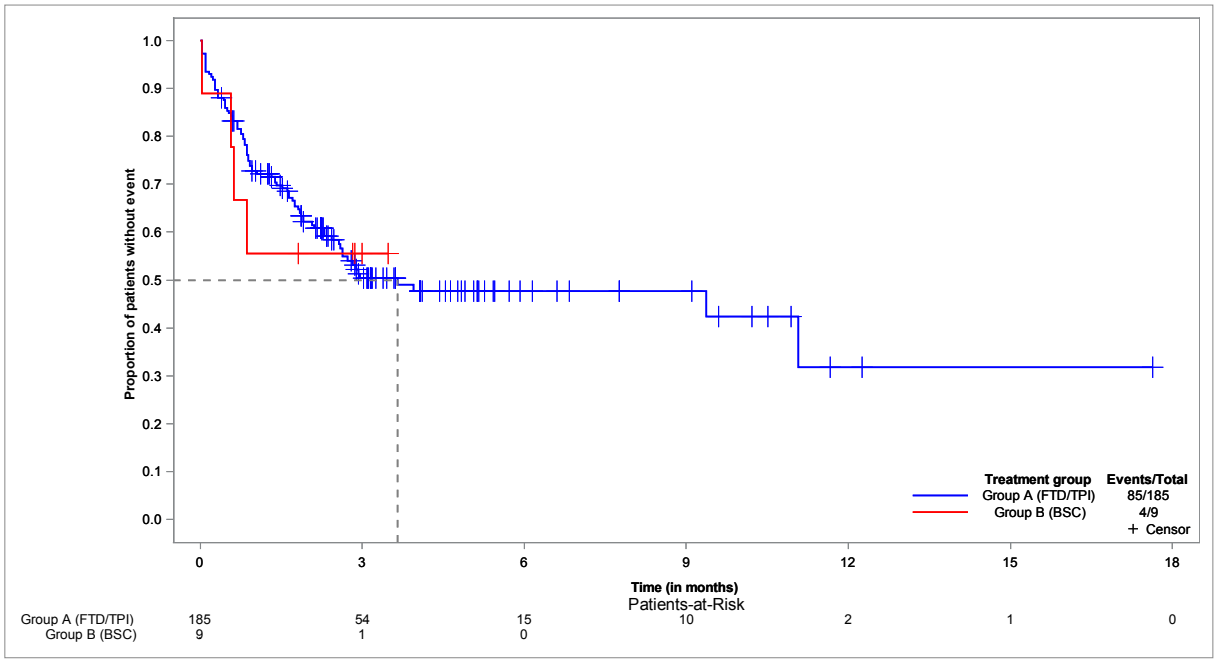

**Time to first TEAE with at least 10% in one group: Blood and lymphatic system disorders - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



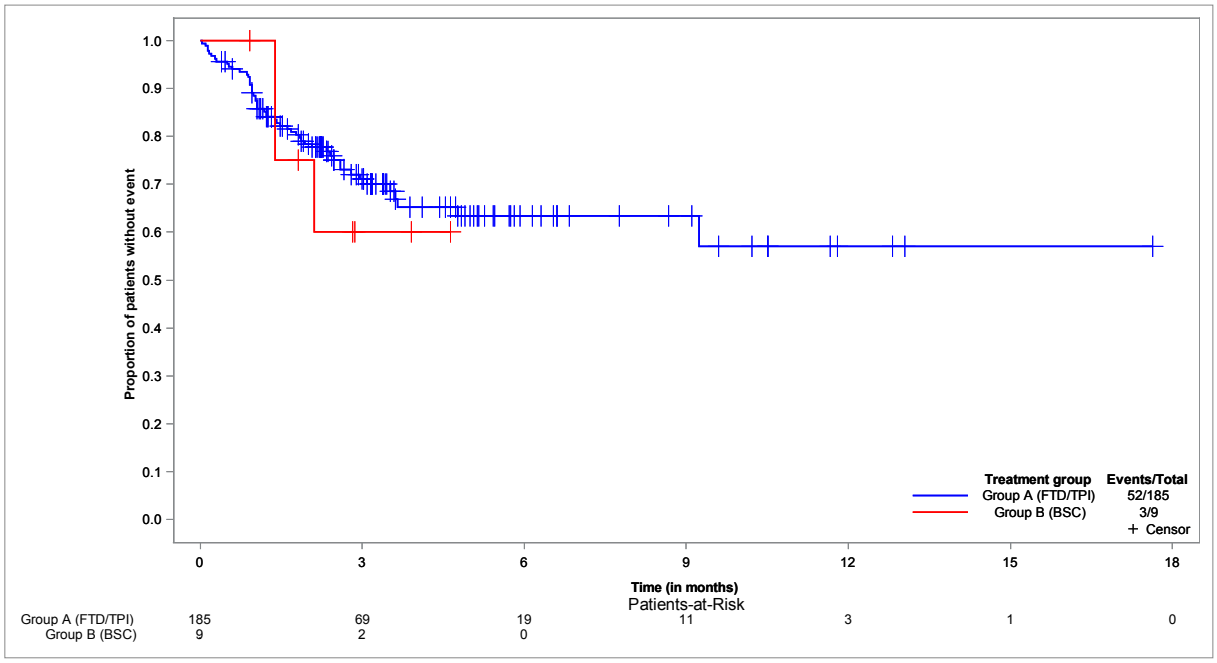
**Time to first TEAE with at least 10% in one group: Gastrointestinal disorders - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



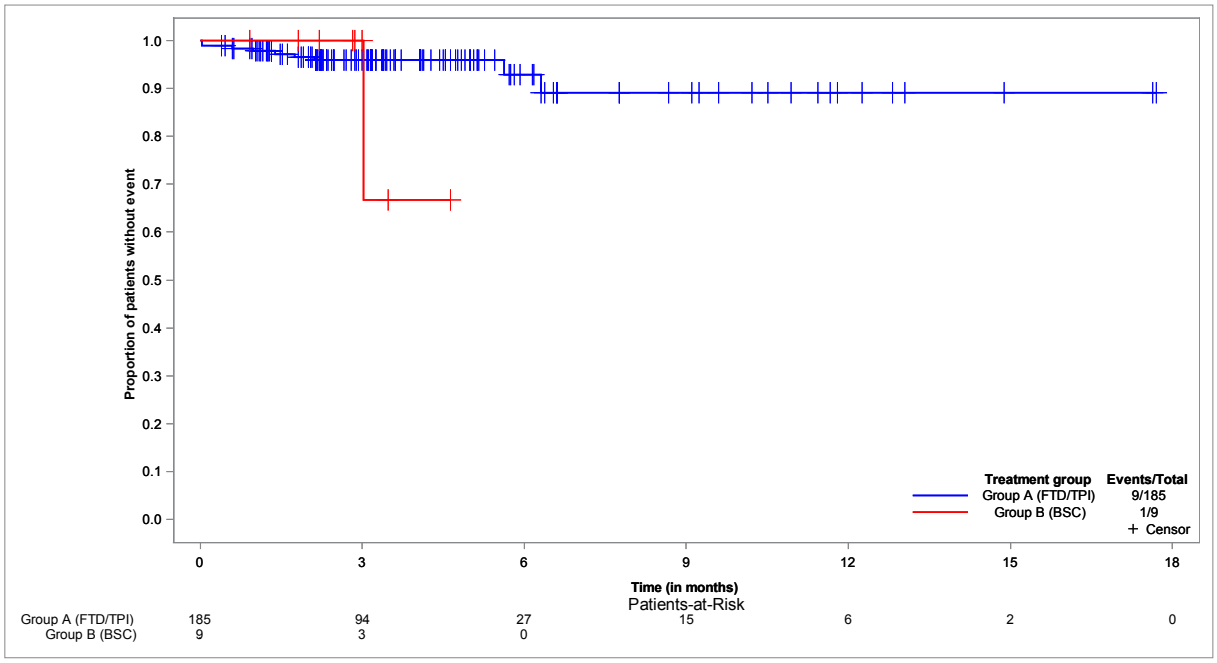

**Time to first TEAE with at least 10% in one group: General disorders and administration site conditions - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



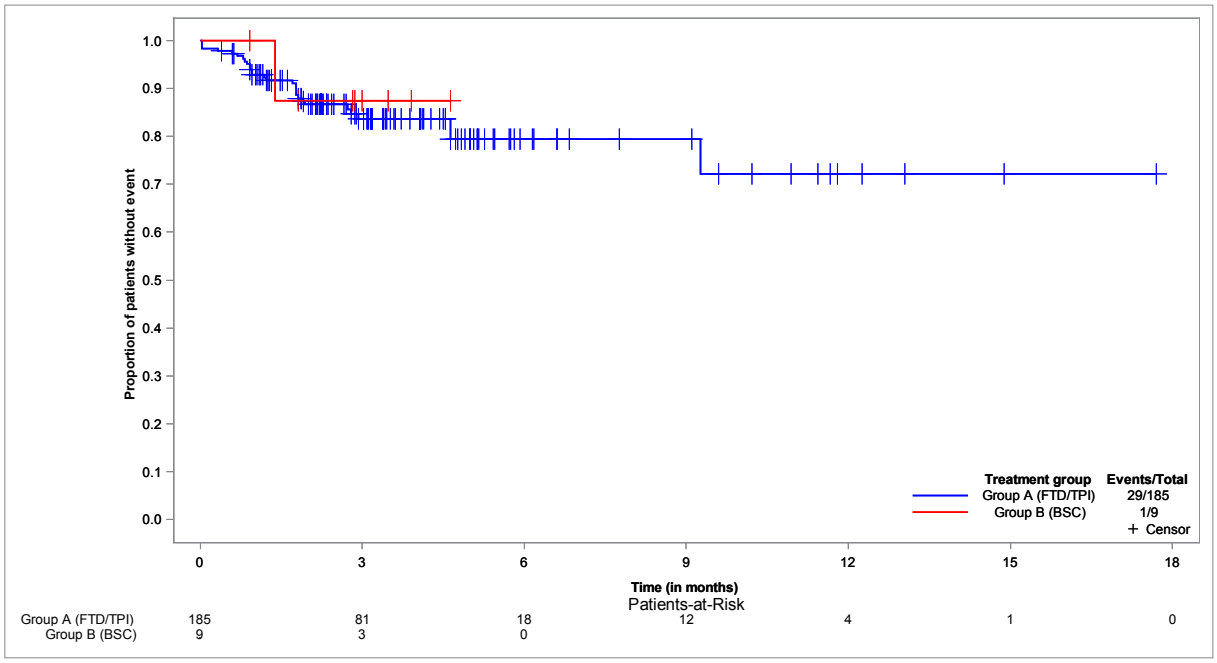
**Time to first TEAE with at least 10% in one group: Infections and infestations - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



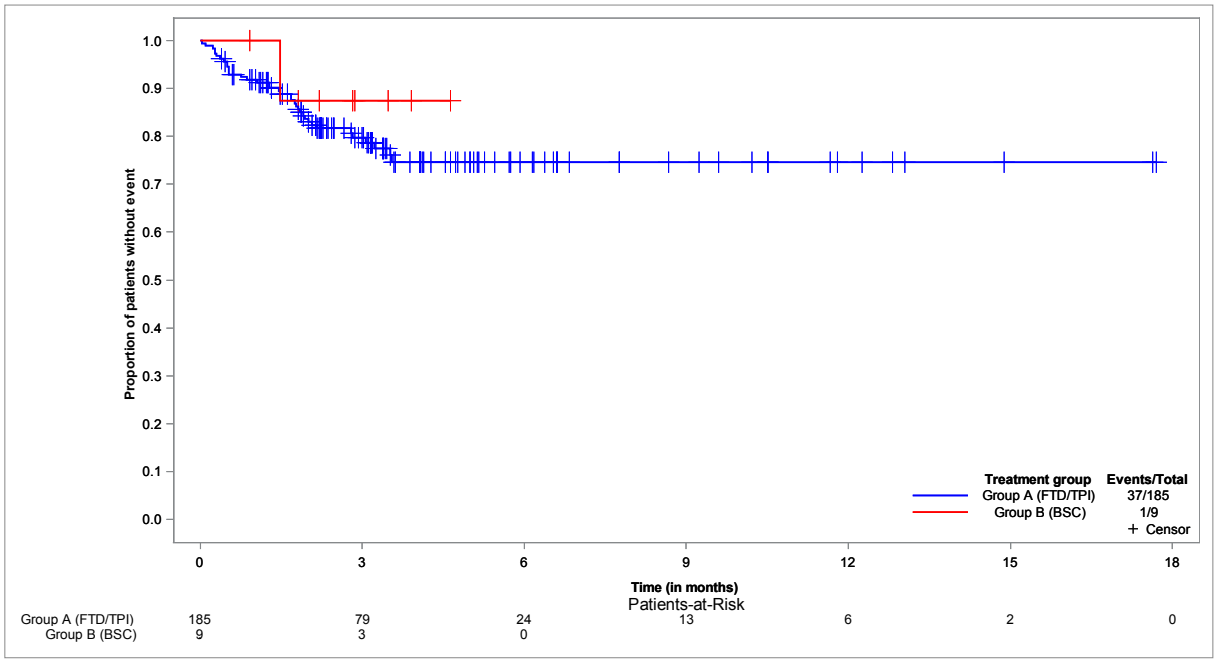

**Time to first TEAE with at least 10% in one group: Injury, poisoning and procedural complications - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



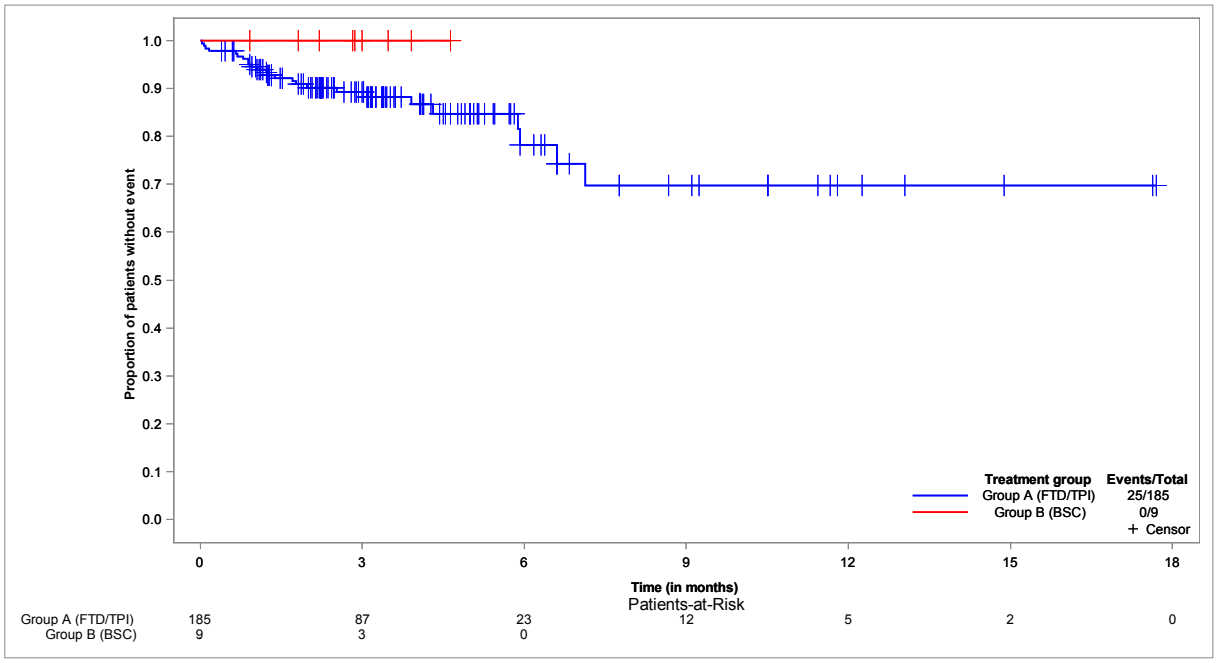
**Time to first TEAE with at least 10% in one group: Investigations - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



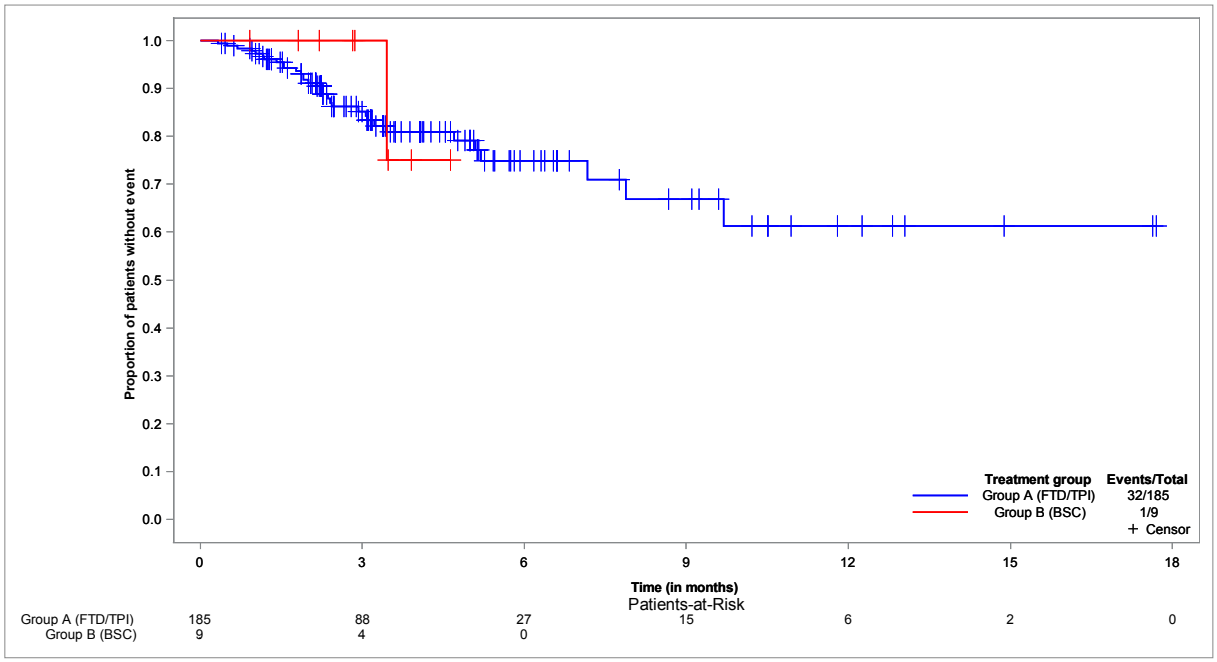

**Time to first TEAE with at least 10% in one group: Metabolism and nutrition disorders - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



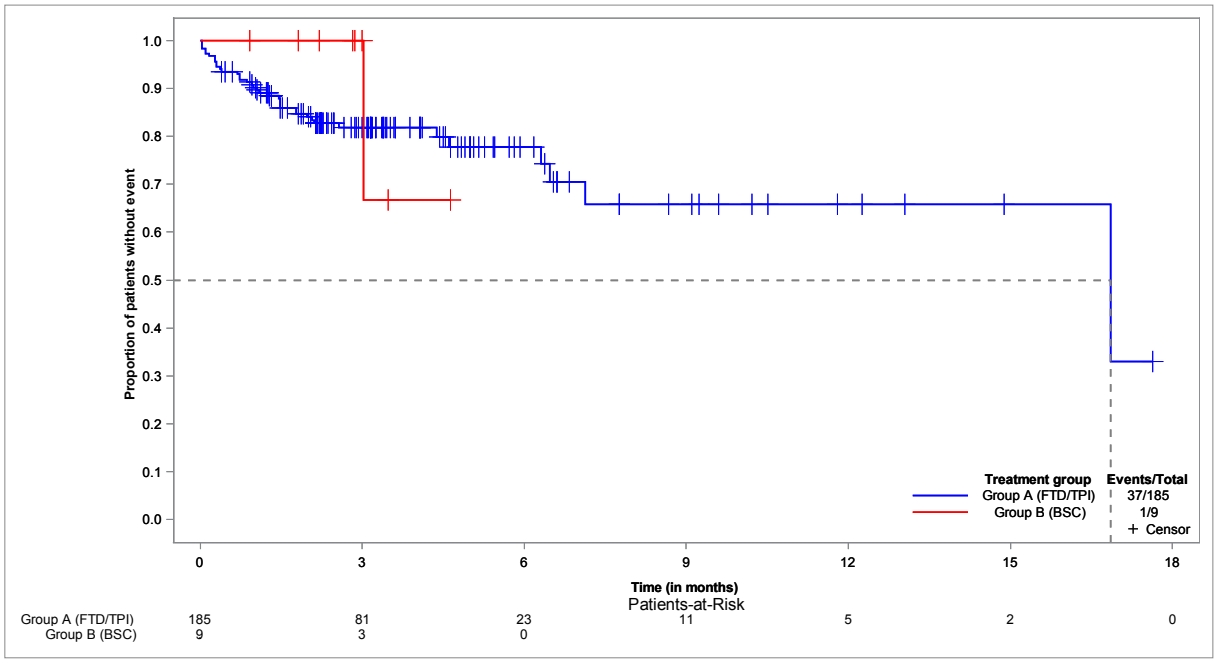
**Time to first TEAE with at least 10% in one group: Musculoskeletal and connective tissue disorders - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



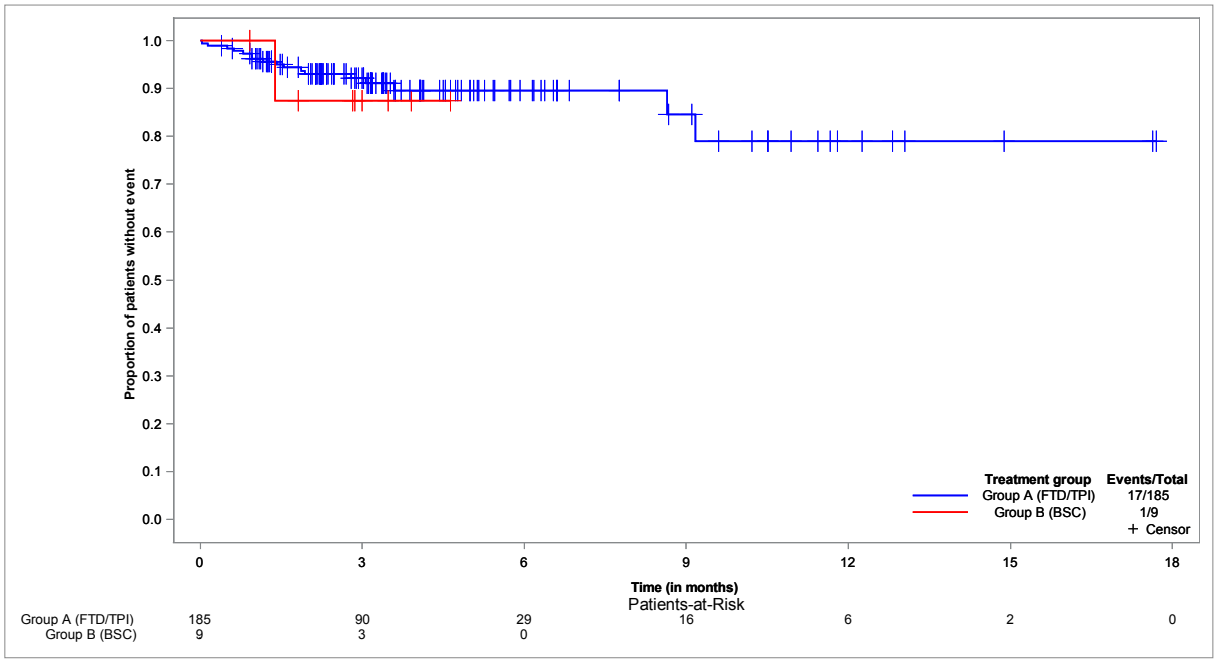

**Time to first TEAE with at least 10% in one group: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



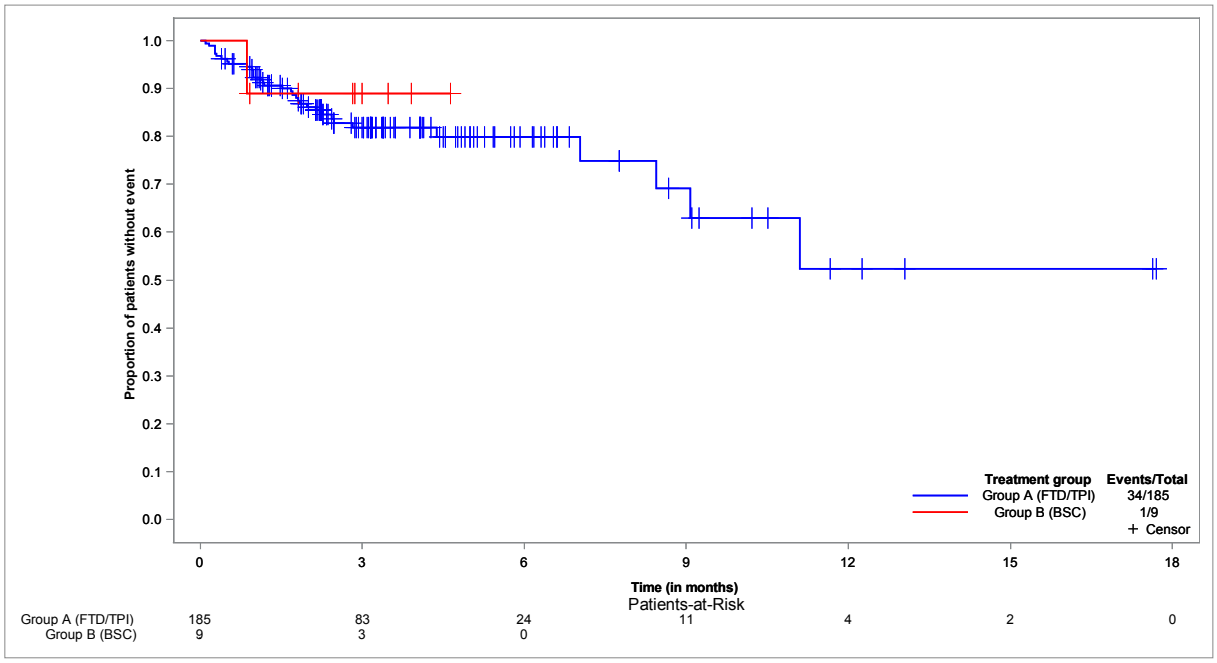
**Time to first TEAE with at least 10% in one group: Nervous system disorders - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



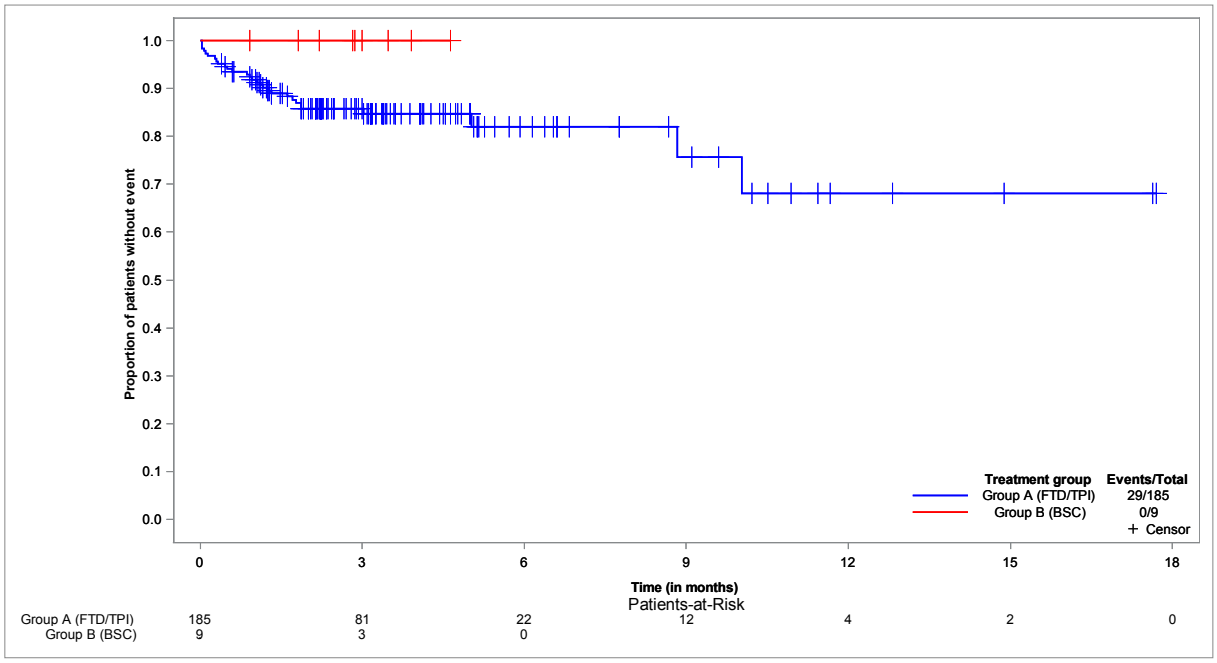

**Time to first TEAE with at least 10% in one group: Renal and urinary disorders - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



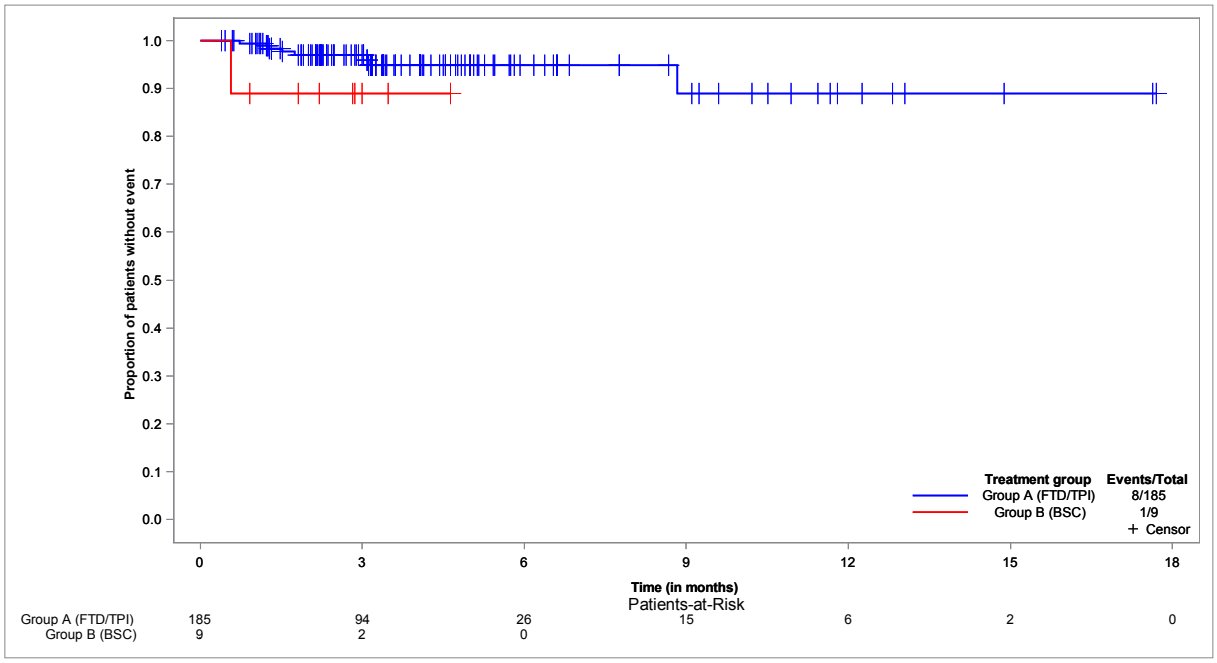
**Time to first TEAE with at least 10% in one group: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



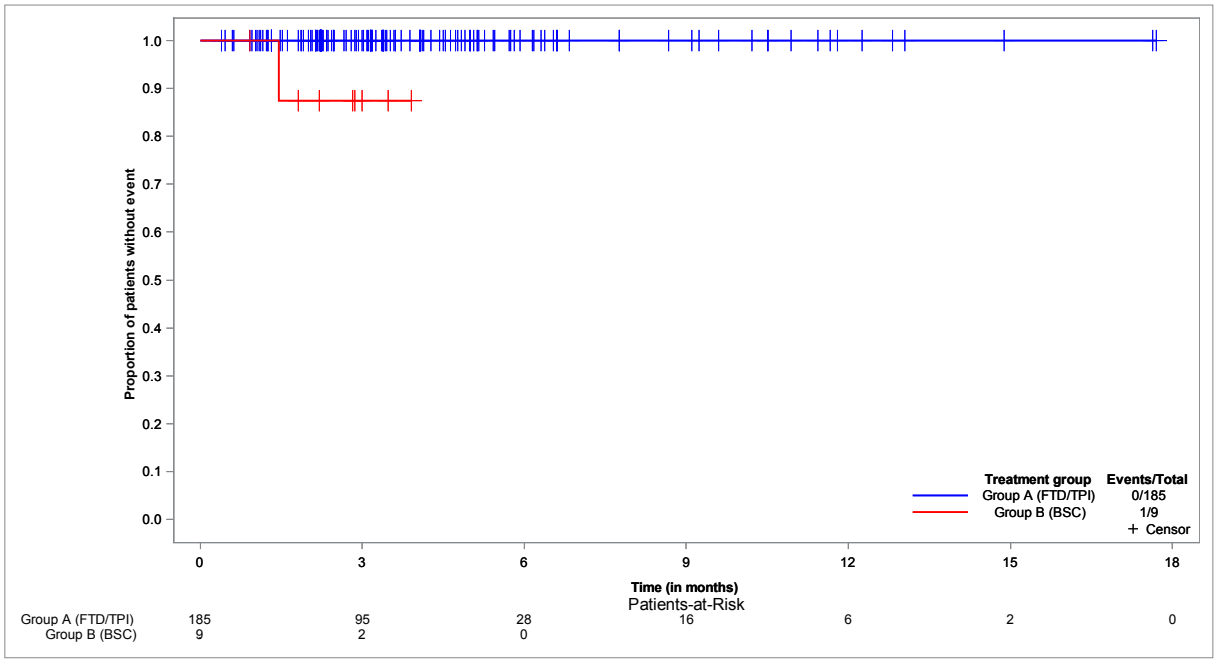

**Time to first TEAE with at least 10% in one group: Skin and subcutaneous tissue disorders - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



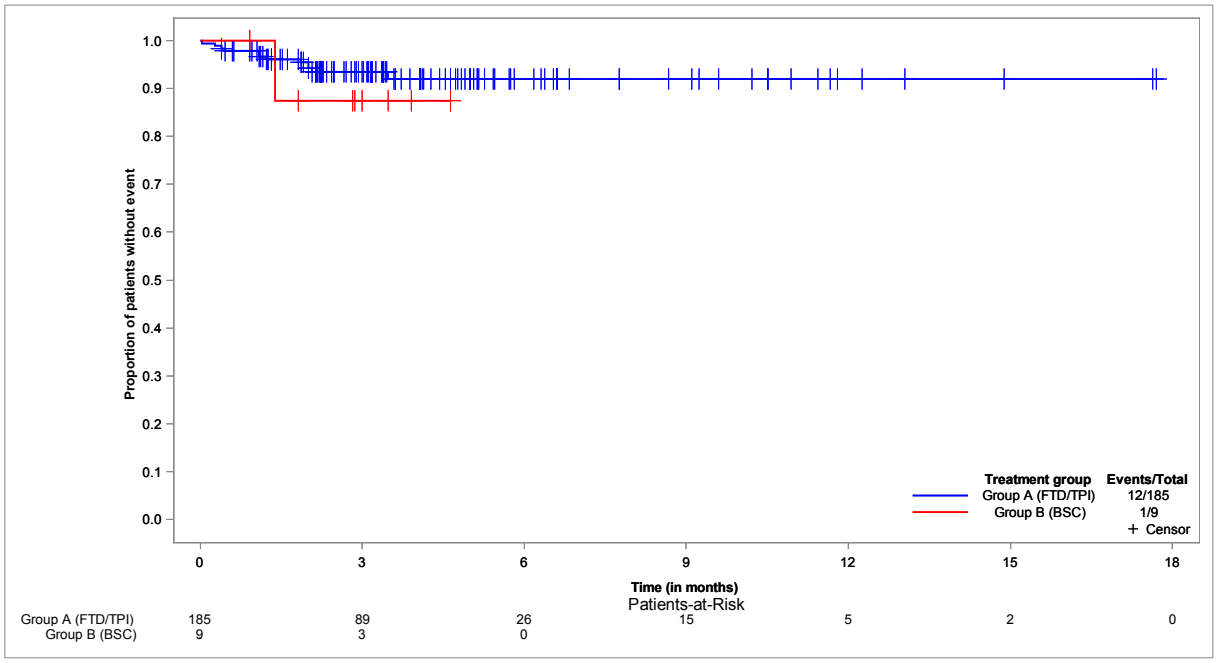
**Time to first TEAE with at least 10% in one group: Vascular disorders - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



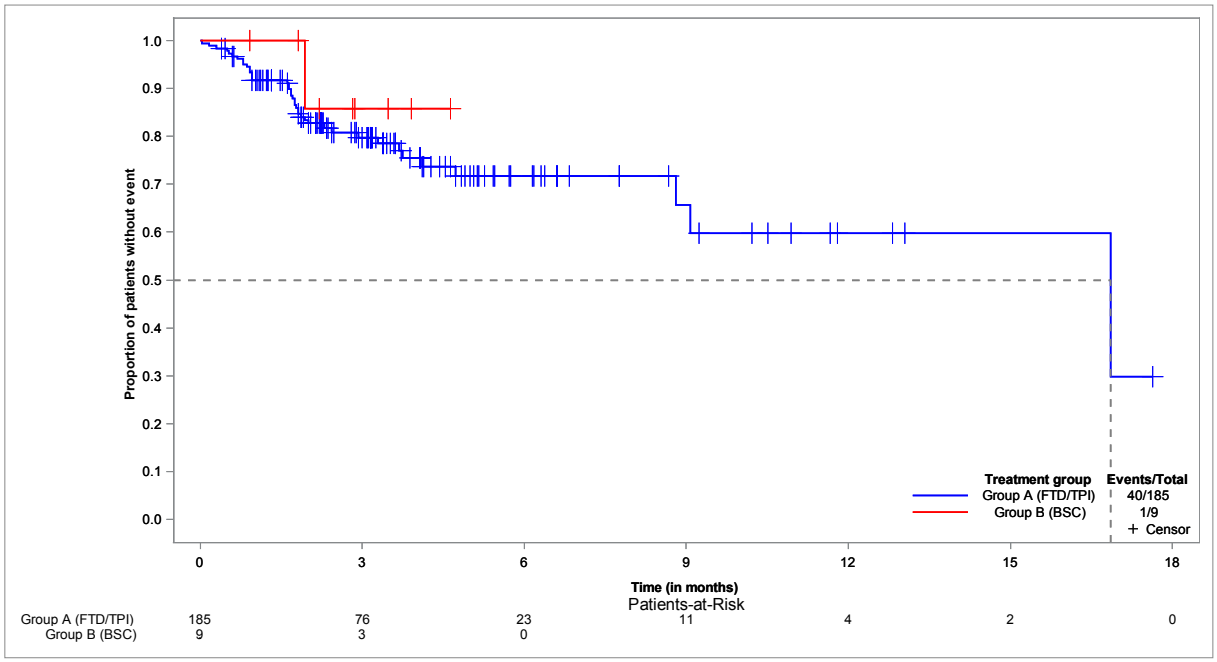

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 and at least 5% in one group: Abdominal hernia - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



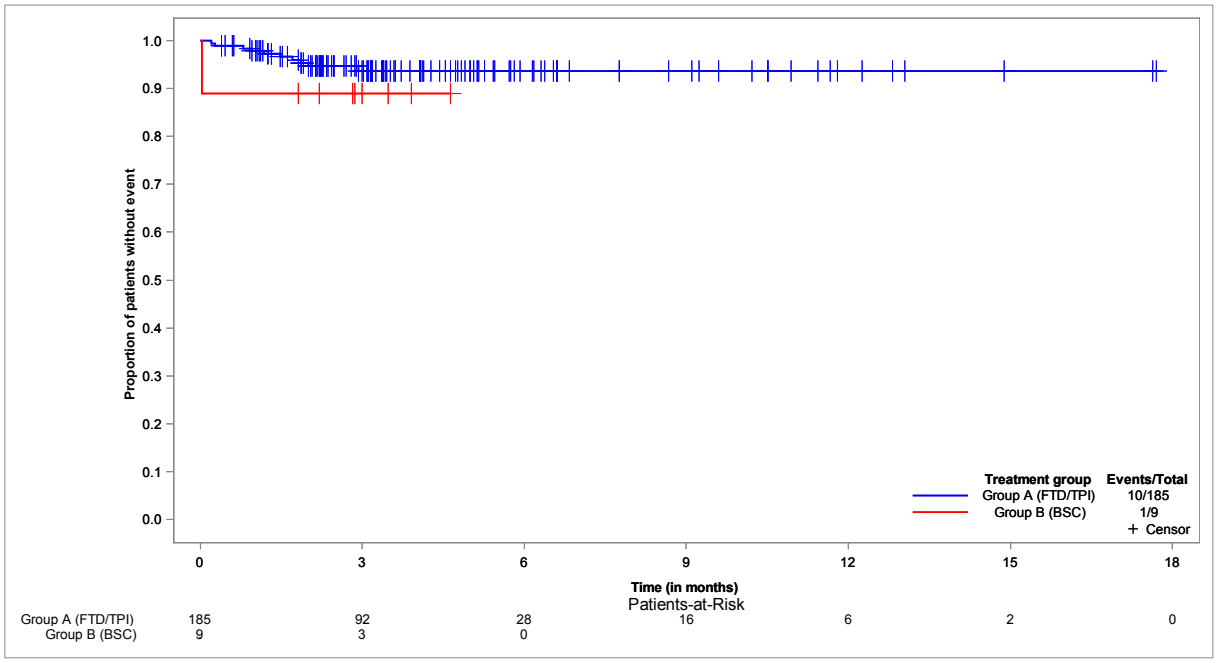
**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 and at least 5% in one group: Abdominal pain - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



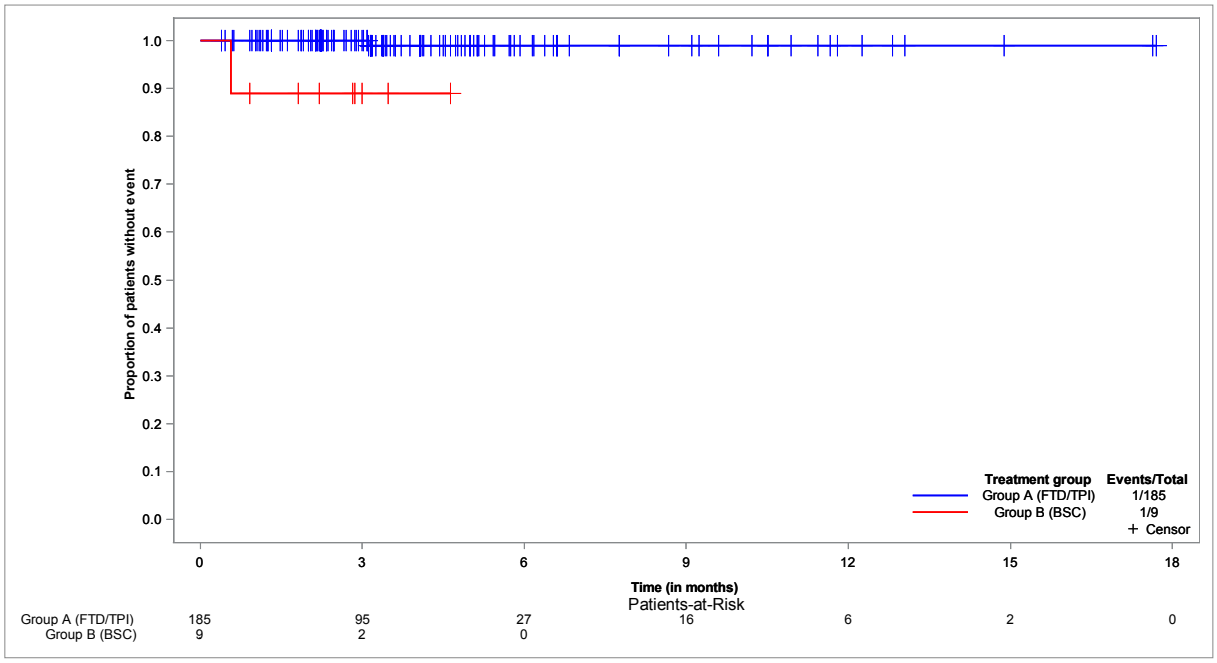

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 and at least 5% in one group: Anaemia - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



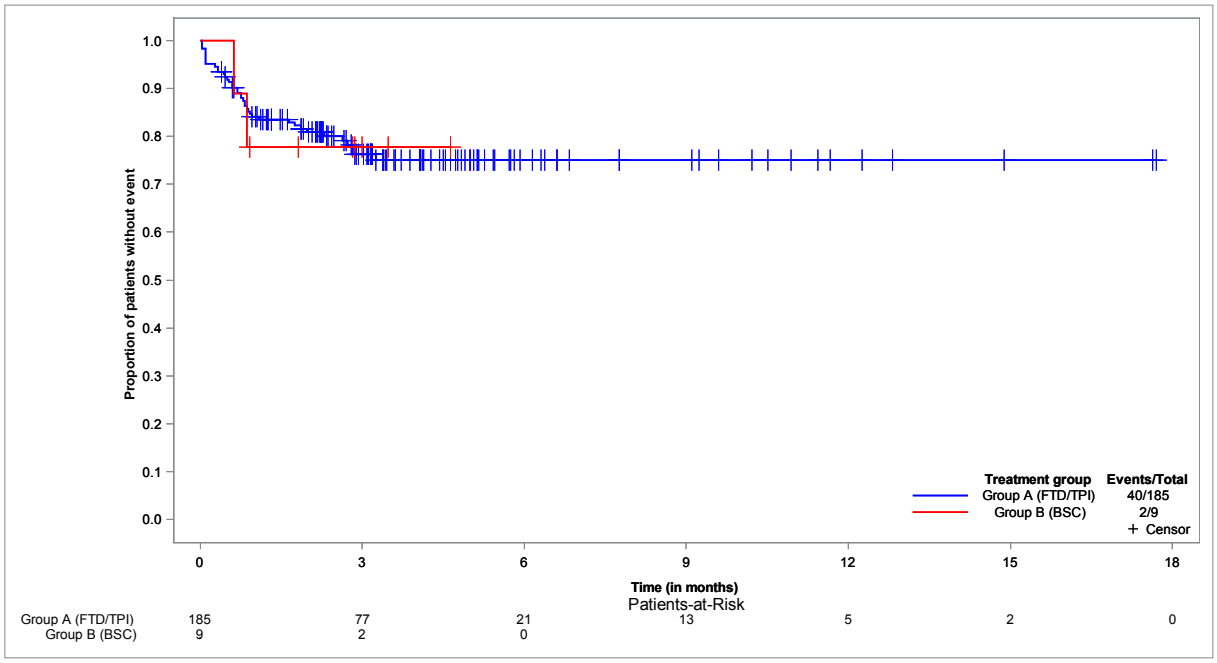
**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 and at least 5% in one group: Ascites - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



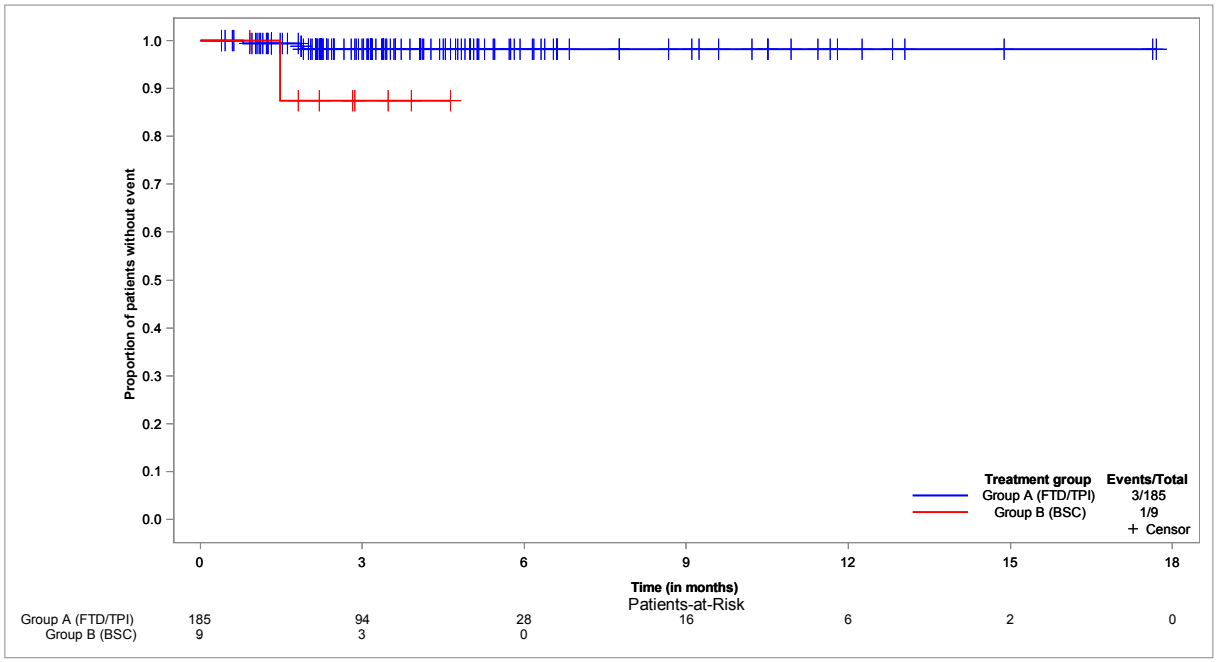

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 and at least 5% in one group: Deep vein thrombosis - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



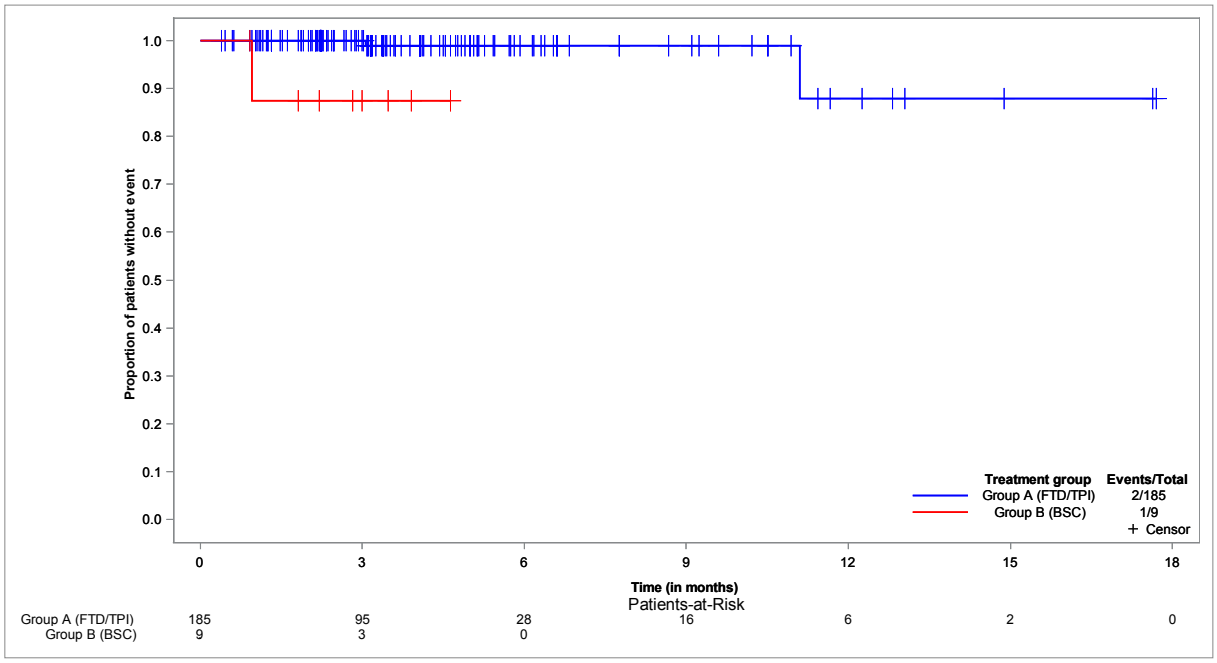
**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 and at least 5% in one group: Fatigue - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



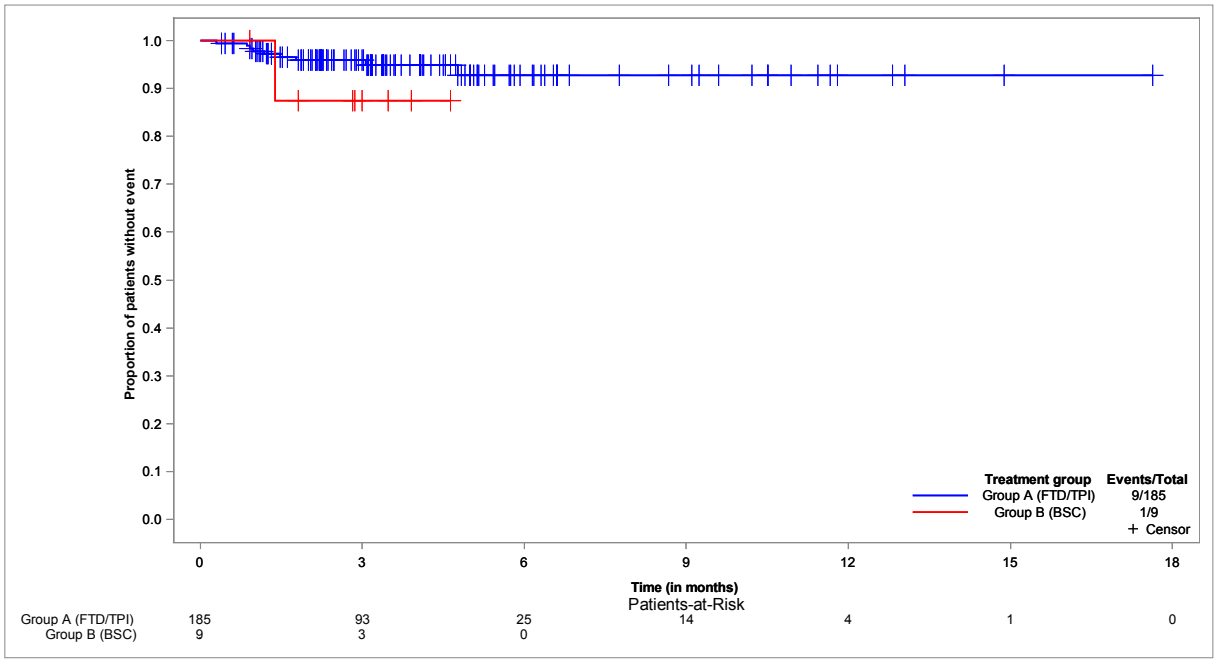

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 and at least 5% in one group: Hypokalaemia - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



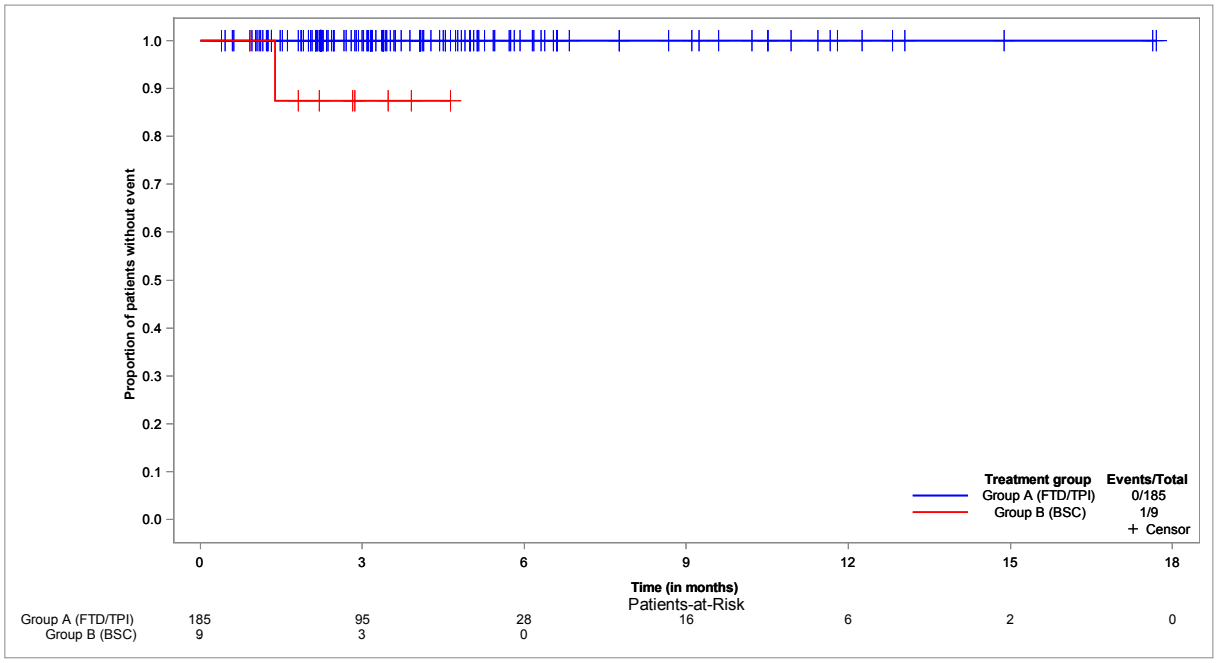
**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 and at least 5% in one group: Ileus - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



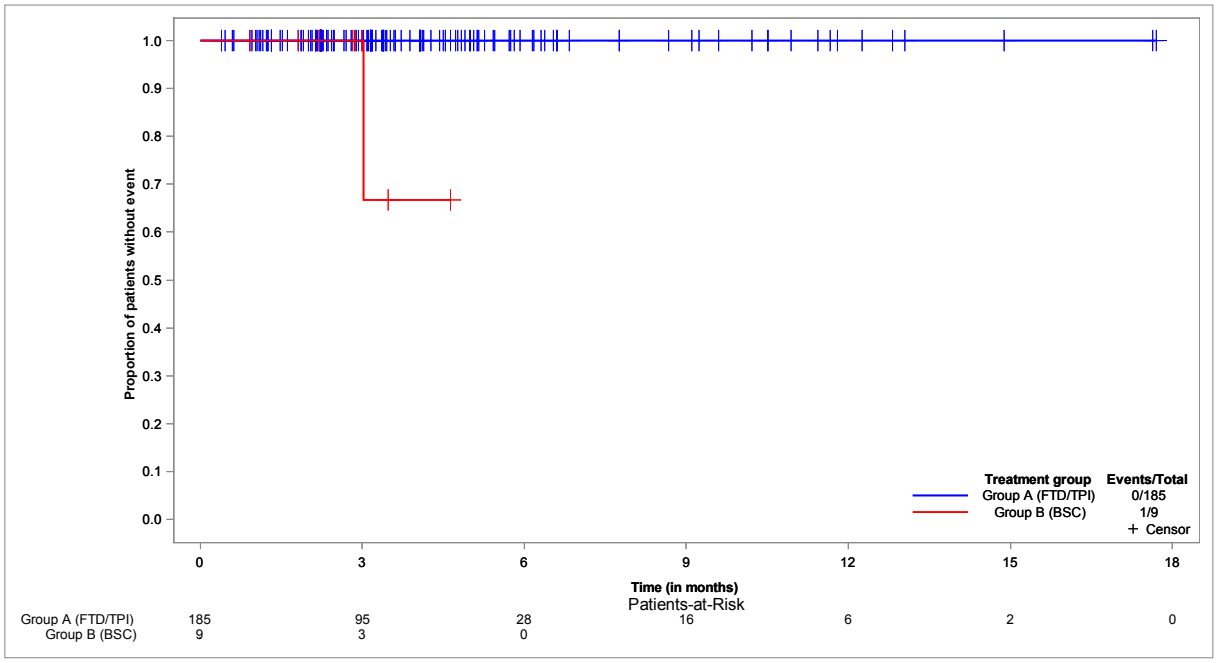

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 and at least 5% in one group: Infection - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



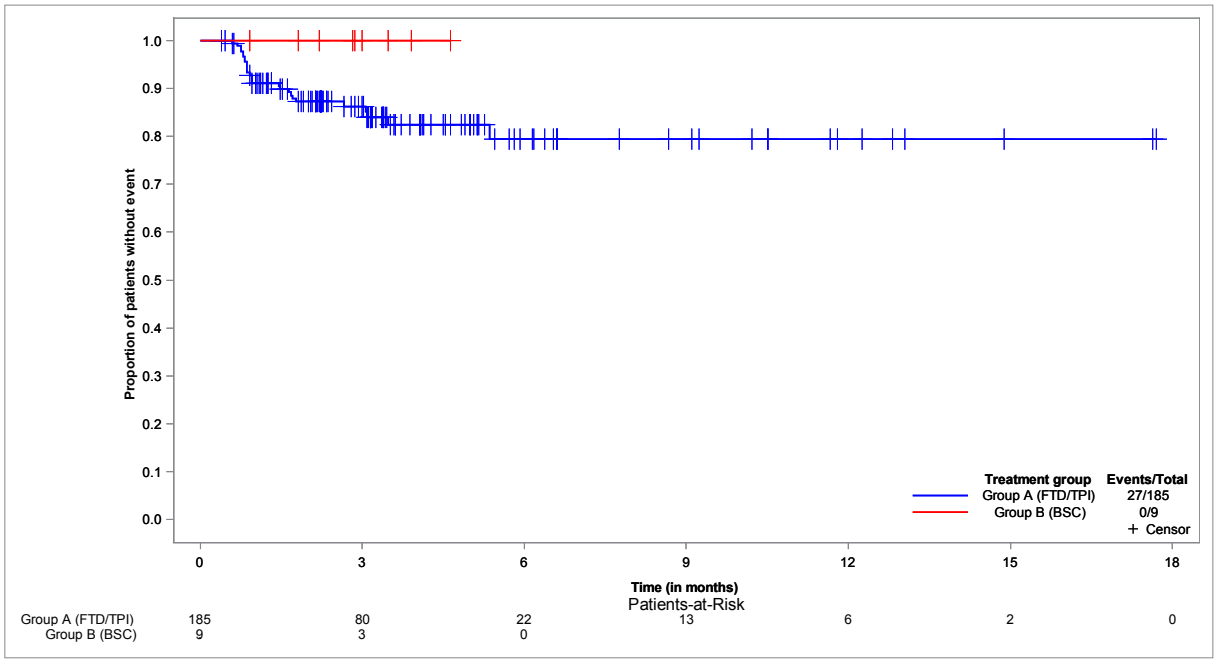
**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 and at least 5% in one group: Kidney infection - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



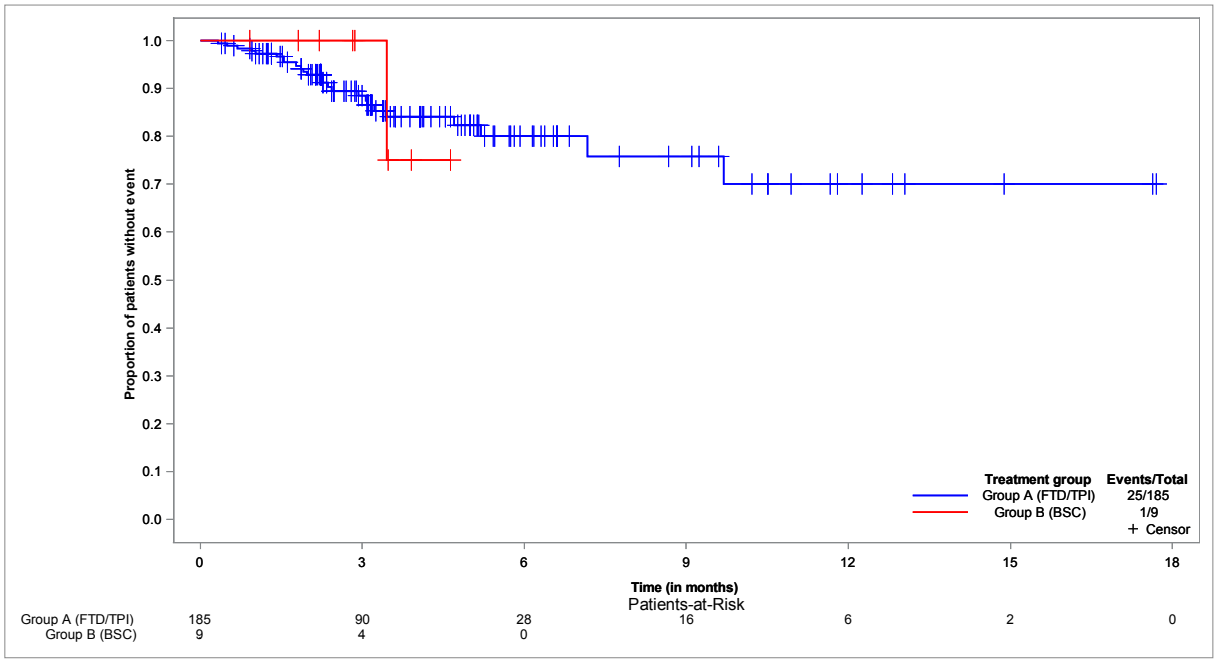

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 and at least 5% in one group: Lethargy - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



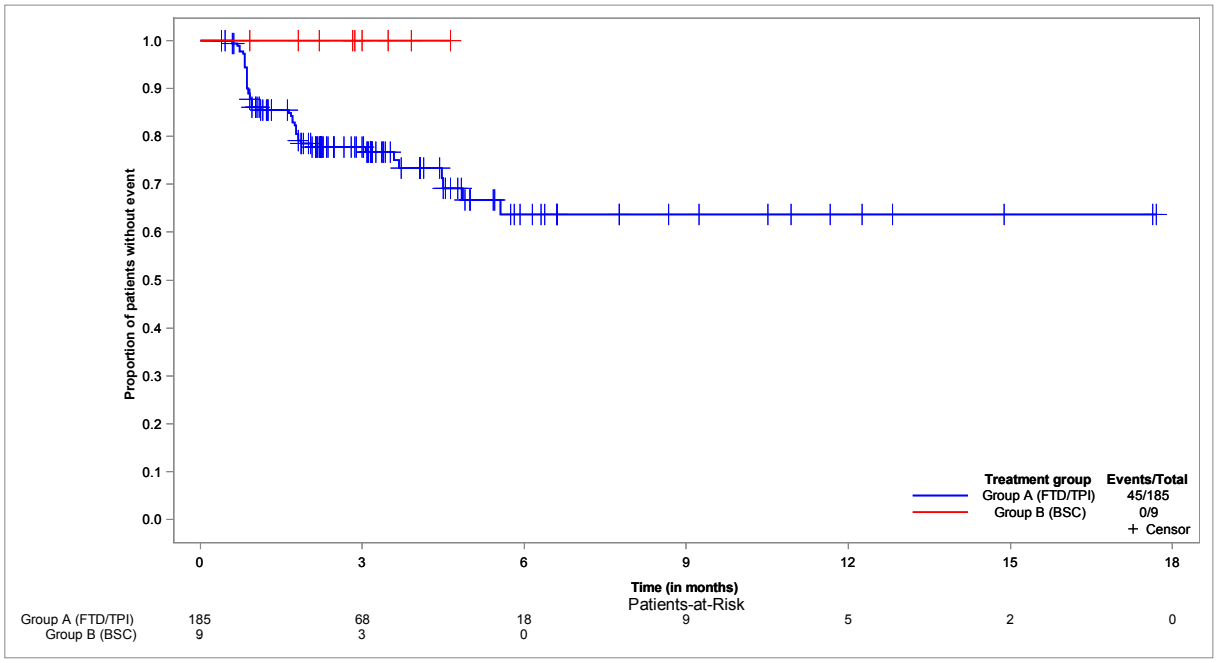
**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 and at least 5% in one group: Leukopenia - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



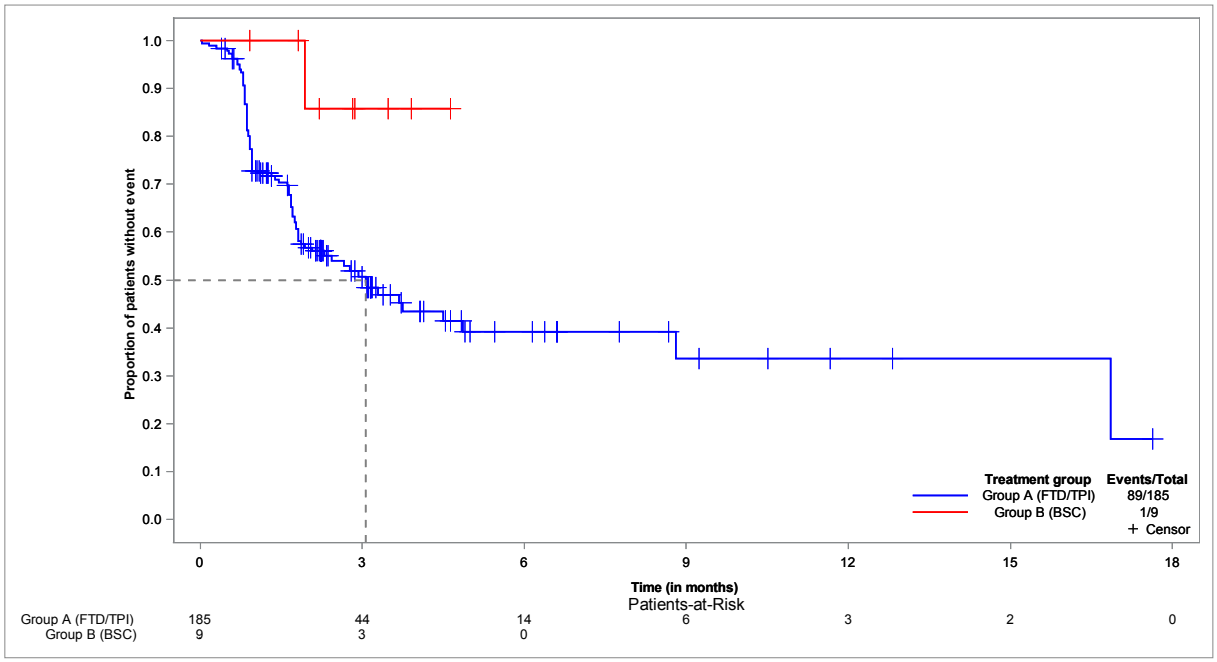

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 and at least 5% in one group: Neoplasm progression - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



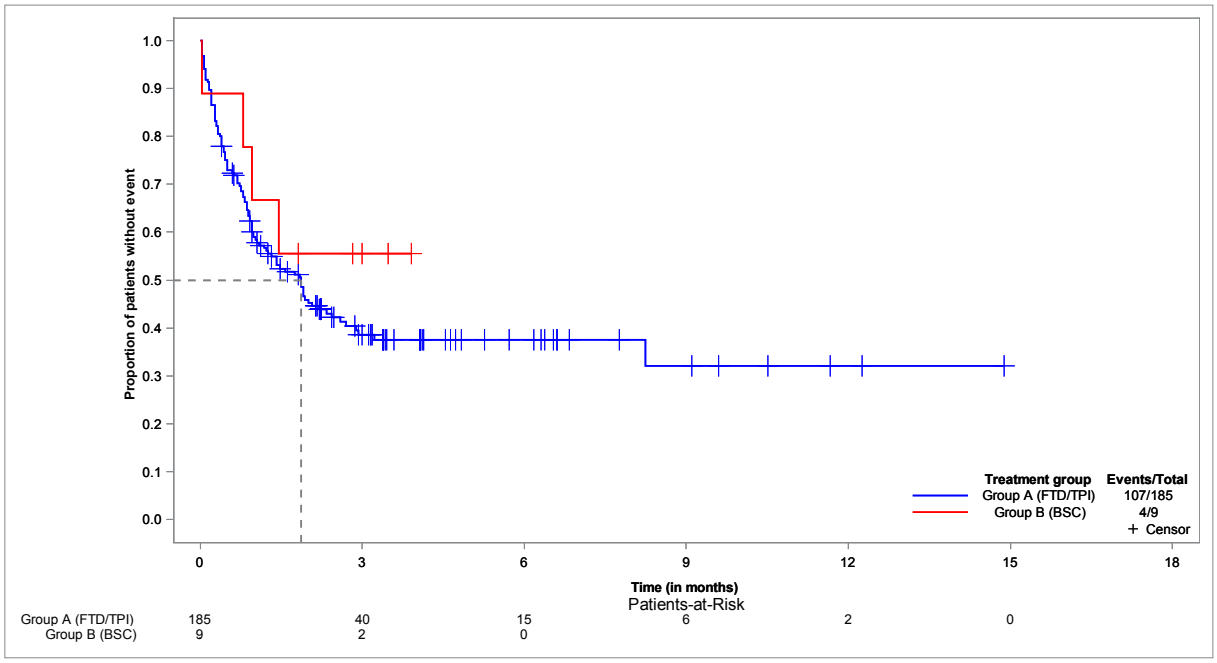
**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 and at least 5% in one group: Neutropenia - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



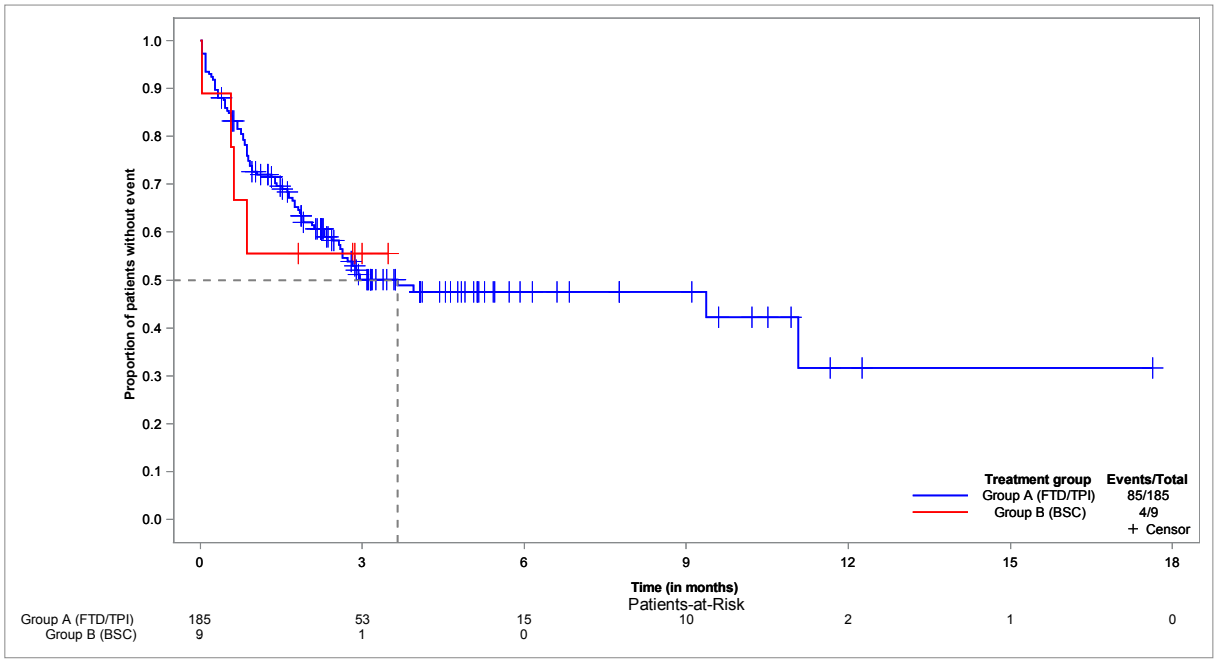

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 and at least 5% in one group: Blood and lymphatic system disorders - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



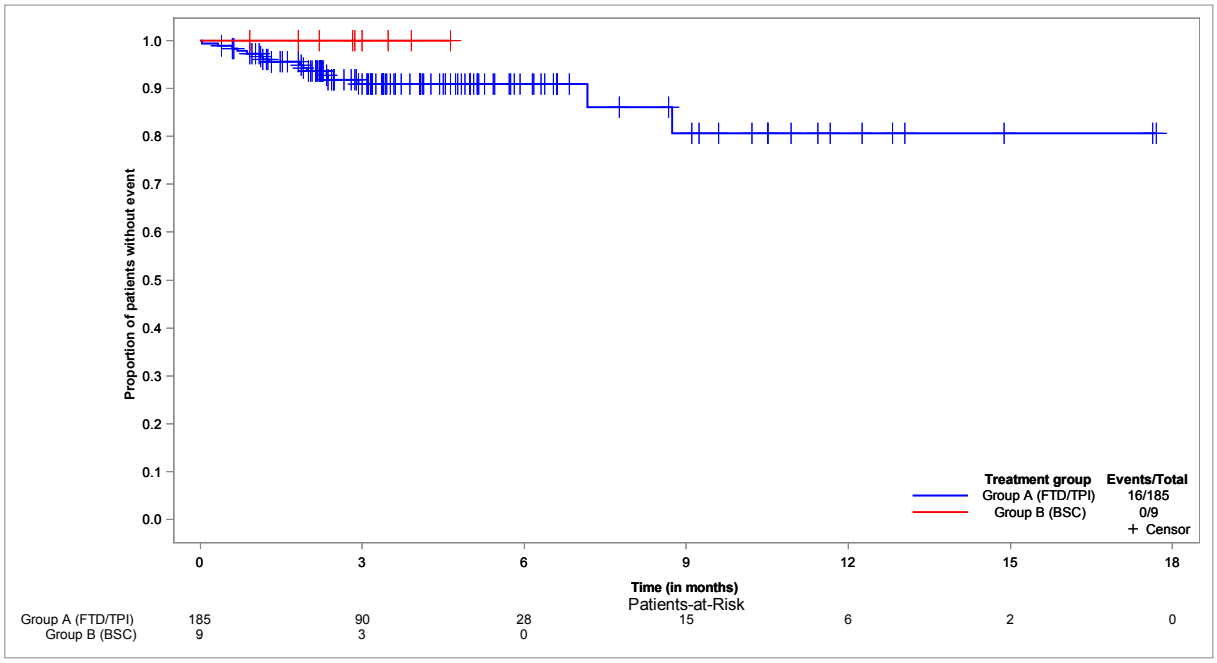
**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 and at least 5% in one group: Gastrointestinal disorders - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



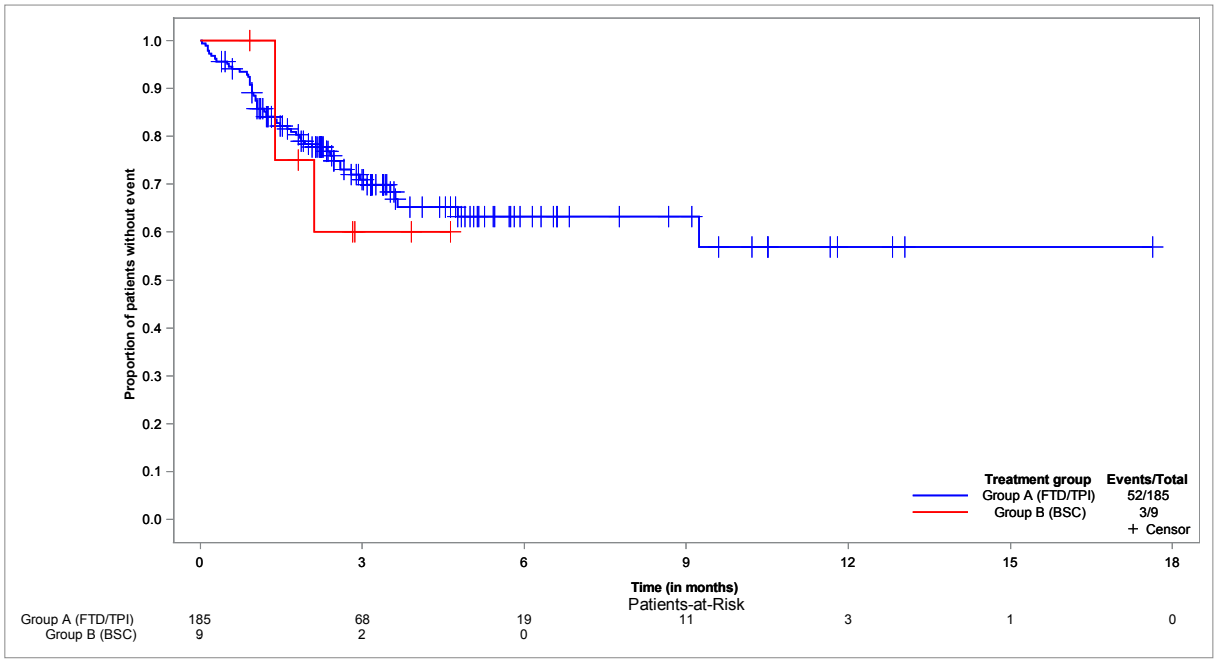

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 and at least 5% in one group: General disorders and administration site conditions - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



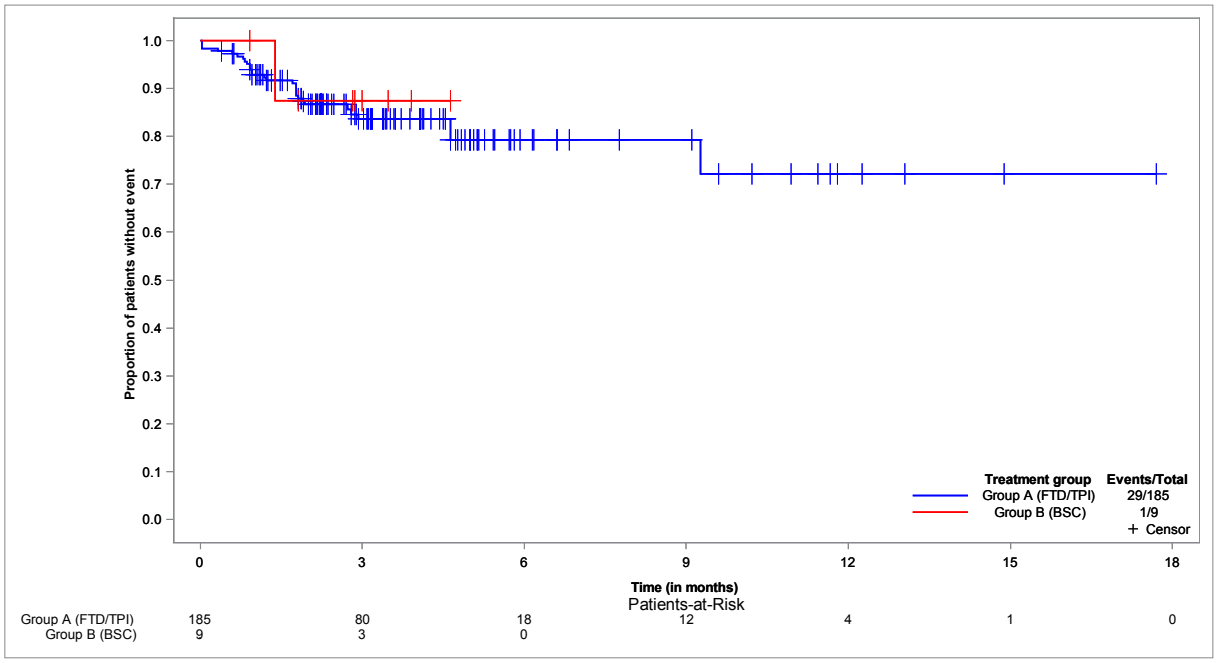
**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 and at least 5% in one group: Hepatobiliary disorders - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



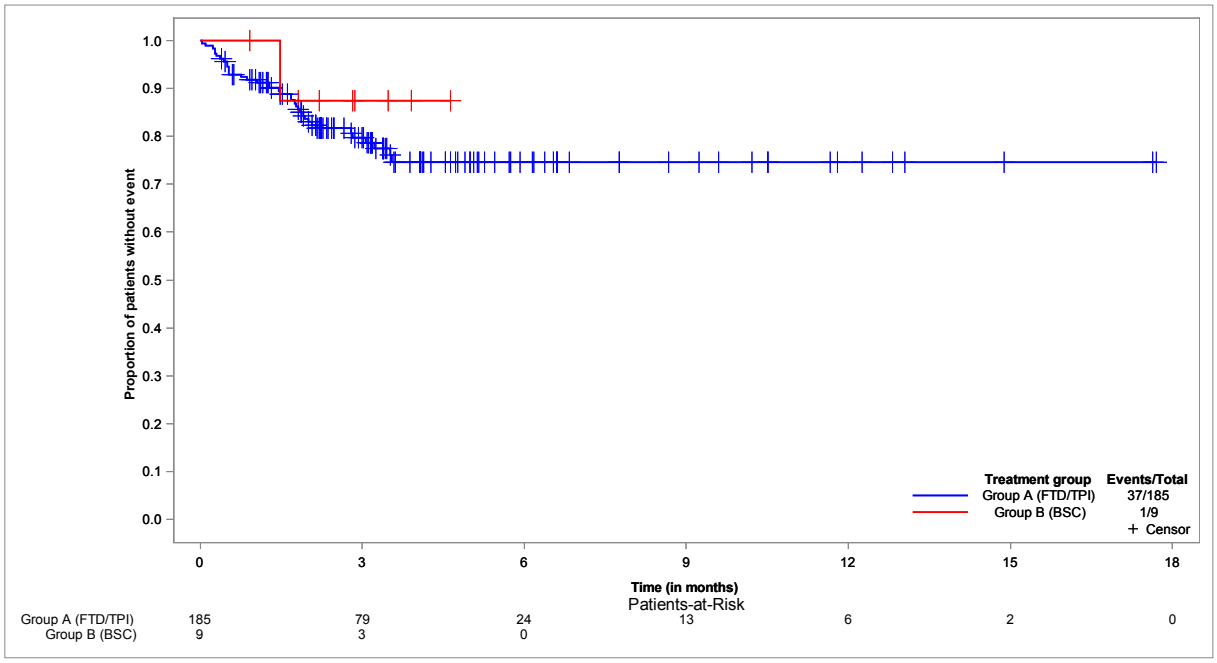

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 and at least 5% in one group: Infections and infestations - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



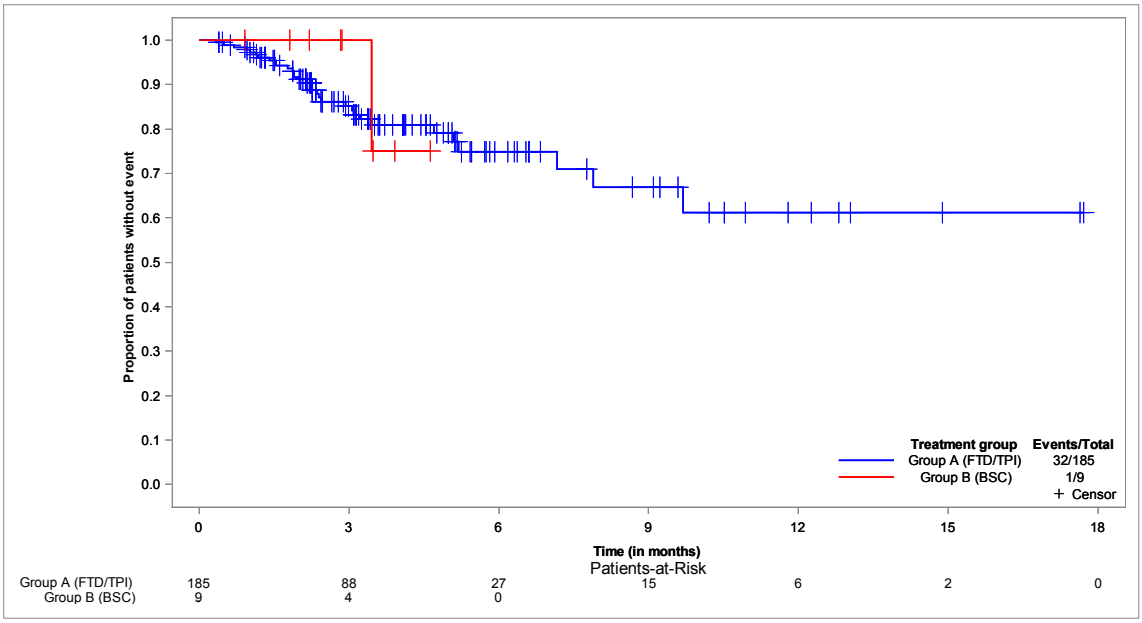
**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 and at least 5% in one group: Investigations - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



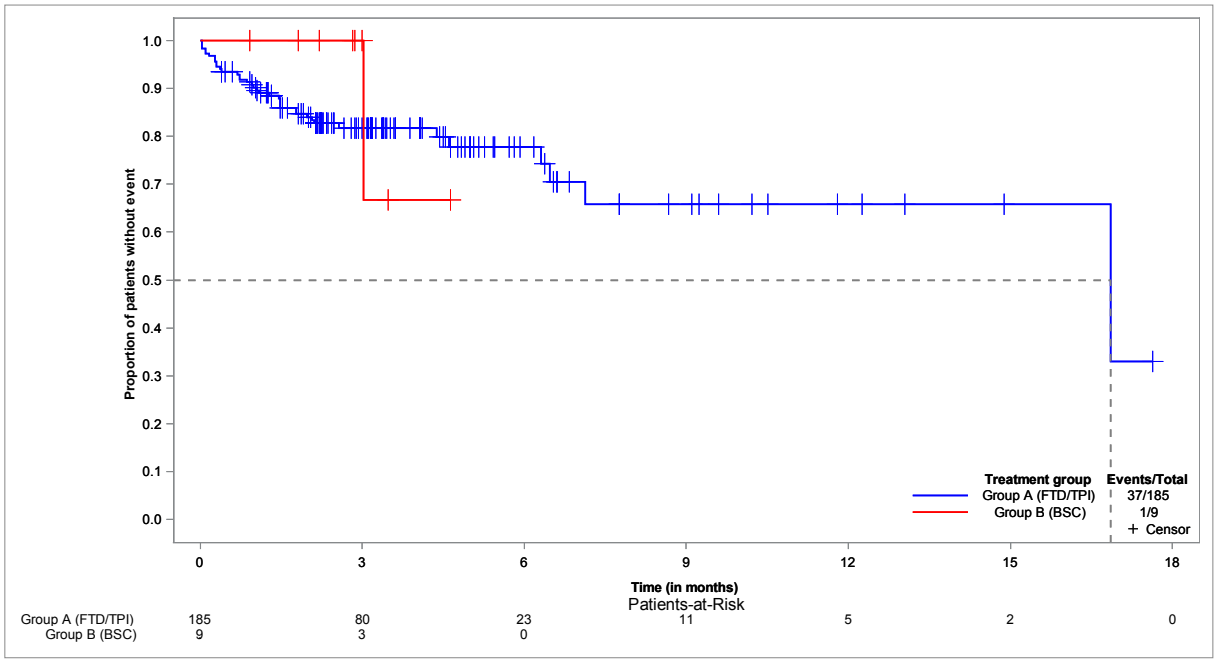

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 and at least 5% in one group: Metabolism and nutrition disorders - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



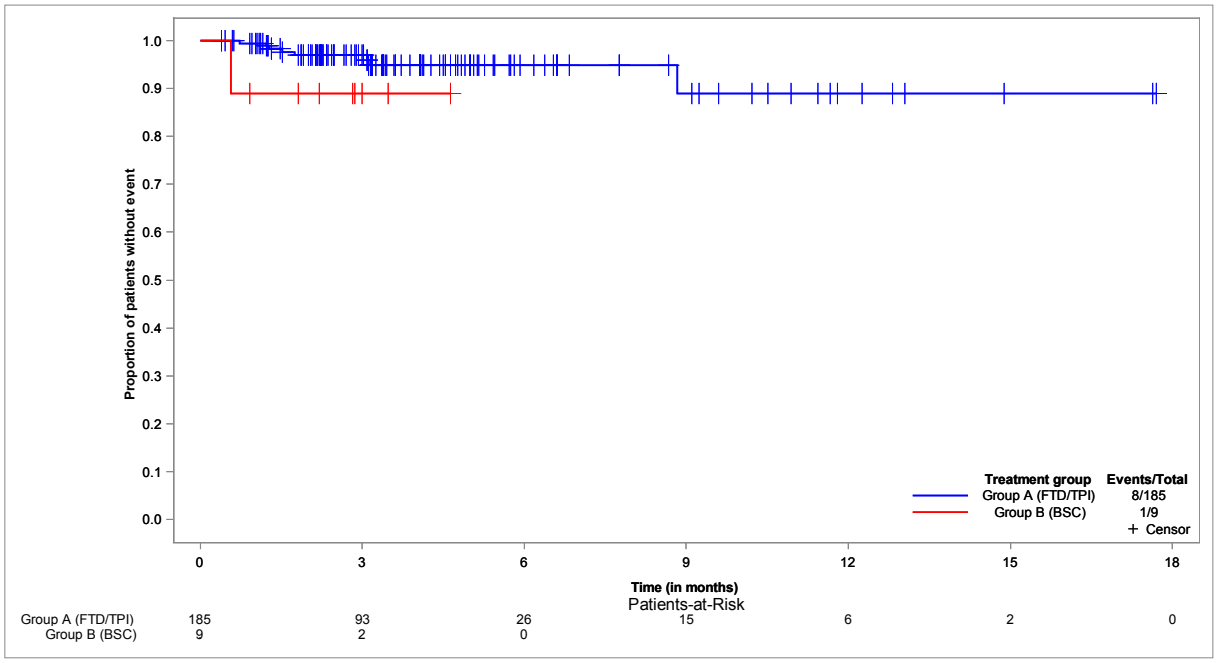
**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 and at least 5% in one group: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



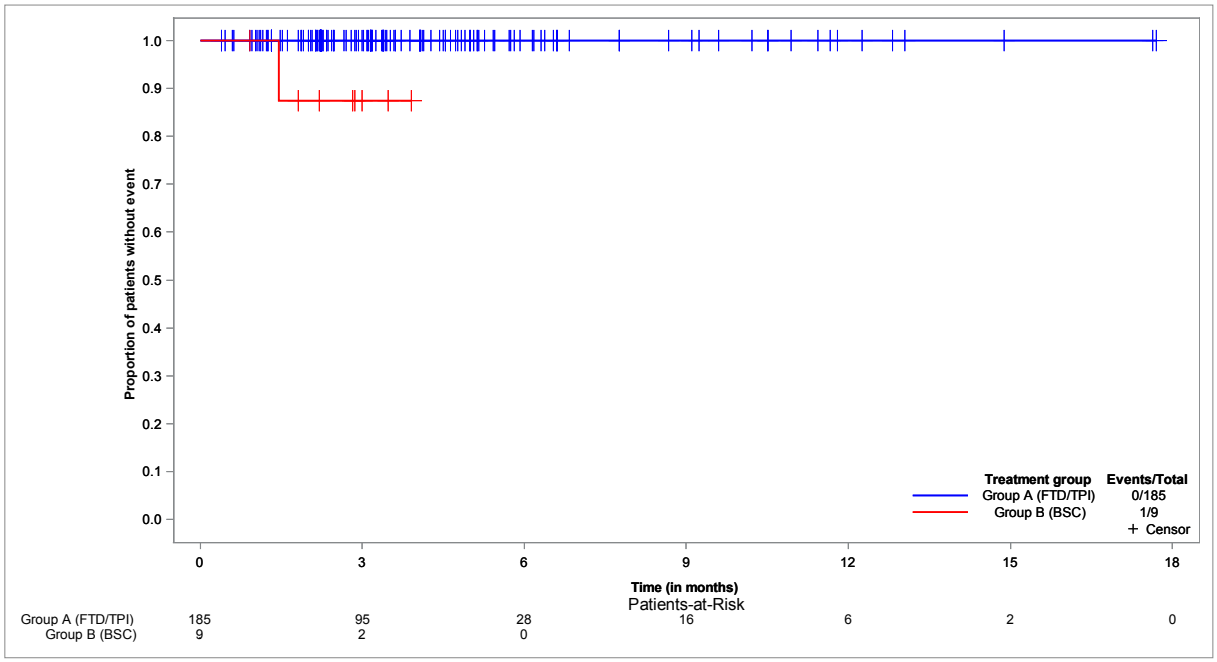

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 and at least 5% in one group: Nervous system disorders - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



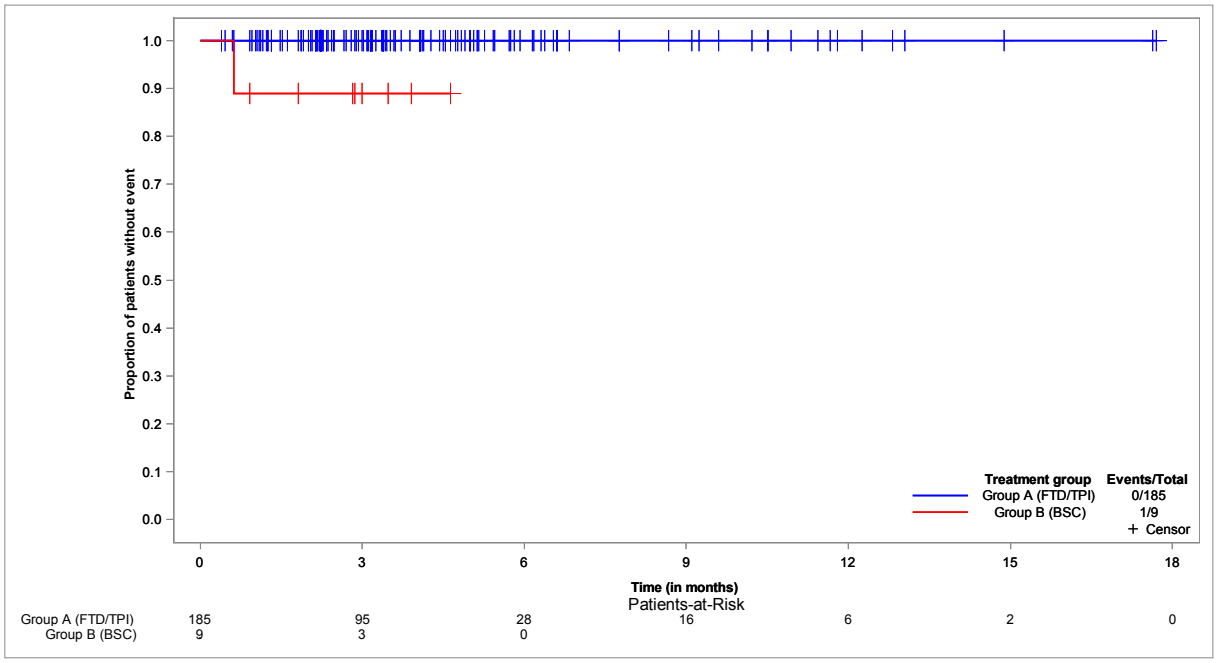
**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 and at least 5% in one group: Vascular disorders - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



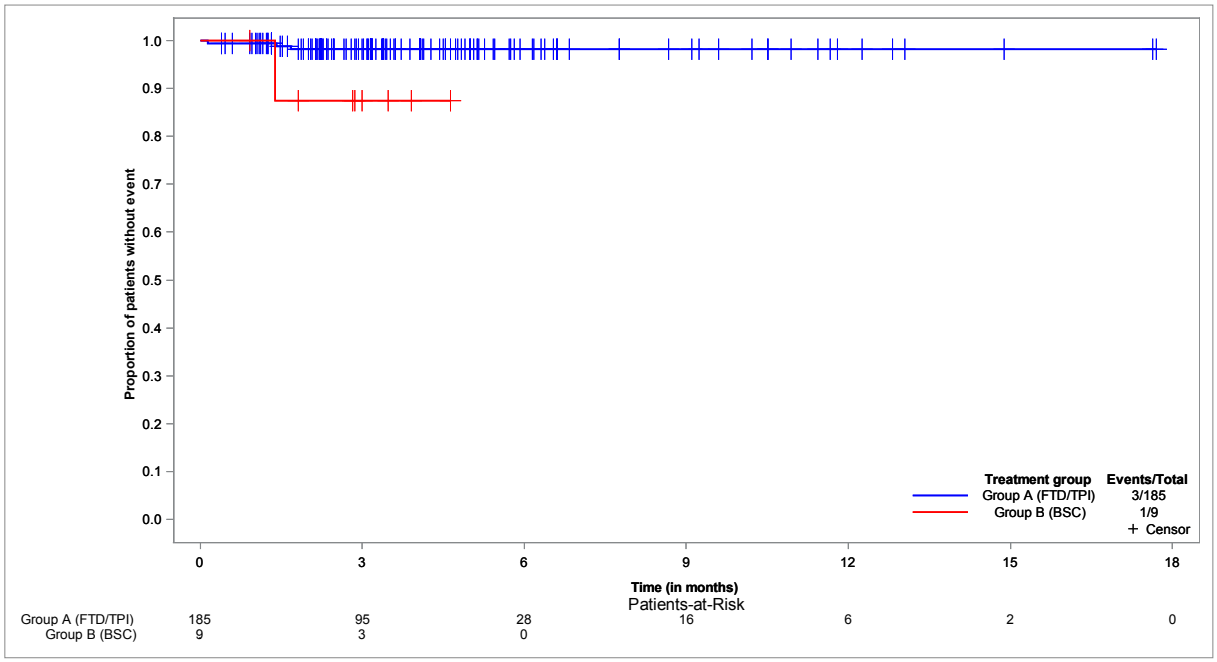

**Time to first TESAE with at least 5% in one group: Abdominal hernia - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



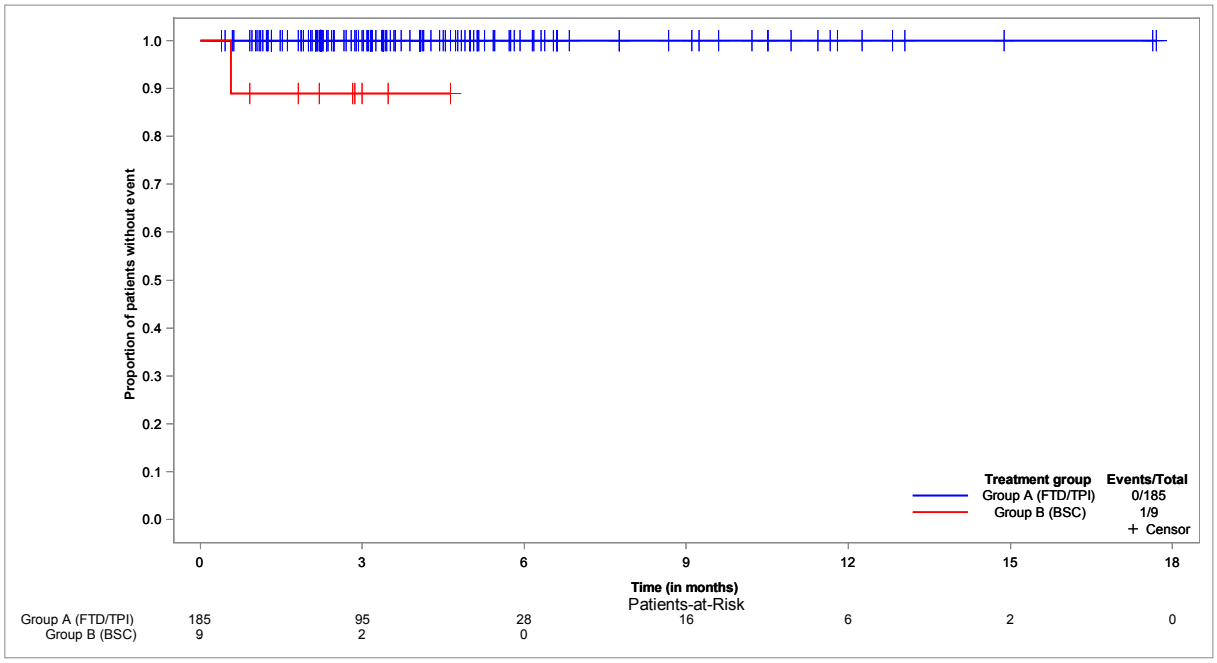
**Time to first TESAE with at least 5% in one group: Abdominal pain - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



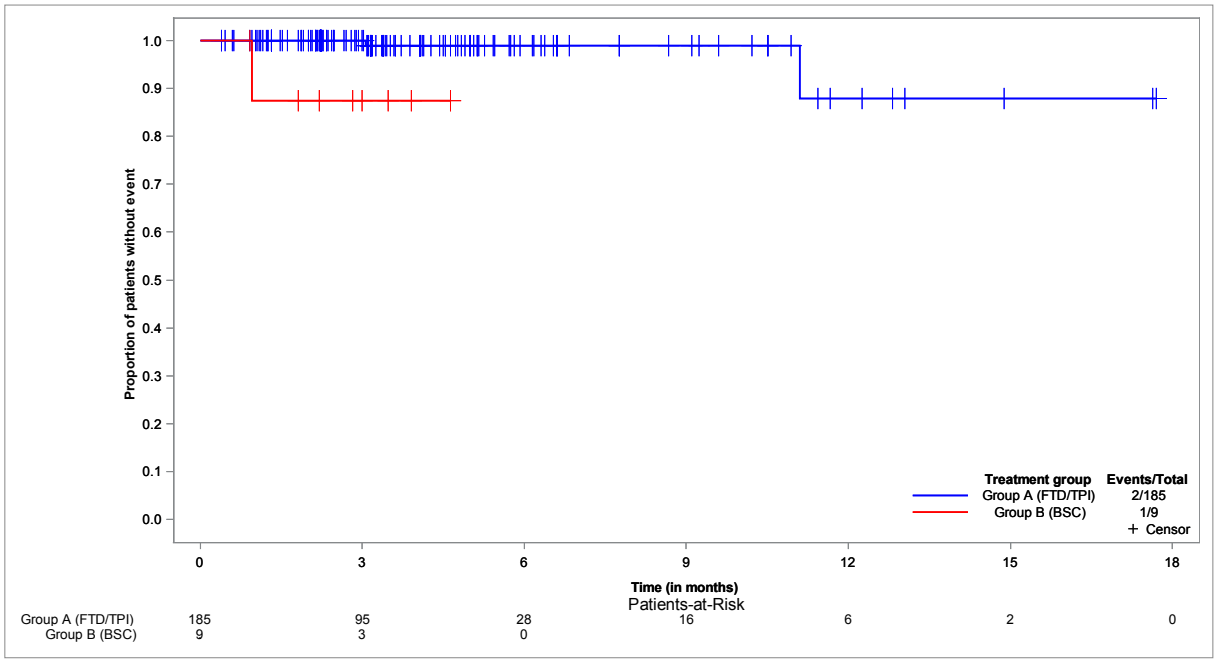

**Time to first TESAE with at least 5% in one group: Acute kidney injury - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



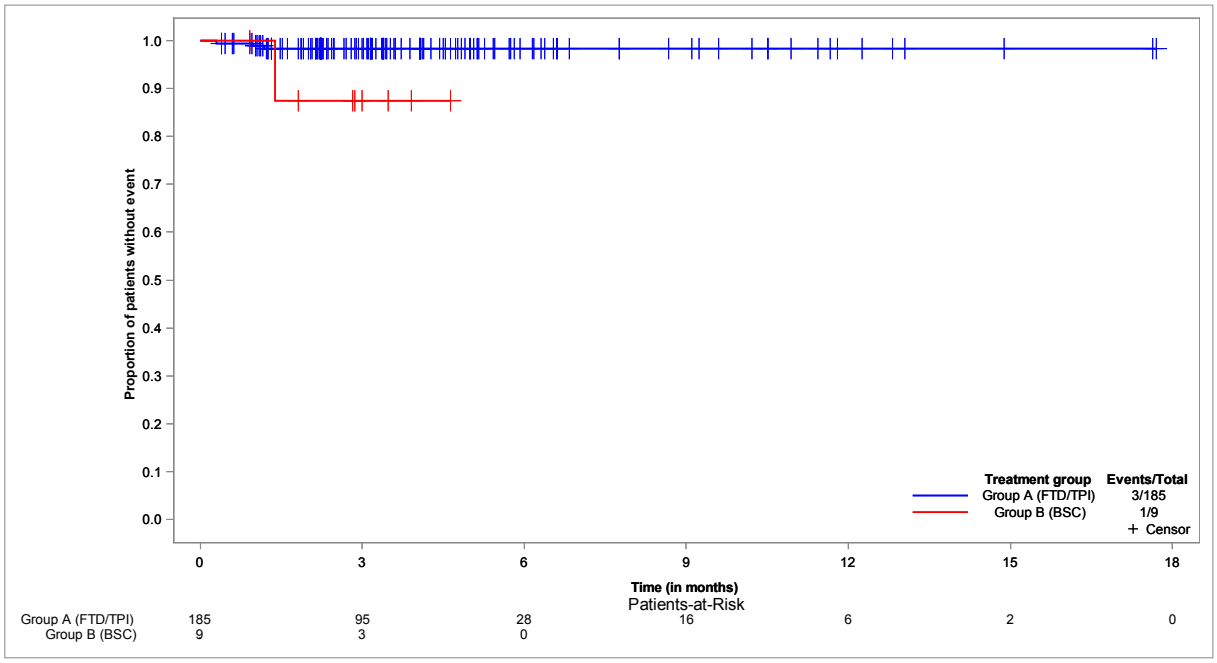
**Time to first TESAE with at least 5% in one group: Deep vein thrombosis - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



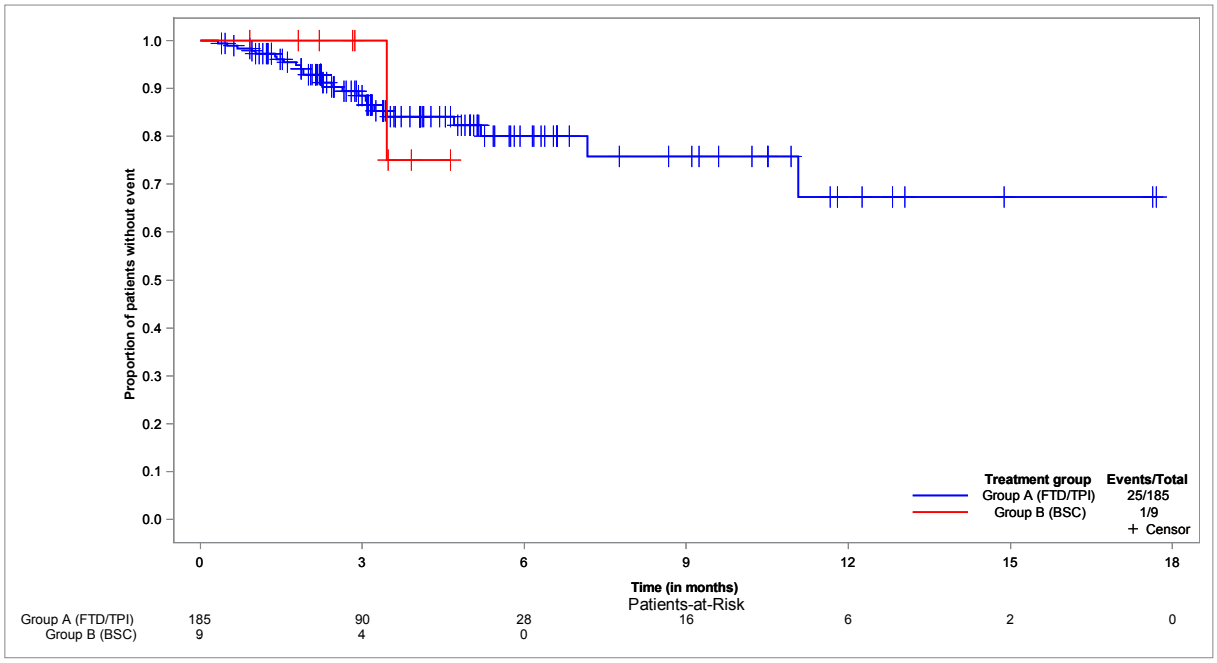

**Time to first TESAE with at least 5% in one group: Ileus - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



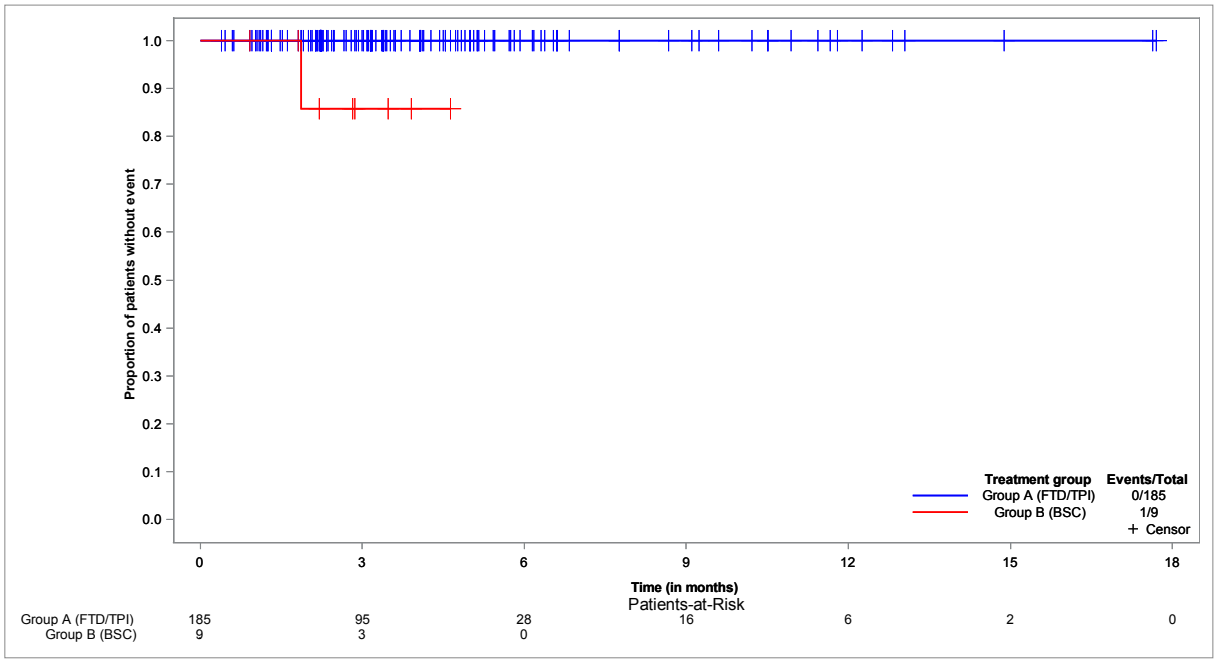
**Time to first TESAE with at least 5% in one group: Infection - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



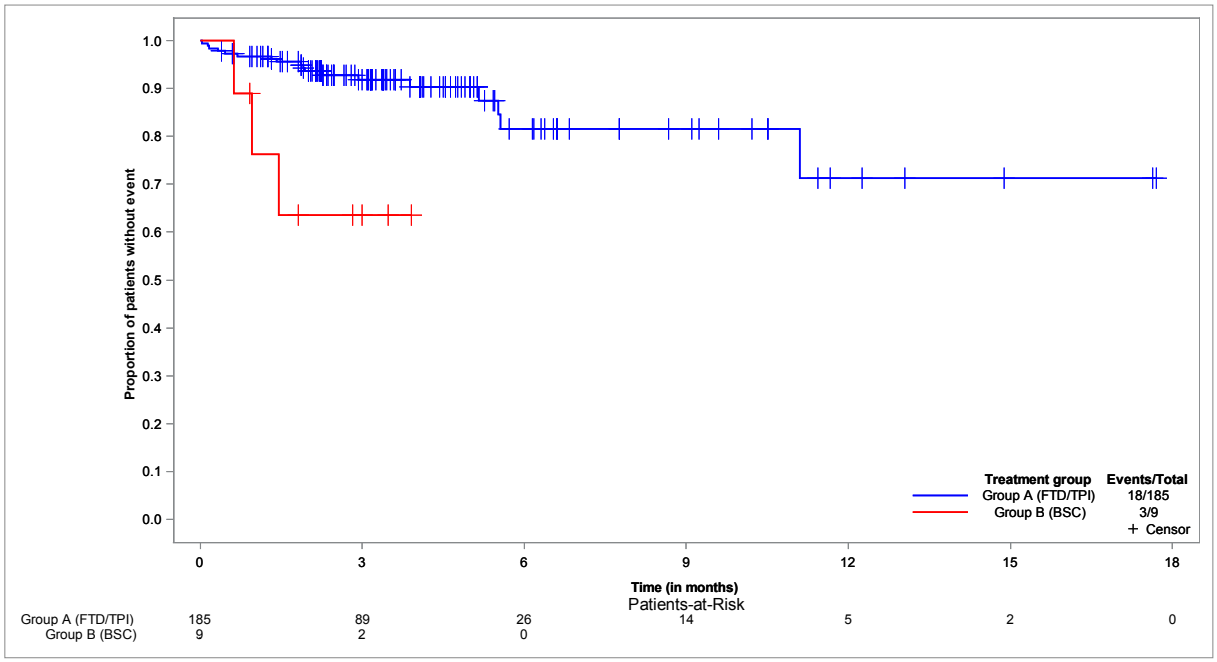

**Time to first TESAE with at least 5% in one group: Malignant neoplasm progression- Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



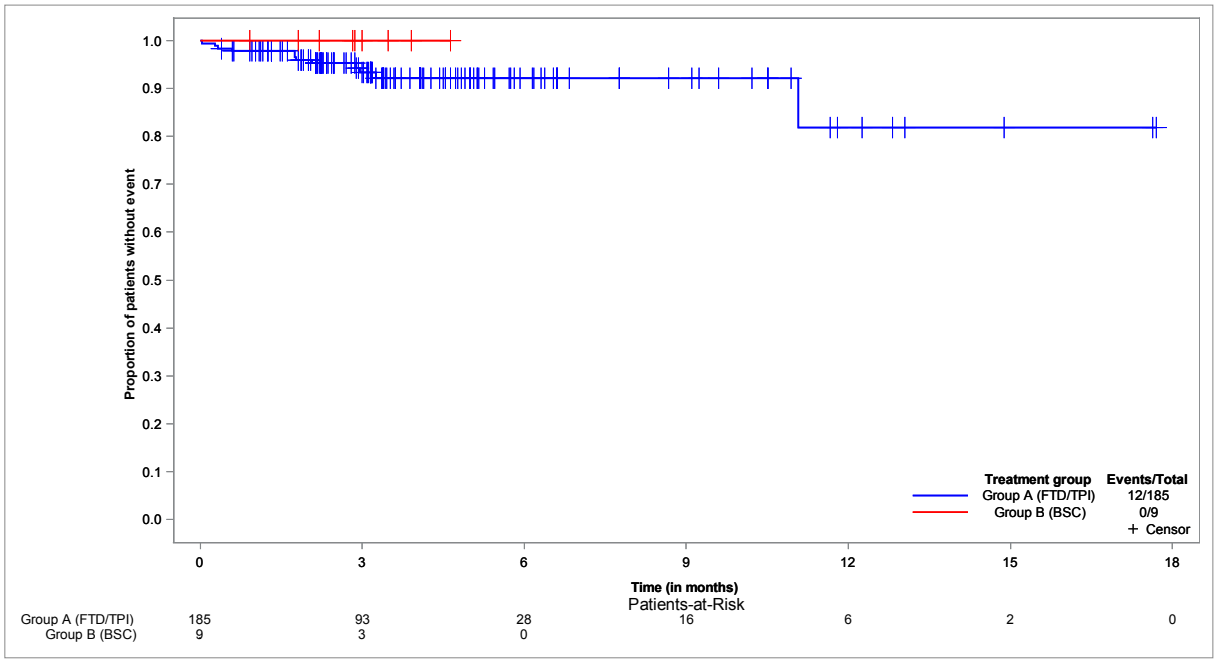
**Time to first TESAE with at least 5% in one group: Urosepsis - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



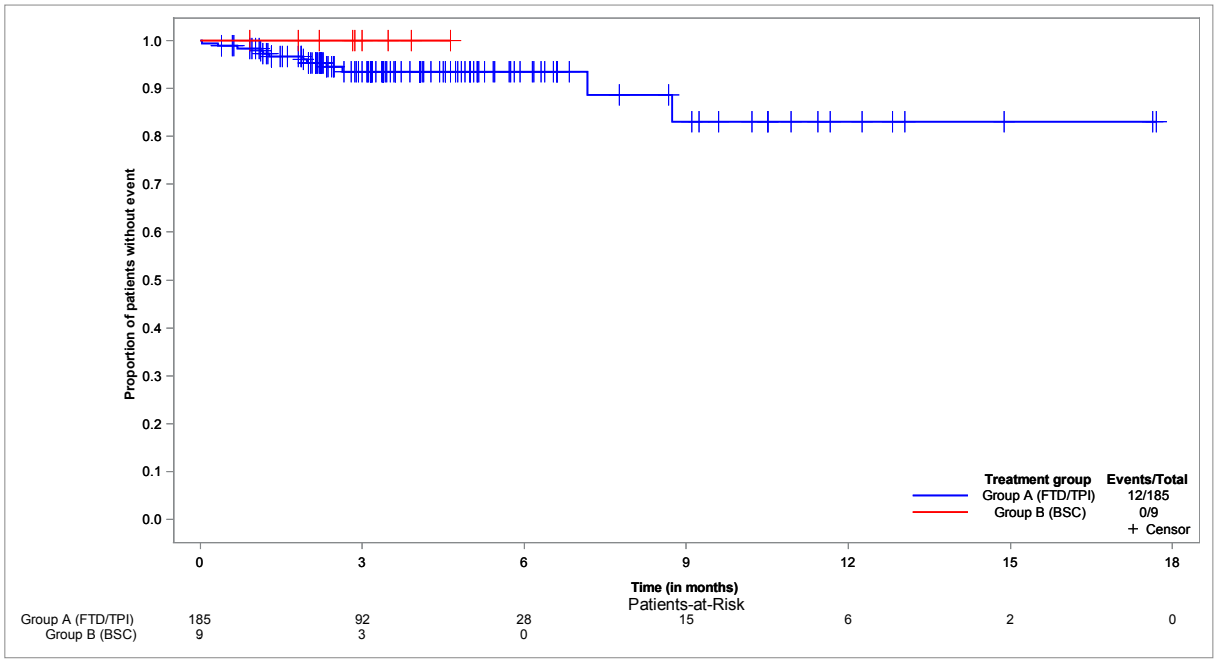

**Time to first TESAE with at least 5% in one group: Gastrointestinal disorders - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



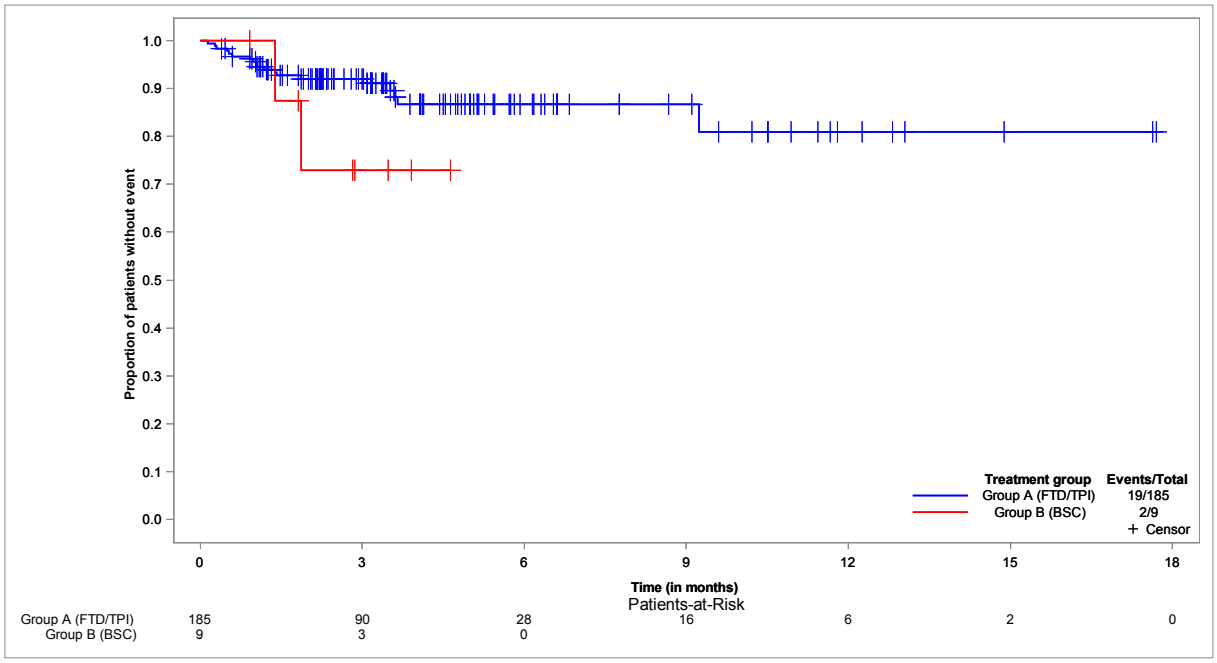
**Time to first TESAE with at least 5% in one group: General disorders and administration site conditions - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



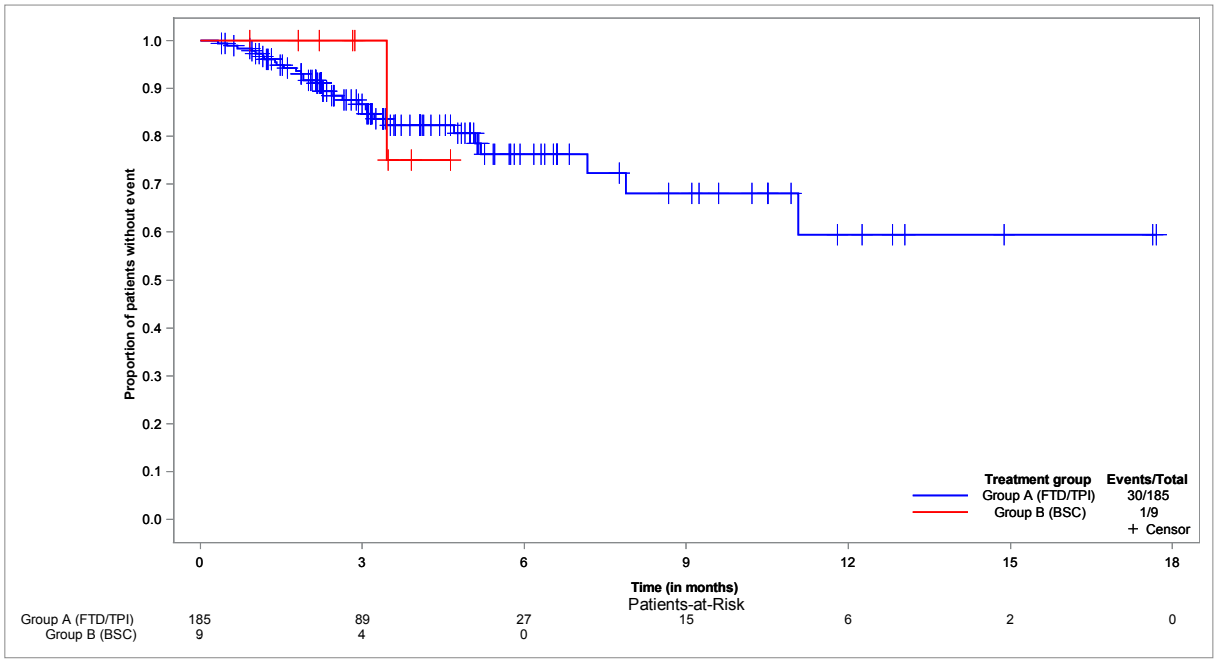

**Time to first TESAE with at least 5% in one group: Hepatobiliary disorders - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



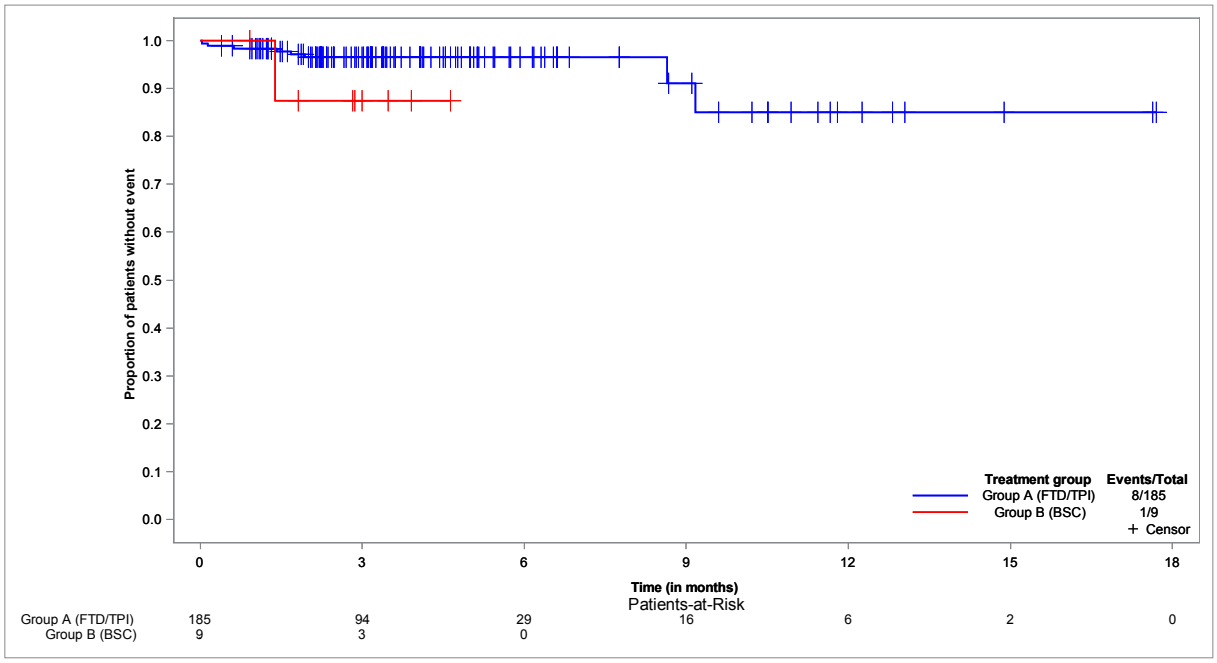
**Time to first TESAE with at least 5% in one group: Infections and infestations - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



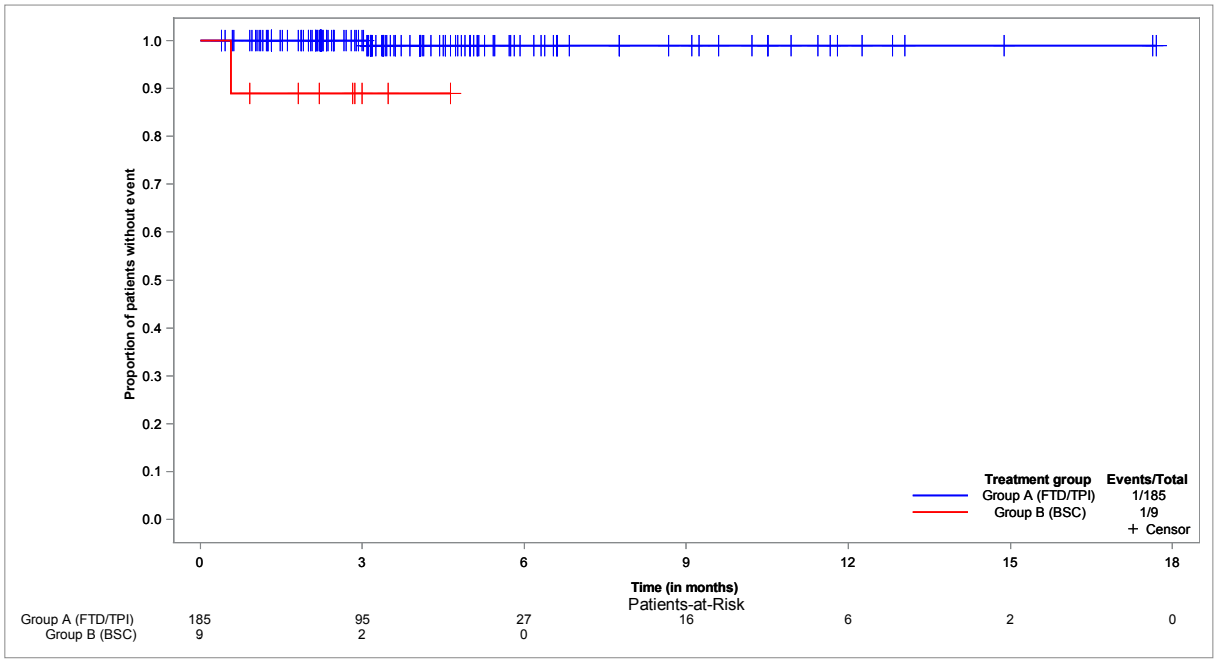

**Time to first TESAE with at least 5% in one group: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



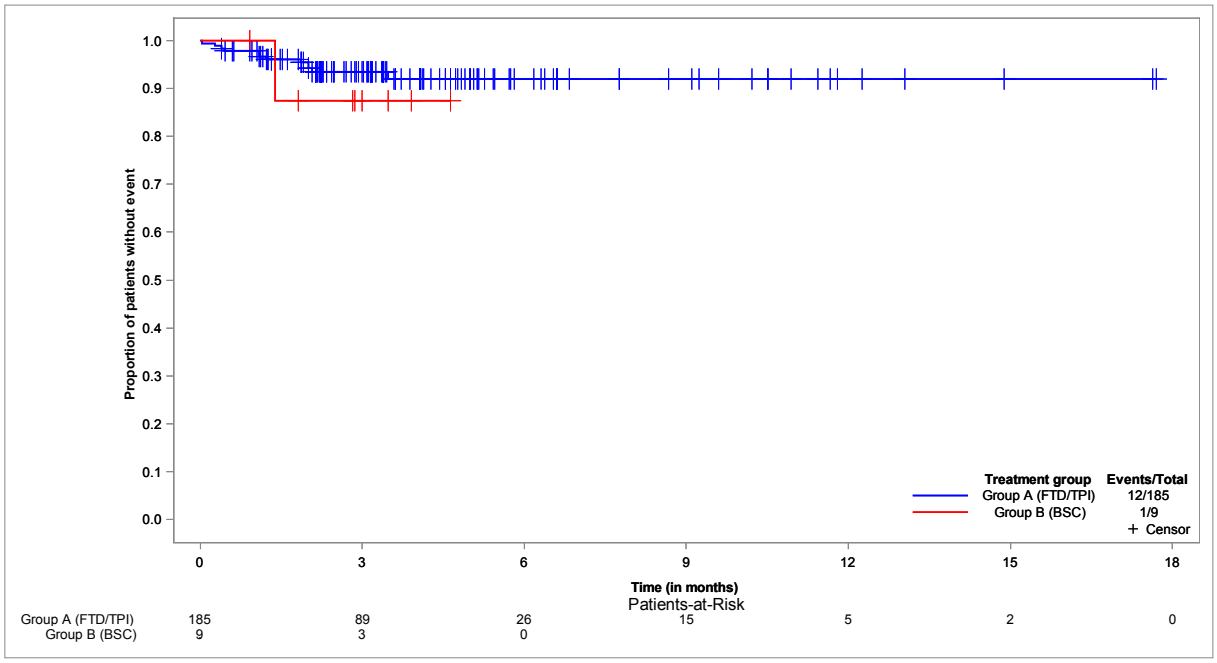
**Time to first TESAE with at least 5% in one group: Renal and urinary disorders - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



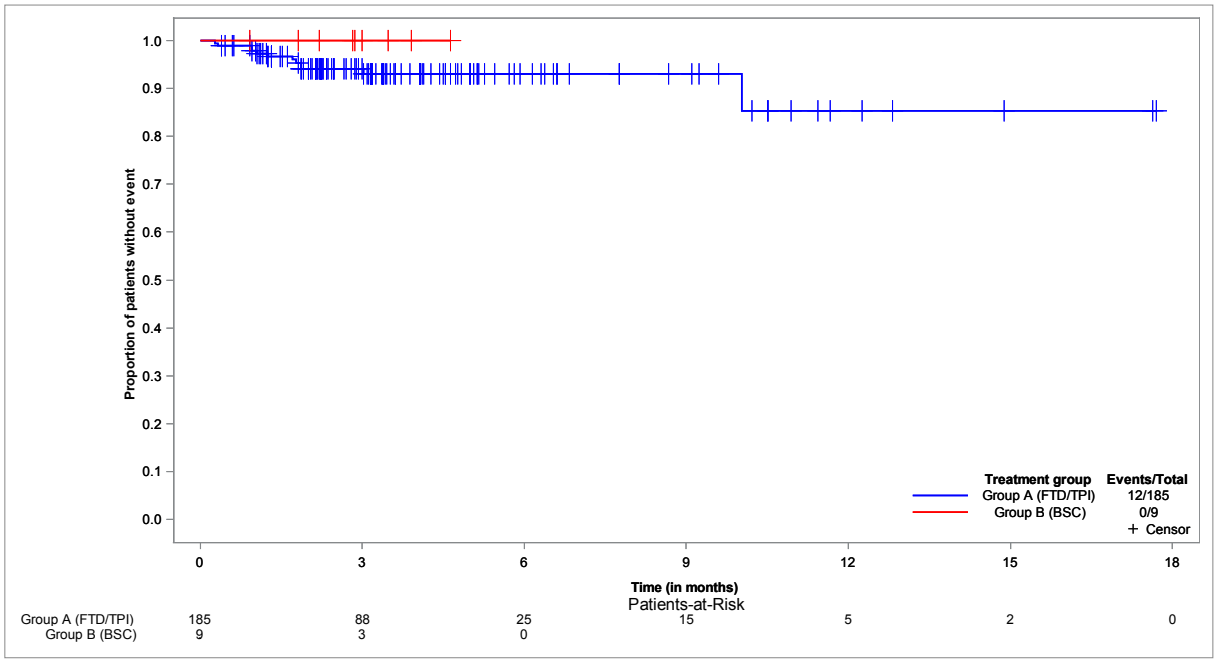

**Time to first TESAE with at least 5% in one group: Vascular disorders- Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



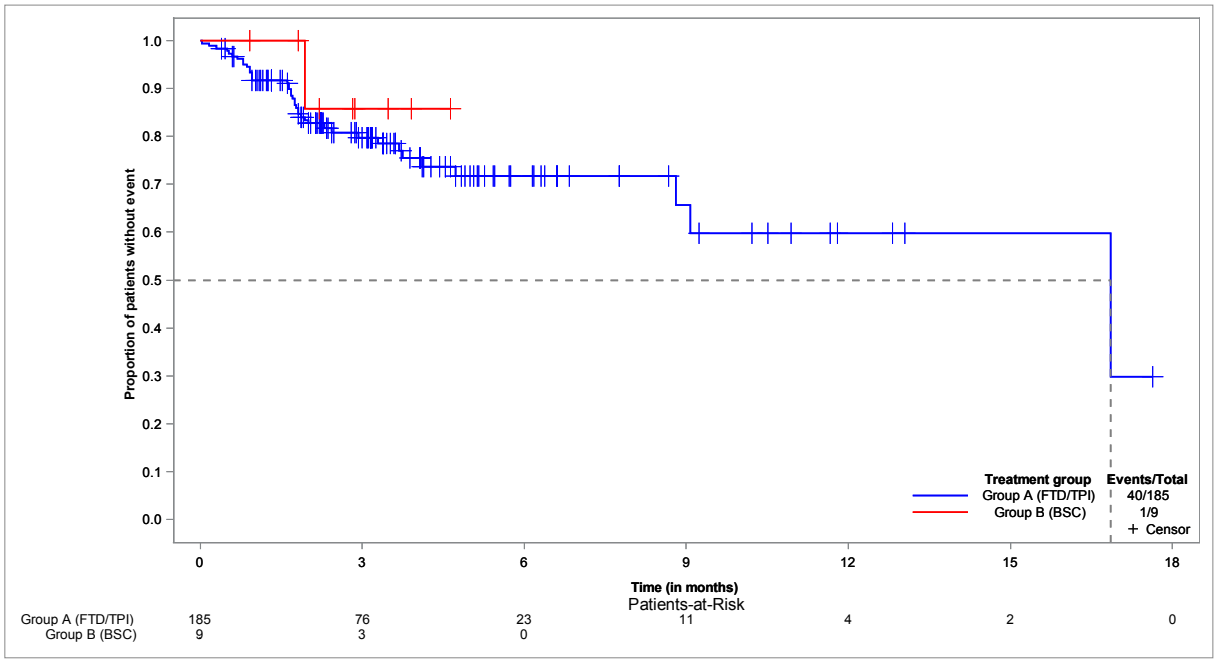
**Time to first TEAE with at least 1% and n >= 10 in one group: Abdominal pain - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



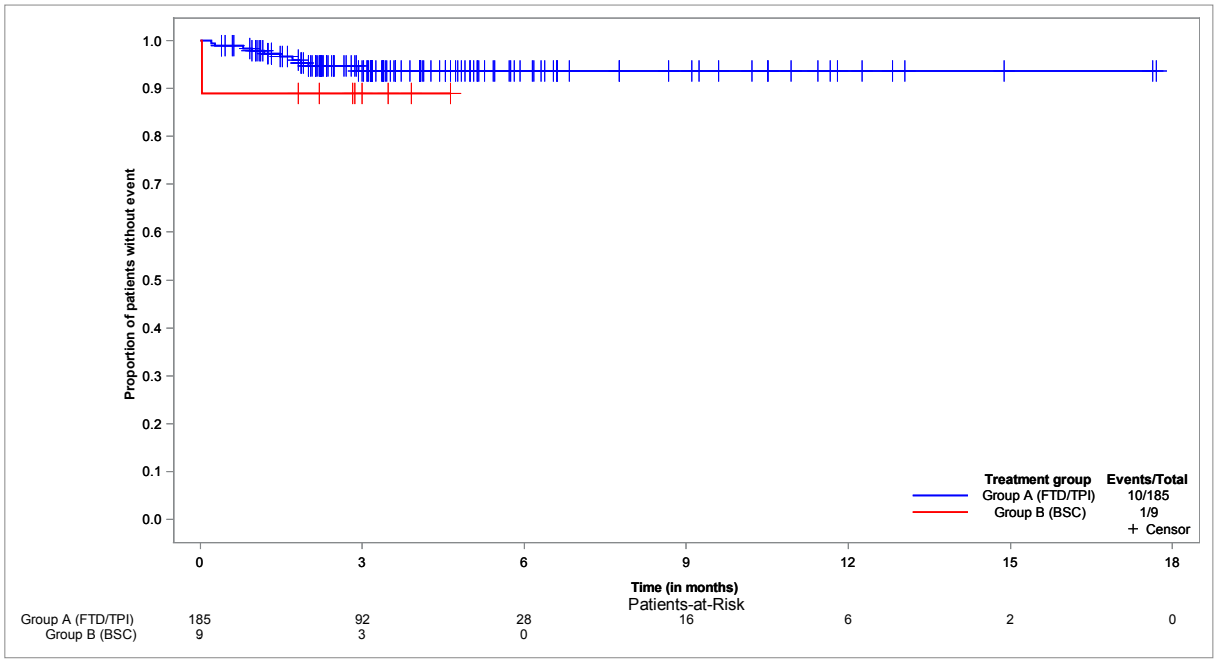

**Time to first TEAE with at least 1% and n >= 10 in one group: Alopecia - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



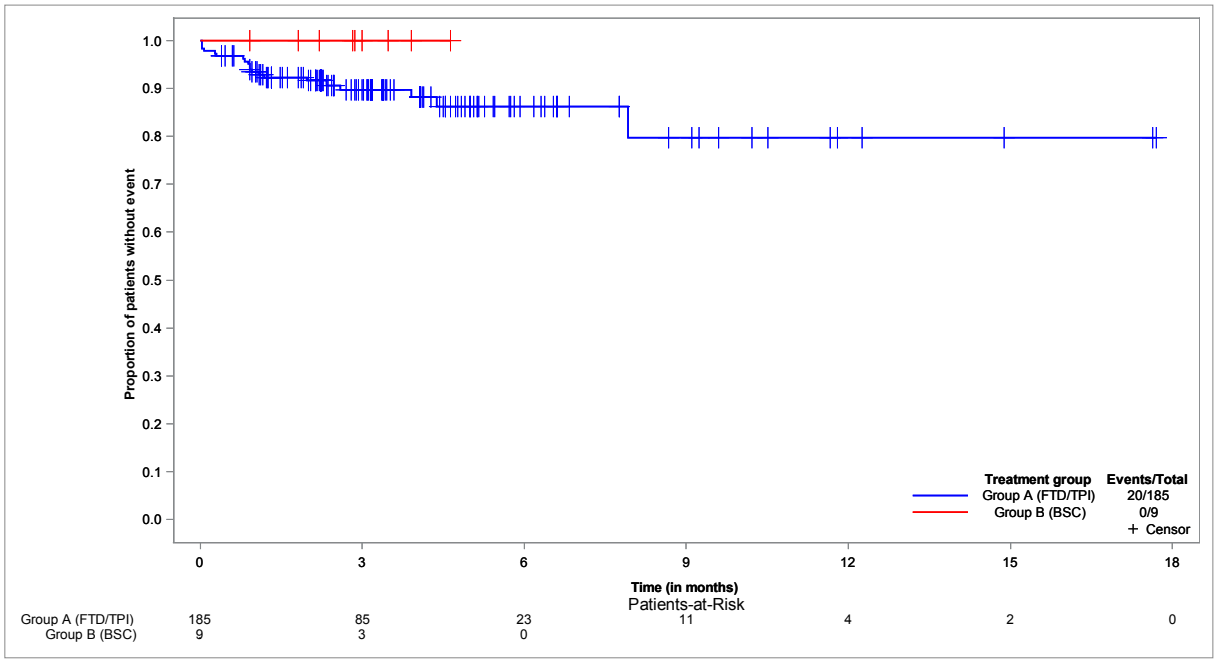
**Time to first TEAE with at least 1% and n >= 10 in one group: Anaemia - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



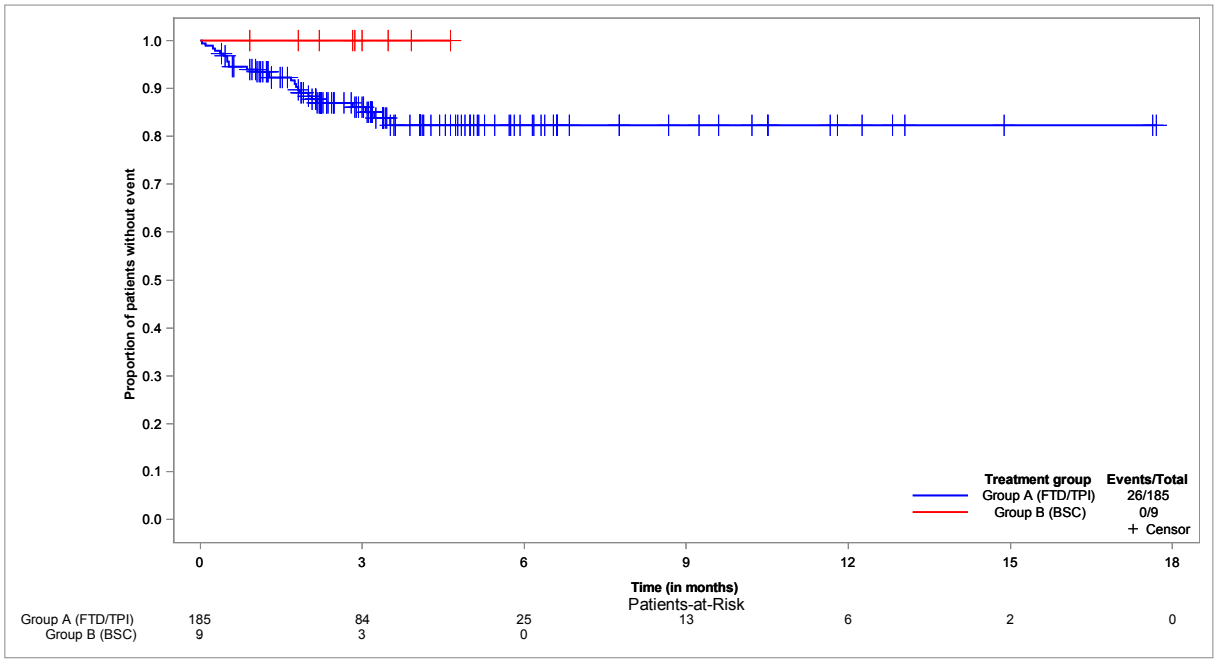

**Time to first TEAE with at least 1% and n >= 10 in one group: Ascites - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



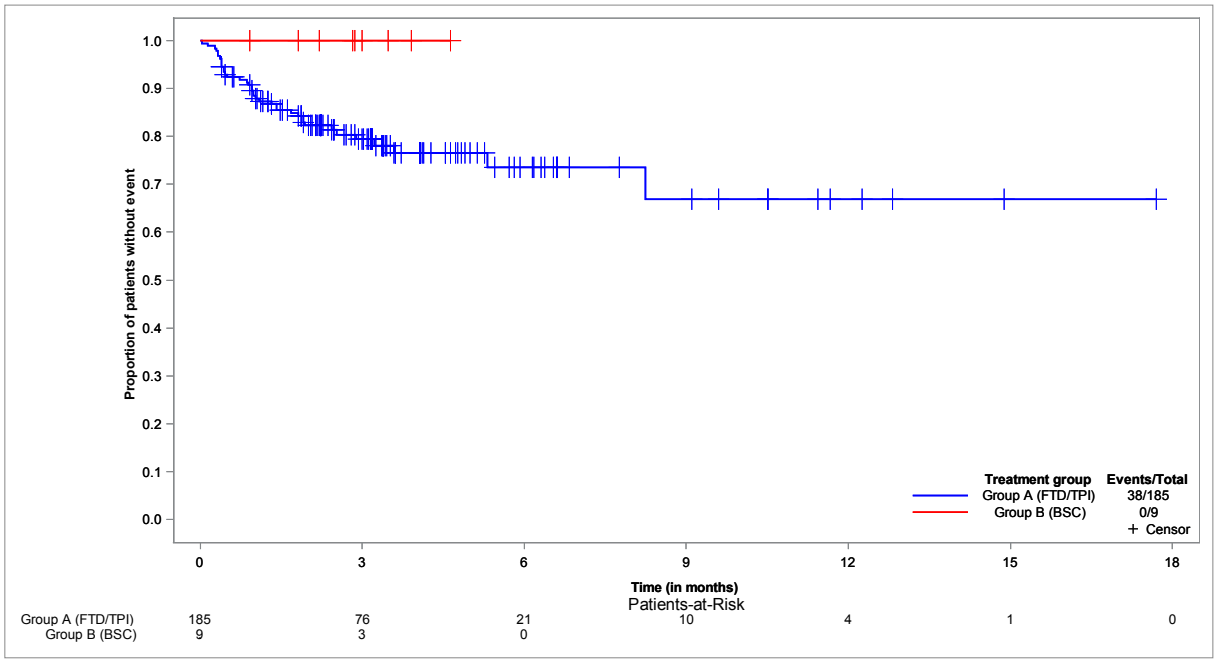
**Time to first TEAE with at least 1% and n >= 10 in one group: Constipation - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



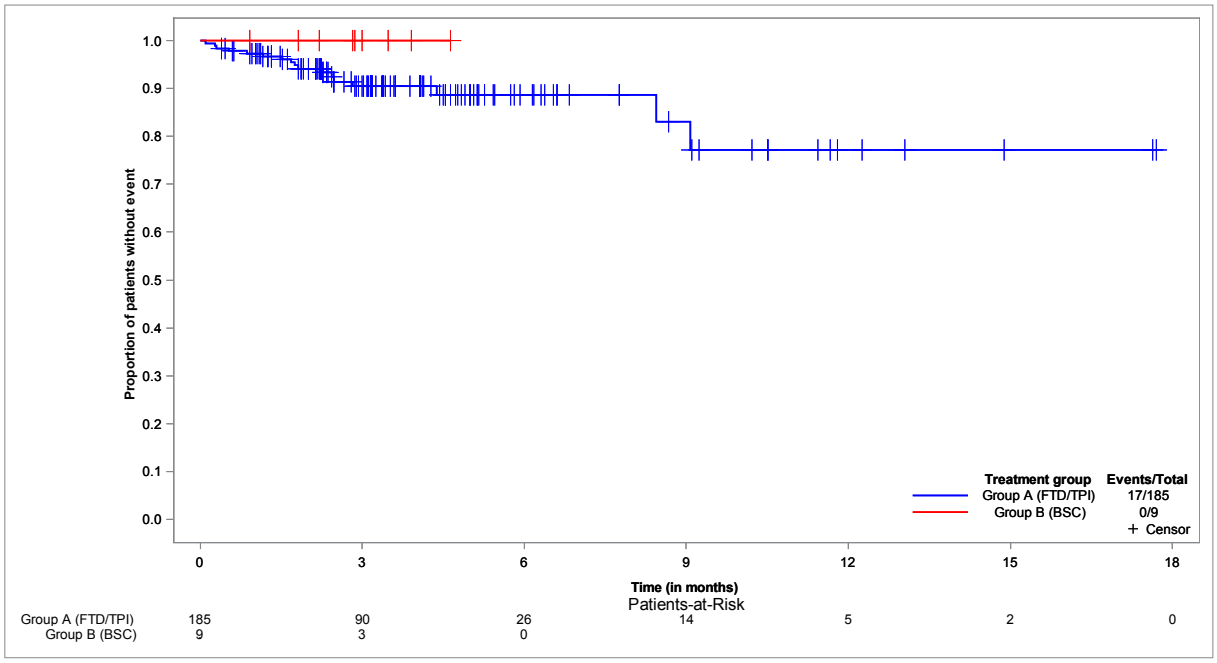

**Time to first TEAE with at least 1% and n >= 10 in one group: Decreased appetite - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



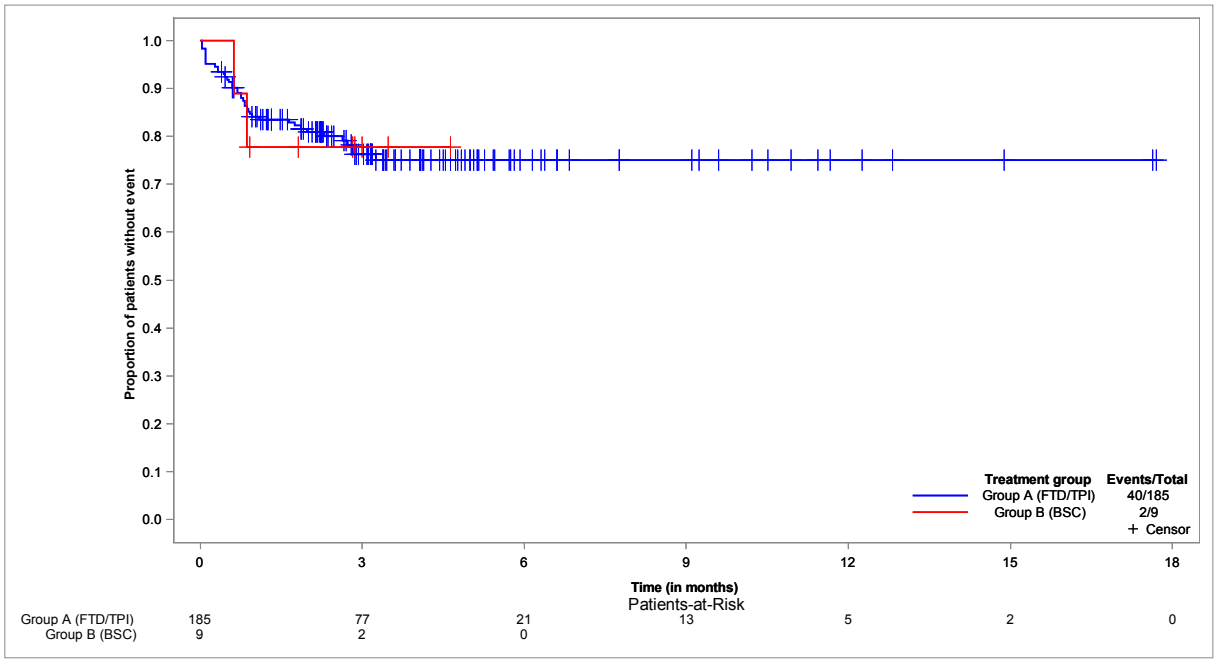
**Time to first TEAE with at least 1% and n >= 10 in one group: Diarrhoea - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



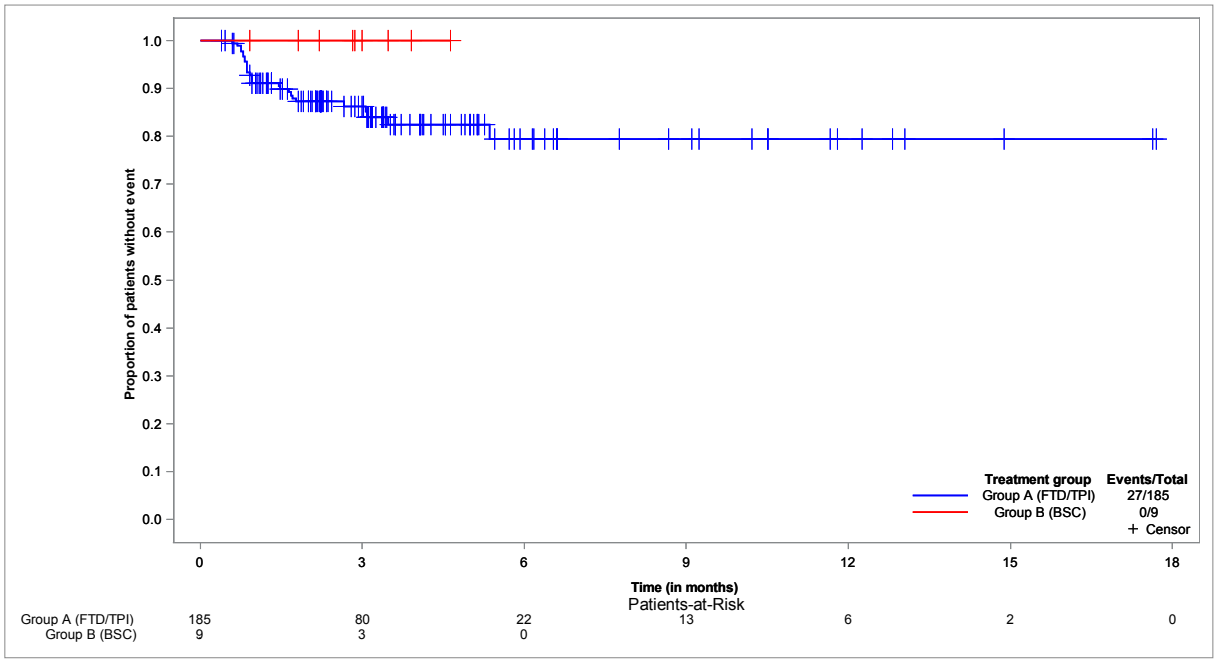

**Time to first TEAE with at least 1% and n >= 10 in one group: Dyspnoea - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



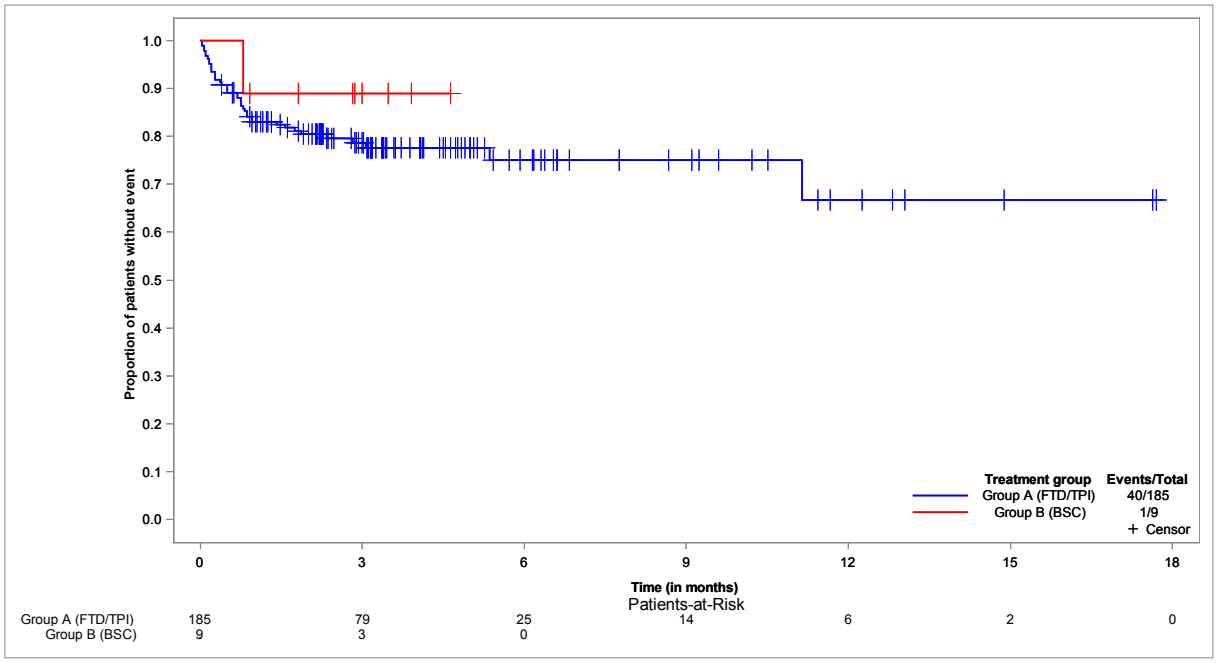
**Time to first TEAE with at least 1% and n >= 10 in one group: Fatigue - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



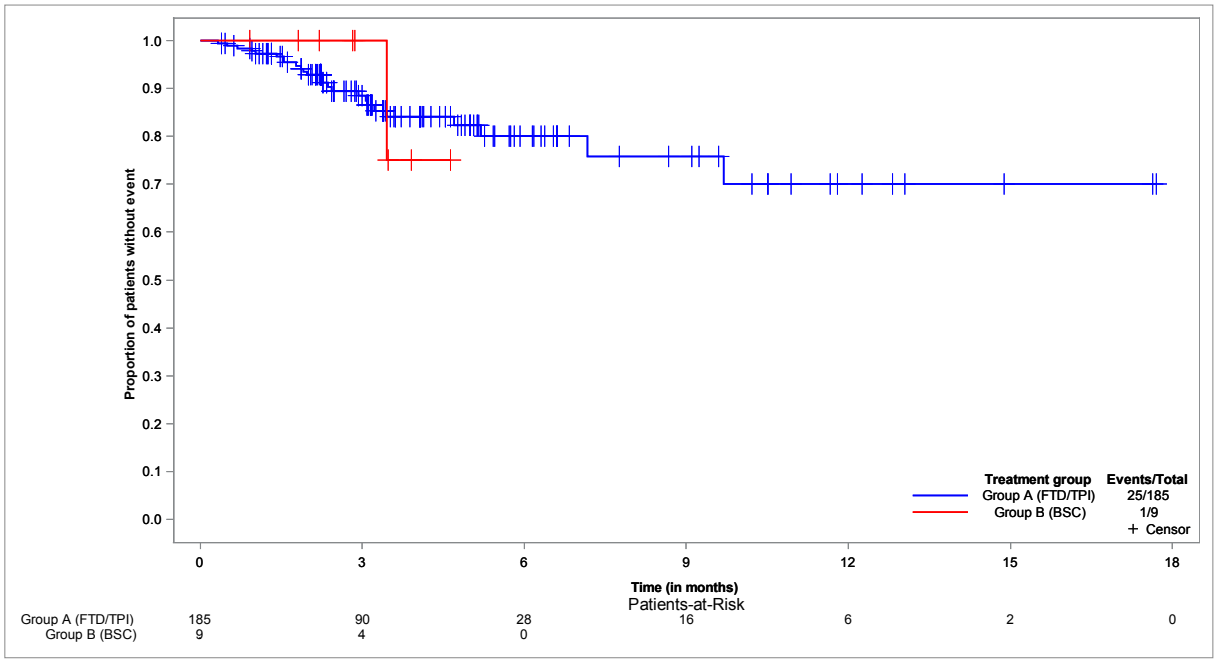

**Time to first TEAE with at least 1% and n >= 10 in one group: Leukopenia - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



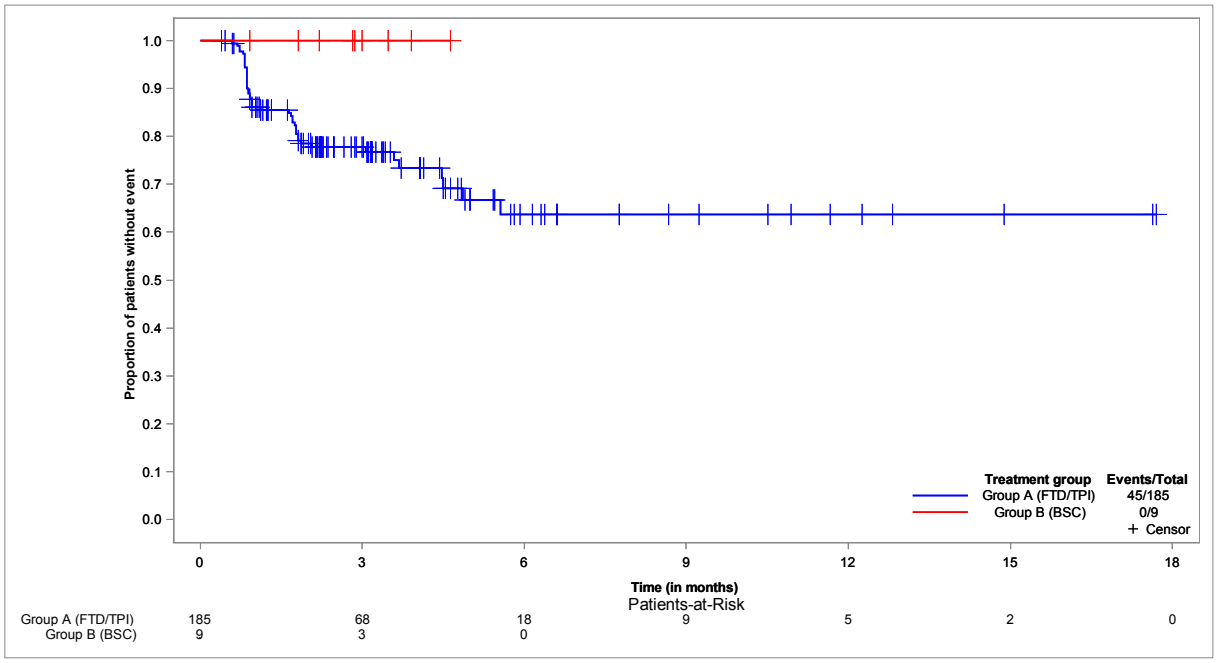
**Time to first TEAE with at least 1% and n >= 10 in one group: Nausea - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



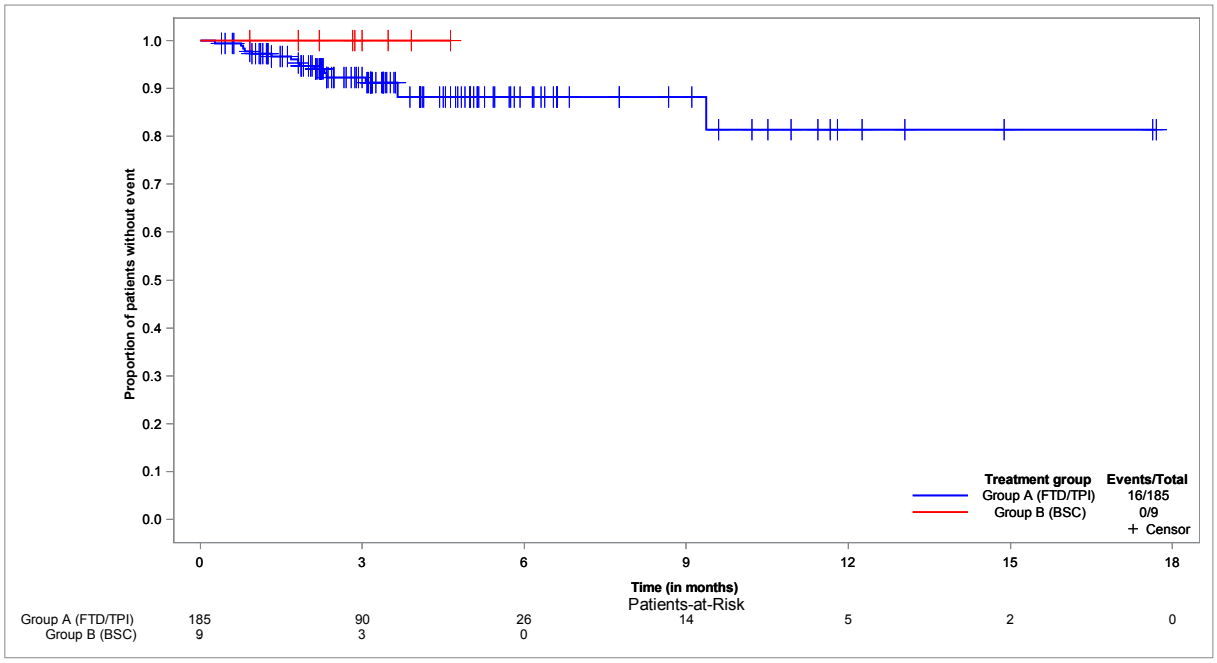

**Time to first TEAE with at least 1% and n >= 10 in one group: Neoplasm progression - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



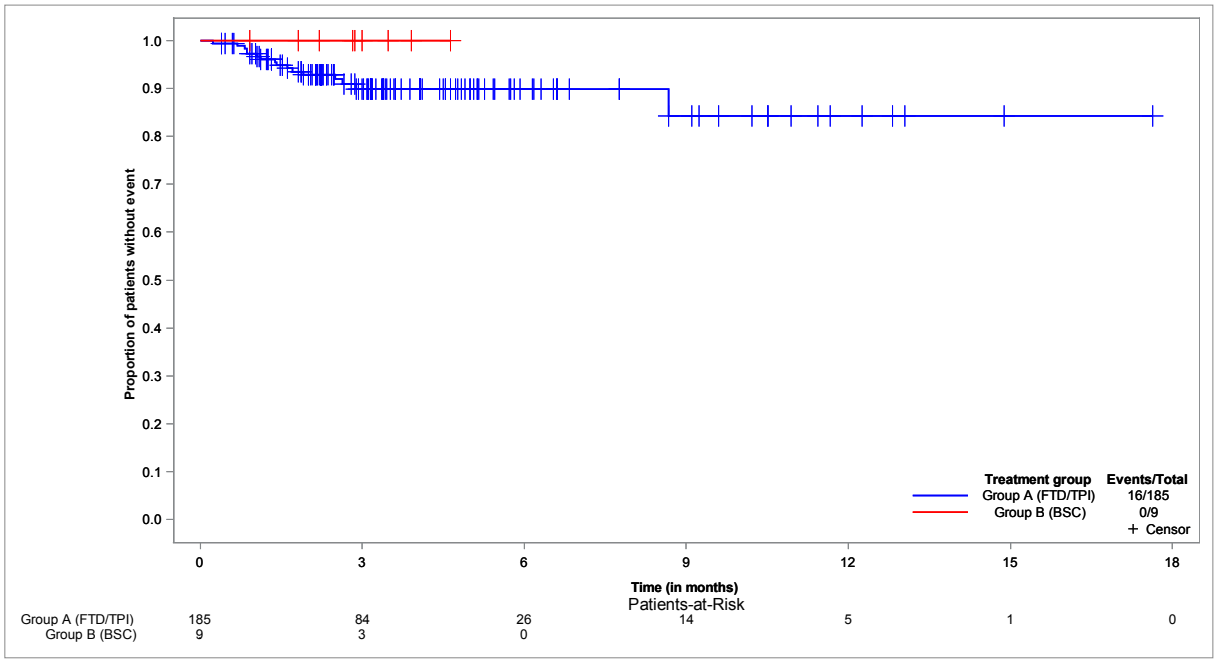
**Time to first TEAE with at least 1% and n >= 10 in one group: Neutropenia - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



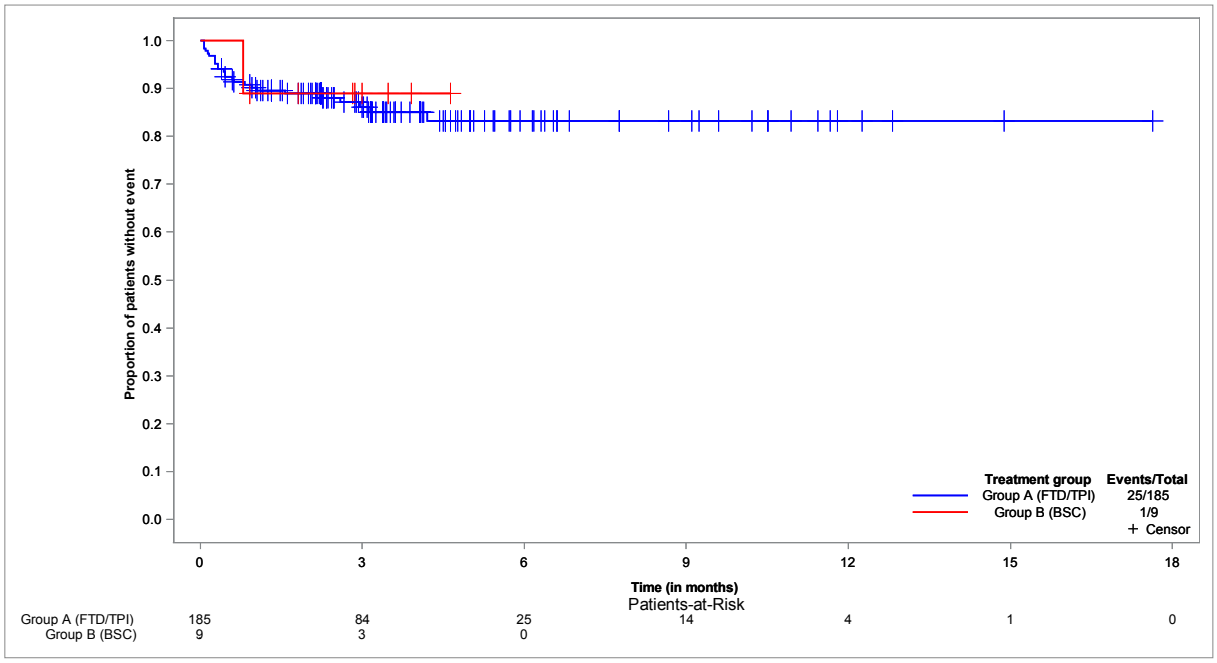

**Time to first TEAE with at least 1% and n >= 10 in one group: Oedema peripheral - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



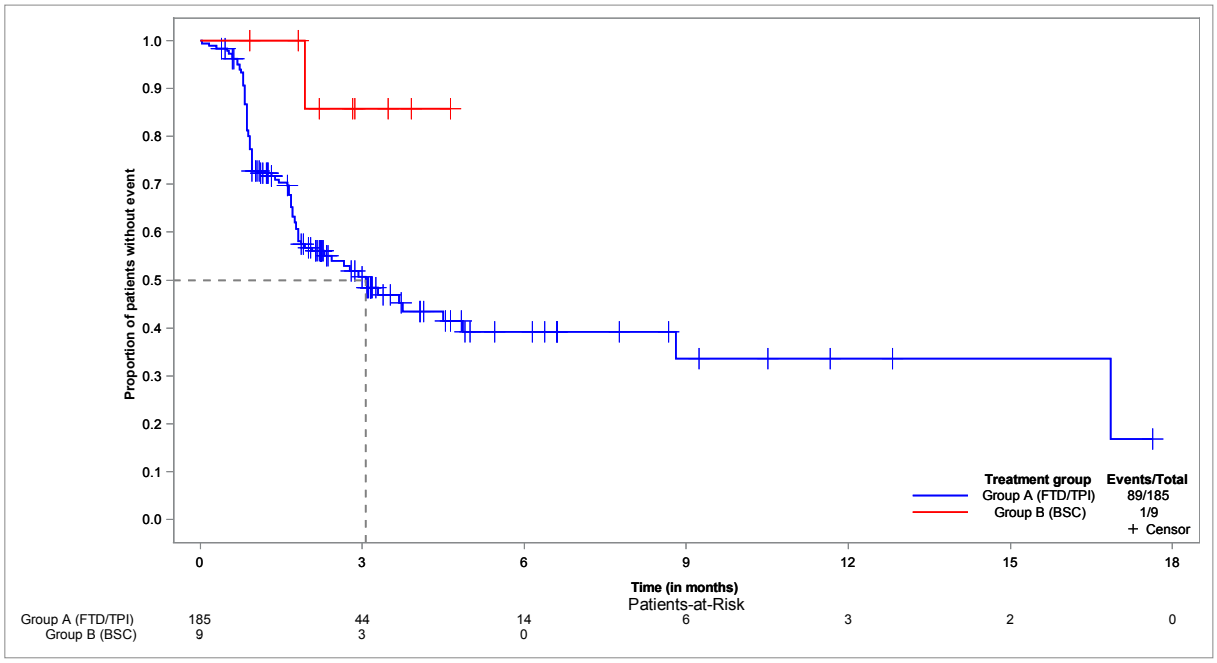
**Time to first TEAE with at least 1% and n >= 10 in one group: Pyrexia - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



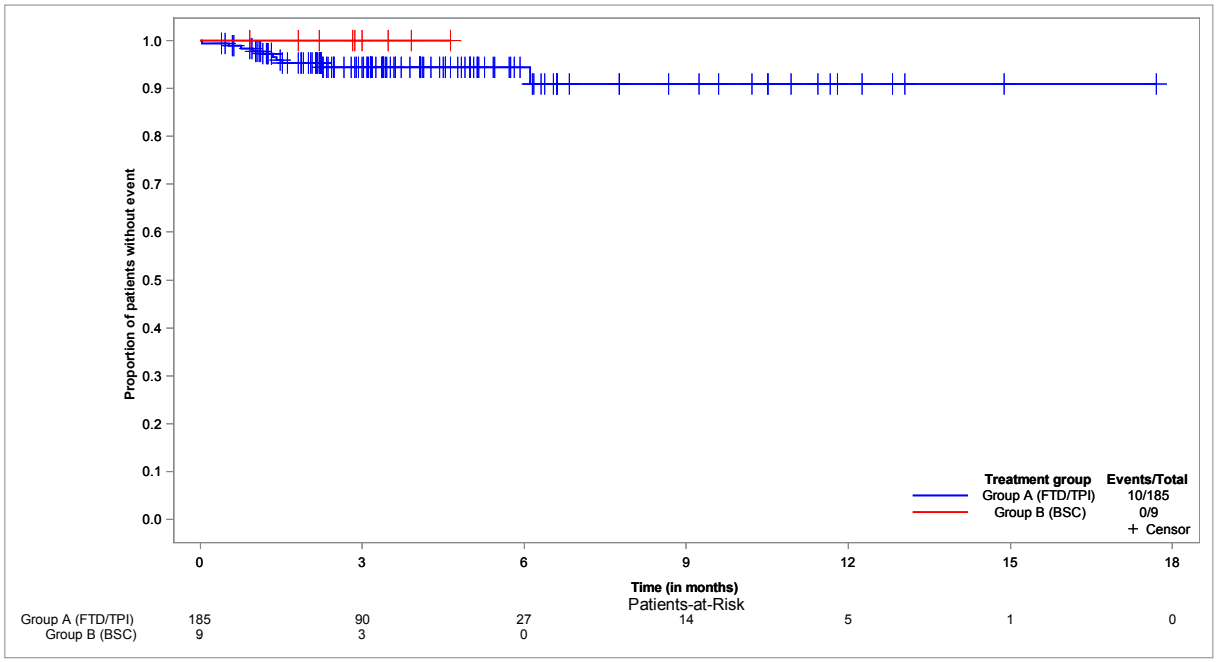

**Time to first TEAE with at least 1% and n >= 10 in one group: Vomiting - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



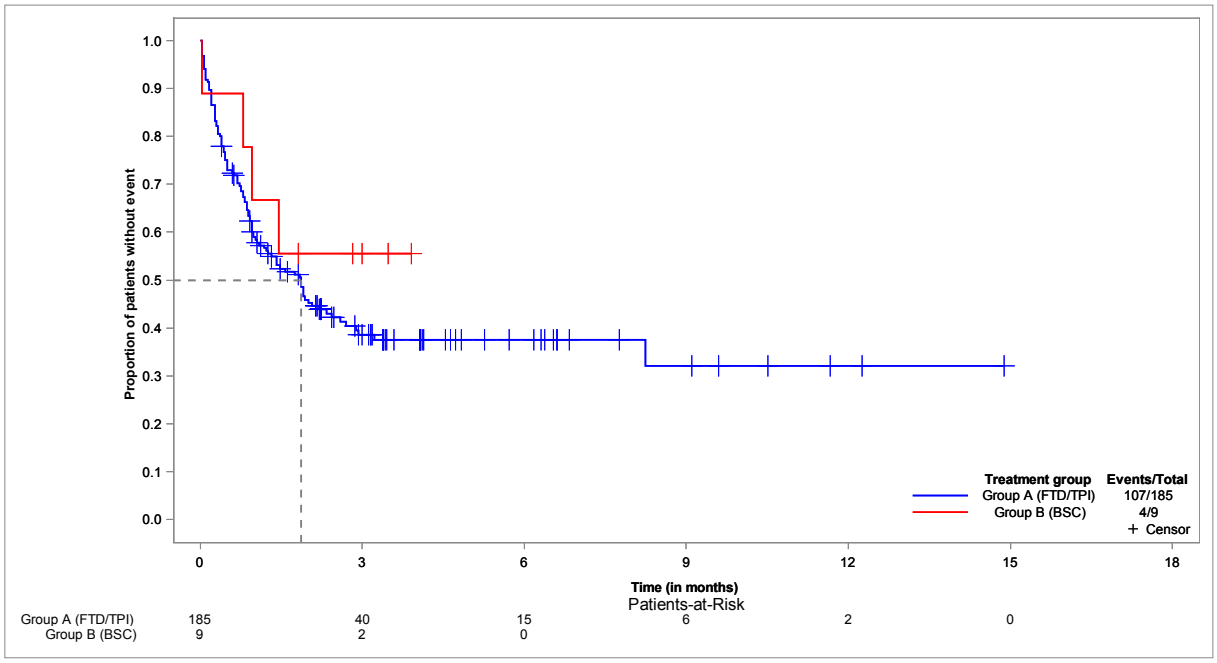
**Time to first TEAE with at least 1% and n >= 10 in one group: Blood and lymphatic system disorders - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



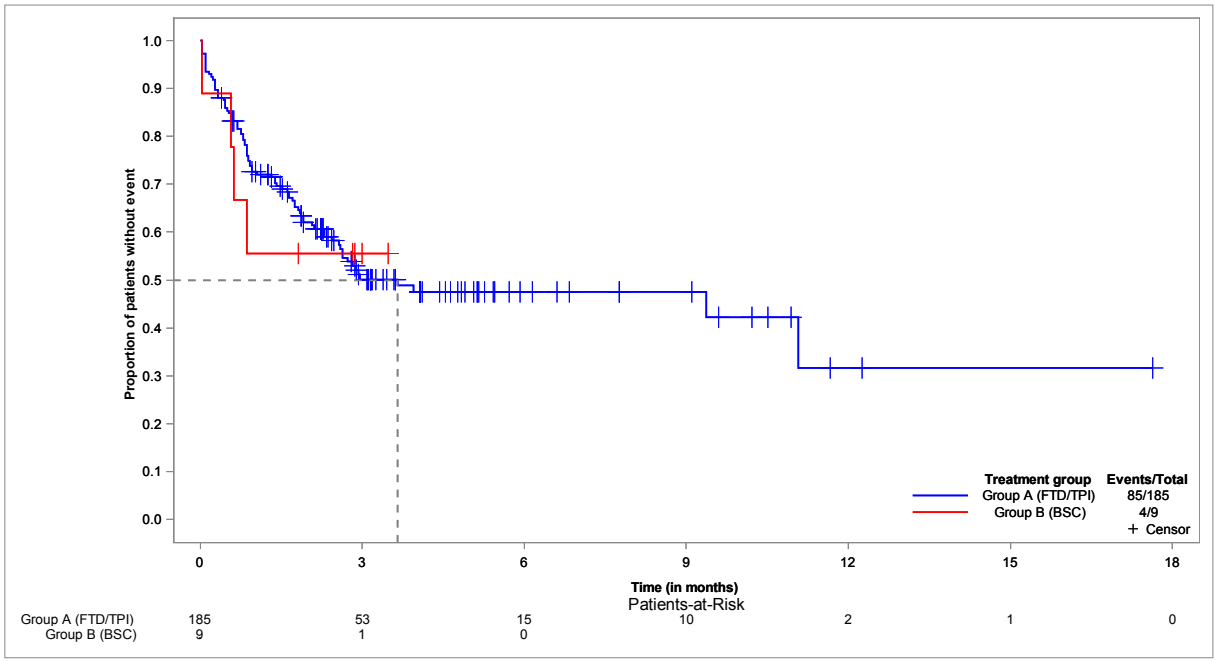

**Time to first TEAE with at least 1% and n >= 10 in one group: Cardiac disorders - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



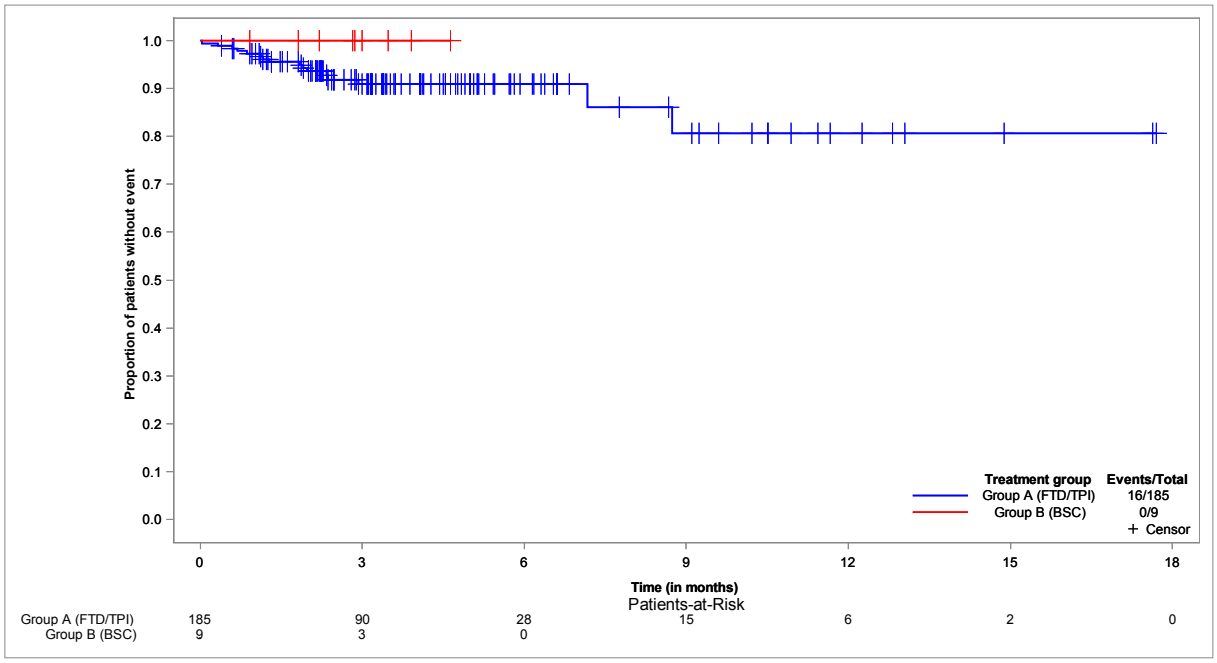
**Time to first TEAE with at least 1% and n >= 10 in one group: Gastrointestinal disorders - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



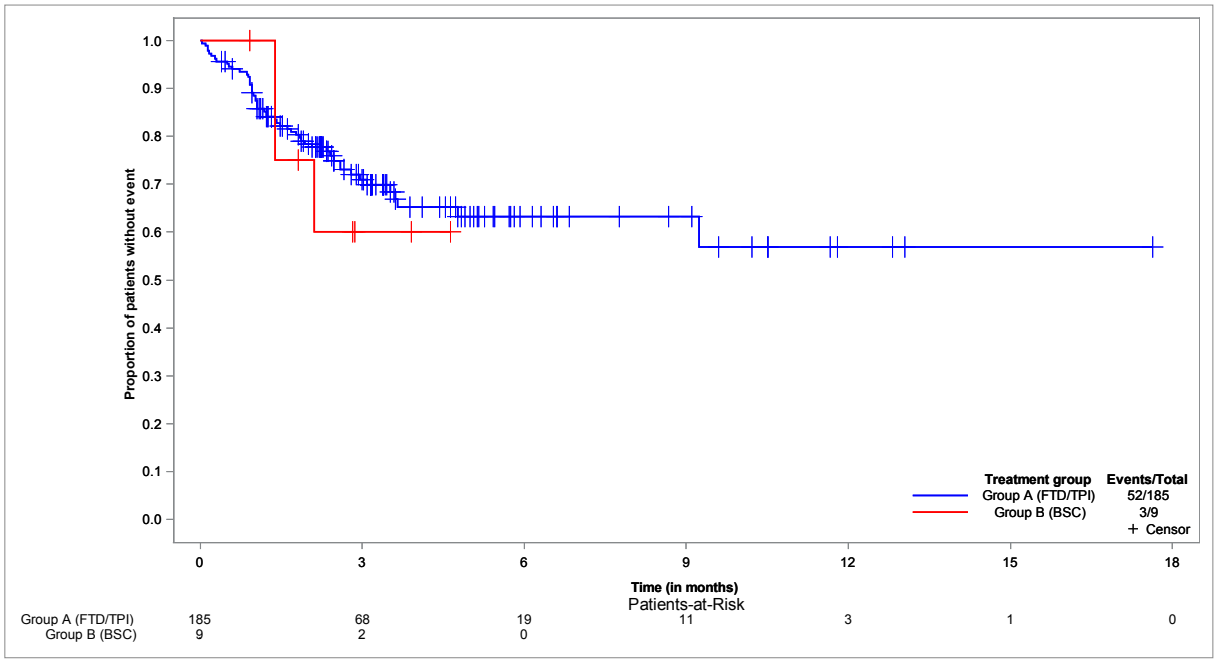

**Time to first TEAE with at least 1% and n >= 10 in one group: General disorders and administration site conditions - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



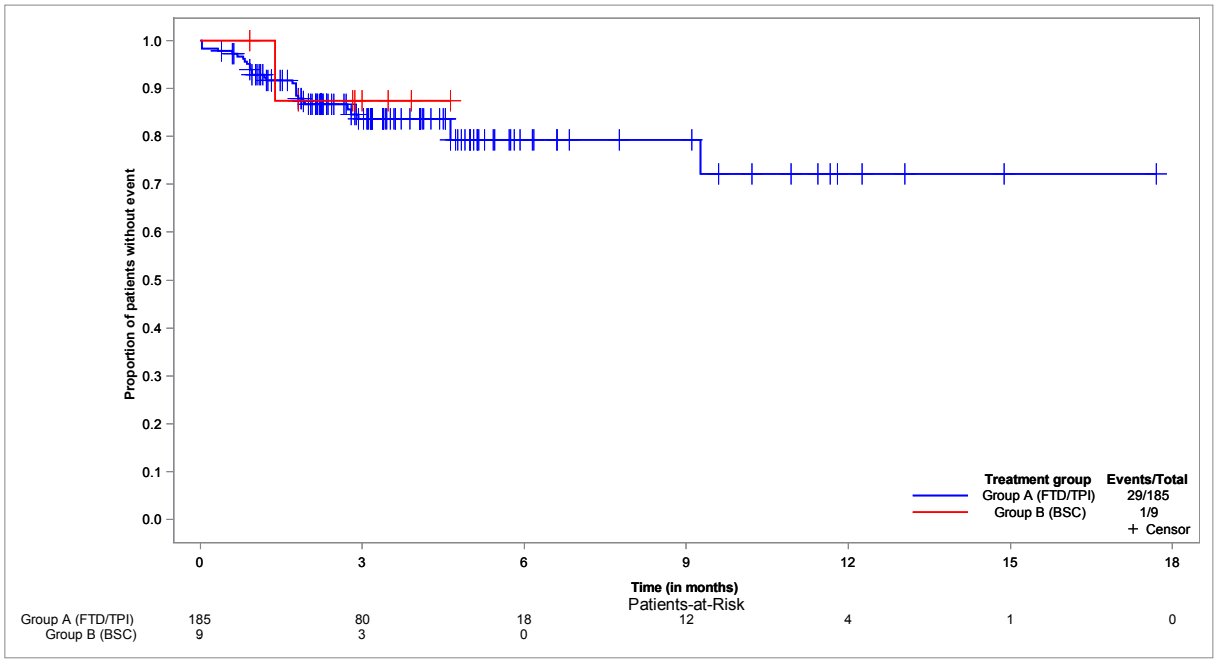
**Time to first TEAE with at least 1% and n >= 10 in one group: Hepatobiliary disorders - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



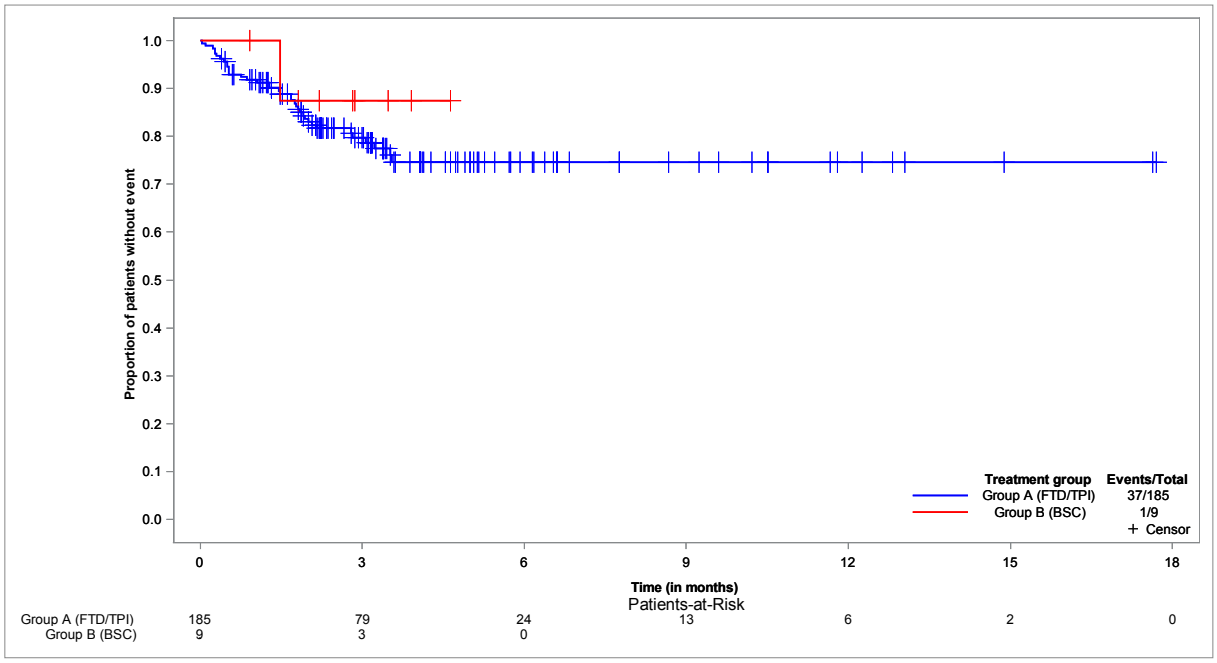

**Time to first TEAE with at least 1% and n >= 10 in one group: Infections and infestations - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



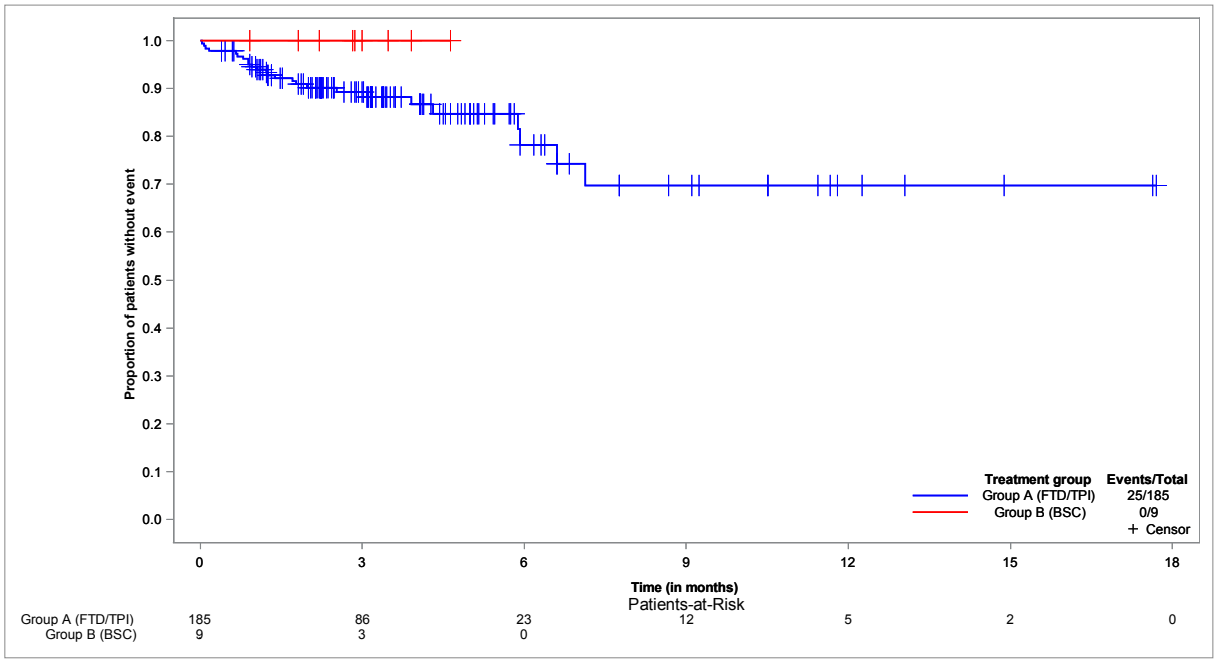
**Time to first TEAE with at least 1% and n >= 10 in one group: Investigations - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



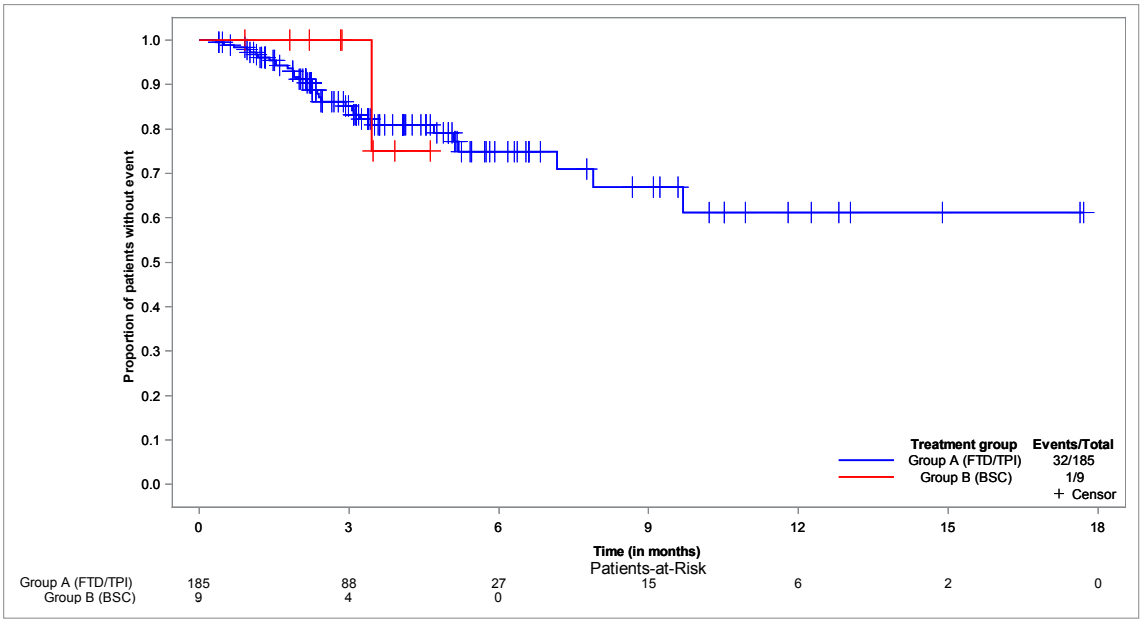

**Time to first TEAE with at least 1% and n >= 10 in one group: Metabolism and nutrition disorders - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



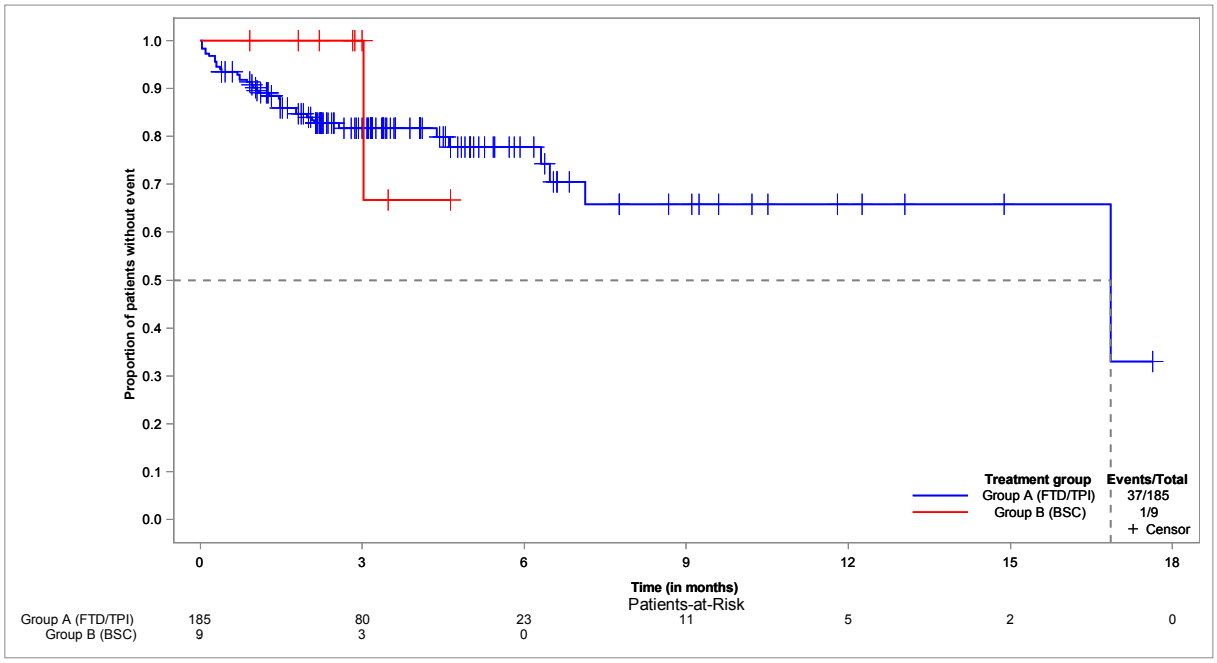
**Time to first TEAE with at least 1% and n >= 10 in one group: Musculoskeletal and connective tissue disorders - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



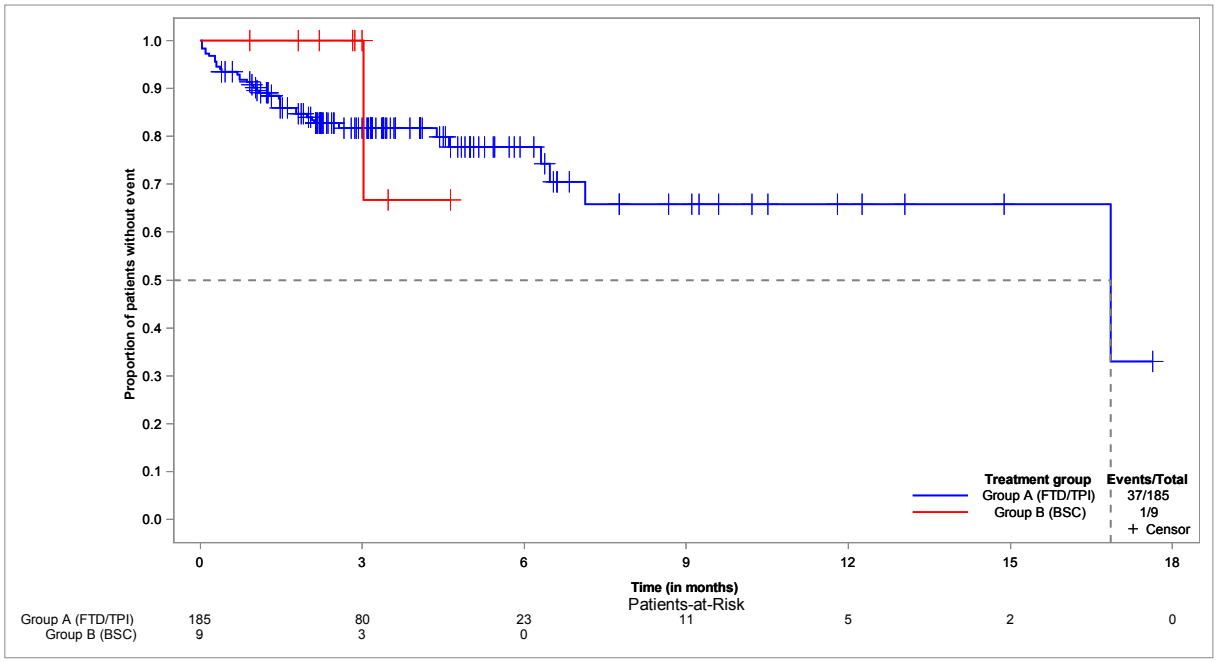

**Time to first TEAE with at least 1% and n >= 10 in one group: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



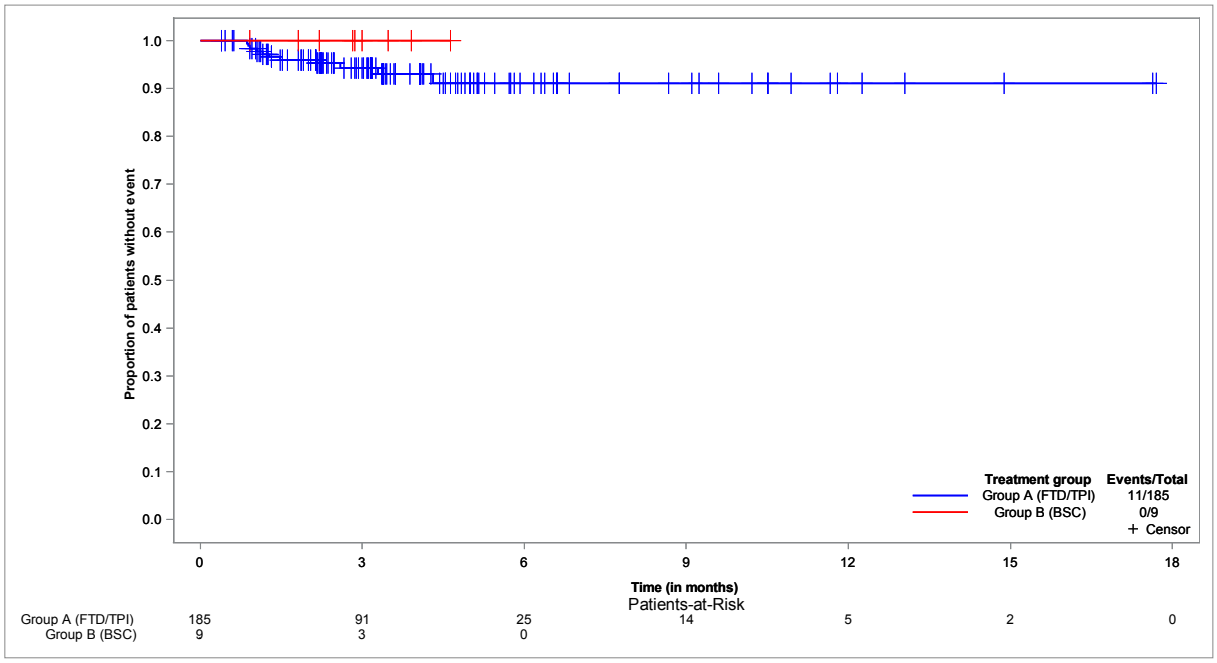
**Time to first TEAE with at least 1% and n >= 10 in one group: Nervous system disorders - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



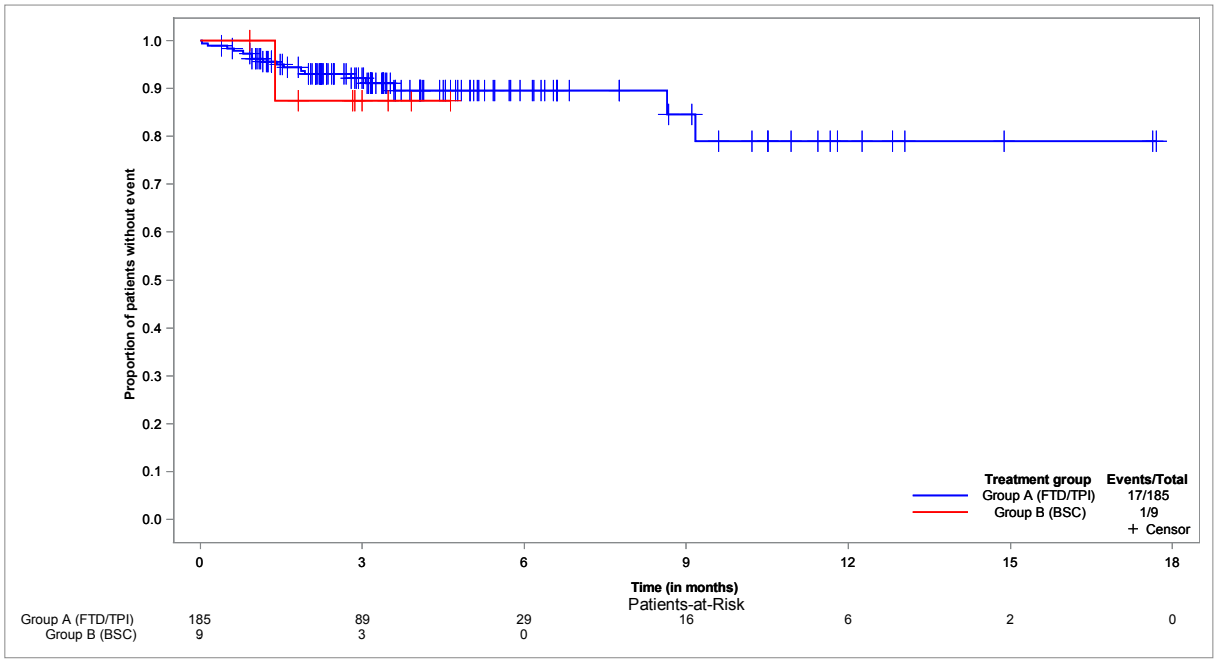

**Time to first TEAE with at least 1% and n >= 10 in one group: Psychiatric disorders - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



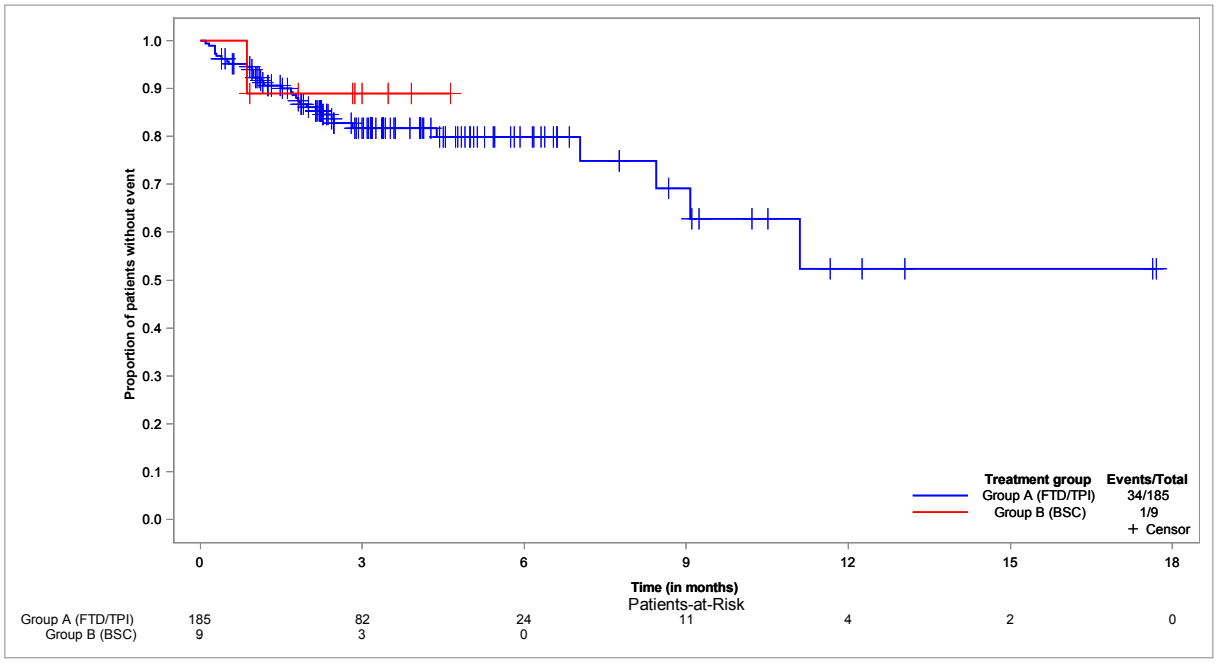
**Time to first TEAE with at least 1% and n >= 10 in one group: Renal and urinary disorders - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



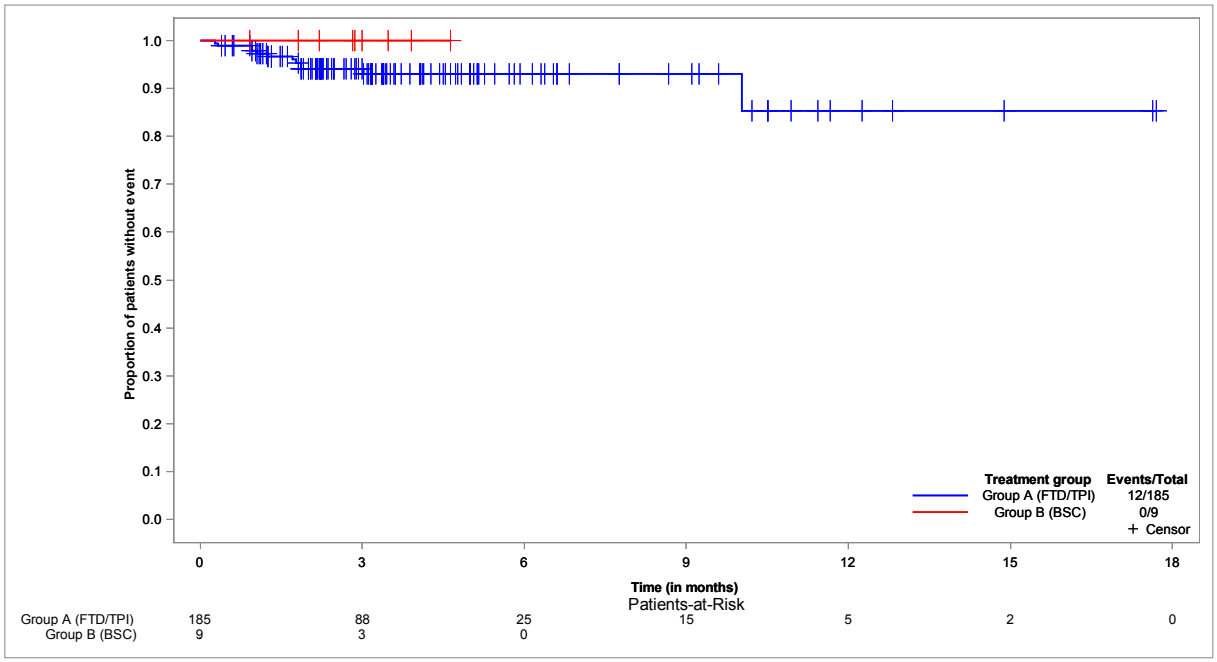

**Time to first TEAE with at least 1% and n >= 10 in one group: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



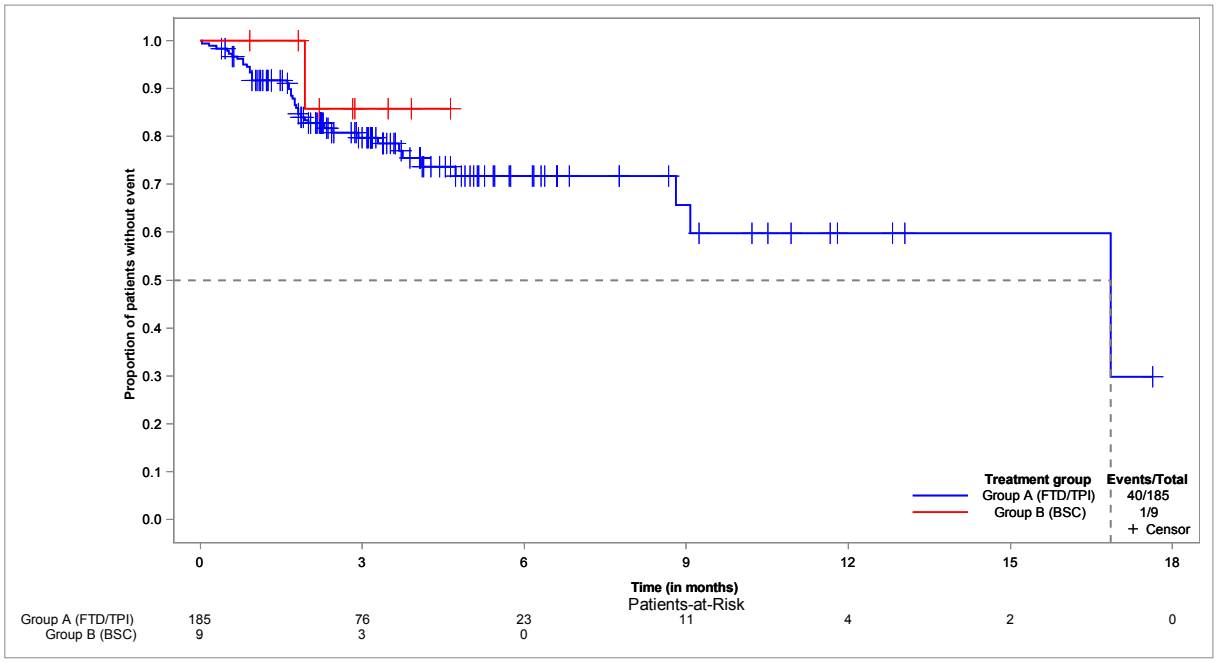
**Time to first TEAE with at least 1% and n >= 10 in one group: Skin and subcutaneous tissue disorders - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



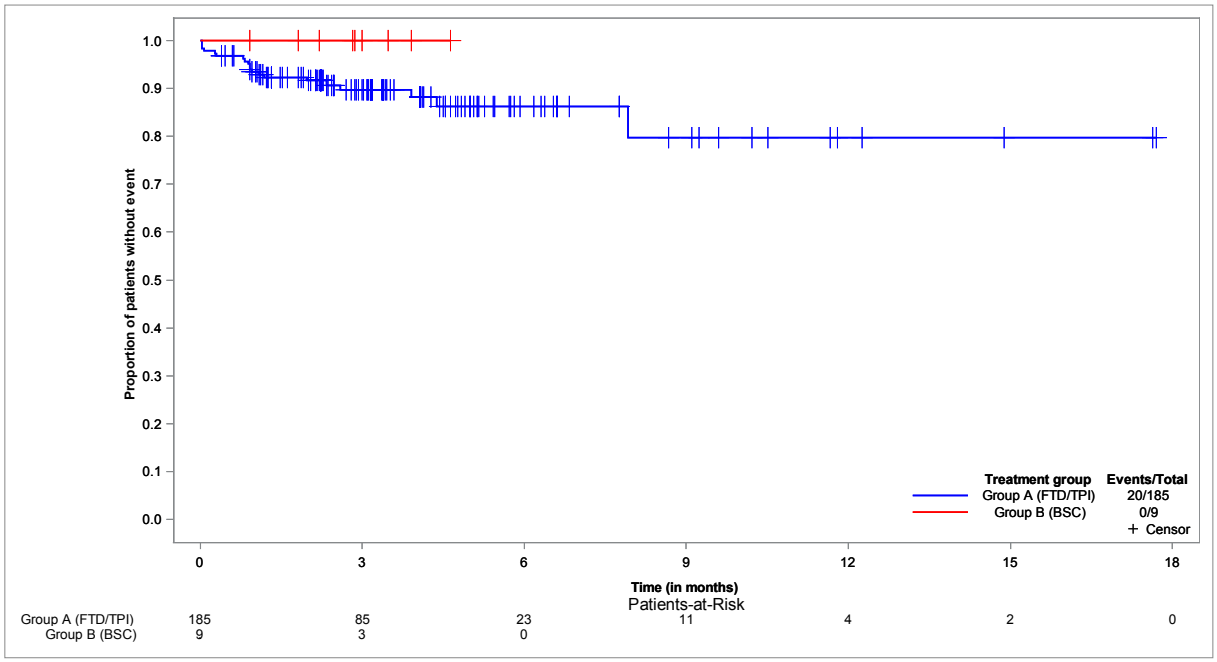

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 1-2 and at least 1% and n >= 10 in one group: Alopecia - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



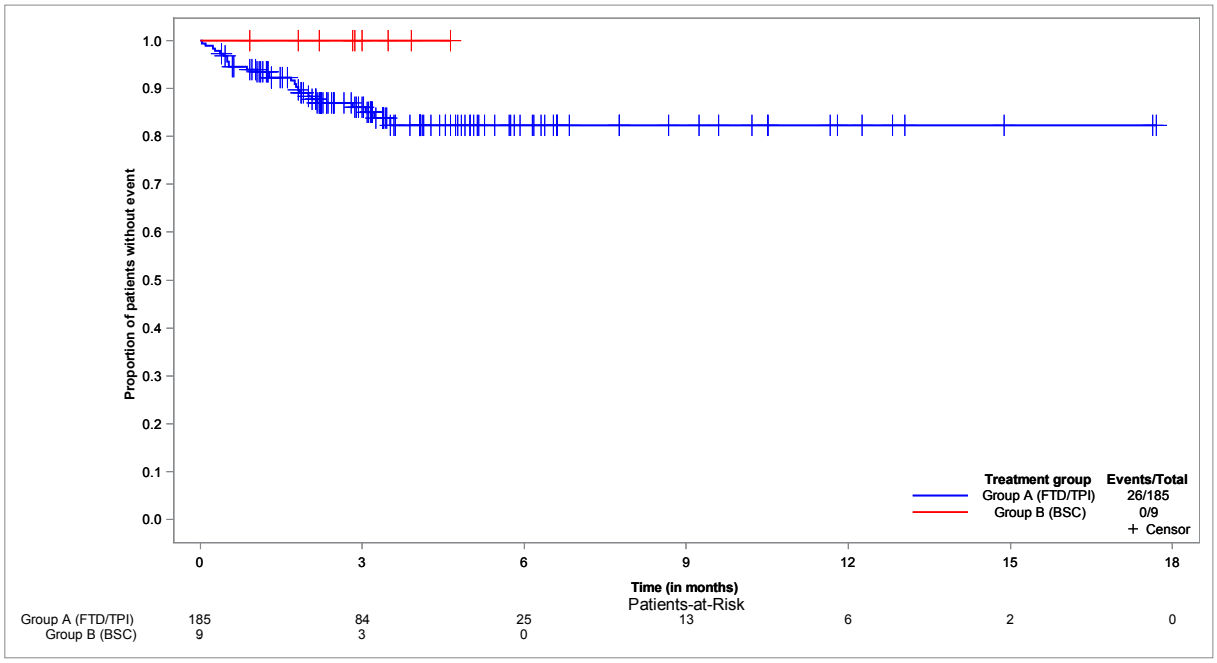
**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 1-2 and at least 1% and n >= 10 in one group: Anaemia - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



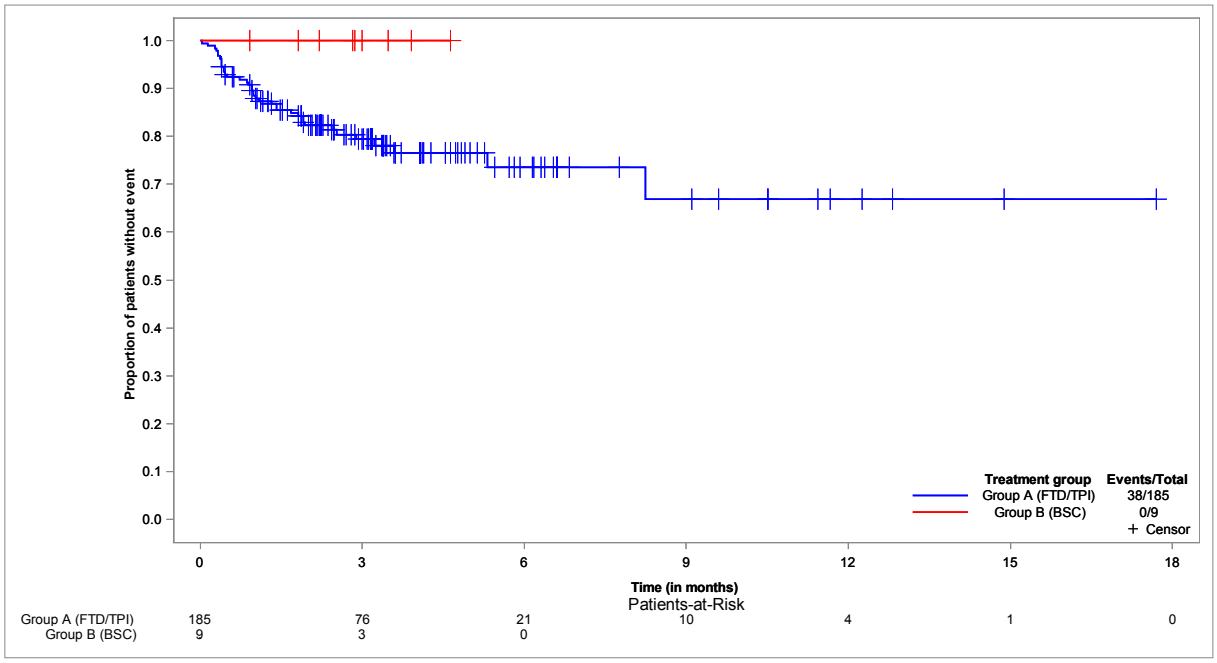

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 1-2 and at least 1% and n >= 10 in one group: Constipation - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



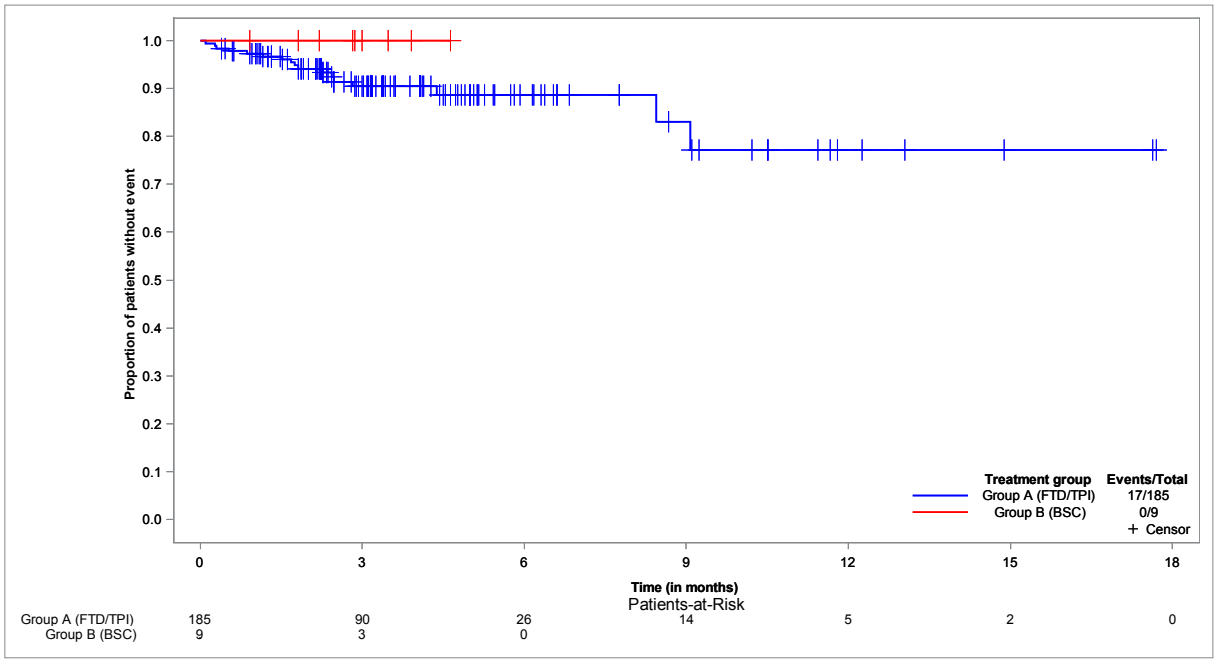
**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 1-2 and at least 1% and n >= 10 in one group: Decreased appetite - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



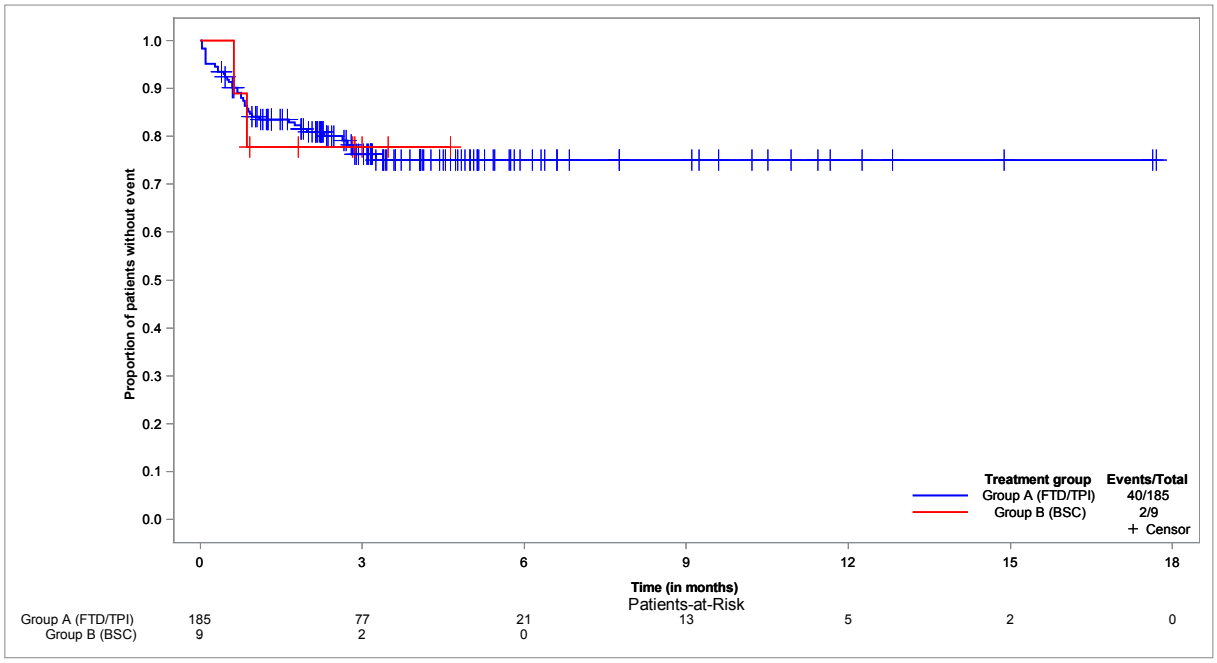

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 1-2 and at least 1% and n >= 10 in one group: Diarrhoea - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



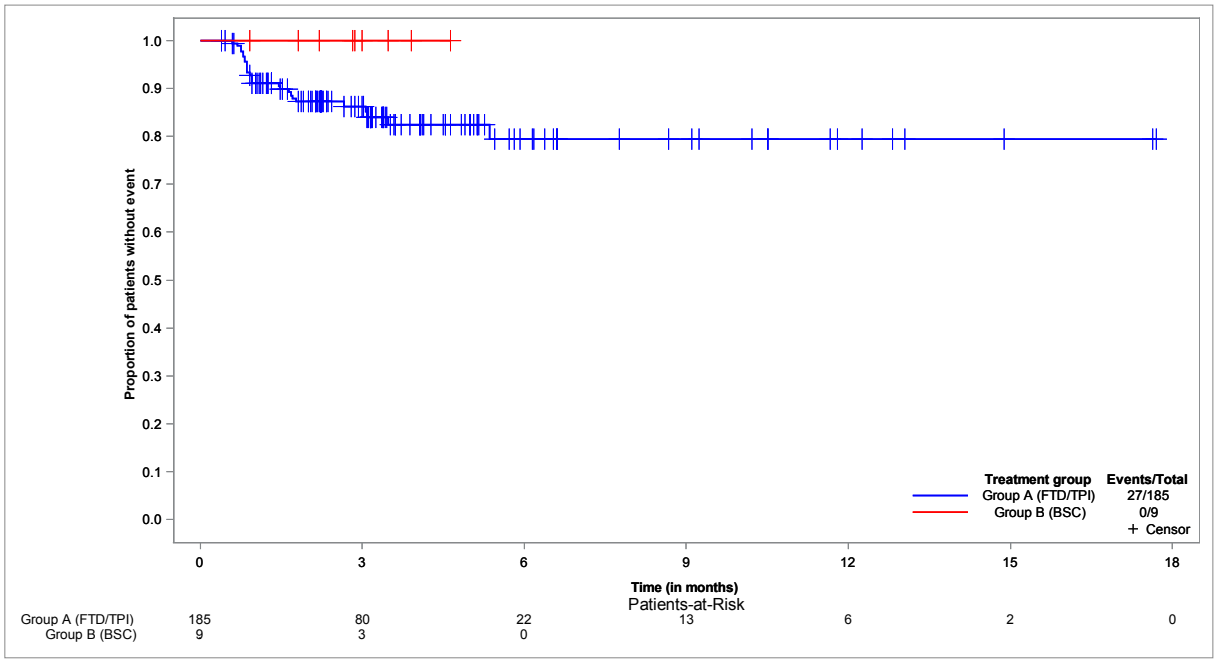
**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 1-2 and at least 1% and n >= 10 in one group: Dyspnoea - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



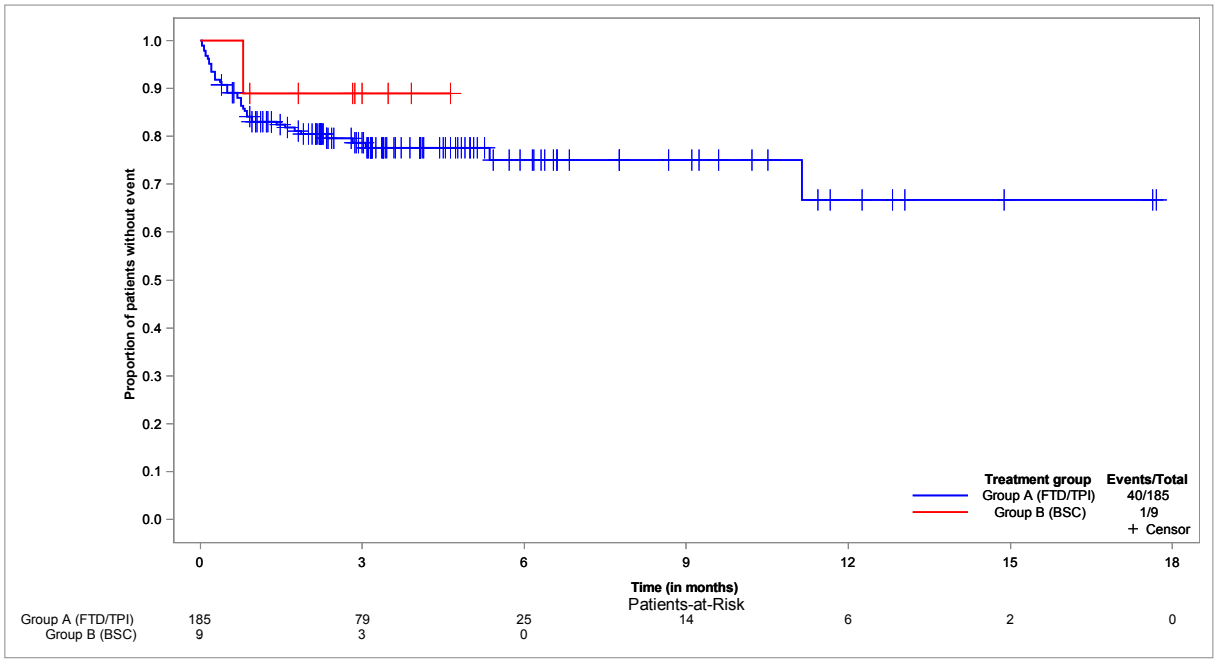

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 1-2 and at least 1% and n >= 10 in one group: Fatigue - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



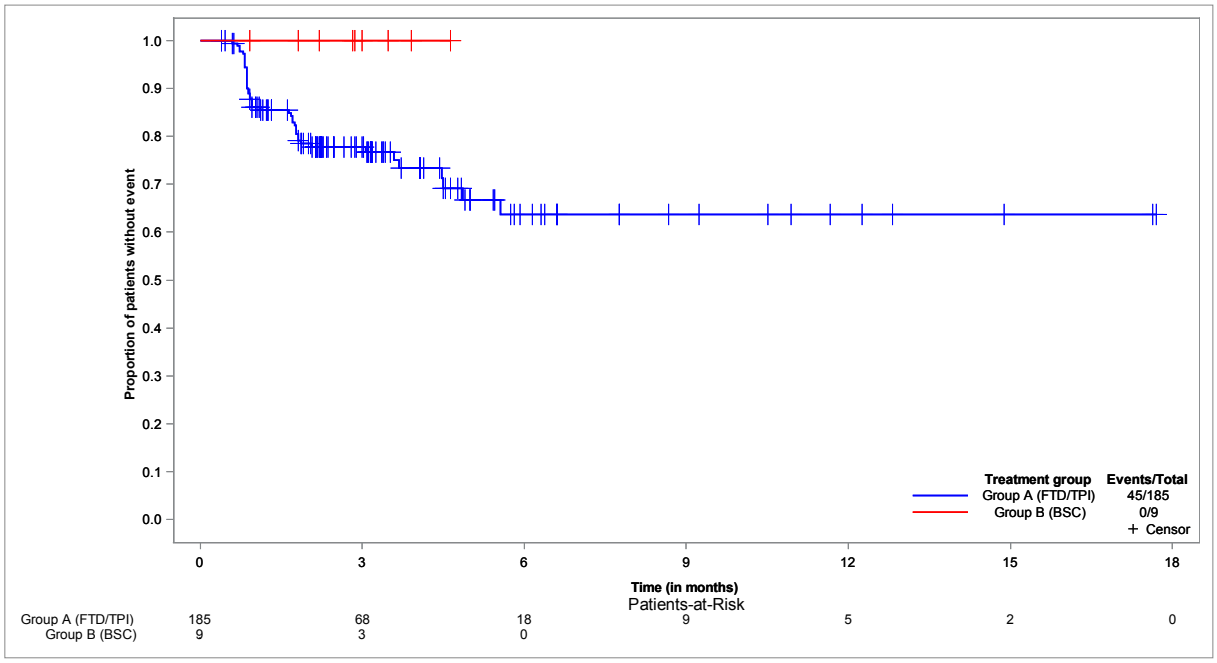
**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 1-2 and at least 1% and n >= 10 in one group: Leukopenia - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



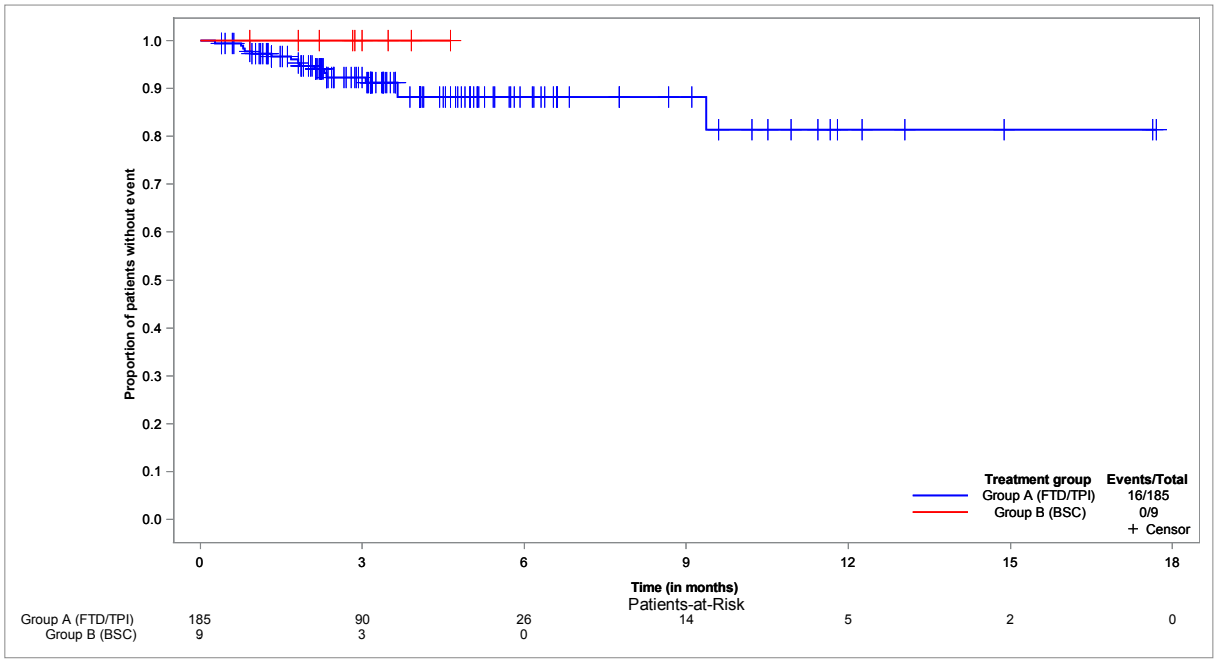

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 1-2 and at least 1% and n >= 10 in one group: Nausea - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



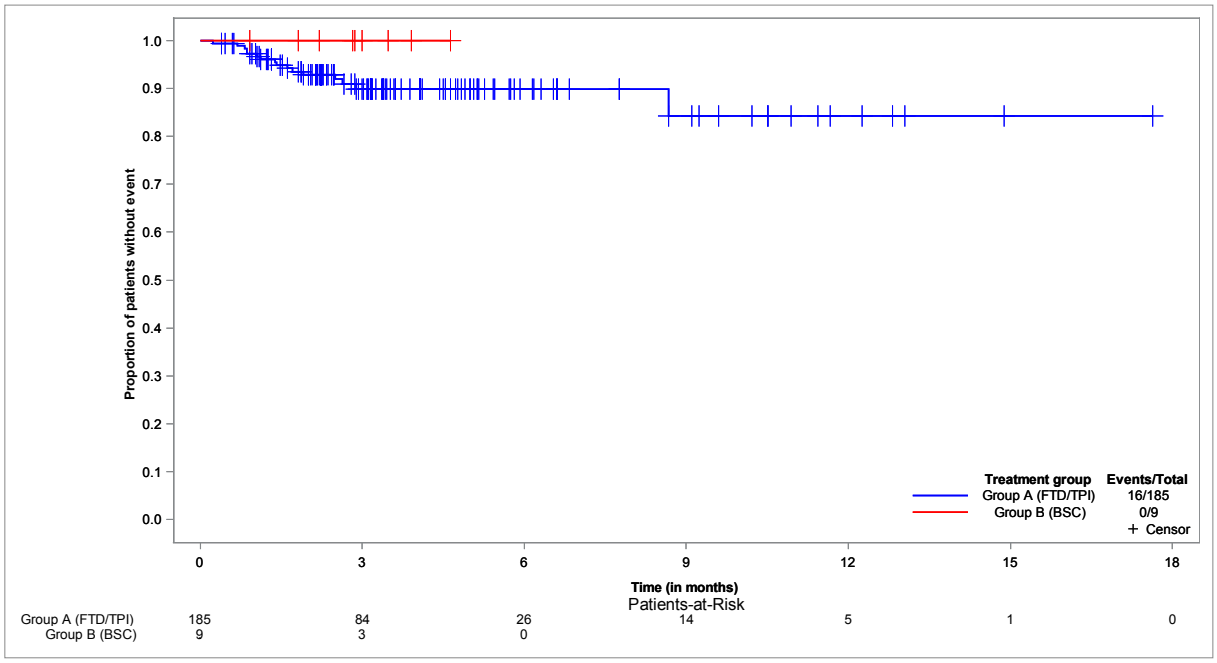
**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 1-2 and at least 1% and n >= 10 in one group: Neutropenia - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



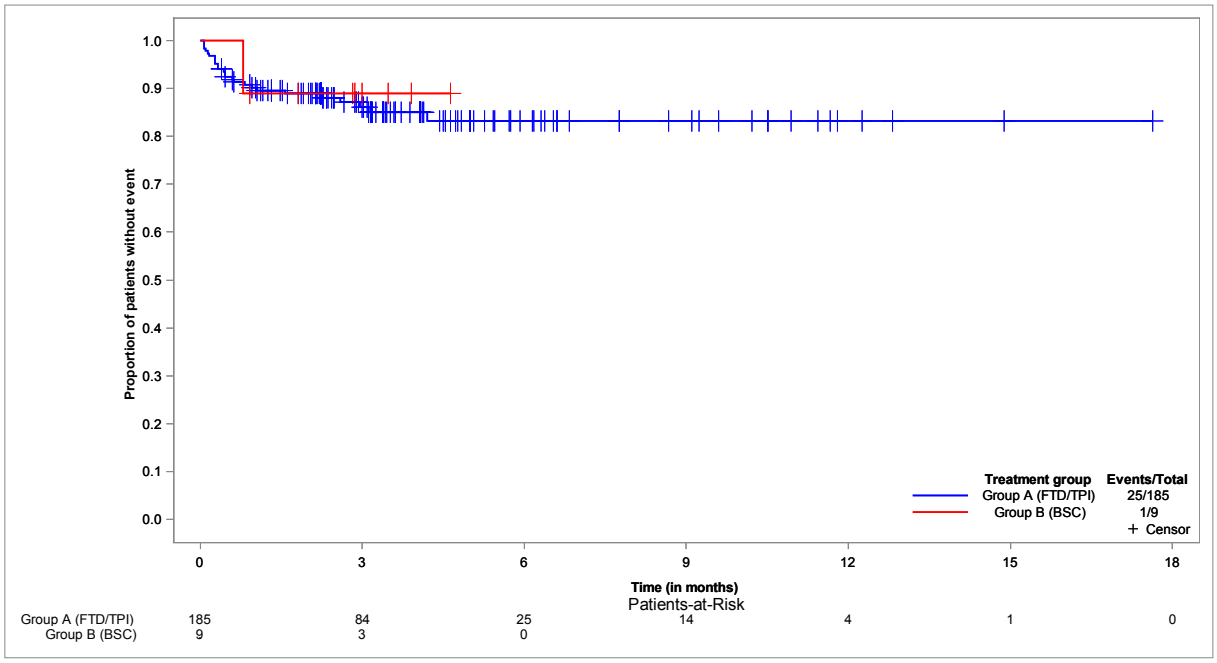

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 1-2 and at least 1% and n >= 10 in one group: Oedema peripheral - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



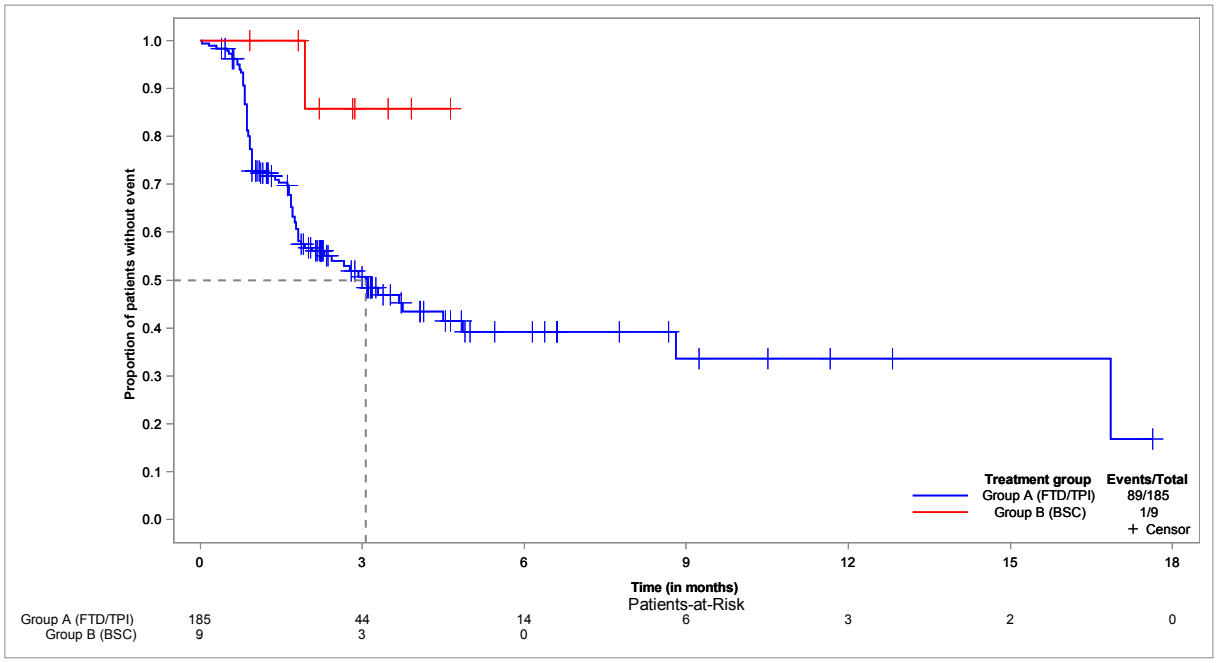
**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 1-2 and at least 1% and n >= 10 in one group: Pyrexia - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



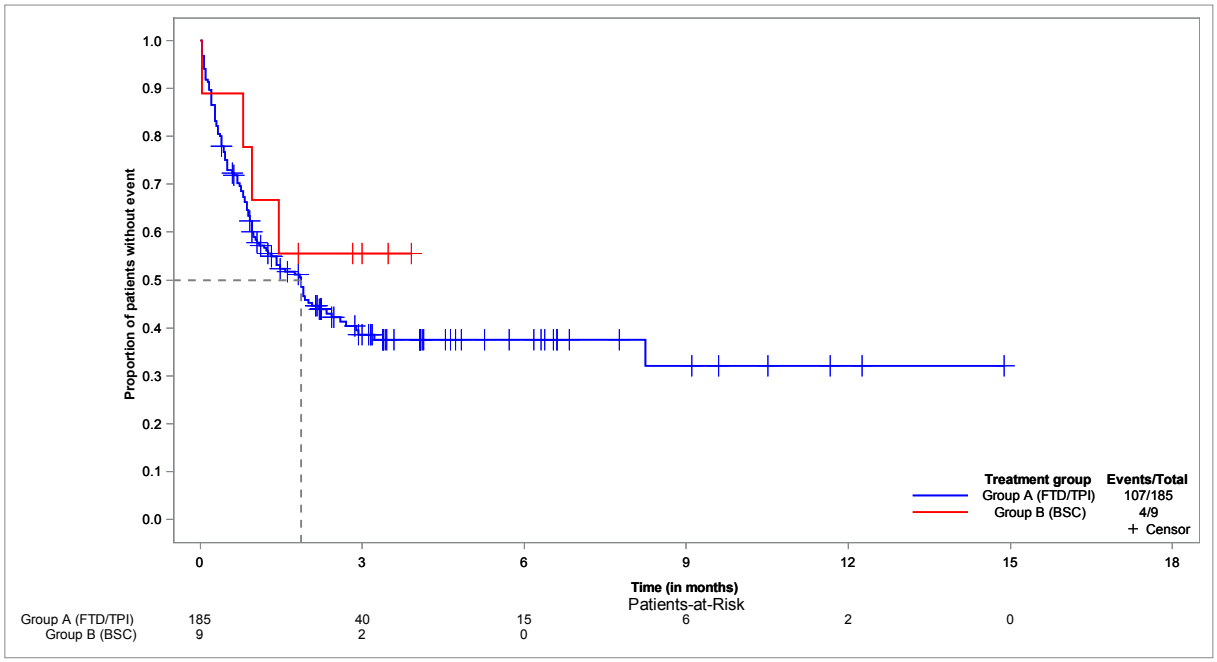

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 1-2 and at least 1% and n >= 10 in one group: Vomiting - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



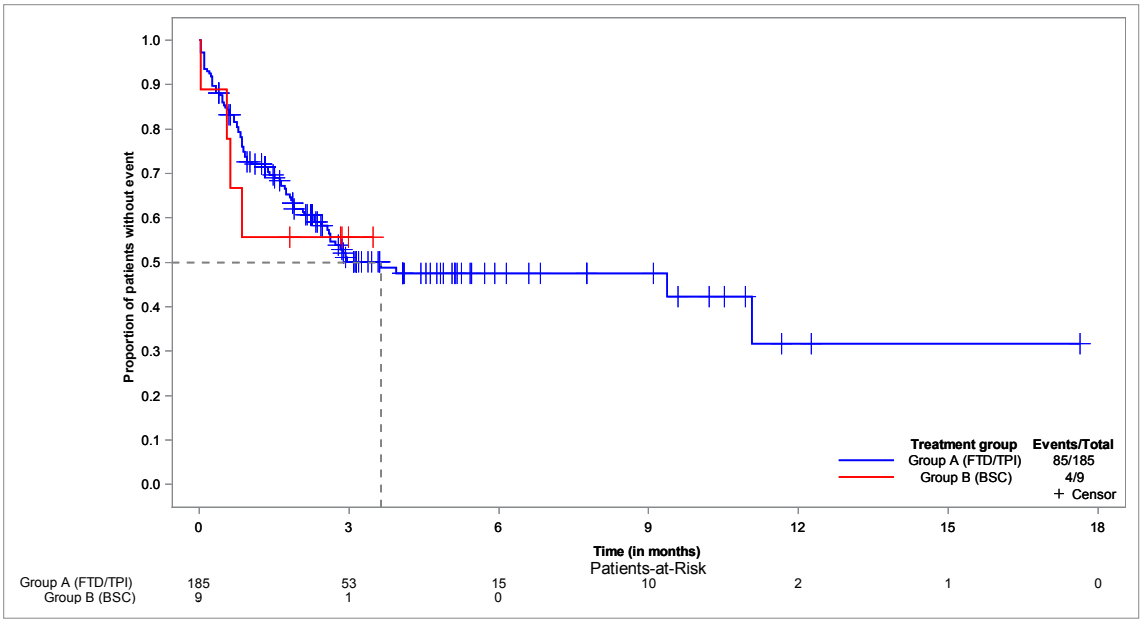
**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 1-2 and at least 1% and n >= 10 in one group: Blood and lymphatic system disorders - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



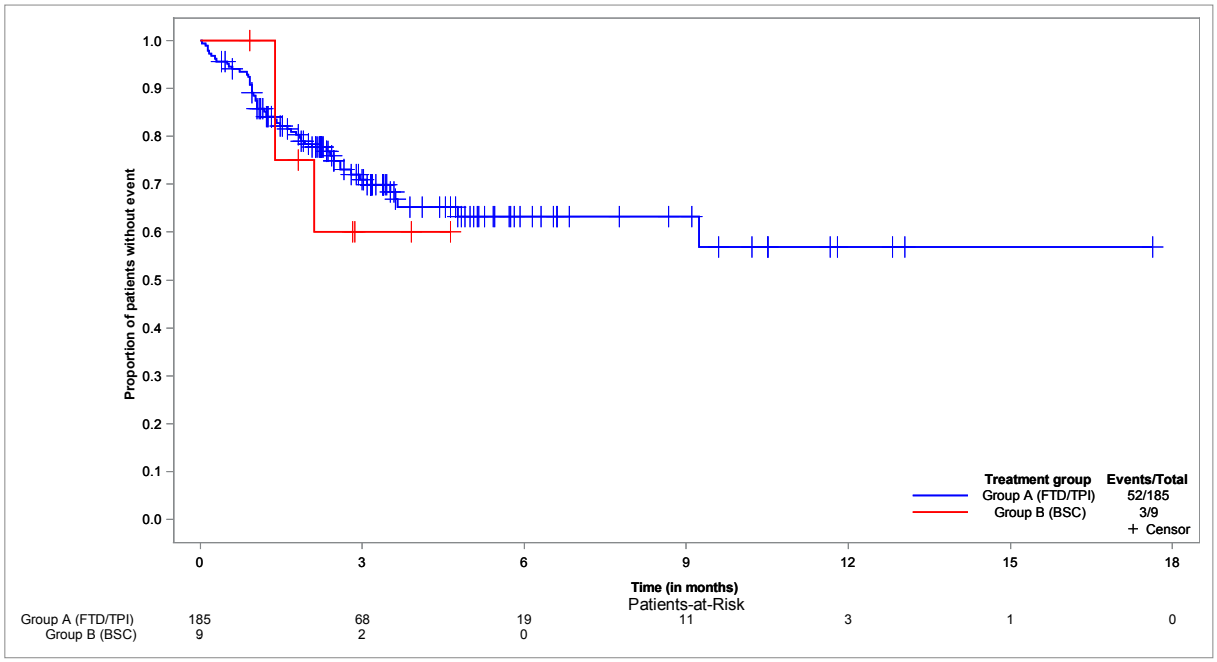

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 1-2 and at least 1% and n >= 10 in one group: Gastrointestinal disorders - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



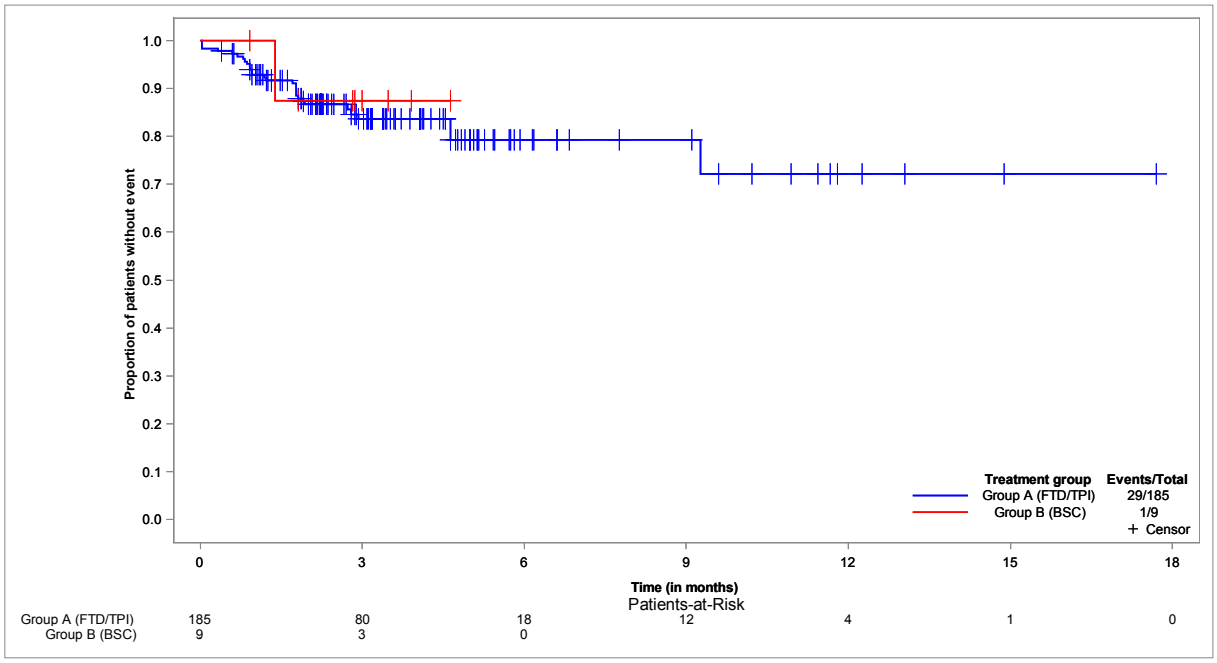
**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 1-2 and at least 1% and n >= 10 in one group: General disorders and administration site conditions - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



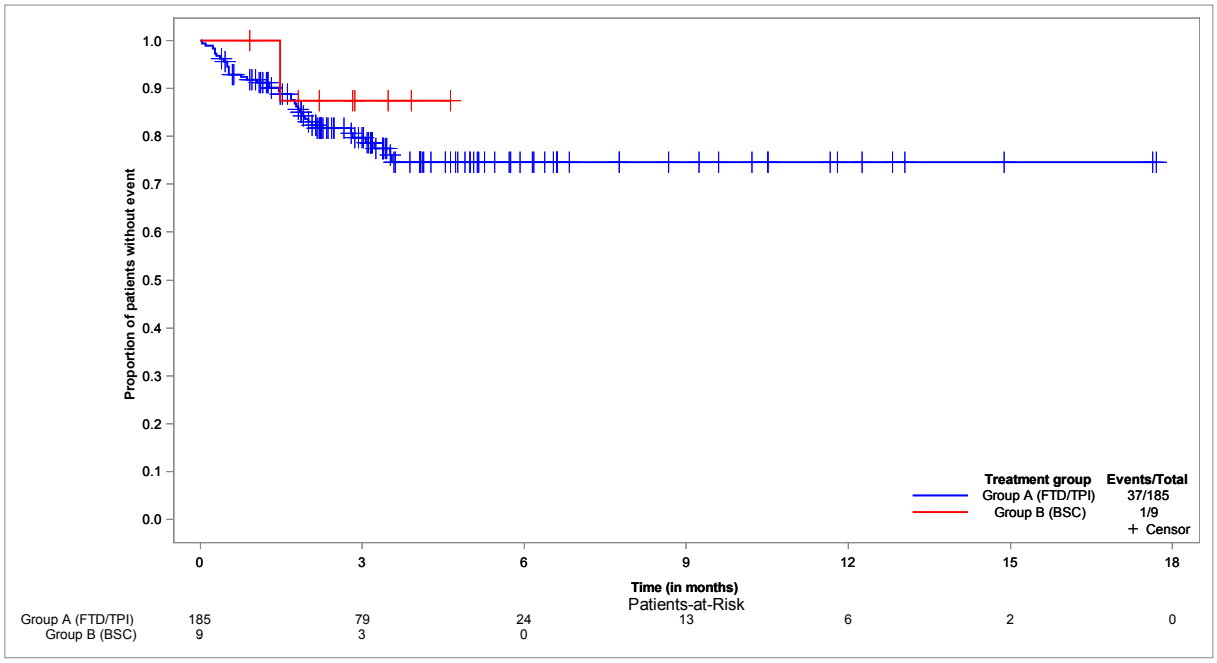

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 1-2 and at least 1% and n >= 10 in one group: Infections and infestations - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



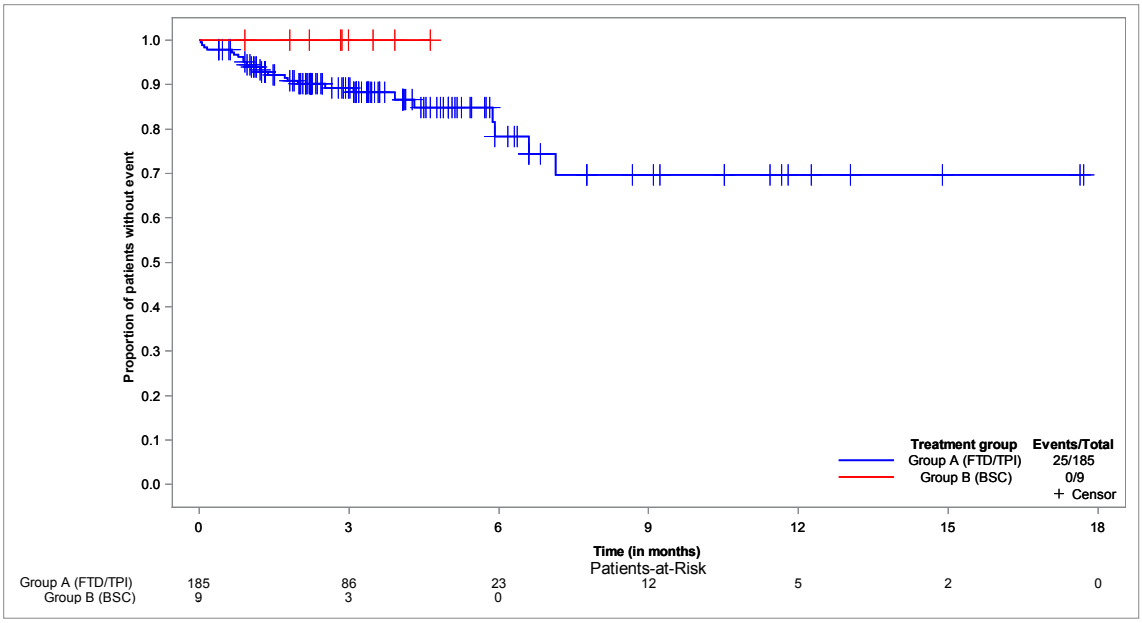
**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 1-2 and at least 1% and n >= 10 in one group: Investigations - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



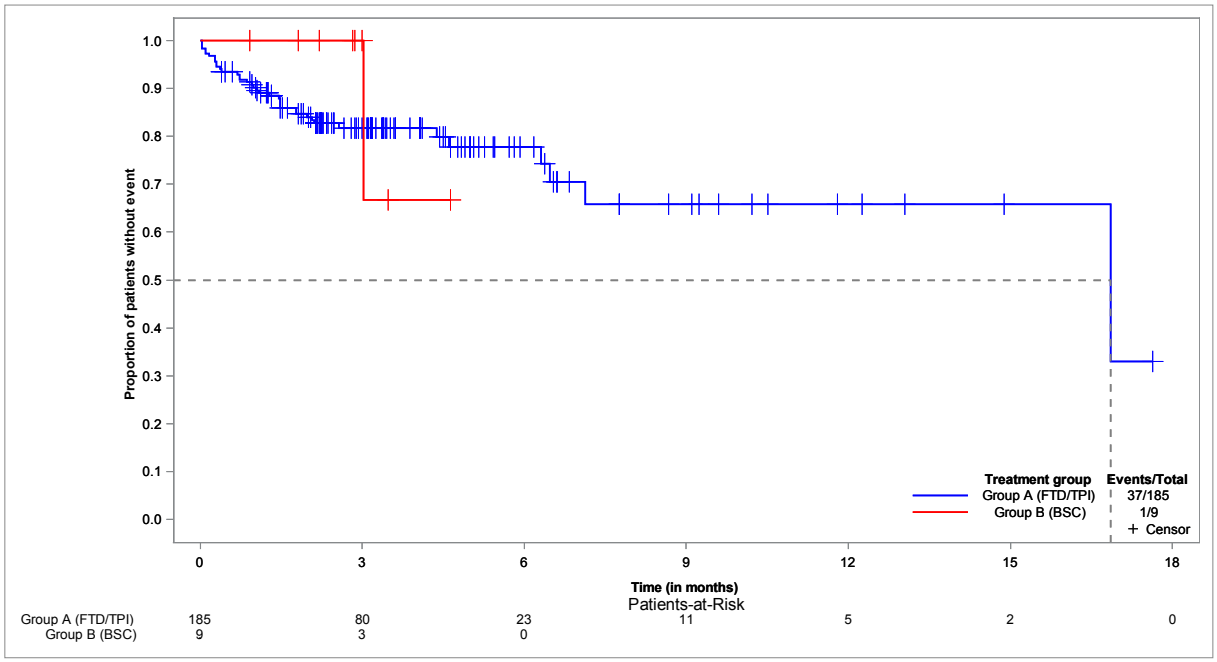

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 1-2 and at least 1% and n >= 10 in one group: Metabolism and nutrition disorders - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



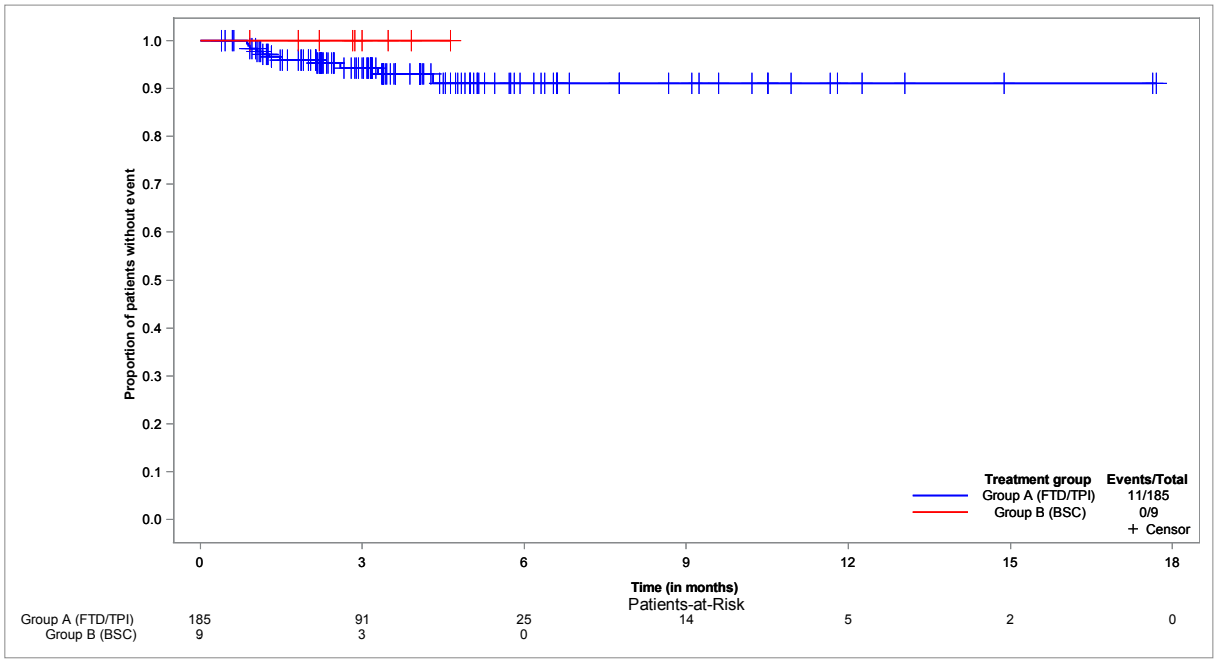
**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 1-2 and at least 1% and n >= 10 in one group: Musculoskeletal and connective tissue disorders - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



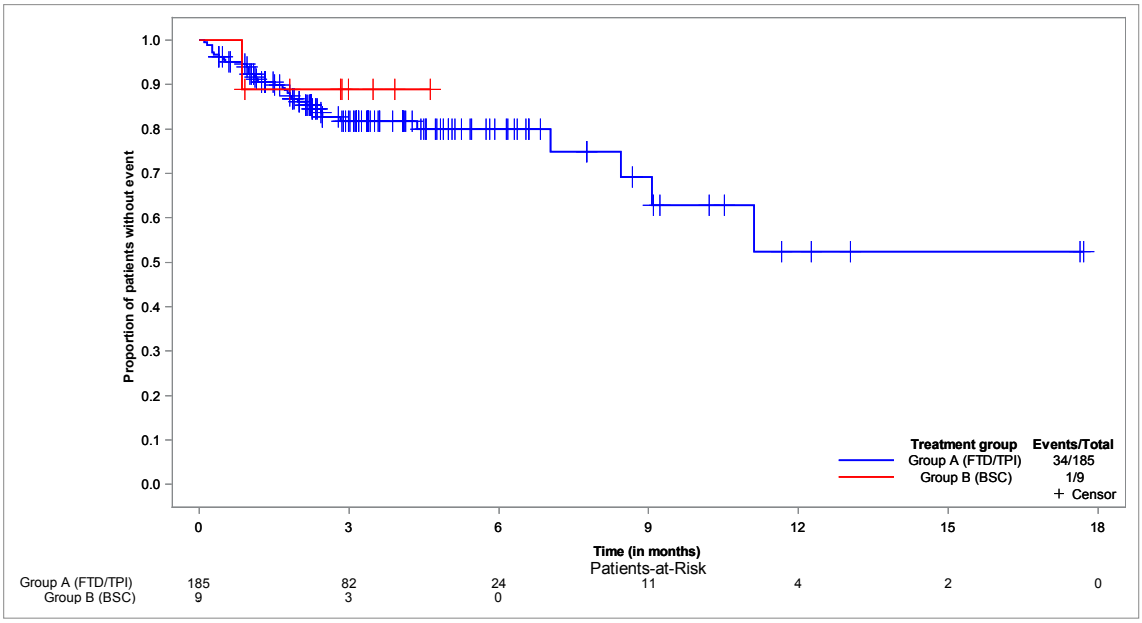

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 1-2 and at least 1% and n >= 10 in one group: Nervous system disorders - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



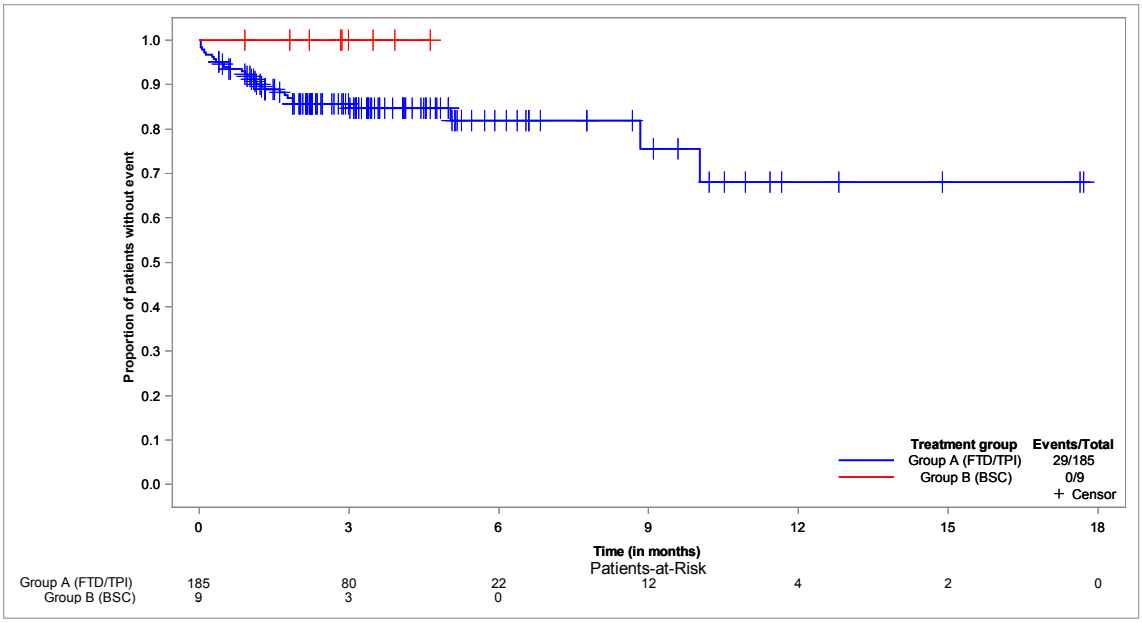
**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 1-2 and at least 1% and n >= 10 in one group: Psychiatric disorders - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



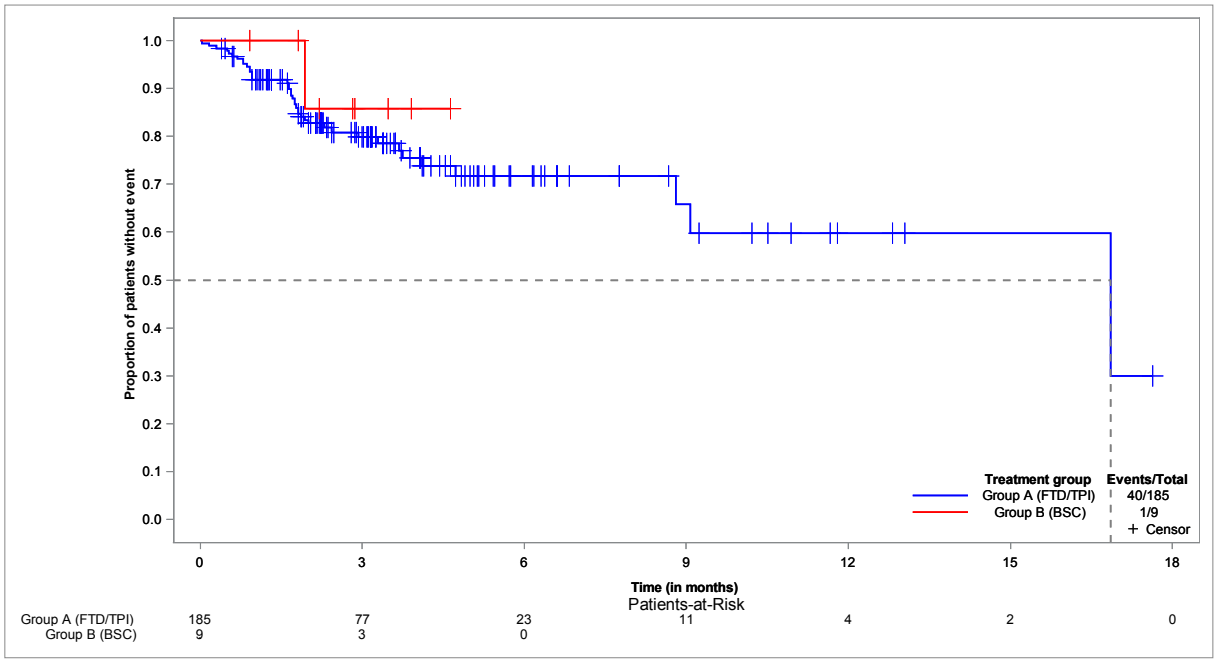

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 1-2 and at least 1% and n >= 10 in one group: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



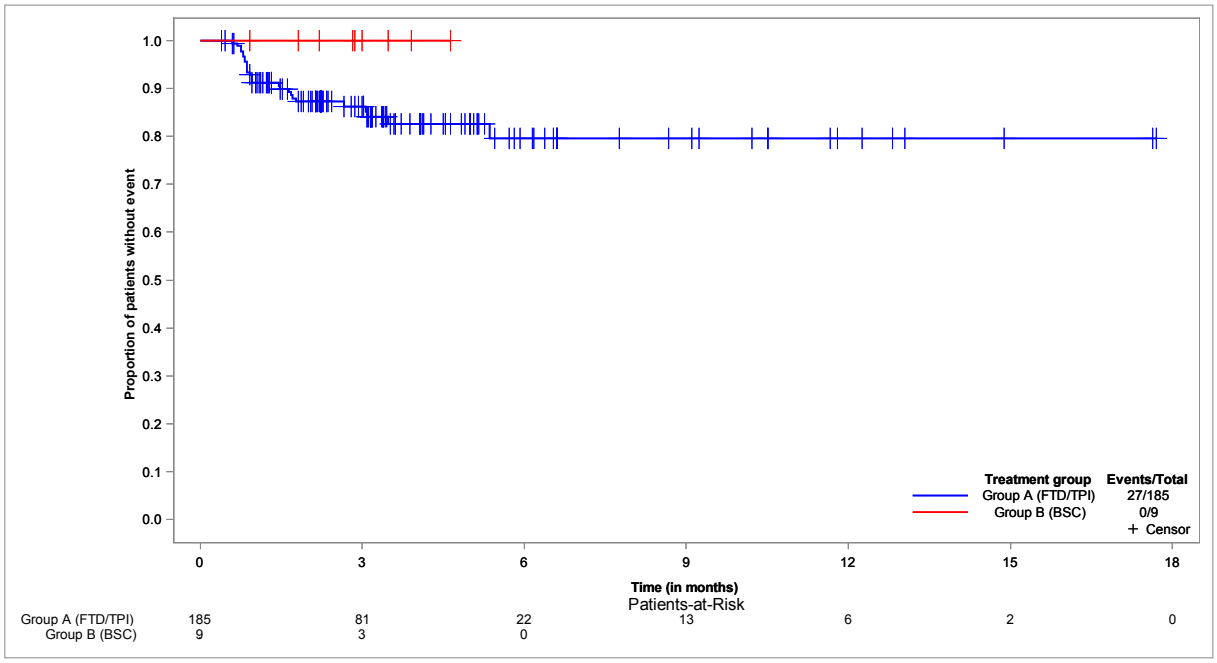
**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 1-2 and at least 1% and n >= 10 in one group: Skin and subcutaneous tissue disorders - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



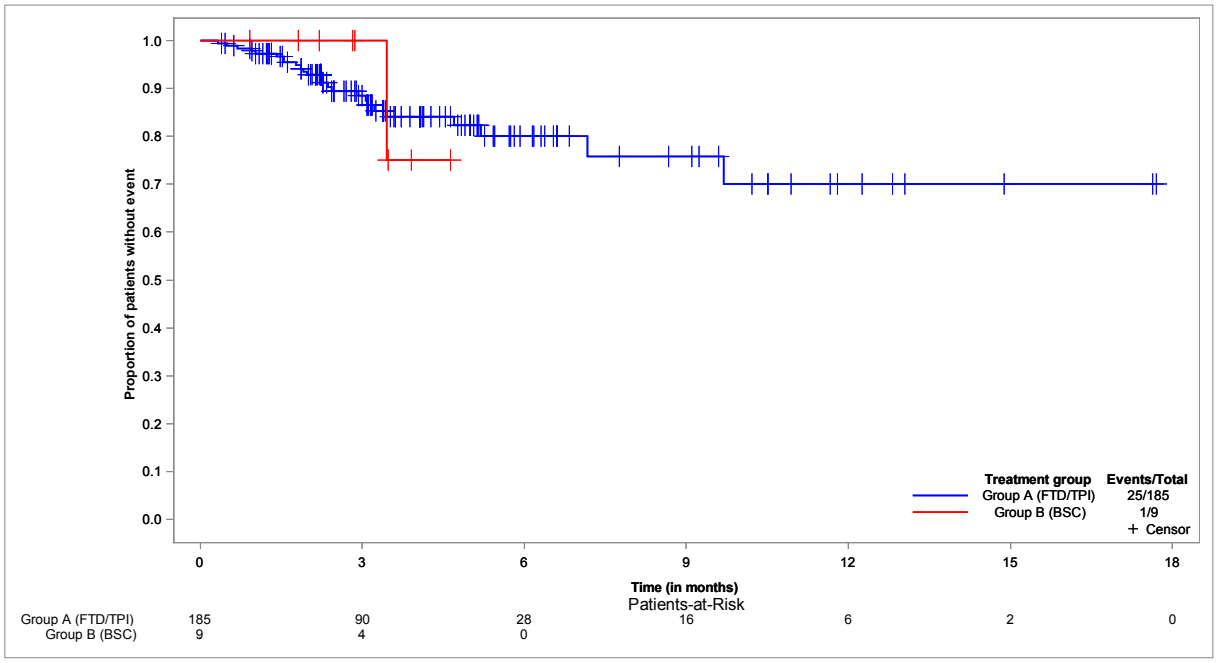

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 and at least 1% and n >= 10 in one group: Anaemia - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



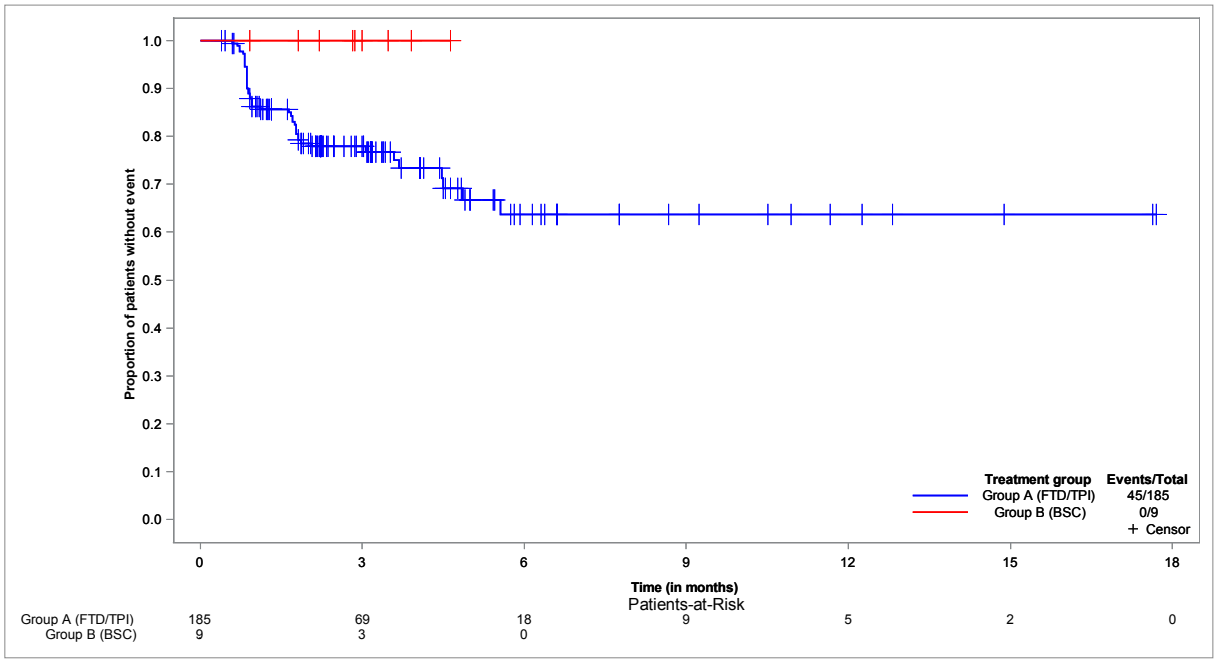
**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 and at least 1% and n >= 10 in one group: Leukopenia - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



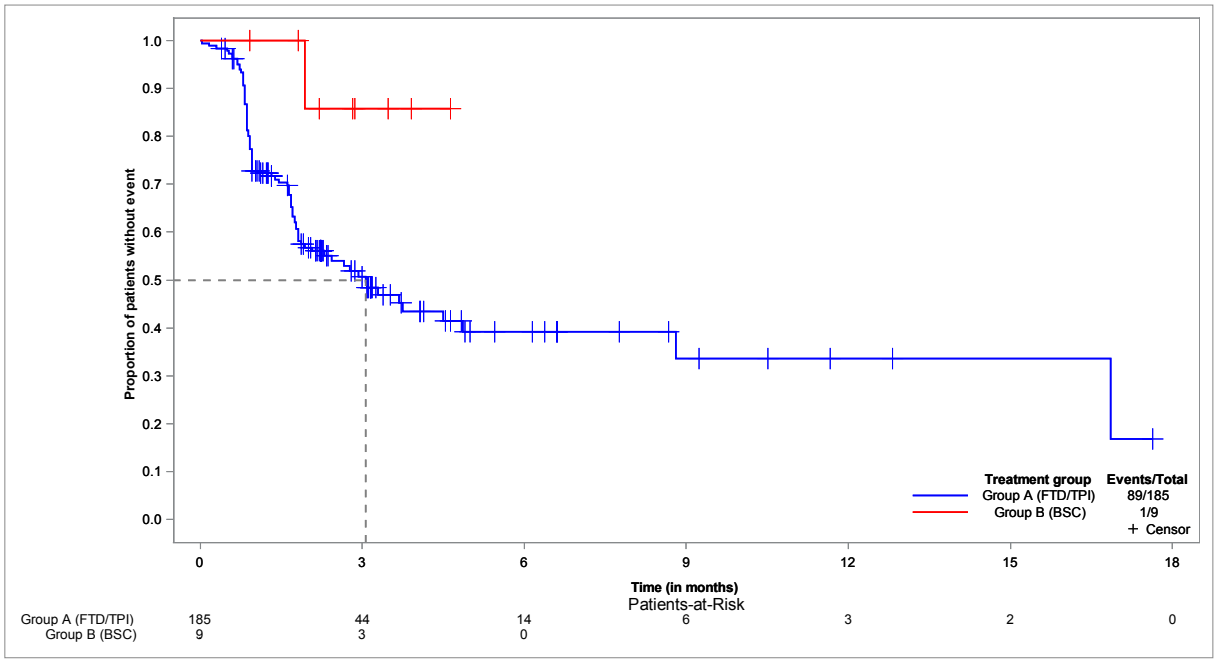

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 and at least 1% and n >= 10 in one group: Neoplasm progression - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



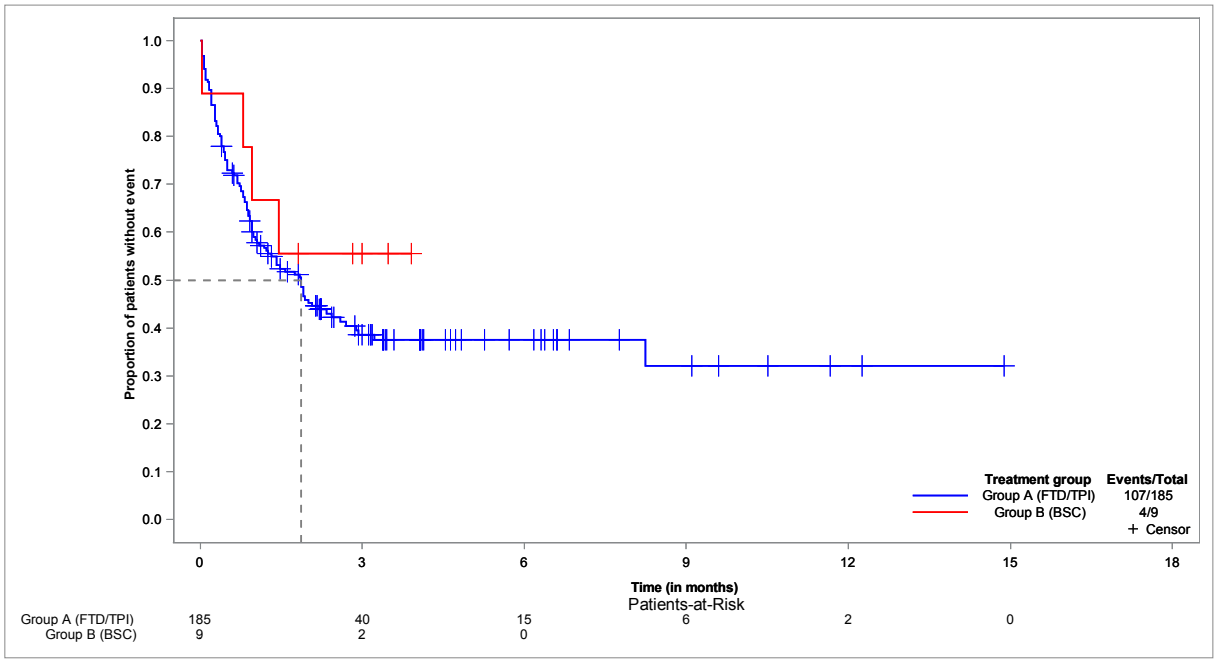
**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 and at least 1% and n >= 10 in one group: Neutropenia - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



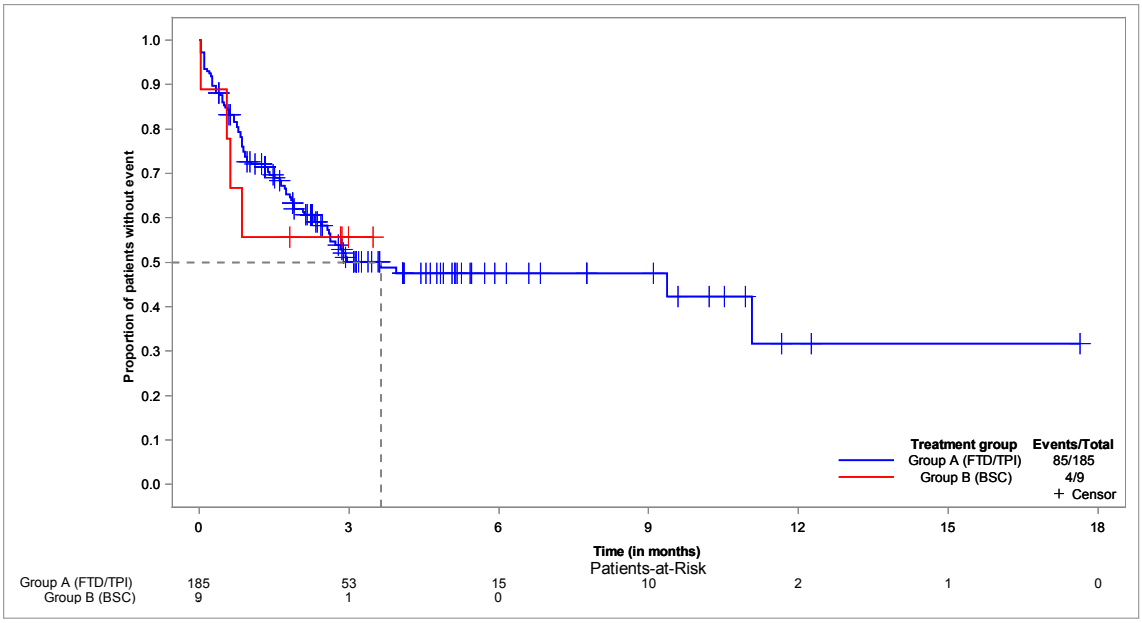

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 and at least 1% and n >= 10 in one group: Blood and lymphatic system disorders - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



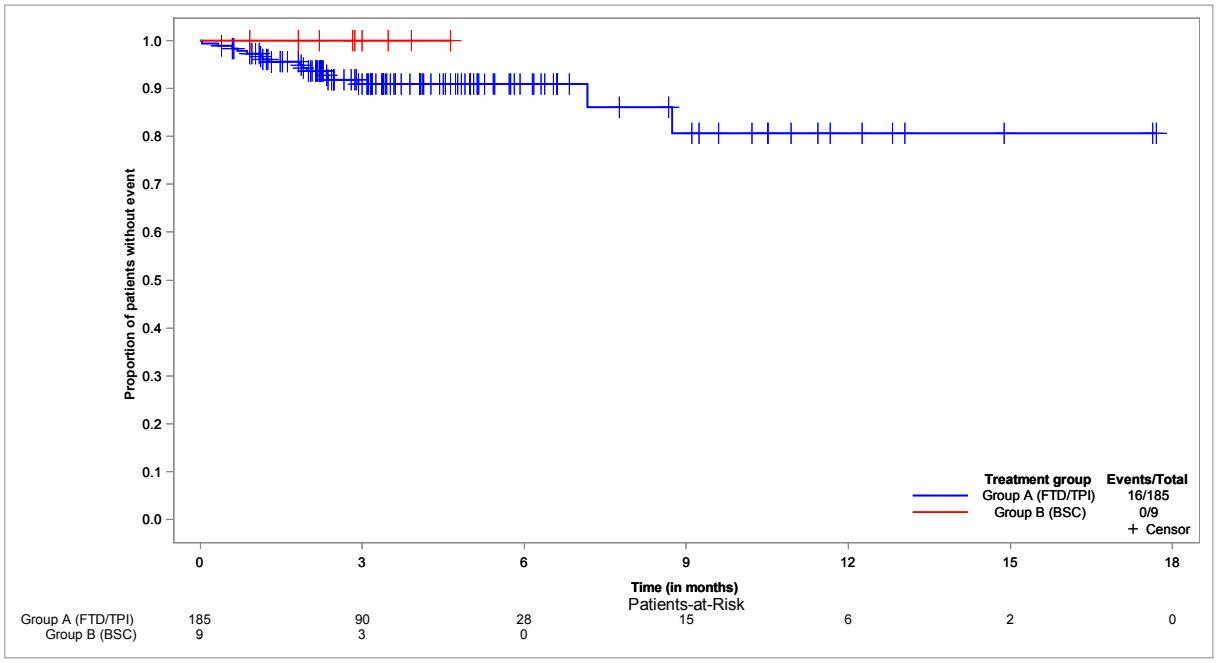
**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 and at least 1% and n >= 10 in one group: Gastrointestinal disorders - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



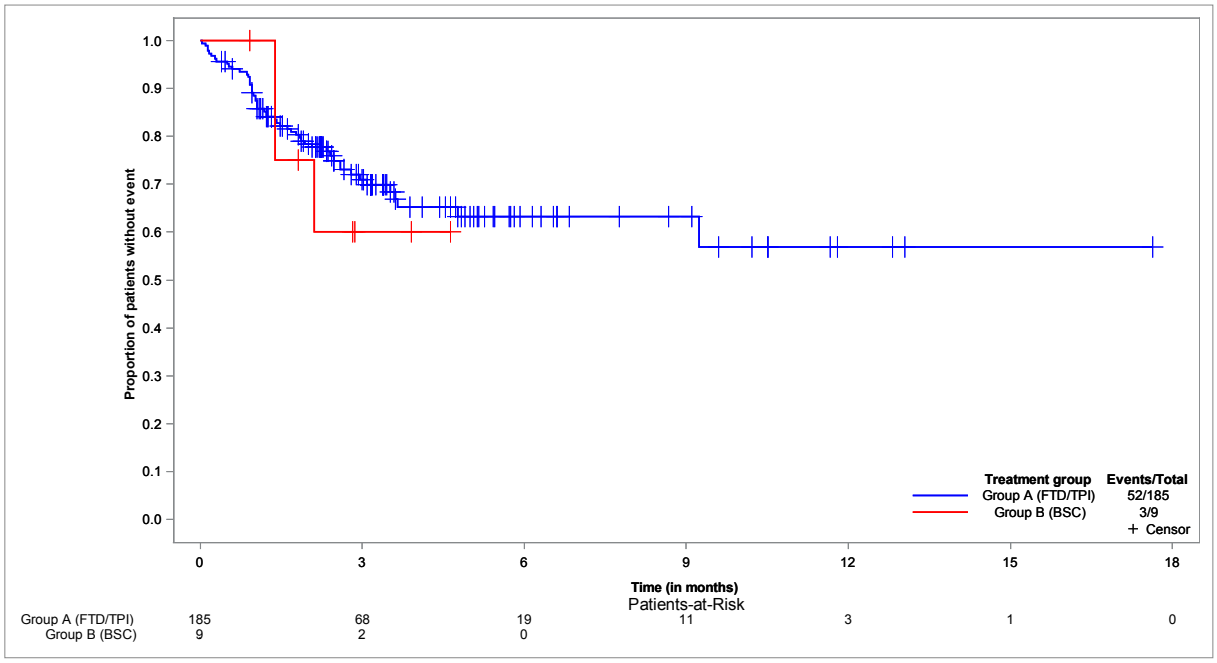

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 and at least 1% and n >= 10 in one group: General disorders and administration site conditions - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



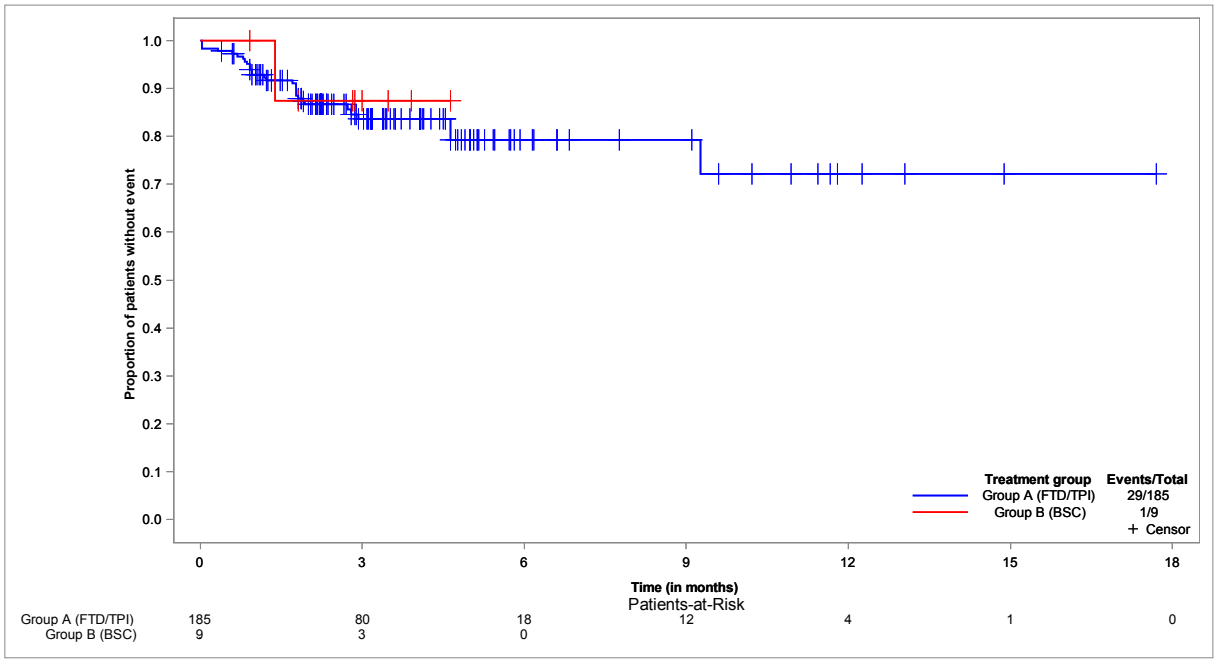
**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 and at least 1% and n >= 10 in one group: Hepatoboliary disorders - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



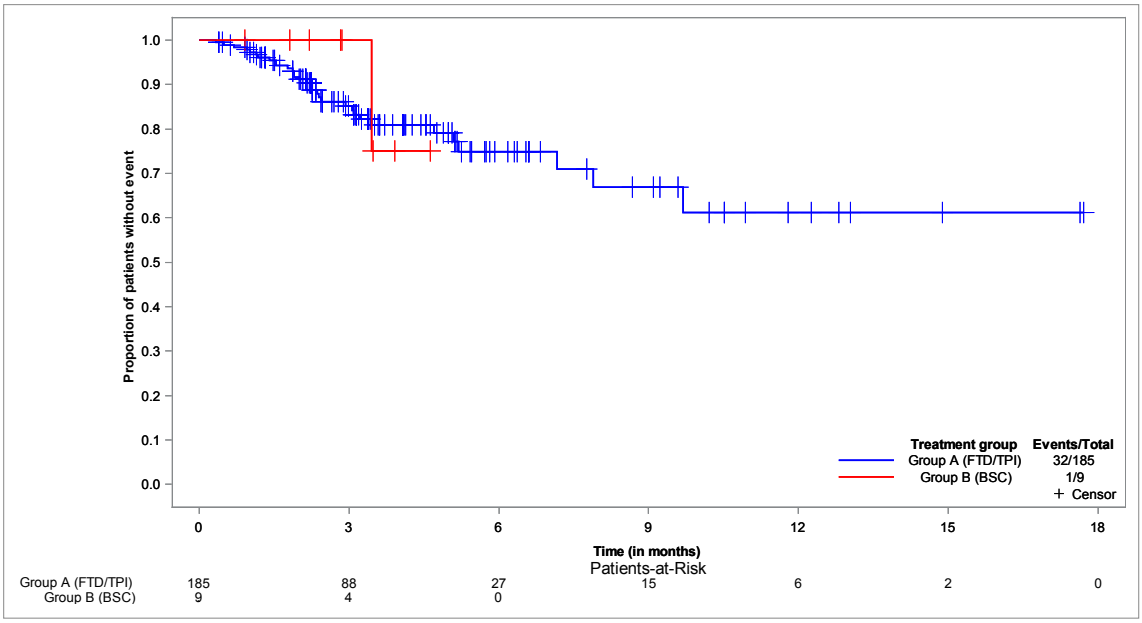

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 and at least 1% and n >= 10 in one group: Infections and infestations - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



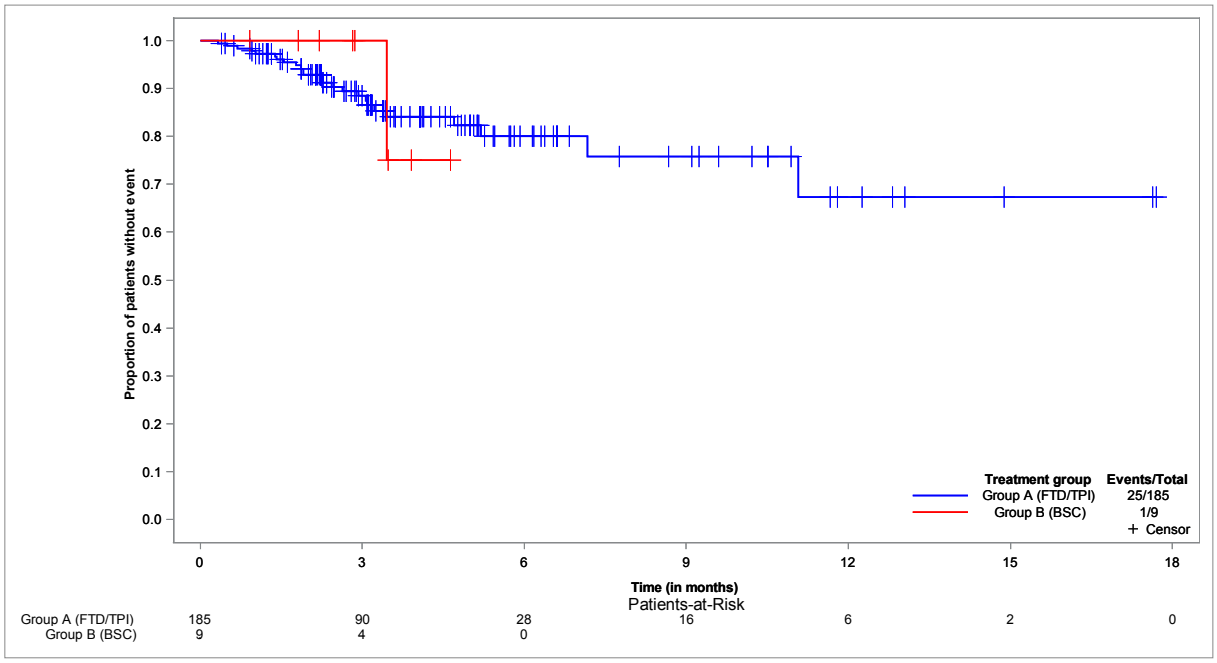
**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 and at least 1% and n >= 10 in one group: Investigations - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



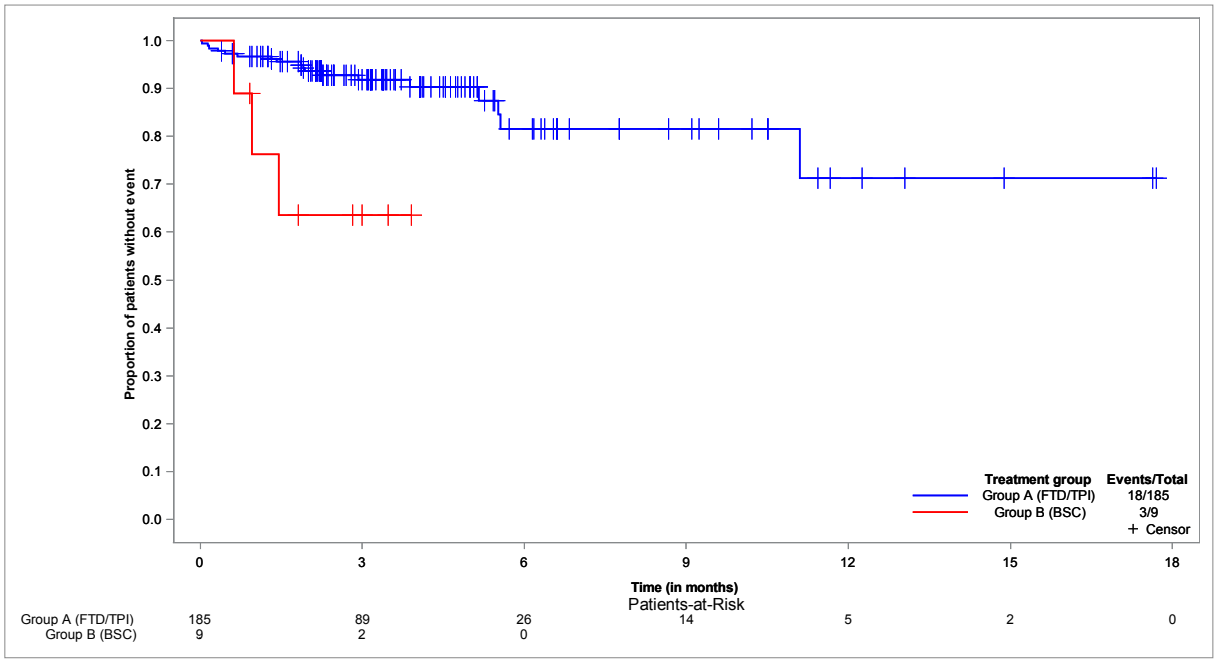

**Time to first TEAE with NCI-CTCAE grade 3-5 and at least 1% and n >= 10 in one group: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



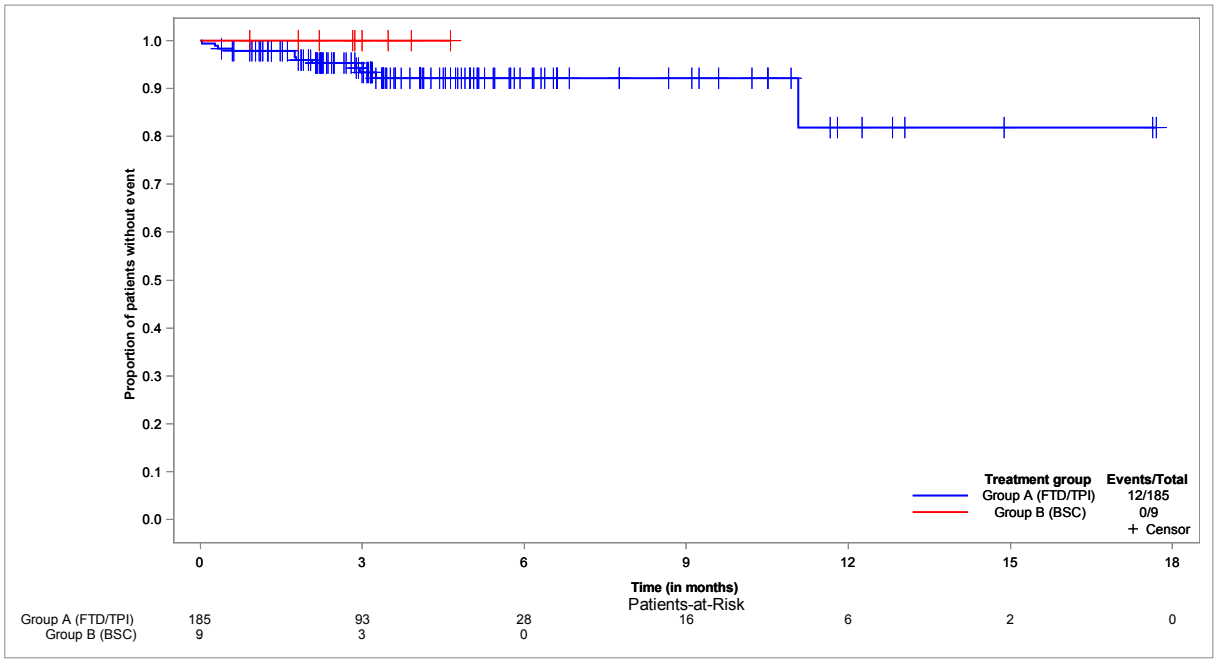
**Time to first TESAE with at least 1% and n >= 10 in one group: Malignant neoplasm progression - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



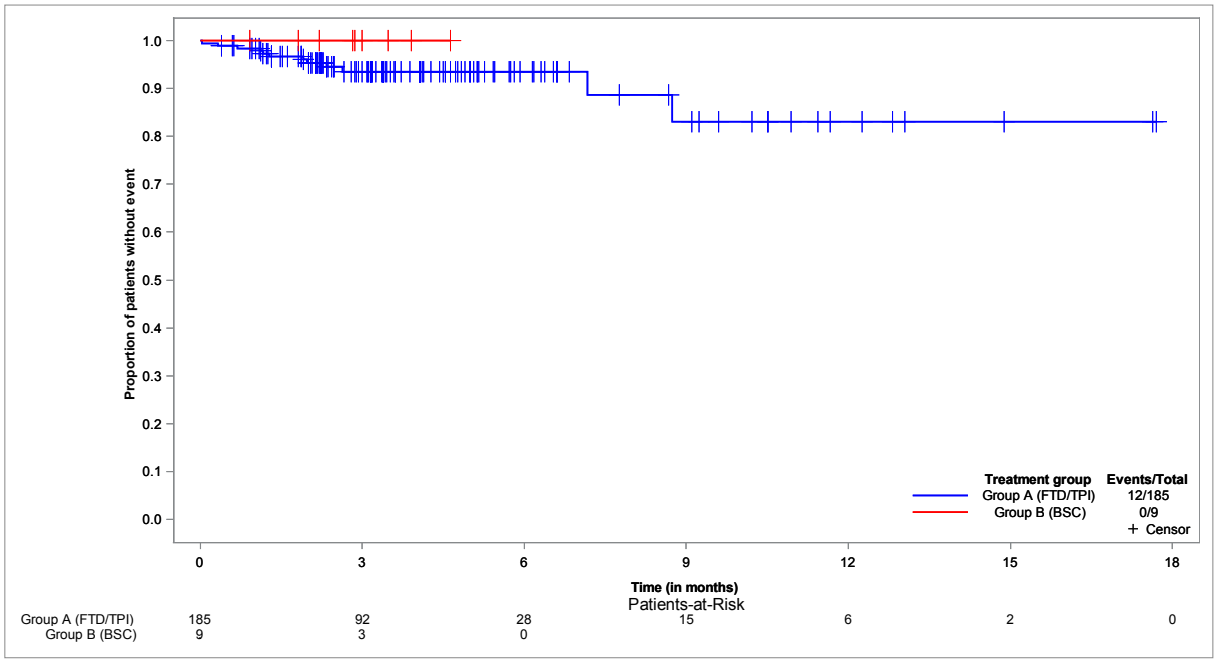

**Time to first TESAE with at least 1% and n >= 10 in one group: Gastrointestinal disorders - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



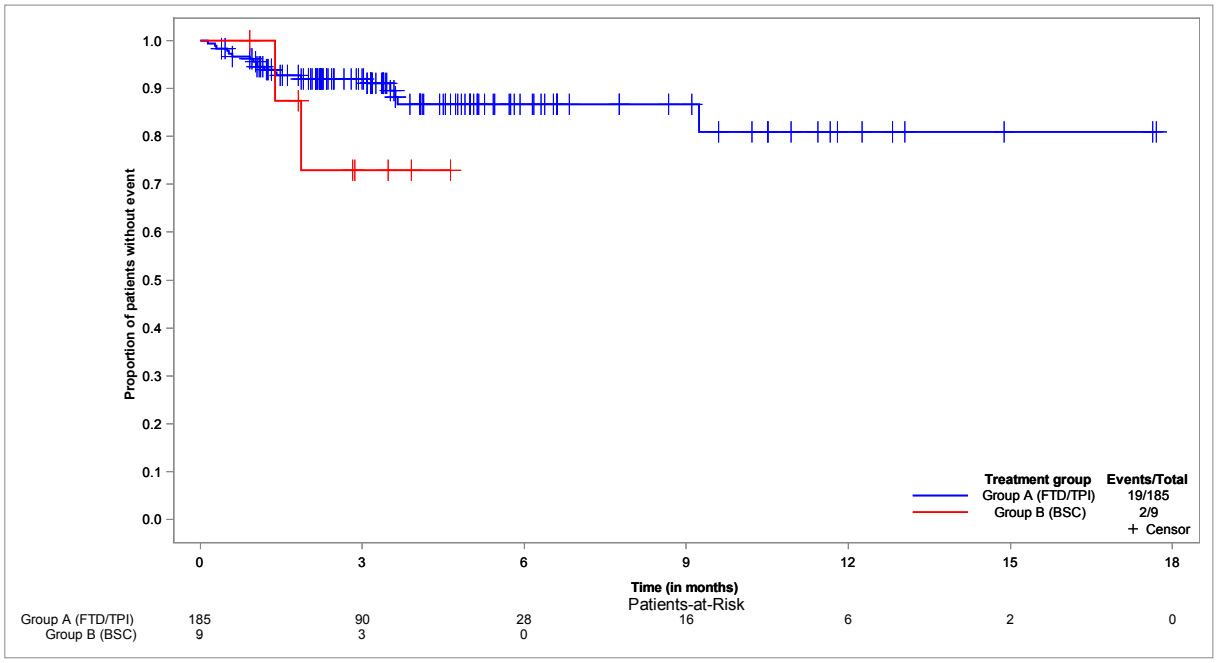
**Time to first TESAE with at least 1% and n >= 10 in one group: General disorders and administration site conditions - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**




**Time to first TESAE with at least 1% and n >= 10 in one group: Hepatobiliary disorders - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**



**Time to first TESAE with at least 1% and n >= 10 in one group: Infections and infestations - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**




**Time to first TESAE with at least 1% and n >= 10 in one group: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) - Kaplan-Meier analysis**
**Population: Safety set, N=194**

